



**Universidad de Valladolid**

Facultad de Ciencias



**TRABAJO FIN DE GRADO**

**GRADO EN QUÍMICA**

**SÍNTESIS DIASTÉREO- Y ENANTIOSELECTIVA DE  
AMINO-PIRAZOLONA-OXINDOLES VIA  
REACCIÓN DE MANNICH ORGANOCATALIZADA**

*Autor:*

*Sandra Tejedor García*

*Tutor: José María Andrés García*

*Co-Tutora: Marta Gil Ordóñez*



# Índice

---

<b>1. Introducción</b> .....	<b>9</b>
<b>2. Objetivos y plan de trabajo</b> .....	<b>19</b>
2.1. Síntesis de escuaramidas bifuncionales quirales.....	19
2.2 Síntesis de N-Boc-cetoiminas derivadas de pirazonas .....	19
2.3 Síntesis de oxindoles 3-fenilsustituidos .....	20
2.4 Estudio de la actividad catalítica de los organocatalizadores bifuncionales quirales quirales en reacciones de Mannich enantioselectivas .....	20
<b>3. Resultados y discusión</b> .....	<b>21</b>
3.1. Síntesis de escuaramidas bifuncionales quirales derivadas de quinina, hidroquinina y cinconidina.....	21
3.2. Síntesis de N-Boc cetoiminas derivadas de pirazonas.....	24
3.3. Síntesis de 3-fenil oxindoles N-sustituidos .....	25
3.4. Reacciones de Mannich enantioselectivas con N-Boc cetoiminas derivadas de pirazonas con 3-ariloxindoles .....	26
3.4.1. Screening de organocatalizadores.....	26
3.4.2. Optimización de las condiciones de reacción .....	29
3.4.3. Estudio del alcance de la reacción .....	31
<b>4. Conclusiones</b> .....	<b>33</b>
<b>5. Experimental</b> .....	<b>35</b>
<b>6. Bibliografía</b> .....	<b>53</b>
<b>7. Supporting information</b> .....	<b>55</b>
7.1 NMR Spectra for New Compounds.....	55
7.2 HPLC profiles.....	66



## RESUMEN

---

Se ha desarrollado una nueva reacción de Mannich organocatalizada diastéreo- y enantioselectiva entre 3-ariloxindoles y cetoiminas derivadas de pirazolinonas que permite la preparación de amino-pirazolona-oxindoles. Se ha observado la superioridad de las escuaramidas sobre las tioureas como organocatalizadores en la reacción estudiada, obteniendo los mejores resultados con la escuaramida bifuncional **IX**, derivada de hidroquinina. De acuerdo con este nuevo protocolo, que permite la generación de dos estereocentros tetrasustituidos adyacentes, se han preparado amino-pirazolona-oxindoles diferentemente sustituidos con buenos rendimientos químicos (hasta 98% de rendimiento), excelentes diastereoselectividades ( $dr > 20: 1$ ) y enantioselectividades moderadas ( $er \leq 23:77$ ). El desarrollo de nuevos procedimientos de síntesis asimétrica de derivados de pirazolin-5-ona con un estereocentro cuaternario nitrogenado tiene un gran interés ya que forman parte de una amplia variedad de compuestos biológicamente activos.

## ABSTRACT

---

A diastereo- and enantioselective organocatalyzed Mannich reaction between 3-ariloxindoles and pyrazolinone ketimines has been developed for the construction of amino-pyrazolone-oxindoles. We had observed the superior performance of squaramides over thioureas in the studied reaction, and the best results were achieved with the hydroquinine-derived bifunctional squaramide **IX**. Based on this new protocol, that allows for the generation of two adjacent tetrasubstituted stereocenters, a variety of structurally diverse amino-pyrazolone-oxindoles were obtained in good yields with excellent diastereoselectivities and moderate enantioselectivities (up to 98% yield,  $rd >20 : 1$  and  $er \leq 23:77$ ). The development of new procedures for the asymmetric synthesis of pyrazolin-5-one derivatives with one nitrogenous quaternary stereocenter has a great interest since there are core structures in a wide variety of biologically active compounds.



## ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

---

<b>Ac</b>	Acetilo
<b>Ar</b>	Arilo
<b>ATR</b>	Reflectancia total atenuada ( <i>Attenuated Total Reflection</i> )
<b>Bn</b>	Bencilo
<b>Boc</b>	<i>tert</i> -Butoxicarbonilo ( <i>tert</i> -butoxycarbonyl)
<b>°C</b>	Grado(s) centígrado(s)
<b>Cat.</b>	Catalizador
<b>DCM</b>	Diclorometano
<b>DCE</b>	Dicloroetano
<b>DIAD</b>	Diisopropil azodicarboxilato ( <i>Diisopropyl azodicarboxylate</i> )
<b>Disolv</b>	Disolvente
<b>DMF</b>	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
<b>DMSO</b>	Dimetil sulfoxido (dimethyl sulfoxide)
<b>dr</b>	Diastereomeric ratio ( <i>Relación de diastereoisómeros</i> )
<b>ee</b>	Exceso enantiomérico
<b>ent</b>	Enantiómero
<b>equiv</b>	Equivalente(s)
<b>er</b>	Enantiomeric ratio ( <i>Relación de enantiómeros</i> )
<b>ESI</b>	Electrospray ionization ( <i>Ionización por electrospray</i> )
<b>Et</b>	Etilo
<b>g</b>	Gramos
<b>GC/MS</b>	Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas
<b>h</b>	Hora(s)
<b>HPLC</b>	High Performance Liquid Chromatography ( <i>Cromatografía líquida de alta resolución</i> )
<b>HRMS</b>	High Resolution Mass Spectrometry ( <i>Espectrometría de masas de alta resolución</i> )
<b>Hz</b>	Hertzio(s)
<b><sup>i</sup>Pr</b>	Isopropilo
<b>IR</b>	Infrarrojo ( <i>Infrared</i> )
<b><i>J</i></b>	Constante de acoplamiento
<b>Lit.</b>	Literatura
<b>λ</b>	Longitud de onda
<b>M</b>	Molaridad
<b>Me</b>	Metilo
<b>mg</b>	Miligramo(s)
<b>MHz</b>	Megahertzio(s)
<b>Min.</b>	Minutos
<b>mL</b>	Mililitro(s)
<b>mm</b>	Milímetro(s)
<b>mmol</b>	Milimol(es)
<b>mol</b>	Mol(es)
<b>mol%</b>	Tanto por cien molar
<b>mp</b>	Melting point (Punto de fusión)
<b>MS 4Å</b>	Tamiz molecular 4Å ( <i>Molecular Sieves</i> )
<b>MTBE</b>	Metil <i>tert</i> -butil éter
<b>m/z</b>	Relación masa/carga

<b>nm</b>	Nanómetro(s)
<b>NMR/RMN</b>	Nuclear Magnetic Resonance ( <i>Resonancia magnética nuclear</i> )
<b>Ph</b>	Fenilo
<b>ppm</b>	Parte(s) por millón
<b>QTOF</b>	Cuadruple Time Of Flight ( <i>Cuadrupolo de tiempo de vuelo</i> )
<b>R</b>	Sustituyente
<b>Rdto.</b>	Rendimiento
<b>T</b>	Temperatura
<b>t</b>	Tiempo
<b>ta/rt</b>	Temperatura ambiente ( <i>room temperature</i> )
<b><sup>t</sup>Bu</b>	<i>terc</i> -butilo
<b>THF</b>	Tetrahidrofurano ( <i>tetrahydrofuran</i> )
<b>TLC</b>	Cromatografía en capa fina ( <i>Thin Layer Chromatography</i> )
<b>TMS</b>	Tetrametilsililo, tetrametilsilano
<b>t<sub>R</sub></b>	Tiempo de retención ( <i>Retention time</i> )
<b>UV</b>	Ultravioleta



## 1. INTRODUCCIÓN

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

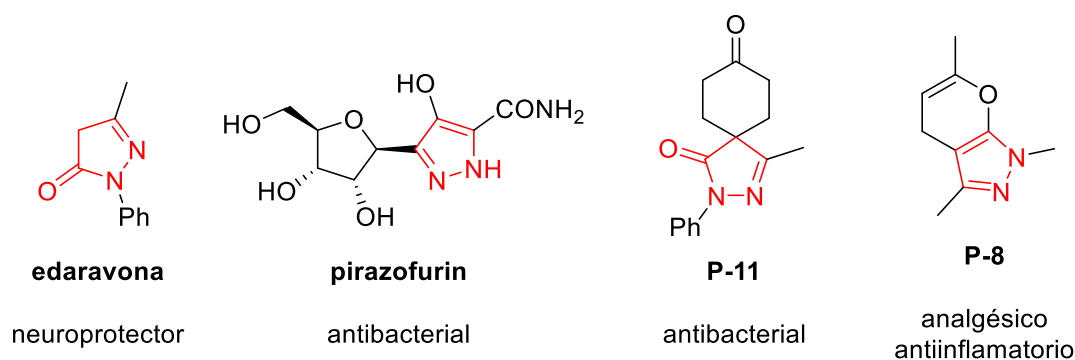


Figura 1

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

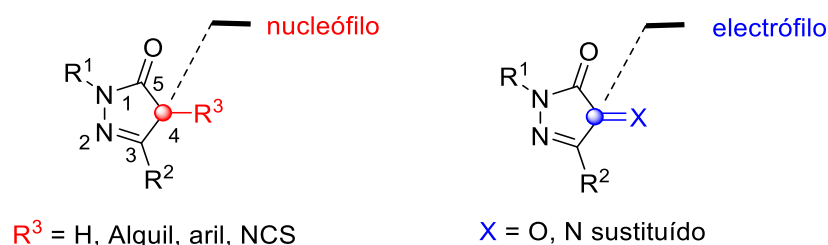
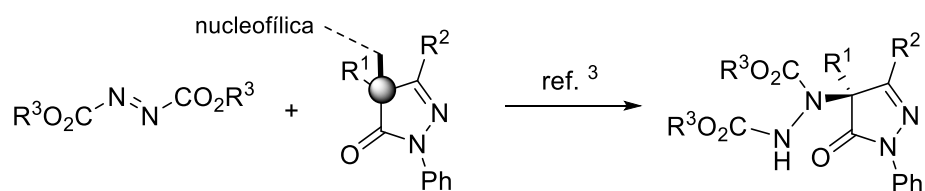


Figura 2

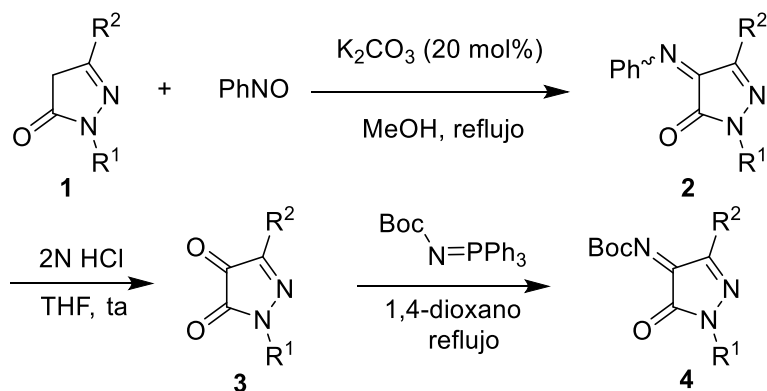
<sup>1</sup> Reviews: (a) X. Xie, L. Xiang, C. Peng, B. Han. *Chem. Rec.* **2019**, *19*, 2209. (b) P. Chauhan, S. Mahajan D. Enders. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 12890. (c) S. Liu, X. Bao, B. Wang. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 11515.

El grupo de Enders<sup>2</sup> realizó por primera vez en 2017 la preparación de N-Boc-cetoiminas, a partir de pirazolin-5-onas, sustratos de gran interés que pueden utilizarse como productos de partida en nuevas transformaciones asimétricas organocatalizadas en las que se generan estereocentros cuaternarios amino-sustituídos. Con anterioridad a la publicación de su trabajo, en la literatura sólo encontramos dos trabajos en los que sintetizan pirazolonas con un estereocentro nitrogenado tetrasustituído, via  $\alpha$ -aminación de pirazolonas 4-sustituídas con azodicarboxilatos (Esquema 1).<sup>3</sup>



Esquema 1

La síntesis de las N-Boc cetoiminas la llevan a cabo mediante la condensación catalizada por base de las pirazolonas **1** con nitrosobenceno, seguida de hidrólisis ácida de las fenil iminas intermediarias **2** a las dionas **3** (Esquema 2). Éstas las convierten posteriormente en N-Boc cetoiminas **4** mediante una reacción aza-Wittig.

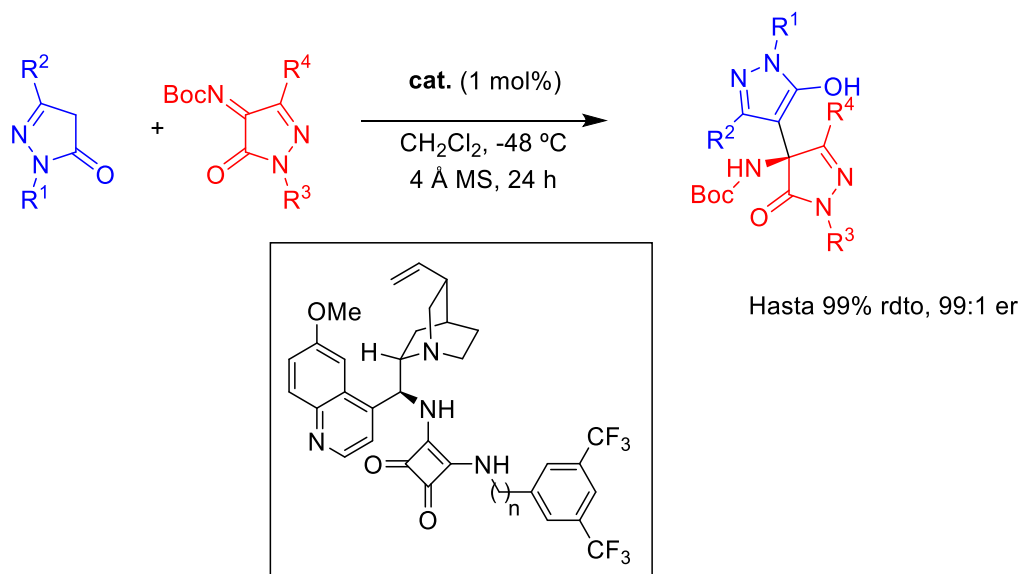


Esquema 2

En ese mismo trabajo, Enders utiliza las N-Boc cetoiminas sintetizadas como electrófilos en reacciones de Mannich asimétricas realizadas con pirazolonas como nucleófilos. Los aductos de amino-bis-pirazolona se obtienen con excelentes rendimientos químicos y enantioselectividad en presencia de sólo un 1 mol% de una escuaramida bifuncional derivada de la quinina como organocatalizador (Esquema 3).

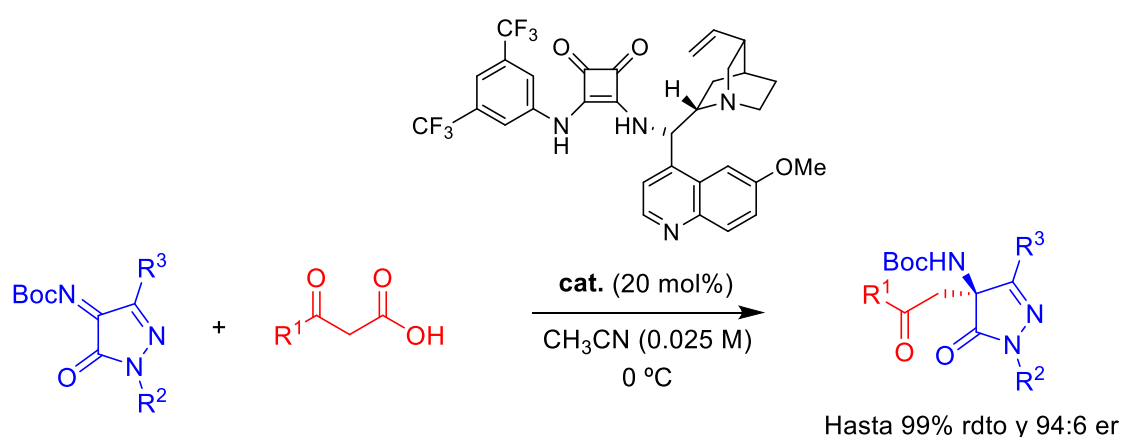
<sup>2</sup> P. Chauhan, S. Mahajan, U. Kaya, A. Peuronen, K. Rissanen, D. Enders. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 7050.

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



**Esquema 3**

Durante estos últimos años, las reacciones de adición descarboxilativa enantioselectiva han despertado el interés de los químicos debido a la ventaja sintética asociada con su uso para la formación enantioselectiva de enlaces carbono-carbono que imitan la ruta biosintética de la naturaleza.<sup>4</sup> Inspirado en estos procesos biocatalíticos, Yuan<sup>5</sup> ha estudiado la reacción de Mannich descarboxilativa de  $\beta$ -cetoácidos con Boc-aminas derivadas de pirazolin-5-onas catalizada por una escuaramida bifuncional quiral derivada de la quinina (Esquema 4). Mediante este protocolo, obtiene una serie de derivados de  $\beta$ -amino cetona-pirazolinona quirales con excelentes rendimientos (hasta 99%) y buenas enantioselectividades (hasta 94:6 er).



**Esquema 4**

<sup>4</sup>Reviews: (a) Z. L. Wang. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 2745. (b) S. Nakamura. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 394.

<sup>5</sup> Y. Zhou, Y. You, Z.-H. Wang, X.-M. Zhang, X.-Y. Xu, W.-C. Yuan. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 3112.

La activación mediante enlace de hidrógeno de la N-Boc cetoimina por los grupos NH de la escuaramida orienta el ataque nucleofílico del enolato de la metilcetona a la cetoimina por la cara-*Re* del grupo imino, conduciendo a la obtención del aducto de configuración (*S*) (Figura 3).

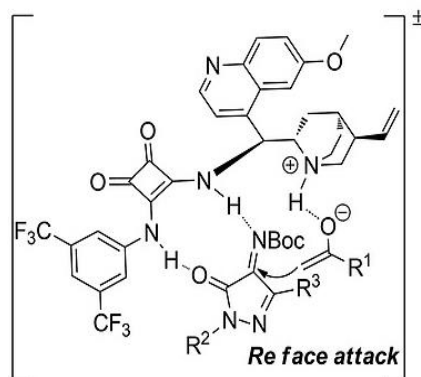
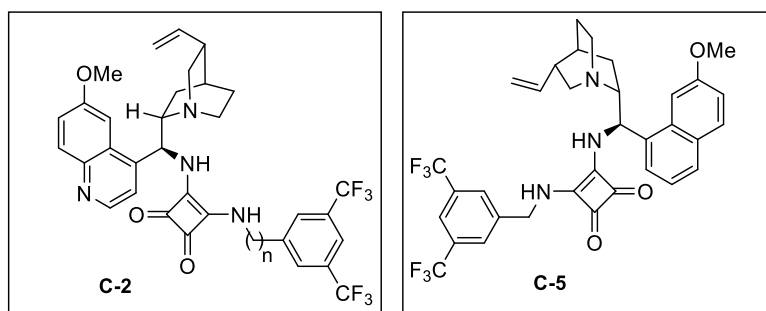
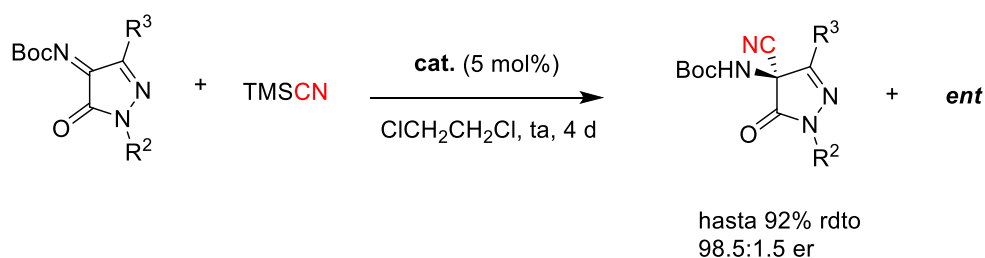


Figura 3

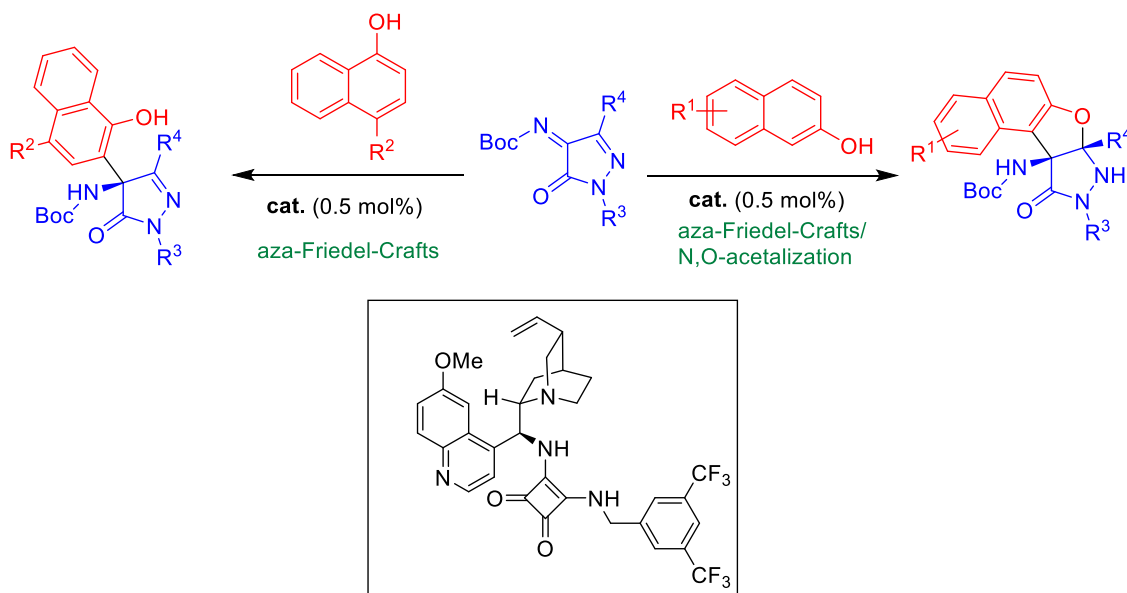
En 2017, el grupo de Enders describió el primer ejemplo de reacción de Strecker enantioselectiva organocatalizada de Boc-cetoimas derivadas de pirazolona (Esquema 5).<sup>6</sup> Utilizando como organocatalizadores las escuaramidas pseudoenantiómeras derivadas de la quinina (**C-2**) y de la quinidina (**C-5**), la adición nucleofila 1,2 de cianuro de trimetilsililo a las cetoimas proporciona uno u otro enantiómero de los derivados de pirazolona  $\alpha$ -aminonitrilo con buenos rendimientos y elevada enantioselectividad con una amplia variedad de sustratos.



Esquema 5

<sup>6</sup> S. Mahajan, P. Chauhan, U. Kaya, K. Deckers, K. Rissanen, D. Enders. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 6633.

El grupo de Enders ha estudiado también la reacción dominó asimétrica aza-Friedel-Crafts/N,O-acetalización de 2-naftoles con Boc-cetoiminas derivadas de pirazolinona catalizada por una escuaramida bifuncional quiral (Esquema 6).<sup>7</sup>



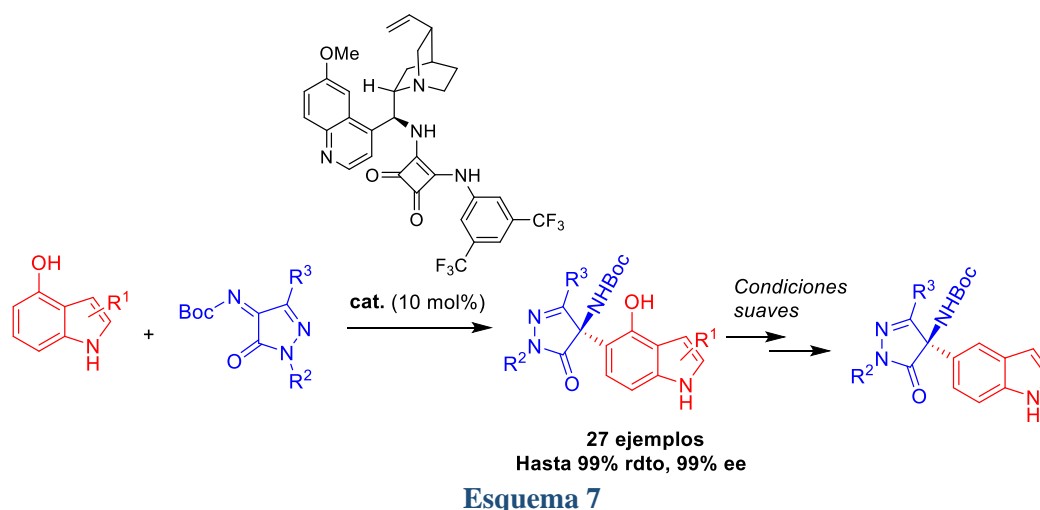
Esquema 6

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

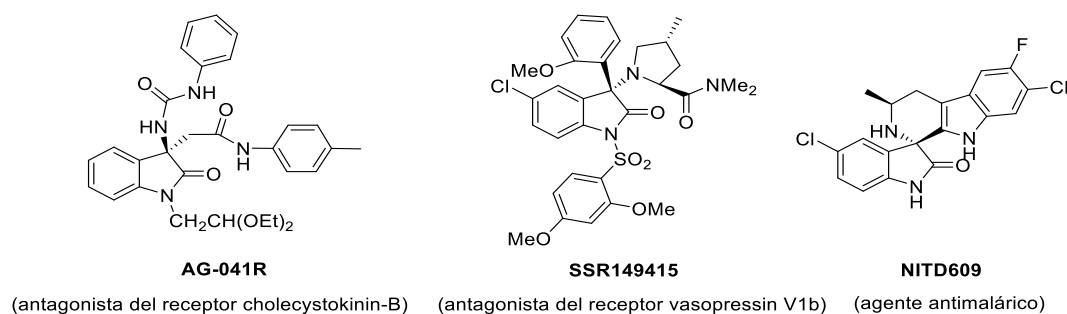
Posteriormente, Deng ha descrito la reacción asimétrica aza-Friedel-Crafts de Boc-cetoiminas derivadas de pirazolonas con hidroxindoles catalizada por una escuaramida bifuncional derivada de la quinina (Esquema 7).<sup>8</sup> Esta reacción también funciona con fenoles ricos en electrones, proporcionando los productos deseados con elevados rendimientos (hasta 99%) y enantioselectividades (91-99% ee).

<sup>7</sup> U. Kaya, P. Chauhan, S. Mahajan, K. Deckers, A. Valkonen, K. Rissanen, D. Enders. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 15358.

<sup>8</sup> Z.-T. Yang, W.-L. Yang, L. Chen, H. Sun, W. i-P. Deng. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 2049.



El esqueleto de oxindol con un estereocentro cuaternario en el carbono C3 está presente en numerosos alcaloides de origen natural y en compuestos con actividad biológica.<sup>9</sup> Entre los diferentes oxindoles quirales, los 3-amino-2-oxindoles con un estereocentro cuaternario en C-3, son estructuras clave en una gran variedad de compuestos con actividad farmacológica significativa (Figura 4). La configuración de dicho estereocentro es determinante en su bioactividad.<sup>10</sup> La adición asimétrica de nucleófilos a cetoiminas derivadas de la isatina constituye el método más directo de síntesis de este tipo de compuestos, creciendo en interés los métodos organocatalizados.<sup>11</sup>



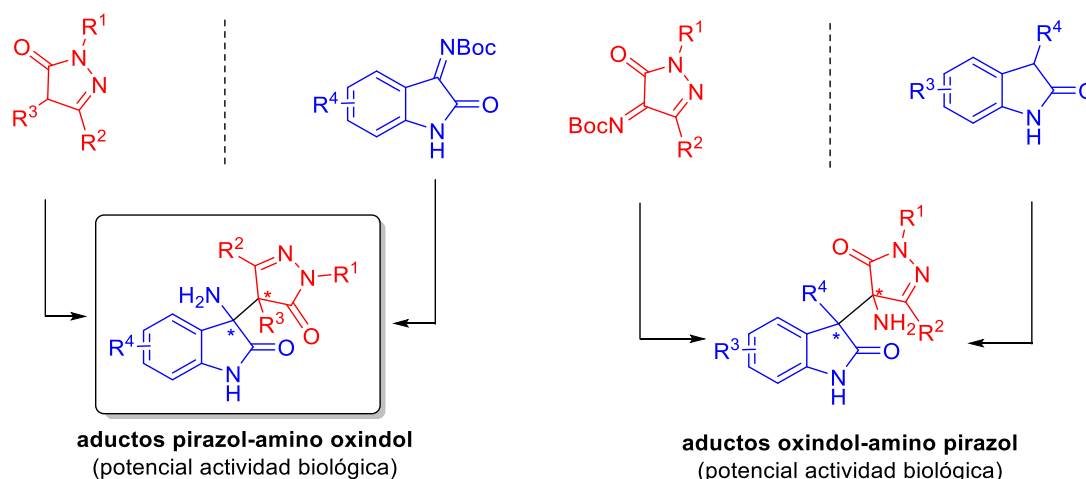
**Figura 4.** Algunos ejemplos de 3-amino-2-oxindoles con actividad biológica.

<sup>9</sup> (a) A. Ali, H. Demiray, I. Khan, A. Ikhlas, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 369. (b) D. Paniagua-Vega, C. M. Cerda-García-Rojas, T. Ponce-Noyola, A. C. Ramos-Valdivia. *Nat. Prod. Commun.* **2012**, *7*, 1441. (c) K. Wang, X.-Y. Zhou, Y.-Y. Wang, M.-M. Li, Y.-S. Li, L.-Y. Peng, X. Cheng, Y. Li, Y.-P. Wang, Q.-S. Zhao, *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 12. (d) M. Kitajima, H. Kobayashi, N. Kogure, H. Takayama, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5987. (e) K.-H. Lim, K.-M. Sim, G.-H. Tan, T.-S. Kam, *Phytochemistry*, **2009**, *70*, 1182. (f) S. Peddibhotla, *Curr. Bioact. Compd.*, **2009**, *5*, 20.

<sup>10</sup>(a) P. Hewawasam, M. Erway, S. L. Moon, J. Knipe, H. Weiner, C. G. Boissard, D. J. Post-Munson, Q. Gao, S. Huang, V. K. Gribkoff, N. A. Meanwell, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1487. (b) T. Tokunaga, W. E. Hume, S. Nagamine, T. Kawamura, M. Taiji, R. Nagata, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1789.

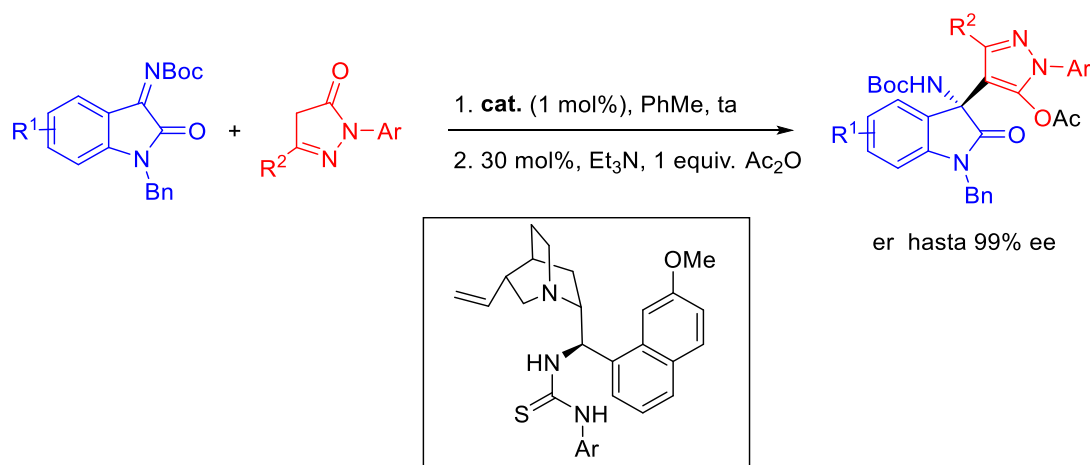
<sup>11</sup>Reviews: (a) J. Kaur, S.S. Chimni, S. Mahajana, A. Kumarb. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 52481. (b) H. Asahara. *Synthesis* **2017**, 3366. (c) J. Kaur, S. S. Chimni. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 3328. (d) J. Kaur, B.P. Kaur, S.S. Chimni. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 4692.

Dada la relevancia del pirazol y del amino oxindol, la incorporación de ambas estructuras en una molécula proporcionaría nuevos derivados de pirazol quirales con estereocentros cuaternarios amino-sustituídos y propiedades biológicas potencialmente interesantes (Esquema 8). Su síntesis se puede realizar de manera alternativa mediante: (i) reacción de pirazolonas con Boc-cetoiminas derivadas de isatinas o (ii) reacción de Boc-cetoiminas derivadas de pirazolonas con oxindoles 3-sustituídos.



**Esquema 8**

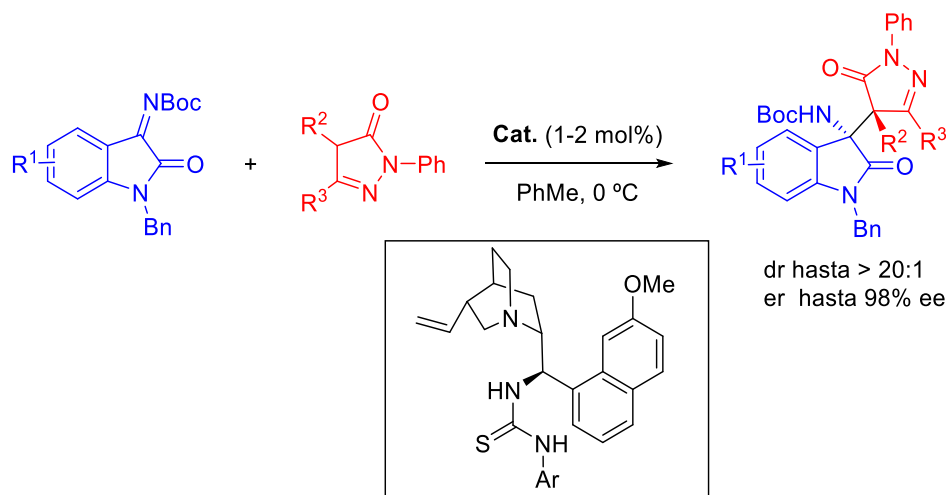
De acuerdo con la primera estrategia, el grupo de Pedro ha descrito un método eficiente de síntesis asimétrica one-pot de pirazoles con un estereocentro cuaternario (Esquema 9).<sup>12</sup> En él, utiliza una tiourea derivada de quinina para catalizar la adición enantioselectiva de pirazolonas a Boc-cetoiminas derivadas de la isatina, obteniendo los pirazoles acetilados correspondientes, después del tratamiento *in situ* con  $\text{Ac}_2\text{O}/\text{Et}_3\text{N}$ , con excelentes rendimientos y enantioselectividad.



**Esquema 9**

<sup>12</sup> C. Vila, F. I. Amr, G. Blay, M. C. Muñoz, J. R. Pedro. *Chem. Asian J.* **2016**, *11*, 1532.

En un trabajo posterior más reciente, el grupo de Pedro utiliza de nuevo una tiourea derivada de la quinina para catalizar la adición enantioselectiva de pirazolonas 4-sustituidas a las Boc-cetoiminas derivadas de la isatina (Esquema 10), obteniendo aductos de aminooxindol-pirazolona con dos estereocentros vecinales tetrasustituidos con excelentes resultados (hasta 98% de rdto, >20:1 dr y 98% ee).<sup>13</sup>



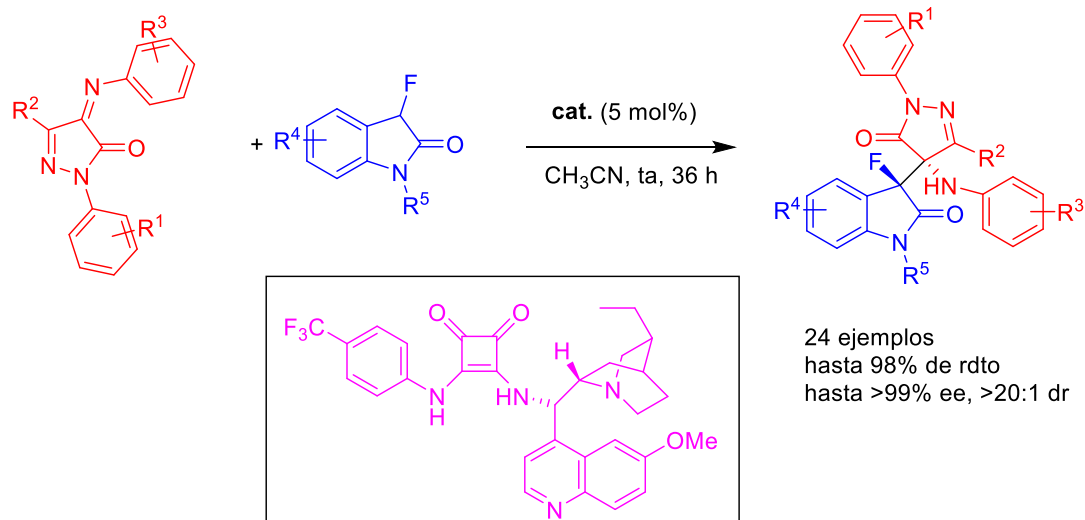
**Esquema 10**

De acuerdo con la segunda estrategia, Du ha estudiado la reacción de Mannich enantioselectiva de N-aryl cetoiminas derivadas de pirazolin-4,5-dionas con 3-fluorooxindoles obteniendo derivados de amino-pirazolona-oxindol fluorados con dos estereocentros adyacentes tetrasustituidos (Esquema 11).<sup>14</sup> De todos los organocatalizadores utilizados, la escuaramida derivada de la hidroquinina fue la más eficiente en términos de rendimiento químico (hasta 98%) y diastereo- y enantioselectividad (>20:1 dr y >99% ee).

<sup>13</sup> F. I. Amr, C. Vila, G. Blay, M. C. Muñoz, J. R. Pedro. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 1583.

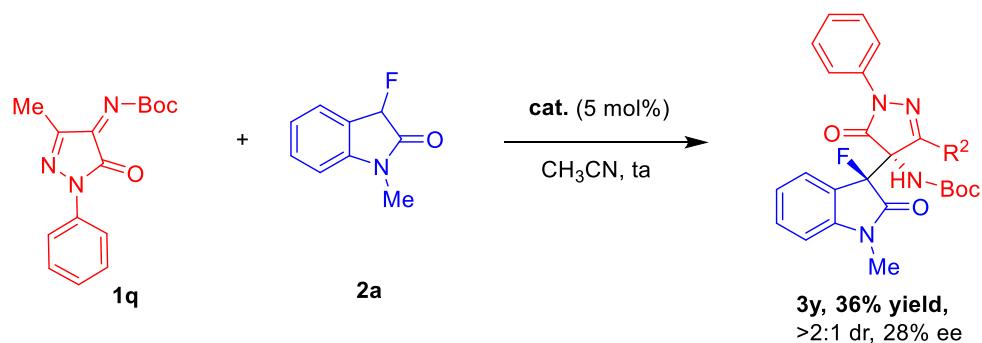
<sup>14</sup> Q.-D. Zhang, B.-L. Zhao, B.-Y. Li, D.-M. Du. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, 17, 7182.





**Esquema 11**

Para aumentar aún más la aplicabilidad del método catalítico desarrollado, en el mismo trabajo, intenta la preparación de aductos de pirazolona-oxindol con un grupo amino primario (Esquema 12). Con ese objetivo utiliza como producto de partida la N-Boc cetoimina derivada de la pirazolona en las condiciones optimizadas de reacción. La reacción tiene lugar, pero los resultados en cuanto a rendimiento químico y estereoselectividad no fueron satisfactorios.



**Esquema 12**

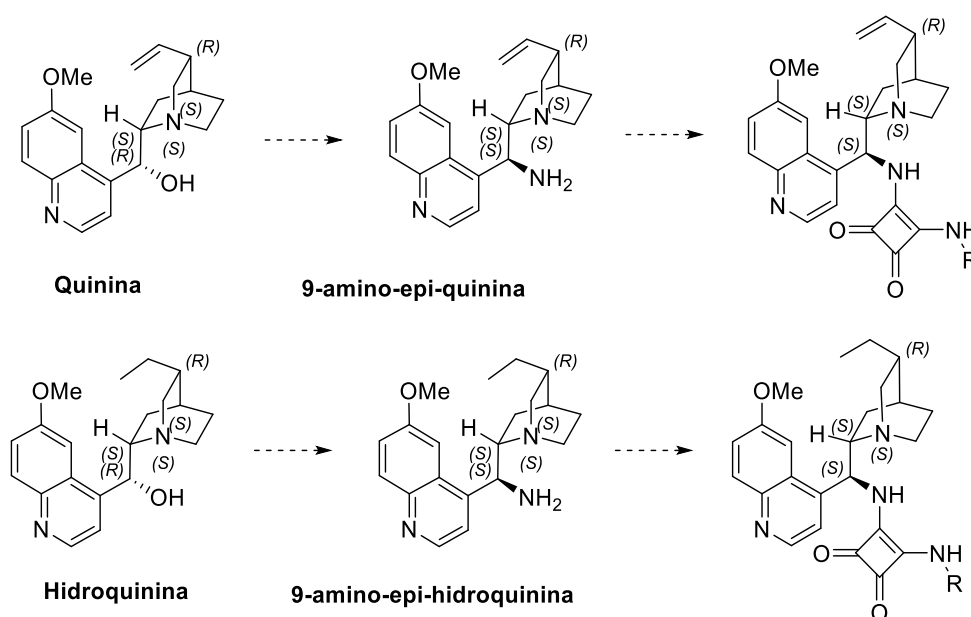
No existe en la literatura ningún antecedente de adición organocatalizada de oxindoles 3-arilsustituídos a Boc-cetoiminas derivadas de pirazolonas, por lo que el estudio de esta reacción será objeto de este TFG.



## 2. OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO

### 2.1 Síntesis de escuaramidas bifuncionales quirales.

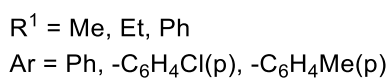
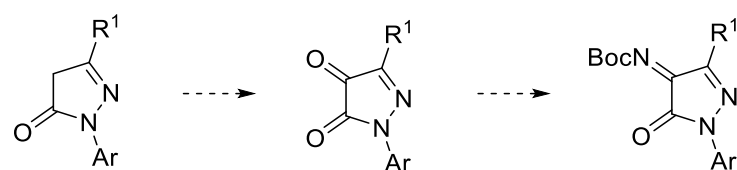
Se sintetizarán una serie de escuaramidas bifuncionales quirales, algunas de ellas ya preparadas con anterioridad en el grupo y otras nuevas, a partir de las correspondientes diaminas quirales derivadas de alcaloides de la cincona. En el Esquema 1 se recoge la estrategia que se va a utilizar para la preparación de las derivadas de quinina e hidroquinina.



**Esquema 1**

### 2.2 Síntesis de N-Boc-cetoiminas derivadas de pirazolonas.

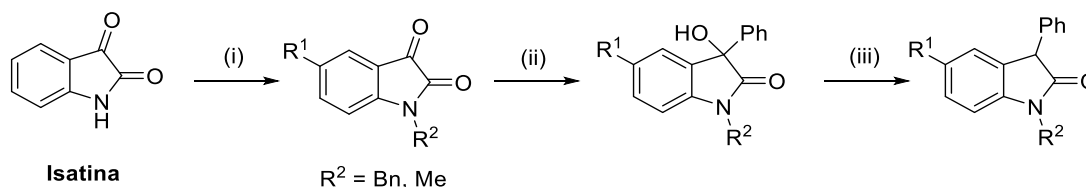
En segundo lugar, prepararemos N-Boc-cetoiminas, derivadas de pirazolonas diferentemente sustituidas mediante un procedimiento en dos etapas: transformación de las pirazolin-5-onas en las correspondientes pirazolin-4,5-dionas, seguida de reacción aza-Wittig con N-Boc-trifeniliminofosforano (Esquema 2).



**Esquema 2**

### 2.3. Síntesis de oxindoles 3-fenilsustituidos.

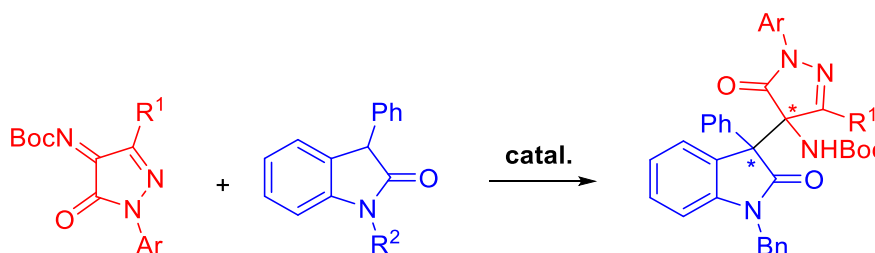
En tercer lugar, prepararemos oxindoles diferentemente sustituidos en la posición 1 a partir de la isatina comercial, mediante un procedimiento en tres etapas: (i) *N*-alquilación de la isatina de partida seguida de (ii) reacción con bromuro de fenilmagnesio y (iii) desoxigenación reductora de los alcoholes obtenidos (Esquema 3).



**Esquema 3**

### 2.4. Estudio de la actividad catalítica de los organocatalizadores bifuncionales quirales en reacciones de Mannich enantioselectivas.

Finalmente, estudiaremos la utilización de diferentes organocatalizadores en la adición de 3-ariloxindoles a *N*-Boc cetoiminas derivadas de pirazonas en reacciones diastéreo- y enantioselectivas (Esquema 4).



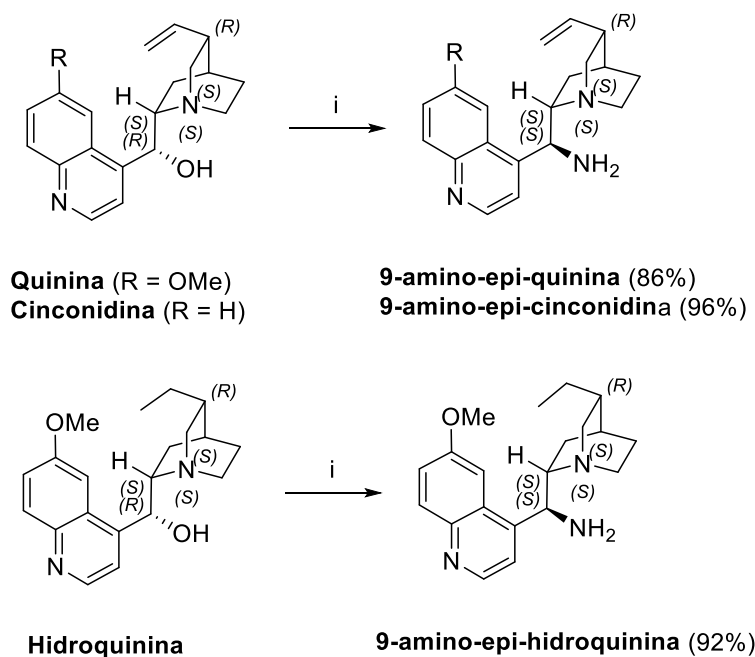
**Esquema 4**

Se realizarán estudios preliminares para determinar el catalizador más eficaz y las condiciones óptimas de reacción (disolvente, temperatura), para estudiar a continuación el alcance y limitaciones sintéticas de la misma (influencia de la naturaleza de los sustituyentes  $R^1$  y Ar de la imina y  $R^2$  del oxindol).

### 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

#### 3.1. Síntesis de escuaramidas bifuncionales quirales derivadas de quinina, hidroquinina y cinconidina.

La síntesis de 9-amino-epi-quinina, 9-amino-epi-cinconidina y de la 9-amino-epi-hidroquinina, se realizó en dos etapas, según el procedimiento descrito en la bibliografía,<sup>15</sup> con excelentes rendimientos químicos (Esquema 1). La primera etapa es una reacción de Mitsunobu, usando trifenilfosfina y azodicarboxilato de diisopropilo y difenilfosforilazida, con inversión de la configuración, seguida de una reducción posterior del grupo azida a amino mediante la reacción de Staudinger. Las diaminas obtenidas, purificadas mediante una extracción ácido-base, se utilizaron en la preparación de las escuaramidas sin necesidad de purificación adicional.

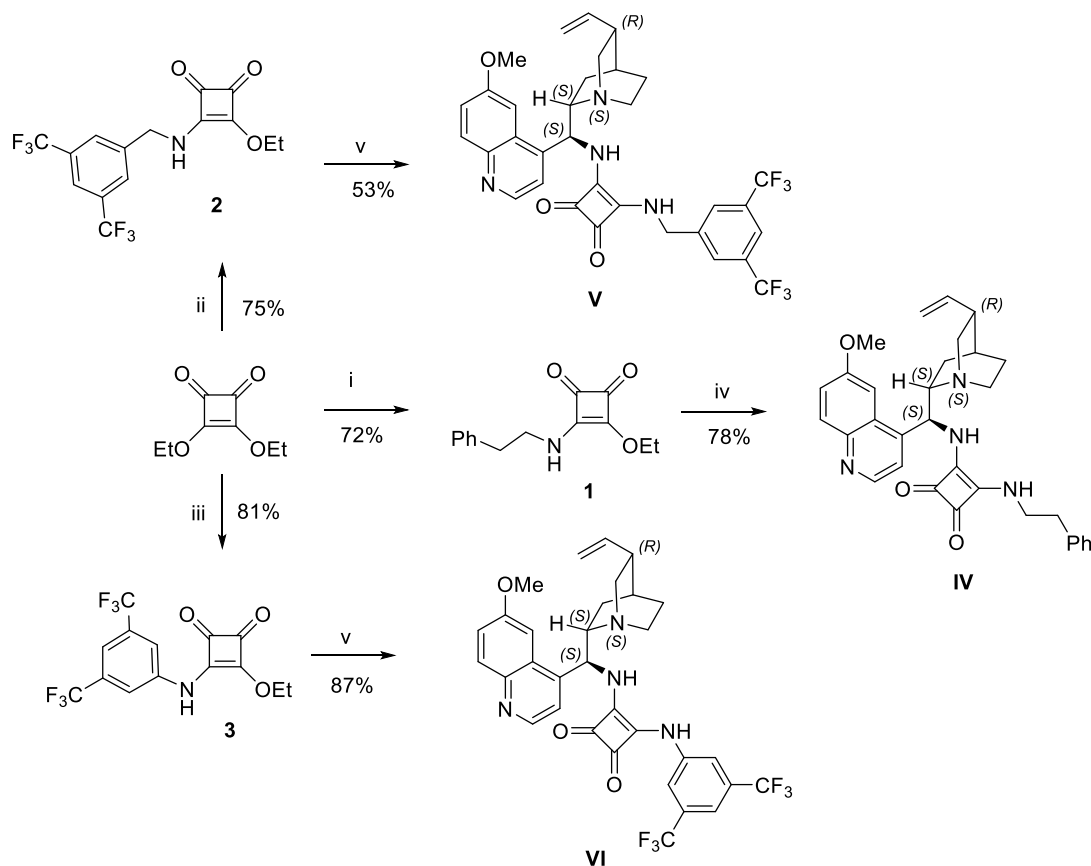


**Esquema 1.** *Reactivos y condiciones:* (i) 1. DIAD, (PhO)<sub>2</sub>PON<sub>3</sub>, PPh<sub>3</sub>, THF. 2. PPh<sub>3</sub>. 3. H<sub>2</sub>O.

La preparación de las escuaramidas **IV**, **V** y **VI**, derivadas de la quinina, se resume en el Esquema 2. La reacción del escurato de dietilo con 1.05 equiv de fenetilamina, 3,5-bis(trifluorometil)bencilamina, o 3,5-bis(trifluorometil)anilina en diclorometano a temperatura ambiente proporcionó las semiescuaramidas **1-3**, con buenos rendimientos químicos. La reacción posterior de éstas con cantidades

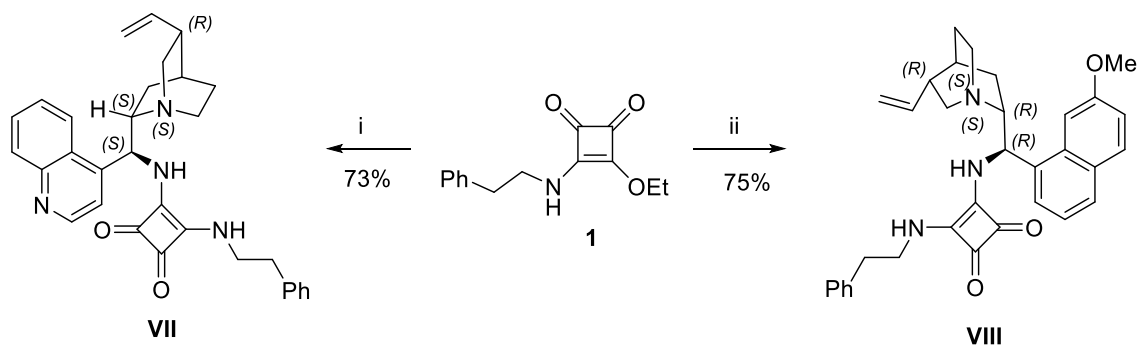
<sup>15</sup> A. Genoni, M. Benaglia, E. Mattiolo, S. Rossi, L. Raimondi, P. C. Barrulas, A. J. Burke. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 5752.

equimolares de la 9-amino-(9-deoxi)epiquinina en diclorometano o metanol condujo a las escuaramidas **IV**, **V** y **VI**.



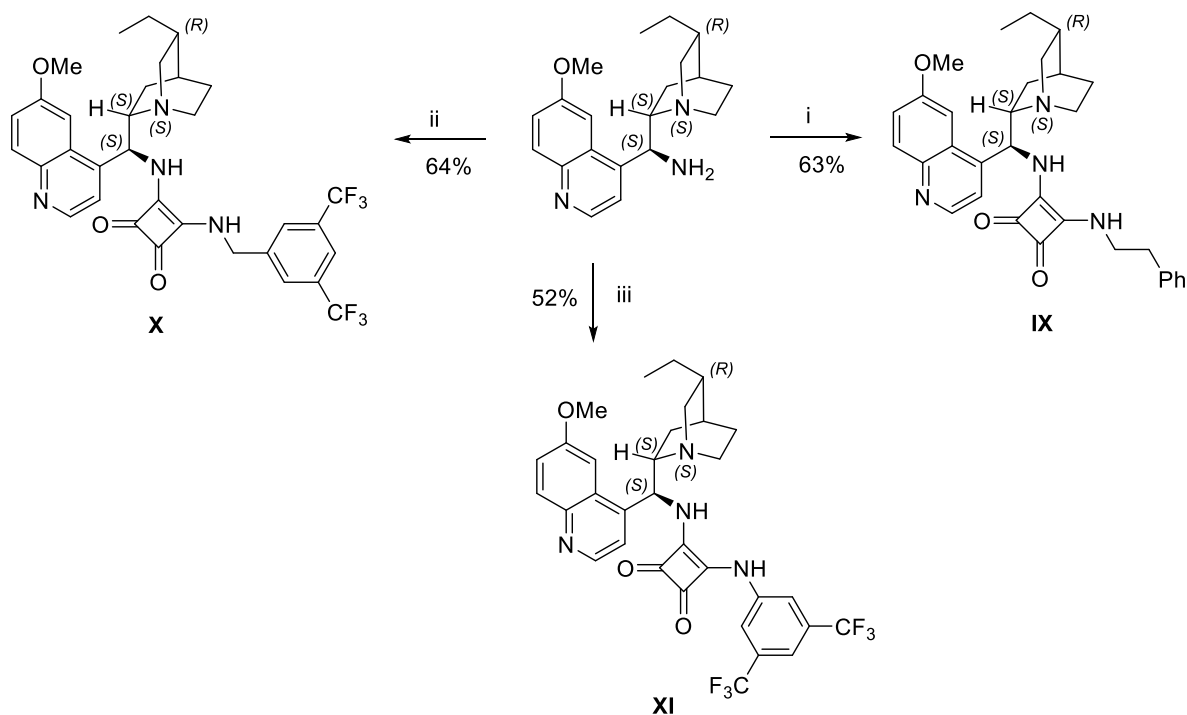
**Esquema 2.** *Reactivos y condiciones:* (i)  $\text{Ph}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$  (1.05 equiv),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ta, 48h. (ii) 3,5-bis(trifluorometil)bencilamina, (1.05 equiv),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ta, 48h. (iii) 3,5-bis(trifluorometil)anilina (1.05 equiv),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$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

Las escuaramidas **VII**, derivada de la de la cinconidina, y **VIII**, derivada de la quinidina (pseudoenantiómera de la quinina), se prepararon de un modo referible al descrito para la preparación de **IV** (Esquema 3). La reacción de la semiescuaramida **1** con la 9-amino-(9-deoxi)epicinconidina o con la 9-amino-(9-deoxi)epiquinidina en metanol o diclorometano a temperatura ambiente proporcionó ambos organocatalizadores con buenos rendimientos químicos.



**Esquema 3.** *Reactivos y condiciones:* (i) 9-amino-(9-deoxi)epicinconidina (1.0 equiv), MeOH, ta, 48h. (v) 9-amino-(9-deoxi) epiquinidina (1.0 equiv), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ta, 48h.

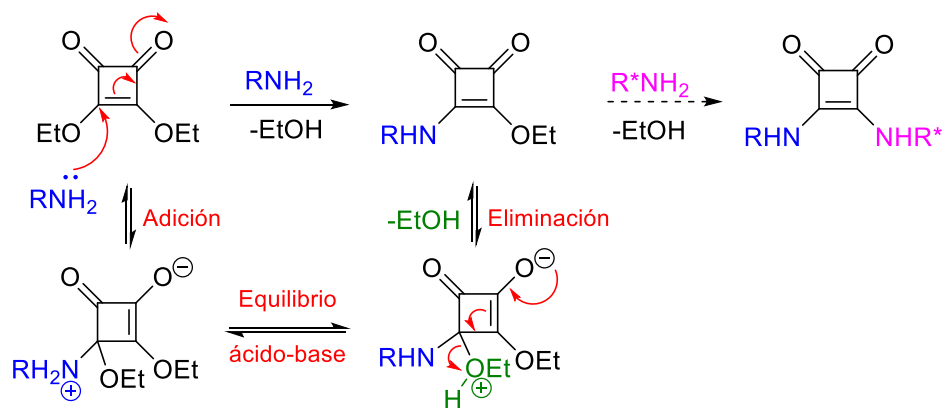
Finalmente, las escuaramidas **IX**, **X** y **XI**, derivadas de la hidroquinina, se prepararon de manera análoga a las derivadas de la quinina mediante reacción con las semiescuaramidas **1-3** (Esquema 4).



**Esquema 4.** *Reactivos y condiciones:* (i) **1** (1.0 equiv), MeOH, ta, 48h. (ii) **2** (1.0 equiv), MeOH, ta, 48h. (iii) **3** (1.0 equiv), MeOH, ta, 48h.

En el Esquema siguiente se propone un mecanismo que explica la preparación de las escuaramidas sintetizadas mediante reacción secuencial del escuarato de dietilo con las aminas correspondientes. La sustitución de los grupos etoxi del escuarato por

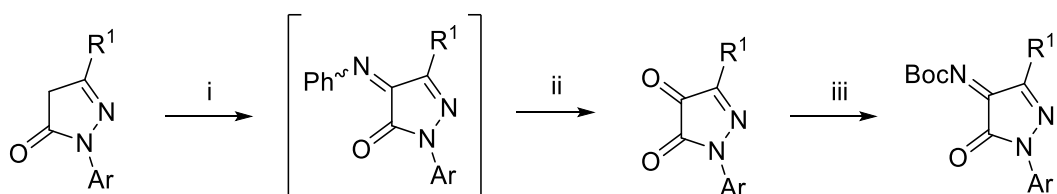
grupos amino tiene lugar a través de un mecanismo de adición-eliminación, característico de las sustituciones nucleofílicas en carbono insaturado.



Esquema 5

### 3.2. Síntesis de N-Boc cetoiminas derivadas de pirazolonas.

La síntesis de las 1*H*-pirazol-4,5-dionas (**5a-e**) se realizó en dos etapas: (i) condensación de las pirazolonas **4a-e** con nitrosobenceno en metanol a reflujo catalizada por  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , y (ii) hidrólisis ácida subsiguiente de las feniliminas intermediarias obtenidas a las dionas finales (Esquema 6). Éstas se convirtieron posteriormente en las N-Boc cetoiminas **6a-e** mediante una reacción aza-Wittig con N-Boc-trifeniliminofosforano en 1,4-dioxano a reflujo, según el procedimiento descrito por Enders.<sup>2</sup>



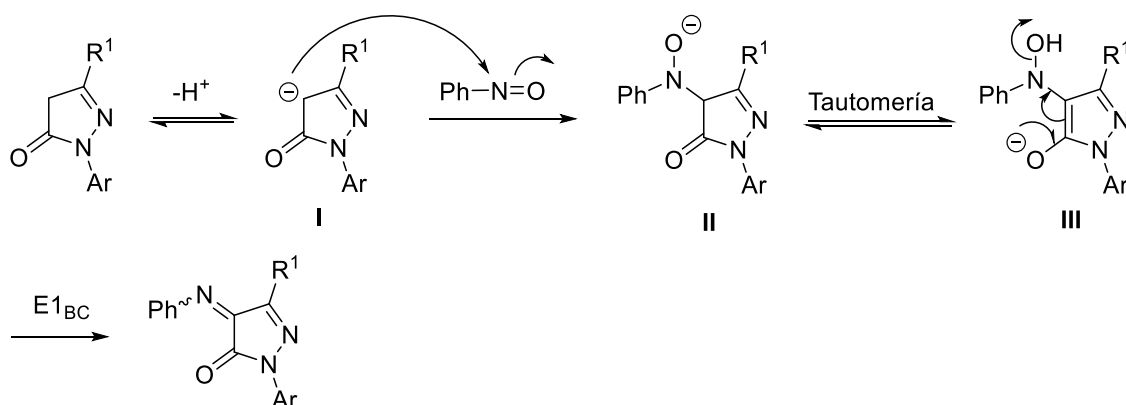
**4a:** R = Me; Ar = Ph  
**4b:** R = Me; Ar =  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$  (*p*)  
**4c:** R = Me; Ar =  $\text{C}_6\text{H}_4\text{Me}$  (*p*)  
**4d:** R = Et; Ar = Ph  
**4e:** R = Ph; Ar = Ph

**5a** (42%)                      **6a** (87%)  
**5b** (39%)                      **6b** (83%)  
**5c** (45%)                      **6c** (78%)  
**5d** (40%)                      **6d** (65%)  
**5e** (47%)                      **6e** (70%)

**Esquema 6.** *Reactivos y condiciones:* (i) 1.  $\text{PhNO}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (20 mol%), MeOH, reflujo. 2. 2*N* HCl, THF, ta. (ii)  $\text{BocN=PPh}_3$ , 1,4-dioxano, reflujo.

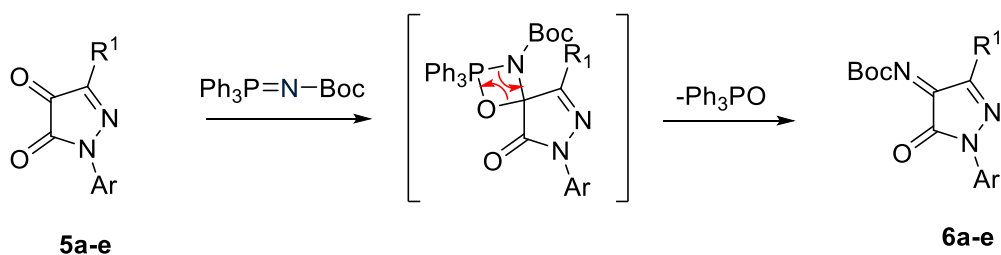


El mecanismo de la reacción de condensación de la pirazolona con nitrosobenceno es referible al de la condensación aldólica (Esquema 7). En la primera etapa, el carbonato potásico remueve el hidrógeno en  $\alpha$  de la pirazolona para generar un enolato (**I**) que se adiciona al nitrosobenceno para formar el intermedio **II**. Éste se transforma en el nitrosoenolato **III**, mediante un equilibrio tautomérico catalizado por base, que proporciona la fenilimina final mediante una eliminación E1<sub>CB</sub>.



Esquema 7

En el Esquema 8 se muestra el mecanismo de la reacción de la reacción aza-Wittig de las pirazolin-4,5-dionas con N-Boc-trifeniliminofosforano. Las reacciones de Aza-Wittig son similares a las reacciones de Wittig y también implican la reacción de un iluro de fosfonio, en este caso un iminofosforano, con el grupo carbonilo de la pirazolin-4,5-diona para formar el doble enlace carbono-nitrógeno de la Boc-imina junto con un subproducto como el óxido de trifenilfosfina.

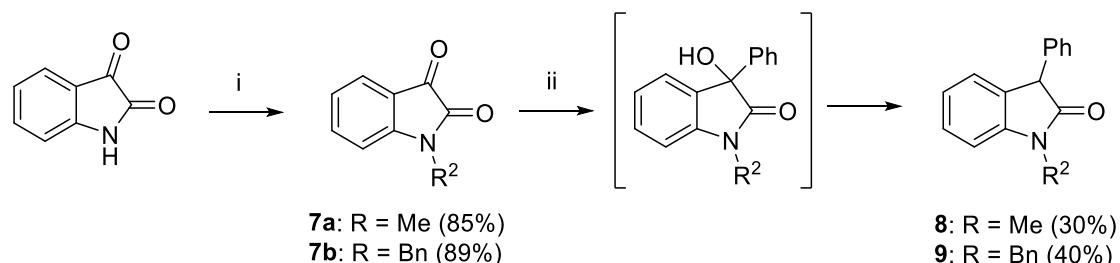


Esquema 8

### 3.3. Síntesis de 3-feniloxindoles N-sustituídos.

La síntesis de los 3-feniloxindoles N-metil y N-bencil sustituidos (**8a-b**), se ha realizado a través de un proceso en tres etapas según el procedimiento descrito por

Trost<sup>16</sup> : (i) *N*-alquilación de la isatina con ioduro de metilo o bromuro de bencilo en presencia de NaH como base en THF-DMF; (ii) adición nucleófila de bromuro de fenilmagnesio e hidrólisis posterior y (iii) desoxigenación reductora de los 3-hidroxiderivados obtenidos con SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O en HOAc a 110 °C (Esquema 9).



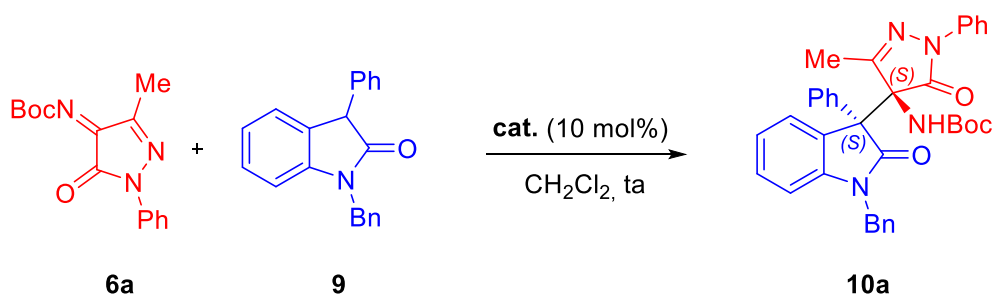
**Esquema 9.** *Reactivos y condiciones:* (i) NaH (1.1 equiv.), MeI o BnBr (1.1 equiv.), DMF-THF, 0 °C. (ii) 1. PhMgBr (2.0 equiv.), THF, 0 °C. 2. NH<sub>4</sub>Cl. 3. SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (2 equiv.), HOAc, 110 °C, 2h.

### 3.4. Reacción de Mannich enantioselectiva de *N*-Boc cetoiminas derivadas de pirazolonas con 3-ariloxindoles.

#### 3.4.1. Screening de organocatalizadores.

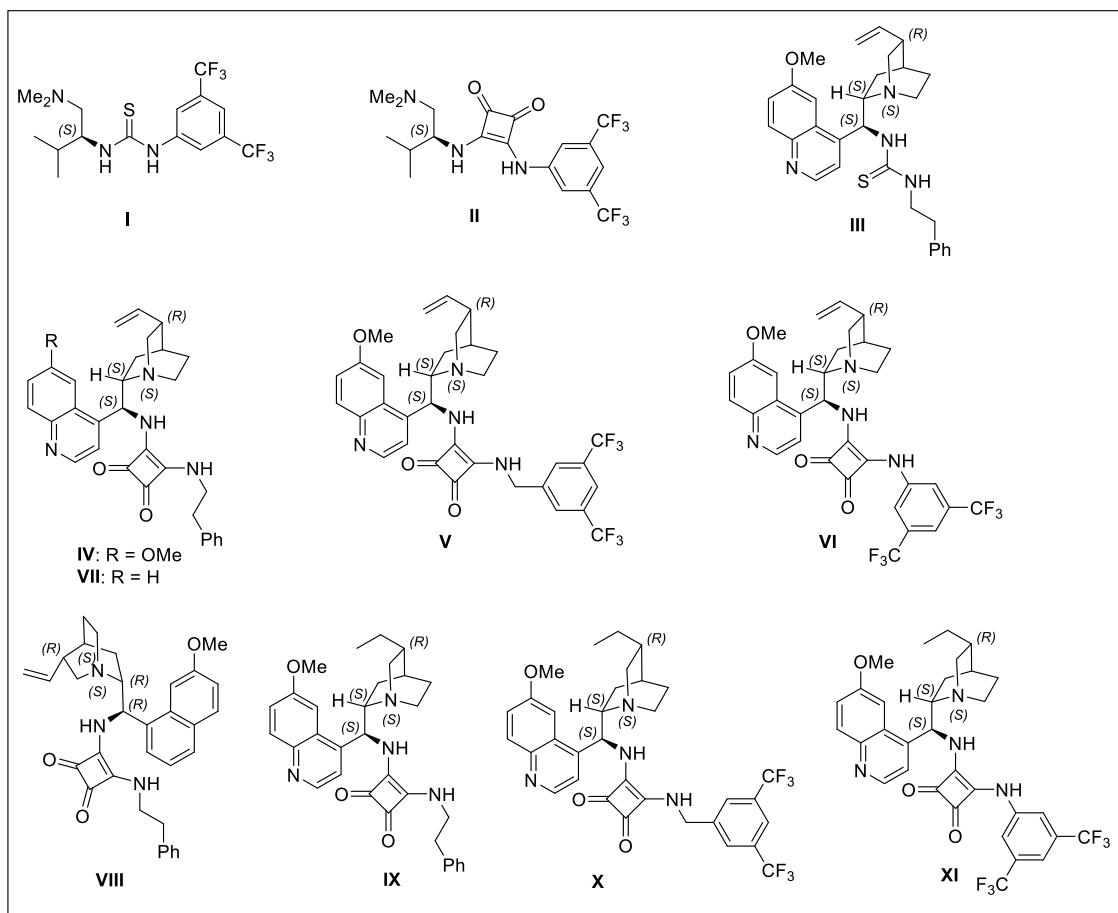
Como reacción modelo elegimos la reacción de la *N*-Boc cetoimina **6a**, 3-metil sustituida, con el 1-bencil-3-feniloxindol (**9**) en diclorometano y a temperatura ambiente, en presencia de diferentes organocatalizadores bifuncionales quirales. Los excesos enantioméricos de los aductos obtenidos se determinaron mediante HPLC quiral<sup>17</sup>. Los resultados obtenidos en el estudio realizado se resumen en la Tabla 1.

**Tabla 1.** Estudio comparativo de la actividad catalítica de diferentes tioureas y escuaramidas bifuncionales quirales en la reacción de la Boc-cetoimina **6a** con el oxindol **9**.<sup>a</sup>



<sup>16</sup> B. M. Trost, J. Xie, J. D. Sieber. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20611.

<sup>17</sup>El aducto racémico se sintetizó previamente utilizando la tiourea aquiral derivada de la *N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>-dimetiletilendiamina como catalizador.



Entrada <sup>a</sup>	Catalizador	t (h)	10a (%) <sup>b</sup>	dr <sup>c</sup>	er <sup>d</sup>
1	<b>I</b>	6	55	>20:1	48:52
2	<b>II</b>	2	58	>20:1	45:55
3	<b>III</b>	4	71	>20:1	45:55
4	<b>IV</b>	2	80	>20:1	38:62
5	<b>V</b>	2	82	>20:1	40:60
6	<b>VI</b>	2	40	>20:1	42:58
7	<b>VII</b>	2	52	>20:1	36:64
8 <sup>e</sup>	<b>VIII</b>	2	79	>20:1	63:37
9	<b>IX</b>	2	66	>20:1	<b>33:67</b>
10	<b>X</b>	2	88	>20:1	37:63
11	<b>XI</b>	2	74	>20:1	39:61

<sup>a</sup>Reacciones realizadas con 0.11 mmol de Boc-imina, 0.1 mmol de oxindol y 0.01 mmol de organocatalizador en 1 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente. <sup>b</sup>Rendimiento aislado. <sup>c</sup>Determinado mediante <sup>1</sup>H-RMN. <sup>d</sup>Determinado mediante HPLC quiral. <sup>e</sup>Reacción realizada en tolueno.

Los ensayos realizados con la tiourea **I** y la escuaramida **II**, derivadas ambas de la *L*-valina, proporcionaron el aducto **10a** como único diastereoisómero, pero con baja enantioselectividad. No obstante, se observa una ligera superioridad de la escuaramida

(er 45:55, entrada 2) sobre la tiourea, conduciendo esta última a una mezcla cuasi racémica (er 48:52, entrada 1).

Las reacciones realizadas posteriormente con la tiourea **III** y con la escuaramida **IV**, derivadas de la quinina, (entradas 3 y 4) muestran de nuevo la superioridad de las escuaramidas sobre las tioureas en esta reacción., obteniendo con la escuaramida **IV** el aducto **10a** como único diastereoisómero y una er de 38:62 (entrada 4). La sustitución del resto fenetilo de esta escuaramida, por restos 3,5-bis(trifluorometil)bencilo y 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, más polares, no condujeron a mejora alguna en la relación enantiomérica (escuaramidas **V** y **VI**, entradas 5 y 6). Una ligera mejora en la enantioselectividad se obtuvo con la escuaramida **VII**, derivada de la cinconidina (er 36:64, entrada 7) La escuaramida **VIII**, derivada de la quinidina y pseudoenantiómera de **IV**, proporcionó, como era de esperar, el aducto enantiómero (*ent*-**10a**) con análoga diastéreo- y enantioselectividad (er 63:37) a la conseguida con **IV** en parecidas condiciones de reacción (entrada 8).

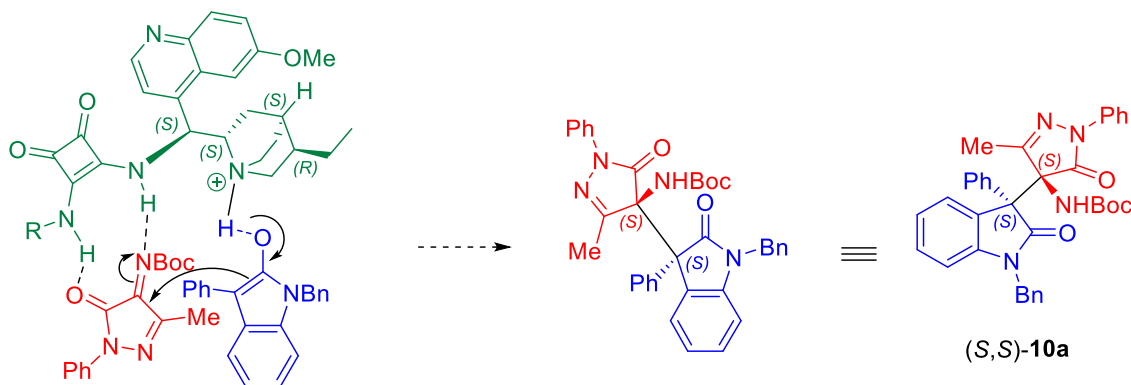
Finalmente, realizamos ensayos con las escuaramidas **IX**, **X** y **XI**, derivadas de la hidroquinina, obteniendo de nuevo la mejor relación enantiomérica con la escuaramida **IX**, sustituida por un grupo fenetilo (er 33:67, entrada 9). Estudios recientes publicados han observado que la sustitución del grupo vinilo por un grupo etilo en el anillo de la quinuclidina conduce a un ligero aumento de la basicidad del nitrógeno de la amina terciaria.<sup>18</sup> No sólo el sustituyente alifático de la unidad de quinuclidina tiene efecto sobre la basicidad, sino también los grupos de la posición C9 de la cincona, ya que estos grupos y los sustituyentes alifáticos son prácticamente equidistantes del nitrógeno de quinuclidina.

La configuración del aducto **10a**, obtenido con la escuaramida **IX**, derivada de la hidroquinina, se puede proponer de manera tentativa como (*S,S*) de acuerdo con el modelo de activación propuesto por Yuan,<sup>5</sup> en el que la activación mediante enlace de hidrógeno de la N-Boc cetoimina **6a** por el grupo escuaramida del catalizador **IX** facilita el ataque nucleofílico del enolato del 3-feniloxindol **9** por la cara-*Re* del grupo imina, conduciendo al aducto deseado con una configuración específica (Figura 1). Esta

---

<sup>18</sup> S. Nagy, Z. Fehér, G. Dargó J. Barabás, Z. Garádi, B. Mátravölgyi, P. Kisszékelyi, G. Dargó, P. Huszthy, T. Höltzl, G. T. Balogh, J. Kupai. *Materials* **2019**, *12*, 3034.

configuración deberá de ser confirmada más adelante mediante análisis de difracción de rayos X.



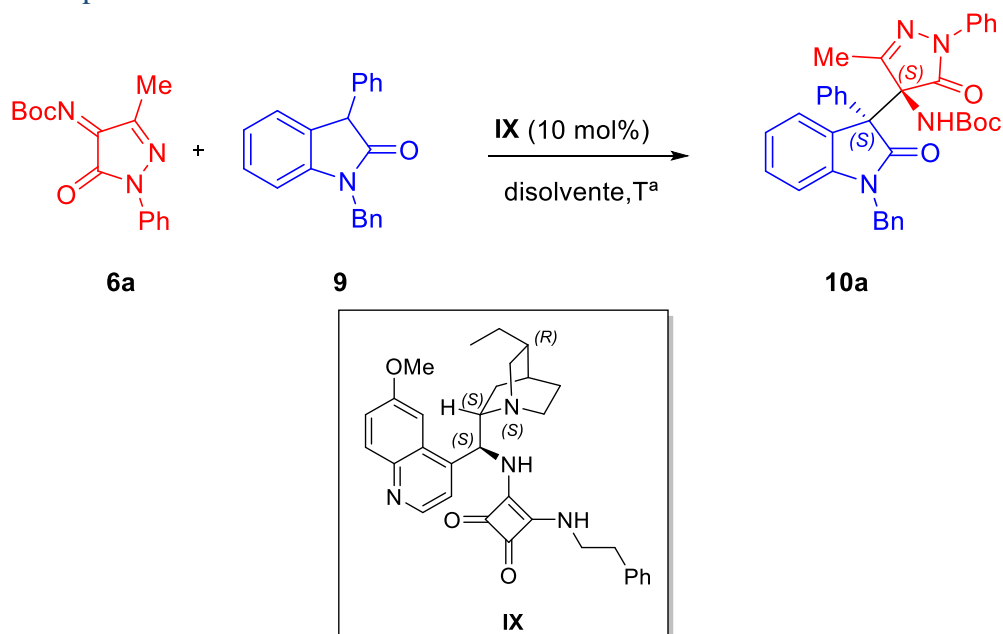
Ataque por la cara Re

Figura 1

### 3.4.2. Optimización de las condiciones de reacción.

Para mejorar aún más el rendimiento y la relación enantiomérica, estudiamos la posible optimización de las condiciones de reacción utilizando diferentes disolventes y variando la temperatura en presencia de la escuaramida **IX**, el mejor organocatalizador de todos los ensayados. Los resultados de los ensayos realizados se recogen en la Tabla 2. En todos ellos se obtuvo el aducto **10a** como único diastereoisómero.

Tabla 2. Optimización de las condiciones de reacción.



Entrada <sup>a</sup>	Disolv.	T <sup>a</sup> (°C)	t (h)	10a (%) <sup>b</sup>	dr <sup>c</sup>	er <sup>d</sup>
1	DCM	ta	2	66	>20:1	33:67
2	PhMe	ta	4	72	>20:1	30:70
3	PhMe	-18	6	89	>20:1	29:71
4	PhMe	-78 a ta	12	79	>20:1	27:73
5	Et <sub>2</sub> O	ta	6	75	>20:1	38:62
6	MTBE	ta	3	48	>20:1	37:63
7	THF	ta	2	89	>20:1	35:65
8	1,4-dioxano	ta	3	75	>20:1	28.5:71.5
9	MeCN	ta	2	72	>20:1	33:67
10	EtOAc	ta	4	85	>20:1	29:71
11	CHCl <sub>3</sub>	ta	3	41	>20:1	<b>25:75</b>
12	DCE	ta	2	85	>20:1	<b>25:75</b>
13	DCE	-18	6	51	>20:1	29:71
14	DCE	-48 to -18	24	41	>20:1	27:73
15 <sup>e</sup>	DCE	ta	2	68	>20:1	27:73

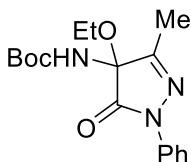
<sup>a</sup>Reacción llevada a cabo con 0.1 mmol de oxindol, 0.011 mmol de imina y 0.01 mmol de escuaramida **IX** en 1 mL de disolvente a temperatura ambiente. <sup>b</sup>Rendimiento aislado. <sup>c</sup>Determinado mediante <sup>1</sup>H-RMN. <sup>d</sup>Determinado mediante HPLC quiral. <sup>e</sup>Reacción realizada en presencia de un 5% catalizador.

El ensayo realizado en tolueno condujo a un aumento ligero de la relación enantiomérica (er 30:70, entrada 2). Intentos de mejorar la enantioselectividad de la reacción bajando la temperatura de reacción a -18 °C o a -78 °C (a esta temperatura la reacción no evoluciona después de 4h), apenas mejoraron la relación enantiomérica y sí supusieron un incremento del tiempo de reacción (entradas 3-4).

Seguidamente, realizamos ensayos en diferentes éteres acíclicos (Et<sub>2</sub>O y MTBE) y cíclicos (THF y 1,4-dioxano) (entradas 5-8), obteniendo en 1,4-dioxano una er de 29:71, análoga a la conseguida en tolueno a -18 °C (comparar entradas 3 y 8). Otros ensayos realizados en disolventes más polares como acetonitrilo o acetato de etilo, no mejoraron los conseguidos con 1,4-dioxano (comparar entradas 9-10 con entrada 8).

Finalmente realizamos ensayos en otros disolventes halogenados: cloroformo y 1,2-dicloroetano (DCE). Con ambos obtuvimos una relación enantiomérica de 25:75, superior a la conseguida hasta el momento (ver entradas 11-12). El peor rendimiento obtenido en cloroformo se debió a la formación de un producto secundario producido en la reacción de la cetoimina **6a** con las trazas de etanol utilizadas como estabilizante de

este disolvente (Figura 2).<sup>19</sup> Intentos adicionales de mejorar la enantioselectividad en DCE disminuyendo la temperatura de reacción a -18 y a -48 °C, resultaron de nuevo fallidos (entradas 13-14). La reacción se puede realizar en DCE en presencia de sólo un 5% de escuaramida **IX** en análogo tiempo de reacción, pero a costa de una pequeña erosión en la enantioselectividad (er 27:73, entrada 15)

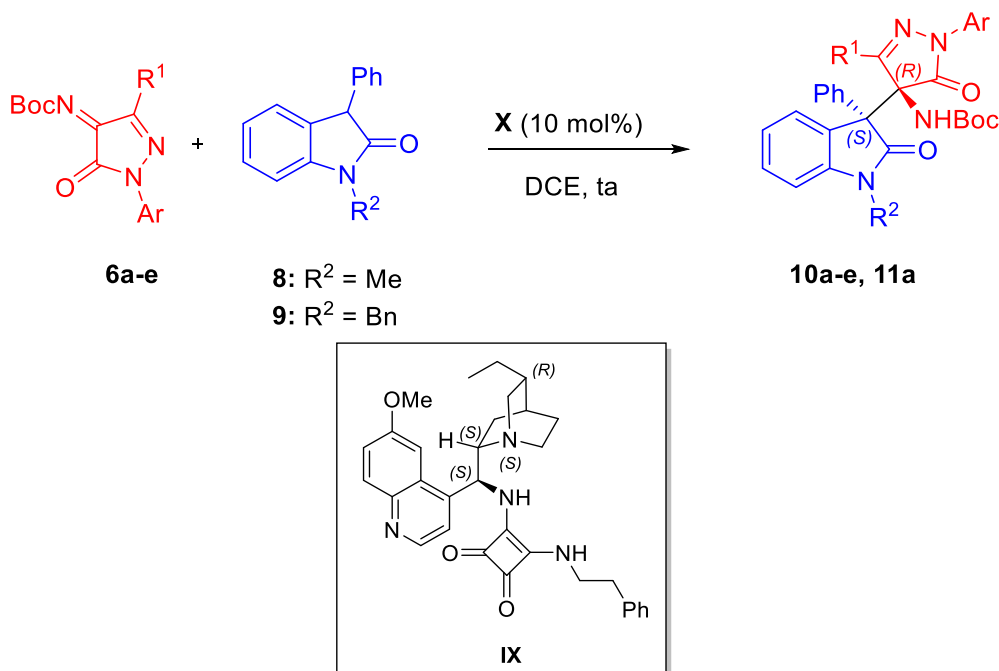


**Figura 2**

### 3.4.3. Estudio del alcance de la reacción.

Después de la optimización, enfocamos nuestro estudio en el alcance de la reacción haciendo reaccionar cetoiminas **6a-e** diferentemente sustituidas con los oxindoles **8-9** en presencia de la escuaramida **IX** (Tabla 3). Para ello realizamos diferentes ensayos en las condiciones óptimas de reacción: 10% de catalizador, DCE como disolvente y temperatura ambiente.

**Tabla 3.** Alcance de la reacción.



<sup>19</sup> El ensayo posterior realizado con cloroformo estabilizado con amileno condujo a la formación del aducto **10a** como único producto de reacción.

Entrada <sup>a</sup>	R <sup>1</sup>	Ar	R <sup>2</sup>	t (h)	10 (%) <sup>b</sup>	dr <sup>c</sup>	er <sup>d</sup>
1	Me	Ph	Bn	2	<b>10a</b> (85)	>20:1	25:75
2	Me	Ph	Me	2	<b>11a</b> (75)	>20:1	32:68
3	Me	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Bn	2	<b>10b</b> (95)	>20:1	30:70
4	Me	4-MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Bn	2.5	<b>10c</b> (84)	>20:1	23:77
5	Et	Ph	Bn	3	<b>10d</b> (60)	>20:1	35:65
6	Ph	Ph	Bn	6	<b>10e</b> (42)	>20:1	52:48

<sup>a</sup>Reacción llevada a cabo con 0.1 mmol de oxindol, 0.011 mmol de imina y 0.01 mmol de escaramida **IX** en 1 mL de disolvente a temperatura ambiente. <sup>b</sup>Rendimiento aislado. <sup>c</sup>Determinado mediante <sup>1</sup>H-RMN. <sup>d</sup>Determinado mediante HPLC quiral.

La reacción de la imina **6a** con el oxindol **8**, N-metil sustituido, condujo al aducto **11a** como único diastereoisómero, pero con relación enantiomérica (er 32:68) inferior a la conseguida con el oxindol N-bencil sustituido **9** (comparar entradas 1-2).

A continuación, estudiamos la reacción con las iminas **6b-c**, diferentemente sustituidas en el nitrógeno de la pirazolona, obteniendo los correspondientes aductos **10b-c** como únicos diastereoisómeros y con buen rendimiento químico (entradas 3-4). Como puede observarse, la presencia de un grupo electrodonador (Me) en la posición *para* del anillo de benceno proporciona un ligero incremento en la relación enantiomérica (er 23:77, entrada 4). El efecto contrario se observa con la sustitución por un grupo electroaceptor, como el cloro (er 30:70, entrada 3).

Finalmente, la sustitución del grupo metilo de la posición C3 de la N-Boc cetoimina por un grupo Et o Ph (más voluminosos) condujo en ambos casos a una disminución de la enantioselectividad (ver entradas 5-6) y en el caso del fenilo, a una más baja reactividad que se refleja en el menor rendimiento químico.



## CONCLUSIONES

---

1. Se han sintetizado cuatro nuevas escuaramidas bifuncionales quirales: **IV**, **VII**, **VIII** y **IX** (derivadas de la quinina, cinconidina, quinidina e hidroquinina), con un resto fenetilo, que se han empleado junto a otras ya descritas como organocatalizadores en reacciones de Mannich diastereo- y enantioselectivas realizadas con N-Boc cetoiminas derivadas de pirazolonas, que permiten la preparación de amino-pirazolona-oxindoles con dos estereocentros cuaternarios adyacentes.
2. Se ha estudiado la actividad catalítica de diferentes tioureas y escuaramidas bifuncionales en la reacción de la N-Boc cetoimina derivada de la 3-metilpirazolona con 1-bencil-3-feniloxindol, obteniendo el aducto correspondiente con buen rendimiento químico, excelente diastereoselectividad ( $dr > 20:1$ ) y moderada enantioselectividad. Se ha observado la superioridad como organocatalizadores de las escuaramidas frente a las tioureas en esta reacción, obteniendo la mejor relación enantiomérica con la escuaramida **IX**, derivada de la hidroquinina.
3. Con la escuaramida **IX** se ha realizado un estudio de optimización de las condiciones de reacción (disolvente, temperatura y % de catalizador). Los mejores resultados se han conseguido en 1,2-dicloroetano a temperatura ambiente. La carga de catalizador se puede reducir al 5% sin afectar al tiempo de reacción, pero a costa de una ligera disminución de la relación enantiomérica.
4. Se ha estudiado el alcance de la reacción haciendo reaccionar N-Boc cetoiminas diferentemente sustituidas en las posiciones 1 y 3 con 3-feniloxindoles N-bencil o N-metil sustituidos en las condiciones optimizadas de reacción. En todas las reacciones se obtuvo el aducto deseado como único diastereoisómero y buen rendimiento químico pero moderada enantioselectividad. El mejor resultado se consiguió con la pirazolona sustituida en posición 1 por un grupo *p*-metilfenilo ( $er$  23:77). El aumento del tamaño del sustituyente en la posición 3 de la N-Boc cetoimina o el cambio del sustituyente nitrogenado del oxindol por un grupo metilo condujo a una disminución de la enantioselectividad.



## EXPERIMENTAL

---

### ***General***

<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, 400 MHz) and <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, 101 MHz) spectra were recorded in CDCl<sub>3</sub> or DMSO-d<sub>6</sub> as solvent (Laboratory of Instrumental Techniques, University of Valladolid). Chemical shifts for protons are reported in ppm from TMS with the residual CHCl<sub>3</sub> resonance as internal reference. Chemical shifts for carbons are reported in ppm from TMS and are referenced to the carbon resonance of the solvent. Data are reported as follows: chemical shift, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, br = broad signal), coupling constants in Hertz, and integration. Specific rotations were measured on a Perkin-Elmer 341 digital polarimeter using a 5-mL cell with a 1-dm path length, and a sodium lamp, and concentration is given in g per 100 mL. Infrared spectra were recorded on a Perkin-Elmer Spectrum One FT-IR spectrometer and are reported in frequency of absorption (only the structurally most important peaks are given). Melting points were obtained with a micro melting point Leica Gallen III apparatus and are uncorrected.

Flash chromatography was carried out using silica gel (230-240 mesh). Chemical yields refer to pure isolated substances. TLC analysis was performed on glass-backed plates coated with silica gel 60 and an F<sub>254</sub> indicator, and visualized by either UV irradiation or by staining with phosphomolybdic acid solution. Chiral HPLC analysis was performed on a JASPO HPLC system (JASCO PU-2089 pump and UV-2075 UV/Vis detector) equipped with a quaternary pump, using a Lux-Amylose-1, Lux-i-Amylose-1 analytical columns (250 x 4.6 mm). UV detection was monitored at 254 nm. ESI mass spectra were obtained on an Agilent 5973 inert GC/MS system.

Commercially available organic and inorganic compounds were used without further purification. Solvents were dried and stored over microwave-activated 4 Å molecular sieves. N-Boc-triphenyliminophosphorane,<sup>20</sup> pyrazolones **4d-e**,<sup>21</sup> N-methyl and N-benzyl isatin (**7a-b**),<sup>22</sup> thioureas **I**<sup>23</sup> and **III**,<sup>24</sup> squaramide **II**<sup>25</sup> were prepared according

---

<sup>20</sup> P. Calí, M. Begtrup. *Synthesis*. **2002**, 63.

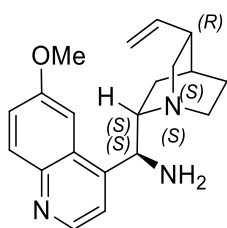
<sup>21</sup> X. Li, F.-Y. Chen, J.-W. Kang, J. Zhou, C. Peng, W. Huang, M.-K. Zhou, G. He, B. H. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 9138.

<sup>22</sup> D.J. Vyas, R. Fröhlich, M. Oestreich. *J. Org. Chem.* **2010**, 6720.

<sup>23</sup> R. Pedrosa, J. M. Andrés, R. Manzano. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5116.

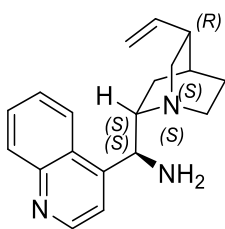
to literature procedures. Racemic mixture was synthesized according to general procedure using an aquiral bifunctional thiourea derived from  $N^l, N^l$ -dimethylethane-1,2-diamine<sup>26</sup> (0.01 mmol) as catalyst.

- **9-Amino-(9-deoxy)epiquinine.**<sup>15</sup>



Quinine (2.5 g, 7.7 mmol) and triphenylphosphine (2.42 g, 9.24 mmol) were dissolved in dry THF (40 mL) and the solution was cooled to 0 °C. Diisopropyl azidocarboxylate (1.82 mL, 9.24 mmol) was added in one portion. A solution of diphenyl phosphoryl azide (2.0 mL, 7.35 mmol) in dry THF (16 mL) was then added dropwise at 0 °C. The mixture was allowed to warm to room temp. After stirring for 12 h, the solution was heated at 75 °C for 2h. Triphenylphosphine (2.6 g, 10.01 mmol) was then added and heating was maintained until the gas evolution had ceased (2 h). The solution was cooled to room temperature, water (2.0 mL) was added, and the solution was stirred for 3h. Solvents were removed in *vacuo* and the residue was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 mL) and diluted hydrochloric acid 2M (40 mL). The aqueous phase was washed with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 30 mL) and then alkalized with an excess of aqueous ammonia solution (30%) and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 30 mL). The CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> solutions were dried with MgSO<sub>4</sub> and concentrated to afford 2.20 g (6.88 mmol, 88% yield) of the diamine as a yellow viscous oil. The compound was pure enough to be used for the next reaction. The <sup>1</sup>H-NMR spectrum of the product was matched with reported.<sup>15</sup>

- **9-Amino-(9-deoxy)epicinchonidine.**<sup>15</sup>



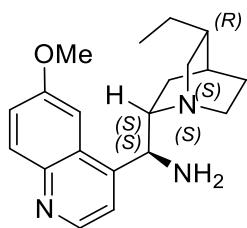
9-Amino-(9-deoxy)epicinchonidine was prepared from cinchonidine (2.3 g, 7.7 mmol) by the procedure described for 9-amino-(9-deoxy)epiquinine to afford 2.18 g (7.43 mmol, 96 % yield) of the diamine as a yellow viscous oil. The compound was pure enough to be used for the next reaction. The <sup>1</sup>H-NMR spectrum of the product was matched with reported.<sup>15</sup>

<sup>24</sup>P. Rodríguez-Ferrer, M. Sanz-Novo, A. Maestro, J. M. Andrés, R. Pedrosa. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 3645.

<sup>25</sup>S. Chen, J. Pan, Y. Wang, Z. Zhou. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 7940.

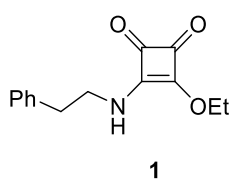
<sup>26</sup>S. M. Opalka, J. L. Steinbacher, B. A. Lambiris, D. Tyler, McQuade. *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 6503.

- **9-Amino-(9-deoxy)epihydroquinine.**<sup>27</sup>



9-Amino-(9-deoxy)epihydroquinine was prepared from hydroquinine (2.5 g, 7.7 mmol) by the procedure described for 9-amino-(9-deoxy)epiquinine to afford 2.31 g (7.1 mmol, 92 % yield) of the diamine as a yellow viscous oil. The compound was pure enough to be used for the next reaction. The <sup>1</sup>H-NMR spectrum of the product was matched with reported.<sup>27</sup>

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

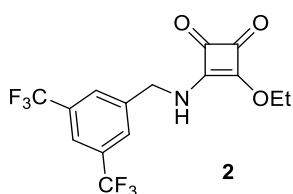


1

To a solution of diethyl squarate (955 mg, 5.60 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 mL) was added a 2-phenylethan-1-amine (712 mg, 5.88 mmol, 1.05 equiv) and the mixture was stirred at room temperature for 48 h. The reaction mixture was concentrated and purified by column chromatography on silica gel

(Hexane/EtOAc = 1:1) to afford **1** as a white solid: 989 mg (4.03 mmol, 72% yield). Mp 104-105 °C. <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.31 (m, 2H, Har), 7.25 (m, 1H, Har), 7.18 (m, 2H, Har), 6.71 (br s, 1H, NH), 4.73 (q, J = 7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.69 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.92 (t, J = 7.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.45 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 189.6 (CO), 182.6 (CO), 177.6 (C=C), 172.3 (C=C), 137.4 (Car), 128.9 (CHar), 128.7 (CHar), 126.9 (CHar), 69.7 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 46.1 (CH<sub>2</sub>N), 37.0 (CH<sub>2</sub>Ph), 15.8 (CH<sub>3</sub>) ppm. IR (ATR): 3255, 3044, 3024, 2937, 1807, 1690, 1596, 1522, 1334, 1116, 1059, 1019, 838, 751, 691 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI-QTOF) m/z: [M+H]<sup>+</sup> Calcd. For C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>3</sub> 246.1125; Found 246.1129.

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



2

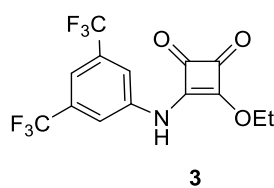
To a solution of diethyl squarate (568 mg, 3.34 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) was added a solution of (3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)methanamine (852 mg, 3.5 mmol, 1.05 equiv) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 mL) and the mixture was stirred at room temperature for 48 h. The reaction mixture was

concentrated and purified by column chromatography on silica gel (Hexane/EtOAc = 3:1 to 1:1) to afford **2** as a white solid: 920 mg (2.50 mmol, 75% yield). Mp 127-128 °C. The <sup>1</sup>H-NMR spectrum of the product was matched with reported.<sup>28</sup>

<sup>27</sup> C. Cassani, R. Martín-Rapún, E. Arceo, F. Bravo, P. Melchiorre. *Nature Protocols*, **2013**, 8(2), 325.

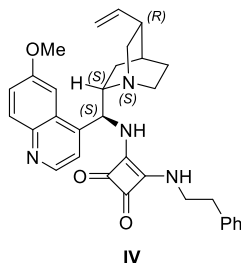
<sup>28</sup> J. M. Schnorr, D. van der Zwaag, J. J. Walish, Y. Weizmann, T. M. Swager. *Adv. Funct. Mat.* **2013**, 23, 5285.

• **3-((3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl)amino)-4-ethoxycyclobut-3-ene-1,2-dione (3).**<sup>29</sup>



To a solution of diethyl squarate (340 mg, 2.0 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (9 mL) was added a solution of 3,5-bis(trifluoromethyl)aniline (481 mg, 2.1 mmol, 1.05 equiv) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL) and the mixture was stirred at room temperature for 48 h. The reaction mixture was concentrated and purified by column chromatography on silica gel (Hexane/EtOAc = 1:1) to afford **3** as a white solid: 615 mg (1.74 mmol, 87% yield). Mp 212-213 °C. The <sup>1</sup>H-NMR spectrum of the product was matched with reported.<sup>29</sup>

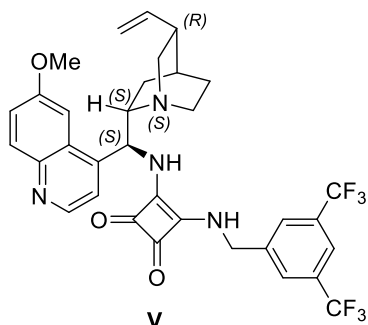
• **3-(((S)-(6-methoxyquinolin-4-yl)((1S,2S,4S,5R)-5-vinylquinuclidin-2-yl)methyl)amino)-4-(phenethylamino)cyclobut-3-ene-1,2-dione (IV).**



To a stirred solution of 9-amino-(9-deoxy)epiquinine (162 mg, 0.5 mmol) in methanol (6 mL) was added 3-ethoxy-4-(phenethylamino)cyclobut-3-ene-1,2-dione (**1**) (123 g, 0.5 mmol). After stirring for 48 h, a white precipitate formed, which was filtered and washed with methanol (3 x 5 mL) yielding the squaramide **IV** (204 mg, 0.39 mmol, 78%). Colorless solid, mp 279-280 °C.  $[\alpha]_D^{25} = +4.52$  ( $c = 0.4$ , DMSO). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.77 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H, NH), 7.95 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H, Har), 7.83 (br s, 1H, Har), 7.77 (br s, 1H, Har), 7.55 (br s, 1H, Har), 7.42 (dd,  $J = 9.2, 2.6$  Hz, 2H, Har), 7.17 (m, 5H, Har), 5.94 (m, 2H, CH=CH<sub>2</sub> and NH), 4.98 (m, 2H, CH<sub>2</sub>=CH), 3.90 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O), 3.70 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NH), 3.37 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.16 (dd,  $J = 13.6, 10.0$  Hz, 1H), 2.78 (br s, 2H), 2.61 (m, 2H), 2.25 (br s, 1H), 1.54 (br s, 1H), 1.47 (br s, 2H), 0.56 (br s, 1H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 182.8 (CO), 182.4 (CO), 168.1 (C=C), 167.0 (C=C), 158.3 (Car), 148.2 (CHar), 144.7 (Car), 144.1 (Car), 142.7 (CHar), 138.8 (Car), 131.9 (CHar), 129.1 (CHar), 128.8 (CHar), 126.7 (CHar), 122.3 (CHar), 114.7 (CH<sub>2</sub>=CH), 102.1 (CHar), 59.1 (CHN), 56.2 (CH<sub>2</sub>N), 56.1 (CH<sub>3</sub>O), 45.0 (CH<sub>2</sub>N), 40.5 (CH<sub>2</sub>), 39.8 (CHCH=CH<sub>2</sub>), 37.3 (CH<sub>2</sub>Ph), 27.8 (CH<sub>2</sub>), 26.7 (CH<sub>2</sub>) ppm. IR (ATR): 3159, 2935, 1800, 1638, 1567, 1360, 1240, 1033, 840, 747, 700 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ESI-QTOF) m/z:  $[M+H]^+$  Calcd. For C<sub>32</sub>H<sub>35</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> 523.2704; Found 523.2708.

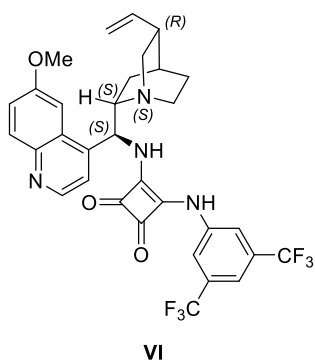
<sup>29</sup> A. Rostami, A. Ebrahimi, J. Husband, M. Usman Anwar, R. Csuk, A. Al-Harrasi. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 1881.

- **3-((3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl)amino)-4-(((S)-(6-methoxyquinolin-4-yl)((1S,2S,4S,5R)-5-vinylquinuclidin-2-yl)methyl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione (V).**<sup>30</sup>



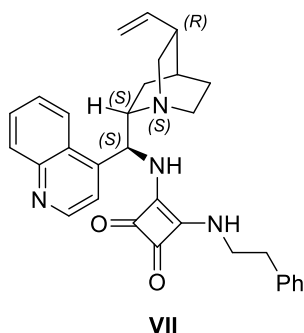
To a solution of **2** (243 mg, 0.66 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) at room temperature was added a solution of 9-amino-(9-deoxy)*epiquinine* (212 mg, 0.66 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL). After stirring the mixture for 48 h, the reaction mixture was filtered, and the filtrate dried under vacuum to afford **V** as a white solid (225 mg, 0.35 mmol, 53% yield). Mp 242-243 °C. The <sup>1</sup>H-NMR spectrum of the product was matched with reported.<sup>30</sup>

- **3-((3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)amino)-4-(((S)-(6-methoxyquinolin-4-yl)((1S,2S,4S,5R)-5-vinylquinuclidin-2-yl)methyl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione (VI).**<sup>30</sup>



To a solution of **3** (212 mg, 0.6 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) at room temperature was added a solution of 9-amino-(9-deoxy)*epiquinine* (194 mg, 0.6 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL). After stirring the mixture for 48 h, the solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/MeOH = 4:1) to afford **VI** as a yellow solid (328 mg, 0.52 mmol, 87% yield). Mp 212-213 °C [Lit.<sup>30</sup> mp 224-225 °C]. The <sup>1</sup>H-NMR spectrum of the product was matched with reported.<sup>30</sup>

- **3-(Phenethylamino)-4-(((S)-quinolin-4-yl)((1S,2S,4S,5R)-5-vinylquinuclidin-2-yl)methyl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione (VII).**

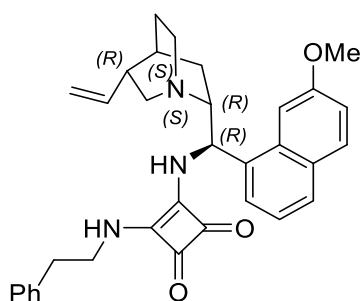


To a stirred solution of 9-amino-(9-deoxy)*epicinchonidine* (150 mg, 0.51 mmol) in MeOH (2.5 mL) was added 3-ethoxy-4-(phenethylamino)cyclobut-3-ene-1,2-dione (**1**) (125 mg, 0.51 mmol) in MeOH (1 mL). After stirring for 24 h, a white precipitate formed, which was filtered and washed with methanol (3 x 5 mL) yielding the squaramide **VII** (184 mg, 0.37 mmol, 73%). Colorless solid. Mp 280-281 °C. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -17.0 (*c* =

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

0.4, DMSO).  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8.93 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H, NH), 8.46 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H, Har), 8.05 (dd,  $J = 8.4, 1.3$  Hz, 1H, Har), 7.90 (br s, 1H, Har), 7.77 (ddd,  $J = 8.3, 6.8, 1.3$  Hz, 1H, Har), 7.67 (ddd,  $J = 8.3, 6.8, 1.4$  Hz, 1H, Har), 7.59 (br s, 1H, Har), 7.34 (br s, 1H, Har), 7.24-7.08 (m, 4H, Har), 5.94 (br s, 1H, NH), 5.87 (ddd,  $J = 17.6, 10.3, 7.7$  Hz, 1H, CH=CH<sub>2</sub>), 4.98 (dt,  $J = 17.2, 1.5$  Hz, 1H, CHH=CH), 4.92 (dt,  $J = 10.5, 1.3$  Hz, 1H, CHH=CH), 3.69 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NH), 3.34 (m, 2H), 3.14 (dd,  $J = 13.6, 10.0$  Hz, 1H, CHN), 2.77 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 2.63 (m, 2H), 2.22 (br s, 1H), 1.52 (br s, 1H), 1.47 (m, 2H), 1.33 (m, 1H), 0.60 (m, 1H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  182.6 (CO), 168.2 (C=C), 167.1 (C=C), 150.9 (CHar), 148.6 (Car), 146.1 (Car), 142.6 (CHar), 138.8 (Car), 130.4 (CHar), 129.9 (CHar), 129.1 (CHar), 128.8 (CHar), 127.5 (CHar), 126.8 (Car), 126.7 (CHar), 124.0 (CHar), 114.7 (CH<sub>2</sub>=CH), 79.6 (CHN), 59.7 (CHNH), 56.0 (CH<sub>2</sub>N), 45.0 (CH<sub>2</sub>NH), 40.5 (CH<sub>2</sub>), 39.7 (CHCH=CH<sub>2</sub>), 37.3 (CH<sub>2</sub>Ph), 27.7 (CH), 26.4 (CH<sub>2</sub>) ppm. **IR** (ATR): 3136, 2942, 1804, 1634, 1561, 1478, 1453, 1359, 768, 750, 699  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS** (ESI-QTOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd. For  $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_2$  493.2604; Found 493.2613.

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



**VIII**

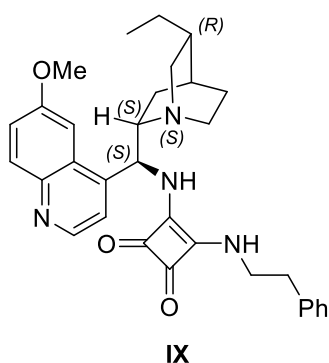
To a solution of **1** (285 mg, 1.16 mmol) at room temperature was added a solution of 9-amino-(9-deoxy)epiquinidine (375 mg, 1.16 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6 mL). After stirring the mixture for 48 h, the solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/MeOH = 4:1) to afford **VIII** as a yellow solid (455

mg, 0.87 mmol, 75% yield). Mp 136-137  $^\circ\text{C}$ .  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +14.0$  ( $c = 1$ , DMSO).  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.62 (br s, 1H, NH), 8.00 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H, Har), 7.75 (br s, 1H, Har), 7.38 (m, 2H, Har), 7.11 (m, 4H, Har), 6.98 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2H, Har), 5.84 (ddd,  $J = 17.0, 10.5, 6.1$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>=CH), 5.71 (br, 1H, NH), 5.19 (d,  $J = 17.2$  Hz, 1H, CHH=CH), 5.09 (d,  $J = 10.6$  Hz, 1H, CHH=CH), 3.95 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.59 (br s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.37 (d, 1H,  $J = 9.5$  Hz, CHNH), 3.21 (br s, 1H, CH), 2.91 (m, 3H), 2.64 (m, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 2.29 (br, s 1H), 1.65 (brs, 1H, NCH), 1.54 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.13 (m, 1H), 1.03 (m, 1H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  183.1 (CO), 182.4 (CO), 173.0 (C=C), 167.6 (C=C), 158.6 (Car), 147.4 (CHar), 144.8 (Car), 139.7 (Car), 137.7 (Car),



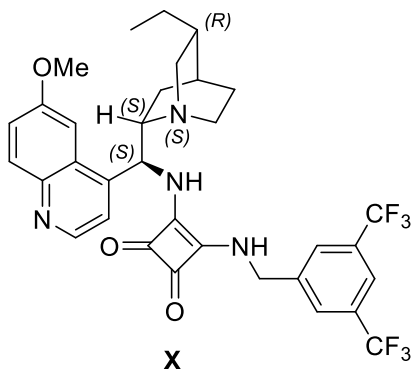
131.7 (CHar), 128.8 (CHar), 128.6 (CHar), 128.5(CHar), 126.6 (CHar), 122.8 (Car), 115.3 (CH<sub>2</sub>=), 55.9 (CH<sub>3</sub>O), 49.2 (CH<sub>2</sub>N), 46.4 (CH<sub>2</sub>N), 45.4 (CH<sub>2</sub>N), 38.7 (CH-CH=CH<sub>2</sub>), 37.4 (CH<sub>2</sub>Ph), 27.4 (CH<sub>2</sub>), 26.3 (CH<sub>2</sub>), 22.6 (CH) ppm. **IR (ATR):** 3245, 2937, 1797, 1660, 1586, 1529, 1452, 1230, 1026, 848, 828, 694 cm<sup>-1</sup>. **HRMS (ESI-QTOF) m/z:** [M+H]<sup>+</sup> Calcd. For C<sub>32</sub>H<sub>35</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> 523.2709; Found 523.2731.

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



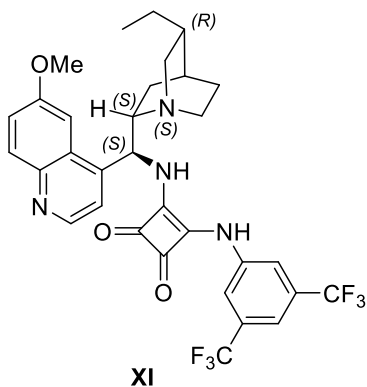
To a stirred solution of 9-amino-(9-deoxy)hydroquinine (104 mg, 0.32 mmol) in MeOH (1.5 mL) was added 3-ethoxy-4-(phenethylamino)cyclobut-3-ene-1,2-dione (**1**) (79 mg, 0.32 mmol) in MeOH (0.5 mL). After stirring for 48 h, a white precipitate formed, the solvent was evaporated under reduced pressure to afford the squaramide **IX** (106 mg, 0.20 mmol, 63%). Colorless solid, mp 271-272 °C.  $[\alpha]_D^{25} = -12.9$  ( $c = 1.3$ , DMSO). **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 8.77 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H, NH), 7.96 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H, Har), 7.85 (br s, 1H, Har), 7.78 (br s, 1H, Har), 7.57 (br s, 1H, Har), 7.43 (dd,  $J = 9.2, 2.7$  Hz, 2H, Har), 7.21 (m, 3H, Har), 7.16 (m, 2H, Har), 5.92 (br s, 1H, NH), 3.91 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O), 3.70 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NH), 3.33 (m, 1H), 3.14 (dd,  $J = 13.5, 9.4$  Hz, 1H, CHNH), 2.78 (br s, 2H), 2.57 (m, 1H), 2.51 (m, 2H), 2.39 (m, 1H), 1.54 (br s, 1H), 1.50 (br s, 1H), 1.44-1.28 (m, 5H), 0.80 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>), 0.55 (br s, 1H) ppm. **<sup>13</sup>C-NMR** (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 182.8 (CO), 182.4 (CO), 168.1 (C=C), 167.1 (C=C), 158.2 (Car), 148.2 (CHar), 144.7 (Car), 144.3 (Car), 138.8 (Car), 131.9 (CHar), 129.1 (CHar), 128.8 (CHar), 128.0 (Car), 126.7 (CHar), 122.3 (CHar), 102.1 (CHar), 59.0 (CHN), 57.7 (CH<sub>2</sub>N), 56.1 (CH<sub>3</sub>O), 45.0 (CH<sub>2</sub>N), 40.6 (CH<sub>2</sub>), 37.3 (CH<sub>2</sub>Ph), 37.2 (CH), 28.6 (CH<sub>2</sub>), 27.4 (CH<sub>2</sub>), 26.6 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 25.5 (CH), 12.4 (CH<sub>3</sub>) ppm. **IR (ATR):** 3189, 2937, 1794, 1646, 1546, 1452, 1361, 1224, 1036, 748, 698 cm<sup>-1</sup>. **HRMS (ESI-QTOF) m/z:** [M+H]<sup>+</sup> Calcd. For C<sub>32</sub>H<sub>37</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> 525.2860; Found 525.2888.

- **3-((3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl)amino)-4-(((S)-((1S,2S,4S,5R)-5-ethylquinuclidin-2-yl)(6-methoxyquinolin-4-yl)methyl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione (X).**<sup>31</sup>



To a solution of **2** (156 mg, 0.425 mmol) in MeOH (2 mL) at room temperature was added a solution of 9-amino-(9-deoxy)*hidroquinine* (139 mg, 0.425 mmol) in MeOH (2 mL). After stirring the mixture for 20 h, the reaction mixture was filtered, and the filtrate dried under vacuum and the residue was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/MeOH = 8:1 to 4:1) to afford **X** as a yellow solid (176 mg, 0.27 mmol, 64% yield). Mp 157-158 °C. The <sup>1</sup>H-NMR spectrum of the product was matched with reported.<sup>31</sup>

- **3-((3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)amino)-4-(((S)-((1S,2S,4S,5R)-5-ethylquinuclidin-2-yl)(6-methoxyquinolin-4-yl)methyl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione (XI).**<sup>32</sup>



To a solution of **3** (120 mg, 0.34 mmol) in MeOH (1.5 mL) at room temperature was added a solution of 9-amino-(9-deoxy)*hidroquinine* (110 mg, 0.34 mmol) in MeOH (0.5 mL). After stirring the mixture for 24 h, the solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/MeOH = 15:1 to 8:1) to afford **XI** as a yellow solid (112 mg, 0.18 mmol, 52% yield). Mp 194-195 °C. The <sup>1</sup>H-NMR spectrum of the product was matched with reported.<sup>32</sup>

<sup>31</sup> L.-P. Kong, N.-K. Li, S.-Y. Zhang, X. Chen, M. Zhao, Y.-F. Zhang, X.-W. Wang. *Org. Biomol.* **2014**, *12*, 8656.

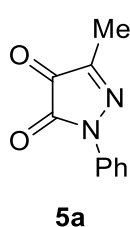
<sup>32</sup> H. Y. Bae, S. Some, J. H. Lee, J.-Y. Kim, M. J. Song, S. Lee, Y. J. Zhang, C. E. Song. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 3196.

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

Nitrosobenzene (25.0 mmol, 1.0 equiv) and  $K_2CO_3$  (0.2 equiv) were added to a solution of pyrazolone derivative **4** (25.0 mmol, 1.0 equiv) in MeOH (0.6 M) at room temperature. The reaction mixture was then refluxed for 3 h. The solvent was removed under reduced pressure, and the residue was dissolved in ethyl acetate. The organic layer was washed three times with water and once with brine and then dried over anhydrous  $MgSO_4$ . After evaporation of ethyl acetate under reduced pressure, the crude product was purified by flash column chromatography (hexane/ethyl acetate, 20:1) to afford pyrazolone-derived phenyl ketimine.

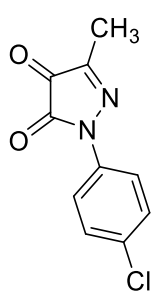
Phenyl-ketimine (10 mmol) was dissolved in THF (0.13 M), and an aqueous HCl (2 M) solution (25 mL) was added to it at room temperature. The progress of the reaction was monitored via TLC. After completion of the reaction, the mixture was diluted with water. The organic layer was extracted three times with dichloromethane, and the combined organic layers were dried over anhydrous  $MgSO_4$ . The solvent was removed under reduced pressure.

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



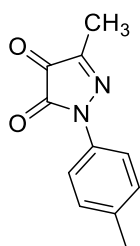
Compound **5a** was prepared from **4a** (2.0 g, 11.5 mmol) as described in General Procedure. The crude product was directly purified by flash column chromatography (Hexane/EtOAc = 4:1) to afford the desired product **5a** as a red solid: 0.90 g (4.8 mmol, 42% yield). The  $^1H$ -NMR spectrum of the product was matched with reported.<sup>2</sup>

- **1-(4-Chlorophenyl)-3-methyl-1H-pyrazole-4,5-dione (5b).**<sup>2</sup>



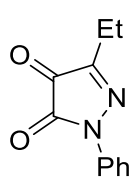
Compound **5b** was prepared from **4b** (2.34 g, 11.5 mmol) as described in General Procedure. The crude product was directly purified by flash column chromatography (Hexane/EtOAc = 4:1) to afford the desired product **5a** as a red solid: 1.0 g (4.48 mmol, 39% yield). The  $^1H$ -NMR spectrum of the product was matched with reported.<sup>2</sup>

- **3-Methyl-1-(*p*-tolyl)-1*H*-pyrazole-4,5-dione (5c).**<sup>2</sup>



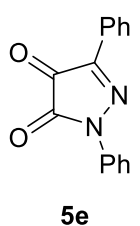
Compound **5c** was prepared from **4c** (2.16 g, 11.5 mmol) as described in General Procedure. The crude product was directly purified by flash column chromatography (Hexane/EtOAc = 4:1) to afford the desired product **5a** as a red solid: 1.05 g (5.2 mmol, 45% yield). The <sup>1</sup>H-NMR spectrum of the product was matched with reported.<sup>2</sup>

- **3-Ethyl-1-phenyl-1*H*-pyrazole-4,5-dione (5d).**<sup>2</sup>



Compound **5d** was prepared from **4d** (3.1 g, 16.6 mmol) as described in General Procedure. The crude product was directly purified by flash column chromatography (Hexane/EtOAc = 4:1) to afford the desired product **5d** as a red solid: 1.34 g (6.65 mmol, 40% yield). The <sup>1</sup>H-NMR spectrum of the product was matched with reported.<sup>2</sup>

- **1,3-Diphenyl-1*H*-pyrazole-4,5-dione (5e).**<sup>2</sup>



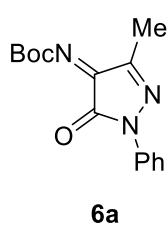
**5e**

Compound **5e** was prepared from **4e** (2.07 g, 8.76 mmol) as described in General Procedure. The crude product was directly purified by flash column chromatography (Hexane/EtOAc = 3:1) to afford the desired product **5e** as a red solid: 1.03 g (4.12 mmol, 47% yield). The <sup>1</sup>H-NMR spectrum of the product was matched with reported.<sup>2</sup>

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

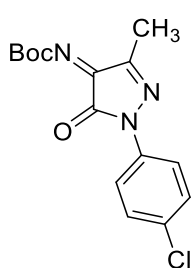
*tert*-Butyl(triphenylphosphoranylidene)acetate (2.2 mmol, 1.1 equiv) was added to a solution of the pyrazolone-derived ketone **5** (2 mmol) in 1,4-dioxane (0.2 M) at room temperature, and the mixture was refluxed. After the completion of the reaction (TLC), the solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography.

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



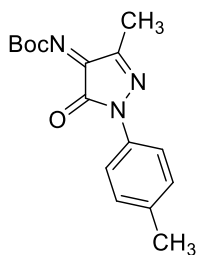
Compound **6a** was prepared from **5a** (1.13 g, 6.0 mmol) as described in general procedure and the crude product was purified by flash column chromatography (n-Hexane/EtOAc = 15:1) to afford the desired N-Boc ketimine **6a** as a red solid: 1.50 g (5.22 mmol, 87% yield). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.83 (d, J = 7.6 Hz, 2H, Har), 7.42 (m, 2H, Har), 7.23 (m, 1H, Har), 2.30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.64 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

- ***tert*-Butyl (Z)-(1-(4-chlorophenyl)-3-methyl-5-oxo-1,5-dihydro-4H-pyrazol-4-ylidene)carbamate (6b).**<sup>2</sup>



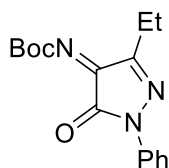
Compound **6b** was prepared from **5b** (0.44 g, 2.0 mmol) as described in general procedure and the crude product was purified by flash column chromatography (n-Hexane/EtOAc = 8:1) to afford the desired N-Boc ketimine **6b** as a red solid: 0.53 g (1.66 mmol, 83% yield). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.82 (d, J = 8.9 Hz, 2H, Har), 7.38 (d, J = 8.9 Hz, 2H, Har), 2.30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.63 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

- ***tert*-Butyl (Z)-(3-methyl-5-oxo-1-(p-tolyl)-1,5-dihydro-4H-pyrazol-4-ylidene) carbamate (6c).**<sup>2</sup>



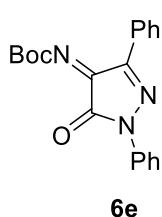
Compound **6c** was prepared from **5c** (0.36 g, 1.8 mmol) as described in general procedure and the crude product was purified by flash column chromatography (n-Hexane/EtOAc = 8:1) to afford the desired N-Boc ketimine **6c** as a red solid: 0.42 g (1.4 mmol, 78% yield). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.70 (d, J = 8.6 Hz, 2H, Har), 7.22 (d, J = 8.6 Hz, 2H, Har), 2.36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.29 (m, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.64 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

- ***tert*-Butyl (Z)-(3-ethyl-5-oxo-1-phenyl-1,5-dihydro-4H-pyrazol-4-ylidene) carbamate (6d).**<sup>2</sup>



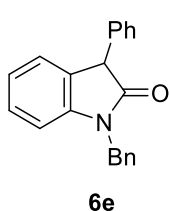
Compound **6d** was prepared from **5d** (0.40 g, 2.0 mmol) as described in general procedure and the crude product was purified by flash column chromatography (n-Hexane/EtOAc = 8:1) to afford the desired N-Boc ketimine **6d** as a red solid: 0.39 g (1.3 mmol, 65% yield). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.86 (dd, J = 8.8, 1.1 Hz, 2H, Har), 7.43 (dd, J = 8.7, 7.5 Hz, 2H, Har), 7.24 (m, 1H, Har), 2.69 (q, 2H, J = 7.5 Hz, CH<sub>2</sub>), 1.64 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.35 (t, J = 7.5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm.

- ***tert*-Butyl (Z)-(5-oxo-1,3-diphenyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazol-4-ylidene)carbamate (6e).**<sup>2</sup>



Compound **6e** was prepared from **5e** (0.50 g, 2.0 mmol) as described in general procedure and the crude product was purified by flash column chromatography (n-Hexane/EtOAc = 8:1) to afford the desired N-Boc ketimine **6e** as a red solid: 0.49 g (1.4 mmol, 70% yield). <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.23 (m, 2H, Har), 7.95 (dd, J = 8.8, 1.1 Hz, 2H, Har), 7.48 (m, 5H, Har), 7.28 (m, 1H, Har), 1.67 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.

- **1-Benzyl-3-phenylindolin-2-one (9).**<sup>16</sup>

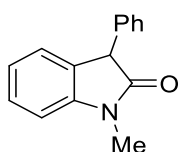


To a cooled solution (0 °C) of *N*-benzylisatin (1.90 g, 8.0 mmol) in THF (20 mL) was added a solution of PhMgBr (16 mmol, 2 equiv) in THF (16 mL) under nitrogen atmosphere. The mixture was warmed to room temperature and stirred for 30 min. The reaction was quenched with MeOH (10 mL) and aqueous solution of NH<sub>4</sub>Cl (10 mL) and extracted with EtOAc (3 x 20 mL).

The combined organic layers were washed with brine, dried with anhydrous MgSO<sub>4</sub>, and concentrated under pressure to afford a yellow oil. The compound was purified by flash column chromatography on silica-gel (Hex/EtOAc: 4/1) affording 1-benzyl-3-hydroxy-3-phenylindolin-2-one as an oil (1.18 g, 3.76 mmol, 47%).

1-Benzyl-3-hydroxy-3-phenylindolin-2-one (1.16g, 3.7 mmol) was dissolved in HOAc (20 mL), and then SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (1.67 g, 7.4 mmol, 2 equiv) was added. The reaction mixture was stirred at 120 °C for 2 h and then cooled to room temperature. The mixture was concentrated under pressure and diluted with EtOAc (30 mL). The solution was successively washed with water (3 x 20 mL), an aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub>, brine and dried over MgSO<sub>4</sub>. The mixture was purified by flash chromatography on silica-gel (Hexane/EtOAc 4:1) to give **9** as a white solid (0.94 g, 3.13 mmol, 85%). The <sup>1</sup>H-NMR spectrum of the product was matched with reported.<sup>16</sup>

- **1-Methyl-3-phenylindolin-2-one (8).**<sup>16</sup>

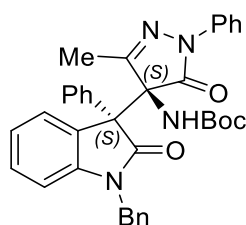


1-Methyl-3-phenylindolin-2-one was prepared from *N*-methylisatin (2.5 g, 7.7 mmol) by the procedure described for 1-benzyl-3-phenylindolin-2-one and purified by flash chromatography on silica-gel (Hexane/EtOAc: 8/1 to 4/1) to afford 1.14 g (5.1 mmol, 30 % combined yield). The <sup>1</sup>H-NMR spectrum of the product was matched with reported.<sup>16</sup>

**General procedure to enantioselective Mannich reaction of N-Boc ketimines with N-protected 3-phenyloxindoles.**

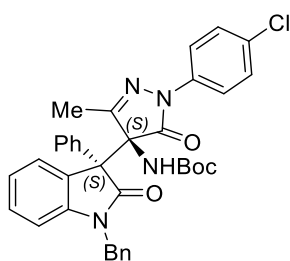
To a mixture of N-protected 3-phenyloxindole (0.1 mmol) and catalyst (0.01 mmol, 0.1 equiv) in 1.0 mL of the solvent, N-Boc ketimine **6a** (0.11 mmol, 1.1 equiv) was added and the reaction mixture was stirred in a Wheaton vial until consumption of the starting material (monitoring by TLC). After solvent removal under reduced pressure, the crude mixture was purified by flash column chromatography to afford the corresponding product. The diastereomeric ratio was determined by <sup>1</sup>H-NMR and enantiomeric ratio by chiral-phase HPLC analysis using mixtures of hexane/isopropanol as eluent.

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



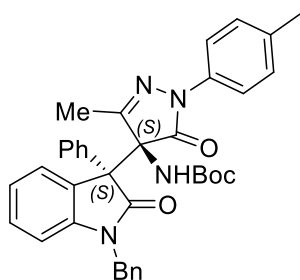
Product **10a** was obtained according to general procedure by reaction of N-benzyl-3-phenyloxindole (30 mg, 0.1 mmol) with Boc-imine **6a** (32 mg, 0.11 mmol) using catalyst **IX** (6 mg, 0.01 mmol). Chromatography on a silica gel using hexane/DCM 1:4 as an eluent afforded compound **10a** as a colorless solid (50 mg, 0.085 mmol, 85 % yield). Mp 172-173 °C.  $[\alpha]_D^{25} = +46.5$  ( $c = 0.4$ , CHCl<sub>3</sub>) (er: **25:75**). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.30 (br s, 1H, NH), 7.81 (m, 2H, Har), 7.47 (dd,  $J = 7.7, 1.2$  Hz, 1H, Har), 7.39 (m, 3H, Har), 7.32 (m, 2H, Har), 7.29-7.25 (m, 5H, Har), 7.22 (m, 2H, Har), 7.14 (td,  $J = 7.8, 1.2$  Hz, 1H, Har), 7.07 (tt,  $J = 7.4, 1.2$  Hz, 1H, Har), 6.92 (td,  $J = 7.7, 1.1$  Hz, 1H, Har), 6.71 (dd,  $J = 8.0, 1.0$  Hz, 1H, Har), 5.09 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H, CHHPh), 4.91 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H, CHHPh), 1.65 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.41 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 175.0 (CO), 170.5 (CO), 157.9 (C=N), 154.7 (CO<sub>2</sub>tBu), 143.0 (Car), 137.1 (Car), 135.0 (Car), 133.1 (Car), 129.8 (CHar), 129.5 (CHar), 128.9 (CHar), 128.8 (CHar), 128.7, 128.6 (CHar), 128.5 (CHar), 128.0, 127.6 (CHar), 127.0 (CHar), 126.3 (CHar), 125.1 (CHar), 124.6 (Car), 122.5 (CHar), 119.3 (CHar), 110.5 (CHar), 77.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 70.7 (CNH), 53.6 (CPh), 44.5 (CH<sub>2</sub>), 28.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 15.9 (CH<sub>3</sub>) ppm. **IR (ATR):** 3309, 2981, 2927, 1717, 1693, 1613, 1596, 1485, 1365, 1251, 1157, 755, 691 cm<sup>-1</sup>. **HPLC:** Lux *i*-Amylose-1 column, hexane/*i*-PrOH 90:10, 0.5 mL/min, λ = 254 nm, minor enantiomer  $t_r = 14.6$  min, mayor enantiomer  $t_r = 27.3$  min. **HRMS (ESI-QTOF) m/z:** [M+H]<sup>+</sup> Calcd. For C<sub>36</sub>H<sub>35</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> 587.2653; Found 587.2658.

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



Product **10b** was obtained according to general procedure by reaction of N-benzyl-3-phenyloxindole (30 mg, 0.1 mmol) with Boc-imine **6b** (35.39 mg, 0.11 mmol) using catalyst **IX** (6 mg, 0.01 mmol). Chromatography on a silica gel using hexane/DCM 1:4 as an eluent afforded compound **10b** as a colorless solid (59.00 mg, 0.095 mmol, 95 % yield). Colorless solid, Mp 216-217 °C.  $[\alpha]_D^{25} = +31.2$  ( $c = 0.52$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) (er **30:70**).  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.29 (br s, 1H, NH), 7.80 (m, 2H, Har), 7.44 (dd,  $J = 7.7, 1.2$  Hz, 1H, Har), 7.39 (m, 2H, Har), 7.32 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H, Har), 7.29-7.22 (m, 6H, Har), 7.17 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H, Har), 7.14 (td,  $J = 7.8, 1.2$  Hz, 1H, Har), 6.90 (td,  $J = 7.7, 1.0$  Hz, 1H, Har), 6.70 (dd,  $J = 8.0, 1.0$  Hz, 1H, Har), 5.07 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H, CHHPh), 4.91 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H, CHHPh), 1.63 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.41 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174.8 (CO), 170.5 (CO), 158.3 (C=N), 143.0 (Car), 135.7 (Car), 134.9 (Car), 132.9 (Car), 130.0 (Car), 129.9 (CHar), 129.4 (CHar), 128.9 (CHar), 128.8 (CHar), 128.7, (CHar), 128.5 (CHar), 127.7 (CHar), 127.2 (CHar), 127.0 (CHar), 126.2 (CHar), 124.4 (Car), 122.4 (CHar), 110.5 (CHar), 77.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 70.7 (CNH), 53.5 (CPh), 44.6 (CH<sub>2</sub>), 28.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 15.8 (CH<sub>3</sub>) ppm. **IR (ATR)**: 3333, 2981, 2927, 1703, 1489, 1362, 1257, 1159, 757, 728, 695  $\text{cm}^{-1}$ . **HPLC**: Lux *i*-Amylose-1 column, hexane/*i*-PrOH 90:10, 0.5 mL/min,  $\lambda = 254$  nm, minor enantiomer  $t_r = 16.0$  min, mayor enantiomer  $t_r = 22.8$  min. **HRMS** (ESI-QTOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd. For  $\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{ClN}_4\text{O}_4$  621.2263; Found 621.2295.

- ***tert*-Butyl ((*S*)-4-((*S*)-1-benzyl-2-oxo-3-phenylindolin-3-yl)-3-methyl-5-oxo-1-(*p*-tolyl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamate (**10c**).**

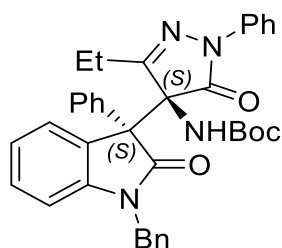


Product **10c** was obtained according to general procedure by reaction of N-benzyl-3-phenyloxindole (30 mg, 0.1 mmol) with Boc-imine **6c** (33.15 mg, 0.11 mmol) using catalyst **IX** (6 mg, 0.01 mmol). Chromatography on a silica gel using hexane/DCM 1:4 as an eluent afforded compound **10c** as a colorless solid (50.46 mg, 0.084 mmol, 84 % yield). Colorless solid, mp 208-209 °C.  $[\alpha]_D^{25} = +41.7$  ( $c = 0.3$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) (er **23:77**).  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.27 (br s, 1H, NH), 7.81 (m, 2H, Har), 7.47 (dd,  $J = 7.7, 1.2$  Hz, 1H, Har),



7.38 (m, 3H, Har), 7.30-7.22 (m, 5H, Har), 7.15 (m, 3H, Har), 7.01 (d, J = 8.1 Hz, 2H, Har), 6.93 (td, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H, Har), 6.70 (dd, J = 8.0, 1.1 Hz, 1H, Har), 5.08 (d, J = 16.0 Hz, 1H, CHHPh), 4.91 (d, J = 16.0 Hz, 1H, CHHPh), 2.27 (s, 3H, CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 1.64 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.41 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 175.0 (CO), 170.3 (CO), 157.7 (C=N), 143.0 (Car), 135.0 (Car), 134.8 (Car), 136.6 (Car), 133.1 (Car), 129.8 (CHar), 129.5 (CHar), 129.0 (CHar), 128.8 (CHar), 128.7 (CHar), 128.6 (CHar), 128.0 (CHar), 127.6 (CHar), 127.0 (CHar), 126.4 (CHar), 124.6 (Car), 122.5 (CHar), 110.5 (CHar), 77.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 70.6 (CNH), 53.6 (CPh), 44.5 (CH<sub>2</sub>), 28.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 20.9 (CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), 15.9 (CH<sub>3</sub>) ppm. **IR (ATR):** 3333, 2935, 1710, 1608, 1485, 1362, 1253, 1163, 891, 815, 760, 695 cm<sup>-1</sup>. **HPLC:** Lux *i*-Amylose-1 column, hexane/*i*-PrOH 90:10, 0.5 mL/min, λ = 254 nm, minor enantiomer *t*<sub>r</sub> = 14.9 min, mayor enantiomer *t*<sub>r</sub> = 25.8 min. **HRMS (ESI-QTOF) m/z:** [M+H]<sup>+</sup> Calcd. For C<sub>37</sub>H<sub>37</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> 601.2809; Found 601.2844.

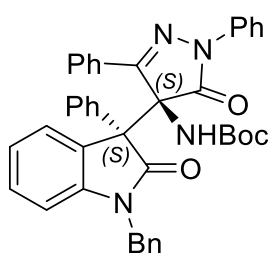
- ***tert*-Butyl ((*S*)-4-((*S*)-1-benzyl-2-oxo-3-phenylindolin-3-yl)-3-ethyl-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamate (10d).**



Product **10d** was obtained according to general procedure by reaction of N-benzyl-3-phenyloxindole (30 mg, 0.1 mmol) with Boc-imine **6d** (33.15 mg, 0.11 mmol) using catalyst **IX** (6 mg, 0.01 mmol). Chromatography on a silica gel using hexane/DCM 1:4 as an eluent afforded compound **10d** as a colorless solid (36.04mg, 0.06 mmol, 60 % yield). Colorless solid. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +21.5 (*c* = 0.34, CHCl<sub>3</sub>) (er **35:65**). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.27 (br s, 1H, NH), 7.80 (m, 2H, Har), 7.43 (d, J = 7.6 Hz, 1H, Har), 7.38 (m, 5H, Har), 7.30-7.24 (m, 5H, Har), 7.21 (m, 2H, Har), 7.12 (td, J = 7.8, 1.2 Hz, 1H, Har), 7.06 (tt, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H, Har), 6.90 (td, J = 7.7, 1.1 Hz, 1H, Har), 6.69 (dd, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H, Har), 5.08 (d, J = 16.0 Hz, 1H, CHHPh), 4.90 (d, J = 16.0 Hz, 1H, CHHPh), 1.98 (m, 1H, CHHCH<sub>3</sub>), 1.65 (m, 1H, CHHCH<sub>3</sub>), 1.39 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.17 (t, J = 7.3 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 175.0 (CO), 170.8 (CO), 161.5 (C=N), 143.0 (Car), 137.3 (Car), 135.0 (Car), 133.3 (Car), 129.8 (CHar), 129.4 (CHar), 128.8 (CHar), 128.7 (CHar), 128.6 (CHar), 128.4 (CHar), 128.0 (CHar), 127.6 (CHar), 127.0 (CHar), 126.3 (CHar), 124.9 (CHar), 124.6 (Car), 122.4 (CHar), 110.5 (CHar), 77.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 70.7 (CNH), 53.7 (CPh), 44.5 (CH<sub>2</sub>), 28.1 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 23.0 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 9.5 (CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>) ppm. **IR (ATR):** 3304, 2978, 2938, 1714, 1696, 1612, 1598, 1489, 1471, 1370, 1348, 1156, 753, 692 cm<sup>-1</sup>. **HPLC:**

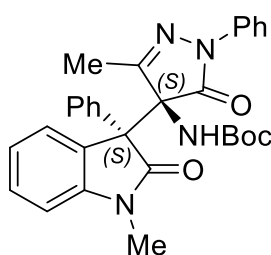
Lux *i*-Amylose-1 column, hexane/*i*-PrOH 90:10, 0.5 mL/min,  $\lambda = 254$  nm, minor enantiomer  $t_r = 11.7$  min, mayor enantiomer  $t_r = 18.5$  min. **HRMS** (ESI-QTOF)  $m/z$ :  $[M+H]^+$  Calcd. For  $C_{37}H_{37}N_4O_4$  601.2809; Found 601.2836.

- ***tert*-Butyl ((*S*)-4-((*S*)-1-benzyl-2-oxo-3-phenylindolin-3-yl)-5-oxo-1,3-diphenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamate (10e).**



Product **10e** was obtained according to general procedure by reaction of N-benzyl-3-phenyloxindole (30 mg, 0.1 mmol) with Boc-imine **6e** (38.43 mg, 0.11 mmol) using catalyst **IX** (6 mg, 0.01 mmol). Chromatography on a silica gel using hexane/DCM 1:4 as an eluent afforded compound **10e** as a colorless solid (27.25 mg, 0.042 mmol, 42 % yield). Colorless solid.  $[\alpha]_D^{25} = -3.0$  ( $c = 0.4$ ,  $CHCl_3$ ) (er **52:48**).  **$^1H$  NMR** (500 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  8.46 (br s, 1H, NH), 7.67 (m, 3H, Har), 7.55 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H, Har), 7.45 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H, Har), 7.30-7.23 (m, 7H, Har), 7.16 (m, 2H, Har), 7.11 (m, 3H, Har), 7.02 (m, 3H, Har), 6.94 (td,  $J = 7.7, 1.1$  Hz, 1H, Har), 6.67 (dd,  $J = 7.9, 1.1$  Hz, 1H, Har), 5.10 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H, CHHPh), 4.97 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H, CHHPh), 1.32 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.  **$^{13}C$ -NMR** (101 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta$  170.9 (CO), 154.5 (CO<sub>2</sub>tBu), 142.8 (Car), 137.2 (Car), 132.0 (Car), 135.0 (Car), 130.7 (Car), 130.0 (CHar), 129.6 (CHar), 129.2 (CHar), 128.8 (CHar), 128.6 (CHar), 128.5 (CHar), 128.3 (CHar), 127.8 (CHar), 127.7 (CHar), 127.6 (CHar), 127.2 (CHar), 127.1 (CHar), 126.7 (CHar), 126.4 (CHar), 125.4 (CHar), 124.4 (Car), 122.2 (CHar), 110.3 (CHar), 71.0 (CNH), 53.9 (CPh), 44.5 (CH<sub>2</sub>Ph), 28.0 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm. **IR (ATR)**: 3332, 3058, 2975, 2928, 1705, 1611, 1593, 1489, 1467, 1250, 1153, 1109, 908, 889, 759, 731, 691  $cm^{-1}$ . **HPLC**: Lux *i*-Amylose-1 column, hexane/*i*-PrOH 90:10, 0.5 mL/min,  $\lambda = 254$  nm, minor enantiomer  $t_r = 33.5$  min, mayor enantiomer  $t_r = 12.8$  min. **HRMS** (ESI-QTOF)  $m/z$ :  $[M+H]^+$  Calcd. For  $C_{41}H_{37}N_4O_4$  649.2415; Found 649.2849.

- **tert-Butyl ((S)-3-methyl-4-((S)-1-methyl-2-oxo-3-phenylindolin-3-yl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)carbamate (11a).**



Product **11a** was obtained according to general procedure by reaction of N-methyl-3-phenyloxindole (22.33 mg, 0.1 mmol) with Boc-imine **6a** (32 mg, 0.11 mmol) using catalyst **IX** (6 mg, 0.01 mmol). Chromatography on a silica gel using hexane/DCM 1:4 as an eluent afforded compound **11a** as a colorless solid (37.78 mg, 0.074 mmol, 75 % yield). Colorless solid, m.p. 163-164 °C.  $[\alpha]_D^{25} = +26.9$  ( $c = 0.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).  **$^1\text{H NMR}$**  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8.25 (br s, 1H, NH), 7.80 (m, 2H, Har), 7.46 (dd,  $J = 7.5, 1.1$  Hz, 1H, Har), 7.36 (m, 3H, Har), 7.28 (m, 3H, Har), 7.20 (m, 2H, Har), 7.06 (tt,  $J = 7.4, 1.2$  Hz, 1H, Har), 6.95 (td,  $J = 7.7, 1.1$  Hz, 1H, Har), 6.89 (m, 1H, Har), 3.26 (s, 3H, CH<sub>3</sub>N), 1.61 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.39 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm.  **$^{13}\text{C-NMR}$**  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174.6 (CO), 170.4 (CO), 157.8 (C=N), 143.9 (Car), 137.0 (Car), 132.9 (Car), 129.8 (CHar), 129.4 (CHar), 128.8 (CHar), 128.6 (CHar), 128.5 (CHar), 128.0, 127.6 (CHar), 127.0 (CHar), 126.3 (CHar), 125.1 (CHar), 124.4 (Car), 122.4 (CHar), 119.3 (CHar), 110.5 (CHar), 77.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 70.7 (CNH), 53.4 (CPh), 33.8 (CH<sub>3</sub>N), 28.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 15.8 (CH<sub>3</sub>) ppm. **IR (ATR)**: 3315, 2924, 2855, 1714, 1699, 14859 1471, 1366, 1155, 753, 739, 692  $\text{cm}^{-1}$ . **HPLC**: Lux-Amylose-1 column, hexane/*i*-PrOH 90:10, 1.0 mL/min,  $\lambda = 254$  nm, minor enantiomer  $t_r = 6.9$  min, mayor enantiomer  $t_r = 7.7$  min. (e.r: **32:68**). **HRMS** (ESI-QTOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calcd. For  $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_4$  511.2345; Found 511.2362.



## BIBLIOGRAFÍA

---

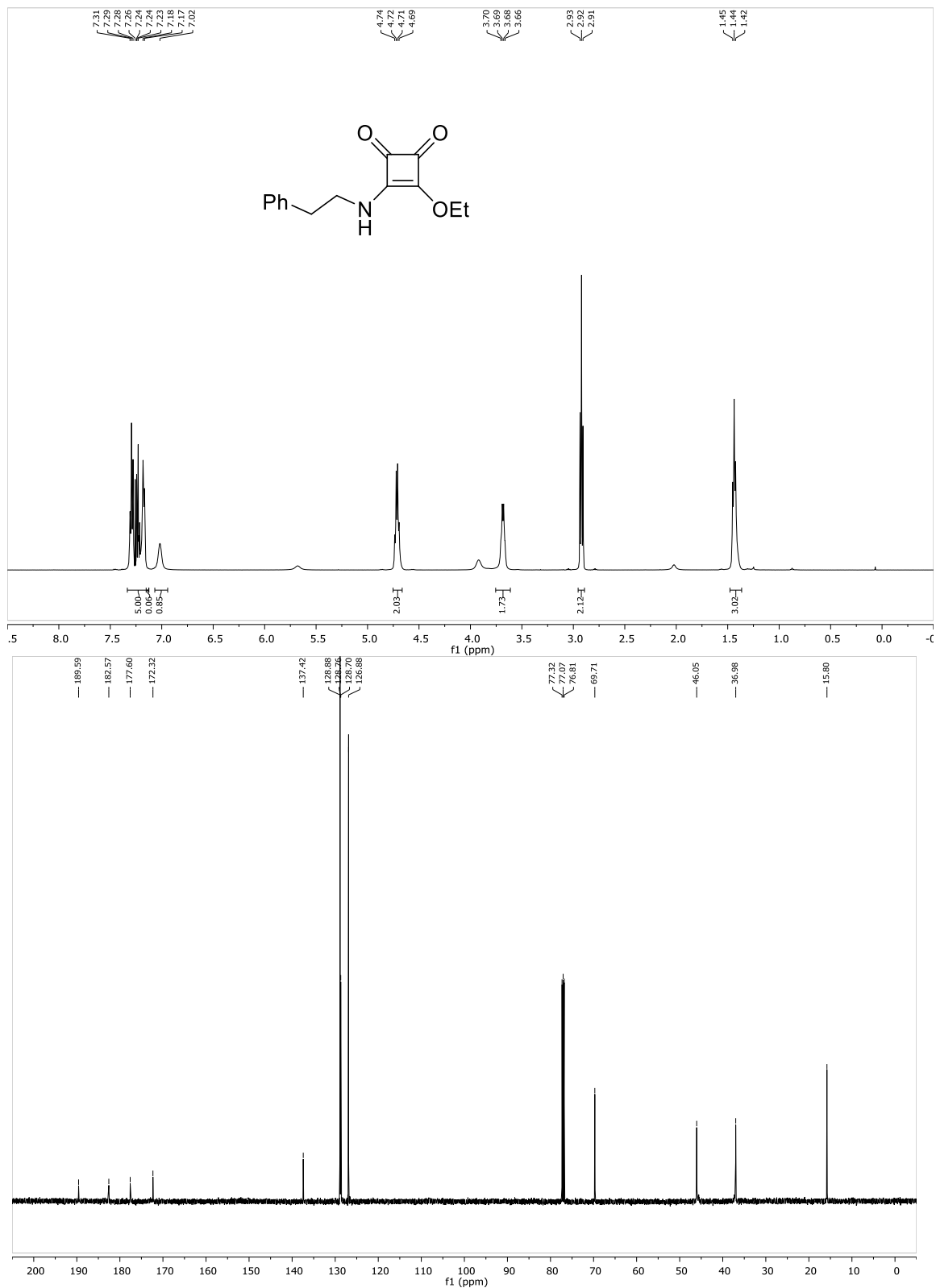
1. Reviews: (a) X. Xie, L. Xiang, C. Peng, B. Han. *Chem. Rec.* **2019**, *19*, 2209. (b) P. Chauhan, S. Mahajan D. Enders. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 12890. (c) S. Liu, X. Bao, B. Wang. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 11515.
2. P. Chauhan, S. Mahajan, U. Kaya, A. Peuronen, K. Rissanen, D. Enders. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 7050.
3. (a) Z. Yang, Z. Wang, S. Bai, X. Liu, L. Lin, X. Feng. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 596. (b) M. Šimek, M. Remeš, J. Veselý, R. Rios. *Asian J. Org. Chem.* **2013**, *2*, 64.
4. Reviews: (a) Z. L. Wang. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2745. (b) S. Nakamura. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 394.
5. Y. Zhou, Y. You, Z.-H. Wang, X.-M. Zhang, X.-Y. Xu, W.-C. Yuan. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 3112.
6. S. Mahajan, P. Chauhan, U. Kaya, K. Deckers, K. Rissanen, D. Enders. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 6633.
7. U. Kaya, P. Chauhan, S. Mahajan, K. Deckers, A. Valkonen, K. Rissanen, D. Enders. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 15358.
8. Z.-T. Yang, W.-L. Yang, L. Chen, H. Sun, W. i-P. Deng. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 2049.
9. (a) A. Ali, H. Demiray, I. Khan, A. Ikhlas, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 369. (b) D. Paniagua-Vega, C. M. Cerda-Garcia-Rojas, T. Ponce-Noyola, A. C. Ramos-Valdivia. *Nat. Prod. Commun.* **2012**, *7*, 1441. (c) K. Wang, X.-Y. Zhou, Y.-Y. Wang, M.-M. Li, Y.-S. Li, L.-Y. Peng, X. Cheng, Y. Li, Y.-P. Wang, Q.-S. Zhao, *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 12. (d) M. Kitajima, H. Kobayashi, N. Kogure, H. Takayama, *Tetrahedron.* **2010**, *66*, 5987. (e) K.-H. Lim, K.-M. Sim, G.-H. Tan, T.-S. Kam, *Phytochemistry*, **2009**, *70*, 1182. (f) S. Peddibhotla, *Curr. Bioact. Compd.*, **2009**, *5*, 20.
10. (a) P. Hewawasam, M. Erway, S. L. Moon, J. Knipe, H. Weiner, C. G. Boissard, D. J. Post-Munson, Q. Gao, S. Huang, V. K. Gribkoff, N. A. Meanwell, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1487. (b) T. Tokunaga, W. E. Hume, J. Nagamine, T. Kawamura, M. Taiji, R. Nagata, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1789.
11. Reviews: (a) J. Kaur, S.S. Chimni, S. Mahajana, A. Kumarb. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 52481. (b) H. Asahara. *Synthesis* **2017**, 3366. (c) J. Kaur, S. S. Chimni. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 3328. (d) J. Kaur, B.P. Kaur, S.S. Chimni. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 4692.
12. C. Vila, F. I. Amr, G. Blay, M. C. Muñoz, J. R. Pedro. *Chem. Asian J.* **2016**, *11*, 1532.
13. F. I. Amr, C. Vila, G. Blay, M. C. Muñoz, J. R. Pedro. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 1583.
14. Q.-D. Zhang, B.-L. Zhao, B.-Y. Li, D.-M. Du. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 7182.

15. A. Genoni, M. Benaglia, E. Mattiolo, S. Rossi, L. Raimondi, P. C. Barrulas, A. J. Burke. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 5752.
16. B. M. Trost, J. Xie, J. D. Sieber. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20611.
17. El aducto racémico se sintetizó previamente empleando la tiourea aquiral derivada de la  $N^1, N^1$ - dimetiletilendiamina como catalizador.
18. S. Nagy, Z. Fehér, G. Dargó J. Barabás, Z. Garádi, B. Mátravölgyi, P. Kisszékelyi, G. Dargó, P. Huszthy, T. Höltzl, G. T. Balogh, J. Kupai. *Materials* **2019**, *12*, 3034.
19. El ensayo posterior realizado con cloroformo estabilizado con amileno condujo a la formación del aducto **10a** como único producto de reacción.
20. L.-P. Kong, N.-K. Li, S.-Y. Zhang, X. Chen, M. Zhao, Y.-F. Zhang, X.-W. Wang. *Org. Biomol.* **2014**, *12*, 8656.
21. H. Y. Bae, S. Some, J. H. Lee, J.-Y. Kim, M. J. Song, S. Lee, Y. J. Zhang, C. E. Song. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 3196.
22. C. Cassani, R. Martín-Rapún, E. Arceo, F. Bravo, P. Melchiorre. *Nature Protocols*, **2013**, *8*(2), 325.
23. J. M. Schnorr, D. van der Zwaag, J. J. Walish, Y. Weizmann, T. M. Swager. *Adv. Funct. Mat.* **2013**, *23*, 5285.
24. A. Rostami, A. Ebrahimi, J. Husband, M. Usman Anwar, R. Csuk, A. Al-Harrasi. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 1881.
25. S. Del Pozo, S. Vera, M. Oiarbide, C. Palomo. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 15308.
26. P. Calí, M. Begtrup. *Synthesis*. **2002**, 63.
27. X. Li, F.-Y. Chen, J.-W. Kang, J. Zhou, C. Peng, W. Huang, M.-K. Zhou, G. He, B. H. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 9138.
28. D.J. Vyas, R. Fröhlich, M. Oestreich. *J. Org. Chem.* **2010**, 6720.
29. R. Pedrosa, J. M. Andrés, R. Manzano. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5116.
30. P. Rodríguez-Ferrer, M. Sanz-Novo, A. Maestro, J. M. Andrés, R. Pedrosa. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 3645.
31. S. Chen, J. Pan, Y. Wang, Z. Zhou. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 7940.
32. S. M. Opalka, J. L. Steinbacher, B. A. Lambiris, D. Tyler, McQuade. *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 6503.

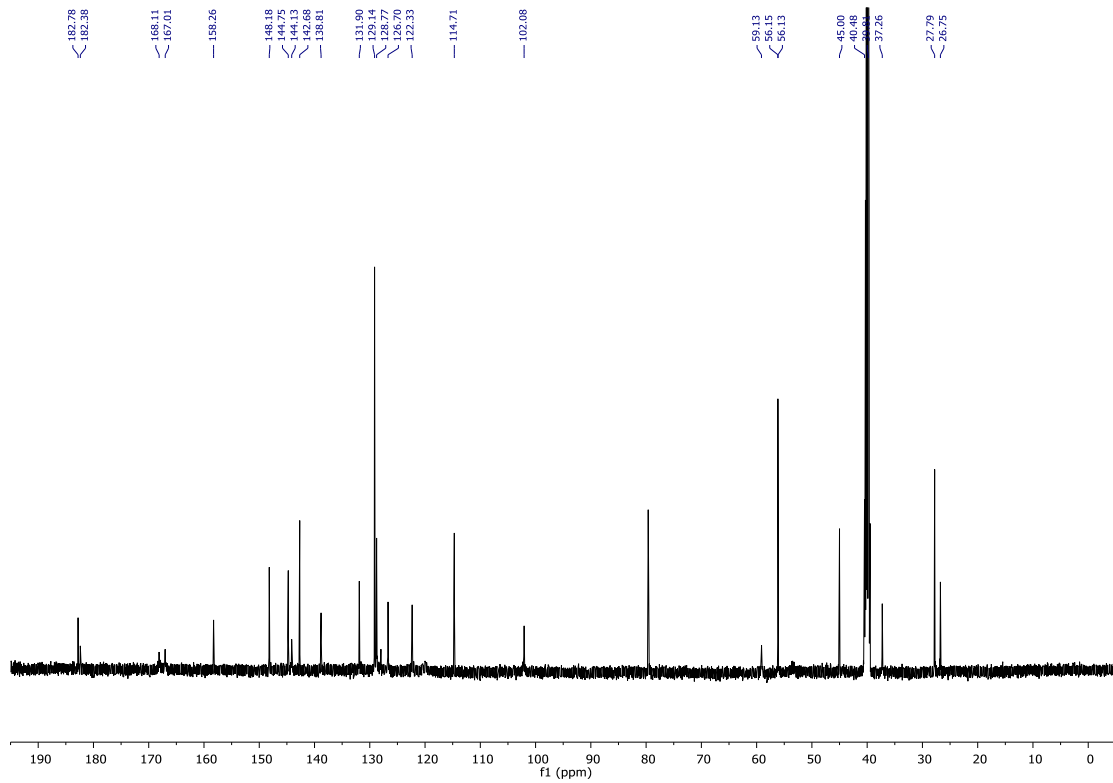
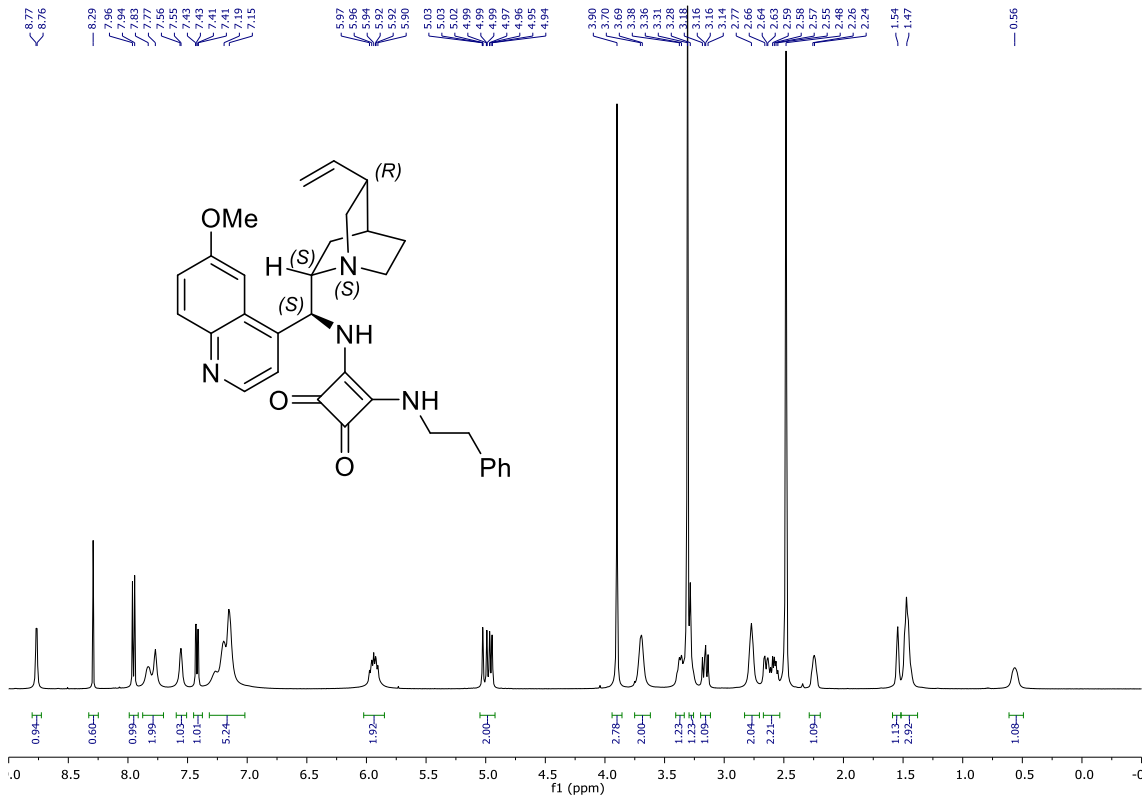
## SUPPORTING INFORMATION

### 7.1 NMR Spectra for New Compounds

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

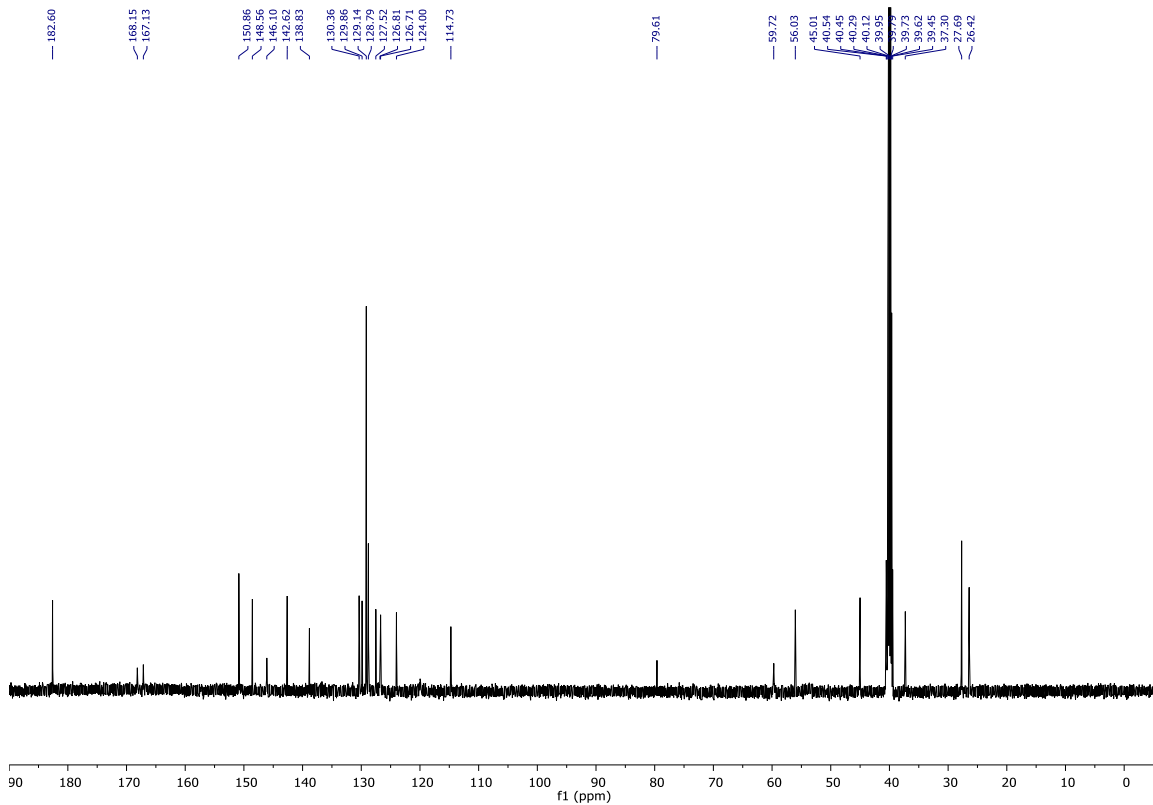
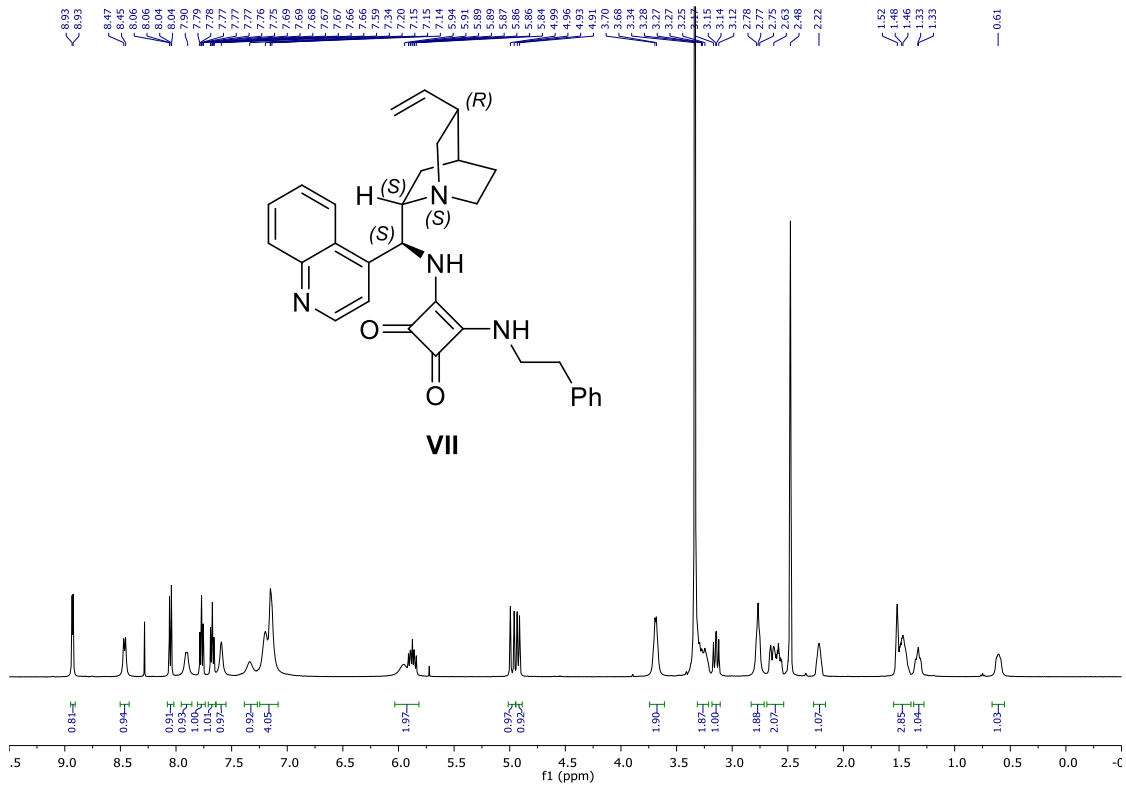


- **3-(((S)-(6-methoxyquinolin-4-yl)((1S,2S,4S,5R)-5-vinylquinuclidin-2-yl)methyl)amino)-4-(phenethylamino)cyclobut-3-ene-1,2-dione (IV).**

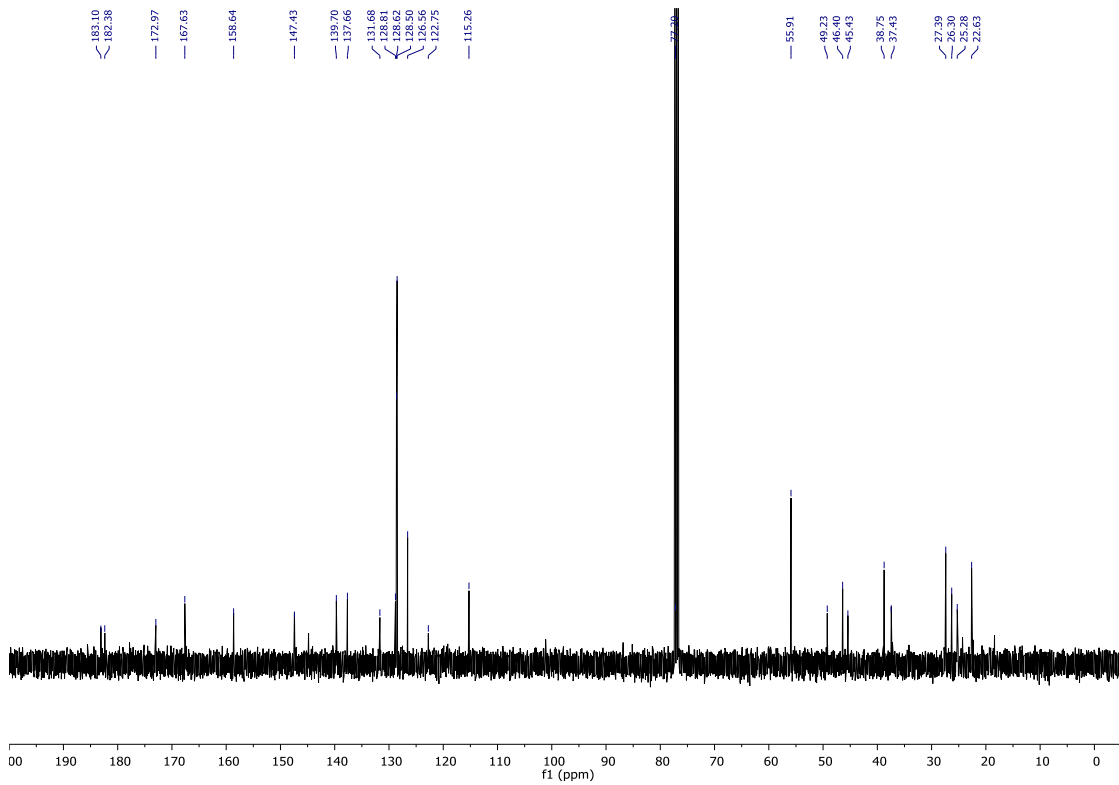
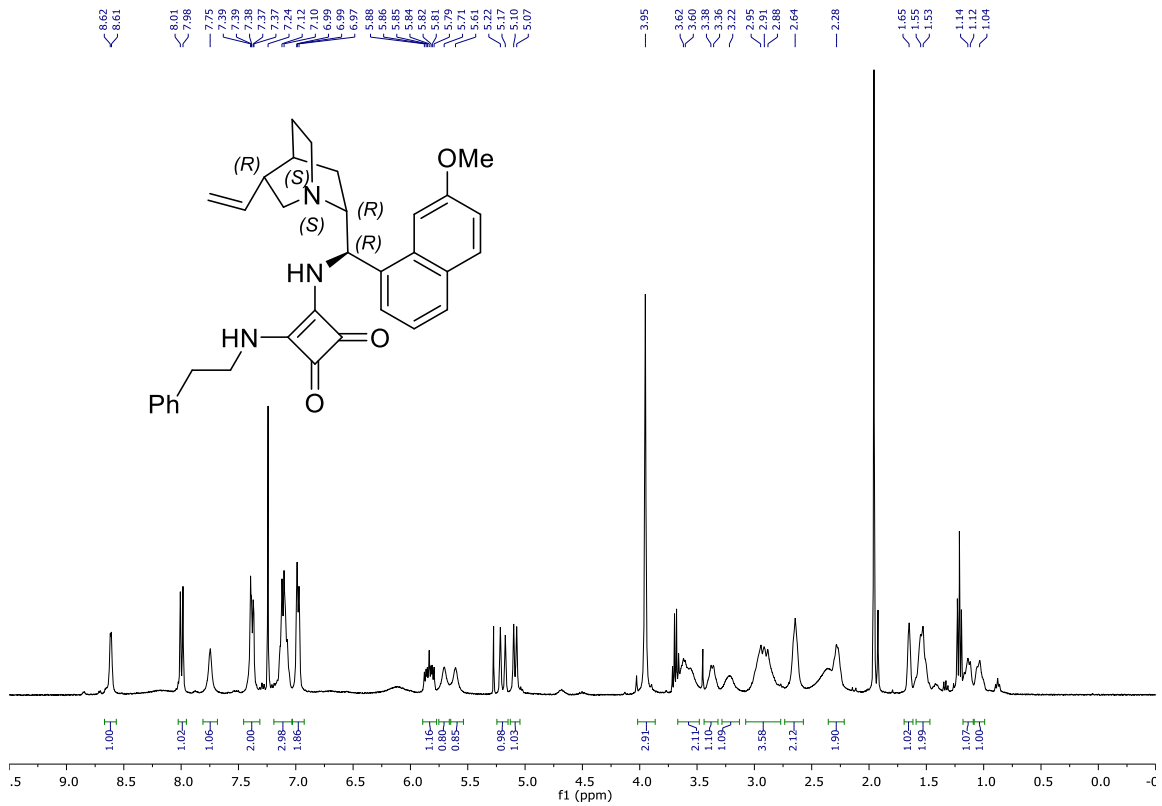




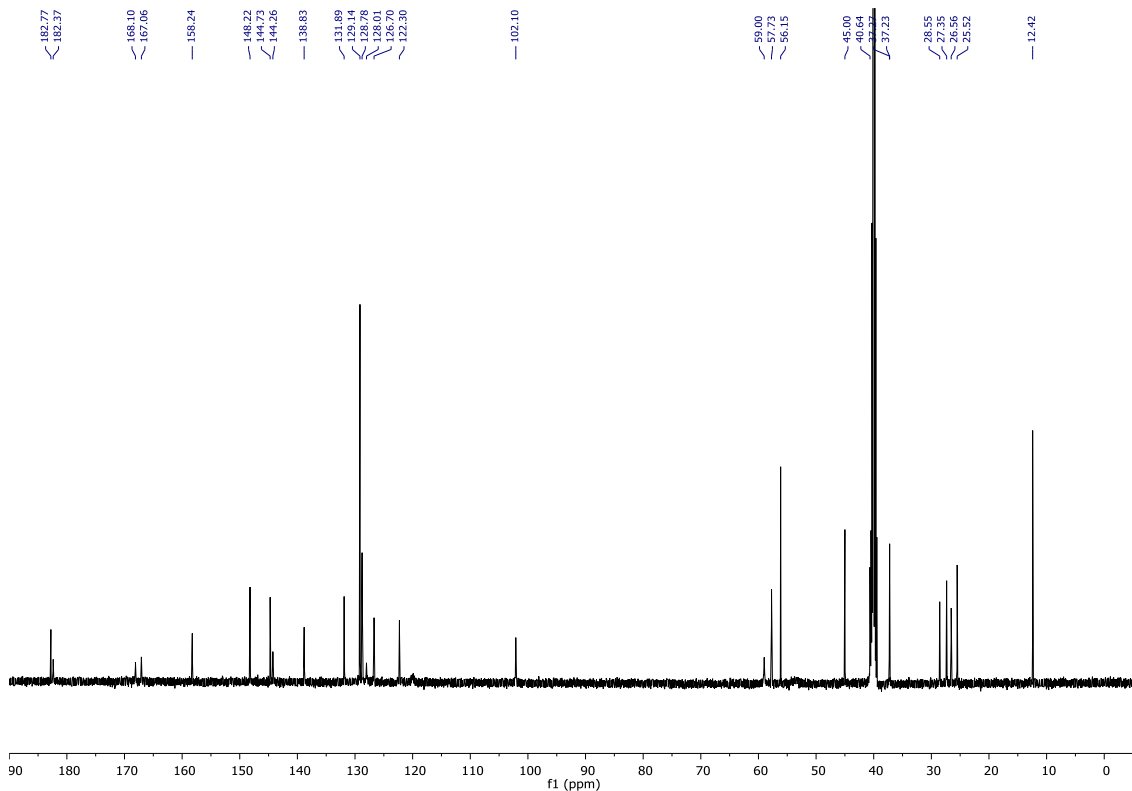
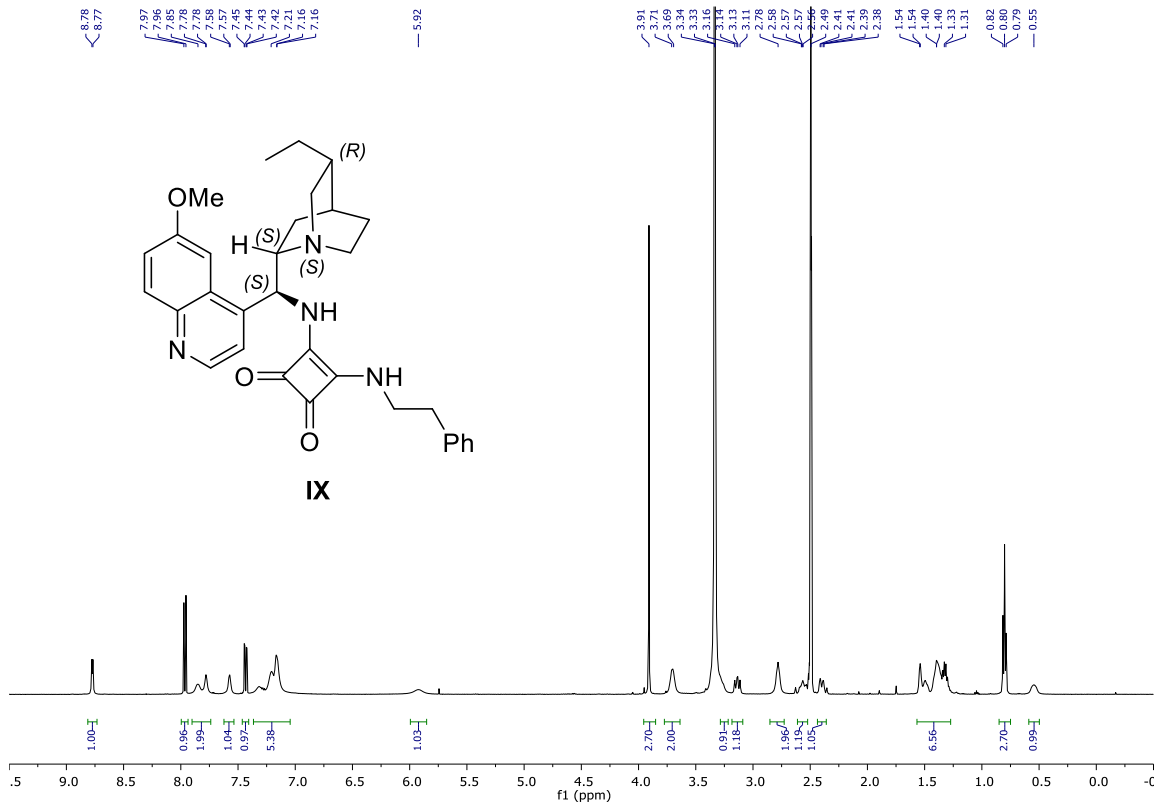
- **3-(Phenethylamino)-4-(((S)-quinolin-4-yl((1S,2S,4S,5R)-5-vinylquinuclidin-2-yl)methyl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione (VII).**



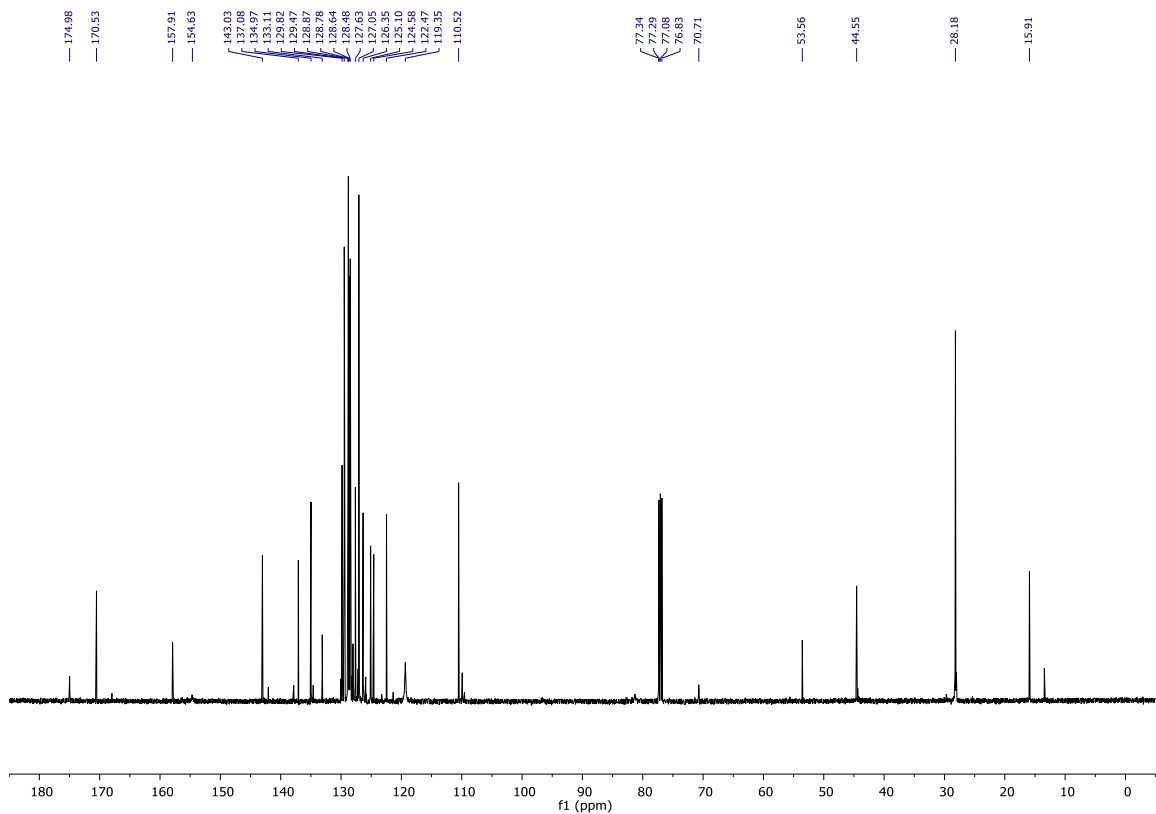
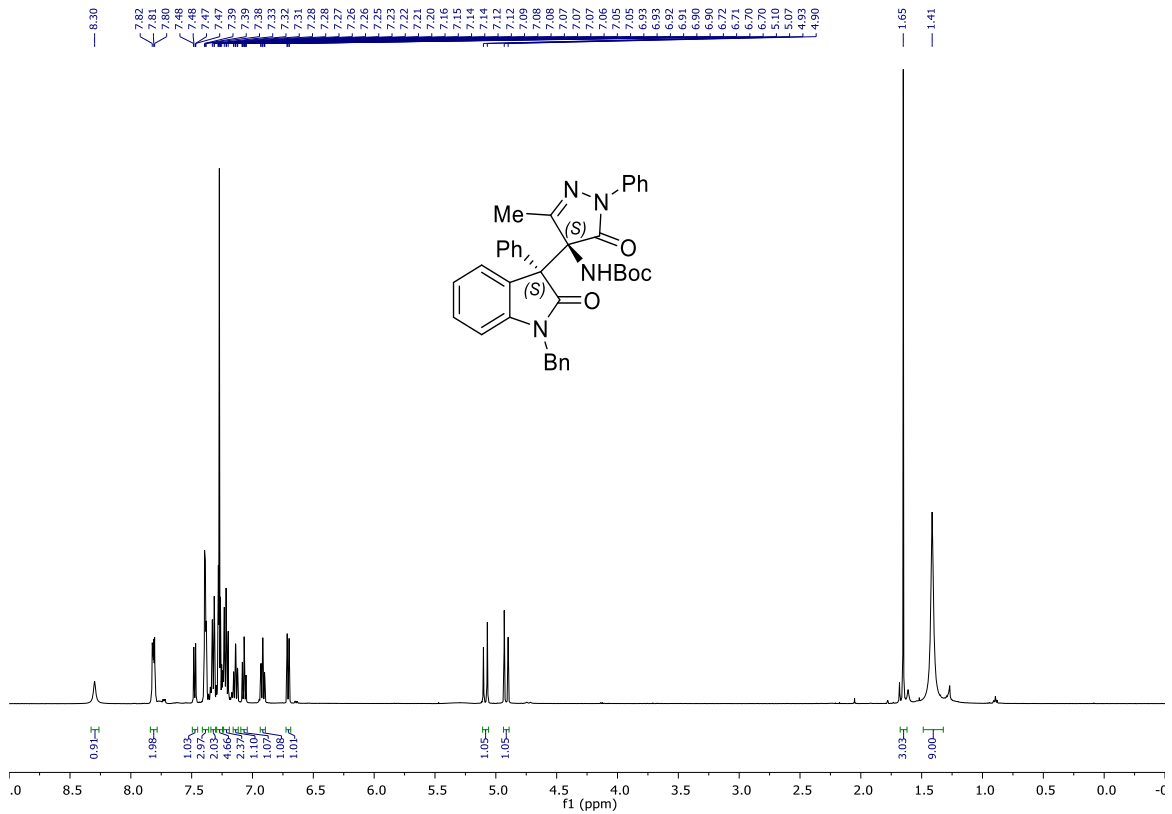
- **3-(((*R*)-(7-methoxynaphthalen-1-yl)((*1S,2R,4S,5R*)-5-vinylquinuclidin-2-yl)methyl)amino)-4-(phenethylamino)cyclobut-3-ene-1,2-dione (VIII).**



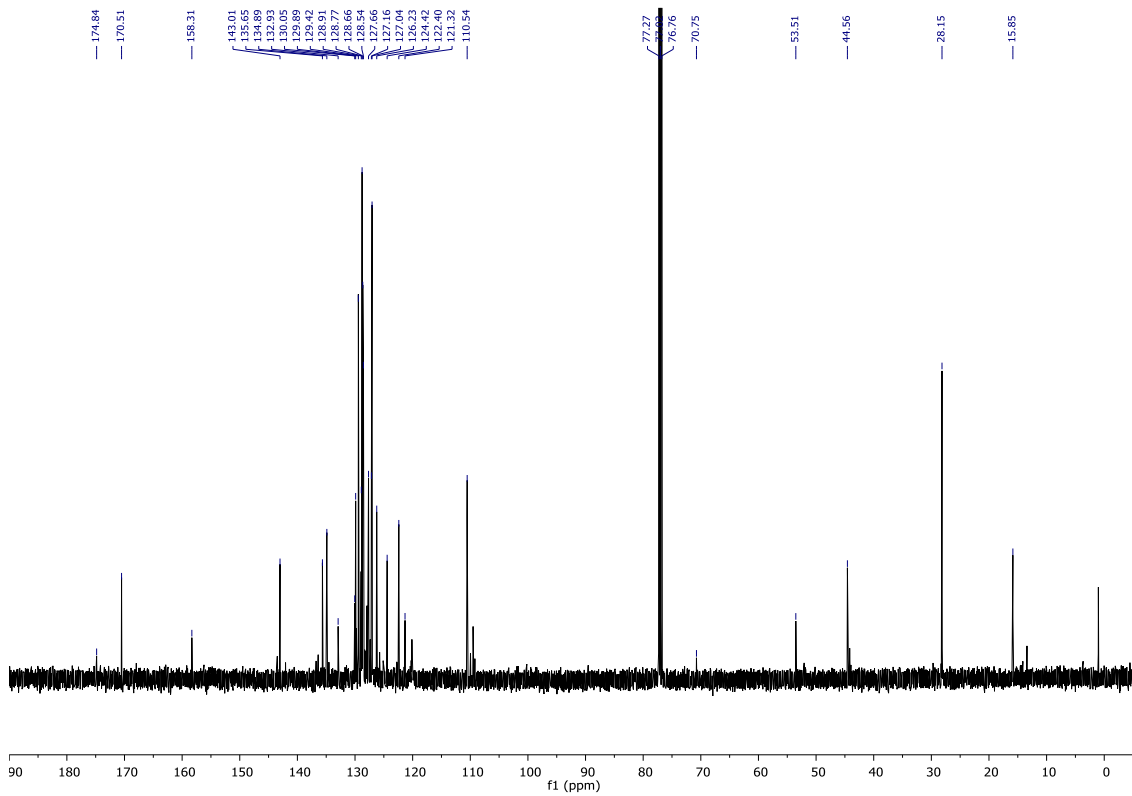
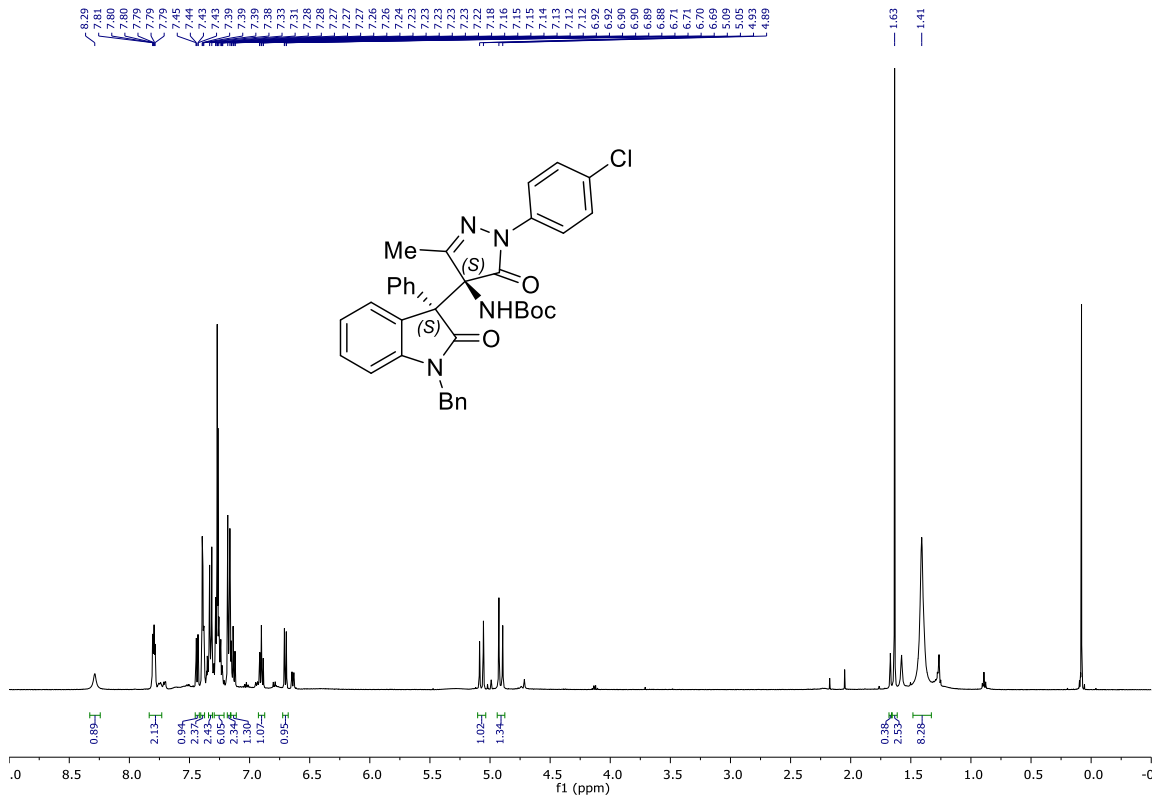
- **3-(((S)-((1S,2S,4S,5R)-5-ethylquinuclidin-2-yl)(6-methoxyquinolin-4-yl)methyl)amino) -4-(phenethylamino)cyclobut-3-ene-1,2-dione (IX).**



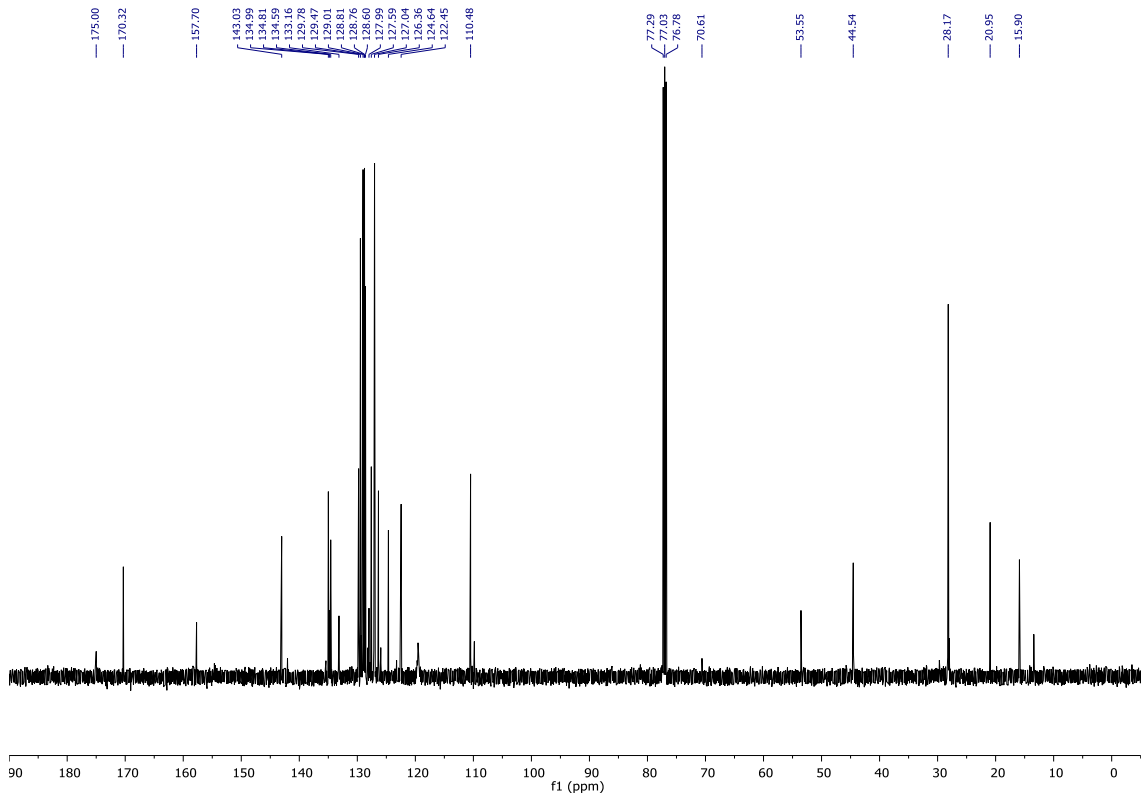
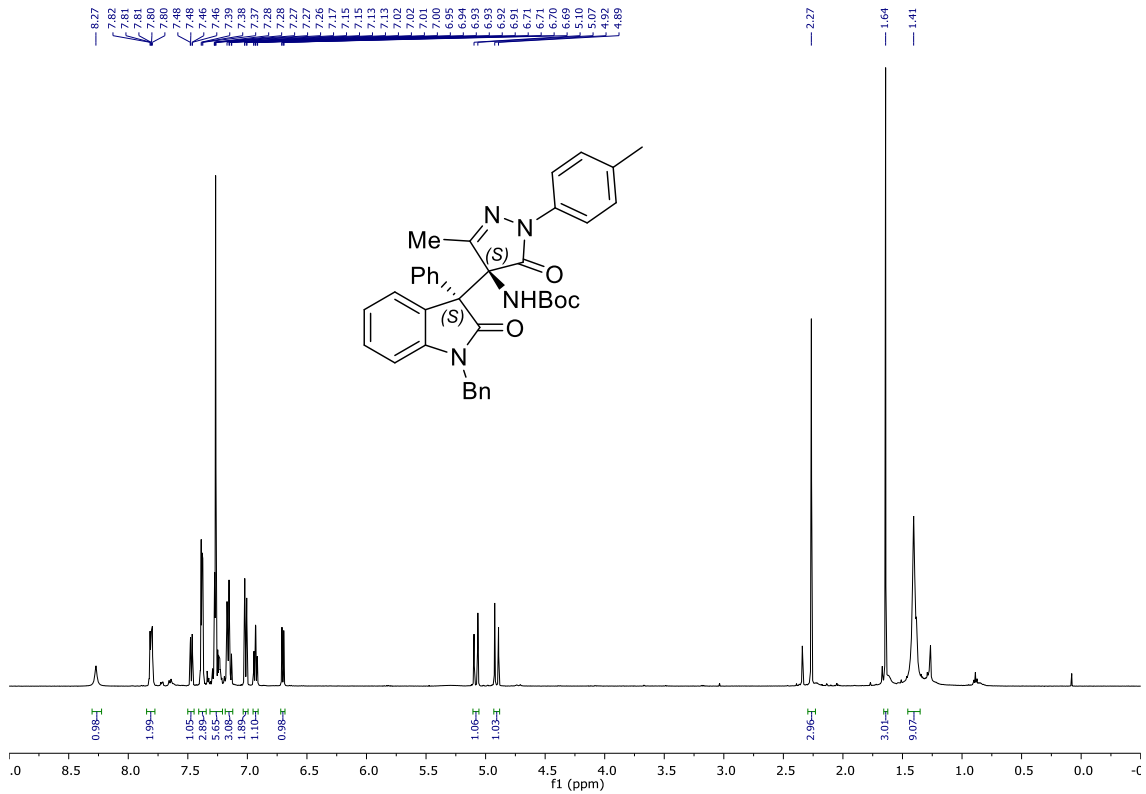
- ***tert*-Butyl ((*S*)-4-((*S*)-1-benzyl-2-oxo-3-phenylindolin-3-yl)-3-methyl-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamate (10a).**



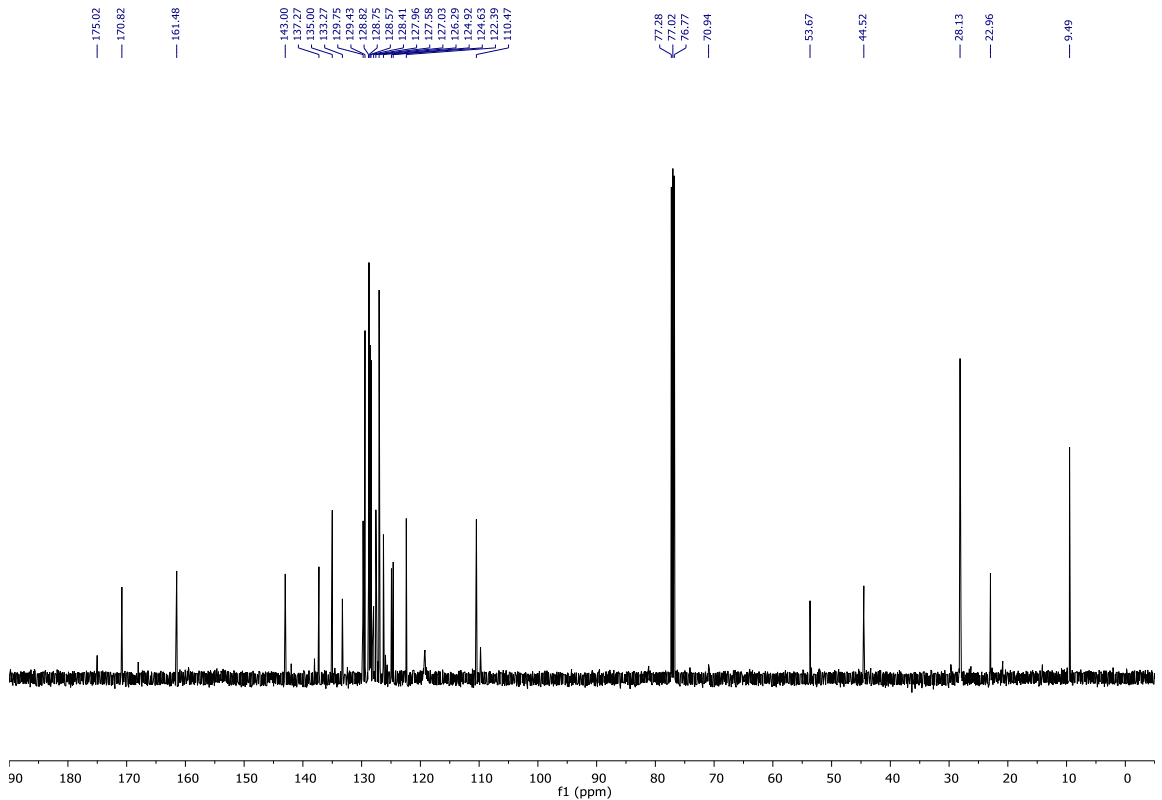
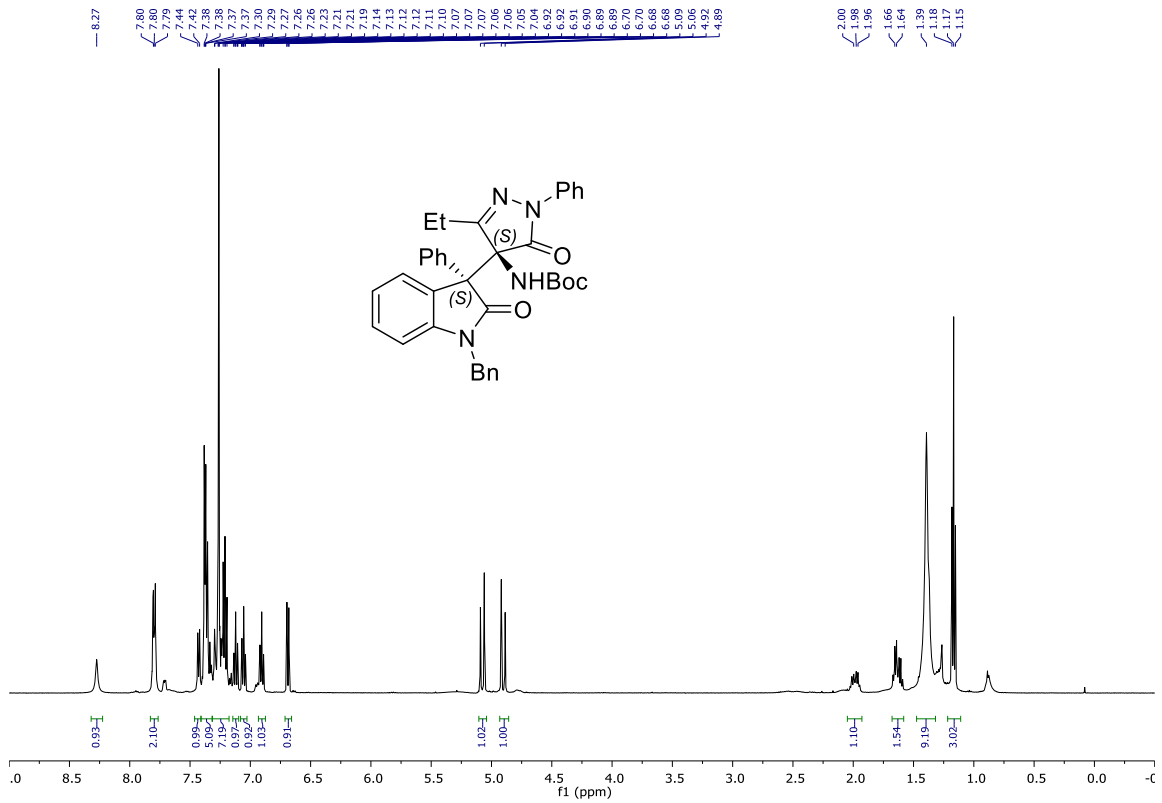
- ***tert*-Butyl ((*S*)-4-((*S*)-1-benzyl-2-oxo-3-phenylindolin-3-yl)-1-(4-chlorophenyl)-3-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamate (10b).**



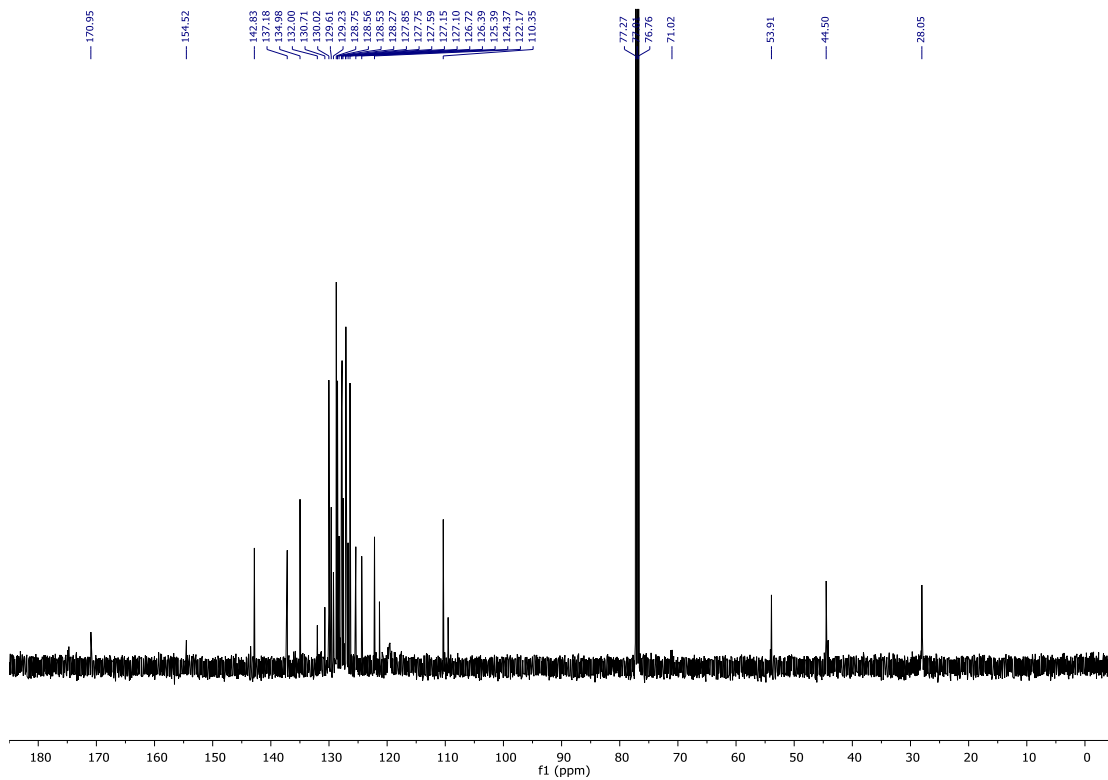
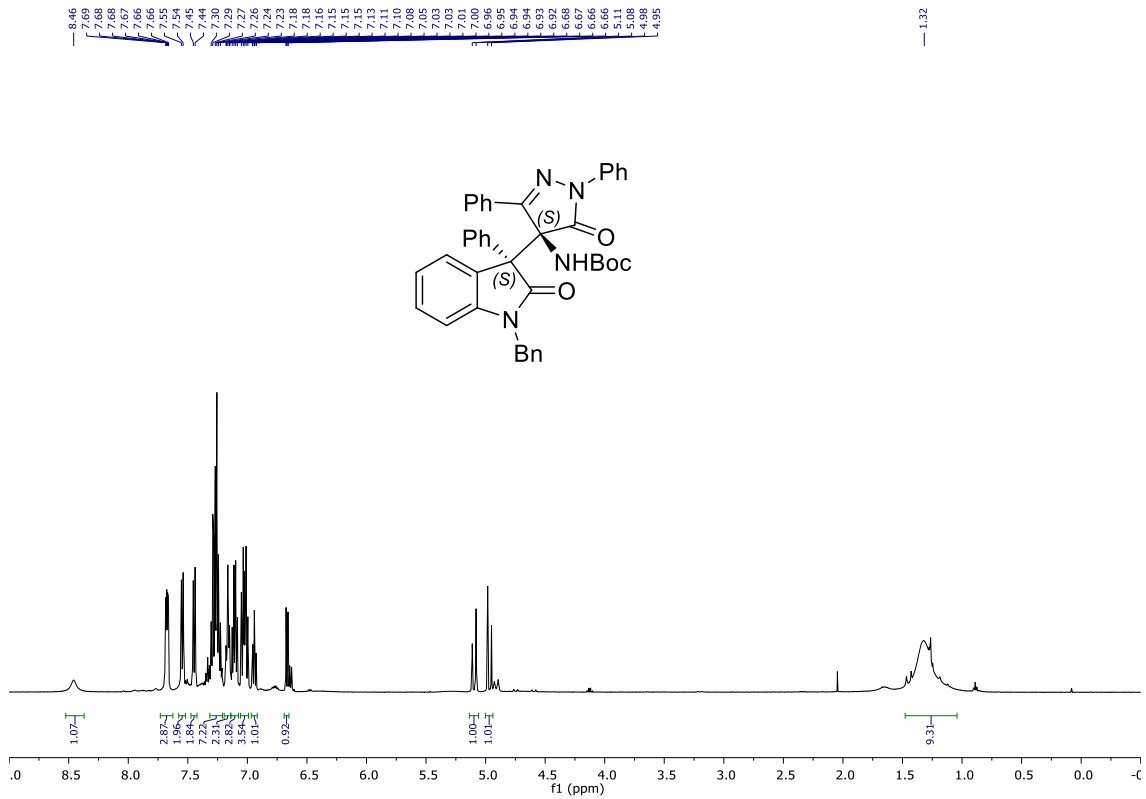
- ***tert*-Butyl ((*S*)-4-((*S*)-1-benzyl-2-oxo-3-phenylindolin-3-yl)-3-methyl-5-oxo-1-(*p*-tolyl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamate (10c).**



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

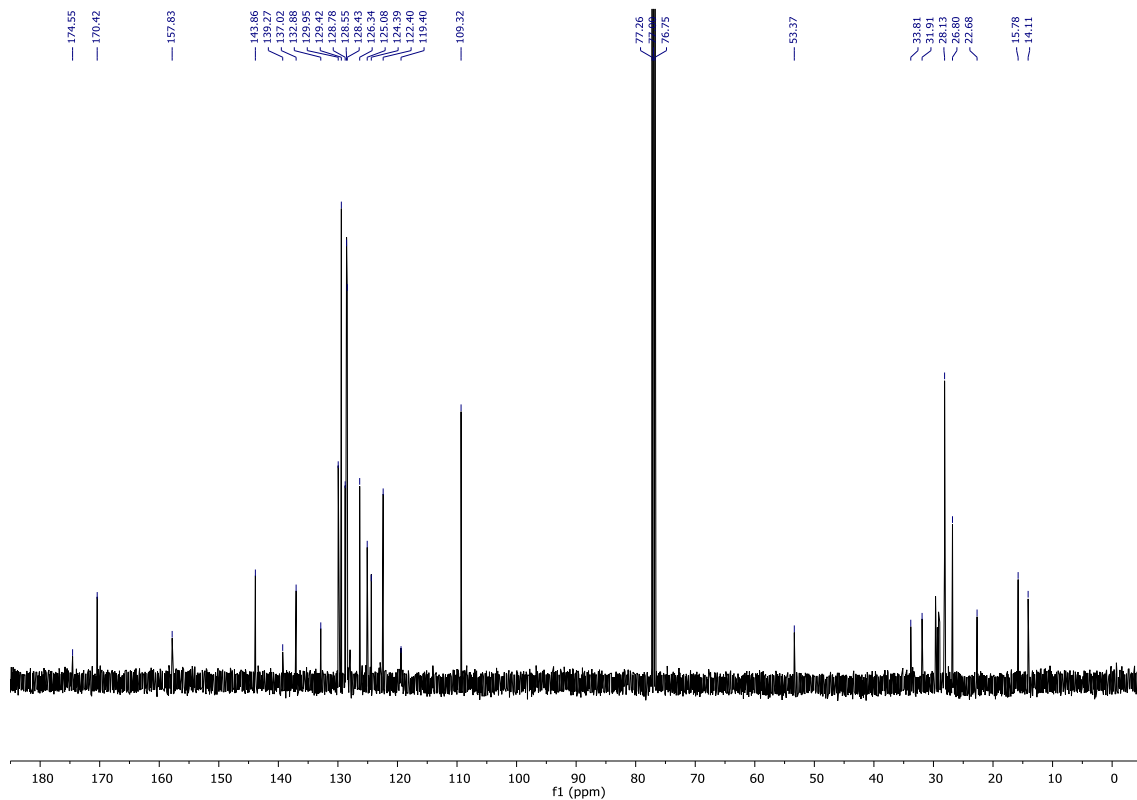
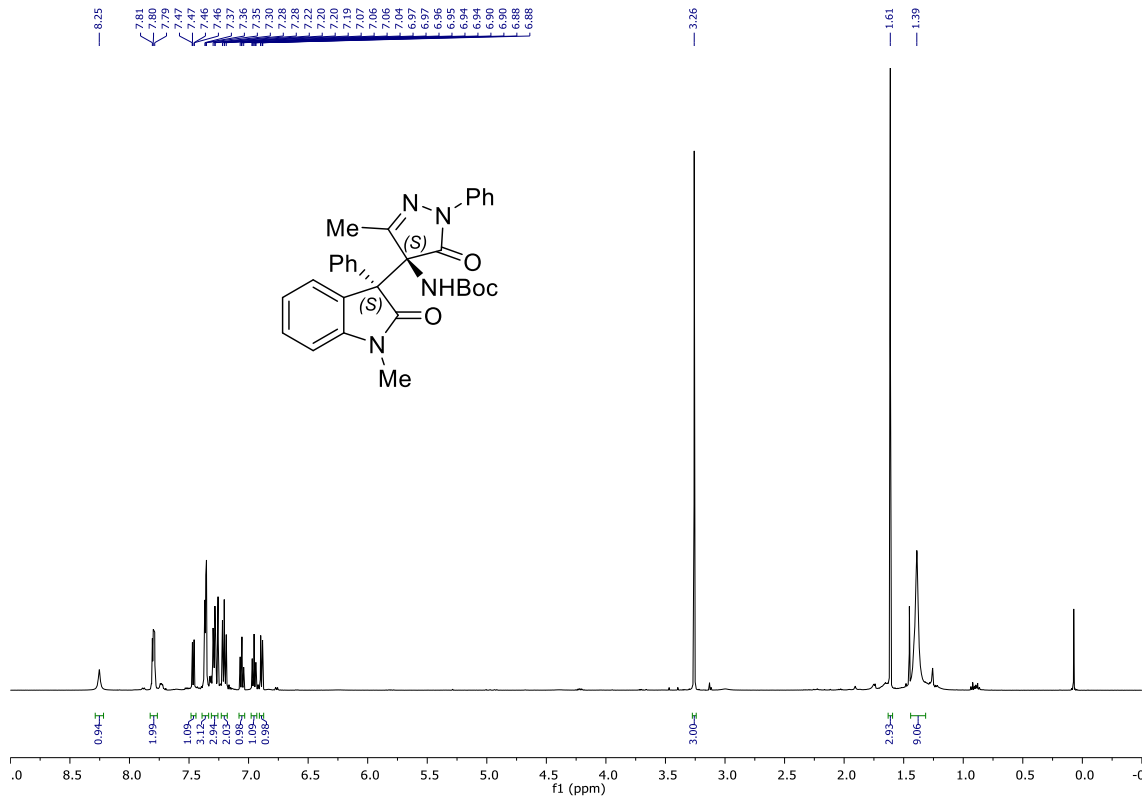


- ***tert*-Butyl ((*S*)-4-((*S*)-1-benzyl-2-oxo-3-phenylindolin-3-yl)-5-oxo-1,3-diphenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamate (10e).**





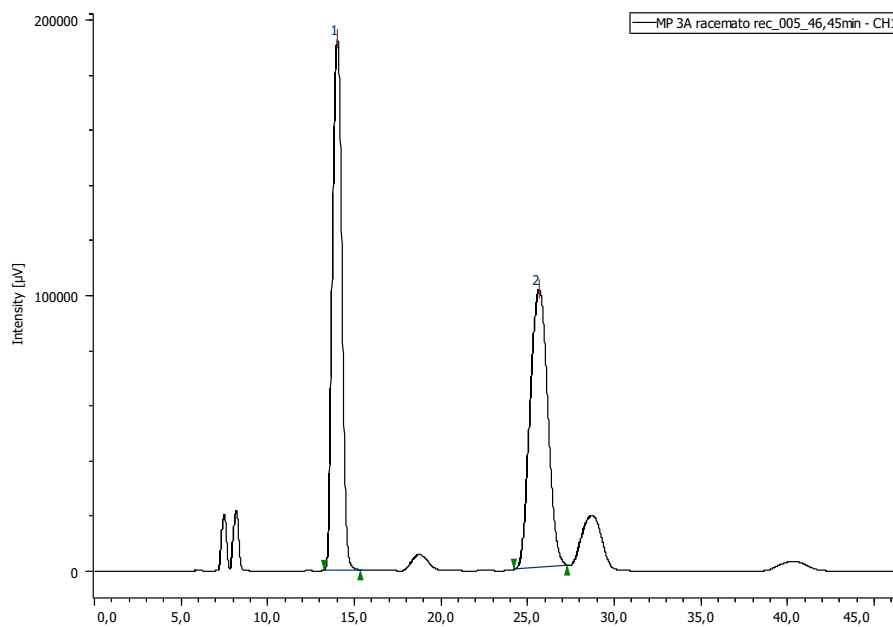
- ***tert*-Butyl ((*S*)-3-methyl-4-((*S*)-1-methyl-2-oxo-3-phenylindolin-3-yl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamate (11a).**



## 7.2 HPLC profiles

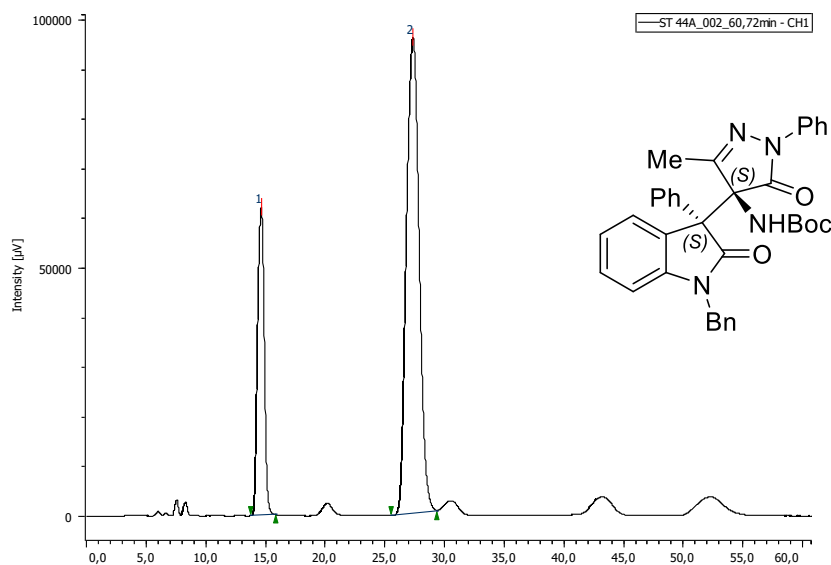
- **tert-Butyl ((S)-4-((S)-1-benzyl-2-oxo-3-phenylindolin-3-yl)-3-methyl-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)carbamate (10a).**

Racemic compound



Peak Number	tR	Area	Height	Area%	Symmetry Factor
1	<b>14,008</b>	7295762	192375	<b>50,506</b>	1,019
2	<b>25,633</b>	7149487	100776	<b>49,494</b>	1,049

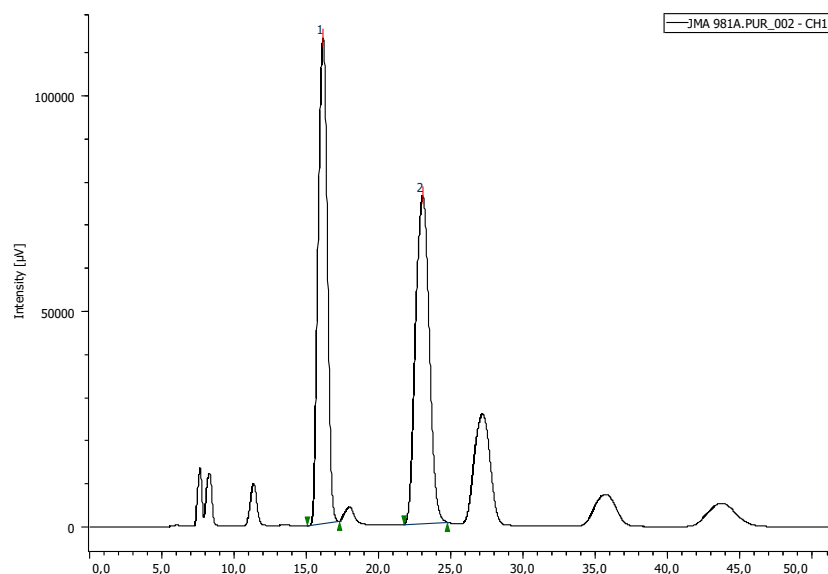
HPLC profile for 10a compound. Table 3, Entry 1, e.r.: 25:75.



Peak Number	tR	Area	Height	Area%	Height%	Symmetry Factor
1	<b>14,633</b>	2407895	61958	<b>25,371</b>	39,309	0,993
2	<b>27,317</b>	7082884	95658	<b>74,629</b>	60,691	1,077

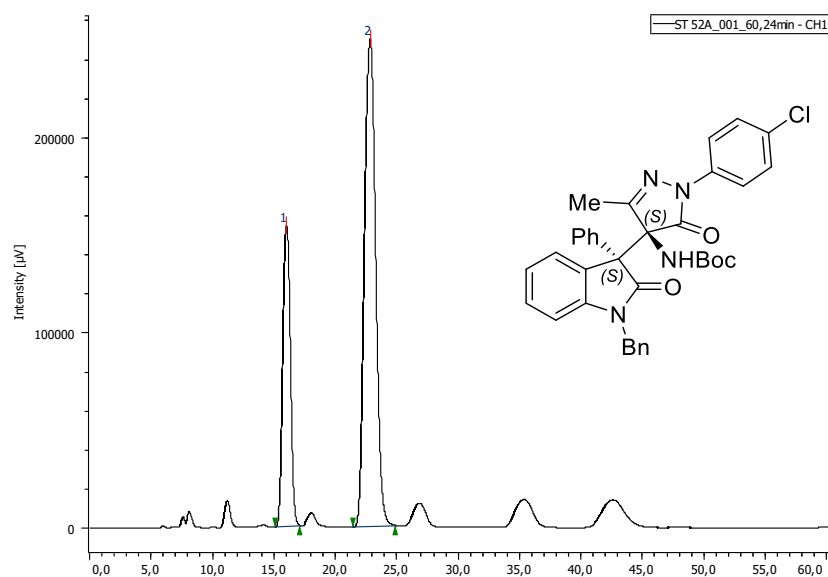
- *tert*-Butyl ((*S*)-4-((*S*)-1-benzyl-2-oxo-3-phenylindolin-3-yl)-1-(4-chlorophenyl)-3-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamate (**10b**).

Racemic compound



Peak Number	tR	Area	Height	Area%	Symmetry Factor
1	<b>16,125</b>	4990349	112560	<b>49,856</b>	0,996
2	<b>23,008</b>	5019098	75956	<b>50,144</b>	1,042

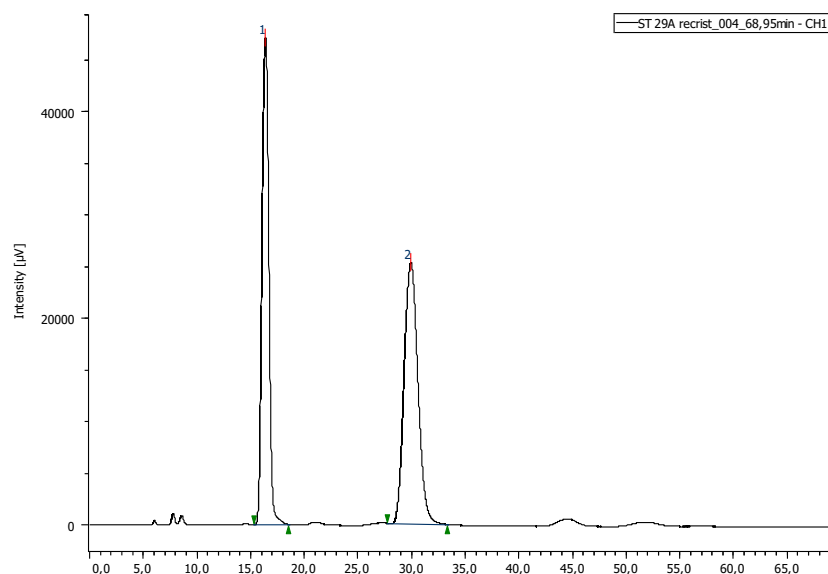
HPLC profile for **10b** compound. Table 3, Entry 3 e.r.: **30:70**



Peak Name	tR	Area	Height	Area%	Height%	Symmetry Factor
1	<b>16,025</b>	6692842	153579	<b>29,767</b>	38,134	1,022
2	<b>22,808</b>	15791181	249152	<b>70,233</b>	61,866	1,077

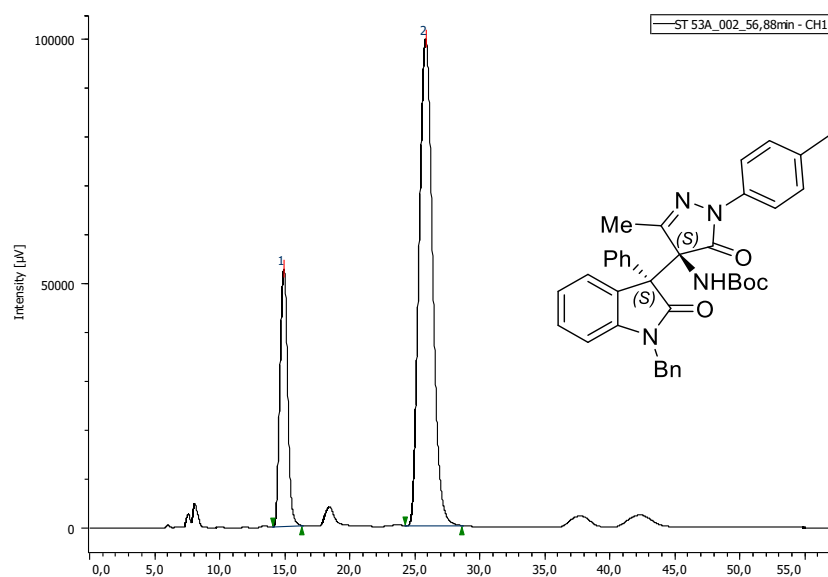
- *tert*-Butyl ((*S*)-4-((*S*)-1-benzyl-2-oxo-3-phenylindolin-3-yl)-3-methyl-5-oxo-1-(*p*-tolyl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamate (10c).

Racemic compound



Peak Number	tR	Area	Height	Area%	Symmetry Factor
1	16,375	2113531	47015	48,265	1,022
2	29,892	2265524	25291	51,735	1,123

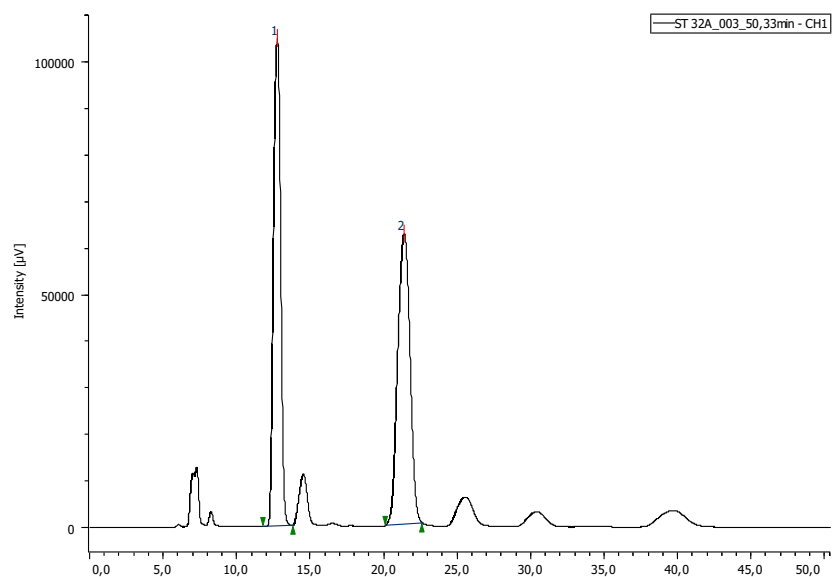
HPLC profile for 10c compound. Table 3, Entry 4 e.r.: 23:77



Peak Name	tR	Area	Height	Area%	Height%	Symmetry Factor
1	14,925	2171670	52503	23,283	34,580	1,074
2	25,817	7155691	99326	76,717	65,420	1,124

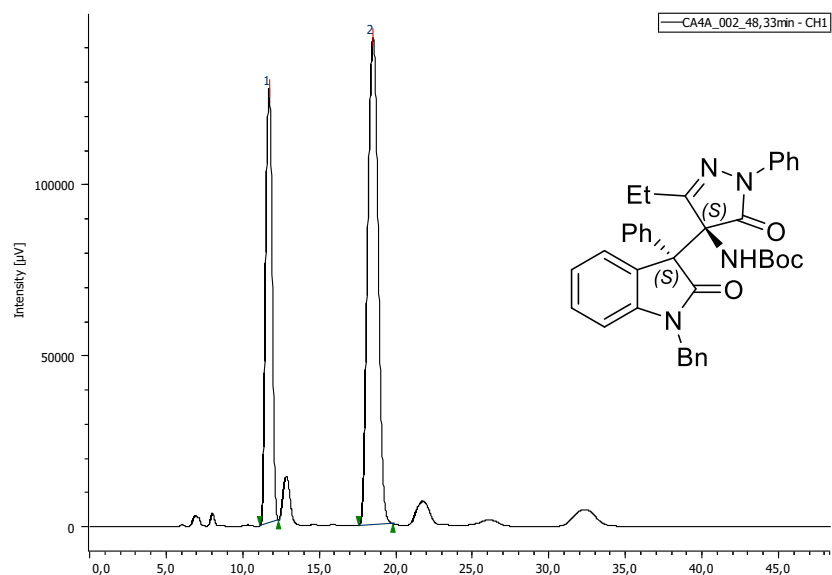
- *tert*-Butyl ((*S*)-4-((*S*)-1-benzyl-2-oxo-3-phenylindolin-3-yl)-3-ethyl-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamate (**10d**).

Racemic compound



Peak Number	tR	Area	Height	Area%	Symmetry Factor
1	<b>12,758</b>	3508988	104540	<b>49,163</b>	0,983
2	<b>21,375</b>	3628498	62342	<b>50,837</b>	0,979

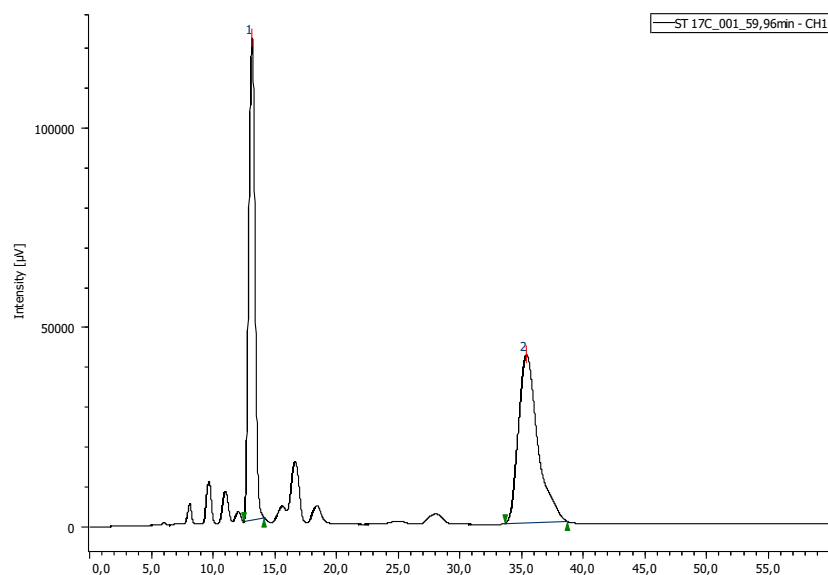
HPLC profile for **10d** compound. Table 3, Entry 5 e.r.: **35:65**



Peak Name	tR	Area	Height	Area%	Height%	Symmetry Factor
1	<b>11,717</b>	3698186	126277	<b>35,309</b>	47,001	0,967
2	<b>18,492</b>	6775612	142391	<b>64,691</b>	52,999	1,038

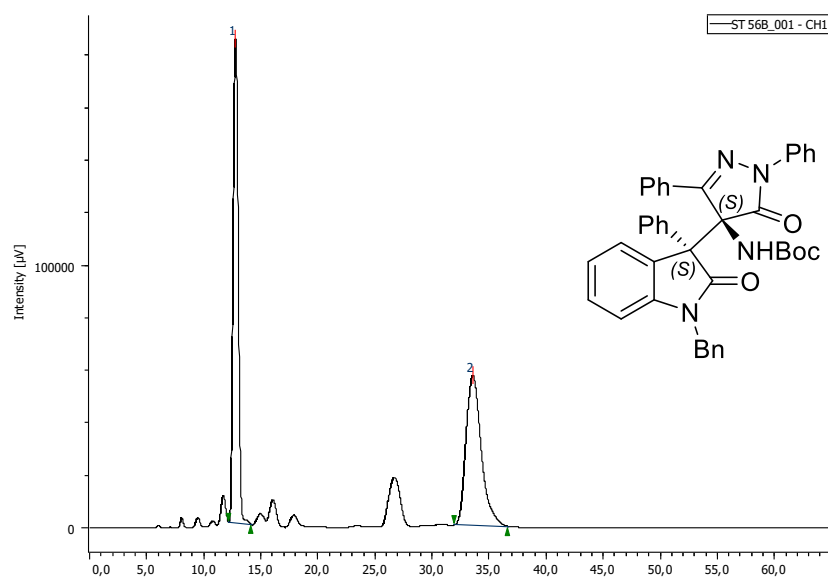
- *tert*-Butyl ((*S*)-4-((*S*)-1-benzyl-2-oxo-3-phenylindolin-3-yl)-5-oxo-1,3-diphenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamate (**10e**).

Racemic compound



Peak Number	tR	Area	Height	Area%	Symmetry Factor
1	<b>13,150</b>	4207410	120428	<b>47,891</b>	1,023
2	<b>35,367</b>	4577904	41872	<b>52,109</b>	1,479

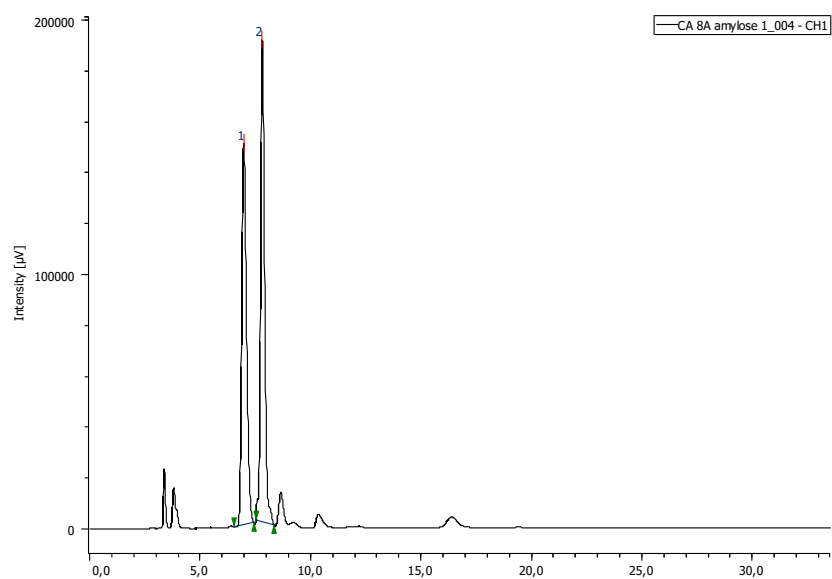
HPLC profile for **10e** compound. Table 3, Entry 6 e.r.: **52:48**



Peak Name	tR	Area	Height	Area%	Height%	Symmetry Factor
1	<b>12,783</b>	5763466	183836	<b>52,058</b>	76,302	1,040
2	<b>33,525</b>	5307730	57095	<b>47,942</b>	23,698	1,363

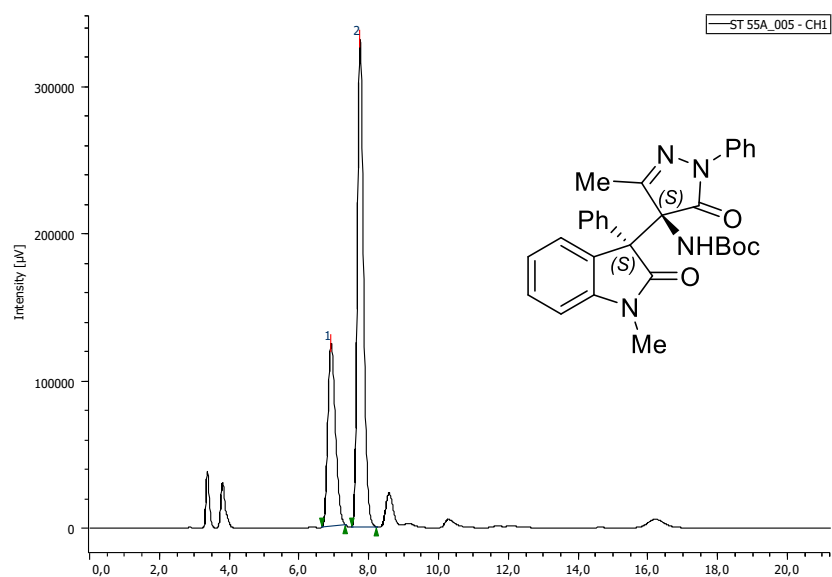
- *tert*-Butyl ((*S*)-3-methyl-4-((*S*)-1-methyl-2-oxo-3-phenylindolin-3-yl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamate (**11a**).

Racemic compound



Peak Number	tR	Area	Height	Area%	Symmetry Factor
1	<b>6,967</b>	2335917	149552	<b>48,506</b>	1,295
2	<b>7,808</b>	2479836	190055	<b>51,494</b>	1,052

HPLC profile for **11a** compound. Table 3, Entry 2 e.r.: **32:68**.



Peak Name	tR	Area	Height	Area%	Height%	Symmetry Factor
1	<b>6,908</b>	1881392	123701	<b>31,795</b>	27,227	1,289
2	<b>7,742</b>	4035852	330637	<b>68,205</b>	72,773	1,251