

CICLOADICIÓN DIELS-ALDER DE FURANO EN AGUA

Jeisson David Corredor

Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia. Av. Central del Norte 39-115. Tunja, Boyacá, Colombia.

jeissondavid.corredor@uptc.edu.co

PALABRAS CLAVE

Química Verde

Cicloaddición Diels-Alder

Furano

Agua

RESUMEN: En esta revisión, se compilan los aspectos metodológicos más relevantes de la cicloaddición Diels Alder llevada a cabo sobre moléculas que contienen el fragmento furano, cuando se emplea el agua como medio de reacción. También se resumen las implicaciones químicas descritas por los autores en sus publicaciones. En general, estos estudios han contribuido al entendimiento de la cicloaddición Diels Alder. La metodología sintética que emplea el agua como solvente de reacción puede desarrollarse a nivel preparativo y como etapa clave en investigaciones avanzadas

DIELS-ALDER CYCLOADDITION OF FURAN ON WATER

KEYWORDS

Green Chemistry

Diels-Alder

Cycloaddition

Furan

Water

ABSTRACT: In this review, the most relevant methodological aspects of the Diels Alder cycloaddition carried out on molecules containing the furan fragment are compiled when water is used as a reaction medium. The chemical implications described by the authors in their publications are also summarized. In general, these studies have contributed to the understanding of the Diels Alder cycloaddition. The synthetic methodology with water as a reaction solvent can be developed at the preparatory level and as a key step in advanced research.

INTRODUCCION

El desempeño extraordinario que ha tenido el agua como solvente en ciertos tipos de reacciones le ha consolidado como una alternativa importante en cuanto al cambio de disolventes en síntesis orgánica verde. Tradicionalmente no se ha prestado atención al uso de agua en procesos de síntesis debido a la inmiscibilidad entre fases y algunas evidencias de incompatibilidad con los reactivos. En algunos casos, estas características conducen a productos no deseados o a la misma inhibición de la reacción. Sin embargo, los investigadores Diels, Alder, Woodward, Rideout, Breslow y otros autores[1-8], demostraron que las reacciones Diels Alder de compuestos no polares, son posibles en presencia de agua y transcurren con mayor velocidad y selectividad. De esta forma se abrieron las puertas a muchos estudios de síntesis orgánica, que emplean agua y soluciones acuosas como medios de reacción, obteniéndose muy buenos resultados. Algunos estudios de Cicloaddición Diels Alder se han enfocado en la utilización de co-solventes y/o modificaciones de los sustratos, encaminados a mejorar la solubilidad en agua, mientras que otros estudios afirman que la inmiscibilidad de las fases acuosa y orgánica constituye una ventaja considerable[4,5,8].

Por otra parte, el anillo furano es considerado una estructura relevante en la preparación de muchos compuestos de interés industrial y farmacológico[9]. Su empleo como dieno en la cicloaddición Diels Alder permite la preparación de aductos oxigenados, que pueden transformarse fácilmente en estructuras aromáticas sustituidas de forma específica, lo que constituye una ventaja en los procedimientos sintéticos[10]. Al igual que en el caso del ciclopentadieno, la cicloaddición Diels Alder del furano ha sido ampliamente estudiada, implementando también el agua como medio de reacción del proceso[4,8,9].

En la presente revisión se mencionan los aspectos químicos y experimentales más relevantes de estudios de Cicloaddición Diels Alder

Estudios de síntesis en agua y preparación de nuevas especies

En el año 1931, en el transcurso de sus estudios acerca de la recién descubierta reacción de cicloaddición, los científicos Diels y Alder intentaban preparar la biomolécula cantarhidrina, dada su relevante actividad biológica. Inicialmente, la síntesis se desarrolló a partir de furano y anhídrido maléico, empleando éter como solvente obteniéndose el aducto en configuración *endo*. Posteriormente observaron que, tras agitación prolongada de una solución acuosa caliente de ácido maléico, el furano se disolvía, dando el aducto correspondiente, al cual también le asignaron la configuración *endo*. Esta característica se asignó teniendo en cuenta los resultados experimentales de transformaciones químicas del producto, cuyo comportamiento fue similar al de los aductos obtenidos en éter y mediante cicloaddición del ciclopentadieno. Sin embargo, el aducto no pudo ser aislado[11]. La estructura se muestra en la *Figura 1*.

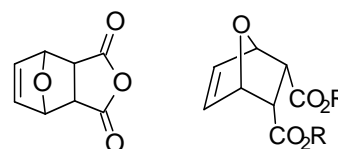


Figura 1. Estructura propuesta para el aducto obtenido por Diels y Alder[11]

En 1948, el estudio fue retomado por Woodward y Baer, los cuales demostraron que la configuración del aducto obtenido en agua era *exo*, y que la selectividad cambiaba dependiendo de las condiciones de la

reacción. Ellos tampoco tuvieron éxito en el aislamiento del aducto *endo*, y reportaron un alto grado de reversibilidad de la reacción y la inestabilidad del aducto que se evidenciaba por la obtención de ácido maléico y furano cuando se intentaba separar del medio[12]. Bearson y Swidler estudiaron la cinética de la reacción y establecieron que la relación de isómeros no depende de las condiciones, sino del tiempo de reacción[11]. Stockman por su parte, empleó un método titrimétrico con el cual pudo confirmar la reversibilidad de la reacción[11].

En 1962, Anet realizó el primer estudio de Resonancia Magnética Nuclear en el sistema, demostrando que el isómero *endo* es formado inicialmente a una velocidad 4 veces mayor que el aducto *exo* (Figura 2). Además, observó que transcurridos 10 días de reacción, la solución presenta una composición equivalente de los dos isómeros [13]. Complementando esta investigación, Eggelte, Koning y Huisman, en 1973, realizaron múltiples experimentos con el fin de aislar el isómero *endo*. Mediante la evaporación del medio de reacción (agua), a temperatura ambiente durante una semana, lograron obtener pequeños cristales con los que pudieron inducir la precipitación de una solución concentrada del compuesto. En la investigación también realizaron la comparación entre la reacción realizada en agua deuterada, y solventes polares como metanol deuterado y DMSO, encontrando que en agua transcurre más rápido que en los solventes orgánicos mencionados. Adicionalmente, encontraron que el agua inhibe la reacción de furano con ácido fumárico mediante precipitación del ácido[11].

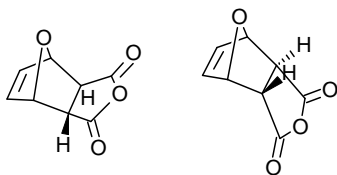


Figura 2. Estructuras Exo (Izquierda) y Endo (Derecha) descritas por Anet[13]

En 1951, el estudio desarrollado por Kwart y Burchuk, describe la síntesis de aductos de maleimidas con exceso de furano en agua. El procedimiento consiste en el calentamiento de una mezcla de reactivos durante 10 h a 90°C en atmósfera inerte, de esta forma se obtiene el producto *exo* casi puro. El isómero *endo* se obtuvo a temperatura ambiente después de 4-7 días, y se demostró que mediante calentamiento en solventes orgánicos o por irradiación con luz intensa, se puede convertir en el isómero *exo*[14].

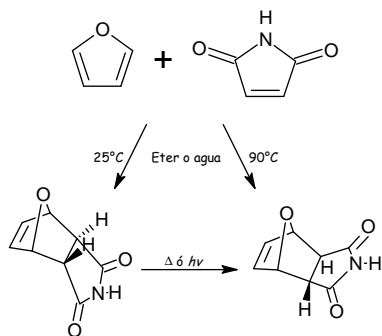


Figura 3. Fragmento de la ruta sintética desarrollada por Kwart y Burchuk[14]

Sternbach y Rossana, en 1982, presentaron un estudio que proponía la implementación de la cicloadición intramolecular de derivados furánicos para la preparación de moléculas con anillos fusionados de 6 y 5 átomos

(Figura 3). El procedimiento experimental se desarrolló en varios solventes, como agua y mezcla de agua con etanol en proporción 5:2.

La reacción acuosa presentó bajo rendimiento, así como la reacción desarrollada en acetonitrilo, benceno y dicloroetano. Por su parte, la reacción en mezcla agua:etanol presentó un rendimiento del 93% y alta selectividad. El bajo rendimiento en agua se atribuyó a la formación de micelas que retardarían la reacción, pero no se planteó ninguna explicación al rendimiento obtenido en la mezcla[15].

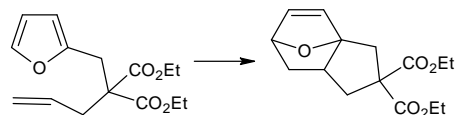


Figura 4. Reacción objetivo del estudio realizado por Sternbach y Rossana[15]

En 1985, Royen, Mijngheer y De Clercq implementaron una metodología empleando agua para la síntesis de cetoesteroides (Figura 5), obteniendo altos rendimientos y selectividad. La reacción se desarrolló a bajas concentraciones, mediante agitación durante 15-30 minutos y la separación del producto se realizó por filtración del precipitado. La reacción no pudo extraerse con solventes orgánicos debido a que en contacto con estos el proceso químico se revierte. Los autores sugirieron que la reacción es activada por formación de puentes de hidrógeno con la estructura del producto, por lo que su estabilidad se pierde debido al cambio del medio de reacción. Se encontró como desventaja que el aumento de concentración de la reacción y la preparación en mayor escala disminuye el rendimiento[16].

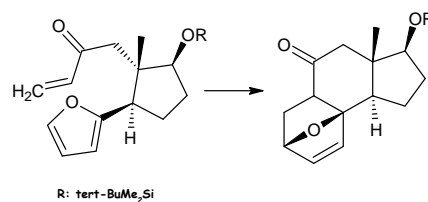


Figura 5. Precursor de cetoesteroides obtenido mediante cicloadición Diels Alder[16]

En 1992, los autores Pindur, Lutz y Otto, reportaron dentro de su revisión, la preparación intramolecular de aductos Diels Alder empleando agua y mezclas de agua con co-solventes como alcoholes. En estos procesos se da la aceleración de la reacción hasta en 5800 veces con preferencia por la formación del isómero *endo* [17].

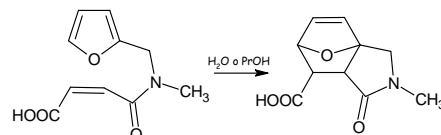


Figura 6. Reacción intramolecular de ácido N-furfuril-N-metilmaleámico[17]

En 1994, Gerard Jener presentó una investigación en la que determinó que la presión no ejerce un efecto significativo, cuando la reacción se lleva a cabo en agua, mientras que en solventes como diclorometano este efecto es más importante. El autor estableció que existe correlación entre la densidad de energía de cohesión y la selectividad (Figura 7). También relacionó la polaridad del medio con la velocidad de reacción, encontrándose que la dependencia no es bien definida y requiere tener

en cuenta el aporte de interacciones hidrofóbicas, para explicar de forma adecuada el comportamiento del sistema químico[18].

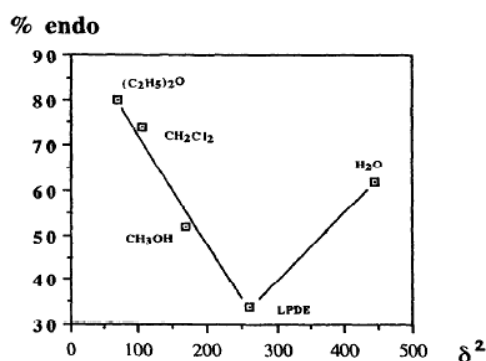


Figura 7. Endoselectividad versus energía de cohesión de solventes δ^2 en la reacción de adición a alta presión de metil vinil cetona a furano[18]

En 1998, se publicó el libro titulado *Organic Synthesis in water*, en el cual, el científico P Garner realizó una revisión de las principales publicaciones en el área, comenzando con las realizadas por Diels y Alder. Entre los trabajos más destacados, descritos por el autor, se encuentra el realizado por los autores Hopff y Rautenstrauch que efectuaron la reacción mediante una dispersión acuosa (1942); la síntesis estereoselectiva de anti fúngicos en agua, con un rendimiento superior al 90%, empleando sonicación para promover la reacción y condiciones suaves de temperatura entre 22-45°C (Saksena et. al. 1993); la determinación de constantes de velocidad medidas en agua y n-propanol, para moléculas derivadas del furano, evidencian que a mayor carácter hidrófobo de los sustituyentes disminuye la velocidad de reacción (Blokzijl y Enggberts 1991, *Figura 8*). También se reportan estudios que emplean catalizadores como β -ciclodextrinas y sales como el cloruro de calcio.

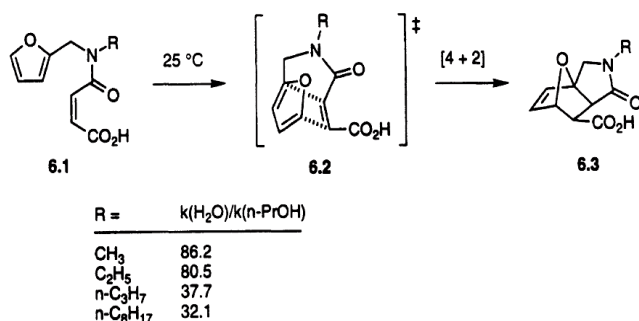


Figura 8. Constantes de velocidad relativas en función del sustituyente.

Un caso particular es la reacción desarrollada por Wang y Roskamp (1992), que tras infructuosos esfuerzos por realizar la cicloadición intramolecular mostrada en la *Figura 8*, lograron obtener la mezcla de aductos deseados mediante adsorción sobre silica gel saturada con agua, y posterior irradiación con microondas[1].

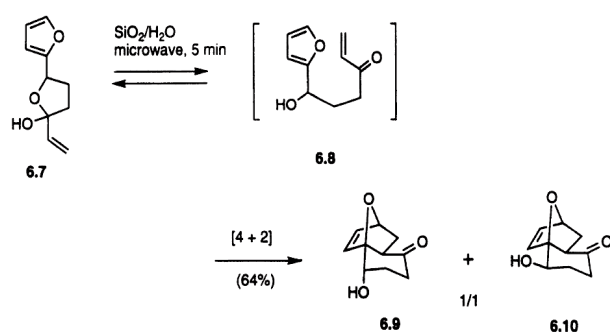


Figura 9. Cicloadición Intramolecular desarrollada sobre silica gel[1]

A partir de estos trabajos se plantearon varias hipótesis acerca del papel del agua en la reacción, como la efectividad local del calentamiento por microondas, los efectos hidrofóbicos que favorecen la reacción y modifican el equilibrio hacia determinado isómero; y a nivel intramolecular, la baja entropía del estado de transición que favorece la reacción y la selectividad como aspecto conformacional pre-definible en términos de los sustituyentes[1].

Un estudio más reciente, realizado por los autores Windmon y Dragojlovic en el año 2008, presentó una novedosa metodología a nivel preparativo empleando varios dienos y dienófilos. Los autores resaltan las ventajas del agua cuando es adicionada en cantidades relativamente pequeñas a reacciones libres de solvente. Por ejemplo, el procedimiento es más práctico que en la metodología *on water*, porque se generan pocos residuos y una mayor economía atómica. Además, el aislamiento requiere poco o ningún tratamiento, y la reacción transcurre a temperatura y presión ambiente. Un factor importante es que el agua puede actuar como regulador térmico, evitando sobrecalentamientos y facilitando el monitoreo de la reacción con el cambio de temperatura. Teniendo en cuenta los reactivos empleados, se determinó que el anillo furánico es menos reactivo que otros dienos y sus reacciones son endotérmicas[19]. En el 2015, Victoria Gil y colaboradores, presentaron una metodología similar, utilizada para la preparación de derivados de maleimidas empleando furanos (*Figura 9*). La metodología se desarrolló disolviendo las maleimidas en los furanos bajo agitación a 25°C, con la subsecuente adición de un volumen de 3 ml de agua. Los productos precipitan y se aíslan por filtración con rendimientos que van desde 30 a 100%[20].

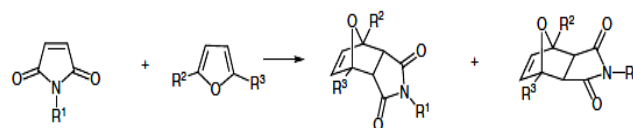


Figura 10. Reacción general de Cicloadición entre maleimidas y furanos[20]

Finalmente en el año 2016, los autores Higson y Subrizi realizaron un estudio que contempla la cicloadición Diels Alder de derivados de hidrazona de furfural en agua. El reciente interés en el aprovechamiento de productos obtenidos a partir de la biomasa motivó la investigación y se planteó desarrollar una metodología *one pot* para la preparación de compuestos aromáticos orto-sustituídos. Como resultado se obtuvo una nueva metodología *one pot* en cascada donde se da inicialmente la formación de la hidrazona de furfural en agua, y luego la adición de un dienófilo para llevar a cabo la cicloadición y aromatización en una sola etapa (*Figura 10*). Las condiciones de reacción incluyen pH 6 y agitación a 50°C durante 5 horas[10].

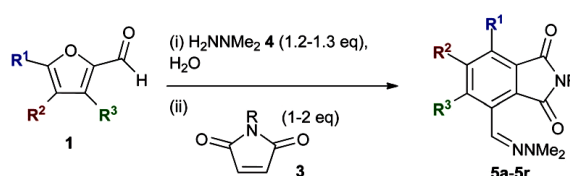


Figura 11. Ruta one pot en cascada para preparar compuestos aromáticos sustituidos[10].

Adición de catalizadores, sales y ácidos de Lewis

En la búsqueda de alternativas para la preparación de moléculas bioactivas, los autores Sternbach y Rossana, presentaron una serie de

trabajos enfocados en la implementación de la cicloadición intramolecular para obtención de análogos de prostaglandinas. En uno de los documentos presentados en 1982, realizaron el estudio de la reacción intramolecular sobre el anillo furánico, de moléculas con sustituyentes ditiano, empleando α y β -ciclodextrinas como catalizador. El seguimiento de la reacción acuosa demostró la formación del aducto en mayor proporción cuando se emplea el catalizador (45%), y aun mayor favorabilidad cuando el isómero empleado es la β -ciclodextrina (71%). En consecuencia se propusieron dos esquemas de catálisis en los cuales la molécula de sustrato puede formar un complejo de inclusión con el azúcar, ya sea por el lado del dieno y dienófilo, o por el extremo que presenta los sustituyentes, como se observa en la *Figura 11*. Este modelo explica además porque los sistemas catalizados presentan rendimientos similares cuando se extienden los tiempos de reacción[21].

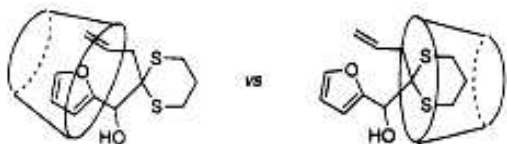


Figura 12. Complejos de inclusión propuestos por Sternbach y Rossana[21]

Hudlicky y colaboradores retomaron la investigación en 1995 y presentaron un sistema intramolecular similar, empleando furano sustituido para la construcción de alcaloides tipo isoquinolinas (*Figura 13*). La metodología experimental consiste en la sonicación de 17.5 mg de trieno disueltos en 2 ml de agua, durante 15 minutos, para generar una emulsión y luego se adiciona un equivalente de β -ciclodextrina. Se evaluó el efecto de la temperatura elevándola desde 55°C hasta 90°C con el transcurso del tiempo, finalizando la reacción transcurridos 7 días de calentamiento[22]. El rendimiento obtenido fue de 84%. Se determinó que cuando el dieno es metoxifurano, este se hidroliza en agua lo que impide su uso en la reacción.

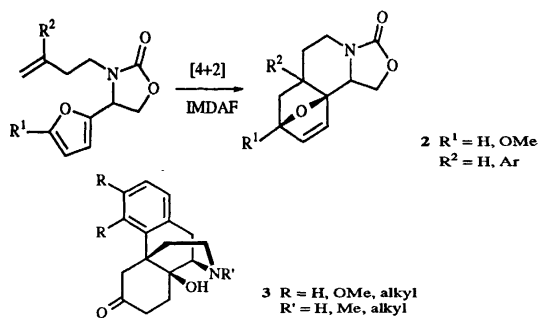


Figura 13. Ruta general para la preparación de alcaloides tipo isoquinolinas[22]

Siguiendo la línea del estudio de reacciones intramoleculares, Key presentó en 1987 un estudio en el que evaluó la influencia de cloruro de calcio (CaCl₂), cuando es aplicado en el medio de reacción de preparación de varios aductos derivados de furano. Este estudio surgió a partir de las investigaciones realizadas anteriormente por Rideout y Breslow con cloruro de litio LiCl, en las cuales se demostró que se presenta un efecto *salting out* que refuerza el efecto hidrofóbico y favorece la reacción[23]. En este caso, los autores no encontraron evidencia significativa del efecto en comparación con la reacción desarrollada en agua solamente. Sin embargo, establecieron que la concentración 2.0M de CaCl₂ favorece la reacción, y concentraciones inferiores o superiores disminuyen el

rendimiento. También se comprobó que empleando la sal y β -ciclodextrina, la reacción no transcurre[23].

En un microreview presentado por Fringuelli y colaboradores, en 2001, se reporta el trabajo de Telan y Firestone (1999), en el cual describen la cicloadición entre 2-metil furano y ácido maléico en presencia de iones Br⁻, Cl⁻, Na⁺ en agua. La presencia de estos iones modifica el mecanismo de reacción al punto de desarrollarse a través de un intermediario de tipo radical[24]. En 2002, Corey en su revisión menciona el reporte de la exitosa implementación del catalizador **21-Bu** (*Figura 14*), para la preparación enantioselectiva de aductos derivados de 2-cloro ó 2-bromo acroleína con furano, 2-metil-butadieno y 2-triisopropil-sililoxibutadieno[25].

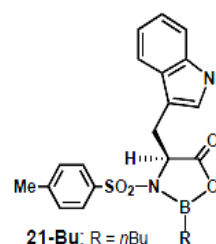


Figura 14. Catalizador 21-Bu [25]

Aplicación en la preparación de polímeros

Desde el año 2009, con el aporte de Wei, se desarrollaron una serie de trabajos en síntesis de nuevos materiales poliméricos, empleando las reacciones de cicloadición Diels Alder en agua como estrategia de entrecruzamiento y polimerización reversible. Wei y colaboradores prepararon hidrogeles termosensibles a partir de cadenas sustituidas con dienófilos como acrilamida y furano, los cuales, en condiciones acuosas generan el aducto correspondiente confiriéndole a la mezcla las propiedades poliméricas[26–28]. La implementación de este tipo de sistemas es promisorio debido a su capacidad de desacoplarse “*unclick*”, debida a la reversibilidad de esta cicloadición bajo ciertas condiciones de temperatura y solvente.

Nimmo y colaboradores en 2011, reportaron la síntesis de un hidrogel a partir de un polisacárido biodegradable. El material fue preparado a partir de ácido hialurónico funcionalizado con furano y maleimida, y se estableció que a una concentración de 3% y pH de 5.5 en solución acuosa, se da el entrecruzamiento formando el material[29]. Tan y colaboradores en 2011, prepararon y emplearon el material para el encapsulamiento de proteínas de forma exitosa. A partir de sus resultados sugieren que por las propiedades biocompatibles y no-citotoxicidad de sus componentes, este tipo de materiales pueden ser utilizados en la liberación de medicamentos, células y proteínas[30].

En 2013, García y colaboradores presentaron la síntesis de hidrogeles basados en metacrilatos funcionalizados con maleimida y furfurilamina, en la cual se realizó la cicloadición Diels Alder en agua a 65°C durante 4 días. Se determinó que la concentración de reactantes juega un papel importante en la efectividad del entrecruzamiento, dado que a bajas concentraciones no se genera y a concentraciones altas el proceso no es suficientemente homogéneo[31].

Sanyal en 2010, Tasdelen en 2011, y Gandini en 2013, presentaron revisiones completas acerca de la reciente implementación de las cicloadiciones-cicloversiones Diels Alder de furano y otros dienos, como enfoque novedoso y promisorio en el diseño y síntesis de materiales poliméricos[32–34]. En conclusión, los autores consideran que este tipo de sistemas presentan características importantes de

resistencia en medio acuoso, pues en agua caliente no se desensamblan. También concluyen que a pesar de no haberse establecido el papel del agua en el proceso de ensamble, se entiende que la solubilidad de los componentes juega un papel decisivo, y puede ser ventajosa en la síntesis de nuevos materiales[34].

Estudios teórico-experimentales

En cuanto a estudios teórico-computacionales, solamente se encontró reporte de un estudio teórico-experimental, en el cual se estudió la síntesis de aductos derivados de furano empleando agua como solvente de reacción. En el artículo, publicado en 2005 por Rulisek y colaboradores, se calcularon las energías de reacción para el sistema mostrado en la *Figura 15*, en varios solventes, entre ellos el agua. Según los autores, la cicloadición sobre furano se considera un sistema atípico de la reacción debido a la formación prioritaria del isómero *exo*. El estudio computacional permitió determinar que el isómero *exo* también es favorecido en agua debido a que la reacción es influenciada por el efecto extra de aromaticidad que presenta el anillo furánico y que desestabiliza el isómero *endo*[35]. El fenómeno conduce a la reversibilidad y reordenamiento del producto como se demostró en la investigación realizada por Anet, donde el aducto *endo* es formado inicialmente y se transforma en *exo*[13]. Este comportamiento no se observa en el sistema típico de ciclopentadieno, en el que el isómero formado es *endo* (cinéticamente favorecido)[35].

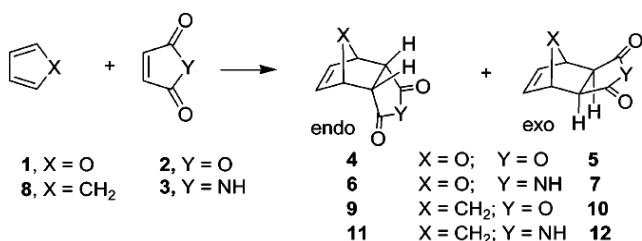


Figura 15. Sistema estudiado en la investigación teórico-experimental[35]

Otros estudios

Finalmente, se encontraron dos estudios novedosos que abren las puertas a nuevas investigaciones de cicloadición Diels Alder de Furano en agua. En 2007, Shi y colaboradores implementaron la modificación con furano de nanopartículas autoensambladas de tipo micelar, y anticuerpos modificados con maleimida. Los anticuerpos se ensamblaron a las nanopartículas mediante cicloadición Diels Alder en agua a pH 5.5 y 37°C bajo agitación, como se resume en la *Figura 16*. La metodología desarrollada es promisoría para la creación de partículas bioactivas y puede extenderse a la preparación de vehículos funcionales para inmovilizar y liberar agentes terapéuticos[36].

Otro desarrollo interesante fue el presentado por Smulders y Nitschke en 2012, en el cual desarrollaron un complejo molecular organometálico de hierro, que permite controlar la reacción de cicloadición (*Figura 17*). Se trata de un compuesto que actúa como una capsula que en medio acuoso atrapa el furano y evita que reaccione con la maleimida (dienófilo). La adición de un sustrato competitivo por el sitio de encapsulamiento, como el benceno, libera al furano y la cicloadición transcurre con el dienófilo disponible en el medio[37].

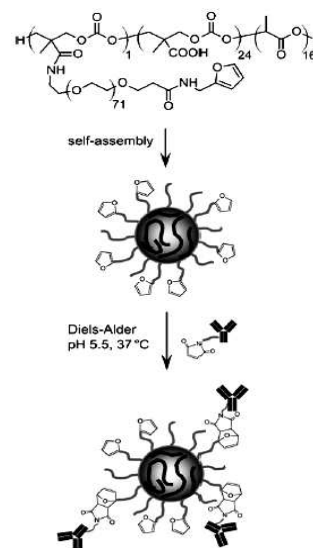


Figura 16. Autoensamblaje de nanopartículas funcionalizadas y anclaje de anticuerpos mediante cicloadición Diels Alder[36]

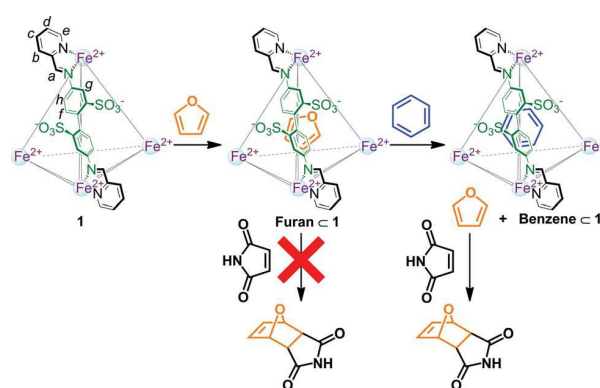


Figura 17. Mecanismo de encapsulamiento en el complejo molecular organometálico [37]

CONCLUSIONES

La cicloadición Diels Alder sobre furano en agua, ha generado aportes importantes en el entendimiento del proceso de cicloadición. Debido a la numerosa cantidad de estudios realizados, el furano es un dieno representativo de la reacción y presenta un inusual comportamiento de selectividad y cicloreversión, explicados en términos de su carácter aromático y estabilidad.

Puede considerarse que a pesar de las incontables investigaciones en torno al proceso químico, aun se requieren estudios que empleen el agua como solvente de reacción, en los cuales se evalúen variables como la temperatura, la concentración, y la polaridad de varios sustratos. Con este tipo de estudios se podrá definir concretamente el alcance de la metodología y se perderá el miedo a tomarla como primera opción en el desarrollo de investigaciones avanzadas en síntesis orgánica.

En cuanto a la preparación de productos naturales, son múltiples las aplicaciones en la preparación de compuestos bioactivos mediante cicloadición Diels Alder, pero casi ningún proceso sintético se ha abordado desde la metodología en agua. Esto puede entenderse por la duda que generan los resultados inesperados que se obtienen en la preparación de aductos más simples. Debe resaltarse el desarrollo de metodologías preparativas exitosas, bien definidas, que pueden ser aplicadas en este tipo de sistemas. Es destacable el ingenioso empleo de la reacción en sistemas bioactivos y de nuevos materiales, con lo cual se

han generado múltiples oportunidades de aplicabilidad que deben continuar en desarrollo.

Finalmente, se requiere dar continuidad a los estudios teóricos de estos sistemas, con el fin de entender y poder generalizar el papel que desempeña el agua como solvente y catalizador del proceso.

REFERENCIAS

- [1] P.P. Garner. "Diels-Alder reactions in aqueous media". *Org. Synth. Water*, **1998**, 46.
- [2] M.J. Diego, HC Hailes. "Studies on the Use of Surfactants in Aqueous Diels-Alder Reactions". *Tetrahedron Lett* **39**, **1998**, 2211–2214.
- [3] A. Meijer, S Otto, JBFN Engberts. "Effects of the Hydrophobicity of the Reactants on Diels-Alder Reactions in Water". *J Org Chem* **63**, **1998**, 8989–8994.
- [4] S. Otto, JBFN Engberts. "Diels-Alder reactions in water". *Pure Appl Chem* **72**, **2000**, 1365–1372.
- [5] S. Narayan, J Muldoon, MG Finn, VV Fokin, HC Kolb, KB Sharpless. "'On Water': Unique Reactivity of Organic Compounds in Aqueous Suspension". *Angew Chemie* **44**, **2005**, 3275–3279.
- [6] A. Chanda, VV Fokin. "Organic Synthesis " On Water """. *Chem Rev* **109**, **2009**, 725–748.
- [7] C. Li. "Organic Reactions in Aqueous Media with a Focus on Carbon–Carbon Bond Formations: A Decade Update". *Chem Rev* **105**, **2005**, 3095–3165.
- [8] K.C. Nicolaou, SA Snyder, T Montagnon, G Vassilikogiannakis. "The Diels - Alder Reaction in Total Synthesis". *Angew Chemie* **41**, **2002**, 1668–98.
- [9] A. Taticchi, F Fringuelli. *The Diels-Alder Reaction Selected practical methods*. vol. 3. **2002**.
- [10] S. Higson, F Subrizi, TD Sheppard, HC Hailes. "Chemical cascades in water for the synthesis of functionalized aromatics from furfurals". *Green Chem* **18**, **2016**, 1855–1858.
- [11] T.A. Eggelte, H de Koning, HO Huisman. "Diels-Alder reaction of furan with some dienophiles". *Tetrahedron* **29**, **1973**, 2491–2493.
- [12] R.B. Woodward, H Baer. "The Reaction of Furan with Maleic Anhydride". *J Am Chem Soc* **70**, **1948**, 1161–1166.
- [13] F.A.L. Anet. "An NMR study of the reaction of furan with maleic anhydride and maleic acid". *Tetrahedron Lett* **25**, **1962**, 1219–1222.
- [14] H. Kwart, I Burchuk. "Isomerism and Adduct Stability in the Diels-Alder Reaction. I. The Adducts of Furan and Maleimide". *J Am Chem Soc* **74**, **1952**, 3094–3097.
- [15] D.D. Sternbach, DM Rossana. "Intramolecular Diels-Alder reactions of the furan diene: substituent and solvent effects". *Tetrahedron Lett* **23**, **1982**, 303–306.
- [16] L.A. Van Royen, R Mijngheer, PJ De Clercq. "Intramolecular Diels-Alder reaction with furan-diene. Total Synthesis of ketotestosterone and adrenosterone". *Tetrahedron* **41**, **1985**, 4667–4680.
- [17] U. Pindur, G Lutz, C Otto. "Acceleration and selectivity enhancement of Diels-Alder reactions by special and catalytic methods". *Chem Rev* **93**, **1993**, 741–761.
- [18] G. Jenner. "Effect of Water on Chemo- and Endo-Selectivity in High Pressure Diels-Alder Furan Reactions. Hydrophobic or Polar Effects?" *Tetrahedron Lett* **35**, **1994**, 1189–1192.
- [19] N Windmon, V Dragojlovic. "Diels-Alder reactions in the presence of a minimal amount of water". *Green Chem Lett Rev* **1**, **2008**, 155–163.
- [20] M.V. Gil, V Luque-Agudo, E Roman, JA Serrano. "ChemInform J.D.Corredor / Inv. Jov. 4 (1) (2017) 23-28

Abstract: Expeditious "On-Water" Cycloaddition Between N-Substituted Maleimides and Furans". *Synlett* **25**, **2014**, 2179–2183.

- [21] D. Sternbach, D Rossana. "Cyclodextrin Catalysis in the Intramolecular Diels-Alder Reaction With the Furan Diene". *J Am Chem Soc* **104**, **1982**, 5853–5854.
- [22] T. Hudlicky, G Butora, SP Fearnley, AG Gum, PJ Persichini, MR Stabile, et al. "Intramolecular Diels-alder reactions of the furan diene (IMDAF); rapid construction of highly functionalised isoquinoline skeletons". *J Chem Soc Perkin Trans. 1*, **1995**, 2393–2398.
- [23] B.A. Keay. "Intramolecular Diels-Alder Reaction of the Diene Unit of Furan in 2.0 M CaCl₂". *J Chem Soc Chem. Comm.* **1987**, 419–421.
- [24] F. Fringuelli, O Piermatti, F Pizzo, L Vaccaro. "Recent Advances in Lewis Acid Catalyzed Diels–Alder Reactions in Aqueous Media". *Eur. J Org Chem*, **2001**, 439–455.
- [25] E.J. Corey. "Catalytic enantioselective Diels-Alder reactions: Methods, mechanistic fundamentals, pathways, and applications". *Angew Chemie - Int Ed* **41**, **2002**, 1650–1667.
- [26] H.L. Wei, Z Yang, Y Chen, HJ Chu, J Zhu, ZC Li. "Characterisation of N-vinyl-2-pyrrolidone-based hydrogels prepared by a Diels-Alder click reaction in water". *Eur Polym J.* **46**, **2010**, 1032–1039.
- [27] H.L. Wei, Z Yang, HJ Chu, J Zhu, ZC Li, JS Cui. "Facile preparation of poly(N-isopropylacrylamide)-based hydrogels via aqueous Diels-Alder click reaction". *Polymer (Guildf)* **51**, **2010**, 1694–1702.
- [28] H.L. Wei, Z Yang, LM Zheng, YM Shen. "Thermosensitive hydrogels synthesized by fast Diels-Alder reaction in water". *Polymer (Guildf)* **50**, **2009**, 2836–2840.
- [29] C.M. Nimmo, SC Owen, MS Shoichet. "Diels-alder click cross-linked hyaluronic acid hydrogels for tissue engineering". *Biomacromolecules* **12**, **2011**, 824–830.
- [30] H. Tan, JP Rubin, KG Marra. "Direct synthesis of biodegradable polysaccharide derivative hydrogels through aqueous Diels-Alder chemistry". *Macromol Rapid Commun* **32**, **2011**, 905–911.
- [31] C. García-Astrain, A Gandini, D Coelho, I Mondragon, A Retegi, A Eceiza, et al. "Green chemistry for the synthesis of methacrylate-based hydrogels crosslinked through Diels-Alder reaction". *Eur Polym J.* **49**, **2013**, 3998–4007.
- [32] A. Sanyal. "Diels-alder cycloaddition-cycloreversion: A powerful combo in materials design". *Macromol Chem Phys* **211**, **2010**, 1417–1425.
- [33] M.A. Tasdelen. "Diels–Alder "click" reactions: recent applications in polymer and material science". *Polym Chem* **2**, **2011**, 21–33.
- [34] A. Gandini. "The furan/maleimide Diels-Alder reaction: A versatile click-unclick tool in macromolecular synthesis". *Prog Polym Sci* **38**, **2013**, 1–29.
- [35] L. Rulíšek, P Šebek, Z Havlas, R Hrabal, P Čapek, A Svatoš. "An Experimental and Theoretical Study of Stereoselectivity of Furan–Maleic Anhydride and Furan–Maleimide Diels–Alder Reactions". *J Org Chem* **70**, **2005**, 6295–6302.
- [36] M. Shi, JH Wosnick, K Ho, A Keating, MS Shoichet. "Immuno-polymeric nanoparticles by Diels-Alder chemistry". *Angew Chemie - Int Ed* **46**, **2007**, 6126–6131.
- [37] M.M.J. Smulders, JR Nitschke. "Supramolecular control over Diels-Alder reactivity by encapsulation and competitive displacement". *Chem Sci* **3**, **2012**, 785–788.