



Universidad de Valladolid

Facultad de Ciencias

TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en Química

**Estudio de la actividad de organocatalizadores bifuncionales
quirales alojados en el interior de redes poliméricas porosas (PPNs)
en reacciones enantioselectivas de Henry y Aza-Henry**

Autora: Laura Cano Posadas

Tutora: Alicia Maestro Fernández

RESUMEN

Los organocatalizadores son un grupo de moléculas que, sin la presencia de metales de transición, son capaces de facilitar una gran variedad de reacciones orgánicas. Su estudio ha cobrado gran relevancia en la química sintética del siglo XXI. Sus buenos resultados en la aplicación a la síntesis estereoselectiva de compuestos quirales los hace especialmente interesantes. Entre sus características más relevantes destaca su facilidad para ser soportados sobre materiales de diversa índole sin que su actividad y selectividad se vean alteradas. Esto permite que estos catalizadores puedan ser recuperados y reutilizados más fácilmente que otros como las enzimas o los catalizadores organometálicos, de manera que se puede trabajar en un condiciones más sostenibles y eficientes, propias de la “química verde”, en auge en nuestros días.

En este Trabajo de Fin de Grado se ha continuado con la investigación iniciada en proyectos anteriores, para avanzar en el estudio de la capacidad catalítica de tioureas y esquaramidas bifuncionales en reacciones enantioselectivas, soportadas sobre una red polimérica porosa (PPN). Para ello, en primer lugar, se han preparado los catalizadores quirales sobre un modelo de referencia, estudiando su comportamiento en reacciones Henry y aza-Henry sobre pirazoldionas y sus *N*-Boc cetoiminas derivadas, respectivamente. En segundo lugar, y tras obtener algunos resultados prometedores con el modelo, se han replicado estas reacciones utilizando los catalizadores alojados en el polímero poroso. Aún quedan algunos problemas por resolver, por lo que sería recomendable continuar con la investigación en futuros proyectos.

ABSTRACT

Organocatalysts are a group of molecules that, without the presence of transition metals, are capable of facilitating a wide variety of organic reactions. Their study has become very relevant in synthetic chemistry in the 21st century. Their good results in the application to the stereoselective synthesis of chiral compounds make them particularly interesting. One of their most relevant characteristics is that they can be easily supported on different types of materials without altering their activity and selectivity. This allows these catalysts to be recovered and reused more easily than others such as enzymes or organometallic catalysts, so that it is possible to work in more sustainable and efficient conditions, typical of "green chemistry", which is on the rise nowadays.

In this Final Degree Project we have continued with the research initiated in previous projects, to advance in the study of the catalytic capacity of bifunctional thioureas and scharamides supported on a porous polymeric network (PPN) in enantioselective reactions. For this purpose, firstly, chiral catalysts have been prepared on a reference model, studying their behaviour in Henry and aza-Henry reactions on pyrazoldiones and their derived N-Boc ketoimines, respectively. Secondly, and after obtaining some promising results with the model, these reactions have been replicated using the catalysts supported on the porous polymer. There are still some problems to be solved, so it would be advisable to continue the research in future projects.

ABREVIATURAS

Boc	<i>tert</i> -Butoxicarbonilo
Cat	Catalizador
DCM	Diclorometano
DICD	Diisopropylcarbodiimide
DMF	<i>N,N</i> Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
Dr	Relación diastereoisomérica
Ee	Exceso enantiomérico
Equiv	Equivalentes
Er	Relación enantiomérica
HPLC	High performance liquid chromatography
IR	Infrarrojo
RMN	Resonancia magnética nuclear
ta	Temperatura ambiente
TFA	Trifluoroacetic acid
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Thin-layer chromatography
Tol	Tolueno
tR	Tiempo de retención

ÍNDICE

RESUMEN	III
ABSTRACT	V
ABREVIATURAS	VII
ÍNDICE	IX
INTRODUCCIÓN	1
ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.....	5
OBJETIVOS	9
RESULTADOS OBTENIDOS Y DISCUSIÓN	11
EXPERIMENTAL PROCEDURES AND CHARACTERIZATION OF COMPOUNDS	28
CONCLUSIONES.....	44
BIBLIOGRAFÍA	47
ÍNDICE DE FIGURAS.....	51
ÍNDICE DE ESQUEMAS.....	52
ÍNDICE DE TABLAS.....	53
ANEXO	54

INTRODUCCIÓN

La síntesis enantioselectiva de compuestos orgánicos quirales continúa siendo una de las dianas indiscutibles a las que se dirige la investigación debido a la creciente demanda de productos enantiopuros por parte de sectores de la industria química, tales como el farmacéutico y agroquímico, así como para el progreso de la ciencia de materiales. La catálisis asimétrica es una de las estrategias de mayor relevancia para conseguir este objetivo de modo que resulta imprescindible desarrollar nuevos protocolos que sean cada vez más eficaces y sostenibles.

Después de dos décadas de investigación, la organocatálisis¹ se constituye como el tercer pilar sobre el que se apoya la catálisis asimétrica, en igualdad de condiciones que los más tradicionales basados en el uso de complejos de metales de transición o de enzimas. En numerosas ocasiones, el uso de estas sencillas moléculas quirales desencadena procesos enantioselectivos con claras ventajas medioambientales y económicas. Se han diseñado organocatalizadores que basan su actividad catalítica en interacciones covalentes² con el sustrato, pero también son muy relevantes aquellos otros que lo activan mediante la formación de enlaces de hidrógeno,³ habiéndose preparado derivados de ácido fosfórico,⁴ guanidinas,⁵ escuaramidas⁶ y ureas/tioureas,⁷ capaces de promover transformaciones enantioselectivas con excelente discriminación estérica.

Uno de los problemas asociados al empleo de cualquier catalizador y que puede limitar su aplicación a procesos industriales, es su separación de los productos de reacción. En este sentido, su inmovilización sobre un soporte sólido que permita su recuperación mediante una simple filtración después de que la reacción haya terminado, constituye la solución más eficaz. Los organocatalizadores, a diferencia de lo que sucede con los catalizadores metálicos, son más fáciles

¹ Reviews recientes: (a) M. R. Volla, I. Atodiresei, M. Rueping, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2390-2431. (b) P. Chauhan, U. Kaya, D. Enders, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 888-912. (c) J. Liu, L. Wang, *Synthesis* **2017**, *49*, 960-972.

² Reviews generales: (a) S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffmann, B. List, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471-5569. (b) A. Dondoni, A. Massi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4638-4660. (c) P. Melchiorre, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9748-9770. (d) M. C. Holland, R. Gilmour, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 3862-3871.

³ M. J. Ajitha, K. -W. Huang, *Synthesis* **2016**, *48*, 3449-3458.

⁴ D. Parmar, E. Sugiono, S. Raja, M. Rueping, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 9047-9153.

⁵ S. Dong, X. Feng, X. Liu, *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 8525-8540.

⁶ (a) P. Chauhan, S. Mahajan, U. Kaya, D. Hack, D. Enders, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 253-281. (b) B. -L. Zhao, J. -H. Li, D. -M. Du, *Chem. Rec.* **2017**, *17*, 994-1018.

⁷ (a) O. V. Serdyuk, C. M. Heckel, S. B. Tsogoeva, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 7051-7071. (b) X. Fanga, C. -J. Wang, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 1185-1197.

de soportar sin que su actividad se vea comprometida, y ya se han descrito materiales que incorporan el catalizador sobre poliestireno y otros polímeros orgánicos,⁸ sílice,⁹ nanopartículas magnéticas,¹⁰ y más recientemente, sobre polímeros de origen natural.¹¹ Por este motivo, la preparación de catalizadores soportados muy activos, selectivos y fácilmente recuperables y reutilizables, que puedan utilizarse en procesos de flujo continuo,¹² constituye una de las áreas más activas en organocatálisis. La reciente publicación de varios libros y revisiones de gran calidad es un signo inequívoco del interés que suscita este tema en la comunidad científica.¹³

Sin embargo, es innegable el hecho de que generalmente la heterogenización de un organocatalizador conduce a un deterioro en su actividad y selectividad, que en el caso de la catálisis asimétrica puede traducirse en una disminución de la enantioselectividad (o incluso en la pérdida total en los peores casos), sin olvidar la necesaria optimización de la superficie del catalizador con objeto de mejorar la cinética de la reacción. Una posible alternativa para superar los problemas mencionados es la química en sistemas confinados,¹⁴ es decir, aquella que se realiza en las unidades de volumen libre presentes en polímeros de alta porosidad. En ellos se pueden conjugar las ventajas de los medios homogéneos y el uso de sistemas confinados en los que se dispone de un número mayor de “sitios activos” para los sustratos, algo muy similar a lo que sucede en los sistemas enzimáticos.

Entre los materiales porosos pueden encontrarse estructuras inorgánicas, cuyo ejemplo más representativo son las **zeolitas**, híbridos de naturaleza inorgánica-orgánica como los **MOFs** (de sus siglas en inglés, *Metal-Organic Frameworks*), o materiales cristalinos porosos totalmente orgánicos como los **COFs** (*Covalent Organic Frameworks*).¹⁵

⁸ (a) J. Lu, P. H. Toy, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 815-838. (b) T. E. Kristensen, T. Hansen, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3179-3204. (c) S. Itsuno, M. M. Hassan, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 52023-52043.

⁹ M. Ferré, R. Pleixats, M. W. C. Man, X. Cattoën, *Green Chem.* **2016**, *18*, 881-922.

¹⁰ R. Dalpozzo, *Green Chem.* **2015**, *17*, 3671-3686.

¹¹ S. Meninno, *ChemSusChem* **2020**, *13*, 439-468.

¹² C. Rodríguez-Esrich, M. A. Pericàs, *Chem. Rec.* **2019**, *19*, 1872-1890.

¹³ (a) M. Benaglia, A. Puglisi, “*Catalyst Immobilization: Methods and Applications.*” Wiley-VCH, 2020. (b) A. Franconetti, G. de Gonzalo, *ChemCatChem* **2018**, *10*, 5554-5572.

¹⁴ (a) V. Mouarrawis, R. Plessius, J. I. van der Vlugt, J. N. H. Reek, *Front. Chem.* **2018**, *6*, 623-643. (b) S. K. Kundu, R. Singuru, A. Bhaumik, B. M. Reddy, J. Mondal, *SOJ Mater. Sci. Eng.* **2016**, *4*, 1-6. (c) Z. -J. Lin, J. Lü, L. Li, H. -F. Li, R. Cao, *J. Catal.* **2017**, *355*, 131-138. (d) P. Puthiaraj, Y. -M. Chung, W. -S. Ahn, *Mol. Catal.* **2017**, *441*, 1-9.

¹⁵ Recientemente *Chemical Reviews* ha publicado un número completo, “Porous Framework Chemistry”, *Chem. Rev.* **2020**, *16*, 8037-8038.

Actualmente se dispone de gran variedad de materiales orgánicos porosos, llamados de forma general **POFs** (*Porous Organic Frameworks*). La mayoría de los POFs muestran una alta estabilidad incluso en condiciones rigurosas (temperaturas altas, humedad, tratamientos ácido-base energéticos u oxidantes, etc.) debido a la existencia de fuertes enlaces covalentes. Además, están constituidos por elementos ligeros (H, B, C, N, O, etc.) de modo que generan superficies específicas¹⁶ más elevadas que los materiales inorgánicos, y son más fáciles de modificar. Las propiedades mostradas por los POFs se puedan ajustar mediante el diseño de su estructura, lo que lleva a aplicaciones diversas como almacenamiento de hidrógeno y metano, captura de dióxido de carbono o catálisis entre otras (**figura 1**).

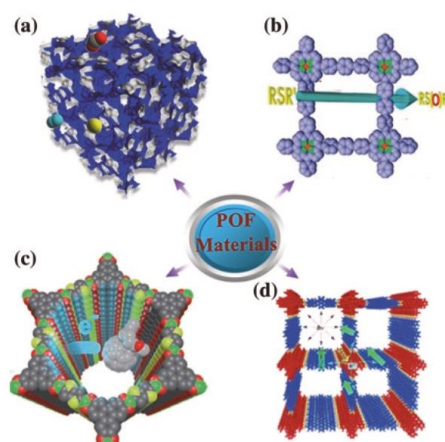


Figura 1. Aplicaciones de los POFs, **a)** almacenamiento de gas, **b)** catálisis, **c)** química huésped-huésped, **d)** materiales ópticos y electrónicos. Fuente¹⁷

Además de los COFs, otros de los materiales orgánicos porosos desarrollados son los polímeros de microporosidad intrínseca, **PIMs** (*Polymers of Intrinsic Microporosity*), las estructuras aromáticas porosas, **PAFs** (*Porous Aromatic Frameworks*), los **HCPs** (*Hypercrosslinked Polymers*) y los polímeros microporosos conjugados, **CMPS** (*Conjugated Microporous Polymers*).

El estudio de los materiales poliméricos porosos constituye un tema de interés y actualidad dentro de la comunidad científica dadas sus variadas aplicaciones como la separación y almacenamiento

¹⁶ La superficie específica es la relación entre el área y la masa del material.

¹⁷ G. Zhu, H. Ren. "Porous Organic Frameworks: Design, Synthesis and Their Advanced Applications". Springer Berlin Heidelberg. 2015.

de gases,¹⁸ eliminación de contaminantes,¹⁹ sensores inteligentes²⁰ o catálisis,²¹ entre otras. Es en este último campo donde se enmarca el diseño de nuevos organocatalizadores quirales alojados en materiales poliméricos porosos que puedan ser utilizados en catálisis heterogénea enantioselectiva.

¹⁸ L. A. Baldwin, J. W. Crowe, D. A. Pyles, P. L. McGrier, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 15134-15137.

¹⁹ Q. Sun, B. Aguila, J. Perman, L. D. Earl, C. W. Abney, Y. Cheng, H. Wei, N. Nguyen, L. Wojtas, S. Ma, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 2786-2793.

²⁰ Q. Fang, Z. Zhuang, S. Gu, R. B. Kaspar, J. Zheng, J. Wang, S. Qiu, Y. Yan, *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 4503-4511.

²¹ (a) Y. Zhang, S. N. Riduan, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2083-2094. (b) K. Geng, T. He, R. Liu, S. Dalapati, K. T. Tan, Z. Li, S. Tao, Y. Gong, Q. Jiang, D. Jiang, *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 8814-8893. (c) G. Liu, J. Sheng, Y. Zhao, *Sci. China Chem.* **2017**, *60*, 1015-1022.

ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

No son demasiados los ejemplos que se pueden encontrar en bibliografía que describan catálisis quiral con organocatalizadores alojados en PPNs. Recientemente, nuestro grupo de investigación ha preparado varias tioureas y escuramidas quirales bifuncionales poliméricas mediante la modificación de *polímeros con microporosidad intrínseca* (PIMs), **figura 2**, que se han usado como organocatalizadores²² en reacciones de adición nitro-Michael de diferentes pro-nucleófilos a *trans*- β -nitroestireno [1], y en la reacción en cascada de 2-hidroxi nitroestireno con malononitrilo para obtener 4*H*-cromenos 2,3,4-trisustituidos enantioenriquecidos [2]. En ambos casos se pudo comprobar que los catalizadores son fácilmente recuperables y reutilizables durante al menos seis ciclos sin que se observe deterioro alguno u erosión del rendimiento químico o de la enantioselectividad, **esquema 1**.

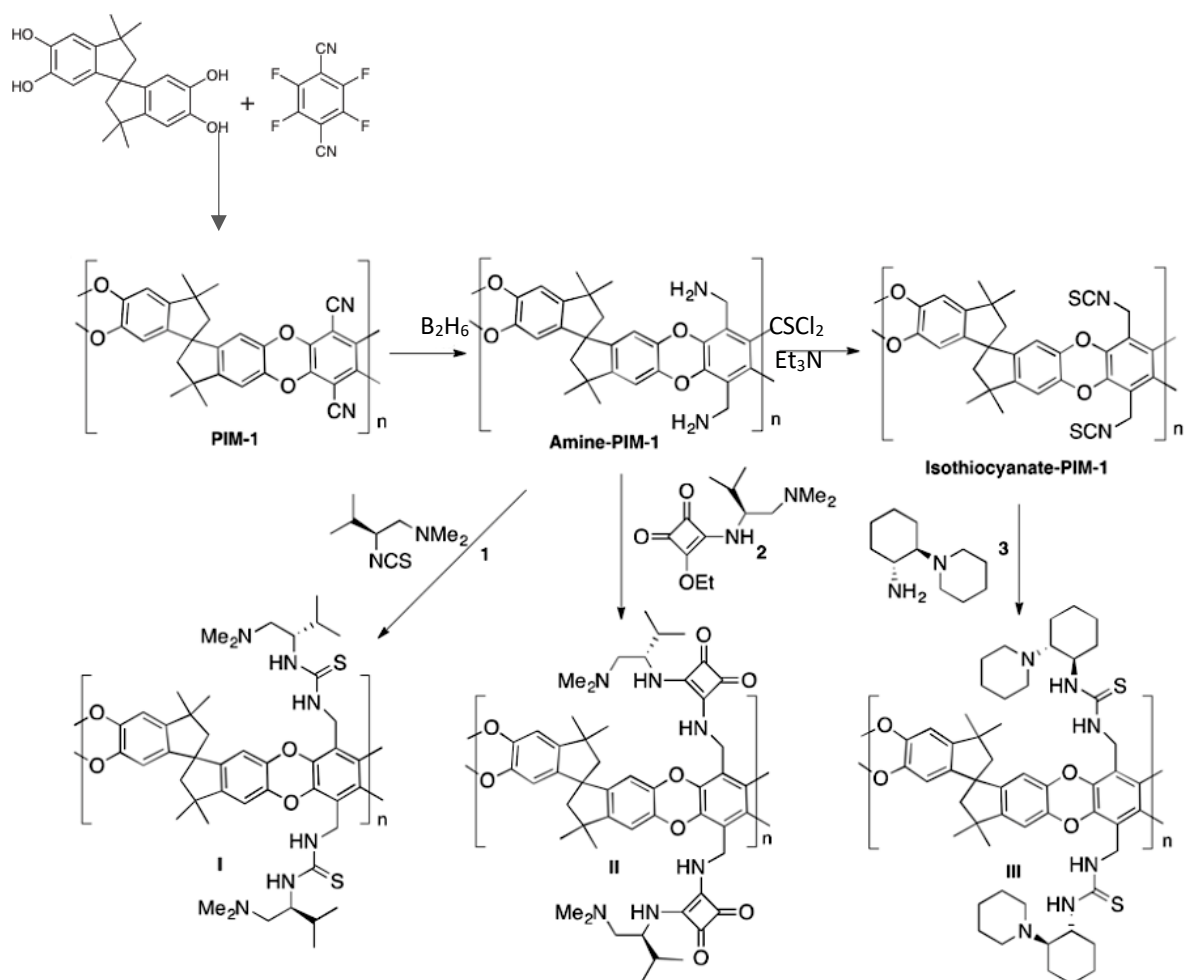
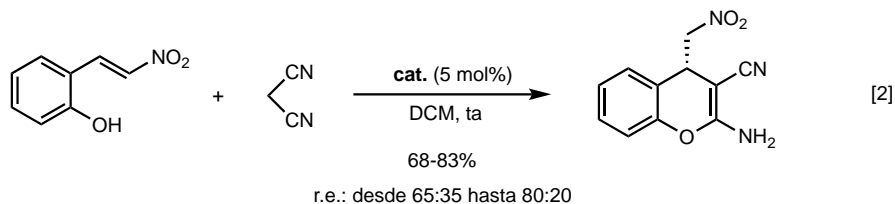
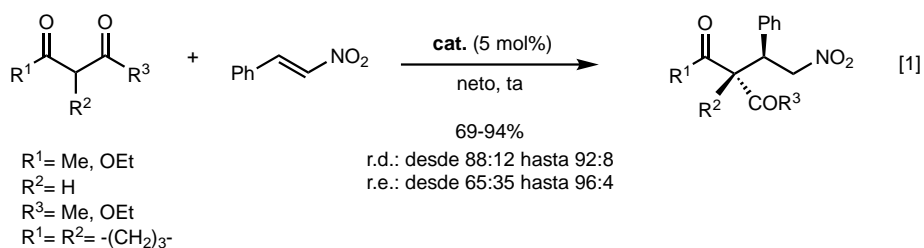


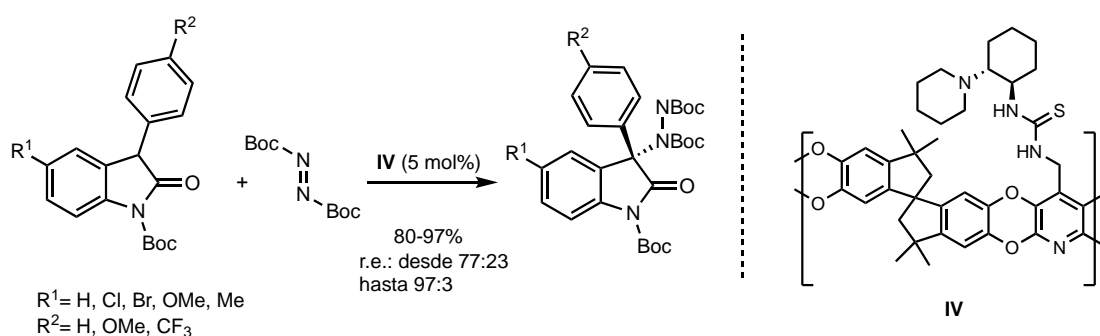
Figura 2. Síntesis de las tioureas I, III y de la escuramida II a partir de PIM-1.

²² M. Valle, L. Martín, A. Maestro, J. M. Andrés, R. Pedrosa, *Polymers* **2019**, *11*, 1-13.



Esquema 1. Pruebas catalíticas realizadas con tioureas y escuaramidas en **PIMs**.

También hemos preparado otra nueva tiourea quiral **IV**, derivada de **PIM-1n**, con un núcleo de piridina,²³ **esquema 2**, utilizándola como catalizador en la α-aminación enantioselectiva de oxoindoles 3-sustituidos. En la literatura sólo hemos encontrado dos ejemplos de utilización de organocatalizadores soportados en esta reacción.²⁴ En ambos casos, los organocatalizadores heterogéneos derivados de alcaloides de la cincona, preparados mediante cicloadición azida-alquino catalizada por cobre, son muy robustos y eficientes, pero requieren de elevada carga de catalizador. Además, presentan problemas asociados con la presencia de trazas de cobre en el catalizador, por lo que resulta conveniente evitar el metal en su preparación. Esta tiourea **IV** promueve la reacción con rendimientos excelentes y buena enantioselección y se también utilizó en experimentos de reciclado, manteniendo la actividad sin reactivación adicional, así como en procesos en flujo continuo, que permitieron la síntesis de los productos de aminación a escala multigramo con buenos rendimientos y enantioméricamente puros después de recrystalización.



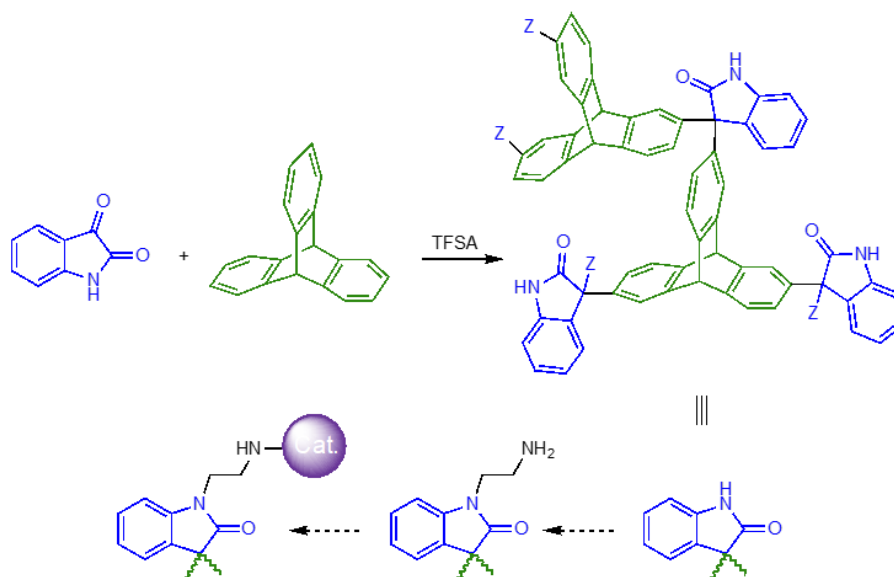
Esquema 2. α-Aminación enantioselectiva de oxoindoles 3-aryl sustituidos.

²³ L. Martín, A. Maestro, J. M. Andrés, R. Pedrosa, *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 9275-9283.

²⁴ (a) R. P. Jumde, A. Mandoli, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 4281-4285. (b) R. P. Jumde, A. Di Pietro, A. Manariti, A. Mandoli, *Chem. Asian J.* **2015**, *10*, 397-404.

Seguendo con esta línea de trabajo, hemos iniciado una colaboración con el GIR del Instituto Universitario CINQUIMA “Cristales Líquidos y Nuevos Materiales (CLiNuMat)” y con el Instituto de Ciencia y Tecnología de Polímeros de Madrid (CSIC-ICTP),²⁵ que desarrollan una línea de investigación que prepara polímeros entrecruzados de elevada porosidad. Utilizando alguno de sus materiales se pretende la síntesis de nuevas redes poliméricas porosas (**PPNs**, *Porous Polymer Networks*) que incorporen en su estructura diferentes organocatalizadores bifuncionales quirales. Los catalizadores heterogéneos deberán ser fáciles de preparar, selectivos, robustos y reciclables, y que puedan usarse en química de flujo bajo condiciones sostenibles, con objeto de mejorar factores como la migración del catalizador y la mejora del rendimiento catalítico en largos ciclos de uso.

El material polimérico poroso suministrado **PPN** ha sido sintetizado mediante la polimerización de una cetona activada de bajo coste como la isatina (*1H*-indol-2,3-diona,) con un monómero trifuncional con simetría D_{3h} como es tripticeno.²⁶ Se trata de un proceso de sustitución electrófila aromática conocido como *hidroxialquilación*²⁷ que se realiza en una mezcla de un ácido muy fuerte, ácido trifluorometanosulfónico (TFSA) y cloroformo, **esquema 3**. Gracias a la acidez del grupo NH de la isatina, los amiduros resultantes pueden participar como nucleófilos en procesos S_N2 , permitiendo la funcionalización del material de manera sencilla.



Esquema 3. Síntesis de PPN a partir de isatina y tripticeno.

²⁵ Web: <http://cristalesliquidosynuevosmateriales.blogs.uva.es/>. Web: <http://www.ictp.csic.es/ICTP2/es>.

²⁶ B. López-Iglesias, F. Suárez-García, C. Aguilar-Lugo, A. González Ortega, C. Bartolomé, J. M. Martínez-Ilarduya, J. G. de la Campa, A. E. Lozano, C. Álvarez, *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2018**, *10*, 26195-26205.

²⁷ (a) G. K. S. Prakash, C. Panja, A. Shakhmin, E. Shah, T. Mathew, G. A. Olah *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8659. (b) E. Preis, C. Widling, U. Scherf, S. Patil, G. Brunklau, J. Schmidt, A. Thomas *Polym. Chem.* **2011**, *2*, 2186.

La reacción de hidroxilación mencionada consiste en la condensación catalizada por ácidos (Lewis o Brønsted) entre cetonas o aldehídos y compuestos aromáticos. El compuesto carbonílico activado por el ácido reacciona con el derivado aromático y conduce inicialmente a un alcohol trisustituido **III** (**figura 3**), que experimenta una protonación adicional del grupo hidroxilo y una reacción posterior con otra molécula de areno proporcionando el derivado de metano tetra-sustituido correspondiente **IV**.

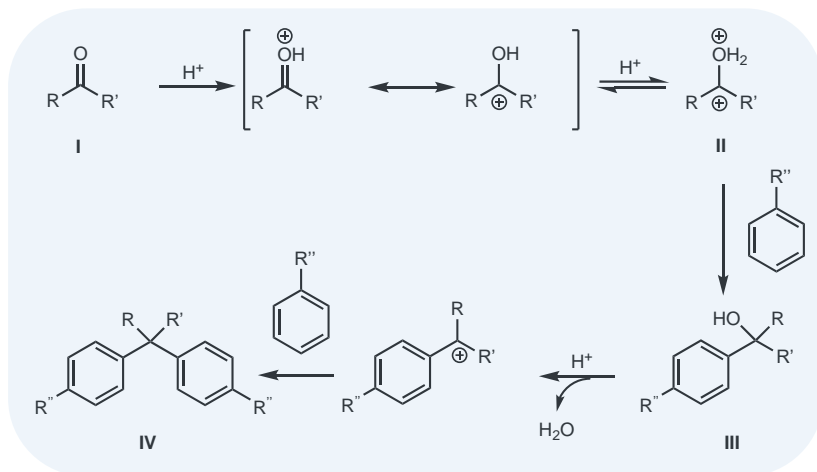


Figura 3. Reacción de hidroxilación de arenos.

La acidez relativa de los grupos NH de estos polímeros derivados de isatina facilita su funcionalización. Así, la sustitución nucleófila con 2-(2-bromoetil)ftalimida²⁸ en medio básico (**esquema 3**) seguida de la hidrazinólisis de los grupo ftalimido proporciona un polímero funcionalizado con grupos aminoetilo que presenta una funcionalización efectiva de $f = 1.407$ mmol/g, calculada a partir del contenido en nitrógeno (3.94%) determinado mediante análisis elemental ($f/f_{max} = 1.407/2.287 = 0.61$). Este será el punto de partida para anclar los organocatalizadores quirales bifuncionales elegidos y estudiar su comportamiento en reacciones estereoselectivas.

²⁸ A. Ruiz-Echávarri. Trabajo Fin de Máster. Universidad de Valladolid. 2017.

OBJETIVOS

El GIR SyntACat, donde se enmarca el trabajo realizado en este TFG, dedica parte de su investigación a estudiar el comportamiento de organocatalizadores bifuncionales quirales en procesos estereoselectivos de interés. La necesidad de desarrollar procesos químicos cada vez más sostenibles, ha llevado al grupo a explorar nuevas metodologías como es el empleo de catalizadores que se puedan recuperar fácilmente del medio de reacción y reutilizar nuevamente sin que se produzcan pérdidas de actividad y selectividad. En este contexto se están desarrollando nuevos catalizadores quirales que se encuentran alojados en el interior de redes poliméricas porosas (PPNs) y es necesario testear su actividad en diversas reacciones. En este trabajo se quieren estudiar las reacciones de Henry y aza-Henry sobre derivados de pirazolona 2,5-disustituidas por lo que se plantean tres objetivos principales:

- 1. Síntesis de los sustratos de partida.** Las reacciones catalíticas se van a realizar sobre pirazolidonas, compuestos **3** de la **figura 4**, y sobre sus *N*-Boc cetoiminas derivadas, compuestos **4**. Para ello es necesario llevar a cabo su síntesis la cual implica a su vez el paso a través de intermedios como las pirazolonas **1** y las *N*-fenil iminas **2**.

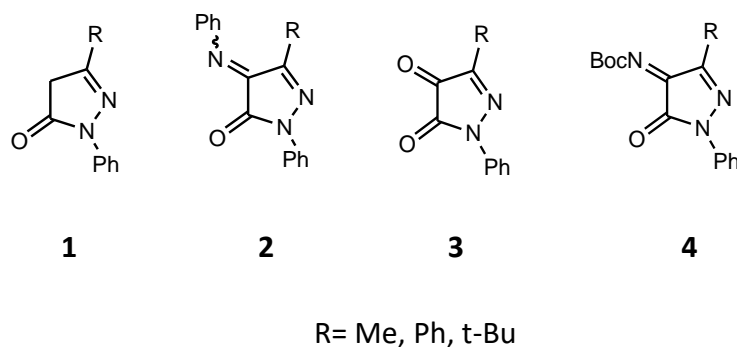


Figura 4. Estructura general de los derivados de pirazolona preparados.

- 2. Síntesis de organocatalizadores quirales.** En este trabajo se han utilizado varios organocatalizadores quirales bifuncionales, tanto homogéneos como alojados en el interior de un material polimérico entrecruzado altamente poroso. Algunos ya han sido preparados con anterioridad y para otros se ha iniciado su síntesis como es el caso del derivado de *trans*-hidroxiprolina **MO_{hpro}**.

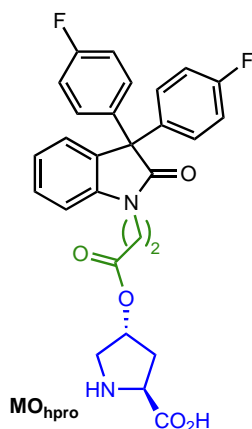


Figura 5. Organocatalizador preparado parcialmente en este trabajo.

3. Estudio de la actividad, selectividad y reciclabilidad de organocatalizadores quirales bifuncionales monoméricos y sobre redes poliméricas porosas (PPNs) en reacciones de Henry y aza-Henry. Se realizarán reacciones organocatalizadas sobre los derivados de pirazol-4,5-diona **3** y sus *N*-Boc cetoiminas derivadas **4**, buscando las condiciones óptimas de reacción para obtener 4-hidroxi o 4-amino-4-nitrometil pirazolonas con un nuevo estereocentro cuaternario en su estructura.

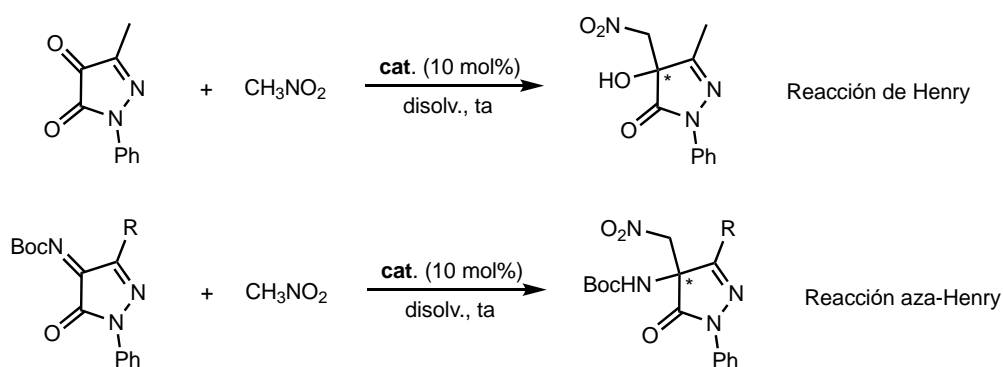


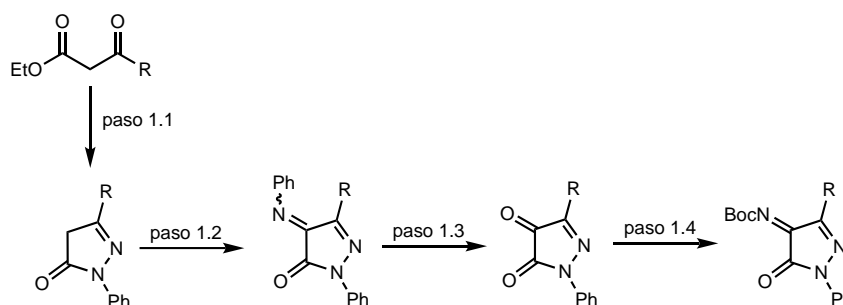
Figura 6. Reacciones enantioselectivas de Henry y aza-Henry estudiadas.

RESULTADOS OBTENIDOS Y DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos del trabajo experimental realizado durante este Trabajo Fin de Grado, así como su discusión, se van a presentar de acuerdo con los objetivos establecidos para el trabajo indicados previamente en la memoria.

1. Preparación de las pirazolidonas iniciales y sus *N*-Boc-cetoiminas derivadas.

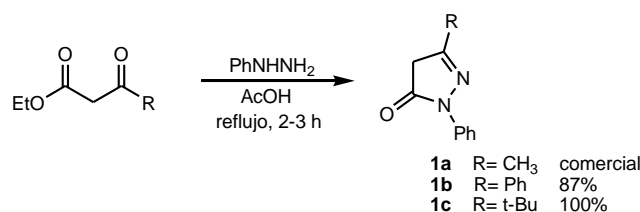
En el **esquema 4** que aparece a continuación se muestran los diferentes pasos de síntesis que son necesarios para preparar los sustratos iniciales sobre los que se llevarán a cabo las reacciones enantioselectivas organocatalizadas.



Esquema 4. Pasos de síntesis para preparar pirazolidonas y sus *N*-Boc ceto-iminas derivadas.

1.1. Preparación de pirazolonas 2,5-disustituidas.

El procedimiento para llevar a cabo la preparación de las pirazolonas **1b** y **1c** se muestra a continuación (**esquema 5**). Consiste en la reacción del correspondiente β-cetoéster comercial con fenilhidrazina en ácido acético glacial como disolvente y a reflujo.²⁹ La reacción se completa en un tiempo entre 5 y 6 horas. El sustrato **1a** (R= CH₃), que también ha sido utilizado en este trabajo, es comercial por lo que no ha sido necesaria su preparación.



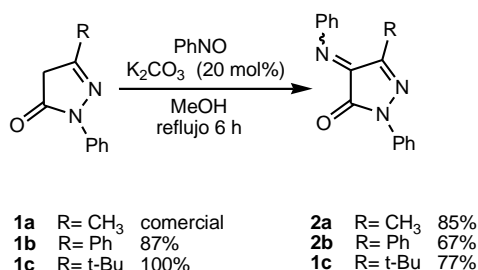
Esquema 5. Preparación de las pirazolonas 2,5-disustituidas **1a-c**.

²⁹ Ver *Experimental procedures and characterization of compounds* para consultar las referencias.

El ácido acético utilizado como medio de reacción resulta difícil de eliminar. Por ello, es necesario realizar una extracción con acetato de etilo y varios lavados con agua, además del secado exhaustivo a presión reducida con una bomba de aceite. Los rendimientos obtenidos son excelentes y los compuestos **1b** y **1c** se obtienen lo suficientemente puros como para que no sea necesaria una purificación adicional (después de la comprobación mediante Resonancia Magnética Nuclear de protón). Se trata de sólidos de color amarillo.

1.2. Preparación de *N*-fenil cetoiminas.

Para llegar a las pirazol-4,5-dionas **3a-c** a partir de las pirazolonas 2,5-disustituidas **1a-c** es necesario seguir una ruta de síntesis que pasa por las *N*-fenil cetoiminas intermedias,³⁰ compuestos **2a-c** (**esquema 6**). Estos intermedios se obtienen de la reacción de oxidación de las pirazolonas **1a-c** con nitrosobenceno en medio básico de carbonato potásico. Se emplea metanol como disolvente y la reacción necesita 6 horas de reflujo. Cuando la reacción ha terminado es necesario eliminar el metanol de la mezcla de reacción para poder, posteriormente, disolver el compuesto en acetato de etilo y hacer una extracción con agua. Este proceso es complicado ya que las fases no se separan bien y adquieren colores semejantes.



Esquema 6. Preparación de las *N*-fenil cetoiminas **2a-c**.

A pesar de la dificultad en la extracción, los rendimientos obtenidos son buenos y los compuestos se obtienen con suficiente pureza, tal y como demuestran sus espectros de Resonancia Magnética Nuclear de protón, como para no tener que realizar una columna previa al siguiente paso. Los compuestos obtenidos son sólidos de color rojo oscuro.

El mecanismo para esta reacción de oxiaminación se indica en la **figura 7**. Comienza con el ataque nucleofílico del tautómero enólico más estable de la pirazolona inicial a nitrosobenceno. Varios equilibrios ácido-base consecutivos proporcionan la fenil imina correspondiente.

³⁰ P. Chauhan, S. Mahajan, U. Kaya, A. Peuronen, K. Rissanen, D. Enders, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 7050-7058.

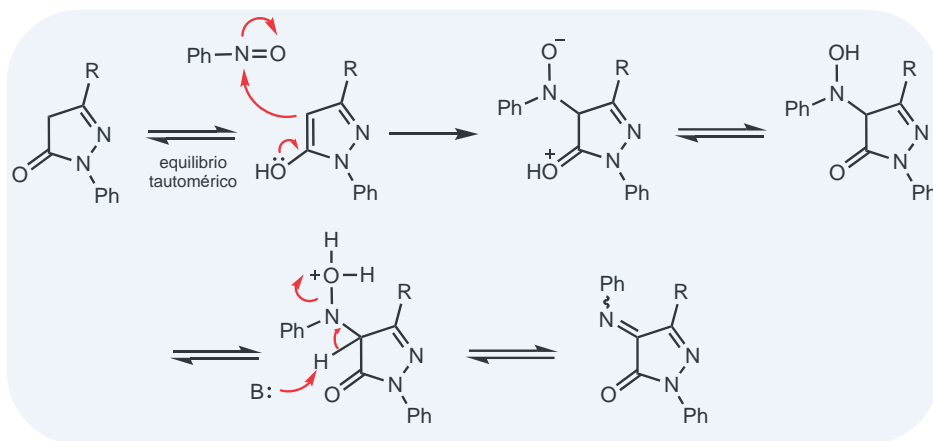
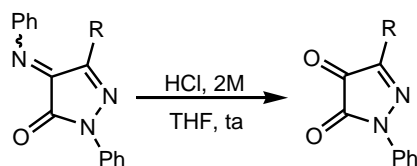


Figura 7. Mecanismo de la reacción con nitrosobenceno.

1.3. Preparación de 1*H*-pirazol-4,5-dionas 1,3-disustituidas.

En esta etapa se produce la hidrólisis ácida de las *N*-fenil cetoiminas **2a-c** mediante la adición de una disolución acuosa 2M de HCl en THF a temperatura ambiente (**esquema 7**). La reacción dura 24 horas. Cuando ha terminado se realiza una extracción con varias porciones de diclorometano.



2a R= CH₃ 85%
2b R= Ph 67%
2c R= t-Bu 77%

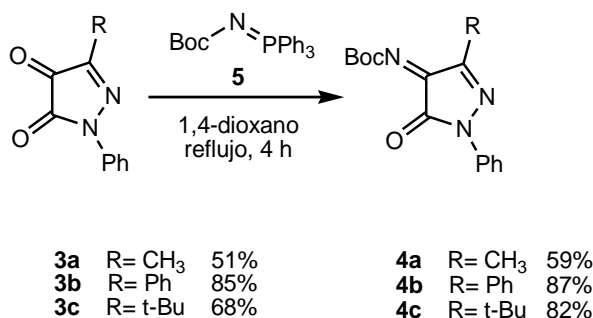
3a R= CH₃ 51%
3b R= Ph 85%
3c R= t-Bu 68%

Esquema 7. Preparación de las pirazoldionas **3a-c**.

Los rendimientos obtenidos son dispares, pasando desde moderados para la diona **3a** (R= Me) a excelentes en el caso de la pirazoldiona difenil sustituida **3b**. En el caso del compuesto **3c** se consigue un buen rendimiento del 68%. Por otro lado, el producto **3a** se purifica por cromatografía en columna utilizando una mezcla de acetato de etilo y hexano 1:2 como eluyente. El compuesto **3b** se obtiene tan puro que no se requiere una purificación adicional, lo cual puede explicar que se obtenga con un rendimiento mucho mayor que **3a** y **3c**. La pirazoldiona **3c** se purifica también por cromatografía en columna utilizando como eluyente una mezcla acetato de etilo y hexano en proporción 1:10.

1.4. Preparación de *N*-Boc cetoiminas derivadas de 1*H*-pirazol-4,5-dionas 1,3-disustituidas.

Finalmente, las pirazoldionas preparadas anteriormente se transforman en sus *N*-Boc cetoiminas derivadas, compuestos **4a-c**, por reacción con el iminofosforano **5** a reflujo de 1,4-dioxano, a través de una reacción aza-Wittig (**esquema 8**) cuyo mecanismo se detalla en la **figura 8**.



Esquema 8. Preparación de las *N*-Boc-cetoiminas **4a-c**.

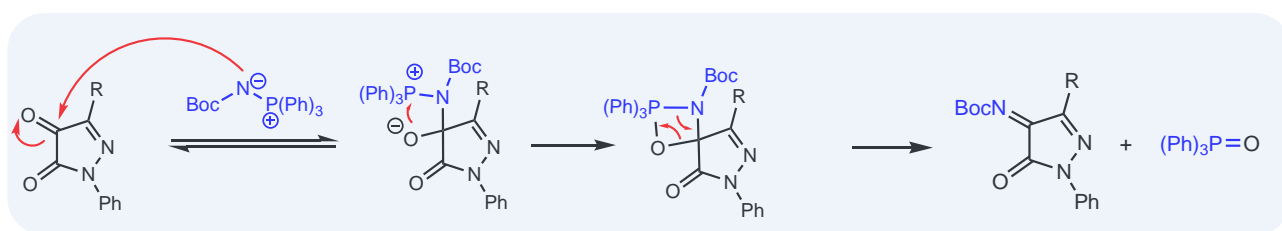


Figura 8. Mecanismo de reacción aza-Wittig.

De nuevo, la pirazoldiona **3a** que presenta un sustituyente metilo en posición 3, es la que proporciona en su reacción con **5** el rendimiento más bajo, un 59%, después de la correspondiente purificación por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando una mezcla de acetato de etilo y hexano 1:10 como eluyente. Por el contrario, las iminas **4b** y **4c** se obtienen con rendimientos excelentes, del 87 y 82%, respectivamente.

El reactivo **5** utilizado en la reacción aza-Wittig no es comercial. Para su preparación se sigue una transformación en dos etapas.³¹ En primer lugar, se produce la reacción entre hidrazino carboxilato de *tert*-butilo y nitrito de sodio en medio ácido, que proporciona una azida intermedia que no se aísla. A continuación, se lleva a cabo la adición de trifetil fosfina que conduce, después de la eliminación de nitrógeno, al compuesto final esperado (**figura 9**).

³¹ C. D. G. da Silva, R. Katla, B. F. dos Santos, J. M. C. Tavares Junior, T. B. Albuquerque, V. L. Kupfer, A. W. Rinaldi, N. L. C. Domingues, *Synthesis* **2019**, *51*, 4014-4022.

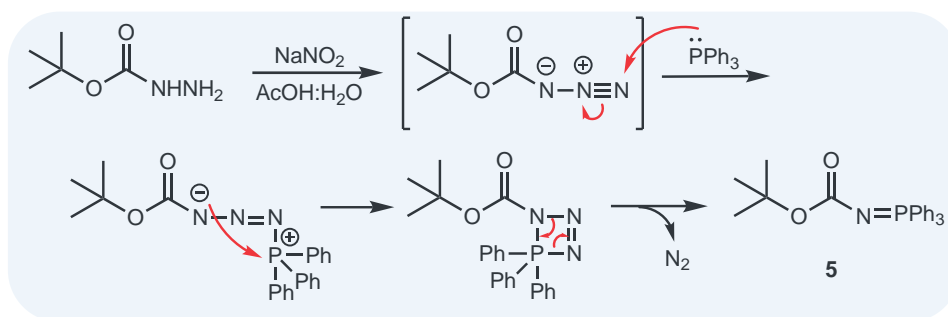


Figura 9. Mecanismo para la síntesis del iminofosforano **5**.

Una vez detallada la preparación de los sustratos iniciales sobre los que se estudiarán las reacciones catalíticas, en el siguiente apartado se van a describir los catalizadores quirales empleados, incluyendo su preparación cuando sea necesario.

2. Preparación de los organocatalizadores quirales soportados sobre el modelo y sobre el polímero.

En este Trabajo Fin de Grado se pretende estudiar la actividad y selectividad de tres organocatalizadores quirales bifuncionales alojados en el interior de un material polimérico entrecruzado altamente poroso (PPN), en reacciones enantioselectivas de Henry y aza-Henry a pirazoldionas y a sus *N*-Boc cetoinimas derivadas: una escuaramida y una tiourea derivadas del aminoácido natural L-valina, y un derivado de prolina. Antes de trabajar con los catalizadores soportados, se lleva a cabo la síntesis de estos mismos catalizadores, pero unidos a un “modelo”, es decir, la unidad organocatalítica quiral es un derivado de 3,3'-diariloxindol (**figura 10**). De esta manera, se puede hacer con ellos un seguimiento de las reacciones necesarias para el anclaje de los catalizadores tanto por RMN (técnica que no se podrá utilizar con la red polimérica ya que es insoluble), como por FT-IR, técnica fundamental para el seguimiento de la funcionalización de los organocatalizadores poliméricos.

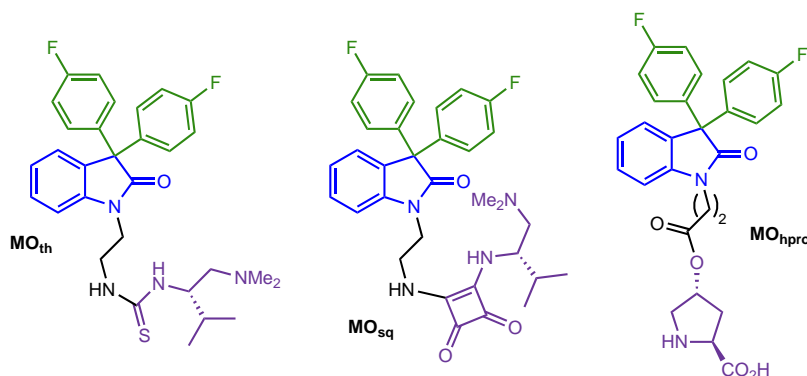
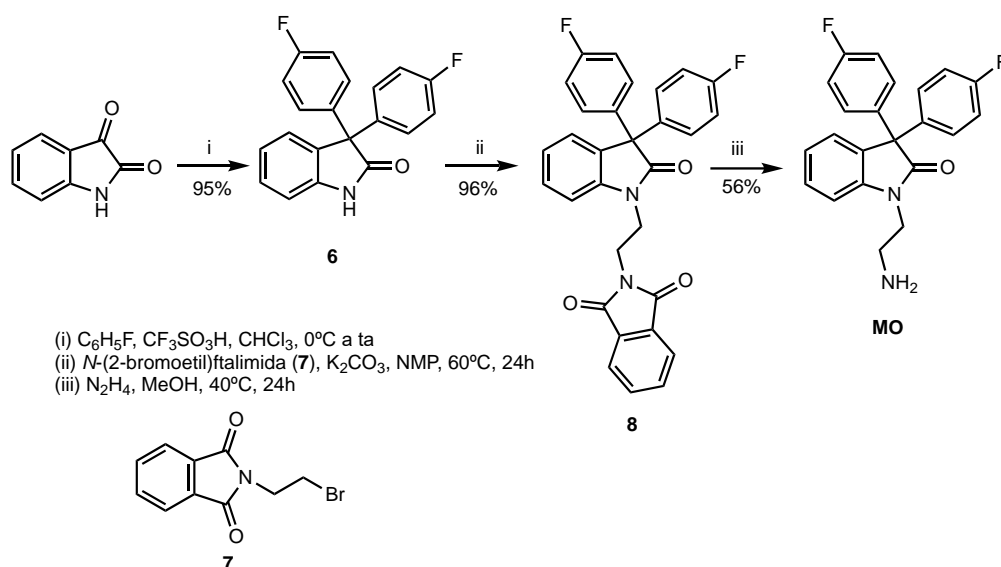


Figura 10. Organocatalizadores modelo **MO_{th}** (tiourea), **MO_{sq}** (escuaramida) y **MO_{hpro}** (hidroxiprolina).

2.1. Síntesis del modelo MO.

En el **esquema 9** se indica el procedimiento apropiado para la síntesis del modelo **MO**.³²



Esquema 9. Síntesis del modelo **MO**.

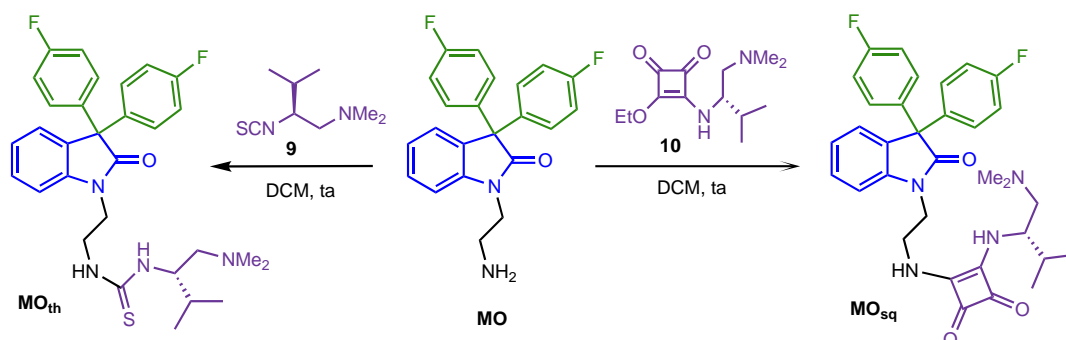
La síntesis de 3,3-bis-(4-fluorofenil)indolin-2-ona, **6** se realiza mediante la reacción de Klumpp entre isatina y fluorobenceno en cloroformo y con la presencia de ácido trifílico. Se trata de un proceso de sustitución electrófila aromática acorde con el mecanismo comentado en los *Antecedentes Bibliográficos* de este trabajo. A continuación, la reacción de **6** con N-(2-bromoetil)ftalimida **7**,³³ en presencia de carbonato potásico que actúa como base y utilizando N-metil-2-pirrolidona (NMP) como disolvente proporciona el compuesto **8** con un rendimiento excelente del 96%. Finalmente, la eliminación del grupo ftalimida de **8** mediante hidrazinolisis conduce al aminoderivado **MO** con un rendimiento del 56%. Este compuesto presenta en el espectro de resonancia magnética de protón una señal característica a 2.22 ppm, como un singlete ancho correspondiente a los dos hidrógenos de la amina primaria.

³² La síntesis de los compuestos **6** y **7** se ha realizado en nuestro laboratorio, pero no directamente por mí. Esa es la razón por la que no están incluidos en la parte experimental. La ruta completa de síntesis está descrita en: A. Ruiz-Echávarri. "Carbenos de Au(I) soportados en redes poliméricas porosas para catálisis". Trabajo Fin de Máster Universidad de Valladolid, **2017**. (<http://uvadoc.uva.es/handle/10324/26235>).

³³ El compuesto **7** se prepara a partir de ftalimida potásica con muy buen rendimiento según un procedimiento referible descrito en la literatura: L. Cheng, Z. Jiang, J. Dong, B. Cai, Y. Yang, X. Li, C. Chen, *J. Colloid. Interface Sci.* **2013**, *401*, 97-106.

2.2. Síntesis de la tiourea MO_{th} y de la escuaramida MO_{sq} .

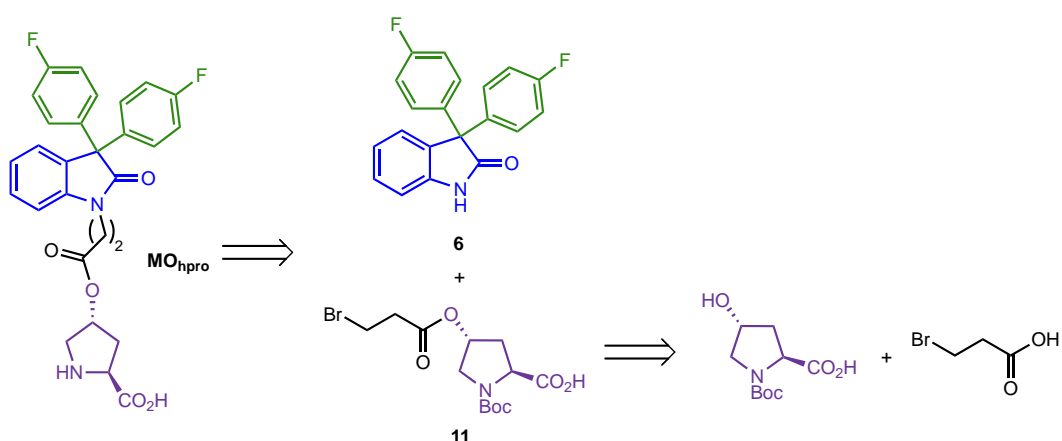
Tanto la tiourea MO_{th} como la escuaramida MO_{sq} han sido preparadas con anterioridad en nuestro laboratorio. La reacción del aminoderivado MO con exceso de isotiocianato derivado de L-valina **9**,³⁴ en diclorometano a temperatura ambiente proporciona la tiourea modelo MO_{th} , **esquema 10**. De manera análoga, la síntesis de la escuaramida modelo MO_{sq} se realiza mediante reacción del modelo MO con el semiescuarato **10**, derivado también de L-valina.³⁵



Esquema 10. Síntesis de MO_{th} y de MO_{sq} .

2.3. Síntesis de la prolina bifuncional quiral MO_{hpro} .

Para llevar a cabo la síntesis de la prolina quiral MO_{hpro} se plantea el análisis retrosintético que se recoge en el **esquema 11**. Según este diseño, se va a realizar la alquilación de 3,3-bis-(4-fluorofenil)indolin-2-ona **6** ya preparada con el compuesto **11**, quien a su vez es necesario obtener a partir de (2*S*,4*R*)-*N*-Boc-4-hidroxi-(*L*)-prolina y ácido 3-bromo propanoico.

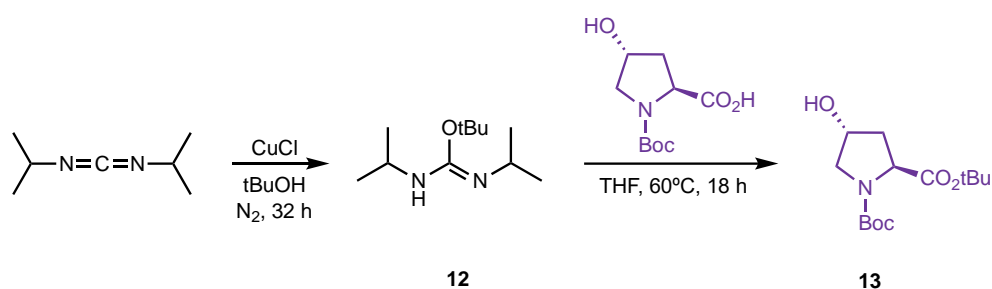


Esquema 11. Retrosíntesis para el catalizador MO_{hpro} .

³⁴ J. M. Andrés, A. Maestro, P. Rodríguez-Ferrer, I. Simón, R. Pedrosa, *ChemistrySelect* **2016**, *1*, 5057-5061.

³⁵ J. M. Andrés, J. Losada, A. Maestro, P. Rodríguez-Ferrer, R. Pedrosa, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 8444-8454.

Se comienza con la transformación de (2*S*,4*R*)-*N*-Boc-4-hidroxirolina comercial en su *tert*-butil éster derivado, para que el grupo ácido presente en el anillo de pirrolidina no interfiera en las etapas posteriores de síntesis. Para ello se hace reaccionar la hidroxiprolina con diisopropil isourea **12** recién preparada, **esquema 12**, obteniéndose el compuesto **13** con un rendimiento del 66%.³⁶ La diisopropil isourea utilizada en esta reacción, compuesto **12**, no es comercial y se prepara de acuerdo al procedimiento descrito en bibliografía a partir de 1,3-diisopropilcarbodiimida.³⁷ Es importante destacar la inestabilidad de la isourea, para quien se refiere que su uso se haga nada más sintetizarla para no afectar al resultado final del proceso siguiente.



Esquema 12. Preparación del *tert*-butil éster derivado de *trans*-hidroxiprolina.

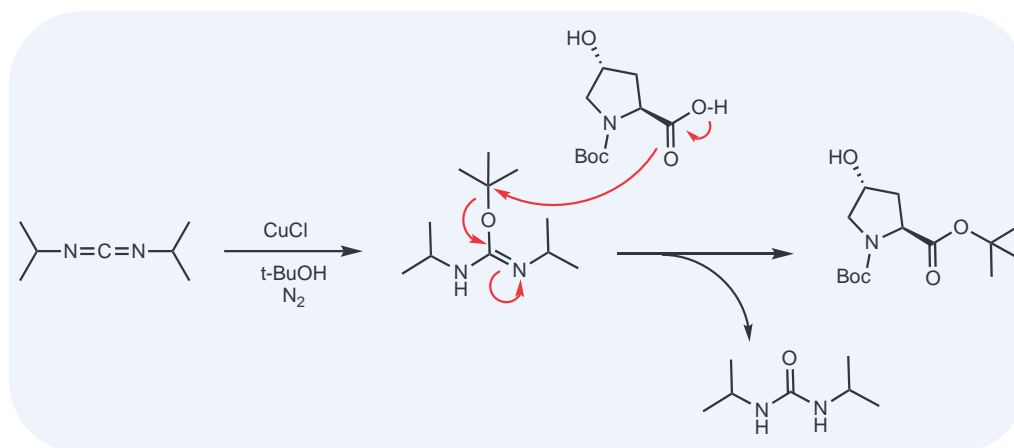


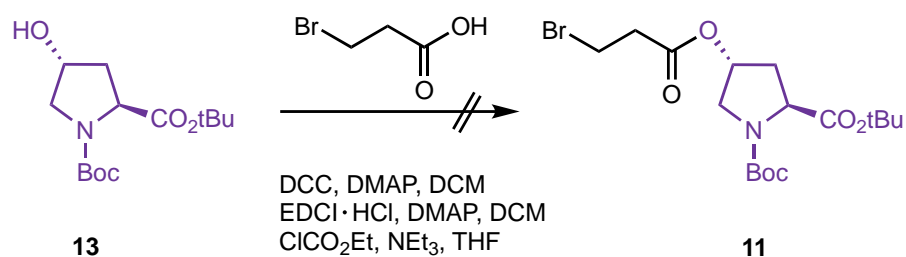
Figura 11. Mecanismo para la formación del *tert*-butil éster derivado de *trans*-hidroxiprolina.

El siguiente paso consiste en la esterificación de la *N*-Boc-hidroxiprolina protegida **13** con ácido 3-bromo propiónico, tal y como se refleja en el **esquema 13**. Ninguna de las pruebas realizadas hasta el momento ha permitido sintetizar el compuesto **11** deseado. Se han probado activaciones del ácido carboxílico empleando carbodiimidas como diciclohexil carbodiimida (DCC) o el clorhidrato de

³⁶ X. C. Cambeiro, R. Martín-Rapún, P. O. Miranda, S. Sayalero, E. Alza, P. Llanes, M. A. Pericàs, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1486-1493.

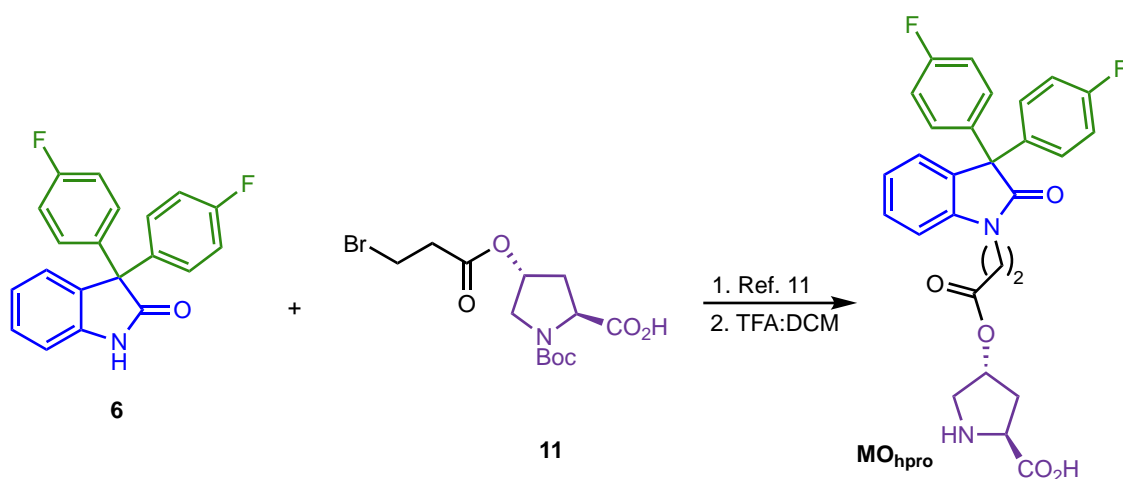
³⁷ K. R. West, K. D. Bake, S. Otto, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2615-2618.

N-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDCI·HCl), así como la formación de anhídridos mixtos con cloroformiato de etilo en presencia de trietilamina. En todos los casos siempre se recupera **13** sin modificación alguna.



Esquema 13. Intentos de preparación del diéster quiral **11**.

A la vista de estos resultados, se seguirán probando otras condiciones para el acoplamiento, empleando procedimientos alternativos descritos en la bibliografía como el establecido por Scharfmeister.³⁸ Una vez sintetizado el diéster **11**, se llevará a cabo con él la alquilación del derivado de oxindol **6**, tal y como se muestra en el **esquema 14**. Un proceso análogo de *N*-alquilación de derivados de isatina ya se ha descrito por Muthusamy y col.³⁹ Finalmente, la hidrólisis de los grupos *N*-Boc y *terc*-butoxicarbonilo con ácido trifluoroacético en diclorometano, un procedimiento habitual para la eliminación de estos grupos protectores, conducirá a la prolina quiral bifuncional monomérica **MO_{hpro}**.



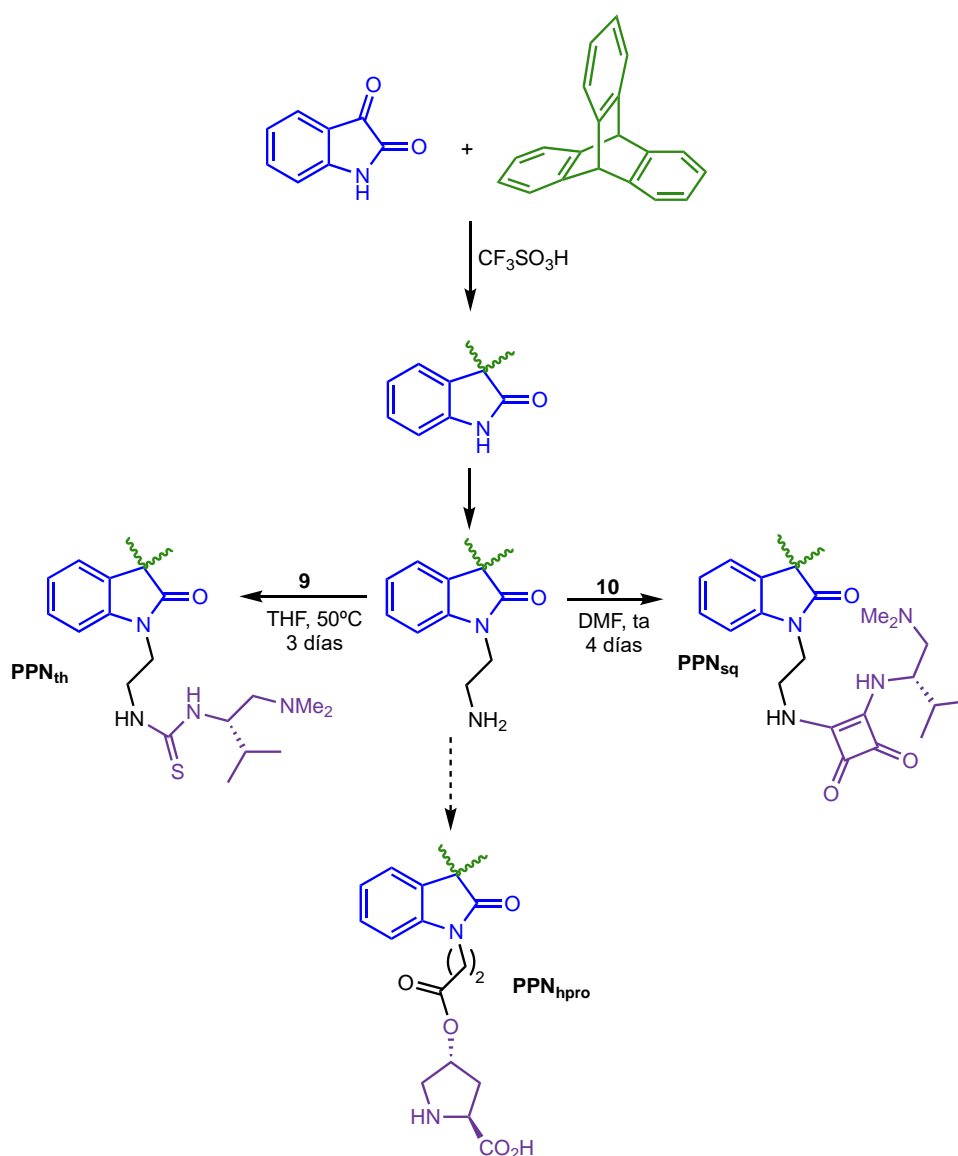
Esquema 14. Plan de síntesis de la prolina quiral bifuncional monomérica **MO_{hpro}**.

³⁸ Q. Zhao, C. E. Schafmeister, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 8968-8978.

³⁹ S. Muthusamy, K. Selvaraj, E. Suresh, *Asian J. Org. Chem.* **2016**, *5*, 162-172.

2.4. Organocatalizadores quirales anclados a una red polimérica porosa PPNs.

Recientemente, nuestro grupo de investigación ha iniciado una colaboración con el GIR del Instituto Universitario CINQUIMA “Cristales Líquidos y Nuevos Materiales (CLiNuMat)” para preparar organocatalizadores quirales alojados en polímeros entrecruzados con elevada porosidad, que sean capaces de promover reacciones enantioselectivas de interés, fácilmente recuperables y que puedan ser utilizados en química de flujo. El material poroso suministrado se ha preparado por copolimerización de triptíceno e isatina, en proporción 1:1, **esquema 15**. Presenta una elevada rigidez y resistencia térmica y química, así como un elevado volumen libre lo que permite alojar moléculas de un cierto tamaño.



Esquema 15. Organocatalizadores quirales alojados en una red polimérica porosa **PPN_{th}** (tiourea), **PPN_{sq}** (escuaramida) y **PPN_{hpro}** (hidroxiprolina).

En este trabajo tal y como se describirá a continuación, se han utilizado la tiourea soportada **PPN_{th}** y la escuaramida **PPN_{sq}**, ambas derivadas de L-valina. Las dos han sido preparadas con anterioridad en nuestro laboratorio siguiendo procedimientos análogos a los ya comentados previamente para la preparación de estos organocatalizadores sobre el modelo (**MO_{th}** y **MO_{sq}**), esquema 8. Para obtener el derivado de 4-hidroxiprolina quiral **PPN_{hpro}** se aplicará el mismo procedimiento que para el modelo (esquema 9), una vez que este haya sido desarrollado completamente.

La funcionalización efectiva del polímero **PPN_{th}**, es decir, los mmoles de unidad catalítica de tiourea que hay en 1 g de polímero, es $f = 0.45$ mmol/g. El cálculo se hace a partir del contenido en nitrógeno (4.88%) o de azufre (1.44%), determinado mediante análisis elemental. En el caso del polímero **PPN_{sq}**, la funcionalización efectiva calculada a partir del contenido en nitrógeno (4.84%) es $f = 0.864$ mmol/g.

3. Estudio de la actividad, selectividad y reciclabilidad de los organocatalizadores quirales preparados en las reacciones de Henry y aza-Henry.

Antes de comenzar con la presentación de los resultados experimentales obtenidos en el trabajo es necesario indicar brevemente en qué se basa la actividad catalítica de los organocatalizadores empleados.

De forma general puede decirse que existen tres modos posibles de activación que explican la organocatálisis bifuncional con tioureas (o escuaramidas)/amina terciaria como las empleadas en este trabajo (**figura 12**).⁴⁰ En cualquiera de los tres modelos propuestos, se produce la doble activación del nucleófilo y electrófilo participantes en la reacción, mediante enlaces de hidrógeno establecidos con la unidad de tiourea (o escuaramida) y la amina terciaria presente en el catalizador. En el caso concreto de la adición de nitrometano a la pirazoldiona **3a** puede plantearse una doble activación del nucleófilo y del electrófilo como la que aparece en la **figura 12b**.⁴¹

⁴⁰ (a) T. Okino, Y. Hoashi, T. Furukawa, X. Xu, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 119-125. (b) A. Hamza, G. Schubert, T. Soós, I. Pápai, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13151-13160. (c) J. -L. Zhu, Y. Zhang, C. Liu, A. -M. Zheng, W. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *77*, 9813-9825.

⁴¹ T. Okino, S. Nakamura, T. Furukawa, Y. Takemoto, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 625-627.

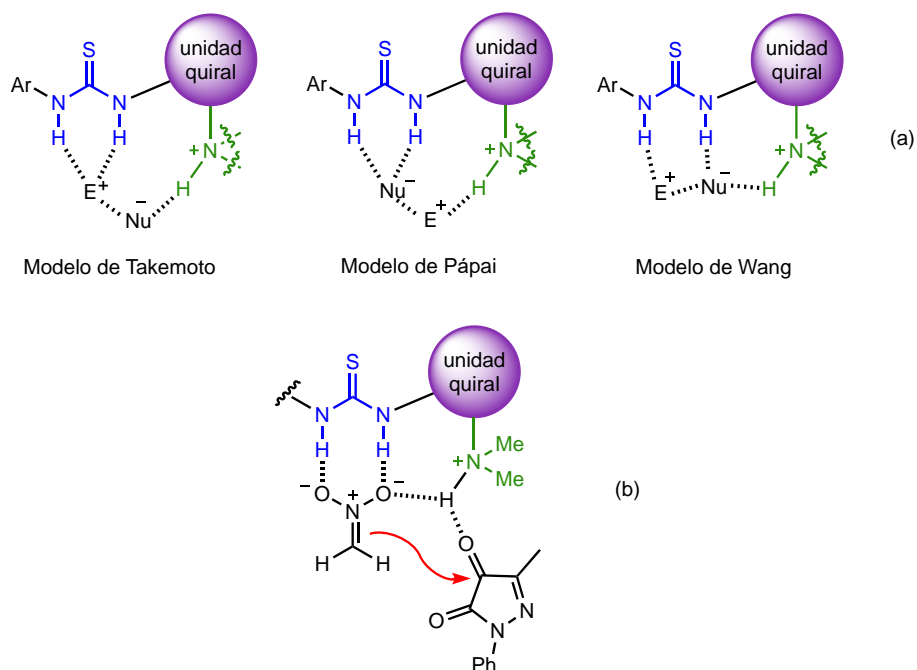
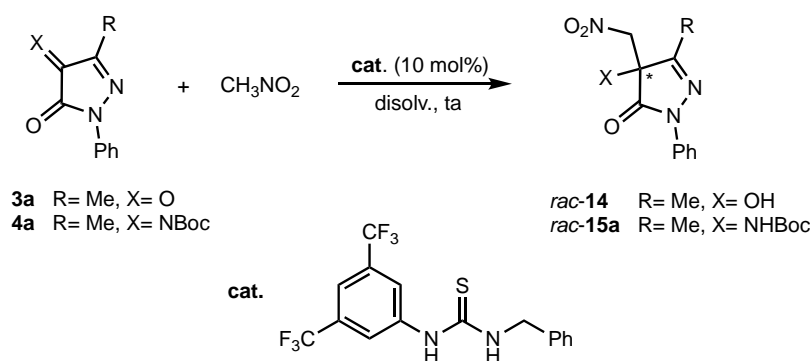


Figura 12. (a) Modos de activación propuestos para la catálisis con tioureas bifuncionales. (b) Modelo de activación en la reacción de Henry enantioselectiva estudiada.

3.1. Preparación de racematos.

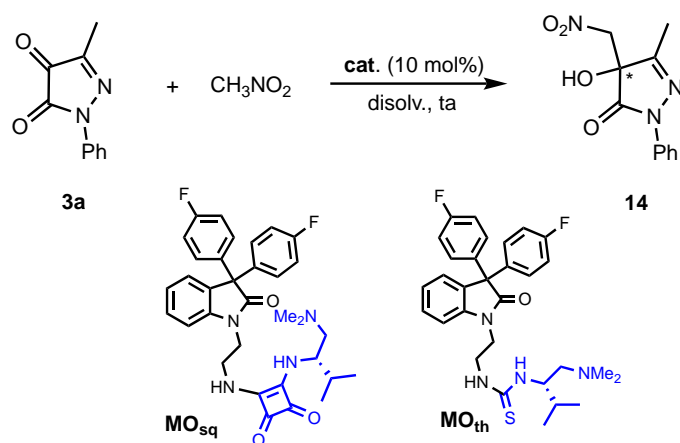
En este Trabajo Fin de Grado se utiliza la técnica experimental de HPLC con columna quiral para llevar a cabo la determinación de los excesos enantioméricos obtenidos en las reacciones de Henry y aza-Henry enantioselectivas. Para ello es necesario primeramente llevar a cabo la síntesis de los productos de adición correspondientes en forma racémica, los cuales servirán después como patrones de referencia. Por ello se hace reaccionar nitrometano con la pirazoldiona **3a** o con la *N*-Boc imina **4a** en presencia de una tiourea aquiral (**esquema 16**). Gracias a ello se dispondrá de los racematos *rac-14* y *rac-15a*.



Esquema 16. Preparación de racematos.

3.2. Reacción de Henry sobre 1*H*-pirazol-4,5-dionas 1,3-disustituidas.

Se inicia el estudio proyectado para este trabajo con la reacción de adición de nitrometano a la pirazoldiona **3a**, **esquema 17**. Se trabaja con un exceso de 6 equivalentes del reactivo nucleófilo y en presencia de la tiourea y la escuaramida modelo como catalizadores, **MO_{th}** y **MO_{sq}**, con una proporción de 10 mol%. Como disolventes se utilizan THF y metil-THF, los cuales han sido los más adecuados en otros ensayos previos realizados para este tipo de reacciones. Se plantea el uso de Me-THF dadas las características como “green solvent” que presenta. El hecho de que su precursor (furfural) se derive de fuentes renovables (maíz o extractos de azúcar) lo hace idóneo para cumplir el séptimo principio de la Química Verde,⁴² y su uso permite desarrollar procesos “más verdes” caracterizados por las “3R” (reducir, reciclar and reusar).



Esquema 17. Reacción de Henry entre la pirazoldiona **3a** y nitrometano.

La reacción modelo se lleva a cabo empleando 0.1 mmol de pirazoldiona **3a**, 0.6 mmol de nitrometano en 1 mL de disolvente, con agitación a temperatura ambiente. Los resultados obtenidos se recogen en la tabla 1. Puede verse con claridad que las reacciones efectuadas en presencia de la tiourea modelo **MO_{th}** son mucho más rápidas que cuando se utiliza la escuaramida modelo **MO_{sq}**, hasta el punto de que es necesario añadir un gran exceso de nitrometano para conseguir que la reacción evolucione hasta el final. Además, proporcionan un rendimiento mayor para el producto de adición **14** después de la purificación correspondiente por cromatografía flash en columna de gel de sílice. Por otro lado, también se observa que el uso como disolvente de THF en lugar de Me-THF proporciona mejores rendimientos. El análisis mediante HPLC quiral pone de manifiesto que la reacción de adición de Henry transcurre sin ningún tipo de enantiodiscriminación puesto que en todos los casos ensayados la relación de enantiómeros es prácticamente 50 a 50.

⁴² P. Anastas, N. Eghbali, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 301-312.

Este hecho conduce a pensar que quizás exista competencia con la adición no catalizada. Por ello se realiza una prueba sin catalizador (entrada 5), comprobándose que, aunque lenta, sí que existe adición lo cual puede explicar la obtención de mezclas casi racémicas. Debido a estos malos resultados, esta reacción no se ha estudiado utilizando los catalizadores soportados en la red polimérica porosa.

Tabla 1. Reacción de Henry entre la pirazoldiona **3a** y nitrometano.

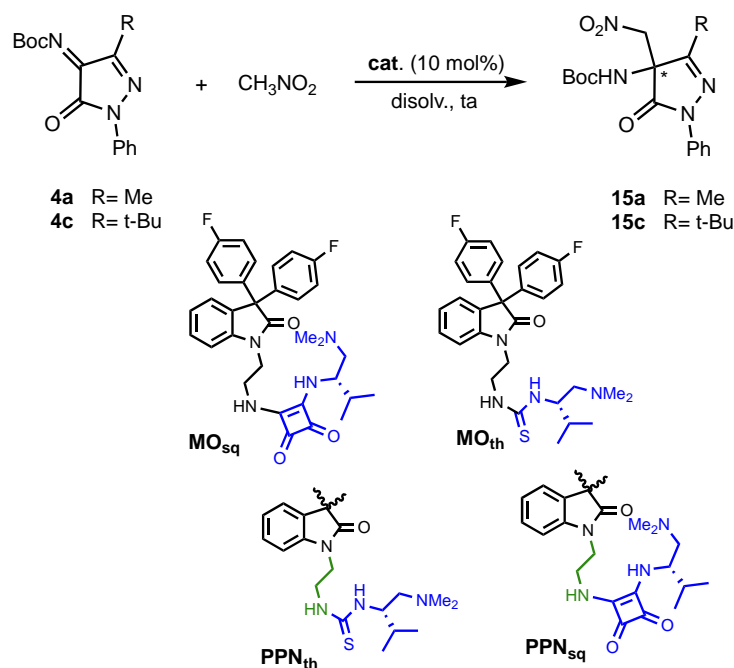
Entrada	Cat.	mg Cat. (mol%)	Disolvente	t (h)	Rdto ^a (%)	Er ^b
1	MO_{th}	5.4 (10)	Me-THF	5.5	52	53:47
2	MO_{th}	3.1 (10)	THF	9.5	72	53:47
3 ^c	MO_{sq}	5.6 (10)	Me-THF	48	40	50:50
4 ^c	MO_{sq}	5.6 (10)	THF	48	56	52:48
5	-	-	THF	4 d	9% conv	-

^a Rendimiento después de purificación cromatográfica. ^b Determinado por HPLC quiral. ^c La reacción se estanca, al añadir 60 equiv de CH₃NO₂ se completa en 6 h.

3.3. Reacción aza-Henry sobre *N*-Boc-iminas derivadas de 1*H*-pirazol-4,5-dionas 1,3-disustituidas.

A continuación, se estudia la adición enantioselectiva de nitrometano a *N*-Boc-cetoiminas derivadas de pirazoldionas (**esquema 18**), utilizando como organocatalizadores quirales tanto tioureas y escuaramidas homogéneas, (**MO_{th}** y **MO_{sq}**) como las referibles alojadas en el interior de un polímero entrecruzado poroso (**PPN_{th}** y **PPN_{sq}**). Las reacciones se llevan a cabo a temperatura ambiente, en 1 mL de disolvente y utilizando 0.1 mmol de imina, **4a** o **4c**, y 6 mmol de nitrometano. En todos los casos se utiliza el catalizador en una proporción del 10 mol%. Cuando se emplean los catalizadores soportados se hace necesario proceder primeramente al “swelling” del mismo para que la reacción posterior se produzca correctamente. Para ello, antes de añadir la imina, se pesa el catalizador en el Wheaton donde se va a realizar la reacción y se deja agitando con el disolvente durante una hora.

Todos los resultados de las pruebas realizadas se recogen en la tabla 2.



Esquema 18. Reacción aza-Henry entre *N*-Boc-cetoiminas **4a-4c** y nitrometano.

Tabla 2. Reacción aza-Henry entre *N*-Boc cetoiminas y nitrometano.

Entrada	R	Cat.	mg Cat. (mol%)	Disolvente	t (h)	Rdto ^a (%)	Er ^b
1	Me	MO _{th}	5.39 (10)	THF	2	57	81:19
2	Me	MO _{th}	5.39 (10)	Me-THF	18	78	75:25
3	Me	MO _{sq}	5.75 (10)	THF	6	71	81:19
4	Me	MO _{sq}	5.75 (10)	Me-THF	7	70	76:24
5 ^c	Me	PPN _{th} ^d	23.2 (10)	THF	48	60	71:29
6 ^c	Me	PPN _{th} ^d (NEt ₃)	16.7 (10)	THF	48	54	71:29
7 ^c	Me	PPN _{th} ^d (no NEt ₃)	16.7 (10)	THF	48	65	66:34
8 ^e	Me	PPN _{sq}	22.22 (10)	THF	24	62	74:26
9 ^e	Me	PPN _{sq} (NEt ₃)	20.4 (10)	THF	22	52	78:22
10 ^e	Me	PPN _{sq} (NEt ₃)	18.5 (10)	THF	24	61	65:35
11	t-Bu	MO _{th}	5.37 (10)	THF	-	-	-
12	t-Bu	PPN _{th} ^d	22.2 (10)	THF	-	-	-

^a Rendimiento después de purificación cromatográfica. ^b Determinado por HPLC quiral. ^c Ensayos que se corresponden con 1^{er}, 2^o y 3^{er} ciclo catalítico. ^d El polímero tiene una funcionalización de $f=0.45$ mmol/g. ^e Ensayos que se corresponden con 1^{er}, 2^o y 3^{er} ciclo catalítico.

A diferencia de los resultados obtenidos en cuanto a la enantioselectividad en la reacción de Henry, la adición de nitrometano a la *N*-Boc cetoimina **4a** resulta mucho más satisfactoria. Los excesos enantioméricos más altos se consiguen empleando como catalizadores tanto la tiourea modelo

MO_{th} como la escuaramida modelo **MO_{sq}**, en THF como disolvente, obteniéndose en ambos casos una relación de enantiómeros de 81:19 (entradas 1 y 3). También se observa en condiciones homogéneas, un incremento considerable en el tiempo de reacción necesario para conseguir la conversión completa del sustrato inicial cuando se emplea la tiourea modelo en Me-THF frente al uso de THF (entradas 1 y 2). En el caso de la escuaramida modelo (entradas 3 y 4) no se observan diferencias con respecto a este parámetro. Si que es destacable el descenso que se detecta en el rendimiento final para el nitroderivado **15a** cuando se trabaja en THF con la tiourea **MO_{th}** (entrada 1) frente a los buenos rendimientos con el mismo catalizador en Me-THF y con la escuaramida **MO_{sq}** (entradas 3 y 4).

Se decide realizar los ensayos en condiciones heterogéneas utilizando THF como disolvente porque se detecta un mejor hinchamiento del polímero en este medio y una enantioselectividad mayor. Al llevar a cabo la reacción con los organocatalizadores poliméricos, la primera diferencia clara que se observa es el alargamiento de los tiempos de reacción necesarios para conseguir la conversión completa (entradas 5 y 8), aunque este comportamiento es habitual cuando se trabaja con catalizadores soportados. Ahora, sin embargo, escuaramida polimérica **PPN_{sq}** proporciona una conversión completa en menos tiempo que la tiourea **PPN_{th}**. A pesar de ello, los rendimientos son buenos, aunque si ligeramente inferiores a los obtenidos en medio homogéneo. No son diferencias demasiado grandes y pueden deberse a la cuidadosa manipulación que se exige de las masas de reacción cuando se trabaja en estas condiciones. También se observa una ligera disminución en la relación enantiomérica.

Las entradas 5, 6 y 7 de la tabla 2 corresponden a experimentos de reciclado del catalizador soportado **PPN_{th}**, concretamente primer, segundo y tercer ciclo catalítico, respectivamente. Por su parte, las entradas 8, 9 y 10 recogen los resultados obtenidos en el caso de utilizar la escuaramida soportada **PPN_{sq}**. En los dos casos, la recuperación y reutilización del catalizador se realiza de la misma manera según se describe con detalle en el apartado *Experimental Procedures and Characterization of Compounds* de esta memoria. Después del primer ciclo se realiza un tratamiento previo de reactivación del catalizador mediante un lavado con trietil amina. Está descrita en bibliografía la necesidad de realizar este lavado en determinadas ocasiones con el objeto de que no disminuya la actividad de la tiourea o escuaramida empleada,⁴³ hecho que se comprueba puesto que se consigue la conversión completa en el mismo tiempo (entradas 5 y 6 para **PPN_{th}**, y entradas

⁴³ P. Kasaplar, E. Ozkal, C. Rodríguez-Esrich, M. A. Pericàs, *Green Chem.* **2015**, *17*, 3122-3129.

8 y 9 para **PPN_{sq}**), sin erosión de la enantioselectividad. En cambio, al realizar el tercer ciclo sin este tratamiento previo (entrada 7) y como cabía esperar, se observa un descenso acusado en la enantioselectividad mostrada por la tiourea soportada.

Finalmente, y con el objetivo de mejorar la enantioselectividad de la reacción, se lleva a cabo la adición de nitrometano a la *N*-Boc-imina **4c** que presenta un sustituyente *tert*-butilo voluminoso en la posición 3 del heterociclo. Sin embargo, en este caso no se produce reacción alguna, ni con la tiourea modelo **MO_{th}** ni tampoco con la soportada **PPN_{th}** (entradas 11 y 12).

3.4. Transformación del producto de adición aza-Henry.

La transformación de los productos enantiopuros obtenidos en las reacciones ensayadas en otros con alto valor sintético es el objetivo final a lograr en cualquier trabajo de investigación en síntesis. Por esta razón se ha ensayado la eliminación del grupo *tert*-butoxicarbonilo que protege al sustituyente amino presente en los productos resultantes de la reacción de adición aza-Henry, **esquema 19**. Para ello, se trata el compuesto **15a** con ácido trifluoroacético en diclorometano. Esto conduce al derivado **16**, una 4-aminopirazolona con un estereocentro cuaternario en su estructura y con grupo nitro presente el cual puede ser a su vez, fácilmente convertible en otros sustituyentes de interés.



Esquema 19. Hidrólisis ácida del nitro compuesto **15a**.

También se contemplan otras reacciones para modificar la estructura de los productos aza-Henry enantiopuros, como por ejemplo la reducción del grupo nitro para disponer de pirazolonas diamino sustituidas. Están en desarrollo para conocer exactamente su alcance.

EXPERIMENTAL PROCEDURES AND CHARACTERIZATION OF COMPOUNDS

General remarks

^1H (400 MHz or 500 MHz) and ^{13}C NMR (100 or 126 MHz) spectra were recorded with Varian AV-400 or Varian 500/54 instruments. The usual solvent was deuterated chloroform. The chemical shifts in the ^1H spectra (δ) were expressed in parts per million (ppm) relative to tetramethyl silane and coupling constants (J) in hertz (Hz). In the case of ^{13}C NMR, are referenced to the carbon resonance of the solvent. ^{13}C spectra were recorded with proton decoupling using DEPT 90, DEPT 145 and HSQC experiments to assign the multiplicity of signals.

Infrared spectra were recorded on a Perkin-Elmer Spectrum One FT-IR spectrometer. The frequencies of the characteristic absorption bands (ν) were expressed in cm^{-1} .

Specific rotations were measured on a Perkin-Elmer 341 digital polarimeter at room temperature and at 589 nm (sodium D line), using a cell with a 1 dm path length and chloroform as usual solvent. The concentrations of the solutions (c) are given in g per 100 mL.

Flash Chromatography was carried out on silica gel (230–240 mesh).

Sorvall ST 8 Centrifuge was used in the catalyst recovery processes.

Chiral HPLC analysis was performed on a JASCO HPLC system (JASCO PU-2089 pump and a UV-2075 UV/Vis detector) and on Hewett-Packard 1090 Series II instrument equipped with a quaternary pump, using several chiral columns.

Elemental analyses were carried out at the Elemental Analysis Center of the Universidad Complutense de Madrid, using a Perkin Elmer 2400 CHN.

Thin Layer Chromatography was performed on glass backed plates coated with silica gel 60 and F254 indicator, and visualized by under UV light, I_2 vapor, potassium permanganate solution or by staining with phosphomolybdic acid solution.

ESI-MS for the characterization of new compounds was performed on a Finnigan MAT SSQ 7000 instrument or an ESI API 150EX and is reported as mass-per-charge ratio m/z (intensity in %, [assignment]). **ESI HRMS** for the characterization of new compounds were performed on a QSTAR

Pulsar (AB/MDS Sciex) and are reported as mass-per-charge ratio m/z calculated and observed, MALDI-TOF on a Axima CFR+ (Shimadzu) or Bruker autoflex.

Removal of the solvents under reduced pressure was conducted through Büchi Rotavapor R-210.

Anhydrous solvents used in reactions with N_2 have been treated previously on microwave activated molecular sieves 4Å.

Commercial products were purchased from Sigma-Aldrich or Acros.

The effective functionalization of a polymer (f) as well as the maximum functionalization (f_{max}) can be calculated from the results of the elemental analysis with the formulas.

$$f_N = \left(\frac{0.714}{nN} \right) \%N$$
$$f_{max} = \frac{f_{initial}}{1 + f_{initial} (\Delta M_w) 10^{-3}}$$

where nN is the number of nitrogen atoms in the functional unit, $\%N$ is the percentage of nitrogen provided by the elemental analysis and $f_{initial}$ (mmol g^{-1}) and ΔM_w represent the difference in molecular weight between the final and initial functional fragments.

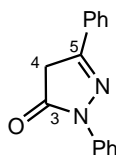
1. Preparation of starting pyrazolidiones and their derived *N*-Boc-ketimines.

1.1. General procedure for the synthesis of 2,5-disubstituted 3*H*-pyrazol-3-ones.

To a solution of the corresponding β -ketoester (16.29 mmol, 1 equiv) and phenylhydrazine (17.92 mmol, 1.1 equiv) is added glacial acetic acid (5.5 mL). The reaction mixture is heated under reflux for 5 h. When the reaction is complete, the mixture is brought to room temperature. It is then dissolved in Et₂O and cooled in an ice bath for 30 min. The resulting solid is filtered, washed with Et₂O (10 mL) and dried under vacuum for a few minutes to obtain the desired compounds which do not need to be purified.

2,5-Diphenyl-2,4-dihydro-3*H*-pyrazol-3-one, **1b**

The compound was achieved as a yellow solid⁴⁴ (3.34 g, 87%).



Chemical Formula: C₁₅H₁₂N₂O
Exact Mass: 236,09
Molecular Weight: 236,27

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, Har), 7.79-7.77 (m, 2H, Har), 7.47-7.42 (m, 5H, Har), 7.22 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, Har), 3.86 (s, 2H, H4).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 170.2 (C3), 154.6 (C5), 138.1 (Car), 130.9 (Car), 130.7 (CHar), 128.9 (2CHar), 128.8 (2CHar), 125.9 (2CHar), 125.3 (CHar), 119.0 (2CHar), 39.6 (C4).

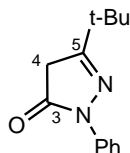
IR ν 2953, 1695, 1590, 1443, 1366, 1117, 751, 6822, 494 cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: calcd for C₁₅H₁₂N₂O [M+H]⁺ 237.1020. Found 237.1026.

⁴⁴ Y. -Y. Huang, H. -C. Lin, K. -M. Cheng, W. -N. Su, K. -C. Sung, T. -P. Lin, J. -J. Huang, S. -K. Lin, F. F. Wong, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 9592-9597.

5-(*tert*-Butyl)-2-phenyl-2,4-dihydro-3*H*-pyrazol-3-one, 1c

The compound was achieved as a yellow solid⁴⁵ (3.73 g, 100%).



Chemical Formula: C₁₃H₁₆N₂O
Exact Mass: 216,13
Molecular Weight: 216,28

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, Har), 7.39 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, Har), 7.17 (t, *J* = 7.1, 1H, Har), 3.45 (s, 2H, H4), 1.27 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 170.8 (C3), 166.5 (C5), 138.2 (Car), 128.7 (2CHar), 124.9 (CHar), 118.8 (2CHar), 38.9 (C4), 34.9 (C(CH₃)₃), 28.1 (C(CH₃)₃).

IR ν 3285, 3062, 2968, 2867, 1712, 1590, 1493, 1318, 1088, 743, 691 cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: calcd for C₁₃H₁₆N₂O [M+H]⁺, 217.1400. Found 217.1338

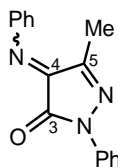
1.2. General procedure for the synthesis of pyrazolone derived phenyl ketimines.

To a solution of 2,5 disubstituted 3*H*-pyrazol-3-one, **1a-c** (6.35 mmol, 1.0 equiv) in methanol (10 mL) is added nitrosobenzene (6.35 mmol, 1.0 equiv) and potassium carbonate (1.27 mmol, 0.2 equiv). The reaction mixture is stirred and refluxed for 6 hours. When the reaction is finished, the solvent is removed from the reaction mixture by concentration under vacuum. The solid obtained is dissolved in ethyl acetate and extracted three times with water. The organic phase is dried with magnesium sulphate anhydrous, filtered and concentrated under vacuum. If necessary, it is purified by chromatographic column to obtain the desired compounds.

5-methyl-2-phenyl-4-(phenylimino)-2,4-dihydro-3*H*-pyrazol-3-one, 2a

⁴⁵ X. -H. Xu, X. Wang, G. -K. Liu, E. Tokunaga, N. Shibata, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2544-2547.

The obtained compound is a dark red oil and is used for following reaction without further purification³⁰ (3.49 g, 85%).



Chemical Formula: C₁₆H₁₃N₃O
Exact Mass: 263,11
Molecular Weight: 263,29

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.87 (d, *J*= 8.8 Hz, 2H, Har), 7.46-7.41 (m, 4H, Har), 7.33 (t, *J*= 7.4 Hz, 2H, Har), 7.20 (t, *J*= 7.5 Hz, 2H, Har), 2.36 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 152.5 (C3), 151.0 (C5), 150.8 (C4), 146.3 (Car), 137.6 (Car), 129.0 (CHar), 128.9 (2CHar), 128.6 (2CHar), 125.5 (CHar), 121.7 (2CHar), 118.3 (2CHar), 12.3 (CH₃).

IR ν 3062, 2922, 2698, 1698, 1590, 1496, 1300, 1137, 833, 760, 687 cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: calcd for C₁₆H₁₃N₃O [M+Na]⁺, 286.1100. Found 286.0955.

2,5-Diphenyl-4-(phenylimino)-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one, 2b

The compound is a wine-red solid and is used without further purification³⁰ (1.38 g, 67%).



Chemical Formula: C₂₁H₁₅N₃O
Exact Mass: 325,12
Molecular Weight: 325,36

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.30 (d, *J*= 7.6 Hz, 2H, Har), 7.97 (d, *J*= 7.6 Hz, 2H, Har), 7.52-7.49 (m, 2H, Har), 7.49-7.41 (m, 5H, Har), 7.35-7.29 (m, 3H, Har), 7.24 (m, 1H, Har).

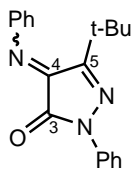
¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 152.0 (C3), 150.6 (C5), 147.0 (C4), 146.8 (Car), 137.5 (Car), 130.6 (CHar), 129.2 (Car), 128.9 (2CHar), 128.7 (2CHar), 128.6 (2CHar), 128.1 (CHar), 128.0 (2CHar), 125.8 (CHar), 120.5 (2CHar), 118.59 (2CHar).

IR ν 3065, 2926, 2849, 1708, 1597, 1485, 1325, 1151, 753, 687 cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: calcd for C₂₁H₁₅N₃O [M+H]⁺, 326.1301. Found 326.1292.

5-(*tert*-Butyl)-2-phenyl-4-(phenylimino)-2,4-dihydro-3*H*-pyrazol-3-one, 2c

The compound is a deep red solid which is used without further purification³⁰ (4.06 g, 77%).



Chemical Formula: C₁₉H₁₉N₃O
Exact Mass: 305,15
Molecular Weight: 305,37

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, Har), 7.45-7.36 (m, 5H, Har), 7.30 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H, Har), 7.22 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, Har), 1.49 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 158.3 (C3), 151.8 (C5), 150.7 (C4), 146.7 (Car), 137.6 (Car), 128.8 (2CHar), 128.6 (2CHar), 125.3 (CHar) 122.4 (CHar), 120.21 (2CHar), 118.2 (2CHar), 35.0 (C(CH₃)₃), 28.02 (C(CH₃)₃).

IR ν 3056, 2973, 2956, 2927, 2865, 1709, 1585, 1489, 1302, 1128 cm⁻¹.

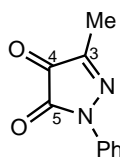
HRMS (ESI-TOF) *m/z*: calcd for C₁₉H₁₉N₃O [M+Na]⁺, 328.1500. Found 328.1428.

1.3. General procedure for the synthesis of 1*H*-pyrazole-4,5-diones.

HCl 2M (32.5 mL) is added to a solution of the corresponding 4-(phenylimino)-3*H*-pyrazol-3-one, **2a-c** (13.0 mmol, 1.0 equiv) in THF (40 mL). The reaction is left to stir at room temperature for 24 hours. When the reaction is complete, the mixture is diluted with water (30 mL) and extracted three times with dichloromethane. The organic phase is dried with anhydrous magnesium sulphate, filtered and concentrated under vacuum. If it is necessary the compound is purified by chromatographic column.

3-Methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazole-4,5-dione, 3a

The compound was purified by chromatography flash using ethyl acetate/hexane 1:2 as solvent, yielding a red solid³⁰ (1.04 g, 51%).



Chemical Formula: C₁₀H₈N₂O₂
 Exact Mass: 188,06
 Molecular Weight: 188,18

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Har), 7.47-7.43 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H, Har), 7.28 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, Har), 2.24 (s, 3H, CH₃).

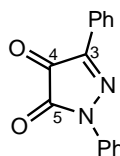
¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 179.3 (C4), 149.1 (C5), 144.4 (C3), 136.9 (Car), 129.13 (2CHar), 126.3 (CHar), 117.8 (2CHar), 10.9 (CH₃).

IR ν 1764, 1726, 1702, 1593, 1489, 1154, 1035, 767 cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: calcd for C₁₀H₈N₂O₂ [M+H]⁺, 189.1901. Found 189.0658.

1,3-Diphenyl-1H-pyrazole-4,5-dione, 3b

The compound is a dark red solid that is used in the next step without further purification³⁰ (0.91 g, 85%).



Chemical Formula: C₁₅H₁₀N₂O₂
 Exact Mass: 250,07
 Molecular Weight.: 250,25

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.20 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, Har), 7.99 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, Har), 7.56-7.48 (m, 5H, Har), 7.32 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, Har).

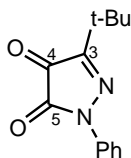
¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 183.9 (C4), 148.7 (C5), 141.1 (C3), 136.9 (Car), 131.8 (CHar), 129.2 (2CHar), 129.2 (2CHar), 127.2 (2CHar), 126.6 (Car), 126.5 (CHar), 118.0 (2CHar).

IR ν 3062, 1723, 1590, 1489, 1398, 1140, 746, 687 cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: calcd for C₁₅H₁₀N₂O₂ [M+H]⁺, 251.0720. Found 251.0817

3-(*tert*-Butyl)-1-phenyl-1*H*-pyrazole-4,5-dione, **3c**

The compound was purified by chromatography flash using ethyl acetate/hexane 1:10 as solvent, yielding a red solid³⁰ (2.10 g, 68%).



Chemical Formula: C₁₃H₁₄N₂O₂
Exact Mass: 230,11
Molecular Weight: 230,26

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, Har), 7.46 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H, Har), 7.28 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, Har), 1.38 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 184.1 (C4), 153.0 (C5), 148.8 (C3), 136.9 (Car), 129.1 (2CHar), 126.2 (CHar), 117.7 (2CHar), 33.8 (C(CH₃)₃), 27.0 (C(CH₃)₃).

IR ν 3067, 2967, 2904, 1771, 1737, 1587, 1495, 751 cm⁻¹.

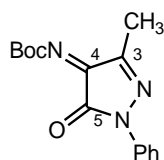
HRMS (ESI-TOF) *m/z*: calcd for C₁₃H₁₄N₂O₂ [M+Na]⁺, 253.1101. Found 253.0948.

1.4. General procedure for the synthesis of pyrazolone derived *N*-Boc Ketimines.

In a 50 mL round bottom flask a solution of 1*H*-pyrazole-4,5-dione **3a-c** (0.57 g, 3.03 mmol, 1.0 equiv) in dry 1,4-dioxane (15 mL) is prepared. To this solution, iminophosphorane **5** (1.26 g, 1.1 equiv) is added at room temperature. The reaction mixture is refluxed for 5-6 hours. When the reaction is complete the solvent is removed under pressure. The reaction crude is purified by flash chromatographic column (using ethyl acetate/hexane 1:10 as solvent) to give the corresponding *N*-Boc ketimine.

tert-Butyl 3-methyl-5-oxo-1-phenyl-1*H*-pyrazol-4(5*H*)-ylidenecarbamate, **4a**

The compound is purified by flash chromatography using ethyl acetate/hexane 1:10 as solvent, yielding a red solid³⁰ (0.51 g, 59%).



Chemical Formula: C₁₅H₁₇N₃O₃
 Exact Mass: 287,13
 Molecular Weight: 287,31

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.84 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, Har), 7.42 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H, Har), 7.24 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, Har), 2.30 (s, 3H, CH₃), 1.64 (s, 9H, C(CH₃)₃).

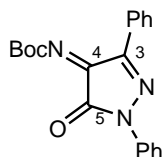
¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 158.7 (OCO, Boc), 153.8 (C5), 150.1 (C4), 150.0 (C3), 136.9 (CHar), 129.0 (2CHar), 125.9 (CHar), 118.3 (2 CHar), 86.3 (C(CH₃)₃), 28.0 (C(CH₃)₃), 11.9 (CH₃).

IR ν 2978, 1736, 1712, 1503, 1248, 1147, 833, 763 cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: calcd for C₁₅H₁₇N₃O₃ [M+Na]⁺, 310.1320. Found 310.1170.

***tert*-Butyl 5-oxo-1,3-diphenyl-1*H*-pyrazol-4(5*H*)-ylidenecarbamate, 4b**

The compound is purified by flash chromatography using ethyl acetate/hexane 1:10 as solvent, yielding a dark red solid³⁰ (1.11 g, 87%).



Chemical Formula: C₂₀H₁₉N₃O₃
 Exact Mass: 349,14
 Molecular Weight: 349,38

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.22 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, Har), 7.95 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, Har), 7.51-7.44 (m, 5H, Har), 7.28 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, Har), 1.67 (s, 9H, C(CH₃)₃).

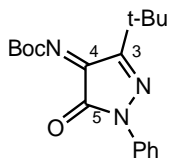
¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 158.6 (OCO, Boc), 152.8 (C5), 149.9 (C4), 146.9 (C3), 136.9 (Car), 131.2 (CHar), 129.1 (2CHar), 128.8 (2CHar), 128.1 (Car), 127.4 (2CHar), 126.2 (CHar), 118.6 (2CHar), 86.3 (C(CH₃)₃), 28.0 (C(CH₃)₃).

IR ν 3069, 2985, 2926, 1733, 1715, 1590, 1489, 1238, 1140, 840, 749 cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: calcd for C₂₀H₁₉N₃O₃ [M+Na]⁺, 372.1402. Found 372.1321

***tert*-Butyl 3-*tert*-butyl-5-oxo-1-phenyl-1*H*-pyrazol-4(5*H*)-ylidenecarbamate, 4c**

The compound is purified by flash chromatography using ethyl acetate/hexane 1:10 as solvent, yielding a dark red solid³⁰ (0.82 g, 82%).



Chemical Formula: C₁₈H₂₃N₃O₃
Exact Mass: 329,17
Molecular Weight: 329,39

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, Har), 7.42 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H, Har), 7.22 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H, Har), 1.63 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.42 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 158.8 (OCO, Boc), 158.4 (C5), 152.3 (C4), 150.0 (C3), 137.1 (Car), 128.9 (2CHar), 125.7 (CHar), 118.2 (2CHar), 84.8 (C(CH₃)₃), 34.9 (C(CH₃)₃), 28.0 (C(CH₃)₃), 27.8 (C(CH₃)₃)

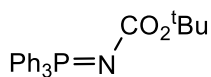
IR ν 2982, 2933, 2870, 1736, 1715, 1593, 1492, 1241, 1144, 966, 749 cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF) *m/z*: calcd for C₁₈H₂₃N₃O₃ [M+Na]⁺, 352.1720. Found 352.1634

Preparation of *tert*-butoxycarbonylaminotriphenylphosphine, 5

To a solution of *tert*-butyl hydrazinecarboxylate (5.28 g, 40 mmol) in HAcO (16 mL) and H₂O (32 mL) cooled to 0°C is added NaNO₂ (3.04 g, 44 mmol, 1.1 equiv). The solution is stirred for 45 min at 0°C. After full conversion of starting materials, the reaction mixture is extracted with Et₂O (2 x 50 mL). The combined organic layers are washed with 60 mL H₂O, 40 mL saturated aqueous solution of NaHCO₃ and 40 mL of brine. The organic layer is dried over anhydrous Mg₂SO₄. The solution of azide in Et₂O is used in the next step. CAUTION: To avoid risks of explosion, do not warm the ethereal solution of the azide and do not concentrate to dryness! The ether solution of azide is cooled to 0°C and then Ph₃P (10.6 g, 40 mmol) is slowly added. The reaction is stirred for 1 h at 0°C and then another 1 h at 25°C. The product is obtained as a white powder and washed with Et₂O and dried in vacuo (8.47 g, 56%).⁴⁶

⁴⁶ M. Urban, M. Franc, M. Hofmanová, I. Císařová, J. Veselý, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 9071-9076.



Chemical Formula: $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{NO}_2\text{P}$

Exact Mass: 377,15

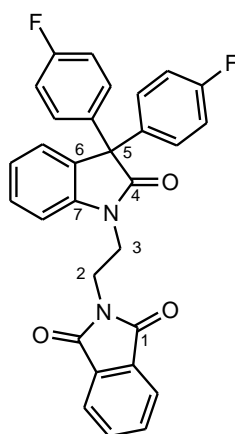
Molecular Weight: 377,42

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.76-7.72 (m, 6H, *Har*), 7.59-7.53 (m, 3H, *Har*), 7.50-7.44 (m, 6H, *Har*), 1.38 (s, 9H, *NBoc*).

2. Preparation of monomeric chiral organocatalyst MO_{hpro} .

2-(2-(3,3-bis(4-fluorophenyl)-2-oxoindolin-1-yl)ethyl)isoindoline-1,3-dione, **8**

To a solution of **6** (1.58 g, 5.15 mmol, 1 equiv) in NMP (28 mL) is added K_2CO_3 (0.994 g, 7.20 mmol, 1.40 equiv). The reaction mixture is stirred for 2h at 60°C under nitrogen atmosphere. Then **7** (2.00 g, 7.87 mmol, 1.53 equiv) is added and the conditions are maintained for 2 days. When the reaction is complete, it is precipitated with water (83 mL). The resulting solid is filtered and dried under vacuum. The reaction product is purified by flash chromatography using ethyl acetate/hexane 1:4 as solvent (2.5 g, 96%).



Chemical Formula: $\text{C}_{30}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3$

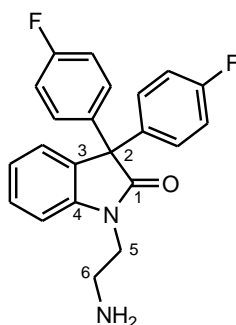
Exact Mass: 494,14

Molecular Weight: 494,49

¹H RMN (500MHz, CDCl₃) δ 7.67-7.63 (m, 4H, Har), 7.28 (d, *J*= 8.8 Hz, 1H, Har), 7.17 (d, *J*= 8.4 Hz, 1H, Har), 7.11-7.08 (m, 5H, Har), 7.02 (d, *J*= 7.6 Hz, 1H, Har), 6.88 (t, *J*= 8.8 Hz, 4H, Har), 4.14 (t, *J*= 5.8 Hz, 2H, CH₂), 4.03 (t, *J*= 5.8 Hz, 2H, CH₂)

1-(2-aminoethyl)-3,3-bis(4-fluorophenyl)indolin-2-one, MO

To a solution of LC-3 (2455 mg, 4.96 mmol, 1 equiv) in MeOH (40 mL) is added H₂N-NH₂·H₂O (2.48 mL, 49.6 mmol, 10 equiv). The reaction mixture is brought to N₂ atmosphere and stirred at 40 °C for 24h. When the reaction is complete the reaction is brought to room temperature and H₂O (100 mL) is added. The product is extracted with DCM (3 x 100 mL) and the resulting solution is treated with anhydrous MgSO₄. The solvent is filtered off and removed under vacuum. The reaction product is purified by flash chromatography using dichloromethane/methanol 30:1 as solvent (1.6 mg, 88%).



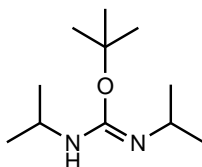
Chemical Formula: C₂₂H₁₈F₂N₂O
Exact Mass: 364,14
Molecular Weight: 364,39

¹H RMN (500MHz, CDCl₃) δ 7.28 (t, *J*= 7.2 Hz, 1H, Har), 7.21-7.15 (m, 6H, Har), 7.08 (t, *J*= 7.6 Hz, 2H, Har), 7.02 (d, *J*= 7.8 Hz, 1H, Har), 6.95 (t, *J*= 8.9 Hz, 4H, Har), 3.95 (t, *J*= 6.7 Hz, 2H, CH₂), 3.11 (t, *J*= 6.7 Hz, 2H, CH₂)

tert-Butyl (Z)-N,N'-diisopropylcarbamide, 12

CuCl (31.7 mg, 0.32 mmol, 0.01 equiv) is added to a solution of DIC (4.05 g, 32.1 mmol) in dry *tert*-BuOH (4 mL). The reaction mixture is stirred at room temperature under nitrogen atmosphere for two days. The resulting solution is filtered and concentrated under vacuum until a yellow oil is

obtained. The product, mixture of *cis* and *trans* isomers, is used directly in the next reaction without any further purification³⁷ (4.78 g, 74%).

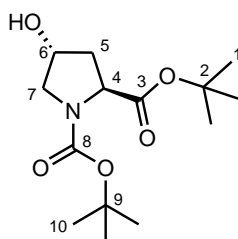


Chemical Formula: C₁₁H₂₄N₂O
Exact Mass: 200,19
Molecular Weight: 200,32

¹H RMN (500MHz, CDCl₃) δ 3.66 and 3.58 (brsept_{cis}, brsept_{trans}, 1H), 3.14 and 3.05 (brsept_{cis}, brsept_{trans}, 1H), 1.39 and 1.29 (s_{cis}, s_{trans}, 9H), 1.01 (d, J= 6.7 Hz, 6H), 0.97 (brd, 6H).

di-tert-Butyl (2S,4R)-4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxylate, 13

To a solution of (2*S*,4*R*)-*N*-Boc-4-hydroxyproline (2.20g, 9.53 mmol) in dry THF (33 mL) the compound **12** is added in two steps under nitrogen atmosphere in a two-neck flask. A first part of **12** (2.87 g, 14.3 mmol) is added and the solution is refluxed for 2.5 hours. Then, the second part of **12** (1.91 g, 9.55 mmol) is added and the reaction mixture is left to reflux for 6 hours. When the reaction is finished the solid formed (precipitated urea) is filtered through a pad of Celite and washed with ether. The obtained solution is concentrated under vacuum and purified by chromatographic column using ethyl acetate/hexane 1:1 as solvent to give the desired product³⁶ (1.81 g, 66%).



Chemical Formula: C₁₄H₂₅NO₅
Exact Mass: 287,17
Molecular Weight: 287,35

¹H RMN (500MHz, CDCl₃) δ 4.47 (br, 1H, H6), 4.32-4.25 (m, 1H, H4), 3.62 (d, J=11.6 Hz, 1H, H7), 3.53 (d, J=11.6 Hz, 1H, H7), 2.28 (m, 1H, H5), 2.04 (m, 1H, H5), 1.69 (brs, 1H, OH), 1.46 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.44 (s, 9H, C(CH₃)₃).

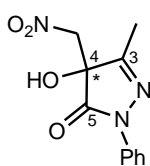
¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 172.1 (OCO, Boc), 154.2 (OCO, Boc), 81.1 (C9), 80.2 (C2), 69.4 (C6), 58.5 (C4), 54.6 (C7), 39.2 (C5), 28.3 (C10), 27.9 (C1).

IR ν (cm⁻¹) 3433 (O-H), 2978 (C-H), 2937 (C-H), 1700 (C=O), 1673 (C=O), 1395 (C-O).

3. Enantioselective Henry reaction.

In a 5 mL vial the compound **3a** (0.10 mmol) and nitromethane (35 μL) are dissolved in dry THF (1 mL). Then 0.01 mmol (10 mol%) of catalyst (**MO_{th}** or **MO_{sq}**) is added. The reaction is stirred until pyrazolidione disappears (*Resultados y Discusión*, table 2). The final product is purified by column chromatography using ethyl acetate/hexane 1:5 as solvent.

4-Hydroxy-3-methyl-4-(nitromethyl)-1-phenyl-1H-pyrazol-5(4H)-one, **14a**



Chemical Formula: C₁₁H₁₁N₃O₄
Exact Mass: 249,07
Molecular Weight : 249,22

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, Har), 7.41 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H, Har), 7.24 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, Har), 4.87 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H, CHH), 4.73 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H, CHH), 2.24 (s, 3H, CH₃).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 169.88 (C5), 158.31 (C3), 136.82 (CHar), 129.04 (2CHar), 126.22 (CHar), 119.26 (2CHar), 76.28(C4), 76.05 (CH₂), 13.26 (CH₃).

4. Enantioselective aza-Henry reaction.

For aza-Henry reactions, two general experimental procedures are developed according to the catalyst used, models (**MO_{th}** or **MO_{sq}**) or polymer (**PPN_{th}** or **PPN_{sq}**).

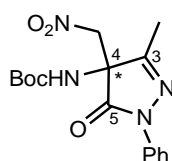
4.1. General procedure for the aza-Henry reaction using MO_{th} or MO_{sq}

In a 5 mL vial the compound **4a** or **4c** (0.10 mmol) and nitromethane (35 μL) are dissolved in dry THF (1 mL). Then 0.01 mmol (10 mol%) of catalyst (MO_{th} or MO_{sq}) is added. The reaction is stirred until *N*-Boc-ketoimine disappears (*Resultados y Discusión*, table 2). The final product is purified by column chromatography using ethyl acetate/hexane 1:4 as solvent.

4.2. General procedure for the aza-Henry reaction using PPN_{th} or PPN_{sq}

Before starting the reaction, the catalyst swelling is necessary. For this purpose, in a 5 mL vial the thiourea PPN_{th} or squaramide PPN_{sq} (0.01 mmol, 0.1 equiv) is suspended in dry THF maintaining the stirring for 1-2 hours. It may be necessary to heat it slightly in a bain-marie. Then, the compound **4a** or **4c** (0.10 mmol) and nitromethane (35 μL) are added and the mixture was stirred for 48 or 24 hours, respectively. The polymer catalyst is filtered off and rinsed thoroughly with dichloromethane and THF. The solvent is removed under reduced pressure and the residue is purified by column chromatography using ethyl acetate/hexane 1:4 as solvent. The catalyst is recovered for the next cycle. For this, it is treated with Et_3N (0.01 mmol) and THF (1 mL) and then washed 10 times with THF. All washes are carried out with the aid of a centrifuge. Finally, it is dried till constant weight.

tert-Butyl 4,5-dihydro-3-methyl-4-(nitromethyl)-5-oxo-1-phenyl-1*H*-pyrazol-4-ylcarbamate, **15a**



Chemical Formula: $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_5$
Exact Mass: 348,14
Molecular Weight: 348,35

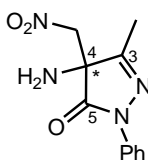
$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, Har), 7.41 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H, Har), 7.21 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, Har), 4.68 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, CHH), 4.60 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, CHH), 2.13 (s, 3H, CH_3), 1.38 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

$^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 168.30 (OCO, Boc), 157.01 (C5), 137.48 (C3), 128.96 (2CHar), 125.76 (2CHar), 118.95 (2CHar), 99.10 (C4), 76.04 (CH_2), 63.81 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 28.00 (3 CH_3), 13.82 (CH_3).

4.3. Acid hydrolysis of *tert*-butyl 4,5-dihydro-3-methyl-4-(nitromethyl)-5-oxo-1-phenyl-1*H*-pyrazol-4-ylcarbamate

To a solution of compound **15a** (50 mg, 0.14 mmol) in dichloromethane (1.4 mL) is added trifluoroacetic acid (96 μ L, 1.26 mmol, 9.0 equiv) at 0°C, and the reaction mixture is left at room temperature for 24 hours. The reaction is quenched by slowly addition of a saturated solution of NaHCO₃ and the mixture is extracted with dichloromethane (3 \times 5 mL). The combined organic layers are dried over anhydrous MgSO₄. The solvent is removed in vacuum to give the desired product. (6.0 mg, 17%).

4-amino-3-methyl-4-(nitromethyl)-1-phenyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-one, **16**



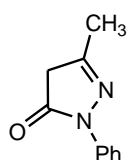
Chemical Formula: C₁₁H₁₂N₄O₃
Exact Mass: 248,09
Molecular Weight: 248,24

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 2H, Har), 7.42 (t, J = 8.1 Hz, 2H, Har), 7.23 (t, J = 7.5 Hz, 1H, Har), 4.78 (d, J = 14.0 Hz, 1H, CH₂), 4.68 (d, J = 13.7 Hz, 1H, CH₂), 2.24 (s, 3H, CH₃).

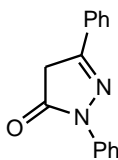
CONCLUSIONES

Del Trabajo de Fin de Grado expuesto en esta memoria se puede concluir:

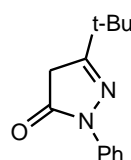
- Con respecto a la síntesis de los productos de partida **1a-c**, **2a-c**, **3a-c** y **4a-c**:
 - o La síntesis de pirazolonas 2,5-disustituidas **1** a partir del correspondiente β -cetoéster se produce con rendimientos excelentes.
 - o La síntesis de 1*H*-pirazol-4,5-dionas **3** y sus derivados *N*-Boc ketiminas **4** se produce con buenos rendimientos. Por tanto, la elección del método de síntesis, descrito en la bibliografía, es correcta. A pesar de ello, a medida que se avanza en el esquema de síntesis, se detecta que los derivados de pirazolona con un sustituyente metilo en posición 5 (**a**, R=CH₃) proporcionan siempre rendimientos algo más bajos que para el resto de los sustituyentes estudiados.



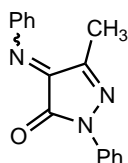
1a comercial



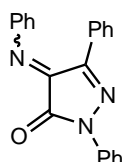
1b 87%



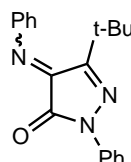
1c 100%



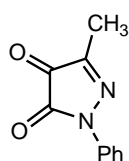
2a 85%



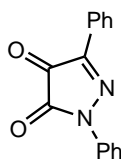
2b 67%



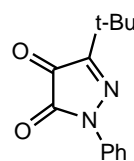
2c 77%



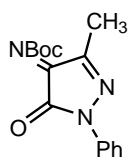
3a 51%



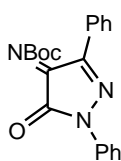
3b 85%



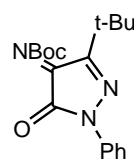
3c 68%



4a 59%



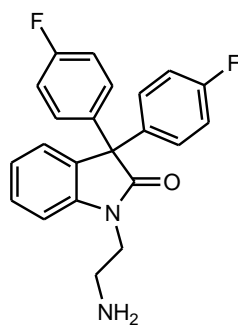
4b 87%



4c 82%

- Con respecto a la síntesis de los organocatalizadores quirales soportados sobre modelo y sobre polímero:

- o La síntesis del modelo, **MO**, se lleva a cabo sin dificultad y obteniendo el compuesto con un gran rendimiento. Por tanto, es una buena base de la que partir para la creación de diferentes tipos de modelos, como el **MO_{th}** y **MO_{sq}** ya preparados.



MO, 88%

- o No ha sido posible concluir la síntesis del modelo **MO_{hpro}**. Por un lado, el *tert*-butil éster derivado de (2*S*,4*R*)-*N*-Boc-4-hidroxirolina, compuesto **13**, se obtiene con buen rendimiento. Se ha caracterizado completamente pudiéndose observar con claridad sus rotámetros en los espectros de ¹H y ¹³C-RMN. Por otro lado, sin embargo, ninguno de los intentos que hemos planteado para preparar el diéster quiral **11** ha dado resultado, por lo que se tendrán que probar nuevas rutas de síntesis.
- Con respecto a la actividad catalítica de los organocatalizadores quirales previamente preparados:
 - o En primer lugar, se puede concluir que los catalizadores modelo **MO_{th}** y **MO_{sq}** no muestran enantiodiscriminación en la reacción de Henry entre nitrometano y pirazolidonas 1,3-disustituidas, proporcionando mezclas racémicas o casi racémicas en los casos ensayados. Sin embargo, para el caso de la reacción aza-Henry sobre las *N*-Boc-cetoiminas derivadas, se obtienen relaciones enantioméricas de moderadas a buenas según las condiciones y los catalizadores empleados.
 - o En segundo lugar, se descarta la posibilidad de utilizar 2-metil THF como disolvente ya que con él se alargan los tiempos de reacción y se obtienen excesos enantioméricos más bajos. Quizás sea porque el hinchado del polímero no es tan efectivo como el que se produce en THF. Como ya se ha comentado previamente en

la memoria, el 2-metil THF forma parte de los llamados “Green Solvents”, motivo por el cual su uso resultaba de especial interés.

- El uso de los catalizadores quirales soportados sobre la red polimérica porosa **PPN_{th}** y **PPN_{sq}** se muestran activos y selectivos en la reacción aza-Henry. Aunque los tiempos de reacción necesarios para completar la transformación de los sustratos iniciales son más largos que cuando se trabaja con catalizadores homogéneos, los rendimientos finales son del mismo orden. También se observa una ligera disminución de las relaciones enantioméricas obtenidas respecto a los valores proporcionados por los catalizadores modelo.
- Finalmente, se evidencia la necesidad de reactivar el catalizador soportado para que mantenga su actividad en los sucesivos ciclos catalíticos. Para ello se requiere el tratamiento del polímero con Et₃N.

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Reviews recientes: (a) M. R. Volla, I. Atodiresei, M. Rueping, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2390-2431. (b) P. Chauhan, U. Kaya, D. Enders, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 888-912. (c) J. Liu, L. Wang, *Synthesis* **2017**, *49*, 960-972.
- ² Reviews generales: (a) S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffmann, B. List, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471-5569. (b) A. Dondoni, A. Massi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4638-4660. (c) P. Melchiorre, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9748-9770. (d) M. C. Holland, R. Gilmour, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 3862-3871.
- ³ M. J. Ajitha, K. -W. Huang, *Synthesis* **2016**, *48*, 3449-3458.
- ⁴ D. Parmar, E. Sugiono, S. Raja, M. Rueping, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 9047-9153.
- ⁵ S. Dong, X. Feng, X. Liu, *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 8525-8540.
- ⁶ (a) P. Chauhan, S. Mahajan, U. Kaya, D. Hack, D. Enders, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 253-281. (b) B. -L. Zhao, J. -H. Li, D. -M. Du, *Chem. Rec.* **2017**, *17*, 994-1018.
- ⁷ (a) O. V. Serdyuk, C. M. Heckel, S. B. Tsogoeva, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 7051-7071. (b) X. Fanga, C. -J. Wang, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 1185-1197.
- ⁸ (a) J. Lu, P. H. Toy, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 815-838. (b) T. E. Kristensen, T. Hansen, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3179-3204. (c) S. Itsuno, M. M. Hassan, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 52023-52043.
- ⁹ M. Ferré, R. Pleixats, M. W. C. Man, X. Cattoën, *Green Chem.* **2016**, *18*, 881-922.
- ¹⁰ R. Dalpozzo, *Green Chem.* **2015**, *17*, 3671-3686.
- ¹¹ S. Meninno, *ChemSusChem* **2020**, *13*, 439-468.
- ¹² C. Rodríguez-Esrich, M. A. Pericàs, *Chem. Rec.* **2019**, *19*, 1872-1890.
- ¹³ (a) M. Benaglia, A. Puglisi, "Catalyst Immobilization: Methods and Applications." Wiley-VCH, 2020. (b) A. Franconetti, G. de Gonzalo, *ChemCatChem* **2018**, *10*, 5554-5572.
- ¹⁴ (a) V. Mouarrawis, R. Plessius, J. I. van der Vlugt, J. N. H. Reek, *Front. Chem.* **2018**, *6*, 623-643. (b) S. K. Kundu, R. Singuru, A. Bhaumik, B. M. Reddy, J. Mondal, *SOJ Mater. Sci. Eng.* **2016**, *4*, 1-6. (c) Z.

-J. Lin, J. Lü, L. Li, H. -F. Li, R. Cao, *J. Catal.* **2017**, *355*, 131-138. (d) P. Puthiaraj, Y. -M. Chung, W. -S. Ahn, *Mol. Catal.* **2017**, *441*, 1-9.

¹⁵ Recientemente *Chemical Reviews* ha publicado un número completo, "Porous Framework Chemistry", *Chem. Rev.* **2020**, *16*, 8037-8038.

¹⁶ La superficie específica es la relación entre el área y la masa del material.

¹⁷ G. Zhu, H. Ren. "Porous Organic Frameworks: Design, Synthesis and Their Advanced Applications". Springer Berlin Heidelberg. 2015.

¹⁸ L. A. Baldwin, J. W. Crowe, D. A. Pyles, P. L. McGrier, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 15134-15137.

¹⁹ Q. Sun, B. Aguila, J. Perman, L. D. Earl, C. W. Abney, Y. Cheng, H. Wei, N. Nguyen, L. Wojtas, S. Ma, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 2786-2793.

²⁰ Q. Fang, Z. Zhuang, S. Gu, R. B. Kaspar, J. Zheng, J. Wang, S. Qiu, Y. Yan, *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 4503-4511.

²¹ (a) Y. Zhang, S. N. Riduan, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2083-2094. (b) K. Geng, T. He, R. Liu, S. Dalapati, K. T. Tan, Z. Li, S. Tao, Y. Gong, Q. Jiang, D. Jiang, *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 8814-8893. (c) G. Liu, J. Sheng, Y. Zhao, *Sci. China Chem.* **2017**, *60*, 1015-1022.

²² M. Valle, L. Martín, A. Maestro, J. M. Andrés, R. Pedrosa, *Polymers* **2019**, *11*, 1-13.

²³ L. Martín, A. Maestro, J. M. Andrés, R. Pedrosa, *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 9275-9283.

²⁴ (a) R. P. Jumde, A. Mandoli, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 4281-4285. (b) R. P. Jumde, A. Di Pietro, A. Manariti, A. Mandoli, *Chem. Asian J.* **2015**, *10*, 397-404.

²⁵ Web: <http://cristalesliquidosynuevosmateriales.blogs.uva.es/>. Web: <http://www.ictp.csic.es/ICTP2/es>.

²⁶ B. López-Iglesias, F. Suárez-García, C. Aguilar-Lugo, A. González Ortega, C. Bartolomé, J. M. Martínez-Ilarduya, J. G. de la Campa, A. E. Lozano, C. Álvarez, *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2018**, *10*, 26195-26205.

²⁷ (a) G. K. S. Prakash, C. Panja, A. Shakhmin, E. Shah, T. Mathew, G. A. Olah *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8659. (b) E. Preis, C. Widling, U. Scherf, S. Patil, G. Brunklaus, J. Schmidt, A. Thomas *Polym. Chem.* **2011**, *2*, 2186.

- ²⁸ A. Ruiz-Echávarri. Trabajo Fin de Máster. Universidad de Valladolid. 2017.
- ²⁹ Ver *Experimental procedures and characterization of compounds* para consultar las referencias.
- ³⁰ P. Chauhan, S. Mahajan, U. Kaya, A. Peuronen, K. Rissanen, D. Enders, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 7050-7058.
- ³¹ C. D. G. da Silva, R. Katla, B. F. dos Santos, J. M. C. Tavares Junior, T. B. Albuquerque, V. L. Kupfer, A. W. Rinaldi, N. L. C. Domingues, *Synthesis* **2019**, *51*, 4014-4022.
- ³² La síntesis de los compuestos **6** y **7** se ha realizado en nuestro laboratorio, pero no directamente por mí. Esa es la razón por la que no están incluidos en la parte experimental. La ruta completa de síntesis está descrita en: A. Ruiz-Echávarri. "Carbenos de Au(I) soportados en redes poliméricas porosas para catálisis". Trabajo Fin de Máster Universidad de Valladolid, **2017**. (<http://uvadoc.uva.es/handle/10324/26235>).
- ³³ El compuesto **7** se prepara a partir de ftalimida potásica con muy buen rendimiento según un procedimiento referible descrito en la literatura: L. Cheng, Z. Jiang, J. Dong, B. Cai, Y. Yang, X. Li, C. Chen, *J. Colloid. Interface Sci.* **2013**, *401*, 97-106.
- ³⁴ J. M. Andrés, A. Maestro, P. Rodríguez-Ferrer, I. Simón, R. Pedrosa, *ChemistrySelect* **2016**, *1*, 5057-5061.
- ³⁵ J. M. Andrés, J. Losada, A. Maestro, P. Rodríguez-Ferrer, R. Pedrosa, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 8444-8454.
- ³⁶ X. C. Cambeiro, R. Martín-Rapún, P. O. Miranda, S. Sayalero, E. Alza, P. Llanes, M. A. Pericàs, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1486-1493.
- ³⁷ K. R. West, K. D. Bake, S. Otto, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2615-2618.
- ³⁸ Q. Zhao, C. E. Schafmeister, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 8968-8978.
- ³⁹ S. Muthusamy, K. Selvaraj, E. Suresh, *Asian J. Org. Chem.* **2016**, *5*, 162-172.
- ⁴⁰ (a) T. Okino, Y. Hoashi, T. Furukawa, X. Xu, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 119-125. (b) A. Hamza, G. Schubert, T. Soós, I. Pápai, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13151-13160. (c) J. -L. Zhu, Y. Zhang, C. Liu, A. -M. Zheng, W. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *77*, 9813-9825.
- ⁴¹ T. Okino, S. Nakamura, T. Furukawa, Y. Takemoto, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 625-627.

- ⁴² P. Anastas, N. Eghbali, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 301-312.
- ⁴³ P. Kasaplar, E. Ozkal, C. Rodríguez-Esrich, M. A. Pericàs, *Green Chem.* **2015**, *17*, 3122-3129.
- ⁴⁴ Y. -Y. Huang, H. -C. Lin, K. -M. Cheng, W. -N. Su, K. -C. Sung, T. -P. Lin, J. -J. Huang, S. -K. Lin, F. F. Wong, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 9592-9597.
- ⁴⁵ X. -H. Xu, X. Wang, G. -K. Liu, E. Tokunaga, N. Shibata, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2544-2547.
- ⁴⁶ M. Urban, M. Franc, M. Hofmanová, I. Císařová, J. Veselý, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 9071-9076.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Aplicaciones de los POFs, a) almacenamiento de gas, b) catálisis, c) química huésped-huésped, d) materiales ópticos y electrónicos. Fuente	3
Figura 2. Síntesis de las tioureas I, III y de la escuaramida II a partir de PIM-1.	5
Figura 3. Reacción de hidroxilación de arenos.	8
Figura 4. Estructura general de los derivados de pirazolona preparados.	9
Figura 5. Organocatalizador preparado parcialmente en este trabajo.	10
Figura 6. Reacciones enantioselectivas de Henry y aza-Henry estudiadas.	10
Figura 7. Mecanismo de la reacción con nitrosobenceno.	13
Figura 8. Mecanismo de reacción aza-Wittig.	14
Figura 9. Mecanismo para la síntesis del iminofosforano 5.	15
Figura 10. Organocatalizadores modelo MO _{th} (tiourea), MO _{sq} (escuaramida) y MO _{hpro} (hidroxiprolina).	15
Figura 11. Mecanismo para la formación del <i>terc</i> -butil éster derivado de <i>trans</i> -hidroxiprolina.	18
Figura 12. (a) Modos de activación propuestos para la catálisis con tioureas bifuncionales. (b) Modelo de activación en la reacción de Henry enantioselectiva estudiada.	22

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1. Pruebas catalíticas realizadas con tioureas y escuaramidas en PIMs.....	6
Esquema 2. α -Aminación enantioselectiva de oxoindoles 3-aryl sustituidos.....	6
Esquema 3. Síntesis de PPN a partir de isatina y triptíceno.....	7
Esquema 4. Pasos de síntesis para preparar pirazoldionas y sus <i>N</i> -Boc ceto-iminas derivadas.....	11
Esquema 5. Preparación de las pirazolonas 2,5-disustituidas 1a-c.	11
Esquema 6. Preparación de las <i>N</i> -fenil cetoiminas 2a-c.	12
Esquema 7. Preparación de las pirazoldionas 3a-c.....	13
Esquema 8. Preparación de las <i>N</i> -Boc-cetoiminas 4a-c.....	14
Esquema 9. Síntesis del modelo MO.	16
Esquema 10. Síntesis de MO _{th} y de MO _{sq}	17
Esquema 11. Retrosíntesis para el catalizador MO _{hpro}	17
Esquema 12. Preparación del <i>terc</i> -butil éster derivado de <i>trans</i> -hidroxiprolina.....	18
Esquema 13. Intentos de preparación del diéster quiral 11.	19
Esquema 14. Plan de síntesis de la prolina quiral bifuncional monomérica MO _{hpro}	19
Esquema 15. Organocatalizadores quirales alojados en una red polimérica porosa PPN _{th} (tiourea), PPN _{sq} (escuaramida) y PPN _{hpro} (hidroxiprolina).	20
Esquema 16. Preparación de racematos.....	22
Esquema 17. Reacción de Henry entre la pirazoldiona 3a y nitrometano.....	23
Esquema 18. Reacción aza-Henry entre <i>N</i> -Boc-cetoiminas 4a-4c y nitrometano.....	25
Esquema 19. Hidrólisis ácida del nitro compuesto 15a.	27

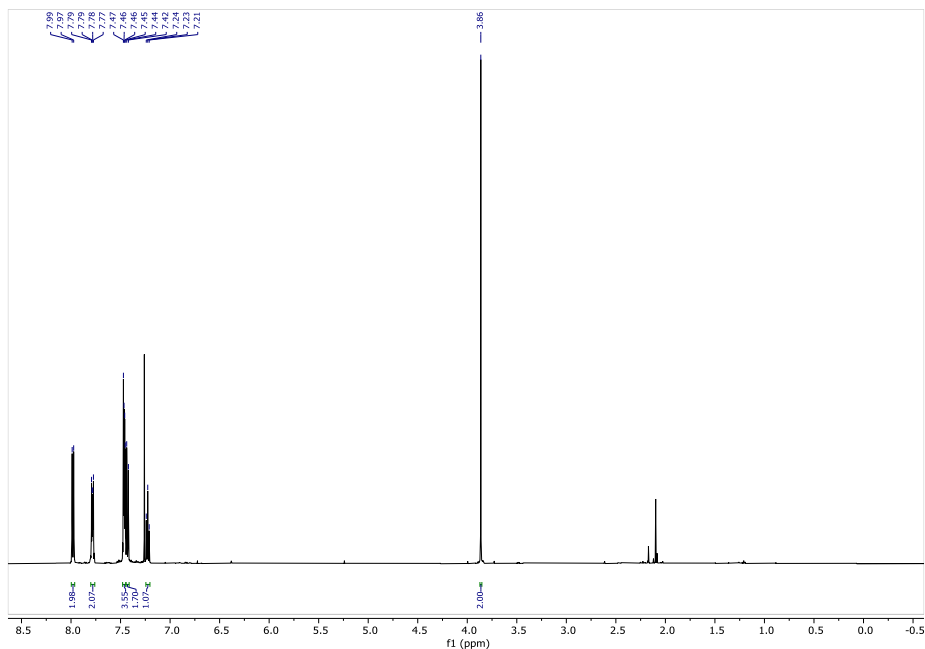
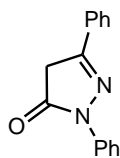
ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Reacción de Henry entre la pirazoldiona 3a y nitrometano.24

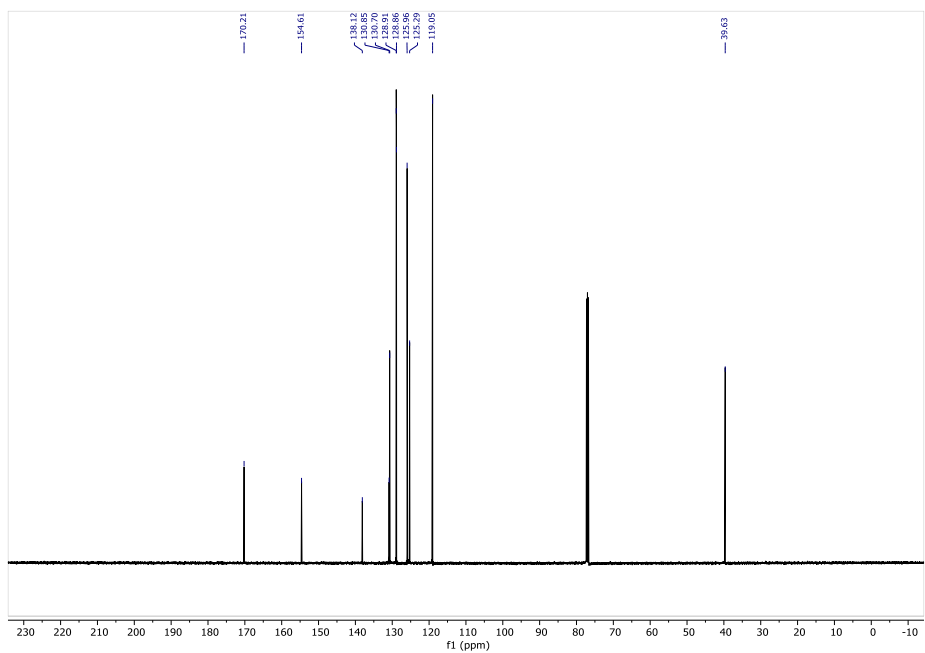
Tabla 2. Reacción aza-Henry entre *N*-Boc cetoiminas y nitrometano.25

ANEXO

2,5-Diphenyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one, 1b

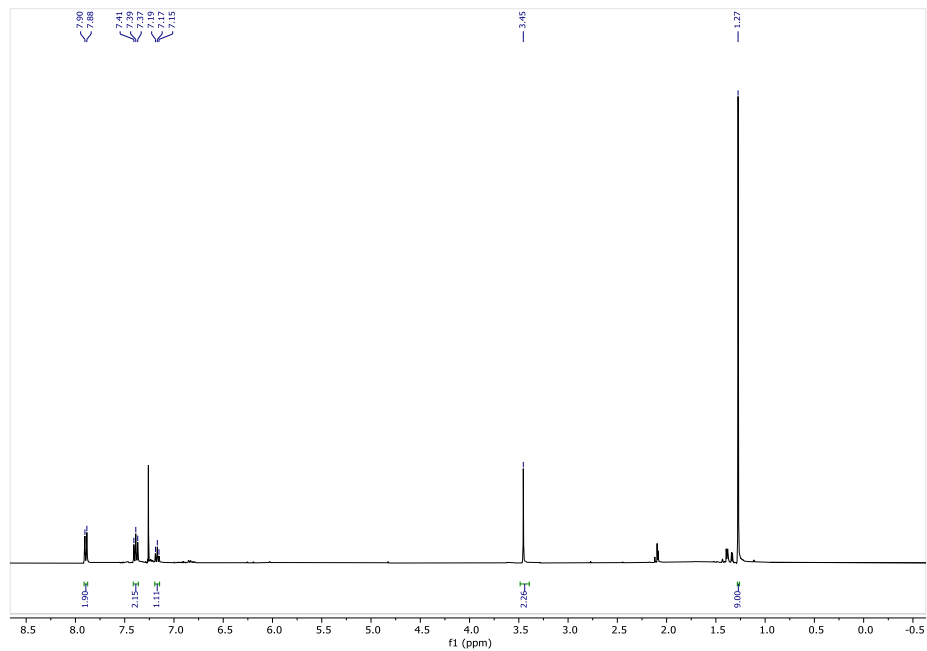
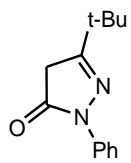


Espectro ¹H

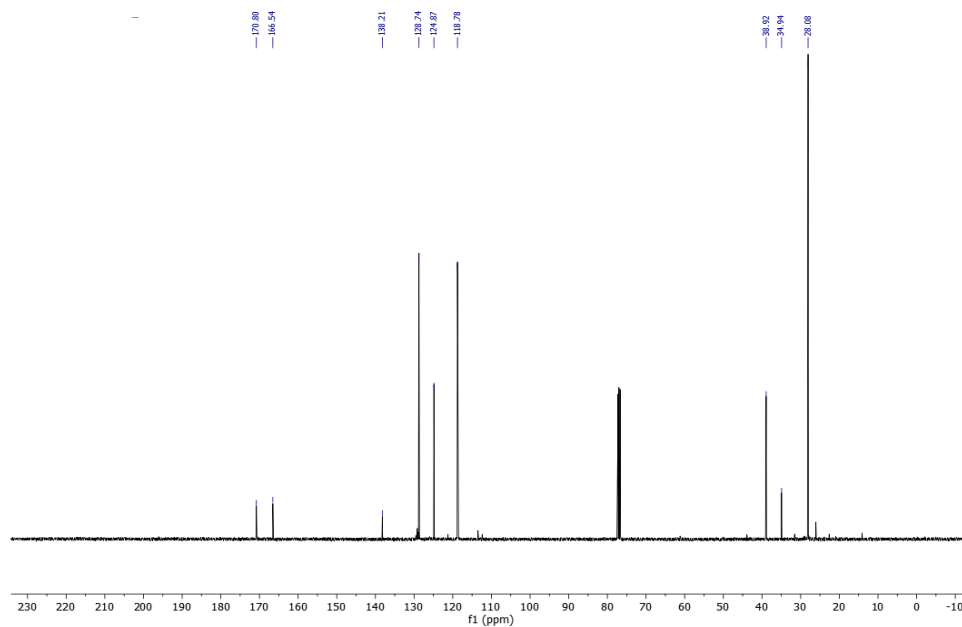


Espectro ¹³C

5-(tert-Butyl)-2-phenyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one, 1c

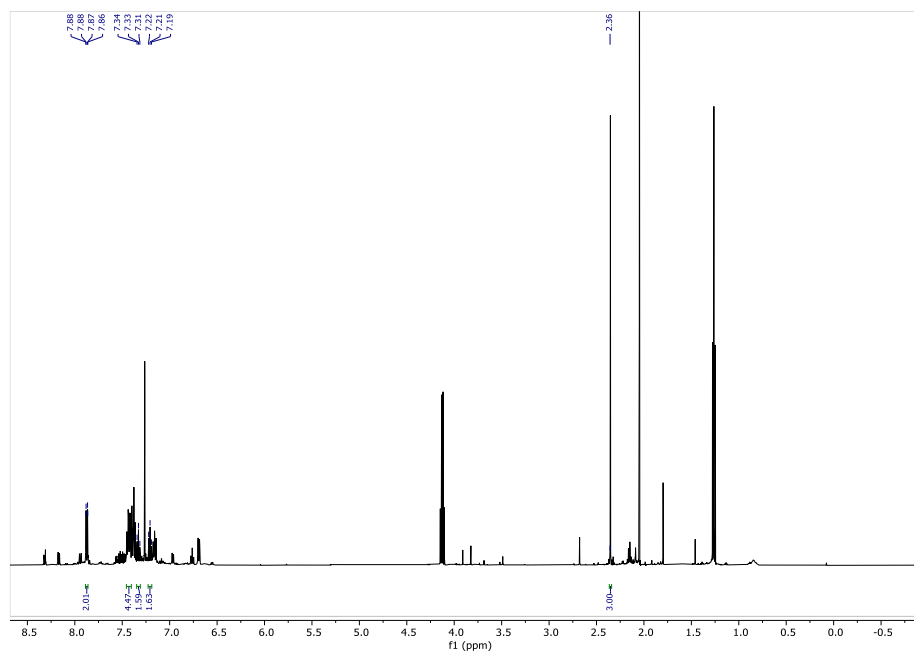
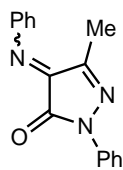


Espectro ¹H

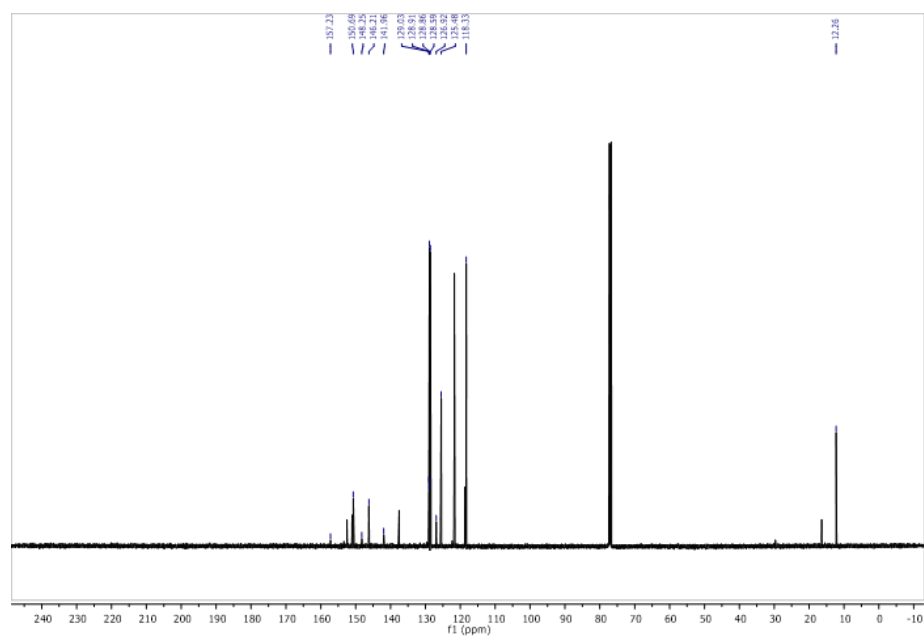


Espectro ¹³C

3-methyl-1-phenyl-4-(phenylimino)-1H-pyrazol-5(4H)-one, 2a

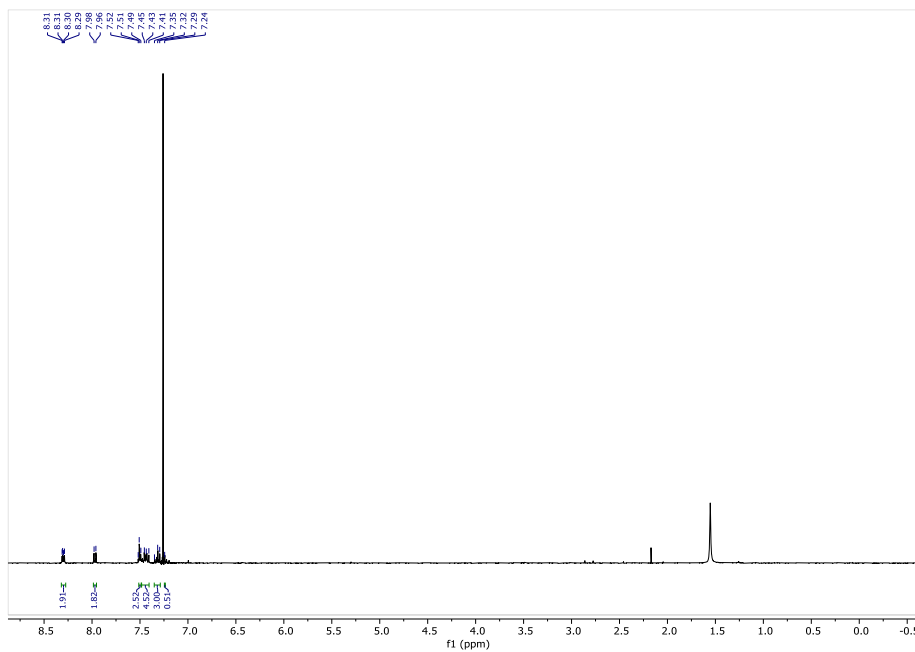
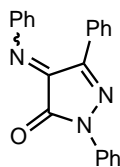


Espectro ¹H

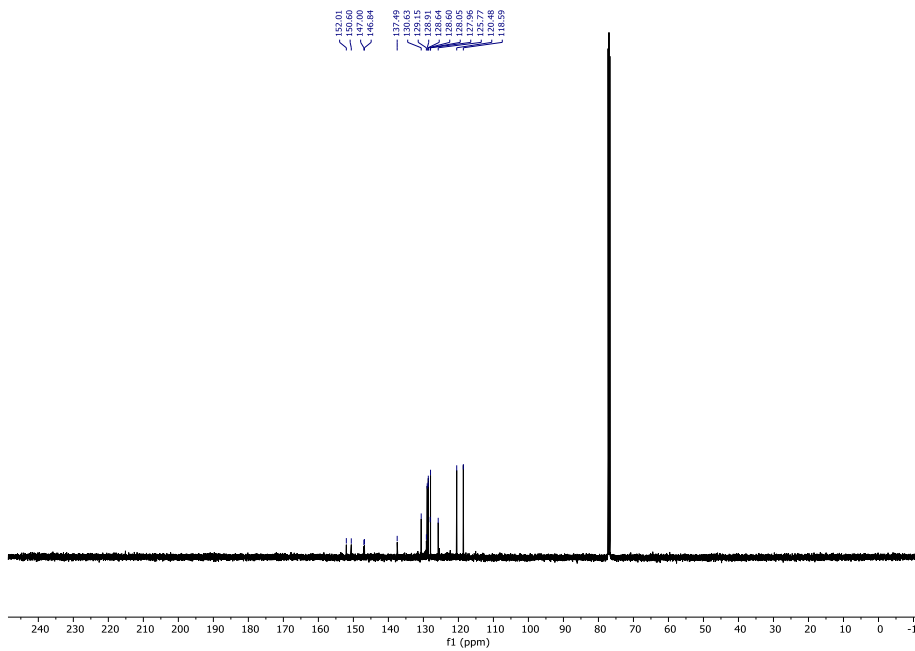


Espectro ¹³C

1,3-diphenyl-4-(phenylimino)-1H-pyrazol-5(4H)-one, 2b

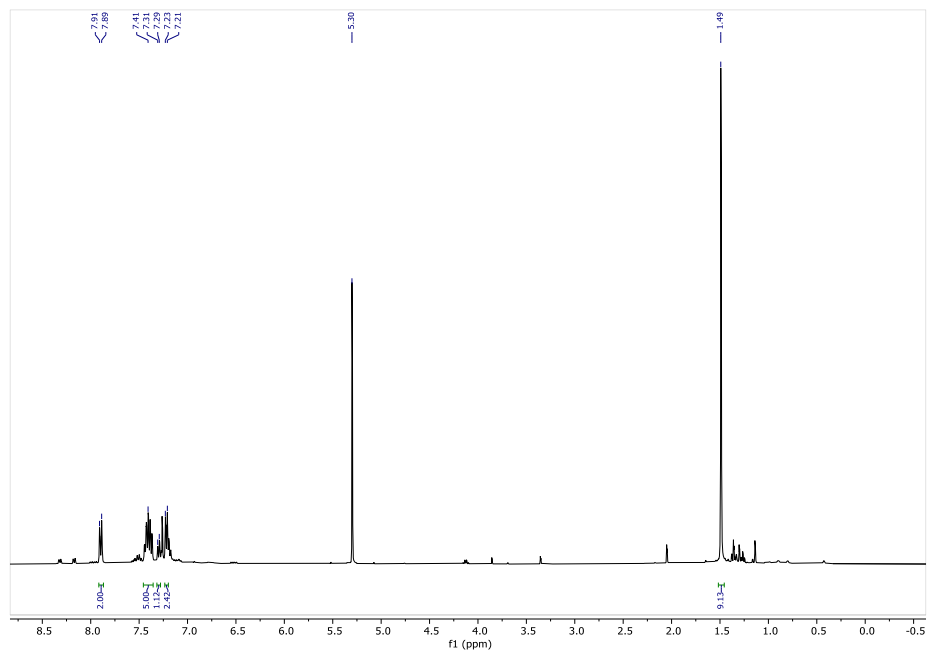
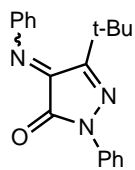


Espectro ¹H

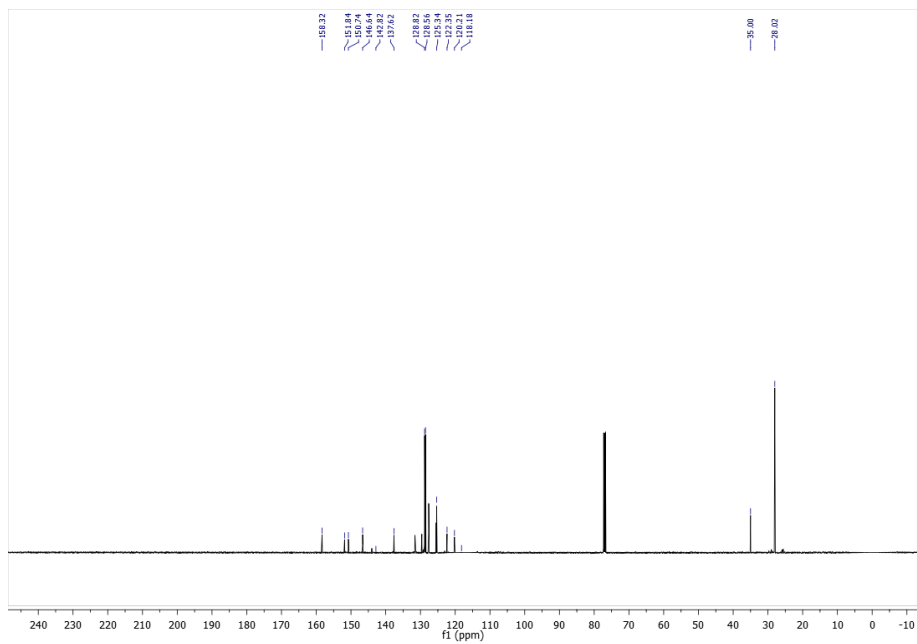


Espectro ¹³C

3-tert-butyl-1-phenyl-4-(phenylimino)-1H-pyrazol-5(4H)-one, 2c

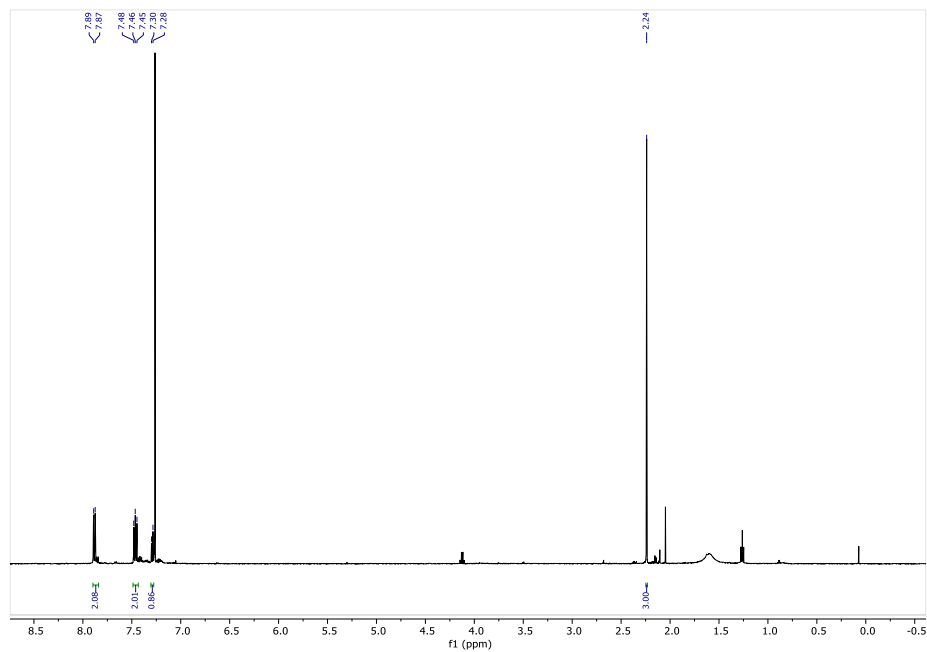
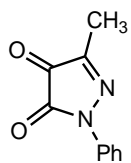


Espectro ¹H

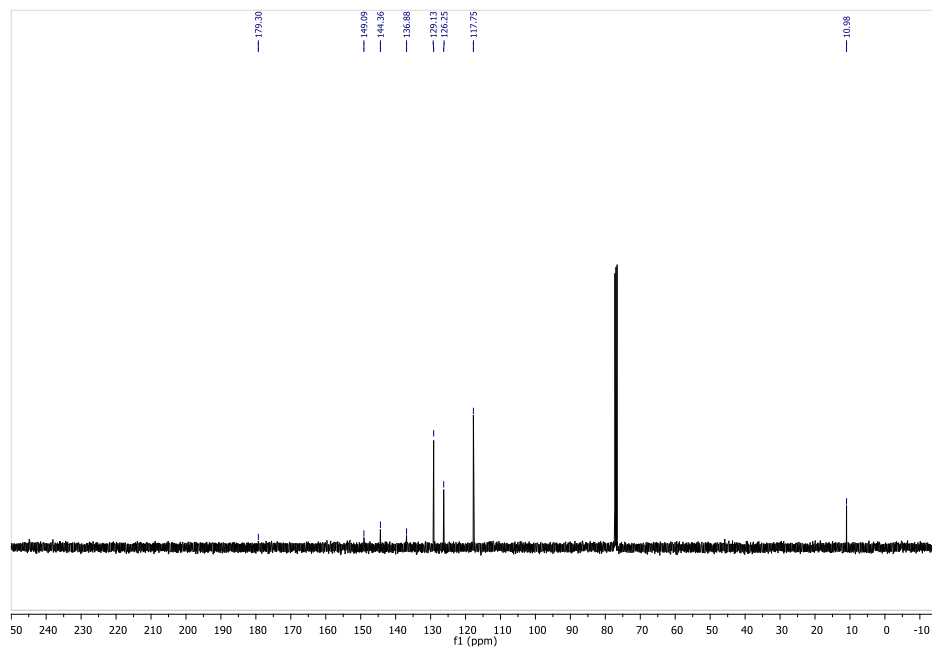


Espectro ¹³C

3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazole-4,5-dione, 3a

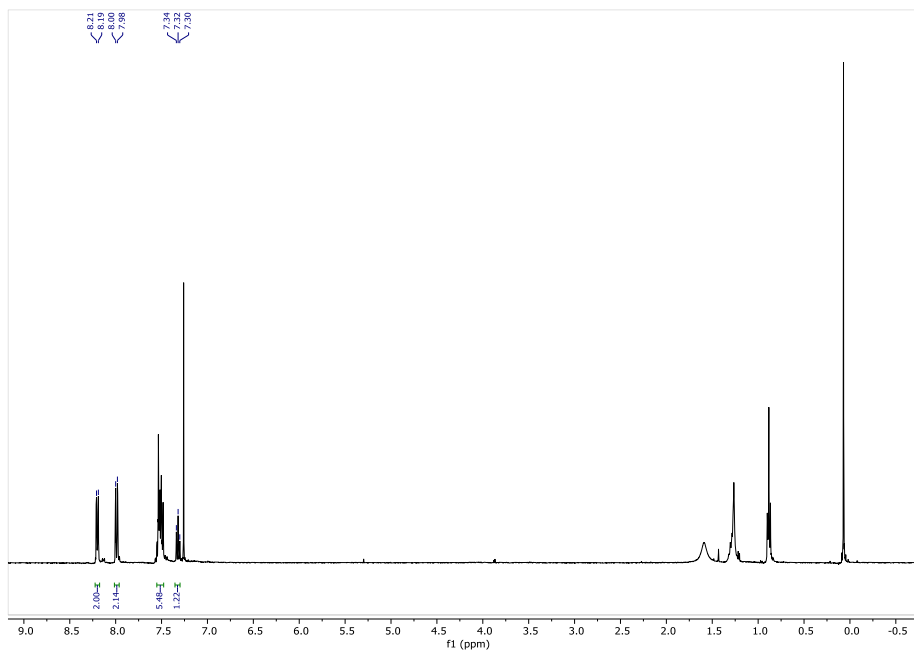
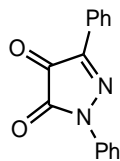


Espectro ¹H

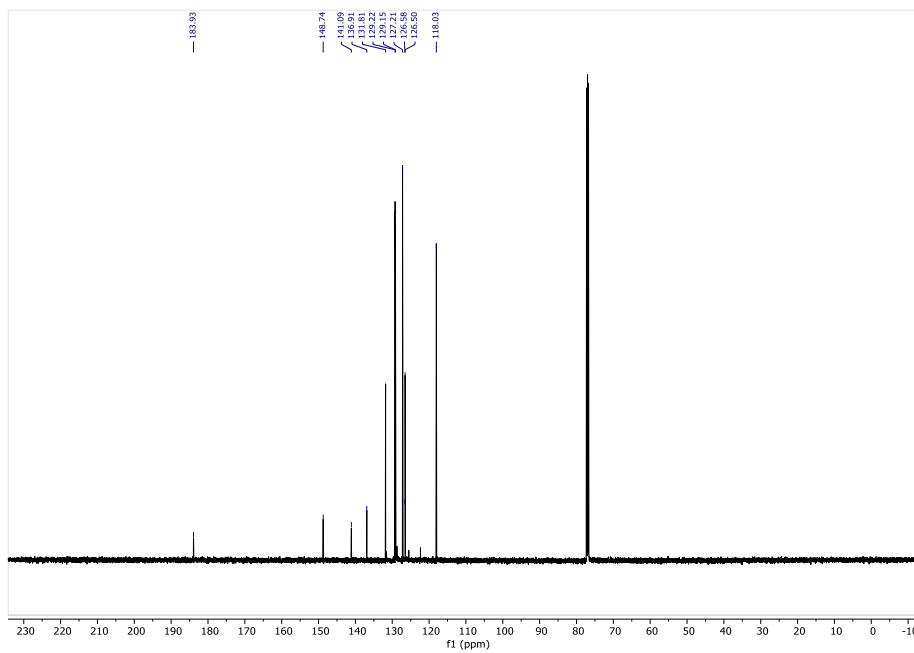


Espectro ¹³C

1,3-diphenyl-1H-pyrazole-4,5-dione, 3b

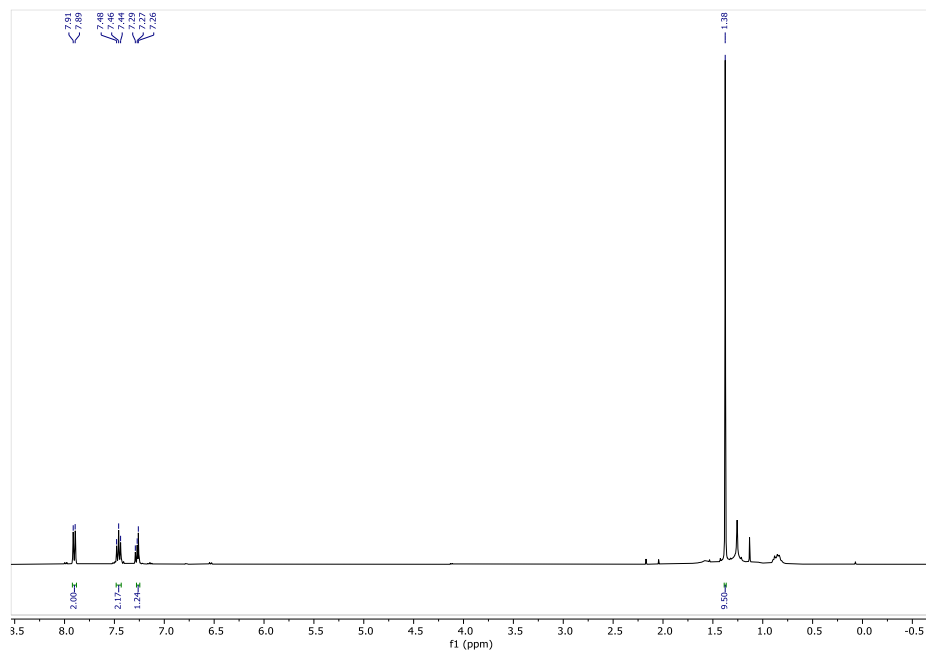
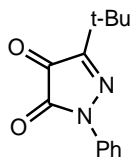


Espectro ¹H

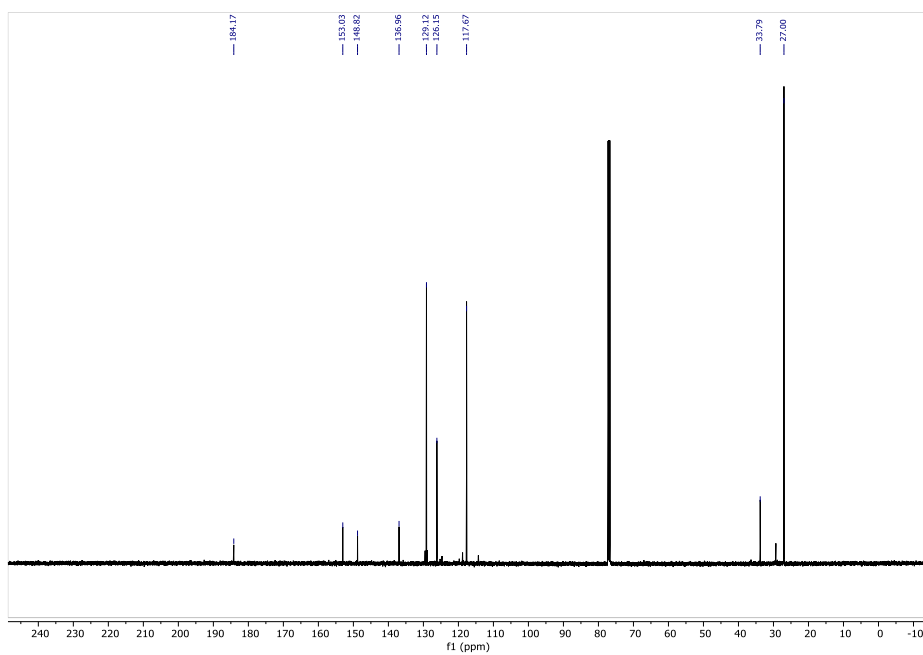


Espectro ¹³C

3-tert-butyl-1-phenyl-1H-pyrazole-4,5-dione, 3c

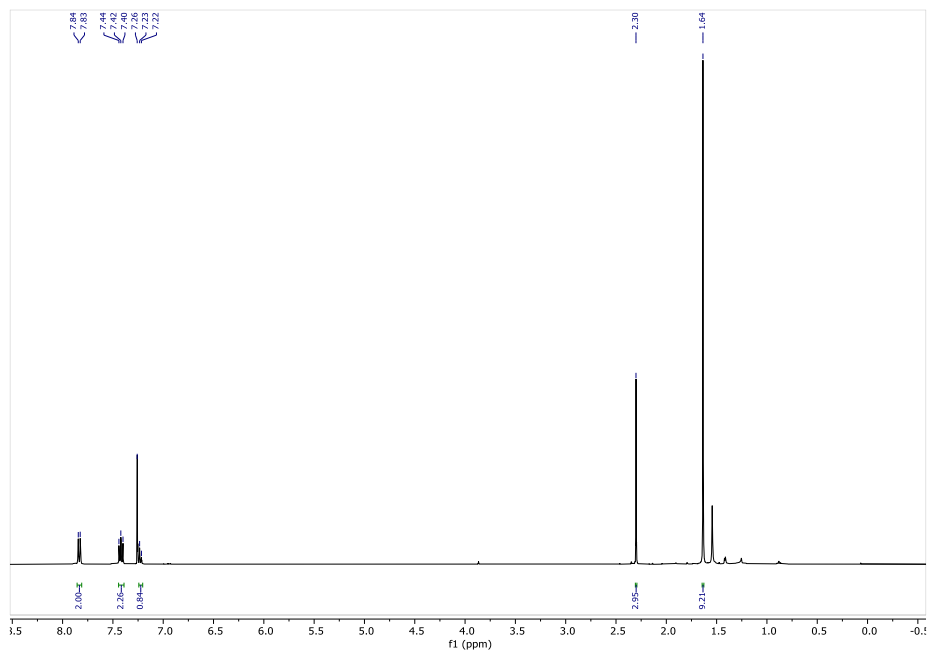
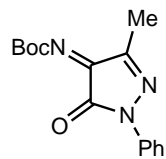


Espectro ¹H

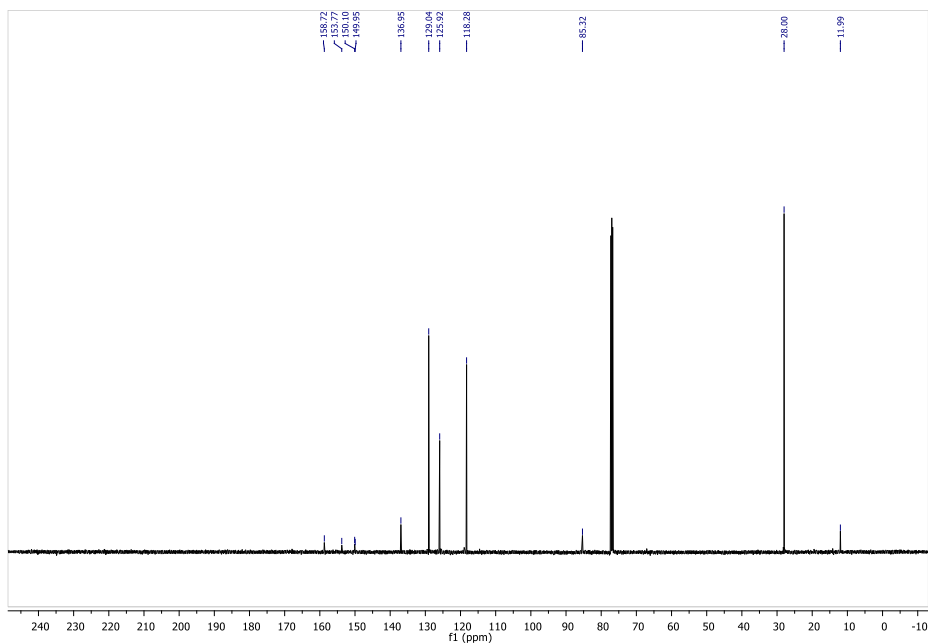


Espectro ¹³C

Tert-butyl 3-methyl-5-oxo-1-phenyl-1H-pyrazol-4(5H)-ylidenecarbamate, 4a

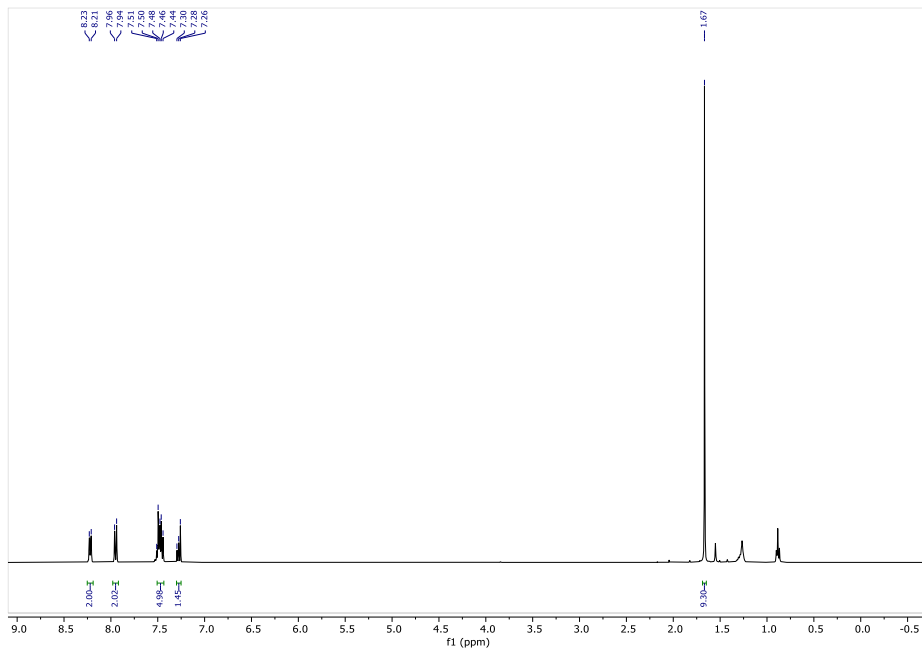
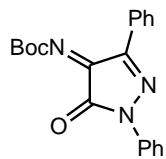


Espectro ¹H

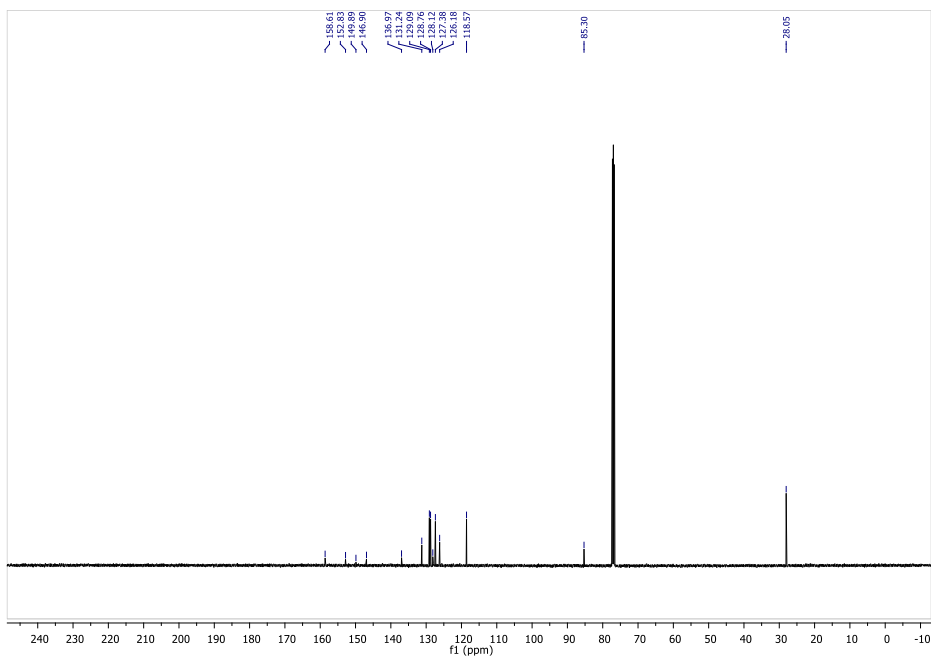


Espectro ¹³C

Tert-butyl 5-oxo-1,3-diphenyl-1H-pyrazol-4(5H)-ylidenecarbamate, 4b

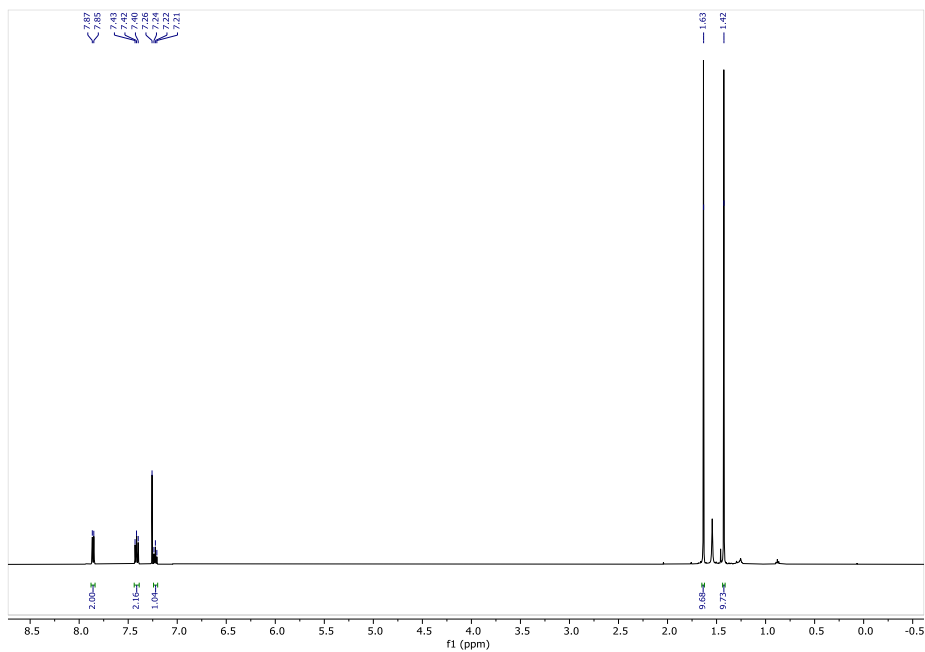
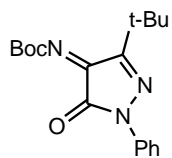


Espectro ¹H

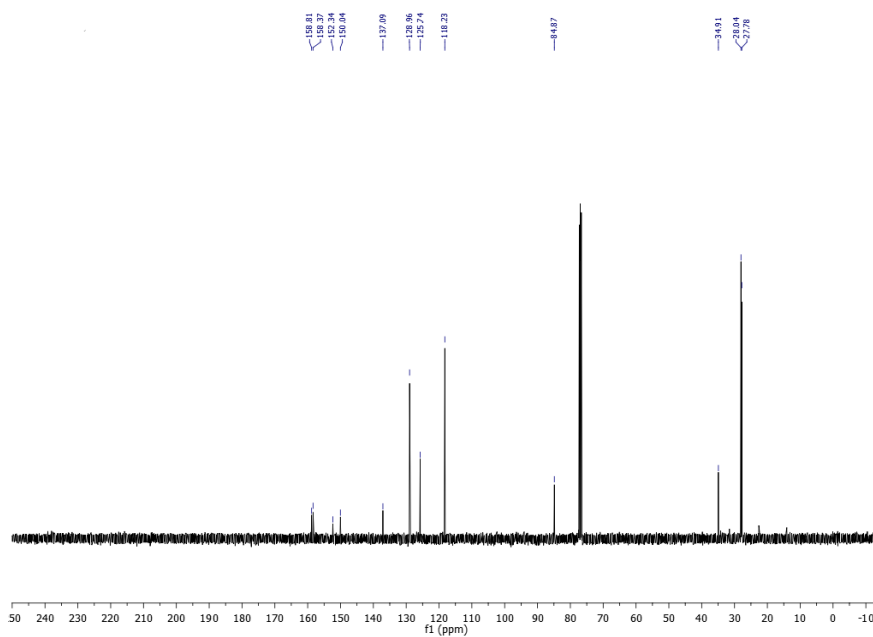


Espectro ¹³C

Tert-butyl 3-tert-butyl-5-oxo-1-phenyl-1H-pyrazol-4(5H)-ylidencarbamate, 4c

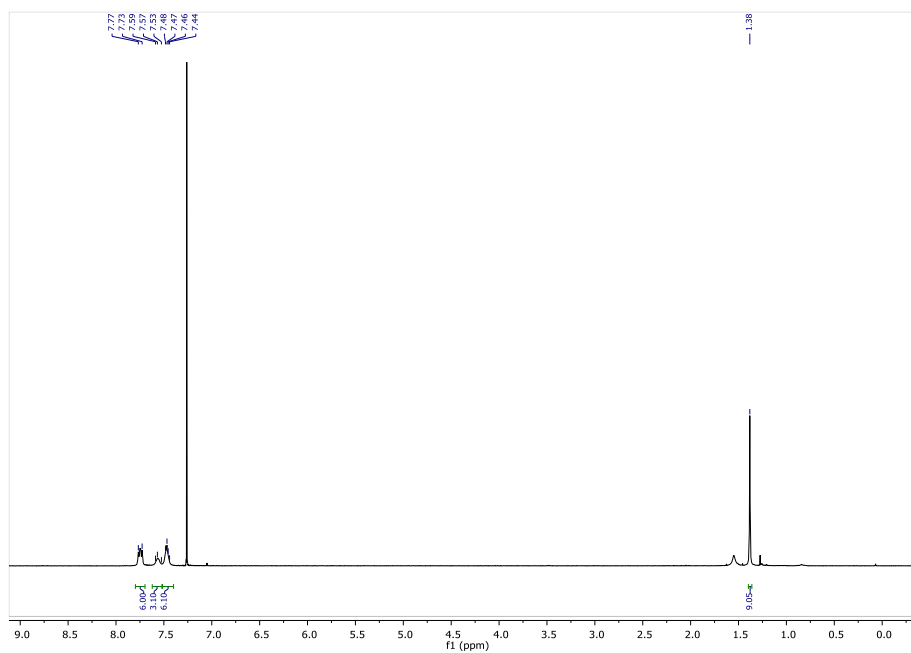
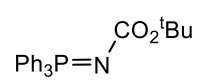


Espectro ¹H



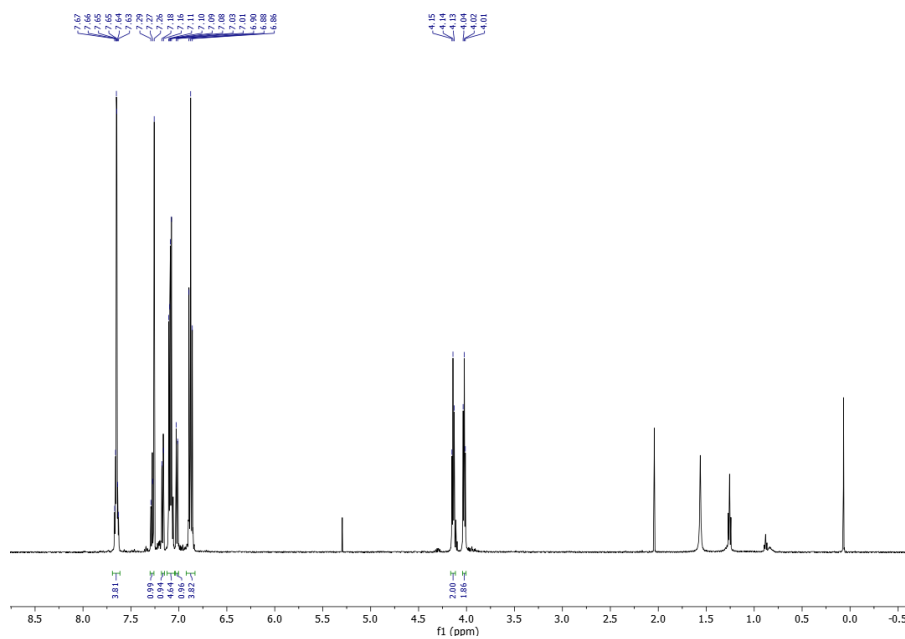
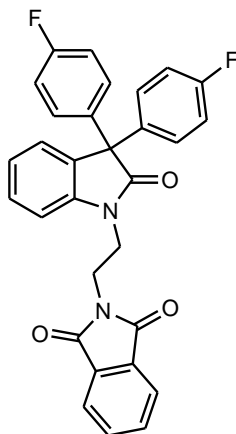
Espectro ¹³C

tert-Butoxycarbonylaminothriphenylphosphine, 5



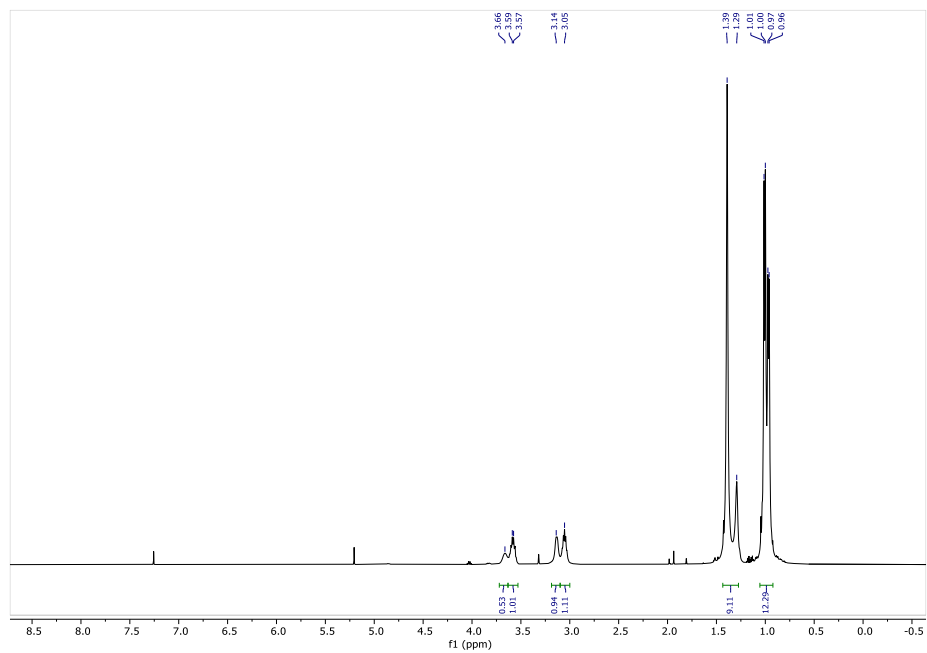
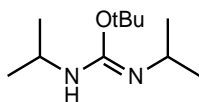
Espectro ^1H

2-(2-(3,3-bis(4-fluorophenyl)-2-oxindolin-1-yl)ethyl)isoindoline-1,3-dione, 8



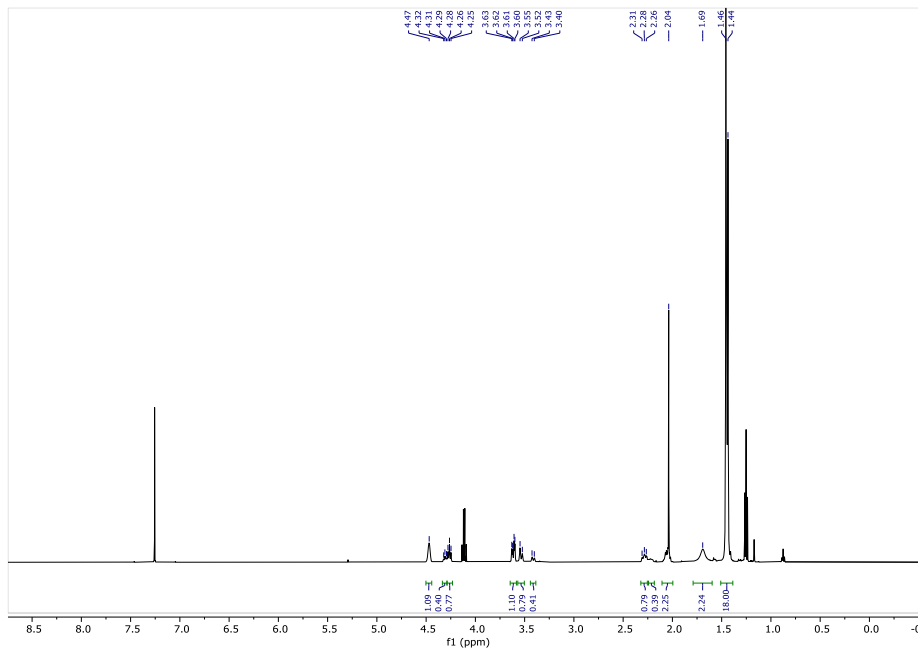
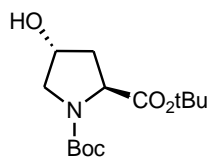
Espectro ¹H

(Z)-2-tert-butyl-1,3-diisopropylisourea, 12

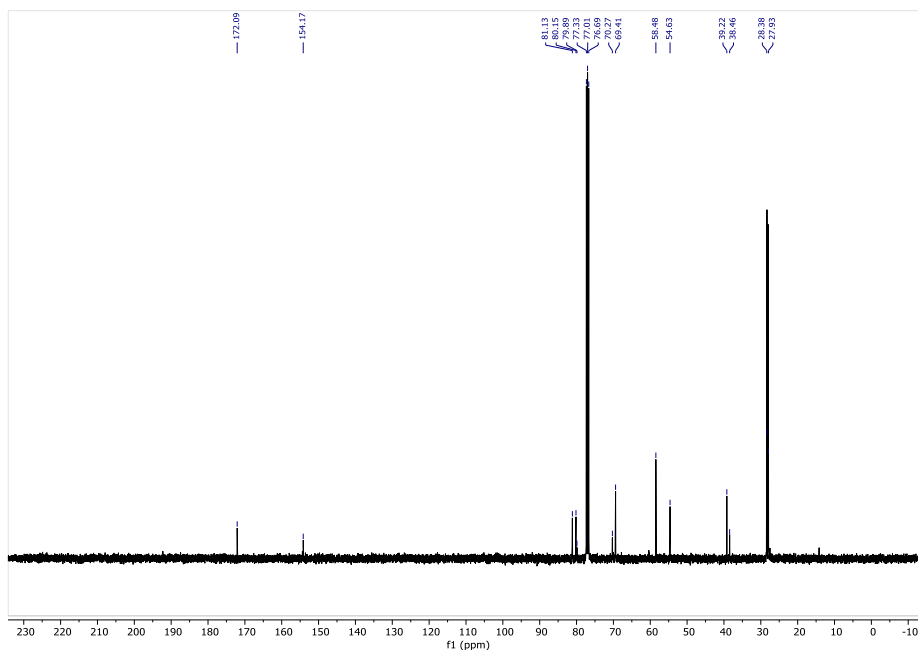


Espectro ¹H

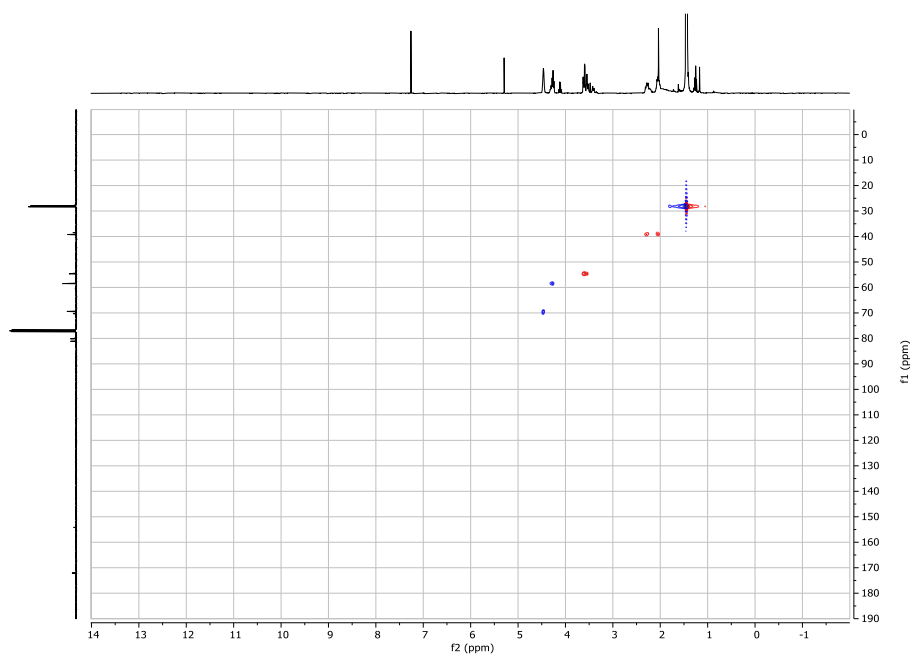
(2S,4R)-di-tert-butyl 4-hydroxypyrrolidine-1,2-dicarboxylate, 13



Espectro ¹H

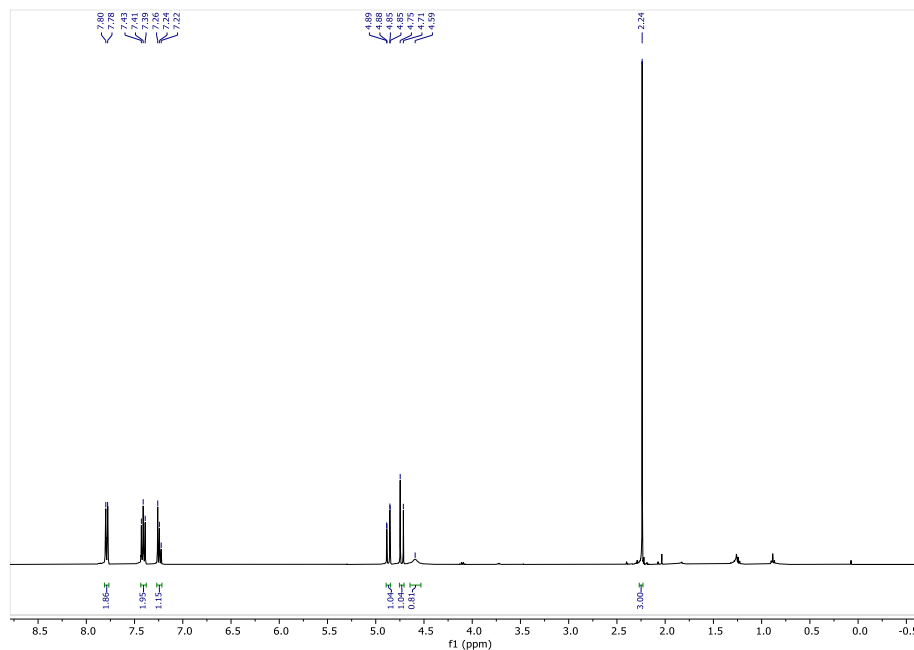
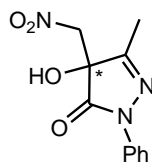


Espectro ¹³C

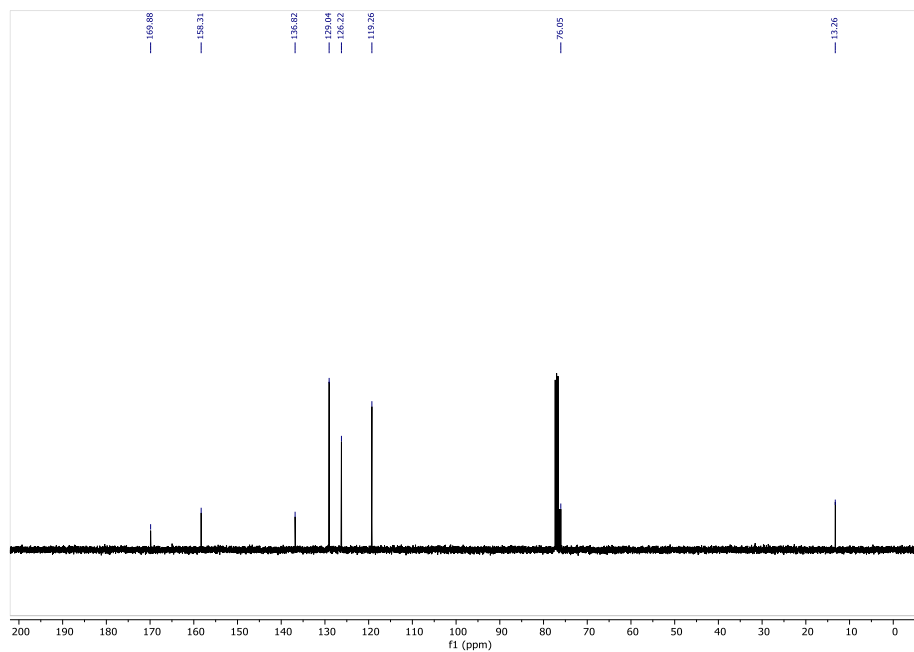


Espectro HSQC

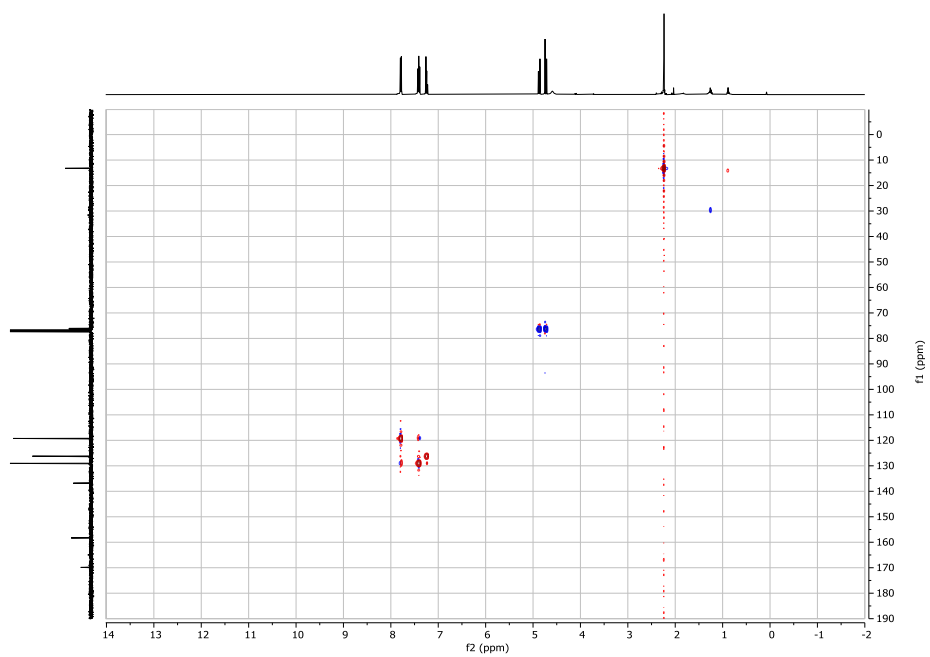
4-hydroxy-3-methyl-4-(nitromethyl)-1-phenyl-1H-pyrazol-5(4H)-one, 14a



Espectro ¹H

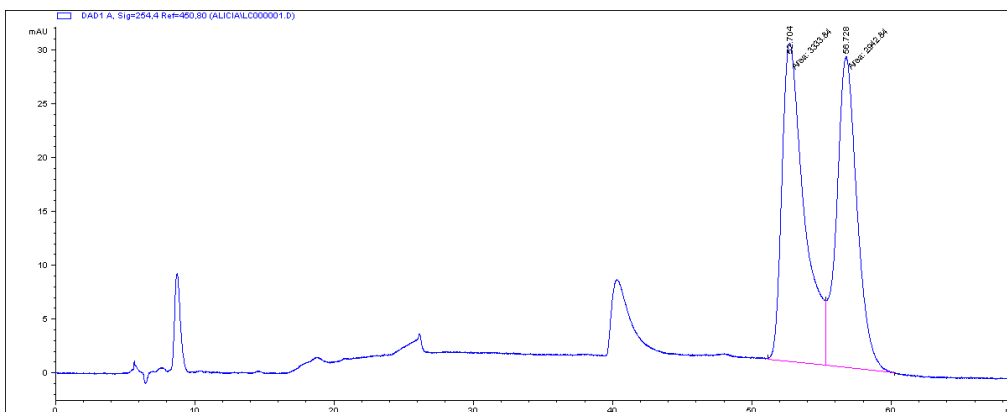


Espectro ¹³C



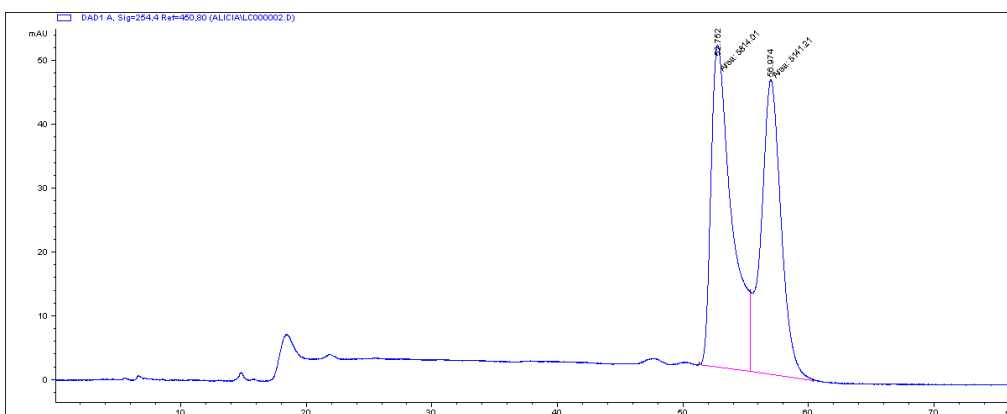
Espectro HSQC

Racemato



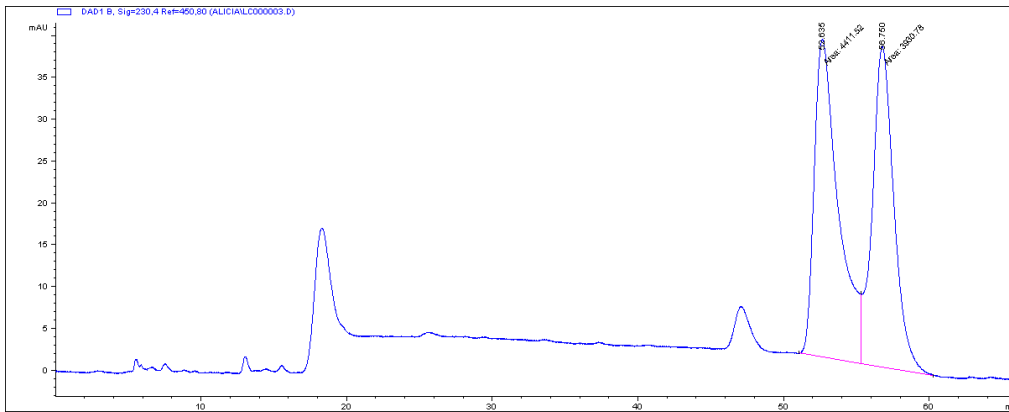
Peak Number	tR	Area	Height	Area%	Symmetry
1	52.704	3333.8	29.6	53.115	0
2	56.728	2942.8	28.9	46.885	0.804

Tabla 1. Entrada 1.



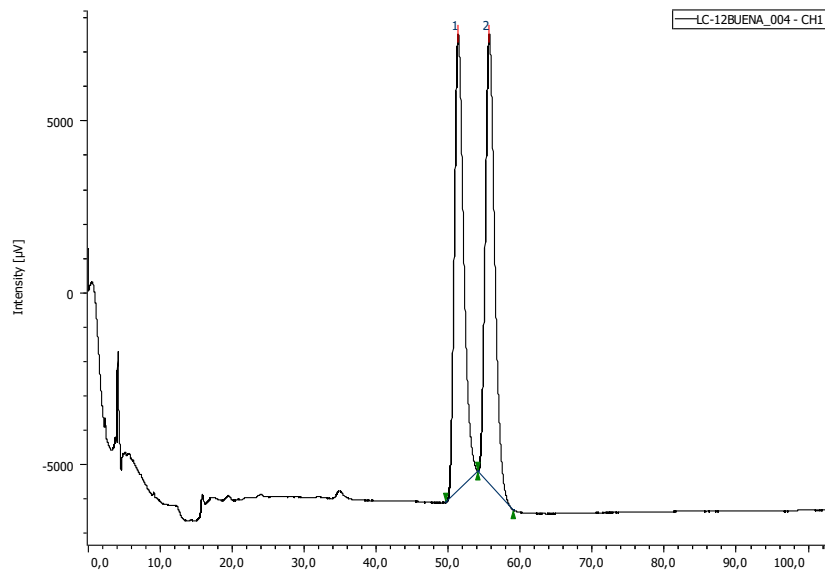
Peak Number	tR	Area	Height	Area%	Symmetry
1	52.752	5814	50.5	53.071	0.473
2	56.974	5141.2	46.3	46.929	0.92

Tabla 1. Entrada 2.



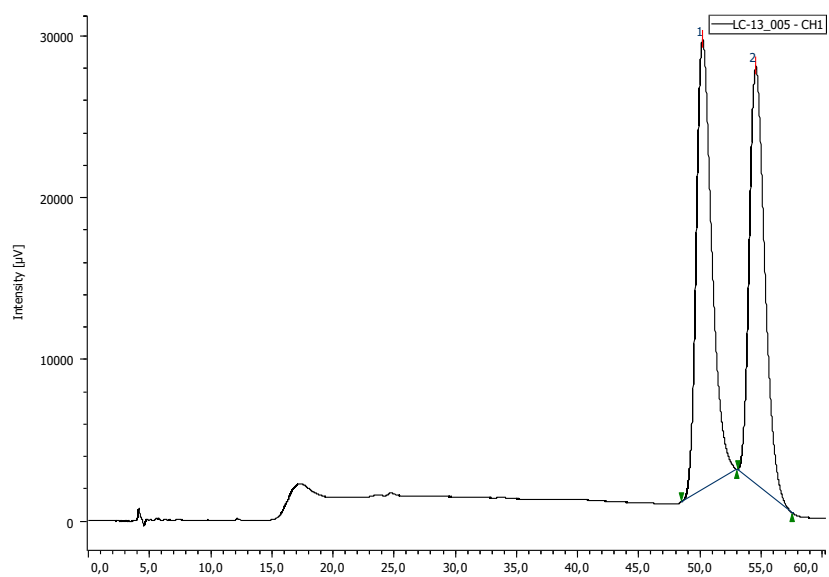
Peak Number	tR	Area	Height	Area%	Symmetry
1	52.635	4411.5	38	52.881	0
2	56.75	3930.8	38.3	47.119	0.818

Tabla 1. Entrada 3.



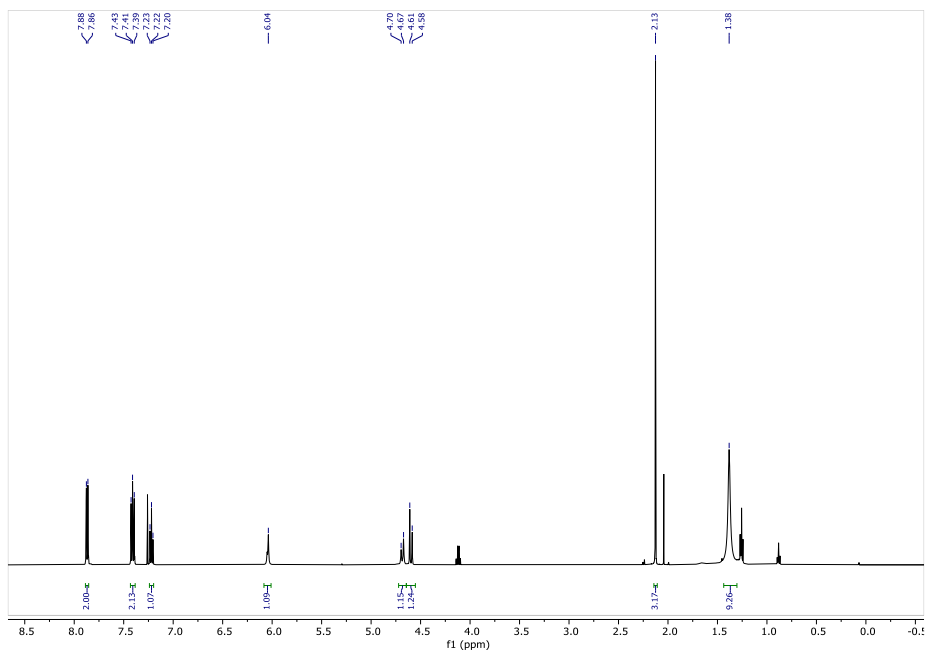
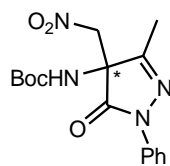
Peak Number	tR	Area	Height	Area%	Symmetry
1	51.308	1188177	13247	50.042	1.406
2	55.617	1186165	13060	49.958	1.312

Tabla 1. Entrada 4.

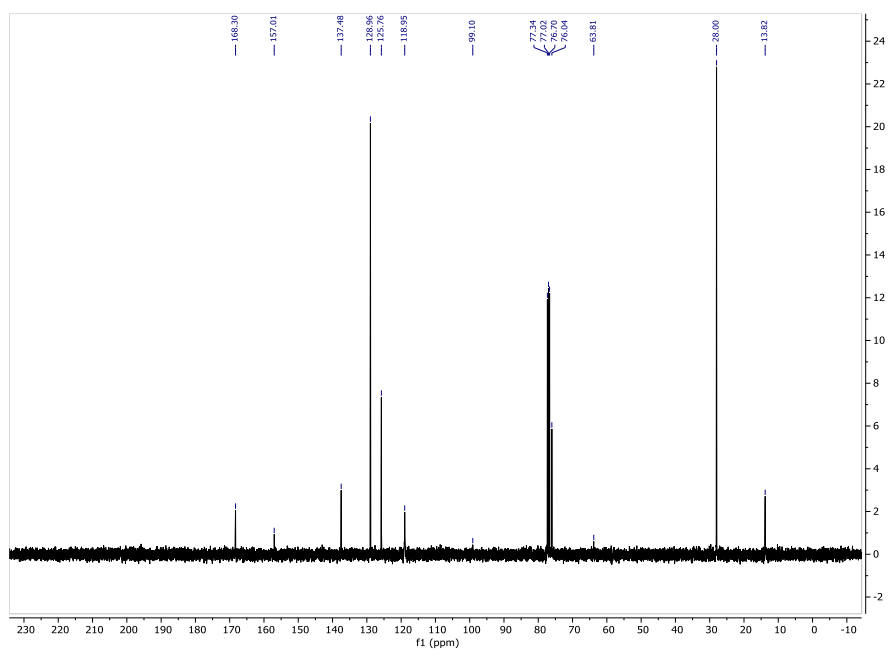


Peak Number	tR	Area	Height	Area%	Symmetry
1	50.158	2458964	27754	52.063	1.410
2	54.500	2264091	25769	47.937	1.329

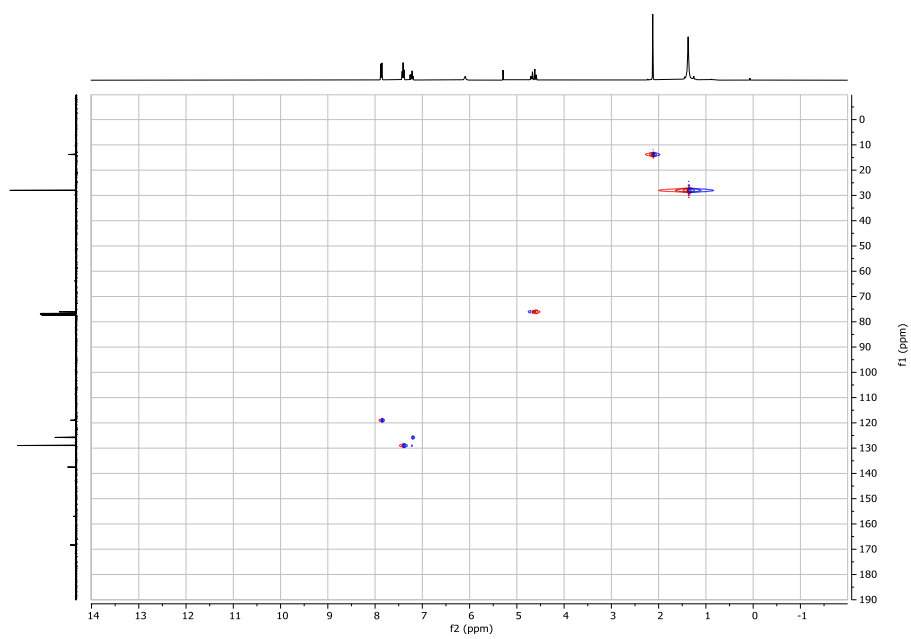
tert-Butyl 4,5-dihydro-3-methyl-4-(nitromethyl)-5-oxo-1-phenyl-1H-pyrazol-4-ylcarbamate, 15a



*Espectro*¹H

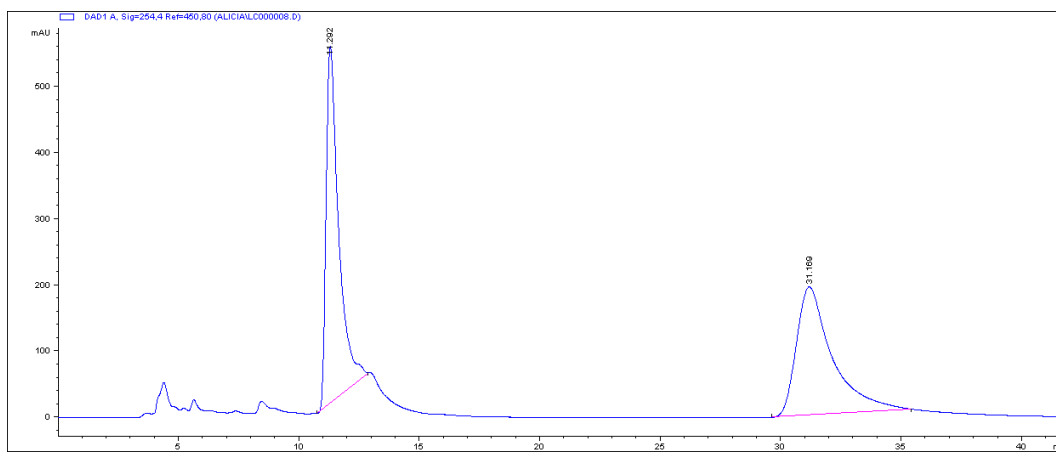


*Espectro*¹³C



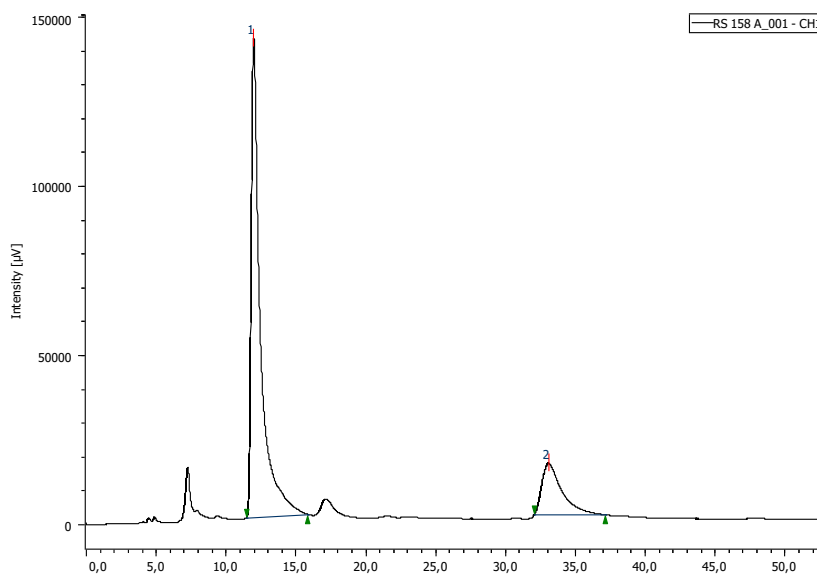
Espectro HSQC

Racemato



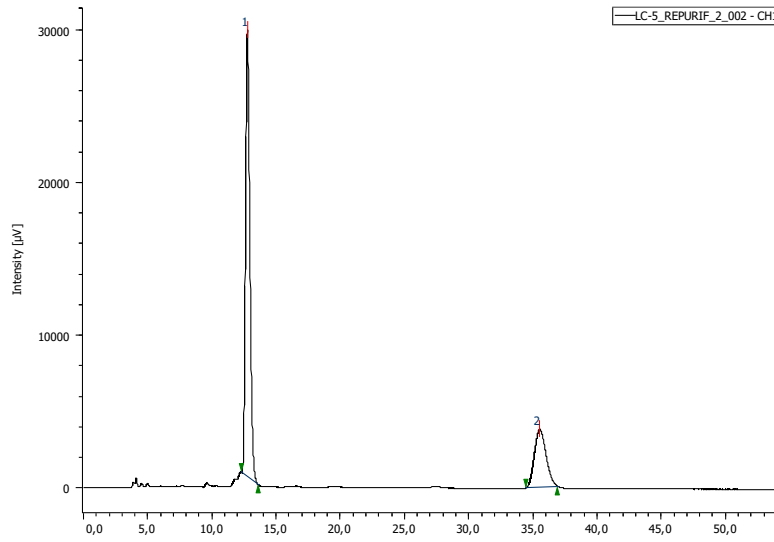
Peak Number	tR	Area	Height	Area%	Symmetry
1	11.292	19658.1	540	49.266	0.448
2	31.169	20244.1	194.2	50.734	0.512

Tabla 2. Entrada 1.



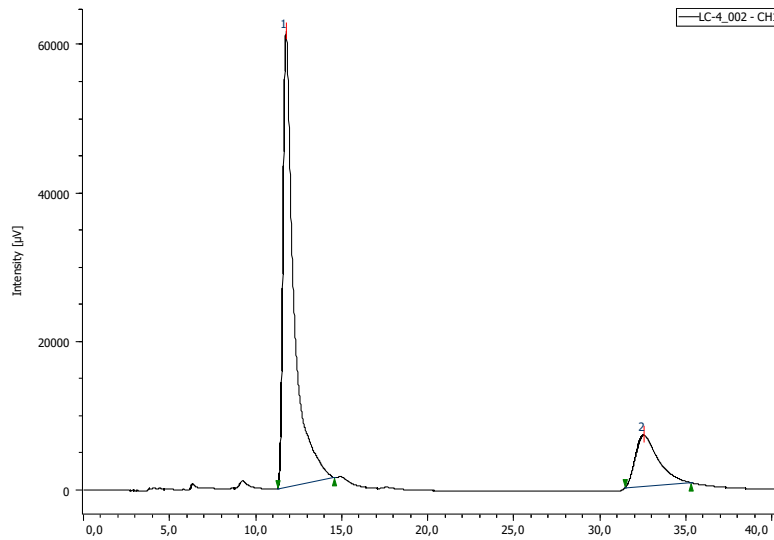
Peak Number	tR	Area	Height	Area%	Symmetry
1	11.967	6425473	141322	80.797	3.214
2	33.033	1527138	15207	19.203	2.098

Tabla 2. Entrada 2.



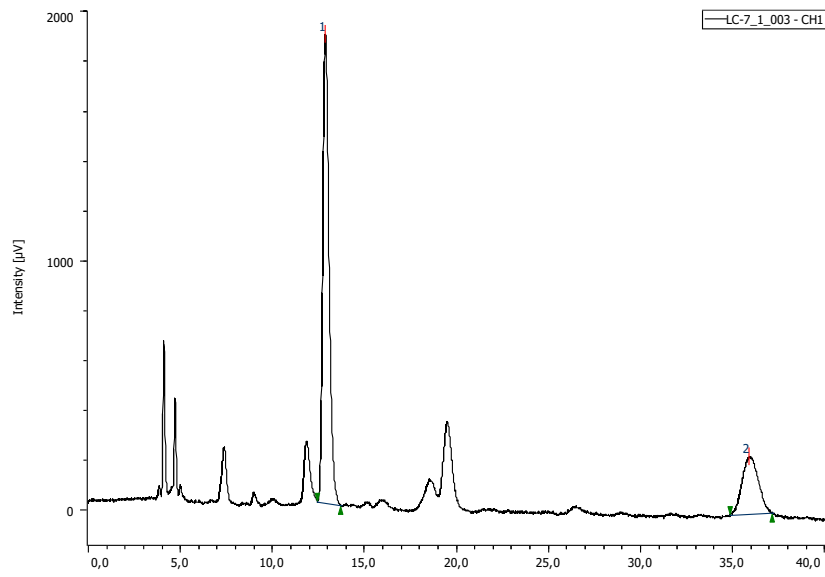
Peak Number	tR	Area	Height	Area%	Symmetry
1	12.750	692137	29177	74.633	1.264
2	35.492	235251	3765	25.367	1.151

Tabla 2. Entrada 3.



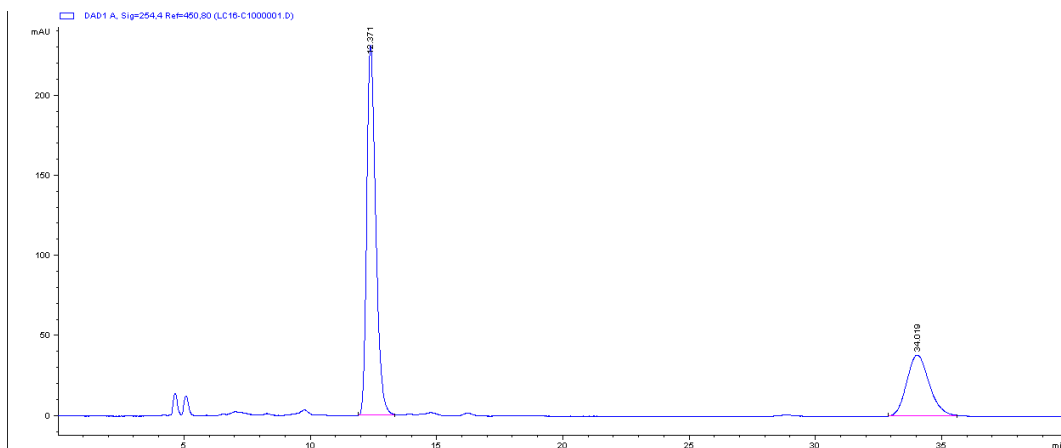
Peak Number	tR	Area	Height	Area%	Symmetry
1	11.758	2674306	61181	80.762	3.025
2	32.492	637038	6856	19.238	1.728

Tabla 2. Entrada 4.



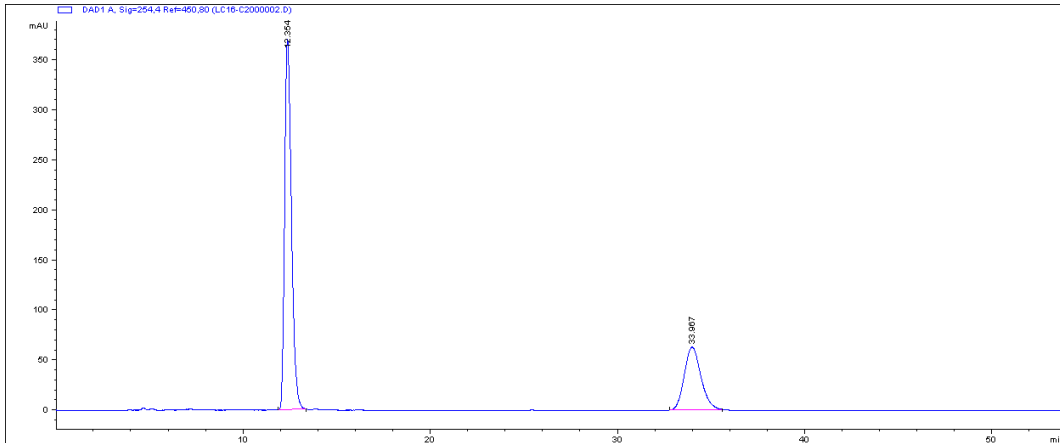
Peak Number	tR	Area	Height	Area%	Symmetry
1	12.875	44733	1875	75.739	1.258
2	35.842	14329	231	24.261	1.123

Tabla 2. Entrada 5.



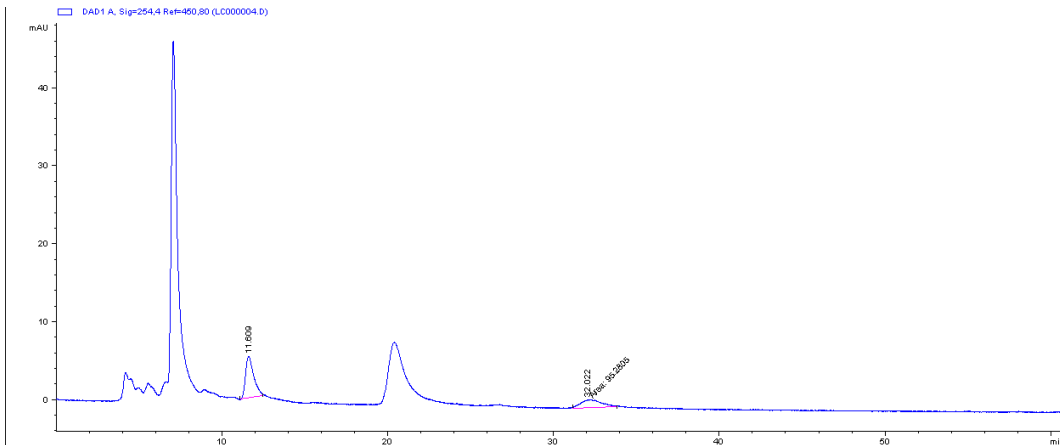
Peak Number	tR	Area	Height	Area%	Symmetry
1	12.371	5720.5	231.2	70.921	0.697
2	34.019	2345.5	38.1	29.079	0.834

Tabla 2. Entrada 6.



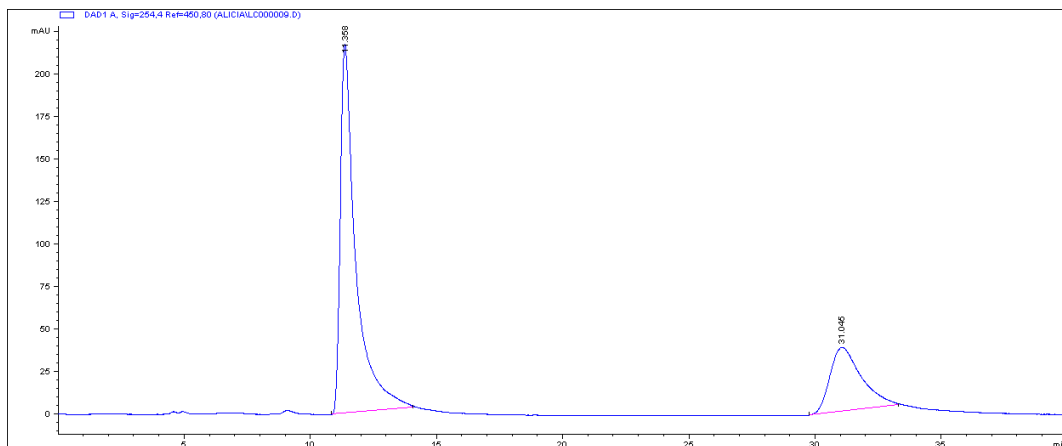
Peak Number	tR	Area	Height	Area%	Symmetry
1	12.354	9374.5	370.5	70.641	0.677
2	33.967	3896.1	62.9	29.359	0.861

Tabla 2. Entrada 7.



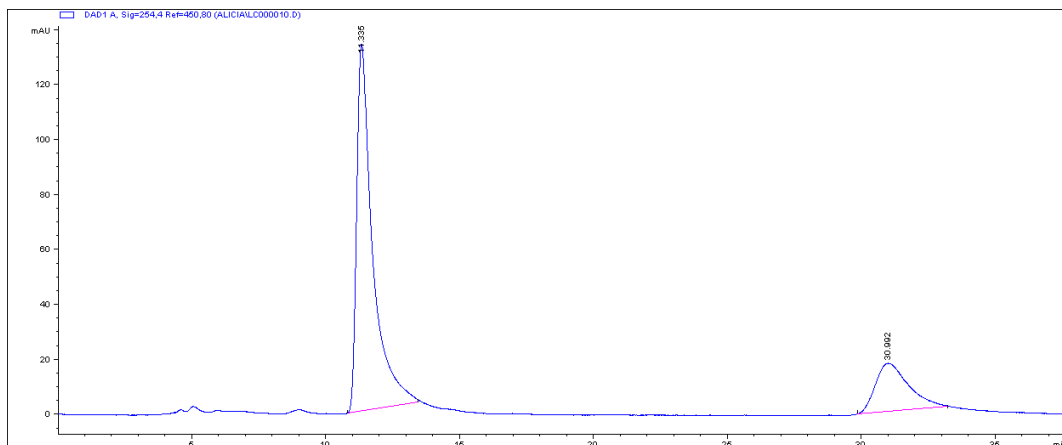
Peak Number	tR	Area	Height	Area%	Symmetry
1	11.609	184.7	5.3	65.970	0.609
2	32.022	95.3	1.1	34.030	0.504

Tabla 2. Entrada 8.



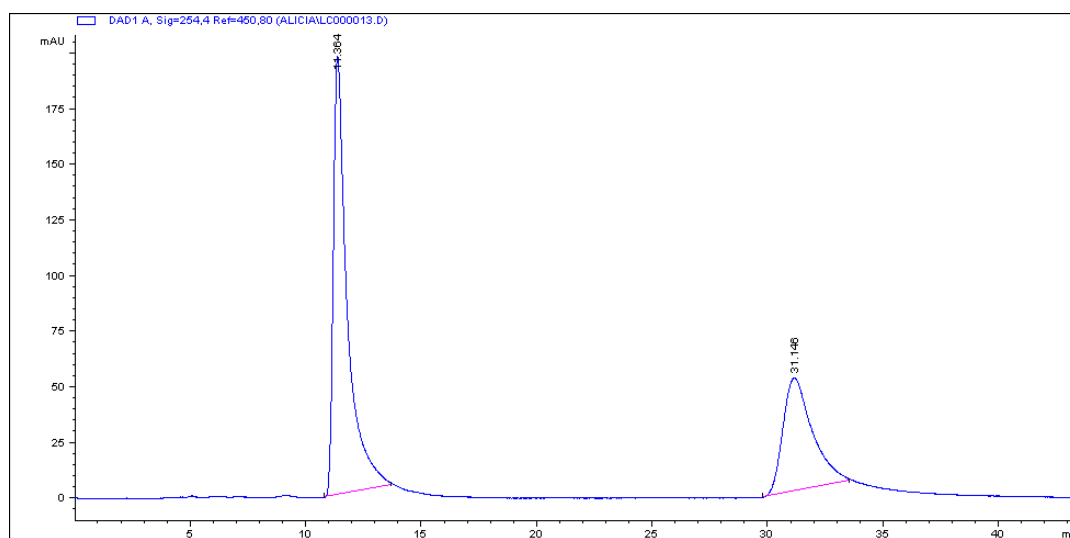
Peak Number	tR	Area	Height	Area%	Symmetry
1	11.358	9292.5	217.6	74.027	0.378
2	31.045	3260.4	37.7	25.973	0.59

Tabla 2. Entrada 9.



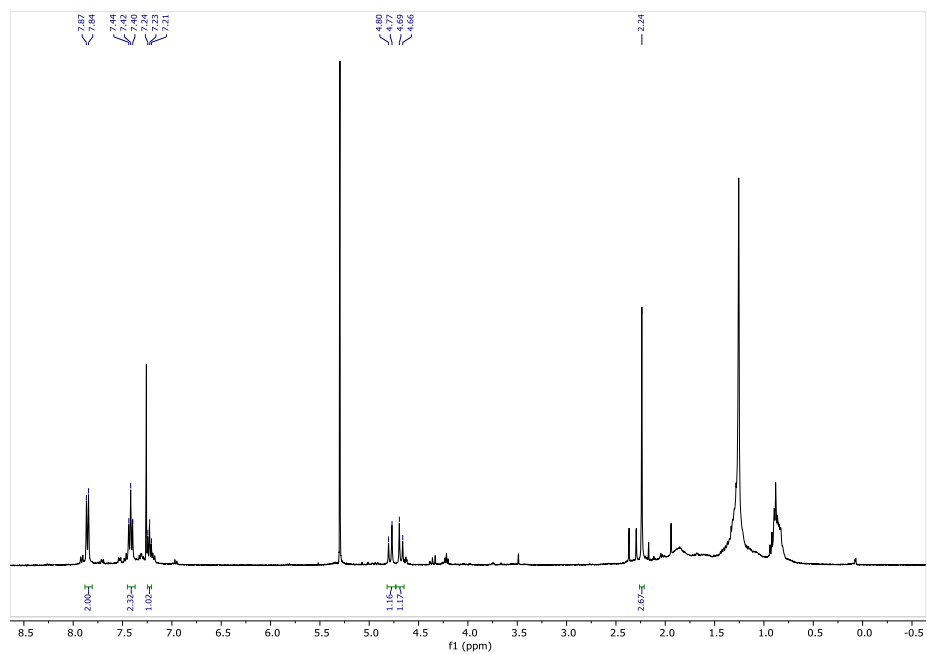
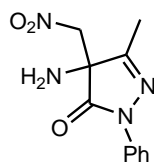
Peak Number	tR	Area	Height	Area%	Symmetry
1	11.335	5515.7	133.5	78.062	0.404
2	30.992	1550.1	17.7	21.938	0.604

Tabla 2. Entrada 10.



Peak Number	tR	Area	Height	Area%	Symmetry
1	11.364	8303.8	197.1	64.767	0.391
2	31.146	4517.3	50.9	35.233	0.627

4-amino-3-methyl-4-(nitromethyl)-1-phenyl-1H-pyrazol-5(4H)-one, 16



Espectro ¹H