



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ

**Ολική σύνθεση βενζοδιφουρανίων από κυκλοπροσθήκες
υποκατεστημένων π-υδροκινονών με νιτροαλκένια**

ΚΑΛΑΘΑΣ ΕΛΕΥΘΕΡΙΟΣ

ΧΗΜΙΚΟΣ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2026

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ
ΓΙΑ ΤΟΝ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΦΟΙΤΗΤΗ
Κ. Ελευθέριο Καλαθά (ΑΜ 1492), πτυχιούχο Χημικό του Τμ. Χημείας του
Πανεπιστημίου Ιωαννίνων.

Η 3μελής Εξεταστική Επιτροπή που ορίστηκε από τη Γενική Συνέλευση του Τμήματος Χημείας στη συνεδρίασή της 1163/29-05-2026 για την κρίση της μεταπτυχιακής εργασίας του κ. Ελευθερίου Καλαθά συνήλθε στις 13/07/2026 και ώρα 12:30 με τηλεδιάσκεψη με χρήση MS Teams (σύνδεσμος σύσκεψης: <https://teams.microsoft.com/meet/3478703423217?p=ONxZRt5TIRFGGNYtIs>) και αφού παρακολούθησε τη δημόσια παρουσίαση της μεταπτυχιακής διατριβής με τίτλο: *Ολική σύνθεση βενζοδιφουρανίων από κυκλοπροσθήκες υποκατεστημένων π-υδροκινονών με νιτροαλκένια*. [Τίτλος στην Αγγλική γλώσσα]: *Total Syntheses of benzodifurans from cycloadditions of substituted hydroquinones with nitroalkenes*. προέβη σε εξέτασή της.

Στη συνέχεια, η 3μελής Εξεταστική Επιτροπή βαθμολόγησε τη μεταπτυχιακή ερευνητική εργασία ως εξής:

	Ονοματεπώνυμο μέλους της 3μελούς	Βαθμός (αριθμητικά)	Βαθμός (ολογράφως)
1.	Λάζαρος Χατζηαράπογλου (επιβλέπων), Καθηγητής, Τμ. Χημείας, Παν/μιο Ιωαννίνων	10	δέκα
2.	Μιχάλης Σίσκος (μέλος), Συνταξιούχος Καθηγητής, Τμ. Χημείας, Παν/μιο Ιωαννίνων	10	δέκα
3.	Δημοσθένης Φωκάς (μέλος), Καθηγητής, Τμήμα Μηχανικών Επιστήμης Υλικών, Παν/μιο Ιωαννίνων	10	δέκα

Μέσος όρος Βαθμολογίας: 10 (δέκα)

Τα μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής:



Λάζαρος Χατζηαράπογλου
Καθηγητής



Μιχάλης Σίσκος
Συνταξιούχος Καθηγητής



Δημοσθένης Φωκάς
Καθηγητής

Η βαθμολόγηση βασίζεται στην ποιότητα της εργασίας, την ικανότητα παρουσιάσής της και στην ορθότητα/πληρότητα των απαντήσεων του εξεταζόμενου στις ερωτήσεις των μελών της 3μελούς.

Αφιερώνεται

στους γονείς και στα αδέρφια μου

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα μεταπτυχιακή διατριβή έχει ως βασικό στόχο την ολική σύνθεση βενζοδιφουρανικών παραγώγων μέσω διαδοχικών αντιδράσεων κυκλοπροσθήκης μεταξύ φαινολών και νιτροαλκενίων, με πρώτη ύλη την π-υδροκινόνη. Η αναπτυχθείσα μεθοδολογία εφαρμόστηκε επιτυχώς και σε άλλες υποκατεστημένες φαινόλες επιτρέποντας την εισαγωγή νέων δραστικών ομάδων που θα οδηγήσουν σε μία πιο δομικά πολύπλοκη τελική ένωση.

Η εργασία αυτή εκπονήθηκε στο Εργαστήριο Οργανικής Χημείας X3-127 του Τμήματος Χημείας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, κατά το χρονικό διάστημα Νοέμβριος 2024 – Ιούλιος 2026.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή μου, κ. Χατζηαράπογλου Λάζαρο, για την ανάθεση του θέματος της παρούσας εργασίας, την καθοδήγηση, την πολύτιμη βοήθεια και τις γνώσεις που μου μετέδωσε κατά τη διάρκεια αυτής.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω και τα υπόλοιπα μέλη της τριμελούς επιτροπής, τον κ. Μ. Σίσκο, αφυπηρετήσαντα Καθηγητή του Τμήματος Χημείας, και τον κ. Δ. Φωκά, Καθηγητή του Τμήματος Μηχανικών Επιστήμης Υλικών, για τον πολύτιμο χρόνο και τις συμβουλές τους.

Ευχαριστώ θερμά όλους τους υποψήφιους διδάκτορες, μεταπτυχιακούς και προπτυχιακούς φοιτητές για τη συνεργασία και το ευχάριστο κλίμα στο εργαστήριο. Ιδιαίτερα, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον υποψήφιο διδάκτορα Βασίλειο Αθανασούλα και τον μεταπτυχιακό φοιτητή Κωνσταντίνο Γαλατιανό για την άψογη συνεργασία μας όλο αυτό το διάστημα.

Τέλος, δεν θα μπορούσα να παραλείψω τους γονείς μου, Κώστα και Αριάδνη και τα αδέρφια μου, Σοφία και Φάνη, στους οποίους οφείλω ένα μεγάλο ευχαριστώ για τη συνεχή ενθάρρυνση, υποστήριξη και κατανόηση όλα αυτά τα χρόνια.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

I. ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	1
II. ABSTRACT	2
III. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	3
1. Φαινόλες.....	3
1.1 Αντιδράσεις φαινολών.....	5
1.1.1 Σύνθεση αιθέρων κατά Williamson καταλυόμενη από ψευδάργυρο απουσία βάσης.....	5
1.1.2 Αντίδραση Mitsunobu	6
1.1.3 Καταλυόμενη από μέταλλα μετάπτωσης Ο-αλλυλίωση της φαινόλης.....	7
1.1.4 Κυκλοπροσθήκες φαινολών.....	9
2. Νιτροολεφίνες	10
2.1 Μέθοδοι σύνθεσης νιτροολεφινών	11
2.2 Αντιδράσεις νιτροολεφινών.....	12
2.2.1 Ασύμμετρη προσθήκη Michael αλδεϋδών παρουσία χειρόμορφων οργανοκαταλυτών.....	12
2.2.2 Κυκλοπροσθήκη με αζαιοξυαλλυλικά κατιόντα	13
2.2.3 Τοποεκλεκτική σύνθεση πολυποκατεστημένων φουρανίων.....	14
2.2.4 Σύνθεση βενζοδιυδροφουρανίων από 2-νιτροβενζο[<i>b</i>]φουράνια	16
3. Βενζοφουράνια.....	18
3.1 Αντιδράσεις σύνθεσης βενζοφουρανίων	21
3.1.1 Διαμοριακή σύζευξη Sonogashira	21
3.1.2 Αντίδραση Suzuki-Miyaura	23
3.1.3 Οξειδωτική κυκλοποίηση με υπερασθενές ιώδιο	24

3.1.4 Σύνθεση βενζοφουρανίων χρησιμοποιώντας ως καταλύτη το τριφλικό ίνδιο	26
3.1.5 Σύνθεση βενζοφουρανίων με το αντιδραστήριο Eaton.....	27
4. Βενζοδιφουράνια.....	29
4.1 Αντιδράσεις σύνθεσης βενζοδιφουρανίων	31
4.1.1 Σύνθεση βενζοδιφουρανίων ως εκλεκτικών αναστολέων της COX-2	31
4.1.2 Σύνθεση θειαζολυλο-βενζοδιφουρανίων με ακτινοβολία μικροκυμάτων ...	33
4.1.3 Σύνθεση βενζοδιφουρανίων μέσω συζεύξεων Sonogashira και Negishi	34
4.1.4 Σύνθεση βενζοδιφουρανίων με εκτεταμένο π-συζυγιακό σύστημα μέσω ιωδοκυκλοποίησης.....	35
IV. ΣΥΖΗΤΗΣΗ – ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	37
1. Παρασκευή πρώτων υλών.....	37
1.1 Παρασκευή των νιτροαλκενίων 121.....	37
1.2 Παρασκευή της π-αλλυλοξυφαινόλης 124.....	40
1.3 Παρασκευή του (μεθοξυκαρβονυλομεθυλενο)τριφαινυλοφωσφορανίου 125	42
2. Εύρεση βέλτιστων συνθηκών.....	42
3. Κυκλοπροσθήκη υποκατεστημένων φαινολών με νιτροαλκένια.....	46
3.1 Κυκλοπροσθήκη π-μεθοξυφαινόλης με νιτροαλκένια	46
3.2 Κυκλοπροσθήκη ο-μεθοξυφαινόλης με νιτροαλκένια	48
3.3 Κυκλοπροσθήκη π-βρωμοφαινόλης με νιτροαλκένια	50
3.4 Κυκλοπροσθήκη π-βενζυλοξυφαινόλης με νιτροαλκένια	52
3.5 Κυκλοπροσθήκη π-φαινυλοφαινόλης με νιτροαλκένια.....	54
3.6 Κυκλοπροσθήκη π-υδροξυβενζυλαδεϋδης με νιτροαλκένια.....	55
3.7 Κυκλοπροσθήκη π-αλλυλοξυφαινόλης με νιτροαλκένια	58
4. Αποπροστασία των 5-αλλυλοξυβενζοφουρανικών παραγώγων	61

4.1 Αποπροστασία των 5-αλλυλοξυβενζοφουρανικών παραγώγων με μετάθεση Claisen.....	61
4.2 Αποπροστασία των 5-αλλυλοξυβενζοφουρανικών παραγώγων με Pd(PPh ₃) ₄ ...	66
5. Σύνθεση βενζοδιφουρανικών παραγώγων	67
5.1 Σύνθεση βενζοδιφουρανικών παραγώγων με κυκλοπροσθήκη των 4-αλλυλο-5-υδροξυβενζοφουρανίων με νιτροαλκένια	69
5.2 Σύνθεση βενζοδιφουρανικών παραγώγων με κυκλοπροσθήκη των 5-υδροξυβενζοφουρανίων με νιτροαλκένια	72
6. Αντιδράσεις διασταυρούμενης σύζευξης των 5-βρωμοβενζοφουρανικών παραγώγων	75
6.1 Αντίδραση Heck των 5-βρωμοβενζοφουρανικών παραγώγων με αλκένια.....	77
6.2 Αντίδραση Suzuki-Miyaura των 5-βρωμοβενζοφουρανικών παραγώγων.....	81
6.3 Αντίδραση Buchwald-Hartwig των 5-βρωμοβενζοφουρανικών παραγώγων	84
7. Αντιδράσεις των 5-φορμυλοβενζοφουρανικών παραγώγων.....	87
7.1 Αντιδράσεις Wittig των 5-φορμυλοβενζοφουρανικών παραγώγων.....	88
7.1.1 Αντίδραση Wittig με το (μεθοξυκαρβονυλομεθυλενο)τριφαινυλοφωσφοράνιο.....	88
7.1.2 Αντίδραση Wittig με βενζυλοτριφαινυλοφωσφωνιακό άλας	91
7.2 Αντίδραση συμπύκνωσης Knoevenagel των 5-φορμυλοβενζοφουρανικών παραγώγων.....	94
7.2.1 Ισομερίωση (<i>E</i>)-βενζοφουρανικών παραγώγων	97
V. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	100
1. Συσκευές – Όργανα.....	100
2. Παρασκευή πρώτων υλών.....	101
2.1 Παρασκευή των νιτροαλκενίων 121.....	101
2.2 Παρασκευή της π-αλλυλοξυφαινόλης ³⁸ 124	104

2.3 Παρασκευή του (μεθοξυκαρβονυλομεθυλενο)τριφαινυλοφωσφορανίου	125 .. 104
3. Κυκλοπροσθήκη υποκατεστημένων φαινολών με νιτροαλκένια.....	105
3.1 Κυκλοπροσθήκη π-μεθοξυφαινόλης με νιτροαλκένια	105
3.2 Κυκλοπροσθήκη ο-μεθοξυφαινόλης με νιτροαλκένια	107
3.3 Κυκλοπροσθήκη π-βρωμοφαινόλης με νιτροαλκένια	109
3.4 Κυκλοπροσθήκη π-βενζυλοξυφαινόλης με νιτροαλκένια	111
3.5 Κυκλοπροσθήκη π-φαινυλοφαινόλης με νιτροαλκένια.....	113
3.6 Κυκλοπροσθήκη π-υδροξυβενζαλδεΐδης με νιτροαλκένια.....	115
3.7 Κυκλοπροσθήκη π-αλλυλοξυφαινόλης με νιτροαλκένια	117
4. Αποπροστασία των 5-αλλυλοξυβενζοφουρανικών παραγώγων	122
4.1 Αποπροστασία των 5-αλλυλοξυβενζοφουρανικών παραγώγων με μετάθεση Claisen.....	122
4.2 Αποπροστασία των 5-αλλυλοξυβενζοφουρανικών παραγώγων με Pd(PPh ₃) ₄ .	124
5. Σύνθεση βενζοδιφουρανικών παραγώγων	126
5.1 Σύνθεση βενζοδιφουρανικών παραγώγων με κυκλοπροσθήκη των 4- αλλυλο-5-υδροξυβενζοφουρανίων με νιτροαλκένια	126
5.2 Σύνθεση βενζοδιφουρανικών παραγώγων με κυκλοπροσθήκη των 5- υδροξυβενζοφουρανίων με νιτροαλκένια	135
6. Αντιδράσεις διασταυρούμενης σύζευξης 5-βρωμοβενζοφουρανικών παραγώγων	137
6.1 Αντίδραση Heck των 5-βρωμοβενζοφουρανικών παραγώγων με αλκένια.....	137
6.2 Αντίδραση Suzuki-Miyaura των 5-βρωμοβενζοφουρανικών παραγώγων.....	140
6.3 Αντίδραση Buchwald-Hartwig των 5-βρωμοβενζοφουρανικών παραγώγων ...	142
7. Αντιδράσεις των 5-φορμυλοβενζοφουρανικών παραγώγων.....	144
7.1 Αντιδράσεις Wittig των 5-φορμυλοβενζοφουρανικών παραγώγων.....	144

7.1.1 Αντίδραση Wittig με το (μεθοξυκαρβονυλομεθυλενο)τριφαινυλο- φωσφοράνιο.....	144
7.1.2 Αντίδραση Wittig με το βενζυλοτριφαινυλοφωσφονιακό άλας	146
7.2 Αντίδραση συμπύκνωσης Knoevenagel των 5-φορμυλοβενζοφουρανικών παραγώγων.....	148
7.2.1 Ισομερίωση (<i>E</i>)-βενζοφουρανικών παραγώγων	149
VI. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	151
VII. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	158

I. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στόχος της παρούσας μεταπτυχιακής διατριβής είναι η ολική σύνθεση διαφόρων βενζοδιφουρανικών παραγώγων, μιας κατηγορίας ενώσεων με ευρύ φάσμα εφαρμογών. Ως βασική μεθοδολογική προσέγγιση για τη σύνθεση του βασικού σκελετού επιλέχθηκε η αντίδραση κυκλοπροσθήκης μεταξύ φαινολικών παραγώγων και νιτροαλκενίων. Αρχικά, πραγματοποιήθηκε η σύνθεση των απαραίτητων νιτροαλκενίων και ακολούθησε εκτενής βελτιστοποίηση των συνθηκών της αντίδρασης.

Στη συνέχεια, αναπτύχθηκε μια συνθετική πορεία με πρώτη ύλη την *π*-υδροκινόννη, η οποία υποβλήθηκε σε μία αλληλουχία αντιδράσεων για την τελική σύνθεση του επιθυμητού βενζοδιφουρανικού σκελετού. Η πορεία αυτή περιελάμβανε αρχικά τη μονοπροστασία της *π*-υδροκινόννης (ως αλλυλαιθέρα), ακολουθούμενη από την πρώτη κυκλοπροσθήκη με νιτροαλκένιο για το σχηματισμό του ενδιάμεσου βενζο[*b*]φουρανικού παραγώγου. Έπειτα, πραγματοποιήθηκε αποπροστασία της αλλυλομάδας και έλαβε χώρα μία δεύτερη αντίδραση κυκλοπροσθήκης από το ελεύθερο πλέον υδροξύλιο, οδηγώντας επιτυχώς στο τελικό βενζοδιφουρανικό παράγωγο.

Επιπλέον, η συγκεκριμένη μεθοδολογία εφαρμόστηκε σε ποικίλες υποκατεστημένες φαινόλες, επιτρέποντας την εισαγωγή νέων δραστικών ομάδων. Ενδεικτικά, η χρήση της *π*-βρωμοφαινόλης απέδωσε το αντίστοιχο 5-βρωμοβενζοφουράνιο, το οποίο αποτέλεσε εξαιρετικό υπόστρωμα για αντιδράσεις διασταυρούμενης σύζευξης όπως Heck, Suzuki-Miyaura και Buchwald-Hartwig.

Παράλληλα, με στόχο την εισαγωγή μιας φορμυλομάδας που θα αποτελούσε σημείο εκκίνησης για επιπλέον συνθετικά βήματα, χρησιμοποιήθηκε ως αρχικό υπόστρωμα η *π*-υδροξυβενζαλδεΰδη. Το προκύπτον 5-φορμυλοβενζοφουρανικό παράγωγο αξιοποιήθηκε με ιδιαίτερη επιτυχία σε αντιδράσεις Wittig και Knoevenagel. Τέλος, τα παραγόμενα *trans* προϊόντα υπεβλήθησαν σε φωτοχημικό ισομερισμό προς τα αντίστοιχα *cis* ισομερή, με την επίδραση υπεριώδους (UV) ακτινοβολίας.

II. ABSTRACT

The aim of the present thesis is the total synthesis of various benzodifuran derivatives, a class of compounds with a wide range of applications. The cycloaddition reaction between phenolic derivatives and nitroalkenes was selected as the key methodological approach for the synthesis of the core skeleton. Initially, the necessary nitroalkenes were synthesized, followed by extensive optimization of the reaction conditions.

Subsequently, a synthetic route was developed starting from *p*-hydroquinone, which was subjected to a reaction sequence leading to the final synthesis of the desired benzodifuran skeleton. This pathway initially involved the monoprotection of *p*-hydroquinone (as an allyl ether), followed by the first cycloaddition with a nitroalkene to form the intermediate benzo[*b*]furan derivative. Then, deprotection of the allyl group was performed, and a second cycloaddition reaction took place from the now-free hydroxyl group, successfully yielding the final benzodifuran derivative.

Furthermore, this methodology was applied to various substituted phenols, enabling the introduction of new functional groups. For instance, the use of *p*-bromophenol yielded the corresponding 5-bromobenzofuran, which served as an excellent substrate for cross-coupling reactions such as Heck, Suzuki-Miyaura, and Buchwald-Hartwig.

Concurrently, with the aim of introducing a formyl group that would serve as a starting point for further synthetic steps, *p*-hydroxybenzaldehyde was used as the initial substrate. The resulting 5-formylbenzofuran derivative was successfully utilized in Wittig and Knoevenagel reactions. Finally, the synthesized *trans* products were subjected to photochemical isomerization to the corresponding *cis* isomers under ultraviolet (UV) irradiation.

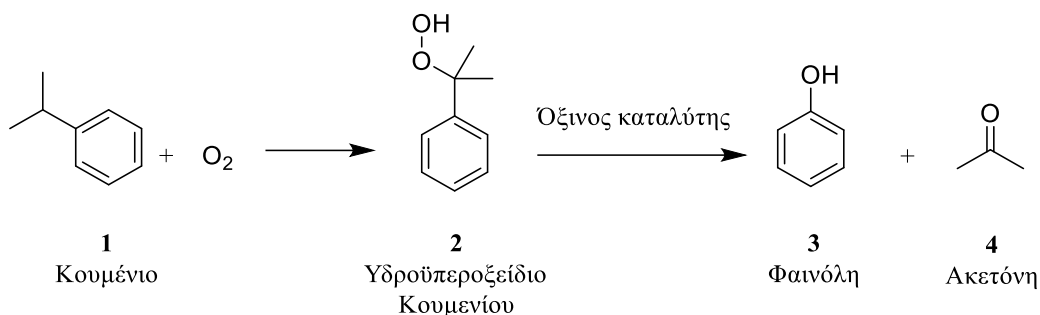
III. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1. Φαινόλες

Οι φαινόλες αποτελούν μια μεγάλη ομάδα δευτερογενών μεταβολιτών των φυτών που απαντώνται εκτενώς σε διάφορα μέρη των λαχανικών, των φρούτων, των μπαχαρικών, των σιτηρών, των οσπρίων και των ξηρών καρπών. Είναι ζωτικής σημασίας για πολλές λειτουργίες των φυτών, συμβάλλοντας στην ποιότητα, το χρώμα και τη γεύση τους. Επί του παρόντος, αυτές οι ενώσεις αποτελούν μείζον αντικείμενο έρευνας λόγω των σημαντικών λειτουργιών τους που προάγουν την υγεία, οι οποίες περιλαμβάνουν φυσικές αντιοξειδωτικές, αντιμικροβιακές, αντικαρκινικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Δομικά, όλες οι φαινολικές ενώσεις έχουν ένα κοινό χαρακτηριστικό: έναν αρωματικό δακτύλιο με μία ή περισσότερες υδροξυλομάδες. Κατηγοριοποιούνται σε διάφορες κύριες ομάδες όπως είναι τα φλαβονοειδή, τα φαινολικά οξέα, οι τανίνες, τα στιλβένια και οι λιγνάνες.

Τα τελευταία χρόνια, καθώς αυξάνεται η αναγνώριση της βιοδραστικής αξίας των φαινολικών ενώσεων, έχει διαπιστωθεί ότι παρουσιάζουν ποικίλες δράσεις, όπως αντιοξειδωτική, αντιμικροβιακή, αντικαρκινική και αντιφλεγμονώδη. Επιπλέον, συμβάλλουν στην πρόληψη καρδιαγγειακών νοσημάτων, καρκίνου, σακχαρώδη διαβήτη και άλλων παθήσεων που σχετίζονται με το οξειδωτικό στρες¹.

Η παραγωγή φαινόλης έχει αναλυθεί διεξοδικά, με ιδιαίτερη έμφαση στη χρήση του προϊόντος και στις αναδυόμενες αγορές των τεχνολογιών παραγωγής κατά τις τελευταίες 1-2 δεκαετίες. Η συντριπτική πλειοψηφία της παγκόσμιας παραγωγής φαινόλης, που ξεπερνά το 90%, πραγματοποιείται μέσω της διαδικασίας υδροϋπεροξειδίου του κουμενίου, η οποία παραμένει η κυρίαρχη διαδικασία λόγω της αποδοτικότητας και των εφαρμογών της. Συνοπτικά, η διαδικασία περιλαμβάνει την οξείδωση του κουμενίου **1** από ατμοσφαιρικό οξυγόνο προς παραγωγή του υδροϋπεροξειδίου **2** το οποίο με όξινη κατάλυση οδηγεί στην τελική φαινόλη **3** και στην ακετόνη **4** ως παραπροϊόν² (Σχήμα 1).



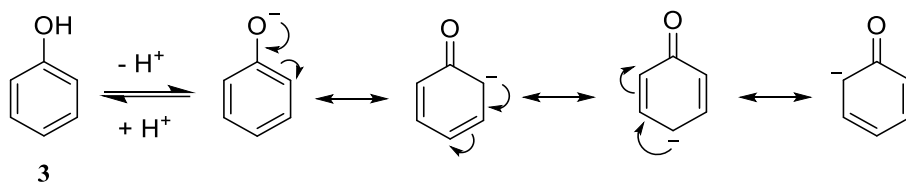
Σχήμα 1: Παραγωγή φαινόλης από κουμένιο.

Φυσικές ιδιότητες

Η φαινόλη έχει χαμηλό σημείο τήξης (40.5 °C), οι κρύσταλλοί της είναι άχρωμοι και διαθέτει χαρακτηριστική, ελαφρώς πικάντικη οσμή. Σε υγρή κατάσταση, είναι ένα διαυγές, άχρωμο υγρό. Σε θερμοκρασίες < 68.4 °C, η διαλυτότητά της με το νερό είναι περιορισμένη, ενώ πάνω από αυτή τη θερμοκρασία είναι πλήρως αναμίξιμη με αυτό. Τα σημεία τήξης και πήξης της φαινόλης μειώνονται σημαντικά με την προσθήκη νερού. Επίσης, η φαινόλη διαλύεται εύκολα στους περισσότερους οργανικούς διαλύτες (αρωματικούς υδρογονάνθρακες, αλκοόλες, κετόνες, αιθέρες, οξέα, αλογονωμένους υδρογονάνθρακες κ.λπ.) και λιγότερο σε αλειφατικούς υδρογονάνθρακες. Σχηματίζει αζεοτροπικά μείγματα με το νερό και άλλες ουσίες.

Χημικές ιδιότητες

Σε αντίθεση με τις αλειφατικές αλκοόλες, η φαινόλη σχηματίζει άλατα με υδατικά διαλύματα αλκαλικών υδροξειδίων. Σε θερμοκρασία δωματίου, η φαινόλη μπορεί να απελευθερωθεί από τα άλατα ακόμη και με διοξείδιο του άνθρακα. Σε θερμοκρασίες κοντά στο σημείο βρασμού της φαινόλης, μπορεί να εκτοπίσει καρβοξυλικά οξέα, π.χ. οξικό οξύ, από τα άλατά τους, μετατρέποντας την σε φαινολικά άλατα. Η φαινόλη είναι πιο όξινη από τις αλειφατικές αλκοόλες. Η αυξημένη οξύτητά της [$pK_a = 9.95$ (H₂O)], αποδίδεται στη σταθεροποίηση μέσω συντονισμού του φαινολικού ανιόντος όπως φαίνεται στο Σχήμα 2. Με αυτόν τον τρόπο, το αρνητικό φορτίο του οξυγόνου απεντοπίζεται στα *όρθο*- και *πάρ*-άτομα άνθρακα του π-συστήματος. Αυτό επιτρέπει τις αντιδράσεις ηλεκτρονιόφιλης αρωματικής υποκατάστασης να πραγματοποιούνται σε αυτές τις θέσεις οδηγώντας σε προϊόντα αλογόνωσης, σουλφονίωσης, νίτρωσης, ακυλίωσης και αλκυλίωσης³.

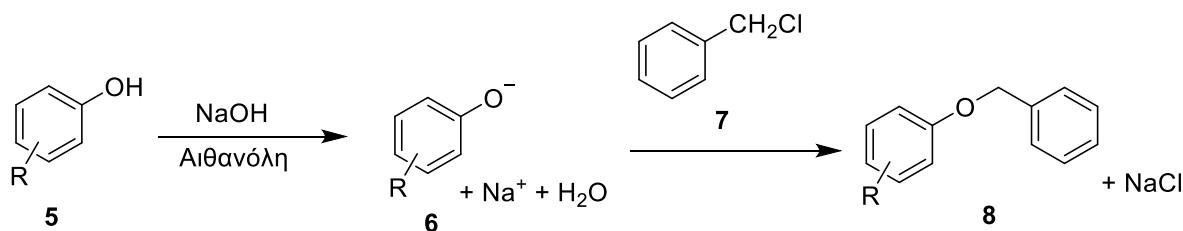


Σχήμα 2: Δομές συντονισμού του φαινολικού ανιόντος.

1.1 Αντιδράσεις φαινολών

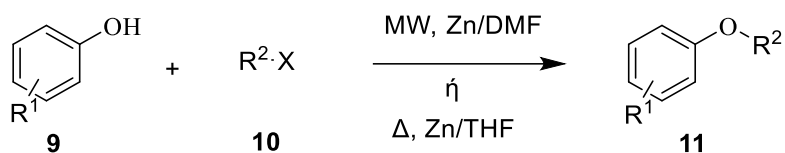
1.1.1 Σύνθεση αιθέρων κατά Williamson καταλυόμενη από ψευδάργυρο απουσία βάσης

Η αντίδραση Williamson αποτελεί μια πολύ χρήσιμη μετατροπή στην οργανική σύνθεση, καθώς τα προϊόντα της είναι πολύτιμα τόσο σε βιομηχανικές όσο και σε ακαδημαϊκές εφαρμογές. Η σύνθεση Williamson είναι μία S_N2 αντίδραση που περιλαμβάνει συνήθως τη χρήση ενός άλατος αλκαλιμετάλλου **6** της υποκατεστημένης φαινόλης **5** και ενός αλκυλαλογονιδίου **7**. Αυτές οι αντιδράσεις πραγματοποιούνται συνήθως με τη χρήση οργανικών διαλυτών ή με καταλύτες μεταφοράς φάσης, παρουσία μιας βάσης⁴.



Σχήμα 3: Σύνθεση αιθέρων κατά Williamson.

Ο Paul⁵ και οι συνεργάτες του ανέπτυξαν μία νέα σύνθεση αιθέρων κατά Williamson η οποία καταλύεται από ψευδάργυρο, απουσία βάσης. Πιο συγκεκριμένα, παρουσίασαν μια ταχεία, αποτελεσματική, ήπια και οικονομική μέθοδο για τη σύνθεση αρωματικών αιθέρων με καταλύτη τη σκόνη ψευδαργύρου, χρησιμοποιώντας θέρμανση με μικροκύματα (MW) και λουτρό ελαίου (Δ).

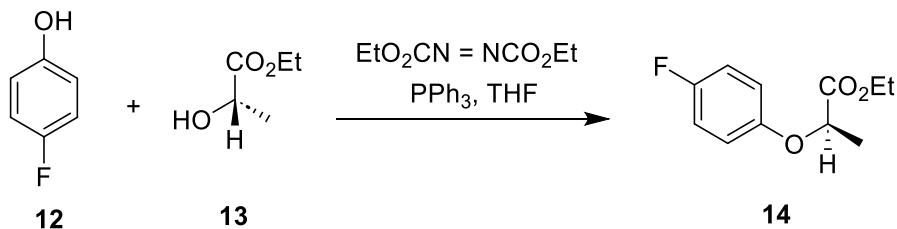


Σχήμα 4: Σύνθεση αιθέρων κατά Williamson καταλυόμενη από σκόνη ψευδαργύρου.

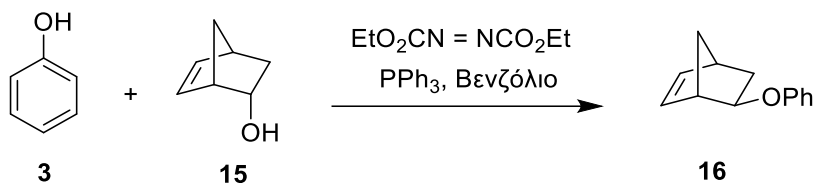
Η συγκεκριμένη μέθοδος αποδείχθηκε αποτελεσματική για την σύνθεση άλκυλο-άρυλο, άλλυλο-άρυλο, διάρυλο και άρυλο-βένζυλο αιθέρων. Η μέθοδος με θέρμανση με μικροκύματα έδωσε εξαιρετικές αποδόσεις (70-92%) σε μικρό χρόνο (2–7 ώρες) ενώ αυτή με το ελαιόλουτρο σε ελαφρώς περισσότερο χρόνο (1-14 ώρες) έδωσε παρόμοιες αποδόσεις (62-83%). Όπως αναφέρεται, η σκόνη ψευδαργύρου μπορεί να επαναχρησιμοποιηθεί έως και 6 φορές, μετά από απλή πλύση με διαιθυλαιθέρα και αραιό υδροχλωρικό οξύ, χωρίς καμία σημαντική απώλεια της δραστηρότητάς της, καθιστώντας έτσι τη διαδικασία πιο οικονομική.

1.1.2 Αντίδραση Mitsunobu

Η αντίδραση Mitsunobu αποτελεί μια αποτελεσματική μέθοδο για τη δημιουργία αρυλο-άλκυλο-αιθέρων, συνδυάζοντας αλκοόλες με φαινόλες. Το κύριο πλεονέκτημά της είναι ότι πραγματοποιείται σε ήπιες συνθήκες και δεν επηρεάζει άλλες χημικές ομάδες του μορίου, ενώ οδηγεί σε αναστροφή της στερεοχημικής δομής όπως φαίνεται στις περιπτώσεις του γαλακτικού εστέρα **13** (Σχήμα 5) και της *endo*-5-νορβορνεν-2-όλης **15** (Σχήμα 6).

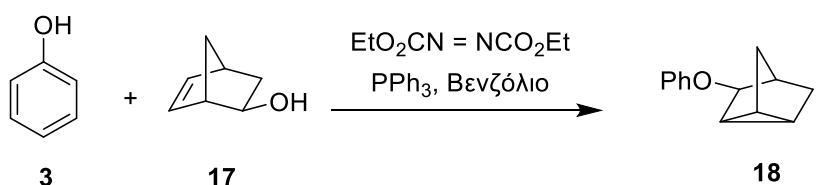


Σχήμα 5: Αντίδραση Mitsunobu με τον γαλακτικό εστέρα **13**.



Σχήμα 6: Αντίδραση Mitsunobu με την *endo*-5-νορβορνεν-2-όλη **15**.

Ωστόσο, σε ορισμένα μόρια όπως η *exo*-5-νορβορνεν-2-όλη **17** (Σχήμα 7), η πορεία της αντίδρασης μπορεί να αλλάξει λόγω της συμμετοχής μη κλασσικών καρβοκατιόντων, οδηγώντας στο τρικυκλικό προϊόν **18**.



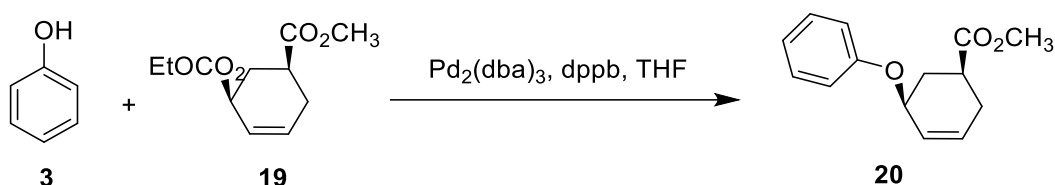
Σχήμα 7: Αντίδραση Mitsunobu με την *exo*-5-νορβορνεν-2-όλη **18**.

Τέλος, η μέθοδος είναι εφαρμόσιμη μέσω μηχανισμού S_N2 ακόμη και σε δύσκολα, παρεμποδισμένα υποστρώματα, όπως στις τριτοταγείς προπαργυλικές αλκοόλες³.

1.1.3 Καταλύομενη από μέταλλα μετάπτωσης O-αλλυλίωση της φαινόλης

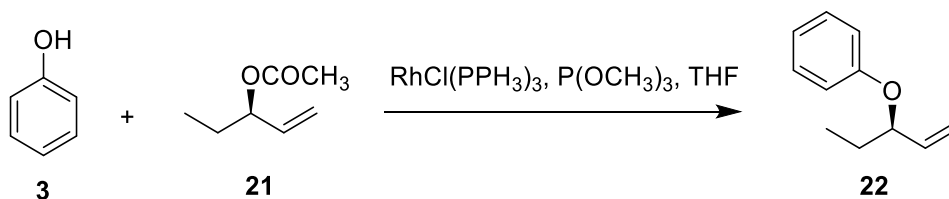
Στο πλαίσιο των αντιδράσεων που καταλύονται από μέταλλα μετάπτωσης, η φαινόλη αποτελεί ένα ιδιαίτερα αποτελεσματικό πυρηνόφιλο αντιδραστήριο μέσω του οξυγόνου. Συγκεκριμένα, η διαδικασία της O-αλλυλίωσης με τη χρήση καταλυτών παλλαδίου, ροδίου ή ρουθηνίου πραγματοποιείται μέσω του σχηματισμού ενδιάμεσων συμπλόκων π-αλλυλομετάλλων. Για την επίτευξη της αντίδρασης, εκτός από την ελεύθερη φαινόλη, μπορούν να χρησιμοποιηθούν διάφορα παράγωγά της (όπως φαινοξείδια του νατρίου, του κασσιτέρου ή του πυριτίου και ανθρακικοί φαινυλεστέρες), με τη συνδρομή ή μη βάσεων όπως η τριαιθυλαμίνη και το φθοριούχο κάλιο. Οι Σινου³ και συνεργάτες εξέτασαν την τοπο- και στεreoχημεία της καταλύομενης από παλλάδιο O-αλλυλίωσης της φαινόλης με αλλυλικούς ανθρακικούς εστέρες. Οι άκυκλοι πρωτοταγείς αλλυλικοί ανθρακικοί εστέρες

δίνουν πρωτοταγείς φαινυλικούς αιθέρες ως θερμοδυναμικά προϊόντα. Σε συνθήκες κινητικού ελέγχου, η εκλεκτικότητα επηρεάστηκε από τη στεreoχημική και ηλεκτρονική φύση των αλλυλικών ανθρακικών εστέρων. Η φαινοξυλίωση ενός ανθρακικού εστέρα της 2-κυκλοεξενόλης εξελίσσεται με διατήρηση της στεreoχημικής διαμόρφωσης, γεγονός που συνάδει με τη γνωστή χημεία του π-αλλυλοπαλλαδίου (Σχήμα 8).



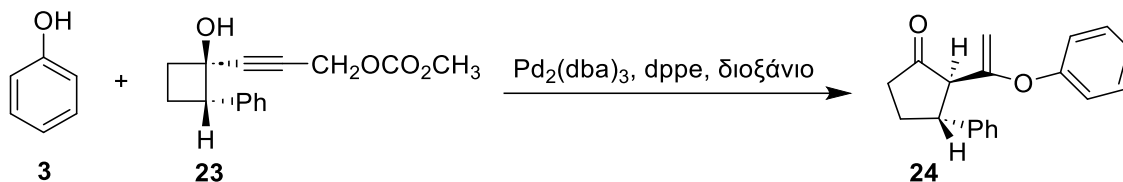
Σχήμα 8: Φαινοξυλίωση του ανθρακικού εστέρα **19** καταλυόμενη από παλλάδιο.

Οι Evans και Leahy³ πέτυχαν τον σχηματισμό δευτεροταγών φαινυλικών αιθέρων από δευτεροταγείς αλλυλικούς ανθρακικούς εστέρες χρησιμοποιώντας καταλύτη ροδίου, με διατήρηση της διαμόρφωσης (Σχήμα 9).



Σχήμα 9: Σχηματισμός δευτεροταγούς αιθέρα με καταλύτη ροδίου.

Επιπροσθέτως, η δραστηκότητα των προπαργυλικών συμπλόκων του παλλαδίου προσφέρει εξελιγμένες συνθετικές οδούς, για παράδειγμα, η ομάδα του Ihara³ αξιοποίησε την προσθήκη φαινόλης και τη μεταγενέστερη διάσπαση δακτυλίων κυκλοβουτανίου για τη στερεοεκλεκτική παρασκευή κυκλοπεντανονών (Σχήμα 10).

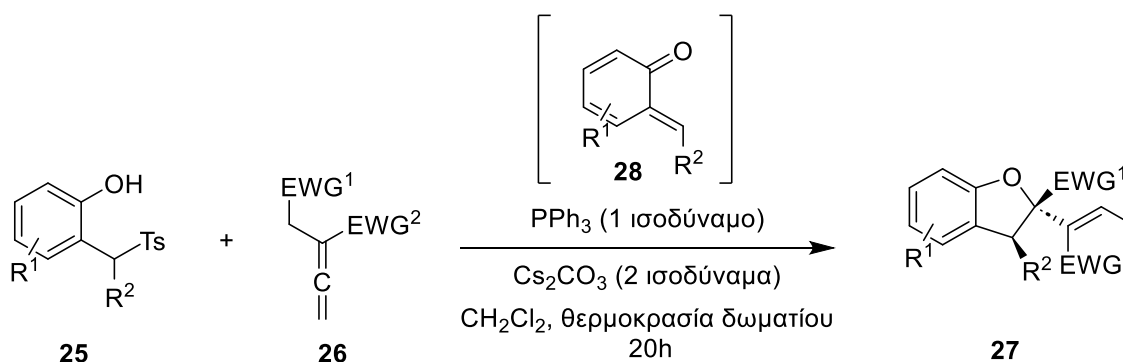


Σχήμα 10: Σύνθεση κυκλοπεντανονών μέσω προπαργυλικών συμπλόκων του παλλαδίου.

1.1.4 Κυκλοπροσθήκες φαινολών

Τα ετεροκυκλικά οξυγονούχα συστήματα έχουν μεγάλη σημασία στην φαρμακευτική χημεία και προέρχονται κυρίως από πρόδρομες ενώσεις φαινολών. Η μελέτη των Zielke και Waser⁶ παρουσιάζει την πρώτη επίσημη [4+1] κυκλοπροσθήκη μεταξύ ο-κινονομεθιδίων (o-QMs) **28**, που συντίθενται *in situ*, και α-διακλαδισμένων αλλενοϊκών εστέρων **26**. Η αντίδραση αυτή επιτρέπει τη σύνθεση πολυλειτουργικών διυδροβενζοφουρανίων **27**.

Η αντίδραση ενεργοποιείται από την τριφαινυλοφωσφίνη. Παρατήρησαν ότι μόνο οι τριαρυλοφωσφίνες δουλεύουν αποτελεσματικά, ενώ οι τριαλκυλοφωσφίνες ή οι αμίνες αποτυγχάνουν. Απέδειξαν ότι η αντίδραση επιτυγχάνει καλύτερα με ανόργανη βάση, με το ανθρακικό κέσιο να δίνει τις βέλτιστες αποδόσεις σε διαλύτη διχλωρομεθάνιο και θερμοκρασία δωματίου.

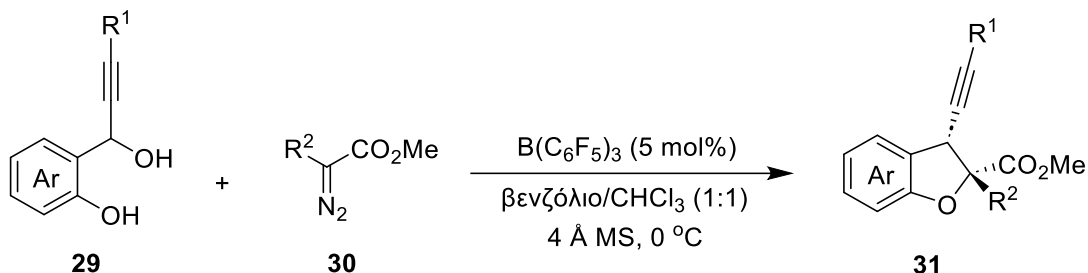


Σχήμα 11: [4+1] κυκλοπροσθήκη μεταξύ ο-κινονομεθιδίων (o-QMs) **28** και α-διακλαδισμένων αλλενοϊκών εστέρων **26**.

Δοκιμάστηκαν 14 διαφορετικές περιπτώσεις με αποδόσεις έως και 90%. Οι αλλαγές στους υποκαταστάτες της πρόδρομης φαινολικής ένωσης δεν μεταβάλλει σημαντικά την

απόδοση. Ωστόσο, κάποιοι αλλενοϊκοί εστέρες έδωσαν χαμηλότερες αποδόσεις (30-40%) πιθανώς λόγω αποσύνθεσής τους στις συνθήκες της αντίδρασης.

Με παρόμοιο τρόπο, ο Xu⁷ και οι συνεργάτες του, συνέθεσαν βενζοδιυδροφουράνια μέσω [4+1] κυκλοπροσθήκης μεταξύ *o*-κινονομεθιδίων, που συντίθενται *in situ*, και διαζωοξικών εστέρων **30**. Η καινοτομία της μεθόδου έγκειται στην χρήση ως καταλύτη του τρις(πενταφθοροφαινυλο)βορανίου για την ενεργοποίηση της διαζωένωσης.



Σχήμα 12: [4+1] κυκλοπροσθήκη μεταξύ *o*-κινονομεθιδίων (*in situ*) και διαζωοξικών εστέρων **30**.

Οι αποδόσεις των προϊόντων έφτασαν έως και το 95% με εξαιρετική διαστερεοεκλεκτικότητα, που σημαίνει ότι παράγεται σχεδόν αποκλειστικά το επιθυμητό ισομερές. Η αντίδραση λειτουργεί καλά με φαινόλες που φέρουν τόσο δότες ηλεκτρονίων (π.χ. μέθυλο, μεθύξυ) όσο και ομάδες δέκτες ηλεκτρονίων (π.χ. αλογόνα). Χρησιμοποιήθηκαν διάφοροι διαζωοξικοί εστέρες (μεθυλικοί, αιθυλικοί, τριτοταγείς βουτυλικοί) δείχνοντας ότι η μέθοδος δεν περιορίζεται από το μέγεθος του εστέρα. Τέλος, διαπιστώθηκε ότι η παρουσία μοριακών κοσκίνων και η επιλογή ενός μείγματος διαλυτών αποτελούν κρίσιμες παραμέτρους για τον έλεγχο της εκλεκτικότητας της αντίδρασης.

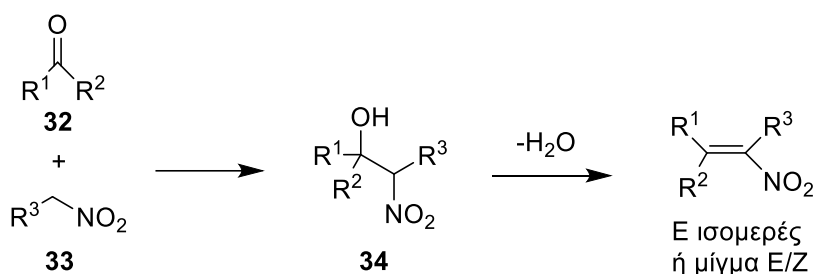
2. Νιτροολεφίνες

Τα νιτροαλκένια (ή νιτροολεφίνες) είναι εξαιρετικά χρήσιμες ενώσεις στην οργανική χημεία. Λόγω της ισχυρής ηλεκτρονιοελκτικής δράσης της νιτροομάδας (-NO₂), δρουν ως ισχυρά ηλεκτρονιόφιλα σε αντιδράσεις Diels-Alder και προσθήκες Michael. Επιπλέον, η νιτροομάδα μπορεί εύκολα να μετατραπεί σε άλλες λειτουργικές ομάδες (όπως αμίνες,

κετόνες κ.λπ.), ενώ παρουσιάζουν και βιολογική δράση ως εντομοκτόνα ή φαρμακευτικές ουσίες.

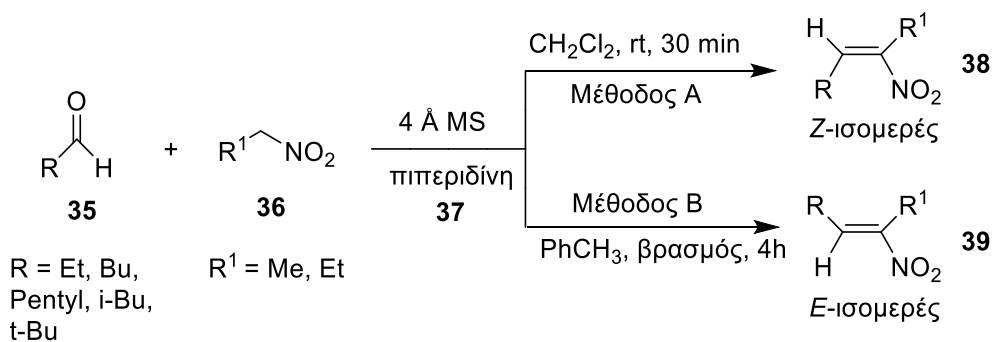
2.1 Μέθοδοι σύνθεσης νιτροολεφινών

Η πιο συνηθισμένη μέθοδος παρασκευής νιτροαλκενίων σε δύο στάδια είναι η αντίδραση Henry⁸ (Σχήμα 13) μεταξύ μιας καρβονυλικής ένωσης **32** και ενός νιτροαλκανίου **33**, η οποία ακολουθείται από την αφυδάτωση της προκύπτουσας β-νιτροαλκοόλης **34**.



Σχήμα 13: Κλασική σύνθεση μίγματος (E/Z)-νιτροαλκενίων.

Η Fioravanti⁹ και οι συνεργάτες της ανέπτυξαν μια one-pot μέθοδο για τη σύνθεση νιτροαλκενίων από αλειφατικές αλδεΐδες **35** και νιτροαλκάνια **36**. Το εντυπωσιακό χαρακτηριστικό της μεθόδου είναι ότι η στερεοχημεία της αντίδρασης ελέγχεται πλήρως αλλάζοντας μόνο τον διαλύτη και τη θερμοκρασία. Οι αλειφατικές αλδεΐδες αντέδρασαν με νιτροαλκάνια παρουσία καταλυτικών ποσοτήτων πιπεριδίνης **37** παρουσία μοριακών κοσκίων 4 Å (MS), χρησιμοποιώντας τολουόλιο υπό βρασμό ή διχλωρομεθάνιο σε θερμοκρασία δωματίου, σε άνυδρες συνθήκες και αδρανή ατμόσφαιρα (Ar).



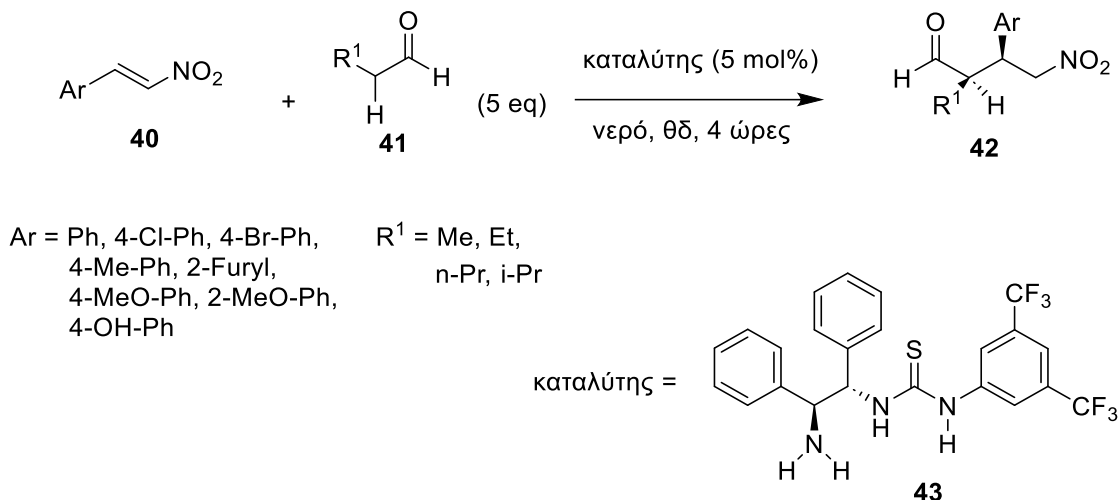
Σχήμα 14: Στερεοεκλεκτική one-pot σύνθεση (Z)- ή (E)-νιτροαλκενίων.

Τόσο η Μέθοδος Α όσο και η Μέθοδος Β έδωσαν εξαιρετικές αποδόσεις (86-96%). Ωστόσο, η μέθοδος για το (*Z*)-ισομερές **38** φαίνεται να επηρεάζεται από την παρεμπόδιση ογκωδών ομάδων. Για παράδειγμα, με πολύ ογκώδεις αλδεΐδες (όπως η *t*-Bu), το (*Z*)-ισομερές δεν ανιχνεύθηκε σε θερμοκρασία δωματίου, ενώ το (*E*)-ισομερές **39** σχηματίστηκε κανονικά σε υψηλότερη θερμοκρασία. Τέλος, διαπιστώθηκε ότι η παρουσία των μοριακών κοσκίνων 4 Å είναι καθοριστική για τον έλεγχο της στεreoχημείας. Χωρίς αυτά, η αντίδραση οδηγεί σε μίγματα των δύο ισομερών.

2.2 Αντιδράσεις νιτροολεφινών

2.2.1 Ασύμμετρη προσθήκη Michael αλδεϋδών παρουσία χειρόμορφων οργανοκαταλυτών

Ο Shim¹⁰ και οι συνεργάτες του μελέτησαν την ασύμμετρη προσθήκη Michael αλδεϋδών **41** και α,β- ακόρεστων νιτροαλκενίων **40** παρουσία χειρόμορφων οργανοκαταλυτών που βασίζονται στην δομή της θειουρίας και της (R,R)-1,2-διφαινυλαιθυλενοδιαμίνης (DPEN). Η μία αμινομάδα της διαμίνης μετατρέπεται σε ομάδα θειουρίας, η οποία λειτουργεί ως δότης δεσμών υδρογόνου ενεργοποιώντας τα αντιδρώντα. Διαπιστώθηκε ότι ο αποδοτικότερος καταλύτης είναι αυτός που φέρει την ομάδα 3,5-δισ(τριφθορομεθυλο)φαινύλιο **43**. Όσον αφορά τον διαλύτη, όλοι οι διαλύτες, εκτός από το εξάνιο και το THF, έδωσαν εξαιρετικές αποδόσεις. Ωστόσο τελικά προτιμήθηκε το νερό λόγω της μικρότερης διάρκειας αντίδρασης (4 ώρες), της υψηλότερης απόδοσης, της στερεοεκλεκτικότητας και της «πράσινης» φύσης του.

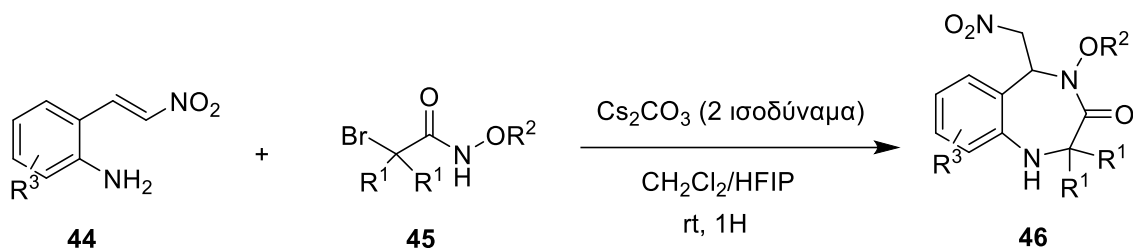


Σχήμα 15: Ασύμμετρη προσθήκη Michael Αλδεϋδών και α,β-ακόρεστων νιτροολεφινών παρουσία οργανοκαταλυτών.

Οι υποκαταστάτες τόσο στις νιτροολεφίνες όσο και στις αλδεϋδες που χρησιμοποιήθηκαν είχαν μικρή επίδραση στην συνολική απόδοση. Όλοι έδωσαν υψηλές αποδόσεις (> 93%) και υψηλή εναντιοεκλεκτικότητα (> 98%). Ωστόσο, επιβεβαιώθηκε ότι όσο πιο ογκώδης είναι η αλκυλομάδα της αλδεϋδης, τόσο υψηλότερη είναι η διαστεreoεκλεκτικότητα λόγω στεreoχημικής παρεμπόδισεις του *anti* έναντι του *syn* ισομερούς.

2.2.2 Κυκλοπροσθήκη με αζαιοξυαλλυλικά κατιόντα

Οι 1,4-βενζοδιαζεπιν-3-όνες είναι μία γνωστή κατηγορία ενώσεων με μεγάλη σημασία στη φαρμακευτική χημεία, καθώς χρησιμοποιούνται κυρίως για φάρμακα του κεντρικού νευρικού συστήματος. Ο Kim¹¹ και οι συνεργάτες του, μελέτησαν την [4+3]-κυκλοπροσθήκη 2-αμινο-β-νιτροστυρενίων **44** με αζαιοξυαλλυλικά κατιόντα, που παράγονται *in situ*, για την σύνθεση των 1,4-βενζοδιαζεπιν-3-ονών **46**. Ως υπόστρωμα χρησιμοποιήθηκε ο α-βρωμοϋδροξαμικός εστέρας **45**, ενώ ως διαλύτης ένα μίγμα CH₂Cl₂/HFIP έδωσε τα βέλτιστα αποτελέσματα, αυτό γιατί το HFIP ως συνδιαλύτης έχει την ιδιότητα να προσφέρει δεσμούς υδρογόνου και επίσης έχει υψηλή ιοντική ισχύ, γεγονός που σταθεροποιεί αποτελεσματικά τα αζαιοξυαλλυλικά κατιόντα.

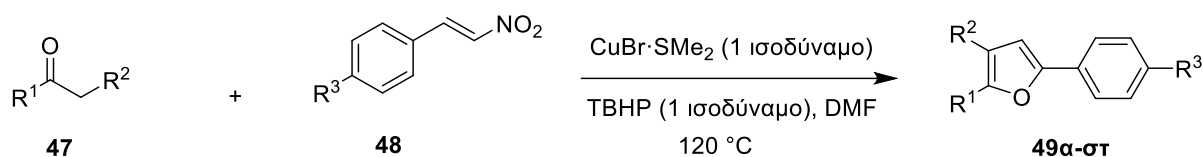


Σχήμα 16: [4+3]-κυκλοπροσθήκη 2-αμινο-β-νιτροστυρενίων **44** με αζαιοξυαλλυλικά κατιόντα (in situ) για την σύνθεση 1,4-βενζοδιαζεπιν-3-ονών **46**.

Οι α-βρωμοϋδροξαμικοί εστέρες **45** που έφεραν ομάδες προστασίας αζώτου, συμπεριλαμβανομένων των μεθόξυ-, αιθόξυ-, τριτοταγούς-βουτυλόξυ και αλλυλόξυ-ομάδων, έδωσαν εξαιρετικές αποδόσεις (75 – 91%). Επίσης, δοκιμάστηκαν διαφορετικά 2-αμινο-β-νιτροστυρενία, όπως με αλογονιδία, μεθυλο-, διαιθυλο-, διισοπροπυλο- και κυκλοεξυλο-υποκαταστάτες δίνοντας μέτριες έως καλές αποδόσεις (41 – 83%).

2.2.3 Τοποεκλεκτική σύνθεση πολυυποκατεστημένων φουρανίων

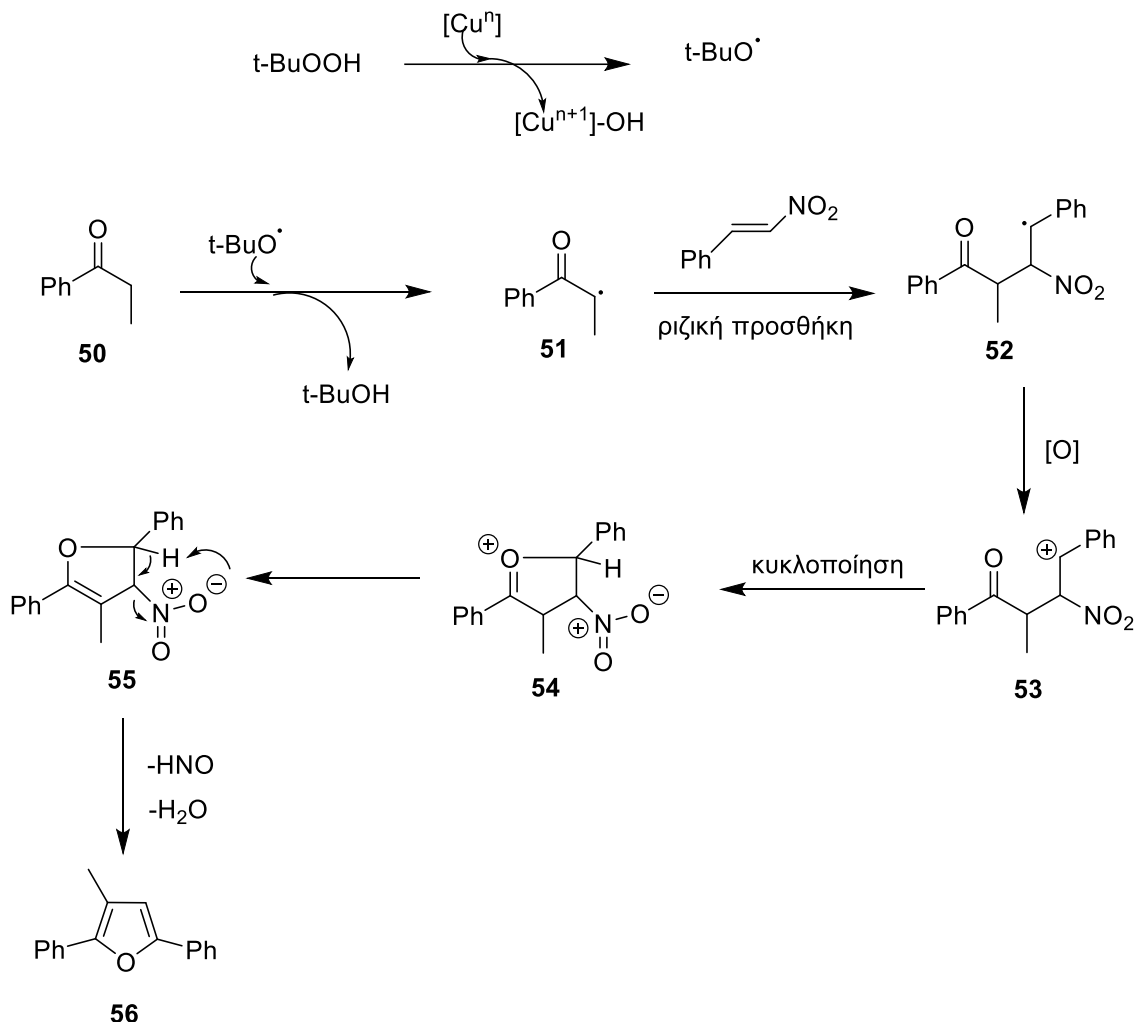
Τα β-νιτροστυρενία είναι ιδιαίτερος ικανά για αντιδράσεις κυκλοποίησης που οδηγούν σε ετεροκυκλικές ενώσεις. Για παράδειγμα, ο Ghosh¹² και οι συνεργάτες του τα χρησιμοποίησαν για να συνθέσουν εύκολα πολυυποκατεστημένα φουράνια, των οποίων τα παράγωγα αποτελούν μία σημαντική κατηγορία πενταμελών ετεροκυκλικών δακτυλίων που βρίσκονται σε μια σειρά από βιολογικώς ενεργά φυσικά προϊόντα. Έτσι μελέτησαν την τοποεκλεκτική σύνθεση 2,3,5-τριυποκατεστημένων φουρανίων **49α-στ** από εύκολα διαθέσιμες απλές αλκυλοκετόνες **47** και β-νιτροστυρόλια **48**. Για να το πετύχουν αυτό, χρησιμοποίησαν άλατα χαλκού, και μάλιστα διαπίστωσαν ότι τα βέλτιστα αποτελέσματα τα έδινε το σύμπλοκο βρωμιούχου χαλκού (I) με διμεθυλοσουλφίδιο (CuBr·SMe₂) το οποίο με το *tert*-βουτυλοϋδροπεροξείδιο (TBHP) διευκόλυνε τον μηχανισμό της αντίδρασης που βασίζεται σε ελεύθερες ρίζες. Όπως αναφέρουν, η αντίδραση δεν προχώρησε παρουσία άλλων αλάτων του χαλκού όπως ο χλωριούχος χαλκός, ιωδιούχος χαλκός κ.α..



$\text{R}^1 = 4\text{-Me-Ph}$	$\text{R}^2 = \text{Me}$	$\text{R}^3 = \text{Ph}$	49α (65%)
$\text{R}^1 = 4\text{-Me-Ph}$	$\text{R}^2 = \text{Me}$	$\text{R}^3 = 4\text{-Me-Ph}$	49β (64%)
$\text{R}^1 = \text{Ph}$	$\text{R}^2 = \text{Me}$	$\text{R}^3 = \text{Ph}$	49γ (67%)
$\text{R}^1 = 4\text{-MeS-Ph}$	$\text{R}^2 = \text{H}$	$\text{R}^3 = \text{Ph}$	49δ (52%)
$\text{R}^1 = 4\text{-Me-Ph}$	$\text{R}^2 = \text{H}$	$\text{R}^3 = \text{Ph}$	49ε (54%)
$\text{R}^1 = \text{Ph}$	$\text{R}^2 = \text{Et}$	$\text{R}^3 = 4\text{-Me-Ph}$	49στ (60%)

Σχήμα 17: Τοποεκλεκτική σύνθεση πολυποκατεστημένων φουρανίων μέσω σύζευξης κετονών **47** και β-νιτροστυρολίων **48** με Cu(I).

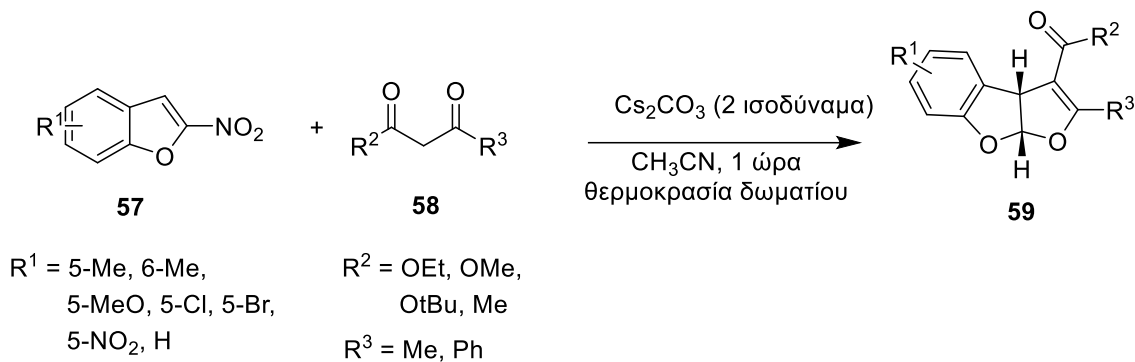
Ένας πιθανός μηχανισμός αυτής της αντίδρασης περιγράφεται στο Σχήμα 18. Ο σχηματισμός της τριτοταγούς-βουτυλοπεροξυ ρίζας από το TBHP διευκολύνεται από την παρουσία του καταλύτη Cu(I). Κατά συνέπεια, η προπιοφαινόνη **50** μετατρέπεται στην ρίζα **51** παρουσία της τριτοταγούς-βουτυλοπεροξυ ρίζας. Το ενδιάμεσο **51** προσβάλλει στη β-θέση του νιτροαλκενίου για να σχηματίσει το ριζικό ενδιάμεσο **52**, το οποίο στη συνέχεια μετατρέπεται στο ενδιάμεσο **53** μέσω μεταφοράς ενός ηλεκτρονίου. Μετά την κυκλοποίηση και τη διαδοχική απόσπαση HNO και H₂O, το **53** μετατρέπεται διαδοχικά στο προϊόν **56** μέσω των ενδιαμέσων **54** και **55**.



Σχήμα 18: Πιθανός μηχανισμός σύνθεσης πολυποκατεστημένου φουρανίου μέσω σύζευξης προπιοφαινόνης και β -νιτροστυρολίου με Cu(I) .

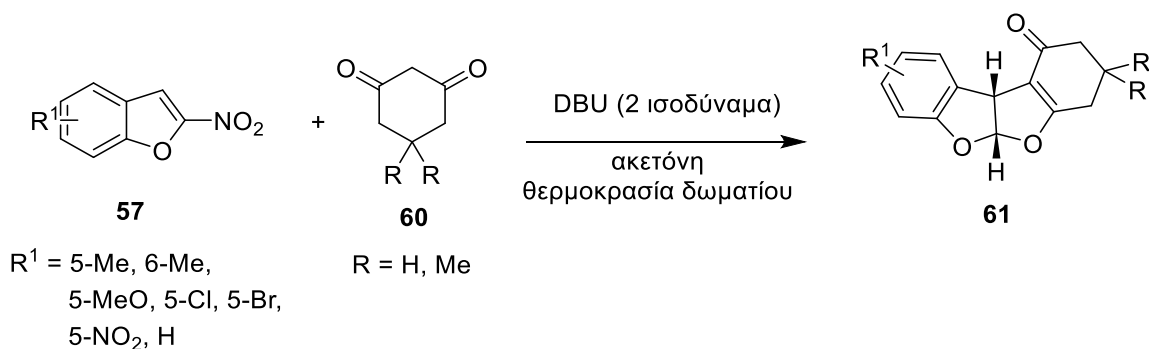
2.2.4 Σύνθεση βενζοδιυδροφουρανίων από 2-νιτροβενζο[*b*]φουράνια

Μία ακόμη μελέτη που αφορά κυκλοποίηση με 2-νιτροολεφίνες έγινε από τον Singh¹³ και τους συνεργάτες του. Συνέθεσαν βενζοδιυδροφουράνια από 2-νιτροβενζο[*b*]φουράνια **57** και δικετόνες. Αφού βρήκαν τις βέλτιστες συνθήκες επεκτάθηκαν σε αντιδράσεις με υποστρώματα τόσο άκυκλων όσο και κυκλικών δικετονών. Οι άκυκλες δικετόνες **58** οδηγούν στον σχηματισμό ενός δικυκλικού συστήματος **59** όπου οι πλευρικές αλυσίδες παραμένουν ελεύθερες.



Σχήμα 19: Αντίδραση 2-νιτροβενζο[*b*]φουρανίων **57** με άκυκλα 1,3-δικαρβονύλια **58** για την σύνθεση βενζοδιυδροφουρανίων **59**.

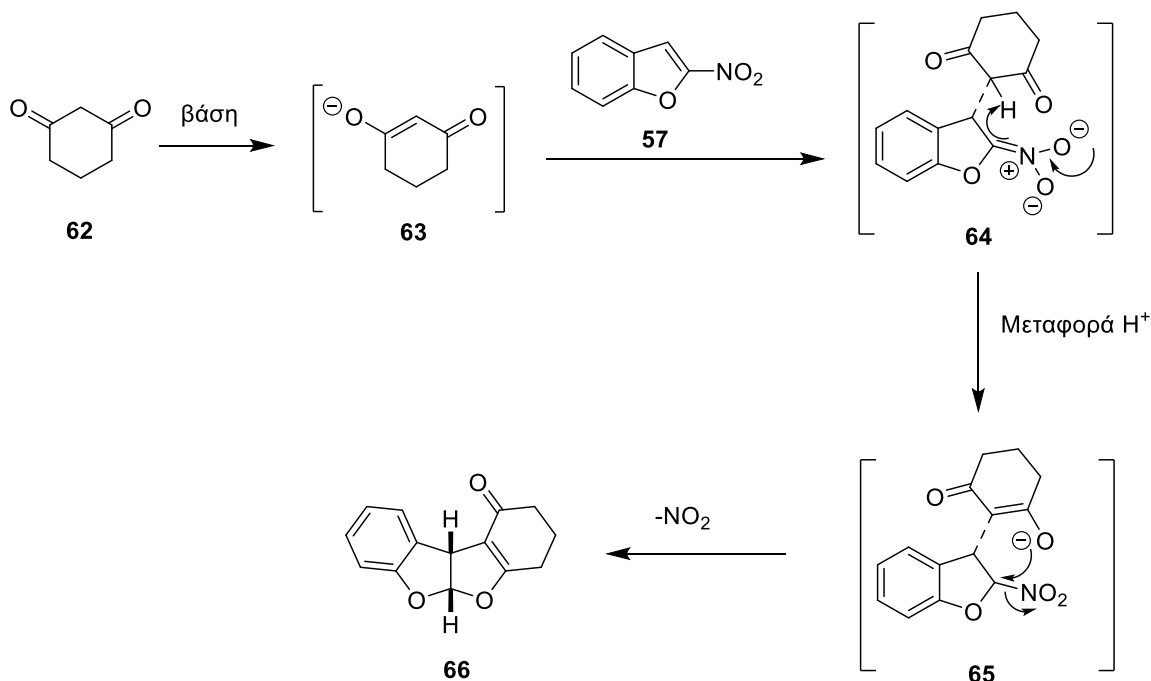
Από την άλλη πλευρά, οι κυκλικές δικετόνες **60** οδηγούν σε τρικυκλικά (ή ακόμα και πολυκυκλικά ανάλογα με τους υποκαταστάτες) συστήματα, πράγμα που μπορεί να αποτελέσει αφετηρία για την σύνθεση πιο περίπλοκων μορίων που μοιάζουν με φυσικά προϊόντα (όπως οι αφλατοξίνες) με ένα μόνο στάδιο. Οι κυκλικές 1,3-δικετόνες είναι δομικά πιο δύσκαμπτες, γεγονός που ευνοεί τον σχηματισμό του ενολικού ανιόντος και την επακόλουθη ενδομοριακή κυκλοποίηση, έτσι παρουσιάζουν υψηλότερη δραστηριότητα και συχνά παρουσιάζουν καλύτερες αποδόσεις.



Σχήμα 20: Αντίδραση 2-νιτροβενζο[*b*]φουρανίων **57** με κυκλικά 1,3-δικαρβονύλια **60** για την σύνθεση βενζοδιυδροφουρανίων **61**.

Με βάση τα αποτελέσματα της αντίδρασης, οι ερευνητές πρότειναν έναν πιθανό μηχανισμό (Σχήμα 21). Αρχικά, η βάση αποσπά το όξινο πρωτόνιο από την 1,3-δικαρβονυλική ένωση **62** για να δημιουργήσει το ενολικό ανιόν **63**, το οποίο προσβάλλει

αμέσως στη θέση C-3 του **57** για να σχηματίσει το ενδιάμεσο **64**. Το ενδιάμεσο **64** υφίσταται ενδομοριακή μεταφορά πρωτονίου για να δημιουργήσει ένα άλλο ενολικό ανιόν **65**, το οποίο στη συνέχεια υφίσταται ενδομοριακή κυκλοποίηση για να δώσει το προϊόν **66** με την αποβολή του νιτρώδους ανιόντος.



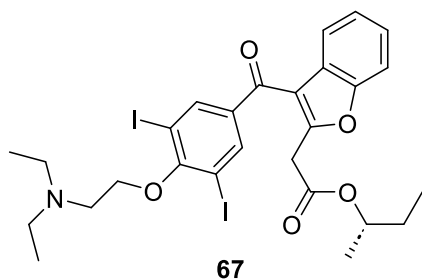
Σχήμα 21: Πιθανός μηχανισμός σύνθεσης βενζοδιυδροφουρανίων από 2-νιτροβενζο-*[b]*φουράνια.

3. Βενζοφουράνια

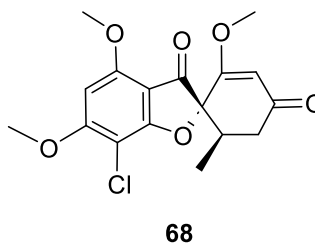
Τα τελευταία χρόνια, τα βενζοφουρανικά παράγωγα έχουν προσελκύσει το ενδιαφέρον. Αυτό συμβαίνει επειδή έχουν σημαντικές θεραπευτικές και βιολογικές ιδιότητες, αλλά και λόγω της ευρείας εμφάνισής τους στην φύση. Βενζοφουρανικά παράγωγα εμφανίζουν ισχυρές βιολογικές ιδιότητες συμπεριλαμβανομένων αντιυπεργλυκαιμικών, αναλγητικών, αντιπαρασιτικών, αντιμικροβιακών, αντικαρκινικών και δραστηριοτήτων αναστολέα κινάσης. Επιπλέον, υποκατεστημένα βενζοφουράνια βρίσκουν εφαρμογή όπως σε αισθητήρες που φθορίζουν, οξειδωτικών, αντιοξειδωτικών παραγόντων, μιας ποικιλίας φαρμάκων καθώς και σε άλλα πεδία της χημείας και της γεωργίας¹⁴.

Οι ετεροκυκλικές ενώσεις, όπως αυτές του βενζο[*b*]φουρανίου, αφθονούν στη φύση και λειτουργούν ως θεμελιώδης δομική μονάδα για μια μεγάλη ποικιλία φυσικών μορίων, παρουσιάζοντας πολλές διαφορετικές λειτουργίες. Πολλοί ερευνητές έχουν αναφέρει παράγωγα του βενζοφουρανίου με αντι-ιική, αντικαρκινική¹⁵, αντιβακτηριακή¹⁶ και αντιοξειδωτική δράση¹⁷.

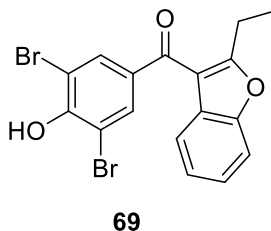
Ορισμένα φάρμακα, με δομή βενζοφουρανίου, εγκεκριμένα από τον FDA (Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ) εμφανίζονται στο Σχήμα 22.



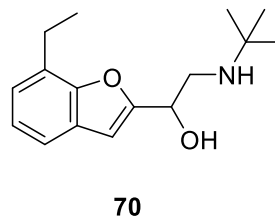
Βουδιοδαρόνη
(Αντιαρρυθμικό)



Γκρισεοφουβίνη
(Αντιμυκητιασικό)



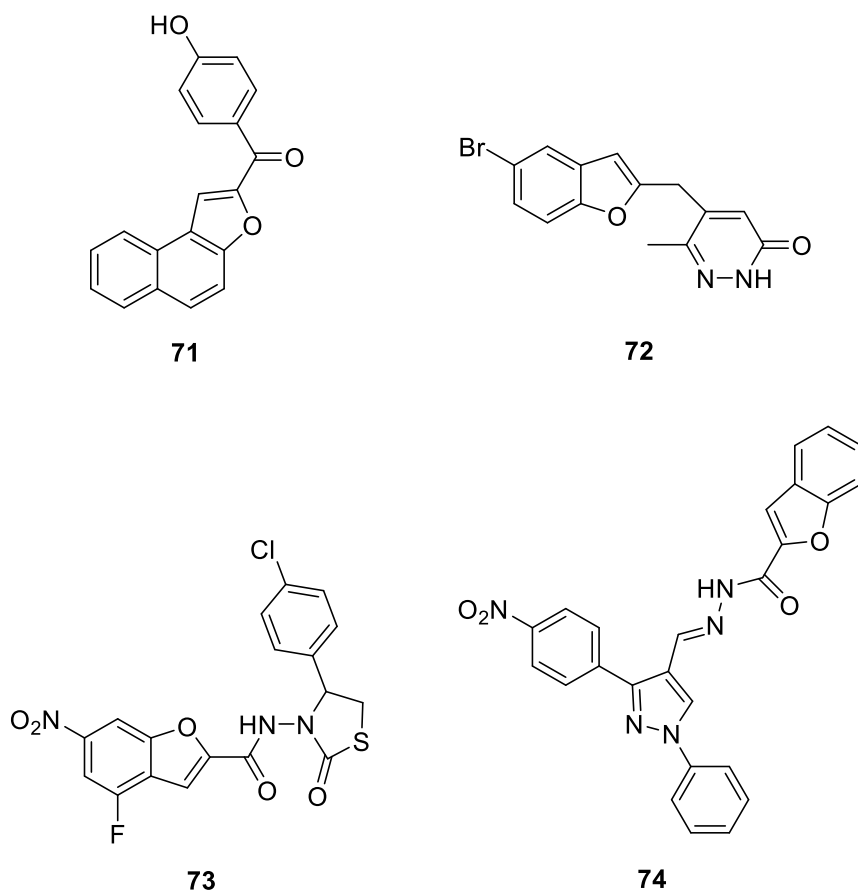
Βενζβρομαρόνη
(Ουρικοζουρικός παράγοντας)



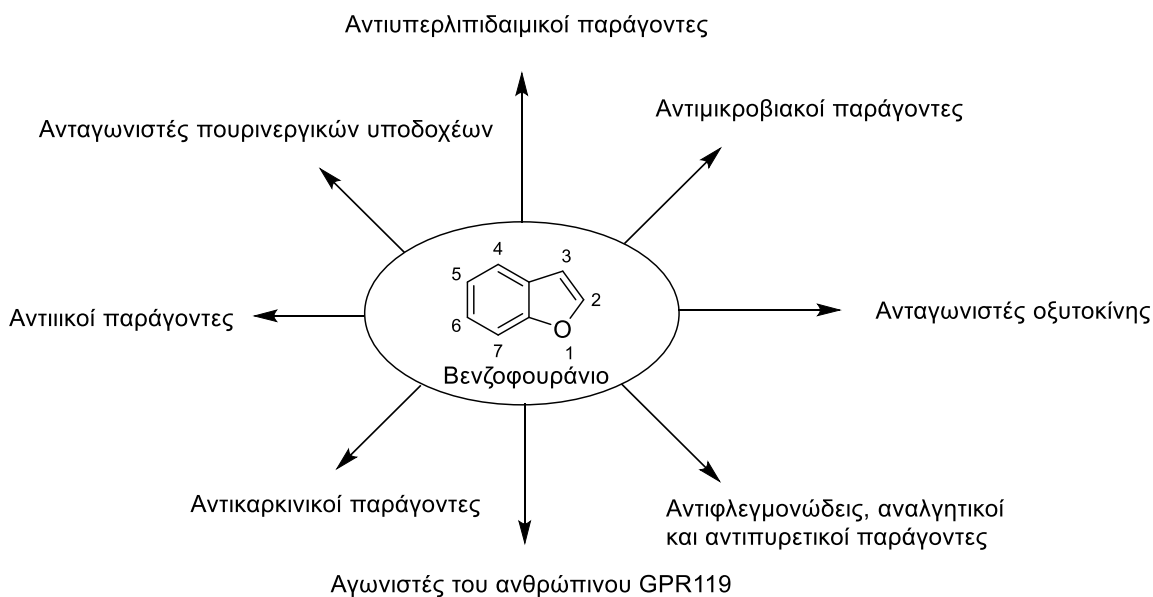
Βουφουραλόλη
(Ανταγωνιστής των βήτα-αδρενοϋποδοχέων)

Σχήμα 22: Εγκεκριμένα φάρμακα από τον FDA με βάση την δομή βενζοφουρανίου.

Οι μελέτες πάνω στα παράγωγα βενζοφουρανικών παραγώγων συνεχίζονται, οι Spasov¹⁸ κ.ά. ανέφεραν τη σύνθεση των πιο ισχυρών ακυλο-βενζοφουρανίων **71** ως αναστολείς της α-γλυκοσιδάσης με υπογλυκαιμικές δυνατότητες. Παρομοίως, οι Boukharsa¹⁹ κ.ά. περιέγραψαν τα πιο ισχυρά βενζοφουράνια-πυριδαζίνες **72** ως αναστολείς της α-γλυκοσιδάσης. Ο Taha²⁰ και οι συνεργάτες του ανέφεραν θειαζολιδινόνες με βάση το βενζοφουράνιο **73** ως τους πιο ισχυρούς αναστολείς. Τέλος, οι Azimi²¹ κ.ά. ανέπτυξαν τα πιο ισχυρά διφαινυλο-πυραζολο-βενζοφουράνια **74** ως αναστολείς της ουρεάσης (Σχήμα 23)²².



Σχήμα 23: Πρόσφατα δημοσιευμένες ενώσεις (εν δυνάμει φαρμακευτικές) με βάση την δομή βενζοφουρανίου.

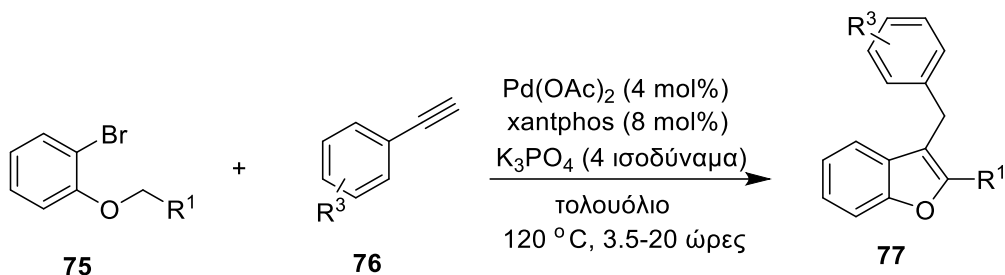


Σχήμα 24: Το φάσμα της βιολογικής δραστηριότητας των παραγώγων του βενζοφουρανίου¹⁴.

3.1 Αντιδράσεις σύνθεσης βενζοφουρανίων

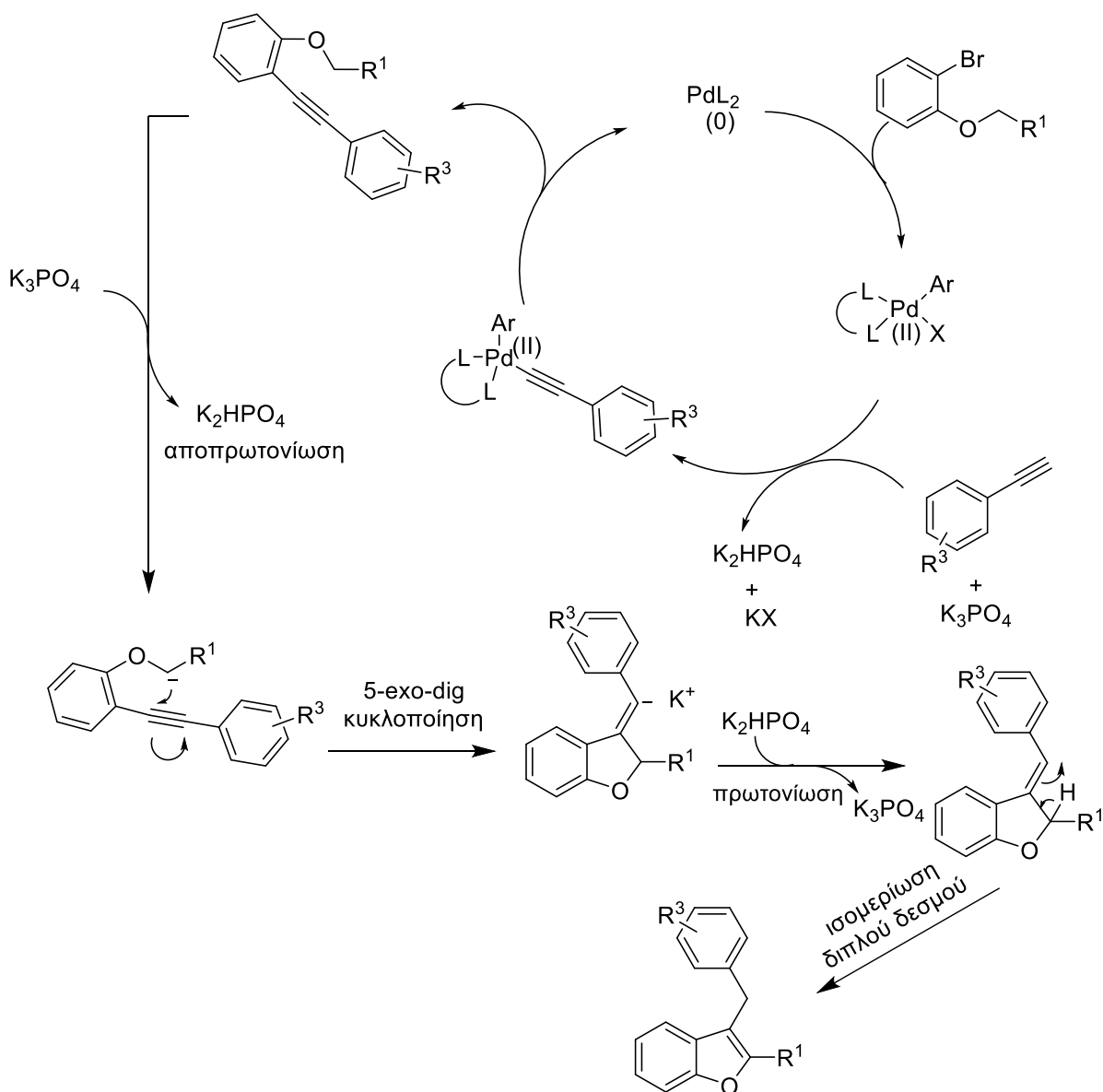
3.1.1 Διαμοριακή σύζευξη Sonogashira

Ο Kishore²³ και η ομάδα του, αναπτύσσουν στρατηγικές σύνθεσης ετεροκυκλικών ενώσεων μέσω μεθόδων ενός δοχείου (one-pot). Σε αυτό το πλαίσιο ανέπτυξαν μέθοδο κατά την οποία τα 2,3-διυποκατεστημένα βενζοφουράνια μπορούν να παρασκευαστούν αποτελεσματικά σε ένα στάδιο, μέσω μιας διαμοριακής σύζευξης Sonogashira που συνοδεύεται από μια ενδομοριακή κυκλοποίηση καρβανιόντος-αλκινίου και ισομερείωσης. Η σημασία της συγκεκριμένης μεθόδου έγκειται στη χρήση εύκολα προσβάσιμων βρωμο/ιωδο-αιθέρων που φέρουν καρβονυλομάδες **75**, καθώς και εμπορικά διαθέσιμων φαινυλακετυλενίων **76** ως πρώτων υλών για τη σύνθεση λειτουργικοποιημένων βενζο[*b*]φουρανίων **77**.



Σχήμα 25: Σύνθεση βενζοφουρανικών παραγώγων με διαμοριακή σύζευξη Sonogashira.

Το κλειδί για να πετύχει η ενδομοριακή κυκλοποίηση είναι η μεθυλένο ομάδα που βρίσκεται ανάμεσα στο οξυγόνο και τον υποκαταστάτη R^1 (κετόνη, εστέρα ή νιτρίλιο). Λόγω της γειτνίασης με το καρβονύλιο, τα υδρογόνα αυτά είναι ελαφρώς όξινα. Η βάση (K_3PO_4) αποσπά ένα πρωτόνιο, δημιουργώντας ένα καρβανιόν, το οποίο στη συνέχεια προσβάλλει στον τριπλό δεσμό που δημιουργήθηκε από τη σύζευξη Sonogashira. Χωρίς αυτή την ενεργοποίηση, η κυκλοποίηση δεν θα συνέβαινε. Όσον αφορά την κυκλοποίηση, υπάρχουν συχνά δύο δρόμοι. Εδώ, η αντίδραση ακολουθεί αποκλειστικά τη διαδρομή 5-*exo-dig*. Αυτό σημαίνει ότι σχηματίζεται ένας πενταμελής δακτύλιος (όπως το φουράνιο) αντί για έναν εξαμελή. Οι ερευνητές παρατήρησαν ότι η γεωμετρία του μορίου και οι ηλεκτρονιακές επιδράσεις των υποκαταστατών εξαναγκάζουν την αντίδραση προς αυτό το συγκεκριμένο μονοπάτι, κάτι που είναι ιδιαίτερα επιθυμητό στη σύνθεση φαρμάκων για την αποφυγή παραπροϊόντων. Ο πιθανός μηχανισμός της αντίδρασης παρουσιάζεται στο Σχήμα 26.

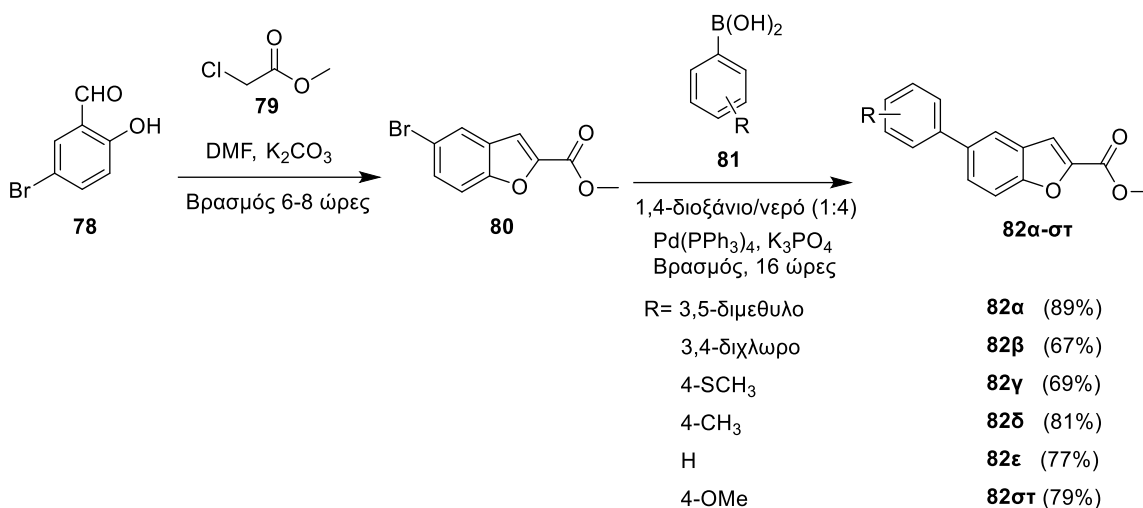


Σχήμα 26: Πιθανός μηχανισμός σύνθεσης βενζοφουρανίου με διαμοριακή αντίδραση Sonogashira.

3.1.2 Αντίδραση Suzuki-Miyaura

Η αντίδραση Suzuki-Miyaura είναι μία συχνά χρησιμοποιούμενη μέθοδος για την αντίδραση διασταυρούμενης σύζευξης στην οργανική και φαρμακευτική χημεία. Οι αντιδράσεις σύζευξης Suzuki χρησιμοποιούνται κυρίως στον τομέα της οργανικής χημείας για τη σύνθεση βιολογικά δραστικών μορίων όπως είναι τα υποκατεστημένα

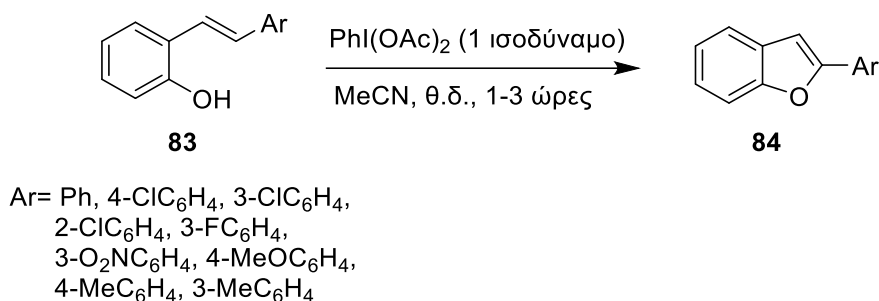
βενζοφουράνια. Οι Khan και Zubair²² ξεκινώντας από βρωμοσαλισαλαλδεΐδη **78** συνέθεσαν το 5-βρωμο-βενζοφουράνιο **80** χρησιμοποιώντας χλωροοξικό μεθυλεστέρα **79** σε DMF και έχοντας ως βάση ανθρακικό κάλιο. Έπειτα για την διασταυρούμενη σύζευξη έγινε χρήση υποκατεστημένων βορονικών οξέων **81**, τετράκις-τριφαινυλοφωσφινοπαλλαδίου, φωσφορικού καλίου τα οποία με βρασμό για 16 ώρες έδωσαν τα επιθυμητά προϊόντα **82α-στ**.



Σχήμα 27: Σύνθεση βενζοφουρανικών παραγώγων μέσω αντίδρασης Suzuki-Miyaura.

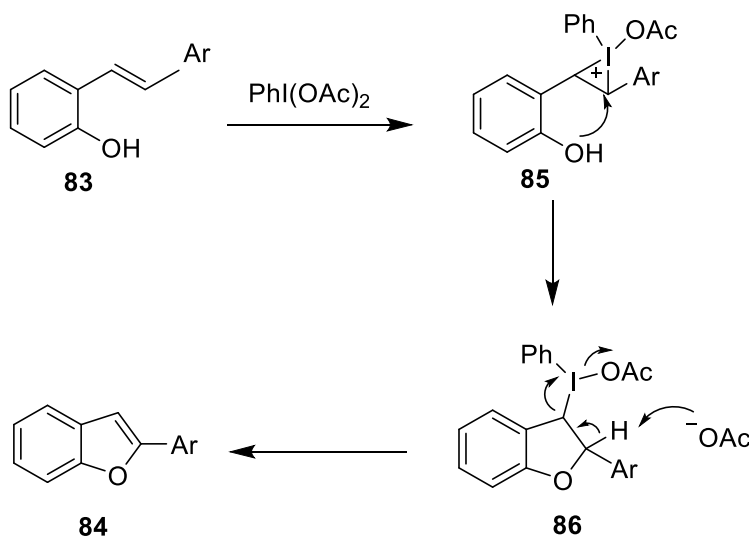
3.1.3 Οξειδωτική κυκλοποίηση με υπερσθενές ιώδιο

Οι Singh και Wirth²⁴ πρότειναν μία «πράσινη» μέθοδο που δεν απαιτεί την χρήση μετάλλου για την σύνθεση βενζοφουρανίων και ναφθοφουρανίων. Πιο συγκεκριμένα, η αντίδραση αφορά την οξειδωτική κυκλοποίηση *ο*-υδροξυστιλβενίων **83** με τη χρήση αντιδραστηρίων υπερσθενούς ιωδίου δίνοντας τα αντίστοιχα προϊόντα σε υψηλές αποδόσεις (74 – 95%).



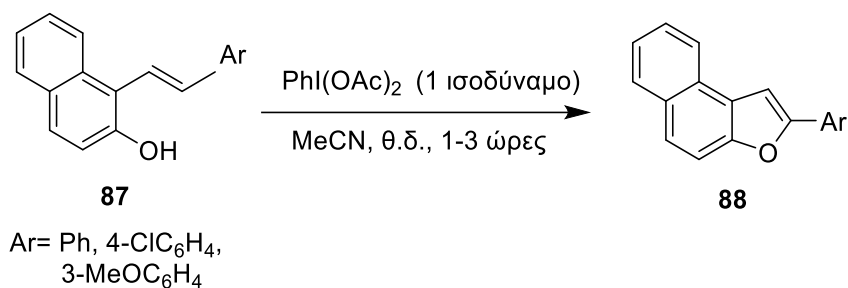
Σχήμα 28: Αντίδραση κυκλοποίησης των 2-υδροξυστιλβενίων με χρήση υπερσθενούς ιωδίου.

Ένας προτεινόμενος μηχανισμός για την οξειδωτική κυκλοποίηση των στυλβενίων **83** προς βενζοφουράνια **84**, επαγόμενη από υπερσθενές ιώδιο, παρουσιάζεται στο Σχήμα 29. Σύμφωνα με αυτόν τον μηχανισμό, το ηλεκτρονιόφιλο ιώδιο ενεργοποιεί τον διπλό δεσμό του στυλβενίου **83**, σχηματίζοντας ένα τριμελές ενδιάμεσο ιωδωνίου **85**. Αυτό υφίσταται ενδομοριακή αντίδραση με το φαινολικό άτομο οξυγόνου, οδηγώντας στο ενδιάμεσο **86**. Τέλος, η απόσπαση του υπερσθενούς ιωδίου δίνει το προϊόν **84**.



Σχήμα 29: Προτεινόμενος μηχανισμός για την κυκλοποίηση στυλβενίων.

Με τον ίδιο τρόπο, οι ερευνητές πέτυχαν και την κυκλοποίηση 1-στυρυλο-2-ναφθολών **87** στα αντίστοιχα ναφθοφουράνια **88**.



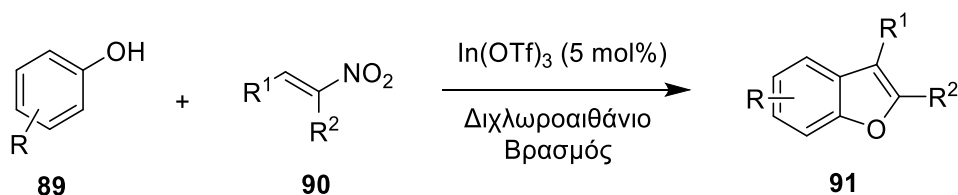
Σχήμα 30: Αντίδραση κυκλοποίησης των 1-στυρυλο-2-ναφθολών με χρήση υπερσθενούς ιωδίου.

Η μέθοδος αυτή για την σύνθεση 2-αρυλο-βενζοφουρανίων είναι πολύ απλή, οικονομική και γίνεται χωρίς τη χρήση μετάλλων ως καταλύτες. Περαιτέρω μελέτες σχετικά με το ευρύτερο πεδίο εφαρμογής αυτής της μεθόδου βρίσκονται σε εξέλιξη.

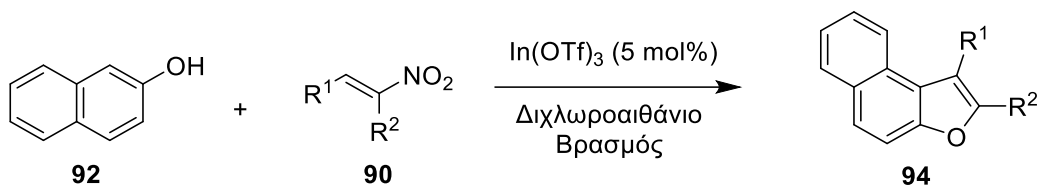
3.1.4 Σύνθεση βενζοφουρανίων χρησιμοποιώντας ως καταλύτη το τριφλικό ίνδιο

Τα τελευταία χρόνια, οι ενώσεις του ινδίου (III) χρησιμοποιούνται ως ήπια και ανθεκτικά στο νερό οξέα κατά Lewis, τα οποία προσδίδουν υψηλή τοπο-, στεreo- και χημειοεκλεκτικότητα. Συγκεκριμένα, το τριφλικό ίνδιο διαπιστώθηκε ότι είναι ένας πιο αποτελεσματικός καταλύτης από τα συμβατικά οξέα Lewis στην προώθηση διαφόρων μετασχηματισμών. Πάνω σε αυτό εργάστηκαν ο Kundu²⁵ και οι συνεργάτες του οι οποίοι ανέφεραν την αξιοσημείωτη καταλυτική δραστηριότητα του τριφλικού ινδίου στην οπε-ροτ συμπίκνωση φαινολών **89** / ναφθολών **92** και α,β-ακόρεστων νιτροαλκενίων **90** προς υποκατεστημένα παράγωγα βενζοφουρανίου **91** και ναφθοφουρανίου **94**.

Οι ερευνητές μετά από μεγάλη σειρά αντιδράσεων, κατέληξαν ότι η χρήση 5-10 mol% In(OTf)_3 είναι επαρκής για την πλήρη μετατροπή των αντιδρώντων, ενώ το 1,2-διχλωροαιθάνιο σε θερμοκρασία βρασμού έδωσε τις υψηλότερες αποδόσεις.



Σχήμα 31: Σύνθεση βενζοφουρανίων χρησιμοποιώντας ως καταλύτη το τριφλικό ίνδιο.

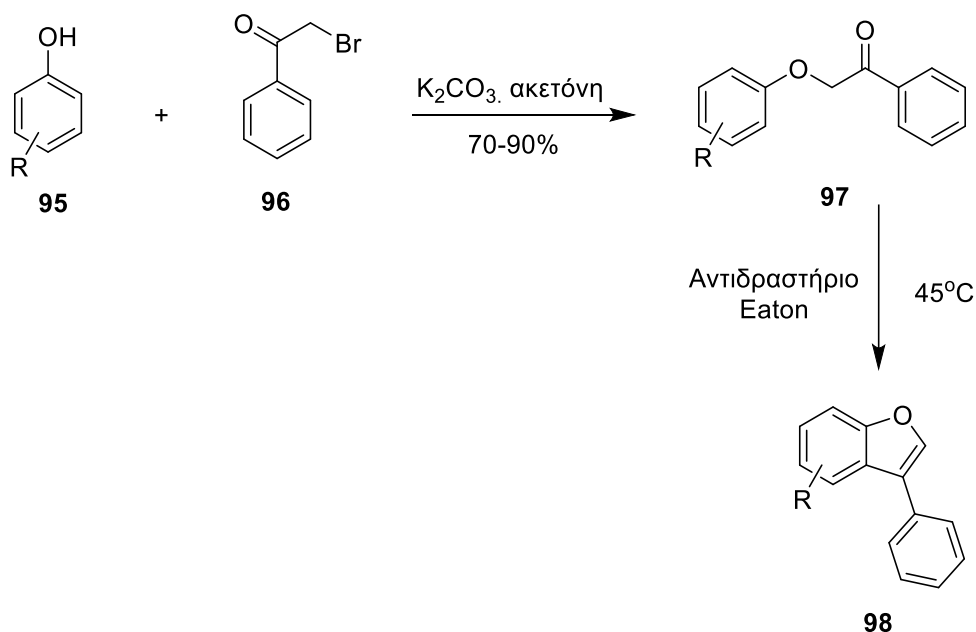


Σχήμα 32: Σύνθεση ναφθοφουρανίων χρησιμοποιώντας ως καταλύτη το τριφλικό ίνδιο.

3.1.5 Σύνθεση βενζοφουρανίων με το αντιδραστήριο Eaton

Ο Zhang²⁶ και οι συνεργάτες του, ανέπτυξαν μια απλή μέθοδο σύνθεσης για 3-υποκατεστημένα ή 2,3-διυποκατεστημένα βενζοφουράνια από α-φαινοξυκετόνες, με αποδόσεις που κυμαίνονται από μέτριες έως εξαιρετικές (50%–98%), η οποία προάγεται από το αντιδραστήριο Eaton υπό ήπιες συνθήκες. Η αντίδραση αυτή μπορεί επίσης να εφαρμοστεί στη σύνθεση ναφθοφουρανίων, φουρανοκουμαρινών, βενζοθειοφαινίου και ενός βενζοπυρανίου.

Το αντιδραστήριο Eaton είναι ένα ισχυρό όξινο και αφυδατικό μέσο που χρησιμοποιείται ευρέως στην οργανική χημεία. Πρόκειται για ένα διάλυμα πεντοξειδίου του φωσφόρου (P_2O_5) μέσα σε μεθανοσουλφονικό οξύ (MeSO_3H) και είναι ένα εναλλακτικό αντιδραστήριο του πολυφωσφορικού οξέος για την προαγωγή αντιδράσεων (κυκλο)αφυδάτωσης.

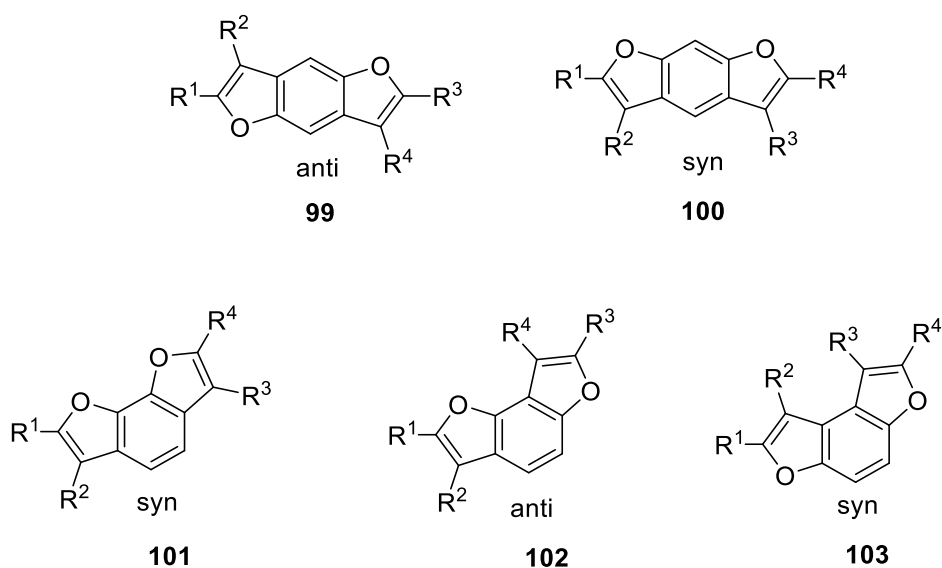


Σχήμα 33: Σύνθεση βενζοφουρανίων με το αντιδραστήριο Eaton.

Η αντίδραση κυκλοαφυδάτωσης πιθανότατα εξελίσσεται μέσω ενός μηχανισμού που περιλαμβάνει ενδομοριακή ηλεκτρονιόφιλη αρωματική υποκατάσταση, ακολουθούμενη από αφυδάτωση για να δώσει το βενζοφουράνιο. Το αντιδραστήριο Eaton είναι αρκετά αποτελεσματικό επειδή η ισχυρή οξύτητα Brønsted που διαθέτει μπορεί να προάγει την κυκλοποίηση, ενώ ο ισχυρός μικτός ανυδρίτης φωσφορικού-καρβοξυλικού οξέος μπορεί να κατευθύνει την αφυδάτωση. Στο στάδιο της ηλεκτρονιόφιλης αρωματικής υποκατάστασης, οι ηλεκτρονιοδότες υποκαταστάτες στον φαινοξυ-δακτύλιο μπορούν να αυξήσουν την ηλεκτρονιακή πυκνότητα, γεγονός που οδηγεί σε μια πολύ πιο αποτελεσματική ηλεκτρονιόφιλη επίθεση από το πρωτονιωμένο καρβονύλιο. Ως εκ τούτου, καταδεικνύεται μια σημαντική επίδραση των υποκαταστατών στον φαινοξυ-δακτύλιο. Αντιθέτως, η πρωτονίωση της καρβονυλικής ομάδας από το $MeSO_3H$ μπορεί να ενισχύσει σημαντικά τον ηλεκτρονιόφιλο χαρακτήρα της και να μειώσει την απαίτηση για ηλεκτρόνια, οδηγώντας σε καλή ανοχή λειτουργικών ομάδων των πρόδρομων κετονών.

4. Βενζοδιφουράνια

Τα βενζοδιφουράνια αποτελούν μια εξαιρετικά σημαντική και δομικά περίπλοκη κατηγορία πολυκυκλικών αρωματικών ετεροκυκλικών ενώσεων. Ο θεμελιώδης δομικός τους σκελετός αποτελείται από έναν κεντρικό δακτύλιο βενζολίου, ο οποίος είναι ταυτόχρονα συμπυκνωμένος με δύο δακτυλίους φουρανίου. Τα βενζοφουράνια και τα παράγωγά τους μπορούν να εμφανιστούν ως 5 διαφορετικά τοποϊσομερή, ανάλογα με το αν είναι ευθύγραμμα και έχουν τα οξυγόνα σε *πάρα-* **99** ή σε *μέτα-*θέση **100** ή αν είναι γωνιακά και έχουν τα οξυγόνα σε *όρθο-* **101**, *μέτα-* **102** ή *πάρα-*θέση **103**.

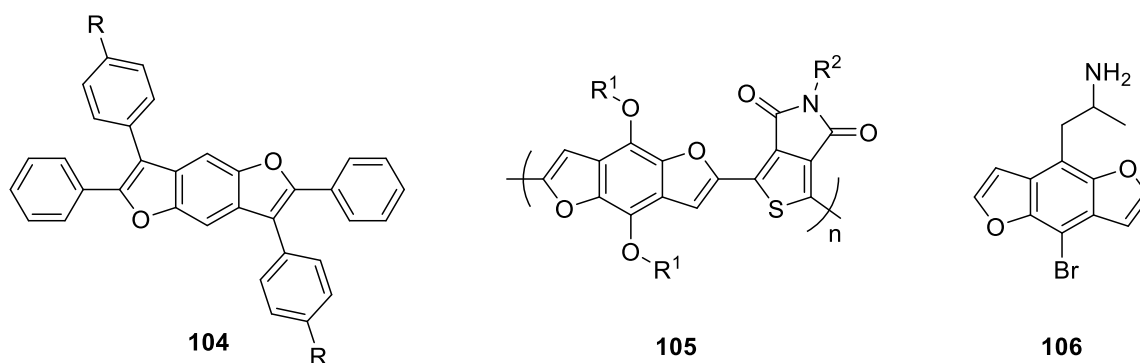


Σχήμα 34: Τα τοποϊσομερή των βενζοδιφουρανικών παραγώγων.

Τα βενζοδιφουρανικά παράγωγα έχουν ένα ευρύ φάσμα εφαρμογών. Όσον αφορά την βιολογική τους δράση αυτή μπορεί να είναι αντικαρκινική²⁷, αντιβακτηριακή²⁸, αντιιική²⁹ αντιοξειδωτική και αντιφλεγμονώδης. Επίσης, ο Tsuji³⁰ και οι συνεργάτες του ανέδειξαν την ικανότητα τέτοιων μορίων να λειτουργούν ως εξαιρετικά υλικά μεταφοράς οπών. Αξιοποιώντας το εκτεταμένο π-συζυγιακό τους σύστημα, τα κατάλληλα ενεργειακά επίπεδα και την υψηλή θερμική τους σταθερότητα, η έρευνα τους αποδεικνύει ότι τα συγκεκριμένα παράγωγα αποτελούν ιδανικούς υποψηφίους για ενσωμάτωση σε σύγχρονες οργανικές οπτοηλεκτρονικές διατάξεις, όπως οι οργανικές δίοδοι εκπομπής φωτός

(OLEDs) (Δομή **104**, Σχήμα 35). Επιπλέον έχει μελετηθεί η εφαρμογή τους στον ταχέως αναπτυσσόμενο τομέα των οργανικών φωτοβολταϊκών (OPVs). Τα μοναδικά δομικά χαρακτηριστικά αυτών των συστημάτων, όπως η απόλυτη επιπεδότητα του μορίου, οι ευνοϊκές ενεργειακές στάθμες και το ισχυρό φαινόμενο π-stacking συμβάλλουν καταλυτικά στη βελτιστοποίηση της απόδοσης μετατροπής της ηλιακής ενέργειας. Τα βενζοδιφουράνια αναδεικνύονται ως μια εξαιρετικά υποσχόμενη, φιλική προς το περιβάλλον εναλλακτική λύση έναντι άλλων παραδοσιακών ετεροκυκλικών ενώσεων, όπως τα θειοφαίνια³¹ (Δομή **105**, Σχήμα 35).

Ορισμένα βενζοδιφουράνια όπως το Bromo-Dragonfly **106** έχουν μελετηθεί για τις ψυχοδραστικές του επιπτώσεις στον ανθρώπινο οργανισμό. Ταξινομείται στις κατηγορίες των φαρμάκων φαιναιθυλαμίνης και αμφεταμίνης ενώ διακρίνεται για την εξαιρετική του ισχύ και την ασυνήθιστα παρατεταμένη διάρκεια δράσης του σε σύγκριση με πιο γνωστά ψυχεδελικά, όπως το LSD. Χημικά, αποτελεί μέρος της οικογένειας των φαιναιθυλαμινών, η οποία μοιράζεται έναν δομικό σκελετό παρόμοιο με αυτόν που βρίσκεται στη φυσική ένωση μεσκαλίνη. Η ονομασία «Bromo-DragonFLY» προέρχεται από τη μοριακή του διαμόρφωση η οποία μοιάζει με το σχήμα μιας λιβελούλας (dragonfly), με ένα άτομο βρωμίου ενσωματωμένο σε μια συγκεκριμένη θέση που βελτιώνει την ψυχοδραστική του ισχύ³².



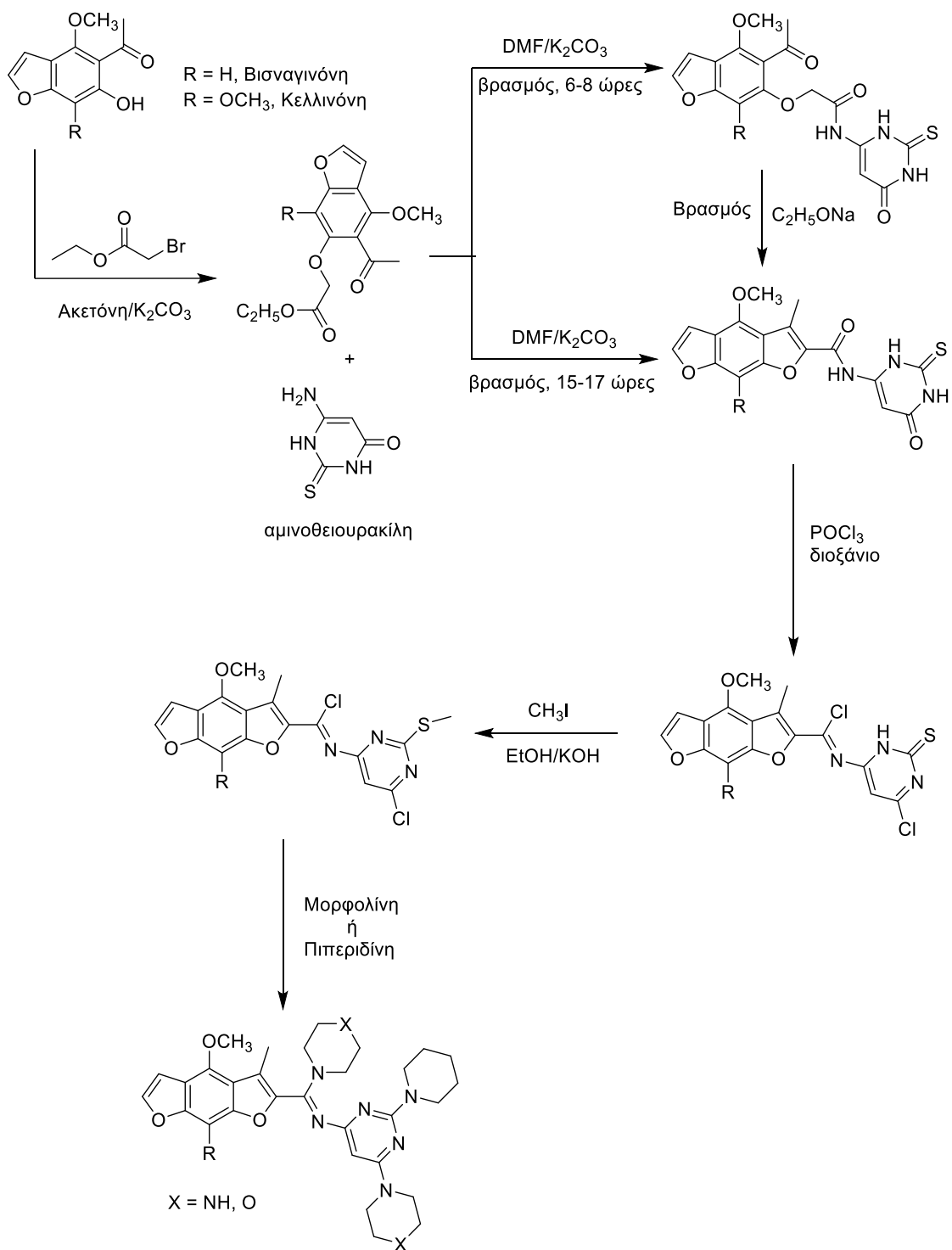
Σχήμα 35: Βενζοδιφουρανικά παράγωγα με διαφορετικές δράσεις.

4.1 Αντιδράσεις σύνθεσης βενζοδιφουρανίων

4.1.1 Σύνθεση βενζοδιφουρανίων ως εκλεκτικών αναστολέων της COX-2

Ο Hashem³³ και οι συνεργάτες του εστίασαν στον σχεδιασμό και τη σύνθεση νέων φαρμακευτικών ενώσεων, οι οποίες έχουν δομή βενζοδιφουρανίων, με βάση φυσικά προϊόντα. Συγκεκριμένα, οι ερευνητές χρησιμοποίησαν παράγωγα φουροχρωμών, όπως η βισναγινόνη και η κελλινόνη, οι οποίες εξάγονται από το φυτό *Ammi visnaga*. Σκοπός της μελέτης ήταν η δημιουργία νέων, ασφαλέστερων φαρμάκων που να στοχεύουν επιλεκτικά το ένζυμο της κυκλοοξυγενάσης-2 (COX-2), προκειμένου να προσφέρουν ισχυρή αντιφλεγμονώδη και αναλγητική δράση, ελαχιστοποιώντας παράλληλα τις παρενέργειες που προκαλούν τα παλαιότερα φάρμακα.

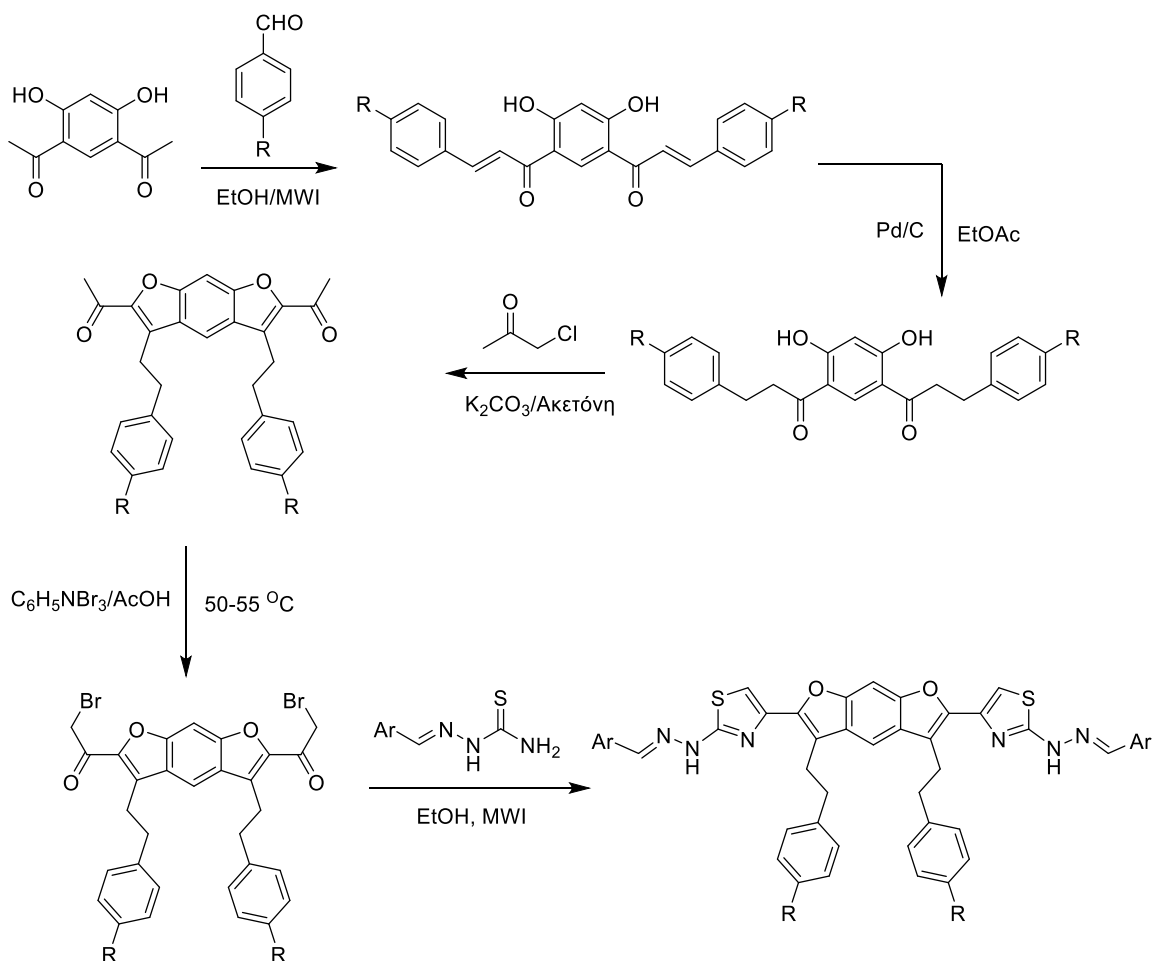
Οι τελικές βενζοδιφουρανικές ενώσεις παρουσίασαν υψηλή εκλεκτική ανασταλτική δράση έναντι του ενζύμου COX-2, αντιφλεγμονώδη δράση της τάξης του 59-68% και σημαντική αναλγητική προστασία της τάξης του 42-51%.



Σχήμα 36: Σύνθεση βιολογικά δραστικών βενζοδιφουρανίων.

4.1.2 Σύνθεση θειαζολυλο-βενζοδιφουρανίων με ακτινοβολία μικροκυμάτων

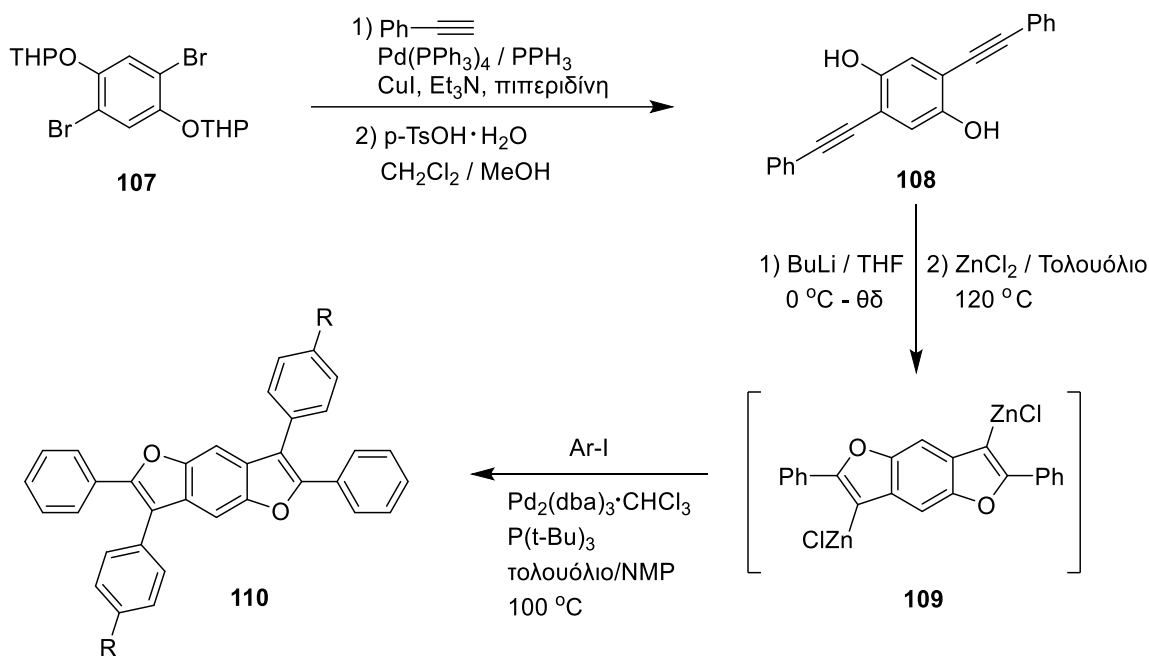
Ο Baba³⁴ και οι συνεργάτες του συνέθεσαν νέα υποκατεστημένα με θειαζόλιο βενζοδιφουράνια από παράγωγα βενζοδιφουρανίου και υποκατεστημένες θειοημικαρβαζόνες με ακτινοβολία μικροκυμάτων. Οι τελικές ενώσεις αξιολογήθηκαν ως προς την *in vitro* αντιβακτηριακή τους δράση έναντι Gram-θετικών και Gram-αρνητικών στελεχών. Κάποιες από αυτές είναι δραστικές έναντι του *Bacillus subtilis* (+), ενώ άλλες εμφανίζουν καλή δράση έναντι του στελεχούς *Pseudomonas aeruginosa* (-).



Σχήμα 37: Σύνθεση βενζοδιφουρανίων υποκατεστημένων με θειαζόλιο υποβοηθούμενη από ακτινοβολία μικροκυμάτων.

4.1.3 Σύνθεση βενζοδιφουρανίων μέσω σύζευξης Sonogashira και Negishi

Όπως είδαμε προηγουμένως τα βενζοδιφουράνια μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως υλικά μεταφοράς οπών για χρήση σε οργανικές διόδους εκπομπής φωτός (OLEDs). Πάνω σε αυτό εργάστηκαν οι Tsuji³⁰ και οι συνεργάτες του, οι οποίοι απέδειξαν ότι τα βενζοδιφουράνια είναι μία εξαιρετικά αποδοτική εναλλακτική μοριακή δομή των α-NPD (μόριο που φέρει διαρυλαμινικές ομάδες), που είναι το κυρίαρχο βιομηχανικό πρότυπο για τα υλικά μεταφοράς οπών. Για να ξεπεραστούν τα προηγούμενα συνθετικά εμπόδια, αναπτύχθηκε μια νέα, αποδοτική μέθοδος παραγωγής των 2,3,6,7-τετρααρυλοβενζο[1,2-b:4,5-b']διφουρανίων **110**. Η πορεία ξεκινά με σύζευξη Sonogashira σε προστατευμένη 2,5-διβρωμοϋδροκινόννη **107**, ενώ το καθοριστικό στάδιο που εξασφαλίζει τις υψηλές αποδόσεις είναι η τελική διασταυρούμενη σύζευξη Negishi, μέσω ενός ενδιάμεσου ψευδαργύρου και καταλύτη παλλαδίου.

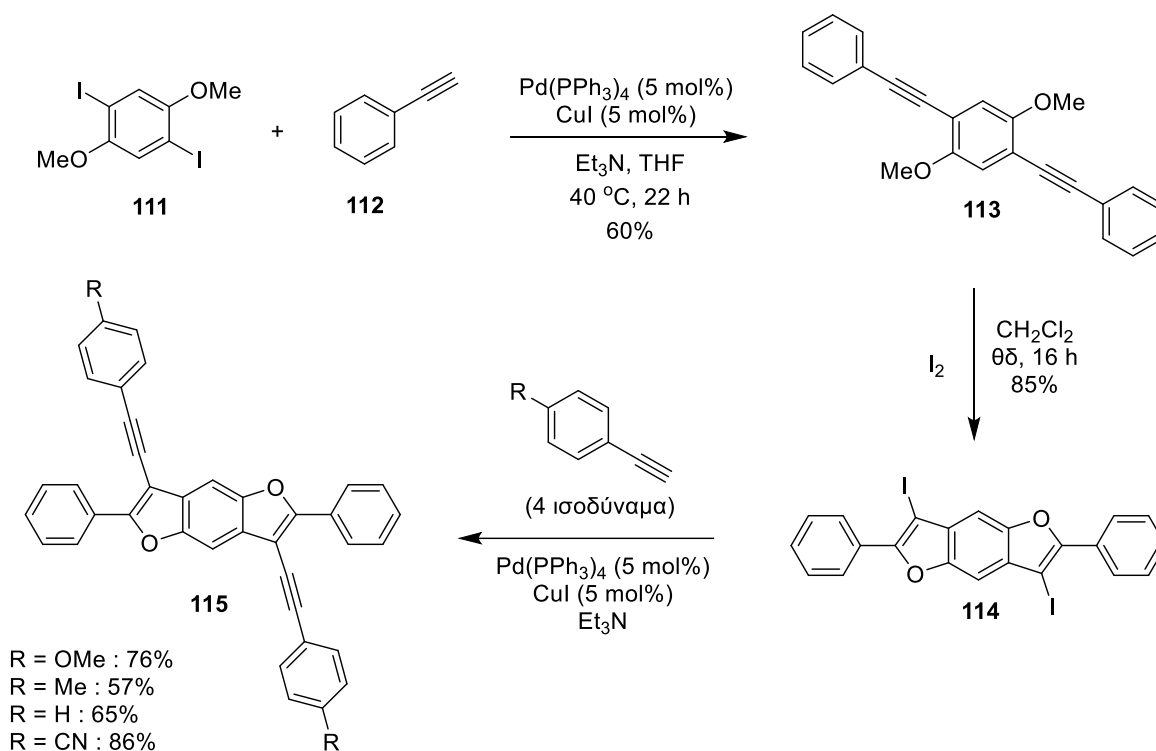


Σχήμα 38: Σύνθεση βενζοδιφουρανίων για χρήση ως υλικά μεταφοράς οπών.

Με φυσικοχημικές μελέτες που έγιναν αποδείχθηκε ότι τα μόρια αυτά λόγω του επίπεδου και άκαμπτου σκελετού τους επιτρέπουν την ταχεία και αποτελεσματική μεταφορά θετικών φορτίων μέσω του υλικού. Επίσης, παρουσιάζουν πολύ υψηλές θερμοκρασίες υαλώδους μετάπτωσης, οι οποίες φτάνουν έως και τους 135°C (έναντι 96°C του α-NPD). Αυτό είναι κρίσιμο, διότι αποτρέπει την κρυστάλλωση και τη μορφολογική υποβάθμιση του φιλμ όταν η συσκευή θερμαίνεται κατά τη λειτουργία της, αυξάνοντας σημαντικά τη διάρκεια ζωής της. Τέλος, η χρήση τους σε πραγματικές συσκευές OLED οδήγησε σε δραματική αύξηση της φωτεινής απόδοσης (2 έως 3 φορές υψηλότερη συγκριτικά με τις συσκευές που χρησιμοποιούσαν α-NPD).

4.1.4 Σύνθεση βενζοδιφουρανίων με εκτεταμένο π-συζυγιακό σύστημα μέσω ιωδοκυκλοποίησης

Η έρευνα των Hibino και Umeda³⁵ εστιάστηκε στη σύνθεση βενζοδιφουρανίων με εκτεταμένο π-συζυγιακό σύστημα με τη χρήση αιθινυλικών ομάδων. Στόχος αυτής της μελέτης είναι η εισαγωγή νέων, βελτιωμένων οπτικών ιδιοτήτων στις ενώσεις αυτές. Η σύνθεση των παραγώγων βενζοδιφουρανίου πραγματοποιείται σε στάδια, ξεκινώντας με το σχηματισμό πρόδρομων ενώσεων μέσω αρχικής σύζευξης Sonogashira. Καθοριστικό βήμα για την διαδικασία αποτελεί η ιωδοκυκλοποίηση για τη δημιουργία του κεντρικού διωδιωμένου σκελετού **114**. Τέλος, η σύνθεση ολοκληρώνεται επιτυχώς μέσω αντίδρασης Sonogashira με αρωματικά αλκίνια, αποδίδοντας τα επιθυμητά προϊόντα σε υψηλές αποδόσεις.

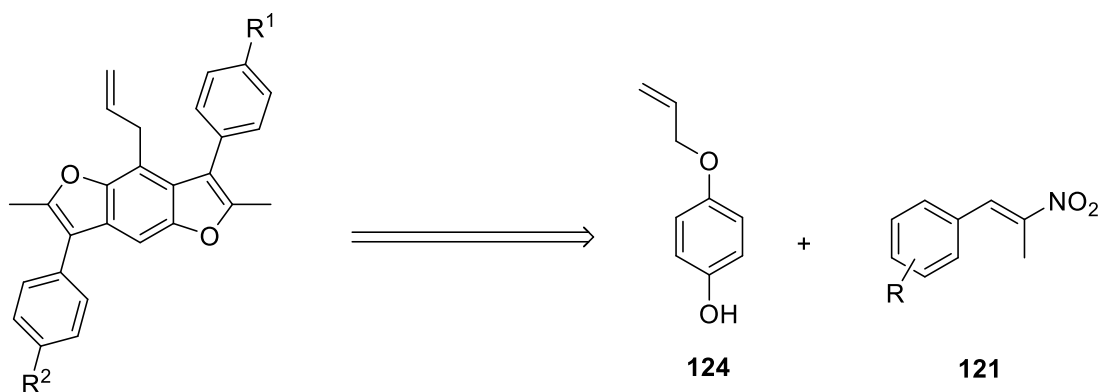


Σχήμα 39: Σύνθεση βενζοδιφουρανίων με εκτεταμένο συζυγιακό σύστημα.

Ένα από τα πιο εντυπωσιακά ευρήματα αφορά το παράγωγο βενζοδιφουρανίου που φέρει κυανομάδες. Λόγω της ύπαρξης ενός τμήματος που δρα ως δότης ηλεκτρονίων και ενός που δρα ως αποδέκτης, η συγκεκριμένη ένωση εμφάνισε αξιοσημείωτο φθορίζοντα σολβατοχρωμισμό. Αυτό σημαίνει ότι το χρώμα της εκπομπής φθορισμού της μεταβάλλεται δραστικά (μετατοπίζεται σημαντικά στο ερυθρό) καθώς αυξάνεται η πολικότητα του διαλύτη μέσα στον οποίο βρίσκεται, εξαιτίας φαινομένων ενδομοριακής μεταφοράς φορτίου. Τέλος, όλες οι ενώσεις διακρίνονται για τη δομική τους ακαμψία και επιπεδότητα, χαρακτηριστικά που τους προσδίδουν εξαιρετικές ιδιότητες φθορισμού με στενές μετατοπίσεις Stokes.

IV. ΣΥΖΗΤΗΣΗ – ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

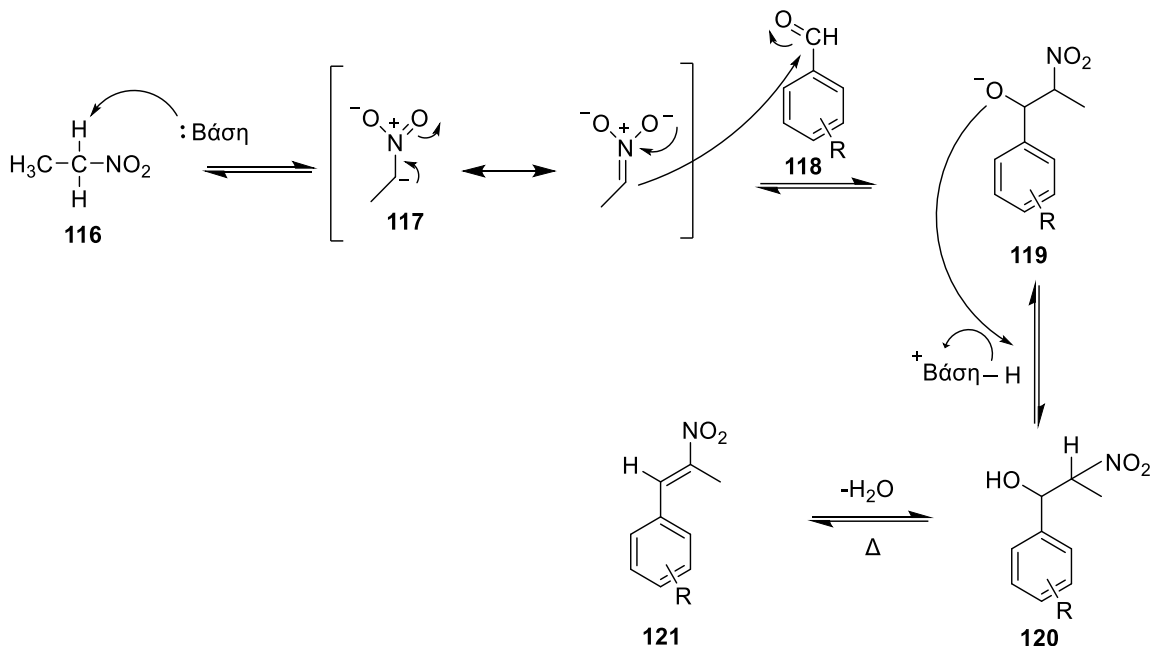
Όπως έχει ήδη αναφερθεί, ο κεντρικός σκοπός της παρούσας μεταπτυχιακής διατριβής είναι η ολική σύνθεση βενζοδιφουρανικών παραγώγων μέσω μιας σειράς διαδοχικών αντιδράσεων. Η συνθετική στρατηγική βασίζεται αρχικά σε μια αντίδραση κυκλοπροσθήκης μεταξύ της π-αλλυλοξυφαινόλης **124** και των νιτροαλκενίων **121**. Στο επόμενο κεφάλαιο παρουσιάζονται και αναλύονται διεξοδικά τα πειραματικά αποτελέσματα της σύνθεσης αυτών των πρώτων υλών.



1. Παρασκευή πρώτων υλών

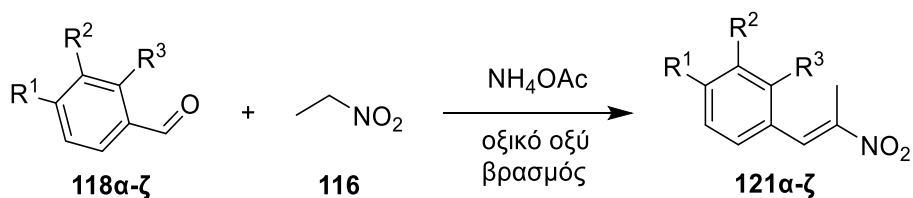
1.1 Παρασκευή των νιτροαλκενίων **121**

Τα νιτροαλκένια παρασκευάζονται σύμφωνα με την μέθοδο των Gairaud και Lappin³⁶. Η αντίδραση είναι γνωστή ως αντίδραση Henry. Η αντίδραση αυτή είναι μια αντίδραση σχηματισμού δεσμού C-C που καταλύεται από βάση μεταξύ νιτροαλκανίων και αλδεϋδών ή κετονών. Η αποπρωτονίωση του α-άνθρακα ως προς τη νιτρομάδα με μία βάση δίνει το σταθεροποιημένο μέσω συντονισμού ενολικό ανιόν **117**. Η προσβολή του ενολικού άνθρακα σε μία αλδεϋδη **118** σχηματίζει έναν νέο δεσμό C-C και διασπά τον π-δεσμό C-O. Η πρωτονίωση του οξυγόνου έχει ως αποτέλεσμα τον σχηματισμό του προϊόντος της β-νιτροαλκοόλης **120**. Περαιτέρω θέρμανση θα αποπρωτονιώσει τον γειτονικό στη νιτρομάδα άνθρακα που θα έχει ως αποτέλεσμα την απόσπαση νερού για να δώσει το προϊόν συμπύκνωσης **121**.



Σχήμα 40: Προτεινόμενος μηχανισμός σχηματισμού νιτροαλκενίων **121** από το νιτροαιθάνιο **116** και μια υποκατεστημένη βενζαλδεΐδη **118**.

Η γενική αντίδραση της υποκατεστημένης βενζαλδεΐδης **118α-ζ** με νιτροαιθάνιο **116** απεικονίζεται στο Σχήμα 41. Τα αποτελέσματα περιγράφονται στον Πίνακα 1.



Σχήμα 41: Σύνθεση των υποκατεστημένων β-μεθυλο-β-νιτροστυρολίων **121α-ζ**.

Πίνακας 1: Αποτελέσματα σύνθεσης των υποκατεστημένων β-μεθυλο-β-νιτροστυρολίων **121α-ζ**.

α/α	R^1	R^2	R^3	Χρόνος (ώρες) ^β	Προϊόν	Απόδοση (%) ^γ
1	H	H	H	2	121α	40
2	CH ₃	H	H	2	121β	40

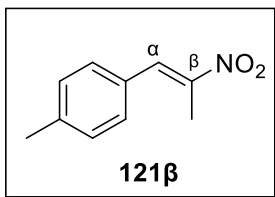
3	OCH ₃	H	H	4	121γ	26
4	Cl	H	H	4	121δ	46
5	H	H	Cl	3	121ε	54
6	H	NO ₂	H	3	121στ	56
7	NO ₂	H	H	3	121ζ	48

^α Όλες οι αντιδράσεις γίνονται με το νιτροαιθάνιο να βρίσκεται σε περίσσεια. ^β Χρόνος αντίδρασης από την έναρξη του βρασμού. ^γ Απομονωμένο προϊόν μετά από ανακρυστάλλωση με αιθανόλη.

Ένα διάλυμα της υποκατεστημένης βενζαλδεΐδης **118α-ζ**, νιτροαιθανίου **116** και οξικού αμμωνίου σε οξικό οξύ βράζεται για χρονικό διάστημα 2-4 ωρών. Το προκύπτον μείγμα αποχύνεται σε πάγο-νερό. Αν προκύψει στερεό, διηθείται και ανακρυσταλλώνεται από αιθανόλη, ενώ αν προκύψει λάδι, εκχυλίζεται με CH₂Cl₂ και μετά από κατάλληλη επεξεργασία ανακρυσταλλώνεται από αιθανόλη. Τα τελικά προϊόντα είναι κιτρινωπά στερεά ή έλαια.

Αξιίζει να σημειωθεί ότι τα προϊόντα του β-μεθυλο-β-νιτροστυρολίου **121α-ζ** που λαμβάνονται είναι τα (*E*)-ισομερή. Αυτό συμβαίνει επειδή σε αυτή την διαμόρφωση, οι δύο ομάδες υψηλότερης προτεραιότητας, ο ογκώδης φαινολικός δακτύλιος και η υψηλής ηλεκτρονιακής πυκνότητας νιτρομάδα, βρίσκονται στις αντίθετες πλευρές του διπλού δεσμού. Αυτό ελαχιστοποιεί τις στερεοχημικές αλληλεπιδράσεις και τις ηλεκτρονιακές απώσεις, καθιστώντας το μόριο θερμοδυναμικά σταθερό. Αντίθετα, το (*Z*)-ισομερές είναι δομικά ασταθές και έχει την τάση να ισομερίζεται στο πιο σταθερό (*E*)-ισομερές³⁷.

Από τα αποτελέσματα του Πίνακα 1 βλέπουμε ότι οι αποδόσεις είναι μέτριες έως καλές (26-56%). Η χαμηλότερη απόδοση παρατηρείται όταν χρησιμοποιείται η π-μεθοξυβενζαλδεΐδη **118γ** (α/α 3). Αυτό εξηγείται λόγω της π-μεθοξυομάδας, η οποία μέσω του +R συζυγιακού φαινομένου αυξάνει την ηλεκτρονιακή πυκνότητα του βενζολικού δακτυλίου και κατ' επέκταση κάνει τον καρβονυλικό άνθρακα λιγότερο ηλεκτρονιόφιλο. Κατά συνέπεια, το αποπρωτονιωμένο νιτροαιθάνιο, μέσω των δεσμών συντονισμού του, θα δυσκολευτεί να προσβάλει τον καρβονυλικό άνθρακα (βλ. μηχανισμό αντίδρασης, Σχήμα 40). Έτσι, η αντίδραση γίνεται πιο αργή και προκύπτει σημαντικά χαμηλότερη απόδοση.

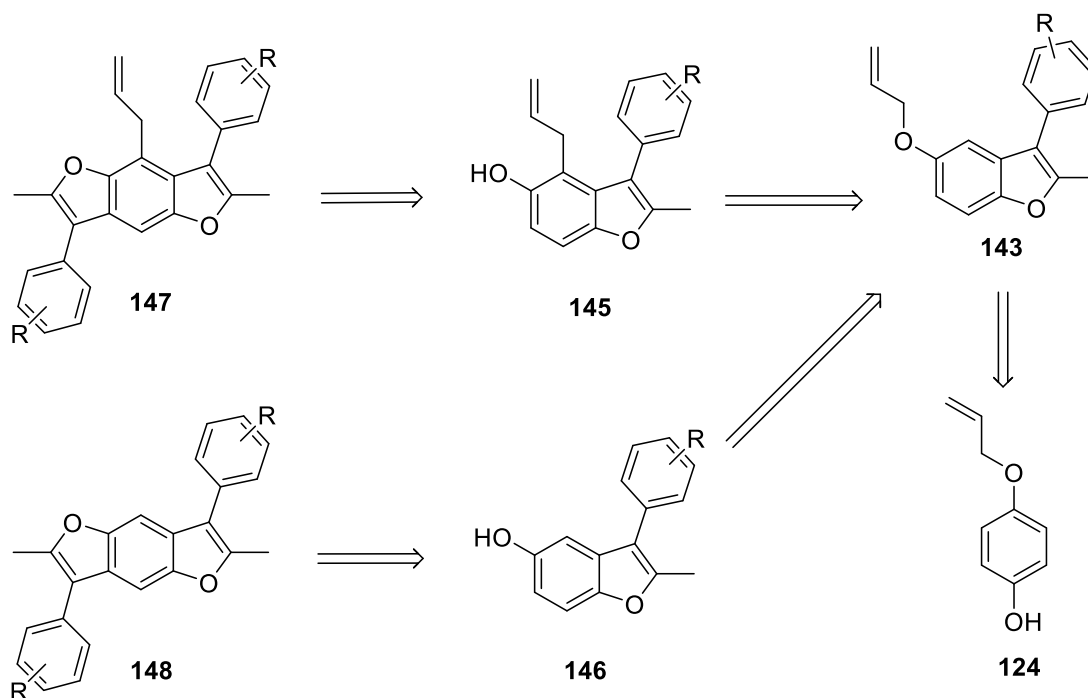


Σχήμα 42: Δομή προϊόντος **121β**.

Τα υποκατεστημένα β-μεθυλο-β-νιτροστυρόλια **121α-ζ**, είναι γνωστές ενώσεις³⁶ και ταυτοποιήθηκαν με φασματοσκοπία NMR. Ως παράδειγμα, αναλύονται τα NMR φάσματα του **121β**. Ξεκινώντας από το φάσμα ^1H NMR παρατηρούμε μία απλή κορυφή σε δ 8.10 ppm (1 πρωτόνιο) που ανήκει στο πρωτόνιο του α-άνθρακα (περισσότερο αποπροστατευμένο). Βλέπουμε επίσης το AA'BB' σύστημα του βενζολικού δακτυλίου σε δ 7.38 και 7.29 ppm (4 πρωτόνια) και τα πρωτόνια των δύο μεθυλομάδων της δομής ως δύο απλές κορυφές σε δ 2.49 ppm (3 πρωτόνια) και δ 2.43 ppm (3 πρωτόνια) αντιστοίχως. Στο ^{13}C NMR φάσμα χαρακτηριστική κορυφή είναι αυτή του β-άνθρακα, ως ο πιο αποπροστατευμένος, σε δ 147.0 ppm και του α-άνθρακα σε δ 133.7 ppm (θετική κορυφή στο DEPT 135 NMR) και ακολουθούν άλλες 4 κορυφές του αρωματικού δακτυλίου σε δ 140.5, 130.1, 129.7, 129.5 ppm (οι κορυφές 130.1 και 129.7 ppm αφορούν τους μη υποκατεστημένους άνθρακες του βενζολικού δακτυλίου). Πιο προστατευμένοι είναι οι 2 άνθρακες των μεθυλομάδων σε δ 21.5 και 14.1 ppm. Μέσω του φάσματος DEPT 135 παρατηρούμε ότι υπάρχουν 5 θετικές κορυφές όσες ακριβώς αναμενόταν (βλ. Παράρτημα, **121β**).

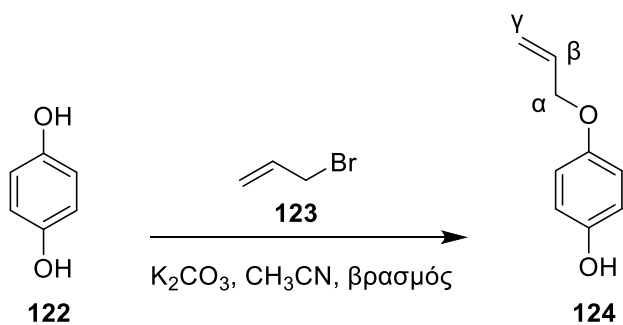
1.2 Παρασκευή της π-αλλυλοξυφαινόλης 124

Βασικός στόχος της παρούσας μεταπτυχιακής διατριβής είναι η σύνθεση βενζοδιφουρανικών παραγώγων, δεδομένου του μεγάλου φάσματος των εφαρμογών τους, όπως αναλύθηκε προηγουμένως. Η αρχική φαινόλη που χρησιμοποιήθηκε ήταν η π-αλλυλοξυφαινόλη, η οποία προκύπτει από την προστασία της μίας υδροξυομάδας της υδροκινόνης **122** με μια αλλυλομάδα. Όπως φαίνεται από την ρετροσυνθετική ανάλυση του σχήματος 43, η απομάκρυνση της αλλυλομάδας προστασίας επιτρέπει να λάβει χώρα και μία δεύτερη κυκλοπροσθήκη από το ελεύθερο πλέον δεύτερο υδροξύλιο, ένα γεγονός που θα μας οδηγήσει στο επιθυμητό βενζοδιφουρανικό παράγωγο.



Σχήμα 43: Ρετροσυνθετική ανάλυση για την σύνθεση βενζοδιφουρανικών παραγώγων.

Η *π*-αλλυλοξυφαινόλη **124** παρασκευάστηκε σύμφωνα με τη μέθοδο των Kotha και Solanke³⁸, ακολουθώντας τη βελτιωμένη διαδικασία του εργαστηρίου^{39,40}. Σύμφωνα με αυτούς, ένα μίγμα αλλυλοβρωμιδίου **123** και υδροκινόνης **122** βράζεται για 20 ώρες σε ακετονιτρίλιο παρουσία ανθρακικού καλίου, όπως φαίνεται στο Σχήμα 44.



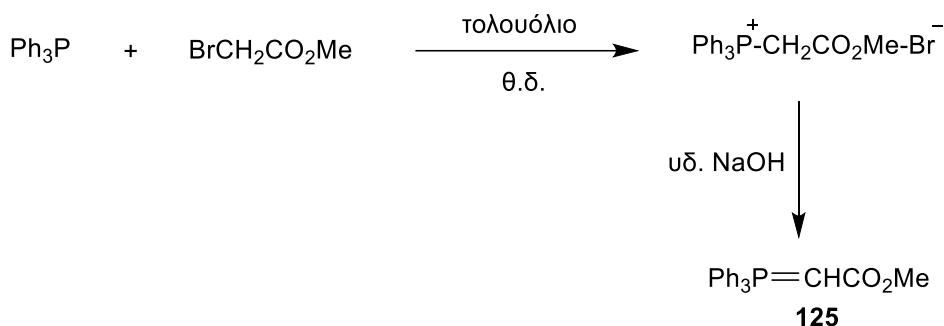
Σχήμα 44: Παρασκευή *π*-αλλυλοξυφαινόλης **124**.

Η *π*-αλλυλοξυφαινόλη **124**, είναι γνωστή ένωση³⁸ και ταυτοποιήθηκε με φασματοσκοπία NMR. Χαρακτηριστική κορυφή στο ¹H NMR αποτελεί η ευρεία κορυφή σε δ 7.26 ppm (1 πρωτόνιο) που αντιστοιχεί στο πρωτόνιο της υδροξυομάδας ως το πιο αποπροστατευμένο. Επίσης, τα gem βινυλικά πρωτόνια του γ-άνθρακα εμφανίζονται το κάθε ένα ως μία διπλή

διπλής κορυφή σε δ 5.45 ppm (1 πρωτόνιο) με $J = 17.3$ (*trans*-σύζευξη) και 1.5 (*gem*-σύζευξη) Hz, και δ 5.32 ppm (1 πρωτόνιο) με $J = 10.4$ (*cis*-σύζευξη) και 1.5 (*gem*-σύζευξη) Hz, αντίστοιχα, καθώς δεν υπάρχει ελεύθερη περιστροφή του διπλού δεσμού και έτσι τα δύο αυτά πρωτόνια ανήκουν σε διαφορετικό χημικό περιβάλλον. Το βινυλικό πρωτόνιο του β-άνθρακα εμφανίζεται ως πολλαπλή κορυφή σε δ 6.17-6.02 ppm (1 πρωτόνιο) ενώ αυτά του α-άνθρακα, που είναι επίσης *gem* (αλλά όχι βινυλικά), ως μία διπλή κορυφή σε δ 4.51 ppm (2 πρωτόνια) με $J = 5.4$ Hz.

1.3 Παρασκευή του (μεθοξυκαρβονυλομεθυλενο)τριφαινυλοφωσφορανίου **125**

Το (μεθοξυκαρβονυλομεθυλενο)τριφαινυλοφωσφοράνιο **125** είναι ένα σταθεροποιημένο υλίδιο του φωσφόρου του οποίου η κύρια εφαρμογή είναι η αντίδραση με αλδεΐδες και κετόνες (αντίδραση Wittig) προς παραγωγή α,β-ακόρεστων μεθυλεστέρων, προσφέροντας υψηλή στερεοεκλεκτικότητα, με εκλεκτική δημιουργία του *trans* ισομερούς. Η πορεία σχηματισμού του επιθυμητού φωσφορανίου φαίνεται στο Σχήμα 45.

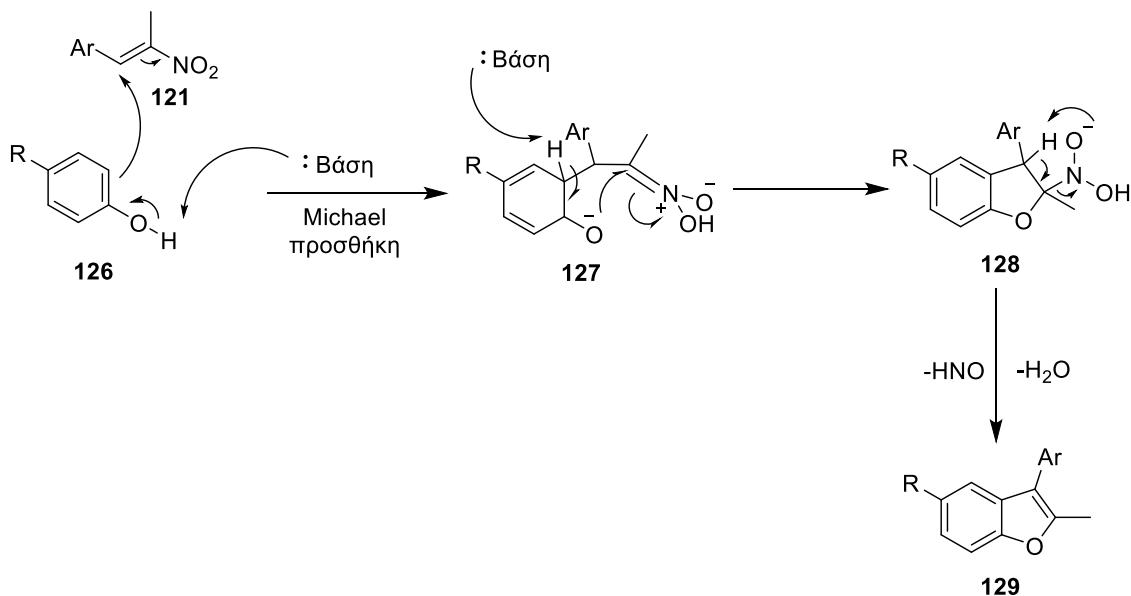


Σχήμα 45: Πορεία παρασκευής (μεθοξυκαρβονυλομεθυλενο)τριφαινυλοφωσφορανίου **125**.

2. Εύρεση βέλτιστων συνθηκών

Η κύρια αντίδραση που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα μεταπτυχιακή διατριβή είναι η κυκλοπροσθήκη φαινολών με νιτροαλκένια. Ο μηχανισμός αυτής της αντίδρασης ξεκινά με την αποπρωτονίωση της φαινόλης **126** από μια βάση, γεγονός που οδηγεί στην πυρηνόφιλη προσθήκη Michael διαμέσου της *ορθο*-θέσης του φαινολικού δακτυλίου στον α-άνθρακα του νιτροαλκενίου **121**. Στη συνέχεια, η δράση ενός δεύτερου μορίου βάσης

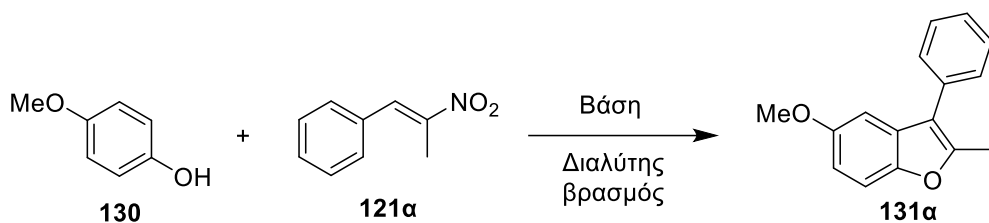
οδηγεί στην απόσπαση του πρωτονίου από την *ορθο*-θέση, αποκαθιστώντας την αρωματικότητα του δακτυλίου, ενώ το αρνητικά φορτισμένο οξυγόνο πραγματοποιεί μια ενδομοριακή πυρηνόφιλη προσβολή στον β-άνθρακα, κλείνοντας έτσι τον πενταμελή ετεροκυκλικό δακτύλιο. Τέλος, το ενδιάμεσο βενζοδιυδροφουράνιο **128** υφίσταται μια αντίδραση συμπίκνωσης οδηγώντας στον σχηματισμό ενός νέου διπλού δεσμού C=C, δίνοντας το σταθερό, πλήρως αρωματικό τελικό βενζοφουράνιο **129** (Σχήμα 46)⁴¹.



Σχήμα 46: Προτεινόμενος μηχανισμός κυκλοπροσθήκης φαινολών με νιτροαλκένια προς σχηματισμό βενζοφουρανίων.

Αφού παρασκευάστηκαν τα νιτροαλκένια **121α-ζ**, κρίθηκε αναγκαίο να βρεθούν οι βέλτιστες συνθήκες με τις οποίες θα διεξαχθεί η συγκεκριμένη αντίδραση καθ' όλη την διάρκεια των πειραμάτων. Για τον σκοπό αυτό, χρησιμοποιήθηκε μία αντίδραση ως πρότυπη, πάνω στην οποία έγιναν όλες οι δοκιμές. Η αντίδραση αυτή έγινε με την *π*-μεθοξυφαινόλη **130**, ένα αντιδραστήριο που υπάρχει σε μεγάλες ποσότητες στο εργαστήριο λόγω του χαμηλού κόστους του, και το β-μεθυλο-β-νιτροστυρόλιο **121α**.

Σύμφωνα με την βιβλιογραφία⁴¹, η βέλτιστη θερμοκρασία αντίδρασης είναι αυτή του βρασμού του εκάστοτε διαλύτη, οπότε η συγκεκριμένη συνθήκη εφαρμόστηκε και στην πρότυπη αντίδραση. Έγιναν διάφοροι συνδυασμοί διαλύτη-βάσης και τα αποτελέσματα συνοψίζονται στο Πίνακα 2.



Σχήμα 47: Εύρεση βέλτιστων συνθηκών (βάσης, διαλύτη) για κυκλοπροσθήκη υποκατεστημένων φαινολών με νιτροαλκένια.

Πίνακας 2: Εύρεση βέλτιστων συνθηκών (βάσης, διαλύτη) για κυκλοπροσθήκη υποκατεστημένων φαινολών με νιτροαλκένια.

α/α	Διαλύτης	Βάση ^β	Χρόνος (ώρες) ^ε	Προϊόν	Απόδοση (%) ^{στ}
1	EtOH (95%)	K ₂ CO ₃	5	131α	29
2	EtOH (95%)	Cs ₂ CO ₃	5	131α	25
3	Ακετόνη	K ₂ CO ₃	5	131α	35
4	Ακετόνη	Cs ₂ CO ₃	5	131α	41
5	CH ₃ CN	K ₂ CO ₃	4	131α	54
6	CH ₃ CN	K ₂ CO ₃ ^γ	6	131α	45
7	CH ₃ CN	K ₂ CO ₃ ^δ	4	131α	42
8	CH ₃ CN	Cs ₂ CO ₃	4	131α	33
9	abs. EtOH	K ₂ CO ₃	4	131α	50
10	abs. EtOH	Cs ₂ CO ₃	5	131α	25
11	abs. EtOH	KOH	5	131α	8 {8} ^ζ
12	abs. EtOH	NaOH	3	131α	15 {10} ^ζ
13	MeOH	KOH	30	131α	17 {30} ^ζ
14	MeOH	KOH	3	131α	6 {42} ^ζ
15	CH ₃ CN	DBU	5	131α	13
16	CH ₃ CN	Li ₂ CO ₃	3	-	-
17	CH ₃ CN	LiOH	2	131α	25
18	CH ₃ CN	Na ₂ CO ₃	8	131α	46
19	CH ₃ CN	NaOH	3	131α	13

20	CH ₃ CN	KOH	3	131a	20
21	CH ₃ CN	NaHCO ₃	5	-	-
22	CH ₃ CN	K ₃ PO ₄	24	-	-
23	CH ₃ CN	Triton B	2	131a	17

^α Όλες οι αντιδράσεις γίνονται με την *π*-μεθοξυφαινόλη να βρίσκεται σε περίσσεια. ^β Χρησιμοποιήθηκαν 2 ισοδύναμα βάσης. ^γ Χρησιμοποιήθηκε 1 ισοδύναμο βάσης. ^δ Χρησιμοποιήθηκαν 3 ισοδύναμα βάσης. ^ε Χρόνος αντίδρασης από την έναρξη του βρασμού. ^{στ} Απομονωμένο προϊόν μετά από flash χρωματογραφία στήλης. ^ζ Απόδοση παραπροϊόντος βενζοδιϋδροφουρανίου.

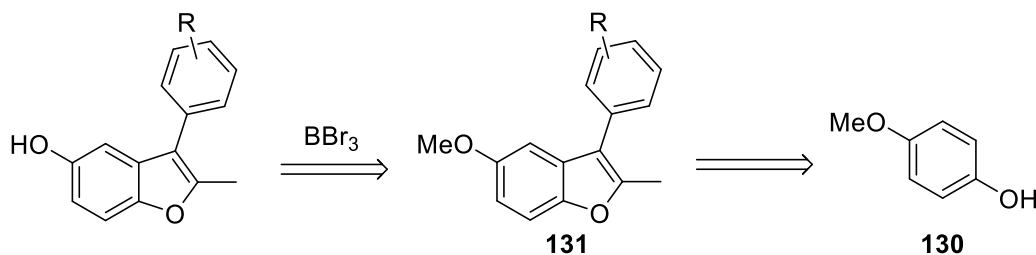
Παρατηρώντας τα αποτελέσματα του Πίνακα 2 βλέπουμε ότι ορισμένες βάσεις όπως το Li₂CO₃ (α/α 16) και το NaHCO₃ (α/α 21) δίνουν μηδενικές αποδόσεις. Αυτό πιθανώς συμβαίνει καθώς δεν είναι αρκετά ισχυρές για να αποπρωτονιώσουν αποτελεσματικά τη φαινόλη και έτσι δεν μπορεί να ξεκινήσει το πρώτο στάδιο της αντίδρασης. Από την άλλη πλευρά, ισχυρές βάσεις όπως το NaOH (α/α 19), το KOH (α/α 20), το DBU (α/α 15) και το LiOH (α/α 17) δίνουν χαμηλές αποδόσεις λόγω του ότι μπορούν να προκαλέσουν παράπλευρες αντιδράσεις, όπως η αποικοδόμηση ή ο πολυμερισμός του νιτροαλκενίου καταναλώνοντας τα αρχικά αντιδραστήρια. Βρέθηκε ότι το K₂CO₃ λειτουργεί ως η ιδανική, ήπια βάση, η οποία είναι αρκετά ισχυρή για να εκκινήσει το πρώτο στάδιο της προσθήκης Michael, αποπρωτονιώνοντας την φαινόλη, αλλά όχι τόσο ισχυρή για να καταστρέψει το αρχικό νιτροαλκένιο.

Όσον αφορά τους διαλύτες, αυτό που αξίζει να σημειωθεί είναι η αύξηση στην απόδοση πηγαίνοντας από την 95% (α/α 1) στην απόλυτη EtOH (α/α 9), πράγμα που δείχνει ότι η παρουσία νερού μειώνει την απόδοση της αντίδρασης. Αυτό μπορεί να συμβαίνει διότι το νερό όπως φαίνεται στον μηχανισμό του Σχήματος 46 είναι ένα από τα προϊόντα της αντίδρασης και βάσει της αρχής Le Chatelier αυξάνοντας την συγκέντρωσή του, η ισορροπία μετατοπίζεται προς τα αντιδρώντα και έτσι παρεμποδίζεται ο σχηματισμός του τελικού προϊόντος. Βρέθηκε ότι το CH₃CN (α/α 5) που είναι ένας πολικός απρωτικός διαλύτης δίνει τις βέλτιστες αποδόσεις πιθανώς λόγω του ότι δεν σχηματίζει δεσμούς υδρογόνου με το παραγόμενο ανιόν φαινοξειδίου, έχοντας ως αποτέλεσμα αυτό να παραμένει δραστικό επιταχύνοντας το πρώτο στάδιο της αντίδρασης. Όλα αυτά όμως αποτελούν θεωρητικές εξηγήσεις και σχεδόν πάντα τα αποτελέσματα επηρεάζονται και από τυχόν πειραματικά σφάλματα που προκύπτουν κατά την διάρκεια της διαδικασίας.

3. Κυκλοπροσθήκη υποκατεστημένων φαινολών με νιτρο-αλκένια

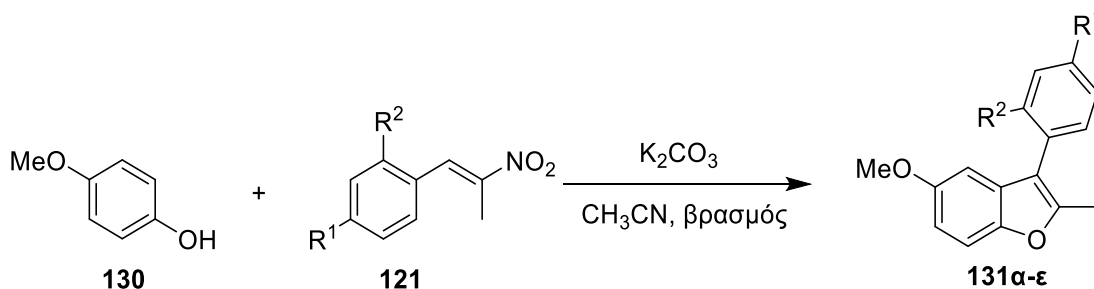
3.1 Κυκλοπροσθήκη π-μεθοξυφαινόλης με νιτροαλκένια

Αρχικά, έγινε χρήση της π-μεθοξυφαινόλης καθώς όπως έχει μελετηθεί στο εργαστήριο³⁹, στα προϊόντα αυτής, μπορεί να γίνει αποπροστασία της μεθοξυομάδας με BBr₃, δίνοντας το 5-υδροξυβενζοφουρανικό παράγωγο το οποίο είναι ικανό να δώσει περαιτέρω αντιδράσεις (Σχήμα 48).



Σχήμα 48: Ρετροσυνθετική ανάλυση σύνθεσης 5-υδροξυβενζοφουρανικών παραγώγων από π-μεθοξυφαινόλη.

Η π-μεθοξυφαινόλη **130**, ένα αντιδραστήριο που υπάρχει σε μεγάλες ποσότητες στο εργαστήριο λόγω του χαμηλού κόστους του, σε ελαφρά περίσσεια, αντιδρά με τα νιτροαλκένια **121** παρουσία βάσης K₂CO₃ σε διαλύτη ακετονιτρίλιο σε βρασμό για να δώσουν τα βενζο[*b*]φουρανικά παράγωγα **131**. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.



Σχήμα 49: Κυκλοπροσθήκη της π-μεθοξυφαινόλης **130** με νιτροαλκένια.

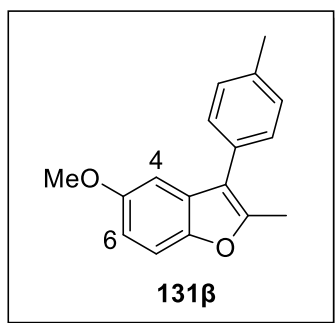
Πίνακας 3: Αποτελέσματα κυκλοπροσθήκης της π-μεθοξυφαινόλης **130** με νιτροαλκένια.

α/α	R ¹	R ²	Χρόνος (ώρες) ^β	Προϊόν	Απόδοση (%) ^γ
1	H	H	4	131a	54

2	CH ₃	H	5	131β	64
3	OCH ₃	H	6	131γ	30
4	Cl	H	4	131δ	52
5	H	Cl	6	131ε	19

^α Όλες οι αντιδράσεις γίνονται με την π-μεθοξυφαινόλη να βρίσκεται σε περίσσεια. ^β Χρόνος αντίδρασης από την έναρξη του βρασμού. ^γ Απομονωμένο προϊόν μετά από flash χρωματογραφία στήλης.

Αξιολογώντας τα αποτελέσματα του Πίνακα 3, παρατηρούμε αισθητά χαμηλότερη απόδοση κατά τη χρήση του ο-χλωρο-β-μεθυλο-β-νιτροστυρολίου **121ε** (α/α 5). Η δραματική πτώση της απόδοσης στο ο-χλωρο-παράγωγο **131ε** (19%) μπορεί να αποδοθεί σε φαινόμενα στερεοχημικής παρεμπόδισης. Το άτομο του χλωρίου στην *ορθο*-θέση βρίσκεται πολύ κοντά με το κέντρο της αντίδρασης (τον διπλό δεσμό). Αυτό, εμποδίζει την προσέγγιση της π-μεθοξυφαινόλης και δυσκολεύει την προσβολή του διπλού δεσμού (βλ. μηχανισμό αντίδρασης, Σχήμα 46).



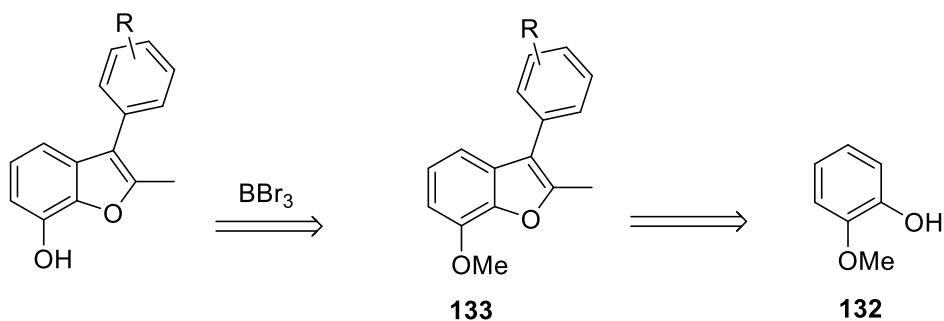
Σχήμα 50: Δομή προϊόντος **131β**.

Τα προϊόντα **131α-ε** ταυτοποιήθηκαν με φασματοσκοπία NMR. Ως παράδειγμα, αναλύεται το φάσμα ¹H NMR, παρατηρούμε μία διπλή κορυφή σε δ 7.21 ppm (1 πρωτόνιο) με σταθερά σύζευξης *J* = 2.4 Hz (*μετα*-σύζευξη), γεγονός που δείχνει ότι πρόκειται για το πρωτόνιο της θέσης 4. Επίσης, υπάρχει μία διπλή διπλής κορυφή σε δ 7.01 ppm (1 πρωτόνιο) με σταθερές σύζευξης *J* = 8.8 Hz (*ορθο*-σύζευξη) και *J* = 2.5 Hz (*μετα*-σύζευξη) που ανήκει στο πρωτόνιο της θέσης 6. Επίσης βλέπουμε την απλή κορυφή των υδρογόνων της μεθοξομάδας σε δ 3.94 ppm (3 πρωτόνια) και τις απλές κορυφές των υδρογόνων των μεθυλομάδων σε δ 2.64 ppm (3 πρωτόνια) και δ 2.56 ppm (3 πρωτόνια) που επιβεβαιώνει ότι ολοκληρώθηκε η κυκλοπροσθήκη. Στο φάσμα ¹³C NMR αυτό που αξίζει αναφοράς

είναι οι κορυφές σε δ 156.2, 152.1, 149.1 ppm (δεν εμφανίζουν κορυφή στο DEPT 135 NMR) που αντιστοιχούν στους αρωματικούς άνθρακες που βρίσκονται δίπλα σε οξυγόνο (βλ. Παράρτημα, **131β**).

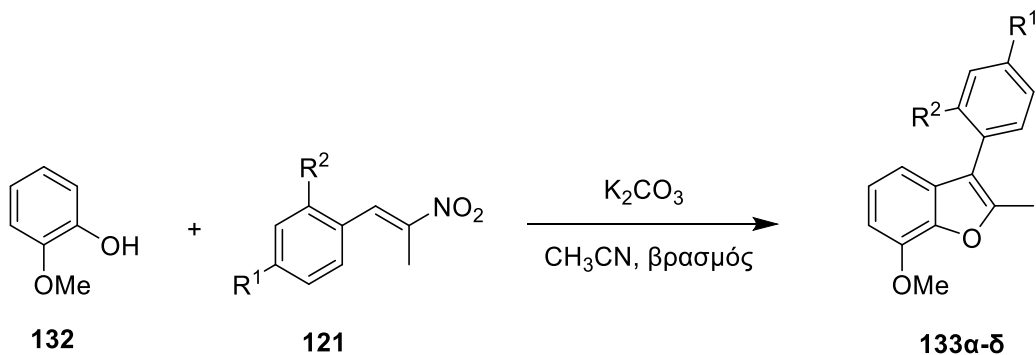
3.2 Κυκλοπροσθήκη *ο*-μεθοξυφαινόλης με νιτροαλκένια

Έπειτα, έγινε χρήση της *ο*-μεθοξυφαινόλης καθώς όπως έχει μελετηθεί στο εργαστήριο³⁹, στα προϊόντα αυτής, μπορεί να γίνει αποπροστασία της μεθοξομάδας με BBr_3 , δίνοντας το 7-υδροξυβενζοφουρανικό παράγωγο το οποίο είναι ικανό να δώσει περαιτέρω αντιδράσεις (Σχήμα 51).



Σχήμα 51: Ρετροσυνθετική ανάλυση σύνθεσης 7-υδροξυβενζοφουρανικών παραγώγων από *ο*-μεθοξυφαινόλη.

Η *ο*-μεθοξυφαινόλη **132**, ένα αντιδραστήριο που υπάρχει σε μεγάλες ποσότητες στο εργαστήριο λόγω του χαμηλού κόστους του, σε ελαφρά περίσσεια, αντιδρά με τα νιτροαλκένια **121** παρουσία βάσης K_2CO_3 σε διαλύτη ακετονιτρίλιο σε βρασμό για να δώσουν τα βενζο[*b*]φουρανικά παράγωγα **133**. Τα αποτελέσματα απεικονίζονται στον Πίνακα 4.



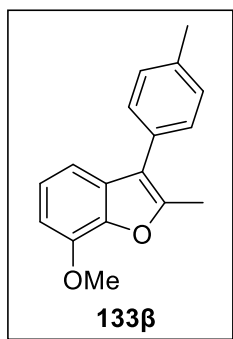
Σχήμα 52: Κυκλοπροσθήκη της *ο*-μεθοξυφαινόλης **132** με νιτροαλκένια.

Πίνακας 4: Αποτελέσματα κυκλοπροσθήκης της *ο*-μεθοξυφαινόλης **132** με νιτροαλκένια.

α/α	R ¹	R ²	Χρόνος (ώρες) ^β	Προϊόν	Απόδοση (%) ^γ
1	H	H	5	133α	36
2	CH ₃	H	5	133β	47
3	OCH ₃	H	4	133γ	25
4	H	Cl	5	133δ	22

^α Όλες οι αντιδράσεις γίνονται με την *ο*-μεθοξυφαινόλη να βρίσκεται σε περίσσεια. ^β Χρόνος αντίδρασης από την έναρξη του βρασμού. ^γ Απομονωμένο προϊόν μετά από flash χρωματογραφία στήλης.

Η πτωτική απόδοση του *ορθο*-χλώρο υποκατεστημένου παραγώγου **133δ** (α/α 4), όπως αναλύθηκε προηγουμένως, παρατηρείται και σε αυτή την περίπτωση.

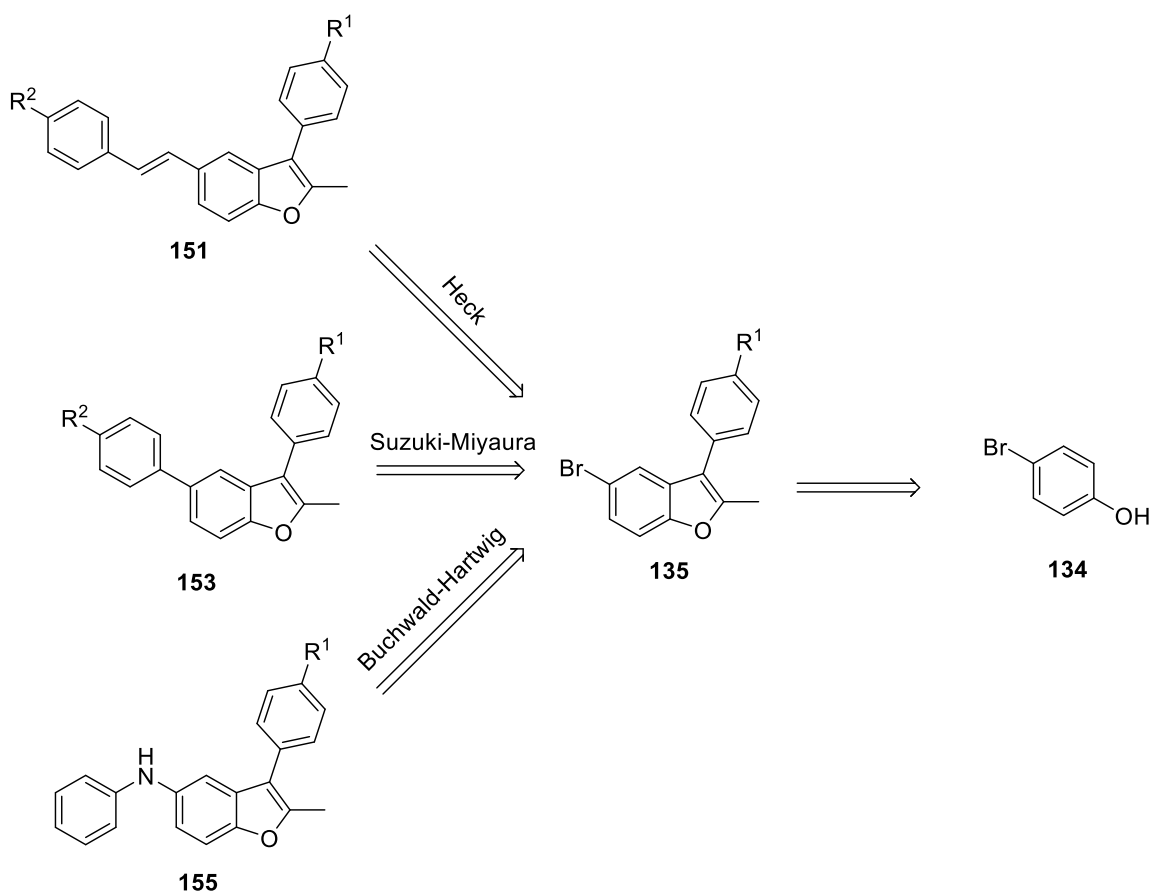


Σχήμα 53: Δομή προϊόντος **133β**.

Τα προϊόντα **133α-δ** ταυτοποιήθηκαν με φασματοσκοπία NMR. Ως παράδειγμα, αναλύονται τα NMR φάσματα του **133β**. Στο φάσμα ¹H NMR παρατηρούμε τα υδρογόνα του AA'BB' συστήματος σε δ 7.49 και 7.37 ppm (4 πρωτόνια) και τα υδρογόνα των μέθυλο ομάδων ως απλές κορυφές σε δ 2.63 ppm (3 πρωτόνια) και δ 2.50 ppm (3 πρωτόνια). Οι άνθρακες που εμφανίζονται στο φάσμα ¹³C NMR είναι 15, οι 8 εξ αυτών εμφανίζονται και ως θετικές κορυφές στο DEPT 135 NMR, όσους θα περιμέναμε αφού οι 4 άνθρακες του AA'BB' συστήματος εμφανίζονται ως 2, λόγω ίδιου χημικού περιβάλλοντος (βλ. Παράρτημα, **133β**).

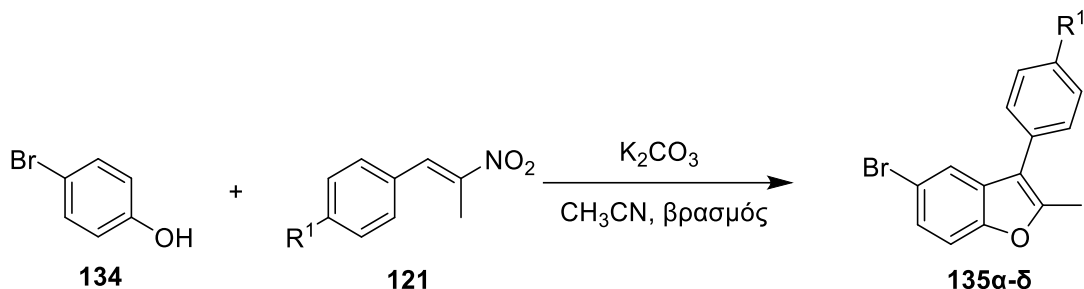
3.3 Κυκλοπροσθήκη π-βρωμοφαινόλης με νιτροαλκένια

Στη συνέχεια, επιλέχθηκε ως υπόστρωμα η π-βρωμοφαινόλη. Πέραν της άμεσης διαθεσιμότητάς της στο εργαστήριο, η επιλογή αυτή βασίστηκε στο γεγονός ότι η παρουσία του ατόμου του βρωμίου παρέχει τη δυνατότητα αξιοποίησής της σε μεταγενέστερες αντιδράσεις διασταυρούμενης σύζευξης, διευκολύνοντας έτσι τη σύνθεση παραγώγων μεγαλύτερης δομικής πολυπλοκότητας, όπως είναι οι δομές που ομοιάζουν με παράγωγα ρεσβερατρόλης. Η ρετροσυνθετική ανάλυση των συγκεκριμένων παραγώγων απεικονίζεται στο Σχήμα 54.



Σχήμα 54: Ρετροσυνθετική ανάλυση για την σύνθεση παραγώγων διασταυρούμενης σύζευξης.

Η π-βρωμοφαινόλη **134** σε ελαφρά περίσσεια, αντιδρά με τα νιτροαλκένια **121** παρουσία βάσης K_2CO_3 σε διαλύτη ακετονιτρίλιο σε βρασμό για να δώσουν τα βενζο[*b*]φουρανικά παράγωγα **135**. Τα αποτελέσματα απεικονίζονται στον Πίνακα 5.



Σχήμα 55: Κυκλοπροσθήκη της π-βρωμοφαινόλης **134** με τα νιτροαλκένια **121**.

Πίνακας 5: Αποτελέσματα κυκλοπροσθήκης της π-βρωμοφαινόλης **134** με τα νιτροαλκένια **121**.

α/α	R ¹	Χρόνος (ώρες) ^β	Προϊόν	Απόδοση (%) ^γ
1	H	28	135α	64
2	CH ₃	24	135β	73
3	OCH ₃	22	135γ	52
4	Cl	20	135δ	75

^α Όλες οι αντιδράσεις γίνονται με την π-βρωμοφαινόλη να βρίσκεται σε περίσσεια. ^β Χρόνος αντίδρασης από την έναρξη του βρασμού. ^γ Απομονωμένο προϊόν μετά από flash χρωματογραφία στήλης.

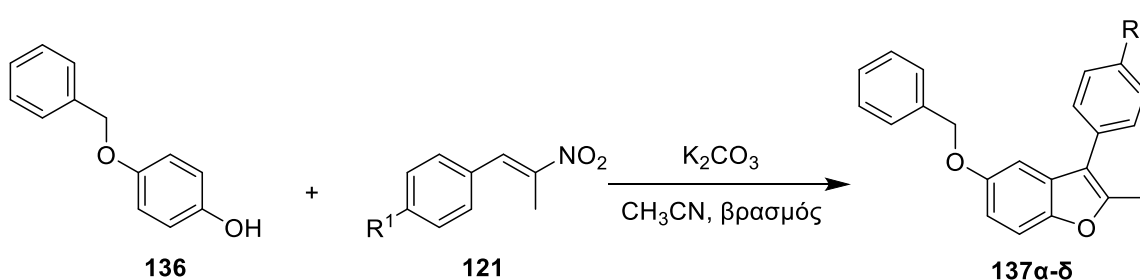
Όπως βλέπουμε, ο χρόνος αντίδρασης είναι αισθητά αυξημένος σε σχέση με τις προηγούμενες περιπτώσεις. Μια πιθανή εξήγηση αυτού είναι ότι το άτομο του βρωμίου αν και διαθέτει μονήρες ζεύγος ηλεκτρονίων (ασθενές +M συζυγιακό φαινόμενο), κυριαρχεί το ισχυρό επαγωγικό φαινόμενο έλξης ηλεκτρονίων (-I). Έτσι έλκει ηλεκτρονιακή πυκνότητα, κάνοντας το προκύπτον φαινοξείδιο πιο ασθενές πυρηνόφιλο (λόγω σταθεροποίησης), και συνεπώς, την πυρηνόφιλη προσβολή στο νιτροαλκένιο πιο αργή. Αυτό επιβεβαιώνεται από τους Biggs και Robinson⁴², οι οποίοι μέτρησαν το pKa διαφόρων υποκατεστημένων φαινολών σε υδατικό διάλυμα. Πιο συγκεκριμένα, η π-βρωμοφαινόλη έδωσε τιμή pKa = 9.36 κάνοντας την πιο όξινη από την φαινόλη με pKa = 9.99. Έτσι το προκύπτον φαινοξείδιο σταθεροποιείται με απεντοπισμό του αρνητικού φορτίου στον αρωματικό δακτύλιο λόγω της π-βρωμο ομάδας που δρα ως δέκτης ηλεκτρονίων επαγωγικά (-I).

Όμως, παρότι καθυστερεί χρονικά η αντίδραση, οι αποδόσεις είναι καλύτερες από τις προηγούμενες περιπτώσεις. Αυτό, πιθανώς οφείλεται στο ότι επειδή δεν έχουμε πολύ δραστικά ενδιάμεσα, δεν συμβαίνουν πολλές παράπλευρες αντιδράσεις. Ωστόσο, όπως είναι γνωστό τα αποτελέσματα επηρεάζονται και από τυχόν πειραματικά σφάλματα που προκύπτουν κατά την διάρκεια της διαδικασίας.

Τα προϊόντα **135α-δ** ταυτοποιήθηκαν με φασματοσκοπία NMR.

3.4 Κυκλοπροσθήκη π-βενζυλοξυφαινόλης με νιτροαλκένια

Για να μελετηθούν πιο ογκώδεις υποκαταστάτες και το πως αυτοί επηρεάζουν την πορεία της αντίδρασης, έγινε χρήση της π-βενζυλοξυφαινόλης **136** η οποία σε ελαφρά περίσσεια, αντιδρά με τα νιτροαλκένια **121** παρουσία βάσης K_2CO_3 σε διαλύτη ακετονιτρίλιο σε βρασμό για να δώσουν τα βενζο[*b*]φουρανικά παράγωγα **137**. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 6.



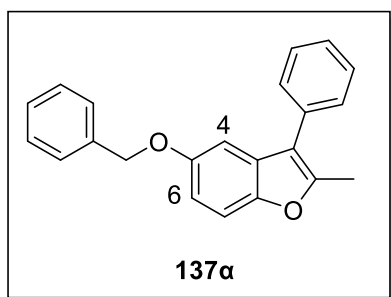
Σχήμα 56: Κυκλοπροσθήκη της π-βενζυλοξυφαινόλης **136** με νιτροαλκένια.

Πίνακας 6: Αποτελέσματα κυκλοπροσθήκης της π-βενζυλοξυφαινόλης **136** με νιτροαλκένια.

α/α	R^1	Χρόνος (ώρες) ^β	Προϊόν	Απόδοση (%) ^γ
1	H	4	137α	10
2	CH ₃	4	137β	12
3	OCH ₃	5	137γ	6
4	Cl	4	137δ	9

^α Όλες οι αντιδράσεις γίνονται με την π-βενζυλοξυφαινόλη να βρίσκεται σε περίσσεια. ^β Χρόνος αντίδρασης από την έναρξη του βρασμού. ^γ Απομονωμένο προϊόν μετά από flash χρωματογραφία στήλης.

Στην περίπτωση αυτή, παρατηρούμε κάτι πολύ ενδιαφέρον, ενώ οι χρόνοι αντίδρασης είναι μικροί, όπως και περιμέναμε αφού η βενζυλοξυομάδα λόγω του οξυγόνου προσφέρει ηλεκτρόνια (+M συζυγιακό φαινόμενο) κάνοντας το φαινοξείδιο ιδιαίτερα δραστικό ως πυρηνόφιλο λόγω αποσταθεροποίησης⁴², οι αποδόσεις είναι εξαιρετικά χαμηλές. Αυτό με μία πρώτη ματιά μπορούμε να καταλάβουμε ότι πιθανώς να οφείλεται στον τεράστιο όγκο της βενζυλοξυομάδας η οποία αν και απομακρυσμένη από το ελεύθερο υδροξύλιο δεν παύει να δημιουργεί στερεοχημικά εμπόδια στο στάδιο της κυκλοποίησης. Συνεπώς, λόγω του δραστικού ενδιάμεσου και των στερεοχημικών παρεμποδίσεων που υφίστανται τα επιθυμητά προϊόντα, ευνοούνται οι παράπλευρες αντιδράσεις.

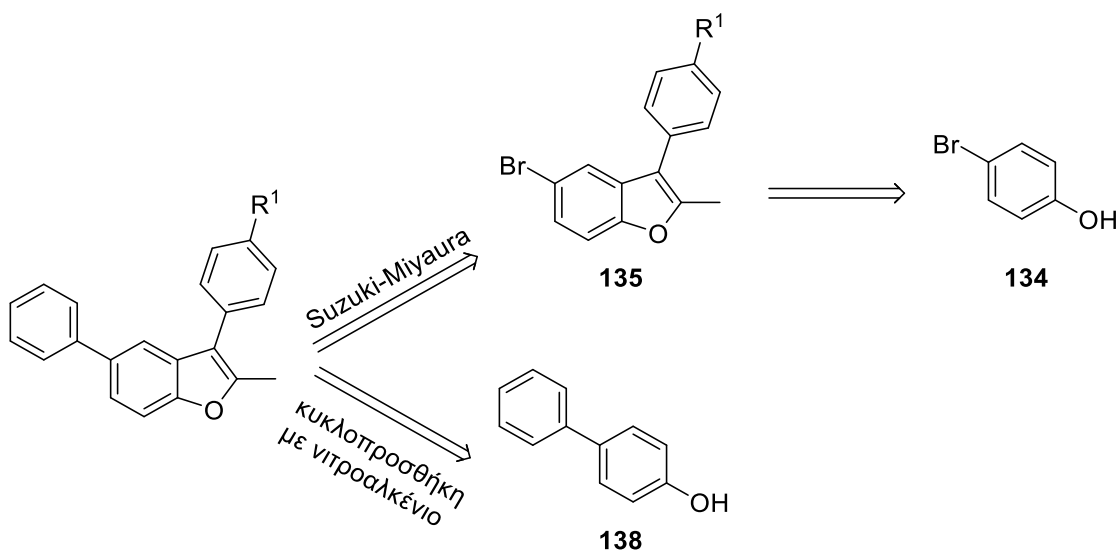


Σχήμα 57: Δομή προϊόντος **137a**.

Τα προϊόντα **137a-d** ταυτοποιήθηκαν με φασματοσκοπία NMR. Ως παράδειγμα, αναλύονται τα NMR φάσματα του **137a**. Στο φάσμα ^1H NMR παρατηρούμε μία διπλή κορυφή σε δ 7.17 ppm (1 πρωτόνιο) με σταθερά σύζευξης $J = 2.5$ Hz (μετα-σύζευξη), γεγονός που δείχνει ότι πρόκειται για το πρωτόνιο της θέσης 4. Επίσης, υπάρχει μία διπλή διπλής κορυφή σε δ 6.97 ppm (1 πρωτόνιο) με σταθερές σύζευξης $J = 8.8$ Hz (ortho-σύζευξη) και $J = 2.6$ Hz (μετα-σύζευξη) που ανήκει στο πρωτόνιο της θέσης 6. Επιπλέον, βλέπουμε την απλή κορυφή των υδρογόνων της μεθυλενομάδας σε δ 5.10 ppm (2 πρωτόνια) αρκετά αποπροστατευμένη αφού βρίσκεται δίπλα σε οξυγόνο. Στο φάσμα ^{13}C NMR ο άνθρακας της μεθυλενομάδας βρίσκεται σε δ 71.0 ppm, ενώ εμφανίζεται και ως αρνητική κορυφή στο DEPT 135 NMR που επιβεβαιώνει ότι συζεύγνυται με 2 άτομα υδρογόνου (βλ. Παράρτημα, **137a**).

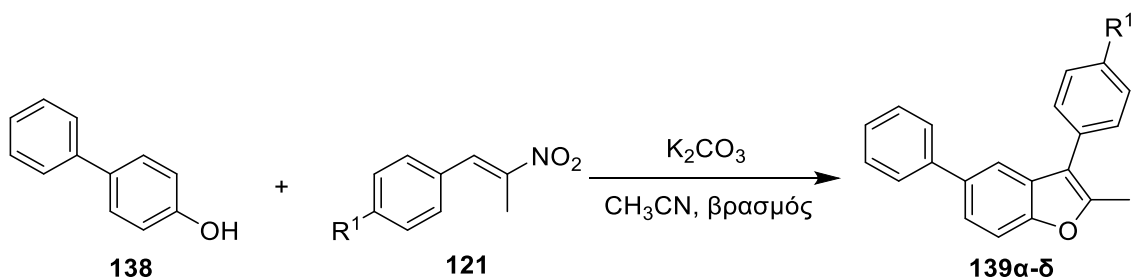
3.5 Κυκλοπροσθήκη π-φαινυλοφαινόλης με νιτροαλκένια

Επιπροσθέτως, αξιοποιήθηκε ως υπόστρωμα η π-φαινυλοφαινόλη **138**. Τα προϊόντα που προκύπτουν από αυτήν, ταυτίζονται δομικά με εκείνα των αντιδράσεων διασταυρούμενης σύζευξης Suzuki-Miyaura μεταξύ των 5-βρωμοβενζοφουρανικών παραγώγων και του φαινυλοβορονικού οξέος. Κατά συνέπεια, κρίθηκε σκόπιμη η σύγκριση των δύο αυτών εναλλακτικών μεθόδων για τη σύνθεση των ίδιων τελικών προϊόντων. Η ρετροσυνθετική ανάλυση αυτών των παραγώγων παρουσιάζεται στο Σχήμα 58.



Σχήμα 58: Ρετροσυνθετική ανάλυση για την σύνθεση 5-φαινυλοβενζο[*b*]φουρανικών παραγώγων.

Η π-φαινυλοφαινόλη **138** σε ελαφρά περίσσεια, αντιδρά με τα νιτροαλκένια **121** παρουσία βάσης K₂CO₃ σε διαλύτη ακετονιτρίλιο σε βρασμό για να δώσουν τα βενζο[*b*]φουρανικά παράγωγα **139**. Τα αποτελέσματα απεικονίζονται στον Πίνακα 3.



Σχήμα 59: Κυκλοπροσθήκη της π-φαινυλοφαινόλης **138** με νιτροαλκένια.

Πίνακας 7: Αποτελέσματα κυκλοπροσθήκης της π-φαινυλοφαινόλης **138** με νιτροαλκένια.

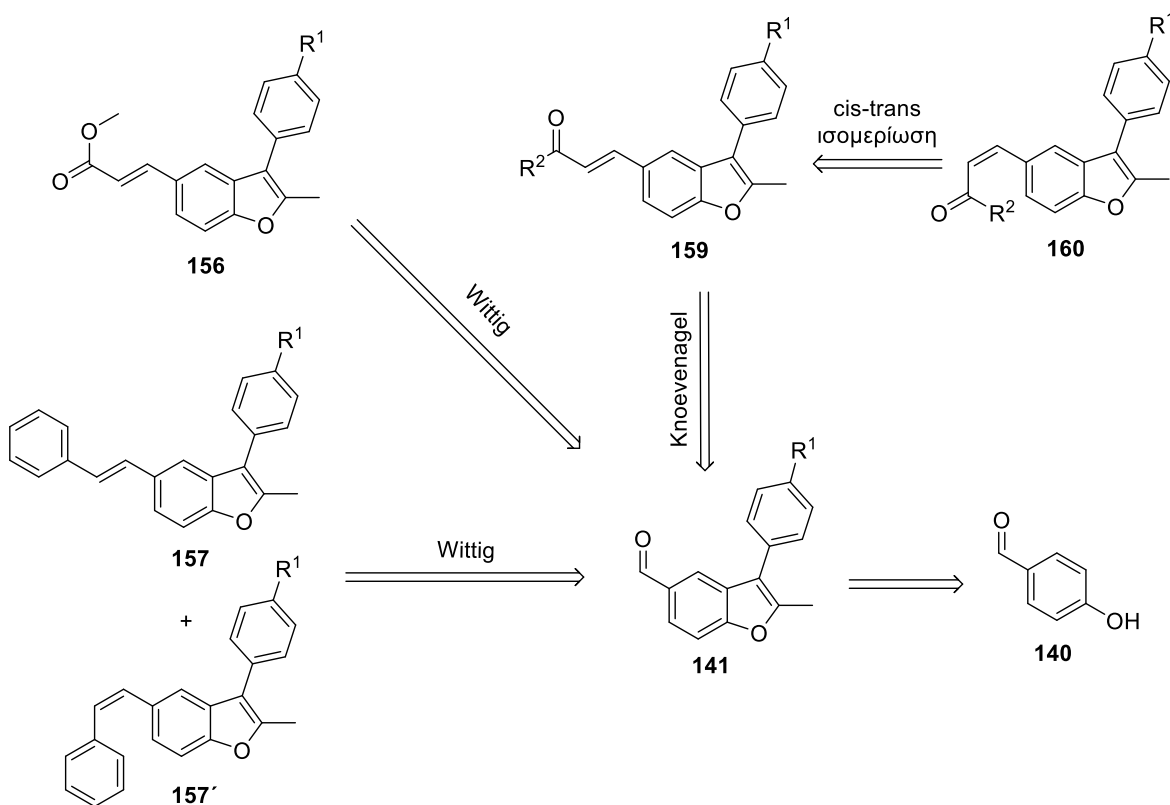
α/α	R ¹	Χρόνος (ώρες) ^β	Προϊόν	Απόδοση (%) ^γ
1	H	5	139α	50
2	CH ₃	4	139β	44
3	OCH ₃	9	139γ	54
4	Cl	4	139δ	44

^α Όλες οι αντιδράσεις γίνονται με την π-φαινυλοφαινόλη να βρίσκεται σε περίσσεια. ^β Χρόνος αντίδρασης από την έναρξη του βρασμού. ^γ Απομονωμένο προϊόν μετά από flash χρωματογραφία στήλης.

Τα προϊόντα **139α-δ** ταυτοποιήθηκαν με φασματοσκοπία NMR.

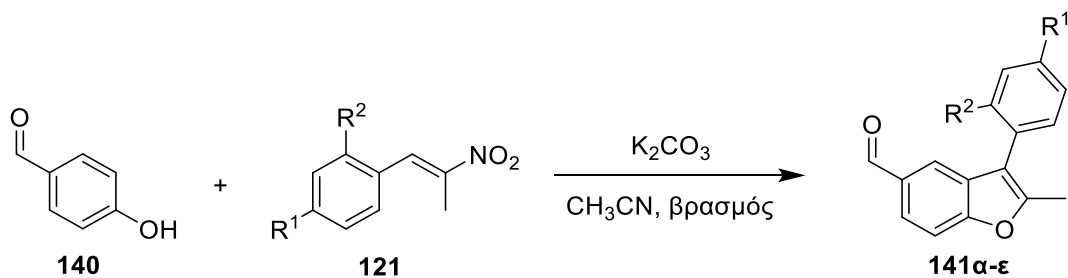
3.6 Κυκλοπροσθήκη π-υδροξυβενζαλδεΰδης με νιτροαλκένια

Στην συνέχεια, η π-υδροξυβενζαλδεΰδη κρίθηκε ως ιδανικό υπόστρωμα, καθώς εισάγει μια πρόσθετη λειτουργική ομάδα, τη φορμυλομάδα. Μέσω αυτής καθίστανται εφικτές περαιτέρω αντιδράσεις, όπως οι Wittig και Knoevenagel, οδηγώντας στον σχηματισμό πιο σύνθετων βενζο[*b*]φουρανικών παραγώγων. Σε αυτό το σημείο αξίζει να σημειωθεί ότι το συγκεκριμένο υπόστρωμα δεν μπόρεσε να δώσει αντιδράσεις οξειδωτικής κυκλοπροσθήκης με δις(τριφθοροακετοξυ)ιωδοβενζόλιο, όπως μελετήθηκε στο εργαστήριο^{39,40}, αντίθετα, οι κυκλοπροσθήκες με νιτροαλκένιο έδωσαν ικανοποιητικά αποτελέσματα. Η ρετροσυνθετική ανάλυση αυτών των παραγώγων παρουσιάζεται στο Σχήμα 60.



Σχήμα 60: Ρετροσυνθετική ανάλυση παραγώγων με αντιδράσεις στην φορμυλομάδα.

Η π-υδροξυβενζαλδεΰδη **140** σε ελαφρά περίσσεια, αντιδρά με τα νιτροαλκένια **121** παρουσία βάσης K_2CO_3 σε διαλύτη ακετονιτρίλιο σε βρασμό για να δώσουν τα βενζο[*b*]φουρανικά παράγωγα **141**. Τα αποτελέσματα απεικονίζονται στον Πίνακα 8.



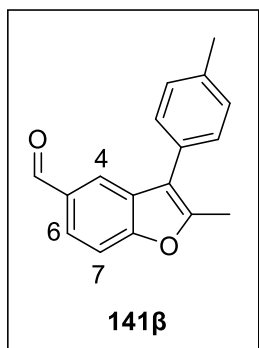
Σχήμα 61: Κυκλοπροσθήκη της π-υδροξυβενζαλδεΰδης **140** με τα νιτροαλκένια **121**.

Πίνακας 8: Αποτελέσματα κυκλοπροσθήκης της *π*-υδροξυβενζαλδεΐδης **140** με τα νιτροαλκένια **121**.

<i>α/α</i>	R ¹	R ²	Χρόνος (ώρες) ^β	Προϊόν	Απόδοση (%) ^γ
1	H	H	8	141α	50
2	CH ₃	H	12	141β	36
3	OCH ₃	H	5	141γ	27
4	Cl	H	4	141δ	48
5	H	Cl	10	141ε	22

^α Όλες οι αντιδράσεις γίνονται με την *π*-υδροξυβενζαλδεΐδη να βρίσκεται σε περίσσεια. ^β Χρόνος αντίδρασης από την έναρξη του βρασμού. ^γ Απομονωμένο προϊόν μετά από flash χρωματογραφία στήλης.

Παρατηρούμε και εδώ την πτώση της απόδοσης για το προϊόν **141ε** (*α/α* 5) για τον λόγο που αναφέραμε προηγουμένως. Ωστόσο, αν και η φορμυλομάδα έλκει ηλεκτρόνια συζυγιακά (-M συζυγιακό φαινόμενο), κάτι που θα έκανε το προκύπτον φαινοξείδιο ασθενέστερο πυρηνόφιλο λόγω σταθεροποίησης⁴² και άρα θα αναμέναμε μεγάλους χρόνους αντίδρασης, κάτι τέτοιο στην περίπτωση εδώ δεν συμβαίνει (ή τουλάχιστον δεν συμβαίνει στον βαθμό που είχαμε δει στην περίπτωση της *π*-βρωμοφαινόλης). Για τα διαφορετικά αποτελέσματα όμως δεν μπορούμε να είμαστε απόλυτοι, καθώς επηρεάζονται και από τυχόν πειραματικά σφάλματα που προκύπτουν κατά την διάρκεια της διαδικασίας.



Σχήμα 62: Δομή προϊόντος **141β**.

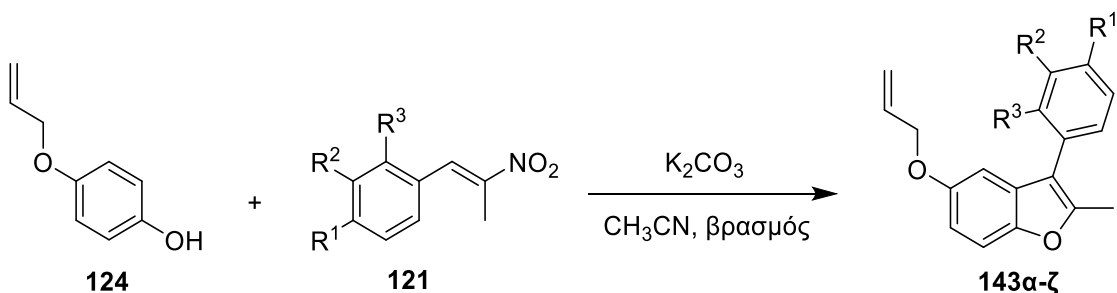
Τα προϊόντα **141α-ε** ταυτοποιήθηκαν με φασματοσκοπία NMR. Ως παράδειγμα, αναλύονται τα NMR φάσματα του **141β**. Η χαρακτηριστική κορυφή του φάσματος ¹H NMR που το διαφοροποιεί από ότι άλλο έχουμε δει έως τώρα είναι η κορυφή του πρωτονίου που ανήκει στην αλδεϋδομάδα σε δ 10.06 ppm (1 πρωτόνιο). Επιπλέον,

παρατηρούμε μία διπλή κορυφή σε δ 7.57 ppm (1 πρωτόνιο) με σταθερά σύζευξης $J = 8.4$ Hz (*ορθο*-σύζευξη), γεγονός που δείχνει ότι πρόκειται για το πρωτόνιο της θέσης 7. Επίσης, υπάρχει μία διπλή διπλής κορυφή σε δ 7.86 ppm (1 πρωτόνιο) με σταθερές σύζευξης $J = 8.5$ Hz (*ορθο*-σύζευξη) και $J = 1.3$ Hz (*μετα*-σύζευξη) που ανήκει στο πρωτόνιο της θέσης 6. Ακόμη το πρωτόνιο της θέσης 4 εμφανίζεται ως απλή κορυφή, πιθανώς λόγω αδυναμίας του οργάνου να διακρίνει την σχάση που θα περιμέναμε ως *μετα*-σύζευξη, σε δ 8.12 ppm (1 πρωτόνιο). Στο ^{13}C NMR η χαρακτηριστική κορυφή είναι αυτή του άνθρακα της αλδεϋδομάδας σε δ 191.9 ppm που εμφανίζεται και ως θετική κορυφή στο DEPT 135 NMR (βλ. Παράρτημα, **141β**).

3.7 Κυκλοπροσθήκη *π*-αλλυλοξυφαινόλης με νιτροαλκένια

Όπως είδαμε προηγουμένως στην ρετροσυνθετική ανάλυση του σχήματος 43, η κυκλοπροσθήκη της *π*-αλλυλοξυφαινόλης με νιτροαλκένια αποτελεί το πρώτο στάδιο για την ολική σύνθεση των βενζοδιφουρανικών παραγώγων **147** και **148**.

Η *π*-αλλυλοξυφαινόλη **124** σε ελαφρά περίσσεια, αντιδρά με τα νιτροαλκένια **121** παρουσία βάσης K_2CO_3 σε διαλύτη ακετονιτρίλιο σε βρασμό για να δώσουν τα βενζο[*b*]φουρανικά παράγωγα **143**. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 9.



Σχήμα 63: Κυκλοπροσθήκη της *π*-αλλυλοξυφαινόλης **124** με νιτροαλκένια.

Πίνακας 9: Αποτελέσματα κυκλοπροσθήκης της π-αλλυλοξυφαινόλης **124** με νιτροαλκένια.

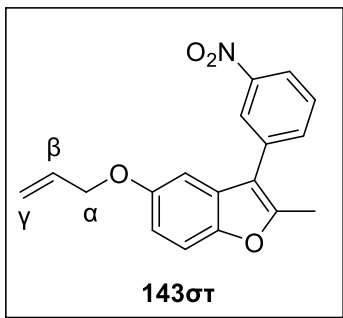
α/α	R ¹	R ²	R ³	Χρόνος (ώρες) ^β	Προϊόν	Απόδοση (%) ^γ
1	H	H	H	10	143α	59
2	CH ₃	H	H	5	143β	46
3	OCH ₃	H	H	10	143γ	50
4	Cl	H	H	4	143δ	54
5	H	H	Cl	4	143ε	39
6	H	NO ₂	H	4	143στ	22
7	NO ₂	H	H	4	143ζ	5

^α Όλες οι αντιδράσεις γίνονται με την π-αλλυλοξυφαινόλη να βρίσκεται σε περίσσεια. ^β Χρόνος αντίδρασης από την έναρξη του βρασμού. ^γ Απομονωμένο προϊόν μετά από flash χρωματογραφία στήλης.

Η π-αλλυλοξυφαινόλη **124** διατηρεί μικρούς χρόνους αντίδρασης λόγω του +M συζυγιακού φαινομένου του οξυγόνου της αλλυλοξυομάδας⁴². Στην περίπτωση αυτή έγινε χρήση και β-μεθυλο-β-νιτροστυρολίων με υποκαταστάτες NO₂ ομάδες σε *μετα*- (α/α 6) και *παρα*- (α/α 7) θέση. Η NO₂ ομάδα έλκει ηλεκτρόνια τόσο συζυγιακά (-M) όσο και επαγωγικά (-I). Αφού τραβάει ηλεκτρόνια, θα κάνει τον διπλό δεσμό του νιτροαλκενίου πιο ηλεκτρονιόφιλο (βλ. μηχανισμό αντίδρασης, Σχήμα 46). Άρα, η πυρηνόφιλη φαινόλη θα το προσβάλλει πιο εύκολα. Όμως, όταν το νιτροαλκένιο γίνεται τόσο δραστικό, χάνει την εκλεκτικότητά του. Αντί να αντιδράσει απευθείας με τη φαινόλη για να κλείσει τον δακτύλιο, αρχίζει να αντιδρά ανεξέλεγκτα οδηγώντας στον πολυμερισμό ή στην αποικοδόμηση του. Τελικά, μένει μικρή ποσότητα νιτροαλκενίου να αντιδράσει με το φαινοξείδιο και έτσι η απόδοση της αντίδρασης μειώνεται.

Στη *μετα*-θέση (α/α 6), η νιτρομάδα δεν μπορεί να τραβήξει ηλεκτρόνια μέσω συντονισμού (-M) απευθείας από τον διπλό δεσμό. Ασκεί μόνο επαγωγικό φαινόμενο (-I). Η απόδοση είναι κακή, αλλά κάπως ελεγχόμενη (22%).

Στην *παρα*-θέση (α/α 7), το -M φαινόμενο της νιτρομάδας, μέσω συζυγίας, καθιστά τον διπλό δεσμό εξαιρετικά φτωχό σε ηλεκτρόνια. Το αλκένιο γίνεται ασταθές και δραστικό, οδηγώντας την αντίδραση σχεδόν πλήρως σε παραπροϊόντα (5%).



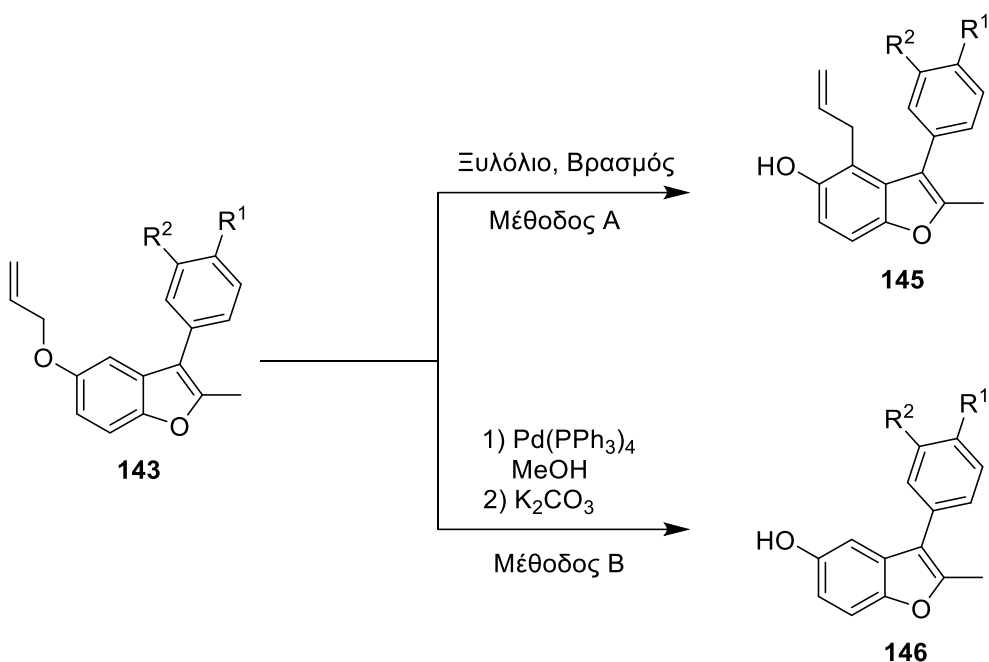
Σχήμα 64: Δομή προϊόντος **143στ**.

Τα προϊόντα **143α-ζ** ταυτοποιήθηκαν με φασματοσκοπία NMR. Ως παράδειγμα, αναλύονται τα NMR φάσματα του **143στ**. Στο φάσμα ^1H NMR παρατηρούμε ότι απουσιάζει το AA'BB' σύστημα, αφού απουσιάζει η *para*-υποκατάσταση του αρωματικού δακτυλίου που προέρχεται από το νιτροαλκένιο. Αντί αυτού υπάρχουν κορυφές απλές, διπλές και πολλαπλές που δεν είναι εύκολο να προσδιοριστούν, αρκεί να σημειωθεί ότι είναι ιδιαιτέρως αποπροστατευμένες αφού βρίσκονται κοντά στην νιτρομάδα που είναι ομάδα δέκτης ηλεκτρονίων.

Όσον αφορά την αλληλοξυομάδα όπως είδαμε και προηγουμένως, τα gem βινυλικά πρωτόνια του γ-άνθρακα εμφανίζονται το κάθε ένα ως μία διπλή διπλής κορυφή σε δ 5.46 ppm (1 πρωτόνιο) με $J = 17.2$ (*trans*-σύζευξη) και 1.4 (gem-σύζευξη) Hz, και δ 5.33 ppm (1 πρωτόνιο) με $J = 10.4$ (*cis*-σύζευξη) και 1.4 (gem-σύζευξη) Hz, αντίστοιχα, καθώς δεν υπάρχει ελεύθερη περιστροφή του διπλού δεσμού και έτσι τα δύο αυτά πρωτόνια ανήκουν σε διαφορετικό χημικό περιβάλλον. Το βινυλικό πρωτόνιο του β-άνθρακα εμφανίζεται ως πολλαπλή κορυφή σε δ 6.18-6.03 ppm (1 πρωτόνιο) ενώ αυτά του α-άνθρακα, που είναι επίσης gem (αλλά όχι βινυλικά), ως μία διπλή κορυφή σε δ 4.58 ppm (2 πρωτόνια) με $J = 5.3$ Hz (βλ. Παράρτημα, **143στ**).

4. Αποπροστασία των 5-αλλυλοξυβενζοφουρανικών παραγώγων

Η απομάκρυνση της αλλυλομάδας προστασίας επιτρέπει να λάβει χώρα και μία δεύτερη κυκλοπροσθήκη από το ελεύθερο πλέον δεύτερο υδροξύλιο, ένα γεγονός που θα μας οδηγήσει στο επιθυμητό βενζοδιφουρανικό παράγωγο. Αυτό έγινε με 2 τρόπους, είτε με μετάθεση Claisen της αλλυλομάδας στην θέση 4 του βενζοφουρανίου (Μέθοδος Α), είτε με την ολική απομάκρυνση της (Μέθοδος Β).



Σχήμα 65: Αποπροστασία των 5-αλλυλοξυβενζοφουρανικών παραγώγων.

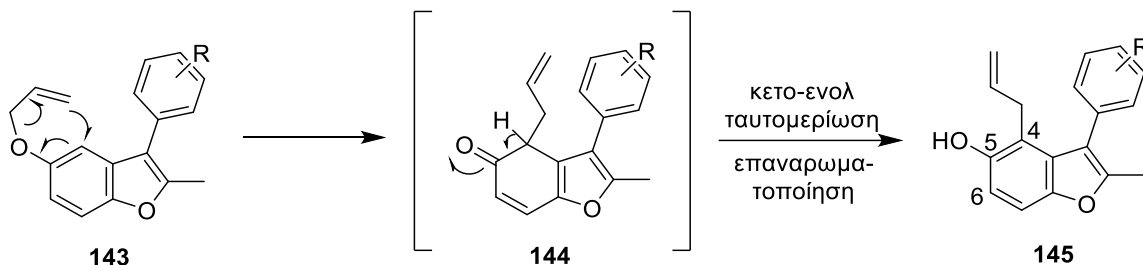
4.1 Αποπροστασία των 5-αλλυλοξυβενζοφουρανικών παραγώγων με μετάθεση Claisen

Η μετάθεση Claisen, η οποία ανακαλύφθηκε το 1912, αποτελεί μία θεμελιώδη και ευρέως διαδεδομένη [3,3]-σιγματροπική μετάθεση για τον σχηματισμό νέων δεσμών άνθρακα-άνθρακα. Στην κλασική της μορφή, πρόκειται για μια θερμικά υποκινούμενη αντίδραση όπου αλλυλο-βινυλικοί ή αλλυλο-αρυλικοί αιθέρες μετατρέπονται σε γ,δ-ακόρεστες καρβονυλικές ενώσεις ή αλλυλοφαινόλες. Στις εννέα δεκαετίες που ακολούθησαν την ανακάλυψή της, η αντίδραση μελετήθηκε εκτενώς και εμπλουτίστηκε με πολυάριθμες

παραλλαγές, προκειμένου να εκτελείται σε ηπιότερες συνθήκες. Η τεράστια αξία της στη σύγχρονη οργανική χημεία έγκειται στην προβλέψιμη και εξαιρετικά υψηλή στερεοεκλεκτικότητά της, καθιστώντας την ένα αναντικατάστατο εργαλείο για την ολική σύνθεση πολύπλοκων φυσικών προϊόντων και φαρμακευτικών μορίων⁴³.

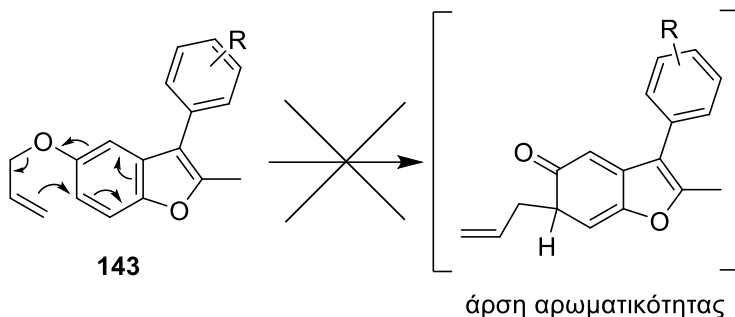
Το αρχικό υπόστρωμα του 5-αλλυλοξυβενζοφουρανίου διαλύεται σε ξυλόλιο σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα με βαριά τοιχώματα και θερμαίνεται στους 200 °C, ενώ η αντίδραση ελέγχεται με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδας TLC μέχρις ότου κριθεί ότι έχει αντιδράσει πλήρως το αρχικό αντιδραστήριο.

Ένας πιθανός μηχανισμός που προτείνεται φαίνεται στο Σχήμα 66. Στο πρώτο στάδιο λαμβάνει χώρα η θερμικά υποκινούμενη [3,3]-σιγματροπική μετάθεση του αλλυλοαρυλικού αιθέρα **143**, μια περικυκλική διεργασία ενός σταδίου που εξελίσσεται μέσω ενός εξαμελούς κυκλικού μεταβατικού σταδίου. Κατά τη ροή των ηλεκτρονίων, η ταυτόχρονη διάσπαση του αλλυλικού δεσμού C-O και ο σχηματισμός του νέου δεσμού C-C στην *ορθο*-θέση του βενζοφουρανικού συστήματος συνοδεύονται από την αντίστοιχη μετατόπιση των π-δεσμών. Αυτή η ανακατανομή της ηλεκτρονιακής πυκνότητας έχει ως άμεση συνέπεια την απώλεια της αρωματικότητας του δακτυλίου, οδηγώντας στον σχηματισμό ενός ενδιάμεσου με δομή κυκλοεξαδιενόνης **144**. Το δεύτερο στάδιο καθοδηγείται θερμοδυναμικά από την κινητήρια δύναμη της επαναρωματοποίησης του συστήματος. Το ασταθές ενδιάμεσο της διενόνης υφίσταται μια ταχεία και αυθόρμητη κετο-ενολική ταυτομερίωση, κατά την οποία το πρωτόνιο του sp^3 υβριδισμένου άνθρακα της *ορθο*-θέσης αποσπάται. Έτσι αποκαθίσταται πλήρως το εκτεταμένο π-συζυγιακό σύστημα, ενώ η ταυτόχρονη μεταφορά του πρωτονίου στο καρβονυλικό οξυγόνο αποδίδει το τελικό, θερμοδυναμικά σταθερό φαινολικό παράγωγο **145**.



Σχήμα 66: Πιθανός μηχανισμός μετάθεσης Claisen.

Ο λόγος που η ισομερίωση της αλλυλομάδας γίνεται στην θέση 4 και όχι στην θέση 6 του βενζοφουρανικού δακτυλίου έχει μελετηθεί στο εργαστήριο⁴⁰ και συμβαίνει πιθανώς λόγω άρσης της αρωματικότητας σε ένα μεταβατικό στάδιο κατά την ισομερίωση στην θέση 6.

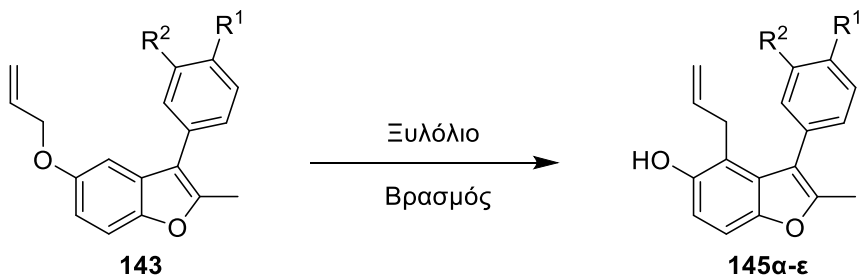


Σχήμα 67: Μη ευνοϊκή μετάθεση Claisen στην θέση 6.

Αντίθετα, όπως έχει μελετηθεί στο εργαστήριο⁴⁰, στα βενζοδιυδροφουρανικά παράγωγα, η μετάθεση Claisen λαμβάνει χώρα τόσο στην θέση 4 όσο και στην θέση 6 καθώς στον διυδροφουρανικό δακτύλιο δεν υπάρχει εξαρχής αρωματικότητα.

Μια επιπλέον εξήγηση, ότι η αλλυλομάδα κατευθύνεται στην θέση 4, θα μπορούσε να είναι ότι, λόγω της συμπύκνωσης με τον φουρανικό δακτύλιο, τα π-ηλεκτρόνια του βενζολικού συστήματος δεν κατανέμονται πλέον ομοιόμορφα (όπως συμβαίνει στο ελεύθερο βενζόλιο). Αυτή η ασυμμετρία έχει ως αποτέλεσμα ορισμένοι δεσμοί να αποκτούν εντονότερο π-χαρακτήρα από κάποιους άλλους (φαινόμενο Mills-Nixon). Δεδομένου ότι η [3,3]-σιγματροπική μετάθεση εξελίσσεται κινητικά μέσω ενός μονοπατιού π-δεσμών, η αντίδραση κατευθύνεται εκλεκτικά διαμέσου του δεσμού C4-C5 του βενζοφουρανίου, πιθανώς επειδή αυτός εμφανίζει μεγαλύτερο χαρακτήρα διπλού δεσμού συγκριτικά με τον δεσμό C5-C6, οδηγώντας τελικά την αλλυλομάδα στην 4 θέση⁴⁴. Πιο συγκεκριμένα, όπως έχουν δείξει ο Gozzo⁴⁵ και οι συνεργάτες του κατά τη μελέτη της μετάθεσης Claisen σε *μετα*-υποκατεστημένους αλλυλο-αρυλαιθέρες, η πορεία της αντίδρασης δεν καθορίζεται μόνο από τη σταθερότητα του τελικού προϊόντος ή από στερεοχημικές παρεμποδίσεις. Αντίθετα, υπολογιστικά μοντέλα αποδεικνύουν ότι ο εκάστοτε υποκαταστάτης παραμορφώνει ελαφρώς την συμμετρία του δακτυλίου, προκαλώντας ασύμμετρη κατανομή του μήκους των δεσμών πριν καν εκκινήσει η αντίδραση. Καθώς το εξαμελές μεταβατικό στάδιο της [3,3]-σιγματροπικής μετάθεσης

απαιτεί μια συνεχή ροή ηλεκτρονίων, το σύστημα ελαχιστοποιεί την ενέργεια ενεργοποίησης επιλέγοντας πάντα το μονοπάτι εκείνου του *ορθο*-δεσμού που διαθέτει εκ των προτέρων τον ισχυρότερο π-χαρακτήρα.



Σχήμα 68: Αποπροστασία των 5-αλλυλοξυβενζοφουρανικών παραγώγων **143** με μετάθεση Claisen.

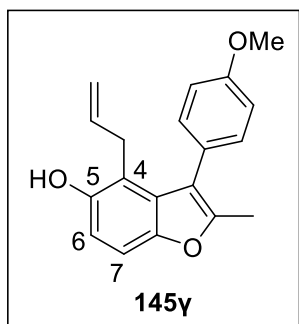
Πίνακας 10: Αποτελέσματα αποπροστασίας των 5-αλλυλοξυβενζοφουρανικών παραγώγων **143** με μετάθεση Claisen.

α/α	R ¹	R ²	Χρόνος (ώρες) ^β	Προϊόν	Απόδοση (%) ^γ
1	H	H	48	145α	78
2	CH ₃	H	48	145β	86
3	OCH ₃	H	92	145γ	53
4	Cl	H	65	145δ	95
5	H	NO ₂	72	145ε	46

^α Όλες οι αντιδράσεις γίνονται σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα με βαριά τοιχώματα. ^β Χρόνος αντίδρασης από την έναρξη του βρασμού. ^γ Απομονωμένο προϊόν μετά από flash χρωματογραφία στήλης.

Οι αποδόσεις ήταν εξαιρετικές πλην των α/α 3 και α/α 5 που ήταν μέτριες. Όσον αφορά, το προϊόν **145γ**, η μεθοξυομάδα εμπλουτίζει το μόριο με ηλεκτρόνια (+M φαινόμενο). Έτσι πιθανόν, το πλούσιο σε ηλεκτρόνια αρωματικό σύστημα του μορίου γίνεται εξαιρετικά ευαίσθητο στην μεγάλη θερμοκρασία και τις υψηλές πιέσεις που επικρατούν στον κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα, οδηγώντας το προϊόν σε πολυμερισμό ή αποικοδόμηση, με αποτέλεσμα να χάνεται μεγάλη ποσότητα. Από την άλλη πλευρά το προϊόν **145ε** εμφανίζει επίσης χαμηλή απόδοση, πιθανώς λόγω στερεοχημικής και ηλεκτρονιακής αλληλεπίδρασης της ηλεκτρονιακά πυκνής νιτρομάδας που βρίσκεται σε *μετα*-θέση του δακτυλίου. Επίσης, η ελεύθερη περιστροφή του αρωματικού αυτού

δακτυλίου πιθανώς να δυσκολεύεται να επιτευχθεί λόγω στερικής παρεμπόδισης της νιτρομάδας με την μεθυλομάδα της θέσης 2 του βενζοφουρανίου. Όλα τα αποτελέσματα πιθανώς να επηρεάζονται και από τυχόν πειραματικά σφάλματα που προκύπτουν κατά την διάρκεια της διαδικασίας.



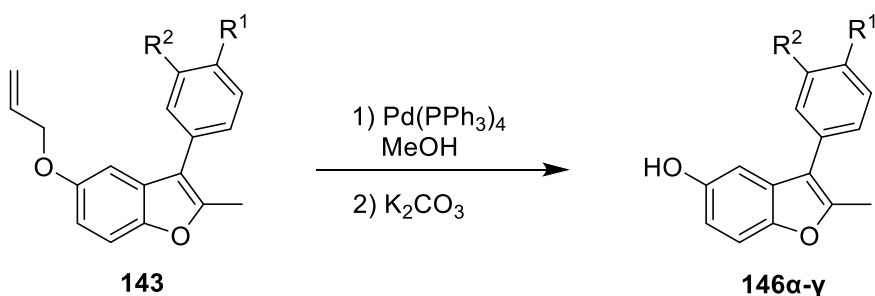
Σχήμα 69: Δομή προϊόντος **145γ**.

Τα προϊόντα **145α-ε** ταυτοποιήθηκαν με φασματοσκοπία NMR και IR. Ως παράδειγμα, αναλύονται τα NMR φάσματα του **145γ**. Στο φάσμα ^1H NMR παρατηρούμε μία απλή κορυφή σε δ 5.17 ppm (1 πρωτόνιο) που ανήκει στο πρωτόνιο του υδροξυλίου. Επίσης παρατηρούμε ότι τα πρωτόνια (και οι άνθρακες στο ^{13}C NMR) της αλλυλομάδας είναι πιο προστατευμένα (σε σχέση με πριν την μετάθεση) δηλαδή εμφανίζονται σε μικρότερα ppm, και αυτό συμβαίνει γιατί δεν βρίσκονται πλέον δίπλα στο ηλεκτραρνητικό άτομο οξυγόνου. Το ότι η αλλυλομάδα μετατέθηκε στην θέση 4 και όχι στην θέση 6 επιβεβαιώνεται από τις δύο διπλές κορυφές σε δ 7.27 ppm (1 πρωτόνιο) (θέση 6) και 6.84 ppm (1 πρωτόνιο) (θέση 7) και οι δύο με $J = 8.7$ Hz (*ορθο*-σύζευξη). Αν η αλλυλομάδα είχε μετατεθεί στην θέση 6 τότε θα περιμέναμε αντί αυτών των κορυφών, να υπάρχουν δύο απλές κορυφές των ανθράκων 4 και 7. Όσον αφορά το φάσμα IR η χαρακτηριστική κορυφή της υδροξυομάδας εμφανίζεται στα 3533 cm^{-1} ως ευρεία κορυφή, επιβεβαιώνοντας την μετάθεση (βλ. Παράρτημα, **145γ**).

4.2 Αποπροστασία των 5-αλλυλοξυβενζοφουρανικών παραγώγων με Pd(PPh₃)₄

Μία ακόμα μέθοδος αποπροστασίας που χρησιμοποιήθηκε είναι η ολική απομάκρυνση της αλλυλομαδας με καταλύτη Pd(PPh₃)₄. Η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε ήταν αυτή των Vutukuri⁴⁶ και συνεργατών, σύμφωνα με τους οποίους σε ένα αλλυλοξυπαραγώγο σε MeOH προστίθεται καταλυτική ποσότητα Pd(PPh₃)₄ και αφού αυτό αναδευθεί σε θερμοκρασία δωματίου για 20 λεπτά (σε αδρανή ατμόσφαιρα αζώτου) προστίθεται στερεό K₂CO₃ και η ανάδευση συνεχίζεται μέχρι να καταναλωθεί πλήρως το αρχικό αντιδραστήριο σύμφωνα με χρωματογραφία λεπτής στοιβάδος (TLC). Η συγκεκριμένη μέθοδος έχει ακολουθηθεί με επιτυχία στο εργαστήριο^{39,40}.

Ο Rao⁴⁷ και οι συνεργάτες του αναφέρουν ότι ο μηχανισμός ακολουθεί ένα μονοπάτι που περιλαμβάνει την αντίδραση του παλλαδίου(0) με το αλλυλικό υπόστρωμα για να δώσει το ενδιάμεσο σύμπλοκο π-αλλυλοπαλλαδίου(II). Ωστόσο, όπως οι ίδιοι αναφέρουν, ο μηχανισμός είναι αρκετά ασαφής και απαιτείται περισσότερη διαλεύκανση για τον ακριβή μηχανισμό.

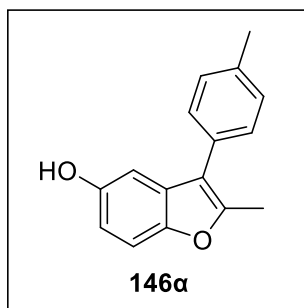


Σχήμα 70: Αποπροστασία των 5-αλλυλοξυβενζοφουρανικών παραγώγων **143** με Pd(PPh₃)₄.

Πίνακας 11: Αποτελέσματα αποπροστασίας 5-αλλυλοξυβενζοφουρανικών παραγώγων **143** με Pd(PPh₃)₄.

α/α	R ¹	R ²	Χρόνος (μέρες)	Προϊόν	Απόδοση (%) ^γ
1	CH ₃	H	3	146a	43
2	H	H	4	146β	63

^α Όλες οι αντιδράσεις γίνονται υπό ανάδευση σε ατμόσφαιρα αζώτου για 1 ώρα και έπειτα μόνο ανάδευση. ^β Το K₂CO₃ προστίθεται μετά το πέρας των πρώτων 30 λεπτών ανάδευσης με άζωτο. ^γ Απομονωμένο προϊόν μετά από flash χρωματογραφία στήλης.



Σχήμα 71: Δομή προϊόντος **146α**.

Τα προϊόντα **146α-γ** ταυτοποιήθηκαν με φασματοσκοπία NMR. Ως παράδειγμα, αναλύονται τα NMR φάσματα του **146α**. Αυτό που παρατηρούμε στο φάσμα ¹H NMR είναι ότι λείπουν οι χαρακτηριστικές κορυφές των πρωτονίων που αντιστοιχούν στην αλλυλομάδα και στην θέση τους έχει εμφανίσει μία απλή ευρεία κορυφή σε δ 5.01 ppm (1 πρωτόνιο) που ανήκει στο πρωτόνιο της υδροξυομάδας. Επίσης, στο φάσμα ¹³C NMR παρατηρούμε 14 κορυφές, όσες αναμέναμε, ενώ στο DEPT 135 NMR δεν παρατηρούμε αρνητικές κορυφές γεγονός που επιβεβαιώνει την απουσία της αλλυλομάδας (βλ. Παράρτημα, **146α**).

5. Σύνθεση βενζοδιφουρανικών παραγώγων

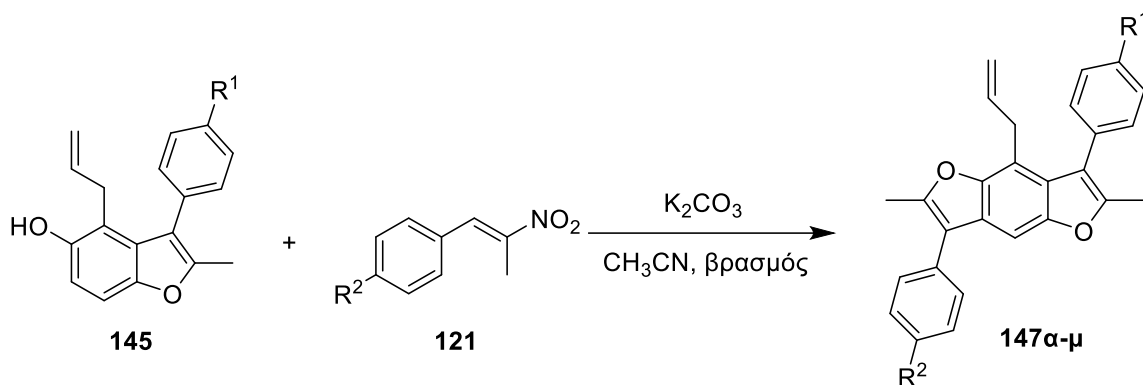
Μετά την ολοκλήρωση των αντιδράσεων αποπροστασίας, οι ενώσεις διαθέτουν πλέον μια ελεύθερη υδροξυλομάδα. Στη θέση αυτή, θα πραγματοποιηθούν εκ νέου οι αντιδράσεις κυκλοπροσθήκης με τα νιτροαλκένια **121**. Ο μηχανισμός, όπως είδαμε, απεικονίζεται στο Σχήμα 46. Η γενική πορεία ολικής σύνθεσης βενζοδιφουρανικών παραγώγων παρουσιάζεται στο Σχήμα 72.



5.1 Σύνθεση βενζοδιφουρανικών παραγώγων με κυκλοπροσθήκη των 4-αλλυλο-5-υδροξυβενζοφουρανίων με νιτροαλκένια

Τα προϊόντα **147** παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον, καθώς, πέραν των εφαρμογών των βενζοδιφουρανίων που αναφέρθηκαν προηγουμένως, η παρουσία της αλλυλομάδας επιτρέπει την πραγματοποίηση περαιτέρω αντιδράσεων. Για παράδειγμα, ο Park και οι συνεργάτες του⁴⁸, πρότειναν μια απλή φωτοκαταλυτική υδροαμίνωση της αλλυλομάδας με χρήση υδατικής αμμωνίας και ενός φωτοκαταλύτη TiO_2 δίνοντας τελικά ένα αμινικό παράγωγο που μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε χρωστικές ή ακόμα και σε φαρμακευτικά προϊόντα.

Τα 4-αλλυλο-5-υδροξυβενζοφουρανικά παράγωγα **145** σε ελαφρά περίσσεια, αντιδρούν με τα νιτροαλκένια **121** παρουσία βάσης K_2CO_3 σε διαλύτη ακετονιτρίλιο σε βρασμό για να δώσουν τα βενζοδιφουρανικά παράγωγα **147**. Τα αποτελέσματα απεικονίζονται στον Πίνακα 12.



Σχήμα 73: Κυκλοπροσθήκη των 4-αλλυλο-5-υδροξυβενζοφουρανίων **145** με τα νιτροαλκένια **121** προς σχηματισμό των βενζοδιφουρανικών παραγώγων **147**.

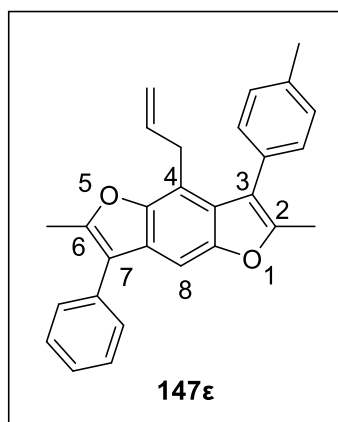
Πίνακας 12: Αποτελέσματα κυκλοπροσθήκης των 4-αλλυλο-5-υδροξυβενζοφουρανίων **145** με τα νιτροαλκένια **121** προς σχηματισμό των βενζοδιφουρανικών παραγώγων **147**.

α/α	R^1	R^2	Χρόνος (ώρες) ^β	Προϊόν	Απόδοση (%) ^γ
1	CH_3	CH_3	28	147a	57
2	H	H	48	147b	53

3	OCH ₃	OCH ₃	27	147γ	44
4	Cl	Cl	24	147δ	20
5	CH ₃	H	19	147ε	36
6	CH ₃	OCH ₃	30	147στ	47
7	CH ₃	Cl	24	147ζ	43
8	H	CH ₃	30	147η	71
9	H	OCH ₃	30	147θ	43
10	Cl	H	28	147ι	36
11	Cl	CH ₃	24	147κ	53
12	OCH ₃	CH ₃	16	147λ	56
13	OCH ₃	H	24	147μ	30

^α Όλες οι αντιδράσεις γίνονται με το 4-αλλυλο-5-υδροξυβενζοφουράνιο να βρίσκεται σε περίσσεια. ^β Χρόνος αντίδρασης από την έναρξη του βρασμού. ^γ Απομονωμένο προϊόν μετά από flash χρωματογραφία στήλης.

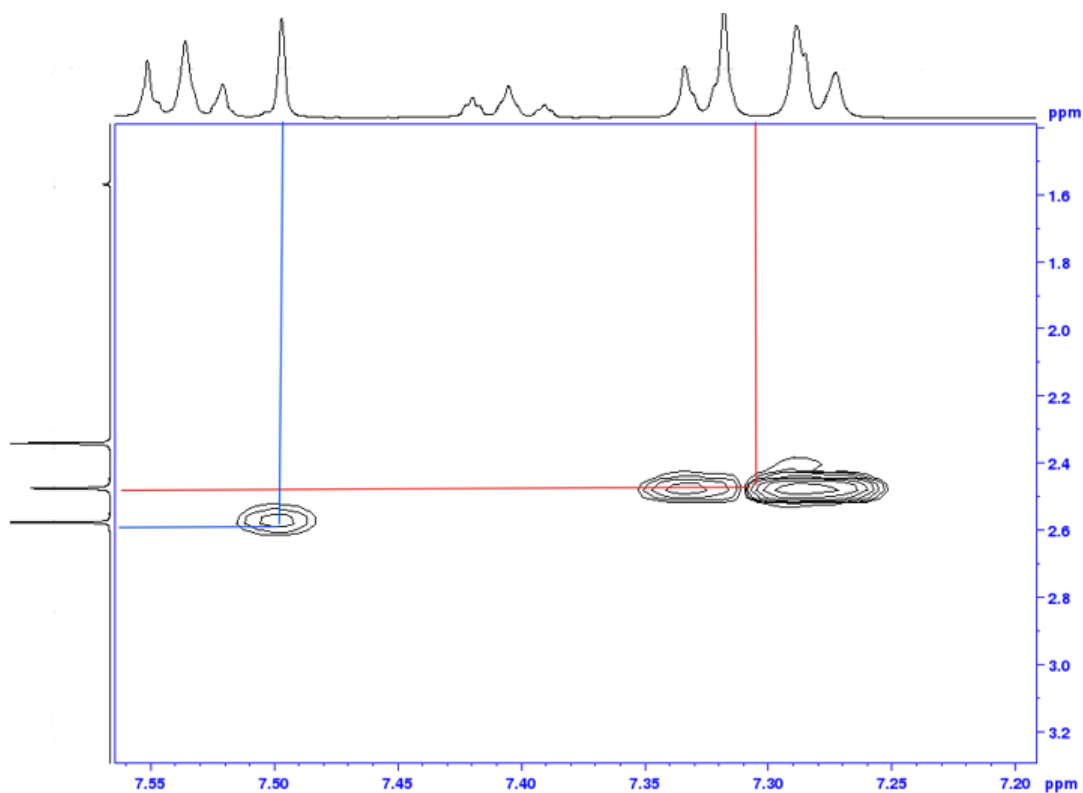
Αν και η αντίδραση είναι η ίδια που μελετήθηκε εκτενώς και προηγουμένως, δηλαδή κυκλοπροσθήκη ενός ελεύθερου υδροξυλίου με νιτροαλκένιο, στην συγκεκριμένη περίπτωση το αρχικό φαινολικό υπόστρωμα είναι αρκετά πιο ογκώδες. Αυτό συνεπάγεται περισσότερες στερεοχημικές παρεμποδίσεις οι οποίες προέρχονται κυρίως από την αλλυλομάδα της θέσης 4 κάνοντας το ελεύθερο υδροξύλιο λιγότερο προσβάσιμο για να προσβάλει το νιτροαλκένιο, οδηγώντας σε μεγάλους χρόνους αντίδρασης. Οι αποδόσεις είναι μέτριες έως καλές, ενώ χαμηλή απόδοση παρατηρήθηκε σε μία περίπτωση (Πίνακας 12, α/α 4).



Σχήμα 74: Δομή προϊόντος **147ε**.

Τα προϊόντα **147α-μ** ταυτοποιήθηκαν με φασματοσκοπία NMR και IR. Για παράδειγμα, στο φάσμα ^1H NMR της ένωσης **147ε** παρατηρούμε ότι δεν υπάρχει πλέον η κορυφή του πρωτονίου του υδροξυλίου, ένδειξη ότι ολοκληρώθηκε η κυκλοποίηση. Επίσης υπάρχουν οι χαρακτηριστικές κορυφές της αλλυλομάδας (όπως είδαμε στην περίπτωση του **145γ**). Μπορούμε να διακρίνουμε το ένα AA'BB' σύστημα του μορίου σε δ 7.31 και 7.28 ppm (4 πρωτόνια) καθώς το δεύτερο εμφανίζεται ως πολλαπλές κορυφές στην περιοχή των αρωματικών πρωτονίων. Επιπλέον, η απλή κορυφή σε δ 7.50 ppm (1 πρωτόνιο) ανήκει στο αρωματικό πρωτόνιο του ενδιάμεσου βενζολικού δακτυλίου της θέσης 8. Επίσης, εμφανίζονται τα πρωτόνια των 3 μεθυλομάδων του μορίου ως απλές κορυφές σε δ 2.58 ppm (3 πρωτόνια), 2.48 ppm (3 πρωτόνια) και 2.34 ppm (3 πρωτόνια). Στο ^{13}C NMR χαρακτηριστικές κορυφές αποτελούν οι αρωματικοί άνθρακες που βρίσκονται δίπλα σε οξυγόνο, αρκετά αποπροστατευμένοι, σε δ 152.1, 151.5, 151.4, 149.7 ppm (βλ. Παράρτημα, **147ε**).

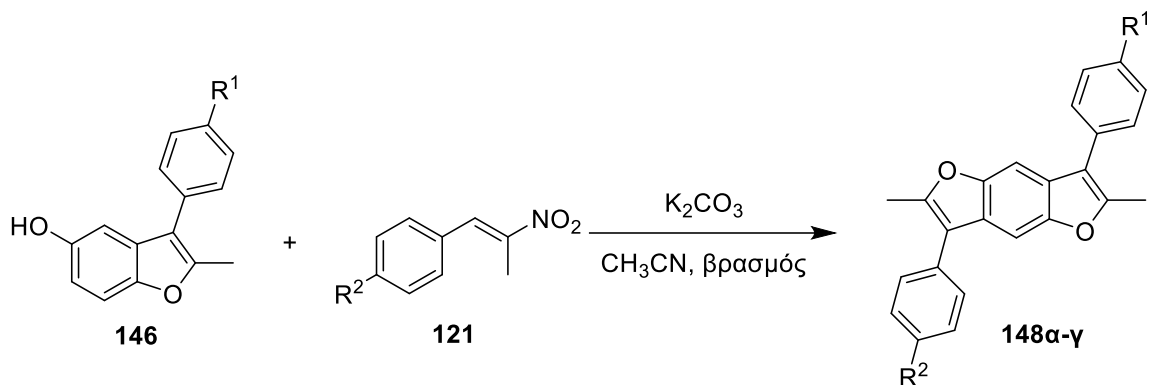
Στην συγκεκριμένη περίπτωση λήφθηκαν και τα 2D φάσματα του μορίου. Από το COSY NMR παρατηρούμε ότι το AA'BB' σύστημα που διακρίνεται, ανήκει στον αρωματικό δακτύλιο με την π -μεθυλο υποκατάσταση και η κορυφή των πρωτονίων που ανήκουν στην συγκεκριμένη μεθυλομάδα είναι αυτή σε δ 2.48 ppm (κόκκινη γραμμή, Σχήμα 75). Σχολιάζοντας τώρα τις μπλε γραμμές (Σχήμα 75), γνωρίζουμε ότι σε άκαμπτα, επίπεδα και εκτεταμένα συζυγιακά συστήματα, η σύζευξη μπορεί να ταξιδέψει μέσω 5 ή και 6 δεσμών, αρκεί να υπάρχει το κατάλληλο μονοπάτι. Αν ενώσουμε το κεντρικό πρωτόνιο του βενζολικού δακτυλίου (θέση 8) με την μεθυλομάδα της θέσης 6 διαμέσου των δεσμών, ακολουθείται ένα πλήρως συζυγιακό μονοπάτι ανθράκων. Η συζυγία αυτή των διπλών δεσμών κάνει την σύζευξη ορατή στο COSY. Αντίθετα, η διαδρομή προς τη μεθυλομάδα της θέσης 2 περνάει υποχρεωτικά μέσα από το άτομο οξυγόνου του δεξιού φουρανίου. Τα ετεροάτομα όμως συνήθως εξασθενούν σημαντικά αυτές τις εκτεταμένες συζεύξεις και έτσι δεν είναι ορατά στο φάσμα COSY. Συνεπώς τα πρωτόνια σε δ 2.34 ppm ανήκουν στη μεθυλομάδα της θέσης 2, τα πρωτόνια σε δ 2.48 ppm ανήκουν στη μεθυλομάδα της π -μεθυλο υποκατάστασης και τα πρωτόνια σε δ 2.58 ppm στην μεθυλομάδα της θέσης 6.



Σχήμα 75: Φάσμα COSY NMR προϊόντος **147ε**.

5.2 Σύνθεση βενζοδιφουρανικών παραγώγων με κυκλοπροσθήκη των 5-υδροξυβενζοφουρανίων με νιτροαλκένια

Τα 5-υδροξυβενζοφουράνια **146** σε ελαφρά περίσσεια, αντιδρούν με τα νιτροαλκένια **121** παρουσία βάσης K_2CO_3 σε διαλύτη ακετονιτρίλιο σε βρασμό για να δώσουν τα βενζοδιφουρανικά παράγωγα **148**. Τα αποτελέσματα απεικονίζονται στον Πίνακα 13.



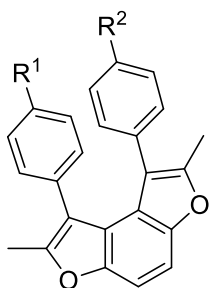
Σχήμα 76: Σύνθεση των βενζοδιφουρανικών παραγώγων **148** με κυκλοποίηση των 5-υδροξυβενζοφουρανίων **146** με τα νιτροαλκένια **121**.

Πίνακας 13: Αποτελέσματα σύνθεσης των βενζοδιφουρανικών παραγώγων **148** με κυκλοποίηση των 5-υδροξυβενζοφουρανίων **146** με τα νιτροαλκένια **121**.

α/α	R ¹	R ²	Χρόνος (ώρες) ^β	Προϊόν	Απόδοση (%) ^γ
1	CH ₃	OCH ₃	15	148α	60
2	H	OCH ₃	6	148β	33
3	H	CH ₃	6	148γ	31

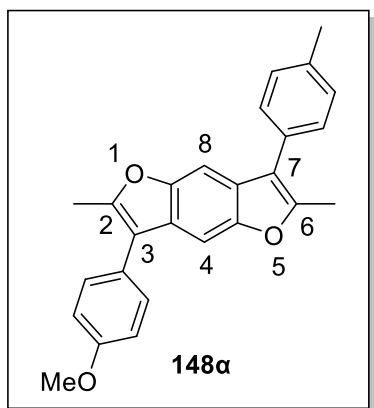
^α Όλες οι αντιδράσεις γίνονται με το 5-υδροξυβενζοφουράνιο να βρίσκεται σε περίσσεια. ^β Χρόνος αντίδρασης από την έναρξη του βρασμού. ^γ Απομονωμένο προϊόν μετά από flash χρωματογραφία στήλης.

Ενώ θεωρητικά θα περιμέναμε μίγμα τοποϊσομερών βενζοδιφουρανίων όπως είδαμε προηγουμένως (βλ. Εισαγωγή, Βενζοδιφουράνια), το μοναδικό προϊόν που ανιχνεύθηκε είναι το *anti* ευθύγραμμο **148** και όχι το *syn* γωνιακό ισομερές **149** πιθανώς λόγω των ισχυρών στερεοχημικών παρεμποδίσεων που εμποδίζουν τις κυκλοποιήσεις στην περίπτωση του *syn* γωνιακού ισομερούς.



γωνιακό *syn*-ισομερές
149

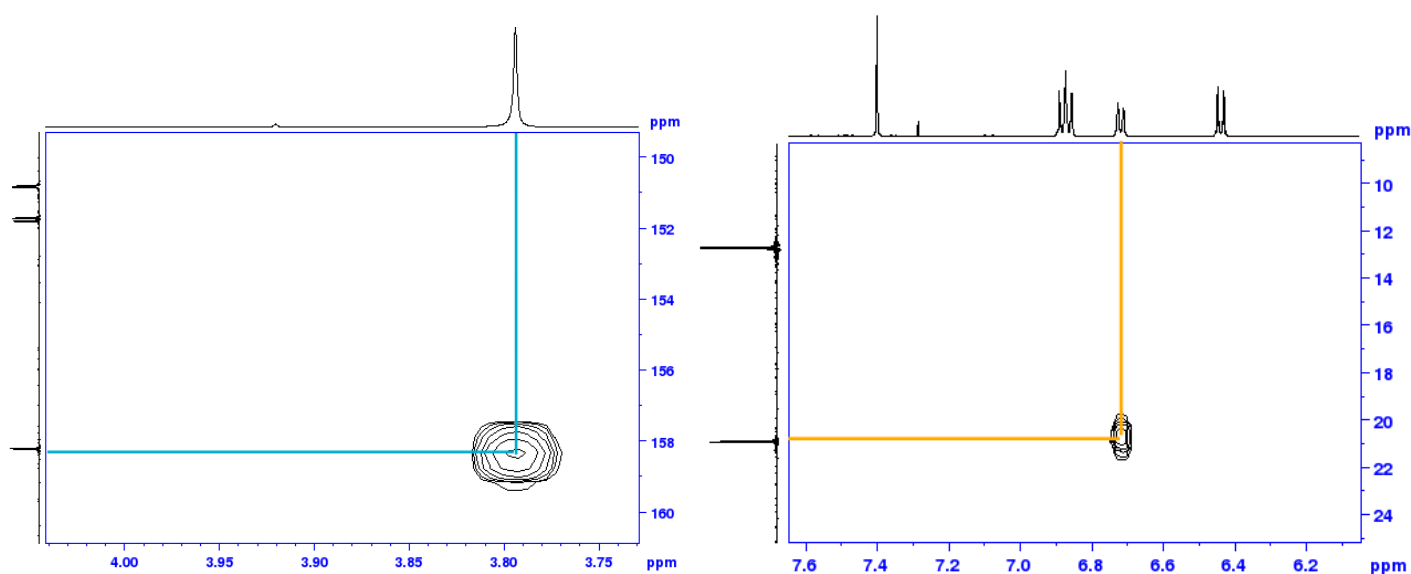
Σχήμα 77: *Syn*-ισομερές που δεν ανιχνεύεται.



Σχήμα 78: Δομή προϊόντος **148a**.

Τα προϊόντα **148a-γ** ταυτοποιήθηκαν με φασματοσκοπία NMR. Ως παράδειγμα, στο ^1H NMR φάσμα του **148a**, λόγω της σχεδόν συμμετρικής (διαφέρουν μόνο οι *para*-υποκαταστάτες) δομής του μορίου τα πρωτόνια στις θέσεις 4 και 8 εμφανίζονται ως μία απλή κορυφή σε δ 7.40 ppm (2 πρωτόνια). Σε περίπτωση που είχαμε το γωνιακό προϊόν **149** θα περιμέναμε αντί για την συγκεκριμένη απλή κορυφή, δύο διπλές κορυφές με *ortho*-σύζευξη. Τα AA'BB' συστήματα δεν μπορούν να διακριθούν και έτσι σημειώνονται ως πολλαπλές κορυφές. Τα πρωτόνια της *π*-μεθοξυ ομάδας εμφανίζονται ως απλή κορυφή σε δ 3.79 ppm (3 πρωτόνια), αυτά των μεθυλομάδων στις θέσεις 2 και 6 ως απλές κορυφές σε δ 2.38 ppm (3 πρωτόνια) και 2.37 ppm (3 πρωτόνια) ενώ τα πρωτόνια της *π*-μεθυλο υποκατάστασης ως απλή κορυφή σε δ 2.30 ppm (3 πρωτόνια).

Όσον αφορά τους άνθρακες, από το φάσμα ^{13}C NMR παρατηρούμε τις 5 χαρακτηριστικές κορυφές των αρωματικών ανθράκων που βρίσκονται δίπλα σε οξυγόνα σε δ 158.2, 151.8, 151.7, 150.9 και 150.8 ppm. Η πιο αποπροστατευμένη σε δ 158.2 ppm ανήκει στον άνθρακα που φέρει την μεθοξυομάδα όπως παρατηρούμε και από το HMBC φάσμα του μορίου (γαλάζια γραμμή, Σχήμα 80). Ο άνθρακας της μεθοξυομάδας εμφανίζεται σε δ 54.8 ppm, οι άνθρακες των μεθυλομάδων στις θέσεις 2 και 6 σε δ 12.72 και 12.66 ppm, ενώ ο άνθρακας της μεθυλομάδας της π -υποκατάστασης σε δ 20.9 ppm όπως αποδεικνύεται από το HMBC φάσμα, αφού «βλέπει» κορυφές πρωτονίων που ανήκουν στο AA'BB' σύστημα (πορτοκαλί γραμμή, Σχήμα 80) (βλ. Παράρτημα, **148α**).



Σχήμα 80: Φάσμα HMBC NMR προϊόντος **148α**.

6. Αντιδράσεις διασταυρούμενης σύζευξης των 5-βρωμοβενζοφουρανικών παραγώγων

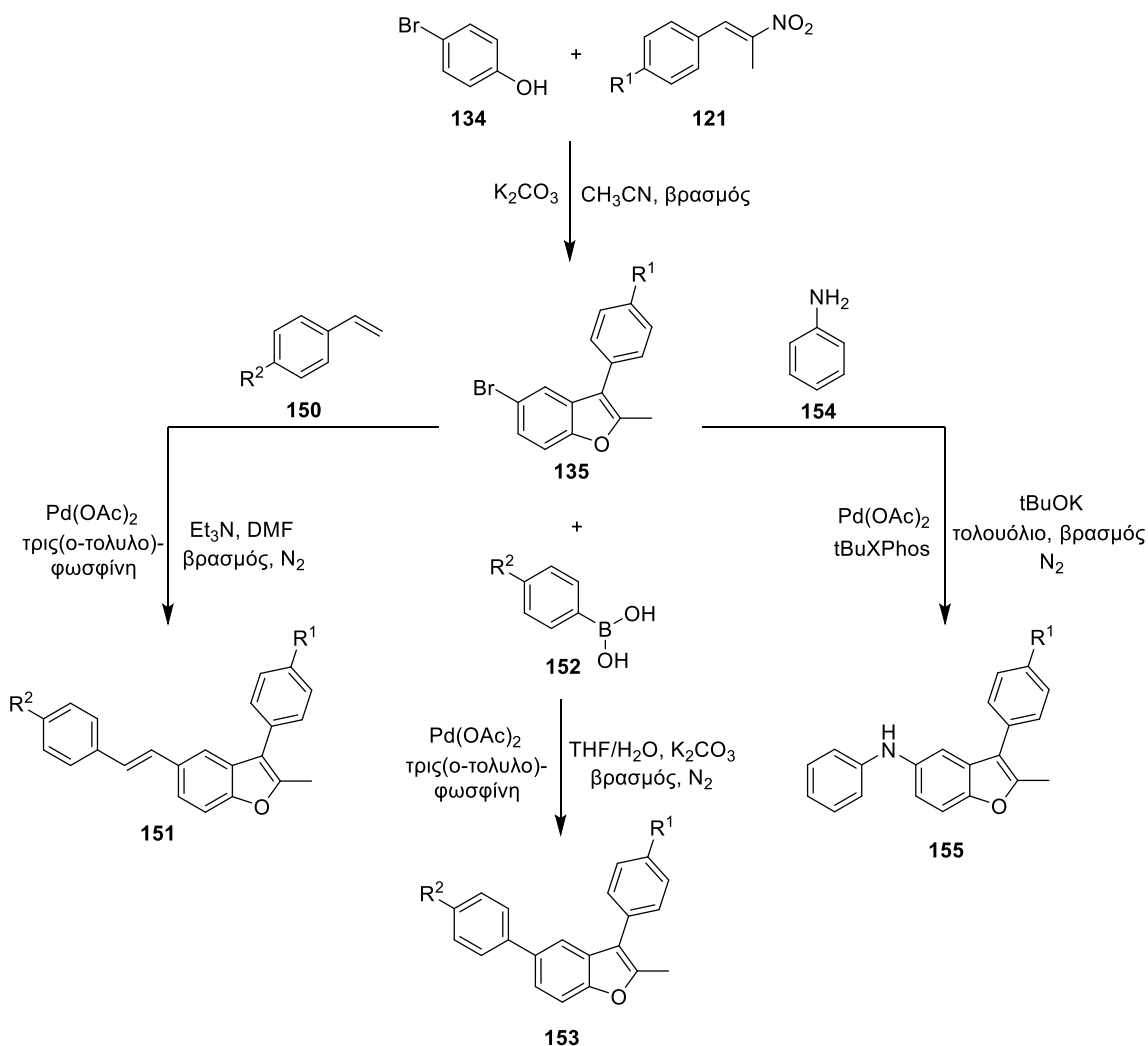
Ο σχηματισμός νέων δεσμών έχει μεγάλη σημασία στην οργανική χημεία, καθώς επιτρέπει την σύνθεση πολύπλοκων μορίων από απλές πρόδρομες ενώσεις. Αυτό δικαιολογεί την εντατική μελέτη του σχηματισμού δεσμών C-C που καταλύεται από μέταλλα μέσω αντιδράσεων διασταυρούμενης σύζευξης κατά τις τελευταίες δεκαετίες. Οι αντιδράσεις διασταυρούμενης σύζευξης μετάλλων μετάπτωσης έχει ουσιαστικά μεταβάλει την τάση

στην οργανική σύνθεση και οι αντιδράσεις αυτές έχουν καθιερωθεί ως απλές στρατηγικές για την ταχεία δημιουργία δεσμών C–C, C–N, C–O και άλλων δεσμών C-ετεροατόμου από άμεσα διαθέσιμα και κατάλληλα υποστρώματα.

Το μέταλλο του παλλαδίου έχει αναδειχθεί ως καταλύτης για ένα ευρύ φάσμα αντιδράσεων διασταυρούμενης σύζευξης, κυρίως επειδή οι αντιδράσεις που καταλύονται από παλλάδιο είναι γενικά ήπιες και συμβατές με πολυάριθμες χαρακτηριστικές ομάδες.

Οι μεθοδολογίες που καταλύονται από μέταλλα έχουν αποδειχθεί ως οι πλέον ισχυρές και βρίσκουν εφαρμογή στη στοχευμένη σύνθεση, η οποία προηγουμένως ήταν αδύνατη ή εφικτή μόνο με τη χρήση μεθόδων πολλαπλών σταδίων. Έχουν βρει εφαρμογή σε συνθετικές πορείες προς διφαινύλια ή υποκατεστημένα αρωματικά τμήματα, ακρυλικά και άλλες σχετικές ενώσεις ενδιαφέροντος για τη φαρμακοβιομηχανία, συμπεριλαμβανομένων, ενδεικτικά, της ινδανόνης A, της νιφεδιπίνης, της λοσαρτάνης, της πρωτεάσης του HIV-1 και της ταξόλης, οι οποίες αποτελούν υπομονάδες σε πολλά εμπορικά διαθέσιμα φάρμακα, αγροχημικά, αγωγίμα πολυμερή, υλικά υγρών κρυστάλλων κ.λπ.⁴⁹

Η ολική πορεία αντιδράσεων διασταυρούμενης σύζευξης των 5-βρωμοβενζοφουρανικών παραγώγων παρουσιάζεται στο Σχήμα 81.



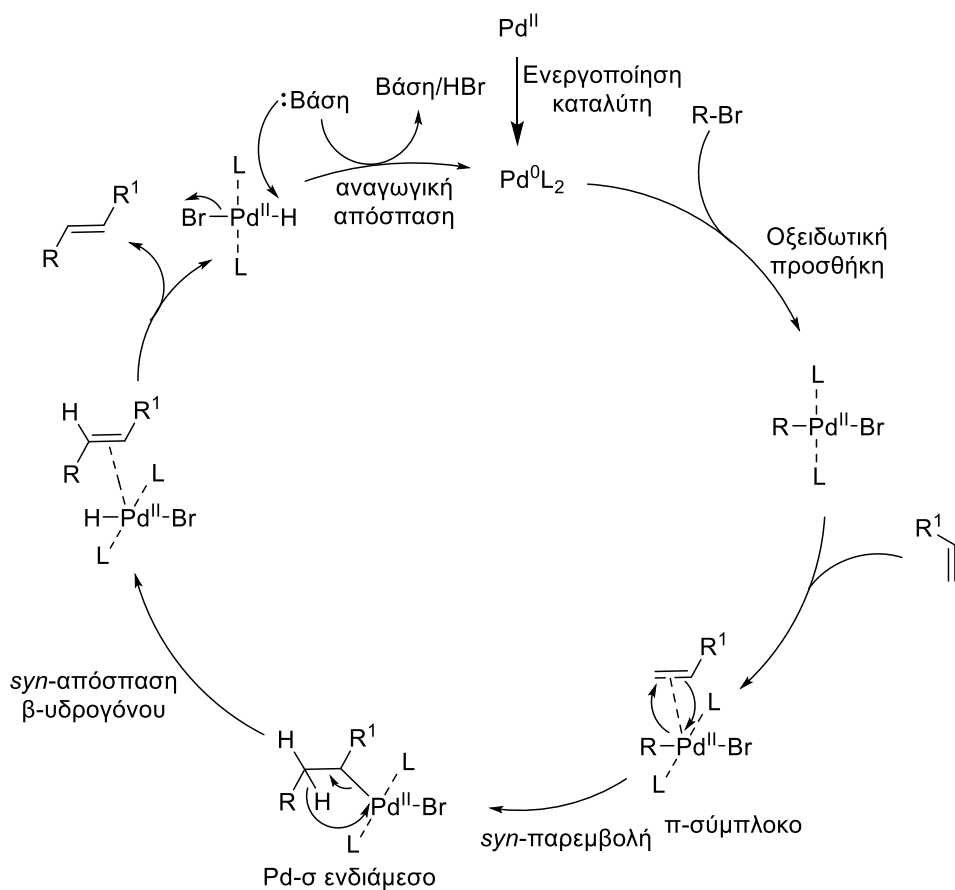
Σχήμα 81: Ολική πορεία αντιδράσεων διασταυρούμενης σύζευξης των 5-βρωμοβενζοφουρανικών παραγώγων 135.

6.1 Αντίδραση Heck των 5-βρωμοβενζοφουρανικών παραγώγων με αλκένια

Σύμφωνα με την έρευνα των Beletskaya και Cheprakov⁵⁰, η αντίδραση Heck είναι κάτι πολύ παραπάνω από ένας απλός τρόπος για να ενώσουμε άτομα άνθρακα. Όπως αναφέρουν χαρακτηριστικά, η συγκεκριμένη αντίδραση βελτίωσε και εξέλιξε ολόκληρη τη χημεία των καταλυτών παλλαδίου. Σε αντίθεση με άλλες παρόμοιες αντιδράσεις που

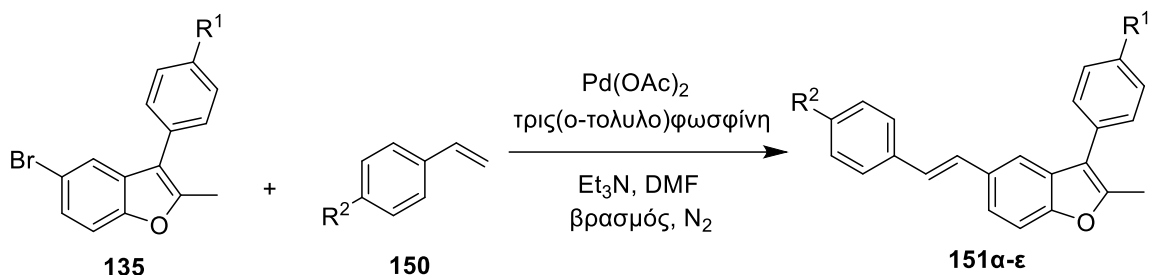
απαιτούν ευαίσθητα στον χειρισμό χημικά, η αντίδραση Heck χρησιμοποιεί απλά αλκένια, κάνοντας τη δημιουργία νέων μορίων πολύ πιο εύκολη και ευέλικτη. Ακριβώς επειδή η εφαρμογή της είχε κάποιες πρακτικές δυσκολίες (όπως το να κρατήσουν τον καταλύτη σταθερό και ενεργό), ανάγκασε τους ερευνητές να γίνουν πιο δημιουργικοί και να βρουν άλλες λύσεις. Έτσι, μέσα από την προσπάθεια να τελειοποιήσουν την αντίδραση Heck, οι χημικοί έμαθαν πώς να φτιάχνουν καλύτερους καταλύτες γενικότερα, αναβαθμίζοντας εντυπωσιακά όλο τον τομέα της χημείας.

Ο προτεινόμενος μηχανισμός μίας κλασικής Heck αντίδρασης περιγράφεται στο Σχήμα 82. Ο καταλυτικός κύκλος της αντίδρασης ξεκινά με την ενεργοποίηση του καταλύτη, κατά την οποία το Pd^{II} μετατρέπεται στην ενεργή μορφή του Pd^0 . Στο πρώτο βήμα, δηλαδή στην οξειδωτική προσθήκη, αυτό το ενεργό παλλάδιο παρεμβάλλεται στον δεσμό άνθρακα-αλογόνου του αρχικού μορίου. Στη συνέχεια, το αλκένιο δεσμεύεται προσωρινά στο μέταλλο και ο υποκαταστάτης R μεταφέρεται πάνω του μέσω αντίδρασης παρεμβολής, δημιουργώντας τον νέο δεσμό άνθρακα-άνθρακα δίνοντας το Pd-σ ενδιάμεσο. Για να απελευθερωθεί το νέο μόριο, ακολουθεί η απόσπαση β-υδρογόνου, όπου το παλλάδιο αφαιρεί ένα άτομο υδρογόνου από τον β-άνθρακα, επαναφέροντας τον διπλό δεσμό και απελευθερώνοντας το τελικό προϊόν στο διάλυμα. Τέλος, ο κύκλος ολοκληρώνεται με την αναγέννηση του καταλύτη μέσω μιας αναγωγικής απόσπασης, καθώς η βάση που υπάρχει στο μείγμα απομακρύνει το υδρογόνο και το αλογόνο (ως οξύ) που έμειναν στο παλλάδιο, επαναφέροντάς το στην αρχική του κατάσταση Pd^0 ώστε να επαναλάβει τη διαδικασία από την αρχή.



Σχήμα 82: Μηχανισμός αντίδρασης Heck.

Οι συνθήκες με τις οποίες έγινε η συγκεκριμένη αντίδραση βρέθηκαν σε άλλη διατριβή του εργαστηρίου⁵¹. Αφού πέτυχε η αντίδραση σε εκείνη την περίπτωση, δοκιμάστηκε και στα υποστρώματα της παρούσας μεταπτυχιακής διατριβής. Ένα αιώρημα 5-βρωμοβενζοφουρανίου **135**, αλκενίου **150**, τριαιθυλαμίνης, οξικού παλλαδίου και τρις-(ο-τολυλο)φωσφίνης σε DMF βράζεται σε ατμόσφαιρα αζώτου. Τα αποτελέσματα συνοψίζονται στον Πίνακα 14.



Σχήμα 83: Αντίδραση Heck των 5-βρωμοβενζοφουρανικών παραγώγων **135** με τα αλκένια **150**.

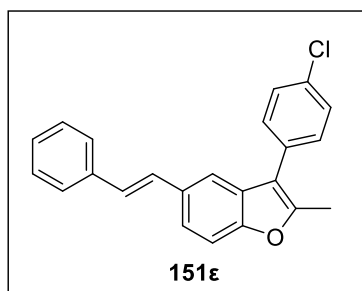
Πίνακας 14: Αποτελέσματα αντίδρασης Heck των 5-βρωμοβενζοφουρανικών παραγώγων **135** με τα αλκένια **150**.

α/α	R ¹	R ²	Χρόνος (ώρες)	Προϊόν	Απόδοση (%)
1	CH ₃	CH ₃	4	151α	55
2	CH ₃	H	4	151β	50
3	H	H	4	151γ	55
4	H	CH ₃	5	151δ	45
5	Cl	H	4	151ε	54

^α Όλες οι αντιδράσεις γίνονται με το αλκένιο να βρίσκεται σε περίσσεια. ^β Χρόνος αντίδρασης από την έναρξη του βρασμού. ^γ Απομονωμένο προϊόν μετά από flash χρωματογραφία στήλης.

Το προκύπτον προϊόν είναι αποκλειστικά το *trans* ισομερές, όπως είναι γνωστό και από την βιβλιογραφία. Οι Meijer και Meyer⁵² εξηγούν ότι η αντίδραση Heck καθοδηγείται από αυστηρούς στερεοχημικούς κανόνες, όπου η αρχική παρεμβολή του αλκενίου και η επακόλουθη απόσπασση του β-υδρογόνου γίνονται υποχρεωτικά με *syn* γεωμετρία (από την ίδια πλευρά του επιπέδου). Το κλειδί για την επικράτηση του *trans* προϊόντος βρίσκεται στο ενδιάμεσο στάδιο της ελεύθερης περιστροφής γύρω από τον νέο απλό δεσμό άνθρακα-άνθρακα, προκειμένου το παλλάδιο και το β-υδρογόνο να ευθυγραμμιστούν στην απαραίτητη *syn*-επίπεδη διάταξη για να αποσπαστούν, το μόριο αναγκάζεται να υιοθετήσει τη λιγότερο παρεμποδισμένη διαμόρφωση. Σε αυτή τη θέση, η εισαχθείσα ομάδα και ο υπάρχων υποκαταστάτης του αλκενίου απομακρύνονται στο μέγιστο βαθμό μεταξύ τους για στερεοχημικούς λόγους (*anti*-διάταξη), με αποτέλεσμα ο επανασηματισμός του

διπλού δεσμού να οδηγεί τις ογκώδεις ομάδες σε απέναντι πλευρές, αποδίδοντας σχεδόν αποκλειστικά το θερμοδυναμικά σταθερότερο *trans* αλκένιο.



Σχήμα 84: Δομή προϊόντος **151ε**.

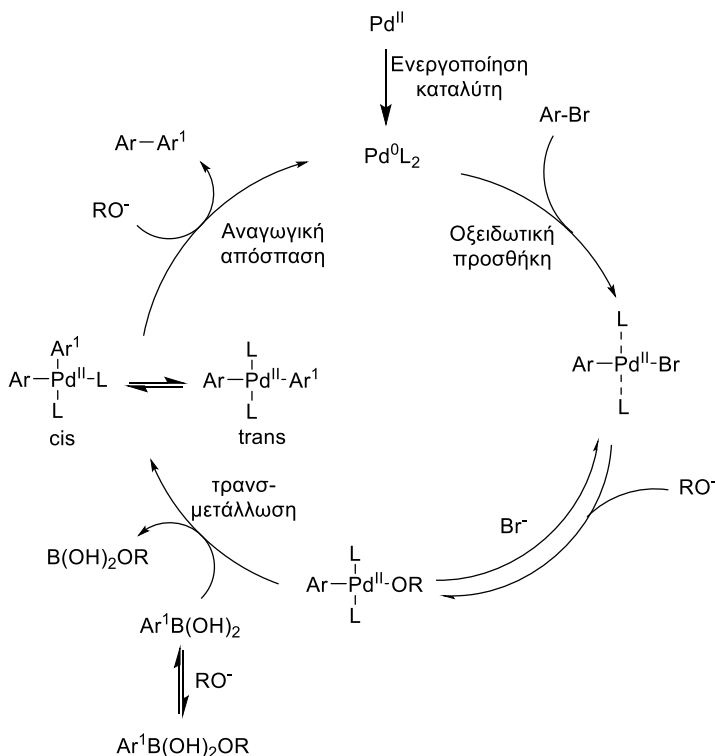
Τα προϊόντα **151α-ε** ταυτοποιήθηκαν με φασματοσκοπία NMR. Για παράδειγμα, αυτό που απαιτεί σχολιασμό στο συγκεκριμένο φάσμα ^1H NMR της ένωσης **151ε** είναι τα πρωτόνια του νέου διπλού δεσμού που σχηματίστηκε. Από αυτά διακρίνεται μόνο το ένα ως μία διπλή κορυφή σε δ 7.10 ppm (1 πρωτόνιο) με σταθερά σύζευξης $J = 16.3$ Hz επιβεβαιώνοντας την *trans* διαμόρφωση του διπλού δεσμού. Το δεύτερο πρωτόνιο του διπλού δεσμού συμπίπτει με άλλες κορυφές των αρωματικών πρωτονίων ως πολλαπλή κορυφή σε δ 7.32-7.22 ppm (2 πρωτόνια). Τα πρωτόνια της μεθυλομάδας εμφανίζονται ως απλή κορυφή σε δ 2.56 ppm (3 πρωτόνια), ενώ δεν γίνονται διακριτά τα πρωτόνια των 2 AA'BB' συστημάτων. Στο φάσμα ^{13}C NMR οι άνθρακες δίπλα στο οξυγόνο εμφανίζονται σε δ 153.8 και 152.2 ppm ενώ ο άνθρακας της μεθυλομάδας σε δ 12.9 ppm (βλ. Παράρτημα, **151ε**).

6.2 Αντίδραση Suzuki-Miyaura των 5-βρωμοβενζοφουρανικών παραγώγων

Η αντίδραση διασταυρούμενης σύζευξης Suzuki-Miyaura είναι μία από τις πιο ευέλικτες και ευρέως χρησιμοποιούμενες αντιδράσεις για την εκλεκτική δημιουργία δεσμών άνθρακα-άνθρακα. Χρησιμοποιείται κυρίως για τον σχηματισμό διαρυλικών ενώσεων, υποκατεστημένων αρωματικών ενώσεων και παραγώγων αλκενίων, τα οποία αποτελούν δομικά συστατικά πολυάριθμων φυσικών προϊόντων, αγροχημικών, φαρμακευτικών προϊόντων και προηγμένων υλικών, όπως τα υλικά οργανικής ηλεκτροφωταύγειας. Καταλύεται από παλλάδιο ή νικέλιο, μεταξύ ενός οργανοβορικού αντιδραστήριου και ενός

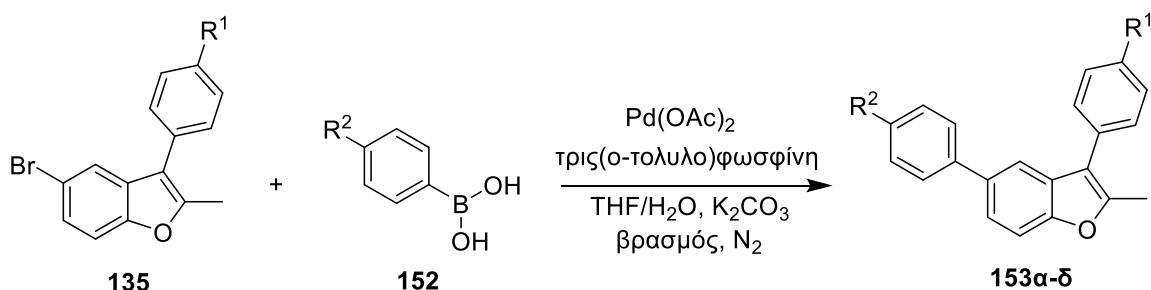
αλογονιδίου παρουσία μιας βάσης. Η αντίδραση Suzuki–Miyaura προσφέρει πολλά πλεονεκτήματα έναντι άλλων αντιδράσεων που καταλύονται από μέταλλα μετάπτωσης, στα οποία περιλαμβάνονται η εύκολη διαθεσιμότητα των οργανοβορικών ενώσεων, η σταθερότητα στην υγρασία και τον αέρα, η χαμηλή τοξικότητα και οι σχετικά ηπιότερες συνθήκες αντίδρασης⁴⁹.

Ο μηχανισμός της αντίδρασης Suzuki–Miyaura, όπως αποτυπώνεται στο Σχήμα 85, ξεκινά με την ενεργοποίηση του Pd^{II} στο δραστικό Pd^0 , το οποίο στη συνέχεια υφίσταται οξειδωτική προσθήκη με το αρυλαλογονίδιο ($\text{Ar}-\text{Br}$). Έπειτα, η βάση αντικαθιστά το αλογόνο στο παλλαδίο δημιουργώντας ένα πιο δραστικό ενδιάμεσο οξο-παλλαδίου, το οποίο αλληλεπιδρά στο στάδιο της τρανσμετάλλωσης με το βορονικό οξύ, μεταφέροντας τη δεύτερη αρυλική ομάδα (Ar^1) πάνω στο μέταλλο. Αφού το ενδιάμεσο σύμπλοκο ισομερειωθεί από τη *trans* στη *cis* δομή φέρνοντας τα δύο αρύλια σε γειτονικές θέσεις, ακολουθεί το τελικό βήμα της αναγωγικής απόσπασης, όπου σχηματίζεται ο τελικός δεσμός άνθρακα-άνθρακα του προϊόντος, ενώ ταυτόχρονα αναγεννάται ο καταλύτης Pd^0 για να ξεκινήσει ο κύκλος από την αρχή⁵³.



Σχήμα 85: Μηχανισμός αντίδρασης Suzuki–Miyaura.

Οι συνθήκες με τις οποίες έγινε η συγκεκριμένη αντίδραση βρέθηκαν σε άλλη διατριβή του εργαστηρίου⁵¹. Αφού πέτυχε η αντίδραση σε εκείνη την περίπτωση, δοκιμάστηκε και στα υποστρώματα της παρούσας μεταπτυχιακής διατριβής. Ένα αιώρημα 5-βρωμοβενζοφουρανίου **135** και βορονικών οξέων **152**, σε THF προστίθεται στάγδην σε διάλυμα Pd⁰ που παρασκευάζεται in situ από τη θέρμανση στους 50 °C για 30 λεπτά (σε ατμόσφαιρα αζώτου) ενός μίγματος οξικού παλλαδίου, τρις-(ο-τολυλο)φωσφίνης και υδατικού ανθρακικού καλίου (3 ισοδύναμα) σε THF. Το προκύπτον διφασικό σύστημα βράζεται (σε ατμόσφαιρα αζώτου). Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 15.



Σχήμα 86: Αντίδραση Suzuki-Miyaura των 5-βρωμοβενζοφουρανικών παραγώγων **135** με βορονικά οξέα.

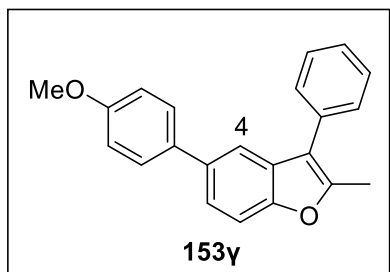
Πίνακας 15: Αποτελέσματα αντίδρασης Suzuki-Miyaura των 5-βρωμοβενζοφουρανικών παραγώγων **135** με βορονικά οξέα.

α/α	R ¹	R ²	Χρόνος (ώρες) ^δ	Προϊόν	Απόδοση (%) ^ε
1	H	H	24	153α	50
2	Cl	H	24	153β	50
3	H	OCH ₃	20	153γ	89
4	Cl	OCH ₃	20	153δ	64

^α Το Pd⁰ παράγεται in situ. ^β Το μείγμα 5-βρωμοβενζοφουρανίου και βορονικού οξέος σε THF προστίθεται στάγδην στο υπόλοιπο μείγμα. ^γ Όλες οι αντιδράσεις γίνονται με τα βορονικά οξέα να βρίσκονται σε περίσσεια. ^δ Χρόνος αντίδρασης από την έναρξη του βρασμού. ^ε Απομονωμένο προϊόν μετά από flash χρωματογραφία στήλης.

Οι αποδόσεις που προέκυψαν ήταν μέτριες έως εξαιρετικές. Στις περιπτώσεις που χρησιμοποιήθηκε το φαινυλοβορονικό οξύ (α/α 1 και 2), προέκυψαν ίδια προϊόντα (**153α**

και **153β**) με αυτά που είχαν συντεθεί σε ένα στάδιο κατά την κυκλοπροσθήκη π-φαινυλοφαινόλης με νιτροαλκένια (**139α** και **139δ**).



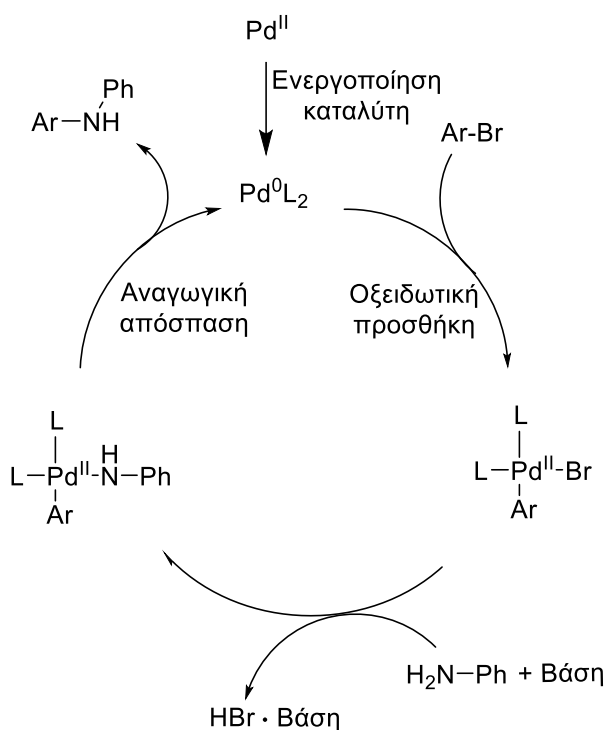
Σχήμα 87: Δομή προϊόντος **153γ**.

Τα προϊόντα **153α-δ** ταυτοποιήθηκαν με φασματοσκοπία NMR. Ως παράδειγμα, αναλύονται τα φάσματα του προϊόντος **153γ**. Στο φάσμα ^1H NMR παρατηρούμε την πιο αποπροστατευμένη κορυφή ως απλή σε δ 7.88 ppm (1 πρωτόνιο) που πιθανώς ανήκει στο πρωτόνιο της θέσης 4. Τα πρωτόνια της μεθοξυομάδας εμφανίζονται ως απλή κορυφή σε δ 3.94 ppm (3 πρωτόνια) ενώ αυτά της μεθυλομάδας ως απλή κορυφή σε δ 2.68 ppm (3 πρωτόνια). Στο φάσμα ^{13}C NMR εμφανίζονται 18 κορυφές, όσες αναμενόταν (βλ. Παράρτημα, **153γ**).

6.3 Αντίδραση Buchwald-Hartwig των 5-βρωμοβενζοφουρανικών παραγώγων

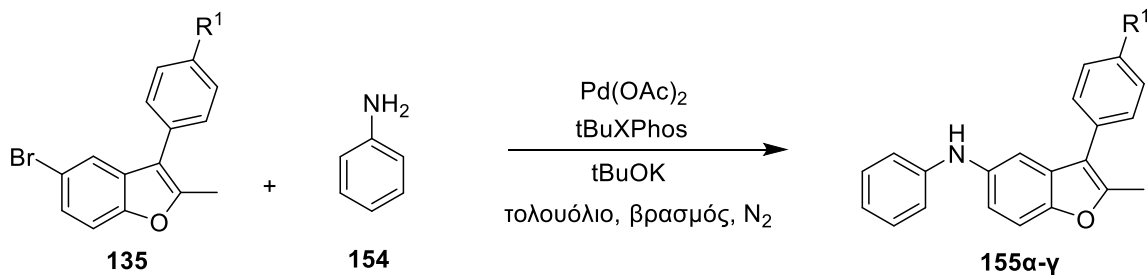
Η καταλύομενη από παλλάδιο διασταυρούμενη σύζευξη αμινών και αρυλαλογονιδίων για τον σχηματισμό δεσμών C–N, έχει αναδειχθεί σε μια εξαιρετική μεθοδολογία για την παρασκευή αρωματικών αμινών σε πολυάριθμους τομείς της έρευνας. Λόγω της ευρείας παρουσίας των αρυλιωμένων αμινών σε φαρμακευτικά προϊόντα, φυσικά προϊόντα, οργανικά υλικά και καταλύτες, η εφαρμογή αυτής της διεργασίας είναι εξαιρετικά ευρεία. Η συνεχής ανάπτυξη βελτιωμένων υποκαταστατών και καταλυτών έχει οδηγήσει σε ολοένα και πιο αξιόπιστα πρωτόκολλα. Τα τελευταία 20 χρόνια, η χρησιμότητα και η ευελιξία αυτής της μετατροπής έχει αποδειχθεί μέσα από βιβλιογραφικές αναφορές σε πολλούς τομείς της χημικής έρευνας⁵⁴.

Ο μηχανισμός της αντίδρασης Buchwald-Hartwig, όπως παρουσιάζεται στο Σχήμα 88, ξεκινά με την ενεργοποίηση του Pd^{II} στο ενεργό σύμπλοκο παλλαδίου μηδενικής οξειδωτικής βαθμίδας Pd^0 . Το πρώτο καταλυτικό βήμα είναι η οξειδωτική προσθήκη του αρυλοβρωμιδίου (Ar-Br) στο παλλάδιο, η οποία αυξάνει την οξειδωτική του κατάσταση στο +2. Στο επόμενο στάδιο, η ανιλίνη αντιδρά με αυτό το σύμπλοκο παρουσία βάσης, επιτρέποντας στο άζωτο να συνδεθεί με το παλλάδιο. Ο κύκλος ολοκληρώνεται με το στάδιο της αναγωγικής απόσπασης, όπου το αρύλιο και η ανιλίνη ενώνονται δημιουργώντας τον επιθυμητό νέο δεσμό άνθρακα-αζώτου, γεγονός που απελευθερώνει τη δευτεροταγή αμίνη ως τελικό προϊόν και ταυτόχρονα αναγεννά τον καταλύτη Pd^0 .⁵⁵



Σχήμα 88: Μηχανισμός αντίδρασης Buchwald-Hartwig.

Οι συνθήκες με τις οποίες έγινε η συγκεκριμένη αντίδραση βρέθηκαν σε άλλη διατριβή του εργαστηρίου⁵¹. Ένα αιώρημα 5-βρωμοβενζοφουρανικού παραγώγου **135**, ανιλίνης **154**, οξικού παλλαδίου, tBuXPhos και tBuOK σε τολουόλιο βράζεται σε ατμόσφαιρα αζώτου. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 16.

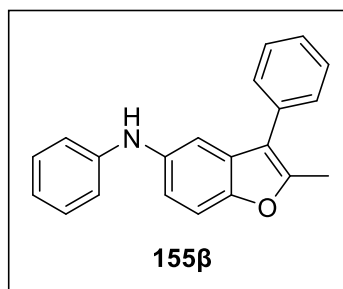


Σχήμα 89: Αντίδραση Buchwald-Hartwig των 5-βρωμοβενζοφουρανικών παραγώγων **135** με την ανιλίνη **154**.

Πίνακας 16: Αποτελέσματα αντίδρασης Buchwald-Hartwig των 5-βρωμοβενζοφουρανικών παραγώγων **135** με την ανιλίνη **154**.

α/α	R^1	Χρόνος (ώρες) ^β	Προϊόν	Απόδοση (%) ^γ
1	Cl	24	155α	55
2	H	24	155β	53
3	CH_3	24	155γ	42

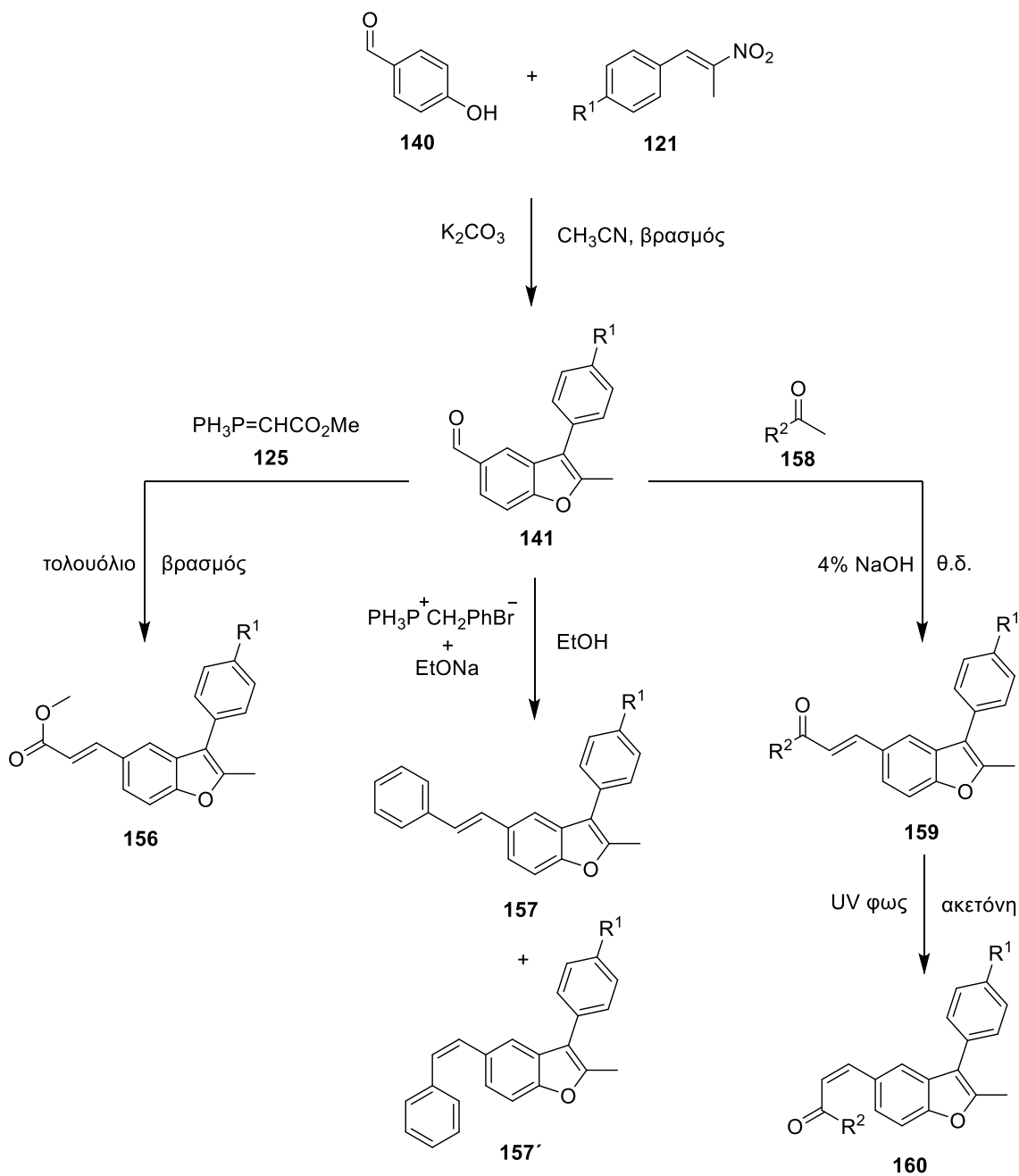
^α Όλες οι αντιδράσεις γίνονται με την ανιλίνη να βρίσκεται σε περίσσεια. ^β Χρόνος αντίδρασης από την έναρξη του βρασμού. ^γ Απομονωμένο προϊόν μετά από flash χρωματογραφία στήλης.



Σχήμα 90: Δομή προϊόντος **155β**.

Τα προϊόντα **155α-γ** ταυτοποιήθηκαν με φασματοσκοπία NMR. Για παράδειγμα βλέπουμε το ^1H NMR φάσμα του προϊόντος **155β**. Αυτό που διακρίνει το συγκεκριμένο προϊόν είναι η ευρεία απλή κορυφή σε δ 5.66 ppm (1 πρωτόνιο) στο φάσμα ^1H NMR η οποία ανήκει στο πρωτόνιο της αμινομάδας. Τα πρωτόνια της μεθυλομάδας διακρίνονται ως απλή κορυφή σε δ 2.58 ppm (3 πρωτόνια). Στο φάσμα ^{13}C NMR παρατηρούμε 17 κορυφές όσες και αναμενόταν (βλ. Παράρτημα, **155β**)

7. Αντιδράσεις των 5-φορμυλοβενζοφουρανικών παραγώγων



Σχήμα 91: Ολική πορεία αντιδράσεων των 5-φορμυλοβενζοφουρανικών παραγώγων 141.

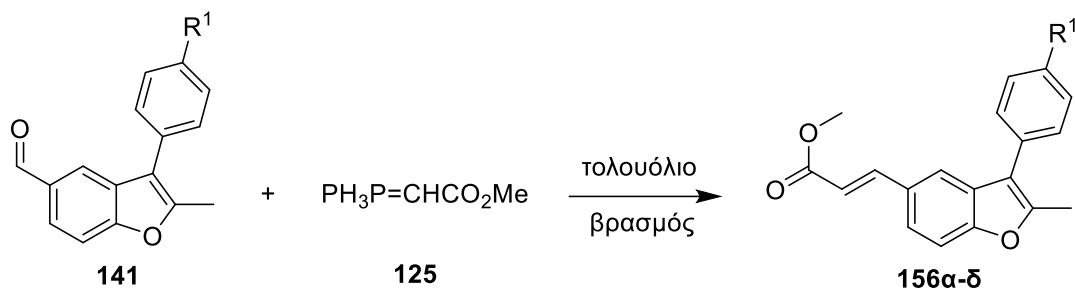
7.1 Αντιδράσεις Wittig των 5-φορμυλοβενζοφουρανικών παραγώγων

Οι αντιδράσεις Wittig συγκαταλέγονται στις σημαντικότερες οργανικές συνθετικές πορείες για τον σχηματισμό διπλών δεσμών C=C, καθώς παρουσιάζουν υψηλές αποδόσεις και επιπρόσθετα προσφέρουν εξαιρετική στερεοεκλεκτικότητα. Λόγω αυτών των πλεονεκτημάτων, έχουν σημαντικές φαρμακευτικές και βιομηχανικές εφαρμογές. Η αντίδραση γίνεται μεταξύ μιας αλδεΐδης ή κετόνης και ενός αντιδραστήριου Wittig, όπως για παράδειγμα ένα φωσφονιακό υλίδιο. Τα υλίδια που προέρχονται από τριφαινυλοφωσφίνη και τριαλκυλοφωσφίνες αποτελούν τις πιο κοινές ενώσεις του φωσφόρου που χρησιμοποιούνται ως αντιδραστήρια Wittig. Η αντίδραση Wittig χρησιμοποιείται ευρέως στη σύνθεση νέων αντικαρκινικών και αντϊικών ενώσεων⁵⁶.

7.1.1 Αντίδραση Wittig με το (μεθοξυκαρβονυλομεθυλενο)τριφαινυλοφωσφοράνιο

Αρχικά, έγινε χρήση του (μεθοξυκαρβονυλομεθυλενο)τριφαινυλοφωσφορανίου **125**, που παρασκευάστηκε στο εργαστήριο, το οποίο είναι ένα σταθεροποιημένο υλίδιο που δίνει στερεοεκλεκτικά το (*E*)-ισομερές. Όπως αναφέρουν οι Maryanoff και Reitz⁵⁷, στις αντιδράσεις των αλδεϋδών με εστερικά σταθεροποιημένα υλίδια (όπως σε αυτήν την περίπτωση), η επικράτηση του (*E*)-αλκενίου οφείλεται πιθανότατα στην *trans* στερεοεκλεκτικότητα κατά την αρχική διαδικασία σχηματισμού του δεσμού άνθρακα-άνθρακα. Επίσης, σύμφωνα με τους Byrne και Gilheany⁵⁸, όταν το σταθεροποιημένο υλίδιο πλησιάζει την αλδεΐδη, το μεταβατικό στάδιο που οδηγεί απευθείας στο *trans*-οξαφωσφετάνιο έχει πολύ χαμηλότερη ενέργεια από το μεταβατικό στάδιο που οδηγεί στο *cis*. Αυτό συμβαίνει διότι τα δίπολα των μορίων (το οξυγόνο του καρβονυλίου και η εστερική ομάδα του υλιδίου) παίρνουν τέτοια διάταξη ώστε να ελαχιστοποιούνται οι απώσεις, ένα γεγονός που οδηγεί στο να σχηματίζεται πολύ γρήγορα και αποκλειστικά το *trans* ενδιάμεσο, δίνοντας τελικά ως προϊόν το (*E*)-ισομερές.

Ένα διάλυμα των 5-φορμυλοβενζοφουρανικών παραγώγων **141** και του (μεθοξυκαρβονυλομεθυλενο)τριφαινυλοφωσφορανίου **125** σε τολουόλιο βράζεται για 24-50 ώρες για να δώσει τα τελικά προϊόντα **156**. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 17.



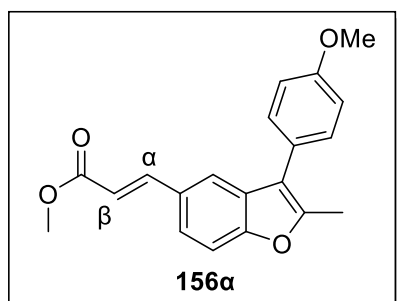
Σχήμα 92: Αντίδραση Wittig των 5-φορμυλοβενζοφουρανίων **141** με το υλίδιο του φωσφόρου **125**.

Πίνακας 17: Αποτελέσματα αντίδρασης Wittig των 5-φορμυλοβενζοφουρανίων **141** με το υλίδιο του φωσφόρου **125**.

α/α	R^1	Χρόνος (ώρες) ^β	Προϊόν	Απόδοση (%) ^γ
1	OCH_3	50	156α	95
2	Cl	30	156β	86
3	CH_3	24	156γ	95
4	H	24	156δ	88

^α Όλες οι αντιδράσεις γίνονται με το φωσφοράνιο να βρίσκεται σε περίσσεια. ^β Χρόνος αντίδρασης από την έναρξη του βρασμού. ^γ Απομονωμένο προϊόν μετά από flash χρωματογραφία στήλης.

Οι αποδόσεις που προέκυψαν ήταν εξαιρετικές, δίνοντας σχεδόν ποσοτικά το αναμενόμενο (*E*)-ισομερές.

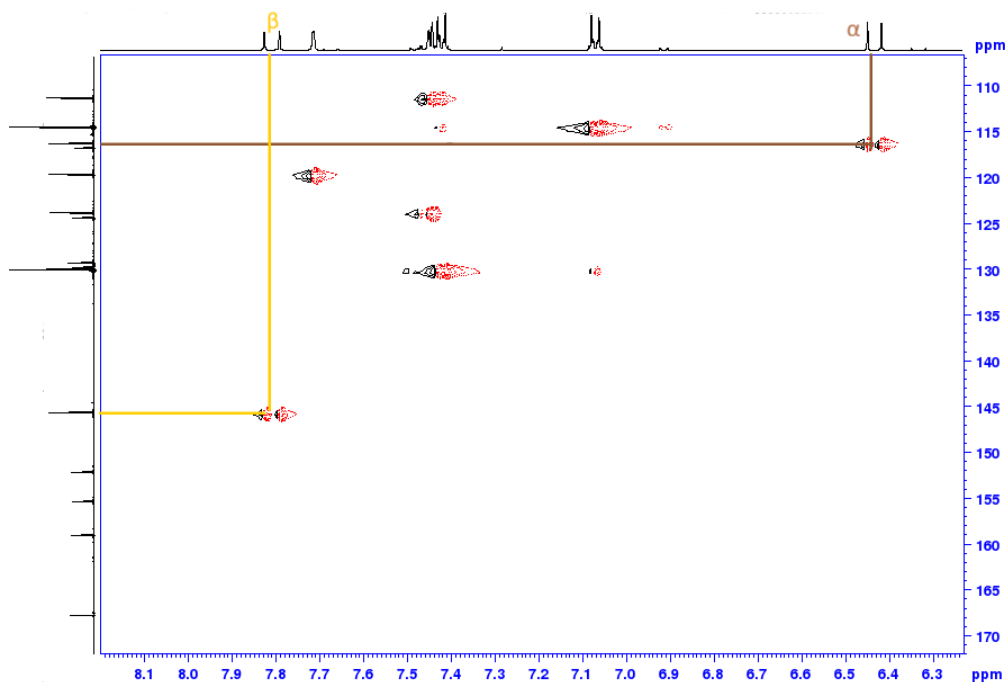


Σχήμα 93: Δομή προϊόντος **156α**.

Τα προϊόντα **156α-δ** ταυτοποιήθηκαν με φασματοσκοπία NMR. Για παράδειγμα, αναλύεται το φάσμα ^1H NMR της ένωσης **156α**. Αρχικά, παρατηρούμε την έλλειψη του πρωτονίου της φορμυλομάδας. Τα χαρακτηριστικά βινυλικά πρωτόνια του διπλού δεσμού

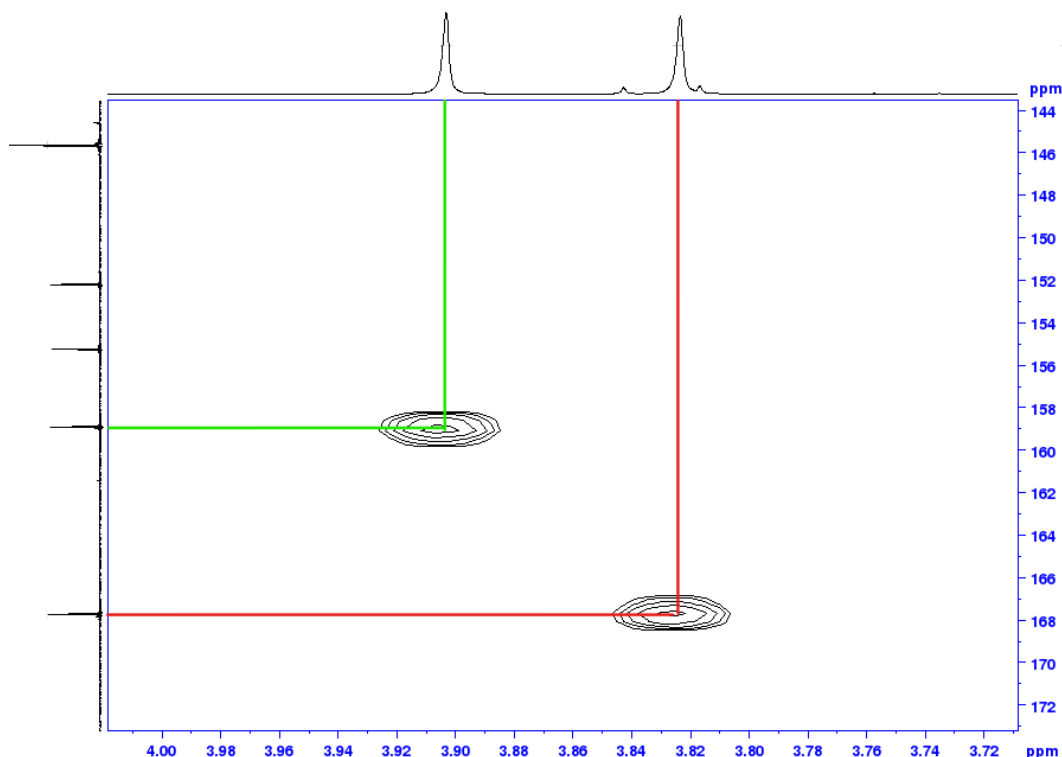
εμφανίζονται ως 2 διπλές κορυφές σε δ 7.81 ppm (1 πρωτόνιο) και 6.43 ppm (1 πρωτόνιο) και οι δύο κορυφές έχουν σταθερά σύζευξης $J = 16.0$ Hz, γεγονός που επιβεβαιώνει την *trans*-διαμόρφωση του διπλού δεσμού. Το πιο αποπροστατευμένο είναι το πρωτόνιο της β-θέσης καθώς βρίσκεται δίπλα στην εστερική ομάδα που το αποπροστατεύει. Επίσης παρατηρούμε 2 απλές κορυφές των πρωτονίων των μεθοξυομάδων σε δ 3.90 ppm (3 πρωτόνια) και 3.82 ppm (3 πρωτόνια). Στο φάσμα ^{13}C παρατηρούμε 4 κορυφές στην περιοχή των ενολικών ανθράκων σε δ 167.7, 158.9, 155.2 και 152.2 ppm. Στα 167.7 πιο αποπροστατευμένος εμφανίζεται ο καρβονυλικός άνθρακας, ενώ κοντά τους στα 145.6 ppm (θετική κορυφή στο DEPT 135 NMR) εμφανίζεται ο άνθρακας της β-θέσης (βλ. φάσμα HSQC) (βλ. Παράρτημα, **156α**)

Η επιβεβαίωση για τα βινυλικά πρωτόνια, ότι είναι αυτά που προαναφέρθηκαν, προκύπτει από το COSY φάσμα αφού το ένα «βλέπει» το άλλο. Στο HSQC φάσμα παρατηρούμε την J^1 σύζευξη του β-πρωτονίου (7.81 ppm) από τον β-άνθρακα (145.6 ppm) (κίτρινη γραμμή, Σχήμα 94). Επίσης, εμφανίζεται η J^1 σύζευξη του α-πρωτονίου (6.43 ppm) από τον α-άνθρακα (116.2 ppm) (καφέ γραμμή, Σχήμα 94).



Σχήμα 94: Φάσμα HSQC προϊόντος **156α**.

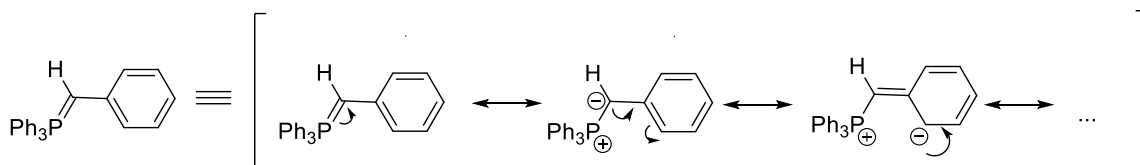
Όσον αφορά τις μεθοξυομάδες, από το φάσμα HMBC παρατηρούμε ότι ο καρβονυλικός άνθρακας σε δ 167.7 ppm «βλέπει» την κορυφή σε δ 3.82 ppm και άρα αυτή είναι η μεθοξυομάδα του εστέρα (κόκκινη γραμμή, Σχήμα 95), άρα η μεθοξυομάδα σε δ 3.90 ppm είναι αυτή της π -υποκατάστασης.



Σχήμα 95: Φάσμα HMBC προϊόντος **156a**.

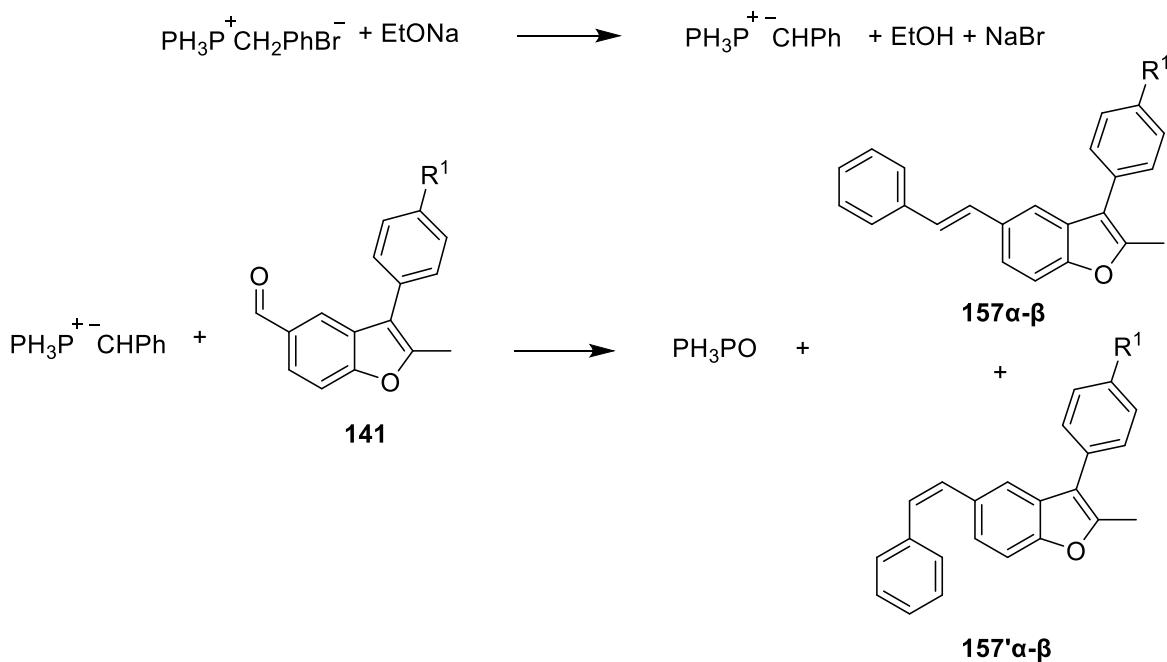
7.1.2 Αντίδραση Wittig με βενζυλοτριφαινυλοφωσφονιακό άλας

Έπειτα, έγινε αντίδραση Wittig χρησιμοποιώντας ως πρώτη ύλη ένα βενζυλοτριφαινυλοφωσφονιακό άλας που ήταν διαθέσιμο στο εργαστήριο. Σύμφωνα με το βιβλίο του Klein⁵⁹, όταν το αντιδραστήριο Wittig έχει μία ομάδα δέκτη ηλεκτρονίων (σε αυτήν την περίπτωση έχει έναν αρωματικό δακτύλιο) που σταθεροποιεί το καρβανιόν, τότε το αντιδραστήριο Wittig σταθεροποιείται μέσω δομών συντονισμού (όπως φαίνεται στο Σχήμα 96) οδηγώντας σε μεγαλύτερη αναλογία το (*E*)-αλκένιο.



Σχήμα 96: Σταθεροποίηση υλιδίου μέσω δομών συντονισμού.

Η μέθοδος που ακολουθήθηκε ήταν αυτή των Αλεξάνδρου, Βάρβογλη και Χατζημιχαλάκη⁶⁰. Σύμφωνα με αυτούς, ένα διάλυμα EtONa προστίθεται στάγδην σε διάλυμα 5-φορμυλοβενζοφουρανίου **141** και βενζυλοτριφαινυλοφωσφονιακού άλατος (2 ισοδύναμα) σε απόλυτη αιθανόλη και το προκύπτον μείγμα αφήνεται υπό ανάδευση για 3-4 ημέρες δίνοντας τελικά ένα μίγμα ισομερών. Τα αποτελέσματα απεικονίζονται στον Πίνακα 18.



Σχήμα 97: Αντίδραση Wittig των 5-φορμυλοβενζοφουρανικών παραγώγων **141** με το φωσφονιακό άλας.

Πίνακας 18: Αποτελέσματα αντίδρασης Wittig των 5-φορμυλοβενζοφουρανικών παραγώγων **141** με φωσφονιακό άλας.

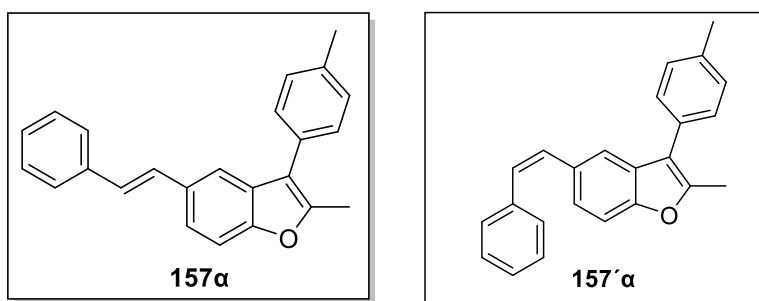
α/α	R^1	Χρόνος (ημέρες) ^β	Προϊόν	Απόδοση (%) ^γ
1	CH ₃	3	157α 157'α	34 17
2	Cl	4	157β 157'β	43 17

^α Όλες οι αντιδράσεις γίνονται με το φωσφονιακό άλας να βρίσκεται σε περίσσεια. ^β Χρόνος αντίδρασης υπό ανάδευση.

^γ Απομονωμένα προϊόντα μετά από flash χρωματογραφία στήλης.

Οι αποδόσεις ήταν καλές με την αναλογία *trans*:*cis* να είναι 2:1 και στις δύο περιπτώσεις, επιβεβαιώνοντας ότι στις συγκεκριμένες περιπτώσεις λαμβάνουμε σε μεγαλύτερη αναλογία το *trans* (ή *E*) έναντι του *cis* (ή *Z*) ισομερούς.

Τα *trans* προϊόντα **157α** και **157β**, είχαν προηγουμένως συντεθεί και με αντίδραση Heck των 5-βρωμοβενζοφουρανίων με το στυρόλιο (βλ. **151β** και **151ε**).



Σχήμα 98: Δομή προϊόντων **157α** και **157'α**.

Τα προϊόντα **157α-β** και **157'α-β** ταυτοποιήθηκαν με φασματοσκοπία NMR. Για παράδειγμα, αναλύονται τα φάσματα των προϊόντων **157α** και **157'α**. Η διαφορά των 2 προϊόντων έγκειται στα βινυλικά πρωτόνια τους. Στο φάσμα ¹H NMR του προϊόντος **157α** (*trans*) αυτά εμφανίζονται ως δύο διπλές κορυφές σε δ 7.23 ppm (1 πρωτόνιο) και 7.09 ppm (1 πρωτόνιο), με την σταθερά σύζευξης να είναι κοινή και για τις δύο, $J = 16.3$ Hz, που επιβεβαιώνει την *trans* διαμόρφωση του διπλού δεσμού. Αντίστοιχα, στο φάσμα ¹H NMR του προϊόντος **157'α** (*cis*) αυτά εμφανίζονται ως δύο διπλές κορυφές σε δ 6.73 ppm (1 πρωτόνιο) και 6.62 ppm (1 πρωτόνιο), με την σταθερά σύζευξης να είναι κοινή και για

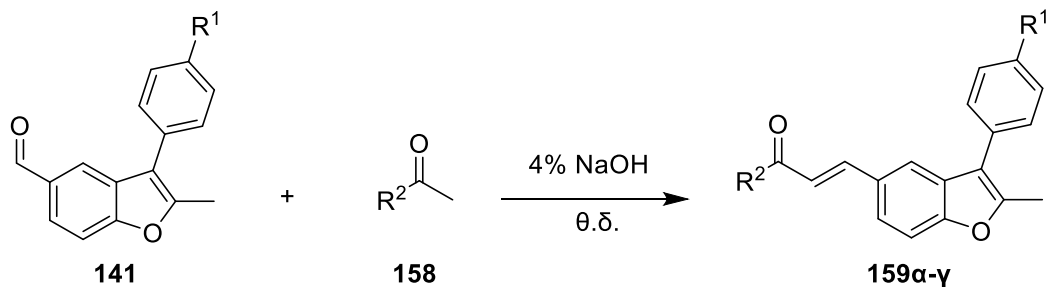
τις δύο, $J = 12.2$ Hz, που επιβεβαιώνει την *cis* διαμόρφωση του διπλού δεσμού (βλ. Παράρτημα, **157a** και **157'α**).

7.2 Αντίδραση συμπύκνωσης Knoevenagel των 5-φορμυλοβενζο-φουρανικών παραγώγων

Η συμπύκνωση Knoevenagel είναι μία από τις πιο κομβικές και ευρέως χρησιμοποιούμενες αντιδράσεις σχηματισμού διπλού δεσμού C=C στην οργανική σύνθεση. Συγκεντρώνει συνεχώς αυξημένη προσοχή τόσο σε βιομηχανικές όσο και σε ακαδημαϊκές εφαρμογές, καθώς παρέχει μια εύκολη και οικονομικά αποδοτική πρόσβαση σε μια ποικιλία ακόρεστων οργανικών ενώσεων. Αυτά τα προϊόντα αποτελούν μια εξαιρετικά ωφέλιμη ομάδα οργανικών ενδιάμεσων, τα οποία μπορούν στη συνέχεια να μετασχηματιστούν σε μια πληθώρα φυσικών ενώσεων που εμφανίζουν ενδιαφέρουσες φαρμακευτικές και φυσικές ιδιότητες. Τα πλεονεκτήματα της αντίδρασης Knoevenagel καταδεικνύονται σε εκατοντάδες δημοσιεύσεις κάθε χρόνο, είτε χρησιμοποιώντας την για τη σύνθεση διαφόρων πρώτων υλών, είτε επιχειρώντας να βελτιώσουν τις συνθήκες αντίδρασης μέσω της εισαγωγής νέων καταλυτικών οδών⁶¹.

Σύμφωνα με την βιβλιογραφία⁵⁹ σε τέτοιου είδους συμπυκνώσεις (όπως και στην αλδολική) το προϊόν που προκύπτει είναι σχεδόν πάντα αποκλειστικά το (*E*) (ή *trans*) ισομερές, καθώς ενοείται το προϊόν με τις μικρότερες στερεοχημικές παρεμποδίσεις.

Ένα υδατικό διάλυμα υδροξειδίου του νατρίου προστίθεται στάγδην σε ένα διάλυμα των 5-φορμυλοβενζοφουρανίων **141** και μιας κετόνης **158**. Το μείγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1-5 ημέρες για να δώσει τα προϊόντα **159**. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 19.



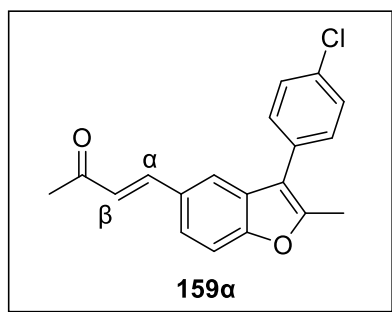
Σχήμα 99: Αντίδραση συμπύκνωσης Knoevenagel των 5-φορμυλοβενζοφουρανικών παραγώγων **141** με μία κετόνη **158**.

Πίνακας 19: Αποτελέσματα αντίδρασης συμπύκνωσης Knoevenagel των 5-φορμυλοβενζοφουρανικών παραγώγων **141** με μία κετόνη **158**.

α/α	R ¹	R ²	Χρόνος (ημέρες) ^β	Προϊόν	Απόδοση (%) ^γ
1	Cl	CH ₃	1	159α	71
2	Cl	Ph	4	159β	65
3	OCH ₃	Ph	5	159γ	81

^α Όλες οι αντιδράσεις γίνονται με την κετόνη να βρίσκεται σε περίσσεια. ^β Χρόνος αντίδρασης υπό ανάδευση.

^γ Απομονωμένο προϊόν μετά από flash χρωματογραφία στήλης.

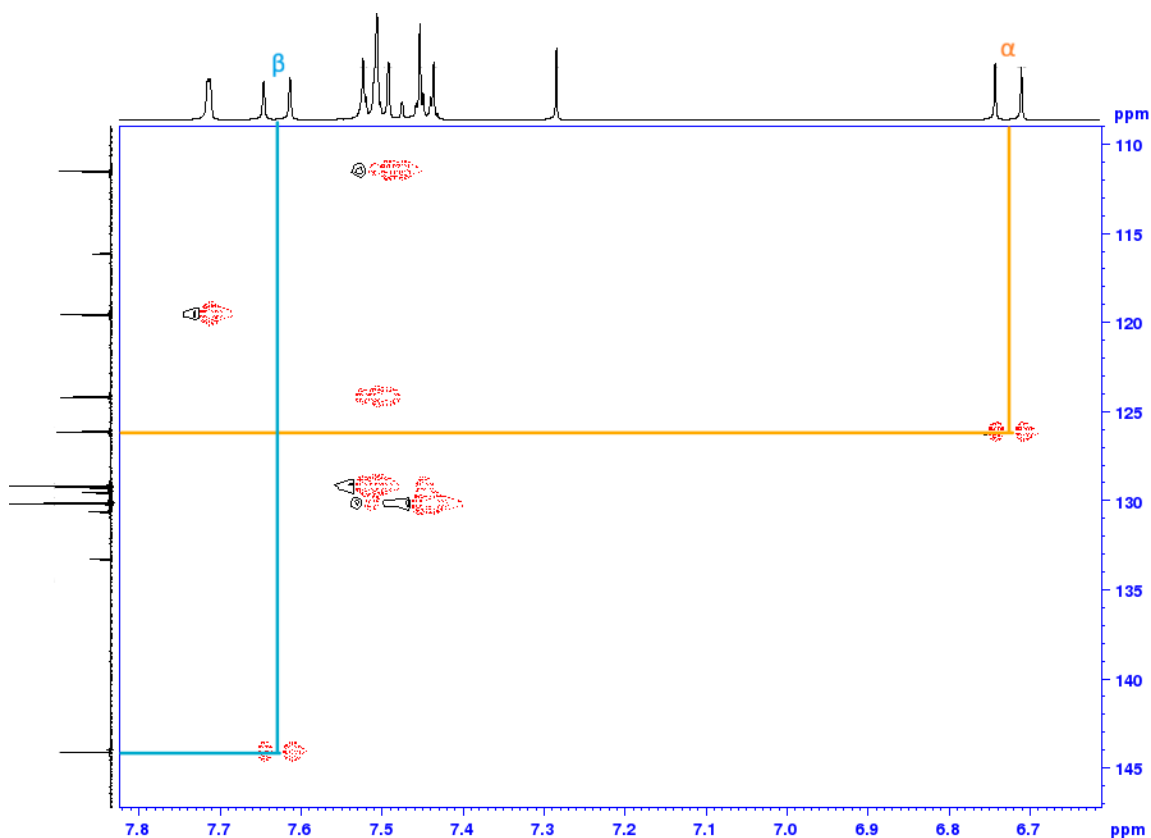


Σχήμα 100: Δομή προϊόντος **159α**.

Τα προϊόντα **159α-γ** ταυτοποιήθηκαν με φασματοσκοπία NMR. Ως παράδειγμα, αναλύεται το φάσμα ¹H NMR της ένωσης **159α**. Αρχικά, παρατηρούμε την έλλειψη του πρωτονίου της φορμυλομάδας. Τα χαρακτηριστικά βινυλικά πρωτόνια του διπλού δεσμού εμφανίζονται ως 2 διπλές κορυφές σε δ 7.63 ppm (1 πρωτόνιο) και 6.73 ppm (1 πρωτόνιο) και οι δύο κορυφές έχουν σταθερά σύζευξης $J = 16.2$ Hz, γεγονός που επιβεβαιώνει την

trans-διαμόρφωση του διπλού δεσμού. Το πιο αποπροστατευμένο είναι το πρωτόνιο της β-θέσης καθώς βρίσκεται δίπλα στην καρβονυλική ομάδα που το αποπροστατεύει. Επίσης παρατηρούμε 2 απλές κορυφές των πρωτονίων των μεθυλομάδων σε δ 2.55 ppm (3 πρωτόνια) και 2.40 ppm (3 πρωτόνια). Στο φάσμα ^{13}C παρατηρούμε 2 κορυφές στην περιοχή των ενολικών ανθράκων σε δ 155.3 και 152.9 ppm. Στα 198.3 πιο αποπροστατευμένος εμφανίζεται ο καρβονυλός άνθρακας, ενώ στα 144.0 ppm (θετική κορυφή στο DEPT 135 NMR) εμφανίζεται ο άνθρακας της β-θέσης (βλ. φάσμα HSQC) (βλ. Παράρτημα, **159a**).

Η επιβεβαίωση για τα βινυλικά πρωτόνια, ότι είναι αυτά που προαναφέρθηκαν, προκύπτει από το COSY φάσμα αφού το ένα «βλέπει» το άλλο. Στο HSQC φάσμα παρατηρούμε την J^1 σύζευξη του β-πρωτονίου (7.63 ppm) από τον β-άνθρακα (144.1 ppm) (γαλάζια γραμμή. Σχήμα 101). Επίσης εμφανίζεται η J^1 σύζευξη του α-πρωτονίου (6.73 ppm) από τον α-άνθρακα (126.2 ppm) (πορτοκαλί γραμμή, Σχήμα 101).



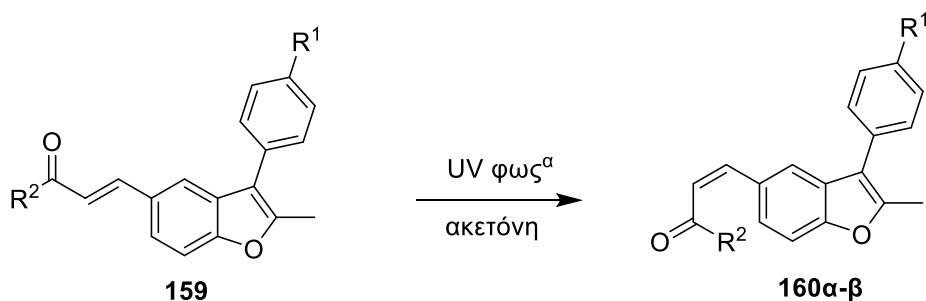
Σχήμα 101: Φάσμα HSQC προϊόντος **159a**.

Όσον αφορά τις μεθυλομάδες, από το φάσμα HMBC παρατηρούμε ότι ο καρβονυλικός άνθρακας σε δ 198.3 ppm «βλέπει» την κορυφή σε δ 2.40 ppm και άρα αυτή είναι η μεθυλομάδα δίπλα στην κετονική ομάδα. Άρα η μεθυλομάδα σε δ 2.55 ppm είναι αυτή της θέσης 2 του βενζοφουρανικού δακτυλίου. Επίσης από το HMBC φάσμα βλέπουμε ότι ο καρβονυλικός άνθρακας «βλέπει» το πρωτόνιο της β-θέσης, επιβεβαιώνοντας την θέση του τελευταίου (βλ. Παράρτημα, **159α**).

7.2.1 Ισομερίωση (*E*)-βενζοφουρανικών παραγώγων

Η φωτοεπαγόμενη ισομερίωση ενός διπλού δεσμού είναι μια πολύ σημαντική αντίδραση στη φύση (μηχανισμός όρασης, βλ. 11-*cis*-ρετινάλη) και στην τεχνολογία (π.χ. διακόπτες και τεχνητές μοριακές μηχανές). Γενικά, το *trans* ισομερές είναι η θερμοδυναμικά πιο σταθερή μορφή, και η θερμική ισομερίωση *cis* σε *trans* μπορεί να είναι αργή ή γρήγορη, ανάλογα με την ένωση και τις πειραματικές συνθήκες. Τόσο η *trans* σε *cis* όσο και η *cis* σε *trans* ισομερίωση μπορούν συνήθως να επιτευχθούν με ακτινοβολή με φως κατάλληλου μήκους κύματος⁶².

Στην παρούσα μεταπτυχιακή διατριβή χρησιμοποιήθηκε συστοιχία 20 LED Violet στα 400 nm (βλ. Παράρτημα), ενώ ως φωτοευαισθητοποιητής επιλέχθηκε η ακετόνη. Τα αποτελέσματα απεικονίζονται στον Πίνακα 20.



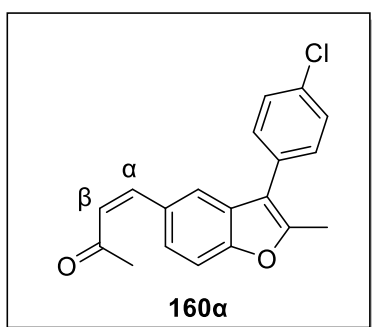
Σχήμα 102: Αντίδραση με φως UV για μετατροπή του *trans* ισομερούς σε *cis*.

Πίνακας 20: Αποτελέσματα αντίδρασης με φως UV για μετατροπή του *trans* ισομερούς σε *cis*.

α/α	R ¹	R ²	Χρόνος (ώρες) ^β	Προϊόν	Απόδοση (%) ^γ
1	Cl	CH ₃	18	160α	33
2	Cl	CH ₃	1	160α	33
3	Cl	Ph	1	160β	27

^α Συστοιχία 20 LED Violet 400 nm. ^β Χρόνος αντίδρασης υπό ανάδευση. ^γ Απομονωμένο προϊόν μετά από flash χρωματογραφία στήλης.

Παρατηρήθηκε ότι η αύξηση της διάρκειας αντίδρασης δεν βελτίωσε την απόδοση όπως φαίνεται στα πειράματα με α/α 1 και 2.

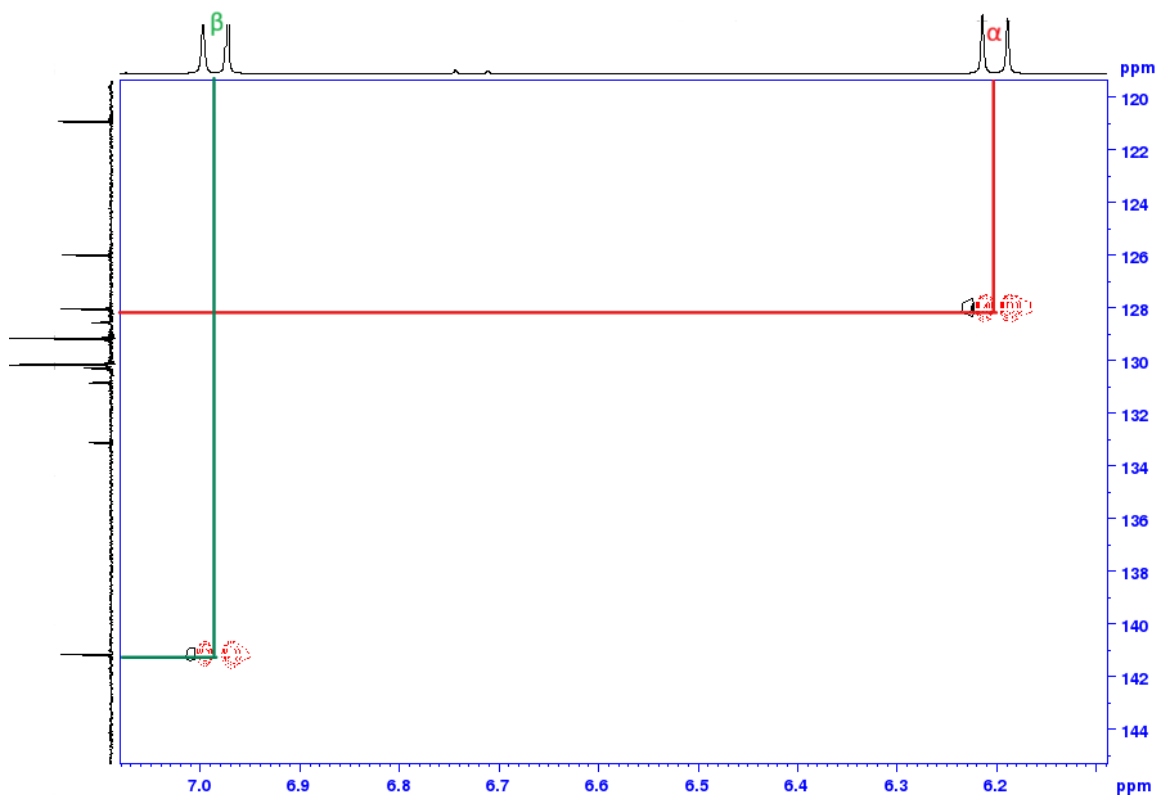


Σχήμα 103: Δομή προϊόντος **160α**.

Τα προϊόντα **160α-β** ταυτοποιήθηκαν με φασματοσκοπία NMR. Ως παράδειγμα, αναλύεται το φάσμα ¹H NMR της ένωσης **160α**. Τα χαρακτηριστικά βινυλικά πρωτόνια του διπλού δεσμού εμφανίζονται ως 2 διπλές κορυφές σε δ 6.98 ppm (1 πρωτόνιο) και 6.20 ppm (1 πρωτόνιο) και οι δύο κορυφές έχουν σταθερά σύζευξης $J = 12.6$ Hz, γεγονός που επιβεβαιώνει την *cis*-διαμόρφωση του διπλού δεσμού. Το πιο αποπροστατευμένο είναι το πρωτόνιο της β-θέσης καθώς βρίσκεται δίπλα στην καρβονυλική ομάδα που το αποπροστατεύει. Ωστόσο, αυτήν την φορά το β-πρωτόνιο (6.98 ppm) είναι πιο προστατευμένο από το αντίστοιχο β-πρωτόνιο (7.63 ppm) του *trans*-ισομερούς (βλ. προϊόν **159α**). Επίσης παρατηρούμε 2 απλές κορυφές των πρωτονίων των μεθυλομάδων σε δ 2.55 ppm (3 πρωτόνια) και 2.19 ppm (3 πρωτόνια). Στο φάσμα ¹³C παρατηρούμε 2 κορυφές στην περιοχή των ενολικών ανθράκων σε δ 154.4 και 152.5 ppm. Στα 200.5 ppm

εμφανίζεται ο καρβονυλικός άνθρακας, ενώ στα 141.1 ppm (θετική κορυφή στο DEPT 135 NMR) εμφανίζεται ο άνθρακας της β-θέσης (βλ. φάσμα HSQC) (βλ. Παράρτημα, **160α**).

Η επιβεβαίωση για τα βινυλικά πρωτόνια, ότι είναι αυτά που προαναφέρθηκαν, προκύπτει από το COSY φάσμα αφού το ένα «βλέπει» το άλλο. Στο HSQC φάσμα παρατηρούμε την J^1 σύζευξη του β-πρωτονίου (6.98 ppm) από τον β-άνθρακα (141.1 ppm) (πράσινη γραμμή, Σχήμα 104). Επίσης εμφανίζεται η J^1 σύζευξη του α-πρωτονίου (6.20 ppm) από τον α-άνθρακα (128.0 ppm) (κόκκινη γραμμή, Σχήμα 104).



Σχήμα 104: Φάσμα HSQC προϊόντος **160α**.

V. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Συσκευές – Όργανα

Οι διαλύτες που χρησιμοποιήθηκαν είναι εμπορικά διαθέσιμοι. Ο καθαρισμός και η ξήρανσή τους έγινε με βάση τη βιβλιογραφία⁶³. Τα χημικά αντιδραστήρια, όπου δεν αναφέρεται μέθοδος παρασκευής τους, είναι εμπορικά διαθέσιμα και χρησιμοποιούνται ως έχουν.

Για την επίτευξη των επιθυμητών θερμοκρασιών χρησιμοποιήθηκαν, για ψύξη στους 0 °C πάγος και για θέρμανση, υδατόλουτρο ή ελαιόλουτρο ή μπλοκ αλουμινίου. Η πρόοδος των αντιδράσεων ελέγχθηκε με χρωματογραφία λεπτής στιβάδας (Merck - TLC Aluminum Sheets). Οι κηλίδες εντοπίζονται με λάμπα UV ακτινοβολίας (254 nm) και εμφανίζονται είτε με διάλυμα υπερμαγγανικού καλίου είτε με διάλυμα βανιλίνης. Ο διαχωρισμός των προϊόντων έγινε με flash χρωματογραφία στήλης (προσροφητικό υλικό Merck Silica Gel 60).

Τα φάσματα πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (NMR), λήφθηκαν με φασματόμετρο Brucker AMX-250, και Brucker AMX-500. Στα φάσματα ^1H και ^{13}C , οι τιμές της χημικής μετατόπισης δίνονται σε ppm. Τα ^1H NMR φάσματα παρουσιάζονται ως εξής: χημική μετατόπιση σε μέρη ανά εκατομμύριο σε σχέση με το τετραμεθυλοσιλάνιο (πολλαπλότητα, σταθερά σύζευξης, ολοκλήρωση). Οι συντομεύσεις χρησιμοποιούνται ως εξής: s απλή κορυφή, d διπλή κορυφή, dd διπλή διπλής κορυφή, ddd διπλή διπλής διπλή κορυφή, t τριπλή και m πολλαπλή κορυφή. Στα ^{13}C φάσματα, το (+) αντιστοιχεί στους άνθρακες που εμφανίζονται θετικοί στο DEPT 135 και το (-) στους άνθρακες που εμφανίζονται αρνητικοί. Οι άνθρακες που δεν έχουν υδρογόνα και άρα δεν εμφανίζονται στο φάσμα DEPT 135, δε φέρουν συμβολισμό, αν και εφόσον έχουν παρθεί τα αντίστοιχα φάσματα DEPT 135 NMR. Τα φάσματα υπέρυθρου καταγράφηκαν με φασματόμετρο τύπου Shimadzu IR Spirit FTIR system, είτε σε υγρό υμένιο (neat) σε πλακίδια χλωριούχου νατρίου, είτε με την μορφή παστίλιας βρωμιούχου καλίου.

2. Παρασκευή πρώτων υλών

2.1 Παρασκευή των νιτροαλκενίων 121

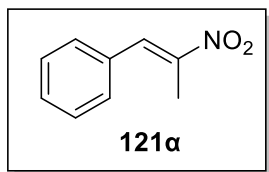
Γενική μέθοδος³⁶

Ένα διάλυμα υποκατεστημένης βενζαλδεΐδης (2 g), νιτροαιθανίου (2 mL, 28 mmol) και οξικού αμμωνίου (0.8 g, 10.4 mmol) σε οξικό οξύ (20 mL) βράζεται για 2 έως 4 ώρες. Έπειτα, αποχύνουμε το προκύπτον μείγμα σε πάγο-νερό.

1^η περίπτωση: Στην περίπτωση που προκύψει στερεό, διηθείται σε κενό και ανακρυσταλλώνεται από αιθανόλη.

2^η περίπτωση: Στην περίπτωση που προκύπτει λάδι, γίνεται εκχύλιση από CH₂Cl₂ (3x20 mL), οι ενωμένες οργανικές στοιβάδες (MgSO₄) και ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Το υπόλειμμα ανακρυσταλλώνεται από αιθανόλη.

Το (*E*)-(2-νιτροπροπ-1-εν-υλο)βενζόλιο **121a** παρασκευάζεται (1.24 g, 40% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση της βενζαλδεΐδης (2 g, 19 mmol). Το μείγμα βράζεται για 2 ώρες και αφού αποχυθεί σε πάγο-νερό προκύπτει στερεό, οπότε ακολουθείται η 1^η μέθοδος. Το προϊόν λαμβάνεται ως κίτρινο στερεό.



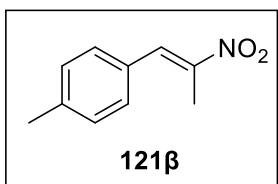
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3056 cm⁻¹, 2974, 1652, 1519, 1386, 1328, 979, 941

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): 8.12 (s, 1H), 7.48 (s, 5H), 2.49 (s, 3H)

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 147.8, 133.5 (+), 132.5, 130.0 (+), 129.9 (+), 128.9 (+), 14.0 (+)

Το (*E*)-1-μεθυλο-4-(2-νιτροπροπ-1-εν-υλο)βενζόλιο **121b** παρασκευάζεται (1.18 g, 40% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση της *p*-μεθυλο-βενζαλδεΐδης (2 g, 16.7 mmol). Το μείγμα βράζεται για 2 ώρες και αφού αποχυθεί σε πάγο-νερό

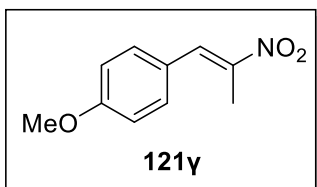
προκύπτει στερεό, οπότε ακολουθείται η 1^η μέθοδος. Το προϊόν λαμβάνεται ως κίτρινο στερεό.



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 8.10 (s, 1H), 7.38 και 7.29 (AA'BB' σύστημα, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.44 (s, 3H)

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 147.0, 140.5, 133.7 (+), 130.1 (+), 129.7 (+), 129.5, 21.5 (+), 14.1 (+)

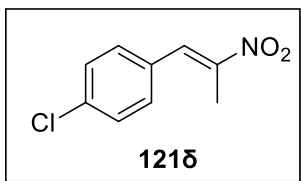
Το (*E*)-1-μεθοξυ-4-(2-νιτροπροπ-1-εν-υλο)βενζόλιο **121γ** παρασκευάζεται (0.74 g, 26% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση της π-μεθοξυ-βενζαλδεΐδης (2 g, 14.7 mmol). Το μείγμα βράζεται για 4 ώρες και αφού αποχυθεί σε πάγο-νερό προκύπτει λάδι, οπότε ακολουθείται η 2^η μέθοδος. Το προϊόν λαμβάνεται ως κίτρινο-καφέ στερεό.



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 8.08 (s, 1H), 7.44 και 7.00 (AA'BB' σύστημα, 4H), 3.88 (s, 3H), 2.48 (s, 3H)

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 161.1, 145.7, 133.6 (+), 132.1 (+), 124.7, 114.5 (+), 55.4 (+), 14.1 (+)

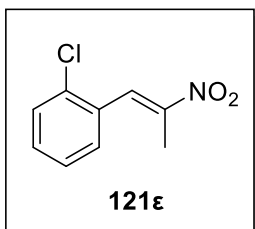
Το (*E*)-1-χλωρο-4-(2-νιτροπροπ-1-εν-υλο)βενζόλιο **121δ** παρασκευάζεται (1.30 g, 46% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση της π-χλωρο-βενζαλδεΐδης (2 g, 14.3 mmol). Το μείγμα βράζεται για 4 ώρες και αφού αποχυθεί σε πάγο-νερό προκύπτει στερεό, οπότε ακολουθείται η 1^η μέθοδος. Το προϊόν λαμβάνεται ως κίτρινο στερεό.



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 8.05 (s, 1H), 7.46 και 7.39 (AA'BB' σύστημα, 4H), 2.46 (s, 3H)

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 148.1, 136.1, 132.2 (+), 131.2 (+), 130.9, 129.2 (+), 14.0 (+)

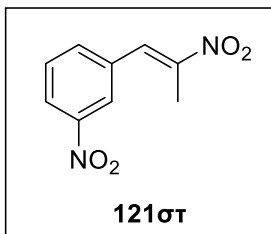
Το **(E)-1-χλωρο-2-(2-νιτροπροπ-1-εν-υλο)βενζόλιο 121ε** παρασκευάζεται (1.50 g, 54% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση της *ο*-χλωρο-βενζαλδεϋδης (2 g, 14.3 mmol). Το μείγμα βράζεται για 3 ώρες και αφού αποχυθεί σε πάγο-νερό προκύπτει λάδι, οπότε ακολουθείται η 2^η μέθοδος. Δεν μπορεί να ανακρυσταλλωθεί από αιθανόλη. Το μείγμα χρωματογραφείται (flash silica gel: CH₂Cl₂). Το προϊόν λαμβάνεται ως κίτρινο έλαιο.



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 8.11 (s, 1H), 7.45-7.40 (m, 1H), 7.37-7.33 (m, 3H), 2.29 (s, 3H)

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 149.2, 134.6, 131.1, 131.0 (+), 130.4 (+), 130.3 (+), 129.9 (+), 127.1 (+), 13.8 (+)

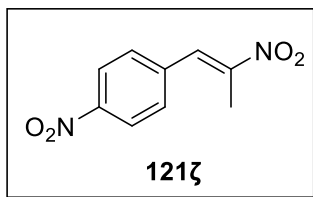
Το **(E)-1-νιτρο-3-(2-νιτροπροπ-1-εν-υλο)βενζόλιο 121στ** παρασκευάζεται (1.51 g, 56% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση της *μ*-νιτρο-βενζαλδεϋδης (2 g, 13.2 mmol). Το μείγμα βράζεται για 3 ώρες και αφού αποχυθεί σε πάγο-νερό προκύπτει λάδι, οπότε ακολουθείται η 2^η μέθοδος. Το προϊόν λαμβάνεται ως κίτρινο-καφέ στερεό.



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 8.32-8.29 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.80-7.67 (m, 2H), 2.50 (s, 3H)

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 149.9, 148.5, 135.5 (+), 134.1, 130.7 (+), 130.1 (+), 124.34 (+), 124.28 (+), 14.0 (+)

Το **(E)-1-νιτρο-4-(2-νιτροπροπ-1-εν-υλο)βενζόλιο 121ζ** παρασκευάζεται (1.30 g, 46% απόδοση), σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση της *π*-νιτρο-βενζαλδεϋδης (2 g, 14.3 mmol). Το μείγμα βράζεται για 3 ώρες και αφού αποχυθεί σε πάγο-νερό προκύπτει στερεό, οπότε ακολουθείται η 1^η μέθοδος. Το προϊόν λαμβάνεται ως κίτρινο στερεό.

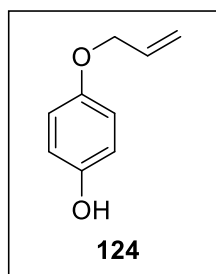


¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 8.34 και 7.63 (AA'BB' σύστημα, 4H), 8.11 (s, 1H), 2.48 (s, 3H)

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 150.3, 148.1, 138.9, 130.8 (+), 130.6 (+), 124.1 (+), 14.1 (+)

2.2 Παρασκευή της π-αλλυλοξυφαινόλης³⁸ 124

Ένα διάλυμα π-υδροκινόνης (10 g, 0.089 mol), αλλυλοβρωμιδίου (5.50 mL, 22.7 mmol), άνυδρου ανθρακικού καλίου (3.13 g, 22.7 mmol) σε ακετονιτρίλιο (20 mL) βράζεται για 20 ώρες. Τα στερεά διηθούνται, πλένονται με CH₂Cl₂ (2x5 mL) και οι ενωμένες οργανικές στοιβάδες ξηραίνονται (MgSO₄). Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα και το υπόλειμμα υποβάλλεται σε χρωματογραφία στήλης σε κενό [flash silica gel, CH₂Cl₂]. Η π-αλλυλοξυφαινόλη (2.3 g, 68%) απομονώνεται ως καφέ λάδι.



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.26 (s, 1H), 6.86 (s, 4H), 6.17-6.02 (m, 1H), 5.45 (dd, J = 17.3, 1.5 Hz, 1H), 5.32 (dd, J = 10.4, 1.5 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 5.4 Hz, 2H)

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 152.5, 149.9, 133.5 (+), 117.9 (-), 116.4 (+), 116.3 (+), 70.0 (+)

2.3 Παρασκευή του (μεθοξυκαρβονυλομεθυλενο)τριφαινυλοφωσφορανίου 125

Σε ένα διάλυμα τριφαινυλοφωσφίνης (10.5 g, 0.04 mol) σε τολουόλιο (50 mL) προστίθεται στάγδην βρωμοξικός μεθυλεστέρας (5.6 g, 0.036 mol). Η ανάδευση συνεχίζεται για 24 ώρες, ενώ το φωσφονιακό άλας καταβυθίζεται. Το άλας διηθείται και πλένεται με εξάνιο (20 mL). Το άλας διαλύεται σε νερό (160 mL). Διάλυμα 2N (40 mL) υδροξειδίου του νατρίου προστίθεται στάγδην στο διάλυμα. Το στερεό που καταβυθίζεται, διηθείται, ξηραίνεται σε ηθμό και έπειτα σε ξηραντήρα κενού με CaCl₂ μέχρι σταθερού βάρους. Το

στερεό συλλέγεται σαν λευκό στερεό και ταυτοποιείται ως (μεθοξυκαρβονυλομεθυλενο)τριφαινυλοφωσφοράνιο **125** (10.5 g, 88%).

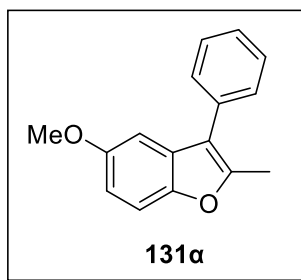
3. Κυκλοπροσθήκη υποκατεστημένων φαινολών με νιτροαλκένια

3.1 Κυκλοπροσθήκη π-μεθοξυφαινόλης με νιτροαλκένια

Γενική μέθοδος

Σε ένα διάλυμα της π-μεθοξυφαινόλης (0.15 g, 1.21 mmol) και νιτροαλκενίου (1 mmol) σε ακετονιτρίλιο (5 mL) προστίθεται στερεό ανθρακικό κάλιο (0.28 g, 2 mmol) και το μείγμα βράζεται για 4 – 6 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Το υπόλειμμα υποβάλλεται σε χρωματογραφία στήλης.

Το **5-μεθοξυ-2-μεθυλο-3-φαινυλοβενζοφουράνιο 131α** (0.13 g, 54%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, με χρήση του β-μεθυλο-β-νιτροστυρολίου **121α** (0.16 g, 1 mmol) και βρασμό για 4 ώρες. Το προϊόν λαμβάνεται μετά από χρωματογραφία στήλης [flash silica gel, CH₂Cl₂].

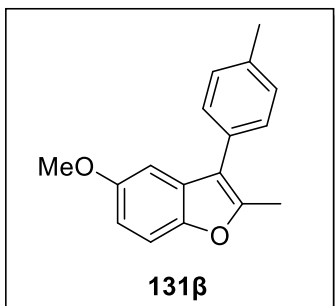


IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3055 cm⁻¹, 2948, 1230, 1150, 1029, 945, 700

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.61-7.59 (m, 4H), 7.50-7.44 (m, 2H), 7.18 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.61 (s, 3H)

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 156.2, 152.3, 149.1, 133.0, 129.4, 129.0 (+), 128.94, 128.90 (+), 127.0 (+), 117.2, 112.0 (+), 111.2 (+), 102.3 (+), 56.0 (+), 13.0 (+)

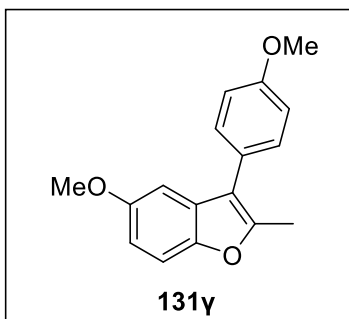
Το **5-μεθοξυ-2-μεθυλο-3-(π-τολυλο)βενζοφουράνιο 131β** (0.16 g, 64%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, με χρήση του π-μεθυλο-β-μεθυλο-β-νιτροστυρολίου **121β** (0.18 g, 1 mmol) και βρασμό για 5 ώρες. Το προϊόν λαμβάνεται μετά από χρωματογραφία στήλης [flash silica gel, CH₂Cl₂].



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.56 – 7.42 (m, 5H), 7.21 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 2.56 (s, 3H)

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 156.2, 152.1, 149.1, 136.7, 130.0, 129.65 (+), 129.58, 128.9 (+), 117.1, 111.9 (+), 111.2 (+), 102.4 (+), 56.0 (+), 21.3 (+), 13.0 (+)

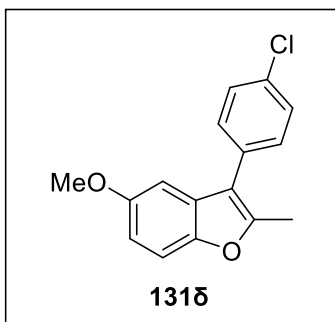
Το **5-μεθοξυ-3-(4-μεθοξυφαινυλο)-2-μεθυλοβενζοφουράνιο 131γ** (0.08 g, 30%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, με χρήση του π-μεθοξυ-β-μεθυλο-β-νιτροστυρολίου **121γ** (0.19 g, 1 mmol) και βρασμό για 6 ώρες. Το προϊόν λαμβάνεται μετά από χρωματογραφία στήλης [flash silica gel, Εξάνιο – EtOAc (4:1)].



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.46 και 7.08 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.38 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.90 (dd, 8.8, 2.2 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 2.53 (s, 3H)

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 158.7, 156.0, 151.8, 148.9, 130.0 (+), 129.6, 125.2, 116.7, 114.3 (+), 111.8 (+), 111.1 (+), 102.2 (+), 56.0 (+), 55.3 (+), 12.9 (+)

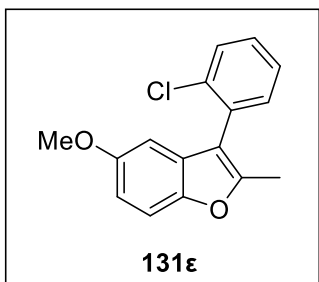
Το **3-(4-χλωροφαινυλο)-5-μεθοξυ-2-μεθυλοβενζοφουράνιο 131δ** (0.14 g, 52%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, με χρήση του π-χλωρο-β-μεθυλο-β-νιτροστυρολίου (0.20 g, 1 mmol) και βρασμό για 4 ώρες. Το προϊόν λαμβάνεται μετά από χρωματογραφία στήλης [flash silica gel, CH₂Cl₂ – Εξάνιο (2:1)].



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.52 και 7.46 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.54 (s, 3H)

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 156.2, 152.4, 149.0, 132.9, 131.5, 130.2 (+), 129.1 (+), 116.2, 112.1 (+), 111.3 (+), 102.1 (+), 56.0 (+), 12.9 (+)

Το **3-(2-χλωροφαινυλο)-5-μεθοξυ-2-μεθυλοβενζοφουράνιο 131ε** (0.05 g, 19%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, με χρήση του *ο*-χλωρο-β-μεθυλο-β-νιτροστυρολίου **121ε** (0.20 g, 1 mmol) και βρασμό για 6 ώρες. Το προϊόν λαμβάνεται μετά από χρωματογραφία στήλης [flash silica gel, CH₂Cl₂].



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.60-7.57 (m, 1H), 7.44-7.37 (m, 4H), 6.89 (dd, *J* = 9.0, 2.6 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.42 (s, 3H)

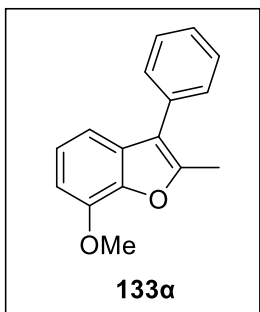
¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 156.0, 153.4, 148.8, 134.5, 132.2 (+), 131.6, 130.1 (+), 129.6 (+), 129.0 (+), 126.8 (+), 115.1, 112.0 (+), 111.2 (+), 102.5 (+), 56.0 (+), 13.2 (+)

3.2 Κυκλοπροσθήκη *ο*-μεθοξυφαινόλης με νιτροαλκένια

Γενική μέθοδος

Σε ένα διάλυμα της *ο*-μεθοξυφαινόλης (0.15 g, 1.21 mmol) και του νιτροαλκενίου **121** (0.78 - 1 mmol) σε ακετονιτρίλιο (5 mL) προστίθεται στερεό ανθρακικό κάλιο (0.28 g, 2 mmol) και το μείγμα βράζεται για 4 – 5 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Το υπόλειμμα υποβάλλεται σε χρωματογραφία στήλης.

Το **7-μεθοξυ-2-μεθυλο-3-φαινυλοβενζοφουράνιο 133α** (0.08 g, 36%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, με χρήση του β-μεθυλο-β-νιτροστυρολίου **121α** (0.15 g, 0.92 mmol) και βρασμό για 5 ώρες. Το προϊόν λαμβάνεται μετά από χρωματογραφία στήλης [flash silica gel, CH₂Cl₂].

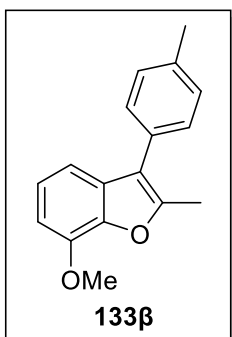


IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3076 cm^{-1} , 2999, 2912, 1623, 1490, 1431, 1278, 1203, 1095

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.61-7.52 (m, 4H), 7.46-7.39 (m, 1H), 7.30-7.19 (m, 2H), 6.87 (dd, J = 7.3, 1.2 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 2.64 (s, 3H)

^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 151.5, 145.1, 143.2, 132.9, 130.5, 129.0 (+), 128.8 (+), 127.1 (+), 123.4 (+), 117.4, 112.0 (+), 105.9 (+), 56.1 (+), 12.9 (+)

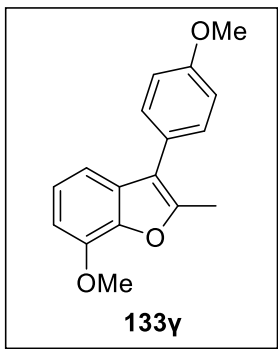
Το 7-μεθοξυ-2-μεθυλο-3-(π-τολυλο)βενζοφουράνιο **133β** (0.09 g, 47%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, με χρήση του π-μεθυλο-β-μεθυλο-β-νιτροστυρολίου **121β** (0.14 g, 0.78 mmol) και βρασμό για 5 ώρες. Το προϊόν λαμβάνεται μετά από χρωματογραφία στήλης [flash silica gel, CH_2Cl_2].



^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.49 και 7.37 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.29-7.19 (m, 2H), 6.86 (dd, J = 7.3, 1.4 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.50 (s, 3H)

^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 151.3, 145.1, 143.2, 136.7, 130.6, 129.9, 129.5 (+), 128.9 (+), 123.3 (+), 117.2, 112.0 (+), 105.9 (+), 56.1 (+), 21.3 (+), 12.9 (+)

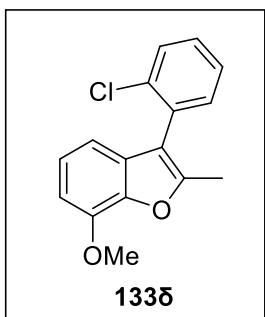
Το 7-μεθοξυ-3-(4-μεθοξυφαινυλο)-2-μεθυλοβενζοφουράνιο **133γ** (0.05 g, 25%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, με χρήση του π-μεθοξυ-β-μεθυλο-β-νιτροστυρολίου **121γ** (0.15 g, 0.78 mmol) και βρασμό για 4 ώρες. Το προϊόν λαμβάνεται μετά από χρωματογραφία στήλης [flash silica gel, Εξάνιο – EtOAc (4:1)].



^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.47 και 7.07 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.20-7.18 (m, 2H), 6.83 (dd, J = 3.0, 5.9 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.58 (s, 3H)

^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 158.7, 151.0, 145.0, 143.1, 130.7, 130.1 (+), 125.1, 123.2 (+), 116.9, 114.3 (+), 111.9 (+), 105.8 (+), 56.1 (+), 55.3 (+), 12.8 (+)

Το **3-(2-χλωροφαινυλο)-7-μεθοξυ-2-μεθυλοβενζοφουράνιο 133δ** (0.06 g, 22%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, με χρήση του *ο*-χλωρο-β-μεθυλο-β-νιτροστυρολίου **121ε** (0.20 g, 1 mmol) και βρασμό για 5 ώρες. Το προϊόν λαμβάνεται μετά από χρωματογραφία στήλης [flash silica gel, CH_2Cl_2].



^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.59-7.56 (m, 1H), 7.43-7.36 (m, 3H), 7.20-7.13 (m, 1H), 6.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 2.50 (s, 3H)

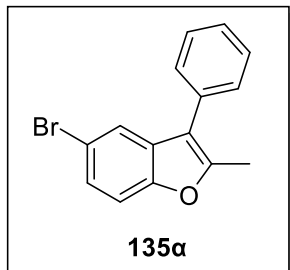
^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 152.7, 145.0, 143.1, 134.4, 132.2 (+), 131.5, 130.8, 130.0 (+), 129.1 (+), 126.8 (+), 123.2 (+), 115.3, 112.3 (+), 105.9 (+), 56.1 (+), 13.1 (+)

3.3 Κυκλοπροσθήκη π-βρωμοφαινόλης με νιτροαλκένια

Γενική μέθοδος

Σε ένα διάλυμα της π-βρωμοφαινόλης (0.20 g, 1.16 mmol) και του νιτροαλκενίου **121** (0.78 - 2 mmol) σε ακετονιτρίλιο (5 mL) προστίθεται στερεό ανθρακικό κάλιο (2 ισοδύναμα) και το μείγμα βράζεται για 22 - 28 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξάτμιστήρα. Το υπόλειμμα υποβάλλεται σε χρωματογραφία στήλης [flash silica gel, CH_2Cl_2].

Το **5-βρωμο-2-μεθυλο-3-φαινυλοβενζοφουράνιο 135α** (0.18 g, 62%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, με χρήση του β-μεθυλο-β-νιτροστυρολίου **121α** (0.16 g, 1 mmol) και βρασμό για 28 ώρες.

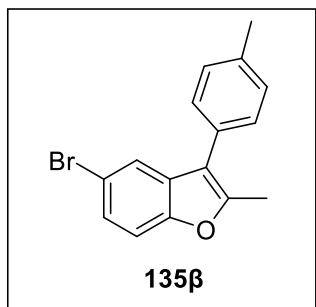


IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3080 cm^{-1} , 2916, 2848, 1608, 1458, 1434, 1265, 1205, 964

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.73 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.58-7.48 (m, 4H), 7.46-7.34 (m, 3H), 2.57 (s, 3H)

^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 152.8, 152.7, 132.1, 130.8, 128.92 (+), 128.88 (+), 127.3 (+), 126.4 (+), 122.1 (+), 116.7 (+), 115.9, 112.2 (+), 12.9 (+)

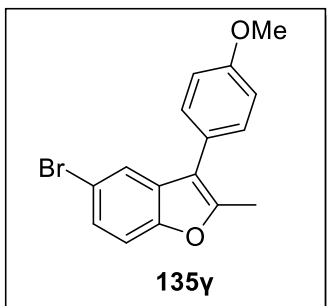
Το **5-βρωμο-2-μεθυλο-3-(π-τολυλο)βενζοφουράνιο 135β** (0.22 g, 73%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, με χρήση του π-μεθυλο-β-μεθυλο-β-νιτροστυρολίου **121β** (0.18 g, 1 mmol) και βρασμό για 24 ώρες.



^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.74 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.43-7.37 (m, 6H), 2.57 (s, 3H), 2.48 (s, 3H)

^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 152.8, 152.5, 137.1, 131.0, 129.6 (+), 129.0, 128.6 (+), 126.3 (+), 122.1 (+), 116.6, 115.8, 112.2 (+), 21.3 (+), 12.9 (+)

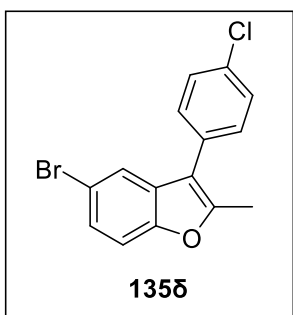
Το **5-βρωμο-3-(4-μεθοξυφαινυλο)-2-μεθυλοβενζοφουράνιο 135γ** (0.13 g, 52%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, με χρήση του π-μεθοξυ-β-μεθυλο-β-νιτροστυρολίου **121γ** (0.15 g, 0.78 mmol) και βρασμό για 22 ώρες.



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.71 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.42 και 7.08 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.37 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.55 (s, 3H)

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 158.9, 152.8, 152.3, 131.1, 130.0 (+), 126.3 (+), 124.3, 122.1 (+), 116.3, 115.8, 114.4 (+), 112.2 (+), 55.4 (+), 12.8 (+)

Το **5-βρωμο-3-(4-χλωροφαινυλο)-2-μεθυλοβενζοφουράνιο 135δ** (0.48 g, 75%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, από την π-βρωμοφαινόλη (0.40 g, 2.32 mmol) και με χρήση του π-χλωρο-β-μεθυλο-β-νιτροστυρολίου **121δ** (0.40 g, 2 mmol) και ανθρακικού καλίου (0.56 g, 4 mmol) με βρασμό για 6 ώρες.



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.77 (s, 1H), 7.52-7.32 (m, 6H), 2.54 (s, 3H)

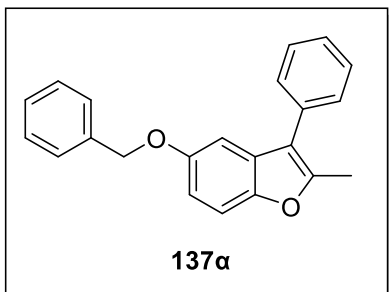
¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 152.9, 152.8, 133.3, 130.5, 130.5, 130.1 (+), 129.2 (+), 126.6 (+), 121.9 (+), 116.0, 115.7, 112.3 (+), 12.8 (+)

3.4 Κυκλοπροσθήκη π-βενζυλοξυφαινόλης με νιτροαλκένια

Γενική μέθοδος

Σε ένα διάλυμα της π-βενζυλοξυφαινόλης (0.24 g, 1.20 mmol) και του νιτροαλκενίου **121** (1 mmol) σε ακετονιτρίλιο (5 mL) προστίθεται στερεό ανθρακικό κάλιο (0.28 g, 2 mmol) και το μείγμα βράζεται για 4-5 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Το υπόλειμμα υποβάλλεται σε χρωματογραφία στήλης.

Το **5-(βενζυλοξυ)-2-μεθυλο-3-φαινυλοβενζοφουράνιο 137α** (0.03 g, 10%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, με χρήση του β-μεθυλο-β-νιτροστυρολίου **121α** (0.16 g, 1 mmol) και βρασμό για 4 ώρες. Το προϊόν λαμβάνεται μετά από χρωματογραφία στήλης [flash silica gel, CH₂Cl₂-Εξάνιο (2:1)].

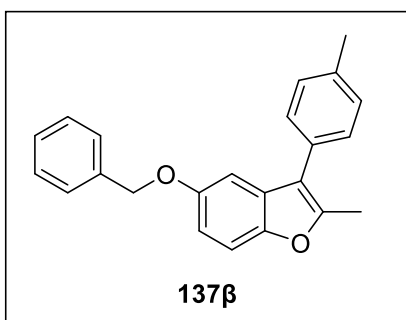


IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3033 cm^{-1} , 2916, 1612, 1473, 1458, 1272, 1220, 1186, 1153, 1024

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.53-7.47 (m, 6H), 7.45-7.35 (m, 5H), 7.17 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 2.55 (s, 3H)

^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 155.2, 152.3, 149.1, 137.3, 132.9, 129.4, 128.9 (+), 128.8 (+), 128.5 (+), 127.9 (+), 127.6 (+), 127.0 (+), 117.1, 112.6 (+), 111.2 (+), 104.0 (+), 71.0 (-), 12.9 (+)

Το **5-(βενζυλοξυ)-2-μεθυλο-3-(π-τολυλο)βενζοφουράνιο 137β** (0.04 g, 12%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, με χρήση του π-μεθυλο-β-μεθυλο-β-νιτροστυρολίου **121β** (0.18 g, 1 mmol) και βρασμό για 4 ώρες. Το προϊόν λαμβάνεται μετά από χρωματογραφία στήλης [flash silica gel, CH_2Cl_2 -Εξάνιο (2:1)].

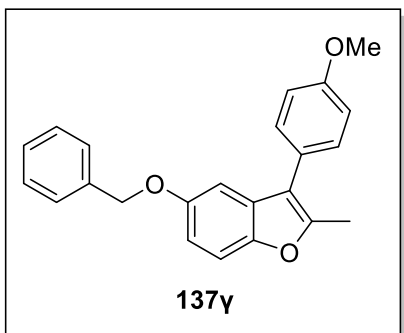


^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.50-7.32 (m, 10H), 7.16 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 9.8, 2.5 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.47 (s, 3H)

^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 155.1, 152.1, 149.1, 137.4, 136.7, 129.8, 129.51 (+), 129.46, 128.7 (+), 128.5 (+), 127.9 (+), 127.6 (+), 117.0, 112.6 (+), 111.1 (+),

103.9 (+), 71.0 (-), 21.3 (+), 12.9 (+)

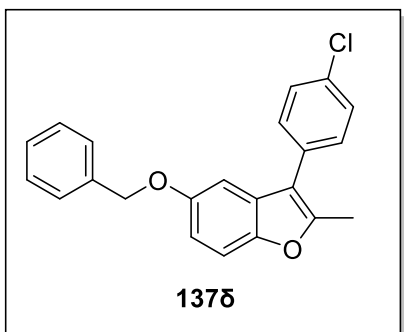
Το **5-(βενζυλοξυ)-3-(4-μεθοξυφαινυλο)-2-μεθυλοβενζοφουράνιο 137γ** (0.02 g, 6%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, με χρήση του π-μεθοξυ-β-μεθυλο-β-νιτροστυρολίου **121γ** (0.19 g, 1 mmol) και βρασμό για 5 ώρες. Το προϊόν λαμβάνεται μετά από χρωματογραφία στήλης [flash silica gel, CH_2Cl_2].



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.50-7.35 (m, 8H), 7.13 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.08-7.04 (m, 2H), 6.96 (dd, J = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.52 (s, 3H)

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 158.7, 155.1, 151.9, 149.1, 137.4, 130.0 (+), 129.6, 128.5 (+), 127.9 (+), 127.6 (+), 127.5 (+), 125.1, 116.7, 115.8 (+), 114.3 (+), 112.5 (+), 111.1 (+), 103.9 (+), 71.0 (-), 55.4 (+), 12.9 (+)

Το **5-(βενζυλοξυ)-3-(4-χλωροφαινυλο)-2-μεθυλοβενζοφουράνιο 137δ** (0.03 g, 9%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, με χρήση του π-χλωρο-β-μεθυλο-β-νιτροστυρολίου **121δ** (0.20 g, 1 mmol) και βρασμό για 4 ώρες. Το προϊόν λαμβάνεται μετά από χρωματογραφία στήλης [flash silica gel, CH₂Cl₂-Εξάνιο (2:1)].



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.51-7.36 (m, 10H), 7.10 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 2.53 (s, 3H)

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 155.3, 152.4, 149.1, 137.2, 132.8, 131.3, 130.1 (+), 129.0 (+), 128.6 (+), 127.9 (+), 127.6 (+), 116.1, 112.8 (+), 111.3 (+), 103.7 (+), 71.0 (-), 27.9 (+), 12.9 (+)

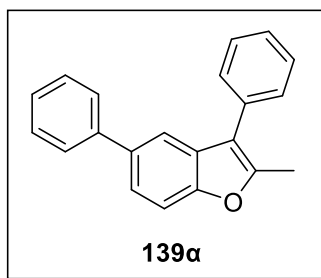
3.5 Κυκλοπροσθήκη π-φαινυλοφαινόλης με νιτροαλκένια

Γενική μέθοδος

Σε ένα διάλυμα της π-φαινυλοφαινόλης (0.20 g, 1.2 mmol) και του νιτροαλκενίου **121** (0.78-1 mmol) σε ακετονιτρίλιο (5 mL) προστίθεται στερεό ανθρακικό κάλιο (0.28 g, 2 mmol) και το μείγμα βράζεται για 4-9 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό

εξατμιστήρα. Το επιθυμητό προϊόν προκύπτει έπειτα από χρωματογραφία στήλης [flash silica gel, CH₂Cl₂].

Το **2-μεθυλο-3,5-διφαινυλοβενζοφουράνιο 139α** (0.14 g, 50%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, με χρήση του β-μεθυλο-β-νιτροστυρολίου **121α** (0.16 g, 1 mmol) και βρασμό για 5 ώρες.

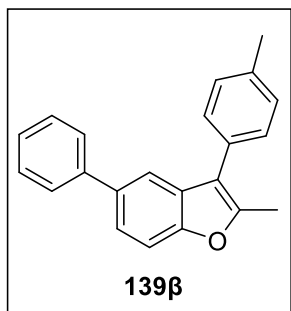


IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3049 cm⁻¹, 2916, 1618, 1598, 1463, 1427, 1261, 1199, 964

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.87 (s, 1H), 7.72-7.38 (m, 12H), 2.64 (s, 3H)

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 153.8, 152.2, 142.0, 136.6, 132.9, 129.4, 129.1 (+), 128.9 (+), 128.8 (+), 127.6 (+), 127.2 (+), 126.9 (+), 123.4 (+), 118.1 (+), 117.3, 111.0 (+), 13.0 (+)

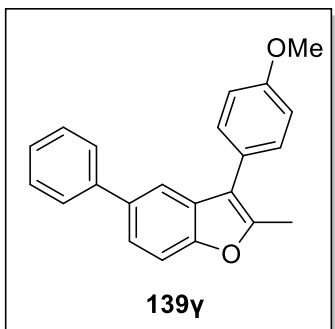
Το **2-μεθυλο-5-φαινυλο-3-(π-τολυλο)βενζοφουράνιο 139β** (0.11 g, 44%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, με χρήση του π-μεθυλο-β-μεθυλο-β-νιτροστυρολίου **121β** (0.15 g, 0.85 mmol) και βρασμό για 4 ώρες.



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.90 (s, 1H), 7.75-7.72 (m, 2H), 7.62 (s, 2H), 7.58-7.51 (m, 4H), 7.46-7.41 (m, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.55 (s, 3H)

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 153.8, 151.9, 142.0, 136.9, 136.5, 129.8, 129.7 (+), 129.6, 129.0 (+), 128.8 (+), 127.6 (+), 126.9 (+), 123.3 (+), 118.1 (+), 117.1, 111.0 (+), 21.4 (+), 13.0(+)

Το **3-(4-μεθοξυφαινυλο)-2-μεθυλο-5-φαινυλοβενζοφουράνιο 139γ** (0.13 g, 54%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, με χρήση του π-μεθοξυ-β-μεθυλο-β-νιτροστυρολίου **121γ** (0.15 g, 0.78 mmol) και βρασμό για 9 ώρες.

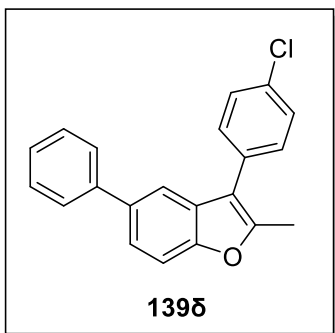


¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.84 (s, 1H), 7.72-7.68 (m, 2H), 7.58-7.48 (m, 6H), 7.44-7.38 (m, 1H), 7.16-7.11 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.62 (s, 3H)

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 158.8, 153.7, 151.7, 142.0, 136.4, 130.2 (+), 129.6, 128.8 (+), 127.5 (+), 126.8 (+), 125.0, 123.2 (+), 118.0 (+), 116.8, 114.4 (+), 110.9 (+), 55.4 (+),

12.9(+)

Το **3-(4-χλωροφαινυλο)-2-μεθυλο-5-φαινυλοβενζοφουράνιο 139δ** (0.14 g, 44%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, με χρήση του π-χλωρο-β-μεθυλο-β-νιτροστυρολίου **121δ** (0.20 g, 1 mmol) και βρασμό για 4 ώρες.



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.81 (s, 1H), 7.72-7.68 (m, 2H), 7.60-7.59 (m, 2H), 7.55 (s, 4H), 7.53-7.50 (m, 2H), 7.46-7.42 (m, 1H), 2.61 (s, 3H)

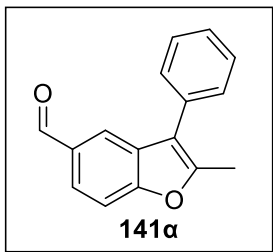
¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 153.7, 152.3, 141.8, 136.7, 133.0, 131.3, 130.3 (+), 129.2 (+), 129.1, 128.8 (+), 127.5 (+), 127.0 (+), 123.5 (+), 117.8 (+), 116.3, 111.1 (+), 12.9 (+)

3.6 Κυκλοπροσθήκη π-υδροξυβενζαλδεΐδης με νιτροαλκένια

Γενική μέθοδος

Σε ένα διάλυμα της π-υδροξυβενζαλδεΐδης (0.12 g, 1 mmol) και του νιτροαλκενίου **121** (0.84-1.7 mmol) σε ακετονιτρίλιο (5 mL) προστίθεται στερεό ανθρακικό κάλιο (2 ισοδύναμα) και το μείγμα βράζεται για 4-12 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Το υπόλειμμα υποβάλλεται σε χρωματογραφία στήλης [flash silica gel, CH₂Cl₂].

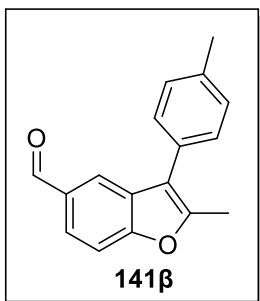
Η **2-μεθυλο-3-φαινυλοβενζοφουραν-5-καρβαλδεΐδη 141α** (0.09 g, 38%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, με χρήση του β-μεθυλο-β-νιτροστυρολίου **121α** (0.16 g, 1 mmol) και βρασμό για 4 ώρες.



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 10.10 (s, 1H), 8.10 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.57–7.50 (m, 5H), 7.47–7.43 (m, 1H), 2.58 (s, 3H)

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 191.9 (+), 157.5, 153.4, 132.2, 131.7, 129.5, 129.0 (+), 128.9 (+), 127.5 (+), 125.5 (+), 122.5 (+), 117.5, 111.5 (+), 12.9 (+)

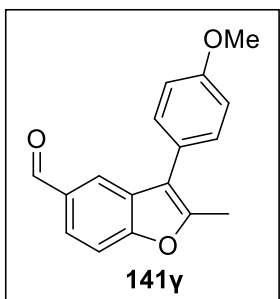
Η **2-μεθυλο-3-(π-τολυλο)βενζοφουραν-5-καρβαλδεΰδη 141β** (0.15 g, 36%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, με χρήση της π-υδροξυβενζαλδεΰδης (0.24 g, 2 mmol) και του π-μεθυλο-β-μεθυλο-β-νιτροστυρολίου **121β** (0.30 g, 1.7 mmol) και βρασμό για 12 ώρες.



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 10.06 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.86 (dd, J = 8.5, 1.3 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.43 και 7.36 (AA'BB' σύστημα, 4H), 2.58 (s, 3H), 2.47 (s, 3H)

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 191.9 (+), 157.5, 153.1, 137.3, 132.1, 129.71 (+), 129.67, 128.8 (+), 128.7, 125.4 (+), 122.6 (+), 117.4, 111.5 (+), 21.3 (+), 12.9 (+)

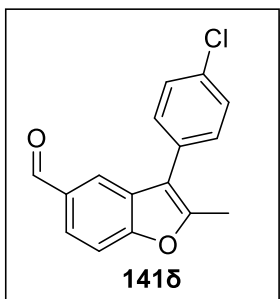
Η **3-(4-μεθοξυφαινυλο)-2-μεθυλοβενζοφουραν-5-καρβαλδεΰδη 141γ** (0.06 g, 27%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, με χρήση του π-μεθοξυ-β-μεθυλο-β-νιτροστυρολίου **121γ** (0.16 g, 0.84 mmol) και βρασμό για 5 ώρες.



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 10.04 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.44 και 7.07 (AA'BB' σύστημα, 4H), 3.90 (s, 3H), 2.55 (s, 3H)

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 191.9 (+), 159.1, 157.5, 152.9, 132.1, 130.0 (+), 129.8, 125.4 (+), 123.9, 122.5 (+), 117.1, 114.5 (+), 111.4 (+), 55.4 (+), 12.8 (+)

Η **3-(4-χλωροφαινυλο)-2-μεθυλοβενζοφουραν-5-καρβαλδεΰδη 141δ** (0.12 g, 48%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, με χρήση του *π*-χλωρο-β-μεθυλο-β-νιτροστυρολίου **121δ** (0.18 g, 0.91 mmol) και βρασμό για 5 ώρες.

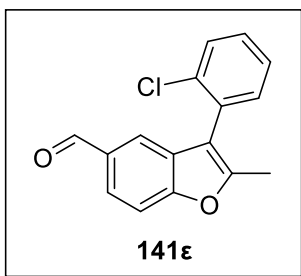


IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3091 cm^{-1} , 2920, 2817, 2719, 1695, 1587, 1492, 1448, 1386, 1346

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 10.03 (s, 1H), 8.04 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.49 και 7.42 (AA'BB' σύστημα, 4H), 2.55 (s, 3H)

^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 191.7 (+), 157.4, 153.6, 133.5, 132.2, 130.2, 130.1 (+), 129.23 (+), 129.16, 125.7 (+), 122.0 (+), 116.5, 111.6 (+), 12.9 (+)

Η **3-(2-χλωροφαινυλο)-2-μεθυλοβενζοφουραν-5-καρβαλδεΰδη 141ε** (0.06 g, 22%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, με χρήση του *ο*-χλωρο-β-μεθυλο-β-νιτροστυρολίου **121ε** (0.20 g, 1 mmol) και βρασμό για 10 ώρες.



^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 10.03 (s, 1H), 7.88-7.84 (m, 2H), 7.61-7.53 (m, 2H), 7.42-7.41 (m, 3H), 2.46 (s, 3H)

^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 191.9 (+), 157.4, 154.7, 134.4, 132.14, 132.10 (+), 130.4, 130.2 (+), 129.8, 129.6 (+), 127.1 (+), 125.4 (+), 122.9 (+), 115.5, 111.5 (+), 13.2 (+)

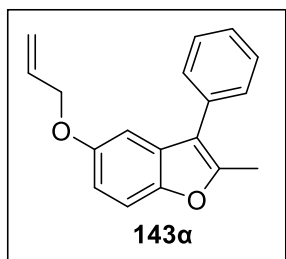
3.7 Κυκλοπροσθήκη *π*-αλλυλοξυφαινόλης με νιτροαλκένια

Γενική μέθοδος

Σε ένα διάλυμα της *π*-αλλυλοξυφαινόλης (0.12-0.50 g, 0.8-3.3 mmol) και του νιτροαλκενίου **121** (0.6-3 mmol) σε ακετονιτρίλιο (5 mL) προστίθεται στερεό ανθρακικό

κάλιο (2 ισοδύναμα) και το μείγμα βράζεται για 4-10 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Το υπόλειμμα υποβάλλεται σε χρωματογραφία στήλης.

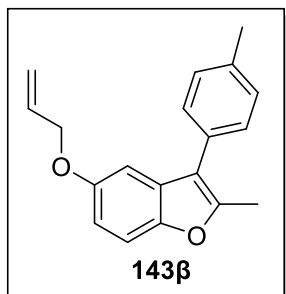
Το **5-(αλλυλοξυ)-2-μεθυλο-3-φαινυλοβενζοφουράνιο 143α** (0.18 g, 34%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, από την *π*-αλλυλοξυφαινόλη (0.34 g, 2.26 mmol) και το β-μεθυλο-β-νιτροστυρόλιο **121α** (0.32 g, 2 mmol) και βρασμό για 5 ώρες. Το προϊόν λαμβάνεται μετά από χρωματογραφία στήλης [flash silica gel, CH₂Cl₂].



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.58-7.57 (m, 4H), 7.48-7.41 (m, 2H), 7.17 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.98 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.24-6.08 (m, 1H), 5.50 (dd, *J* = 17.2, 1.5 Hz, 1H), 5.36 (dd, *J* = 11.0, 1.5 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H)

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 155.1, 152.3, 149.2, 133.7 (+), 133.0, 129.4, 128.92 (+), 128.89, 128.86 (+), 127.0 (+), 117.5 (-), 117.2, 112.6 (+), 111.2 (+), 103.8 (+), 69.8 (-), 13.0 (+)

Το **5-(αλλυλοξυ)-2-μεθυλο-3-(*π*-τολυλο)βενζοφουράνιο 143β** (0.11 g, 40%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, από την *π*-αλλυλοξυφαινόλη (0.17 g, 1.13 mmol) και το *π*-μεθυλο-β-μεθυλο-β-νιτροστυρόλιο **121β** (0.18 g, 1 mmol) και βρασμό για 5 ώρες. Το προϊόν λαμβάνεται μετά από χρωματογραφία στήλης [flash silica gel, CH₂Cl₂].



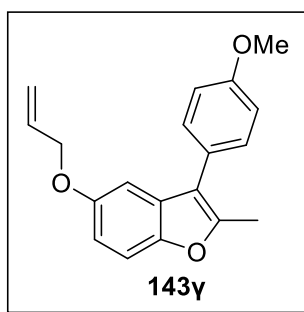
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3084 cm⁻¹, 2920, 1602, 1458, 1271, 1228, 1026, 941, 813

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.46 και 7.37 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.42 (s, 1H), 7.14 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J* = 8.8, 1.5 Hz, 1H), 6.22-6.07 (m, 1H), 5.49 (dd, *J* = 17.2, 1.5 Hz, 1H), 5.34 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 5.3 Hz, 2H), 2.57 (s,

3H), 2.50 (s, 3H)

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 155.0, 152.1, 149.1, 136.7, 133.7 (+), 129.9, 129.55 (+), 129.49, 128.8 (+), 117.5 (-), 117.0, 112.6 (+), 111.1 (+), 103.8 (+), 69.8 (-), 21.3 (+), 12.9 (+)

Το **5-(αλλυλοξυ)-3-(4-μεθοξυφαινυλο)-2-μεθυλοβενζοφουράνιο 143γ** (0.26 g, 50%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, από την π-αλλυλοξυφαινόλη (0.34 g, 2.26 mmol) και το π-μεθοξυ-β-μεθυλο-β-νιτροστυρόλιο **121γ** (0.34 g, 1.76 mmol) και βρασμό για 10 ώρες. Το προϊόν λαμβάνεται μετά από χρωματογραφία στήλης [flash silica gel, CH₂Cl₂].

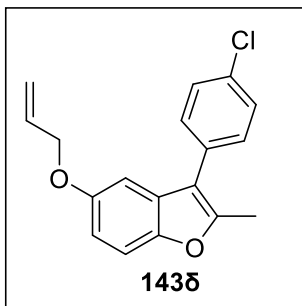


IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3080 cm⁻¹, 2912, 2835, 1602, 1514, 1473, 1461, 1288, 1245, 1176

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.44 και 7.08 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 6.19-6.03 (m, 1H), 5.45 (dd, J = 7.4, 1.5 Hz, 1H), 5.31 (dd, J = 10.5, 1.5 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.52 (s, 3H)

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 158.7, 155.0, 151.8, 149.0, 133.7 (+), 130.0 (+), 129.6, 125.1, 117.5 (-), 116.0, 114.3 (+), 112.5 (+), 111.1 (+), 103.7 (+), 69.8 (-), 55.3 (+), 12.9 (+)

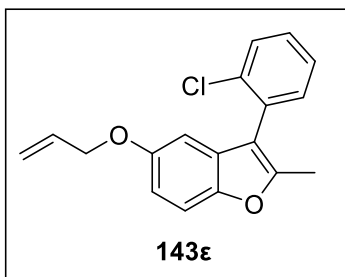
Το **5-(αλλυλοξυ)-3-(4-χλωροφαινυλο)-2-μεθυλοβενζοφουράνιο 143δ** (0.45 g, 54%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, από την π-αλλυλοξυφαινόλη (0.45 g, 3 mmol) και το π-χλωρο-β-μεθυλο-β-νιτροστυρόλιο **121δ** (0.55 g, 2.8 mmol) και βρασμό για 4 ώρες. Το προϊόν λαμβάνεται μετά από χρωματογραφία στήλης [flash silica gel, CH₂Cl₂].



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.53 και 7.47 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.41 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.24-6.08 (m, 1H), 5.51 (dd, J = 17.3, 1.5 Hz, 1H), 5.37 (dd, J = 10.5, 1.5 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H)

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 155.2, 152.5, 149.1, 133.7 (+), 132.9, 131.4, 130.1 (+), 129.1 (+), 117.5 (-), 116.2, 112.7 (+), 111.3 (+), 103.5 (+), 69.8 (-), 12.9 (+)

Το **5-(αλλυλοξυ)-3-(2-χλωροφαινυλο)-2-μεθυλοβενζοφουράνιο 143ε** (0.07 g, 39%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, από την *π*-αλλυλοξυφαινόλη (0.12 g, 0.8 mmol) και το *ο*-χλωρο-β-μεθυλο-β-νιτροστυρολίο **121ε** (0.12 g, 0.6 mmol) και βρασμό για 4 ώρες. Το προϊόν λαμβάνεται μετά από χρωματογραφία στήλης [flash silica gel, CH₂Cl₂-Εξάνιο (1:2)].

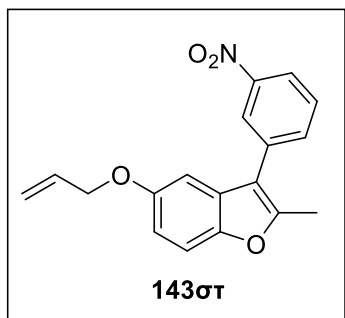


¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.61-7.57 (m, 1H), 7.44-7.37 (m, 4H), 6.94 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.18-6.03 (m, 1H), 5.45 (dd, J = 17.2, 1.5 Hz, 1H), 5.31 (dd, J = 11.4, 1.5 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H)

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 154.9, 153.4, 148.9, 134.5, 133.6 (+), 132.2 (+), 131.6, 130.1 (+), 129.6, 129.0 (+), 126.8 (+), 117.5 (-), 115.1, 112.7 (+), 111.2 (+), 104.0 (+), 69.8 (-), 13.2 (+)

Το **5-(αλλυλοξυ)-2-μεθυλο-3-(3-νιτροφαινυλο)βενζοφουράνιο 143στ** (0.20 g, 22%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, από την *π*-αλλυλοξυφαινόλη (0.50 g, 3.3 mmol) και το *μ*-νιτρο-β-μεθυλο-β-νιτροστυρολίο **121στ** (0.63 g, 3 mmol) και

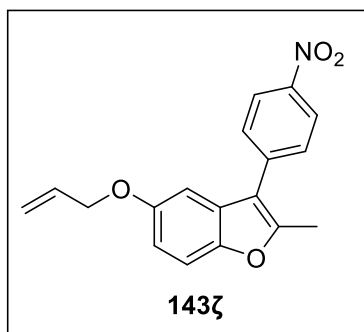
βρασμό για 4 ώρες. Το προϊόν λαμβάνεται μετά από χρωματογραφία στήλης [flash silica gel, CH₂Cl₂].



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 8.36 (s, 1H), 8.25-8.21 (m, 1H), 7.84 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.71-7.65 (m, 1H), 7.39 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.18-6.03 (m, 1H), 5.46 (dd, J = 17.2, 1.4 Hz, 1H), 5.33 (dd, J = 10.4, 1.4 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H)

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 155.3, 153.3, 149.1, 148.7, 134.8, 134.7 (+), 133.5 (+), 129.8 (+), 128.4, 123.4 (+), 121.8 (+), 117.7 (-), 115.3, 113.0 (+), 111.5 (+), 103.2 (+), 69.8 (-), 13.0 (+)

Το **5-(αλλυλοξυ)-2-μεθυλο-3-(4-νιτροφαινυλο)βενζοφουράνιο 143ζ** (0.05 g, 5%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, από την *π*-αλλυλοξυφαινόλη (0.50 g, 3.3 mmol) και το *π*-νιτρο-β-μεθυλο-β-νιτροστερολίο **121ζ** (0.63 g, 3 mmol) και βρασμό για 4 ώρες. Το προϊόν λαμβάνεται μετά από χρωματογραφία στήλης [flash silica gel, CH₂Cl₂].



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 8.39 και 7.68 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.41 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 6.18-6.03 (m, 1H), 5.45 (dd, J = 17.2, 1.4 Hz, 1H), 5.32 (dd, J = 10.5, 1.4 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H)

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 181.7, 155.4, 153.7, 149.1, 140.1, 133.4 (+), 129.3 (+), 128.3, 124.2 (+), 117.7 (-), 115.7, 113.1 (+), 111.5 (+), 103.4 (+), 69.8 (-), 13.2 (+)

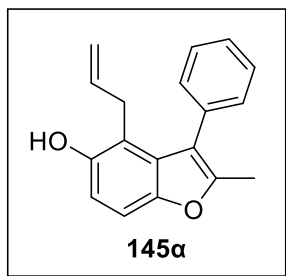
4. Αποπροστασία των 5-αλλυλοξυβενζοφουρανικών παραγώγων

4.1 Αποπροστασία των 5-αλλυλοξυβενζοφουρανικών παραγώγων με μετάθεση Claisen

Γενική μέθοδος^{38,39,40}

Ένα διάλυμα του 5-αλλυλοξυβενζοφουρανικού παραγώγου **143** (0.13-0.30 g, 0.42-1.02 mmol) σε ξυλόλιο (3 mL) θερμαίνεται σε κλειστό δοκιμαστικό σωλήνα με βαριά τοιχώματα στους 200 °C για 48-96 ώρες. Το μείγμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH₂Cl₂].

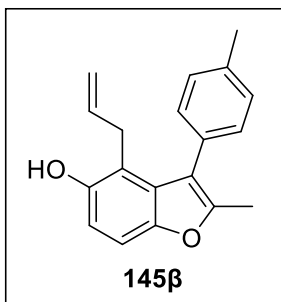
Η 4-αλλυλο-2-μεθυλο-3-φαινυλοβενζοφουραν-5-όλη **145α** (0.14 g, 78%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, με χρήση του 5-αλλυλοξυβενζοφουρανικού παραγώγου **143α** (0.18 g, 0.68 mmol) και θέρμανση για 48 ώρες.



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.47-7.36 (m, 5H), 7.28 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.91-5.75 (m, 1H), 5.07 (dd, *J* = 10.1, 1.6 Hz, 1H), 4.91 (dd, *J* = 17.2, 1.6 Hz, 1H), 4.85 (s, 1H), 3.27-3.25 (m, 2H), 2.32 (s, 3H)

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 152.8, 150.2, 149.1, 135.9 (+), 134.0, 130.6 (+), 128.2 (+), 127.5 (+), 117.7, 116.3, 115.8 (-), 112.5 (+), 109.4 (+), 29.9 (-), 12.4 (+)

Η 4-αλλυλο-2-μεθυλο-3-(π-τολυλο)βενζοφουραν-5-όλη **145β** (0.12 g, 86%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, με χρήση του 5-αλλυλοξυβενζοφουρανικού παραγώγου **143β** (0.14 g, 0.50 mmol) και θέρμανση για 48 ώρες.

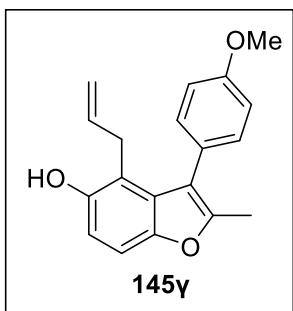


IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3076 cm^{-1} , 2918, 1598, 1514, 1431, 1220, 956, 806

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.32-7.28 (m, 5H), 6.87 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.97-5.81 (m, 1H), 5.10 (dd, J = 10.1, 1.6 Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.96 (dd, J = 17.2, 1.6 Hz, 1H), 3.34 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)

^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 152.8, 150.2, 149.1, 137.2, 136.2 (+), 131.0, 130.4 (+), 129.0 (+), 128.4, 117.7, 116.5, 115.7 (-), 112.5 (+), 109.4 (+), 29.9 (-), 21.3 (+), 12.4 (+)

Η 4-αλλυλο-3-(4-μεθοξυφαινυλο)-2-μεθυλοβενζοφουραν-5-όλη **145γ** (0.16 g, 53%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, με χρήση του 5-αλλυλοξυβενζοφουρανικού παραγώγου **143γ** (0.30 g, 1.02 mmol) και θέρμανση για 96 ώρες.



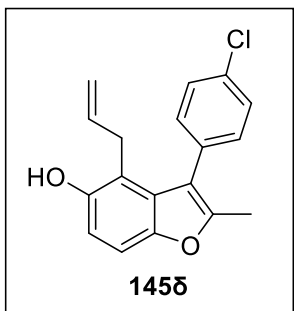
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3533 cm^{-1} , 3083, 3006, 2937, 2914, 1635, 1602, 1514, 1477, 1433

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.32 και 7.02 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.27 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.94-5.79 (m, 1H), 5.17 (s, 1H), 5.06 (dd, J = 10.1, 1.7 Hz, 1H), 4.92 (dd, J = 17.2, 1.7 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.32 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H)

2H), 2.33 (s, 3H)

^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 159.0, 152.9, 150.1, 149.0, 136.2 (+), 131.7 (+), 128.4, 126.2, 117.3, 116.6, 115.6 (-), 113.7 (+), 112.4 (+), 109.3 (+), 55.3 (+), 29.8 (-), 12.3 (+)

Η 4-αλλυλο-3-(4-χλωροφαινυλο)-2-μεθυλοβενζοφουραν-5-όλη **145δ** (0.24 g, 95%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, με χρήση του 5-αλλυλοξυβενζοφουρανικού παραγώγου **143δ** (0.25 g, 0.84 mmol) και θέρμανση για 65 ώρες.

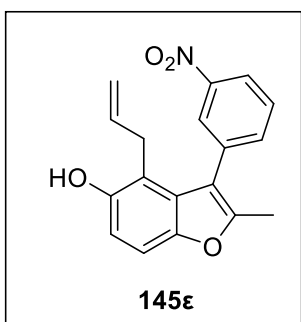


IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3562 cm^{-1} , 3080, 3001, 2920, 2879, 1635, 1612, 1591, 1494, 1473

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.45 και 7.33 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.27 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.93-5.77 (m, 1H), 5.10-5.06 (m, 2H), 4.91 (dd, J = 7.2, 1.7 Hz, 1H), 3.28 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H)

^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 153.0, 150.1, 149.1, 135.9 (+), 133.6, 132.6, 131.9 (+), 128.5 (+), 128.0, 116.7, 116.3, 115.8 (-), 112.7 (+), 109.5 (+), 29.9 (-), 12.4 (+)

Η 4-αλλυλο-2-μεθυλο-3-(3-νιτροφαινυλο)βενζοφουραν-5-όλη **145ε** (0.06 g, 46%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, με χρήση του 5-αλλυλοξυβενζοφουρανικού παραγώγου **143στ** (0.13 g, 0.42 mmol) και θέρμανση για 72 ώρες.



^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 8.30-8.27 (m, 2H), 7.75-7.72 (m, 1H), 7.63-7.60 (m, 1H), 7.28 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.86-5.71 (m, 1H), 5.07 (dd, J = 10.2, 1.6 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.83 (dd, J = 17.2, 1.6 Hz, 1H), 3.20 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H)

^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 153.5, 150.2, 149.1, 148.1, 136.6 (+), 136.1, 135.4 (+), 129.2 (+), 127.6, 125.4 (+), 122.6 (+), 116.1 (-), 116.0, 115.8, 113.0 (+), 109.7 (+), 29.9 (-), 12.4 (+)

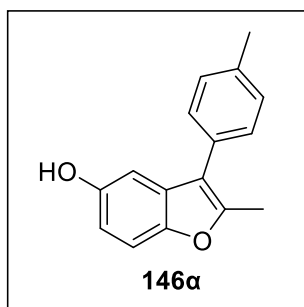
4.2 Αποπροστασία των 5-αλλυλοξυβενζοφουρανικών παραγώγων με $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$

Γενική μέθοδος⁴⁶

Σε ένα διάλυμα του 5-αλλυλοξυβενζοφουρανίου **143** (0.08-0.47 g, 0.26-1.78 mmol) σε MeOH (10 mL) προστίθεται $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (4 mg, 0.003 mmol). Το μίγμα αναδεύεται σε

ατμόσφαιρα N₂ για 20 λεπτά και έπειτα προστίθεται στερεό K₂CO₃ (0.80 g, 5.79 mmol) και αναδεύεται σε ατμόσφαιρα N₂ για ακόμα 20 λεπτά. Έπειτα το μίγμα αφήνεται σε ανάδευση για 1-4 ημέρες. Γίνεται οξίνιση με 10% HCl και ακολουθεί εκχύλιση με CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). Η οργανική στοιβάδα ξηραίνεται (MgSO₄) και ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Το υπόλειμμα υποβάλλεται σε χρωματογραφία στήλης [flash silica gel, CH₂Cl₂].

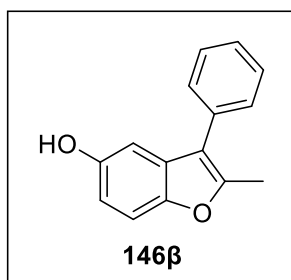
Η **2-μεθυλο-3-(π-τολυλο)βενζοφουραν-5-όλη 146α** (0.03 g, 43%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση του 5-αλλυλοξυβενζοφουρανίου **143β** (0.08 g, 0.3 mmol). Έπειτα το μίγμα αφήνεται σε ανάδευση για 3 ημέρες.



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.42-7.38 (m, 2H), 7.34-7.29 (m, 3H), 7.02 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.80 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.46 (s, 3H)

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 152.3, 151.5, 149.1, 136.7, 129.8, 129.7, 129.5 (+), 128.7 (+), 116.8, 111.8 (+), 111.1 (+), 104.8 (+), 21.3 (+), 12.9 (+)

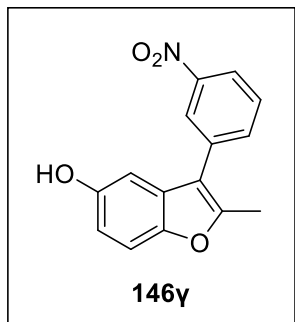
Η **2-μεθυλο-3-φαινυλοβενζοφουραν-5-όλη 146β** (0.25 g, 63%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση του 5-αλλυλοξυβενζοφουρανίου **143α** (0.47 g, 1.78 mmol). Έπειτα το μίγμα αφήνεται σε ανάδευση για 4 ημέρες.



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.51-7.49 (m, 4H), 7.42-7.29 (m, 2H), 7.04 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 6.82 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 5.20 (s, 1H), 2.55 (s, 3H)

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 152.5, 151.5, 149.1, 132.8, 129.7, 128.83 (+), 128.78 (+), 127.0 (+), 116.9 (+), 112.0 (+), 111.2 (+), 104.8 (+), 12.9 (+)

Η 2-μεθυλο-3-(3-νιτροφαινυλο)βενζοφουραν-5-όλη **146γ** (0.04 g, 57%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση του 5-αλλυλοξυβενζοφουρανίου **143στ** (0.08 g, 0.26 mmol). Έπειτα το μίγμα αφήνεται σε ανάδευση για 1 ημέρα.



^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 8.35-8.34 (m, 1H), 8.25-8.20 (m, 1H), 7.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.69-7.63 (m, 1H), 7.35 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 5.11 (s, 1H), 2.56 (s, 3H)

^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 153.5, 152.0, 149.0, 148.7, 134.8, 134.7 (+), 129.8 (+), 128.7, 123.4 (+), 121.8 (+), 115.1,

112.6 (+), 111.5 (+), 104.1 (+), 13.0 (+)

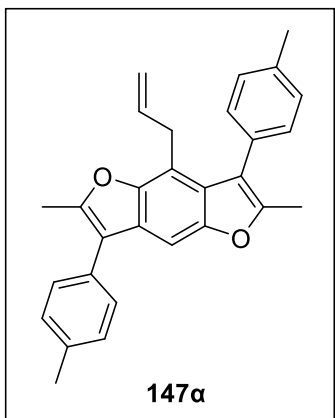
5. Σύνθεση βενζοδιφουρανικών παραγώγων

5.1 Σύνθεση βενζοδιφουρανικών παραγώγων με κυκλοπροσθήκη των 4-αλλυλο-5-υδροξυβενζοφουρανίων με νιτροαλκένια

Γενική μέθοδος

Σε ένα διάλυμα του 4-αλλυλο-5-υδροξυβενζοφουρανίου **145** (0.18-0.53 mmol) και του νιτροαλκενίου **121** (0.20-0.50 mmol) σε ακετονιτρίλιο (5 mL) προστίθεται στερεό ανθρακικό κάλιο (2 ισοδύναμα) και το μείγμα βράζεται για 5 – 48 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Το υπόλειμμα υποβάλλεται σε χρωματογραφία στήλης.

Το 4-αλλυλο-2,6-διμεθυλο-3,7-δι-π-τολυλοβενζο[1,2-b:4,5-b']διφουράνιο **147α** (0.08 g, 57%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, με χρήση του 4-αλλυλο-5-υδροξυβενζοφουρανίου **145β** (0.12 g, 0.43 mmol) και του π-μεθυλο-β-μεθυλο-β-νιτροστυρολίου **121β** (0.06 g, 0.34 mmol) και βρασμό για 28 ώρες. Το προϊόν λαμβάνεται μετά από χρωματογραφία στήλης [flash silica gel, CH_2Cl_2] ως κίτρινο στερεό.

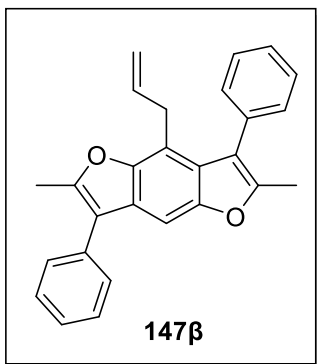


IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3029 cm^{-1} , 2916, 2848, 1604, 1515, 1406, 1355, 1197, 1157

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.51-7.28 (m, 3H), 7.38-7.28 (m, 6H), 5.93-5.78 (m, 1H), 4.90 (dd, J = 10.1, 1.6 Hz, 1H), 4.72 (dd, J = 17.1, 1.6 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.49 (s, 6H), 2.36 (s, 3H)

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 152.0, 151.4, 151.3, 149.7, 137.0, 136.5, 136.3 (+), 131.1, 130.7 (+), 130.3, 129.5 (+), 128.82 (+), 128.76 (+), 125.6, 124.4, 117.6, 117.0, 115.0 (-), 114.1, 98.1 (+), 29.7 (-), 21.34 (+), 21.28 (+), 13.2 (+), 12.5 (+)

Το **4-αλλυλο-2,6-διμεθυλο-3,7-διφαινυλοβενζο[1,2-b:4,5-b']διφουράνιο 147β** (0.10 g, 53%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, με χρήση του 4-αλλυλο-5-υδροξυβενζοφουρανίου **145α** (0.14 g, 0.53 mmol) και του β-μεθυλο-β-νιτροστουrolίου **121α** (0.08 g, 0.50 mmol) και βρασμό για 48 ώρες. Το προϊόν λαμβάνεται μετά από χρωματογραφία στήλης [flash silica gel, CH_2Cl_2] και ανακρυστάλλωση από EtOH (5 mL) ως κίτρινο στερεό.

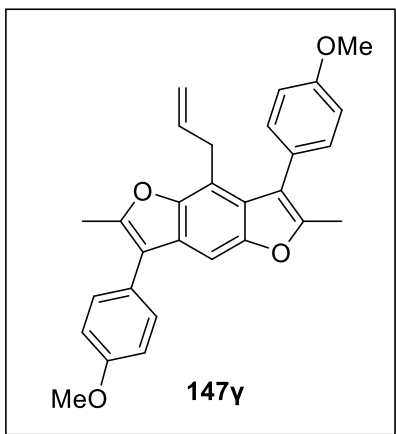


IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3076 cm^{-1} , 2914, 1623, 1483, 1406, 1353, 1226, 1197, 1074, 1016

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.64-7.54 (m, 5H), 7.50-7.43 (m, 6H), 5.92-5.77 (m, 1H), 4.89 (dd, J = 10.1, 1.6 Hz, 1H), 4.69 (dd, J = 17.1, 1.6 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.37 (s, 3H)

^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 152.1, 151.6, 151.5, 149.8, 136.1 (+), 134.3, 133.3, 130.9 (+), 128.9 (+), 128.8 (+), 128.1 (+), 127.4 (+), 126.9 (+), 125.5, 124.4, 117.7, 117.1, 115.1 (-), 114.2, 98.1, 29.8 (-), 13.2 (+), 12.5 (+)

Το **4-αλλυλο-3,7-δι(4-μεθοξυφαινυλο)-2,6-διμεθυλοβενζο[1,2-b:4,5-b']διφουράνιο 147γ** (0.07 g, 44%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, με χρήση του 4-αλλυλο-5-υδροξυβενζοφουρανίου **145γ** (0.13 g, 0.44 mmol) και του π-μεθοξυ-β-μεθυλο-β-νιτροστυρολίου **121γ** (0.07 g, 0.36 mmol) και βρασμό για 27 ώρες. Το προϊόν λαμβάνεται μετά από χρωματογραφία στήλης [flash silica gel, CH₂Cl₂-Εξάνιο (2:1)] ως κίτρινο στερεό.

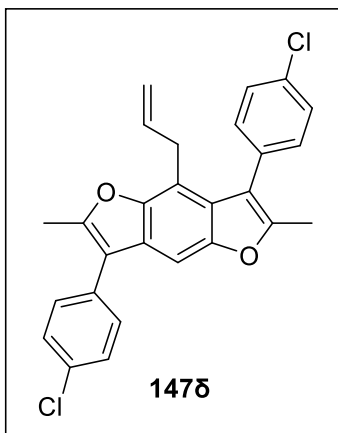


IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3070 cm⁻¹, 2956, 2916, 1604, 1514, 1409, 1357, 1288, 1245, 1176

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.50 και 7.09 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.47 (s, 1H), 7.36 και 7.02 (AA'BB' σύστημα, 4H), 5.92 (m, 1H), 4.89 (dd, J = 10.1, 1.6 Hz, 1H), 4.71 (dd, J = 17.1, 1.6 Hz, 1H), 3.92 (s, 6H), 3.56 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 159.0, 158.6, 152.1, 151.4, 151.0, 149.7, 136.3 (+), 131.8 (+), 130.0 (+), 126.3, 125.7, 125.6, 124.5, 117.2, 116.6, 115.0 (-), 114.3 (+), 114.1, 113.6 (+), 98.0 (+), 55.4 (+), 55.3 (+), 29.6 (-), 13.1 (+), 12.4 (+)

Το **4-αλλυλο-3,7-δι(4-χλωροφαινυλο)-2,6-διμεθυλοβενζο[1,2-b:4,5-b']διφουράνιο 147δ** (0.03 g, 20%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, με χρήση του 4-αλλυλο-5-υδροξυβενζοφουρανίου **145δ** (0.13 g, 0.44 mmol) και του π-χλωρο-β-μεθυλο-β-νιτροστυρολίου **121δ** (0.07 g, 0.35 mmol) και βρασμό για 24 ώρες. Το προϊόν λαμβάνεται μετά από χρωματογραφία στήλης [flash silica gel, CH₂Cl₂-Εξάνιο (1:1)] και ανακρυστάλλωση από εξάνιο (5 mL) ως κίτρινο στερεό.

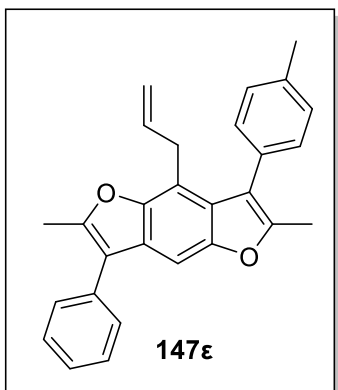


IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3089 cm^{-1} , 2914, 1627, 1500, 1483, 1396, 1359, 1197, 1087

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.50 (s, 4H), 7.46 και 7.37 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.44 (s, 1H), 5.89-5.73 (m, 1H), 4.89 (dd, J = 10.1, 1.6 Hz, 1H), 4.67 (dd, J = 17.1, 1.6 Hz, 1H), 3.53 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.33 (s, 3H)

^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 152.4, 151.9, 151.4, 149.7, 135.9 (+), 133.5, 132.8, 132.6, 132.1 (+), 131.6, 130.1 (+), 129.0 (+), 128.4 (+), 125.3, 124.3, 116.6, 116.1, 115.2 (-), 114.0, 97.9 (+), 29.6 (-), 13.1 (+), 12.4 (+)

Το **4-αλλυλο-2,6-διμεθυλο-7-φαινυλο-3-(π-τολυλο)βενζο[1,2-b:4,5-b']διφουράνιο 147ε** (0.05 g, 36%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, με χρήση του 4-αλλυλο-5-υδροξυβενζοφουρανίου **145β** (0.11 g, 0.40 mmol) και του β-μεθυλο-β-νιτροστυρολίου **121α** (0.06 g, 0.35 mmol) και βρασμό για 19 ώρες. Το προϊόν λαμβάνεται μετά από χρωματογραφία στήλης [flash silica gel, CH_2Cl_2] και ανακρυστάλλωση από εξάνιο (5 mL) ως κίτρινο στερεό.

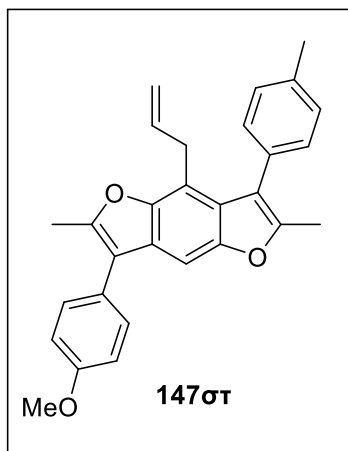


IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3086 cm^{-1} , 2912, 1618, 1409, 1193, 1155, 1012, 956, 896

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ = 7.59-7.58 (m, 2H), 7.55-7.52 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.42-7.39 (m, 1H), 7.31 και 7.28 (AA'BB' σύστημα, 4H), 5.88-5.80 (m, 1H), 4.88 (dd, J = 10.1, 1.7 Hz, 1H), 4.70 (dd, J = 17.1, 1.7 Hz, 1H), 3.56 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)

^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ = 152.1, 151.5, 151.4, 149.7, 137.0, 136.2 (+), 133.3, 131.1, 130.6 (+), 128.9 (+), 128.82 (+), 128.78 (+), 126.9 (+), 125.4, 124.5, 117.6, 117.1, 115.0 (-), 114.2, 98.0 (+), 29.7 (-), 21.3 (+), 13.2 (+), 12.5 (+)

Το **4-αλλυλο-7-(4-μεθοξυφαινυλο)-2,6-διμεθυλο-3-(π-τολυλο)βενζο[1,2-b:4,5-b']-διφουράνιο 147στ** (0.07 g, 47%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, με χρήση του 4-αλλυλο-5-υδροξυβενζοφουρανίου **145β** (0.12 g, 0.43 mmol) και του π-μεθοξυ-β-μεθυλο-β-νιτροστυρολίου **121γ** (0.07 g, 0.36 mmol) και βρασμό για 30 ώρες. Το προϊόν λαμβάνεται μετά από χρωματογραφία στήλης [flash silica gel, CH₂Cl₂] και ανακρυστάλλωση από εξάνιο (10 mL) ως κίτρινο στερεό.

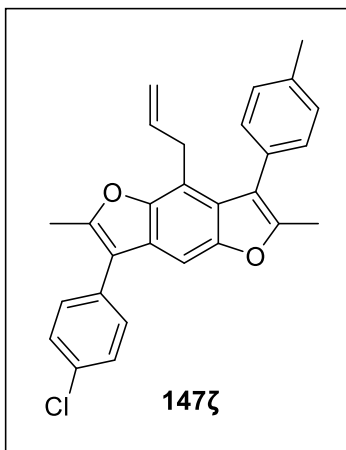


IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3049 cm⁻¹, 2912, 1635, 1600, 1515, 1407, 1249, 1176, 1033, 1018

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.55-7.50 (m, 3H), 7.36 και 7.30 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.13-7.09 (m, 2H), 5.95-5.79 (m, 1H), 4.91 (dd, J = 10.1, 1.6 Hz, 1H), 4.73 (dd, J = 17.1, 1.6 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.58 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.37 (s, 3H)

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 158.6, 152.0, 151.5, 151.1, 149.7, 137.0, 136.3 (+), 131.2, 130.7 (+), 130.0 (+), 128.8 (+), 125.8, 125.6, 124.4, 117.6, 116.7, 115.0 (-), 114.3 (+), 114.2, 98.0 (+), 55.4 (+), 29.7 (-), 21.4 (+), 13.1 (+), 12.5 (+)

Το **4-αλλυλο-7-(4-χλωροφαινυλο)-2,6-διμεθυλο-3-(π-τολυλο)βενζο[1,2-b:4,5-b']-διφουράνιο 147ζ** (0.03 g, 43%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, με χρήση του 4-αλλυλο-5-υδροξυβενζοφουρανίου **145β** (0.05 g, 0.18 mmol) και του π-χλωρο-β-μεθυλο-β-νιτροστυρολίου **121δ** (0.04 g, 0.20 mmol) και βρασμό για 24 ώρες. Το προϊόν λαμβάνεται μετά από χρωματογραφία στήλης [flash silica gel, CH₂Cl₂-Εξάνιο (1:1)] ως κίτρινο στερεό.

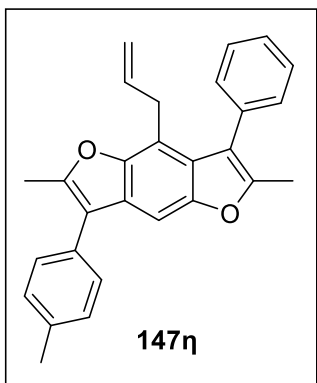


IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3089 cm^{-1} , 2916, 1616, 1560, 1514, 1488, 1411, 1400, 1359, 1197

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.51 (s, 4H), 7.43 (s, 1H), 7.34-7.26 (m, 4H), 5.90-5.74 (m, 1H), 4.88 (dd, J = 10.1, 1.6 Hz, 1H), 4.69 (dd, J = 17.1, 1.6 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)

^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 152.2, 151.6, 151.5, 149.7, 137.1, 136.1 (+), 132.7, 131.8, 131.0, 130.6 (+), 130.1 (+), 120.0 (+), 128.8 (+), 125.1, 124.7, 117.6, 116.1, 115.1 (-), 114.3, 97.8 (+), 29.7 (-), 21.3 (+), 13.1 (+), 12.4 (+)

Το **4-αλλυλο-2,6-διμεθυλο-3-φαινυλο-7-(π-τολυλο)βενζο[1,2-b:4,5-b']διφουράνιο 147η** (0.10 g, 71%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, με χρήση του 4-αλλυλο-5-υδροξυβενζοφουρανίου **145α** (0.10 g, 0.38 mmol) και του π-μεθυλο-β-μεθυλο-β-νιτροστυρολίου **121β** (0.06 g, 0.35 mmol) και βρασμό για 30 ώρες. Το προϊόν λαμβάνεται μετά από χρωματογραφία στήλης [flash silica gel, CH_2Cl_2 -Εξάνιο (1:1)] και ανακρυστάλλωση από EtOH (10 mL) ως κίτρινο στερεό.



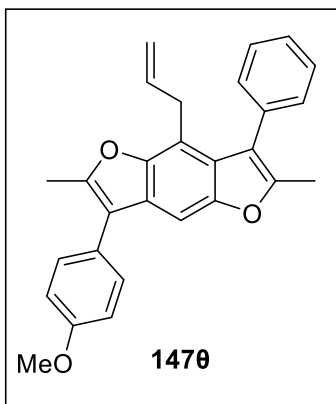
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3070 cm^{-1} , 2914, 1625, 1514, 1406, 1355, 1195, 1155, 956

^1H NMR (250 MHz, CDCl_3): δ = 7.49-7.45 (m, 8H), 7.37-7.34 (m, 2H), 5.89-5.73 (m, 1H), 4.85 (dd, J = 10.1, 1.7 Hz, 1H), 4.65 (dd, J = 17.1, 1.7 Hz, 1H), 3.54 (dd, J = 6.1 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)

^{13}C NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ = 152.1, 151.5, 151.4, 149.8, 136.6, 136.2 (+), 134.3, 130.9 (+), 130.3, 129.5 (+), 128.8 (+), 128.1 (+), 127.4 (+), 125.7, 124.3, 117.7, 117.0, 115.1 (-), 114.1, 98.1 (+), 29.8 (-), 21.3 (+), 13.2 (+), 12.5 (+)

Το **4-αλλυλο-7-(4-μεθοξυφαινυλο)-2,6-διμεθυλο-3-φαινυλοβενζο[1,2-b:4,5-b']διφουράνιο 147θ** (0.06 g, 43%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο,

με χρήση του 4-αλλυλο-5-υδροξυβενζοφουρανίου **145a** (0.09 g, 0.34 mmol) και του π-μεθοξυ-β-μεθυλο-β-νιτροστυρολίου **121γ** (0.07 g, 0.35 mmol) και βρασμό για 30 ώρες. Το προϊόν λαμβάνεται μετά από χρωματογραφία στήλης [flash silica gel, CH₂Cl₂-Εξάνιο (1:1)] ως κίτρινο στερεό.

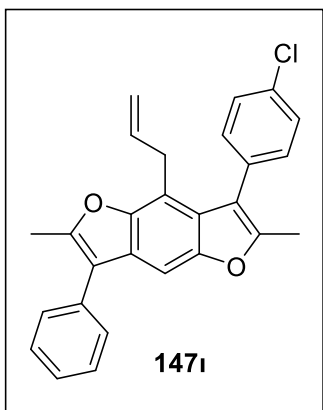


IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3078 cm⁻¹, 2954, 1629, 1515, 1407, 1355, 1253, 1161, 1035

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.54-7.46 (m, 8H), 7.12-7.10 (m, 2H), 5.89-5.81 (m, 1H), 4.90 (dd, J = 10.1, 1.8 Hz, 1H), 4.70 (dd, J = 17.1, 1.8 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.59 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.38 (s, 3H)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 158.6, 152.1, 151.5, 151.1, 149.7, 136.2 (+), 134.3, 130.9 (+), 130.0 (+), 128.1 (+), 127.5 (+), 125.8, 125.5, 124.3, 117.7, 116.7, 115.1 (-), 114.3 (+), 114.1, 98.1 (+), 55.4 (+), 29.8 (-), 13.1 (+), 12.5 (+)

Το **4-αλλυλο-3-(4-χλωροφαινυλο)-2,6-διμεθυλο-7-φαινυλοβενζο[1,2-b:4,5-b']-διφουράνιο 147ι** (0.04 g, 36%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, με χρήση του 4-αλλυλο-5-υδροξυβενζοφουρανίου **145δ** (0.08 g, 0.27 mmol) και του β-μεθυλο-β-νιτροστυρολίου **121α** (0.05 g, 0.30 mmol) και βρασμό για 28 ώρες. Το προϊόν λαμβάνεται μετά από χρωματογραφία στήλης [flash silica gel, CH₂Cl₂-Εξάνιο (1:1)] ως κίτρινο στερεό.

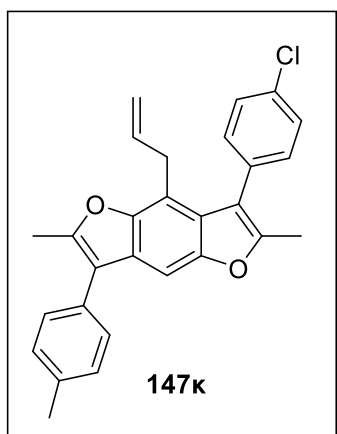


IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3087 cm⁻¹, 2918, 1623, 1481, 1409, 1195, 1085, 1012, 958

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.60-7.36 (m, 10H), 5.91-5.75 (m, 1H), 4.90 (dd, J = 11.5, 1.6 Hz, 1H), 4.69 (dd, J = 17.1, 1.6 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 5.9, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.34 (s, 3H)

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 152.3, 151.7, 151.4, 149.8, 136.0 (+), 133.5, 133.2, 132.8, 132.1 (+), 128.9 (+), 128.8 (+), 128.4 (+), 126.9 (+), 125.7, 124.1, 117.1, 116.6, 115.2 (-), 113.9, 98.2 (+), 29.7 (-), 13.2 (+), 12.4 (+)

Το **4-αλλυλο-3-(4-χλωροφαινυλο)-2,6-διμεθυλο-7-(π-τολυλο)βενζο[1,2-b:4,5-b']-διφουράνιο 147κ** (0.10 g, 53%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, με χρήση του 4-αλλυλο-5-υδροξυβενζοφουρανίου **145δ** (0.15 g, 0.50 mmol) και του π-μεθυλο-β-μεθυλο-β-νιτροστυρολίου **121β** (0.08 g, 0.45 mmol) και βρασμό για 24 ώρες. Το προϊόν λαμβάνεται μετά από χρωματογραφία στήλης [flash silica gel, CH₂Cl₂-Εξάνιο (1:1)] ως κίτρινο στερεό.

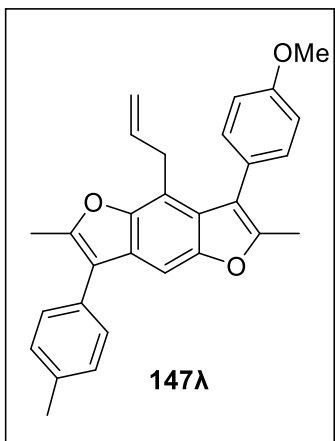


IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3074 cm⁻¹, 2918, 1618, 1515, 1487, 1407, 1199, 1089, 1012, 960

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.55-7.47 (m, 5H), 7.42-7.37 (m, 4H), 5.95-5.80 (m, 1H), 4.94 (dd, J = 10.1, 1.6 Hz, 1H), 4.73 (dd, J = 17.1, 1.6 Hz, 1H), 3.59 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.37 (s, 3H)

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 152.2, 151.5, 151.5, 149.8, 136.6, 136.1 (+), 133.5, 132.8, 132.1 (+), 130.2, 129.6 (+), 128.8 (+), 128.4 (+), 125.9 (+), 124.1, 117.0, 116.6, 115.2 (-), 113.9, 98.3 (+), 29.7 (-), 21.3 (+), 13.2 (+), 12.5 (+)

Το **4-αλλυλο-3-(4-μεθοξυφαινυλο)-2,6-διμεθυλο-7-(π-τολυλο)βενζο[1,2-b:4,5-b']-διφουράνιο 147λ** (0.05 g, 56%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, με χρήση του 4-αλλυλο-5-υδροξυβενζοφουρανίου **145γ** (0.08 g, 0.27 mmol) και του π-μεθυλο-β-μεθυλο-β-νιτροστυρολίου **121β** (0.04 g, 0.22 mmol) και βρασμό για 16 ώρες. Το προϊόν λαμβάνεται μετά από χρωματογραφία στήλης [flash silica gel, CH₂Cl₂-Εξάνιο (1:1)] και ανακρυστάλλωση από εξάνιο (5 mL) ως κίτρινο στερεό.

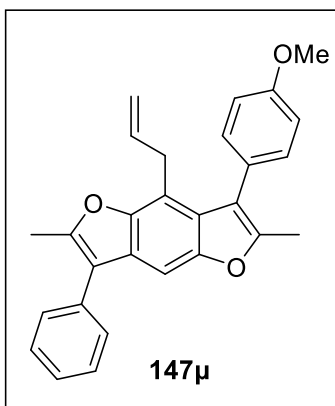


IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3072 cm⁻¹, 2952, 2916, 1604, 1515, 1407, 1357, 1288, 1242, 1197

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.49-7.46 (m, 3H), 7.37-7.29 (m, 4H), 7.03-7.00 (m, 2H), 5.91-5.76 (m, 1H), 4.88 (dd, J = 10.1, 1.5 Hz, 1H), 4.70 (dd, J = 17.1, 1.5 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.55 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.33 (s, 3H)

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 159.0, 152.1, 151.4, 151.3, 149.7, 136.5, 136.3 (+), 131.8 (+), 130.3, 129.5 (+), 128.8 (+), 126.3, 125.6, 124.5, 117.2, 116.9, 115.0 (-), 114.1, 113.6 (+), 98.1 (+), 55.3 (+), 29.6 (-), 21.3 (+), 13.2 (+), 12.4 (+)

Το **4-αλλυλο-3-(4-μεθοξυφαινυλο)-2,6-διμεθυλο-7-φαινυλοβενζο[1,2-b:4,5-b']-διφουράνιο 147μ** (0.03 g, 30%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, με χρήση του 4-αλλυλο-5-υδροξυβενζοφουρανίου **147μ** (0.08 g, 0.27 mmol) και του β-μεθυλο-β-νιτροστυρολίου **121α** (0.04 g, 0.25 mmol) και βρασμό για 24 ώρες. Το προϊόν λαμβάνεται μετά από χρωματογραφία στήλης [flash silica gel, CH₂Cl₂-Εξάνιο (1:1)] ως κίτρινο στερεό.



IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3074 cm⁻¹, 2948, 2912, 1604, 1514, 1407, 1286, 1163, 1103

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.62-7.51 (m, 5H), 7.45-7.35 (m, 3H), 7.04-7.01 (m, 2H), 5.94-5.78 (m, 1H), 4.90 (dd, J = 10.1, 1.6 Hz, 1H), 4.73 (dd, J = 17.1, 1.6 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.58 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.35 (s, 3H)

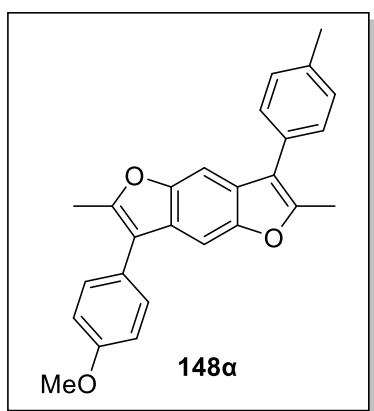
¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 159.0, 152.2, 151.5, 151.4, 149.7, 136.2 (+), 133.3, 131.9 (+), 128.9 (+), 128.8 (+), 126.9 (+), 126.3, 125.4, 124.6, 117.2, 117.1, 115.0 (-), 114.1, 113.6 (+), 98.1 (+), 55.3 (+), 29.6 (-), 13.2 (+), 12.4 (+)

5.2 Σύνθεση βενζοδιφουρανικών παραγώγων με κυκλοπροσθήκη των 5-υδροξυβενζοφουρανίων με νιτροαλκένια

Γενική μέθοδος

Σε ένα διάλυμα του 5-υδροξυβενζοφουρανίου **146** (0.13-0.54 mmol) και του νιτροαλκενίου **121** (0.13-0.45 mmol) σε ακετονιτρίλιο (5 mL) προστίθεται στερεό ανθρακικό κάλιο (2 ισοδύναμα) και το μείγμα βράζεται για 6 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Το υπόλειμμα υποβάλλεται σε χρωματογραφία στήλης.

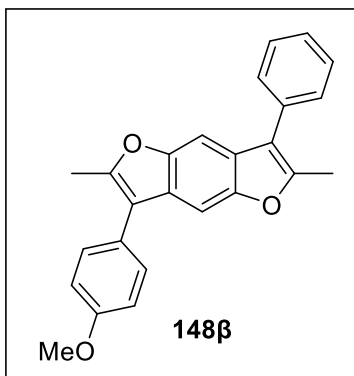
Το **3-(4-μεθοξυφαινυλο)-2,6-διμεθυλο-7-(π-τολυλο)βενζο[1,2-b:4,5-b']διφουράνιο 148a** (0.03 g, 60%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, με χρήση του 5-υδροξυβενζοφουρανίου **146a** (0.03 g, 0.13 mmol) και του π-μεθοξυ-β-μεθυλο-β-νιτροστυρολίου **121γ** (0.03 g, 0.15 mmol). Το προϊόν προκύπτει έπειτα από χρωματογραφία στήλης [flash silica gel, CH₂Cl₂-Εξάνιο (2:1)].



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.40 (s, 2H), 6.89-6.85 (m, 4H), 6.73-6.71 (m, 2H), 6.45-6.42 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.30 (s, 3H)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 158.2, 151.8, 151.7, 150.9, 150.8, 135.7, 130.9, 130.5 (+), 129.5 (+), 128.2 (+), 126.3, 121.1, 120.9, 117.9, 117.6, 112.8 (+), 106.42 (+), 106.38, 54.8 (+), 20.9 (+), 12.72 (+), 12.66 (+)

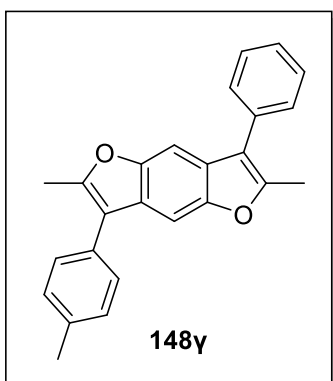
Το **3-(4-μεθοξυφαινυλο)-2,6-διμεθυλο-7-φαινυλοβενζο[1,2-b:4,5-b']διφουράνιο 148β** (0.05 g, 33%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, με χρήση του 5-υδροξυβενζοφουρανίου **146β** (0.10 g, 0.45 mmol) και του π-μεθοξυ-β-μεθυλο-β-νιτροστυρολίου **121γ** (0.08 g, 0.40 mmol). Το προϊόν προκύπτει έπειτα από χρωματογραφία στήλης [flash silica gel, CH₂Cl₂-Εξάνιο (2:1)].



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.42 (s, 3H), 7.05-6.88 (m, 7H), 6.42 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.39 (s, 6H)

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 158.0, 152.1, 151.7, 150.9, 150.8, 134.2, 130.6 (+), 129.7 (+), 127.4 (+), 126.1, 126.0 (+), 121.2, 120.7, 118.1, 117.6, 113.1 (+), 106.5 (+), 106.4 (+), 55.0 (+), 12.7 (+), 12.6 (+)

Το **2,6-διμεθυλο-3-φαινυλο-7-(π-τολυλο)βενζο[1,2-b:4,5-b']διφουράνιο 148γ** (0.05 g, 31%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, με χρήση του 5-υδροξυβενζοφουρανίου **146β** (0.12 g, 0.54 mmol) και του π-μεθυλο-β-μεθυλο-β-νιτροστυρολίου **121β** (0.08 g, 0.45 mmol). Το προϊόν προκύπτει έπειτα από χρωματογραφία στήλης [flash silica gel, CH₂Cl₂-Εξάνιο (2:1)].



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.44 (s, 2H), 7.08-6.97 (m, 3H), 6.92-6.87 (m, 4H), 6.68-6.65 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.28 (s, 3H)

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 152.1, 151.8, 151.0, 150.9, 135.7, 134.1, 130.7, 129.6 (+), 129.4 (+), 128.3 (+), 127.4 (+), 125.4 (+), 121.1, 120.8, 118.1, 118.0, 106.54 (+), 106.46 (+), 21.2 (+), 12.8 (+), 12.7 (+)

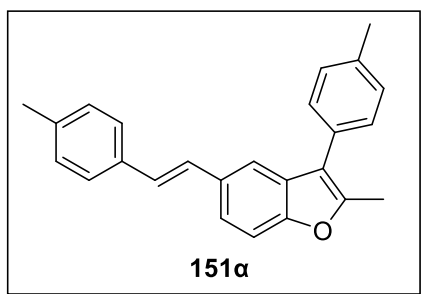
6. Αντιδράσεις διασταυρούμενης σύζευξης 5-βρωμοβενζοφουρανικών παραγώγων

6.1 Αντίδραση Heck των 5-βρωμοβενζοφουρανικών παραγώγων με αλκένια

Γενική μέθοδος⁵¹

Ένα αιώρημα του 5-βρωμοβενζοφουρανίου **135** (0.08 – 0.22 g, 0.28 – 0.73 mmol), αλκενίου (0.07 – 0.156 g, 0.6 – 1.5 mmol), τριαιθυλαμίνης (0.04 g, 0.40 mmol), οξικού παλλαδίου (0.0055 g, 0.025 mmol) και τρις-(ο-τολυλο)φωσφίνης (0.027 g, 0.089 mmol) σε DMF (3 mL) βράζεται (σε ατμόσφαιρα αζώτου) για 4 ώρες. Το μείγμα της αντίδρασης πλένεται με 10% HCl (4 x 30 mL). Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Το υπόλειμμα υποβάλλεται σε χρωματογραφία στήλης.

Το (*E*)-2-μεθυλο-5-(4-μεθυλοστυρυλο)-3-(*π*-τολυλο)βενζοφουράνιο **151a** (0.06 g, 55%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, με χρήση του 5-βρωμοβενζοφουρανίου **135β** (0.10 g, 0.33 mmol) και του *π*-μεθυλοστυρολίου (0.07 g, 0.6 mmol). Το προϊόν προκύπτει έπειτα από χρωματογραφία στήλης [flash silica gel, CH₂Cl₂ – Εξάνιο (1:3)] και ανακρυστάλλωση από Εξάνιο (10 mL).



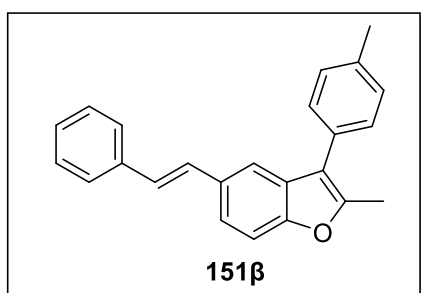
IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3022 cm⁻¹, 2914, 2850, 1560, 1512, 1467, 1438, 1434, 1255, 1191

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.74 (s, 1H), 7.52-7.49 (m, 4H), 7.47 και 7.40 (AA'BB' σύστημα, 4H), 7.24-7.19 (m, 3H), 7.13 (s, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.51 (s,

3H), 2.42 (s, 3H)

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 153.8, 151.8, 137.2, 136.8, 134.9, 133.1, 132.6, 129.8, 129.6 (+), 129.4 (+), 128.9 (+), 128.3 (+), 127.4 (+), 126.3 (+), 122.3 (+), 117.2 (+), 117.0 (+), 110.9 (+), 21.32 (+), 21.27 (+), 12.9 (+)

Το **(E)-2-μεθυλο-5-στυρυλο-3-(π-τολυλο)βενζοφουράνιο 151β** (0.12 g, 50%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, με χρήση του 5-βρωμοβενζοφουρανίου **135β** (0.22 g, 0.73 mmol) και του στυρολίου (0.156 g, 1.5 mmol). Το προϊόν προκύπτει έπειτα από χρωματογραφία στήλης [flash silica gel, CH₂Cl₂ – Εξάνιο (1:5)] και ανακρυστάλλωση από Εξάνιο (10 mL).

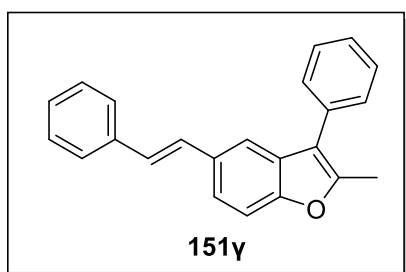


IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3082 cm⁻¹, 3026, 2920, 2854, 1596, 1496, 1467, 1440, 1257, 1190

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.73 (s, 1H), 7.57-7.29 (m, 11H), 7.22-7.07 (m, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.50 (s, 3H)

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 153.9, 151.8, 137.7, 136.8, 132.4, 129.7, 129.6 (+), 129.4, 129.2 (+), 128.9 (+), 128.7 (+), 127.4 (+), 127.3 (+), 126.3 (+), 122.4 (+), 117.4 (+), 116.9, 110.9 (+), 21.3 (+), 12.9 (+)

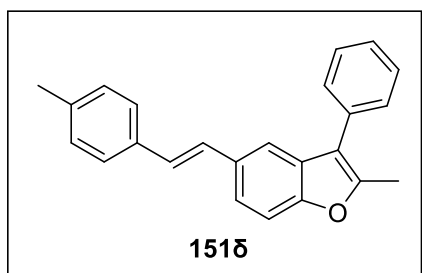
Το **(E)-2-μεθυλο-3-φαινυλο-5-στυρυλοβενζοφουράνιο 151γ** (0.06 g, 55%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, με χρήση του 5-βρωμοβενζοφουρανίου **135α** (0.10 g, 0.35 mmol) και του στυρολίου (0.080 g, 0.75 mmol). Το προϊόν προκύπτει έπειτα από χρωματογραφία στήλης [flash silica gel, CH₂Cl₂ – Εξάνιο (1:5)] και ανακρυστάλλωση από Εξάνιο (10 mL).



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.74 (s, 1H), 7.59-7.54 (m, 6H), 7.49-7.37 (m, 5H), 7.32-7.23 (m, 2H), 7.11 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 2.59 (s, 3H)

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 153.9, 152.1, 137.6, 132.7, 132.4, 129.3, 129.2 (+), 129.0 (+), 128.9 (+), 128.7 (+), 127.5 (+), 127.3 (+), 127.1 (+), 126.4 (+), 122.4 (+), 117.4 (+), 117.1, 111.0 (+), 12.9 (+)

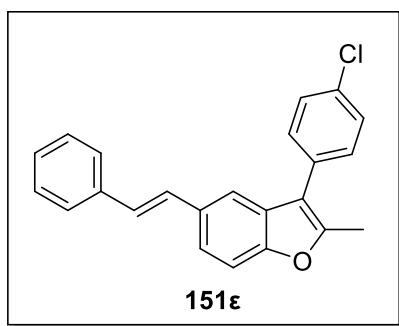
Το **(E)-2-μεθυλο-5-(4-μεθυλοστυρυλο)-3-φαινυλοβενζοφουράνιο 151δ** (0.04 g, 45%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, με χρήση του 5-βρωμοβενζοφουρανίου **135α** (0.08 g, 0.28 mmol) και του π-μεθυλο-στυρολίου (0.07 g, 0.6 mmol). Το προϊόν προκύπτει έπειτα από χρωματογραφία στήλης [flash silica gel, CH₂Cl₂ – Εξάνιο (1:5)] και ανακρυστάλλωση από Εξάνιο (10 mL).



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.72 (s, 1H), 7.58-7.56 (m, 4H), 7.48-7.43 (m, 5H), 7.24-7.17 (m, 3H), 7.08 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.40 (s, 3H)

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 153.8, 152.0, 137.2, 134.8, 132.8, 132.6, 129.4 (+), 129.3, 129.0 (+), 128.8 (+), 128.2 (+), 127.4 (+), 127.1 (+), 126.3 (+), 122.3 (+), 117.2 (+), 110.9 (+), 21.2 (+), 12.9 (+)

Το **(E)-3-(4-χλωροφαινυλο)-2-μεθυλο-5-στυρυλοβενζοφουράνιο 151ε** (0.07 g, 54%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, με χρήση του 5-βρωμοβενζοφουρανίου **135δ** (0.12 g, 0.37 mmol) και του στυρολίου (0.07 g, 0.7 mmol). Το προϊόν προκύπτει έπειτα από χρωματογραφία στήλης [flash silica gel, CH₂Cl₂ – Εξάνιο (1:5)] και ανακρυστάλλωση από Εξάνιο (10 mL).



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.67 (s, 1H), 7.57-7.49 (m, 8H), 7.43-7.38 (m, 2H), 7.32-7.22 (m, 2H), 7.10 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H)

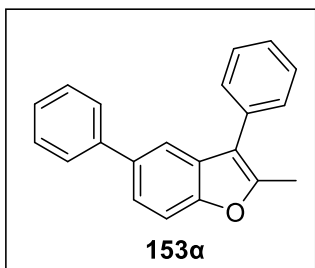
¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 153.8, 152.2, 137.6, 133.0, 132.6, 131.2, 130.3 (+), 129.1 (+), 129.0 (+), 128.7 (+), 127.6 (+), 127.4 (+), 126.4 (+), 122.6 (+), 117.1 (+), 116.1, 111.1 (+), 12.9 (+)

6.2 Αντίδραση Suzuki-Miyaura των 5-βρωμοβενζοφουρανικών παραγώγων

Γενική μέθοδος⁵¹

Ένα αιώρημα του 5-βρωμοβενζοφουρανίου **135** (0.06 – 0.16 g, 0.21 – 0.56 mmol) και βορονικών οξέων (1.2 ισοδύναμα) σε THF (5 mL) προστίθεται στάγδην σε διάλυμα Pd⁰ που παρασκευάζεται in situ από τη θέρμανση στους 50 °C για 30 λεπτά (σε ατμόσφαιρα αζώτου) ενός μίγματος οξικού παλλαδίου (0.0055 g, 0.025 mmol), τρις-(ο-τολυλο)φωσφίνης (0.027 g, 0.089 mmol) και υδατικού (5 mL) ανθρακικού καλίου (3 ισοδύναμα) σε THF (5 mL). Το προκύπτον διφασικό σύστημα βράζεται (σε ατμόσφαιρα αζώτου) για 20 ώρες. Έπειτα το μείγμα εκχυλίζεται με CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). Οι ενωμένες οργανικές στοιβάδες ξηραίνονται (MgSO₄). Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Το υπόλειμμα υποβάλλεται σε χρωματογραφία στήλης.

Το **2-μεθυλο-3,5-διφαινυλοβενζοφουράνιο 153a** (0.03 g, 50%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, με χρήση του 5-βρωμοβενζοφουρανίου **135a** (0.06 g, 0.21 mmol), του φαινυλοβορονικού οξέος (0.03 g, 0.25 mmol) και του ανθρακικού καλίου (0.09 g, 0.65 mmol). Το προϊόν προκύπτει έπειτα από χρωματογραφία στήλης [flash silica gel, CH₂Cl₂ – Εξάνιο (1:2)] και ανακρυστάλλωση από αιθανόλη (10 mL).

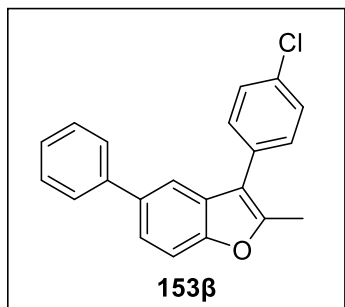


IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3049 cm⁻¹, 2916, 1618, 1598, 1463, 1427, 1261, 1199, 964

¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.87 (s, 1H), 7.72-7.38 (m, 12H), 2.64 (s, 3H)

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 153.8, 152.2, 142.0, 136.6, 132.9, 129.4, 129.1 (+), 128.9 (+), 128.8 (+), 127.6 (+), 127.2 (+), 126.9 (+), 123.4 (+), 118.1 (+), 117.3, 111.0 (+), 13.0 (+)

Το **3-(4-χλωροφαινυλο)-2-μεθυλο-5-φαινυλοβενζοφουράνιο 153β** (0.06 g, 50%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, με χρήση του 5-βρωμοβενζοφουρανίου **135δ** (0.12 g, 0.37 mmol), του φαινυλοβορονικού οξέος (0.06 g, 0.45 mmol) και του ανθρακικού καλίου (0.15 g, 1.1 mmol). Το προϊόν προκύπτει έπειτα από χρωματογραφία στήλης [flash silica gel, CH₂Cl₂ – Εξάνιο (1:2)] και ανακρυστάλλωση από αιθανόλη (10 mL).

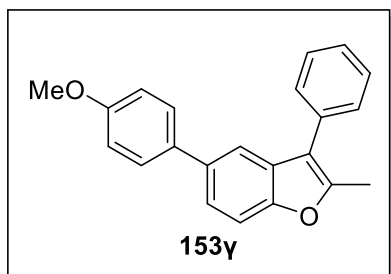


¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.81 (s, 1H), 7.72-7.68 (m, 2H), 7.60-7.59 (m, 2H), 7.55 (s, 4H), 7.53-7.50 (m, 2H), 7.46-7.42 (m, 1H), 2.61 (s, 3H)

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 153.7, 152.3, 141.8, 136.7, 133.0, 131.3, 130.3 (+), 129.2 (+), 129.1, 128.8 (+), 127.5 (+), 127.0 (+), 123.5 (+), 117.8 (+), 116.3, 111.1 (+),

12.9 (+)

Το **5-(4-μεθοξυφαινυλο)-2-μεθυλο-3-φαινυλοβενζοφουράνιο 153γ** (0.16 g, 89%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, με χρήση του 5-βρωμοβενζοφουρανίου **135α** (0.16 g, 0.56 mmol), του π-μεθοξυφαινυλοβορονικού οξέος (0.10 g, 0.7 mmol) και του ανθρακικού καλίου (0.23 g, 1.7 mmol). Το προϊόν προκύπτει έπειτα από χρωματογραφία στήλης [flash silica gel, CH₂Cl₂].



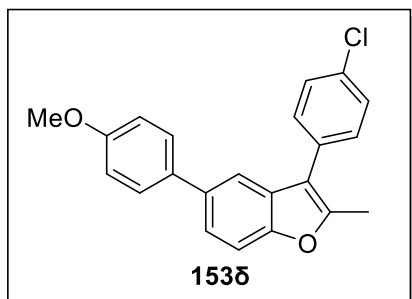
¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.88 (s, 1H), 7.67-7.59 (m, 8H), 7.56-7.48 (m, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 2.68 (s, 3H)

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 159.0, 153.5, 152.1, 136.2, 134.6, 132.9, 129.4, 129.1 (+), 129.0 (+), 128.6

(+), 127.2 (+), 123.1 (+), 117.6 (+), 117.3, 114.3 (+), 111.0 (+), 55.4 (+), 13.0 (+)

Το **3-(4-χλωροφαινυλο)-5-(4-μεθοξυφαινυλο)-2-μεθυλοβενζοφουράνιο 153δ** (0.09 g, 64%) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, με χρήση του 5-

βρωμοβενζοφουρανίου **135δ** (0.13 g, 0.40 mmol), του *π*-μεθοξυφαινυλοβορονικού οξέος (0.08 g, 0.50 mmol) και του ανθρακικού καλίου (0.17 g, 1.2 mmol). Το προϊόν προκύπτει έπειτα από χρωματογραφία στήλης [flash silica gel, CH₂Cl₂].



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.72 (s, 1H), 7.60-7.52 (m, 8H), 7.06-7.02 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.59 (s, 3H)

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 159.0, 153.4, 152.2, 136.3, 134.4, 133.0, 131.3, 130.3 (+), 129.1 (+), 129.0, 128.5 (+), 123.2 (+), 117.2 (+), 116.2, 114.2 (+), 111.0

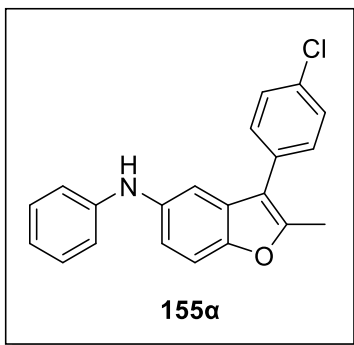
(+), 55.4 (+), 12.9 (+)

6.3 Αντίδραση Buchwald-Hartwig των 5-βρωμοβενζοφουρανικών παραγώγων

Γενική μέθοδος⁵¹

Ένα αιώρημα του 5-βρωμοβενζοφουρανικού παραγώγου **135** (0.34 – 0.56 mmol), ανιλίνης (0.41 – 0.75 mmol), οξικού παλλαδίου (0.0055 g, 0.025 mmol), tBuXPhos (0.027 g, 0.06 mmol) και tBuOK (0.08 g, 0.68 mmol) σε τολουόλιο (3 ml) βράζεται σε ατμόσφαιρα αζώτου για 24 ώρες. Το μίγμα αφήνεται να ψυχθεί σε θερμοκρασία δωματίου και εκχυλίζεται με CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). Οι ενωμένες οργανικές στοιβάδες ξηραίνονται (MgSO₄). Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα και το υπόλειμμα χρωματογραφείται [flash silica gel, CH₂Cl₂ – Εξάνιο (1:3)] δίνοντας το επιθυμητό προϊόν.

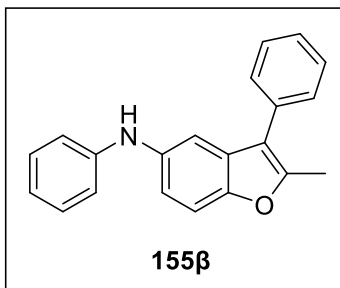
Η 3-(4-χλωροφαινυλο)-2-μεθυλο-N-φαινυλοβενζοφουρανο-5-αμίνη **155a** (0.06 g, 55 %) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, με χρήση του 5-βρωμοβενζοφουρανίου **135δ** (0.11 g, 0.34 mmol) και της ανιλίνης (0.04 g, 0.41 mmol).



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.49-7.40 (m, 5H), 7.31-7.22 (m, 4H), 7.10 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.00-6.97 (m, 2H), 6.91-6.85 (m, 1H), 2.55 (s, 3H)

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 152.4, 150.3, 145.2, 138.1, 132.8, 131.3, 130.1 (+), 129.4 (+), 129.0 (+), 119.8 (+), 118.0 (+), 115.9, 115.8 (+), 111.3 (+), 110.7 (+), 12.9 (+)

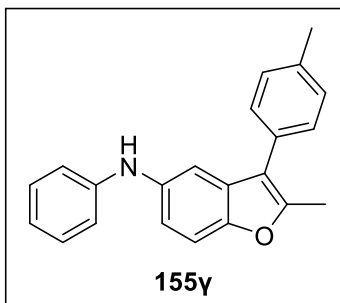
Η **2-μεθυλο-N,3-διφαινυλοβενζοφουρανο-5-αμίνη 155β** (0.09 g, 53 %) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, με χρήση του 5-βρωμοβενζοφουρανίου **135α** (0.16 g, 0.56 mmol) και της ανιλίνης (0.07 g, 0.75 mmol).



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.53-7.51 (m, 4H), 7.45-7.38 (m, 3H), 7.29-7.23 (m, 2H), 7.11 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.00-6.97 (m, 2H), 6.91-6.86 (m, 1H), 5.66 (s, 1H), 2.58 (s, 3H)

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 152.2, 150.5, 145.4, 137.9, 132.8, 129.7, 129.4 (+), 128.9 (+), 128.8 (+), 127.0 (+), 119.7 (+), 118.0 (+), 116.9, 115.7 (+), 111.3 (+), 111.2 (+), 13.0 (+)

Η **2-μεθυλο-N-φαινυλο-3-(π-τολυλο)βενζοφουρανο-5-αμίνη 155γ** (0.05 g, 42 %) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, με χρήση του 5-βρωμοβενζοφουρανίου **135β** (0.12 g, 0.40 mmol) και της ανιλίνης (0.05 g, 0.50 mmol).



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.41-7.31 (m, 6H), 7.27-7.20 (m, 2H), 7.08 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 6.98-6.95 (m, 2H), 6.88-6.83 (m, 1H), 5.66 (s, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.44 (s, 3H)

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 152.0, 150.4, 145.5, 137.8, 136.7, 129.8, 129.7, 129.5 (+), 129.3 (+), 128.7 (+), 119.6 (+), 117.9 (+), 116.8, 115.7 (+), 111.3 (+), 111.2 (+), 21.2 (+), 12.9 (+)

7. Αντιδράσεις των 5-φορμυλοβενζοφουρανικών παραγώγων

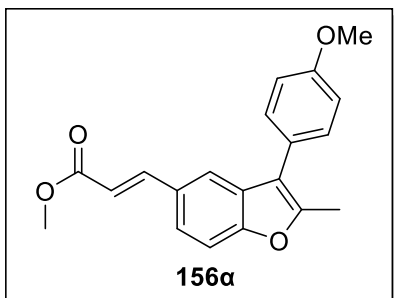
7.1 Αντιδράσεις Wittig των 5-φορμυλοβενζοφουρανικών παραγώγων

7.1.1 Αντίδραση Wittig με το (μεθοξυκαρβονυλομεθυλενο)τριφαινυλοφωσφοράνιο

Γενική μέθοδος

Ένα διάλυμα του 5-φορμυλοβενζοφουρανίου **141** (0.05 – 0.06 g, 0.20 – 0.25 mmol) και του (μεθοξυκαρβονυλομεθυλενο)τριφαινυλοφωσφορανίου **125** (0.10 – 0.13 g, 0.30 – 0.40 mmol) σε τολουόλιο (5 mL) βράζεται για 24 ώρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στο περιστροφικό εξάτμιστή. Το υπόλειμμα υποβάλλεται σε χρωματογραφία στήλης [flash silica gel, CH₂Cl₂].

Ο (*E*)-3-[3-(4-μεθοξυφαινυλο)-2-μεθυλοβενζοφουρανο-5-υλο]ακρυλικός μεθυλεστέρας **156α** (0.07 g, 95 %) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, με χρήση του 5-φορμυλοβενζοφουρανίου **141γ** (0.06 g, 0.23 mmol) και του (μεθοξυκαρβονυλομεθυλενο)τριφαινυλοφωσφορανίου **125** (0.12 g, 0.33 mmol).

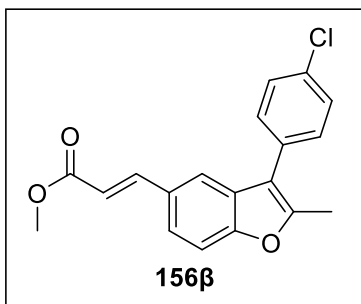


IR (KBr): $\tilde{\nu}$ = 3056 cm⁻¹, 2948, 2904, 2835, 1722, 1633, 1589, 1515, 1465, 1431

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.81 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.46-7.44 (m, 2H), 7.42 και 7.07 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.43 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.53 (s, 3H)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 167.7, 158.9, 155.2, 152.2, 145.6 (+), 130.0 (+), 129.7, 129.3, 124.4, 123.8 (+), 119.6 (+), 116.7, 116.2 (+), 114.4 (+), 111.2 (+), 55.4 (+), 51.6 (+), 12.8 (+)

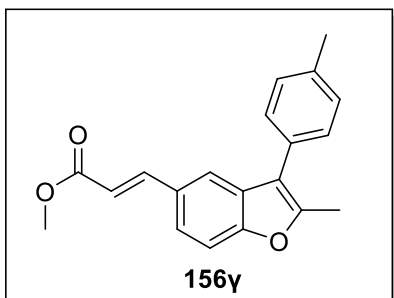
Ο (*E*)-3-[3-(4-χλωροφαινυλο)-2-μεθυλοβενζοφουρανο-5-υλο]ακρυλικός μεθυλεστέρας **156β** (0.06 g, 86 %) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, με χρήση του 5-φορμυλοβενζοφουρανίου **141δ** (0.06 g, 0.22 mmol) και του (μεθοξυκαρβονυλομεθυλενο)τριφαινυλοφωσφορανίου **125** (0.13 g, 0.39 mmol).



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.80 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.53-7.41 (m, 6H), 6.43 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.54 (s, 3H)

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 167.6, 155.2, 152.8, 145.3 (+), 133.2, 130.7, 130.1 (+), 129.6, 129.2 (+), 124.0 (+), 119.3 (+), 116.5 (+), 116.1, 111.4 (+), 51.6 (+), 12.8 (+)

Ο **(*E*)-3-(2-μεθυλο-3-(*p*-τολυλο)βενζοφουρανο-5-υλο]ακρυλικός μεθυλεστέρας 156γ** (0.06 g, 95 %) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, με χρήση του 5-φορμυλοβενζοφουρανίου **141β** (0.05 g, 0.20 mmol) και του (μεθοξυκαρβονυλομεθυλενο)-τριφαινυλοφωσφορανίου **125** (0.10 g, 0.30 mmol).

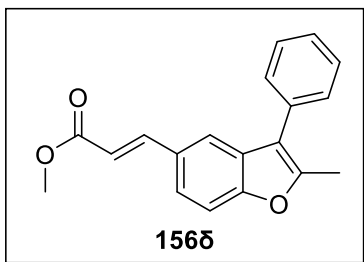


¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.83 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.76 και 7.36 (AA'BB' σύστημα, 4H), 6.45 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.48 (s, 3H)

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 167.7, 155.3, 152.4, 145.6 (+), 137.1, 129.6 (+), 129.3, 129.2, 128.8 (+), 123.8 (+), 119.7 (+), 117.0, 116.2 (+), 111.2 (+), 51.6 (+), 21.3

(+), 12.8 (+)

Ο **(*E*)-3-(2-μεθυλο-3-φαινυλοβενζοφουρανο-5-υλο]ακρυλικός μεθυλεστέρας 156δ** (0.07 g, 88 %) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, με χρήση του 5-φορμυλοβενζοφουρανίου **141α** (0.06 g, 0.25 mmol) και του (μεθοξυκαρβονυλομεθυλενο)-τριφαινυλοφωσφορανίου **125** (0.13 g, 0.40 mmol). Το προϊόν προκύπτει έπειτα από χρωματογραφία στήλης [flash silica gel, CH₂Cl₂].



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.83 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.58-7.50 (m, 4H), 7.47-7.43 (m, 3H), 6.45 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.57 (s, 3H)

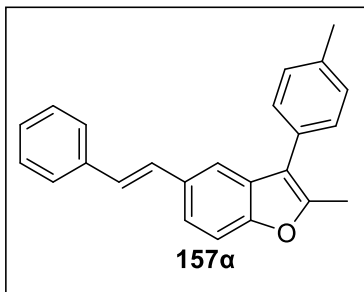
¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 167.6, 155.3, 152.6, 145.5 (+), 132.2, 129.5, 129.4, 128.93 (+), 128.90 (+), 127.3 (+), 123.9 (+), 119.6 (+), 117.1, 116.3 (+), 111.3 (+), 51.6 (+), 12.9 (+)

7.1.2 Αντίδραση Wittig με το βενζυλοτριφαινυλοφωσφωνιακό άλας

Γενική μέθοδος⁶⁰

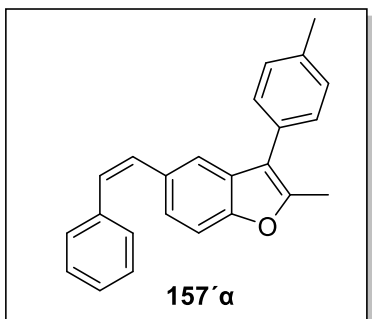
Διάλυμα EtONa (0.07 g νατρίου σε 10 mL απόλυτης αιθανόλης) προστίθεται στάγδην σε διάλυμα 5-φορμυλοβενζοφουρανίου **141** (0.06 – 0.18 g, 0.24 – 0.67 mmol) και βενζυλοτριφαινυλοφωσφωνιακού άλατος (2 ισοδύναμα) σε απόλυτη αιθανόλη (15 mL). Το προκύπτον μείγμα αφήνεται σε ανάδευση για 4 ημέρες. Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Τα επιθυμητά προϊόντα προκύπτουν έπειτα από χρωματογραφία στήλης [flash silica gel, CH₂Cl₂-Εξάνιο (1:8)].

Το (*E*)-2-μεθυλο-5-στυρυλο-3-(*π*-τολυλο)βενζοφουράνιο **157α** (0.03 g, 34 %) και το (*Z*)-2-μεθυλο-5-στυρυλο-3-(*π*-τολυλο)βενζοφουράνιο **157'α** (0.015 g, 17 %) παρασκευάζονται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, με χρήση του 5-φορμυλοβενζοφουρανίου **141β** (0.06 g, 0.24 mmol) και του βενζυλοτριφαινυλοφωσφωνιακού άλατος (0.16 g, 0.48 mmol).



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.71 (s, 1H), 7.54-7.53 (m, 2H), 7.49-7.44 (m, 4H), 7.40-7.36 (m, 4H), 7.29-7.26 (m, 1H), 7.23 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.48 (s, 3H)

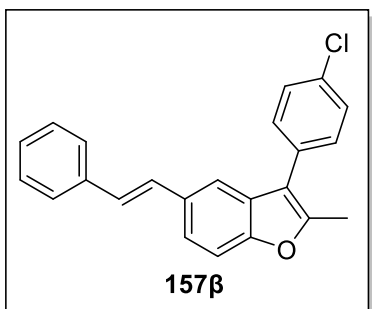
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 153.8, 151.8, 137.6, 136.9, 132.3, 129.7, 129.6 (+), 129.4, 129.2 (+), 128.9 (+), 128.7 (+), 127.4 (+), 127.3 (+), 126.3 (+), 122.4 (+), 117.4 (+), 116.9, 110.9 (+), 21.3 (+), 12.8 (+)



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.48 (s, 1H), 7.34-7.27 (m, 6H), 7.24 (s, 4H), 7.18 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.43 (s, 3H)

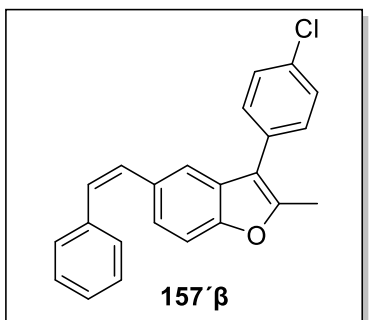
¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 153.2, 151.4, 137.7, 136.6, 131.7, 130.8 (+), 129.5, 129.4 (+), 129.3 (+), 129.0 (+), 128.7 (+), 128.6 (+), 128.3 (+), 126.8 (+), 124.8 (+), 120.0 (+), 116.8, 110.4 (+), 21.2 (+), 12.9 (+)

Το (*E*)-3-(4-χλωροφαινυλο)-2-μεθυλο-5-στυρυλοβενζοφουράνιο **157β** (0.10 g, 43 %) και το (*Z*)-3-(4-χλωροφαινυλο)-2-μεθυλο-5-στυρυλοβενζοφουράνιο **157'β** (0.04 g, 17 %) παρασκευάζονται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, με χρήση του 5-φορμυλοβενζοφουρανίου **141δ** (0.18 g, 0.67 mmol) και του βενζυλοτριφαινυλοφωσφωνιακού άλατος (0.46 g, 1.3 mmol).



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.71 (s, 1H), 7.61-7.50 (m, 8H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.36-7.31 (m, 1H), 7.30-7.24 (m, 1H), 7.14 (d, J = 16.3 Hz, 1H), 2.58 (s, 3H)

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 153.9, 152.2, 137.6, 133.0, 132.6, 131.3, 130.3 (+), 129.2 (+), 129.1 (+), 129.0, 128.8 (+), 127.7 (+), 127.5 (+), 126.4 (+), 122.7 (+), 117.2 (+), 116.1, 111.1 (+), 12.9 (+)



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 7.44-7.38 (m, 4H), 7.34-7.29 (m, 6H), 7.28-7.24 (m, 2H), 6.75 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H)

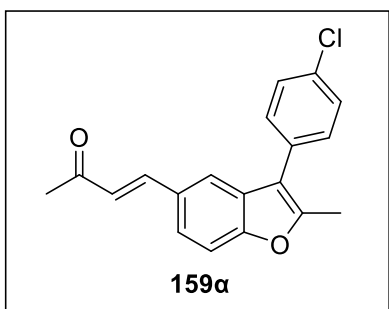
¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 153.3, 151.8, 137.8, 132.7, 131.9, 131.0, 130.6 (+), 130.0 (+), 129.6 (+), 129.0 (+), 128.9 (+), 128.4 (+), 128.3, 126.9 (+), 125.3 (+), 119.8 (+), 115.9, 110.6 (+), 12.9 (+)

7.2 Αντίδραση συμπύκνωσης Knoevenagel των 5-φορμυλοβενζοφουρανικών παραγώγων

Γενική μέθοδος

Ένα διάλυμα υδροξειδίου του νατρίου (0.2 g) σε νερό (5 mL) προστίθεται στάγδην σε ένα διάλυμα του 5-φορμυλοβενζοφουρανίου **141** (0.06 – 0.12 g, 0.22 – 0.45 mmol) και μιας κετόνης. Το μείγμα αναδεύεται σε θερμοκρασία δωματίου για 1-5 ημέρες. Έπειτα το μίγμα αραιώνεται με 10 mL H₂O και οξινίζεται με 10% HCl. Γίνεται εκχύλιση από CH₂Cl₂ (3 x 20 mL) και οι ενωμένες οργανικές στοιβάδες ξηραίνονται (MgSO₄). Ο διαλύτης απομακρύνεται στον περιστροφικό εξατμιστήρα. Το υπόλειμμα υποβάλλεται σε χρωματογραφία στήλης.

Η (*E*)-4-(3-(4-χλωροφαινυλο)-2-μεθυλοβενζοφουρανο-5-υλο)βουτ-3-εν-2-όνη **159α** (0.05 g, 71 %) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, με χρήση του 5-φορμυλοβενζοφουρανίου **141δ** (0.06 g, 0.22 mmol) και της ακετόνης (5 mL, 68 mmol) με ανάδευση για 1 ημέρα. Το προϊόν προκύπτει έπειτα από χρωματογραφία στήλης [flash silica gel, CH₂Cl₂].

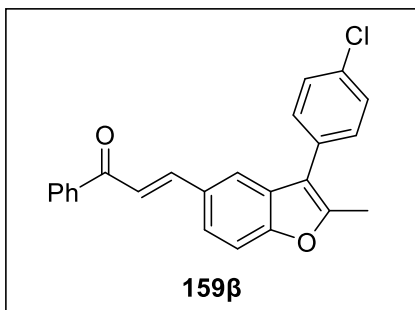


¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.72 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.54-7.43 (m, 6H), 6.73 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.40 (s, 3H)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 198.3, 155.3, 152.9, 144.0 (+), 133.3, 130.6, 130.2 (+), 129.6, 129.3, 129.2 (+), 126.2 (+), 124.2 (+), 119.6 (+), 116.2, 111.5 (+), 27.5

(+), 12.8 (+)

Η (*E*)-3-(3-(4-χλωροφαινυλο)-2-μεθυλοβενζοφουρανο-5-υλο)-1-φαινυλοπροπ-2-εν-1-όνη **159β** (0.11 g, 65 %) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, με χρήση του 5-φορμυλοβενζοφουρανίου **141δ** (0.12 g, 0.45 mmol) και της ακετοφαινόνης (0.06 g, 0.50 mmol) σε διαλύτη αιθανόλη (5 mL) με ανάδευση για 5 ημέρες. Το προϊόν προκύπτει έπειτα από χρωματογραφία στήλης [flash silica gel, CH₂Cl₂].

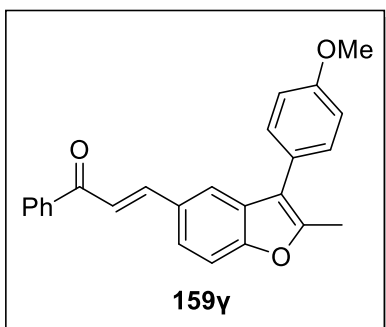


¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 8.06-8.03 (m, 2H), 7.92 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.62-7.57 (m, 2H), 7.54-7.42 (m, 8H), 2.53 (s, 3H)

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 190.4, 155.4, 152.9, 145.5 (+), 138.4, 133.3, 132.7 (+), 130.7, 130.2 (+), 130.1, 129.2 (+), 128.6 (+), 128.5 (+), 124.4 (+), 120.9

(+), 119.9 (+), 116.2, 111.5 (+), 12.8 (+)

Η (*E*)-3-(3-(4-μεθοξυφαινυλο)-2-μεθυλοβενζοφουρανο-5-υλο)-1-φαινυλοπροπ-2-εν-1-όνη **159γ** (0.09 g, 81 %) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο, με χρήση του 5-φορμυλοβενζοφουρανίου **141γ** (0.08 g, 0.30 mmol) και της ακετοφαινόνης (0.05 g, 0.40 mmol) σε διαλύτη αιθανόλη (5 mL) με ανάδευση για 5 ημέρες. Το προϊόν προκύπτει έπειτα από χρωματογραφία στήλης [flash silica gel, CH₂Cl₂-Εξάνιο (2:1)].



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 8.07-8.03 (m, 2H), 7.94 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.64-7.45 (m, 8H), 7.12-7.09 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.56 (s, 3H)

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 190.7, 158.9, 155.4, 152.3, 145.8 (+), 138.5, 132.6 (+), 130.1 (+), 129.9, 129.8, 128.6 (+), 128.5 (+), 124.4, 124.2 (+), 120.8 (+), 120.1

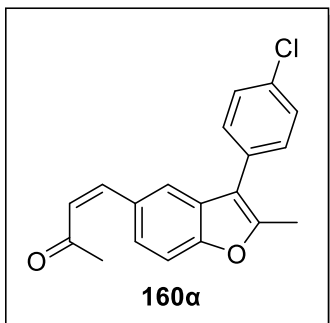
(+), 116.8, 114.5 (+), 111.3 (+), 55.4 (+), 12.8 (+)

7.2.1 Ισομερίωση (*E*)-βενζοφουρανικών παραγώγων

Γενική μέθοδος

Ένα διάλυμα του (*E*)-βενζοφουρανίου **159** (0.10-0.30 mmol) σε ακετόνη (20 mL) ακτινοβολείται (UV light, συστοιχία 20 LED Violet 400 nm) για 1 ώρα. Το επιθυμητό προϊόν προκύπτει έπειτα από χρωματογραφία στήλης [flash silica gel, CH₂Cl₂].

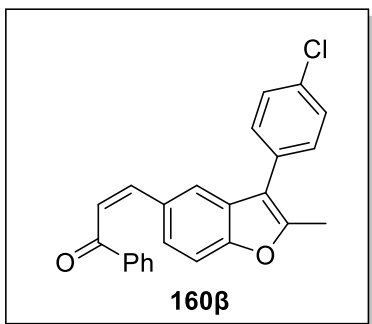
Η (*Z*)-4-(3-(4-χλωροφαινυλο)-2-μεθυλοβενζοφουρανο-5-υλο)βουτ-3-εν-2-όνη **160α** (0.01 g, 33 %) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση του (*E*)-βενζοφουρανίου **159α** (0.03 g, 0.10 mmol).



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 7.81 (s, 1H), 7.51-7.43 (m, 6H), 6.98 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.19 (s, 3H)

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ = 200.5, 154.4, 152.5, 141.1 (+), 133.1, 130.8, 130.3, 130.1 (+), 129.1 (+), 128.5, 128.0 (+), 126.0 (+), 120.9 (+), 116.2, 110.7 (+), 31.1 (+), 12.8 (+)

H (Z)-3-(3-(4-χλωροφαινυλο)-2-μεθυλοβενζοφουρανο-5-υλο)-1-φαινυλοπροπ-2-εν-1-όνη **160β** (0.03 g, 27 %) παρασκευάζεται σύμφωνα με την ανωτέρω γενική μέθοδο με χρήση του (*E*)-βενζοφουρανίου **159β** (0.13 g, 0.30 mmol).



¹H NMR (250 MHz, CDCl₃): δ = 8.04-8.00 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.56-7.51 (m, 1H), 7.47-7.40 (m, 5H), 7.36-7.28 (m, 3H), 7.12 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.50 (s, 3H)

¹³C NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ = 194.9, 154.2, 152.2, 139.7 (+), 137.3, 133.2 (+), 132.9, 130.8, 130.2, 130.0 (+), 129.0 (+), 128.6 (+), 128.4 (+), 125.9 (+), 125.5 (+), 120.9 (+), 116.1, 110.7 (+), 12.8 (+)

VI. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- [1] Zhang, Y.; Cai, P.; Cheng, G.; Zhang, Y. A Brief Review of Phenolic Compounds Identified from Plants: Their Extraction, Analysis, and Biological Activity. *Nat. Prod. Commun.* **2022**, *17*, 1–14.
- [2] Schmidt, R. J. Industrial Catalytic Processes - Phenol Production. *Appl. Catal. A Gen.* **2005**, *280*, 89–103.
- [3] *The Chemistry of Phenols*; Rappoport, Zvi., Ed.; John Wiley & Sons, **2004**.
- [4] Dilts, K.; Durand, M. The Synthesis of Substituted Benzyl Phenyl Ethers: An Undergraduate Organic Chemistry Experiment. *J. Chem. Educ.* **1990**, *67*, 74.
- [5] Paul, S.; Gupta, M. Zinc-Catalyzed Williamson Ether Synthesis in the Absence of Base. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8825–8829.
- [6] Zielke, K.; Waser, M. Formal (4 + 1)-Addition of Allenolates to o-Quinone Methides. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 768–771.
- [7] Xu, G.; Tang, S.; Shao, Y.; Sun, J. B(C₆F₅)₃ -Catalyzed Formal (4+1)-Annulation of Ortho-Quinone Methides with Diazoacetates: Access to 2,3-Dihydrobenzofurans. *Chem. Comm.* **2019**, *55*, 9096–9099.
- [8] Luzzio, F. A. The Henry Reaction: Recent Examples. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 915–945.
- [9] Fioravanti, S.; Pellacani, L.; Tardella, P. A.; Vergari, M. C. Facile and Highly Stereoselective One-Pot Synthesis of Either (*E*)- or (*Z*)-Nitro Alkenes. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1449–1451.
- [10] Shim, J. H.; Cheun, S. H.; Kim, H. S.; Ha, D.-C. Organocatalysis for the Asymmetric Michael Addition of Aldehydes and α,β -Unsaturated Nitroalkenes. *Catalysts* **2022**, *12*, 121.

- [11] Kim, Y.; Kim, S.-G. Stereoselective [4+3]-Cycloaddition of 2-Amino- β -Nitrostyrenes with Azaoxyallyl Cations to Access Functionalized 1,4-Benzodiazepin-3-Ones. *Molecules* **2024**, *29*, 1221.
- [12] Ghosh, M.; Mishra, S.; Hajra, A. Regioselective Synthesis of Multisubstituted Furans via Copper-Mediated Coupling between Ketones and β -Nitrostyrenes. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 5364–5368.
- [13] Singh, G.; Pandey, R.; Kurup, A. S.; Anand, R. V. A Base-Mediated Approach Towards Dihydrofuro[2,3-*b*]Benzofurans from 2-Nitrobenzofurans and 1,3-Dicarbonyls. *Chem. Asian J.* **2021**, *16*, 1271–1279.
- [14] Khanam, H.; Shamsuzzaman. Bioactive Benzofuran Derivatives: A Review. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *97*, 483–504.
- [15] Farhat, J.; Alzyoud, L.; Alwahsh, M.; Al-Omari, B. Structure–Activity Relationship of Benzofuran Derivatives with Potential Anticancer Activity. *Cancers*. **2022**, *14*, 2196.
- [16] Promchai, T.; Janhom, P.; Maneerat, W.; Rattanaajak, R.; Kamchonwongpaisan, S.; Pyne, S. G.; Limtharakul, T. Antibacterial and Cytotoxic Activities of Phenolic Constituents from the Stem Extracts of *Spatholobus Parviflorus*. *Nat. Prod. Res.* **2020**, *34*, 1394–1398.
- [17] Chand, K.; Rajeshwari; Hiremathad, A.; Singh, M.; Santos, M. A.; Keri, R. S. A Review on Antioxidant Potential of Bioactive Heterocycle Benzofuran: Natural and Synthetic Derivatives. *Pharmacol. Rep.* **2017**, *69*, 281–295.
- [18] Spasov, A. A.; Babkov, D. A.; Prokhorova, T. Y.; Sturova, E. A.; Muleeva, D. R.; Demidov, M. R.; Osipov, D. V.; Osyenin, V. A.; Klimochkin, Y. N. Synthesis and Biological Evaluation of 2-acylbenzofuranes as Novel α -glucosidase Inhibitors with Hypoglycemic Activity. *Chem. Biol. Drug Des.* **2017**, *90*, 1184–1189.
- [19] Boukharsa, Y.; Karrouchi, K.; Anouar, E. H.; Albalwi, H.; Jarbi, I.; Ramli, Y.; Faouzi, M. E. A.; Ansar, M. Synthesis, α -Glucosidase and β -Galactosidase

Inhibitory Potentials and Molecular Docking of Some Novel Benzofuran-Pyridazine Derivatives. *Polycycl. Aromat. Compd.* **2023**, *43*, 8482–8493.

- [20] Taha, M.; Rahim, F.; Ullah, H.; Wadood, A.; Farooq, R. K.; Shah, S. A. A.; Nawaz, M.; Zakaria, Z. A. Synthesis, in Vitro Urease Inhibitory Potential and Molecular Docking Study of Benzofuran-Based-Thiazolidinone Analogues. *Sci. Rep.* **2020**, *10*, 10673.
- [21] Azimi, F.; Azizian, H.; Najafi, M.; Khodarahmi, G.; Saghaei, L.; Hassanzadeh, M.; Ghasemi, J. B.; Faramarzi, M. A.; Larijani, B.; Hassanzadeh, F.; Mahdavi, M. Design, Synthesis, Biological Evaluation, and Molecular Modeling Studies of Pyrazole-Benzofuran Hybrids as New α -Glucosidase Inhibitor. *Sci. Rep.* **2021**, *11*, 20776.
- [22] Lal Khan; Muhammad Zubair. Synthesis Of Functionalized Benzofuran Esters Through Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reactions, Their DFT And Pharmacological Studies. *Pak. J. Pharm. Sci.* **2025**, *38*, 1516–1527.
- [23] Kishore, D. R.; Satyanarayana, G. Intermolecular Sonogashira Coupling and Intramolecular 5- *Exo* - *Dig* Cycloisomerization Cascade: A One-Pot Pathway for Accessing (3-Benzylbenzofuran-2-yl)(Phenyl)Methanones. *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 10158–10172.
- [24] Singh, F.; Wirth, T. Hypervalent Iodine Mediated Oxidative Cyclization of O-Hydroxystilbenes into Benzo- and Naphthofurans. *Synthesis.* **2012**, *44*, 1171–1177.
- [25] Kundu, D.; Samim, M.; Majee, A.; Hajra, A. Indium Triflate-Catalyzed Coupling between Nitroalkenes and Phenol/Naphthols: A Simple and Direct Synthesis of Arenofurans by a Cyclization Reaction. *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 406–409.
- [26] Ma, Z.; Zhou, M.; Ma, L.; Zhang, M. Synthesis of Benzofurans from the Cyclodehydration of α -Phenoxy Ketones Mediated by Eaton's Reagent. *J. Chem. Res.* **2020**, *44*, 426–436.
- [27] Diana, R.; Schibeci, M.; Arciello, A.; Sessa, L.; Concilio, S.; Piotto, S.; Caruso, U.; Panunzi, B. Two Series of Benzofuran and Benzodifuran Chelating Chromophores

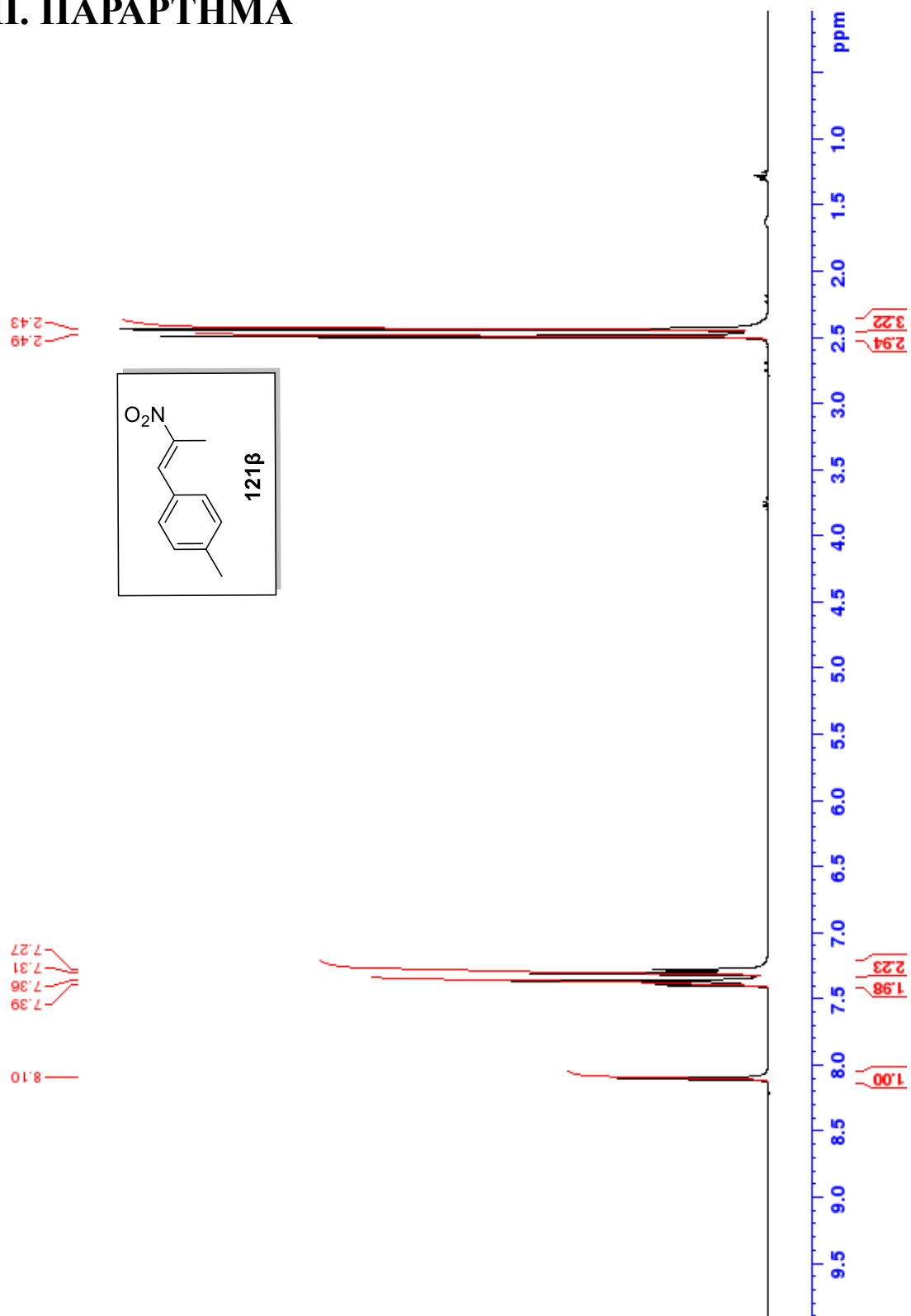
- with DR/NIR Emission and Anticancer Activity. *Dyes and Pigments* **2024**, *224*, 112034.
- [28] Ashok, D.; Sudershan, K.; Khalilullah, M. Solvent-Free Microwave-Assisted Synthesis of *E*-(1)-(6-Benzoyl-3,5-Dimethylfuro[3',2':4,5]Benzo[*b*]Furan-2-Yl)-3-(Aryl)-2-Propen-1-Ones and Their Antibacterial Activity. *Green Chem. Lett. Rev.* **2012**, *5*, 121–125.
- [29] Viano, I.; Dianzani, C.; Gia, O.; Gastaldi, S.; Genazzani, E. Biological Properties of Benzodifuran Derivatives. *Drugs Exp. Clin. Res.* **1985**, *11*, 865–867.
- [30] Tsuji, H.; Mitsui, C.; Ilies, L.; Sato, Y.; Nakamura, E. Synthesis and Properties of 2,3,6,7-Tetraarylbenzo[1,2-*b*:4,5-*b'*]Difurans as Hole-Transporting Material. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11902–11903.
- [31] Huang, P.; Du, J.; Biewer, M. C.; Stefan, M. C. Developments of Furan and Benzodifuran Semiconductors for Organic Photovoltaics. *J. Mater. Chem. A Mater.* **2015**, *3*, 6244–6257.
- [32] Noga, M.; Jurowski, K. ADME of Bromo-DragonFLY as an Example of a New Psychoactive Substance (NPS) – Application of in Silico Methods for Prediction: Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion. *Sci. Rep.* **2025**, *15*, 22949.
- [33] Abu-Hashem, A. A.; Al-Hussain, S. A.; Zaki, M. E. A. Synthesis of Novel Benzodifuranyl; 1,3,5-Triazines; 1,3,5-Oxadiazepines; and Thiazolopyrimidines Derived from Visnaginone and Khellinone as Anti-Inflammatory and Analgesic Agents. *Molecules* **2020**, *25*, 220.
- [34] Kumar Baba, N. H.; Ashok, D.; Rao, B. A.; Madderla, S.; Murthy, N. Y. S. Microwave-Assisted Synthesis and Biological Evaluation of Thiazole-Substituted Dibenzofurans. *Heterocycl. Comm.* **2018**, *24*, 171–176.
- [35] Umeda, R.; Hibino, T. Synthesis and Photophysical Properties of Diethynylated Bibenzofuran and Benzodifuran Derivatives. *Heterocycles* **2023**, *106*, 734–741.
- [36] Gairaud, C. B.; Lappin, G. R. The Synthesis of ω -Nitrostyrenes. *J. Org. Chem.* **1953**, *18*, 1–3.

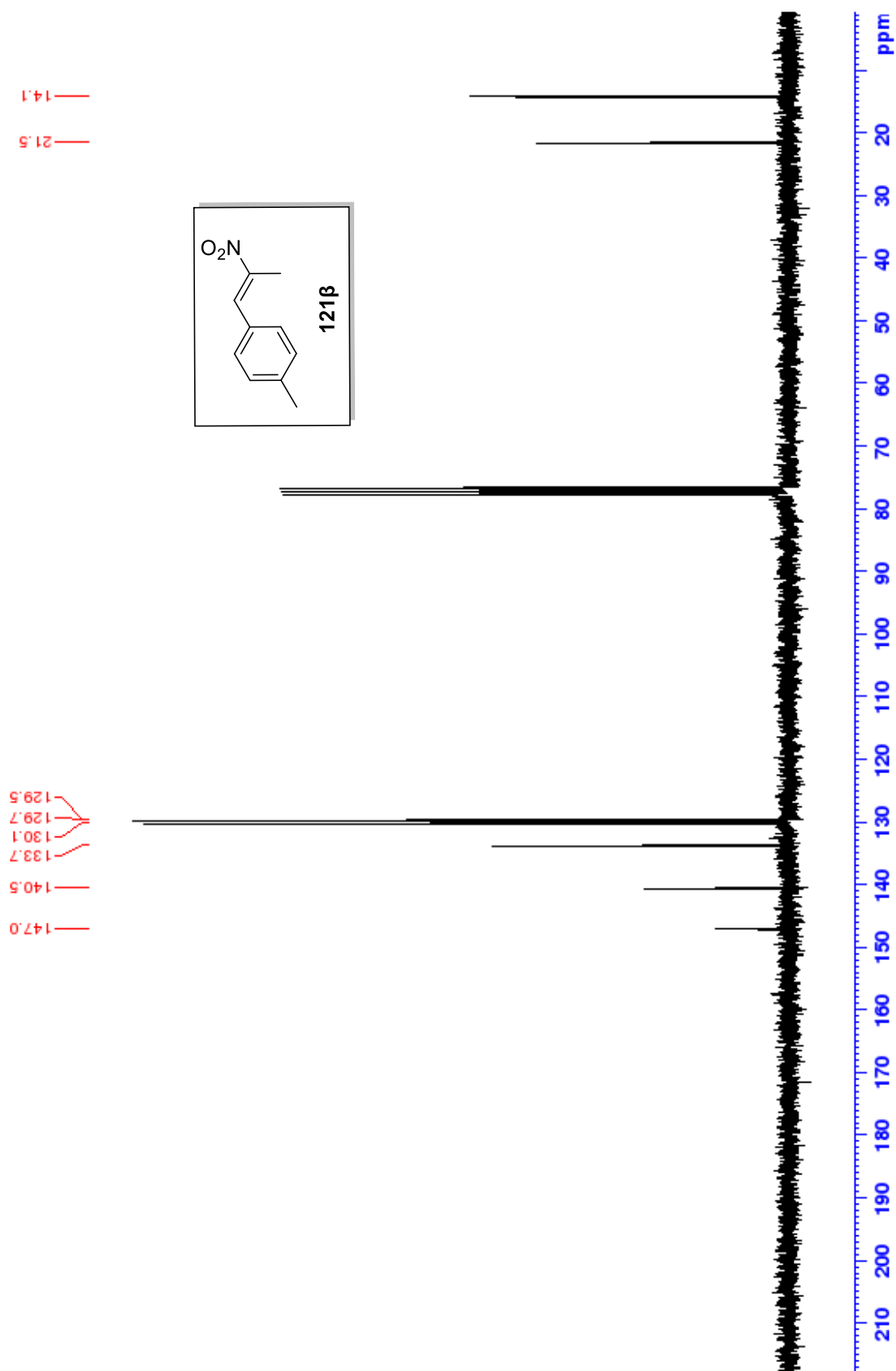
- [37] Ríos-Gutiérrez, M.; Domingo, L. R.; Jasiński, R. Understanding the Different Reactivity of (*Z*)- and (*E*)- β -Nitrostyrenes in [3+2] Cycloaddition Reactions. An MEDT Study. *RSC Adv.* **2021**, *11*, 9698–9708.
- [38] Kotha, S.; Solanke, B. U. Modular Approach to Benzofurans, 2*H*-Chromenes and Benzoxepines via Claisen Rearrangement and Ring-Closing Metathesis: Access to Phenylpropanoids. *Chem. Asian J.* **2022**, *17*, 1–17.
- [39] Ελευθεριάδου, Ε. Οξειδωτικές Κυκλοποιήσεις Φαινολών Με Δις(Τριφθοροακετοξυ)Ιωδοβενζόλιο. Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδίκευσης, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα, **2022**.
- [40] Αθανασούλας, Β. Οξειδωτικές Κυκλοπροσθήκες Υποκατεστημένων Φαινολών Με Αλκένια. Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδίκευσης, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα, **2023**.
- [41] 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 Dioxo[5]Helicenes. *Chem. Asian J.* **2015**, *10*, 2525–2536.
- [42] Biggs, A. I.; Robinson, R. A. The Ionisation Constants of Some Substituted Anilines and Phenols: A Test of the Hammett Relation. *J. Chem. Soc.* **1961**, 388–393.
- [43] Martín Castro, A. M. Claisen Rearrangement over the Past Nine Decades. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2939–3002.
- [44] Robichaud, H. M.; Ishibashi, J. S. A.; Ozaki, T.; Lamine, W.; Miqueu, K.; Liu, S.-Y. The Aromatic Claisen Rearrangement of a 1,2-Azaborine. *Org. Biomol. Chem.* **2023**, *21*, 3778–3783.
- [45] Gozzo, F. C.; Fernandes, S. A.; Rodrigues, D. C.; Eberlin, M. N.; Marsaioli, A. J. Regioselectivity in Aromatic Claisen Rearrangements. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5493–5499.
- [46] Vutukuri, D. R.; Bharathi, P.; Yu, Z.; Rajasekaran, K.; Tran, M.-H.; Thayumanavan, S. A Mild Deprotection Strategy for Allyl-Protecting Groups and Its Implications in Sequence Specific Dendrimer Synthesis. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1146–1149.

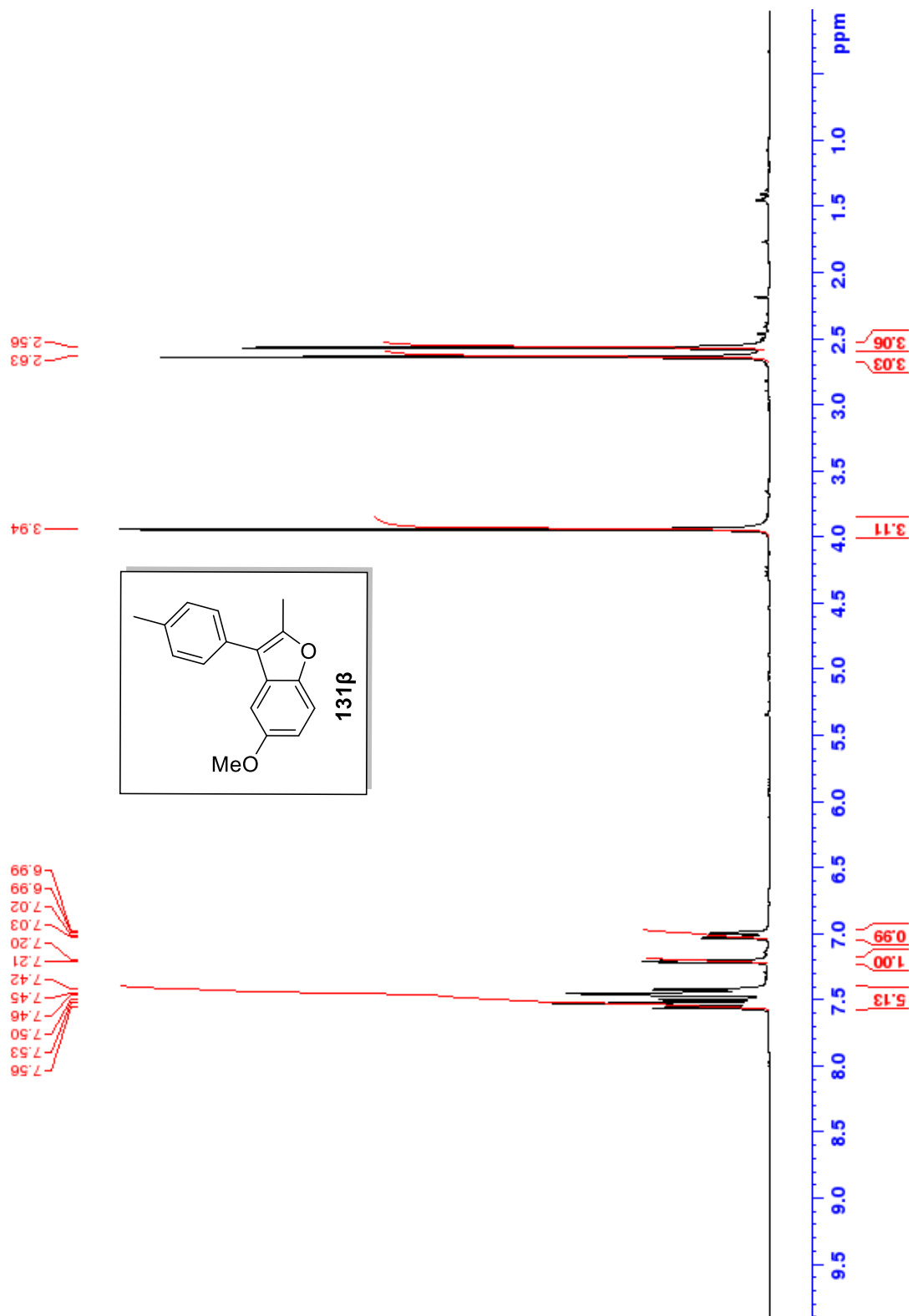
- [47] Chandrasekhar, S.; Raji Reddy, C.; Jagadeeshwar Rao, R. Facile and Selective Cleavage of Allyl Ethers, Amines and Esters Using Polymethylhydrosiloxane-ZnCl₂/Pd(PPh₃)₄. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3435–3438.
- [48] Park, S.; Jeong, J.; Fujita, K.; Yamamoto, A.; Yoshida, H. Anti-Markovnikov Hydroamination of Alkenes with Aqueous Ammonia by Metal-Loaded Titanium Oxide Photocatalyst. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 12708–12714.
- [49] Ayogu, J. I.; Onoabedje, E. A. Recent Advances in Transition Metal-Catalysed Cross-Coupling of (Hetero)Aryl Halides and Analogues under Ligand-Free Conditions. *Catal. Sci. Technol.* **2019**, *9*, 5233–5255.
- [50] Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. The Heck Reaction as a Sharpening Stone of Palladium Catalysis. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009–3066.
- [51] Γαλατιανός, Κ. Αδημοσίευτα Αποτελέσματα. Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Ιωάννινα, **2026**.
- [52] Meijere, A.; Meyer, F. E. Fine Feathers Make Fine Birds: The Heck Reaction in Modern Garb. *Angewandte Chemie* **1995**, *33*, 2379–2411.
- [53] Len, C.; Bruniaux, S.; Delbecq, F.; Parmar, V. Palladium-Catalyzed Suzuki–Miyaura Cross-Coupling in Continuous Flow. *Catalysts* **2017**, *7*, 146.
- [54] Ruiz-Castillo, P.; Buchwald, S. L. Applications of Palladium-Catalyzed C–N Cross-Coupling Reactions. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 12564–12649.
- [55] Bismuto, A.; Delcaillau, T.; Müller, P.; Morandi, B. Nickel-Catalyzed Amination of Aryl Thioethers: A Combined Synthetic and Mechanistic Study. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 4630–4639.
- [56] Ilia, G.; Simulescu, V.; Plesu, N.; Chiriac, V.; Merghes, P. Wittig and Wittig–Horner Reactions under Sonication Conditions. *Molecules* **2023**, *28*, 1958.
- [57] Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B. The Wittig Olefination Reaction and Modifications Involving Phosphoryl-Stabilized Carbanions. Stereochemistry, Mechanism, and Selected Synthetic Aspects. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 863–927.

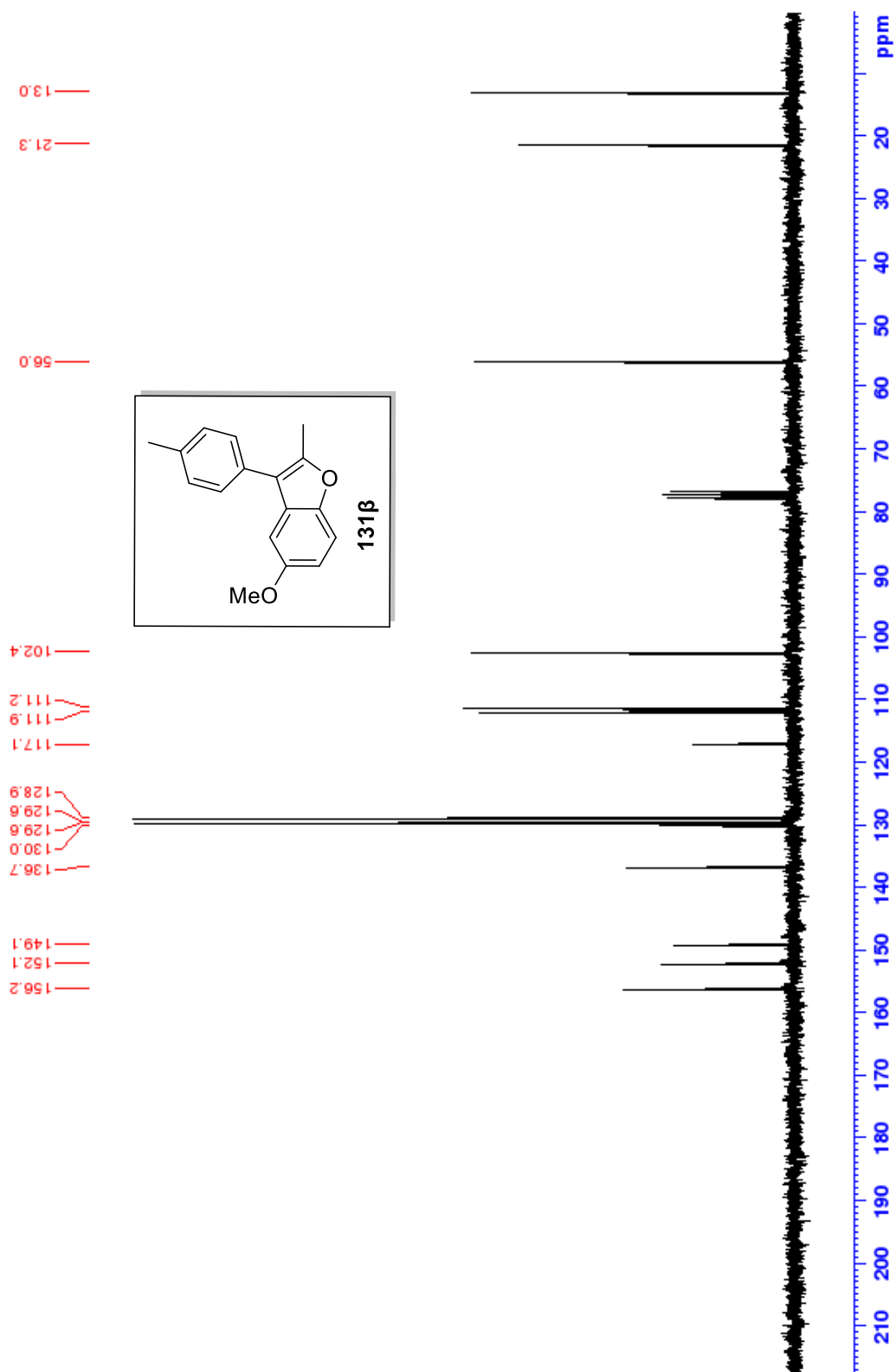
- [58] Byrne, P. A.; Gilheany, D. G. The Modern Interpretation of the Wittig Reaction Mechanism. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 6670–6696.
- [59] Klein, D. R. . *Organic Chemistry*; Wiley, **2021**.
- [60] Αλεξάνδρου, Ν.; Βάρβογλης, Α.; Χατζημιχαλάκης, Φ. *Εργαστηριακός Οδηγός: Τεχνική - Οργανικές Συνθέσεις*; Θεσσαλονίκη, **1984**.
- [61] Kolagkis, P. X.; Serviou, S. K.; Stini, N. A.; Demertzidou, V. P.; Poursaitidis, E. T.; Galathri, E. M.; Mountanea, O. G.; Skolia, E.; Kokotos, C. G. Deciphering the Knoevenagel Condensation: Towards a Catalyst-Free and Water-Mediated Process. *Org. Biomol. Chem.* **2024**, 22, 8293–8299.
- [62] Balzani, Vincenzo.; Ceroni, Paola.; Juris, Alberto. *Photochemistry and Photophysics: Concepts, Research, Applications*; Wiley, **2014**.
- [63] Armarego, W. L. F.; Perrin, D. D. *Purification of Laboratory Chemicals, 4th Ed.*; Butterworth Heinemann, **1997**.

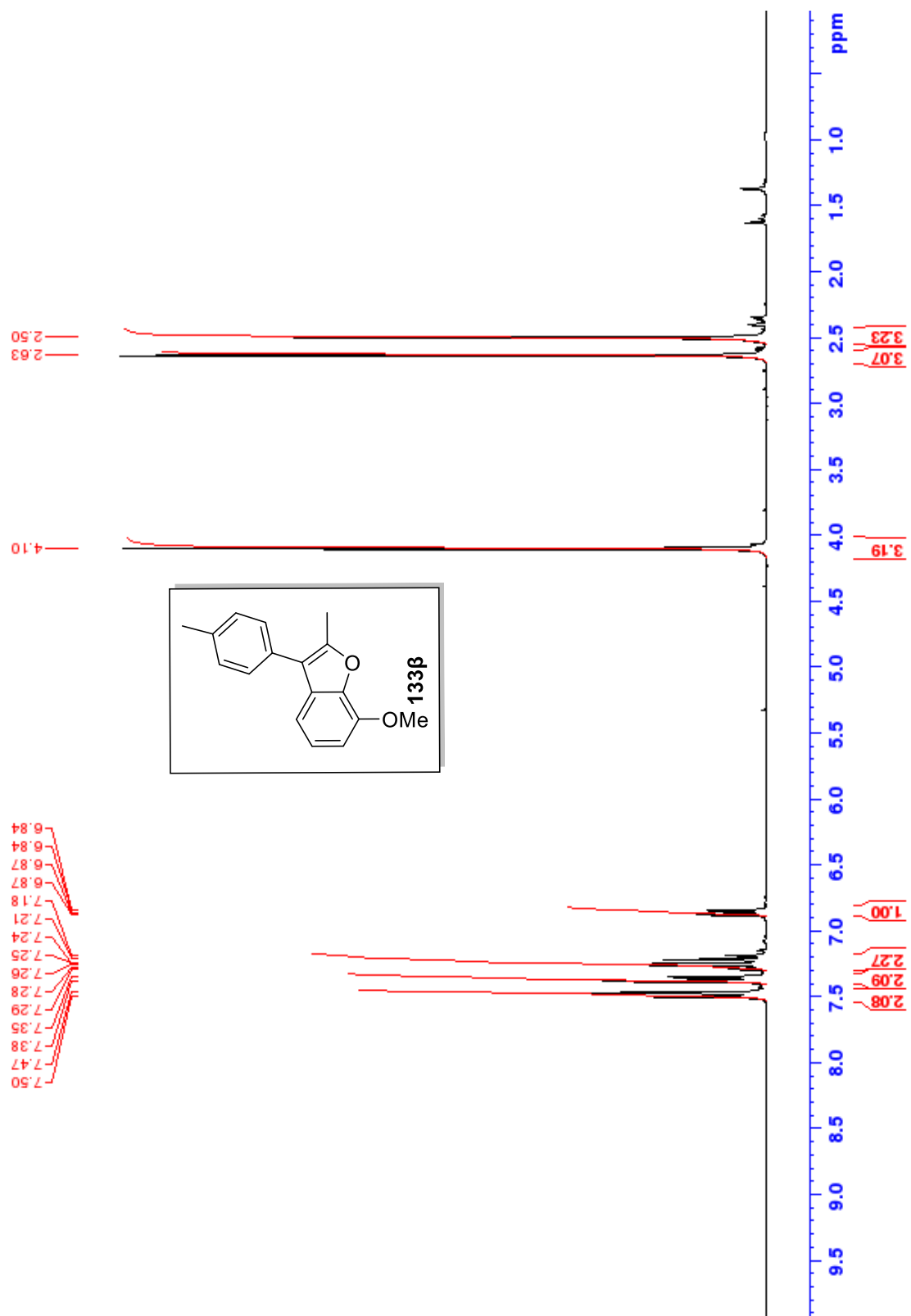
VII. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

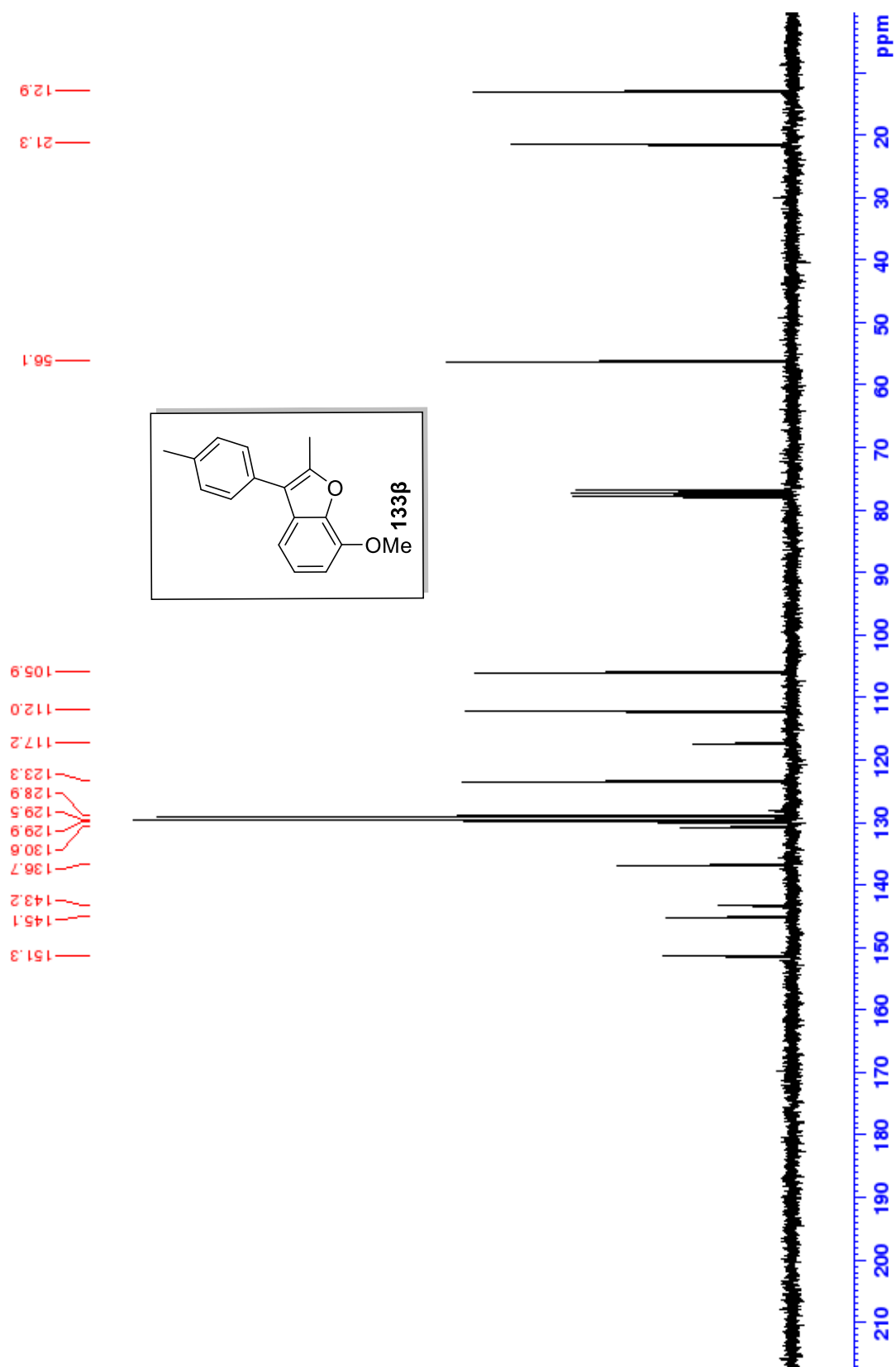


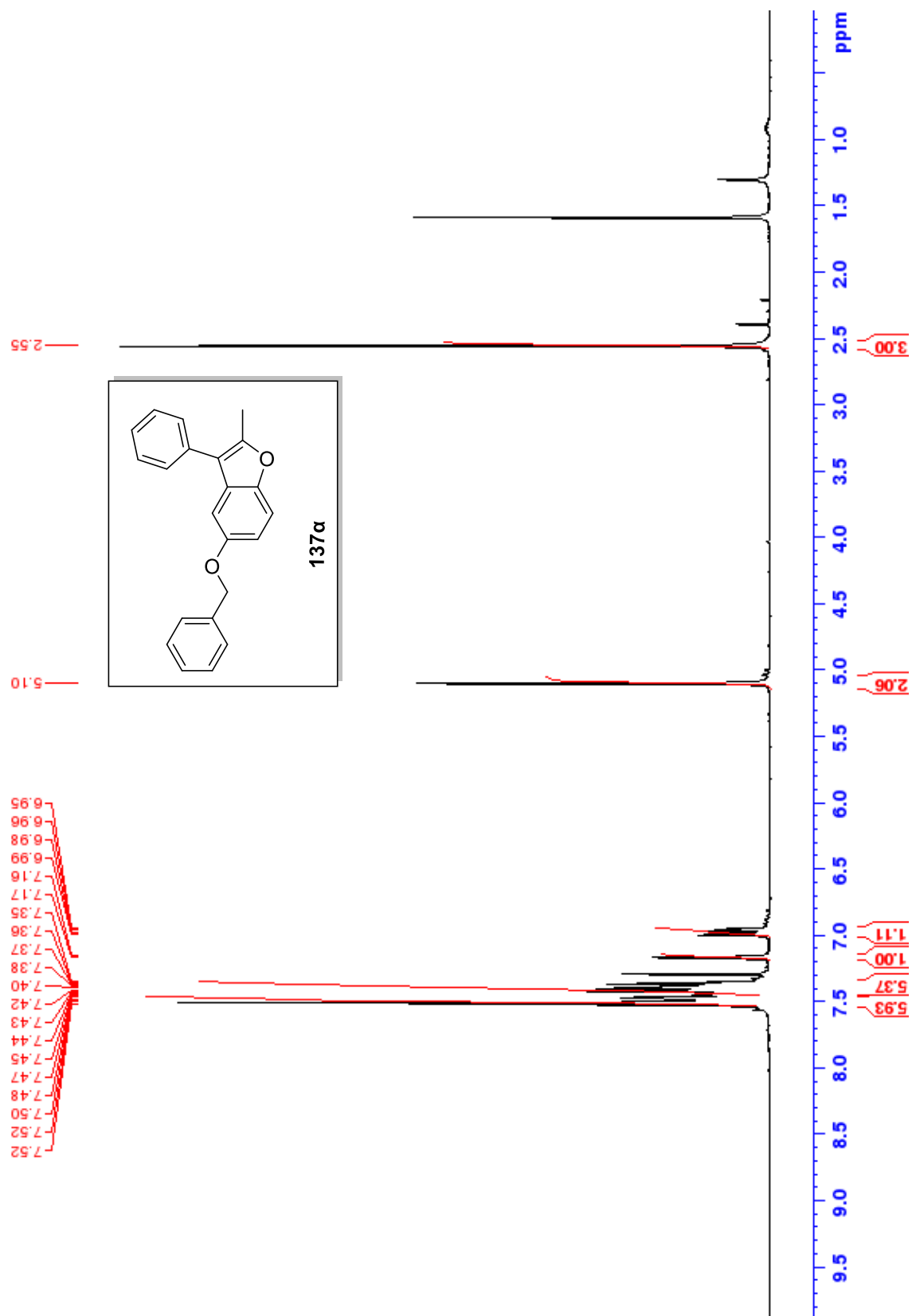


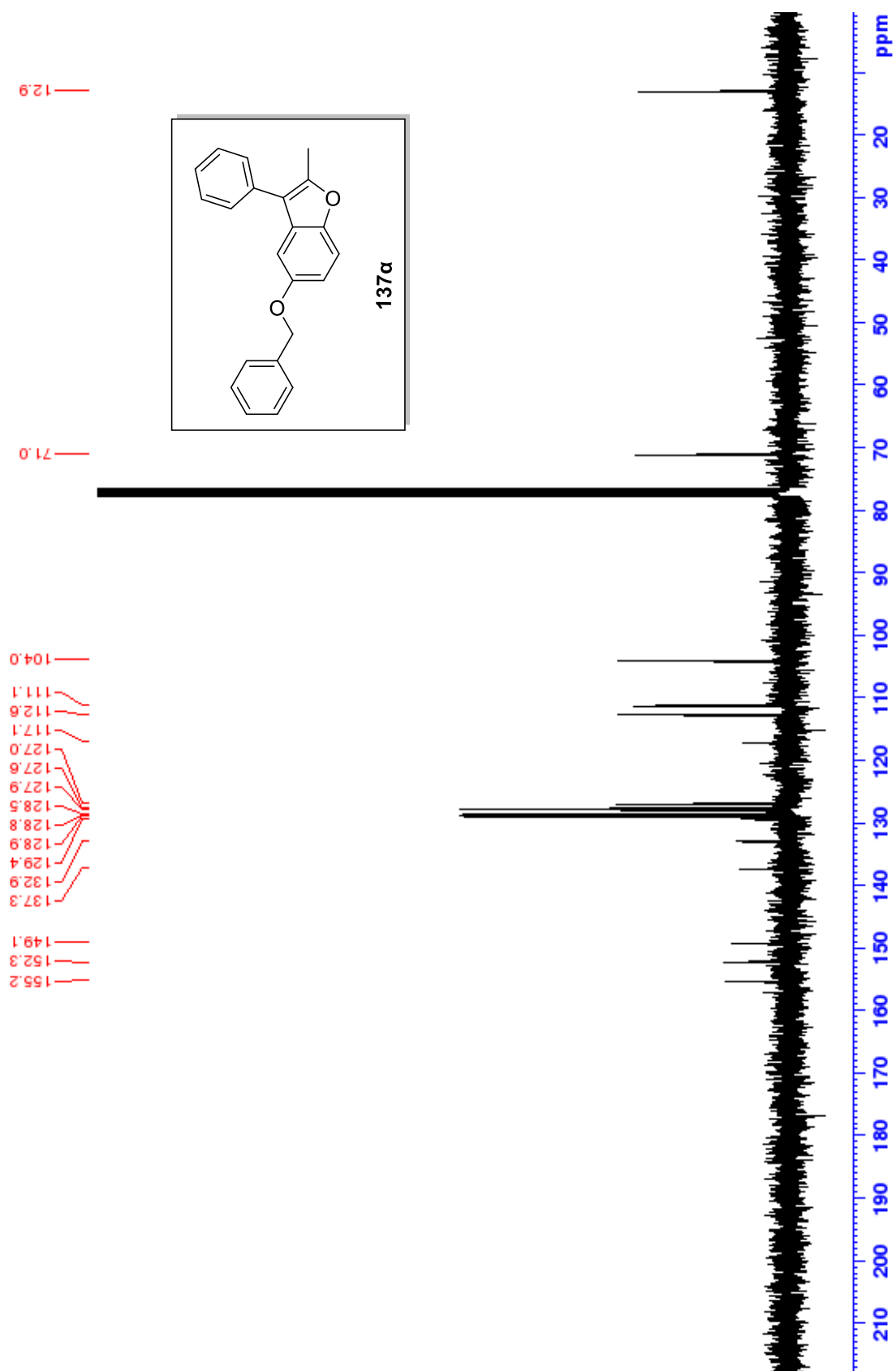


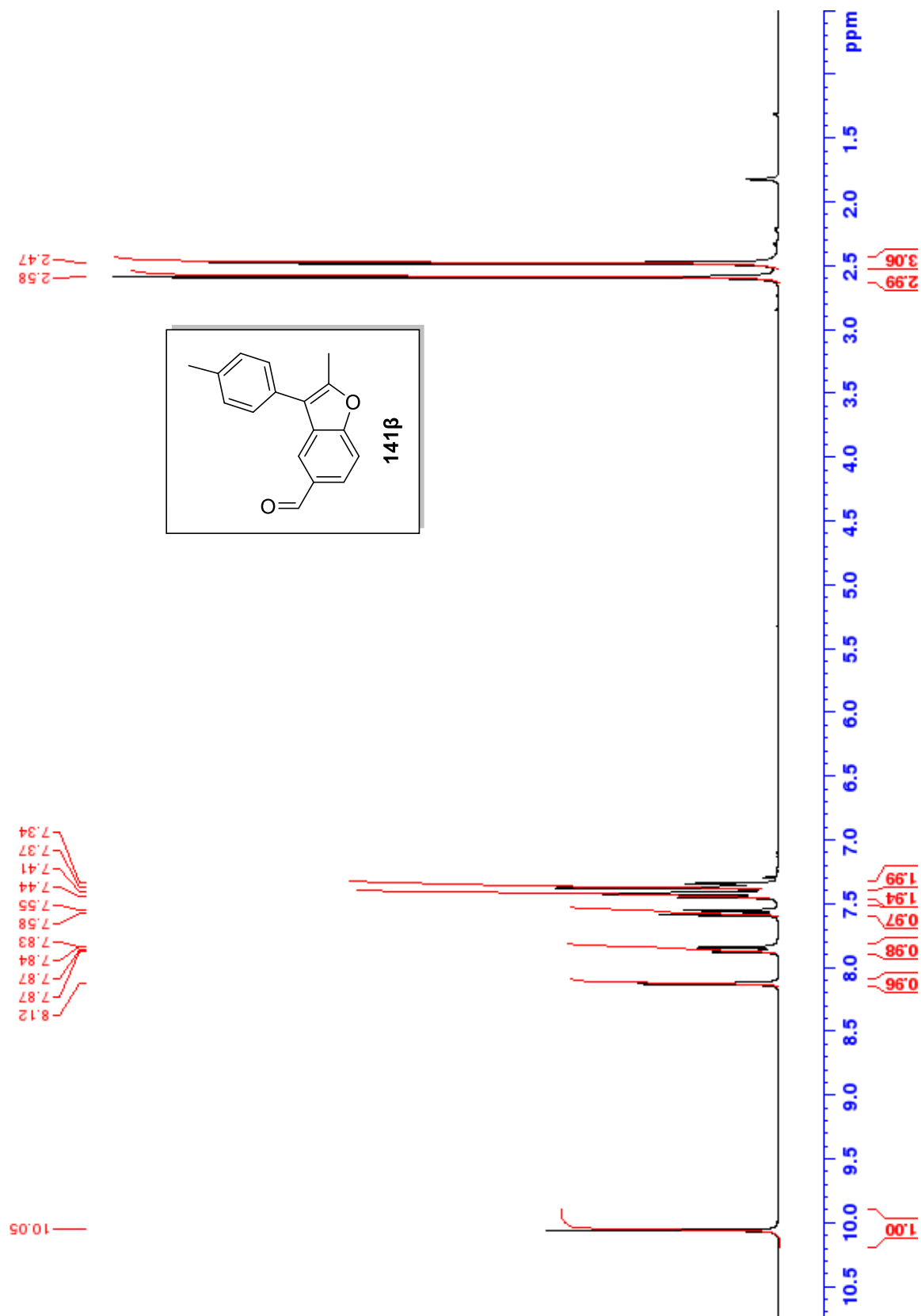


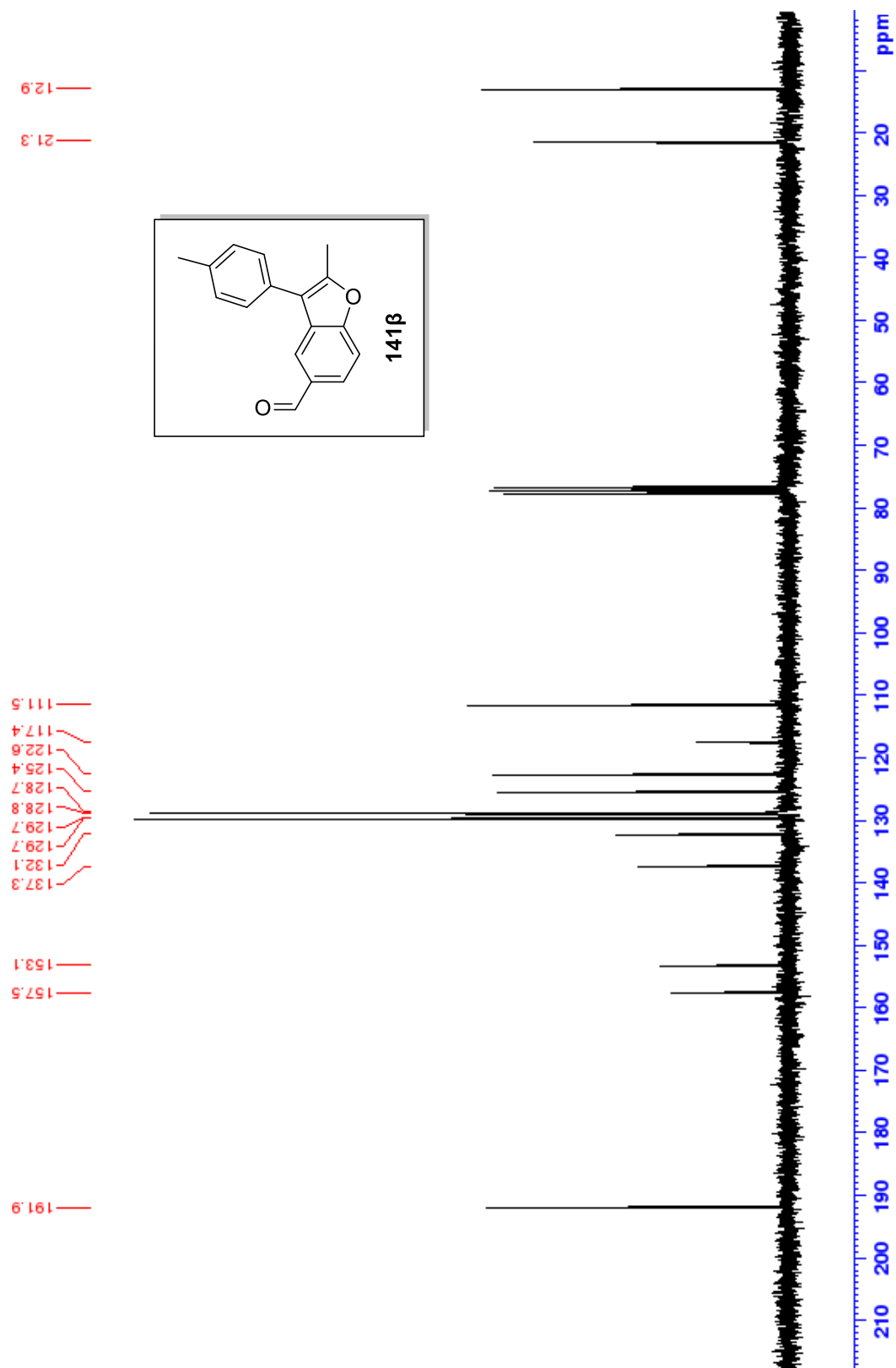


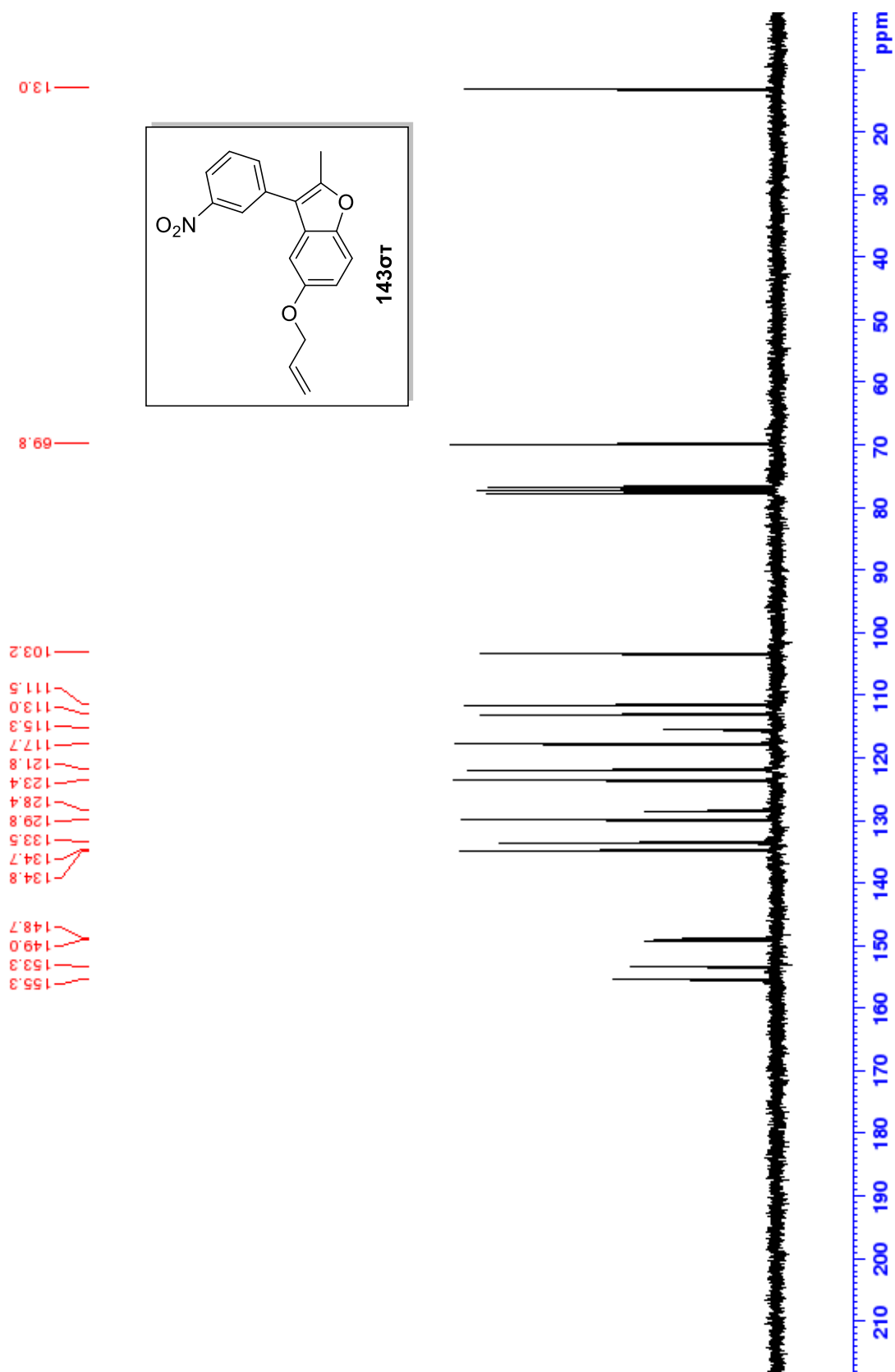


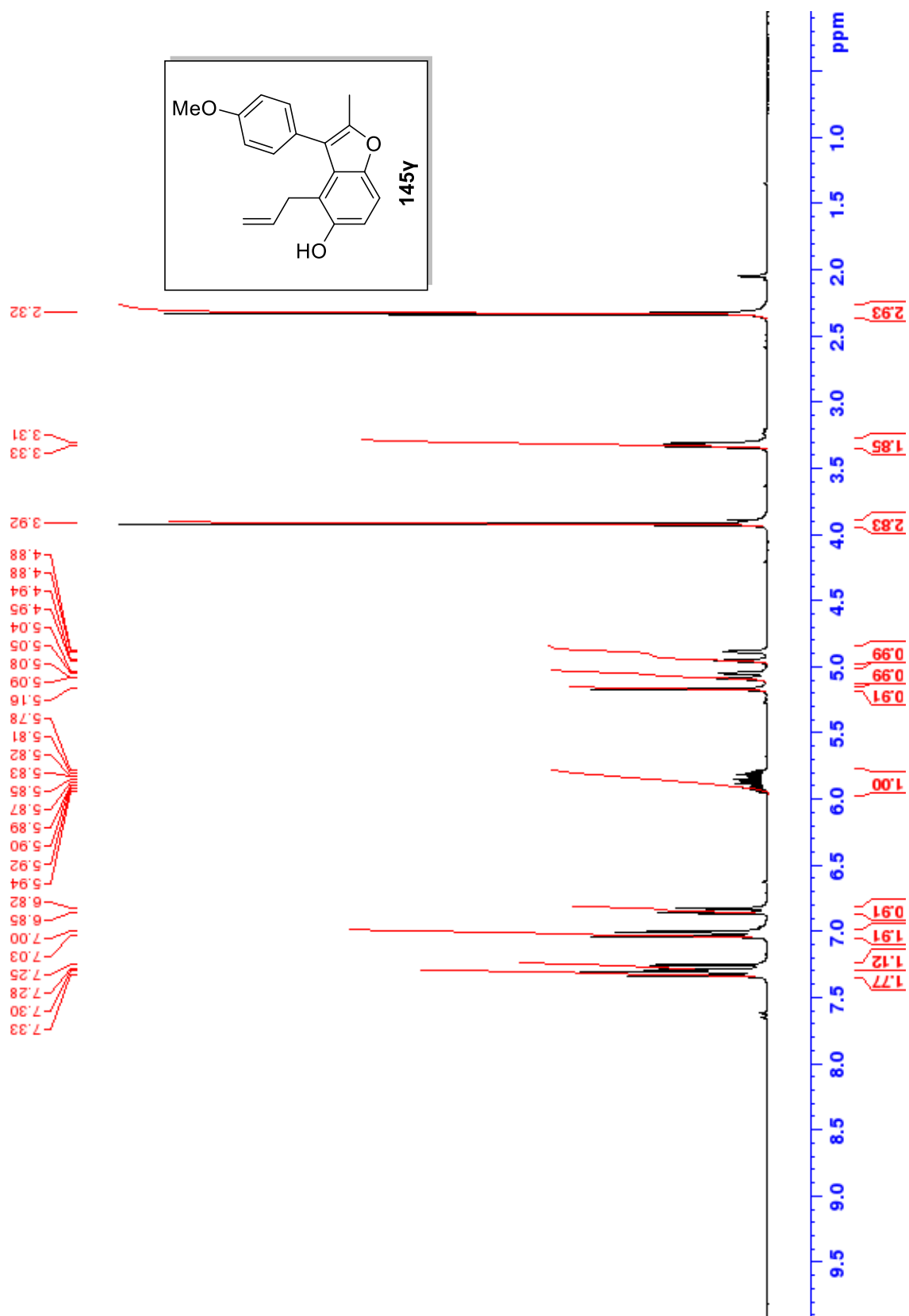


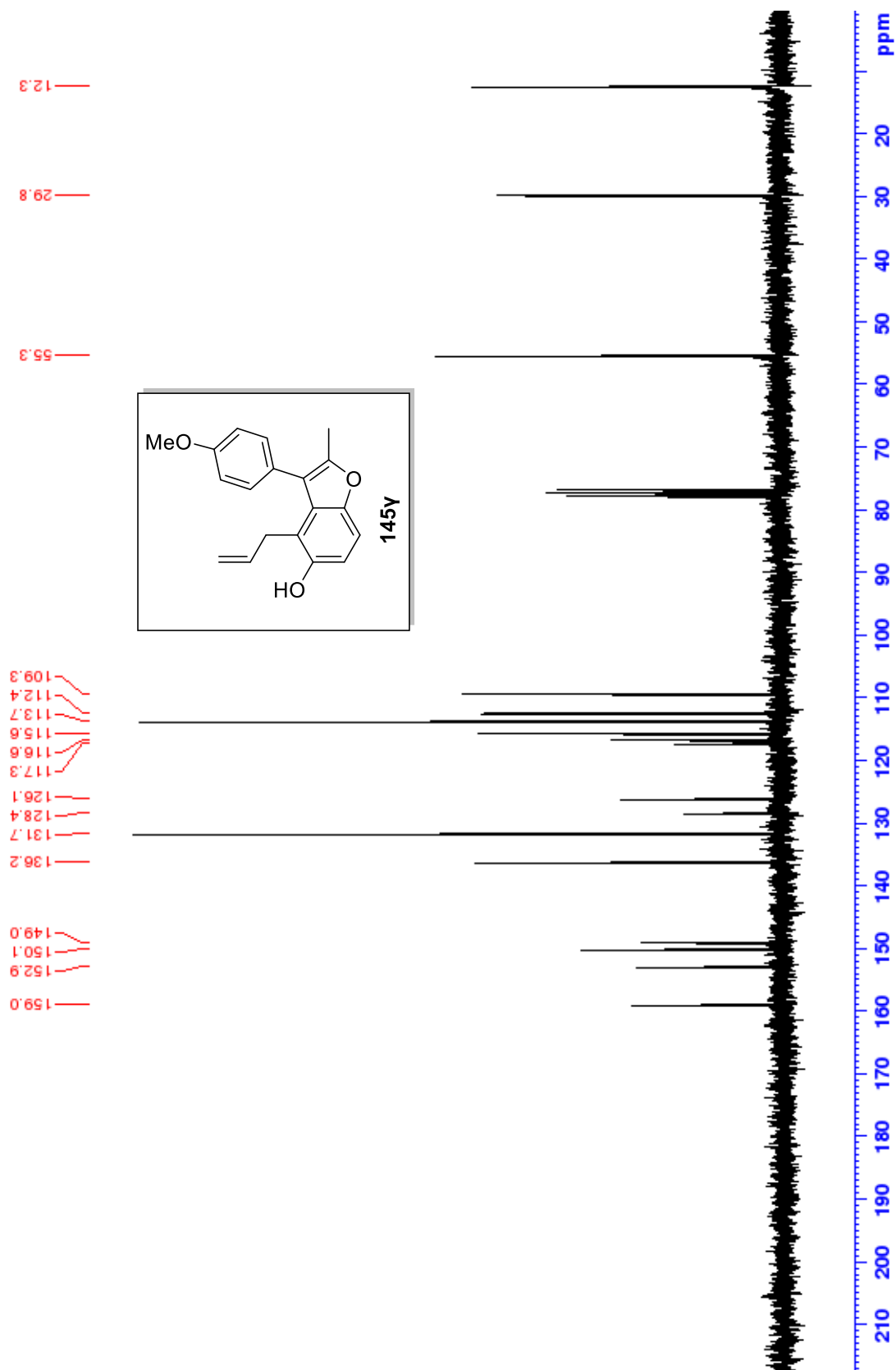


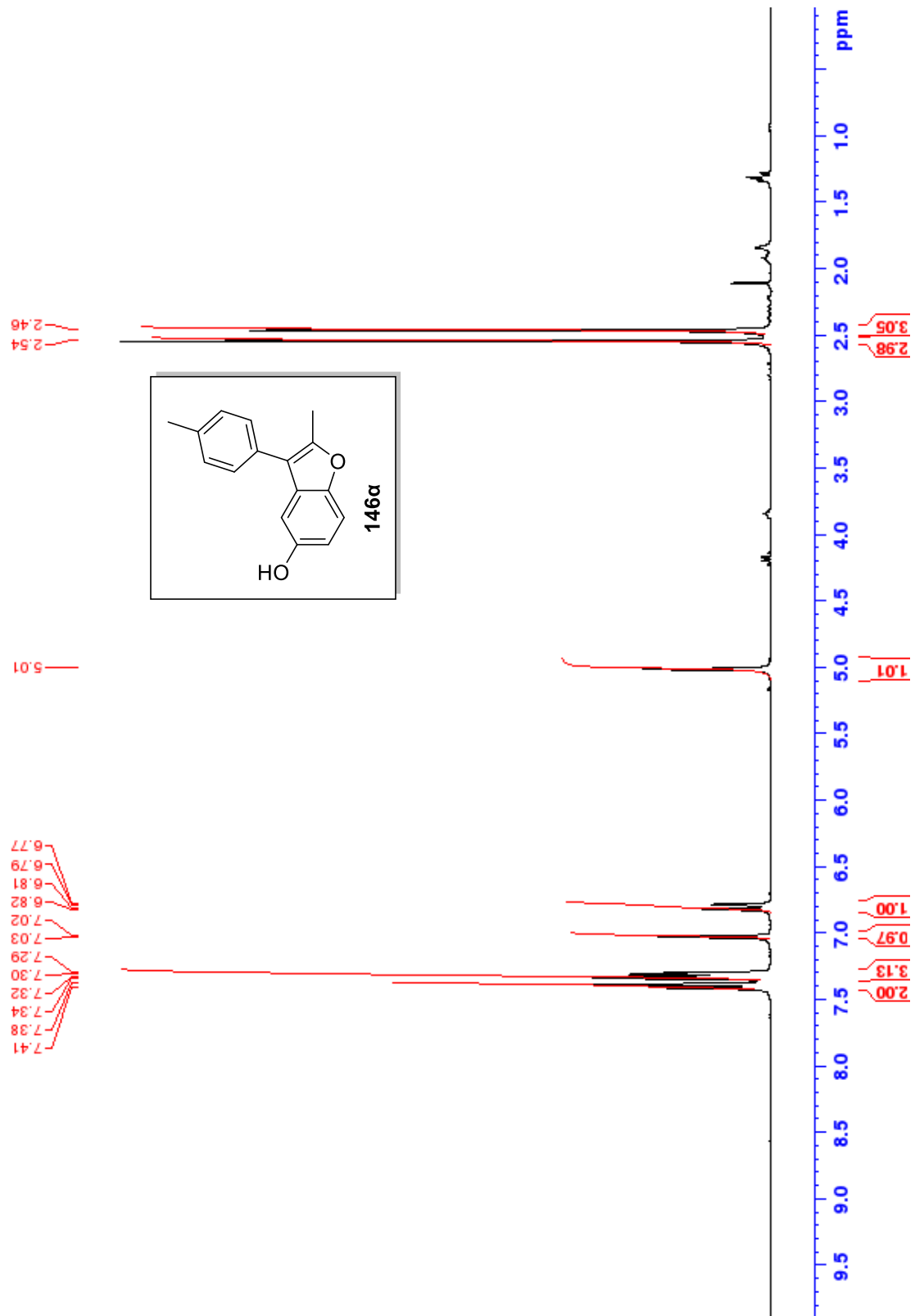


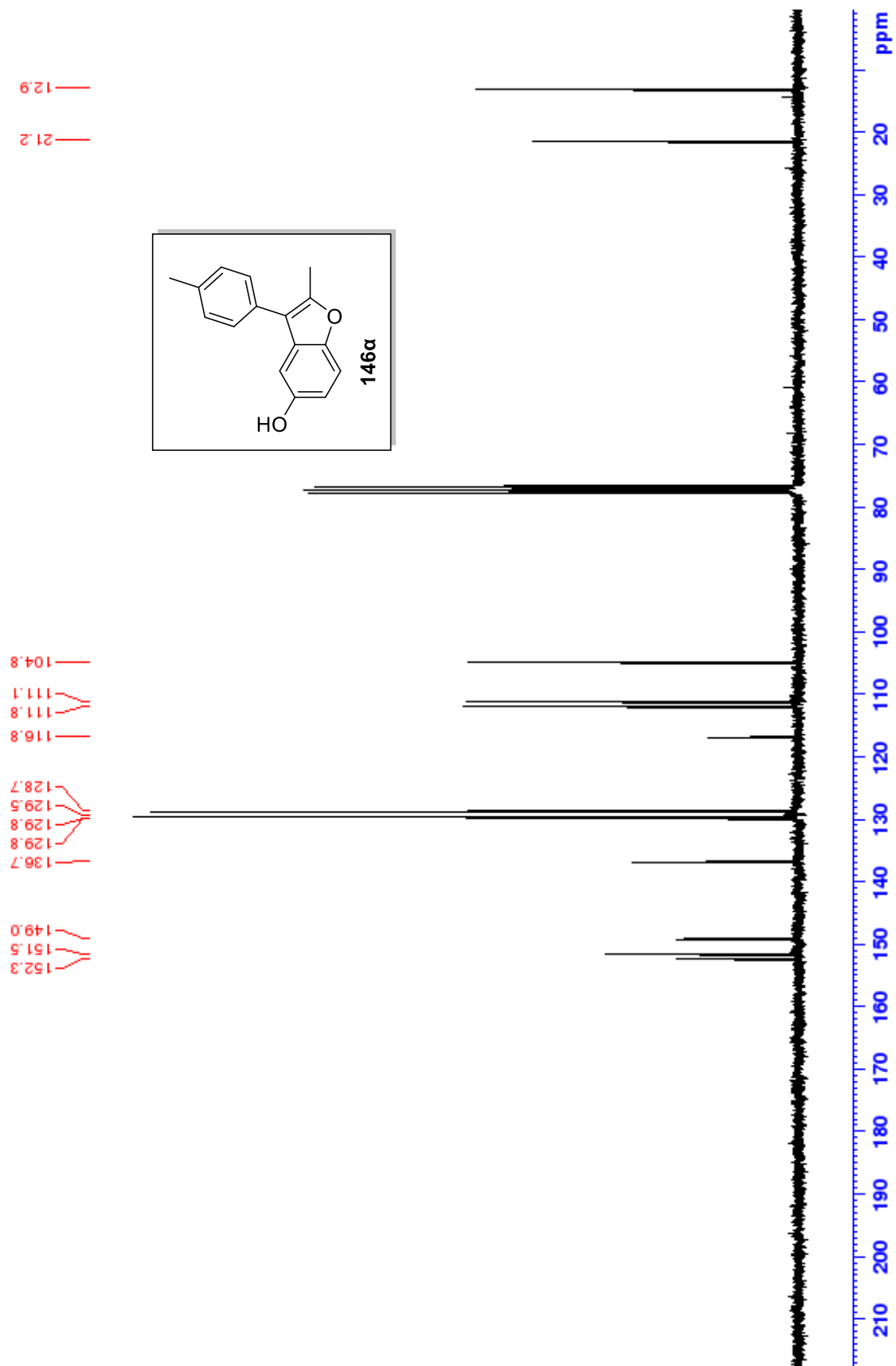


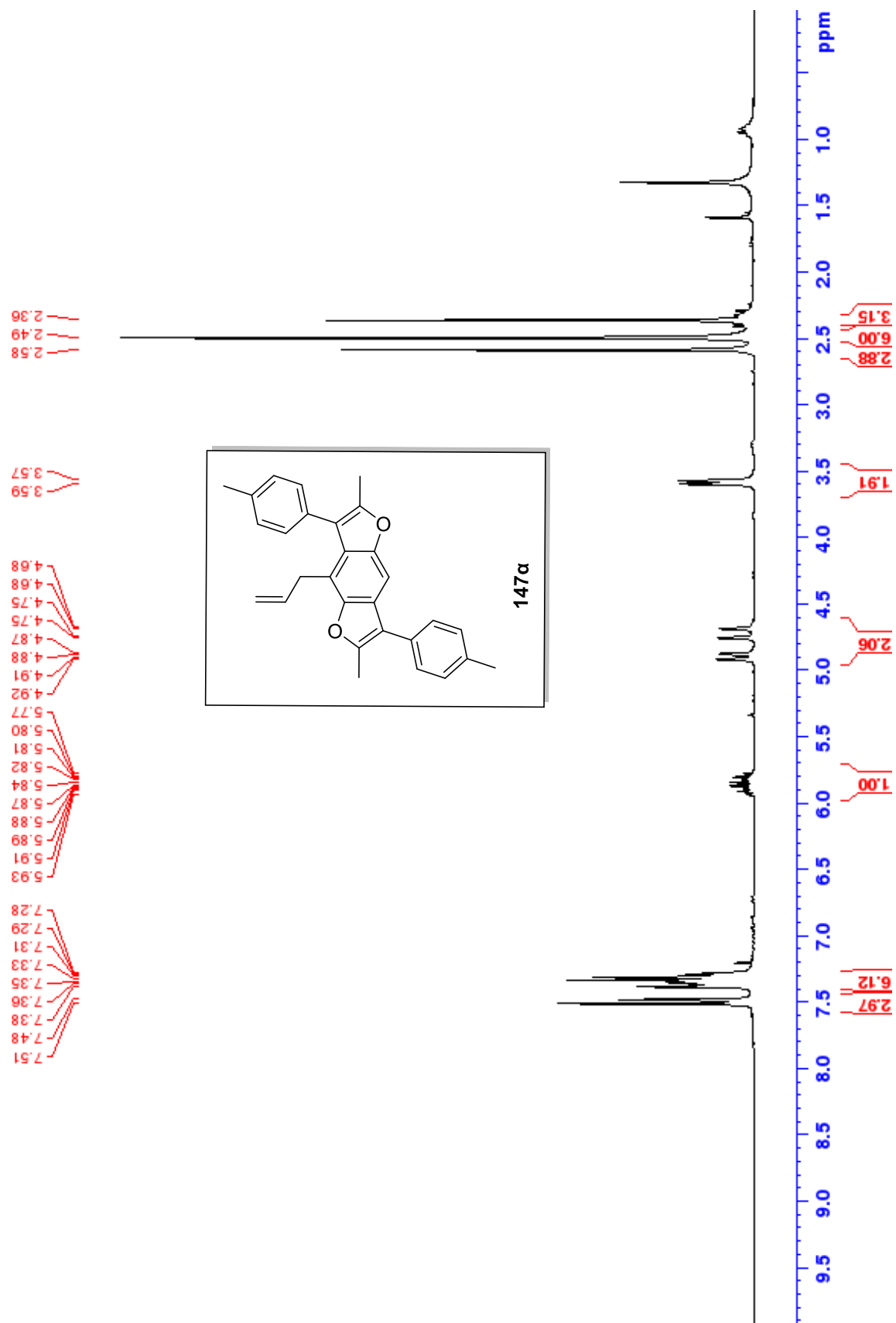


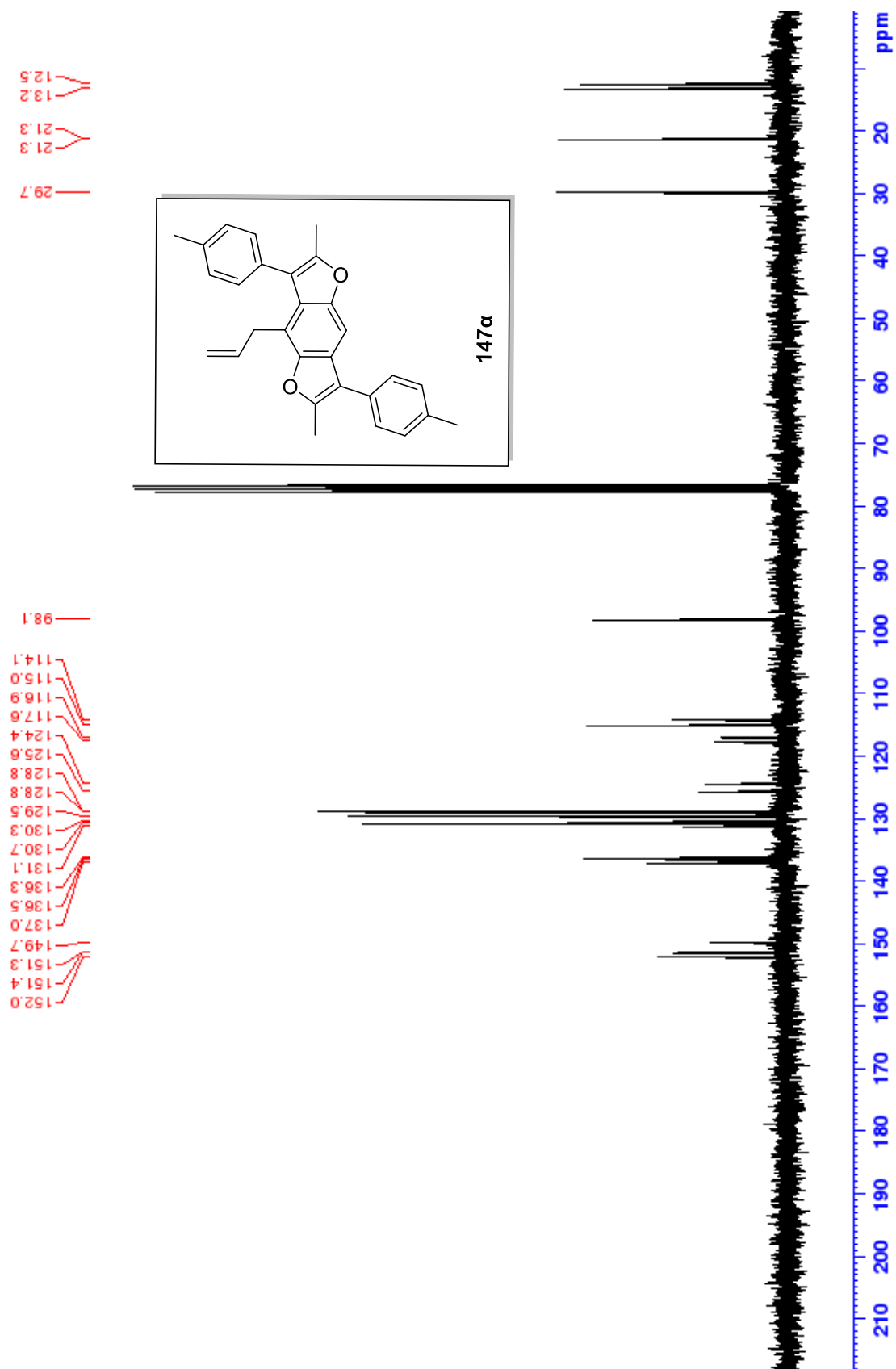


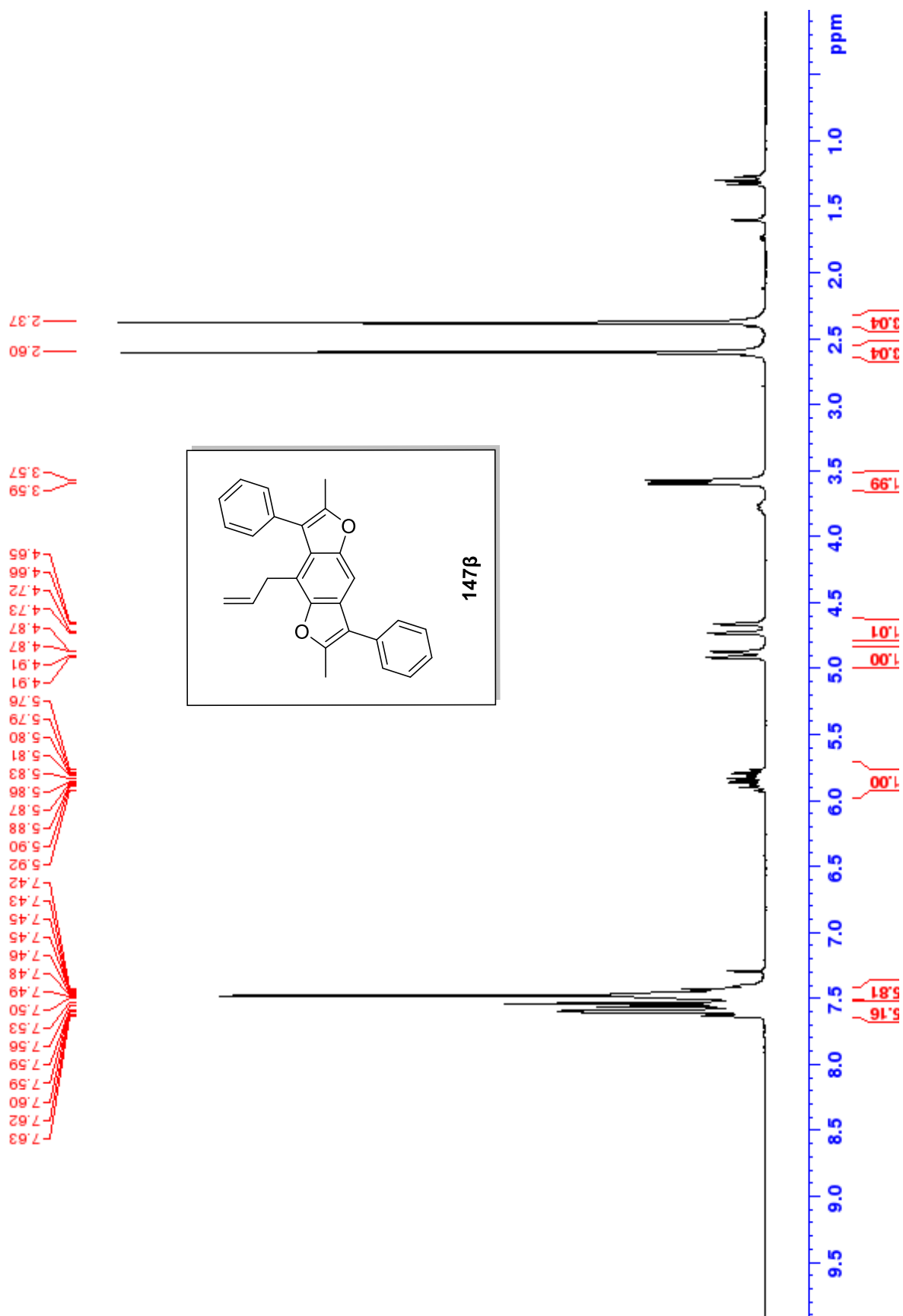


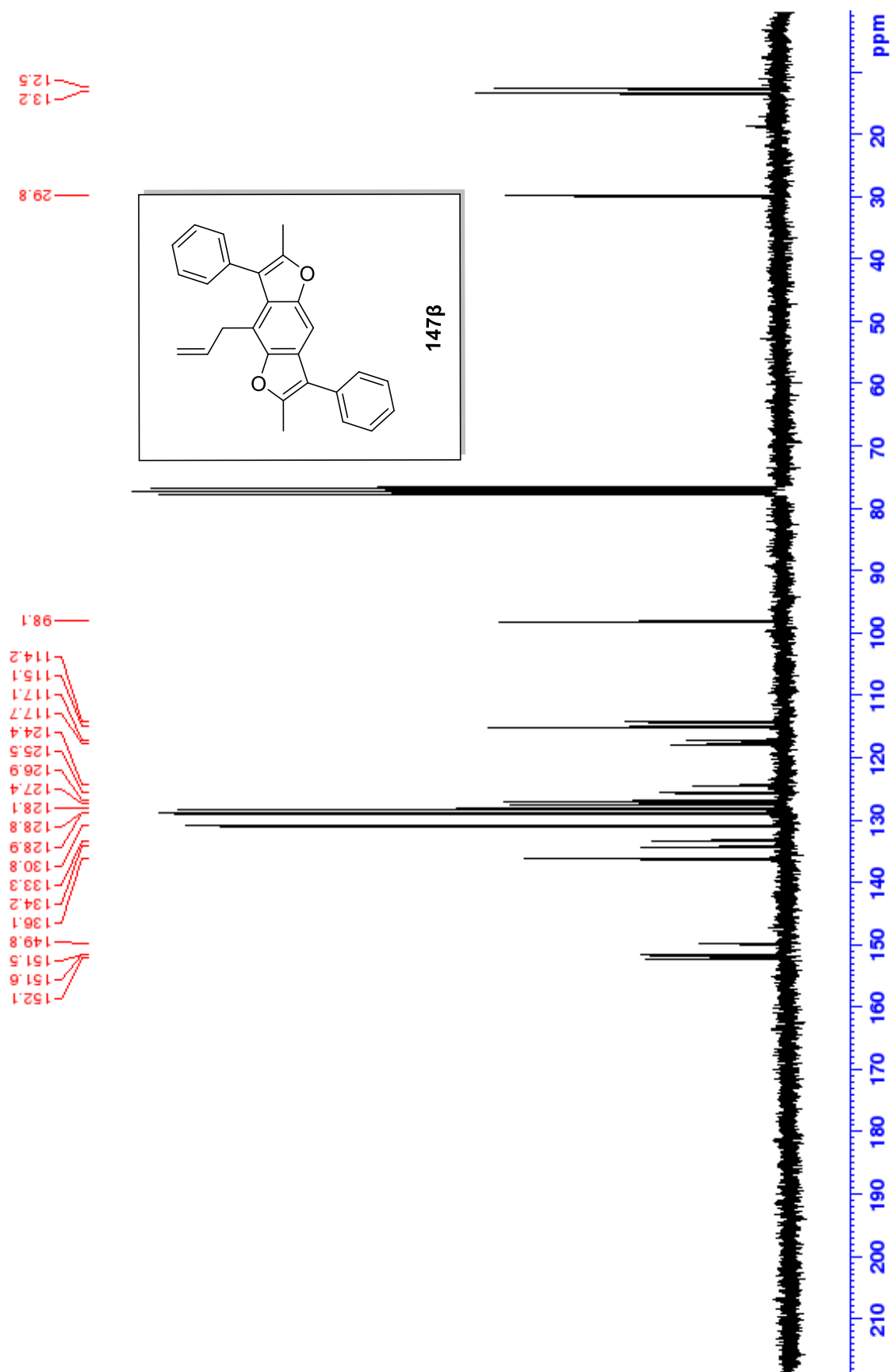


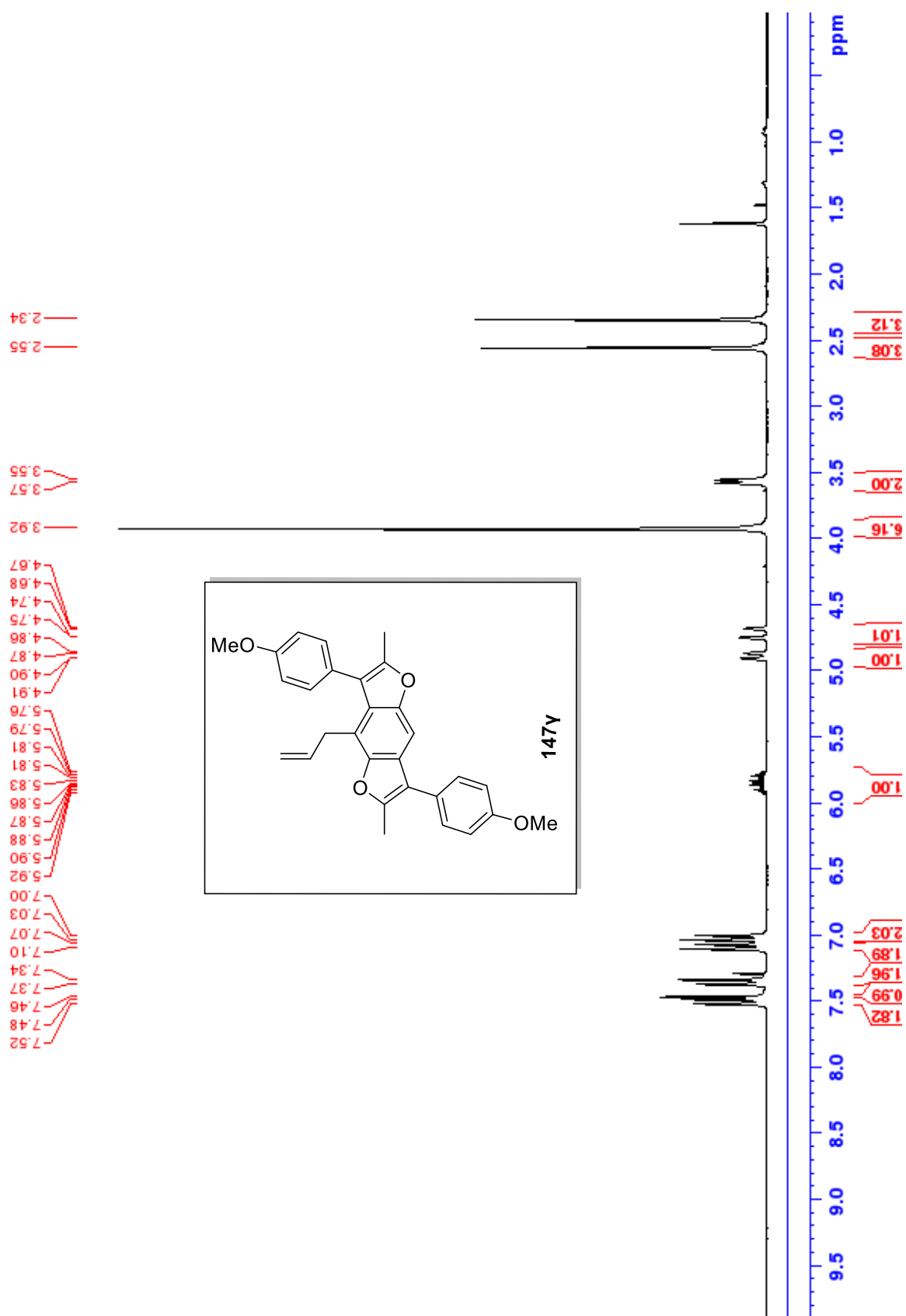


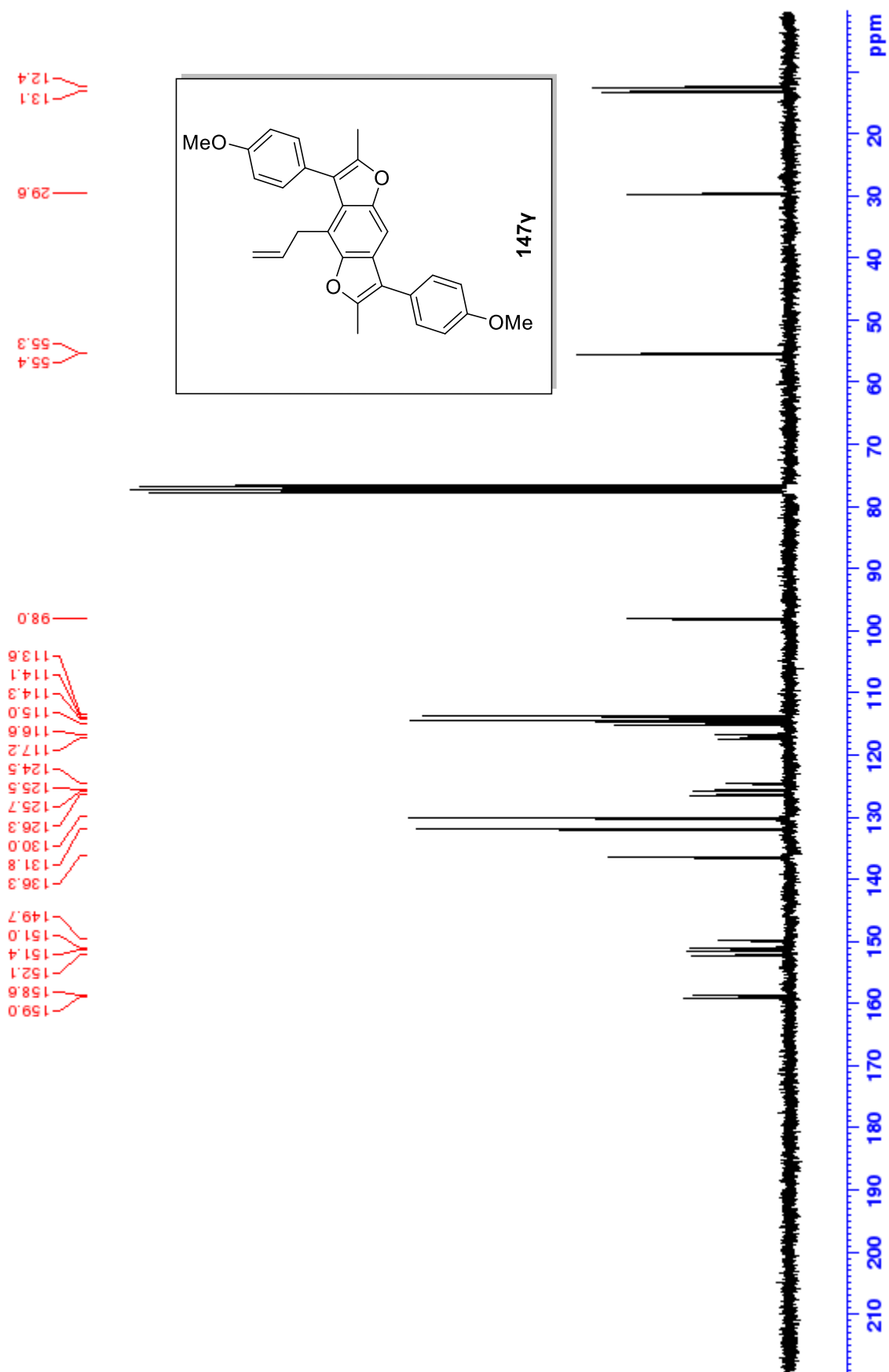


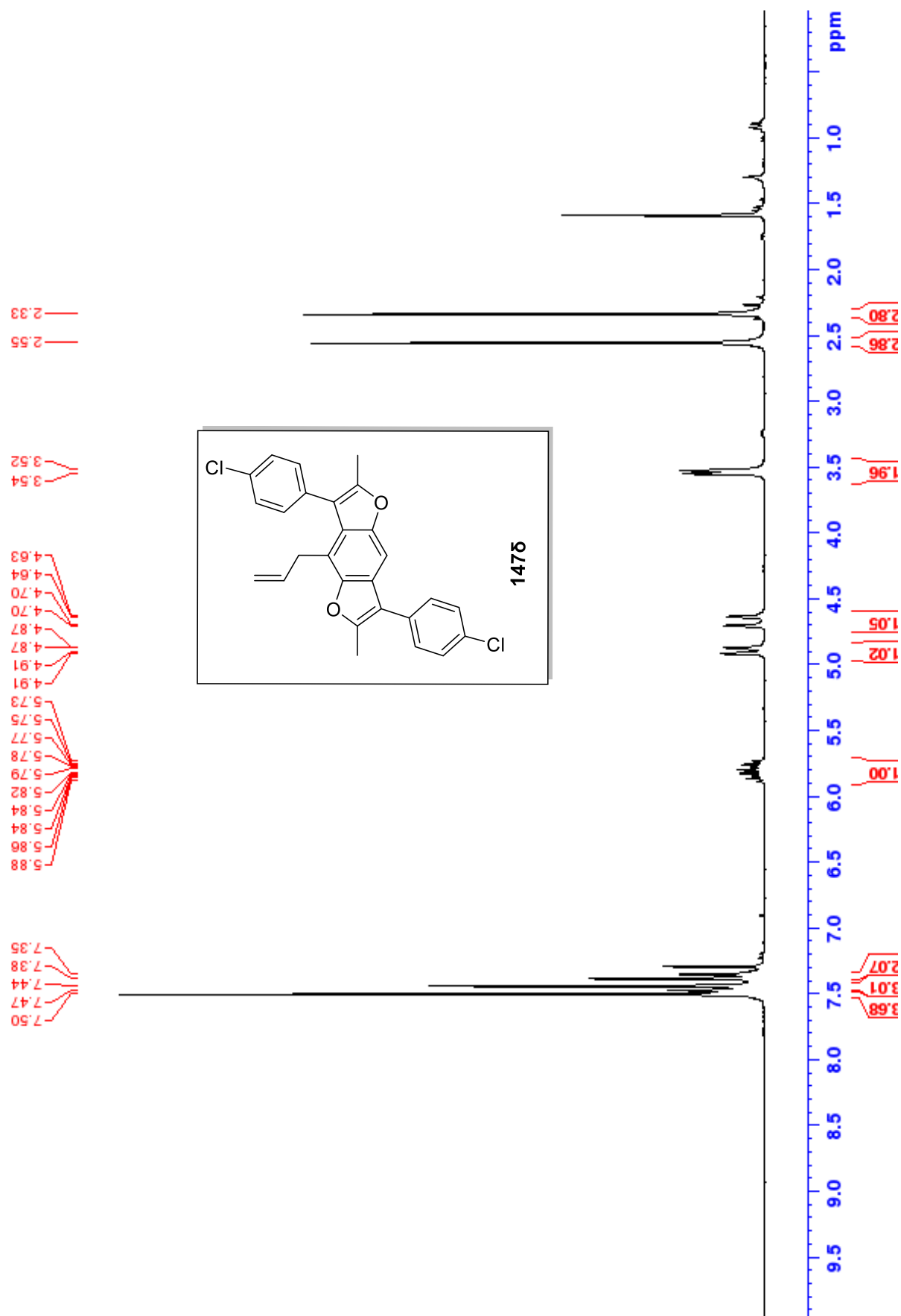


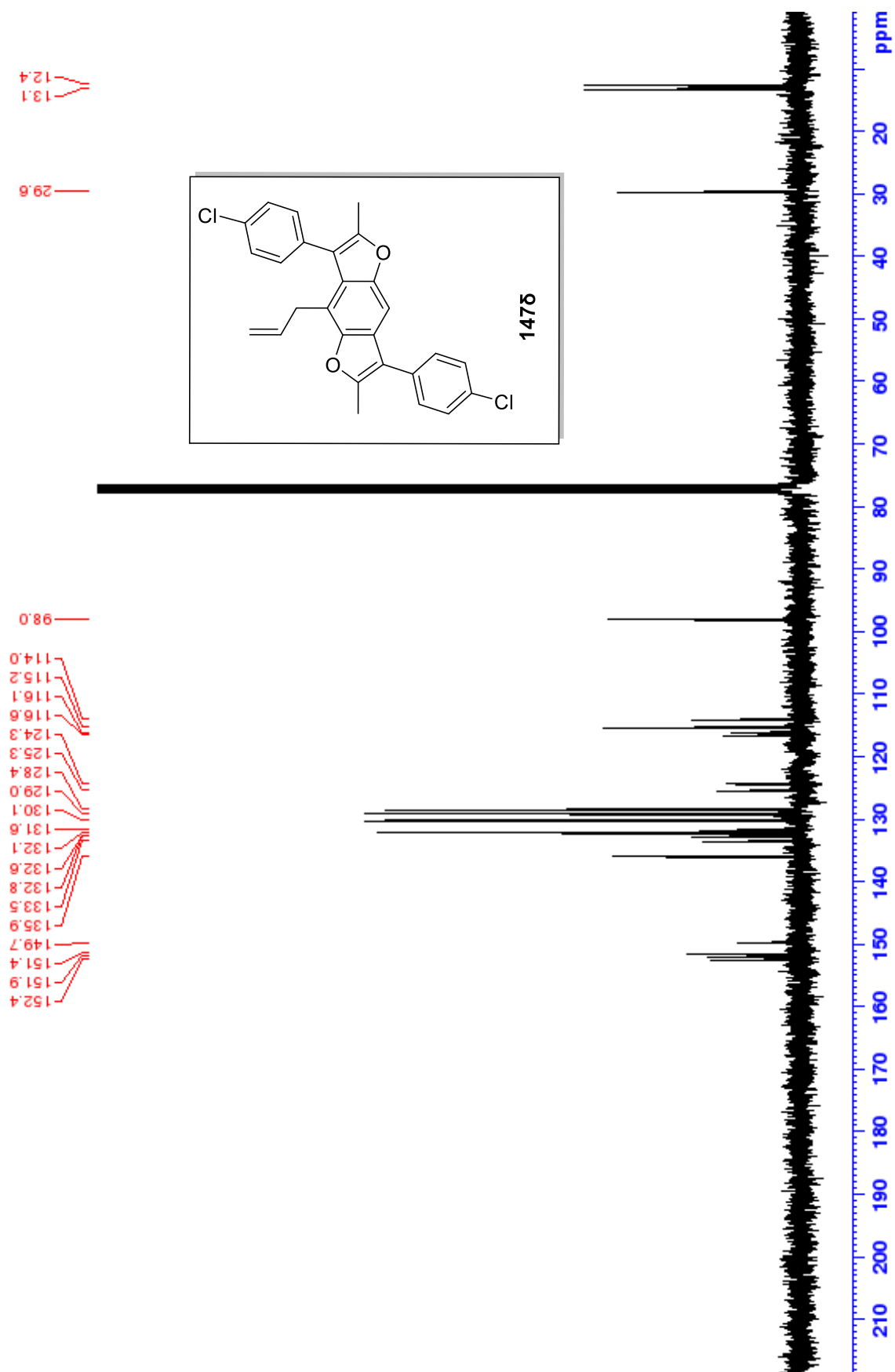


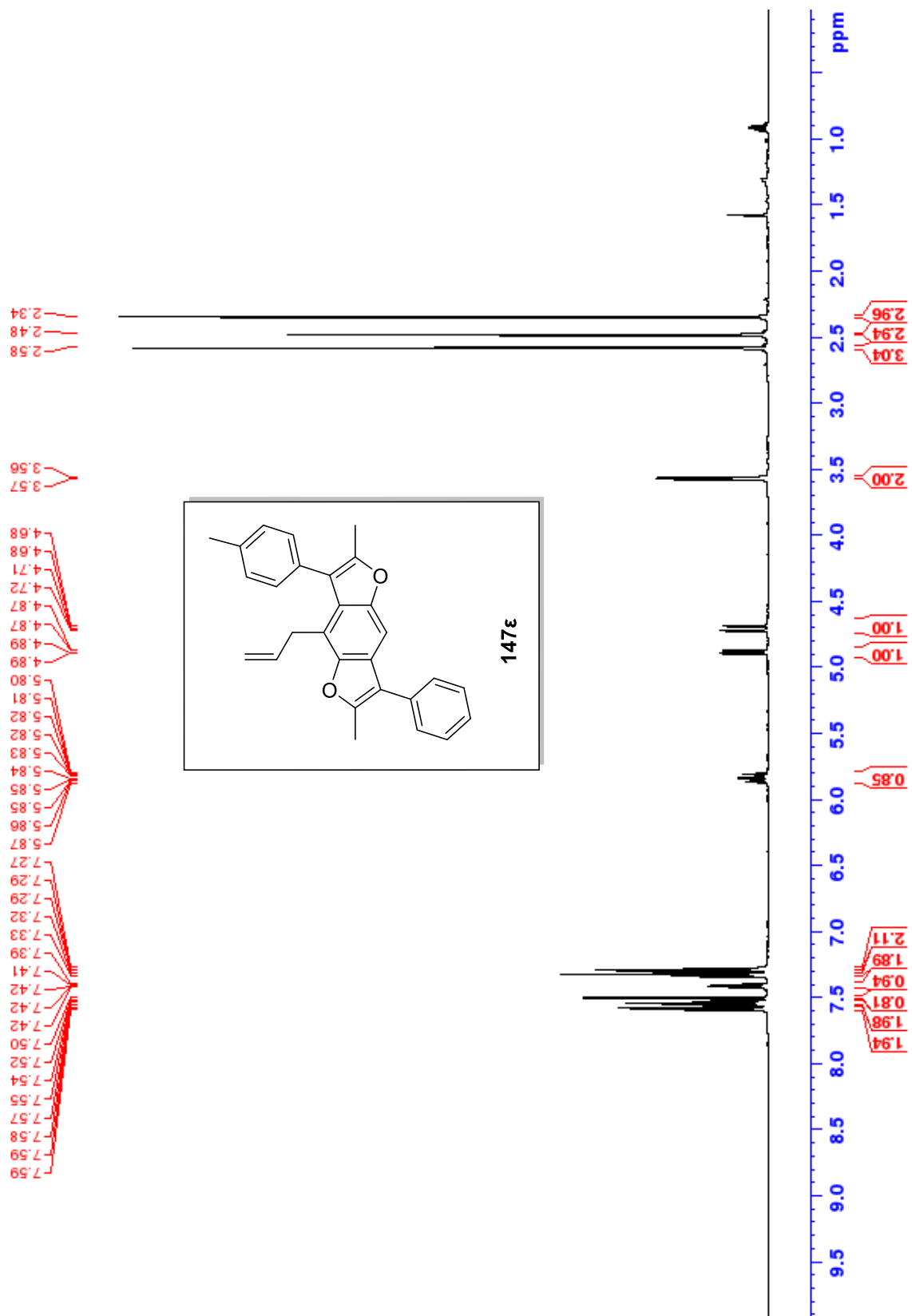


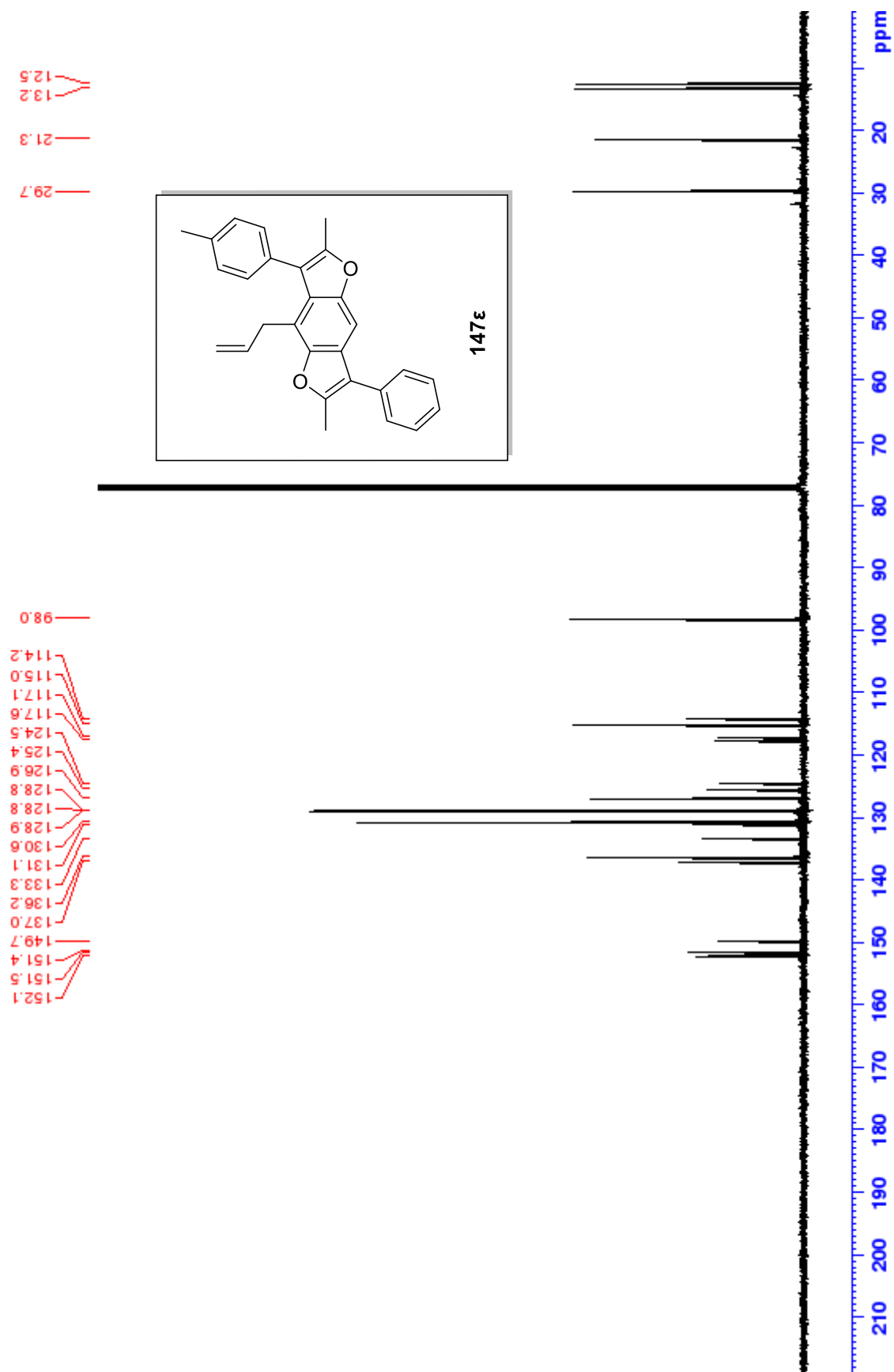


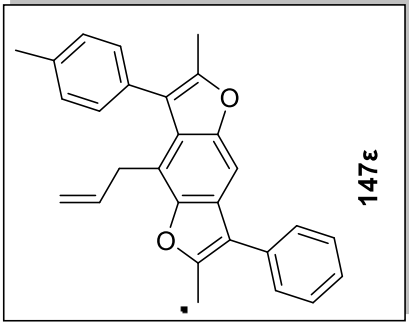


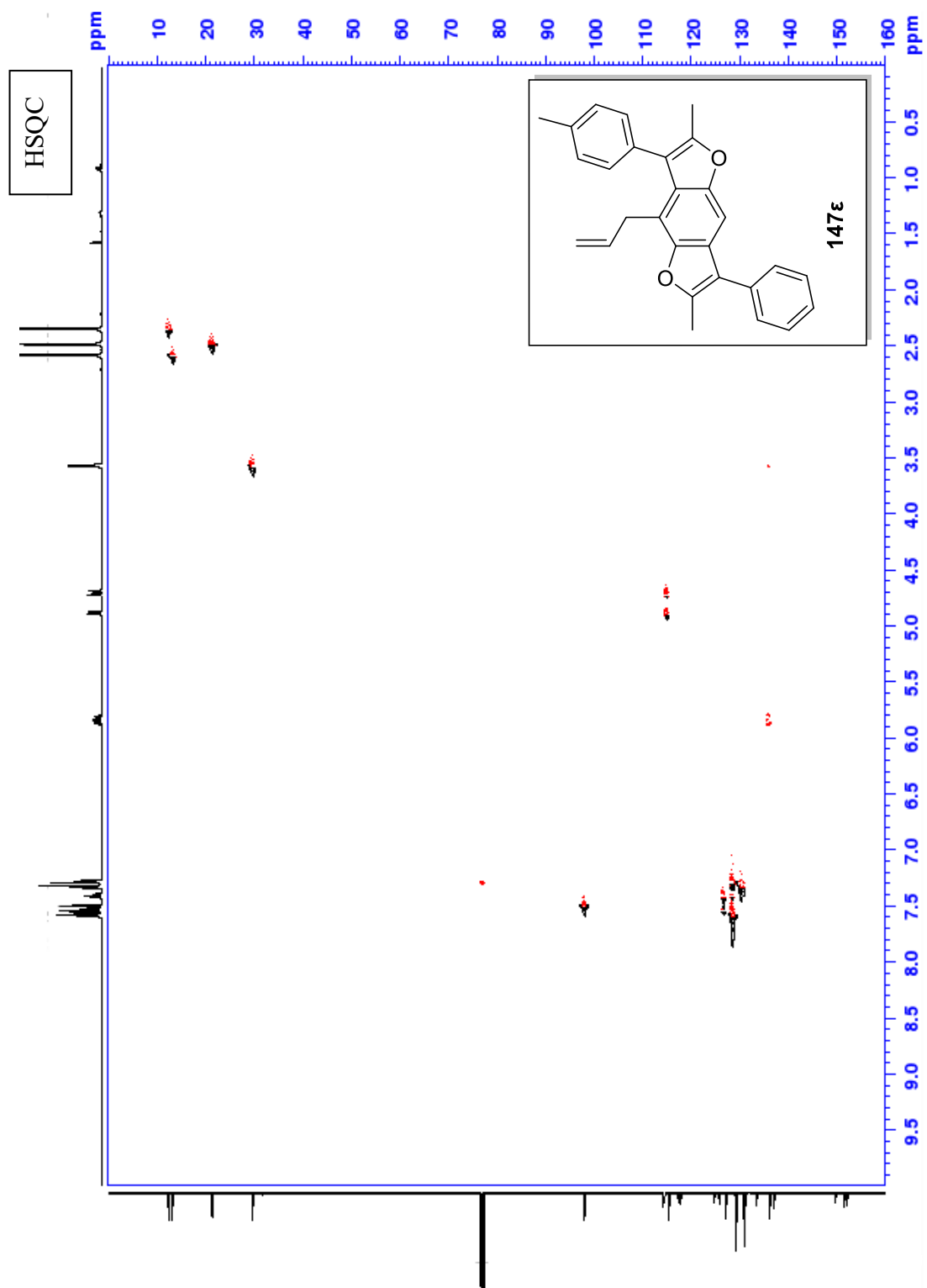


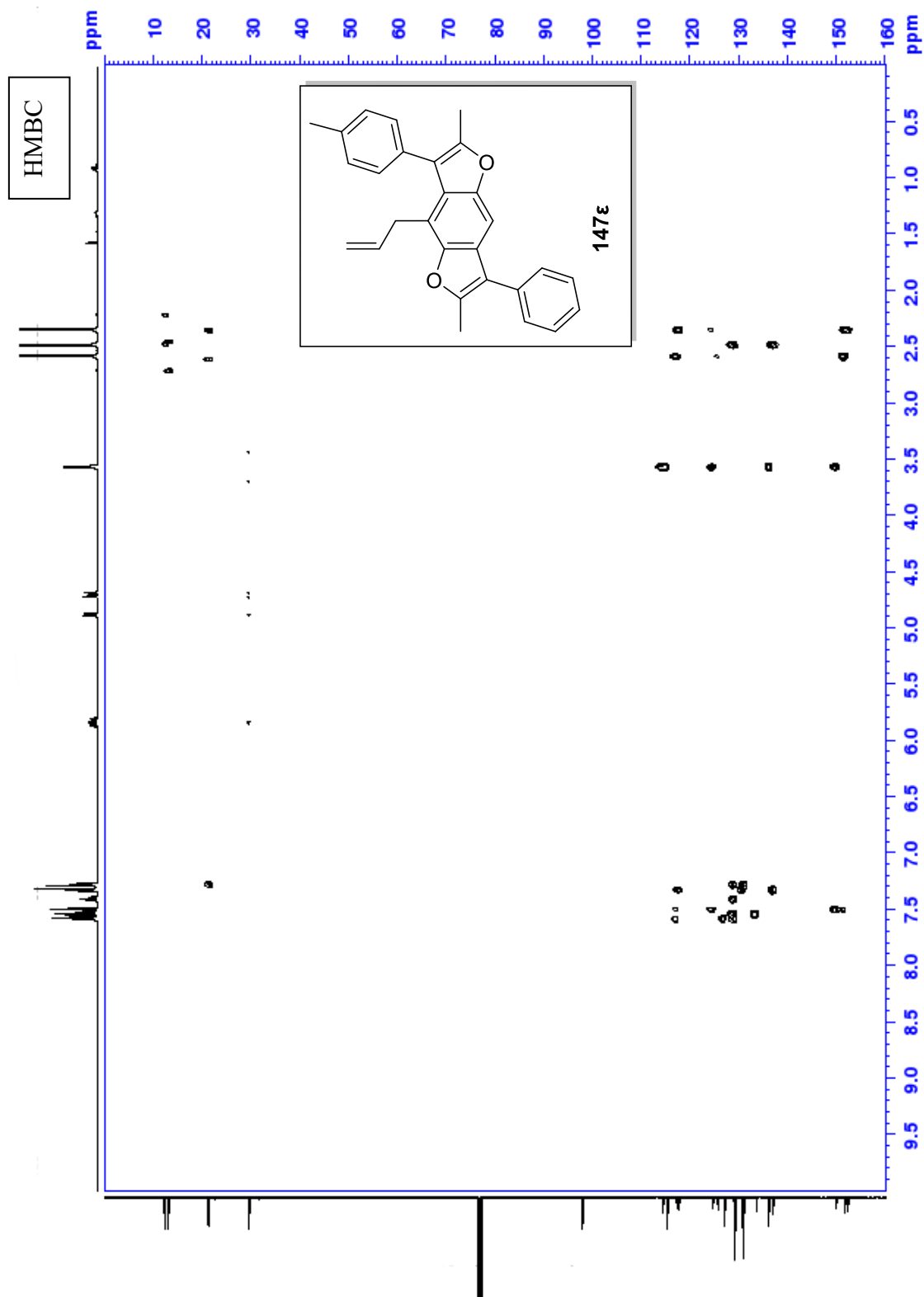


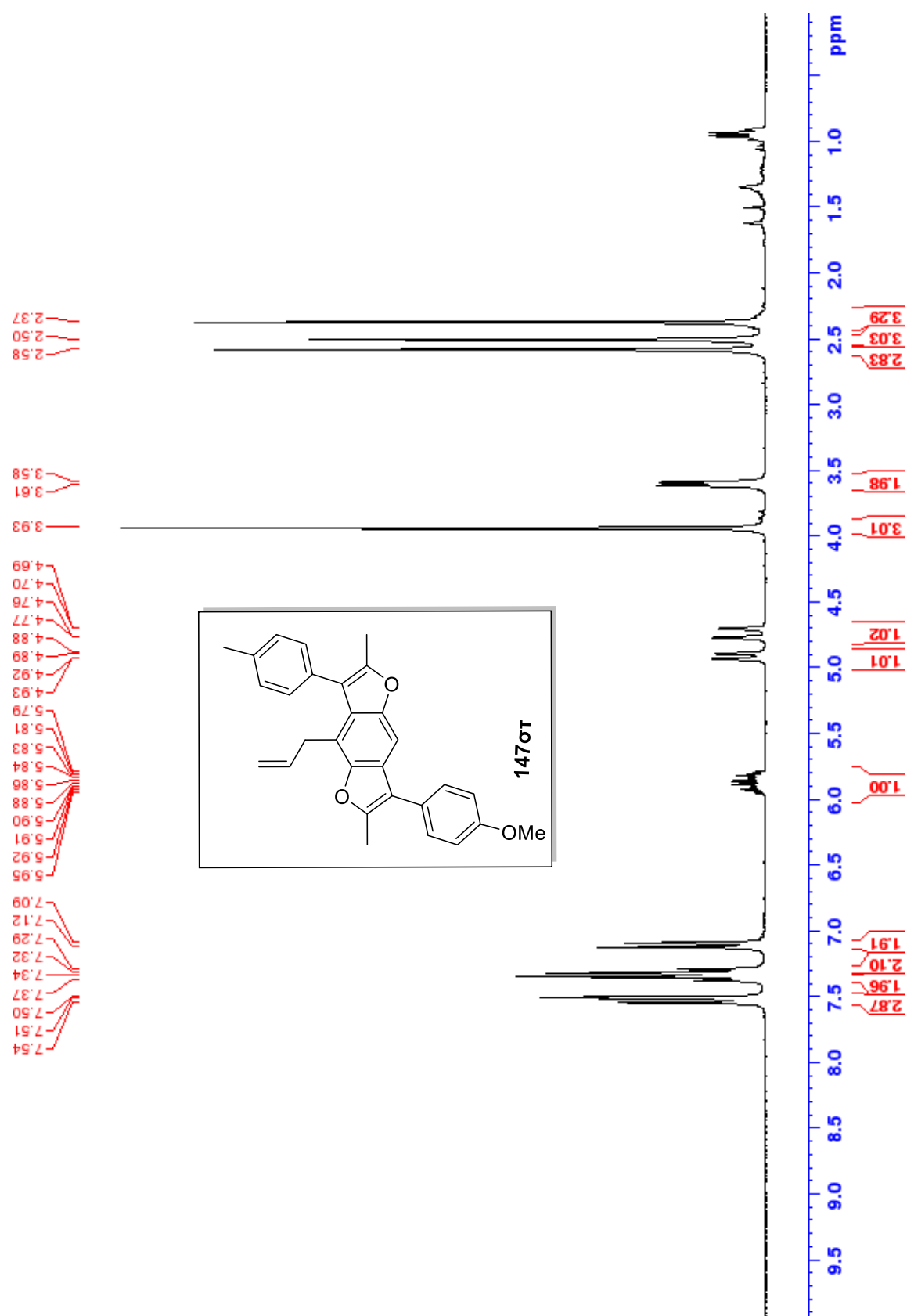


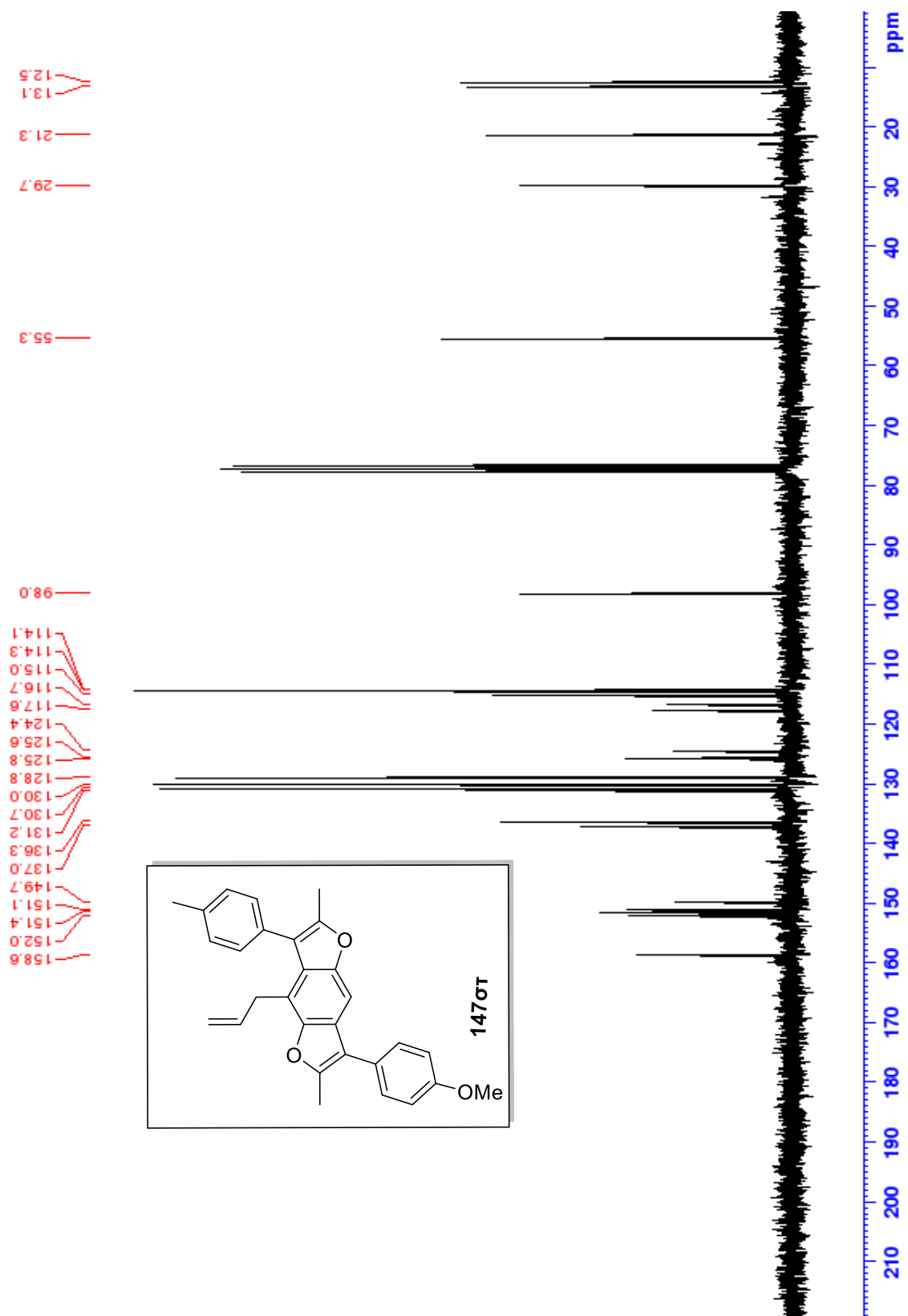


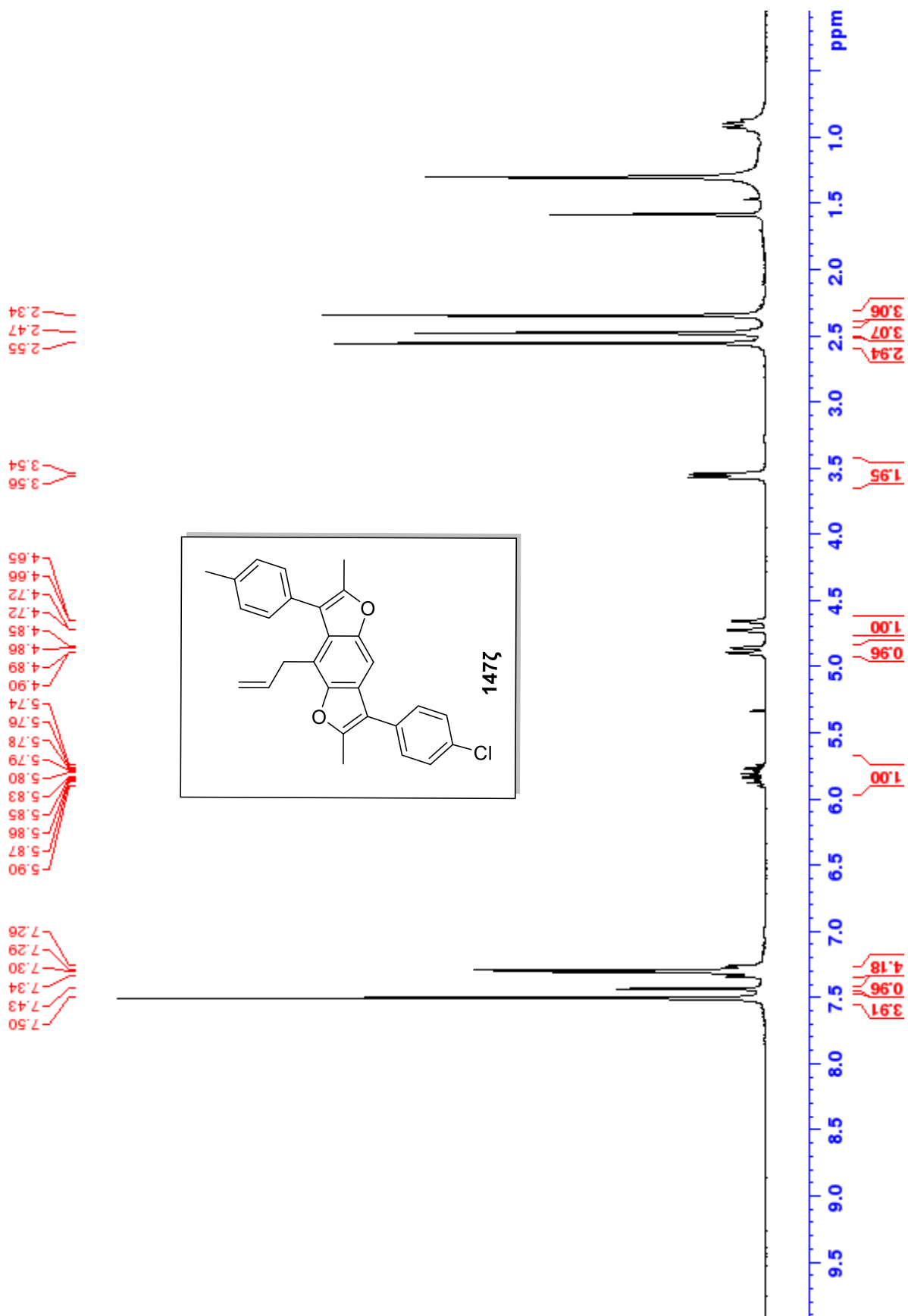


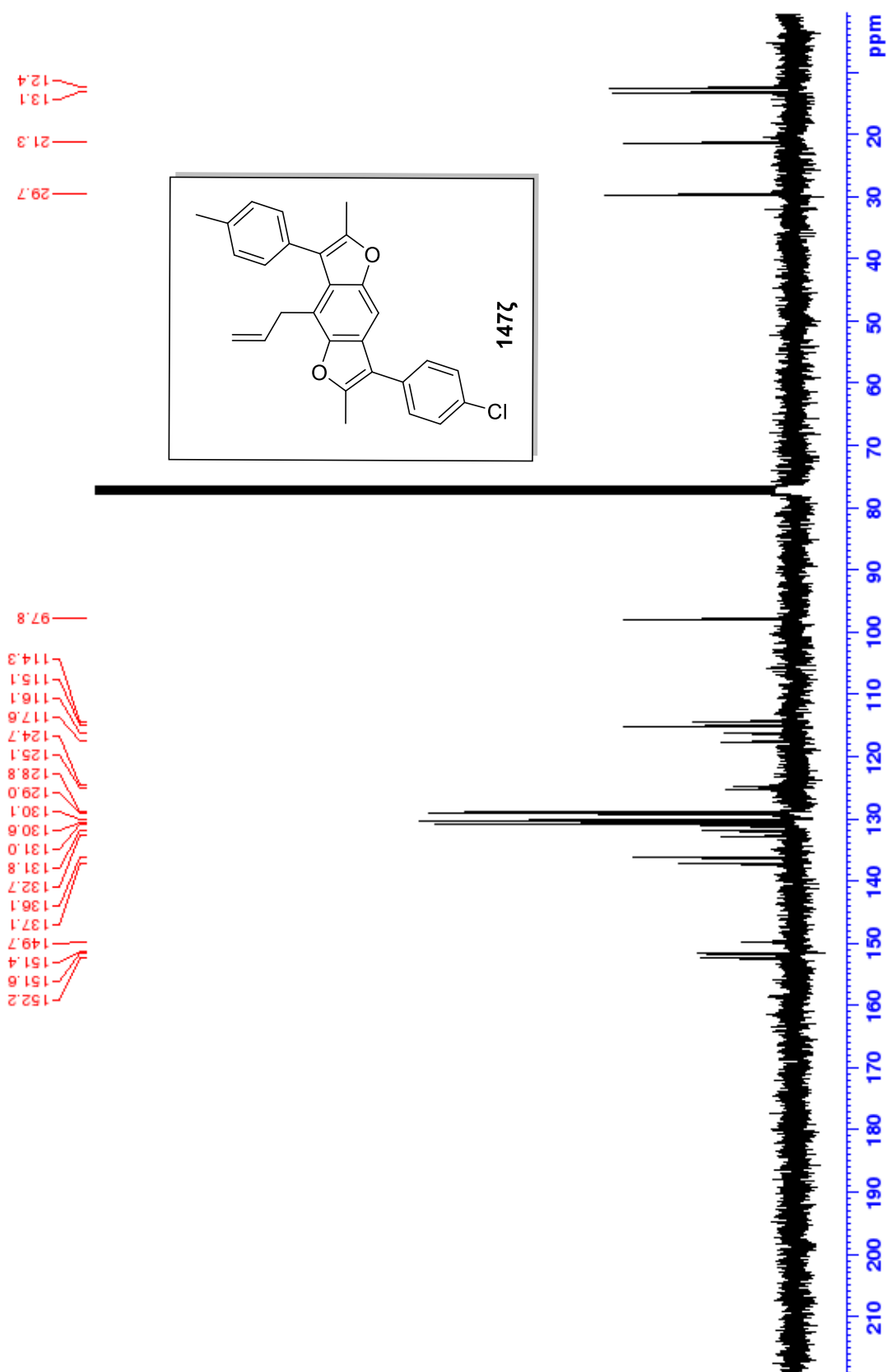


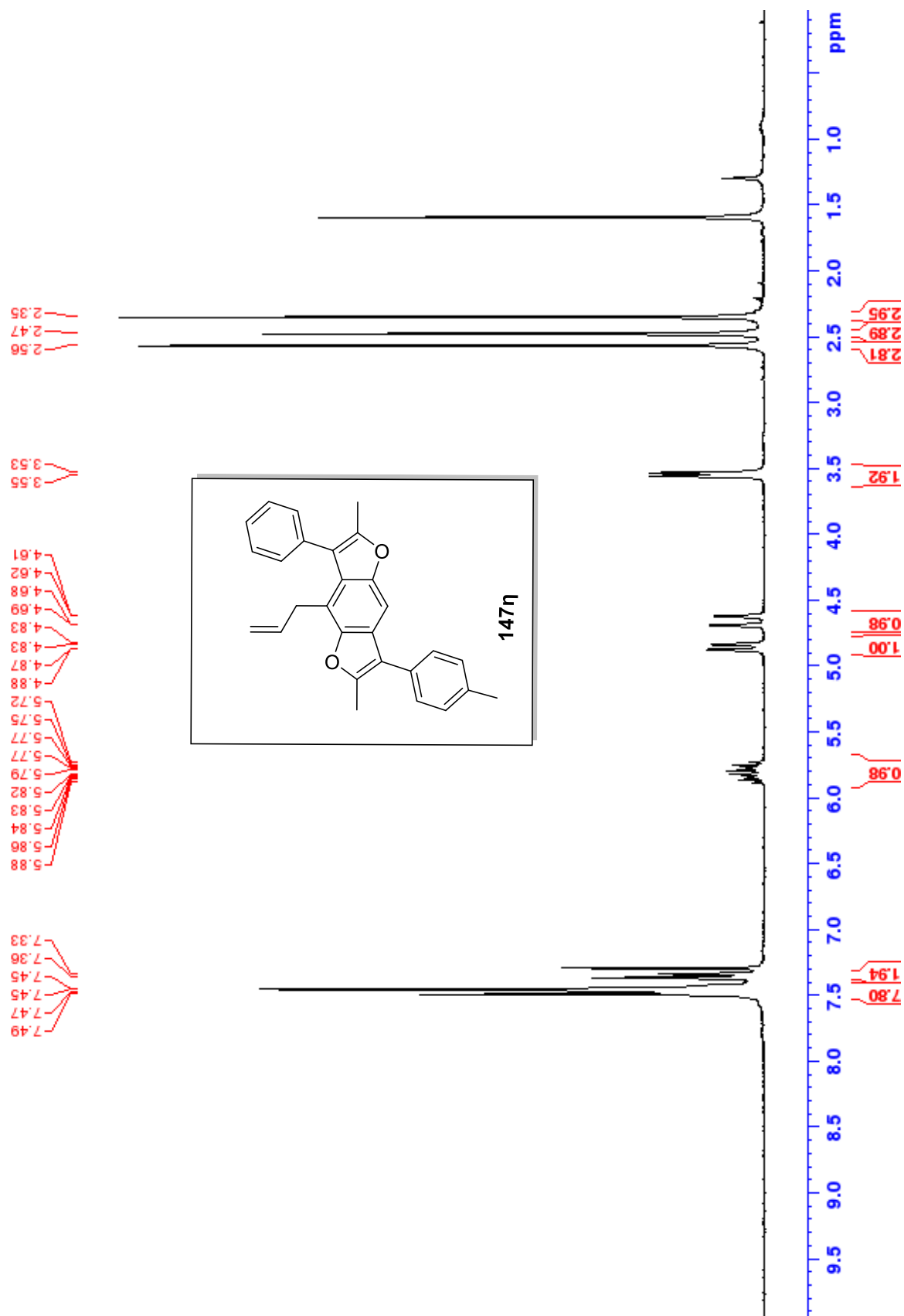


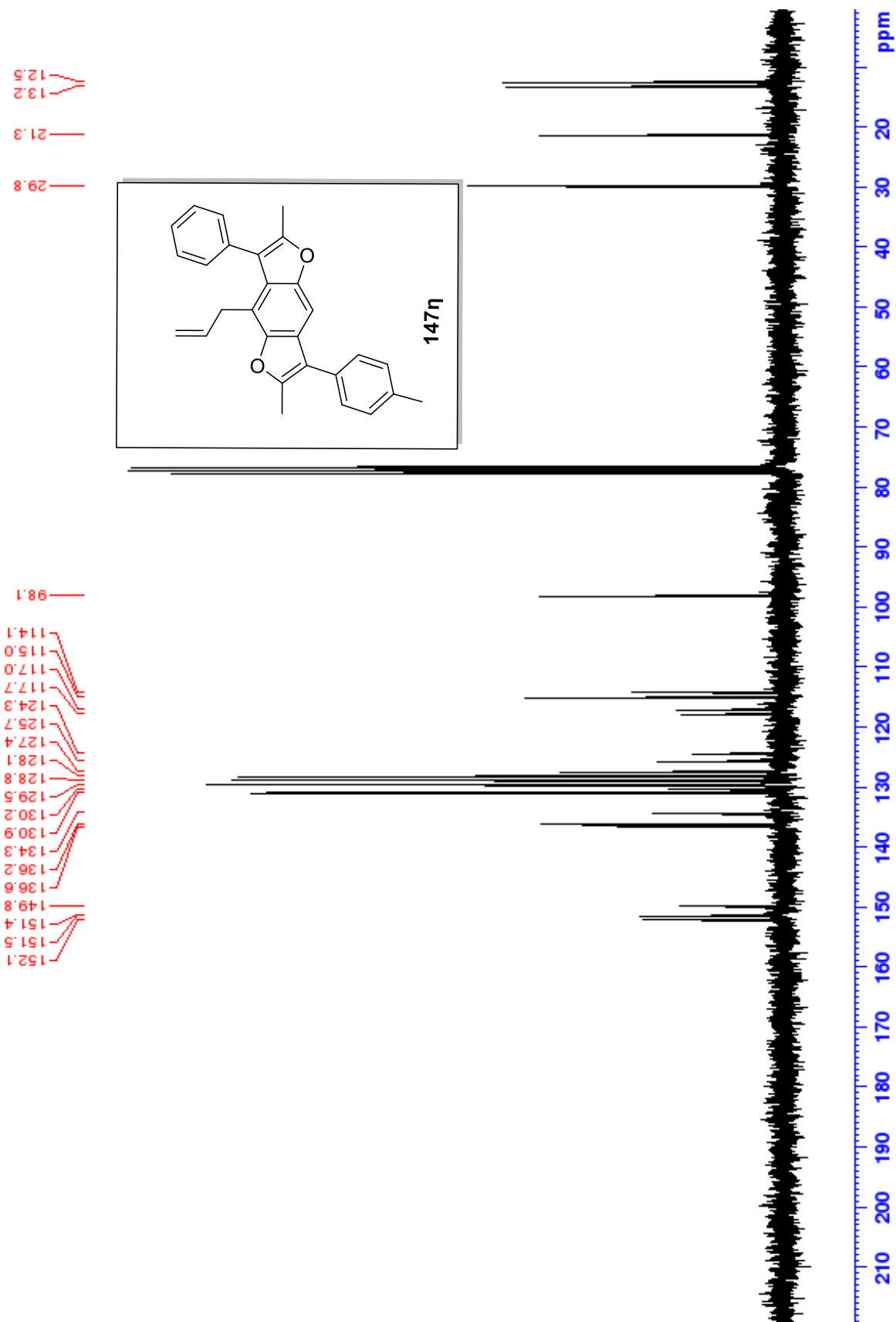


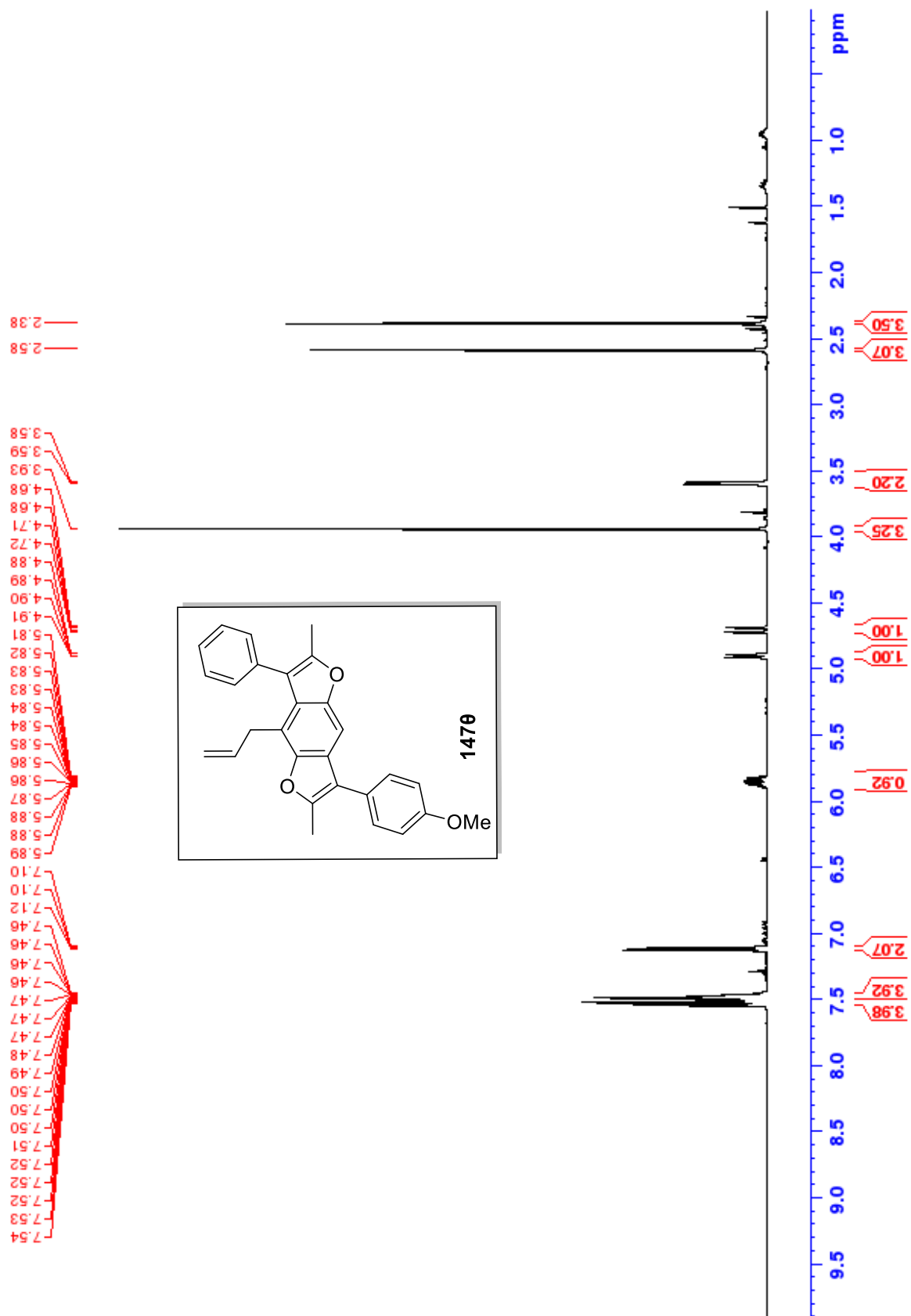


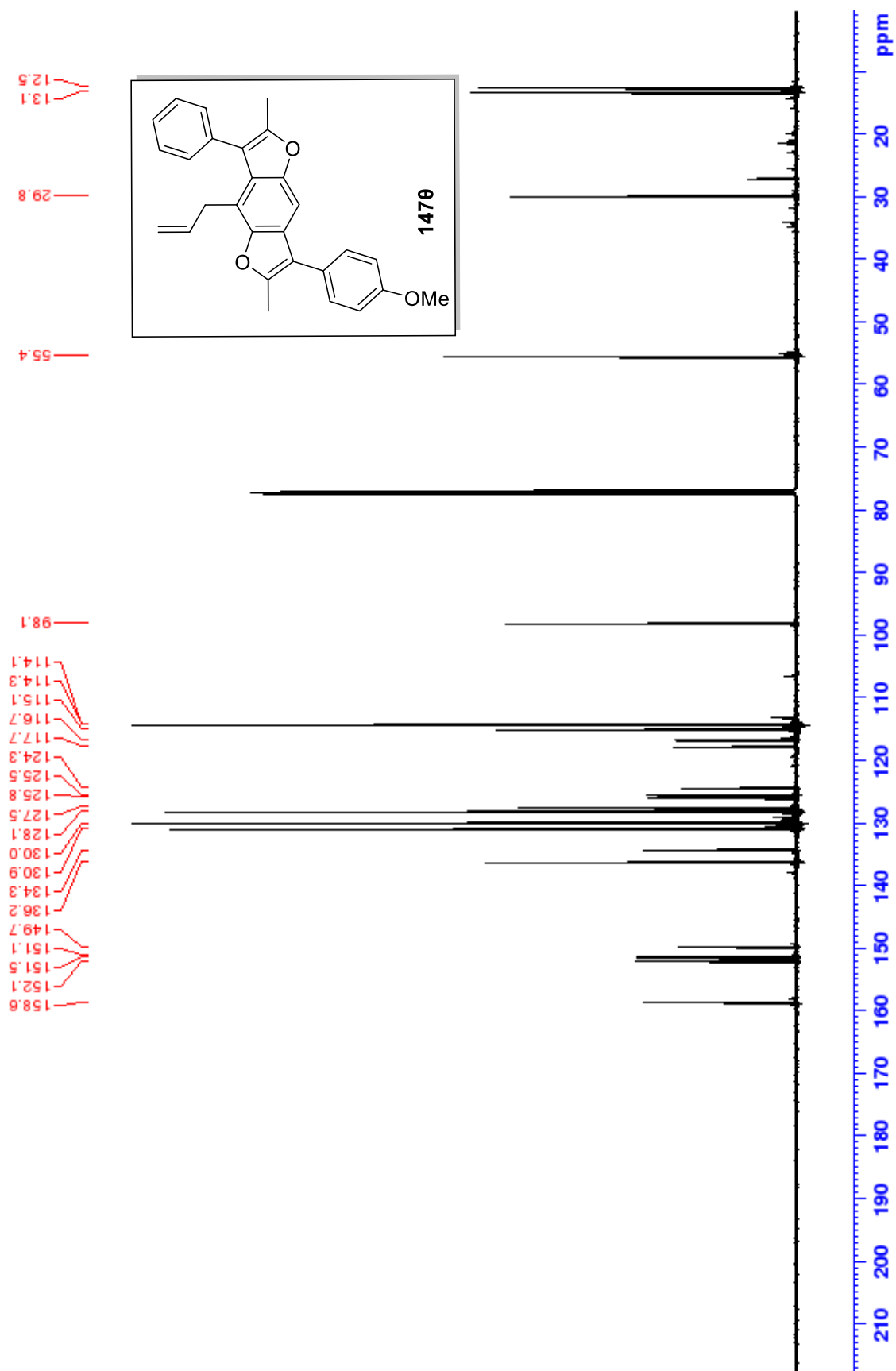


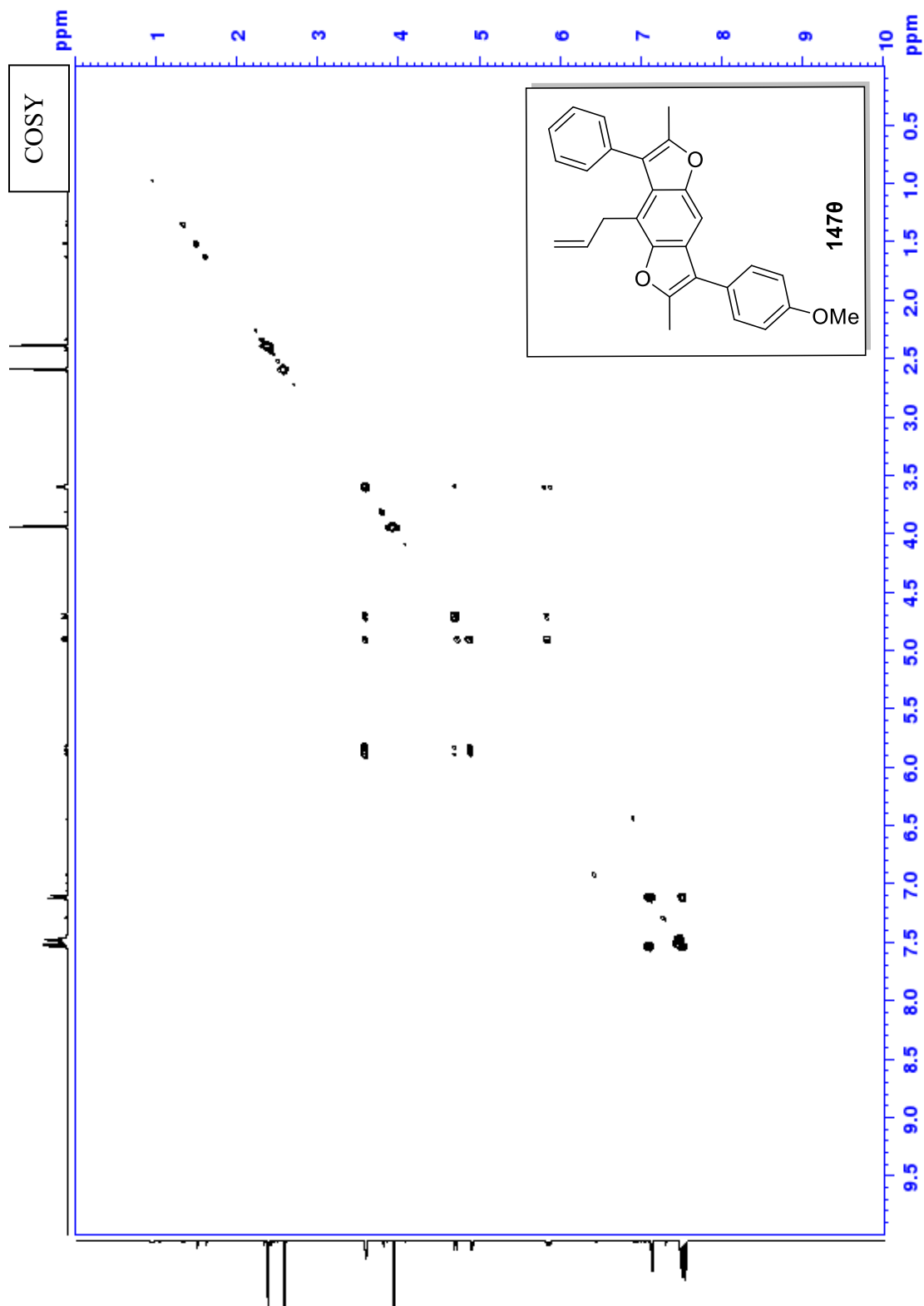


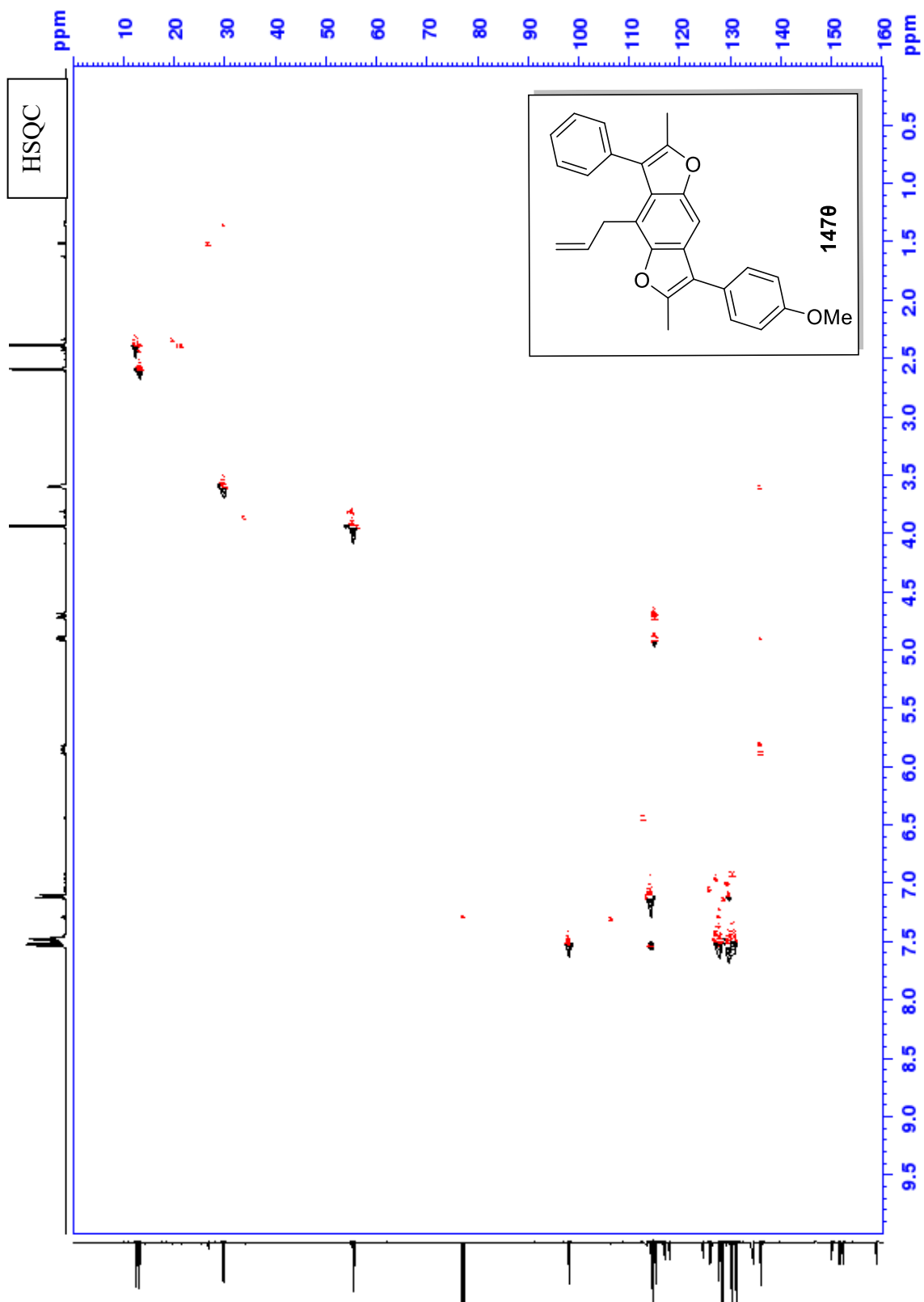


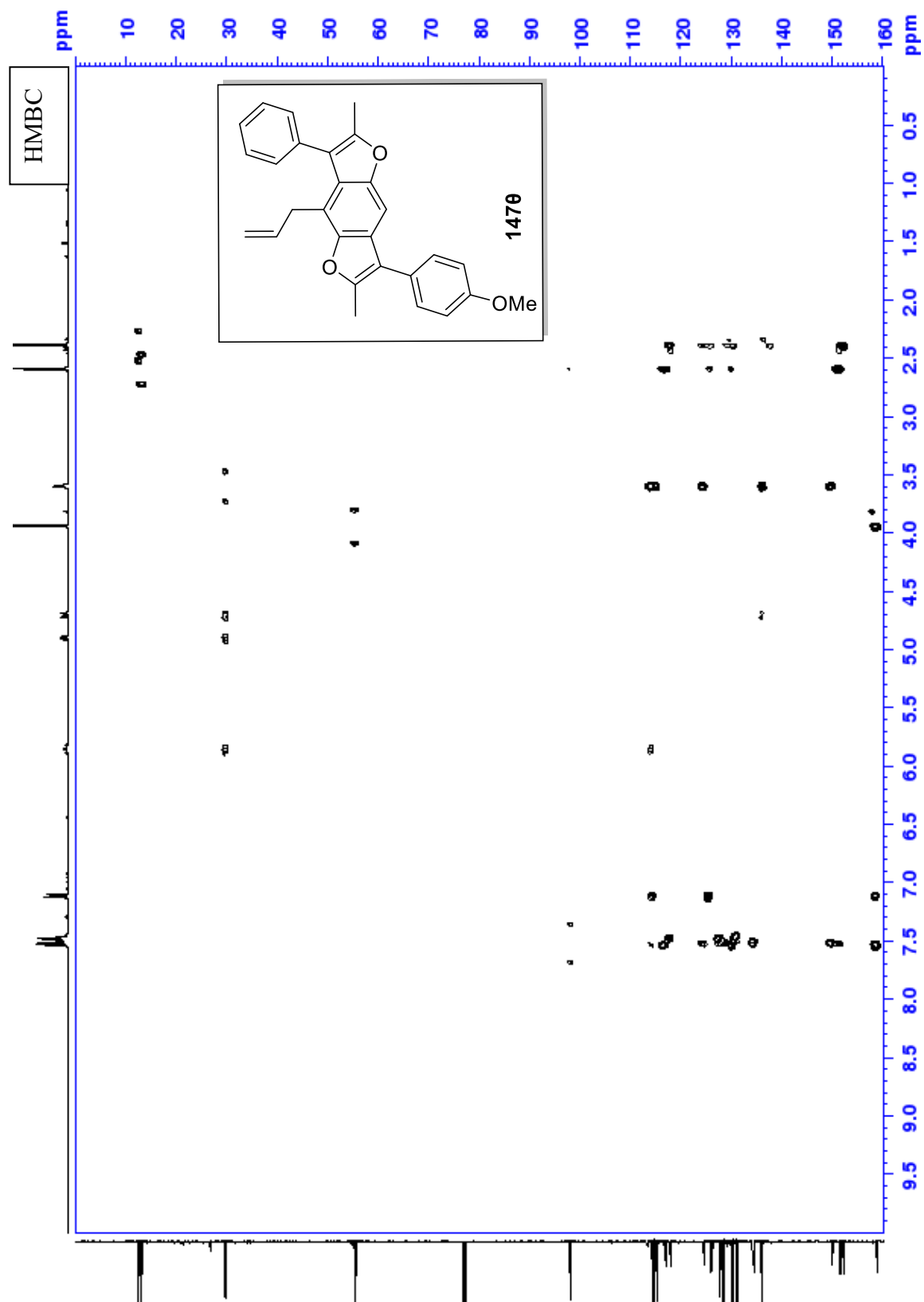


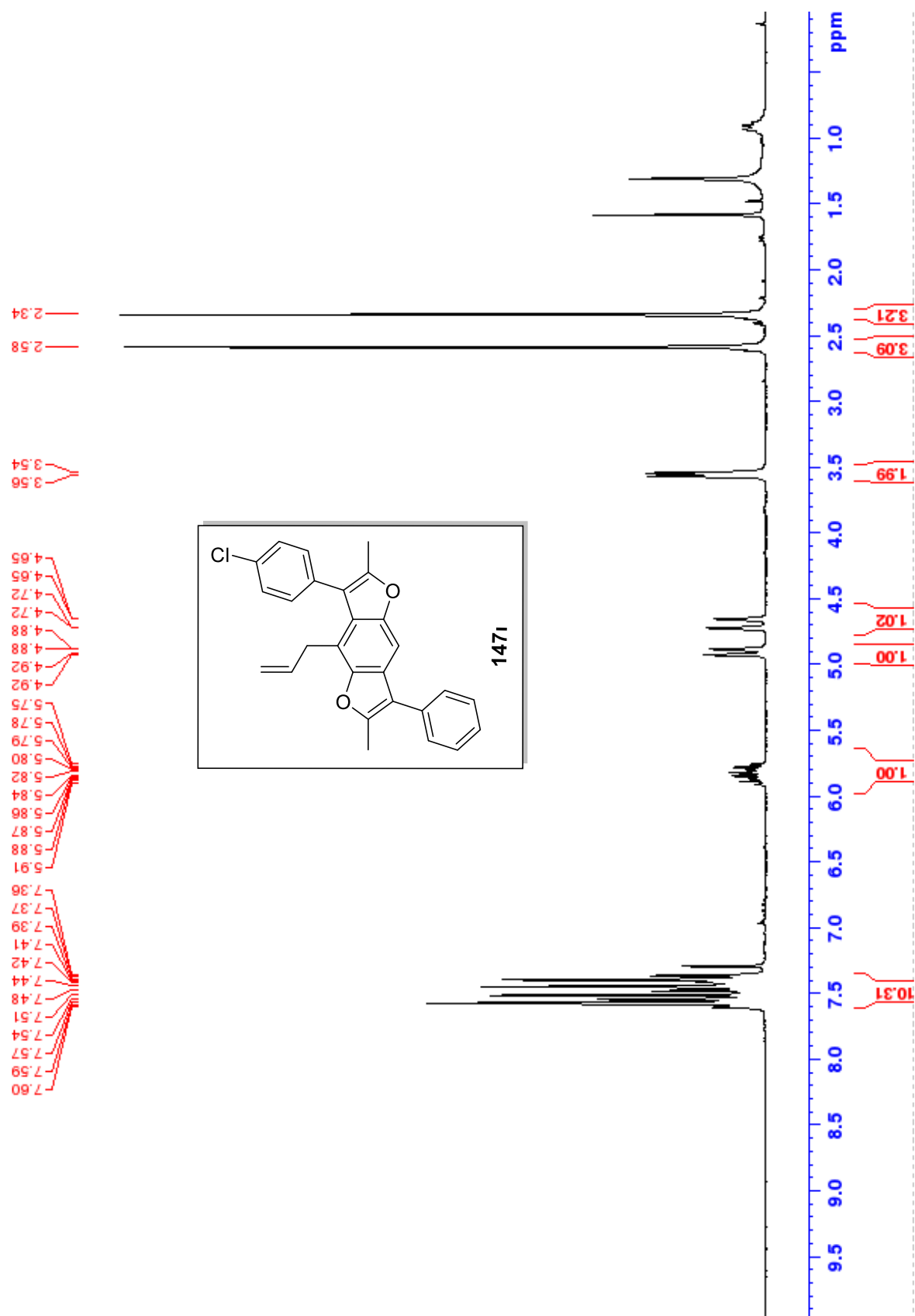


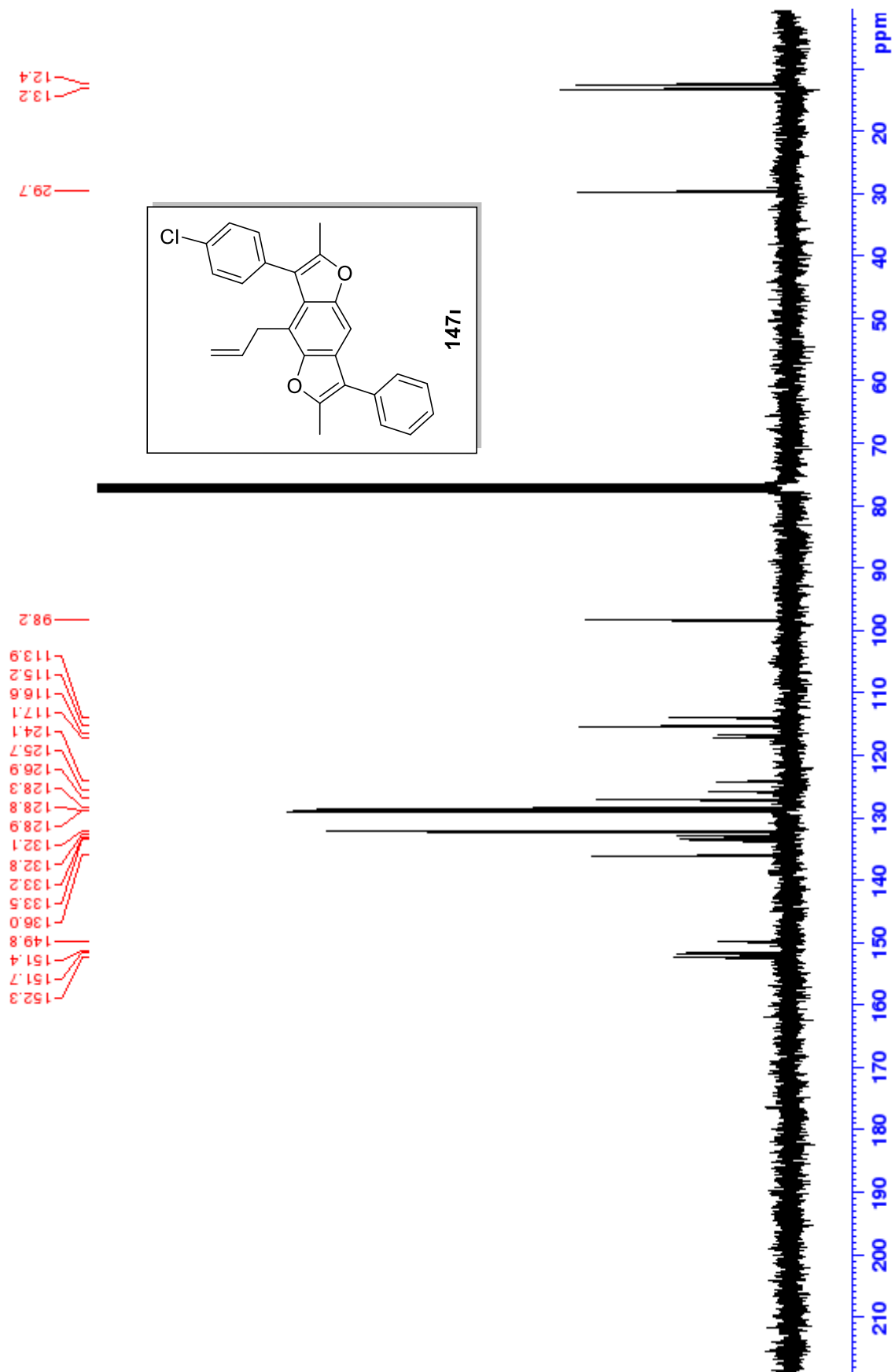


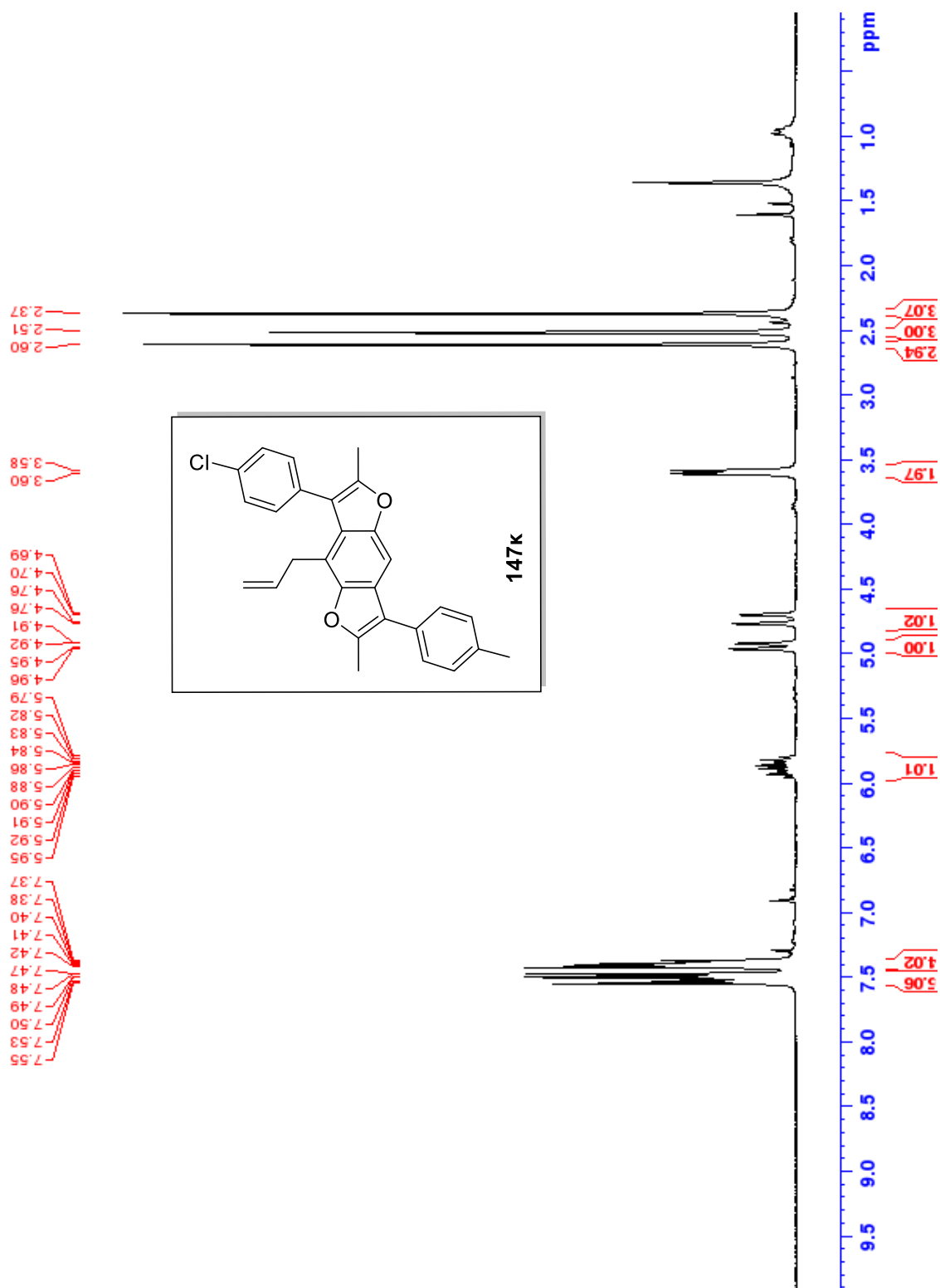


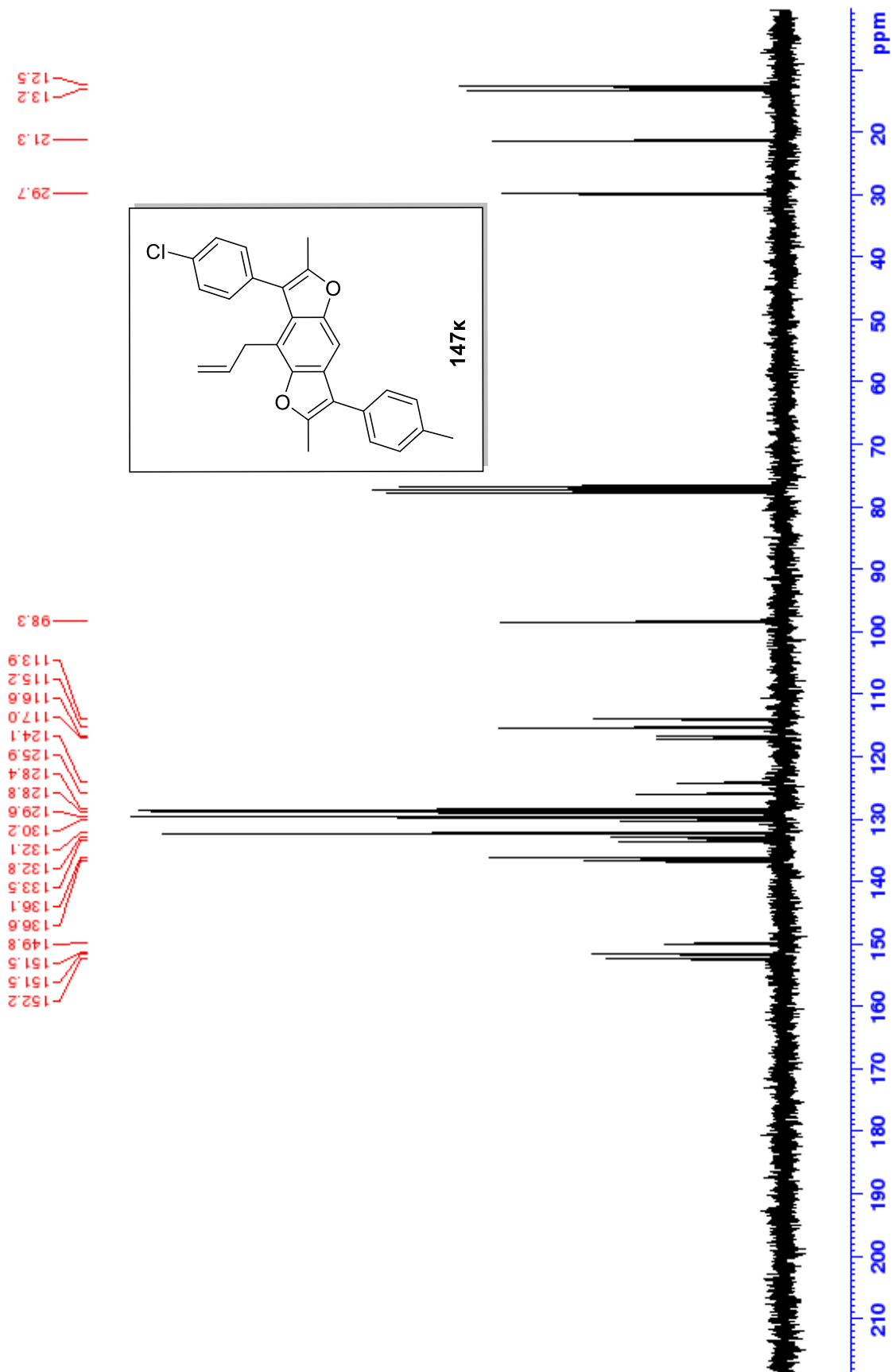


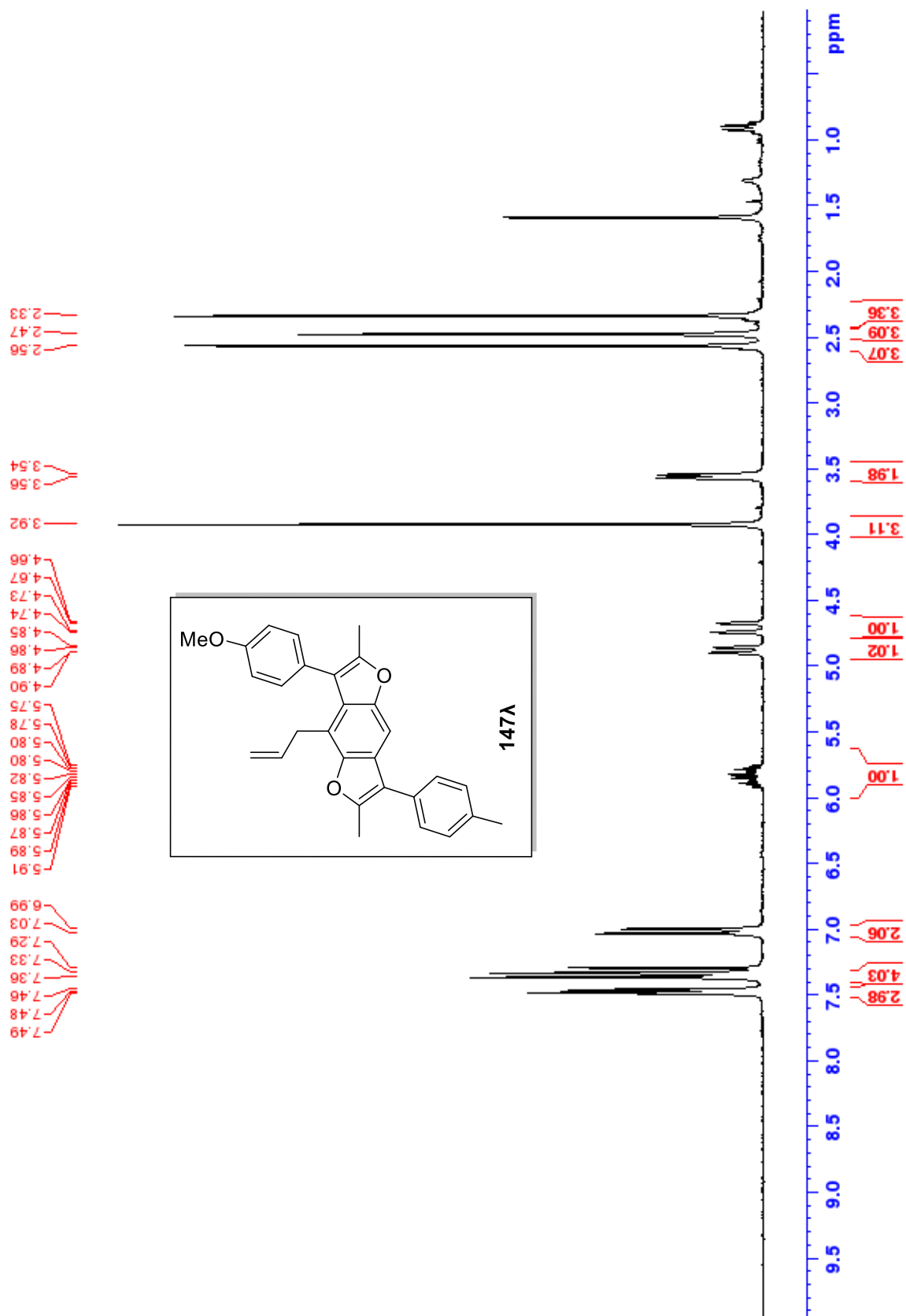


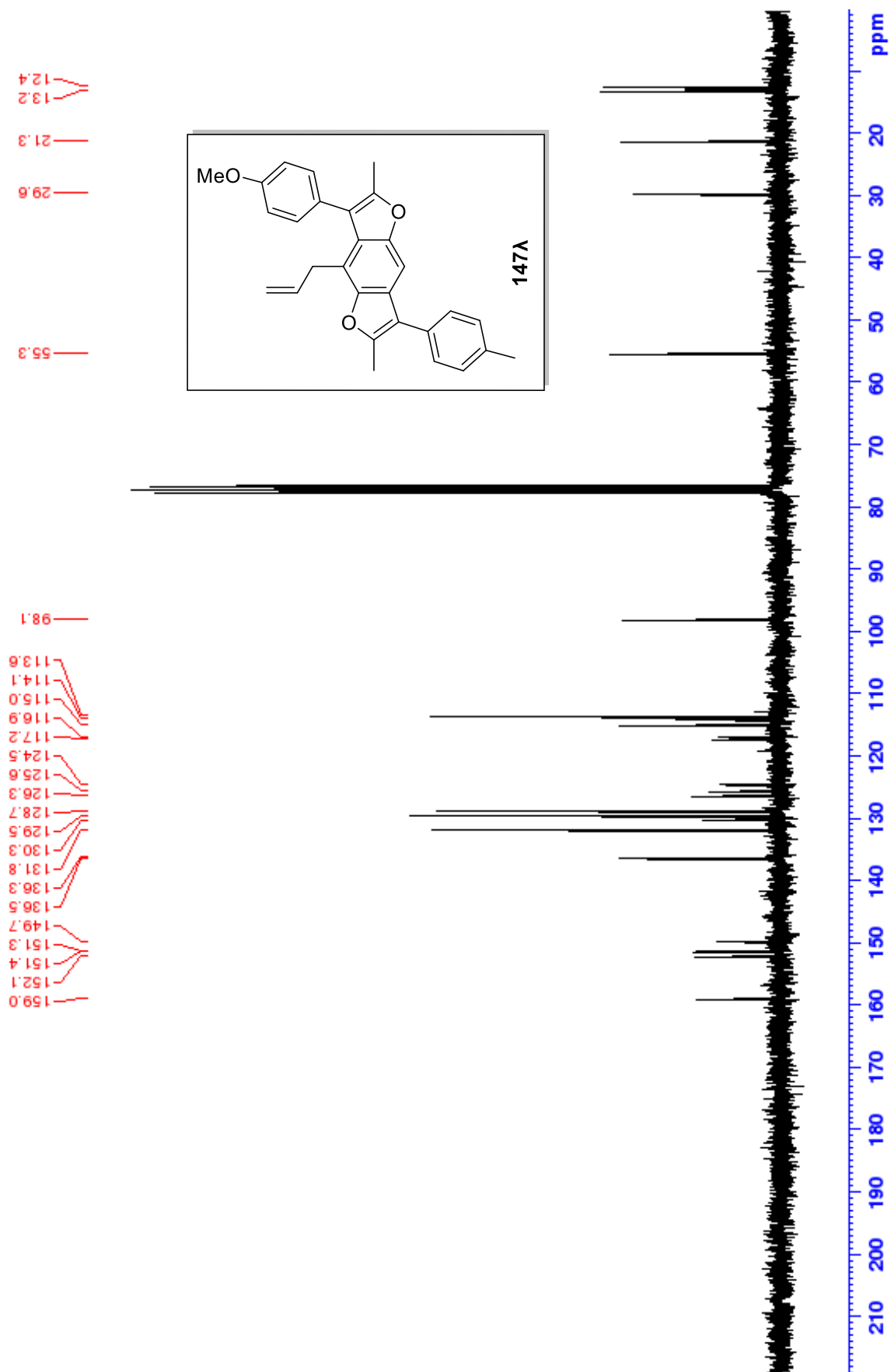


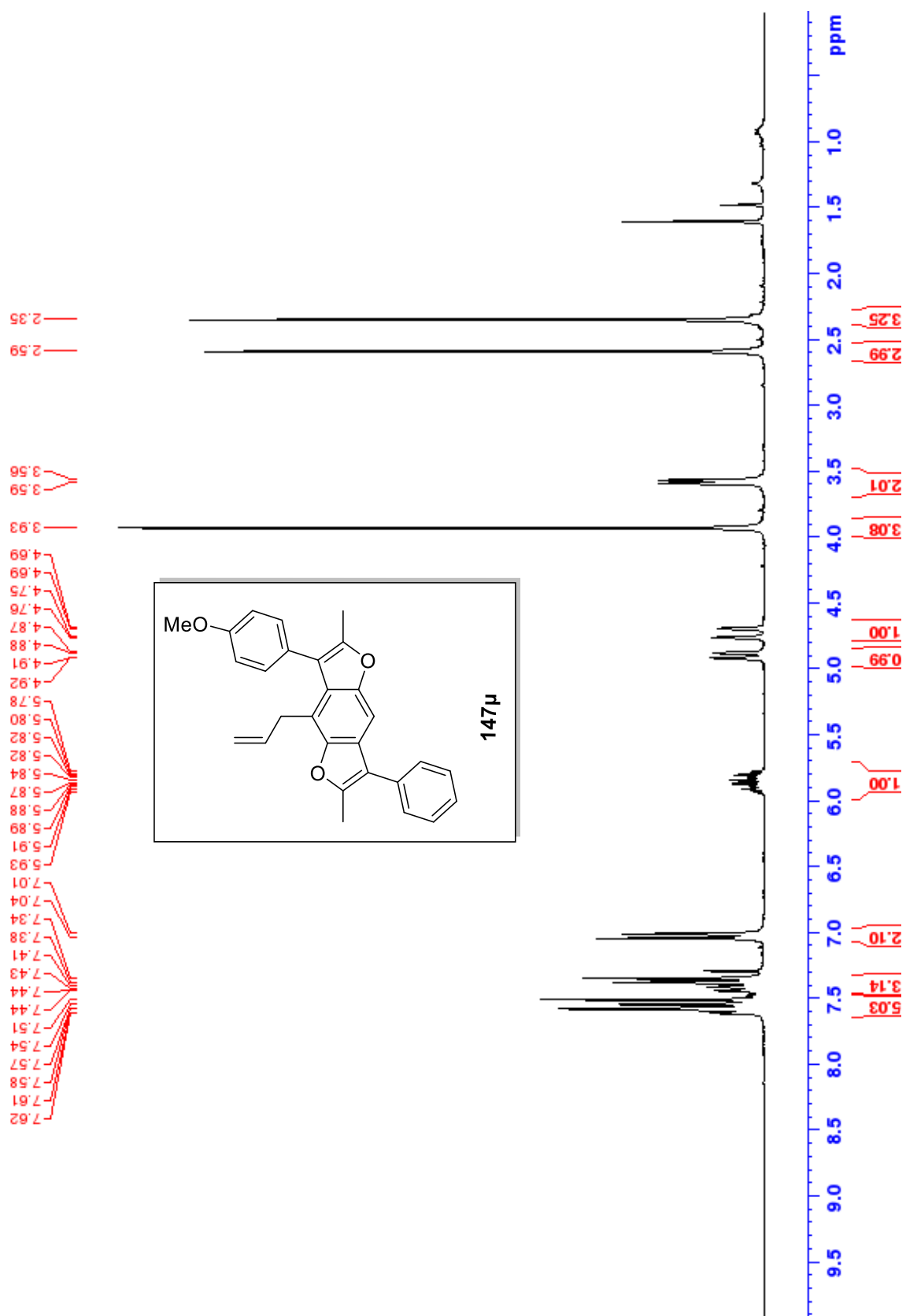


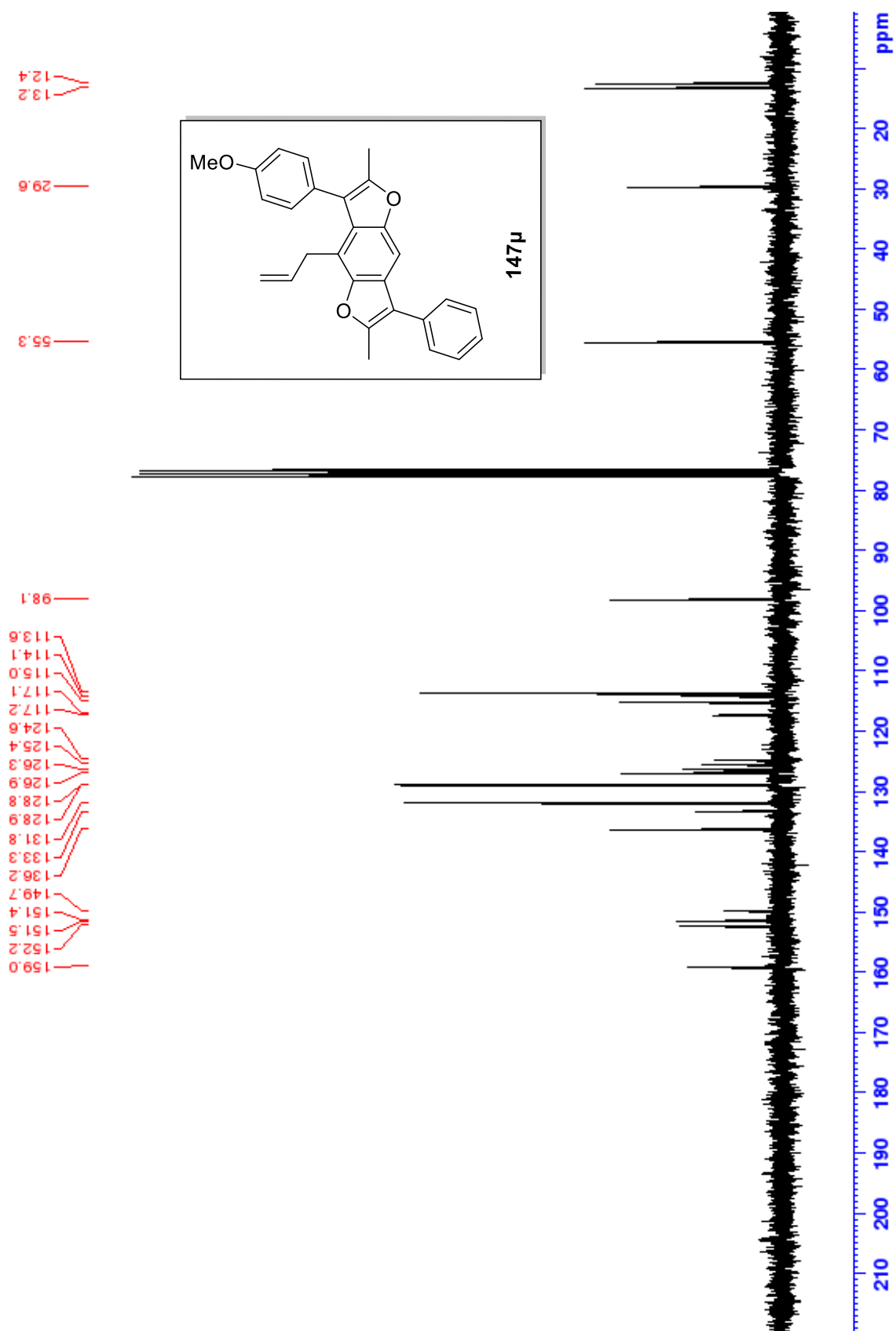


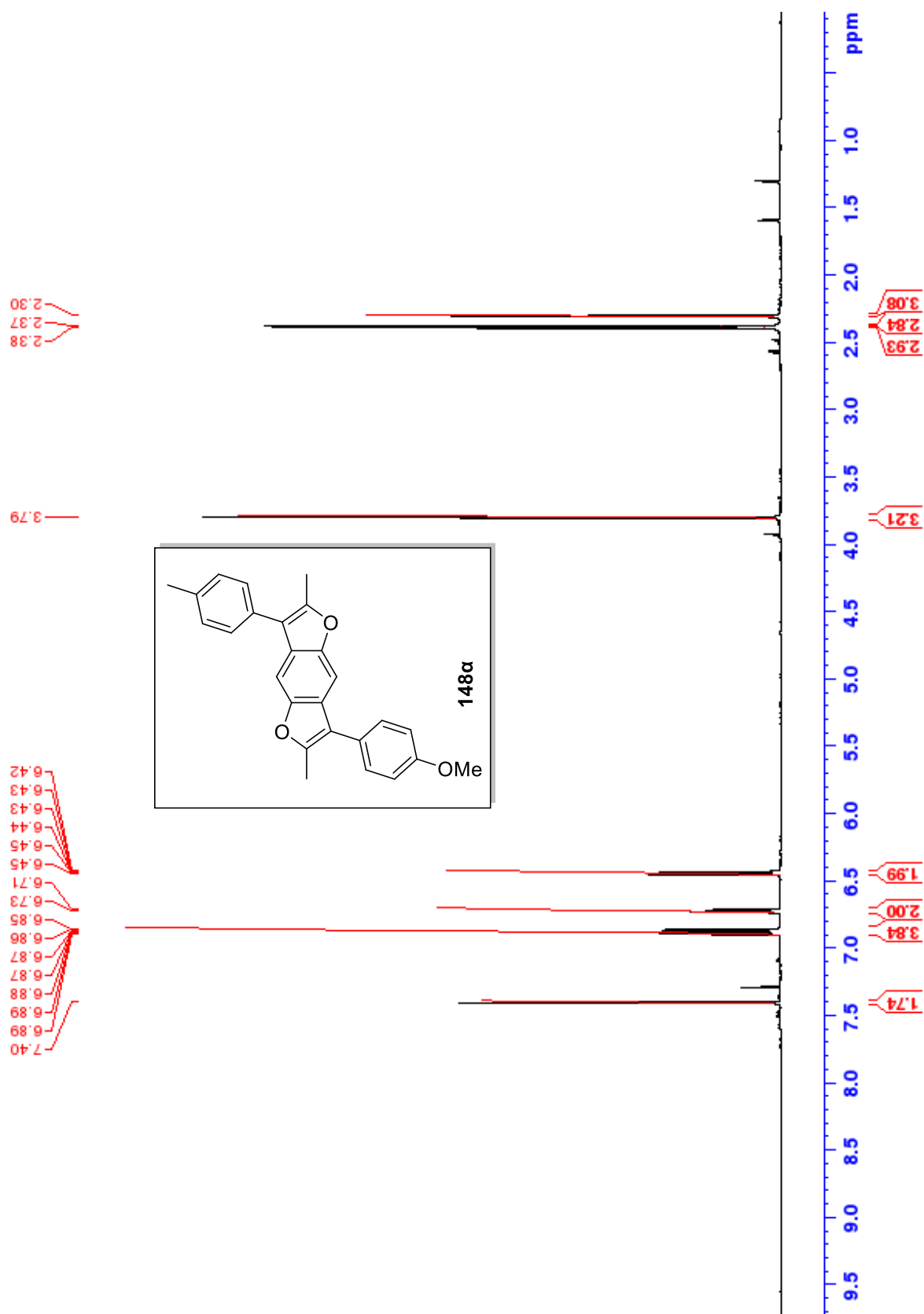


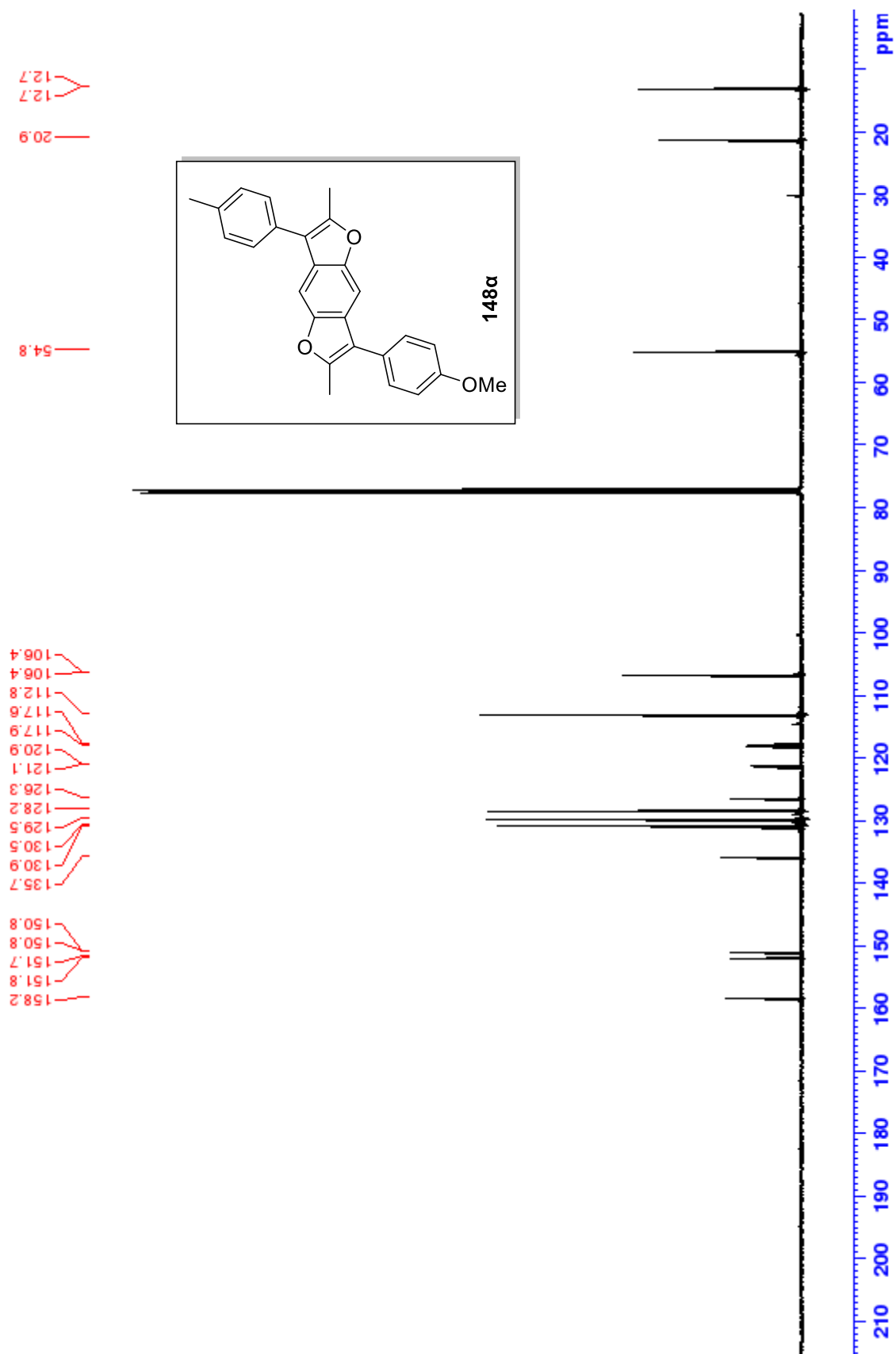


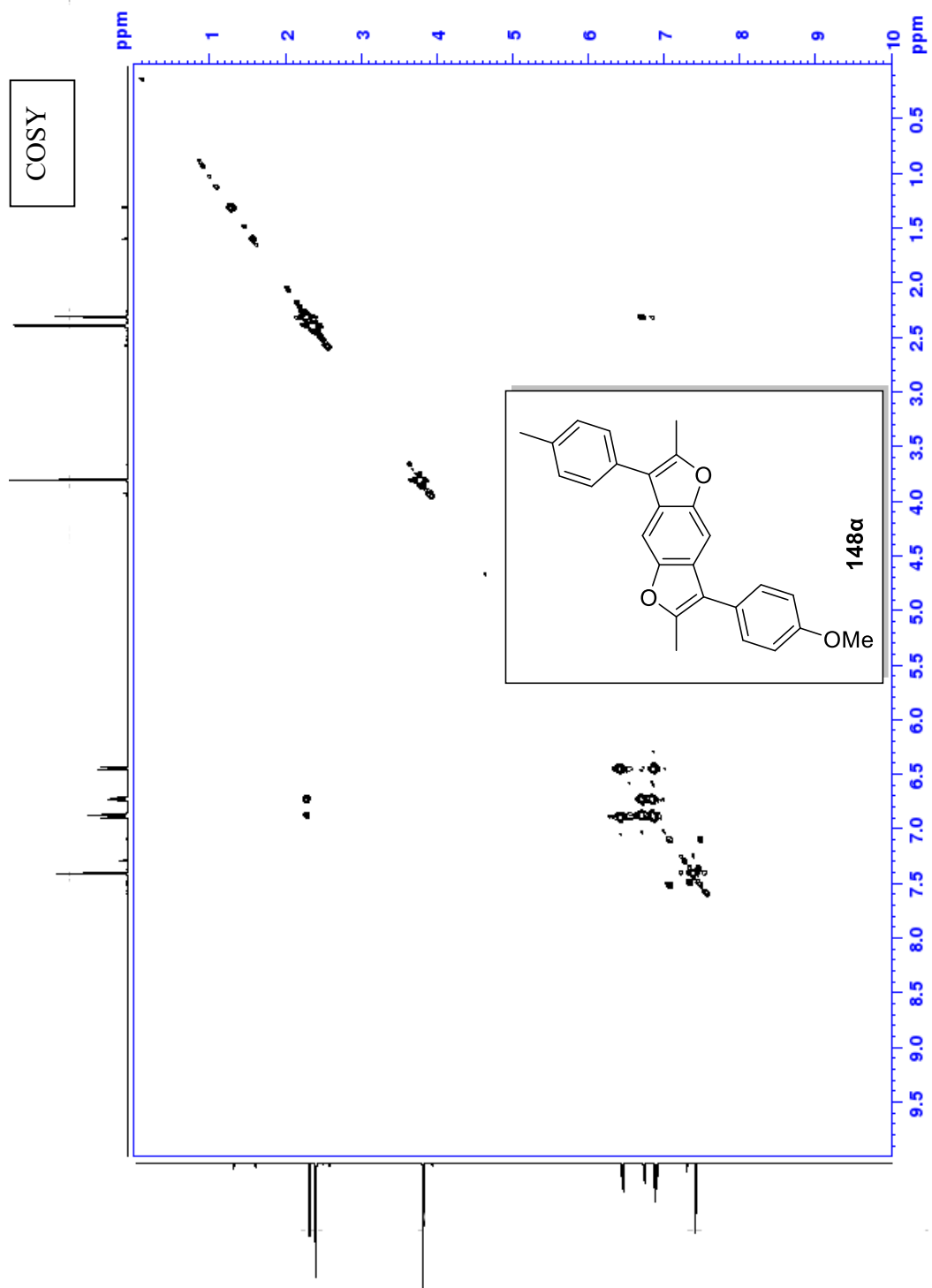


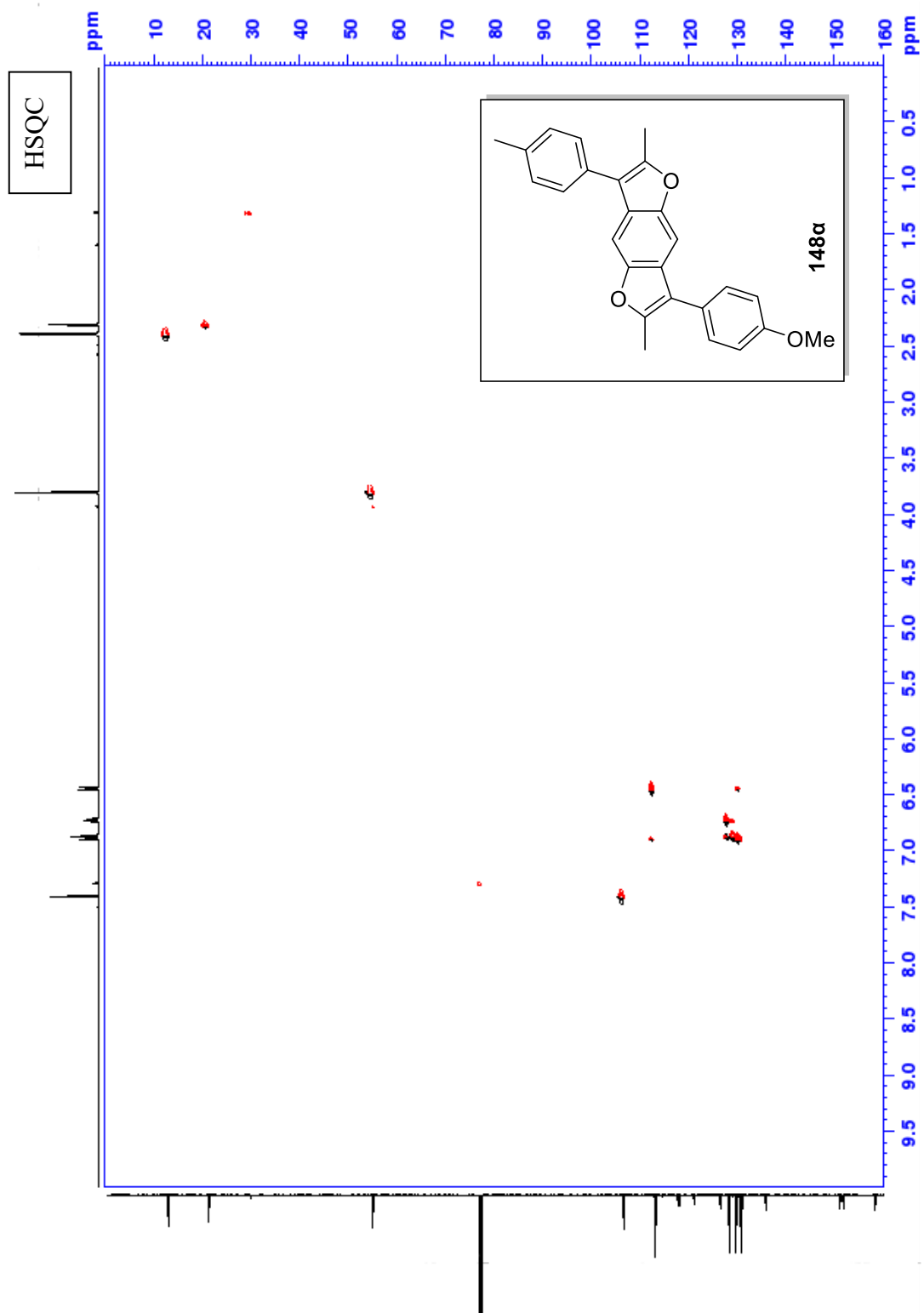


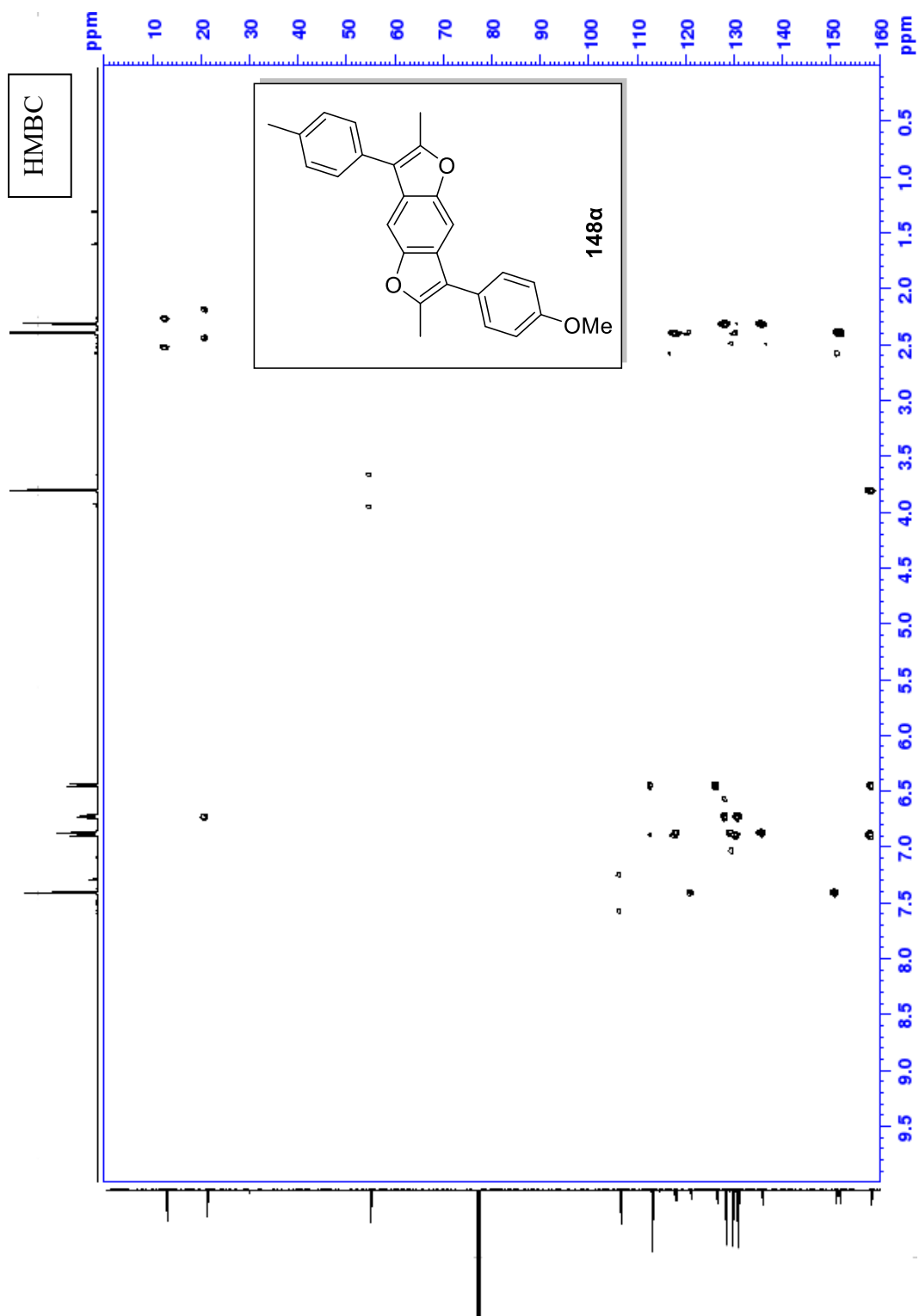


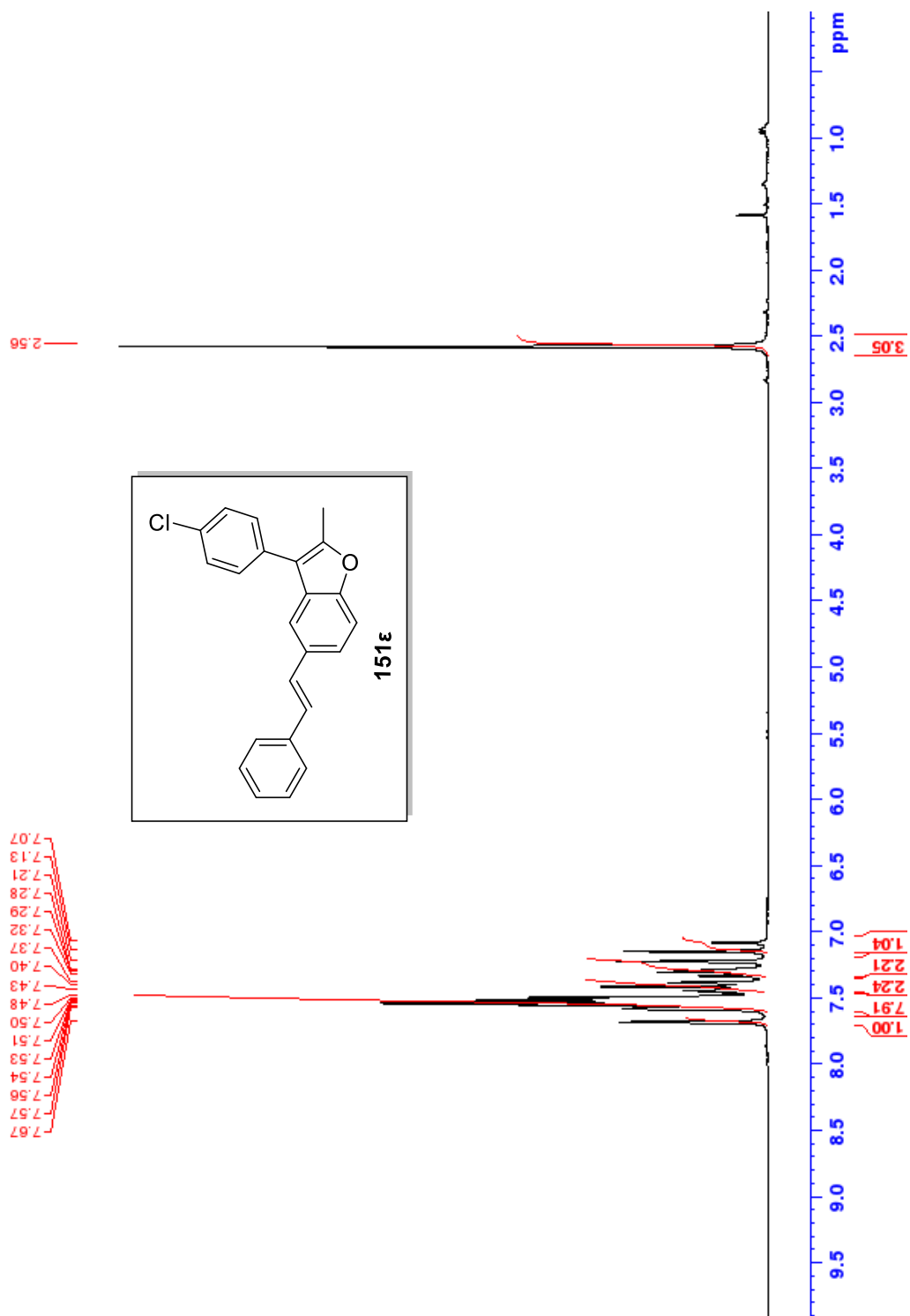


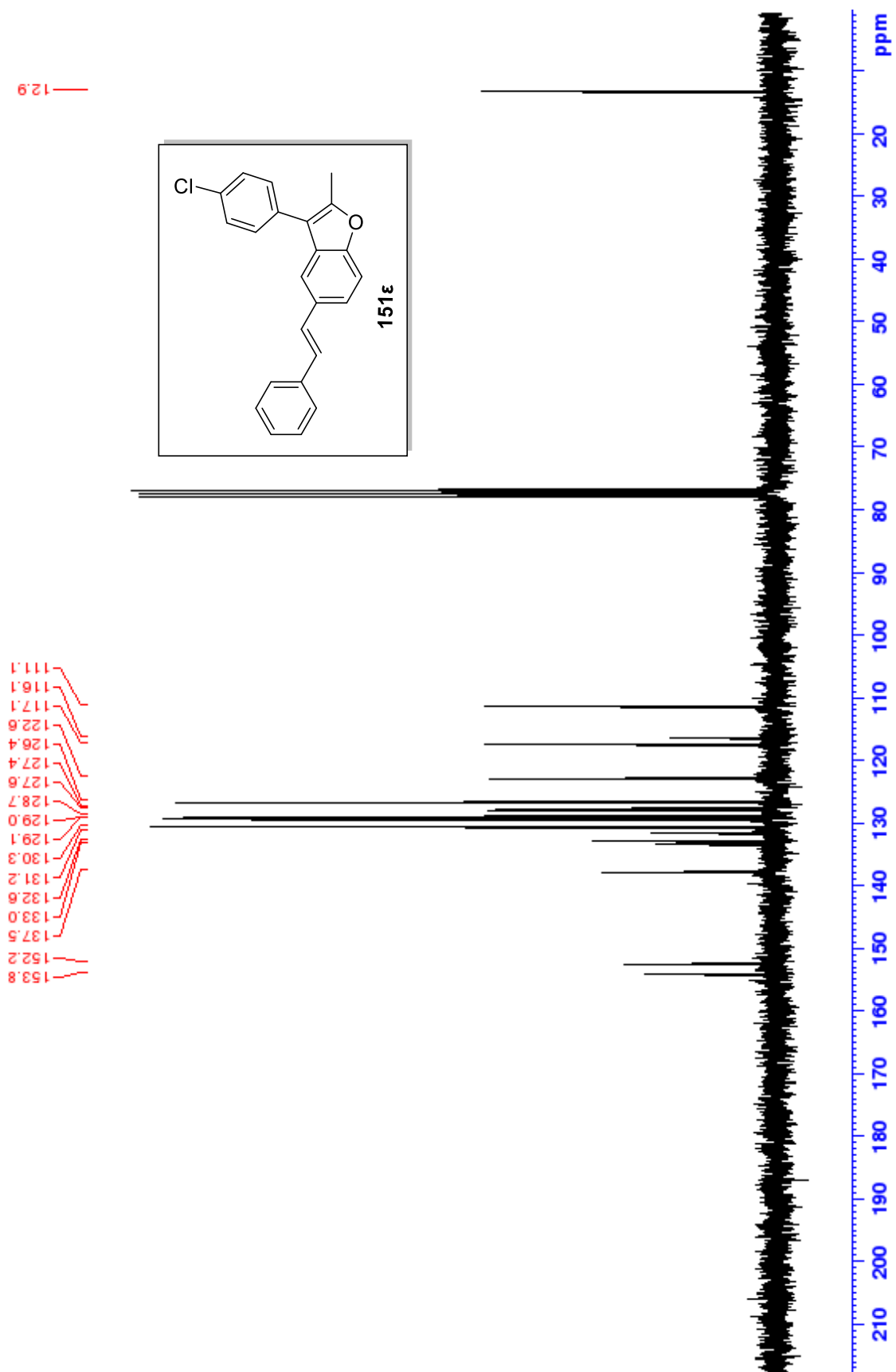


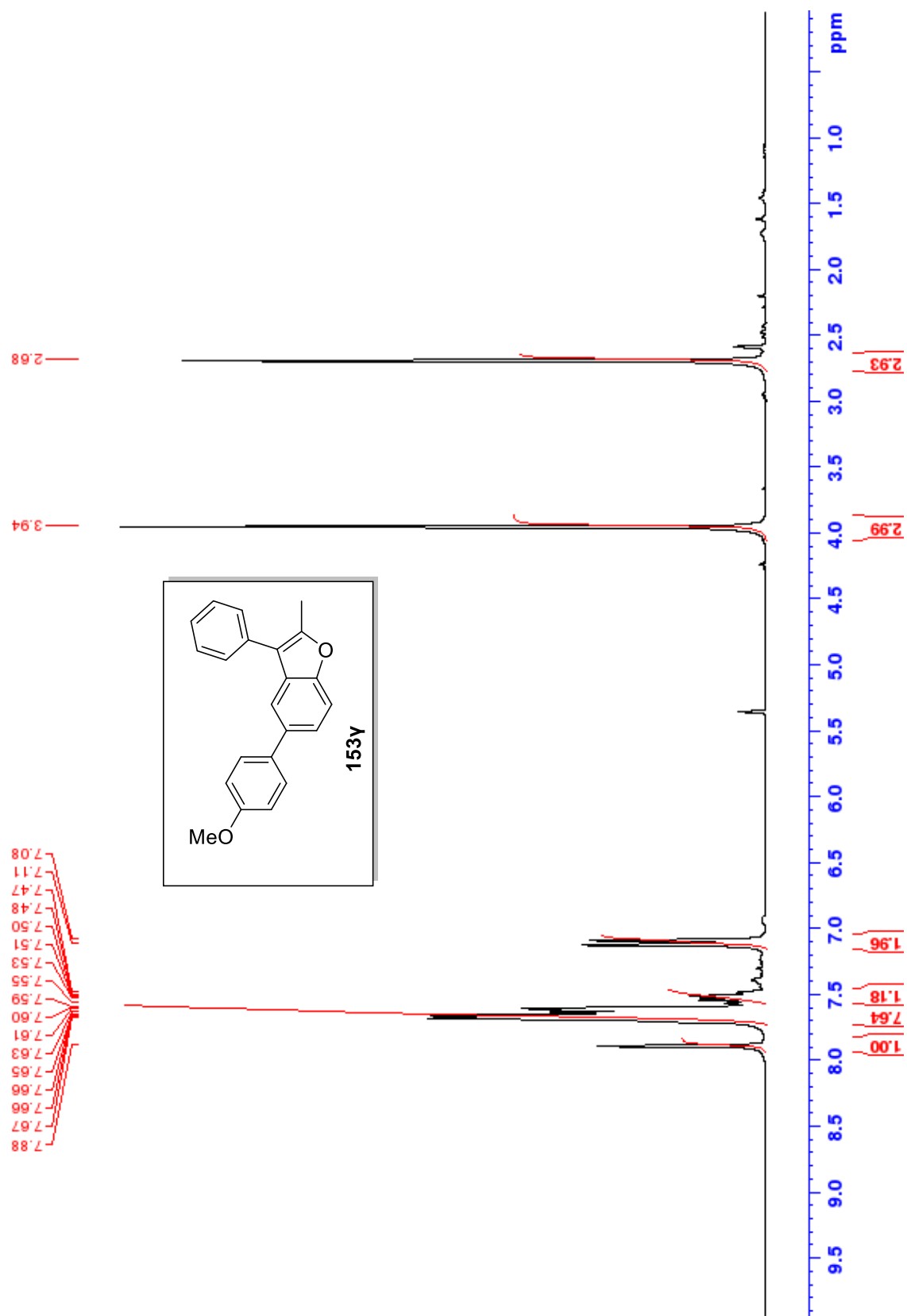


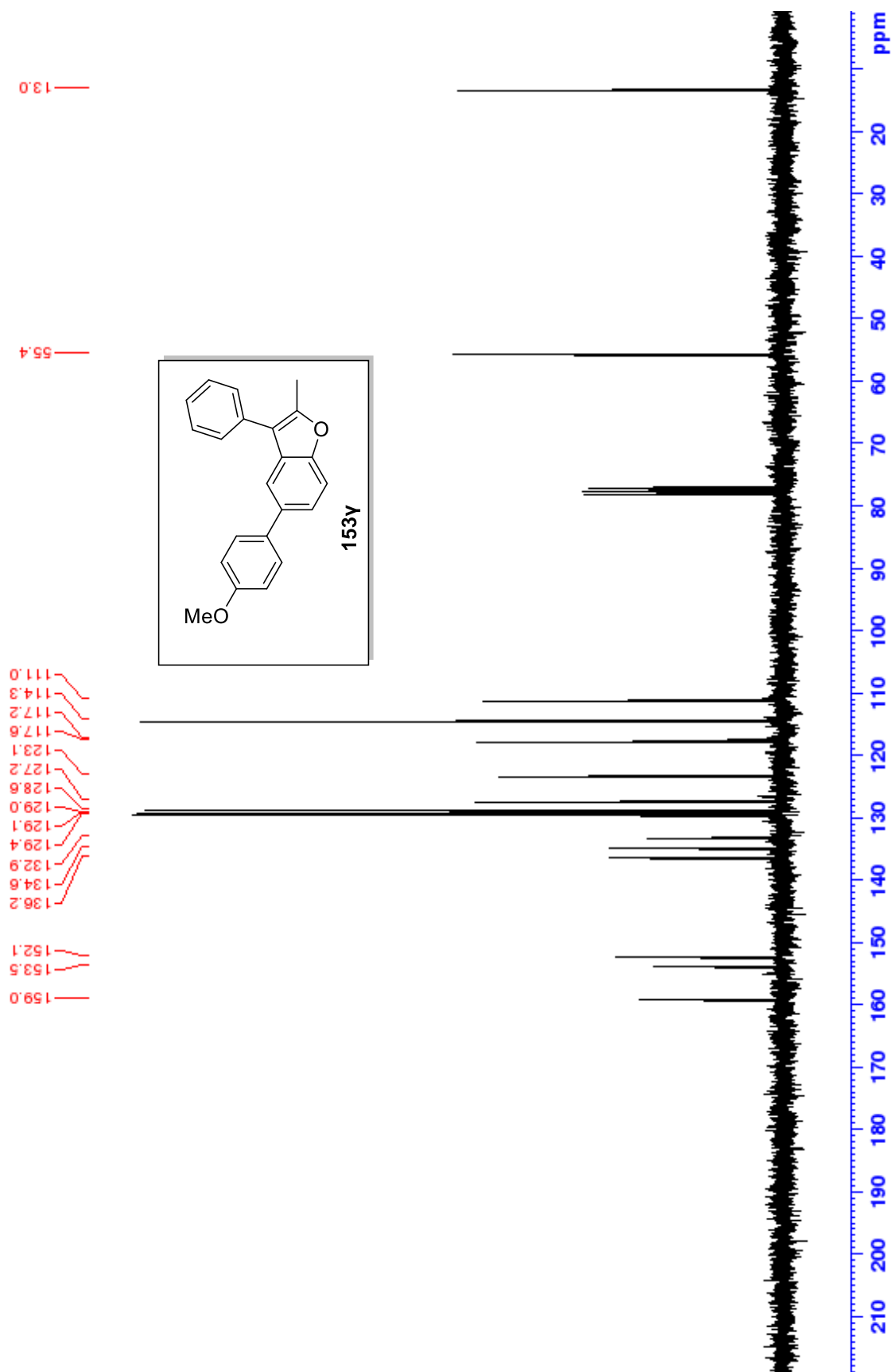


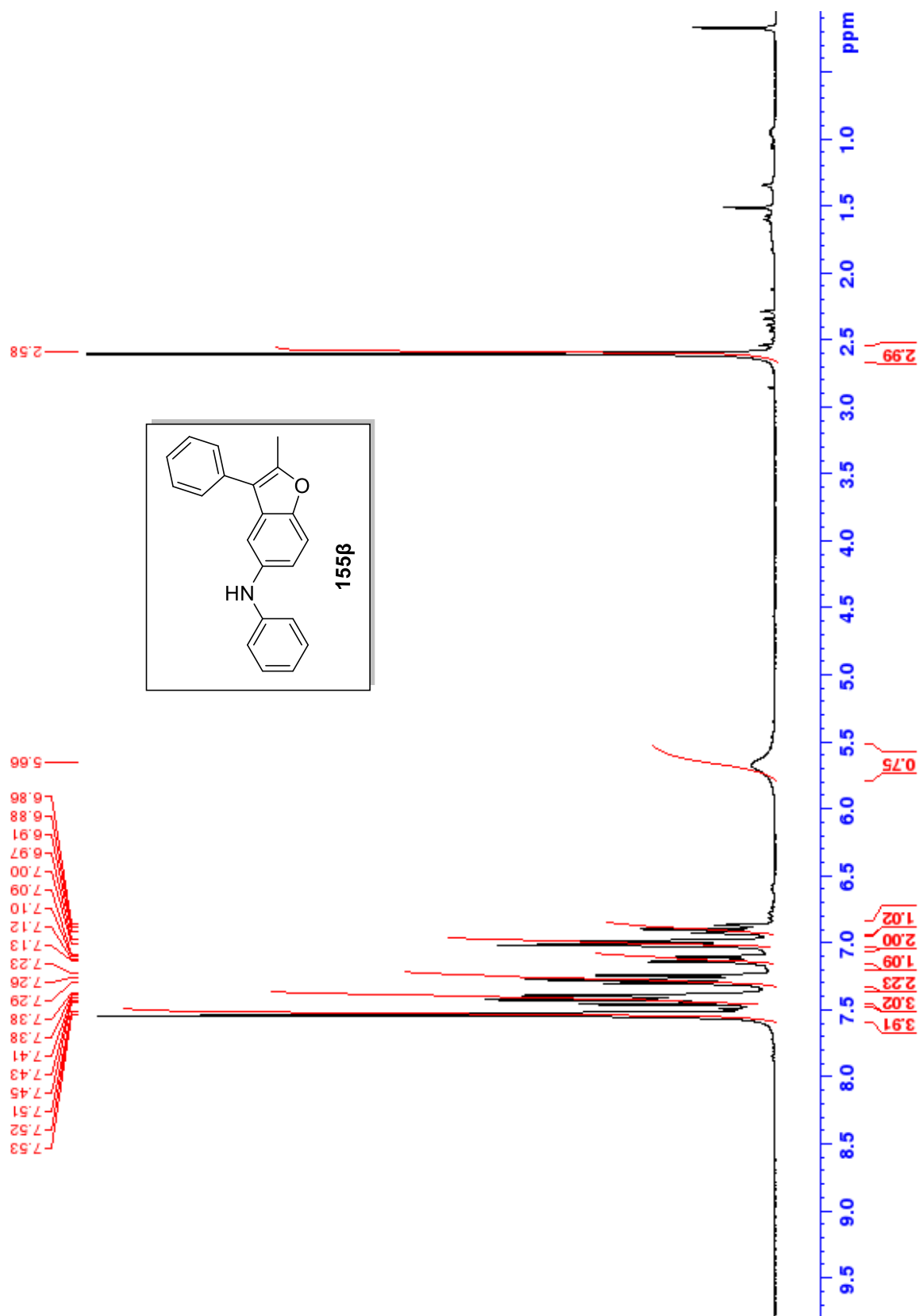


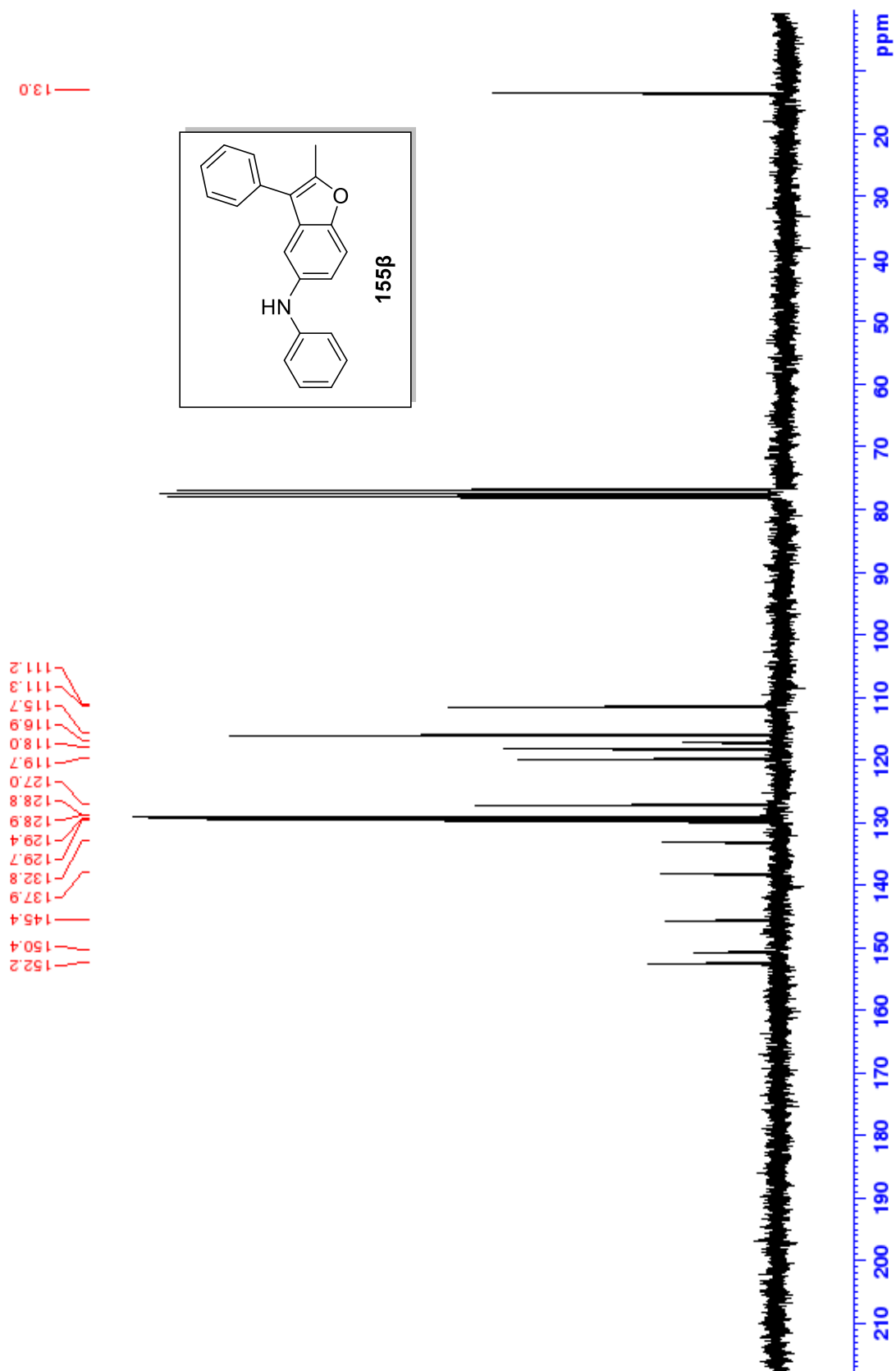


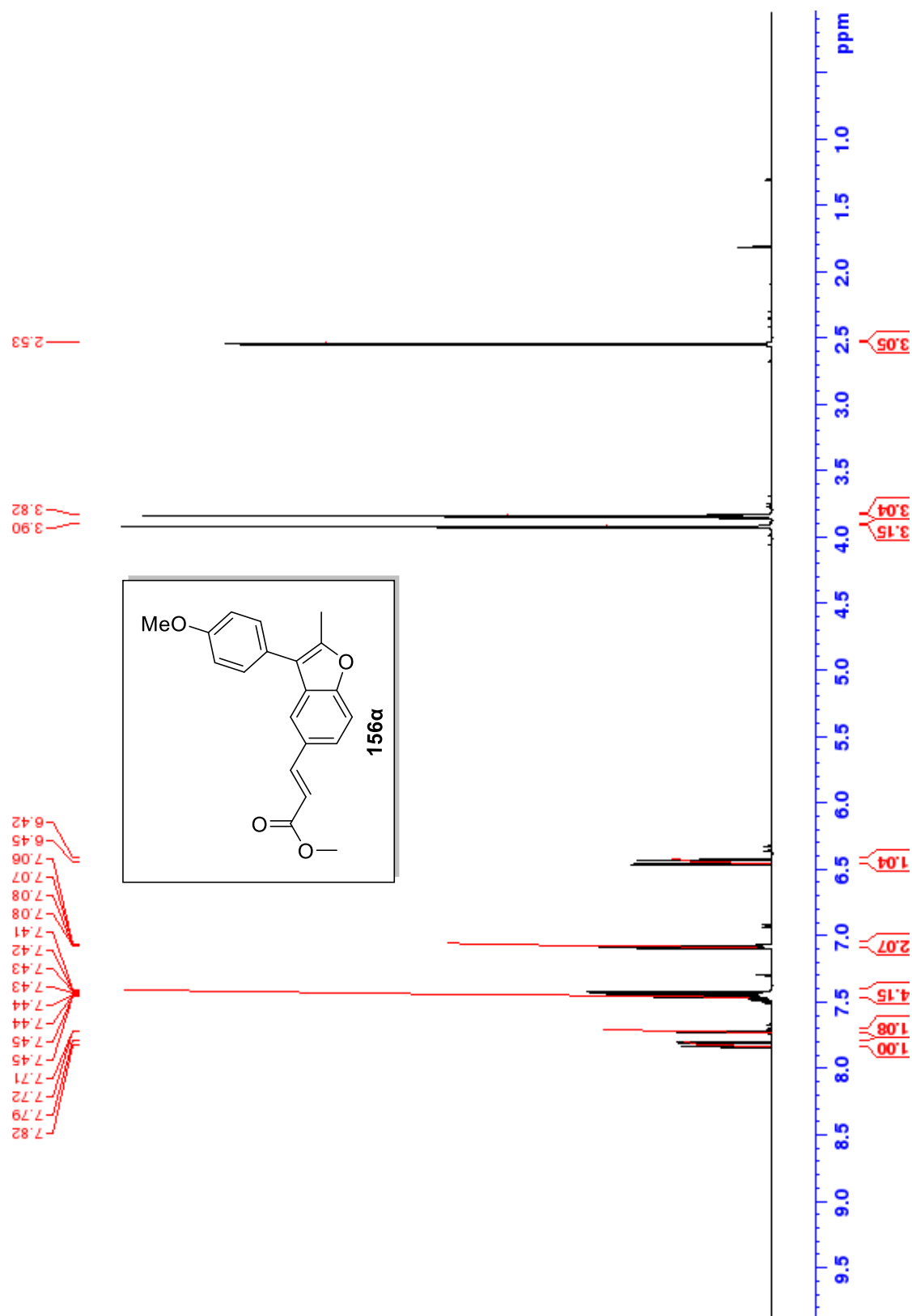


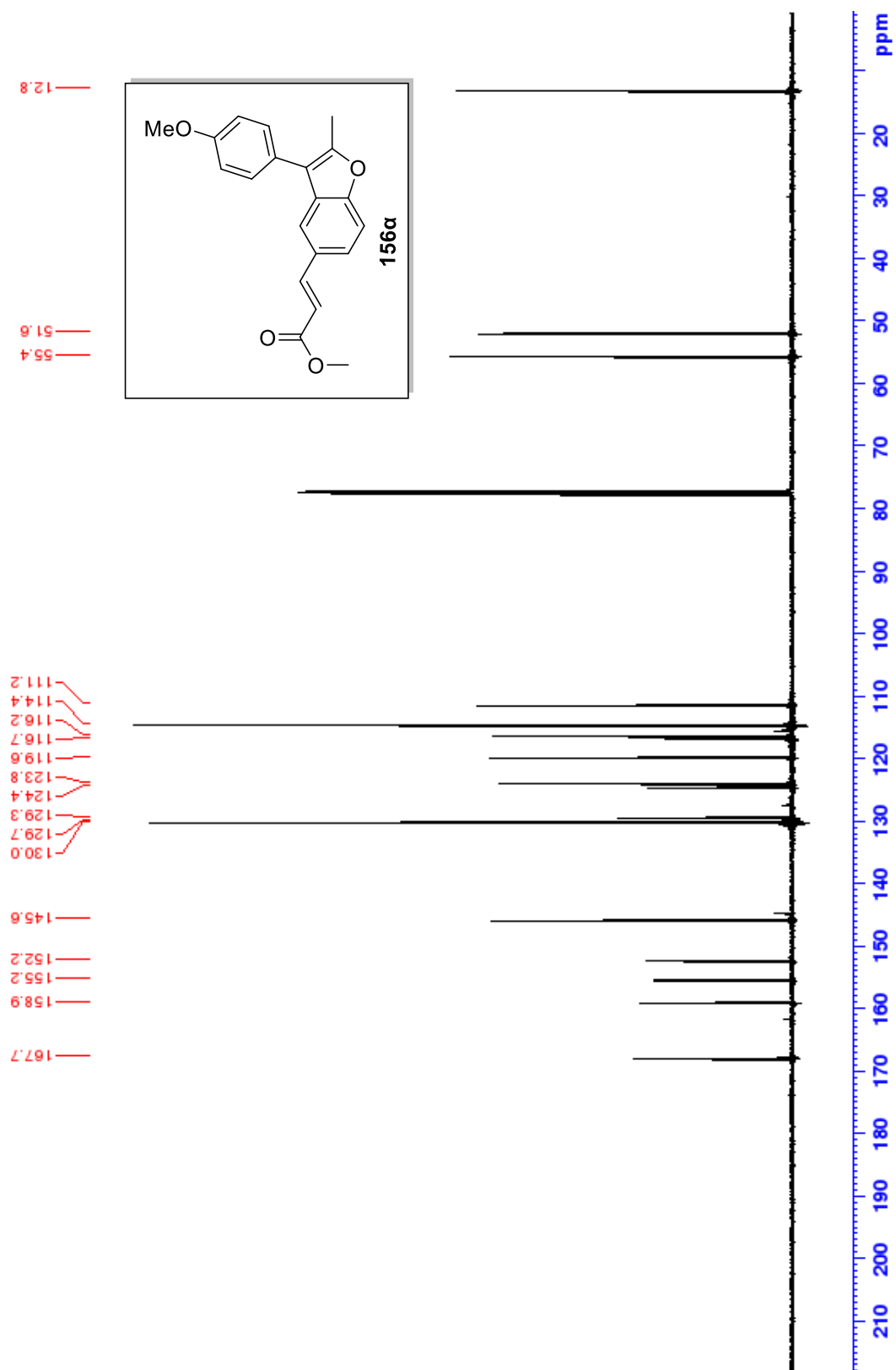


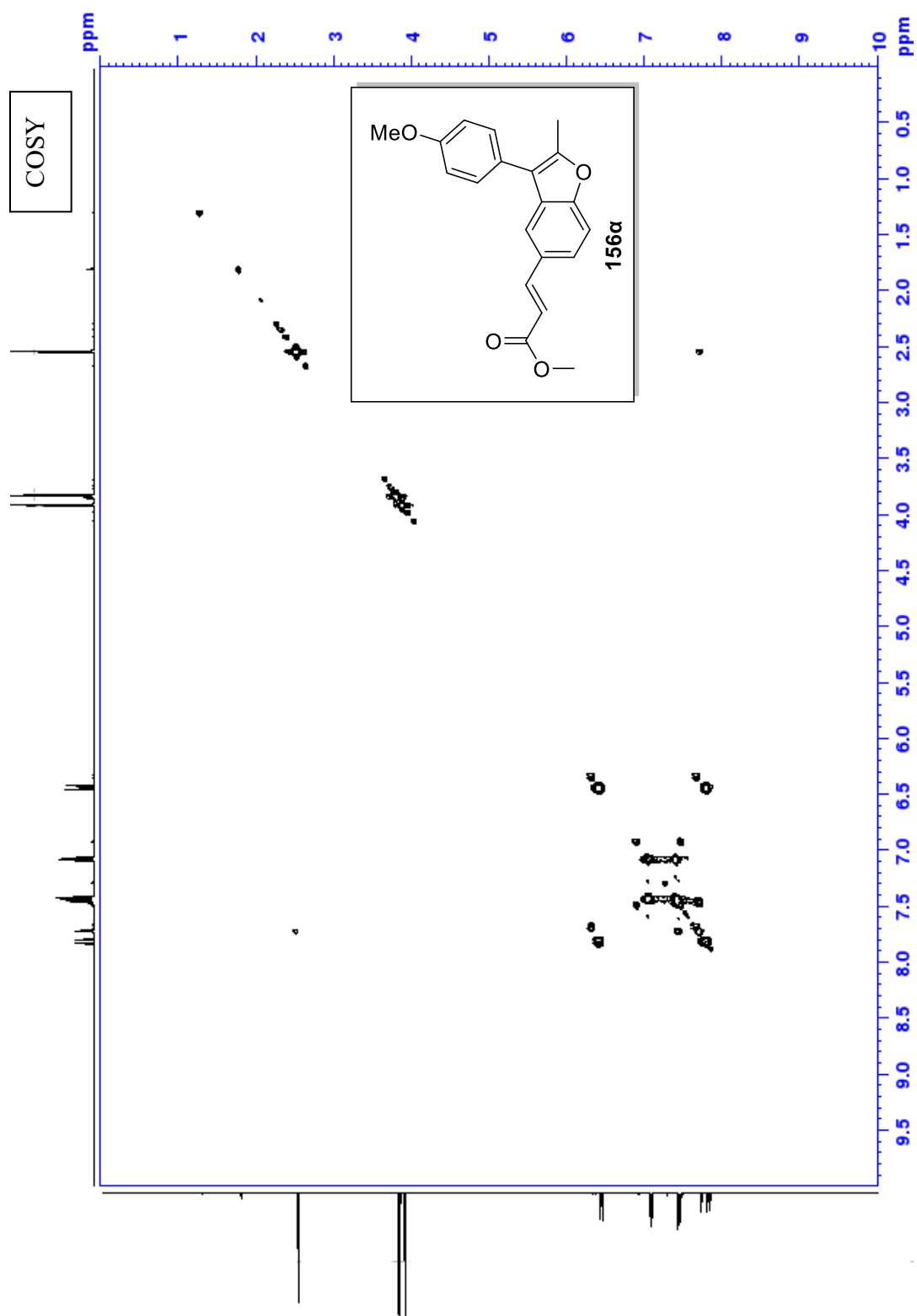


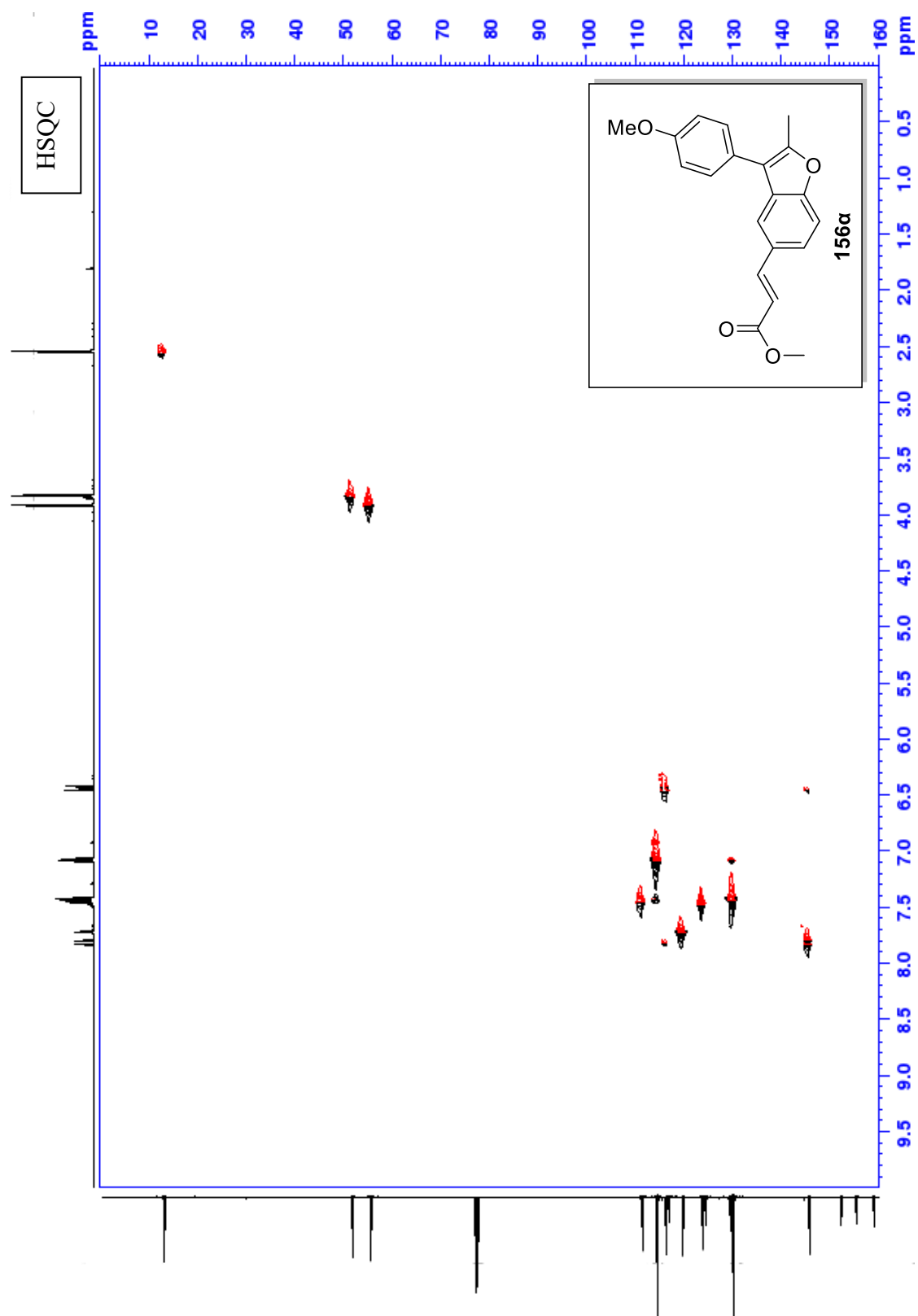


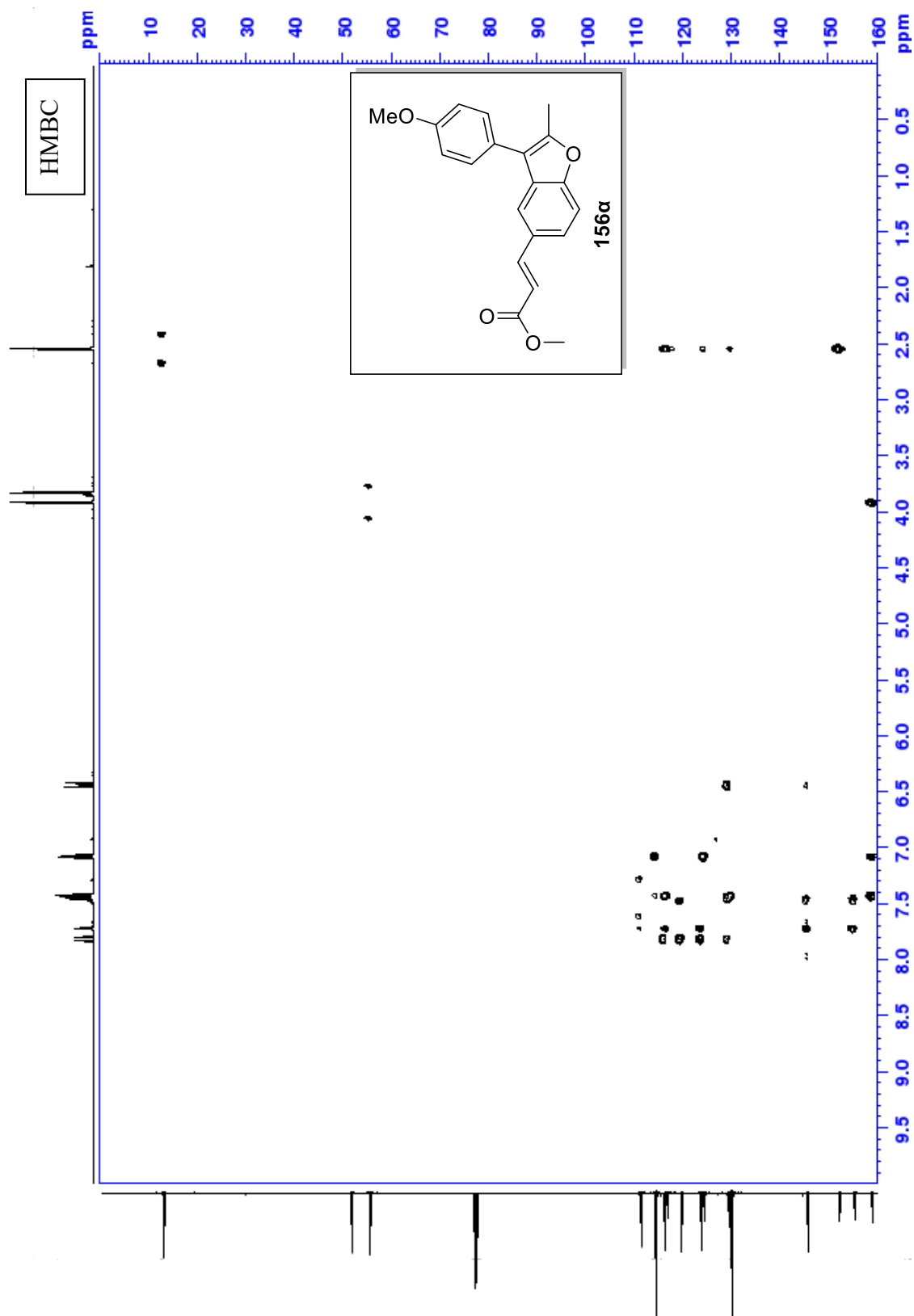


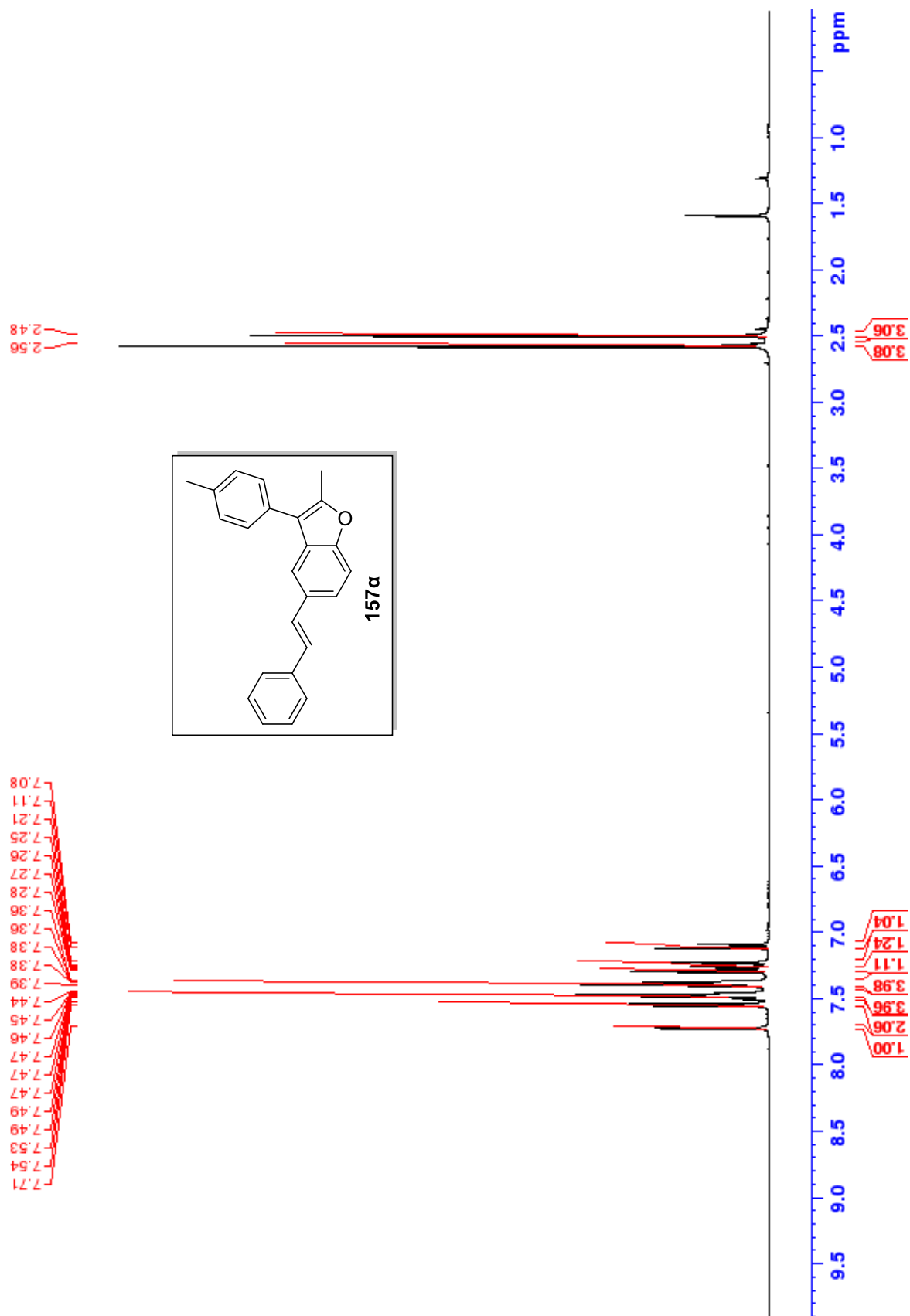


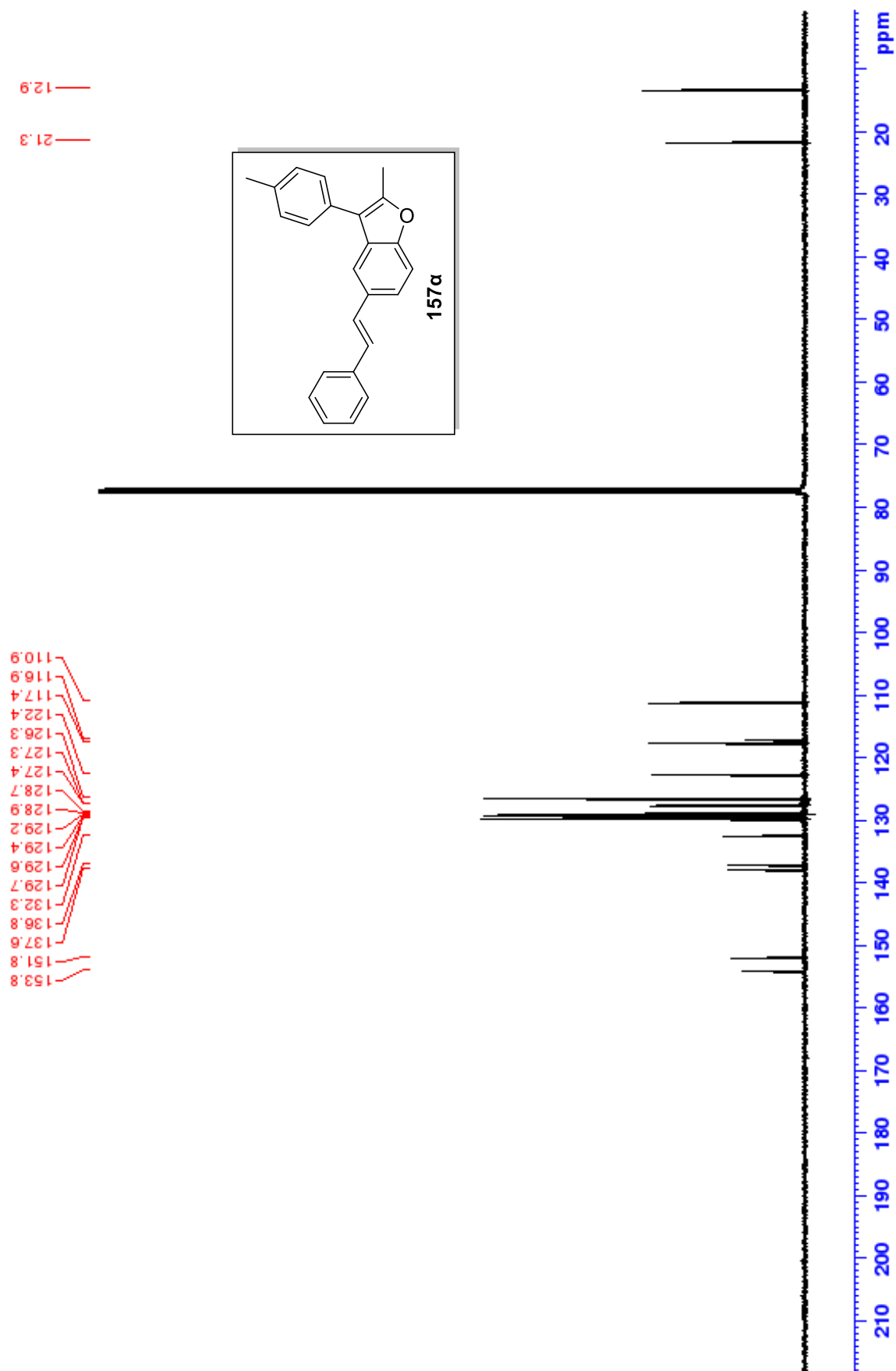


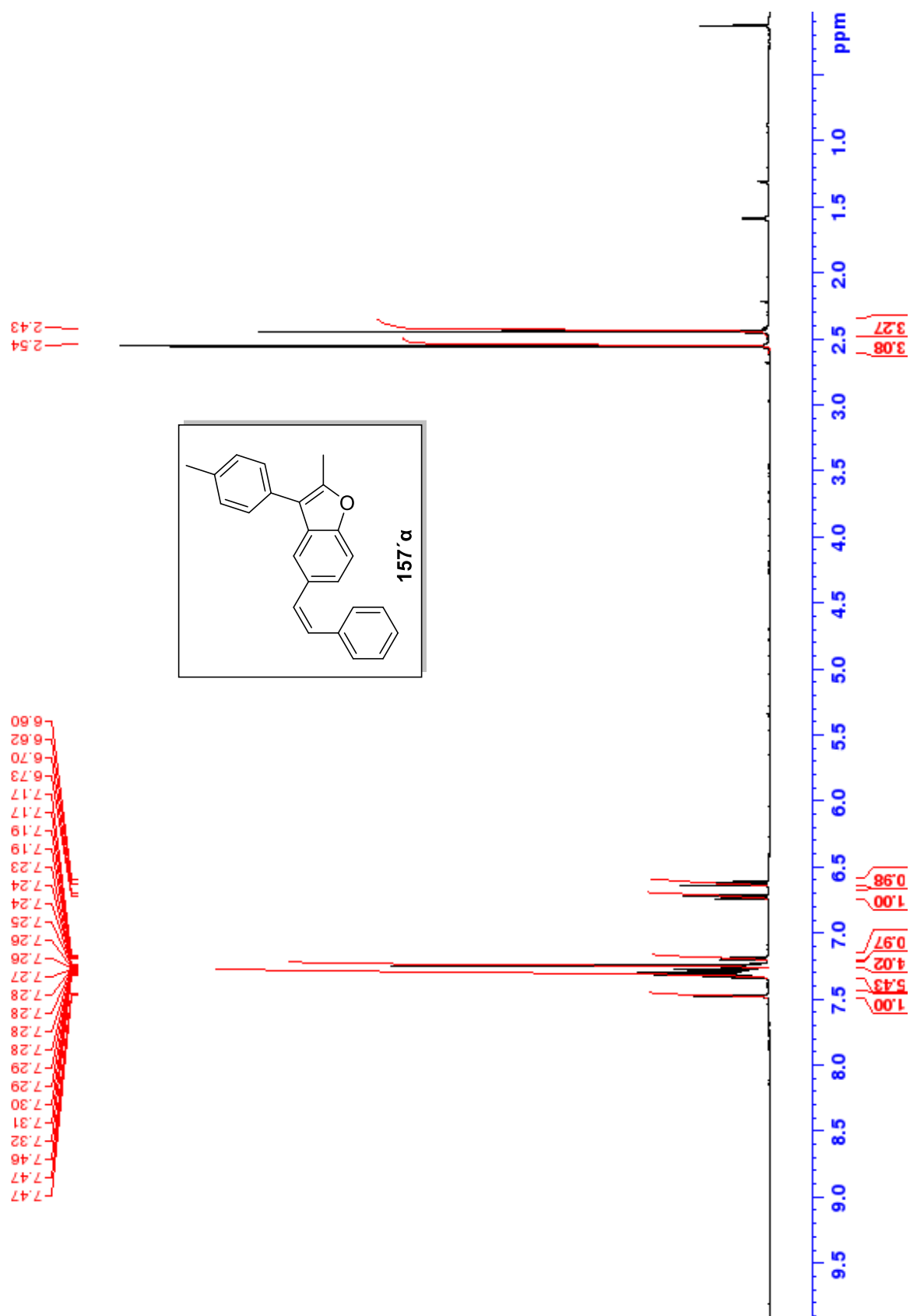


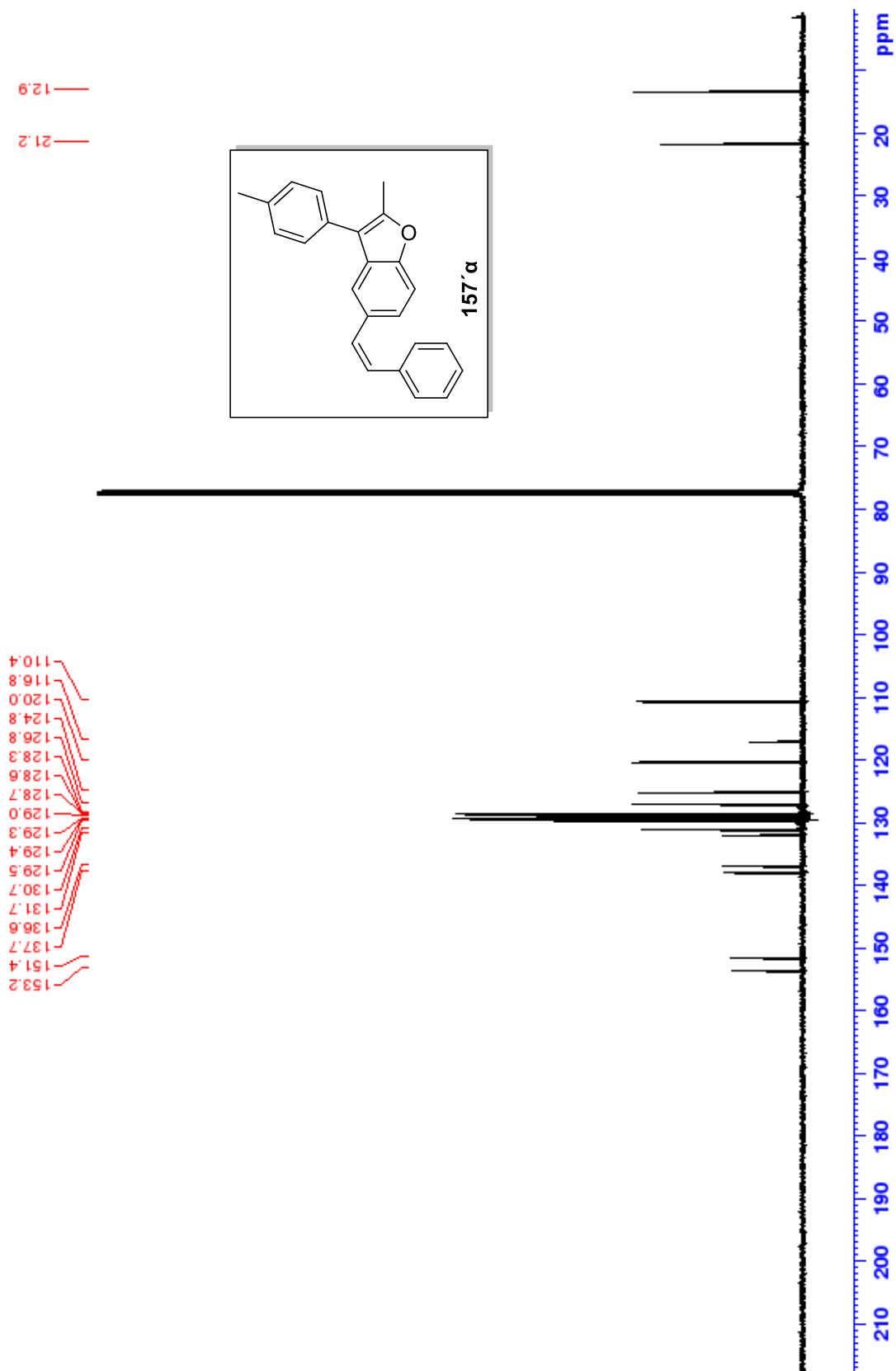


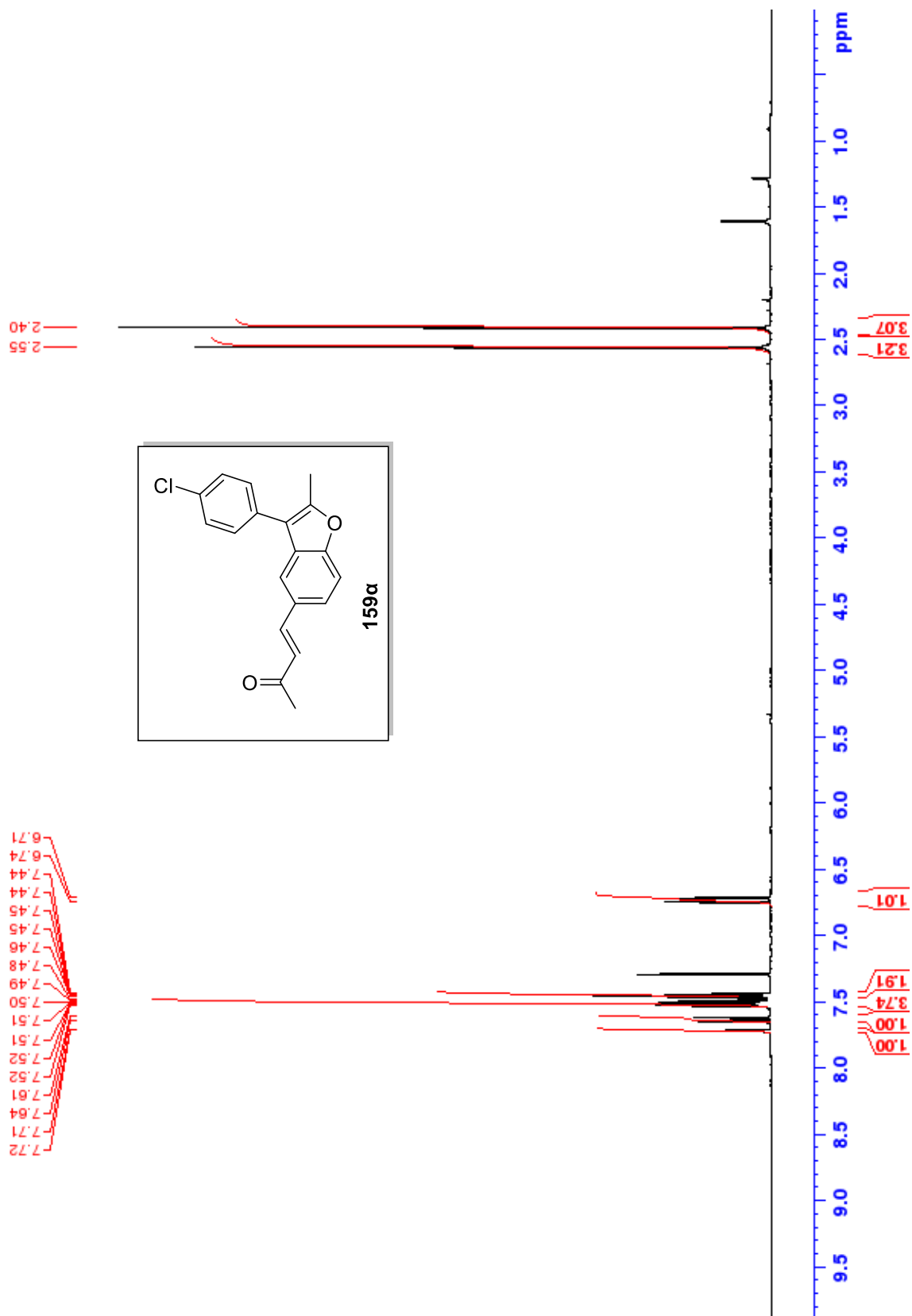


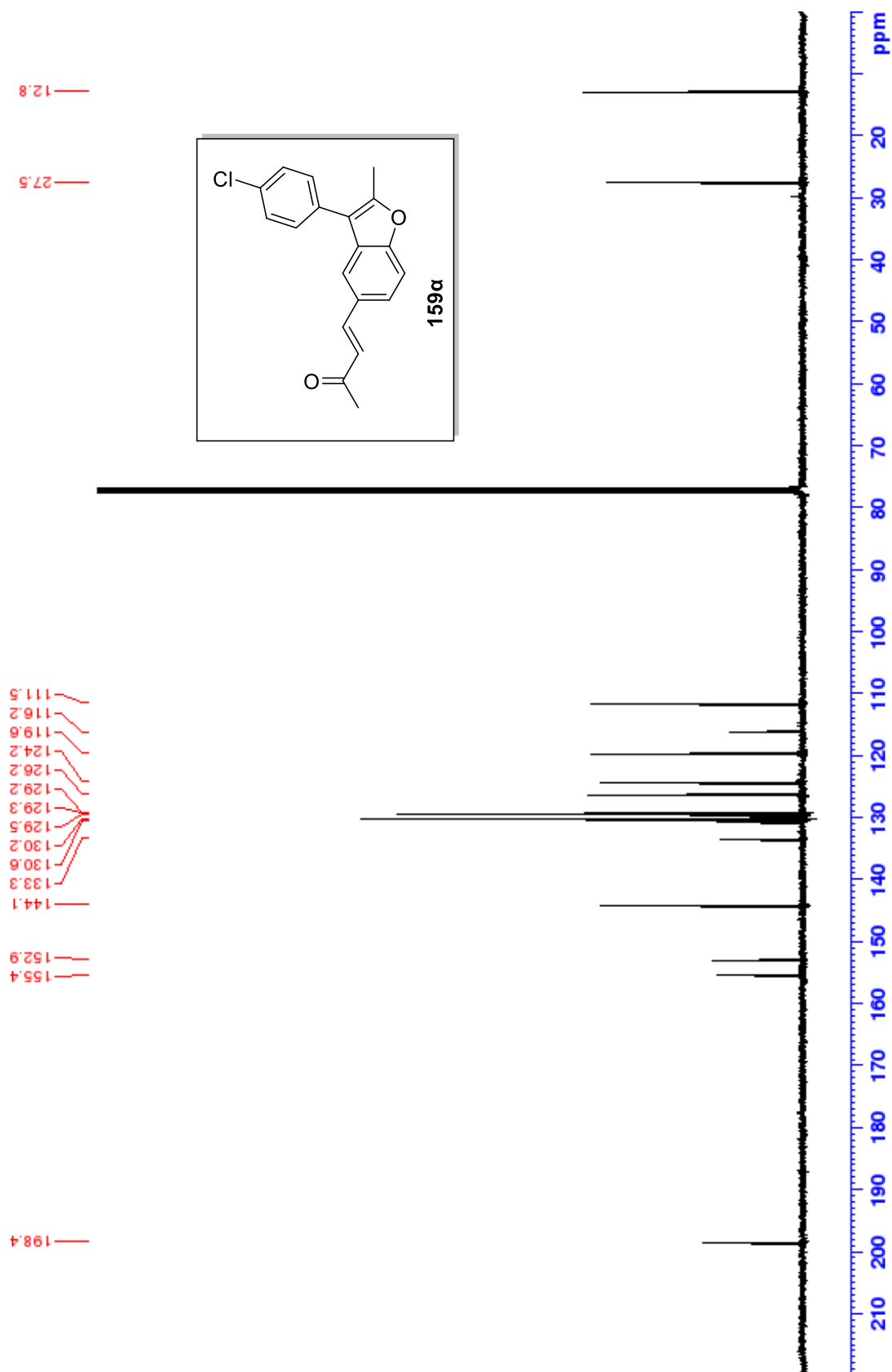


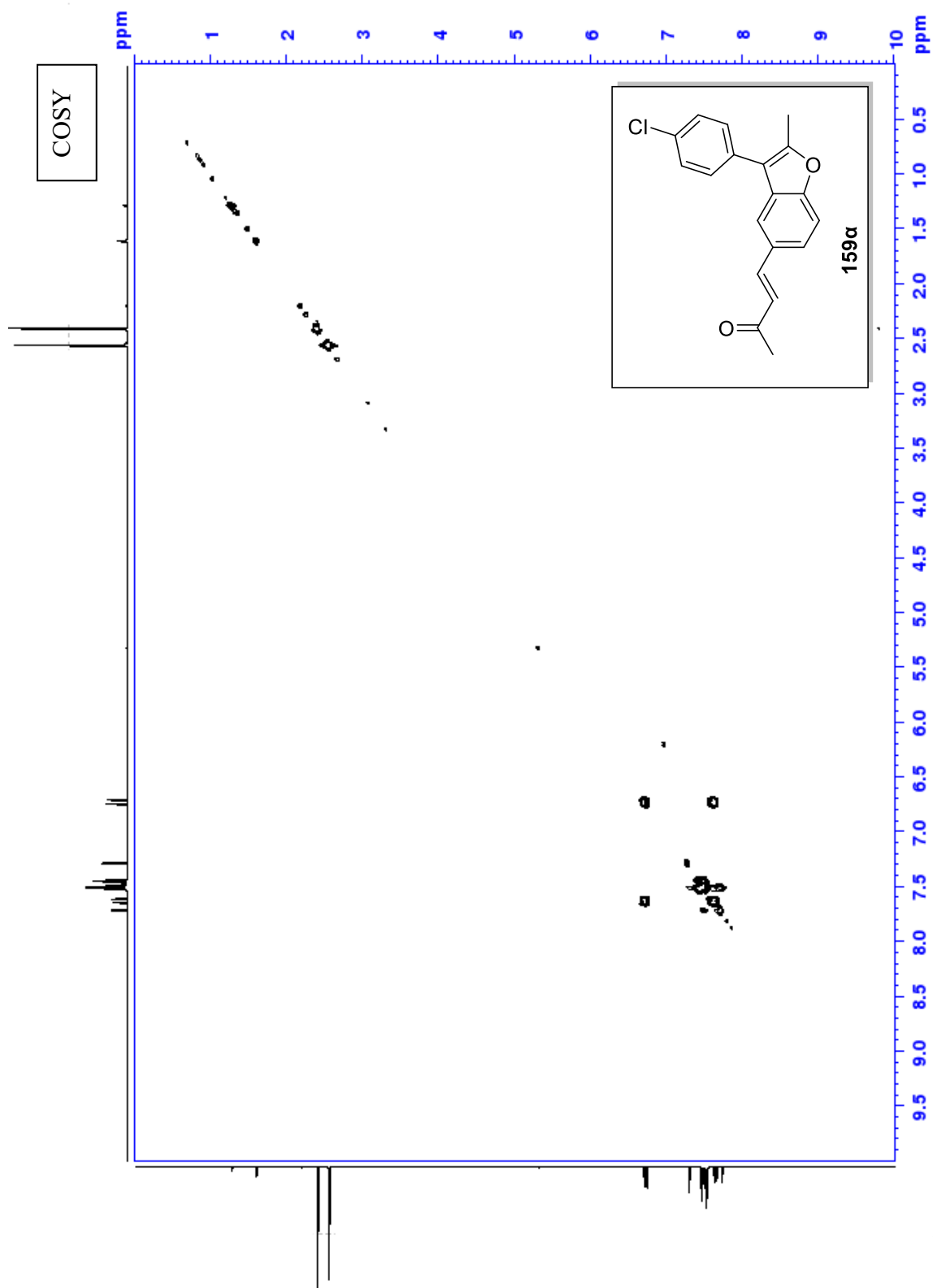


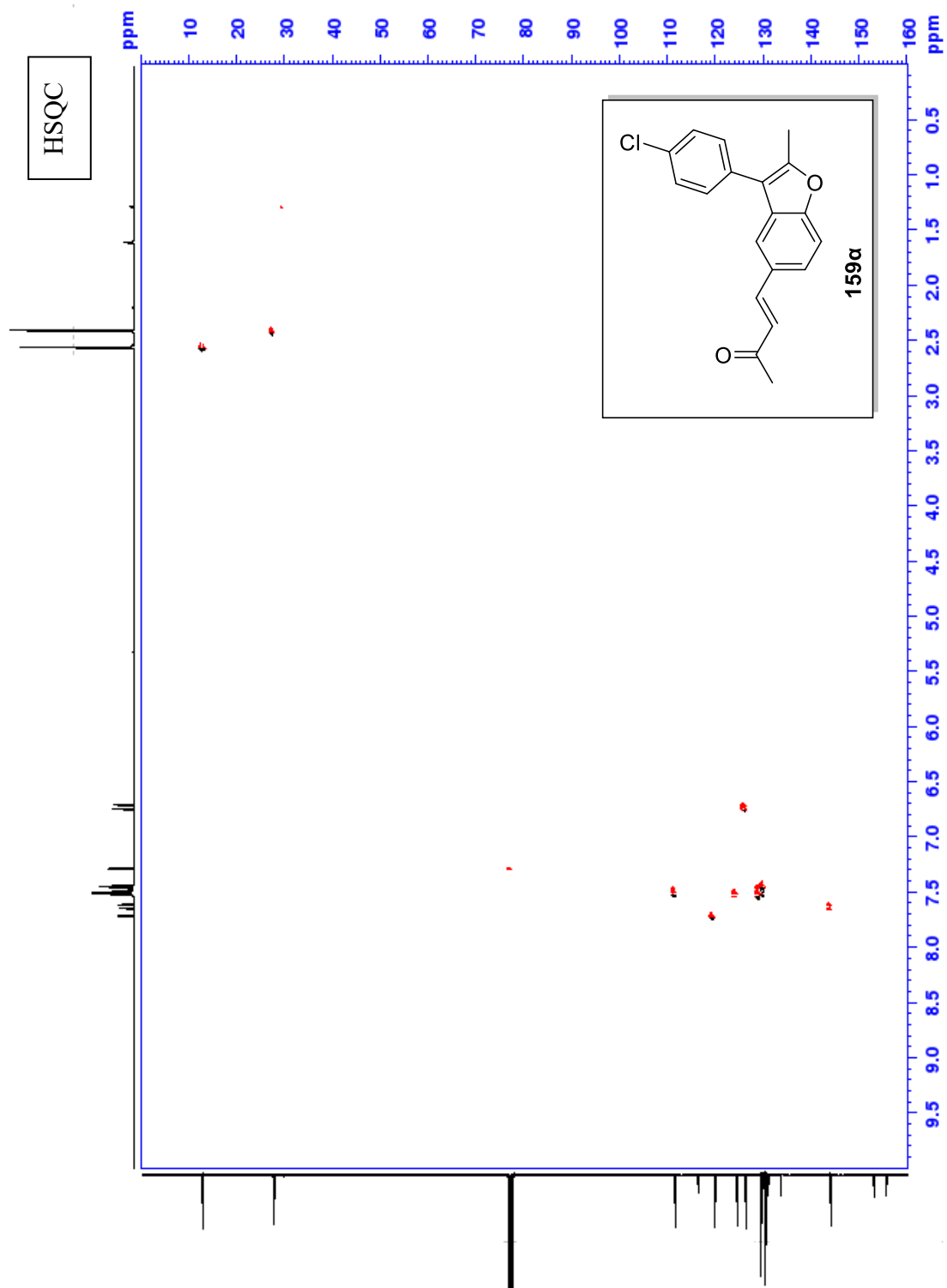


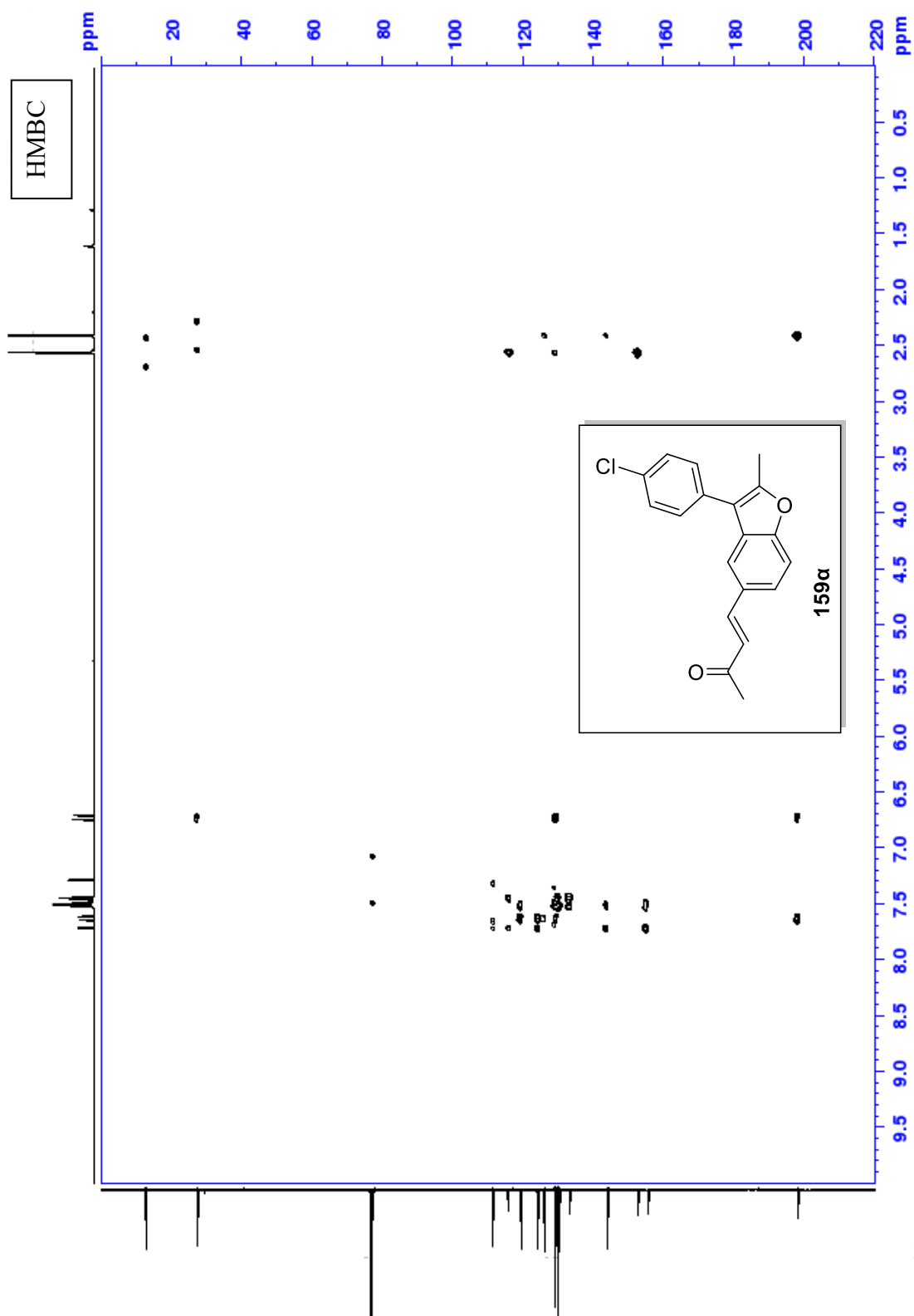














Συσκευή UV, συστοιχία 20 LED Violet 400 nm

