



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE CIENCIAS

TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en Química

**ESTUDIO DE LA REACCIÓN DE MANNICH
ENANTIOSELECTIVA DE CETIMINAS DERIVADAS DE
PIRAZOLONA CON DERIVADOS DE ÁCIDO BARBITÚRICO**

Autor:

Sergio Andrés Felipe

Tutores:

Laura Martín Maroto

Rodrigo Sánchez Molpeceres

Año: 2023

ÍNDICE

RESUMEN	5
ÍNDICE DE ABREVIATURAS	7
INTRODUCCIÓN	9
OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO	21
1.- <i>Síntesis de organocatalizadores bifuncionales quirales</i>	21
2.- <i>Síntesis de N-Boc y N-Cbz-cetiminas derivadas de pirazolonas</i>	22
3.- <i>Síntesis de derivados de ácido barbitúrico</i>	22
4.- <i>Estudio de la actividad catalítica de tioureas y escuaramidas bifuncionales quirales en reacciones de Mannich enantioselectivas</i>	23
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	25
1.- <i>Síntesis de tioureas bifuncionales quirales derivadas de diaminas quirales</i>	25
1.1- Síntesis de tioureas bifuncionales quirales derivadas de quinina.....	25
1.2- Síntesis de tioureas bifuncionales quirales derivadas de L-valina y L-terc-leucina. 26	
2.- <i>Síntesis de N-Boc y N-Cbz cetiminas derivadas de pirazolonas</i>	27
3.- <i>Síntesis de los derivados de ácido barbitúrico</i>	28
4.- <i>Estudio de la adición enantioselectiva organocatalizada de derivados de ácido barbitúrico a cetiminas derivadas de pirazolona</i>	29
4.1- <i>Estudio de la optimización de las condiciones de reacción</i>	29
4.2- <i>Estudio del alcance de la reacción con otras cetiminas y derivados de ácido barbitúrico</i>	32
CONCLUSIONES	35
EXPERIMENTAL PROCEDURES AND CHARACTERIZATION OF COMPOUNDS	37
BIBLIOGRAFÍA	55
SUPPORTING INFORMATION	57
<i>RMN Spectra</i>	57
<i>HPLC Profiles</i>	64

RESUMEN

El desarrollo de nuevas rutas de síntesis de derivados de ácido barbitúrico tiene gran interés debido a sus múltiples posibilidades en campos muy variados de la ciencia, como en síntesis de ligandos, en análisis instrumental (RMN y UV-Vis, entre otros) y en aspectos de la medicina, como el estudio de fármacos contra determinados tipos de cáncer o el VIH. En este trabajo de fin de grado se ha estudiado la actividad catalítica de varios organocatalizadores bifuncionales quirales en reacciones de Mannich enantioselectivas llevadas a cabo con *N*-Boc-cetiminas y *N*-Cbz-cetiminas derivadas de pirazolona con diferentes derivados de ácido barbitúrico, obteniéndose buenos rendimientos químicos y enantioselectividades entre moderadas y buenas. Durante el estudio, se ha podido observar una cierta superioridad de las tioureas bifuncionales quirales derivadas de quinina sobre sus escuaramidas análogas en la reacción estudiada.

Palabras clave: organocatálisis, reacciones de Mannich, tioureas, barbitúrico, cetiminas, pirazolonas, enantioselectividad.

ABSTRACT

The development of new synthesis pathways for barbituric acid derivatives is of great interest due to their multiple purpose in highly varied fields of science, such as ligand synthesis, instrumental analysis (NMR and UV-Vis, among others) and in aspects of medicine as the study of a therapy against certain types of cancer or HIV. In this final degree project, we have studied the catalytic activity of several chiral bifunctional organocatalysts in enantioselective Mannich reactions carried out with *N*-Boc-ketimines and *N*-Cbz-ketimines derived from pyrazolone with different derivatives of barbituric acid, obtaining good chemical yields and moderate to good enantioselectivities. During the study of this reaction, a certain superiority of the chiral bifunctional thioureas derived from quinine over their analogous squaramides was observed.

Keywords: organocatalysis, Mannich reactions, thioureas, barbituric, ketimines, pyrazolone, enantioselectivity.

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

Å	Armstrong
ACN	Acetonitrilo
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ARN	Ácido ribonucleico
atm	Atmósfera
Boc	<i>tert</i> -Butoxicarbonilo
br	Señal amplia (<i>broad signal</i>)
° C	Grado(s) centígrado(s)
cat	Catalizador
Cbz	Benciloxicarbonilo
CDCl₃	Cloroformo deuterado
conv	Conversión
d	Doblete
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octano
DMSO-d₆	Dimetilsulfóxido deuterado
equiv	Equivalente(s)
ESI	<i>Electrospray ionization</i>
er	Relación de enantiómeros (<i>enantiomeric ratio</i>)
Et	Etilo
Et₂O	Éter
EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	Etanol
GC/MS	Cromatografía de Gases/Espectrometría de Masas (<i>Gas Chromatography/Mass Spectrometry</i>)
h	Hora(s)
HOAc	Ácido acético
HPLC	Cromatografía Líquida de Alta Resolución (<i>High Performance Liquid Chromatography</i>)
HRMS	<i>High-resolution mass spectroscopy</i>
Hz	Herzio(s)
<i>i</i>-Pr	Isopropilo

J	Constante de acoplamiento
m	Multiplete
M	Molaridad (concentración mol/L)
Me	Metilo
MeOH	Metanol
mg	Miligramo(s)
MHz	Megahercio(s)
min	Minuto(s)
mL	Mililitro(s)
mm	Milímetro(s)
mmol	Milimol(es)
mol	Mol(es)
mol %	Tanto por ciento molar
nm	Nanómetro(s)
Ph	Fenilo
Py	Piridina
q	Cuadruplete
QTOF	<i>Quadrupole time off light</i>
R	Sustituyente
Rdto	Rendimiento
RMN/NMR	Resonancia Magnética Nuclear (<i>Nuclear Magnetic Resonance</i>)
s	Singulete
t	Tiempo/Triplete
ta/rt	Temperatura Ambiente (<i>Room Temperature</i>)
TFA	Ácido Trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía en Capa Fina (<i>Thin Layer Chromatography</i>)
TMS	Tetrametilsilano
tr	Tiempo de retención (<i>Retention time</i>)
UV	Ultravioleta
UV-Vis	Ultravioleta-Visible
VIH/HIV	Virus de la Inmunodeficiencia Humana (<i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
λ	Longitud de onda
[α]	Rotación óptica

INTRODUCCIÓN

La catálisis por puentes de hidrógeno es una herramienta muy útil para la formación de nuevos enlaces C-C, y los compuestos como las tioureas¹ y escuaramidas², permiten este tipo de catálisis. Las escuaramidas presentan cinco diferencias principales frente a las tioureas: (i) la posibilidad de activación por doble unión de enlace de hidrógeno (ii) su rigidez, (iii) la distancia entre los enlaces de hidrógeno, (iv) el ángulo entre los enlaces de hidrógeno y (v) el valor de pKa (Figura 1).

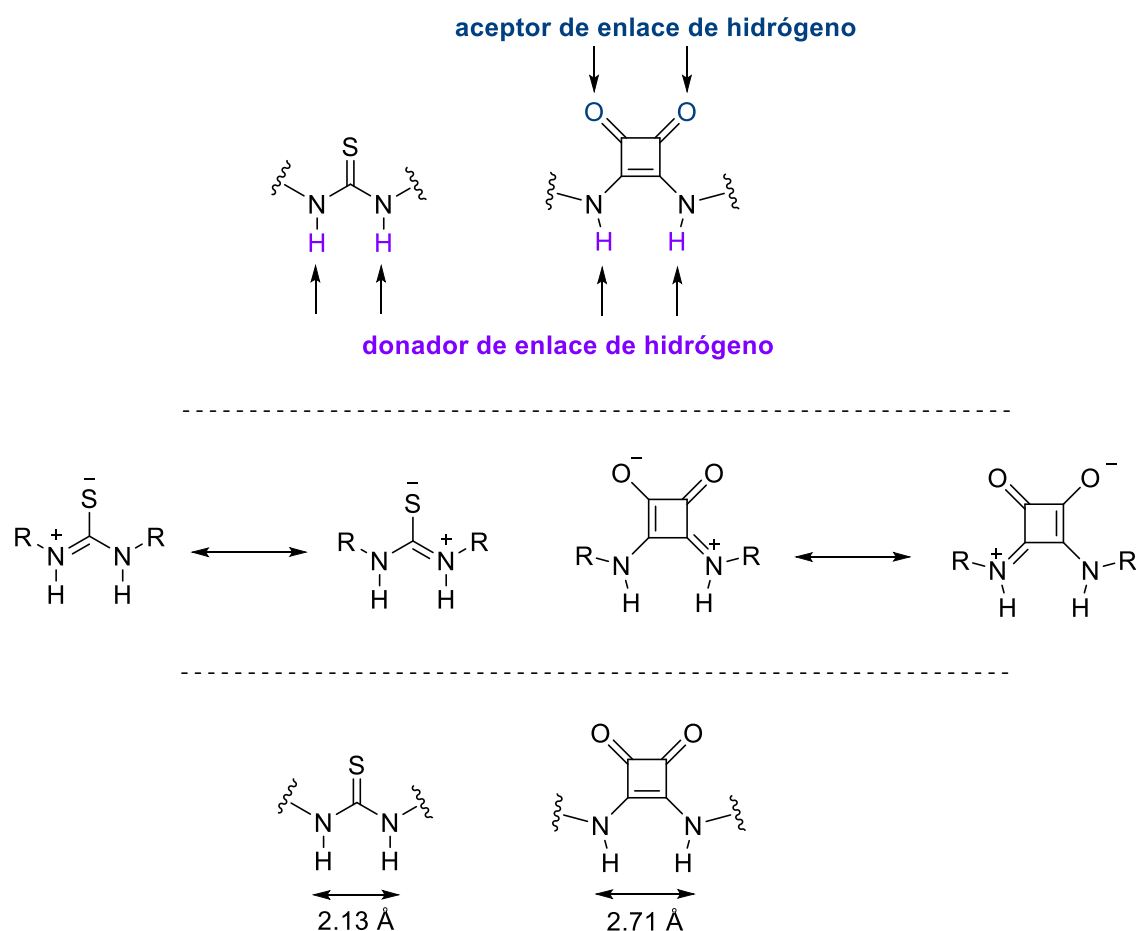


Figura 1. Comparativa de tioureas frente a escuaramidas.

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

² Reviews: (a) E. A. Popova, Y. A. Pronina, A. V. Davtian, G. D. Nepochatyi, M. L. Petrov, V. M. Boitsov, A. V. Stepanov *Russ. J. Gen. Chem.* **2022**, *92*, 287, (b) B. L. Zhao, J. H. Li, D. M. Du. *Chem. Rec.* **2017**, *17*, 994, (c) P. Chauhan, S. Mahajan, U. Kaya, D. Hack, D. Enders *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 253, (d) R. I. Storer, C. Aciroa, L. H. Jones *Chem. Soc. Rec.* **2011**, *40*, 2330, (e) J. Alemán, A. Parra, H. Jiang, K. A. Jørgensen *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6890.

La organocatálisis despertó gran interés hace algo más de 20 años, y gracias a ello, se han preparado una gran cantidad de organocatalizadores quirales que promueven selectivamente transformaciones enantioselectivas sin necesidad de tener un metal en su estructura. Entre ellos, son de especial interés los organocatalizadores bifuncionales que son capaces de activar tanto al nucleófilo (mediante un grupo básico) como al electrófilo (mediante enlaces de hidrógeno). Serán más o menos activos en catálisis dependiendo de la fortaleza de esos enlaces de hidrógeno y de la estructura tridimensional del resto quiral responsable de la estereoinducción.

Las escuaramidas tienen una amplia gama de aplicaciones, pero son muy poco solubles en disolventes apolares, que son los que se suelen usar en reacciones que se llevan a cabo mediante enlaces de hidrógeno. Esta baja solubilidad se debe a que forman auto-agregados en forma de escalera mediante enlaces de hidrógeno intermoleculares establecidos entre los átomos de oxígeno de una escuaramida y los átomos de hidrógeno de otra (Figura 2)³.

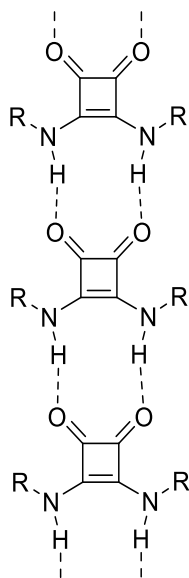


Figura 2. Enlaces de hidrógeno que forman las escuaramidas.

En concreto y relacionado con la estructura de los intermedios de interés en este trabajo, se ha observado que estas escuaramidas bifuncionales quirales activan de manera eficiente las cetiminas derivadas de pirazolona a través de enlaces de hidrógeno en sus reacciones con

³ (a) A. Portell, M. Font-Bardía, A. Bauzá, A. Frontera, R. Prohens. *Cryst. Growth Des.* **2014**, *14*, 2578, (b) R. Prohens, A. Portell, O. Vallcorba, M. Font-Bardía, A. Bauzá, A. Frontera. *Cryst. Eng. Comm.* **2018**, *20*, 237.

diferentes nucleófilos⁴ y de forma similar podrían realizarlo también con sus análogos derivados de tioureas (Figura 3).

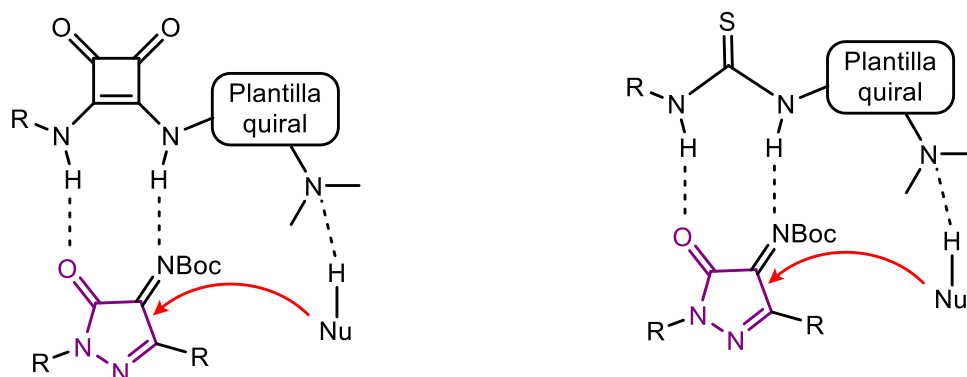


Figura 3. Modo de activación general propuesto para cetiminas de pirazolonas.

Los pirazoles y las pirazolonas son aza-heterociclos de cinco eslabones con múltiples aplicaciones como productos agroquímicos y farmacéuticos. Aunque no son elementos estructurales habituales de productos naturales con actividad biológica, muchos de sus derivados preparados mediante diferentes síntesis presentan propiedades farmacológicas destacables (inhibidores de VIH-1, analgésicos, antibacterianos, antiinflamatorios...) y algunos de ellos están representados en la Figura 4. Por ello, la síntesis de los derivados de pirazolín-5-ona con estructuras variadas es un tema de gran interés.

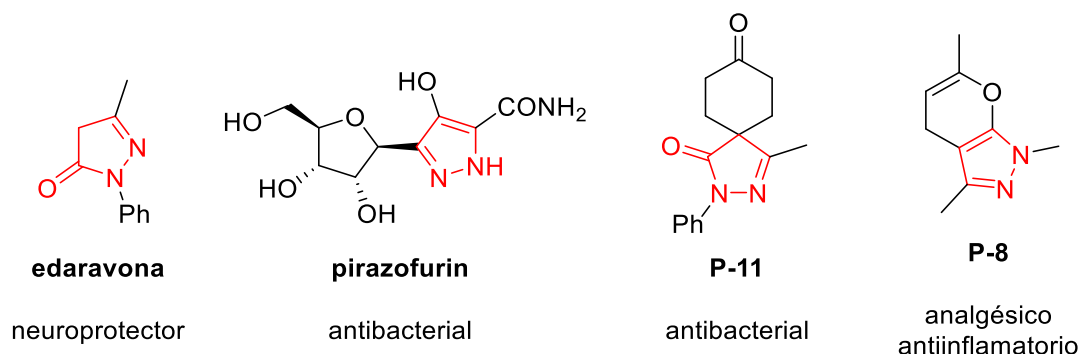


Figura 4. Algunos ejemplos de derivados de pirazolona usados en medicina.

Con respecto a la estructura de las pirazolín-5-onas, destaca el centro nucleofílico que poseen en el carbono C4 debido a su carácter de amidas enolizables. A partir de ellas se pueden

⁴ 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.

obtener fácilmente las correspondientes pirazolín-4,5-dionas y sus *N*-Boc-iminas derivadas, donde el carbono C4 actúa como electrófilo (Figura 5). En concreto, estas cetiminas se pueden utilizar en reacciones de adición 1,2 con diferentes nucleófilos para preparar 4-aminopirazolonas con un estereocentro tetrasustituido⁵.

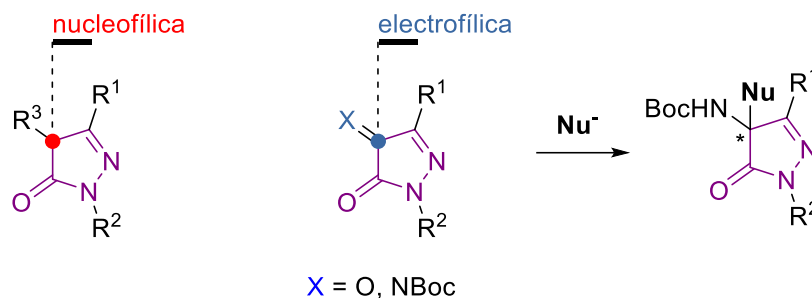
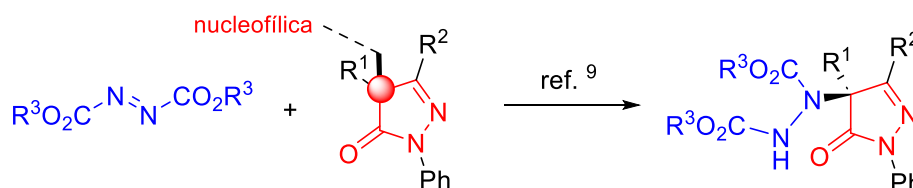


Figura 5. Pirazolonas comportándose tanto como nucleófilo como electrófilo.

De acuerdo con la primera estrategia reseñada, Feng y Ríos han descrito la preparación de derivados de 4-aminopirazolona quirales mediante α -aminación enantioselectiva de pirazolonas 4-sustituidas con azodicarboxilatos utilizando diferentes catalizadores (Esquema 1)⁵.

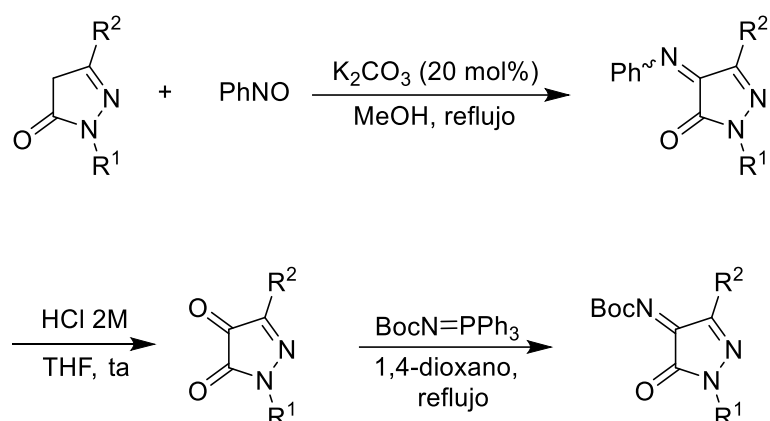


Esquema 1. Reacción de una pirazolona actuando como nucleófilo.

En el año 2017 Enders⁶ describe primera la síntesis de *N*-Boc-cetiminas derivadas de pirazolona mediante condensación en medio básico de pirazolonas con PhNO, seguida de hidrólisis ácida de las fenil iminas intermediarias a las dionas (Esquema 2). Finalmente, éstas últimas se transformaron en las *N*-Boc cetiminas mediante una reacción aza-Wittig.

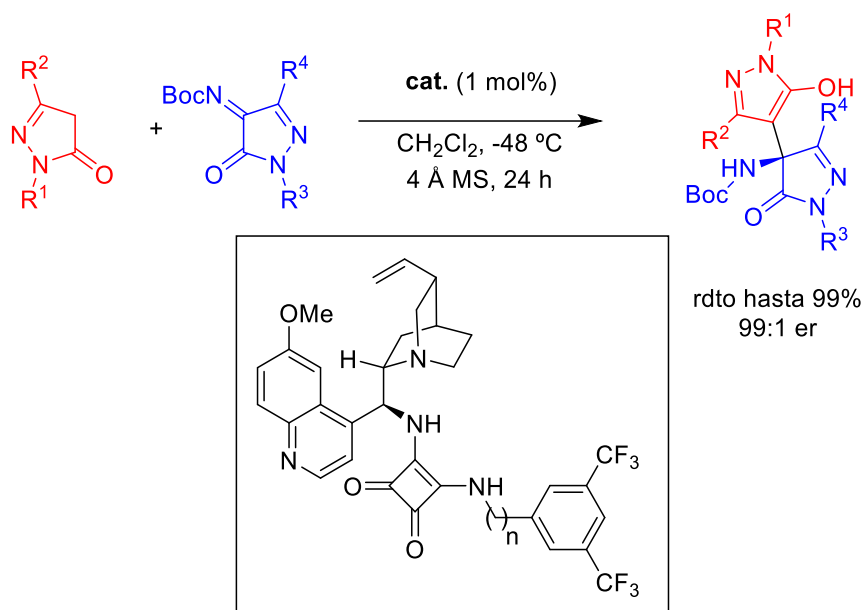
⁵ (a) Z. Yang, Z. Wang, S. Bai, X. Liu, L. Lin, X. Feng. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 596. (b) M. Šimek, M. Remeš, J. Veselý, R. Rios. *Asian J. Org. Chem.* **2013**, *2*, 64. (c) B. Formánek, V. Šeferna, M. Meazza, R. Rios, M. Patil, J. Veselý *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, *2021*, 2362.

⁶ P. Chauhan, S. Mahajan, U. Kaya, A. Peuronen, K. Rissanen, D. Enders. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 7050.



Esquema 2. Síntesis de *N*-Boc cetiminas derivadas de pirazolonas.

Enders ha utilizado estas *N*-Boc cetiminas como electrófilos en reacciones de Mannich asimétricas donde emplea pirazolonas como nucleófilos. El organocatalizador usado es una escuaramida bifuncional derivada de la quinina, utilizado en cantidades muy pequeñas (1 mol %). Los productos finales obtenidos son derivados de amino-bis-pirazolona, que se aíslan con elevado rendimiento químico y una excelente estereoselectividad. (Esquema 3).

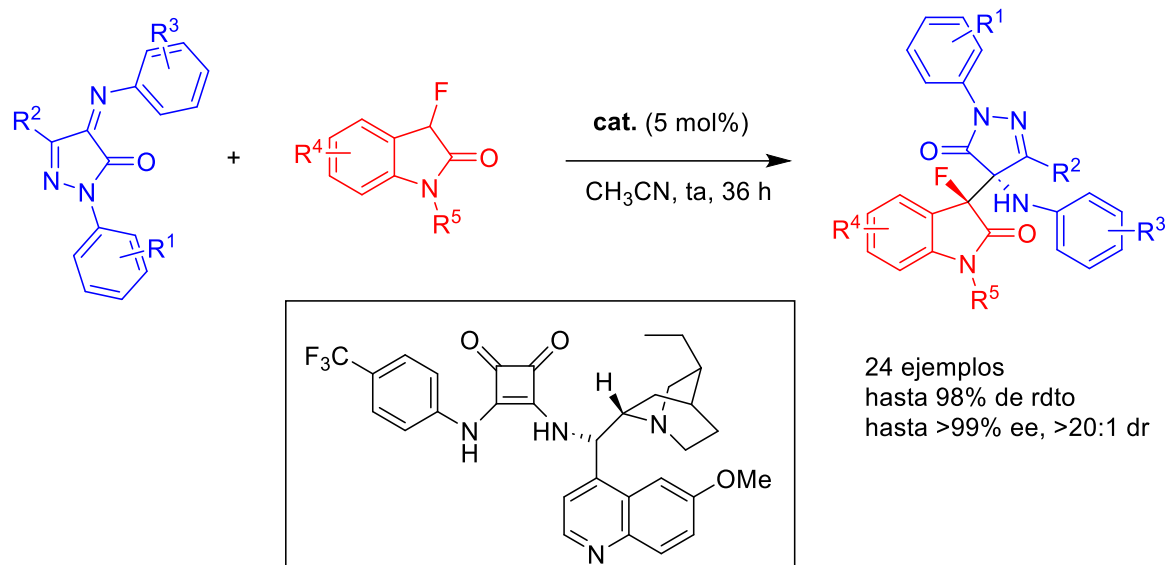


Esquema 3. Reacción de Mannich asimétrica con *N*-Boc cetiminas con pirazolonas.

La reacción de Mannich enantioselectiva de *N*-aril iminas derivadas de pirazolín-4,5-diona con 3-fluorooxindoles ha sido estudiada por Du,⁷ dando lugar a productos fluorados de amino-pirazolona-oxindol con dos estereocentros (Esquema 4). En este caso fue una

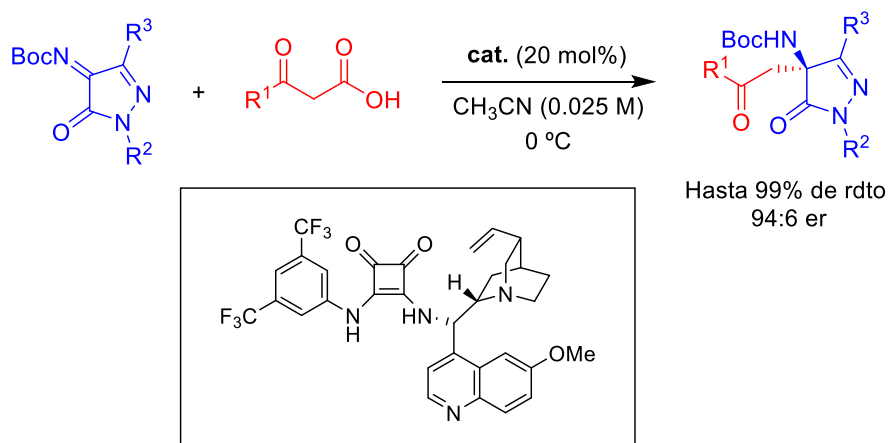
⁷ Q.D. Zhang, B.L. Zhao, B.Y. Li, D.-M. Du. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 7182.

escuaramida derivada de hidroquinina el organocatalizador que mejores resultados dio tanto en rendimiento (un máximo del 98%) como en estereoselectividad (>99% ee y >20:1 dr).



Esquema 4. Ejemplo de reacción de Mannich con escuaramida bifuncional quiral derivada de hidroquinina.

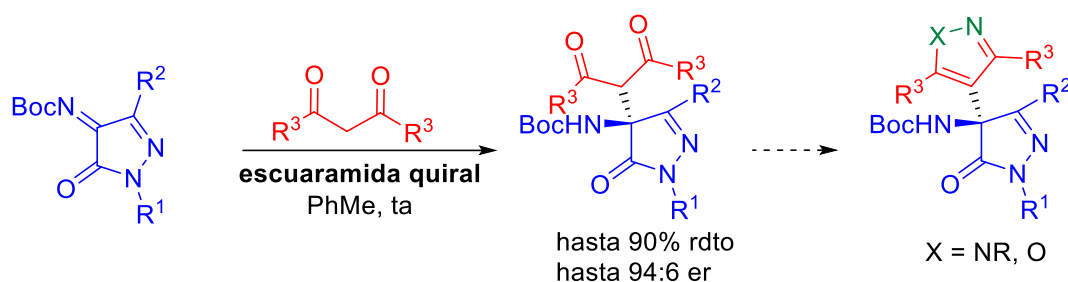
Yuan⁸ ha descrito una reacción de Mannich descarboxilativa de *N*-Boc-iminas derivadas de pirazolín-5-onas con β -cetoácidos que conduce a derivados de β -aminocetona-pirazolinona con elevados rendimientos químicos y enantioselectividades de hasta er 94:6 (Esquema 5). El organocatalizador utilizado es de nuevo una escuaramida bifuncional derivada de la quinina.



Esquema 5. Reacción de Mannich con escuaramida bifuncional quiral.

⁸ Y. Zhou, Y. You, Z.H. Wang, X.M. Zhang, X.Y. Xu, W.-C. Yuan. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 3112.

Recientemente, el grupo de investigación en el que he realizado el TFG ha estudiado la adición enantioselectiva de β -dicetonas a las mismas cetiminas y la transformación posterior de los aductos obtenidos en derivados de 4-pirazolil- y 4-isoxazolil-4-amino-pirazolona.⁹



Esquema 6. *Reacción de Mannich asimétrica con β -dicetonas en presencia de escuaramidas quirales.*

Por otro lado, y con la intención de utilizar nuevos nucleófilos de interés en biología y medicina, se explorarán en este trabajo los derivados de barbitúrico. Se utilizan como sedantes, depresivos del sistema nervioso central y anestésicos por su efecto de larga duración¹⁰. La molécula de ácido barbitúrico no es biológicamente activa, pero sí lo son sus derivados alquilados obtenidos mediante modificación de su estructura en la posición 5. (Figura 6)

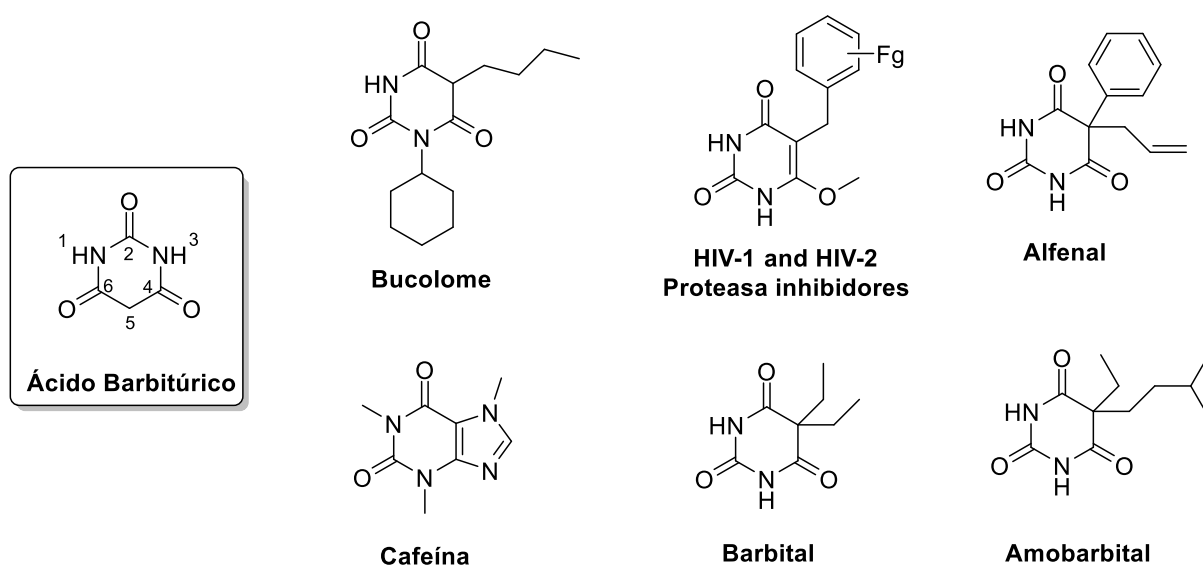
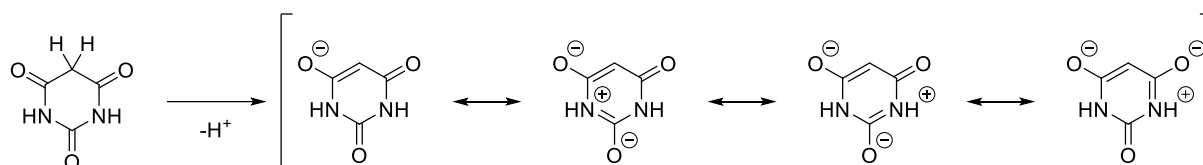


Figura 6. *Derivados de ácido barbitúrico biológicamente activos.*

⁹ M. Gil-Ordóñez, C. Aubry, C. Niño, A. Maestro, J. M. Andrés. *Molecules* **2022**, *27*, 6983.

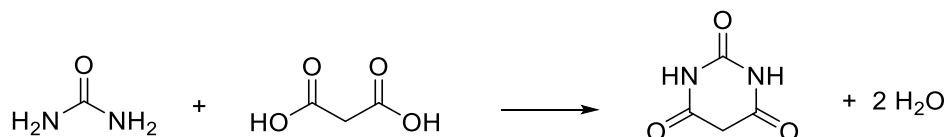
¹⁰ J.T. Bojarski, J.L. Mokrosz, H.J. Barton, M.H. Paluchowska, in: A.R. Katritzky (Ed.), *Recent Progress in Barbituric Acid Chemistry in Advances in Heterocyclic Chemistry*, **1985**, 38.

Presenta varios sitios donde la creación de enlaces de hidrógeno es posible, dando pie a la formación de estructuras supramoleculares, como complejos y moléculas orgánicas cristalinas de distinto interés químico. Además, el carbono C5 tiene un átomo de hidrógeno muy reactivo y ácido ($pK_a = 4.03$) debido a la estabilización aromática adicional del carbanión plano resultante de su desprotonación (Esquema 7).¹¹ Por tanto, el anillo tiene mucha facilidad de ser funcionalizado en ese carbono, lo que da pie a una sencilla preparación de derivados de barbitúrico de gran interés.¹²



Esquema 7. Formas resonantes del enolato del ácido barbitúrico.

La síntesis del ácido barbitúrico fue descrita en 1984 por Adolf von Baeyer, y consiste en la reacción de condensación de urea con ácido malónico (Esquema 8).¹³ Posteriormente, el ácido malónico ha sido reemplazado por el malonato de dietilo o incluso por sus cloruros de ácido.

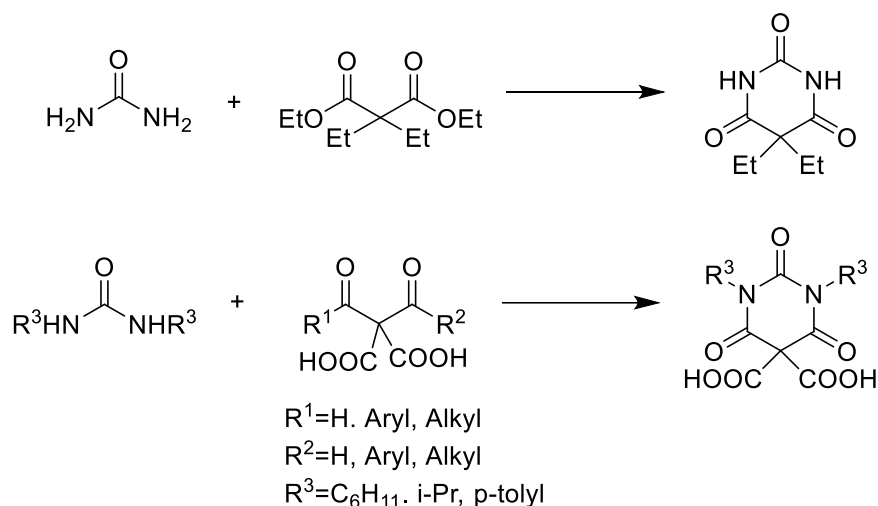


Esquema 8. Primera síntesis del ácido barbitúrico.

Con lo que respecta a la síntesis de sus derivados, se ha llevado a cabo de manera similar a la descrita por von Baeyer, pero con sustituyentes distintos a hidrógeno tanto en la urea como en el malonato (Esquema 9).

¹¹ (a) K. T. Mahmudov, M. N. Kopylovich, A. M. Maharramov, M. M. Kurbanova, A.V. Gurbanov, A. J. L. Pombeiro, *Coordination Chemistry Reviews*, **2014**, 265, 1-37, (b) A.E. Putra, Y. Oe, T. Ohta. *Tetrahedron Letters*. **2017**, 58, 1098.

¹² (a) A. C. Cope, D. Heyl, D. Peck, C. Eide, A. Arroyo. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, 63(2), 356, (b) M. Rombola, C.S. Sumaria, T. D. Montgomery, V.H. Rawal. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 15, 5297.



Esquema 9. Ejemplos de síntesis de derivados de ácido barbitúrico.

La introducción de estructuras de ácido barbitúrico en derivados heterocíclicos puede mejorar sus perfiles de bioactividad y potencial terapéutico,¹³ tal y como se muestra en la Figura 7.

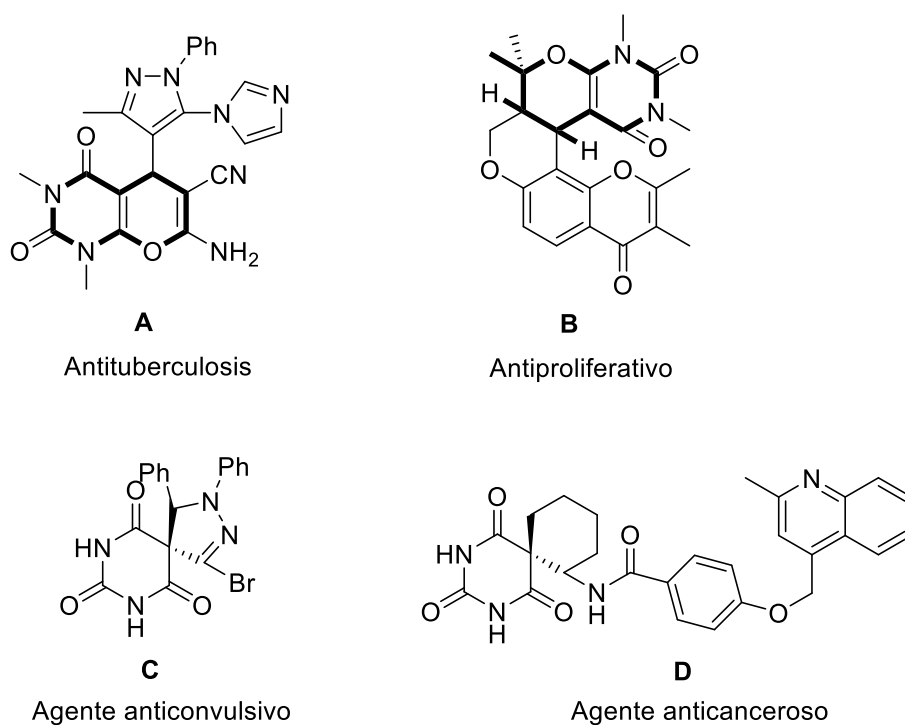
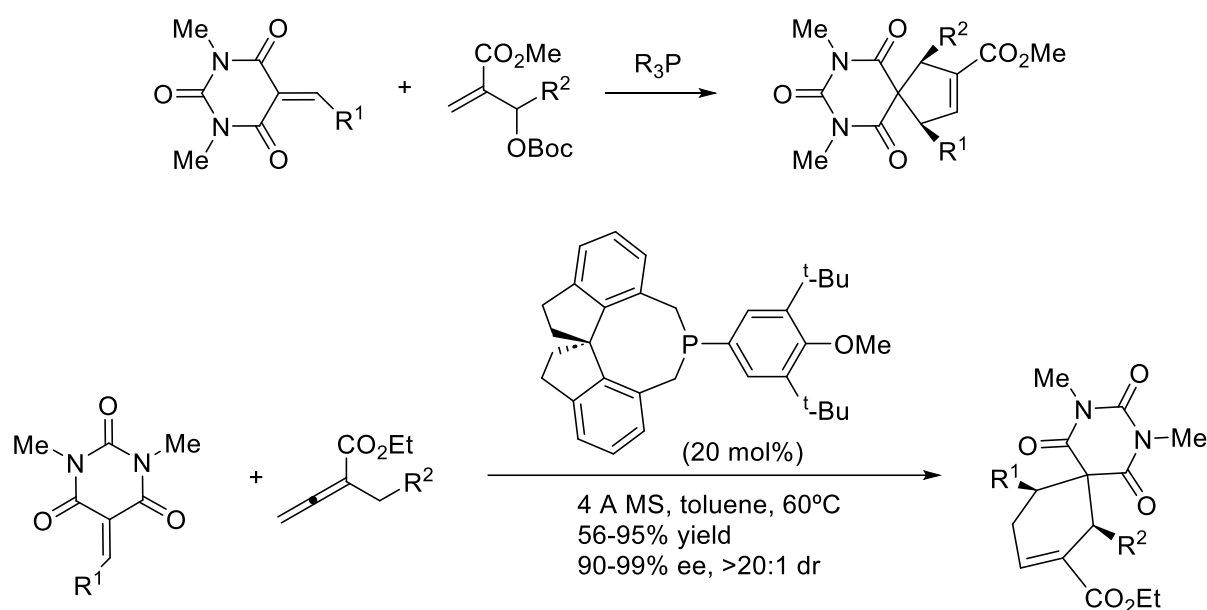


Figura 7. Más ejemplos de derivados de barbitúrico biológicamente activos.

¹³ (a) P. N. Kalaria, S. P. Satasia, D. K. Raval, *New J. Chem.* **2014**, 38, 1512; (b) B.V. S. Reddy, B. Divya, M. Swain, T. P. Rao, J. S. Yadav, M. V. P. S. V. Vardhan. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 1995; (c) A. Pałasz, J. Kalinowska-Thusćik, M. Jabłoński, *Tetrahedron* **2013**, 69, 8216.

Además, esas actividades biológicas están estrechamente relacionadas con los estereocentros contiguos de dichas moléculas.¹⁴ Durante los últimos años se han descrito algunos ejemplos de síntesis enantioselectiva de derivados del ácido espirobarbitúrico con estereocentros contiguos,¹⁵ normalmente utilizando alquiliden derivados de ácido barbitúrico como productos de partida.

Guo y col. han llevado a cabo la síntesis asimétrica de espirobarbitúricos-ciclopentenos¹⁶ y ciclohexenos¹⁷ altamente funcionalizados mediante reacción de anelación [3+2] de carbonatos de Morita-Baylis-Hillman o alenoatos con alquenos derivados de barbitúricos catalizada con una fosfina quiral (Esquema 10).



Esquema 10. Síntesis de espirociclos derivados barbitúricos.

Por último, Du ha desarrollado una reacción de cicloadición asimétrica de Michael/Mannich [3+2] catalizada por escuaramida entre cetiminas de *N*-2,2,2-trifluoroetil isatina y alquiliden derivados de barbitúrico. De esta manera obtiene derivados del ácido di-espirobarbitúrico trifluorometilado que contienen tres estereocentros con excelentes

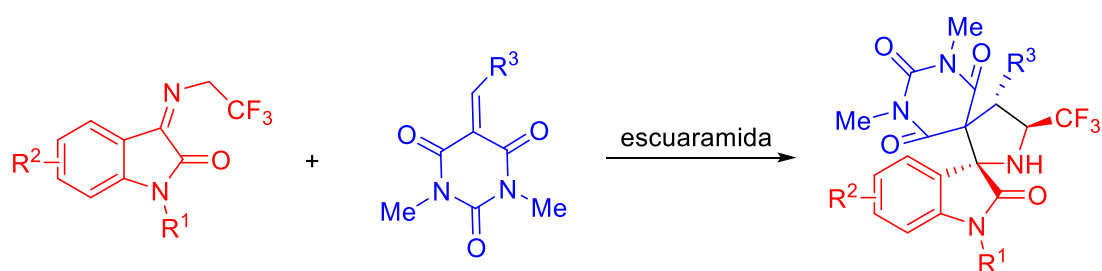
¹⁴ Review: S. Kotha, A. C. Deb, K. Lahiri, E. Manivannan. *Synthesis* **2009**, 40, 165.

¹⁵ B. Han, W. Huang, W. Ren, G. He, J. H. Wang, C. Peng. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 561.

¹⁶ Y. Liu, W. Yang, Y. Wu, B. Mao, X. Gao, H. Liu, Z. Sun, Y. Xiao, H. Guo. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 2867

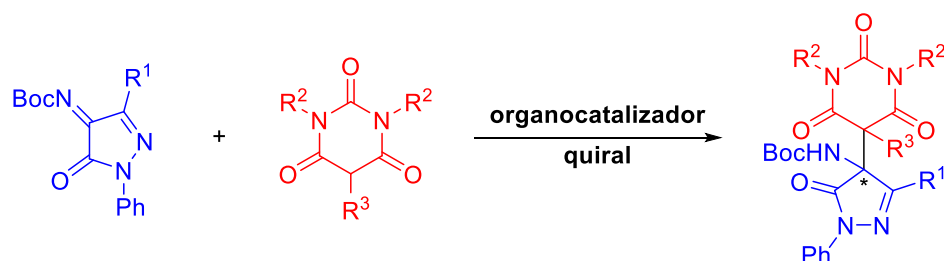
¹⁷ H. Liu, Y. Liu, C. Yuan, G. W., S. Zhu, Y. Wu, B. Wang, Z. Sun, Y. Xiao, Q. Zhou, H. Guo. *Org. Lett.* **2016**, 18, 1302.

rendimientos y enantioselectividades (hasta un rendimiento del 99%, 99:1 dr y >99% ee) (Esquema 11).¹⁸



Esquema 11. Síntesis asimétrica de derivados del ácido espirobarbitúrico y espirooxindoles.

No existe, en cambio, en la literatura ningún ejemplo de utilización de enolatos derivados de barbitúrico en síntesis enantioselectiva de compuestos heterocíclicos de interés. Por ese motivo, dada la relevancia del pirazol y del barbitúrico, la incorporación de ambas estructuras en una molécula proporcionaría nuevos derivados con un estereocentro cuaternario amino-sustituido y propiedades biológicas potencialmente interesantes. Por ese motivo, en este TFG se propone su síntesis mediante la reacción de Mannich¹⁹ enantioselectiva de *N*-Boc-cetiminas derivadas de pirazolonas con enolatos derivados de barbitúrico 5-alkylsustituidos, y promovida por organocatalizadores bifuncionales quirales (Esquema 12).



Esquema 12. Reacción de Mannich asimétrica objeto de estudio.

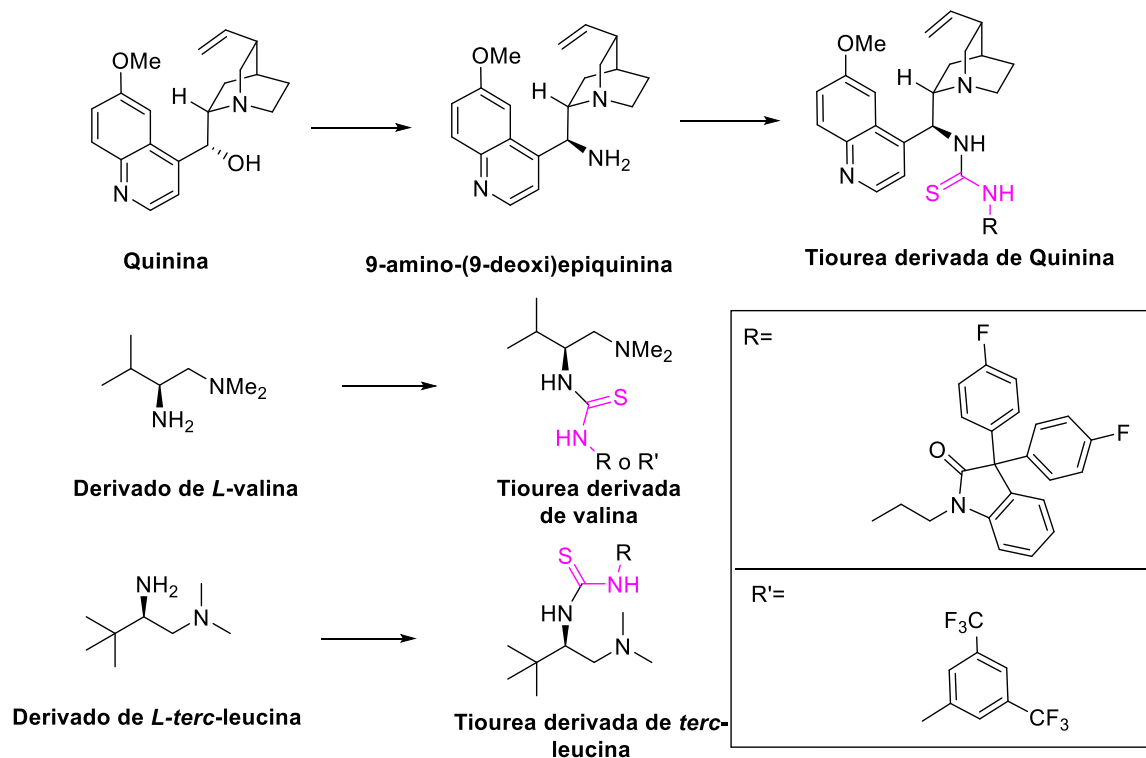
¹⁸ T. An, D. Du. *ChemistrySelect* **2019**, *4*, 11302.

¹⁹ X. Q. Hou, D. M. Du *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 4487.

OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO

1.- Síntesis de organocatalizadores bifuncionales quirales

Se utilizarán una serie de organocatalizadores bifuncionales quirales (tioureas y escuaramidas). Las tioureas serán sintetizadas a partir de derivados de quinina o diaminas quirales (Esquema 13). Las escuaramidas, ya preparadas, (Figura 8) se utilizarán para comparar la actividad catalítica con sus tioureas análogas. Se ha introducido un esqueleto de oxindol en los catalizadores porque en el grupo de investigación se están preparando polímeros lineales que incorporan monómeros de isatina y bisfenilo para su utilización en catálisis soportada y química de flujo. No obstante, se comparará en algún caso con derivados aromáticos que no incluyen el oxindol en su estructura.



Esquema 13. Estrategia de preparación de tioureas como organocatalizadores quirales.

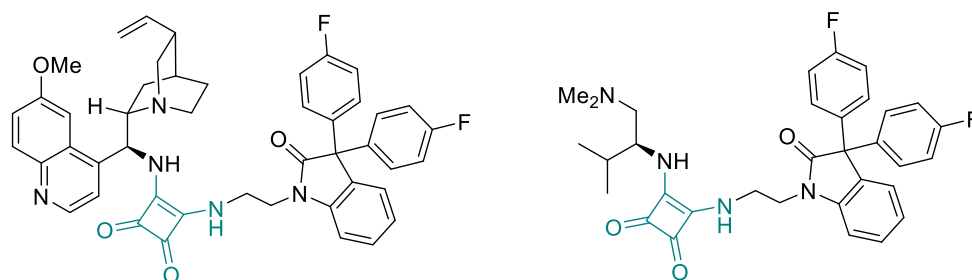
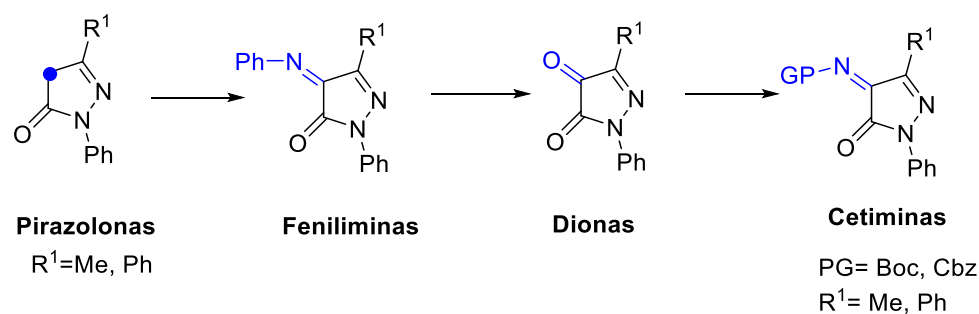


Figura 8. Escuaramidas bifuncionales utilizadas en este trabajo (ya preparadas).

2.- Síntesis de *N*-Boc y *N*-Cbz-cetiminas derivadas de pirazolonas

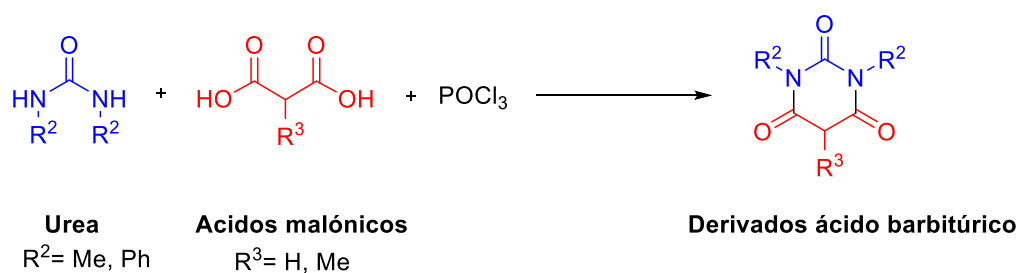
Se prepararán *N*-Boc-cetiminas y *N*-Cbz-cetiminas derivadas de pirazolonas distintamente sustituidas mediante un proceso en 3 etapas: (i) transformación de las pirazolin-5-onas en las correspondientes feniliminas, (ii) hidrólisis de éstas a pirazolin-4,5-dionas, y (iii) reacción aza-Wittig con *N*-Boc-trifeniliminofosforano o *N*-Cbz trifeniliminofosforano. (Esquema 14).



Esquema 14. Proceso de síntesis de las distintas *N*-Boc-cetiminas y *N*-Cbz-cetiminas.

3.- Síntesis de derivados de ácido barbitúrico

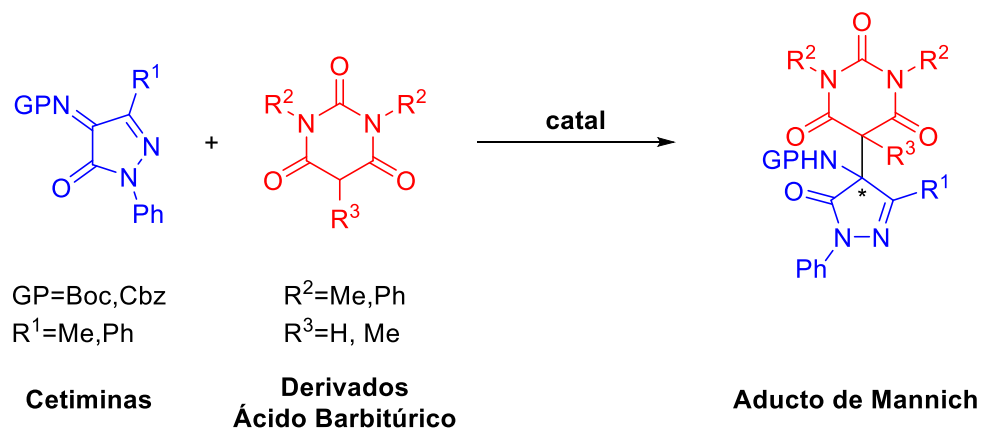
En este tercer apartado, se muestra la ruta seguida para la síntesis de derivados de ácido barbitúrico diferentemente *N*- o *C*5-sustituidos. Se lleva a cabo mediante la condensación de derivados de urea y cloruros de ácido malónico preparados "in situ" (Esquema 15).



Esquema 15. Síntesis de derivados de ácido barbitúrico.

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

En el último apartado, se estudiará la adición enantioselectiva de los derivados de barbitúrico sintetizados a las *N*-Boc-cetiminas y *N*-Cbz-cetiminas derivadas de pirazolonas en presencia de diferentes tioureas y escuaramidas bifuncionales quirales variando las cantidades de ambos reactivos, los catalizadores y los disolventes utilizados. Se busca encontrar el catalizador más efectivo y optimizar las condiciones de reacción (Esquema 16).



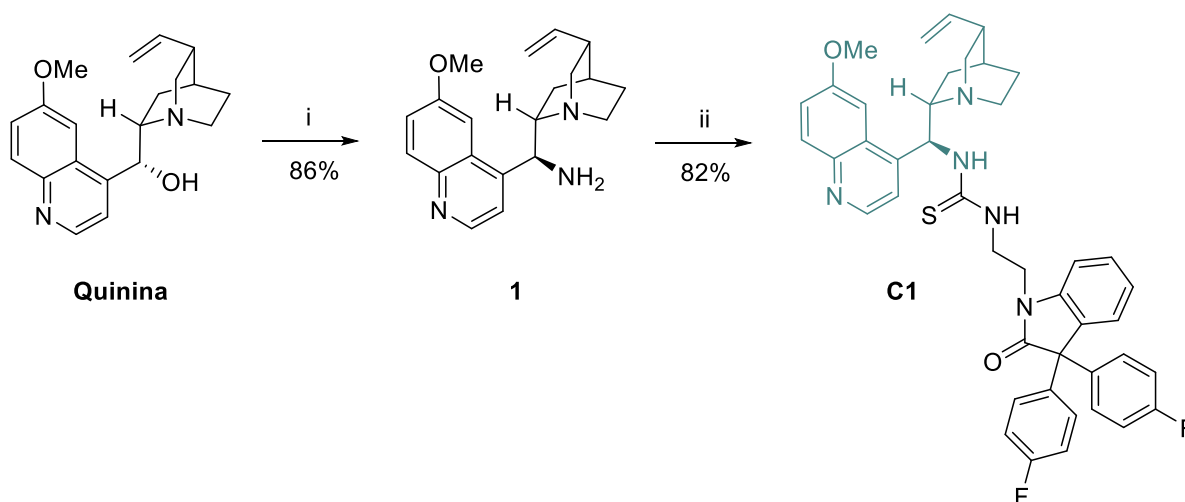
Esquema 16. *Reacción de Mannich enantioselectiva.*

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1.- Síntesis de tioureas bifuncionales quirales derivadas de diaminas quirales.

1.1- Síntesis de tioureas bifuncionales quirales derivadas de quinina.

La síntesis de la tiourea **C1**, derivada de la quinina, se realizó mediante el procedimiento descrito en el Esquema 17. La primera etapa es la transformación de la quinina en la 9-amino-(9-deoxi)epiquinina **1** a través de una reacción de Mitsunobu, usando trifenilfosfina y azodicarboxilato de diisopropilo y difenilfosforilazida, con inversión de la configuración, seguida de una reducción posterior del grupo azida a amino mediante una reacción de Staudinger.²⁰ La diamina obtenida **1** se hizo reaccionar, sin necesidad de purificación adicional, en una segunda etapa con el 3,3-bis(4-fluorofenil)-1-(2-isotiocianatoetil)oxindol, previamente preparado en diclorometano y a temperatura ambiente para obtener la tiourea **C1** con buen rendimiento químico. Los esqueletos o plantillas de oxindoles tienen gran interés en este grupo de investigación para comparar estos catalizadores modelo con sus análogos en polímeros lineales de isatina y bisfenilo²¹, que se están preparando como catalizadores soportados.



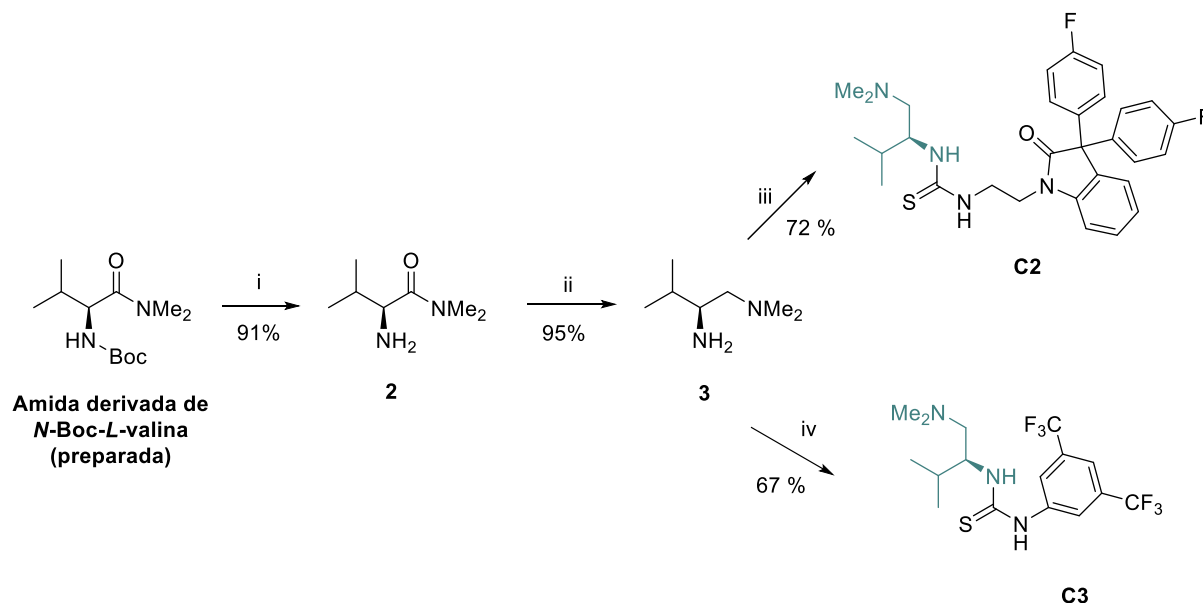
Esquema 17. Reactivos y condiciones: (i) 1. DIAD, $(PhO)_2PON_3$, PPh_3 , THF. 2. PPh_3 . 3. H_2O . (ii) 3,3-bis(4-fluorofenil)-1-(2-isotiocianatoetil)oxindol (1.0 equiv.), CH_2Cl_2 , ta.

²⁰ C. G. Oliva, A. M. S. Silva, D. I. S. P. Resende, F. A. A. Paz, J. A. S. Cavaleiro. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3449.

²¹ L. M. Niño, N. Esteban, M. T. Webb, A. M. Gómez, F. S. García, A. G. Ortega, J. A. Miguel, L. Palacio, M. Galizia, C. Álvarez, A. E. Lozano. *Polymer* **2023**, 267, 125647.

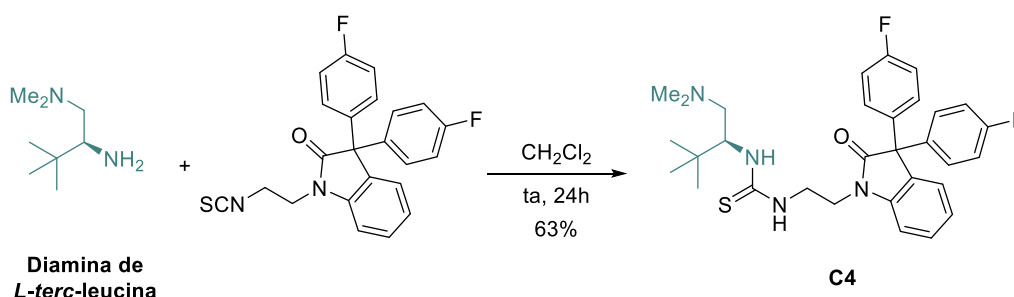
1.2- Síntesis de tioureas bifuncionales quirales derivadas de *L*-valina y *L*-terc-leucina.

La síntesis de las tioureas **C2** y **C3**²² derivadas de la *L*-valina se llevó a cabo en tres etapas siguiendo el procedimiento que se indica en el Esquema 18. La desprotección del grupo Boc de la *N,N*-dimetilamida derivada de la Boc-*L*-valina, seguida de reducción con LiAlH₄ en éter anhidro proporcionó la diamina **3**. La reacción posterior de ésta con los correspondientes isotiocyanatos condujo a las tioureas bifuncionales **C2** y **C3**.



Esquema 18. Reactivos y condiciones: (i) CH₂Cl₂/TFA: 4/1, ta, 5h. (ii) LiAlH₄, Et₂O anhidro, ta, 24h. (iii) isotiocianato del derivado bis-fluorado de isatina (1.0 equiv.), CH₂Cl₂, ta, 24h. (iv) isotiocianato de 3,5-bis(trifluorometil) fenilo (1.0 equiv.), CH₂Cl₂, ta, 24h.

Mediante un procedimiento análogo se llevó a cabo la síntesis de la tiourea **C4**, derivada de la *L*-terc-leucina, utilizando en este caso como producto de partida la diamina reducida ya preparada (Esquema 19).



Esquema 19. Preparación del catalizador **C4**.

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

En la Figura 9 aparecen las estructuras de las escuaramidas **C5** y **C6**, derivadas de quinina y *L*-valina respectivamente, que se han utilizado para comparar su actividad catalítica con la de las tioureas sintetizadas. Su síntesis no se describe porque ya se habían preparado con anterioridad a la realización de este TFG.

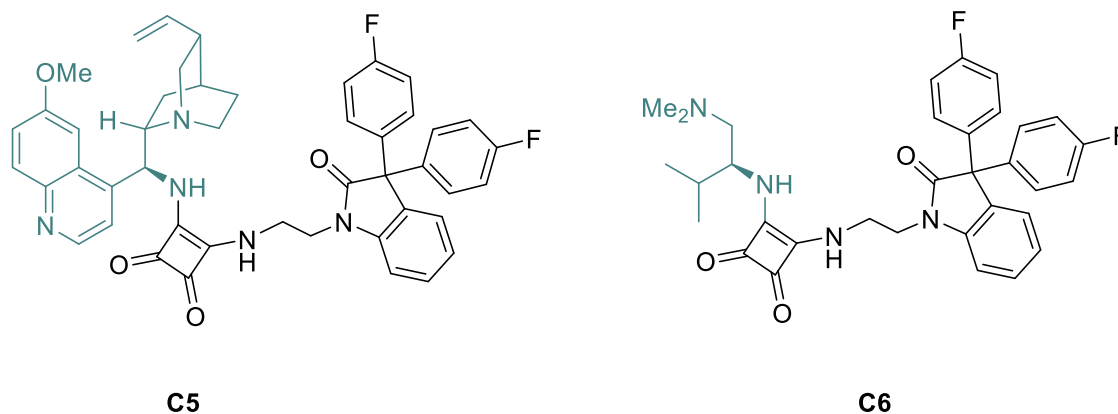


Figura 9. Escuaramidas bifuncionales quirales utilizadas en este trabajo.

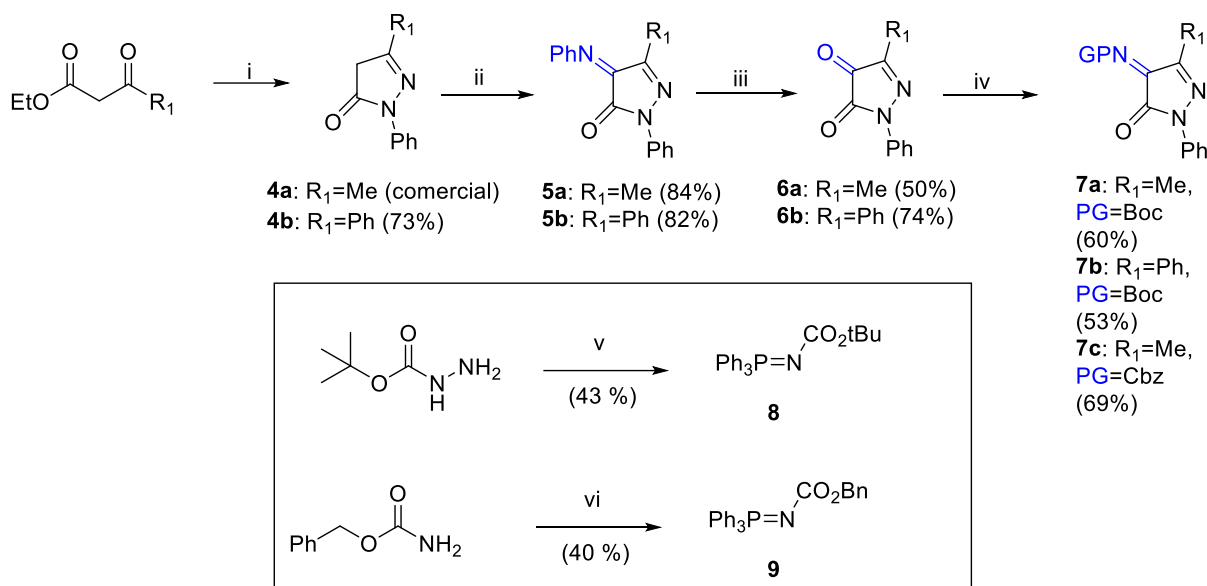
2.- Síntesis de *N*-Boc y *N*-Cbz cetiminas derivadas de pirazolonas.

La síntesis de las *N*-Boc o *N*-Cbz cetiminas se realizó a partir de las correspondientes pirazolonas en 3 etapas, tal y como se describe en el Esquema 20. La pirazolona **4a**, 3-metil sustituida, es comercial, mientras que la pirazolona **4b**, 3-fenil sustituida se sintetizó mediante reacción del benzoilacetato de etilo con fenilhidrazina según el procedimiento descrito en la literatura.²³ La síntesis de las cetonas **6a-b** se realizó mediante el procedimiento descrito por Enders, que consiste en la condensación catalizada por base de las pirazolonas **4a,b** con nitrosobenceno, seguida de la hidrólisis ácida de las feniliminas intermediarias (**5a-b**). Éstas se convirtieron finalmente en las *N*-Boc o *N*-Cbz cetiminas **7a-c** a través de una reacción aza-Wittig con los correspondientes *N*-Boc o *N*-Cbz-trifeniliminofosforanos (**8-9**)²⁴. Al no ser reactivos comerciales, la preparación de los iminofosforanos se realizó mediante reacción de los carbazatos de *tert*-butilo y bencilo con nitrito sódico en H₂O-HOAc seguida de tratamiento de la *N*-Boc o *N*-Cbz-azidas intermediarias con trifenilfosfina, vía reacción de Staudinger, con elevado rendimiento químico.²⁵

²³ H. Li, R. Gontla, J. Flegel, C. Merten, S. Ziegler, A. P. Antonchick, H. Waldmann. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*(1), 307.

²⁴ M. Urban, M. Franc, M. Hofmanova, J. Veselý. *Org. Biomol. Chem.*, **2017**, *15*, 9071.

²⁵ P. Calí, M. Begtrup. *Synthesis* **2002**, 63.

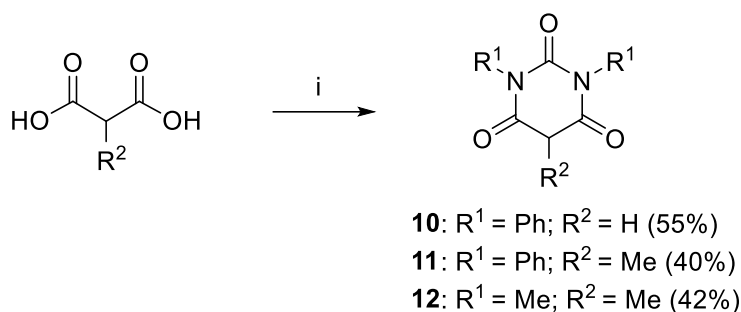


Esquema 20. *Reactivos y condiciones:* (i) PhNHNH_2 , HOAc , reflujo, 5h. (ii) PhNO , K_2CO_3 (20 mol%), MeOH , reflujo, 5h. (iii) HCl 2M, THF , ta, 24h. (iv) BocN=PPh_3 (**8**) o CbzN=PPh_3 (**9**), 1,4-dioxano, reflujo, 5h. (v) 1. NaNO_2 , HOAc , H_2O , 0°C . 2. PPh_3 , Et_2O , 0°C , 30 min. (vi) PPh_3 , BocN=NBoc , THF , ta, 1 h.

Durante este TFG, se han preparado diversos lotes de las *N*-Boc cetiminas puesto que el escalado se ha comprobado que disminuye el rendimiento del producto obtenido. El procedimiento descrito en la bibliografía conduce a rendimientos moderados que se han conseguido mejorar optimizando el procedimiento de extracción en la etapa (ii) y purificando por columna las dionas **6** y las cetiminas finales **7**. Como ejemplo de escalado, se ha conseguido obtener 1.2 g de **7a** partiendo de 3 g de **4a** comercial.

3.- Síntesis de los derivados de ácido barbitúrico.

La síntesis de derivados de ácido barbitúrico **10-12** se llevó a cabo con rendimientos moderados (40-55 %) mediante reacción de los cloruros de ácido malónico de partida, preparados *in situ* con POCl_3 , con las correspondientes ureas *N,N'*-dimetil o difenil-sustituidas en cloroformo a reflujo tal y como se describe en el Esquema 21.¹²

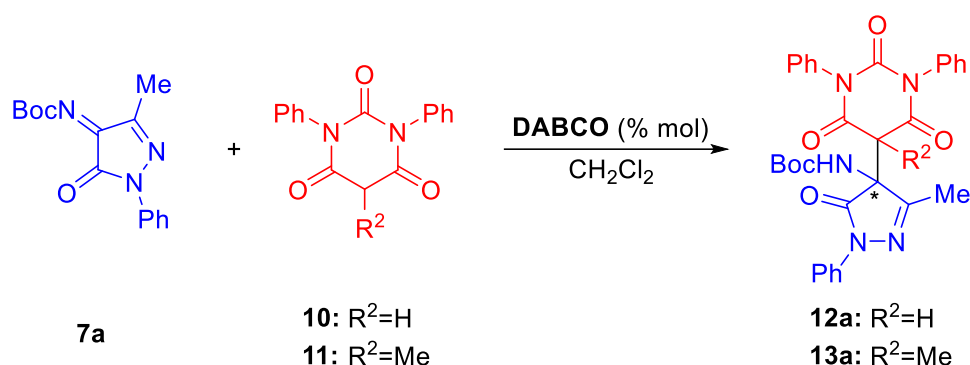


Esquema 21. *Reactivos y condiciones: (i) 1. POCl₃ (2.0 equiv.) CHCl₃. 2. R¹NHCONHR¹, reflujo, 24h.*

4.- Estudio de la adición enantioselectiva organocatalizada de derivados de ácido barbitúrico a cetiminas derivadas de pirazolona.

4.1- Estudio de la optimización de las condiciones de reacción.

Inicialmente estudiamos la reacción de la *N*-Boc cetimina **7a** con el ácido *N,N*-difenilbarbitúrico **10** en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente y en presencia de un 10% mol de un catalizador aquiral (DABCO). El objetivo de este ensayo era comprobar si la reacción tenía lugar químicamente y aislar así el producto racémico necesario para la resolución mediante análisis de HPLC quiral (Esquema 22).



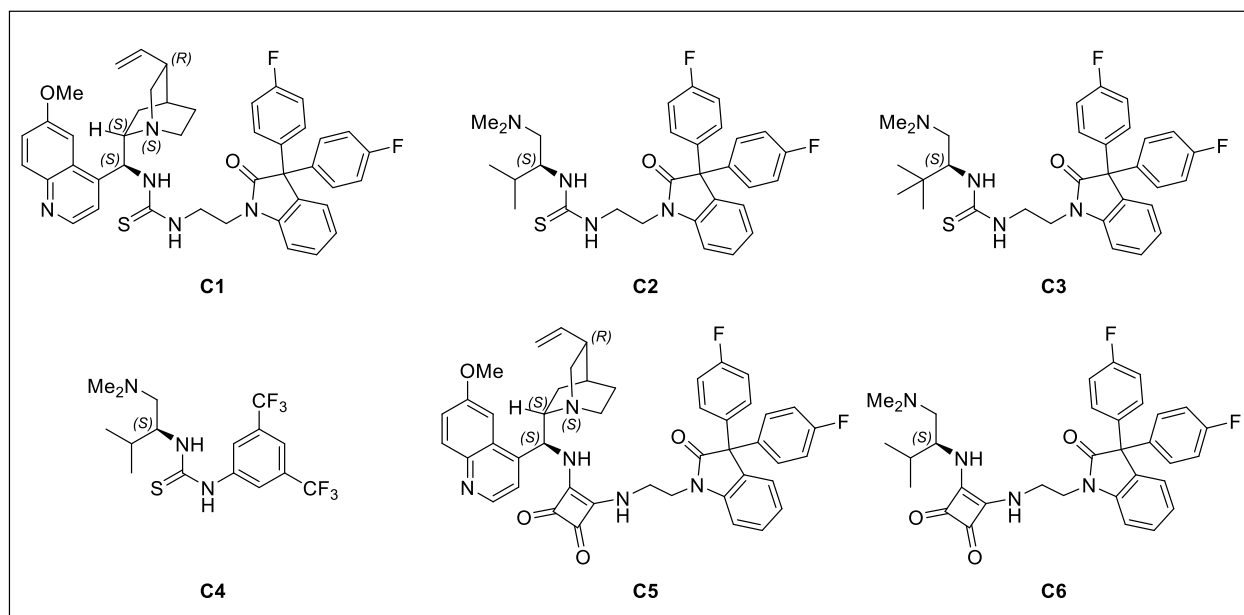
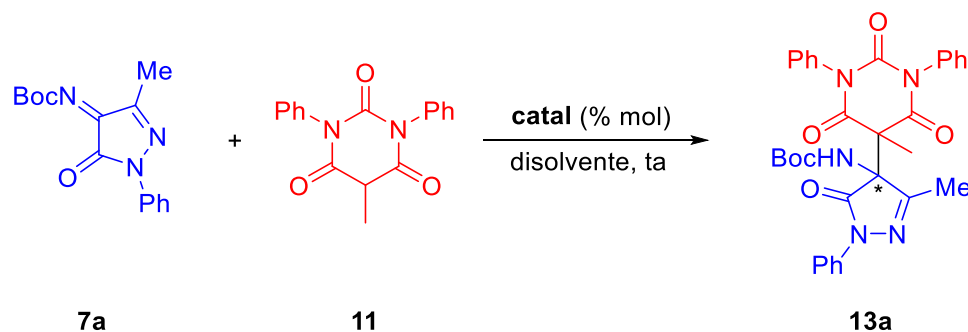
Esquema 22. *Reacción de Mannich de derivados de *N*-Boc cetiminas con derivados de ácido barbitúrico.*

La reacción tuvo lugar de manera limpia y con conversión completa en 3h determinada mediante análisis de ¹H-NMR de la masa de reacción. Desgraciadamente, todos los intentos realizados de separación del aducto **12a** del crudo de reacción mediante cromatografía en columna (sílica gel convencional, sílica desactivada con Et₃N y alúmina neutra) resultaron fallidos. La muestra se degradaba en la columna cromatográfica.

Para obviar este problema, se pensó en utilizar como nucleófilo un derivado de ácido barbitúrico 5-alquil sustituido que condujera a un aducto de Mannich no enolizable más estable. Para minimizar el impedimento estereo en el producto final, con dos estereocentros tetrasustituidos adyacentes, se escogió como sustituyente en la posición 5 un grupo metilo. La reacción de la *N*-Boc cetimina **7a** con el ácido 5-metil-1,3-difenilbarbitúrico **11** en las condiciones anteriormente descritas proporcionó el aducto **13a** que se purificó sin problema mediante cromatografía en columna.

A continuación, estudiamos la versión enantioselectiva de esta reacción utilizando como organocatalizador diferentes tioureas y escuaramidas bifuncionales quirales. Los resultados del estudio realizado se recogen en la Tabla 1.

Tabla 1. Estudio comparativo de la actividad catalítica de tioureas y escuaramidas en la reacción de Mannich enantioselectiva de la *N*-Boc cetimina **7a** con el ácido 5-metil-1,3-difenilbarbitúrico (**11**).



Entrada ^a	Catal. (% mol)	Disolvente	t (h)	Conv (%) ¹ H-RMN	Rdto (%) ^b	er ^c
1	C1 (5)	CH ₂ Cl ₂	24	60	50	65:35
2	C1 (5)	PhMe	4	100	65	78:22
3	C1 (5)	MeCN	24	50	35	52:48
4	C1 (5)	2-MeTHF	24	80	42	55:45
5	C2 (5)	CH ₂ Cl ₂	24	51	33	60:40
6	C2 (10)	PhMe	6	94	58	76:24
7	C3 (10)	PhMe	24	72	55	72:28
8	C4 (10)	PhMe	6	85	59	77:23
9	C5 (5)	CH ₂ Cl ₂	19	39	25	55:45
10	C5 (5)	PhMe	6	89	58	62:38
11	C6 (5)	CH ₂ Cl ₂	24	52	40	55:45
12	C6 (10)	PhMe	5	100	60	67:33

^aReacción realizada con 0.1 mmol de ácido barbitúrico **11** y *N*-boc cetimina **7a** (0.12 mmol, 1.2 equiv.) en diferentes disolventes (1 mL) con un 5% o 10% mol de catalizador ^bRendimiento del compuesto aislado asumiendo pérdidas de masa en alícuotas para seguimiento por ¹H-RMN. ^cRelación enantiomérica determinada mediante HPLC quiral.

La reacción de la *N*-Boc cetimina **7a** con el derivado metilado del ácido difenilbarbitúrico **11** en diclorometano a temperatura ambiente y en presencia de un 5% mol de la tiourea bifuncional derivada de la quinina **C1**, proporcionó después de 24h de reacción el aducto **13a** con rendimiento moderado (no se alcanzó conversión completa) y baja relación enantiomérica (er 65:35, entrada 1). Para mejorar la conversión y la enantioselectividad de la reacción se realizaron ensayos en otros disolventes (tolueno, acetonitrilo y 2-metil-THF) consiguiendo el mejor resultado en tolueno (100% conversión, er 78:22, entrada 2). Con los otros dos disolventes los tiempos de reacción fueron muy largos y se obtuvo productos cuasi-racémicos (er 52:48, entrada 3; er 55:45, entrada 4).

Con el objetivo de mejorar la relación enantiomérica se realizaron ensayos con otras tioureas bifuncionales preparadas a partir de diaminas quirales derivadas de aminoácidos como *L*-valina (**C2**) y *L-terc*-leucina (**C3**). Con la tiourea **C2**, derivada de *L*-valina, se realizaron ensayos en diclorometano y tolueno, observando de nuevo baja conversión y relación enantiomérica en el primero (entrada 5) y una conversión del 94% a las 6 h y una er de 76:24 en el segundo (entrada 6), ligeramente inferior a la conseguida con la tiourea derivada de quinina (**C1**). Por ese motivo, se realizó un último ensayo con la tiourea **C3**, derivada de la *L-terc*-leucina en tolueno como disolvente observando un incremento considerable del tiempo de reacción, a pesar de incrementar la carga de catalizador hasta el 10%, y ninguna mejora en la relación enantiomérica.

Con la idea de estudiar el efecto del esqueleto de oxindol en la actividad catalítica de las alquilthioureas (**C1-C3**) utilizadas se realizó un ensayo en tolueno con la tiourea **C4**, derivada de la *L*-valina, y con un resto de 3,5-bis-trifluorometilanilina, obteniendo unos resultados comparables a los conseguidos con la tiourea análoga **C2** (ver entradas 6 y 8). Este resultado pone de manifiesto que la estereoinducción de la reacción deriva fundamentalmente de la estructura de la diamina quiral.

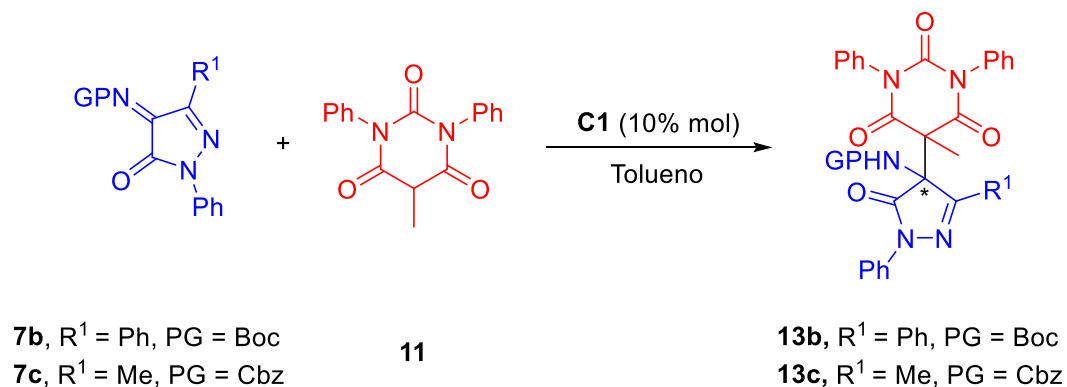
Finalmente, se realizaron ensayos en diclorometano y en tolueno con las escuaramidas bifuncionales derivadas de quinina (**C5**) y de *L*-valina (**C6**), preparadas previamente en el grupo para comparar la actividad catalítica de las escuaramidas frente a las tioureas. De nuevo, ambas escuaramidas **C5** y **C6** proporcionaron productos cuasi-racémicos en CH₂Cl₂ (entradas 9 y 11) y productos con una mejor relación enantiomérica en tolueno (entradas 10 y 12), aunque inferior a las conseguidas con sus tioureas análogas **C1** y **C2**. Estos resultados pusieron de manifiesto la superioridad de las tioureas sobre las escuaramidas en esta reacción.

Por lo tanto, las condiciones óptimas determinadas hasta el momento para llevar a cabo esta reacción de Mannich enantioselectiva suponen la utilización de un 10% de la tiourea **C1** derivada de la quinina como catalizador y tolueno como disolvente.

4.2- Estudio del alcance de la reacción con otras cetiminas y derivados de ácido barbitúrico.

Con idea de estudiar el alcance de esta reacción, se realizaron ensayos adicionales con la de *N*-Boc cetimina **7b** (3-fenil sustituida) y con la *N*-Cbz cetimina **7c** (Tabla 2).

Tabla 2. Estudio de la actividad catalítica de **C1** en la reacción de Mannich enantioselectiva de las *N*-PG cetiminas **7b** y **7c** con el ácido 5-metil-1,3-difenilbarbitúrico **11**.



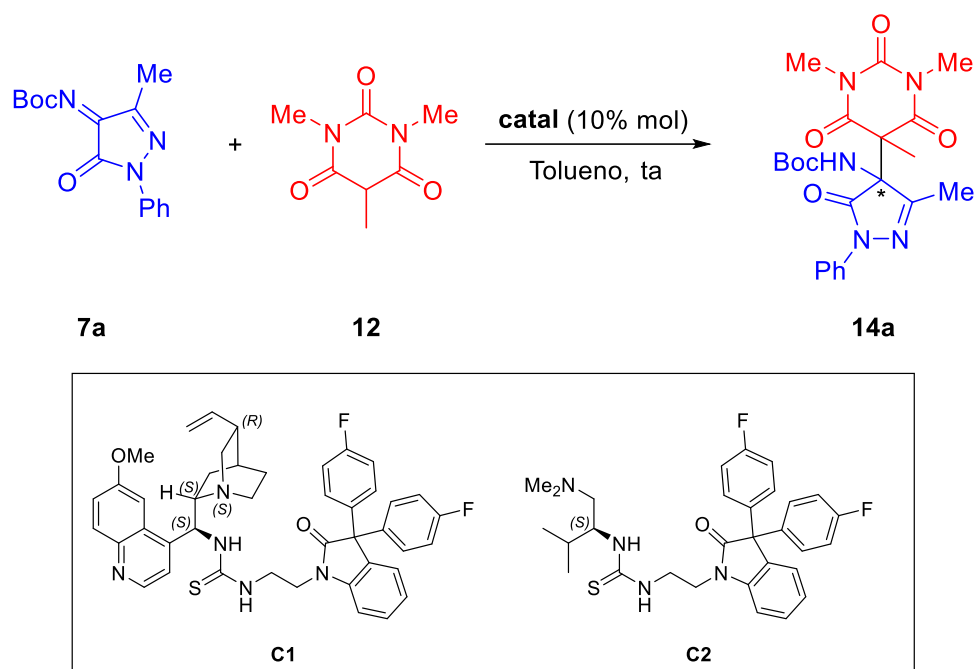
Entrada ^a	Cetimina	t (h)	Conv (%) ¹ H-RMN	Rdto (%) ^b	Er ^c
1	7b	24	-	-	-
2	7c	8	92	62	71:29

^aReacción realizada con 0.10 mmol de ácido barbitúrico **11** y *N*-PG cetimina **7b** y **7c** (0.12 mmol, 1.2 equiv.) en tolueno (1 mL) con un 10% mol de catalizador. ^bRendimiento del compuesto aislado asumiendo pérdidas de masa en alícuotas para seguimiento por ¹H-RMN. ^cRelación enantiomérica determinada mediante HPLC quiral.

La reacción de la cetimina **7b** con el ácido 5-metil-1,3-difenilbarbitúrico **11** en las condiciones de reacción optimizadas no condujo al compuesto esperado **13b** después de 24h de reacción, probablemente debido al mayor impedimento estérico del grupo fenilo. En cambio, la reacción de la *N*-Cbz-cetimina **7c** proporcionó el aducto **13c** con buena conversión y er moderado (71:29, entrada 2).

Finalmente se estudió modificar la estructura del nucleófilo sustituyendo los grupos fenilo de **11** por grupos metilo, con el objetivo de determinar cómo influye este cambio estructural en la enantioselectividad de la reacción. Para ello realizamos ensayos con la cetimina **7a** y el ácido 1,3,5-trimetilbarbitúrico **12** en tolueno y en presencia de las tioureas **C1** y **C2**, que se recogen en la Tabla 3.

Tabla 3. Reacción de la *N*-Boc-cetimina **7a** con el derivado de ácido barbitúrico trimetilado **12**.



Entrada ^a	Cat (%mol)	t (h)	Conv (%) ¹ H-RMN	Rdto (%) ^b	Er ^c
1	C1 (10)	6	100	66	86:14
2	C2 (10)	6	76	62	81:19

^aReacción realizada con 0.10 mmol de ácido barbitúrico **12** y *N*-boc cetimina **7a** (0.12 mmol, 1.2 equiv.) en tolueno (1 mL) con un 10% mol de catalizador. ^bRendimiento del compuesto aislado asumiendo pérdidas de masa en alícuotas para seguimiento por ¹H-RMN. ^cRelación enantiomérica determinada mediante HPLC quiral.

Satisfactoriamente, con la tiourea **C1**, derivada de la quinina, la reacción se completó a las 6h de reacción, aislando el producto **14a**, después de su purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice, con una er 86:14, superior a la conseguida con el derivado de ácido barbitúrico 1,3-difenilsustituido **11** (entrada 1). De nuevo, los resultados conseguidos con la tiourea **C2**, derivada de la *L*-valina, fueron inferiores tanto respecto de la conversión como de la relación enantiomérica (entrada 2).

De cara al futuro será necesario hacer una optimización de esta última reacción (disolventes, otros organocatalizadores, carga (%) de catalizador y temperatura) así como determinar la configuración relativa del enantiómero mayoritario.

CONCLUSIONES

1. Se han sintetizado diferentes tioureas bifuncionales quirales, derivadas de quinina (**C1**), *L*-valina (**C2-C3**) y *L-terc*-leucina (**C4**), que se han utilizado junto a sus escuaramida análogas (**C5** y **C6**) como organocatalizadores en reacciones de Mannich de *N*-Boc- y *N*-Cbz-cetiminas derivadas de pirazolonas con derivados de ácido barbitúrico.
2. Se ha estudiado su actividad catalítica en diversos disolventes, obteniéndose rendimientos químicos moderados y, en algunos casos, buenas enantioselectividades. Se ha observado una clara superioridad de las tioureas frente a las escuaramidas cuando la reacción se lleva a cabo en tolueno a temperatura ambiente. Los mejores resultados se han conseguido con la tiourea **C1**, derivada de la quinina.
3. Se han obtenido derivados de 4-aminopirazolona, con un estereocentro tetrasustituido, que no estaban descritos en la literatura, con enantioselectividades entre moderadas y buenas que dependen de la sustitución nitrogenada de los derivados de ácido barbitúrico (er **78:22** para derivados *N*-fenil sustituidos y er **86:14** para derivados *N*-metilados, menos impedidos).
4. De forma general, el alcance de la reacción con respecto a cetiminas con diferentes sustituyentes origina también resultados muy variados. Se ha observado que los derivados más impedidos en el C-3, con grupos fenilo en lugar de metilo, no han reaccionado con la misma eficacia, lo que incita a seguir explorando esta reacción en un futuro.

EXPERIMENTAL PROCEDURES AND CHARACTERIZATION OF COMPOUNDS

General

^1H NMR (500 MHz or 400 MHz) and ^{13}C NMR (126 MHz or 101 MHz) spectra were recorded in CDCl_3 or DMSO-d_6 as solvent. Chemical shifts for protons are reported in ppm from TMS with the residual CHCl_3 resonance as internal reference. Chemical shifts for carbons are reported in ppm from TMS and are referenced to the carbon resonance of the solvent. Data are reported as follows: chemical shift, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, br = broad signal), coupling constants in Hertz, and integration.

Specific rotations were measured on a Perkin-Elmer 341 digital polarimeter using a 5-mL cell with a 1-dm path length, and a sodium lamp, and concentration is given in g per 100 mL.

Infrared spectra were recorded on a Perkin-Elmer Spectrum One FT-IR spectrometer and are reported in frequency of absorption (only the structurally most important peaks are given).

Flash chromatography was carried out using silica gel (230-240 mesh). Chemical yields refer to pure isolated substances.

TLC analysis was performed on aluminum-backed plates coated with silica gel 60 and an F_{254} indicator, and visualized by either UV irradiation or by staining with phosphomolybdic acid solution.

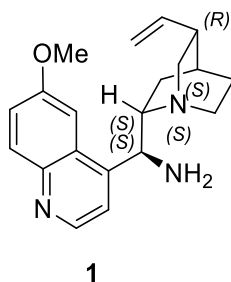
Chiral HPLC analysis was performed on a JASPO HPLC system (JASCO PU-2089 pump and UV-2075 UV/Vis detector) and on Hewlett-Packard 1090 Series II instrument equipped with a quaternary pump, using a Chiralcel OD analytical column (250 x 4.6 mm). UV detection was monitored at 220 nm.

HRMS-QTOF mass spectra were obtained on a Bruker Maxis Impact spectrometer in the Laboratorio de Técnicas Instrumentales (UVa).

Commercially available organic and inorganic compounds were used without further purification. Solvents were dried and stored over microwave-activated 4 Å molecular sieves.

9-Amine-(9-deoxy)epiquinine (**1**)²⁶.

Quinine (6.13 mmol, 1.9 g) and triphenylphosphine (7.35 mmol, 2.11 g) were dissolved in dry THF (30 mL) and the solution was cooled to 0 °C. Diisopropyl azidocarboxylate (7.35 mmol, 1.52 mL) was added in one portion. A solution of diphenyl phosphoryl azide (7.35 mmol, 1.63 mL) in dry THF (13 mL) was then added dropwise at 0 °C. The mixture was allowed to warm to room temp. After stirring for 12 h, the solution was heated at 50 °C for 2h. Triphenylphosphine (7.97 mmol, 2.29 g) was then added and heating was maintained until the gas evolution had ceased (2 h). The solution was cooled to room temperature, water (0.7 mL) was added, and the solution was stirred for 3h. Solvents were removed in *vacuo* and the residue was dissolved in CH₂Cl₂ (40 mL) and diluted hydrochloric acid (10%, 30 mL). The aqueous phase was then alkalinized with an excess of concd. aqueous ammonia and washed with CH₂Cl₂ (3 x 30 mL). The CH₂Cl₂ solutions were dried with MgSO₄ and concentrated. The concentrated organic phase was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/MeOH/NH₄OH: 50/50/1) to afford 1.70 g (5.26 mmol, 86% yield) of the diamine as a yellow viscous oil.



1

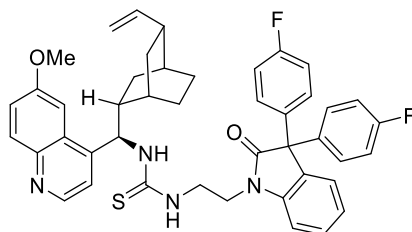
Chemical Formula: C₂₀H₂₅N₃O
Molecular Weight: 323,44

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 8.70 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.38 (dd, *J* = 9.2, *J* = 2.6 Hz, 1H), 5.76 (ddd, *J*_{trans} = 17.5, *J*_{cis} = 10.3, *J* = 7.5 Hz), 4.97-4.91 (m, 2H), 4.55 (br, 1 H), 3.92 (s, 3H), 3.26-3.14 (m, 2H), 3.04 (m, 1H), 2.78-2.74 (m, 2H), 2.25-2.22 (m, 1H), 1.96 (br, 1H), 1.58-1.50 (m, 3H), 1.38 (m, 1H), 0.73 (m, 1H) ppm.

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

1-(2-(3,3-bis(4-Fluorophenyl)-2-oxoindolin-1-yl)ethyl)-3-((S)-(6-methoxyquinolin-4-yl))((1S,2S,4S,5R)-5-vinylquinuclidin-2-yl)methyl)tiourea (C1).

Diamine **1** (1.1 mmol, 0.356 g, 1.1 equiv.) and previously prepared 3,3-bis(4-fluorophenyl)-1-(2-isothiocyanatoethyl)indolin-2-one (1.0 mmol, 0.406 g, 1.0 equiv.) were added into a flask with CH₂Cl₂ (20 mL) and stirred at room temperature for 24h. Reaction was followed by TLC, and purified by flash chromatography using CH₂Cl₂/MeOH from 20:1 to 4:1 to obtain catalyst **11** a white solid (0.82 mmol, 0.598 g, 82 % yield).



C1

Chemical Formula: C₄₄H₄₂F₂N₄O₂S
Molecular Weight: 728,90

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.72 (m, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.40 (dd, *J* = 9.3, 2.5 Hz, 1H), 7.23 – 7.04 (m, 6H), 6.94 (m, 6H), 5.72 – 5.57 (m, 1H), 5.09 (m, 2H), 4.01 (m, 5H), 3.90 – 3.69 (m, 3H), 3.43 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 1.91 (m, 3H), 1.62 (m, 1H), 1.25 (m, 1H), 1.11 (m, 1H), 0.91 – 0.76 (m, 1H) ppm.

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 183.0, 177.9, 171.1, 162.0 (d, ¹*J*_{C-F} = 247.1 Hz), 158.4, 147.8, 144.9, 142.0, 137.3 (d, ⁴*J*_{C-F} = 3.2 Hz), 137.2 (d, ⁴*J*_{C-F} = 3.2 Hz), 132.4, 131.8, 130.1 (d, ³*J*_{C-F} = 8.0 Hz), 130.1 (d, ³*J*_{C-F} = 8.0 Hz), 129.9, 128.6, 127.8, 125.7, 123.0, 122.4, 117.3, 115.9 (d, ²*J*_{C-F} = 21.5 Hz), 115.3 (d, ²*J*_{C-F} = 21.5 Hz), 109.5, 102.3, 61.2, 60.4, 56.1, 53.9, 42.2, 39.5, 36.9, 29.7, 26.8, 24.9, 24.1, 14.2 ppm.

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -115.0 ppm.

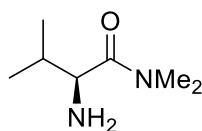
IR (ATR): 3219, 2938, 1717, 1604, 1505, 1490, 1468, 1355, 1219, 1161, 1021, 915, 827, 750, 571, 516 cm⁻¹.

HRMS (ESI-QTOF) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd. for C₄₃H₄₂F₂N₅O₂S 730.3022; Found 730.3051.

[α]_D²⁰ = - 44.1 [*c* = 0.44, CHCl₃].

(S)-2-Amino-N,N,3-trimethylbutanamide (2).

TFA (12.5 mL) was dropwise added to a solution of the previously prepared *tert*-Butyl (S)-(1-(dimethylamino)-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)carbamate (16.93 mmol, 4.13 g) in CH₂Cl₂ (50 mL) and left stirring at room temperature under inert atmosphere for 5h. Solution was poured onto 30 mL of ice-H₂O in a 250 mL Erlenmeyer and NH₄OH were carefully added until basic pH (12), observing the appearance of white smoke during this addition. Once the desired pH was reached, the solution was kept under constant stirring for 30 minutes. Then, organic phase was extracted with CH₂Cl₂ (10 x 50 mL) to ensure effective extraction of the amine. Combined organic phase was dried with anhydrous MgSO₄, filtered and solvent evaporated carefully as the final compound is volatile. Compound **2** was obtained as a slightly viscous yellow liquid (15.4 mmol, 2.2 g, 91% yield).



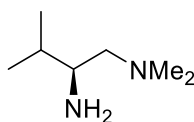
Chemical Formula: C₇H₁₆N₂O

Molecular Weight: 144,22

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.48 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 2.99 (d, *J* = 27.3 Hz, 6H), 1.83 (s, 1H), 0.95 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.90 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H) ppm.

(S)-N^l,N^l,3-trimethylbutane-1,2-diamine (3).

In a two-necked flask (500 mL) submerged in an ice bath and under inert atmosphere, pour 270 mL of anhydrous Et₂O over LiAlH₄ (46mmol, 1,75g). (S)-2 -amino-N,N,3-trimethylbutanamide **2** (15.4 mmol, 2.2 g) was previously dissolved in 20 mL of Et₂O and added by dropwise to the cold suspension and leave stirring for 3h. Then, quenching was made by the dropwise sequential addition of 2.5 mL of H₂O, 2.5 mL of a 15% NaOH solution and 7.5 mL of H₂O. Suspension was left stirring overnight to rt. Resulting solution was filtered and white solid washed with Et₂O. Finally, clear solution was dried with anhydrous MgSO₄, filtered and solvent evaporated very carefully since the final product is very volatile. Compound **3** was obtained as a yellow oil (14.63 mmol, 1.9 g, 95 % yield).



3

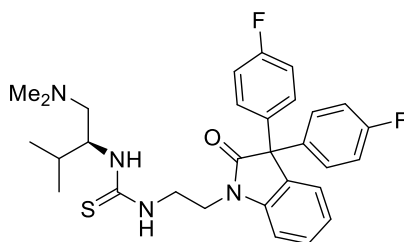
Chemical Formula: C₇H₁₈N₂

Molecular Weight: 130,24

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.63 (s, 1H), 2.20 (s, 6H), 2.15 (s, 2H), 1.74 (s, 2H), 1.54 (s, 1H), 0.90 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H), 0.88 (d, *J* = 4.3 Hz, 3H) ppm.

(S)-1-(2-(3,3-Bis(4-fluorophenyl)-2-oxoindolin-1-yl)ethyl)-3-(1-(dimethylamino)-3-methylbutan-2-yl)thiourea (C2).

Catalyst **C2** was prepared using **3** (1.1 mmol, 0.143 g, 1.1 equiv.) and 3,3-bis(4-fluorophenyl)-1-(2-isothiocyanatoethyl)indolin-2-one (1.0 mmol, 0.406 g, 1.0 equiv.) were mixed in CH₂Cl₂ (10 mL) and allowed to stir at room temperature overnight. Solution was concentrated and residue was purified by flash chromatography, using CH₂Cl₂ and CH₂Cl₂/MeOH 80:1 as eluent affording to catalyst **C2** as a white solid (0.72 mmol, 0.38 g, 72% yield).



C2

Chemical Formula: C₃₀H₃₄F₂N₄OS

Molecular Weight: 536,69

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 10.58 (br s, 1H), 7.40-7.29 (m, 2H), 7.24-7.15 (m, 5H), 7.07 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.99-6.93 (m, 4H), 5.93 (br s, 1H), 4.07 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 4.00-3.83 (m, 2H), 3.73 (m, 1H), 3.28-2.89 (m, 1H), 2.34-1.91 (m, 8H), 1.80 (m, 1H), 0.92 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.90 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H) ppm.

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 184.0, 177.7, 162.1 (d, ¹*J*_{C-F} = 247.1 Hz), 142.4, 137.5 (d, ⁴*J*_{C-F} = 3.3 Hz), 137.4 (d, ⁴*J*_{C-F} = 3.3 Hz), 132.3, 130.0 (d, ³*J*_{C-F} = 8.1 Hz), 130.0 (d, ³*J*_{C-F} = 8.1 Hz), 128.8, 125.7, 123.0, 115.4 (d, ²*J*_{C-F} = 21.5 Hz), 115.4 (d, ²*J*_{C-F} = 21.5 Hz), 110.1, 61.1, 44.8, 42.9, 39.6, 31.7, 29.7, 18.2, 18.0 ppm.

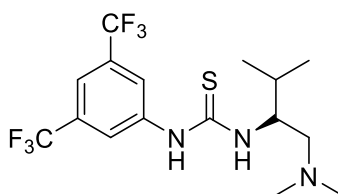
¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -114.9 ppm.

IR (ATR): 3245, 2963, 1714, 1607, 1542, 1505, 1489, 1461, 1355, 1227, 1160, 1095, 1018, 827, 754 cm^{-1} .

HRMS (ESI-QTOF) m/z : $[M+H]^+$ Calcd. for $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{F}_2\text{N}_4\text{OS}$ 537.2494; Found 537.2504.
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -16.6$ [$c = 0.74$, MeOH].

(S)-1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-(1-(dimethylamino)-3-methylbutan-2-yl)tiourea (C3)²².

(S)- $N^1,N^1,3$ -trimethylbutane-1,2-diamine **8** (4.46 mmol, 0.58 g, 1.0 equiv.) was added in a flask under inert atmosphere in 4 mL of CH_2Cl_2 . Subsequently, previously prepared 1-isothiocyanato-3,5-bis(trifluoromethyl)benzene (4.46 mmol, 0.82 mL, 1.0 equiv.) was added and resulting solution was left stirring overnight. Solution was concentrated and residue was purified by flash chromatography, using AcOEt and AcOEt/MeOH 4:1 as eluent. Catalyst **C3** was recrystallized from hexane to obtain a yellowish solid (2.99 mmol, 1.2 g, 67 % yield).



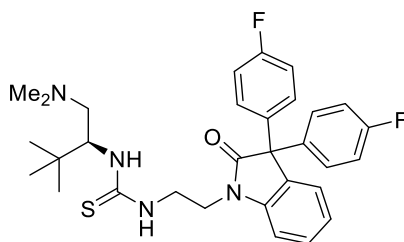
C3

Chemical Formula: $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{F}_6\text{N}_3\text{S}$
Molecular Weight: 401,42

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.04 (s, 2H), 7.63 – 7.55 (m, 1H), 6.20 (s, 1H), 3.55 (s, 1H), 2.70 (s, 1H), 2.58 – 2.32 (m, 6H), 1.94 (s, 2H), 1.03 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H) ppm.

(S)-1-(2-(3,3-bis(4-fluorophenyl)-2-oxoindolin-1-yl)ethyl)-3-(1-(dimethylamino)-3,3-dimethylbutan-2-yl)tiourea (C4).

Previously prepared diamine (S)- $N^1,N^1,3,3$ -tetramethylbutane-1,2-diamine (0.175 mmol, 25 mg, 1.0 equiv.) and 3,3-bis(4-fluorophenyl)-1-(2-isothiocyanatoethyl)indolin-2-one (0.193 mmol, 78 mg, 1.1 equiv.) were mixed in CH_2Cl_2 (4 mL) and allowed to stir at room temperature overnight. Solution was concentrated and residue was purified by flash chromatography, using CH_2Cl_2 and $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 80:1 as eluent affording to catalyst **C3** as a white solid (0.11 mmol, 80.3 mg, 63% yield).



C4

Chemical Formula: C₃₁H₃₆F₂N₄OS
Molecular Weight: 550,71

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 10.53 (s, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.20 (s, 4H), 7.10 (t, 1H), 6.99 (t, 3H), 5.98 (s, 1H), 4.18 – 4.05 (m, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.72 (d, 1H), 2.95 (d, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.06 (s, 6H), 1.63 (d, 3H), 1.27 (s, 3H), 1.02 – 0.89 (m, 9H) ppm.

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 184.3, 177.5, 162.1 (d, ¹J_{C-F} = 247.1 Hz), 142.5, 137.5, 132.2, 130.0 (d, ³J_{C-F} = 8.1 Hz), 128.9, 125.8, 123.0, 115.4 (d, ²J_{C-F} = 21.5 Hz), 115.4 (d, ²J_{C-F} = 21.5 Hz), 110.2, 63.4, 63.0, 44.9, 43.1, 39.7, 33.5, 26.5 ppm.

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -114.9 ppm.

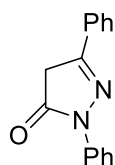
IR (ATR): 3281, 2960, 1711, 1604, 1541, 1506, 1490, 1465, 1355, 1226, 1163, 1106, 1021, 828, 750 cm⁻¹.

HRMS (ESI-QTOF) m/z: [M+H]⁺ Calcd. for C₃₁H₃₆F₂N₄OS 551.2669; Found 551.2651.
[α]_D²⁰ = - 24.0 [(c = 0.40, CHCl₃).

2,5-Diphenyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one (4b)²⁷.

Phenylhydrazine (27.5 mmol, 2.7 mL), ethyl 3-oxo-3-phenylpropanoate (25.0 mmol, 4.3 mL, 1.1 equiv.) and AcOH (5 mL) was added to a flask and allowed to stir and reflux for 5h. Reaction was allowed to cool to room temperature and 20 mL of Et₂O were added, thus caused the precipitation of a yellowish-white solid. Then, 10 mL of cold Et₂O were added and the flask was placed in an ice bath with constant stirring for 10 minutes to triturate the solid. The solid was collected and washed with cold Et₂O (3 x 10 mL) to obtain **4b** as a yellow-orange solid (18.24 mmol, 4.3 g, 73 % yield).

²⁷ J. L. Howard, W. Nicholson, Y. Sagatov, D. L. Browne. *Beistein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 1950.



4b

Chemical Formula: C₁₅H₁₂N₂O

Molecular Weight: 236,27

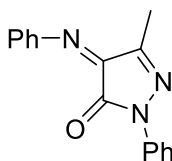
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.80 – 7.75 (m, 2H), 7.49-7.41 (m, 5H), 7.22 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.85 (s, 2H) ppm.

General Procedure for the Synthesis of Pyrazolone-Derived Phenyl-Ketimine (5a-b)⁶.

Nitrosobenzene (17.22 mmol, 1.0 equiv.) and K₂CO₃ (3.44 mmol, 0.2 equiv.) were added to a solution of pyrazolone derivative **4a-b** (17.22 mmol, commercial) in MeOH (0.6 M) at room temperature. The reaction mixture was then refluxed for 3h. Ethyl acetate (250 mL) was added organic layer was washed with a saturated solution of NaCl (3x 300 mL) and then dried over anhydrous MgSO₄. After filtration, solvent was evaporated under reduced pressure affording to brownish-red solids **5a-b**.

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

Crude red solid **5a** (14.4 mmol, 3.8 g, 84 % yield) was used without further purification in the next procedure.



5a

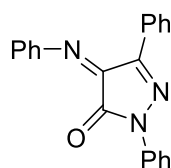
Chemical Formula: C₁₆H₁₃N₃O

Molecular Weight: 263,30

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.45-7.41 (m, 3H), 7.37 (t, *J* = 8.6 Hz, 3H), 7.33 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 2.36 (s, 3H) ppm.

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

Product **5b** was purified by flash column chromatography (Hexane/EtOAc 15:1) to obtain the pure desired brown solid product (14.12 mmol, 4.6 g, 82 % yield).



5b

Chemical Formula: C₂₁H₁₅N₃O

Molecular Weight: 325,37

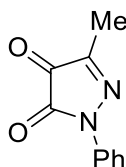
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (s, 2H), 7.97 (d, *J* = 9.7 Hz, 2H), 7.47-7.41 (m, 7H), 7.32 (s, 3H), 7.24 (s, 1H) ppm.

General Procedure for the Synthesis of Pyrazolone-Derived Ketones (6a-b).

Phenyl-ketimine **5a-b** (14.0 mmol, 1 equiv.) was dissolved in THF (0.3 M, 47 mL), and HCl aqueous solution 2.0 M (35 mL, 5 equiv.) was added-at room temperature. The progress of the reaction was monitored via TLC. After completion of the reaction, the mixture was diluted with water (100 mL). The organic layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 100 mL), and the combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄. Reaction was filtered and solvent removed under reduced pressure to afford the crude which was purified by flash chromatography to afford the corresponding pure diones **6a-b**.

3-Methyl-1-phenyl-1H-pyrazole-4,5-dione (6a).

The crude product was directly purified by flash column chromatography (Hexane/EtOAc 4:1) to afford the desired product **3a** as a red solid: (7.0 mmol, 1.3 g, 50% yield).



6a

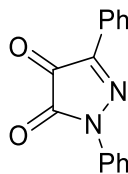
Chemical Formula: C₁₀H₈N₂O₂

Molecular Weight: 188,19

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.30-7.25 (m, 1H), 2.22 (s, 3H) ppm.

1, 3-Diphenyl-1*H*-pyrazole-4,5-dione (**6b**).

The crude product was directly purified by flash column chromatography (Hexane/EtOAc 4:1) to afford the desired product **6b** as a red solid (10.4 mmol, 2.6 g, 74 % yield).



6b

Chemical Formula: C₁₅H₁₀N₂O₂
Molecular Weight: 250,26

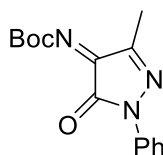
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.20 (m, 2H), 7.99 (m, 2H), 7.52 (m, 5H), 7.32 (m, 1H) ppm.

General Procedure for the Synthesis of *N*-Boc Ketimines derived from Pyrazole-diones (**7a-c**)⁴.

tert-Butyl (**8**) or benzyl(triphenylphosphoranylidene)acetate (**9**) (7.7 mmol, 1.1 equiv.) was added to a solution of the pyrazolone-derived dione **6a-c** (7.0 mmol, 1.0 equiv.) in anhydrous 1,4-dioxane (0.2 M, 35 mL) at room temperature, and the mixture was refluxed. After the completion of the reaction (TLC), the solvent was removed under reduced pressure and the crude residue was purified by flash chromatography to afford the corresponding *N*-Boc or *N*-Cbz-ketimine.

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

The crude product was directly purified by flash column chromatography (n-Hexane/EtOAc 3:1) to afford the desired *N*-Boc ketimine **7a** as a red solid (4.2 mmol, 1.2 g, 60 % yield).



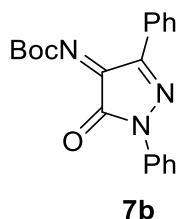
7a

Chemical Formula: C₁₅H₁₇N₃O₃
Molecular Weight: 287,32

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.84 (m, 2H), 7.45-7.38 (m, 2H), 7.24 (tt, J = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.64 (s, 9H) ppm.

***tert*-Butyl- (5-oxo-1,3-diphenyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazol-4-ylidene)carbamate (7b).**

The crude product was directly purified by flash column chromatography (n-Hexane/EtOAc 3:1) to afford the desired N-Boc ketimine **7a** as a red solid (3.7 mmol, 1.3 g, 53 % yield).

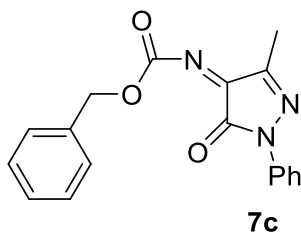


Chemical Formula: C₂₀H₁₉N₃O₃
Molecular Weight: 349,39

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.22 (m, 2H), 7.95 (m, 2H), 7.53 – 7.44 (m, 5H), 7.31 – 7.25 (m, 1H), 1.67 (s, 9H) ppm.

Benzyl-(5-oxo-1,3-diphenyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazol-4-ylidene)carbamate (7c).

The crude product was directly purified by flash column chromatography (n-Hexane/EtOAc 1:1) to afford the desired N-Cbz ketimine **7c** as a red solid (4.8 mmol, 1.7 g, 69 % yield).



Chemical Formula: C₁₈H₁₅N₃O₃
Molecular Weight: 321,34

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.88-7.81 (m, 2H), 7.49-7.34 (m, 7H), 7.29-7.24 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 2.31 (s, 3H) ppm.

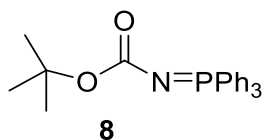
¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 160.3, 155.2, 149.8, 136.8, 134.4, 129.1, 128.7, 126.1, 118.2, 69.6, 12.0 ppm.

IR (ATR): 1731, 1718, 1688, 1594, 1499, 1456, 1362, 1311, 1246, 1204, 1152, 968, 887, 758 cm⁻¹.

HRMS (ESI-QTOF) m/z: [M+Na]⁺ Calcd. for C₁₈H₁₅N₃NaO₃ 344.1006; Found 344.1008.

***tert*-Butyl (triphenylphosphoranylidene)acetate (**8**)²⁴.**

tert-Butyl hydrazinecarboxylate (40.0 mmol, 5.28 g) was dissolved in 16 mL of glacial acetic acid and 32 mL of H₂O. The flask was placed in an ice bath and NaNO₂ (44.0 mmol, 3.03 g) was added over 15 minutes. Reaction was stirred for 30 minutes, and extracted with Et₂O (2 x 50 mL). Combined organic phases were washed with H₂O (2 x 60 mL), NaHCO₃ (40 mL) and finally with a saturated solution of NaCl (40 mL). Then, solution was dried using anhydrous MgSO₄ and filtered. Triphenylphosphine (50.0 mmol, 10.1 g) was carefully added in portions at 0 °C (due to N₂ (g) was evolved). After addition was completed, the ice bath was removed, and the solution was stirred for 30 minutes. A white solid was appearing and collected by filtration, washed with Et₂O (2 x 15 mL) to afford iminophosphorane **8** which was used without further purification (29.8 mmol, 9.5 g, 75% yield).



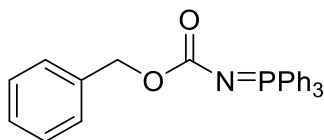
Chemical Formula: C₂₃H₂₄NO₂P

Molecular Weight: 377,42

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.77-7.70 (m, 6H), 7.55 (t, 3H), 7.48 – 7.42 (t ,d, 6H), 1.37 (s, 9H) ppm.

Benzyl (triphenylphosphoranylidene)acetate (**9**).

Benzyl carbamate (0.60 g, 4.00 mmol) and triphenylphosphine (1.048 g, 4.00 mmol) were dissolved in anhydrous THF (40 mL). Once dissolved, a pre-prepared solution of di-tert-butyl (E)-diazene-1,2-dicarboxylate (0.92 g, 4.00 mmol) in 20 mL of anhydrous THF was added dropwise to the flask. The mixture was cooled to room temperature and stirred for 1 h. Crude product was subsequently purified by flash chromatography (Hexane/EtOAc 4:1) to obtain the pure desired yellow solid product (1.6 mmol, 0.65 g, 40 % yield).



9

Chemical Formula: C₂₆H₂₂NO₂P
Molecular Weight: 411,44

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.77-7.70 (m, 6H), 7.58-7.53 (m, 3H), 7.48 – 7.42 (m, 6H), 7.29-7.24 (m, 5H), 5.06 (s, 2H) ppm.

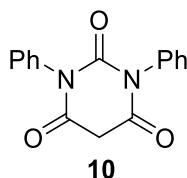
General procedure for the preparation of barbituric acids²⁸.

Corresponding urea (1.0 equiv.), malonic acid derivative (1.0 equiv.) and CHCl₃ were added to a flask. Then phosphoryl trichloride (2.0 equiv. to form in situ malonic chloride derivatives) was added to the suspension and allowed to stir at 60°C for 24h. Clear solution was evaporated, and water was added to the residue which was purified by recrystallization or flash chromatography to afford different starting barbituric acids.

1,3-diphenylpyrimidine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione (**10**).

1,3-diphenylurea (14.1 mmol, 3 g, 1.0 equiv.), malonic acid (1.0 equiv.) and CHCl₃ (70 mL) were added to a flask. Then phosphoryl trichloride (28.2 mmol, 2.6 mL, 2 equiv.) was added to the suspension and allowed to stir at 60°C for 24h. Clear solution was evaporated. H₂O (70 mL) at 0° was added and the mixture was kept stirring. Filter the solid through a funnel with a plate. The solid was recrystallized from EtOH, and a white cotton-like solid **10** was obtained (7.73 mmol, 2.17 g, 55% yield).

²⁸ A. Manick, F. Berhal, Guillaume Prestat. *Org Letters*, **2018**, 20, 194

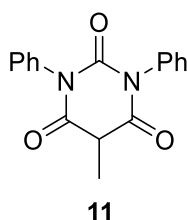


Chemical Formula: C₁₆H₁₂N₂O₃
Molecular Weight: 280,28

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.55-7.45 (m, 6H), 7.55-7.45 (m, 6H), 7.30-7.26 (m, 4H), 4.05 (s, 2H) ppm.

5-Methyl-1,3-diphenylpyrimidine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione (11).

1,3-diphenylurea (2.1 mmol, 0.45 g, 1.0 equiv.), methyl malonic acid (1.0 equiv.) and CHCl₃ (15 mL) were added to a flask. Then phosphoryl trichloride (2.61 mmol, 0.4 mL, 2 equiv.) was added to the suspension and allowed to stir at 60°C for 24h. Clear solution was evaporated. 15 mL of Et₂O were added and the mixture was kept stirring for purifying. Filter the solid through a funnel with a plate. **11** was obtained as a white solid (0.85 mmol, 0.25 g, 40% yield).

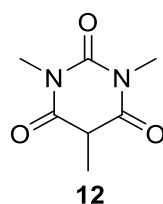


Chemical Formula: C₁₇H₁₄N₂O₃
Molecular Weight: 294,31

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.53 – 7.43 (m, 5H), 7.36 (s, 1H), 7.26 (d, *J* = 7.9 Hz, 4H), 3.91 (q, *J* = 7.4 Hz, 1H), 1.81 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H) ppm.

1,3,5-Trimethylpyrimidine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione (12).

1,3-dimethylurea (5.7 mmol, 0.5 g, 1.0 equiv.), methyl malonic acid (1.0 equiv.) and CHCl₃ (40 mL) were added to a flask. Then phosphoryl trichloride (7 mmol, 0.65 mL, 1.2 equiv.) was added to the suspension and allowed to stir at 60°C for 24h. Clear solution was evaporated. The solid was recrystallized with EtOH and washed with Et₂O. The solid collected by filtration affording to **12** as a white solid (2.56 mmol, 0.4 g, 45 % yield).



Chemical Formula: C₇H₁₀N₂O₃
Molecular Weight: 170.17

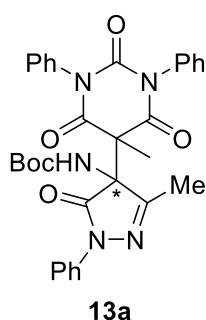
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.50 (q, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.32 (s, 6H), 1.64 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H) ppm.

General Procedure for the Synthesis of Barbiturate Derivatives (13a, 13c, 14a).

Different bifunctional catalysts (5 or 10% mol) were added to different solutions of *N*-Boc or *N*-Cbz ketimines **7a-c** (0.12 mmol, 1.2 equiv.) and barbiturate derivatives **10-12** (0.1 mmol) in several solvents (1 mL) at room temperature and leave under constant stirring until complete reaction monitored by TLC and/or NMR.

tert-Butyl (3-methyl-4-(5-methyl-2,4,6-trioxo-1,3-diphenylhexahydropyrimidin-5-yl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)carbamate (13a).

Imine **7a** (0.12 mmol, 34.5 mg, 1.2 equiv.), 5-methyl -1,3-diphenyl barbituric acid **11** (0.10 mmol, 29.4 mg), thiourea catalyst **C1** (0.01 mmol, 7.3 mg) and toluene (1mL) were added in a Wheaton, and leave under constant stirring at room temperature for 4h. Solvent was removed and residue was purified by flash chromatography (Hexane/EtOAc 3:1) to obtain the pure desired white solid product (0.065 mmol, 37.8 mg, 65 % yield).



Chemical Formula: C₃₂H₃₁N₅O₆
Molecular Weight: 581.63

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.55 (s, 3H), 7.49 (s, 2H), 7.43 (s, 2H), 7.27 (s, 3H), 7.18 (s, 2H), 6.79 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.38 (s, 9H) ppm.

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 170.2 (s), 169.4 (s), 166.1 (s), 158.0 (s), 149.3 (s), 137.5 (s), 134.1 (s), 133.3 (s), 129.4 (s), 129.2 – 127.7 (m), 125.6 (s), 120.7 (s), 118.9 (s), 82.0 (s), 77.3 (d, $J = 11.6$ Hz), 77.0 (s), 76.7 (s), 69.6 (s), 53.8 (s), 29.7 (s), 28.0 (s), 19.4 (s), 16.1 (s) ppm.

IR (ATR): 3362, 2921, 1731, 1713, 1683, 1598, 1486, 1379, 1353, 1251, 1161, 1058, 964, 883, 750, 694 cm^{-1} .

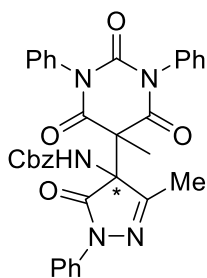
HRMS (ESI-QTOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd. for $\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{NaO}_6$ 604.2167; Found 604.2174.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +20.4$ ($c = 0.48$, in CHCl_3).

HPLC (OD, hexane/2-propanol 90:10, $\lambda = 220$ nm, 1.0 mL/min): $t_{\text{R}} = 10.3$ min (mayor), 23.6 min (minor), (er 78:22).

Benzyl (3-methyl-4-(5-methyl-2,4,6-trioxo-1,3-diphenylhexahydropyrimidin-5-yl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)carbamate (13c).

Imine **7c** (0.12 mmol, 28.7 mg, 1.2 equiv.), 5-methyl -1,3-diphenyl barbituric acid **11** (0.10 mmol, 29.4 mg, 1.0 equiv.), thiourea catalyst **C1** (0.01 mmol, 7.3 mg) and toluene (1 mL) were added in a Wheaton, and leave under constant stirring at room temperature for 8h. Solvent was removed and residue was purified by flash chromatography (Hexane/EtOAc 4:1) to obtain the pure desired white solid product (0.062 mmol, 38.2 mg, 62 % yield).



13c

Chemical Formula: $\text{C}_{35}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_6$

Molecular Weight: 615,65

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.95-7.85 (m, 2H), 7.56-7.09 (m, 17H), 6.91-6.74 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.98 (s, 3H) ppm.

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 169.9, 169.4, 167.1, 157.3, 154.6, 149.3, 137.4, 134.0, 133.3, 129.5, 129.2, 129.2, 129.0, 128.5, 128.4, 128.3, 127.9, 125.8, 119.0, 69.5, 67.9, 53.6, 19.4, 16.1 ppm.

IR (ATR): 3352, 2916, 1705, 1597, 1493, 1452, 1389, 1357, 1300, 1249, 1158, 981, 753 cm^{-1} .

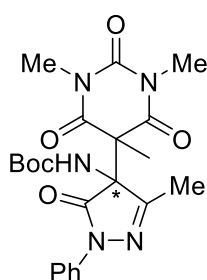
HRMS (ESI-QTOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd. for $\text{C}_{35}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{NaO}_6$ 638.2017; Found 638.2010.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +29.5$ ($c = 0.2$, in CHCl_3).

HPLC (OD, hexane/2-propanol 90:10, $\lambda = 220$ nm, 1.0 mL/min): $t_{\text{R}} = 27.7$ min (mayor), 42.7 min (minor), (er 71:29).

tert-butyl (3-methyl-5-oxo-1-phenyl-4-(1,3,5-trimethyl-2,4,6-trioxohexahydropyrimidin-5-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)carbamate (14a).

Imine **7a** (0.12 mmol, 34.5 mg, 1.2 equiv.), 1,3,5-trimethyl barbituric acid **12** (0.12 mmol, 20.4 mg, 1.2 equiv.), thiourea catalyst **C1** (0.01 mmol, 7.3 mg) and toluene (1 mL) were added in a Wheaton, and leave under constant stirring at room temperature for 6 h. Solvent was removed and residue was purified by flash chromatography (Hexane/EtOAc 1:1) to obtain the pure desired white solid product (0.066 mmol, 30.2 mg, 66 % yield).



14a

Chemical Formula: C₂₂H₂₇N₅O₆

Molecular Weight: 457.49

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.36 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.17 (t, *J* = 7.4 Hz), 3.37 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 1.35 (s, 9H) ppm.

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 169.8, 166.5, 157.9, 149.9, 137.2, 128.9, 125.5, 118.6, 69.3, 53.8, 29.2, 28.0, 18.1, 15.8 ppm.

IR (ATR): 3364, 2980, 2930, 1715, 1668, 1595, 1488, 1444, 1419, 1369, 1287, 1258, 1158, 1073, 1051, 959, 755 cm⁻¹.

HRMS (ESI-QTOF) *m/z*: [M+Na]⁺ Calcd. for C₂₂H₂₇N₅NaO₆ 480.1854; Found 480.1859.

[α]_D²⁰ = -60.0 (c = 0.6, in CHCl₃).

HPLC (OD, hexane/2-propanol 90:10, λ = 220 nm, 1.0 mL/min): t_R = 8.9 min (major), 13.5 min (minor), (er 86:14)

BIBLIOGRAFÍA

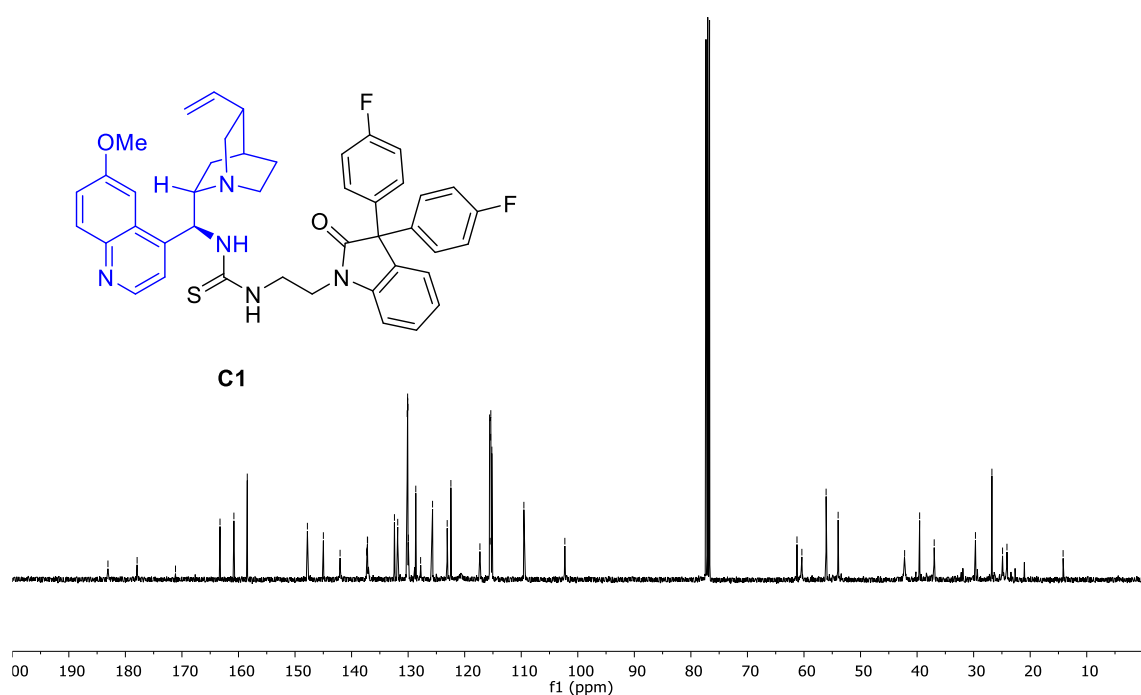
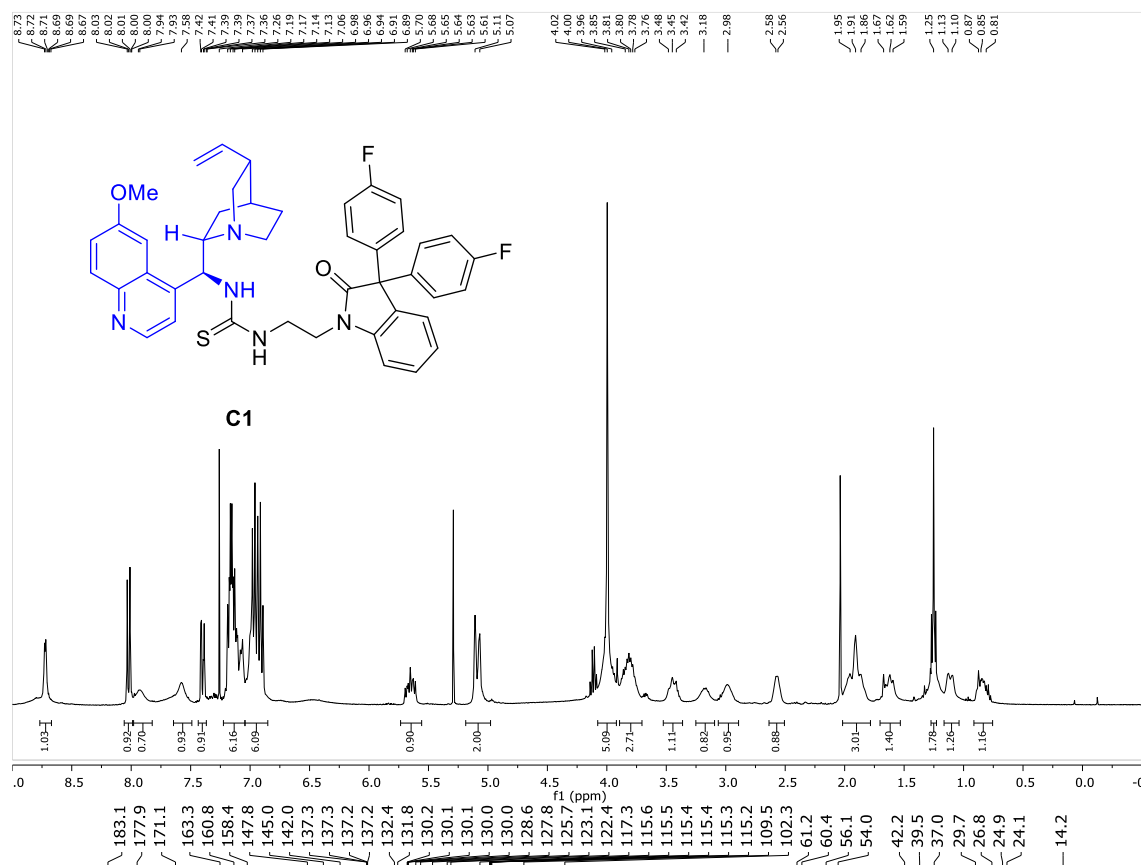
1. Reviews: (a) X. Fanga, C. J. Wang *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 1185, (b) O. V. Serdyuk, C. M. Heckel, S. B. Tsogoeva *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 7051, (c) W. Y. Siau, J. Wang *Catal. Sci. Technol.* **2011**, *1*, 1298.
2. Reviews: (a) E. A. Popova, Y. A. Pronina, A. V. Davtian, G. D. Nepochatyi, M. L. Petrov, V. M. Boitsov, A. V. Stepanov *Russ. J. Gen. Chem.* **2022**, *92*, 287, (b) B. L. Zhao, J. H. Li, D. M. Du. *Chem. Rec.* **2017**, *17*, 994, (c) P. Chauhan, S. Mahajan, U. Kaya, D. Hack, D. Enders. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 253, (d) R. I. Storer, C. Aciroa, L. H. Jones. *Chem. Soc. Rec.* **2011**, *40*, 2330, (e) J. Alemán, A. Parra, H. Jiang, K. A. Jørgensen *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6890.
3. (a) A. Portell, M. Font-Bardia, A. Bauzá, A. Frontera, R. Prohens. *Cryst. Growth Des.* **2014**, *14*, 2578. (b) R. Prohens, A. Portell, O. Vallcorba, M. Font-Bardia, A. Bauzá, A. Frontera. *Cryst. Eng. Comm.* **2018**, *20*, 237.
4. 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.
5. (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**, *2021*, 2362.
6. P. Chauhan, S. Mahajan, U. Kaya, A. Peuronen, K. Rissanen, D. Enders. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 7050.
7. Q.-D. Zhang, B.-L. Zhao, B.-Y. Li, D.-M. Du. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 7182.
8. Y. Zhou, Y. You, Z.H. Wang, X.M. Zhang, X.Y. Xu, W.C. Yuan. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 3112.
9. M. Gil-Ordóñez, C. Aubry, C. Niño, A. Maestro, J. M. Andrés. *Molecules* **2022**, *27*, 6983.
10. J.T. Bojarski, J.L. Mokrosz, H.J. Barton, M.H. Paluchowska, in: A.R. Katritzky (Ed.), *Recent Progress in Barbituric Acid Chemistry in Advances in Heterocyclic Chemistry*, **1985**, 38.
11. (a) K. T. Mahmudov, M. N. Kopylovich, A. M. Maharramov, M. M. Kurbanova, A. V. Gurbanov, A. J. L. Pombeiro, *Coordination Chemistry Reviews*, **2014**, *265*, 1-37, (b) A.E. Putra, Y. Oe, T. Ohta. *Tetrahedron Letters*, **2017**, *58*, 1098.
12. (a) A. C. Cope, D. Heyl, D. Peck, C. Eide, A. Arroyo. *J. Am. Chem. Soc.* **1941**, *63*, 2, 356, (b) M. Rombola, C.S. Sumaria, T. D. Montgomery, V.H. Rawal. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, *15*, 5297.

13. (a) P. N. Kalaria, S. P. Satasia, D. K. Raval, *New J. Chem.* **2014**, *38*, 1512; b) B.V. S. Reddy, B. Divya, M. Swain, T. P. Rao, J. S. Yadav, M. V. P. S. V. Vardhan, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 1995; c) A. Pałasz, J. Kalinowska-Thuscik, M. Jabłoński, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 8216.
14. Revisión: S. Kotha, A. C. Deb, K. Lahiri, E. Manivannan. *Synthesis* **2009**, *40*, 165.
15. B. Han, W. Huang, W. Ren, G. He, J. H. Wang, C. Peng. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 561.
16. Y. Liu, W. Yang, Y. Wu, B. Mao, X. Gao, H. Liu, Z. Sun, Y. Xiao, H. Guo. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 2867.
17. H. Liu, Y. Liu, C. Yuan, G. W., S. Zhu, Y. Wu, B. Wang, Z. Sun, Y. Xiao, Q. Zhou, H. Guo. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1302.
18. T. An, D. Du. *ChemistrySelect* **2019**, *4*, 11302.
19. X. Q. Hou, D. M. Du *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 4487.
20. C. G. Oliva, A. M. S. Silva, D. I. S. P. Resende, F. A. A. Paz, J. A. S. Cavaleiro. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3449.
21. L. M. Niño, N. Esteban, M. T. Webb, A. M. Gómez, F. S. García, A. G. Ortega, J. A. Miguel, L. Palacio, M. Galizia, C. Álvarez, A. E. Lozano. *Polymer* **2023**, *267*, 125647.
22. J. M. Andrés, R. Manzano, R. Pedrosa. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5116.
23. H. Li, R. Gontla, J. Flegel, C. Merten, S. Ziegler, A. P. Antonchick, H. Waldmann. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58(1)*, 307.
24. M. Urban, M. Franc, M. Hofmanova, J. Veselý. *Org. Biomol. Chem.*, **2017**, *15*, 9071.
25. P. Calí, M. Begtrup. *Synthesis* **2002**, 63.
26. A. Genoni, M. Benaglia, E. Mattiolo, S. Rossi, L. Raimondi, P. C. Barrulas, A. J. Burke. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 5752.
27. J. L. Howard, W. Nicholson, Y. Sagatov, D. L. Browne. *Beistein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 1950.
28. A. Manick, F. Berhal, Guillaume Prestat. *Org Letters*, **2018**, *20*, 194.

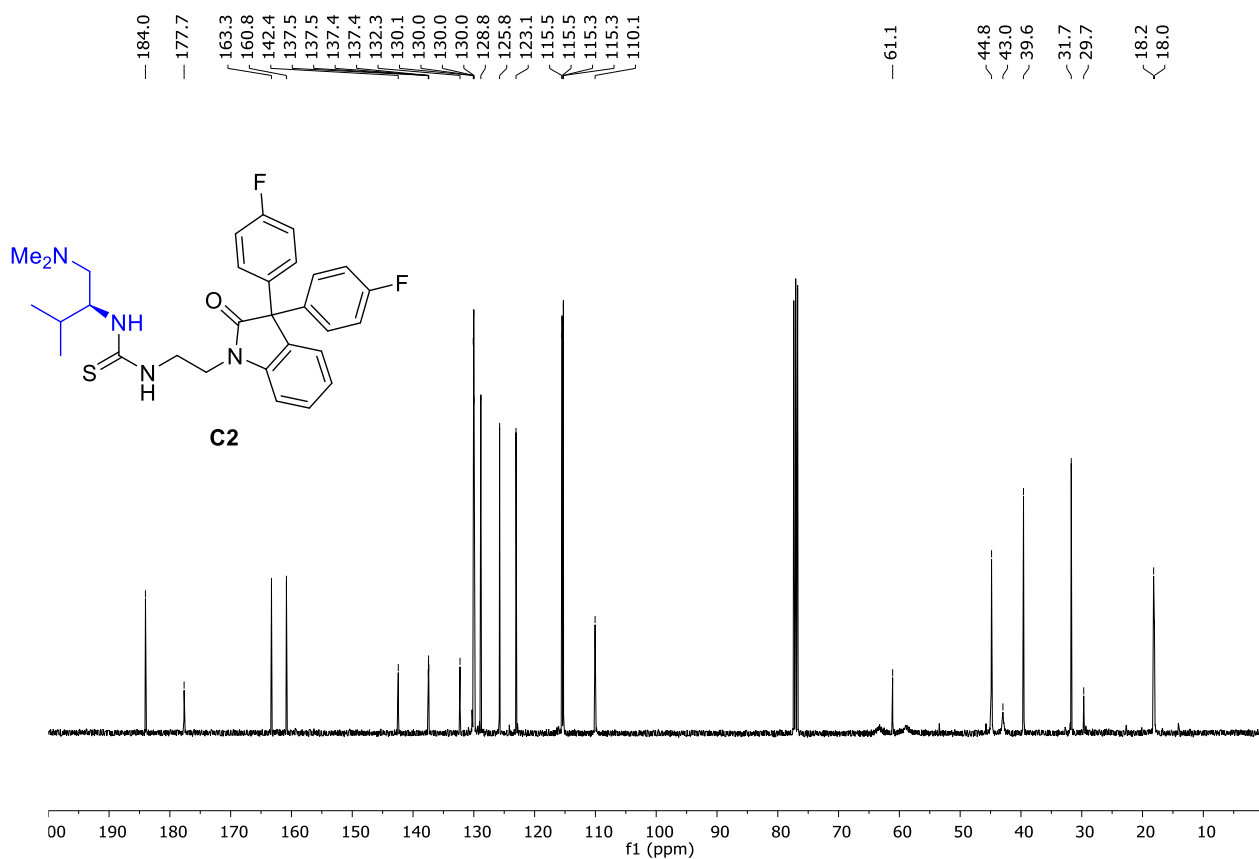
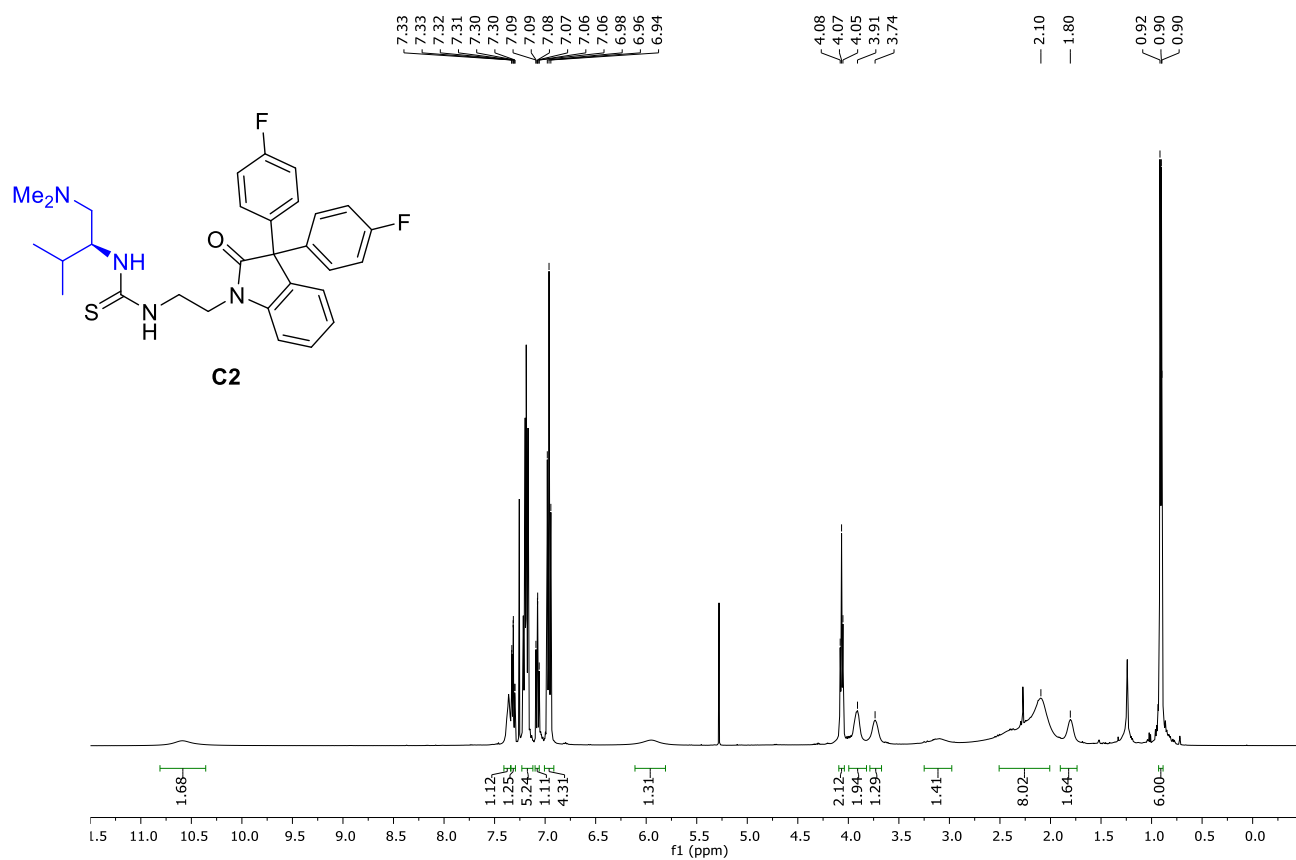
SUPPORTING INFORMATION

RMN Spectra

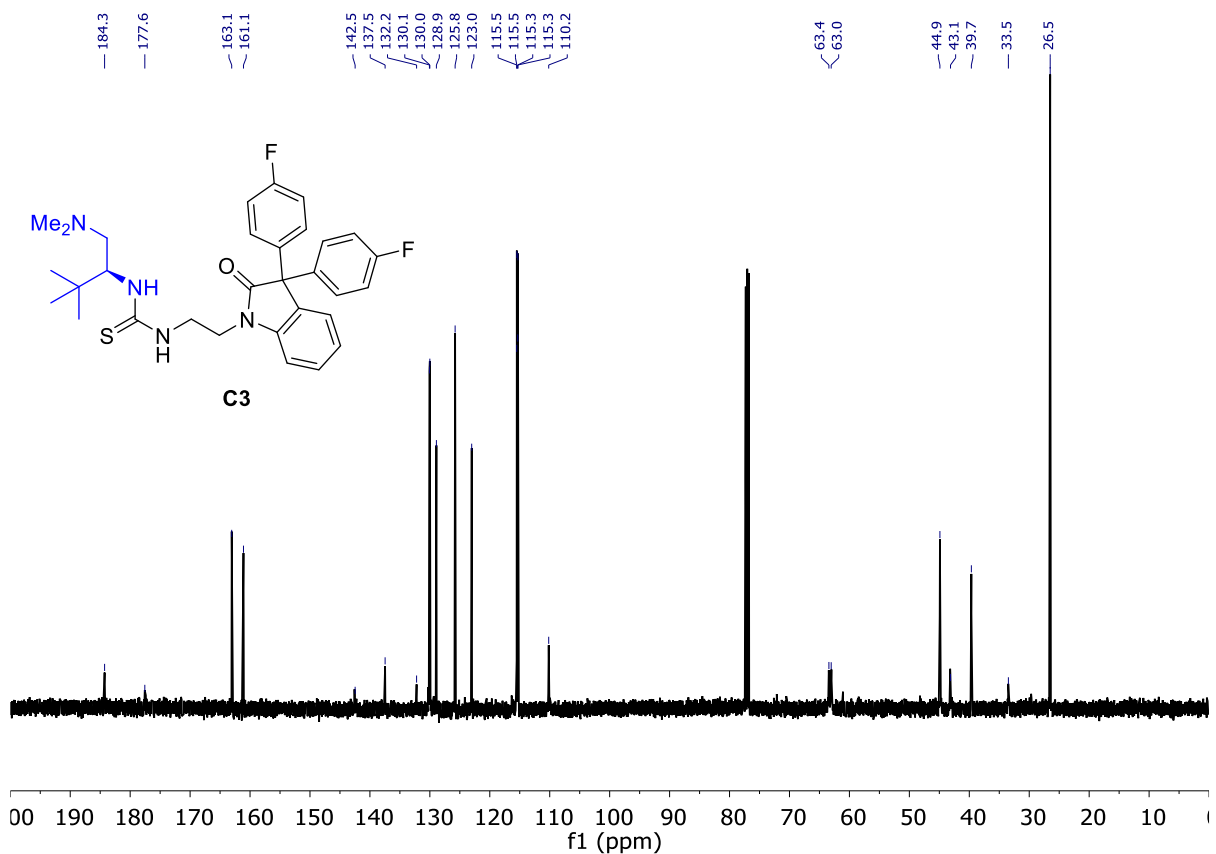
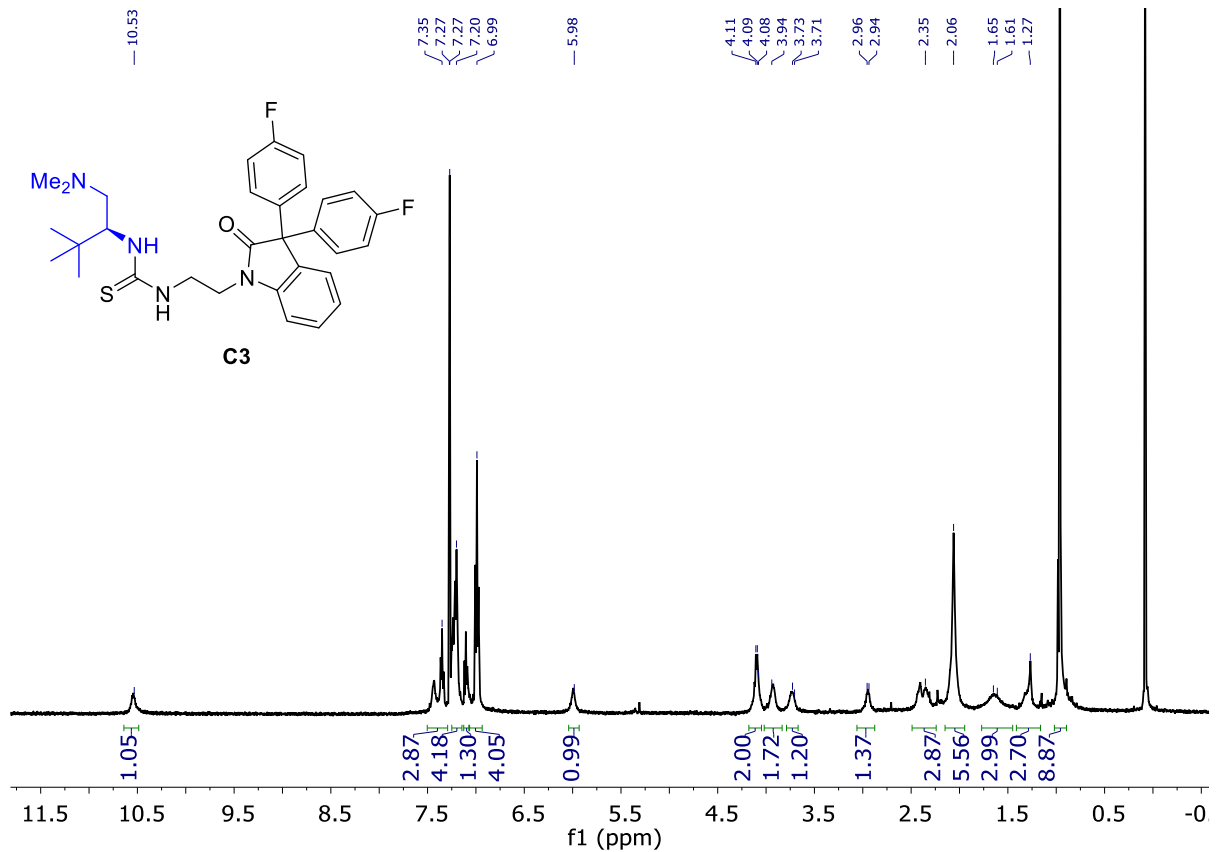
1-(2-(3,3-Bis(4-fluorophenyl)-2-oxoindolin-1-yl)ethyl)-3-((S)-(6-methoxyquinolin-4-yl)((1S,2S,4S,5R)-5-vinylquinuclidin-2-yl)methyl)thiourea (C1).



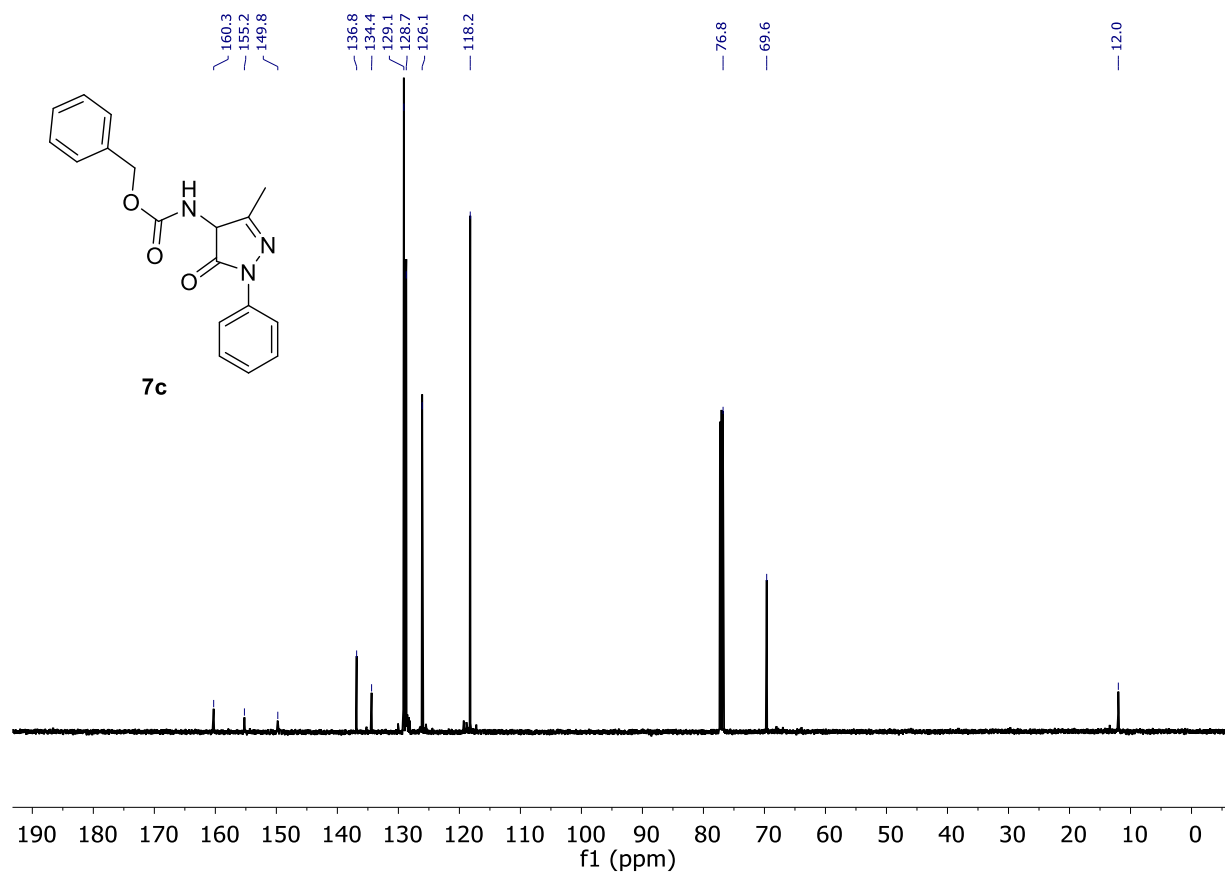
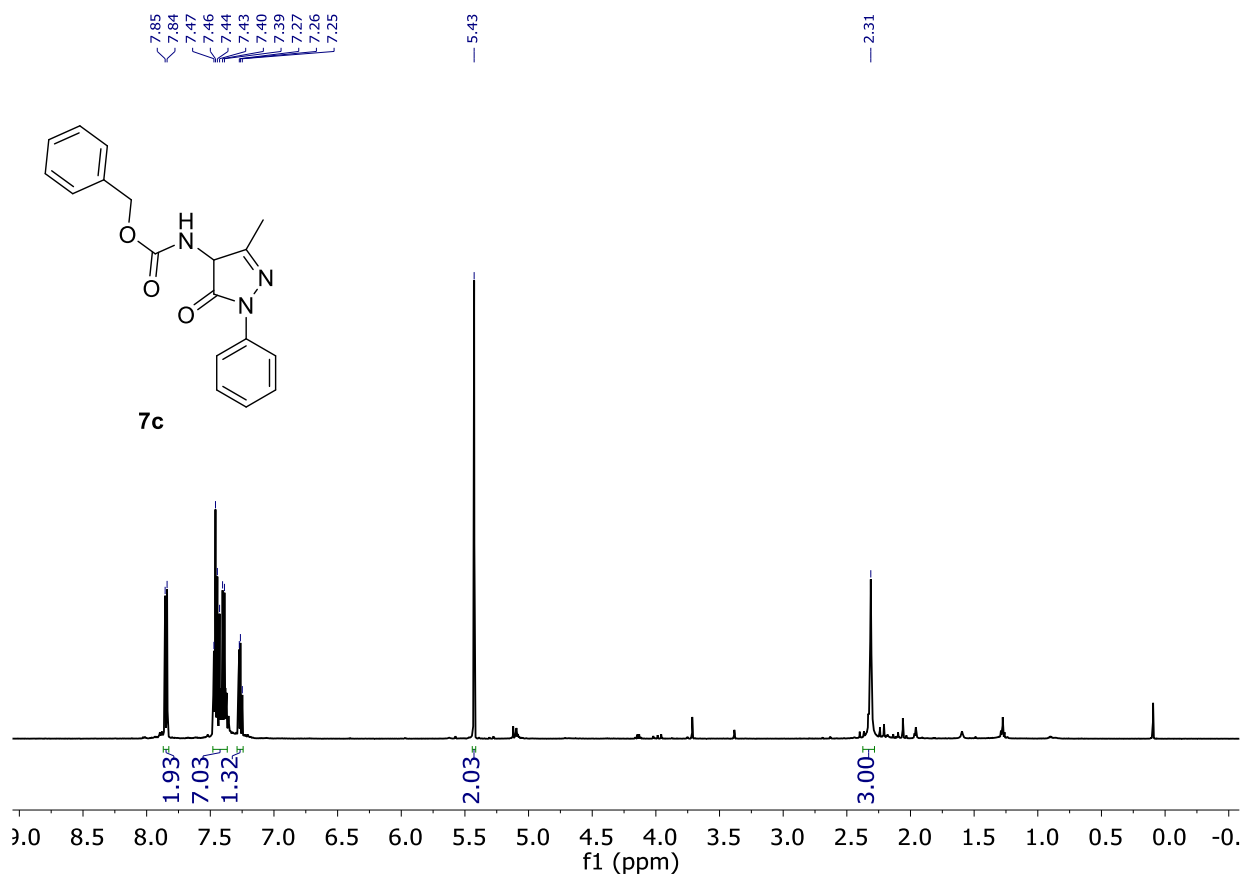
(S)-1-(2-(3,3-Bis(4-fluorophenyl)-2-oxoindolin-1-yl)ethyl)-3-(1-(dimethylamino)-3-methylbutan-2-yl)thiourea (C2).



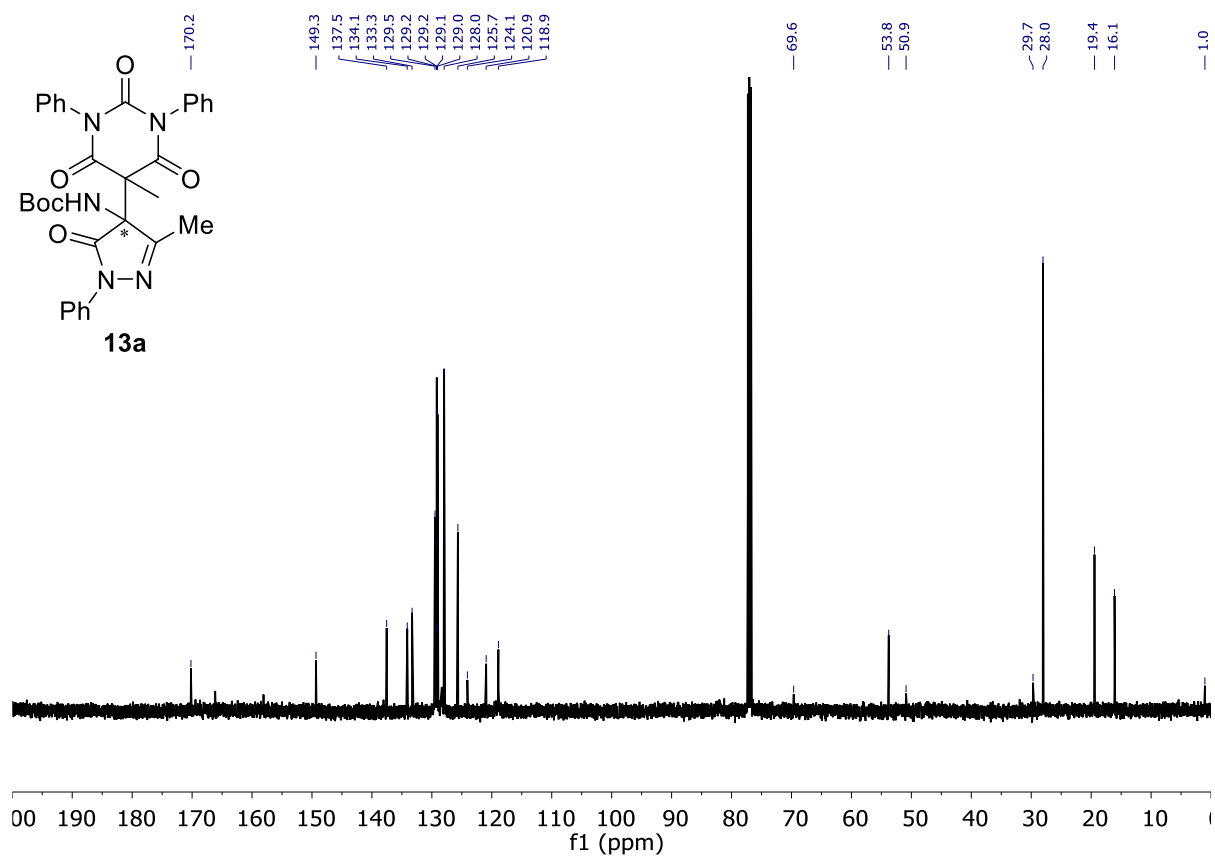
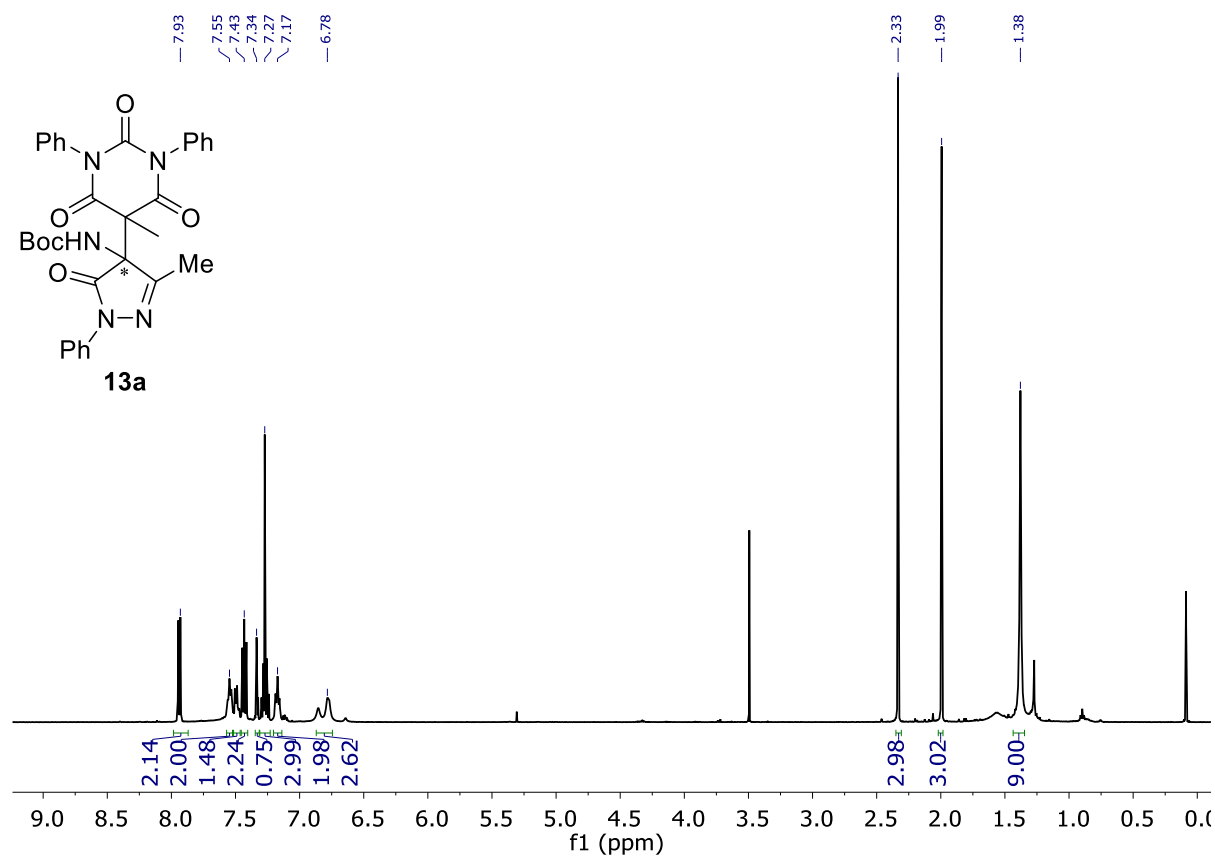
(S)-1-(2-(3,3-bis(4-fluorophenyl)-2-oxoindolin-1-yl)ethyl)-3-(1-(dimethylamino)-3,3-dimethylbutan-2-yl)thiourea (C3).



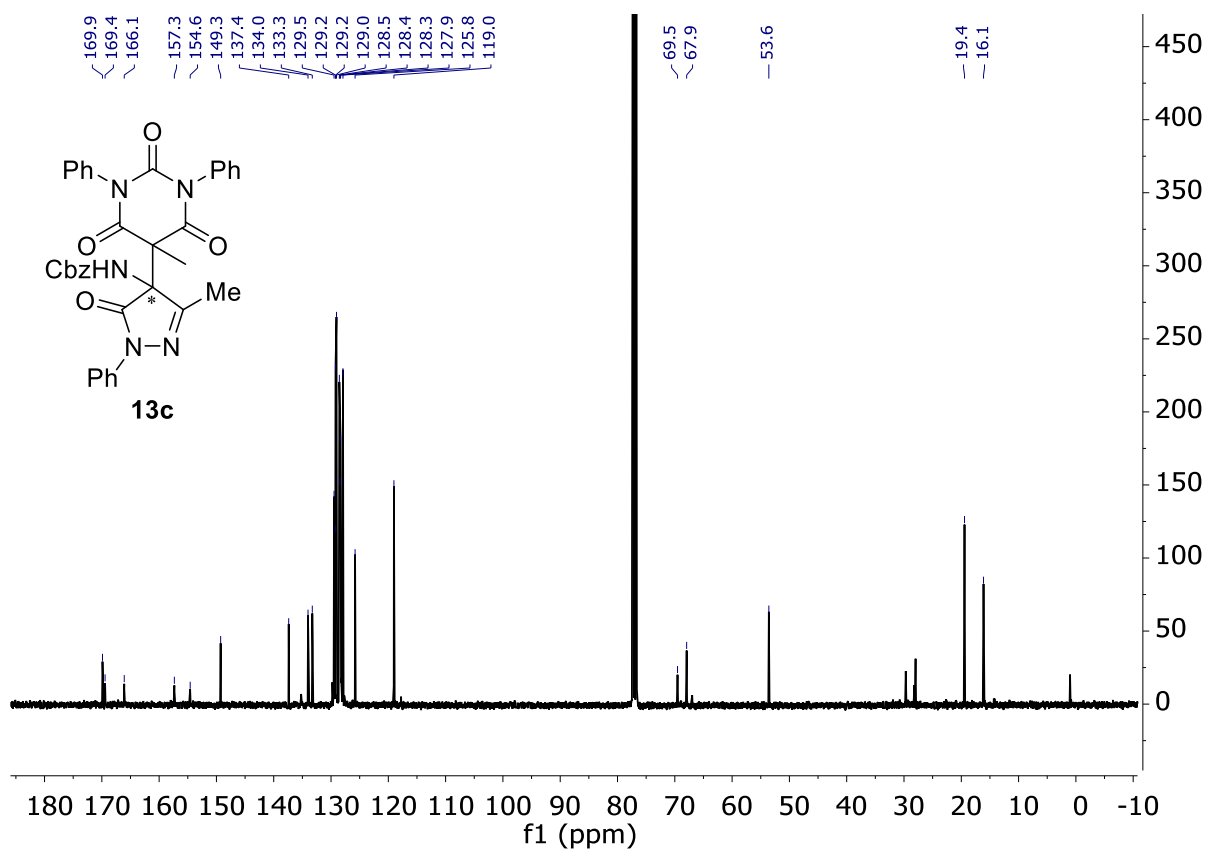
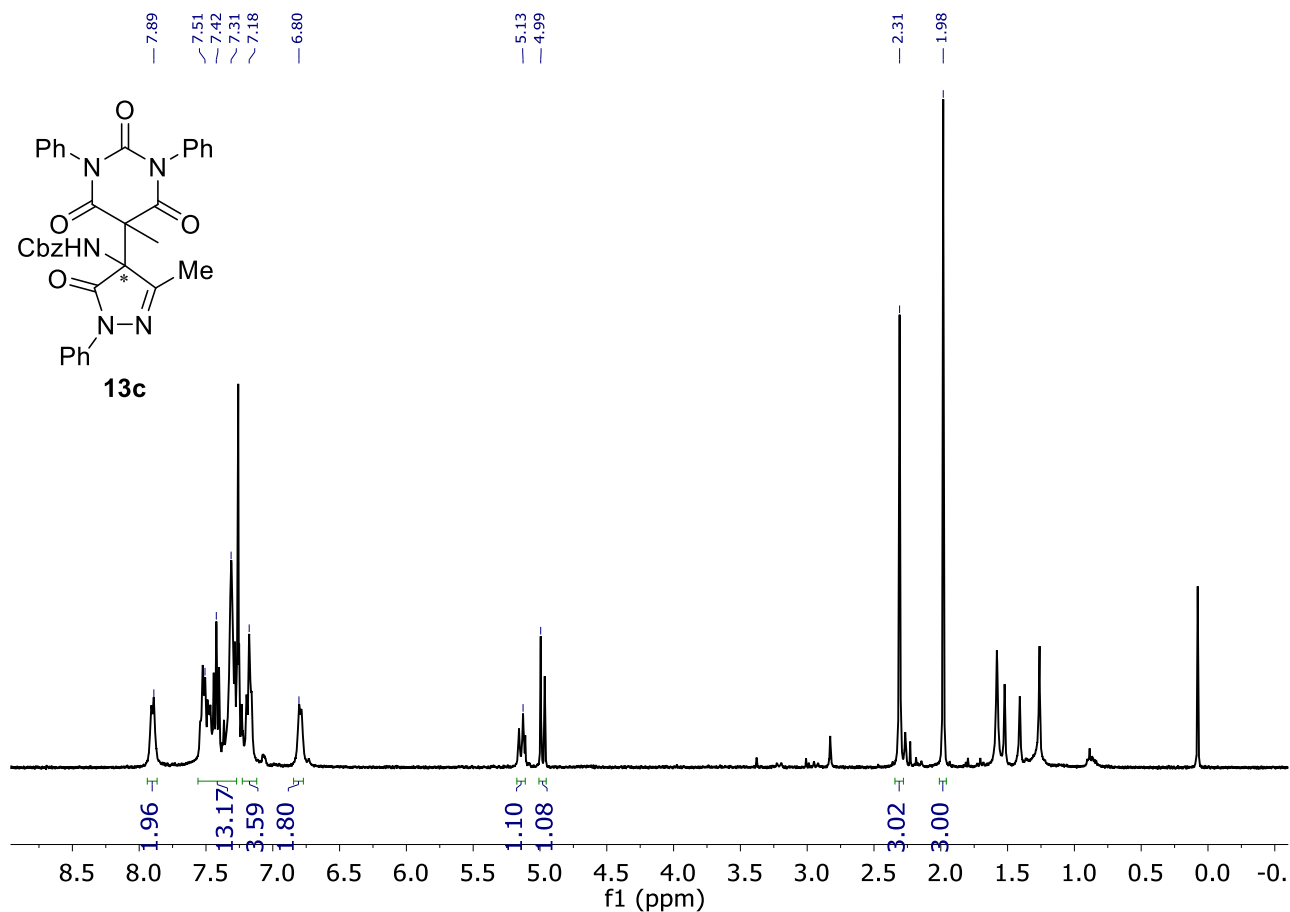
Benzyl (3-methyl-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)carbamate (7c).



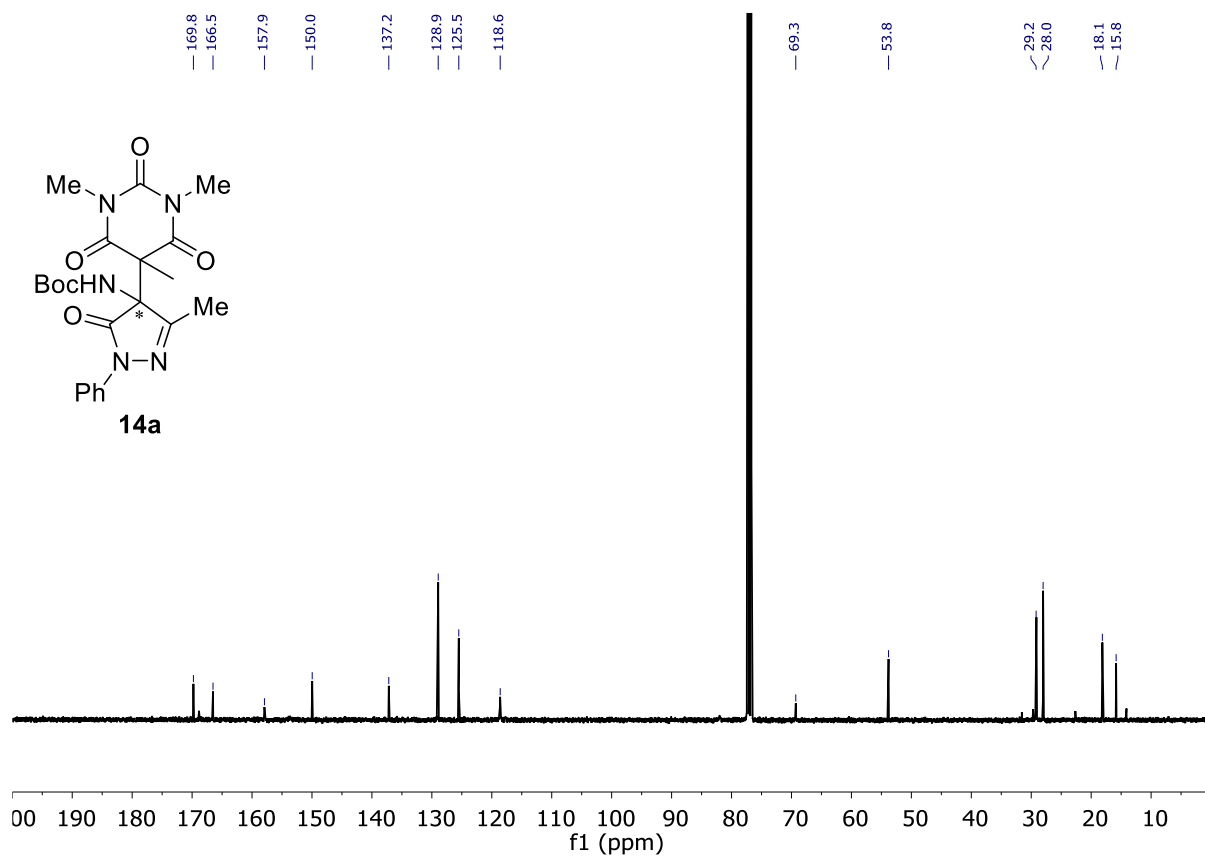
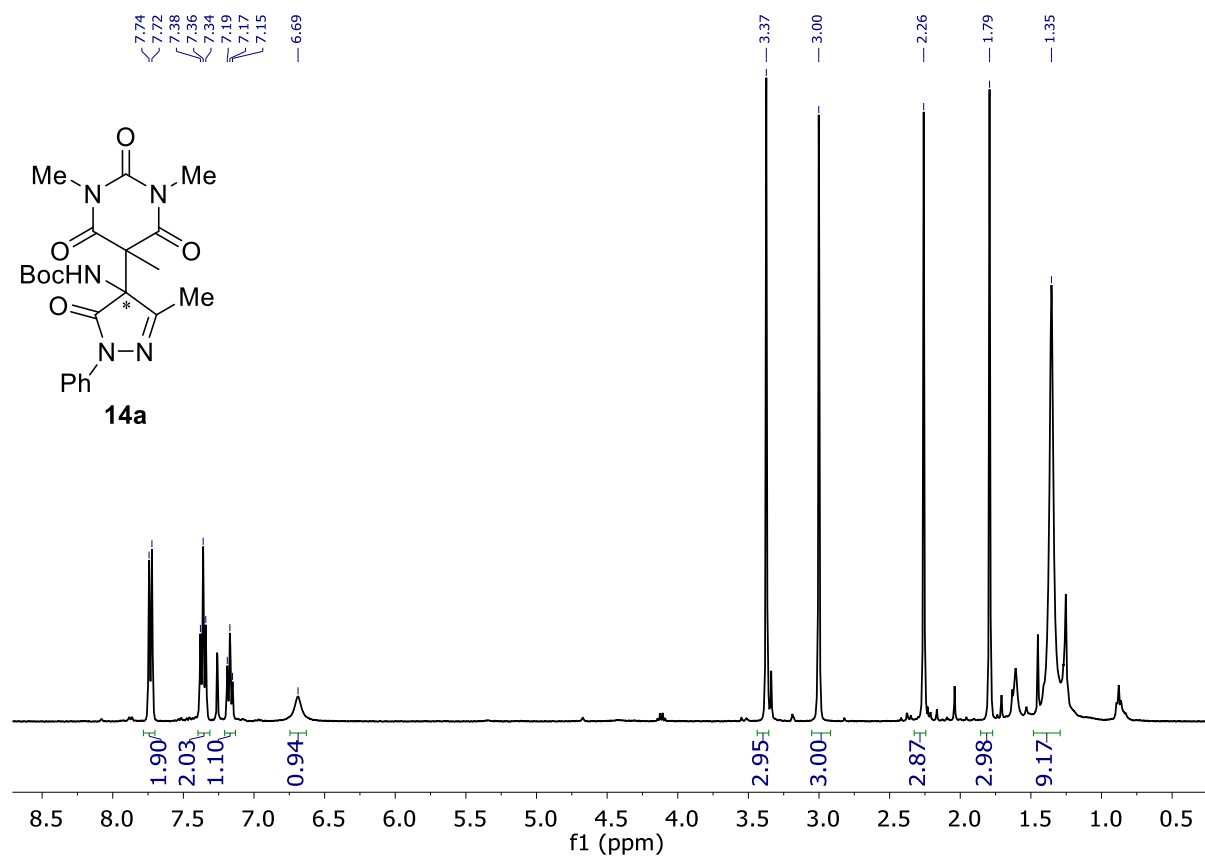
***tert*-Butyl (3-methyl-4-(5-methyl-2,4,6-trioxo-1,3-diphenylhexahydropyrimidin-5-yl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl) carbamate (13a).**



Benzyl (3-methyl-4-(5-methyl-2,4,6-trioxo-1,3-diphenylhexahydropyrimidin-5-yl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl) carbamate (13c).



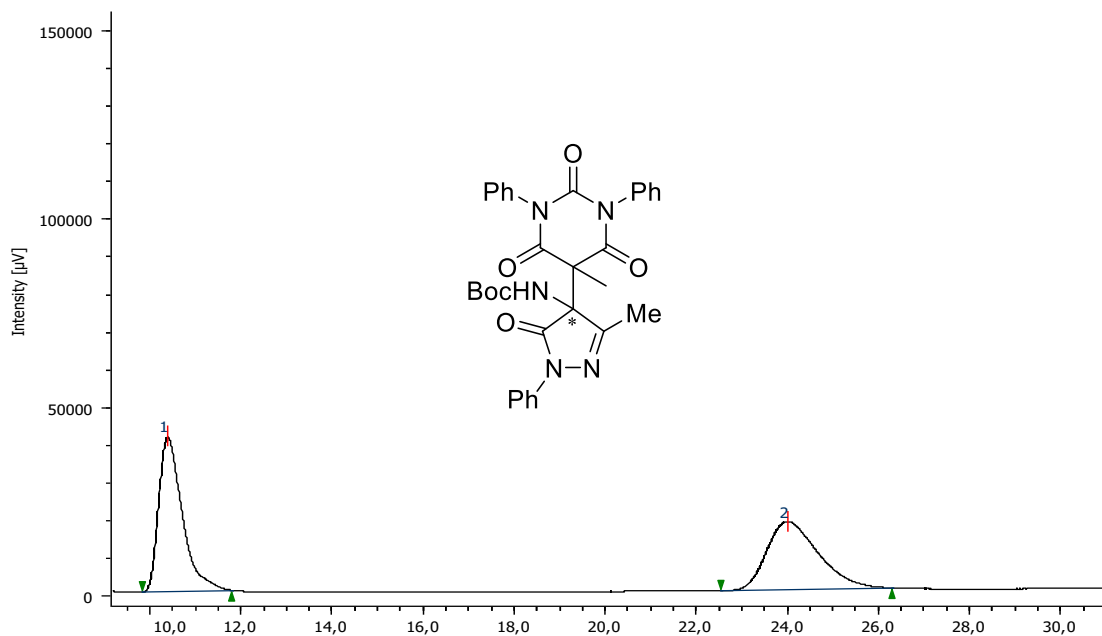
***tert*- Butyl (3-methyl-5-oxo-1-phenyl-4-(1,3,5-trimethyl-2,4,6-trioxohexahydropyrimidin-5-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl) carbamate (14a).**



HPLC Profiles

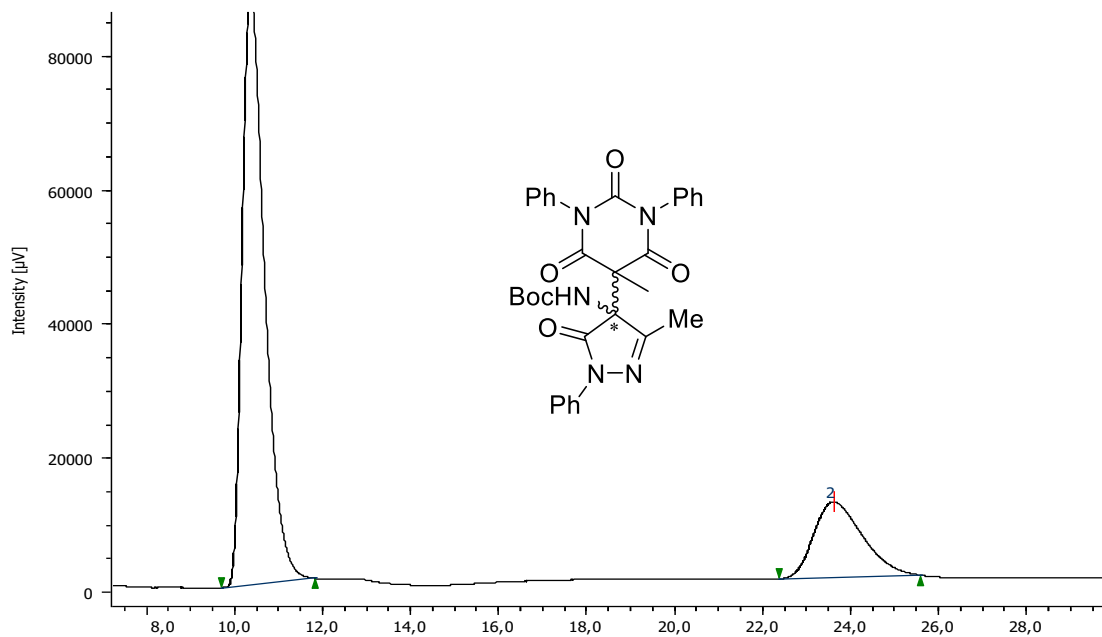
tert-Butyl (3-methyl-4-(5-methyl-2,4,6-trioxo-1,3-diphenylhexahydropyrimidin-5-yl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl) carbamate (13a).

Racemic compound



Peak Number	tr	Area%	Symmetry Factor
1	10,392	51,069	1,690
2	23,992	48,931	1,396

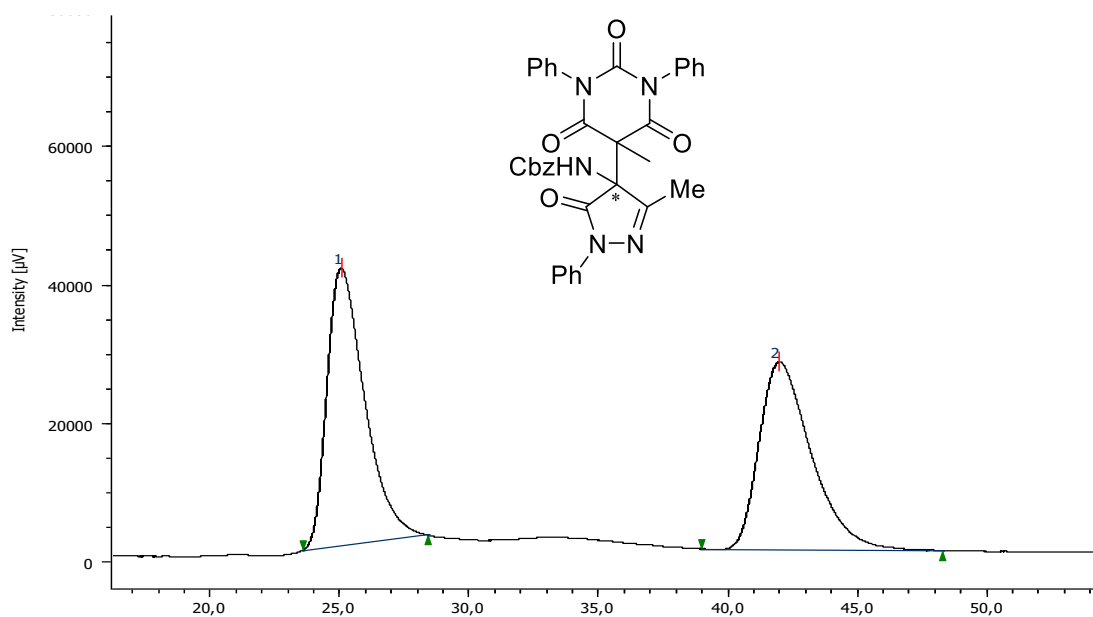
HPLC profile for 13a compound. Table 1, Entry 2, e.r.: 78:22.



Peak Number	tr	Area%	Symmetry Factor
1	10,358	78,296	1,592
2	23,600	21,704	1,353

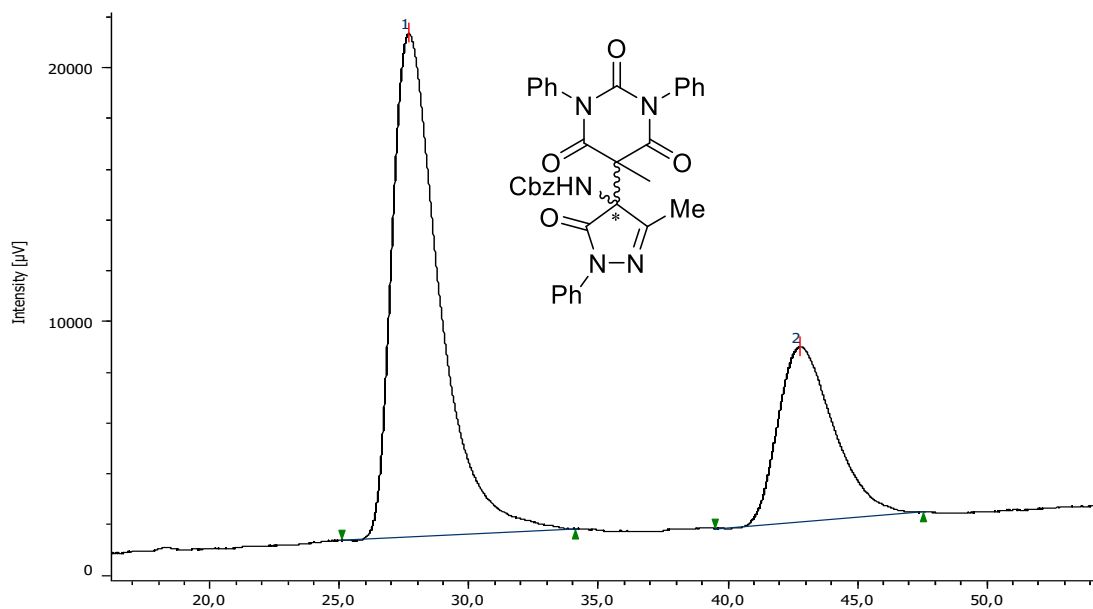
Benzyl (3-methyl-4-(5-methyl-2,4,6-trioxo-1,3-diphenylhexahydropyrimidin-5-yl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl) carbamate (13c).

Racemic compound



Peak Number	t _R	Area%	Symmetry Factor
1	25,050	51,805	1,576
2	41,967	48,195	1,502

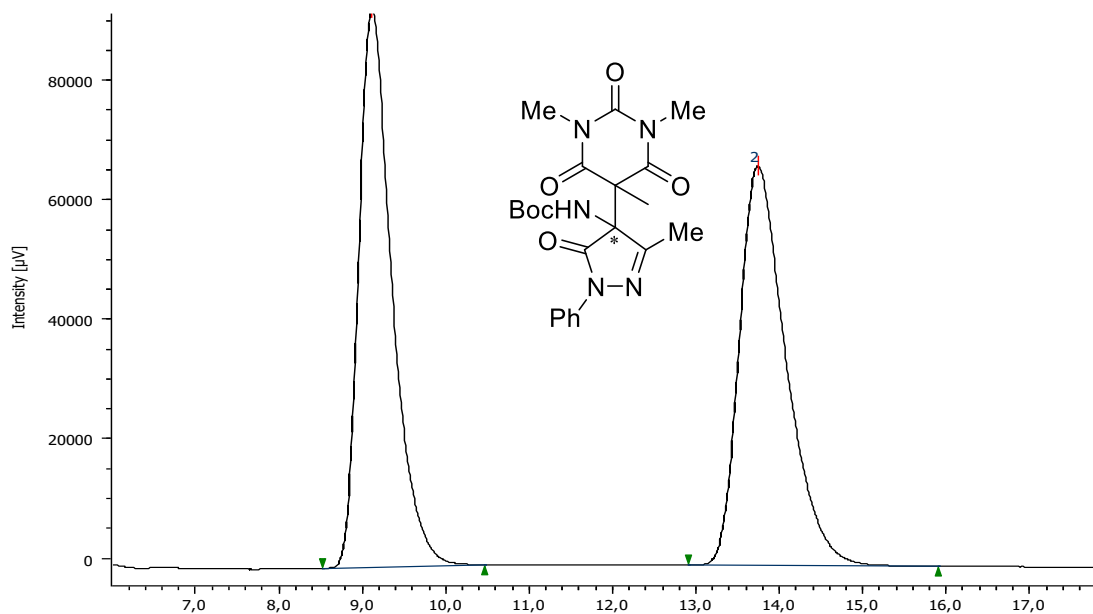
HPLC profile for 13c compound. Table 2, Entry 2, e.r.: 71:29.



Peak Number	t _R	Area%	Symmetry Factor
1	27,667	71,015	1,789
2	42,742	28,985	1,456

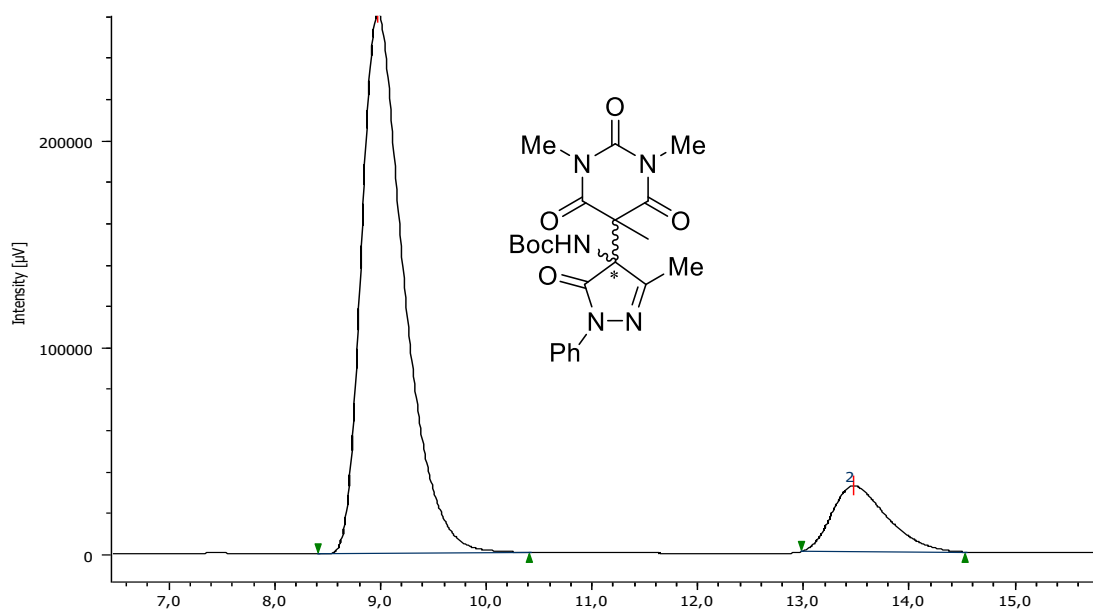
tert-butyl (3-methyl-4-(5-methyl-2,4,6-trioxo-1,3-diphenylhexahydropyrimidin-5-yl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl) carbamate (14a).

Racemic compound



Peak Number	t _R	Area%	Symmetry Factor
1	9,117	49,866	1,461
2	13,733	50,134	1,425

HPLC profile for 14a compound. Table 3, Entry 1, e.r.: 86:14.



Peak Number	t _R	Area%	Symmetry Factor
1	8,975	86,255	1,522
2	13,467	13,745	1,427