



IU CINQUIMA
Universidad de Valladolid

UVa

Universidad de Valladolid

Facultad de Ciencias

TRABAJO FIN DE MÁSTER

**“ESTUDIO DE LA REACCIÓN DE AZA-HENRY
ENANTIOSELECTIVA DE CETIMINAS
DERIVADAS DE PIRAZOLONAS PROMOVIDA
POR ORGANOCATALIZADORES SOPORTADOS
PARA SU APLICACIÓN EN QUÍMICA DE FLUJO”**

Autora:

Laura Pérez Vidal

Tutores:

Laura Martín Maroto

Rodrigo Sánchez Molpeceres

ÍNDICE

Resumen	3
Abreviaturas	5
1. Introducción y antecedentes bibliográficos.....	7
1.1. Interés de las 4-aminopirazolonas 4-sustituidas quirales.....	7
1.2. Organocatalizadores inmovilizados sobre materiales poliméricos.....	13
2. Objetivos y plan de trabajo	19
2.1. Preparación de la tiourea bifuncional C1, derivada de quinina, con un esqueleto de 3,3-diaril-oxindol.	19
2.2. Preparación de tioureas bifuncionales quirales poliméricas I-10 y I-20.....	20
2.3. Síntesis de cetiminas derivadas de pirazolonas diferentemente protegidas.....	20
2.4. Estudio de la actividad catalítica de los organocatalizadores bifuncionales en reacciones Aza-Henry enantioselectivas de cetiminas derivadas de pirazolona.	21
2.5. Estudio de la actividad catalítica en reacciones enantioselectivas Aza-Henry llevadas a cabo en flujo continuo.....	22
3. Discusión de resultados.....	23
3.1. Preparación de modelos de catalizadores homogéneos.	23
3.2. Preparación de catalizadores poliméricos bifuncionales quirales.....	24
3.3. Síntesis de cetiminas derivadas de pirazolonas diferentemente N-protegidas.	27
3.4. Estudio de la actividad catalítica en reacciones enantioselectivas aza-Henry.	29
Optimización condiciones de reacción con catalizadores homogéneos.....	29
Estudio del alcance de la reacción con el modelo C1.	33
Ensayos con tioureas poliméricas.	35
Estudio del efecto del nitrometano en las condiciones de reacción con los catalizadores poliméricos	37
Estudio del reciclado de la tiourea polimérica I-10.....	39
3.5. Utilización del catalizador I-10 en procesos en flujo continuo.	41
3.6. Transformaciones de los aductos de la reacción aza-Henry	43

4. Conclusiones	47
5. Experimental procedures and characterization of compounds	49
5.1. General.....	49
5.2. General procedures and characterization of compounds	50
5.2.1. General procedure for the synthesis of pyrazolone-derived N-PG Ketimines 55	
5.2.2. General procedure for the synthesis of aza-Henry products by enantioselective aza-Henry reaction of N-PG ketimines with nitromethane.	57
5.2.3. General procedure for the synthesis of PIMs.	60
5.2.4. General procedure for heterogeneous catalysis	65
5.2.5. General procedure for flow catalysis.....	65
5.2.6. General procedure for evaluating the recyclability of I-10	65
5.2.7. Derivatization from tert-butyl (S)-(3-methyl-4-(nitromethyl)-5-oxo-1- phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)carbamate to amine (10a).	66
6. Bibliografía	69
7. Supporting information	73
7.1. S1: NMR Spectra for new compounds	73
7.2. S2: IR Spectra for new materials	87
7.3. S3: HPLC profiles for new compounds	89
7.4. S4: TGA.....	94
7.5. S5: Tablas, esquemas y figuras.....	95

RESUMEN

Los derivados de pirazolin-5-ona son de gran interés debido a su presencia en la estructura de numerosos compuestos biológicamente activos. En este Trabajo de Fin de Máster, se investigó la aplicación de organocatalizadores bifuncionales, en concreto tioureas, en la reacción aza-Henry enantioselectiva de *N*-Boc y *N*-Cbz-cetiminas derivadas de pirazolonas con nitrometano dando lugar a un estereocentro cuaternario nitrogenado. Se obtuvieron los correspondientes aductos con buenos rendimientos químicos y enantioselectividades de hasta 89:11, utilizando tolueno como disolvente y tioureas derivadas de quinina que incorporan un oxindol en su estructura. Posteriormente, la incorporación de estos catalizadores en polímeros derivados de PIMs ha permitido enfocar el trabajo en la catálisis heterogénea utilizando mezclas de tolueno/nitrometano 8:1 mejorando su eficacia en términos de reciclado y alcanzando er 86:14 con buenos rendimientos en 6 h. Adicionalmente, se ha llevado a cabo el estudio de la reacción asimétrica en flujo continuo conduciendo a conversiones superiores al 90 % en tiempos de residencia inferiores a 20 minutos, muy interesantes para mejorar los procesos químicos convencionales.

ABSTRACT

Pyrazolin-5-one derivatives are of great interest due to their presence in the structure of numerous biologically active compounds. In this TFM, the application of bifunctional organocatalysts, specifically thioureas, was investigated in the enantioselective aza-Henry reaction of *N*-Boc and *N*-Cbz-ketimines derived from pyrazolones with nitromethane, giving rise to a quaternary nitrogenous stereocenter. The corresponding adducts with good chemical yields and enantioselectivities of up to 89:11 were obtained using toluene as solvent and quinine-derived thioureas that incorporate an oxindole in their structure. Subsequently, the incorporation of these catalysts in polymers derived from PIMs has allowed us to focus work on heterogeneous catalysis using toluene/nitromethane 8:1 mixtures, improving their efficiency in terms of recycling and reaching er 86:14 with good yields in 6 h. Additionally, the study of the asymmetric reaction in continuous flow has been carried out, leading to conversions greater than 90 % in residence times of less than 20 minutes, very interesting for improving chemical conventional processes.

ABREVIATURAS

Å	Acetonitrilo
ACN	Acetonitrilo
Boc	<i>tert</i> -Butoxicarbonilo
br	Señal amplia (<i>broad signal</i>)
°C	Grado(s) centígrado(s)
Calcd.	Calculado
cat/catal	Catalizador
Cbz	Benciloxicarbonilo
CDCl₃	Cloroformo deuterado
conv	Conversión
DCC	N,N'-diciclohexilcarbodiimida
DCE	Dicloroetano
DMF	N,N-dimetilformamida
DCM	Diclorometano
DMSO-d₆	Dimetilsulfóxido deuterado
equiv.	Equivalente(s)
er	Relación de enantiómeros (<i>enantiomeric ratio</i>)
Et	Etilo
Et₂O	Éter
EtOAc	Acetato de etilo
EtOH	Etanol
f	Funcionalización
GP (PG)	Grupo protector (<i>protecting group</i>)
h	Hora(s)
HRMS	<i>High-resolution mass spectroscopy</i>
Hz	Herzio(s)
ⁱPr	Isopropilo
J	Constante de acoplamiento
M	Molaridad (concentración mol/L)
Me	Metilo
MeOH	Metanol

mg	Miligramo(s)
MHz	Megahercio(s)
min	Minuto(s)
mL	Mililitro(s)
mm	Milímetro(s)
mmol	Milimol(es)
mol	Mol(es)
mol %	Tanto por ciento molar
nm	Nanómetro(s)
Ph	Fenilo
Py	Piridina
QTOF	<i>Quadrupole time of flight</i>
R	Sustituyente
Rdto	Rendimiento
RMN/NMR	Resonancia Magnética Nuclear (<i>Nuclear Magnetic Resonance</i>)
t	Tiempo
ta/rt	Temperatura Ambiente (<i>Room Temperature</i>)
TEA	Trietilamina
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía en Capa Fina (<i>Thin Layer Chromatography</i>)
TMS	Tetrametilsilano
TON	Turnover number
t_R	Tiempo de retención (<i>Retention time</i>)
UV	Ultravioleta
UV-Vis	Ultravioleta-Visible
λ	Longitud de onda
[α]	Rotación óptica

Tabla 1. Abreviaturas.

1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

1.1. Interés de las 4-aminopirazolonas 4-sustituidas quirales.

Los heterociclos nitrogenados son conocidos por sus diversas propiedades terapéuticas¹. Los pirazoles y las pirazolonas son una clase privilegiada de aza-heterociclos de cinco eslabones con amplias aplicaciones en la industria farmacéutica y agroquímica. Los pirazoles, en particular, son ampliamente utilizados como estructuras básicas en numerosos productos farmacéuticos y agroquímicos debido a su actividad biológica y versatilidad sintética². Por otro lado, aunque las pirazolonas no son elementos estructurales comunes en productos naturales biológicamente activos, se ha demostrado que una amplia gama de derivados sintéticos de pirazolonas exhibe propiedades farmacológicas significativas (antipiréticos, analgésicos, neuroprotectores y antibacterianos) (Figura 1).^{3,4}

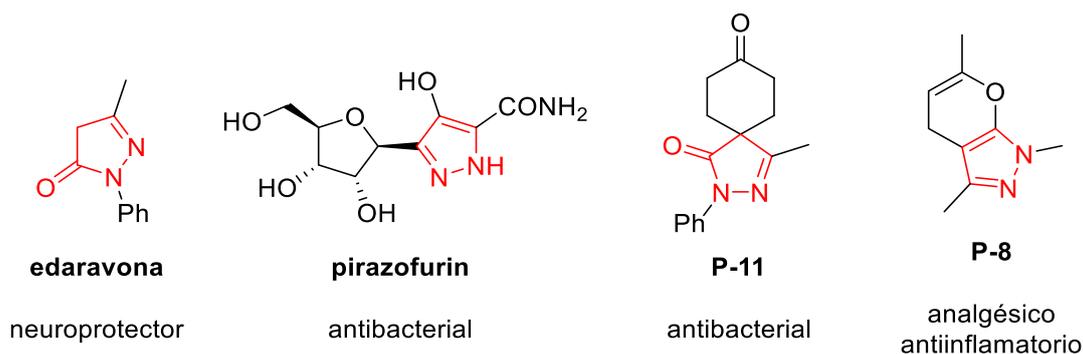


Figura 1. Derivados de pirazolonas con actividad farmacológica.

Debido a la importancia de los derivados de pirazolin-5-ona en el campo de la química medicinal, la síntesis asimétrica de estos compuestos estructuralmente diversos

¹ Higashio, Y.; Shoji, T. Heterocyclic Compounds Such as Pyrrole, Pyridines, Pyrrolidine, Piperidine, Indole, Imidazol and Pyrazines. *Appl Catal A Gen* **2004**, *260* (2), 251–259.

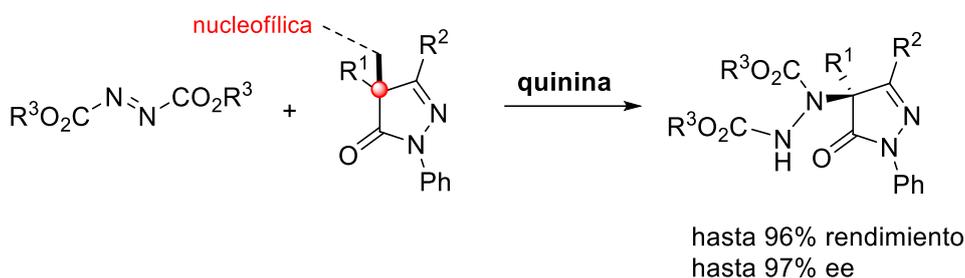
² Brullo, C.; Rapetti, F.; Bruno, O. Pyrazolyl-Ureas as Interesting Scaffold in Medicinal Chemistry. *Molecules*. MDPI AG August 1, 2020.

³ Mantzanidou, M.; Pontiki, E.; Hadjipavlou-Litina, D. Pyrazoles and Pyrazolines as Anti-Inflammatory Agents. *Molecules* **2021**, *26* (11).

⁴ Masih, A.; Agnihotri, A. K.; Srivastava, J. K.; Pandey, N.; Bhat, H. R.; Singh, U. P. Discovery of Novel Pyrazole Derivatives as a Potent Anti-inflammatory Agent in RAW264.7 Cells via Inhibition of NF-κB for Possible Benefit against SARS-CoV-2. *J Biochem Mol Toxicol* **2021**, *35* (3).

ha despertado un gran interés en la comunidad científica.⁵ En concreto, durante estos últimos años se han desarrollado diferentes métodos de síntesis asimétrica organocatalizada de derivados de 4-aminopirazolona 4-sustituidos.

Algunos métodos se basan en la conocida nucleofilia en C4 de las pirazolonas, debido a su carácter de amidas enolizables. En este contexto el grupo de Ríos⁶ ha descrito la α -aminación electrofílica enantioselectiva de pirazolonas 4-sustituidas con diferentes azodicarboxilatos (Esquema 1).



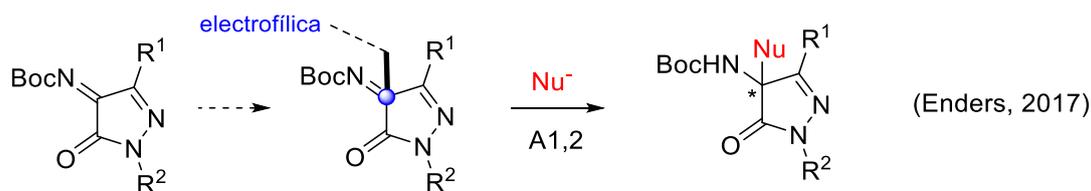
Esquema 1. Síntesis de 4-aminopirazolonas con un estereocentro tetrasustituído mediante aminación electrofílica.

El grupo de Enders⁷ describió por primera vez en 2017 la síntesis de *N*-Boc cetiminas derivadas de pirazolona, en las que la posición C4 actúa como electrófilo. Estas cetiminas se pueden utilizar como sustratos en reacciones con nucleófilos conduciendo a productos con un estereocentro cuaternario amino-sustituido (Esquema 2).

⁵ 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.

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

⁷ Chauhan, P.; Mahajan, S.; Kaya, U.; Peuronen, A.; Rissanen, K.; Enders, D. Asymmetric Synthesis of Amino-Bis-Pyrazolone Derivatives via an Organocatalytic Mannich Reaction. *J Org Chem* **2017**, *82* (13), 7050–7058.



Esquema 2. Síntesis de 4-aminopirazolonas con un estereocentro tetrasustituido mediante reacción de *N*-Boc-cetiminas con nucleófilos.

De acuerdo con esta segunda estrategia, durante estos últimos años se han publicado algunos trabajos que explotan la utilidad de estas cetiminas como sintones. Así, el grupo de Enders ha descrito la reacción de Strecker enantioselectiva de Boc-cetiminas derivadas de pirazolona con cianuro de trimetilsililo, catalizada por una escuaramida bifuncional derivada de la quinina, que conduce a derivados de pirazolona α -aminonitrilo (Esquema 3).⁸



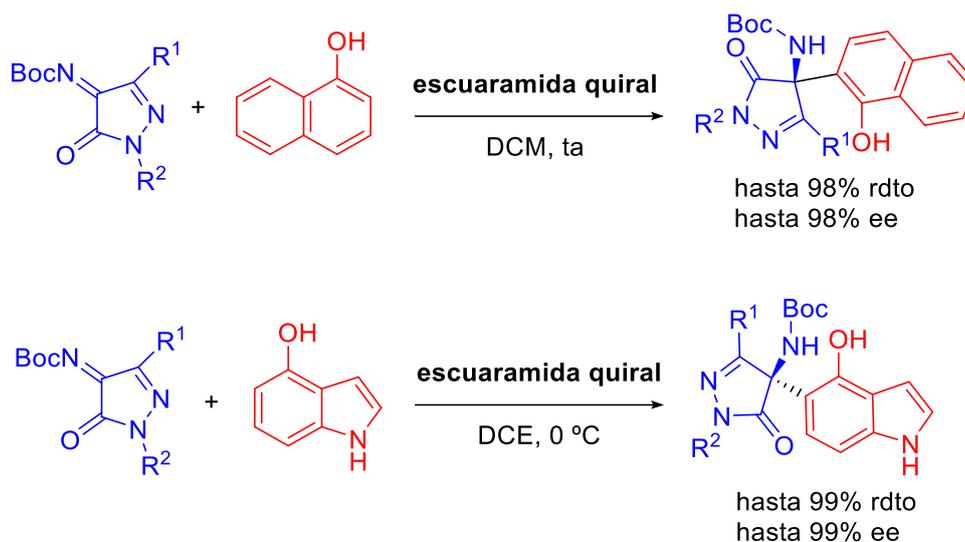
Esquema 3. Reacción de Strecker con Boc-cetiminas derivadas de pirazolona.

Posteriormente, Enders⁹ y Deng¹⁰ han utilizado respectivamente 2-naftoles e hidroxindoles como nucleófilos en reacciones aza-Friedel-Crafts enantioselectivas realizadas también con estas Boc-cetiminas (Esquema 4).

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.

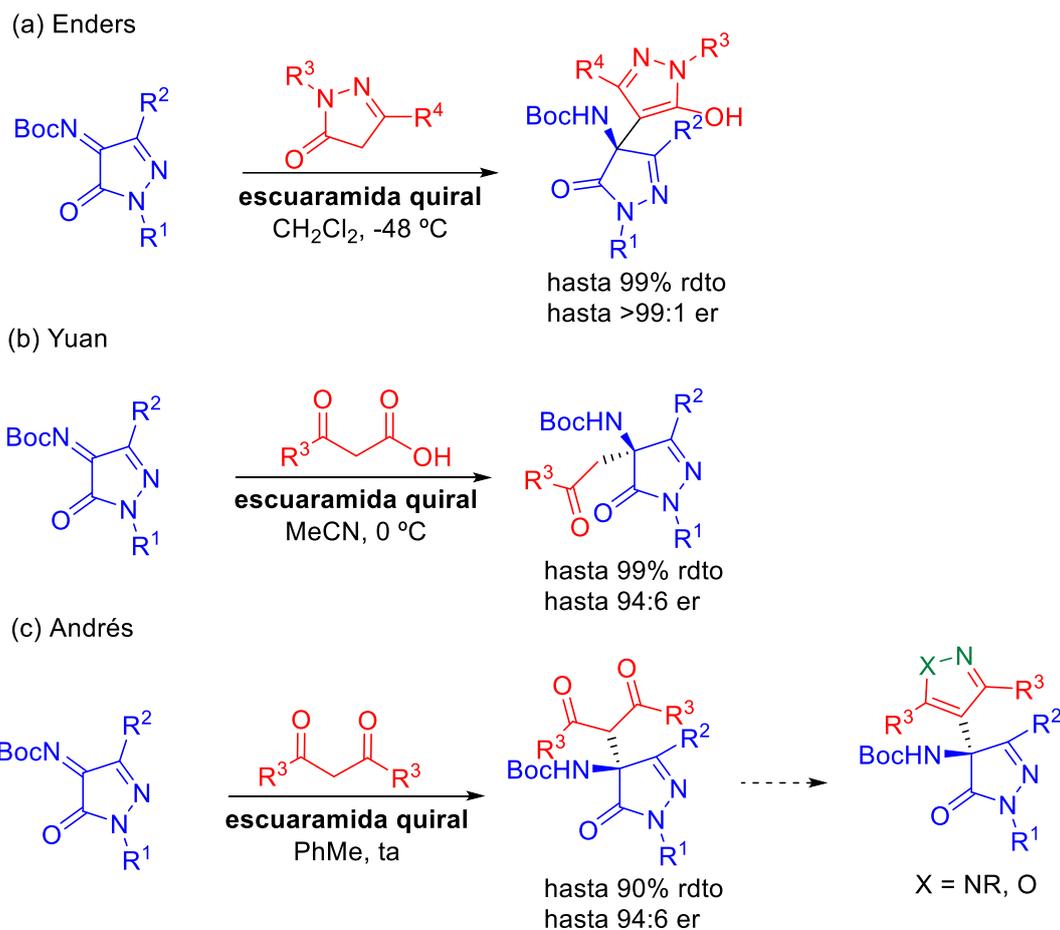


Esquema 4. Reacciones aza-Friedel Crafts con *N*-Boc-cetiminas derivadas de pirazolona.

En la literatura encontramos también ejemplos de utilización de *N*-Boc-cetiminas derivadas de pirazolona como electrófilos en reacciones de Mannich enantioselectivas. Enders⁷ ha utilizado pirazolin-5-onas como nucleófilos en estas reacciones obteniendo derivados de amino-bis-pirazolona con excelentes rendimientos y estereoselectividades (Esquema 5, a). Yuan¹¹ ha descrito una reacción de Mannich descarboxilativa, que en la que emplea como nucleófilos β -cetoácidos, y que permite la preparación de derivados de β -aminocetona-pirazolinona con excelentes rendimientos y buenas enantioselectividades (Esquema 5, b). En ambas reacciones utilizan como organocatalizador una escuaramida bifuncional derivada de la quinina. El grupo de investigación en el que he realizado este TFM ha descrito 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 mediante reacción con hidracinas o hidrocloreuro de hidroxilamina (Esquema 5, 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.



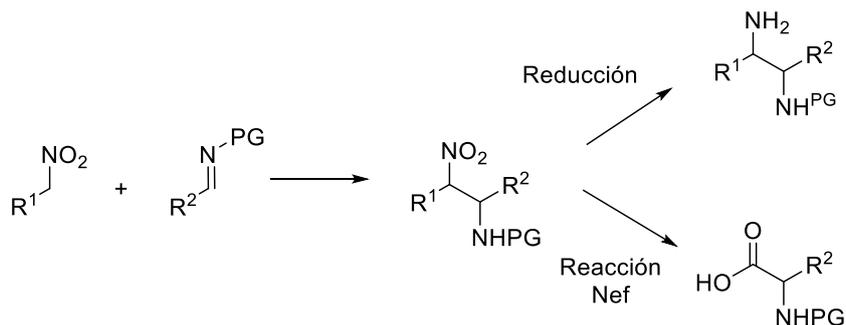
Esquema 5. Ejemplos de reacciones de Mannich enantioselectivas realizadas con Boc-cetiminas derivadas de pirazolona.

La reacción *aza-Henry*, también conocida como *nitro-Mannich*, consiste en la adición nucleofílica de nitroalcanos a iminas que proporciona derivados de α -nitroaminas, y es una de las herramientas más importantes de creación de enlaces carbono-carbono en síntesis orgánica.¹³ Estas nitroaminas se pueden transformar fácilmente en diaminas

¹³ A. Noble, J. C. Anderson. Chem. Rev. **2013**, *113*, 2887–2939.

vecinales¹⁴ y en α -aminoácidos,¹⁵ que pueden utilizarse a su vez como productos de partida en la síntesis de otras moléculas más complejas.

La diversidad de posibles transformaciones de las α -nitroaminas obtenidas, tales como la reducción a 1,2-diaminas y la reacción de Nef que proporciona derivados de α -aminoácidos (Esquema 6), ilustran las numerosas aplicaciones de esta reacción.



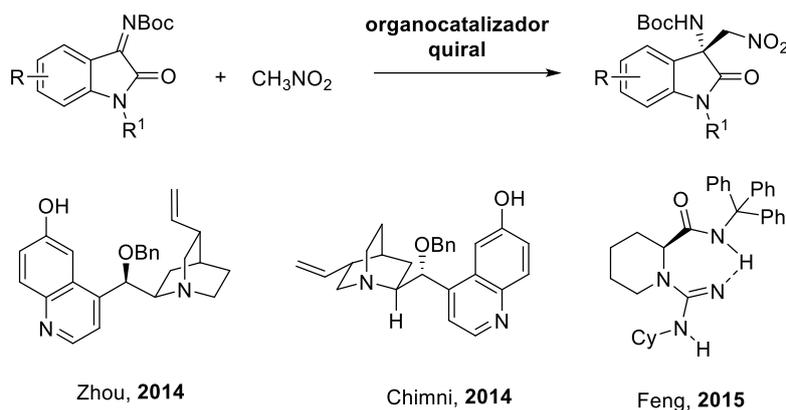
Esquema 6. Reacción Aza-Henry.

Recientemente, la reacción de aza-Henry con cetiminas ha experimentado un progreso considerable, y son varios los grupos que han desarrollado procedimientos eficientes para la reacción aza-Henry enantioselectiva de cetiminas derivadas de isatina que conducen a 3-aminoxindoles con un centro estereogénico cuaternario (Esquema 7).¹⁶

¹⁴ (a) Yamada, K.-I.; Harwood, S. J.; Gröger, H.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3504. (b) Knudsen, K. R.; Risgaard, T.; Nishiwaki, N.; Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5843. (c) Tan, C.; Liu, X.; Wand, L.; Wang, J.; Feng, X. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5305. (d) Bernardi, L.; Bonini, B. F.; Dessole, G.; Fochi, M.; Comes-Franchini, M.; Gavioli, S.; Ricci, A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1418. (e) Davis, T. A.; Johnston, J. N. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1076

¹⁵ (a) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Halder, R.; Laso, A.; López, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 117. (b) Kumaraswamy, G.; Pitchaiah, A. *Helv. Chim. Acta* **2011**, *94*, 1543.

¹⁶ Algunos ejemplos seleccionados: (a) Y.-H. Wang, Y.-L. Liu, Z.-Y. Cao, J. Zhou, *Asian J. Org. Chem.* **2014**, *3*, 429. (b) A. Kumar, J. Kaur, S. S. Chimni, A. K. Jassal. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 24816. (c) B. Fang, X. Liu, J. Zhao, Y. Tang, L. Lin, X. Feng. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3332. (d)



Esquema 7. Algunos ejemplos de reacciones aza-Henry enantioselectivas con *N*-Boc-cetiminas derivadas de isatina.

No existen, sin embargo, antecedentes de reacciones aza-Henry enantioselectivas con *N*-Boc cetiminas derivadas de pirazolonas.

1.2. Organocatalizadores inmovilizados sobre materiales poliméricos.

En la búsqueda de métodos de síntesis enantioselectiva de moléculas para diferentes aplicaciones, la organocatálisis se ha mostrado como una alternativa complementaria a la catálisis promovida por complejos de metales de transición y enzimas.¹⁷ Recientemente, ha recibido mucha atención la preparación de organocatalizadores capaces de activar la reacción mediante la formación de enlaces de hidrógeno, habiéndose desarrollado, entre otros, tioureas¹⁸ y escuaramidas¹⁹ bifuncionales quirales capaces de promover transformaciones enantioselectivas con excelente discriminación estérica.

Sin embargo, uno de los problemas asociados al empleo de organocatalizadores, que limitan su aplicación en procesos industriales es su separación de los productos de

¹⁷ Reviews: (a) J. Alemán, S. Cabrera. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 774. (b) M. R. Volla, I. Atodiresei, M. Rueping. *Chem. Rev.* **2014**, 114, 2390. (c) P. Chauhan, U. Kaya, D. Enders. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 888. (d) J. Liu, L. Wang. *Synthesis* **2017**, 49, 960.

¹⁸ (a) W.-Y. Siau, J. Wang. *Catal. Sci. Technol.* **2011**, 1, 1298. (b) O. V. Serdyuk, C. M. Heckel, S. B. Tsogoeva. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 7051. (c) X. Fanga, C.-J. Wang. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 1185.

¹⁹ (a) J. Alemán, A. Parra, H. Jiang, K. A. Jørgensen. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 6890. (b) P. Chauhan, S. Mahajan, U. Kaya, D. Hack, D. Enders. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 253. (c) B.-L. Zhao, J.-H. Li, D.-M. Du. *Chem. Rec.* **2017**, 17, 1.

reacción debido a su polaridad y características estructurales. En este sentido, su inmovilización sobre un soporte sólido que permita su recuperación mediante una simple filtración, constituye la solución más eficaz y así se han descrito numerosos ejemplos de organocatalizadores soportados sobre poliestireno (PS) y otros polímeros orgánicos,²⁰ sílica,²¹ nanopartículas magnéticas (MNPs),²² y más recientemente sobre polímeros de origen natural.²³ No obstante, estos catalizadores heterogéneos no presentan un avance significativo, exceptuando las mejoras en reciclabilidad y separación comentadas anteriormente, sobre los homogéneos.

Por este motivo, la preparación de catalizadores activos, con elevada selectividad fácilmente recuperables y reutilizables, que puedan utilizarse en procesos en flujo continuo,²⁴ constituye una de las áreas más activas en organocatálisis. Recientemente se han publicado excelentes libros y revisiones sobre organocatalizadores soportados, que ponen de manifiesto su interés creciente.²⁵

Desde el año 2008, el grupo en el que he realizado este TFM trabaja en el desarrollo de nuevas metodologías para la preparación de compuestos quirales enantiopuros empleando, junto a otras, la organocatálisis como aproximación metodológica. En ese contexto han sintetizado ureas y tioureas soportadas sobre resinas de clorosulfonilpoliestireno (**I**),²⁶ y de aminoalquil poliestireno (**II**)²⁷ que se han utilizado con éxito como catalizadores recuperables en diferentes reacciones enantioselectivas.

²⁰ (a) M. Grutadauria, F. Giacalone, R. Noto *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1666. (b) J. Lu, P. H. Toy *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 815. (c) T.E. Kristensen, T. Hansen. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3179. (d) S. Itsuno, M.M. Hassan. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 52023.

²¹ M. Ferré, R. Pleixats, M. W. C. Man, X. Cattoën. *Green Chem.* **2016**, *18*, 881.

²² R. Dalpozzo. *Green Chem.* **2015**, *17*, 367.

²³ S. Meninno. *ChemSusChem* **2020**, *13*, 439.

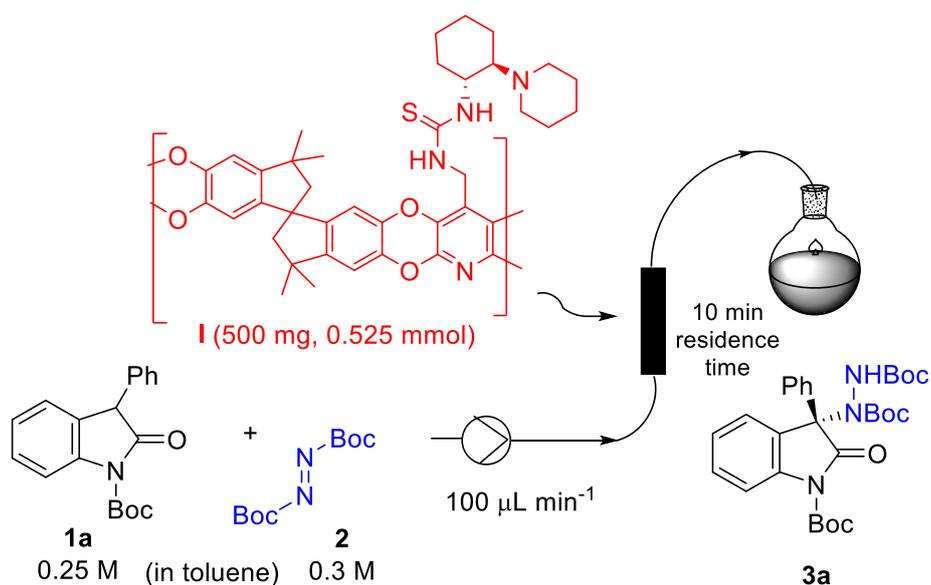
²⁴ C. Rodríguez-Esrich, M. A. Pericàs. *Chem. Rec.* **2018**, *18*, 1.

²⁵ (a) M. Benaglia, A. Puglisi. "Catalyst immobilization: Methods and Applications." Wiley-VCH, **2020**. (b) A. Franconetti, G. de Gonzalo. *ChemCatChem* **2018**, *10*, 5554. (c) B. Altava, M. I. Burguete, E. García-Verdugo, S. V. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 2722.

²⁶ (a) R. Pedrosa, J. M. Andrés, D. P. Ávila, M. Ceballos, R. Pindado *Green Chem.* **2015**, *17*, 2217. (b) J. M. Andrés, M. Ceballos, A. Maestro, I. Sanz, R. Pedrosa *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 628.

²⁷ (a) J. M. Andrés, A. Maestro, P. Rodríguez-Ferrer, I. Simón, R. Pedrosa *ChemistrySelect* **2016**, *1*, 5057. (b) P. Rodríguez-Ferrer, M. Sanz-Novo, A. Maestro, J. M. Andrés, R. Pedrosa. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 3645. (c) M. Rodríguez-Rodríguez, A. Maestro, J. M. Andrés, R. Pedrosa. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 2744.

Una alternativa muy interesante a las resinas comerciales es el empleo de Polímeros de Microporosidad Intrínseca (PIM's),²⁸ caracterizados por su estructura con “huecos libres” y un tamaño de poro que puede regularse en función de la naturaleza de los monómeros de partida. Lo ideal sería la incorporación del catalizador en un nanohuevo (microporo nanométrico) del material polimérico, de manera que el centro catalítico esté confinado, y que esto se tradujera en una actividad catalítica mejorada.²⁹ Recientemente, el grupo ha preparado tioureas bifuncionales inmovilizadas en polímeros lineales de microporosidad intrínseca, específicamente PIM-1 y PIM-1n (Esquema 8), que han empleado como organocatalizadores en reacciones nitro-Michael y en la α -aminación enantioselectiva de oxindoles 3-sustituídos en batch y en flujo continuo.³⁰



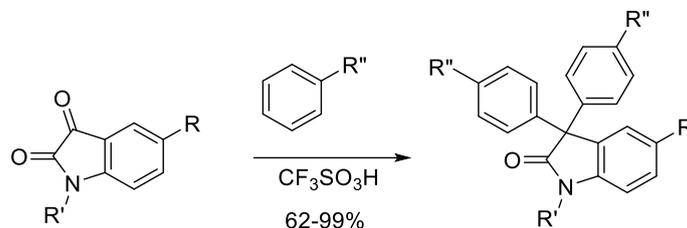
Esquema 8. Ejemplo de utilización de una tiourea inmovilizada sobre PIM-1n (I) en la α -aminación enantioselectiva de oxindoles 3-sustituídos en flujo continuo.

²⁸ (a) McKeown, N. B.; Budd, P.M.; Msayib, K. J.; Ghanem, B. S.; Kingston, H. J.; Tattershall, C. E.; Makhseed, S.; Reynolds, K. J.; Frietsch, D. *Chem Eur J.* **2005**, *11*, 2610. b) McKeown, N. B.; Budd, P. M. *Macromolecules* **2010**, *43*, 5163. c) Dawson, R.; Cooper, A. I.; Adams, D. J. *Progress in Polymer Sci.* **2012**, *37*, 530. c) (1) Pathak, C.; Gogoi, A.; Devi, A.; Seth, S. Polymers of Intrinsic Microporosity Based on Dibenzodioxin Linkage: Design, Synthesis, Properties, and Applications. *Chemistry – A European Journal* **2023**, *2023*, e202301512

²⁹ (a) N. Kosinov, C. Liu, E.J.M. Hensen, E.A. Pidko. *Chem. Mater.* **2018**, *30* (10), 3177. (b) V. Mouarrawis, R. Plessius, J. I. van der Vlugt, J. N. H. Reek. *Front. Chem.* **2018**, *6*, 623.

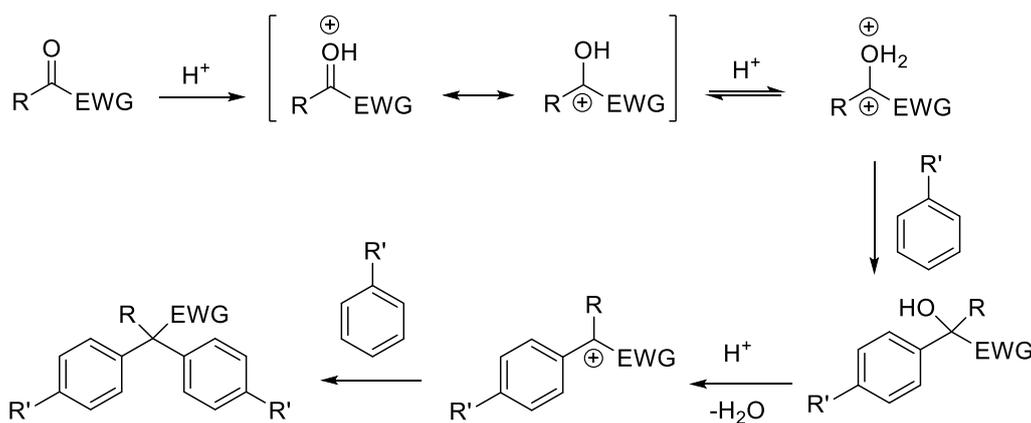
³⁰ (a) M. Valle, L. Martín, A. Maestro, J. M. Andrés, R. Pedrosa. *Polymers* **2019**, *11*, 13. (b) L. Martín, A. Maestro, J. M. Andrés, R. Pedrosa. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 9275.

En 1998, Klump describió un método de síntesis de 3,3-diariloxindoles con elevados rendimientos mediante la reacción de isatinas, que poseen un grupo carbonilo fuertemente activado, con compuestos aromáticos en ácido trifílico (Esquema 9).³¹



Esquema 9. Síntesis de 3,3-diariloxindoles de Klump.

El mecanismo de esta reacción de hidroxialquilación en condiciones superácidas se recoge en el Esquema 10. La reacción de condensación catalizada por ácido de la cetona activada con el derivado aromático conduce inicialmente a un alcohol trisustituido, que experimenta una protonación adicional del grupo hidroxilo y una reacción posterior con otra molécula de areno para proporcionar el derivado de metano tetra-sustituido correspondiente.

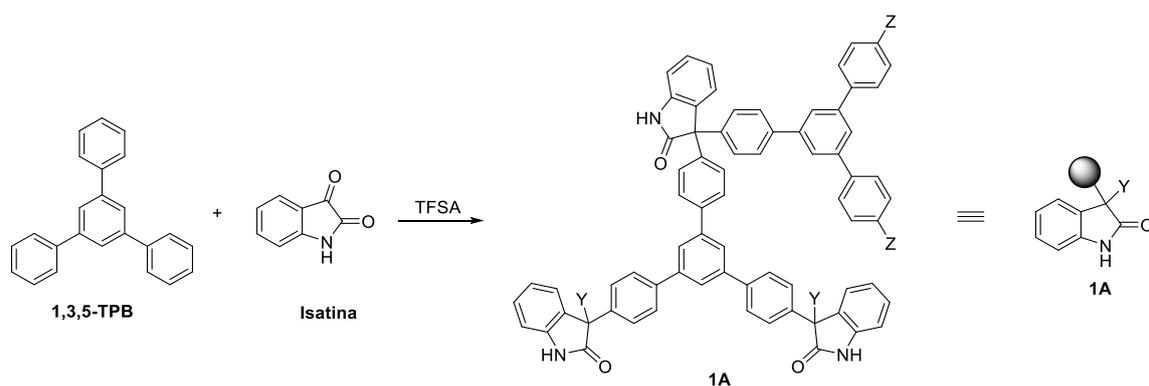


Esquema 10. Reacción de hidroxialquilación en condiciones superácidas.

³¹ D. A. Klumpp, K. Y. Yeung, G. K. Surya Prakash, G. A. Olah. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4481.

Siguiendo esta metodología, Zolotukhin,³² ha desarrollado un método de preparación de polímeros lineales de elevado peso molecular mediante la reacción de cetonas activadas (2,2,2-trifluoroacetofenona (TFAP), isatina) con diferentes compuestos aromáticos (bifenilo, terfenilo, *p*-quaterfenilo, bifenol, binaftol) utilizando superácidos (ácido tríflico, ácido metanosulfónico).

Por otra parte, el grupo de Lozano³³, ha preparado durante estos últimos años una nueva generación de polímeros orgánicos porosos (POPs) mediante la reacción de monómeros aromáticos trifuncionales con simetría D_{3h} , (tripticeno, 1,3,5-trifenilbenceno), isatina o TFAP en presencia de ácido trifluorometanosulfónico (TFSA), que han utilizado para la captura de CO₂, separaciones de gases, y como soporte de complejos de Pd (II) y aminocatalizadores (Esquema 11).



Esquema 11. Síntesis del POP a partir de isatina y tripticeno.

³² A. R. Cruz, M. C. G. Hernandez, M. T. Guzmán-Gutiérrez, M. G. Zolotukhin, S. Fomine, S. L. Morales, H. Kricheldorf, E. S. Wilks, E. J. Cárdenas, M. Salmón. *Macromolecules* **2012**, *45*, 6774.

³³ (a) L. Matesanz-Niño, N. Esteban, M. T. Webb, A. Martínez-Gómez, F. Suárez-García, A. González-Ortega, J. A. Miguel, L. Palacio, M. Galizia, C. Álvarez, A. E. Lozano. *Polymer* **2023**, *267*, 125647; (b) E. L. Vargas, N. Esteban, J. Cencerrero, V. Francés, C. Álvarez, J. A. Miguel, A. Gallardo, A. E. Lozano, M. B. Cid. *Mater. Today Chem.* **2022**, *24*, 100966; (c) N. Esteban, M. L. Ferrer, C. O. Ania, J. G. de la Campa, A. E. Lozano, C. Alvarez, J. A. Miguel. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2020**, *12*, 56974–56986; (d) B. López-Iglesias, F. Suárez-García, C. Aguilar-Lugo, A. González Ortega, C. Bartolomé, J.M. Martínez-Ilarduya, J. G. de la Campa, A. E. Lozano, C. Álvarez. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2018**, *10*, 26195–26205.

Además, la acidez relativa de los grupos NH de estos polímeros derivados de la isatina (1A) facilita su modificación química permitiendo preparar tioureas bifuncionales soportadas sobre el polímero previamente sintetizado.

Teniendo en cuenta estos antecedentes, en este TFM proponemos un paso más allá con la síntesis de un nuevo polímero de microporosidad intrínseca (PIM), que incluya en su estructura unidades de 3,3-diariloxindol, que permitan la funcionalización de ese polímero con alquiltioureas bifuncionales derivadas de quinina (Figura 2).

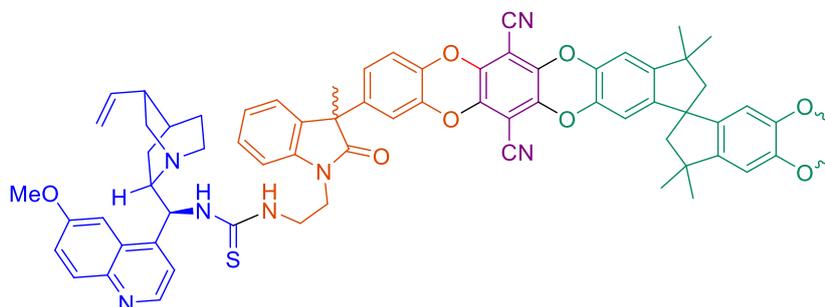


Figura 2. Estructura de la tiourea polimérica sintetizada.

2. OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO

Como hemos comentado en la introducción, no existe en la bibliografía ningún antecedente de adición enantioselectiva de nitroalcanos a *N*-Boc-cetiminas derivadas de pirazolona. Esta reacción es de gran interés ya que permite preparación de derivados de 4-aminopirazolona ópticamente activos con un estereocentro cuaternario y propiedades biológicas potencialmente interesantes.

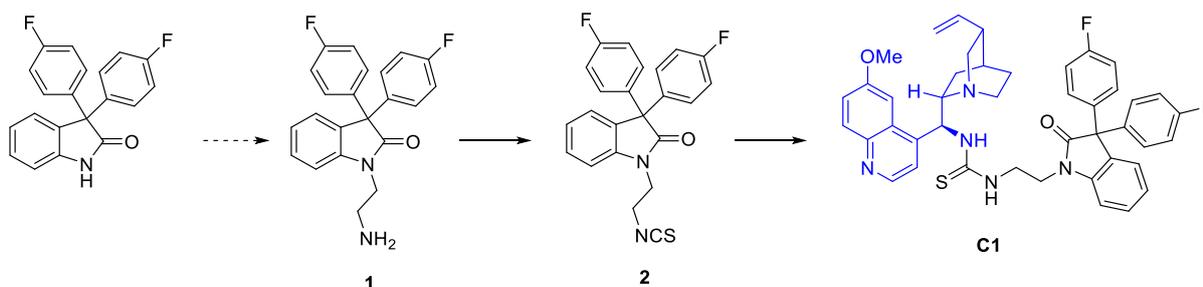
Por ese motivo, en este Trabajo Fin de Máster se propone como objetivo la preparación de nuevas tioureas bifuncionales quirales, derivadas de quinina, y de sus análogos poliméricas que puedan utilizarse como organocatalizadores en la reacción aza-Henry de Boc-cetiminas derivadas de pirazolona con nitrometano.

Después de optimizar las condiciones de reacción, tanto con los catalizadores homogéneos como heterogéneos sintetizados, con la tiourea inmovilizada más eficiente se realizarán experimentos de reciclado y el estudio de su utilización en procesos en flujo continuo.

Para alcanzar estos objetivos se ha elaborado el siguiente plan de trabajo.

2.1. Preparación de la tiourea bifuncional C1, derivada de quinina, con un esqueleto de 3,3-diaril-oxindol.

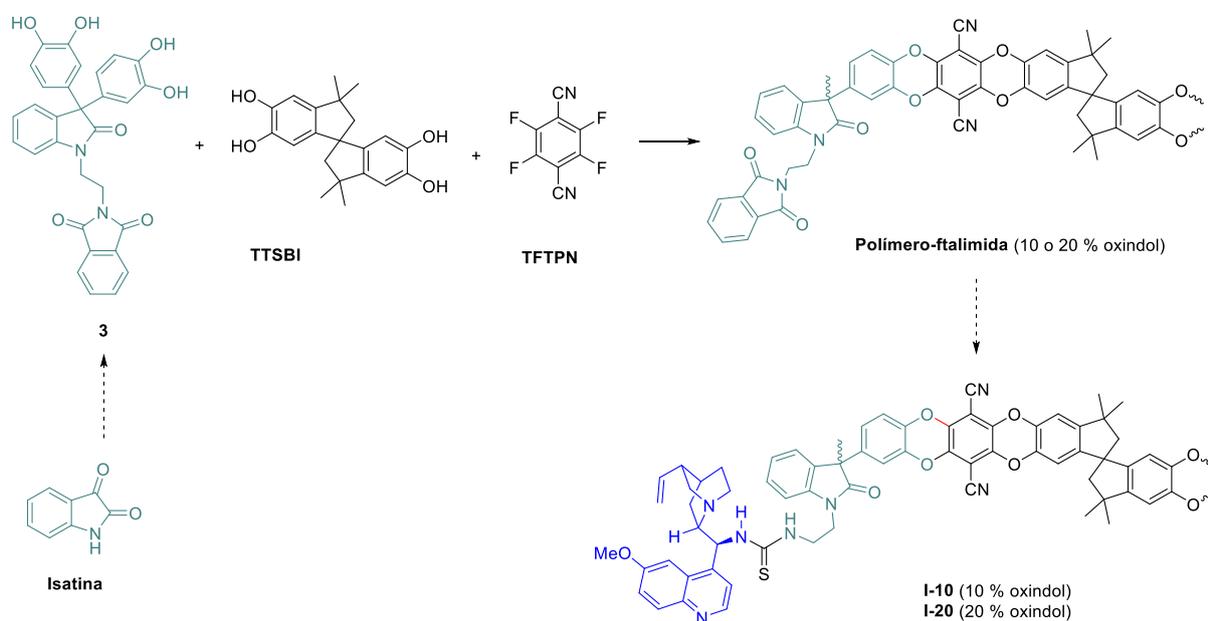
La síntesis de la tiourea bifuncional **C1** se llevará a cabo utilizando como producto de partida el aminoetilderivado **1**, sintetizado previamente en el grupo a partir de un derivado de isatina comercial. Su transformación en el isotiocianato **2**, seguida de reacción con 9-amino-*epi*-quinina proporcionará el catalizador **C1** (Esquema 12).



Esquema 12. Preparación de la tiourea bifuncional **C1** derivada de quinina.

2.2. Preparación de tioureas bifuncionales quirales poliméricas I-10 y I-20.

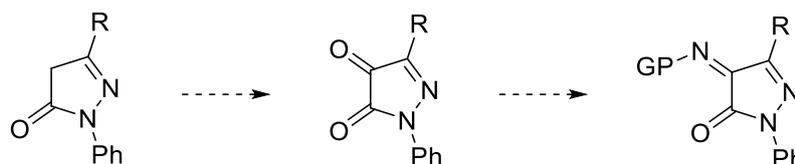
La síntesis de las tioureas bifuncionales poliméricas **I-10** y **I-20**, derivadas de quinina, se llevará a cabo en tres etapas: (i) síntesis a partir de isatina del monómero **3**, con dos unidades de catecol en C3 y (ii) estudio de su copolimerización con 5,5',6,6'-tetrahidroxi-3,3,3',3'-tetrametil-1,1'-spirobisindano (TTSBI) y 1,4-dicianotetrafluorobenceno (TFTPN) en diferentes proporciones, para obtener los correspondientes polímeros con microporosidad intrínseca con diferentes grados de funcionalización (10 y 20 % oxindol) y (iii) derivatización final de estos últimos a las alquiltioureas bifuncionales poliméricas **I-10** y **I-20**, mediante una estrategia referible a la empleada en la preparación de **C1** (Esquema 13).



Esquema 13. Estrategia de preparación de los catalizadores poliméricos **I-10** y **I-20**.

2.3. Síntesis de cetiminas derivadas de pirazolonas diferentemente protegidas.

La síntesis de las *N*-Boc- y *N*-Cbz-cetiminas derivadas de pirazolona, diferentemente sustituidas en C3, se realizará mediante la transformación de las pirazolin-5-onas de partida en las correspondientes pirazolin-4,5-dionas según el método descrito por Enders, seguida de reacción aza-Wittig de estas últimas con *N*-Boc- o *N*-Cbz-trifeniliminofosforano (Esquema 14).

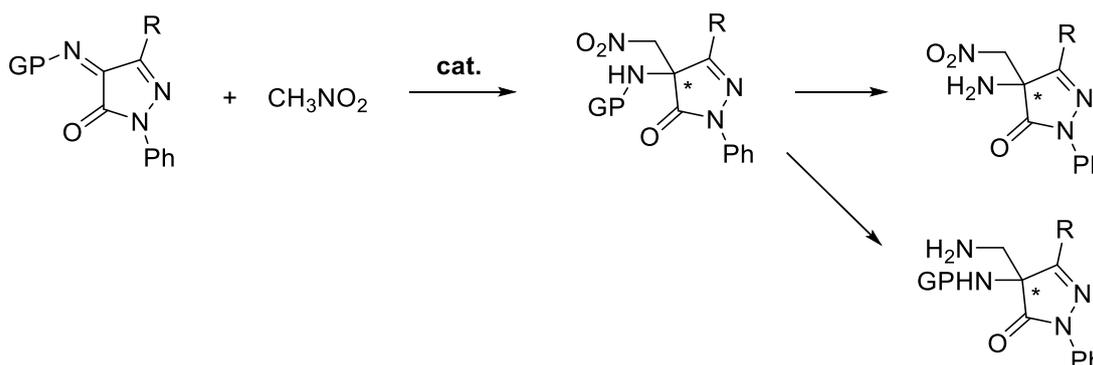


R = Me, iPr, Ph
GP = Boc, Cbz

Esquema 14. Síntesis de *N*-Boc y *N*-Cbz-cetiminas de partida.

2.4. Estudio de la actividad catalítica de los organocatalizadores bifuncionales en reacciones Aza-Henry enantioselectivas de cetiminas derivadas de pirazolona.

En este apartado abordaremos inicialmente el estudio de la adición enantioselectiva de nitrometano a la *N*-Boc-cetiminas derivadas de pirazolona en presencia de la tiourea bifuncional **C1** y otros catalizadores preparados previamente en el grupo (Esquema 15). Después de optimizar los diferentes parámetros de reacción en un proceso modelo (disolvente, nº de equivalentes de nitrometano, temperatura, carga del catalizador), se estudiará el alcance y limitaciones de la reacción (influencia del sustituyente R y del grupo protector GP). También se estudiará la eliminación del grupo protector para obtener los correspondientes aminoderivados, así como la reducción del grupo nitro.



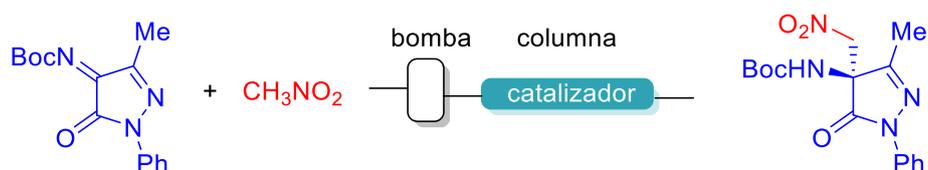
Esquema 15. Reacción de Aza-Henry enantioselectiva a optimizar.

En una segunda etapa estudiaremos la utilización de las tioureas poliméricas sintetizadas como catalizadores heterogéneos en la reacción modelo, con el objetivo de comprobar cómo afecta la inmovilización del organocatalizador a su actividad catalítica. Con la tiourea

inmovilizada más eficiente se realizará de nuevo un estudio de optimización de las condiciones de reacción y estudios de reciclado.

2.5. Estudio de la actividad catalítica en reacciones enantioselectivas Aza-Henry llevadas a cabo en flujo continuo.

La última etapa de este trabajo consistirá en el estudio de la utilización de la tiourea inmovilizada más eficiente en procesos en flujo continuo que permitan la preparación de derivados de 4-aminopirazolona a escala de gramo. Se determinarán la influencia de diferentes parámetros (velocidad de flujo, concentración de los reactivos) en la conversión, enantioselectividad y productividad de la reacción (Esquema 16).

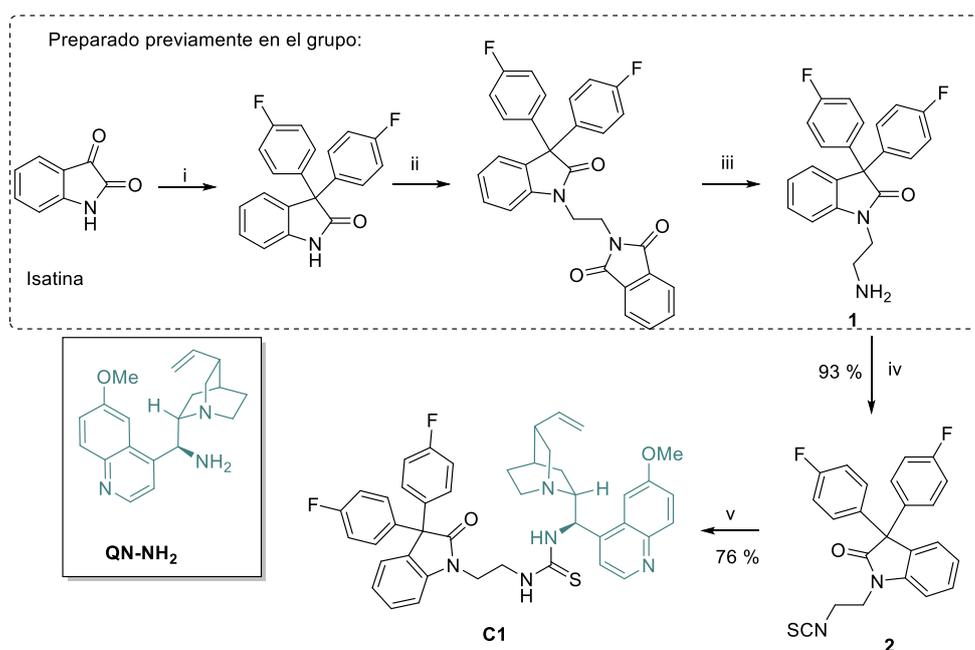


Esquema 16. Sistema para química de flujo.

3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

3.1. Preparación de modelos de catalizadores homogéneos.

La síntesis del aminoderivado **1** se había realizado previamente en el grupo (Esquema 17). La 3,3-bis(4-fluorofenil)indolin-2-ona de partida se sintetizó mediante la reacción de Klumpp de isatina con fluorobenceno en cloroformo en presencia de ácido triflico³⁴. Su reacción S_N² con N-(2-bromoetil)-2-ftalimida utilizando K₂CO₃ como base en DMF, seguida de hidrazinolisis del grupo ftalimida presente, proporcionó el aminoderivado **1** con un buen rendimiento. Esta molécula se transformó en el isotiocianato **2** utilizando tiosfogeno en medio básico y una vez purificado, se hizo reaccionar con la 9-amino-9-deoxi-epi-quinina³⁵ (QN-NH₂) en diclorometano a temperatura ambiente, obteniendo la tiourea bifuncional **C1** con buen rendimiento.



Esquema 17. Reactivos y condiciones: (i) Fluorobenceno, TFSA, CHCl₃, 0 °C, 24 h. (ii) N-(2-bromoetil)-2-ftalimida (1.5 equiv.), K₂CO₃ (1.5 equiv.), DMF, 60 °C, 24 h. (iii) Hidrato de hidracina (10 equiv.), MeOH, 40 °C, 24 h. (iv) CSCl₂ (1.2 equiv.), TEA (4 equiv.), DCM, 0 °C, 24 h. (v) QN-NH₂ (1.1 equiv.), DCM, 24 h.

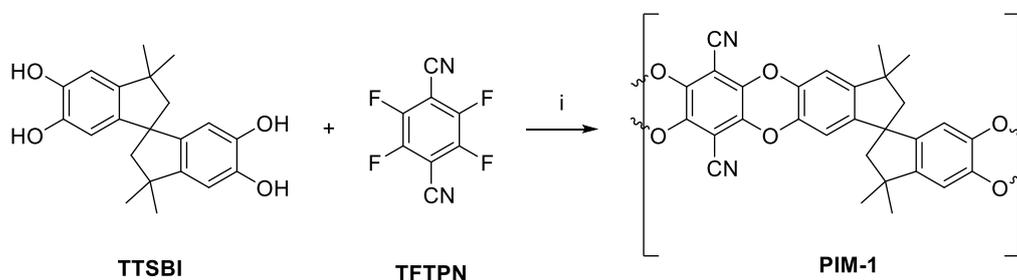
³⁴ D. A. Klumpp, K. Y. Yeung, G. K. Surya Prakash, G. A. Olah. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4481.

³⁵C. G. Oliva, A. M. S. Silva, D. I. S. P. Resende, F. A. A. Paz, J. A. S. Cavaleiro. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3449.

3.2. Preparación de catalizadores poliméricos bifuncionales quirales.

Los PIMs se sintetizan mediante una reacción de polimerización basada en un mecanismo de sustitución nucleofílica aromática doble, que conduce a la formación de la dibenzodioxina. Esta reacción exhibe la capacidad única de generar simultáneamente dos enlaces covalentes con una eficiencia suficiente para establecer un grupo de unión conformado por anillos fusionados, posibilitando la formación de polímeros tipo escalera con un elevado peso molecular promedio.³⁶ En términos generales, las sustituciones nucleofílicas aromáticas proceden con facilidad cuando el haloderivado se encuentra activado por sustituyentes electroaceptores (-CN, -F, etc.).³⁷

En la literatura se han descrito diferentes variantes de la síntesis de PIMs utilizando la reacción de formación de dibenzodioxina. En el Esquema 18 se representa el método original (a veces denominado "método de baja temperatura") implica la mezcla de los dos monómeros (por ejemplo, TTSBI y TFTPn para PIM-1) en cantidades estequiométricas, en dimetilformamida anhidra (DMF), junto con un exceso de carbonato de potasio finamente dividido, a temperaturas de 50-60 °C durante un período de 24-72 horas.³⁸



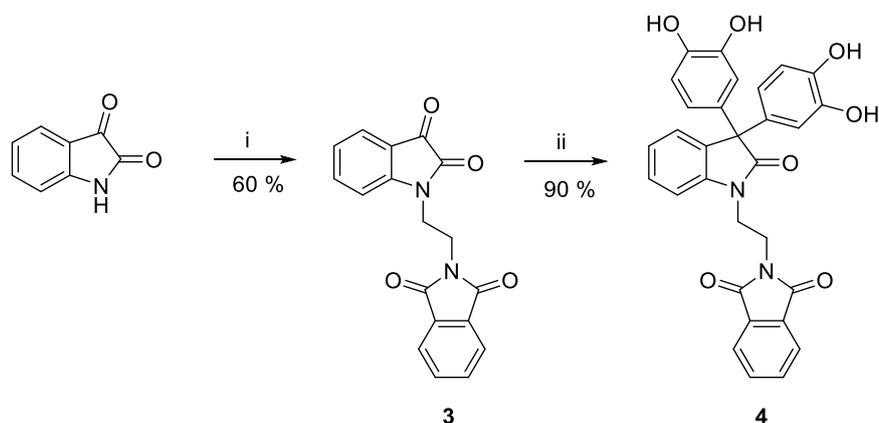
Esquema 18. Reactivos y condiciones de típica condensación de PIM-1: (i) K_2CO_3 (3 equiv.), DMF, 65 °C, 72 h.

³⁶ Naiying, D.; Jingshe, S.; Robertson, G. P.; Pinnau, I.; Guiver, M. D. *Macromol Rapid Commun* **2008**, 29 (10), 783–788.

³⁷ Eastmond, G. C.; Paprotny, J.; Steiner, A.; Swanson, L. *New Journal of Chemistry* **2001**, 25 (3), 379–384.

³⁸ McKeown, N. B. The Synthesis of Polymers of Intrinsic Microporosity (PIMs). *Sci China Chem* **2017**, 60 (8), 1023–1032.

En nuestro caso, se utilizó este método para llevar a cabo una reacción de policondensación utilizando, junto a los dos monómeros anteriores, el monómero derivado de isatina con dos unidades de catecol en C3 (**4**) sintetizado según la secuencia sintética que se muestra en el Esquema 19.



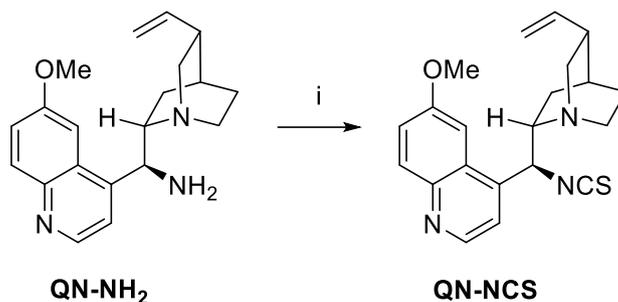
Esquema 19. *Reactivos y condiciones:* (i) *N*-(2-bromoetil)-2-ftalimida (1.5 equiv.), K_2CO_3 (1.2 equiv.), DMF, 60 °C, 24 h. (ii) $[Ph_3C][B(C_6F_5)_4]$ (0.03 equiv), Et_3SiH (0.05 equiv), catecol (2.2 equiv), DCE, 60 °C, 5 h.

En el primer paso de la síntesis, fue la preparación del compuesto **3** mediante reacción S_N2 de isatina con *N*-(2-bromoetil)-2-ftalimida, K_2CO_3 como base y DMF como disolvente. Posteriormente, y en colaboración con el Prof. Jesús Ángel Miguel del grupo de Cristales Líquidos y Nuevos Materiales, se llevó a cabo la reacción **3** con catecol en presencia de la sal del catalizador de Lambert,³⁹ que condujo a **4** con excelente rendimiento.

También fue necesario, para la preparación de las tioureas poliméricas finales, la síntesis de isotiocianato derivado de la quinina (**QN-NCS**). Se obtuvo mediante reacción de la 9-amino-(9-deoxi)epiquinina (**QN-NH₂**) con disulfuro de carbono y DCC a -10 °C en THF según el procedimiento descrito en la bibliografía⁴⁰ (Esquema 20).

³⁹ J. Khan, A. Tyagi, N. Yadav, R. Mahato, C. K. Hazra. *J. Org. Chem.* 2021, 86, 1783.

⁴⁰ Q. Lai, Y. Li, Z. Gong, Q. Liu, C. Wei, Z. Song. *Chirality* 2015, 27, 979-988.

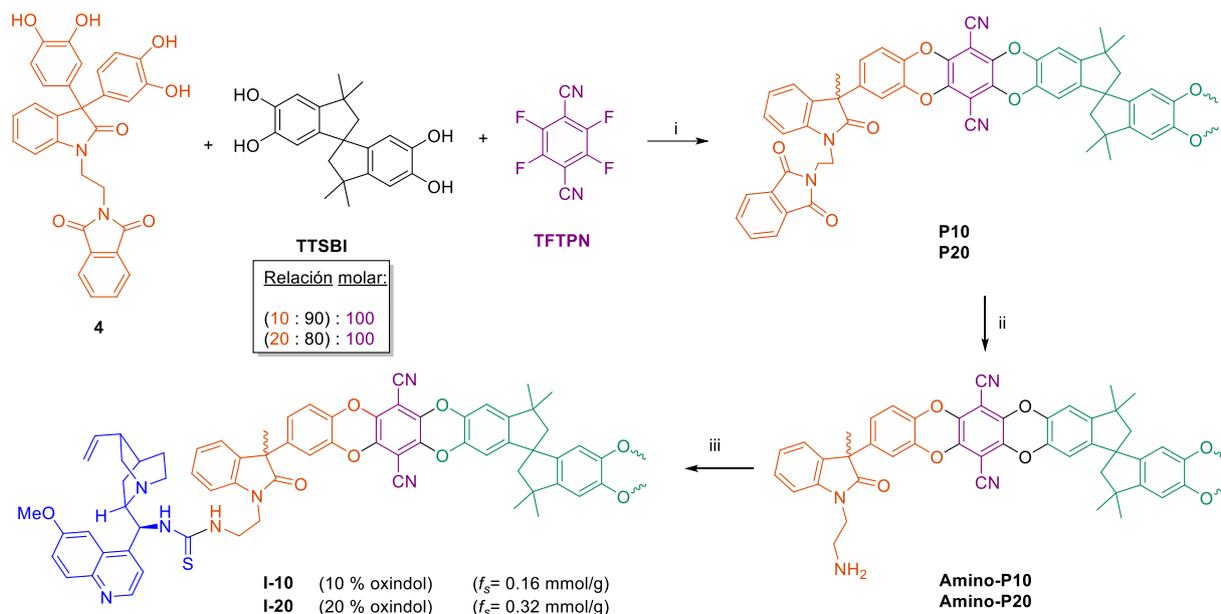


Esquema 20. Derivatización de quinina. Reactivos y condiciones: CS₂, DCC, THF, -10 °C, 24 h.

La estrategia de preparación de las tioureas poliméricas **I-10** y **I-20** se recoge en el Esquema 21. La reacción de policondensación entre los tres monómeros (Oxindol **4**, TTSBI y TFTPn) se llevó a cabo en presencia de un exceso de carbonato de potasio en DMF a 65 °C durante 3 días. Para estudiar el efecto que tiene en la catálisis heterogénea el grado de funcionalización del polímero, se utilizó una proporción del derivado de oxindol **4** del 10 y 20 % mol respecto del TTSBI, manteniendo la cantidad estequiométrica de los dioles respecto del dinitrilo. Finalizada la reacción, se precipitó en agua fría y se lavó con acetona, se secó el sólido, se redisolvió en cloroformo y se reprecipitó en metanol. Este proceso se lleva a cabo para eliminar los monómeros que hayan podido quedar sin reaccionar, obteniendo solamente cadenas de alto peso molecular. De esta manera se prepararon los polímeros **P10** y **P20** con una proporción del 10 y 20 % mol de oxindol, respectivamente.

Seguidamente, se llevó a cabo la hidrazinolisis de los grupos ftalimida en metanol a 40 °C, obteniendo los polímeros **Amino-P10** y **Amino-P20**, funcionalizados con grupos aminoetilo. La reacción estos polímeros con el isotiocianato derivado de quinina (**QN-NCS**) en CHCl₃ a temperatura ambiente durante 48 h condujo a las tioureas poliméricas **I-10** y **I-20**. La funcionalización efectiva de cada una de ellas se determinó a partir del porcentaje de azufre determinado mediante análisis elemental.

Todos los materiales se han caracterizado mediante FT-IR, TGA y ¹H-RMN gracias a que estos polímeros lineales son solubles en CHCl₃ (25 mg/mL) lo cual posibilita su estudio espectroscópico en condiciones diluidas. Esta solubilidad es clave porque, aunque se observa que disminuye a medida que aumenta la proporción de oxindol, es suficiente para funcionalizar los polímeros en condiciones homogéneas en la etapa final en la que se introduce la tiourea bifuncional quiral.



Esquema 21. Preparación de las tioureas poliméricas **I-10** y **I-20**. Reactivos y condiciones: (i) K_2CO_3 (3 equiv.), DMF, 65 °C, 3 días. (ii) N_2H_4 (10 equiv.), MeOH, 40 °C, 24 h. (iii) QN-NCS (1.5 equiv.), $CHCl_3$, rt.

La estabilidad térmica de los materiales se ha estudiado mediante análisis termogravimétrico (TGA, *supporting information*, S3), observándose que conservan la alta estabilidad del PIM-1.

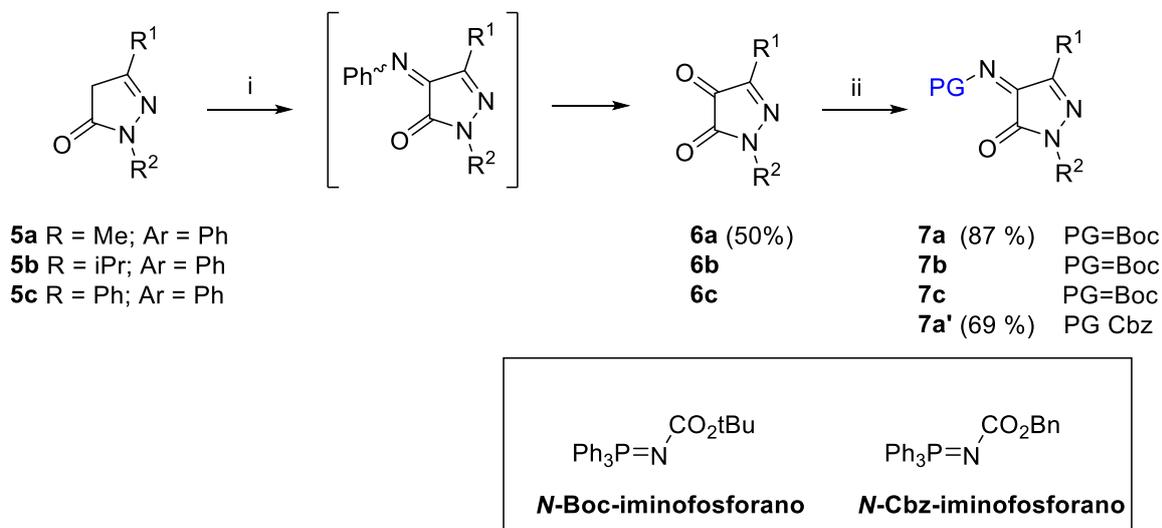
3.3. Síntesis de cetiminas derivadas de pirazolonas diferentemente N-protegidas.

Las cetiminas N-protegidas se sintetizaron en tres etapas mediante el procedimiento descrito por Enders⁴¹, tal y como se describe en el Esquema 22. La primera etapa es la condensación catalizada por K_2CO_3 de las pirazolonas **5a-c** con nitrosobenceno. Posteriormente, se procedió a la hidrólisis ácida de las fenilimina intermedias sin purificar, con el fin de obtener las dionas **6a-c**. Éstas se convirtieron finalmente en las N-Boc **7a-c** o N-Cbz cetimina **7a'** a través de una reacción aza-Wittig con los correspondientes N-Boc o N-Cbz-trifeniliminofosforanos.⁴² En este trabajo se han preparado las iminas **7a** y **7a'** que

⁴¹ P. Chauhan, S. Mahajan, U. Kaya, A. Peuronen, K. Rissanen, D. Enders. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 7050.

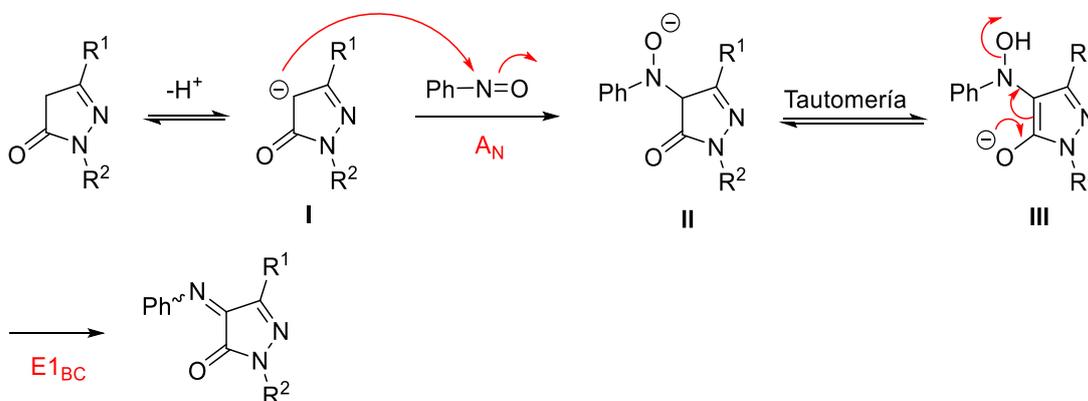
⁴²M. Urban, M. Franc, M. Hofmanova, J. Veselý. *Org. Biomol. Chem.*, **2017**, *15*, 9071.

figuran con rendimientos en el Esquema 22. La *N*-Boc cetiminas **7b** y **7c** ya habían sido preparadas con anterioridad en el grupo.



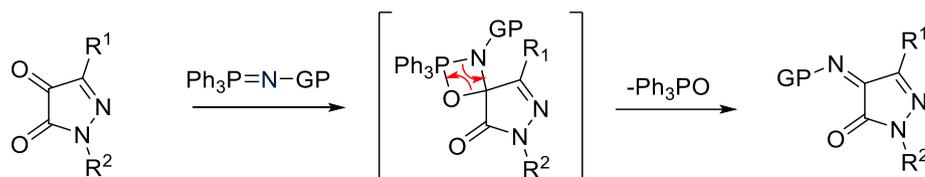
Esquema 22. *Reactivos y condiciones:* (i) 1. PhNO , K_2CO_3 (20 mol %), MeOH , reflujo, 5 h. 2. HCl 2M, THF , *ta*, 24 h. (ii) BocN=PPh_3 o CbzN=PPh_3 , 1,4-dioxano, reflujo, 5 h.

El mecanismo de esta reacción de condensación de pirazolona con nitrosobenceno es referible al de la condensación aldólica (Esquema 23). En la primera etapa, el carbonato de potasio actúa como base y remueve un hidrógeno en posición α de la pirazolona, generando un enolato (**I**). Este enolato reacciona con el nitrosobenceno para formar un intermediario (**II**). A través de un equilibrio tautomérico catalizado por una base, el intermediario **II** se transforma en nitrosoenolato (**III**), el cual sufre una eliminación E1_{CB} para dar lugar a la formación de la fenilimina final.



Esquema 23. *Mecanismo de condensación pirazolonas con nitrosobenceno.*

El mecanismo de reacción de la reacción aza-Wittig de las pirazolin-4,5-dionas con *N*-GP-trifeniliminofosforano se presenta en el Esquema 24. Las reacciones de aza-Wittig son similares a las reacciones de Wittig, y consisten en la reacción del iminofosforano con el grupo carbonilo de la pirazolin-4,5-diona para formar el enlace doble carbono-nitrógeno de la imina protegida, con óxido de trifenilfosfina como subproducto.



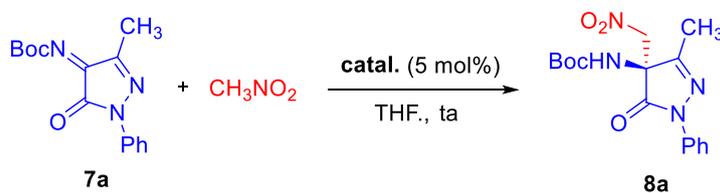
Esquema 24. Mecanismo de la reacción aza-Wittig

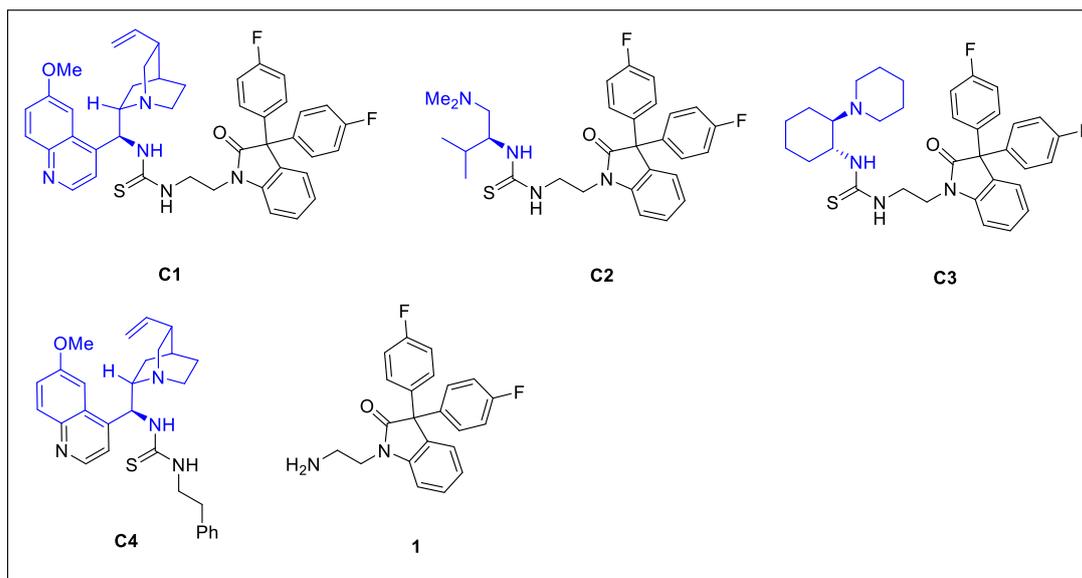
3.4. Estudio de la actividad catalítica en reacciones enantioselectivas aza-Henry.

Optimización condiciones de reacción con catalizadores homogéneos.

Se eligió como reacción modelo la adición de nitrometano a la Boc-cetimina **7a**. El objetivo principal de esta primera serie de experimentos fue comparar la actividad catalítica de la tiourea **C1**, derivada de quinina, con la de otros organocatalizadores previamente sintetizados en THF anhidro y en presencia de un 5 mol% de catalizador. Los resultados obtenidos en el estudio realizado se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2. Estudio de la actividad catalítica de diferentes organocatalizadores quirales en la reacción de aza-Henry enantioselectiva de la Boc-cetimina **7a** con nitrometano.





<i>Entrada</i> ^a	<i>Catal.</i>	<i>t</i> (h)	<i>7a</i> (%) ^b	<i>8a</i> (%) ^b	<i>8a</i> (Rdto) ^c	<i>Er</i> ^d
1	C1	6	0	100	63	82:18
2	C2	2	0	100	57	81:19
3	C3	>7	0	100	62	34:66
4	C4	7	6	94	66	74:26
5	1	24	100	0	-	-

^aReacciones realizadas con la cetimina **7a** (0.1 mmol), nitrometano (0.6 mmol, 6 equiv.) y catalizador (0.05 mmol) en THF anhidro (1 mL) a temperatura ambiente. ^bConversión determinada por ¹H-RMN.

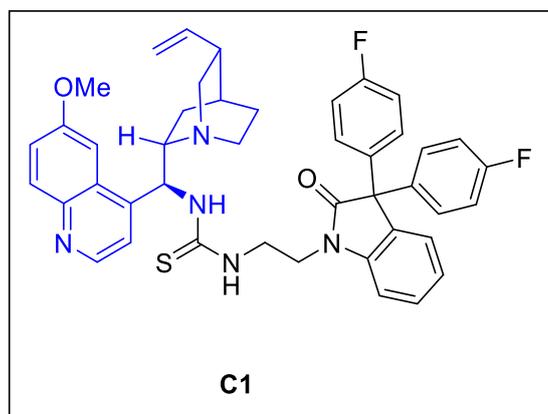
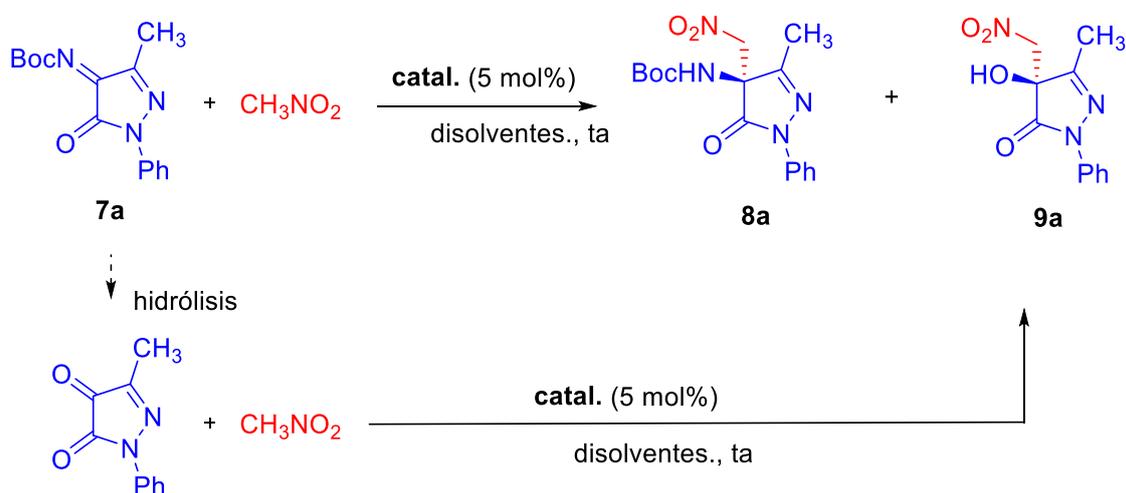
^cRendimiento aislado. ^dDeterminada mediante por HPLC quiral.

El ensayo inicial se llevó a cabo en presencia de un 5 mol% de alquiltiourea derivada de la quinina **C1** en THF, obteniendo el aducto **8a** con un rendimiento del 63 % y una relación enantiomérica de 82:18 (entrada 1). La tiourea **C2**, derivada de *L*-valina, proporcionó una relación enantiomérica algo inferior a la conseguida con la tiourea **C1** y con menor rendimiento químico (entrada 2). El ensayo realizado con la tiourea **C3**, derivada de la (1*R*,2*R*)-ciclohexano-1,2-diamina, no condujo a ninguna mejora en la enantioselectividad, obteniendo el aducto **8a** con una er de 66:34 (entrada 3). El ensayo realizado con la alquiltiourea **C4**, sustituida por un grupo fenilo, en THF condujo al aducto deseado con un buen rendimiento químico, pero una relación enantiomérica (er 74:26, entrada 4) inferior a la obtenida con la tiourea **C1**. Este resultado pone de manifiesto el efecto beneficioso del resto de 3,3-bis(4-fluorofenil)oxindol en la actividad del catalizador. Finalmente, la experiencia

realizada con el aminoderivado **1** indica la necesidad de la presencia de un grupo donador de enlace de hidrógeno en la estructura del catalizador para que la reacción tenga lugar, ya que el producto de partida quedó intransformado después de 24 horas de reacción (entrada 5).

Con estos resultados, se estudió el efecto del disolvente en la reacción promovida por el catalizador **C1** (Tabla 3). Los ensayos se realizaron en disolventes anhidros porque se observó que en presencia de trazas de agua tenía lugar la hidrólisis de las cetiminas a las dionas correspondientes, dando lugar a la formación como subproducto del aducto de la reacción de Henry (**9a**).

Tabla 3. Estudio de disolventes con el catalizador **C1** en la reacción aza-Henry enantioselectiva de la Boc-cetimina **7a** con nitrometano.



<i>Entrada</i> ^a	<i>Disolvente</i>	<i>t</i> (h)	<i>7a</i> (%) ^b	<i>8a</i> (%) ^b	<i>9a</i> (%) ^b	<i>8a</i> (Rdto) ^c	<i>Er</i> ^d
1	THF	6	0	100	0	63	82:18
2 ^e	2-MeTHF	6	0	100	0	86	83:17
3 ^e	MTBE	7	0	100	0	72	86:14
4	DCM	5	31	57	12	33	84:16
5 ^e	DCE	8	0	100	0	72	82:18
6 ^e	CHCl ₃	8	0	100	0	83	86:14
7 ^e	MeCN	7	25	75	0	36	83:17
8 ^e	EtOAc	6	0	100	0	83	85:15
9 ^e	Acetona	12	0	100	0	90	85:15
10 ^e	IPA anhidro	12	0	100	0	86	83:17
11	PhMe	5	44	44	12	30	88:12
12 ^e	PhMe anh	5	7	93	0	66	89:11
13	MeNO ₂	1	3	93	4	90	85:15

^aReacciones realizadas con la cetimina **7a** (0.1 mmol), nitrometano (0.6 mmol, 6 equiv.) y catalizador (0.05 mmol) en 1 mL de disolvente a temperatura ambiente. ^bConversión determinada por ¹H-RMN. ^cRendimiento aislado. ^dDeterminada mediante HPLC quiral. ^eReacción realizada con 12 equiv. de nitrometano.

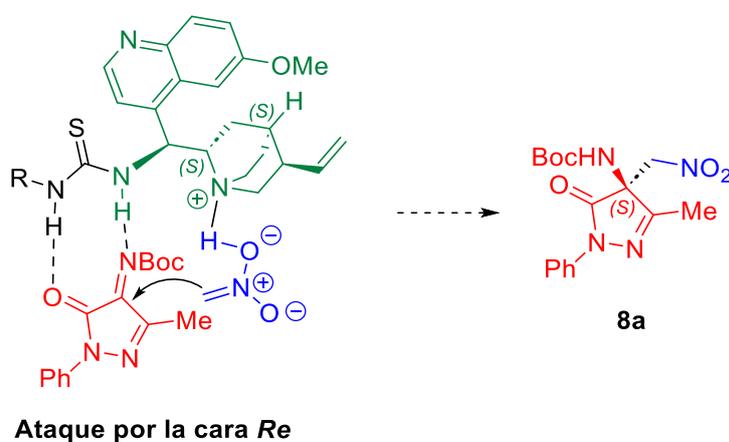
Se realizaron inicialmente ensayos con otros disolventes etéreos como 2-MeTHF (alternativa sostenible al THF) y MTBE (entradas 2 y 3), obteniendo en este último la mejor relación enantiomérica (er 86:14). A continuación, llevamos a cabo ensayos en disolventes halogenados (DCM, DCE, CHCl₃, entradas 4-6), consiguiendo en cloroformo una relación enantiomérica análoga a la alcanzada en MTBE. Las pruebas realizadas en otros disolventes polares (MeCN, EtOAc, acetona e isopropanol, entradas 7-8 y 9-10) tampoco mejoraron la enantioselectividad conseguida en MTBE y cloroformo, aunque en EtOAc y acetona se consiguió una no desdeñable relación enantiomérica de 85:15.

La reacción realizada en tolueno (entrada 11) proporcionó el aducto **8a** con bajo rendimiento (30 %) pero con la mejor relación enantiomérica (er 88:12) conseguida hasta el momento. Este bajo rendimiento se debe a que a las 5h quedaba un 44 % de producto de partida sin reaccionar, y a la formación del subproducto de la reacción de Henry (12 %). Este problema se solventó al realizar la reacción en tolueno anhidro y con 12 equiv de nitrometano

(entrada 12), quedando prácticamente concluida la reacción a las 5h y consiguiendo además un ligero aumento en la relación enantiomérica (er 89:11). Es destacable que en nitrometano como disolvente (entrada 13), la reacción se completó en sólo 1 hora, obteniendo el aducto **8a** con un excelente rendimiento químico, pero con una relación enantiomérica (er 85:15) algo inferior a la conseguida en tolueno anhidro.

A partir de estos resultados, se consideró que las condiciones óptimas de reacción suponían el empleo de tolueno anhidro como disolvente, un 5 mol% de la tiourea **C1** como catalizador y 12 equivalentes de nitrometano.

La configuración del aducto **8a**, obtenido con la tiourea **C1** derivada de la quinina, se propuso como (*S*) de acuerdo con un modelo de activación análogo al propuesto por Yuan (Esquema 25). La activación mediante enlace de hidrógeno de la Boc cetoimina **7a** por el grupo tiourea del catalizador **C1** facilita el ataque nucleofílico del nitronato por la cara-*Re* del grupo imina, dando lugar al aducto deseado **8a** con esa configuración específica. Esta configuración deberá ser confirmada más adelante mediante análisis de difracción de rayos X.

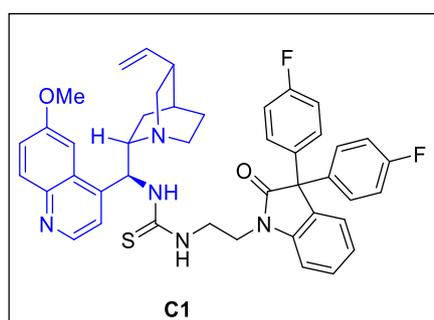
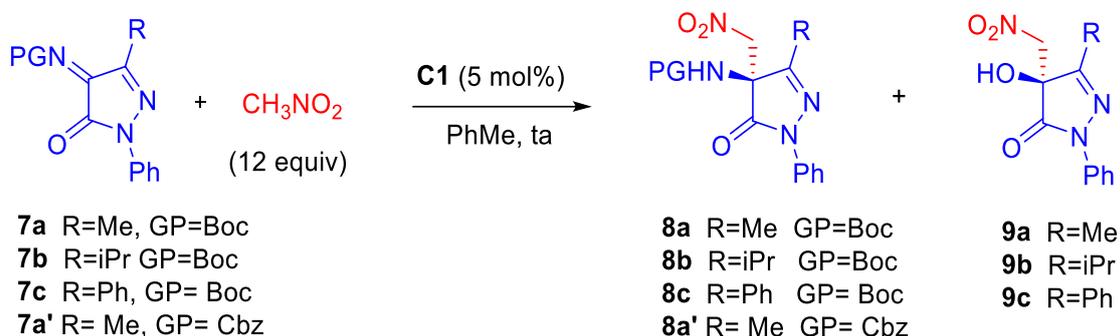


Esquema 25. *Complejo ternario plausible que explica la estereoselección para la reacción aza-Henry.*

Estudio del alcance de la reacción con el modelo C1.

A continuación, se investigó el alcance de la reacción haciendo reaccionar las *N*-Boc-y *N*-Cbz-cetiminas **7a-c**, **a'**, diferentemente sustituidas en C3, con nitrometano en presencia de la tiourea **C1** en las condiciones de reacción optimizadas (Tabla 4).

Tabla 4. Estudio del alcance de la reacción de aza-Henry enantioselectiva de cetiminas diferentemente sustituidas con nitrometano.



<i>Entrada</i> ^a	<i>R</i>	<i>GP</i>	<i>Ar</i>	<i>t</i> (h)	7 (%) ^b	8 (%) ^b	9 (%) ^b	8 (Rdto) ^c	<i>Er</i> ^d
1	Me	Boc	Ph	5	7	93	0	8a (66)	89:11
2 ^e	iPr	Boc	Ph	5	0	100	0	8b (93)	85:15
3 ^f	Ph	Boc	Ph	24	0	61	39	8c (54)	73:27
4	Me	Cbz	Ph	24	0	100	0	8a' (52)	80:20

^aReacciones llevadas a cabo con las cetiminas **7a-c, a'** (0.1 mmol), nitrometano (1.2 mmol, 12 equiv), y **C1** (0.05 mmol, 5 mol%) en tolueno anhidro (1 mL) a temperatura ambiente. ^bDeterminado por ¹H-NMR. ^cRendimiento aislado. ^dDeterminado mediante HPLC quiral. ^eReacción realizada con 10 mol% **C1** y 18 equiv. de nitrometano. ^fReacción realizada con 10 mol% **C1** en nitrometano.

La sustitución del grupo metilo por uno de mayor tamaño (isopropilo) resultó en una notable disminución de la reactividad de la imina **7b**, siendo necesario emplear 18 equivalentes de nitrometano y un 10 mol% de **C1** para lograr que la reacción se completase en 5 horas (entrada 2). En estas condiciones, se obtuvo el aducto **8b** con un rendimiento químico satisfactorio (93 %) y una relación enantiomérica algo inferior (er 85:15). Por otro

lado, la imina **7c**, sustituida con un grupo fenilo en la posición C3, proporcionó el aducto **8c** tras 24 horas de reacción en nitrometano como disolvente, con un rendimiento químico moderado y una relación enantiomérica de 72:28 (entrada 3). Además, junto a **8c** se obtuvo un 39 % del producto de la reacción de Henry (**9c**).

Por otra parte, la Cbz-imina **7a'** necesitó de 24 horas para completar la reacción en las condiciones optimizadas, aislando el aducto **8a'** con un 55 % de rendimiento y una relación enantiomérica de 80:20 (entrada 4).

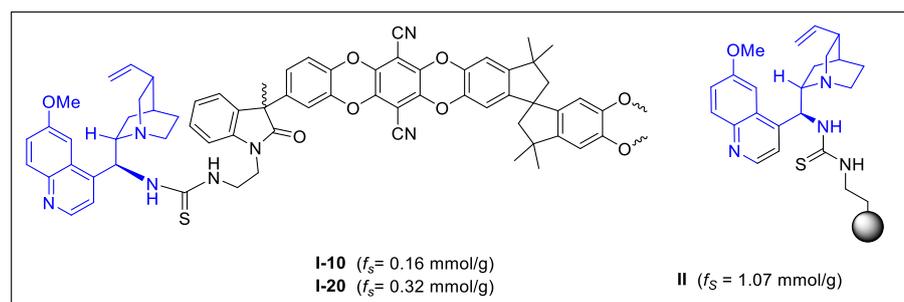
Ensayos con tioureas poliméricas.

En este apartado estudiamos la actividad catalítica de las tioureas poliméricas sintetizadas (**I-10** y **I-20**) en la reacción aza-Henry de la Boc-cetimina **7a** con nitrometano (Tabla 5). A efectos comparativos se realizó un ensayo con la tiourea **II**, derivada también de quinina, e inmovilizada sobre una resina de aminoetilpoliestireno, sintetizada en un trabajo anterior.^{27c} Los ensayos se llevaron a cabo con la Boc cetimina **7a** (0.08 mmol), nitrometano (6 y 12 equiv.) y 1 mL de disolvente, empleando entre un 4-10 mol% de catalizador.

Tabla 5. Estudio de la reacción de Aza-Henry enantioselectiva de la cetimina **7a** promovida por las tioureas poliméricas **I-10** y **I-20**.



^{27c} M. Rodríguez-Rodríguez, A. Maestro, J. M. Andrés, R. Pedrosa. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, 362, 2744.



<i>Entrada</i> ^a	<i>Catal.</i> (mol%)	<i>Disolvente</i>	<i>MeNO₂</i> (equiv.)	<i>t</i> (h)	<i>Ia</i> (%) ^b	<i>2a</i> (%) ^b	<i>2a</i> (Rdto) ^c	<i>Er</i> ^d
1	II (10)	THF	6	7	0	11	77	73:27
2	I-10 (4)	THF	12	24	47	53	30	78:22
3	I-10 (4)	PhMe	12	24	75	25	47	84:16
4	I-20 (8)	PhMe	12	8	0	100	80	79:21
5	I-10 (4)	2-MeTHF	12	4	12	88	86	76:24
6	I-20 (8)	2-MeTHF	12	4	20	80	83	72:28
7	I-10 (4)	MTBE	12	4	16	84	83	73:27
8	I-20 (8)	MTBE	12	4	12	88	86	76:24

^aReacciones llevadas a cabo con la cetimina **7a** (0.08 mmol), nitrometano (6-12 equiv), y el catalizador polimérico (4-10 mol%) en 1 mL de disolvente a temperatura ambiente. ^bDeterminado por ¹H-NMR.

^cRendimiento aislado. ^dDeterminado por HPLC quiral.

Inicialmente, comparamos la actividad catalítica de la tiourea **I-10** con la de la tiourea **II**, en THF, disolvente polar donde se observó el hinchado del polímero, lo que en principio facilita el acceso de los reactivos a los puntos activos del catalizador (Tabla 4, entradas 1 y 2). La reacción con la tiourea inmovilizada sobre la resina de aminoetilpoliestireno ($f_s = 0.75$ mmol/g) fue más rápida, completándose en 7 horas y proporcionando el aducto **8a** con una relación enantiomérica 73:27 (entrada 1) inferior a la proporcionada por la tiourea polimérica **I-10** (er 78:22, entrada 2). Este resultado pone de manifiesto de nuevo el efecto beneficioso del resto de 3,3-bis(4-fluorofenil)oxindol en actividad del catalizador.

A continuación, realizamos ensayos con las tioureas poliméricas **I-10** y **I-20** en tolueno, disolvente en el que se habían conseguido la mejor relación enantiomérica con el catalizador homogéneo **C1** (er 89:11). La tiourea **I-10** proporcionó después de 24h de reacción el aducto **8a**, con una er de 84:16, inferior a la conseguida con su análoga homogénea **C1**

(entrada 3). Como era de esperar, con la tiourea **I-20**, más funcionalizada, disminuyó el tiempo de reacción, pero se observó una disminución crítica en la enantioselectividad (er 79:21, entrada 4).

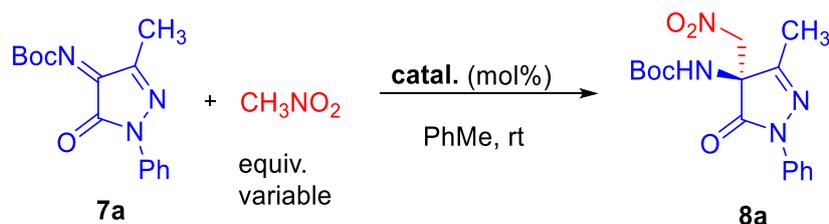
Seguidamente, se realizaron ensayos adicionales en otros disolventes donde se había observado mayor hinchamiento del material polimérico como 2-Me-THF y MTBE (entradas 5-8), observando un acortamiento del tiempo de reacción, pero ninguna mejora de la relación enantiomérica conseguida en tolueno. De nuevo se observó un mejor comportamiento de la tiourea **I-10**, menos funcionalizada.

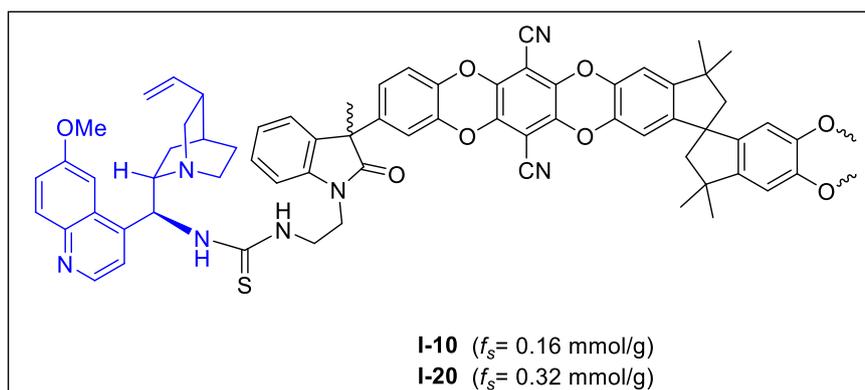
A la vista de estos resultados, se concluyó que el polímero menos funcionalizado, **I-10**, se hinchaba mejor, y esto podía explicar que los excesos enantioméricos conseguidos con él fueran superiores a los obtenidos con la tiourea **I-20**, independientemente del disolvente empleado. A su vez, era necesario acortar el tiempo de reacción para la reacción promovida por la tiourea **I-10** para que pudiera ser utilizada en condiciones de flujo continuo. Por ello, se decidió estudiar el efecto del aumento de la proporción de nitrometano, no sólo como reactivo en exceso, si no como disolvente polar que hinche el polímero y mejore la velocidad del proceso.

Estudio del efecto del nitrometano en las condiciones de reacción con los catalizadores poliméricos

Para investigar el efecto del nitrometano en el hinchamiento del polímero y en su actividad catalítica (velocidad de reacción y exceso enantiomérico) se realizaron diversos ensayos modificando la cantidad de este reactivo en reacciones con la Boc cetimina **7a** (0.08 mmol) con diferente carga de catalizador (4 y 8 mol%) y en tolueno anhidro (Tabla 6).

Tabla 6. Estudio del efecto de la modificación de la proporción de nitrometano en la reacción aza-Henry de la cetimina **7a** promovida por las tioureas poliméricas **I-10** y **I-20**.





<i>Entrada</i> ^a	<i>Catal</i> (mol%)	<i>Equiv.</i> CH_3NO_2	<i>PhMe/</i> CH_3NO_2 ^b	<i>t</i> (h)	<i>7a</i> (%) ^c	<i>8a</i> (%) ^d	<i>8a</i> (Rdto.) ^e	<i>Er</i> ^d
1	I-10 (4)	12	19:1	24	75	25	36	84:16
2	I-10 (4)	29	8:1	4	0	100	83	84:16
3	I-10 (4)	58	4:1*	4	0	100	83	86:14
4	I-10 (4)	115	2:1	2	0	100	86	86:14
5	I-10 (4)	230	0:100	2	0	100	86	73:27
6	I-20 (8)	12	19:1	24	0	100	80	79:21
7	I-20 (8)	29	8:1	8	0	100	83	80:20

^aReacciones llevadas a cabo con la cetimina **7a** (0.08 mmol), nitrometano (12-230 equiv), y el catalizador (4-10 mol%) en tolueno anhidro (1 mL) a temperatura ambiente. ^bRelación en volumen. ^cDeterminado por ¹H-NMR. ^dRendimiento aislado. ^eDeterminado por HPLC quiral. *El polímero gelifica en la reacción.

Los ensayos realizados con la tiourea polimérica **I-10** en tolueno utilizando diferentes proporciones de tolueno/nitrometano (desde 19/1 hasta 2/1) muestran que el aumento del nº de equivalentes de nitrometano acorta considerablemente el tiempo de reacción (de 24 hasta 2h) y conduce a un ligero aumento de la relación enantiomérica (de 84:16 a 86:14) ocasionada por el mayor hinchamiento del polímero (entradas 1-4). Cabe destacar, no obstante, que la reacción neta realizada en nitrometano como disolvente da lugar a relaciones enantioméricas más bajas (er 73:27, entrada 5), tal y como ocurría con la tiourea modelo **C1** (Tabla 2, entrada 11). La desventaja que se observa al aumentar la proporción de nitrometano es que se incrementa la gelificación del polímero. Teniendo en cuenta que lo que buscamos es optimizar

las condiciones de reacción para poder aplicarlo en química de flujo, esto supone un menoscabo ya que provocaría la obstrucción de la columna.

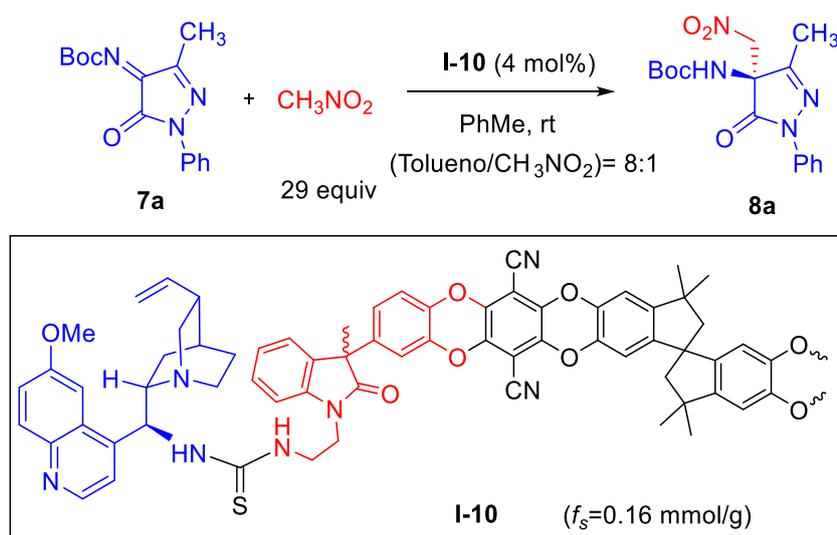
Estos mismos efectos se observan cuando se modifica la relación de tolueno/nitrometano de 19/1 a 8/1 en la reacción promovida por la tiourea polimérica **I-20** (entradas 6-7).

A la vista de estos resultados, se concluye que el catalizador más adecuado para la realización de la reacción aza-Henry en flujo continuo es la tiourea **I-10**, siempre que se utilice una proporción PhMe/CH₃NO₂: 8/1.

Estudio del reciclado de la tiourea polimérica I-10

Es de gran interés que el catalizador que finalmente se ha seleccionado como el mejor se pueda recuperar y reutilizar en un gran número de ciclos catalíticos. Con ese objetivo, realizamos experimentos de reciclado de la tiourea polimérica **I-10** en la reacción de la cetimina **7a** con nitrometano en las condiciones de reacción optimizadas (Tabla 7).

Tabla 7. Estudio de reciclado del polímero **I-10** en la reacción de aza-Henry enantioselectiva de la cetimina **7a** con nitrometano.



Ciclo ^a	Tiempo (h)	Conversión ^b	Rdto (%)	er ^c
1	6	100	83	84:16
2	6	100	82	84:16
3	6	94	78	84:16
4	6	87	70	84:16
5	6	40	31	84:16

^aReacciones llevadas a cabo con la cetimina **7a** (0.08 mmol), nitrometano (29 equiv), y el catalizador (4 mol%) en tolueno anhidro (1 mL) a temperatura ambiente. ^bDeterminado por ¹H-NMR. ^cRendimiento aislado. ^dDeterminado por HPLC quiral.

Los ensayos se realizaron utilizando un 4 mol% (20 mg) de catalizador **I-10** y previamente se llevó a cabo el hinchamiento del material con la mezcla de tolueno/nitrometano: 8/1. Después de 20 minutos se agregó la *N*-Boc-cetimina **7a** y una vez transcurridas 6 horas (tiempo de reacción para el primer ciclo del catalizador), se centrifugó la muestra y se lavó con tolueno para recuperar el sobrenadante (crudo de reacción). El polímero fue sometido a lavados sucesivos con tolueno (3 x 10 minutos), seguidos de centrifugación (4500 rpm), pero no se secó completamente ni se pesó. Los resultados obtenidos ponen de manifiesto que la tiourea polimérica puede ser fácilmente recuperada y reutilizada durante 3 ciclos consecutivos sin cambios significativos en la conversión y con una perfecta reproducibilidad de los valores de relación enantiomérica (entradas 1-3).

Ante la disminución de la conversión observada tras el ciclo 3 se lavó adicionalmente el polímero recuperado con acetona y se secó, observando una pérdida de material. La disolución de lavado presentaba un color amarillo fluorescente característico de los PIM, originalmente sólo solubles en CHCl₃ cuando tienen un tamaño o peso molecular adecuado. La fuerte caída de la conversión a las 6 h observada a partir del ciclo 4 puede ser atribuida a la pérdida de masa del catalizador debido a la solubilidad parcial de **I-10** en tolueno o más bien, a una velocidad de centrifugación insuficiente. Sin embargo, la eficacia en términos de enantioselectividad se mantuvo perfectamente después del quinto ciclo, recuperándose la mitad de masa del catalizador inicial empleado.

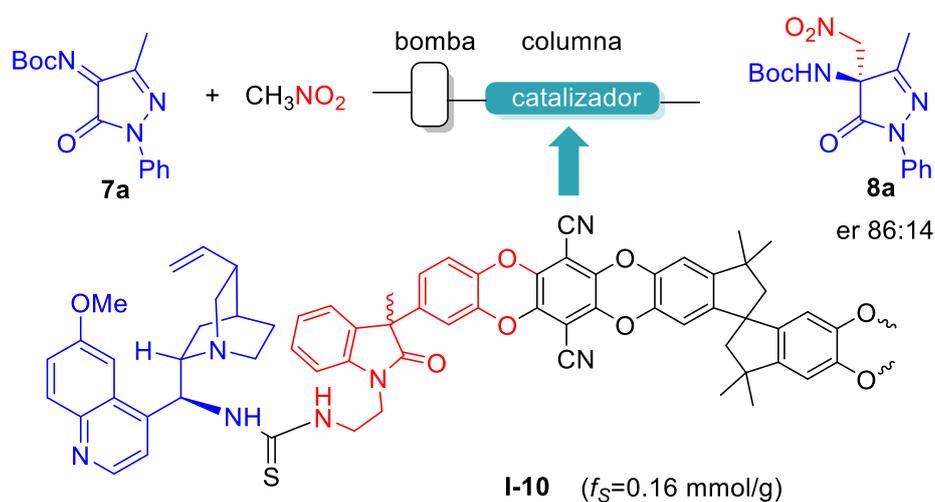
Se podrían repetir estos experimentos de reciclado pesando el catalizador recuperado después de cada ciclo, y recalculando los mmoles de *N*-Boc-cetimina, pero esto sería tedioso porque implicaría deshinchar el polímero con acetona para eliminar el tolueno y secarlo

adecuadamente. Por ese motivo decidimos pasar de los estudios en *batch* a los estudios en flujo continuo.

3.5. Utilización del catalizador I-10 en procesos en flujo continuo.

El sistema utilizado para los experimentos en flujo continuo se compuso de una columna de cromatografía Omnifit (6.6 o 10 mm diámetro interno x 100 mm longitud) empaquetada con la tiourea soportada **I-10** (240 o 440 mg, $f_s = 0.16$ mmol/g) y conectada a una bomba THALESNano micro HPLC (Tabla 8).

Tabla 8. Estudio de la reacción de aza-Henry enantioselectiva en flujo continuo



<i>Entrada</i> ^a	<i>Colum.</i> (diam)	<i>Tolueno/</i> <i>CH₃NO₂</i>	<i>Catal</i> (mg)	<i>7a</i> <i>mmol</i> (M)	<i>t</i> (h)	<i>Conv</i> ^b	<i>Flujo</i> (ml/min)	<i>t_{Res}</i> (min)
1	6.6	8:1	240	0.3 (0.1M)	0.5	30	0.1	10
2	10	8:1	440	0.6 (0.05M)	2	90	0.1	10
3	10	8:1	440	0.6 (0.05M)	4	98	0.05	20

^aReacciones llevadas a cabo con la cetimina **7a** (0.1 M o 0.05 M en tolueno), nitrometano (58 o 29 equiv), y el catalizador (11-13 mol%) a temperatura ambiente. ^bDeterminado por ¹H-NMR. Los valores de er 86:14 se determinó por HPLC quiral en todos los casos

Antes de introducir la disolución de reactivos en la columna hubo que acondicionar el polímero. Para ello, se hizo circular inicialmente una mezcla de tolueno anhidro y nitrometano en proporciones variables hasta que se hinchó adecuadamente el material polimérico. Una vez que éste alcanzó su volumen máximo, se hicieron circular a través de la columna disoluciones de diferente concentración (0.05 M-0.1 M) de la *Boc* cetimina **7a** en la mezcla tolueno/nitrometano a una velocidad de flujo determinada (0.1-0.05 mL/min) recogiendo a la salida el crudo de reacción.

Las primeras pruebas se realizaron con la columna pequeña (6.6 mm diámetro), pero debido al elevado hinchamiento del polímero la columna se compactó aumentando mucho la presión del sistema. Se intentó solucionar este problema introduciendo un material inerte que generase huecos en el material gelificado y que lo hiciera más permeable. Para ello se realizaron una serie de ensayos de catálisis heterogénea en *batch* con diferentes materiales (sílica neutralizada, arena de mar, piedra pómez o arcilla porosa microesferas de vidrio), concluyendo que las microesferas de vidrio eran el más inerte pero el material gelificaba igualmente en la columna de flujo imposibilitando la realización de los ensayos. Se llegó al compromiso de utilizar la máxima cantidad de catalizador permitida evitando la obstrucción de la columna, y manteniendo la proporción de tolueno anhidro/nitrometano en un valor de 8:1. Adicionalmente, el sistema se montó en horizontal para evitar que la presión en la columna aumentase por efecto de la gravedad.

En el ensayo recogido en la entrada 1, se realizó con la columna de diámetro 6.6 mm empaquetada con 240 mg de catalizador. Se bombearon 3 mL de una disolución 0.1 M de **7a** (0.3 mmol) en una mezcla PhMe/MeNO₂: 8/1 a un flujo de 0.1 ml/min. El exceso enantiomérico de la reacción fue el esperado (er 86:14) pero la conversión no superó el 30 %. El tiempo de residencia en estas condiciones fue de 10 minutos.

Se decidió repetir este ensayo (entrada 2) cambiando la columna por otra de mayor diámetro (10 mm), aumentando la masa de catalizador (440 mg) y disminuyendo la concentración de la imina a 0.05 M, manteniendo el flujo de 0.1 mL/min. En estas nuevas condiciones, la conversión aumentó hasta el 90 % y se mantuvo el valor de relación enantiomérica (86:14).

Para conseguir una mayor conversión (entrada 3), se redujo finalmente la velocidad del flujo a 0.05 mL/min, manteniendo la concentración de 0.05 M, obteniendo en estas condiciones una conversión del 98 %, y una er de 86:14. La masa de reacción correspondiente

a este ensayo se purificó mediante columna cromatográfica, obteniendo el producto deseado **8a** con un rendimiento del 80 % (167 mg, 0.48 mmol) Los datos de esta última experiencia se corresponden con una carga efectiva de catalizador de aprox. 12 %, un TON acumulado de 6.8 mmol mmolcat⁻¹, y una productividad de 1.7 mmol mmolcat⁻¹ h⁻¹.

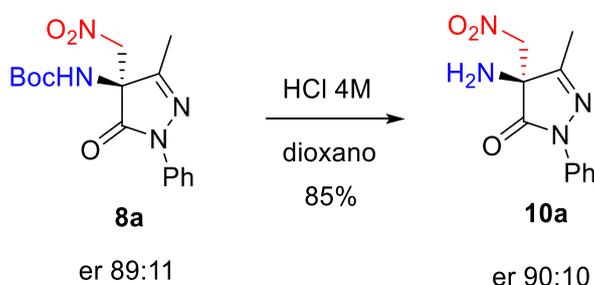
El tiempo de residencia en estas condiciones fue de 20 minutos, en fuerte contraste con el tiempo necesario para la conversión completa en las operaciones en batch (6 h para una carga del 4 mol% de catalizador).

Cabe destacar que el material polimérico se ha reutilizado en los experimentos realizados en flujo continuo, no observando erosión alguna en la enantioselectividad del aducto **8a** obtenido, ni pérdidas de masa de catalizador.

Se hace necesario optimizar este proceso introduciendo más carga de catalizador en columnas con diámetros mayores, de manera que se obtengan conversiones mayores en tiempos cortos de reacción, maximizando la concentración de la imina inicial y trabajando a un flujo de 0.1 mL/min que permitan conseguir una productividad mayor.

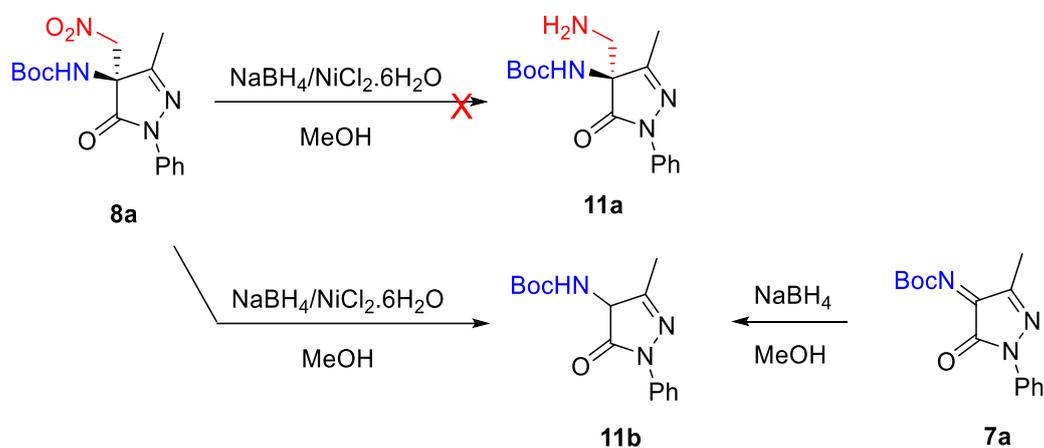
3.6. Transformaciones de los aductos de la reacción aza-Henry

Adicionalmente, se han estudiado algunas posibilidades de transformación del aducto **8a** obtenido en la reacción aza-Henry. El tratamiento de **8a** con ácido clorhídrico 4M en dioxano permitió con éxito la eliminación del grupo *tert*-butoxicarbonilo del aducto **8a** obteniendo el aminoderivado **10a** con un buen rendimiento químico y sin erosión alguna de la relación enantiomérica (Esquema 26).



Esquema 26. Derivatización del producto Aza-Henry obtenido.

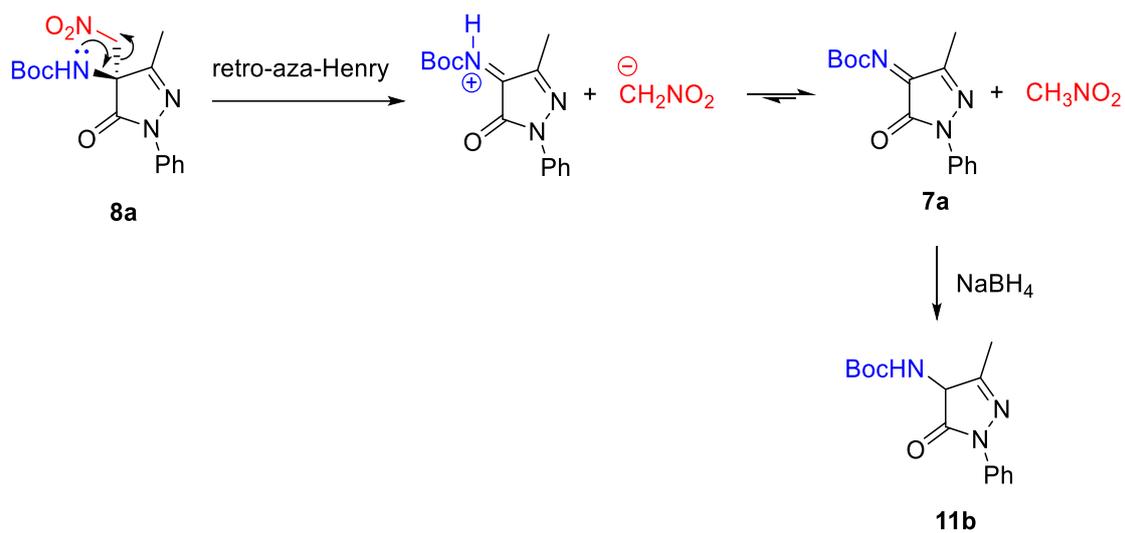
Los ensayos de reducción realizados para transformar el grupo nitro con el sistema $\text{NaBH}_4/\text{NiCl}_2^{43}$ no condujeron al derivado esperado **11a**, obteniendo en su lugar el producto **11b** (Esquema 27). El producto **11b** se obtuvo también mediante tratamiento de la cetimina **7a** con NaBH_4 .



Esquema 27. Reducción del producto Aza-Henry obtenido.

La formación de **11b** se puede explicar mediante el mecanismo que se muestra en el Esquema 28. Parece ser que, en el medio de reacción, el aducto **8a** experimenta una reacción retro-aza-Henry que regenera la imina **7a** y libera nitrometano. Esta imina se reduce *in situ* por acción del borohidruro sódico al Boc-aminoderivado **11b**.

⁴³ M. Holmquist, G. Blay, J. R. Pedro. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 9309.



Esquema 28. Posible mecanismo de formación de **11b**.

4. CONCLUSIONES

1. Se ha sintetizado una nueva tiourea bifuncional quiral (**C1**), derivada de quinina, con un esqueleto de 3,3-bis(4-fluorofenil)oxindol.
2. Se han sintetizado dos nuevas tioureas bifuncionales poliméricas **I-10** y **I-20**, derivadas del PIM-1, mediante policondensación de un monómero de oxindol convenientemente funcionalizado con dos unidades de catecol en C3 (10 y 20 mol%), TTSBI y TFTPN, y posterior reacción con el isotiocianato derivado de quinina.
3. Se ha estudiado la actividad catalítica de diferentes tioureas bifuncionales quirales **C1-C4** como catalizadores homogéneos en la reacción aza-Henry enantioselectiva de Boc-cetiminas derivadas de pirazolona con nitrometano. Los mejores resultados se corresponden con la utilización de tolueno anhidro como disolvente, un 5 mol% de la tiourea **C1** como catalizador y 12 equivalentes de nitrometano. En esas condiciones se obtuvieron los correspondientes aductos con buenos rendimientos y relaciones enantioméricas de hasta 89:11.
4. Se ha estudiado la actividad catalítica de las tioureas poliméricas **I-10** y **I-20** como catalizadores heterogéneos en la misma reacción de aza-Henry. Los mejores resultados se consiguieron con el empleo de un 4 mol% de la tiourea **I-10** como catalizador en una mezcla 8/1 de tolueno/nitrometano, obteniendo el aducto correspondiente después de 6 h de reacción a temperatura ambiente con buen rendimiento químico y una er de 86:14, ligeramente inferior a la conseguida con su análoga homogénea **C1**.
5. Se han llevado a cabo experimentos de reciclado en batch de la tiourea polimérica **I-10** en la reacción modelo. Dicha tiourea pudo ser recuperada y reutilizada durante 3 ciclos consecutivos sin cambios significativos en la conversión y en la relación enantiomérica del producto obtenido, observándose una disminución de la conversión a partir del cuarto ciclo.
6. Se ha utilizado la tiourea polimérica en un proceso en flujo continuo. Las condiciones óptimas se corresponden con la utilización de una disolución 0.05 M de la Boc-cetimina de partida en una mezcla 8:1 de PhMe/MeNO₂ y un flujo de 0.05 ml/min. En esas

condiciones se consiguió una conversión del 98 % y una er de 86:14, análoga a la conseguida en batch. Los datos de esta experiencia se corresponden con el empleo de una carga efectiva de catalizador de aprox. 12 mol%, un TON acumulado de 6.8 mmol mmolcat⁻¹, y una productividad de 1.7 mmol mmolcat⁻¹ h⁻¹.

7. La eliminación del grupo Boc del aducto **8a** se puede llevar a cabo mediante tratamiento con ácido clorhídrico 4 M en dioxano, obteniendo el aminoderivado **10a** con buen rendimiento químico y sin erosión alguna de la relación enantiomérica. Por el contrario, la reacción de **8a** con NaBH₄/NiCl₂ proporcionó el Boc-aminoderivado **11b**. Su formación se puede explicar mediante una reacción retro-aza-Henry que regenera la imina **7a** y reducción *in situ* de ésta con borohidruro sódico.

5. EXPERIMENTAL PROCEDURES AND CHARACTERIZATION OF COMPOUNDS

5.1. General

^1H NMR (500 MHz, 400 MHz), ^{13}C NMR (126 MHz, 101 MHz), and ^{19}F NMR (470 and 376 MHz) spectra were recorded using CDCl_3 or DMSO-d_6 as solvents at the Laboratory of Instrumental Techniques, University of Valladolid (LTI). Proton chemical shifts are reported in parts per million (ppm) relative to TMS, with the residual CDCl_3 resonance serving as the internal reference. Carbon chemical shifts are reported in ppm relative to TMS and referenced to the carbon resonance of the solvent. The data are presented as follows: chemical shift, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, br = broad signal), coupling constants in Hertz, integration, and presumed attribution.

Specific rotations were measured using a Perkin-Elmer 341 digital polarimeter with a 5 mL cell and a 1dm path length. A sodium lamp was used, and the concentration is reported in grams per 100 mL.

Perkin-Elmer Spectrum One FT-IR spectrometer was used for recording the infrared spectra. The frequency of absorption is reported, highlighting only the most significant peaks for structural determination.

Flash chromatography was performed using silica gel as the stationary phase. Chemical yields refer to pure isolated substances.

Thin-layer chromatography (TLC) analysis was conducted on aluminum-backed plates coated with silica gel 60 and an F254 indicator. Visualization was achieved either through UV irradiation or by staining with a phosphomolybdic acid solution.

Chiral high-performance liquid chromatography (HPLC) analysis was carried out using a JASPO HPLC system consisting of a JASCO PU-2089 pump and UV-2075 UV/Vis detector. The system was equipped with a quaternary pump and employed chiral Chiralpak AD-H column and Lux Amylose-1 column (250 x 4.6 mm). UV detection was monitored at 254 nm.

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

Commercially available organic and inorganic compounds were employed in the study without undergoing additional purification steps. Solvents used in the experiments were dried

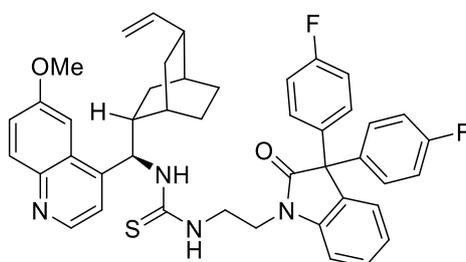
and stored over microwave-activated 4 Å molecular sieves to ensure their dryness and purity prior to use.

Compounds 9-amino (9-deoxy)epi-quinine (**QN-NH₂**)⁴⁴, (8a,9S)-9-isothiocyanato-6'-methoxycinchonan (**QN-NCS**)⁴⁵, *N*-(2-bromoethyl)-2-phthalimide⁴⁶, *N*-Boc and *N*-Cbz-Triphenyliminephosphorane⁴⁷ and catalyst **C2-C4** prepared according with literature procedures. Racemic reference samples were prepared using an achiral bifunctional thiourea derived from *N*¹,*N*¹-dimethylethane-1,2-diamine⁴⁸ as catalyst.

5.2. General procedures and characterization of compounds

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

Previously synthesized by the group, **QN-NH₂** (0.35 g, 1.1 mmol, 1.1 equiv.) and isothiocyanato **2** (0.41 g, 1.0 mmol, 1.0 equiv.) were added into a flask with DCM (20 mL) and stirred at room temperature for 24h. Reaction was followed by TLC, and purified by flash chromatography using DCM/MeOH from 20:1 to 4:1 to obtain catalyst **C1** as a white solid (0.61 g, 0.8 mmol, 76 % yield).



C1

⁴⁴ A. Genoni, M. Benaglia, E. Mattiolo, S. Rossi, L. Raimondi, P. C. Barrulas, A. J. Burke. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 5752.

⁴⁵ Q. Lai, Y. Li, Z. Gong, Q. Liu, C. Wei, Z. Song. *Chirality* **2015**, *27*, 979-988.

⁴⁶ X.-M. Yu, F. Ramiandrasoa, L. Guetzoyan, B. Pradines, E. Quintino, D. Gabelle, P. Forterre, T. Cresteil, J.-P. Mahy, S. Pethe. *ChemMedChem* **2012**, *7*, 587-605.

⁴⁷ P. Calí, M. Begtrup. *Synthesis* **2002**, 63.

⁴⁸ S. M. Opalka, J. L. Steinbacher, B. A. Lambiris, D. Tyler McQuade. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6503-6517.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.68-8.75 (m, 1H), 7.92 – 8.12 (m, 1H), 7.75 – 7.91 (m, 1H), 7.49 – 7.61 (m, 1H), 7.40 (dd, *J* = 9.3, 2.5 Hz, 1H), 7.23 – 7.04 (m, 6H), 6.94 (m, 6H), 5.72 – 5.57 (m, 1H), 4.91 – 5.19 (m, 2H), 4.01 (m, 5H), 3.90 – 3.69 (m, 3H), 3.38 – 3.45 (m, 1H), 3.12 – 3.18 (m, 1H), 2.85 – 2.98 (m, 1H), 2.50 – 2.57 (m, 1H), 1.85 – 1.91 (m, 3H), 1.54 – 1.62 (m, 1H), 1.19 – 1.25 (m, 1H), 1.05 – 1.11 (m, 1H), 0.91 – 0.76 (m, 1H) ppm.

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

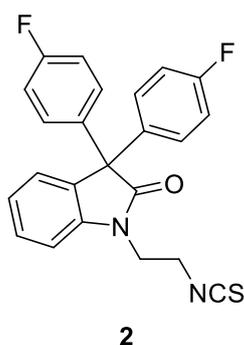
¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -115.0 ppm.

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

HRMS (ESI-QTOF) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd. for C₄₃H₄₂F₂N₅O₂S 730.3022; Found 730.3051. [α]_D²⁰ = - 44.1 [(c = 0.44, CHCl₃)].

Synthesis of 3,3-bis(4-fluorophenyl)-1-(2-isothiocyanatoethyl)indolin-2-one (**2**)

Previously prepared 1-(2-aminoethyl)-3,3-bis(4-fluorophenyl)indolin-2-one (**1**) (1.50 g, 4.1 mmol), thiophosgene (0.38 mL, 4.9 mmol, 1.2 equiv.), and TEA (2.3 mL, 16.4 mmol, 4 equiv.) were mixed in anhydrous DCM at 0 °C and left stirring overnight. The pure product **2** was obtained after purification by column chromatography using a DCM/MeOH (10:1) eluent, as a white solid (1.50 g, 3.8 mmol, 93 % yield).



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37 (td, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.19 – 7.26 (m, 5H), 7.14 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.92-7.30 (m, 5H), 4.05 (dd, *J* = 6.6, 5.2 Hz, 2H), 3.89 (dd, *J* = 6.6, 5.2 Hz, 2H) ppm.

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 183.0, 177.9, 171.1, 162.0 (d, ¹*J*_{C-F} = 247.1 Hz), 158.4, 147.8, 144.9, 142.0, 137.3 (d, ⁴*J*_{C-F} = 3.2 Hz), 137.2 (d, ⁴*J*_{C-F'} = 3.2 Hz), 132.4, 131.8, 130.1 (d, ³*J*_{C-F} = 8.0 Hz), 130.1 (d, ³*J*_{C-F'} = 8.0 Hz), 129.9, 128.6, 127.8, 125.7, 123.0, 122.4, 117.3, 115.9 (d, ²*J*_{C-F} = 21.5 Hz), 115.3 (d, ²*J*_{C-F'} = 21.5 Hz), 109.5, 102.3, 61.2, 60.4, 56.1, 53.9, 42.2, 39.5, 36.9, 29.7, 26.8, 24.9, 24.1, 14.2 ppm.

¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) δ -114.66 ppm.

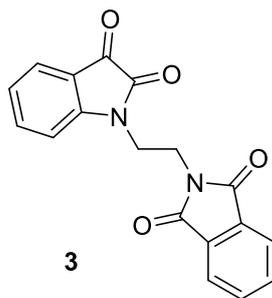
IR (ATR): 3056, 2933, 2851, 2212, 2106, 1895, 1712, 1603, 1504, 1351, 1225, 1159, 1072, 1014, 907, 828, 746 cm⁻¹.

HRMS (ESI-QTOF) m/z: [M+Na]⁺ Calcd. for C₂₃H₁₆F₂N₂NaOS 429.0844; Found 429.0854.

Synthesis of 1-(2-(1,3-dioxoisindolin-2-yl)ethyl)indoline-2,3-dione (**3**)⁴⁹

Isatin (1.00 g, 6.8 mmol), N-(2-bromoethyl)-2-phthalimide (2.60 g, 10.2 mmol, 1.5 equiv.) and K₂CO₃ (1.40 g, 10.2 mmol, 1.5 equiv.), was dissolved in DMF (20 mL) and heated at 60 °C with constant stirring for 24 h. The reaction mixture was extracted with DCM (2 x 50 mL), and the combined organic phases were washed with water (3 x 50 mL) and dried over anhydrous MgSO₄. The crude mixture was filtered and after solvent evaporation was purified by flash chromatography using Hexane/EtOAc 1:1 to obtain compound **3** as a red solid (0.61 g, 0.8 mmol, 76 % yield).

⁴⁹ Philippe Diaz, Jijun Xu, Fanny Astruc-Diaz, Hao-Min Pan, David L. Brown, and Mohamed Naguib *Journal of Medicinal Chemistry* **2008** 51 (16), 4932-4947

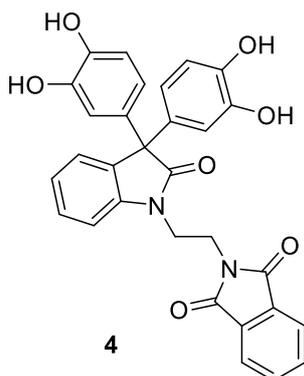


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.83 – 7.79 (m, 2H), 7.75 – 7.69 (m, 2H), 7.63 – 7.60 (m, 1H), 7.52 (td, $J = 7.8, 1.3$ Hz, 1H), 7.10 (td, $J = 7.6$ Hz, 0.7 Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.04 (bs, 4H) ppm.

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 182.7, 168.1, 158.4, 150.4, 138.3, 134.2, 131.7, 125.6, 123.9, 123.5, 117.7, 109.7, 38.6, 35.1 ppm.

Synthesis of 2-(2-(3,3-bis(3,4-dihydroxyphenyl)-2-oxoindolin-1-yl)ethyl)isoindoline-1,3-dione (4)

In a dry Schlenk tube, the catalyst $[\text{CPh}_3][\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]$ (3.0 mol %) was taken and purged with N_2 . Then, dried 1,2-dichloroethane (0.2 mL) solvent was added to the tube. Further, Et_3SiH (5 mol %) was added to this solution for in-situ generation of $[\text{Et}_3\text{Si}][\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]$. The color of the solution changed from yellow to colorless with the addition of Et_3SiH . After the preparation of the catalyst, the substrate isatin (1.0 g, 3.1 mmol) and the catechol (0.75 g, 6.9 mmol, 2.2 equiv.) in DCE (5 mL) were sequentially added to the solution. The reaction mixture was stirred at 60 °C in an oil bath for 20 h. After completion of the reaction as monitored by TLC, a solid precipitated. The solid was collected by filtration and washed with DCM. The resulting solid was purified by column chromatography (hexane/ $\text{EtOAc} = 1:2$), affording a red solid (1.42 g, 2.8 mmol, 90 % yield).



¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.78 – 7.70 (m, 4H), 7.29 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.05 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 2.3 Hz, 2H), 6.44 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.14 (dd, *J* = 8.3, 2.3 Hz, 2H), 4.01 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.85 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H) ppm.

¹³C NMR (101 MHz, DMSO-d₆) δ 177.9, 167.9, 145.2, 144.8, 141.9, 134.6, 133.9, 132.9, 131.8, 128.3, 126.1, 123.4, 122.8, 119.1, 116.4, 115.2, 109.2, 60.7, 60.2, 21.2, 14.5 ppm.

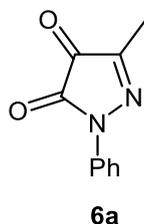
IR (ATR): 3489, 3202, 1771, 1711, 1692, 1663, 1597, 1518, 1389, 1241, 1187, 1115, 872, 758, 724 cm⁻¹.

HRMS (ESI-QTOF) *m/z*: [M+Na]⁺ Calcd. for C₃₀H₂₂N₂NaO₇ 545.1319; Found 545.1331.

Synthesis of 3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazole-4,5-dione (6a)

A solution of commercial 5-methyl-2-phenyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one (**5a**) (3.0 g, 17.2 mmol) in methanol (29 mL) with a concentration of 0.6 M was prepared in a two-neck flask, and then nitrosobenzene (1.8 g, 17.2 mmol, 1 equiv.) and K₂CO₃ (0.48 g, 3.44 mmol, 0.2 equiv.) were added at room temperature. The reaction mixture was refluxed for 5 hours at 80 °C until its color changed from green to red. Then, EtOAc (150 mL) was added to the mixture. The organic layer was washed three times with brine, and then dried using anhydrous MgSO₄. This product was used in the next reaction without further purification, dissolving it (4.0 g, 15.31 mmol) in THF (117 mL) with a concentration of 0.13 M, and an aqueous solution of HCl with a concentration of 2 M (38.5 mL) was added at room temperature. The progress of the reaction was monitored using thin-layer chromatography (TLC). Once the reaction was complete, water was added, and the organic layer was extracted three times with DCM. The

combined organic layers were dried using anhydrous MgSO_4 . Mixture was filtered and residue purified by flash chromatography using Hex/EtOAc 4:1 to afford compound **6** as a red solid (1.61 g, 8.6 mmol, 50 % yield).



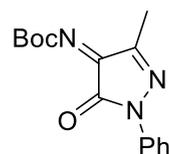
$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 7.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.48 – 7.42 (m, 2H), 7.30 – 7.25 (m, 1H), 2.22 (s, 3H) ppm.

5.2.1. General procedure for the synthesis of pyrazolone-derived *N*-PG Ketimines

Corresponding prepared *N*-Boc (1.24 g, 3.3 mmol, 1.1 equiv.) or *N*-Cbz-Triphenyliminephosphorane (1.35 g, 3.3 mmol, 1.1 equiv.) was added to a solution of the pyrazolone-derived dione **6** (0.57 g, 3.0 mmol) in anhydrous 1,4-dioxane (15 mL, 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 crude residue was purified by flash chromatography to afford the corresponding *N*-Boc or *N*-Cbz-ketimine.

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

The crude product was directly purified by flash column chromatography (n-Hexane/EtOAc 3:1) to afford the desired *N*-Boc ketimine **7a** as a red solid (0.72 g, 2.6 mmol, 87 % yield).

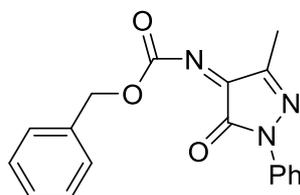


7a

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.79 – 7.91 (m, 2H), 7.45 – 7.38 (m, 2H), 7.24 (tt, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.64 (s, 9H) ppm.

Synthesis of benzyl-(5-oxo-1,3-diphenyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazol-4-ylidene)carbamate (**7a'**).

The crude product was directly purified by flash column chromatography (n-Hexane/EtOAc 1:1) to afford the desired *N*-Cbz ketimine **7a'** as a red solid (0.60 g, 2.1 mmol, 69 % yield).



7a'

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

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

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

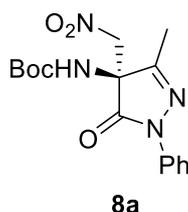
HRMS (ESI-QTOF) *m/z*: [M+Na]⁺ Calcd. for C₁₈H₁₅N₃NaO₃ 344.1006; Found 344.1008.

5.2.2. General procedure for the synthesis of aza-Henry products by enantioselective aza-Henry reaction of N-PG ketimines with nitromethane.

To a solution containing the N-PG ketimine **7** (0.08 mmol) and catalyst (10 mol%) in 1 mL of anhydrous PhMe, nitromethane (0.96 mmol, 12 equiv.) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature in a Wheaton vial until the starting ketimine was consumed, which was monitored by ¹HNMR. After reaction was completed, solvent was evaporated under reduced pressure.

Synthesis of tert-butyl (S)-(3-methyl-4-(nitromethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)carbamate (8a**)**

Crude mixture was purified by flash chromatography using hexane/EtOAc 4:1 to afford **8a** as a yellowish oil (23 mg, 0.07 mmol, 83% yield).



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.41 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.22 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.10(s, 1H), 4.64 (d, *J* = 30.2 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.38 (s, 9H) ppm.

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 207.1, 168.2, 137.5, 129.0, 128.9, 125.9, 125.8, 119.0, 76.1, 31.6, 30.9, 28.0, 22.6, 14.1 ppm.

IR (ATR): 3420, 3319, 2984, 2931, 1710, 1596, 1559, 1499, 1368, 1254, 1154, 909, 755, 731, 691 cm⁻¹.

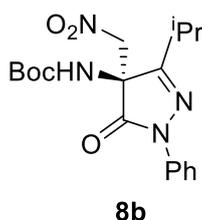
[α]_D = -27.65 (c = 0.34, CHCl₃) for er 89:11.

HPLC: (Lux Amylose-1 column, hexane/iPrOH 85:15, 1 mL/min, λ = 254 nm, major enantiomer (*S*) t_r = 9.81 min, minor enantiomer (*R*) t_r = 25.72 min. (er: **89:11**).

HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+Na]⁺ Calcd. for C₁₆H₂₀N₄NaO₅ 371.1316; Found 371.1334.

Synthesis of *tert*-butyl (*S*)-(3-isopropyl-4-(nitromethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)carbamate (**8b**)

Chromatography on silica gel using Hexane/EtOAc = 4:1 as an eluent afforded compound **8b** as a yellowish solid (28 mg, 0.074 mmol, 93% yield).



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.90 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.40 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.20 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.66 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 2.64 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 1.31 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H) ppm.

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 168.3, 163.5, 137.7, 129.0, 125.6, 119.0, 76.2, 60.4, 28.5, 28.0, 21.5, 20.4 ppm.

IR (ATR): 3333, 2978, 2930, 1710, 1563, 1494, 1366, 1157, 908, 754, 732 cm⁻¹.

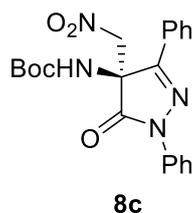
[α]_D = -19.85 (c = 0.66, CHCl₃) for er 85/15.

HPLC: Chiralpak AD-H column, hexane/*i*PrOH 85:15, 1 mL/min, λ = 254 nm, major enantiomer (*S*) t_r = 7.16 min, minor enantiomer (*R*) t_r = 16.88 min. (er: **85:15**).

HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+H]⁺ Calcd. for C₁₈H₂₄N₄O₅ 399.1639; Found 399.1644.

Synthesis of *tert*-butyl (*S*)-(4-(nitromethyl)-5-oxo-1,3-diphenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)carbamate (**8c**)

Product **8c** was obtained according to general chromatography on a silica gel using Hexane/EtOAc = 4:1 as an eluent afforded compound **8c** as a colorless solid (22 mg, 0.06 mmol, 54 % yield).



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.98 – 8.03 (m, 4H), 7.44 – 7.78 (m, 5H), 7.24 – 7.28 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 4.99 (d, *J* = 68.0 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 1.46 (s, 1H), 1.30 (s, 8H) ppm.

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 168.74, 137.57, 131.30, 129.11, 129.01, 126.07, 125.96, 76.63, 63.36, 29.69, 27.94 ppm.

IR (ATR): 3321, 2920, 2851, 1709, 1595, 1563, 1490, 1366, 1154, 753, 687 cm⁻¹.

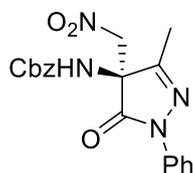
[α]_D = +38.18 (*c* = 0.22, CHCl₃) for er 73/27.

HPLC: Chiralpak AD-H column, hexane/*i*PrOH 85:15, 1 mL/min, λ = 254 nm, major enantiomer (*S*) *t_r* = 15.62 min, minor enantiomer (*R*) *t_r* = 57.17 min. (er: **73:27**).

HRMS (ESI–TOF) *m/z*: [M+Na]⁺ Calcd. for C₂₁H₂₂N₄NaO₅ 433.1482; Found 433.1495.

Synthesis of benzyl (*S*)-(3-methyl-4-(nitromethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)carbamate (**8a'**)

Crude mixture was purified by flash chromatography using hexane/EtOAc 3:1 to afford to **8a'** as a yellowish oil (16 mg, 0.04 mmol, 52 % yield).



$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ : 7.80 – 7.85 (m, 2H), 7.39 – 7.41 (m, 2H), 7.20 – 7.25 (m, 2H), 5.01 – 5.10 (m, 2H), 4.61 – 4.68 (m, 2H), 2.10 (s, 3H) ppm.

IR (ATR): 3300, 2922, 1711, 1692, 1598, 1560, 1492, 1374, 1266, 1047, 751 cm^{-1} .

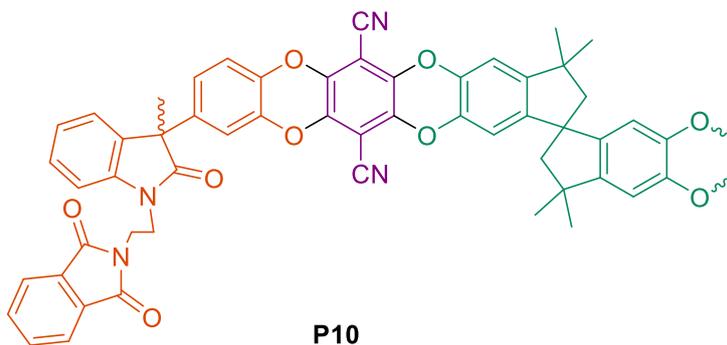
HPLC: Lux Amylose-1 column, hexane/iPrOH 85:15, 1 mL/min, $\lambda = 254$ nm, major enantiomer (*S*) $t_r = 14.45$ min, minor enantiomer (*R*) $t_r = 17.86$ min. (er: **90:10**).

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{NaO}_5$ 405.1169; Found 405.1175.

5.2.3. General procedure for the synthesis of PIMs.

Synthesis of P10

The three monomers, oxindol **4** (0.30 g, 0.6 mmol), TTBSI (1.75 g, 5.1 mmol, 9 equiv.) and TFTP (1.14 g, 5.7 mmol, 10 equiv.), were added with an excess of K_2CO_3 (2.38 g, 1.8 mmol, 3 equiv.) in anhydrous DMF (38 mL), and the mixture was stirred at 65 °C for 3 days. After completion of the reaction, it was precipitated in cold water (100 mL) and stirring for 20 minutes. The precipitate was filtered, washed with acetone (2 x 10 mL), and the solid was dried. The product was redissolved overnight in CHCl_3 (20 mg/mL) and precipitated methanol (100 mL). After filtration, it was washed again with acetone and dried. This process was carried out to remove any unreacted monomers, resulting in only high molecular weight chains, affording 2.6 g of a yellow solid as **P10**.

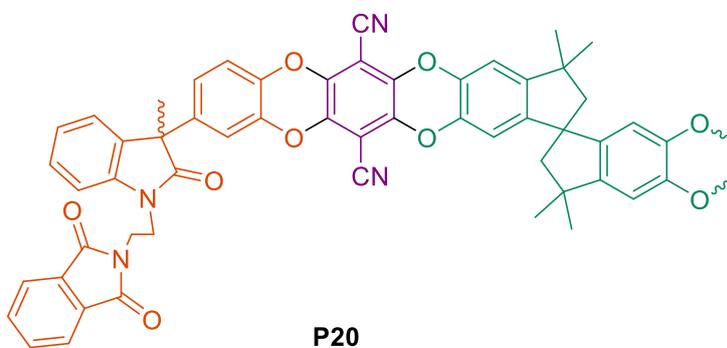


^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ . 7.82 – 7.59 (m, 4H), 7.20 – 6.94 (m, 4H), 6.82 (br, 15H), 6.43 (br, 12H), 4.23 – 3.97 (m, 4H), 3.50 (br, 4H), 2.34 (br, 12H), 2.18 (br, 15H), 1.76 – 0.93 (m, 80H) ppm.

IR (ATR): 2955, 2864, 2240, 1720, 1607, 1446, 1263, 1108, 1009, 874 cm^{-1} .

Synthesis of P20

The reaction was performed by oxindol **4** (160 mg, 0.3 mmol), TTBSI (0.41 g, 1.2 mmol, 4 equiv.), and TFTP (0.30 g, 1.5 mmol, 5 equiv.) with an excess of K_2CO_3 (0.63 g, 3 equiv.) in DMF (20 mL). The mixture was stirred at 65 °C for 4 days. After the reaction was complete, the mixture was precipitated by adding it to cold water (60 mL) and stirring for 20 minutes. The resulting precipitate was filtered, washed with acetone (2 x 10 mL), and dried. To remove any unreacted monomers and obtain high molecular weight chains, the dried solid was dissolved in chloroform (20 mg/mL) and precipitated again in methanol (60 mL). The precipitate was filtered, washed with acetone again, and dried. This purification process afforded 0.6 g of a yellow solid as **P20**.

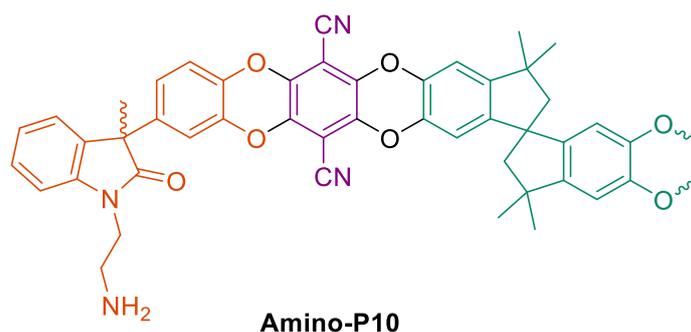


^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.79 – 7.59 (m, 4H), 7.20 – 6.94 (m, 5H), 6.83 (br, 11H), 6.43 (br, 9H), 4.20 – 3.96 (m, 4H), 2.34 (br, 8H), 2.18 (br, 26H), 1.32 (br, 50H).ppm.

IR (ATR): 2955, 2864, 2240, 1718, 1607, 1448, 1264, 1108, 1011, 911 cm^{-1} .

Synthesis of amino-P10

P10 polymer (2.34 g, 4.6 mmol) was suspended in methanol (70 mL), followed by the addition of hydrazine hydrate (2.3 mL, 45.8 mmol, 10 equiv.) under stirring. The reaction was conducted at 40 °C overnight. The reaction mixture was filtrated, washed with methanol (3 x 20 mL), acetone (3 x 20 mL), and dried, affording a yellow powder (1.5 g).

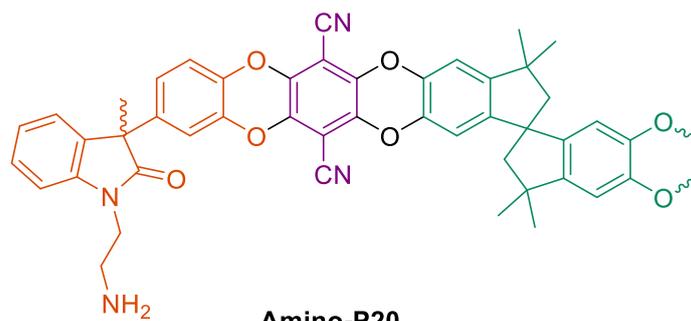


$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ . 6.81 (br, 19H), 6.41 (br, 14H), 2.33 (br, 12H), 2.17 (br, 30H), 1.85 (br, 12H), 1.30 (br, 82H) ppm.

IR (ATR): 2955, 2864, 2239, 1714, 1607, 1450, 1265, 1108, 1011, 875 cm^{-1} .

Synthesis of amino-P20

P20 polymer (0.5 g, 0.9 mmol) was suspended in methanol (15 mL). Hydrazine hydrate (0.5 mL, 9.8 mmol, 10 equiv.) was added to the solution under stirring. The reaction mixture was heated at 40 °C overnight. The mixture was filtered, followed by washing with (3 x 20 mL), acetone (3 x 20 mL), and dried, affording a yellow powder (0.4 g)



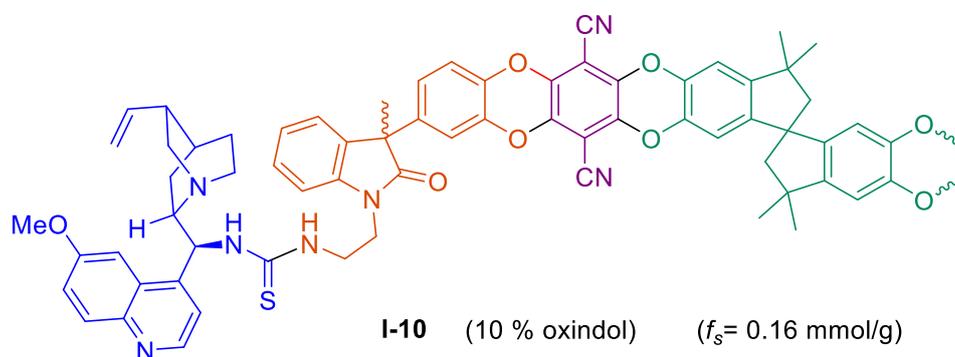
Amino-P20

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ . 6.82 (br, 7H), 6.43 (br, 8H), 2.34 (br, 6H), 2.18 (br, 12H), 1.37 (br, 40H) ppm.

IR (ATR): 2954, 2864, 2239, 1716, 1607, 1448, 1265, 1108, 1011, 874, 811 cm⁻¹.

Synthesis of I-10

Amino-P10 polymer (1.8 g, 4.1 mmol) was dissolved in chloroform (60 mL) together with quinine derivative **QN-NCS** (0.6 g, 1.64 mmol, 1.5 equiv.). The resulting solution was stirred at 50°C for 3 days. After solvent evaporation, the reaction products were dried. Subsequently, the solid was triturated with acetone (20 mL) and collected by filtration. This process afforded polymeric thiourea **I-10** as a yellow solid (1.5 g). The degree of effective functionalization of each polymer was determined through elemental analysis, specifically by evaluating the sulfur percentage.



I-10 (10 % oxindol) ($f_s = 0.16$ mmol/g)

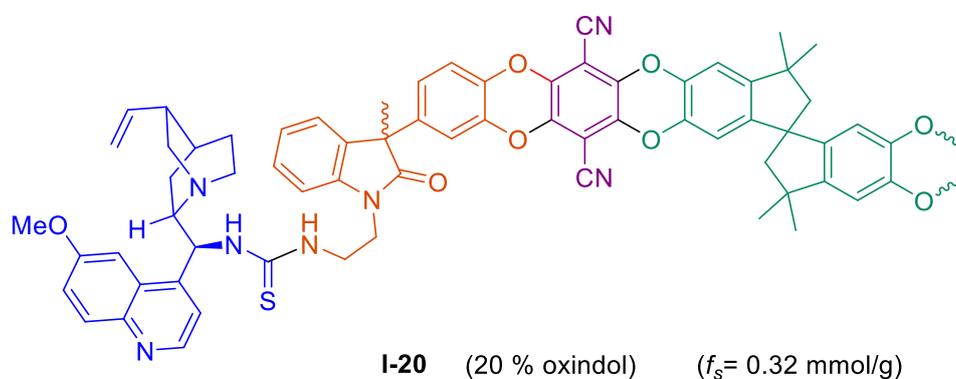
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ. 8.68 (br, 2H), 7.96 (br, 4H), 6.81 (br, 13H), 6.42 (br, 14H), 5.69 (br, 3H), 5.08 (br, 6H), 3.98 (br, 8H), 2.33 (br, 12H), 2.17 (br, 29H), 1.31 (br, 74H) ppm.

IR (ATR): 2955, 2865, 2239, 2162, 2051, 1713, 1608, 1448, 1264, 1108, 1010, 874, 753 cm⁻¹.

ELEMENTAL ANALYSIS: (%) = C: 68.38; H: 4.50; N: 6.91; S: 0.55

Synthesis of I-20

Amino-P10 polymer (0.37 g, 0.8 mmol) was dissolved in chloroform (37 mL) together with quinine derivative **QN-NCS** (0.12 g, 3.3 mmol, 1.5 equiv.). The resulting solution was stirred at 50°C for 3 days. After solvent evaporation, the reaction products were dried. Subsequently, the solid was triturated with acetone (20 mL) and collected by filtration. This process afforded polymeric thiourea **I-20** as a yellow powder (0.3 g). The degree of effective functionalization of each polymer was determined through elemental analysis, specifically by evaluating the sulfur percentage.



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ. 8.67 (br, 1H), 7.92 (br, 1H), 6.82 (br, 9H), 6.43 (br, 6H), 4.98 (br, 1H), 2.34 (br, 6H), 2.18 (br, 17H), 1.37 (br, 45H).

IR (ATR): 2954, 2864, 2323, 2239, 1711, 1608, 1446, 1264, 1108, 1010, 874, 753 cm⁻¹.

ELEMENTAL ANALYSIS: (%) = C: 69.23; H: 4.92; N: 7.45; S: 1.01

5.2.4. General procedure for heterogeneous catalysis

To a solution containing the *N*-Boc ketimine **7a** (23 mg, 0.08 mmol) and the polymeric catalyst (10 mol%) in 1 mL of anhydrous PhMe, nitromethane (0.96 mmol, 12 equiv.) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature in a Wheaton vial until the starting ketimine was consumed, which was monitored by ¹HNMR. After the reaction was completed, solvent was evaporated under reduced pressure. Crude mixture was purified by flash chromatography using hexane/EtOAc 4:1 to afford **8a**.

5.2.5. General procedure for flow catalysis

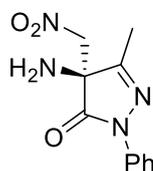
The system used for the continuous flow experiments consisted of an Omnifit chromatography column (6.6 or 10 mm internal diameter x 100 mm length) packed with supported thiourea **I-10** (240 or 440 mg, $f_s = 0.16$ mmol/g), connected to a THALESNano micro HPLC pump. Before introducing the reagent solution into the column, the polymer was swelled with a mixture of anhydrous toluene and nitromethane in variable proportions. Once it reached its maximum volume, solutions of different concentrations (0.05 M-0.1 M) of Boc-ketimine **7a** in the toluene/nitromethane mixture were circulated through the column at a specified flow rate (0.1-0.05 mL/min). Crude was purified by flash chromatography using hexane/EtOAc 4:1 to afford **8a**.

5.2.6. General procedure for evaluating the recyclability of I-10

The experiments were carried out using a 4 mol% (20 mg) of **I-10** catalyst. The material was pre-swelled with a mixture of PhMe/CH₃NO₂: 8/1. After 20 minutes, *N*-Boc-ketimine **7a** was added (23 mg, 0.08 mmol). After 6 hours, the sample was centrifuged and washed with toluene to recover the supernatant (reaction crude). The polymer was subjected to successive washes with toluene (3 x 10 minutes), followed by centrifugation (4500 rpm). The material was re-used in each cycle without previous drying.

5.2.7. Derivatization from tert-butyl (S)-(3-methyl-4-(nitromethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)carbamate to amine (10a).

To the β -nitroamine compound **8a** (50 mg, 0.14 mmol), HCl in dioxane (5 mL, 4 M) was added as solvent and reactant. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. When it had finished, the solvent was evaporated under reduced pressure and redissolved in the minimum amount of DCM. K_2CO_3 was added until basicity is reached, and the mixture was stirred for 20 minutes. Afterwards, the organic layer was separated through decantation and dried over $MgSO_4$. Crude was purified by flash chromatography using EtOAc/MeOH 10:1, affording a yellow oil (30 mg, 0.12 mmol, 85 %)



10a

1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 – 7.89 (m, 2H), 7.40 – 7.49 (m, 2H), 7.22 – 7.25 (m, 1H), 4.68 – 4.73 (m, 2H), 2.25 (d, $J = 0.6$ Hz, 3H), 1.27 (s, 9H).

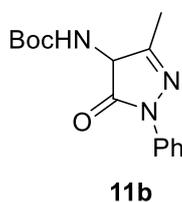
IR (ATR): 3297, 2922, 2856, 1711, 1594, 1550, 1493, 1364, 1282, 1112, 752 cm^{-1} .

HPLC: Chiralpak AD-H column, hexane/*i*PrOH 85:15, 1 mL/min, $\lambda = 254$ nm, major enantiomer (*S*) $t_r = 14.450$ min, minor enantiomer (*R*) $t_r = 17.867$ min. (er: **90:10**).

HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M+Na]^+$ Calcd. for $C_{11}H_{12}N_4NaO_3$ 271.0802; Found 271.0800

Synthesis of *tert*-butyl (3-methyl-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)carbamate (**11b**)

NiCl₂·6H₂O (26 mg, 0.103 mmol) and NaBH₄ (19.5 mg, 0.919 mmol) were successively added to a cooled solution maintained at 0 °C, comprising compound **8a** (0.36 g, 0.103 mmol) dissolved in 3 mL of methanol. The resulting mixture was stirred for 30-40 minutes to facilitate efficient mixing and reaction kinetics. Subsequently, the solvent evaporated, and the crude product was purified by flash chromatography using hexane/EtOAc 4:1 to afford to **11b** as a yellowish solid (28.31 mg, 0.098 mmol, 95 % yield).



¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 10.25 (s, 1H), 7.69 – 7.75 (m, 2H), 7.31 – 7.38 (m, 2H), 7.21 – 7.22 (m, 2H), 6.07 (s, 1H), 2.19 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 1.52 (s, 10H).

HRMS (ESI–TOF) *m/z*: [M+Na]⁺ Calcd. for C₁₅H₁₉N₃NaO₃ 312.1319; Found 312.1319.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Higashio, Y.; Shoji, T. Heterocyclic Compounds Such as Pyrrole, Pyridines, Pyrrolidine, Piperidine, Indole, Imidazol and Pyrazines. *Appl Catal A Gen* **2004**, *260* (2), 251–259.
2. Brullo, C.; Rapetti, F.; Bruno, O. Pyrazolyl-Ureas as Interesting Scaffold in Medicinal Chemistry. *Molecules*. MDPI AG August 1, 2020.
3. Mantzanidou, M.; Pontiki, E.; Hadjipavlou-Litina, D. Pyrazoles and Pyrazolines as Anti-Inflammatory Agents. *Molecules* **2021**, *26* (11).
4. Masih, A.; Agnihotri, A. K.; Srivastava, J. K.; Pandey, N.; Bhat, H. R.; Singh, U. P. Discovery of Novel Pyrazole Derivatives as a Potent Anti-inflammatory Agent in RAW264.7 Cells via Inhibition of NF- κ B for Possible Benefit against SARS-CoV-2. *J Biochem Mol Toxicol* **2021**, *35* (3).
5. 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.
6. (a) B. Formánek, V. Šeferna, M. Meazza, R. Rios, M. Patil, J. Veselý *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, *2021*, 2362. (b) M. Šimek, M. Remeš, J. Veselý, R. Rios *Asian J. Org. Chem.* **2013**, *2*, 64.
7. Chauhan, P.; Mahajan, S.; Kaya, U.; Peuronen, A.; Rissanen, K.; Enders, D. Asymmetric Synthesis of Amino-Bis-Pyrazolone Derivatives via an Organocatalytic Mannich Reaction. *J Org Chem* **2017**, *82* (13), 7050–7058.
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. Noble, J. C. Anderson. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 2887–2939.

- 14.** (a) Yamada, K.-I.; Harwood, S. J.; Gröger, H.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3504. (b) Knudsen, K. R.; Risgaard, T.; Nishiwaki, N.; Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5843. (c) Tan, C.; Liu, X.; Wand, L.; Wang, J.; Feng, X. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5305. (d) Bernardi, L.; Bonini, B. F.; Dessole, G.; Fochi, M.; Comes-Franchini, M.; Gavioli, S.; Ricci, A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1418. (e) Davis, T. A.; Johnston, J. N. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1076
- 15.** (a) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Halder, R.; Laso, A.; López, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 117. (b) Kumaraswamy, G.; Pitchaiah, A. *Helv. Chim. Acta* **2011**, *94*, 1543.
- 16.** *Algunos ejemplos seleccionados:* (a) Y.-H. Wang, Y.-L. Liu, Z.-Y. Cao, J. Zhou, *Asian J. Org. Chem.* **2014**, *3*, 429. (b) A. Kumar, J. Kaur, S. S. Chimni, A. K. Jassal. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 24816. (c) B. Fang, X. Liu, J. Zhao, Y. Tang, L. Lin, X. Feng. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3332.
- 17.** *Reviews:* (a) J. Alemán, S. Cabrera. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 774. (b) M. R. Volla, I. Atodiresei, M. Rueping. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2390. (c) P. Chauhan, U. Kaya, D. Enders. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 888. (d) J. Liu, L. Wang. *Synthesis* **2017**, *49*, 960.
- 18.** (a) W.-Y. Siau, J. Wang. *Catal. Sci. Technol.* **2011**, *1*, 1298. (b) O. V. Serdyuk, C. M. Heckel, S. B. Tsogoeva. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 7051. (c) X. Fanga, C.-J. Wang. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 1185.
- 19.** (a) J. Alemán, A. Parra, H. Jiang, K. A. Jørgensen. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6890. (b) P. Chauhan, S. Mahajan, U. Kaya, D. Hack, D. Enders. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 253. (c) B.-L. Zhao, J.-H. Li, D.-M. Du. *Chem. Rec.* **2017**, *17*, 1.
- 20.** (a) M. Grutadauria, F. Giacalone, R. Noto. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1666. (b) J. Lu, P. H. Toy. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 815. (c) T.E. Kristensen, T. Hansen. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3179. (d) S. Itsuno, M.M. Hassan. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 52023.
- 21.** M. Ferré, R. Pleixats, M. W. C. Man, X. Cattoën. *Green Chem.* **2016**, *18*, 881.
- 22.** R. Dalpozzo. *Green Chem.* **2015**, *17*, 367.
- 23.** S. Meninno. *ChemSusChem* **2020**, *13*, 439.
- 24.** C. Rodríguez-Esrich, M. A. Pericàs. *Chem. Rec.* **2018**, *18*, 1.
- 25.** (a) M. Benaglia, A. Puglisi. “*Catalyst immobilization: Methods and Applications.*” Wiley-VCH, **2020**. (b) A. Franconetti, G. de Gonzalo. *ChemCatChem* **2018**, *10*, 5554. (c) B. Altava, M. I. Burguete, E. García-Verdugo, S. V. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 2722.

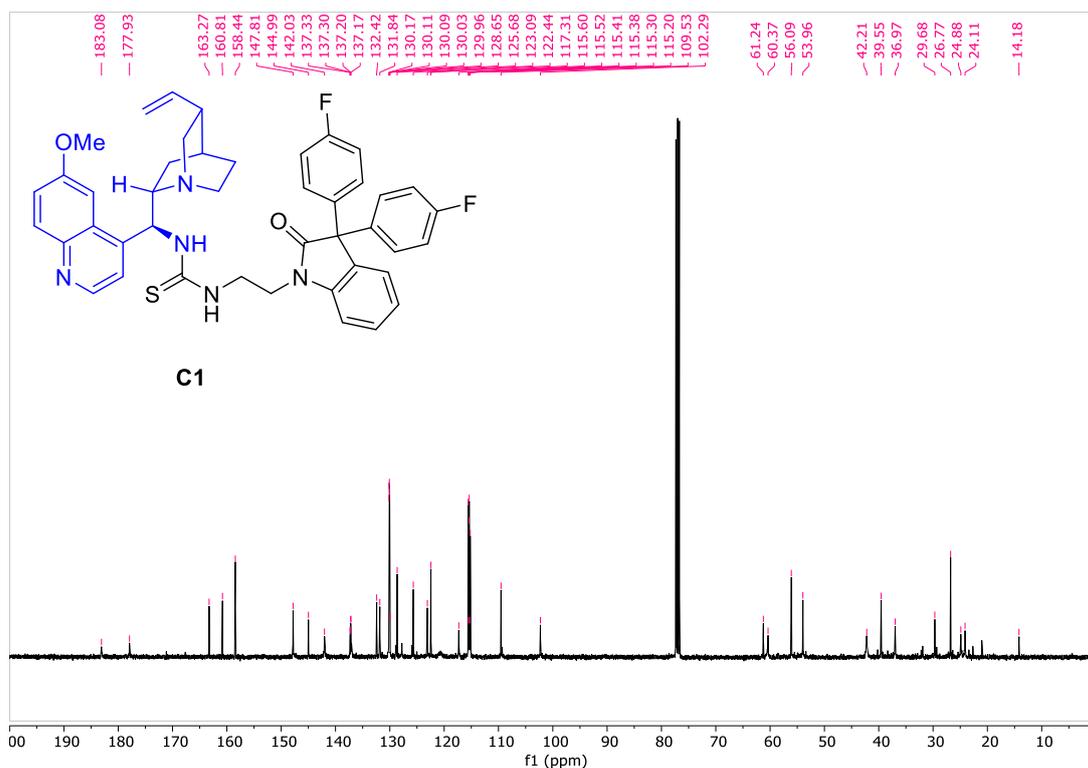
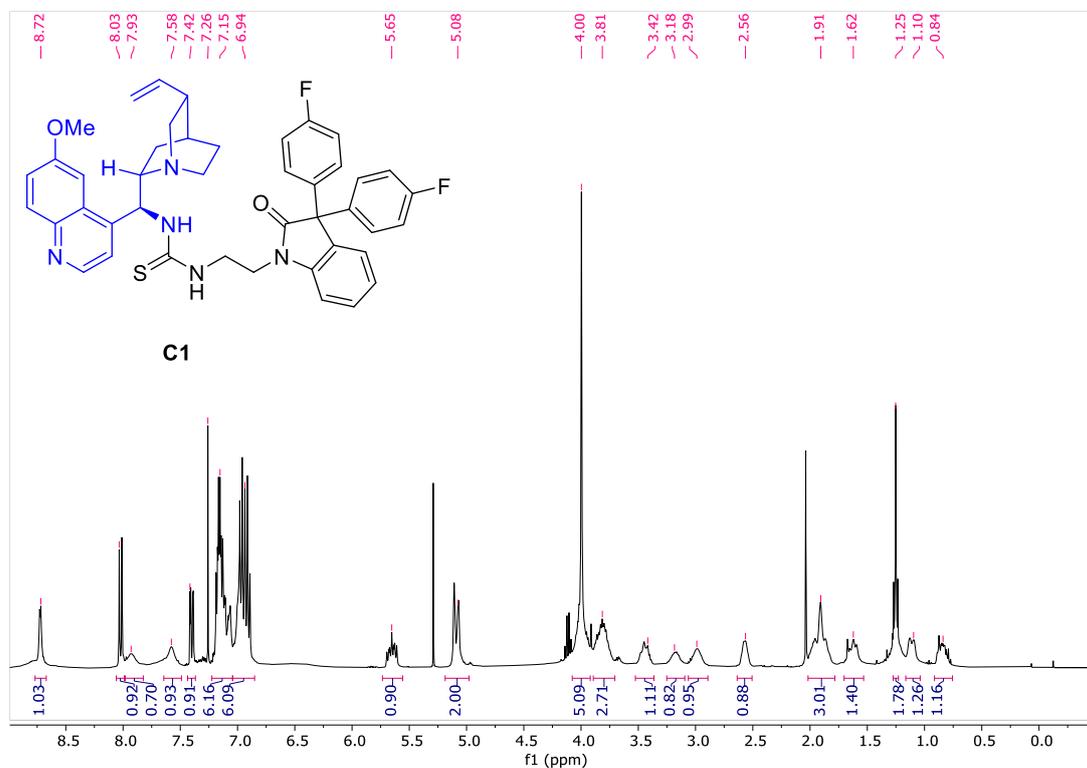
26. (a) R. Pedrosa, J. M. Andrés, D. P. Ávila, M. Ceballos, R. Pindado *Green Chem.* **2015**, *17*, 2217. (b) J. M. Andrés, M. Ceballos, A. Maestro, I. Sanz, R. Pedrosa *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 628.
27. (a) J. M. Andrés, A. Maestro, P. Rodríguez-Ferrer, I. Simón, R. Pedrosa *ChemistrySelect* **2016**, *1*, 5057. (b) P. Rodríguez-Ferrer, M. Sanz-Novo, A. Maestro, J. M. Andrés, R. Pedrosa. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 3645. (c) M. Rodríguez-Rodríguez, A. Maestro, J. M. Andrés, R. Pedrosa. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 2744.
28. (a) McKeown, N. B.; Budd, P.M.; Msayib, K. J.; Ghanem, B. S.; Kingston, H. J.; Tattershall, C. E.; Makhseed, S.; Reynolds, K. J.; Friitsch, D. *Chem Eur J.* **2005**, *11*, 2610. (b) McKeown, N. B.; Budd, P. M. *Macromolecules* **2010**, *43*, 5163. (c) Dawson, R.; Cooper, A. I.; Adams, D. J. *Progress in Polymer Sci.* **2012**, *37*, 530. (1) Pathak, C.; Gogoi, A.; Devi, A.; Seth, S. Polymers of Intrinsic Microporosity Based on Dibenzodioxin Linkage: Design, Synthesis, Properties, and Applications. *Chemistry – A European Journal* **2023**, *2023*, e202301512
29. (a) N. Kosinov, C. Liu, E.J.M. Hensen, E.A. Pidko. *Chem. Mater.* **2018**, *30* (10), 3177. (b) V. Mouarrawis, R. Plessius, J. I. van der Vlugt, J. N. H. Reek. *Front. Chem.* **2018**, *6*, 623.
30. (a) M. Valle, L. Martín, A. Maestro, J. M. Andrés, R. Pedrosa. *Polymers* **2019**, *11*, 13. (b) L. Martín, A. Maestro, J. M. Andrés, R. Pedrosa. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 9275
31. D. A. Klumpp, K. Y. Yeung, G. K. Surya Prakash, G. A. Olah. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4481.
32. A. R. Cruz, M. C. G. Hernandez, M. T. Guzmán-Gutiérrez, M. G. Zolotukhin, S. Fomine, S. L. Morales, H. Kricheldorf, E. S. Wilks, E. J. Cárdenas, M. Salmón. *Macromolecules* **2012**, *45*, 6774.
33. (a) L. Matesanz-Niño, N. Esteban, M. T. Webb, A. Martínez-Gómez, F. Suárez-García, A. González-Ortega, J. A. Miguel, L. Palacio, M. Galizia, C. Álvarez, A. E. Lozano. *Polymer* **2023**, *267*, 125647; (b) E. L. Vargas, N. Esteban, J. Cencerrero, V. Francés, C. Álvarez, J. A. Miguel, A. Gallardo, A. E. Lozano, M. B. Cid. *Mater. Today Chem.* **2022**, *24*, 100966; (c) N. Esteban, M. L. Ferrer, C. O. Ania, J. G. de la Campa, A. E. Lozano, C. Alvarez, J. A. Miguel. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2020**, *12*, 56974–56986; (d) B. López-Iglesias, F. Suárez-García, C. Aguilar-Lugo, A. González

- Ortega, C. Bartolomé, J.M. Martínez-Ilarduya, J. G. de la Campa, A. E. Lozano, C. Álvarez. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2018**, *10*, 26195–26205.
34. D. A. Klumpp, K. Y. Yeung, G. K. Surya Prakash, G. A. Olah. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 4481.
35. C. G. Oliva, A. M. S. Silva, D. I. S. P. Resende, F. A. A. Paz, J. A. S. Cavaleiro. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3449.
36. çNaiying, D.; Jingshe, S.; Robertson, G. P.; Pinnau, I.; Guiver, M. D. *Macromol Rapid Commun* **2008**, *29* (10), 783–788.
37. Eastmond, G. C.; Paprotny, J.; Steiner, A.; Swanson, L. *New Journal of Chemistry* **2001**, *25* (3), 379–384.
38. McKeown, N. B. The Synthesis of Polymers of Intrinsic Microporosity (PIMs). *Sci China Chem* **2017**, *60* (8), 1023–1032.
39. J. Khan, A. Tyagi, N. Yadav, R. Mahato, C. K. Hazra. *J. Org. Chem.* 2021, *86*, 1783.
40. Q. Lai, Y. Li, Z. Gong, Q. Liu, C. Wei, Z. Song. *Chirality* **2015**, *27*, 979-988.
41. P. Chauhan, S. Mahajan, U. Kaya, A. Peuronen, K. Rissanen, D. Enders. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 7050.
42. M. Urban, M. Franc, M. Hofmanova, J. Veselý. *Org. Biomol. Chem.*, **2017**, *15*, 9071.
43. M. Holmquist, G. Blay, J. R. Pedro. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 9309.
44. A. Genoni, M. Benaglia, E. Mattiolo, S. Rossi, L. Raimondi, P. C. Barrulas, A. J. Burke. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 5752.
45. Q. Lai, Y. Li, Z. Gong, Q. Liu, C. Wei, Z. Song. *Chirality* **2015**, *27*, 979-988.
46. X.-M. Yu, F. Ramiandrasoa, L. Guetzoyan, B. Pradines, E. Quintino, D. Gadelle, P. Forterre, T. Cresteil, J.-P. Mahy, S. Pethe. *ChemMedChem* 2012, *7*, 587-605.
47. P. Calí, M. Begtrup. *Synthesis* **2002**, 63.
48. S. M. Opalka, J. L. Steinbacher, B. A. Lambiris, D. Tyler McQuade. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6503-6517.

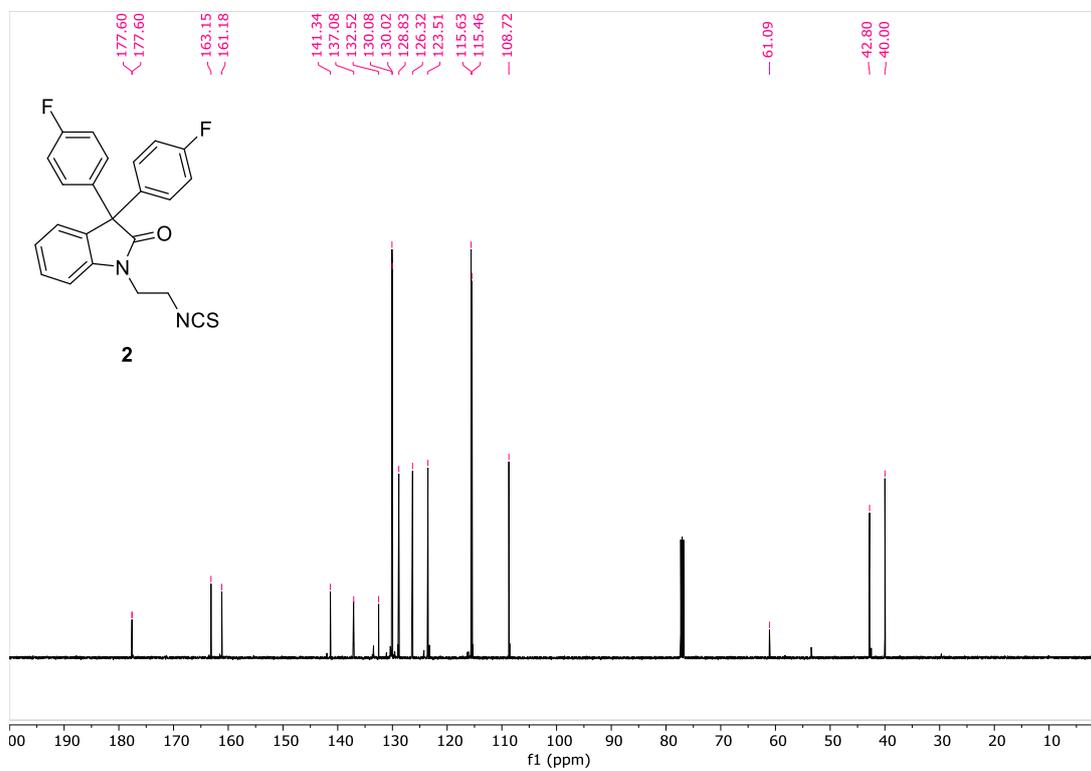
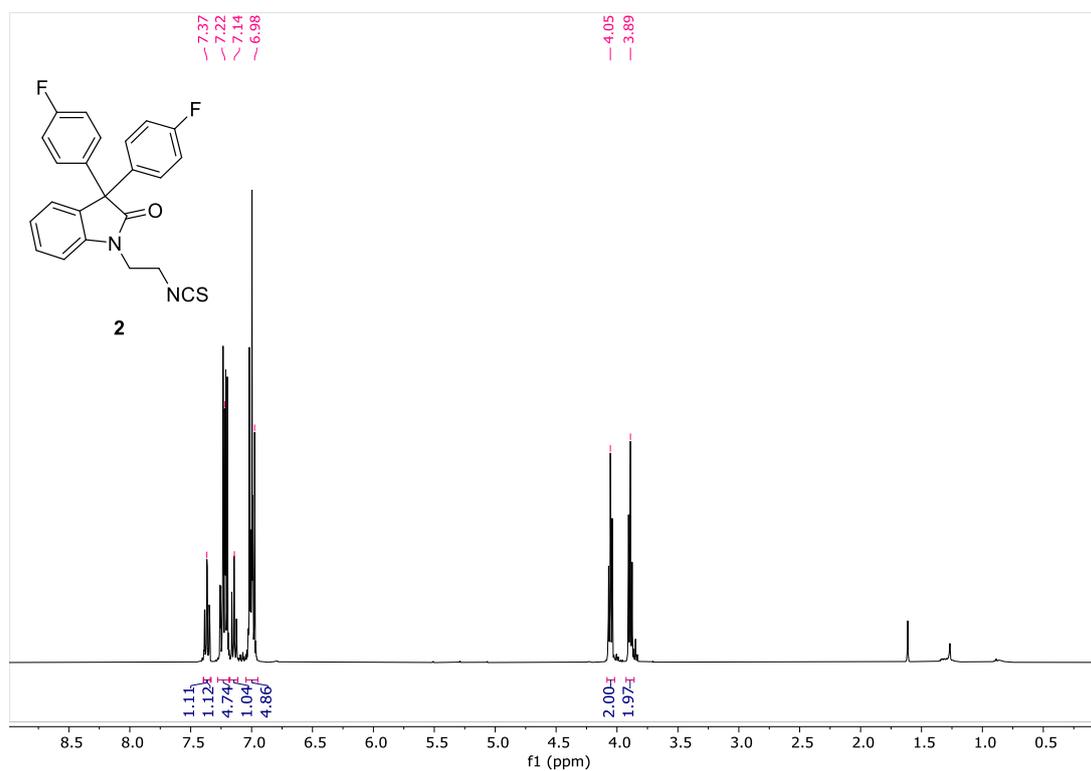
7. SUPPORTING INFORMATION

7.1.S1: NMR Spectra for new compounds

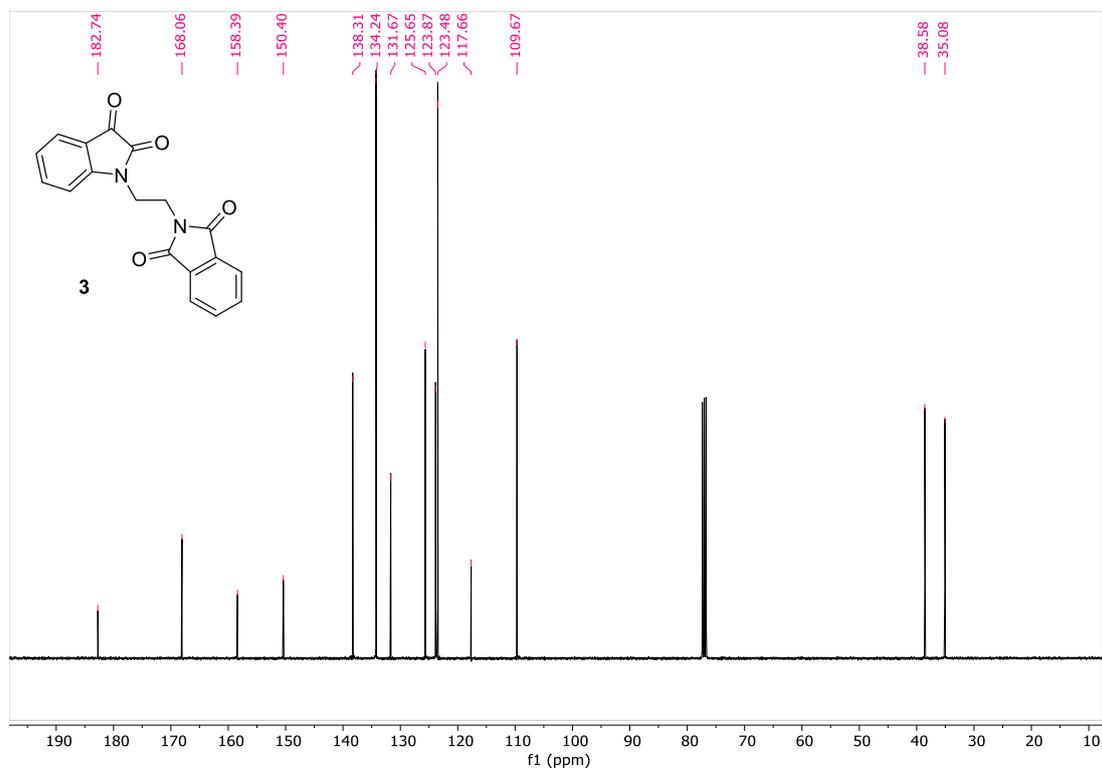
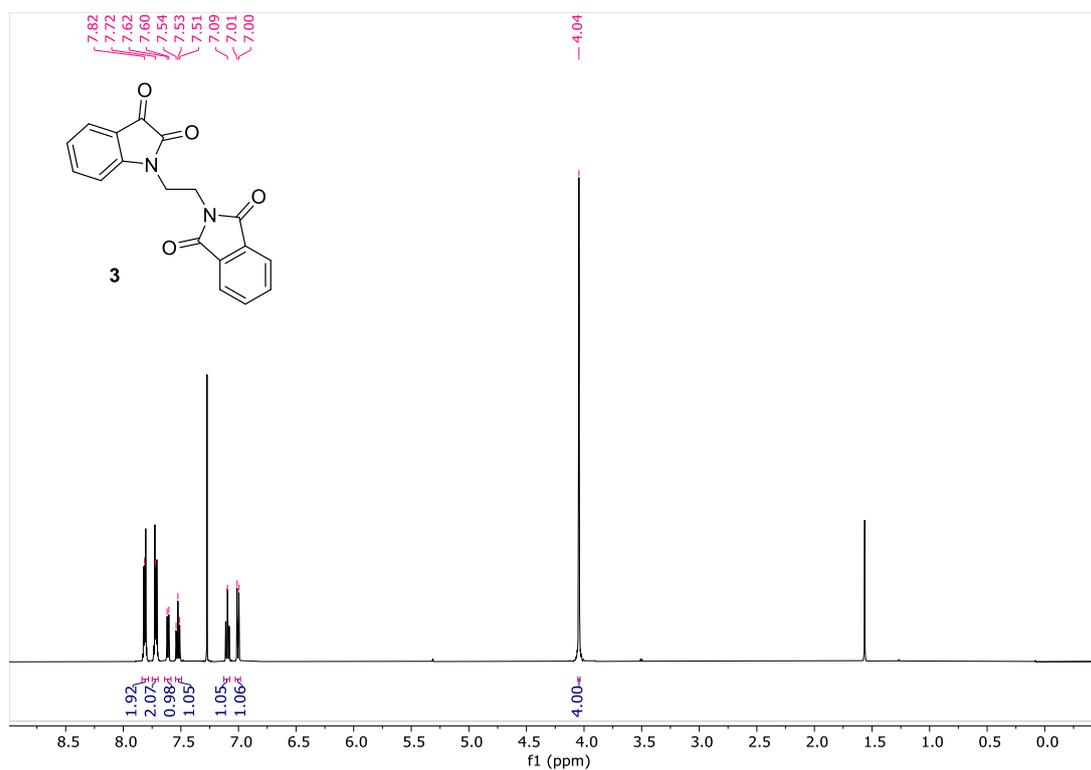
1-(2-(3,3-Bis(4-fluorophenyl)-2-oxoindolin-1-yl)ethyl)-3-((S)-(6-methoxyquinolin-4-yl)((1S,2S,4S,5R)-5-vinylquinuclidin-2-yl)methyl)thiourea (C1).



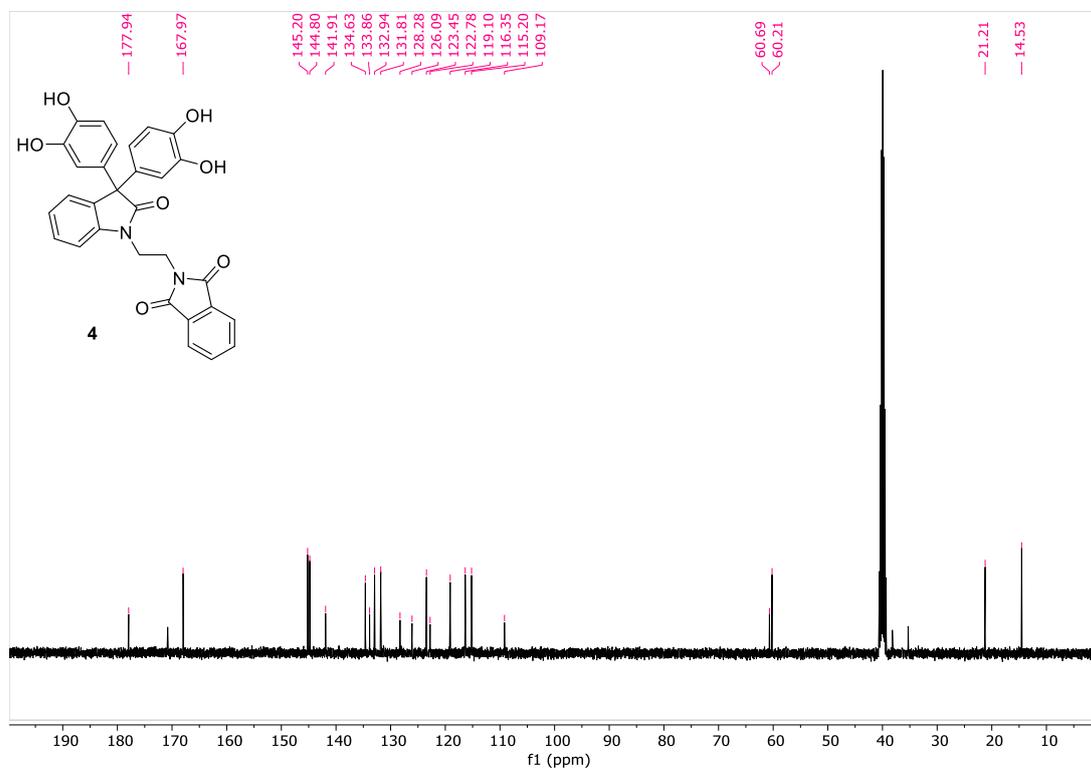
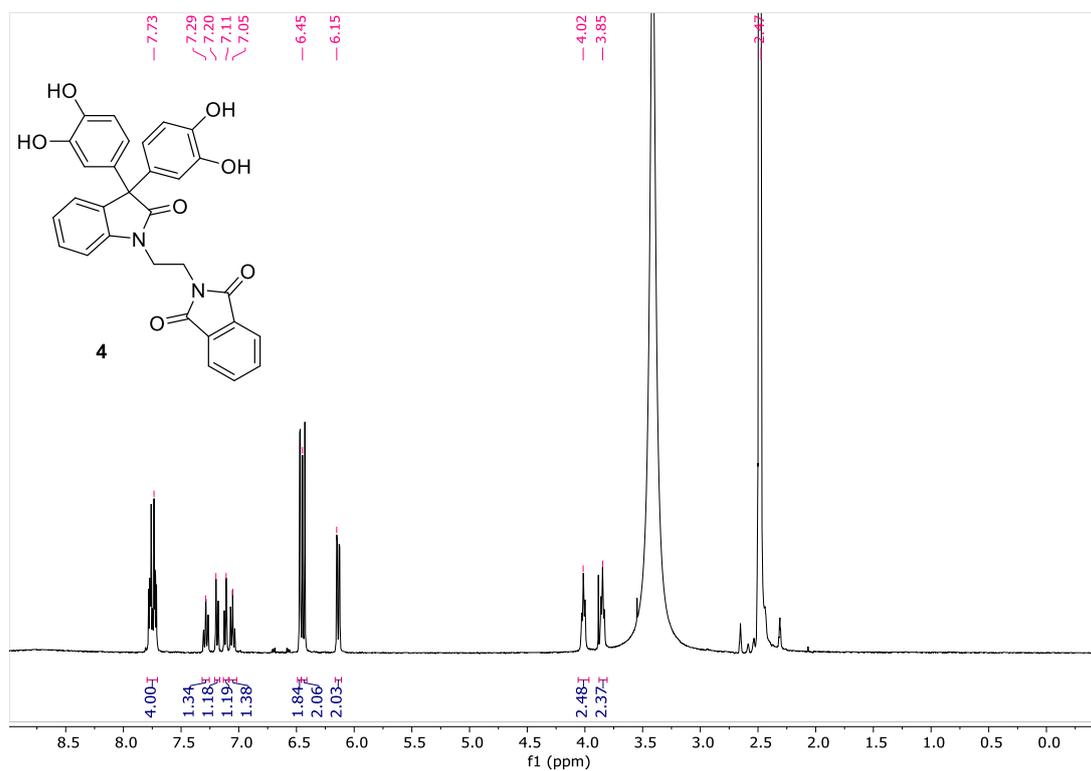
3,3-bis(4-fluorophenyl)-1-(2-isothiocyanatoethyl)indolin-2-one (2)



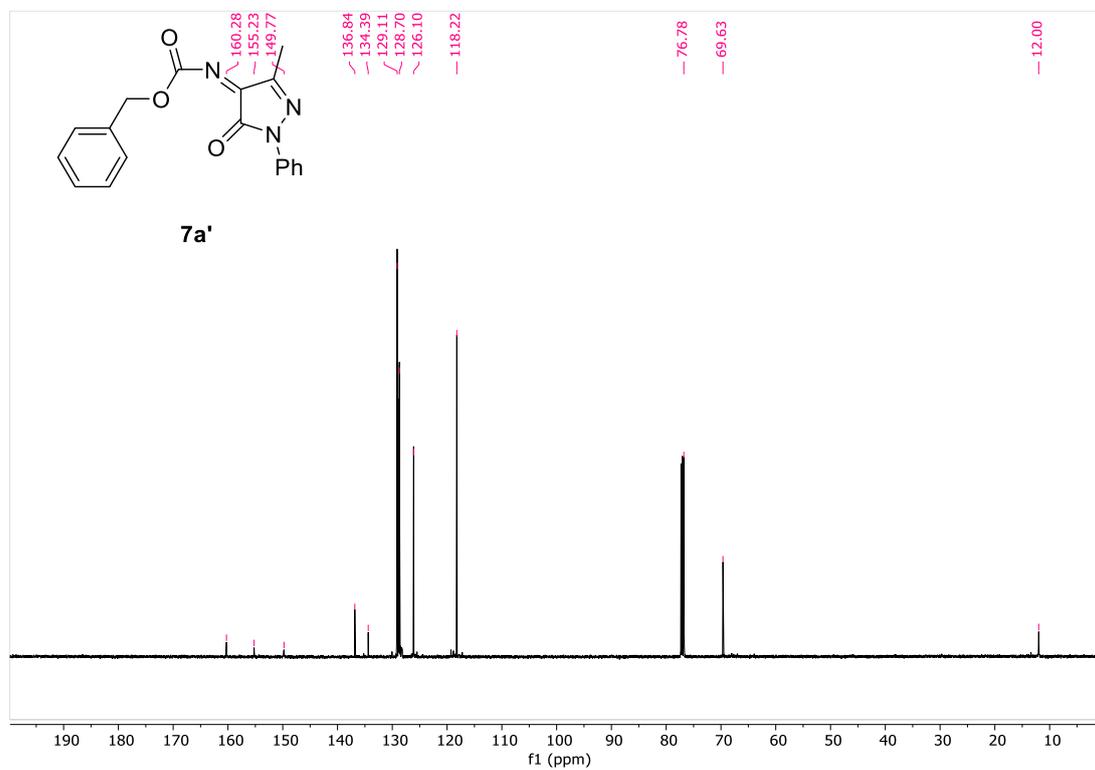
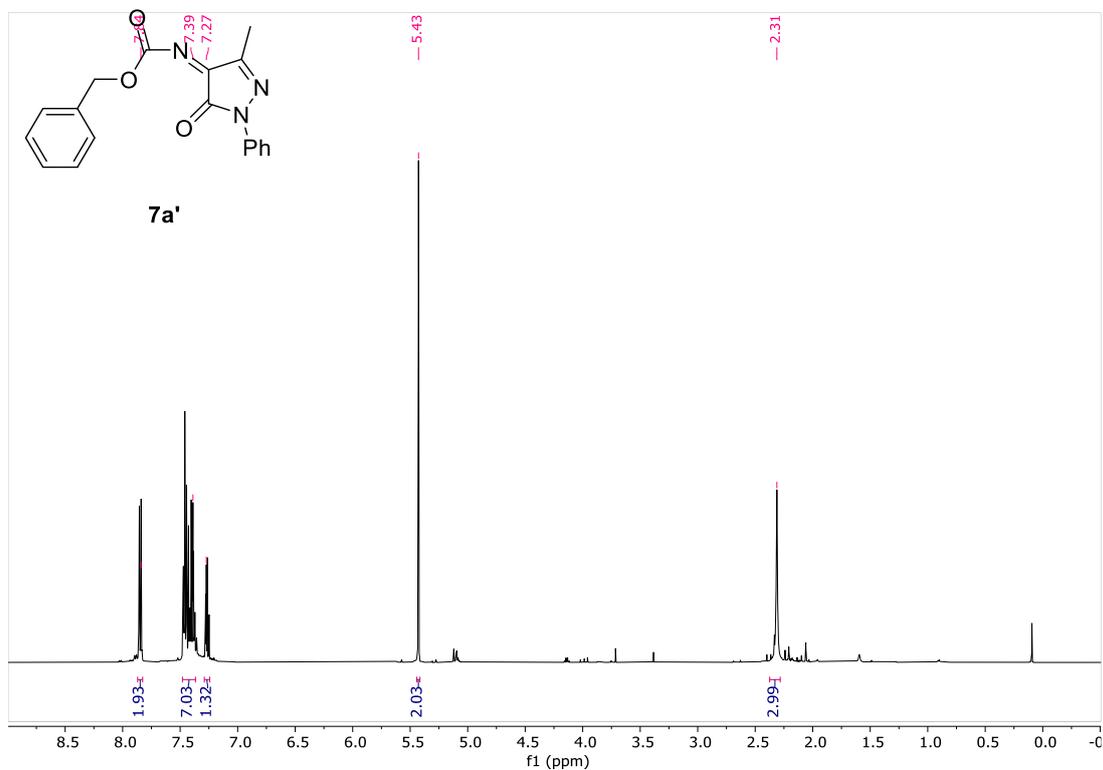
1-(2-(1,3-dioxisoindolin-2-yl)ethyl)indoline-2,3-dione (3)



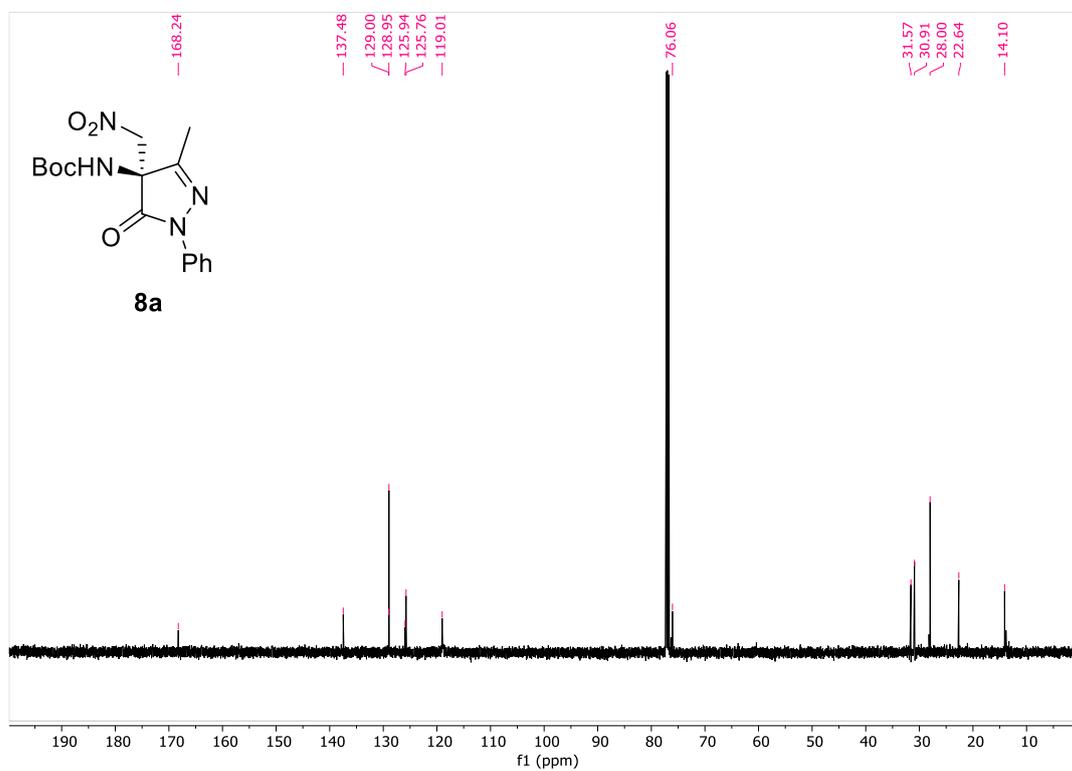
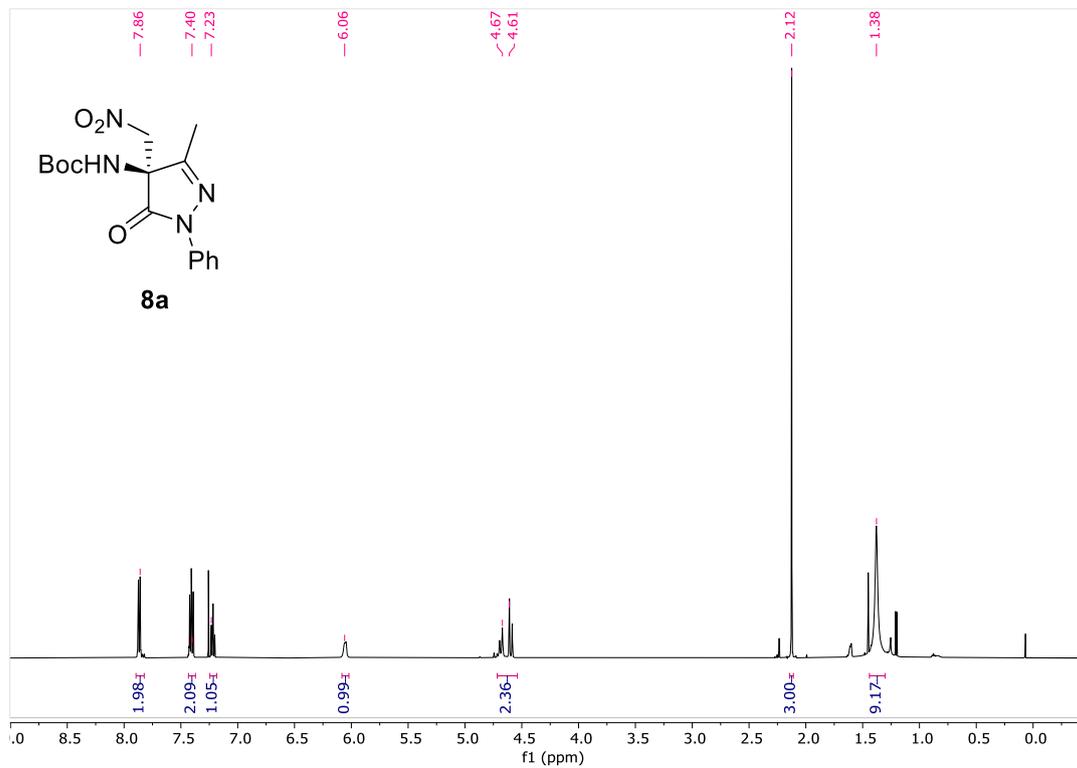
2-(2-(3,3-bis(3,4-dihydroxyphenyl)-2-oxindolin-1-yl)ethyl)isoindoline-1,3-dione (4)



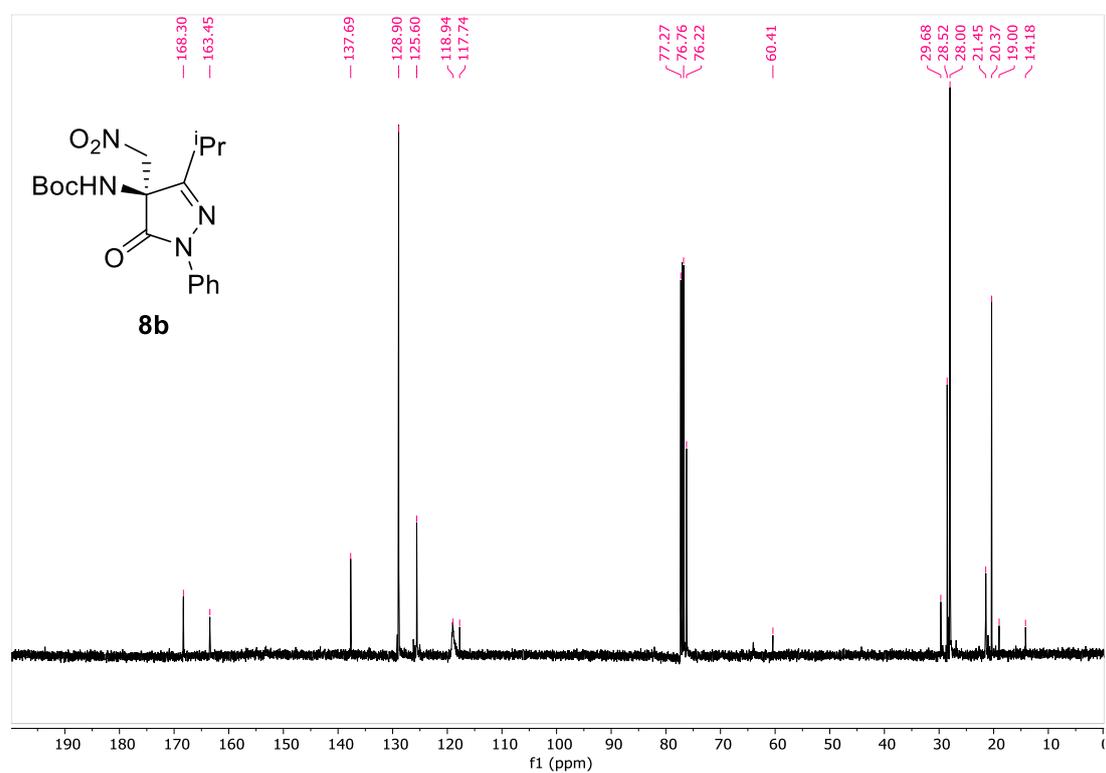
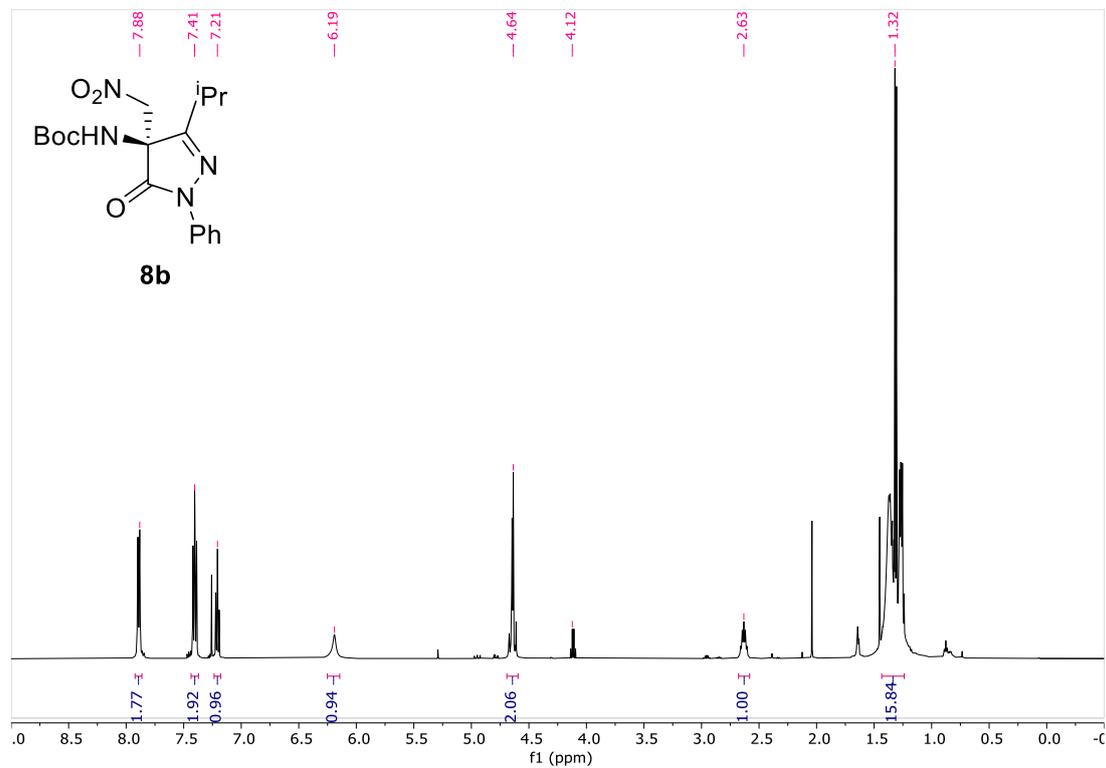
Benzyl-(5-oxo-1,3-diphenyl-1,5-dihydro-4H-pyrazol-4-ylidene)carbamate (7a')



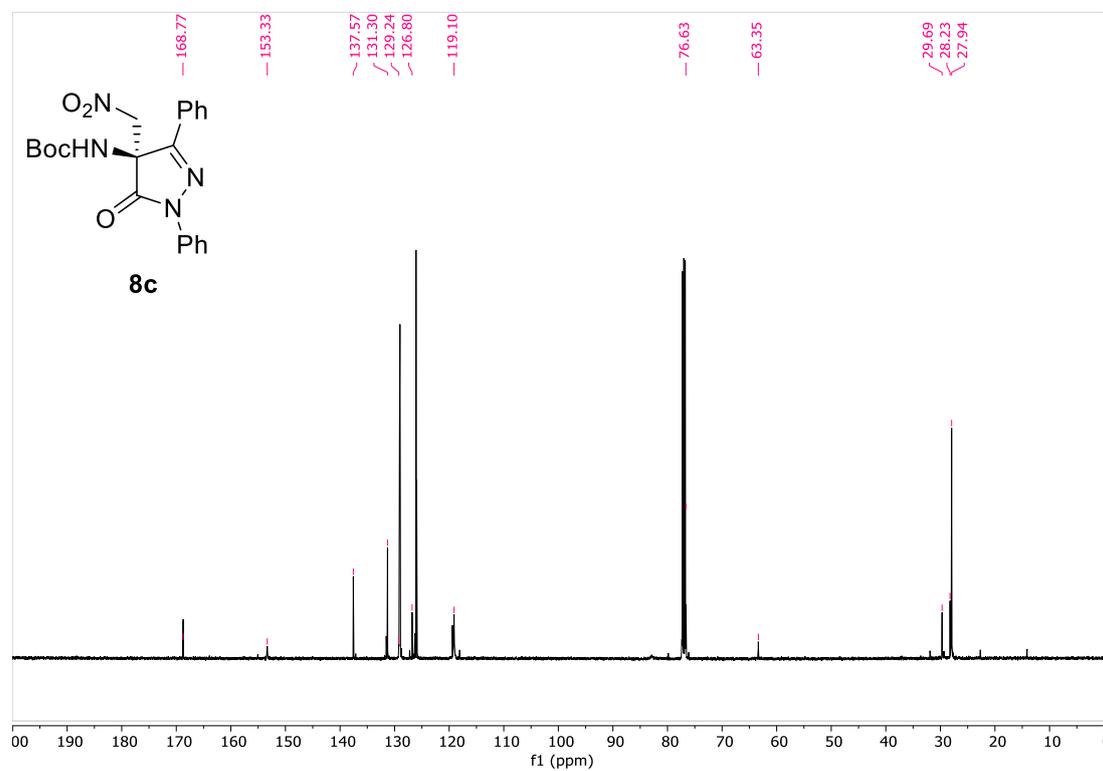
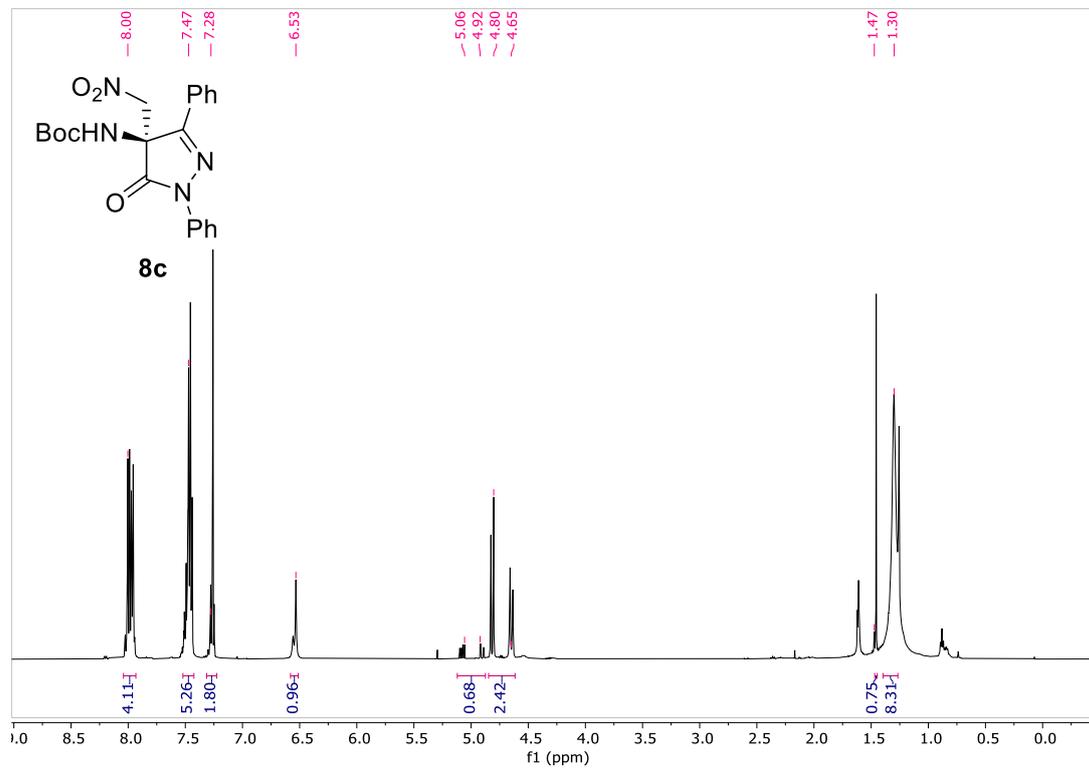
***tert*-butyl (S)-(3-methyl-4-(nitromethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)carbamate (8a)**



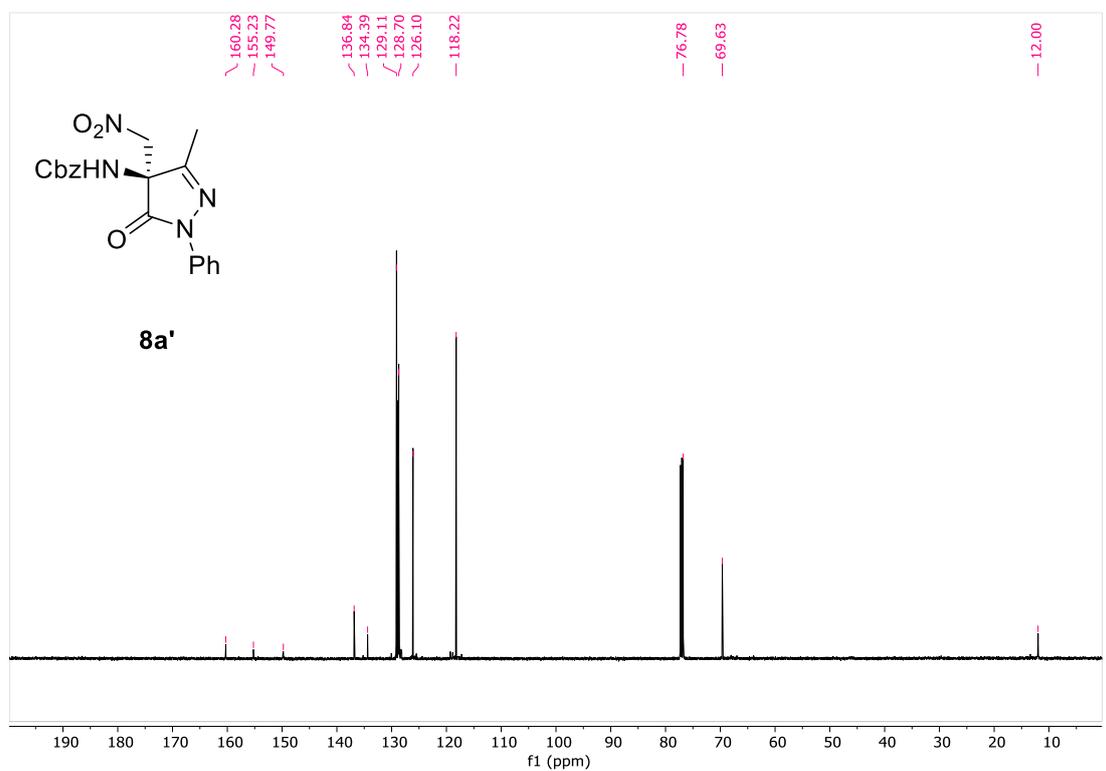
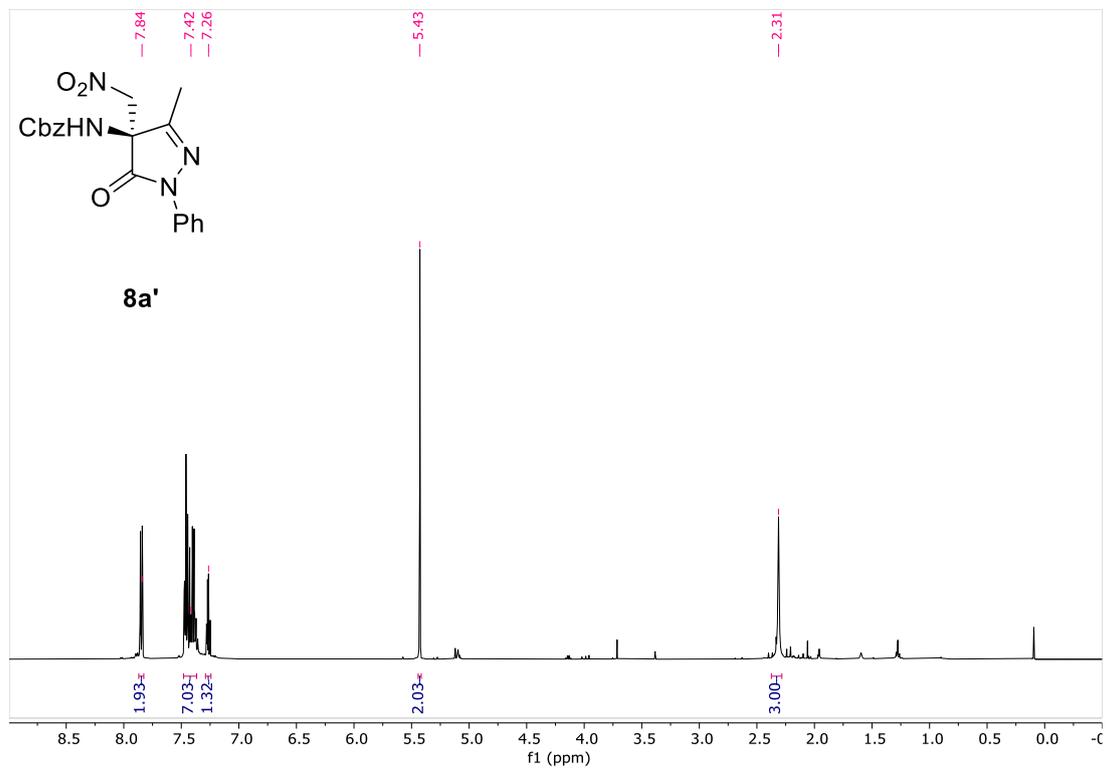
***tert*-butyl (S)-(3-isopropyl-4-(nitromethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)carbamate (8b)**



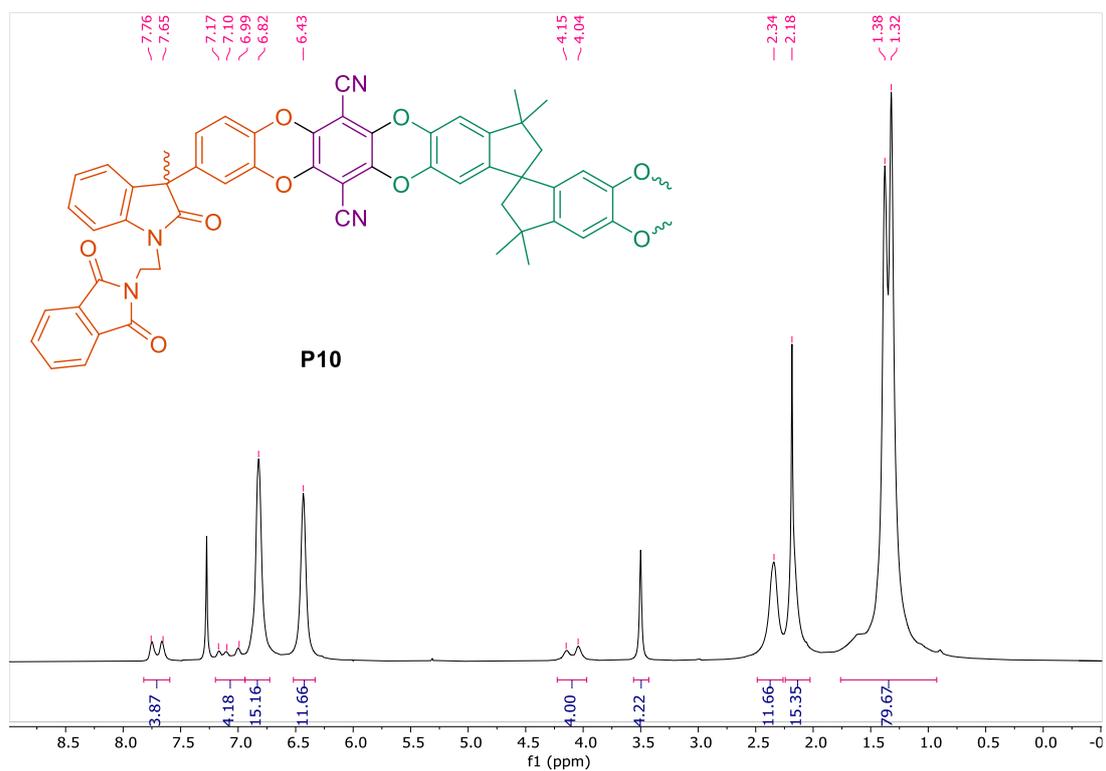
***tert*-butyl (*S*)-(4-(nitromethyl)-5-oxo-1,3-diphenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)carbamate (**8c**)**



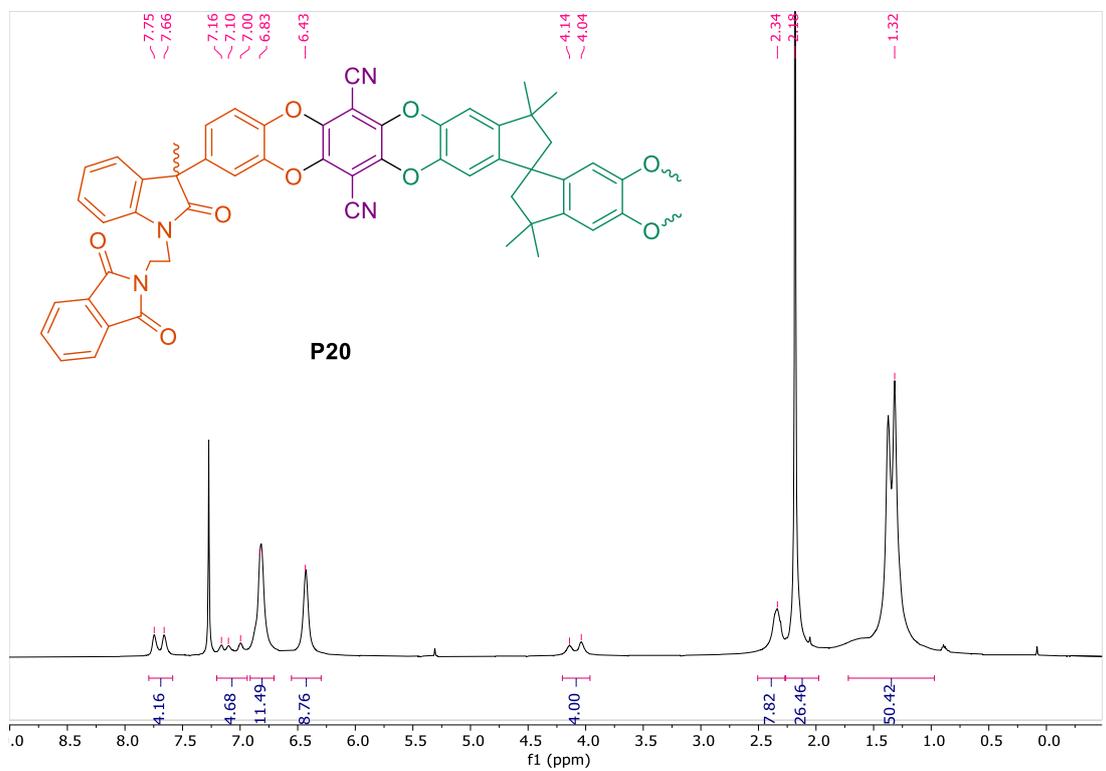
Benzyl (S)-(3-methyl-4-(nitromethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)carbamate (8a')



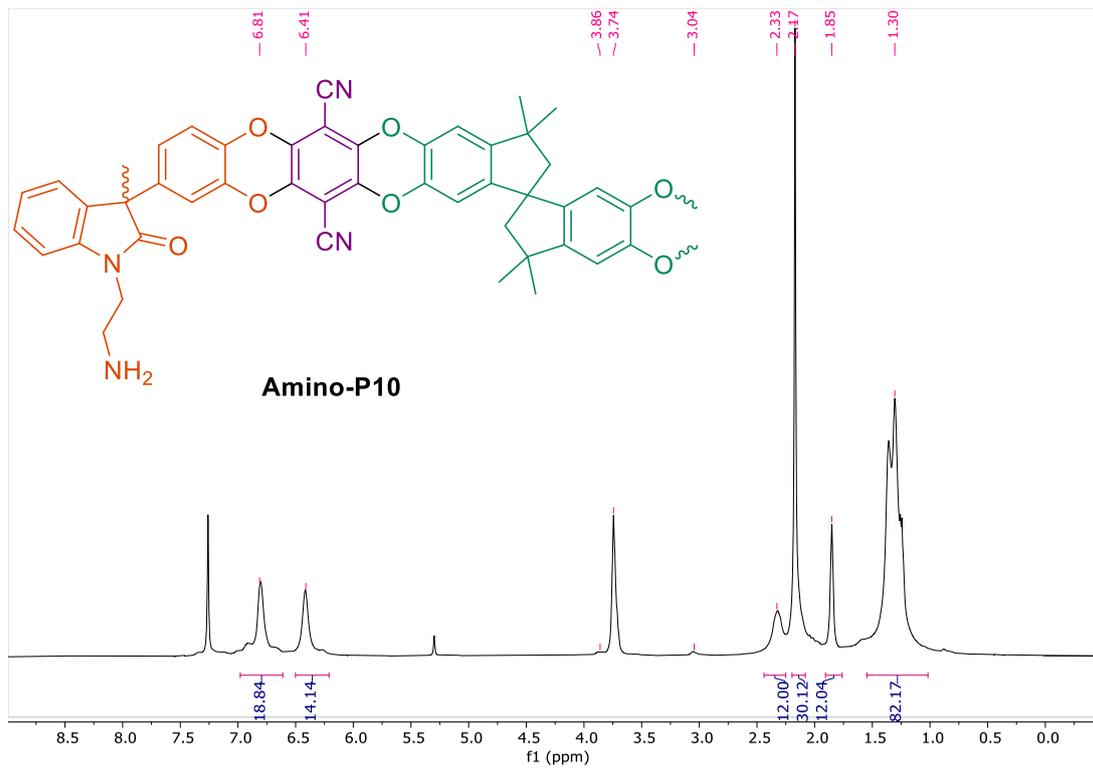
P10



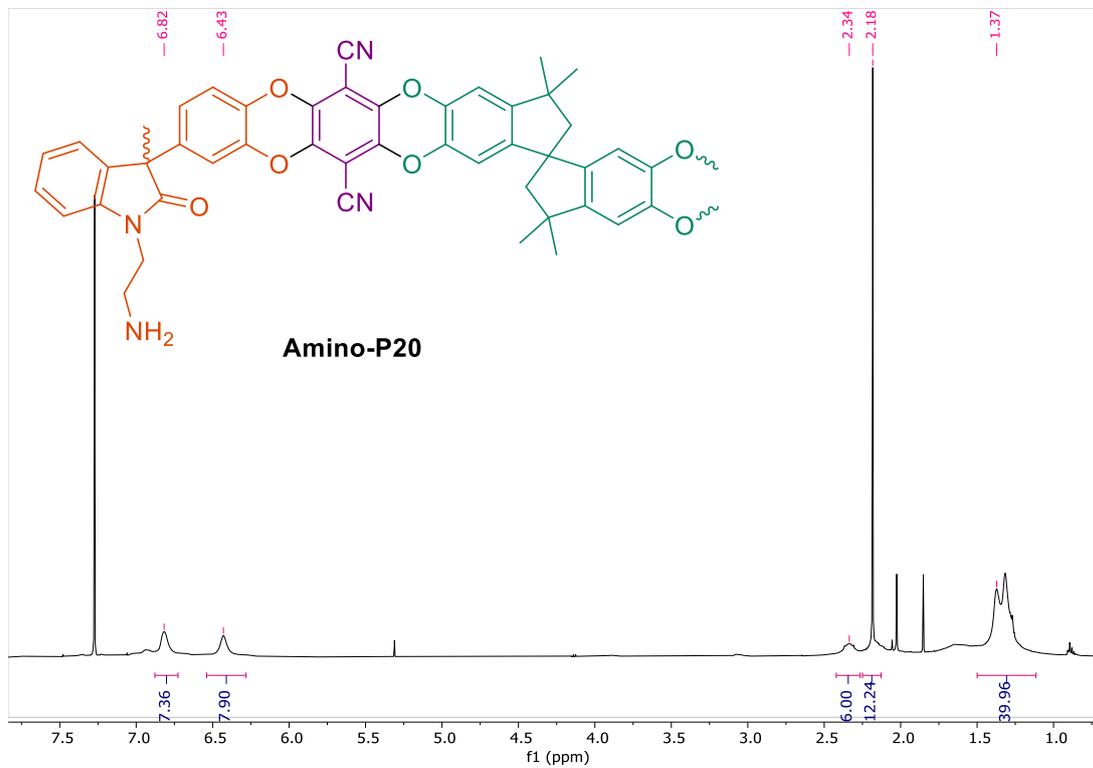
P20



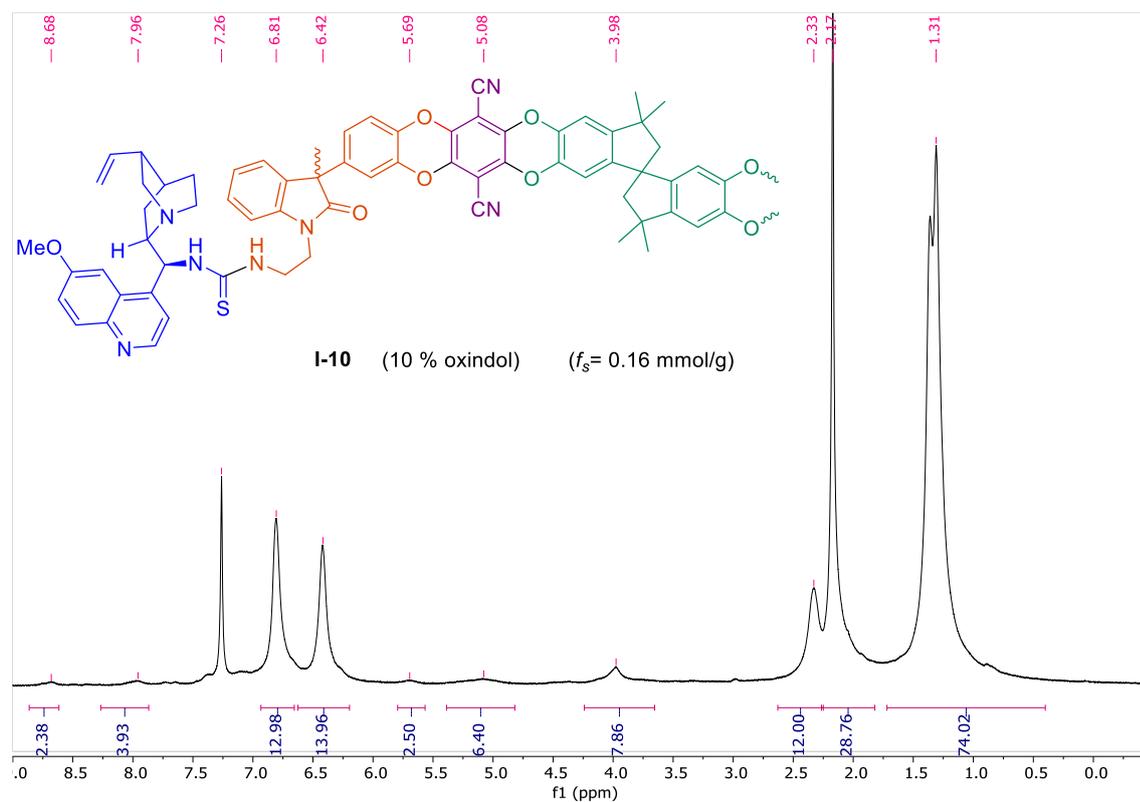
Amino-P10



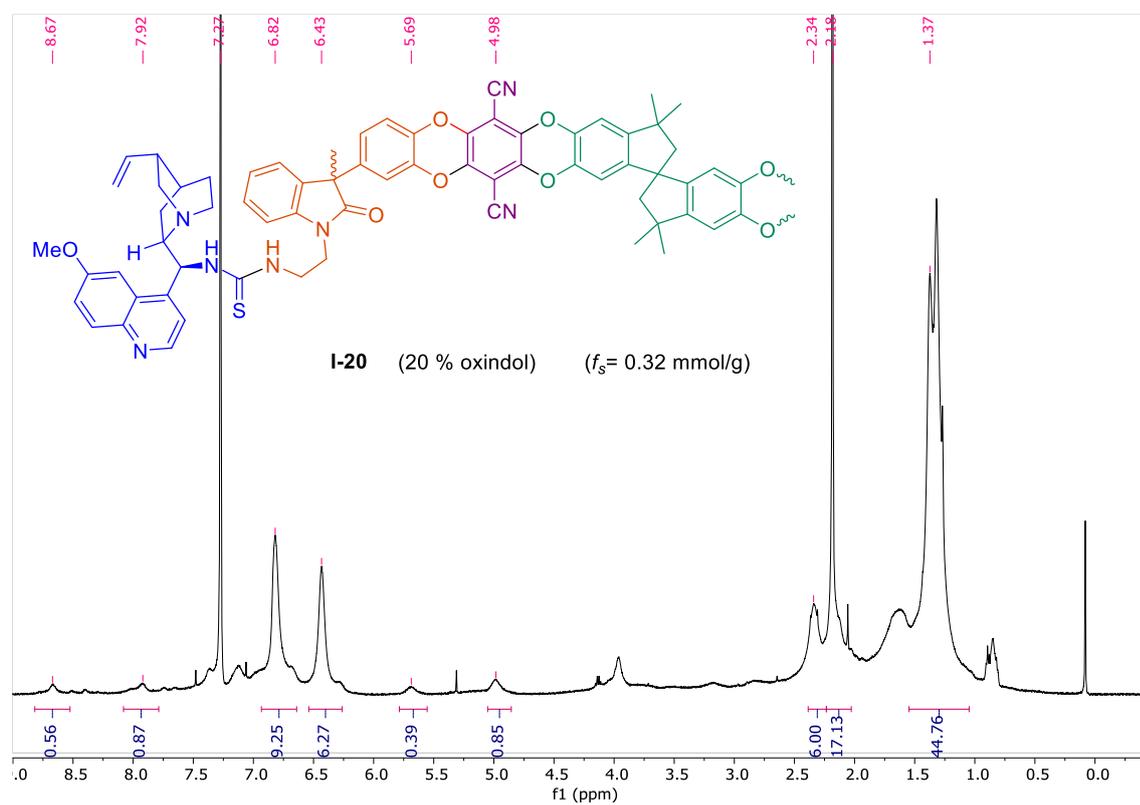
Amino-P20



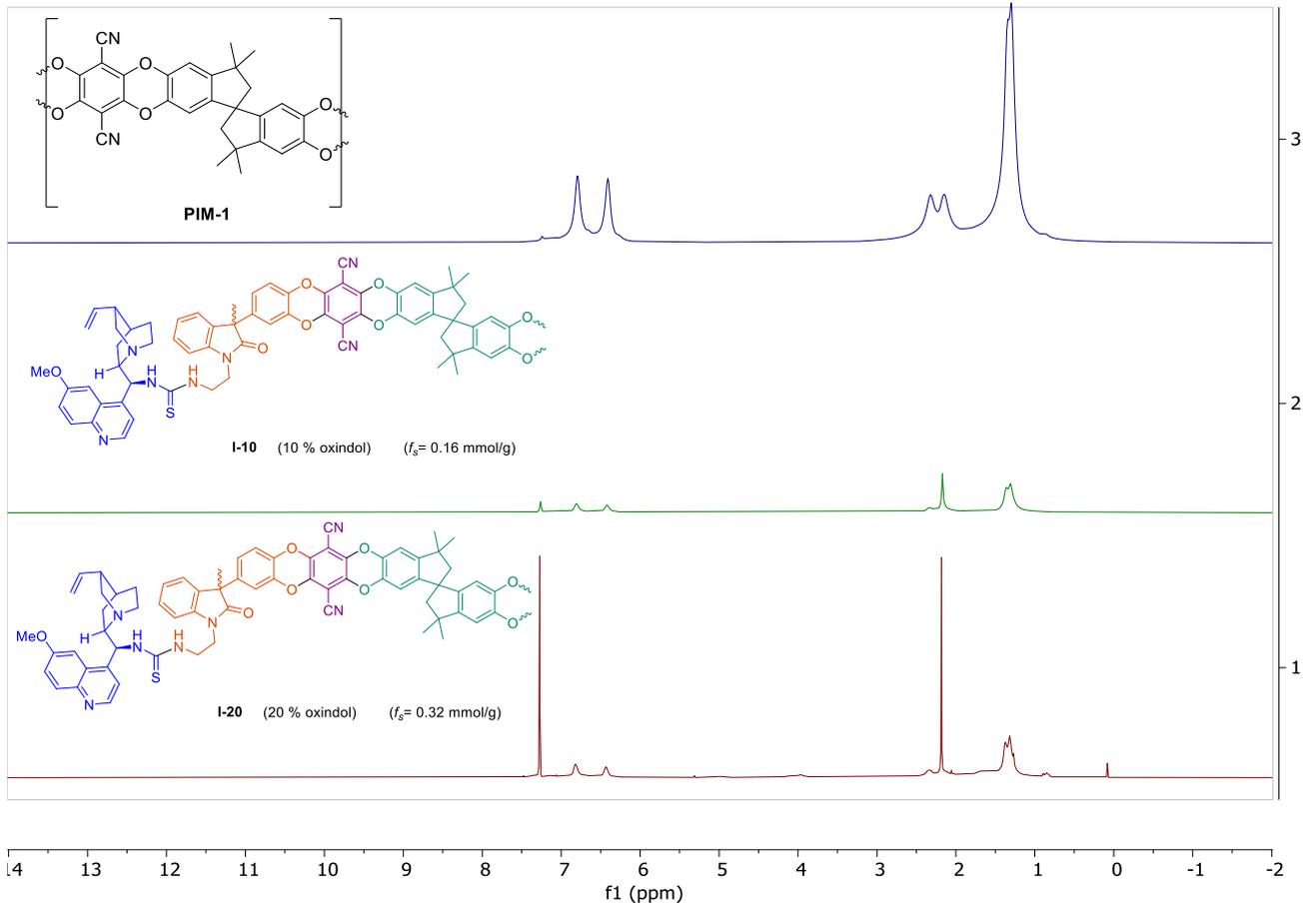
I-10



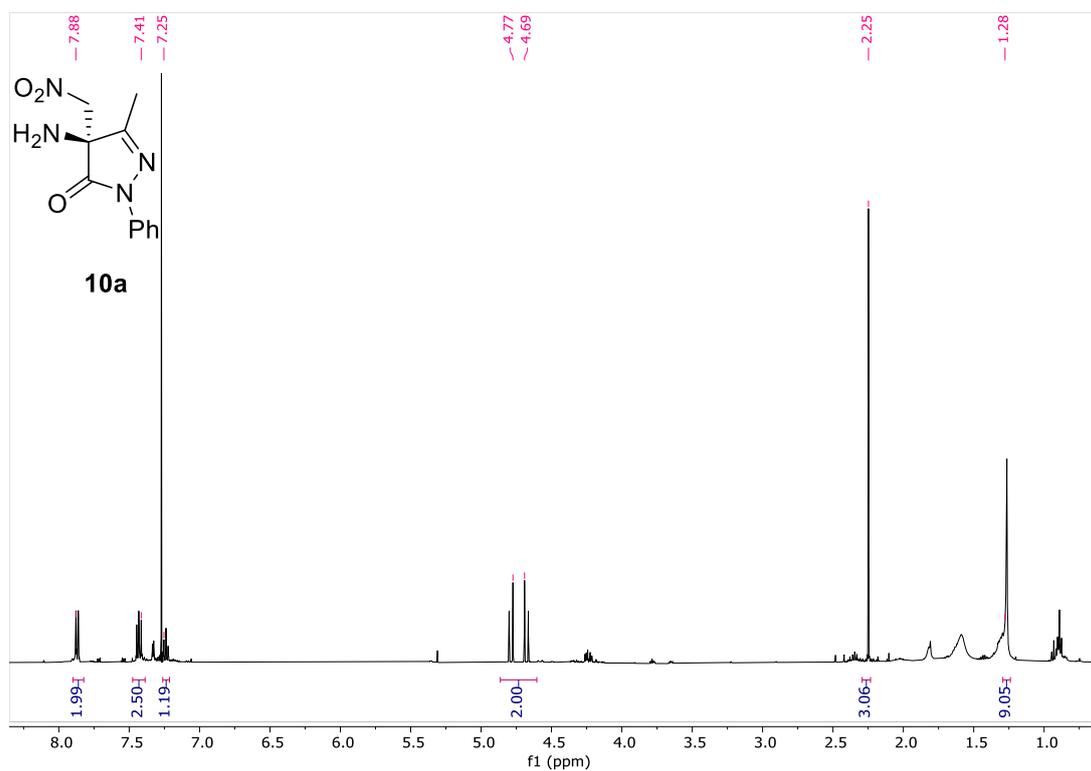
I-20



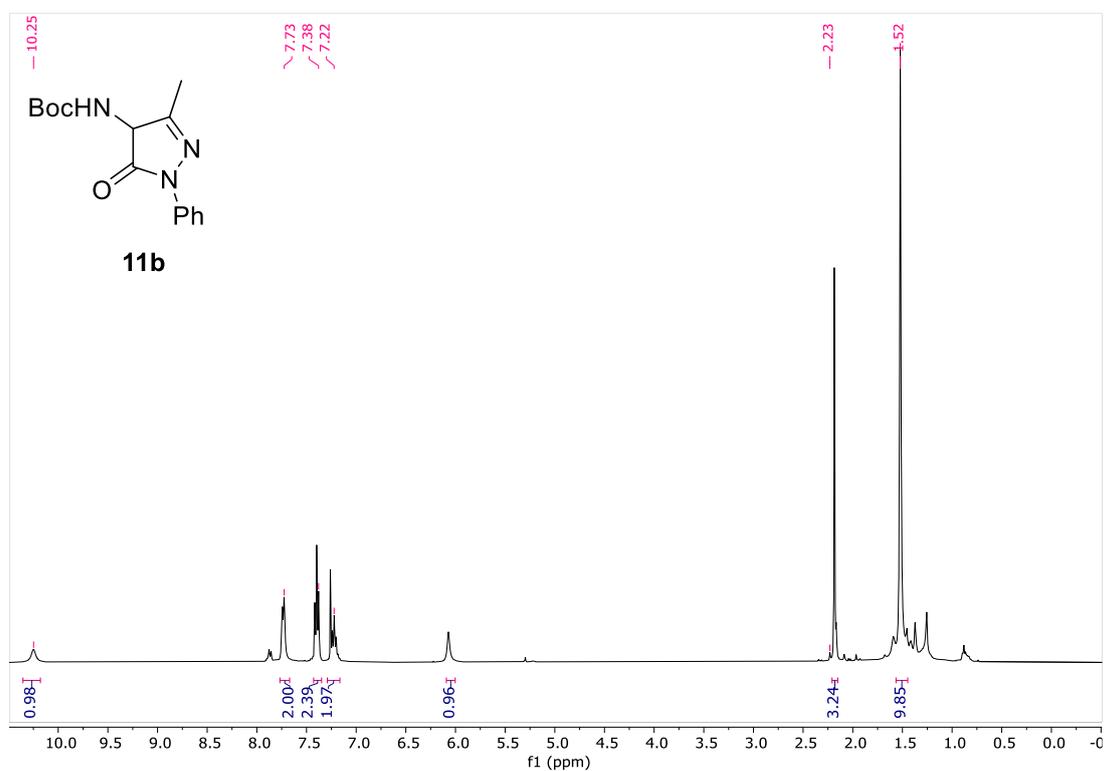
Comparison between PIM-1, I-10, I-20



(S)-4-amino-5-methyl-4-(nitromethyl)-2-phenyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one (10a)

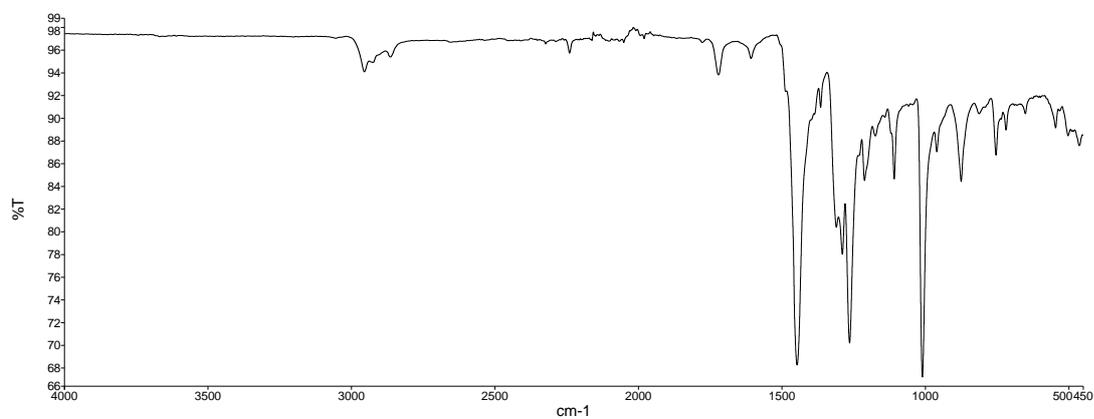


***tert*-butyl (3-methyl-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)carbamate (11a)**

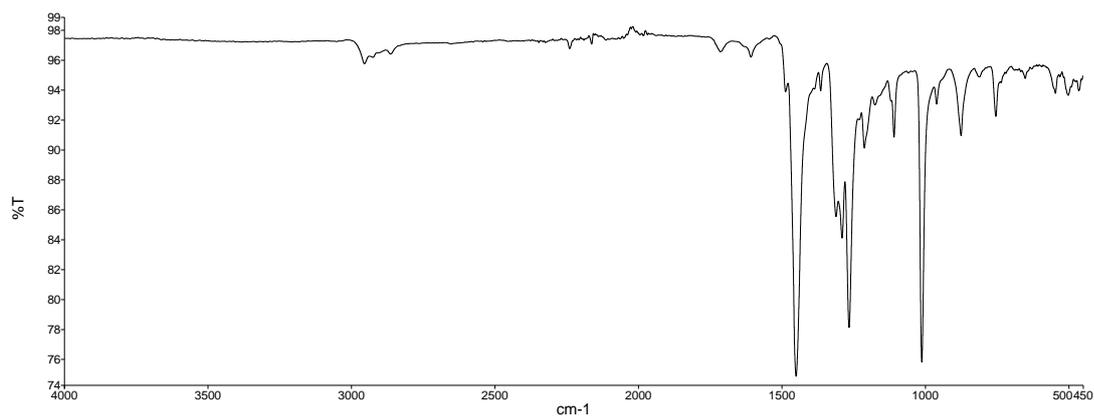


7.2.S2: IR Spectra for new materials

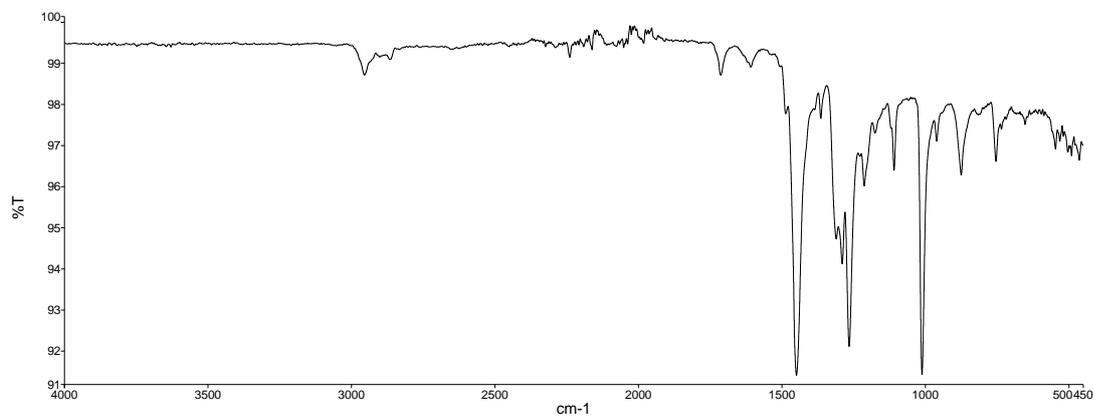
IR spectra of compound P10



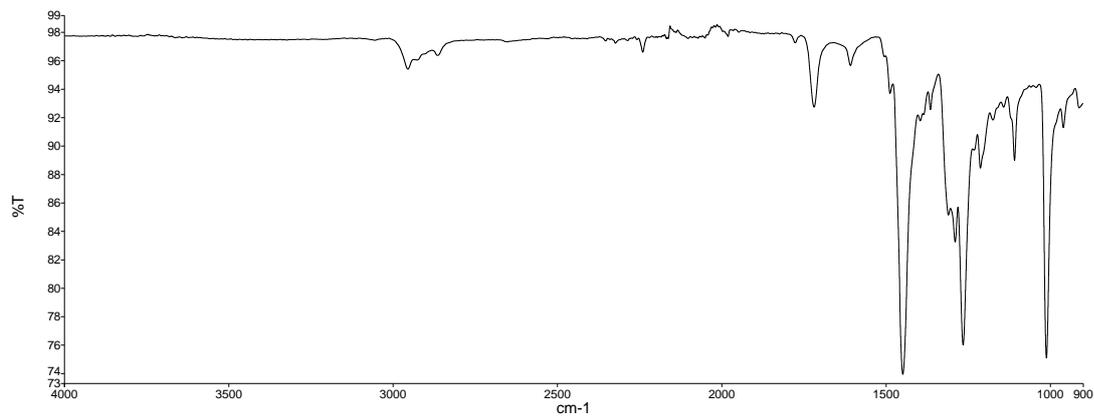
IR spectra of compound amino-P10



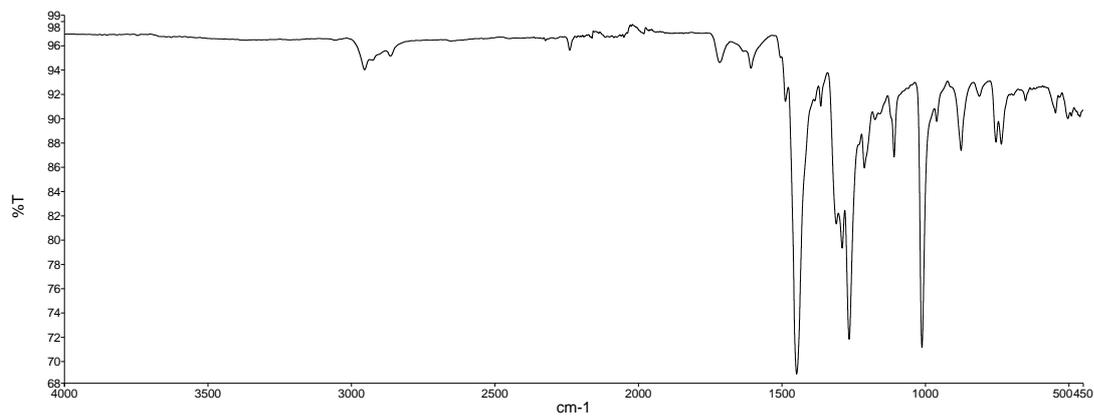
IR spectra of compound I-10



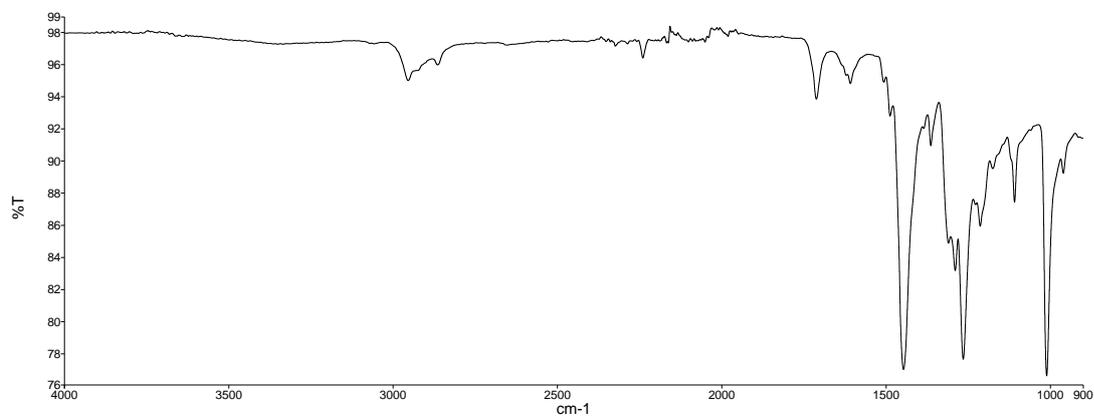
IR spectra of compound P20



IR spectra of compound amino-P20



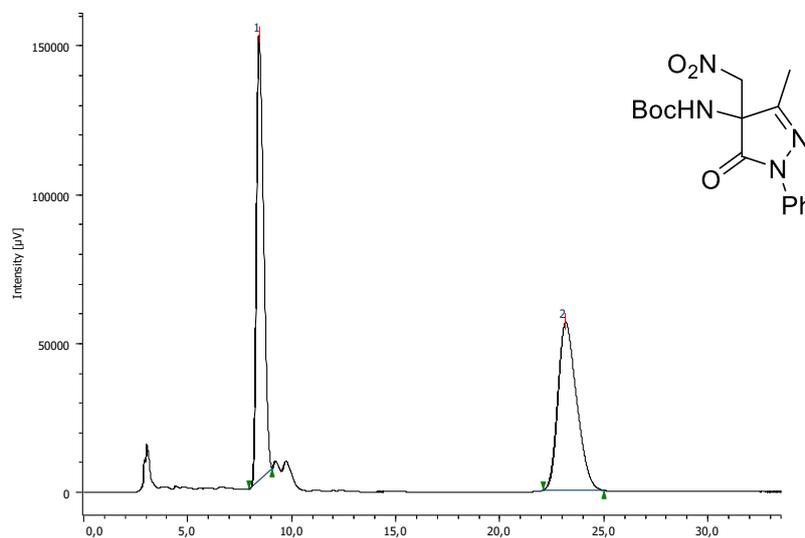
IR spectra of compound I-20



7.3.S3: HPLC profiles for new compounds

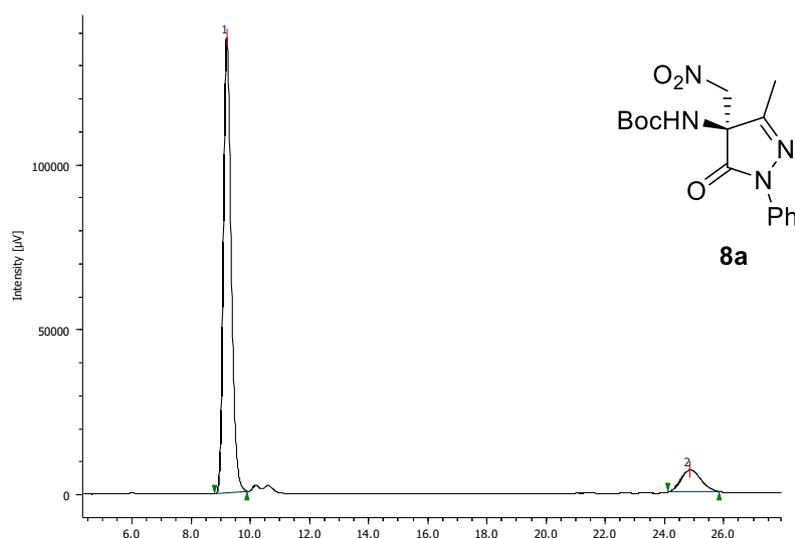
***tert*-butyl (*S*)-(3-methyl-4-(nitromethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)carbamate (**8a**)**

Racemic compound



<i>Peak number</i>	<i>t_r (min)</i>	<i>Area (u.a.)</i>	<i>Height (µv)</i>	<i>Area (%)</i>	<i>Symmetry factor</i>
1	8.43	3530801	149188	50.21	1.423
2	23.13	3501742	56452	49.80	1.298

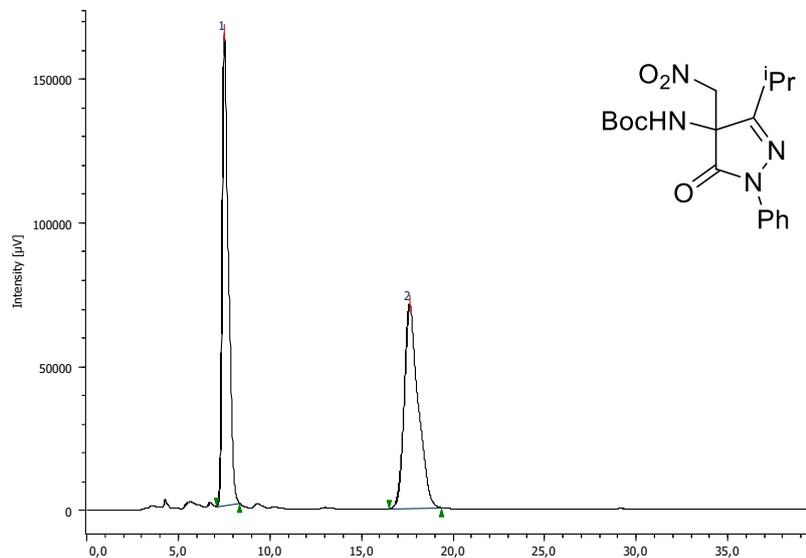
HPLC profile for **8a** compound. Table 4, Entry 1, e.r.: **89:11**.



<i>Peak number</i>	<i>t_r (min)</i>	<i>Area (u.a.)</i>	<i>Height (µv)</i>	<i>Area (%)</i>	<i>Symmetry factor</i>
1	9.20	2541871	137738	89.05	1.265
2	24.84	312437	6637	10.95	1.148

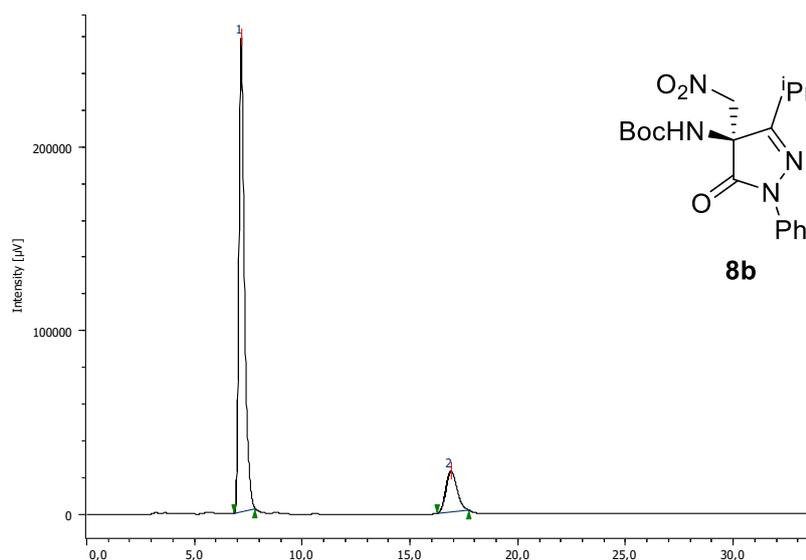
***tert*-butyl (S)-(3-isopropyl-4-(nitromethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)carbamate (8b)**

Racemic compound



Peak number	t_R (min)	Area (u.a.)	Height (μV)	Area (%)	Symmetry factor
1	7.50	3760953	163959	50.00	1.525
2	17.60	3760495	70983	50.00	1.358

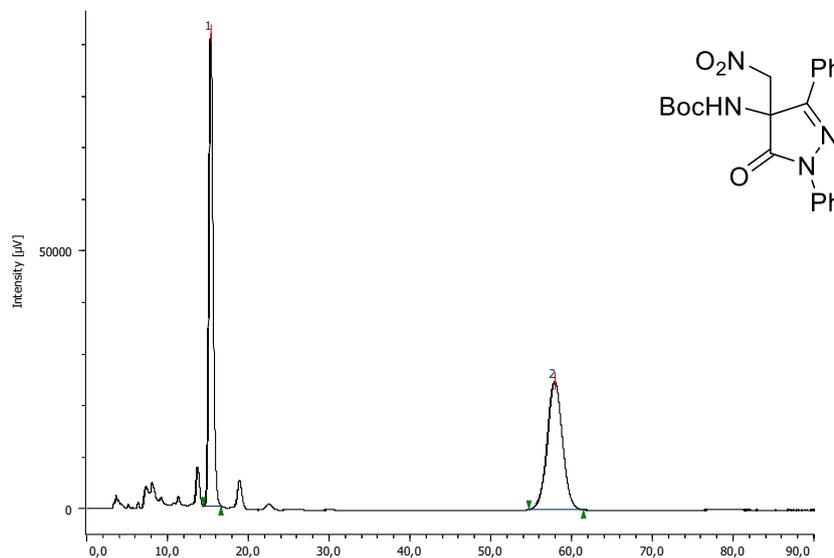
HPLC profile for 8b compound Table 4, Entry 2, er: 85:15



Peak number	t_R (min)	Area (u.a.)	Height (μV)	Area (%)	Symmetry factor
1	7.16	4580016	257107	85.25	1.478
2	16.88	792155	22034	14.75	1.164

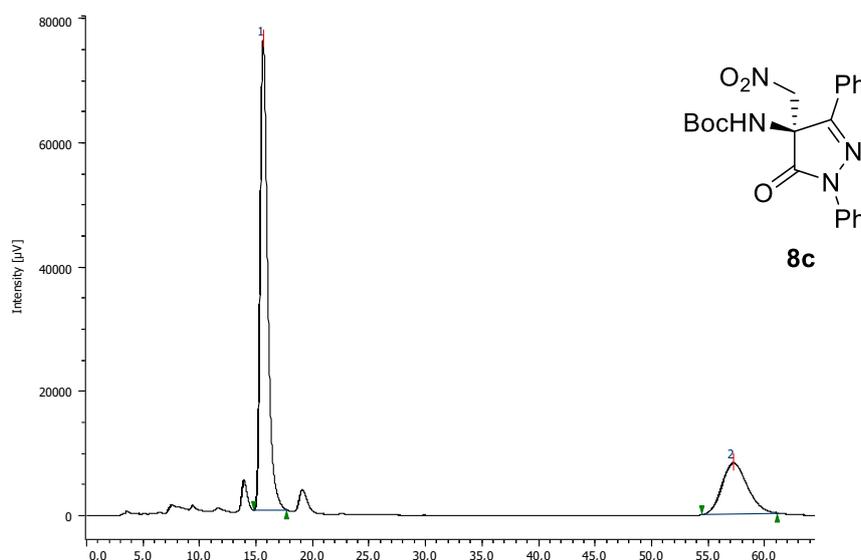
***tert*-butyl (*S*)-(4-(nitromethyl)-5-oxo-1,3-diphenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)carbamate (**8c**)**

Racemic compound



<i>Peak number</i>	<i>t_R (min)</i>	<i>Area (u.a.)</i>	<i>Height (µv)</i>	<i>Area (%)</i>	<i>Symmetry factor</i>
1	15.34	3284851	91360	50.30	1.175
2	57.86	3244454	24817	49.69	1.016

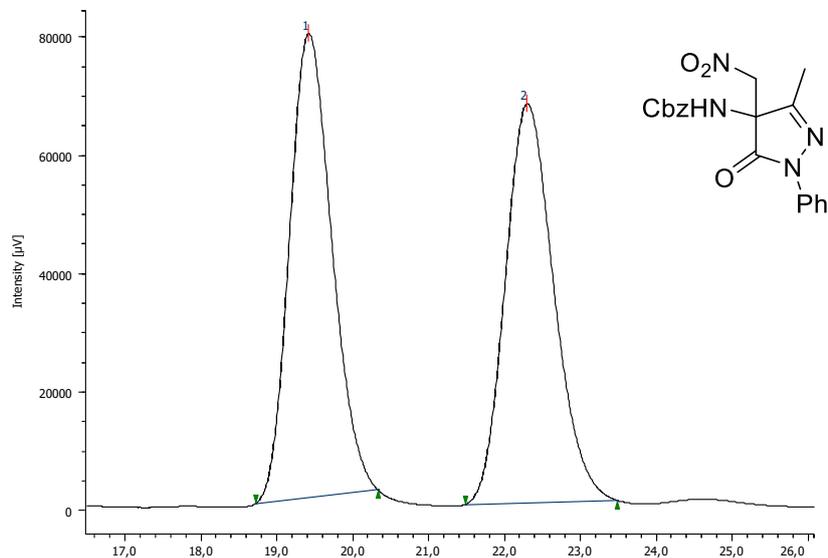
HPLC profile for 8c compound Table 4, Entry 3, er: 73:27



<i>Peak number</i>	<i>t_R (min)</i>	<i>Area (u.a.)</i>	<i>Height (µv)</i>	<i>Area (%)</i>	<i>Symmetry factor</i>
1	15.62	3437326	75688	72.88	1.487
2	57.17	1279062	8219	27.12	1.184

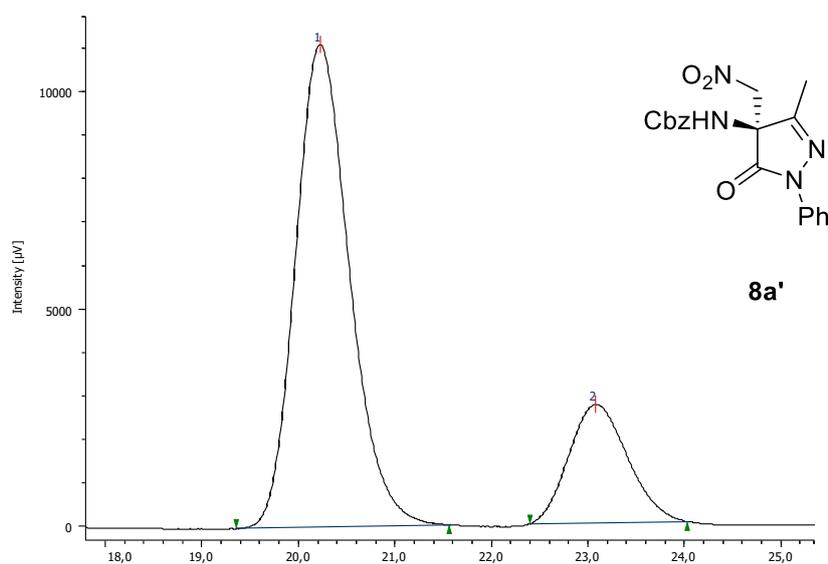
Benzyl (S)-(3-methyl-4-(nitromethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)carbamate (8a')

Racemic compound



Peak number	t_R (min)	Area (u.a.)	Height (μ v)	Area (%)	Symmetry factor
1	19.42	3027218	78277	50.33	1.187
2	22.29	2987472	67336	49.67	1.196

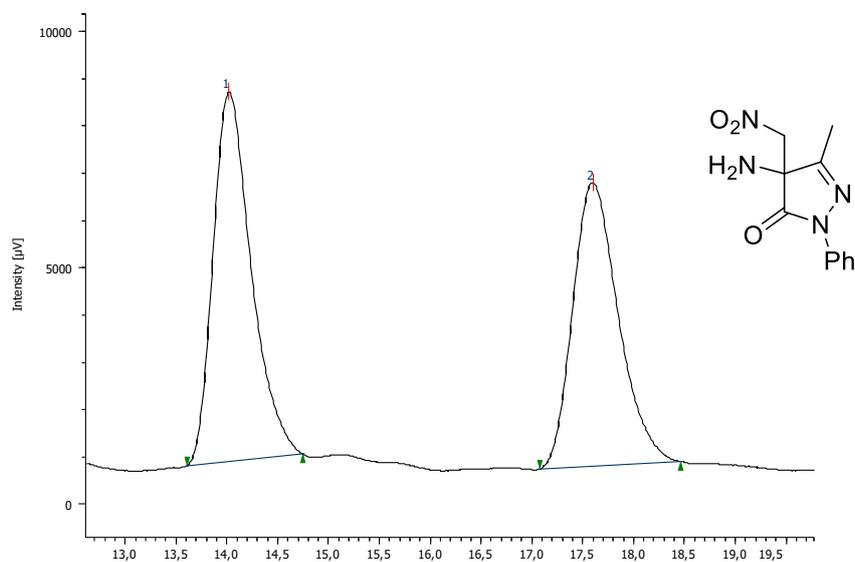
HPLC profile for 8a' compound Table 4, Entry 3, er: 79:21



Peak number	t_R (min)	Area (u.a.)	Height (μ v)	Area (%)	Symmetry factor
1	20.23	431069	11095	79.01	1.196
2	23.08	114585	2716	21.20	1.159

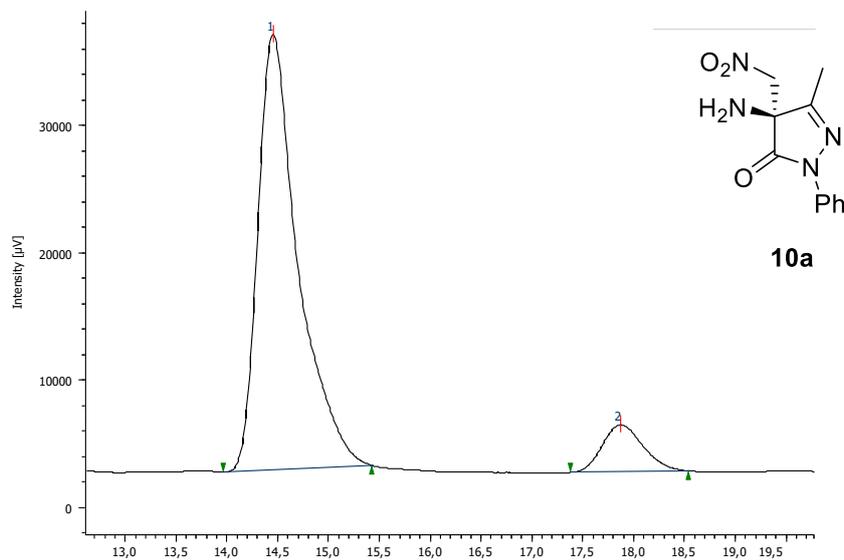
(S)-4-amino-5-methyl-4-(nitromethyl)-2-phenyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one (10a)

Racemic compound



<i>Peak number</i>	<i>t_R (min)</i>	<i>Area (u.a.)</i>	<i>Height (μv)</i>	<i>Area (%)</i>	<i>Symmetry factor</i>
1	14.02	203060	7792	52.19	1.394
2	17.59	186008	5987	47.81	1.283

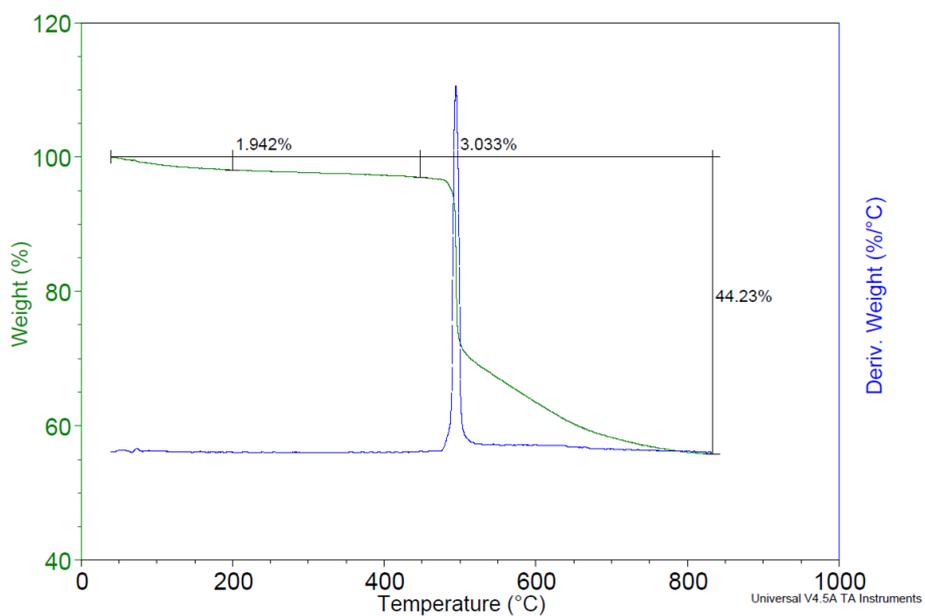
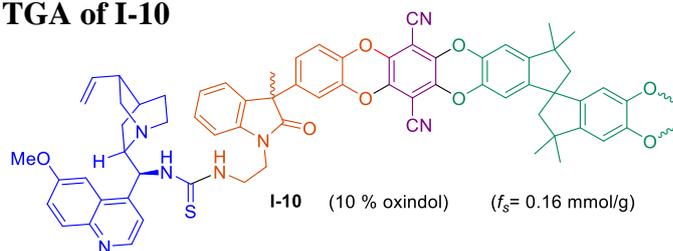
HPLC profile for 10a compound, er: 79:21.



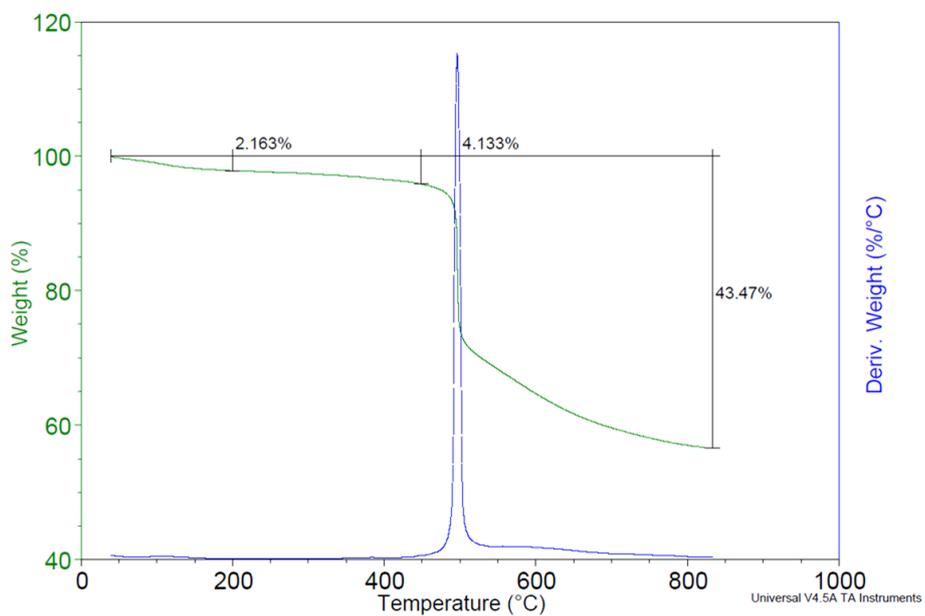
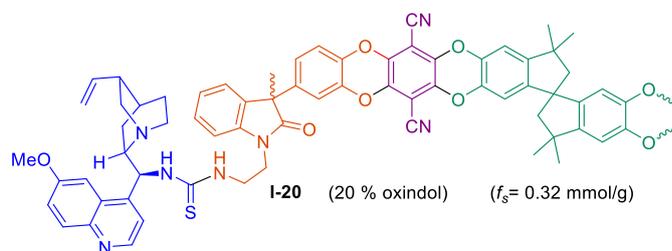
<i>Peak number</i>	<i>t_R (min)</i>	<i>Area (u.a.)</i>	<i>Height (μv)</i>	<i>Area (%)</i>	<i>Symmetry factor</i>
1	14.45	939819	34170	90.15	1.648
2	17.87	102641	3680	9.85	1.196

7.4.S4: TGA

TGA of I-10



TGA of I-20



7.5. S5: Tablas, esquemas y figuras

Tablas

Tabla 1. Abreviaturas.	6
Tabla 2. Estudio de la actividad catalítica de diferentes organocatalizadores quirales en la reacción de aza-Henry enantioselectiva de la Boc-cetimina 7a con nitrometano.	29
Tabla 3. Estudio de disolventes con el catalizador C1 en la reacción aza-Henry enantioselectiva de la Boc-cetimina 7a con nitrometano.	31
Tabla 4. Estudio del alcance de la reacción de aza-Henry enantioselectiva de cetiminas diferentemente sustituidas con nitrometano.	34
Tabla 5. Estudio de la reacción de Aza-Henry enantioselectiva de la cetimina 7a promovida por las tioureas poliméricas I-10 y I-20	35
Tabla 6. Estudio del efecto de la modificación de la proporción de nitrometano en la reacción aza-Henry de la cetimina 7a promovida por las tioureas poliméricas I-10 y I-20	37
Tabla 7. Estudio de reciclado del polímero I-10 en la reacción de aza-Henry enantioselectiva de la cetimina 7a con nitrometano.	39
Tabla 8. Estudio de la reacción de aza-Henry enantioselectiva en flujo continuo.	41

Esquemas

Esquema 1. Síntesis de 4-aminopirazolonas con un estereocentro tetrasustituído mediante aminación electrofílica.	8
Esquema 2. Síntesis de 4-aminopirazolonas con un estereocentro tetrasustituído mediante reacción de N-Boc-cetiminas con nucleófilos.	9
Esquema 3. Reacción de Strecker con Boc-cetiminas derivadas de pirazolona.	9
Esquema 4. Reacciones aza-Friedel Crafts con N-Boc-cetiminas derivadas de pirazolona.	10
Esquema 5. Ejemplos de reacciones de Mannich enantioselectivas realizadas con Boc-cetiminas derivadas de pirazolona.	11
Esquema 6. Reacción Aza-Henry.	12
Esquema 7. Algunos ejemplos de reacciones aza-Henry enantioselectivas con N-Boc-cetiminas derivadas de isatina.	13
Esquema 8. Ejemplo de utilización de una tiourea inmovilizada sobre PIM-1n (I) en la α -aminación enantioselectiva de oxindoles 3-sustituídos en flujo continuo.	15
Esquema 9. Síntesis de 3,3-diariloxindoles de Klump.	16
Esquema 10. Reacción de hidroxialquilación en condiciones superácidas.	16

Esquema 11. Síntesis del POP a partir de isatina y triptíceno.	17
Esquema 12. Preparación de la tiourea bifuncional C1 derivada de quinina.	19
Esquema 13. Estrategia de preparación de los catalizadores poliméricos I-10 y I-20	20
Esquema 14. Síntesis de N-Boc y N-Cbz-cetiminas de partida.	21
Esquema 15. Reacción de Aza-Henry enantioselectiva a optimizar.	21
Esquema 16. Sistema para química de flujo.	22
Esquema 17. Reactivos y condiciones: (i) Fluorobenceno, TFSA, CHCl ₃ , 0 °C, 24 h. (ii) N-(2-bromoetil)-2-ftalimida (1.5 equiv.), K ₂ CO ₃ (1.5 equiv.), DMF, 60 °C, 24 h. (iii) Hidrato de hidracina (10 equiv.), MeOH, 40 °C, 24 h. (iv) CS ₂ (1.2 equiv.), TEA (4 equiv.), DCM, 0 °C, 24 h. (v) QN-NH ₂ (1.1 equiv.), DCM, 24 h.	23
Esquema 18. Reactivos y condiciones de típica condensación de PIM-1: (i) K ₂ CO ₃ (3 equiv.), DMF, 65 °C, 72 h.	24
Esquema 19. Reactivos y condiciones: (i) N-(2-bromoetil)-2-ftalimida (1.5 equiv.), K ₂ CO ₃ (1.2 equiv.), DMF, 60 °C, 24 h. (ii) [Ph ₃ C][B(C ₆ F ₅) ₄] (0.03 equiv), Et ₃ SiH (0.05 equiv), catecol (2.2 equiv), DCE, 60 °C, 5 h.	25
Esquema 20. Derivatización de quinina. Reactivos y condiciones: CS ₂ , DCC, THF, -10 °C, 24 h.	26
Esquema 21. Preparación de las tioureas poliméricas I-10 y I-20 . Reactivos y condiciones: (i) K ₂ CO ₃ (3 equiv.), DMF, 65 °C, 3 días. (ii) N ₂ H ₄ (10 equiv.), MeOH, 40 °C, 24 h. (iii) QN-NCS (1.5 equiv.), CHCl ₃ , rt.	27
Esquema 22. Reactivos y condiciones: (i) 1. PhNO, K ₂ CO ₃ (20 mol %), MeOH, reflujo, 5 h. 2. HCl 2M, THF, ta, 24 h. (ii) BocN=PPh ₃ o CbzN=PPh ₃ , 1,4-dioxano, reflujo, 5 h.	28
Esquema 23. Mecanismo de condensación pirazolonas con nitrosobenceno.	28
Esquema 24. Mecanismo de la reacción aza-Wittig.	29
Esquema 25. Complejo ternario plausible que explica la estereoselección para la reacción aza-Henry.	33
Esquema 26. Derivatización del producto Aza-Henry obtenido.	43
Esquema 27. Reducción del producto Aza-Henry obtenido.	44
Esquema 28. Posible mecanismo de formación de 11b	45

Figuras

Figura 1. Derivados de pirazolonas con actividad farmacológica.	7
Figura 2. Estructura de la tiourea polimérica sintetizada.	18

