

## Fontes Naturais e Sintéticas de derivados de 2,3-Dihidrobenzofuranos: Uma Abordagem Recente

### *Natural Sources and Synthetic of 2,3-Dihydrobenzofurans Derivatives: A Recent Approach*

Pâmella Cordeiro,<sup>a</sup> Amanda Rebelo,<sup>a</sup> Victor Menezes,<sup>a</sup> Joel S. Reis,<sup>a</sup> Vanessa Nascimento<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Universidade Federal Fluminense, Instituto de Química, Departamento de Química Orgânica, Laboratório SupraSelen, Campus do Valonguinho, CEP 24020-150, Niterói-RJ, Brasil

\*E-mail: [nascimentoivanessa@id.uff.br](mailto:nascimentoivanessa@id.uff.br)

Recebido em: 21 de Setembro de 2022

Aceito em: 4 de Novembro de 2022

Publicado online: 12 de Janeiro de 2023

The 2,3-dihydrobenzofuran scaffold is a 2,3-hydroderivative of the class of benzofurans, which are heterocyclic compounds formed by the bond between a benzene ring and a furan, and it acts as an important metabolite as well as indole alkaloids. In the literature, this nucleus is much related to different biological activities, which makes it widely applicable in the pharmaceutical industry, especially in the anticancer and antibacterial fields. Thus, different drugs containing the dihydrobenzofuran core are commercialized. In this context, many scientists have been looking for different alternatives to obtain and/or modify them, with the last years focused on environmentally adequate methodologies. The present work presents the recent advances in the different ways of obtaining the 2,3-dihydrobenzofuran nucleus, either by direct or indirect synthesis, or by extraction of natural products.

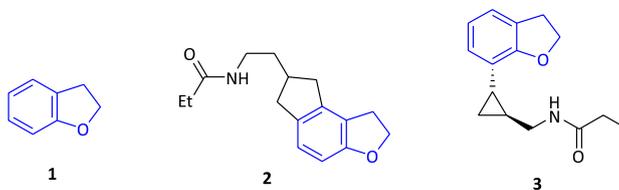
**Keywords:** Heterocycles; benzofuran; synthesis; natural products

### 1. Introdução

Compostos heterocíclicos são umas das principais classes de moléculas orgânicas, os quais caracterizam-se pelo fato dos átomos de seus anéis estarem unidos por pelo menos um átomo diferente do átomo de carbono.<sup>1</sup> Estas moléculas representam uma classe privilegiada que pode ser de origem natural ou sintética com elevada importância farmacêutica.<sup>2</sup> Os heterociclos são capazes de serem utilizados como biomiméticos, assim como farmacóforos ativos e, em decorrência disso, esta classe de moléculas foi eleita como compostos líderes de baixo peso molecular no planejamento de diversos medicamentos tornando-se assim, extremamente valiosos para indústria farmacêutica.<sup>3</sup> O tamanho dos anéis dos compostos heterocíclicos varia, sendo os de cinco e seis membros os mais comuns devido a maior estabilidade. Portanto, esta classe de moléculas encontra-se em constante atenção no campo da química sintética, sendo comumente utilizados como materiais de partida e/ou servindo de inspiração para o desenvolvimento de novas estruturas privilegiadas com grande potencial de apresentarem significativas bioatividades.<sup>4</sup>

Em particular, benzofuranos e seus derivados são heterociclos encontrados em diversos produtos naturais ou sintéticos que apresentam variadas atividades biológicas descritas.<sup>5</sup> Dentre esses derivados, destacam-se os 2,3-dihidrobenzofuranos (DHB) **1** (Figura 1) devido suas diversas aplicações farmacológicas e ampla abundância na natureza.<sup>6</sup> DHBs substituídos têm sido usados na indústria farmacêutica para a preparação de medicamentos com atividades antimicrobiana, antiviral, antioxidante, antifúngica, antineoplásicas entre outras propriedades.<sup>7</sup> As características únicas destes compostos e ampla gama de suas aplicações biológicas tornou os 2,3-DHB's arcabouços privilegiados na descoberta de fármacos.

Dentre os medicamentos contendo em sua estrutura o núcleo 2,3-DHB encontram-se o Ramelteon **2** e o Tasimelteon **3**, que são utilizados no tratamento de transtornos de sono.



**Figura 1.** Estrutura química do 2,3- dihidrobenzofurano (DHB) e seus derivados comercializados

Ramelteon **2** foi o primeiro fármaco desenvolvido como agonista seletivo para receptores de melatonina, combatendo a insônia. O mesmo foi desenvolvido por Takeda e aprovado pela Federal Drug Administration (FDA) em 2005.<sup>8</sup> Já o Tasimelteon **3** foi desenvolvido pela Vanda Pharmaceuticals e aprovado para comercialização pela FDA em janeiro de 2014.<sup>9</sup>

Devido à grande importância no ramo da química medicinal e propriedades deste núcleo, a busca por métodos de obtenção, isolamento e modificações dos mesmos tornaram-se objetos de estudo para vários grupos de pesquisa. Como resultado, diversos métodos para a síntese e isolamento de 2,3-DHB foram relatados nos últimos anos.<sup>7</sup> Em uma busca realizada em abril de 2022, através da base de dados *WEB OF SCIENCE*, utilizando-se a palavra “2,3-dihydrobenzofurans” foram encontrados 183 artigos nos últimos 10 anos. Dentre eles, a maioria são métodos de síntese de derivados do núcleo em questão, outros trazem estudos sobre aplicação destes derivados como anticâncer, fungicida, antibacteriana e herbicida. Há também um elevado número de trabalhos que tratam da extração e identificação de produtos naturais contendo o núcleo 2,3-DHB, assim como avaliações de seus potenciais biológicos. Por fim, uma parcela um pouco menor de artigos relata diversas aplicações como em biomassa, sensores e drogas psicoativas. Portanto, pelo elevado número de publicações decidiu-se abordar, nesta revisão, apenas os últimos 5 anos de artigos sobre a síntese de 2,3-DHBs e seus derivados. Para melhor compreensão, esta revisão está dividida em duas categorias: uma onde o núcleo é encontrado como produto principal e secundário de reações e outra como constituinte de produtos naturais. O arranjo sistemático desta revisão, em ordem cronológica, ainda tem como finalidade orientar químicos sintéticos em pesquisas futuras, assim como enfatizar os diversos métodos de obtenção e possíveis aplicações biológicas de estruturas contendo o esqueleto 2,3-DHB. Além disso, a partir deste apanhado de literatura é possível auxiliar pesquisadores quanto às lacunas ainda existentes na exploração desta química que poderá resultar em descobertas promissoras na área.

## 2. Reações com 2,3-DHBs como Produto Principal e Secundário

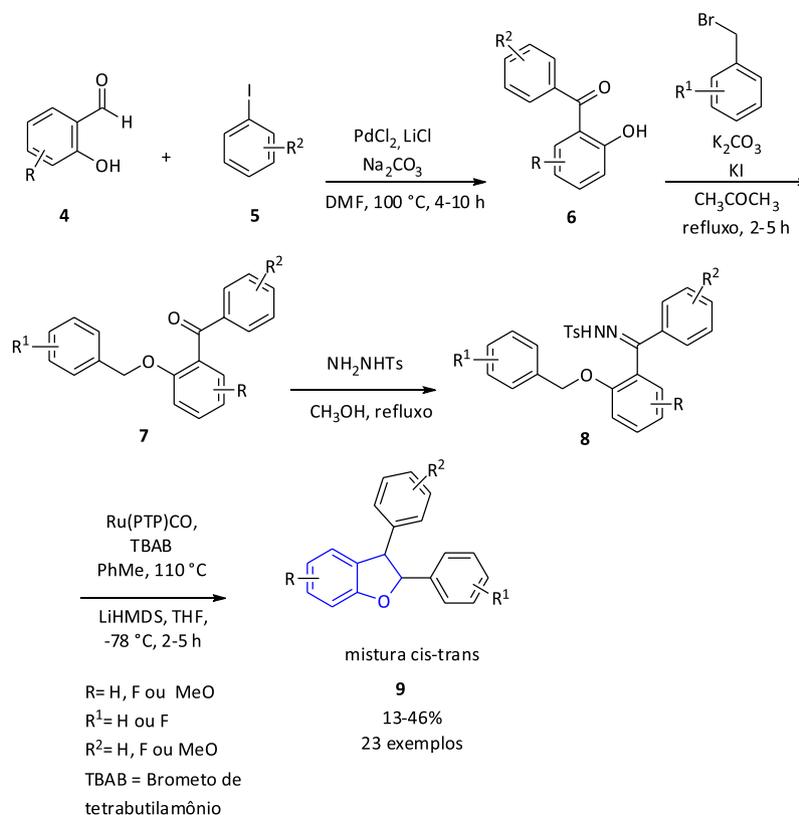
Em 2018, Saleeb e colaboradores,<sup>10</sup> baseados em compostos bioativos de produtos naturais, promoveram duas metodologias distintas para a síntese de uma série de moléculas contendo o núcleo de 2,3-diarilbenzofurano e 2,3-diaril-2,3-dihydrobenzofurano **9**, este último pertencente à classe de compostos abordados por esta revisão. Neste contexto, vinte e três compostos contendo 2,3-DHB (rendimentos de 13-46%) foram preparados através de reações multicomponentes *one pot*, seguidas de reações catalisadas por rutênio. Inicialmente a reação se procedeu por meio do acoplamento entre salicilaldeídos **4**

e iodetos de arila **5**, para formação do intermediário **6**, que posteriormente, foram alquilados com haletos de benzila, para formação do intermediário **7**. Após, reações de condensação com *p*-toluenossulfonilhidrazida levaram à obtenção do produto do tipo **8**. Por fim, as inserções C-H intramoleculares de carbenóides catalisadas por rutênio promoveram a formação de uma mistura racêmica *cis-trans* dos 2,3-DHBs **9** (Esquema 1). A mistura foi posteriormente separada por CLAE (cromatografia líquida de alta eficiência) e a estereoquímica foi verificada através das constantes de acoplamento *J*. Os autores destacam que a metodologia é importante pois a biblioteca de compostos obtidos foi analisada contra a infecção sexualmente transmissível (IST) por clamídia causada pela bactéria *Chlamydia trachomatis* e avaliados quanto à atividade antibacteriana. Dentre os descritos, vários inibidores se mostraram potentes podendo servir como ponto de partida para o desenvolvimento de novas formas de tratamentos para a doença que geralmente é feita por antibióticos.

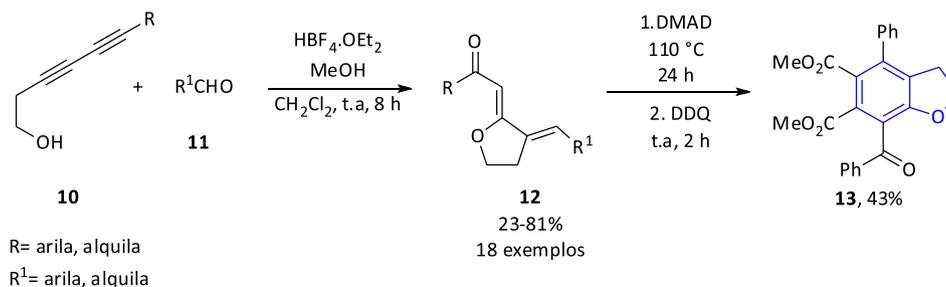
Síntese em dominó são reações nas quais dois ou mais processos de formação de ligações resultam de uma única etapa reacional, sendo bastante comum até mesmo na natureza.<sup>11</sup> Dessa forma, o seu emprego na obtenção de moléculas contendo o núcleo de interesse desta revisão foi descrita por Kato e Saito.<sup>12</sup> O objetivo principal do trabalho foi promover a reação de ciclização que ocorreu entre os 3,5-diinóis **10** e aldeídos **11** para obtenção de 2,3-dialquilidenotetrahidrofuranos **12**. Foram sintetizados dezoito derivados do produto **12** com rendimentos que variaram 23-81%. Posteriormente, o grupo selecionou um dos dezoito derivados sintetizados e propuseram uma reação de Diels-Alder com dimetilacetileno dicarboxilato (DMAD) e tratamento oxidativo usando 2,3-dicloro-5,6-diciano-*p*-benzoquinona (DDQ). Esta, levou ao produto de interesse deste trabalho **13** com rendimento de 43%, demonstrando um novo procedimento para a construção de anéis aromáticos (Esquema 2).

Ainda em 2018, Yang e col.<sup>13</sup> apresentaram outra síntese em dominó, sendo esta catalisada por paládio, que conta com alta regio e estereosseletividade, para obtenção dos derivados **15**. A metodologia se mostrou bastante eficiente uma vez que vinte e dois derivados foram obtidos em rendimentos que variaram de 70-88%. Vale ressaltar que, durante os estudos, os autores fizeram algumas modificações tanto nas condições da eliminação/acoplamento de Heck/alilação em cascata, quanto nos grupamentos das moléculas sintetizadas. Desse modo, foi possível concluir que as melhores condições para um elevado rendimento foram através da utilização do catalisador Pd(dppe)Cl<sub>2</sub>, com o DMF como solvente e a base NaHCO<sub>3</sub> (Esquema 3).

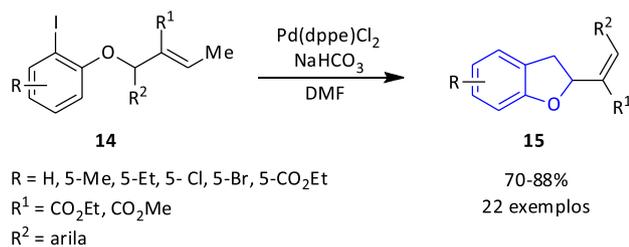
Li e Dong<sup>14</sup> relataram um método economicamente favorável para obter derivados do 2,3-DHB **20**, com a utilização de iodetos de arila **16** e epóxidos **17**. Segundo os autores, essa síntese é baseada na reação de Catellani, que conta com catálise cooperativa de paládio/norbornano **18** na presença do ligante **19**. Além disso, a reação apresenta



**Esquema 1.** Metodologia de síntese para os compostos do tipo **9** por meio de inserções carbenóides



**Esquema 2.** Rota sintética para obtenção do derivado **13** através de uma reação de Diels-Alder



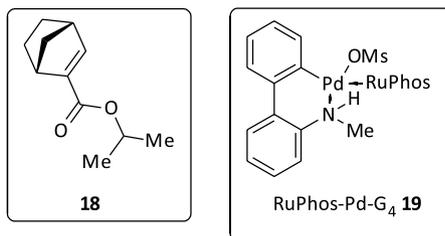
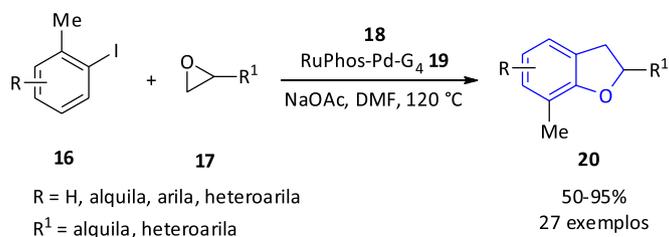
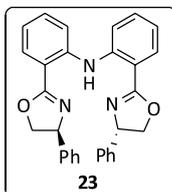
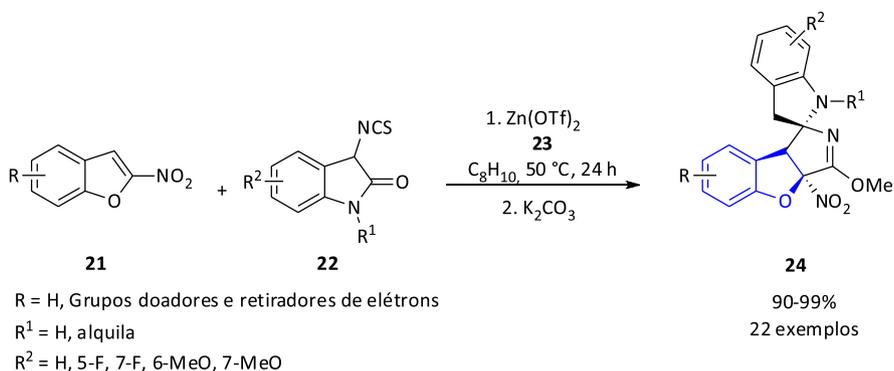
**Esquema 3.** Preparação dos derivados **15**

uma elevada quimiosseletividade e valores de rendimento que oscilam entre 50-95% (Esquema 4).

A construção de compostos heterocíclicos é um contínuo desafio na química sintética, sendo os processos de desaromatização assimétrica catalítica um excelente método para síntese de heterociclos quirais enantiomericamente puros ou enriquecidos. Em vista disso, Zhao e col.<sup>15</sup> desenvolveram

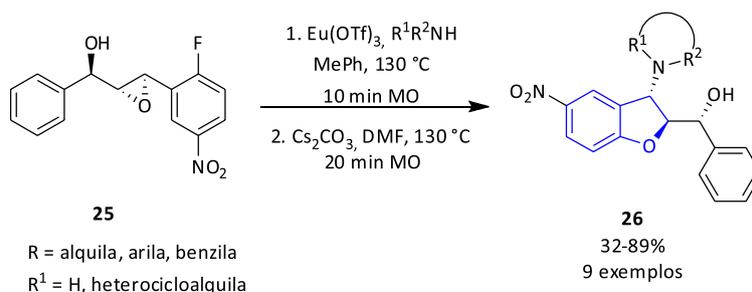
uma metodologia para a obtenção de compostos contendo o núcleo 2,3-DHB por meio da cicloadição desaromática assimétrica, utilizando o 2-nitrobenzofurano **21** e o 3-isotiocianato oxiindóis **22** como reagentes. Essa metodologia foi fundamentada na utilização de um catalisador  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$  e o ligante quirais **23**, que permitiu a obtenção direta e prática de vinte e dois espirooxiindóis contendo o núcleo alvo **24** em rendimentos de 90-99% e excessos enantioméricos de até 99% (Esquema 5).

Na busca pela síntese de derivados de produtos naturais contendo o núcleo 2,3-DHB, Helgren e col.<sup>16</sup> apresentaram uma rota sintética para obtenção de 3-amino-DHBs **26** a partir de derivados de chalcona **25**. Os autores descreveram a reação otimizada de abertura nucleofílica do epoxiálcool **25** com a utilização de diferentes nucleófilos de aminas primárias, secundárias e anilinas. Estas reações permitiram a formação dos produtos finais 3-amino-2,3-DHB **26** em

Esquema 4. Rota sintética da anelação direta para síntese dos compostos **20**Esquema 5. Reação de cicloadição desarmatizada para obtenção dos compostos **24**

rendimentos de 32-89% (Esquema 6). É importante destacar que essa rota oferece acesso direto e enantiosseletivo a diversos análogos de flavonóides. Além disso, pode-se enfatizar o pioneirismo deste trabalho quanto ao desenvolvimento de uma biblioteca de compostos contendo chalconas e 2,3-DHB que poderão vir a serem explorados frente a linhagens celulares de carcinoma humano, de modo a avaliar a atividade biológica dos derivados obtidos.

Uma outra abordagem interessante que trata da obtenção de compostos quirais derivados do núcleo 2,3-DHB é apresentada por Bassanini e col.<sup>17</sup> Neste trabalho, os autores propuseram a síntese quimioenzimática de uma série de ativadores alostéricos derivados de chalconas contendo o núcleo 2,3-DHB com possíveis propriedades biológicas. A síntese foi realizada utilizando como material de partida o 4-hidroxiestilbeno **27** com diferentes

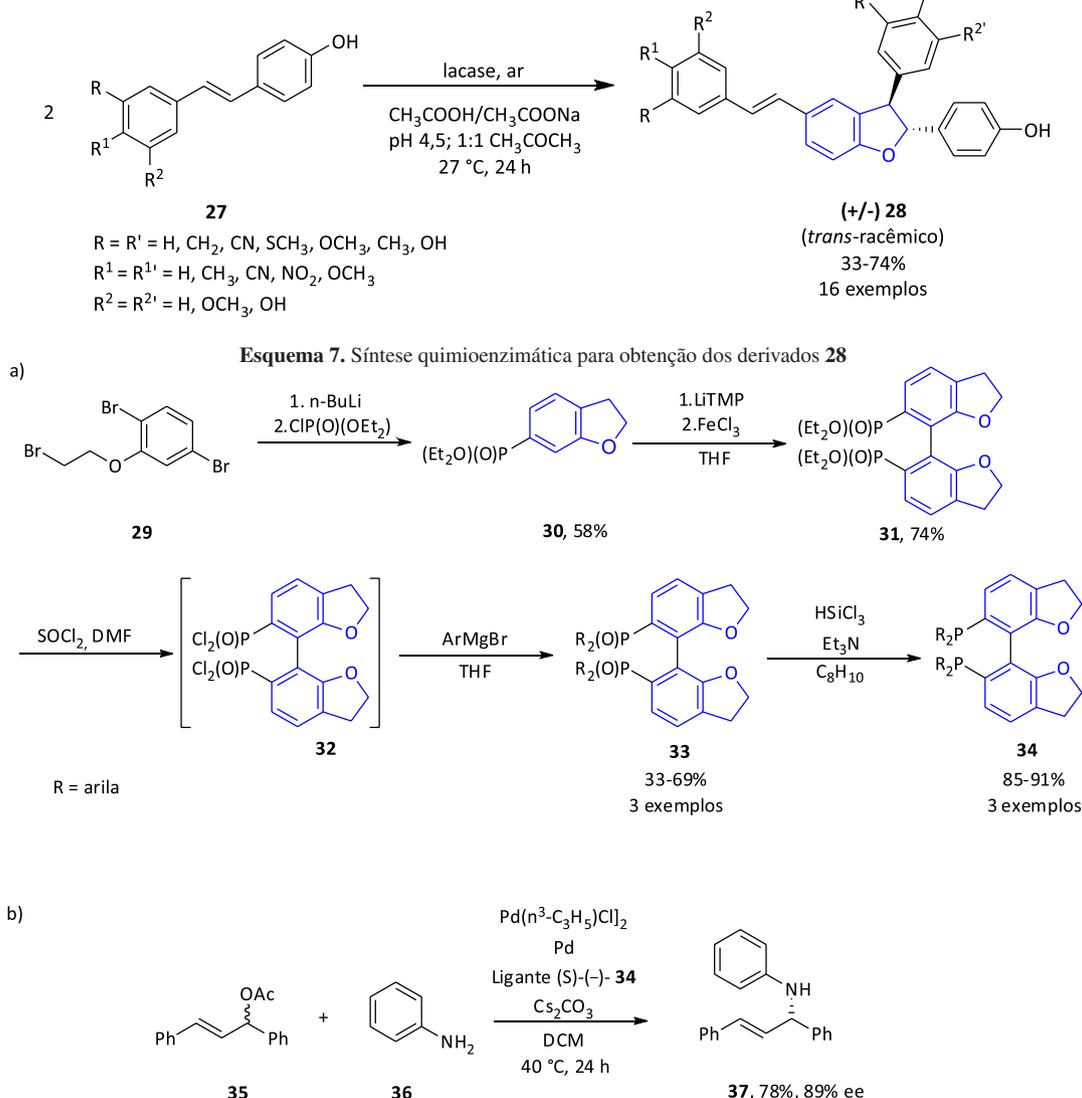
Esquema 6. Obtenção dos 3-amino-2,3-DHB **26**

padrões de substituição. Além disso, visando alcançar bons rendimentos e uma síntese ambientalmente vantajosa, os autores determinaram que o melhor método de síntese seria a oxidação catalítica mediada por lacase (uma enzima oxidante encontrada em muitos fungos e diversos microorganismos). Desse modo, os derivados foram obtidos como misturas racêmicas de *trans*-diastereoisômeros **28** em rendimentos de 33-74% (Esquema 7).

Sakamoto e col.<sup>18</sup> descreveram a síntese de bifosforados quirais derivados de 2,3-DHBs para aplicação em catálise assimétrica. Estes compostos proporcionaram bom desempenho enantiosseletivo como ligantes para a reação de amina catalisada por paládio. As estruturas de interesse foram obtidas via dietilfosfonatos **30** como intermediários chaves para a reação. A rota sintética descrita teve início a partir da reação entre o composto tribromado **28** e dietilclorofosfato na presença de *n*-butillítio para produção da molécula **29** com 58% de rendimento. Em seguida, a *o*-litaçãoção de **29** ocorreu com o reagente lítio tetrametilpiperidina

(LiTMP) e o subsequente acoplamento oxidativo, com cloreto férrico, originaram ao intermediário chave **30** com 74% de rendimento. Posteriormente, a rota sintética prosseguiu através da reação de **30** com cloreto de tionila e arilação adicional com reagente de Grignard para formação dos intermediários sintéticos **32** em rendimentos de 33-69%. Os mesmos foram reduzidos aos três produtos principais do tipo **33** em meio de trietilamina e tricloroocrossilano em rendimentos de 85-91%, conforme esquema 8a. Essas moléculas finais foram submetidas à resolução óptica e determinaram-se seus excessos enantioméricos assim como a configuração absoluta, de uma das variações do composto **33**, por cristalografia. Por fim, os bisfosforados derivados de 2,3-DHB foram aplicados como ligantes em reações assimétricas, proporcionando excessos enantioméricos de até 89%, com o ligante **34**, ilustrado no esquema 8b.

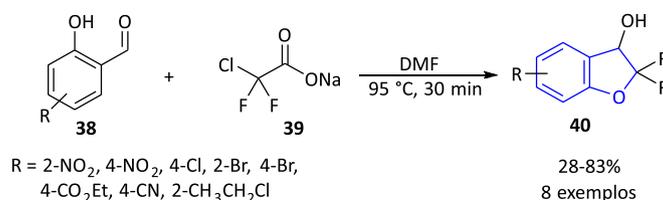
Devido suas propriedades únicas exibidas, os compostos fluorados apresentam amplo uso em produtos farmacêuticos e agroquímicos. Em virtude disso, em



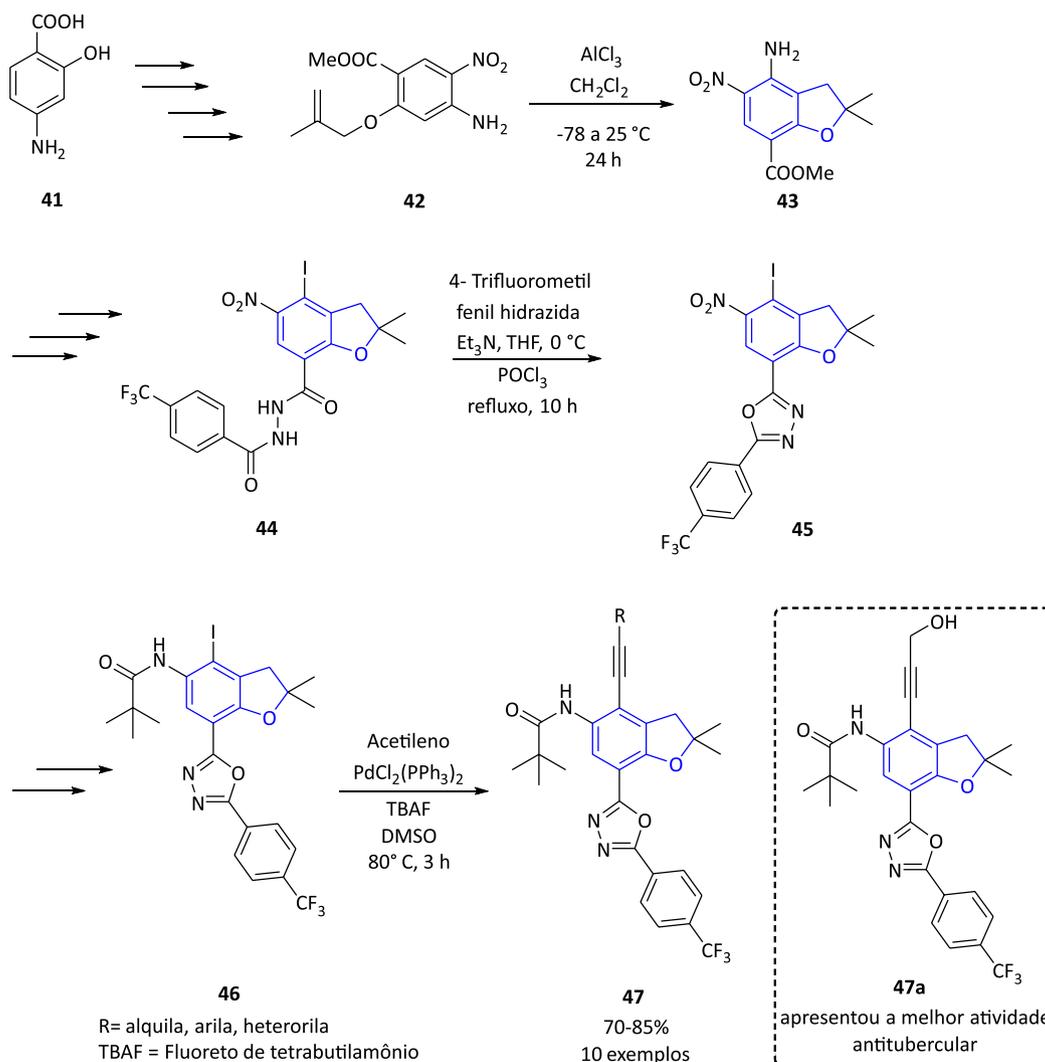
2018, Yin e col.<sup>19</sup> relataram um método inédito *in situ* para síntese de 2,2-difluoro-2,3-dihidrobenzofuran-3-óis **40** a partir da reação entre diferentes salicilaldeídos **38** e clorodifluoroacetato de sódio **39** (CDAS). A reação se mostrou altamente eficiente para uma variedade de aldeídos contendo substituintes retiradores de elétrons fornecendo oito produtos com rendimentos entre 28 e 83%. Ainda, foi observado que em substratos cujos valores de  $pK_a$  são abaixo de 6 a reação ocorreu sem a necessidade de adição de base. Entretanto, em substratos com  $pK_a$  superior a esse valor foi necessária a adição de 10 equivalentes de base (NaOH). Com isso, os autores acreditam que o CDAS pode

se comportar tanto como precursor de carbeno quanto base no meio reacional (Esquema 9).

De acordo com o trabalho desenvolvido por Gholap e seu grupo de pesquisa,<sup>20</sup> uma abordagem para síntese e avaliação do potencial anti-tuberculose de 2,2-dimetil-2,3-dihidrobenzofuranos contendo derivados do núcleo 1,3,4-oxadiazol **47** foram reportadas. No Esquema 10 foi ilustrado de forma resumida, a extensa série de onze etapas reacionais realizada pelos autores. A metodologia partiu do derivado **41** e depois de quatro etapas reacionais houve a formação do intermediário **42**, que com cloreto de alumínio anidro sofreu um rearranjo de Claisen e o produto **43** foi



Esquema 9. Síntese dos dihidrobenzofuran-3-óis **40**



Esquema 10. Metodologia sintética para obtenção dos produtos derivados de 2,3-DHB do tipo **47** e destaque para o composto **47a** mais ativo contra tuberculose

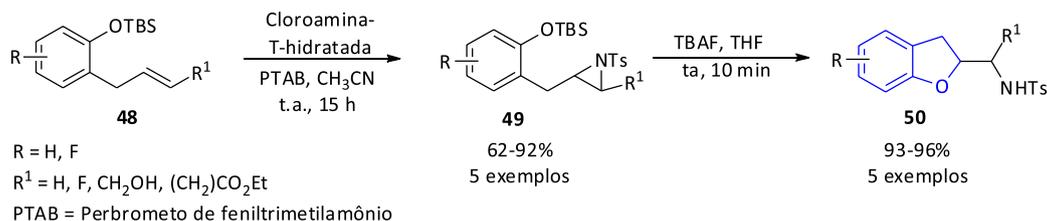
obtido. Em seguida, três reações sucessivas foram realizadas e o composto **44** foi alcançado. Ao reagir o mesmo com  $\text{POCl}_3$  por meio de uma reação de ciclização, a molécula **45** pôde ser verificada. Por fim, após duas etapas reacionais o composto **46** foi formado e através de um acoplamento de Sonogashira com alcinos terminais, os produtos de interesse **47** foram atingidos entre 70-85% de rendimento. O potencial terapêutico dos compostos sintetizados foi analisado e confirmado. Diante de toda série sintetizada, seis moléculas foram mais ativas contra o *Mycobacterium tuberculosis*, em destaque o composto **47a** que apresentou a melhor atividade anti-tubercular. Além disso, os autores realizaram *docking* molecular que corroborou com a confirmação do potencial terapêutico dos produtos obtidos como antimicobacteriano.

O primeiro protocolo de síntese de derivados de 2,3-DHBs a partir da ciclização de *N*-tosil-aziridinas foi descrita por Kumar e col.<sup>21</sup> também no ano de 2018. A metodologia foi realizada em duas etapas reacionais, sendo a primeira a formação das aziridinas **49** em rendimentos de 62-92%. Seguida da abertura intramolecular do anel em meio a cloroamina-T-hidratada e ciclização das *N*-tosil-aziridinas **49** obtendo-se os produtos **50** em rendimentos de 93-96% (Esquema 11).

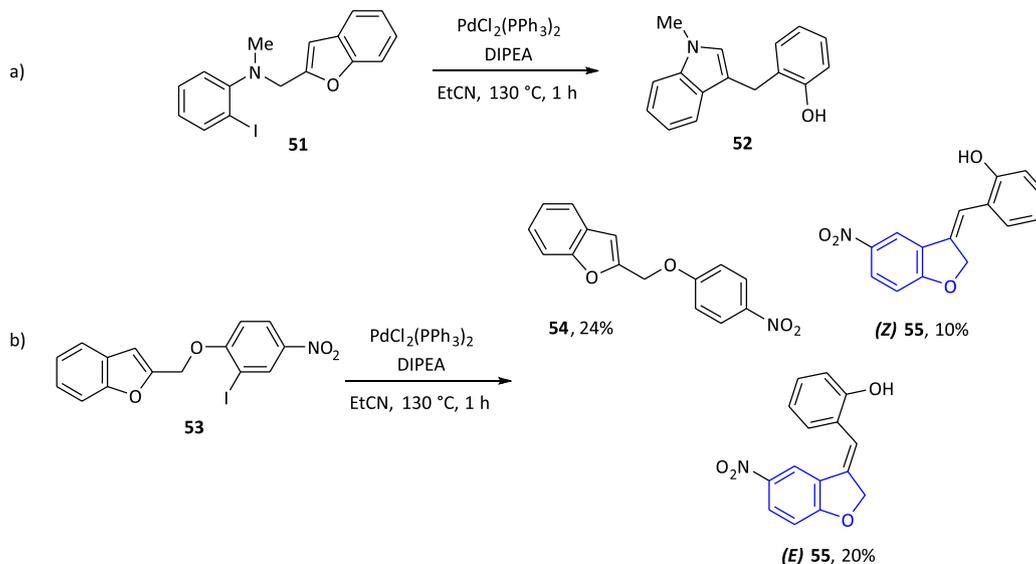
Segundo Perego e col.,<sup>22</sup> os compostos heterocíclicos benzofuranos podem sofrer abertura de anel por meio de um processo catalisado por paládio fornecendo indóis como produto (Esquema 12a). Durante o desenvolvimento da

pesquisa, os autores abordam a investigação da metodologia descrita para formação dos indóis. A mesma foi realizada para verificar se é essencial a presença de um átomo de nitrogênio na cadeia lateral do benzofurano, para que o mesmo sofresse abertura de anel e resultasse nos indóis desejados. O substrato **53** foi testado utilizando paládio e *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA) como base conforme ilustrado no esquema 12. Após esta etapa, os três principais produtos isoméricos puderam ser identificados, ou seja, o composto desalogenado **54** (24%), e os alcenos contendo o núcleo 2,3-DHB (*Z*)-**55** (*E*)-**55**, com rendimentos de 10 e 20% respectivamente (Esquema 12).

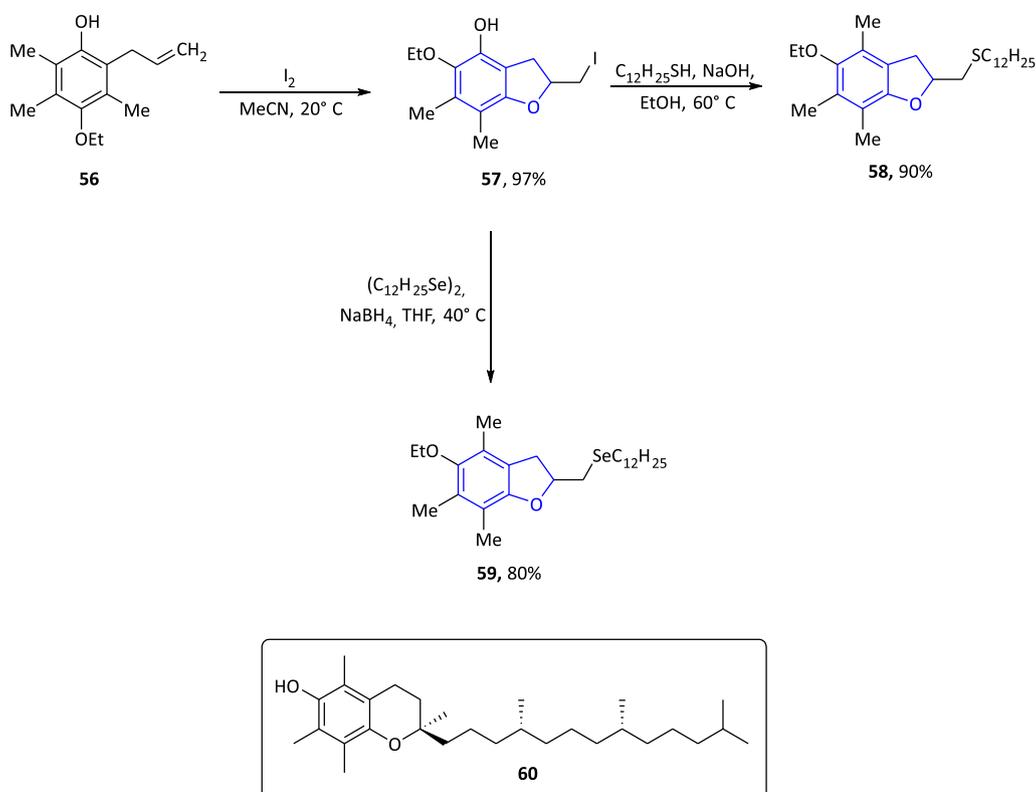
Em função da alta capacidade antioxidante do composto  $\alpha$ -tocoferol, Yagunov e col.<sup>23</sup> propuseram uma síntese alternativa para análogos da molécula, contendo enxofre **58** ou selênio **59** em sua estrutura. Além disso, também foram analisadas as propriedades antioxidantes dos derivados do  $\alpha$ -tocoferol, considerando-se o heteroátomo presente na molécula. Os resultados mostraram que os compostos obtidos foram 1,7 vezes melhores que o  $\alpha$ -tocoferol **60** frente testes de capacidade antioxidante. A metodologia proposta iniciou-se com uma primeira etapa de formação do intermediário chave contendo o núcleo 2,3-DHB **57** a partir de **56** com 97% de rendimento. Em seguida, os compostos **58** e **59** foram obtidos através de diferentes condições reacionais em 90% e 80% de rendimento, respectivamente (Esquema 13).



Esquema 11. Rota sintética para obtenção dos derivados **50**



Esquema 12. a) Metodologia para obtenção de indóis catalisadas por paládio; b) Avaliação metodológica na tentativa de abertura do anel do benzofurano e a obtenção dos produtos **54** e **55**



**Esquema 13.** Rota sintética alternativa para obtenção dos análogos do  $\alpha$ -tocoferol **58** e **59**

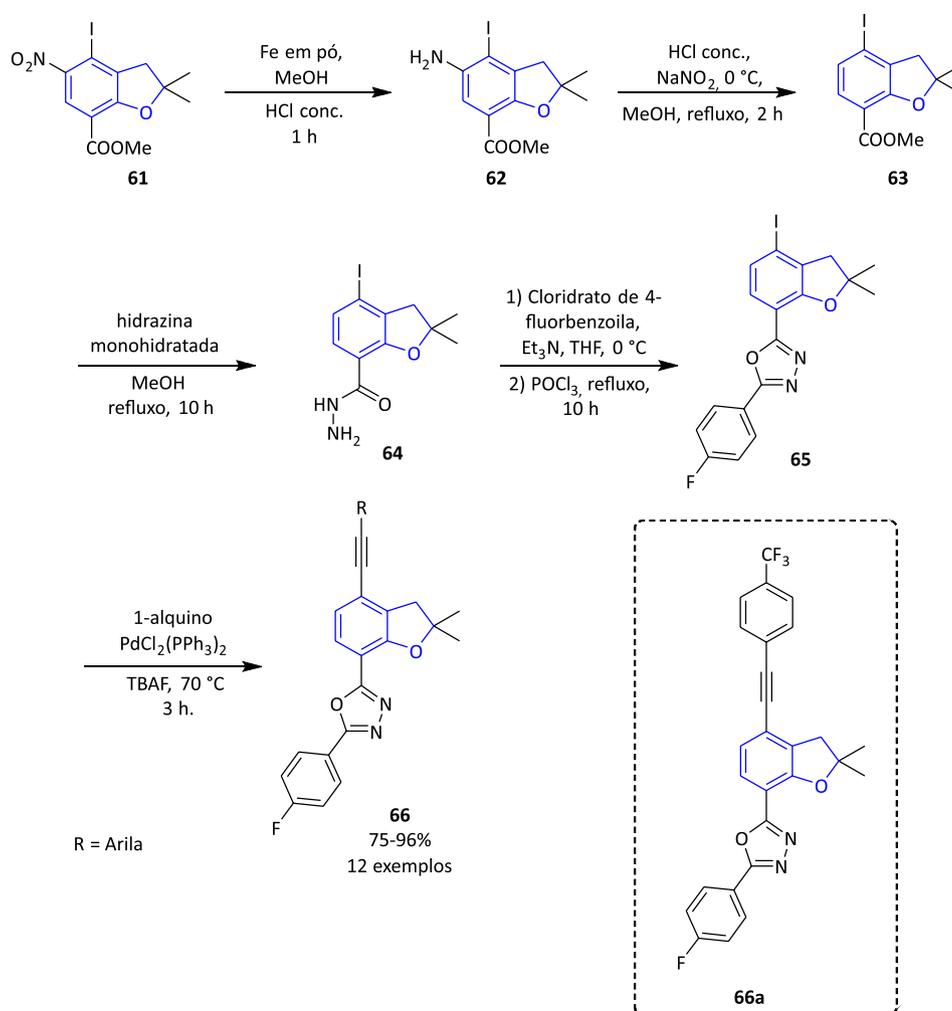
A fim de avaliar a atividade antituberculose de compostos contendo o núcleo 2,3-DHB, Tambe e col.<sup>24</sup> sintetizaram uma série de derivados 2,2-dimetil-2,3-DHB **66** contendo 1,3,4-oxadiazol-2,5-disubstituídos. O método utilizado foi dividido em quatro etapas até a fase de purificação. A primeira delas que consistiu na obtenção do composto **62** foi realizada por meio da redução do composto **61** com Fe/HCl e metanol. Em seguida, após uma desaminação, o produto **63** foi submetido a uma reação com hidrato de hidrazina, para obtenção o composto **64**. Este último, por sua vez, deu origem aos derivados 1,3,4-oxadiazóis **65**, após tratamento com 4-fluorobenzoilcloro, seguido de POCl<sub>3</sub>. O intermediário **65** passou por um acoplamento Sonogashira com alcinos terminais utilizando PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> e TBAF para formar o composto final **66** em rendimentos de 75-96%, conforme esquema 14. Ainda, os estudos biológicos desenvolvidos neste trabalho mostraram que as moléculas alvo apresentaram atividade antimicrobiana significativa frente cepas *Mycobacterium tuberculosis* H37Ra (ATCC 25177), com destaque para o derivado **66a**.

#### Esquema 14

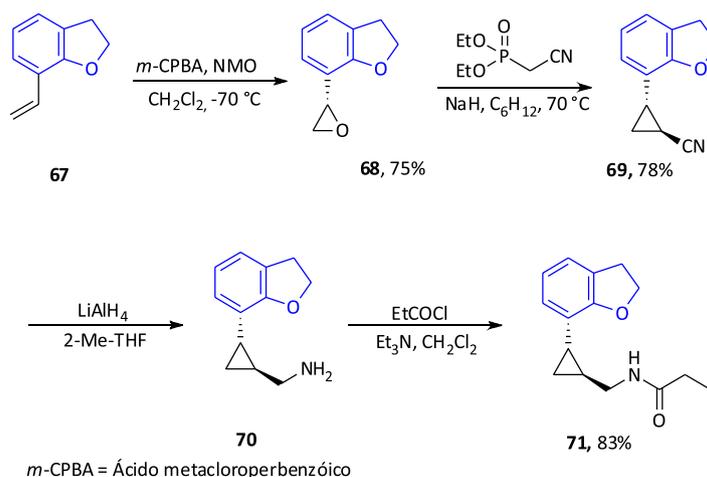
Conforme supracitado, Tasimelton é um medicamento derivado de 2,3-DHB que apresenta em sua estrutura um ciclopropano contendo dois centros quirais em *trans*. Ele é utilizado no tratamento de transtornos de sono. Tasimelton teve sua síntese total estabelecida em 2019 por Nan e col.<sup>25</sup> A metodologia envolveu primeiramente uma etapa de

epoxidação assimétrica de **67** para obtenção do intermediário **68**, que na sequência foi submetido a uma reação de Wittig para formar o composto **69**, sendo o rendimento dessas últimas etapas 75% e 73%, respectivamente. Tasimelton **71** foi, então, obtido sob a forma de mistura racêmica em 83% de rendimento pelas reações de redução do intermediário **69** seguida da acilação do produto **70** (Esquema 15).

Ainda com objetivo de estabelecer a síntese total do Tasimelton, Zhang e col.<sup>8</sup> desenvolveram uma nova rota sintética para o medicamento em seis etapas reacionais para obtenção do produto opticamente puro. Nesta metodologia, 4-vinil-2,3-DHB **67** forneceu o intermediário **68** via transformação da olefina em **72** com clorito de sódio e ácido tricloroacético. Em seguida, foi realizada a redução assimétrica da clorocetona **72** para obtenção do intermediário **73** em 83% de rendimento. Subsequentemente, o epóxido **68** foi obtido em rendimento de 85% a partir da conversão de **73** em meio básico. Em seguida, os derivados de ciclopropano **69** foram sintetizados via ciclopropanação em *tert*-amilato de sódio com rendimento de 86%. Finalmente, o produto alvo **71** foi obtido através da hidrogenação catalítica de **69** seguida da acilação do intermediário **70**. Os rendimentos dessas duas últimas etapas foram de 92% e 95%, respectivamente (Esquema 16). Vale ressaltar que embora este procedimento tenha um maior número de etapas reacionais, quando comparado com o anterior, neste o Tasimelton foi obtido enantiomericamente puro, que é justamente a forma atual de sua comercialização.



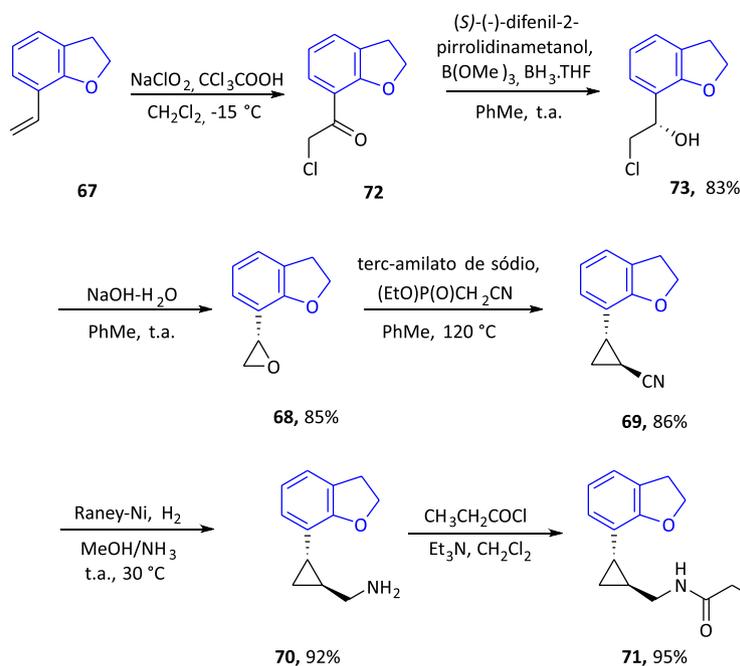
Esquema 14. Síntese dos derivados 66



Esquema 15. Síntese total do Tasimelteon 71

Ainda relacionado à obtenção de fármacos comerciais, Zhou e col.<sup>9</sup> descreveram a síntese total do Ramelteon **77**, o qual também possui em sua estrutura a porção 2,3-DHB. Esse fármaco atua como um agonista para receptores de melatonina, auxiliando no combate à insônia. A rota sintética para síntese deste medicamento consistiu em três etapas

a partir da 2,3-dihidrobenzofuran-4-amina **74**, disponível comercialmente. Esta, é transformada no iodeto **75** em 70% de rendimento através de reação de Sandmeyer. Em seguida, o intermediário sintético **75** formou o produto **76**, em 65% de rendimento, via reação chave de Catellani. Finalmente, o fármaco Ramelteon **77** foi sintetizado por meio de

Esquema 16. Rota sintética para obtenção do Tasimelteon **71** enantiomericamente puro

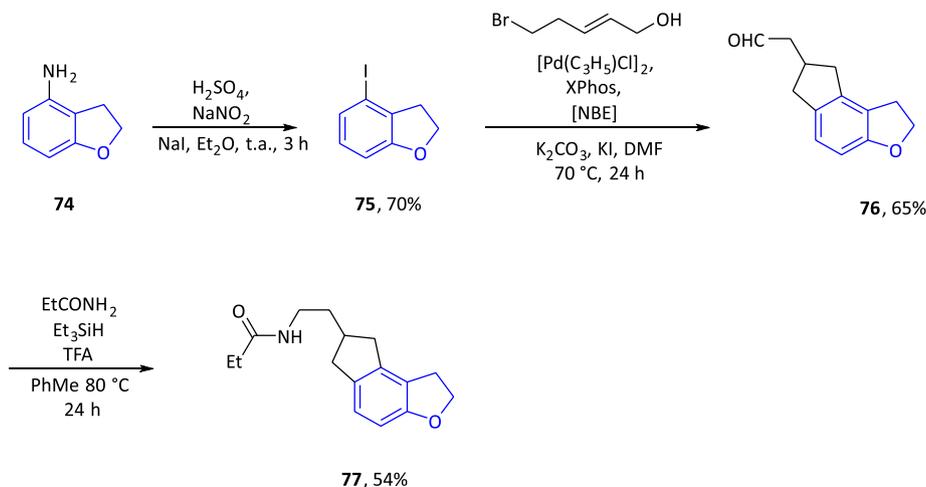
uma amina redutiva de **76**, em 54% de rendimento (Esquema 17).

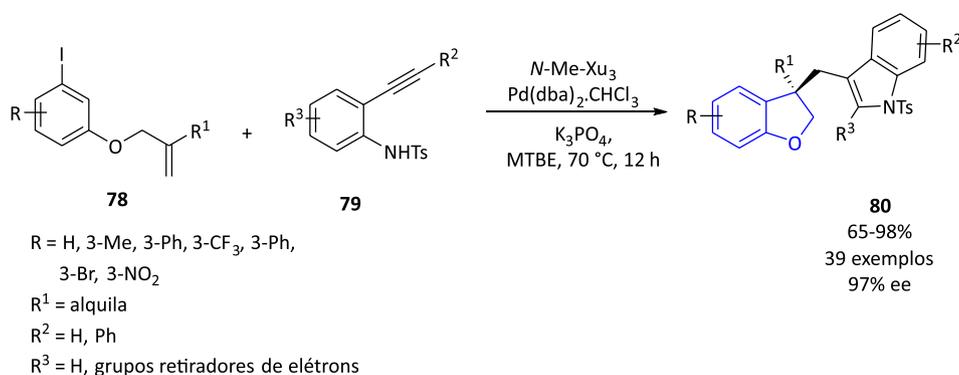
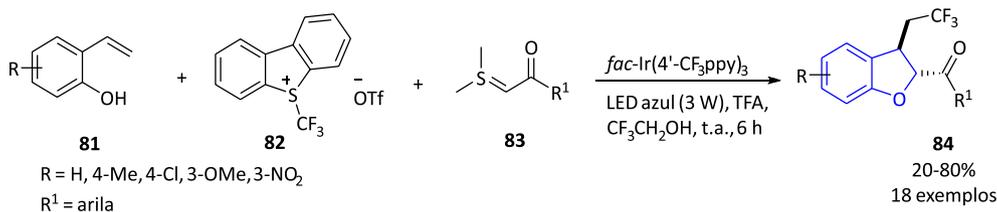
Zhang e col.<sup>26</sup>, relataram o interesse em sintetizar novos derivados indólicos contendo o núcleo 2,3-DHB devido alto valor biológico agregado dessas moléculas. A metodologia estabelecida se trata de uma reação intermolecular de Heck/Cacchi que envolve alcenos não ativados e *o*-alquilanilinas para fornecer um método eficiente de síntese de vários 2,3-DHB quirais. Para tal, os mesmos descreveram a reação entre haletos de arila **78** e *o*-etilaniil **79** para obtenção de 39 exemplos de indóis contendo 2,3-DHB **80** em rendimentos que variaram entre 65 e 98% e excessos enantioméricos de até 97%. (Esquema 18).

*Orto*-quinonas metídeos são moléculas altamente polarizáveis com diversas aplicações em síntese orgânica. Em 2019, Xiao e col.,<sup>27</sup> desenvolveram uma estratégia para

formação *in situ* de *orto*-quinonas metídeos de 2-vinilfenóis. Esse tipo de reação envolve a formação de radicais e por isso a estratégia sintética descrita pelos autores utiliza fotocatalise acionada por luz visível, sendo que, nas últimas décadas, esta tem se mostrado uma poderosa ferramenta em reações radiculares. Esta metodologia possibilitou a obtenção de 2,3-DHBs contendo grupamento CF<sub>3</sub> em uma única etapa reacional. Nesse trabalho, os pesquisadores descrevem a ciclização multicomponente de 2-vinilfenóis **81**, reagente de Umemoto **82** e ilídeo de enxofre **83**, fotocatalisadas pela luz visível, para fornecer os derivados de interesse **84** em rendimentos de 20-80% (Esquema 19).

Miao e col.<sup>28</sup> desenvolveram um eficiente protocolo estereosseletivo para reação dominó entre *N*-terc-butilsulfoniliminas **85** e sais sulfônicos **86**. Esse método proporcionou a síntese de 2,3-DHB substituídos **87** e **87'**

Esquema 17. Síntese do Ramelteon **77**

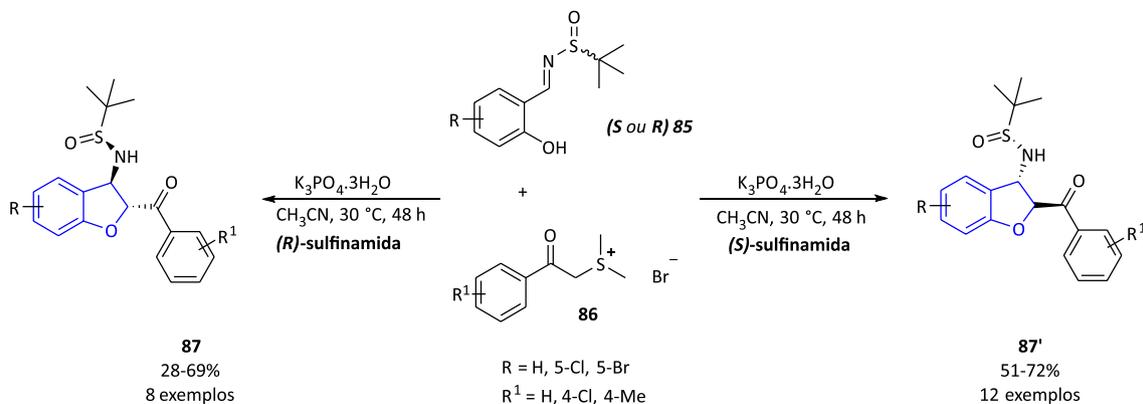
Esquema 18. Obtenção de derivados indólicos contendo o núcleo 2,3-DHB **80**Esquema 19. Reação multicomponente para obtenção dos derivados **84**

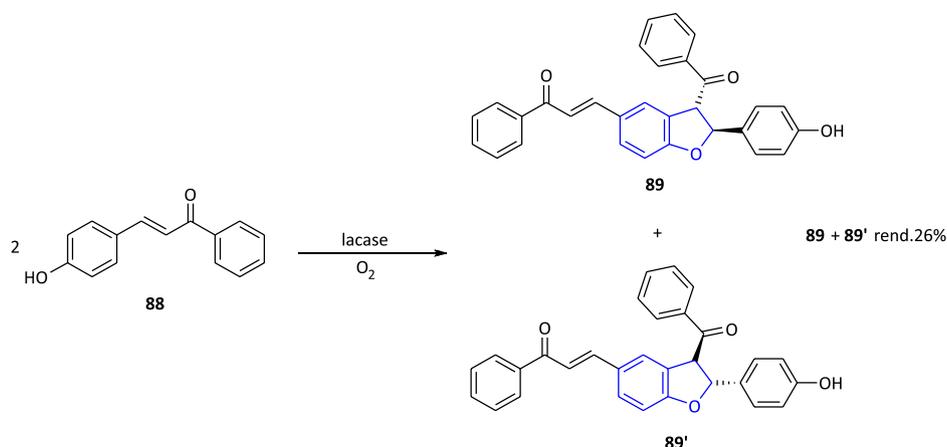
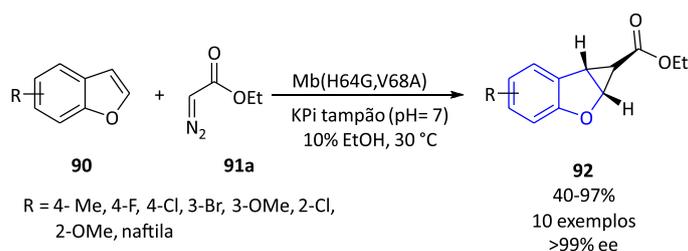
em rendimentos de 28-72%. Ainda, conforme ilustrado no esquema 20, a configuração do grupo sulfonamida determina a orientação estereoquímica da reação. A metodologia descrita se mostrou satisfatória uma vez que permitiu explorar o escopo reacional mostrando-se tolerável a diversos grupamentos tanto retiradores quanto doadores de elétrons.

Com interesse no desenvolvimento de catálises enzimáticas a partir de derivados de chalconas envolvendo a enzima lacase, Riva e col.<sup>29</sup> obtiveram os compostos contendo DHBs **89** e **89'** como uma mistura racêmica. Tal protocolo trata-se de uma reação de oxidação de 4-hidroxi-chalconas **88**, catalisada pela lacase, em que os produtos obtidos foram um par de enantiômeros com 26% de rendimento. Os autores ressaltam que os enantiômeros presentes podem ser facilmente isolados por CLAE em escala semipreparativa equipado com coluna de fase estacionária quiral (Esquema 21).

Os compostos 2,3-DHBs são os principais farmacóforos em muitas moléculas bioativas naturais e sintéticas. Com isso em mente, Fasan e col.<sup>6</sup> descreveram uma estratégia biocatalítica para síntese de tais derivados com alta diastereo- e enantiosseletividade. A metodologia baseou-se na reação de ciclopropanação enzimática de benzofuranos **90**, catalisada por mioglobina (Mb(H64G,V68A)), que resultou na obtenção de dez diferentes derivados de 2,3-DHBs **92** em rendimentos de 40-97%. Além disso, os autores relataram que os produtos foram obtidos em excelente pureza enantiomérica (>99% *ed/ee*) (Esquema 22).

As cicloadições são reações muito comuns na química orgânica sintética, que consistem na união de duas moléculas com ligações  $\pi$  para formar uma nova estrutura cíclica com a formação de duas novas ligações  $\sigma$ . Nesse contexto, o emprego de cicloadições na obtenção de moléculas contendo o núcleo de interesse desta revisão foi descrita por Sun e col.<sup>30</sup> a partir dos derivados de fenóis **93** com diazoacetatos

Esquema 20. Rota sintética para obtenção da série de compostos **87** e **87'**

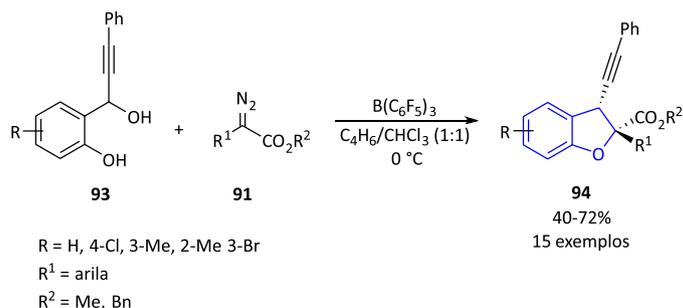
Esquema 21. Rota sintética para obtenção dos derivados **89** e **89'**Esquema 22. Ciclopropanação para obtenção dos derivados **92**

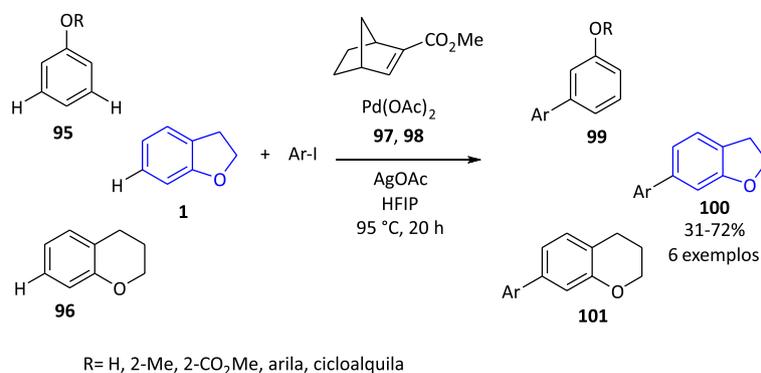
**91** catalisadas por  $B(C_6F_5)_3$ . A síntese dos quinze produtos de interesse do tipo **94** ocorreu com rendimentos que variaram de 40 a 72%, assim como excelente regio- e diastereosseletividade. Vale destacar que os autores relataram que a possibilidade de rearranjo para formação de isômeros em *cis* foi amenizada e os produtos principais de cicloadição [4+1] trans-2,3-DHB foram preferencialmente formados. Além disso, a adição de peneira molecular e utilização de um solvente misto também se mostraram importantes para a seletividade da reação (Esquema 23).

No trabalho de Liu e col.,<sup>31</sup> foi realizado o desenvolvimento do primeiro sistema catalítico de arilação em *meta* da ligação C-H de diferentes alcóxi aromáticos como os compostos **95**, **1** e **96** com iodetos de arila, resultando em diferentes produtos areno-substituídos. Dentre os produtos da reação os 2,3-DHBs do tipo **100**, foram sintetizados com sucesso. Seis derivados contendo substituintes alquílicos e ésteres no C-2 do 2,3-DHB obtidos com rendimentos que variaram de

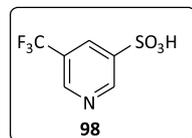
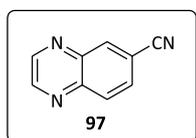
31-72%. Como os grupos alcóxi são *orto-para* dirigentes, a seletividade em *meta* da funcionalização de C-H de alcoxiarenos permitiria novas estratégias de síntese. Sendo assim, foi necessária a identificação de um ligante eficaz e modificado (NBE-CO<sub>2</sub>Me) para retransmitir a inicial *orto-para* paladação para *meta*, aproveitando as estatísticas já estabelecidas, e alcançando a exclusividade *meta* na seletividade. Além disso, o sistema catalítico com ligante duplo promoveu uma melhora no rendimento, o que se deve ao fato de o composto **97** e **98** formarem um substrato catiônico mais reativo capaz de se ligar de maneira mais eficaz ao areno (Esquema 24).

Em virtude da importância no desenvolvimento de moléculas com alta bioatividade e melhorias em seus métodos sintéticos, Jadeja e col.<sup>32</sup> propuseram algumas modificações nas etapas reacionais da síntese de um derivado do éster arilpropionico **105**. A reação ocorreu em três etapas, sendo a primeira uma hidrogenação catalítica

Esquema 23. Síntese dos derivados **94**



Ligantes



**Esquema 24.** Arilação em *meta* dos reagentes **95**, **1** e **96** para obtenção dos produtos **99**, **100** e **101**

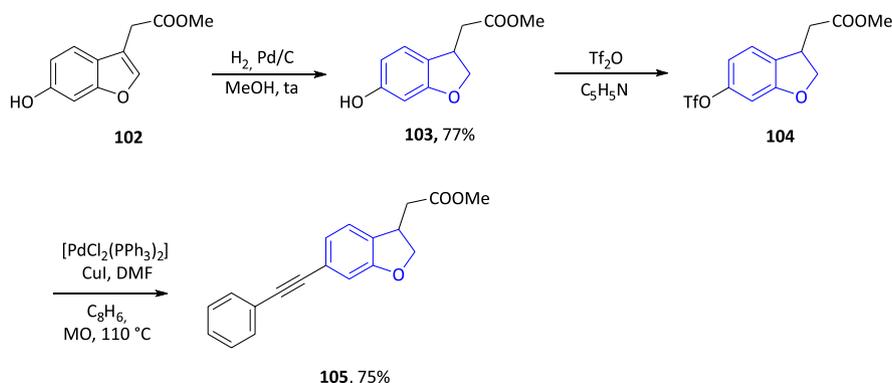
que levou ao produto **103** em 77% de rendimento. Na sequência, a hidroxila presente na molécula **103** foi transformada no grupamento triflato no composto **104**, seguida de acoplamento de Sonogashira, em microondas. A molécula **105** de interesse foi obtida em 75% de rendimento. Vale destacar que as modificações ocorreram a partir da otimização das etapas de hidrogenação e acoplamento Sonogashira avaliando-se diferentes catalisadores, solventes, tempos reacionais e temperaturas (Esquema 25).

As reações de adição de carbono ( $sp^3$ )-H através de múltiplas ligações carbono-carbono, catalisadas por metais de transição, são reconhecidas como uma transformação altamente atrativa pela sua inerente economia atômica. Valendo-se dessa premissa, Suginome e col.<sup>33</sup> relataram a síntese de 3-hidroxi-2,3-DHB **108** através da reação de adição intramolecular enantiosseletiva de metiléteres **106**, catalisadas por complexos de irídio na presença do ligante (*S*)-**107**. Tal metodologia mostrou-se eficiente uma vez que se produziu as moléculas-alvo em rendimentos que ficaram entre 24-92%, com excessos enantioméricos de até 96% (Esquema 26).

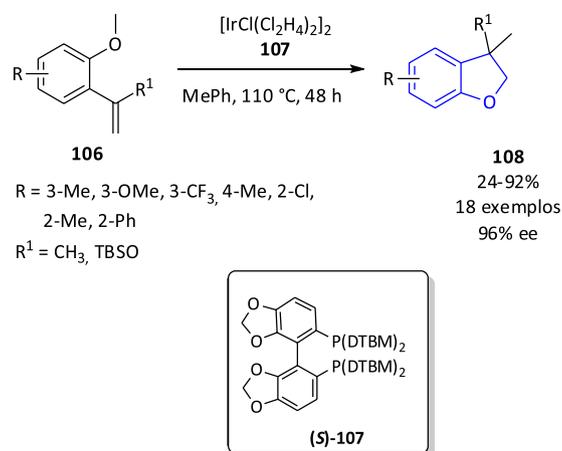
De acordo com Zhun Ng e col.,<sup>34</sup> a síntese de três derivados de tienil chalconas cloradas **111** foi desenvolvida.

Dentre os compostos sintetizados, o composto **111a** continha o núcleo de interesse desta revisão que foi obtido com rendimento de 72%. A metodologia sintética explorada envolveu uma condensação de Claisen-Schmidt entre o 2-acetil-5-clorotiofeno **109** e três derivados de benzaldeídos do tipo **110** e suas estruturas cristalinas resultantes foram determinadas por análise de difração de raios-X de monocristal (Esquema 27). Os autores destacam, ainda, que em todos os três compostos, as moléculas estão em uma conformação relativamente plana e adotam uma configuração *trans* em relação à ligação dupla C=C. Além disso, os empacotamentos cristalinos são estabilizados por ligações de hidrogênio fracas.

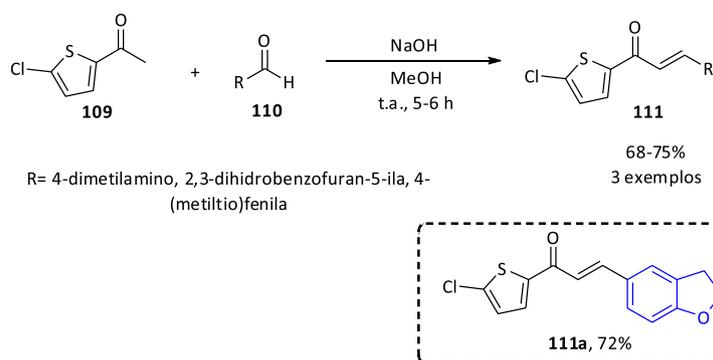
Em 2020, Ahn e col.<sup>35</sup> apresentaram a síntese de uma série de análogos de acetamida e propanamida a fim de caracterizar seu antagonismo em relação à ativação do potencial do receptor transitório vanilóide (PRTV) pela capsaicina (o que isso resulta/significa). Dentre as moléculas propostas, foi sintetizado um derivado 2,3-DHB, o qual foi obtido em três etapas reacionais. A rota iniciou pelo ácido dihidrobenzofuran-5-il acético **112**, disponível comercialmente, que sofreu uma reação de esterificação



**Esquema 25.** Síntese otimizada do composto **105**



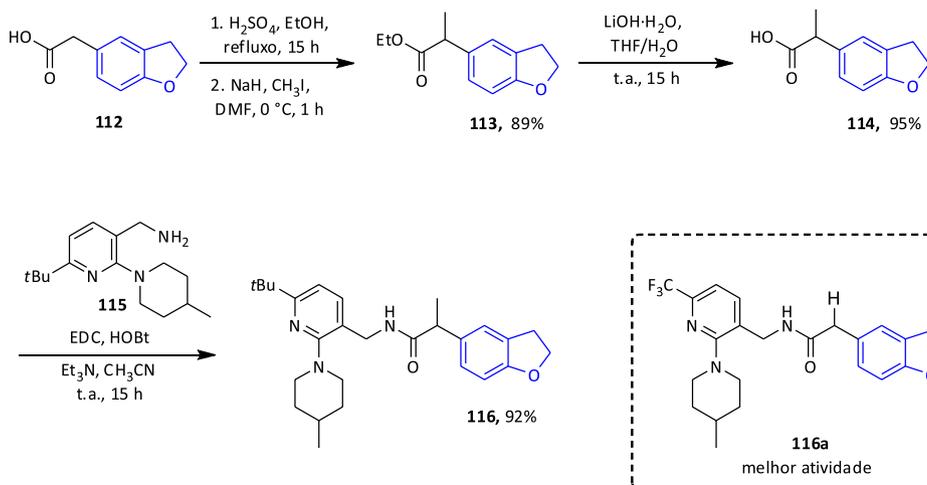
**Esquema 26.** Reação de adição intramolecular para obtenção dos derivados **108**



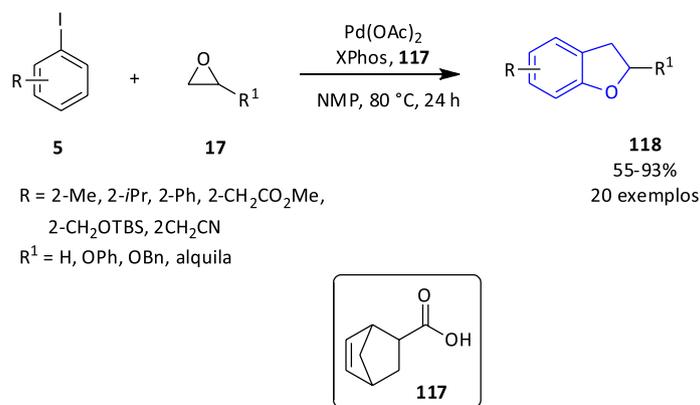
**Esquema 27.** Obtenção dos produtos **111** via condensação de Claisen-Schmidt

seguida de uma alfa-metilação do éster. O intermediário sintético **113** foi sintetizado com 89% de rendimento. Na sequência, foi realizada hidrólise de **113** que possibilitou a obtenção do ácido propiônico **114** em 95% de rendimento. Por fim, o derivado de 2,3-DHB **116** foi formado através de uma reação de acoplamento entre **114** e **115** em 92% de rendimento. Ainda, os autores descreveram que algumas das moléculas sintetizadas mostraram elevada ação analgésica, sendo que a de melhor atividade foi a **116a** (Esquema 28).

A reação de Catellani é uma relevante estratégia para a síntese de arenos altamente substituídos, que muitas vezes são de difícil acesso por meio de metodologias usuais de acoplamento cruzado catalisadas por metais de transição. Ela já foi citada anteriormente nesta revisão e, mais recentemente, Wu e col.<sup>36</sup> apresentaram um método para alcançar as moléculas do tipo **118** através da mesma. A síntese ocorreu com a utilização de um sistema catalítico cooperativo de Pd/ diciclohexil(2',4',6'-trisopropilbifenil-



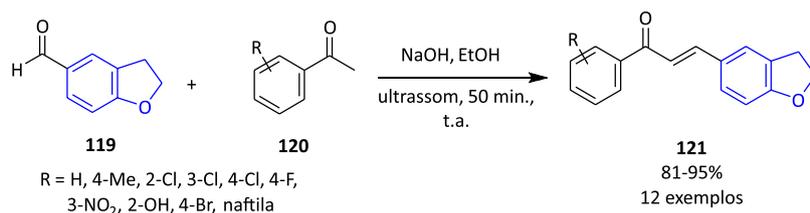
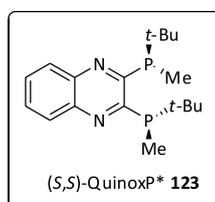
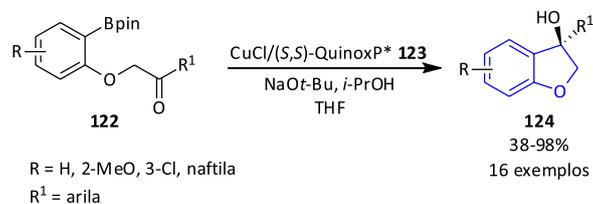
**Esquema 28.** Síntese da molécula **116**

Esquema 29. Reação de Catellani para obtenção dos derivados **118**

2-il)fosfina (XPhos) e ácido 5-norborneno-2-carboxílico **117**, que permitiu a utilização de epóxidos bifuncionalizados **17** como reagentes para a etapa de alquilação. Dessa forma, os autores promoveram uma série de variações no núcleo 2,3-DHB, com rendimentos de 55-93% (Esquema 29).

Adole e col.<sup>37</sup> propuseram a síntese de uma série de chalconas contendo o núcleo 2,3-DHB **121** com possíveis propriedades medicinais. A síntese apresentada trata-se de uma condensação aldólica, ambientalmente favorável, entre os materiais de partida **119** e **120**. A metodologia possibilitou a obtenção de uma a série de chalconas **121**, em rendimentos excelentes (81-95%), sob irradiação de ultrassom, temperatura ambiente em um tempo máximo de 50 minutos. Vale destacar que a aplicação da irradiação de ultrassom em reações orgânicas é uma ferramenta muito atrativa da química verde, pois as mesmas, geralmente, podem ser realizadas rapidamente e em condições mais limpas (Esquema 30).

Ni e col.<sup>38</sup> desenvolveram uma síntese, a partir de cetonas não ativadas, em que os produtos são derivados quirais do 2,3-dihidrobenzofuran-3-ol **124**. O método apresentado consiste na adição 1,2 intramolecular assimétrica de substratos arilborônicos **122**, catalisada por cobre. Na literatura, se comparadas com arilações catalisadas por metais de transição (Pd, Rh, etc), existem poucos trabalhos bem-sucedidos que apresentam as adições assimétricas catalisadas por Cu(I) para cetonas que não possuem grupo retirador de elétrons. Portanto, no estudo apresentado, os autores descreveram condições de otimização da síntese, de modo que foi possível obter um rendimento de até 96% na formação do núcleo quiral 2,3-dihidrobenzofuran-3-ol **124**. A metodologia desenvolvida se mostrou bastante versátil uma vez que foi tolerante a uma série de diferentes substituintes, totalizando dezesseis moléculas obtidas (Esquema 31).

Esquema 30. Síntese de chalconas **121** sob irradiação de ultrassomEsquema 31. Síntese dos derivados quirais **124**

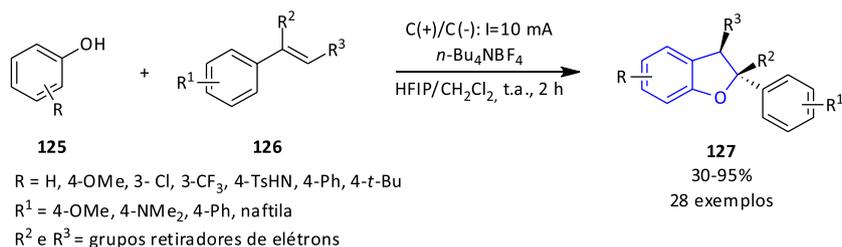
Nesse mesmo ano, Zhao e col.<sup>39</sup> apresentaram um método para a obtenção de derivados de 2-aryl-2,3-DHB, por meio de uma anelação eletro-oxidativa [3+2] entre fenóis **125** e alcenos deficientes de elétrons **126**. Tal protocolo se mostrou versátil e ambientalmente aceitável, uma vez que os produtos foram sintetizados a partir de materiais de partida simples e meio reacional livre de oxidantes. Além disso, os autores promoveram variações tanto nos fenóis, quanto nos alcenos nucleofílicos, totalizando vinte e oito moléculas do tipo **127**, com rendimentos de 30 a 95% (Esquema 32).

A introdução de grupos fluoroalquílicos em moléculas heterocíclicas podem melhorar as propriedades farmacocinéticas de candidatos à novos medicamentos. Dessa forma, Liao e col.<sup>40</sup> relataram a síntese de uma série de 2,3-DHB- fluoroalquilados **130** a partir da ciclização, catalisada por fotorredução, de alcenos **128** e iodetos de fluoroalquila **129**. A metodologia apresentada possibilitou a formação de dezessete compostos contendo o núcleo DHB **130**, com rendimentos entre 75 e 98%. Ainda, vale destacar que a reação se mostrou tolerável a uma gama de substituintes tanto doadores quanto retiradores de elétrons (Esquema 33).

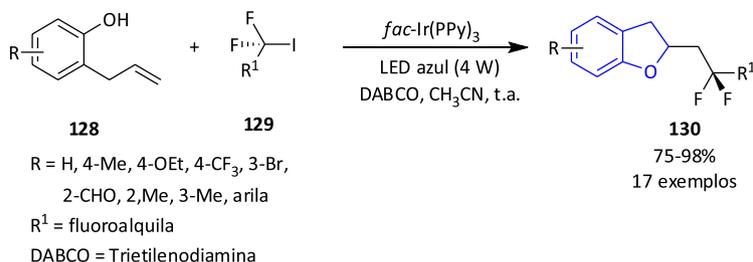
A eletrossíntese tem recebido destaque, nos últimos anos, como uma nova alternativa sintética que segue os princípios da química verde. Em virtude disso, Scheide e colaboradores<sup>41</sup> reportaram um método eletrossintético

para a oxisselenilação intramolecular de alil-naftóis/fenóis **81a**. Neste trabalho, os autores empregaram  $n\text{Bu}_4\text{NClO}_4$  como eletrólito e platina como eletrodo, resultando em 19 exemplos de selanil-2,3-dihidronafto/benzofuranos **132** com rendimentos que variaram entre 32 e 99% (Esquema 12). Após a síntese, todas as moléculas foram avaliadas quanto ao seu potencial de aplicação biológica e demonstraram potente atividade contra a doença de Alzheimer, sendo o composto **132a** o que apresentou a melhor atividade.

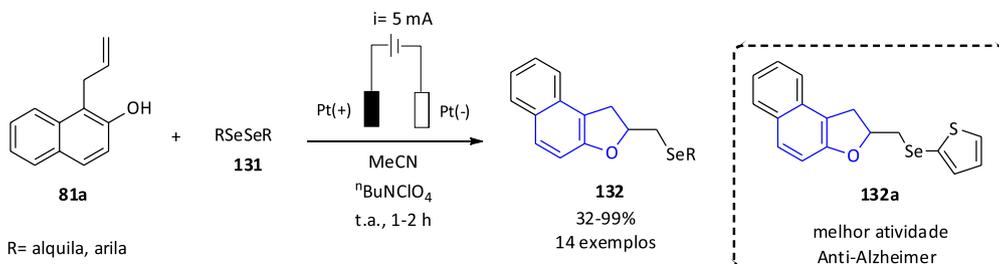
Murakami e col.,<sup>42</sup> descreveram uma reação catalítica de inserção assimétrica na ligação C-H e de oxo-Michael seletiva para a obtenção de núcleos 2,3-DHB's **137** e flavanonas **138**. O alvo sintético foi a Sofroflavanona H **138**, já que a mesma e seus análogos se apresentam como promissores no desenvolvimento de fármacos com atividades antimicrobianas e antitumorais. Este método permitiu a formação estereoccontrolada da Soroflavanona H em quatorze etapas, que estão descritas resumidamente no esquema 34. A síntese foi iniciada com proteção seletiva dos três grupos hidroxila do ácido 5-bromo-2,4-dihidroxibenzoico **133**, que após quatro etapas reacionais formou o composto **134**. Em seguida, houve a obtenção do composto **135**, através de uma reação com hidrazina anidra e  $\text{MnO}_2$ . Após a sequência de mais cinco etapas reacionais, obteve-se o composto 2,3-DHB **136**. O mesmo ao sofrer uma reação de oxo-Michael resultou na síntese do anel flavanona



Esquema 32. Anelação eletrooxidativa para obtenção dos derivados do tipo **127**



Esquema 33. Rota sintética para obtenção dos fluoro-derivados **130**



Esquema 34. Reações de síntese de seleno-naftofuranos do tipo **132** promovidas por eletroquímica

**137**, e após 3 etapas forneceu o esqueleto do produto de interesse de 2,3-DHB altamente substituído **138** em 32% de rendimento.

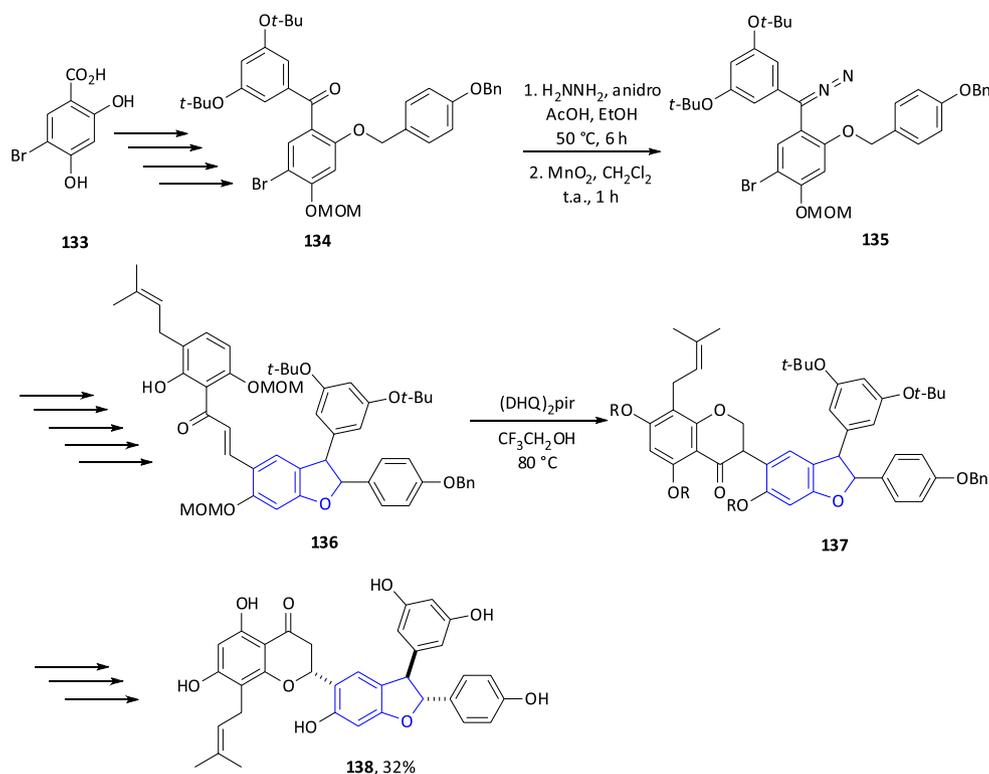
Furst e col.,<sup>43</sup> no ano de 2020, promoveram o desenvolvimento de uma síntese de substratos de 2-bromometil-2,3-DHB **139**, compostos valiosos e altamente funcionalizáveis, e que podem ser obtidos por uma reação intramolecular entre 2-alilfenóis **128** e uma fonte de bromo, neste caso *N*-bromosuccinimida (NBS). Todos os compostos obtidos foram resultado de uma ciclização induzida pela formação do íon bromônio através da reação entre 2-alilfenóis e NBS. Porém, para melhores rendimentos foi observado a necessidade de ativação do composto NBS por ligação de hidrogênio com 1,8-diazobicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU) protonado. A metodologia permitiu a obtenção de seis produtos do tipo **139** e os rendimentos variaram entre 10-83% (Esquema 35).

Com intuito de investigar possíveis candidatos à atividade antimicrobiana, Khan e col.<sup>44</sup> realizaram a síntese de 2,3-dihidrobenzofuran-2-carboxilatos (DHBC) **142** e diversos estudos teóricos foram desenvolvidos para investigação das possíveis aplicações biológicas

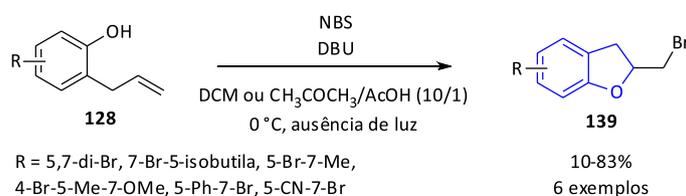
dos compostos. Foram obtidos oito derivados através do acoplamento cruzado de 2-iodofenóis **140** com ésteres acrílicos **141**, catalisado por paládio, em rendimentos de 50-72%. Os estudos de *docking* molecular realizados pelos autores indicaram a atividade antimicrobiana dos DHB **142** contra fungos e bactérias (Esquema 36).

Ao longo da última década, a fotorredução catalisada por luz visível tem se estabelecido como uma importante ferramenta para a síntese orgânica. Isto se deve ao fato de que várias espécies reativas podem ser geradas através de uma única transferência de elétrons em condições brandas. Em virtude disso, Xiao e col.<sup>45</sup> relataram uma ciclização multicomponente fotorredutora de 2-vinilfenóis **81**, sais de *N*-alcoipiridínio **143** e ilídeos de enxofre **83**. Este protocolo redox apresentou boa tolerância a diversos grupos funcionais, fornecendo os produtos de interesse dissustituídos **144** em rendimentos de 26-67% (Esquema 37).

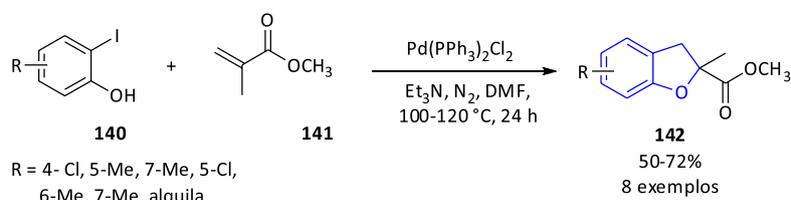
Ainda no ano de 2020, Tian e col.<sup>46</sup> desenvolveram um método de obtenção direta do núcleo 2,3-DHB a partir de *o*-alquinilfenóis **145**. A síntese em questão foi baseada na semi-hidrogenação co-catalisada por fotorredução/catalisador de cobalto, seguida de uma



Esquema 35. Reação em multi-etapas para síntese da Soforaflavanona H **138**



Esquema 36. Reação entre 2-alilfenóis **128** para obtenção dos derivados **139**



**Esquema 37.** Acoplamento cruzado seguido de ciclização para obtenção dos derivados **142**

ciclização. Primeiramente a semi-hidrogenação forma um alceno intermediário, que posteriormente reage com os catalisadores, gerando as moléculas-alvo **146**. A fim de avaliar a eficiência da metodologia, os autores sintetizaram uma série de quinze derivados com rendimento de até 98% (Esquema 38).

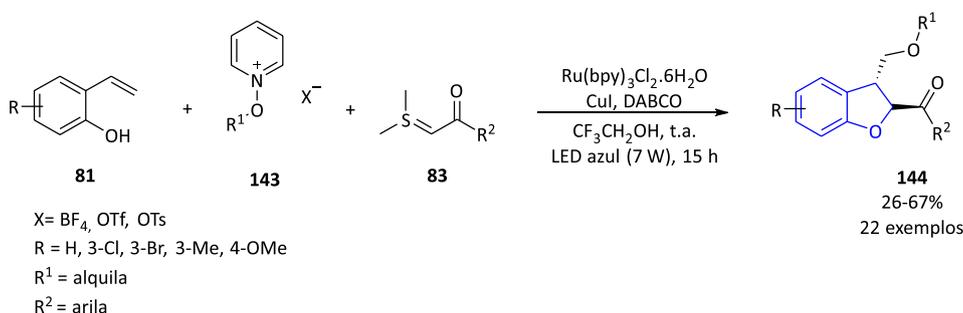
Qiang e col.<sup>47</sup> desenvolveram uma nova abordagem para síntese de 2-aryl-2,3-DHBs **1450** através da cicloadição [3+2] de ésteres de quinona **147** e derivados de estireno **148** sob catálise de complexos de cobre e do ligante **149**. Este protocolo se mostrou altamente enantiosseletivo, com até 99% de excesso enantiomérico, e proporcionou a síntese de vinte e quatro derivados de 2,3-DHBs **150** em rendimentos de 35-95% (Esquema 39).

Xuan e col.<sup>48</sup> realizaram a síntese de derivados de 2,3-DHB **153** a partir de uma abordagem fotoquímica envolvendo luz visível e meio básico. A reação em questão foi uma ciclização/inserção de grupos hidroxila em quinonas metídeos **151** com diazoacetatos de arila **152**. A metodologia se mostrou eficaz e moderadamente diastereoseletiva, fornecendo vinte e oito moléculas em rendimentos de 40-83%. Vale ressaltar que esses derivados de 2,3-DHB **153** se mostraram tão atrativos que no mesmo ano de 2021, Chen e col.,<sup>48</sup> também relataram sua síntese, porém com uma metodologia mais ambientalmente aceitável utilizando ácido trifluorometasulfônico como catalisador (Esquema 40).

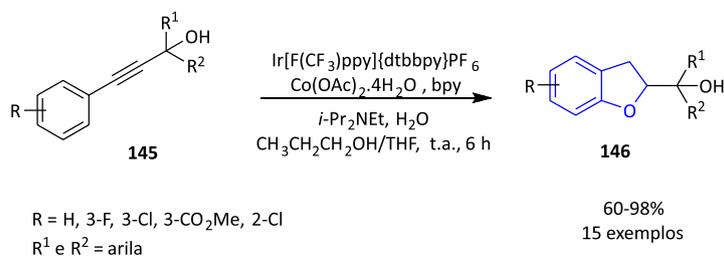
Compostos poliheterocíclicos, possuindo diferentes esqueletos heterocíclicos, bem como sítios reativos ricos em elétrons, geralmente apresentam suas atividades biológicas potencializadas quando comparados a um único heterociclo. Além disso, estudos recentes mostraram que a presença de um núcleo 2,3-dihydrobenzofurano pode melhorar algumas atividades biológicas, como por exemplo antitumoral. Com isso em mente, Wu e col.<sup>49</sup> propuseram uma reação de ciclização em cascata, catalisada por paládio, para síntese de diferentes poli-heterocíclicos contendo o núcleo 2,3-DHB **156**. Tais moléculas foram obtidas a partir da reação entre ésteres de alquiniloxima **154** e iodetos de arila **155** levando a formação de vinte e sete compostos de interesse **156** em rendimentos de 51-84% (Esquema 41).

Bandini e col.<sup>50</sup> desenvolveram um protocolo para síntese assimétrica de ácidos 2,3-dihydrobenzofuran-3-ilacéticos quirais **160**, produtos bioativos de grande importância para a obtenção de materiais de partida. Tais compostos foram obtidos por um acoplamento cruzado de Heck das olefinas **157** em presença de dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) **158**. O método estabelecido pelos autores forneceu doze derivados de interesse **160** em excelentes excessos enantioméricos e rendimentos na faixa de 47-69% (Esquema 42).

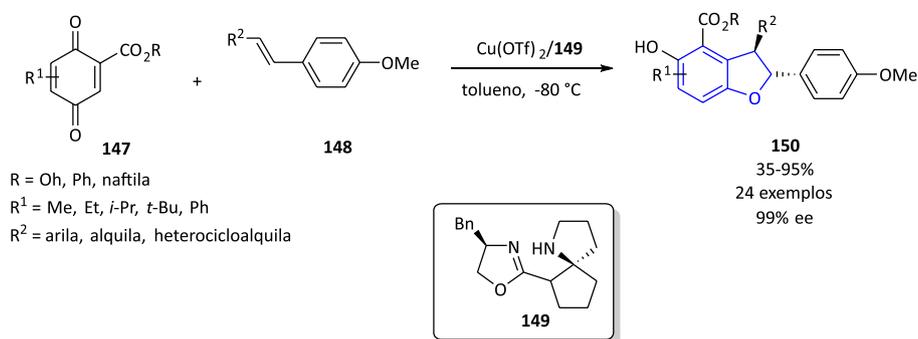
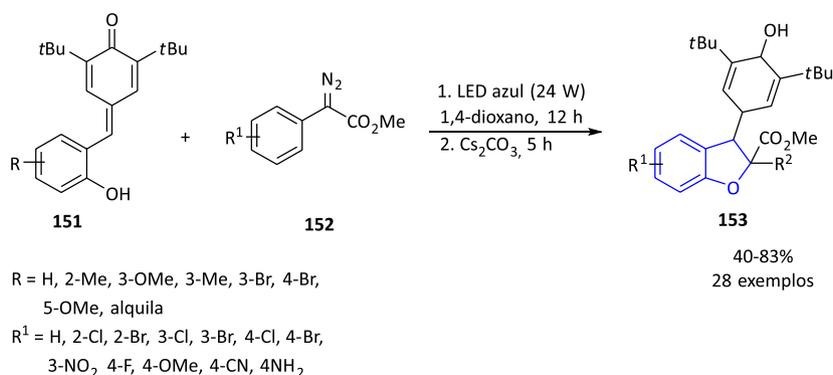
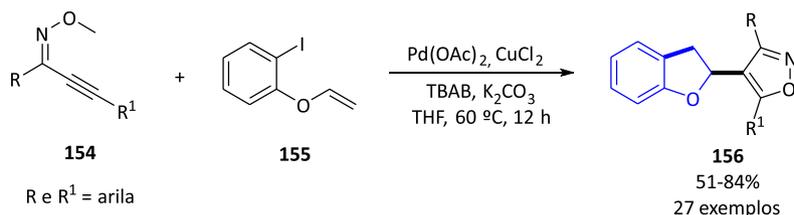
De acordo com Zhang e col.,<sup>51</sup> compostos fenólicos funcionalizados e seus substratos representam estruturas relevantes como blocos de construção em química



**Esquema 38.** Ciclização multicomponente fotorreductora para formação dos derivados **144**



**Esquema 39.** Síntese dos derivados **146**

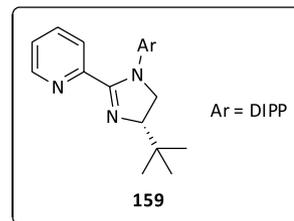
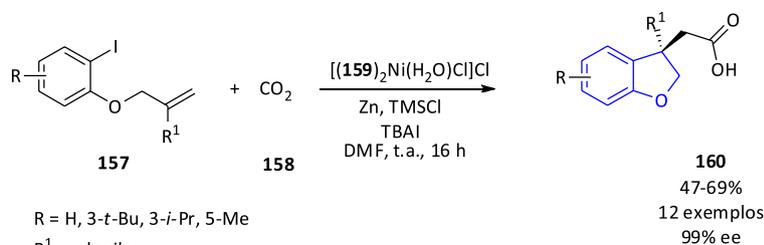
Esquema 40. Cicloadição [3+2] para obtenção dos derivados **150**Esquema 41. Rota sintética para obtenção dos derivados **153**Esquema 42. Ciclização em cascata para obtenção dos derivados **156**

medicinal e sintética. Apesar de existirem muitas rotas sintéticas, o desenvolvimento de metodologias econômicas e práticas para obtenção desses compostos ainda segue sendo um desafio. Sendo assim, os autores relataram uma nova estratégia de síntese, controlando seletivamente os diferentes sítios no núcleo de metilenociclopropano **162**, bem como as funcionalizações catalisadas por Rh(III) e as ligações C-H da *N*-fenoxiacetamidas **161**. A obtenção dos produtos fenólicos funcionalizados foi relatada com sucesso, com destaque para a estrutura cíclica de 3-etilideno 2,3-DHB **163** (Esquema 43). Os derivados de interesse foram obtidos, em condições de acoplamento cruzado, com rendimentos que variaram 37-80%. A metodologia possui quimiosseletividade ajustável, boa compatibilidade de grupo funcional e potencial utilidade sintética.

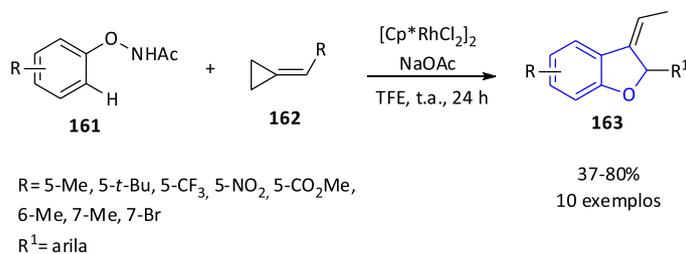
Em 2021, Perin e col.<sup>52</sup> relataram a combinação do núcleo 2,3-DHB e compostos organoselênio para obtenção de moléculas de elevada importância biológica. Neste protocolo é descrita a reação entre OXONE® e

vários disselenetos de diarila do tipo **164** que permitiu a formação *in situ* de espécies de selênio capazes de induzir a oxisselenociclização de 2-alilfenóis **129**. O protocolo descrito se mostrou bastante versátil levando a formação de dezoito moléculas inéditas derivadas de 2-selânil-2,3-DHBs **165** em rendimentos entre 30-85%. Ainda, os autores expandiram o escopo reacional utilizando também dissulfeto e ditelureto de difenila **164a-b** que conduziu a obtenção dos produtos correspondentes **165a** e **165b**, ambos com 60% de rendimento (Esquema 44).

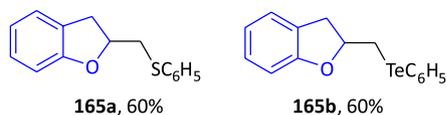
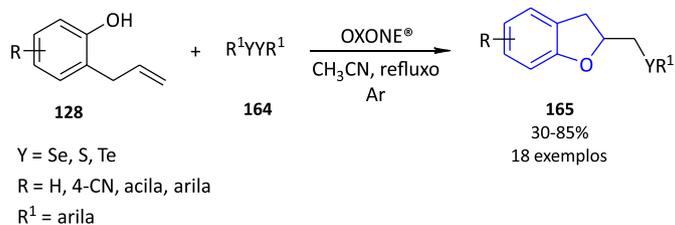
O 5-acetilcumarano **167** é um importante intermediário farmacêutico que, geralmente, é obtido através da reação de acilação do 2,3-DHB **1**, cujo catalisador mais utilizado industrialmente é cloreto de alumínio anidro. Com o intuito de substituir este sal, Wang e col.<sup>53</sup> sugeriram o uso de líquidos iônicos de cloroaluminato para aplicação catalítica na reação em questão. A metodologia levou à formação do produto de interesse **167** e o seu regioisômero **167'**, com uma taxa de conversão de 100% e seletividade de 97% em favor de **167** (Esquema 45).



**Esquema 43.** Síntese assimétrica para obtenção dos ácidos 2,3-dihidrobenzofuran-3-ilacéticos quirais **160**



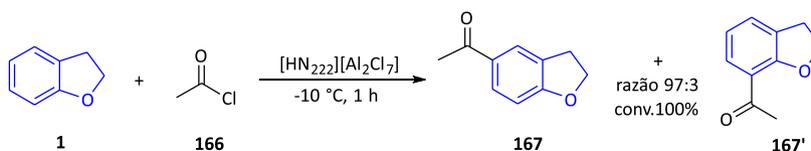
**Esquema 44.** Esquema reacional para obtenção do produto funcionalizado 3-etilideno **163**



**Esquema 45.** Síntese dos derivados DHB **165** contendo calcogênios

Bi e colaboradores<sup>54</sup> relataram a reação de inserção intramolecular de um carbeno em éteres com ligações  $\alpha$ -C(sp<sup>3</sup>)-H catalisada por ródio. O material de partida utilizado foi fluoroalquil *N*-trifosilhidrazonas **168** como fonte de carbeno. Este método permitiu a síntese eficiente de um gama de derivados de fluoroalquil-2,3-DHB quirais **169**,

anteriormente inacessíveis, em rendimentos de 71 a 99% e excelentes diastereo e enantiosseletividades (Esquema 46). Vale destacar que a metodologia apresentou excelente tolerância a diversos grupos funcionais permitindo a síntese de quinze derivados de 2,3-DHB.



**Esquema 46.** Síntese dos compostos **167** e **167'**

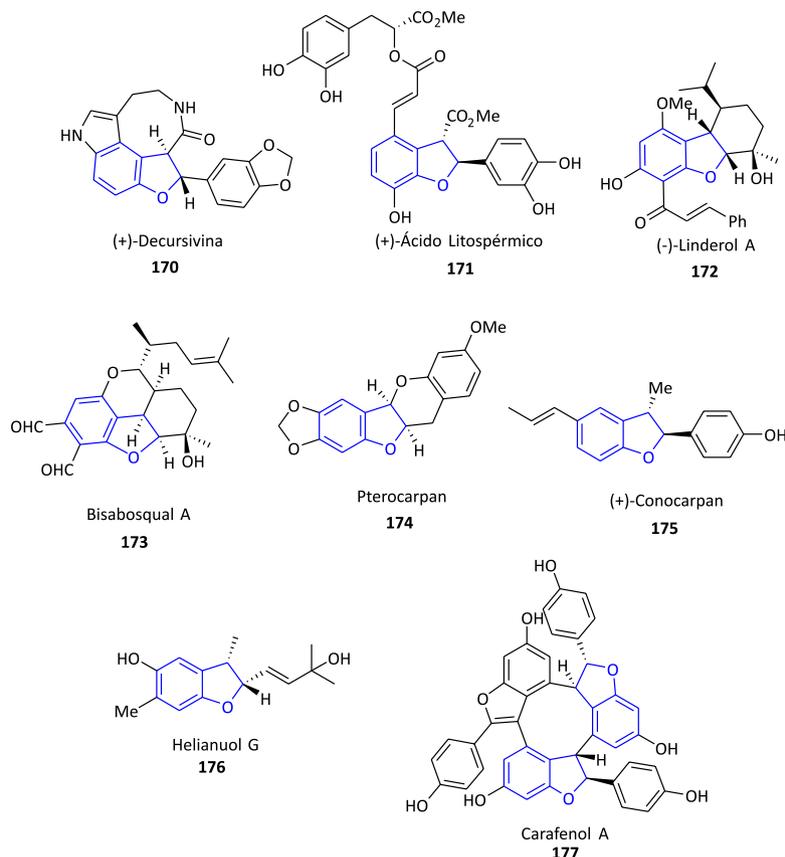
### 3. Núcleo 2,3-Dihidrobenzofuranos com Potencial Aplicação Biológica Isolados de Produtos Naturais

Produtos naturais têm sido alvo de grande atenção na comunidade sintética por possuírem características estruturais ímpares e apresentarem diversificadas atividades biológicas. No que diz respeito ao núcleo 2,3-DHB é notório o avanço de estudos sobre a síntese e estudos de seus potenciais biológicos que mostram-se promissores. Nesse contexto, as sínteses totais de compostos como a decursivina **170**, ácido litospérmico **171**, Linderol A **172**, bisbosqual A **173**, pterocarpan **174**, conocarpan **175**, helianuol G **176** e carafenol A **177** já foram relatadas. Estas estruturas derivadas de produtos naturais, contendo o núcleo 2,3-DHB, são conhecidas por apresentarem diferentes atividades biológicas como

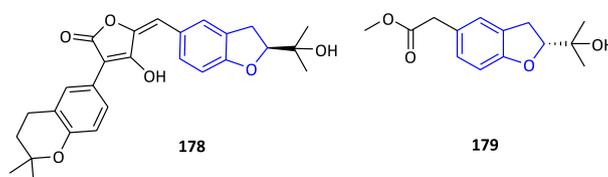
antimalarial, antirretroviral, hepatoprotetiva, antifúngica e anti-inflamatória.<sup>55</sup>

Sun e col.,<sup>56</sup> no ano de 2018, descreveram a identificação de quatro novos meroterpenóides, sendo dois deles derivados do 2,3-DHB, como mostrado na Figura 3. Os compostos **178** e **179** destacados são inéditos. Além disso, outros nove compostos já conhecidos foram também isolados de uma cultura de *Aspergillus terreus* OUCMDZ-2739 tratadas com tricostatina A (TSA). Na mesma condição, porém, sem a presença de TSA, foram produzidos diferentes compostos. Estes dados, fúngicos segundo os estudos realizados pelos autores, demonstram que a modificação químico-epigenética dos fungos poderia aumentar a quimiodiversidade dos produtos.

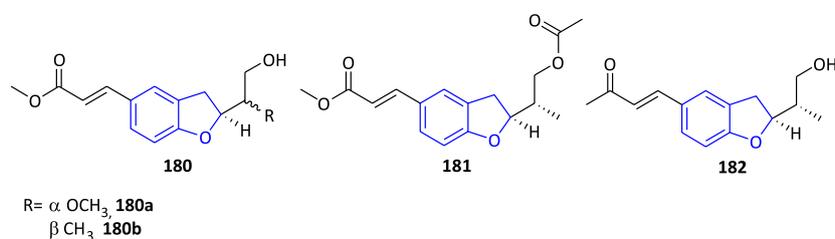
Também em 2018, Sun e col.,<sup>57</sup> isolaram de um extrato etanólico de *Artemisia halodendron*, encontrados no deserto Chinês, um novo derivado contendo o núcleo 2,3-DHB, além de treze compostos já conhecidos. A caracterização



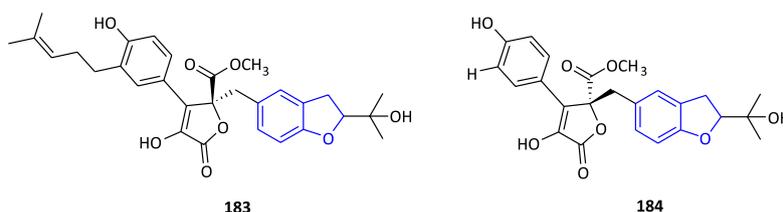
**Figura 2.** Compostos biologicamente ativos contendo o núcleo 2,3- DHB descritos na literatura



**Figura 3.** Estrutura química dos compostos extraídos com destaque para o núcleo 2,3- dihidrobenzofurano



**Figura 4.** Estrutura química de compostos extraídos de *A. halodendron* com destaque para o núcleo 2,3- dihidrobenzofurano



**Figura 5.** Estrutura química dos 2,3-DHB **183** e **184** identificados por Liu e colaboradores

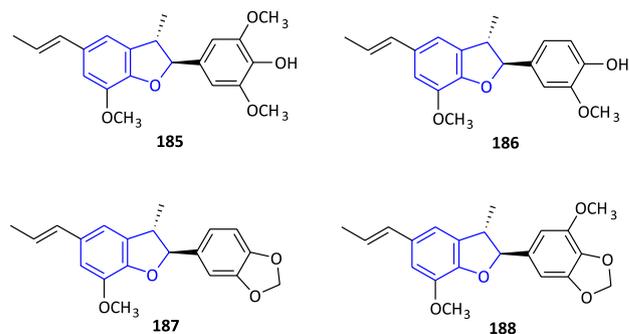
foi realizada através de espectroscopia de ressonância magnética nuclear e espectrometria de massas, e os resultados foram comparados com dados da literatura. Além disso, as moléculas foram estudadas quanto ao seu potencial anticâncer. Na figura 4 estão ilustrados os compostos **180** e **181** já conhecidos e o inédito **182**, os quais possuem a unidade 2,3-DHB em seus esqueletos moleculares.

De acordo com Liu e col.,<sup>58</sup> dez compostos isolados de corais, dentre eles novos derivados de butenolídeos foram descritos na composição química do fungo *Aspergillus erréus*. Dentre as moléculas obtidas, destacam-se os derivados contendo o núcleo 2,3-DHB, sendo o composto **183** inédito e o **184** já descrito (Figura 5). Todos foram caracterizados por análises espectroscópicas, além de serem avaliados quanto à atividade anti-inflamatória. A análise dos compostos obtidos demonstrou um efeito inibitório ainda mais forte que o controle positivo indometacina, apresentando os derivados 2,3-DHBs como promissores para o desenvolvimento de novos agente anti-inflamatórios.

A identificação e isolamento dos constituintes bioquímicos através da secagem de folhas de *Cynodon dactylon* e *Rhizoma* (espécies de plantas) foi realizado por Mozafari e col.<sup>59</sup> Os autores analisaram que quando a secagem era feita em estufa, com temperaturas que variaram entre 30-50°C, conseguiam atingir 10% de umidade com velocidade dez vezes maior que o método convencional de secagem à sombra. Entretanto, com o aumento da temperatura, mudanças profundas puderam ser observadas, como na qualidade e também na quantidade dos constituintes. Além disso, durante a elevação da temperatura, houve aumento na quantidade de formação de algumas substâncias, dentre elas um aumento na produção de 2,3-DHB **1**.

Ainda no ano de 2019, Francis e col.,<sup>60</sup> investigaram os constituintes da casca do caule de *Myristica fragrans*, que é uma fonte de especiaria muito importante (noz moscada). Através desta análise promoveram a obtenção de doze

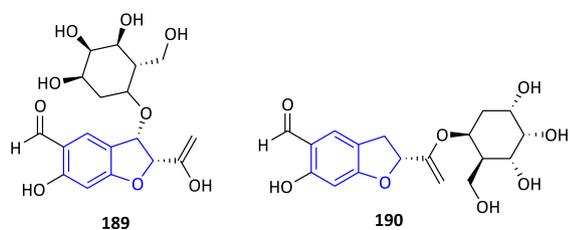
compostos privilegiados dentre eles importantes lignanas, neolignanas e derivados do núcleo de interesse desta revisão, o 2,3-DHB **185-188**. No trabalho, todas as moléculas foram caracterizadas por vários métodos espectroscópicos e na Figura 6 estão ilustradas aquelas cujas estruturas são constituídas pelo núcleo 2,3-DHB.



**Figura 6.** Estrutura química dos compostos extraídos da casca de caule de *Myristica fragrans*

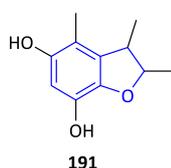
Wang e col.,<sup>61</sup> relataram a obtenção de dois novos glicosídeos contendo a porção 2,3-DHB (**189** e **190**) e outros quatorze metabólitos, já descritos. Os resultados foram obtidos através da extração dos caules e folhas de *Tagetes patula* L, que é uma espécie de planta medicinal. Todos os compostos foram isolados e caracterizados por espectrometria de ressonância magnética nuclear e massas de alta resolução. Os derivados do núcleo 2,3-DHB, **189** e **190**, apresentaram potencial atividade anticâncer contra linhagens de câncer gástrico humano, demonstrando um valor moderado de IC<sub>50</sub>.

Orfali e col.<sup>62</sup> isolaram a partir do fungo *Aspergillus* sp., que são encontrados em solos e cultivados em grande escala, uma molécula inédita e quatro outras já relatadas anteriormente. Dentre as estruturas em destaque, o derivado **191**, já descrito, foi isolado (Figura 8). Todos os compostos foram avaliados quanto ao seu potencial



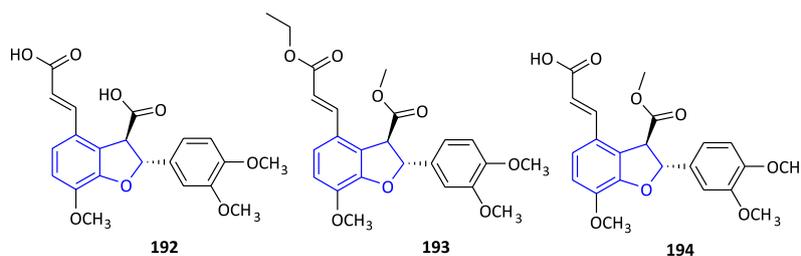
**Figura 7.** Estrutura dos novos glicosídeos isolados dos caules e folhas de *Tagetes patula* L.

antimicrobiano, sendo o **191** o segundo mais potente contra *Staphylococcus aureus* (bactérias causadoras de infecções). Como ponto chave, os autores destacam que este foi o primeiro método relatado para isolar metabólitos do fungo *Aspergillus* encontrado em rizosferas de plantas de região de clima temperado.

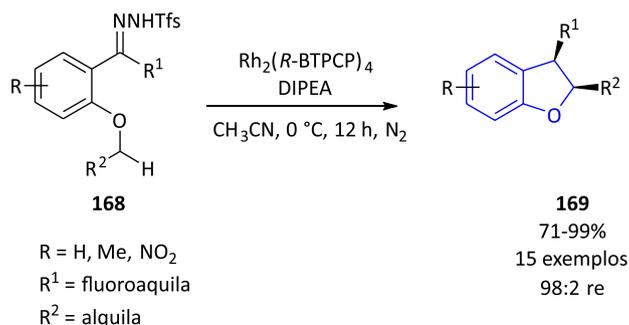


**Figura 8.** Estrutura química do composto **191** encontrado no fungo *Aspergillus*

Três novos compostos de 2,3-DHBs **192**, **193** e **194** foram isolados por Farooq e col.,<sup>63</sup> através da investigação de uma fração de *Paphiopedilum barbatum* (uma espécie de orquídea). Todos os derivados obtidos foram avaliados quanto ao seu potencial anticâncer e os compostos **192** e **193** se mostraram mais ativos contra linhagens de células de câncer oral quando comparados aos medicamentos existentes (Figura 9).



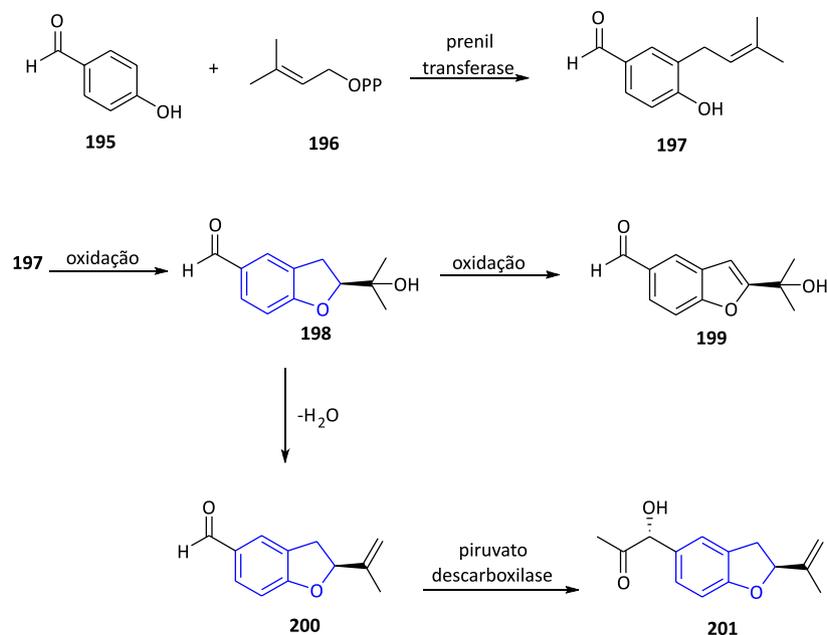
**Figura 9.** Estrutura química dos compostos **192**, **193** e **194** isolados de *Paphiopedilum barbatum*



**Esquema 47.** Rota sintética para obtenção dos derivados **169**

Antipova e col.,<sup>64</sup> descreveram um estudo sobre a biossíntese de duas estruturas derivadas do benzofurano **199** e do 2,3-DHB **201**. Estas moléculas se encontram na composição de metabólitos secundários isolados de cepas do gênero *Heterobasidion* (fungos responsáveis pela decomposição) na Sibéria central e ocidental e na Coréia do Sul (Esquema 47). Inicialmente, a reação ocorreu entre o aldeído **195** e o farnesil difosfato **196**, por meio de uma transferase de prenila, o intermediário **197** foi formado. Posteriormente, através de uma oxidação de **197** pôde-se obter o composto **198**. Partindo do mesmo, a partir de duas rotas diferentes há a formação de dois produtos distintos. Por meio de uma oxidação o benzofurano **199** foi sintetizado e através de uma desidratação o derivado 2,3-DHB **200** foi obtido. Posteriormente, com uma etapa de piruvato descarboxilase **201** foi encontrado. Os efeitos fitopatogênicos em plantas foram avaliados no gênero *Pinus sylvestris* L., causando danos necróticos de vários graus e morte das plantas.

Em 2020, dez compostos foram isolados por Giyanto e col.,<sup>65</sup> através de análise e triagem de bactérias endofíticas através de brotos, folhas e troncos de cacauzeiros, descritos como capazes de induzir o crescimento das plantas de cacau. Partes da planta foram esterilizadas e maceradas. A mistura e o extrato obtido foram agitados e levados para cultura. Os compostos bacterianos isolados se mostraram eficientes já que provocavam variadas respostas, como a germinação das sementes de cacau e a inibição, além de não terem sido nocivos para as plantas e mamíferos. Portanto, foi possível a obtenção de diferentes compostos influenciadores no crescimento de cacau, já que possui um papel importante no controle biológico de doenças de plantas. O estudo promoveu o aumento da proporção relativa do composto



Esquema 48. Biossíntese para obtenção do composto **199** e **201** encontrados na composição do *Heterobasidion*

fitoalexina (Ciclohexano, 2-Metoxiguaiacol e 2,3-DHB **1** que são compostos indicados por induzir a resistência das plantas.

Sánchez-Ramos e col.,<sup>66</sup> relataram pela primeira vez a capacidade de produção de compostos com potencial anti-inflamatório, a partir de uma cultura em suspensão de células de *Ageratina pichinchensis* (uma espécie de planta). A análise fitoquímica das culturas celulares levou à identificação de dezessete componentes bioativos, dos quais oito já haviam sido relatados por possuírem propriedades anti-inflamatórias, antimicrobianas, antifúngicas e gastroprotetoras. Dentre esses compostos, os autores identificaram o 2,3-DHB **202** que já havia sido descrito (Figura 10). Além disso, o rendimento na produção foi melhorado e o tempo foi reduzido em comparação com as culturas já estudadas anteriormente.

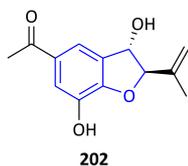


Figura 10. Estrutura química do composto **202** obtido através de culturas celulares de *Ageratina pichinchensis*

Em 2021, através da manipulação do extrato etanólico de musgo *Octoblepharum albidum*, Tatipamula e col.<sup>67</sup> promoveram a extração de agentes orgânicos inéditos. Todos foram caracterizados através de métodos espectroscópicos e avaliados frente o seu potencial biológico, sendo que o composto **203** (Figura 11) apresentou o melhor potencial inibitório contra distúrbios oxidativos, além de ter apresentado um estudo promissor frente a diabetes.

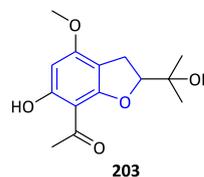


Figura 11. Estrutura química do composto **203** extraído do extrato do musgo *Octoblepharum albidum*

Em 2021, Sharonova e col.,<sup>68</sup> a partir de extratos etanólicos e metanólicos de plantas com flores do gênero *Centaurea* (essas espécies são representantes típicos da flora da Rússia), descreveram pela primeira vez diversas substâncias ativas biologicamente, dentre elas o núcleo 2,3-DHB **1** já descrito. Os diversos compostos analisados no trabalho foram obtidos e caracterizados através de estudos realizados por cromatografia gasosa e espectrometria de massas.

Foram destacados diversos trabalhos recentes contendo derivados do núcleo 2,3-DHB isolados de produtos naturais a validados biologicamente. Além disso os compostos contendo o núcleo 2,3-DHB possuem outras aplicações importantes. Segundo o trabalho de Shao e colaboradores, a despolimerização da lignina ocorreu através da participação do núcleo 2,3-DHB, onde o mesmo promoveu degradação da lignina, sob irradiação microondas, com favorecimento no rendimento final do processo, para explorar a biomassa lignocelulósica como recurso para produção de biocombustíveis e produtos químicos.<sup>69</sup> Neste contexto, outro trabalho descreveu a utilização do núcleo no pré-tratamento da lignina celulósica, utilizando-o como uma molécula sonda simples (molécula pequena utilizada para manipular e estudar propriedades e características) de maneira eficiente.<sup>70</sup> Outras importantes contribuições do

núcleo descritas nos últimos anos, tiveram como objetivo a produção de bio-óleo,<sup>71</sup> tendo em vista a perspectiva ecológica para a produção de bioenergia. Por fim, derivados do 2,3-DHB também apresentaram ação importante em processos de pirólise catalítica<sup>72, 73</sup> e na análise de diferentes pressões sobre compostos fenólicos, ácido *gamma*-aminobutírico, atividade antioxidante e compostos voláteis no cozimento de arroz integral sob pressão.<sup>74</sup>

#### 4. Conclusões

Notavelmente, os produtos naturais e os derivados contendo o núcleo 2,3-DHB têm atraído cada vez mais atenção na comunidade científica devido às suas características estruturais versáteis e a suas diversas atividades biológicas descritas. Sendo assim, durante os últimos anos intensificou-se o estudo na busca por compostos contendo este núcleo promissor. As metodologias descritas na literatura descrevem o desenvolvimento da química desses compostos através de diferentes metodologias como reações de ciclização intramolecular, cicloadição, arilação, reações catalisadas por metais de transição, além do uso de metodologias verdes. O emprego desses compostos permite a realização de uma série de processos versáteis e eficientes, e que fornecem uma variedade de produtos úteis que podem encontrar diversas aplicações.

Uma das fortes razões para o progresso e continuidade nos estudos químicos sobre derivados contendo o núcleo 2,3-DHBs consiste na facilidade de obtenção, com bons rendimentos e rotas sintéticas executáveis. Nos últimos anos, a busca por metodologias menos nocivas ao meio ambiente motivou muitos autores a desenvolver estratégias que seguem os princípios da química verde, tornando-as mais interessantes. Além de rotas que permitem a obtenção de produtos enantiosseletivos ou misturas racêmicas que após tratamento, fornecem produtos enantiomericamente puros.

Como enfatizados nesta revisão, a síntese de derivados do 2,3-DHB funcionalizados destacam-se por permitirem a obtenção de produtos com potencial farmacológico promissor. Evidenciamos, o isolamento e a identificação em produtos naturais de diversos compostos derivados, fornecendo uma compreensão mais profunda acerca dos do núcleo 2,3-DHBs. Assim, há no trabalho recorte da importância do núcleo 2,3-DHBs em novas moléculas com atividade biológica e o reconhecimento de princípios ativos farmacológicos.

Neste âmbito, o presente texto apresentou uma compilação de dados atuais, abordando mais de cinquenta artigos e suas peculiaridades, e assim, produziu-se um material completo sobre o assunto. Dessa forma, com as informações reunidas neste documento, os pesquisadores podem encontrar um novo campo de alternativas e preencher lacunas que ainda faltam ser exploradas tanto no âmbito sintético como de isolamento e aplicação dessas moléculas.

#### Agradecimentos

Agradecemos à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio de Janeiro - FAPERJ (E-26/202.911/2019, E-26/200.414/2020 e E-26/210.325/2022), ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq (310656/2021-4) e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001 pelo apoio financeiro concedido.

#### Referências Bibliográficas

- Mulla, A.; A Review: Biological Importance of Heterocyclic Compounds. *Der Pharma Chemica* **2017**, *9*, 141. [[Link](#)]
- Mermer, A.; Keles, T.; Sirin, Y.; Recent studies of nitrogen containing heterocyclic compounds as novel antiviral agents: A review. *Bioorganic Chemistry* **2021**, 105076. [[Crossref](#)]
- Chen, Z.; Pitchakuntla, M.; Jia, Y.; Synthetic approaches to natural products containing 2,3-dihydrobenzofuran skeleton. *Natural Product Reports* **2018**, *36*, 666. [[Crossref](#)]
- Saleh, S.; Mohammed, I.; Biological activity Study for some heterocyclic compounds and their impact on the gram positive and negative bacteria. *Energy Procedia* **2019**, *157*, 296. [[Crossref](#)]
- Neog, K.; Das, B.; Gogoi, P.; 2,3-Diaroyl benzofurans from arynes: sequential synthesis of 2-aroyl benzofurans followed by benzoylation. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2018**, *16*, 3138. [[Crossref](#)]
- Vargas, D.; Khade, R.; Zhang, Y.; Fasan, R.; Biocatalytic Strategy for Highly Diastereo- and Enantioselective Synthesis of 2,3-Dihydrobenzofuran-Based Tricyclic Scaffolds. *Angewandte Chemie International Edition* **2019**, *58*, 10148. [[Crossref](#)]
- Dapkekar, A.; Sreenivasulu, C.; Kishore, D.; Satyanarayana, G.; Recent Advances Towards the Synthesis of Dihydrobenzofurans and Dihydroisobenzofurans. *Asian Journal of Organic Chemistry* **2022**, *11*, 2020. [[Crossref](#)]
- Wang, W.; Meng, X.; Zhu, J.; Zhang, X.; An efficient and practical asymmetric synthesis of (-)-tasimelteon. *Synthetic Communications* **2019**, *49*, 129. [[Crossref](#)]
- Gao, S.; Qian, G.; Tang, H.; Yang, Z.; Zhou, Q.; Three-Step Total Synthesis of Ramelteon via a Catellani Strategy. *ChemCatChem* **2019**, *11*, 5762. [[Crossref](#)]
- Saleeb, M.; Mojica, S.; Eriksson, A. U.; Andersson, C. D.; Gylfe, Å.; Elofsson, M.; Natural product inspired library synthesis-Identification of 2, 3-diarylbenzofuran and 2, 3-dihydrobenzofuran based inhibitors of Chlamydia trachomatis. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2018**, *143*, 1077. [[Crossref](#)]
- Majumdar, K. C.; Taher, A.; Nandi, R.; Synthesis of heterocycles by domino-Knoevenagel-hetero-Diels-Alder reactions. *Tetrahedron* **2012**, *29*, 5693. [[Crossref](#)]
- Kato, M.; Saito, A.; Domino Synthesis of 2, 3-Dialkylidenetetrahydrofurans via Tandem Prins Cyclization-Skeletal Reorganization. *Organic Letters* **2018**, *20*, 4709. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]

13. Yang, J.; Mo, H.; Wu, H.; Cao, D.; Pan, C.; Wang, Z.; An elimination/Heck coupling/allylation cascade reaction: synthesis of 2, 3-dihydrobenzofurans from allenolate adducts. *Chemical Communications* **2018**, *54*, 1213. [[Crossref](#)]
14. Li, R.; Dong, G.; Direct annulation between aryl iodides and epoxides through palladium/norbornene cooperative catalysis. *Angewandte Chemie International Edition* **2018**, *57*, 1697. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
15. Zhao, J. Q.; Zhou, X. J.; Zhou, Y.; Xu, X. Y.; Zhang, X. M.; Yuan, W. C.; Diastereo- and enantioselective dearomative [3+ 2] cycloaddition reaction of 2-nitrobenzofurans with 3-isothiocyanato oxindoles. *Organic Letters* **2018**, *20*, 909. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
16. Helgren, T. R.; Xu, L. L.; Sotelo, D.; Mehta, Y. R.; Korkmaz, M. A.; Pavlinov, I.; Aldrich, L. N.; Microwave-Assisted, Asymmetric Synthesis of 3-Amino-2, 3-Dihydrobenzofuran Flavonoid Derivatives from Chalcones. *Chemistry—A European Journal* **2018**, *24*, 4509. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
17. Bassanini, I.; D'Annessa, I.; Costa, M.; Monti, D.; Colombo, G.; Riva, S.; Chemo-enzymatic synthesis of (E)-2, 3-diaryl-5-styryl-trans-2, 3-dihydrobenzofuran-based scaffolds and their in vitro and in silico evaluation as a novel sub-family of potential allosteric modulators of the 90 kDa heat shock protein (Hsp90). *Organic & Biomolecular Chemistry* **2018**, *16*, 3741. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
18. Mino, T.; Watanabe, K.; Akiyama, T.; Mizutani, Y.; Miura, K.; Hashimoto, M.; Yoshida, Y.; Sakamoto, M.; The second-generation synthesis of BICMAP analogues. *Tetrahedron* **2018**, *74*, 3871. [[Crossref](#)]
19. Yang, X.; Zhang, X.; Yin, D. In situ intramolecular difluorocarbene-triggered synthesis of 2-gem-difluoro-2, 3-dihydrobenzofuran-3-ols. *Tetrahedron Letters* **2018**, *59*, 2941. [[Crossref](#)]
20. Gholap, S.; Tambe, M.; Nawale, L.; Sarkar, D.; Sangshetti, J.; Damale, M.; Design, synthesis, and pharmacological evaluation of fluorinated azoles as anti-tubercular agents. *Archiv der Pharmazie* **2018**, *351*, 1700294. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
21. Devi, R.; Das, J.; Sarma, B.; Das, S. K.; Phenolate-induced intramolecular ring-opening cyclization of N-tosylaziridines: access to functionalized benzoxacycles. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2018**, *16*, 5846. [[Crossref](#)]
22. Perego, L. A.; Wagschal, S.; Grüber, R.; Fleurat-Lessard, P.; El Kaim, L.; Grimaud, L.; From Benzofurans to Indoles: Palladium-Catalyzed Reductive Ring-Opening and Closure via  $\beta$ -Phenoxide Elimination. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2018**, *361*, 151. [[Crossref](#)]
23. Yagunov, S. E.; [Kholshin](#), S. V.; [Kandalintseva](#), N. V.; [Prosenko](#), A. E.; 5-Hydroxy-2, 3-dihydrobenzofuran-derived polyfunctional antioxidants 3. Synthesis and antioxidant activity of 2-dodecylthiomethyl and 2-dodecylselenomethyl-5-hydroxy-4, 6, 7-trimethyl-2, 3-dihydrobenzofurans. *Russian Chemical Bulletin* **2018**, *67*, 1452. [[Crossref](#)]
24. Tambe, M. S.; Choudhari, A.; Sarkar, D.; Sangshetti, J.; Patil, R.; Gholap, S. S.; Design, Synthesis and Biological Screening of Novel 1, 3, 4-Oxadiazoles as Antitubercular Agents. *ChemistrySelect* **2018**, *3*, 13304. [[Crossref](#)]
25. Li, X.; Yue, L.; Zhu, J.; Ren, H.; Zhang, H.; Hu, D. Y.; Han, G.; Feng, J.; Nan, Z. D.; Total synthesis of Tasimelteon. *Tetrahedron Letters* **2019**, *60*, 1986. [[Crossref](#)]
26. Wu, Y.; Xu, B.; Zhao, G.; Pan, Z.; Zhang, Z. M.; Zhang, J.; Palladium/Xu-Phos Catalyzed Enantioselective Tandem Heck/Cacchi Reaction of Unactivated Alkenes. *Chinese Journal of Chemistry* **2021**, *39*, 3255. [[Crossref](#)]
27. Zhou, F.; Cheng, Y.; Liu, X. P.; Chen, J. R.; Xiao, W. J.; A visible light photoredox catalyzed carbon radical-mediated generation of ortho-quinone methides for 2, 3-dihydrobenzofuran synthesis. *Chemical Communications* **2019**, *55*, 3117. [[Crossref](#)]
28. Zhang, M.; Lu, T.; Zhao, Y.; Xie, G.; Miao, Z.;  $K_3PO_4$ -promoted domino reactions: diastereoselective synthesis of trans-2, 3-dihydrobenzofurans from salicyl N-tert-butanesulfinyl imines and sulfur ylides. *RSC advances* **2019**, *9*, 11978. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
29. Grosso, S.; Radaelli, F.; Fronza, G.; Passarella, D.; Monti, D.; Riva, S.; Studies on the Laccase-Catalyzed Oxidation of 4-Hydroxy-Chalcones. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2019**, *361*, 2696. [[Crossref](#)]
30. Xu, G.; Tang, S.; Shao, Y.; Sun, J.;  $B(C_6F_5)_3$ -Catalyzed formal (4+ 1)-annulation of ortho-quinone methides with diazoacetates: access to 2, 3-dihydrobenzofurans. *Chemical Communications* **2019**, *55*, 9096. [[Crossref](#)]
31. Liu, L. Y.; Qiao, J. X.; Yeung, K. S.; Ewing, W. R.; Yu, J. Q.; meta C–H Arylation of Electron-Rich Arenes: Reversing the Conventional Site Selectivity. *Journal of the American Chemical Society* **2019**, *141*, 14870. [[Crossref](#)]
32. Vekariya, M. B.; Joshi, H. S.; Desai, N. C.; Jadeja, K. A.; Rapid and Efficient Approaches for Synthesis of Some New Aryl Propionic Acid Derivatives and In-Vivo Anti-Diabetic Screening of Selected Compounds. *ChemistrySelect* **2019**, *4*, 10381. [[Crossref](#)]
33. Ohmura, T.; Kusaka, S.; Torigoe, T.; Suginome, M.; Iridium-Catalyzed C (sp<sup>3</sup>)– H Addition of Methyl Ethers across Intramolecular Carbon–Carbon Double Bonds Giving 2, 3-Dihydrobenzofurans. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2019**, *361*, 4448. [[Crossref](#)]
34. Ng, W. Z.; Wong, Q. A.; Chia, T. S.; Kumar, C. C.; Kwong, H. C.; Quah, C. K.; Quah, C. K.; Win, Y. F.; Mairud, S. R.; Patil, P. S.; Third-order nonlinear optical properties of three chlorinated thienyl chalcones derivatives: synthesis, structural determination and Hirshfeld surface analysis. *Zeitschrift für Kristallographie-Crystalline Materials* **2019**, *234*, 685. [[Crossref](#)]
35. Ahn, S.; Kim, Y. S.; Kim, M. S.; Ann, J.; Ha, H.; Yoo, Y. D.; Kim, Y. H.; Blumberg, P. M.; Frank-Foltyn, R.; Bahrenberg, G.; Stockhausen, H.; Christoph T.; Lee, J.; Discovery of indane propanamides as potent and selective TRPV1 antagonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2020**, *30*, 126838. [[Crossref](#)]
36. Wu, C.; Cheng, H. G.; Zhou, Q.; Epoxides as Dual-Functionalized Alkylating Reagents in Catellani Reactions for the Assembly of Heterocycles. *Synlett* **2020**, *31*, 829. [[Crossref](#)]
37. Adole, V. A.; Jagdale, B. S.; Pawar, T. B.; Sagane, A. A.; Ultrasound promoted stereoselective synthesis of 2, 3-dihydrobenzofuran appended chalcones at ambient temperature. *South African Journal of Chemistry* **2020**, *73*, 35. [[Crossref](#)]

38. Ni, C.; Gao, J.; Fang, X.; Cu (I)-Catalyzed asymmetric intramolecular addition of aryl pinacolboronic esters to unactivated ketones: enantioselective synthesis of 2, 3-dihydrobenzofuran-3-ol derivatives. *Chemical Communications* **2020**, *56*, 2654. [[Crossref](#)]
39. Zhao, Q.; Jin, J. K.; Wang, J.; Zhang, F. L.; Wang, Y. F.; Radical  $\alpha$ -addition involved electrooxidative [3+ 2] annulation of phenols and electron-deficient alkenes. *Chemical Science* **2020**, *11*, 3909. [[Crossref](#)]
40. Liao, J.; Ouyang, L.; Lai, Y.; Luo, R.; Photoredox-catalyzed oxy-/aminofluoroalkylative cyclization of alkenes. *The Journal of Organic Chemistry* **2020**, *85*, 5590. [[Crossref](#)]
41. Scheide, M. R.; Schneider, A. R.; Jardim, G. A.; Martins, G. M.; Durigon, D. C.; Saba, S.; Rafique, J.; Braga, A. L.; Electrochemical synthesis of selenyl-dihydrofurans via anodic selenofunctionalization of allyl-naphthol/phenol derivatives and their anti-Alzheimer activity. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2020**, *18*, 4916. [[Crossref](#)]
42. Murakami, H.; Asakawa, T.; Muramatsu, Y.; Ishikawa, R.; Hiza, A.; Tsukaguchi, Y.; Kan, T.; Total Synthesis of Sophoraflavanone H and Confirmation of Its Absolute Configuration. *Organic Letters* **2020**, *22*, 3820. [[Crossref](#)]
43. Furst, C. G.; Cota, P. H.; dos Santos Wanderley, T. A.; Alberto, E. E.; Synthesis of 2-bromomethyl-2, 3-dihydrobenzofurans from 2-allylphenols enabled by organocatalytic activation of N-bromosuccinimide. *New Journal of Chemistry* **2020**, *44*, 15677. [[Crossref](#)]
44. Nath, A.; Kumer, A.; Khan, M. W.; Synthesis, computational and molecular docking study of some 2, 3-dihydrobenzofuran and its derivatives. *Journal of Molecular Structure* **2021**, *1224*, 129225. [[Crossref](#)]
45. Yuan, F.; Yan, D. M.; Gao, P. P.; Shi, D. Q.; Xiao, W. J.; Chen, J. R.; Photoredox-Catalyzed Multicomponent Cyclization of 2-Vinyl Phenols, N-Alkoxyppyridinium Salts, and Sulfur Ylides for Synthesis of Dihydrobenzofurans. *ChemCatChem* **2021**, *13*, 543. [[Crossref](#)]
46. Tian, W.; Zhu, Y.; He, Y. Q.; Wang, M.; Song, X. R.; Bai, J.; Xiao, Q.; Hydroxyl Assisted, Photoredox/Cobalt Co-catalyzed Semi-Hydrogenation and Tandem Cyclization of o-Alkynylphenols for Access to 2, 3-Dihydrobenzofurans. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2021**, *363*, 730. [[Crossref](#)]
47. Jing, Z. R.; Liang, D. D.; Tian, J. M.; Zhang, F. M.; Tu, Y. Q.; Enantioselective Construction of 2-Aryl-2, 3-dihydrobenzofuran Scaffolds Using Cu/SPDO-Catalyzed [3+ 2] Cycloaddition. *Organic Letters* **2021**, *23*, 1258. [[Crossref](#)]
48. Zhou, S.; Cai, B.; Hu, C.; Cheng, X.; Li, L.; Xuan, J.; Visible light and base promoted OH insertion/cyclization of para-quinone methides with aryl diazoacetates: An approach to 2, 3-dihydrobenzofuran derivatives. *Chinese Chemical Letters* **2021**, *32*, 2577. [[Crossref](#)]
49. Zhou, F.; Li, C.; Li, M.; Jin, Y.; Jiang, H.; Zhang, Y.; Wu, W.; Synthesis of 2-isoxazolyl-2, 3-dihydrobenzofurans via palladium-catalyzed cascade cyclization of alkenyl ethers. *Chemical Communications* **2021**, *57*, 4799. [[Crossref](#)]
50. Cerveri, A.; Giovanelli, R.; Sella, D.; Pedrazzani, R.; Monari, M.; Nieto Faza, O.; Bandini, M.; Enantioselective CO<sub>2</sub> Fixation Via a Heck-Coupling/Carboxylation Cascade Catalyzed by Nickel. *Chemistry—A European Journal* **2021**, *27*, 7657. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
51. Zhang, H.; Lin, S.; Gao, H.; Zhang, K.; Wang, Y.; Zhou, Z.; Yi, W.; Chemodivergent assembly of ortho-functionalized phenols with tunable selectivity via rhodium (III)-catalyzed and solvent-controlled CH activation. *Communications Chemistry* **2021**, *4*, 1. [[Crossref](#)]
52. Hellwig, P. S.; Barcellos, A. M.; Furst, C. G.; Alberto, E. E.; Perin, G.; Oxy-selenocyclization of 2-Allylphenols for the Synthesis of 2, 3-Dihydrobenzofuran Selenides. *ChemistrySelect* **2021**, *6*, 13884. [[Crossref](#)]
53. Zhang, B.; Wang, Q.; Zhan, H.; Zhang, L.; Li, W.; Wang, T.; Gradient Equivalent Feeding in the Acylation of 2, 3-Dihydrobenzofuran Catalyzed by Chloroaluminate Ionic Liquids. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering* **2021**, *9*, 15957. [[Crossref](#)]
54. Zhang, X.; Sivaguru, P.; Zaroni, G.; Han, X.; Tong, M.; Bi, X.; Catalytic Asymmetric C(sp<sup>3</sup>)-H Carbene Insertion Approach to Access Enantioenriched 3-Fluoroalkyl 2, 3-Dihydrobenzofurans. *ACS Catalysis* **2021**, *11*, 14293. [[Crossref](#)]
55. Chen, Z.; Pitchakuntla, M.; Jia, Y.; Synthetic approaches to natural products containing 2, 3-dihydrobenzofuran skeleton. *Natural product reports* **2018**, *36*, 666. [[Crossref](#)]
56. Sun, K.; Zhu, G.; Hao, J.; Wang, Y.; Zhu, W.; Chemical-epigenetic method to enhance the chemodiversity of the marine algicolous fungus, *Aspergillus terreus*. *Tetrahedron* **2018**, *74*, 83. [[Crossref](#)]
57. Sun, J.; Zhou, W.; Wei, C. X.; Zhang, Z.; Jin, X.; Li, G.; A new benzofuran from *Artemisia halodendron* Turcz. ex Bess. *Natural product research* **2018**, *33*, 226. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
58. Liu, M.; Zhou, Q.; Wang, J.; Liu, J.; Qi, C.; Lai, Y.; Zhu, H.; Xue, Y.; Hu, Z.; Zhang, Y.; Anti-inflammatory butenolide derivatives from the coral-derived fungus *Aspergillus terreus* and structure revisions of aspernolides D and G, butyrolactone VI and 4', 8''-diacetoxy butyrolactone VI. *RSC advances* **2018**, *8*, 13040. [[Crossref](#)]
59. Mozafari, A.A.; Vafaee, Y.; Shahyad, M.; Phytochemical composition and in vitro antioxidant potential of *Cynodon dactylon* leaf and rhizome extracts as affected by drying methods and temperatures. *Journal of Food Science and Technology* **2018**, *55*, 2220. [[Crossref](#)]
60. Francis, S. K.; James, B.; Varughese, S.; Mangalam, S. N.; Phytochemical investigation on *Myristica fragrans* stem bark. *Natural Product Research* **2019**, *33*, 1204. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
61. Wang, Y. M.; Ran, X. K.; Riaz, M.; Yu, M.; Cai, Q.; Dou, D. Q.; Metwaly, A. M.; Kang, T. G.; Cai, D. C.; Chemical constituents of stems and leaves of *Tagetes patula* L. and its fingerprint. *Molecules* **2019**, *24*, 3911. [[Crossref](#)]
62. Orfali, R.; Perveen, S.; Secondary metabolites from the *Aspergillus* sp. in the rhizosphere soil of *Phoenix dactylifera* (Palm tree). *BMC chemistry* **2019**, *13*, 1. [[Crossref](#)]
63. Farooq, U.; Naz, S.; Shams, A.; Raza, Y.; Ahmed, A.; Rashid, U.; & Sadiq, A.; Isolation of dihydrobenzofuran derivatives from ethnomedicinal species *Polygonum barbatum* as anticancer compounds. *Biological research* **2019**, *52*, 1. [[Crossref](#)]

64. Antipova, T. V.; Zhelifonova, V. P.; Litovka, Y. A.; Pavlov, I. N.; Baskunov, B. P.; Timofeev, A. A.; Kozlovsky, A. G.; Secondary Metabolites of the Siberian Strains *Heterobasidion annosum* sensu lato. *Applied biochemistry and microbiology* **2020**, *56*, 185. [[Crossref](#)]
65. Wahyuno, D.; Arifin, F. A.; Exploration of endophytic bacteria for inducing plant growth and diseases resistance to vascular streak dieback (*Ceratobasidium theobromae*) on cacao. In *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science* **2020**, *418*, 1,012014. [[Crossref](#)]
66. Sánchez-Ramos, M.; Alvarez, L.; Romero-Estrada, A.; Bernabé-Antonio, A.; Marquina-Bahena, S.; Cruz-Sosa, F.; Establishment of a cell suspension culture of *Ageratina pichinchensis* (Kunth) for the improved production of anti-inflammatory compounds. *Plants* **2020**, *9*, 1398. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
67. Tatipamula, V. B.; Ketha, A.; Nallapaty, S.; Kottana, H.; Koneru, S. T.; Moss *Octoblepharum albidum* Hedw.: Isolation, characterization, in vitro and in vivo antidiabetic activities. *Advances in Traditional Medicine* **2021**, *21*, 351. [[Crossref](#)]
68. Sharonova, N.; Nikitin, E.; Terenzhev, D.; Lyubina, A.; Amerhanova, S.; Bushmeleva, K.; Sinyashin, K.; Comparative assessment of the phytochemical composition and biological activity of extracts of flowering plants of *Centaurea cyanus* L., *Centaurea jacea* L. and *Centaurea scabiosa* L. *Plants* **2021**, *10*, 1279. [[Crossref](#)]
69. Mazarji, M.; Kuthiala, S.; Tsapekos, P.; Alvarado-Morales, M.; Angelidaki, I.; Carbon dioxide anion radical as a tool to enhance lignin valorization. *Science of the Total Environment* **2019**, *682*, 47. [[Crossref](#)]
70. Shao, L.; Zhang, Q.; You, T.; Zhang, X.; Xu, F.; Microwave-assisted efficient depolymerization of alkaline lignin in methanol/formic acid media. *Bioresource technology* **2018**, *264*, 238. [[Crossref](#)]
71. Hidayat, S.; Bakar, M. S. A.; Yang, Y.; Phusunti, N.; Bridgwater, A. V.; Characterisation and Py-GC/MS analysis of *Imperata Cylindrica* as potential biomass for bio-oil production in Brunei Darussalam. *Journal of Analytical and Applied Pyrolysis* **2018**, *134*, 510. [[Crossref](#)]
72. Zhang, S.; Su, Y.; Ding, K.; Zhu, S.; Zhang, H.; Liu, X.; Xiong, Y.; Effect of inorganic species on torrefaction process and product properties of rice husk. *Bioresource technology* **2018**, *265*, 450. [[Crossref](#)]
73. Wang, J.; Xu, C.; Zhong, Z.; Deng, A.; Hao, N.; Li, M.; Meng, X.; Ragauskas, A. J.; Catalytic conversion of bamboo sawdust over  $ZrO_2-CeO_2/\gamma-Al_2O_3$  to produce ketonic hydrocarbon precursors and furans. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering* **2018**, *6*, 13797. [[Crossref](#)]
74. Yu, C.; Zhu, L.; Zhang, H.; Bi, S.; Wu, G.; Qi, X.; Zhang, H.; Wang, L.; Quian, H.; Zhou, L.; Effect of cooking pressure on phenolic compounds, gamma-aminobutyric acid, antioxidant activity and volatile compounds of brown rice. *Journal of Cereal Science* **2021**, *97*, 103127. [[Crossref](#)]