



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE CIENCIAS

TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en QUÍMICA

**SÍNTESIS ENANTIOSELECTIVA ORGANOCATALIZADA DE
DIESPIRO-HETEROCICLOS UTILIZANDO COMO
INTERMEDIOS CLAVE 4-ISOTIOCIANATO PIRAZOLONAS**

Autor: Daniel Sangrador González

Tutora: Alicia Maestro Fernández

2023

RESUMEN

Los organocatalizadores pueden ser definidos como un grupo de moléculas orgánicas capaces de promover un gran número de procesos químicos sin la necesidad de utilizar metales de transición o enzimas. Por ello, el estudio de la organocatálisis como uno de los pilares fundamentales en catálisis asimétrica ha adquirido una gran importancia en las últimas décadas. La quiralidad presente en muchos de estos compuestos constituye una de las principales características por las que se han desarrollado numerosas aplicaciones en síntesis enantioselectiva. Una gran parte de las especies implicadas en estas transformaciones forman parte de la química de los heterociclos, entre los que destacan las pirazolonas con un espirocentro cuaternario en la posición C4. El estudio de estos últimos sistemas resulta de especial interés tanto por sus ya bien conocidas propiedades biológicas como por la rigidez presente en su estructura.

En este Trabajo de Fin de Grado, se ha seguido con el estudio ya iniciado en proyectos anteriores de la actividad catalítica de escuaramidas y tioureas quirales en reacciones enantioselectivas. Para ello, se ha realizado la síntesis de *N*-Boc iminas derivadas de pirazol-4,5-dionas y 4-isotiocianato pirazolonas como productos de partida, con el propósito de determinar la importancia de los diferentes sustituyentes presentes en dichas especies, así como de los organocatalizadores empleados, en el rendimiento y estereoselectividad de los compuestos espirocíclicos preparados.

ABSTRACT

Organocatalysts can be defined as a group of organic molecules capable of promoting a large number of chemical processes without the need to use transition metals or enzymes. Therefore, the study of organocatalysis as one of the fundamental pillars in asymmetric catalysis has acquired a big importance in recent decades. The quirality in many of these compounds is one of the main characteristics for which numerous applications has been developed in enantioselective synthesis. A large part of the species involved in these transformations are part of the chemistry of heterocycles, among which pirazolones with a quaternary spirocenter at position C4 stand out. The study of the latter systems has a special interest because of their well-known biological properties and their rigid structure.

In this Final Degree Project, we have continued with the research initiated in previous projects, to advance in the study of the catalytic capacity of bifunctional thioureas and scharamides in enantioselective reactions. For that purpose, the synthesis of *N*-Boc ketimines derived from pyrazoline-4,5-diones and 4-isothiocyanato pirazolones, starting products, has been carried out, in order to determine the importance of the different substituents in these reagents, as well as the organocatalyst used, in the yield and estereoselectivity of the prepared spirocyclic compounds.

ABREVIATURAS

Boc	<i>tert</i> -Butoxicarbonilo
Cat	Catalizador
DCM	Diclorometano
DMF	<i>N,N</i> Dimetilformamida
dr	Relación diastereoisomérica
ee	Exceso enantiomérico
Equiv	Equivalentes
er	Relación enantiomérica
HPLC	High performance liquid chromatography
IR	Infrarrojo
RMN	Resonancia magnética nuclear
ta	Temperatura ambiente
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Thin-layer chromatography
tR	Tiempo de retención
MP	Melting point

ÍNDICE

RESUMEN	III
ABSTRACT	IV
ABREVIATURAS	V
ÍNDICE	VII
INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS	1
OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO	7
RESULTADOS OBTENIDOS Y DISCUSIÓN	9
EXPERIMENTAL PROCEDURES AND CHARACTERIZATION OF COMPOUNDS	22
CONCLUSIONES.....	35
BIBLIOGRAFÍA	36
ÍNDICE DE FIGURAS.....	39
ÍNDICE DE ESQUEMAS.....	40
ANEXO	41

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

El desarrollo de la sociedad y la mejora de su estado de bienestar exigen a la Ciencia Química en general y a la Química Orgánica en particular, seguir descubriendo nuevas moléculas que hagan posible este objetivo. Esto implica, además, poner a punto métodos de síntesis que cumplan los principios fundamentales de la química verde.¹

La demanda de productos enantioméricamente puros sigue aumentando cada año, especialmente en sectores de gran relevancia como el farmacéutico, agroquímico o de nuevos materiales. Por esta razón la síntesis enantioselectiva de compuestos orgánicos quirales continúa siendo una de las dianas indiscutibles a las que se dirige la investigación. Entre las estrategias para llevarla a cabo destaca la *catálisis asimétrica*, puesto que con ella se pueden desarrollar nuevos protocolos más eficaces y sostenibles.

La catálisis asimétrica utiliza cantidades subestequiométricas de moléculas quirales que hacen viables procesos rápidos, eficaces y selectivos. Tradicionalmente los catalizadores eran enzimas o complejos de metales de transición. Sin embargo, y después de dos décadas de investigación, la *organocatálisis*² se constituye como el tercer pilar sobre el que se apoya la catálisis asimétrica, en igualdad de condiciones que los otros dos. Evidencia de ello es la concesión del Premio Nobel de Química 2021³ a Benjamin List y David W. C. MacMillan por desarrollar “*an ingenious tool for building molecules*”. En numerosas ocasiones, el uso de estas sencillas moléculas quirales desencadena procesos enantioselectivos con claras ventajas medioambientales y económicas.

En la Figura 1 se muestran algunos de los organocatalizadores más representativos. La L-prolina y las imidazolidinonas de MacMillan son aminocatalizadores que basan su actividad catalítica en interacciones covalentes⁴ con el sustrato. También son muy relevantes aquellos otros que lo activan

¹ (a) P. T. Anastas, T. C. Williamson. *Green Chemistry: Frontiers in Benign Chemical Syntheses and Processes*, Oxford University Press: Oxford, U.K., 1998. (b) P. T. Anastas, J. C. Warner. *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press: New York, 1998.

² Reviews recientes: (a) M. R. Volla, I. Atodiresei, M. Rueping *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2390. (b) P. Chauhan, U. Kaya, D. Enders *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 888. (c) J. Liu, L. Wang *Synthesis* **2017**, *49*, 960.

³ <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2021/press-release/>

⁴ Reviews generales: (a) S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffmann, B. List *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471. (b) A. Dondoni, A. Massi *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4638. (c) P. Melchiorre *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9748. (d) M. C. Holland, R. Gilmour *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 3862.

mediante la formación de enlaces de hidrógeno,⁵ habiéndose preparado derivados de ácido fosfórico,⁶ guanidinas,⁷ escuaramidas⁸ y ureas/tioureas,⁹ capaces de promover transformaciones enantioselectivas con excelente discriminación estérica.

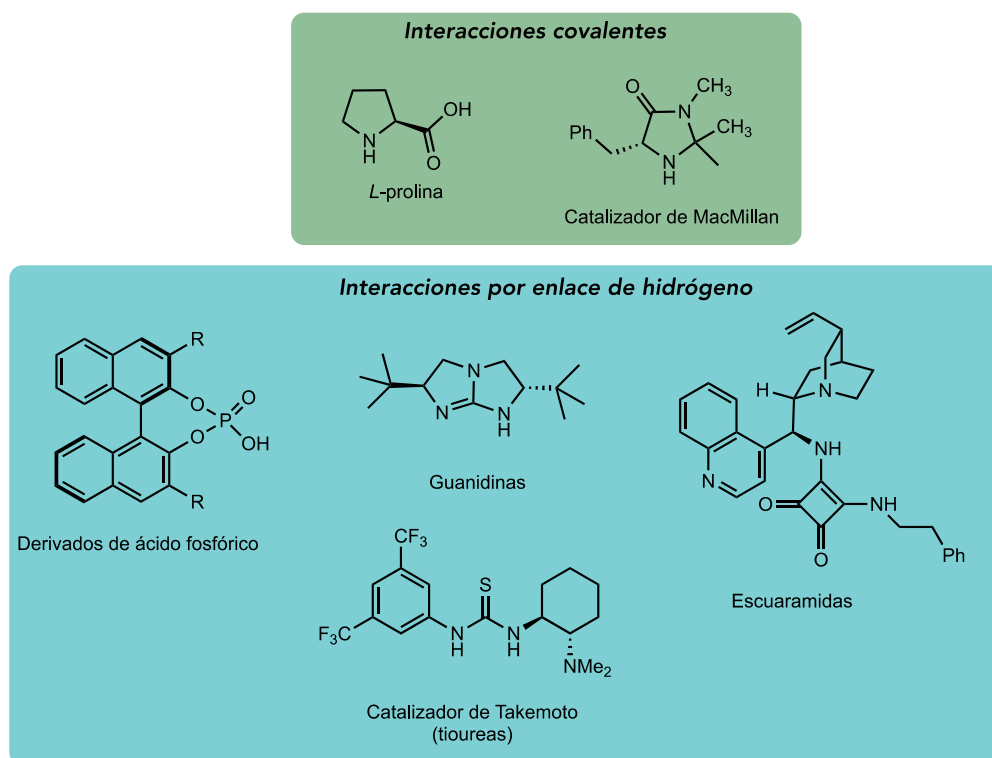


Figura 1. Ejemplos de organocatalizadores quirales.

El Trabajo Fin de Grado que se recoge en esta memoria se ha realizado en el grupo de investigación reconocido Síntesis Asimétrica y Catálisis (SyntACat). Desde hace años, sus intereses se dirigen hacia el estudio de la organocatálisis asimétrica como herramienta para diseñar nuevas metodologías que permitan preparar compuestos quirales de interés en su forma enantioméricamente pura. Por ejemplo, se han preparado amino tioureas derivadas de aminoácidos naturales¹⁰ que empleadas en diferentes reacciones de adición conjugada proporcionan excelentes rendimientos y

⁵ M. J. Ajitha, K. -W. Huang *Synthesis* **2016**, 48, 3449.

⁶ D. Parmar, E. Sugiono, S. Raja, M. Rueping *Chem. Rev.* **2014**, 114, 9047.

⁷ S. Dong, X. Feng, X. Liu *Chem. Soc. Rev.* **2018**, 47, 8525.

⁸ (a) P. Chauhan, S. Mahajan, U. Kaya, D. Hack, D. Enders *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 253. (b) B. -L. Zhao, J. -H. Li, D. -M. Du *Chem. Rec.* **2017**, 17, 994.

⁹ (a) O. V. Serdyuk, C. M. Heckel, S. B. Tsogoeva *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 7051. (b) X. Fanga, C. -J. Wang *Chem. Commun.* **2015**, 51, 1185.

¹⁰ J. M. Andrés, R. Manzano, R. Pedrosa *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 5116.

enantioselectividades.¹¹ Más recientemente, se ha estudiado también el anclaje de estos catalizadores sobre soportes de diferente naturaleza para facilitar su recuperación del medio de reacción y mejorar la sostenibilidad de los procesos.¹²

El pirazol es un heterociclo de cinco eslabones con dos átomos de nitrógeno adyacentes. Algunos de sus derivados desempeñan un papel destacado en ciencia de materiales y química de coordinación.¹³ Otros, como es el caso los de pirazol-3-ona muestran un amplio espectro de potentes actividades biológicas y farmacológicas.¹⁴ En particular, es interesante la síntesis asimétrica de pirazolonas con un estereocentro espirocíclico en la posición C4 debido a que así las estructuras son más flexibles que cuando están presentes anillos aromáticos planos y, como consecuencia, con ellas se mejora su adaptación a las moléculas diana.¹⁵ (Figura 2).

¹¹ (a) R. Manzano, J. M. Andrés, M. D. Muruzábal, R. Pedrosa *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5417. (b) R. Manzano, J. M. Andrés, M. D. Muruzábal, R. Pedrosa *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 3364. (c) R. Manzano, J. M. Andrés, R. Álvarez, M. D. Muruzábal, A. Rodríguez de Lera, R. Pedrosa *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 5931.

¹² (a) P. Rodríguez-Ferrer, M. Sanz-Novio, A. Maestro, J. M. Andrés, R. Pedrosa *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 3645. (b) M. Rodríguez-Rodríguez, A. Maestro, J. M. Andrés, R. Pedrosa *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 2744. (c) R. Pedrosa, J. M. Andrés, D. P. Ávila, M. Ceballos, R. Pindado *Green Chem.* **2015**, *17*, 2217. (d) J. M. Andrés, A. Maestro, M. Valle, R. Pedrosa *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 5546. (e) J. M. Andrés, A. Maestro, M. Valle, I. Valencia, R. Pedrosa *ACS Omega* **2018**, *3*, 16591. (f) J. M. Andrés, M. González, A. Maestro, D. Naharro, R. Pedrosa *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2683.

¹³ (a) P. K. Mykhailiuk *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 1670. (b) T. -F. Wang, S. R. Kosuru, S. -C. Yu, Y. -C. Chang, H. -Y. Lai, Y. -L. Chang, K. -H. Wu, S. Dingad, H. -Y. Chen *RSC Adv.* **2020**, *10*, 40690. (c) M. J. Naim, O. Alam, F. Nawaz, M. J. Alam, P. Alam *J. Pharm. Bioallied Sci.* **2016**, *8*, 2. (d) S. Fustero, M. Sánchez-Roselló, P. Barrio, A. Simón-Fuentes *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6984.

¹⁴ (a) S. R. Mandha, S. Siliveri, M. Alla, V. R. Bommina, M. R.; Bommineni, B. Balasubramanian *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 5272. (b) "Dipyron". Martindale: The Complete Drug Reference, ed. A. Brayfield, Pharmaceutical Press, 2014. (c) G. Varvounis *Adv. Heterocycl. Chem.* **2009**, *98*, 143. (d) W. Ji Yuan, T. Yasuhara, T. Shingo, K. Muraoka, T. Agari, M. Kameda, T. Uozumi, N. Tajiri, T. Morimoto, M. Jing, T. Baba, F. Wang, H. Leung, T. Matsui, Y. Miyoshi, I. Date *BMC Neurosci.* **2008**, *9*, 75. (e) H. Yoshida, H. Yanai, Y. Namiki, K. Fukatsu-Sasaki, N. Furutani, N. Tada *CNS Drug Rev.* **2006**, *12*, 9. (f) T. Watanabe, K. Tanaka, K. Watanabe, Y. Takamatsu, A. Tobe *Yakugaku Zasshi* **2004**, *124*, 99.

¹⁵ (a) N. S. Stock, A. C. -Y. Chen, Y. M. Bravo, J. D. Jacintho, Y. Truong, US 20180079745A1, 2018. (b) Y. Zhang, S. Wu, S. Wang, K. Fang, G. Dong, N. Liu, Z. Miao, J. Yao, J. Li, W. Zhang, C. Sheng, W. Wang *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2030. (c) B. Han, S. Xu, P. Wang, CN Patent CN104610148, 2015. (d) P. S. Silaychev, V. O. Filimonov, A. N. Maslivets, R. R. Makhmudov, Patent, RU2577528, 2014. (e) M. S. Chande, P. A. Barve, V. Suryanarayan *J. Heterocycl. Chem.* **2007**, *44*, 49.

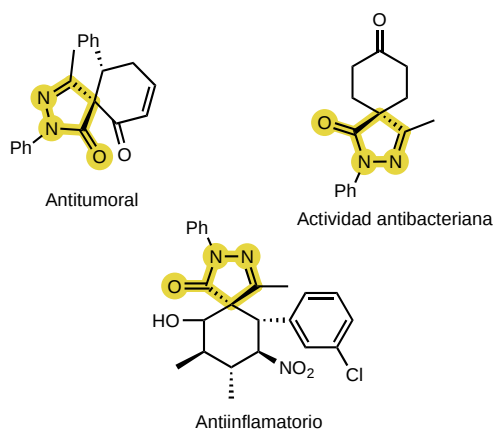
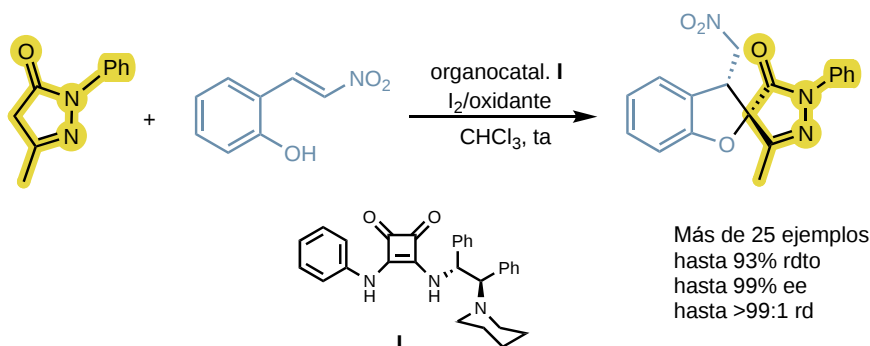


Figura 2. Espiro-pirazolonas biológicamente activas con un estereocentro en la posición C4.

Mientras que la formación de 4-espiropirazolonas enantioenriquecidas con un carbociclo unido al espirocentro se ha estudiado ampliamente, la presencia de un heteroátomo en esa posición se ha trabajado mucho menos. Por ejemplo, pueden prepararse **4-O-espiropirazolonas quirales** usando pirazolonas como nucleófilos. Este es el caso de la estrategia desarrollada por Xia y Xu, mostrada en el esquema 1, gracias a la cual preparan espirodihidroxibenzofuran pirazolonas mediante una secuencia Michael/iodación/S_N2 entre pirazolonas y 2-hidroxi-β-nitroestireno utilizando una escuaramida bifuncional como catalizador.¹⁶

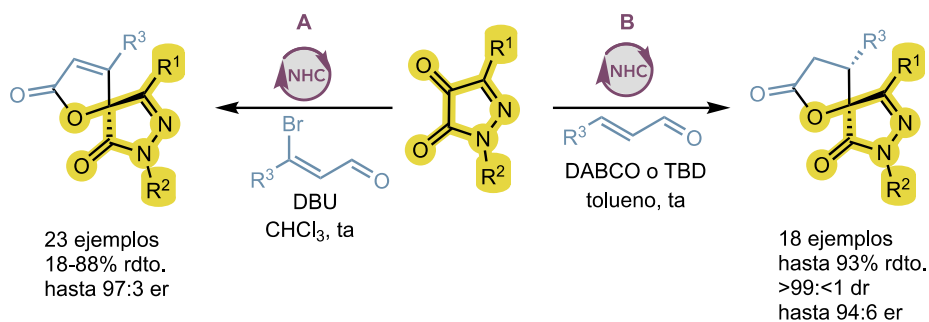


Esquema 1. Síntesis de 4-O-espiropirazolonas quirales catalizada por una escuaramida bifuncional.

En este mismo sentido, recientemente nuestro grupo ha descrito la primera síntesis asimétrica de espiropirazolon butenolidas y de γ-butirolactonas (Esquema 2A y 2B, respectivamente) a partir de pirazol-4,5-dionas y enales mediante una anulación [3+2] catalizada por carbenos *N*-heterocíclicos quirales.¹⁷

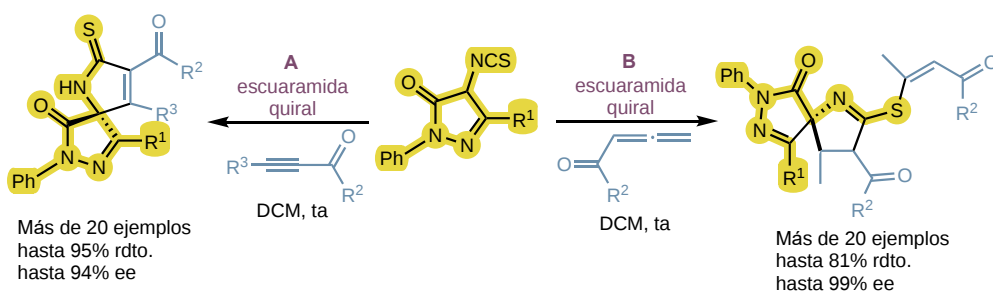
¹⁶ C. -K. Tang, Z. -Y. Zhou, A. -B. Xia, L. Bai, J. Liu, D. -Q. Xu, Z. -Y. Xu *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5840.

¹⁷ (a) M. Gil-Ordóñez, A. Maestro, J. M. Andrés *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 6890. (b) M. Gil-Ordóñez, A. Maestro, P. Ortega, P. G. Jambrina, J. M. Andrés *Org. Chem. Front.* **2022**, *9*, 420.



Esquema 2. Anulación [3+2] asimétrica entre pirazol-4,5-dionas y enales catalizada por carbenos *N*-heterocíclicos.

Por otro lado, también se pueden encontrar algunos ejemplos en la bibliografía que describen la síntesis de **4-N-espiropirazolonas quirales**. Utilizando como compuestos de partida 4-isotiocianato pirazolonas, el grupo de Wang ha preparado espiro[pirrolidin-pirazolonas]¹⁸ y espiro[pirrol-pirazolonas]¹⁹ *vía* anulación asimétrica [3+2], por reacción con alquínil o alenil cetonas, Esquema 3A y 3B, respectivamente.



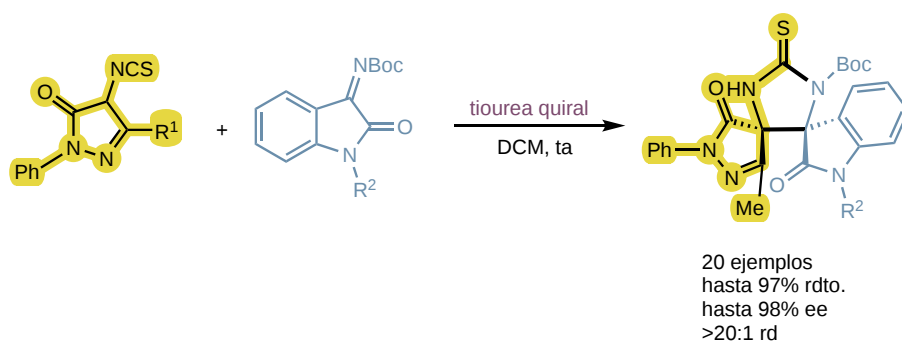
Esquema 3. 4-N-Espiropirazolonas sintetizadas a partir de 4-isotiocianato pirazolonas.

En 2018, el mismo grupo de Wang y Zou desarrolló también la ciclación de las mismas 4-isotiocianato pirazolonas, pero esta vez con cetiminas derivadas de isatina, Esquema 4. Esto les permitió preparar estructuras diespiro[pirazolona/etilentiourea/oxindol] con tres grupos farmacóforos con excelente diastereo- y enantioselectividad.²⁰

¹⁸ W. Wang, S. Wei, X. Bao, S. Nawaz, J. Qu, B. Wang *Org. Biomol. Chem.* **2021**, 19, 1145.

¹⁹ W. Wang, X. Bao, S. Wei, S. Nawaz, J. Qu, B. Wang *Chem. Commun.* **2021**, 57, 363.

²⁰ X. Bao, S. Wei, X. Qian, J. Qu, B. Wang, L. Zou, G. Ge *Org. Lett.* **2018**, 20, 3394.



Esquema 4. Ciclación asimétrica [3+2] de 4-isotiocianato pirazolonas y *N*-Boc cetiminas derivadas de isatina.

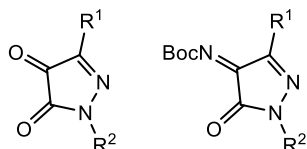
Inspirados en este trabajo y conocida la relevancia de las espiropirazolonas quirales, en este Trabajo Fin de Grado nos planteamos sintetizar diespiro-pirazolonas quirales, utilizando 4-isotiocianato pirazolonas como intermediarios clave y tioureas/escuaramidas quirales como promotores de la estereoselectividad del proceso.

OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO

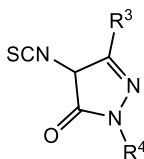
El trabajo realizado en este TFG se ha desarrollado dentro del grupo de Investigación Reconocido SyntACat. Su investigación se centra desde hace años en el estudio de organocatalizadores bifuncionales quirales en procesos enantioselectivos que conduzcan a compuestos quirales con potencial interés biológico y farmacológico, intentando siempre llevarlos a cabo a través de procesos químicos lo más sostenibles posibles.

En este contexto, para este proyecto se establece como objetivo principal **abordar el estudio de la síntesis estereoselectiva de diespiroheterociclos quirales mediante una ciclación asimétrica [3+2] de 4-isotiocianato pirazolonas y *N*-Boc cetiminas derivadas de pirazol-4,5-dionas gracias a la catálisis con escuaramidas y tioureas quirales**. Para llevarlo a cabo se plantea el siguiente plan de trabajo:

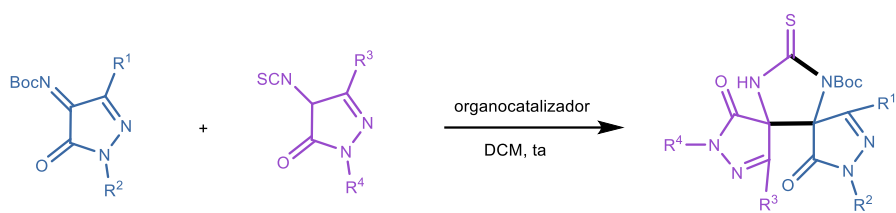
1. **Síntesis de pirazol-4,5-dionas iniciales y de sus *N*-Boc cetiminas derivadas.** Para ello se lleva a cabo una secuencia de síntesis descrita en bibliografía a partir de pirazolonas adecuadamente sustituidas.



2. **Síntesis de 4-isotiocianato pirazolonas.** Para preparar estos reactivos se parte de las correspondientes pirazolonas y, a través de una secuencia de varios pasos, se llega a los productos deseados.



3. Abordar el estudio de la reacción de ciclación [3+2] estereoselectiva entre 4-isotiocianato pirazolonas y *N*-Boc cetiminas derivadas de pirazol-4,5-dionas.

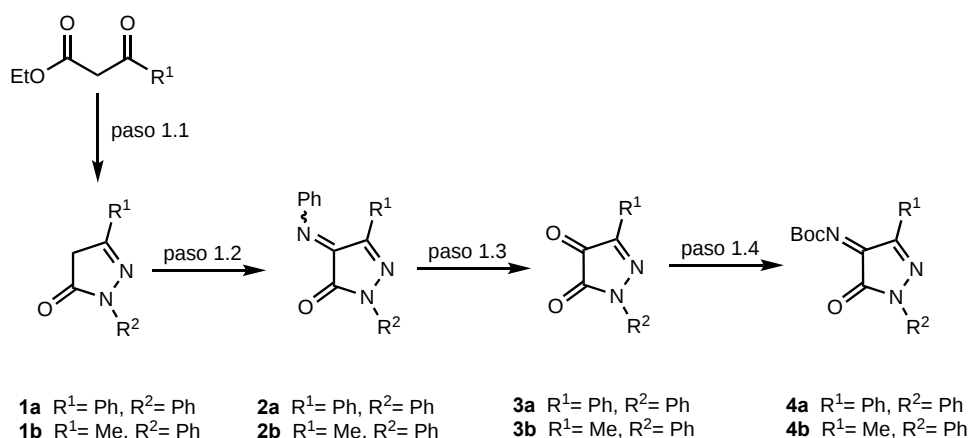


RESULTADOS OBTENIDOS Y DISCUSIÓN

El plan de trabajo indicado previamente servirá como guion para exponer y discutir los resultados procedentes del trabajo experimental realizado durante este Trabajo de Fin de Grado.

1. Síntesis de pirazol-4,5-dionas iniciales y sus *N*-BOC cetiminas derivadas.

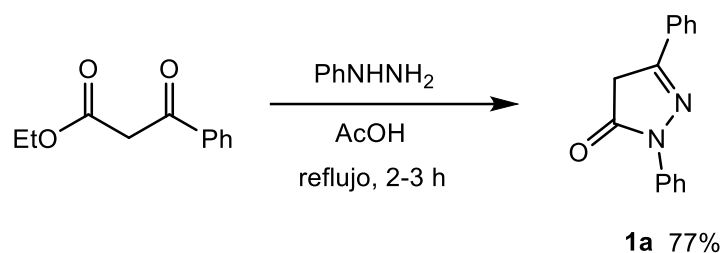
La preparación de pirazol-4,5-dionas y sus *N*-Boc cetiminas derivadas que se utilizan como reactivos de partida en este trabajo se puede llevar a cabo a través de una síntesis constituida por varias etapas y descrita en la bibliografía.²¹ La secuencia completa se representa en el Esquema 5.



Esquema 5. Preparación de *N*-Boc cetiminas derivadas de pirazol-4,5-dionas.

La pirazolona **1b** (R¹= Me, R²= Ph) es comercial de manera que no es necesario prepararla. La síntesis de la pirazolona difenil sustituida **1b** se realiza por reacción del β-cetoéster, 3-oxo-3-fenil propanoato de etilo, con fenilhidracina utilizando ácido acético glacial como disolvente. Esta mezcla se mantiene en agitación constante a reflujo durante 5 horas. El rendimiento obtenido es bueno (77%) y no se observan impurezas en el espectro de Resonancia Magnética Nuclear de Protón, por lo que no es necesario realizar una purificación posterior.

²¹ P. Chauhan, S. Mahajan, U. Kaya, A. Peuronen, K. Rissanen, D. Enders *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 7050.



Esquema 6. Preparación de la pirazolona **1a**.

La reacción comienza con la adición nucleófila del grupo amino primario de la fenilhidracina al carbonilo del cetoéster, seguido de una sustitución nucleófila intramolecular y eliminación posterior para dar el heterociclo final, Figura 3.

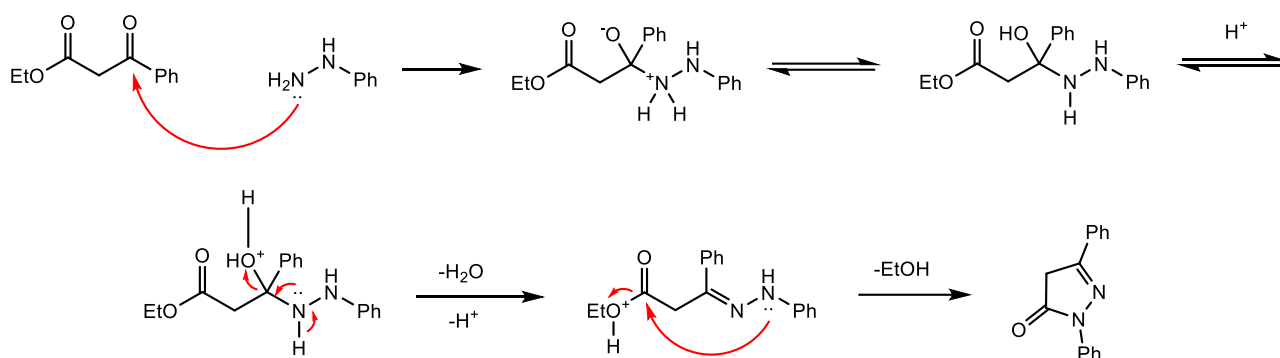
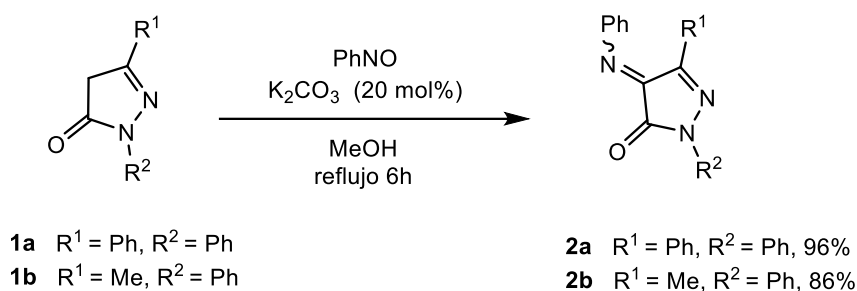


Figura 3. Mecanismo de formación de la pirazolona **1a**.

El siguiente paso 1.2 consiste en la transformación de las pirazolonas 2,5-disustituidas **1a,b** en sus *N*-fenil cetiminas derivadas, compuestos **2a,b**, Esquema 7. Estos compuestos se obtienen por oxidación de las pirazolonas con nitrosobenceno en medio básico. Se usa metanol como disolvente y la reacción requiere 6 horas de reflujo. Al cabo de este tiempo es necesario eliminar previamente el metanol para facilitar el proceso de extracción. Posteriormente, se disuelve el compuesto con acetato de etilo y se lava con agua. No es una extracción sencilla, ya que las fases no se separan bien y adquieren colores similares.



Esquema 7. Preparación de las *N*-fenil cetiminas **2a,b**.

Las *N*-fenil iminas **2a** y **2b** se obtienen con rendimientos muy buenos, 96 y 86% respectivamente, y con la suficiente pureza, comprobada por ^1H RMN de la masa de reacción, como para ser utilizadas en el siguiente paso sin necesidad de purificación adicional.

El mecanismo para esta reacción de oxiaminación aparece indicado en la Figura 4. Inicialmente tiene lugar el ataque nucleofílico del tautómero enólico más estable de la pirazolona inicial al nitrosobenceno. A continuación, sucesivos equilibrios ácido-base conducen a la fenil imina correspondiente.

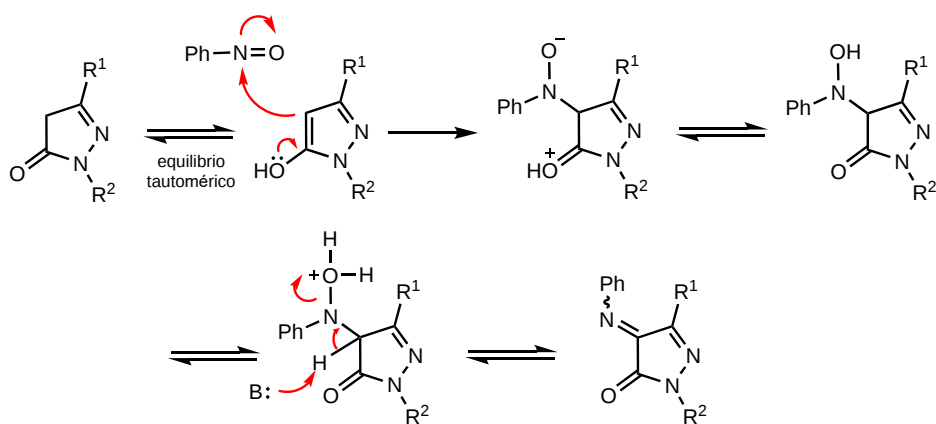
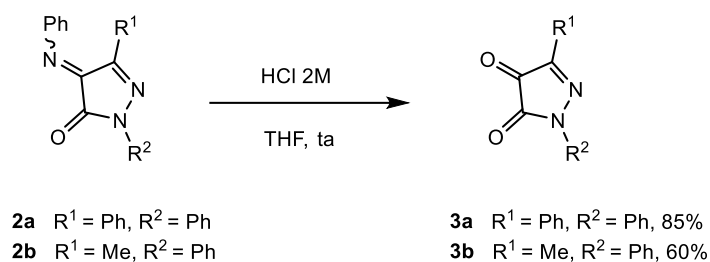


Figura 4. Mecanismo de la reacción de oxiaminación con nitrosobenceno.

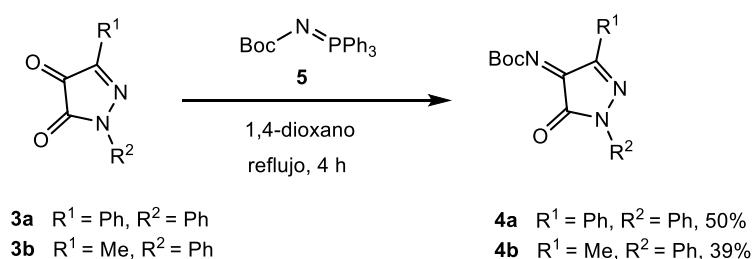
A continuación, las iminas **2a,b** obtenidas se someten a una hidrólisis ácida empleando una disolución acuosa 2M de HCl en THF a temperatura ambiente, Esquema 8. Después de 24 horas de reacción, la masa de reacción se extrae con varias porciones de diclorometano.



Esquema 8. Preparación de las pirazoldionas **3a,b**.

En este caso, se obtiene un rendimiento muy bueno para la diona **3a** (85%), y algo más bajo para la fenil-metil sustituida **3b** (60%). La primera (**3a**) no es necesario purificarla porque en el espectro de ^1H RMN se observa lo suficientemente pura como para llevar a cabo la siguiente reacción sin purificación adicional. Sin embargo, con la segunda (**3b**) sí es necesario realizar una columna cromatográfica de gel de sílice. Como eluyente se utiliza una mezcla de acetato de etilo/hexano en proporción 1:5 seguida de una polarización a 1:1.

La última etapa (paso 1.4 del Esquema 5) consiste en la conversión de las pirazoldionas en sus *N*-Boc cetiminas derivadas (compuestos **4a,b**). Esto se consigue mediante una reacción aza-Wittig con el iminofosforano **5** preparado previamente, Esquema 9. La reacción se completa en 4 horas y se requiere un calentamiento a reflujo de 1,4-dioxano. El mecanismo de este proceso aparece descrito en la Figura 5.



Esquema 9. Preparación de las *N*-Boc cetiminas **4a,b**.

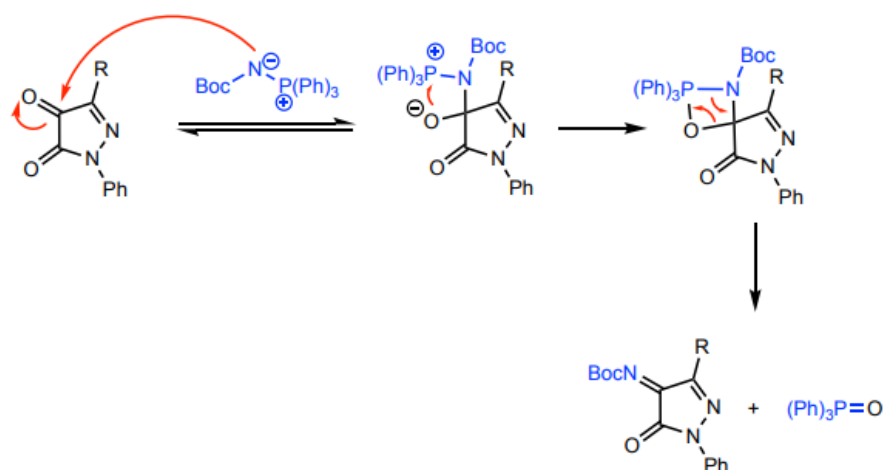


Figura 5. Mecanismo de reacción aza-Wittig.

Nuevamente se obtiene un rendimiento más bajo para la *N*-Boc imina **4b** (39%) que **4a**, puesto que en este último caso el rendimiento es algo mayor (50%). Ambas iminas deben ser purificadas en columna de gel de sílice empleando como eluyente una mezcla de acetato de etilo/hexano en proporción 1:5.

Para realizar la reacción aza-Wittig se requiere el iminofosforano no comercial **5**. Se prepara siguiendo una secuencia en dos etapas.²² En la primera se produce la reacción entre hidrazino carboxilato de *terc*-butilo y nitrito de sodio en medio ácido, que da lugar a una azida intermedia que no se aísla. En la segunda, la adición de trifetilfosfina como nucleófilo conduce a la formación del producto deseado. Esta reacción transcurre a través de un intermedio con un anillo de 4 miembros, cuya ruptura está favorecida por la eliminación de nitrógeno (Figura 6).

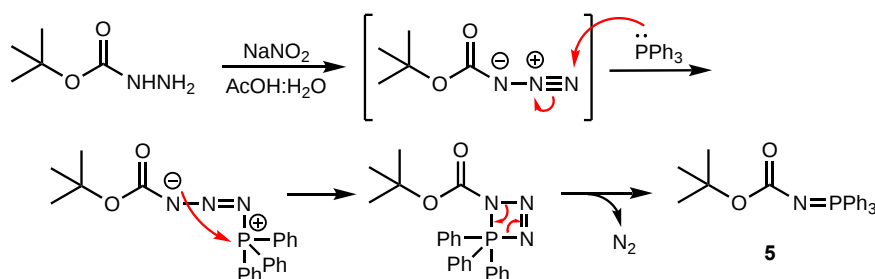
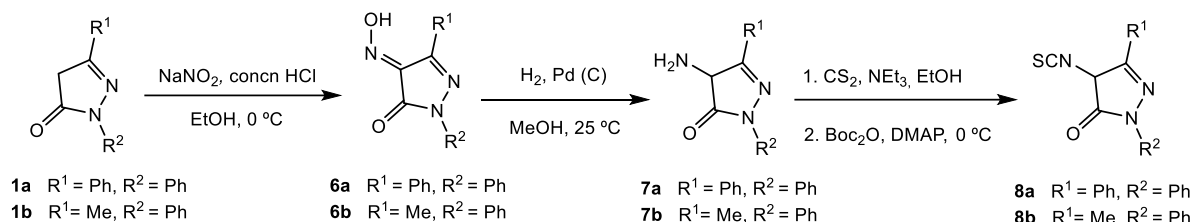


Figura 6. Preparación del iminofosforano **5**.

²² C. D. G. da Silva, R. Katla, B. F. dos Santos, J. M. C. Tavares Junior, T. B. Albuquerque, V. L. Kupfer, A. W. Rinaldi, N. L. C. Domingues *Synthesis* **2019**, 51, 4014.

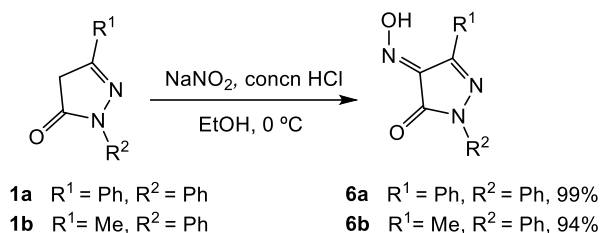
2. Preparación de 4-isotiocianato pirazolonas.

El Esquema 10 que aparece a continuación muestra la ruta de síntesis que se ha seguido para preparar 4-isotiocianato pirazolonas, compuestos **8a,b**, cuya transformación organocatalizada es el objetivo principal de este trabajo. Este procedimiento lo describe el grupo de Wang y Zou,²³ aunque se han realizado algunas modificaciones para mejorar el resultado.



Esquema 10. Esquema general para la síntesis de 4-isotiocianato pirazolonas.

Inicialmente se preparan las oximas **6a** y **6b** por reacción de las pirazolonas **1a,b** con nitrito sódico en medio ácido, Esquema 11. La reacción se lleva a cabo utilizando etanol como disolvente, en baño de agua/hielo, y proporciona, después de 6 horas, las oximas como sólidos naranja con unos rendimientos excelentes, 99 y 94%, respectivamente.



Esquema 11. Síntesis de oximas derivadas de pirazolona.

El proceso comienza con la formación del ion nitrosilo por reacción de nitrito sódico con ácido clorhídrico. El electrófilo creado es atacado por la pirazolona de acuerdo con el mecanismo que se detalla en la Figura 7.

²³ X. Bao, S. Wei, X. Qian, J. Qu, B. Wang, L. Zou, G. Ge *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3394.

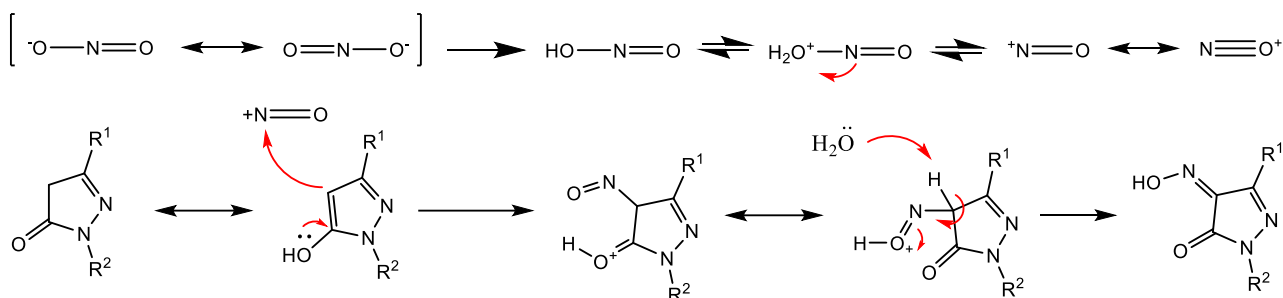
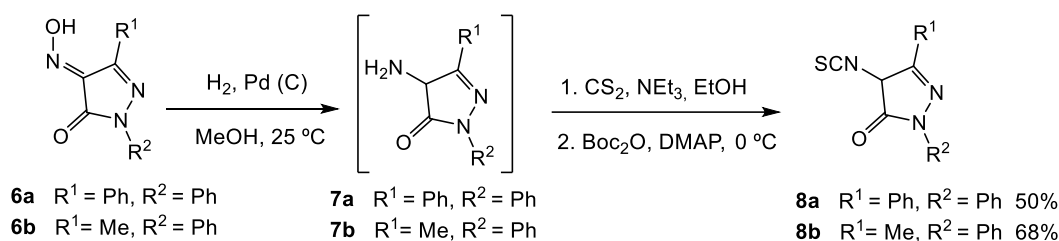


Figura 7. Mecanismo de formación de las oximas **6a,b**.

Una vez preparadas las oximas **6a,b** se procede a su reducción mediante hidrogenación catalítica con paladio sobre carbono (10%). La reacción se sigue por cromatografía en capa fina hasta la desaparición del compuesto de partida. Se comprueba que la reacción es mucho más rápida en el caso de la oxima que presenta un grupo metilo en la posición C3, compuesto **6b**. En este caso, la reducción se completa a las 3 horas mientras que con la oxima difenil sustituida **6a** se necesita toda la noche para que reaccione completamente, Esquema 12.



Esquema 12. Síntesis de las 4-amino pirazolonas **7a,b** y transformación en los isotiocyanatos correspondientes **8a,b**.

Como se ha comentado previamente, la reacción se sigue por TLC. Esto permite comprobar que se forma un subproducto en cantidades bastante importantes. Este compuesto se ha aislado e identificado como ácido Rubazoico.²⁴ Es el resultado de la adición nucleófila de la 4-amino pirazolona que se va formando al doble enlace C=N de la oxima que aún queda por reaccionar, Figura 8.

²⁴ M. L. Tong, L. T. Leusch, K. Holzschneider, S. F. Kirsch *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 6008.

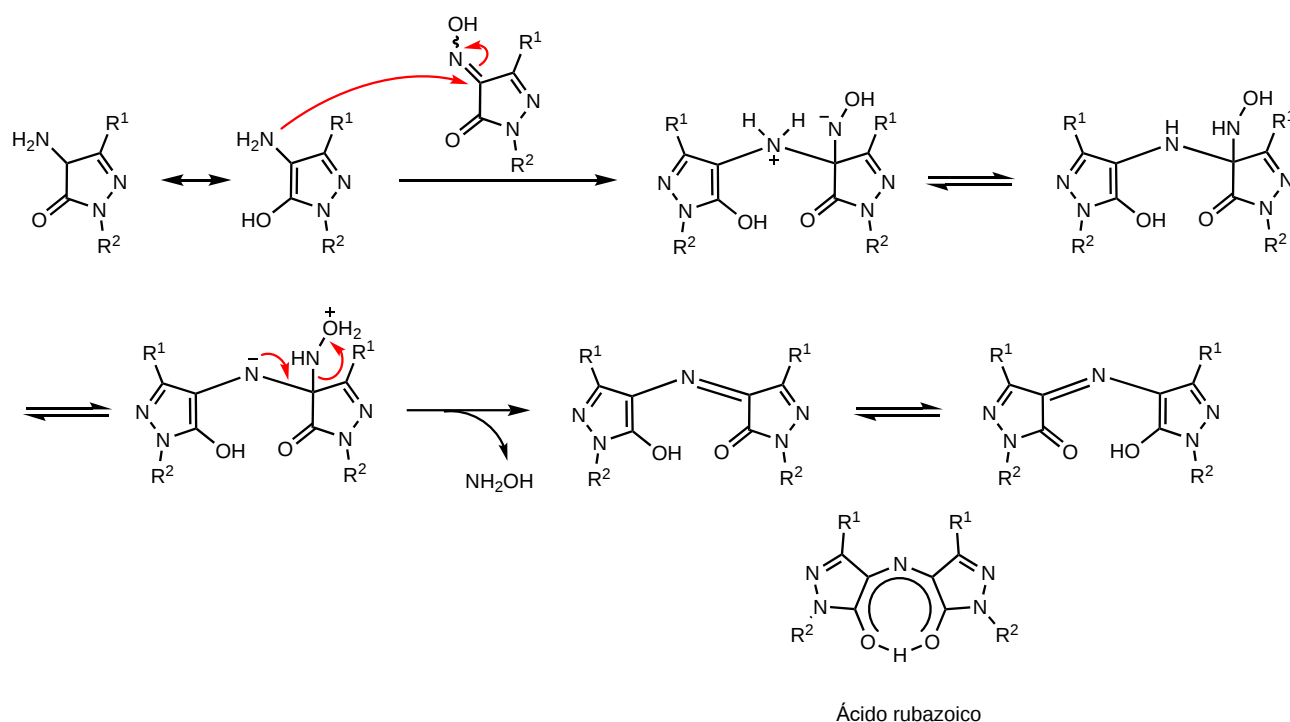


Figura 8. Mecanismo que explica la formación de ácido Rubazoico.

Por otro lado, la manipulación de las 4-amino pirazolonas sintetizadas es compleja debido a su gran inestabilidad, lo cual se pone de manifiesto a la vista de los espectros de ^1H RMN cuando las aminas se concentran a sequedad una vez terminado el proceso. En el trabajo de Wang y Zou, optan por aislarlas como clorhidratos. Sin embargo, esta solución no parece muy adecuada, puesto que después de llevarla a cabo se encuentra que, debido a su baja solubilidad, la filtración necesaria para eliminar el paladio utilizado como catalizador en la hidrogenación, provoca una pérdida muy importante del compuesto deseado. Por esta razón, las amino pirazolonas **7a,b** no se aíslan y se tratan directamente con exceso de sulfuro de carbono en medio básico.²⁵ El mecanismo para esta transformación se detalla en la Figura 9.

²⁵ H. Munch, J. S. Hansen, M. Pittelkow, J. B. Christensen, U. Boas *Tetrahedron Lett.* **2008**, 3117.

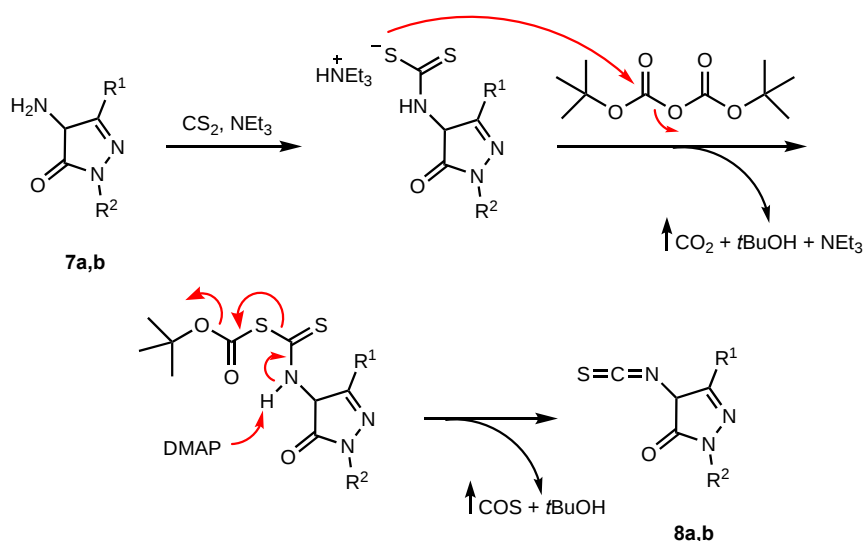


Figura 9. Posible mecanismo para la síntesis de isotiocanatos catalizado por una base.

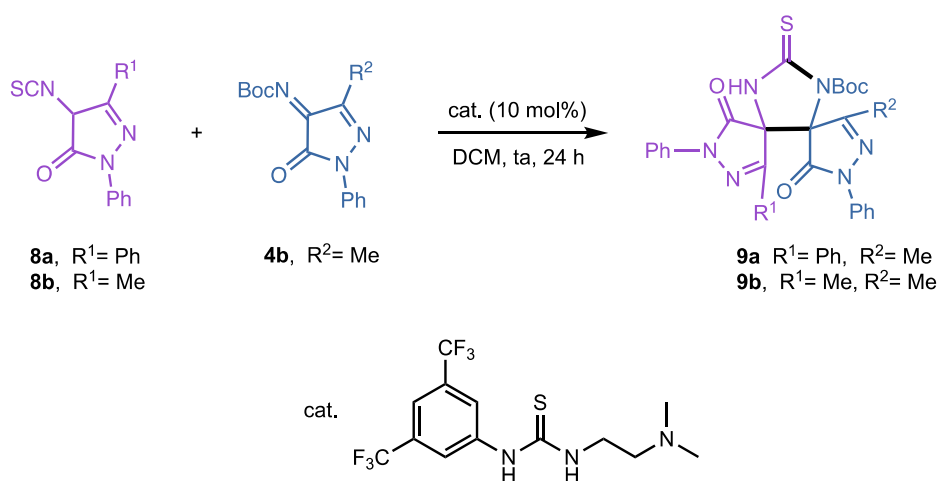
Inicialmente se forma un ditiocarbamato intermedio que se adiciona a dicarbonato de di-*tert*-butilo (Boc_2O), el cual presenta un gran carácter electrofílico. El aducto ditiocarbamato/carbonato mixto resultante es inestable y descompone rápidamente hacia las 4-isotiocianato pirazolonas deseadas, **8a,b**, COS y *tert*-butanol. La presencia de cantidades catalíticas de *N,N*-dimetil-4-amino piridina (DMAP) acelera este último paso de manera que tan sólo se requieren 30 minutos para completarse.

Es necesario purificar los isotiocanatos preparados mediante una columna cromatográfica de gel de sílice. Como eluyente se utiliza una mezcla acetato de etilo/hexano en proporción 1:15 y más adelante se polariza a 1:10. El isotiocianato **9a** se obtiene como sólido amarillento con un rendimiento moderado del 50%. En el caso del derivado de pirazolona fenil-metil sustituido el rendimiento es algo mejor, del 68%.

3. Adición estereoselectiva de 4-isotiocianato pirazolonas a *N*-Boc cetiminas derivadas de pirazol-4,5-dionas.

3.1. Preparación de racematos:

En este Trabajo de Fin de Grado se utiliza la técnica experimental de HPLC con columna de relleno quiral para llevar a cabo la determinación de los excesos enantioméricos. Para ello, primero se requiere la preparación de los productos de adición correspondientes en forma racémica, los cuales servirán después como patrones de referencia. Por esta razón se hacen reaccionar los dos isotiocianatos preparados, compuestos **8a** y **8b**, con la *N*-Boc cetimina **4b**, que es la que se va a utilizar en los ensayos posteriores. Como catalizador se utiliza una tiourea aquiral, Esquema 13.



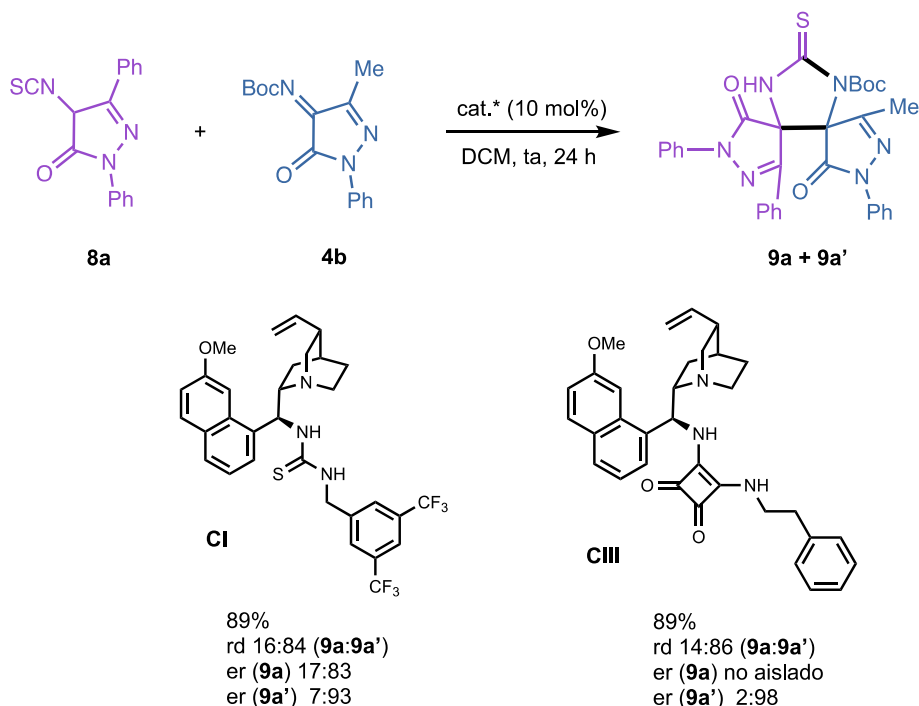
Esquema 13. Preparación de diespiroheterociclos racémicos.

3.2. Adición estereoselectiva de 4-isotiocianato-pirazolonas a *N*-Boc cetiminas derivadas de pirazol-4,5-dionas:

Este proyecto de trabajo está dirigido hacia el estudio de la adición estereoselectiva de 4-isotiocianato pirazolonas a *N*-Boc cetiminas derivadas de pirazol-4,5-dionas con el fin de preparar diespiroheterociclos, tal y como se recoge en los esquemas siguientes (Esquema 14 y 15). Las reacciones se llevan a cabo en diclorometano y a temperatura ambiente, en presencia de 10 mol% de catalizador. Se han utilizado una tiourea derivada de quinina **CI**, y dos escuaramidas derivadas también de quinina, catalizadores **CII** y **CIII**.

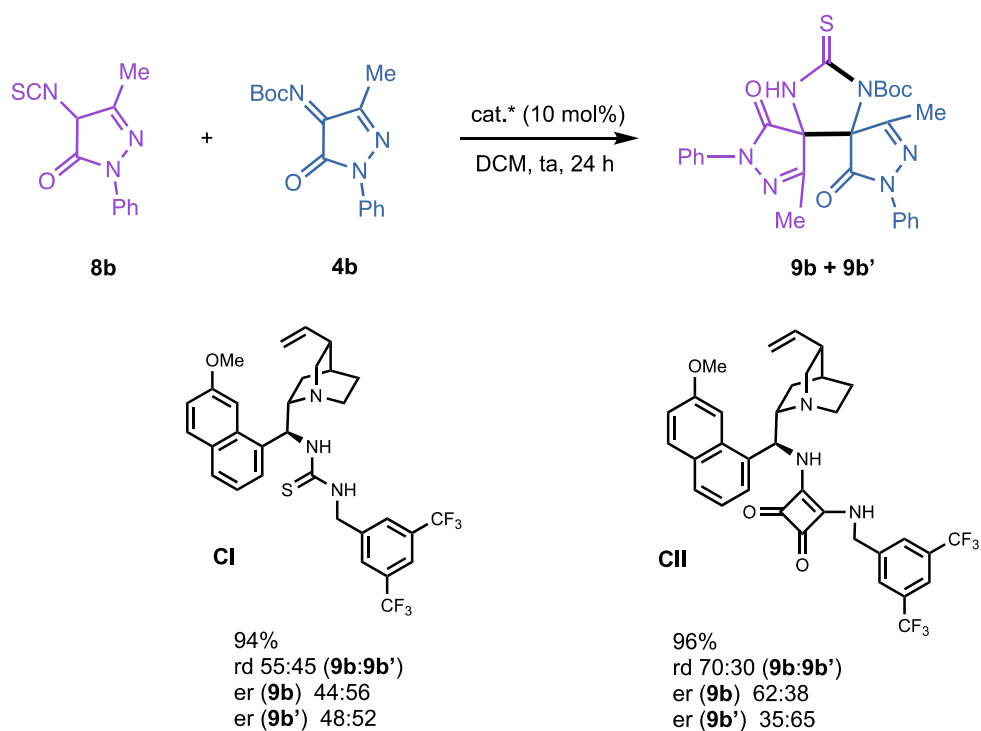
La reacción entre el isotiocianato **8a** y la cetimina **4b**, ambos en relación molar 1:1, proporciona el espirociclo como una mezcla de dos diastereoisómeros, **9a** y **9a'** (Esquema 14). Cuando se utiliza **CI** como catalizador se consigue un rendimiento excelente del 89%, siendo también del 89% en el caso de la escuaramida **CIII**. Los dos catalizadores empleados proporcionan una buena relación

diastereomérica, 16:84 y 14:86, respectivamente, la cual se determina por análisis del espectro de ^1H RMN de la masa de reacción. Además, la relación de enantiómeros es excelente para el segundo diastereoisómero (7:93) cuando se emplea la tiourea **CI**, y 2:98 si el catalizador es la escuaramida **CIII**. Los excesos enantioméricos se determinan mediante HPLC quiral. Se utiliza la columna Chiralcel OD, una mezcla de 2-propanol/hexano en proporción 10:90 como eluyente, una longitud de onda de 254 nm y un flujo de 0.5 mL/min para resolver **9a**, y una mezcla un poco más polar, 15:85 y 1 mL/min para el **9a'**.



Esquema 14. Resultados en la obtención de las diespiro pirazolonas **9a** y **9a'**.

También se obtiene una mezcla de dos diastereoisómeros, **9b** y **9b'**, cuando se lleva a cabo la reacción de la cetimina **4b** con el isotiocianato **8b**, tanto cuando se emplea **CI** o **CII** como catalizador (Esquema 15). Los rendimientos son excelentes en ambos casos, 94 y 96%, respectivamente, pero tanto la diastereo como la enantioselectividad son mucho peores que cuando el isotiocianato que se utiliza es el difenil sustituido, compuesto **8a**. En esta ocasión, la resolución de las mezclas de enantiómeros se realiza utilizando una columna Chiralcel AD-H, una mezcla de 2-propanol/hexano en proporción 5:95 como eluyente, 254 nm de longitud de onda y un flujo de 0.5 mL/min para resolver **9b**, y una mezcla de los mismos disolventes un poco más polar (15:85) con un flujo de 1 mL/min para el **9b'**. A la vista de estos resultados es clara la influencia que tiene la sustitución en la posición C5 del isotiocianato utilizado. Será necesario seguir estudiando la influencia de otros factores tales como disolvente, catalizador, temperatura, etc. en el resultado de la anulación [3+2].



Esquema 15. Resultados en la obtención de las diespiro pirazolonas **9b** y **9b'**.

En la Figura 10 se detalla un posible mecanismo para la reacción. Se comienza con el ataque nucleofílico del isotiocianato **8** a la cetimina **4**. Es posible que esta adición de Mannich esté favorecida por la doble activación ejercida por el organocatalizador a través de enlaces de hidrógeno establecidos simultáneamente con el nucleófilo y electrófilo (Figura 11). A continuación, la ciclación intramolecular conducirá a las diespiro[pirazolon-etilentiourea-pirazolonas] **9** finales.

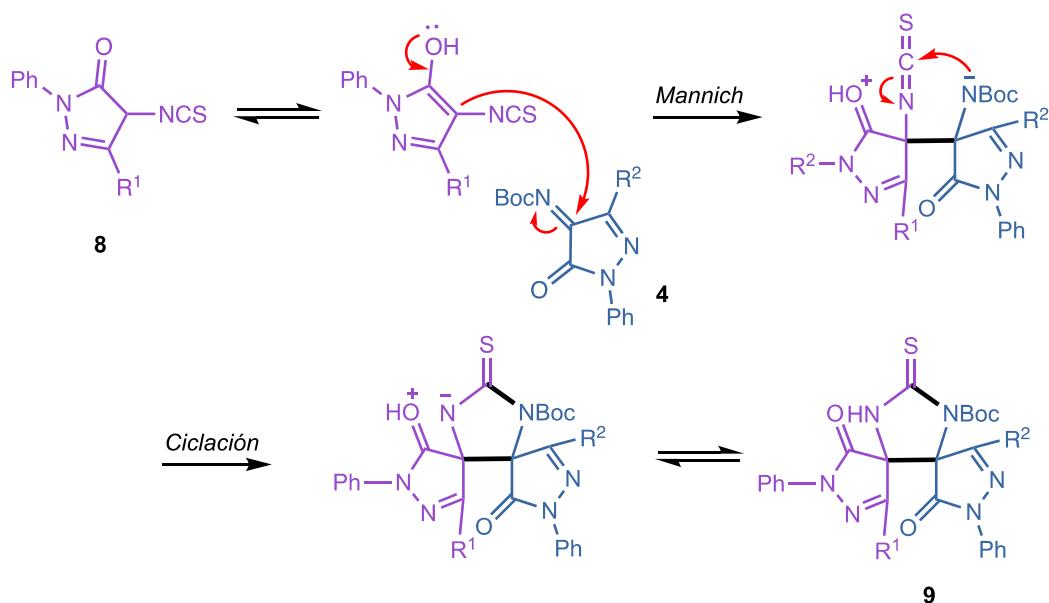


Figura 10. Posible mecanismo para la anulación [3+2].

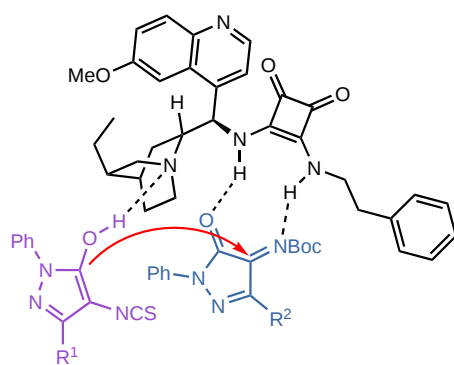


Figura 11. Propuesta de activación de la imina y del isotiocianato por parte del catalizador.

EXPERIMENTAL PROCEDURES AND CHARACTERIZATION OF COMPOUNDS

General remarks

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

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

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

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

Chiral HPLC analysis was performed on a Hewett-Packard 1090 Series II instrument equipped with a quaternary pump, using several chiral columns.

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

ESI HRMS for the characterization of new compounds were performed on a QSTAR Pulsar (AB/MDS Sciex) and are reported as mass-per-charge ratio m/z calculated and observed, MALDI-TOF on a Axima CFR+ (Shimadzu) or Bruker autoflex.

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

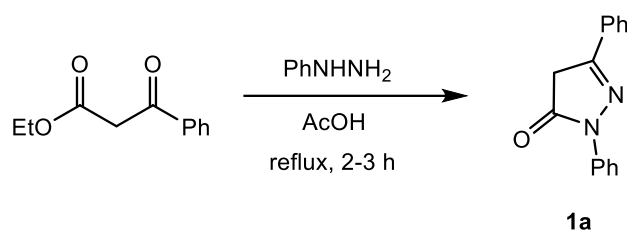
Anhydrous solvents used in reactions with N_2 have been treated previously on microwave activated molecular sieves 4Å.

Commercial products were purchased from Sigma-Aldrich or Acros.

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

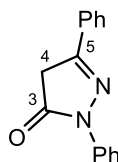
1.1. General procedure for the synthesis of pyrazolone 1a:

Glacial acetic acid (6 mL) is added to a solution of ethyl benzoylacetate (2.8 mL 16.29 mmol, 1.0 equiv) and phenylhydrazine (1.8 mL, 17.92 mmol, 1.1 equiv). The reaction mixture is stirred and refluxed for 2-3 hours. When the reaction is finished, the reaction is left to room temperature and cooled to 0°C. The yellow solid obtained is washed with ether (30 mL), filtered and concentrated under vacuum.



2,5-Diphenyl-2,4-dihydro-3*H*-pyrazol-3-one, **1a**:²⁶

The obtained compound is a yellow solid and is used in the next reaction without further purification (2.97 g, 77%).



Chemical Formula: C₁₅H₁₂N₂O

Exact Mass: 236,09

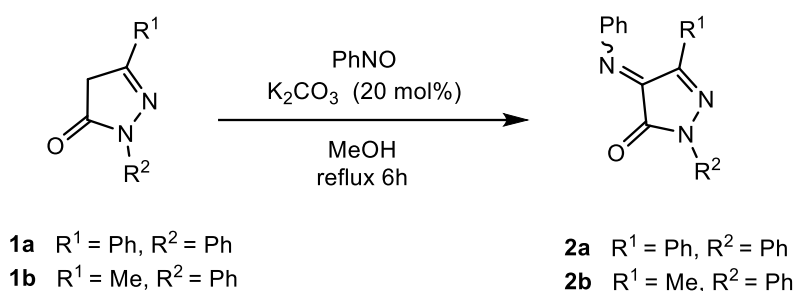
Molecular Weight: 236,27

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (d, *J*= 8.7 Hz, 2H, Har), 7.78 (m, 2H, Har), 7.46-7.43 (m, 4H, Har), 7.24-7.21 (t, *J*= 7.4 Hz, 1H, Har), 2.31 (s, 2H, CH₂).

²⁶ P. -F. Mao, L. -J. Zhou, A. -Q. Zheng, C. -B. Miao, H. -T. Yang *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3153.

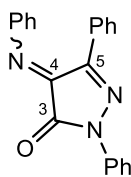
1.2. General procedure for the synthesis of pyrazolone derived phenyl ketimines, 2a,b:²¹

To a solution of 2,5 disubstituted 3*H*-pyrazol-3-one (6.35 mmol, 1.0 equiv) in methanol (10 mL) is added nitrosobenzene (6.35 mmol, 1.0 equiv) and potassium carbonate (1.27 mmol, 0.2 equiv). The reaction mixture is stirred and refluxed for 6 hours. When the reaction is finished, the solvent is removed from the reaction mixture by concentration under vacuum. A saturated solution of NaCl (20 mL) is added and the solid obtained is dissolved in ethyl acetate and extracted three times with water. The organic phase is dried with anhydrous magnesium sulphate, filtered, and concentrated under vacuum.



2,5-Diphenyl-4-(phenylimino)-2,4-dihydro-3*H*-pyrazol-3-one, 2a:

The compound is a wine red-solid and is used without further purification (1.98 g, 96%).



Chemical Formula: C₂₁H₁₅N₃O

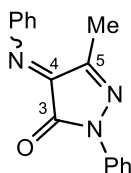
Exact Mass: 325,12

Molecular Weight: 325,37

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.30 (d, *J*=7.8 Hz, 2H, Har), 7.97 (d, *J*= 7.7, 2H, Har), 7.51-7.48 (m, 2H, Har), 7.47-7.43 (m, 5H, Har), 7.34-7.30 (m, 3H, Har), 7.24 (m, 1H, Har).

5-Methyl-2-phenyl-4-(phenylimino)-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one, 2b:

The obtained compound is a dark red oil and is used for following reaction without further purification (3.53 g, 86%).



Chemical Formula: C₁₆H₁₃N₃O

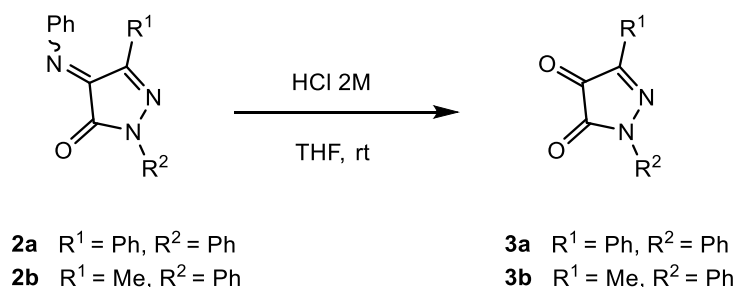
Exact Mass: 263,11

Molecular Weight: 263,30

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, Har), 7.45-7.41 (m, 3H, Har), 7.38 (t, *J* = 8.6 Hz, 3H, Har), 7.34-7.31 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, Har), 7.21 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, Har), 2.35 (s, 3H, CH₃).

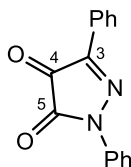
1.3. General procedure for the synthesis of 1H-pyrazole-4,5-diones, 3a,b:²¹

HCl 2M (15.2 mL) is added to a solution of corresponding 4-(phenylimino)-3H-pyrazol-3-one (6.09 mmol, 1.0 equiv) in THF (20.3 mL). The reaction mixture is left to stir at room temperature for 24 hours. When the reaction is completed, the mixture is diluted with water (15 mL) and extracted three times with dichloromethane. The organic phase is dried with anhydrous magnesium sulphate, filtered, and concentrated under vacuum.



1,3-Diphenyl-1H-pyrazole-4,5-dione, 3a:

The compound is a dark red solid that can be used in the next step without further purification (1.66 g, 85%).

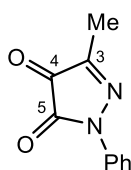


Chemical Formula: C₁₅H₁₀N₂O₂
Exact Mass: 250,07
Molecular Weight: 250,26

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.19 (d, *J*= 8.2 Hz, 2H, Har), 7.98 (d, *J*= 7.7 Hz, 2H, Har), 7.55-7.48 (m, 5H, Har), 7.32 (t, *J*= 7.4 Hz, 1H, Har).

3-Methyl-1-phenyl-1H-pyrazole-4,5-dione, 3b:

The compound was purified by chromatography flash using ethyl acetate/hexane 1:1 as solvent, yielding a red solid (1.51 g, 60%).

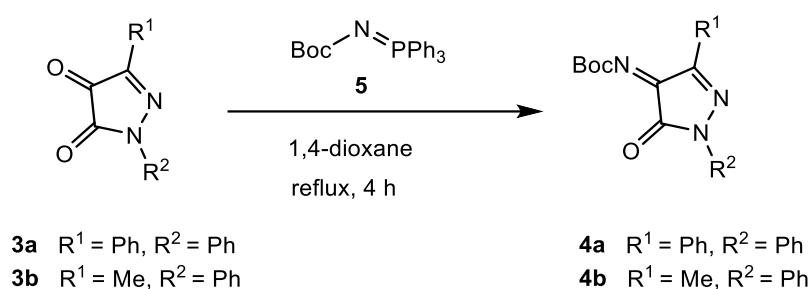


Chemical Formula: C₁₀H₈N₂O₂
Exact Mass: 188,06
Molecular Weight: 188,19

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.87 (d, *J*=7.7 Hz, 2H, Har), 7.46 (t, *J*= 8.0 Hz, 2H, Har), 7.30-7.26 (m, 1H, Har), 2.23 (s, 3H, CH₃).

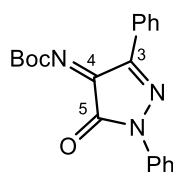
1.4. General procedure for the synthesis of pyrazoledione derived *N*-Boc Ketimines, 4a,b:²¹

In a 100 mL round bottom flask a solution of 1H-pyrazole-4,5-dione (6.62 mmol, 1.0 equiv) in dry 1,4-dioxane (33.1 mL) is prepared. To this solution, iminophosphorane **5** (2.75 g, 1.1 equiv) is added at room temperature. The reaction mixture is refluxed for 4 hours. When the reaction is completed, the solvent is removed under pressure. The reaction crude is purified by flash chromatographic column (using ethyl acetate/hexane 1:10 as solvent) to give the corresponding *N*-Boc ketimine.



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

The compound is purified by flash chromatography using ethyl acetate/hexane 1:10 as solvent, yielding a red solid (1.16 g, 50%).

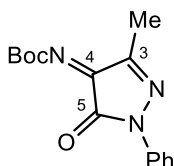


Chemical Formula: C₂₀H₁₉N₃O₃
Exact Mass: 349,14
Molecular Weight: 349,39

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.22 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H, Har), 7.95 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, Har), 7.51-7.45 (m, 5H, Har), 7.28 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H, Har), 1.68 (s, 9H, C (CH₃)₃).

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

The compound is purified by flash chromatography using ethyl acetate/hexane 1:5 as solvent, yielding a red solid (0.95 g, 39%).



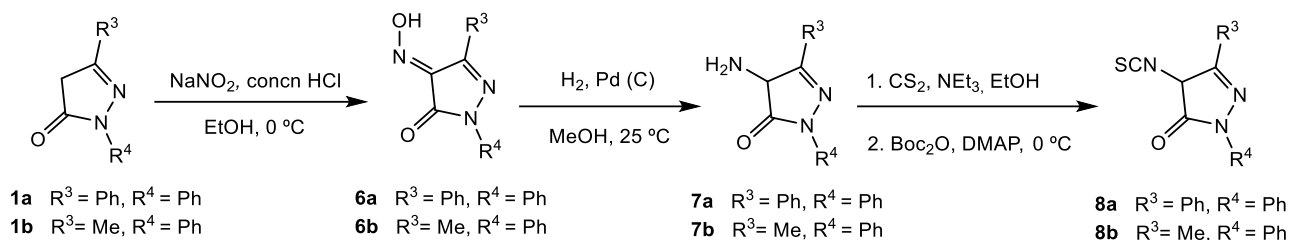
Chemical Formula: C₁₅H₁₇N₃O₃

Exact Mass: 287,13

Molecular Weight: 287,32

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.84 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, Har), 7.44-7.41 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, Har), 7.27-7.22 (m, 1H, Har), 2.30 (s, 3H, CH₃), 1.65 (s, 9H, C(CH₃)₃).

2. General procedure for the synthesis of 4- isothiocyanate pyrazolone derivatives:



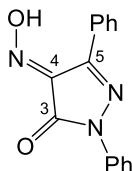
Step 1: To a round bottom flask equipped with a magnetic stir bar is charged with pyrazolone **1a,b** (6.0 mmol, 1.0 equiv) and EtOH (20 mL). After cooling to 0°C, concentrated HCl aqueous (0.3 mL, 9.0 mmol, 1.5 equiv) is added dropwise. A solution of NaNO₂ (0.622 g, 9.0 mmol, 1.5 equiv) in 2 mL of water is added slowly to the previous solution. The reaction mixture is stirred at 0°C for 24 hours. A little water is added to promote the precipitation and then, the compound is filtrated and washed with water (15 mL). The solid product is dried under vacuum to obtain the 4-hydroxyimino pyrazolone as an orange solid (**6a,b**).

Step 2: In a 100 ml round bottom flask equipped with a magnetic stir, a solution of 4-hydroxyimino pyrazolone **6a,b** (1.5 mmol, 1.0 equiv) and EtOH (30 mL) is prepared. After the addition of (10 % Pd/C), the reaction mixture is exchanged with H₂ and stirred till the completed consumption of the starting material.

Step 3. To the previous solution CS₂ is added (15 mmol, 10 equiv) and NEt₃ (2.25 mmol, 1.5 equiv), under N₂ atmosphere. The reaction mixture is stirred for 45 minutes at room temperature and then cooled to 0°C. Then a solution of Boc₂O (1.35 mmol, 0.9 equiv) in 1.0 ml EtOH is added slowly. Five minutes later, DMAP (10 % mol) is added to accelerate the process. The reaction mixture is kept in the ice bath for 5 minutes, and then stirred for another 45 minutes at room temperature. After, the reaction mixture is quenched with 10 % HCl aqueous (4 mL), and then extracted with dichloromethane. The layer organic is dried over anhydrous magnesium sulphate, filtered, and concentrated under vacuum.

4-Hidroxymino-2,5-diphenyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one, 6a:²⁷

The compound is an orange solid that can be used in the next step without further purification (2.34 g, 99%)



Chemical Formula: C₁₅H₁₁N₃O₂

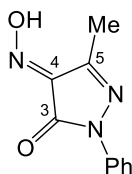
Exact Mass: 265,09

Molecular Weight: 265,27

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.21-8.19 (m, 2H, Har), 7.99-7.98 (m, 2H, Har), 7.52-7.47 (m, 5H, Har), 7.33-7.30 (m, 1H, Har).

4-Hidroxymino-5-methyl-2-phenyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one, 6b:²⁷

The compound is purified by flash chromatography using ethyl acetate/hexane 1:15 as solvent, yielding a orange solid (1.15 g, 94%).



Chemical Formula: C₁₀H₉N₃O₂

Exact Mass: 203,07

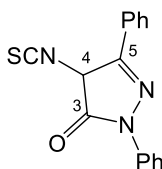
Molecular Weight: 203,20

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.87 (d, J= 8.2 Hz 2H, Har), 7.47-7.42 (m, 2H, Har), 7.29-7.26 (m, 1H, Har), 2.37 (s, 3H, CH₃).

²⁷ Trabajo Fin de Grado Irene Padrones. Valladolid 2019.

4-Isothiocyanato-2,5-diphenyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one, 8a:²³

The obtained compound is purified by flash chromatography column on silica-gel using ethyl acetate/hexane 1:15 as solvent, yielding a light orange solid (0.22 g, 50%).



Chemical Formula: C₁₆H₁₁N₃OS

Exact Mass: 293,06

Molecular Weight: 293,34

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.79-7.77 (m, 3H, Har), 7.53-7.43 (m, 5H, Har), 7.32 (t, J =9.6 Hz, 2H, Har).

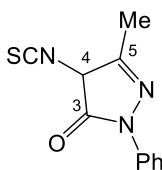
¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 144.9 (HO-C=), 138.2 (SCN) 129.5 (C=N), 129.4 (6CHar), 127.1 (2CHar), 126.7 (CHar), 122.0 (CHar).

IR ν 2136 (SCN), 2128 (SCN), 1720, 1604, 1502, 1490, 1410, 1355, 1253, 1134 cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF) m/z : calcd for C₁₆H₁₁N₃OS [M+H]⁺, 294.0678. Found 294.0702.

4-Isothiocyanato-5-methyl-2-phenyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one, 8b:²³

The obtained compound is purified by flash chromatography column on silica-gel using ethyl acetate/hexane 1:15 as solvent, yielding a light orange solid (0.34 g, 68%).



Chemical Formula: C₁₁H₉N₃OS

Exact Mass: 231,05

Molecular Weight: 231,27

¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 7.67 (d, J = 8.7 Hz, 2H, Har), 7.48-7.45 (m, 2H, Har), 7.30-7.27 (m, 1H, Har), 2.21 (s, 3H, CH₃)

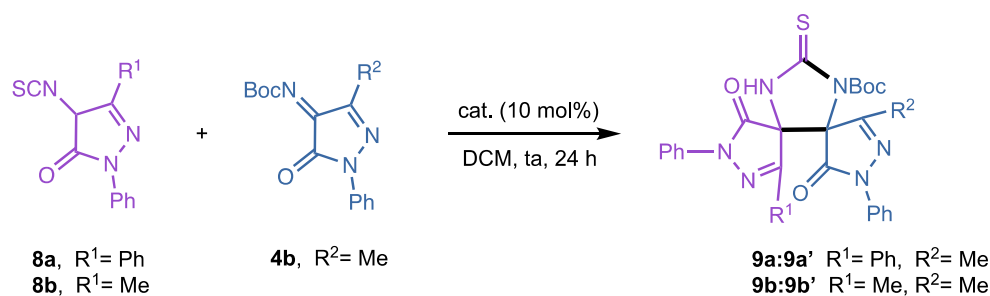
¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 144.7 (HO-C=), 137.8 (SCN), 129.8 (C=N), 129.5 (CHar), 129.4 (CHar), 126.6 (CHar), 121.1 (2CHar), 11.8 (CH₃).

IR ν 2137 (SCN), 2077 (SCN), 1766, 1728, 1628, 1593, 1301, 1248, 1141 cm⁻¹.

HRMS (ESI-TOF) m/z : calcd for C₁₁H₉N₃OS [M-H]⁻, 230.0394. Found 230.0387.

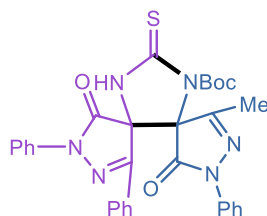
3. Stereoselective addition of 4-isothiocyanato pyrazolones to pyrazoledione derived *N*-Boc ketimines.

In a 5 mL vial the 4-isothiocyanato pyrazolone **8** (0.10 mmol, 1.0 equiv) is solved in dry dichloromethane (1 mL). Then the *N*-Boc ketimine pyrazoledione **4b** (0.11 mmol, 1.1 equiv) and 0.01 mmol (10 mol%) of catalyst are added. The reaction is stirred at room temperature for 24 hours. After this time, the mixture is purified by column chromatography using ethyl acetate/hexane 1:15 as solvent. In this form, the diastereomers **9a(b)** and **9a'(b')** are separated.



tert-Butyl-10-methyl-4,7-dioxo-1,3,8-triphenyl-12-thioxo-2,3,8,9,11,13-hezaazadispiro [4.0.4⁶.3⁵]trideca-1,9-diene-11-carboxylate, 9a and 9a'.

The overall yield was 89%, 36.2 mg. Mp (**9a**)= 93-95°C. Mp (**9a'**)= 80-82°C.



Chemical Formula: C₃₁H₂₈N₆O₄S
Exact Mass: 580,19
Molecular Weight: 580,66

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ of diastereomer (**9a**): 7.86-7.82 (m, 4H, Har), 7.51-7.49 (m, 2H, Har), 7.45-7.39 (m, 4H, Har), 7.31-7.29 (m, 1H, Har) 7.25-7.22 (t, *J*=8.0 Hz, 3H, Har), 7.13-7.10 (m, 1H, Har), 2.31 (s, 3H, CH₃), 1.38 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C-RMN (126 MHz, CDCl₃): δ of diastereomer (**9a**): 180.9 (CS), 167.3 (OCN), 165.6 (OCN), 155.8 (OCN, Boc), 154.4 (CN), 152.5 (CN), 136.7 (Car), 136.6 (Car), 131.4 (2CHar), 131.0 (Car), 129.2 (2CHar), 128.7 (2CHar), 128.6 (2CHar), 127.9 (2CHar), 126.5 (CHar), 125.6 (CHar), 119.1 (2CHar), 118.4 (CHar), 87.0 (C(CH₃)₃), 71.0 (Cspiro), 61.6 (Cspiro), 27.7 ((CH₃)₃), 15.8 (CH₃).

HPLC (Chiralcel OD, i-PrOH/hexano 10:90, λ= 254 nm, 0.5 mL/min): t_R (minor)= 24.429 min, t_R (major)= 31.333 min, er 17:83.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ of diastereomer (**9a'**): 7.72-7.70 (m, 4H, Har), 7.66-7.64 (m, 2H, Har), 7.56-7.51 (m, 3H, Har), 7.38-7.32 (m, 4H, Har), 7.23-7.17 (m, 2H, Har), 1.64 (s, 3H, CH₃), 1.32 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C-RMN (126 MHz, CDCl₃): δ of diastereomer (**9a'**): 182.1 (CS), 167.6 (OCN), 164.5 (OCN), 155.9 (OCN, Boc), 151.7 (CN), 147.0 (CN), 137.1 (Car), 136.4 (Car), 131.3 (CHar), 130.3 (Car), 129.0 (6CHar), 128.1 (2CHar), 126.4 (CHar), 125.8 (CHar), 119.7 (2CHar), 118.7 (2CHar), 86.8 (C(CH₃)₃), 75.7 (Cspiro), 70.8 (Cspiro), 27.7 ((CH₃)₃), 15.0 (CH₃).

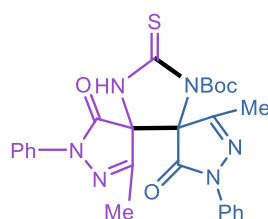
HPLC (Chiralcel OD, i-PrOH/hexano 15:85, λ = 254 nm, 1.0 mL/min): tR (minor)= 26.805 min, tR (major)= 31.383 min, er 2:98.

IR ν 3266 (N-H), 1755 (NC=O), 1753 (NC=O), 1596, 1491, 1448, 1304, 1262, 1999, 1145, 1120, 1081, 755, 687, 639 cm^{-1} .

HRMS (ESI-TOF) m/z: calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 603.1785. Found 603.1767.

tert-Butyl-1,10-dimethyl-4,7-dioxo-3,8-diphenyl-12-thioxo-2,3,8,9,11,13-hezaazadispiro [4.0.4^{6.3}5]trideca-1,9-diene-11-carboxylate, 9b and 9b'.

The overall yield was 96%, 99.6 mg. Mp (**9b**)= 151-153°C. Mp (**9b'**)= 179-181°C.



Chemical Formula: $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$
Exact Mass: 518,17
Molecular Weight: 518,59

¹H-RMN (500 MHz, CDCl_3): δ of diastereomer (**9b**): 7.76 (d, J = 7.7 Hz, 2H, Har), 7.69 (d, J = 7.7 Hz, 2H, Har), 7.36 (t, J = 8.0 Hz, 4H, Har), 7.21-7.16 (m, 2H, Har), 2.47 (s, 3H, CH_3), 2.43 (s, 3H, CH_3), 1.39 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$).

¹³C-RMN (126 MHz, CDCl_3): δ of diastereomer (**9b**): 179.9 (CS), 164.7 (OCN), 158.6 (OCN), 157.4 (OCN, Boc), 147.2 (2CN), 137.2 (Car), 136.7 (Car), 129.0 (CHar), 128.9 (CHar), 128.8 (2CHar), 126.3 (CHar), 125.8 (CHar), 119.2 (2CHar), 118.8 (2CHar), 87.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 76.4 (Cspiro), 71.3 (Cspiro), 27.8 ($(\text{CH}_3)_3$), 16.0 (CH_3), 15.8 (CH_3).

HPLC (Chiralcel AD-H; i-PrOH/hexano 5:95, λ = 254 nm; 0.5 mL/min): tR (major)= 39.463 min, tR (minor)= 43.753 min, er 62:38.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ of diastereomer (**9b'**): 7.70-7.67 (m, 4H, Har), 7.38-7.31 (t, *J*= 16.9 Hz, 4H, Har), 7.21-7.16 (dt, *J*= 14.8 Hz, 6.8 Hz, 2H, Har), 2.33 (s, 3H, CH₃), 2.31 (s, 3H, CH₃), 1.36 (s, 9H, C(CH₃)₃).

¹³C-RMN (126 MHz, CDCl₃): δ of diastereomer (**9b'**): 181.7 (CS), 166.4 (OCN), 164.3 (OCN), 154.7 (OCN, Boc), 152.0 (CN), 147.2 (CN), 137.0 (Car), 136.5 (Car), 129.0 (4CH), 126.1 (CH), 125.8 (CH), 119.2 (2CH), 118.7 (2CH), 86.9 (C(CH₃)₃), 74.8 (Cspiro), 70.4 (Cspiro), 27.7 ((CH₃)₃), 15.9 (CH₃), 15.7 (CH₃).

HPLC (Chiralcel AD-H; i-PrOH/hexano 15:85, λ= 254 nm, 1 mL/min): t_R (minor)= 14.639 min, t_R (major)= 28.797 min, er 35:65.

IR ν 3268 (N-H), 1728.6 (NC=O), 1600 (C=N), 1499, 1364, 1257, 1144, 1119, 755, 686, 648 cm⁻¹.

CONCLUSIONES

Del Trabajo de Fin de Grado recogido en esta memoria se pueden extraer las siguientes conclusiones:

- El protocolo de síntesis descrito en la bibliografía para obtener *N*-Boc cetiminas derivadas de 1*H*-pirazol-4,5-dionas, compuestos **4a,b**, ha proporcionado rendimientos moderados que varían según sea la sustitución en la posición C3. Se ha observado que los resultados son mejores cuando en la posición C3 del anillo de pirazolona está presente un sustituyente fenilo en lugar de metilo.
- Se han preparado dos 4-isotiocianato pirazolonas diferentemente sustituidas, compuestos **8a,b**. Para ello se ha partido de las pirazolonas adecuadamente sustituidas, las cuales se han transformado en oximas con unos rendimientos excelentes. Seguidamente, estas se han reducido a aminas y, a través de un proceso one-pot, se han obtenido los isotiocianatos con unos rendimientos moderados. Esto se debe posiblemente a la formación del ácido Rubazoico como subproducto, lo cual es una consecuencia directa de la inestabilidad de las aminas resultantes del proceso de hidrogenación.
- Se han preparado satisfactoriamente los heterociclos diespiránicos proyectados mediante una secuencia que implica una reacción de Mannich entre 4-isotiocianato pirazolonas y *N*-Boc cetiminas derivadas de pirazol-4,5-dionas, seguida de una ciclación asimétrica [3+2], mediante catálisis con escuaramidas y tioureas derivadas de quinina. Los rendimientos son muy buenos en los dos casos y la cromatografía en columna de silica-gel ha permitido separar adecuadamente los dos diastereoisómeros formados.
- Además, estos primeros ensayos que se han hecho ponen de manifiesto que la presencia de un grupo fenilo en la posición C5 del isotiocianato es indispensable para mejorar tanto la diastereoselectividad del proceso como la relación enantiomérica. Por otro lado, parece más adecuado el uso del organocatalizador **CIII**, una escuaramida derivada de quinina con un resto fenetilo presente en su estructura. Sin embargo, será necesario seguir trabajando en este proceso para encontrar las condiciones y catalizadores más adecuados.

BIBLIOGRAFÍA

1. (a) P. T. Anastas, T. C. Williamson. *Green Chemistry: Frontiers in Benign Chemical Syntheses and Processes*, Oxford University Press: Oxford, U.K., 1998. (b) P. T. Anastas, J. C. Warner. *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press: New York, 1998.
2. Reviews recientes: (a) M. R. Volla, I. Atodiresei, M. Rueping *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2390. (b) P. Chauhan, U. Kaya, D. Enders *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 888. (c) J. Liu, L. Wang *Synthesis* **2017**, *49*, 960.
3. <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2021/press-release/>
4. Reviews generales: (a) S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffmann, B. List *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5471. (b) A. Dondoni, A. Massi *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4638. (c) P. Melchiorre *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9748. (d) M. C. Holland, R. Gilmour *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 3862.
5. M. J. Ajitha, K. -W. Huang *Synthesis* **2016**, *48*, 3449.
6. D. Parmar, E. Sugiono, S. Raja, M. Rueping *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 9047.
7. S. Dong, X. Feng, X. Liu *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 8525.
8. P. Chauhan, S. Mahajan, U. Kaya, D. Hack, D. Enders *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 253. (b) B. -L. Zhao, J. -H. Li, D. -M. Du *Chem. Rec.* **2017**, *17*, 994.
9. O. V. Serdyuk, C. M. Heckel, S. B. Tsogoeva *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 7051. (b) X. Fanga, C. -J. Wang *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 1185.
10. J. M. Andrés, R. Manzano, R. Pedrosa *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5116.
11. (a) R. Manzano, J. M. Andrés, M. D. Muruzábal, R. Pedrosa *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5417. (b) R. Manzano, J. M. Andrés, M. D. Muruzábal, R. Pedrosa *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 3364. (c) R. Manzano, J. M. Andrés, R. Álvarez, M. D. Muruzábal, A. Rodríguez de Lera, R. Pedrosa *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 5931.
12. (a) P. Rodríguez-Ferrer, M. Sanz-Novo, A. Maestro, J. M. Andrés, R. Pedrosa *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 3645. (b) M. Rodríguez-Rodríguez, A. Maestro, J. M. Andrés, R. Pedrosa *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 2744. (c) R. Pedrosa, J. M. Andrés, D. P. Ávila, M. Ceballos, R. Pindado *Green Chem.* **2015**, *17*, 2217. (d) J. M. Andrés, A. Maestro, M. Valle, R. Pedrosa *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 5546. (e) J. M. Andrés, A. Maestro, M. Valle, I. Valencia, R. Pedrosa *ACS Omega* **2018**, *3*, 16591. (f) J. M. Andrés, M. González, A. Maestro, D. Naharro, R. Pedrosa *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2683.

13. (a) P. K. Mykhailiuk *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 1670. (b) T. -F. Wang, S. R. Kosuru, S. -C. Yu, Y. -C. Chang, H. -Y. Lai, Y. -L. Chang, K. -H. Wu, S. Dingad, H. -Y. Chen *RSC Adv.* **2020**, *10*, 40690. (c) M. J. Naim, O. Alam, F. Nawaz, M. J. Alam, P. Alam *J. Pharm. Bioallied Sci.* **2016**, *8*, 2. (d) S. Fustero, M. Sánchez-Roselló, P. Barrio, A. Simón-Fuentes *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6984.
14. (a) S. R. Mandha, S. Siliveri, M. Alla, V. R. Bommena, M. R.; Bommineni, B. Balasubramanian *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 5272. (b) "Dipyron". Martindale: The Complete Drug Reference, ed. A. Brayfield, Pharmaceutical Press, 2014. (c) G. Varvounis *Adv. Heterocycl. Chem.* **2009**, *98*, 143. (d) W. Ji Yuan, T. Yasuhara, T. Shingo, K. Muraoka, T. Agari, M. Kameda, T. Uozumi, N. Tajiri, T. Morimoto, M. Jing, T. Baba, F. Wang, H. Leung, T. Matsui, Y. Miyoshi, I. Date *BMC Neurosci.* **2008**, *9*, 75. (e) H. Yoshida, H. Yanai, Y. Namiki, K. Fukatsu-Sasaki, N. Furutani, N. Tada *CNS Drug Rev.* **2006**, *12*, 9. (f) T. Watanabe, K. Tanaka, K. Watanabe, Y. Takamatsu, A. Tobe *Yakugaku Zasshi* **2004**, *124*, 99.
15. (a) N. S. Stock, A. C. -Y. Chen, Y. M. Bravo, J. D. Jacintho, Y. Truong, US 20180079745A1, 2018. (b) Y. Zhang, S. Wu, S. Wang, K. Fang, G. Dong, N. Liu, Z. Miao, J. Yao, J. Li, W. Zhang, C. Sheng, W. Wang *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2030. (c) B. Han, S. Xu, P. Wang, CN Patent CN104610148, 2015. (d) P. S. Silaychev, V. O. Filimonov, A. N. Maslivets, R. R. Makhmudov, Patent, RU2577528, 2014. (e) M. S. Chande, P. A. Barve, V. Suryanarayan *J. Heterocycl. Chem.* **2007**, *44*, 49.
16. C. -K. Tang, Z. -Y. Zhou, A. -B. Xia, L. Bai, J. Liu, D. -Q. Xu, Z. -Y. Xu *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5840.
17. (a) M. Gil-Ordóñez, A. Maestro, J. M. Andrés *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 6890. (b) M. Gil-Ordóñez, A. Maestro, P. Ortega, P. G. Jambrina, J. M. Andrés *Org. Chem. Front.* **2022**, *9*, 420.
18. W. Wang, S. Wei, X. Bao, S. Nawaz, J. Qu, B. Wang *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 1145.
19. W. Wang, X. Bao, S. Wei, S. Nawaz, J. Qu, B. Wang *Chem. Commun.* **2021**, 57, 363.
20. X. Bao, S. Wei, X. Qian, J. Qu, B. Wang, L. Zou, G. Ge *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3394.
21. P. Chauhan, S. Mahajan, U. Kaya, A. Peuronen, K. Rissanen, D. Enders *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 7050.
22. C. D. G. da Silva, R. Katla, B. F. dos Santos, J. M. C. Tavares Junior, T. B. Albuquerque, V. L. Kupfer, A. W. Rinaldi, N. L. C. Domingues *Synthesis* **2019**, *51*, 4014.
23. X. Bao, S. Wei, X. Qian, J. Qu, B. Wang, L. Zou, G. Ge *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3394.
24. M. L. Tong, L. T. Leusch, K. Holzschneider, S. F. Kirsch *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 6008.
25. H. Munch, J. S. Hansen, M. Pittelkow, J. B. Christensen, U. Boas *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3117.

26. P. -F. Mao, L. -J. Zhou, A. -Q. Zheng, C. -B. Miao, H. -T. Yang *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3153.
27. Trabajo Fin de Grado Irene Padrones. Valladolid 2019.

ÍNDICE DE FIGURAS

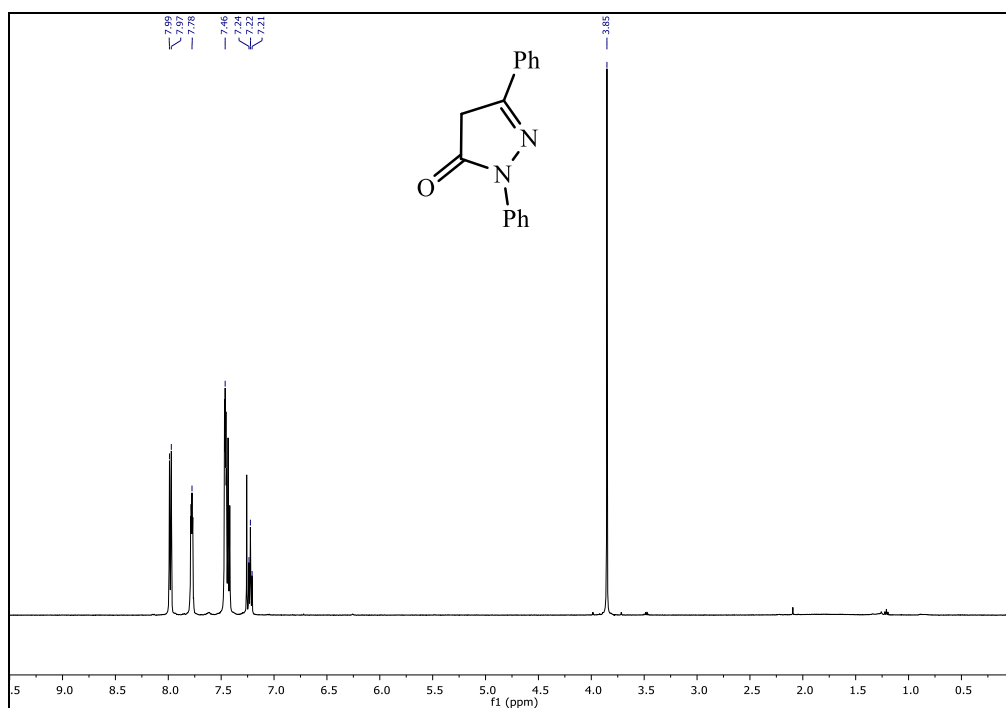
Figura 1. Ejemplos de organocatalizadores quirales.	2
Figura 2. Espiro-pirazolonas biológicamente activas con un estereocentro en la posición C4.	4
Figura 3. Mecanismo de formación de la pirazolona 1a	10
Figura 4. Mecanismo de la reacción de oxiaminación con nitrosobenceno.	11
Figura 5. Mecanismo de reacción aza-Wittig.....	13
Figura 6. Preparación del iminofosforano 5	13
Figura 7. Mecanismo de formación de las oximas 6a,b	15
Figura 8. Mecanismo que explica la formación de Ácido Rubazoico.....	16
Figura 9. Posible mecanismo para la síntesis de isotiocianatos catalizada por una base.	17
Figura 10. Posible mecanismo para la anulación [3+2].	20
Figura 11. Propuesta de activación de la imina y del isotiocianato por parte del catalizador.....	21

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1. Síntesis de 4-O-espiropirazonas quirales catalizada por una escuaramida bifuncional	4
Esquema 2. Anulación [3+2] asimétrica entre pirazol-4,5-dionas y enales catalizada por carbenos N-heterocíclicos.	5
Esquema 3. 4-N-espiropirazonas sintetizadas a partir de 4-isotiocianato pirazonas	5
Esquema 4. Ciclación asimétrica [3+2] de 4-isotiocianato pirazonas y <i>N</i> -Boc cetiminas derivadas de isatina.....	6
Esquema 5. Preparación de <i>N</i> -Boc cetiminas derivadas de pirazol-4,5-dionas.	9
Esquema 6. Preparación de la pirazona 1a	10
Esquema 7. Preparación de las <i>N</i> -fenil cetiminas 2a,b	11
Esquema 8. Preparación de las pirazoldionas 3a,b	12
Esquema 9. Preparación de las <i>N</i> -Boc cetiminas 4a,b	12
Esquema 10. Esquema general para la síntesis de 4-isotiocianato pirazonas.....	14
Esquema 11. Síntesis de oximas derivadas de pirazona.	14
Esquema 12. Síntesis de las 4-amino pirazonas 7a,b y transformación en los isotiocianatos correspondientes 8a,b	15
Esquema 13. Preparación de diespiroheterociclos racémicos.....	18
Esquema 14. Resultados en la obtención de las diespiro pirazonas 9a y 9a'	19
Esquema 15. Resultados en la obtención de las diespiro pirazonas 9b y 9b'	20

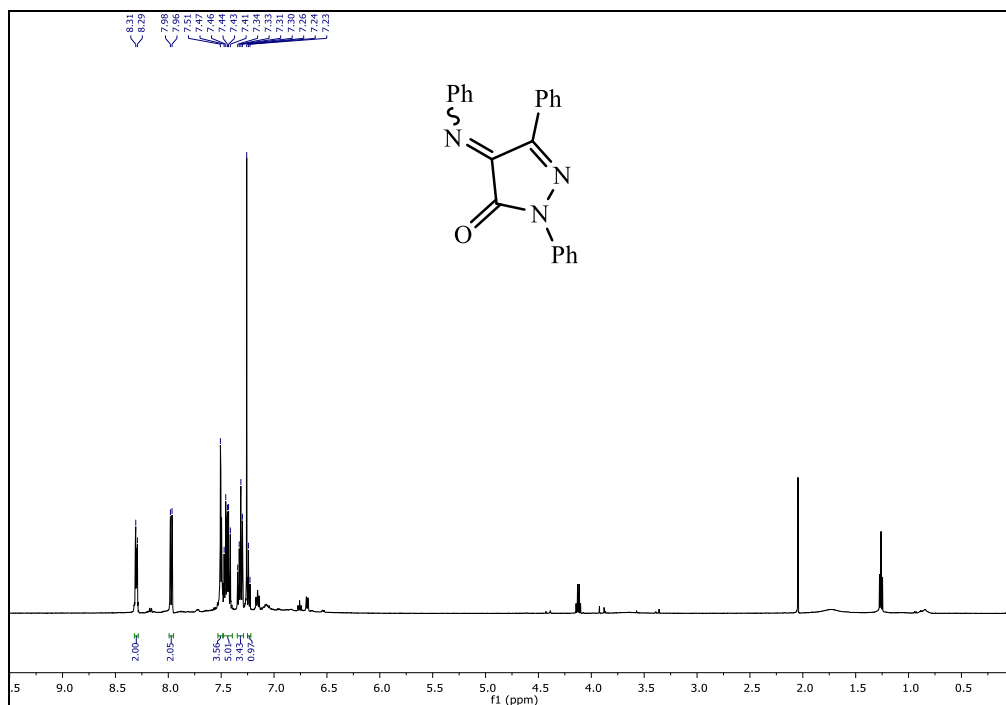
ANEXO

2,5-Diphenyl-3H-pyrazol-3-ona, 1a



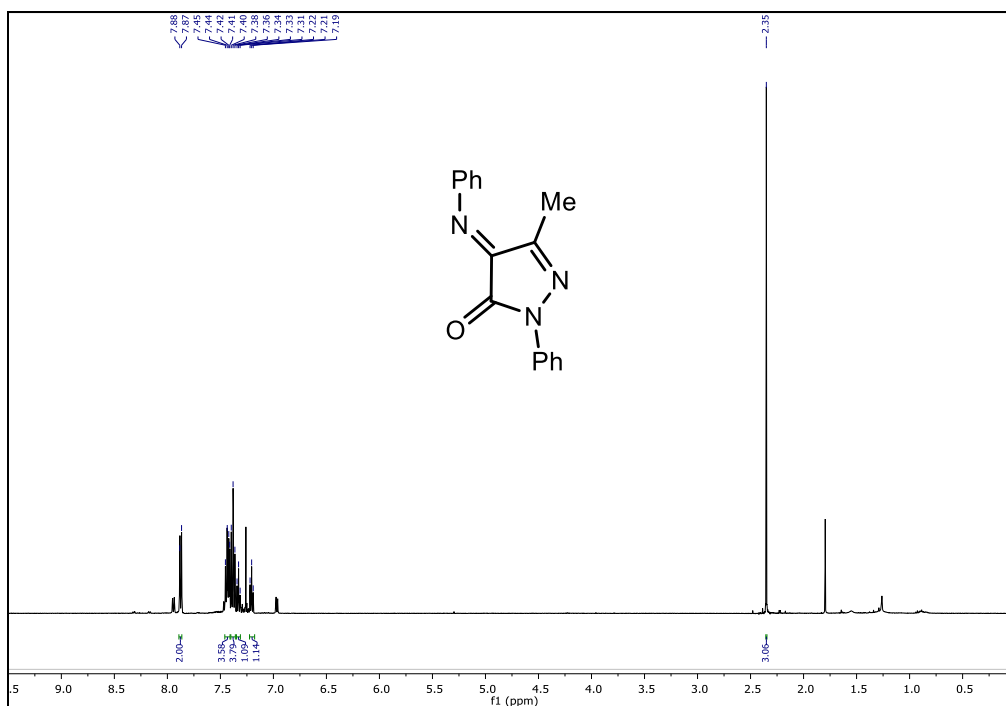
Espectro ¹H RMN

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



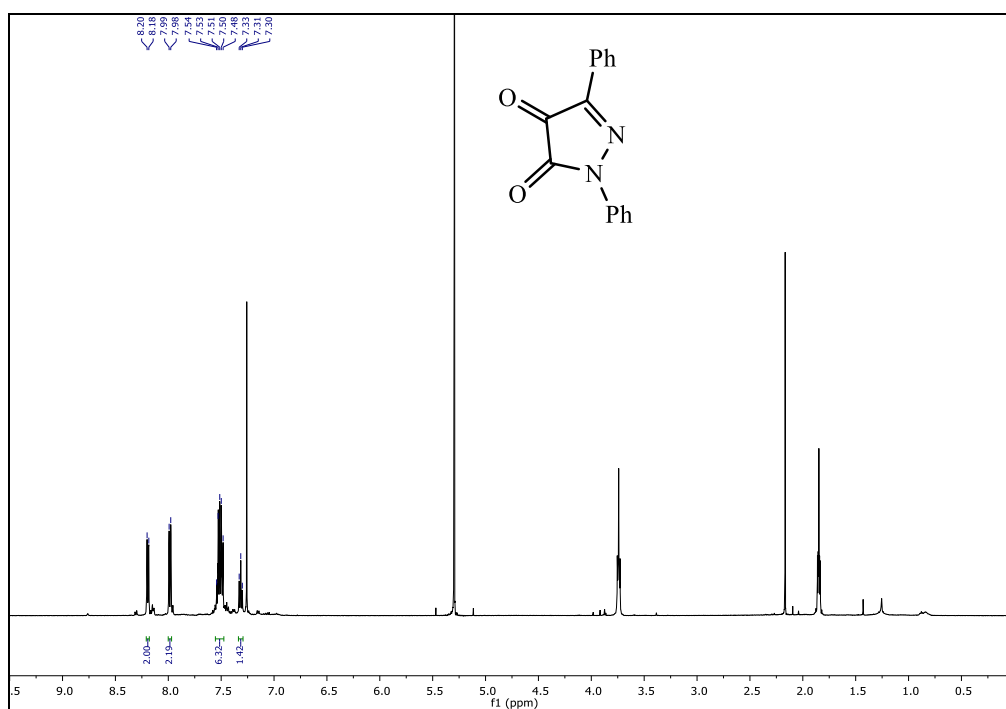
Espectro ¹H RMN

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



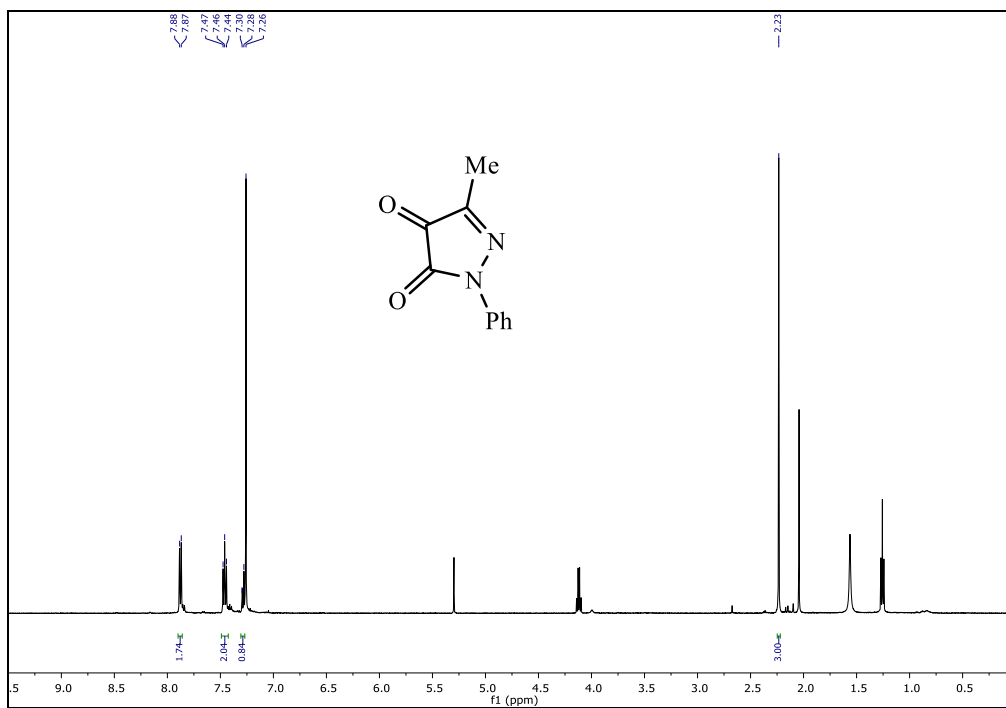
Espectro ^1H RMN

1,3-Diphenyl-1*H*-pyrazole-4,5-dione, 3a



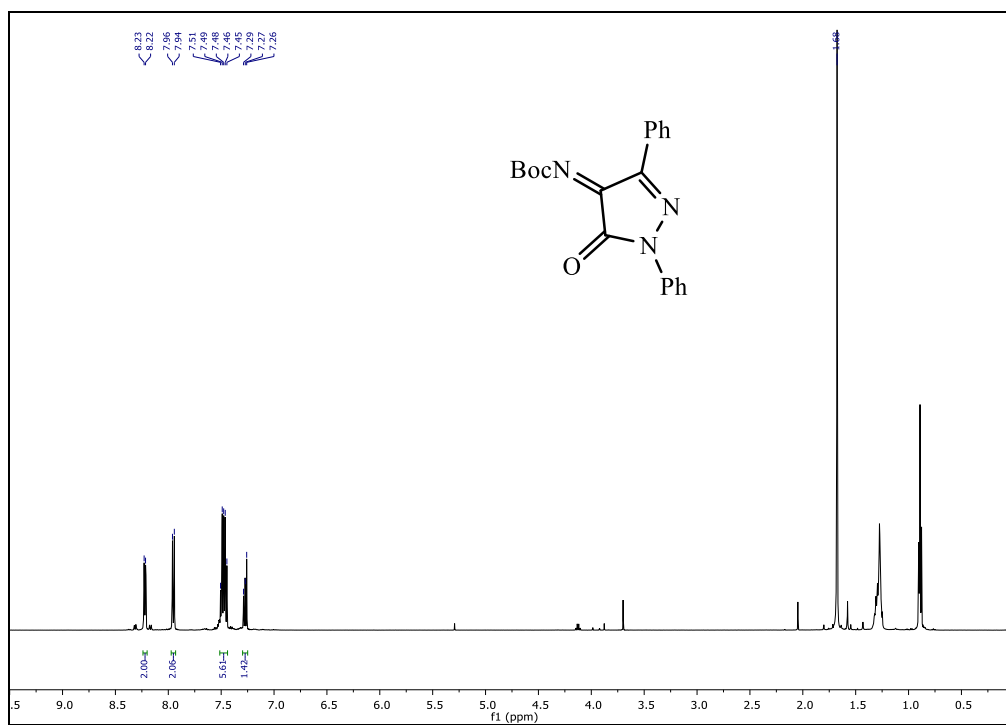
Espectro ^1H RMN

3-Methyl-1-phenyl-1H-pyrazole-4,5-dione, 3b



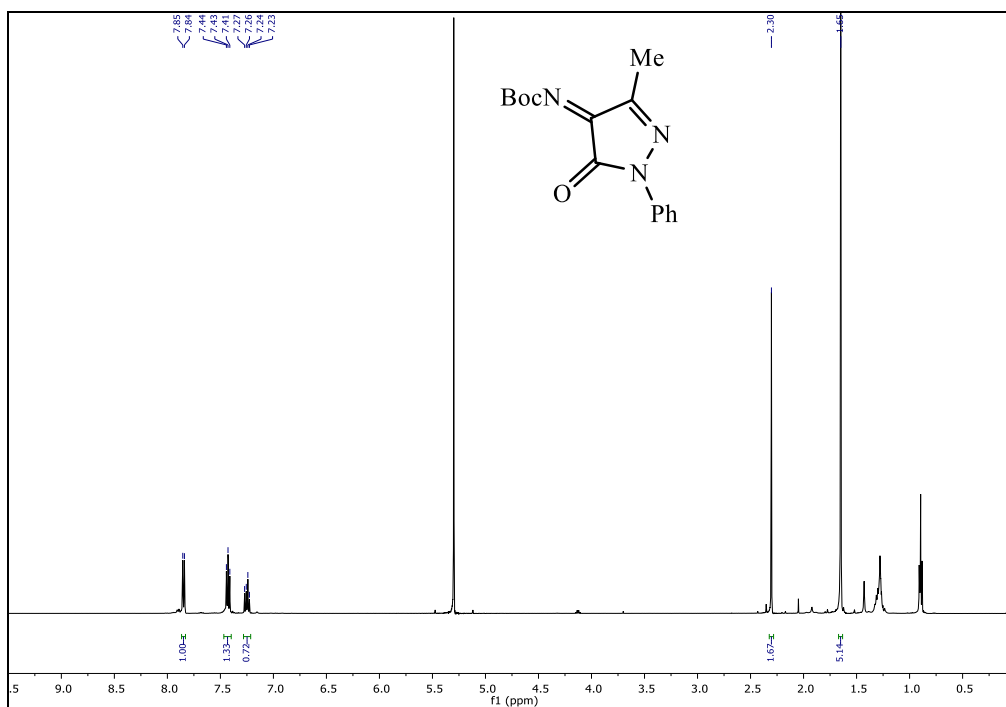
Espectro ¹H RMN

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



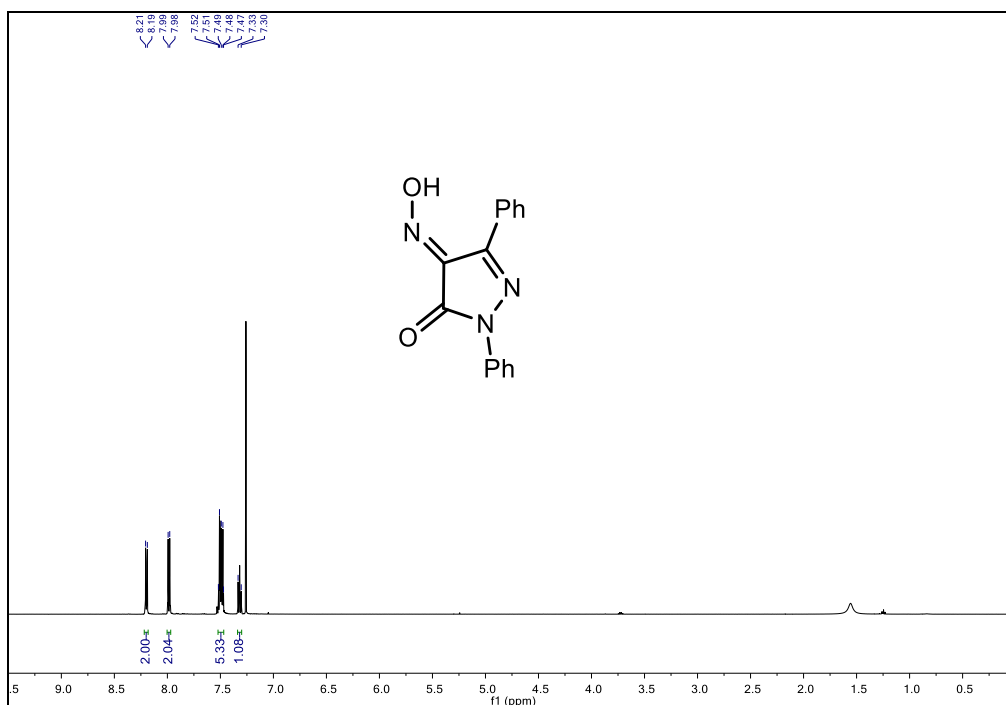
Espectro ¹H RMN

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



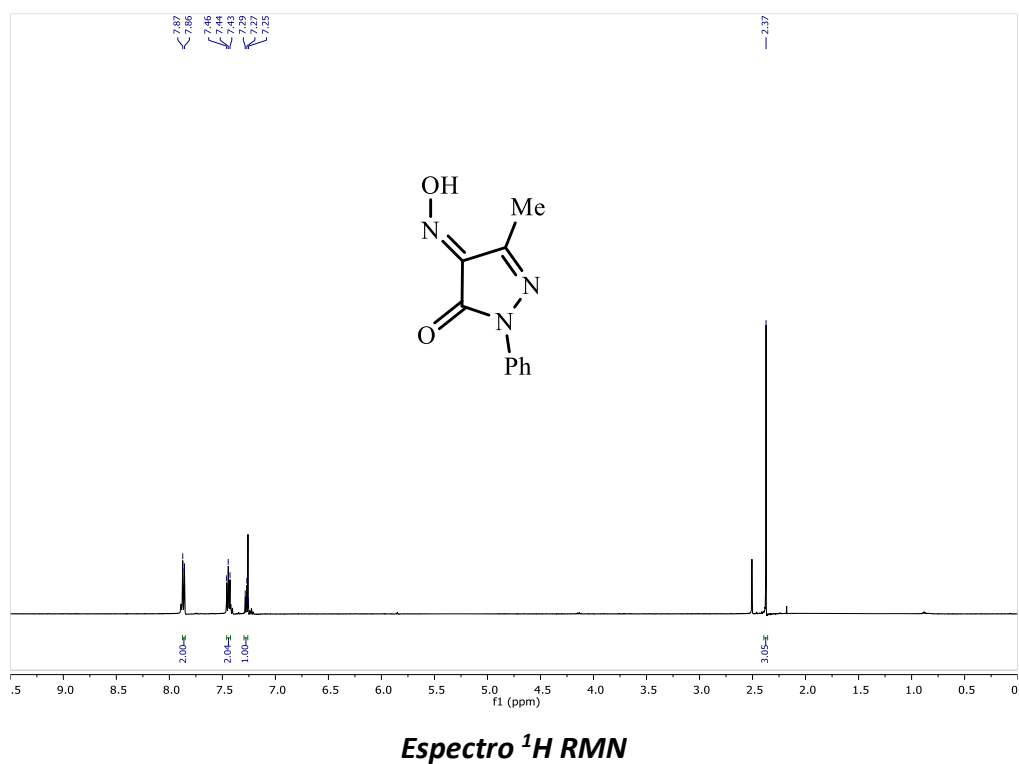
***Espectro* ¹H RMN**

4-Hidroxymino-2,5-diphenyl-2,4-dihydro-3*H*-pyrazol-3-one, 6a:

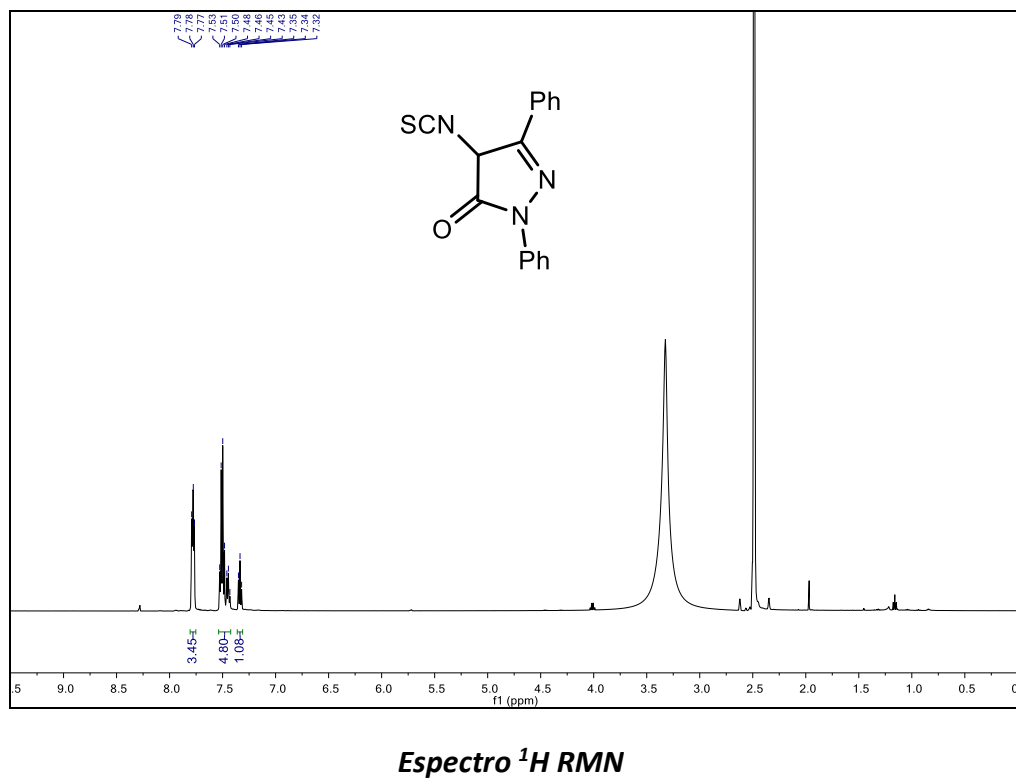


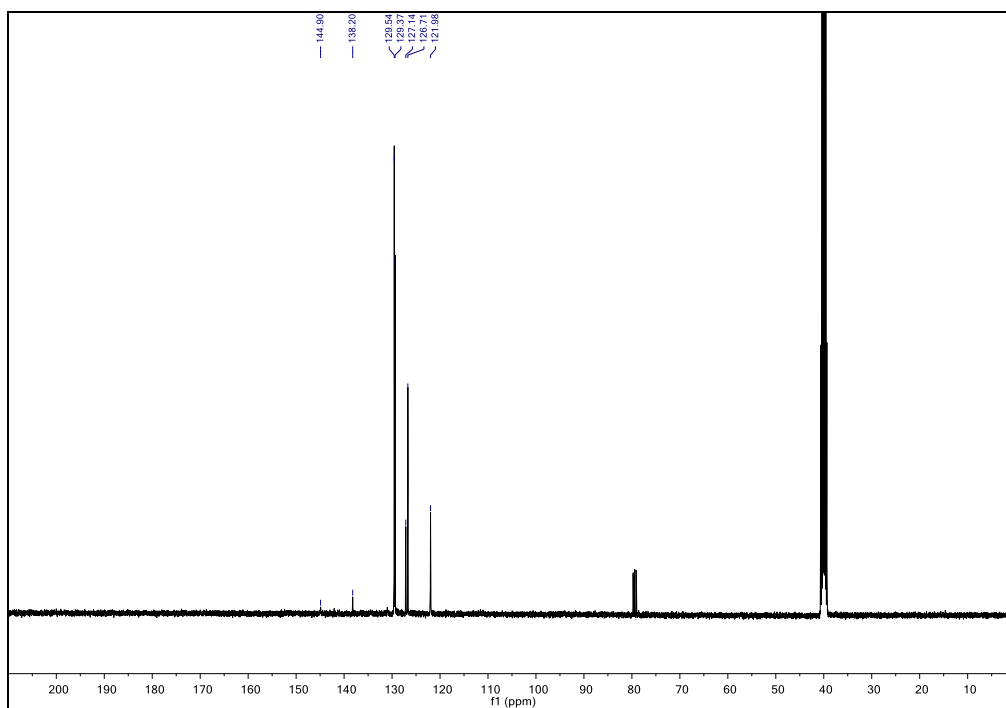
***Espectro* ¹H RMN**

4-Hidroxymino-5-methyl-2-phenyl-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-one, 6b:



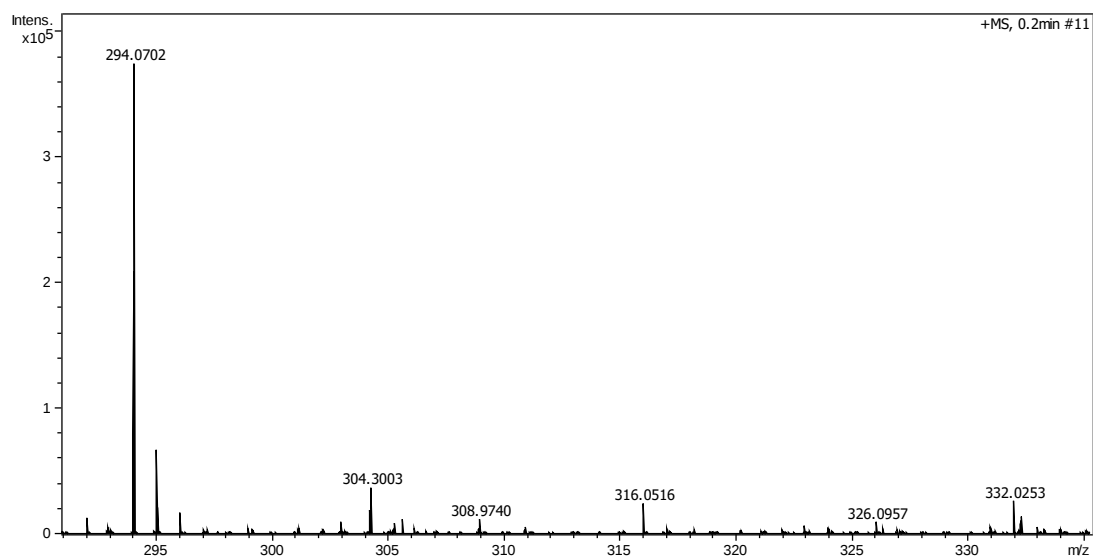
4-Isothiocyanato-2,5-diphenyl-2,4-dihidro-3H-pirazol-3-one, 8a:



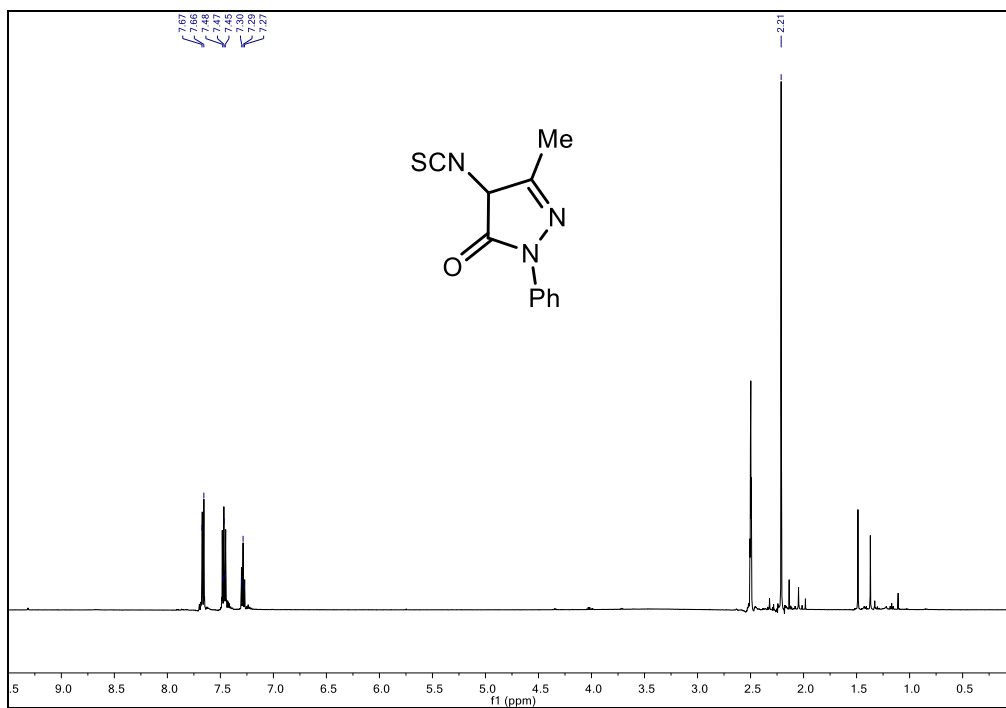


Espectro ^{13}C RMN

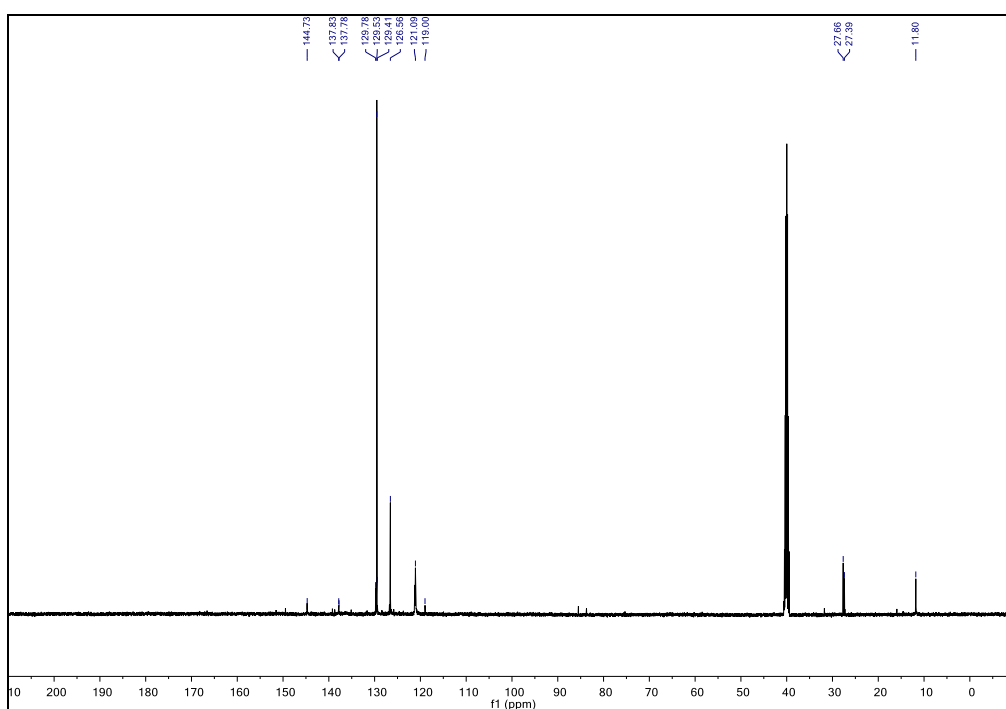
***ESI-TOF, ID
Modo positivo***



4-Isothiocyanato-5-methyl-2-phenyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one, 8b:

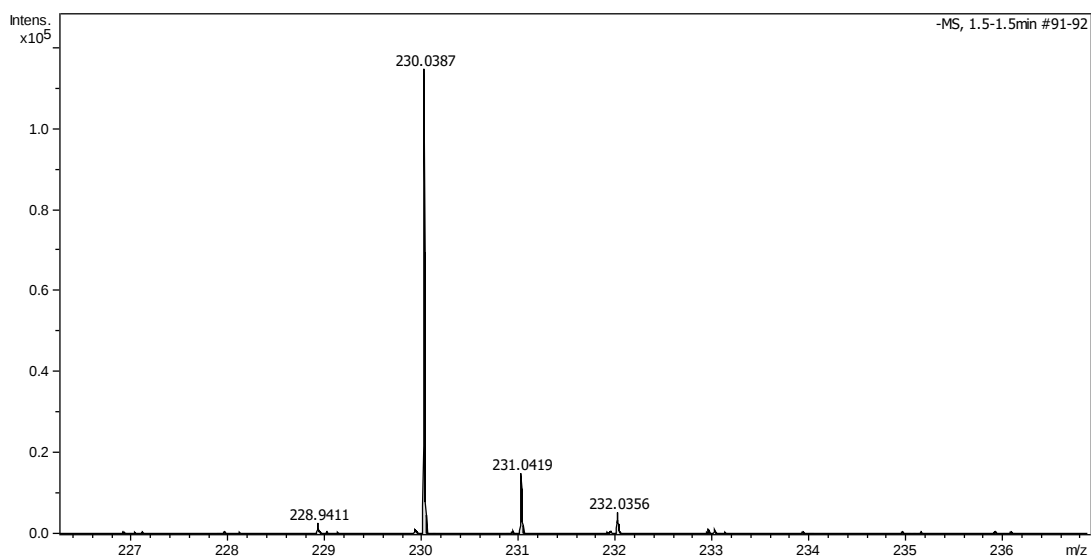


Espectro ¹H RMN



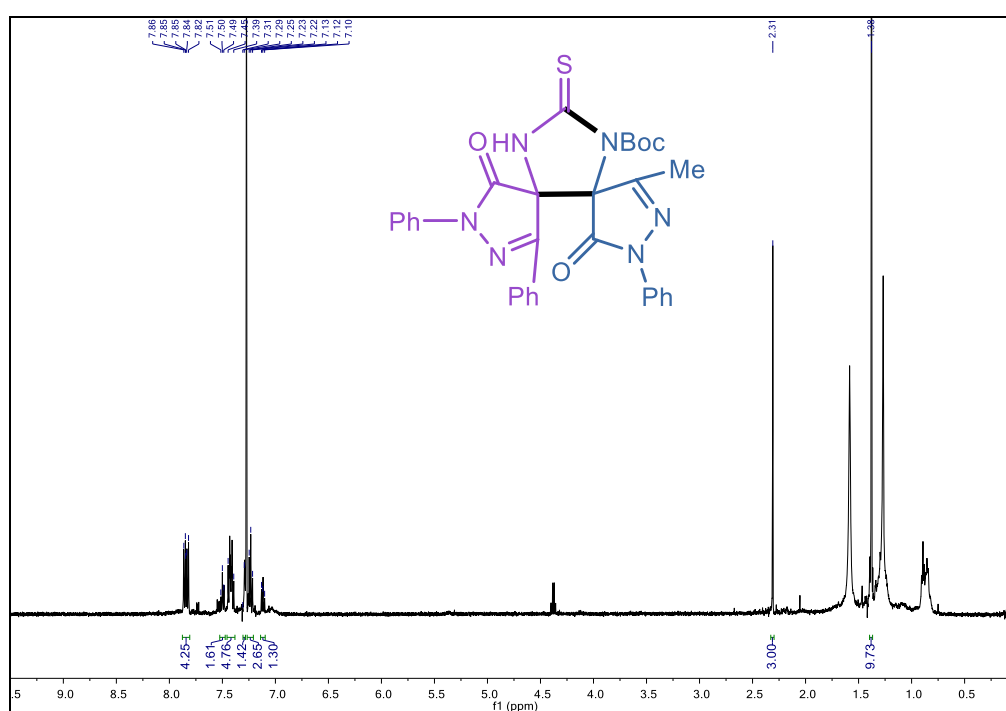
Espectro ¹³C RMN

ESI-TOF, ID
Modo negativo

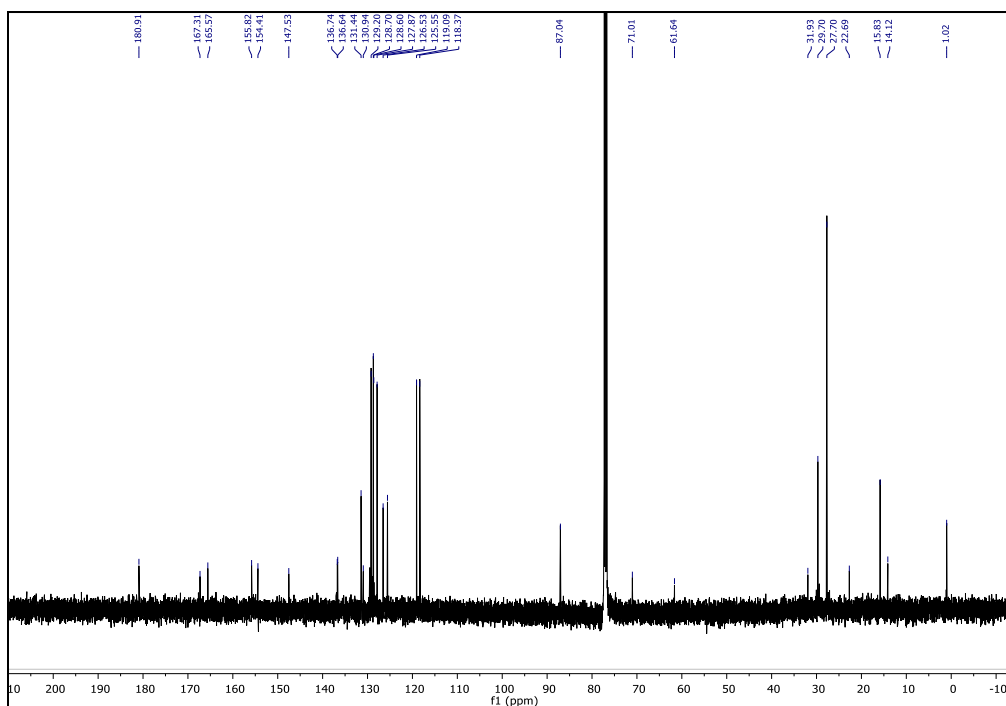


Meas. m/z	m/z	err [ppm]	mSigma	Ion Formula
230.0387	230.0394	0.2	7.5	C ₂₆ H ₂₆ N ₆ O ₄ S

tert-Butyl-10-methyl-4,7-dioxo-1,3,8-triphenyl-12-thioxo-2,3,8,9,11,13-hezaazadispiro [4.0.4^{6.3}5]trideca-1,9-diene-11-carboxylate (9a):

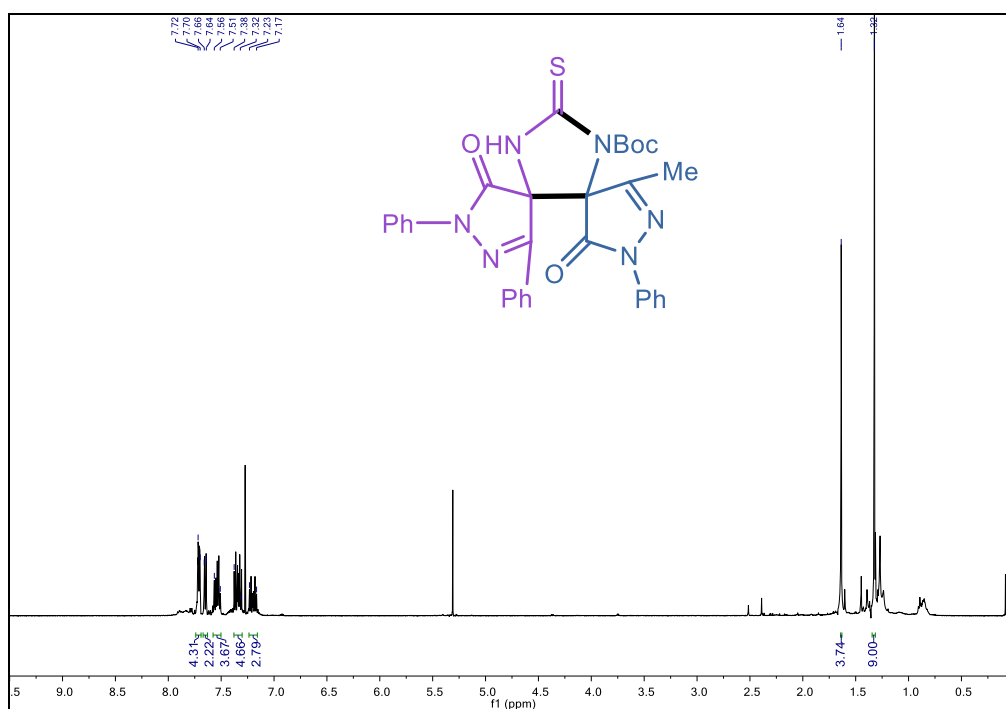


Espectro ¹H RMN

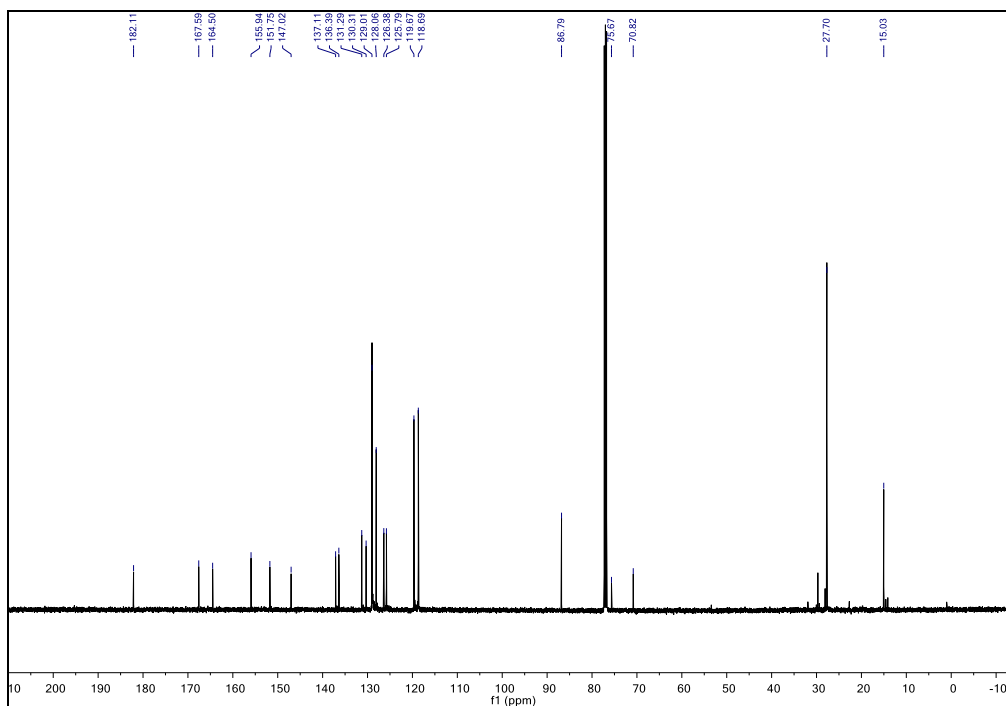


Espectro ^{13}C RMN

***tert*-Butyl-10-methyl-4,7-dioxo-1,3,8-triphenyl-12-thioxo-2,3,8,9,11,13-hezaazadispiro [4.0.4⁶.3⁵]trideca-1,9-diene-11-carboxylate (9a'):**

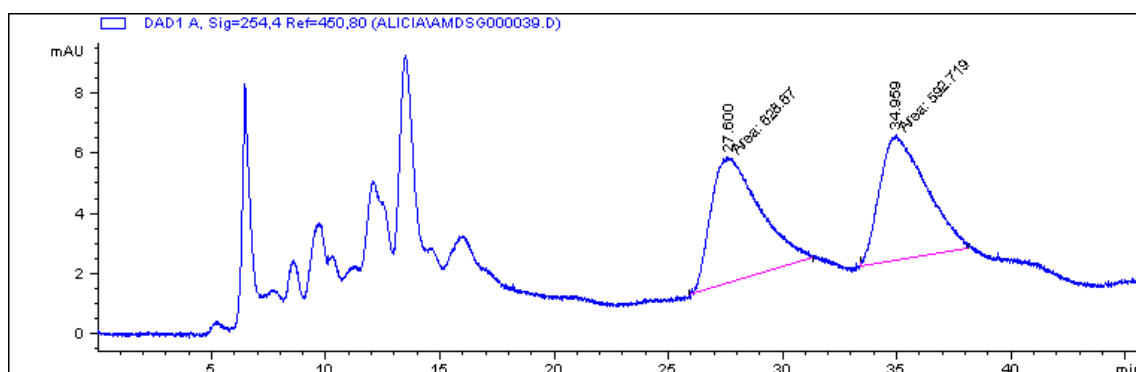


Espectro ^1H RMN



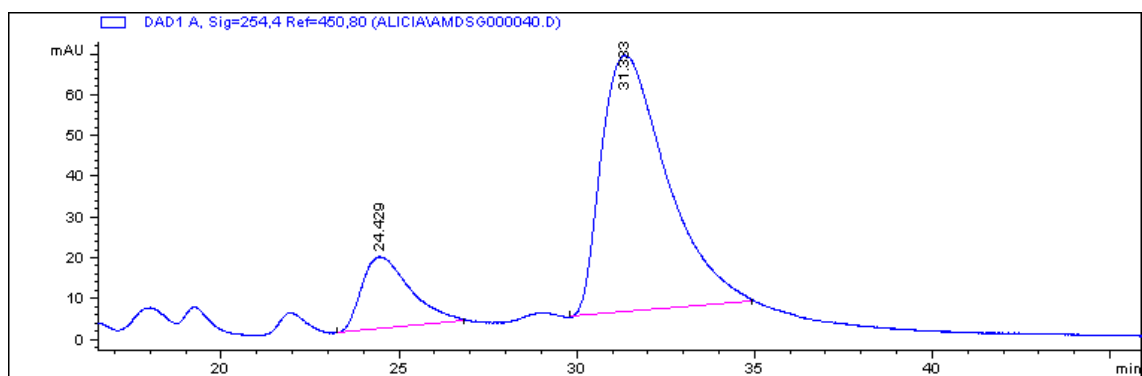
Espectro ^{13}C RMN

9a racémico



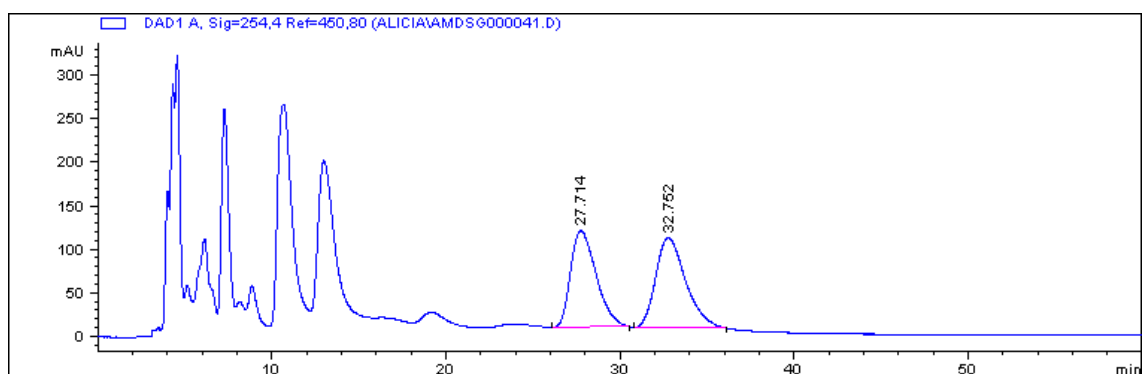
Peak number	tR	Area	Area%	Symmetry
1	27,600	628,7	51,472	0,355
2	34,959	529,7	48,528	0,561

9a quiral er 17:83



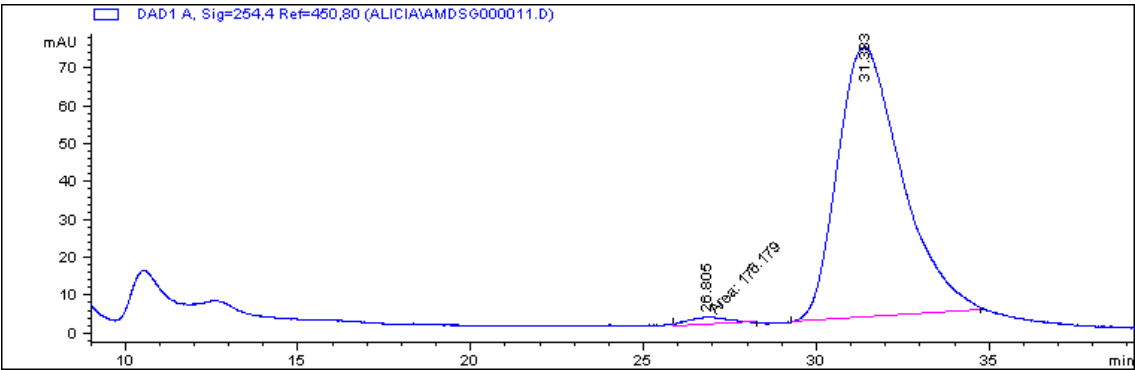
Peak number	tR	Area	Area%	Symmetry
1	24,429	1677,6	17,114	0,567
2	31,333	8152,2	82,886	0,538

9a' racémico



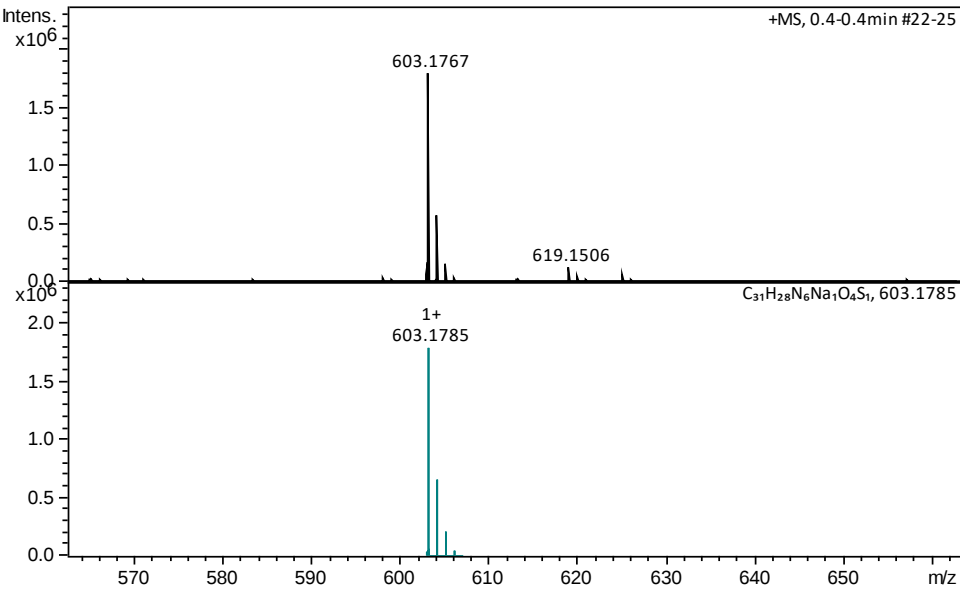
Peak number	tR	Area	Area%	Symmetry
1	27,714	11452,9	47,767	0,653
2	32,752	12523,5	52,233	0,717

9a' quiral er 2:98



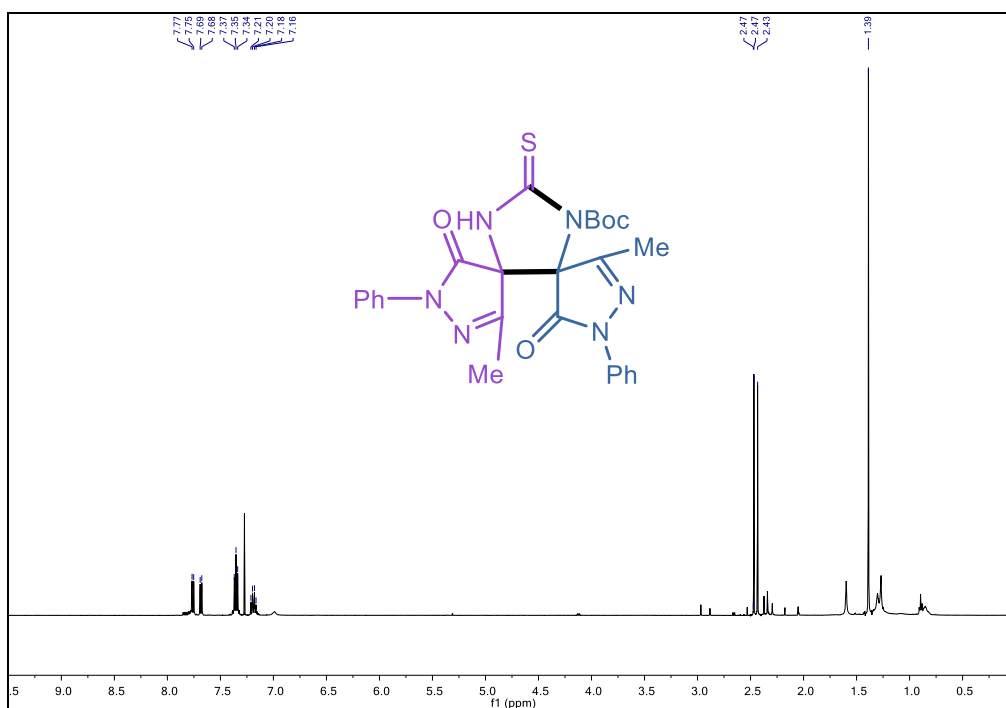
Peak number	tR	Area	Area%	Symmetry
1	26,805	176,2	1,869	0,902
2	31,383	9247,8	98,131	0,702

ESI-TOF, ID
Modo positivo

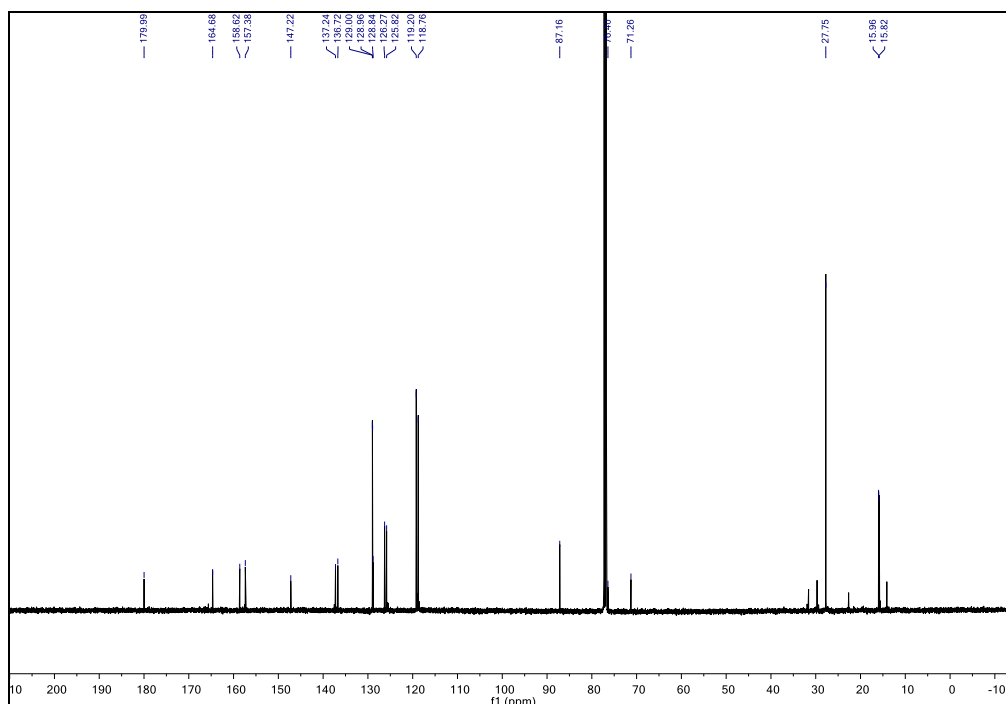


Meas. m/z	m/z	err [ppm]	mSigma	Ion Formula
603.1767	603.1785	-3.0	31.1	C ₃₁ H ₂₈ N ₆ NaO ₄ S

***tert*-Butyl-1,10-dimethyl-4,7-dioxo-3,8-diphenyl-12-thioxo-2,3,8,9,11,13-hezaazadispiro [4.0.4⁶.3⁵]trideca-1,9-diene-11-carboxylate (9b):**

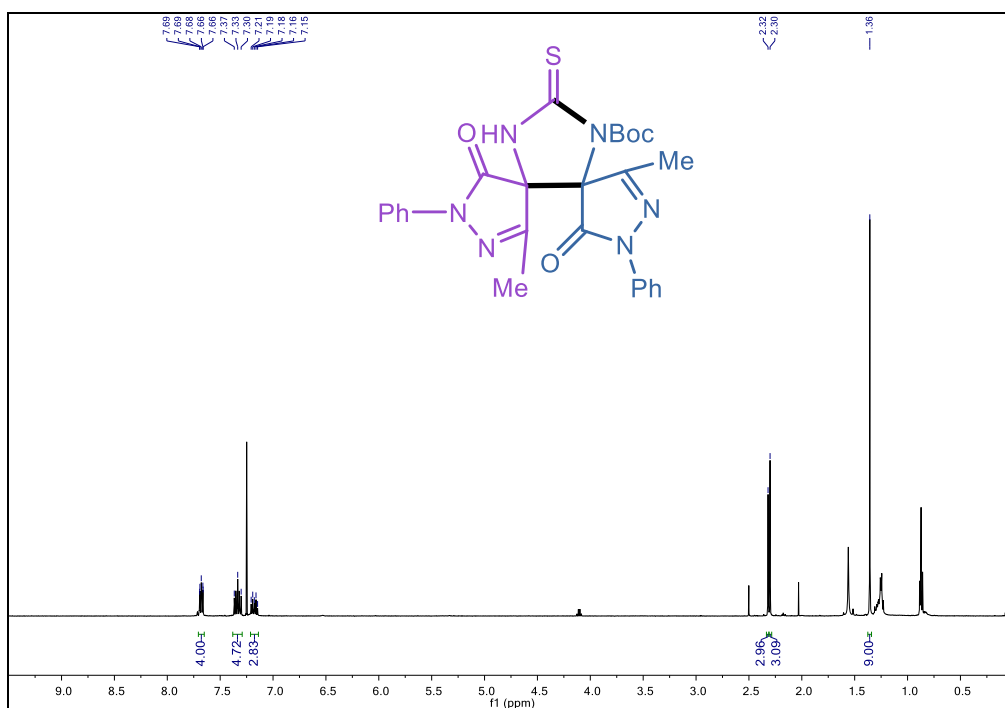


Espectro ¹H RMN

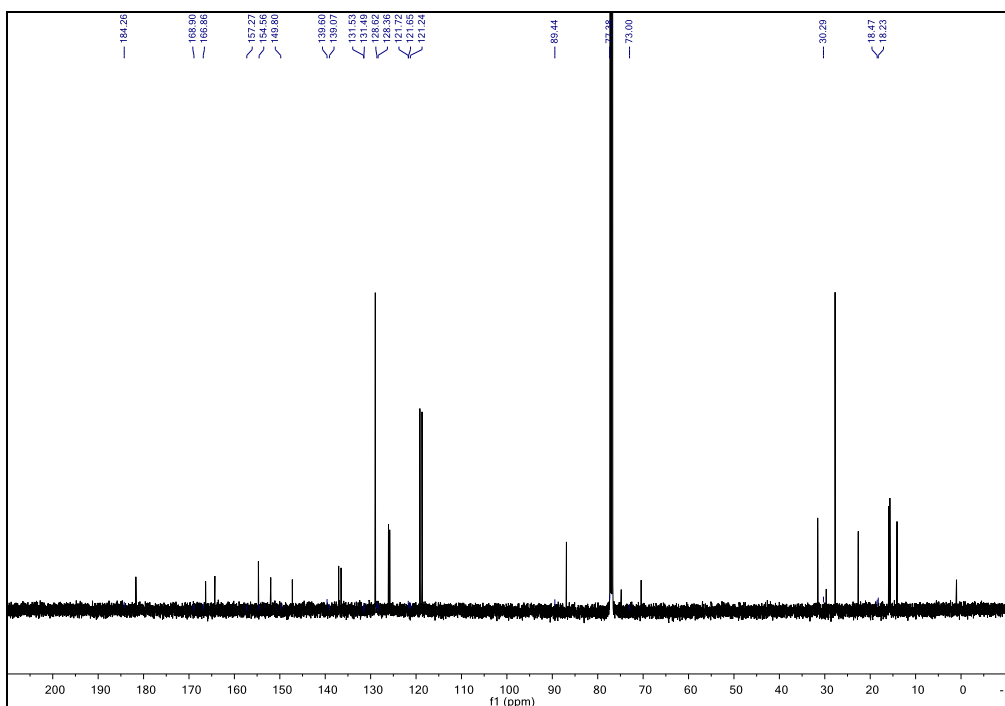


Espectro ¹³C RMN

***tert*-Butyl-1,10-dimethyl-4,7-dioxo-3,8-diphenyl-12-thioxo-2,3,8,9,11,13-hezaazadispiro [4.0.4⁶.3⁵]trideca-1,9-diene-11-carboxylate (9b'):**

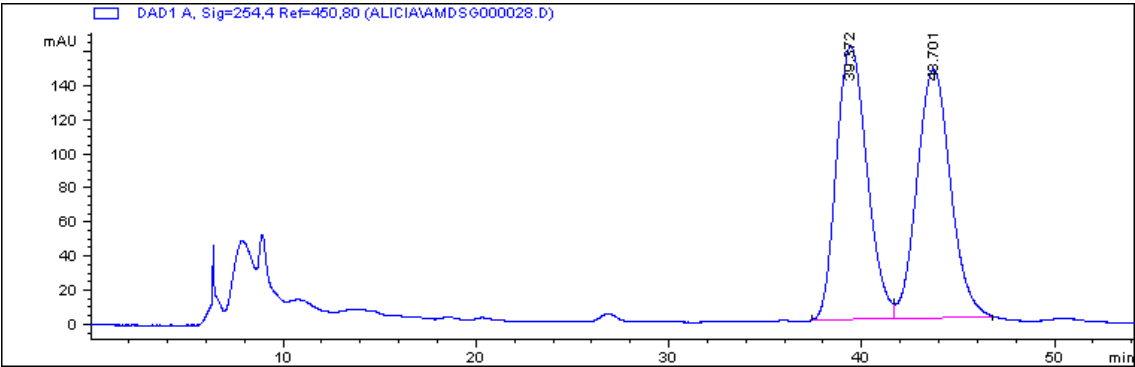


Espectro ¹H RMN



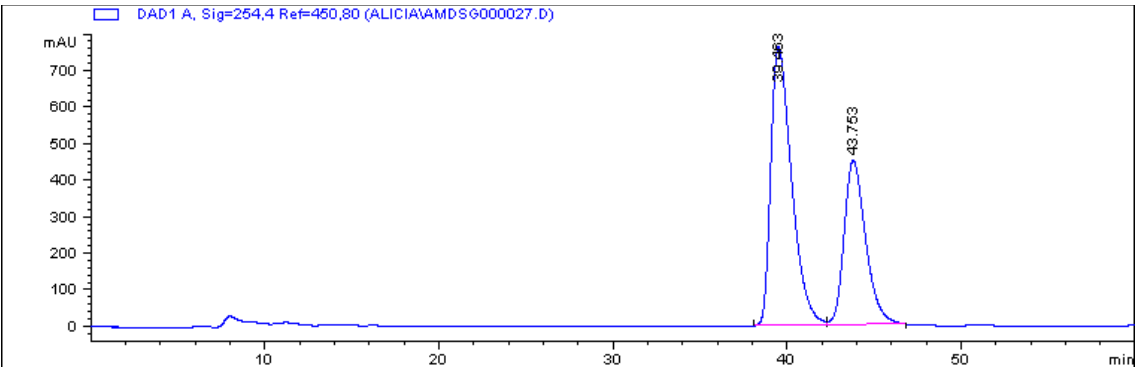
Espectro ¹³C RMN

9b racémico



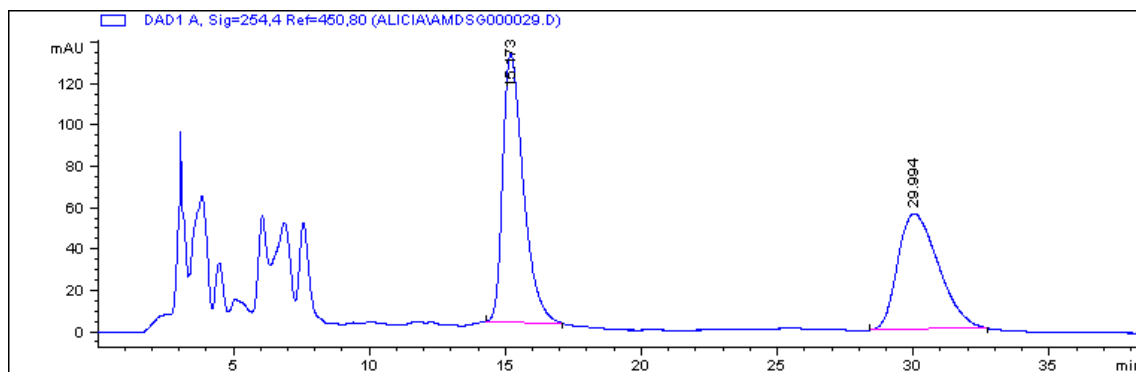
Peak number	tR	Area	Area%	Symmetry
1	39,372	17809,8	50,134	0,799
2	43,701	17714,4	49,866	0,954

9b quiral er 62:38



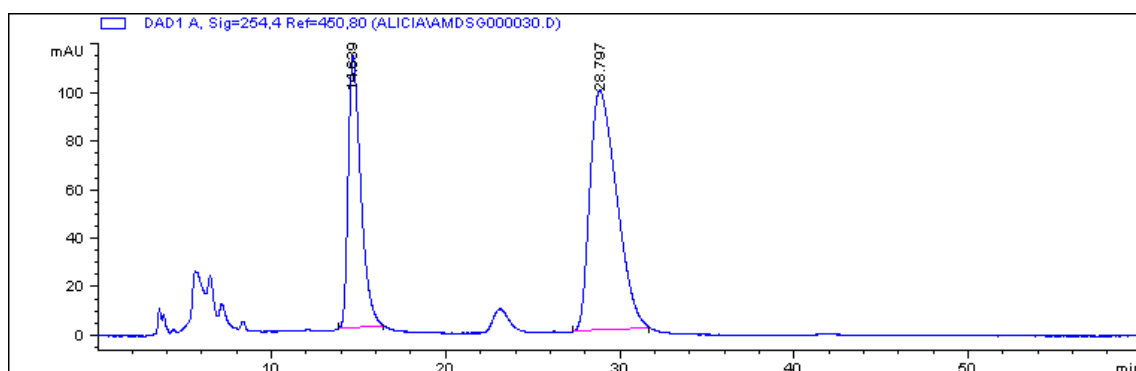
Peak number	tR	Area	Area%	Symmetry
1	39,463	63310,7	61,984	0,545
2	43,753	39075,7	38,016	0,716

9b' racémico



Peak number	tR	Area	Area%	Symmetry
1	15,173	6896,8	53,996	0,587
2	29,994	5875,9	46,004	0,628

9b quiral er 35:65



Peak number	tR	Area	Area%	Symmetry
1	14,639	5674,3	34,748	0,565
2	28,797	10655,4	65,252	0,552

