



Universidad de Valladolid

Facultad de Ciencias

TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en Química

**Reacción de Diels-Alder intramolecular organocatalizada usando el
anillo de furano como dieno (IMDAF)**

Autor: Ana Viña González

Tutor/es:

Prof. Dr. Rafael Pedrosa Sáez

Dra. Marta Rodríguez Rodríguez

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	9
2. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS.....	13
3. PLAN DE TRABAJO	29
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	33
5. CONCLUSIONES.....	43
6. EXPERIMENTAL	47
7. SUPPORTING INFORMATION.....	63

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

Ar	Aromático
ATR	Attenuated Total Reflectance
DCC	Diciclohexilcarbodiimida
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
EDG	Grupo dador de densidad electrónica (Electron Donating Group)
ee	Exceso enantiomérico
equiv	Equivalente
EWG	Grupo extractor de densidad electrónica (Electron Withdrawing Group)
HOMO	Orbital molecular ocupado más alto en energía
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
HRMS	Espectrometría de masas de alta resolución
IBX	Ácido 2-yodobenzoico
IMDAF	Reacción de Diels-Alder intramolecular usando el anillo de furano como dieno
IPA	Isopropanol
py	Piridina
IR	Infrarrojo
LUMO	Orbital molecular desocupado más bajo en energía
Ms	Mesilo
Ph	Fenilo
Rdto	Rendimiento
RMN	Resonancia magnética nuclear
rt/ta	Room temperature/ Temperatura ambiente
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
TBDMS	<i>tert</i> -butildimetilsilil
THF	Tetrahidrofurano

1. RESUMEN

1. RESUMEN

Este trabajo fin de grado tiene como objetivo llevar a cabo reacciones enantioselectivas intramoleculares de Diels-Alder empleando el anillo de furano como dieno (conocidas como reacciones IMDAF). Con este fin, se ha llevado a cabo la síntesis de derivados en los que el furano queda unido al filodieno mediante una cadena hidrocarbonada simple (C) o conteniendo un heteroátomo (N, O). En el extremo de dicha cadena siempre se instala un grupo extractor de carga (EWG) para favorecer dicha reacción. Para realizar la cicloadición con estos derivados se han empleado una serie de organocatalizadores que permiten el control de la enantioselectividad del cicloadducto formado.

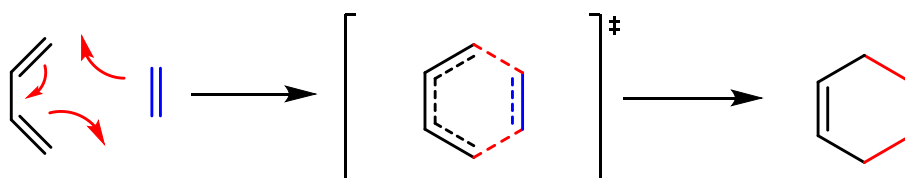
1. SUMMARY

The purpose of this work is to perform an enantioselective intramolecular Diels-Alder reaction using the furan ring as diene component (this reaction is known as IMDAF reaction). To this aim, the synthesis of derivatives where the furan and the dienophile are linked by a simple chain (C) or a chain containing a heteroatom (O, N) has been carried out. At the end of this chain, it has been installed always an electron withdrawing group (EWG) in order to make the reaction more favorable. To perform the cycloaddition with these derivatives a series of organocatalysts have been used that allow the control of the enantioselectivity of the cycloadduct formed.

2. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

2. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

Desde su descubrimiento en 1928,¹ la reacción de Diels-Alder se ha convertido en una de las herramientas más poderosas en síntesis orgánica. Esta reacción se caracteriza por la formación simultánea de dos enlaces que conducen a la creación de hasta cuatro estereocentros con estereoquímica y regioquímica controladas. En 1950, Otto Diels y Kurt Alder recibieron el Premio Nobel por la “síntesis del dieno”, a lo que todos conocemos hoy como reacción de Diels-Alder. Se trata de una cicloadición [4+2] (esquema 1) de un dieno conjugado y un filodieno que transcurre mediante un proceso concertado pericíclico que pasa exclusivamente por un único estado de transición. En esta reacción se ven involucrados cuatro electrones π del dieno y dos electrones π del filodieno.



Esquema 1. Cicloadición [4+2] de Diels-Alder.

La interacción de los orbitales π en el estado de transición puede entenderse fácilmente mediante un sencillo diagrama de orbitales moleculares frontera (Figura 1). En la reacción de Diels-Alder de **demanda electrónica normal** el solapamiento entre el orbital molecular ocupado de mayor energía (HOMO) del dieno y el orbital molecular desocupado de menor energía (LUMO) del filodieno está permitido siempre que los orbitales estén cercanos energéticamente. La reacción se ve facilitada por la presencia de grupos extractores de carga en el filodieno, ya que esto reduce la energía del LUMO. Los mejores filodienos a menudo tienen uno o dos de los siguientes sustituyentes: CHO, COR, COOR, CN, C=C, Ph, NO₂ o halógeno. El dieno debe ser lo más rico posible en electrones. Las reacciones de Diels-Alder de **demanda electrónica inversa** implican el solapamiento del HOMO perteneciente al filodieno con el LUMO del dieno. Esta alternativa de reacción se ve favorecida por grupos dadores de densidad electrónica en el filodieno y un dieno deficiente en electrones.

¹ O. Diels, K. Alder, *Justus Liebigs Ann Chem.*, **1928**, 460, 98.

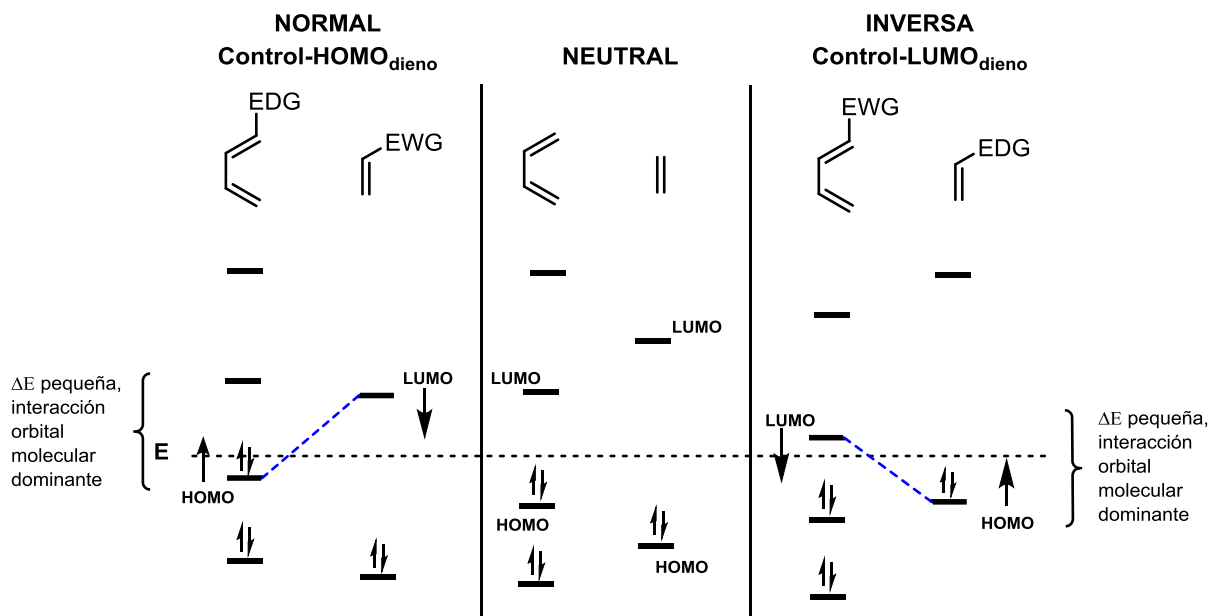


Figura 1. Análisis de los orbitales moleculares frontera en función de la demanda electrónica del dieno y del filodieno.

Los numerosos años de investigación han proporcionado información detallada sobre el mecanismo, así como diferentes factores que tienen una considerable importancia en la reacción. Cabe destacar el descubrimiento de que los ácidos de Lewis pueden actuar como eficientes catalizadores en esta reacción.² El proceso de activación ocurre por coordinación del grupo carbonilo presente en el filodieno y el ácido de Lewis. Sin embargo, también se encuentran limitaciones impuestas por la inestabilidad de algunos dienos y filodienos bajo las condiciones de reacción.

La importancia de la reacción de Diels-Alder se vio incrementada cuando a inicios de los años 60,³ Walborsky, Barash, y Davis, publicaron que el uso de auxiliares quirales permitía obtener productos enantiopuros. Los auxiliares quirales se pueden anclar al filodieno siendo en ciertos casos reciclables tras una etapa de separación posterior. También se estudiaron procesos donde el auxiliar quiral es parte del catalizador, es decir, ácidos de Lewis quirales (basados principalmente en boro, aluminio o titanio).⁴ Esto supuso un gran avance ya que la cantidad de auxiliar quiral requerida era mucho menor.

² P. Yates, P. Eaton, *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, *82*, 4436.

³ H. M. Walborsky, L. Barash, and T. C. Davis, *J. Org. Chem.*, **1961**, *26*, 4778.

⁴ H. B. Kagan and O. Riant, *Chem. Rev.*, **1992**, *92*, 1007.

La síntesis de compuestos quirales ha despertado un gran interés entre los químicos desde hace muchos años. Una de las estrategias más utilizadas es la catálisis asimétrica, método mediante el cual un compuesto quiral denominado catalizador acelera selectivamente la reacción que conduce a un enantiómero mayoritariamente. Durante décadas se han distinguido únicamente dos clases de catálisis asimétrica: la catálisis organometálica y la catálisis enzimática. En el primer tipo, se emplean complejos metálicos como catalizadores y en el segundo, se emplean enzimas. Sin embargo, aunque existían antecedentes previos desde la década de los setenta, no es hasta finales de los noventa cuando aparece la **organocatálisis** que consiste en el empleo de moléculas orgánicas pequeñas, libres de metales, para catalizar transformaciones orgánicas.⁵

En 1989, Riant y Kagan⁶ presentaron la primera reacción de Diels-Alder enantioselectiva entre la N-metilmaleimida y la antrona usando quinidina en cantidades catalíticas consiguiendo un rendimiento excelente (91%) y un exceso enantiomérico moderado (61%). Sin embargo, es en el año 2000 cuando MacMillan publicó una reacción de Diels-Alder organocatalizada por derivados de imidazolidinona (catálisis vía ión iminio) con unas enantioselectividades excelentes.⁷ Tras este estudio fue el propio MacMillan quien introdujo el término organocatálisis, que sustituyó a la hasta entonces nombrada catálisis libre de metales.

Desde entonces, la reacción de Diels-Alder enantioselectiva se ha llevado a cabo con una gran variedad de organocatalizadores. La reacción puede ser acelerada de distintas formas dependiendo del catalizador usado. Los métodos más comunes son:

Catálisis mediante enlaces covalentes

- Activación vía ión iminio

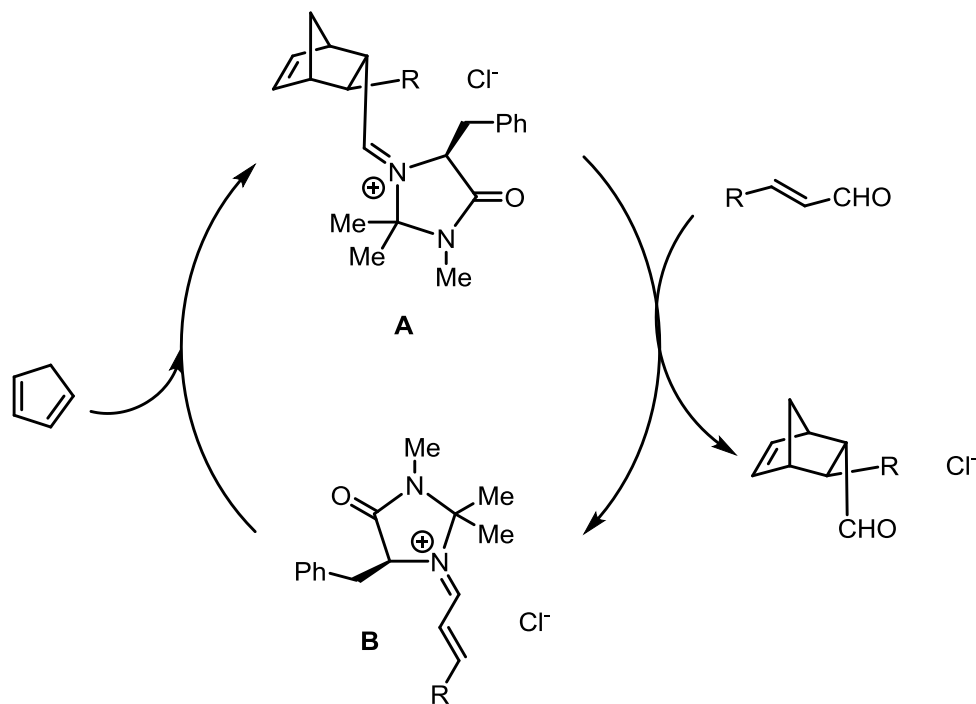
Se basa en reacciones reversibles de aldehídos α,β -insaturados con aminas secundarias quirales que pueden transferir esta información quiral a los productos finales. En el mecanismo inicialmente propuesto por MacMillan, (esquema 2) el orbital LUMO del filodieno desciende energéticamente, debido a la formación del ión iminio **B**. Este ión iminio

⁵ Revisiones generales seleccionadas : (a) B. List, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 5413; (b) D. W. C. MacMillan, *Nature*, **2008**, *455*, 304; (c) S. Bertelsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Soc. Rev.*, **2009**, *38*, 2178.

⁶ O. R. Riant, H. B. Kagan, *Tetrahedron Lett.*, **1989**, *30*, 7403.

⁷ K. A. Ahrendt, C. J. Borths, and D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 4243.

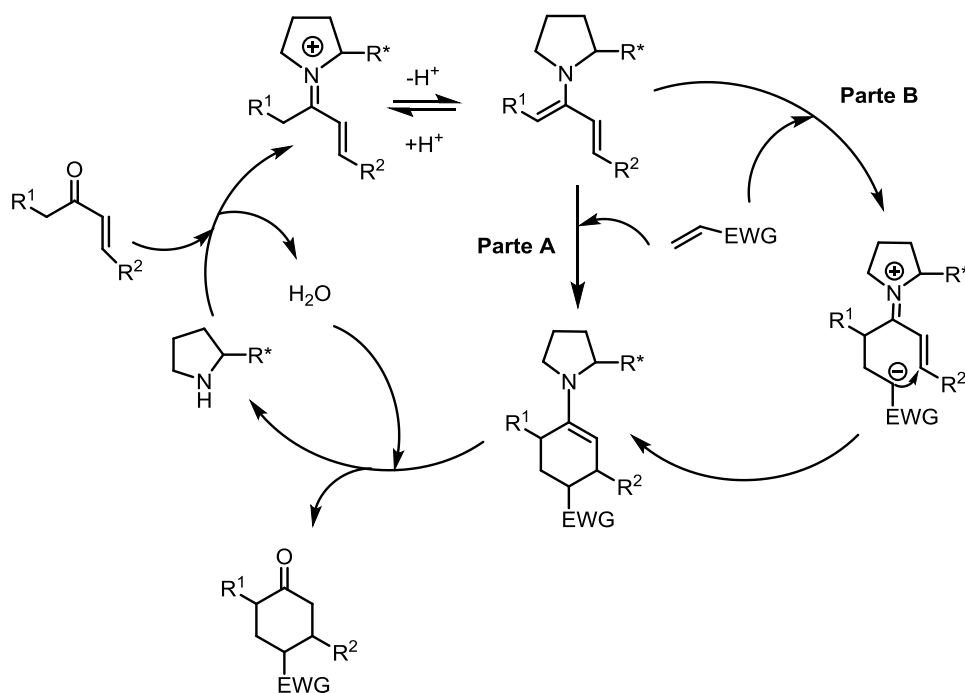
está ahora lo suficientemente activado como para reaccionar con el dieno y proporcionar el intermedio **A**, que tras la hidrólisis proporciona el producto de Diels-Alder enantioenriquecido y regenera la sal de imidazolidinona para un nuevo ciclo catalítico.



Esquema 2. Mecanismo de reacción Diels-Alder propuesto por MacMillan.

- Activación vía dienamina

En este caso, se lleva a cabo la activación del dieno (incrementa la energía del HOMO) mediante la formación de una dienamina por reacción de un grupo carbonilo y una amina quiral como organocatalizador. Este tipo de activación tiene lugar normalmente en reacciones de Diels-Alder entre cetonas α,β -insaturadas y alquenos reactivos. El ciclo catalítico está descrito en el esquema 3: una vez formada la dienamina para la posterior reacción de Diels-Alder existen dos posibles caminos comúnmente aceptados: (A) el mecanismo concertado entre el dieno formado y el filodieno y posterior hidrólisis para proporcionar el producto final o (B) mecanismo de dos pasos que consiste en un primer ataque vía reacción de Michael de la dienamina al filodieno, seguido de un nuevo ataque del anión formado a la enona vía reacción de Micheal intramolecular.



Esquema 3. Reacción Diels-Alder vía dienamina.

El primer trabajo en el que se usó este método de activación vía dienamina fue publicado en 2003 por Ohsawa *et al.*⁸ Llevaron a cabo la primera adición catalítica asimétrica de la 3,4-dihidro- β -carbolina utilizando L-prolina como catalizador quiral. Cuando la 3-buten-2-ona fue usada como cetona, observaron una reacción aza-Diels-Alder asimétrica.

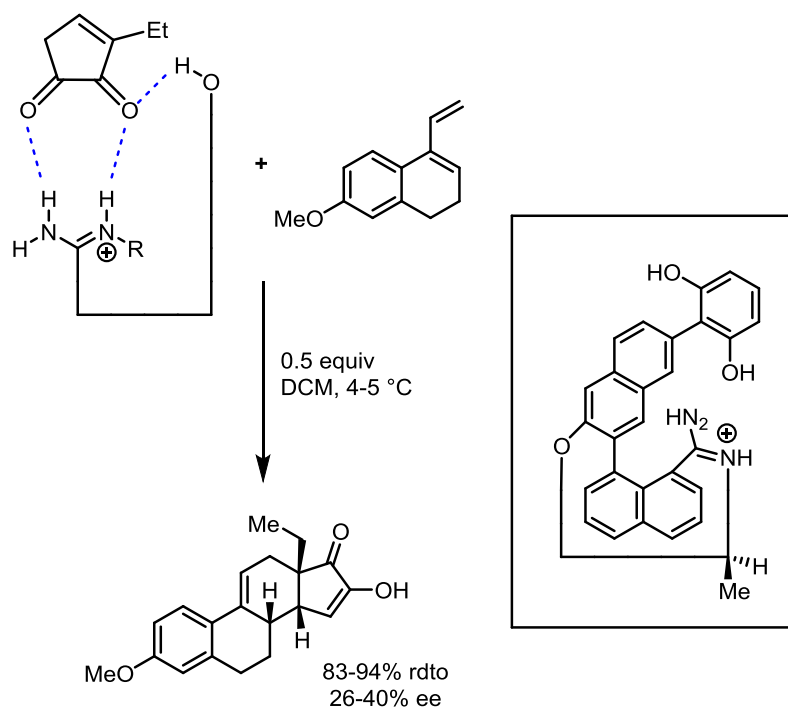
Catálisis mediante enlaces no covalentes

- Ácidos de Brønsted

Antes de conocer el papel de los ácidos de Brønsted quirales como organocatalizadores en reacciones enantioselectivas de Diels-Alder, varios investigadores informaron ya sobre el papel de los enlaces de hidrógeno en disolventes como el agua y también de otros catalizadores capaces de formar enlaces de hidrógeno para acelerar reacciones Diels-Alder. Se pensó que el modo de activación que era análogo al de los ácidos de Lewis en el que se producía un descenso energético del LUMO del filodieno por coordinación a un grupo extractor de carga, como puede ser un grupo carbonilo.

⁸ T. Itoh, M. Yokoya, K. Miyauchi, K. Nagata and A. Ohsawa, *Org. Lett.*, **2003**, 5, 23.

El primer ejemplo de una reacción Diels-Alder asimétrica catalizada por un ácido de Brønsted quiral fue llevado a cabo por Göbel *et al.* en el año 2000.⁹ El empleo de un catalizador iónico quiral de amidina proporcionó una enantioselectividad y diastereoselectividad moderada (esquema 4). Los autores propusieron que los dos protones N-H y el protón O-H fenólico del catalizador formasen múltiples enlaces de hidrógeno con la dicetona del filodieno para activar y organizar el estado de transición.



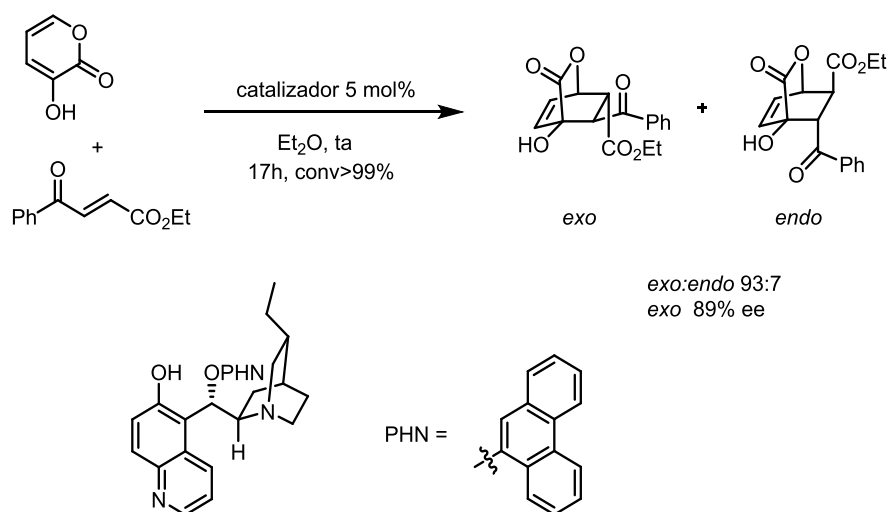
Esquema 4. Primer ácido de Brønsted como catalizador de reacciones Diels-Alder asimétricas.

- Catalizadores bifuncionales

Dentro de los innovadores trabajos publicados sobre las reacciones de Diels-Alder enantioselectivas, están los trabajos de muchos grupos de investigación que dedicaron sus esfuerzos a la síntesis y evaluación de diferentes catalizadores bifuncionales. Estos organocatalizadores poseen funcionalidades complementarias capaces de activar dos componentes de una reacción simultáneamente para mejorar el resultado del proceso.

⁹ T. Schuster, M. Bauch, G. Dürner, M. W. Göbel, *Org. Lett.*, **2000**, 2, 179.

Uno de los trabajos más destacables es el publicado por Deng *et al.* en el año 2007.¹⁰ Demuestran la eficacia de varios catalizadores bifuncionales derivados de la *Cinchona* 6'-OH en la reacción de Diels-Alder de pironas, obteniendo altos porcentajes de enantioselectividad y diastereoselectividad (esquema 5). El mejor resultado se obtuvo con un 5 mol% de catalizador obteniéndose una diastereoselectividad de 93:7 en favor del aducto *exo* y una enantioselectividad del 89%. Deng propuso que el catalizador eleva simultáneamente el HOMO de la pirona y baja el LUMO del filodieno a la vez que orienta los dos reactivos para controlar la estereoquímica gracias a múltiples interacciones por enlaces de hidrógeno.



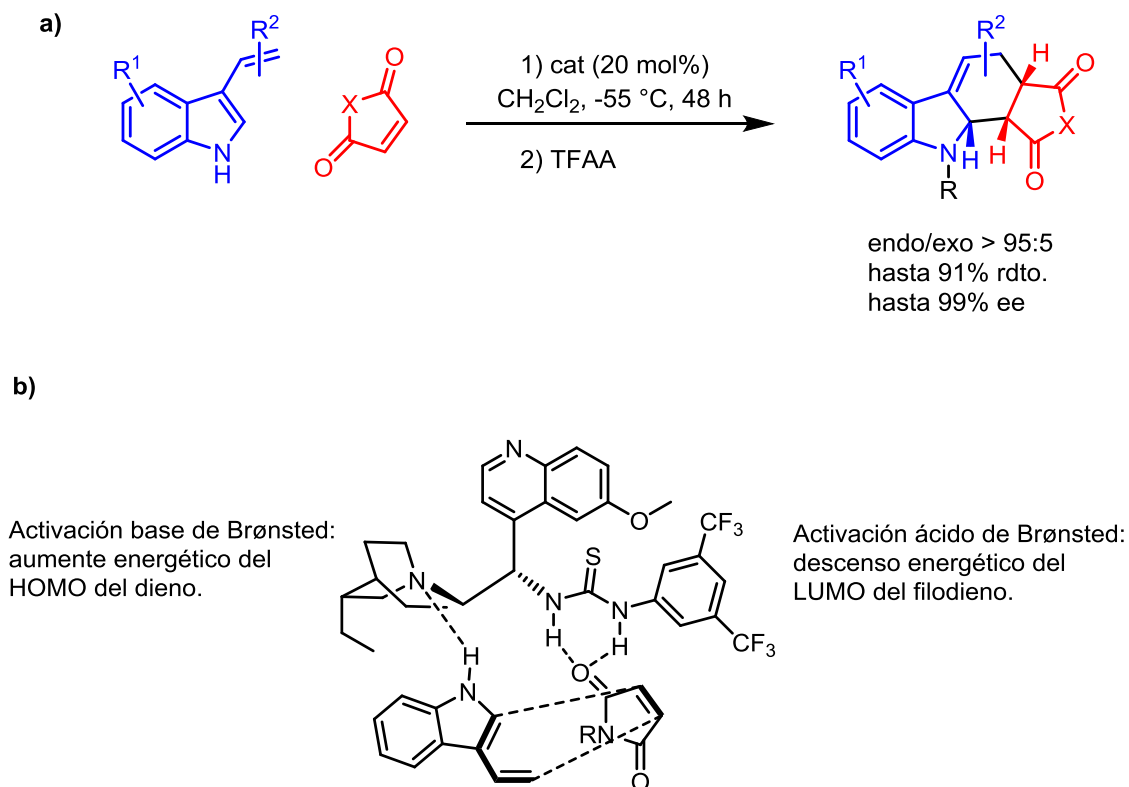
Esquema 5. Reacción de Diels-Alder con pironas usando derivados de la Cinchona 6'-OH como catalizadores bifuncionales.

También cabe destacar el trabajo de Bernardi y Ricci.¹¹ En este trabajo se emplea una tiourea como organocatalizador bifuncional que es capaz de coordinar dieno y filodieno en una reacción asimétrica de Diels-Alder, obteniendo un rápido acceso a tetra y hexahidrocarbazoles ópticamente activos con excelentes resultados en términos de rendimientos, diastereo y enantioselectividades. La optimización de las condiciones de reacción permitió la transformación con una óptima enantioselectividad (99% ee) y diastereoselectividad (*endo:exo* 95:5) utilizando un derivado de hidroquinina como catalizador, a $-55\text{ }^\circ\text{C}$ (esquema 6a). La derivatización con anhídrido trifluoroacético (TFAA) después de la reacción proporcionó estabilidad adicional al producto de ciclación, facilitando

¹⁰ Y. Wang, H. Li, Y-Q. Wang, Y. Liu, B. M. Foxman, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 6364.

¹¹ C. Gioia, A. Hauville, L. Bernardi, F. Fini, A. Ricci, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 9236.

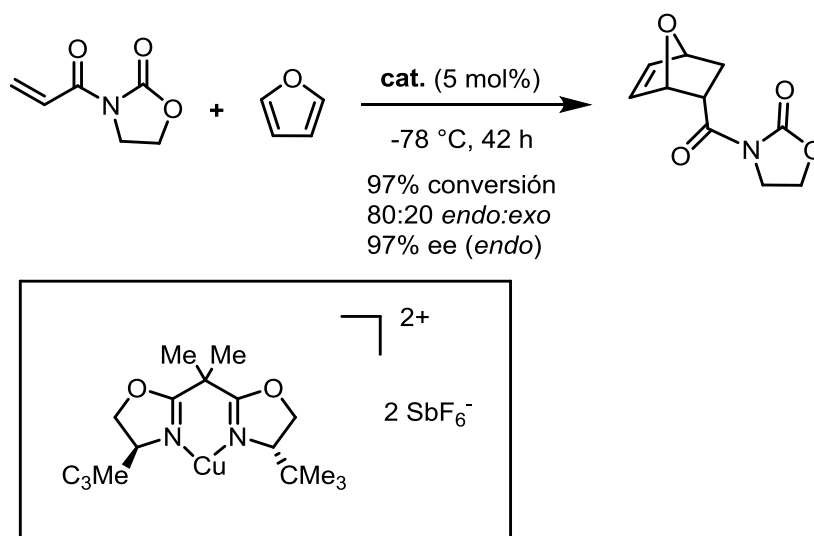
así su aislamiento mediante cromatografía en sílica gel y posterior análisis en HPLC. Según los resultados obtenidos se pudo sugerir el requerimiento de una interacción entre el resto básico del catalizador y el grupo N-H del dieno, junto con la activación del dienófilo por los protones de la unidad de tiourea (esquema 6b).



Esquema 6. a) Optimización de las condiciones para la reacción asimétrica organocatalizada de Diels-Alder llevada a cabo por Bernardi y Ricci. b) Organocatalizador empleado en la reacción.

La reacción de Diels-Alder se ha llevado a cabo con una gran variedad de dienos. Sin embargo, el uso del anillo de furano como dieno continúa siendo escaso a pesar de su utilidad a la hora de formar anillos oxabicyclicos muy importantes en la síntesis de algunos productos naturales. Además, los aductos generados se pueden funcionalizar fácilmente para dar otros compuestos de interés gracias a la posibilidad de romper el enlace puente por reacción del oxígeno con ácidos. Las razones por las que el uso de furano se ve limitado (a pesar de las ventajas sintéticas mencionadas) son: 1) debido a su aromaticidad, los furanos son a menudo poco reactivos y 2) son sensibles a las condiciones ácidas, lo que limita las condiciones de reacción.

No existen muchos ejemplos en los que se lleven a cabo reacciones catalíticas enantioselectivas de Diels-Alder con furano como dieno. Los ejemplos más destacados son los llevados a cabo por Evans^{12,13} y Corey^{14,15} utilizando, respectivamente, el complejo bis(oxazolona)Cu(II) y una oxazaborolidina catiónica quiral. Por su parte, Evans (esquema 7), utilizando como filodieno la 3-acriloil-1,3-oxazolidin-2-ona obtuvo una conversión del 97%, una ratio *endo:exo* 80:20 y un exceso enantiomérico del aducto *endo* excelente (97% ee).



Esquema 7. Reacción Diels-Alder catalítica enantioselectiva llevada a cabo por Evans.

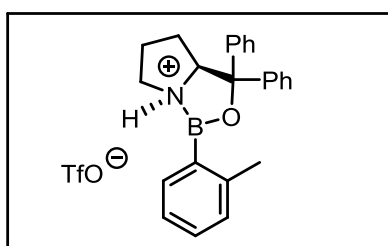
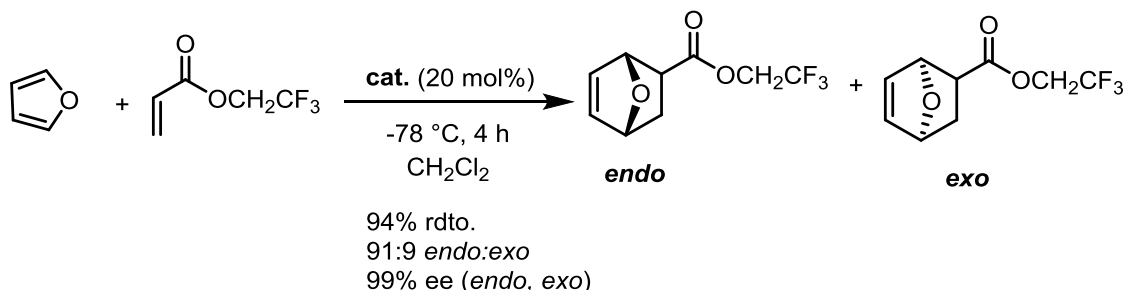
¹²D. A. Evans and D. M. Barnes, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 57.

¹³D. A. Evans, D. M. Barnes, J. S. Johnson, T. Lectka, P. V. Matt, S. J. Miller, J. A. Murry, R. D. Norcross, E. A. Shaughnessy, and K. R. Campos, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 7585.

¹⁴D. H. Ryu, K. H. Kim, J. Y. Sim and E. J. Corey, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 5735.

¹⁵D. Liu, E. Canales, and E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 1498.

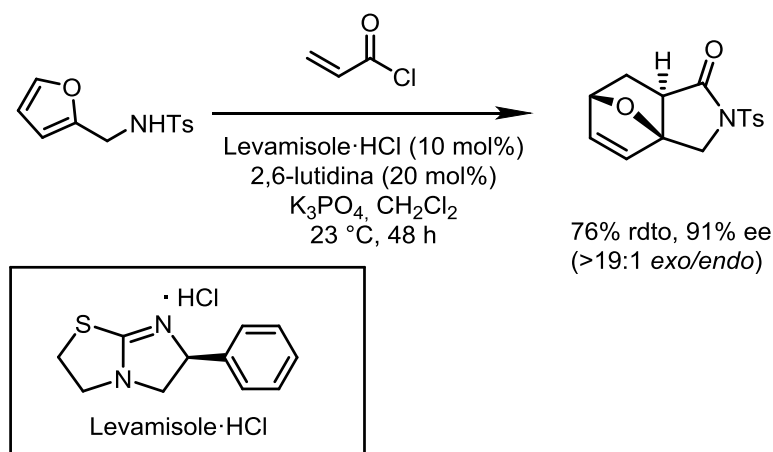
Por otro lado, Corey (esquema 8), empleando como filodieno el acrilato de 1,1,1-trifluoroetilo obtuvo un rendimiento del 94%, una ratio *endo:exo* 91:9 y un exceso enantiomérico del 99% para ambos diastereoisómeros.



Esquema 8. Reacción Diels-Alder enantioselectiva llevada a cabo por Corey.

Recientemente se ha publicado uno de los pocos ejemplos en los que se utiliza un organocatalizador para llevar a cabo la reacción de Diels-Alder enantioselectiva usando el furano como dieno, obteniendo buenos resultados. Tantillo y Romo *et al.*¹⁶ mostraron la eficacia del hidrocloreuro del levamisol como catalizador en la cicloadición de furfurilamina tosilada como dieno y cloruro de acrililo como filodieno seguida de una lactamización intramolecular (esquema 9). La reacción da lugar a una γ -lactama bicíclica con un 76% de rendimiento y un 91% de exceso enantiomérico del diastereoisómero mayoritario *exo* (>19:1 *exo:endo*).

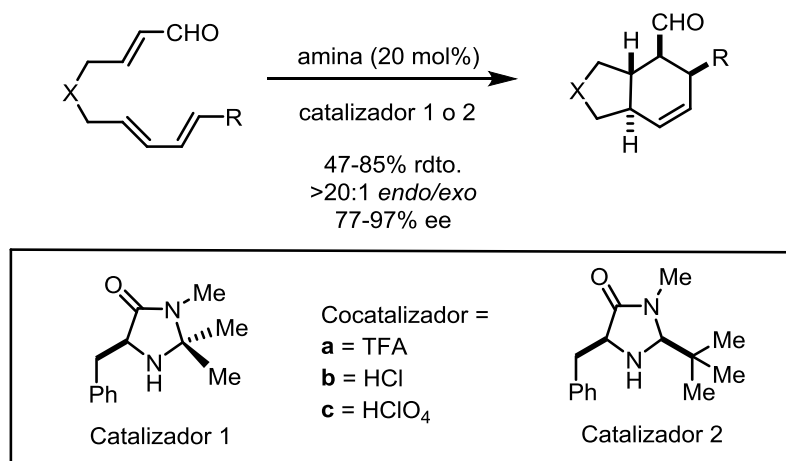
¹⁶ M. E. Abbasov, B. M. Hudson, W. Kong, D. J. Tantillo and D. Romo, *Org. Biomol. Chem.*, **2017**, *15*, 3179.



Esquema 9. Reacción de Diels-Alder organocatalizada seguida de lactamización.

Las reacciones Diels-Alder también se pueden llevar a cabo de forma intramolecular. Durante los últimos 20 años han sido notables los avances tanto en el diseño de catalizadores como en la tolerancia de los sustratos dentro de las reacciones de cicloadición [4+2] intramolecular. Por el contrario, son pocos los catalizadores con los que se logran elevados niveles de enantioselectividad en reacciones intramoleculares de Diels-Alder (conocidas con IMDA). El descenso energético del LUMO en carbonilos α,β -insaturados como filodienos a través de la formación reversible de iones iminio es una valiosa plataforma para el desarrollo de una gran variedad de cicloadiciones enantioselectivas. MacMillan *et al.* fue el pionero en 2005, en llevar a cabo una reacción de Diels-Alder intramolecular organocatalizada usando esta estrategia con sus conocidas sales de imidazolidinona como catalizadores (esquema 10).¹⁷

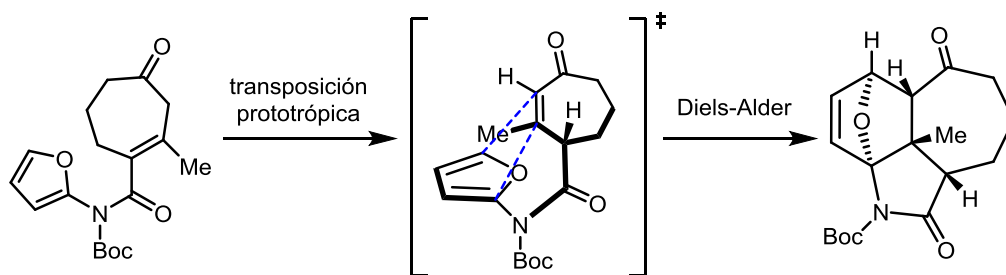
¹⁷ R. M. Wilson, W. S. Jen, and W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 11616.



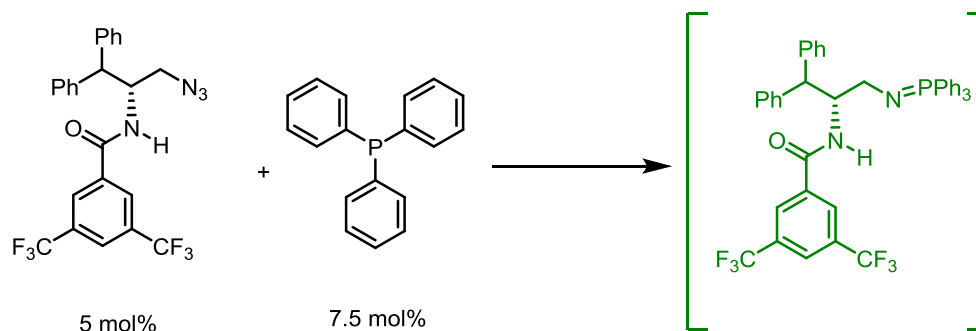
Esquema 10. Diels-Alder intramolecular (IMDA) organocatalizada llevada a cabo por MacMillan.

Retomando el interés de usar el anillo de furano como dieno, las reacciones intramoleculares Diels-Alder con este heterociclo (conocidas como IMDAF) son especialmente interesantes dada la utilidad de los anillos oxatricíclicos generados, y aún más si se llevan a cabo de forma enantioselectiva. En bibliografía sólo se puede encontrar un ejemplo en el que se llevan a cabo una reacción IMDAF organocatalizada con buenos resultados. El trabajo ha sido publicado por Dixon *et al.* en 2017.¹⁸ y en él se lleva a cabo una reacción IMDAF organocatalizada que incluye una transposición prototrópica para generar el filodieno. La reacción se realiza usando como organocatalizador un iminofosforano generado *in situ* obteniendo un rendimiento, enantioselectividad y diastereoselectividad muy buenas (esquema 11). Esta reacción resulta clave para la síntesis total del alcaloide (-)-himalesina A.

¹⁸ H. Shi, I. N. Michaelides, B. Darses, P. Jakubec, Q. N. N. Nguyen, R. S. Paton, and D. J. Dixon, *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, *139*, 17755.



generación del catalizador *in situ*:



Escala 4 gramos: 86%, 92:8 dr, 90% ee

Esquema 11. Reacción de Diels-Alder enantioselectiva con transposición prototrópica usando como organocatalizador un iminofosforano generado *in situ*.

A pesar de los escasos precedentes encontrados en bibliografía con respecto a esta transformación enantioselectiva hemos decidido abordar este proyecto teniendo en la mano organocatalizadores ya preparados previamente en el grupo o comerciales.

3. PLAN DE TRABAJO

3. PLAN DE TRABAJO

Este trabajo fin de grado tiene como objetivo llevar a cabo reacciones Diels-Alder intramoleculares enantioselectivas usando el anillo de furano como dieno. Para ello se preparan derivados como el representado en la figura 2.

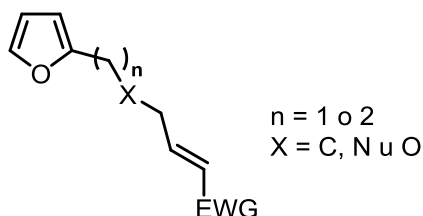


Figura 2. Sustratos para llevar a cabo la IMDAF enantioselectiva.

En estos derivados, el anillo de furano va a estar unido al filodieno mediante una cadena hidrocarbonada simple ($X = \text{C}$) o conteniendo un heteroátomo ($X = \text{N, O}$). En el extremo de dicha cadena se va a instalar siempre un grupo extractor de carga (EWG) para favorecer la reacción como pueden ser el grupo aldehído (CHO) y el nitró (NO₂). Una vez obtenidos dichos derivados, el siguiente objetivo del estudio es el empleo de catalizadores quirales que permitan llevar a cabo la reacción de forma enantioselectiva. Estos catalizadores fueron sintetizados previamente en el grupo de investigación y otros se pudieron adquirir comercialmente.

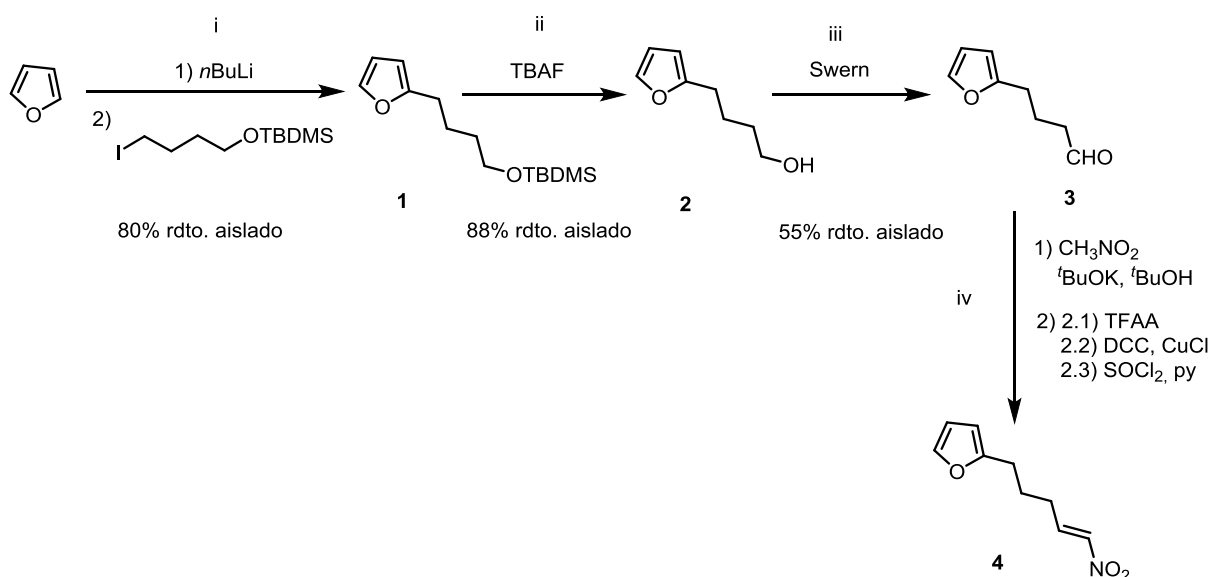
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se han llevado a cabo distintas rutas sintéticas para preparar los compuestos deseados. Estas difieren en la cadena que enlaza el dieno con el filodieno por lo que se ha dividido este apartado en tres secciones dependiendo si la cadena presenta o no un heteroátomo enlazante (O ó N).

Cadena hidrocarbonada simple

En primer lugar, se comenzó con la síntesis de un derivado en el que el dieno y el filodieno están enlazados por una cadena hidrocarbonada simple, sin heteroátomo. La síntesis de (E)-2-(5-nitropent-4-en-1-il)furano **4** preparado a partir de furano se encuentra recogido en el siguiente esquema 12.

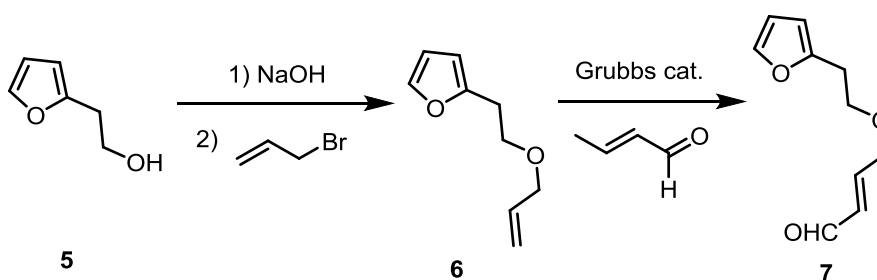


Esquema 12. Reactivos y condiciones: (i) 1) *n*BuLi (2 equiv), THF anhidro, -25 °C, 6 h. 2) *tert*-butil(4-yodobutoxi)dimetilsilano (1 equiv), THF anhidro, -15 °C, 1 h. (ii) TBAF, THF, 0 °C, 5 h. (iii) 1) cloruro oxálico (1.4 equiv), DMSO anhidro, CH₂Cl₂ anhidro, -78 °C, 30 min. 2) 4-(furan-2-il)butan-1-ol (1 equiv), CH₂Cl₂ anhidro, -78 °C, 45 min. 3) Et₃N (6.4 equiv), ta, 5 h. (iv) 1) CH₃NO₂ (1.5 equiv), ^tBuOK (0.05 equiv), THF anhidro, ^tBuOH, 0 °C, 5 h. 2.1) DCC (1.3 equiv), CuCl (0.03 equiv), dietil éter anhidro, ta, 15 h. 2.2) SOCl₂ (1.5 equiv), piridina (2 equiv), 0 °C, 16 h.

Tras la deprotonación del furano con *n*BuLi se añade *tert*-butil(4-yodobutoxi)dimetilsilano para la obtención del derivado **1** con buen rendimiento químico. La eliminación del grupo TBDMS por reacción con TBAF conduce al correspondiente alcohol **2** con rendimiento aislado muy bueno. La obtención del correspondiente aldehído **3** tiene lugar por oxidación de Swern con rendimientos moderados. También se probó la oxidación con IBX, pero los rendimientos obtenidos fueron mucho menores. La reacción del aldehído **3** con nitrometano da lugar al correspondiente β -nitroalcohol, el cual fue usado en la siguiente etapa directamente sin purificación previa (su formación se controló por cromatografía en capa fina). Por último, para llegar al nitroalqueno **4** se probaron varios métodos: 2.1) por reacción con anhídrido trifluoroacético, 2.2) por reacción con dicitclohexilcarbodiimida y cloruro de cobre y 2.3) por reacción con cloruro de tionilo y piridina. Desafortunadamente, en ninguno de los casos se llegó a obtener el nitroalqueno **4** que buscábamos.

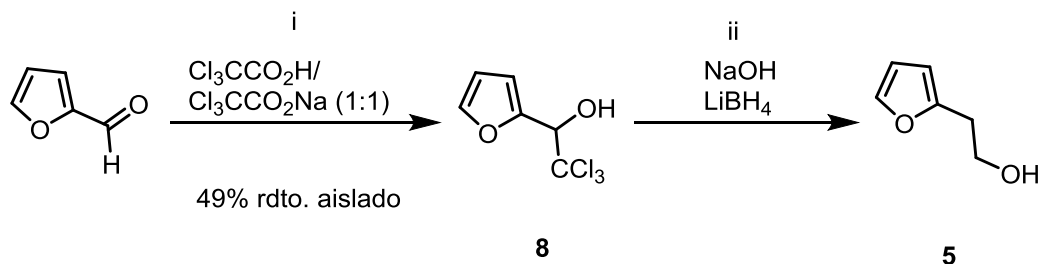
Oxígeno en la cadena lateral

En primer lugar, nos planteamos la síntesis del compuesto **7** (esquema 13), el cual daría lugar tras la ciclación de Diels-Alder a un ciclo de 6 eslabones. Para ello, se partiría del alcohol **5**, el cual debe ser sintetizado previamente, y se le haría reaccionar con bromuro de alilo para dar lugar al éter **6**. Un último paso de metátesis nos llevaría al compuesto deseado **7**.



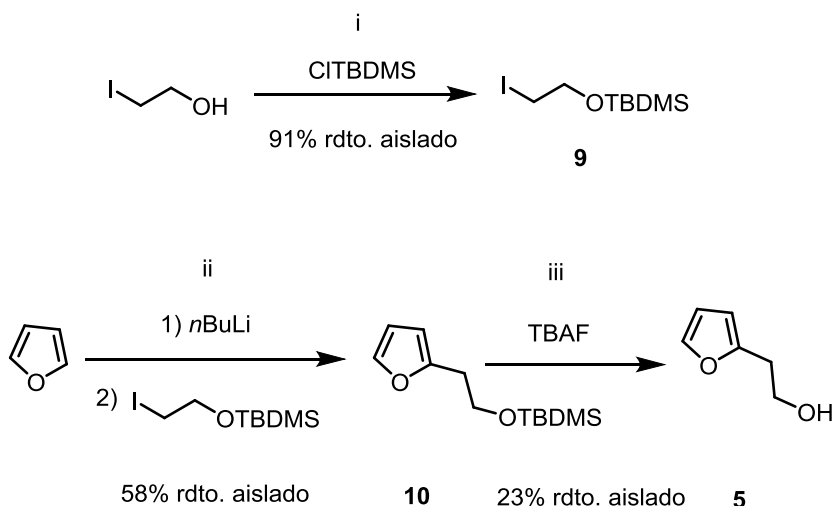
Esquema 13. Estrategia sintética para preparar el derivado **7**.

La preparación del alcohol **5** se intentó de dos formas diferentes. Primero se llevó a cabo la vía sintética reportada por T. S. Snowden *et al.* a partir de furfural, la cual se encuentra recogida en el esquema 14. La reacción del furfural con ácido trifluoroacético y tricloroacetato de sodio en DMF anhidro a temperatura ambiente proporciona el carbinol **8** con rendimientos moderados. Su transformación en el correspondiente alcohol **5** se llevó a cabo por reacción con borohidruro de litio e hidróxido sódico sin obtención del producto deseado.



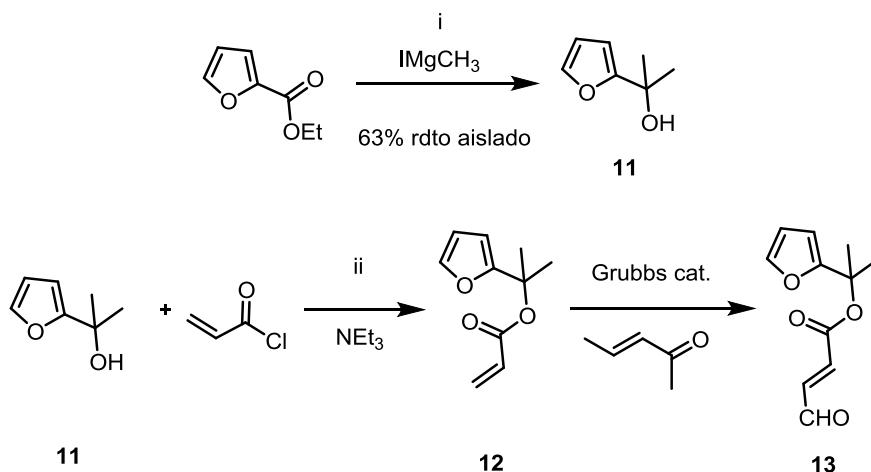
Esquema 14. Reactivos y condiciones: (i) $\text{Cl}_3\text{CCO}_2\text{Na}$ (1.5 equiv), $\text{Cl}_3\text{CCO}_2\text{H}$ (1.5 equiv), DMF anhidro, ta, 24 h. (ii) LiBH_4 , NaOH, IPA anhidro, 85 °C, 24 h.

La segunda ruta sintética que se intentó llevar a cabo para conseguir el alcohol **5** está descrita en el esquema 15. En primer lugar, se llevó a cabo la protección del 2-yodoetanol con el grupo *tert*-butildimetilsililo para obtener el correspondiente alcohol protegido **9** con rendimientos prácticamente cuantitativos. Tras la deprotonación del furano con *n*BuLi, se añade *tert*-butil(2-yodoetoxi)dimetilsilano **9** para obtener el compuesto **10** con rendimiento moderado. Su transformación en el correspondiente alcohol **5** por reacción con TBAF tiene lugar con un rendimiento bajo. Además, el compuesto no se pudo obtener completamente puro porque se deshidrata con facilidad para dar un doble enlace, incluso purificando el compuesto con silica gel neutralizada.



Esquema 15. Reactivos y condiciones: (i) imidazol (1 equiv), CITBDMS (1 equiv), CH_2Cl_2 , 0 °C, 16 h. (ii) 1) *n*BuLi, THF anhidro, -25 °C, 5 h. 2) *tert*-butil(2-yodoetoxi)dimetilsilano, THF anhidro, -15 °C, 17 h. (iii) TBAF, THF, 0 °C, 5 h.

Con el objetivo de evaluar el efecto que podría tener en la cicloadición la presencia de dos metilos geminales en la cadena,¹⁹ se intentó preparar el derivado **13** (esquema 16). En primer lugar, se preparó el alcohol terciario **11** mediante la adición de furoato de etilo a yoduro de metilmagnesio (preparado *in situ*) con un buen rendimiento. Su transformación en 2-(furan-2-il)propan-2-il acrilato **12** por reacción con trietilamina y cloruro de acrililo no tuvo lugar. Es posible que se necesite una base más fuerte para deprotonar el alcohol terciario.



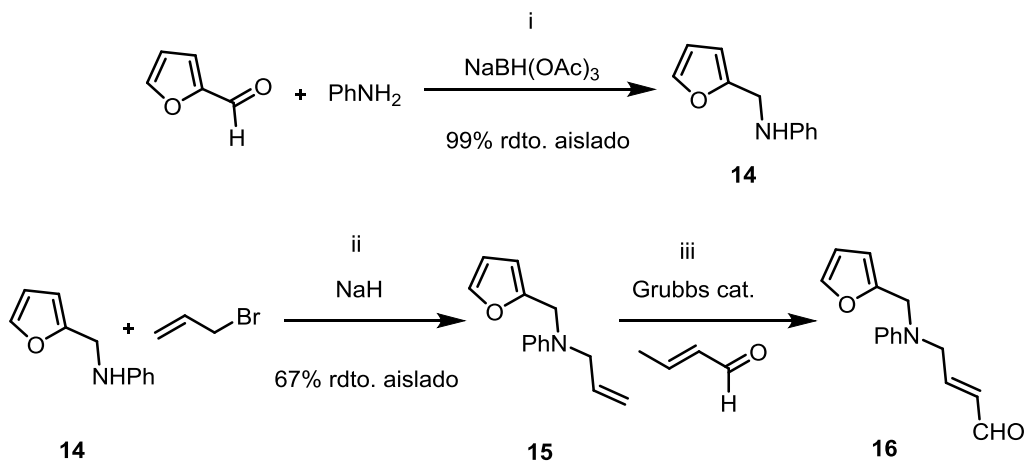
Esquema 16. Reactivos y condiciones: (i) Mg (2.8 equiv), ICH₃ (2.4 equiv), dietil éter anhidro, 0 °C, 15 h. (ii) Et₃N (2.1 equiv), cloruro de acrililo (1.5 equiv), CH₂Cl₂ anhidro, ta, 15 h.

Nitrógeno en la cadena lateral

A diferencia del oxígeno, el nitrógeno nos permite incluir un grupo protector el cuál puede favorecer la cicloadición²⁰ Con el objetivo de obtener un compuesto análogo al **7**, se llevó a cabo la siguiente estrategia sintética (esquema 17). La fenilfurfurilamina **14** se preparó por medio de una aminación reductora con furfural y anilina usando traicetooxiborohidruro de sodio como reductor, teniendo lugar con rendimientos cuantitativos. Su posterior reacción con bromuro de alilo y NaH como base permite llevar a cabo la alquilación y obtención del derivado **15** con buenos rendimientos. Por último, la reacción de metátesis cruzada con crotonaldehído en presencia del catalizador de Grubbs no dio lugar a la obtención del compuesto deseado **16**. Se obtuvieron una mezcla de compuestos entre los cuales se pudo identificar el producto de Diels-Alder del reactivo de partida, es decir, de **15**.

¹⁹ R. K. Boeckman and S. S. Ko, *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104*, 1033.

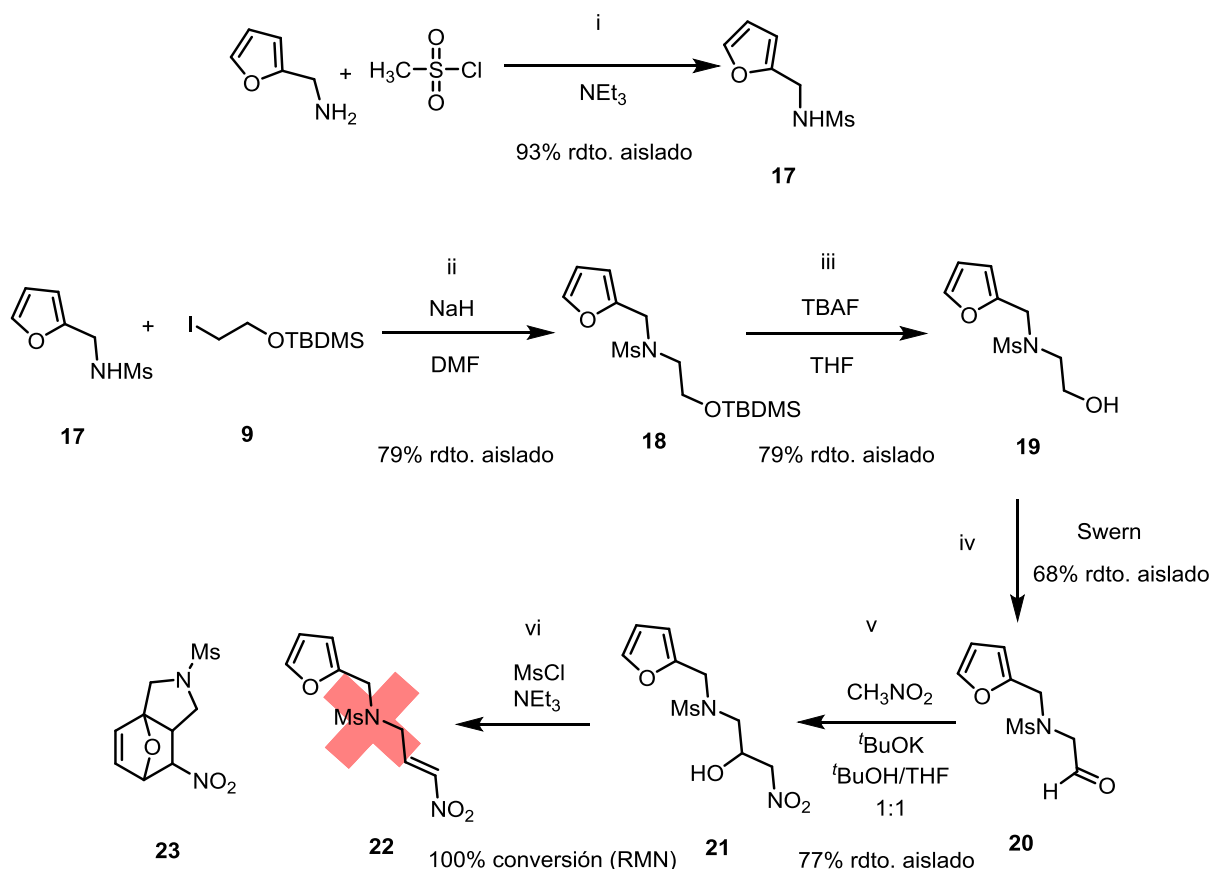
²⁰ A. Padwa, C. O. Kappe, S. S. Murphree, *Tetrahedron.*, **1997**, *53*, 14179.



Esquema 17. Reactivos y condiciones: (i) PhNH_2 (1 equiv), $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1.4 equiv), diclorometano anhidro, ta, 6 h. (ii) NaH (1.2 equiv), bromuro de alilo (4 equiv), DMF anhidro, ta, 17 h. (iii) crotonaldehído (10 equiv), catalizador Grubbs 2ª Generación (0.01 equiv), CH_2Cl_2 anhidro, 35 °C, 14 h.

Dado que la preparación de un aldehído α,β -insaturado como filodieno resulta un poco complicada debido a la última etapa de metátesis cruzada se planteó otra ruta sintética para la preparación del nitroalqueno **22** (esquema 18). En primer lugar, se llevó a cabo la preparación de la furfurilamina con un grupo mesilo **17** por reacción de anilina y cloruro de mesilo obteniendo rendimientos casi cuantitativos. Su posterior reacción con *tert*-butil(2-yodoetoxi)dimetilsilano **9** da lugar al derivado **18** con muy buen rendimiento. Seguidamente, su reacción con TBAF permite la desprotección para obtener el alcohol **19** con buen rendimiento aislado.²¹ La obtención del aldehído correspondiente **20** mediante oxidación de Swern transcurrió con un buen rendimiento. Posteriormente, la reacción con nitrometano y *tert*-butóxido potásico en una mezcla 1:1 THF/*tert*-butanol condujo a la formación del β -nitroalcohol **21** con buen rendimiento aislado. La última etapa de eliminación con cloruro de mesilo y trietilamina no proporcionó el nitroalqueno deseado **22**, sino que se obtuvo el producto de Diels-Alder directamente **23**. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice resultó complicada debido a la poca solubilidad del compuesto en los disolventes orgánicos comunes por lo que no se pudo determinar el rendimiento aislado con precisión. La conversión por RMN es del 100%.

²¹ D. Noutsias, I. Alexopoulou, T. Montagnon, and G. Vassilikogiannakis, *Green Chem.*, **2012**, *14*, 601.

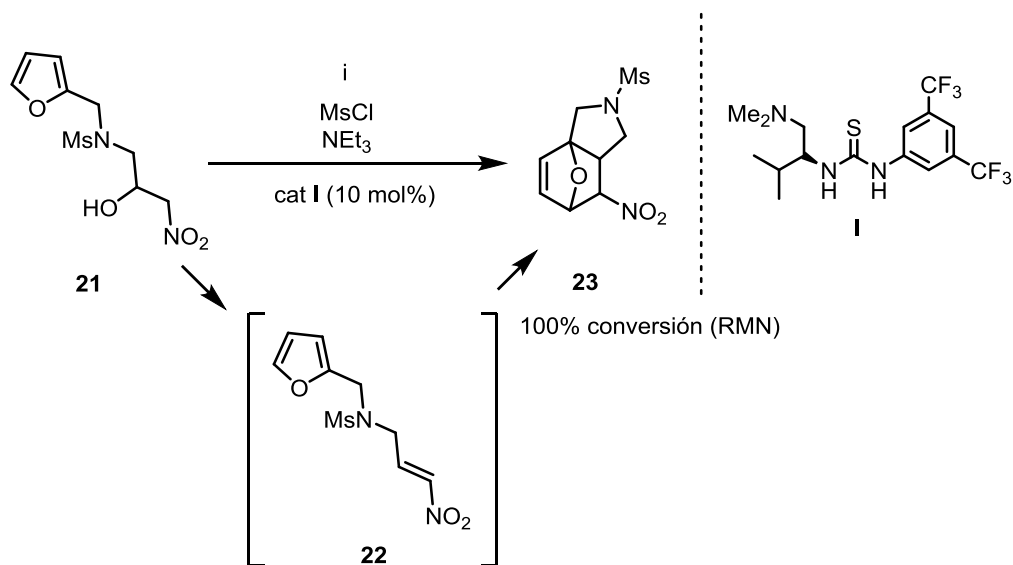


Esquema 18. Reactivos y condiciones: (i) cloruro de mesilo (1 equiv), Et_3N (1.4 equiv), CH_2Cl_2 anhidro, $0\text{ }^\circ\text{C}$, 22 h. (ii) NaH (1.2 equiv), *tert*-butil(2-yodoetoxi)dimetilsilano 81.5 equiv), DMF anhidro, ta, 3 h. (iii) TBAF (1.1 equiv), THF anhidro, $0\text{ }^\circ\text{C}$, 20 h. (iv) cloruro de oxalilo (1.2 equiv), Et_3N (5.6 equiv), DMSO anhidro, CH_2Cl_2 anhidro $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 15 h (v) 1) CH_3NO_2 (1.5 equiv), $^t\text{BuOK}$ (0.1 equiv), THF anhidro, $^t\text{BuOH}$, $0\text{ }^\circ\text{C}$, 5 h. 2) cloruro de mesilo (1.5 equiv), Et_3N (2.5 equiv), CH_2Cl_2 anhidro, $0\text{ }^\circ\text{C}$, 18 h.

Se probó llevar a cabo la misma estrategia sintética anterior, pero con un grupo Ph como sustituyente del N. Sin embargo, la reacción de sustitución nucleófila entre la furfurilamina con el grupo Ph **14** y *tert*-butil(2-yodoetoxi)dimetilsilano **9** no tuvo lugar, por tanto no se continuó con la síntesis.

Al observar que el compuesto **21** (esquema 18) llevaba directamente al cicloaducto de Diels-Alder **23** cuando se llevó a cabo la última etapa de eliminación con cloruro de mesilo y trietilamina, se procedió a hacer la misma reacción en presencia de una tiourea quiral como organocatalizador y bajando la temperatura a $-20\text{ }^\circ\text{C}$ (esquema 19). De este modo, se pensó que una vez formado el nitroalqueno **22** en el medio de reacción, la tiourea quiral podría dirigir la cicloadición para obtener el cicloaducto de forma enantioselectiva. Desafortunadamente, el análisis por HPLC no nos permitió resolver el racemato y por tanto no podemos determinar el exceso enantiomérico. Las columnas quirales usadas fueron: Lux

Amilosa 1, IA, OA, AS-H, OJ-H. Como dato orientativo, el polarímetro nos dio un valor distinto de cero cuando medimos la muestra correspondiente al producto resultante en presencia del organocatalizador, lo que significa que debe de haber algo de exceso enantiomérico.



Esquema 19. Reactivos y condiciones: (i) MsCl (1.5 equiv), NEt₃, Tiourea I (10 mol%), CH₂Cl₂, -20 °C, 24 h.

5. CONCLUSIONES

5. CONCLUSIONES

1. La preparación del derivado con una cadena hidrocarbonada que une dieno con filodieno no se pudo finalizar en este trabajo. El problema fue la eliminación del β -nitroalcohol final para dar el nitroalqueno deseado **4**. Se probaron tres métodos diferentes y queda pendiente probar la reacción con cloruro de mesilo y trietilamina que ha dado buenos resultados en la síntesis del nitroalqueno **22**.

2. En el caso de una cadena con un átomo de oxígeno en la cadena se planteo la síntesis del derivado **7**. Se llevaron a cabo distintas rutas sintéticas para la obtención del alcohol de partida **5**. No fue posible la obtención del alcohol deseado dado que se deshidrata con facilidad para dar un doble enlace. Por tanto, no parece viable preparar este derivado.

Por otro lado, se estudio el efecto que podría tener en la cicloadición la presencia de dos metilos gemiales en la cadena. En este caso el alcohol terciario preparado tuvo buen rendimiento, pero la última transformación que se llevo a cabo no tuvo éxito. Es posible que se necesitase una base más fuerte para deprotonar el alcohol terciario. Una vez más, la ruta sintética estudiada no se considera útil para llevar a cabo la reacción IMDAF.

3. Finalmente se pensó en utilizar una cadena nitrogenada ya que a diferencia del oxígeno, el nitrógeno nos permite incluir un grupo adicional que podría favorecer la cicloadición. En la primera ruta sintética, la preparación del aldehído α,β -insaturado **16** no se pudo llevar a cabo ya que en la etapa final de metátesis cruzada no funcionó. Dado que la preparación del aldehído α,β -insaturado resulta complicada, se pensó en una segunda ruta sintética para la obtención del nitroalqueno **22**. Sin embargo, una vez formado el nitroalqueno la reacción de Diels-Alder intramolecular tuvo lugar *in situ*. Se intentó controlar la estereoquímica de la reacción usando una tiourea quiral como catalizador, pero queda pendiente la resolución por HPLC del producto racémico para saber si hay enantioselectividad en presencia del organocatalizador.

4. Dado que en el último caso hemos conseguido el producto de cicloadición se podría cambiar el sustituyente del nitrógeno por uno menos voluminoso que nos permita aislar el nitroalqueno y controlar la cicloadición con un organocatalizador.

6. EXPERIMENTAL

6. EXPERIMENTAL

Métodos generales

^1H NMR (400 or 500 MHz) and **^{13}C NMR** (100 or 126 MHz) spectra were recorded in CDCl_3 (unless otherwise cited) as solvent. Chemical shifts for protons are reported in ppm from TMS with the residual CHCl_3 resonance as internal reference. Chemical shifts for carbons are reported in ppm from TMS and are referenced to the carbon resonance of the solvent. Data are reported as follows: chemical shift, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, br = broad), coupling constants in Hertz, and integration.

Specific rotations were measured on a Perkin–Elmer 341 digital polarimeter using a 5-mL cell with a 1-dm path length, and a sodium lamp, and concentration is given in g per 100 mL.

Infrared spectra were recorded on a Perkin–Elmer Spectrum One FT–IR spectrometer and are reported in frequency of absorption (only the structurally most important peaks are given).

Flash chromatography was carried out using silica gel (230–240 mesh). Chemical yields refer to pure isolated substances.

TLC analysis was performed on glass-backed plates coated with silica gel 60 and an F_{254} indicator, and visualized by either UV irradiation or by staining with phosphomolybdic acid solution.

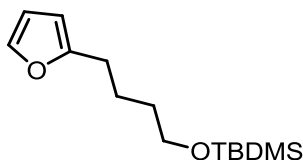
Chiral HPLC analysis was performed on a JASCO HPLC system (JASCO PU-2089 pump and UV-2075 UV/Vis detector).

ESI mass spectra were obtained on a Agilent 5973 inert GC/MS system.

Commercially available organic and inorganic compounds were used without further purification. Solvents were dried and stored over microwave–activated 4 Å molecular sieves.

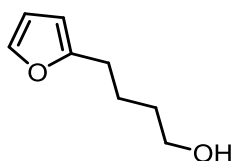
- Cadena hidrocarbonada simple (X = C)

***tert*-Butyl(4-(furan-2-yl) butoxy)dimethylsilane (1).**



The compound was prepared according the reported procedure.²² A solution of furan (600 mg, 8.8 mmol) in anhydrous THF (4 mL) was added dropwise to a solution of *n*BuLi (5.5 mL of a 1.6 M solution in hexane, 8.8 mmol) in anhydrous THF (4 mL) at $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$. After 4 h at $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$, a solution of *tert*-butyl(4-iodobutoxy)dimethylsilane (1.38 g, 4.4 mmol) in anhydrous THF (6 mL) was added dropwise and the reaction mixture stirred for 1 h at $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$. The reaction was warmed to room temperature and stirred overnight. After this time, it was partitioned between Et₂O (15 mL) and H₂O (15 mL). The layers were separated and the organic layer was washed with brine (15 mL), dried (MgSO₄), and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography (hexane/CH₂Cl₂, 80:20) to afford the desired monosubstituted furan, pink oil **1**: 904 mg (3.6 mmol, 80%). The following spectroscopic data matched with those reported in the literature.²² **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ 0.03 (s, 6H, Si(CH₃)₂); 0.87 (s, 9H, SiC(CH₃)₃); 1.49–1.60 (m, 2H, CH₂); 1.63–1.72 (m, 2H, CH₂); 2.58–2.66 (m, 2H, CH₂); 3.58–3.65 (m, 2H, CH₂); 5.94–5.98 (m, 1H, CH_{ar}); 6.23–6.27 (m, 1H, CH_{ar}); 7.26–7.28 (m, 1H, CH_{ar}).

4-(Furan-2-yl)butan-1-ol (2).



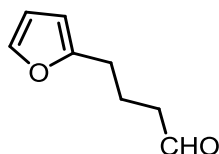
The compound was prepared according the reported procedure.²³ To a solution of TBDMS-protected precursor of alcohol **1** (1.29 g, 5.1 mmol) in THF (73 mL) at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, was added dropwise TBAF (1.84 g, 5.8 mmol). The reaction was then warmed to room temperature and stirred for 24 h after which it was partitioned between EtOAc (60 mL) and H₂O (60 mL). The layers were separated and the organic phase dried (MgSO₄) and concentrated in vacuo. The

²² M. Tofi, T. Montagnon, T. Georgiou and G. Vassilikogiannakis, *Org. Biomol. Chem.*, **2007**, *5*, 772.

²³ D. Noutsias, I. Alexopoulou, T. Montagnon and G. Vassilikogiannakis, *Green Chem.*, **2012**, *14*, 601.

residue was purified by flash column chromatography (hexane/EtOAc, 5:1) to afford the desired deprotected alcohol, yellow oil **2**: 628 mg (4.5 mmol, 88%). The following spectroscopic data matched with those reported in the literature.²³ **¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)**: δ 1.38 (bs, 1H, OH); 1.59–1.67 (m, 2H, CH₂); 1.67–1.77 (m, 2H, CH₂); 2.66 (t, J = 7 Hz, 2H, CH₂); 3.66 (t, J = 6.4 Hz, 2H, CH₂); 5.98–6.00 (m, 1H, CH_{ar}); 6.26–6.29 (m, 1H, CH_{ar}); 7.28–7.30 (m, 1H, CH_{ar}).

4-(Furan-2-yl)butanal (**3**).



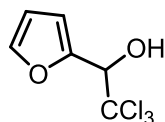
The compound was prepared according the reported procedure.²⁴ To a solution of oxalyl chloride (0.46 mL, 5.4 mmol) in CH₂Cl₂ (41 mL) at –78 °C was added DMSO (0.76 mL). After stirring for 30 minutes, 4-(furan-2-yl)butan-1-ol (553 mg, 3.9 mmol) in CH₂Cl₂ was added. The reaction was stirred for 45 min at –78 °C. Et₃N (3.5 mL, 25.0 mmol) was added and the reaction was stirred at room temperature for 1 h. Water was added and the mixture was extracted with CH₂Cl₂. The organics were then dried over MgSO₄. The solvent was removed in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (hexane/EtOAc, 5:1) to afford 4-furan-2-yl-butyraldehyde, yellow oil: 301 mg (2.2 mmol, 55%). The following spectroscopic data matched with those reported in the literature.²⁴ **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)**: δ 1.97 (tt, J = 7.3 Hz, J = 7.3 Hz, 2H, CH₂); 2.46 (t, J = 7.3 Hz, 2H, CH₂); 2.67 (t, J = 7.3 Hz, 2H, CH₂); 5.96–6.02 (m, 1H, CH_{ar}); 6.24–6.29 (m, 1H, CH_{ar}); 7.27–7.30 (m, 1H, CH_{ar}); 9.71–9.76 (m, 1H, CHO).

²⁴ W. K. Chung, S. K. Lam, B. Lo, L. L. Liu, W-T. Wong, P. Chiu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 4556.

- Cadena hidrocarbonada conteniendo un heteroátomo (X = O, N)

❖ X = O

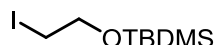
2,2,2-Trichloro-1-(furan-2-yl)ethan-1-ol (**8**).



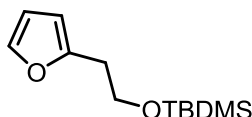
The compound was prepared according the reported procedure.²⁵ To a solution of aldehyde (0.249 mL, 3 mmol) in anhydrous DMF (45 mL) were added trichloroacetic acid (735 mg, 4.5 mmol) and then sodium trichloroacetate (834 mg, 4.5 mmol) with stirring at room temperature under nitrogen. Initially, rapid evolution of CO₂ was observed. The reaction progress was monitored by TLC, and if starting material had remained after 6-8h, then 1 equiv. of sodium trichloroacetate and 1 equiv. of trichloroacetic acid were added. After an additional 4-8h, the mixture was diluted with EtOAc (5 mL) and the reaction quenched with satd. aqueous NaHCO₃ (5 mL). Precipitated solids were filtered and rinsed with EtOAc (3 × 10 mL). The filtrate was washed with satd. aqueous NaHCO₃ (2 × 5 mL) and once with brine. The organic phase was dried with anhydrous magnesium sulfate, vacuum-filtered, and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by flash column chromatography (hexane/EtOAc, 8:1) to afford the corresponding (trichloromethyl)-carbinol, yellow oil **8**: 336 mg (1.5 mmol, 49%). The following spectroscopic data matched with those reported in the literature.²⁶ **¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ 3.66 (d, J = 7.0 Hz, 1H, OH); 5.23 (d, J = 7.0 Hz, 1H, CH); 6.41 (dd, J = 3.4 Hz, J = 1.9 Hz, 1H, CH_{ar}); 6.60 (d, J = 3.2 Hz, 1H, CH_{ar}); 7.44–7.46 (m, 1H, CH_{ar}).

²⁵ Z. Li, M. K. Gupta, and T. S. Snowden, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 7009.

²⁶ M. K. Gupta, Z. Li, and T. S. Snowden, *J. Org. Chem.*, **2012**, 77, 4854.

***tert*-Butyl(2-iodoethoxy)dimethylsilane (9).**

The compound was prepared according the reported procedure.²⁷ To a solution of 2-iodoethanol (1.20 g, 7 mmol, 1.0 equiv) in dichloromethane (17 mL) and imidazole (956 mg, 14 mmol, 2.0 equiv) was added *tert*-butyldimethylsilyl chloride (1.10 mg, 7 mmol, 1.0 equiv) at 0 °C. After 30 min, the reaction mixture was allowed to warm to rt. After 6 h, the reaction mixture was diluted with dichloromethane (10 mL) and the organic layer was washed with saturated aqueous sodium bicarbonate solution (2 × 15 mL) and with saturated aqueous sodium chloride solution (15 mL). The resulting organic phase was dried over magnesium sulfate, the dried solution was filtered and the filtrate was concentrated to give iodide as a colorless oil **9**: 1.8 g (6.3 mmol, 91%). The crude product was directly used without further purification. The following spectroscopic data matched with those reported in the literature.²⁸ **¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ 0.08 (s, 6H, Si(CH₃)₂); 0.90 (s, 9H, SiC(CH₃)₃); 3.20 (t, J = 6.9 Hz, 2H, CH₂); 3.83 (t, J = 6.9 Hz, 2H, CH₂).

***tert*-Butyl(2-(furan-2-yl)ethoxy)dimethylsilane (10).**

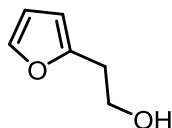
The compound was prepared according the reported procedure.²² A solution of furan (0.25 mL, 3.4 mmol) in anhydrous THF (2 mL) was added dropwise to a solution of *n*BuLi (2.15 mL of a 1.6 M solution in hexane, 3.4 mmol) in anhydrous THF (2 mL) at -20 °C. After 4 h at -15 °C, a solution of iodide **9** (491 mg, 1.7 mmol) in anhydrous THF (2 mL) was added dropwise and the reaction mixture stirred for 1 h at -10 °C. The reaction was warmed to room temperature and stirred overnight, after which it was partitioned between Et₂O (15 mL) and H₂O (15 mL). The layers were separated and the organic layer was washed with brine (15 mL), dried (MgSO₄), and concentrated in vacuo. The residue was purified by column chromatography (hexane/CH₂Cl₂, 80:20) to afford the desired product, colorless oil **10**: 226 mg (1 mmol, 58%). The following spectroscopic data matched with those reported in the

²⁷ K. Speck, R. Wildermuth, and T. Magauer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, *55*, 14131.

²⁸ C. Desroches, C. Lopes, V. Kessler and S. Parola, *Dalton Trans.* **2003**, 2085–2092.

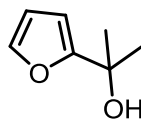
literature.²⁹ **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ 0.01 (s, 6H, Si(CH₃)₂); 0.86 (s, 9H, SiC(CH₃)₃); 2.83 (t, J = 7.0 Hz, 2H, CH₂); 3.83 (t, J = 7.0 Hz, 2H, CH₂); 6.02–6.04 (m, 1H, CH_{ar}); 6.24–6.28 (m, 1H, CH_{ar}); 7.27–7.29 (m, 1H, CH_{ar}).

2-(Furan-2-yl)ethan-1-ol (**5**).



The compound was prepared according to the reported procedure.³⁰ To a solution of TBDMS protected precursor of alcohol **10** (181 mg, 0.8 mmol) in THF (11 mL) at 0 °C, was added dropwise TBAF (284 mg, 0.9 mmol). The reaction was then warmed to room temperature and stirred overnight after which it was partitioned between EtOAc (20 mL) and H₂O (20 mL). The layers were separated and the organic phase dried (MgSO₄) and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography using neutralized silica gel (hexane/EtAcO, 4:1) to afford a mixture of the desired deprotected alcohol and another one which seems to be the 2-ethenylfuran, yellow oil **5**: 21 mg (0.2 mmol, 23%). Only ¹H-NMR of the identified desired product is given. The following spectroscopic data matched with those reported in the literature.³¹ **¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ 1.63 (bs, 1H, OH); 2.90 (t, J = 6.2 Hz, 2H, CH₂); 3.88 (t, J = 6.2 Hz, 2H, CH₂); 6.10–6.12 (m, 1H, CH_{ar}); 6.30–6.32 (m, 1H, CH_{ar}); 7.34–7.35 (m, 1H, CH_{ar}).

2-(Furan-2-yl)propan-2-ol (**11**).



The compound was prepared according to the reported procedure.³² In a two-neck flask equipped with a stirring bar and a refrigeration system, magnesium powder (272 mg, 11.2 mmol) was added and the system was purged with nitrogen. Anhydrous Et₂O was also added until the magnesium powder was covered. Then, methyl iodide (0.60 mL, 9.6 mmol) was

²⁹ R. J. Lee, M. R. Lindley, G. J. Pritchard and M. C. Kimber, *Chem. Commun.*, **2017**, 53, 6327.

³⁰ D. Noutsias, I. Alexopoulou, T. Montagnon and G. Vassilikogiannakis, *Green Chem.*, **2012**, 14, 601.

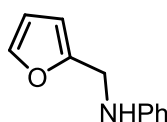
³¹ Z. Li, M. K. Gupta, and T. S. Snowden, *Eur. J. Org. Chem.*, **2015**, 7009.

³² M. Iwasaki, S. Iino, and Y. Nishihara, *Org. Lett.*, **2013**, 15, 5326.

added dropwise for 15 minutes and the mixture stirred until the flask heating was observed. Once the Grignard reagent was formed, ethyl furan-2-carboxylate (0.54 mL, 4 mmol) in Et₂O (8 mL) was added to it dropwise at 0 °C. The mixture was warmed to room temperature. After being stirred overnight, saturated ammonium chloride solution (12 mL) was added at 0 °C. The product was extracted with ethyl acetate (3 × 20 mL). The organic layer formed was then washed with brine and dried over magnesium sulfate. The volatile was evaporated. It was not necessary to purify to afford the desired alcohol, yellow oil **11**: 316 mg (2.5 mmol, 63%). The following spectroscopic data matched with those reported in the literature.³³ **¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)**: δ 1.59 (s, 6H, CH₃); 6.18–6.20 (m, 1H, CH_{ar}); 6.29–6.31 (m, 1H, CH_{ar}); 7.34–7.36 (m, 1H, CH_{ar}).

❖ X = N

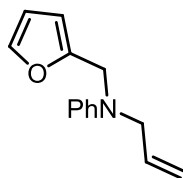
***N*-(Furan-2-ylmethyl)aniline (**14**).**



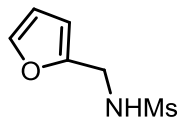
The compound was prepared according the reported procedure.³⁴ To a solution of furfural (0.38 mL, 4.6 mmol) in 1,2-dichloroethane (16 mL) under nitrogen was added aniline (0.42 mL, 4.6 mmol) followed by sodiumtriacetoxy borohydride (1.40 mg, 6.7 mmol) in one portion. The solution was stirred at room temperature for 5h where the reaction was quenched with the addition of NaHCO₃ (23 mL). The solution was extracted with chloroform (3 × 15 mL). The combined organic layers were dried with magnesium sulfate and concentrated to yield the crude product as a red oil **14**: 826 mg (4.8 mmol, 99%). It was not necessary to purify to afford the desired product. The following spectroscopic data matched with those reported in the literature.³⁴ **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)**: δ 4.01 (bs, 1H, NH); 4.31 (s, 2H, CH₂); 6.20–6.24 (m, 1H, CH_{ar}); 6.29–6.32 (m, 1H, CH_{ar}); 6.67 (d, J = 3.9 Hz, 2H, CH_{ar}); 6.73 (t, J = 7.4 Hz, 1H, CH_{ar}); 7.18 (t, J = 7.9 Hz, 2H, CH_{ar}); 7.34–7.36 (m, 1H, CH_{ar}).

³³ M. B. Plutschck, P. H. Seeberger, and K. Glimore, *Org. Lett.*, **2017**, *19*, 30.

³⁴ T. Y. Cowie, M. Veguillas, R. L. Rae, M. Rougé, J. M. Zurek, A. W. Prentice, M. J. Paterson, and M. W. P. Bebbington, *J. Org. Chem.*, **2017**, *82*, 6656.

***N*-Allyl-*N*-(furan-2-ylmethyl)aniline (15).**

The compound was prepared according the reported procedure.³⁵ To a suspension of sodium hydride (60% in mineral oil, 230 mg, 5.8 mmol, 1.2 equiv) in anhydrous DMF (18 mL) was slowly added a solution of *N*-(furan-2-ylmethyl)aniline **14** (826 mg, 4.8 mmol, 1.0 equiv) and allyl bromide (1.66 mL, 19.2 mmol, 4.0 equiv) at rt. The reaction was stirred overnight and then, quenched with saturated NH₄Cl solution (5 mL) and water (1 mL). The product was extracted with Et₂O (3 × 10 mL) and the combined organic layers were washed (water and brine), dried (MgSO₄) and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography (hexane/EtAcO, 8:1) to afford the desired product, yellow oil **15**: 691 mg (3.2 mmol, 67%). **¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃):** δ 3.98 (bd, J = 4.9 Hz, 2H, NCH₂); 4.46 (s, 2H, NCH₂); 5.17 (ddt, J_{cis} = 10.0 Hz, J_{gem} = 1.7 Hz, J = 1.6 Hz, 1H, CH=CH₂); 5.20 (ddt, J_{trans} = 17.0 Hz, J_{gem} = 1.7 Hz, J = 1.7 Hz, 1H, CH=CH₂); 5.86 (ddt, J_{trans} = 17.0 Hz, J_{cis} = 10.0 Hz, J = 4.9 Hz, 1H, CH=CH₂); 6.16–6.17 (m, 1H, CH_{ar}); 6.29–6.31 (m, 1H, CH_{ar}); 6.72 (t, J = 7.2 Hz, 1H, CH_{ar}); 6.81 (d, J = 4.3 Hz, 2H, CH_{ar}); 7.19–7.24 (m, 2H, CH_{ar}); 7.35–7.36 (m, 1H, CH_{ar}). **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 47.3 (NCH₂); 52.9 (NCH₂); 107.2 (CH_{ar}); 110.2 (CH_{ar}); 112.9 (CH_{ar}); 116.31 (CH=CH₂); 116.9 (CH=CH₂); 129.1 (CH_{ar}); 133.7 (CH=CH₂); 141.8 (CH_{ar}); 148.5 (C_{ar}); 152.6 (C_{ar}). **IR (ATR):** 1600 (C=C_{olefinico}); 1501 (C=C_{ar}); 742 (C=C_{ar}); 690 (C=C_{ar}) cm⁻¹.

***N*-(Furan-2-ylmethyl)methanesulfonamide (17).**

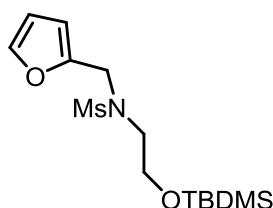
The compound was prepared according the reported procedure.³⁶ To a solution of furfurylamine (0.5 mL, 5.7 mmol) and triethylamine (1.1 mL, 8.1 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (12 mL), methanesulfonyl chloride (0.44 mL, 5.7 mmol) was added dropwise at 0 °C. The resulting reaction mixture was stirred at room temperature for 22 h before to be diluted with diethyl ether (30 mL). The organic phase was washed with brine (30 mL), dried over

³⁵ O. Hartmann and M. Kalesse, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 7335.

³⁶ L. V. Graux, H. Clavier, and G. Buono, *ChemCatChem.*, **2014**, *6*, 2544.

MgSO₄ and concentrated. It was not necessary to purify by column chromatography to afford the pure desired product, yellow oil **17**: 930mg (5.3 mmol, 93%). The following spectroscopic data matched with those reported in the literature.³⁷ **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)**: δ 2.83 (s, 3H, CH₃); 4.32 (s, 2H, NCH₂); 4.68 (bs, 1H, NH); 6.29–6.31 (m, 1H, CH_{ar}); 6.32–6.35 (m, 1H, CH_{ar}); 7.37–7.40 (m, 1H, CH_{ar}).

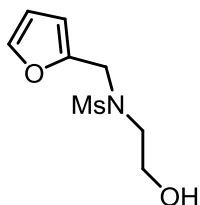
***N*-(2-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)ethyl)-*N*-(furan-2-ylmethyl)methanesulfonamide (18).**



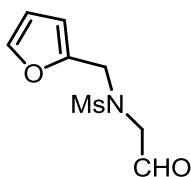
The compound was prepared according the reported procedure.³⁸ To a suspension of sodium hydride (60% in mineral oil, 257 mg, 6.4 mmol, 1.2 equiv) in anhydrous DMF (42 mL) was slowly added a solution of *N*-(furan-2-ylmethyl)methanesulfonamide **17** (930 mg, 5.3 mmol, 1.0 equiv) and *tert*-butyl(2-iodoethoxy)dimethylsilane (2.30 g, 13.3 mmol, 1.5 equiv) in DMF at rt. The reaction was stirred overnight and then, quenched with saturated NH₄Cl solution (57 mL) and water (9 mL). The product was extracted with Et₂O (4 × 10 mL) and the combined organic layers were washed (water and brine), dried (MgSO₄) and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash column chromatography (hexane/EtAcO, 4:1) to afford the desired product, yellow oil **18**: 1.4 g (4.2 mmol, 79%). **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)**: δ 0.05 (s, 6H, 2 × SiCH₃); 0.88 (s, 9H, 3 × CH₃); 2.76 (s, 3H, SCH₃); 3.30 (t, J = 5.6 Hz, 2H, CH₂); 3.76 (t, J = 5.7 Hz, 2H, CH₂); 4.53 (s, 2H, NCH₂); 6.30–6.32 (m, 1H, CH_{ar}); 6.33–6.34 (m, 1H, CH_{ar}); 7.73–7.79 (m, 1H, CH_{ar}). **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)**: δ 5.47 (2 × SiCH₃); 18.22 (C_{ar}); 25.86 (3 × CH₃); 38.96 (SCH₃); 44.63 (NCH₂); 48.82 (CH₂); 62.65 (CH₂); 109.76 (CH_{ar}); 110.46 (CH_{ar}); 142.74 (CH_{ar}); 149.95 (C_{ar}). **IR (ATR)**: 1325, 1144 (NSO₂); 1254 (SiCH₃); 770 (C_{ar}=C_{ar}); 750 (C_{ar}=C_{ar}) cm⁻¹. **HRMS**: calcd. for C₁₄H₂₇NO₄SSi+Na: 356.1328; found 356.1340.

³⁷ T. Oshima, I. Yamanaka, A. Kumar, J. Yamaguchi, T. Nishiwaki-Ohkawa, K. Muto, R. Kawamura, T. Hirota, K. Yagita, S. Irle, S. A. Kay, T. Yoshimura, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, *54*, 7193.

³⁸ O. Hartmann and M. Kalesse, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 7335.

***N*-(Furan-2-ylmethyl)-*N*-(2-hydroxyethyl)methanesulfonamide (**19**).**

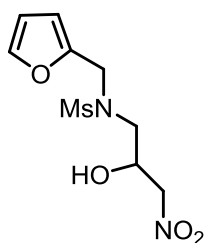
The compound was prepared according the reported procedure.³⁰ To a solution of TBDMS-protected alcohol **18** (1.3 g, 4.1 mmol) in THF (58 mL) at 0 °C, was added dropwise TBAF (1.4 g, 4.6 mmol). The reaction was then warmed to room temperature and stirred overnight after which it was partitioned between EtOAc (3 × 15 mL) and H₂O (40 mL). The layers were separated and the organic phase dried (MgSO₄) and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography (hexane/ EtOAc, 30:70) to afford the desired deprotected alcohol, yellow oil **19**: 707 mg (3.2 mmol, 79%). **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ 2.20–2.39 (bs, 1H, OH); 2.80 (s, 3H, SCH₃); 3.36 (t, J = 5.2 Hz, 2H, CH₂); 3.73 (t, J = 5.2 Hz, 2H, CH₂); 4.49 (s, 2H, NCH₂); 6.32–6.35 (m, 2H, 2 × CH_{ar}); 7.37–7.40 (m, 1H, CH_{ar}). **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃):** δ 38.66 (SCH₃); 44.29 (NCH₂); 49.22 (CH₂); 60.67 (CH₂); 110.07 (CH_{ar}); 110.58 (CH_{ar}); 142.99 (CH_{ar}); 149.45 (C_{ar}). **IR (ATR):** 3513 (OH); 1317, 1140 (NSO₂); 779 (C_{ar}=C_{ar}); 747 (C_{ar}=C_{ar}). **HRMS:** calcd. for C₈H₁₃NO₄S+Na: 242.0463; found: 242.0435.

***N*-(furan-2-ylmethyl)-*N*-(2-oxoethyl)methanesulfonamide (**20**).**

The compound was prepared according the reported procedure.²⁴ To a solution of oxalyl chloride (0.30 mL, 3.6 mmol) in CH₂Cl₂ (31 mL) at –78 °C was added DMSO (0.5 mL, 7.1 mmol). After stirring for 30 minutes, *N*-(furan-2-ylmethyl)-*N*-(2-hydroxyethyl)methanesulfonamide **19** (650 mg, 2.9 mmol) in CH₂Cl₂ was added. The reaction was stirred for 45 min at –78 °C. Et₃N (2.3 mL, 16.6 mmol) was added and the reaction was stirred at room temperature overnight. Water (20 mL) was added and the mixture was extracted with CH₂Cl₂. The organics were then dried over MgSO₄. The solvent was removed in vacuo. The residue was purified by flash chromatography (hexane/EtOAc, 30:70) to afford the desired product, yellow oil **20**: 443 mg (2.0 mmol, 68% yield). **¹H-NMR (400 MHz,**

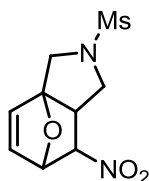
CDCl₃): δ 2.96 (s, 3H, SCH₃); 4.04 (s, 2H, CH₂); 4.49 (s, 2H, CH₂); 6.28–6.36 (m, 2H, CH_{ar}); 7.36–7.41 (m, 1H, CH_{ar}); 9.48 (s, 1H, CHO). **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)**: δ 39.78 (SCH₃); 44.73 (CH₂); 56.12 (CH₂); 110.38 (CH_{ar}); 110.64 (CH_{ar}); 143.37 (CH_{ar}); 148.55 (C_{ar}); 197.1 (CHO). **IR (ATR)**: 1733 (C=O); 1320, 1143 (NSO₂) 797 (C_{ar}=C_{ar}); 749 (C_{ar}=C_{ar}). **HRMS**: calcd. for C₈H₁₁NO₄S+Na: 204.0306; found: 240.0295.

***N*-(Furan-2-ilmetil)-*N*-(2-hidroxi-3-nitropropil)metanosulfonamida (21).**



The compound was prepared according the reported procedure.³⁹ Under argon and at room temperature, aldehyde **20** (230 mg, 1.06 mmol) and nitromethane (97 mg, 1.59 mmol) were dissolved in the mixed solvent of 0.25 mL anhydrous THF and 0.25 mL tert-butanol. The mixture was cooled with ice-water bath and potassium tertbutoxide (11.9 mg, 10 mol %) was added. The stirred mixture was allowed to warm to room temperature over 2 hours and stirred overnight. The mixture was poured into water and extracted with three portions of ethyl acetate. The combined organic phases were washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated to give the crude β -nitroalcohol without further purification, yellow oil: 228 mg (0.82 mmol, 77% yield). **¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃)**: δ 2.80 (s, 3H, SCH₃); 3.23 (bd, J = 4.15 Hz, 1H, OH); 3.37 (bd, J = 5.34 Hz, 2H, CH₂); 4.46–4.58 (m, 5H, 2 x CH₂, CH); 6.37–6.39 (m, 1H, CH_{ar}); 6.39–6.41 (m, 1H, CH_{ar}); 7.42–7.44 (m, 1H, CH_{ar}). **¹³C-NMR (125 MHz, CDCl₃)**: δ 38.3 (SCH₃); 45.2 (CH₂); 49.4 (CH₂); 67.6 (CH); 78.2 (CH₂); 110.7 (CH_{ar}); 110.9 (CH_{ar}); 143.3 (CH_{ar}); 148.7 (C). **IR (ATR)**: 3458 (OH); 1548, 1381 (CNO₂); 1315, 1139 (NSO₂); 735 (C_{ar}=C_{ar}); 792 (C_{ar}=C_{ar}). **HRMS**: calcd. for C₉H₁₄N₂O₆S+Na: 301.0470; found: 301.0459.

³⁹ L. Wang, P. Li, and D. Menche, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49*, 9270.

2-(metilsulfonil)-7-nitro-1,2,3,6,7,7a-hexahidro-3a,6-epoxiisindol (23).

- Without catalyst:

The compound was prepared according the reported procedure.⁴⁰ To a solution of β -nitroalcohol **21** (114 mg, 0.41 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL), Et_3N (0.14 mL, 1.03 mmol) was added dropwise and MsCl (0.05 mL, 0.62 mmol) at 0 °C over 1 min. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 18 h. H_2O was added and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (3×15 mL). The combined organic layers were washed with brine (2×15 mL), dried (MgSO_4), filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified by flash column chromatography (hexane/ Et_2O , 20:80) to afford the desired product, white solid. The product was obtained as a **single diastereomer**. Only 4 mg were afforded from the column.

- With catalyst:

The compound was prepared according the reported procedure.⁴¹ To a solution of β -nitroalcohol **21** (57 mg, 0.20 mmol) in CH_2Cl_2 (1.5 mL), the catalyst **thiourea I** (8.2 mg, 0.02 mmol) was added, then Et_3N (0.07 mL, 0.51 mmol) was added dropwise and MsCl (0.023 mL, 0.31 mmol) at -20 °C over 1 min. The reaction mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 18 h. H_2O was added and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (3×15 mL). The combined organic layers were washed with brine (2×15 mL), dried (MgSO_4), filtered, and concentrated in vacuo. Finally, the product was recrystallized in CH_2Cl_2 obtaining a white solid: 20 mg (0.08 mmol, 38% yield). The product was obtained as a **single diastereomer**.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 2.87 (td, $J = 9.2$ Hz, $J = 2.3$ Hz, 1H, CHCH_2N); 2.90 (s, 3H, SCH_3); 3.08 (dd, $J = 10.1$ Hz, $J = 9.0$ Hz, 1H, CHCH_2N); 3.56 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, CCH_2N); 3.83 (dd, $J = 10.1$ Hz, $J = 9.0$ Hz, 1H, CHCH_2N); 3.91 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, CCH_2N); 5.49 (dd, $J = 4.7$ Hz, $J = 2.3$ Hz, 1H, CHNO_2); 5.52 (dd, $J = 4.7$ Hz, $J = 1.6$ Hz, 1H,

⁴⁰ A. J. Simpson and H. W. Lam, *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 2586.

⁴¹ A. J. Simpson and H. W. Lam, *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 2586.

$\underline{\text{C}}\text{HOC}$); 6.38 (dd, $J = 5.8 \text{ Hz}$, $J = 1.6 \text{ Hz}$, 1H, $\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CHC}$); 6.84 (d, $J = 5.8 \text{ Hz}$, 1H, $\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{HC}$).
 ^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ 34.2 ($\text{S}\underline{\text{C}}\text{H}_3$); 47.9 ($\underline{\text{C}}\text{HCH}_2\text{N}$); 48.9 ($\text{C}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{N}$); 50.5 ($\text{CH}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{N}$); 80.8 ($\underline{\text{C}}\text{HOC}$); 86.1 ($\underline{\text{C}}\text{HNO}_2$); 97.3 ($\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{HC}$); 133.6 ($\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CHC}$); 138.7 ($\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{HC}$). IR (ATR): 1548, 1376 (CNO_2); 1320, 1143 (NSO_2); 749 ($\text{C}_{\text{ar}}=\text{C}_{\text{ar}}$); 716 ($\text{C}_{\text{ar}}=\text{C}_{\text{ar}}$). HRMS: calcd. for $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}+\text{Na}$: 283.0365; found: 283.0338.

7. SUPPORTING INFORMATION

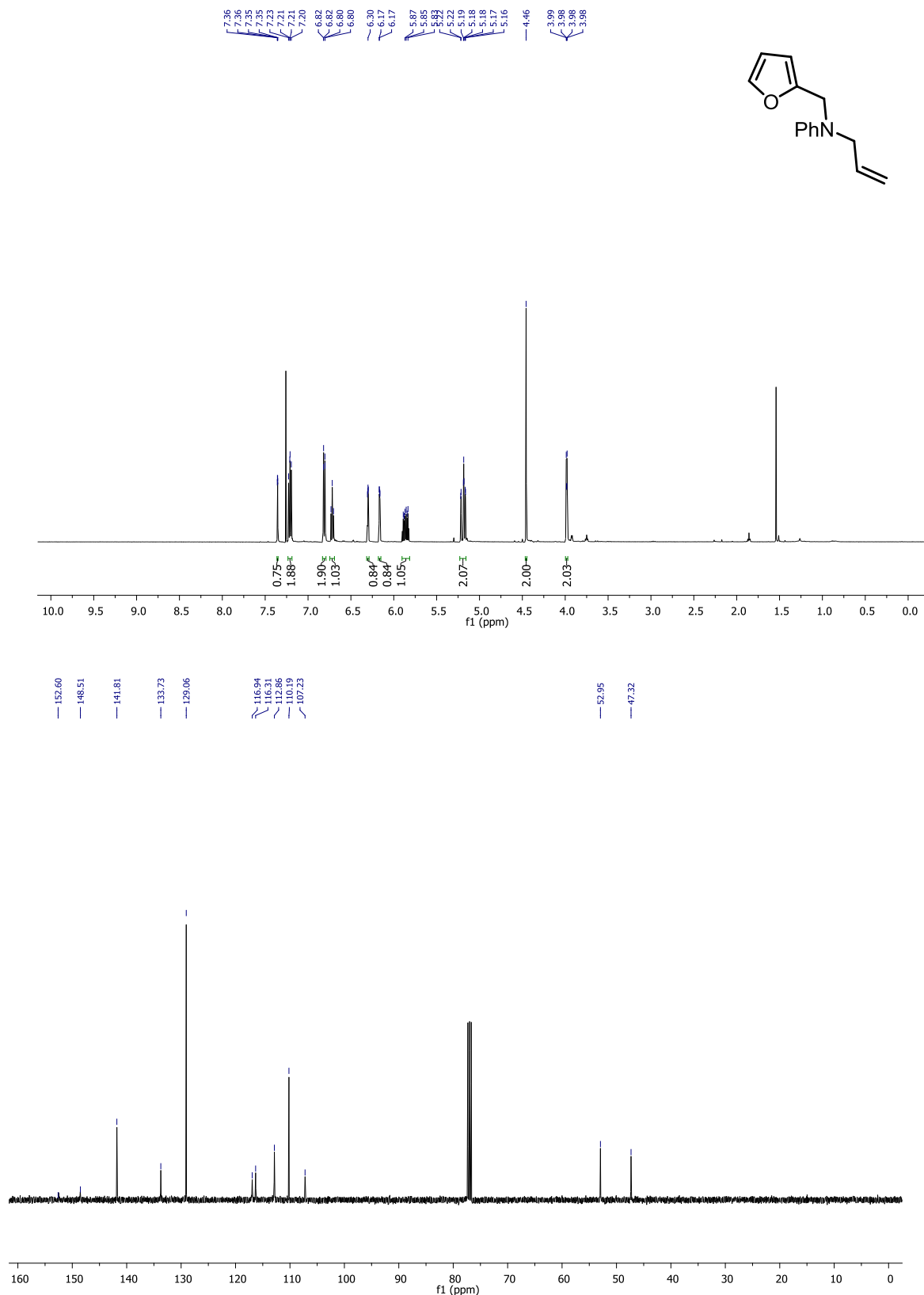
8. SUPPORTING INFORMATION

List of contents

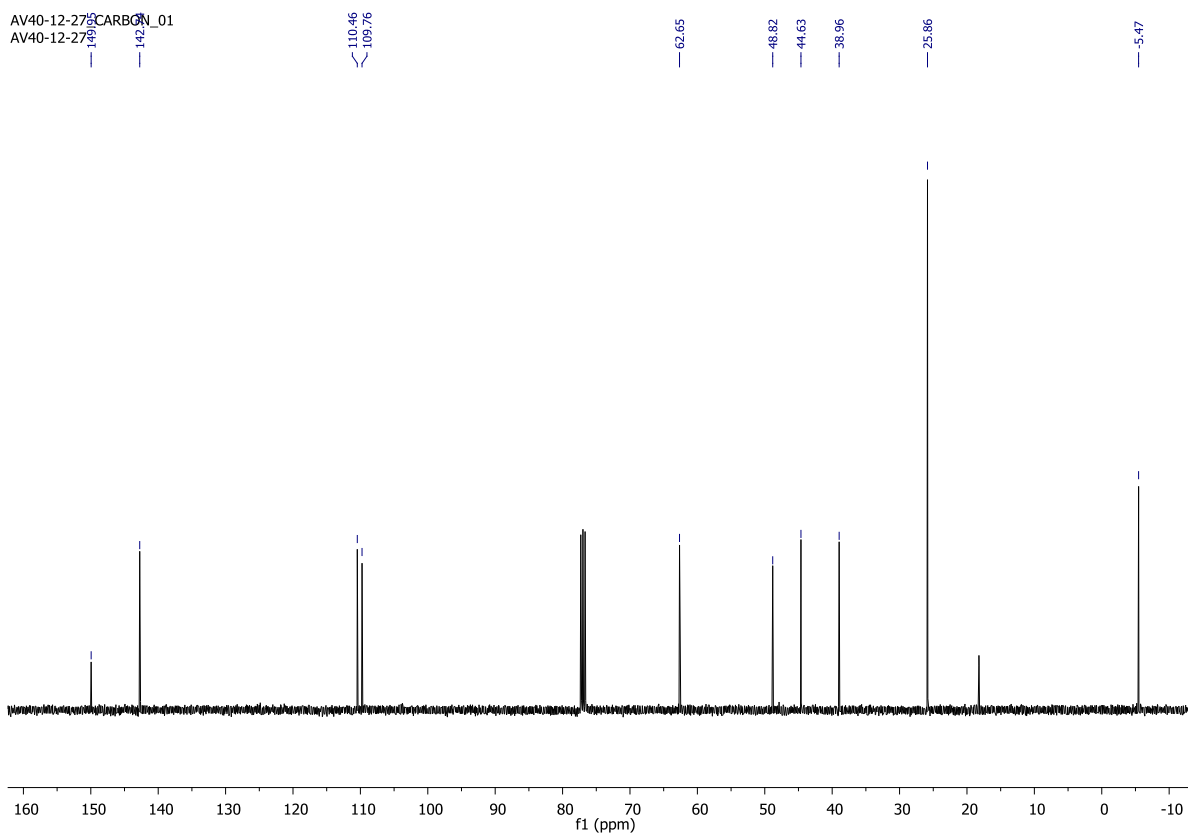
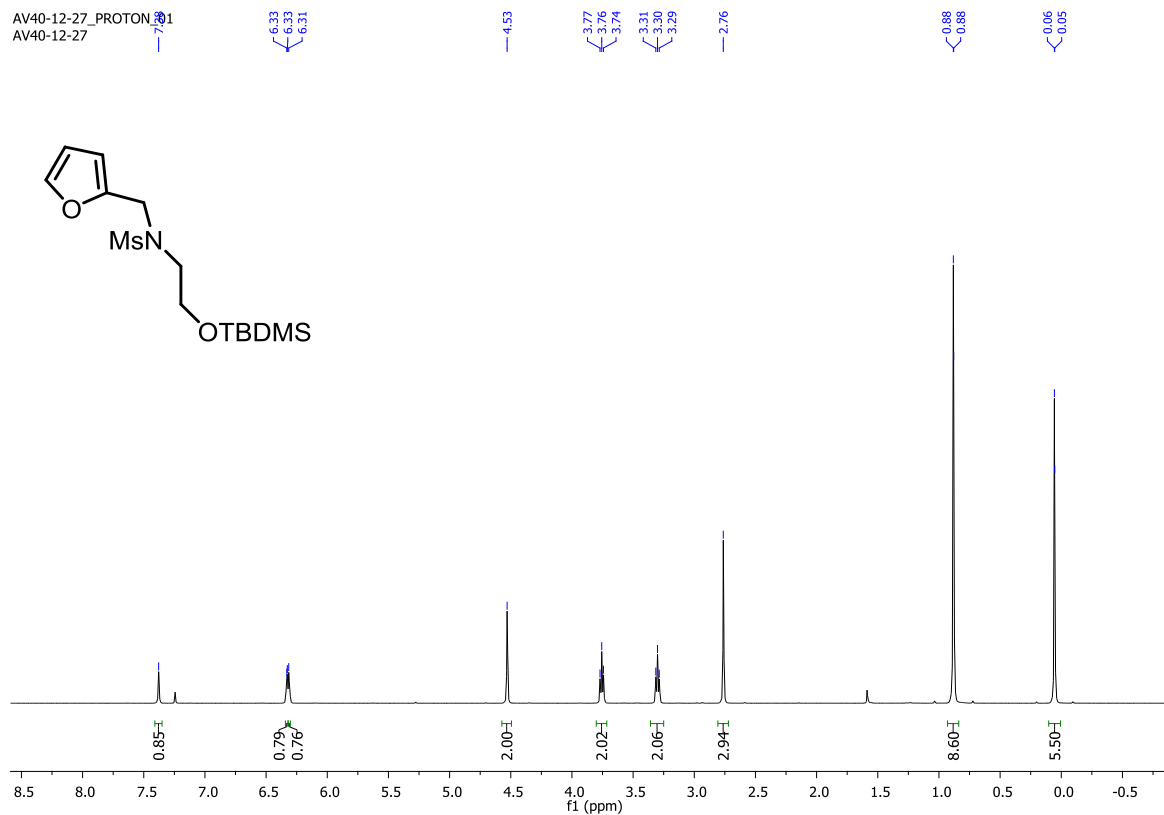
1. NMR Spectra for New Compounds
2. IR (ATR)

6.1. NMR Spectra for New Compounds.

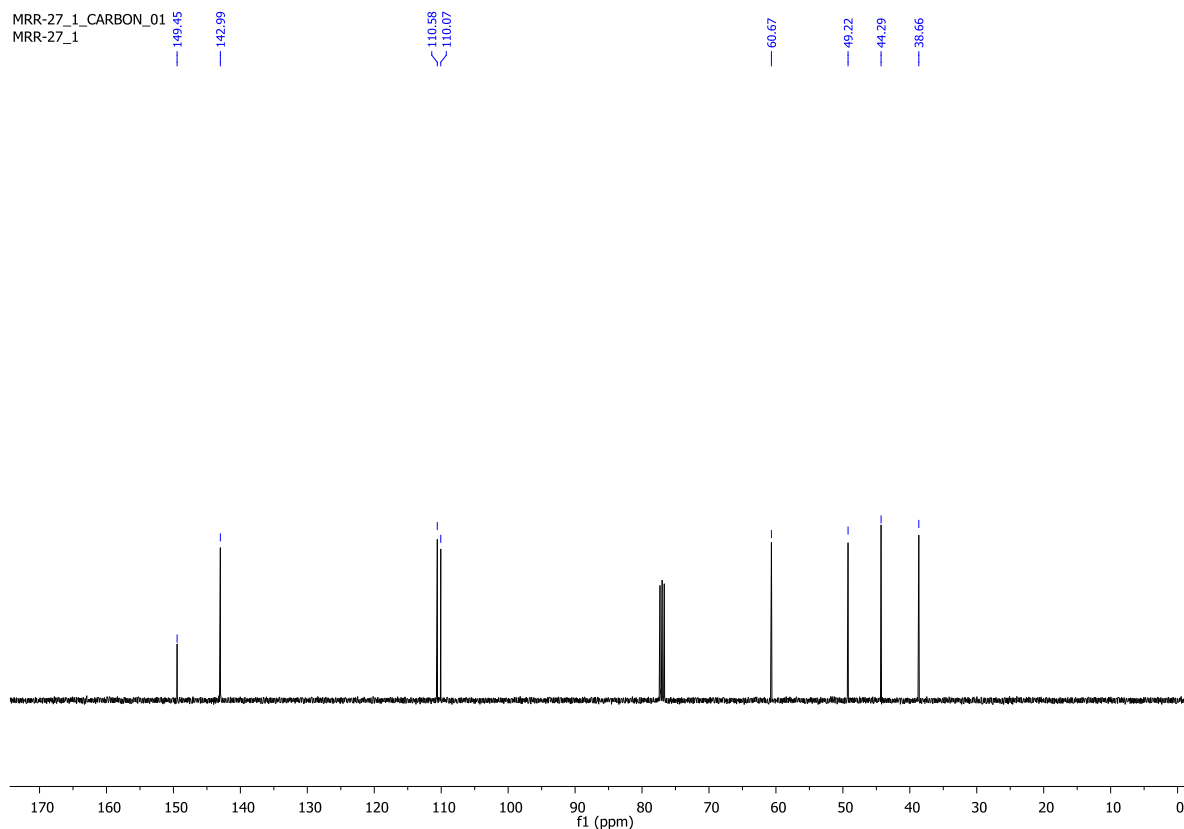
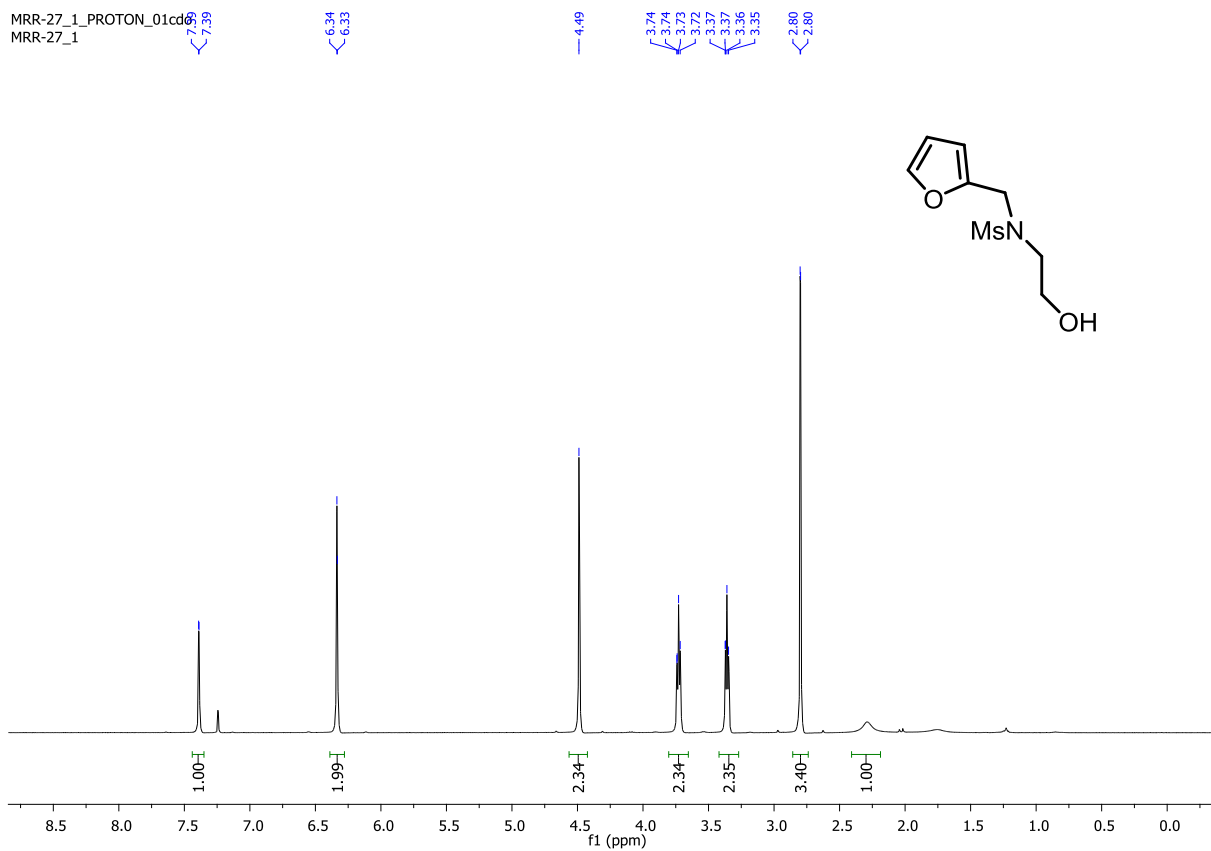
N-allyl-N-(furan-2-ylmethyl)aniline (15).



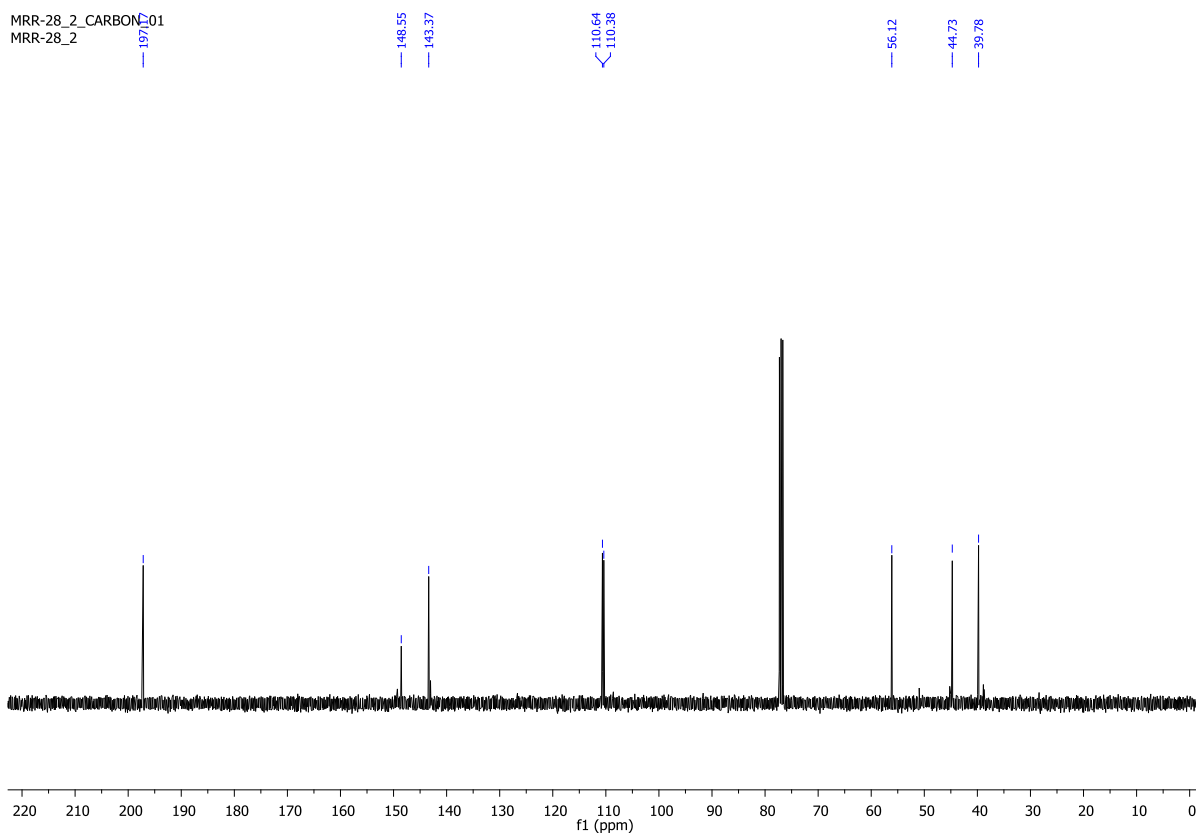
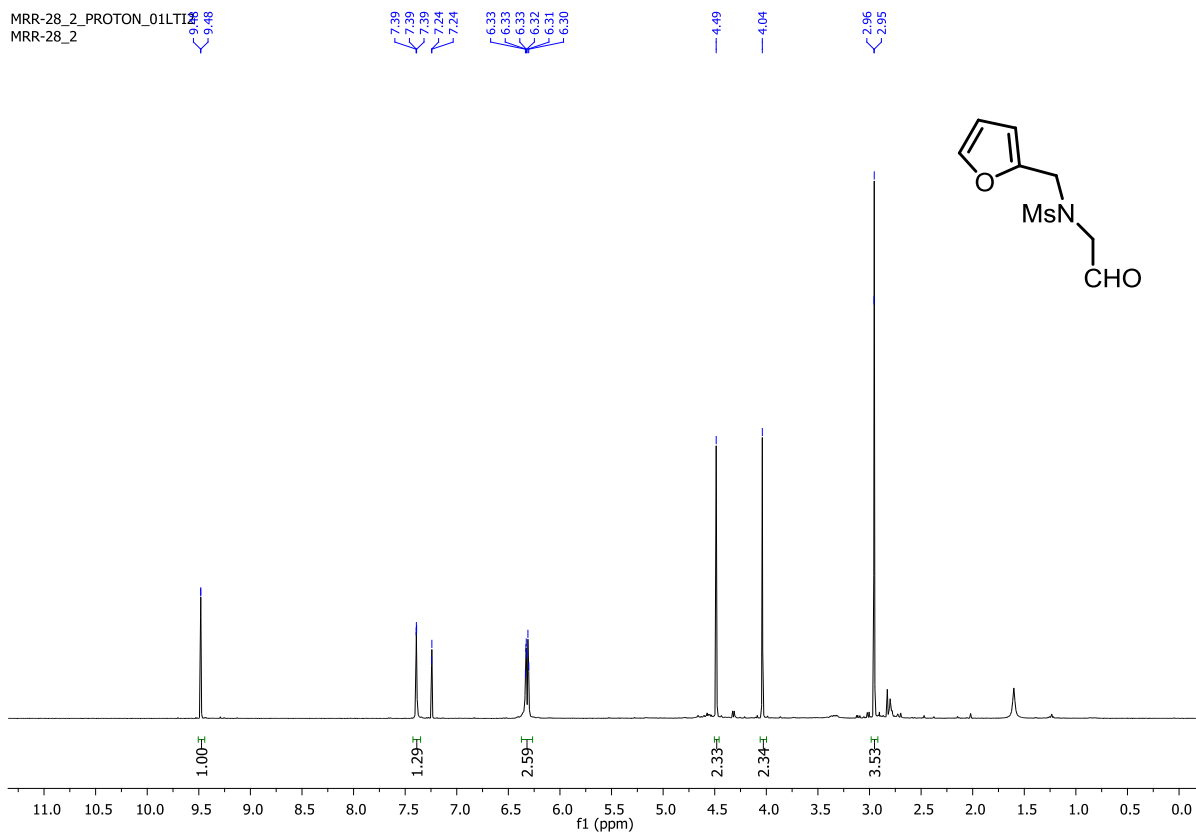
N-(2-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)ethyl)-N-(furan-2-ylmethyl)methanesulfonamide (18).



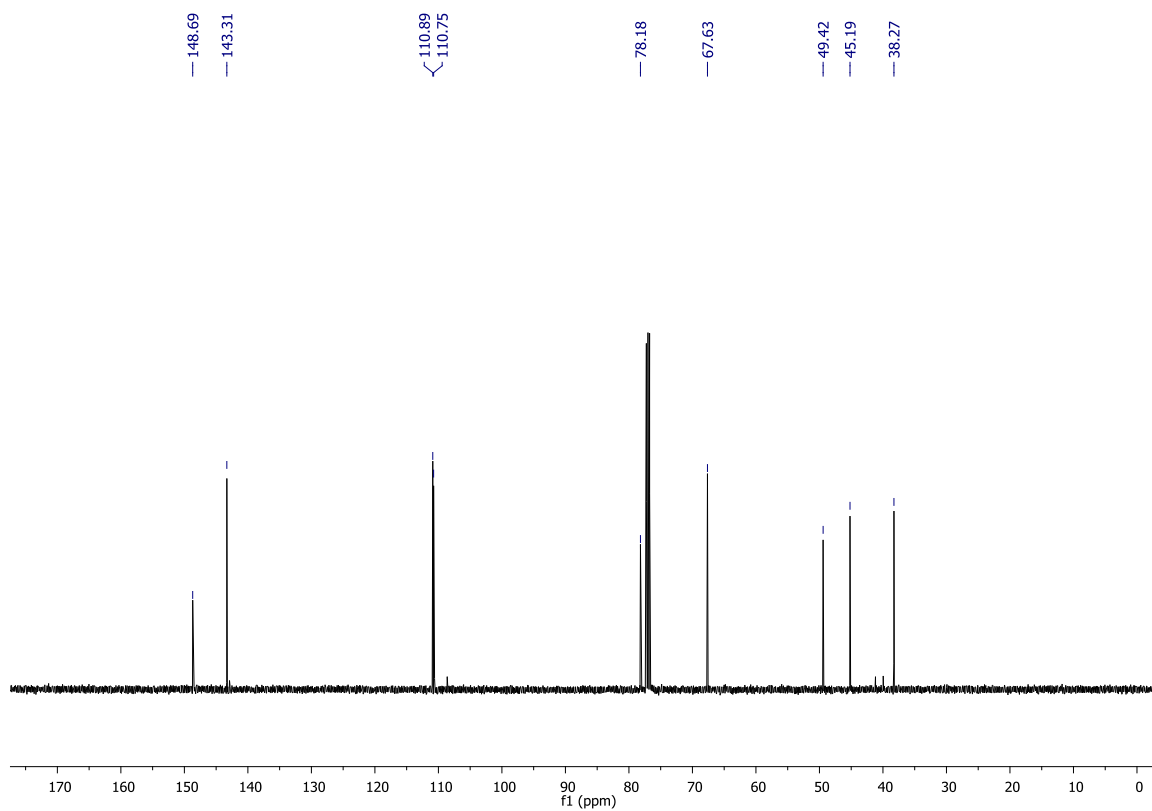
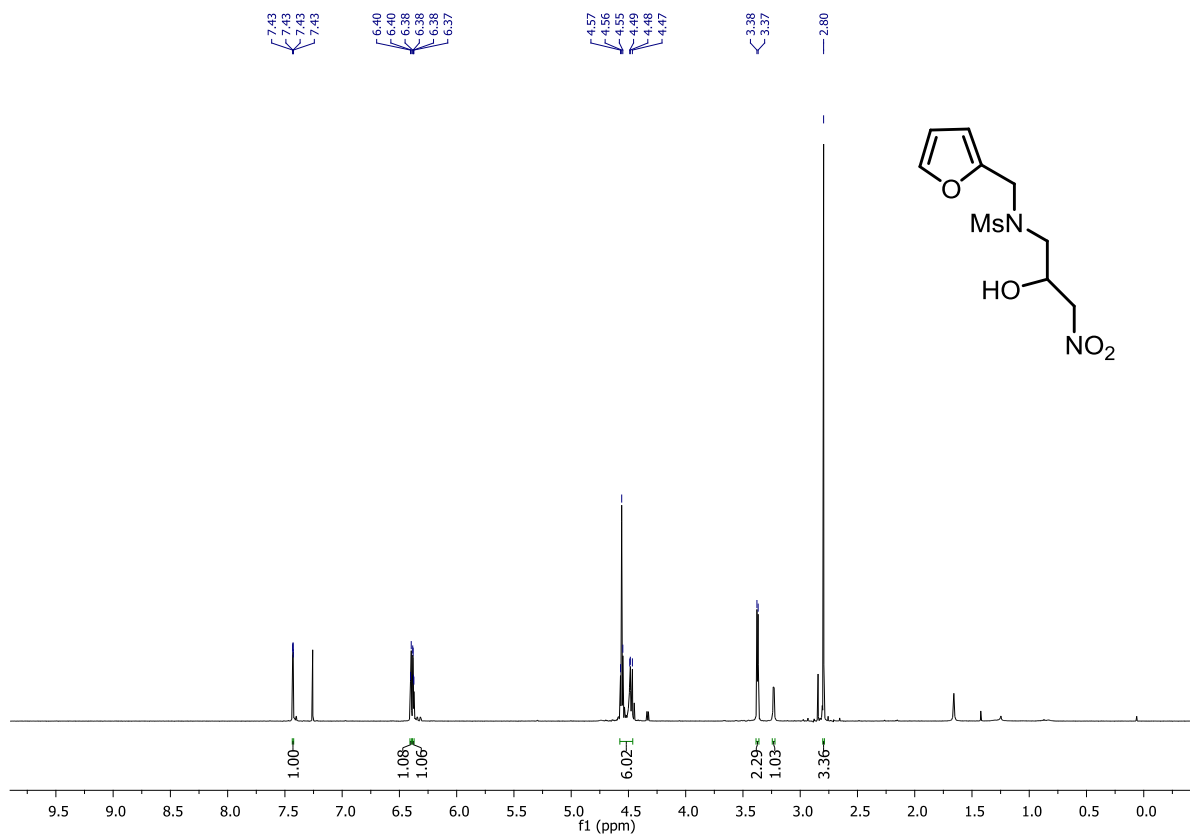
N-(furan-2-ylmethyl)-N-(2-hydroxyethyl)methanesulfonamide (19).



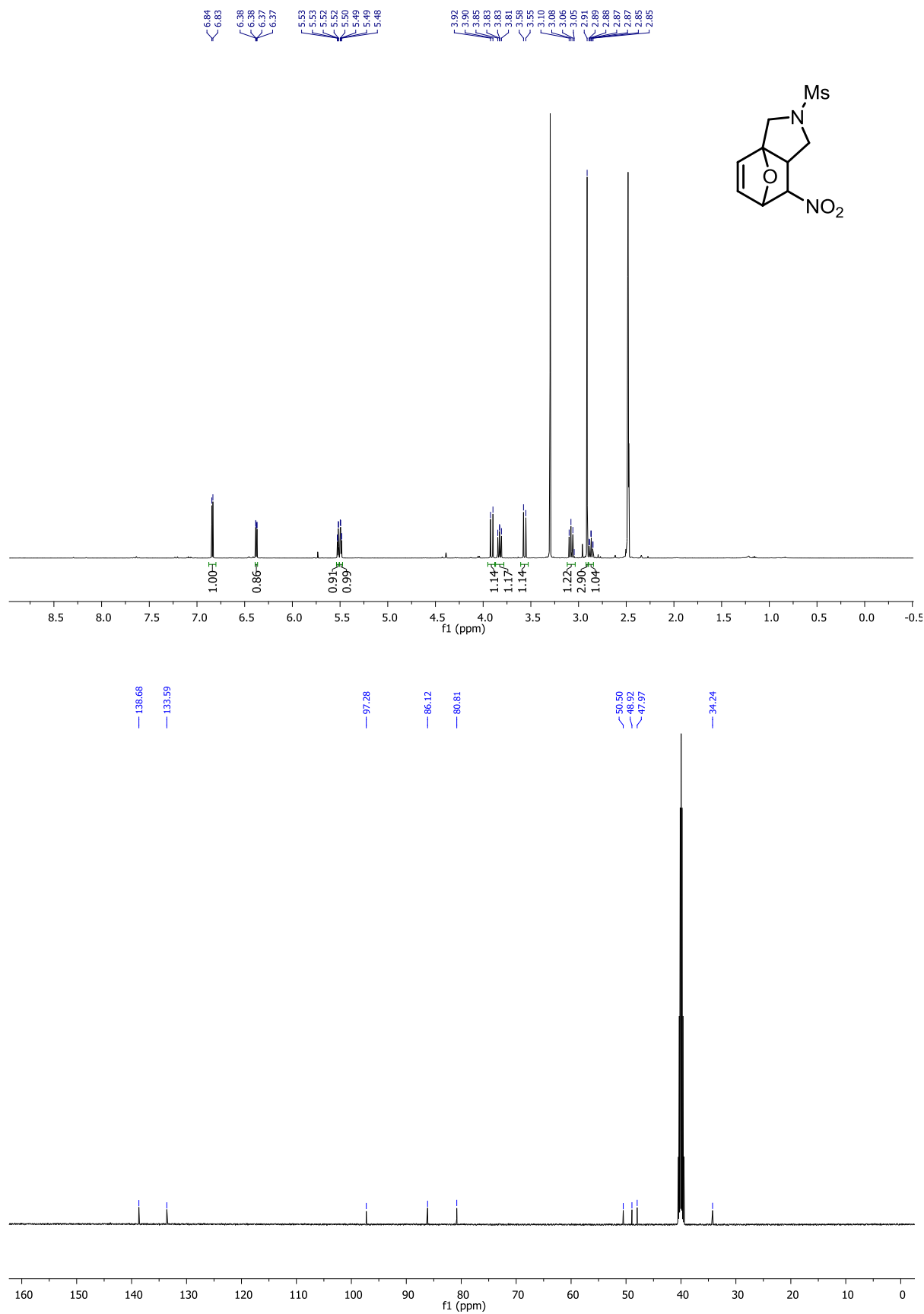
N-(furan-2-ylmethyl)-N-(2-oxoethyl)methanesulfonamide (20).



N-(furan-2-ilmetil)-N-(2-hidroxy-3-nitropropil)metanosulfonamida (21).

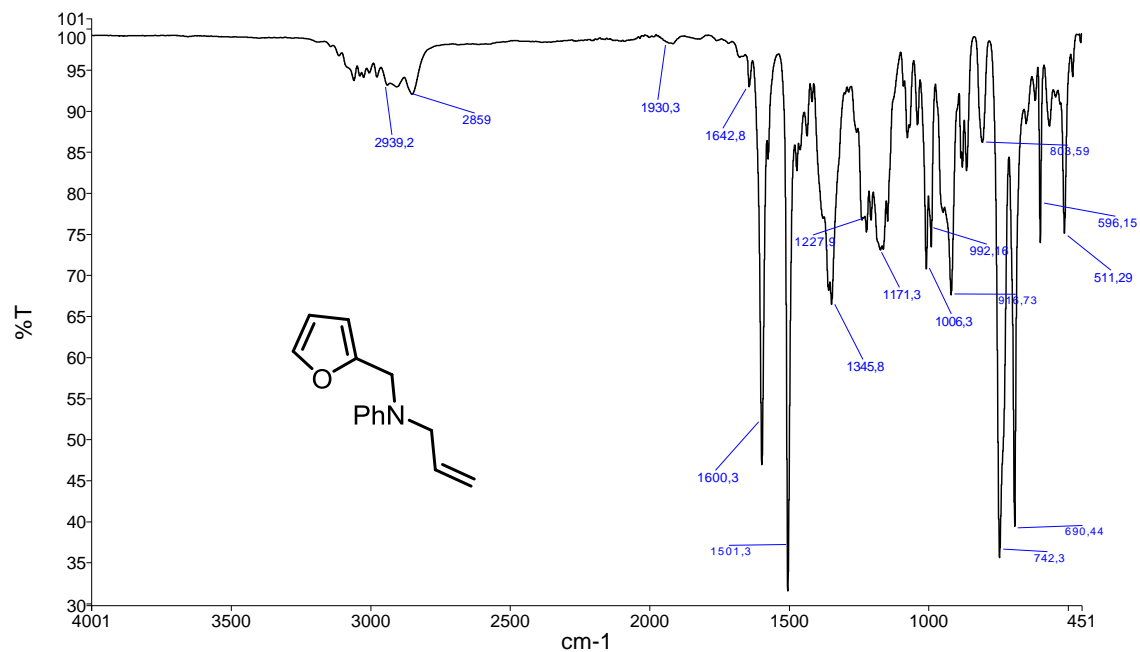


2-(metilsulfonil)-7-nitro-1,2,3,6,7,7a-hexahydro-3a,6-epoxiisindol (23).

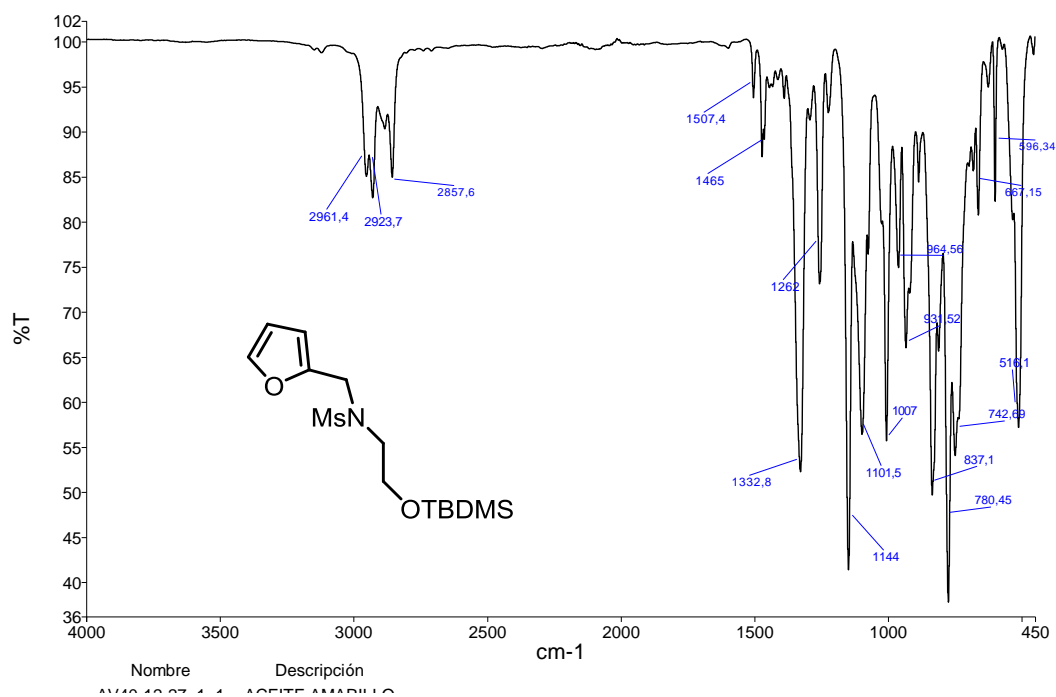


6.2. IR (ATR)

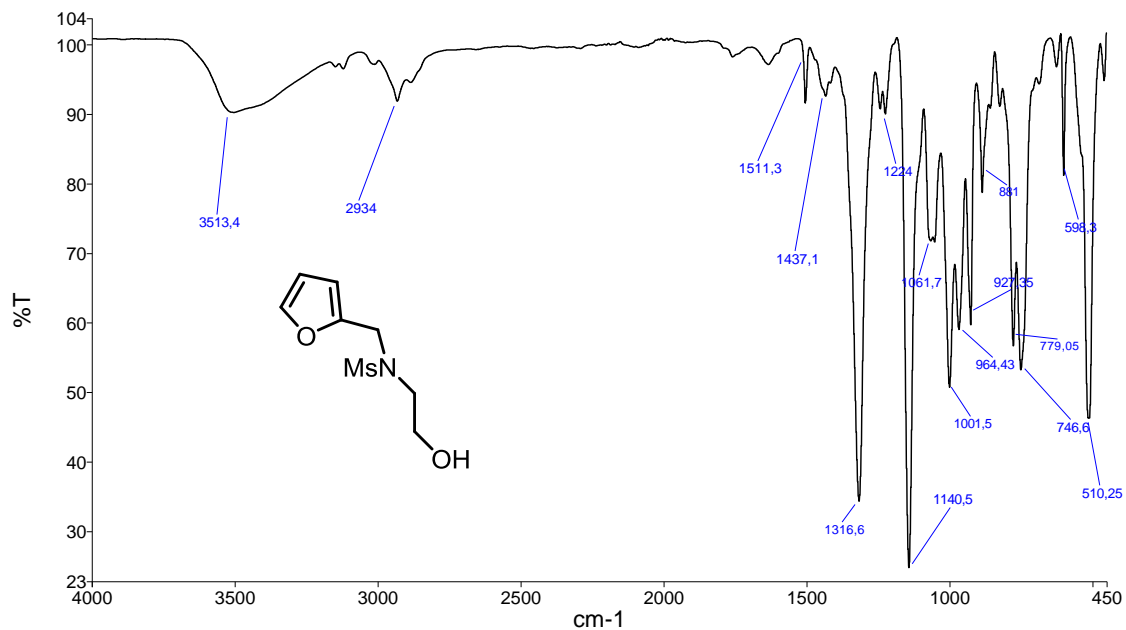
N-allyl-N-(furan-2-ylmethyl)aniline (15).



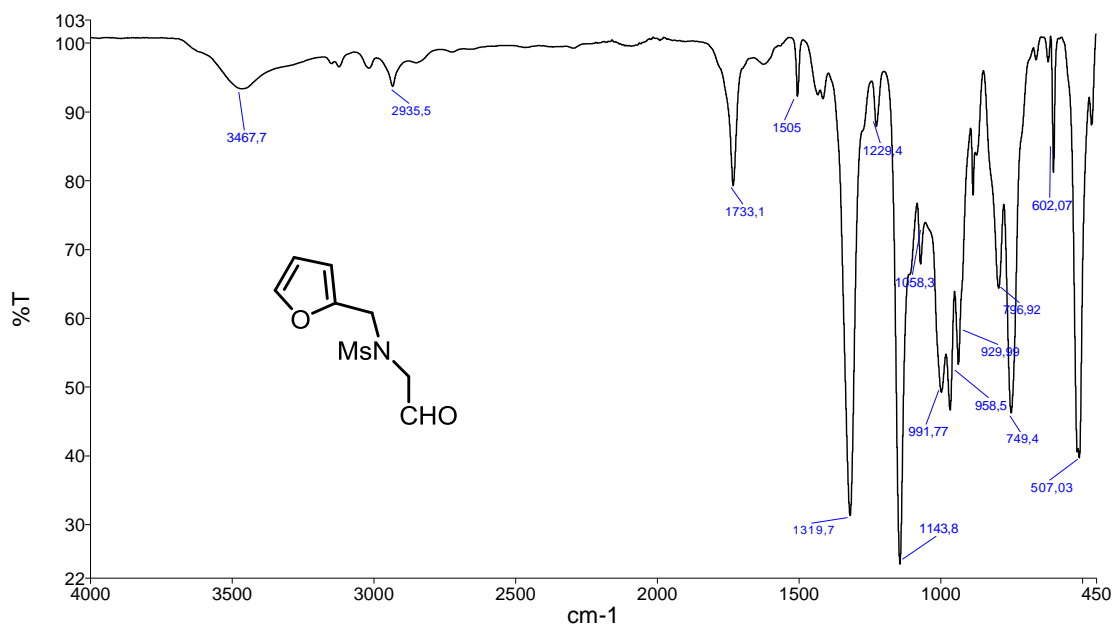
N-(2-((tert-butyldimethylsilyloxy)ethyl)-N-(furan-2-ylmethyl)methanesulfonamide (18).



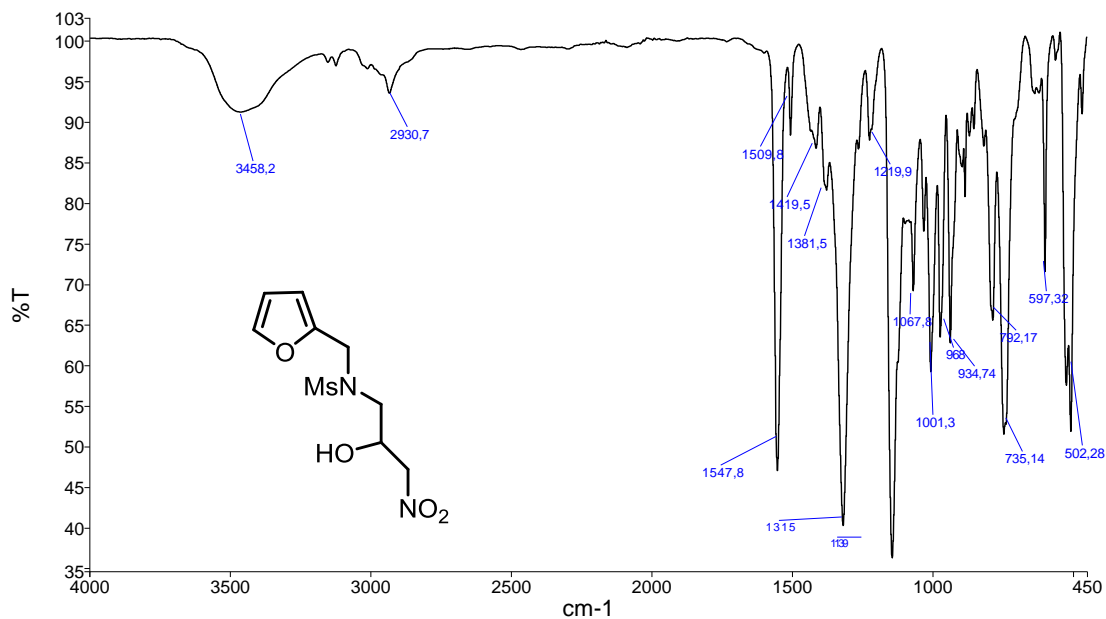
N-(furan-2-ylmethyl)-N-(2-hydroxyethyl)methanesulfonamide (19).



N-(furan-2-ylmethyl)-N-(2-oxoethyl)methanesulfonamide (20).



N-(furan-2-ilmetil)-N-(2-hidroxy-3-nitropropil)metanosulfonamida (21).



2-(metilsulfonil)-7-nitro-1,2,3,6,7,7a-hexahidro-3a,6-epoxiisindol (23).

