



Universidad de Valladolid

Facultad de Ciencias

TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en Química

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

Autor:

Sara Vallejo Lázaro

Tutor/es:

Prof. Dr. Rafael Pedrosa Sáez

Dra. Marta Rodríguez Rodríguez

2017-2018

ÍNDICE

1. RESUMEN	9
2. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS.....	13
3. PLAN DE TRABAJO	25
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	29
5. CONCLUSIONES	43
6. EXPERIMENTAL.....	47
7. SUPPORTING INFORMATION.....	65

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

Ar	Aromático
ATR	Attenuated Total Reflectance
Boc	<i>tert</i> -Butoxicarbonilo
Cbz	Carbobenciloxi
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
EDG	Grupo dador de densidad electrónica (Electron Donating Group)
ee	Exceso enantiomérico
EWG	Grupo extractor de densidad electrónica (Electron Withdrawing Group)
HOMO	Orbital molecular más alto en energía ocupado
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución
HRMS	Espectrometría de masas de alta resolución
IMDAF	Reacción de Diels-Alder intramolecular usando el anillo de furano como dieno
<i>i</i>Pr	Isopropilo
IR	Infrarrojo
LUMO	Orbital molecular más bajo en energía no ocupado
Ms	Mesilo
Ph	Fenilo
dr/rd	Diastereomeric ratio/ relación diastereomérica
Rdto	Rendimiento
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
rt/ta	Room temperatura/ temperatura ambiente
STAB	Triacetoxiborohidruro de sodio
T	Temperatura
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
THF	Tetrahidrofurano
<i>t</i>_R	Tiempo de retención
Ts	Tosilo
[α]	Rotación óptica

1. RESUMEN

1. RESUMEN

En este trabajo de fin de grado, nos proponemos llevar a cabo una reacción enantioselectiva intramolecular de Diels-Alder usando el furano como dieno; esta reacción es conocida como reacción IMDAF. Para ello, se describe la síntesis de derivados que nos permitan llevar a cabo nuestro objetivo, es decir que contengan el anillo de furano como dieno y un filodieno unido a él por una cadena que contiene como átomo enlazante un heteroátomo (O o N). En todas las moléculas preparadas se intenta introducir grupos electroattractores al filodieno que hagan la reacción más favorable y permitan la interacción con catalizadores que aceleren la cicloadición. Para llevar a cabo esta transformación se han probado una amplia gama de catalizadores, entre los que se encuentran: el catalizador de Jørgensen, tioureas, escuaramidas y la *N*-trifilfosforamida quiral derivada del (*R*)-BINOL.

1. SUMMARY

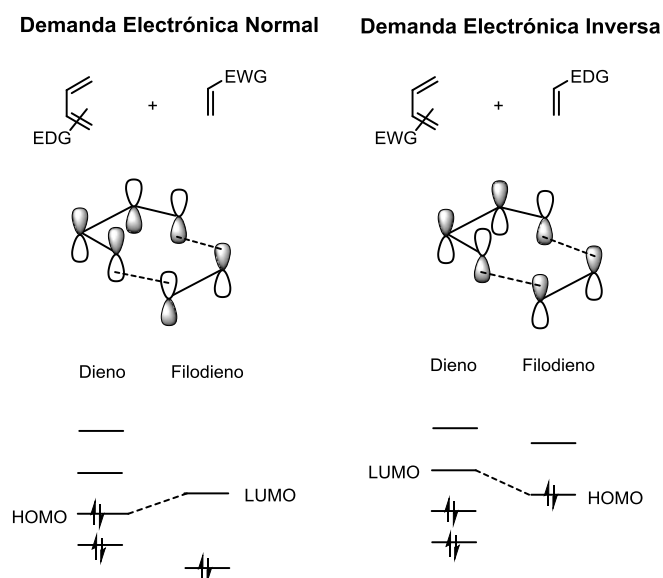
In this work, we propose to perform an enantioselective intramolecular Diels-Alder reaction using furan as diene component; this reaction is known as IMDAF reaction. To this aim, the synthesis of derivatives that allow us to accomplish our objective are reported. These derivatives should contain the furan ring and a dienophile tethered by a chain containing a heteroatom (O or N) as a linker. All the derivatives prepared have with a dienophile bearing an electron withdrawing group in order to make the reaction more favourable and to facilitate the interaction with the organocatalyst to control de cycloaddition. Several organocatalysts were tested to carry out the IMDAF reaction with the derivatives prepared such as: the Jørgensen catalyst, thioureas, squaramides and a *N*-triflyl phosphoramidate derived from (*R*)-BINOL.

2. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

2. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

Desde la publicación de Otto Diels y Kurt Alder en 1928¹ donde se dio a conocer la reacción, hasta nuestros días, la reacción de Diels-Alder es una de las transformaciones más importantes en química orgánica por su amplio espectro de aplicaciones sintéticas. El desarrollo de esta metodología supuso que esos autores fueran galardonados con el premio Nobel en 1950. Esta transformación es una reacción pericíclica concertada entre un dieno y un filodieno para generar un ciclohexeno en un solo paso con una regioquímica y estereoquímica controladas.

La reacción de Diels-Alder es una cicloadición [4+2] lo que significa que interaccionan 4 electrones π del dieno y 2 electrones π del filodieno. La eficiencia de la reacción se puede evaluar teniendo en cuenta el diagrama de orbitales moleculares frontera (Esquema 1). En una reacción D-A de demanda electrónica normal que involucra un filodieno deficiente electrónicamente y un dieno electrónicamente rico, la principal interacción es entre el HOMO del dieno y el LUMO del filodieno, y cuanto menor diferencia energética exista entre estos orbitales y mayor sea el solapamiento mejor ocurre la reacción. Existe también la reacción de D-A de demanda electrónica inversa en este caso la cicloadición se produce entre un filodieno rico en densidad electrónica y un dieno pobre y la interacción más significativa es entre el HOMO del filodieno y el LUMO del dieno.



Esquema 1. Diagrama de orbitales moleculares frontera de la reacción de D-A con demanda electrónica normal e inversa.

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

En 1960,² Yates y Eaton descubrieron que un ácido de Lewis como el tricloruro de aluminio (AlCl_3) era capaz de acelerar la reacción de cicloadición de Diels-Alder, lo que supuso un gran avance para esta transformación. El proceso de activación ocurre por coordinación del grupo carbonilo presente en el filodieno y el ácido de Lewis. La influencia de los ácidos de Lewis en las reacciones D-A se puede explicar a partir de los diagramas de orbitales moleculares frontera. La coordinación de un ácido de Lewis reduce la diferencia energética entre el HOMO del dieno y el LUMO del filodieno y al mismo tiempo aumenta la diferencia energética entre el HOMO del filodieno y el LUMO del dieno, como resultado de esto se produce una estabilización del complejo de la reacción y una reacción más rápida.

La importancia de la reacción de Diels-Alder se vio incrementada cuando a inicios de los años 60,³ Walborsky, Barash y Davis, publicaron la posibilidad de obtener el producto de cicloadición de forma enantiopura gracias al uso de auxiliares quirales. En este sentido, años más tarde Corey⁴ resaltó la utilidad de esta estrategia presentando la síntesis de prostaglandinas usando el 8-fenilmentol como auxiliar quiral y también usando un ácido de Lewis como catalizador.

Además del uso de ácidos de Lewis como catalizadores en la reacción de Diels-Alder, también se empezó a investigar el uso de otro tipo de catalizadores. La posibilidad de llevar a cabo la reacción sin necesidad de usar metales que puedan contaminar el producto final, en condiciones suaves y con alta selectividad se convirtió en un área de investigación muy interesante. Estos requisitos son alcanzables usando pequeñas moléculas orgánicas enantiopuras como catalizadores, conocidas como organocatalizadores.⁵

En 1989, Riant y Kagan⁶ presentaron la primera reacción de Diels-Alder organocatalizada entre la N-metilmaleimida y la antrona usando quinidina en cantidades catalíticas consiguiendo un rendimiento excelente (91%) y un exceso enantiomérico moderado (61%). Fue en el año 2000 cuando MacMillan⁷ obtuvo por primera vez excelentes excesos

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

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

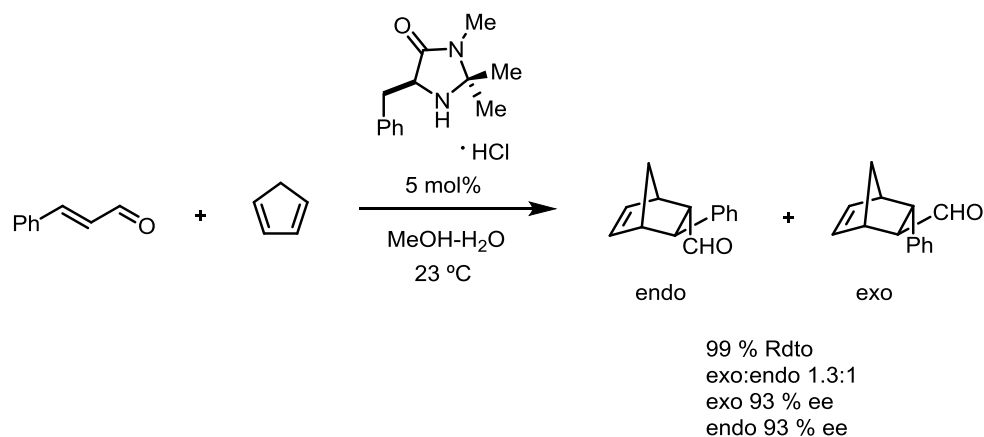
⁴ E. J. Corey, H. E. Ensley, *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 6908.

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, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 4243.

enantioméricos en la reacción de Diels-Alder usando su conocida sal de imidazolidinona como organocatalizador (Esquema 2).



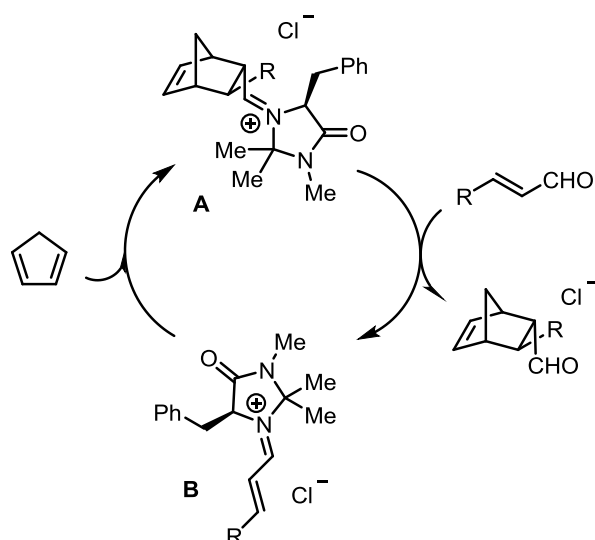
Esquema 2. Ejemplo de reacción de Diels-Alder publicado por MacMillan.

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

Activación por interacciones covalentes

➤ **Activación vía iminio**

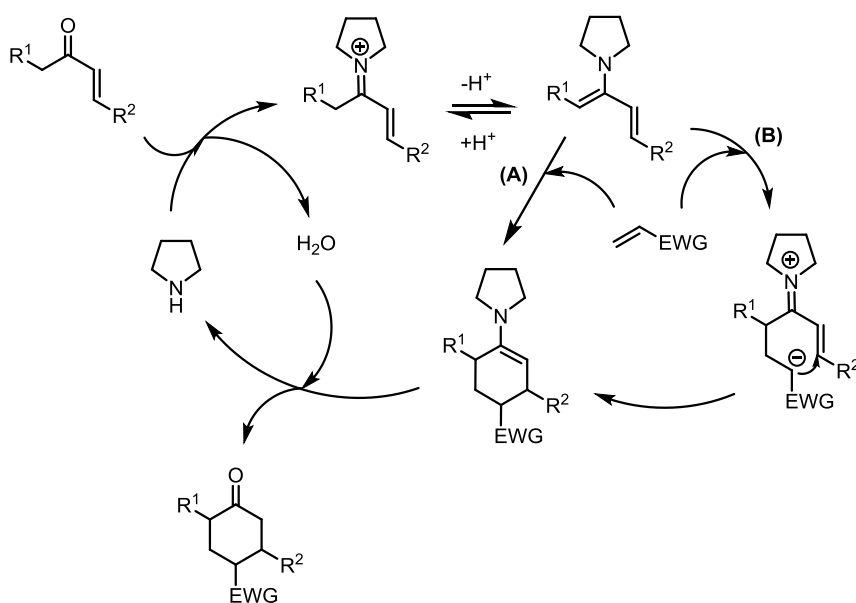
La activación vía iminio se basa en la reacción reversible de aldehídos α,β -insaturados con aminas secundarias quirales (catalizador – ej: sales de imidazolidinonas) que son capaces de transferir esa información quiral al producto final. El ciclo catalítico (Esquema 3) comienza con la formación del ión iminio **B** el cual hace que el filodieno esté lo suficientemente activado (el LUMO está más bajo en energía) para reaccionar con el dieno. Tras producirse la cicloadición, el ión iminio resultante **A** se hidroliza para regenerar el catalizador y dar lugar al producto de cicloadición.



Esquema 3. Reacción de Diels-Alder activada vía ión iminio.

➤ Activación vía dienamina

En este caso, se produce la activación del dieno (el HOMO está más alto en energía) mediante la formación de una dienamina entre un grupo carbonilo y una amina como catalizador. Este tipo de activación tiene lugar normalmente en reacciones de Diels-Alder entre cetonas α,β -insaturadas y alquenos reactivos. Una vez formado el dieno (Esquema 4) se pueden dar dos rutas: (A) un mecanismo concertado entre el dieno formado y el filodieno para dar lugar al producto final después de la hidrólisis o (B) dos reacciones de Michael consecutivas la primera intermolecular y la segunda intramolecular para dar lugar al producto final también después de la hidrólisis.

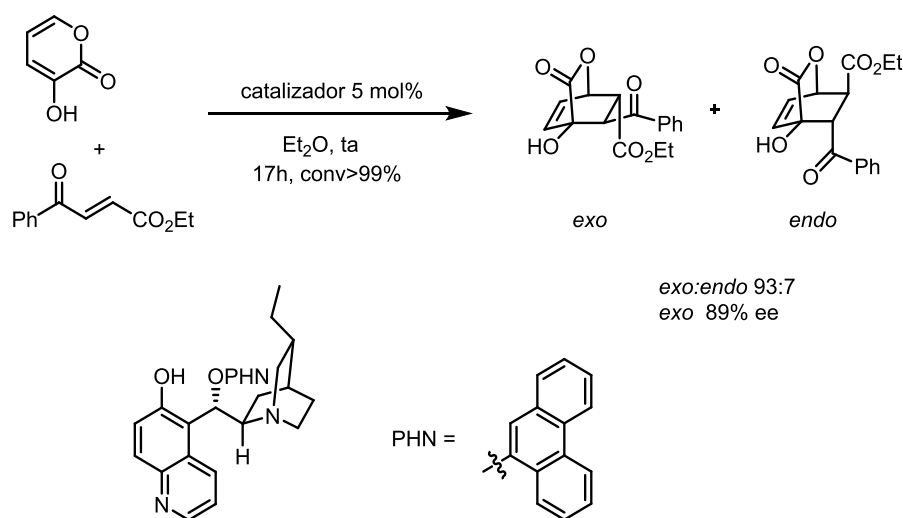


Esquema 4. Reacción de Diels-Alder activada vía dienamina.

Activación por enlaces de hidrógeno

➤ Catalizadores bifuncionales

Algunos organocatalizadores frecuentemente poseen funcionalidades complementarias capaces de activar dos componentes de una reacción simultáneamente, son conocidos como catalizadores bifuncionales. Los alcaloides de la *Cinchona* naturales o modificados constituyen la mayoría de los catalizadores bifuncionales. Deng fue de los primeros en demostrar en 2007 la eficacia de varios catalizadores bifuncionales derivados de la *Cinchona* 6'-OH.⁸ Obtuvo altos porcentajes de enantioselectividad y diastereoselectividad en la reacción de Diels-Alder de pironas. El mejor resultado se obtuvo con una 5 mol% de catalizador (Esquema 5) 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.



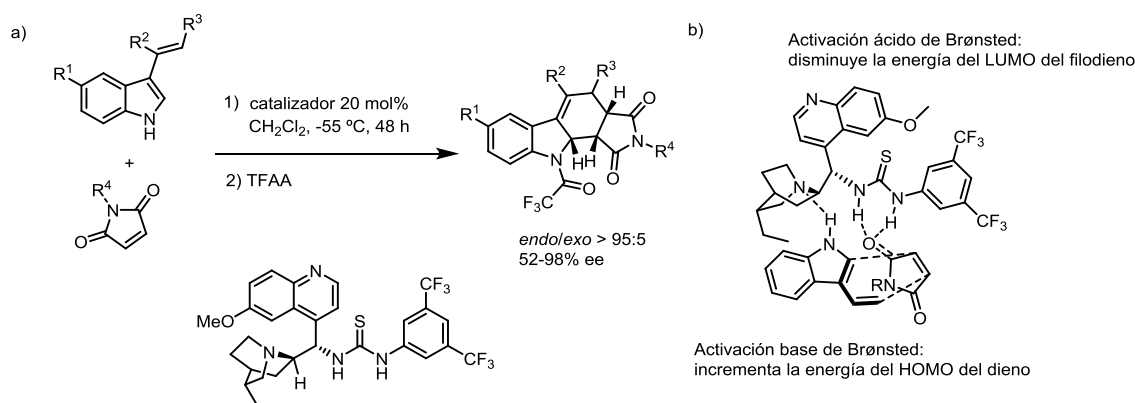
Esquema 5. Reacción de Diels-Alder con pironas usando derivados de la *Cinchona* 6'-OH como catalizadores bifuncionales.

Existen también ejemplos en los que el catalizador derivado de la *Cinchona* contiene también una unidad de tiourea especialmente útil para activar algunos sustratos. Bernardi y Ricci⁹ llevaron a cabo una reacción de Diels-Alder entre 3-vinilindoles y maleimidas en presencia de uno de estos derivados como catalizador obteniendo tan sólo el aducto *endo* y altos niveles de enantioselectividad (Esquema 6a). El autor sugiere un estado de

⁸ Y. Wang, H. Li, Y-Q. Wang, Y. Liu, B. M. Foxman, L. Deng, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 6364.

⁹ C. Gioia, A. Hauville, L. Bernardi, F. Fini, A. Ricci, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 9236.

transición en el que la unidad básica del catalizador interacciona con el grupo N-H del dieno mientras que el filodieno es activado por la tiourea (Esquema 6b).



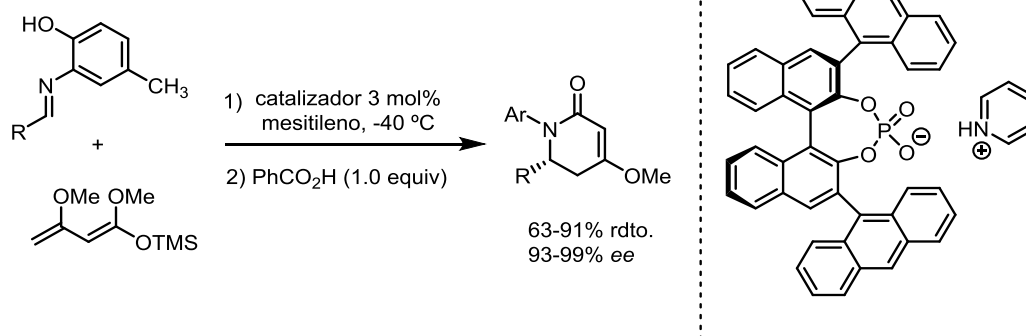
Esquema 6. a) Reacción de Diels-Alder entre 3-vinilindoles y maleimidias usando una tiourea como catalizador bifuncional. b) Estado de transición de la interacción del catalizador con los sustratos.

➤ Ácidos de Brønsted

Dentro de este grupo, los ácidos fosfóricos quirales derivados del BINOL han sido los más usados en catálisis enantioselectiva. Estos derivados fueron usados por primera vez en reacciones tipo Mannich por los grupos de Akiyama y Terada.¹⁰ Este tipo de organocatalizadores también han sido empleados para llevar a cabo reacciones de Diels-Alder enantioselectivas. El grupo de Akiyama publicó una reacción de aza-Diels-Alder de aldiminas y el dieno de Brassard usando ácidos de Brønsted quirales como catalizadores, en concreto una sal de piridinio (Esquema 7).¹¹ La presencia del grupo OH en el anillo aromático de la imina resulta ser esencial para conseguir buenos excesos enantioméricos ya que la reacción catalítica procede a través de interacciones por enlaces de hidrógeno.

¹⁰ (a) T. Akiyama, J. Itoh, K. Yokota, K. Fuchibe, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 1566; (b) D. Uraguchi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 5356.

¹¹ J. Itoh, K. Fuchibe, T. Akiyama, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 4796.

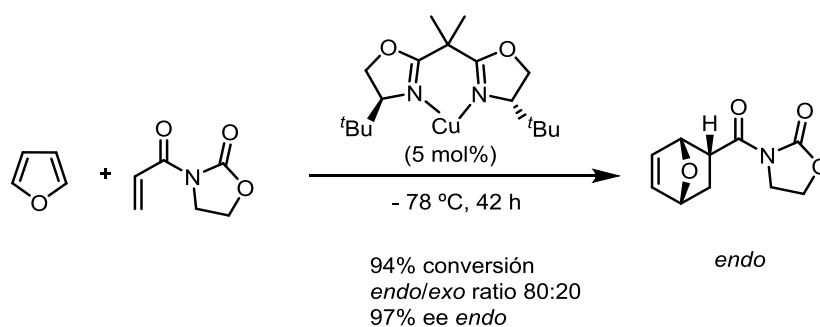


Esquema 7. Reacción de aza-Diels-Alder de aldiminas y el dieno de Brassard usando un ácido de Brønsted quiral como catalizador.

La reacción de Diels-Alder asimétrica se ha llevado a cabo con variedad de dienos. Sin embargo, el uso del furano como dieno sigue siendo escaso a pesar de su utilidad ya que permite la construcción de compuestos oxabíciclicos especialmente útiles en la síntesis de productos naturales. El oxígeno puente puede reaccionar con ácidos próticos o ácidos de Lewis produciéndose la ruptura del enlace puente y dando lugar a otros productos. Sin embargo, debido a su aromaticidad el anillo de furano no es tan reactivo como otros dienos en la reacción de Diels-Alder. Además, es sensible a condiciones ácidas lo que limita las condiciones de reacción.

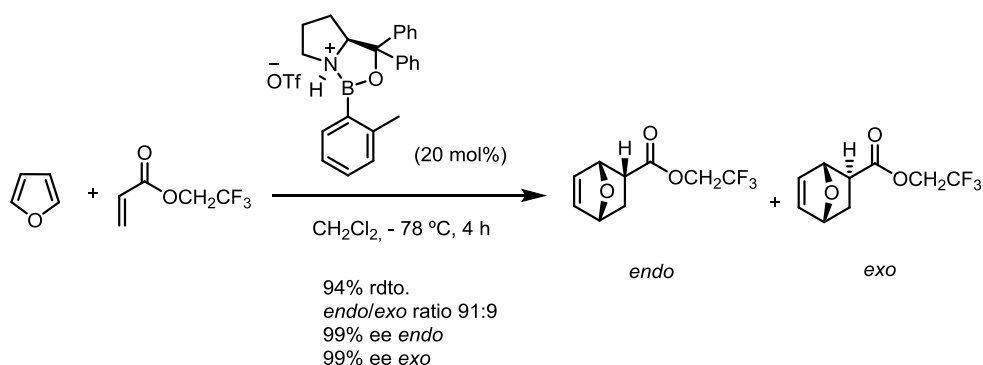
Existen pocos ejemplos en bibliografía en los que se lleva a cabo una reacción de Diels-Alder enantioselectiva usando el furano como dieno y obteniendo buenos excesos enantioméricos. El primer ejemplo es el reportado por Evans en 1997,¹² en el que llevan a cabo esta transformación usando como catalizador el complejo bis(oxazolona)Cu (II) y usando como filodieno el 3-acrilóil-1,3-oxazolidin-2-ona (Esquema 8). La relación diastereomérica es moderada (*endo:exo* ratio 80:20) mientras que el exceso enantiomérico del aducto *endo* es excelente (97% ee).

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



Esquema 8. Reacción de Diels-Alder enantioselectiva usando el furano como dieno en presencia del complejo bis(oxazolina)Cu (II).

Otro de los ejemplos a destacar es el reportado por Corey en el año 2007,¹³ en el usaron una oxazaborolidina catiónica quiral como catalizador y acrilato de 1,1,1-trifluoetilo (Esquema 9). Esta vez, la relación diastereomérica es mejor que en el caso anterior (*endo:exo* ratio 91:9) y el exceso enantiomérico es del 99% para ambos diastereómeros.



Esquema 9. Reacción de Diels-Alder enantioselectiva usando el furano como dieno en presencia de una oxazaborolidina catiónica.

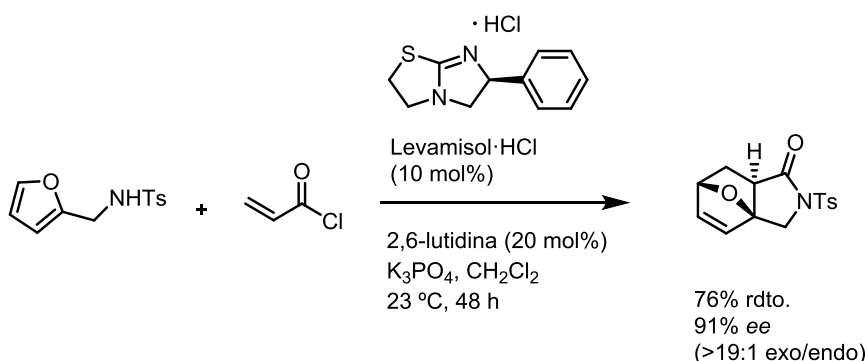
Kotsuki¹⁴ publicó el primer intento de llevar a cabo la reacción de Diels-Alder de furanos enantioselectiva usando un 50 mol% de D-prolina como organocatalizador. A pesar de llevar a cabo la reacción a alta presión (0.8 GPa) los resultados fueron poco relevantes en cuanto a rendimiento y estereoselectividad. Más recientemente, Tantillo y Romo¹⁵ mostraron la eficacia del hidrocloreto del levamisol como catalizador en la cicloadición de furfúrilamina tosílada como dieno y cloruro de acrilóilo como filodieno seguida de una

¹³ D. H. Ryu, K. H. Kim, J. Y. Sim, E. J. Corey, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 5735.

¹⁴ A. Mimoto, K. Nakano, Y. Ichikawa, H. Kotsuki, *Heterocycles*, **2010**, 80, 799.

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

lactamización intramolecular (Esquema 10). La reacción se ve favorecida por el uso de un anillo de furano activado.



Esquema 10. Reacción de Diels-Alder organocatalizada seguida de lactamización.

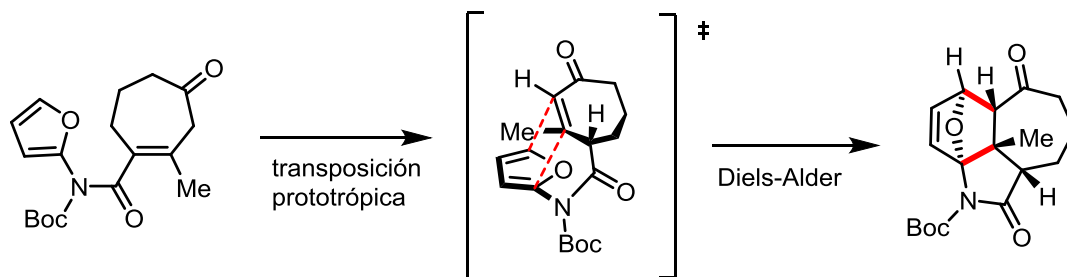
Las reacciones Diels-Alder también se pueden producir de forma intramolecular, es decir, cuando el dieno y el filodieno forma parte de la misma molécula. La reacción de Diels-Alder intramolecular usando el anillo de furano como dieno es conocida como IMDAF. En este tipo de reacciones juegan un papel muy importante los grupos unidos tanto al dieno como al filodieno y también los unidos a la cadena que los enlaza.¹⁶ Se ha observado que los filodienos con grupos extractores de carga favorecen la cicloadición y que los sustituyentes en el anillo de furano pueden provocar cambios en el transcurso de la reacción. Por otro lado, los sustituyentes voluminosos en la cadena que une dieno y filodieno aceleran la reacción y también la longitud de la cadena tiene gran importancia en la facilidad con la que se produzca la reacción.

En este trabajo de fin de grado nos propusimos llevar a cabo esta reacción de forma enantioselectiva usando un organocatalizador quiral. En este caso, los anillos oxatricíclicos generados son especialmente interesantes en la preparación de productos naturales y aún más si se preparan de forma enantiopura. En la bibliografía tan sólo se encuentra un ejemplo de una IMDAF enantioselectiva organocatalizada.¹⁷ En este trabajo se muestra la síntesis total del alcaloide (–)-himalesina A usando como estrategia de síntesis la reacción de Diels-Alder enantioselectiva con transposición prototrópica. La reacción se llevó a cabo usando como organocatalizador un iminofosforano generado *in*

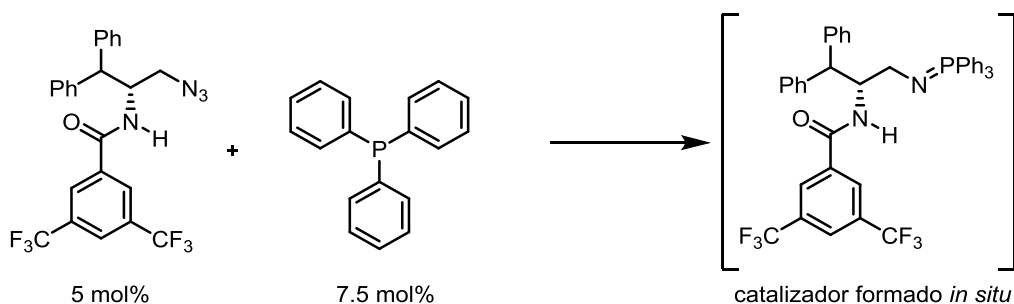
¹⁶ (a) B. H. Lipshutz, *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 795; (b) C. O. Kappe, S. S. Murphree, A. Padwa, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14179.

¹⁷ H. Shi, I. N. Michaelides, B. Darses, P. Jakubec, Q. N. N. Nguyen, R. S. Paton, D. J. Dixon, *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, *139*, 17755.

situ obteniendo un rendimiento, enantioselectividad y diastereoselectividad muy buenas (Esquema 11).



condiciones optimizadas:



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

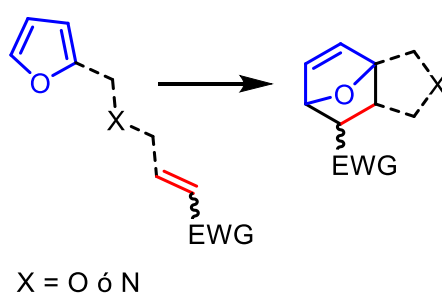
Esquema 11. Reacción de Diels-Alder enantioselectiva con transposición prototrópica. usando como organocatalizador un iminofosforano generado *in situ*.

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

3. PLAN DE TRABAJO

3. PLAN DE TRABAJO

Para llevar a cabo el objetivo de este trabajo se planteó abordar la síntesis de compuestos precursores de IMDAF (del inglés, IntraMolecular Diels-Alder reaction using Furan as a diene). En estos derivados, el anillo de furano debe de estar conectado mediante una cadena al filodieno, el cual debe de tener un sustituyente extractor de densidad electrónica para hacer más favorable la reacción de Diels-Alder de demanda electrónica normal. El heteroátomo enlazante en la cadena (X) será oxígeno o nitrógeno con diferentes grupos protectores (-Ph, -Boc, -Ts, -Cbz) (Esquema 1).



Esquema 1. Tipo de moléculas que se pretende preparar y producto que se obtendría tras su cicloadición mediante reacción de Diels-Alder intramolecular.

Para realizar la reacción de Diels-Alder intramolecular de forma enantioselectiva se probarán varios organocatalizadores (catalizador de Jørgensen, tioureas, escuaramidas...). La interacción de estos organocatalizadores con los derivados preparados puede orientar la ciclación para que ocurra de forma enantioselectiva, ya sea por interacciones covalentes o interacciones por enlaces de hidrógeno. Además, la interacción del grupo extractor de carga del filodieno con el catalizador puede hacer que la energía del LUMO del mismo sea más baja y favorecer la cicloadición.

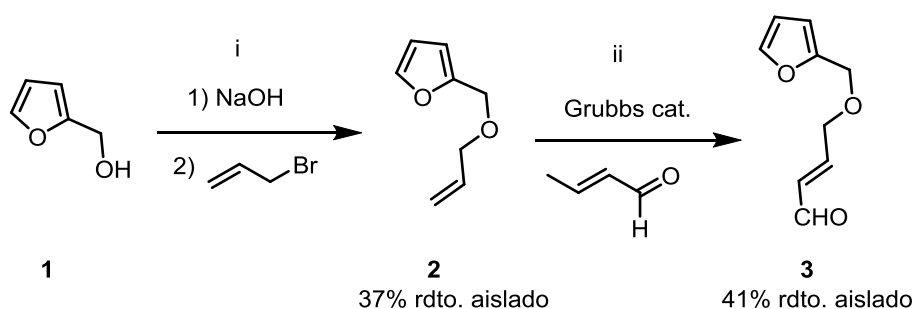
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los compuestos preparados se clasifican en dos grupos según el heteroátomo que une el dieno y el filodieno ($X = O$ ó N).

Compuestos con oxígeno ($X = O$) como heteroátomo entre el dieno y el filodieno

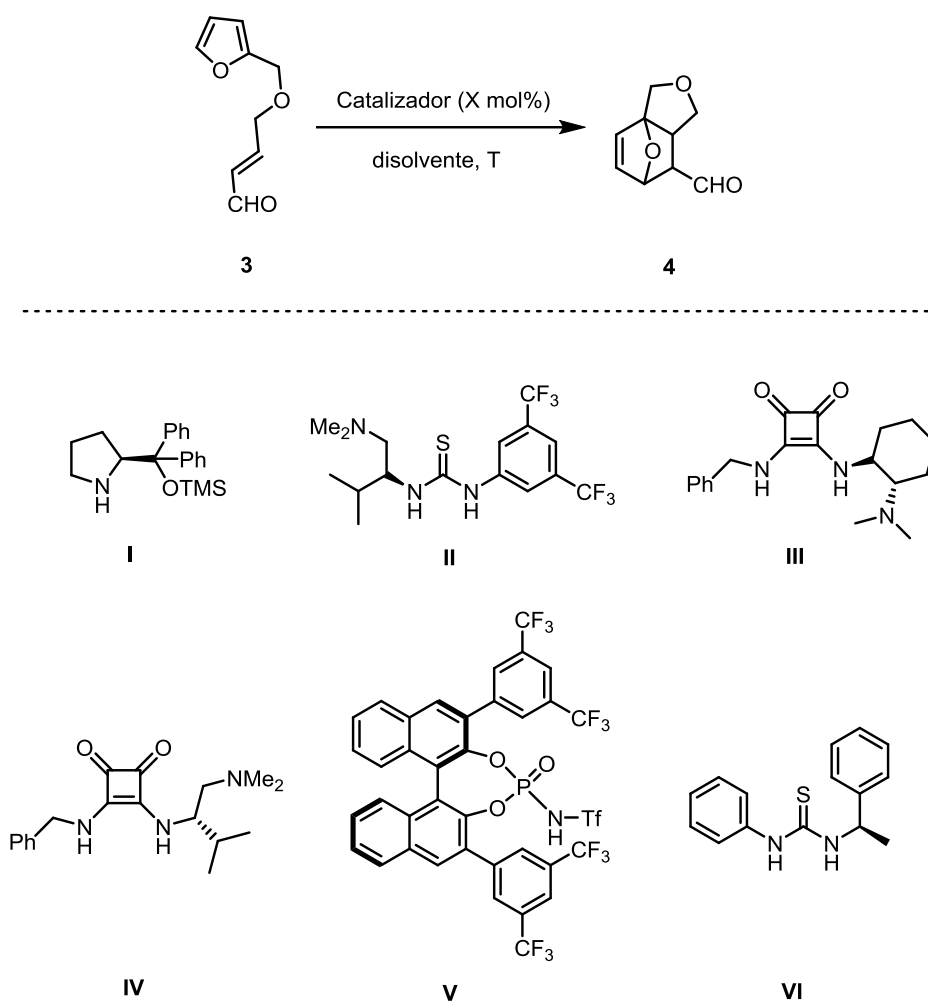
En primer lugar se inició el trabajo llevando a cabo la síntesis del aldehído α,β -insaturado **3** (Esquema 1). Para ello se hizo reaccionar alcohol furfurílico **1** en cantidades equimolares de NaOH y bromuro de alilo para obtener el éter **2**, con bajo rendimiento aislado. Su transformación en el aldehído α,β -insaturado **3** mediante una metátesis cruzada con crotonaldehído y el catalizador de Grubbs de 2ª generación tuvo lugar también con un rendimiento pobre.



Esquema 1. Reactivos y condiciones: (i) NaOH (1 equiv), bromuro de alilo (1 equiv), CH_3CN , ta, 24 h. (ii) Crotonaldehído (10 equiv), catalizador Grubbs 2ª generación (1 mol%), CH_2Cl_2 anhidro, reflujo, 7 h.

Una vez obtenido el producto final **3** (Esquema 1), se intentó llevar a cabo la cicloadición en diferentes condiciones y en presencia de diferentes catalizadores, como el catalizador de Jørgensen (**I**), tioureas (**II**, **VI**), una *N*-trifilfosforamida quiral derivada del (*R*)-BINOL (**V**) o escuaramidas (**III**, **IV**), pero desafortunadamente no se consiguió en ninguno de los casos el producto ciclado (Tabla 1).

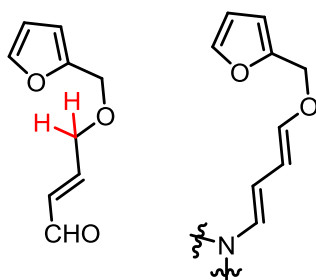
TABLA 1. Ensayos para la cicloadición de **3** con diferentes catalizadores y en diferentes condiciones.



Entrada	Catalizador	X mol %	Disolvente	Temperatura	Rdto. %
1	-	-	Tolueno	ta a 100 °C	-
2	I	20	CH ₂ Cl ₂	ta	-
3	I	20	CH ₂ Cl ₂	0 °C	-
4^a	I	10	CH ₂ Cl ₂	-78 °C a ta	-
5	II	20	CH ₂ Cl ₂	ta a 35 °C	-
6	III	10	CH ₂ Cl ₂ /Tolueno	ta a 100 °C	-
7	IV	10	CH ₂ Cl ₂ /Tolueno	ta a 100 °C	-
8	V	10	Tolueno	ta	-
9	VI	10	Tolueno	ta a 100 °C	-

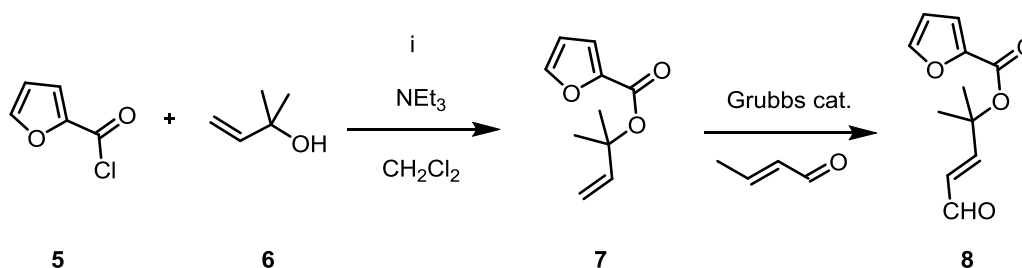
^a Aditivo: TFA (10 mol%)

Al no observar reacción de Diels-Alder con el compuesto **3** en presencia del catalizador de Jørgensen, se pensó en la posibilidad de que la formación de un intermedio dienamina estuviese dificultando la cicloadición (Esquema 2). Para comprobar esto sería necesario preparar un derivado sin hidrógenos en α al doble enlace.



Esquema 2. Posible intermedio dienamina que estaría dificultando la cicloadición.

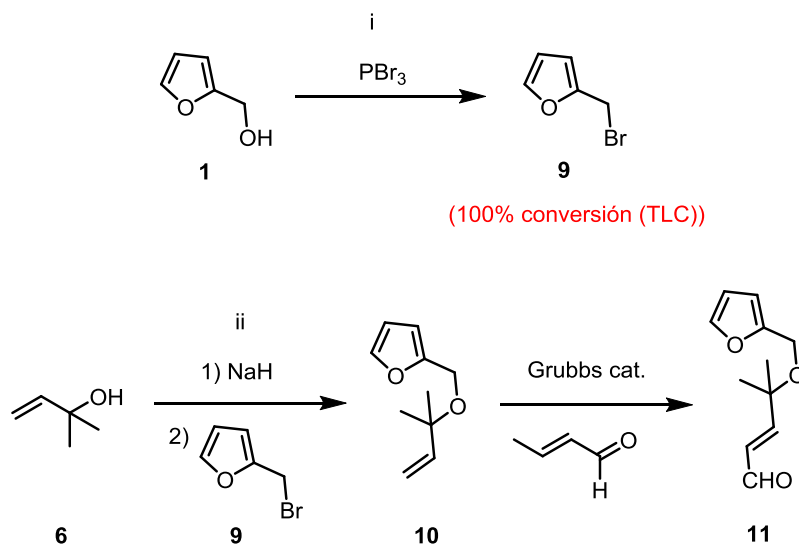
Con este objetivo, se intentó preparar el compuesto **8** ya que nos llevaría a un derivado sin hidrógenos en α al doble enlace de forma rápida (Esquema 3). Desafortunadamente, la reacción de sustitución nucleófila del alcohol terciario **6** sobre el cloruro de furoilo **5** no funcionó.



Esquema 3. Reactivos y condiciones: (i) **5** (1.5 equiv), Et₃N (3 equiv), CH₂Cl₂ anhidro, ta, 2 h.

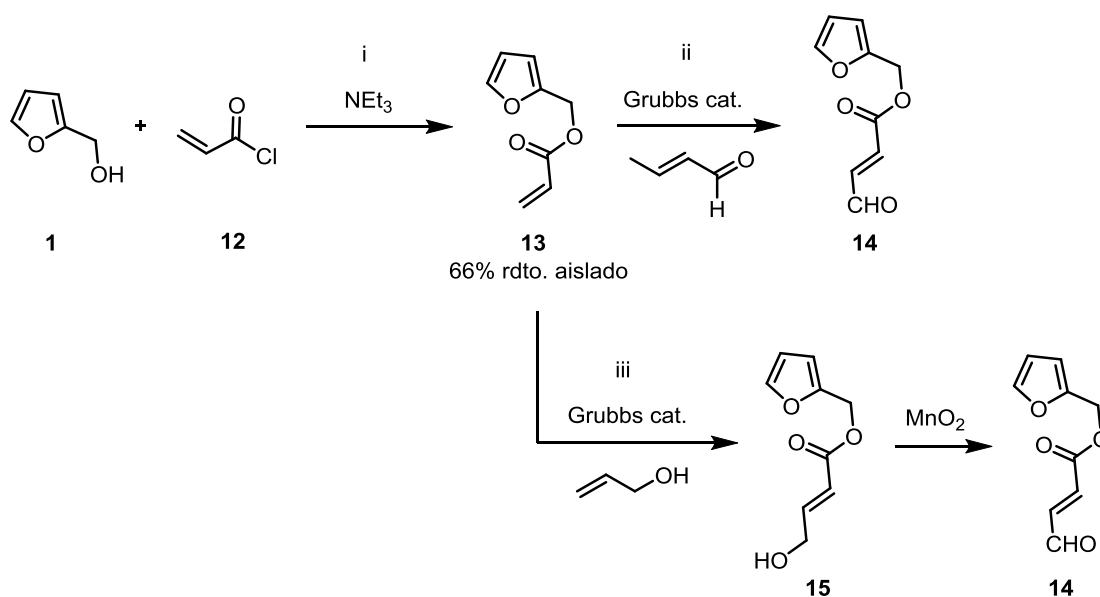
Como alternativa, se intentó también llegar al aldehído α,β -insaturado **11** que también cumpliría nuestro objetivo de no tener hidrógenos en α al doble enlace disponibles para dar lugar al posible intermedio dienamina (Esquema 4). En primer lugar, se hizo reaccionar en cantidades equimolares el alcohol furfurílico **1** con PBr₃, para dar lugar al bromuro furfurílico **9**. Tal y como está reportado en bibliografía,¹⁸ este compuesto descompone rápidamente una vez eliminado el disolvente así que se tuvo que usar directamente sin purificación previa y en disolución. Sin embargo, al hacer reaccionar el bromuro furfurílico **9** con el alcohol terciario **6** en presencia de NaH como base no se obtuvo el producto deseado.

¹⁸ J. E. Zanetti, J. T. Bashour, *J. Am. Chem. Soc.*, **1939**, *61*, 2249.



Esquema 4. Reactivos y condiciones: (i) PBr_3 (1 equiv), Et_2O , ta, 2 h. (ii) NaH (2.76 equiv), **6** (1.2 equiv), HMPA (1.41 ml), THF anhidro, reflujo, 12 h.

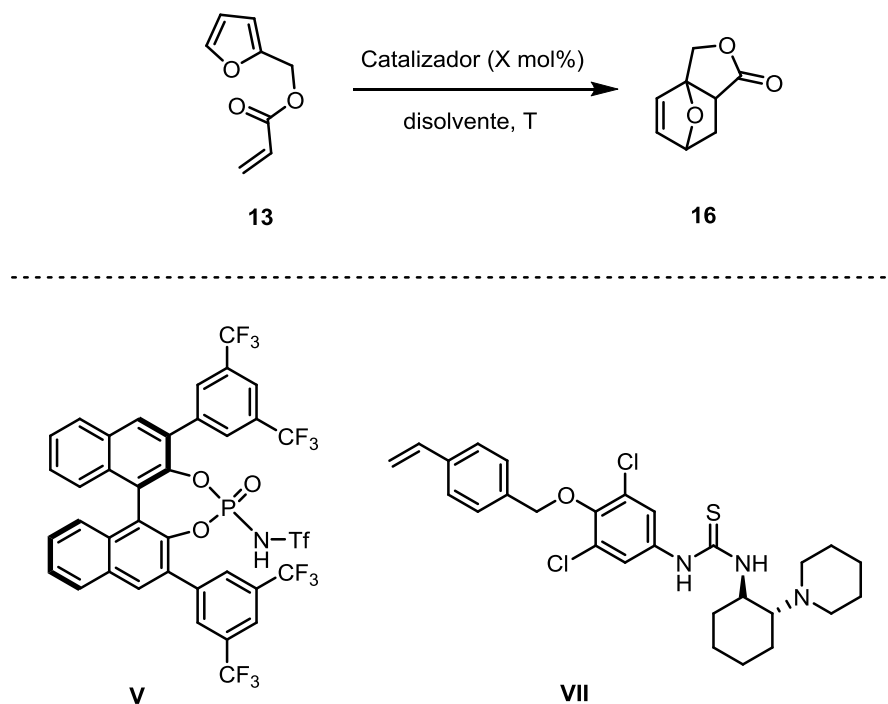
Otra alternativa propuesta para evitar la presencia de hidrógenos en α al doble enlace fue la formación del aldehído α,β -insaturado **14** (Esquema 5). Para obtener este compuesto se hizo reaccionar el alcohol furfurílico **1** con cloruro de acrililo **12** utilizando NEt_3 como base obteniendo el derivado **13** con un buen rendimiento aislado. Sin embargo, la reacción de metátesis tanto con el crotonaldehído como con el alcohol alílico no nos llevó a los correspondientes alquenos **14** y **15**, respectivamente, por lo que nuevamente no pudimos llegar al aldehído α,β -insaturado **14** deseado.



Esquema 5. Reactivos y condiciones: (i) cloruro de acrililo (1.5 equiv), Et_3N (3 equiv), CH_2Cl_2 anhidro, ta, 22 h. (ii) Crotonaldehído (10 equiv), catalizador Grubbs 2^a generación (1 mol%), CH_2Cl_2 anhidro, reflujo, 48 h. (iii) Alcohol alílico (10 equiv), catalizador Grubbs 2^a generación (1 mol%), CH_2Cl_2 anhidro, reflujo, 21 h.

De todos modos, se intentó llevar a cabo la reacción de Diels-Alder intramolecular a partir del producto formado **13** (Tabla 2), con la intención de que catalizadores como la *N*-trifililfosforamida quiral derivada del (*R*)-BINOL (**V**) y la tiourea (**VII**) pudieran activar el filodieno con respecto a la cicloadición, pero sin embargo no se pudo obtener el producto deseado **16**.

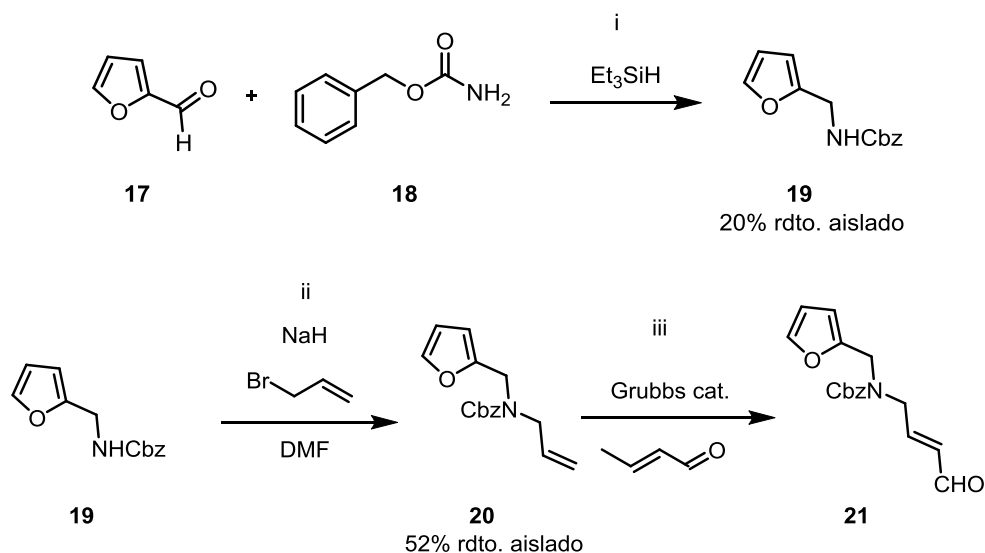
Tabla 2. Ensayos para la cicloadición de **12** con diferentes catalizadores y en diferentes condiciones.



Entrada	Catalizador	X mol %	Disolvente	Temperatura	Rdto. %
1	-	-	Tolueno	ta a 100 °C	-
2	V	10	Tolueno	ta	-
3	VII	10	Tolueno	0 °C a ta	-

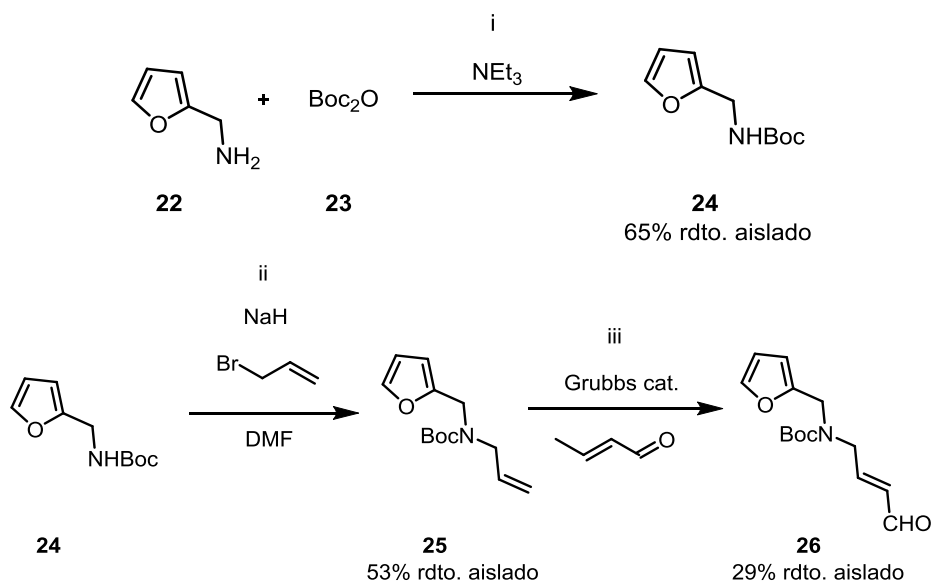
Compuestos con nitrógeno (X = N) como heteroátomo entre el dieno y el filodieno

En primer lugar, se preparó la correspondiente furfuril amina protegida con un grupo carbamato **19** (Esquema 6). Para ello se hizo reaccionar furfural **17** con carbamato de bencilo **18** obteniendo **19** con bajo rendimiento aislado. A continuación, se hizo reaccionar la furfuril amina protegida **19** con bromuro alílico para dar lugar a **20** con un rendimiento moderado. Sin embargo, la reacción de metátesis cruzada con crotonaldehído no generó el producto **21** deseado.



Esquema 6. Reactivos y condiciones: (i) Carbamato de bencilo (3 equiv), Et_3SiH (3 equiv), acetonitrilo, ta, 18 h. (ii) Bromuro alílico (4 equiv), NaH (1.2 equiv), DMF, ta, 75 min. (iii) Crotonaldehído (10 equiv), catalizador Grubbs 2^a generación (1 mol%), CH_2Cl_2 anhidro, de reflujo (35 °C) a ta, 48 h.

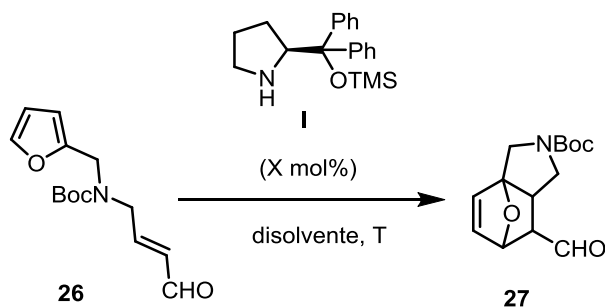
Esta misma ruta sintética se llevó a cabo a partir de la furfuryl amina protegida con Boc **24** (Esquema 7). En primer lugar, se preparó a partir de furfuryl amina **22** y di-*tert*-butil dicarbonato **23**, la amina protegida **24** con buen rendimiento aislado. La reacción con bromuro de alilo llevó a la formación del derivado **25** con un rendimiento moderado. Por último, la reacción de metátesis cruzada con crotonaldehído en presencia del catalizador de Grubbs condujo al compuesto **26** deseado con rendimiento bajo.



Esquema 7. Reactivos y condiciones: (i) Boc_2O (1.1 equiv), NEt_3 (1.1 equiv), CH_2Cl_2 , ta, 17h. (ii) Bromuro alílico (4 equiv), NaH (1.2 equiv), DMF anhidro. (iii) Crotonaldehído (10 equiv), catalizador Grubbs 2^a generación (2 mol%), CH_2Cl_2 anhidro, reflujo, 39 h.

Aunque se obtuvo poca cantidad, se intentó llevar a cabo la reacción de Diels-Alder intramolecular del compuesto **26** utilizando el catalizador de Jørgensen (Tabla 3), pero tampoco se obtuvo el producto ciclado. Puede ser que de nuevo se esté formando un intermedio dienamina que impida la cicloadición, como en el caso anterior teniendo el oxígeno como heteroátomo enlazante ($X = O$) del dieno y el filodieno.

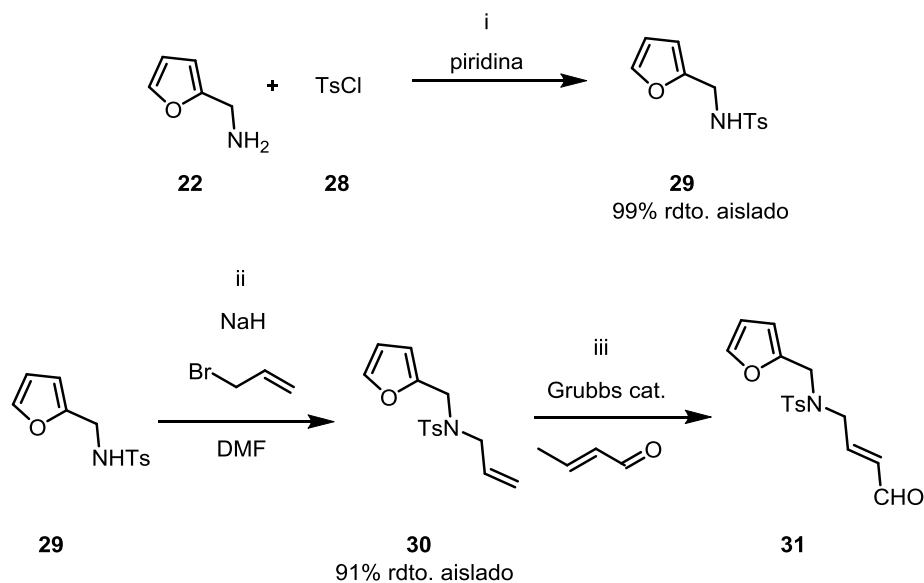
Tabla 3. Ensayos para la cicloadición de **26** con diferentes catalizadores y en diferentes condiciones.



Entrada	X mol %	Disolvente	Temperatura	Rdto. %
1 ^a	-	CH ₂ Cl ₂ / Tolueno	0 °C a 75 °C	-
2	10	CH ₂ Cl ₂ / Tolueno	0 °C a 70 °C	-

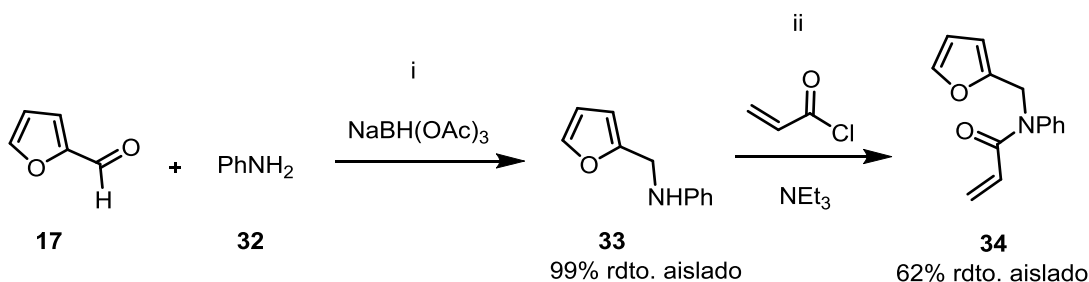
^a Sin catalizador.

Siguiendo la misma ruta sintética, se intentó llevar a cabo la preparación del aldehído α,β -insaturado **31**, esta vez llevando en el nitrógeno un grupo tosilo como grupo protector (Esquema 8). La preparación de la furfural amina tosilada **29** se llevó a cabo a partir de la furfural amina y el cloruro de tosilo con un excelente rendimiento aislado. La preparación del derivado **30** también se llevó a cabo con muy buen rendimiento, sin embargo, la metátesis cruzada no funcionó, por lo tanto, no se obtuvo el aldehído α,β -insaturado **31** deseado.



Esquema 8. Reactivos y condiciones: (i) Cloruro de tosilo (0.67 equiv), piridina (1 equiv), CH₂Cl₂ anhidro, 0 °C, 24 h. (ii) Bromuro alílico (4 equiv), NaH (1.2 equiv), DMF anhidro, ta, 6 h. (iii) Crotonaldehído (10 equiv), catalizador Grubbs 2^a generación (2 mol%), CH₂Cl₂ anhidro, reflujo, 88 h.

Con el objetivo de evitar tener hidrógenos en α al doble enlace para impedir la formación de ese posible intermedio dienamina con el catalizador de Jørgensen se probó a preparar otro tipo de derivado. Siguiendo la ruta descrita en bibliografía¹⁹, se preparó en primer lugar mediante una aminación reductora la amina **33** con un rendimiento cuantitativo (Esquema 9). A partir de este, mediante reacción con cloruro de acrilóilo se llegó al producto **34** con un buen rendimiento.

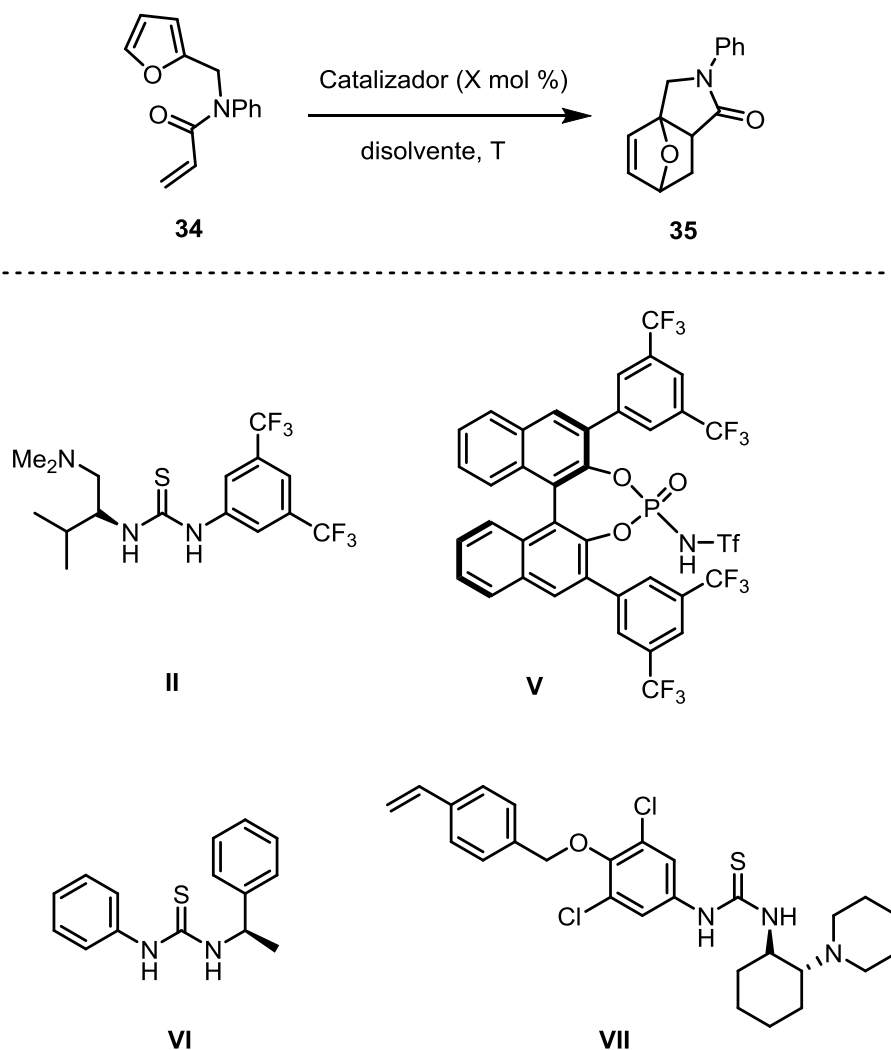


Esquema 9. Reactivos y condiciones: (i) Anilina (1 equiv), STAB (1.46 equiv), CH₂Cl₂ anhidro, ta, 24 h. (ii) Cloruro de acrilóilo (1.13 equiv), Et₃N (1.48 equiv), DMAP (0.02 equiv), CH₂Cl₂, ta, 18 h.

¹⁹ T. Y. Cowie, M. Veguillas, R. L. Rae, M. Rougé, J. M. Žurek, A. W. Prentice, M. J. Paterson, M. W. P. Bebbington, *J. Org. Chem.*, **2017**, *82*, 6656.

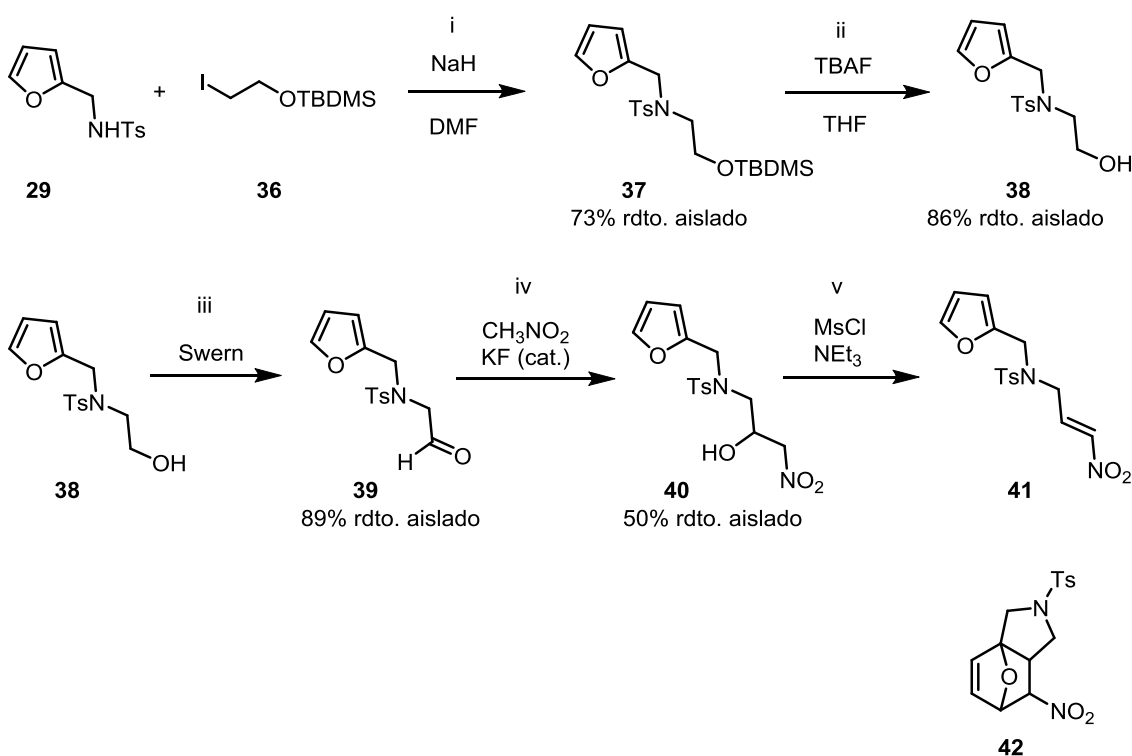
Con este derivado **34** se intentó de nuevo llevar a cabo la reacción de Diels-Alder intramolecular en presencia de varios organocatalizadores (Tabla 4). Con el fin de activar el filodieno, se probaron tanto la *N*-trifilfosforamida quiral derivada del (*R*)-BINOL (**V**) como diferentes tioureas (**II**, **VI** y **VII**) pero con ninguno de ellos se consiguió el producto ciclado.

Tabla 4. Ensayos para la cicloadición de **35** con diferentes catalizadores y en diferentes condiciones.



Entrada	Catalizador	X mol%	Disolvente	Temperatura	Rdto. %
1	-	-	Tolueno	reflujo	90
2	II	10	Tolueno	0 °C a 35 °C	-
3	V	10	Tolueno	0 °C a 35 °C	-
4	VI	10	Tolueno	0 °C a 35 °C	-
5	VII	10	Tolueno	0 °C a 35 °C	-

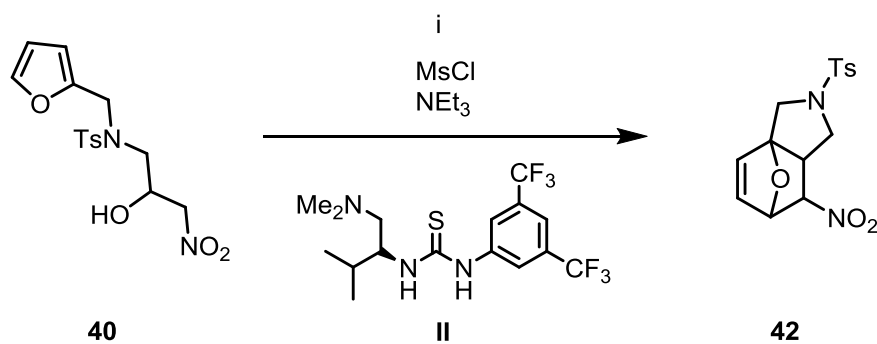
Dado que la última etapa de metátesis cruzada resultó en todos los casos difícil de llevar a cabo, se decidió abordar otra estrategia de síntesis esta vez para llegar a un nitroalqueno como filodieno. A partir de la furfural amina tosilada, cuya preparación se ha comentado anteriormente (Esquema 10), se llevó a cabo una reacción de sustitución nucleófila con el iodoetano protegido **36** para formar el derivado **37** con un buen rendimiento aislado. Una vez aquí, se llevó a cabo la desprotección de alcohol mediante reacción con TBAF para dar el compuesto **38** también con muy buen rendimiento. A continuación, se realizó una oxidación de Swern para obtener el aldehído **39**, reacción que tuvo lugar con muy buen rendimiento. La formación del β-nitroalcohol **40** se llevó a cabo en presencia de KF como catalizador²⁰ resultando un rendimiento moderado. Finalmente, se procedió a realizar la última etapa de eliminación para dar lugar al nitroalqueno deseado **41**. Sin embargo, no se produjo la eliminación, sino que la reacción de Diels-Alder tuvo lugar *in situ* obteniendo el compuesto ciclado **42**. Tan solo se obtuvo uno de los diastereoisómeros.



Esquema 10. Reactivos y condiciones: (i) iodoetano protegido (1.58 equiv), NaH (1.2 equiv), DMF anhidro, ta, 6 h. (ii) TBAF·3H₂O (1.14 equiv), THF, 0 °C, 15 h. (iii) Cloruro de oxalilo (1.37 equiv), Et₃N (6.35 equiv), DMSO (1.99 equiv), CH₂Cl₂, de -78°C (30 + 45 min) a ta, 22 h. (iv) MeNO₂ (2 equiv), KF (0.15 equiv), *i*PrOH, ta, 26 h. (v) MsCl (1.6 equiv), Et₃N (2.5 equiv), CH₂Cl₂, ta, 15 h.

²⁰ A. J. Simpson, H. W. Lam, *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 2586.

Al observar que el compuesto daba la cicloadición con facilidad, se decidió llevar a cabo la última etapa de eliminación en presencia de la tiourea **II** como catalizador y bajando la temperatura a 4 °C. De esta forma, una vez formado el nitroalqueno **40**, la tiourea podría dirigir la cicloadición para obtener el compuesto ciclado de forma enantioselectiva. Desafortunadamente, tras el análisis por HPLC del compuesto obtenido (tan solo uno de los diastereoisómeros) se observó que era racémico.



Esquema 11. Reactivos y condiciones: (i) MsCl (1.6 equiv), Et₃N (2.5 equiv), tiourea **II** (20 mol%), 4 °C, 24 h.

5. CONCLUSIONES

5. CONCLUSIONES

1. En este trabajo se han sintetizado diferentes derivados para llevar a cabo la reacción IMDAF de forma enantioselectiva. Los compuestos preparados con oxígeno en la cadena lateral ($X = O$) parecen no ser los más apropiados para dar la cicloadición de Diels-Alder ya que no se consiguió el producto deseado ni siquiera calentando a altas temperaturas y durante varios días. Además, la posible activación del filodieno (aldehído α,β -insaturado) con el catalizador de Jørgensen parece verse afectada por la formación de un intermedio dienamina. Se han intentado varias rutas sintéticas para evitar este intermedio pero desafortunadamente no se ha llegado a los compuestos deseados.

2. Los compuestos preparados con nitrógeno ($X = N$) parecen ser más esperanzadores para llevar a cabo la cicloadición. Además, el nitrógeno permite la introducción de un sustituyente que por sus propiedades estéricas puede influir en la cicloadición. Nuevamente, se ha observado que la posible activación del filodieno (aldehído α,β -insaturado) por el catalizador de Jørgensen podría estar afectada por la formación de un intermedio dienamina. Esto, junto a los malos rendimientos obtenidos al llevar a cabo el último paso de metátesis cruzada para introducir este aldehído α,β -insaturado al final de la cadena, nos llevó a pensar en una estrategia alternativa para obtener otro filodieno activado.

3. La preparación de un nitroalqueno como filodieno con un grupo tosilo unido al nitrógeno enlazante nos llevó al producto de cicloadición directamente, de forma muy rápida sin necesidad de catalizador y sin posibilidad de obtener el nitroalqueno deseado. Por esta razón, para intentar controlar la cicloadición utilizando un organocatalizador, se tuvo que añadir el catalizador *in situ* en la reacción de eliminación del β -nitroalcohol, para que una vez formado el nitroalqueno ya estuviera presente el organocatalizador. El producto formado resultó ser racémico aunque se podría probar a bajar más aún la temperatura de reacción para ver si el catalizador logra actuar en el proceso.

4. Estos resultados previos llevan a la conclusión de que para lograr controlar la reacción de Diels-Alder intramolecular con el furano como dieno es necesario preparar un reactivo de partida que este activado, pero no tanto como para que la reacción tenga lugar a temperatura ambiente. Jugando con los sustituyentes del átomo de nitrógeno podemos llegar a controlar la reacción, por ejemplo, insertando un grupo metilo que es

más pequeño. También podría variarse el número de átomos de la cadena o el grupo extractor de carga en el filodieno.

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.

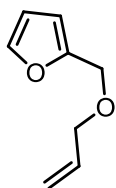
TLC analysis was performed on glass-backed plates coated with silica gel 60 and an F_{254} indicator, and visualized by either UV irradiation or by staining with phosphomolybdic acid solution.

Chiral HPLC analysis was performed on a JASCO HPLC system (JASCO PU-2089 pump and UV-2075 UV/Vis detector), using a Lux-Amylose-1 (250 x 4.6 mm) column. UV detection was monitored at 210 nm.

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

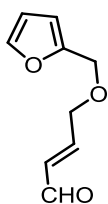
Commercially available organic and inorganic compounds were used without further purification. Solvents were dried and stored over microwave-activated 4 Å molecular sieves.

2-((Allyloxy)methyl)furan (**2**)



The product was prepared following a reported analogous experimental procedure.²¹ Allyl bromide (0.5 mL, 5.78 mmol) was added dropwise to a solution of furfuryl alcohol (0.5 mL, 5.78 mmol) in acetonitrile (20 mL) in the presence of sodium hydroxide (231 mg, 5.78 mmol), and the mixture was stirred overnight at rt. The white precipitate, NaBr, was filtered. A crude oil was obtained by evaporation of the acetonitrile under reduced pressure. The oil was dissolved in 10 mL of diethyl ether and washed with water twice, dried over MgSO₄. The solvent was removed under reduced pressure and the product was purified by flash column chromatography (hexane/ethyl acetate: 8/1) to yield: 313 mg (2.27 mmol, 39%). The following spectroscopic data matched with those reported in the literature.²¹ **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 4.02 (dt, J = 5.7, 1.4 Hz, 2H, CH₂), 4.46 (s, 2H, CH₂), 5.21 (bd, J = 10.4 Hz, 1H, CH₂=CH), 5.30 (ddt, J = 17.2, 1.7, 1.6 Hz, 1H, CH₂=CH), 5.92 (ddt, J = 17.2, 10.4, 5.7 Hz, 1H, CH₂=CH), 6.31-6.33 (m, 1H, H_{Ar}), 6.33-6.36 (m, 1H, H_{Ar}), 7.40-7.42 (m, 1H, H_{Ar}).

(*E*)-4-(Furan-2-ylmethoxy)but-2-enal (**3**)



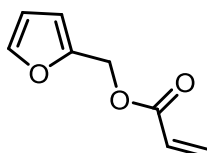
The product was prepared following a reported analogous experimental procedure.²² Dichloromethane (18 mL, 0.1M), crotonaldehyde (1.86 mL, 22.65 mmol) and Hoveyda-Grubbs 2nd generation catalyst (19 mg, 0.023 mmol, 1 mol%) were added to a 50 mL round-bottomed flask charged with 2-((allyloxy)methyl)furan (**2**) (313 mg, 2.26 mmol) at rt and the mixture was stirred at rt for 12 hours. After that time, the solution was

²¹ F. J. LaRonde, M. A. Brook, G. Hu, *Silicon Chem.*, **2002**, *1*, 215.

²² (a) E. C. Carlson, L. K. Rathbone, H. Yang, N. D. Collett, R. G. Carter, *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 5155; (b) S. Fustero, D. Jiménez, J. Moscardó, S. Catalán, C. del Pozo, *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 5283.

concentrated to dryness and purified by means of flash chromatography over silica gel (hexane/ethyl acetate: 8/1) to afford (*E*)-4-(furan-2-ylmethoxy)but-2-enal (**3**) as a slightly brownish oil: 376 mg (2.27 mmol, 48%). **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 4.29 (dd, J = 4.2, 1.9 Hz, 2H, CH₂), 4.53 (s, 2H, CH₂), 6.31-6.39 (m, 3H, CH=CHCHO and 2 x H_{Ar}), 6.80 (dt, J = 15.9, 4.2 Hz, 1H, CH=CHCHO), 7.42-7.43 (m, 1H, H_{Ar}), 9.56 (d, J = 7.9 Hz, 1H, CHO). **¹³C-NMR** (126 MHz, CDCl₃): δ 64.7 (CH₂), 68.3 (CH₂), 109.9 (CH_{Ar}), 110.4 (CH_{Ar}), 131.9 (CH=CH), 143.1 (CH_{Ar}), 150.9 (C_{Ar}), 152.5 (CH=CH), 193.1 (CHO). **IR** (ATR): 2849 (CO-H), 1683 (C=O), 744 (CH_{Ar}) cm⁻¹. **HRMS** calcd. for C₉H₁₀O₃ + Na: 189.0527; found 189.0524.

Furan-2-ylmethyl acrylate (**13**)

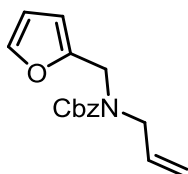


The product was prepared following a reported analogous experimental procedure.²³ To a solution of furfuryl alcohol (0.26 mL, 3 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (45 mL) was added NEt₃ (1.25 mL, 9 mmol). After 10 min, acryloyl chloride (0.36 mL, 4.5 mmol) was added dropwise at rt. The reaction mixture was stirred for 22 h. After adding 30 mL of water, the product was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated by rotary evaporation. Furfural acrylate was further purified on a silica gel column (hexane/ethyl acetate: 4/1): 302 mg (1.98 mmol, 66%). The following spectroscopic data matched with those reported in the literature.²⁴ **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 5.14 (s, 2H, CH₂), 5.84 (d, J = 10.5 Hz, 1H, CH=CH₂), 6.13 (dd, J = 17.4, 10.5 Hz, 1H, CH=CH₂), 6.34-6.38 (m, 1H, H_{Ar}), 6.40-6.47 (m, 2H, CH=CH₂ and H_{Ar}), 7.40-7.45 (m, 1H, H_{Ar}).

²³ M. Şardan, S. Sezer, A. Günel, M. Akkaya, C. Tanyeli, *Biorg. Med. Chem. Lett.*, **2012**, 22, 5814.

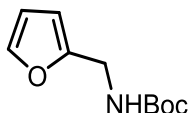
²⁴ D. Zhang, M-J. Dumont, A. Cherestes, *RSC Adv.*, **2016**, 6, 83466

Benzyl allyl(furan-2-ylmethyl)carbamate (20)



The product was prepared following a reported analogous experimental procedure.²⁵ To a suspension of sodium hydride (60% in mineral oil, 23 mg, 0.58 mmol) in DMF (2.1 mL) was slowly added a solution of benzyl (furan-2-ylmethyl)carbamate (111 mg, 0.48 mmol) and allyl bromide (0.17 mL, 1.92 mmol) in DMF (4 mL) at rt. The reaction was stirred overnight and then, quenched with saturated NH₄Cl solution (6 mL) and water (1 mL). The product was extracted (3 x 10 mL Et₂O) and 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/ ethyl acetate: 8/1) to afford the corresponding product, a slightly yellowish oil: 68 mg (0.25 mmol, 52%). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.93 (bd, J = 24.6 Hz, 2H, CH₂), 4.45 (bd, J = 25.2 Hz, 2H, CH₂), 5.06-5.16 (m, 2H, CH=CH₂), 5.18 (s, 2H, CH₂), 5.64-5.85 (m, 1H, CH=CH₂), 6.20-6.38 (m, 2H, 2 x H_{Ar}), 7.33-7.41 (m, 6H, 6 x H_{Ar}). ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 42.4, 42.8 (CH₂), 48.7, 49.2 (CH₂), 67.3 (CH₂), 108.4 (2 x CH_{Ar}), 116.9, 117.5 (CH=CH₂), 127.8 (CH_{Ar}), 127.9 (2 x CH_{Ar}), 128.4 (2 x CH_{Ar}), 133.1 (CH=CH₂), 136.6 (2 x C_{Ar}), 142.1 (CH_{Ar}), 151.2 (C=O). IR (ATR): 1698 (CH=CH₂, C=O), 1247 (N-CO-O), 701 (CH_{Ar}) cm⁻¹. HRMS calcd. for C₁₆H₁₇NO₃ + Na: 294.1106; found 294.1107.

tert-Butyl (furan-2-ylmethyl)carbamate (24)



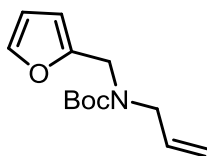
The product was prepared following a reported analogous experimental procedure.²⁶ Furfurylamine (0.28 mL, 3 mmol) was slowly added to a solution of di-tert-butyl dicarbonate (720 mg, 3.3 mmol) and triethylamine (0.42 mL, 3 mmol) in CH₂Cl₂ (4 mL), and the mixture was stirred at rt for 17 h. The solution was washed with saturated aqueous

²⁵ O. Hartmann, M. Kalesse, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, 53, 7335.

²⁶ J. Roger, H. Doucet, *Eur. J. Org. Chem.*, **2010**, 4412.

NaHCO₃, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo*. The resulting residue was purified on a silica gel column (hexane/ethyl acetate: 2/1) to afford a yellow liquid: 386 mg (1.96 mmol, 65%). The following spectroscopic data matched with those reported in the literature.²⁶ ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.45 (s, 9H, 3 x CH₃), 4.25-4.34 (m, 2H, CH₂), 4.72-4.91 (m, 1H, NH), 6.17-6.22 (m, 1H, H_{Ar}), 6.29-6.33 (m, 1H, H_{Ar}), 7.33-7.36 (m, 1H, H_{Ar}).

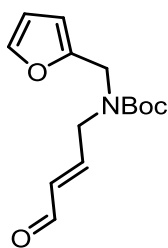
***tert*-Butyl allyl(furan-2-ylmethyl)carbamate (25)**



The product was prepared following a reported analogous experimental procedure.²⁵ To a solution of *tert*-butyl (furan-2-ylmethyl)carbamate (369 mg, 1.87 mmol) in anhydrous DMF (15 mL) under nitrogen atmosphere was added sodium hydride (60% in mineral oil, 90 mg, 2.24 mmol) followed by allyl bromide (0.65 mL, 7.48 mmol) at rt. The reaction mixture was stirred for 4 h. After this time, saturated aqueous NH₄Cl solution (18 mL) and water (3 mL) were then added to the reaction, and the resulting mixture was extracted with Et₂O (3 x 30mL). The organic layer was dried (MgSO₄) and evaporated *in vacuo* to give a residue, which was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/ethyl acetate: 8/1) to give the desired product as a slightly yellowish oil: 237 mg (1 mmol, 53%). The following spectroscopic data matched with those reported in the literature.²⁷ ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.45 (s, 9H, 3 x CH₃), 3.83 (bs, 2H, CH₂), 4.35 (bs, 2H, CH₂), 5.11 (bd, 2H, CH=CH₂), 5.72 (bs, 1H, CH=CH₂), 6.16 (bs, 1H, H_{Ar}), 6.26-6.31 (m, 1H, H_{Ar}), 7.30-7.35 (m, 1H, H_{Ar}).

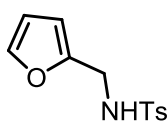
²⁷ R. L. Rae, J. M. Żurek, M. J. Paterson, M. W. P. Bebbington, *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, *11*, 7946.

***tert*-Butyl (E)-(furan-2-ylmethyl)(4-oxobut-2-en-1-yl)carbamate (26)**



The product was prepared following a reported analogous experimental procedure.²⁸ To a solution of *tert*-Butyl allyl(furan-2-ylmethyl)carbamate (212 mg, 0.89 mmol) in anhydrous dichloromethane (7.0 mL) was added crotonaldehyde (0.73 mL, 8.93 mmol) and Hoveyda-Grubbs 2nd generation catalyst (15 mg, 0.018 mmol, 2 mol%) (212 mg, 0.89 mmol). After stirring for 39 hours at reflux (35 °C) the solution was concentrated to dryness and purified by means of flash chromatography over silica gel (hexane/ethyl acetate: 4/1) to afford the product: 46 mg (0.17 mmol, 20%). **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ 1.45 (s, 9H, 3 x CH₃), 3.98-4.19 (m, 2H, CH₂), 4.28-4.50 (m, 2H, CH₂), 5.95-6.12 (m, 1H, CH), 6.13-6.26 (m, 1H, H_{Ar}), 6.26-6.32 (m, 1H, H_{Ar}), 6.50-6.77 (m, 1H, CH), 7.29-7.36 (m, 1H, H_{Ar}), 9.50 (d, J = 9.5 Hz, 1H, CHO). **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 28.3 (3 x CH₃), 43.9 (CH₂), 47.9 (CH₂), 80.8 (C) 108.2 (CH_{Ar}), 110.4 (CH_{Ar}), 132.4 (CH), 142.4 (CH_{Ar}), 151.0 (C), 152.7 (CH), 154.9 (C), 193.1 (C). **IR** (ATR): 1761, 1686 (COH, CH=CH, NCOO) cm⁻¹. **HRMS** calcd. for C₁₄H₁₉NO₄ + Na: 288.1212; found 288.1206.

N-(Furan-2-ylmethyl)-4-methylbenzenesulfonamide (29)



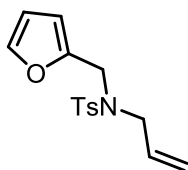
The product was prepared following a reported analogous experimental procedure.²⁹ To a solution of furfurylamine (0.56 mL, 6 mmol) and pyridine (0.48 mL, 6 mmol) in dry DCM (10 mL), tosyl chloride (763 mg, 4 mmol) was added portionwise at 0 °C. The resulting reaction mixture was stirred at rt for 24 h. The reaction mixture was diluted with

²⁸ B. Kim, R. Ratnayake, H. Lee, G. Shi, S. L. Zeller, C. Li, H. Luesch, J. Hong, *Bioorg. Med. Chem.*, **2017**, *25*, 3077.

²⁹ L. V. Graux, H. Clavier, G. Buono, *ChemCatChem.*, **2014**, *6*, 2544.

Et₂O (20 mL) and the organic phase was washed NaCl solution (20 mL), dried over MgSO₄ and concentrated to afford a white solid: 846 mg (3.37 mmol, 84 %). The following spectroscopic data matched with those reported in the literature.³⁰ ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.42 (s, 3H, CH₃), 4.18 (d, J = 6.2 Hz, 2H, CH₂), 4.64 (t, J = 6.2 Hz, 1H, NH), 6.09 (d, J = 3.2 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.22 (dd, J = 3.2, 1.8 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.24-7.25 (m, 1H, H_{Ar}), 7.26-7.30 (m, 2H, 2 x H_{Ar}), 7.70-7.73 (m, 2H, 2 x H_{Ar}).

N-Allyl-N-(furan-2-ylmethyl)-4-methylbenzenesulfonamide (30)

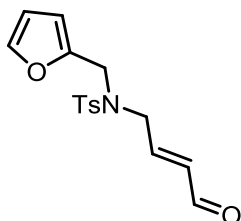


The product was prepared following a reported analogous experimental procedure.²⁵ To a solution of N-(furan-2-ylmethyl)-4-methylbenzenesulfonamide (325 mg, 1.29 mmol) in anhydrous DMF (10 mL) under nitrogen atmosphere was added sodium hydride (60% in mineral oil, 62 mg, 1.55 mmol) followed by allyl bromide (0.45 mL, 5.17 mmol) at rt. The reaction mixture was stirred for 5 h. After this time, saturated aqueous NH₄Cl solution (13 mL) and water (2 mL) were then added to the reaction, and the resulting mixture was extracted with Et₂O (3 x 30mL). The organic layer was dried (MgSO₄) and evaporated *in vacuo* to give a residue, which was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/ethyl acetate: 2/1) to give the desired product as a slightly yellowish oil: 341 mg (1.17 mmol, 91%). The following spectroscopic data matched with those reported in the literature.³⁰ ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.43 (s, 3H, CH₃), 3.78 (d, J = 6.3 Hz, 2H, CH₂), 4.39 (s, 2H, CH₂), 5.13-5.19 (m, 2H, CH=CH₂), 5.59-5.68 (m, 1H, CH=CH₂), 6.14 (d, J = 3.2, 1H, H_{Ar}), 6.25 (dd, J = 3.2, 1.9 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.23-7.28 (m, 3H, 3 x H_{Ar}), 7.63-7.68 (m, 2H, 2 x H_{Ar}).

³⁰ H. Clavier, J. Broggi, S. P. Nolan *Eur. J. Org. Chem.*, **2010**, 937.

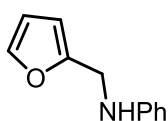
(E)-N-(Furan-2-ylmethyl)-4-methyl-N-(4-oxobut-2-en-1-yl)benzenesulfonamide

(31)



The product was prepared following a reported analogous experimental procedure.²⁹ To a solution of N-allyl-N-(furan-2-ylmethyl)-4-methylbenzenesulfonamide (341 mg, 1.17 mmol) in anhydrous dichloromethane (10.0 mL) was added crotonaldehyde (0.96 mL, 11.7 mmol) and Hoveyda-Grubbs 2nd generation catalyst (20 mg, 0.023 mmol, 2 mol%). After stirring for 88 hours at reflux (35 °C) the solution was concentrated to dryness and purified by means of flash chromatography over silica gel (hexane/ethyl acetate: 4/1) to afford **a mixture of the desired product and another one which seems to be the D-A product before taking place the metathesis reaction**: 38 mg in total. Only ¹H-NMR of the identified desired product is given: ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.42 (s, 3H, CH₃), 3.98 (d, J = 6.2 Hz, CH₂), 4.40 (s, 2H, CH₂), 6.05 (dd, J = 15.8, 7.7 Hz, 1H, CH=CHCHO), 6.15-6.19 (m, 1H, H_{Ar}), 6.23-6.26 (m, 1H, H_{Ar}), 6.53 (dt, J = 15.8, 6.2 Hz, 1H, CH=CHCHO), 7.24-7.26 (m, 1H, H_{Ar}), 7.27-7.32 (m, 2H, 2 x H_{Ar}), 7.68-7.72 (m, 2H, 2 x H_{Ar}), 9.41 (d, J = 7.7 Hz, 1H, CHO).

N-(Furan-2-ylmethyl)aniline (33)

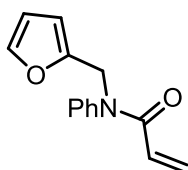


The product was prepared following a reported analogous experimental procedure.³¹ To a solution of furfural (0.38 mL, 4.6 mmol) in dry CH₂Cl₂ (16.1 mL) under nitrogen was added aniline (0.42 mL, 4.6 mmol) followed by sodiumtriacetoxy borohydride (1.42 g, 6.7 mmol) in one portion. The solution was stirred at rt for 3 h. After this time, the reaction was quenched with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (23 mL). The solution was

³¹ T. Y. Cowie, M. Veguillas, R. L. Rae, M. Rougé, J. M. Žurek, A. W. Prentice, M. J. Paterson, M. W. P. Bebbington, *J. Org. Chem.*, **2017**, *82*, 6656.

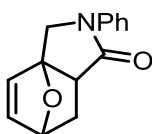
extracted with chloroform (3 × 12 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄ and concentrated to yield the crude product as a yellow oil: 788 mg (4.55 mmol, 99 %). The following spectroscopic data matched with those reported in the literature.³⁴ **¹H-NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ 4.02 (bs, 1H, NH), 4.31 (s, 2H, CH₂), 6.20-6.24 (m, 1H, H_{Ar}) 6.28-6.33 (m, 1H, H_{Ar}), 6.63-6.70 (m, 2H, 2 x H_{Ar}), 6.70-6.76 (m, 1H, H_{Ar}), 7.14-7.21 (m, 2H, 2 x H_{Ar}), 7.32-7.38 (m, 1H, H_{Ar}).

N-(Furan-2-ylmethyl)-N-phenylacrylamide (34)



The product was prepared following a reported analogous experimental procedure.³⁴ Acryloyl chloride (0.50 mL, 6.15 mmol) was added at -20 °C carefully to a solution of N-(furan-2-ylmethyl)aniline (943 mg, 5.44 mmol), triethylamine (1.12 mL, 8.04 mmol), and DMAP (16 mg, 0.13 mmol) in dry dichloromethane (23.7 mL) with stirring. The reaction mixture was allowed to rise to rt and stirred overnight. The reaction mixture was then diluted with dichloromethane (47 mL) and water (47 mL) was added. The mixture was further extracted with dichloromethane (2 × 47 mL) and the combined organic phase dried (MgSO₄). Purification by column chromatography on silica gel (hexane/ethyl acetate: 4/1) afforded the product as a yellow solid: 766 mg (3.37 mmol, 62%). The following spectroscopic data matched with those reported in the literature.³⁴ **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 4.94 (s, 2H, CH₂), 5.53 (d, J = 10.3 Hz, 1H, CH=CH₂), 6.00 (dd, J = 17.2, 10.3 Hz, 1H, CH=CH₂), 6.16-6.19 (m, 1H, H_{Ar}), 6.25-6.28 (m, 1H, H_{Ar}), 6.41 (d, J = 17.2 Hz, 1H, CH=CH₂), 7.04-7.10 (m, 2H, 2 x H_{Ar}), 7.29-7.39 (m, 4H, 4 x H_{Ar}).

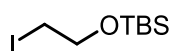
2-Phenyl-2,3,7,7a-tetrahydro-3a,6-epoxyisoindol-1(6H)-one (35)



The product was prepared following a reported analogous experimental procedure.³⁴ A solution of N-(furan-2-ylmethyl)-N-phenylacrylamide (50 mg, 0.22 mmol) in toluene (4.8

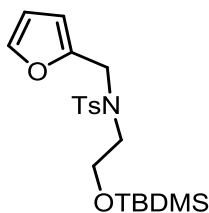
mL) was heated to reflux (110 °C) with stirring for 23 hours. Toluene was then removed *in vacuo* and purification by column chromatography on silica gel (hexane/ethyl acetate: 2/1) afforded the product: 45 mg (0.19 mmol, 86 %). The following spectroscopic data matched with those reported in the literature.³⁴ **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 1.68 (t, J = 10.2 Hz, 1H, CH), 2.29–2.35 (m, 1H, CH₂), 2.62–2.67 (m, 1H, CH₂), 4.15 (d, J = 11.7 Hz, 1H, CH₂), 4.46 (d, J = 11.7 Hz, 1H, CH₂), 5.09–5.13 (m, 1H, CH), 6.43–6.46 (m, 1H, CH=CH), 6.46–6.49 (m, 1H, CH=CH), 7.13–7.18 (m, 1H, H_{Ar}), 7.34–7.40 (m, 2H, 2 x H_{Ar}), 7.61–7.65 (m, 2H, 2 x H_{Ar}).

***tert*-Butyl(2-iodoethoxy)dimethylsilane (36)**



The product was prepared following a reported analogous experimental procedure.³² To a solution of 2-iodoethanol (0.27 mL, 3.5 mmol) in CH₂Cl₂ (9 mL) and imidazole (478 mg, 7.0 mmol) was added *tert*-butyldimethylsilyl chloride (528 mg, 3.5 mmol) at 0 °C. After 45 min, the reaction mixture was allowed to warm to rt. After 17 h, the reaction mixture was diluted with CH₂Cl₂ (10 mL), and the organic layer was washed with saturated aqueous NaHCO₃ solution (2 x 10 mL) and with saturated aqueous NaCl solution (10 mL). The washed solution was dried over MgSO₄ and concentrated to give the product as a colorless oil: 651 mg (2.27 mmol, 65%). The crude product was directly used without further purification. The following spectroscopic data matched with those reported in the literature.³⁵ **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 0.08 (s, 6H, 2 x CH₃), 0.90 (s, 9H, 3 x CH₃), 3.20 (t, J = 7.0 Hz, 2H, CH₂), 3.83 (t, J = 7.0 Hz, 2H, CH₂).

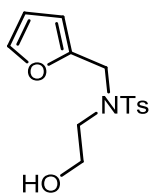
N-(2-((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy)ethyl)-N-(furan-2-ylmethyl)-4-methylbenzenesulfonamide (37)



³² K. Speck, R. Wildermuth, T. Magauer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2016**, 55, 14131.

The product was prepared following a reported analogous experimental procedure.²⁵ To a solution of N-(furan-2-ylmethyl)-4-methylbenzenesulfonamide (418 mg, 1.66 mmol) in anhydrous DMF (13.3 mL) under nitrogen atmosphere was added sodium hydride (60% in mineral oil, 80 mg, 1.99 mmol) at rt. After being stirred for 5 minutes *tert*-butyl(2-iodoethoxy)dimethylsilane (1.4 g, 4.98 mmol) was added. The reaction mixture was stirred for 24 h at rt. A saturated aqueous NH₄Cl solution (18 mL) and water (3 mL) were then added to the reaction, and the resulting mixture was extracted with Et₂O (3 x 30mL). The organic layer was dried (MgSO₄) and evaporated *in vacuo* to give a residue, which was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/ethyl acetate: 10/1) to give the desired product as a slightly yellowish oil: 498 mg (1.22 mmol, 73%). **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 0.02 (s, 6H, 2 x CH₃), 0.86 (s, 9H, 3 x CH₃), 2.41 (s, 3H, CH₃), 3.24 (t, J = 6.3 Hz, 2H, CH₂), 3.67 (t, J = 6.3 Hz, 2H, CH₂), 4.51 (s, 2H, CH₂), 6.15-6.19 (m, 1H, H_{Ar}), 6.24-6.28 (m, 1H, H_{Ar}), 7.22-7.28 (m, 3H, 3 x H_{Ar}), 7.65 (d, J = 8.3 Hz, 2H, 2 x H_{Ar}). **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ -5.5 (2 x CH₃), 19.9 (C), 21.4 (CH₃), 25.8 (3 x CH₃), 45.3 (CH₂), 49.0 (CH₂), 62.3 (CH₂), 109.3 (CH_{Ar}), 110.3 (CH_{Ar}), 127.2 (2 x CH_{Ar}), 129.4 (2 x CH_{Ar}), 137.1 (C), 142.4 (CH_{Ar}), 143.0 (C), 150.0 (C). **IR** (ATR): 1335 (SO₂), 1155 (SiO) cm⁻¹. **HRMS** calcd. for C₂₀H₃₁NO₄SSi + Na: 432.1635; found 432.1660.

N-(Furan-2-ylmethyl)-N-(2-hydroxyethyl)-4-methylbenzenesulfonamide (38)

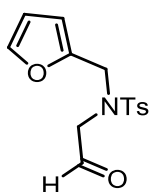


The product was prepared following a reported analogous experimental procedure.³³ To a solution of TBS-protected precursor of alcohol (1.02 g, 2.50 mmol) in THF (35.6 mL) at 0 °C, was added dropwise TBAF·3H₂O (897 mg, 2.84 mmol) previously dissolved in 5 mL of THF. The reaction was stirred for 15 h at rt. The reaction mixture was diluted with H₂O (25 mL) and AcOEt (25 mL). The resulting mixture was extracted with AcOEt (3 x 25 mL). The organic layer was dried (MgSO₄) and evaporated *in vacuo* to give a residue, which was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/ethyl

³³ D. Noutsias, I. Alexopoulou, T. Montagnon, G. Vassilikogiannakis, *Green Chem.*, **2012**, *14*, 601.

acetate: 1/1) to give the desired product: 634 mg (2.15 mmol, 86%) **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 2.42 (s, 3H, CH₃), 3.28 (t, J = 5.3 Hz, 2H, CH₂), 3.64 (t, J = 5.3 Hz, 2H, CH₂), 4.45 (s, 2H, CH₂), 6.20-6.22 (m, 1H, H_{Ar}), 6.29 (dd, J = 3.2, 1.9 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.27-7.28 (m, 1H, H_{Ar}), 7.29-7.30 (m, 2H, 2 x H_{Ar}), 7.65-7.68 (m, 2H, 2 x H_{Ar}). **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 21.5 (CH₃), 45.2 (CH₂), 50.0 (CH₂), 60.8 (CH₂), 109.6 (CH_{Ar}), 110.5 (CH_{Ar}), 127.3 (2 x CH_{Ar}), 129.6 (2 x CH_{Ar}), 136.1 (C), 142.7 (CH_{Ar}), 143.5 (C), 149.6 (C). **IR** (ATR): 3348 (OH), 1339 (SO₂) cm⁻¹. **HRMS** calcd. for C₁₄H₁₇NO₄S + Na: 318.0797; found 318.0772.

N-(Furan-2-ylmethyl)-4-methyl-N-(2-oxoethyl)benzenesulfonamide (39)

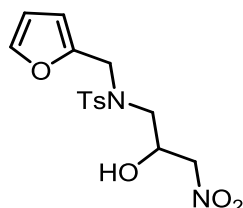


The product was prepared following a reported analogous experimental procedure.³⁴ To a solution of oxalyl chloride (0.24 mL, 2.83 mmol) in CH₂Cl₂ (22 mL) at -78 °C was added DMSO (0.29 mL, 4.1 mmol). After stirring for 30 minutes, the corresponding alcohol (610 mg, 2.1 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) was slowly added. The reaction was stirred for 45 min at -78 °C. After this period, finally Et₃N (1.83 mL, 13.1 mmol) was also added and the reaction was stirred at rt overnight. Once the reaction was finished, H₂O was added and the mixture was extracted with CH₂Cl₂. The organic layers were then dried over MgSO₄. The solvent was removed *in vacuo*. The residue was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/ethyl acetate: 1/1) to give the desired product: 540 mg (1.84 mmol, 89%). **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 2.44 (s, 3H, CH₃), 3.79 (d, J = 1.4 Hz, 2H, CH₂), 4.43 (s, 2H, CH₂), 6.22-6.23 (m, 1H, H_{Ar}), 6.29 (dd, J = 3.2, 1.9 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.30-7.34 (m, 3H, 3 x H_{Ar}), 7.68-7.72 (m, 2H, 2 x H_{Ar}), 9.34 (t, J = 1.4 Hz, 1H, CHO). **¹³C-NMR** (100 MHz, CDCl₃): δ 21.5 (CH₃), 45.5 (CH₂), 56.2 (CH₂), 110.5 (CH_{Ar}), 110.6 (CH_{Ar}), 127.4 (2 x CH_{Ar}), 129.8 (2 x CH_{Ar}), 135.5 (C), 143.2 (CH_{Ar}), 144.0 (C), 148.2 (C). **IR** (ATR): 1730 (C=O), 1339 (SO₂) cm⁻¹. **HRMS** calcd. for C₁₄H₁₅NO₄S + Na: 316.0598; found 316.0614.

³⁴ W. K. Chung, S. K. Lam, B. Lo, L. L. Liu, W-T. Wong, P. Chiu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 4556.

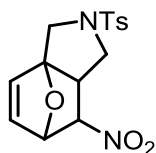
N-(Furan-2-ylmethyl)-N-(2-hydroxy-3-nitropropyl)-4-methylbenzenesulfonamide

(40)



The product was prepared following a reported analogous experimental procedure.³⁵ KF (4.4 mg, 0.077 mmol) was added to a solution of aldehyde N-(furan-2-ylmethyl)-4-methyl-N-(2-oxoethyl)benzenesulfonamide (150 mg, 0.51 mmol) and MeNO₂ (0.06 mL, 1.02 mmol) in *i*PrOH (3 mL) at 0 °C. The reaction mixture was allowed to warm to rt and stirred for 22 h. After being diluted with H₂O, (1 mL) the product was extracted with Et₂O (3 × 3 mL) and the combined organic extracts were washed with H₂O (3 mL), dried (MgSO₄), filtered and concentrated *in vacuo*. Purification by column chromatography on silica gel (CH₂Cl₂) afforded the product: 107 g (0.30 mmol, 59%). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.42 (s, 3H, CH₃), 3.12 (d, J = 4.3 Hz, 1H, OH), 3.24 (dtd, J = 28.9, 5.9, 5.9 Hz, 2H, CH₂), 4.23-4.31 (m, 1H, CH), 4.31-4.51 (m, 4H, 2 x CH₂), 6.19-6.24 (m, 1H, H_{Ar}), 6.26-6.31 (m, 1H, H_{Ar}), 7.26-7.33 (m, 3 H, 3 x H_{Ar}), 7.61-7.67 (m, 2 H, 2 x H_{Ar}). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 21.5 (CH₃), 46.2 (CH₂), 50.6 (CH₂), 67.4 (CH), 78.1 (CH₂), 110.4 (CH_{Ar}), 110.7 (CH_{Ar}), 127.4 (CH_{Ar}), 129.8 (CH_{Ar}), 135.0 (CH_{Ar}), 143.1 (CH_{Ar}), 144.1 (CH_{Ar}), 148.6 (C_{Ar}). IR (ATR): 3539 (OH), 1548 (NO₂), 1328 (SO₂) cm⁻¹. HRMS calcd. for C₁₅H₁₈N₂O₆S + Na: 377,0783; found 377,0783.

7-Nitro-2-tosyl-1,2,3,6,7,7a-hexahydro-3a,6-epoxyisoindole(42)



The product was prepared following a reported analogous experimental procedure.³⁵

In the absence of catalyst:

³⁵ A. J. Simpson, H. W. Lam, *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 2586.

Et₃N (0.10 mL, 0.75 mmol) was added dropwise to a solution of the crude β-nitroalcohol (**40**) (107 mg, 0.30 mmol) and MsCl (0.04 mL, 0.48 mmol) in CH₂Cl₂ (1.2 mL) at 0 °C over 1 min. The reaction mixture was allowed to warm to rt and stirred overnight. H₂O (1 mL) was added and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 2 mL). The combined organic layers were washed with brine (2 × 2 mL), dried (MgSO₄), filtered, and concentrated *in vacuo*. Purification of the residue by column chromatography (CH₂Cl₂) afforded the cycloaddition product as a **single diastereomer**: 24 mg (0.068 mmol, 22%).

In the presence of thiourea **II**:

Et₃N (0.05 mL, 0.35 mmol) was added dropwise to a solution of the crude β-nitroalcohol (**40**) (50 mg, 0.14 mmol), thiourea **II** (11.2 mg, 20 mol%) and MsCl (0.02 mL, 0.22 mmol) in CH₂Cl₂ (0.58 mL) at 0 °C over 1 min. The reaction mixture was allowed to stir at this temperature overnight. H₂O (0.5 mL) was added and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 1 mL). The combined organic layers were washed with brine (2 × 1 mL), dried (MgSO₄), filtered, and concentrated *in vacuo*. Purification of the residue by column chromatography (hexane/ diethyl ether: 4/6) afforded the cycloaddition product as a **single diastereomer**. Only 4 mg were afforded from the column.

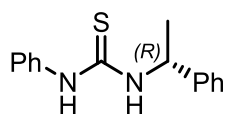
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆): δ 2.39 (s, 3H, CH₃), 2.64-2.70 (m, 1H, CHCH₂N), 2.82 (dd, 1H, J = 9.7, 9.7 Hz, CHCH₂N), 3.38 (d, 1H, J = 12.3 Hz, CCH₂N), 3.83 (dd, 1H, J = 9.7, 9.7 Hz, CHCH₂N), 3.92 (d, 1H, J = 12.3 Hz, CCH₂N), 5.35-5.37 (m, 1H, CHNO₂), 5.37-5.39 (m, 1H, CHOC), 6.30 (dd, 1H, J = 5.7, 1.5 Hz, CHCH=CHC), 6.78 (d, 1H, J = 5.7 Hz, CHCH=CHC), 7.40-7.44 (m, 2H, 2 x H_{Ar}), 7.66-7.71 (m, 2H, 2 x H_{Ar}). **¹³C-NMR** (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 21.4 (CH₃), 47.7 (CHCH₂N), 49.1 (CCH₂N), 5.7 (CHCH₂N), 80.7 (CHOC), 85.4 (CHNO₂), 127.8 (2 x CH_{Ar}), 130.3 (2 x CH_{Ar}), 133.4 (CHCH=CHC), 133.5 (C), 138.7 (CHCH=CHC), 144.1 (C). **IR** (ATR): 3070, 2967 (CH=CH), 1534 (NO₂), 1379 (SO₂), 1337 (NO₂) cm⁻¹. **HRMS** calcd. for C₁₅H₁₆N₂O₅S + Na: 359.0678; found 359.0673.

Chiral HPLC:

Racemic molecule [Lux Amilosa 1 column, hexane/2-propanol = 70:30, 1.0 mL/min, λ = 210 nm], t_R = 20.1 min, t_R = 38.3 min. Only one diastereomer.

In the presence of a chiral organocatalyst [Lux Amilosa 1 column, hexane/2-propanol = 70:30, 1.0 mL/min, λ = 210 nm], t_R = 19.7 min, t_R = 37.2 min. Only one diastereomer.

(R)-1-Phenyl-3-(1-phenylethyl)thiourea (VI)



The product was prepared following a reported analogous experimental procedure.³⁶ (*R*)-1-phenylethan-1-amine (0.25 mL, 1.95 mmol) was added to a solution of phenyl isothiocyanate (0.23 mL, 1.95 mmol) in CH₂Cl₂ (4.0 mL). The resulting mixture was stirred overnight at rt. The solvent was removed under reduced pressure and the product was purified by flash column chromatography (hexane/ethyl acetate: 4/1): 460 mg (1.79 mmol, 92%). [α]_D²⁵ = -84 (*c* 1.00, CHCl₃). The following spectroscopic data matched with those reported in the literature.⁴⁰ ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.53 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃), 5.68 (bs, 1H, CH), 6.32 (bs, 1H, NH), 7.16-7.20 (m, 2H, 2 x H_{Ar}), 7.22-7.35 (m, 6H, 6 x H_{Ar}), 7.35-7.41 (m, 2H, 2 x H_{Ar}), 8.43 (bs, 1H, NH).

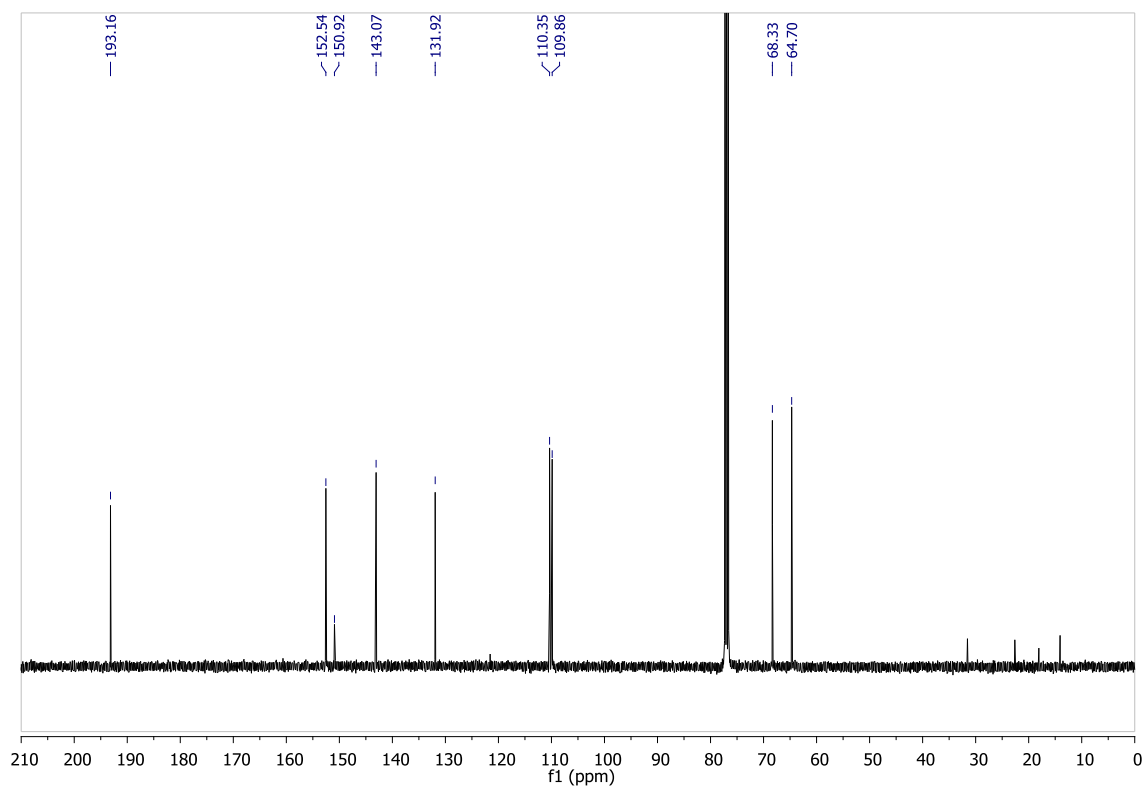
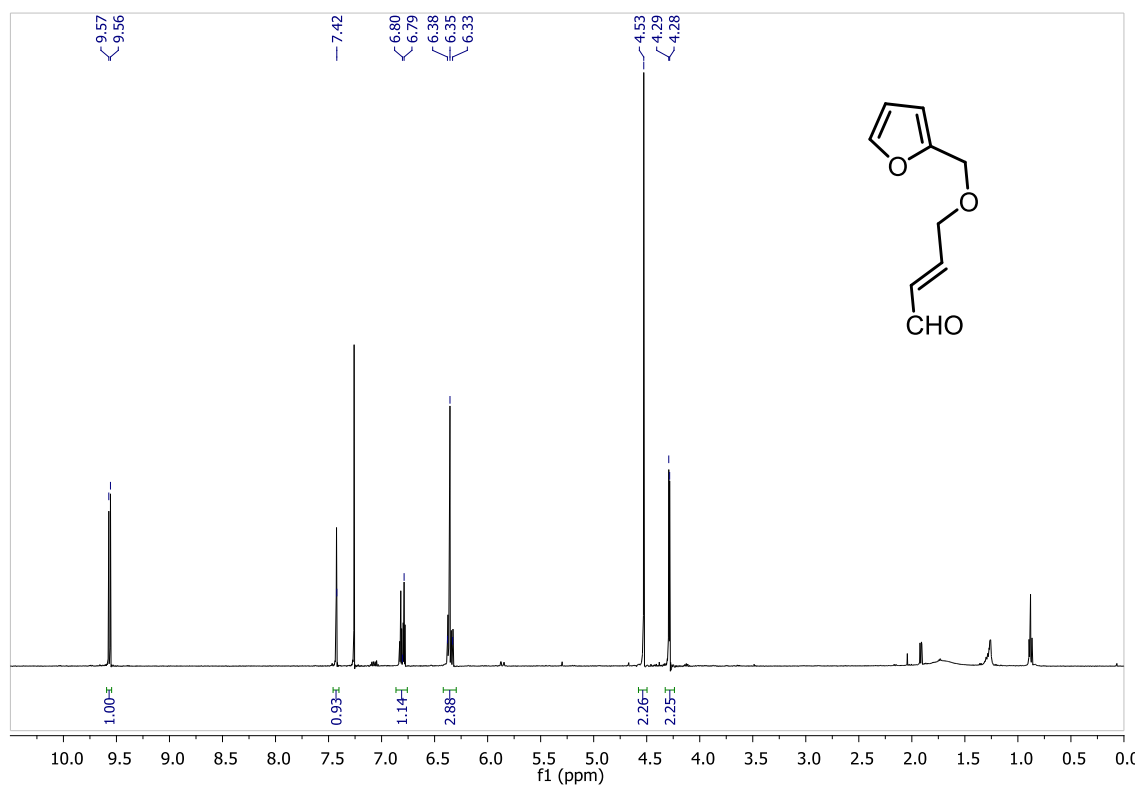
³⁶ S. Bräse, N. Volz, F. Gläser, M. Nieger, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2012**, 8, 1385.

7. SUPPORTING INFORMATION

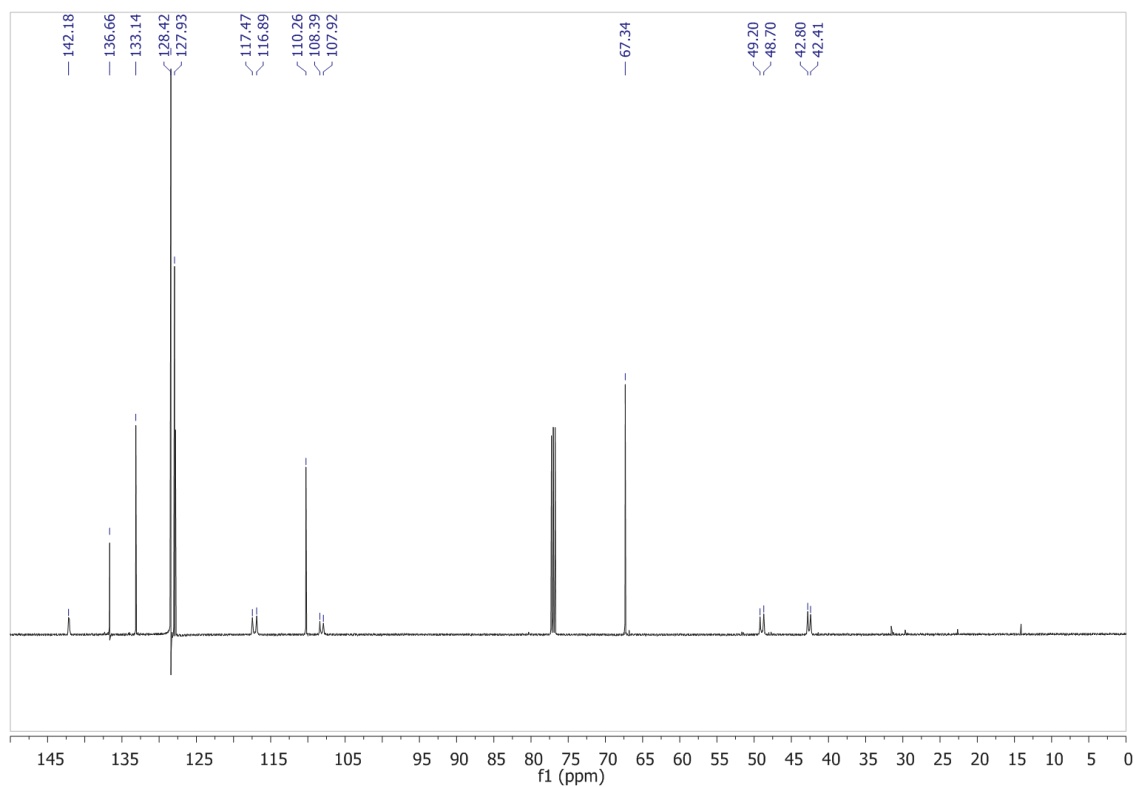
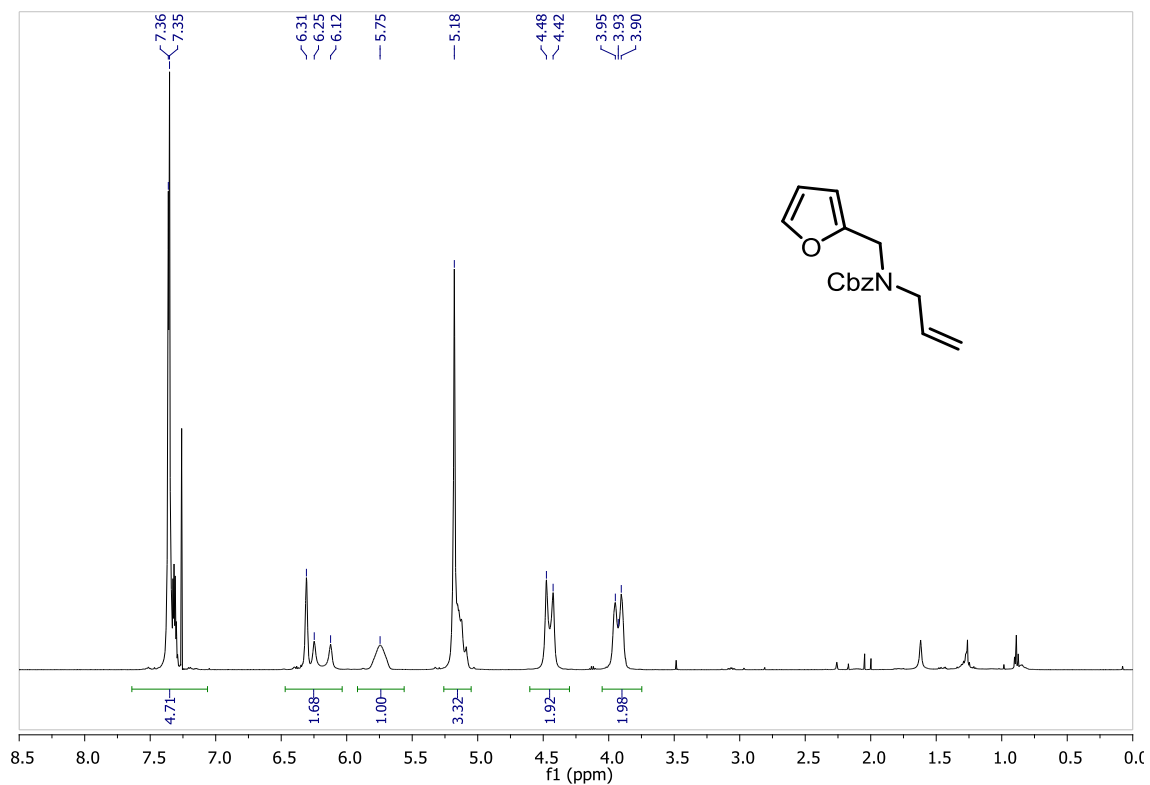
7. SUPPORTING INFORMATION

(¹H-RMN, ¹³C-RMN, IR, HPLC)

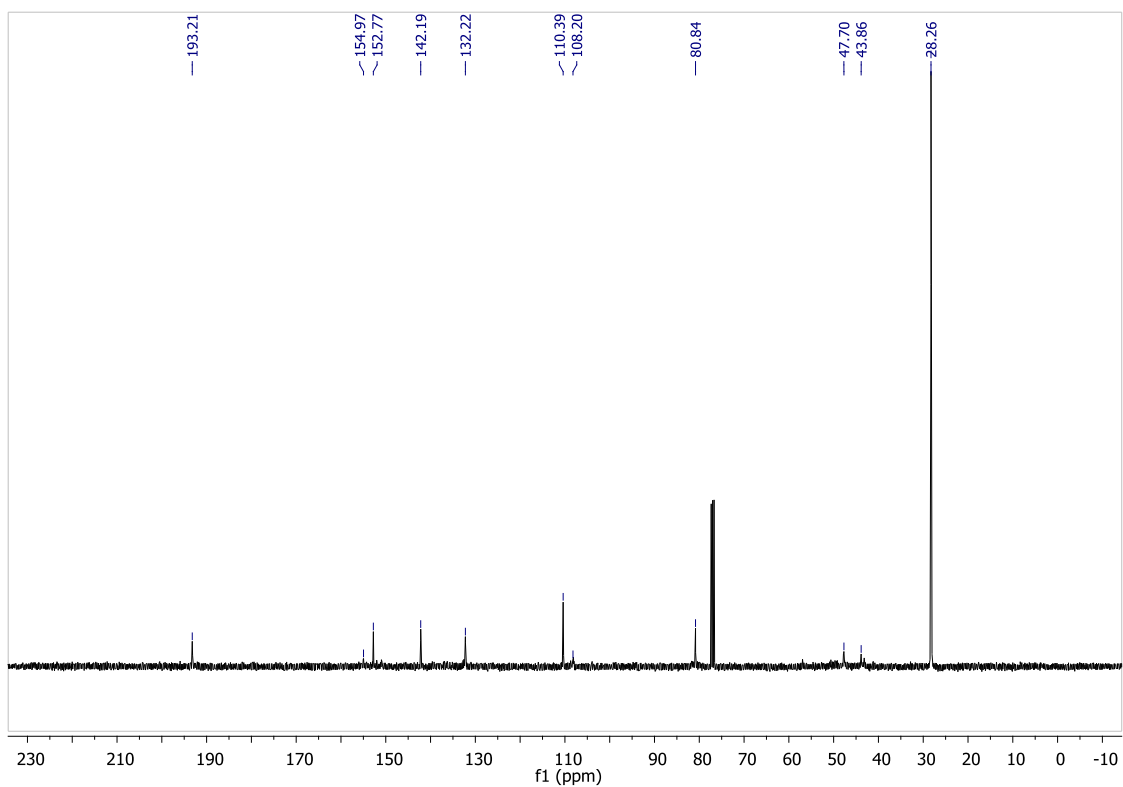
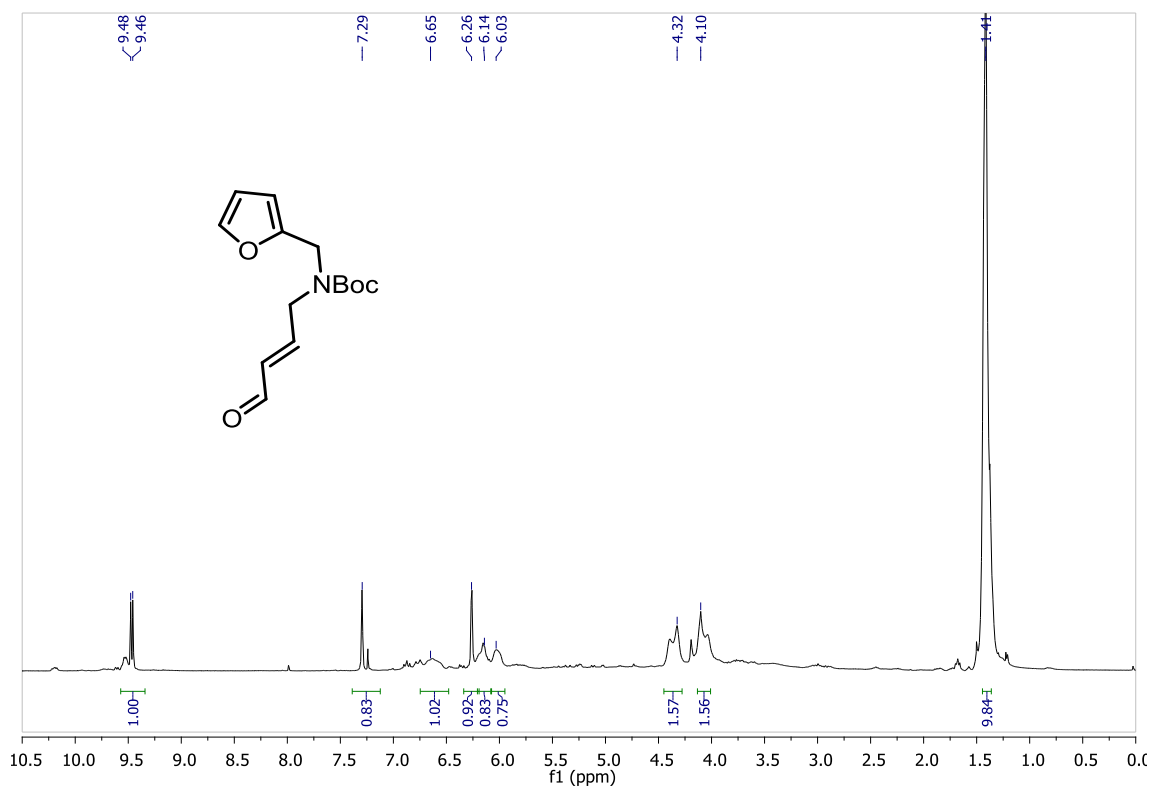
(*E*)-4-(furan-2-ylmethoxy)but-2-enal (**3**)



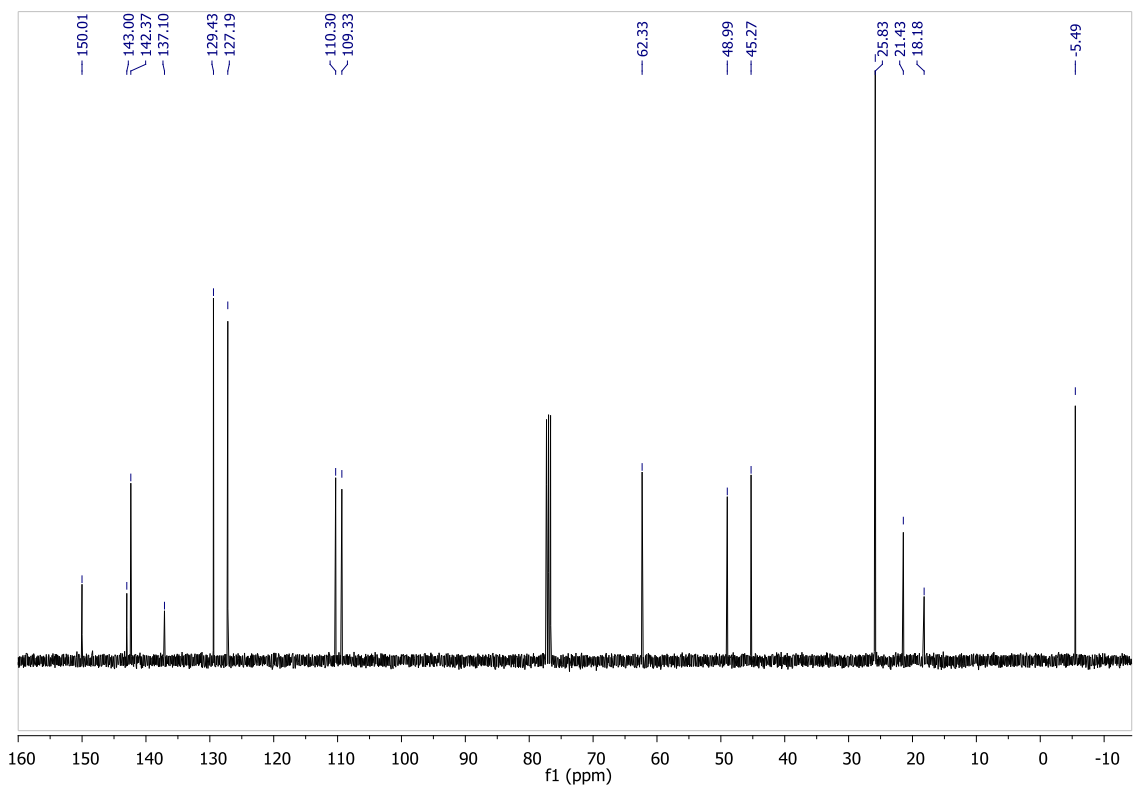
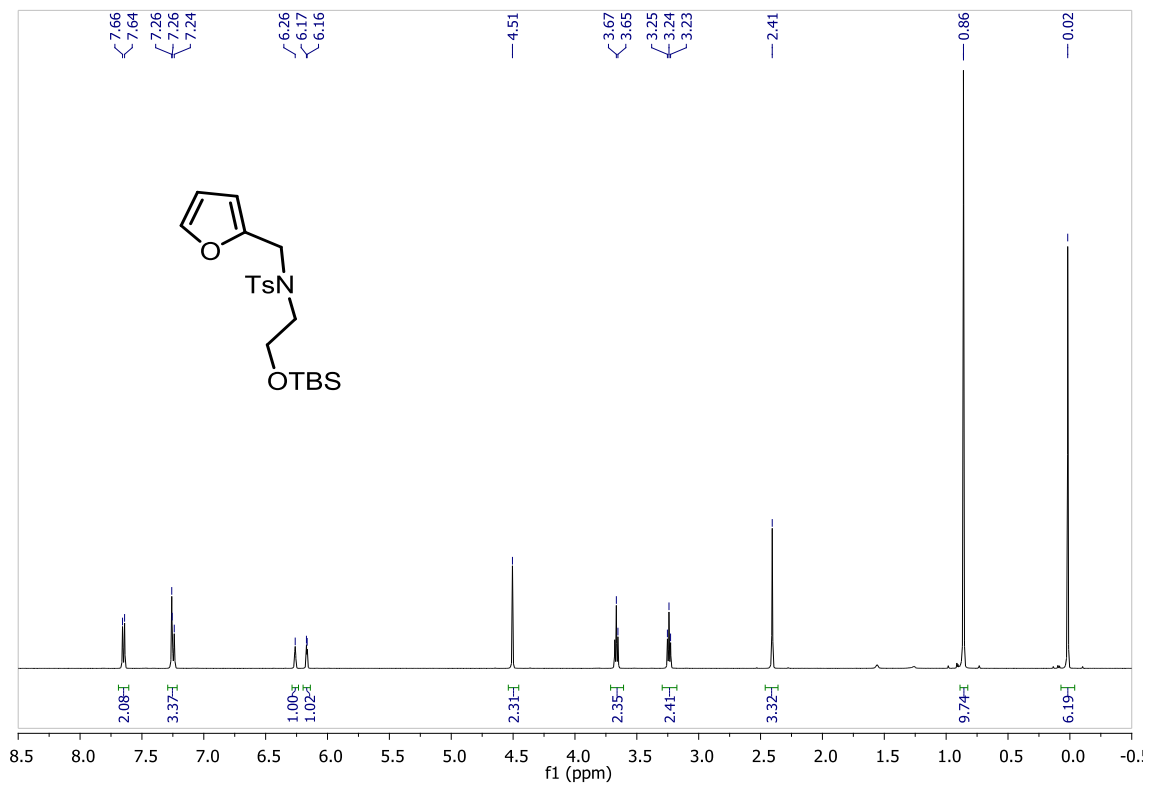
benzyl allyl(furan-2-ylmethyl)carbamate (20)



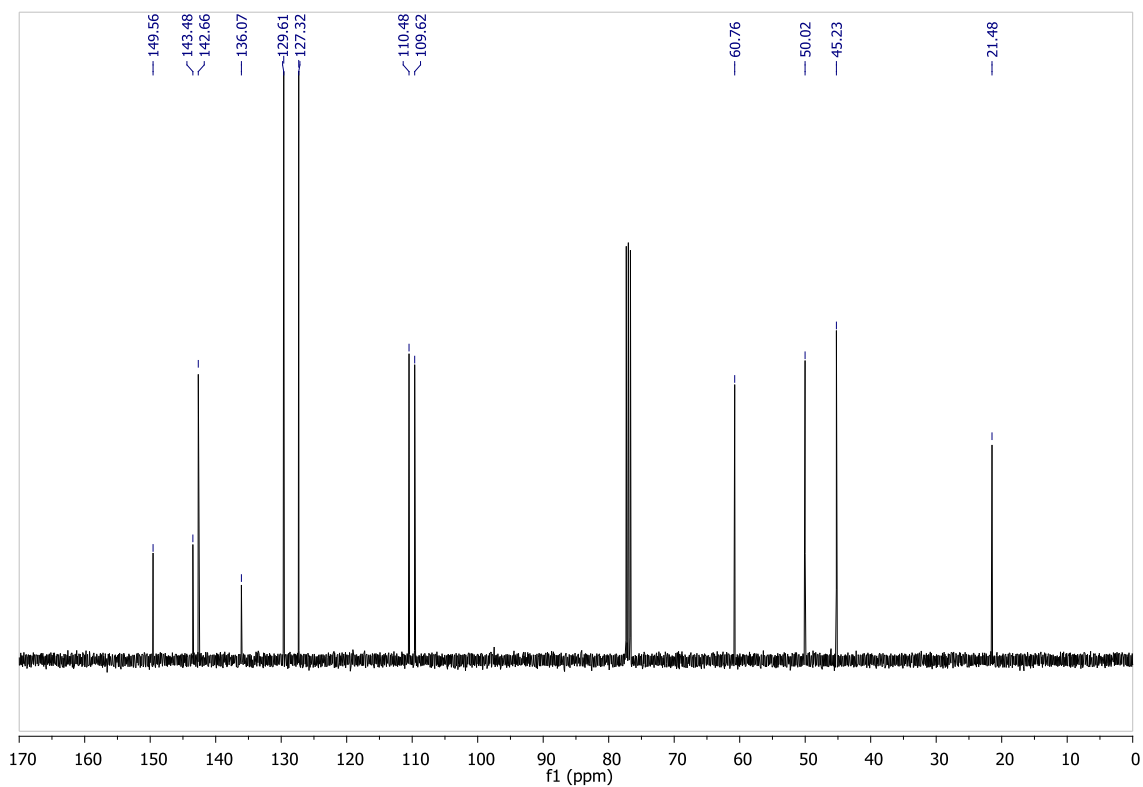
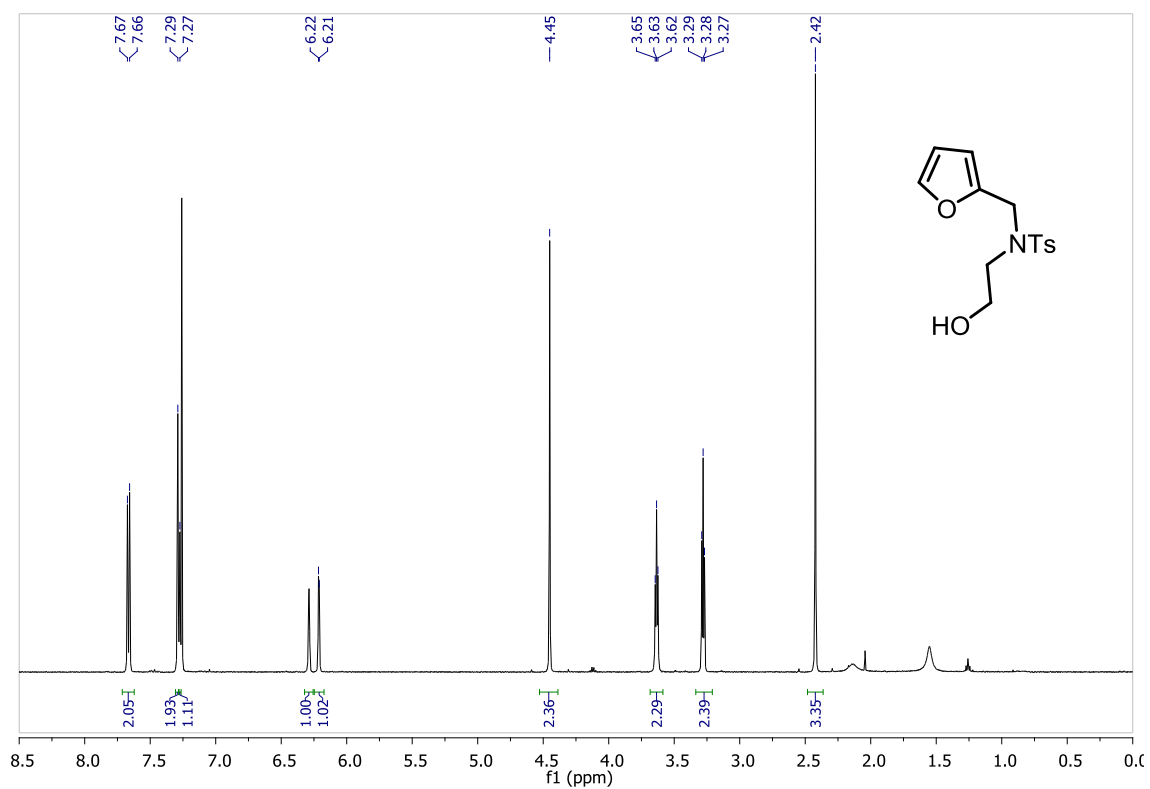
***tert*-Butyl (E)-(furan-2-ylmethyl)(4-oxobut-2-en-1-yl)carbamate (26)**



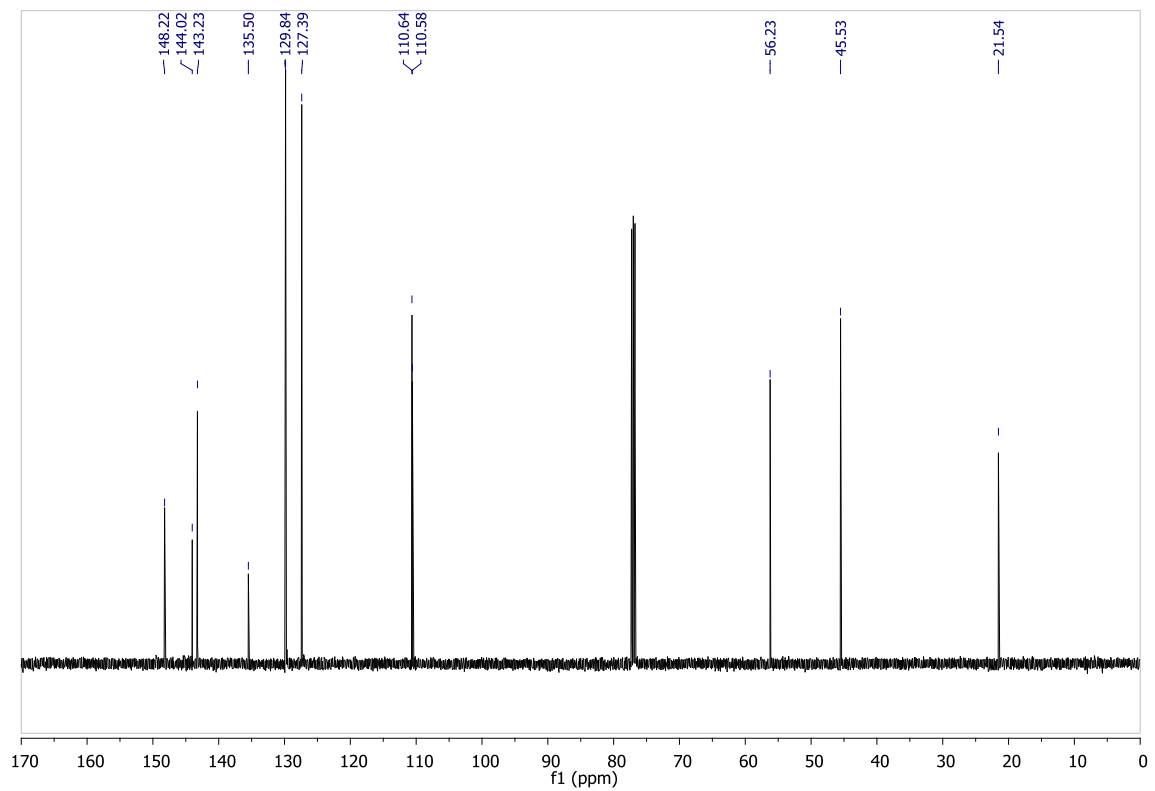
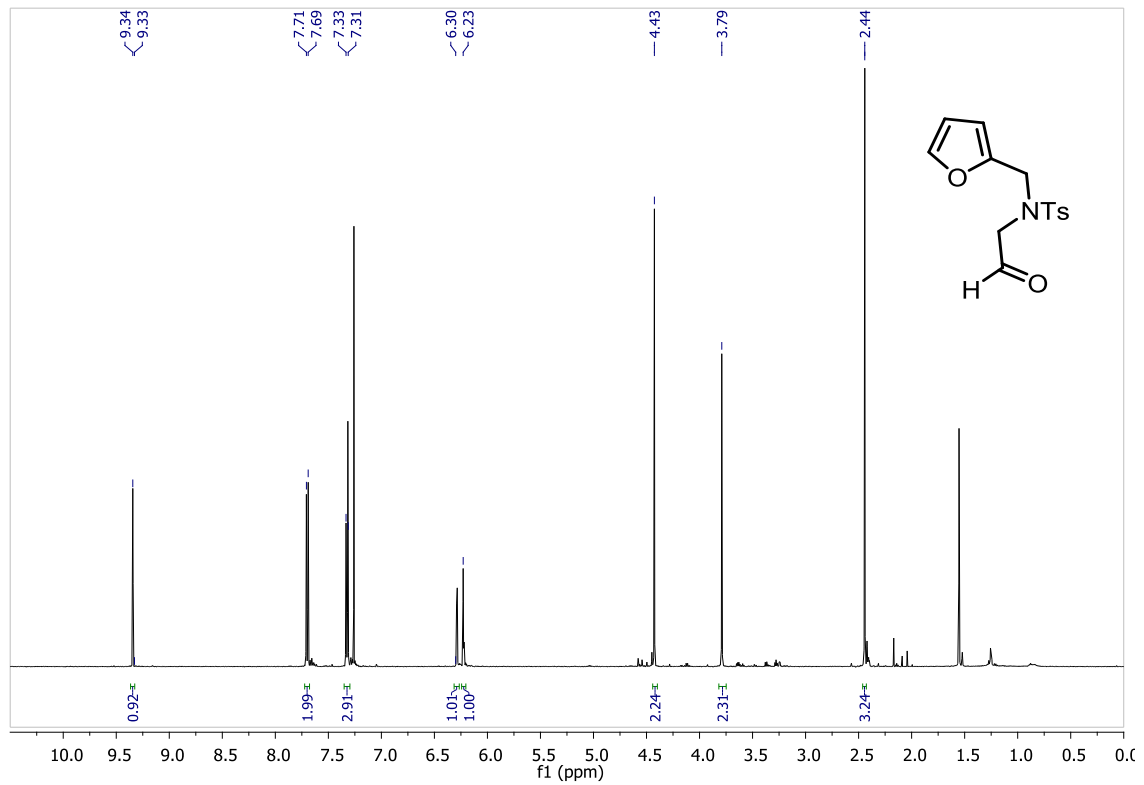
N-(2-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)ethyl)-N-(furan-2-ylmethyl)-4-methylbenzenesulfonamide (37)



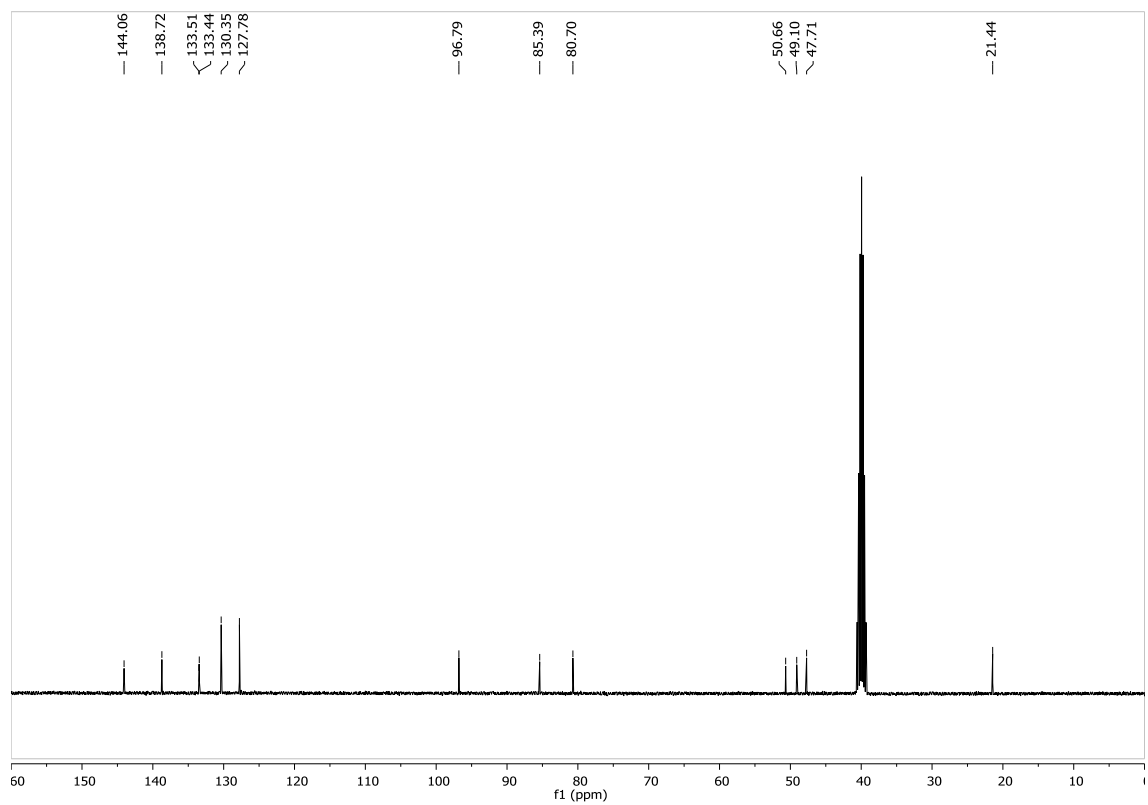
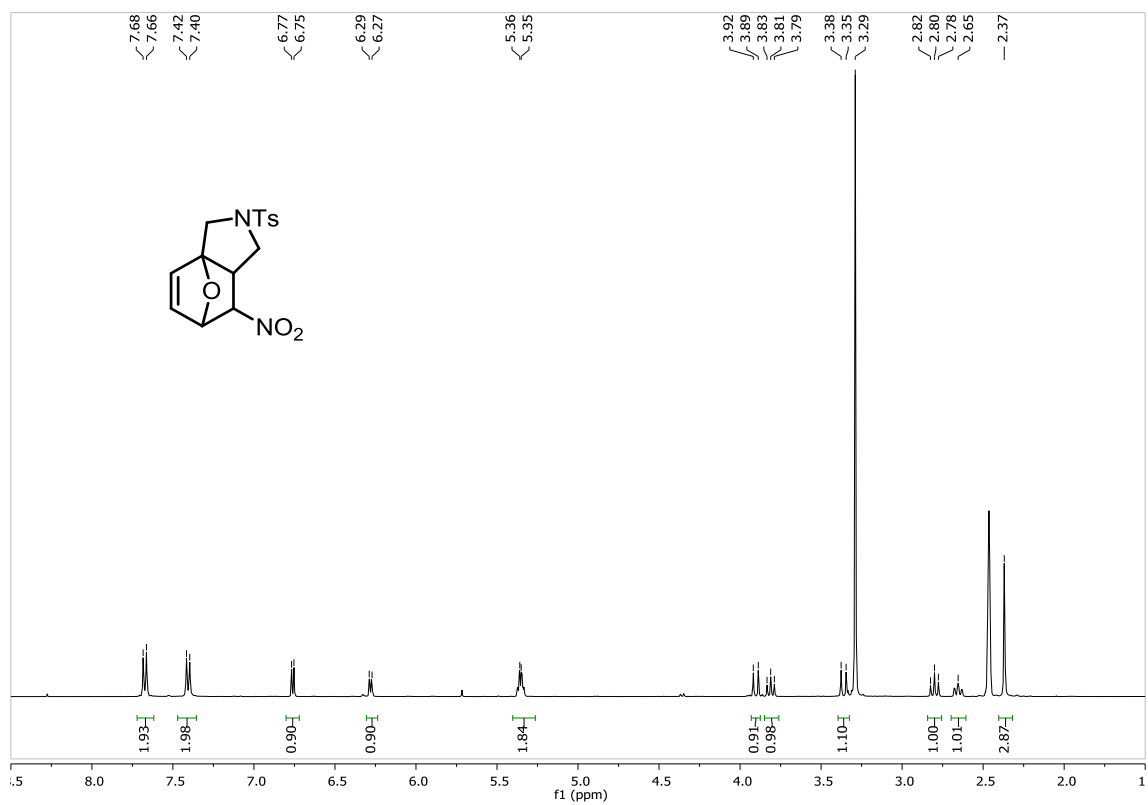
N-(furan-2-ylmethyl)-N-(2-hydroxyethyl)-4-methylbenzenesulfonamide (38)



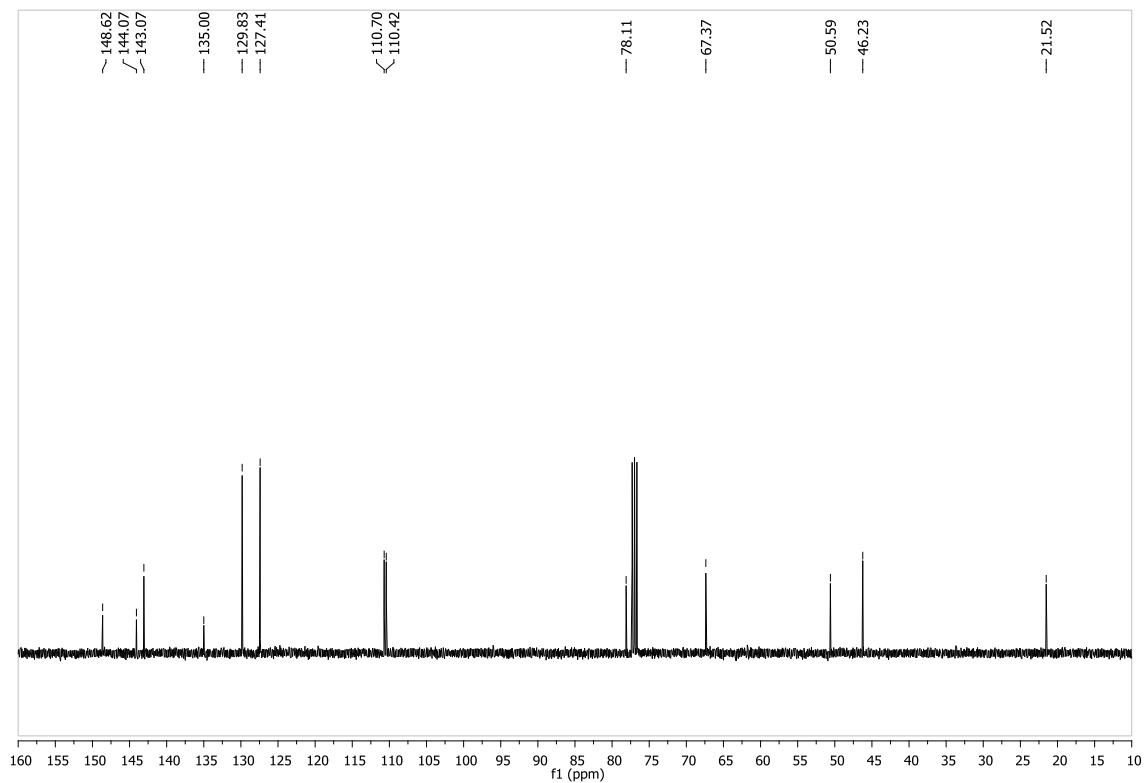
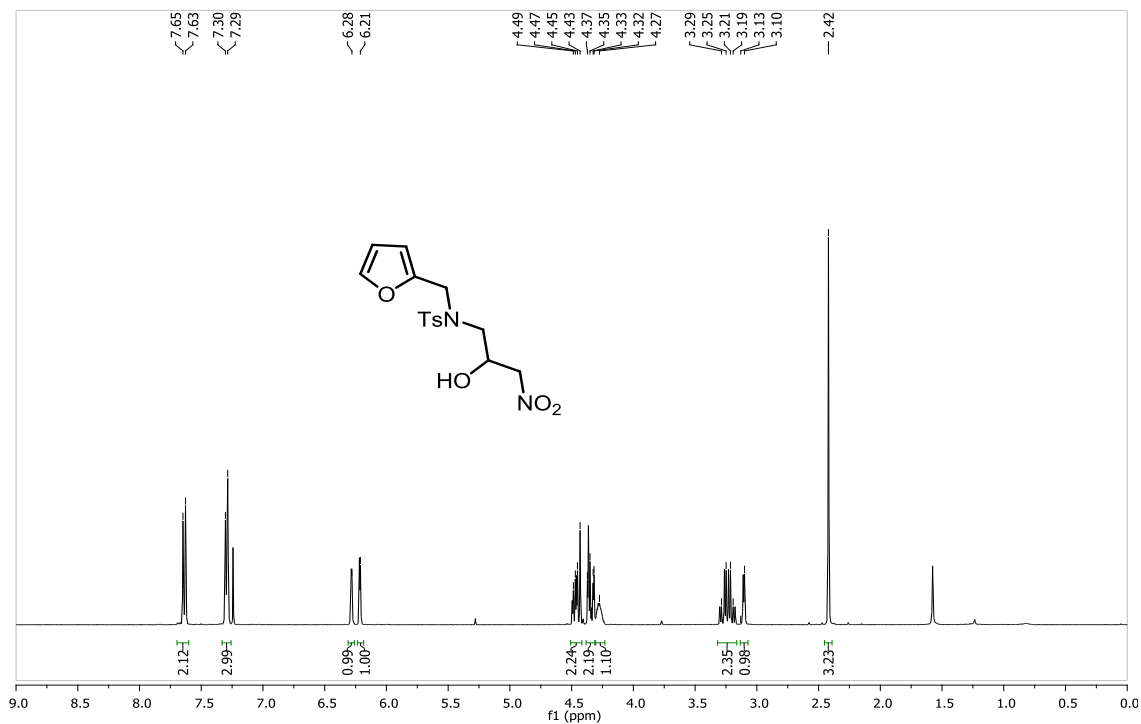
N-(furan-2-ylmethyl)-4-methyl-N-(2-oxoethyl)benzenesulfonamide (39)



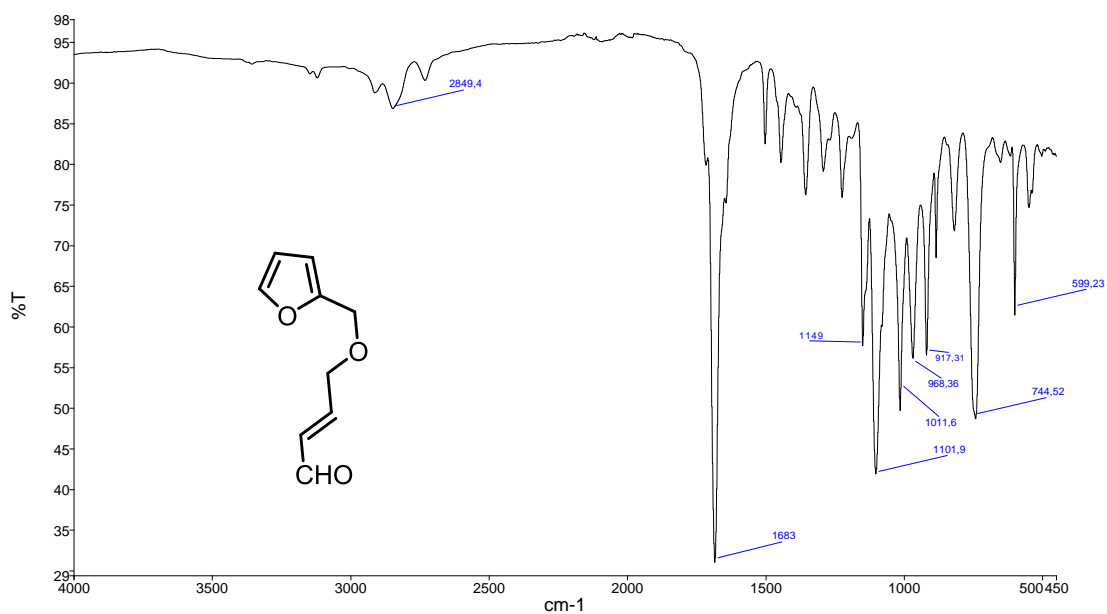
7-Nitro-2-tosyl-1,2,3,6,7,7a-hexahydro-3a,6-epoxyisoindole (40)



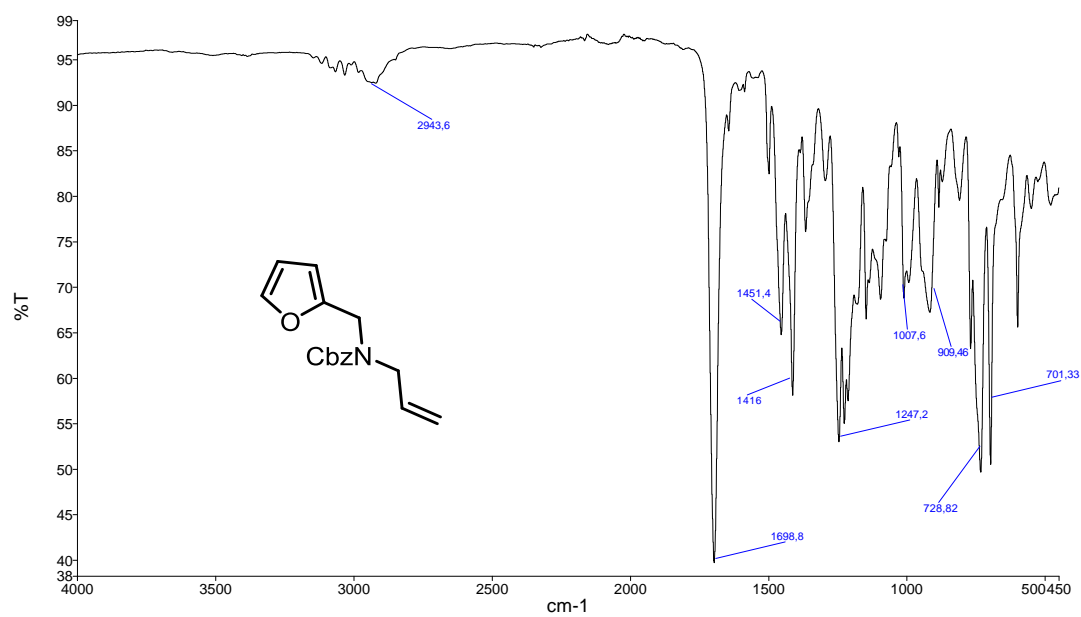
N-(Furan-2-ylmethyl)-N-(2-hydroxy-3-nitropropyl)-4-methylbenzenesulfonamide (42)



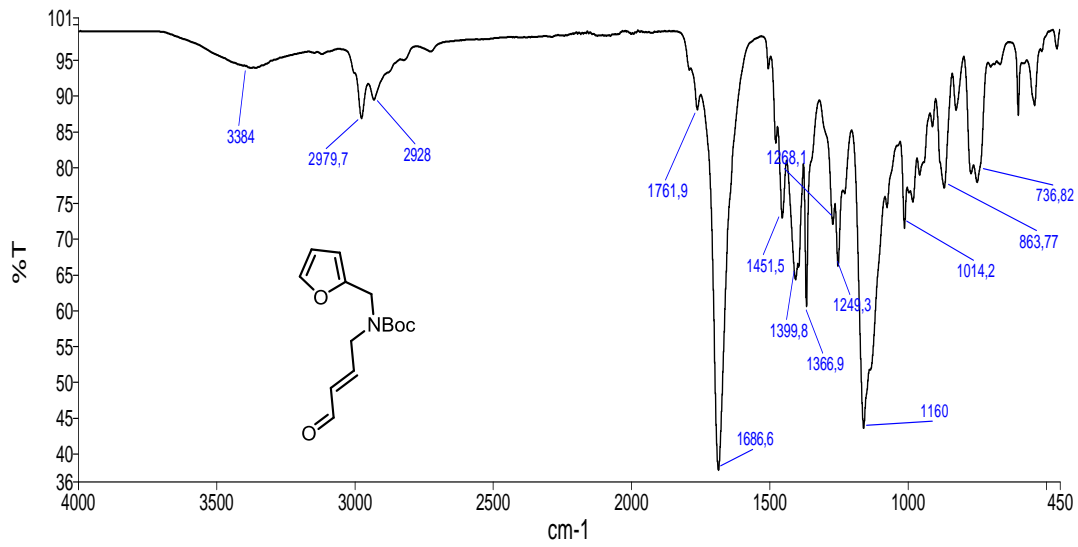
(E)-4-(furan-2-ylmethoxy)but-2-enal (3)



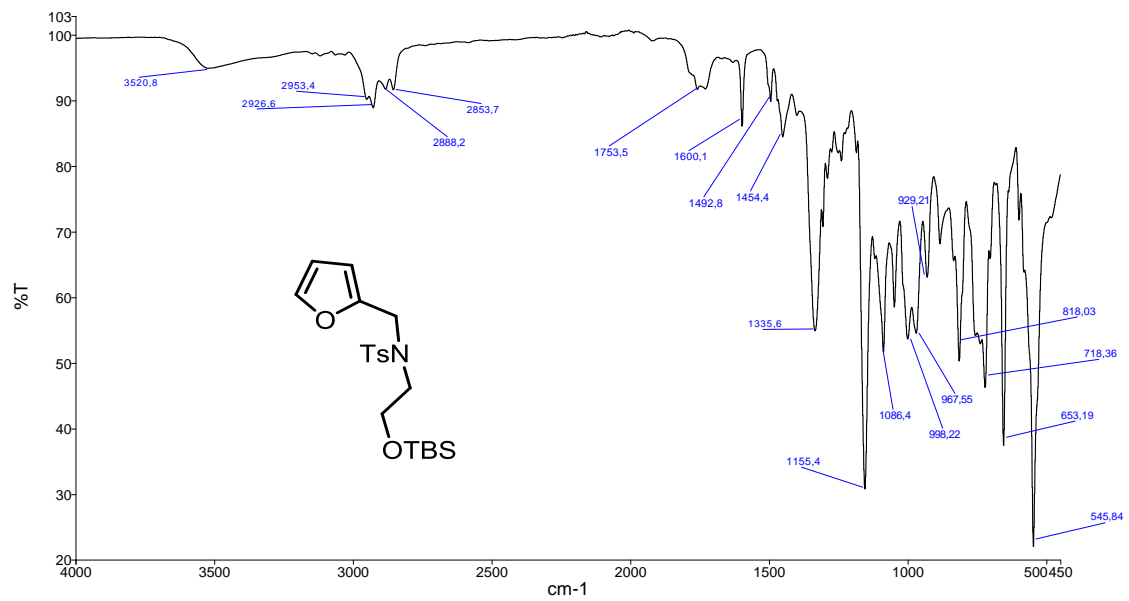
benzyl allyl(furan-2-ylmethyl)carbamate (20)



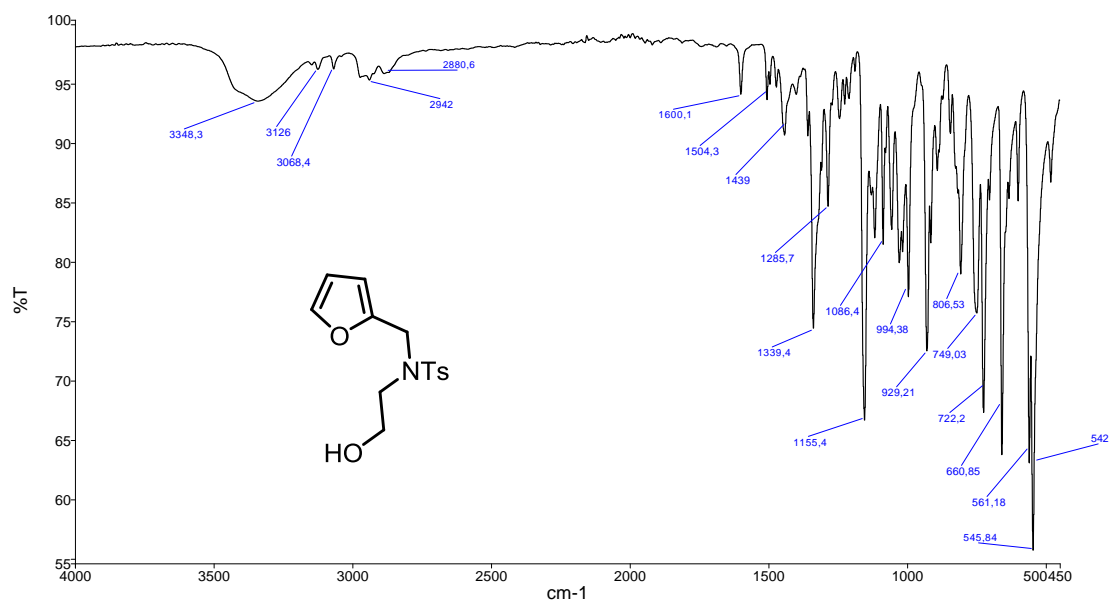
***tert*-Butyl (E)-(furan-2-ylmethyl)(4-oxobut-2-en-1-yl)carbamate (26)**



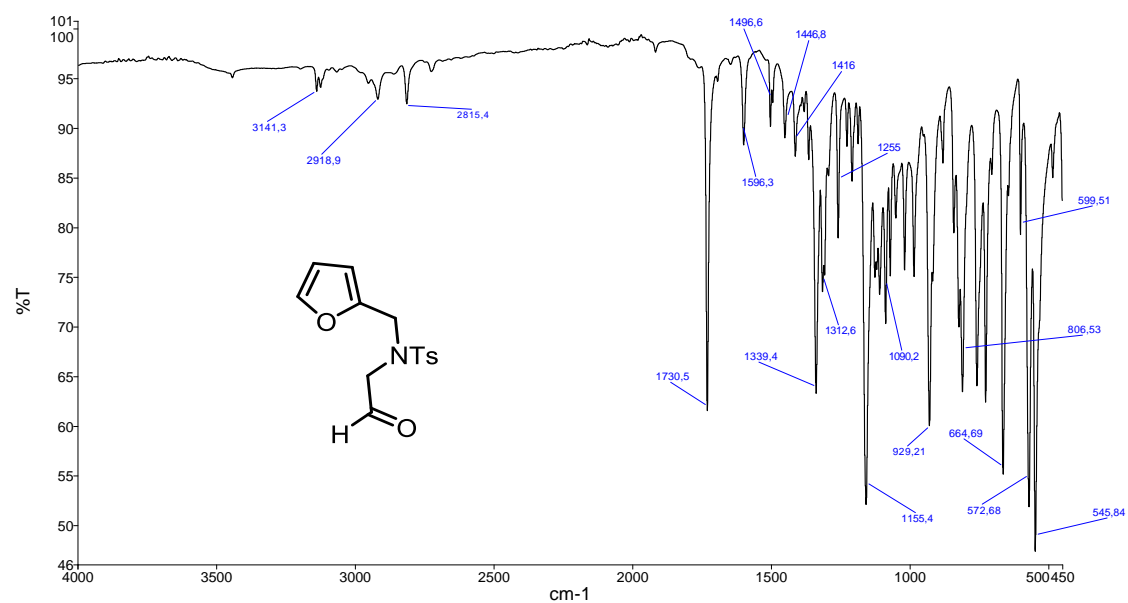
N-(2-((*tert*-butyldimethylsilyloxy)ethyl)-N-(furan-2-ylmethyl)-4-methylbenzenesulfonamide (37)



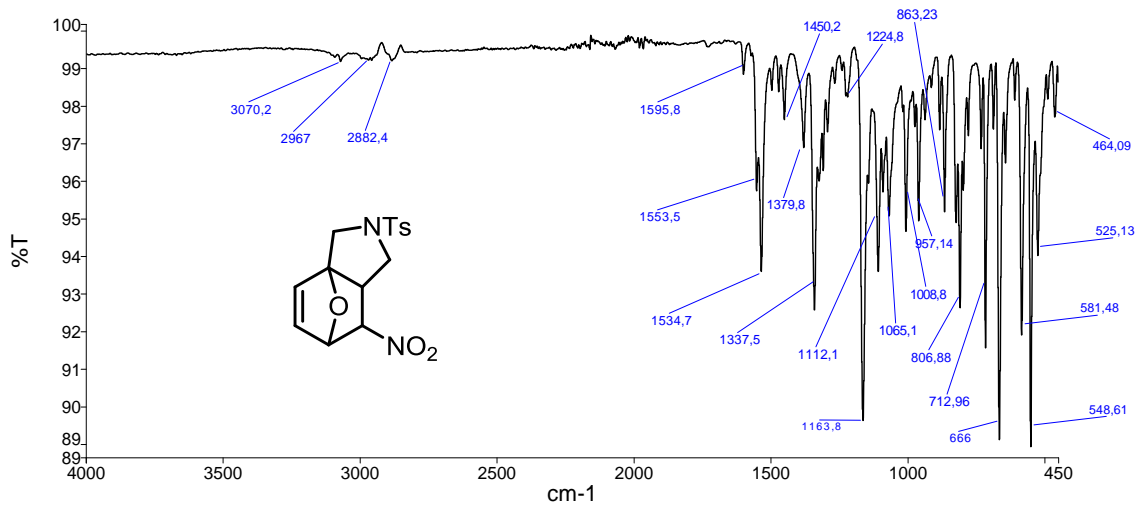
N-(furan-2-ylmethyl)-N-(2-hydroxyethyl)-4-methylbenzenesulfonamide (38)



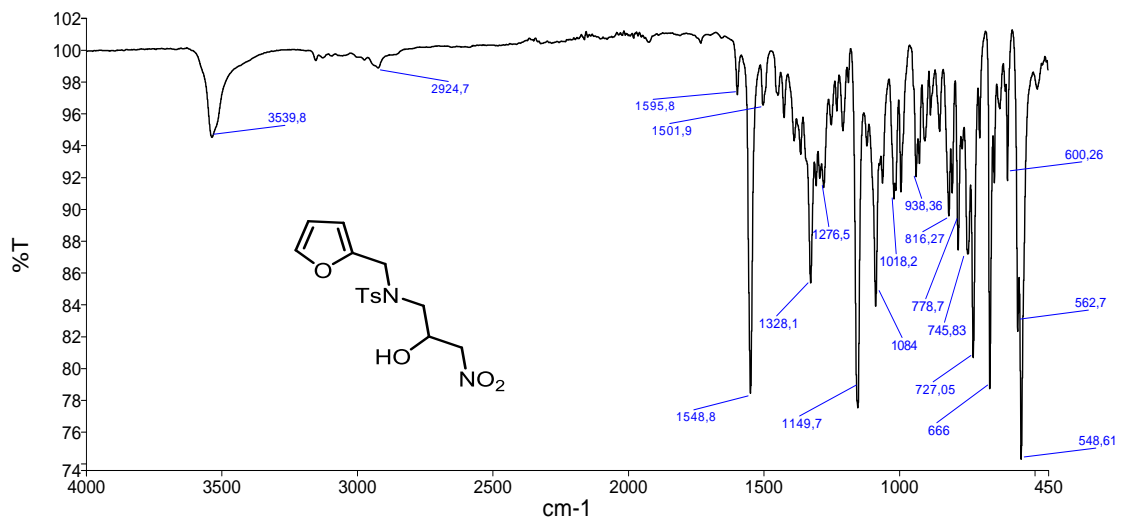
N-(furan-2-ylmethyl)-4-methyl-N-(2-oxoethyl)benzenesulfonamide (39)



7-Nitro-2-tosyl-1,2,3,6,7,7a-hexahydro-3a,6-epoxyisoindole (42)

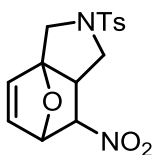


N-(Furan-2-ylmethyl)-N-(2-hydroxy-3-nitropropyl)-4-methylbenzenesulfonamide (40)

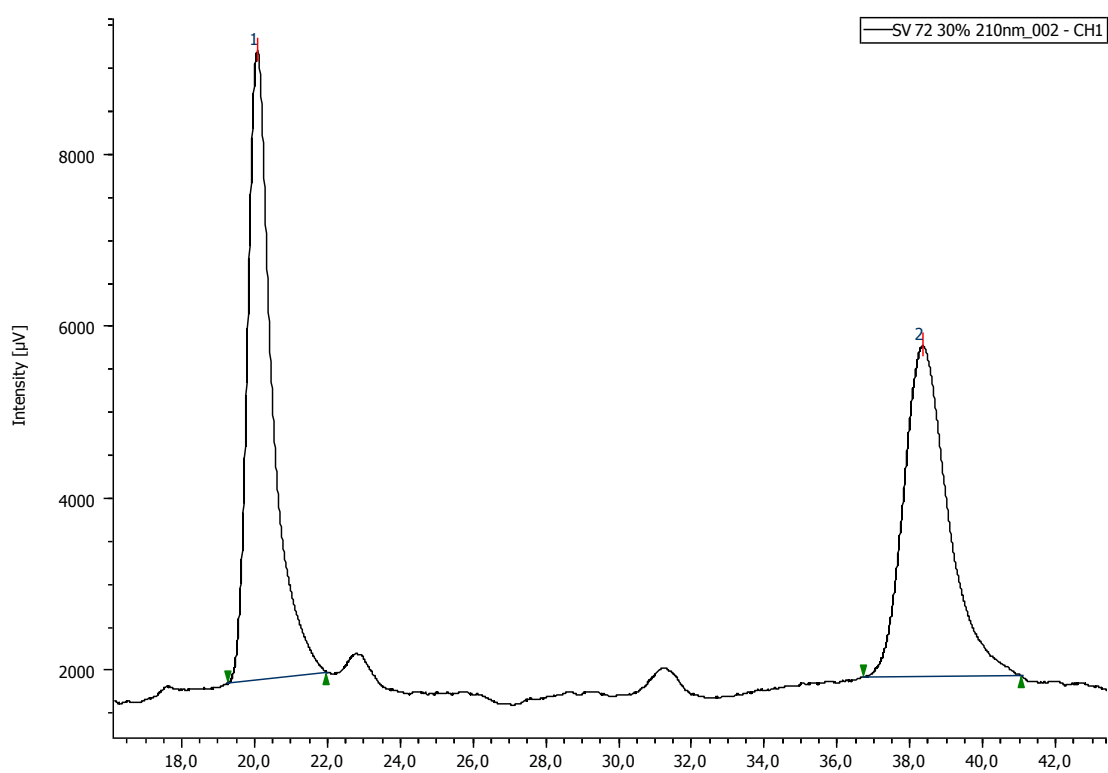


Chiral HPLC analysis:

7-Nitro-2-tosyl-1,2,3,6,7,7a-hexahydro-3a,6-epoxyisoindole (42)

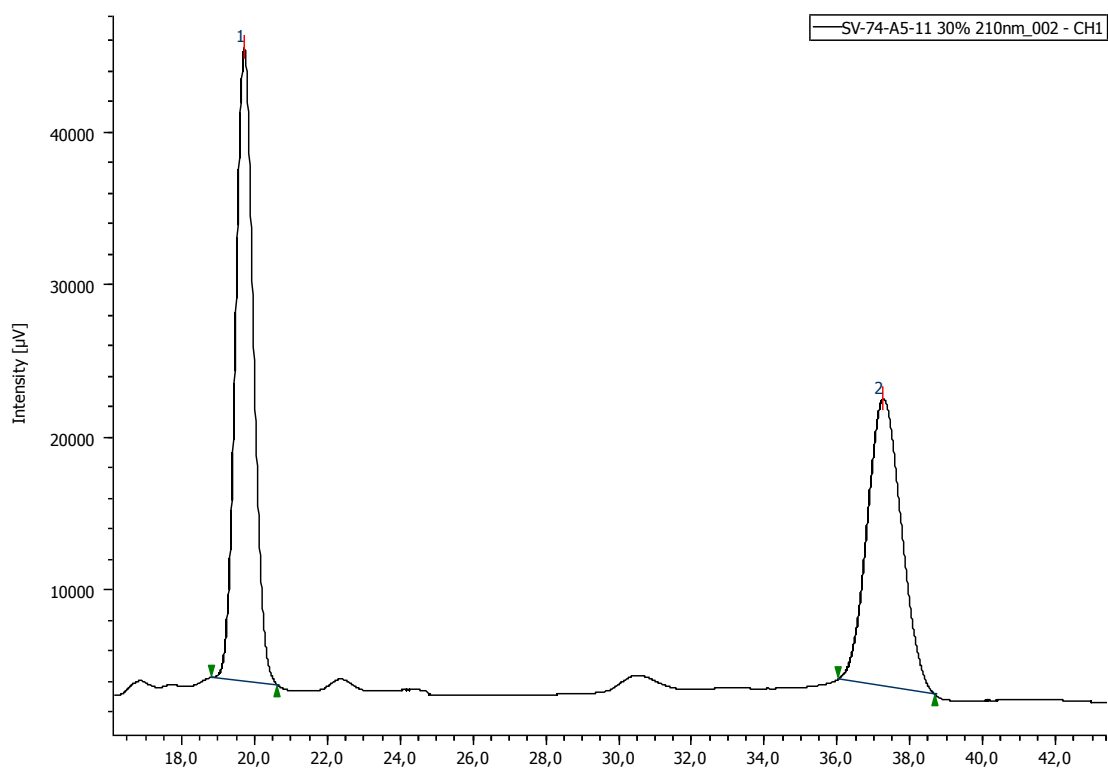


Racemic molecule (in the absence of catalyst):



Peak Name	t _R	Area	Height	Area%	Height%	Symmetry Factor
1	20,075	344221	7305	51,405	65,548	1,691
2	38,308	325403	3839	48,595	34,452	1,399

In the presence of a chiral organocatalyst (thiourea II):



Peak Name	t _R	Area	Height	Area%	Height%	Symmetry Factor
Unknown	19,717	1423317	41453	53,733	68,782	1,064
Unknown	37,242	1225537	18815	46,267	31,218	1,081

