



Universidad de Valladolid

Facultad de Ciencias



TRABAJO FIN DE GRADO

GRADO EN QUÍMICA

**ESTUDIO DE LA ADICIÓN ENANTIOSELECTIVA
ORGANOCATALIZADA DE ALCOHOLES A BOC-
CETOIMINAS DERIVADAS DE 1H-PIRAZOL-4,5-
DIONA**

Autor:

Miriam Pérez Aragón

Tutor: José María Andrés García

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	10
2. OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO	22
2.1 Preparación de N-Boc-cetoiminas derivadas de pirazolonas	22
2.2. Estudio de la adición enantioselectiva organocatalizada de alcoholes a N-Boc cetoiminas derivadas de pirazolonas	23
2.3. Estudio de la adición enantioselectiva organocatalizada de tioles y aminas a N-Boc cetoiminas derivadas de pirazolonas	23
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	26
3.1. Síntesis de N-Boc cetoiminas derivadas de pirazolonas	26
3.2. Adición enantioselectiva de alcoholes a N-Boc cetoiminas derivadas de pirazolonas	27
3.2.1. Estudio de la optimización de las condiciones reacción	27
3.2.2. Estudio del alcance de la reacción	31
3.3. Adición enantioselectiva de tioles y aminas a N-Boc cetoiminas derivadas de pirazolonas	36
4. CONCLUSIONES	38
5. EXPERIMENTAL	40
5.1. General procedure for the synthesis of pyrazolone-derived ketones 1a-g	41
5.2. General procedure for the synthesis of pyrazolone-derived N-Boc ketimines 2a-g	42
5.3. General procedure for the enantioselective addition of alcohols to N-Boc ketimines derived from pyrazolones	43
5.4. General procedure for the enantioselective reaction of thiols with N-Boc ketimines derived from pyrazolones	53
5.5. General procedure for the enantioselective reaction of N-methylaniline with N-Boc ketimines derived from pyrazolones	54
6. BIBLIOGRAFÍA	56
7. SUPPORTING INFORMATION	60
7.1. NMR Spectra for New Compounds	60
7.2. HPLC Profiles for New Compounds	76
7.3. Crystallographic Data of compound 3f	98

RESUMEN

La adición enantioselectiva de diferentes alcoholes a Boc-cetoiminas derivadas de pirazolona, catalizada por una escuaramida bifuncional derivada de la quinina, proporciona pirazolonas quirales que contienen un estereocentro tetrasustituido y una unidad *N,O*-acetal. Los aductos se obtienen con buenos rendimientos (hasta 91%) y enantioselectividades moderadas (hasta 79:21 er) empleando un 5% del organocatalizador quiral para una amplia gama de sustratos. La reacción puede extenderse a otros nucleófilos, tiofenol y *N*-metilanilina, proporcionando los correspondientes *N,S*- y *N,N*-acetales con rendimientos entre moderados y buenos pero con baja enantioselectividad.

ABSTRACT

Quinine-derived bifunctional squaramide catalyzed the enantioselective addition of different alcohols to pyrazolone-derived Boc-ketimines, providing chiral pyrazolones containing a tetrasubstituted stereocenter bearing a new *N,O*-acetal motif. The aducts are obtained in good yields (up to 91%) and moderate enantioselectivity (up to 79:21 er) by employing a loading of 5 mol % of the chiral organocatalyst for a wide range of substrates. The reaction was extended to other nucleophiles, thiophenol and *N*-methylaniline, providing the corresponding *N,S*- and *N,N*-acetals in moderate to good yield but low enantioselectivity.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

Ac	Acetilo
Allyl	Alilo
A_N	Adición nucleófila
Ar	Arilo
ATR	Attenuated Total Reflection (Reflectancia total atenuada)
Bn	Bencilo
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyl (<i>terc</i> -Butoxicarbonilo)
°C	Grado(s) centígrado(s)
Catal.	Catalizador
CCD	Charge-coupled device (Dispositivo de carga acoplado)
CDCl₃	Cloroformo deuterado
DCE	Dicloroetano
DCM	Diclorometano
dr	Diastereomeric ratio (Relación de diastereoisómeros)
E	Eliminación
ee	Exceso enantiomérico
ent	Enantiómero
Equiv	Equivalente(s)
er	Enantiomeric ratio (Relación de enantiómeros)
ESI	Electrospray ionization (Ionización por electrospray)
Et	Etilo
FTIR	Fourier-transform infrared spectroscopy (Espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier)
g	Gramo(s)
GC/MS	Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas
h	Hora(s)

HPLC	High Performance Liquid Chromatography (Cromatografía líquida de alta resolución)
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry (Espectrometría de masas de alta resolución)
Hz	Hertzio(s)
iPr	Isopropilo
IR	Infrared (Infrarrojo)
J	Constante de acoplamiento
λ	Longitud de onda
M	Molaridad
Me	Metilo
mg	Miligramo(s)
MHz	Megahertzio(s)
Min.	Minuto(s)
mL	Mililitros(s)
mm	Milímetros(s)
mmol	Milimol(es)
mol%	Tanto por cien molar
M.p.	Melting point (Punto de fusión)
m/z	Relación masa/carga
μL	Microlitros(s)
nm	Nanómetro(s)
NMR/RMN	Nuclear Magnetic Resonance (Resonancia magnética nuclear)
Ph	Fenilo
ppm	Parte(s) por millón
QTOF	Quadrupole Time Of Flight (Cuadrupolo de tiempo de vuelo)
R	Sustituyente
Rdto.	Rendimiento

T	Temperatura
t	Tiempo
ta/rt	Temperatura ambiente/room temperatura
^tBu	<i>terc</i> -Butilo
THF	Tetrahydrofuran (Tetrahidrofurano)
TLC	Thin Layer Chromatography (Cromatografía en capa fina)
TMS	Tetrametilsililo, tetrametilsilano
t_R	Retention time (Tiempo de retención)
UV	Ultravioleta
Vis	Visible

1. INTRODUCCIÓN

Durante mucho tiempo, el campo de la **catálisis asimétrica** ha estado dominado principalmente por la catálisis metálica¹ y la catálisis enzimática.² El primer ejemplo de utilización de una molécula orgánica pequeña como catalizador en reacciones asimétricas se remonta a principios del siglo XX, en que químicos alemanes describieron la reacción de adición asimétrica de ácido cianhídrico a benzaldehído catalizada por quinina.³ Desde entonces, la **organocatálisis**⁴ se ha convertido en un campo de trabajo de vital importancia dentro de la síntesis enantioselectiva y constituye uno de los avances más importantes en el área de la química del siglo XXI. Una prueba del interés que ha suscitado la organocatálisis ha sido la reciente concesión del premio Nobel de Química de 2021 a los profesores List y MacMillan por sus contribuciones en este campo.

Comparado con los otros dos tipos de catálisis mencionados anteriormente, la organocatálisis presenta ventajas **desde el punto de vista práctico** (los organocatalizadores son normalmente estables bajo condiciones aeróbicas y las reacciones se pueden llevar a cabo en medios no inertes y disolventes sin secar) y **medioambiental** (no se emplean metales de transición, tolerancia de las especies reaccionantes a la presencia de agua, posibilitando así el empleo de medios acuosos como disolventes, las reacciones se llevan a cabo bajo condiciones suaves y en altas concentraciones evitando el uso de grandes cantidades de disolventes y minimizando los residuos, ya que son fáciles de reciclar). Por esos motivos, la organocatálisis cumple con muchos de los requisitos de la Química Verde.⁵ En cuanto a las desventajas, los organocatalizadores no son tan eficaces o activos comparados con los catalizadores enzimáticos. Esto significa que las cargas de catalizador deben ser mayores y las reacciones tienden a ser más lentas. Además, los organocatalizadores no son tan

¹ (a) R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*; Wiley: New York, **1994**. (c) E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, Eds. *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Springer: Berlin, Germany, **1999**.

² J. Shi, Y. Wu, S. Zhang, Y. Tian, D. Yang, Z. Jiang, *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 4295.

³ G. Bredig, W. S. Fiske, *Biochem. Z.* **1912**, *46*, 7.

⁴ *Reviews recientes*: (a) B. List, K. Maruoka, (Eds.), *Science of Synthesis: Asymmetric Organocatalysis*, Vols. 1 and 2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **2012**. (b) M. Rueping, D. Parmar, E. Sugiono, *Asymmetric Brønsted Acid Catalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2016**. (c) P. Chauhan, U. Kaya, D. Enders, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 888. (d) J. Liu, L. Wang, *Synthesis* **2017**, *49*, 960.

⁵ (a) P. T. Anastas, J. C. Warner. *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, **2000**. (b) P. Anastas, N. Eghbali. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 301.

eficaces como los catalizadores organometálicos cuando la química requiere la activación de enlaces inertes, como, por ejemplo, en la funcionalización de enlaces C-H.

Recientemente, ha recibido mucha atención la preparación de organocatalizadores capaces de activar los sustratos mediante la formación de enlaces de hidrógeno,⁶ habiéndose desarrollado, entre otros, **escuaramidas**⁷ y **ureas y tioureas**⁸ bifuncionales capaces de promover diferentes transformaciones enantioselectivas con excelente discriminación estérica.

La síntesis enantioselectiva de heterociclos que contienen estereocentros ha sido objeto de mucha atención en los últimos años debido a la variada actividad biológica que presentan y a la importancia de la quiralidad en la Química Médica.⁹ Entre todos ellos destacan los pirazoles y las pirazonas, una clase privilegiada de aza-heterociclos de cinco eslabones con amplias aplicaciones como productos farmacéuticos y agroquímicos.¹⁰

Aunque las pirazonas no son un elemento estructural habitual de los productos naturales biológicamente activos, una amplia gama de derivados sintéticos de ellas exhibe propiedades farmacológicas variadas (antipiréticos, analgésicos, neuroprotectores, antibacteriales, antitumorales, anticancerosos, inhibidores de HIV-1, etc) (Figura 1).

⁶ (a) L.-Q. Lu, X.-L. An, J.-R. Chen, W.-J. Xiao. *Synlett* **2012**, 490. (b) M. J. Ajitha, K.-W. Huang. *Synthesis* **2016**, 48, 3449.

⁷ (a) R. I. Storer, C. Aciroa, L. H. Jones. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 2330 (b) J. Alemán, A. Parra, H. Jiang, K. A. Jørgensen. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 6890. (c) P. Chauhan, S. Mahajan, U. Kaya, D. Hack, D. Enders. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 253. (d) B.-L. Zhao, J.-H. Li, D.-M. Du. *Chem. Rec.* **2017**, 17, 1.

⁸ (a) W.-Y. Siau, J. Wang. *Catal. Sci. Technol.* **2011**, 1, 1298. (b) O. V. Serdyuk, C. M. Heckel, S. B. Tsogoeva. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 7051. (c) X. Fanga, C.-J. Wang. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 1185.

⁹ *Reviews recientes*: (a) M. G. Vinogradov, O. V. Turova, S. G. Zlotina. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, 363, 1466. (b) A. Ray Choudhury, S. Mukherjee. *Chem. Soc. Rev.* **2020**, 49, 6755. (c) L. Wei, X. Chang, C.-J. Wang. *Acc. Chem. Res.* **2020**, 53, 1084. (d) J. Bariwal, L. G. Voskressensky, E. V. V. Eycken. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, 47, 3831.

¹⁰ *Review*: Z. Zhao, X. Dai, C. Li, X. Wang, J. Tian, Y. Feng, J. Xie, C. Ma, Z. Nie, P. Fan, M. Qian, X. He, S. Wu, Y. Zhang, X. Zheng. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, 186, 111893.

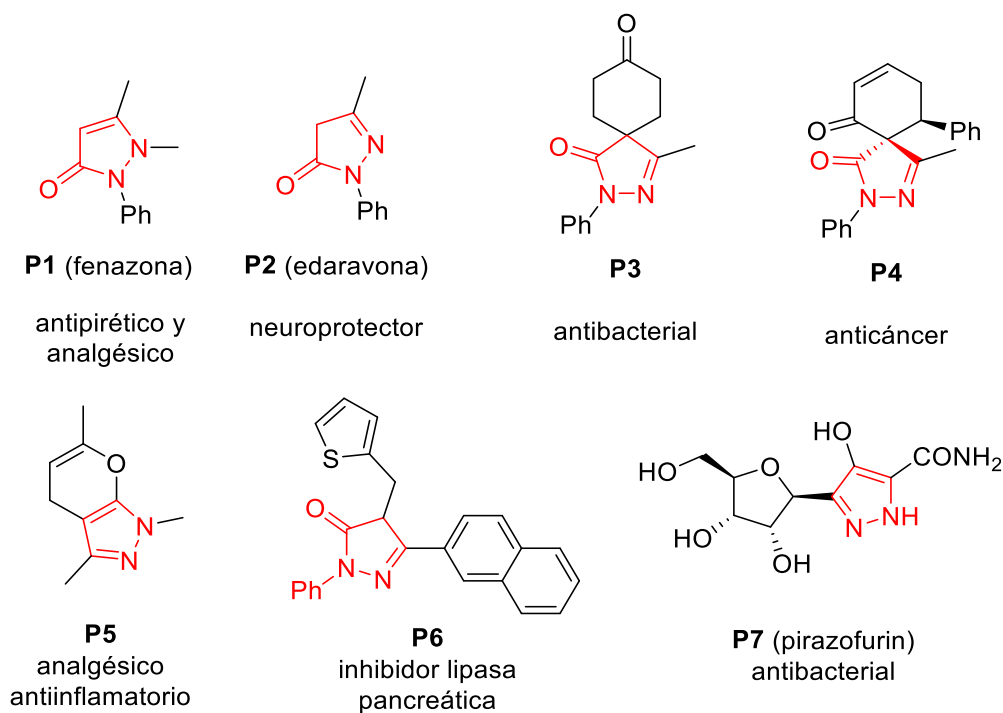


Figura 1

Curiosamente, aunque la síntesis del primer fármaco analgésico y antipirético sintético, la fenazona (**P1**), data de comienzos de 1883, las primeras transformaciones enantioselectivas de un derivado de pirazolona no se publicaron hasta el año 2009.¹¹ Desde entonces, los esfuerzos realizados por los químicos para la preparación de derivados de pirazolin-5-ona ópticamente activos han aumentado considerablemente en los últimos años (Figura 2).¹²

¹¹ (a) S. Gogoi, C.-G. Zhao, D. Ding. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2249. (b) S. Gogoi, C.-G. Zhao. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2252.

¹² 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. (d) X. Bao, X. Wang, J.-M. Tian, X. Ye, B. Wang, H. Wang. *Org. Biomol. Chem.* **2022**, *20*, 2370.

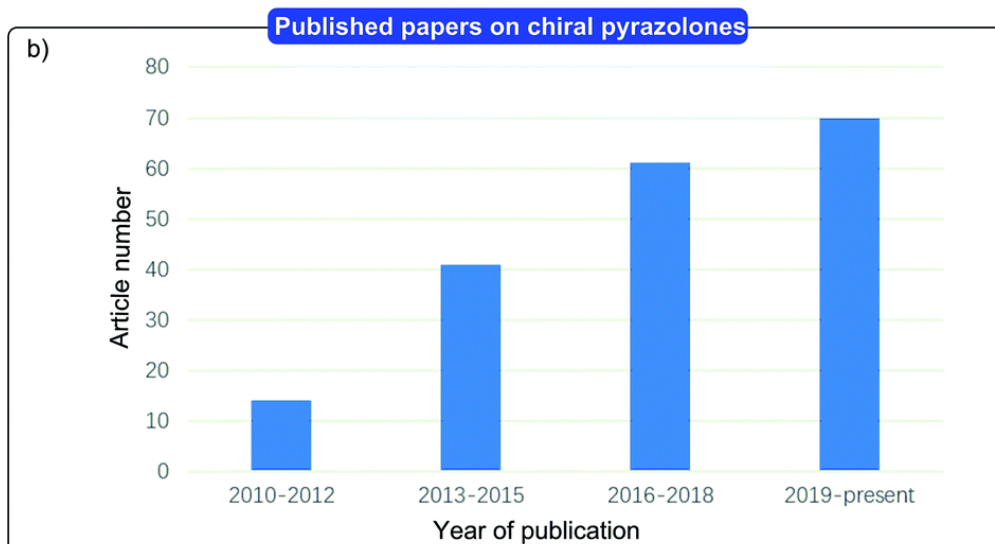


Figura 2

Las pirazolin-5-onas presentan, entre otros, un centro nucleofílico en la posición C-4, dado su carácter de amidas enolizables. A partir de ellas se pueden sintetizar fácilmente pirazolin-4,5-dionas e iminas derivadas, en las que la posición C-4 es electrófila (Figura 3).

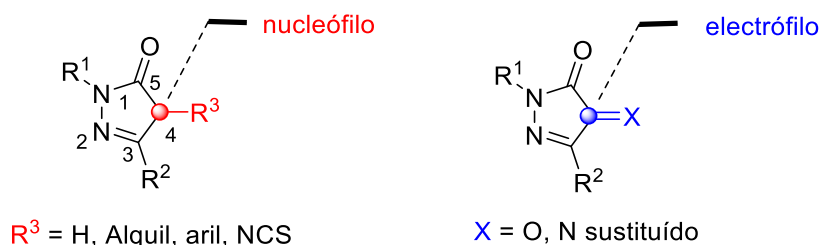
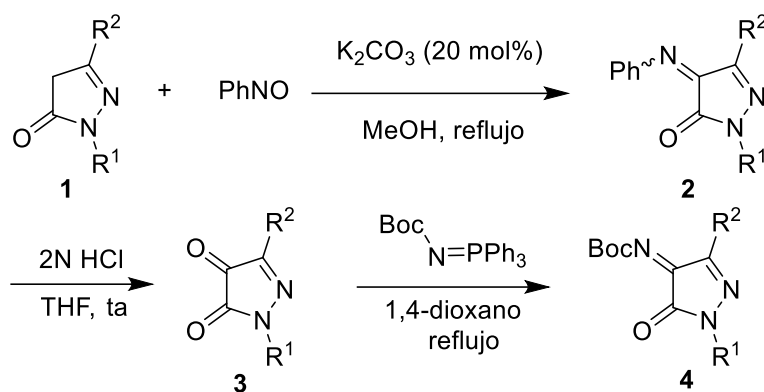


Figura 3

La síntesis de las pirazolin-4,5-dionas (**3**) se puede realizar mediante el procedimiento descrito por Enders¹³ que consiste en la condensación promovida por K_2CO_3 de las pirazolonas **1** con nitrosobenceno, seguida de la hidrólisis ácida de las feniliminas intermediarias **2** (Esquema 1). Las dionas así obtenidas se pueden transformar posteriormente en N-Boc cetoiminas **4** mediante una reacción aza-Wittig con N-Boc-imino-(trifenil)fosforano.

¹³ P. Chauhan, S. Mahajan, U. Kaya, A. Peuronen, K. Rissanen, D. Enders. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 7050.



Esquema 1

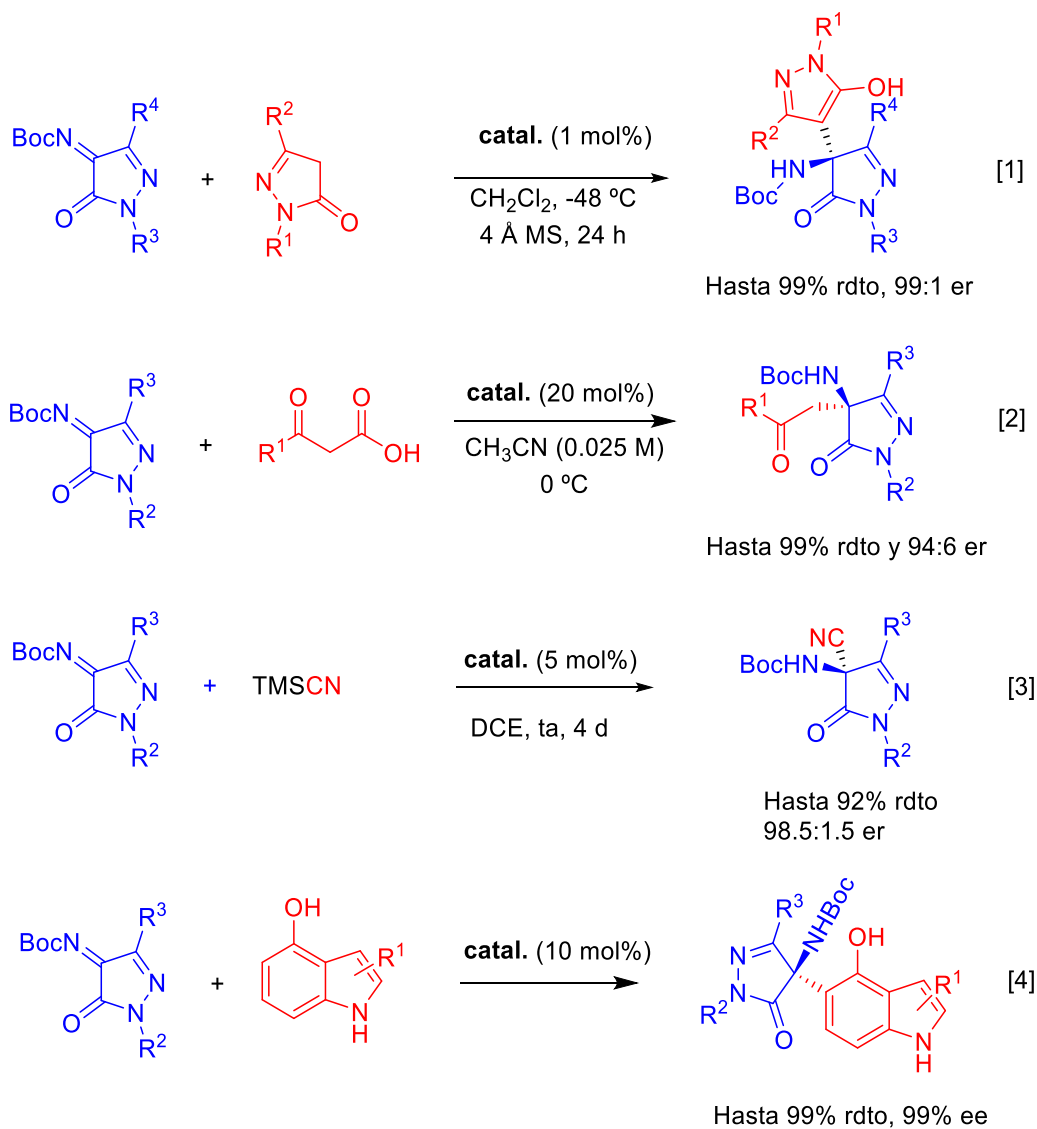
Dentro de los derivados de pirazolona quirales, las pirazolonas 4-amino sustituidas, con un estereocentro cuaternario en C4, son estructuras privilegiadas en la investigación médica. Junto con las reacciones de aminación asimétrica de pirazolonas 4-sustituidas,¹⁴ las reacciones de adición de nucleófilos carbonados a Boc-iminas derivadas de pirazolin-4,5-dionas son el método más directo de preparación de estos compuestos quirales. En la literatura encontramos algunos ejemplos de reacciones de Mannich¹⁵ (ec. [1] y [2]), Strecker¹⁶ (ec. [3]) y aza-Friedel Crafts¹⁷ (ec. [4]) enantioselectivas organocatalizadas promovidas por escuaramidas bifuncionales quirales, derivadas generalmente de la quinina (Esquema 2).

¹⁴ (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. (c) B. Formánek, V. Šeferna, M. Meazza, R. Rios, M. Patil, J. Veselý. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 2362.

¹⁵ (a) Y. Zhou, Y. You, Z.-H. Wang, X.-M. Zhang, X.-Y. Xu, W.-C. Yuan. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 3112. (b) Q.-D. Zhang, B.-L. Zhao, B.-Y. Li, D.-M. Du. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 7182. (c) J. Dai, Z. Wang, Y. Deng, L. Zhu, F. Peng, Y. Lan, Z. Shao. *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 5182.

¹⁶ S. Mahajan, P. Chauhan, U. Kaya, K. Deckers, K. Rissanen, D. Enders. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 6633.

¹⁷ (a) U. Kaya, P. Chauhan, S. Mahajan, K. Deckers, A. Valkonen, K. Rissanen, D. Enders. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 15358. (b) Z.-T. Yang, W.-L. Yang, L. Chen, H. Sun, W. i-P. Deng. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 2049. (c) Q.-D. Zhang, B.-L. Zhao, B.-Y. Li, D.-M. Du. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 7182. (d) J. Dai, Z. Wang, Y. Deng, L. Zhu, F. Peng, Y. Lan, Z. Shao. *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 5182.



Esquema 2

En todas estas reacciones catalizadas con escuaramidas bifuncionales, la unidad de escuaramida activa la Boc-imina mediante enlaces de hidrógeno, mientras que el grupo amino terciario activa el nucleófilo (Figura 4).

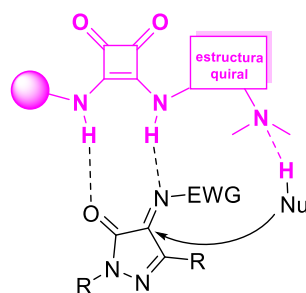


Figura 4

Sin embargo, la síntesis asimétrica de pirazolonas con dos heteroátomos en la posición C4 (*N,O*, *N,S* y *N,N'*-acetales) apenas ha sido aún explorada (Figura 5).

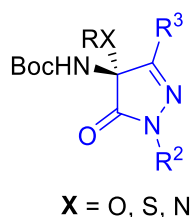


Figura 5

Los *N,N'*-acetales son unidades estructurales importantes de moléculas de interés farmacológico y otros compuestos biológicamente activos (Figura 6).¹⁸ La existencia en la literatura de pocos métodos de síntesis asimétrica de este tipo de compuestos puede deberse a la posible sensibilidad de los *N,N'*-acetales.¹⁹ La inestabilidad de esta unidad estructural parece ser que puede ser mitigada a través de su incorporación a un anillo.²⁰

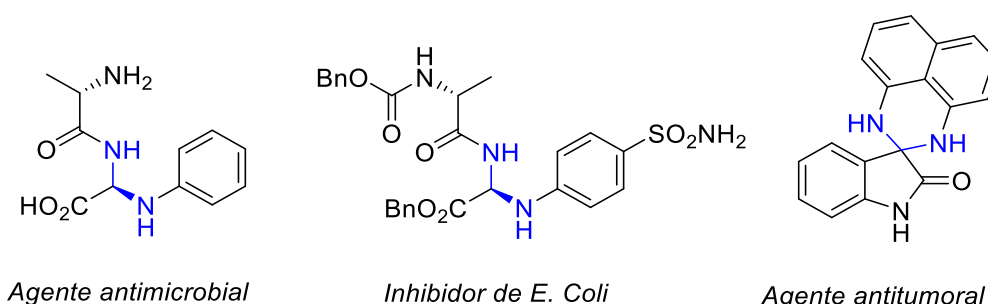


Figura 6. Ejemplos de moléculas bioactivas que contienen *N,N'*-acetales.

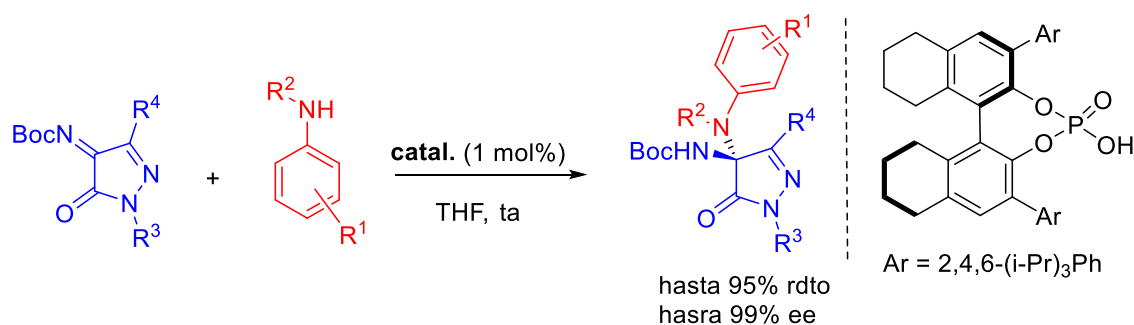
En la literatura sólo encontramos un ejemplo de preparación de *N,N*-acetales derivados de pirazolona, realizada mediante la adición enantioselectiva de diferentes *N*-alquilanilinas a Boc-cetoiminas derivadas de pirazolona catalizada por derivados de ácido fosfórico quirales.²¹ La reacción proporciona pirazolonas quirales con un estereocentro cuaternario en C4 con excelentes rendimientos químicos y elevadas enantioselectividades (Esquema 3).

¹⁸ (a) A. Kapil, D. Anshu. *Lett. Org. Chem.* **2007**, *4*, 378. (b) S. Y. Hwang, D. A. Berges, J. J. Taggart, C. Gilvarg. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 694.

¹⁹ Liu, Y.; Wang, J.; Wei, Z.; Cao, J.; Liang, D.; Lin, Y.; Duan, H. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 5719.

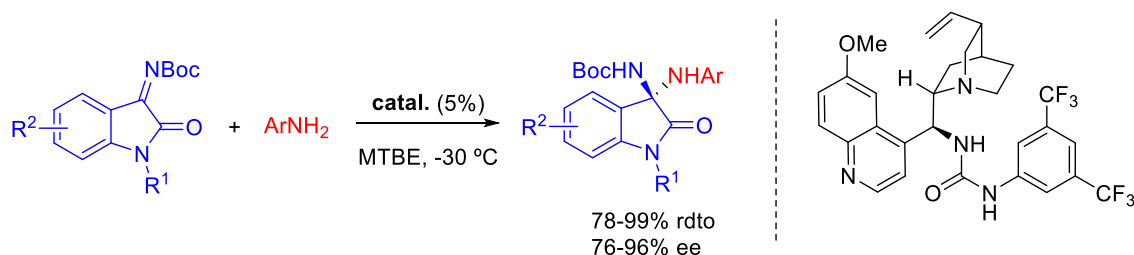
²⁰ R. J. Armstrong, M. D'Ascenzio, M. D. Smith. *Synlett* **2015**, *27*, 6.

²¹ G.-J. Wang, S.-Y. Zhang, Z.-L. Sun, P. Li, T.-M. Ding. *Chin. J. Chem.* **2022**, *40*, 1144.



Esquema 3

También encontramos un ejemplo de adición altamente enantioselectiva de arilaminas a Boc-cetoiminas derivadas de isatina catalizadas por una urea quiral derivada de la quinina.²² Mediante este protocolo Duan prepara una serie de nuevos *N,N'*-acetales acíclicos con buenos rendimientos químicos y enantioselectividades entre buenas y excelentes (Esquema 4).



Esquema 4

Los *N,O*-acetales (alias *N,O*-aminales) también han sido reconocidos como estructuras importantes en compuestos farmacológicamente activos (Figura 7). En la *variecoloritida A*, una unidad de 9,10-antraquinona y un resto de indol están conectados a través de un espiro *N,O*-acetal en la porción de dicetopiperazina.²³ El compuesto anticancerígeno (+)-*zampanolida*²⁴ y los miembros de la familia de la *pederina*²⁵ forman *N,O*-acetales con funcionalidades hidroxí y metoxi simples.

²² Y. Liu, J. Wang, Z. Wei, J. Cao, D. Liang, Y. Lin, H. Duan. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 5719.

²³ Wang, W.-L.; Zhu, T.-J.; Tao, H.-W.; Lu, Z.-Y.; Fang, Y.-C.; Gu, Q.- Q.; Zhu, W.-M. *Chem. Biodiversity*. **2007**, *4*, 2913.

²⁴ Smith, A. B., III; Safanov, I. G.; Corbett, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12426.

²⁵ J. C. Jewett, V. H. Rawal. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 6502.

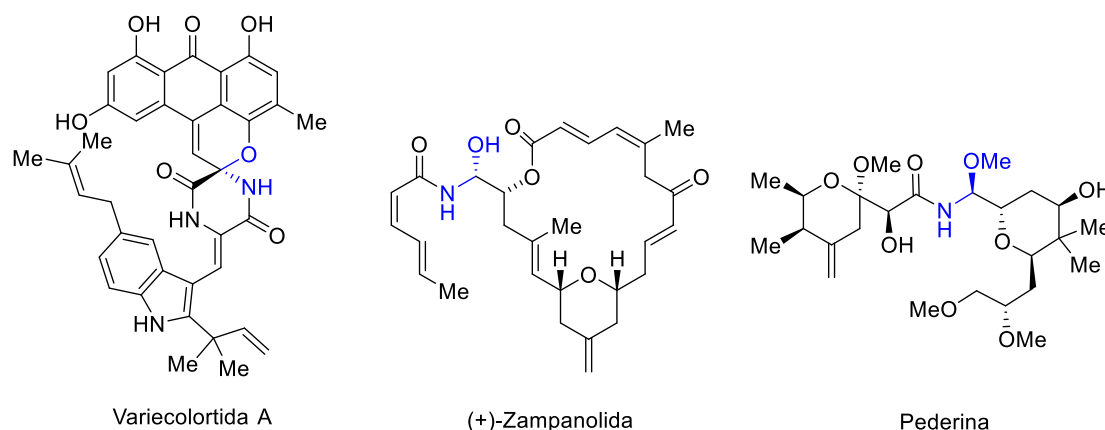
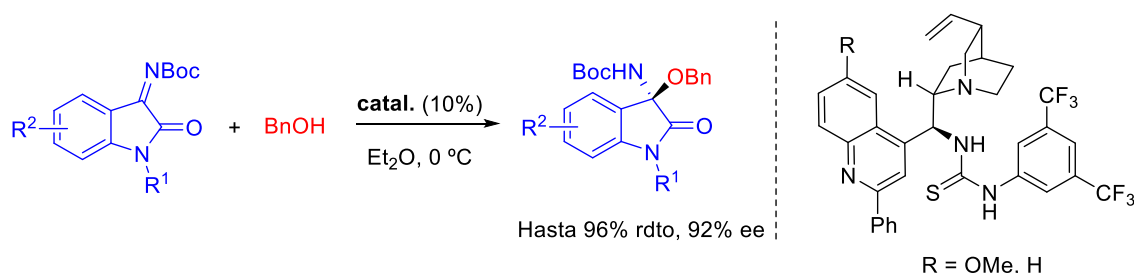


Figura 7

Experimentalmente, la adición nucleófila asimétrica catalítica de alcoholes a iminas es, desde el punto de vista sintético, el método más eficiente para la construcción de estos *N,O*-aminales ópticamente activos. En la literatura encontramos ejemplos de preparación de *N,O*-aminales derivados de isatina llevados a cabo mediante la adición enantioselectiva de alcoholes a Boc-cetoiminas derivadas de isatina, promovidas por una tiourea bifuncional derivada de quinina o de cinconidina (Esquema 5).²⁶



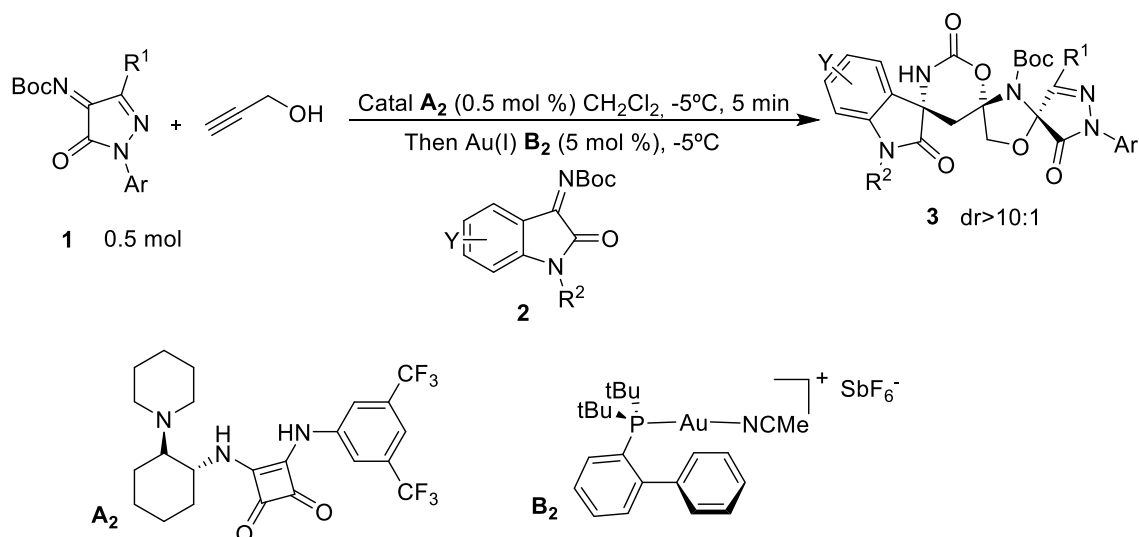
Esquema 5

No encontramos, en cambio, ningún ejemplo de adición enantioselectiva de alcoholes a *N*-Boc cetoiminas derivadas de pirazolona. Li describe, no obstante, la preparación de *N,O*-acetales trispirocíclicos con elevada pureza enantiomérica mediante una secuencia de reacciones en cascada: adición asimétrica 1,2/hidroaminación/hetero Diels-Alder (HDA)/eliminación de isobuteno catalizadas por una escuaramida bifuncional y por un catalizador de Au(I) (Esquema 6).²⁷

²⁶ (a) J. Liu, F.-M. Zhu, Y.-B. Chu, L.-H. Huang, Y.-F. Zhou. *Tetrahedron Asymmetry* **2015**, *26*, 1130.

(b) T.-Z. Li, X.-B. Wang, F. Sha, X.-Y. Wu. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 7314.

²⁷ W. Guo, L. Li, Q. Ding, X. Lin, X. Liu, K. Wang, Y. Liu, H. Fan, C. Li. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 10180.



Esquema 6

Una de las etapas claves de esta síntesis es una adición enantioselectiva organocatalizada promovida por una escuaramida bifuncional quiral del alcohol propargílico a la Boc-imina derivada de la pirazolona (Figura 8).

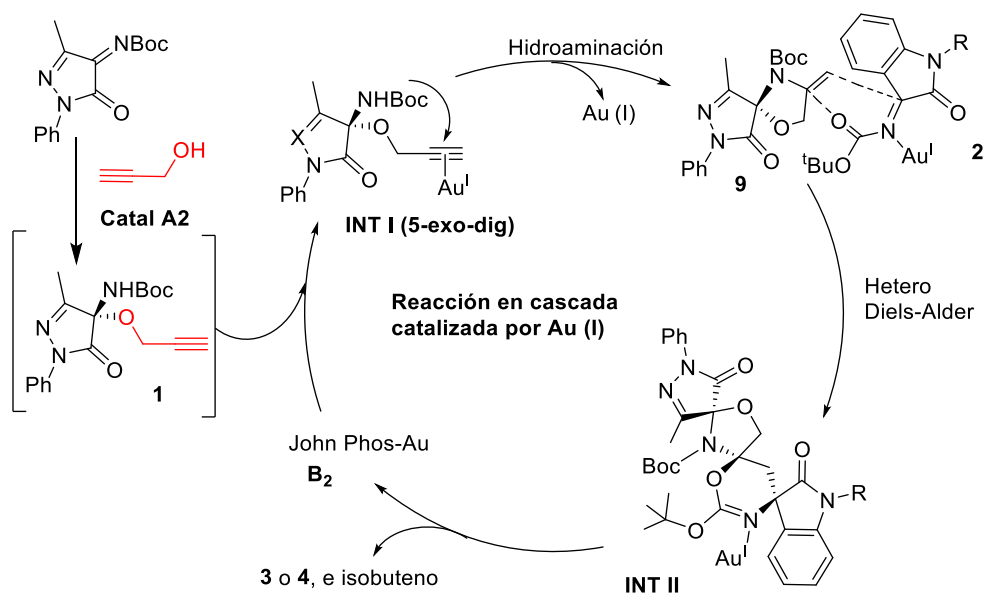
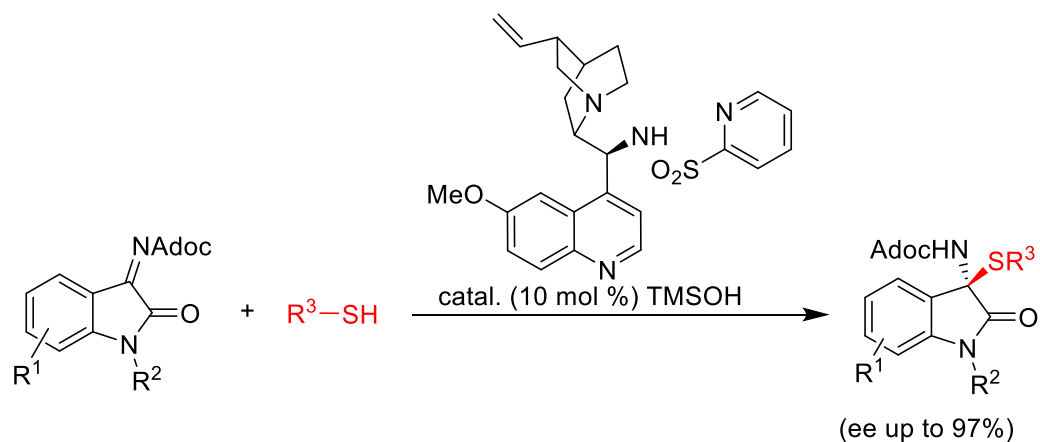


Figura 8. Mecanismo de reacción propuesto.

Tampoco existe en la literatura ejemplo alguno de la adición de tioles a Boc-iminas derivadas de pirazolona. De nuevo, encontramos algunos ejemplos de este tipo de reacción realizadas con Boc- o Adoc-cetoiminas derivadas de isatina y catalizadas

por organocatalizadores bifuncionales derivados de la quinina²⁸ (Esquema 7) o por ácidos de Brønsted quirales.²⁹



Esquema 7

La preparación de *N,S*-acetales quirales también ha recibido una atención considerable debido a sus amplias aplicaciones en la síntesis de sustancias biológicamente activas como los antibióticos β -lactámicos,³⁰ la fusaperazina A,³¹ y la (*R*)-tiazolidinona³² que se utiliza como inhibidor selectivo de la *Mycobacterium tuberculosis* proteína tirosina fosfatasa B (MtpB) que es 10-20 veces más efectiva que su enantiómera (Figura 9).

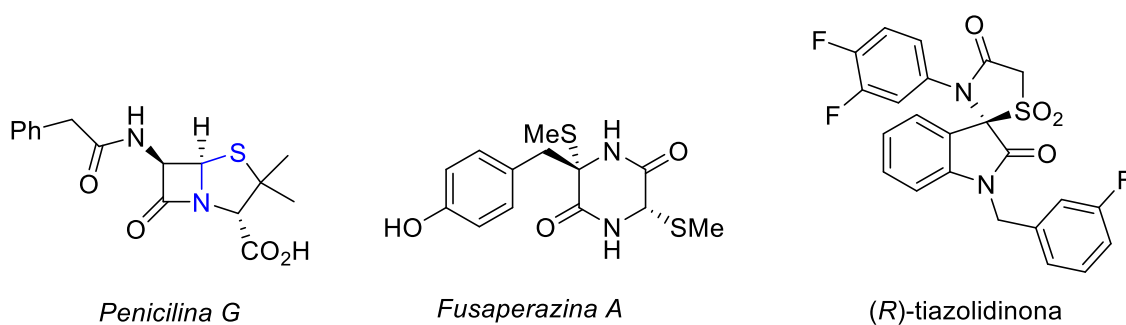


Figura 9. *N,S*-acetales bioactivos y compuestos relacionados.

²⁸ S. Nakamura, S. Takahashi, D. Nakane, H. Masuda. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 106.

²⁹ C. Beceño, P. Chauhan, A. Rembiak, A. Wang, D. Enders. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 672.

³⁰ (a) P. G. Sammes. *Chem. Rev.* **1976**, *76*, 113. (b) G. I. George, Ed. *The Organic Chemistry of β -Lactams*; VCH: New York, **1993**.

³¹ Y. Usami, S. Aoki, S.; T. Hara, A. Numata. *J. Antibiot.* **2002**, *55*, 655.

³² (a) V. V. Vintonyak, K. Warburg, H. Kruse, S. Grimme, K. H. Hubel, D. Rauh, H. Waldmann. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5902. (b) V. V. Vintonyak, K. Warburg, B. Over, K. Hubel, D. Rauh, H. Waldmann. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 6713.

2. OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO

Como hemos comentado en la introducción, no existe en la literatura ningún antecedente de adición enantioselectiva de alcoholes a Boc-cetoiminas derivadas de pirazolonas, por lo que el estudio de esta reacción será objeto de este TFG. Esta reacción es de gran interés ya que nos permitirá la preparación de *N,O*-acetales ópticamente activos con un estereocentro cuaternario, con propiedades biológicas potencialmente interesantes.

Para el desarrollo de este trabajo será necesario la elección de un catalizador adecuado que active de manera eficiente los alcoholes y las Boc-cetoiminas, dada su baja reactividad. Los organocatalizadores bifuncionales (tioureas y escuaramidas) basados en aminas terciarias, ampliamente utilizados en la síntesis asimétrica,³³ son candidatos prometedores a priori. Es de esperar que el grupo amina terciaria active el alcohol y los grupos donadores de enlaces de hidrógeno activen la imina, y estas interacciones sinérgicas ayuden a controlar la estereoselectividad.

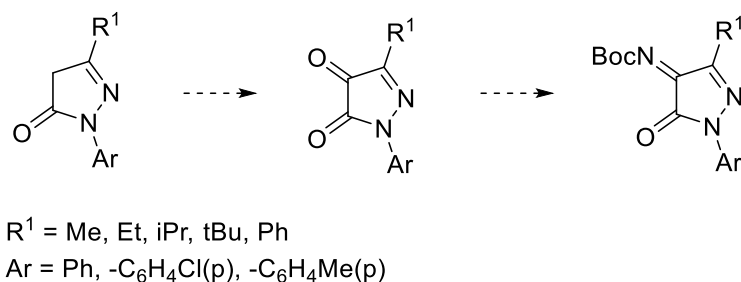
Junto a esta reacción, estudiaremos la viabilidad de la reacción de las mismas Boc-cetoiminas con tioles y aminas como método de síntesis de los correspondientes *N,S* y *N,N*-acetales ópticamente activos.

Para alcanzar estos objetivos hemos elaborado el siguiente plan de trabajo.

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

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

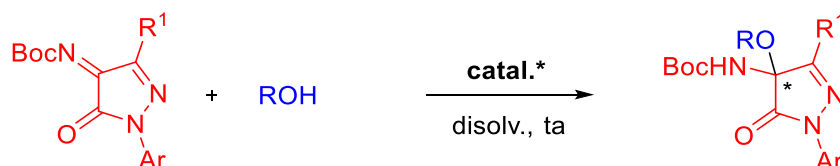
³³ *Reviews sobre catálisis bifuncional:* (a) J. Alemán, A. Parra, H. Jiang, K. A. Jørgensen. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6890. (b) P. Chauhan, S. Mahajan, U. Kaya, D. Hack, D. Enders. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 253. (c) B.-L. Zhao, J.-H. Li, D.-M. Du. *Chem. Rec.* **2017**, *17*, 1. (d) O. V. Serdyuk, C. M. Heckel, S. B. Tsogoeva. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 7051. (e) X. Fanga, C.-J. Wang. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 1185. (f) F. Steppeler, D. Iwan, E. Wojaczynska, J. Wojaczynski. *Molecules* **2020**, *25*, 401.



Esquema 1

2.2. Estudio de la adición enantioselectiva organocatalizada de alcoholes a N-Boc cetoiminas derivadas de pirazolonas.

A continuación, estudiaremos la adición enantioselectiva organocatalizada de alcoholes a N-Boc cetoiminas derivadas de pirazolona, que nos permitirá la preparación de los correspondientes *N,O*-acetales ópticamente activos (Esquema 2).



Esquema 2

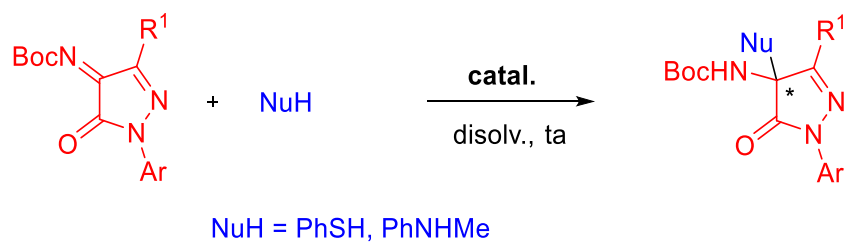
Se realizarán estudios preliminares para determinar el organocatalizador más eficaz (tioureas o escuaramidas bifuncionales quirales) y las condiciones óptimas de reacción (disolvente, temperatura, estequiometría, carga de catalizador), para estudiar seguidamente el alcance y limitaciones sintéticas de la misma (influencia de la naturaleza de los sustituyentes R^1 y Ar de la imina y del alcohol).

Dado que estos compuestos no están descritos en la literatura, intentaremos determinar la estereoquímica absoluta de los *N,O*-acetales sintetizados mediante difracción de rayos X de un monocristal de alguno de los aductos obtenidos.

2.3. Estudio de la adición enantioselectiva organocatalizada de tioles y aminas a N-Boc cetoiminas derivadas de pirazolonas.

Finalmente, en este último apartado extenderemos nuestro estudio a la adición enantioselectiva organocatalizada de tiofenol y de N-metilanilina a N-Boc cetoiminas

derivadas de pirazolona (Esquema 3). Esto nos permitirá la preparación *N,S*- y *N,N*-acetales ópticamente activos.



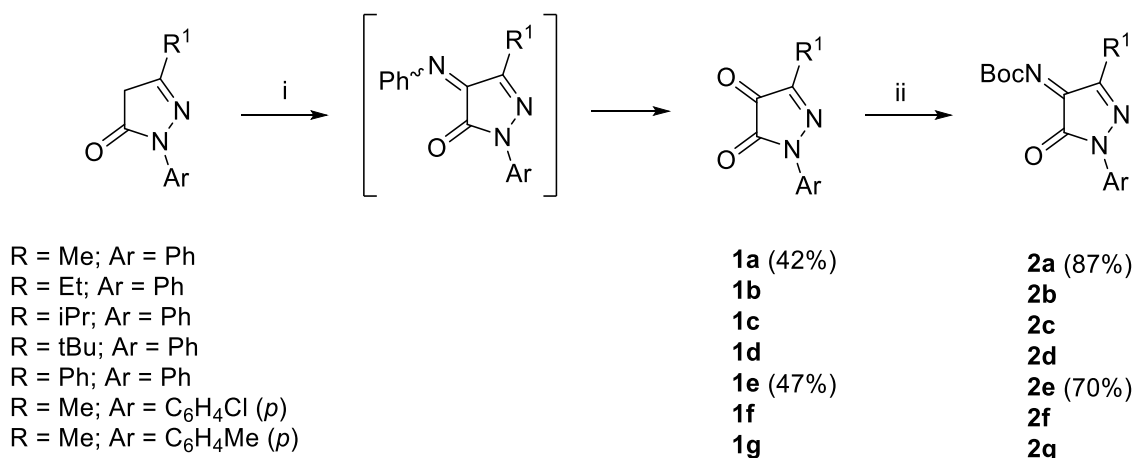
Esquema 3

Paralelamente, habrá que realizar la síntesis de los racematos de todos los compuestos preparados en este trabajo para su resolución posterior mediante HPLC quiral.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

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

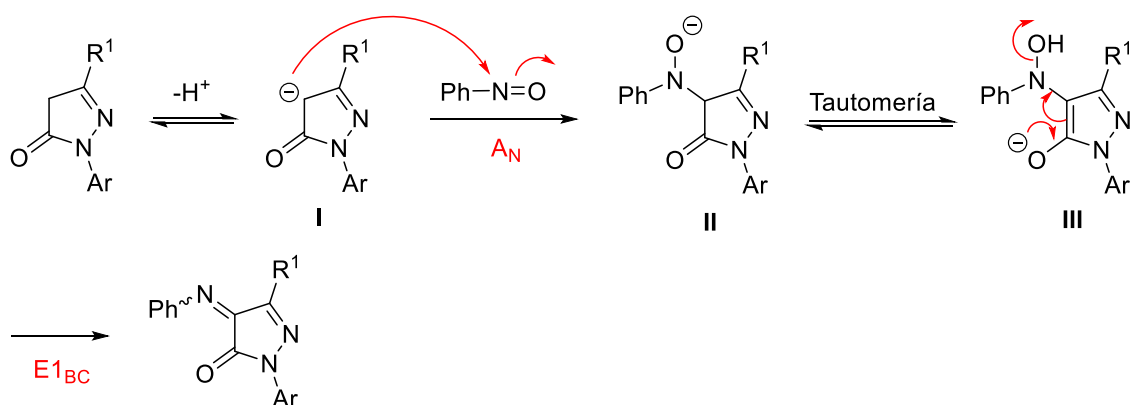
La síntesis de las 1*H*-pirazol-4,5-dionas (**1a-g**) se realizó mediante la condensación en medio básico de las pirazolonas de partida con nitrosobenceno en metanol a reflujo, seguida de la hidrólisis ácida de las feniliminas intermediarias (Esquema 1). Éstas se convirtieron finalmente en las N-Boc cetoiminas **2a-g** mediante la reacción aza-Wittig con N-Boc-trifeniliminofosforano en 1,4-dioxano a reflujo, según el procedimiento descrito por Enders¹³.



Esquema 1. *Reactivos y condiciones:* (i) 1. PhNO, K₂CO₃ (20 mol%), MeOH, reflujo. 2. 2N HCl, THF, ta. (ii) BocN=PPh₃, 1,4-dioxano, reflujo.

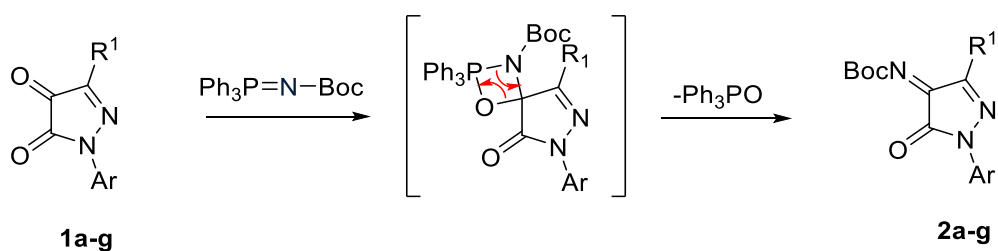
La mayoría de las Boc-iminas utilizadas en este trabajo ya habían sido sintetizadas previamente en el grupo. Por ese motivo sólo tuve que realizar la síntesis de las iminas **2a** (R = Me) y **2g** (R = Ph), que se obtuvieron con los rendimientos químicos que figuran en el Esquema 1.

El mecanismo de la reacción de condensación de las pirazolonas con nitrosobenceno es referible al de la condensación aldólica (Esquema 2). En la primera etapa, el carbonato potásico sustrae el hidrógeno en α 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 conduce a la fenilimina final mediante una eliminación a través de la base conjugada (E1_{BC}).



Esquema 2

En el Esquema 3 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 consisten en la reacción de un iluro de fosonio, 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 el óxido de trifenilfosfina como subproducto.



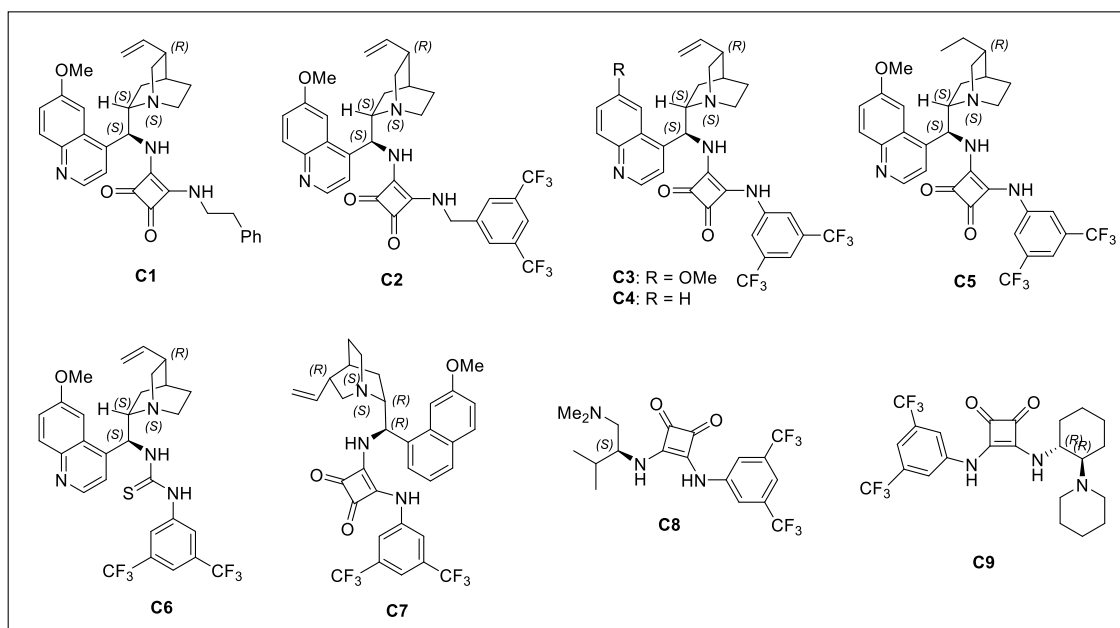
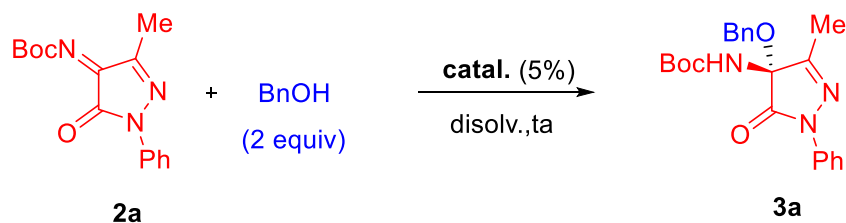
Esquema 3

3.2. Adición enantioselectiva de alcoholes a N-Boc cetoiminas derivadas de pirazolonas.

3.2.1. Estudio de la optimización de las condiciones reacción.

Como reacción modelo elegimos la reacción de la N-Boc cetoimina **2a** con alcohol bencílico (2 equivalentes) en acetato de etilo a temperatura ambiente y en presencia de un 5% de diferentes organocatalizadores bifuncionales quirales (**C1-C9**). Los excesos enantioméricos de los aductos obtenidos se determinaron mediante HPLC quiral. Los resultados obtenidos en el estudio realizado se resumen en la Tabla 1. El aducto racémico se sintetizó utilizando una escuaramida bifuncional aquiral derivada de la *N,N'*-dimetiletilendiamina como catalizador.

Tabla 1. Screening de catalizadores.^a



Entrada	Catalizador	Disolv.	t (h)	Rdto (%) ^b	er ^c
1	C1	EtOAc	10	86	63:37
2	C2	EtOAc	6	47	73:27
3	C3	EtOAc	1	93	79:21
4	C4	EtOAc	1	82	78:22
5	C5	EtOAc	1	78	68:32
6	C6	EtOAc	6	<30	60:40
7	C7	EtOAc	1.5	97	23:77
8	C8	EtOAc	1	89	78:22
9	C9	EtOAc	1	93	76:24
10	C3	Et ₂ O	1	75	72:28

11	C3	THF	2	86	78:22
12	C3	DCM	1	70	78:22
13	C3	DCE	1	47	79:21
14	C3	MeCN	2	89	78:22
15	C3	PhMe	2	58	70:30

^aReacción llevada a cabo con 0.1 mmol de imina, BnOH (0.2 mmol, 2 equiv) y catalizador (0.005 mmol, 0.05 equiv) en 1 mL de disolvente a temperatura ambiente. ^bRendimiento aislado. ^cDeterminado mediante HPLC quiral.

Los ensayos iniciales realizados con las escuaramidas **C1-C3**, derivadas de la quinina (entradas 1-3), muestran la superioridad de la escuaramida **C3**, sustituida por un resto 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, más polar, conduciendo al aducto **3a** con excelente rendimiento químico y una relación enantiomérica de 79:21 (entrada 3). Ensayos posteriores realizados con las escuaramidas **C4**, derivada de la cinconidina, y **C5**, derivada de la hidroquinina, no mejoraron el resultado obtenido con la escuaramida **C3** (comparar entradas 3-5). La relación enantiomérica casi igual (er 78:22) conseguida con **C4** es lógica, dada su similitud estructural con **C3**.

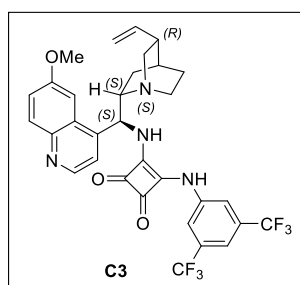
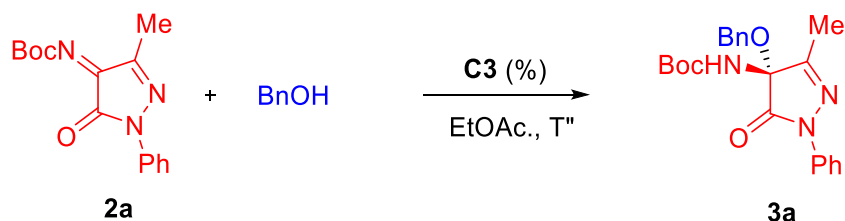
La comparación de la actividad catalítica de la escuaramida **C3** con su tiourea análoga **C6**, muestra la superioridad de las escuaramidas sobre las tioureas en esta reacción (entradas 3 y 6) obteniendo con la tiourea el aducto deseado con muy bajo rendimiento químico y enantioselectividad (er 60:40). La escuaramida **C7**, derivada de la quinidina y pseudoenantiómera de **C3**, proporcionó, como era de esperar, el aducto enantiómero (*ent-3a*) con una enantioselectividad (er 77:23) análoga a la conseguida con **C3** en las mismas condiciones de reacción (entrada 7). Tampoco se consiguió mejorar los resultados alcanzados hasta el momento con las escuaramidas bifuncionales derivadas de la L-valina (**C8**) y de la (1*R*,2*R*)-ciclohexano-1,2-diamina (**C9**), aunque de nuevo la escuaramida **C8** proporcionó resultados comparables a los conseguidos con la escuaramida **C3** (ver entradas 3 y 8-9).

Con la escuaramida **C3** realizamos a continuación ensayos en diferentes disolventes etéreos (entradas 10-11), halogenados (entradas 12-13), acetonitrilo (entrada 14) y tolueno (entrada 15), no mejorando en ningún caso la relación enantiomérica alcanzada en acetato de etilo. Finalmente, elegimos el acetato de etilo como disolvente

más idóneo por ser uno de los disolventes orgánicos menos dañinos para el medio ambiente al presentar una toxicidad celular mínima.

Finalmente, estudiamos la influencia de la temperatura, número de equivalentes de alcohol bencílico y carga del catalizador en la reacción modelo (Tabla 2).

Tabla 2. Optimización de las condiciones de reacción.^a



Entrada	BnOH (nº equiv)	T ^a	% C3	t (h)	Rdto (%) ^b	er ^c
1	2	Ta	5%	1	93	79:21
2	2	0 °C	5%	1.5	90	78:22
3	1.1	Ta	5%	1	80	79:21
4	1.1	Ta	2%	1.5	87	76:24

^aReacción llevada a cabo a escala de 0.1 mmol de imina, BnOH (0.11-0.2 mmol, 1.1-2.0 equiv) y catalizador (0.002-0.005 mmol, 0.02-0.05 equiv) en 1 mL de acetato de etilo. ^bRendimiento aislado.

^cDeterminado mediante HPLC quiral.

El ensayo realizado a 0 °C (entrada 2), supuso un pequeño incremento en el tiempo de reacción y ninguna mejora en la enantioselectividad. La reacción se puede realizar utilizando sólo 1.1 equivalentes de alcohol bencílico, no afectando ni al tiempo de reacción ni a la relación enantiomérica con la que se obtiene el aducto **3a** (entrada 3). En cambio, la utilización de sólo un 2% de catalizador **C3** condujo a una disminución de la enantioselectividad de la reacción (er 76:24, entrada 4).

La configuración del aducto **3a**, obtenido con la escuaramida **C3**, derivada de la quinina, se propuso de manera tentativa como (*R*), aceptando la formación del complejo ternario de la Figura 1. La activación mediante enlace de hidrógeno de la N-Boc cetoimina **2** por el grupo escuaramida del catalizador **C4** facilita el ataque nucleofílico del alcohol bencílico, activado a su vez por la amina terciaria, por la cara-*Re* del grupo imina, conduciendo al aducto deseado **3a** con una configuración específica. Esta configuración fue posteriormente confirmada mediante análisis de difracción de rayos X de otro derivado sintetizado.

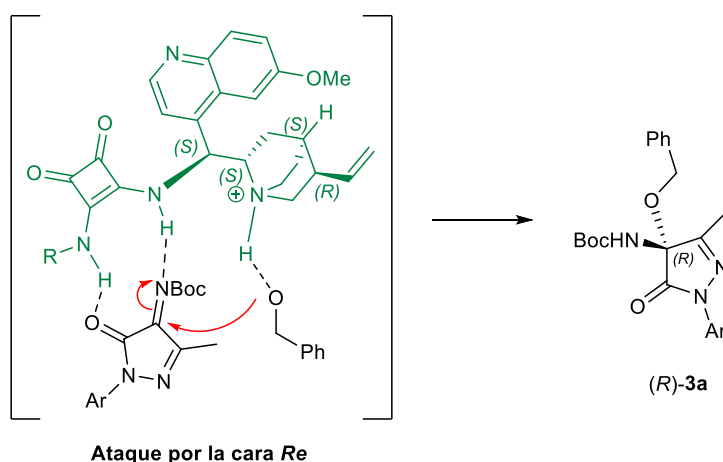
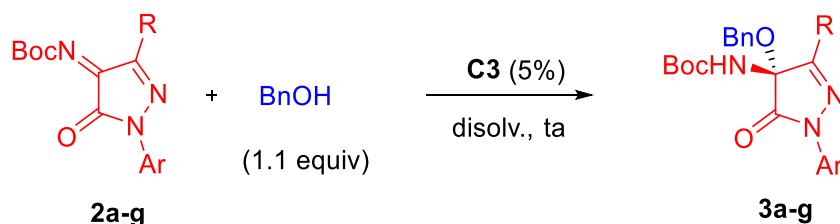


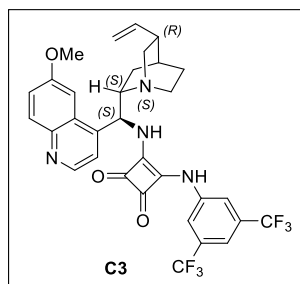
Figura 1.

3.2.2. Estudio del alcance de la reacción.

En este apartado estudiamos inicialmente el alcance de la reacción haciendo reaccionar Boc-cetoiminas **2a-g** diferentemente sustituidas con alcohol bencílico en presencia de la escuaramida **C3** (Tabla 3). Para ello realizamos diferentes ensayos en las condiciones de reacción previamente optimizadas: 5% de catalizador, 1.1 equivalentes de BnOH, acetato de etilo como disolvente y temperatura ambiente.

Tabla 3. Alcance de la reacción con diferentes Boc-iminas.^a





Entrada ^a	R	Ar	Disolv.	t (h)	Producto (%) ^b	er ^c
1	Me	Ph	EtOAc	1	3a (80)	79:21 (97:3) ^d
2	Et	Ph	EtOAc	1	3b (75)	77:23
3	iPr	Ph	EtOAc	3	3c (73)	71:29
4	tBu	Ph	EtOAc	48	3d (53)	54:46
5	Ph	Ph	EtOAc	2	3e (91)	72:28
6	Ph	Ph	DCE	1	3e (67)	66:34
7	Ph	Ph	THF	24	3e (67)	73:27
8	Me	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	EtOAc	2	3f (64)	79:21 (97:3) ^d
9	Me	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	EtOAc	3	3g (83)	74:26 (95.5:4.5) ^d

^aReacción llevada a cabo con 0.1 mmol de imina, BnOH (0.11 mmol, 1.1 equiv) y catalizador (0.005 mmol, 0.05 equiv) en 1 mL de disolvente a temperatura ambiente. ^bRendimiento aislado. ^cDeterminado mediante HPLC quiral. ^dAguas madres.

Comenzamos estudiando el efecto del sustituyente R situado en la posición C-3 de la imina. La cetoimina **2b**, sustituida por un grupo etilo, proporcionó el aducto **3b** con una relación enantiomérica (er 77:23) un poco inferior a la conseguida con **3a**, en el mismo tiempo de reacción (comparar entradas 1 y 2). La sustitución del grupo Me por grupos más voluminosos (iPr, tBu) condujo a una progresiva disminución de la enantioselectividad y a un incremento cada vez mayor de los tiempos de reacción (comparar entradas 1-2 con entradas 3-4). La imina **3e**, 3-fenil sustituida, proporcionó el aducto **3e** con muy buen rendimiento químico y una relación enantiomérica de 72:28 (entrada 5). Con esta imina **3e** realizamos ensayos adicionales en DCE y en THF (entradas 6-7), dos de los disolventes que proporcionaron mejores resultados en los ensayos preliminares, obteniendo con este último disolvente un ligero incremento de la enantioselectividad (er 73:27) después de 24h de reacción.

Las iminas **2f-g**, con grupos electroaceptores (-Cl) o electrodonadores (-Me) en la posición *para* del fenilo en N-1 reaccionaron en las mismas condiciones con el alcohol bencílico, proporcionando los productos deseados **3f-g** con buenos rendimientos químicos y una enantioselectividad algo inferior en el caso de la imina sustituida por el grupo *p*-tolilo (comparar entradas 1 con entradas 8-9).

Intentos de aumentar la pureza enantiomérica de los aductos **3a**, **3f** y **3g** mediante su recristalización en una mezcla de hexano-acetato resultaron fallidos, obteniendo en todos los casos pequeñas cantidades de producto cristalizado cuasi-racémico. No obstante, sí se observó un incremento de la enantioselectividad en las aguas madres, obteniendo de esta manera los productos **3a**, **3f** y **3g** enantioenriquecidos con unas relaciones enantioméricas de 97:3, 97:3 y 95.5:4.5, respectivamente (ver entradas 1, 8 y 9 en Tabla 3).

La configuración absoluta (*R*), anteriormente propuesta, se confirmó mediante difracción de rayos X de un monocristal obtenido mediante recristalización del producto **3f** enantioenriquecido en una mezcla de hexano/acetato de etilo (ver Figura 2 e Información Suplementaria). Las configuraciones de los restantes *N,O*-aminales se asignaron por analogía a la descrita para **3f**.

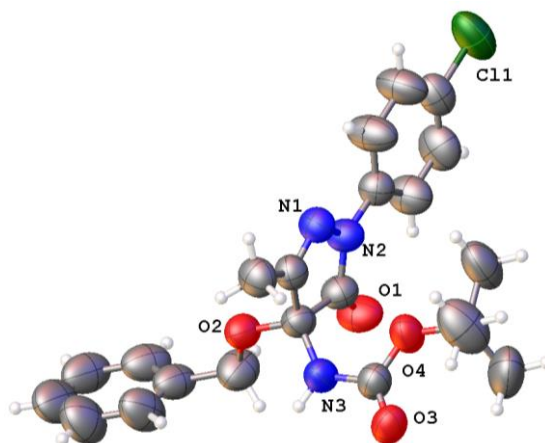
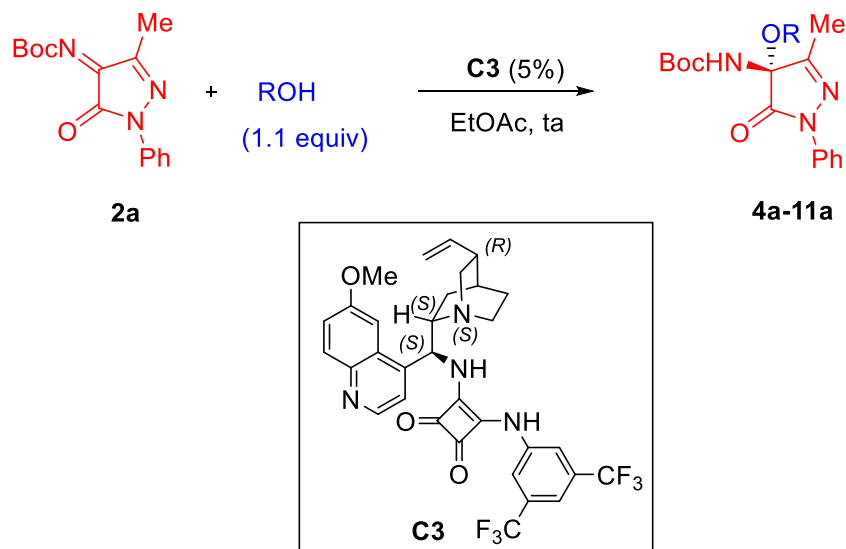


Figura 2. Estructura de rayos X de **3f**.

Finalmente ampliamos el estudio del alcance de la reacción haciendo reaccionar la cetoimina **2a** con diferentes alcoholes en las condiciones de reacción optimizadas. Los resultados del estudio realizado están recogidos en la Tabla 4. Como puede observarse, la reacción de adición de alcoholes a Boc-cetoiminas derivadas de

pirazolona, catalizada por la escuaramida derivada de la quinina **C3**, es una reacción bastante general para alcoholes primarios.

Tabla 4. Alcance de la reacción con diferentes alcoholes.^a



Entrada	NuH	t (h)	Producto (%) ^b	er ^c
1	MeOH	1	4a (50)	71:29
2	EtOH	1	5a (78)	74:26
3	allylOH	6	6a (58)	75:25 (97:3) ^d
4	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ CH ₂ OH	1	7a (63)	78:22
5	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ CH ₂ OH	1	8a (68)	75:25
6	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄ CH ₂ OH	1	9a (61)	79:21
7	HO(CH ₂)OH	2	10a (15)	78:22
8 ^e	HO(CH ₂)OH	1	10a (57)	73:27
9	iPrOH	24	11a (18) ^f	74:26

^aReacción llevada a cabo con 0.1 mmol de imina, ROH (0.11 mmol, 1.1 equiv) y catalizador (0.005 mmol, 0.05 equiv) en 1 mL de EtOAc a temperatura ambiente. ^bRendimiento aislado. ^cDeterminado mediante HPLC quiral. ^dAguas madres. ^eReacción realizada con 3 equiv de etilenglicol. ^fConversión 40%.

La adición de diferentes alcoholes primarios (MeOH, EtOH y allylOH) a la cetoimina **2a** se realizó sin problemas y proporcionó los aductos **4a-6a** con buenos rendimientos y enantioselectividades moderadas (ver entradas 1-3). Con el metanol, el

alcohol de menor magnitud molecular, se obtuvo la relación enantiomérica más baja (er 71:29, entrada 1). De nuevo, el aducto **6a**, pudo obtenerse enantioenriquecido (er 97:3) de las aguas madres al realizar la recrystalización en hexano-acetato de etilo (entrada 3).

La reacción también se extendió a otros alcoholes bencílicos sustituidos en *para* por grupos electrodonadores (-OMe) o electroaceptores (-Cl, -NO₂) (entradas 4-6) obteniendo los correspondientes aductos **7a-9a** con una relación enantiomérica similar, excepto para el caso del grupo nitro, fuertemente electroaceptor, que fue algo inferior (er 75:25, entrada 5).

La reacción de la imina **2a** con 1.1 equiv de etilenglicol en las condiciones de reacción optimizadas (entrada 7) proporcionó el aducto deseado **10a** con una er de 78:22, pero muy bajo rendimiento químico (15%). Este bajo rendimiento es debido a la formación de un producto mayoritario (**10b**) resultado de una doble adición del etilenglicol a dos moléculas de imina y obtenido probablemente como mezcla de los dos posibles diastereoisómeros (Figura 3). No obstante, la formación de este producto secundario **10b** puede reducirse a nivel de trazas cuando llevamos a cabo la reacción con 3 equivalentes de etilenglicol (entrada 8). En estas nuevas condiciones de reacción, se pudo aislar el producto deseado **10a** con un mejor rendimiento (57%) pero a costa de una enantioselectividad algo inferior (er 73:27).

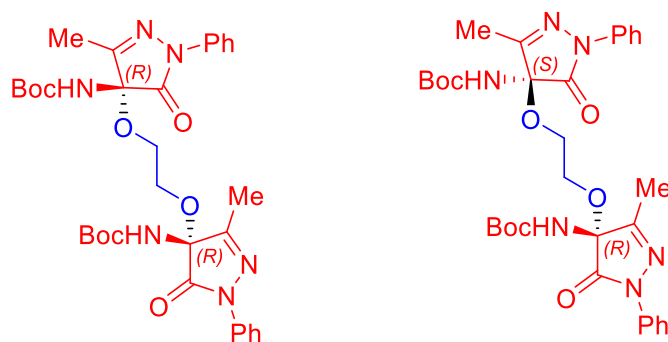
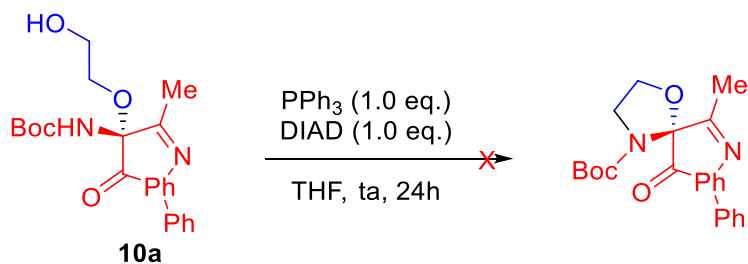


Figura 3. Estructura del producto secundario **10b**.

Dada la importante actividad biológica que presentan las pirazolonas espirocíclicas, tratamos el aducto **10a** con trifenilfosfina y azodicarboxilato de diisopropilo (DIAD) (Esquema 4). Desgraciadamente después de 24h a temperatura ambiente no se obtuvo el producto de Mitsunobu, recuperándose intransformado el producto de partida.



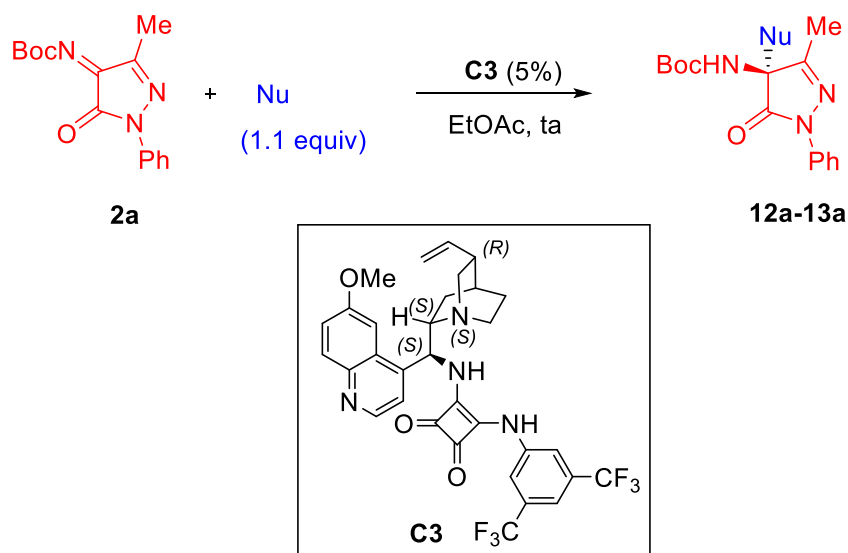
Esquema 4

La reacción con isopropanol, un alcohol secundario de mayor impedimento estérico, transcurrió mucho más lentamente debido a su menor reactividad (entrada 9). A las 24h quedaba todavía un 60% de producto de partida. El aducto deseado (**11a**) se aisló con un rendimiento del 18% y una er de 74:26.

3.3. Adición enantioselectiva de tioles y aminas a N-Boc cetoiminas derivadas de pirazolonas.

Finalmente, ampliamos nuestro estudio a otros nucleófilos no oxigenados como son los tioles y las aminas (Tabla 5).

Tabla 5. Alcance de la reacción con otros nucleófilos.^a



Entrada	NuH	t (h)	Producto (%) ^b	er ^c
1	PhSH	0.5	12a (62)	62:38
2 ^d	PhSH	1	12a (43)	60:40
3	PhNHMe	2	13a (40)	52:48

^aReacción llevada a cabo con 0.1 mmol de imina, NuH (0.11 mmol, 1.1 equiv) y catalizador (0.005 mmol, 0.05 equiv) en 1 mL de EtOAc a temperatura ambiente. ^bRendimiento aislado. ^cDeterminado mediante HPLC quiral. ^dReacción realizada a -78 °C.

La reacción de la imina **2a** con tiofenol, de mayor nucleofilia, en las condiciones de reacción optimizadas para los alcoholes fue muy rápida, proporcionando el *N,S*-acetal **12a** con buen rendimiento químico pero muy baja relación enantiomérica (er 62:38, entrada 1). El intento de mejorar la enantioselectividad disminuyendo la temperatura de reacción a -78 °C resultó fallido, obteniendo una relación de enantiómeros ligeramente inferior (er 60:40, entrada 2). De modo análogo, la reacción de la imina **2a** con *N*-metilanilina en las condiciones habituales de reacción condujo al *N,N*-acetal **13a** con rendimiento moderado y cuasi-racémico (er 52:48, entrada 3).

4. CONCLUSIONES

1. Se ha estudiado la actividad catalítica de diferentes escuaramidas y tioureas bifuncionales quirales en la reacción de la N-Boc cetoimina derivada de la 3-metilpirazolona con alcohol bencílico, obteniendo en todas las condiciones estudiadas el *N,O*-aminal correspondiente con buen rendimiento químico pero 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 **C3**, derivada de la quinina (er 79:21).
2. Con la escuaramida **C3** se ha realizado un estudio de optimización de las condiciones de reacción (disolvente, temperatura y carga de catalizador). Los mejores resultados se han conseguido utilizando un 5% de catalizador, 1.1 equivalentes de alcohol, acetato de etilo como disolvente y temperatura ambiente. La carga de catalizador se puede reducir al 2% sin afectar apenas al tiempo de reacción, pero a costa de una disminución de la relación enantiomérica.
3. Se ha estudiado el alcance de la reacción haciendo reaccionar N-Boc cetoiminas diferentemente sustituidas en las posiciones 1 y 3 con diferentes alcoholes en las condiciones de reacción optimizadas. En todos los casos se obtuvo el aducto deseado con buen rendimiento químico pero sólo con moderada enantioselectividad. El mejor resultado se consiguió en la reacción de la pirazolona **3a**, 3-metilsustituida, con alcohol bencílico. El aumento progresivo del tamaño del sustituyente en la posición 3 de la N-Boc cetoimina condujo a una disminución de la enantioselectividad.
4. Se ha podido determinar la estereoquímica absoluta (*R*) de los *N,O*-aminales obtenidos mediante difracción de rayos X de un monocristal del aducto **3f**. Esto ha permitido confirmar la validez del complejo ternario propuesto para explicar la estereoinducción observada.

5. La reacción de la N-Boc.cetoimina **3a** con tiofenol y N-metil anilina en presencia de la escuaramida bifuncional **C3** en las condiciones de reacción optimizadas proporcionó los correspondientes *N,S* y *N,N*-acetales ópticamente activos con buenos rendimientos químicos pero baja enantioselectividad.

5. EXPERIMENTAL

^1H NMR (500 MHz, 400 MHz) and ^{13}C NMR (126 MHz, 101 MHz, 400 Hz) spectra were recorded in CDCl_3 as solvent (Laboratory of Instrumental Techniques, University of Valladolid). Chemical shifts for protons are reported in ppm from TMS with the residual CHCl_3 resonance as internal reference. Chemical shifts for carbons are reported in ppm from TMS and are referenced to the carbon resonance of the solvent. Data are reported as follows: chemical shift, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, quint = quintuplet, m = multiplet, br s = 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. Single crystal X-ray diffraction studies were performed on an Oxford Diffraction Super Nova diffractometer with an Atlas CCD area detector.

Flash chromatography was carried out using silica gel (230-240 mesh). Chemical yields refer to pure isolated substances. TLC analysis was performed on glass-backed plates coated with silica gel 60 and an F_{254} indicator, and visualized by either UV irradiation or by staining with phosphomolybdic acid solution. Chiral HPLC analysis was performed on a JASPO HPLC system (JASCO PU-2089 pump and UV-2075 UV/Vis detector) equipped with a quaternary pump, using a Chiralpak AD-H column (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,³⁴ pyrazolones,³⁵ and squaramides **C1-C9**³⁶

³⁴ P. Calí, M. Begtrup. *Synthesis*. **2002**, 63.

³⁵ (a) 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. (b) P. Yadav, A. Awasthi, S. Gokulnath, D. K. Tiwari. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 2658.

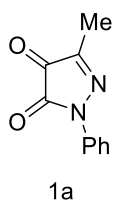
were prepared according to literature procedures. Racemic mixtures were synthesized according to general procedure using an aquiral bifunctional thiourea derived from *N*¹,*N*¹-dimethylethane-1,2-diamine³⁷ (0.005 mmol) as catalyst.

5.1. General procedure for the synthesis of pyrazolone-derived ketones 1a-g.

Nitrosobenzene (25.0 mmol, 1.0 equiv) and K₂CO₃ (0.2 equiv) were added to a solution of pyrazolone derivative (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 MgSO₄. 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 MgSO₄. The solvent was removed under reduced pressure.

3-Methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazole-4,5-dione (1a)¹³.

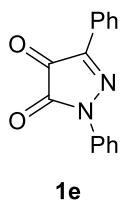


Compound **1a** was prepared from 5-methyl-2-phenyl-2,4-dihydro-3*H*-pyrazol-3-one (2.0 g, 11.5 mmol) as described in general procedure. The crude product was directly purified by flash column chromatography (Hexane/EtOAc = 4:1) to afford the desired product **1a** as a red solid: 0.90 g (4.8 mmol, 42% yield). The ¹H-NMR spectrum of the product was matched with reported.

³⁶(a) S. Del Pozo, S. Vera, M. Oiarbide, C. Palomo. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 15308. (b) W. Yang, D.-M. Du. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5440. (c) 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.

³⁷ S. M. Opalka, J. L. Steinbacher, B. A. Lambiris, D. Tyler, McQuade. *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 6503.

1,3-Diphenyl-1*H*-pyrazole-4,5-dione (**1e**)¹³.

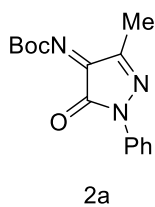


Compound **1e** was prepared from 2,5-diphenyl-2,4-dihydro-3*H*-pyrazol-3-one (2.07 g, 8.76 mmol) as described in general procedure. The crude product was directly purified by flash column chromatography (Hexane/EtOAc = 3:1) to afford the desired product **1g** as a red solid: 1.03 g (4.12 mmol, 47%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

5.2. General procedure for the synthesis of pyrazolone-derived N-Boc ketimines **2a-g**.

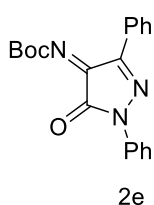
tert-Butyl(triphenylphosphoranylidene)acetate (2.2 mmol, 1.1 equiv) was added to a solution of the pyrazolone-derived ketone **1** (2 mmol) in 1,4-dioxane (0.2 M) at room temperature, and the mixture was refluxed. After the completion of the reaction (TLC), the solvent was removed under reduced pressure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

tert-Butyl (*Z*)-(3-methyl-5-oxo-1-phenyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazol-4-ylidene) carbamate (**2a**)¹³.



Compound **2a** was prepared from **1a** (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 **2a** as a red solid: 1.50 g (5.22 mmol, 87% yield). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.83 (d, J = 7.6 Hz, 2H, Har), 7.42 (m, 2H, Har), 7.23 (m, 1H, Har), 2.30 (s, 3H, CH₃), 1.64 (s, 9H, C(CH₃)₃) ppm.

tert-Butyl (*Z*)-(5-oxo-1,3-diphenyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazol-4-ylidene)carbamate (**2e**)¹³.

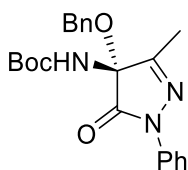


Compound **2e** was prepared from **1e** (0.50 g, 2.0 mmol) as described in general procedure and the crude product was purified by flash column chromatography (n-Hexane/EtOAc = 8:1) to afford the desired N-Boc ketimine **2e** as a red solid: 0.49 g (1.4 mmol, 70% yield). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.23 (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(CH₃)₃) ppm.

5.3. General procedure for the enantioselective addition of alcohols to N-Boc ketimines derived from pyrazolones.

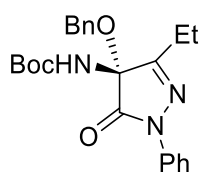
In a Wheaton vial, N-Boc ketimine **2** (0.1 mmol) and catalyst **C3** (3 mg, 0.005 mmol, 0.05 equiv) were dissolved in ethyl acetate (1.0 mL). After the solution had been stirred for 15 min at room temperature, alcohol (0.11 mmol, 1.1 equiv) was added and the reaction mixture was further stirred until the completion of the reaction (TLC analysis). The solvent was removed under reduced pressure and the crude reaction mixture was purified by flash column chromatography to afford the corresponding *N,O*-acetals (**3a-3g** and **4a-11a**). The enantiomeric excess was determined by chiral-phase HPLC analysis using mixtures of hexane/isopropanol as eluent.

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



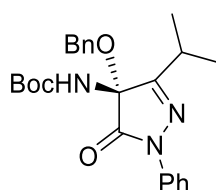
Product **3a** was obtained according to general procedure using benzyl alcohol (11 μ L, 0.11 mmol, 1.1 equiv) as alcohol, imine **2a** (29 mg, 0.1 mmol) and catalyst **C3** (3.2 mg, 0.005 mmol, 0.05 equiv). Chromatography on a silica gel using hexane/EtOAc 8:1 as eluent afforded compound **3a** as a colorless solid (28 mg, 0.07 mmol, 70% yield). M.p. 117-118 $^{\circ}$ C. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -4.3$ ($c = 0.4$, CHCl_3) for er 70:30. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -2.8$ ($c = 0.4$, MeOH) for er 70:30. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -5.8$ ($c = 0.6$, CHCl_3) for er 97:3. **$^1\text{H NMR}$** (500 MHz, CDCl_3): δ 7.92 (m, 2H, Har), 7.42 (dd, $J = 8.7, 7.3$ Hz 2H, Har), 7.31 (m, 5H, Har), 7.21 (m, 1H, Har), 5.35 (br s, 1H, NH), 4.60 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, OCHH), 4.55 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, OCHH), 2.19 (s, 3H, CH₃), 1.37 (s, 9H, C(CH₃)₃) ppm. **$^{13}\text{C NMR}$** (126 MHz, CDCl_3): δ 167.1 (CON), 157.3 (CO₂tBu), 152.5 (Car), 137.6 (CCH₃), 136.0 (Car), 129.0 (CHar), 128.5 (CHar), 128.3 (CHar), 128.0 (CHar), 125.3 (CHar), 118.5 (CHar), 85.7 (CNHBoc), 81.8 (C(CH₃)₃), 66.4 (OCH₂), 28.0 (C(CH₃)₃), 13.3 (CH₃) ppm. **IR (ATR)**: 3231, 3190, 3135, 2974, 2927, 1718, 1597, 1501, 1359, 1245, 1157, 1128, 1066, 736, 688 cm^{-1} . **HRMS** (ESI-QTOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd. For $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{NaO}_4$ 418.1737; Found 418.1745. **HPLC**: Chiralpak AD-H column, hexane/*i*-PrOH 80:20, 1 mL/min, $\lambda = 254$ nm, minor enantiomer (*S*) $t_r = 8.3$ min, major enantiomer (*R*) $t_r = 15.3$ min. (er **79:21**). A sample of **3a** was recrystallized from hexane-ethyl acetate to afford **3a** as a white crystals (quasi-racemic mixture, er 49:51) and almost enantiomerically pure **3a** from the mother liquors (er 97:3).

***tert*-Butyl (*R*)-(4-(benzyloxy)-3-ethyl-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl) carbamate (**3b**).**



Product **3b** was obtained according to general procedure using benzyl alcohol (11 μ L, 0.11 mmol, 1.1 equiv) as alcohol, imine **2b** (30 mg, 0.1 mmol) and catalyst **C3** (3.2 mg, 0.005 mmol, 0.05 equiv). Chromatography on a silica gel using hexane/EtOAc 8:1 as eluent afforded compound **3b** as a colorless solid (31 mg, 0.075 mmol, 75% yield). $[\alpha]_D^{25} = -3.75$ ($c = 0.3$, CHCl_3) for er 77:23. **$^1\text{H NMR}$** (500 MHz, CDCl_3): δ 7.96 (dd, $J = 8.8, 1.1$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.42 (m, 2H, H_{ar}), 7.31 (d, $J = 5.3$ Hz, 5H, H_{ar}), 7.20 (m, 1H, H_{ar}), 5.36 (br s, 1H, NH), 4.66 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, OCHH), 4.53 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, OCHH), 2.55 (qd, $J = 7.4, 2.5$ Hz, 2H, CCH₂), 1.35 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.32 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH₃) ppm. **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): δ 167.3 (CON), 160.8 (CO₂tBu), 152.4 (CCH₂), 137.8 (Car), 136.0 (Car), 129.0 (CHar), 128.5 (CHar), 128.3 (CHar), 128.0 (CHar), 125.2 (CHar), 118.5 (CHar), 85.9 (CNHBoc), 81.6 (C(CH₃)₃), 66.4 (OCH₂), 28.0 (C(CH₃)₃), 20.7 (CH₂), 9.4 (CH₃) ppm. **IR (ATR)**: 3231, 3121, 2982, 2938, 1721, 1703, 1600, 1501, 1362, 1227, 1150, 1099, 1055, 846, 750, 688 cm^{-1} . **HRMS** (ESI-QTOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd. For $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{NaO}_4$ 432.1894; Found 432.1908. **HPLC**: Chiralpak AD-H column, hexane/*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, $\lambda = 254$ nm, minor enantiomer (*S*) $t_r = 7.9$ min, major enantiomer (*R*) $t_r = 14.6$ min. (er **77:23**).

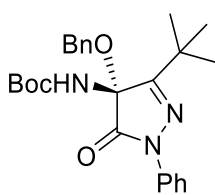
***tert*-Butyl (*R*)-(4-(benzyloxy)-3-isopropyl-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl) carbamate (**3c**).**



Product **3c** was obtained according to general procedure using benzyl alcohol (11 μ L, 0.11 mmol, 1.1 equiv) as alcohol, imine **2c** (32 mg, 0.1 mmol) and catalyst **C3** (3 mg, 0.005 mmol, 0.05 equiv). Chromatography on a silica gel using hexane/EtOAc 8:1 as eluent afforded compound **3c** as a colorless solid (31 mg, 0.073 mmol, 73% yield). $[\alpha]_D^{25} = +0.7$ ($c = 0.6$, CHCl_3) for er 71:29. **$^1\text{H NMR}$** (500 MHz, CDCl_3): δ 7.97 (m, 2H, H_{ar}), 7.42 (dd, $J = 8.6, 7.4$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.31 (m, 5H, H_{ar}), 7.20 (m, 1H, H_{ar}), 5.48 (br s, 1H, NH), 4.68 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, OCHH), 4.54 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, OCHH), 2.88 (quint, $J = 6.9$ Hz, 1H, CH(CH₃)₂), 1.36 (d, $J = 2.2$ Hz, 3H, CHCH₃), 1.35 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.34 (d, $J = 2.1$ Hz, 3H, CHCH₃) ppm. **$^{13}\text{C NMR}$** (126 MHz, CDCl_3): δ 167.2 (CON), 163.0 (CO₂tBu), 152.5 (CCH), 137.9 (Car), 136.1 (Car), 128.8 (CHar), 128.5 (CHar), 128.2

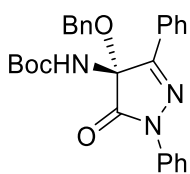
(CHar), 127.8 (CHar), 125.1 (CHar), 118.5 (CHar), 86.4 (CNHBoc), 81.7 (C(CH₃)₃), 66.4 (OCH₂), 28.0 (C(CH₃)₃), 27.8 (CH(CH₃)₂), 20.2 (CHCH₃), 20.1 (CHCH₃) ppm. **IR** (**ATR**): 3231, 3117, 2978, 2934, 1707, 1600, 1498, 1366, 1164, 1142, 1051, 754, 692 cm⁻¹. **HRMS** (ESI-QTOF) m/z: [M+Na]⁺ Calcd. For C₂₄H₂₉N₃NaO₄ 446.2050; Found 446.2059. **HPLC**: Chiralpak AD-H column, hexane/*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, λ = 254 nm, minor enantiomer (*S*) *tr* = 6.1 min, major enantiomer (*R*) *tr* = 12.0 min. (er **71:29**).

***tert*-Butyl (*R*)-(4-(benzyloxy)-3-(*tert*-butyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamate (**3d**).**



Product **3d** was obtained according to general procedure using benzyl alcohol (11 μL, 0.11 mmol, 1.1 equiv) as alcohol, imine **2d** (33 mg, 0.1 mmol) and catalyst **C3** (3 mg, 0.005 mmol, 0.05 equiv). Chromatography on a silica gel using hexane/EtOAc 8:1 as eluent afforded compound **3d** as a colorless solid (23 mg, 0.053 mmol, 53% yield). [α]_D²⁵ = +1.25 (*c* = 0.2, CHCl₃) for er 54:46. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 7.97 (m, 2H, Har), 7.41 (m, 2H, Har), 7.31 (m, 5H, Har), 7.19 (m, 1H, Har), 5.40 (br s, 1H, NH), 4.68 (d, J= 10.8 Hz, 1H, OCHH), 4.52 (d, J= 10.8 Hz, 1H, OCHH), 1.39 (s, 18H, OC(CH₃)₃ y C(CH₃)₃) ppm. **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃): δ 167.2 (CON), 157.2 (CO₂tBu), 152.2 (CtBu), 137.9 (Car), 136.1 (Car), 128.8 (CHar), 128.5 (CHar), 128.2 (CHar), 127.7 (CHar), 125.0 (CHar), 118.4 (CHar), 87.1 (CNHBoc), 81.8 (OC(CH₃)₃), 66.3 (OCH₂), 35.6 (C(CH₃)₃), 28.5 (OC(CH₃)₃), 28.0 (C(CH₃)₃) ppm. **IR** (**ATR**): 3227, 3117, 2974, 2927, 1707, 1597, 1501, 1366, 1260, 1142, 1051, 1029, 754, 692, 509 cm⁻¹. **HRMS** (ESI-QTOF) m/z: [M+Na]⁺ Calcd. For C₂₅H₃₁N₃NaO₄ 460.2207; Found 460.2218. **HPLC**: Chiralpak AD-H column, hexane/*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, λ = 254 nm, minor enantiomer (*S*) *tr* = 5.6 min, major enantiomer (*R*) *tr* = 11.8 min. (er **54:46**).

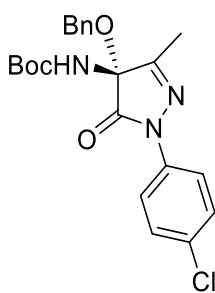
***tert*-Butyl (*R*)-(4-(benzyloxy)-5-oxo-1,3-diphenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamate (**3e**).**



Product **3e** was obtained according to general procedure using benzyl alcohol (11 μL, 0.11 mmol, 1.1 equiv) as alcohol, imine **2e** (35 mg, 0.1 mmol) and catalyst **C3** (3 mg, 0.005 mmol, 0.05 equiv). Chromatography on a silica gel using hexane/EtOAc 8:1 as eluent afforded compound **3e** as a colorless solid (42 mg, 0.091 mmol, 91% yield). [α]_D²⁵ = -

24.5 ($c = 0.4$, CHCl_3) for er 74:26. **$^1\text{H NMR}$** (500 MHz, CDCl_3): δ 8.08 (ddd, $J = 8.7, 6.8, 1.4$ Hz, 4H, $\underline{\text{H}}_{\text{ar}}$), 7.48 (dd, $J = 6.3, 2.3$ Hz, 5H, $\underline{\text{H}}_{\text{ar}}$), 7.27 (m, 6H, $\underline{\text{H}}_{\text{ar}}$), 5.66 (br s, 1H, $\underline{\text{NH}}$), 4.59 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H, $\underline{\text{OCHH}}$), 4.52 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H, $\underline{\text{OCHH}}$), 1.24 (m, 9H, $\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)_3$) ppm. **$^{13}\text{C NMR}$** (126 MHz, CDCl_3): δ 167.7 ($\underline{\text{CON}}$), 153.4 ($\underline{\text{CO}}_2\text{tBu}$), 152.2 ($\underline{\text{CPh}}$), 137.8 ($\underline{\text{Car}}$), 135.5 ($\underline{\text{Car}}$), 131.0 ($\underline{\text{CHar}}$), 130.1 ($\underline{\text{Car}}$), 129.0 ($\underline{\text{CHar}}$), 128.9 ($\underline{\text{CHar}}$), 128.5 ($\underline{\text{CHar}}$), 128.4 ($\underline{\text{CHar}}$), 128.3 ($\underline{\text{CHar}}$), 126.6 ($\underline{\text{CHar}}$), 125.5 ($\underline{\text{CHar}}$), 118.7 ($\underline{\text{CHar}}$), 86.6 ($\underline{\text{CNHBoc}}$), 81.8 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 67.2 ($\underline{\text{OCH}}_2$), 27.9 ($\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)_3$) ppm. **IR (ATR)**: 3220, 3124, 3066, 3029, 2982, 2927, 1707, 1597, 1491, 1454, 1392, 1366, 1256, 1153, 1051, 758, 688 cm^{-1} . **HRMS** (ESI-QTOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd. For $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{NaO}_4$ 480.1894; Found 480.1911. **HPLC**: Chiralpak AD-H column, hexane/*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, $\lambda = 254$ nm, major enantiomer (*S*) $t_r = 12.3$ min, minor enantiomer (*R*) $t_r = 43.3$ min. (er **72:28**).

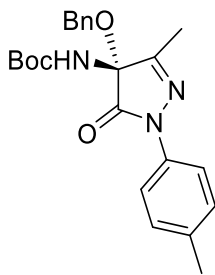
***tert*-Butyl (*R*)-(4-(benzyloxy)-1-(4-chlorophenyl)-3-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamate (**3f**).**



Product **3f** was obtained according to general procedure using benzyl alcohol (11 μL , 0.11 mmol, 1.1 equiv) as alcohol, imine **2f** (32 mg, 0.1 mmol) and catalyst **C3** (3 mg, 0.005 mmol, 0.05 equiv). Chromatography on a silica gel using hexane/EtOAc 8:1 as eluent afforded compound **3f** as a colorless solid (28 mg, 0.064 mmol, 64% yield). M.p. 167-168 $^\circ\text{C}$. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -5.86$ ($c = 0.7$, CHCl_3) for er 79:21. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -11.47$ ($c = 0.3$, CHCl_3) for er 97:3. **$^1\text{H NMR}$** (500 MHz, CDCl_3): δ 7.89 (m, 2H, $\underline{\text{H}}_{\text{ar}}$), 7.34 (m, 7H, $\underline{\text{H}}_{\text{ar}}$), 5.42 (br s, 1H, $\underline{\text{NH}}$), 4.66 (dd, $J = 10.9, 1.6$ Hz, 1H, $\underline{\text{OCHH}}$), 4.56 (dd, $J = 10.9, 2.4$ Hz, 1H, $\underline{\text{OCHH}}$), 2.18 (s, 3H, $\underline{\text{CH}}_3$), 1.36 (s, 9H, $\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)_3$) ppm. **$^{13}\text{C NMR}$** (126 MHz, CDCl_3): δ 167.1 ($\underline{\text{CON}}$), 157.5 ($\underline{\text{CO}}_2\text{tBu}$), 152.5 ($\underline{\text{CCH}}_3$), 136.2 ($\underline{\text{Car}}$), 135.9 ($\underline{\text{Car}}$), 130.3 ($\underline{\text{Car}}$), 128.9 ($\underline{\text{CHar}}$), 128.6 ($\underline{\text{CHar}}$), 128.4 ($\underline{\text{CHar}}$), 128.0 ($\underline{\text{CHar}}$), 119.6 ($\underline{\text{CHar}}$), 85.6 ($\underline{\text{CNHBoc}}$), 81.8 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 66.5 ($\underline{\text{OCH}}_2$), 28.0 ($\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)_3$), 13.0 ($\underline{\text{CH}}_3$), ppm. **IR (ATR)**: 3216, 3113, 2985, 2927, 1729, 1707, 1494, 1366, 1262, 1238, 1157, 1095, 1047, 824, 772, 732, 695 cm^{-1} . **HRMS** (ESI-QTOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd. For $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{NaO}_4$ 452.1348; Found 452.1360. **HPLC**: Chiralpak AD-H column, hexane/*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, $\lambda = 254$ nm, minor enantiomer (*S*) $t_r = 9.3$ min, major enantiomer (*R*) $t_r = 18.8$ min. (er **79:21**). A sample of **3f** was recrystallized from hexane-ethyl acetate to afford **3f** as a white crystals

(racemic mixture) and almost enantiomerically pure **3f** from the mother liquors (er 97:3).

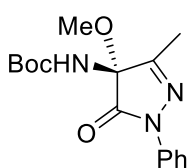
tert-Butyl (R)-(4-(benzyloxy)-3-methyl-5-oxo-1-(p-tolyl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl) carbamate (3g).



Product **3g** was obtained according to general procedure using benzyl alcohol (11 μ L, 0.11 mmol, 1.1 equiv) as alcohol, imine **2g** (30 mg, 0.1 mmol) and catalyst **C3** (3 mg, 0.005 mmol, 0.05 equiv). Chromatography on a silica gel using hexane/EtOAc 8:1 as eluent afforded compound **3g** as a colorless solid (34 mg, 0.083 mmol, 83% yield). M.p. 176-177 $^{\circ}$ C. $[\alpha]_D^{25} = -7.26$ ($c = 0.6$, CHCl_3) for er 74:26.

$[\alpha]_D^{25} = -8.46$ ($c = 0.3$, CHCl_3) for er 95.5:4.5. **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): δ 7.79 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, Har), 7.33 (m, 5H, Har), 7.21 (m, 2H, Har) 5.35 (br s, 1H, NH), 4.66 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, OCHH), 4.54 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, OCHH), 2.36 (s, 3H, CH₃Ph), 2.19 (s, 3H, CH₃), 1.37 (s, 9H, C(CH₃)₃) ppm. **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): δ 166.9 (CON), 157.2 (CO₂tBu), 152.5 (CCH₃), 140.9 (CHar), 136.1 (Car), 135.2 (Car), 135.0 (Car), 129.4 (CHar), 128.6 (CHar), 128.5 (CHar), 128.3 (CHar), 128.0 (CHar), 127.6 (CHar), 127.0 (CHar), 118.6 (CHar), 85.7 (CNHBoc), 81.8 (C(CH₃)₃), 66.4 (OCH₂), 28.1 (C(CH₃)₃), 21.0 (CH₃Ph), 13.2 (CH₃), ppm. **IR (ATR)**: 3234, 3132, 3062, 3033, 2974, 2927, 1714, 1619, 1512, 1454, 1395, 1362, 1245, 1131, 1058, 820, 736, 695 cm^{-1} . **HRMS** (ESI-QTOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd. For $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{NaO}_4$ 432.1894; Found 432.1907. **HPLC**: Chiralpak AD-H column, hexane/*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, $\lambda = 254$ nm, minor enantiomer (*S*) $t_r = 9.9$ min, major enantiomer (*R*) $t_r = 30.1$ min. (er: **74:26**). A sample of **3g** was recrystallized from hexane-ethyl acetate to afford **3g** as a white crystals (quasi-racemic mixture, er 49:51) and enantioenriched **3g** from the mother liquors (er 95.5:4.5).

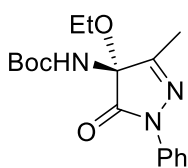
tert-Butyl (R)-(4-methoxy-3-methyl-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl) carbamate (4a).



Product **4a** was obtained according to general procedure using methanol (5 μ L, 0.11 mmol, 1.1 equiv) as alcohol, imine **2a** (29 mg, 0.1 mmol) and catalyst **C3** (3.2 mg, 0.005 mmol, 0.05 equiv). Chromatography on a silica gel using hexane/EtOAc 8:1 as eluent

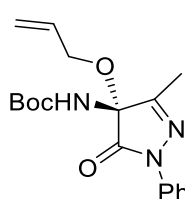
afforded compound **4a** as a colorless solid (16 mg, 0.05 mmol, 50% yield). $[\alpha]_D^{25} = +26.33$ ($c = 0.3$, CHCl_3) for er 71:29. **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): δ 7.91 (dd, $J = 7.7$, 1.1 Hz, 2H, Har), 7.40 (m, 2H, Har), 7.19 (m, 1H, Har), 5.29 (br s, 1H, NH), 3.35 (s, 3H, OCH₃), 2.16 (s, 3H, CH₃), 1.36 (s, 9H, C(CH₃)₃) ppm. **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): δ 167.1 (CON), 157.1 (CO₂tBu), 152.5 (CCH₃), 137.6 (Car), 128.9 (CHar), 125.2 (CHar), 118.5 (CHar), 85.9 (CNHBoc), 81.9 (C(CH₃)₃), 51.8 (CH₃O), 28.0 (C(CH₃)₃), 13.1 (CH₃) ppm. **IR (ATR)**: 3216, 3113, 2981, 2930, 1703, 1598, 1498, 1454, 1362, 1252, 1150, 1094, 1051, 842, 747, 692, 567 cm^{-1} . **HRMS** (ESI-QTOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd. For $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{NaO}_4$ 342.1424; Found 342.1433. **HPLC**: Chiralpak AD-H column, hexane/*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, $\lambda = 254$ nm, minor enantiomer (*S*) $t_r = 6.1$ min, major enantiomer (*R*) $t_r = 16.1$ min. (er **71:29**).

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



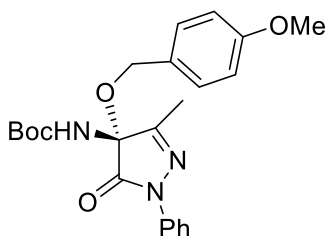
Product **5a** was obtained according to general procedure using ethanol (7 μL , 0.11 mmol, 1.1 equiv) as alcohol, imine **2a** (29 mg, 0.1 mmol) and catalyst **C3** (3 mg, 0.005 mmol, 0.05 equiv). Chromatography on a silica gel using hexane/EtOAc 8:1 as eluent afforded compound **5a** as a colorless solid (26 mg, 0.078 mmol, 78% yield). M.p. 134-135 °C. $[\alpha]_D^{25} = +11.1$ ($c = 0.3$, CHCl_3) for er 69:31. **$^1\text{H NMR}$** (500 MHz, CDCl_3): δ 7.91 (dd, $J = 8.8$, 1.1 Hz, 2H, Har), 7.40 (dd, $J = 8.7$, 7.4 Hz, 2H, Har), 7.19 (m, 1H, Har), 5.29 (br s, 1H, NH), 3.54 (m, 2H, CH₂O), 2.15 (s, 3H, CH₃), 1.35 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.20 (t, 3H, CH₃CH₂) ppm. **$^{13}\text{C NMR}$** (126 MHz, CDCl_3): δ 167.4 (CON), 157.4 (CO₂tBu), 152.5 (CCH₃), 137.7 (Car), 128.9 (CHar), 125.2 (CHar), 118.4 (CHar), 85.8 (CNHBoc), 81.9 (C(CH₃)₃), 60.2 (CH₂O), 28.0 (C(CH₃)₃), 15.1 (CH₃CH₂) 12.9 (CH₃) ppm. **IR (ATR)**: 3214, 3115, 2979, 2924, 1702, 1595, 1504, 1364, 1239, 1155, 1052, 1026, 846, 751, 692 cm^{-1} . **HRMS** (ESI-QTOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd. For $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{NaO}_4$ 356.1581; Found 356.1592. **HPLC**: Chiralpak AD-H column, hexane/*i*-PrOH 90:10, 1.0 mL/min, $\lambda = 254$ nm, minor enantiomer (*S*) $t_r = 5.0$ min, major enantiomer (*R*) $t_r = 14.5$ min. (er **74:26**).

***tert*-Butyl (*R*)-(4-(allyloxy)-3-methyl-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl) carbamate (**6a**).**



Product **6a** was obtained according to general procedure using allyl alcohol (8 μ L, 0.11 mmol, 1.1 equiv) as alcohol, imine **2a** (29 mg, 0.1 mmol) and catalyst **C3** (3 mg, 0.005 mmol, 0.05 equiv). Chromatography on a silica gel using hexane/EtOAc 8:1 as eluent afforded compound **6a** as a colorless solid (20 mg, 0.058 mmol, 58% yield). M.p. 147-148 $^{\circ}$ C. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +13.4$ ($c = 0.4$, CHCl_3) for er 75:25. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.90 (dd, $J = 8.8, 1.2$ Hz, 2H, $\underline{\text{H}}_{\text{ar}}$), 7.40 (dd, $J = 8.7, 7.3$ Hz, 2H, $\underline{\text{H}}_{\text{ar}}$), 7.19 (tt, $J = 7.4, 1.2$ Hz, 1H, $\underline{\text{H}}_{\text{ar}}$), 5.85 (ddt, $J = 17.2, 10.7, 5.5$ Hz, 1H, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}=\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$), 5.32 (br s, 1H, $\underline{\text{N}}\underline{\text{H}}$), 5.28 (dq, $J = 10.4, 1.4$ Hz, 1H, $\text{C}\underline{\text{H}}=\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\underline{\text{H}}$), 5.18 (dq, $J = 17.2, 1.6$ Hz, 1H, $\text{C}\underline{\text{H}}=\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\underline{\text{H}}$), 4.14 (m, 1H, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\underline{\text{H}}\text{C}\underline{\text{H}}=\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$), 4.06 (ddt, $J = 12.2, 5.5, 1.5$ Hz, 1H, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\underline{\text{H}}\text{C}\underline{\text{H}}=\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$), 2.17 (s, 3H, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$), 1.36 (s, 9H, $\text{C}(\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3)_3$) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3): δ 167.1 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{O}}\underline{\text{N}}$), 157.2 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{O}}_2\text{tBu}$), 152.5 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$), 137.6 ($\underline{\text{C}}_{\text{ar}}$), 132.7 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}=\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$), 128.9 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_{\text{ar}}$), 125.2 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_{\text{ar}}$), 118.5 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_{\text{ar}}$), 118.1 ($\text{C}\underline{\text{H}}=\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$), 85.4 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{N}}\underline{\text{H}}\text{Boc}$), 81.9 ($\underline{\text{C}}(\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3)_3$), 65.2 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$), 28.0 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3)_3$), 13.0 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$) ppm. **IR (ATR)**: 3220, 3117, 2923, 1703, 1597, 1505, 1359, 1238, 1157, 1051, 1029, 923, 842, 750, 688 cm^{-1} . **HRMS** (ESI-QTOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd. For $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{NaO}_4$ 368.1581; Found 368.1591. **HPLC**: Chiralpak AD-H column, hexane/*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, $\lambda = 254$ nm, minor enantiomer (*S*) $t_r = 5.7$ min, major enantiomer (*R*) $t_r = 14.9$ min. (er **75:25**). A sample of **6a** was recrystallized from hexane-ethyl acetate to afford **6a** as a white crystals (racemic mixture) and almost enantiomerically pure **6a** from the mother liquors (er 97:3).

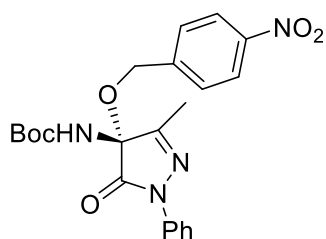
***tert*-Butyl (*R*)-(4-((4-methoxybenzyl)oxy)-3-methyl-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamate (**7a**).**



Product **7a** was obtained according to general procedure using 4-methoxybenzyl alcohol (14 μ L, 0.11 mmol, 1.1 equiv) as alcohol, imine **2a** (29 mg, 0.1 mmol) and catalyst **C3** (3 mg, 0.005 mmol, 0.05 equiv). Chromatography on a silica gel using hexane/EtOAc 8:1 as eluent afforded compound **7a** as a colorless solid (27 mg, 0.063 mmol, 63% yield). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -11.9$ ($c = 0.5$, CHCl_3) for er 78:22. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.92 (dd, $J = 8.8, 1.1$ Hz, 2H, $\underline{\text{H}}_{\text{ar}}$), 7.41 (dd, $J = 8.7, 7.4$ Hz, 2H, $\underline{\text{H}}_{\text{ar}}$), 7.22 (m, 3H, $\underline{\text{H}}_{\text{ar}}$), 6.85 (m, 2H, $\underline{\text{H}}_{\text{ar}}$), 5.30 (br

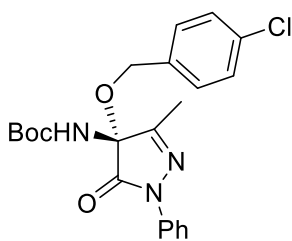
s, 1H, NH), 4.57 (d, $J = 10.5$, 1H, OCHH), 4.46 (d, $J = 10.5$, 1H, OCHH), 3.79 (s, 3H, OCH₃), 2.18 (s, 3H, CH₃), 1.36 (s, 9H, C(CH₃)₃) ppm. ^{13}C NMR (101MHz, CDCl_3): δ 167.2 (CON), 159.7 (CO₂tBu), 157.3 (Car), 152.5 (CCH₃), 137.7 (Car), 129.8 (CHar), 128.9 (CHar), 128.1 (Car), 125.2 (CHar), 118.5 (CHar), 113.9 (CHar), 85.7 (CNHBoc), 81.8 (C(CH₃)₃), 66.3 (OCH₂), 55.27 (OCH₃), 28.0 (C(CH₃)₃), 13.1 (CH₃) ppm. **IR (ATR):** 2978, 2930, 2839, 1707, 1597, 1501, 1362, 1249, 1153, 1029, 824, 754, 692 cm^{-1} . **HRMS** (ESI-QTOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd. For $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{NaO}_5$ 448.1843; Found 448.1845. **HPLC:** Chiralpak AD-H column, hexane/*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, $\lambda = 254$ nm, minor enantiomer (*S*) $t_r = 14.1$ min, major enantiomer (*R*) $t_r = 22.9$ min. (er **78:22**).

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



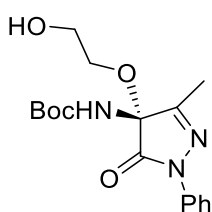
Product **8a** was obtained according to general procedure using 4-nitrobenzyl alcohol (17 mg, 0.11 mmol, 1.1 equiv) as alcohol, imine **2a** (29 mg, 0.1 mmol) and catalyst **C3** (3 mg, 0.005 mmol, 0.05 equiv). Chromatography on a silica gel using hexane/EtOAc 8:1 as eluent afforded compound **8a** as a colorless solid (30 mg, 0.068 mmol, 68% yield). M.p. 127-128 °C. $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +9.5$ ($c = 0.4$, CHCl_3) for er 75:25. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 8.18 (m, 2H, Har), 7.88 (m, 2H, Har), 7.48 (m, 2H, Har), 7.41 (m, 2H, Har), 7.22 (tt, $J = 1.1, 7.4$ Hz, 1H, Har), 5.56 (br s, 1H, NH), 4.80 (s, 2H, OCH₂), 2.25 (s, 3H, CH₃), 1.37 (s, 9H, C(CH₃)₃) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): δ 166.7 (CON), 157.2 (CO₂tBu), 152.6 (Car), 147.7 (Car), 143.6 (CCH₃), 137.4 (Car), 129.0 (CHar), 128.0 (CHar), 125.5 (Car), 123.7 (CHar), 118.5 (CHar), 85.3 (CNHBoc), 82.2 (C(CH₃)₃), 64.6 (OCH₂), 28.0 (C(CH₃)₃), 13.6 (CH₃) ppm. **IR (ATR):** 3275, 3216, 3114, 2982, 2930, 1707, 1597, 1498, 1344, 1153, 1106, 1051, 853, 754, 692 cm^{-1} . **HRMS** (ESI-QTOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd. For $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{NaO}_6$ 463.588; Found 463.1576. **HPLC:** Chiralpak AD-H column, hexane/*i*-PrOH 80:20, 1 mL/min, $\lambda = 254$ nm, minor enantiomer (*S*) $t_r = 9.2$ min, major enantiomer (*R*) $t_r = 34.3$ min. (er **75:25**).

***tert*-Butyl (R)-4-((4-chlorobenzyl)oxy)-3-methyl-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)carbamate (9a).**



Product **9a** was obtained according to general procedure using 4-chlorobenzyl alcohol (16 mg, 0.11 mmol, 1.1 equiv) as alcohol, imine **2a** (29 mg, 0.1 mmol) and catalyst **C3** (3 mg, 0.005 mmol, 0.05 equiv). Chromatography on a silica gel using hexane/EtOAc 8:1 as eluent afforded compound **9a** as a colorless solid (26 mg, 0.061 mmol, 61% yield). $[\alpha]_D^{25} = -10.2$ ($c = 0.5$, CHCl_3) for er 79:21. **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3): δ 7.90 (m, 2H, Har), 7.41 (m, 2H, Har), 7.29 (m, 2H, Har), 7.22 (m, 3H, Har), 5.46 (br s, 1H, NH), 4.64 (s, 1H, OCHH), 4.57 (s, 1H, OCHH), 2.20 (s, 3H, CH₃), 1.36 (s, 9H, C(CH₃)₃) ppm. **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): δ 167 (CON), 157.3 (CO₂tBu), 152.5 (Car), 137.6 (CCH₃), 134.6 (Car), 134.1 (Car), 129.3 (CHar), 128.9 (CHar), 128.7 (CHar), 125.4 (CHar), 118.5 (CHar), 85.5 (CNHBoc), 82.0 (C(CH₃)₃), 65.5 (OCH₂), 28.0 (C(CH₃)₃), 13.3 (CH₃) ppm. **IR (ATR)**: 3121, 2978, 2927, 1710, 1597, 1494, 1362, 1249, 1153, 1088, 1055, 1018, 809, 754, 692, 644, 571, 509 cm^{-1} . **HRMS** (ESI-QTOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd. For $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{ClN}_3\text{NaO}_4$ 452.1348; Found 452.1359. **HPLC**: Chiralpak AD-H column, hexane/*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, $\lambda = 254$ nm, minor enantiomer (*S*) $t_r = 9.5$ min, major enantiomer (*R*) $t_r = 21.8$ min. (er **79:21**).

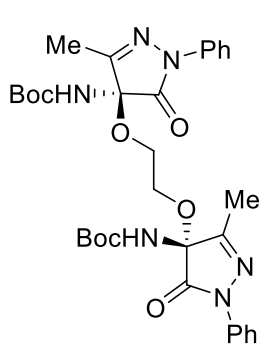
***tert*-Butyl (R)-4-(2-hydroxyethoxy)-3-methyl-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)carbamate (10a).**



Product **10a** was obtained according to general procedure using ethylene glycol (17 μL , 0.3 mmol, 3.0 equiv) as alcohol, imine **2a** (29 mg, 0.1 mmol) and catalyst **C3** (3 mg, 0.005 mmol, 0.05 equiv). Chromatography on a silica gel using hexane/EtOAc 4:1 as eluent afforded compound **10a** as a colorless solid (20 mg, 0.057 mmol, 57% yield). $[\alpha]_D^{25} = +30.0$ ($c = 0.1$, CHCl_3) for er 78:22. **$^1\text{H NMR}$** (500 MHz, CDCl_3): δ 7.89 (m, 2H, Har), 7.40 (m, 2H, Har), 7.19 (tt, $J = 7.1, 1.1$ Hz, 1H, Har), 5.91 (br s, 1H, NH), 3.99 (s, 1H, CHHO), 3.74 (m, 1H, CH₂OH), 3.67 (ddd, $J = 10.7, 4.4, 2.7$ Hz, 1H, CHHO), 2.19 (s, 3H, CH₃), 1.36 (s, 9H, C(CH₃)₃) ppm. **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz, CDCl_3): δ 167.4 (CON), 157.6 (CO₂tBu), 152.8 (CCH₃), 137.6 (Car), 128.9 (CHar), 125.3 (CHar), 118.5 (CHar), 84.8 (CNHBoc), 81.8 (C(CH₃)₃), 65.6 (CH₂O), 61.3

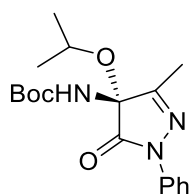
($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OH}$), 28.0 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 13.4 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$) ppm. **IR (ATR):** 3286, 2979, 2928, 1705, 1599, 1497, 1456, 1402, 1365, 1252, 1156, 1116, 1050, 886, 842, 754, 739, 692 cm^{-1} . **HRMS** (ESI-QTOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd. For $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{NaO}_5$ 372.1530; Found 372.1531. **HPLC:** Chiralpak AD-H column, hexane/*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, $\lambda = 254$ nm, minor enantiomer (*S*) $t_r = 7.6$ min, major enantiomer (*R*) $t_r = 9.3$ min. (er **73:27**).

tert-butyl ((R)-4-(2-(((S)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-methyl-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)oxy)ethoxy)-3-methyl-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)carbamate (10b).



$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +14.5$ ($c = 0.2$, CHCl_3) for er 65:35. **^1H NMR** (400 MHz, CDCl_3): δ 7.89 (d, $J = 1.4$ Hz, 1.6H, $\underline{\text{H}}_{\text{ar}}$ major), 7.88 (d, $J = 1.2$ Hz, 2.4H, $\underline{\text{H}}_{\text{ar}}$ minor), 7.40 (d, $J = 7.5$ Hz, 1.6H, $\underline{\text{H}}_{\text{ar}}$ major), 7.38 (d, $J = 7.1$ Hz, 2.4H, $\underline{\text{H}}_{\text{ar}}$ minor), 7.19 (m, 2H, $\underline{\text{H}}_{\text{ar}}$), 5.58 (br s, 1H, $\underline{\text{N}}_{\text{H}}$ minor), 5.55 (br s, 1H, $\underline{\text{N}}_{\text{H}}$ major), 4.01 (m, 2H, $\underline{\text{C}}\text{H}\underline{\text{H}}\text{O}$), 3.71 (m, 1H, $\underline{\text{C}}\text{H}\underline{\text{H}}\text{O}$), 2.20 (s, 2.4H, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ minor), 2.15 (s, 3.6H, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ major), 1.37 (s, 18H, $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$) ppm. **^{13}C NMR** (400 MHz, CDCl_3): δ 166.9, 166.8 ($\underline{\text{C}}\text{O}\text{N}$), 157.1, 157.0 ($\underline{\text{C}}\text{O}_2\text{tBu}$), 152.5 ($\underline{\text{C}}\text{CH}_3$), 137.6 ($\underline{\text{C}}_{\text{ar}}$), 128.9 ($\underline{\text{C}}_{\text{Har}}$), 125.3 ($\underline{\text{C}}_{\text{Har}}$), 118.5 ($\underline{\text{C}}_{\text{Har}}$), 84.8, 84.7 ($\underline{\text{C}}_{\text{NHBoc}}$), 77.2 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 62.9, 62.8 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{O}$), 28.2, 28.1 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 13.0, 12.9 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$) ppm. **IR (ATR):** 2979, 2924, 2851, 1705, 1599, 1497, 1398, 1365, 1252, 1156, 1112, 1087, 1050, 1028, 882, 842, 754, 735, 692 cm^{-1} . **HRMS** (ESI-QTOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd. For $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{N}_6\text{NaO}_8$ 359.2800; Found 359.2814.

tert-Butyl (R)-(4-isopropoxy-3-methyl-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl) carbamate (11a).



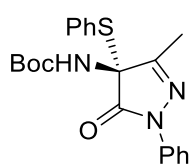
Product **11a** was obtained according to general procedure using isopropanol (8 μL , 0.11 mmol, 1.1 equiv) as alcohol, imine **2a** (29 mg, 0.1 mmol) and catalyst **C3** (3 mg, 0.005 mmol, 0.05 equiv). Chromatography on a silica gel using hexane/EtOAc 8:1 as eluent afforded compound **11a** as a colorless solid (6 mg, 0.018 mmol, 18% yield). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +1.4$ ($c = 0.4$, CHCl_3) for er 63:37. **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3): δ 7.91 (m, 2H, $\underline{\text{H}}_{\text{ar}}$), 7.40 (dd, $J = 8.7, 7.3$ Hz, 2H, $\underline{\text{H}}_{\text{ar}}$), 7.19 (m, 1H, $\underline{\text{H}}_{\text{ar}}$), 5.19 (br s, 1H, $\underline{\text{N}}_{\text{H}}$), 4.14 (quint, $J = 6.1$ Hz, 1H, $\underline{\text{C}}\text{H}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$), 2.16 (s, 3H, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 1.34 (s, 9H, $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 1.20 (d, $J = 6.1$

Hz, 3H, CHCH₃), 1.13 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H, CHCH₃) ppm. **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃): δ 167.9 (CON), 158.2 (CO₂tBu), 152.4 (CCH₃), 137.8 (Car), 128.9 (CHar), 125.1 (CHar), 118.5 (CHar), 85.3 (CNHBoc), 81.7 (C(CH₃)₃), 68.5 (OCH), 28.0 (C(CH₃)₃), 23.9 (CH(CH₃)₂), 23.7 (CH(CH₃)₂), 13.1 (CH₃) ppm. **IR (ATR)**: 3238, 3117, 2978, 2927, 1707, 1597, 1501, 1362, 1150, 1088, 1051, 1025, 750, 688 cm⁻¹. **HRMS** (ESI-QTOF) m/z : [M+Na]⁺ Calcd. For C₁₈H₂₅N₃NaO₄ 370.1737; Found 370.1744. **HPLC**: Chiralpak AD-H column, hexane/*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, $\lambda = 254$ nm, minor enantiomer (*S*) $t_r = 4.4$ min, major enantiomer (*R*) $t_r = 8.1$ min. (er **74:26**).

5.4. General procedure for the enantioselective reaction of thiols with *N*-Boc ketimines derived from pyrazolones.

In a Wheaton vial, *N*-Boc ketimine **2** (0.1 mmol) and catalyst **C3** (3 mg, 0.005 mmol, 0.05 equiv) were dissolved in ethyl acetate (1.0 mL). After the solution had been stirred for 15 min at room temperature, thiol (0.11 mmol, 1.1 equiv) was added and the reaction mixture was further stirred until the completion of the reaction (TLC analysis). The solvent was removed under reduced pressure and the crude reaction mixture was purified by flash column chromatography to afford the corresponding *N,S*-acetal. The enantiomeric excess was determined by chiral-phase HPLC analysis using mixtures of hexane/isopropanol as eluent.

***tert*-Butyl (*R*)-(3-methyl-5-oxo-1-phenyl-4-(phenylthio)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl) carbamate (**12a**).**



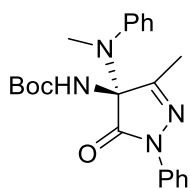
Product **12a** was obtained according to general procedure using thiophenol (11 μ L, 0.11 mmol, 1.1 equiv), imine **2a** (29 mg, 0.1 mmol) and catalyst **C3** (3 mg, 0.005 mmol, 0.05 equiv). Chromatography on a silica gel using hexane/EtOAc 8:1 as eluent afforded compound **12a** as a colorless solid (25 mg, 0.062 mmol, 62% yield). $[\alpha]_D^{25} = +39.8$ ($c = 0.5$, CHCl₃) for er 62:38. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 7.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Har), 7.54 (m, 2H, Har), 7.38 (m, 1H, Har), 7.31 (t, $J = 7.7$ Hz, 4H, Har), 7.12 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, Har), 5.33 (br s, 1H, NH), 2.17 (s, 3H, CH₃), 1.35 (s, 9H, C(CH₃)₃) ppm. **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃): δ 168.8 (CON), 157.4 (CO₂tBu), 153.8 (CCH₃), 137.6 (Car), 137.3 (Car), 131.2 (CHar), 129.3 (CHar), 128.6 (CHar), 125.2 (CHar), 125.0 (CHar), 118.8 (CHar), 82.1

($\underline{\text{C}}\text{NHBoc}$), 79.9 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 28.0 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 13.4 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$) ppm. **IR (ATR):** 3326, 3234, 3132, 2978, 2938, 1707, 1597, 1498, 1395, 1362, 1296, 1153, 1055, 1029, 750, 684 cm^{-1} . **HRMS (ESI-QTOF) m/z:** $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd. For $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{NaO}_3\text{S}$ 420.1352; Found 420.1361. **HPLC:** Chiralpak AD-H column, hexane/*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, $\lambda = 254$ nm, major enantiomer (*S*) *tr* = 10.8 min, minor enantiomer (*R*) *tr* = 32.4 min. (er **62:38**).

5.5. General procedure for the enantioselective reaction of *N*-methylaniline with *N*-Boc ketimines derived from pyrazolones.

In a Wheaton vial, *N*-Boc ketimine **2** (0.1 mmol) and catalyst **C3** (3 mg, 0.005 mmol, 0.05 equiv) were dissolved in ethyl acetate (1.0 mL). After the solution had been stirred for 15 min at room temperature, *N*-methylaniline (12 μL , 0.11 mmol, 1.1 equiv) was added and the reaction mixture was further stirred until the completion of the reaction (TLC analysis). The solvent was removed under reduced pressure and the crude reaction mixture was purified by flash column chromatography to afford the corresponding *N,N*-acetal. The enantiomeric excess was determined by chiral-phase HPLC analysis using mixtures of hexane/isopropanol as eluent.

***tert*-Butyl (*R*)-(3-methyl-4-(methyl(phenyl)amino)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamate (**13a**)²¹.**



Product **13a** was obtained according to general procedure using imine **2a** (29 mg, 0.1 mmol). Chromatography on a silica gel using hexane/EtOAc 8:1 as eluent afforded compound **13a** as a colorless solid (16 mg, 0.04 mmol, 40% yield). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl_3): δ 7.82 (m, 2H, $\underline{\text{H}}\text{ar}$), 7.54 (m, 2H, $\underline{\text{H}}\text{ar}$), 7.38 (m, 2H, $\underline{\text{H}}\text{ar}$), 7.23 (m, 5H, $\underline{\text{H}}\text{ar}$), 7.17 (m, 1H, $\underline{\text{H}}\text{ar}$), 5.15 (br s, 1H, $\underline{\text{N}}\underline{\text{H}}$), 2.92 (s, 3H, $\underline{\text{N}}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$), 1.97 (s, 3H, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$), 1.34 (s, 9H, $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$) ppm. **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl_3): δ 169.0 ($\underline{\text{C}}\text{ON}$), 157.6 ($\underline{\text{C}}\text{O}_2\text{tBu}$), 153.0 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 146.3 ($\underline{\text{C}}\text{ar}$), 138.0 ($\underline{\text{C}}\text{ar}$), 129.2 ($\underline{\text{C}}\text{Har}$), 128.8 ($\underline{\text{C}}\text{Har}$), 127.3 ($\underline{\text{C}}\text{Har}$), 124.9 ($\underline{\text{C}}\text{Har}$), 122.5 ($\underline{\text{C}}\text{Har}$), 118.7 ($\underline{\text{C}}\text{Har}$), 77.5 ($\underline{\text{C}}\text{NHBoc}$), 77.1 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 37.3 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{N}$), 28.1 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 13.7 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$) ppm. **HPLC:** Chiralpak AD-H column, hexane/*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min, $\lambda = 254$ nm, minor enantiomer (*S*) *tr* = 7.3 min, major enantiomer (*R*) *tr* = 12.8 min. (er **52:48**).

6. BIBLIOGRAFÍA

1. (a) R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*; Wiley: New York, **1994**. (c) E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, Eds. *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Springer: Berlin, Germany, **1999**.
2. J. Shi, Y. Wu, S. Zhang, Y. Tian, D. Yang, Z. Jiang, *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 4295.
3. G. Bredig, W. S. Fiske, *Biochem. Z.* **1912**, *46*, 7.
4. *Reviews recientes*: (a) B. List, K. Maruoka, (Eds.), *Science of Synthesis: Asymmetric Organocatalysis*, Vols. 1 and 2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **2012**. (b) M. Rueping, D. Parmar, E. Sugiono, *Asymmetric Brønsted Acid Catalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2016**. (c) P. Chauhan, U. Kaya, D. Enders. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 888. (d) J. Liu, L. Wang. *Synthesis* **2017**, *49*, 960.
5. (a) P. T. Anastas, J. C. Warner. *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, **2000**. (b) P. Anastas, N. Eghbali. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 301.
6. (a) L.-Q. Lu, X.-L. An, J.-R. Chen, W.-J. Xiao. *Synlett* **2012**, 490. (b) M. J. Ajitha, K.-W. Huang. *Synthesis* **2016**, *48*, 3449.
7. (a) R. I. Storer, C. Aciroa, L. H. Jones. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 2330 (b) J. Alemán, A. Parra, H. Jiang, K. A. Jørgensen. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6890. (c) P. Chauhan, S. Mahajan, U. Kaya, D. Hack, D. Enders. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 253. (d) B.-L. Zhao, J.-H. Li, D.-M. Du. *Chem. Rec.* **2017**, *17*, 1.
8. (a) W.-Y. Siau, J. Wang. *Catal. Sci. Technol.* **2011**, *1*, 1298. (b) O. V. Serdyuk, C. M. Heckel, S. B. Tsogoeva. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 7051. (c) X. Fanga, C.-J. Wang. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 1185.
9. *Reviews recientes*: (a) M. G. Vinogradov, O. V. Turova, S. G. Zlotina. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 1466. (b) A. Ray Choudhury, S. Mukherjee. *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 6755. (c) L. Wei, X. Chang, C.-J. Wang. *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53*, 1084. (d) J. Bariwal, L. G. Voskressensky, E. V. V. Eycken. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 3831.
10. *Review*: Z. Zhao, X. Dai, C. Li, X. Wang, J. Tian, Y. Feng, J. Xie, C. Ma, Z. Nie, P. Fan, M. Qian, X. He, S. Wu, Y. Zhang, X. Zheng. *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *186*, 111893.
11. (a) S. Gogoi, C.-G. Zhao, D. Ding. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2249. (b) S. Gogoi, C.-G. Zhao. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2252.
12. *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. (d) X. Bao, X. Wang, J.-M. Tian, X. Ye, B. Wang, H. Wang. *Org. Biomol. Chem.* **2022**, *20*, 2370.
13. P. Chauhan, S. Mahajan, U. Kaya, A. Peuronen, K. Rissanen, D. Enders. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 7050.

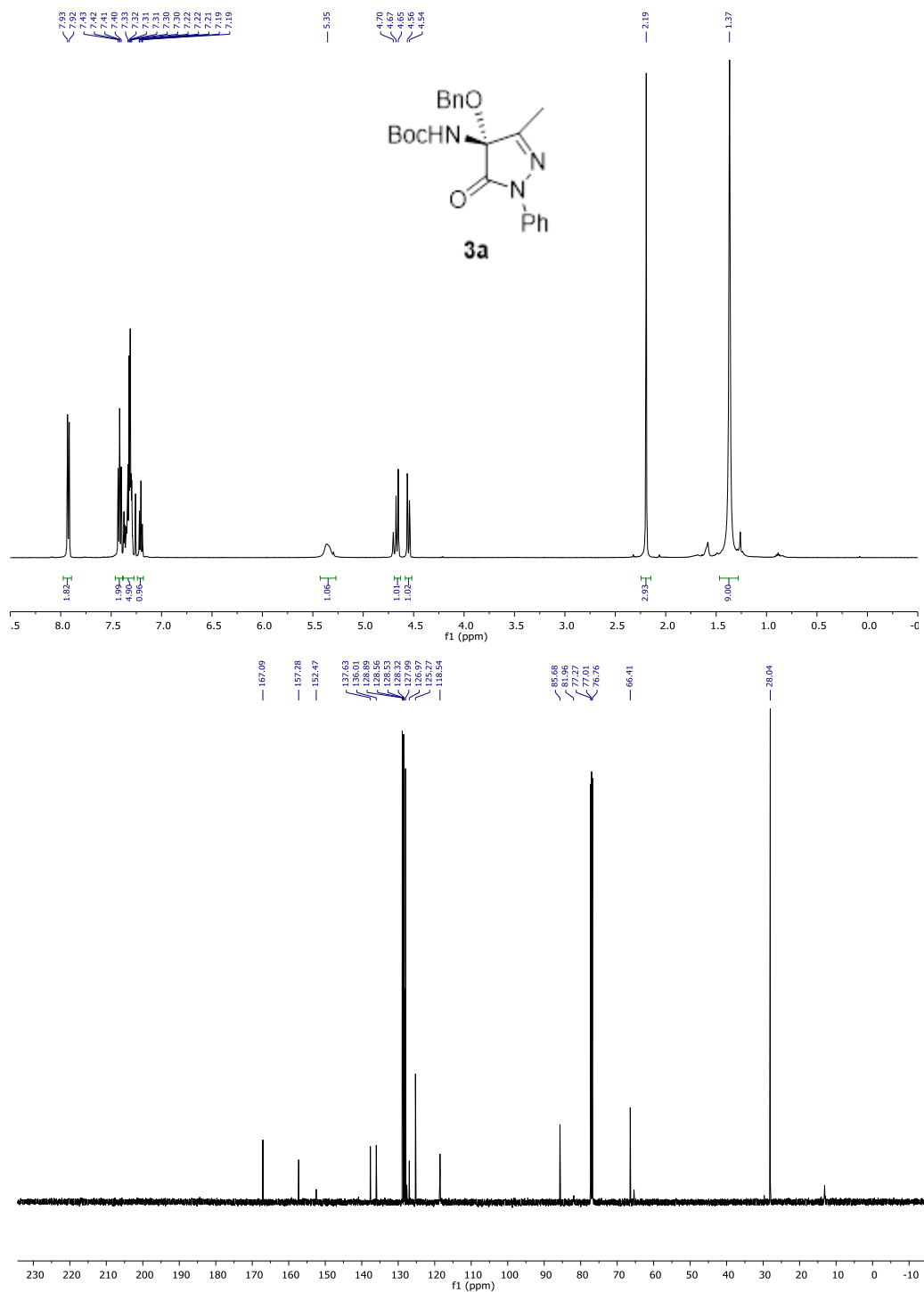
14. (a) Z. Yang, Z. Wang, S. Bai, X. Liu, L. Lin, X. Feng. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 596. (b) M. Šimek, M. Remeš, J. Veselý, R. Rios. *Asian J. Org. Chem.* **2013**, *2*, 64. (c) B. Formánek, V. Šeferna, M. Meazza, R. Rios, M. Patil, J. Veselý. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 2362.
15. (a) Y. Zhou, Y. You, Z.-H. Wang, X.-M. Zhang, X.-Y. Xu, W.-C. Yuan. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 3112. (b) Q.-D. Zhang, B.-L. Zhao, B.-Y. Li, D.-M. Du. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 7182. (c) J. Dai, Z. Wang, Y. Deng, L. Zhu, F. Peng, Y. Lan, Z. Shao. *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 5182.
16. S. Mahajan, P. Chauhan, U. Kaya, K. Deckers, K. Rissanen, D. Enders. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 6633.
17. (a) U. Kaya, P. Chauhan, S. Mahajan, K. Deckers, A. Valkonen, K. Rissanen, D. Enders. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 15358. (b) Z.-T. Yang, W.-L. Yang, L. Chen, H. Sun, W. i-P. Deng. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 2049. (c) Q.-D. Zhang, B.-L. Zhao, B.-Y. Li, D.-M. Du. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 7182. (d) J. Dai, Z. Wang, Y. Deng, L. Zhu, F. Peng, Y. Lan, Z. Shao. *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 5182.
18. (a) A. Kapil, D. Anshu. *Lett. Org. Chem.* **2007**, *4*, 378. (b) S. Y. Hwang, D. A. Berges, J. J. Taggart, C. Gilvarg. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 694.
19. Liu, Y.; Wang, J.; Wei, Z.; Cao, J.; Liang, D.; Lin, Y.; Duan, H. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 5719.
20. R. J. Armstrong, M. D'Ascenzio, M. D. Smith. *Synlett* **2015**, *27*, 6.
21. G.-J. Wang, S.-Y. Zhang, Z.-L. Sun, P. Li, T.-M. Ding. *Chin. J. Chem.* **2022**, *40*, 1144.
22. Y. Liu, J. Wang, Z. Wei, J. Cao, D. Liang, Y. Lin, H. Duan. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 5719.
23. Wang, W.-L.; Zhu, T.-J.; Tao, H.-W.; Lu, Z.-Y.; Fang, Y.-C.; Gu, Q.- Q.; Zhu, W.-M. *Chem. Biodiversity.* **2007**, *4*, 2913.
24. Smith, A. B., III; Safanov, I. G.; Corbett, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12426.
25. J. C. Jewett, V. H. Rawal. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 6502.
26. (a) J. Liu, F.-M. Zhu, Y.-B. Chu, L.-H. Huang, Y.-F. Zhou. *Tetrahedron Asymmetry* **2015**, *26*, 1130. (b) T.-Z. Li, X.-B. Wang, F. Sha, X.-Y. Wu. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 7314.
27. W. Guo, L. Li, Q. Ding, X. Lin, X. Liu, K. Wang, Y. Liu, H. Fan, C. Li. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 10180.
28. S. Nakamura, S. Takahashi, D. Nakane, H. Masuda. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 106.
29. C. Beceño, P. Chauhan, A. Rembiak, A. Wang, D. Enders. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 672.
30. (a) P. G. Sammes. *Chem. Rev.* **1976**, *76*, 113. (b) G. I. George, Ed. *The Organic Chemistry of β -Lactams*; VCH: New York, **1993**.

31. Y. Usami, S. Aoki, S.; T. Hara, A. Numata. *J. Antibiot.* **2002**, *55*, 655.
32. (a) V. V. Vintonyak, K. Warburg, H. Kruse, S. Grimme, K. Hubel, D. Rauh, H. Waldmann. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5902. (b) V. V. Vintonyak, K. Warburg, B. Over, K. Hubel, D. Rauh, H. Waldmann. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 6713.
33. *Reviews sobre catálisis bifuncional*: (a) J. Alemán, A. Parra, H. Jiang, K. A. Jørgensen. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6890. (b) P. Chauhan, S. Mahajan, U. Kaya, D. Hack, D. Enders. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 253. (c) B.-L. Zhao, J.-H. Li, D.-M. Du. *Chem. Rec.* **2017**, *17*, 1. (d) O. V. Serdyuk, C. M. Heckel, S. B. Tsogoeva. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 7051. (e) X. Fanga, C.-J. Wang. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 1185. (f) F. Steppeler, D. Iwan, E. Wojaczynska, J. Wojaczynski. *Molecules* **2020**, *25*, 401.
34. P. Calí, M. Begtrup. *Synthesis.* **2002**, 63.
35. (a) 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. (b) P. Yadav, A. Awasthi, S. Gokulnath, D. K. Tiwari. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 2658.
36. (a) S. Del Pozo, S. Vera, M. Oiarbide, C. Palomo. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 15308. (b) W. Yang, D.-M. Du. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5440. (c) 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.
37. S. M. Opalka, J. L. Steinbacher, B. A. Lambiris, D. Tyler, McQuade. *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 6503.

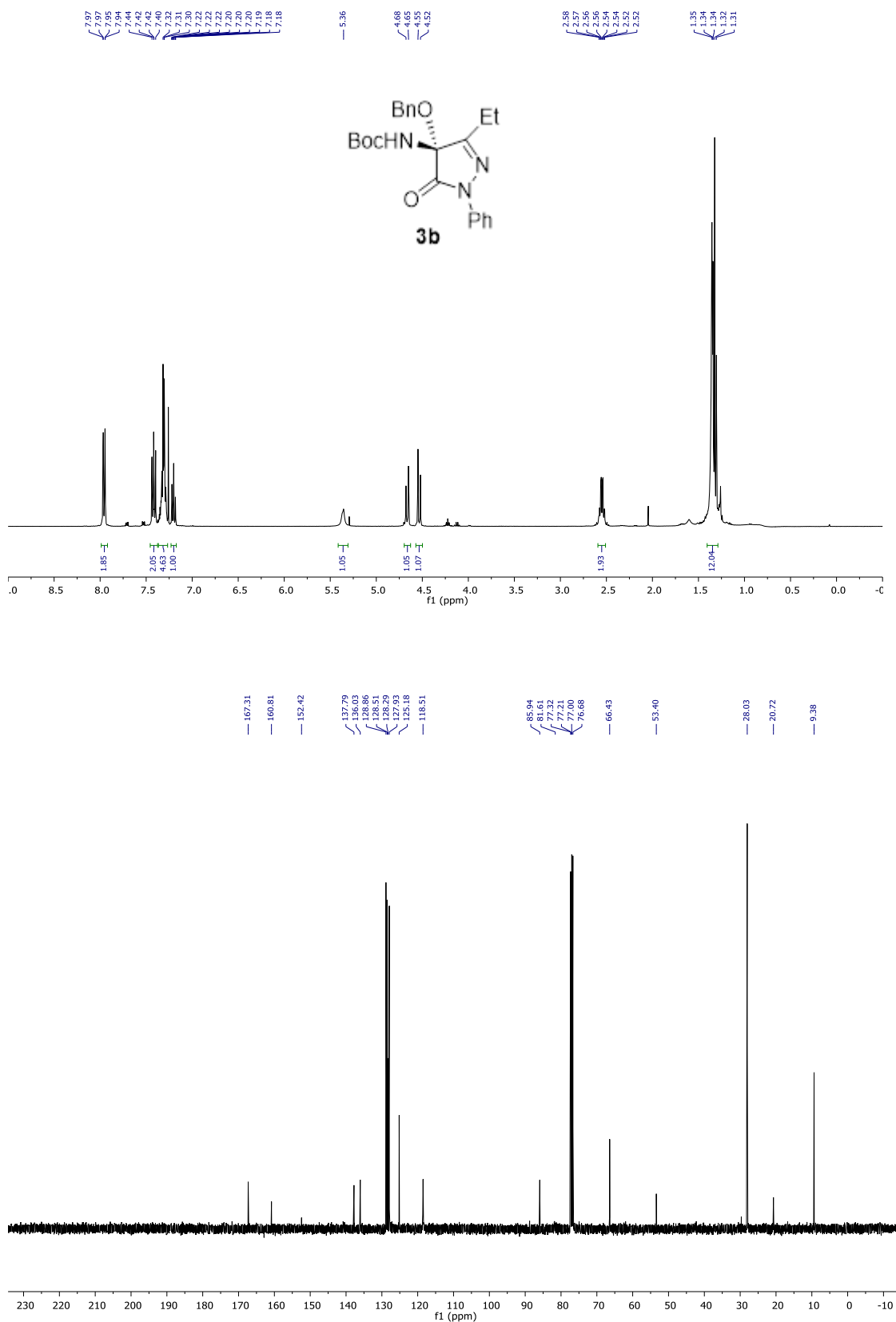
7. SUPPORTING INFORMATION

7.1. NMR Spectra for New Compounds

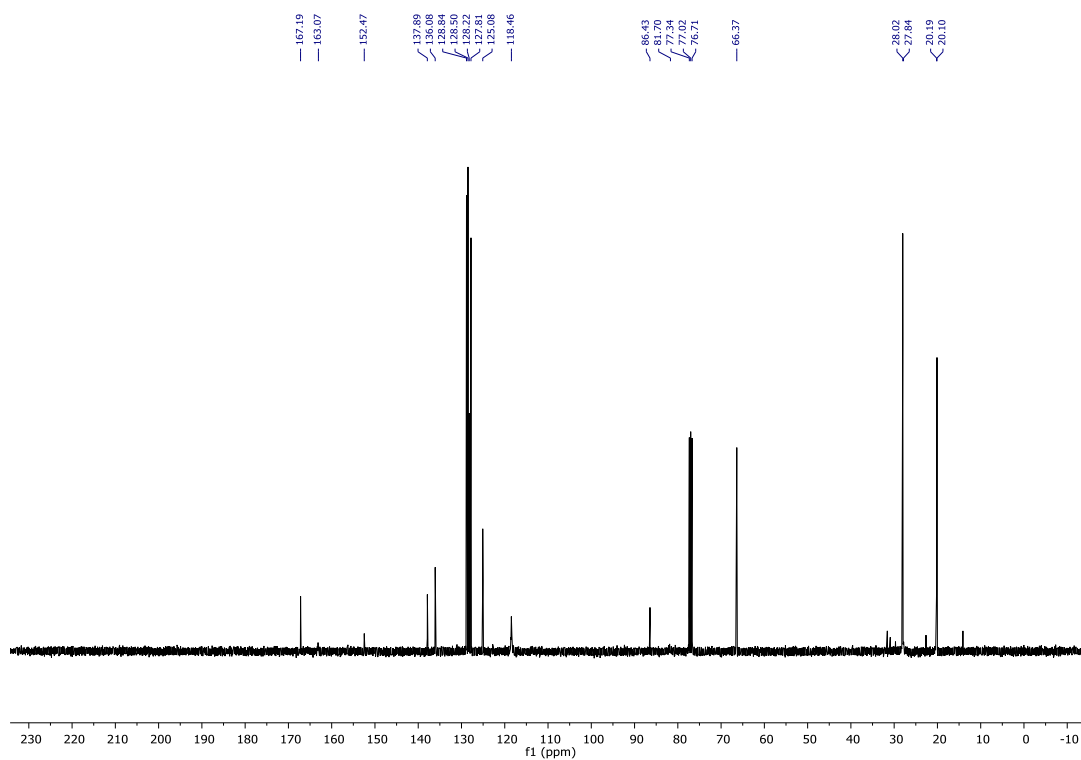
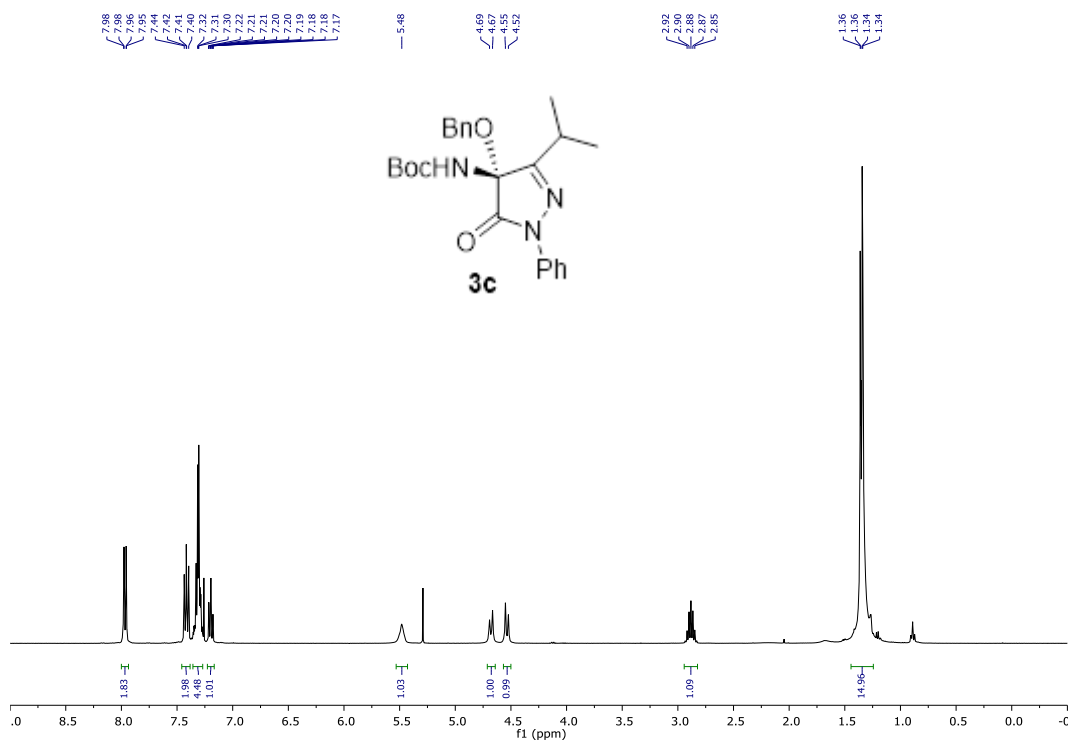
tert-Butyl (*R*)-(4-(benzyloxy)-3-methyl-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamate (**3a**).



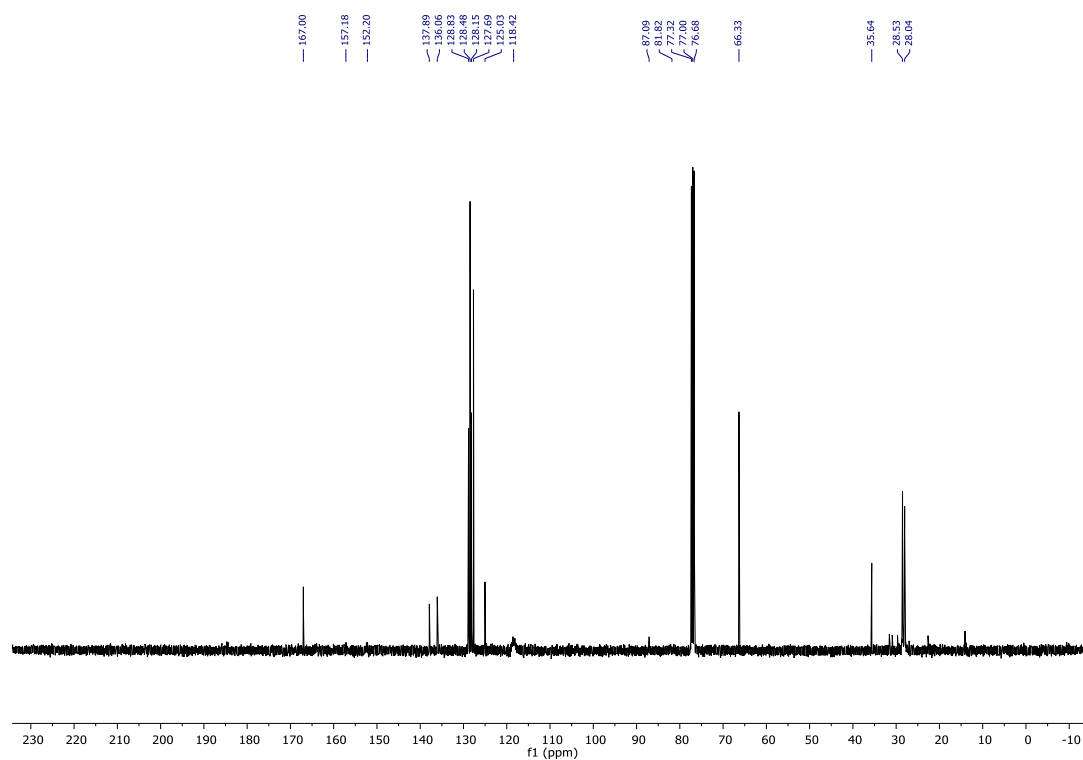
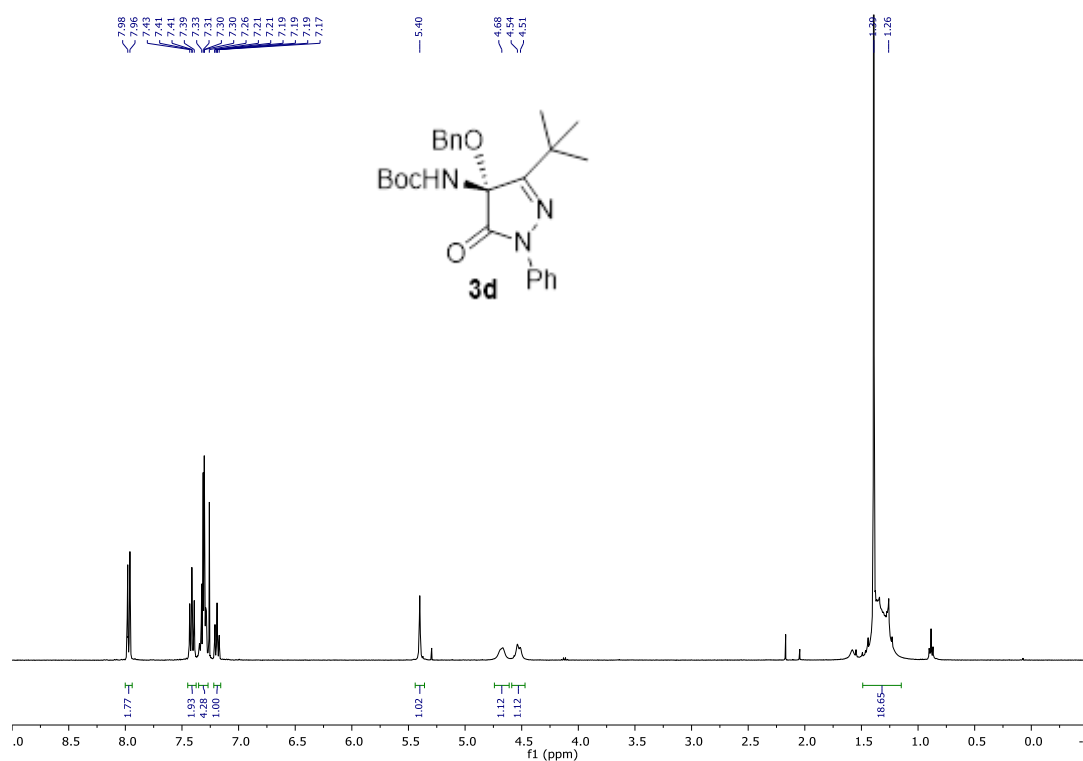
***tert*-Butyl (*R*)-(4-(benzyloxy)-3-ethyl-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamate (**3b**).**



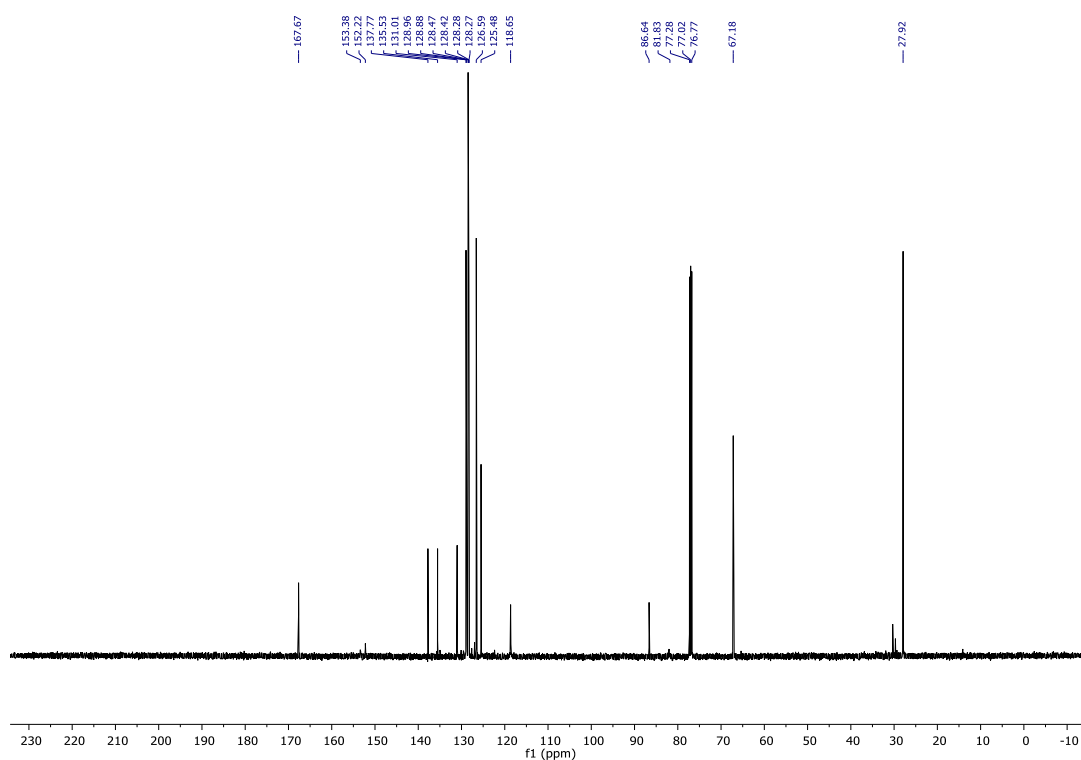
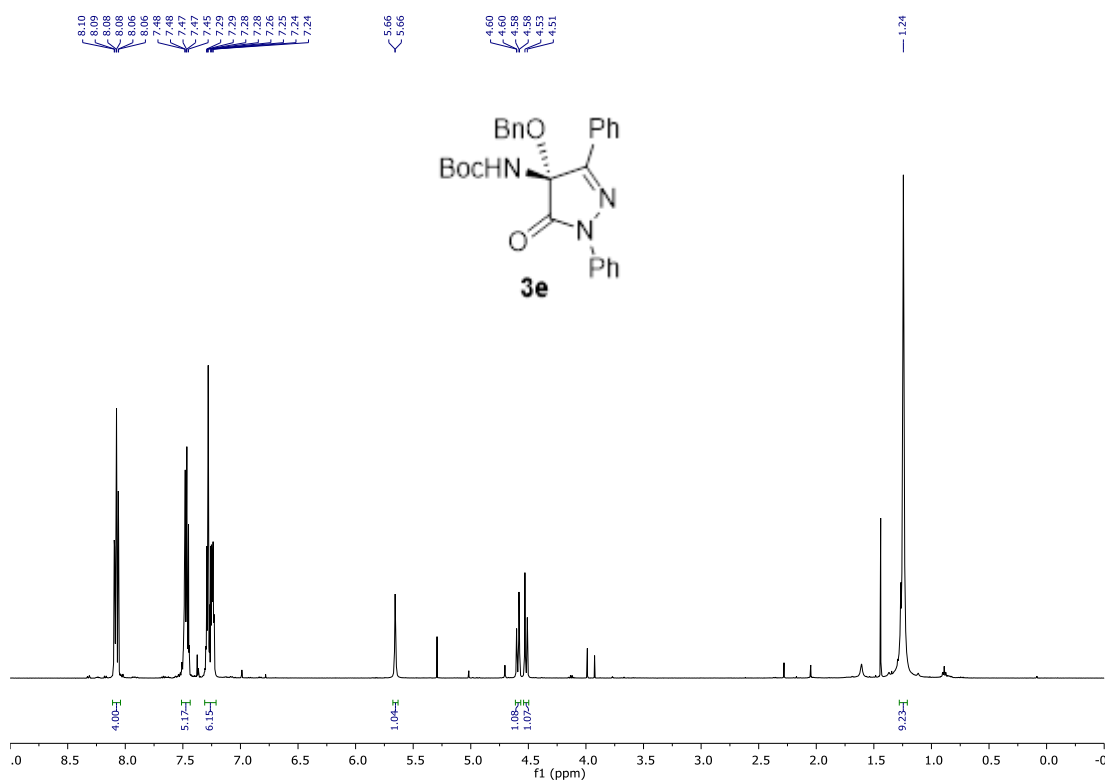
***tert*-Butyl (*R*)-(4-(benzyloxy)-3-isopropyl-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamate (**3c**).**



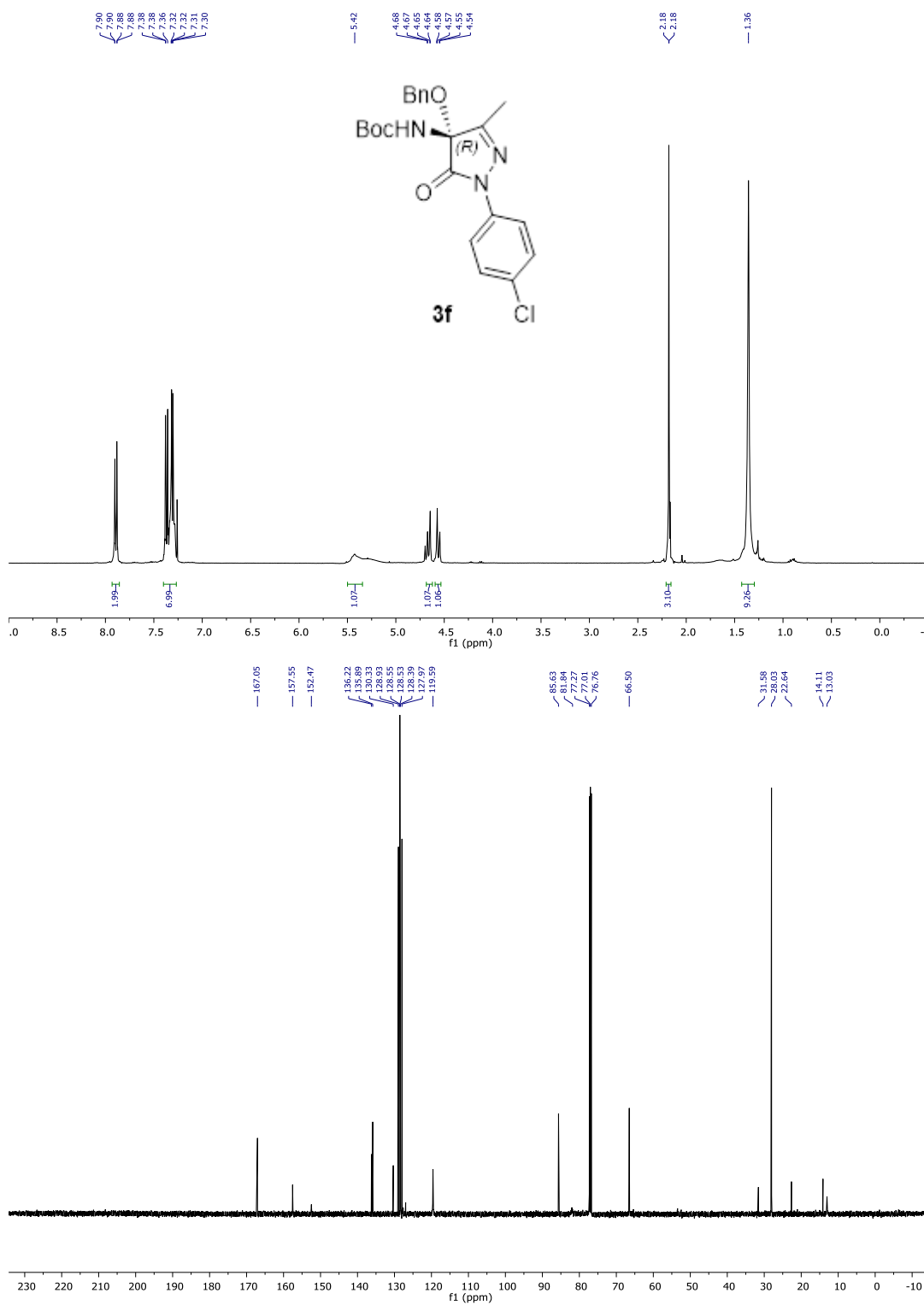
***tert*-Butyl (*R*)-(4-(benzyloxy)-3-(*tert*-butyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamate (**3d**).**



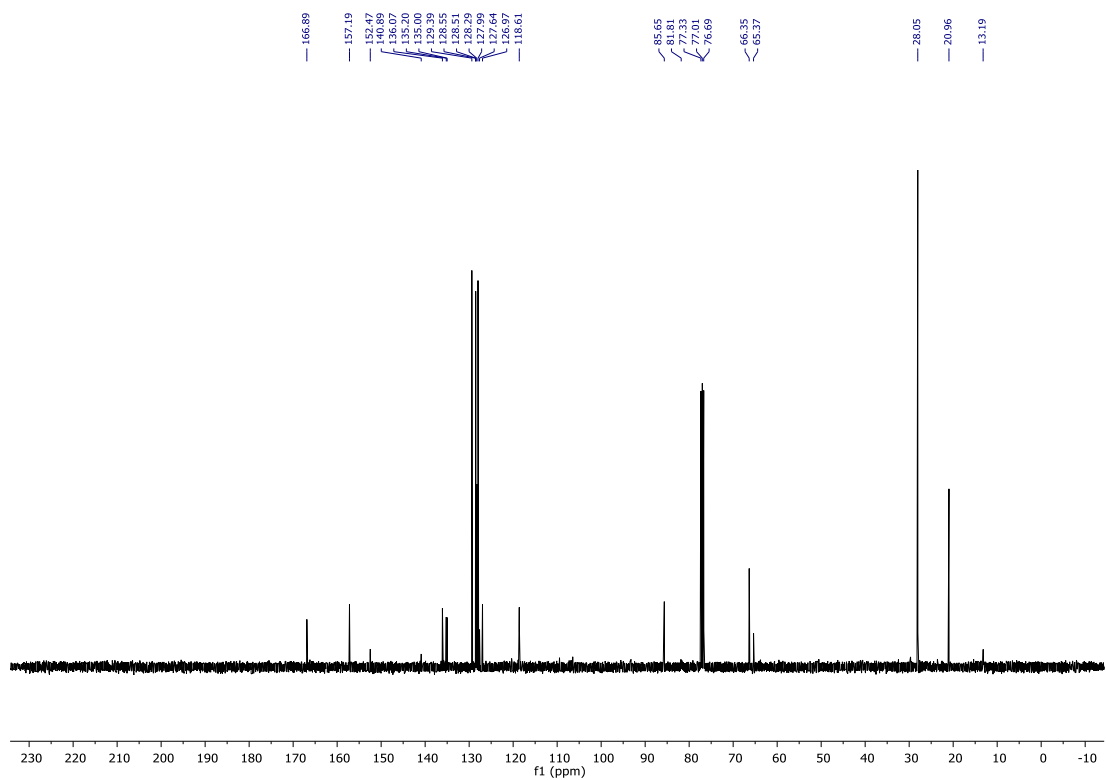
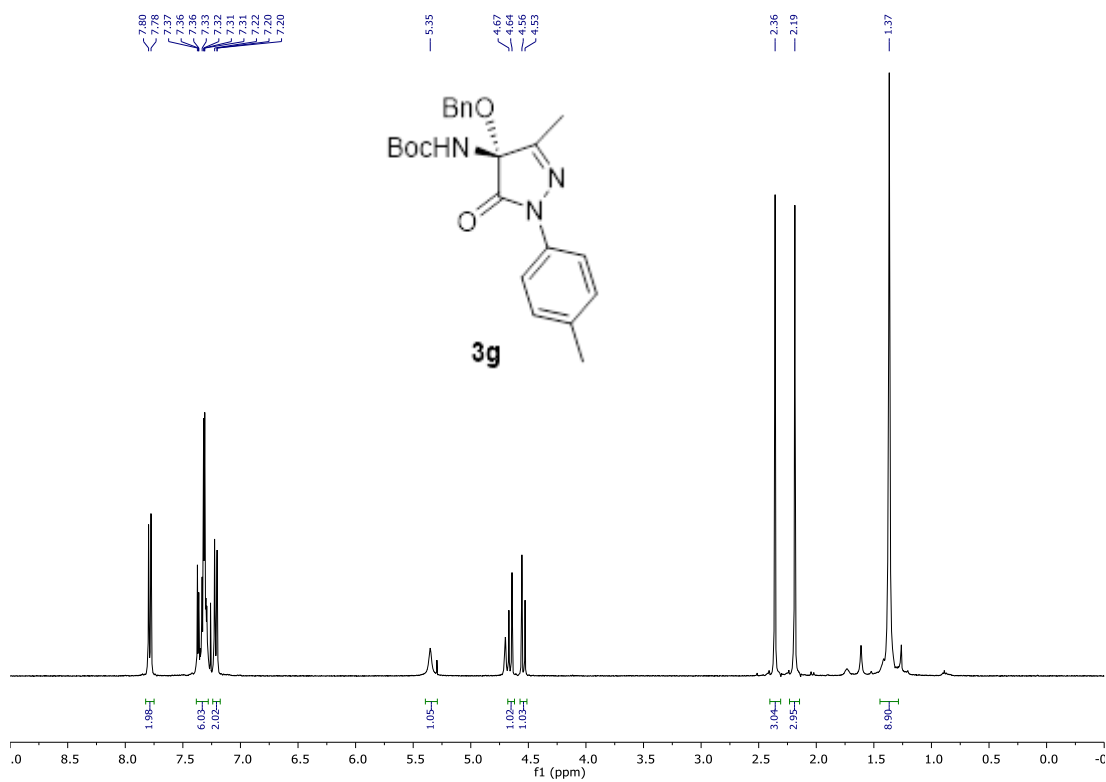
***tert*-Butyl (*R*)-(4-(benzyloxy)-5-oxo-1,3-diphenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamate (**3e**).**



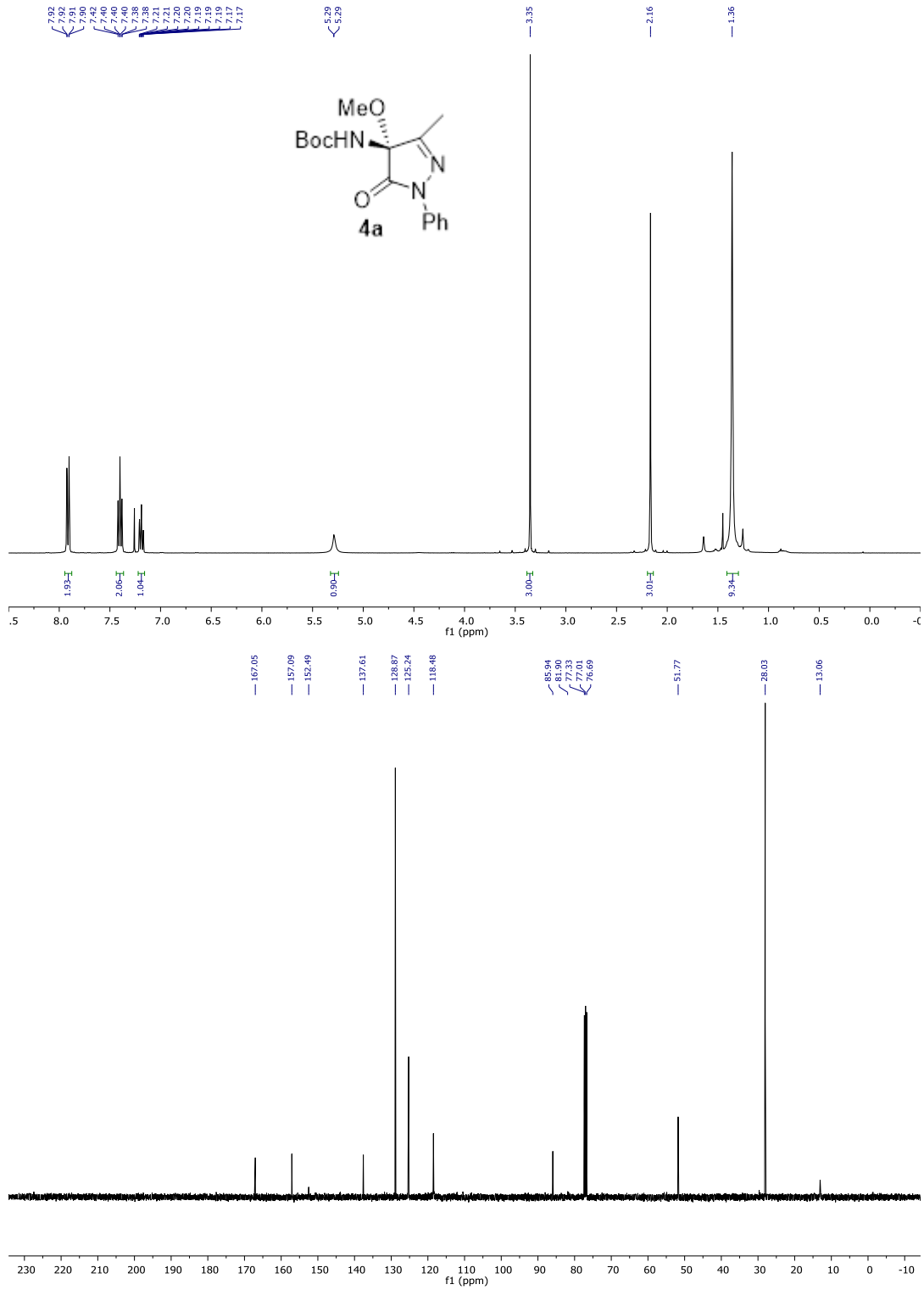
***tert*-Butyl (*R*)-4-(benzyloxy)-1-(4-chlorophenyl)-3-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamate (**3f**).**



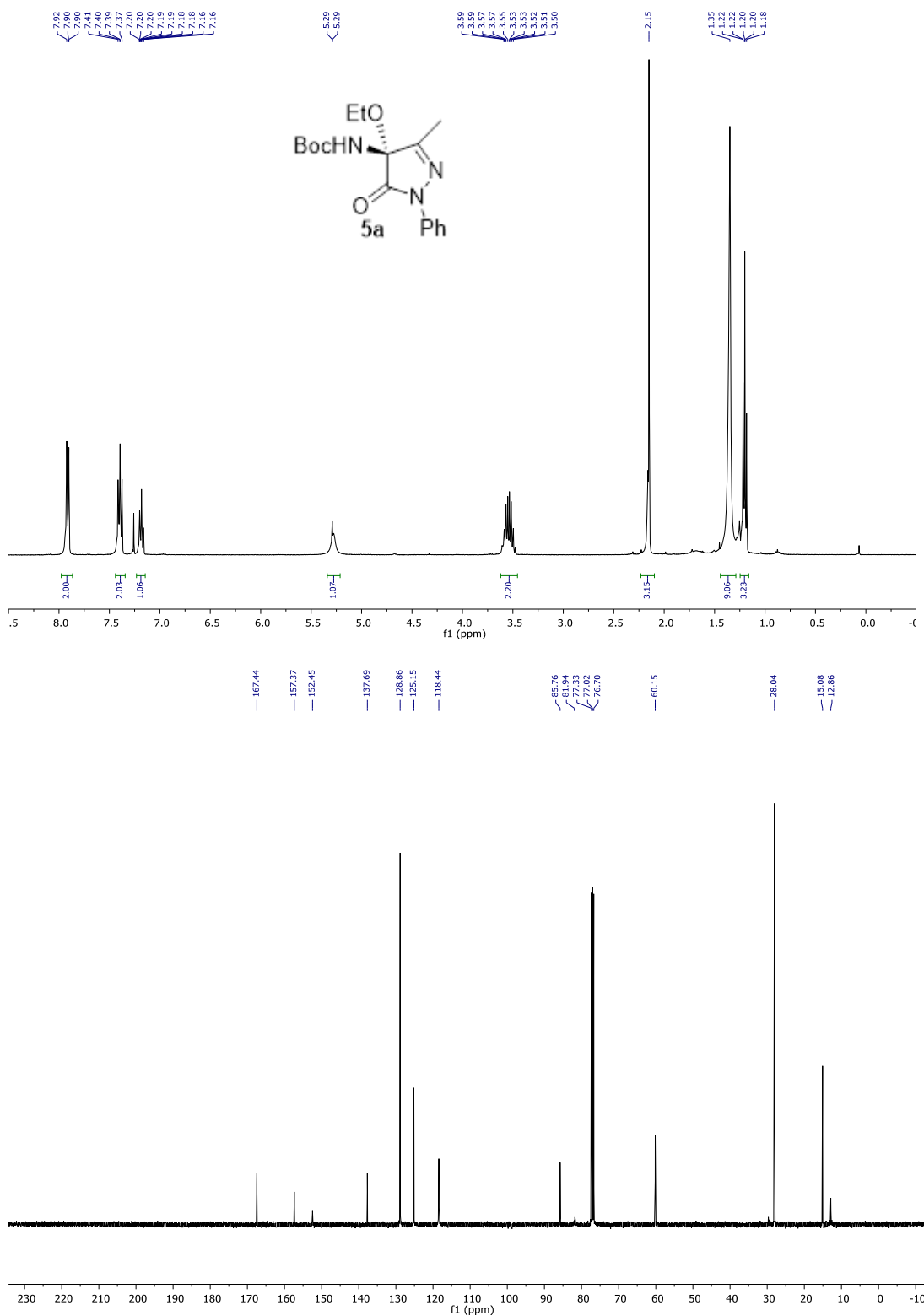
***tert*-Butyl (*R*)-(4-(benzyloxy)-3-methyl-5-oxo-1-(*p*-tolyl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamate (**3g**).**



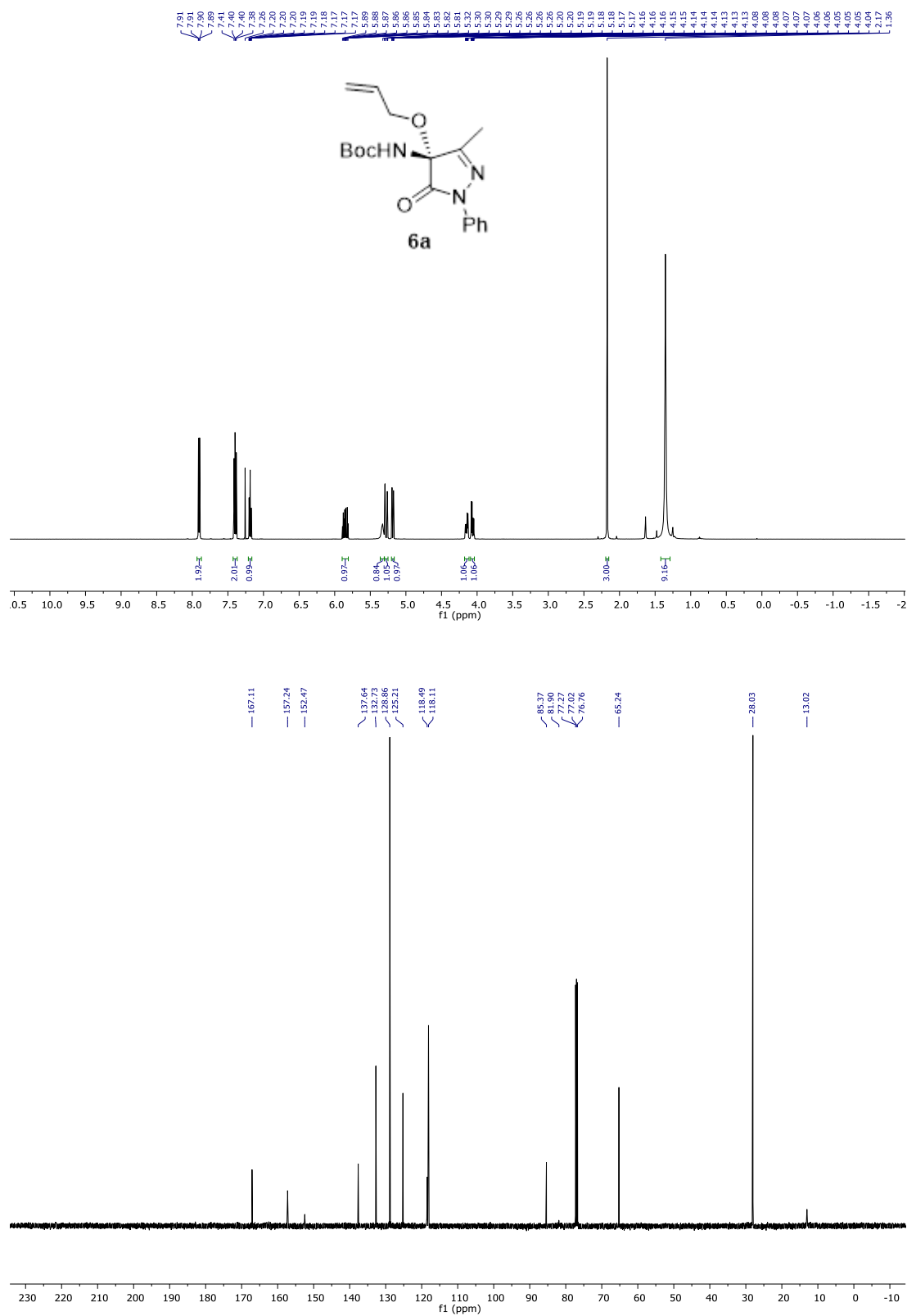
***tert*-Butyl (*R*)-(4-methoxy-3-methyl-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamate (**4a**).**



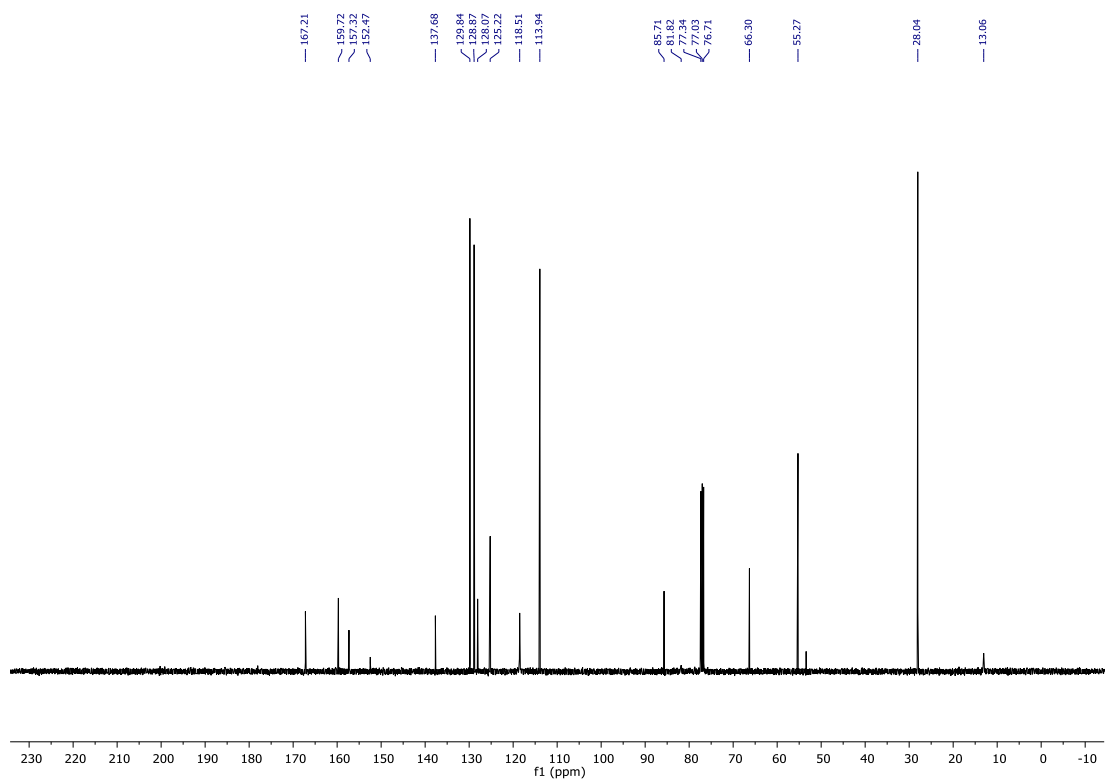
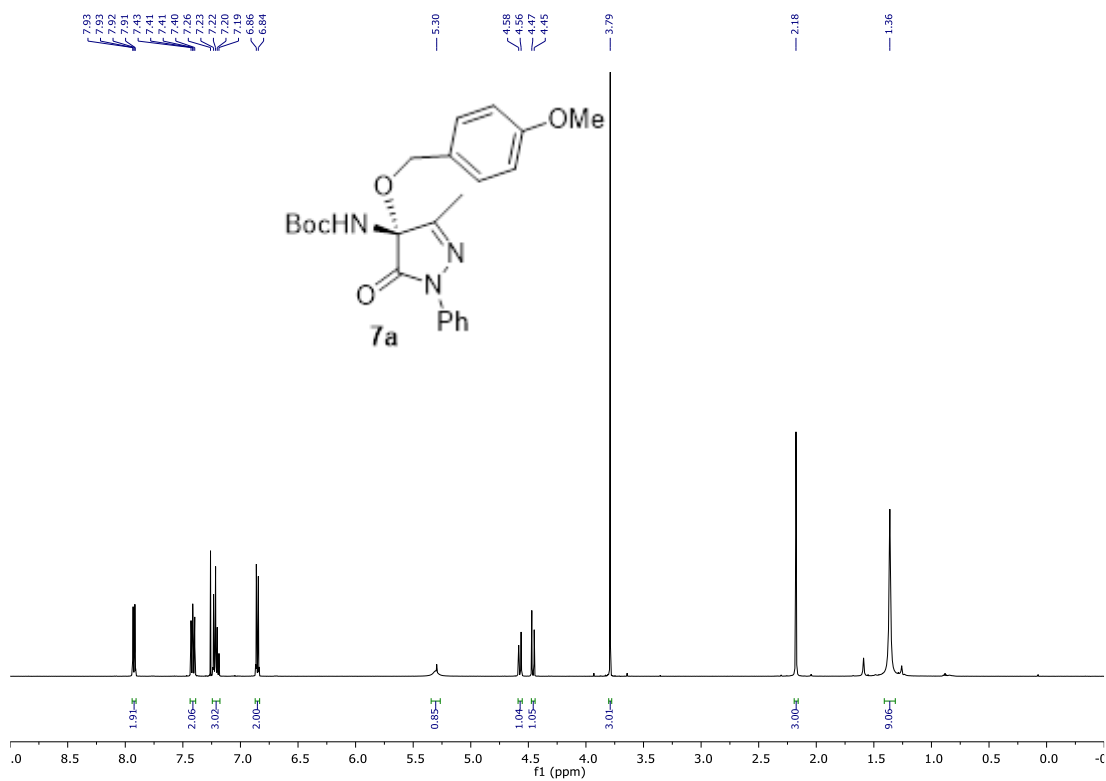
***tert*-Butyl (*R*)-(4-ethoxy-3-methyl-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamate (5a).**



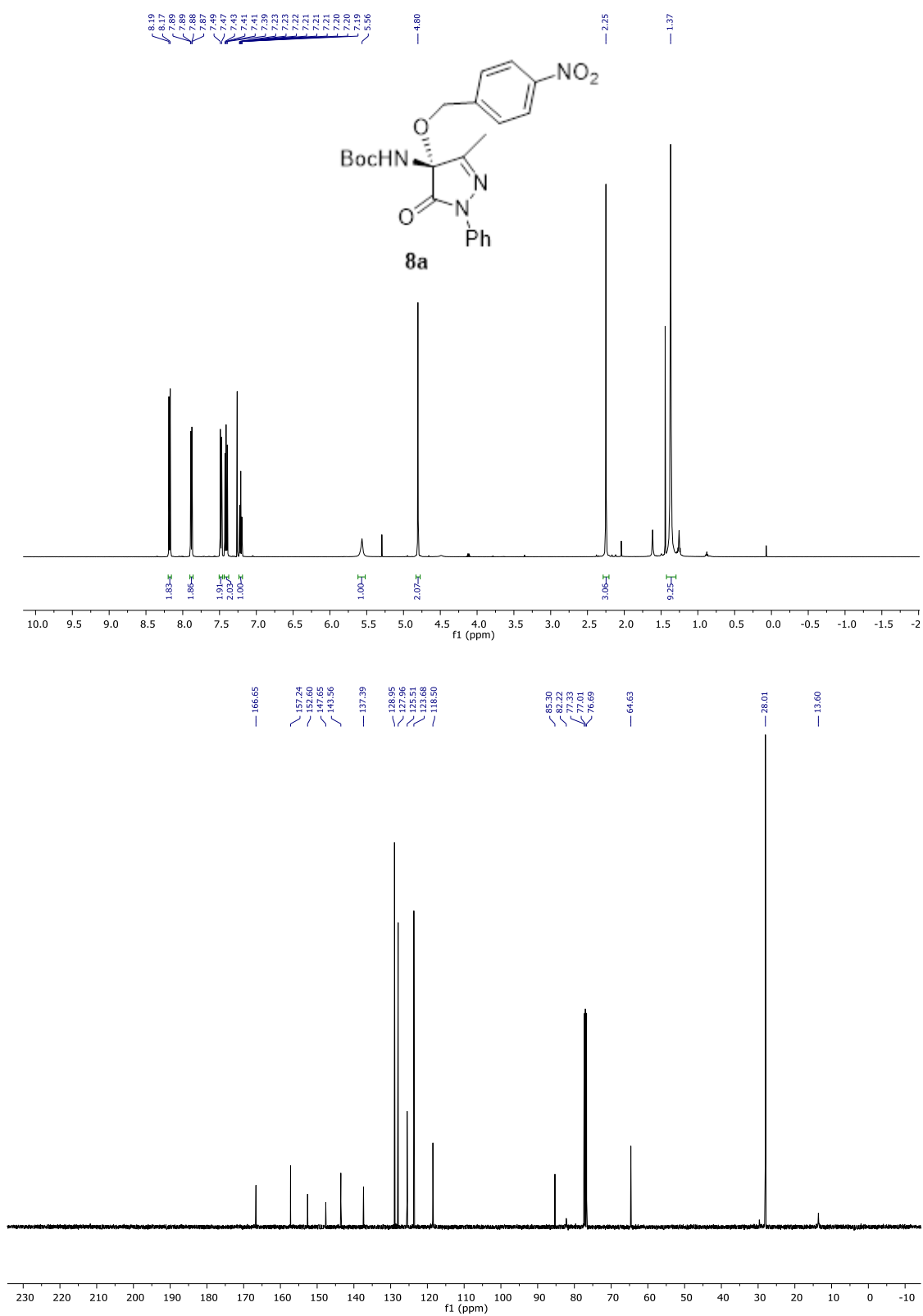
***tert*-Butyl (*R*)-(4-(allyloxy)-3-methyl-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamate (6a).**



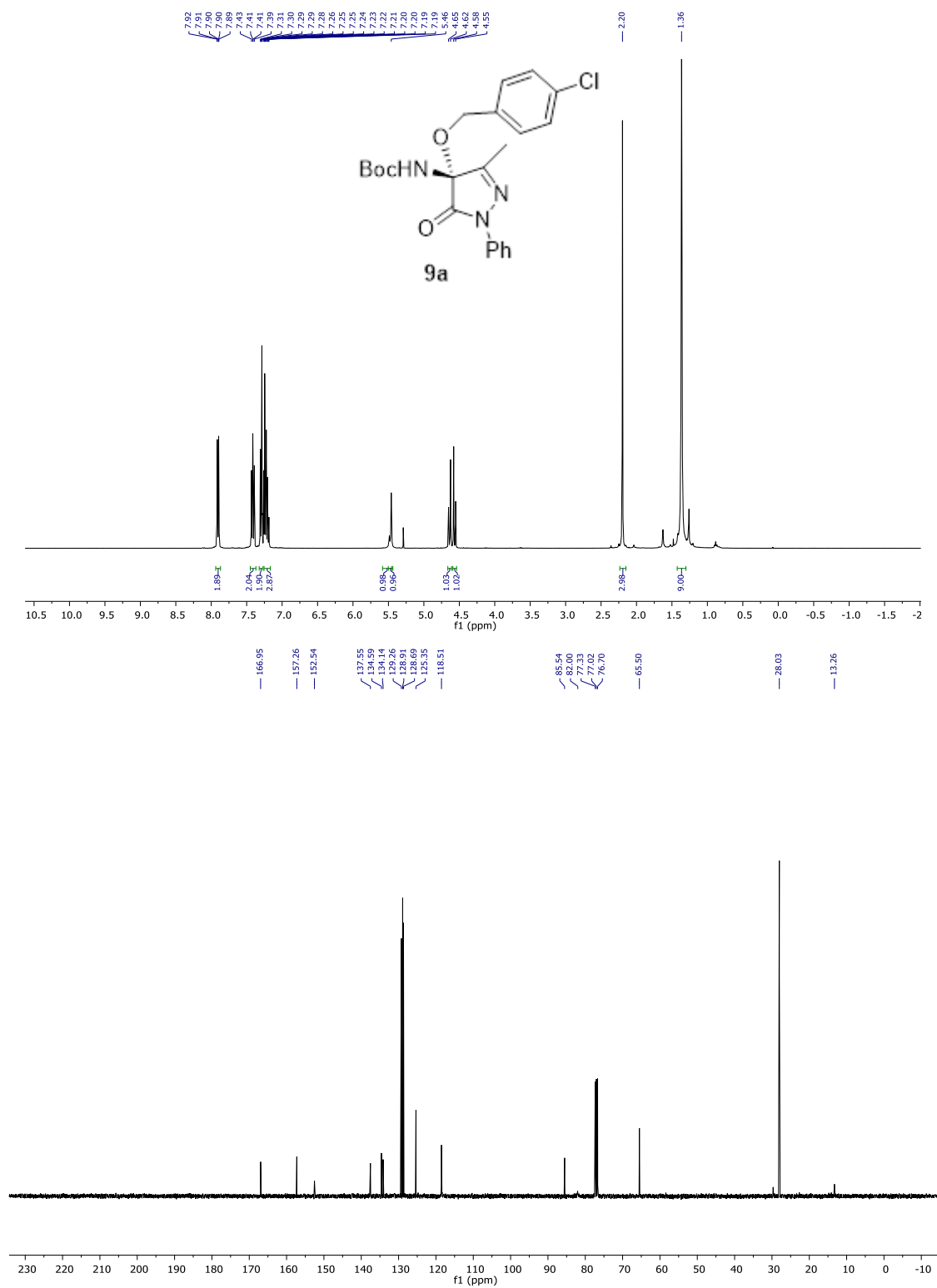
***tert*-Butyl (*R*)-(4-((4-methoxybenzyl)oxy)-3-methyl-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamate (**7a**).**



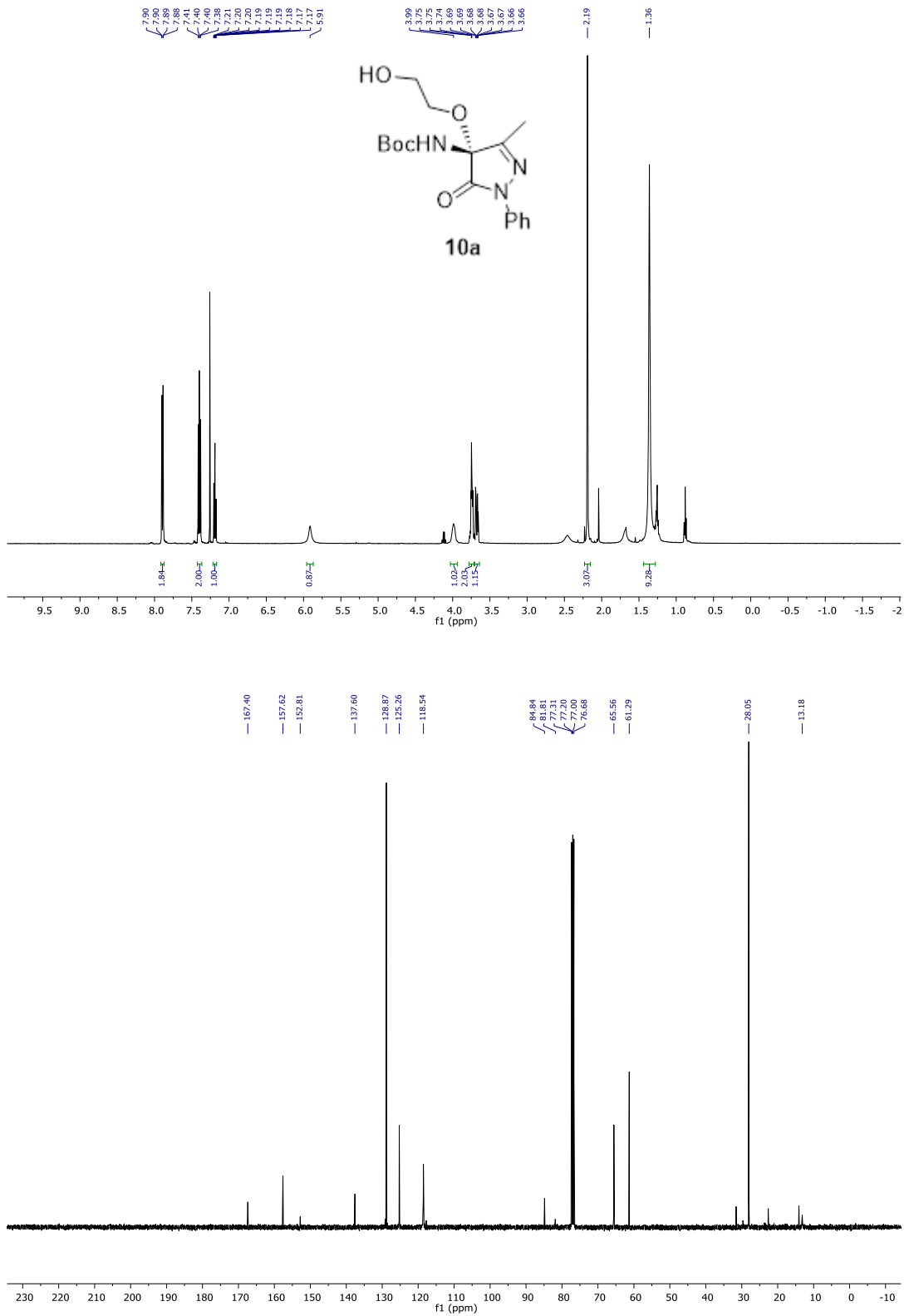
***tert*-Butyl (*R*)-(3-methyl-4-((4-nitrobenzyl)oxy)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamate (**8a**).**



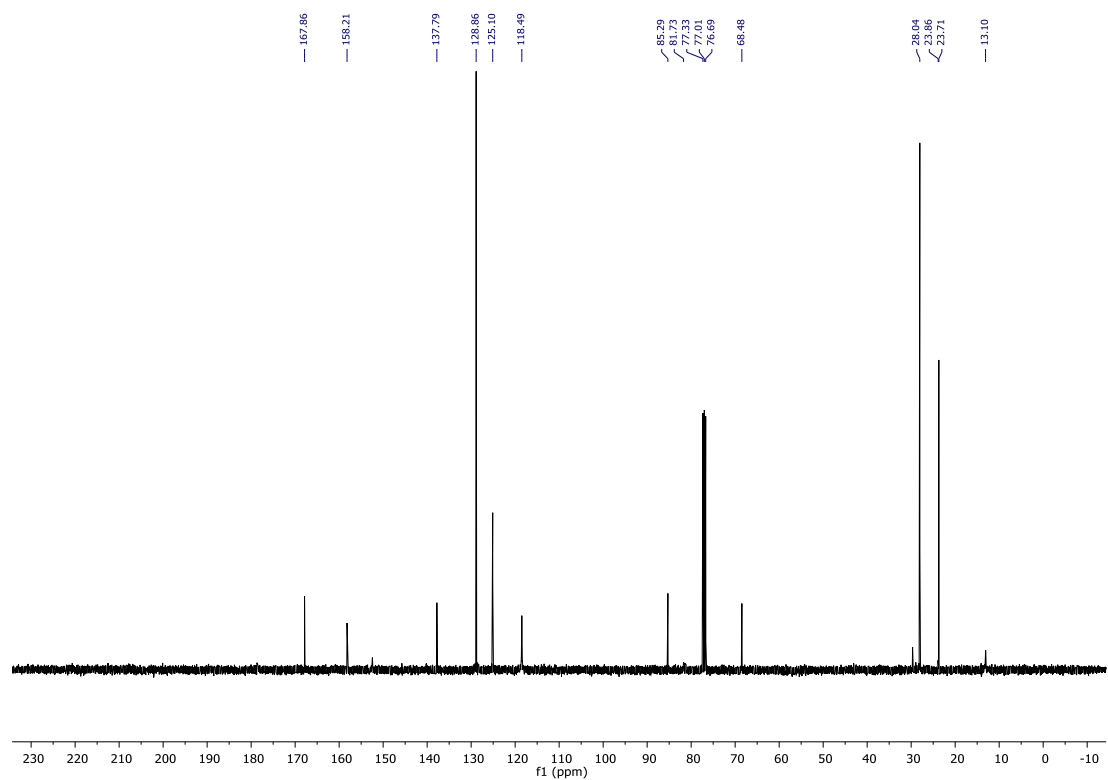
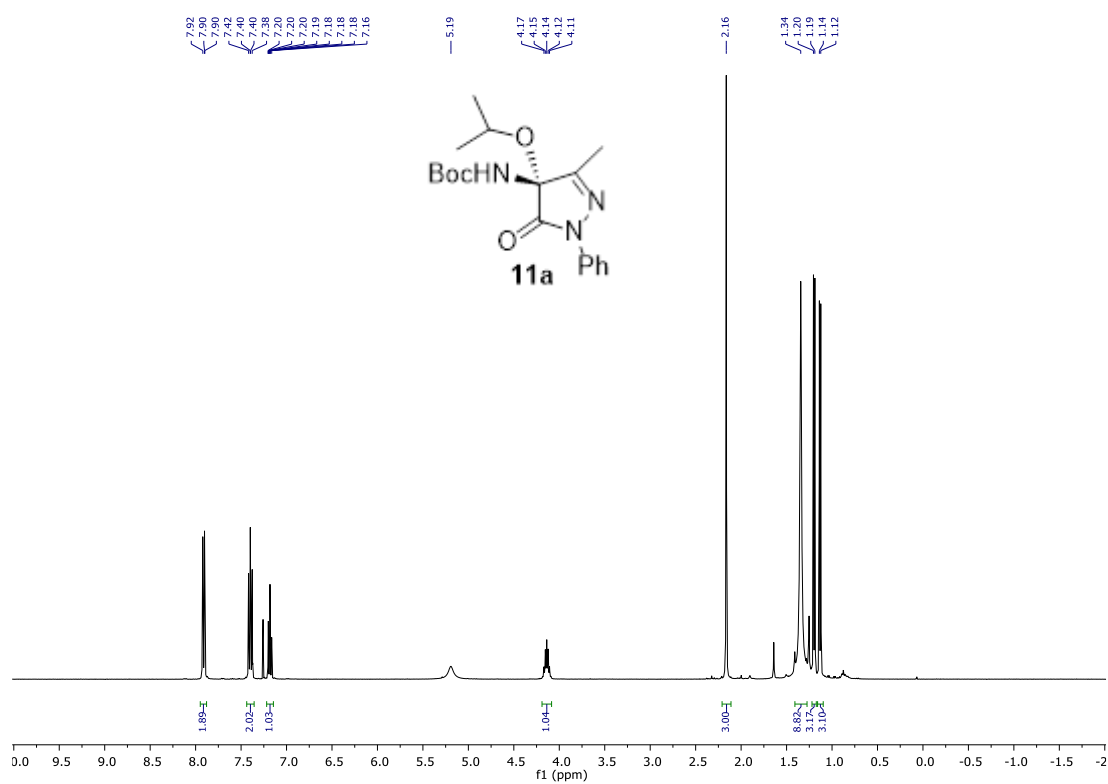
***tert*-Butyl (*R*)-(4-((4-chlorobenzyl)oxy)-3-methyl-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamate (9a).**



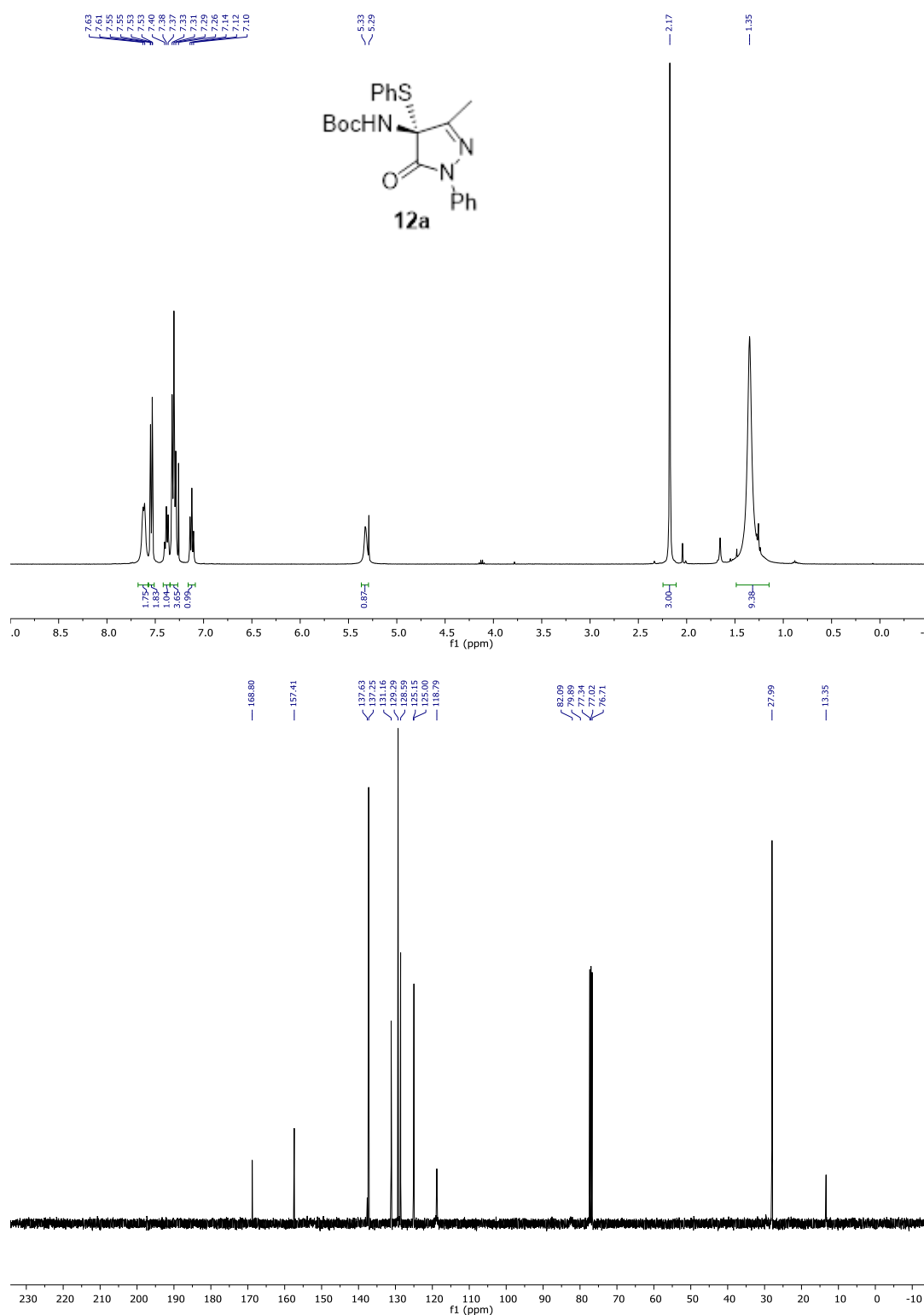
***tert*-Butyl (*R*)-(4-(2-hydroxyethoxy)-3-methyl-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamate (**10a**).**



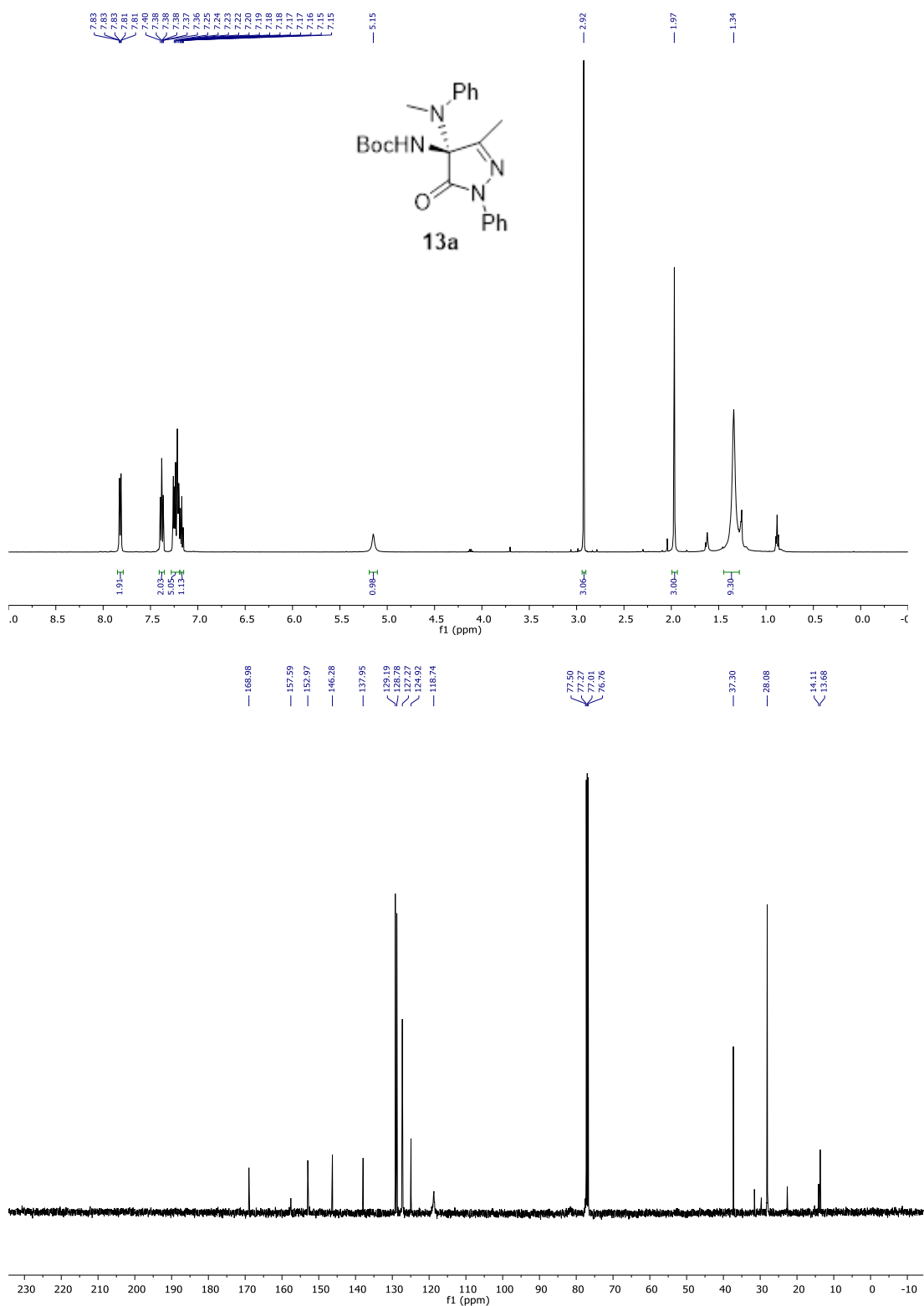
***tert*-Butyl (*R*)-(4-isopropoxy-3-methyl-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamate (11a).**



***tert*-Butyl (*R*)-(3-methyl-5-oxo-1-phenyl-4-(phenylthio)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamate (12a).**



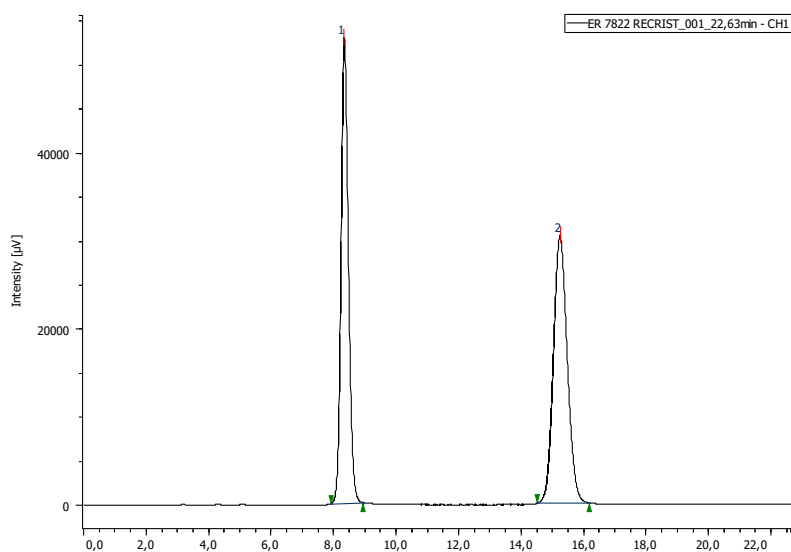
***tert*-Butyl (*R*)-(3-methyl-4-(methyl(phenyl)amino)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamate (13a).**



7.2. HPLC Profiles for New Compounds

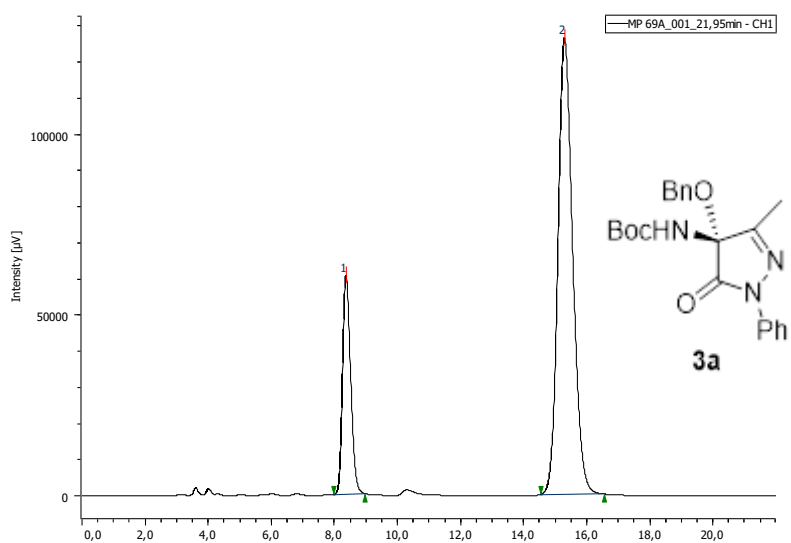
tert-Butyl (*R*)-(4-(benzyloxy)-3-methyl-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamate (**3a**).

Racemic compound

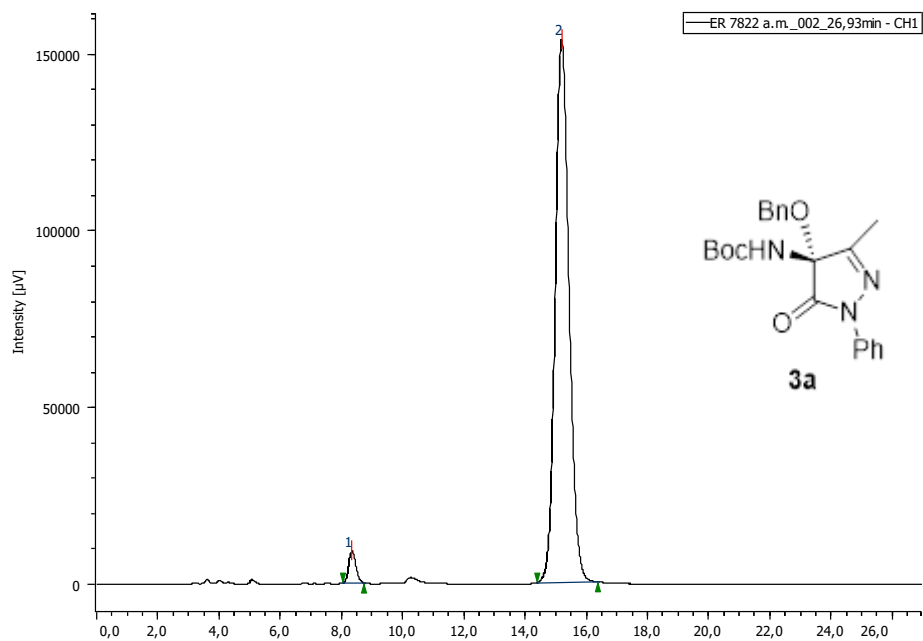


PeakNumber	tr	Area	Height	Area%	Height%	SymmetryFactor
1	8,333	876948	52745	48,472	63,495	1,148
2	15,225	932245	30324	51,528	36,505	1,093

HPLC Profile for **3a** compound. Table 3, Entry 1, er **79:21**.



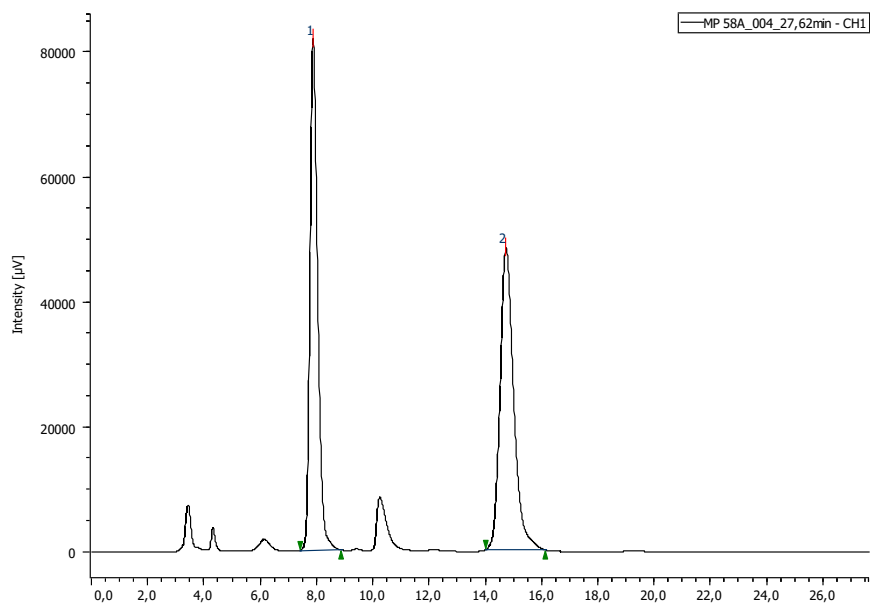
PeakNumber	tr	Area	Height	Area%	Height%	SymmetryFactor
1	8,367	1064667	60415	20,579	32,418	1,210
2	15,275	4108786	125950	79,421	67,582	1,191



PeakNumber	t _R	Area	Height	Area%	Height%	SymmetryFactor
1	8,333	145572	8995	2,934	5,546	1,149
2	15,175	4816077	153179	97,066	94,454	1,129

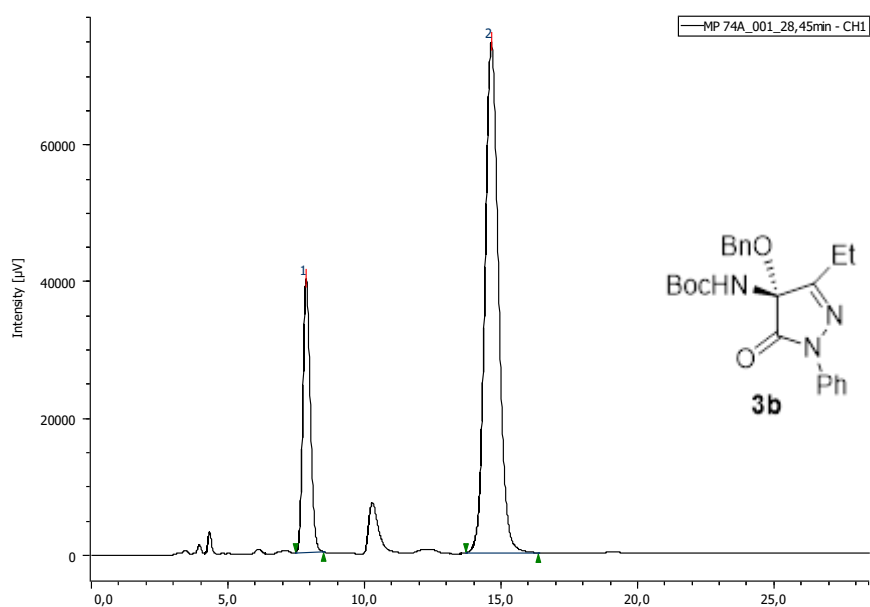
***tert*-Butyl (*R*)-(4-(benzyloxy)-3-ethyl-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)
carbamate (**3b**).**

Racemic Compound



PeakNumber	tr	Area	Height	Area%	Height%	SymmetryFactor
1	7,867	1571549	81742	49,304	62,908	1,352
2	14,717	1615892	48196	50,696	37,092	1,302

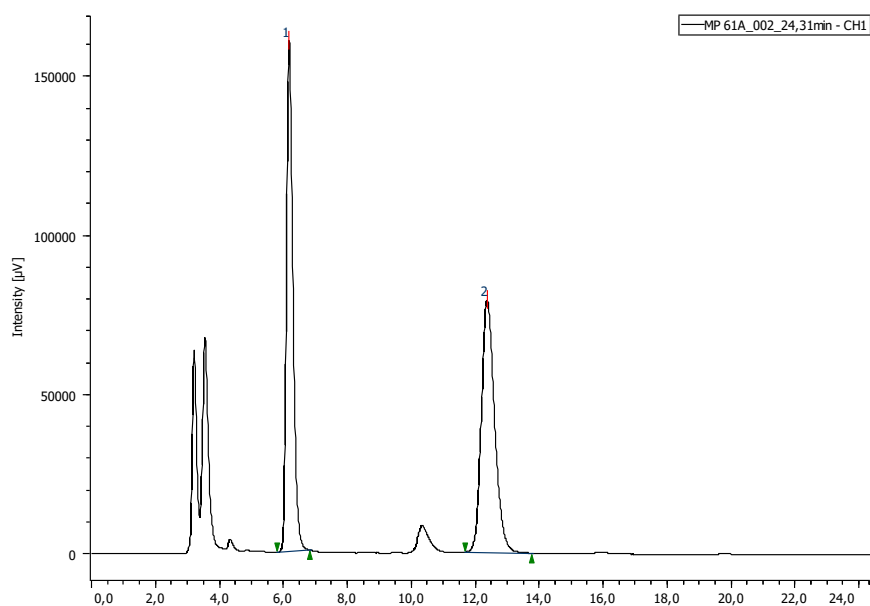
HPLC Profile for **3b** compound. Table 3, Entry 2, er **77:23**.



PeakNumber	tr	Area	Height	Area%	Height%	SymmetryFactor
1	7,858	756900	39846	22,789	34,848	1,186
2	14,625	2564378	74497	77,211	65,152	1,114

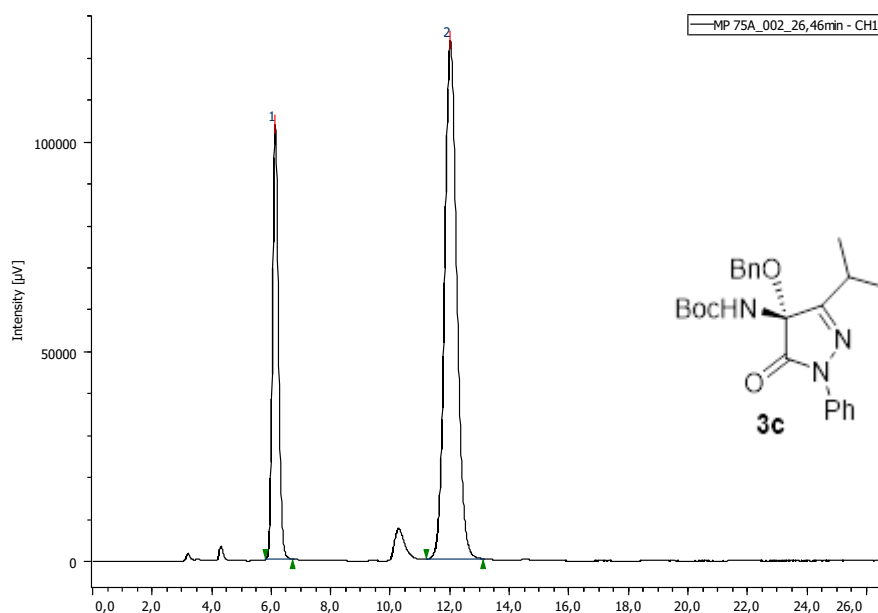
***tert*-Butyl (*R*)-(4-(benzyloxy)-3-isopropyl-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamate (**3c**).**

Racemic Compound



PeakNumber	tr	Area	Height	Area%	Height%	SymmetryFactor
1	6,175	2238688	160058	49,479	66,888	1,331
2	12,358	2285872	79234	50,521	33,112	1,231

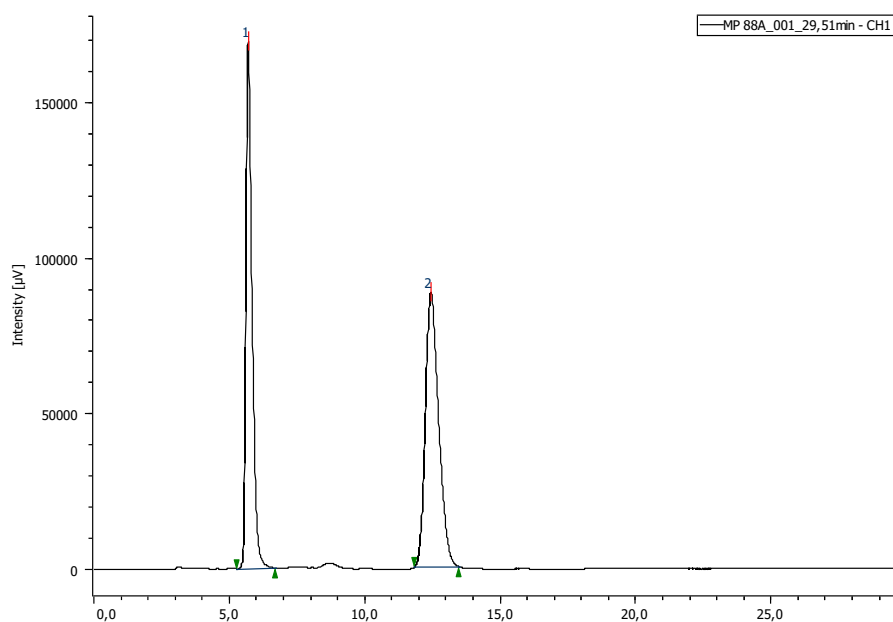
HPLC Profile for 3c compound. Table 3, Entry 3, er 71:29.



PeakNumber	tr	Area	Height	Area%	Height%	SymmetryFactor
1	6,125	1434589	103414	29,079	45,609	1,158
2	12,008	3498810	123326	70,921	54,391	1,100

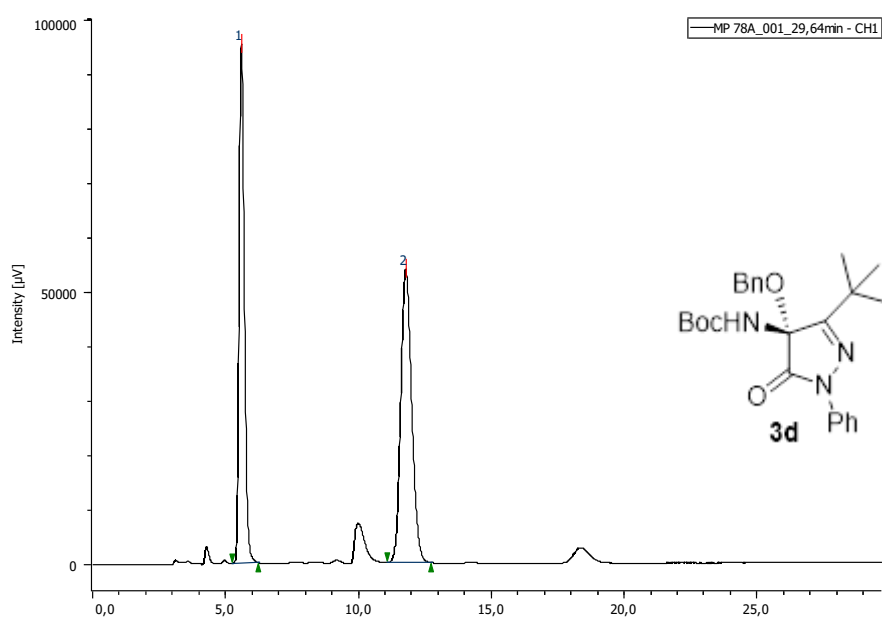
***tert*-Butyl (*R*)-(4-(benzyloxy)-3-(*tert*-butyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamate (**3d**).**

Racemic Compound



PeakNumber	tr	Area	Height	Area%	Height%	SymmetryFactor
1	5,692	2652507	169071	47,024	65,750	1,517
2	12,433	2988192	88072	52,976	34,250	1,276

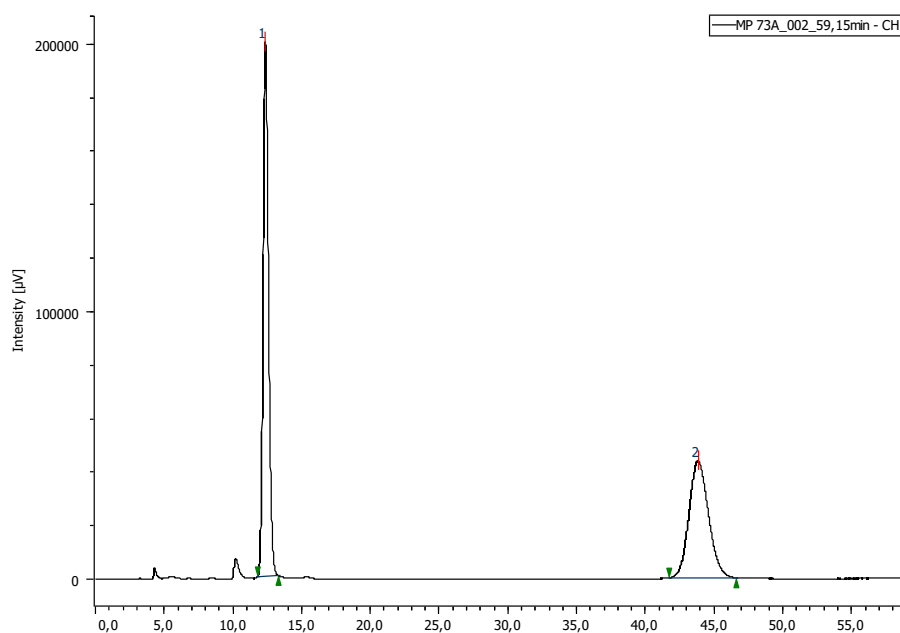
HPLC Profile for 3d compound. Table 3, Entry 4, er 54:46.



PeakNumber	tr	Area	Height	Area%	Height%	SymmetryFactor
1	5,583	1294856	95194	45,649	63,902	1,329
2	11,767	1541667	53775	54,351	36,098	1,160

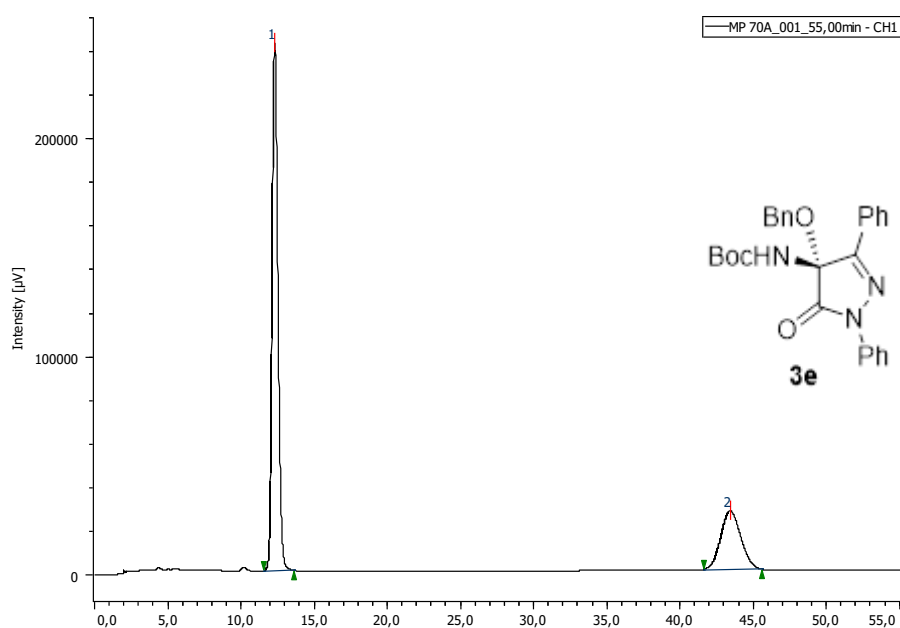
***tert*-Butyl (*R*)-(4-(benzyloxy)-5-oxo-1,3-diphenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamate (**3e**).**

Racemic Compound



PeakNumber	<i>t_r</i>	Area	Height	Area%	Height%	SymmetryFactor
1	12,358	5453298	199300	55,942	82,021	1,517
2	43,767	4294831	43686	44,058	17,979	1,276

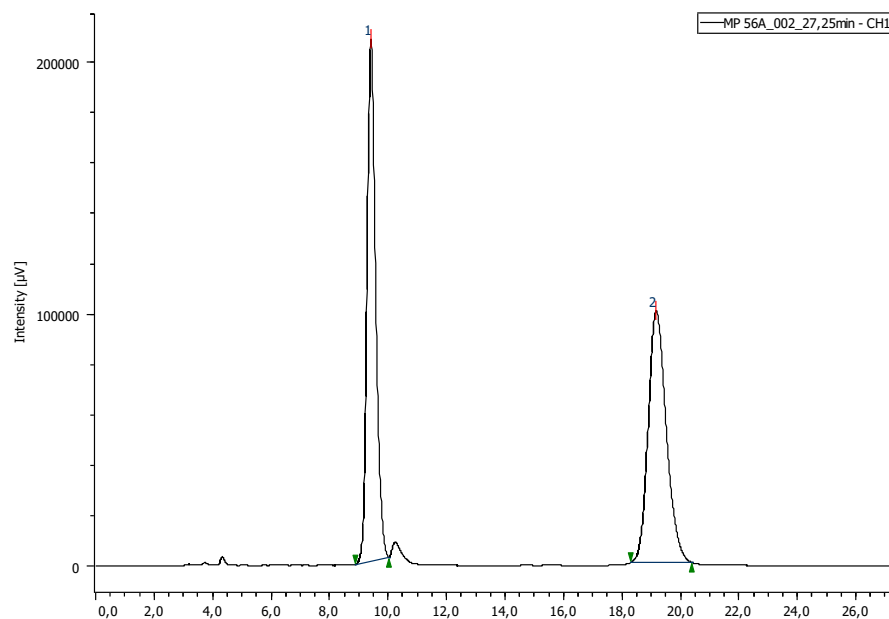
HPLC Profile for **3e compound. Table 3, Entry 5, er 72:28.**



PeakNumber	<i>t_r</i>	Area	Height	Area%	Height%	SymmetryFactor
1	12,292	6577074	241596	72,018	90,012	1,200
2	43,358	2555405	26808	27,982	9,988	1,110

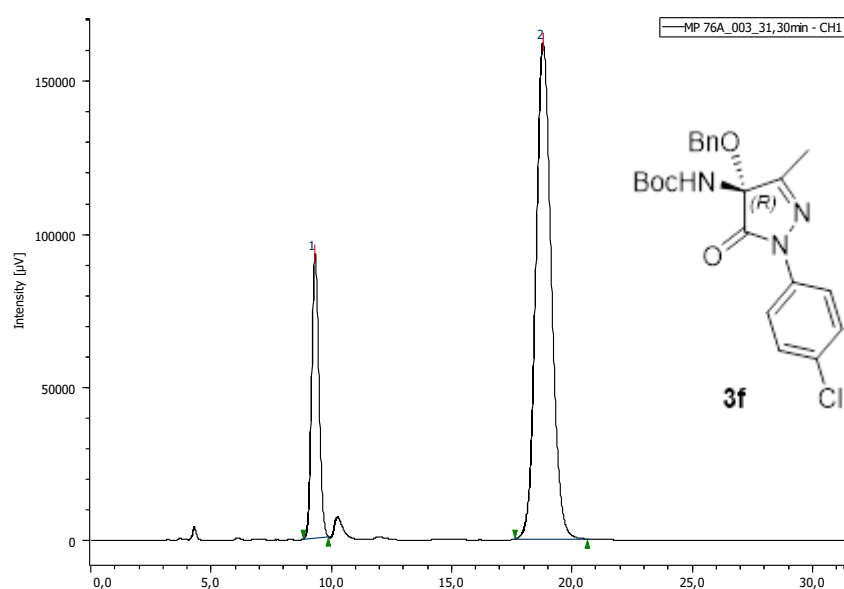
***tert*-Butyl (*R*)-(4-(benzyloxy)-1-(4-chlorophenyl)-3-methyl-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamate (**3f**).**

Racemic Compound

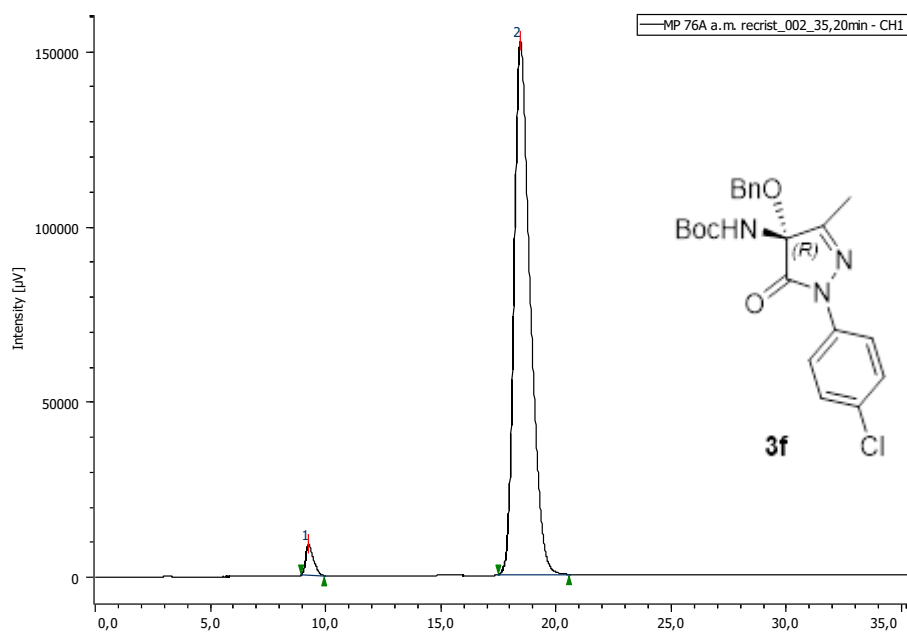


PeakNumber	tr	Area	Height	Area%	Height%	SymmetryFactor
1	9,400	4219604	206828	49,616	67,434	1,227
2	19,150	4284997	99886	50,384	32,566	1,194

HPLC Profile for **3f** compound. Table 3, Entry 8, er **79:21**.



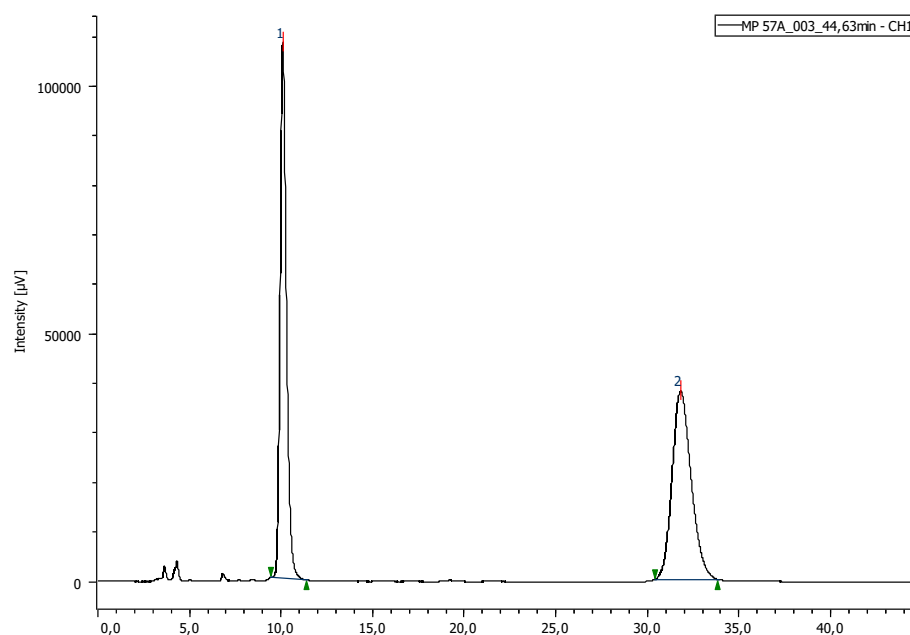
PeakNumber	tr	Area	Height	Area%	Height%	SymmetryFactor
1	9,317	1938604	92689	21,144	36,412	1,100
2	18,775	7229784	161864	78,856	63,588	1,119



PeakNumber	t_R	Area	Height	Area%	Height%	SymmetryFactor
1	9,258	206594	8822	2,722	5,489	1,438
2	18,433	7381793	151910	97,278	94,511	1,363

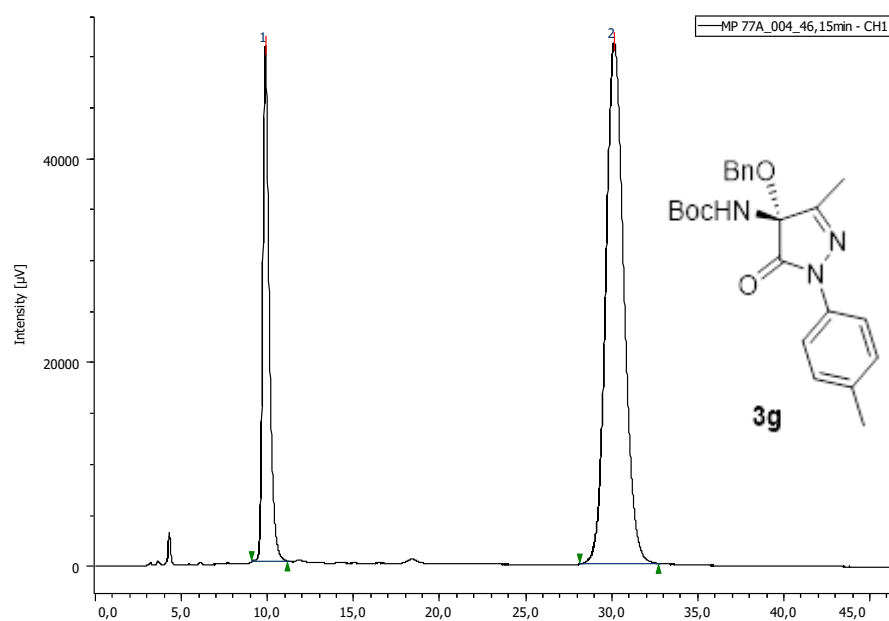
***tert*-Butyl (*R*)-(4-(benzyloxy)-3-methyl-5-oxo-1-(*p*-tolyl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamate (**3g**).**

Racemic Compound

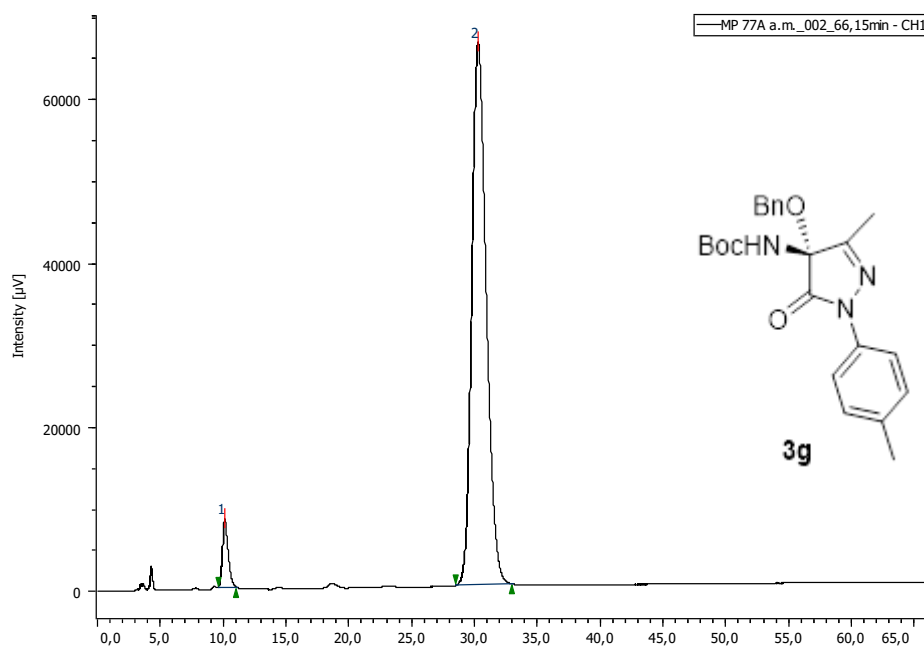


PeakNumber	tr	Area	Height	Area%	Height%	SymmetryFactor
1	10,083	2564173	108036	48,307	74,017	1,304
2	31,767	2743918	37925	51,693	25,983	1,200

HPLC Profile for **3g compound. Table 3, Entry 9, er **74:26**.**



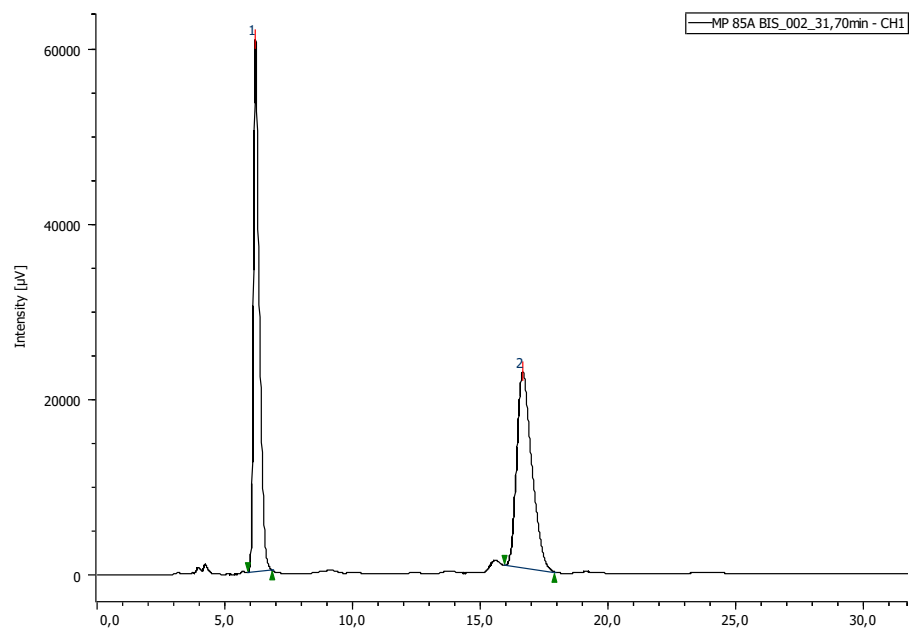
PeakNumber	tr	Area	Height	Area%	Height%	SymmetryFactor
1	9,867	1307470	50483	25,973	49,717	1,422
2	30,117	3726546	51057	74,027	50,283	1,109



PeakNumber	tr	Area	Height	Area%	Height%	SymmetryFactor
1	10,117	253743	8301	4,596	11,162	1,298
2	30,258	5266973	66067	95,404	88,838	1,220

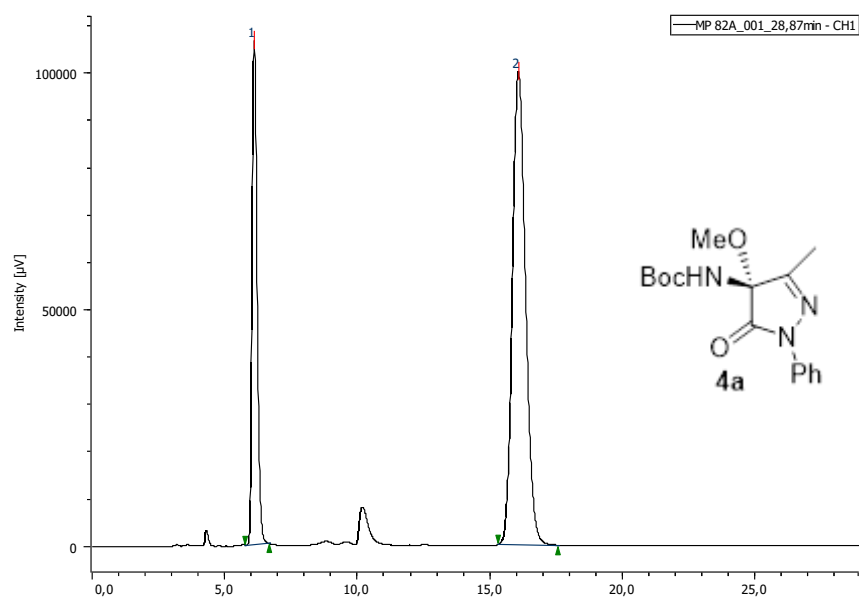
***tert*-Butyl (*R*)-(4-methoxy-3-methyl-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamate (4a).**

Racemic Compound



PeakNumber	tr	Area	Height	Area%	Height%	SymmetryFactor
1	6,200	955760	60666	50,963	73,047	1,538
2	16,650	919623	22385	49,037	26,953	1,349

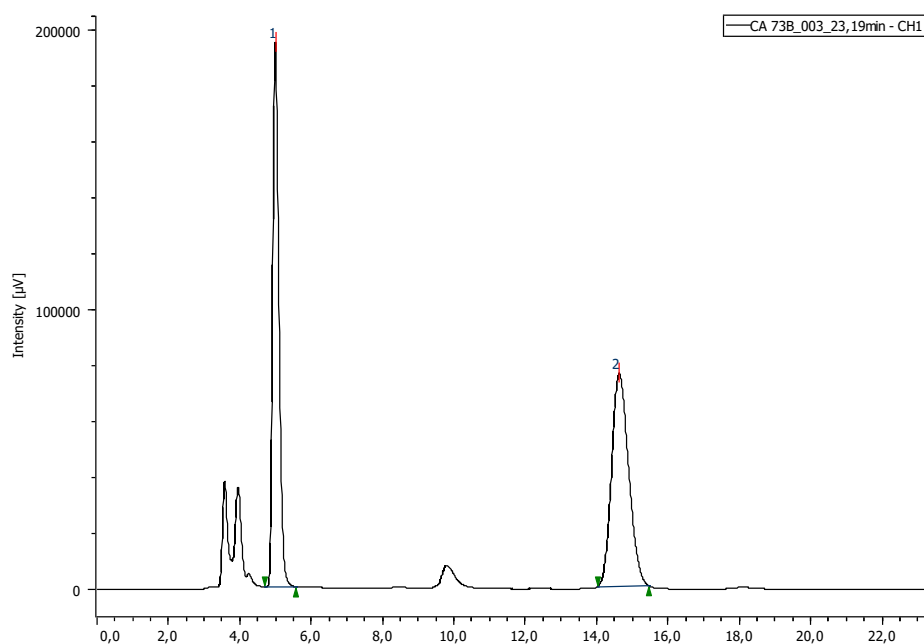
HPLC Profile for 4a compound. Table 4, Entry 1, er 71:29.



PeakNumber	tr	Area	Height	Area%	Height%	SymmetryFactor
1	6,108	1399770	106231	28,939	51,539	1,268
2	16,058	3437200	99887	71,061	48,461	1,164

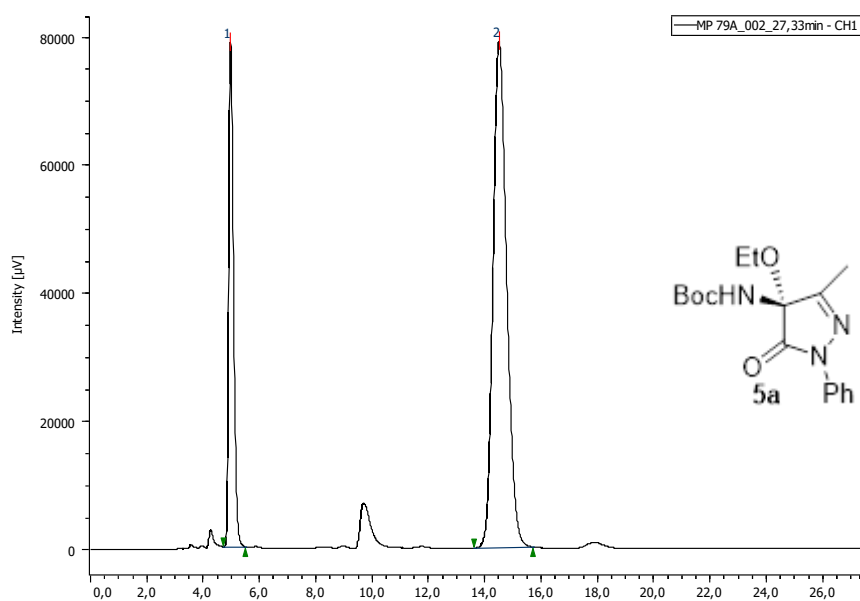
***tert*-Butyl (*R*)-(4-ethoxy-3-methyl-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamate (**5a**).**

Racemic Compound



PeakNumber	t_R	Area	Height	Area%	Height%	SymmetryFactor
1	4,992	2344264	194339	48,172	71,883	1,299
2	14,608	2522231	76015	51,828	28,117	1,198

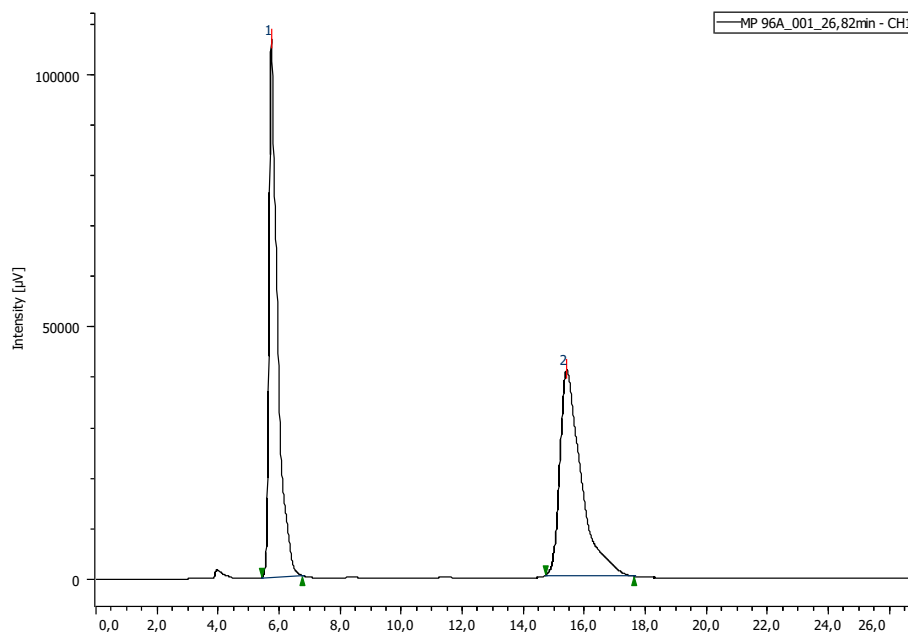
HPLC Profile for 5a compound. Table 4, Entry 2, er 74:26.



PeakNumber	t_R	Area	Height	Area%	Height%	SymmetryFactor
1	4,975	932980	78527	26,048	49,884	1,325
2	14,492	2648761	78892	73,952	50,116	1,191

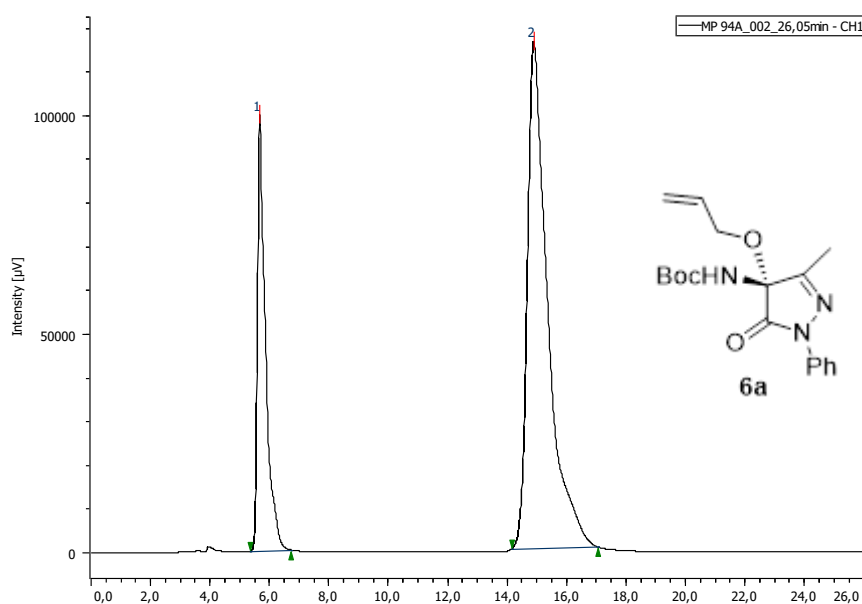
***tert*-Butyl (*R*)-(4-(allyloxy)-3-methyl-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamate (6a).**

Racemic Compound

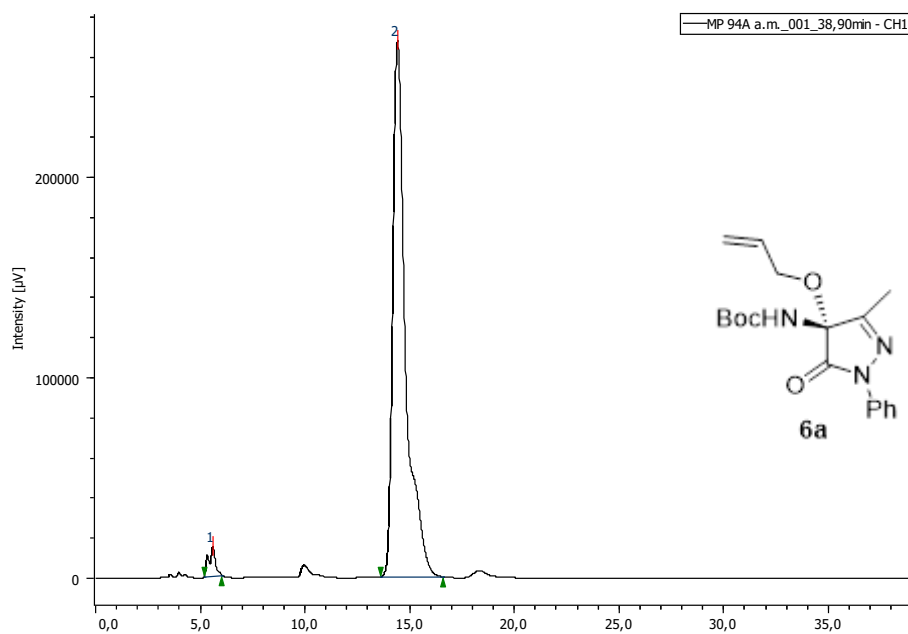


PeakNumber	tr	Area	Height	Area%	Height%	SymmetryFactor
1	5,742	2012081	106383	50,535	72,343	2,285
2	15,408	1969498	40670	49,465	27,657	2,023

HPLC Profile for 6a compound. Table 4, Entry 3, er 75:25.



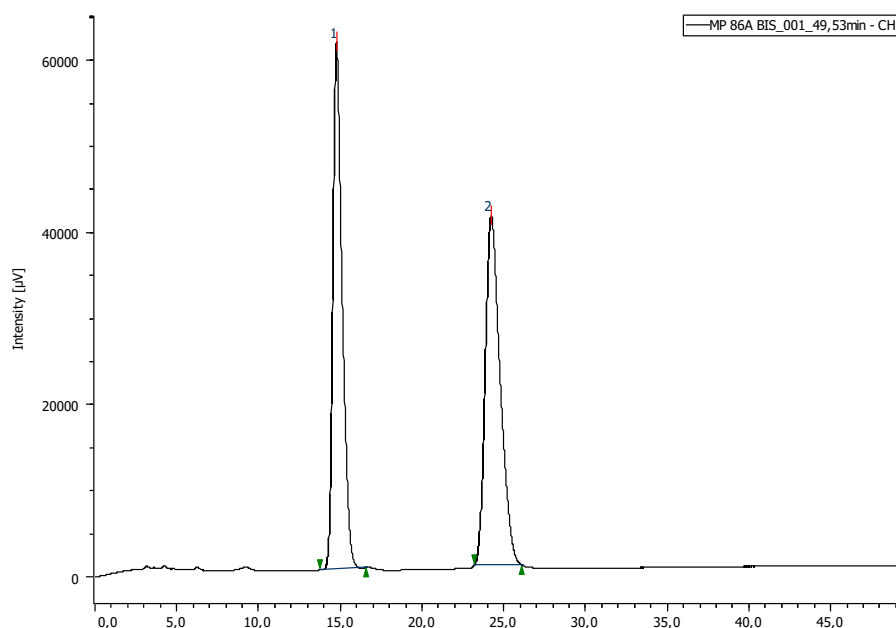
PeakNumber	tr	Area	Height	Area%	Height%	SymmetryFactor
1	5,667	1863865	99584	25,324	46,252	2,282
2	14,875	5496197	115724	74,676	53,748	2,058



PeakNumber	tr	Area	Height	Area%	Height%	SymmetryFactor
1	5,592	329765	14561	2,817	5,167	0,982
2	14,400	11376729	267250	97,183	94,833	1,886

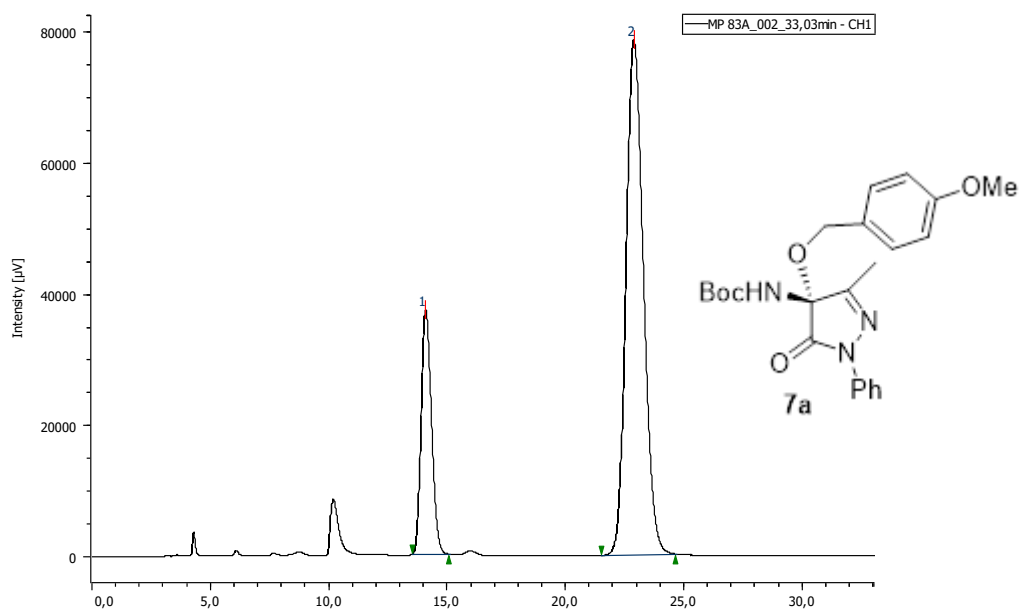
***tert*-Butyl (*R*)-(4-((4-methoxybenzyl)oxy)-3-methyl-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamate (**7a**).**

Racemic Compound



PeakNumber	tr	Area	Height	Area%	Height%	SymmetryFactor
1	14,750	2396576	61130	48,318	60,135	1,413
2	24,208	2563416	40524	51,682	39,865	1,346

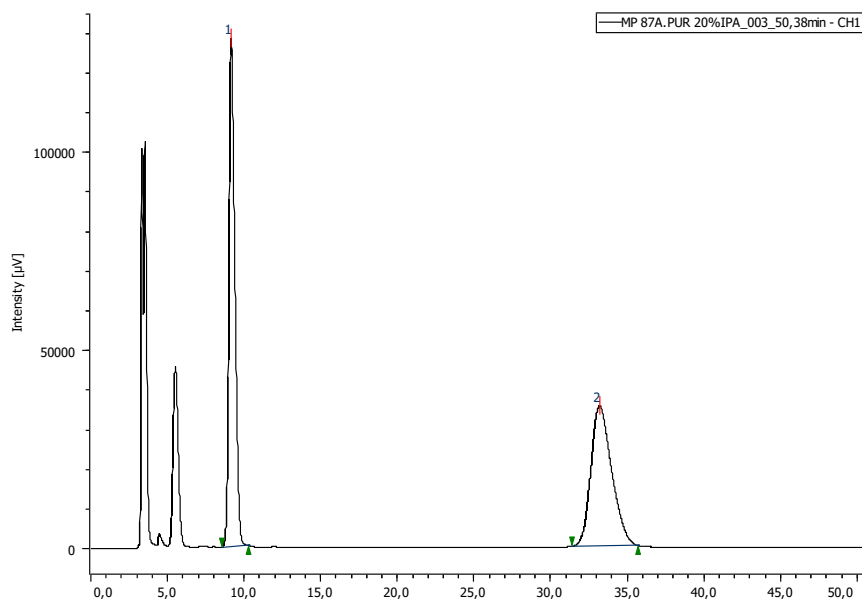
HPLC Profile for 7a compound. Table 4, Entry 4, er 78:22.



PeakNumber	tr	Area	Height	Area%	Height%	SymmetryFactor
1	14,083	1125418	37143	21,977	32,184	1,199
2	22,867	3995479	78264	78,023	67,816	1,169

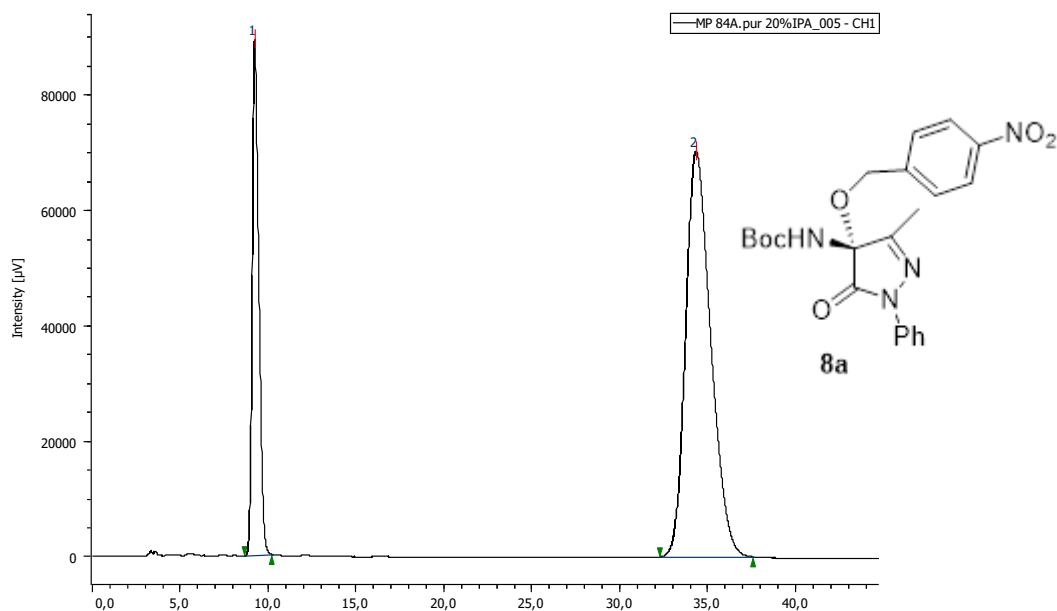
***tert*-Butyl (*R*)-(3-methyl-4-((4-nitrobenzyl)oxy)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamate (**8a**).**

Racemic Compound



PeakNumber	tr	Area	Height	Area%	Height%	SymmetryFactor
1	9,150	3405738	127900	50,569	78,382	1,340
2	33,150	3329050	35276	49,431	21,618	1,271

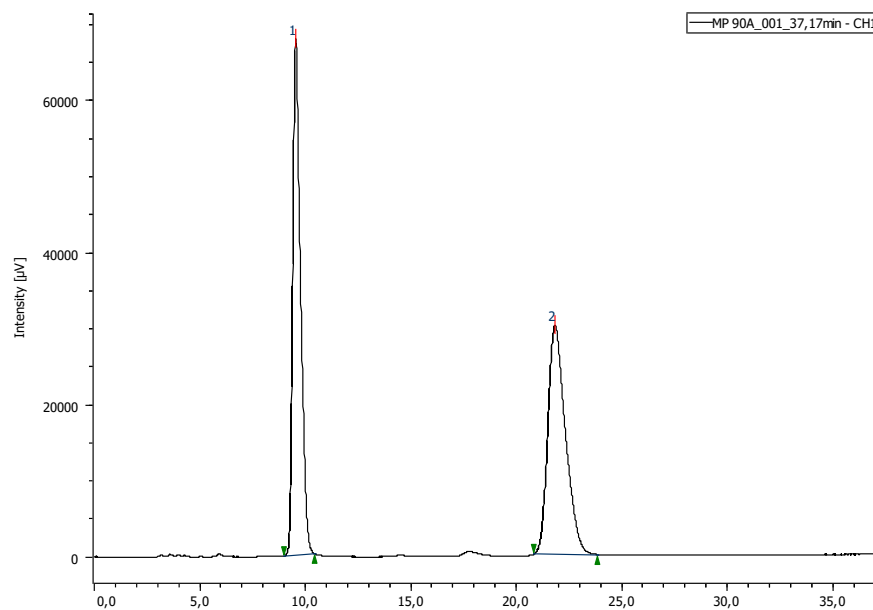
HPLC Profile for **8a** compound. Table 4, Entry 5, er **75:25**.



PeakNumber	tr	Area	Height	Area%	Height%	SymmetryFactor
1	9,225	2317527	89265	25,018	55,967	1,366
2	34,300	6945832	70232	74,982	44,033	1,267

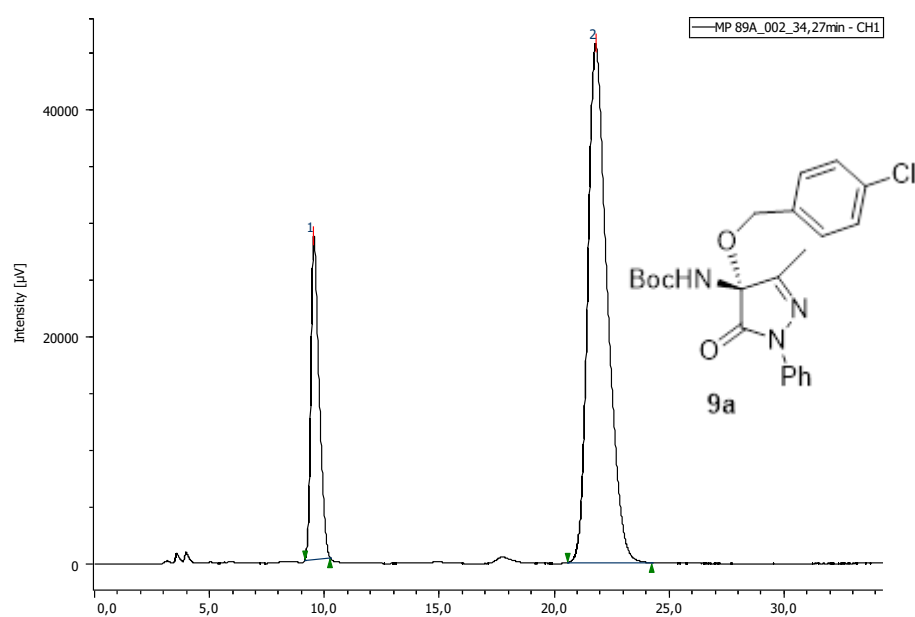
***tert*-Butyl (*R*)-(4-((4-chlorobenzyl)oxy)-3-methyl-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamate (**9a**).**

Racemic Compound



PeakNumber	tr	Area	Height	Area%	Height%	SymmetryFactor
1	9,542	1727627	67774	49,773	69,247	1,415
2	21,808	1743356	30099	50,227	30,753	1,344

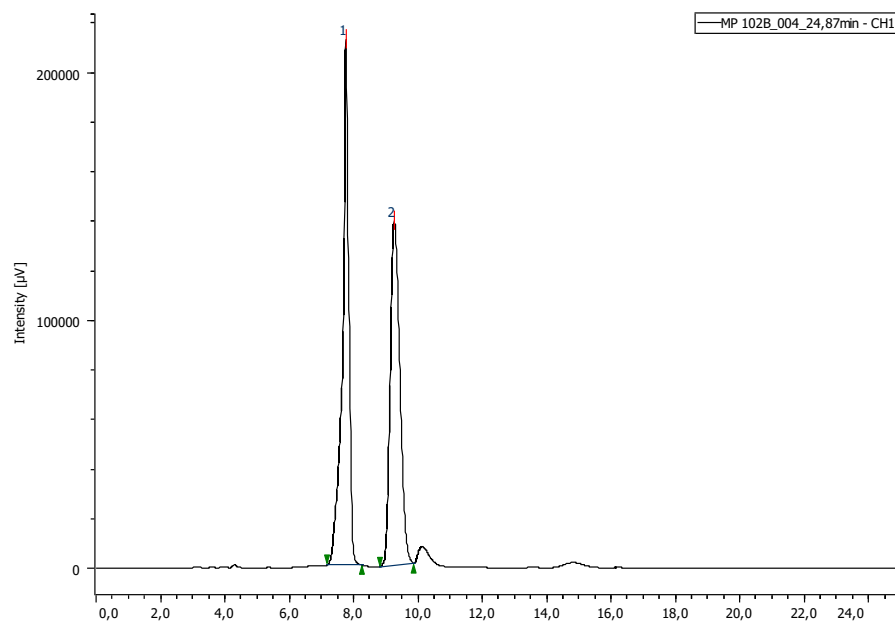
HPLC Profile for 9a compound. Table 4, Entry 6, er 79:21.



PeakNumber	tr	Area	Height	Area%	Height%	SymmetryFactor
1	9,533	706084	28403	20,857	38,404	1,440
2	21,775	2679291	45556	79,143	61,596	1,347

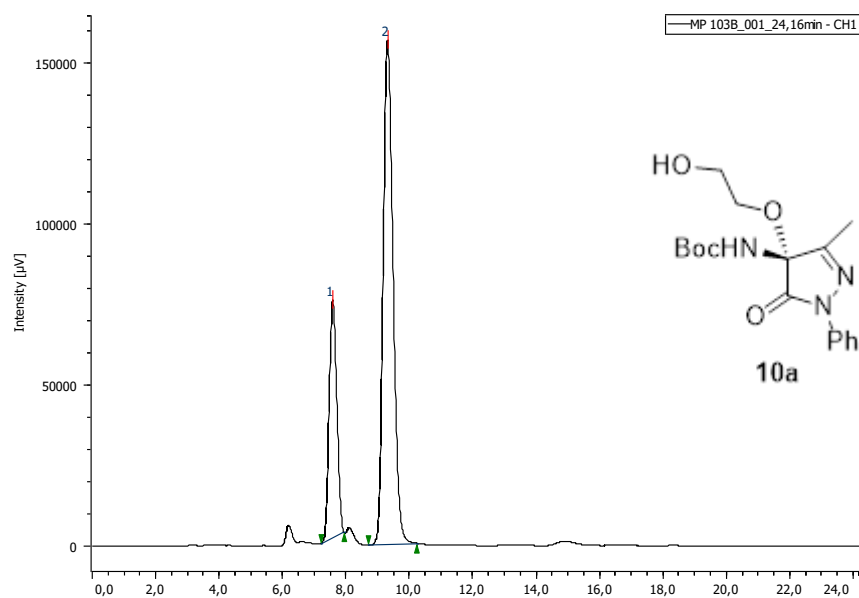
***tert*-Butyl (*R*)-(4-(2-hydroxyethoxy)-3-methyl-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamate (10a).**

Racemic Compound



PeakNumber	tr	Area	Height	Area%	Height%	SymmetryFactor
1	7,750	2892821	211635	49,950	60,469	0,771
2	9,250	2898629	138357	50,050	39,531	1,252

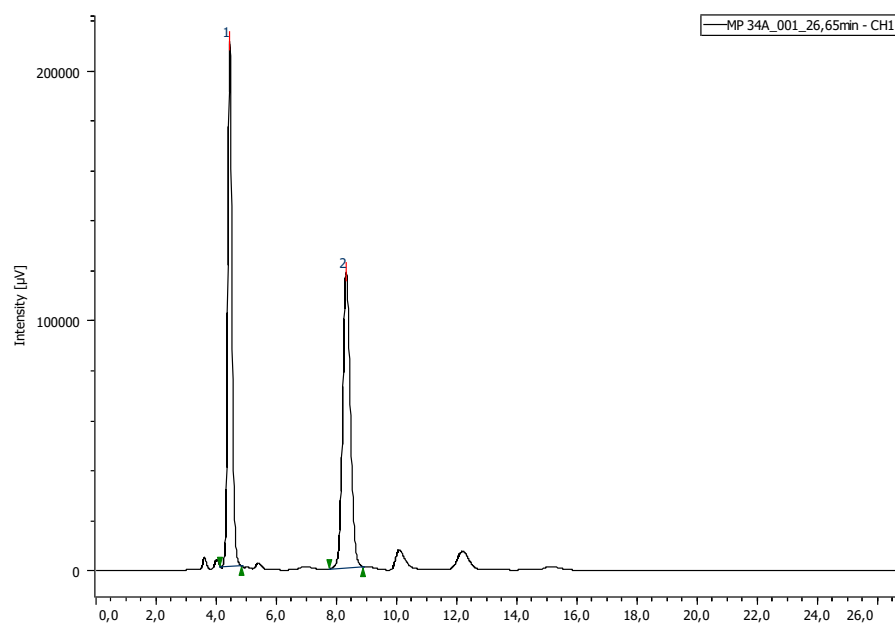
HPLC Profile for 10a compound. Table 4, Entry 8, er 73:27.



PeakNumber	tr	Area	Height	Area%	Height%	SymmetryFactor
1	7,575	1233006	73622	26,683	32,010	1,100
2	9,300	3387874	156373	73,317	67,990	1,223

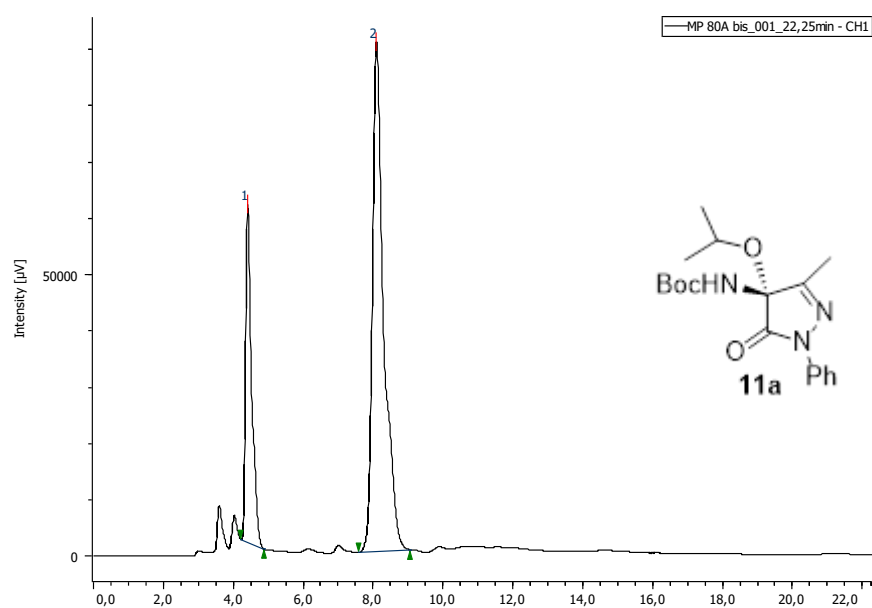
***tert*-Butyl (*R*)-(4-isopropoxy-3-methyl-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamate (11a).**

Racemic Compound



PeakNumber	tr	Area	Height	Area%	Height%	SymmetryFactor
1	4,442	2034334	209980	49,088	63,976	1,159
2	8,317	2109967	118236	50,912	36,024	1,110

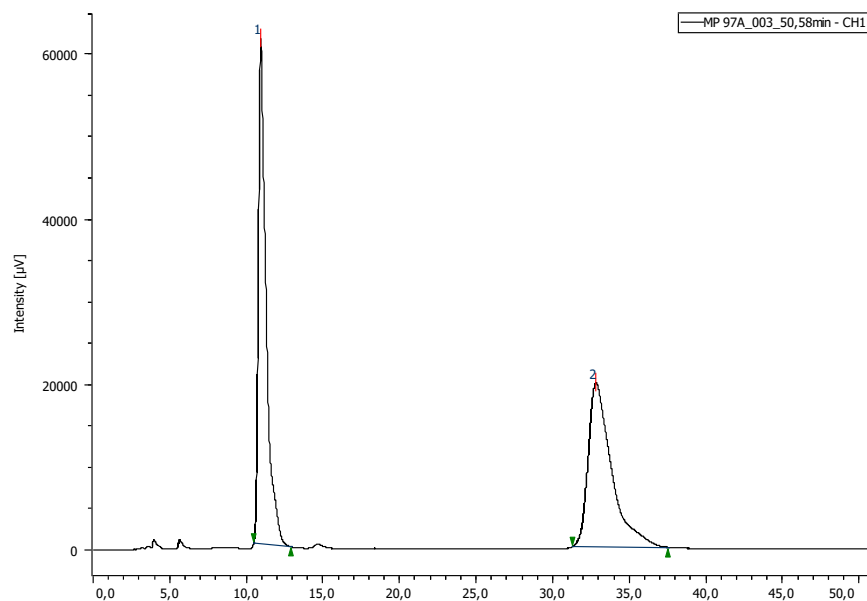
HPLC Profile for 11a compound. Table 4, Entry 9, er 74:26.



PeakNumber	tr	Area	Height	Area%	Height%	SymmetryFactor
1	4,408	711096	59968	26,077	39,908	1,740
2	8,092	2015784	90298	73,923	60,092	1,617

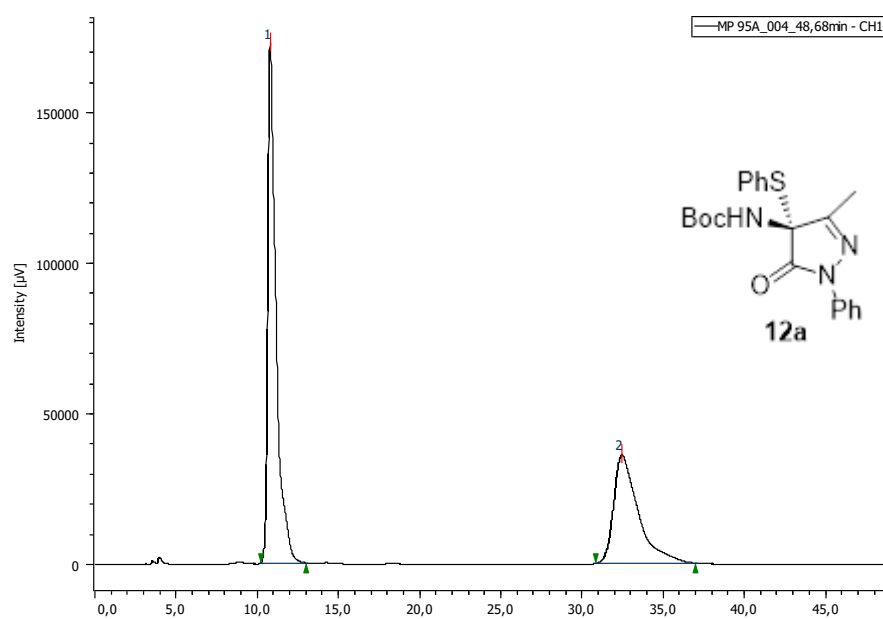
***tert*-Butyl (*R*)-(3-methyl-5-oxo-1-phenyl-4-(phenylthio)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamate (**12a**).**

Racemic Compound



PeakNumber	tr	Area	Height	Area%	Height%	SymmetryFactor
1	10,933	2113862	60996	50,220	75,463	2,134
2	32,783	2095363	19833	49,780	24,537	1,944

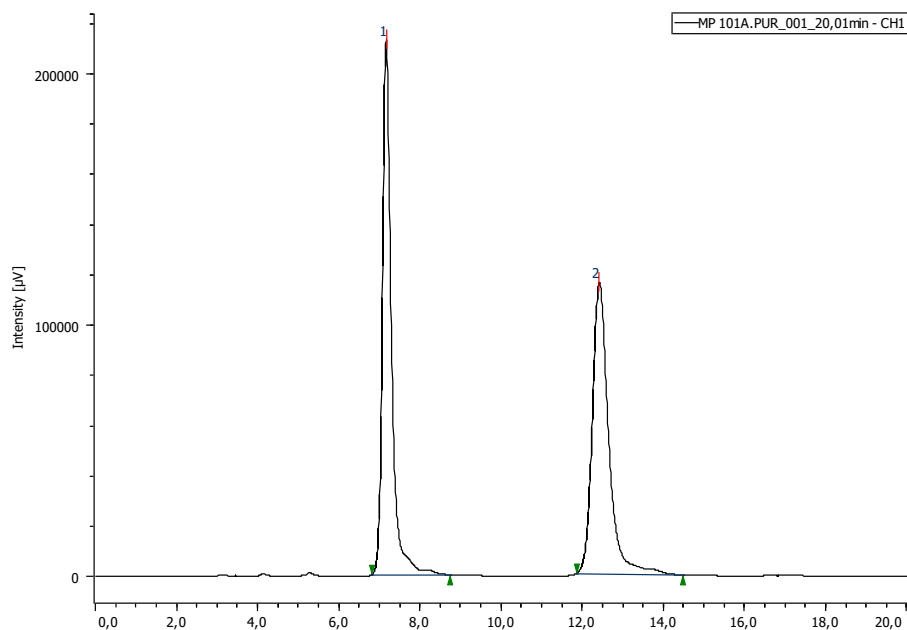
HPLC Profile for 12a compound. Table 4, Entry 11, er 62:38.



PeakNumber	tr	Area	Height	Area%	Height%	SymmetryFactor
1	10,792	6035772	172421	61,558	82,750	2,145
2	32,425	3769304	35942	38,442	17,250	1,917

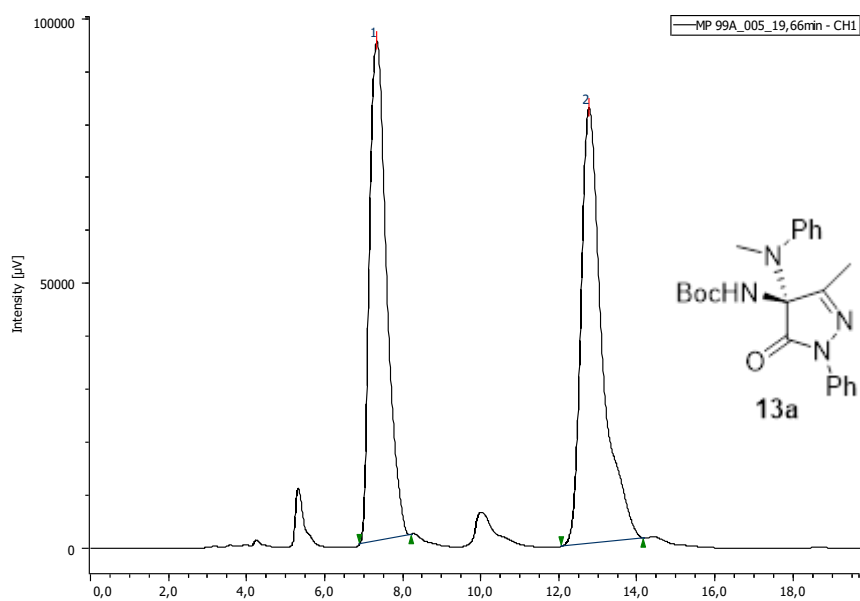
***tert*-Butyl (*R*)-(3-methyl-4-(methyl(phenyl)amino)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamate (**13a**).**

Racemic Compound



PeakNumber	t_R	Area	Height	Area%	Height%	SymmetryFactor
1	7,158	3283170	212464	50,313	64,707	1,396
2	12,408	3242362	115886	49,687	35,293	1,299

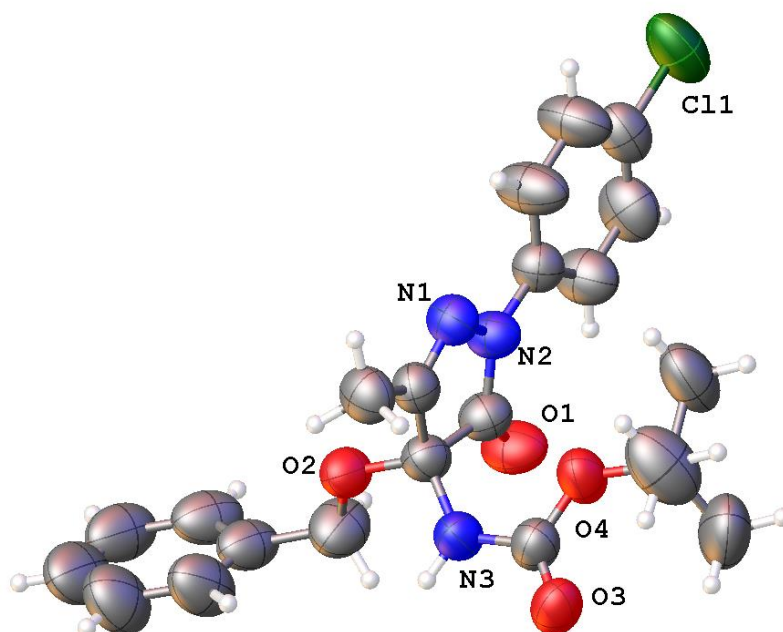
HPLC Profile for 13a compound. Table 4, Entry 13, er 52:48.



PeakNumber	t_R	Area	Height	Area%	Height%	SymmetryFactor
1	7,325	2858552	94220	47,978	53,437	1,445
2	12,758	3099522	82101	52,022	46,563	1,696

7.3. Crystallographic Data of compound 3f.

ORTEP Single Crystal X-Ray Diffraction of 3f. The ellipsoids are shown at 50% probability



Identification code	3f
Empirical formula	C ₂₂ H ₂₄ ClN ₃ O ₄
Formula weight	429.89
Temperature/K	293
Crystal system	orthorhombic
Space group	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
a/Å	10.3062(2)
b/Å	10.3273(2)
c/Å	43.7269(7)
α/°	90
β/°	90
γ/°	90
Volume/Å ³	4654.08(15)
Z	8
ρ _{calc} /cm ³	1.227
μ/mm ⁻¹	1.714
F(000)	1808.0
Crystal size/mm ³	0.37 × 0.25 × 0.11

Radiation	CuK α ($\lambda = 1.54184$)
2 Θ range for data collection/ $^{\circ}$	8.088 to 150.776
Index ranges	$-12 \leq h \leq 12, -11 \leq k \leq 12, -54 \leq l \leq 54$
Reflections collected	44973
Independent reflections	9466 [$R_{\text{int}} = 0.0282, R_{\text{sigma}} = 0.0184$]
Data/restraints/parameters	9466/0/549
Goodness-of-fit on F^2	1.022
Final R indexes [$I \geq 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0415, wR_2 = 0.1081$
Final R indexes [all data]	$R_1 = 0.0519, wR_2 = 0.1202$
Largest diff. peak/hole / $e \text{ \AA}^{-3}$	0.12/-0.19
Flack parameter	-0.011(5)