



Universidad de Valladolid



Facultad de Ciencias

TRABAJO FIN DE GRADO

GRADO EN QUÍMICA

**SÍNTESIS ASIMÉTRICA ORGANOCATALIZADA DE
DERIVADOS DE OXINDOL-4-AMINOPIRAZOLONA**

Autor:

María Estilita Molinero Alario

Tutor: José María Andrés García

2023

ÍNDICE

1. Introducción	9
2. Objetivos y plan de trabajo	18
2.1. Síntesis de organocatalizadores bifuncionales quirales	18
2.2. Síntesis de N-Boc- y N-Cbz-cetiminas derivadas de pirazolona	20
2.3. Síntesis de N-benciloxindoles diferentemente sustituidos en C3.....	20
2.4. Estudio de la actividad catalítica de los organocatalizadores bifuncionales quirales sintetizados en reacciones de Mannich enantioselectivas	21
3. Resultados y discusión	23
3.1. Síntesis de organocatalizadores bifuncionales quirales derivados de la quinina	23
3.2. Síntesis de escuaramidas bifuncionales quirales derivadas de la 1-((1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)- 2-aminociclohexil)piperidina	25
3.3. Síntesis de escuaramidas bifuncionales quirales derivadas de la(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)- 1,2- difeniletildiamina.....	26
3.4. Síntesis de N-Boc y N-Cbz cetiminas derivadas de pirazolona	27
3.5. Síntesis de N-benciloxindoles diferentemente sustituidos en C3	29
3.6. Reacción de Mannich enantioselectiva de N-Boc cetiminas derivadas de pirazolona con 3-ariloxindoles.....	30
3.6.1. Estudio de la actividad catalítica de los organocatalizadores sintetizados	30
3.6.2. Estudio del alcance de la reacción	33
3.6.3. Desprotección del aducto 14a	34
4. Conclusiones	39
5. Experimental	41
6. Bibliografía	59
7. Supporting information	62
7.1 NMR Spectra for New Compounds	62
7.2 HPLC profiles	73

RESUMEN

Se han realizado nuevos estudios acerca de la reacción de Mannich organocatalizada diastéreo- y enantioselectiva entre 3-ariloxindoles y cetiminas derivadas de pirazolinonas que permite la preparación de derivados de oxindol-4-aminopirazolona con dos estereocentros cuaternarios adyacentes. Se han sintetizado diferentes organocatalizadores bifuncionales quirales derivados de quinina, (1*R*,2*R*)-ciclohexano-1,2-diamina y de la (1*R*,2*R*)-1,2-difeniletildiamina, y estudiado su actividad catalítica en la reacción modelo, obteniendo en todos los casos el aducto deseado como único diastereoisómero, pero con baja enantioselectividad. Con la escuaramida bifuncional **X**, derivada de la quinina, se ha estudiado la influencia en la diastéreo- y enantioselectividad de la reacción de diferentes modificaciones estructurales realizadas en los productos de partida: (i) grupo protector (Boc o Cbz) de la imina de partida y (ii) de la naturaleza de los sustituyentes de las posiciones C3 y C5 del oxindol.

ABSTRACT

New studies have been carried out on the diastereo- and enantioselective organocatalyzed Mannich reaction between 3-aryloxindoles and pyrazolinone ketomimines which allows the preparation of oxindole-4-aminopyrazolone derivatives with two adjacent tetrasubstituted stereocenters. Chiral bifunctional organocatalysts derived from quinine, (1*R*,2*R*)-cyclohexane-1,2-diamine and (1*R*,2*R*)-1,2-diphenylethylenediamine have been synthesized and tested in the model reaction, obtaining the desired adduct in all cases as only diastereoisomer, but with low enantioselectivity. With the bifunctional quinine-derived squaramide **X**, the influence on the diastereo- and enantioselectivity of the reaction of different structural modifications carried out on the starting products has been studied: (i) protective group (Boc or Cbz) of the imine and (ii) the nature of the substituents at the C3 and C5 positions of the oxindole.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

Ac	Acetilo
Ar	Arilo
Bn	Bencilo
Boc	<i>tert</i> -Butoxicarbonilo (<i>tert</i> -butoxycarbonyl)
°C	Grado(s) centígrado(s)
Catal.	Catalizador
Cbz	Carboxibencilo
DCM	Diclorometano
DCE	Dicloroetano
DHQN	Hidroquinina
DIAD	Azodicarboxilato de diisopropilo (<i>Diisopropyl azodicarboxylate</i>)
Disolv	Disolvente
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMSO	Dimetil sulfoxido (dimethyl sulfoxide)
dr	Diastereomeric ratio (<i>Relación de diastereoisómeros</i>)
EDC	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
ee	Exceso enantiomérico
ent	Enantiómero
equiv	Equivalente(s)
er	Enantiomeric ratio (<i>Relación de enantiómeros</i>)
ESI	Electrospray ionization (<i>Ionización por electrospray</i>)
Et	Etilo
g	Gramos
GC/MS	Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas
h	Hora(s)
HOBt	1-Hidroxibenzotriazol (<i>1-Hydroxybenzotriazole</i>)
HPLC	High Performance Liquid Chromatography (<i>Cromatografía líquida de alta resolución</i>)
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry (<i>Espectrometría de masas de alta resolución</i>)
Hz	Hertzio(s)
ⁱPr	Isopropilo
IR	Infrarrojo (<i>Infrared</i>)
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
Lit.	Literatura
λ	Longitud de onda
M	Molaridad
Me	Metilo
mg	Miligramo(s)
MHz	Megahercio(s)
Min.	Minutos
mL	Mililitro(s)
mm	Milímetro(s)
mmol	Milimol(es)
mol	Mol(es)
mol%	Tanto por cien molar
Mp	Melting point (Punto de fusión)

MS 4Å	Tamiz molecular 4Å (<i>Molecular Sieves</i>)
MTBE	Metil <i>terc</i> -butil éter
m/z	Relación masa/carga
nm	Nanómetro(s)
NMR/RMN	Nuclear Magnetic Resonance (<i>Resonancia magnética nuclear</i>)
Ph	Fenilo
ppm	Parte(s) por millón
<i>p</i>-TsOH	Ácido <i>p</i> -toluenosulfónico (<i>P-toluenesulphonic acid</i>)
QN	Quinina
QN-NH₂	9-Amino-epi-quinina
QTOF	Cuadruple Time Of Flight (<i>Cuadrupolo de tiempo de vuelo</i>)
R	Sustituyente
Rdto.	Rendimiento
T	Temperatura
t	Tiempo
ta/rt	Temperatura ambiente (<i>room temperature</i>)
^tBu	<i>terc</i> -butilo
TFA	Ácido trifluoroacético (<i>Trifluoroacetic acid</i>)
THF	Tetrahidrofurano (<i>tetrahydrofuran</i>)
TLC	Cromatografía en capa fina (<i>Thin Layer Chromatography</i>)
TMS	Tetrametilsililo, tetrametilsilano
t_R	Tiempo de retención (<i>Retention time</i>)
UV	Ultravioleta

1. INTRODUCCIÓN

Los pirazoles y las pirazolonas son una clase privilegiada de aza-heterociclos de cinco eslabones que, no siendo un elemento estructural habitual de productos naturales biológicamente activos, exhiben propiedades farmacológicas significativas (antipiréticos, analgésicos, neuroprotectores, antibacteriales, antitumorales, inhibidores de HIV-1) (Figura 1).¹

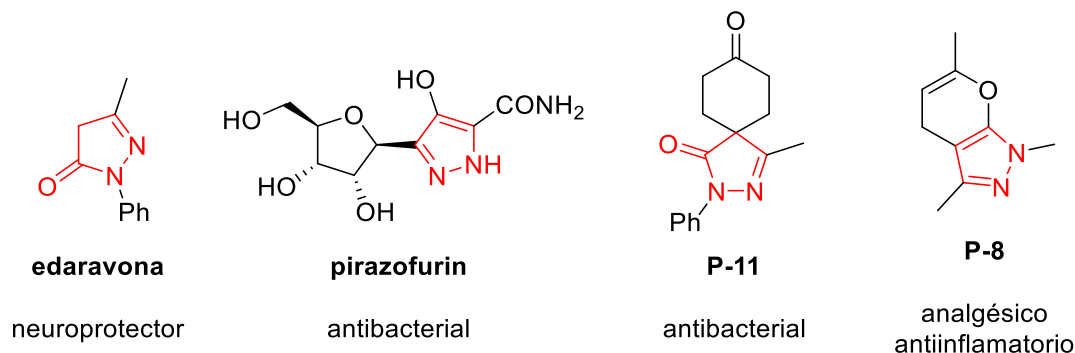


Figura 1

Por otra parte, las aminas α -terciarias quirales forman parte también de la estructura de un gran número de productos naturales, moléculas bioactivas, productos farmacéuticos y agroquímicos (Figura 2).²

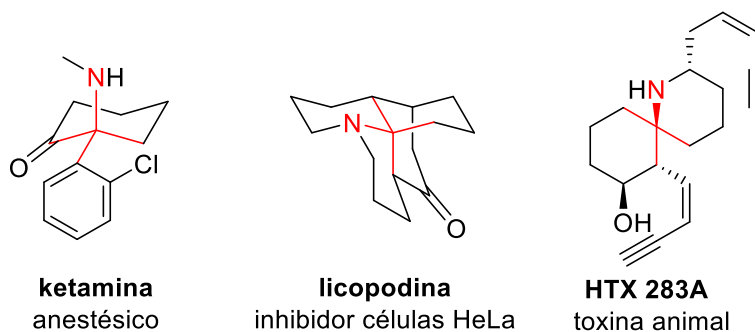


Figura 2

Teniendo en cuenta la importancia de las pirazolonas y las aminas terciarias quirales, y con el objetivo de buscar nuevos compuestos biológicamente activos, la preparación de moléculas híbridas que incorporen estos dos motivos biológicamente relevantes es de gran interés. Sin embargo, son escasos los ejemplos que encontramos

¹ 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*, 11189.

² (a) A. Hager, N. Vrieling, D. Hager, J. Lefranc, D. Trauner *Nat. Prod. Rep.* **2016**, *33*, 491–522, (b) P. Chauhan, S. Mahajan, D. Enders *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 12890.

de este tipo de compuestos en la bibliografía, a pesar del potencial que podrían tener (Figura 3).³

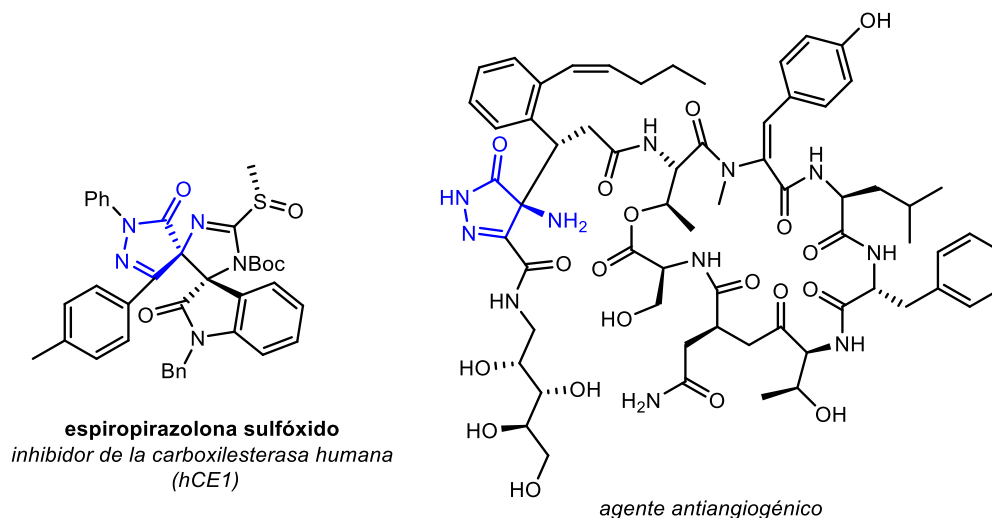
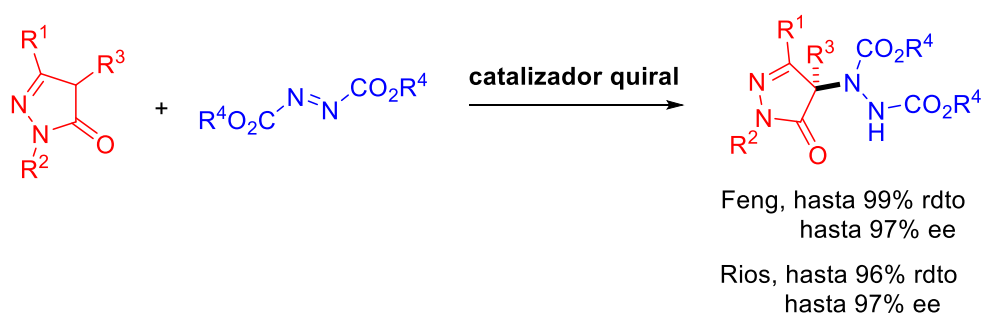


Figura 3

Por ese motivo, en los últimos años se han realizado grandes esfuerzos para el desarrollo de nuevas estrategias para la síntesis asimétrica de derivados de aminopirazolona quirales.⁴ La mayoría de estos métodos emplean la reactividad conocida de los derivados de pirazolin-5-ona, especialmente la nucleofilia en C-4. En este contexto, los grupos de Feng⁵ y Ríos⁶ han descrito la reacción de α -aminación electrofílica enantioselectiva de pirazolonas 4-sustituidas con azodicarboxilatos utilizando un complejo de N,N'-dióxido de gadolinio(III) o quinina como catalizadores (Esquema 1).



Esquema 1

³ (a) X. Bao, S. Wei, X. Qian, J. Qu, B. Wang, L. Zou, G. Ge *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3394. (b) M. Bae, J. Oh, E. S. Bae, J. Oh, J. Hur, Y. -G. Suh, S. K. Lee, J. Shin, D. -C. Oh *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1999.

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 Z. Yang, Z. Wang, S. Bai, X. Liu, L. Lin, X. Feng *Org. Lett.* **2011**, *13*, 596.

⁶ (a) B. Formánek, V. Šeferna, M. Meazza, R. Ríos, M. Patil, J. Veselý *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, *2021*, 2362. (b) M. Šimek, M. Remeš, J. Veselý, R. Ríos *Asian J. Org. Chem.* **2013**, *2*, 64.

En 2017, Enders describió la síntesis de una nueva serie de derivados de pirazolina-5-ona, las N-Boc cetiminas, donde la posición C4 puede actuar como electrófilo (Figura 4).⁷ Estas cetiminas se han utilizado en reacciones de adición 1,2 con diferentes nucleófilos para preparar 4-aminopirazolonas con un estereocentro tetrasustituido.

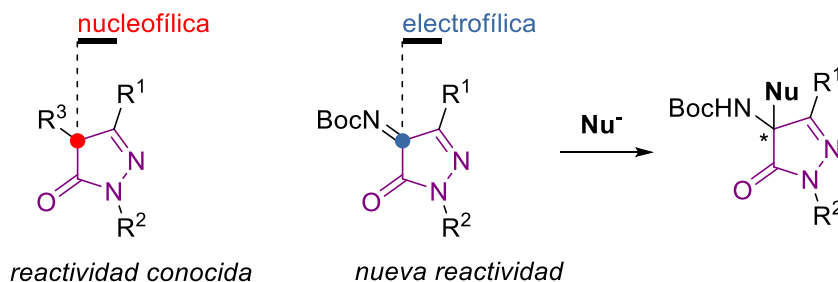


Figura 4

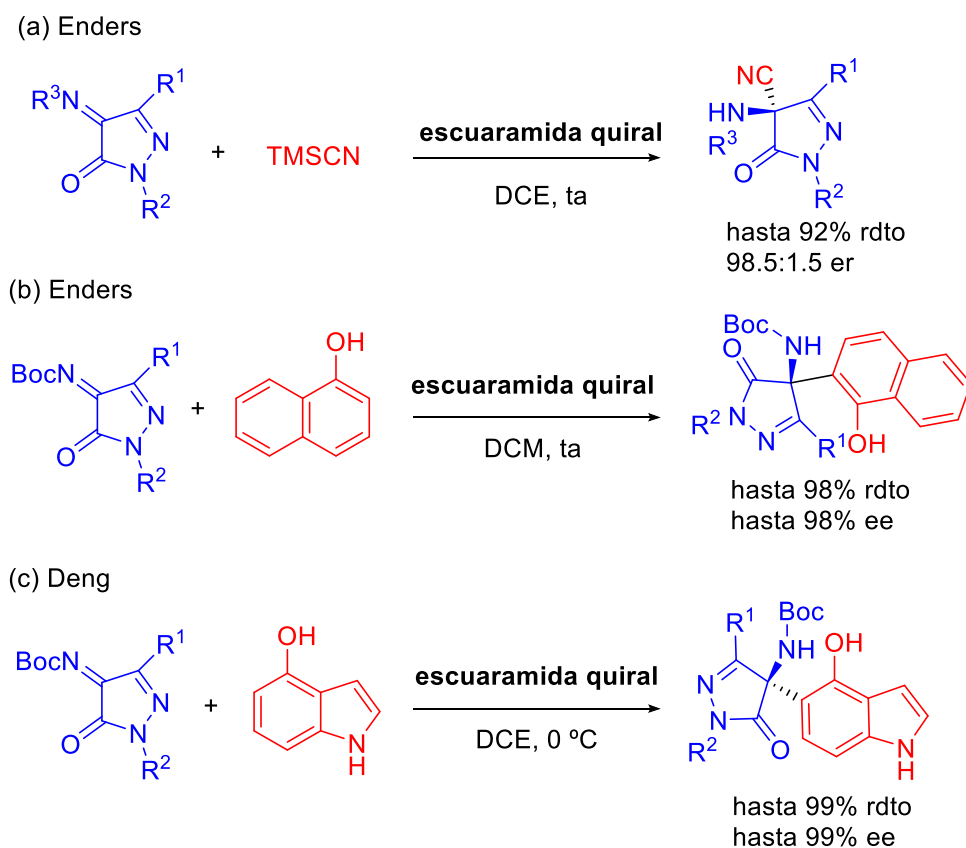
En los últimos años, se han realizado diferentes esfuerzos para explotar la utilidad de estas cetiminas como sintones. Por ejemplo, el grupo de Enders describió por vez primera vez la reacción de Strecker enantioselectiva organocatalizada de Boc-cetiminas derivadas de pirazolina con cianuro de trimetilsililo para producir derivados de pirazolina α -aminonitrilo (Esquema 2.a).⁸ Posteriormente, se han utilizado 2-naftoles⁹ e hidroxindoles¹⁰ como nucleófilos en reacciones enantioselectivas de aza-Friedel-Crafts realizada también con estas Boc-cetiminas (Esquema 2.b,c).

⁷ P. Chauhan, S. Mahajan, U. Kaya, A. Peuronen, K. Rissanen, D. Enders *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 70508.

⁸ S. Mahajan, P. Chauhan, U. Kaya, K. Deckers, K. Rissanen, D. Enders *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 6633.

⁹ U. Kaya, P. Chauhan, S. Mahajan, K. Deckers, A. Valkonen, K. Rissanen, D. Enders *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 15358.

¹⁰ Z. -T. Yang, W. -L. Yang, L. Chen, H. Sun, W. -P. Deng *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 2049.

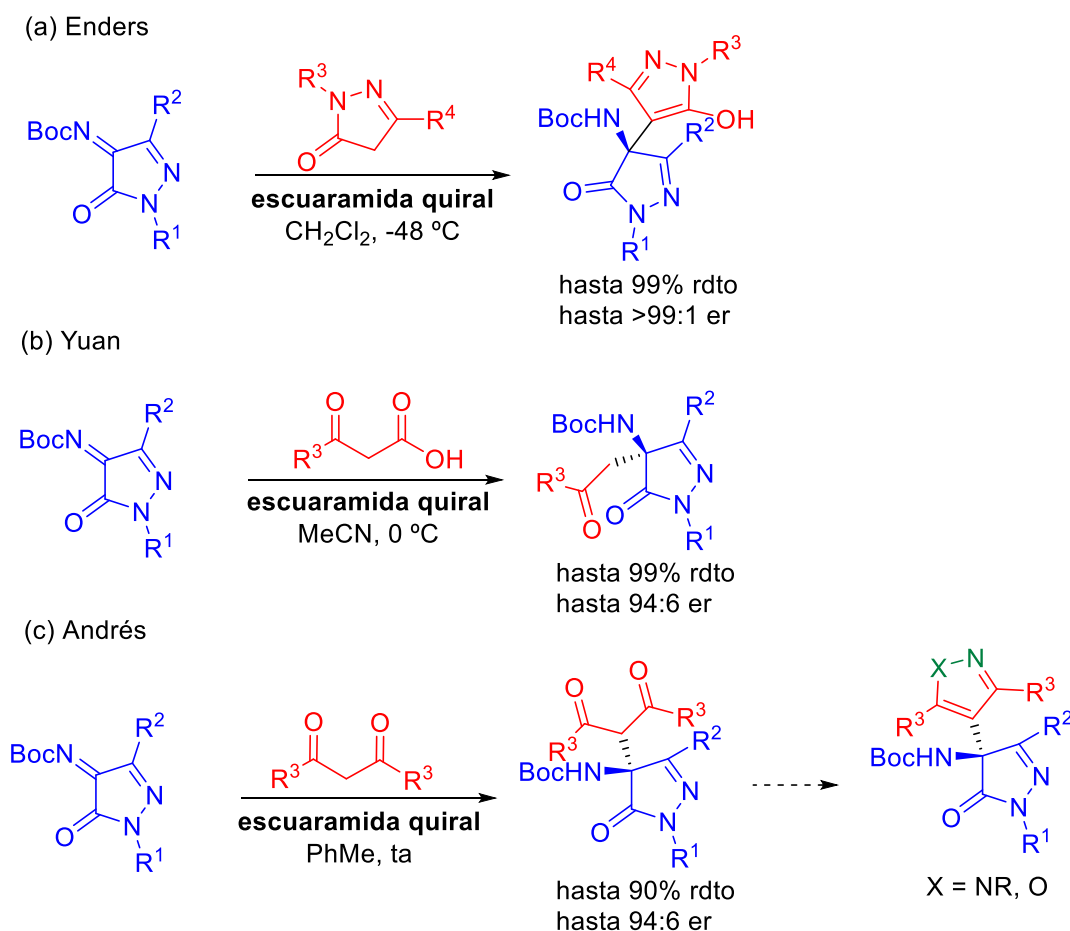


Esquema 2

Estas cetiminas derivadas de pirazol-4,5-diona se han utilizado como electrófilos en reacciones de Mannich enantioselectivas. Enders⁷ ha sintetizado una serie de derivados de amino-bis-pirazolona con excelentes rendimientos y estereoselectividades utilizando como nucleófilos pirazolin-5-onas (Esquema 3, a). Yuan¹¹ ha descrito una reacción de Mannich descarboxilativa utilizando como nucleófilos β -cetoácidos, obteniendo derivados de β -aminocetona-pirazolinona con excelentes rendimientos y buenas enantioselectividades (Esquema 3, b). En ambos casos el organocatalizador utilizado es una escuaramida bifuncional derivada de la quinina. Nuestro grupo de investigación ha descrito también recientemente la adición enantioselectiva de compuestos 1,3-dicarbonílicos y la transformación posterior de los aductos obtenidos en derivados de 4-pirazolil- y 4-isoxazolil-4-amino-pirazolona (Esquema 3, c).¹²

¹¹ Y. Zhou, Y. You, Z. -H. Wang, X. -M. Zhang, X. -Y. Xu, W. -C. Yuan *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 2019, 3112.

¹² M. Gil-Ordóñez, C. Aubry, C. Niño, A. Maestro, J. M. Andrés. *Molecules* **2022**, 27, 6983.



Esquema 3

El esqueleto de oxindol se encuentra presente en una gran variedad de alcaloides y en compuestos con actividad biológica.¹³ Entre los diferentes oxindoles quirales, los 3-amino-2-oxindoles, con un estereocentro cuaternario en C-3, son estructuras clave de numerosos compuestos que presentan una actividad farmacológica significativa que depende a su vez de la configuración de dicho estereocentro (Figura 5).¹⁴ La adición asimétrica de nucleófilos carbonados a cetiminas derivadas de la isatina

¹³ (a) A. Ali, H. Demiray, I. Khan, A. Ikhlas, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 369. (b) D. Paniagua-Vega, C. M. Cerda-García-Rojas, T. Ponce-Noyola, A. C. Ramos-Valdivia. *Nat. Prod. Commun.* **2012**, *7*, 1441. (c) K. Wang, X.-Y. Zhou, Y.-Y. Wang, M.-M. Li, Y.-S. Li, L.-Y. Peng, X. Cheng, Y. Li, Y.-P. Wang, Q.-S. Zhao, *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 12. (d) M. Kitajima, H. Kobayashi, N. Kogure, H. Takayama, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5987. (e) K.-H. Lim, K.-M. Sim, G.-H. Tan, T.-S. Kam, *Phytochemistry*, **2009**, *70*, 1182. (f) S. Peddibhotla, *Curr. Bioact. Compd.*, **2009**, *5*, 20.

¹⁴(a) P. Hewawasam, M. Erway, S. L. Moon, J. Knipe, H. Weiner, C. G. Boissard, D. J. Post-Munson, Q. Gao, S. Huang, V. K. Gribkoff, N. A. Meanwell, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1487. (b) T. Tokunaga, W. E. Hume, J. Nagamine, T. Kawamura, M. Taiji, R. Nagata, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1789.

constituye el método más directo de preparación de este tipo de compuestos, habiendo crecido en interés durante estos últimos años los métodos organocatalizados.¹⁵

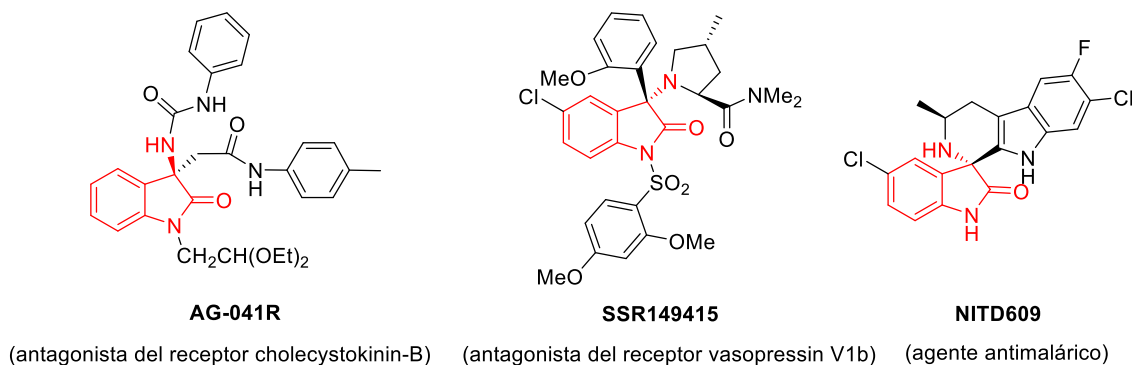
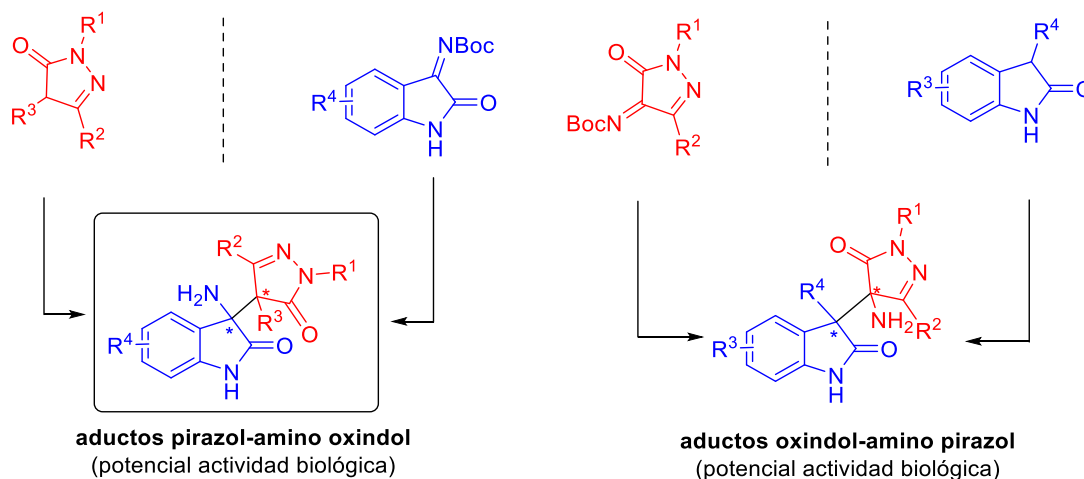


Figura 5

Dada la relevancia del pirazol y del amino oxindol, la incorporación de ambas unidades estructurales en una molécula podría conducir a nuevos derivados con estereocentros cuaternarios amino-sustituidos y propiedades biológicas potencialmente interesantes. Su síntesis se puede realizar mediante dos estrategias alternativas: (i) reacción de pirazolonas con Boc-cetiminas derivadas de isatina o (ii) reacción de Boc-cetiminas derivadas de pirazolonas con oxindoles 3-sustituídos (Esquema 4).

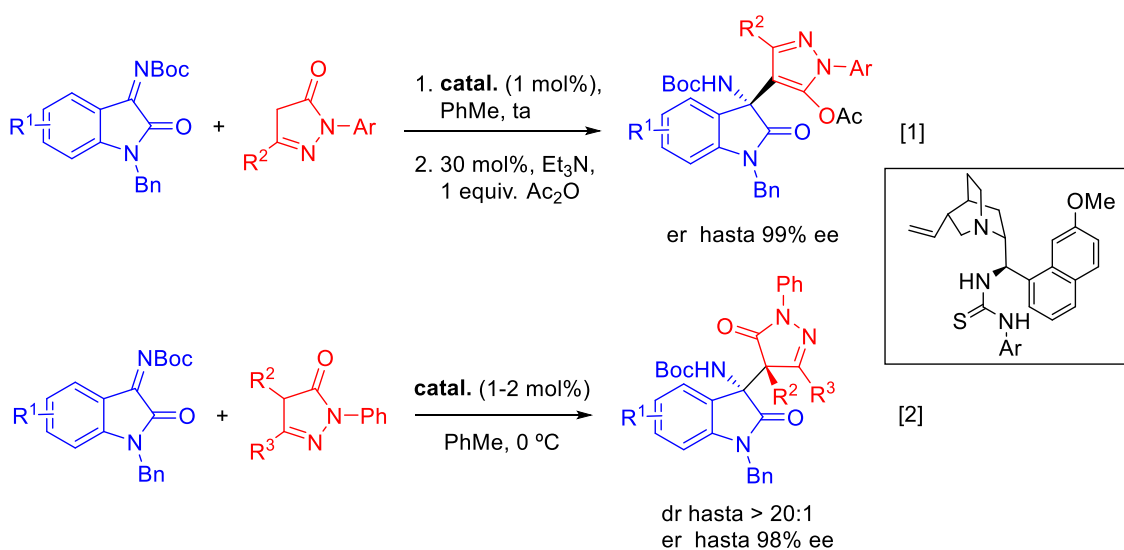


Esquema 4

Siguiendo la primera estrategia, el grupo de Pedro ha descrito la síntesis asimétrica de pirazoles con un estereocentro cuaternario mediante la reacción de Mannich de pirazolonas con Boc-cetiminas derivadas de la isatina, catalizada por una

¹⁵Reviews: (a) J. Kaur, S.S. Chimni, S. Mahajana, A. Kumarb. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 52481. (b) H. Asahara. *Synthesis* **2017**, 3366. (c) J. Kaur, S. S. Chimni. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 3328. (d) J. Kaur, B.P. Kaur, S.S. Chimni. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 4692.

tiourea bifuncional derivada de quinina (Esquema 5, ec. [1]).¹⁶ Los pirazoles acetilados finales se aíslan, después del tratamiento *in situ* con $\text{Ac}_2\text{O}/\text{Et}_3\text{N}$, con excelente rendimiento y enantioselectividad. En un trabajo publicado en el mismo año, la adición enantioselectiva de pirazolonas 4-sustituidas a las mismas Boc-cetiminas (Esquema 5, ec.[2]) proporciona aductos de aminooxindol-pirazolona con dos estereocentros vecinales tetrasustituidos con excelente diastéreo- (dr >20:1) y enantioselectividad (hasta 98% ee).¹⁷



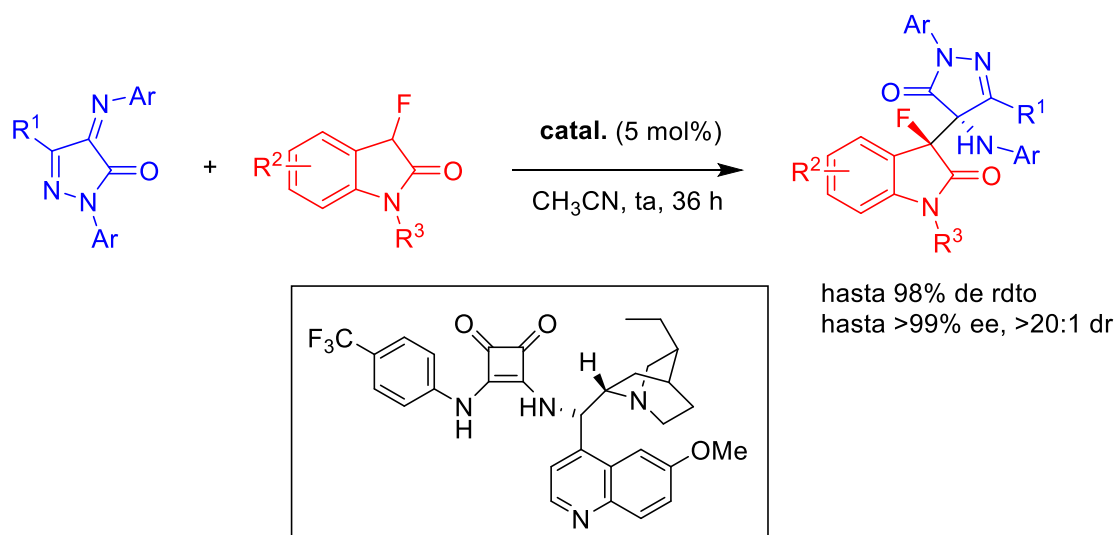
Esquema 5

De acuerdo con la segunda estrategia, Du ha descrito la reacción de Mannich enantioselectiva de N-aril cetiminas derivadas de pirazolin-4,5-dionas con 3-fluorooxindoles que conduce a derivados de oxindol-amino-pirazolona fluorados con dos estereocentros adyacentes tetrasustituidos (Esquema 6).¹⁸ En este caso es una escuaramida bifuncional derivada de la hidroquinina la más eficiente en cuanto a rendimiento químico (hasta 98%) y diastereo- y enantioselectividad (dr >20:1 y >99% ee).

¹⁶ C. Vila, F. I. Amr, G. Blay, M. C. Muñoz, J. R. Pedro. *Chem. Asian J.* **2016**, *11*, 1532.

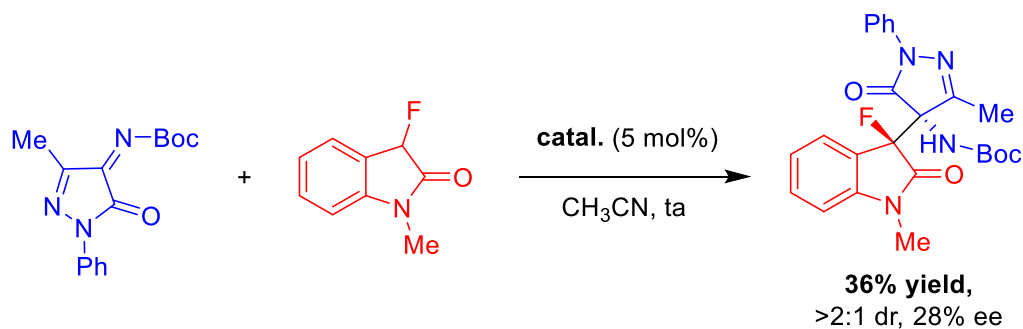
¹⁷ F. I. Amr, C. Vila, G. Blay, M. C. Muñoz, J. R. Pedro. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 1583.

¹⁸ Q.-D. Zhang, B.-L. Zhao, B.-Y. Li, D.-M. Du. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 7182.



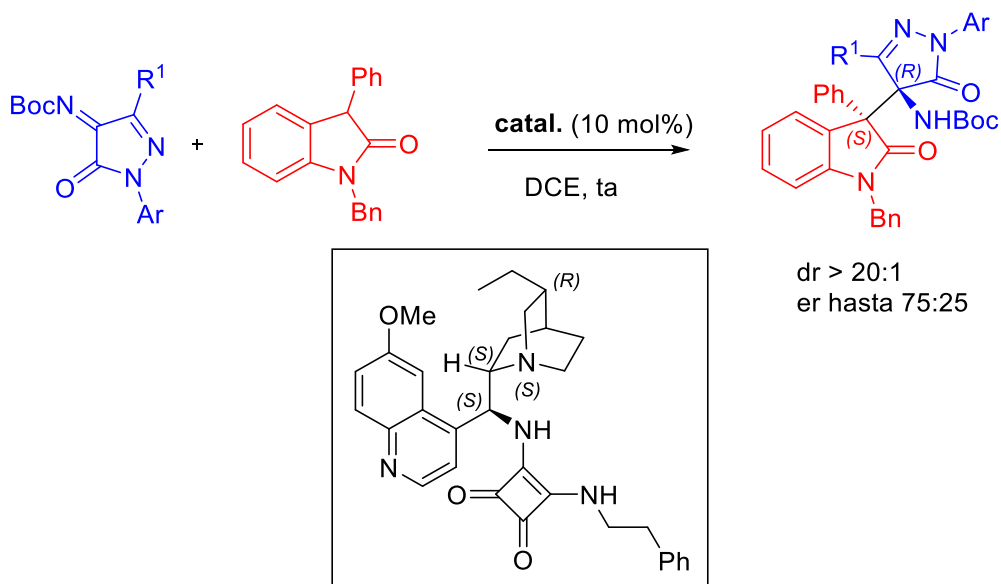
hasta 98% de rdto
hasta >99% ee, >20:1 dr

Sin embargo, cuando utiliza como producto de partida una N-Boc cetimina derivada de pirazolona en las condiciones optimizadas de reacción, los resultados no fueron satisfactorios ni en cuanto a rendimiento químico ni en cuanto a diastéreo- y enantioselectividad (Esquema 7).



En un trabajo realizado anteriormente en el grupo de investigación en el que he realizado mi TFG, iniciaron el estudio de la adición enantioselectiva de 1-bencil-3-feniloxindol a N-Boc cetimas derivadas de pirazolona, obteniendo los aductos correspondientes con buen rendimiento químico, excelente diastereoselectividad (dr > 20:1) pero sólo moderada enantioselectividad (er < 75:25).¹⁹ Las condiciones óptimas de reacción se corresponden con la utilización de un 10 mol% de una escuaramida bifuncional derivada de la hidroquinina como organocatalizador en 1,2-dicloroetano (DCE) a temperatura ambiente (Esquema 8).

¹⁹ Sandra Tejedor García. TFG Grado en Química, Universidad de Valladolid, 2021.
<https://uvadoc.uva.es/handle/10324/50425>



Esquema 8

La configuración absoluta de los aductos obtenidos se propuso de manera tentativa como (*S,S*) de acuerdo con el modelo de activación propuesto por Yuan,¹¹ en el que la activación mediante enlace de hidrógeno de la N-Boc cetimina por el grupo escuaramida del catalizador facilita el ataque nucleofílico del enolato del 1-bencil-3-feniloxindol por la cara-*Re* del grupo imina, conduciendo al aducto deseado con una configuración específica (Figura 6).

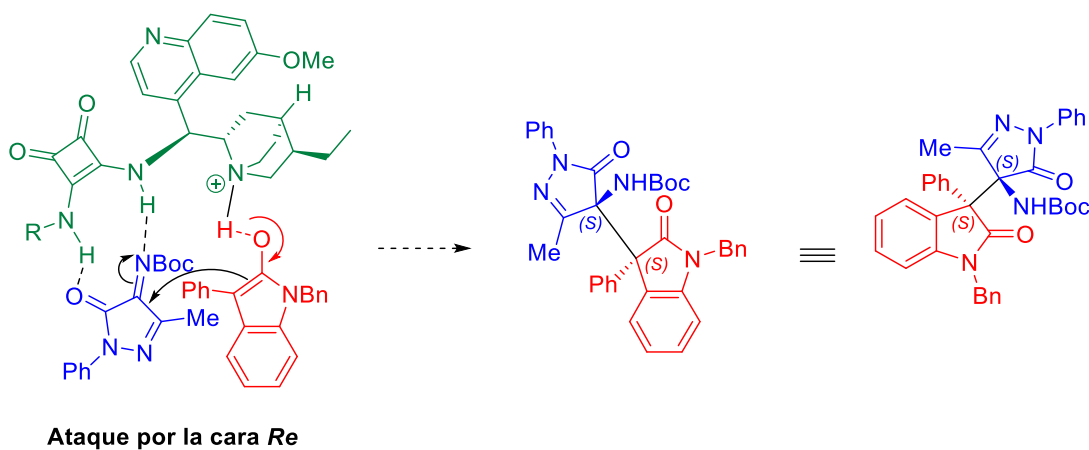


Figura 6

2. OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO

Como hemos comentado en la introducción, no existe en la literatura ningún antecedente de adición enantioselectiva de N-alquiloxindoles 3-sustituídos a Boc-cetiminas derivadas de pirazolona. En un trabajo realizado anteriormente en el grupo de investigación en el que he realizado este TFG han estudiado la reacción de estas Boc-cetiminas con 1-bencil-3-feniloxindol, catalizada por una escuaramida bifuncional derivada de la hidroquinina, que proporciona los correspondientes aductos con elevada diastereoselectividad ($dr > 20:1$) pero moderada enantioselectividad ($er < 75:25$). Esta reacción es de gran interés ya que permite preparación de derivados de oxindol-4-aminopirazolona ópticamente activos con un estereocentro cuaternario, con propiedades biológicas potencialmente interesantes.

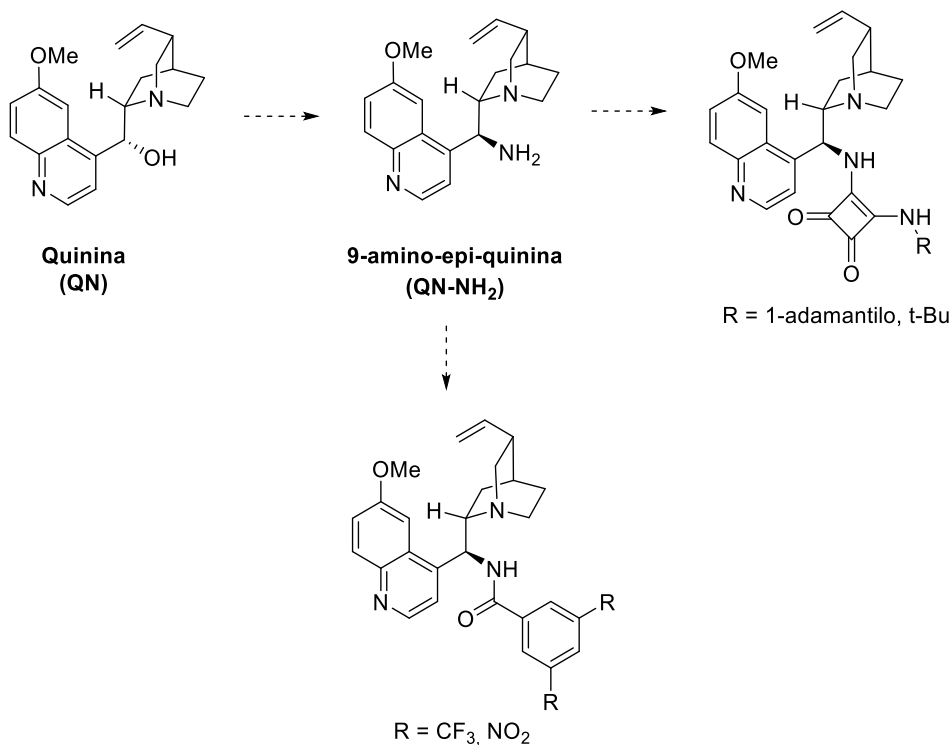
Por ese motivo en este trabajo nos proponemos como objetivo inicial la preparación de nuevas escuaramidas bifuncionales derivadas de otras moléculas de la reserva quiral que puedan mejorar la enantioselectividad de la reacción estudiada.

Además, se plantea el estudio de la influencia que diferentes modificaciones estructurales realizadas en los sustratos de partida pueden ejercer en la enantioselectividad de la reacción,

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

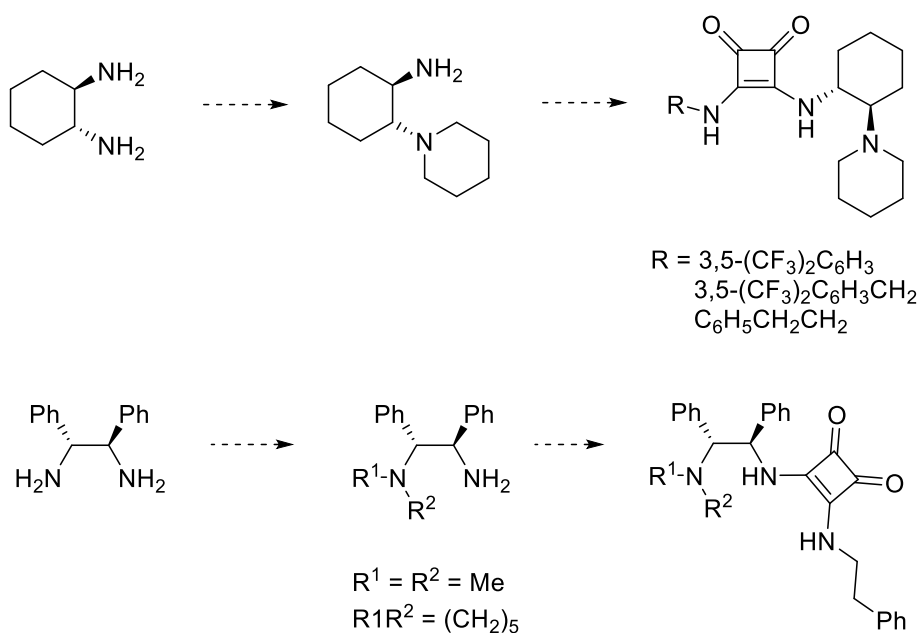
2.1 Síntesis de organocatalizadores bifuncionales quirales.

La primera etapa del trabajo fin de grado consistirá en la preparación de nuevos organocatalizadores bifuncionales quirales. Para ello se sintetizarán inicialmente dos escuaramidas bifuncionales quirales derivadas de quinina (QN), sustituidas por grupos 1-adamantilo y *terc*-butilo, utilizando 9-amino-epi-quinina (QN-NH₂) como producto de partida. A partir de esta misma diamina, se prepararán también dos benzamidas sustituidas por grupos electroaceptores. En el Esquema 1 se recoge la estrategia que se va a seguir en la preparación de estos organocatalizadores derivados de quinina.



Esquema 1

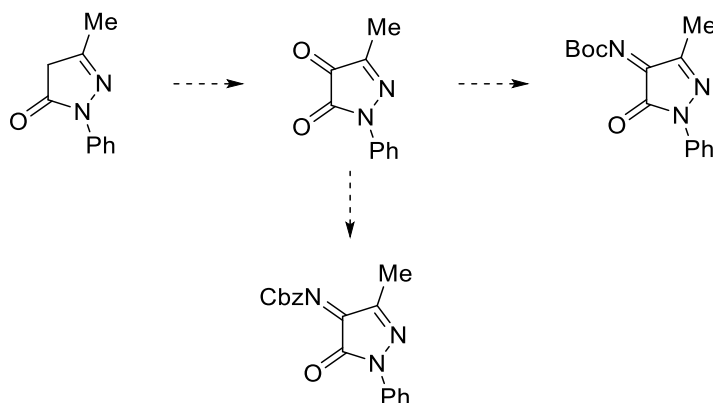
También se prepararán otras escuaramidas bifuncionales derivadas de otras 1,2-diaminas quirales. En concreto, tres escuaramidas bifuncionales quirales derivadas de 1-((1*R*,2*R*)-2-aminociclohexil)piperidina, utilizando como producto de partida (1*R*,2*R*)-ciclohexano-1,2-diamina, así como dos escuaramidas bifuncionales derivadas de la (1*R*,2*R*)-1,2-difeniletildiamina (Esquema 2).



Esquema 2

2.2 Síntesis de N-Boc- y N-Cbz-cetiminas derivadas de pirazolonas.

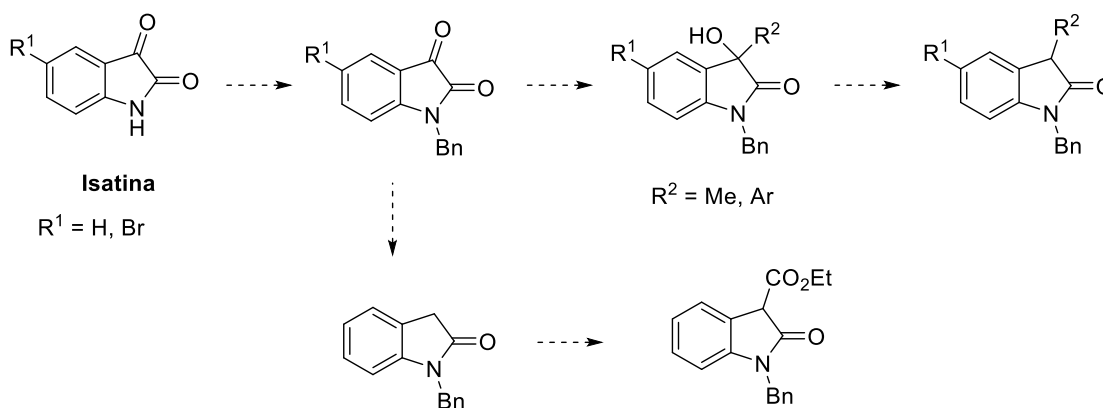
La segunda etapa del trabajo consistirá en la preparación de una N-Boc-cetimina y una N-Cbz-cetimina, derivadas de pirazolona, 3-metil sustituidas, mediante un procedimiento en dos etapas: transformación de las pirazolin-5-ona de partida en la correspondiente pirazolin-4,5-diona, seguida de reacción aza-Wittig de esta última con N-Boc-trifeniliminofosforano o N-Cbz-trifeniliminofosforano, respectivamente (Esquema 3).



Esquema 3

2.3. Síntesis de N-benciloxindoles diferentemente sustituidos en C3.

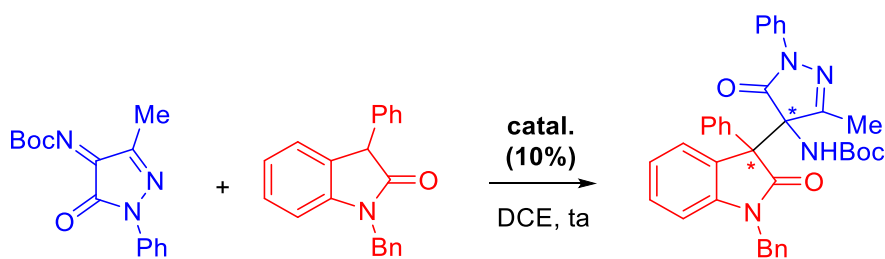
En tercer lugar, prepararemos oxindoles diferentemente sustituidos en la posición 3 a partir de isatinas comerciales, mediante un procedimiento en tres etapas: (i) N-bencilación de la isatina de partida seguida de (ii) reacción con el reactivo de Grignard correspondiente y (iii) desoxigenación reductora de los alcoholes obtenidos (Esquema 4). La síntesis del N-bencil-3-etoxicarboniloxindol se realizará a partir de N-bencilisatina en dos etapas: (i) reducción del grupo carbonilo a metileno seguida de (ii) etoxicarbonilación con carbonato de dietilo.



Esquema 4

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

En este apartado, estudiaremos la utilización de los diferentes organocatalizadores sintetizados en la reacción modelo (Esquema 5). Para ello haremos reaccionar la N-Boc cetimina derivada de 1-fenil-3-metilpirazolona con N-bencil-3-feniloxindol en 1,2-dicloroetano (DCE), a temperatura ambiente y en presencia de 10 mol% de catalizador (Esquema 5).



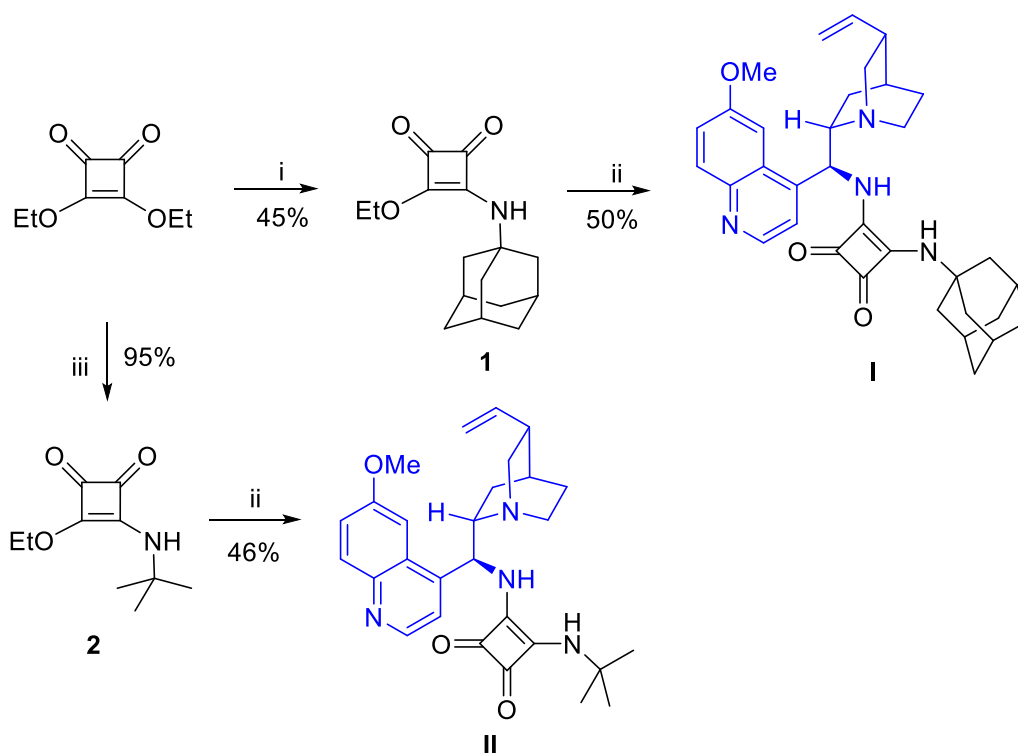
Esquema 5

También se estudiará la influencia en la diastéreo- y enantioselectividad de la reacción de diferentes modificaciones estructurales realizadas en los productos de partida: (i) influencia del grupo protector (Boc o Cbz) de la imina de partida y (ii) de la naturaleza del sustituyente en posición C3 del oxindol (Me, arilos diferentemente sustituidos, etoxicarbonilo).

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

3.1. Síntesis de organocatalizadores bifuncionales quirales derivados de quinina.

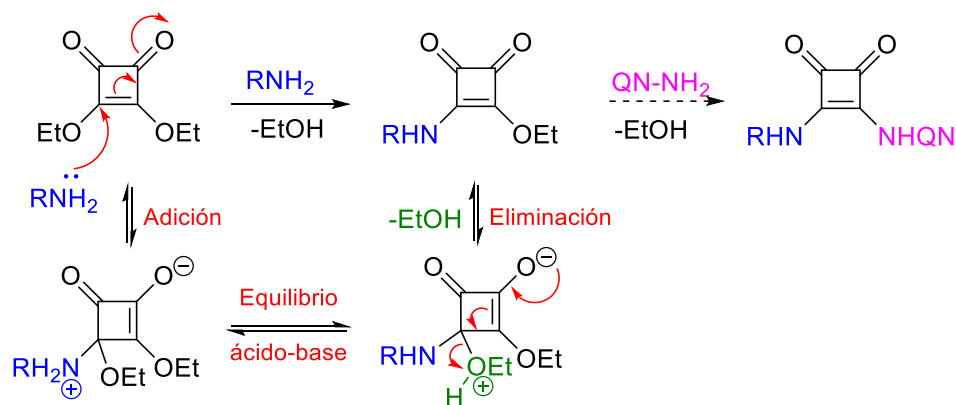
La preparación de las escuaramidas bifuncionales **I** y **II**, derivadas de la quinina, se realizó siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía²⁰ y se resume en el Esquema 1. La reacción del escuarato de dietilo (comercial) con 1.0 equiv de 1-adamantilamina o de *tert*-butilamina en diclorometano (DCM) a temperatura ambiente proporcionó las semiescuaramidas **1** y **2** con moderado y buen rendimiento químico, respectivamente. La reacción posterior de éstas con cantidades equimolares de la 9-amino-(9-deoxi)epiquinina (**QN-NH₂**) en DCM/MeOH (1:1) condujo a las escuaramidas **I** y **II**.



Esquema 1. *Reactivos y condiciones:* (i) 1-adamantilamina (1 equiv), DCM, ta. (ii) 9-amino (9-deoxi)epi-quinina (**QN-NH₂**) (1 equiv), DCM/MeOH (1:1), ta. (iii) *tert*-butilamina (1 equiv), DCM, ta.

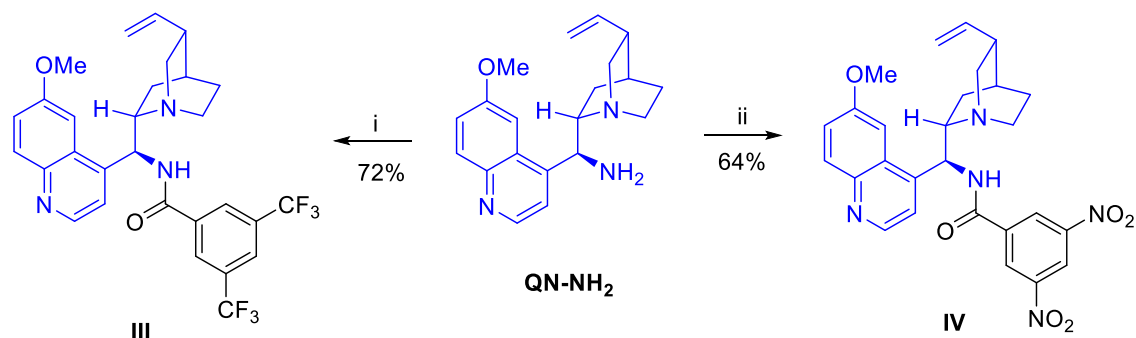
En la preparación de las escuaramidas **I** y **II**, la sustitución de los grupos etoxi del escuarato de dietilo por los diferentes grupos amino tiene lugar a través de un mecanismo de adición-eliminación, característico de las reacciones de sustitución nucleófila en carbono insaturado (Esquema 2).

²⁰ E. Kanberoglu, C. Tanyeli. *Asian J. Org. Chem.* **2016**, 5, 114.



Esquema 2

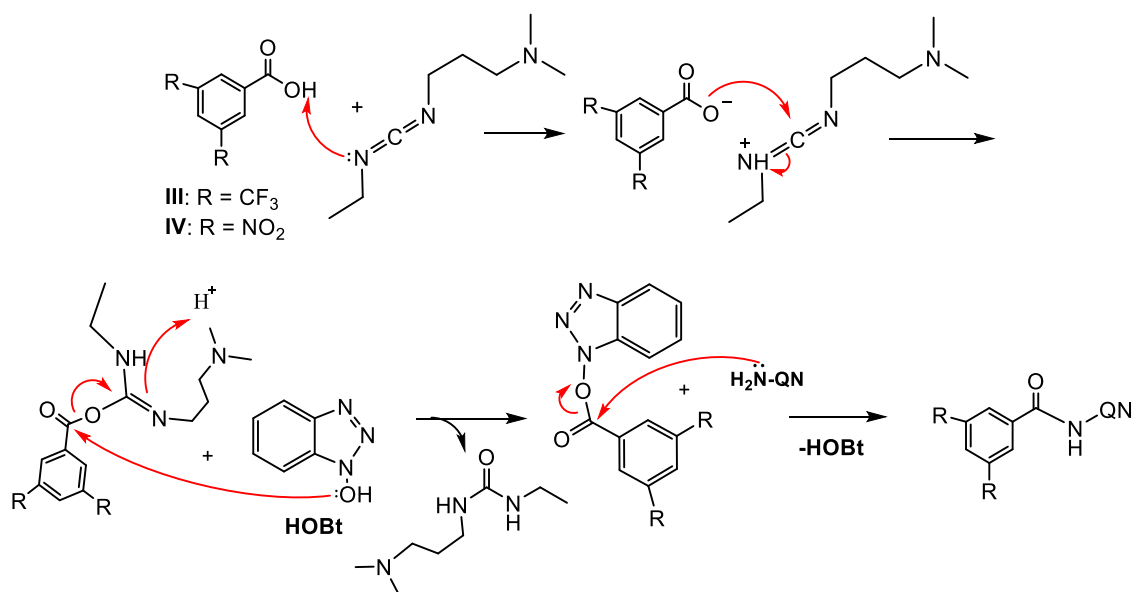
La síntesis de la 3,5-bis(trifluorometil)benzamida (**III**) y de la 3,5-dinitrobenzamida (**IV**) se llevó a cabo mediante reacción de los ácidos 3,5-bis(trifluorometil)-benzoico y 3,5-dinitrobenzoico con la 9-amino-(9-deoxi)epiquinina (**QN-NH₂**) en presencia de 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) y 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDC) como agentes activantes, con buenos rendimientos químicos.²¹



Esquema 3. *Reactivos y condiciones:* (i) ácido 3,5- dinitrobenzoico (1 equiv), EDCI (1.1 equiv), HOBt (1.1 equiv), Et₃N (1.15 equiv), THF, ta. (ii) ácido 3,5-bis(trifluorometil)-benzoico (1 equiv), EDCI (1.1 equiv), HOBt (1.1 equiv), Et₃N (1.15 equiv), THF, ta.

El mecanismo de esta reacción de acoplamiento se describe en el Esquema 4.

²¹ D. Svestka, J. Otevrel, a. P. Bobal. *Adv. Synth. Catal.* **2022**, *364*, 2174.

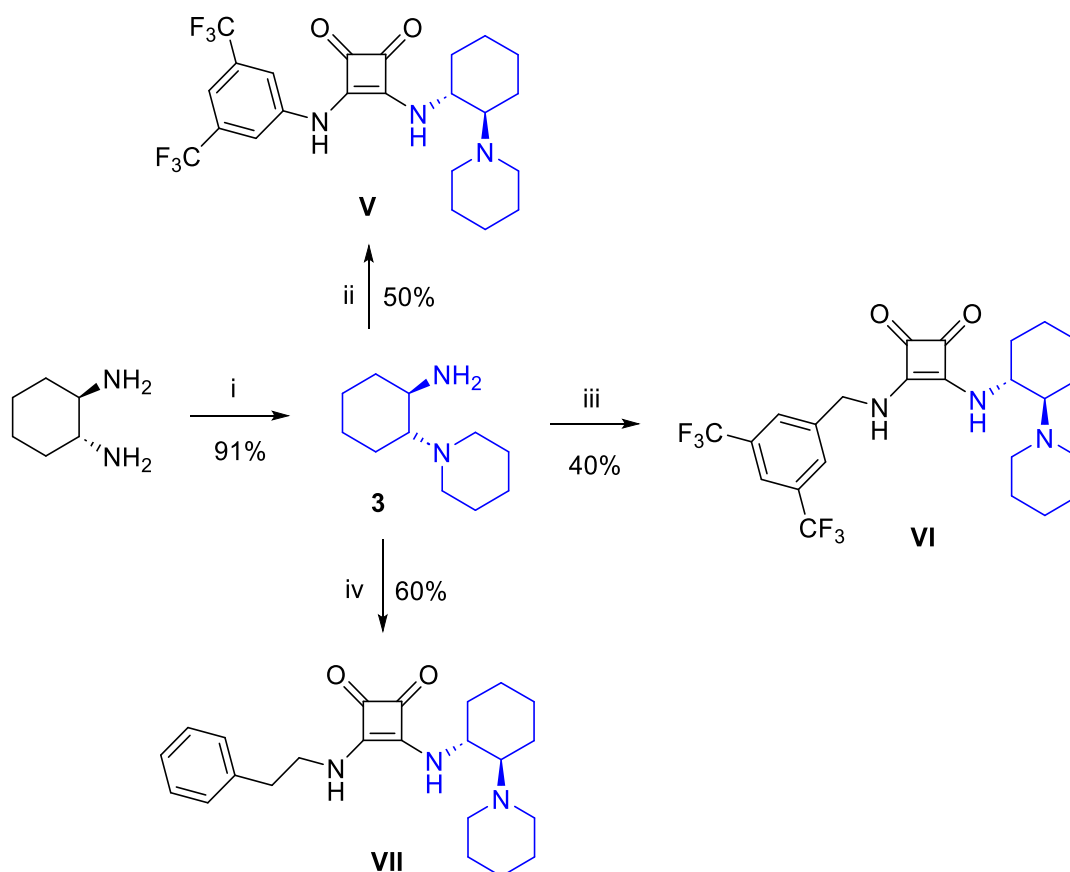


Esquema 4

3.2. Síntesis de escuaramidas bifuncionales quirales derivadas de la 1-((1*R*,2*R*)-2-aminociclohexil)piperidina.

La síntesis de la 1-((1*R*,2*R*)-2-aminociclohexil)piperidina (**3**) se realizó a partir de la (1*R*,2*R*)-ciclohexano-1,2-diamina mediante aminación reductora con glutaraldehído en presencia de triacetoxiborohidruro sódico.²² Su reacción posterior con las correspondientes semiescuaramidas sustituidas por grupos 3,5-bis(trifluorometil)fenilamino, 3,5-bis(trifluorometil)bencilamino y fenetilo condujo a las escuaramidas bifuncionales **V**, **VI** y **VII** con rendimientos entre moderados y buenos (Esquema 5).

²² Y. Zhu, J. P. Malerich, V. H. Rawal. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 153.



Esquema 5. *Reactivos y condiciones:* (i) Glutaraldehído 50% solución acuosa (1.04 equiv), NaBH(OAc)₃ (4 equiv), DCE, ta, 3h. (ii) 3-((3,5-bis(trifluorometil)fenil)amino)-4-etoxiciclobut-3-eno-1,2-diona, MeOH, ta. (iii) 3-((3,5-bis(trifluorometil)bencil)amino)-4-etoxiciclobut-3-eno-1,2-diona, MeOH, ta. (iv) 3-etoxi-4-(fenetilamino)ciclobut-3-eno-1,2-diona (1 equiv), DCM, ta.

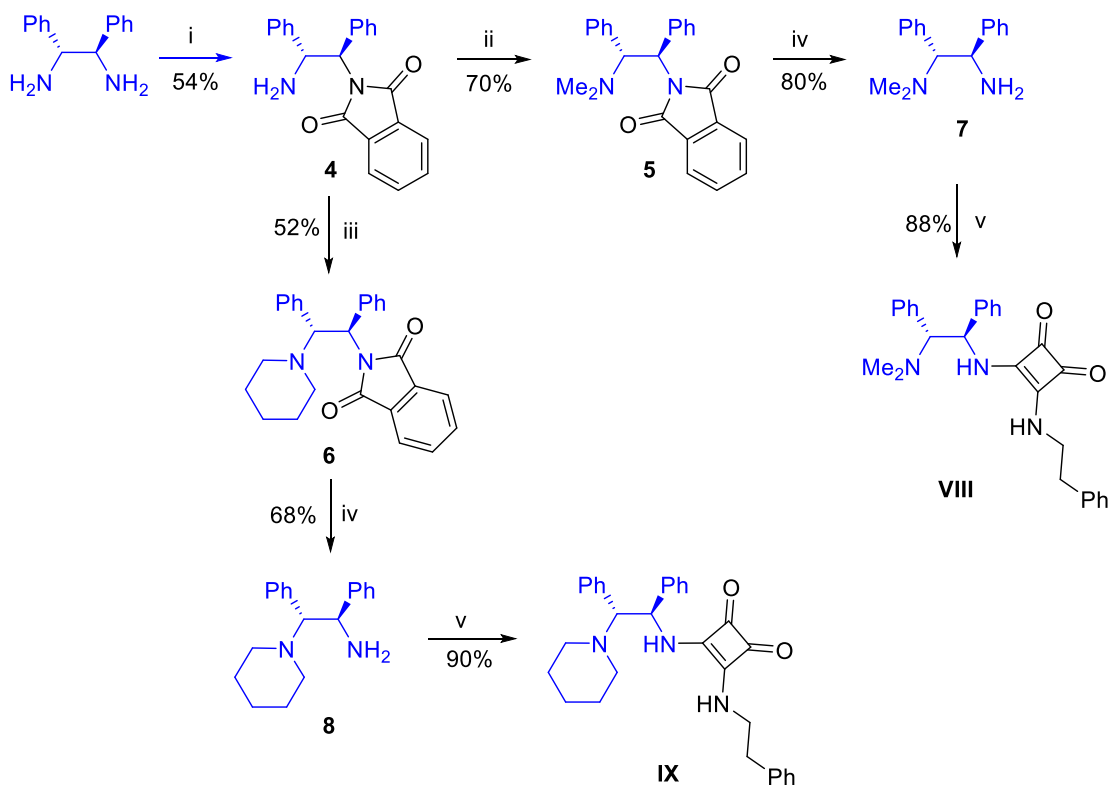
3.3. Síntesis de escuaramidas bifuncionales quirales derivadas de la (1R,2R)-1,2-difeniletilendiamina.

Inicialmente llevamos a cabo la síntesis de las diaminas **7** y **8**, diferentemente *N,N*-dialquilsustituídas, a partir de la (1R,2R)-1,2-difeniletilendiamina (comercial) (Esquema 6).²³ Su reacción con anhídrido ftálico a reflujo en presencia de ácido *p*-toluensulfónico (*p*-TsOH) permitió su transformación en la ftalimida **4** con un rendimiento del 54%. La *N,N*-dimetilación de **4** se realizó mediante aminación reductora (reacción de Eschweiler–Clark) usando un exceso de ácido fórmico y formaldehído, aislando el compuesto **5** con un rendimiento del 70%. De manera alternativa, la reacción de **4** con 1,5-dibromopentano y carbonato potásico anhidro en

²³ H. Yue, H. Huang, G. Bian, H. Zong, F. Li, L. Song. *Tetrahedron Asymmetry* **2014**, 25, 170.

acetonitrilo a reflujo condujo al compuesto **6** con un rendimiento del 52%. Finalmente, la desprotección de **5** y **6** mediante tratamiento con hidrato de hidracina en etanol a reflujo durante 2 horas proporcionó las diaminas **7** y **8** con rendimientos de 80 y 68%.

La reacción posterior de las diaminas sintetizadas **7** y **8** con la semiescuaramida derivada de la fenetilamina en metanol a temperatura ambiente, permitió la obtención de las escuaramidas bifuncionales **VIII** y **IX** con elevados rendimientos (88-90%).

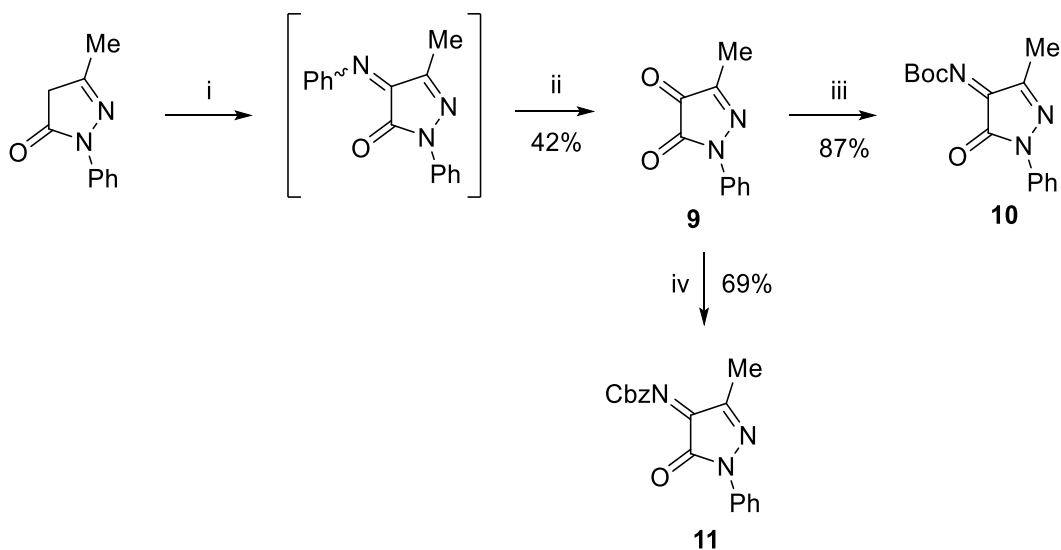


Esquema 6. *Reactivos y condiciones:* (i) anhídrido ftálico, *p*-TsOH, PhMe, reflujo. (ii) 37% HCOH aq (10 equiv), 80% HCOOH (10 equiv), reflujo, 5h. (iii) 1,5-dibromopentano (2 equiv), K₂CO₃ (2 equiv), MeCN, reflujo. (iv) N₂H₄ · H₂O, EtOH, reflujo. (v) 3-etoxi-4-(fenetilamino)ciclobut-3-eno-1,2-diona (1 equiv), MeOH., ta.

3.4. Síntesis de N-Boc y N-Cbz cetiminas derivadas de pirazolonas.

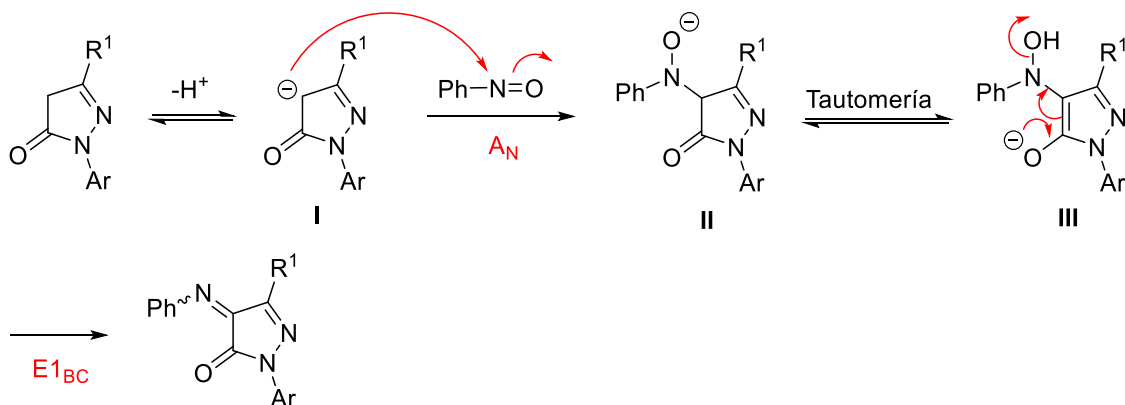
La síntesis de la 1*H*-pirazol-4,5-diona (**9**) se realizó con moderado rendimiento mediante el procedimiento en dos etapas descrito por Enders: (i) condensación de la 5-metil-2-fenil-2,4-dihidro-3*H*-pirazol-3-ona (comercial) con nitrosobenceno en metanol a reflujo catalizada por K₂CO₃, seguida de (ii) hidrólisis ácida de la fenilimina intermediaria (Esquema 7).⁷ Ésta se convirtió posteriormente en la N-Boc cetimina **10** mediante reacción aza-Wittig con N-Boc-trifeniliminofosforano en 1,4-dioxano a

reflujo. De modo análogo, la reacción de **9** con N-Cbz-trifeniliminofosforano condujo a la N-Cbz cetimina **11**.



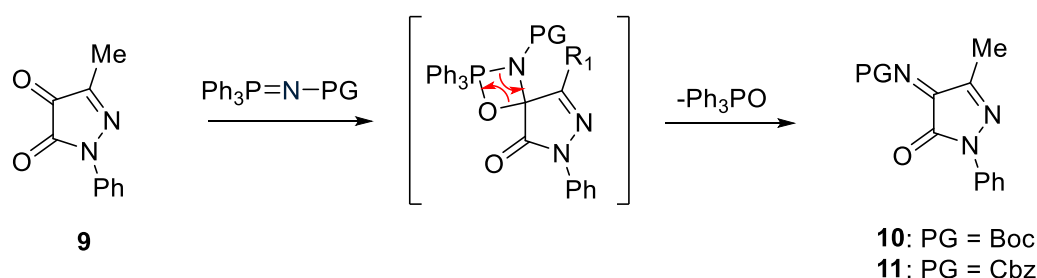
Esquema 7. Reactivos y condiciones: (i) PhNO, K₂CO₃ (20 mol%), MeOH, reflujo. (ii) 2N HCl, THF, ta. (iii) BocN=PPh₃, 1,4-dioxano, reflujo. (iv) CbzN=PPh₃, 1,4-dioxano, reflujo.

El mecanismo de la reacción de condensación de la pirazolona con nitrosobenceno es referible al de la condensación aldólica (Esquema 8). En la primera etapa, la base 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_{CB}).



Esquema 8

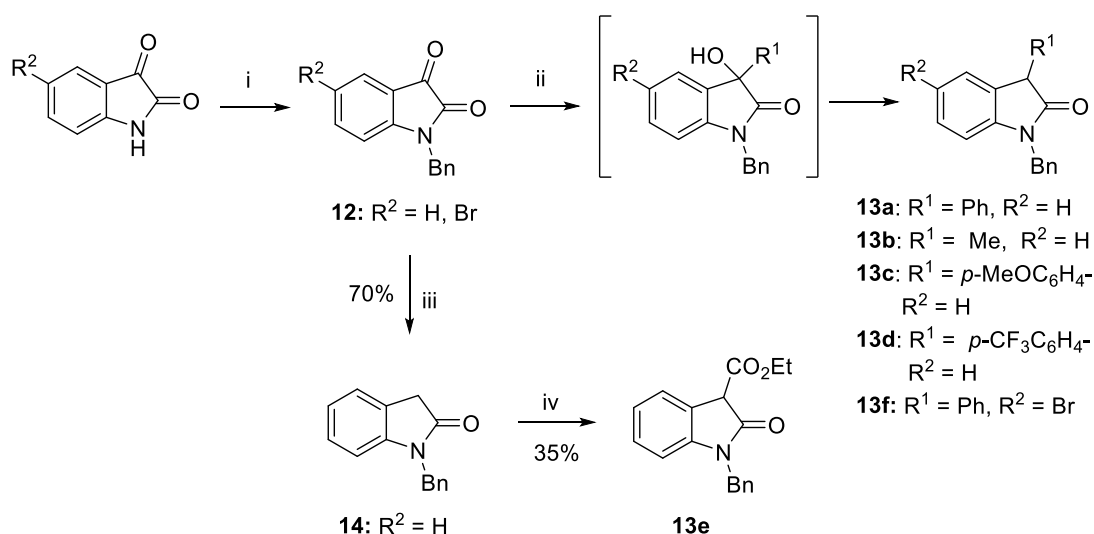
El mecanismo de la reacción aza-Wittig de la pirazolin-4,5-diona **9** con los N-Boc- y N-Cbz-trifeniliminofosforano se muestra en el Esquema 9. Las reacciones de Aza-Wittig son similares a las reacciones de Wittig y consisten en la reacción de un iluro de fosonio, en este caso un iminofosforano, con 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 9

3.5. Síntesis de N-benciloxindoles diferentemente sustituidos en C3.

La síntesis de los 3-aryl- y 3-metiloxindoles *N*-bencil sustituidos (**13a-d, f**), ya se había realizado con anterioridad a mi incorporación al grupo, siendo ese el motivo de que no figuren los rendimientos. Para su preparación se ha seguido el procedimiento en tres etapas descrito por Trost²⁴: (i) *N*-alquilación de la isatina de partida con bromuro de bencilo en presencia de NaH como base en THF-DMF; (ii) adición nucleófila de bromuro de aril- o metilmagnesio e hidrólisis posterior y (iii) desoxigenación reductora de los 3-hidroxiderivados obtenidos con SnCl₂·2H₂O en HOAc a 110 °C (Esquema 10).



²⁴ B. M. Trost, J. Xie, J. D. Sieber. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20611.

Esquema 10. *Reactivos y condiciones:* (i) NaH (1.1 equiv.), BnBr (1.1 equiv.), DMF-THF, 0 °C. (ii) 1. RMgBr (1.2 equiv.), THF, 0 °C. 2. NH₄Cl. 3. SnCl₂·2H₂O (2 equiv.), HOAc, 110 °C, 2h. (iii) NH₂-NH₂ H₂O, 120 °C, 5h. (iv) 1. NaH, PhMe, ta, 15 min. 2. CO(OEt)₂, 1h.

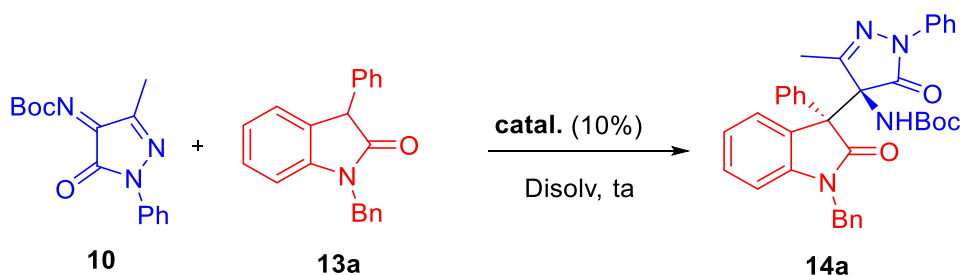
La síntesis del N-bencil-3-etoxicarboniloxindol (**13e**) se realizó mediante el procedimiento en dos etapas también descrito en la bibliografía: reducción de la N-bencilisatina con hidrato de hidracina a 120 °C, seguida de condensación en medio básico (NaH) con carbonato de dietilo.²⁵

3.6. Reacción de Mannich enantioselectiva de N-Boc cetiminas derivadas de pirazolona con 3-ariloxindoles.

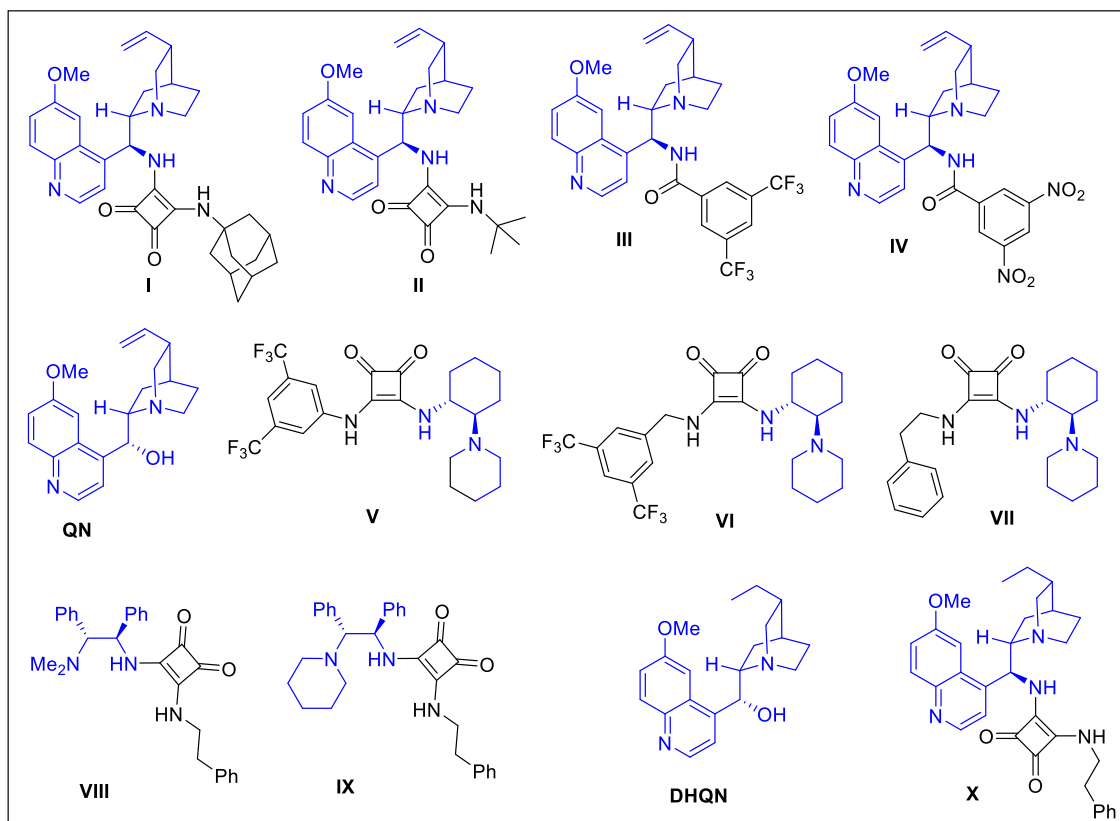
3.6.1. Estudio de la actividad catalítica de los organocatalizadores sintetizados.

En este apartado estudiamos la actividad catalítica de los organocatalizadores sintetizados en la reacción de la N-Boc cetimina **10** con 1-bencil-3-feniloxindol (**13a**) en 1,2-dicloroetano (DCE) a temperatura ambiente, condiciones con las que se había conseguido el mejor resultado en el trabajo anteriormente referenciado. Los excesos enantioméricos de los aductos obtenidos se determinaron mediante HPLC utilizando como fase estacionaria la columna quiral Lux-i-amylose-1 y como eluyente una mezcla de hexano/i-PrOH 90:10. Los resultados obtenidos en el estudio realizado se recogen en la Tabla 1.

Tabla 1. Estudio de catalizadores.



²⁵ S. Ghosh, S. Chaudhuri, A. Bisai. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1373.



Entrada ^a	Catalizador	Disolv	t (h)	Yield (%) ^b	dr ^c	er ^d
1	I	DCE	2	75	>20:1	38:62
2	II	DCE	2	68	>20:1	46:54
3	QN	DCE	2	72	>20:1	38:62
4	III	DCE	>3	79	>20:1	40:60
5	IV	DCE	>3	75	>20:1	37:63
6	V	DCE	2-5	41	>20:1	51:49
7	VI	DCE	2-5	62	>20:1	58:42
8	VII	DCE	2-5	55	>20:1	57:43
9	VIII	DCE	24	78	>20:1	49:51
10	IX	DCE	24	52	>20:1	50:50
11	X	DCE	2	85	>20:1	25:75
12	X	MeCOMe	2	78	>20:1	30:70
13	X	IPA	5-6	61	>20:1	43:57
14	DHQN	DCE	3	78	>20:1	38:62

^aReacciones realizadas con 0.11 mmol de Boc-imina **10a**, 0.1 mmol de oxindol **13a** y 0.01 mmol de organocatalizador en 1 mL de disolvente a temperatura ambiente. ^bRendimiento aislado. ^cDeterminado mediante ¹H-RMN. ^dDeterminado mediante HPLC quiral.

Los ensayos iniciales realizados con las escuaramidas **I** y **II**, sustituidas respectivamente por los grupos voluminosos 1-adamantilo y *tert*-butilo, proporcionaron

el aducto **14a** como único diastereoisómero después de 2 h de reacción, pero con baja enantioselectividad. No obstante, se observa una ligera superioridad de la escuaramida **I** (er 38:62, entrada 1) sobre la escuaramida **II**, (er 46:54, entrada 1). A efectos comparativos se realizó un ensayo adicional con quinina (comercial) como catalizador obteniendo un resultado análogo (er 38:62, entrada 3) al conseguido con la escuaramida **I**. Ninguna mejora sustancial se consiguió al utilizar como catalizadores las benzamidas derivadas de quinina **III** y **IV**, sustituidas ambas por grupos fuertemente electroaceptores (entradas 4 y 5). La mejor relación enantiomérica (er 37:63) se obtuvo con la benzamida **IV**, sustituida por grupos nitro.

Seguidamente, realizamos ensayos utilizando como organocatalizadores las escuaramidas **V**, **VI** y **VII**, derivadas de (1*R*,2*R*)-ciclohexano-1,2-diamina, y diferentemente sustituidas por grupos 3,5-bis(trifluorometil)fenilo, 3,5-bis(trifluorometil)bencilo y fenetilo (entradas 6-8). En todos los casos, se obtuvo de nuevo el producto deseado como único diastereoisómero, pero con ninguna de ellas se superó la mejor relación enantiomérica conseguida hasta el momento con benzamida **IV**. Es de destacar que la escuaramida **V**, de menor pKa, condujo a un producto prácticamente racémico (er 51:49, entrada 6).

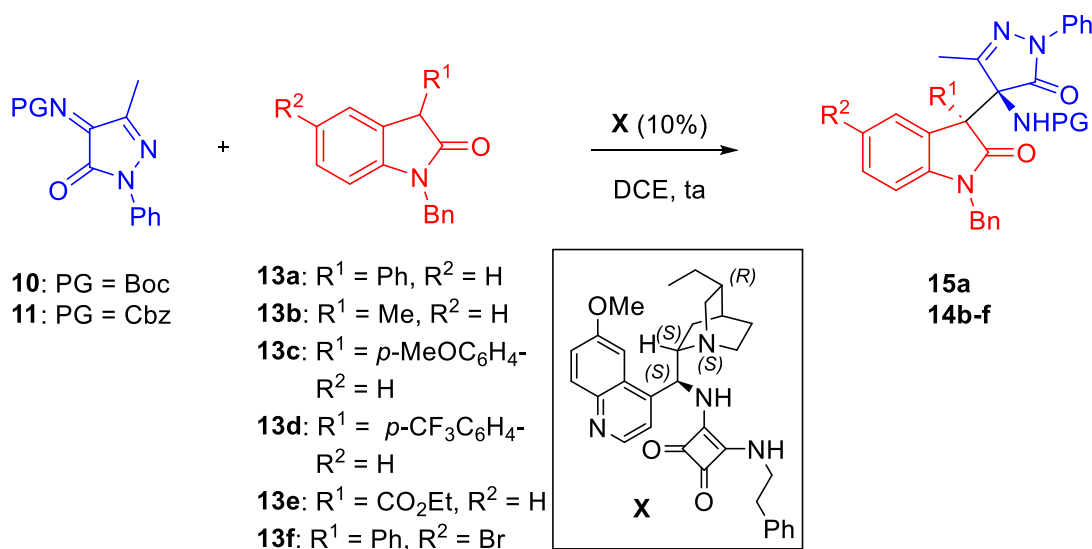
Finalmente, realizamos ensayos con las escuaramidas **VIII** y **IX**, derivadas de la (1*R*,2*R*)-1,2-difeniletildiamina, y sustituidas ambas por grupos fenetilo, menos polares (entradas 9 y 10). De nuevo se obtuvo en ambos ensayos como producto de reacción un único diastereoisómero, cuasi racémico. Para descartar la presencia de una reacción de fondo competitiva, realizamos un ensayo adicional en ausencia de catalizador, no observando producto de reacción después de 24 h a temperatura ambiente.

Debido a estos malos resultados, dirigimos de nuevo nuestra atención a la escuaramida **X**, derivada de la hidroquinina, con la que se había conseguido en trabajos anteriores la mejor enantioselección (er 25:75, entrada 11). Realizamos nuevos ensayos en disolventes polares (acetona, isopropanol) consiguiendo en acetona una no desdeñable relación enantiomérica de 30:70 (entrada 12). Un ensayo realizado en paralelo con la hidroquinina (**DHQN**) (comercial) condujo al aducto deseado con una relación enantiomérica (er 38:62) igual a la conseguida con quinina (comparar entradas 3 y 14).

3.6.2. Estudio del alcance de la reacción.

En este apartado estudiamos la influencia que nuevas modificaciones estructurales realizadas sobre los sustratos de partida (grupo protector de la imina y oxindol) podían ejercer sobre la diastereo- y enantioselectividad de la reacción. Los resultados de este estudio se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2. Estudio de la influencia de modificaciones estructurales de los sustratos de partida en la estereoselectividad de la reacción.



Entrada ^a	PG	R ¹	R ²	t (h)	Product (%) ^b	dr ^c	er ^d
1	Cbz	Ph	H	3	15a (42)	>20:1	53:47
2	Boc	Me	H	72	14b (trazas)	>20:1	nd
3	Boc	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	H	3	14c (47)	>20:1	52:48
4	Boc	<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄	H	3	14d (55)	>20:1	42:58
5	Boc	CO ₂ Et	H	2	14e (44)	71:29	85:15 major 72:28 minor
6	Boc	Ph	Br	2	14f (67)	>20:1	42:58

^aReacciones realizadas con 0.11 mmol de Boc-imina, 0.1 mmol de oxindol y 0.01 mmol de escuaramida **X** en 1 mL de disolvente a temperatura ambiente. ^bRendimiento aislado. ^cDeterminado mediante ¹H-RMN. ^dDeterminado mediante HPLC quiral.

La reacción de la Cbz-imina **11** con el N-bencil-3-feniloxindol (**13a**) en dicloroetano y en presencia de la escuaramida bifuncional **X** (10 mol%) condujo después de 3 h de reacción al aducto **15a**, como único diastereoisómero con rendimiento moderado, pero con una relación enantiomérica (er 53:47, entrada 1) muy inferior a la conseguida con la Boc-imina derivada **10**.

La reacción de la Boc-imina **10** con el N-bencil-3-metil oxindol (**13b**) en las mismas condiciones de reacción proporcionó el aducto **14b** como único diastereoisómero pero con muy bajo rendimiento químico después de 72 h de reacción (entrada 2). Esta menor reactividad del oxindol **13b** se debe a su mayor pKa y pone de manifiesto la necesidad de la presencia en la posición C3 del oxindol de un grupo que estabilice el enolato.

La presencia de grupos electrodonadores (-OMe) o electroceptores (-CF₃) en la posición *para* del fenilo sustituyente en C3 del oxindol (entradas 3 y 4) condujo a los aductos esperados **14c** y **14d** como únicos diastereoisómeros en su reacción con la cetimina **10**, pero con más baja enantioselectividad, siendo esta disminución más acusada para el caso del sustituyente electrodonador

El 1-bencil-3-etoxicarboniloxindol, de menor pKa, reacciona con la Boc-imina **10** en ausencia de catalizador, proporcionando una mezcla 60:40 de los dos diastereoisómeros rracémicos del aducto **14e**. Cuando se llevó a cabo la misma reacción el DCE en presencia de un 10% de la escuaramida **X**, se aisló una mezcla 71:29 de diastereoisómeros con un rendimiento del 44% (entrada 5) El análisis realizado mediante HPLC quiral permitió determinar la pureza enantiomérica de cada uno de los diastereoisómeros: er 85:15 (mayor), er 72:28 (minor).

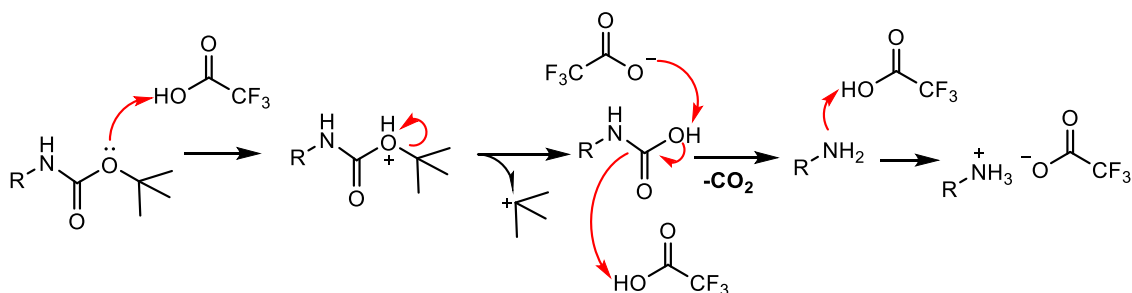
La reacción de la Boc-imina **10** con el 1-bencil-5-bromo-3-feniloxindol (**13f**) proporcionó el aducto **14f** de manera totalmente diastereoselectiva pero con una er de 42:58 (entrada 6). El intento realizado de aumentar la pureza enantiomérica del aducto **14f** mediante su recristalización en una mezcla de hexano-acetato resultó fallido, obteniendo una pequeña cantidad de producto racémico. No obstante, sí se observó un ligero incremento de la enantioselectividad en las aguas madres, aislando de esta manera el aducto **14f** enantioenriquecido con una er de 38:62.

3.6.3. Desprotección del aducto **14a**.

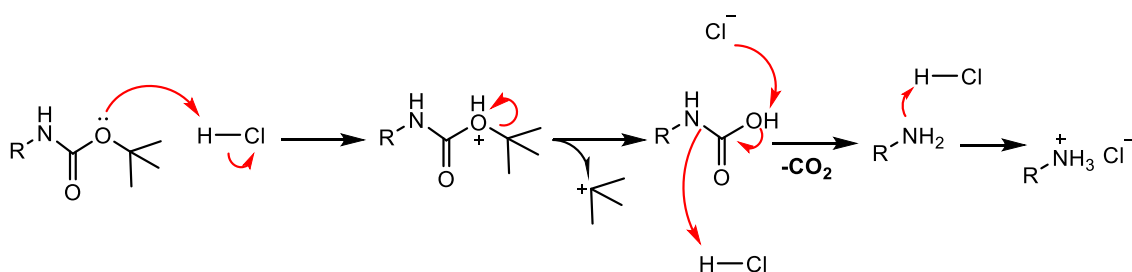
En este apartado estudiamos la eliminación del grupo *tert*-butoxicarbonilo (Boc) del aducto **14a** utilizando los medios ácidos habituales descritos en la bibliografía: ácido trifluoroacético (TFA) en diclorometano¹¹ o HCl en 1,4-dioxano.²⁶

²⁶ J. Kaur, A. Kumari, V. K. Bhardwaj, S. S. Chimni. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 1725.

En los Esquemas 11 y 12 figuran los mecanismos aceptados para estas reacciones de desprotección.



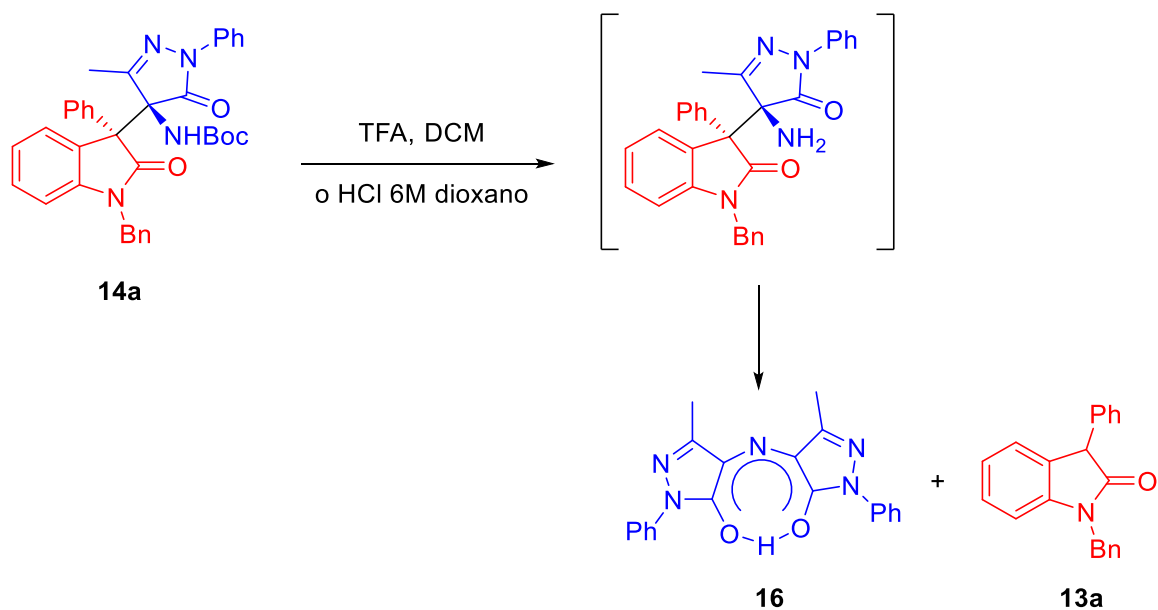
Esquema 11



Esquema 12

Sorprendentemente, la reacción de **14a** con TFA/DCM o con HCl 6M en dioxano no proporcionó el aminoderivado esperado, sino que en su lugar se aisló una mezcla del oxindol **13a** y de un compuesto fuertemente coloreado (Esquema 13) cuya estructura se determinó a partir de sus espectros de ^1H - y ^{13}C -RMN y de la masa exacta, determinada mediante espectrometría de masas de alta resolución (HRMS), y que se identificó como el conocido ácido rubazónico (**16**).²⁷

²⁷ M. L. Tong, L. T. Leusch, K. Holzschneider, S.F. Kirsch. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 6008.



Esquema 13

El ácido rubazónico fue descrito por vez primera por Knorr²⁸ en 1887: es un colorante rojo, que presenta una estructura simétrica con un fuerte enlace de hidrógeno intramolecular. Este protón ácido tiene un desplazamiento químico característico en ¹H-RMN de 17.4 ppm (en CDCl₃) y el análisis de su estructura cristalina muestra un enlace O-H-O casi lineal (Figura 1).²⁹

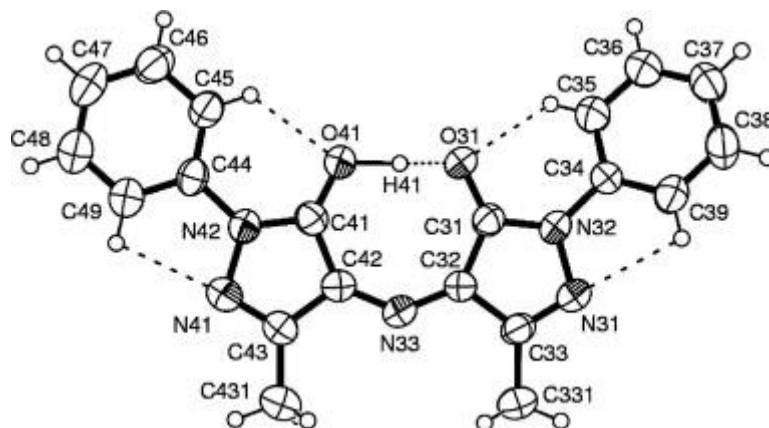
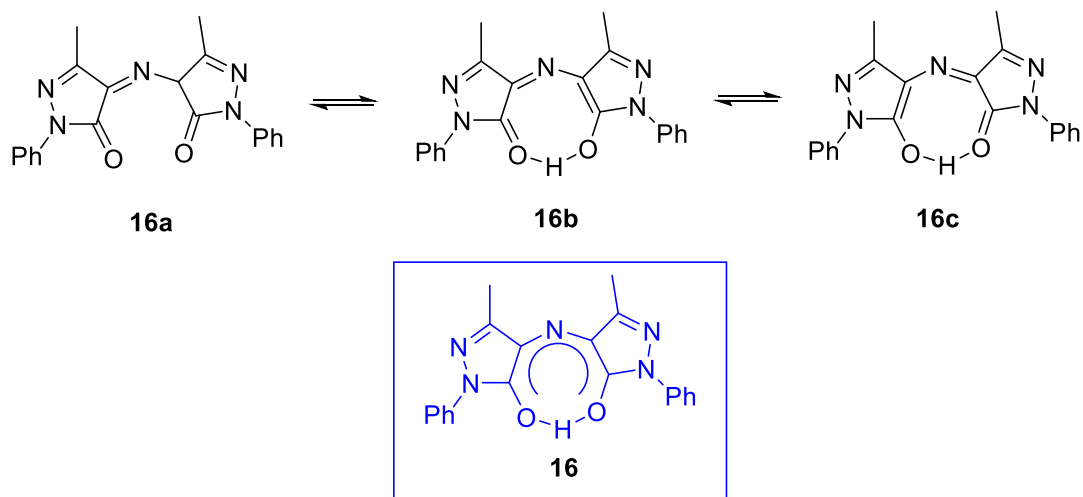


Figura 1

²⁸ L. Knorr, *Liebigs Ann. Chem.* **1887**, 238, 137.

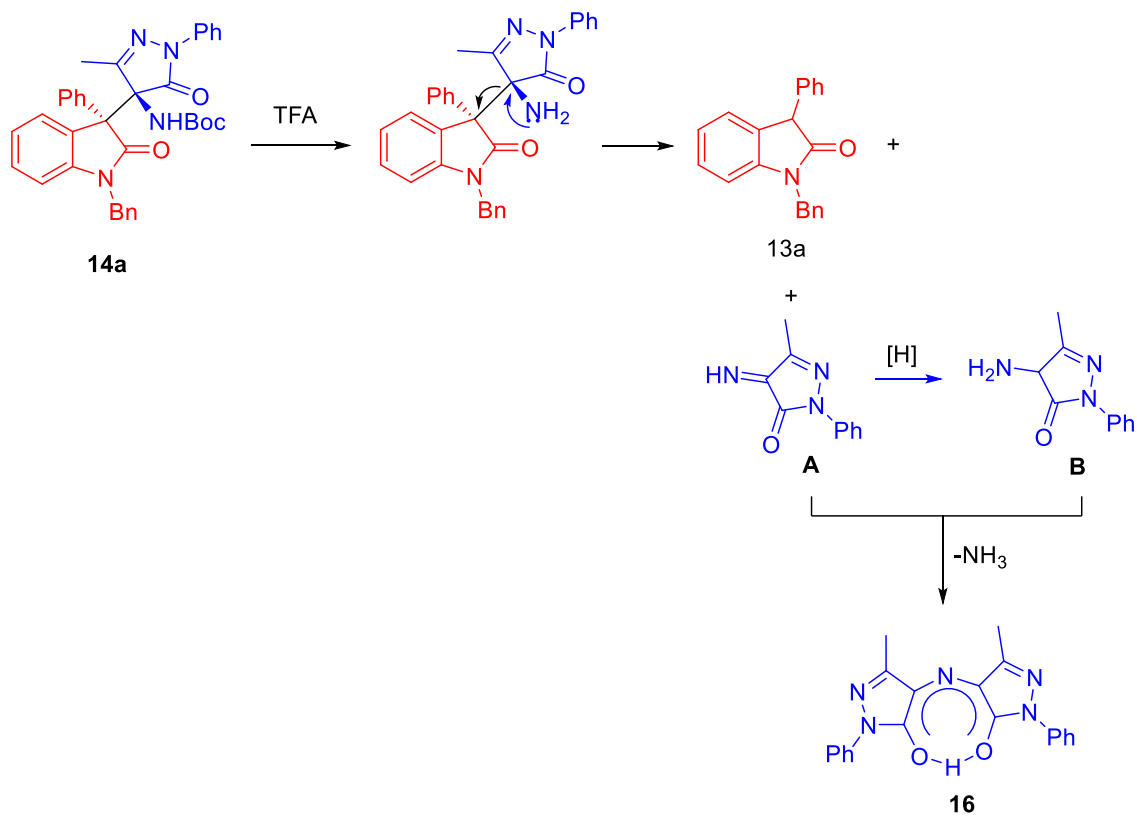
²⁹ G. Cerchiaro, A. M. Da Costa Ferreira, A. B. Teixeira, H. M. Magalhães, A. C. Cunha, V. F. Ferreira, L. S. Santos, M. N. Eberlin, J. M. S. Skakle, S. M. S. V. Wardell, J. L. Wardell. *Polyhedron* **2006**, 25, 2055.

El ácido rubazónico existe en distintas formas tautoméricas (**16a**, **16b**, **16c**), debido al equilibrio cetoenólico, Esto explica que el espectro de ^1H -RMN presente un único conjunto de señales para las dos mitades de la molécula (Esquema 14).



Esquema 14

El mecanismo de formación del ácido rubazónico no está claro. En el Esquema 15 figura una posible propuesta en la que el aminoderivado que se obtiene en la desprotección en medio ácido de **14a** experimenta una reacción retro-Mannich que conduce al oxindol **13a** y a la imina **A**. La formación del ácido rubazónico tendría lugar mediante la condensación de los intermediarios imina (**A**) y amina (**B**) de diferente estado de oxidación, como originalmente propuso Knorr.²⁸



Esquema 15

4. CONCLUSIONES

1. Se han sintetizado y caracterizado tres nuevas escuaramidas bifuncionales quirales derivadas de la (1*R*,2*R*)-ciclohexano-1,2-diamina (**VII**) y de la (1*R*,2*R*)-1,2-difeniletildiamina (**VIII** y **IX**), las tres con un resto fenilo, que se han empleado junto a otras sintetizadas, pero ya descritas, como organocatalizadores en reacciones de Mannich diastereo- y enantioselectivas realizadas con N-Boc cetiminas derivadas de pirazolonas.
2. Se ha estudiado la actividad catalítica de todos los organocatalizadores sintetizados en la reacción de la N-Boc cetimina derivada de la 3-metilpirazolona con 1-bencil-3-feniloxindol en DCE a temperatura ambiente, obteniendo en todos los casos el aducto oxindol-4-aminopirazolona con buen rendimiento químico, excelente diastereoselectividad (dr >20:1) pero enantioselectividad inferior a la conseguida en un trabajo anterior con la escuaramida bifuncional **X**, derivada de la hidroquinina.
3. Con la escuaramida bifuncional **X** se ha realizado un estudio de la influencia en la diastereo- y enantioselectividad de la reacción de diferentes modificaciones estructurales realizadas en los productos de partida: (i) grupo protector (Boc o Cbz) de la imina de partida y (ii) de la naturaleza del sustituyente en posición C3 del oxindol (Me, arilos diferentemente sustituidos). En todas las reacciones realizadas se obtuvo el aducto deseado como único diastereoisómero y buen rendimiento químico, pero con baja enantioselectividad. La única excepción fue la reacción realizada con el 1-bencil-3-etoxicarboniloxindol que condujo a una mezcla 71:29 de diastereoisómeros, con buena y moderada relación enantiomérica, respectivamente.
4. La eliminación del grupo Boc de **14a** mediante tratamiento con TFA/DCM o con HCl 6M en dioxano no proporcionó el aminoderivado esperado, sino que condujo a una mezcla del oxindol **13a** y del conocido ácido rubazónico.

5. EXPERIMENTAL

General

¹H NMR (500 MHz, 400 MHz) and ¹³C NMR (126 MHz, 101 MHz) spectra were recorded in CDCl₃ or DMSO-d₆ as solvent (Laboratory of Instrumental Techniques, University of Valladolid). Chemical shifts for protons are reported in ppm from TMS with the residual CHCl₃ 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.

Melting points were obtained with a micro melting point Cole-Parmer MP-200D and are uncorrected.

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

TLC analysis was performed on glass-backed plates coated with silica gel 60 and an F₂₅₄ indicator, and visualized by either UV irradiation or by staining with phosphomolybdic acid solution.

Chiral HPLC analysis was performed on a JASPO HPLC system (JASCO PU-2089 pump and UV-2075 UV/Vis detector) equipped with a quaternary pump, using a Lux-i-Amylose-1 analytical 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.

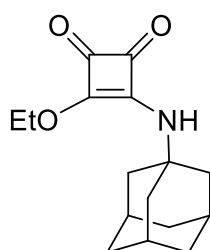
Commercially available organic and inorganic compounds were used without further purification. Solvents were dried and stored over microwave-activated 4 Å molecular sieves. N-Boc-triphenyliminophosphorane,³⁰ N-benzyloxindoles **13a-d,f**,²⁴ 9-amino-(9-deoxy)epiquinine (**QN-NH₂**)³¹ and squaramide **X**¹⁹ were prepared according to

³⁰ P. Calí, M. Begtrup. *Synthesis*. **2002**, 63.

³¹ A. Genoni, M. Benaglia, E. Mattiolo, S. Rossi, L. Raimondi, P. C. Barrulas, A. J. Burke. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 5752.

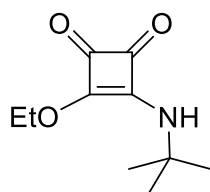
literature procedures. Racemic mixtures were synthesized according to general procedure using an aquiral bifunctional thiourea derived from *N*^l,*N*^l-dimethylethane-1,2-diamine³² (0.005 mmol) as catalyst.

3-(Adamantan-1-yl)amino)-4-ethoxycyclobut-3-ene-1,2-dione (1).³³



Diethyl squarate (0.3 mL, 2 mmol, 1 equiv) was combined with 1-adamantylamine (0.3 g, 2 mmol, 1 equiv) in DCM (8 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature for 48h and filtered. The solvent was evaporated under reduce pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel (MTBE/Hexane = 2:1) to afford 247 mg (0.90 mmol, 45% yield) of **1**. Colorless solid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.92 (s, 1H, NH), 4.84 (s, 2H, OCH₂), 2.15 (s, 3H, CH₃), 1.91 (s, *J* = 3.1 Hz, 6H, CH₂), 1.68 (dd, *J* = 22.9, 11.4 Hz, 6H, CH₂), 1.47 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₂CH₃) ppm.

3-(*tert*-Butylamino)-4-ethoxycyclobut-3-ene-1,2-dione (2).³⁴



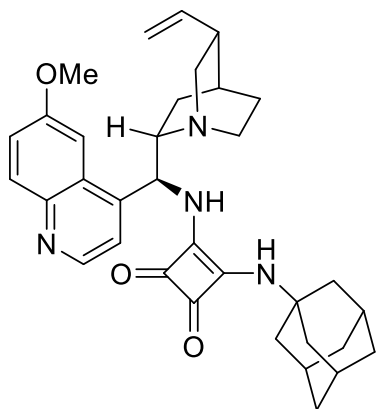
Diethyl squarate (0.44 mL, 3 mmol, 1 equiv) was combined with *tert*-butylamine (0.32 mL, 3 mmol, 1 equiv) in DCM (12 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature for 48h. The reaction mixture was concentrated and purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/Hexane = 2:1) to afford **2**: 562 mg (2.85 mmol, 95% yield) ¹. Colorless solid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 5.88 (br s, 1H, NH), 4.84 (s, 2H, OCH₂), 1.44 (d, *J* = 35.0 Hz, 12H, C(CH₃)₃, CH₃) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 190.1 (C=O), 183.3 (C=O), 175.9 (C=C), 171.1 (C=C), 69.4 (OCH₂), 53.4 (C(CH₃)₃), 30.1 (C(CH₃)₃), 15.8 (CH₂CH₃) ppm.

3-(((1*S*,3*R*)-Adamantan-1-yl)amino)-4-(((*S*)-(6-methoxyquinolin-4-yl)((1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-5-vinylquinuclidin-2-yl)methyl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione (I).²⁰

³² S. M. Opalka, J. L. Steinbacher, B. A. Lambiris, D. Tyler, McQuade. *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 6503.

³³ L. F. Tietze, M. Arlt, M. Beller, K.-H. Glusenkamp, E. Jlhde, M. F. Rajewsky. *Chem. Ber.* **1991**, 124, 1215.

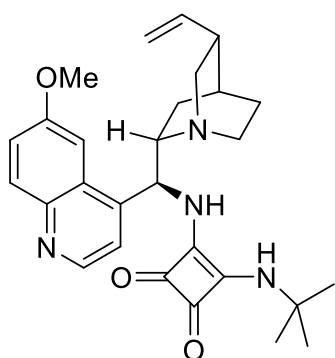
³⁴ F. Manoni, S.J. Connon. *Angew. Chem. Int.* **2014**, 53, 2628.



To solution of 9-amino-(9-deoxy)epiquinine (118 mg, 0.36 mmol) in DCM/MeOH (1:1, 1.6 mL) was added monosquaramide **1** (100 mg, 0.36 mmol) at room temperature. The solution was stirred at this temperature for 48 h. The reaction mixture was concentrated and the residue was washed with MeOH to afford the squaramide **I**: 100 mg (0.18 mmol, 50% yield). Colorless solid. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-

d_6) δ 8.78 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H, $\underline{\text{H}}_{\text{ar}}$), 7.98 (br s, 1H, $\underline{\text{N}}_{\text{H}}$), 7.95 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, $\underline{\text{H}}_{\text{ar}}$), 7.78 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H, $\underline{\text{H}}_{\text{ar}}$), 7.56 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H, $\underline{\text{H}}_{\text{ar}}$), 7.48 (s, 1H, $\underline{\text{N}}_{\text{H}}$), 7.42 (dd, $J = 9.2, 2.6$ Hz, 1H, $\underline{\text{H}}_{\text{ar}}$), 6.05 – 5.88 (m, 1H, $\underline{\text{C}}_{\text{H}}=\underline{\text{C}}_{\text{H}}_2$), 5.09 – 4.91 (m, 2H, $\underline{\text{C}}_{\text{H}}=\underline{\text{C}}_{\text{H}}_2$), 3.91 (s, 3H, $\underline{\text{O}}_{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$), 3.24 – 3.10 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.26 (s, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.85 (s, 6H), 1.53 (d, $J = 40.1$ Hz, 10H), 0.55 (s, 1H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO- d_6) δ 182.5 ($\underline{\text{C}}_{\text{O}}$), 180.6 ($\underline{\text{C}}_{\text{O}}$), 167.8 ($\underline{\text{H}}_{\text{N}}\underline{\text{C}}=\underline{\text{C}}_{\text{N}}\underline{\text{H}}$), 167.5 ($\underline{\text{H}}_{\text{N}}\underline{\text{C}}=\underline{\text{C}}_{\text{N}}\underline{\text{H}}$), 158.4 ($\underline{\text{C}}_{\text{q}}$), 148.3 ($\underline{\text{C}}_{\text{H}}_{\text{ar}}$), 144.8 ($\underline{\text{C}}_{\text{ar}}$), 144.1 ($\underline{\text{C}}_{\text{ar}}$), 142.7 ($\underline{\text{C}}_{\text{ar}}$), 132.0 ($\underline{\text{C}}_{\text{H}}_{\text{ar}}$), 127.9 ($\underline{\text{C}}_{\text{ar}}$), 122.4 ($\underline{\text{C}}_{\text{H}}_{\text{ar}}$), 119.8 ($\underline{\text{C}}_{\text{H}}_{\text{ar}}$), 114.8 ($\underline{\text{C}}_{\text{ar}}$), 102.0 ($\underline{\text{C}}_{\text{H}}_{\text{ar}}$), 59.2 ($\underline{\text{C}}_{\text{H}}_2$), 56.2 ($\underline{\text{O}}_{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$), 52.7 ($\underline{\text{C}}_{\text{H}}_2$), 43.0 ($\underline{\text{C}}_{\text{H}}_2$), 35.7 ($\underline{\text{C}}_{\text{H}}_2$), 29.4 ($\underline{\text{C}}_{\text{H}}_2$), 27.8 ($\underline{\text{C}}_{\text{H}}_2$), 27.8 ($\underline{\text{C}}_{\text{H}}_2$), 26.8 ($\underline{\text{C}}_{\text{H}}_2$).

3-(*tert*-Butylamino)-4-(((*S*)-(6-methoxyquinolin-4-yl)((*1S,2S,4S,5R*)-5-vinylquinuclidin-2-yl)methyl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione (II**).²⁰**

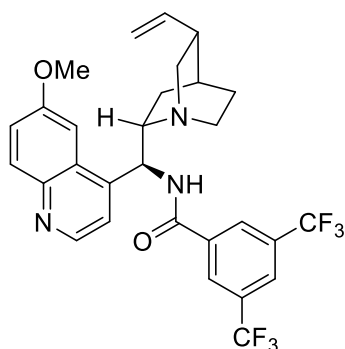


To solution of 9-amino-(9-deoxy)epiquinine (181 mg, 0.56 mmol) in DCM/MeOH (1:1, 1.6 mL) was added monosquaramide **1** (110 mg, 0.56 mmol) at room temperature. The solution was stirred at this temperature for 48h and then directly loaded onto a silica gel column (EtOAc/MeOH = 9:1) for chromatography to afford the squaramide **II**: 121 mg (0.258 mmol, 46% yield).

Colorless solid. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.76 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H, $\underline{\text{H}}_{\text{ar}}$), 8.01 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H, $\underline{\text{H}}_{\text{ar}}$), 7.75 (s, 1H, $\underline{\text{H}}_{\text{ar}}$), 7.60 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H, $\underline{\text{H}}_{\text{ar}}$), 7.42 (dd, $J = 9.2, 2.6$ Hz, 1H, $\underline{\text{H}}_{\text{ar}}$), 6.21 (s, 1H, $\underline{\text{N}}_{\text{H}}$), 5.81 – 5.65 (m, 1H, $\underline{\text{C}}_{\text{H}}=\underline{\text{C}}_{\text{H}}_2$), 5.14 – 4.96 (m, 2H, $\underline{\text{C}}_{\text{H}}=\underline{\text{C}}_{\text{H}}_2$), 4.00 (s, 3H, $\underline{\text{O}}_{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$), 3.61 (m, 2H), 3.28 (t, $J = 12.3$ Hz, 1H), 2.90 (m, 2H), 2.42 (s, 1H), 1.78 (m, 3H), 1.55 (m, 1H), 1.13 (d, $J = 0.8$ Hz, 9H, $\text{C}(\underline{\text{C}}_{\text{H}}_3)_3$), 0.80 (m,

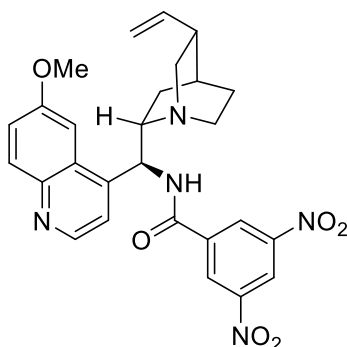
1H) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 182.1 ($\underline{\text{CO}}$), 181.3 ($\underline{\text{CO}}$), 168.1 ($\text{HNC}=\underline{\text{CNH}}$), 158.7 ($\text{HNC}=\underline{\text{CNH}}$), 147.8 ($\underline{\text{CHar}}$), 144.7 ($\underline{\text{Cq}}$), 140.5 ($\underline{\text{CH}}=\underline{\text{CH}_2}$), 131.7 ($\underline{\text{CHar}}$), 127.9 ($\underline{\text{Cq}}$), 122.3 ($\underline{\text{CHar}}$), 115.3 ($\underline{\text{CH}_2}=\underline{\text{CH}}$), 101.5 ($\underline{\text{CH}}$), 77.2 ($\underline{\text{CH}}$), 56.0 (OCH_3), 55.8 ($\underline{\text{CH}_2}$), 53.3 ($\underline{\text{Cq}}$), 40.9 ($\underline{\text{CH}_2}$), 39.0 ($\underline{\text{CH}}$), 30.4 ($\text{C}(\underline{\text{CH}_3})_3$), 29.7 ($\underline{\text{CH}_2}$), 27.4 ($\underline{\text{CH}}$), 27.3 ($\underline{\text{CH}_2}$), 25.7 ($\underline{\text{CH}_2}$) ppm.

N-((S)-(6-Methoxyquinolin-4-yl)((1S,2S,4S,5R)-5-vinylquinuclidin-2-yl)methyl)-3,5-bis(trifluoromethyl)benzamide (III).²¹



A mixture of 9-amino-9- deoxyepiquinine (100 mg, 0.31 mmol), 3,5-bis(trifluoromethyl)benzoic acid (80 mg, 0.31 mmol), EDCI (65 mg, 0.34 mmol), HOBt (46 mg, 0.34 mmol) and Et_3N (50 μL , 0.36 mmol) in anhydrous THF (1,5 mL) was stirred under N_2 at ambient temperature 48h. The reaction mixture was diluted with water and repetitively extracted with EtOAc. The combined organic phase was washed with a saturated solution of NaHCO_3 and brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and evaporated in *vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/MeOH = 15:1) to give **III**: 126 mg (0.223 mmol, 72% yield). Colorless solid. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.76 (d, J = 4.5 Hz, 1H, $\underline{\text{Har}}$), 8.25 (s, J = 0.9 Hz, 2H, $\underline{\text{Har}}$), 8.06 (d, J = 9.2 Hz, 1H, $\underline{\text{Har}}$), 7.98 (s, 1H, $\underline{\text{Har}}$), 7.95 (br s, 1H, $\underline{\text{NH}}$), 7.72 (d, J = 2.7 Hz, 1H, $\underline{\text{Har}}$), 7.46 – 7.39 (m, 2H, $\underline{\text{Har}}$), 5.76 (ddd, J = 17.4, 10.4, 7.3 Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}=\underline{\text{CH}_2}$), 5.50 (s, 1H, $\underline{\text{NH}}$), 5.02 (ddd, J = 10.1, 5.8, 1.4 Hz, 2H, $\underline{\text{CH}}=\underline{\text{CH}_2}$), 4.01 (s, 3H, OCH_3), 3.33 (dd, J = 13.9, 10.1 Hz, 2H), 3.23 – 3.10 (m, 1H), 2.81 (t, J = 2.4 Hz, 2H), 2.44 – 2.31 (m, 1H), 1.80 – 1.63 (m, 3H), 1.61 – 1.50 (m, 1H), 1.06 (dd, J = 13.8, 6.6 Hz, 1H) ppm.

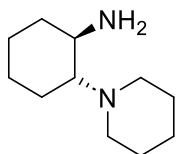
N-((S)-(6-Methoxyquinolin-4-yl)((1S,2S,4S,5R)-5-vinylquinuclidin-2-yl)methyl)-3,5-dinitrobenzamide (IV).²¹



A mixture of 9-amino-9- deoxyepiquinine (100 mg, 0.31 mmol), 3,5- dinitrobenzoic acid (66 mg, 0.31 mmol), EDCI (65 mg, 0.34 mmol), HOBt (46 mg, 0.34 mmol) and Et_3N (50 μL , 0.36 mmol) in anhydrous THF (1.5 mL) was stirred under N_2 at ambient temperature 48h. The reaction mixture was diluted with water and

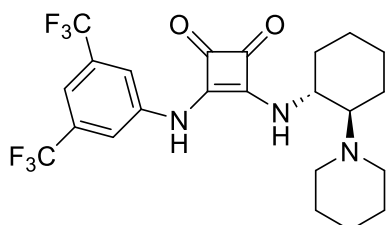
repetitively extracted with EtOAc. The combined organic phase was washed with a saturated solution of NaHCO₃ and brine, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and evaporated in *vacuo*. The residue was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc/MeOH = 15:1) to give **IV**: 103 mg (0.2 mmol, 64% yield). Colorless solid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.12 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H, Har), 8.96 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H, Har), 8.74 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H, Har), 8.29 (br s, 1H, NH), 8.05 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, Har), 7.70 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, Har), 7.47 – 7.37 (m, 2H, Har), 5.77 (ddd, *J* = 17.5, 10.4, 7.4 Hz, 1H, CH=CH₂), 5.10 – 4.99 (m, 2H, CH=CH₂), 4.03 (s, 3H, OCH₃), 3.34 (dd, *J* = 13.9, 10.1 Hz, 2H), 3.19 (s, 1H), 2.83 (s, 2H), 2.40 (s, 1H), 1.84 – 1.66 (m, 3H), 1.66 – 1.53 (m, 1H), 1.06 (dd, *J* = 13.8, 6.4 Hz, 1H) ppm.

1-((1*R*,2*R*)-2-Aminocyclohexil) piperidine (**3**).²²



Glutaraldehyde (50 wt% in H₂O, 3.32 mL, 18.2 mmol, 1.04 equiv) was added dropwise into a mixture of (*R,R*)-1,2-diaminocyclohexane (2.0 g, 17.5 mmol, 1 equiv) and NaBH(OAc)₃ (14.8 g, 70 mmol, 4 equiv) in ClCH₂CH₂Cl (100 mL) at room temperature. The resulting mixture was stirred at room temperature for 3h, and quenched with 6M NaOH aq solution (50 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 50 mL). The combined organic layers were concentrated. The residue was dissolved in CH₂Cl₂ (60 mL), washed with brine (40 mL), dried over MgSO₄, filtered, and concentrated to give 2.9 g of product as a yellow liquid (15.9 mmol, 91% yield). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ: 1.36–1.10 (m, 4H); 1.74–1.70 (m, 8H); 2.03 (s, 3H); 2.16 (s, 2H); 2.45 (m, 1H); 3.55 (m, 1H); 5.72 (m, 1H).

3-((3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl)amino)-4-(((1*R*,2*R*)-2-(piperidin-1-yl)cyclohexyl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione (**V**).³⁵

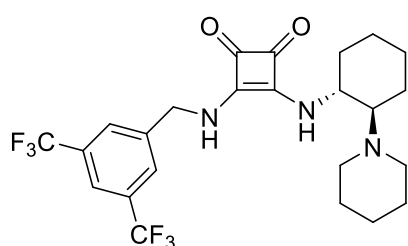


A mixture of 3-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenylamino)-4-ethoxycyclobut-3-ene-1,2-dione (106 mg, 0.3 mmol) and (1*R*,2*R*)-2-(piperidin-1-yl)cyclohexanamine (55 mg, 0.3 mmol) in MeOH (5.75 mL) was stirred at room temperature. After 48 h stirring, the reaction solvent was removed under reduced pressure obtaining a crude that was purified by

³⁵ S. Eröksüz, J. M. Neudörfl, A. Berkessel. *Synlett* **2017**, 28, 1278.

flash chromatography (DCM/MeOH = 30:1) to give **V** as a pale yellow solid: 73 mg (0.15 mmol, 50% yield). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.99 (s, 2H, Har), 7.31 (s, 1H, Har), 4.11 (s, 1H, CH), 2.89 (d, $J = 117.3$ Hz, 5H, CH₂), 2.19 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, CH), 2.03 (s, 1H, CH₂), 1.97 – 1.02 (m, 15H, CH₂) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 184.0 (CO), 180.6 (CO), 170.0 (C=C), 163.1 (C=C), 140.9 (Car), 132.4 (q, $J = 33.3$ Hz, CF₃), 124.2 (Car), 122.1 (Car), 117.6 (CHar), 115.1 (CHar), 68.8 (CH), 54.1 (CH), 34.0 (CH₂), 29.4 (CH₂), 24.4 (CH₂), 24.2 (CH₂), 23.3 (CH₂) ppm.

3-((3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl)amino)-4-(((1R,2R)-2-(piperidin-1-yl)cyclohexyl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione (VI).³⁶

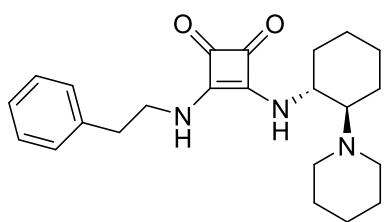


A mixture of 3-((3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)amino)-4-ethoxycyclobut-3-ene-1,2-dione (110 mg, 0.3 mmol) and (1R,2R)-2-(piperidin-1-yl)cyclohexanamine (55 mg, 0.3 mmol) in MeOH (3 mL) was stirred at room temperature.

After stirring 24 h a precipitate formed, which was filtered and washed with MeOH, yielding the squaramide **VI**: 61 mg (0.12 mmol, 40% yield). Colorless solid. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.03 (s, 3H, Har), 7.87 (s, 1H, NH), 7.29 (s, 1H, NH), 4.89 (s, 2H, PhCH₂NH), 3.79 (s, 1H, CH), 2.33 – 2.10 (m, 3H, CH₂), 1.97 (s, 1H, CH), 1.86 – 1.51 (m, 4H, CH₂), 1.19 (s, 11H, CH₂) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, DMSO-d_6) δ 183.4 (CO), 182.5 (CO), 169.5 (C=C), 167.2 (C=C), 143.4 (Car), 130.9 (q, $J = 32.7$ Hz, CF₃), 128.9 (CHar), 125.1 (Car), 122.4 (Car), 121.6 (CHar), 68.9 (NCH), 54.5 (HNCH), 49.8 (NCH₂), 46.1 (PhCH₂NH), 34.4 (CH₂), 26.7 (CH₂), 25.3 (CH₂), 25.0 (CH₂), 24.9 (CH₂), 24.1 (CH₂) ppm.

3-(Phenethylamino)-4-(((1R,2R)-2-(piperidin-1-yl)cyclohexyl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione (VII).

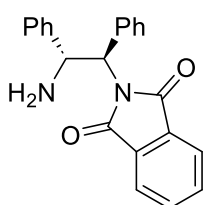
³⁶ R. Baran, E. Veverková, A. Škvorcová, R. Šebesta. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 7705.



A mixture of 3-ethoxy-4-(phenethylamino)cyclobut-3-ene-1,2-dione (380 mg, 1.55 mmol) and (1*R*,2*R*)-2-(piperidin-1-yl)cyclohexanamine (282 mg, 1.55 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) was stirred at room temperature. After 24 h, the reaction solvent was removed under reduced

pressure. The residue was washed with acetone, and dried under vacuum to give **VII** as a colorless solid: 355 mg (0.93 mmol, 60% yield). Mp 200-220 °C (decomposed). $[\alpha]_D^{25} = -38.5$ ($c = 0.4$, DMSO). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.42 (br s, 1H, NH), 7.33 – 7.13 (m, 5H, Har), 3.73 (m, 3H), 2.83 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, CH₂), 2.57 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H, CH₂), 2.24 (d, $J = 10.5$ Hz, 3H), 2.20 (s, 1H, CH), 1.97 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 1.79 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 1.73 – 1.56 (m, 2H, CH₂), 1.45 – 1.06 (m, 10H, CH₂) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 182.8 (C=O), 182.5 (C=O), 168.7 (C=C), 167.8 (C=C), 139.1 (Car), 138.7 (Car), 129.3 (CHar), 129.2 (CHar), 128.8 (CHar), 126.7 (CHar), 68.6 (CH), 54.2 (CH), 49.7 (CH₂), 45.7 (CH₂), 45.0 (CH₂), 37.6 (CH₂), 37.1 (CH₂), 36.7 (CH₂), 34.8 (CH₂), 26.8 (CH₂), 25.3 (CH₂), 25.0 (CH₂), 24.0 (CH₂) ppm. HRMS (ESI-QTOF) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd. For C₂₃H₃₂N₃O₂ 382.2489; Found 382.2495.

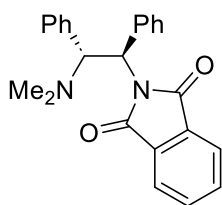
2-((1*R*,2*R*)-2-Amino-1,2-diphenylethyl)isoindoline-1,3-dione (**4**).²³



p-TsOH·H₂O (380 mg, 2 mmol) was dissolved in *p*-xylene (5 mL).

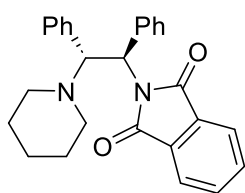
The reaction mixture was stirred at 60 °C for 30 minutes, which generated a brown solution. After cooling to room temperature, (1*R*,2*R*)-1,2-diphenylethylenediamine (425 mg, 2 mmol) was added to the solution followed by phthalic anhydride (296 mg, 2 mmol). The reaction mixture was stirred under reflux for 4 hours. After the solution was cooled to room temperature, the colorless solid was collected by filtration and washed with 1:1 mixture of *p*-xylene and hexane. The solid was then dried under vacuum for 30 minutes. Subsequently, DCM (5 mL) and saturated NaHCO₃ (aq.) (3.2 mL) were added, and the solution was stirred overnight. The organic layer was separated, washed with water, and dried over anhydrous Na₂SO₄. The solvent was evaporated *in vacuo* to give product **4** as a white solid: 369 mg (1.08 mmol, 54% yield). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.85 (dd, $J = 5.4$, 3.1 Hz, 2H, Har), 7.71 (dd, $J = 5.5$, 3.0 Hz, 2H, Har), 7.41 (dd, $J = 8.0$, 1.4 Hz, 2H, Har), 7.31 – 7.25 (m, 3H, Har), 7.21 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, Har), 7.19 – 7.12 (m, 3H, Har), 5.43 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, CHCH), 5.34 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, CHCH) ppm.

2-((1*R*, 2*R*)-2-(Dimethylamino)-1,2-diphenylethyl)isoindoline-1,3-dione (**5**).²³



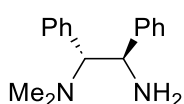
A solution of **4** (276 mg, 0.8 mmol), 37% HCHO aq (0.6 mL, 8 mmol), and 80% HCOOH (0.3 mL, 8 mmol) was stirred at reflux for five hours. The reaction mixture was then cooled and saturated Na₂CO₃ aq (1.6 mL) was added dropwise at 0 °C. The resulting mixture was diluted with CH₂Cl₂ (2.4 mL) and water (1.6 mL). The organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3×1.6 mL). The combined organic layers were washed with brine, and dried over anhydrous MgSO₄. The solvent was removed under reduced pressure to afford the diamine **5**: 207 mg (0.56 mmol, 70% yield) as a white solid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.84 (s, 2H, Har), 7.69 (dd, *J* = 5.5, 3.1 Hz, 2H, Har), 7.53 (dd, *J* = 8.3, 1.2 Hz, 2H), 7.23 (m, 4H, Har), 7.15 (m, 3H, Har), 7.08 (m, 1H, Har), 5.99 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H, CHCH), 5.26 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H, CHCH), 2.14 (s, 6H, CH₃) ppm.

2-((1*R*,2*R*)-1,2-Diphenyl-2-(piperidin-1-yl)ethyl)isoindoline-1,3-dione (**6**).²³



To a solution of **4** (300 mg, 0.9 mmol) in CH₃CN (2.2 mL) at room temperature were added K₂CO₃ (249 mg, 1.8 mmol) and ethyl bromide (0.25 ml, 414 mg, 1.8 mmol). The resulting mixture was stirred at reflux overnight and cooled to room temperature. The mixture was filtered and the organic layer was concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (EtOAc/hexane = 1:15) to afford the diamine **6**: 191 mg (0.47 mmol, 52% yield) as a white solid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (d, *J* = 16.3 Hz, 2H, Har), 7.75 – 7.69 (m, 2H, Har), 7.55 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, Har), 7.25 (m, 4H, Har), 7.17 (m, 3H, Har), 7.10 (m, 1H, Har), 6.04 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, CHCH), 5.10 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, CHCH), 2.48 (s, 2H, CH₂), 2.18 (s, 2H, CH₂), 1.29 (m, 2H, CH₂), 1.12 (m, 4H, CH₂) ppm.

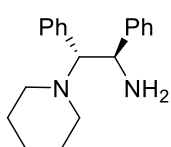
(1*R*,2*R*)-*N*¹,*N*¹-Dimethyl-1,2-diphenylethane-1,2-diamine (**7**).²³



A solution of **5** (207 mg, 0.56 mmol) in ethanol (1.6 mL) containing hydrazine monohydrate (0.32 mL, 5.6 mmol) was stirred at reflux for 2 h. The mixture was then cooled to room temperature and diluted with diethyl ether, to give a precipitate which was removed by filtration. The filtrate was dried over MgSO₄ and concentrated in vacuo to afford diamine **7**: 108 mg (0.45

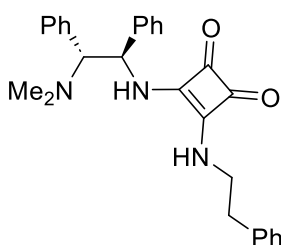
mmol, 80% yield) as a colorless oil. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.26 – 7.21 (m, 2H, $\underline{\text{H}}\text{ar}$), 7.17 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, $\underline{\text{H}}\text{ar}$), 7.15 – 7.10 (m, 3H, $\underline{\text{H}}\text{ar}$), 7.08 – 7.03 (m, 1H, $\underline{\text{H}}\text{ar}$), 7.02 – 6.99 (m, 2H, $\underline{\text{H}}\text{ar}$), 4.45 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, $\underline{\text{C}}\text{H}\underline{\text{C}}\text{H}$), 3.67 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, $\underline{\text{C}}\text{H}\underline{\text{C}}\text{H}$), 2.23 (s, 6H, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$) ppm.

(1*R*,2*R*)-1,2-Diphenyl-2-(piperidin-1-yl)ethan-1-amine (8).²³



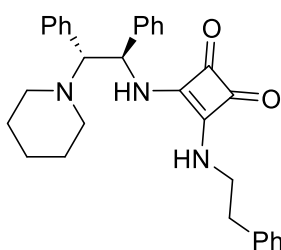
A solution of **6** (191 mg, 0.47 mmol) in ethanol (1.5 mL) containing hydrazine monohydrate (0.27 mL, 4.7 mmol) was stirred at reflux for 2 h. The mixture was then cooled to room temperature and diluted with diethyl ether, to give a precipitate which was removed by filtration. The filtrate was dried over MgSO_4 and concentrated in vacuo to afford diamine **8**: 90 mg (0.32 mmol, 68% yield) as a colorless oil. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.27 (s, 1H, $\underline{\text{H}}\text{ar}$), 7.24 (dd, $J = 8.1, 1.2$ Hz, 2H, $\underline{\text{H}}\text{ar}$), 7.20 – 7.09 (m, 4H, $\underline{\text{H}}\text{ar}$), 7.07 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, $\underline{\text{H}}\text{ar}$), 7.01 (dd, $J = 8.2, 1.4$ Hz, 2H, $\underline{\text{H}}\text{ar}$), 4.50 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, $\underline{\text{C}}\text{H}\underline{\text{C}}\text{H}$), 3.69 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, $\underline{\text{C}}\text{H}\underline{\text{C}}\text{H}$), 2.76 – 2.45 (m, 2H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 2.31 (s, 2H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 1.68 (m, 2H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 1.59 (m, 2H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 1.34 (s, $J = 3.9$ Hz, 2H, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$) ppm.

3-(((1*R*,2*R*)-2-(Dimethylamino)-1,2-diphenylethyl)amino)-4-(phenethylamino)cyclobut-3-ene-1,2-dione (VIII).



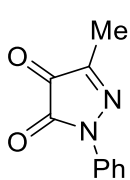
To a solution of **7** (56 mg, 0.23 mmol) in MeOH (1.5 mL) was added 3-ethoxy-4-(phenethylamino)cyclobut-3-ene-1,2-dione (57 mg, 0.23 mmol). After stirring 24 h a precipitate formed, which was filtered and washed with MeOH, yielding the squaramide **VIII**: 89 mg (0.20 mmol, 88% yield). Colorless solid. Mp 255-265 °C (decomposed). $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -74.5$ ($c = 0.4$, DMSO). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 8.00 (s, 1H, $\underline{\text{N}}\underline{\text{H}}$), 7.34 – 6.99 (m, 15H, $\underline{\text{H}}\text{ar}$), 5.69 (s, $J = 18.5$ Hz, 1H, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}$), 4.06 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}$), 3.75 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$), 2.83 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$), 2.08 (s, 6H, $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, DMSO) δ 182.8 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{O}}$), 182.6 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{O}}$), 168.2 ($\underline{\text{C}}=\underline{\text{C}}$), 167.4 ($\underline{\text{C}}=\underline{\text{C}}$), 141.7 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{ar}}$), 139.0 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{ar}}$), 133.3 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{ar}}$), 129.9 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\underline{\text{ar}}$), 129.2 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\underline{\text{ar}}$), 128.8 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\underline{\text{ar}}$), 128.7 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\underline{\text{ar}}$), 128.1 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\underline{\text{ar}}$), 128.0 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\underline{\text{ar}}$), 127.6 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\underline{\text{ar}}$), 127.5 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\underline{\text{ar}}$), 126.8 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\underline{\text{ar}}$), 71.5 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}$), 57.7 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}$), 45.0 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$), 40.9 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$), 37.5 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$) ppm. **HRMS** (ESI-QTOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd. For $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_2$ 440.2333; Found 440.2338.

3-(((1*R*,2*R*)-1,2-diphenyl-2-(piperidin-1-yl)ethyl)amino)-4-(phenethylamino)cyclobut-3-ene-1,2-dione (IX).



To a solution of **8** (42 mg, 0.15 mmol) in MeOH (1.5 ml) was added 3-ethoxy-4-(phenethylamino)cyclobut-3-ene-1,2-dione (37 mg, 0.15 mmol). After stirring 24 h a precipitate formed, which was filtered and washed with MeOH, yielding the squaramide **IX**: 65 mg (0.135 mmol, 90% yield). Colorless solid. Mp 243-250 °C (decomposed). $[\alpha]_D^{25} = -121.3$ (c = 0.3, DMSO). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 7.90 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, Har), 7.46 (s, 1H, Har), 7.34 – 7.00 (m, 13H, Har), 5.74 (s, 1H, CH), 4.02 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, CH), 3.88 – 3.65 (m, 2H, CH₂), 2.84 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, CH₂), 2.41 (s, 2H, CH₂), 2.16 (s, 2H, CH₂), 1.46 (s, 2H, CH₂), 1.36 (s, 2H, CH₂), 1.21 (s, 2H, CH₂) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, DMSO) δ 182.9 (CO), 182.6 (CO), 168.0 (C=C), 167.9 (C=C), 141.4 (Car), 139.0 (Car), 134.2 (Car), 129.6 (CHar), 129.3 (CHar), 128.8 (CHar), 128.7 (CHar), 128.1 (CHar), 128.0 (CHar), 127.5 (CHar), 127.4 (CHar), 126.8 (CHar), 72.8 (CH), 57.2 (CH), 50.2 (CH₂), 45.0 (CH₂), 37.6 (CH₂), 26.5 (CH₂), 24.7 (CH₂) ppm. **HRMS** (ESI-QTOF) m/z : $[M+H]^+$ Calcd. For C₃₁H₃₄N₃O₂ 480.2646; Found 480.2656.

3-Methyl-1-phenyl-1*H*-pyrazole-4,5-dione (9).⁷



Nitrosobenzene (25.0 mmol, 1.0 equiv) and K₂CO₃ (0.2 equiv) were added to a solution of 5-methyl-1-phenyl-2-pyrazoline-5-one (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.

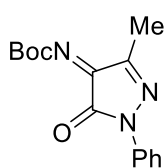
Phenyl-ketimine (10 mmol) was dissolved in THF (0.13 M), and an aqueous HCl (2 M) solution (25 mL) was added to it at room temperature. The progress of the reaction was monitored via TLC. After completion of the reaction, the mixture was diluted with water. The organic layer was extracted three times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

combined organic layers were dried over anhydrous MgSO_4 . The solvent was removed under reduced pressure. The crude product was directly purified by flash column chromatography (Hexane/EtOAc = 4:1) to afford the desired product **5a** as a red solid: 1.98 g (10.5 mmol, 42% yield). The $^1\text{H-NMR}$ spectrum of the product was matched with reported.⁷

General Procedure for the Synthesis of Pyrazolone-Derived N-protected Ketimines 10-11.

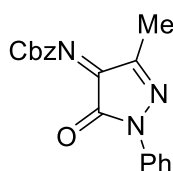
tert-Butyl or benzyl(triphenylphosphoranylidene)acetate (2.2 mmol, 1.1 equiv) was added to a solution of the pyrazolone-derived ketone **9** (2 mmol) in 1,4-dioxane (0.2 M) at room temperature, and the mixture was refluxed. After the completion of the reaction (TLC), the solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography.

tert-Butyl (Z)-(3-methyl-5-oxo-1-phenyl-1,5-dihydro-4H-pyrazol-4-ylidene) carbamate (**10**).⁷



Compound **10** was prepared from **9** (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 **10** as a red solid: 1.50 g (5.22 mmol, 87% yield). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): 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.

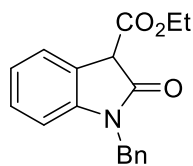
Benzyl (Z)-(3-methyl-5-oxo-1-phenyl-1,5-dihydro-4H-pyrazol-4-ylidene)carbamate (**11**).



Compound **11** was prepared from **9** (0.56 g, 3.0 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-Cbz ketimine **11** as a red solid: 0.67g (2.1 mmol, 69% yield). $^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.85 (dd, $J = 8.7, 1.1$ Hz, 2H, Har), 7.49 – 7.37 (m, 7H, Har), 7.29 – 7.24 (m, 1H, Har), 5.43 (s, 2H, CH₂), 2.31 (s, 3H, CH₃) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 160.3 (CO), 155.2 (C=N), 136.8 (Car), 134.4 (Car), 129.1 (CHar), 128.9 (CHar), 128.7 (CHar), 126.1 (CHar), 118.2 (CHar), 69.6 (CH₂), 12.0 (CH₃) ppm.

HRMS (ESI-QTOF) m/z : $[M+Na]^+$ Calcd. For $C_{18}H_{15}N_3NaO_3$ 344.1006; Found 344.1008.

Ethyl 1-benzyl-2-oxindoline-3-carboxylate (13e).²⁵



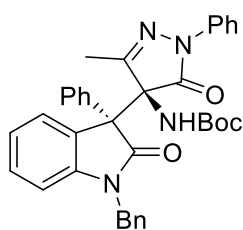
A round-bottom flask was charged with N-benyl isatin (2.0 g, 8.4 mmol) in $NH_2-NH_2 \cdot H_2O$ (9.05 mL) at room temperature. The reaction mixture was then heated to 120 °C and stirring was continued for 5 h (TLC). The reaction mixture was cooled down to room temperature, diluted with EtOAc (25 mL) and treated with 15 mL of 4N HCl solution (2 mL) at 0 °C. The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (2 x 15 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. The crude mixture was purified by flash chromatography using Hexane/EtOAc: 5/1 as eluent to afford product **14** (1.31 g, 5.9 mmol, 70%).

In an oven-dried round-bottom flask was charged with (0.8 g; 20 mmol; 4.0 equiv) of NaH (60% suspension in mineral oil) in toluene (10 mL) at room temperature. After 15 minutes of stirring, the solution of **14** (1.12 g; 5 mmol; 1 equiv) and diethylcarbonate (1.2 mL, 10 mmol; 2 equiv) in 8 mL toluene was added to the reaction mixture dropwise at room temperature and stirring was continued for 1 h (TLC). Then 0.5 mL of glacial acetic acid was added dropwise to the reaction mixture at 0 °C and stirring was continued for another 1 h. Then the reaction mixture was diluted with EtOAc filtered through celite-bed and the filtrate was evaporated under vacuum. The crude product was washed with water (2 x 20 mL) and extracted with EtOAc (2 x 30 mL). The combined organic layers were concentrated under reduce pressure. The crude mixture was then purified by column chromatography using (Hexane/EtOAc: 4/1 as eluent to afford compound **13e** as brown solid (517 mg, 1.75 mmol, 35% yield). **¹H-NMR** (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.41 – 7.08 (m, 7H, Har), 7.04 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, Har), 6.71 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, Har), 5.07 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, CHHPh), 4.83 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, CHHPh), 4.54 (s, 1H, CH), 4.35 – 4.18 (m, 2H, CH₂), 1.30 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH₃) ppm.

General procedure to enantioselective Mannich reaction of N-protected ketimines with N-benzyl 3-substituted oxindoles.

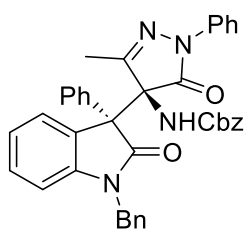
To a mixture of N-Boc ketimine **10** (0.11 mmol, 1.1 equiv) and catalyst (0.01 mmol, 0.1 equiv) in 1.0 mL of the solvent, N-benzyl 3-substitutedoxindole (0.1 mmol) was added and the reaction mixture was stirred in a Wheaton vial until consumption of the starting material (monitoring by TLC). After solvent removal under reduced pressure, the crude mixture was purified by flash column chromatography to afford the corresponding product. The diastereomeric ratio was determined by ¹H-NMR and enantiomeric ratio by chiral-phase HPLC analysis using mixtures of hexane/isopropanol as eluent.

***tert*-Butyl ((*S*)-4-((*S*)-1-benzyl-2-oxo-3-phenylindolin-3-yl)-3-methyl-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamate (**14a**).**



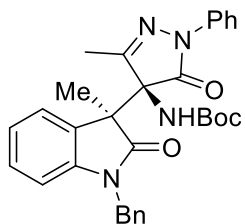
Product **14a** was obtained according to general procedure by reaction of N-benzyl-3-phenyloxindole (30 mg, 0.1 mmol) with Boc-imine **10** (32 mg, 0.11 mmol) in acetone using catalyst **X** (5 mg, 0.01 mmol). Chromatography on a silica gel using hexane/DCM 1:4 as an eluent afforded compound **14a** as a colorless solid (46 mg, 0.078 mmol, 78 % yield). Mp 172-173 °C. $[\alpha]_D^{25} = +46.5$ ($c = 0.4$, CHCl₃) (er: **25:75**). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.30 (br s, 1H, NH), 7.81 (m, 2H, Har), 7.47 (dd, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1H, Har), 7.39 (m, 3H, Har), 7.32 (m, 2H, Har), 7.29-7.25 (m, 5H, Har), 7.22 (m, 2H, Har), 7.14 (td, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H, Har), 7.07 (tt, $J = 7.4, 1.2$ Hz, 1H, Har), 6.92 (td, $J = 7.7, 1.1$ Hz, 1H, Har), 6.71 (dd, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 1H, Har), 5.09 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, CHHPh), 4.91 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, CHHPh), 1.65 (s, 3H, CH₃), 1.41 (s, 9H, C(CH₃)₃) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 175.0 (CO), 170.5 (CO), 157.9 (C=N), 154.7 (CO₂tBu), 143.0 (Car), 137.1 (Car), 135.0 (Car), 133.1 (Car), 129.8 (CHar), 129.5 (CHar), 128.9 (CHar), 128.8 (CHar), 128.7, 128.6 (CHar), 128.5 (CHar), 128.0, 127.6 (CHar), 127.0 (CHar), 126.3 (CHar), 125.1 (CHar), 124.6 (Car), 122.5 (CHar), 119.3 (CHar), 110.5 (CHar), 77.3 (C(CH₃)₃), 70.7 (CNH), 53.6 (CPh), 44.5 (CH₂), 28.2 (C(CH₃)₃), 15.9 (CH₃) ppm. **HPLC**: Lux *i*-Amylose-1 column, hexane/*i*-PrOH 90:10, 0.5 mL/min, $\lambda = 254$ nm, minor enantiomer $t_r = 14.0$ min, mayor enantiomer $t_r = 24.5$ min. **HRMS** (ESI-QTOF) m/z : $[M+H]^+$ Calcd. For C₃₆H₃₅N₄O₄ 587.2653; Found 587.2658.

Benzyl ((*S*)-4-((*S*)-1-benzyl-2-oxo-3-phenylindolin-3-yl)-3-methyl-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamate (15a**).**



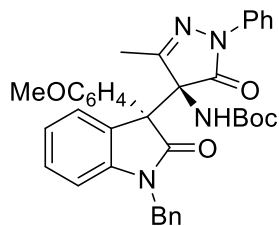
Product **15a** was obtained according to general procedure by reaction of N-benzyl-3-phenyloxindole (30 mg, 0.1 mmol) with Cbz-imine **11** (32 mg, 0.11 mmol) in DCE using catalyst **X** (5 mg, 0.01 mmol). Chromatography on a silica gel using hexane/ EtOAc 8:1 as an eluent afforded compound **15a** as a colorless solid (27 mg, 0.042 mmol, 42 % yield). $[\alpha]_D^{25} = +6.0$ ($c = 0.4$, CHCl_3) (er: **53:47**). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.67 (br s, 1H, NH), 7.80 (m, 2H, Har), 7.48 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, Har), 7.44 – 7.15 (m, 18H, Har), 7.12 – 7.06 (m, 1H, Har), 6.95 (dd, $J = 8.1, 7.1$ Hz, 1H, Har), 6.73 (dd, $J = 8.1, 1.0$ Hz, 1H, Har), 5.20 – 5.06 (m, 3H, CHHPh, CHHPh), 4.93 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, CHHPh), 1.64 (s, 3H, CH₃) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 175.0 (CO), 170.3 (CO), 157.3 (C=N), 143.1 (Car), 136.9 (Car), 134.9 (Car), 133.0 (Car), 129.9 (CHar), 129.4 (CHar), 129.0 (CHar), 128.8 (CHar), 128.7 (CHar), 128.5 (CHar), 128.5 (CHar), 128.3 (CHar), 128.3 (CHar), 127.7 (CHar), 127.1 (CHar), 126.3 (CHar), 125.3 (CHar), 124.5 (Car), 122.6 (CHar), 119.6 (CHar), 110.6 (CHar), 70.6 (CNcbz), 67.6 (OCH₂Ph), 53.4 (CPh), 44.6 (NCH₂Ph), 15.9 (CH₃) ppm. **HPLC**: Lux *i*-Amylose-1 column, hexane/*i*-PrOH 90:10, 0.5 mL/min, $\lambda = 254$ nm, mayor enantiomer $t_r = 33.0$ min, minor enantiomer $t_r = 54.3$ min. **HRMS** (ESI-QTOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd. For $\text{C}_{39}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{NaO}_4$ 643.2316; Found 643.2333.

tert-Butyl ((S)-4-((S)-1-benzyl-3-methyl-2-oxoindolin-3-yl)-3-methyl-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)carbamate (14b).



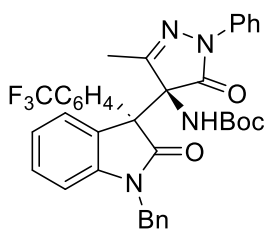
Product **14b** was obtained according to general procedure by reaction of N-benzyl-3-methyloxindole (30 mg, 0.1 mmol) with Boc-imine **10** (32 mg, 0.11 mmol) in DCE using catalyst **X** (5 mg, 0.01 mmol). Chromatography on a silica gel using hexane/ EtOAc 8:1 as an eluent afforded compound **14b** as a colorless solid (traces). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.76 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, Har), 7.43 – 7.12 (m, 10H, Har), 7.01 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, Har), 6.95 – 6.75 (m, 1H, Har), 5.14 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H, CHHPh), 4.72 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, CHHPh), 1.75 (s, 3H, CH₃), 1.64 (s, 3H, CH₃), 1.26 (s, 9H, C(CH₃)₃) ppm. **HRMS** (ESI-QTOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd. For $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{NaO}_4$ 547.2316; Found 547.2334.

tert-Butyl ((S)-4-((S)-1-benzyl-3-(4-methoxyphenyl)-2-oxoindolin-3-yl)-3-methyl-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)carbamate (14c).



Product **14c** was obtained according to general procedure by reaction of N-benzyl-3-(4-methoxyphenyl)oxindole (30 mg, 0.1 mmol) with Boc-imine **10** (32 mg, 0.11 mmol) in DCE using catalyst **X** (5 mg, 0.01 mmol). Chromatography on a silica gel using hexane/ EtOAc 8:1 as an eluent afforded compound **14c** as a colorless solid (29 mg, 0.047 mmol, 47 % yield). $[\alpha]_D^{25} = +17.7$ ($c = 0.58$, CHCl_3) (er: **52:48**). $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 8.29 (br s, 1H, NH), 7.73 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, Har), 7.47 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, Har), 7.34-7.20 (m, 9H, Har), 7.13 (td, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H, Har), 7.07 (ddd, $J = 7.5, 4.3, 1.2$ Hz, 1H, Har), 6.94-6.89 (m, 3H, Har), 6.72 – 6.69 (m, 1H, Har), 5.08 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, CHHPh), 4.92 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, CHHPh), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 1.69 (s, 3H, CH_3), 1.42 (br s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). $^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 175.2 (CO), 170.6 (CO), 159.8 (CO_2tBu), 158.1 ($\text{C}=\text{N}$), 143.0 (Car), 137.1 (Car), 135.0 (Car), 131.1 (CHar), 130.7 (CHar), 129.7 (CHar), 128.9 (CHar), 128.8 (CHar), 128.6 (CHar), 128.5 (CHar), 127.6 (CHar), 127.1 (CHar), 127.0 (CHar), 126.2 (CHar), 125.1 (CHar), 124.8 (CHar), 124.8 (Car), 122.4 (CHar), 119.4 (CHar), 113.9 (CHar), 110.5 (CHar), 70.8 (CNBoc) 55.3 (OCH_3), 53.1 (CPh), 44.5 (NCH_2Ph), 28.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 16.0 (CH_3) ppm. **HPLC**: Lux *i*-Amylose-1 column, hexane/*i*-PrOH 90:10, 0.5 mL/min, $\lambda = 254$ nm, mayor enantiomer $t_r = 20.0$ min, minor enantiomer $t_r = 38.4$ min. **HRMS** (ESI-QTOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd. For $\text{C}_{37}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{NaO}_5$ 639.2578; Found 639.2577.

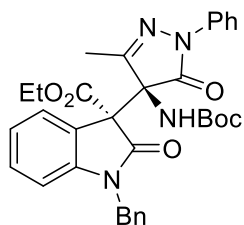
tert-Butyl ((S)-4-((S)-1-benzyl-2-oxo-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)indolin-3-yl)-3-methyl-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)carbamate (14d).



Product **14d** was obtained according to general procedure by reaction of N-benzyl-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)oxindole (30 mg, 0.1 mmol) with Boc-imine **10** (32 mg, 0.11 mmol) in DCE using catalyst **X** (5 mg, 0.01 mmol). Chromatography on a silica gel using hexane/ EtOAc 8:1 as an eluent afforded compound **14d** as a colorless solid (36 mg, 0.055 mmol, 55 % yield). $[\alpha]_D^{25} = +19.3$ ($c = 0.56$, CHCl_3) (er: **42:58**). $^1\text{H NMR}$ (500MHz, CDCl_3) δ 8.21 (br s, 1H, NH), 7.98 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, Har), 7.67 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, Har), 7.47 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, Har), 7.33-7.23 (m, 10H, Har), 7.09 (dt, $J = 9.0, 3.8$ Hz, 1H, Har), 6.96 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, Har), 6.75 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, Har), 5.11 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, CHHPh), 4.91 (d, $J = 16.0$ Hz,

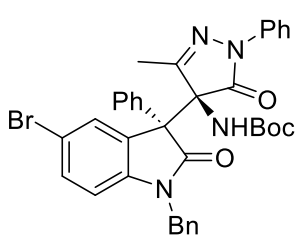
1H, CHHPh), 1.69 (s, 3H, CH₃), 1.43 (br s, 9H, C(CH₃)₃) ppm. ¹³C-NMR (126 MHz, CDCl₃) 174.4 (CO), 170.2 (CO), 157.2 (C=N), 143.1 (Car), 137.4 (Car), 136.9 (Car), 134.8 (Car), 130.3 (CHar), 130.0 (CHar), 129.0 (CHar), 128.9 (CHar), 128.7 (CHar), 128.5 (CHar), 127.8 (CHar), 127.2 (CHar), 127.1 (CHar), 126.2 (CHar), 126.2 (CHar), 125.5 (q, CF₃), 125.3 (CHar), 124.0 (Car), 122.8 (CHar), 119.3 (CHar), 110.8 (CHar), 70.6 (CNHBoc), 53.5 (CPh), 44.7 (NCH₂Ph), 28.2 (C(CH₃)₃), 16.1 (CH₃) ppm. **HPLC**: Lux *i*-Amylose-1 column, hexane/*i*-PrOH 90:10, 0.5 mL/min, λ = 254 nm, minor enantiomer *t_r* = 10.8 min, mayor enantiomer *t_r* = 13.5 min. [M+Na]⁺ Calcd. For C₃₇H₃₃F₃N₄NaO 677.2346; Found 677.2357.

Ethyl (R)-1-benzyl-3-((S)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-methyl-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)-2-oxoindoline-3-carboxylate (14e).



Product **14e** was obtained according to general procedure by reaction of ethyl 1-benzyl-2-oxoindoline-3-carboxylate (**13e**) (30 mg, 0.1 mmol) with Boc-imine **10** (32 mg, 0.11 mmol) in DCE using catalyst **X** (5 mg, 0.01 mmol). Chromatography on a silica gel using hexane/ EtOAc 8:1 as an eluent afforded compound **14e** as a colorless solid (26 mg, 0.044 mmol, 44 % yield). (dr: 71:29; er: **85:15** major, **72:28** minor). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{ar}), 7.62 – 7.44 (m, 2H, H_{ar}), 7.43 – 7.22 (m, 9H, H_{ar}), 7.21 – 7.14 (m, 2H, H_{ar}), 7.10 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, H_{ar}), 6.96 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H_{ar}), 6.74 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H_{ar}), 6.69 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H_{ar}), 5.13 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, CHHPh), 4.82 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, CHHPh), 4.38 – 4.18 (m, 2H, CH₂), 1.41 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₂CH₃) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 175.2 (CO), 169.0 (CO), 156.0 (COOEt), 143.3 (Car), 135.1 (Car), 134.6 (Car), 130.5 (CHar), 130.4 (CHar), 128.8 (CHar), 128.5 (CHar), 127.9 (CHar), 127.8 (CHar), 127.4 (CHar), 125.2 (CHar), 124.4 (CHar), 123.2 (CHar), 122.9 (CHar), 122.4 (CHar), 119.5 (CHar), 109.8 (CHar), 109.4 (CHar), 109.1 (CHar), 63.3 (CH₂CH₃), 44.5 (CH₂Ph), 43.8 (CH₂Ph), 29.7 (CH₂) 28.1 (C(CH₃)₃), 13.8 (CH₃). **HPLC**: Lux *i*-Amylose-1 column, hexane/*i*-PrOH 90:10, 0.5 mL/min, λ = 254 nm, mayor diastereomer: minor enantiomer *t_r* = 19.6 min, mayor enantiomer *t_r* = 27.5 min, minor diastereomer: mayor enantiomer *t_r* = 35.0 min, minor enantiomer *t_r* = 38.3 min. **HRMS** (ESI-QTOF) *m/z*: [M+Na]⁺ Calcd. For C₃₃H₃₄N₄NaO₆ 605.2371; Found 605.2388.

tert-Butyl ((S)-4-((S)-1-benzyl-5-bromo-2-oxo-3-phenylindolin-3-yl)-3-methyl-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)carbamate (14f).



Product **14f** was obtained according to general procedure by reaction of N-benzyl-5-bromo-3-phenyloxindole (30 mg, 0.1 mmol) with Boc-imine **10** (32 mg, 0.11 mmol) in DCE using catalyst **X** (5 mg, 0.01 mmol). Chromatography on a silica gel using hexane/ EtOAc 8:1 as an eluent afforded compound **14f** as a colorless solid (45 mg, 0.067 mmol, 67 % yield). Mp 167-170 °C. $[\alpha]_D^{25} = +13.9$ ($c = 0.36$, CHCl_3) (er: **42:58**). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 8.22 (s, 1H, NH), 7.77 (dd, $J = 6.7, 3.3$ Hz, 2H, Har), 7.61 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, Har), 7.48 – 7.33 (m, 5H, Har), 7.31 – 7.16 (m, 8H, Har), 7.14 – 7.05 (m, 1H, Har), 6.52 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, Har), 5.05 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, CHHPh), 4.84 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, CHHPh), 1.62 (s, 3H, CH₃), 1.41 (s, 9H, C(CH₃)₃) ppm. **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl_3) δ 170.34 (CO), 157.99 (NCO₂^tBu), 142.04 (Car), 136.97 (Car), 134.43 (Car), 132.72 (CHar), 129.27 (CHar), 129.21 (CHar), 129.14 (CHar), 128.87 (CHar), 128.83 (CHar), 128.55 (CHar), 127.79 (CHar), 126.96 (CHar), 126.64 (Car), 125.29 (CHar), 119.36 (CHar), 115.35 (Car), 111.90 (CHar), 77.23 (C(CH₃)₃), 53.50 (CqPh), 44.57 (CH₂Ph), 28.14 (C(CH₃)₃), 15.81 (CH₃) ppm. **HPLC**: Lux *i*-Amylose-1 column, hexane/*i*-PrOH 90:10, 0.5 mL/min, $\lambda = 254$ nm, minor enantiomer $t_r = 13.4$ min, mayor enantiomer $t_r = 27.0$ min. **HRMS** (ESI-QTOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd. For $\text{C}_{36}\text{H}_{34}\text{BrN}_4\text{O}_4$ 665.1763; Found 665.1782.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. 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*, 11189.
2. (a) A. Hager, N. Vrieland, D. Hager, J. Lefranc, D. Trauner *Nat. Prod. Rep.* **2016**, *33*, 491–522, (b) P. Chauhan, S. Mahajan, D. Enders *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 12890.
3. (a) X. Bao, S. Wei, X. Qian, J. Qu, B. Wang, L. Zou, G. Ge *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3394. (b) M. Bae, J. Oh, E. S. Bae, J. Oh, J. Hur, Y. -G. Suh, S. K. Lee, J. Shin, D. -C. Oh *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1999.
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. Z. Yang, Z. Wang, S. Bai, X. Liu, L. Lin, X. Feng *Org. Lett.* **2011**, *13*, 596.
6. (a) B. Formánek, V. Šeferna, M. Meazza, R. Rios, M. Patil, J. Veselý *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, *2021*, 2362–2366, (b) M. Šimek, M. Remeš, J. Veselý, R. Rios *Asian J. Org. Chem.* **2013**, *2*, 64.
7. P. Chauhan, S. Mahajan, U. Kaya, A. Peuronen, K. Rissanen, D. Enders *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 7050.
8. S. Mahajan, P. Chauhan, U. Kaya, K. Deckers, K. Rissanen, D. Enders *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 6633.
9. U. Kaya, P. Chauhan, S. Mahajan, K. Deckers, A. Valkonen, K. Rissanen, D. Enders *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 15358.
10. Z. -T. Yang, W. -L. Yang, L. Chen, H. Sun, W. -P. Deng *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 2049.
11. Y. Zhou, Y. You, Z. -H. Wang, X. -M. Zhang, X. -Y. Xu, W. -C. Yuan *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019*, 3112.
12. M. Gil-Ordóñez, C. Aubry, C. Niño, A. Maestro, J. M. Andrés. *Molecules* **2022**, *27*, 6983.
13. (a) A. Ali, H. Demiray, I. Khan, A. Ikhlas, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 369. (b) D. Paniagua-Vega, C. M. Cerda-Garcia-Rojas, T. Ponce-Noyola, A. C. Ramos-Valdivia. *Nat. Prod. Commun.* **2012**, *7*, 1441. (c) K. Wang, X.-Y. Zhou, Y.-Y. Wang, M.-M. Li, Y.-S. Li, L.-Y. Peng, X. Cheng, Y. Li, Y.-P. Wang, Q.-S. Zhao, *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 12. (d) M. Kitajima, H. Kobayashi, N. Kogure, H. Takayama, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5987. (e) K.-H. Lim, K.-M. Sim, G.-H. Tan, T.-S. Kam, *Phytochemistry*, **2009**, *70*, 1182. (f) S. Peddibhotla, *Curr. Bioact. Compd.*, **2009**, *5*, 20.
14. (a) P. Hewawasam, M. Erway, S. L. Moon, J. Knipe, H. Weiner, C. G. Boissard, D. J. Post-Munson, Q. Gao, S. Huang, V. K. Gribkoff, N. A. Meanwell, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1487. (b) T. Tokunaga, W. E. Hume, J. Nagamine, T. Kawamura, M. Taiji, R. Nagata, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1789.

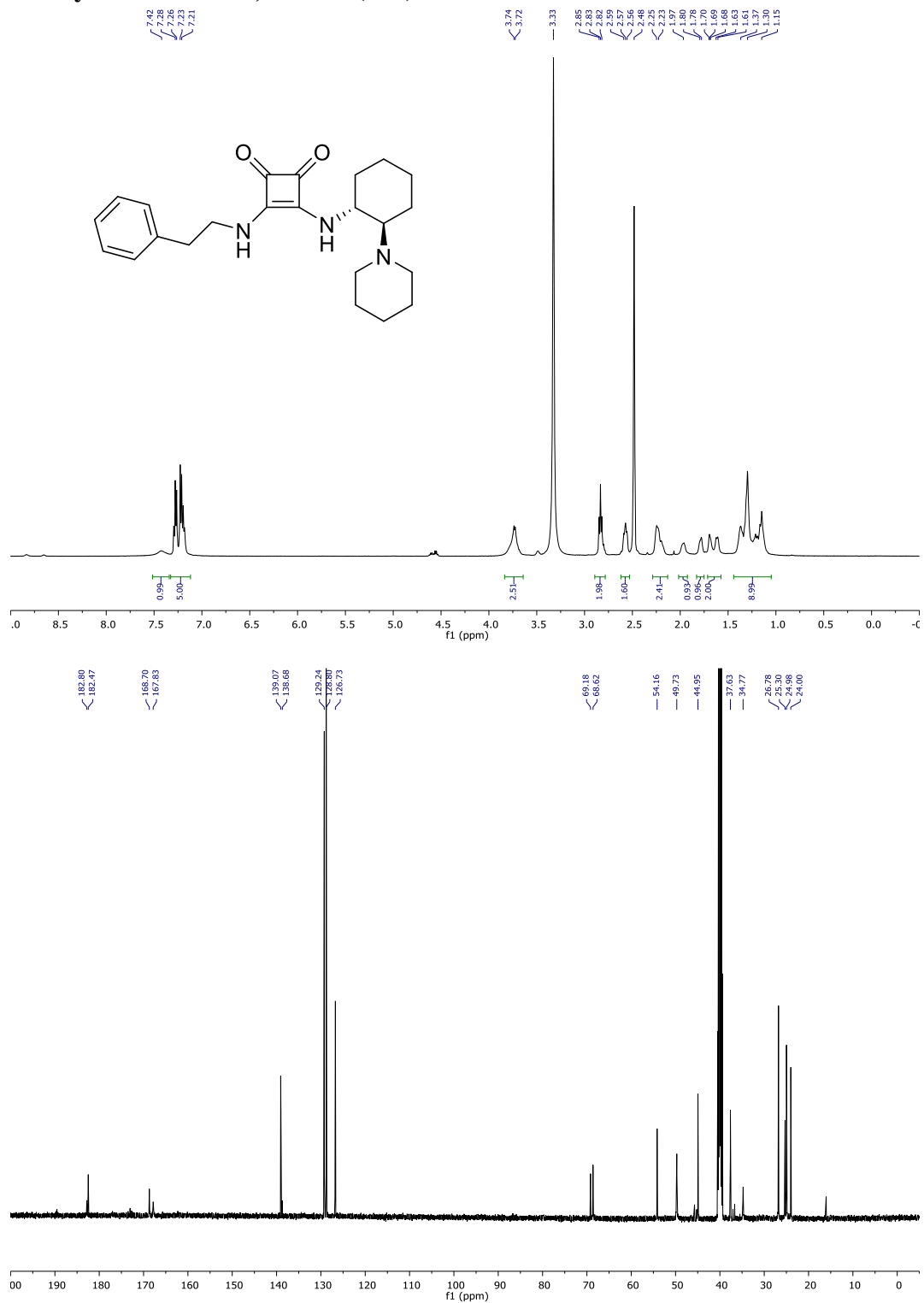
15. *Reviews:* (a) J. Kaur, S.S. Chimni, S. Mahajana, A. Kumarb. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 52481. (b) H. Asahara. *Synthesis* **2017**, 3366. (c) J. Kaur, S. S. Chimni. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 3328. (d) J. Kaur, B.P. Kaur, S.S. Chimni. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 4692.
16. C. Vila, F. I. Amr, G. Blay, M. C. Muñoz, J. R. Pedro. *Chem. Asian J.* **2016**, *11*, 1532.
17. F. I. Amr, C. Vila, G. Blay, M. C. Muñoz, J. R. Pedro. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 1583.
18. Q.-D. Zhang, B.-L. Zhao, B.-Y. Li, D.-M. Du. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 7182.
19. Sandra Tejedor García. TFG Grado en Química, Universidad de Valladolid, **2021**. <https://uvadoc.uva.es/handle/10324/50425>
20. E. Kanberoglu, C. Tanyeli. *Asian J. Org. Chem.* **2016**, *5*, 114.
21. D. Svestka, J. Otevrel,a, P. Bobal. *Adv. Synth. Catal.* **2022**, *364*, 2174
22. Y. Zhu, J. P. Malerich, V. H. Rawal. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 153.
23. H. Yue, H. Huang, G. Bian, H. Zong, F. Li, L. Song. *Tetrahedron Asymmetry* **2014**, *25*, 170.
24. B. M. Trost, J. Xie, J. D. Sieber. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20611.
25. S. Ghosh, S. Chaudhuri, A. Bisai. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1373.
26. J. Kaur, A. Kumari, V. K. Bhardwaj, S. S. Chimni. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 1725.
27. M. L. Tong, L. T. Leusch, K. Holzschneider, S.F. Kirsch. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 6008.
28. L. Knorr, *Liebigs Ann. Chem.* **1887**, 238, 137.
29. G. Cerchiaro, A. M. Da Costa Ferreira, A. B. Teixeira, H. M. Magalhães, A. C. Cunha, V. F. Ferreira, L. S. Santos, M. N. Eberlin, J. M. S. Skakle, S. M. S. V. Wardell, J. L. Wardell. *Polyhedron* **2006**, *25*, 2055.
30. P. Calí, M. Begtrup. *Synthesis.* **2002**, 63.
31. A. Genoni, M. Benaglia, E. Mattiolo, S. Rossi, L. Raimondi, P. C. Barrulas, A. J. Burke. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 5752.
32. S. M. Opalka, J. L. Steinbacher, B. A. Lambiris, D. Tyler, McQuade. *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 6503.
33. L. F. Tietze, M. Arlt, M. Beller, K.-H. Glusenka, E. Jlhde, M. F. Rajewsky. *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 1215.
34. F. Manoni, S.J. Connon. *Angew. Chem. Int.* **2014**, *53*, 2628.
35. S. Eröksüz, J. M. Neudörfl, A. Berkessel. *Synlett* **2017**, *28*, 1278.

36. R. Baran, E. Veverková, A. Škvorcová, R. Šebesta. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 7705.

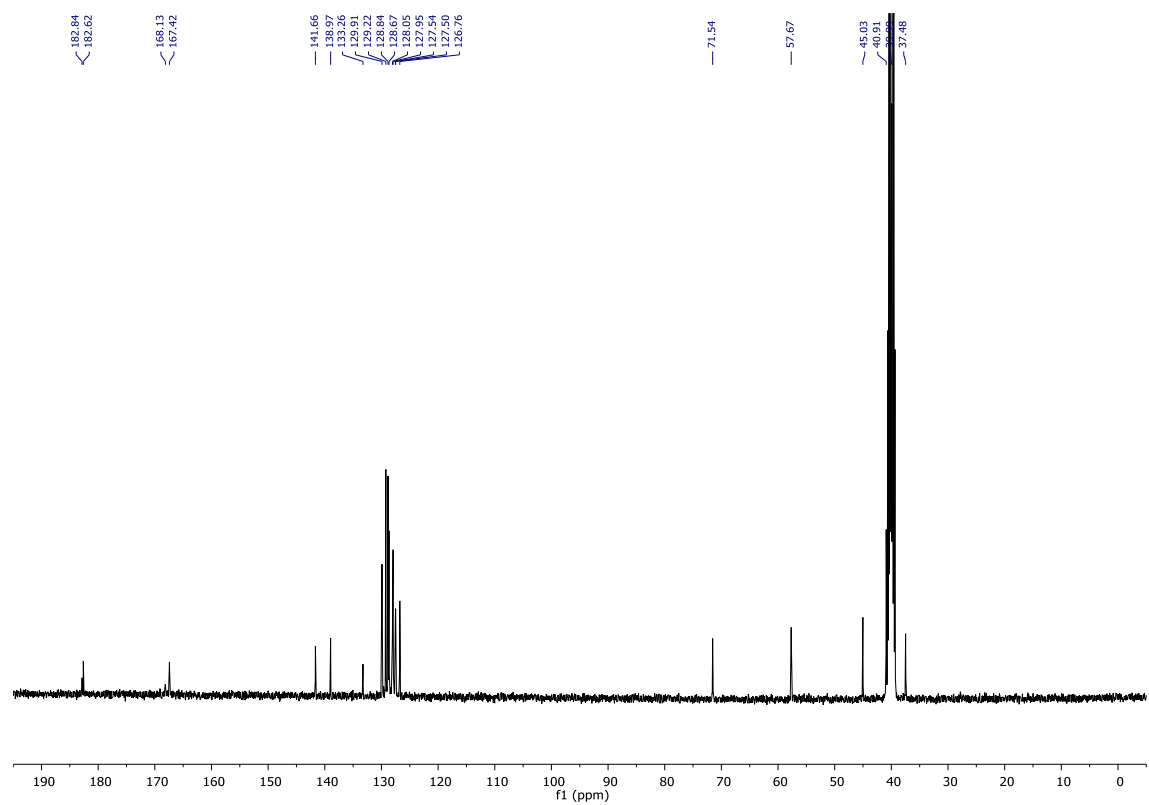
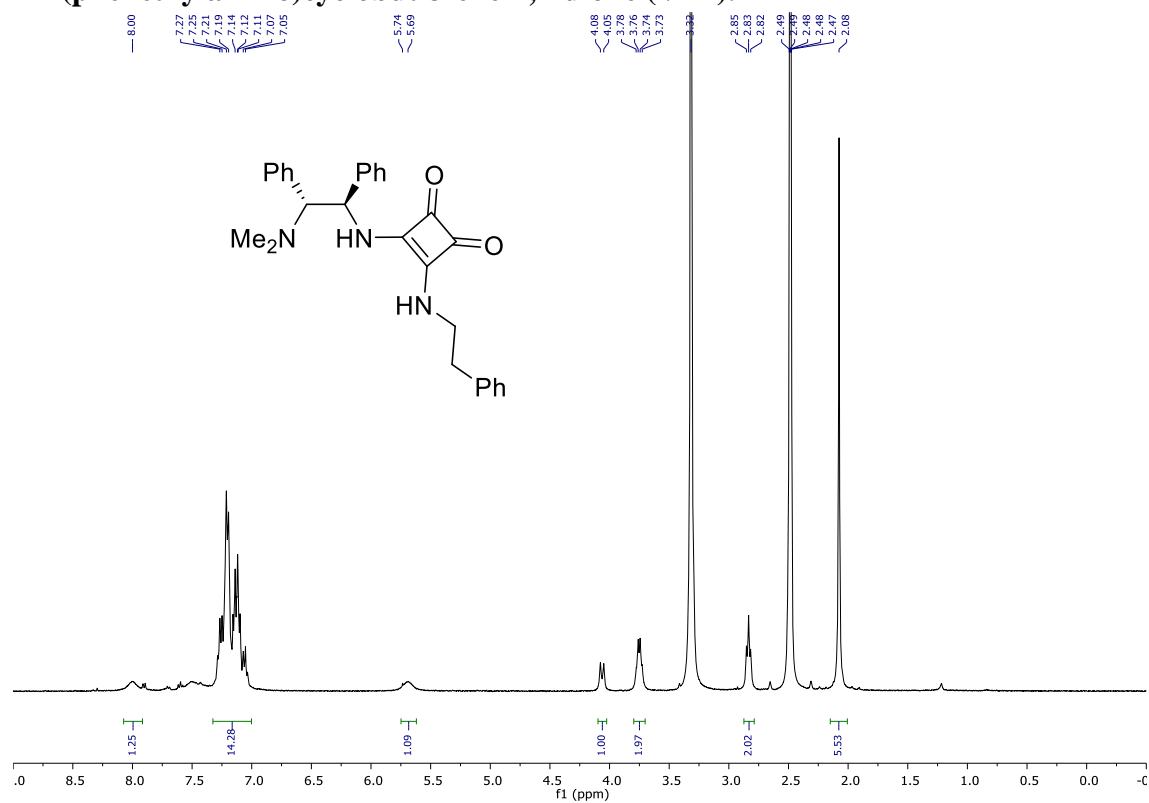
7. SUPPORTING INFORMATION

7.1 NMR Spectra for New Compounds

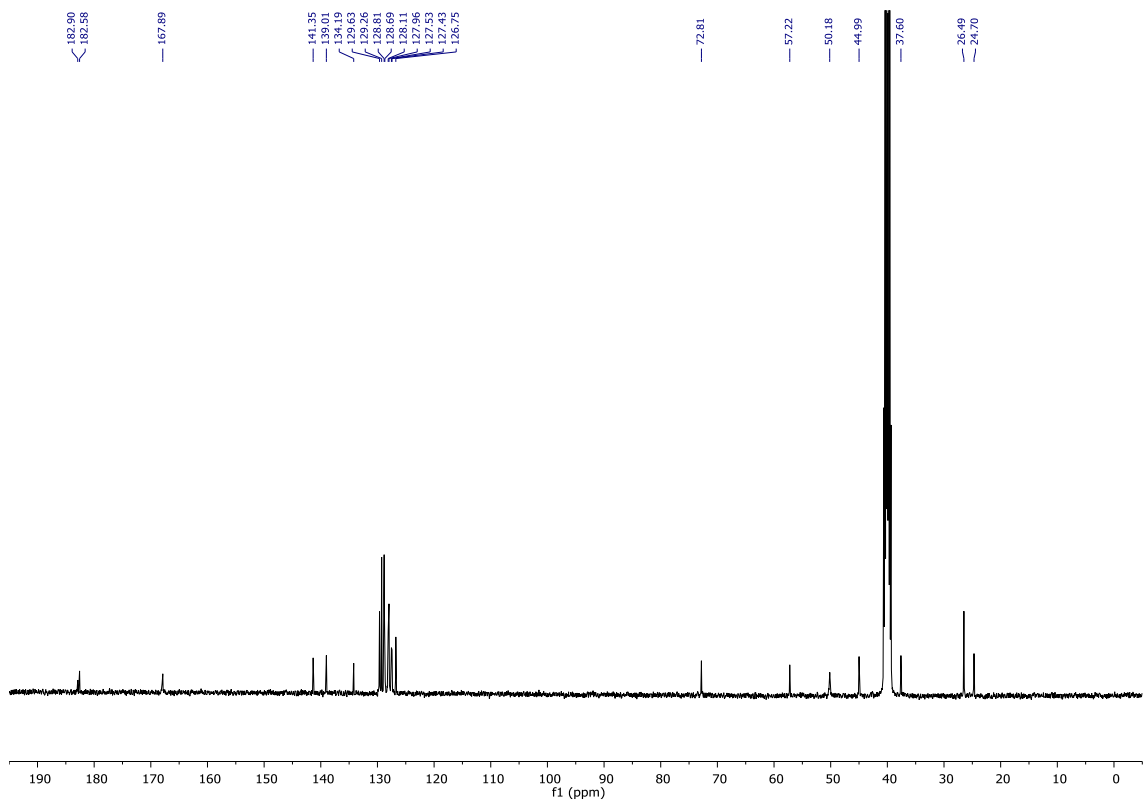
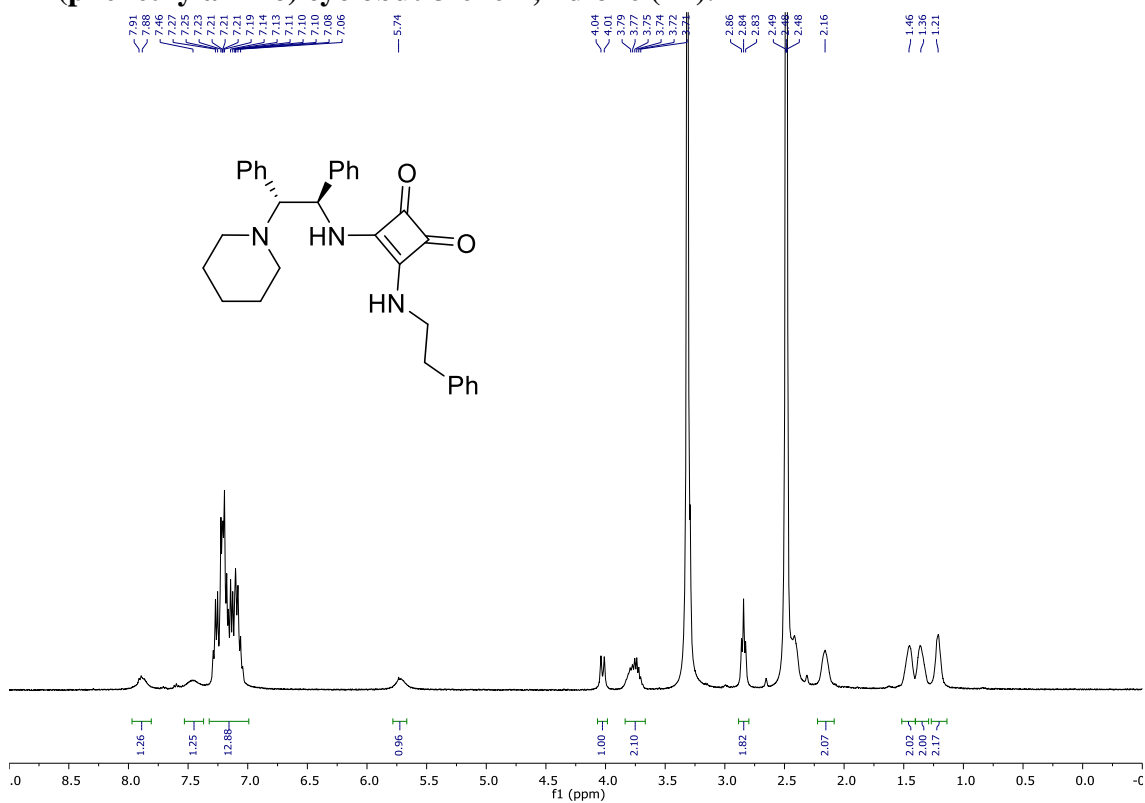
- **3-(Phenethylamino)-4-(((1*R*,2*R*)-2-(piperidin-1-yl)cyclohexyl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione (VII).**



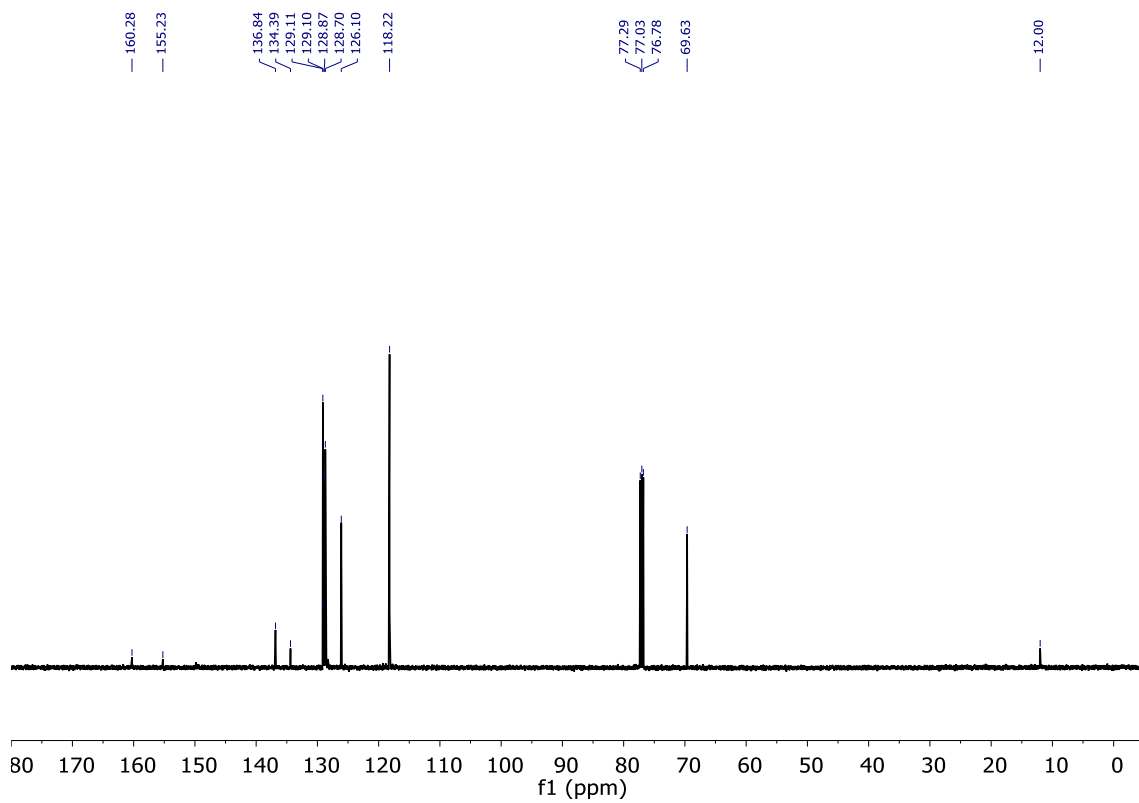
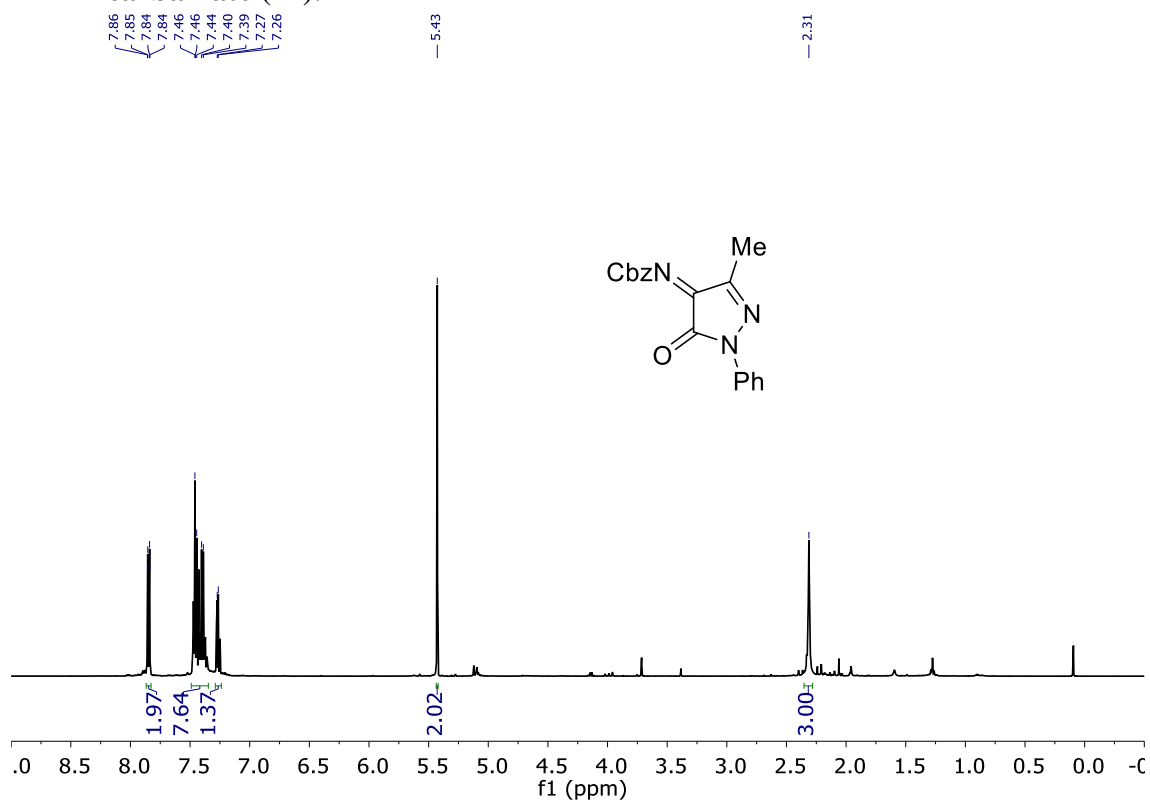
• **3-(((1*R*,2*R*)-2-(Dimethylamino)-1,2-diphenylethyl)amino)-4-(phenethylamino)cyclobut-3-ene-1,2-dione (VIII).**



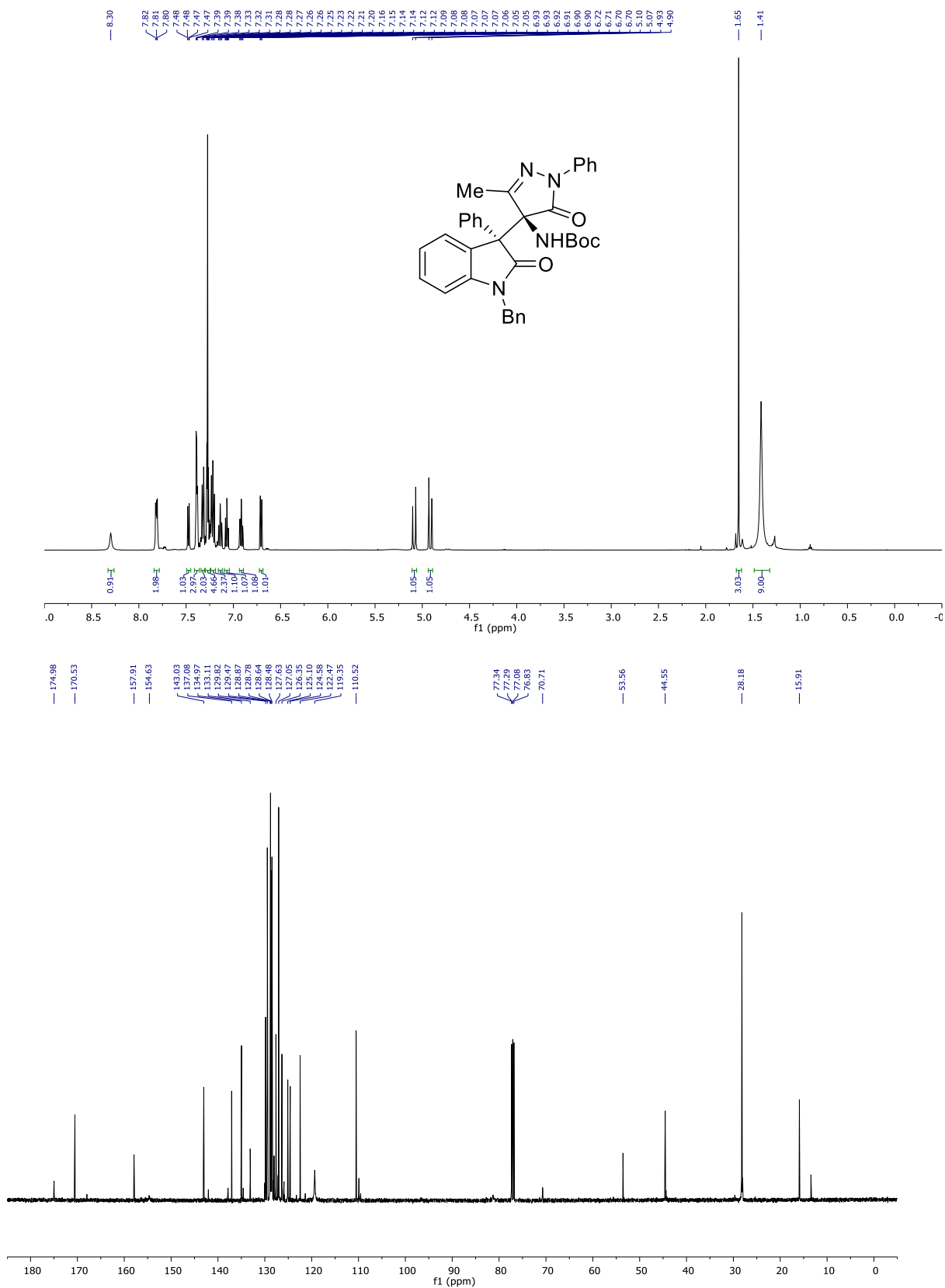
- 3-(((1*R*,2*R*)-1,2-Diphenyl-2-(piperidin-1-yl)ethyl)amino)-4-(phenethylamino) cyclobut-3-ene-1,2-dione (IX).



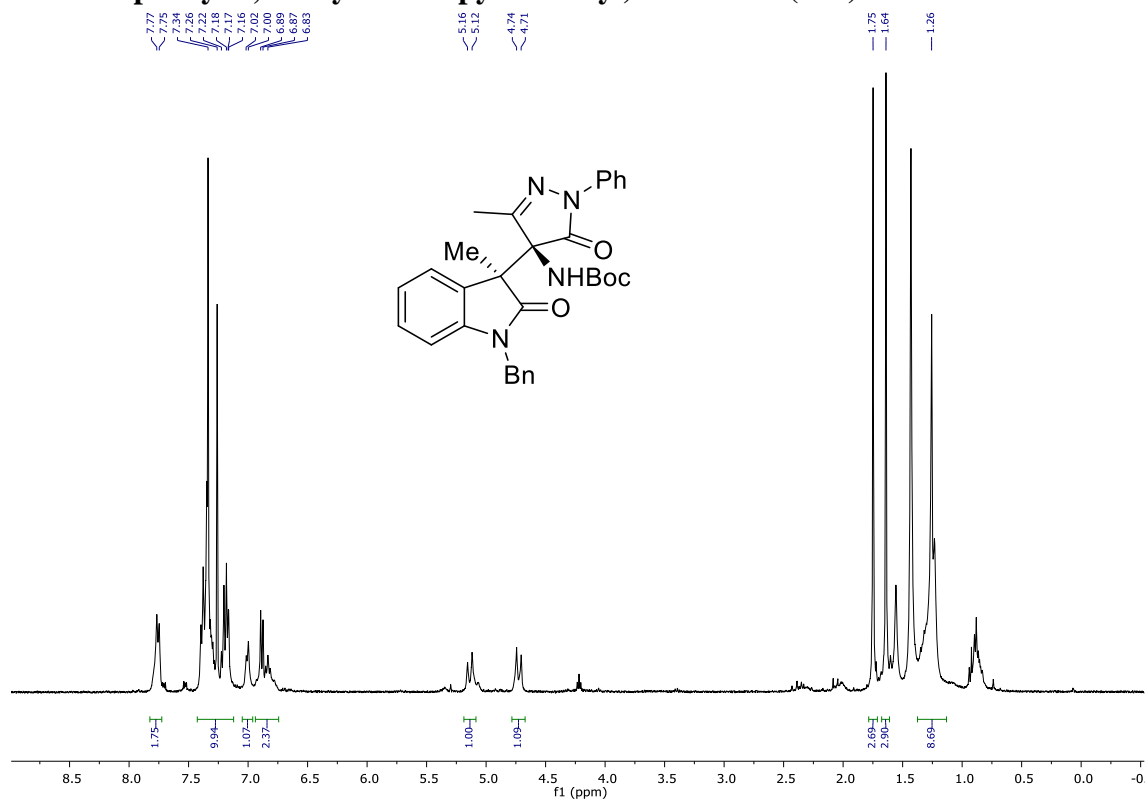
- Benzyl (Z)-(3-methyl-5-oxo-1-phenyl-1,5-dihydro-4H-pyrazol-4-ylidene) carbamate (11).



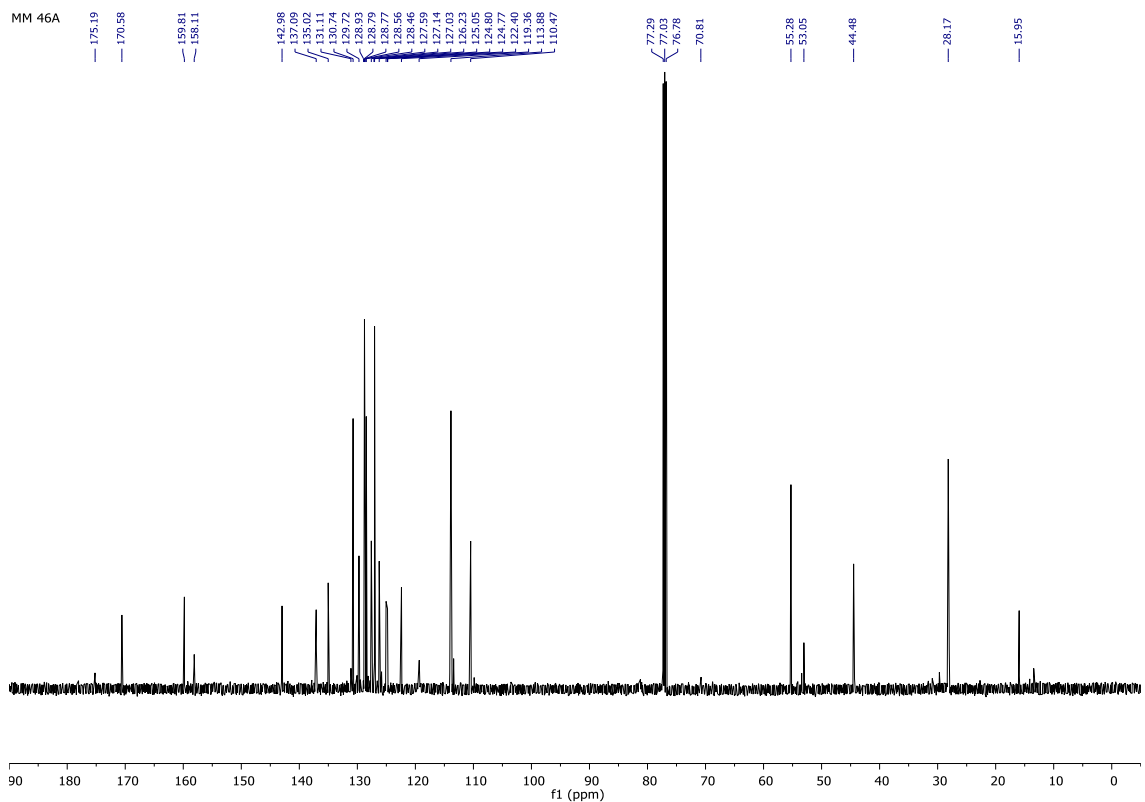
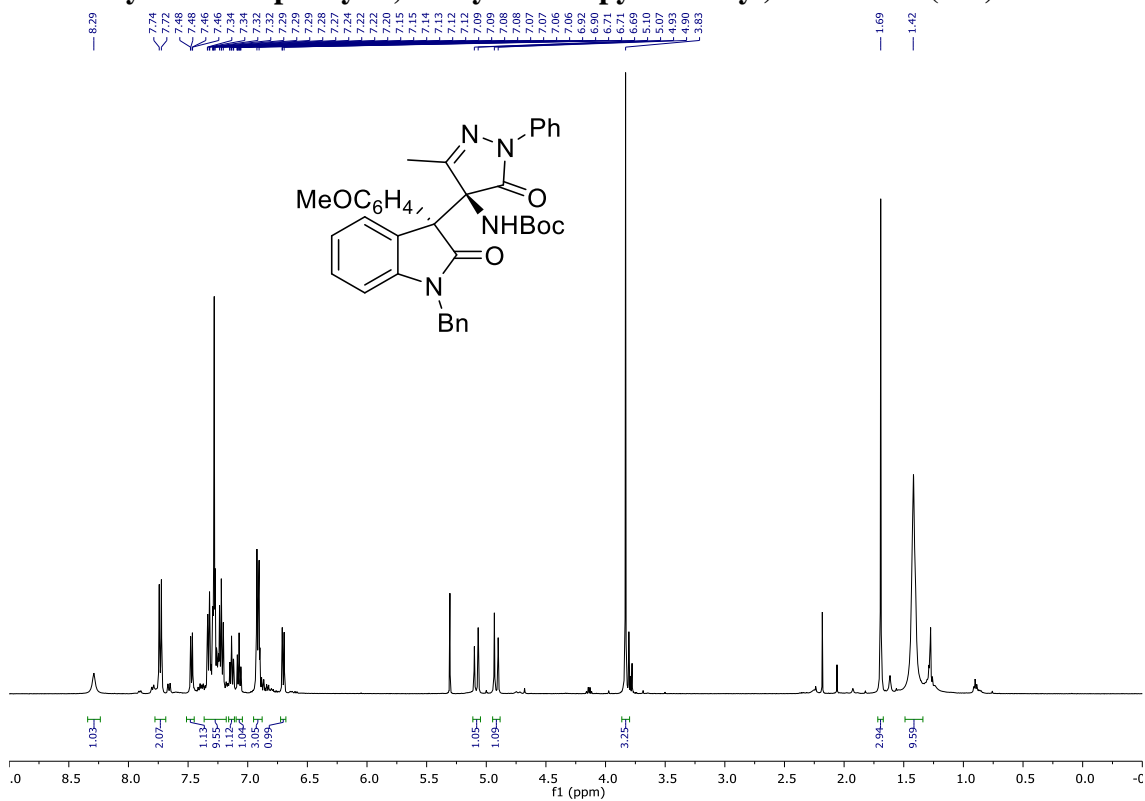
- ***tert*-Butyl ((*S*)-4-((*S*)-1-benzyl-2-oxo-3-phenylindolin-3-yl)-3-methyl-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamate (14a).**



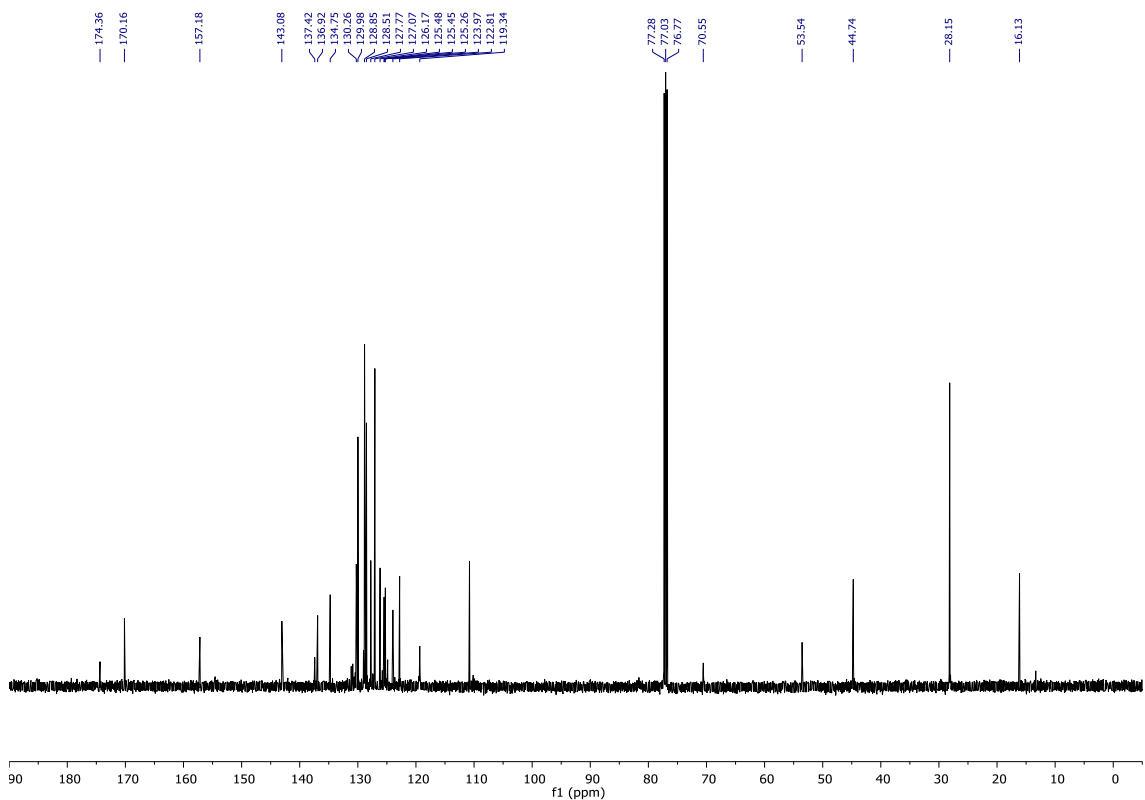
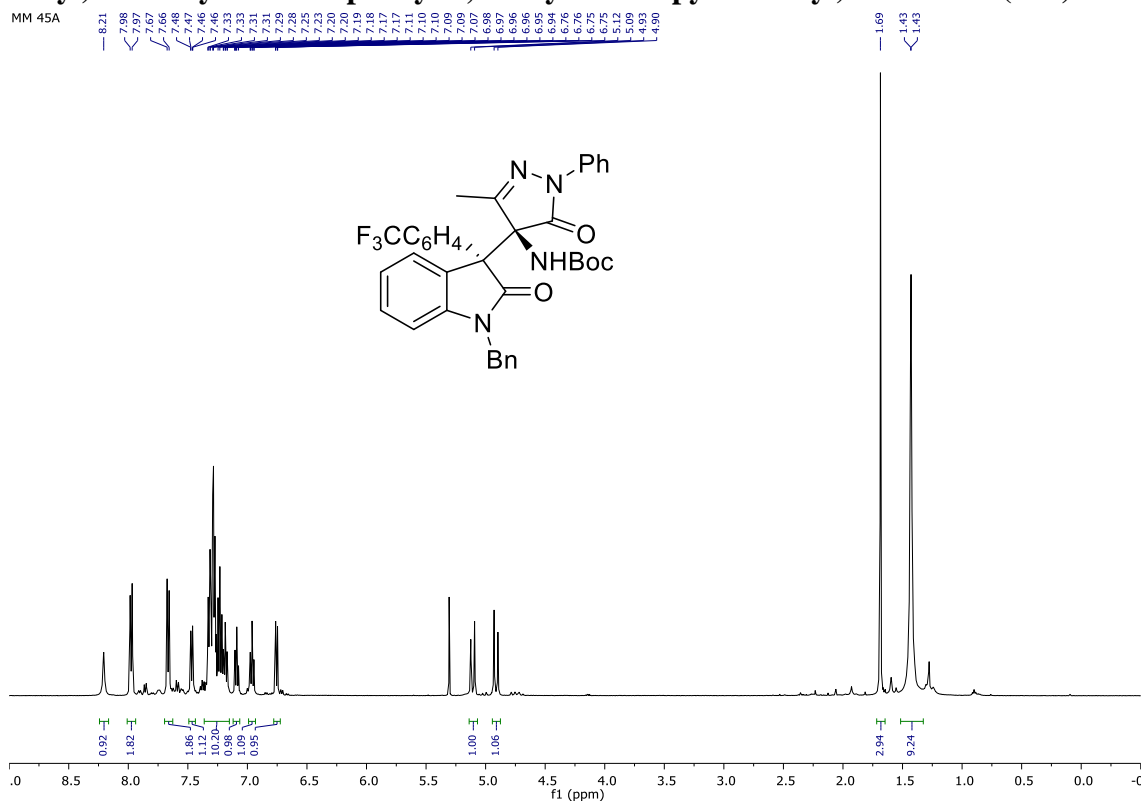
- *tert*-Butyl ((*S*)-4-((*S*)-1-benzyl-3-methyl-2-oxindolin-3-yl)-3-methyl-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamate (14b).



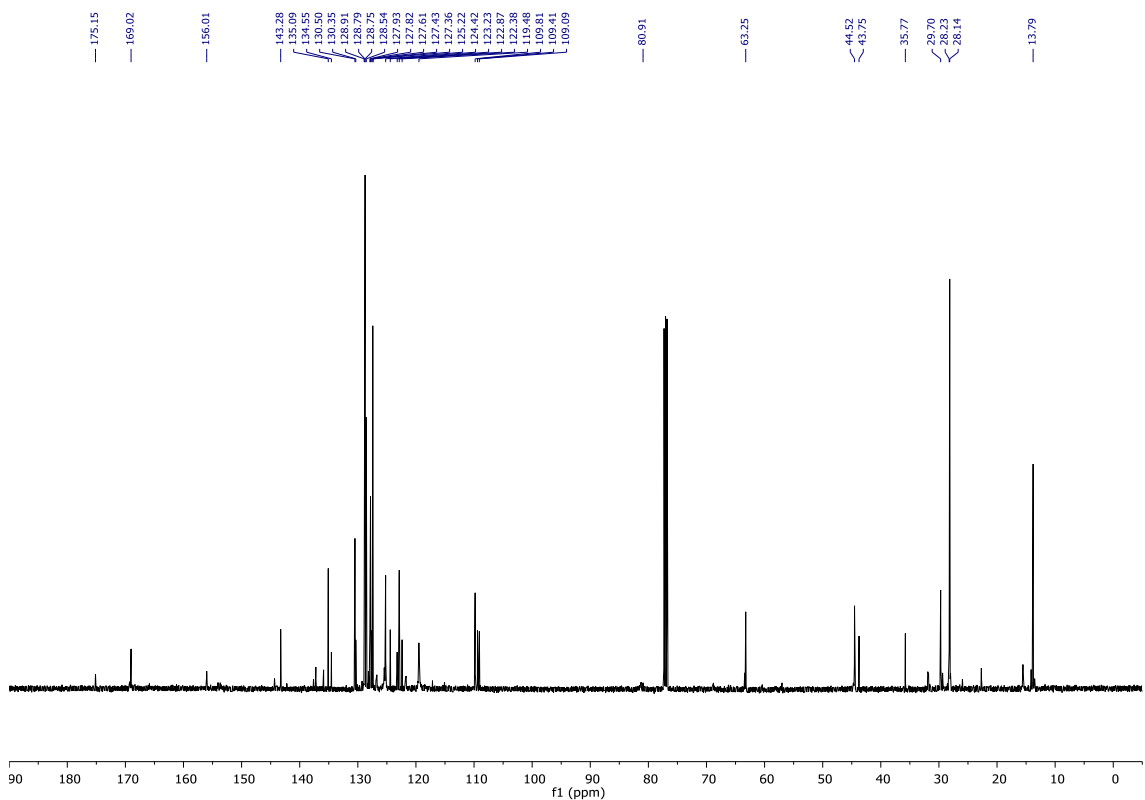
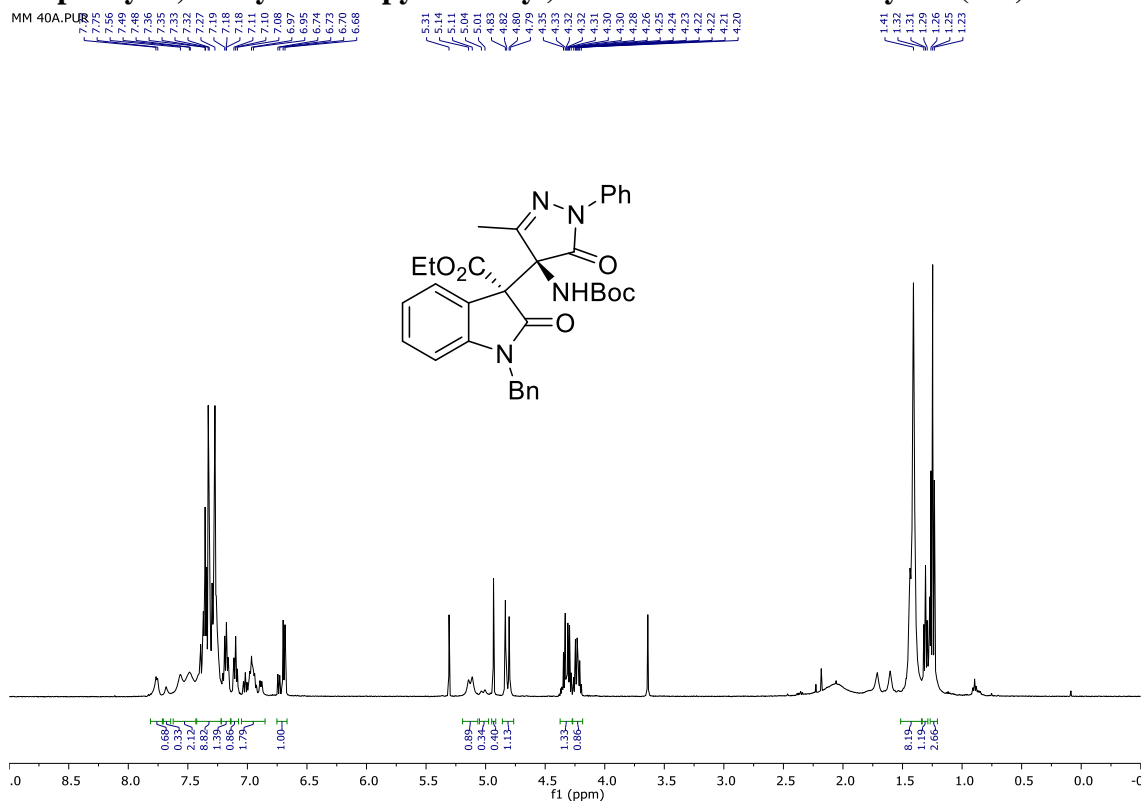
- tert*-Butyl ((*S*)-4-((*S*)-1-benzyl-3-(4-methoxyphenyl)-2-oxindolin-3-yl)-3-methyl-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamate (14c).**



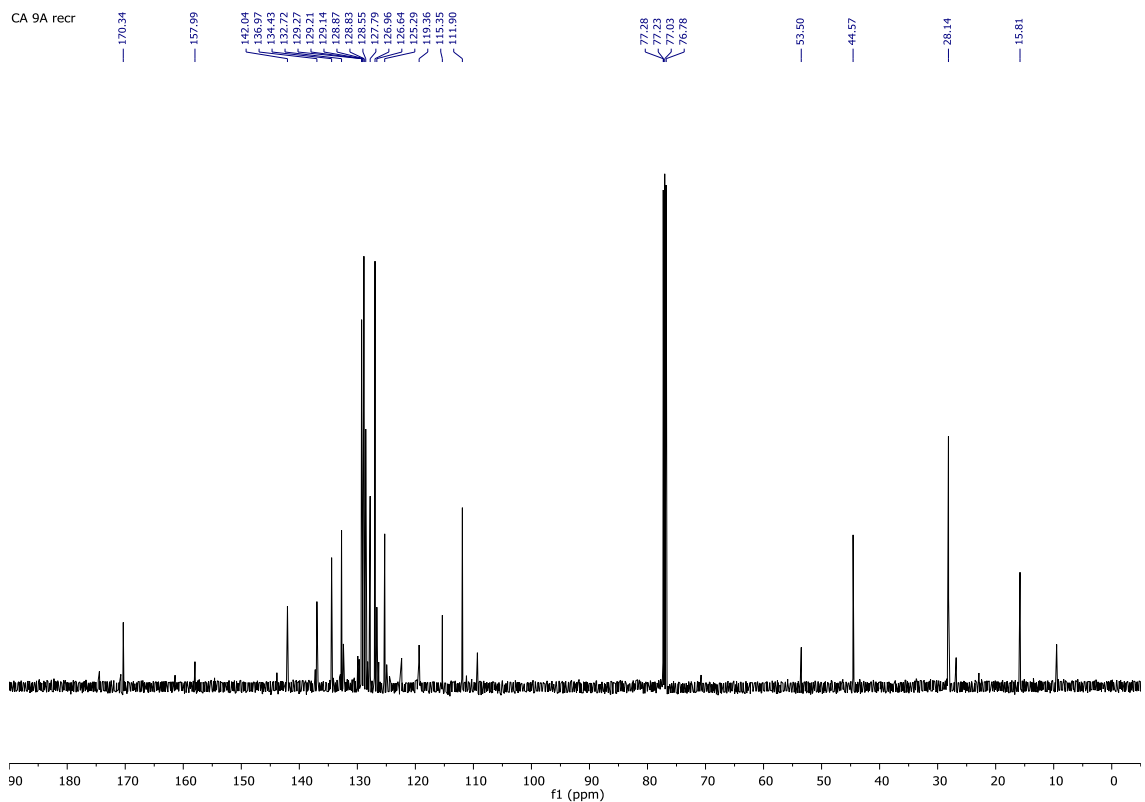
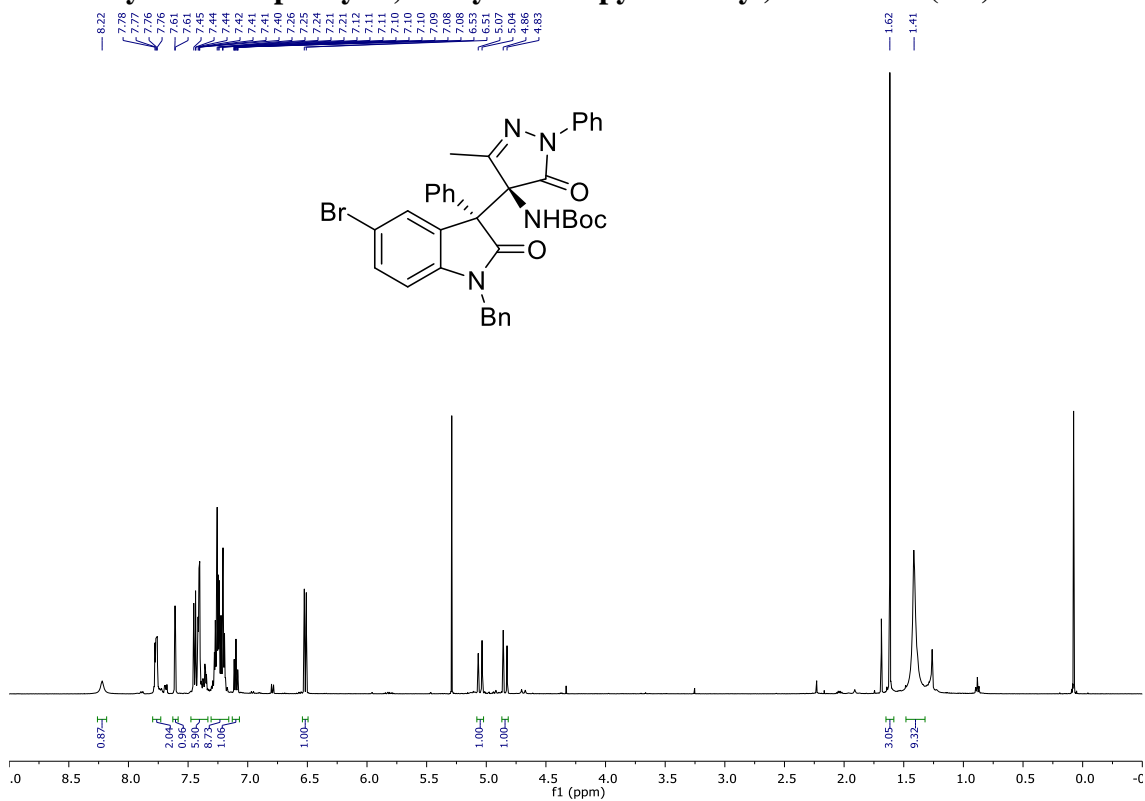
• *tert*-Butyl ((*S*)-4-((*S*)-1-benzyl-2-oxo-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)indolin-3-yl)-3-methyl-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamate (14d).



• Ethyl (*R*)-1-benzyl-3-((*S*)-4-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-methyl-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-oxindoline-3-carboxylate (14e).



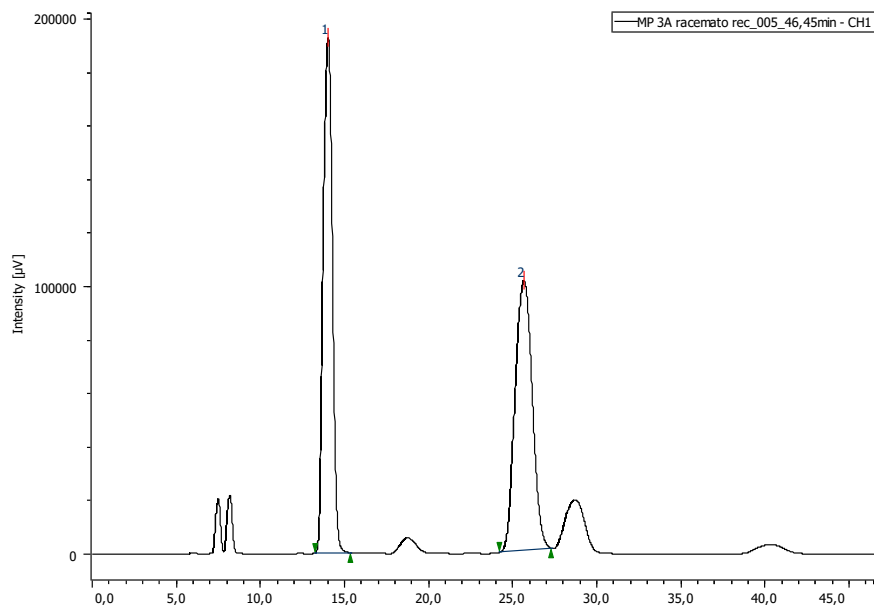
- tert*-Butyl ((*S*)-4-((*S*)-1-benzyl-5-bromo-2-oxo-3-phenylindolin-3-yl)-3-methyl-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamate (14f).**



7.2. HPLC profiles

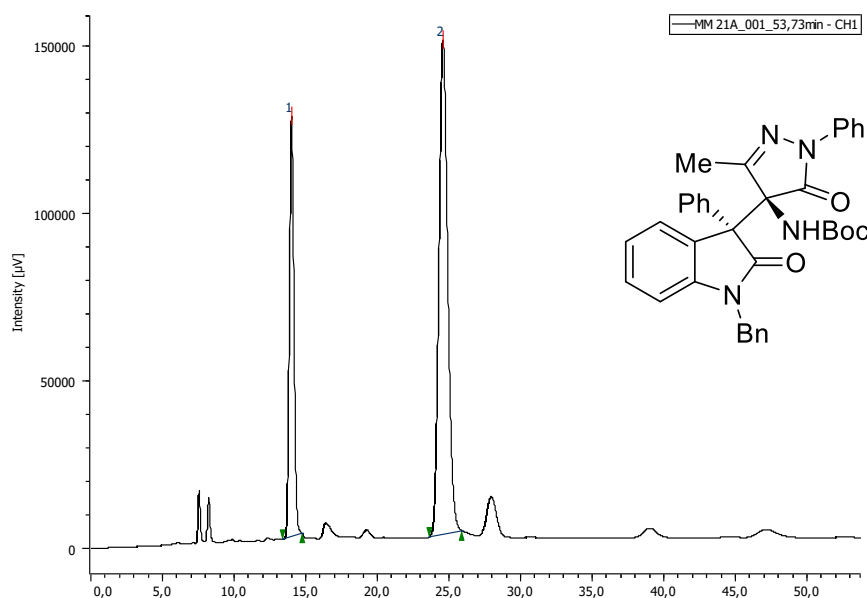
- *tert*-Butyl ((*S*)-4-((*S*)-1-benzyl-2-oxo-3-phenylindolin-3-yl)-3-methyl-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamate (**14a**).

Racemic compound



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

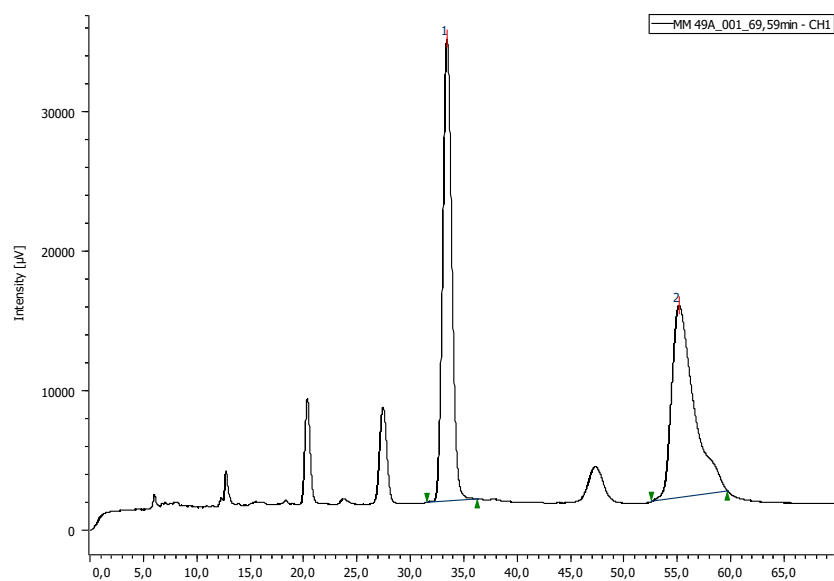
HPLC profile for **10a** compound. Table 1, Entry 12, er: **30:70**.



Peak Number	tR	Area	Height	Area%	Height%	Symmetry Factor
1	13,992	2714923	125372	30,180	1,118	13,992
2	24,550	6280812	147380	69,820	1,152	24,550

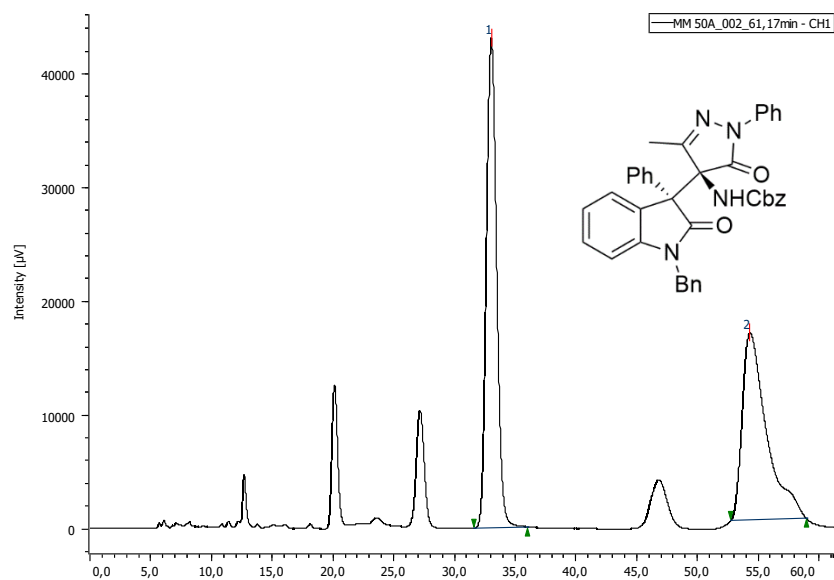
- **Benzyl ((S)-4-((S)-1-benzyl-2-oxo-3-phenylindolin-3-yl)-3-methyl-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)carbamate (15a).**

Racemic compound



Peak Name	tR	Area	Height	Area%	Symmetry Factor
1	33,392	1954134	33063	49,442	1,108
2	55,083	1998231	13730	50,558	1,863

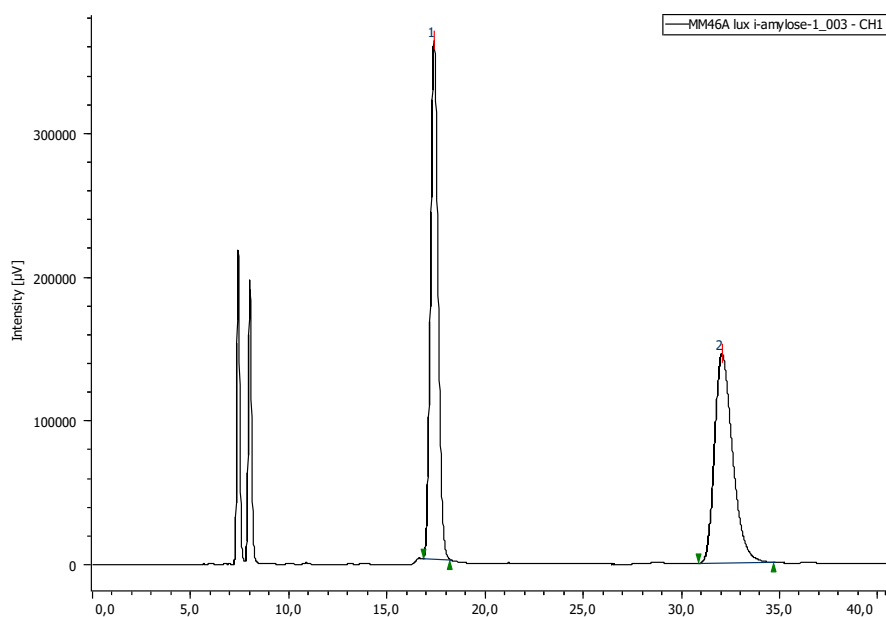
HPLC profile for 15a compound. Table 2, Entry 1, er: 53:47.



Peak Name	tR	Area	Height	Area%	Symmetry Factor
1	32,992	2486951	42909	52,856	1,105
2	54,250	2218211	16364	47,144	2,027

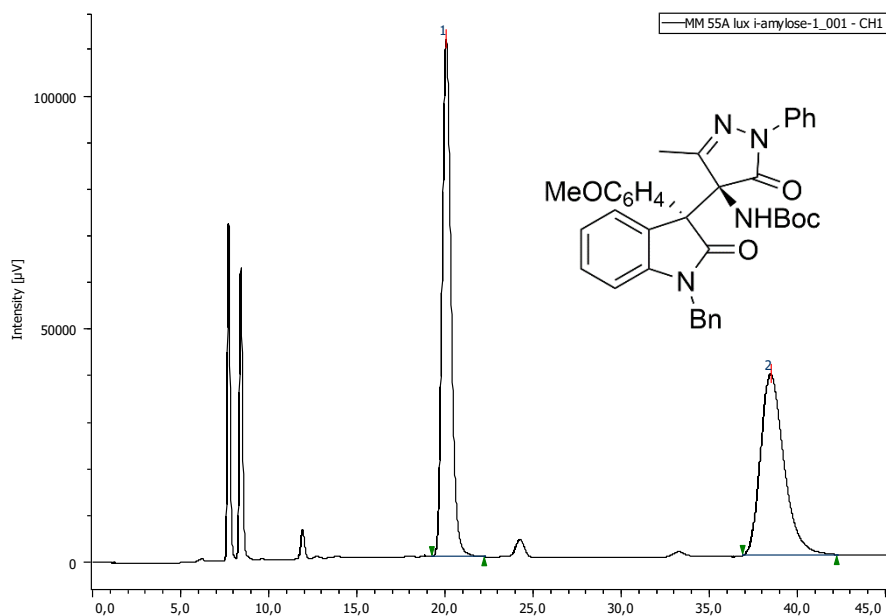
- *tert*-Butyl ((*S*)-4-((*S*)-1-benzyl-3-(4-methoxyphenyl)-2-oxindolin-3-yl)-3-methyl-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamate (**14c**).

Racemic compound



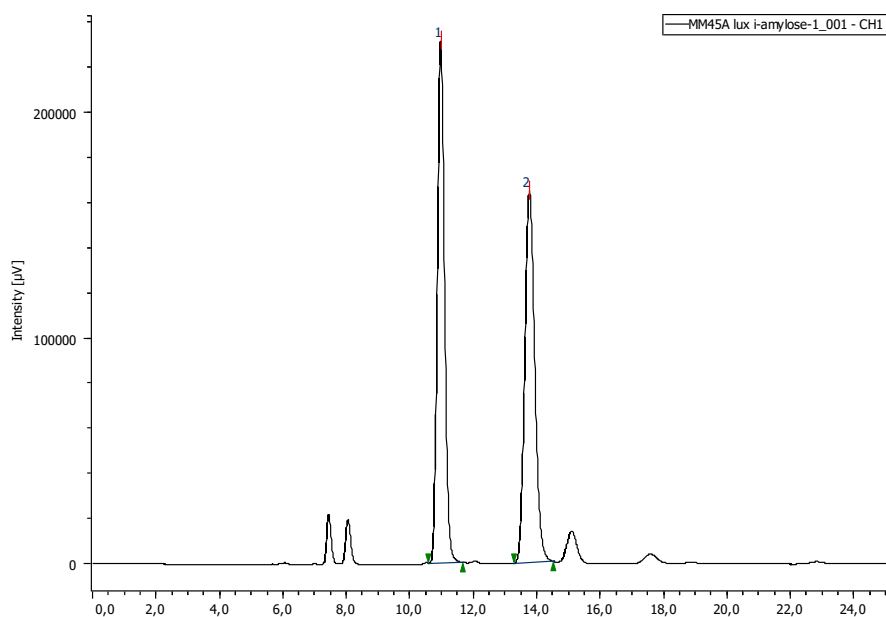
Peak Name	tR	Area	Height	Area%	Symmetry Factor
1	17,375	9638563	359694	50,713	1,113
2	32,025	9367530	145628	49,287	1,359

HPLC profile for **14c** compound. Table 2, Entry 3, er.: 52:48.



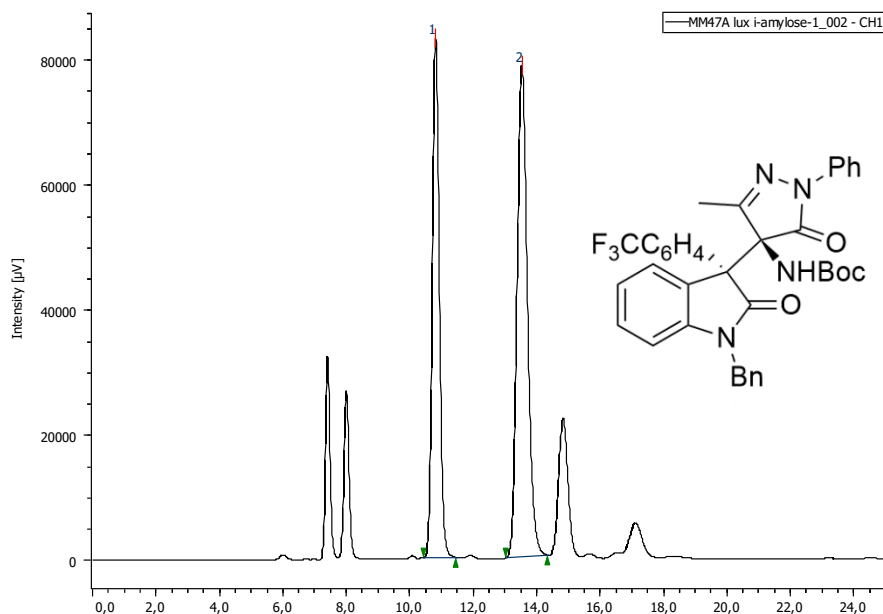
Peak Name	tR	Area	Height	Area%	Symmetry Factor
1	20,042	3872955	110714	51,875	1,208
2	38,425	3593005	38775	48,125	1,325

- *tert*-Butyl ((*S*)-4-((*S*)-1-benzyl-2-oxo-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)indolin-3-yl)-3-methyl-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamate (**14d**).
Racemic compound



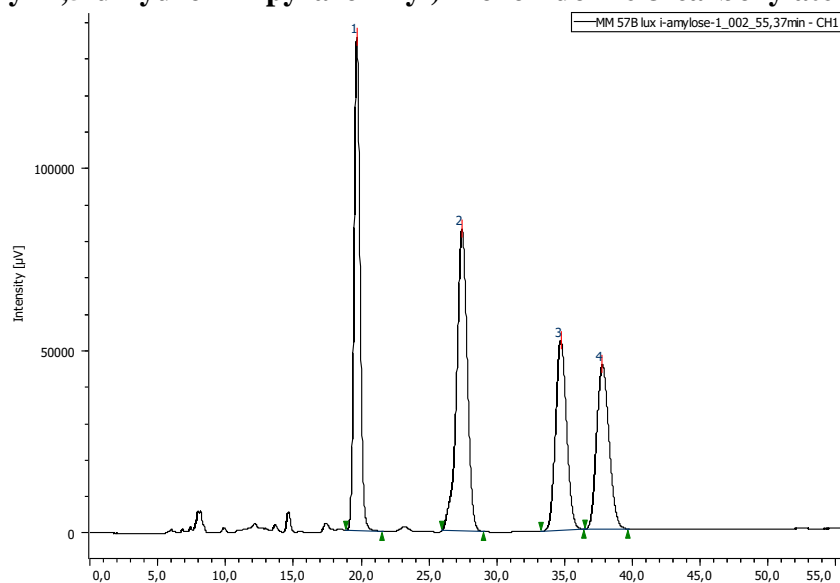
Peak Name	tR	Area	Height	Area%	Symmetry Factor
1	10,967	3637941	230715	50,309	1,106
2	13,750	3593238	163959	49,691	1,151

HPLC profile for **14d** compound. Table 2, Entry 4, er: **42:58**.



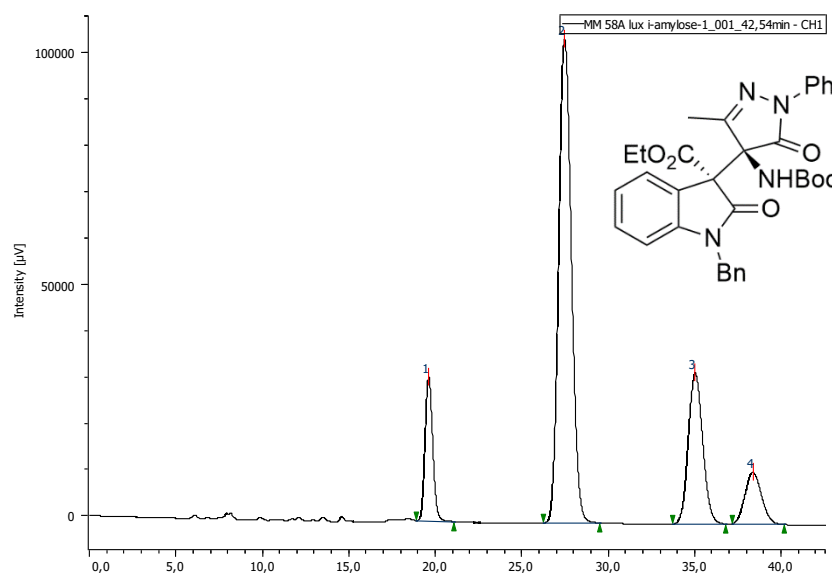
Peak Name	tR	Area	Height	Area%	Symmetry Factor
1	10,808	1275153	82758	41,796	1,085
2	13,517	1775777	78382	58,204	1,169

- Ethyl (*R*)-1-benzyl-3-((*S*)-4-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-3-methyl-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-oxindoline-3-carboxylate (**14e**).



Peak Name	tR	Area	Height	Area%	Symmetry Factor
1	19,658	4158941	135085	29,524	1,104
2	27,400	4239550	81013	30,097	0,885
3	34,667	2829219	51447	20,085	1,089
4	37,733	2858784	45062	20,295	1,148

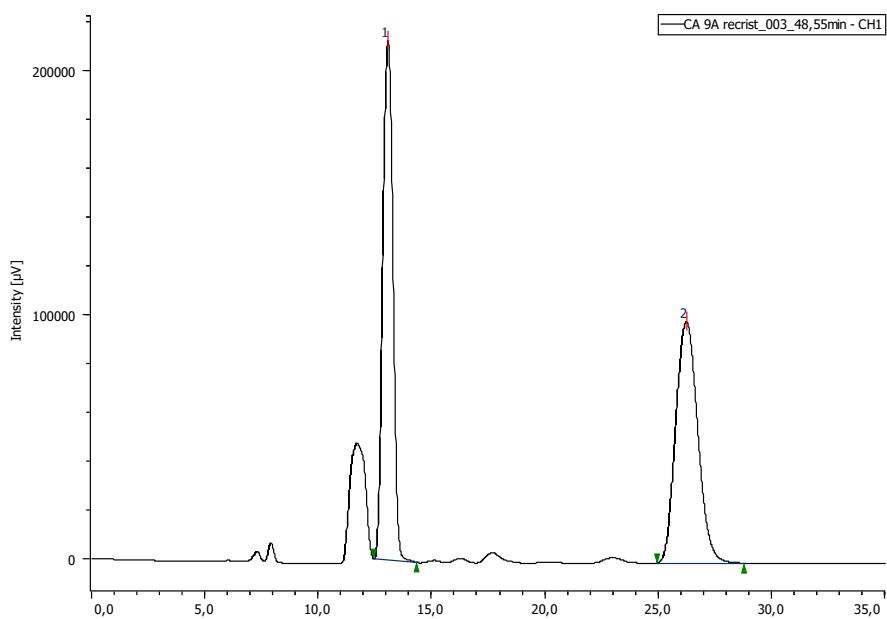
HPLC profile for **14d** compound. Table 2, Entry 5, er: **85:15 major, 72:28 minor**.



Peak Name	tR	Area	Height	Area%	Symmetry Factor
1	19,600	950006	31053	10,641	1,108
2	27,450	5350236	104283	59,927	1,109
3	34,983	1884958	32515	21,113	1,101
4	38,317	742693	11146	8,319	1,111

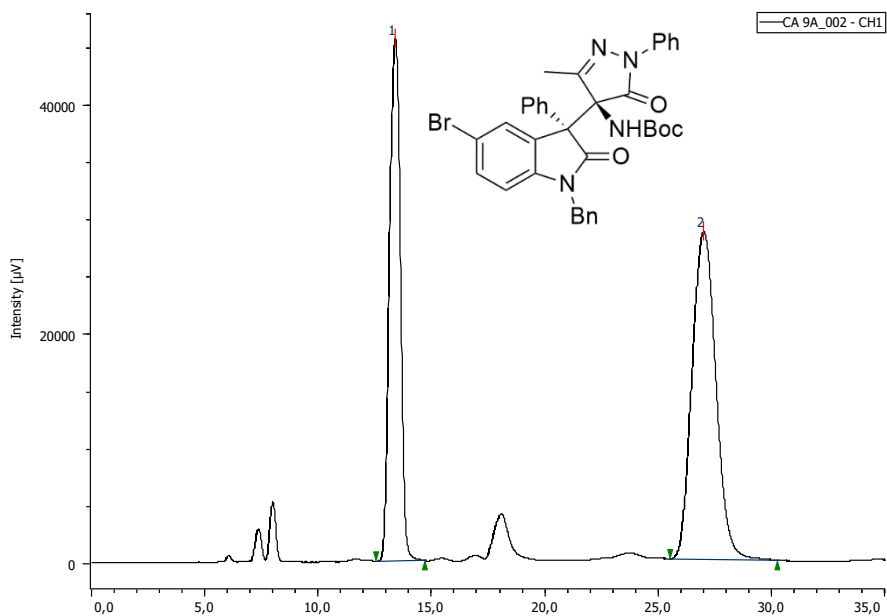
- *tert*-Butyl ((*S*)-4-((*S*)-1-benzyl-5-bromo-2-oxo-3-phenylindolin-3-yl)-3-methyl-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamate (**14f**).

Racemic compound



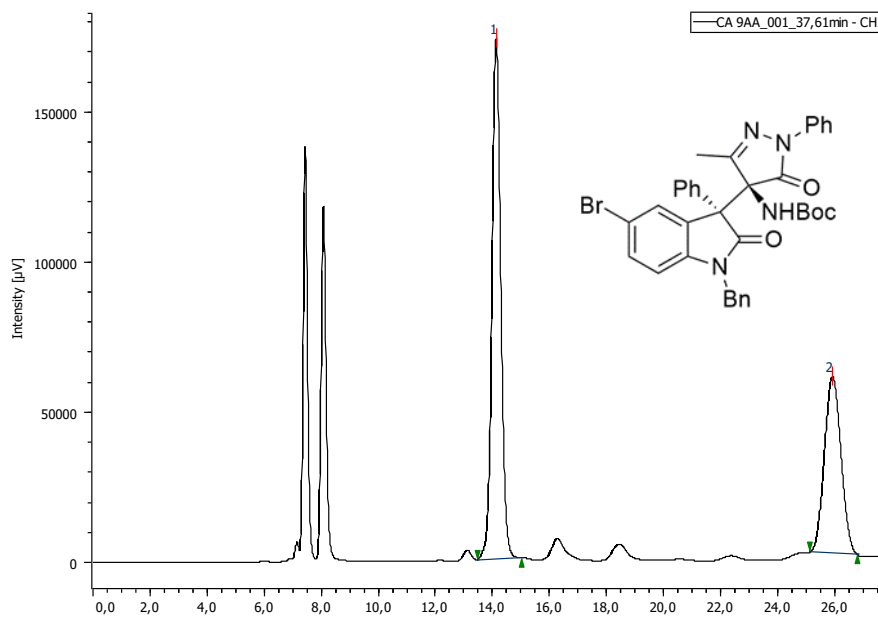
Peak Name	tR	Area	Height	Area%	Symmetry Factor
1	13,067	6632484	212013	49,902	1,017
2	26,217	6658532	98540	50,098	1,135

HPLC profile for **14f** compound. Table 2, Entry 6, er: **42:58**



Peak Name	tR	Area	Height	Area%	Symmetry Factor
1	13,392	1525587	45514	42,237	0,979
2	26,983	2086398	28550	57,763	1,108

HPLC profile for filtrate of recrystallized **14f** compound. er: **61:39**



Peak Name	tR	Area	Height	Area%	Symmetry Factor
1	14,117	3752005	172911	61,243	1,059
2	25,883	2374387	58782	38,757	1,055

