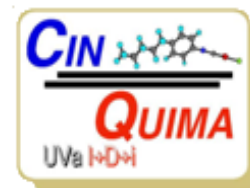




Universidad de Valladolid

Facultad de Ciencias



TRABAJO FIN DE MÁSTER

SÍNTESIS ENANTIOSELECTIVA ORGANOCATALIZADA DE 4-AMINO-5- PIRAZOLONAS A PARTIR DE N-BOC CETIMINAS DERIVADAS DE 1H-PIRAZOLIN-4,5-DIONA

Autor: Rodrigo Sánchez Molpeceres

Tutor: José María Andrés García

Índice

1. Introducción	9
2. Objetivos y plan de trabajo	19
2.1. Síntesis de N-Boc-cetiminas derivadas de pirazolonas.....	19
2.2 Síntesis de tioureas y escuaramidas bifuncionales quirales.....	19
2.3 Estudio de la actividad catalítica de tioureas y escuaramidas bifuncionales quirales en reacciones aza-Henry enantioselectivas.....	20
2.4 Estudio de la actividad catalítica de tioureas y escuaramidas bifuncionales quirales en reacciones de Mannich enantioselectivas.....	20
3. Resultados y discusión	23
3.1. Síntesis de tioureas y escuaramidas bifuncionales quirales derivadas de quinina y quinidina.....	23
3.2. Síntesis de N-Boc cetiminas derivadas de pirazolonas.....	25
3.3. Reacciones aza-Henry enantioselectivas con N-Boc cetiminas derivadas de pirazolonas.....	26
3.4. Reacciones de Mannich enantioselectivas con N-Boc cetiminas derivadas de pirazolonas.....	29
4. Conclusiones	33
5. Experimental	35
6. Bibliografía	51
7. Supporting information	55
7.1 NMR Spectra for New Compounds.....	55
7.2 HPLC profiles.....	62

Resumen

El desarrollo de nuevos procedimientos para la síntesis asimétrica de derivados de pirazolin-5-ona, con un estereocentro cuaternario nitrogenado, es de gran interés ya que forman parte de la estructura de numerosos compuestos biológicamente activos. En este trabajo fin de máster se ha estudiado la actividad catalítica de diferentes organocatalizadores bifuncionales quirales en reacciones aza-Henry y Mannich enantioselectivas llevadas a cabo con N-Boc-cetoiminas derivadas de pirazolona, obteniendo los correspondientes aductos con buenos rendimientos químicos y de moderadas a buenas enantioselectividades. Se ha observado la superioridad de las escuaramidas sobre las tioureas en todas las reacciones estudiadas, obteniendo los mejores resultados con las escuaramidas bifuncionales derivadas de la quinina.

Abstract

The development of new procedures for the asymmetric synthesis of pyrazolin-5-one derivatives with one nitrogenous quaternary stereocenter has a great interest since there are core structures in a wide variety of biologically active compounds. In this Master's Final Project we have studied the catalytic activity of several chiral bifunctional organocatalysts in the enantioselective aza-Henry and Mannich reactions performed with N-Boc-ketoimines derived from pyrazolone. As a result we have obtained the corresponding adducts with good yields and moderate to good enantioselectivities. We had observed the superior performance of squaramides over thioureas in all studied reactions, and the best results were achieved with the quinine-derived bifunctional squaramides.

Abreviaturas y acrónimos

ATR	Reflectancia total atenuada (<i>Attenuated Total Reflection</i>)
Bn	Bencilo
Boc	<i>tert</i> -Butoxicarbonilo (<i>tert</i> -butoxycarbonyl)
°C	Grado(s) centígrado(s)
Cat.	Catalizador
concd	Concentración (<i>Concentration</i>)
d	Día(s)
DIAD	Diisopropil azodicarboxilato (<i>Diisopropyl azodicarboxylate</i>)
diast.	Diastereoisómero
disolv	Disolvente
DMSO	Dimetil sulfoxido (dimethyl sulfoxide)
dr	Relación de diastereoisómeros (<i>diastereomeric ratio</i>)
ee	Exceso enantiomérico
ent	Enantiómero
equiv.	Equivalente(s)
er	Relación de enantiómeros (<i>enantiomeric ratio</i>)
ESI	Ionización por electroespray (Electrospray ionization)
EtOAc	Acetato de etilo
h	Hora(s)
HPLC	Cromatografía líquida de alta resolución (<i>High Performance Liquid Chromatography</i>)
HRMS	Espectrometría de masas de alta resolución (<i>High Resolution Mass Spectrometry</i>)
Hz	Hertzio(s)
ⁱPr	Isopropilo
IR	Infrarrojo (<i>Infrared</i>)
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
λ	Longitud de onda
m	Multiplete
[M]⁺	Ión molecular
Me	Metilo
mg	Miligramo(s)
MHz	Megahertzio(s)
mL	Mililitro(s)
mm	Milímetro(s)
mmol	Milimol(es)
mol	Mol(es)
mol%	Tanto por cien molar
MS 4Å	Tamiz molecular 4Å (<i>Molecular Sieves</i>)
m/z	Relación masa/carga
nm	Nanómetro(s)
NMR	Resonancia magnética nuclear (<i>Nuclear Magnetic Resonance</i>)
ppm	Parte(s) por millón
QTOF	Cuadrupolo de tiempo de vuelo (<i>Quadruple Time Of Flight</i>)
R	Sustituyente
Rdto.	Rendimiento
T	Temperatura

t	Tiempo, triplete
ta/rt	Temperatura ambiente (<i>room temperatura</i>)
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio (<i>Tetrabutylammonium fluoride</i>)
TBDPS	<i>tert</i> -butildifenilsililo, (<i>tert-butyldiphenylsilyl</i>)
^tBu	<i>tert</i> -butilo
THF	Tetrahidrofurano (<i>tetrahydrofuran</i>)
TLC	Cromatografía en capa fina (<i>Thin Layer Chromatography</i>)
TMS	Tetrametilsililo, tetrametilsilano
t_R	Tiempo de retención (<i>Retention time</i>)
UV	Ultravioleta

1. Introducción

Los pirazoles y las pirazolonas son una clase privilegiada de aza-heterociclos de cinco eslabones con amplias aplicaciones como productos farmacéuticos y agroquímicos. Aunque las pirazolonas no son un elemento estructural habitual de productos naturales biológicamente activos, una amplia gama de derivados sintéticos de las mismas exhibe propiedades farmacológicas significativas (antipiréticos, analgésicos, neuroprotectores, antibacteriales, antitumorales, inhibidores de HIV-1, etc) (Figura 1). Por ese motivo, la síntesis asimétrica de derivados de pirazolin-5-ona estructuralmente diversos es objeto de gran interés.¹

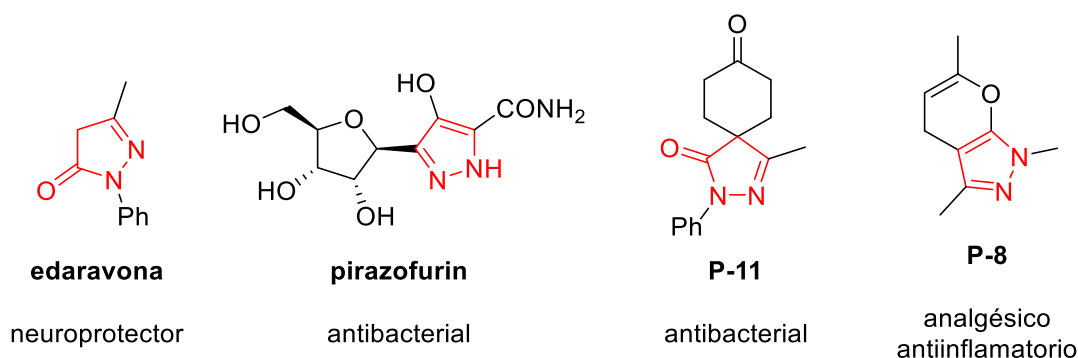


Figura 1

Las pirazolin-5-onas presentan, entre otros, un centro nucleofílico en la posición C-4, dado su carácter de amidas enolizables. Por otra parte, a partir de las pirazolin-5-onas pueden sintetizarse pirazolin-4,5-dionas e iminas en las que la posición C-4 puede actuar como electrófilo (Figura 2).

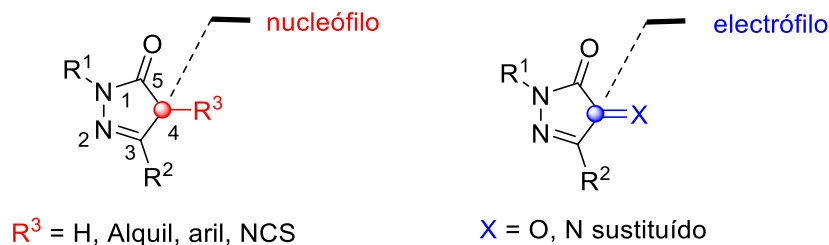
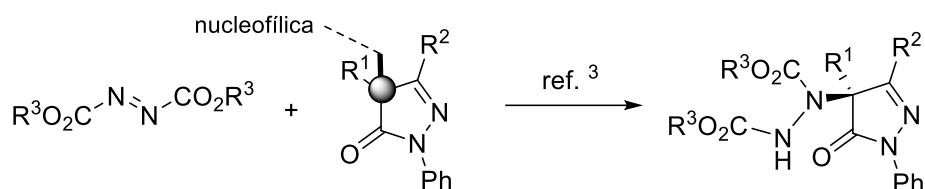


Figura 2

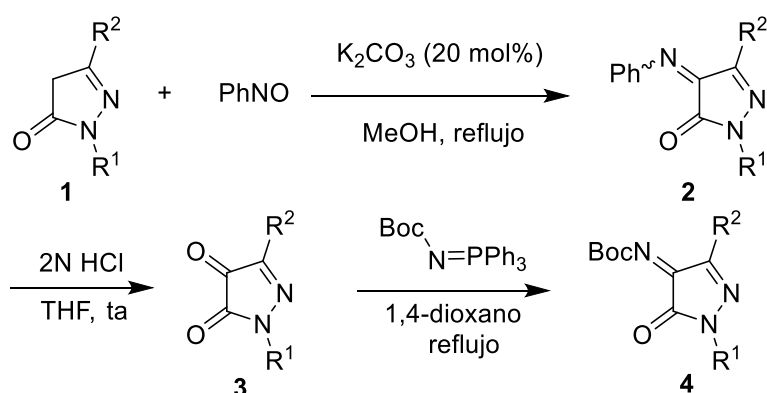
¹ Reviews: (a) X. Xie, L. Xiang, C. Peng, B. Han. *Chem. Rec.* **2019**, *19*, 2209. (b) P. Chauhan, S. Mahajan D. Enders. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 12890. (c) S. Liu, X. Bao, B. Wang. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 11515.

El grupo de Enders² ha llevado a cabo la preparación de N-Boc-cetiminas, a partir de pirazolin-5-onas, que pueden utilizarse como productos de partida en nuevas transformaciones catalíticas asimétricas que generen estereocentros cuaternarios con un grupo amino. Antes de la publicación de su trabajo, en la literatura sólo había dos trabajos en los que sintetizan pirazolonas con un estereocentro nitrogenado tetrasustituído aunque vía α -aminación de pirazolonas 4-sustituídas (Esquema 1).³



Esquema 1

La síntesis de las N-Boc cetiminas la realizan mediante la reacción de condensación catalizada por bases de pirazolonas **1** con nitrosobenceno, seguida de la hidrólisis ácida de las fenil iminas intermediarias **2** a las cetonas **3** (Esquema 2). Éstas se convierten posteriormente en N-Boc cetiminas **4** a través de una reacción aza-Wittig.

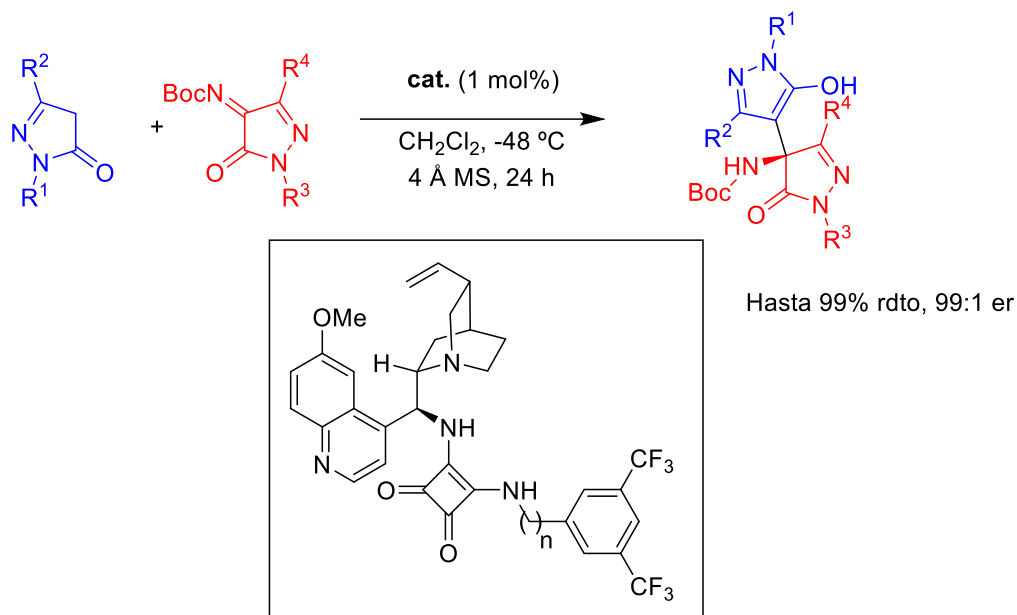


Esquema 2

En este mismo trabajo, Enders utiliza estas N-Boc cetiminas como electrófilos en reacciones de Mannich asimétricas que utilizan pirazolonas como nucleófilos. Los aductos de amino-bis-pirazolona se obtienen con excelentes rendimientos químicos y estereoselectividades empleando una carga muy baja (1 mol%) de una escuaramida bifuncional derivada de la quinina como organocatalizador (Esquema 3).

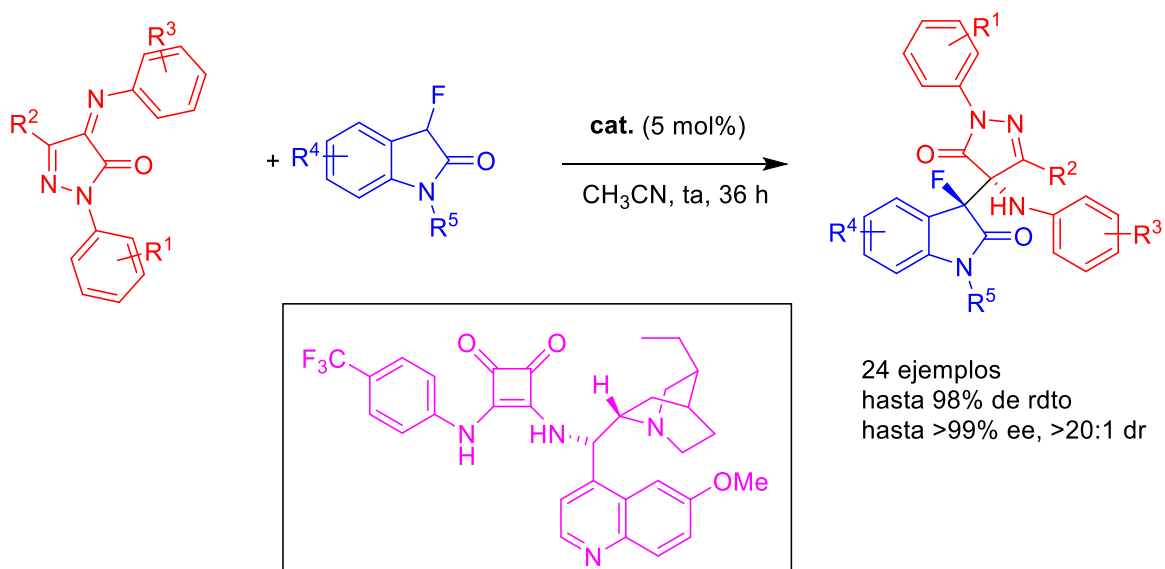
² P. Chauhan, S. Mahajan, U. Kaya, A. Peuronen, K. Rissanen, D. Enders. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 7050.

³ (a) Z. Yang, Z. Wang, S. Bai, X. Liu, L. Lin, X. Feng. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 596. (b) M. Šimek, M. Reměš, J. Veselý, R. Rios. *Asian J. Org. Chem.* **2013**, *2*, 64.



Esquema 3

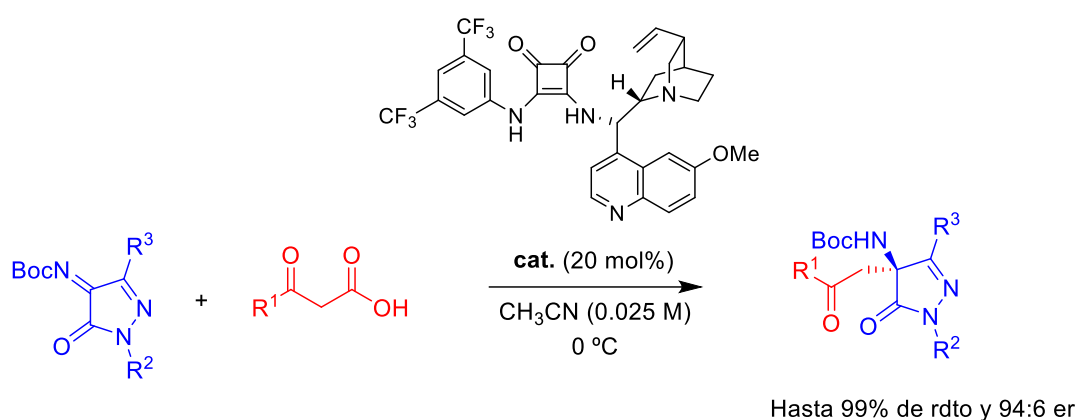
Du ha estudiado también la reacción de Mannich enantioselectiva de cetiminas derivadas de pirazolin-4,5-dionas con 3-fluorooxindoles que proporciona derivados de amino-pirazolona-oxindol fluorados con dos estereocentros adyacentes tetrasustituidos (Esquema 4).⁴ De todos los organocatalizadores ensayados, la escuaramida derivada de la hidroquinina fue el más eficiente en términos de rendimiento químico (hasta 98%) y estereoselectividad (>20:1 dr y >99% ee).



Esquema 4

⁴ Q.-D. Zhang, B.-L. Zhao, B.-Y. Li, D.-M. Du. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 7182.

Durante estos últimos años, las reacciones de adición descarboxilativa enantioselectiva han atraído la atención de los químicos debido a la ventaja sintética asociada con su uso para la formación enantioselectiva de enlaces carbono-carbono que imitan la ruta biosintética de naturaleza.⁵ Inspirado por estos procesos biocatalíticos, Yuan⁶ ha desarrollado una eficiente reacción de Mannich descarboxilativa de β -cetoácidos a Boc- iminas derivadas de pirazolin-5-onas catalizada por una escuaramida bifuncional quiral derivada de la quinina (Esquema 5). Mediante este protocolo, obtiene una serie de derivados de β -amino cetona-pirazolinona quirales con excelentes rendimientos (hasta 99%) y buenas enantioselectividades (hasta 94:6 er).



Esquema 5

La activación mediante enlace de hidrógeno de la N-Boc cetimina por la escuaramida facilita el ataque nucleofílico del enolato de la metilcetona a la cetimina por la cara-*Re* del grupo imino, que conduce a la obtención del aducto de configuración (S) (Figura 3).

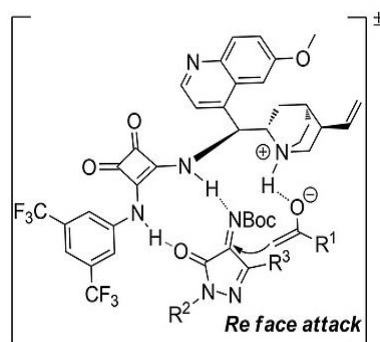
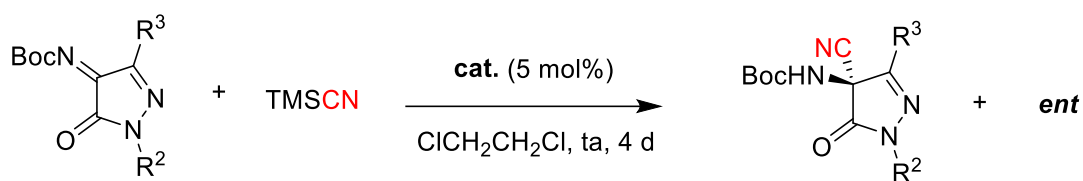


Figura 3

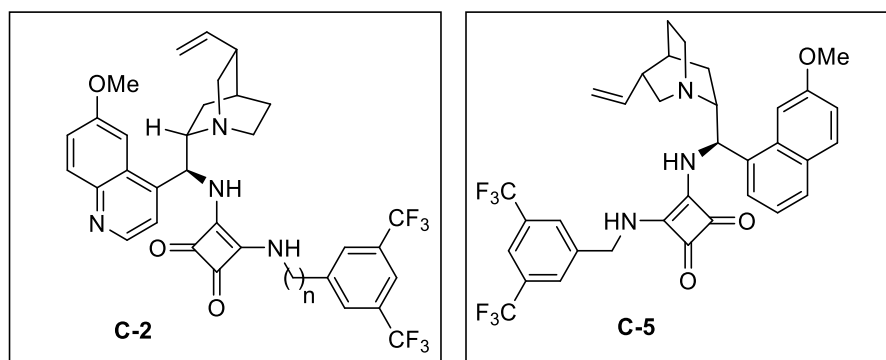
⁵Reviews: (a) Z. L. Wang. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 2745. (b) S. Nakamura. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 394.

⁶ Y. Zhou, Y. You, Z.-H. Wang, X.-M. Zhang, X.-Y. Xu, W.-C. Yuan. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 3112.

En 2017, el grupo de Enders describió el primer ejemplo de reacción de Strecker organocatalítica enantioselectiva de Boc-cetiminas derivadas de pirazolona (Esquema 6).⁷ Utilizando como organocatalizadores escuaramidas pseudoenantiómeras derivadas de la quinina (C-2) y de la quinidina (C-5), la adición nucleófila 1,2 de cianuro de trimetilsililo a las cetiminas proporciona a voluntad uno u otro enantiómero de los derivados de pirazolona α -aminonitrilo con buenos rendimientos y elevadas enantioselectividades con una amplia variedad de sustratos.



hasta 92% rdtto
98.5:1.5 er

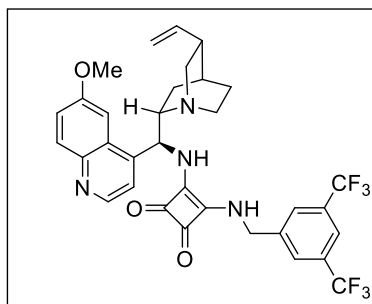
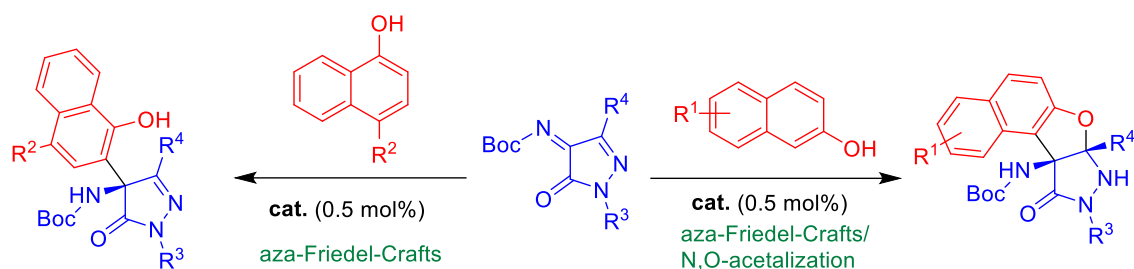


Esquema 6

El grupo de Enders ha descrito también la reacción dominó asimétrica aza-Friedel-Crafts/N,O-acetalización de 2-naftoles con Boc-cetiminas derivadas de pirazolinona catalizada por una escuaramida bifuncional quiral (Esquema 7).⁸

⁷ S. Mahajan, P. Chauhan, U. Kaya, K. Deckers, K. Rissanen, D. Enders. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 6633.

⁸ U. Kaya, P. Chauhan, S. Mahajan, K. Deckers, A. Valkonen, K. Rissanen, D. Enders. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 15358.

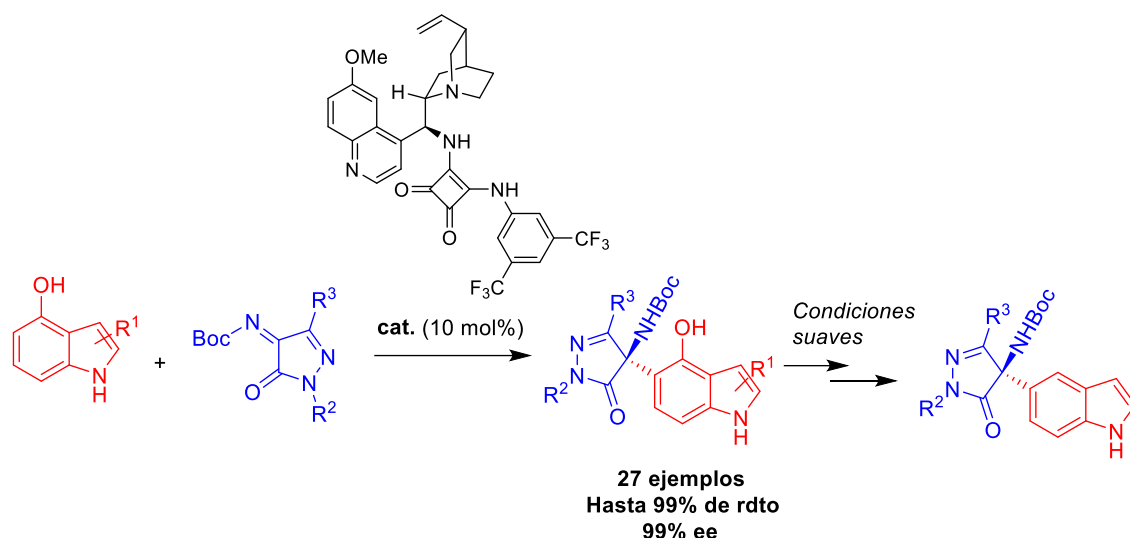


Esquema 7

Esta reacción requiere de una carga de sólo el 0.5 mol% de catalizador, y proporciona derivados de furanonaftopirazolidinona con dos estereocentros vecinales tetra-sustituidos con excelentes rendimientos (95-98%) y estereoselectividades (>99:1 dr y 97–98% ee). Una reactividad diferente se observa en el caso de 1-naftoles y otros fenoles ricos en electrones, que conducen a los aductos aza-Friedel-Crafts con un rendimiento del 70-98% y 47-98% ee.

Posteriormente, Deng ha descrito la reacción asimétrica de aza-Friedel-Crafts de Boc-cetiminas derivadas de pirazolonas con hidroxindoles catalizada por una escuaramida bifuncional derivada de la quinina (Esquema 8).⁹ Esta reacción también funciona con fenoles ricos en electrones, proporcionando los productos deseados con elevados rendimientos (hasta 99%) y enantioselectividades (91-99% ee).

⁹ Z.-T. Yang, W.-L. Yang, L. Chen, H. Sun, W. i-P. Deng. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360, 2049.



Esquema 8

No existen, sin embargo, antecedentes de reacciones aza-Henry enantioselectivas con N-Boc cetiminas derivadas de pirazolonas.

El esqueleto de oxindol con un estereocentro cuaternario en el carbono C3 está presente en numerosos alcaloides de origen natural y en compuestos con actividad farmacéutica.¹⁰ Entre los diferentes oxindoles quirales, los 3-amino-2-oxindoles con un estereocentro cuaternario en C-3, son estructuras clave en una variedad de compuestos biológicamente activos que exhiben actividad farmacológica significativa (Figura 3). La configuración de dicho estereocentro es determinante en su bioactividad.¹¹ La adición asimétrica de nucleófilos a cetiminas derivadas de la isatina constituye el método más directo de síntesis de este tipo de compuestos, creciendo en interés los métodos organocatalizados.¹²

¹⁰ (a) A. Ali, H. Demiray, I. Khan, A. Ikhlas, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 369. (b) D. Paniagua-Vega, C. M. Cerda-García-Rojas, T. Ponce-Noyola, A. C. Ramos-Valdivia. *Nat. Prod. Commun.* **2012**, *7*, 1441. (c) K. Wang, X.-Y. Zhou, Y.-Y. Wang, M.-M. Li, Y.-S. Li, L.-Y. Peng, X. Cheng, Y. Li, Y.-P. Wang, Q.-S. Zhao, *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 12. (d) M. Kitajima, H. Kobayashi, N. Kogure, H. Takayama, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5987. (e) K.-H. Lim, K.-M. Sim, G.-H. Tan, T.-S. Kam, *Phytochemistry*, **2009**, *70*, 1182. (f) S. Peddibhotla, *Curr. Bioact. Compd.*, **2009**, *5*, 20.

¹¹(a) P. Hewawasam, M. Erway, S. L. Moon, J. Knipe, H. Weiner, C. G. Boissard, D. J. Post-Munson, Q. Gao, S. Huang, V. K. Gribkoff, N. A. Meanwell, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1487. (b) T. Tokunaga, W. E. Hume, J. Nagamine, T. Kawamura, M. Taiji, R. Nagata, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1789.

¹²Reviews: (a) J. Kaur, S.S. Chimni, S. Mahajana, A. Kumarb. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 52481. (b) H. Asahara. *Synthesis* **2017**, 3366. (c) J. Kaur, S. S. Chimni. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 3328. (d) J. Kaur, B.P. Kaur, S.S. Chimni. *Org. Biomol. Chem.* **2020** (DOI: 10.1039/d0ob00777c)

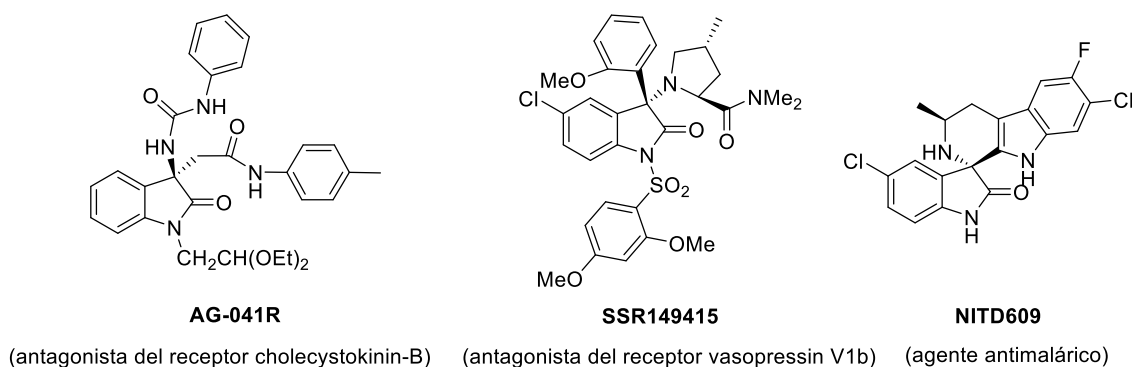
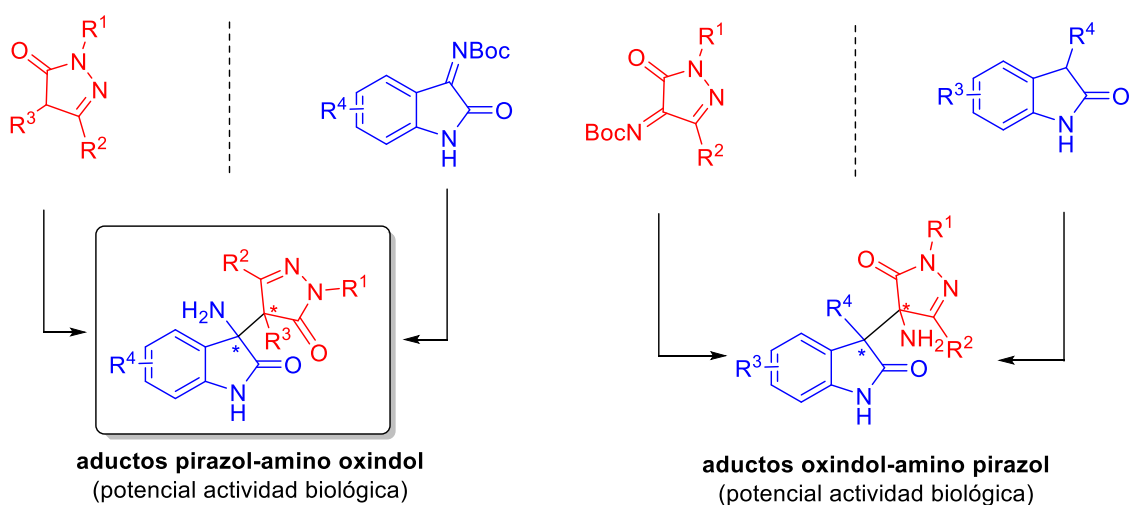


Figura 3. Algunos ejemplos de 3-amino-2-oxindoles con actividad biológica.

Dada la relevancia del pirazol y del amino oxindol, la incorporación de ambas estructuras en una molécula podría conducir a nuevos pirazoles quirales con estereocentros cuaternarios con propiedades biológicas potencialmente interesantes (Esquema 9). Su síntesis se podría llevar a cabo mediante (i) reacción de pirazolonas con Boc-cetiminas derivadas de isatinas o (ii) reacción de Boc-cetiminas derivadas de pirazolonas con oxindoles 3-sustituídos.

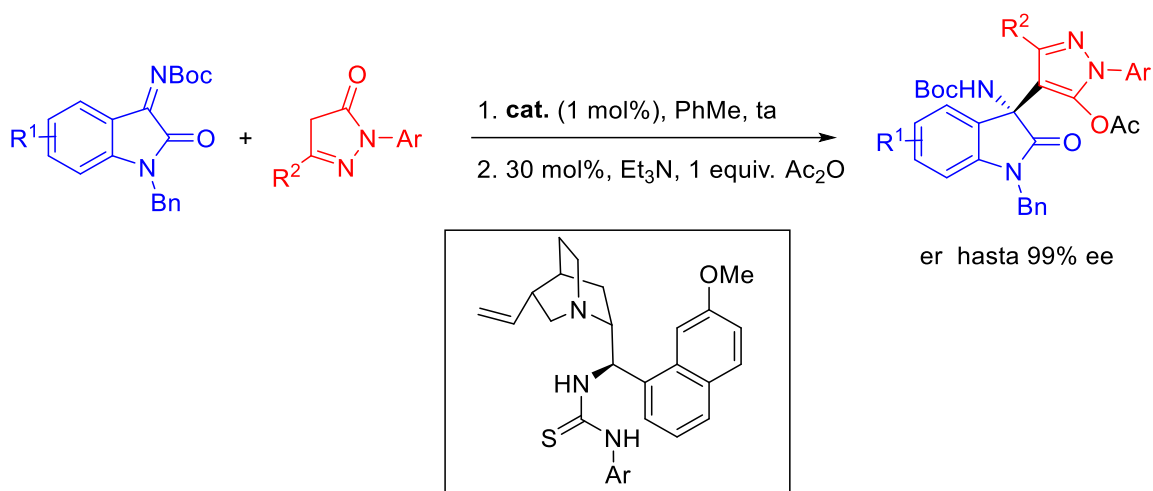


Esquema 9

De acuerdo con la primera estrategia, el grupo de Pedro ha desarrollado un eficiente método de síntesis asimétrica one-pot de pirazoles con un estereocentro cuaternario quiral (Esquema 10).¹³ En él, utiliza una tiourea derivada de quinina para catalizar la adición enantioselectiva de pirazolonas a Boc-cetiminas derivadas de la

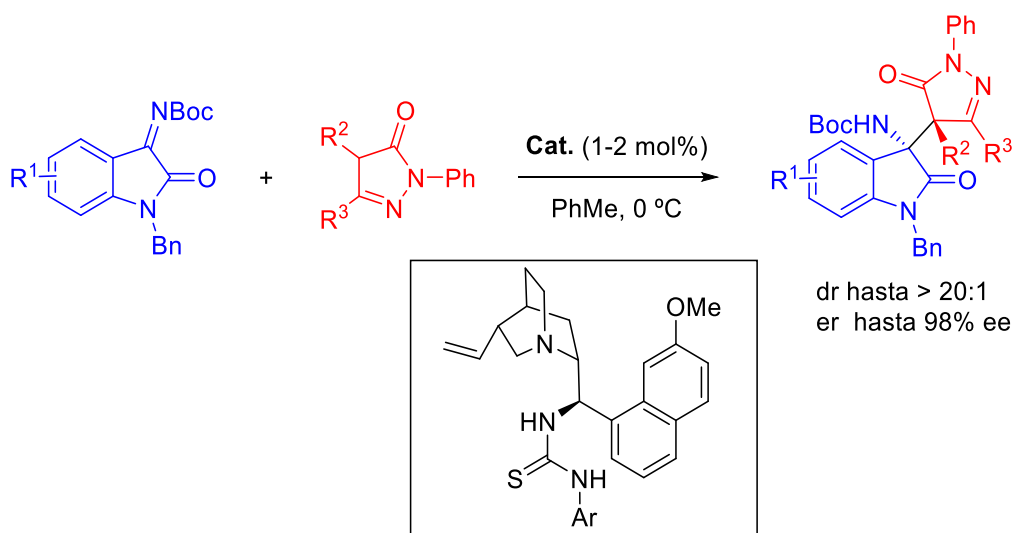
¹³ C. Vila, F. I. Amr, G. Blay, M. C. Muñoz, J. R. Pedro. *Chem. Asian J.* **2016**, *11*, 1532.

isatina, obteniendo los pirazoles acetilados correspondientes, después del tratamiento *in situ* con $\text{Ac}_2\text{O}/\text{Et}_3\text{N}$, con elevados rendimientos y excelentes enantioselectividades.



Esquema 10

En otro trabajo posterior, más reciente, el grupo de Pedro utiliza también una tiourea derivada de la quinina para catalizar la adición enantioselectiva de pirazolonas 4-sustituidas a las Boc-cetiminas derivadas de la isatina (Esquema 11), obteniendo aductos de aminoindol-pirazolona con dos estereocentros vecinales tetrasustituidos congestionados con excelentes resultados (hasta 98% de rendimiento, >20:1 dr y 98% ee).¹⁴



¹⁴ F. I. Amr, C. Vila, G. Blay, M. C. Muñoz, J. R. Pedro. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 1583.

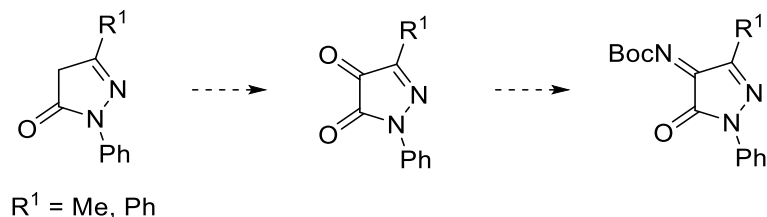
Esquema 11

Por el contrario, no existe en la literatura ningún antecedente de adición organocatalizada de oxindoles 3-sustituídos a Boc-cetiminas derivadas de pirazolonas.

2. Objetivos y plan de trabajo

2.1 Síntesis de N-Boc-cetoiminas derivadas de pirazolonas.

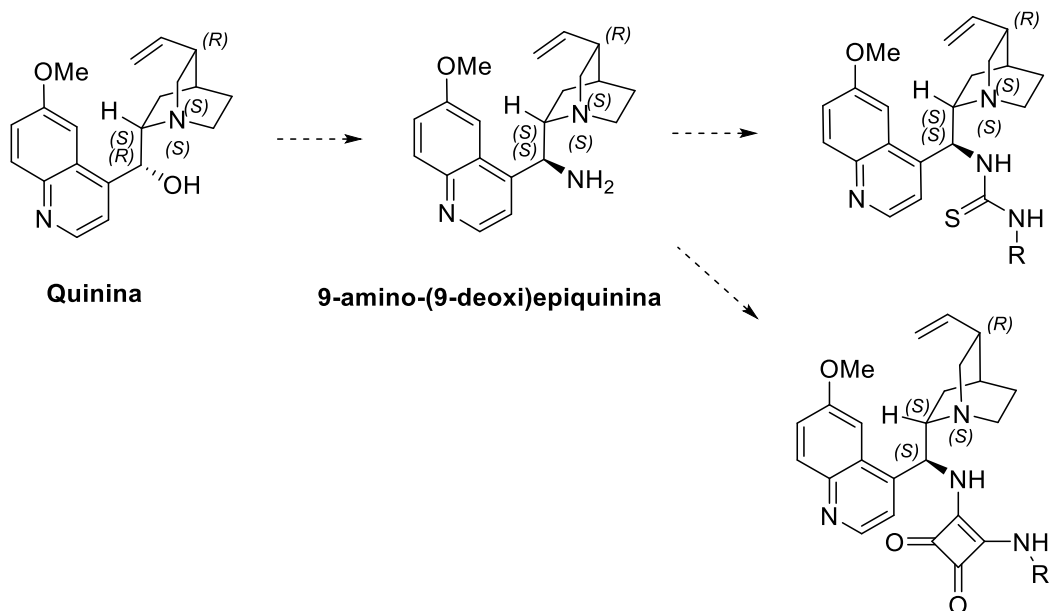
En primer lugar, prepararemos N-Boc-cetiminas, derivadas de pirazolonas diferentemente sustituidas mediante un procedimiento en dos etapas: transformación de las pirazolin-5-onas en las correspondientes pirazolin-4,5-dionas, seguida de reacción aza-Wittig con N-Boc-trifeniliminofosforano (Esquema 1).



Esquema 1

2.2 Síntesis de tioureas y escuaramidas bifuncionales quirales.

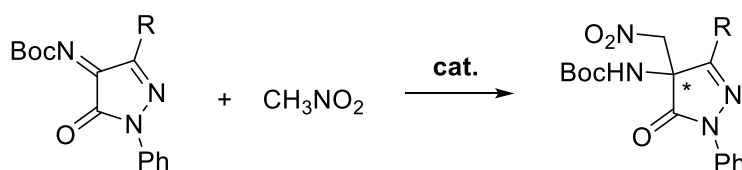
Se sintetizarán una serie de organocatalizadores bifuncionales quirales (tioureas y escuaramidas), algunas de ellas ya preparados con anterioridad en el grupo y otros nuevos, a partir de las correspondientes diaminas quirales derivadas de la cincona. En el Esquema 2 se recoge la estrategia para la preparación de los derivados de quinina.



Esquema 2

2.3. Estudio de la actividad catalítica de tioureas y escuaramidas bifuncionales quirales en reacciones aza-Henry enantioselectivas.

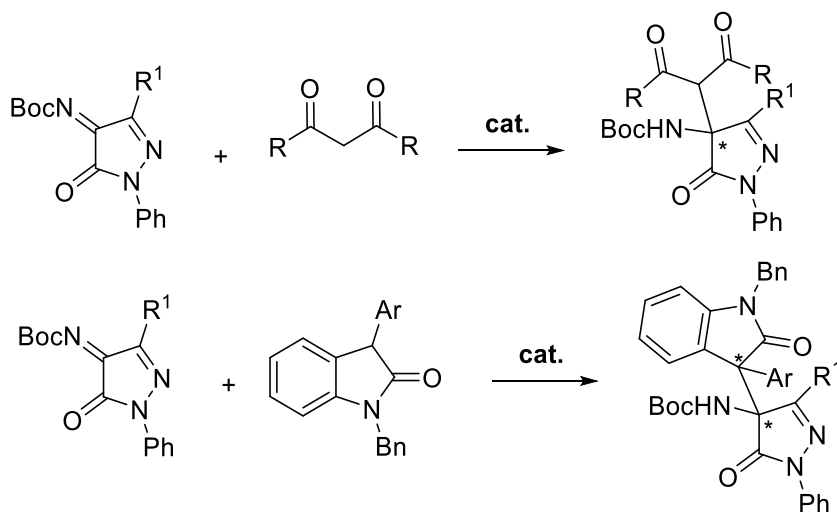
En este tercer apartado estudiaremos la adición enantioselectiva de nitrometano a N-Boc-cetiminas derivadas de pirazolonas en presencia de tioureas y escuaramidas bifuncionales quirales (Esquema 3). Se comparará la utilidad de ambas familias de organocatalizadores, buscando establecer el catalizador más efectivo y optimizar a continuación las condiciones de reacción.



Esquema 3

2.4. Estudio de la actividad catalítica de tioureas y escuaramidas bifuncionales quirales en reacciones de Mannich enantioselectivas.

Finalmente, estudiaremos la utilización de los organocatalizadores en la adición de β -dicetonas y de 3-ariloxindoles a N-Boc cetoiminas derivadas de pirazolonas en reacciones diastéreo- y enantioselectivas (Esquema 4).



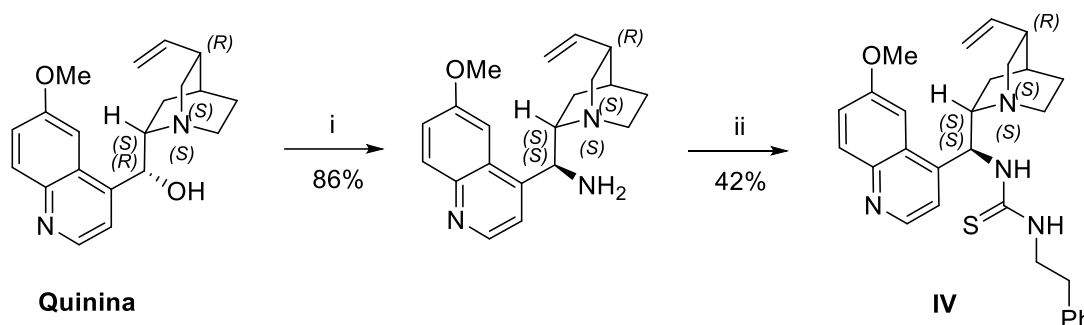
Esquema 4

Se realizarán estudios preliminares para determinar el catalizador más eficaz y las condiciones óptimas para cada reacción, para estudiar a continuación el alcance y limitaciones sintéticas de las mismas (influencia de R^1 y de la naturaleza del nucleófilo).

3. Resultados y discusión

3.1. Síntesis de tioureas y escuaramidas bifuncionales quirales derivadas de quinina y quinidina.

La síntesis de la tiourea **IV**, derivada de la quinina, se realizó mediante el procedimiento descrito por nuestro grupo (Esquema 1).¹⁵ La primera etapa es la transformación de la quinina en la 9-amino-(9-deoxi)epiquinina a través de una reacción de Mitsunobu, usando trifenilfosfina y azodicarboxilato de diisopropilo y difenilfosforilazida, con inversión de la configuración, seguida de una reducción posterior del grupo azida a amino mediante la reacción de Staudinger.¹⁶ La diamina obtenida se hizo reaccionar, sin necesidad de purificación adicional, en una segunda etapa con el isotiocianato derivado de la fenetilamina en diclorometano y a temperatura ambiente.

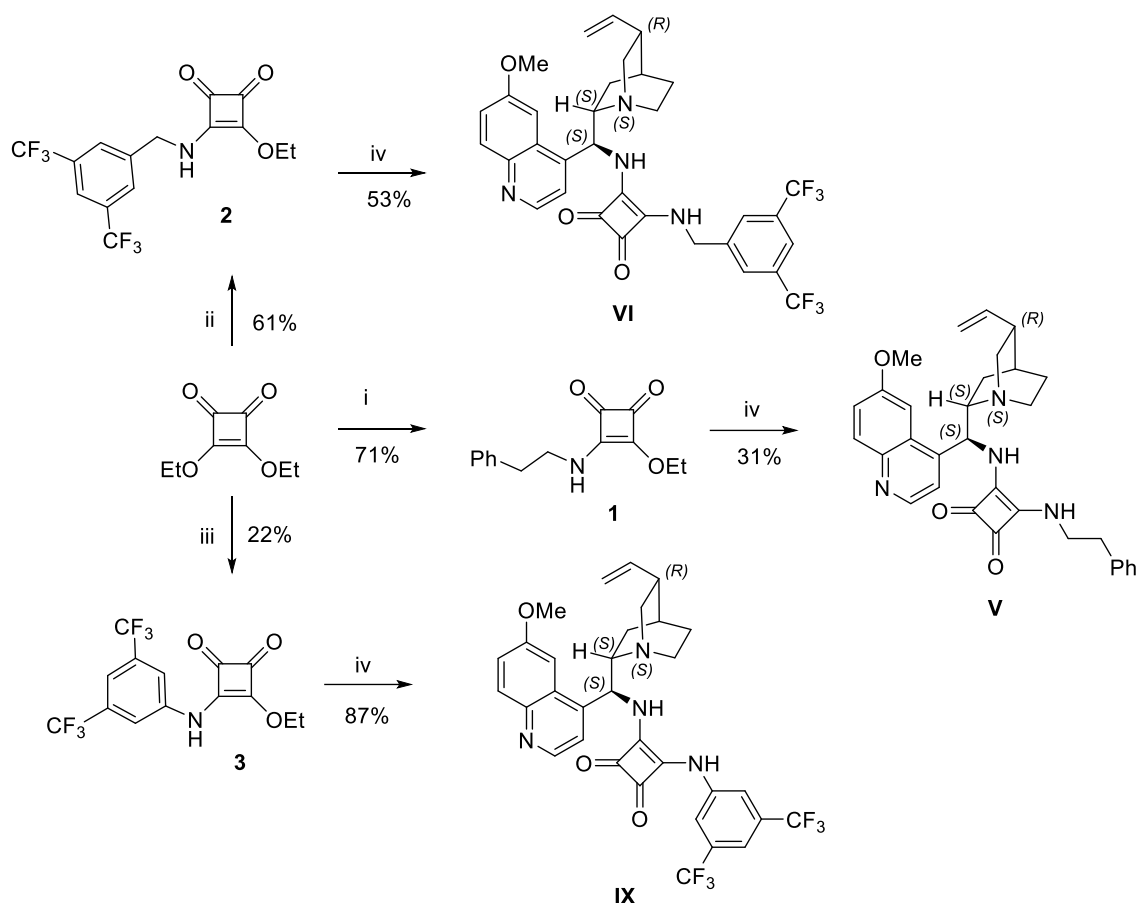


Esquema 1. *Reactivos y condiciones:* (i) 1. DIAD, (PhO)₂PON₃, PPh₃, THF. 2. PPh₃. 3. H₂O. (ii) Ph(CH₂)₂NCS (1.1 equiv), CH₂Cl₂, ta.

La síntesis de las escuaramidas **V**, **VI** y **IX**, derivadas de la quinina, se resume en el Esquema 2. La reacción del escuarato de dietilo con 1.05 equiv de fenetilamina, 3,5-bis(trifluorometil)bencilamina, o 3,5-bis(trifluorometil)anilina en diclorometano a temperatura ambiente proporcionó las semiescuaramidas **1-3**, con buenos rendimientos químicos. La reacción posterior de éstas con 9-amino-(9-deoxi)epiquinina (1.0 equiv) en las mismas condiciones de reacción condujo a las escuaramidas **V**, **VI** y **IX**.

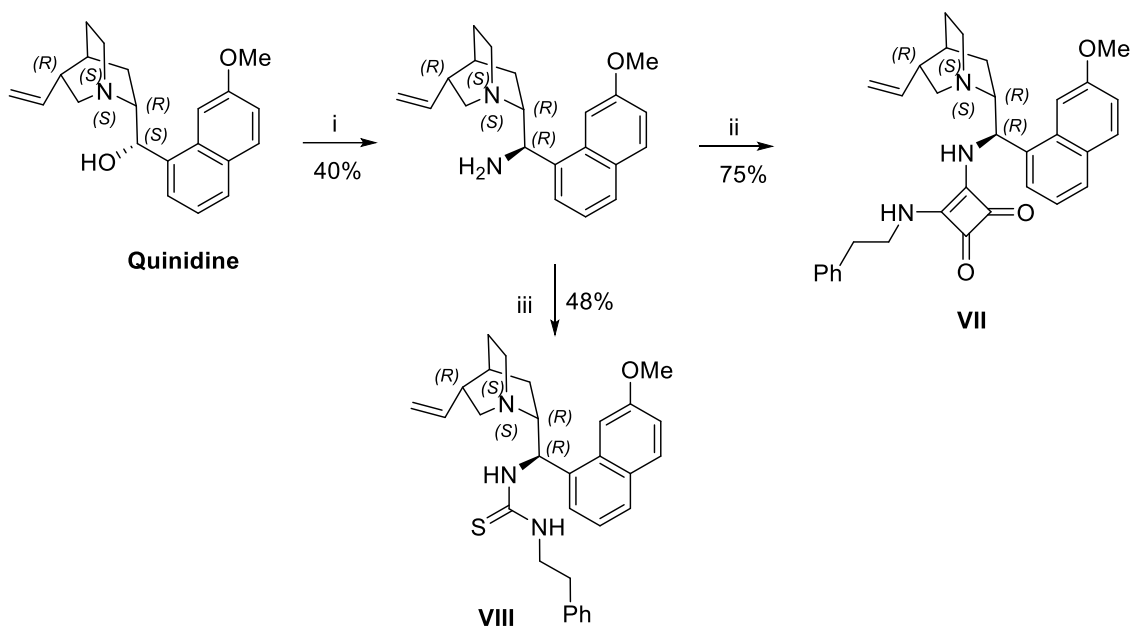
¹⁵P. Rodríguez-Ferrer, M. Sanz-Novio, A. Maestro, J. M. Andrés, R. Pedrosa. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 3645.

¹⁶C. G. Oliva, A. M. S. Silva, D. I. S. P. Resende, F. A. A. Paz, J. A. S. Cavaleiro. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3449.



Esquema 2. *Reactivos y condiciones:* (i) $\text{Ph}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$ (1.05 equiv), CH_2Cl_2 , ta, 48h. (ii) 3,5-bis(trifluorometil)bencilamina, (1.05 equiv), CH_2Cl_2 , ta, 48h. (iii) 3,5-bis(trifluorometil)anilina (1.05 equiv), CH_2Cl_2 , ta, 48h. (iv) 9-amino-(9-deoxi)epiquinina (1.0 equiv), CH_2Cl_2 , ta, 48h.

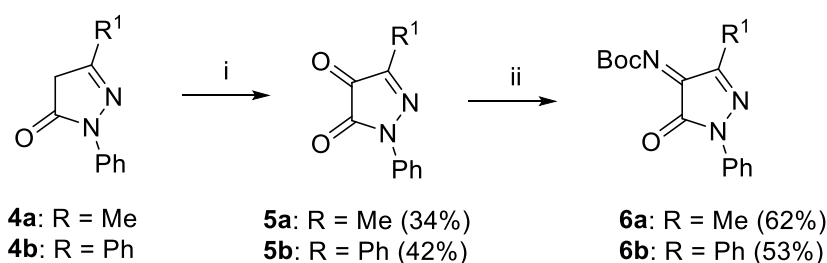
Finalmente, la escuaramida **VII** y la tiourea **VIII** (Esquema 3), derivadas ambas de la quinidina, se prepararon de un modo referible al descrito para la preparación de **IV** y **V**. La reacción de la 9-amino-(9-deoxi)epiquinidina con la semiescuaramida **1** o con el isotiocianato derivado de la fenetilamina en diclorometano y a temperatura ambiente proporcionó ambos organocatalizadores con buenos rendimientos.



Esquema 3. Reactivos y condiciones: (i) 1. DIAD, $(\text{PhO})_2\text{PON}_3$, PPh_3 , THF. 2. PPh_3 . 3. H_2O . (ii) **1** (1.0 equiv), CH_2Cl_2 , reflujo, 8h. (iii) $\text{Ph}(\text{CH}_2)_2\text{NCS}$ (1.1 equiv), CH_2Cl_2 , ta, 18h.

3.2. Síntesis de N-Boc cetiminas derivadas de pirazolonas.

La síntesis de las N-Boc cetiminas N-Boc se realizó mediante la reacción de condensación catalizada por K_2CO_3 de las pirazolonas **4a-b** con nitrosobenceno, seguida de la hidrólisis ácida de las fenil iminas intermediarias a las cetonas **5a-b** (Esquema 4). Éstas se convirtieron posteriormente en las N-Boc cetiminas **6a-b** a través de una reacción aza-Wittig con N-Boc-trifeniliminofosforano en 1,4-dioxano a reflujo, según el procedimiento descrito por Enders.²

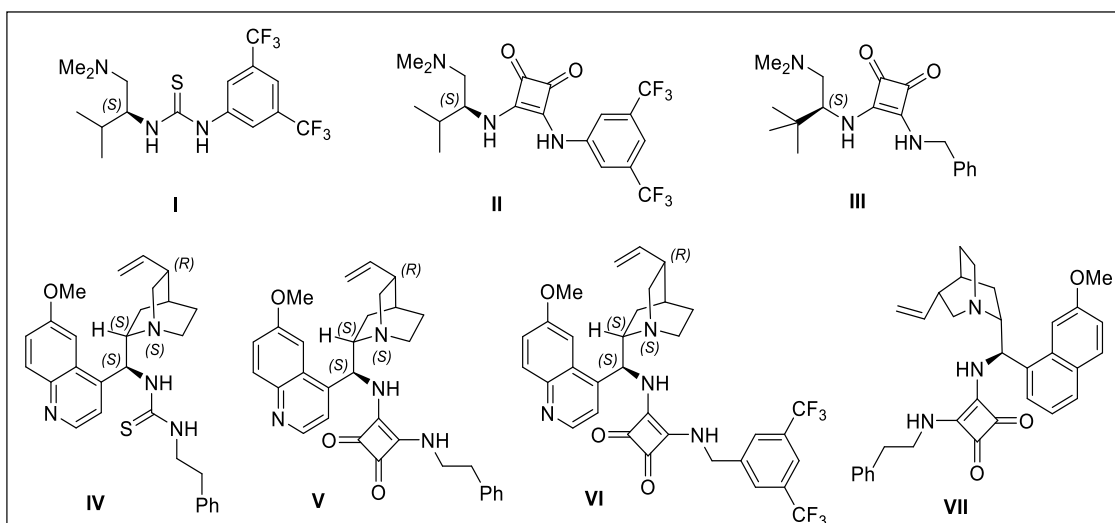
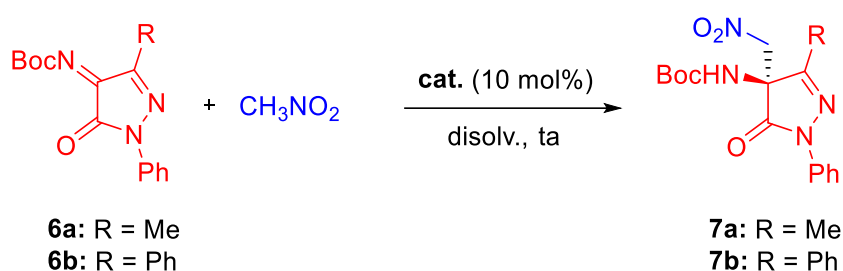


Esquema 4. Reactivos y condiciones: (i) 1. PhNO , K_2CO_3 (20 mol%), MeOH, reflujo. 2. 2N HCl, THF, ta. (ii) BocN=PPh_3 , 1,4-dioxano, reflujo.

3.3. Reacciones aza-Henry enantioselectivas con N-Boc cetiminas derivadas de pirazolonas.

Como reacción modelo elegimos la adición de nitrometano a la N-Boc-cetioimina **6a** y la primera serie de ensayos se dirigió a determinar el catalizador más idóneo (tiourea vs escuaramida) para esta reacción. Los excesos enantioméricos de los aductos obtenidos se determinaron mediante HPLC quiral ¹⁷. Los resultados obtenidos se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Estudio comparativo de la actividad catalítica de tioureas y escuaramidas bifuncionales quirales en la reacción aza-Henry de **6a-b** con nitrometano.^a



¹⁷Los aductos racémicos se sintetizaron empleando como catalizador una tiourea aquiral derivada de la *N,N'*- dimetiletilendiamina.

Entrada	R	catál.	Disolv.	t (h)	Producto (%) ^b	er ^c
1	Me	I	neta	5	7a (48)	52:48
2	Me	I	DCM	5	7a (42)	67:33
3	Me	II	DCM	5	7a (48)	79:21
4 ^d	Me	II	DCM	5	7a (40)	80:20
5	Me	II	PhMe	5	7a (45)	80:20
6	Me	III	DCM	6	7a (66)	72:28
7	Me	IV	DCM	4	7a (63)	76:24
8	Me	V	DCM	4	7a (88)	82:18
9	Me	V	PhMe	4	7a (82)	83:17
10	Me	VI	DCM	4	7a (71)	72:28
11	Me	VII	PhMe	4	7a (88)	20:80
12	Me	VII	DCM	4	7a (94)	20:80
13	Ph	I	DCM	23	7b (-)	-
14	Ph	II	DCM	16	7b (-)	-

^aReacción llevada a cabo con 0.1 mmol de pirazolona, nitrometano (6 equiv) en 1 mL de disolvente a temperatura ambiente. ^bRendimiento aislado. ^cDeterminado mediante HPLC quirál. ^dReacción realizada a 4 °C.

El ensayo inicial realizado con la tiourea bifuncional **I**, derivada de la *L*-valina, en nitrometano como disolvente a temperatura ambiente condujo al aducto **7a** con rendimiento moderado y cuasi racémico (entrada 1). Una mejora en la enantioselectividad se obtuvo al llevar a cabo la reacción con la misma tiourea en diclorometano (er 67:33, entrada 2). Un aumento considerable de la relación enantiomérica (er 79:21, entrada 3) se consiguió con la escuaramida análoga **II** en las mismas condiciones de reacción. Ensayos realizados con esta escuaramida a 4 °C (entrada 4) o en tolueno a temperatura ambiente (entrada 5) apenas mejoraron la enantioselectividad de la reacción y condujo en el primer caso a un menor rendimiento químico. Tampoco se consiguió mejora alguna con la bencil escuaramida **III**, derivada de la *L-terc*-leucina (entrada 6).

A continuación, realizamos ensayos con la tiourea **IV** y la escuaramida **V**, derivadas de la quinina, en diclorometano y a temperatura ambiente (entradas 7 y 8), observando en ambos casos una mejora del rendimiento químico. De nuevo, se confirma

la superioridad de las escuaramidas sobre las tioureas en estas reacciones aza-Henry (er 82:18 vs er 76:24). Una leve mejora en la enantioselectividad se consiguió al llevar a cabo la reacción con la escuaramida **V** en tolueno (er 83:17, entrada 9). La sustitución del grupo fenilo de la escuaramida **V** por un grupo 3,5-bis(trifluorometil)bencilo en la escuaramida **VI**, condujo a una disminución de la relación enantiomérica (entrada 10). Como era de esperar, la escuaramida **VII**, derivada de la quinidina y pseudoenantiómera de **V**, proporcionó el aducto *ent*-**7a**, con análoga enantioselectividad (entradas 11 y 12).

Ensayos realizados con la Boc-cetimina **6b**, 3-fenil sustituida, en diclorometano en presencia de la tiourea **I** o de la escuaramida **II**, no condujeron al producto deseado **7b** después de 16-23 h, entradas 13-14). Este resultado muestra una fuerte influencia del sustituyente en C-3 en la reactividad de estas cetiminas.

La configuración del aducto **7a**, obtenido con la escuaramida **V**, derivada de la quinina, se puede proponer como (*S*) de acuerdo con el modelo de activación propuesto por Chimni¹², en el que el ataque del nitronato a la cetimina tiene lugar por la cara-*Re* del grupo imino (Figura 1).

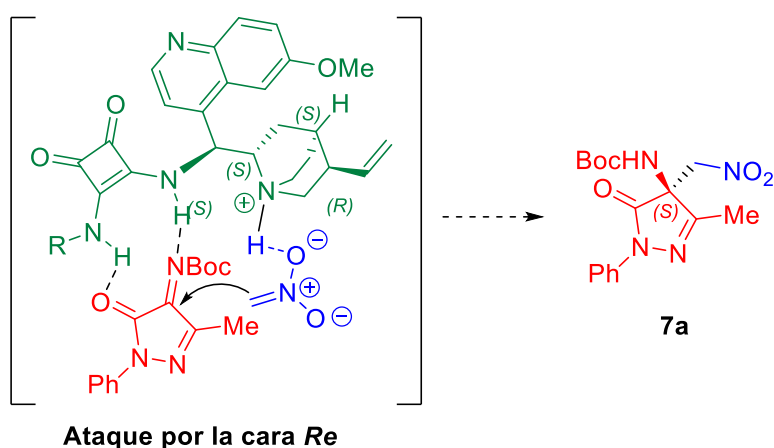
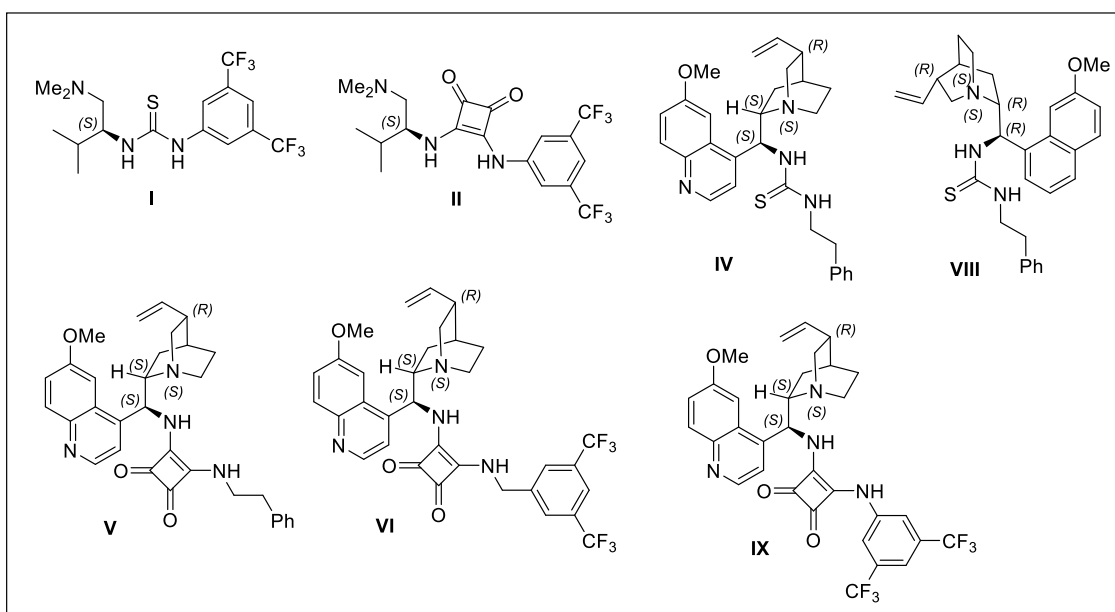
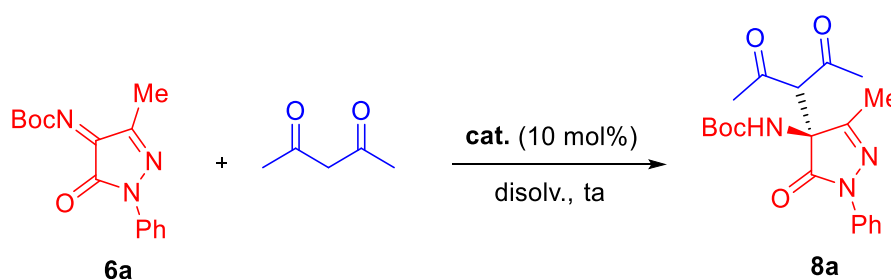


Figura 1

3.4. Reacciones de Mannich enantioselectivas con N-Boc cetiminas derivadas de pirazolonas.

Como reacción modelo elegimos la adición de acetilacetona a la N-Boc cetimina **6a**, para comparar la actividad catalítica de la tiourea **I** y de la escuaramida **II**. Con este objetivo realizamos dos ensayos con un 5% mol de cada uno de los catalizadores y 2 equivalentes de acetilacetona en tolueno y a temperatura ambiente. Los excesos enantioméricos de los aductos obtenidos se determinaron mediante HPLC quiral¹⁸. Los resultados obtenidos en el estudio realizado se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2. Estudio comparativo de la actividad catalítica de tioureas frente a escuaramidas en la reacción de la cetimina **6a** con acetilacetona.^a



¹⁸El aducto racémico se sintetizó previamente empleando la tiourea aquiral derivada de la *N,N'*-dimetiletilendiamina como catalizador.

Entrada	Catal.	Disolv.	T ^a (°C)	t (h)	8a (%) ^b	er ^c
1	I	PhMe	ta	4	35	49:51
2	II	PhMe	ta	4	82	64:36
3	IV	PhMe	ta	4	74	68:32
4	IV	PhMe	4	4	82	70:30
5	IV	PhMe	-12	7	74	71:29
6	IV	PhMe	-78	21	72	72:28
7	IV	DCM	ta	4	79	50:50
8	V	PhMe	ta	5	78	82:18
9	VI	PhMe	ta	5	65	80:20
10	IX	PhMe	ta	4	60	80:20
11	VIII	PhMe	ta	4	90	38:62

^aReacción llevada a cabo con 0.1 mmol de pirazolona, acetilacetona (0.2 mmol, 2 equiv) en 1 mL de disolvente a temperatura ambiente. ^bRendimiento aislado. ^cDeterminado mediante HPLC quiral.

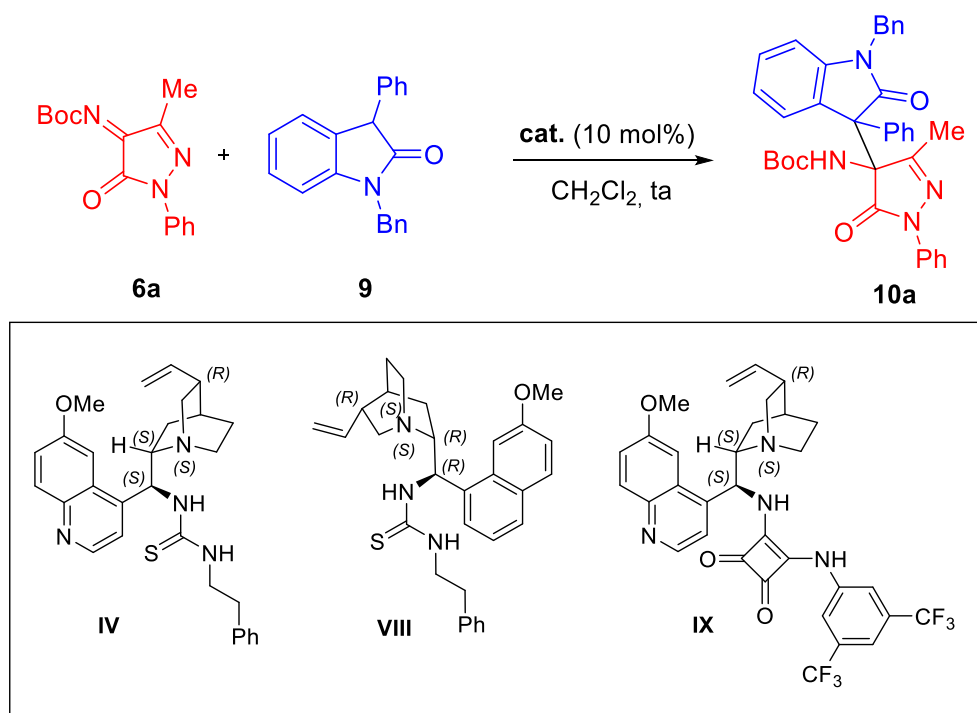
Los ensayos realizados con la tiourea **I** y la escuaramida **II**, derivadas ambas de la *L*-valina, muestran la superioridad de la escuaramida (er 64:36, entrada 2) sobre la tiourea, conduciendo esta última a una mezcla cuasi racémica del aducto **8a** (entrada 1). Un incremento ligero en la enantioselectividad se consiguió con la tiourea **IV**, derivada de la quinina (er 68:32, entrada 3). Intentos realizados con esta tiourea a temperaturas más bajas (entradas 4-6) apenas mejoraron la relación de enantiómeros y supusieron un incremento considerable del tiempo de reacción. Un ensayo adicional realizado en diclorometano a temperatura ambiente condujo al aducto **8a** racémico (entrada 7). A continuación, realizamos ensayos con las escuaramidas **V**, **VI** y **IX**, derivadas de la quinina, consiguiendo de nuevo una mejora considerable en la relación de enantiómeros (comparar entradas 8-10 con entrada 3). Los mejores resultados en cuanto a rendimiento químico y enantioselectividad se consiguieron con la escuaramida **V**, sustituida por un grupo fenetilo (78%, er 82:18, entrada, 8). Por último, la tiourea **VIII**, derivada de la quinidina, condujo al aducto *ent*-**8a** con una relación enantiomérica (er 68:32) algo inferior a la conseguida con su tiourea pseudoenantiómera **IV** (comparar entradas 3 y 11).

Al igual que en la reacción aza-Henry, la configuración propuesta para el aducto **8a**, obtenido con la escuaramida **V**, derivada de la quinina, será (*S*), según el modelo de

activación propuesto por Chimni¹². De nuevo, el ataque del enolato de la acetilacetona a la cetiimina tendrá lugar por la cara *Re* del grupo imino.

Finalmente estudiamos la adición de oxindoles 3-aryl sustituidos a N-Boc cetiminas derivadas de pirazolonas. Como reacción modelo elegimos de reacción de la pirazolona **6a**, 3-metil sustituida, con el 1-bencil-3-feniloxindol (**9**) y los resultados de los ensayos realizados con distintos catalizadores en diclorometano y a temperatura ambiente se recogen en la Tabla 3.

Tabla 3. Estudio comparativo de la actividad catalítica de tioureas frente a escuaramidas en la reacción de la cetimina **6a** con el oxindol **9**.^a



Entrada	Catalizador	Tiempo	10a (%) ^b	dr ^c	er ^d
1	IV	4 h	71	>20:1	53:47
2	VIII	3 h	68	>20:1	47:53
3	IX	2 h	73	>20:1	34:66

^aReacción llevada a cabo con 0.1 mmol de pirazolona, oxindol (1.1 equiv) en 1 mL de CH₂Cl₂ a temperatura ambiente. ^bRendimiento aislado. ^cDeterminado mediante ¹H-RMN. ^dDeterminado mediante HPLC quiral

El ensayo inicial realizado con la tiourea **IV**, derivada de la quinina, en diclorometano a temperatura ambiente (entrada 1) condujo al aducto **10a** como único diastereoisómero (dr >20:1) pero muy baja relación enantiomérica (er 53:47). La tiourea **VIII**, derivada de la quinidina, proporcionó el aducto enantiómero (*ent-10a*) con análoga diastéreo- y enantioselectividad en las mismas condiciones de reacción (entrada 2). Una mejora ligera en la enantioselectividad se consiguió con la escuaramida **IX**, derivada de la quinina (er 34:66, entrada 3).

4. Conclusiones

1. Se han sintetizado una tiourea (**VIII**) y dos escuaramidas bifuncionales (**V**, **VII**) quirales nuevas derivadas de la quinina y quinidina que se han utilizado junto a otras ya descritas como organocatalizadores en reacciones aza-Henry y Mannich enantioselectivas llevadas a cabo con N-Boc-cetoiminas derivadas de pirazolonas.
2. Se ha estudiado la actividad catalítica de las tioureas y escuaramidas sintetizadas en la reacción de la Boc-cetimina derivada de la 3-metilpirazolona con nitrometano, obteniendo los correspondientes aductos con buenos rendimientos químicos y moderadas a buenas enantioselectividades. Se observa una superioridad de las escuaramidas frente a las tioureas, obteniendo los mejores resultados con las escuaramidas pseudoenantiómeras **V** y **VII** derivadas de quinina y quinidina, sustituidas por un resto fenetilo.
3. Las mismas tioureas y escuaramidas se han utilizado como catalizadores en la reacción de Mannich de la Boc-cetimina derivada de la 3-metilpirazolona con acetilacetona, que transcurren con buenos rendimientos químicos y moderadas a buenas enantioselectividades cuando la reacción se realiza en tolueno. De nuevo, las escuaramidas prevalecen frente a las tioureas, siendo la escuaramida bifuncional **V**, derivada de la quinina, la que conduce a un aducto de mayor pureza enantiomérica (er 82:18).
4. La adición de 1-bencil-3-feniloxindol a la N-Boc cetimina derivada de la 3-metilpirazolona catalizada por tioureas bifuncionales derivadas de la quinina (**IV**) y quinidina (**VIII**) conduce a aductos oxindol-amino pirazol con buenos rendimientos químicos, elevada diastereoselectividad (dr >20:1) pero baja enantioselectividad. Una pequeña mejora en la enantioselectividad (er 66:34) se consigue de nuevo con la escuaramida **IX** derivada de la quinina.

5. Experimental

General

^1H NMR (500 MHz, 400 MHz) and ^{13}C NMR (126 MHz, 101 MHz) spectra were recorded in CDCl_3 or DMSO-d_6 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 signal), 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).

Melting points were obtained with open capillary tubes and are uncorrected.

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.

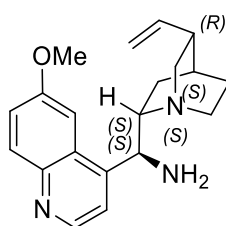
Chiral HPLC analysis was performed on a JASPO HPLC system (JASCO PU-2089 pump and UV-2075 UV/Vis detector) and on Hewlett-Packard 1090 Series II instrument equipped with a quaternary pump, using a Lux-Amylose-1, Lux-i-Amylose-1 analytical columns (250 x 4.6 mm). UV detection was monitored at 210, 220 or at 254 nm.

ESI mass spectra were obtained on an 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.

N-Boc-triphenyliminophosphorane,¹⁹ pyrazolone **4b**,²⁰ 1-benzyl-3-phenylindolin-2-one (**9**),²¹ thiourea **I**²², squaramides **II**²³ and **III**²⁴ and aquiral bifunctional thiourea derived from *N,N'*-dimethylethane-1,2-diamine²⁵ were prepared according to literature procedures.

9-Amino-(9-deoxy)epiquinine.²⁶



Quinine (1.9 g, 6.13 mmol) and triphenylphosphine (2.11 g, 7.35 mmol) were dissolved in dry THF (30 mL) and the solution was cooled to 0 °C. Diisopropyl azidocarboxylate (1.52 mL, 7.35 mmol) was added in one portion. A solution of diphenyl phosphoryl azide (1.63 mL, 7.35 mmol) in dry THF (13 mL) was then added dropwise at 0 °C. The mixture was allowed to warm to room temp. After stirring for 12 h, the solution was heated at 50 °C for 2h. Triphenylphosphine (2.29 g, 7.97 mmol) was then added and heating was maintained until the gas evolution had ceased (2 h). The solution was cooled to room temperature, water (0.7 mL) was added, and the solution was stirred for 3h. Solvents were removed in *vacuo* and the residue was dissolved in CH₂Cl₂ (40 mL) and diluted hydrochloric acid (10%, 30 mL). The aqueous phase was then alkalinized with an excess of concd. aqueous ammonia and washed with CH₂Cl₂ (3 x 30 mL). The CH₂Cl₂ solutions were dried with MgSO₄ and concentrated. The concentrated organic phase was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/MeOH/NH₄OH: 50/50/1) to

¹⁹ P. Calí, M. Begtrup. *Synthesis*. **2002**, 63.

²⁰ X. Li, F.-Y. Chen, J.-W. Kang, J. Zhou, C. Peng, W. Huang, M.-K. Zhou, G. He, B. H. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 9138.

²¹ B. M. Trost, J. Xie, J. D. Sieber. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20611.

²² R. Pedrosa, J. M. Andrés, R. Manzano. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5116.

²³ S. Chen, J. Pan, Y. Wang, Z. Zhou. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 7940.

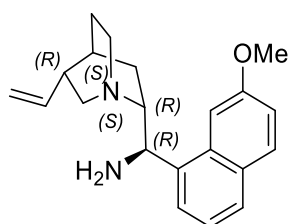
²⁴ J. M. Andrés, J. Losada, A. Maestro, P. Rodríguez-Ferrer, R. Pedrosa. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 8444.

²⁵ S. M. Opalka, J. L. Steinbacher, B. A. Lambiris, D. Tyler, McQuade. *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 6503.

²⁶ A. Genoni, M. Benaglia, E. Mattiolo, S. Rossi, L. Raimondi, P. C. Barrulas, A. J. Burke. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 5752.

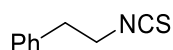
afford 1.70 g (5.26 mmol, 86% yield) of the diamine as a yellow viscous oil. **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.70 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H, Har), 7.99 (d, *J* = 9.2 Hz, 1Har), 7.62 (br s, 1 H, NH), 7.42 (s, 1H, Har), 7.38 (dd, *J* = 9.2, *J* = 2.6 Hz, 1H, Har), 5.76 (ddd, *J*_{trans} = 17.5, *J*_{cis} = 10.3, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.97-4.91 (m, 2H, Har), 4.55 (br, 1 H), 3.92 (s, 3H, CH₃), 3.26-3.14 (m, 2H), 3.04 (m, 1H), 2.78-2.74 (m, 2H), 2.25-2.22 (m, 1H), 1.96 (br, 1H, NH), 1.58-1.50 (m, 3H), 1.38 (m, 1H), 0.73 (m, 1H) ppm.

9-Amino-(9-deoxy)epiquinidine.²⁶



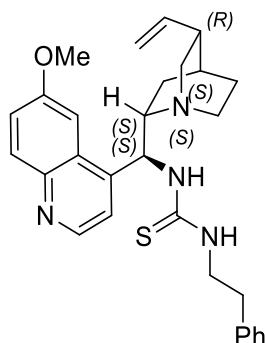
Quinidine (1.9 g, 6.13 mmol) and triphenylphosphine (2.11 g, 7.35 mmol) were dissolved in dry THF (30 mL) and the solution was cooled to 0 °C. Diisopropyl azidocarboxylate (1.52 mL, 7.35 mmol) was added in one portion. A solution of diphenyl phosphoryl azide (1.63 mL, 7.35 mmol) in dry THF (13 mL) was then added dropwise at 0 °C. The mixture was allowed to warm to room temp. After stirring for 12 h, the solution was heated at 50 °C for 2h. Triphenylphosphine (2.29 g, 7.97 mmol) was then added and heating was maintained until the gas evolution had ceased (2 h). The solution was cooled to room temperature, water (0.7 mL) was added, and the solution was stirred for 3h. Solvents were removed in *vacuo* and the residue was dissolved in CH₂Cl₂ (40 mL) and diluted hydrochloric acid (10%, 30 mL). The aqueous phase was then alkalized with an excess of concd. aqueous ammonia and washed with CH₂Cl₂ (3 x 30 mL). The CH₂Cl₂ solutions were dried with MgSO₄ and concentrated. The concentrated organic phase was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/MeOH/NH₄OH: 50/50/1) to afford 0.79 g (2.45 mmol, 40% yield) of the diamine as a yellow viscous oil. **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) δ: 8.85 (d, 1H, *J* = 4 Hz), 8.29 (d, 1H, *J* = 6 Hz), 8.09 (d, 1H, *J* = 8 Hz), 7.67 (t, 1H, *J* = 8 Hz), 7.54 (t, 2H, *J* = 8 Hz), 5.84-5.76 (m, 1H), 5.06-5.01 (m, 2H), 4.74 (d, 1H, *J* = 7 Hz), 3.86 (br, 2H), 3.05-2.90 (m, 5H), 2.25 (dd, 1H, *J* = 16 Hz, *J* = 8 Hz), 1.56-1.49 (m, 3H), 1.10-1.05 (m, 1H), 0.94-0.89 (m, 1H) ppm.

(2-Isothiocyanatoethyl)benzene.²⁷



To a solution of phenethylamine (1 mL, 8 mmol) in EtOH (16 mL), was added CS₂ (1.827 g, 1.44 mL, 24 mmol) and Et₃N (1.11 mL, 8 mmol). Then Boc₂O (1.745 g, 8 mmol) and DMAP (28.8 mg, 0.24 mmol) was added at 0 °C. The resulting suspension was stirred for 20h at 0 °C. At this point, the reaction mixture was stirred for 2h at room temperature. Once the reaction is finished (TLC monitoring), standard work-up and subsequent purification by flash column chromatography on silica gel (eluent: CH₂Cl₂/Hexane = 1:2) afforded (2-isothiocyanatoethyl)benzene (1.08 g, 6.64 mmol, 83% yield) as a colorless oil. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.34 (t, J = 7.3 Hz, 2H, Har), 7.28 (m, 1H, Har), 7.22 (d, J = 7.4 Hz, 2H, Har), 3.73 (t, J = 7.0 Hz, 2H, CH₂NCS), 3.00 (t, J = 7.0 Hz, 2H, CH₂Ph) ppm.

1-((S)-(6-Methoxyquinolin-4-yl)((1S,2S,4S,5R)-5-vinylquinuclidin-2-yl) methyl)-3-phenethylthiourea (IV).¹⁵

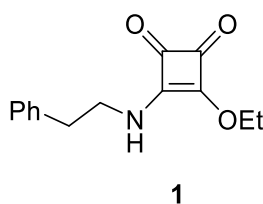


To a solution of 9-amino-(9-deoxy)epiquinine (0.6 mmol, 194 mg) in dry CH₂Cl₂ (6 mL) was added (2-isothiocyanatoethyl)benzene (108 mg, 0.66 mmol, 1.1 equiv) at 0 °C under nitrogen atmosphere. The resulting solution was stirred for overnight at room temperature. When the reaction was completed, the resulting solution was concentrated under low pressure and the residue was purified by flash column chromatography (EtOAc/MeOH: 4/1) to afford **IV** as a white solid: 123 mg (0.253 mmol, 42%). [α]_D²⁵ = -78.9 (c = 1.04, CHCl₃).

²⁷ T. Kim, Y.-J. Kim, I.-H. Han, D. Lee, J. Hama, K. S. Kang, J. W. Lee. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, 25, 62.

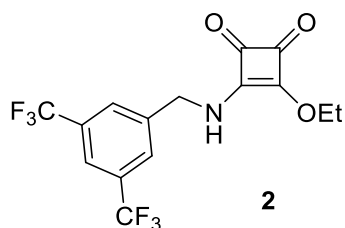
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.67 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H, Har), 8.00 (dd, *3J* = 9.3 Hz, *J* = 1.1 Hz 1H, Har), 7.71 (br, 1 H, NH), 7.49 (m, 1H, Har), 7.38 (ddd, *3J* = 9.2, *J* = 2.7 Hz, 0.9 Hz, 1H), 7.28 (m, 1H, Har), 7.19 (m, 2H, Har), 7.04 (d, *J* = 7.2 Hz, 2 H), 6.89 (m, 1H), 5.64 (ddd, *J*_{trans} = 17.4, *J*_{cis} = 10.1, *J* = 7.1 Hz, 1H, CH=CH₂), 4.97 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H, CH=CHH), 4.95 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, CH=CHH), 4.55 (br, 1 H), 3.96 (s, 3 H, OCH₃), 3.64 (m, 2H, CH₂NCS); 3.25 (m, 2H, CH₂), 3.10 (m, 1H), 2.70 (m, 4H, CH₂Ph, CH₂), 2.29 (br, 1H, NH), 1.68 (m, 1H, CH), 1.62 (m, 2H, CH₂), 1.36 (m, 1H), 0.91 (m, 1H) ppm.

3-Ethoxy-4-(phenethylamino)cyclobut-3-ene-1,2-dione (**1**).²⁴



To a solution of diethyl squarate (955 mg, 5.60 mmol) was added a solution of 2-phenylethan-1-amine (678.61 mg, 5.60 mmol) in CH₂Cl₂ (6 mL) and the mixture was stirred at room temperature for 48 h. The reaction mixture was filtered, and the filtrate was washed with (aq) 1M HCl (10 mL), dried with Na₂SO₄, filtered again, and concentrated. The concentrated organic phase was purified by column chromatography on silica gel (Hexane/EtOAc = 1:1) to afford **1** as a white solid: 0.977 g (3.98 mmol, 71% yield). **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 7.31 (m, 2H, Har), 7.24 (m, 1H, Har), 7.17 (m, 2H, Har), 4.72 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H, CH₂CH₃), 3.68 (m, 2H, CH₂CH₂), 2.90 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, CH₂CH₂), 1.43 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH₂CH₃).

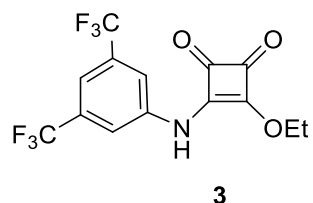
3-((3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl)amino)-4-ethoxycyclobut-3-ene-1,2-dione (**2**).²⁸



²⁸J. M. Schnorr, D. van der Zwaag, J. J. Walsh, Y. Weizmann, T. M. Swager. *Adv. Funct. Mat.* **2013**, 23, 5285.

To a solution of diethyl squarate (184 mg, 1.08 mmol) was added a solution of (3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)methanamine (263 mg, 1.08 mmol) in CH₂Cl₂ (6 mL) and the mixture was stirred at room temperature for 48 h. The reaction mixture was filtered, and the filtrate was washed with (aq) 1M HCl (10 mL), dried with Na₂SO₄, filtered again, and concentrated. The concentrated organic phase was purified by column chromatography on silica gel (Hexane/EtOAc = 1:1) to afford **2** as a white solid: 243 mg (0.658 mmol, 61% yield). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (s, 1H), 7.78 (s, 2H), 4.79 (d, J = 7.1 Hz, 1H, CHH), 4.76 (d, J = 6.5 Hz, 1H, CHH), 4.74 (q, J = 7.0 Hz, 2H, CH₂CH₃), 1.44 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₂CH₃) ppm.

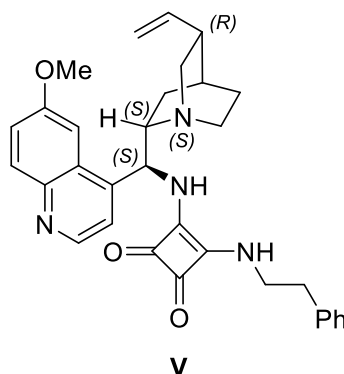
3-((3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl)amino)-4-ethoxycyclobut-3-ene-1,2-dione (3).²⁹



To a solution of diethyl squarate (204 mg, 1.20 mmol) was added a solution of 3,5-bis(trifluoromethyl)aniline (274 mg, 1.20 mmol) in CH₂Cl₂ (6 mL) and the mixture was stirred at room temperature for 48 h. The reaction mixture was filtered, and the filtrate was washed with (aq) 1M HCl (10 mL), dried with Na₂SO₄, filtered again, and concentrated. The concentrated organic phase was purified by column chromatography on silica gel (Hexane/EtOAc = 1:1) to afford **3** as a white solid: 93 mg (0.263 mmol, 22% yield). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.21 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.04 (s, 2H), 7.79 (s, 1H), 4.81 (q, J = 7.1 Hz, 2H, CH₂CH₃), 1.42 (t, J = 7.1 Hz, 3H, CH₂CH₃) ppm.

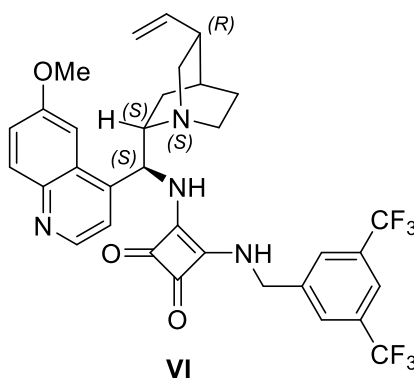
²⁹ A. Rostami, A. Ebrahimi, J. Husband, M. Usman Anwar, R. Csuk, A. Al-Harrasi. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 1881.

3-(((S)-(6-methoxyquinolin-4-yl)((1S,2S,4S,5R)-5-vinylquinuclidin-2-yl)methyl)amino)-4-(phenethylamino)cyclobut-3-ene-1,2-dione (V).



To a solution of **1** (285 mg, 1.16 mmol) at room temperature was added a solution of 9-amino-(9-deoxy)epiquinine (376 mg, 1.16 mmol) in CH₂Cl₂ (6 mL). After stirring the mixture for 48 h, the solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/MeOH = 4:1) to afford **V** as a yellow solid (190 mg, 0.363 mmol, 31% yield). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.78 (s, 1H, Har), 7.97 (m, 1H, Har), 7.73 (s, 1H, Har), 7.58 (s, 1H, Har), 7.43 (dd, J = 9.2, 2.6 Hz, 2H, Har), 7.16 (m, 5H, Har), 5.95 (m, 2H), 5.13 – 4.94 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.68 (m, 3H), 2.77 (br, 3H), 1.60 (br s, 3H), 0.65 (br, 1H) ppm. HRMS (ESI-QTOF) m/z: [M+H]⁺ Calcd. For C₃₂H₃₄N₄O₃ 523.2704; Found 523.2708.

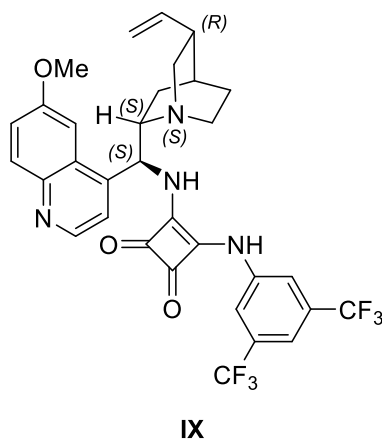
3-((3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl)amino)-4-(((S)-(6-methoxyquinolin-4-yl)((1S,2S,4S,5R)-5-vinylquinuclidin-2-yl)methyl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione (VI).³⁰



³⁰S. Del Pozo, S. Vera, M. Oiarbide, C. Palomo. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 15308.

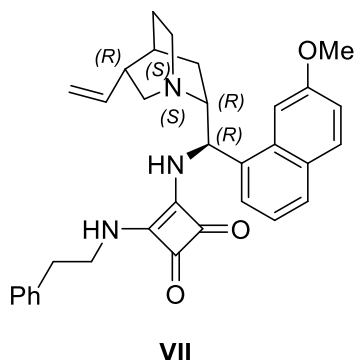
To a solution of **2** (243 mg, 0.66 mmol) at room temperature was added a solution of 9-amino-(9-deoxy)*epi*quinine (212 mg, 0.66 mmol) in CH₂Cl₂ (3 mL). After stirring the mixture for 48 h, the reaction mixture was filtered, and the filtrate dried under vacuum to afford **VI** as a white solid (223 mg, 0.35 mmol, 53% yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.67 (s, 1H), 7.91-7.94 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.51-7.34 (m, 5H), 5.74-5.68 (m, 1H), 5.00-4.91 (m, 2H), 4.52 (br, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.24-3.19 (m, 3H), 2.77-2.68 (m, 1H), 2.31 (br, 1H), 1.69-1.43 (m, 5H), 0.88 (br, 1H) ppm.

3-((3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)amino)-4-(((S)-(6-methoxyquinolin-4-yl)((1S,2S,4S,5R)-5-vinylquinuclidin-2-yl)methyl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione
(IX).³⁰



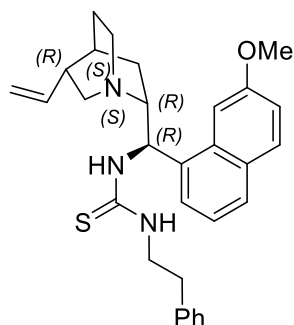
To a solution of **3** (194 mg, 0.6 mmol) at room temperature was added a solution of 9-amino-(9-deoxy)*epi*quinine (212 mg, 0.6 mmol) in CH₂Cl₂ (6 mL). After stirring the mixture for 48 h, the solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/MeOH = 4:1) to afford **IX** as a yellow solid (258 mg, 0.52 mmol, 87% yield). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.88 (br s, 1H), 8.80 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.36 (br, 1H), 8.04-7.86 (m, 3H), 7.76 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.47 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.19-5.73 (m, 2H), 5.13 – 4.92 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.52-3.42 (m, 1H), 3.30-3.25 (m, 1H), 2.77-2.58 (m, 2H), 2.35-2.20 (m, 1H), 1.60-1.47 (m, 4H), 0.66 (m, 1H) ppm.

3-(((R)-7-methoxynaphthalen-1-yl)((1S,2R,4S,5R)-5-vinylquinuclidin-2-yl)methyl)amino)-4-(phenethylamino)cyclobut-3-ene-1,2-dione (VII).



To a solution of **1** (285 mg, 1.16 mmol) at room temperature was added a solution of 9-amino-(9-deoxy)*epi*quinidine (376 mg, 1.16 mmol) in CH₂Cl₂ (6 mL). After stirring the mixture for 48 h, the solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/MeOH = 4:1) to afford **VII** as a yellow solid (454 mg, 0.87 mmol, 75% yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.62 (s, 1H, Har), 8.00 (d, J = 9.2 Hz, 1H, Har), 7.75 (s, 1H, Har), 7.38 (m, 2H, Har), 7.11 (m, 4H, Har), 6.98 (d, J = 6.6 Hz, 2H, Har), 5.91 – 5.76 (m, 1H, CH₂=CH), 5.71 (br, 1H, NH), 5.60 (br, 1H, NH), 5.19 (d, J = 17.2 Hz, 1H, CHH=CH), 5.09 (d, J = 10.5 Hz, 1H, CHH=CH), 3.95 (s, 3H, OCH₃), 3.59 (s, 2H, NCH₂CH₂Ph), 3.37 (m, 1H, NHCH), 3.21 (br, 1H, CH), 3.02 – 2.79 (m, 4H, 2CH₂N), 2.64 (s, 2H, NCH₂CH₂Ph), 2.29 (br, 1H, CH₂=CHCH), 1.65 (s, 1H, NCH), 1.54 (m, 2H, CH₂), 1.13 (m, 1H, CHHCHN), 1.03 (m, 1H, CHHCHN) ppm. ¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 183.1, 182.4, 173.0, 167.6, 158.6, 147.4, 144.8, 139.7, 137.7, 131.7, 128.8, 128.6, 128.5, 126.6, 115.3, 55.9, 49.2, 46.4, 45.4, 38.7, 37.4, 27.4, 26.3, 25.3, 24.3, 22.6, 18.4 ppm.

1-((*R*)-(7-methoxynaphthalen-1-yl)((*1S,2R,4S,5R*)-5-vinylquinuclidin-2-yl)methyl)-3-phenethylthiourea (VIII).



VIII

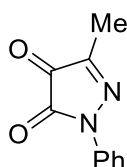
To a solution of 9-amino-(9-deoxy)epiquinidine. (194 mg, 0.60 mmol) in dry CH_2Cl_2 (mL) was added (2-isothiocyanatoethyl)benzene (mg, 0.66 mmol, 1.1 equiv) at 0°C under nitrogen atmosphere. The resulting solution was stirred for overnight at room temperature. When the reaction was completed, the resulting solution was concentrated under low pressure and the residue was purified by flash column chromatography (EtOAc/MeOH = 4:1) to afford **VIII** as a white solid: 139 mg (0.286 mmol, 48% yield). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.69-8.61 (m, 1H, Har), 7.98 (m, 1H, Hr), 7.57 (br, 1H, Har), 7.42 (br, 1H, Har), 7.35 (m, 1H, Har), 7.17 (m, 3H, Har), 7.01 (m, 3H, Har), 5.82 (m, 1H), 5.15-5.05 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.63 (br, 3H), 3.07 (m, 2H), 2.97-2.82 (m, 3H), 2.81-2.65 (m, 3H), 2.31-2.17 (m, 1H), 1.61 (br, 1H), 1.47 (m, 3H) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 182.6, 171.1, 158.0, 147.5, 144.8, 139.7, 138.4, 131.8, 128.6, 126.5, 122.3, 115.1, 101.6, 60.4, 55.7, 48.8, 46.8, 45.9, 38.7, 34.9, 27.2, 26.1, 25.0, 21.0, 14.2 ppm.

General Procedure for the Synthesis of Pyrazolone-Derived Ketones 5a-b.

Nitrosobenzene (25.0 mmol, 1.0 equiv) and K_2CO_3 (0.2 equiv) were added to a solution of pyrazolone derivative **4** (25.0 mmol, 1.0 equiv) in MeOH (0.6 M) at room temperature. The reaction mixture was then refluxed for 3 h. The solvent was removed under reduced pressure, and the residue was dissolved in ethyl acetate. The organic layer was washed three times with water and once with brine and then dried over anhydrous MgSO_4 . After evaporation of ethyl acetate under reduced pressure, the crude product was purified by flash column chromatography (n-pentane/diethyl ether, 3:1) to afford pyrazolone-derived phenyl ketimine.

Phenyl-ketimine (10 mmol) was dissolved in THF (0.13 M), and an aqueous HCl (2 M) solution (25 mL) was added to it at room temperature. The progress of the reaction was monitored via TLC. After completion of the reaction, the mixture was diluted with water. The organic layer was extracted three times with dichloromethane, and the combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄. The solvent was removed under reduced pressure.

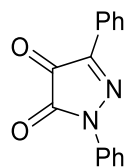
3-Methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazole-4,5-dione (**5a**).²



5a

The crude product was directly purified by flash column chromatography (Hexane/EtOAc = 20:1) to afford the desired product **5a** as a red solid: 3.105 g (16.5 mmol, 66% yield). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H, Har), 7.48-7.42 (m, 2H, Har), 7.30-7.25 (m, 1H, Har), 2.22 (s, 3H, CH₃) ppm.

1,3-Diphenyl-1*H*-pyrazole-4,5-dione (**5b**).²



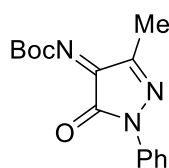
5b

The compound **5b** was achieved as a red solid which was used without further purification: 6.193 g (24.75 mmol, 99% yield). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.20 (m, 2H, Har), 7.99 (m, 2H, Har), 7.52 (m, 5H, Har), 7.32 (m, 1H, Har) ppm.

General Procedure for the Synthesis of Pyrazolone-Derived N-Boc Ketimines **6a-b**.

tert-Butyl(triphenylphosphoranylidene)acetate (1.1 equiv) was added to a solution of the pyrazolone-derived ketone **5** (0.5 mmol) in 1,4-dioxane (0.2 M) at room temperature, and the mixture was refluxed. After the completion of the reaction (TLC), the solvent was removed under reduced pressure.

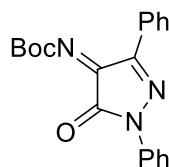
***tert*-Butyl (*Z*)-(3-methyl-5-oxo-1-phenyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazol-4-ylidene)carbamate (**6a**).²**



6a

The crude product was directly purified by flash column chromatography (n-Hexane/EtOAc = 10:1) to afford the desired N-Boc ketimine **6a** as a red solid: 901 mg (3.14 mmol, 62% yield). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.84 (m, 2H, Har), 7.45-7.38 (m, 2H, Har), 7.24 (tt, J = 7.8, 1.1 Hz, 1H, Har), 2.30 (s, 3H, CH₃), 1.64 (s, 9H, C(CH₃)₃) ppm.

***tert*-Butyl (*Z*)-(5-oxo-1,3-diphenyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazol-4-ylidene)carbamate (**6b**).²**



6b

The crude product was directly purified by flash column chromatography (n-Hexane/EtOAc = 10:1) to afford the desired N-Boc ketimine **6b** as a red solid: 293 mg (0.83 mmol, 53% yield). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.22 (m, 2H, Har), 7.95 (m, 2H, Har), 7.53 – 7.44 (m, 5H, Har), 7.31 – 7.25 (m, 1H, Har), 1.67 (s, 9H, C(CH₃)₃) ppm.

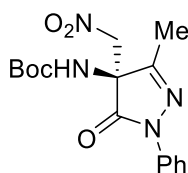
General procedure to enantioselective Aza-Henry reaction.

To a mixture of N-Boc ketimines **6a-b** (0.1 mmol), catalyst (0.01 mmol, 0.1 equiv) in 1 mL of solvent, nitromethane (0.33 mL, 0.6 mmol, 6 equiv) was added and the reaction mixture was stirred at rt in Wheaton vial until consumption of the starting material (monitoring by TLC). After solvent removal under reduced pressure, the crude mixture was purified by flash column chromatography to afford the corresponding product. The enantiomeric excess was determined by chiral-phase HPLC analysis using mixtures of hexane/isopropanol as eluent.

Synthesis of (\pm)-aza-Henry products.

Racemic mixture of the enantiomers was synthesized according to general procedure using an aquiral bifunctional thiourea derived from N^l, N^l -dimethylethane-1,2-diamine (0.01 mmol) as catalyst.

tert-Butyl (3-methyl-4-(nitromethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamate (**7a**).



7a

Product **7a** was obtained according to general procedure and using catalyst **V** (5 mg, 0.01 mmol). Chromatography on a silica gel using Hexane/EtOAc = 4:1 as an eluent afforded compound **7a** as a yellow oil (28 mg, 0.082 mmol, 82% yield). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.87 (m, 2H, Har), 7.44 – 7.38 (m, 2H, Har), 7.22 (m, 1H, Har), 6.06 (br, 1H, NH), 4.68 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, CHH), 4.60 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, CHH), 2.12 (s, 3H, CH₃), 1.38 (s, 9H, C(CH₃)₃) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 207.1, 168.2, 137.5, 129.0, 128.9, 125.9, 125.8, 119.0, 76.1, 31.6, 30.9, 28.0, 22.6, 14.1 ppm. **IR (ATR)**: 3420, 3319, 2984, 2931, 1710, 1596, 1559, 1499, 1368, 1254, 1154, 909, 755, 731, 691 cm^{-1} . **HPLC**: Lux Amylose-1 column, hexane/*i*-PrOH 85:15, 0.7 mL/min, $\lambda = 254$ nm, mayor enantiomer (*S*) $t_r = 12.075$ min, minor enantiomer (*R*) $t_r = 32.400$ min. (e.r: **83:17**).

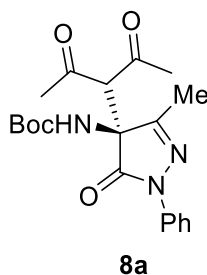
General procedure to enantioselective Mannich reaction of N-Boc ketimines with acetylacetone.

To a mixture of N-Boc ketimine **6a** (0.1 mmol), catalyst (0.01 mmol, 0.1 equiv) in 1.0 mL of the solvent, acetylacetone (20 μL , 0.2 mmol, 2 equiv) was added and the reaction mixture was stirred in wheaton vial until consumption of the starting material (monitoring by TLC). After solvent removal under reduced pressure, the crude mixture was purified by flash column chromatography to afford the corresponding product. The enantiomeric excess was determined by chiral-phase HPLC analysis using mixtures of hexane/isopropanol as eluent.

Synthesis of (\pm)-Mannich products.

Racemic mixture of the enantiomers was synthesized according to general procedure using an aquiral bifunctional thiourea derived from N^l, N^l -dimethylethane-1,2-diamine (0.01 mmol) as catalyst.

tert-Butyl (4-(2,4-dioxopentan-3-yl)-3-methyl-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamate (**8a**).

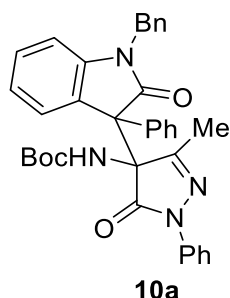


Product **8a** was obtained according to general procedure and using catalyst **V** (6 mg, 0.01 mmol). Chromatography on a silica gel using hexane/EtOAc = 2:1 as an eluent afforded compound **8a** as a yellow oil (23 mg, 0.06 mmol, 60% yield). $[\alpha]_D^{25} = +0.141$ ($c = 0.58$, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.87 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, Har), 7.42 – 7.36 (m, 2H, Har), 7.18 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, Har), 6.38 (br, 1H, NH), 4.08 (s, 1H, CH), 2.30 (s, 3H, CH₃), 2.30 (s, 3H, CH₃), 2.08 (s, 3H, CH₃C=N), 1.35 (s, 9H, C(CH₃)₃) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ 200.4, 169.9, 137.7, 128.9, 125.4, 118.9, 66.9, 64.4, 32.1, 28.1, 25.3, 14.8, 1.0 ppm. **IR (ATR)**: 3403, 3356, 2974, 2931, 1707, 1596, 1496, 1375, 1254, 1154, 758, 688 cm^{-1} . **HPLC**: Lux Amylose-1 column, hexane/*i*-PrOH 85:15, 0.7 mL/min, $\lambda = 254$ nm, mayor enantiomer (*S*) $t_r = 12.142$ min, minor enantiomer (*R*) $t_r = 24.533$ min. (e.r: **82:18**). **HRMS** (ESI-QTOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd. For $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_5$ 388,1867; Found 388,1868.

General procedure to enantioselective Mannich reaction of N-Boc ketimines with 1-benzyl-3-phenylisatin.

To a mixture of N-Boc ketimine **6a** (0.1 mmol), catalyst (0.01 mmol, 0.1 equiv) in 1.0 mL of the solvent, 1-benzyl-3-phenylindolin-2-one (36 mg, 0.12 mmol, 1.2 equiv) was added and the reaction mixture was stirred in a Wheaton vial until consumption of the starting material (monitoring by TLC). After solvent removal under reduced pressure, the crude mixture was purified by flash column chromatography to afford the corresponding product. The enantiomeric excess was determined by chiral-phase HPLC analysis using mixtures of hexane/isopropanol as eluent.

***tert*-Butyl (4-(1-benzyl-2-oxo-3-phenylindolin-3-yl)-3-methyl-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamate (10a).**



Product **10a** was obtained according to general procedure and using catalyst **IX** (6 mg, 0.01 mmol). Chromatography on a silica gel using hexane/DCM = 50:50 to 20:80 as an eluent afforded compound **10a** as a colorless solid (42.82 mg, 0.073 mmol, 73 % yield). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 8.29 (br, 1H, NH), 7.81 (m, 2H, Har), 7.49 – 7.44 (m, 1H, Har), 7.40 – 7.36 (m, 3H, Har), 7.34 – 7.29 (m, 3H, Har), 7.27 (m, 2H, Har), 7.26 (m, 2H, Har), 7.23 – 7.18 (m, 3H, Har), 7.13 (td, J = 7.8, 1.1 Hz, 1H, Har), 7.06 (tt, J = 7.0, 1.2 Hz, 1H, Har), 6.91 (td, J = 7.7, 1.0 Hz, 1H, Har), 6.70 (d, J = 7.5 Hz, 1H, Har), 5.08 (d, J = 15.9 Hz, 1H, CHHBn), 4.91 (d, J = 15.9 Hz, 1H, CHHBn), 1.64 (s, 3H, CH₃), 1.41 (s, 9H, NC(CH₃)₃) ppm. **¹³C-NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 174.9, 170.5, 157.9, 149.0, 137.0, 134.9, 133.1, 129.8, 129.4, 128.9, 128.8, 128.7, 128.6, 128.4, 128.0, 127.6, 128.0, 126.3, 125.1, 124.5, 122.4, 119.3, 110.5, 53.5, 44.5, 28.14, 28.0, 15.9 ppm. **IR (ATR)**: 3329, 2981, 2927, 1710, 1613, 1596, 1489, 1365, 1254, 1157, 892, 755, 691, 507 cm⁻¹. **HPLC**: Lux *i*-Amylose-1 column, hexane/*i*-PrOH 90:10, 0.5 mL/min, λ = 254 nm, minor enantiomer *t_r* = 13.817 min, mayor enantiomer *t_r* = 23.542 min. (e.r: **34:66**). **HRMS** (ESI-QTOF) m/z: [M+H]⁺ Calcd. For C₃₆H₃₄N₄O₄ 587,2653; Found 587,2658.

6. Bibliografía

1. Reviews: (a) X. Xie, L. Xiang, C. Peng, B. Han. *Chem. Rec.* **2019**, *19*, 2209. (b) P. Chauhan, S. Mahajan D. Enders. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 12890. (c) S. Liu, X. Bao, B. Wang. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 11515.
2. P. Chauhan, S. Mahajan, U. Kaya, A. Peuronen, K. Rissanen, D. Enders. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 7050.
3. (a) Z. Yang, Z. Wang, S. Bai, X. Liu, L. Lin, X. Feng. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 596. (b) M. Šimek, M. Remeš, J. Veselý, R. Rios. *Asian J. Org. Chem.* **2013**, *2*, 64.
4. Q.-D. Zhang, B.-L. Zhao, B.-Y. Li, D.-M. Du. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 7182.
5. Reviews: (a) Z. L. Wang. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2745. (b) S. Nakamura. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 394.
6. Y. Zhou, Y. You, Z.-H. Wang, X.-M. Zhang, X.-Y. Xu, W.-C. Yuan. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 3112.
7. S. Mahajan, P. Chauhan, U. Kaya, K. Deckers, K. Rissanen, D. Enders. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 6633.
8. U. Kaya, P. Chauhan, S. Mahajan, K. Deckers, A. Valkonen, K. Rissanen, D. Enders. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 15358.
9. Z.-T. Yang, W.-L. Yang, L. Chen, H. Sun, W. i-P. Deng. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 2049.
10. (a) A. Ali, H. Demiray, I. Khan, A. Ikhlas, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 369. (b) D. Paniagua-Vega, C. M. Cerda-Garcia-Rojas, T. Ponce-Noyola, A. C. Ramos-Valdivia. *Nat. Prod. Commun.* **2012**, *7*, 1441. (c) K. Wang, X.-Y. Zhou, Y.-Y. Wang, M.-M. Li, Y.-S. Li, L.-Y. Peng, X. Cheng, Y. Li, Y.-P. Wang, Q.-S. Zhao, *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 12. (d) M. Kitajima, H. Kobayashi, N. Kogure, H. Takayama, *Tetrahedron.* **2010**, *66*, 5987. (e) K.-H. Lim, K.-M. Sim, G.-H. Tan, T.-S. Kam, *Phytochemistry*, **2009**, *70*, 1182. (f) S. Peddibhotla, *Curr. Bioact. Compd.*, **2009**, *5*, 20.
11. (a) P. Hewawasam, M. Erway, S. L. Moon, J. Knipe, H. Weiner, C. G. Boissard, D. J. Post-Munson, Q. Gao, S. Huang, V. K. Gribkoff, N. A. Meanwell, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1487. (b) T. Tokunaga, W. E. Hume, J. Nagamine, T. Kawamura, M. Taiji, R. Nagata, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1789.

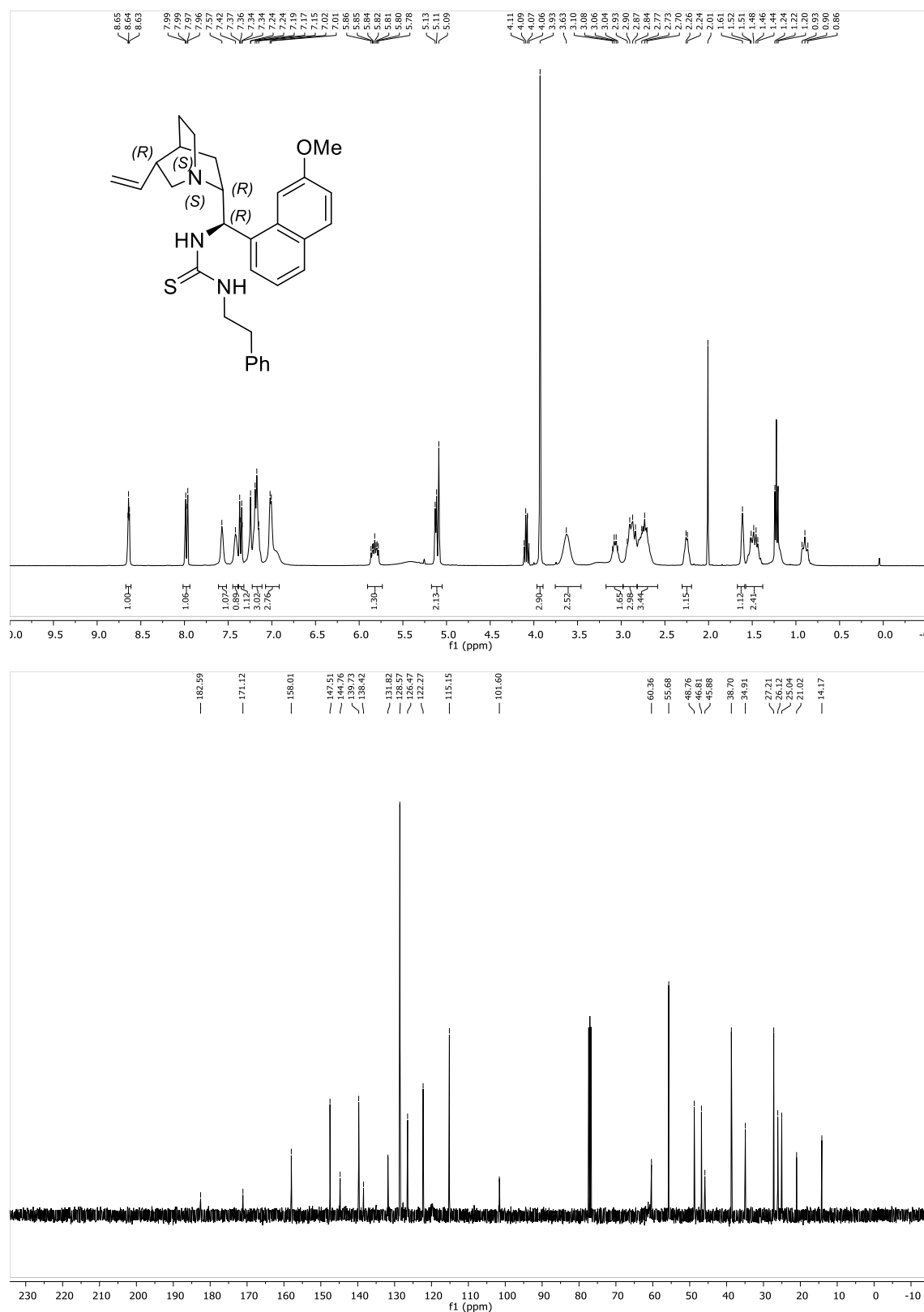
12. Reviews: (a) J. Kaur, S.S. Chimni, S. Mahajana, A. Kumarb. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 52481. (b) H. Asahara. *Synthesis* **2017**, 3366. (c) J. Kaur, S. S. Chimni. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 3328. (d) J. Kaur, B.P. Kaur, S.S. Chimni. *Org. Biomol. Chem.* **2020** (DOI: 10.1039/d0ob00777c)
13. C. Vila, F. I. Amr, G. Blay, M. C. Muñoz, J. R. Pedro. *Chem. Asian J.* **2016**, *11*, 1532.
14. F. I. Amr, C. Vila, G. Blay, M. C. Muñoz, J. R. Pedro. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 1583.
15. P. Rodríguez-Ferrer, M. Sanz-Novo, A. Maestro, J. M. Andrés, R. Pedrosa. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 3645.
16. C. G. Oliva, A. M. S. Silva, D. I. S. P. Resende, F. A. A. Paz, J. A. S. Cavaleiro. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3449.
19. P. Calí, M. Begtrup. *Synthesis.* **2002**, 63.
20. X. Li, F.-Y. Chen, J.-W. Kang, J. Zhou, C. Peng, W. Huang, M.-K. Zhou, G. He, B. H. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 9138.
21. B. M. Trost, J. Xie, J. D. Sieber. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20611.
22. R. Pedrosa, J. M. Andrés, R. Manzano. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5116.
23. S. Chen, J. Pan, Y. Wang, Z. Zhou. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 7940.
24. J. M. Andrés, J. Losada, A. Maestro, P. Rodríguez-Ferrer, R. Pedrosa. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 8444.
25. S. M. Opalka, J. L. Steinbacher, B. A. Lambiris, D. Tyler, McQuade. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6503.
26. A. Genoni, M. Benaglia, E. Mattiolo, S. Rossi, L. Raimondi, P. C. Barrulas, A. J. Burke. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 5752.
27. T. Kim, Y.-J. Kim, I.-H. Han, D. Lee, J. Hama, K. S. Kang, J. W. Lee. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 62.
28. J. M. Schnorr, D. van der Zwaag, J. J. Walsh, Y. Weizmann, T. M. Swager. *Adv. Funct. Mat.* **2013**, *23*, 5285.

29. A. Rostami, A. Ebrahimi, J. Husband, M. Usman Anwar, R, Csuk, A. Al-Harrasi. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 1881.
30. S. Del Pozo, S. Vera, M. Oiarbide, C. Palomo. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 15308.

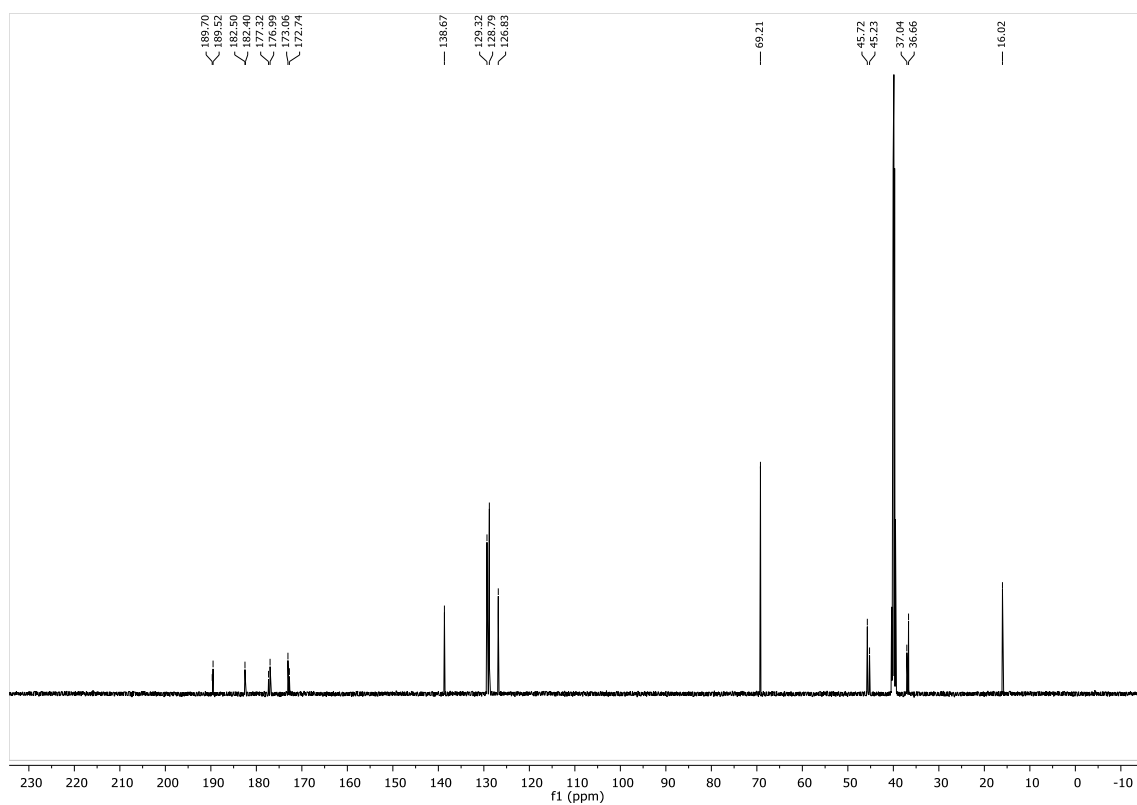
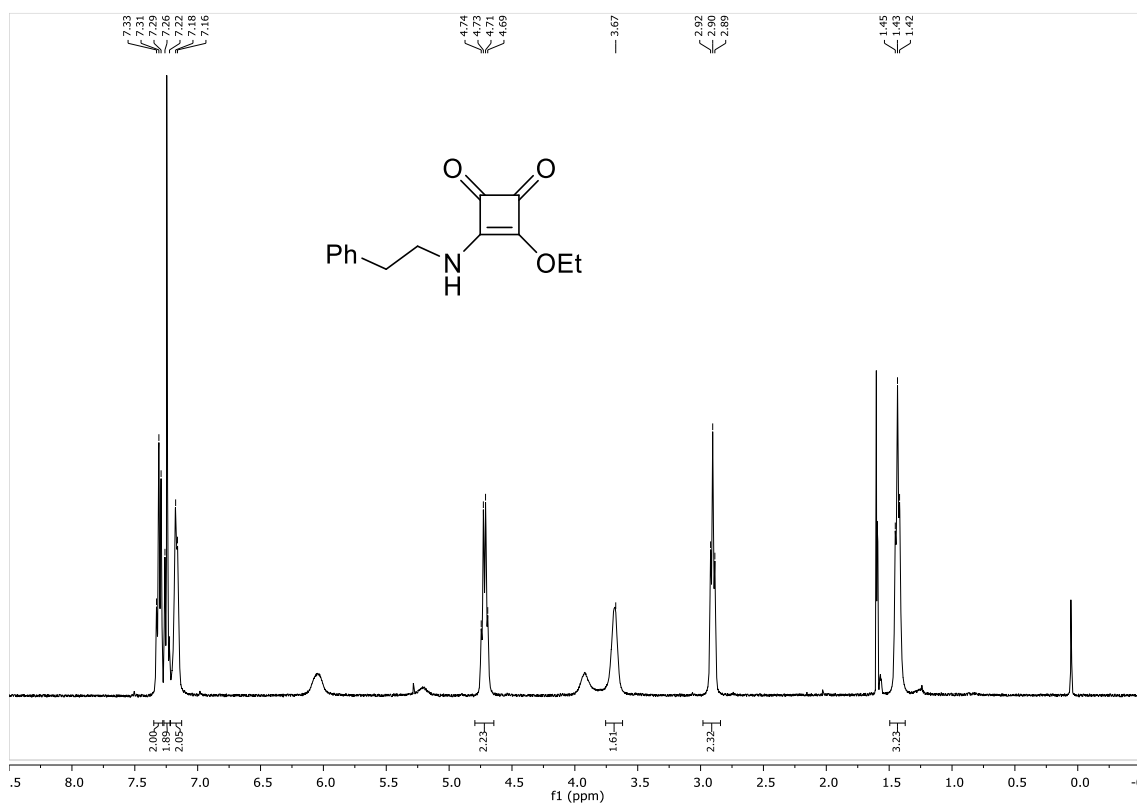
7. Supporting information

7.1 NMR Spectra for New Compounds

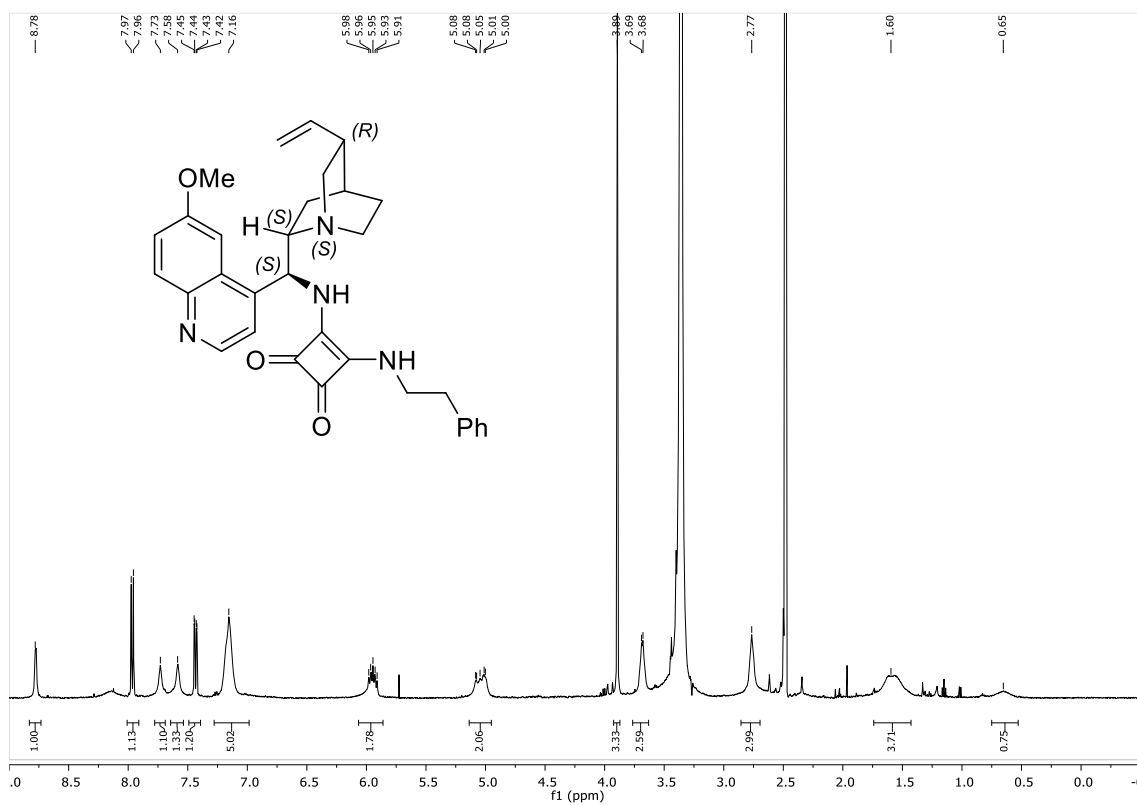
1-((*R*)-(7-methoxynaphthalen-1-yl)((1*S*,2*R*,4*S*,5*R*)-5-vinylquinuclidin-2-yl)methyl)-3-phenethylthiourea (VIII).



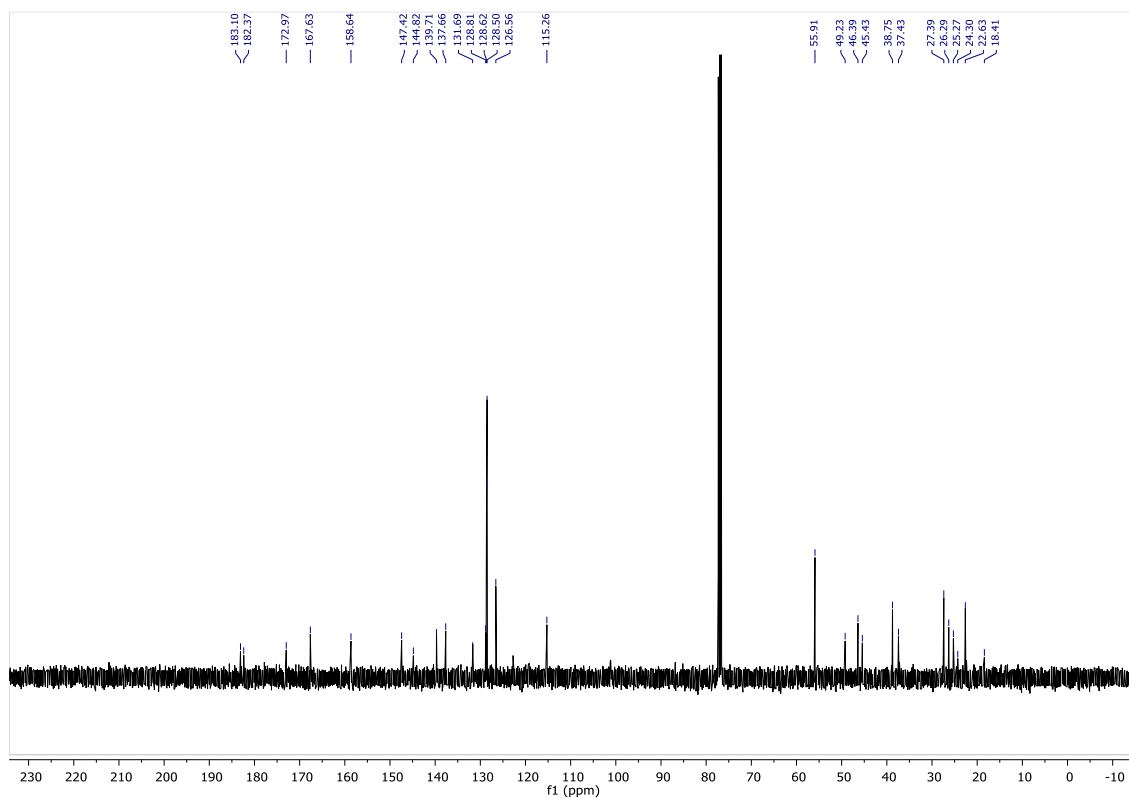
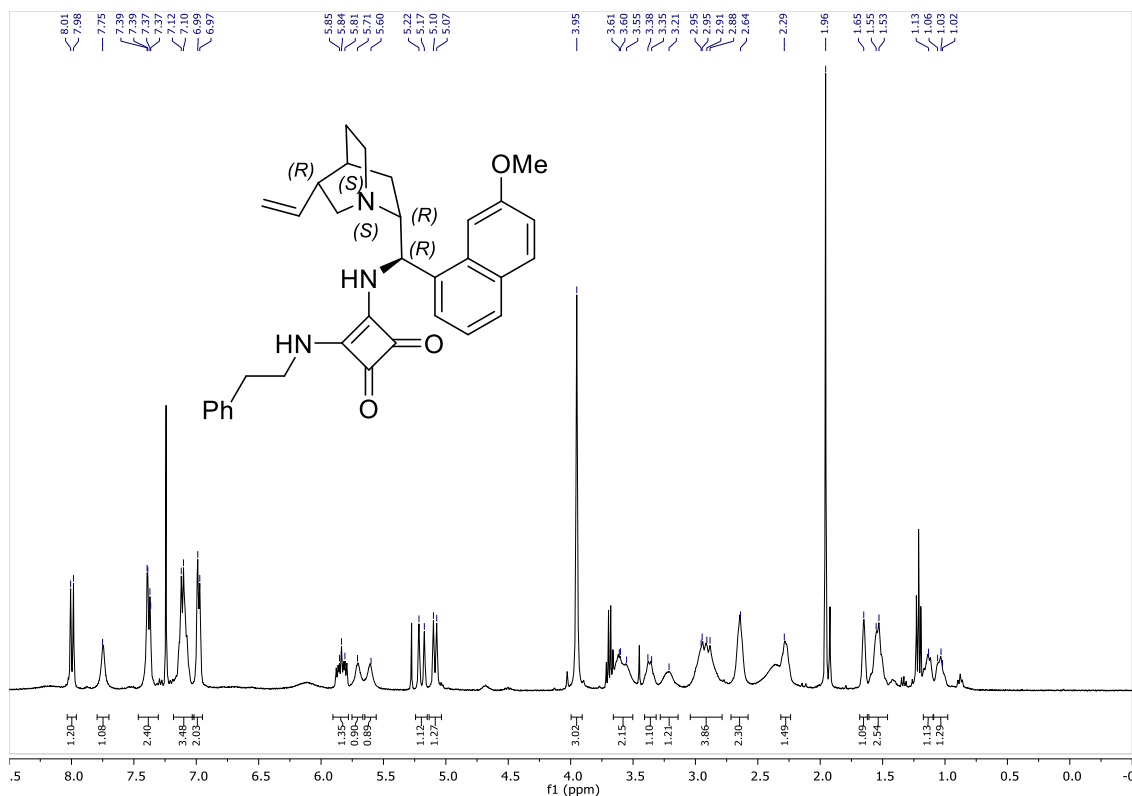
3-Ethoxy-4-(phenethylamino)cyclobut-3-ene-1,2-dione (1).



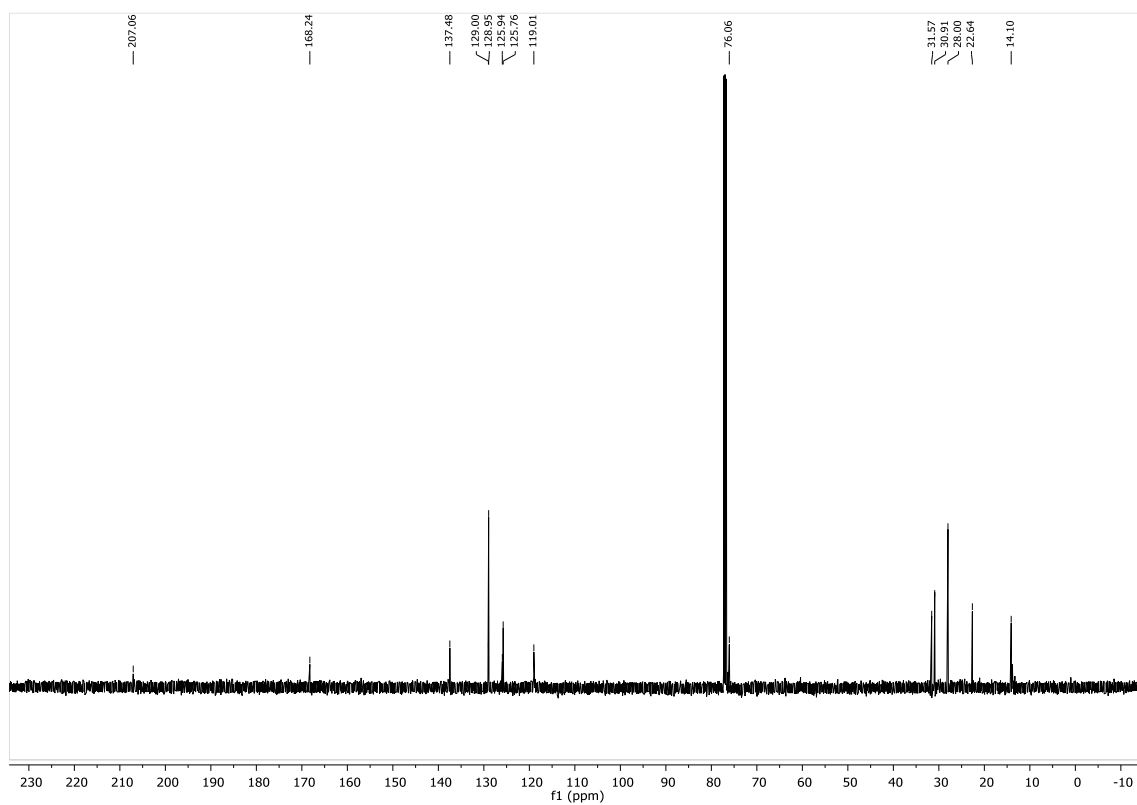
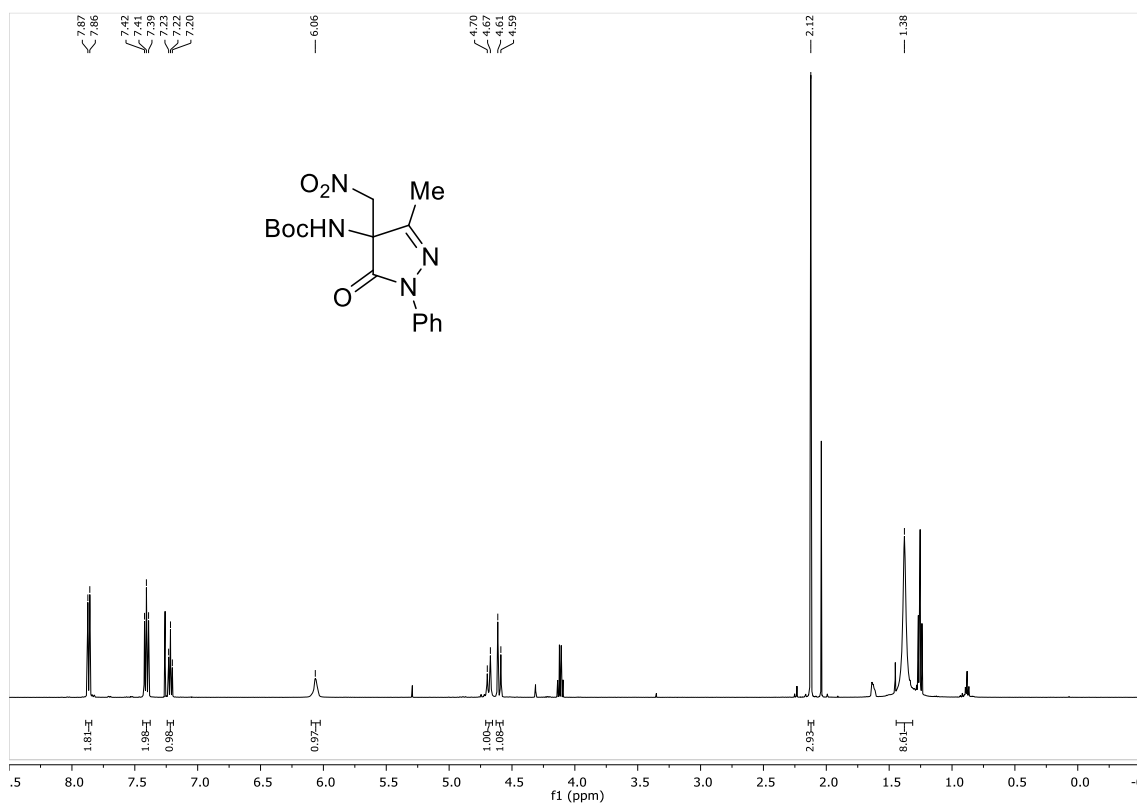
3-(((S)-(6-methoxyquinolin-4-yl)((1S,2S,4S,5R)-5-vinylquinuclidin-2-yl)methyl)amino)-4-(phenethylamino)cyclobut-3-ene-1,2-dione (V).



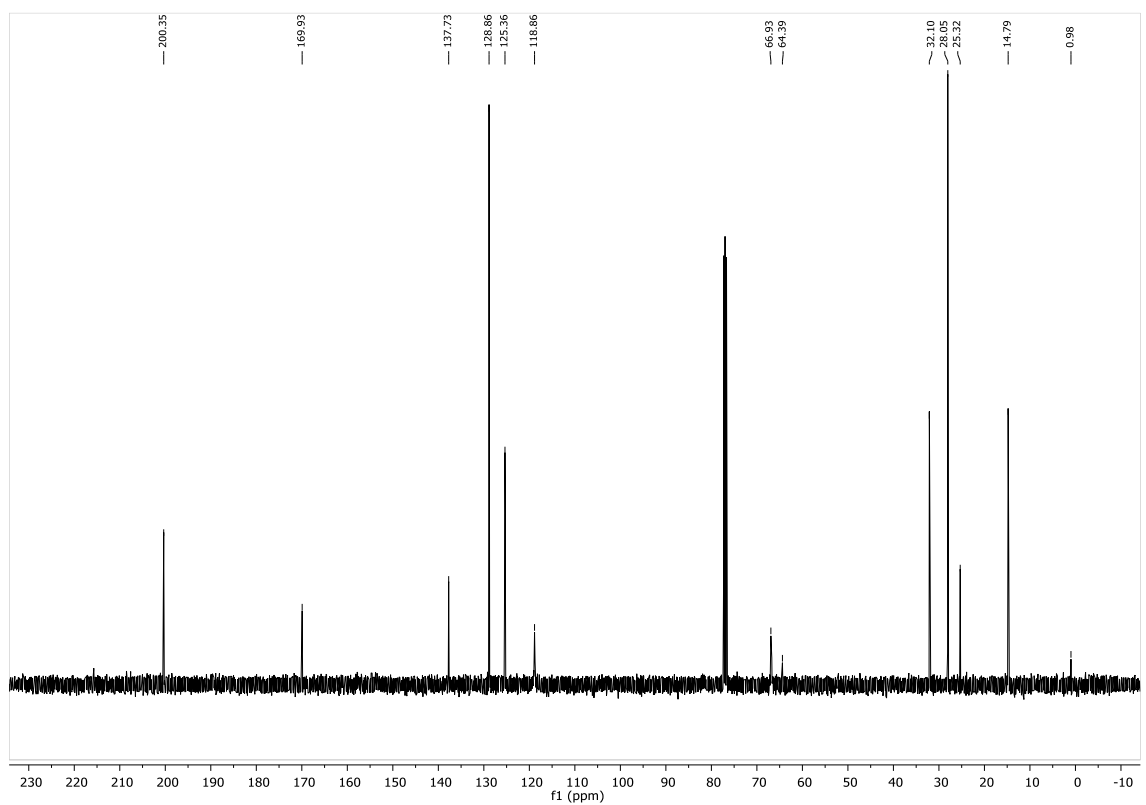
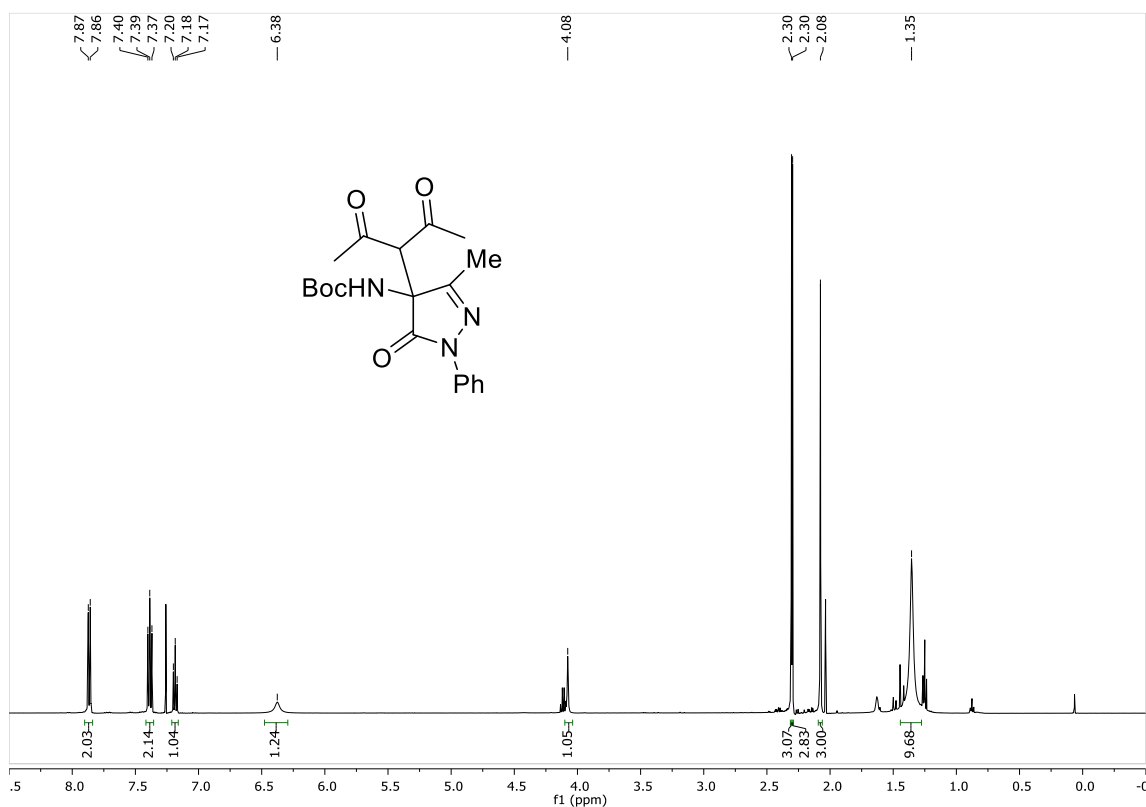
3-(((R)-(7-methoxynaphthalen-1-yl)((1S,2R,4S,5R)-5-vinylquinuclidin-2-yl)methyl)amino)-4-(phenethylamino)cyclobut-3-ene-1,2-dione (VII).



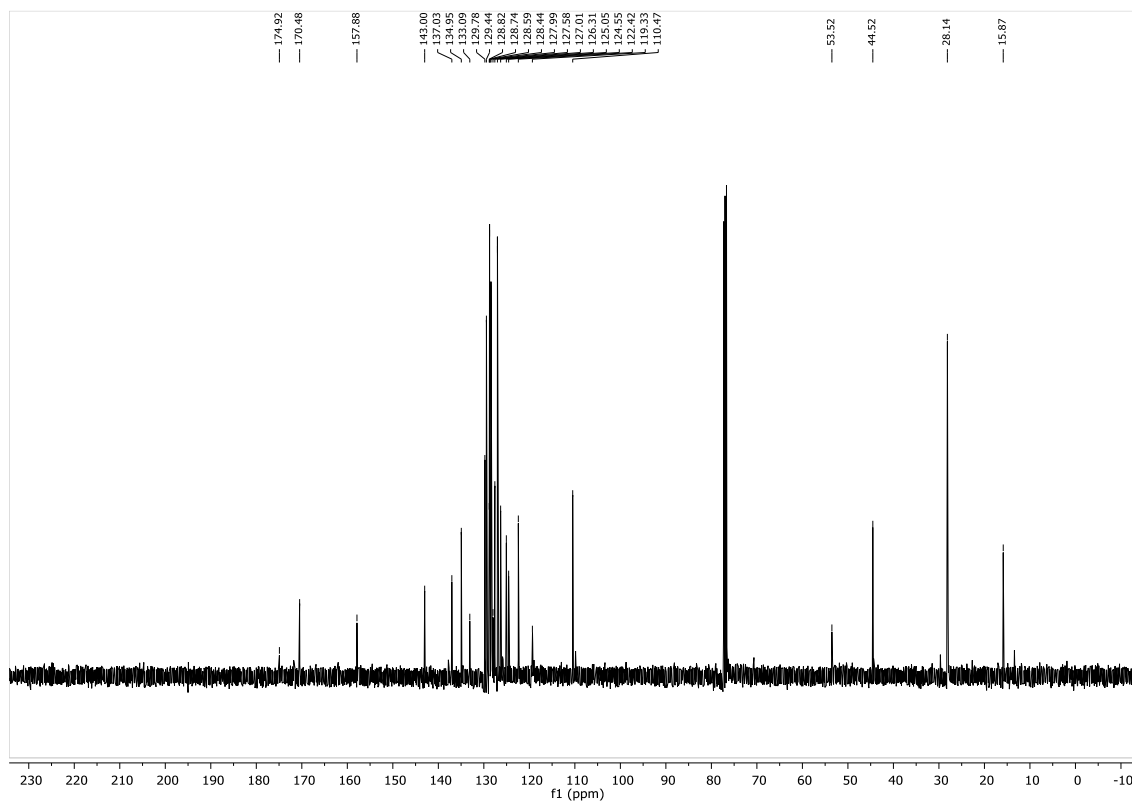
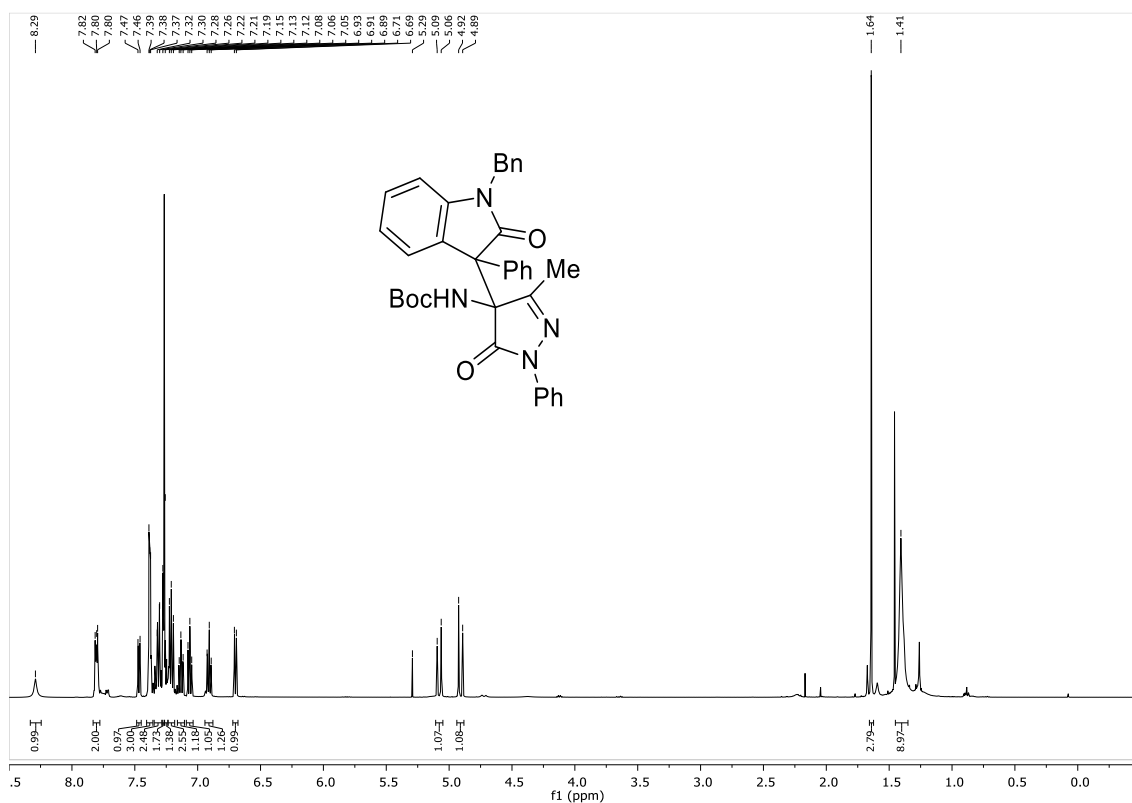
***tert*-Butyl (3-methyl-4-(nitromethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamate (7a).**



***tert*-Butyl (4-(2,4-dioxopentan-3-yl)-3-methyl-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamate (8a).**



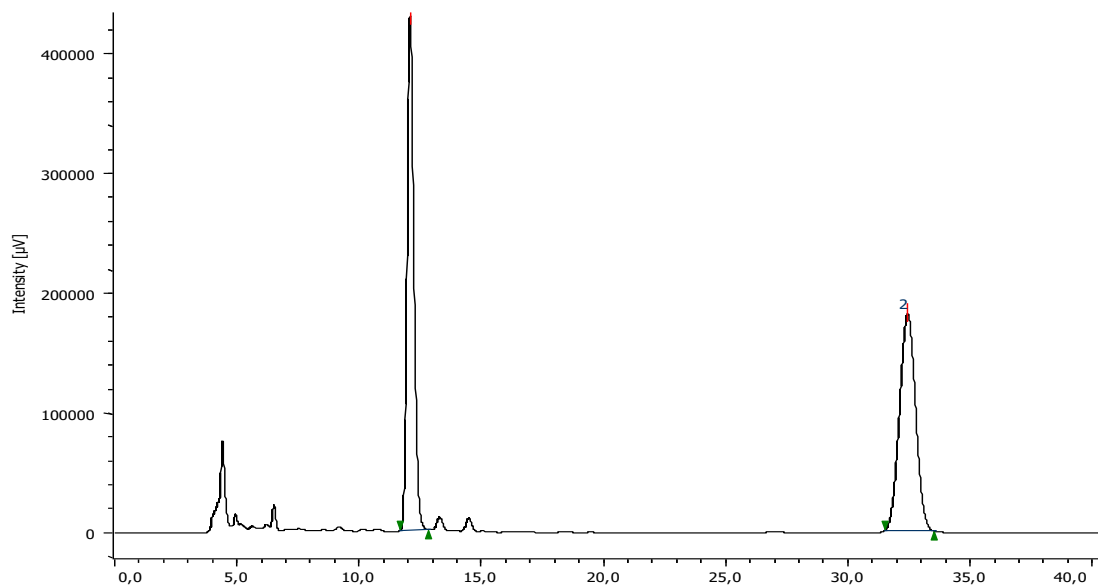
***tert*-Butyl (4-(1-benzyl-2-oxo-3-phenylindolin-3-yl)-3-methyl-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamate (10a).**



7.2 HPLC profiles

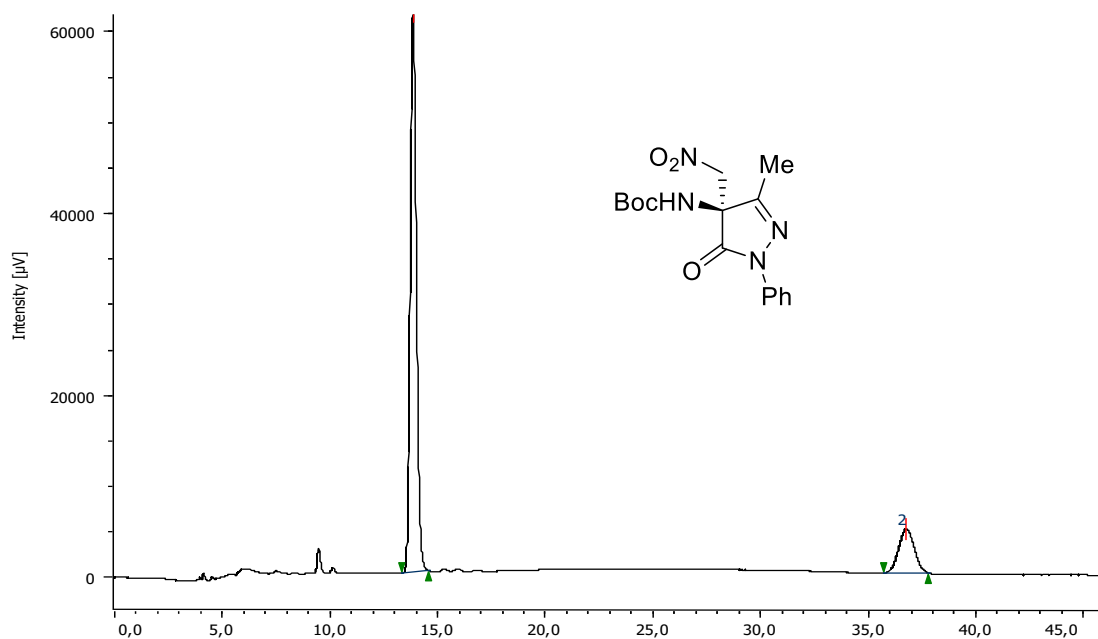
***tert*-Butyl (3-methyl-4-(nitromethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamate (7a).**

Racemic compound



Peak Number	t_R	Area	Height	Area%	Symmetry Factor
1	12,075	8280692	428637	49,981	1,188
2	32,400	8287002	180933	50,019	1,012

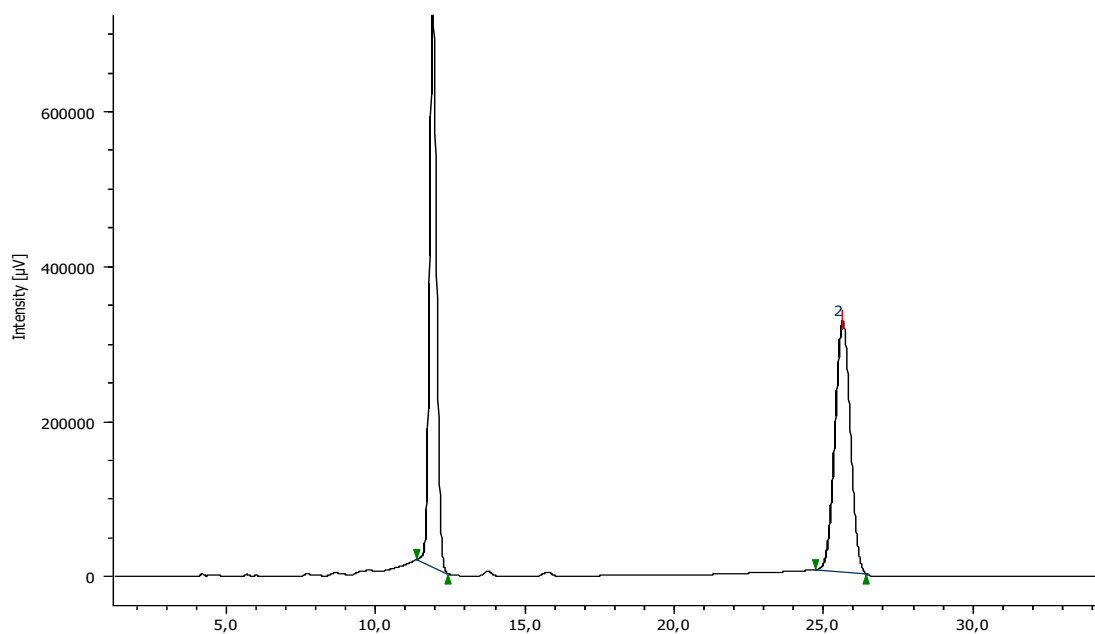
HPLC profile for 7a compound. Table 1, Entry 9, e.r.: **83:17**.



Peak Number	t_R	Area	Height	Area%	Symmetry Factor
1	13,842	1216270	61458	83,080	1,155
2	36,717	247705	4846	16,920	1,042

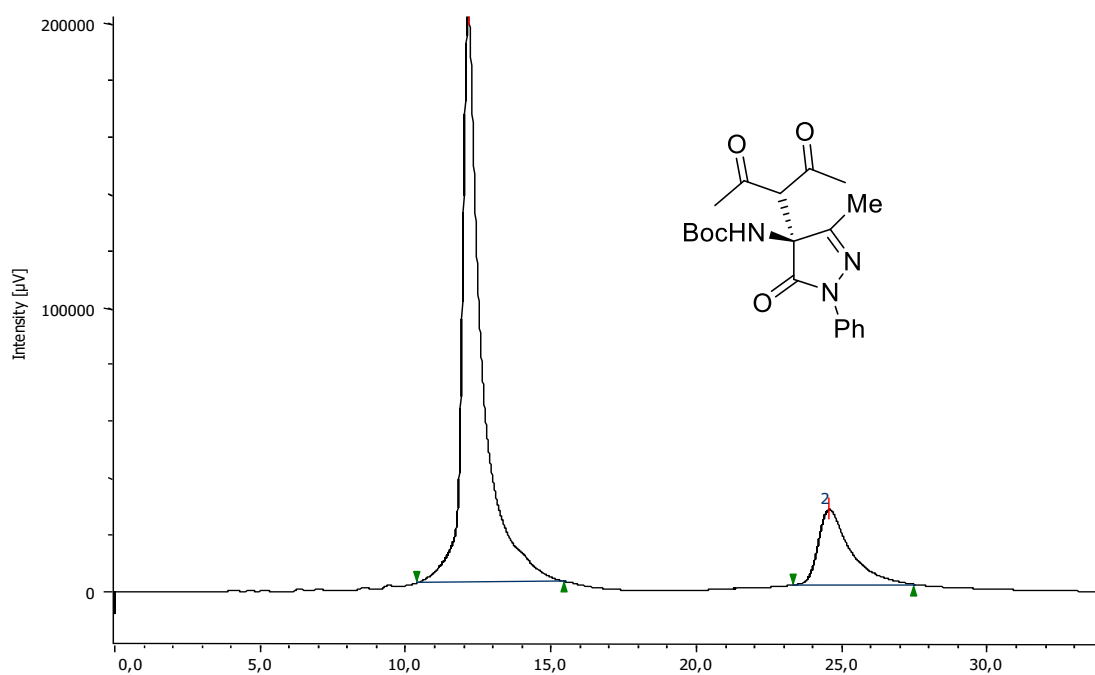
***tert*-Butyl (4-(2,4-dioxopentan-3-yl)-3-methyl-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamate (8a).**

Racemic compound



Peak Number	t _R	Area	Height	Area%	Symmetry Factor
1	11,900	11954241	722346	50,613	1,104
2	25,608	11664640	323407	49,387	1,005

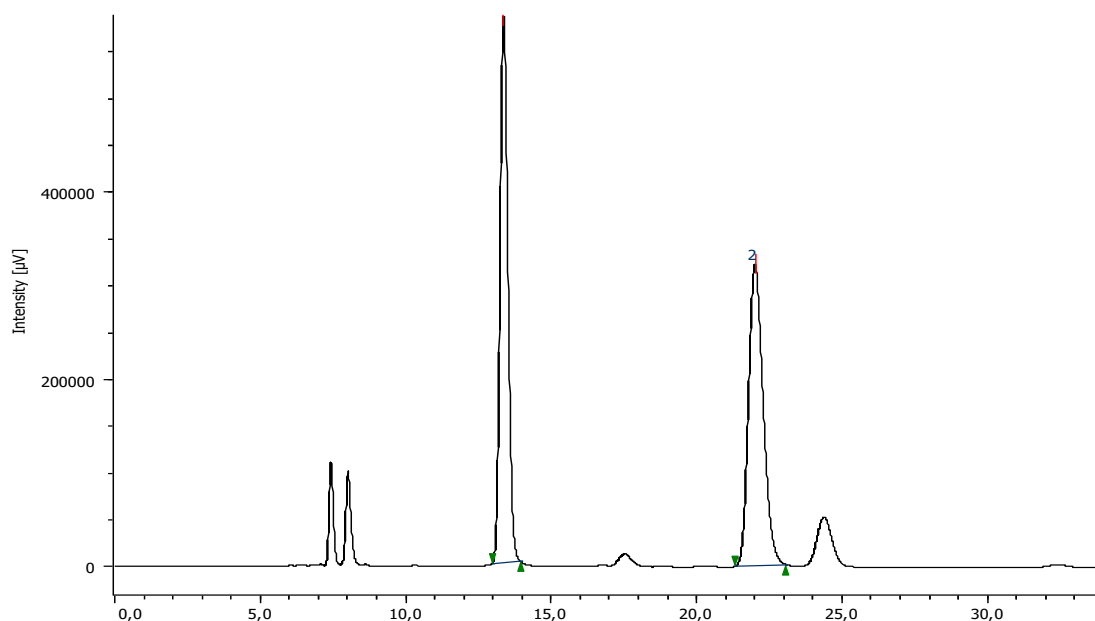
HPLC profile for 7a compound. Table 2, Entry 8, e.r.: 82:18.



Peak Number	t _R	Area	Height	Area%	Symmetry Factor
1	12,142	9519976	199660	82,463	1,819
2	24,533	2024584	26500	17,537	1,866

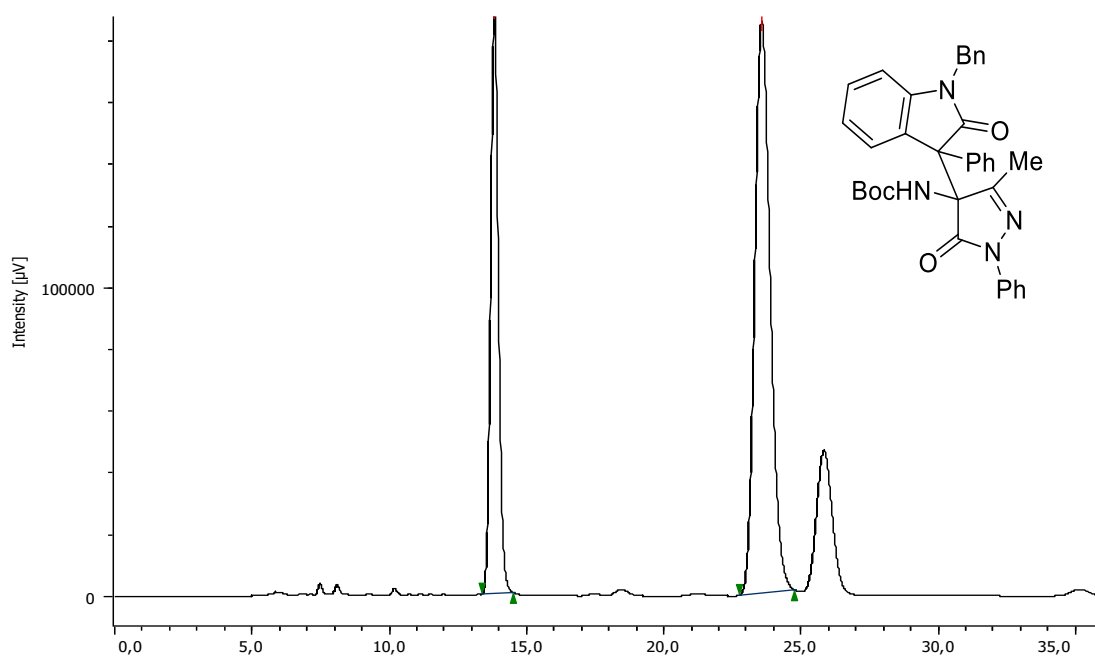
***tert*-Butyl (4-(1-benzyl-2-oxo-3-phenylindolin-3-yl)-3-methyl-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamate (10a).**

Racemic compound



Peak Number	t_R	Area	Height	Area%	Symmetry Factor
1	13,350	11021547	582531	49,663	1,149
2	21,983	11171106	320559	50,337	1,211

HPLC profile for 10a compound. Table 3, Entry 3, e.r.: **34:66**.



Peak Number	t_R	Area	Height	Area%	Symmetry Factor
1	13,817	3717388	188998	33,904	1,095
2	23,542	7247063	184799	66,096	1,183