



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE CIENCIAS

TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

**SÍNTESIS DE NUEVOS DERIVADOS COMBINADOS DE
PIRAZOLONA Y ÁCIDO BARBITÚRICO VIA REACCIÓN
DE MANNICH ENANTIOSELECTIVA**

Autor:

Mónica Llorente Pérez

Tutores:

Laura Martín Maroto

Rodrigo Sánchez Molpeceres

Año: 2024

INDICE

RESUMEN	7
ÍNDICE DE ABREVIATURAS	7
INTRODUCCIÓN	9
OBJETIVO Y PLAN DE TRABAJO	17
1. Síntesis del ácido 1,3,5-trimetilbarbitúrico	17
2. Síntesis de <i>N</i> -Boc cetiminas derivadas de pirazolonas	17
3. Estudio de la reacción de Mannich enantioselectiva utilizando una tiourea bifuncional quirál.....	18
4. Estudio de diferentes transformaciones químicas a partir de los aductos de Mannich	18
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	20
1. Síntesis del ácido 1,3,5-trimetilbarbitúrico	20
2. Síntesis de <i>N</i> -Boc cetiminas derivadas de pirazolonas	20
3. Estudio de la reacción de Mannich enantioselectiva	23
3.1 Estudio de la reacción con un catalizador aquiral	23
3.2 Estudio y optimización de la reacción con un organocatalizador quirál...	23
3.3 Estudio del alcance de reacción	26
3.4 Escalado de la reacción.	30
4. Estudio de diferentes transformaciones químicas a partir de los aductos de Mannich.	30
4.1 Desprotección del aducto de Mannich	30
4.2 Reacción de Suzuki.....	32
4.3 Eliminación del doble enlace C=N de la pirazolona	33
CONCLUSIONES	35
EXPERIMENTAL PROCEDURES AND CHARACTERIZATION	36
BIBLIOGRAFÍA	58
SUPPORTING INFORMATION	60
RMN Spectra.....	60
HPLC Profiles	82

RESUMEN

El desarrollo de nuevas rutas de síntesis de derivados que combinen fragmentos de 4-aminopirazonas y ácido barbitúrico tiene gran interés debido a sus múltiples posibilidades en el estudio de nuevos fármacos y compuestos con actividad biológica. En este trabajo de fin de máster se ha estudiado la reacción de Mannich enantioselectiva de *N*-Boc cetiminas derivadas de pirazolona con ácido 1,3,5-trimetilbarbitúrico, utilizando una tiourea bifuncional quiral derivada de Cincona como organocatalizador. Se han optimizado las condiciones de reacción y se ha estudiado el alcance de la misma obteniendo los correspondientes aductos con elevados rendimientos químicos y excelentes enantioselectividades (er hasta 99:1) utilizando isopropanol como disolvente. Durante el trabajo, se han comenzado a explorar diferentes transformaciones que conlleven la obtención de nuevos sustratos a partir de los aductos enantioenriquecidos obtenidos.

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

ABSTRACT

The development of new synthetic routes for derivatives that combine 4-aminopyrazolone and barbituric acid fragments is of great interest due to their multiple possibilities in the study of new drugs and compounds with biological activity. In this master's thesis, the enantioselective Mannich reaction of *N*-Boc ketimines derived from pyrazolin-5-ones with 1,3,5-trimethylbarbituric acid using a Cinchona-derived bifunctional thiourea as an organocatalyst has been studied. The reaction conditions have been optimized and the scope of the reaction has been examined, obtaining the corresponding adducts with high chemical yields and excellent enantioselectivities (er up to 99:1) using isopropanol as the solvent. During the work, different transformations leading to the obtention of new substrates from the enantioenriched adducts obtained have begun to be explored.

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

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

Å	Armstrong
ATR	Reflectancia total atenuada (<i>Attenuated total reflectance</i>)
Boc	<i>tert</i> -Butoxicarbonilo
br s	Señal amplia (<i>broad signal</i>)
°C	Grado(s) centígrado(s)
C	Concentración
cat	Catalizador
cm	Centímetro(s)
conv	Conversión
d	Doblete
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
DCM	Diclorometano
equiv.	Equivalente(s)
ESI	<i>Electrospray ionization</i>
er	Relación de enantiómeros (<i>enantiomeric ratio</i>)
Et	Etilo
EtOAc	Acetato de etilo
FT-IR	Transformada de Fourier-Infrarrojo (<i>Fourier Transform-Infrared</i>)
g	Gramos
h	Hora(s)
HPLC	Cromatografía Líquida de Alta Resolución (<i>High Performance Liquid Chromatography</i>)
HRMS	<i>High-resolution mass spectroscopy</i>
Hz	Hercio(s)
ⁱPr	Isopropilo
J	Constante de acoplamiento
m	Multiplete
M	Molaridad (concentración mol/L)
Me	Metilo
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
MP	Punto de fusión (<i>Melting Point</i>)
MTBE	Metil <i>terc</i> -butil éter
nm	Nanómetro(s)
Ph	Fenilo
pK_a	Constante de acidez
ppm	Partes por millón
q	Cuadruplete
QTOF	<i>Quadrupole time of flight</i>
R	Sustituyente
Rdto	Rendimiento
R_f	Factor de retención
RMN/NMR	Resonancia Magnética Nuclear (<i>Nuclear Magnetic Resonance</i>)
s	Singulete
t	Tiempo/Triplete
ta/rt	Temperatura Ambiente (<i>Room Temperature</i>)
TFA	Ácido Trifluoroacético (<i>Trifluoroacetic acid</i>)
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía en Capa Fina (<i>Thin Layer Chromatography</i>)
TMS	Tetrametilsilano
t_R	Tiempo de retención (<i>Retention time</i>)
UV	Ultravioleta
UV-Vis	Ultravioleta-Visible
λ	Longitud de onda
[α]	Rotación óptica

INTRODUCCIÓN

La síntesis catalítica enantioselectiva de compuestos heterocíclicos multifuncionales que contienen estereocentros tetrasustituídos es un tema de gran interés debido a la presencia de tales motivos estructurales en compuestos naturales y bioactivos. Por ejemplo, las 4-aminopirazolonas sustituidas en la posición C-4, que poseen un centro estereogénico tetrasustituído, constituyen una estructura heterocíclica privilegiada presente en algunos productos biológicamente activos y fármacos (Figura 1)¹.

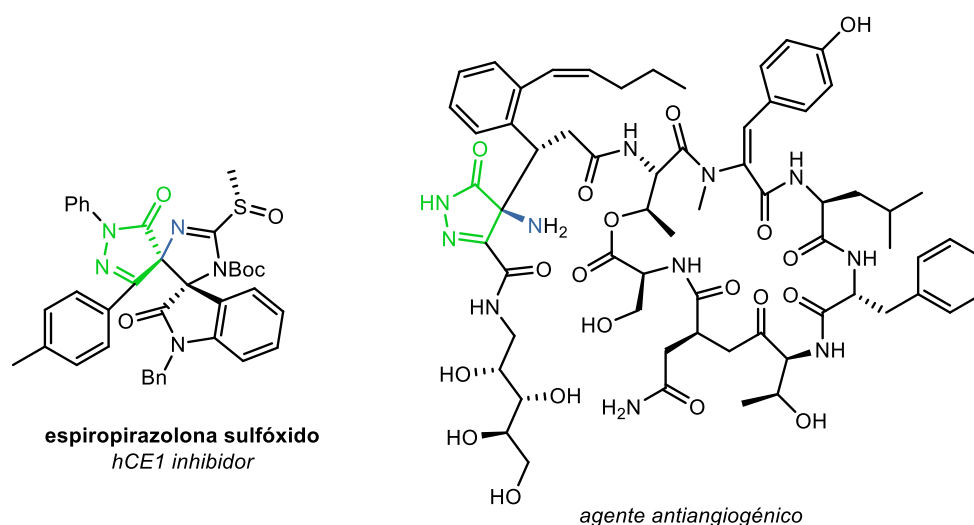
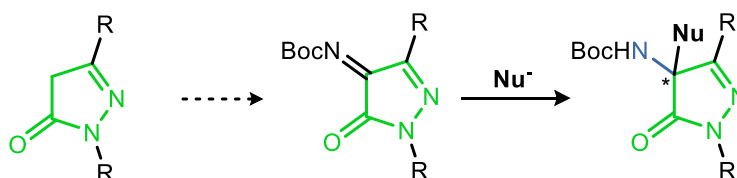


Figura 1. Derivados bioactivos que incluyen pirazolonas con un átomo de N en la posición C-4.

En concreto, y relacionado con estas estructuras, la adición de nucleófilos a cetiminas derivadas de pirazol-4,5-dionas es una de las metodologías más sencillas establecidas para la síntesis de 4-aminopirazolonas quirales sustituidas en la posición 4 (Esquema 1).



Esquema 1. Síntesis de pirazolonas 4-aminosustituidas a partir de N-Boc cetiminas.

¹ (a) X. Bao, S. Wei, X. Qian, J. Qu, B. Wang, L. Zou, G. Ge *Org. Lett.* **2018**, 20, 3394. (b) M. Bae, J. Oh, E. S. Bae, J. Oh, J. Hur, Y. -G. Suh, S. K. Lee, J. Shin, D. -C. Oh *Org. Lett.* **2018**, 20, 1999.

De acuerdo con esta metodología, la reacción de Mannich asimétrica de estas nuevas cetiminas proporciona una estrategia muy directa para acceder a estos bloques altamente funcionalizados (Esquema 2).²

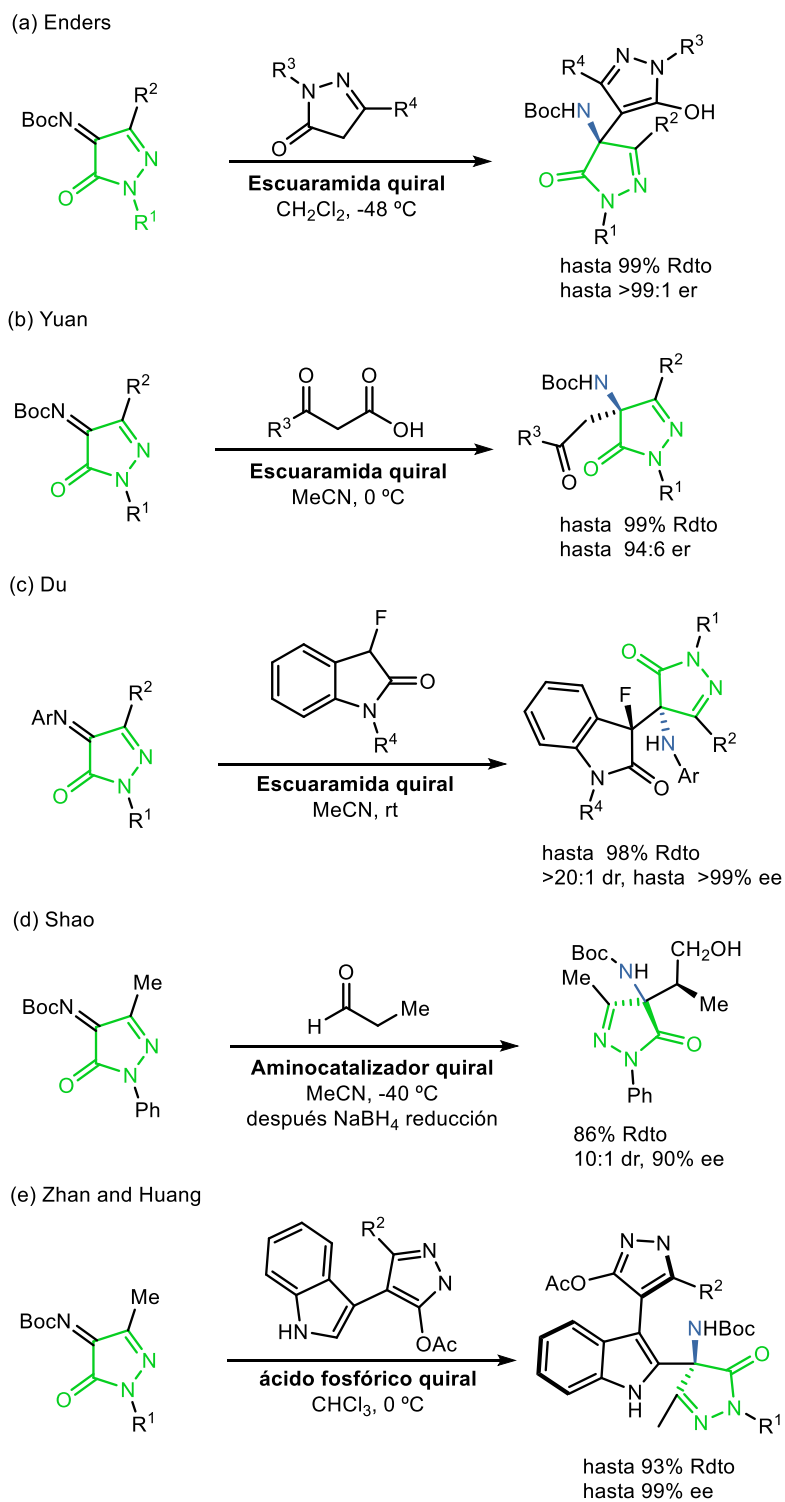
Enders³ publicó en 2017 el primer ejemplo de reacción de Mannich asimétrica haciendo reaccionar cetiminas derivadas de pirazolona con pirazolin-5-onas, sintetizando así una nueva familia de diferentes derivados de amino-*bis*-pirazolona con excelente rendimiento químico y enantioselectividad (Esquema 2a)

Más tarde, Yuan⁴ describió la reacción de Mannich descarboxilativa de las mismas cetiminas con β -cetoácidos obteniendo derivados de β -aminocetona-pirazolinona con excelentes rendimientos y buenas enantioselectividades (Esquema 2b). En ambos casos, se utilizaron escuaramidas derivadas de quinina como organocatalizadores.

² Algunos ejemplos: (a) P. Chauhan, S. Mahajan, U. Kaya, A. Peuronen, K. Rissanen, D. Enders *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 7050. (b) Y. Zhou, Y. You, Z. -H. Wang, X. -M. Zhang, X. -Y. Xu, W. -C. Yuan *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 2019, 3112. (c) Q. -D. Zhang, B. -L. Zhao, B. -Y. Li, D. -M. Du *Org. Biomol. Chem.* **2019**, 17, 7182. (d) C. Li, W. -F. Zuo, J. Zhou, W. -J. Zhou, M. Wang, X. Li, G. Zhan, W. Huang *Org. Chem. Front.* **2022**, 9, 1808. (e) M. Gil-Ordóñez, C. Aubry, C. Niño, A. Maestro, J. M. Andrés. *Molecules* **2022**, 27, 6983.

³ P. Chauhan, S. Mahajan, U. Kaya, A. Peuronen, K. Rissanen, D. Enders *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 7050–7058.

⁴ Y. Zhou, Y. You, Z. -H. Wang, X. -M. Zhang, X. -Y. Xu, W. -C. Yuan *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 2019, 3112–3116.



Esquema 2. Antecedentes de reacciones de Mannich con cetiminas derivadas de pirazolonas

Du⁵ sintetizó derivados de amino-pirazolona-oxindol fluorados conteniendo dos estereocentros adyacentes haciendo reaccionar *N*-aril cetiminas derivadas de pirazolona

⁵ Q. -D. Zhang, B. -L. Zhao, B. -Y. Li, D. -M. Du *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 7182–7191.

con 3-fluorooxindoles utilizando una escuaramida bifuncional derivada de la hidroquinina como catalizador (Esquema 2c). De esta manera lograron excelentes rendimientos químicos y diastéreo- y enantioselectividades elevadas después de tiempos de reacción prolongados. Cuando se utilizó la cetimina protegida con *N*-Boc, el exceso enantiomérico se redujo al 28% y el rendimiento disminuyó al 36%.

Shao⁶ desarrolló una reacción de Mannich enantio-divergente entre cetiminas derivadas de pirazolonas y propionaldehído mediante aminocatálisis, dando lugar a los aductos correspondientes con buenos rendimientos y alta diastereo- y enantioselectividad (Esquema 2d). Zhan and Huang⁷ mostraron la síntesis de derivados de 3,4'-indol-pirazol con *bis*-heteroarilos pentatómicos axiales quirales a partir de *N*-Boc cetiminas protegidas y derivados de 3-indolil pirazol mediante una reacción de Mannich catalizada por ácido fosfórico quiral (Esquema 2e). Más recientemente, Wang⁸ construyó derivados de β -fluoroamina a partir de cetiminas derivadas de pirazolin-4-ona y 2-fluoroindanonas mediante una reacción de Mannich asimétrica catalizada por un complejo de cobre quiral.

Por otro lado, los ácidos barbitúricos son una familia de compuestos orgánicos que contienen un esqueleto heterocíclico de pirimidina y están ampliamente distribuidos en diversos compuestos bioactivos relevantes con propiedades sedantes, anestésicas, ansiolíticas, anticonvulsivantes, anticancerígenas y anti-VIH (Figura 2)⁹.

⁶ J. Dai, Z. Wang, Y. Deng, L. Zhu, F. Peng, Y. Lan, Z. Shao *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 5182.

⁷ C. Li, W. -F. Zuo, J. Zhou, W. -J. Zhou, M. Wang, X. Li, G. Zhan, W. Huang *Org. Chem. Front.* **2022**, *9*, 1808–1813.

⁸ W. Gu, J. Li, K. Li, Q. Sun, T. Li, Z. Zha, Z. Wang *J. Org. Chem.* **2023**, *88*(12), 7736-7747.

⁹ (a) *Revisiões*: N. Shafiq, U. Arshad, G. Zarren, S. Parveen, I. Javed, A. Ashraf. *Curr. Org. Chem.* **2020**, *24*, 129. *Algunos ejemplos seleccionados*: (b) J. Figueiredo, J. L. Serrano, E. Cavalheiro, L. Keurulainen, J. Yli-Kauhaluoma, V. M. Moreira, S. Ferreira, F. C. Domingues, S. Silvestre, P. Almeida. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *143*, 829. (c) N. R. Penthala, A. Ketkar, K. R. Sekhar, M. L. Freeman, R. L. Eoff, R. Balusu, P. A. Crooks, *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 7226. (d) B. D. Dhorajiya, A.S. Ibrahim, F.A. Badria, B.Z. Dholakiya. *Med. Chem. Res.* **2014**, *23*, 839.

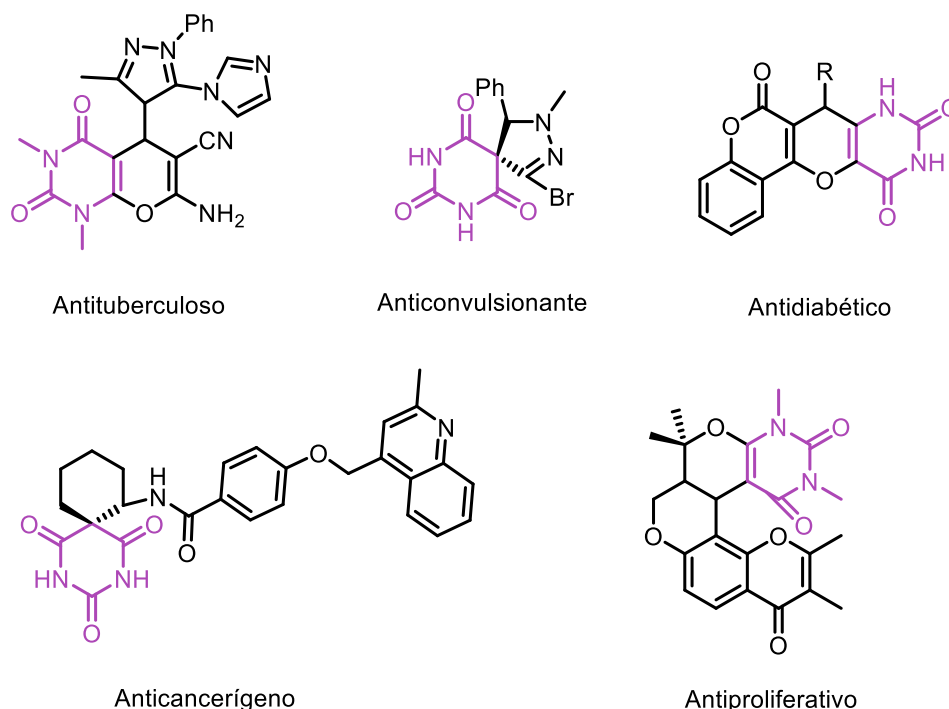


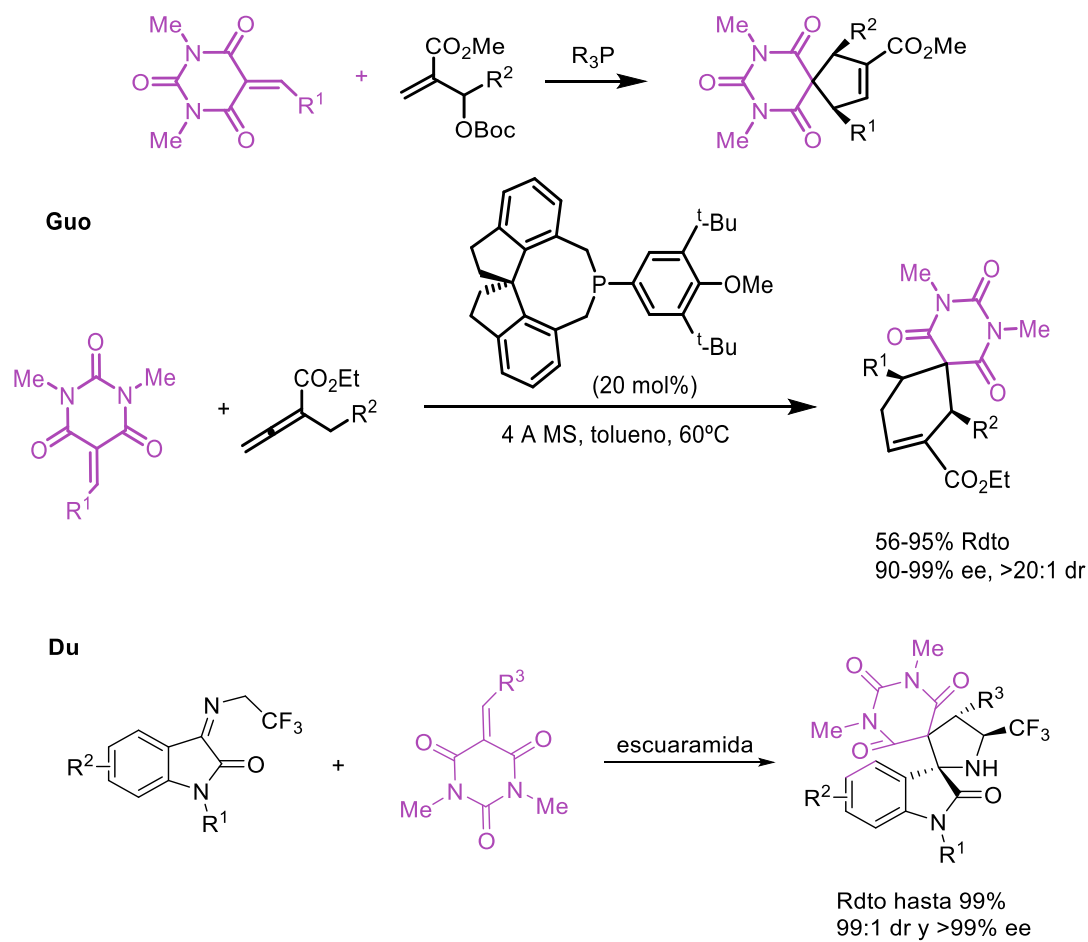
Figura 2. Ejemplos de fármacos que presentan ácidos barbitúricos en su estructura.

Además, tales funciones biológicas también están estrechamente relacionadas con la estereoquímica de los centros estereogénicos presentes en la estructura de las moléculas mencionadas anteriormente. Por esta razón, en los últimos años se han realizado algunos esfuerzos en la síntesis enantioselectiva de derivados de ácido barbitúrico promovida por organocatalizadores (Esquema 3)¹⁰.

Algunos grupos han desarrollado reacciones de anulación altamente enantioselectivas de alquenos derivados de barbitúrico (BDAs) para construir estructuras de espirobarbiturato quirales mediante el uso separado de fosfinas quirales y tioureas y escuaramidas basadas en quinina como organocatalizadores¹¹.

¹⁰ Revisiones: C. Segovia, A. Lebrêne, V. Levacher, S. Oudeyer, J.-F. Brière. *Catalysts* **2019**, 9, 131.

¹¹ (a) H. Liu, Y. Liu, C. Yuan, G.-P. Wang, S.-F. Zhu, Y. Wu, B. Wang, Z. Sun, Y. Xiao, Q.-L. Zhou, H. Guo. *Org. Lett.* **2016**, 18, 1302. (b) Y. Liu, W. Yang, Y. Wu, B. Mao, X. Gao, H. Liu, Z. Sun, Y. Xiao, H. Guo. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 2867. (c) Z. Gao, C. Wang, L. Zhou, C. Yuan, Y. Xiao, H. Guo. *Org. Lett.* **2018**, 20, 4302. (d) H.-W. Zhao, T. Tian, H.-L. Pang, B. Li, X.-Q. Chen, Z. Yang, W. Meng, X.-Q. Song, Y.-D. Zhao, Y.-Y. Liu. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 2619. (e) T.-L. An, D.-M. Du. *ChemistrySelect* **2019**, 4, 11302. (f) J.-S. Zhai, D.-M. Du. *Beilstein J. Org. Chem.* **2022**, 18, 25. (g) S. Frankowski, T. Gajda, Ł. Albrecht. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360, 1822.



Esquema 3. Síntesis de diversos espirociclos derivados barbitúricos.

Sin embargo, los ejemplos de utilización de ácidos barbitúricos *N,N'*-disustituidos como nucleófilos en reacciones de adición enantioselectivas catalizadas por organocatalizadores son escasos debido a su bajo valor de pKa (Esquema 4). El grupo de Rawal¹² y el grupo de Wang¹³ han descrito respectivamente las adiciones de Michael organocatalíticas enantioselectivas de ácidos *N,N'*-dialquilbarbitúricos a enonas y nitroalquenos. Los derivados de ácido barbitúrico también pueden estar involucrados en reacciones de anulación¹⁴. Este procedimiento proporciona un nuevo método para la síntesis de pirano[2,3-d]pirimidinas quirales biológicamente activas. La reacción tiene lugar sin problemas en una amplia gama de sustratos (18 ejemplos) con rendimientos moderados y con excelentes enantioselectividades. La reducción de la temperatura

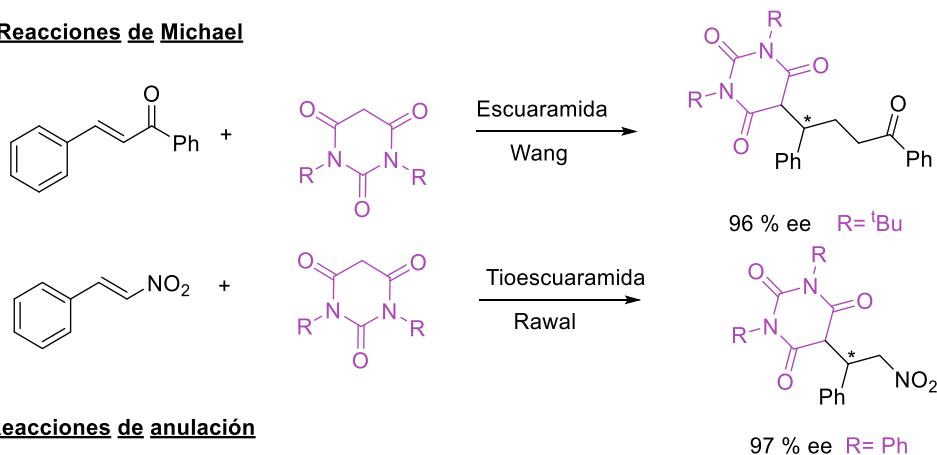
¹² M. Rombola, C. S. Sumaria, T. D. Montgomery, V. H. Rawal. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 5297.

¹³ Y. Liu, Y. Zhang, H.-X. Duan, D.-Y. Wanyan, Y.-Q. Wang. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 15, 8669.

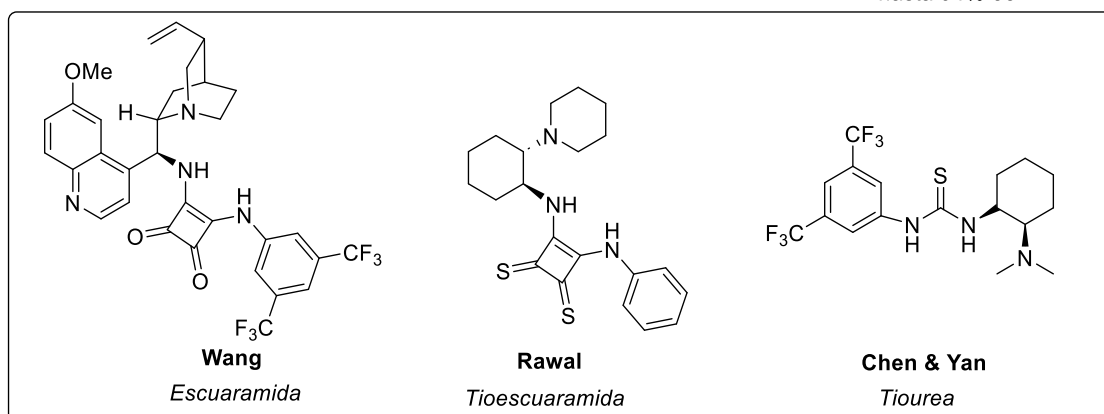
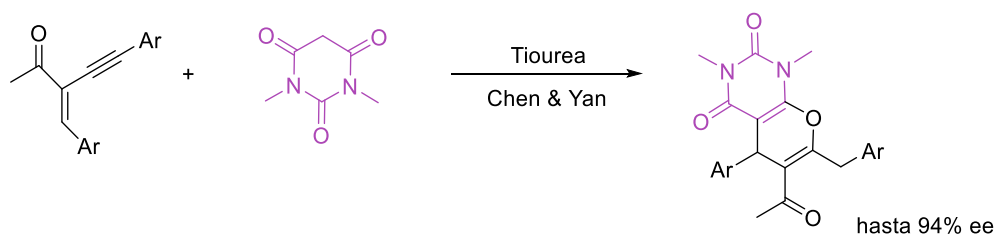
¹⁴ (a) J. Zhang, G. Yin, Y. Du, Z. Yang, Y. Li, L. Chen. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 13594. (b) Y. Zhu, Z. Wang, J. Zhang, J. Yu, L. Yan, Y. Li, L. Chen, X. Yan. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 2018, 347. (c) U. Kaya, P. Chauhan, K. Deckers, R. Puttreddy, K. Rissanen, G. Raabe, D. Enders. *Synthesis* **2016**, 48, 3207.

conduce a una mejora en los excesos enantioméricos y el impedimento estérico juega un papel importante en el rendimiento de la reacción.

Reacciones de Michael



Reacciones de anulación



Esquema 4. Reacciones con derivados de ácido barbitúrico promovidas por organocatalizadores quirales.

Sin embargo, no hay ningún ejemplo en la literatura del uso de ácido barbitúrico como nucleófilo en reacciones de Mannich enantioselectivas organocatalizadas. Esta ausencia de ejemplos destaca la necesidad de explorar nuevas metodologías.

En este trabajo de fin de máster, nos planteamos el estudio de la adición de enolatos derivados de ácido barbitúrico 1,3,5-sustituídos a *N*-Boc cetiminas derivadas de pirazolona, utilizando una tiourea bifuncional quiral derivada de cinconina como

organocatalizador. De esta manera sintetizaremos nuevos compuestos heterocíclicos quirales que contienen tanto fragmentos de 4-aminopirazolona como de ácido barbitúrico y un centro estereogénico tetrasustituido (Figura 3).

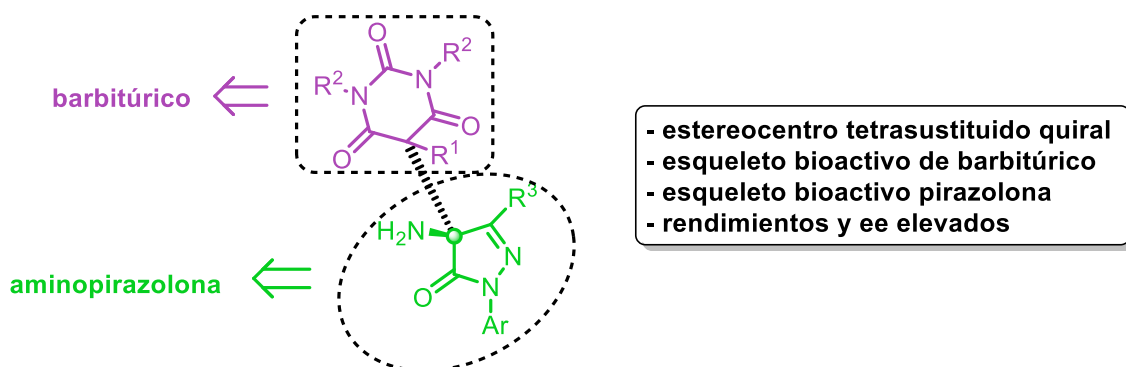
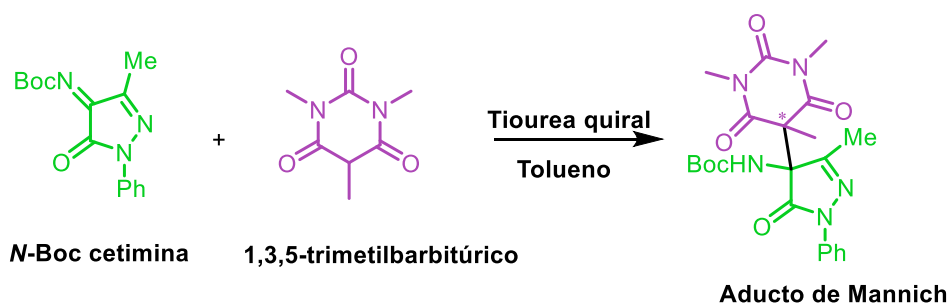


Figura 3. Síntesis enantioselectiva de nuevos compuestos derivados de 4-aminopirazolona-barbitúrico.

En un trabajo reciente del grupo de investigación en el que he realizado este TFM se ha estudiado el efecto de los sustituyentes de las posiciones nitrogenadas y del C-5 de diferentes derivados de ácido barbitúrico en esta reacción de Mannich enantioselectiva, siendo el ácido 1,3,5-trimetilbarbitúrico es el que proporcionó los mejores rendimientos y enantioselectividades¹⁵. Del screening de organocatalizadores realizado en tolueno se ha concluido que el catalizador más idóneo es una tiourea bifuncional derivada de cinconidina (**C1**) que contiene un esqueleto de oxindol en su estructura (Esquema 5). En este trabajo completaremos el estudio de la optimización de esta reacción, así como el alcance y limitaciones sintéticas de la misma.



Esquema 5. Reacción de Mannich enantioselectiva entre N-Boc cetiminas derivadas de pirazolona y ácido 1,3,5-trimetilbarbitúrico.

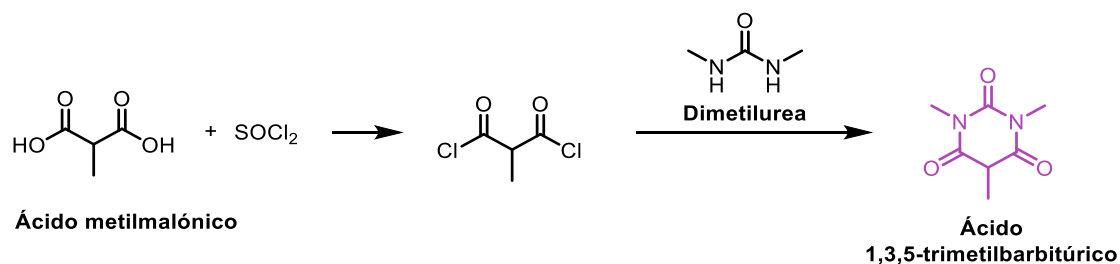
¹⁵ S. Andrés Felipe. Trabajo de Fin de Grado. Universidad de Valladolid. 2023.

OBJETIVO Y PLAN DE TRABAJO

Como se ha comentado en la introducción, no existen antecedentes en la literatura de la reacción de Mannich enantioselectiva de *N*-Boc cetiminas derivadas de pirazolona con derivados de ácido barbitúrico. Esta reacción es de gran interés ya que permite la preparación de derivados de 4-amino-pirazolona-barbitúrico ópticamente activos con un estereocentro tetrasustituido con posible actividad biológica. Para conseguir este objetivo se ha elaborado el siguiente plan de trabajo.

1. Síntesis del ácido 1,3,5-trimetilbarbitúrico

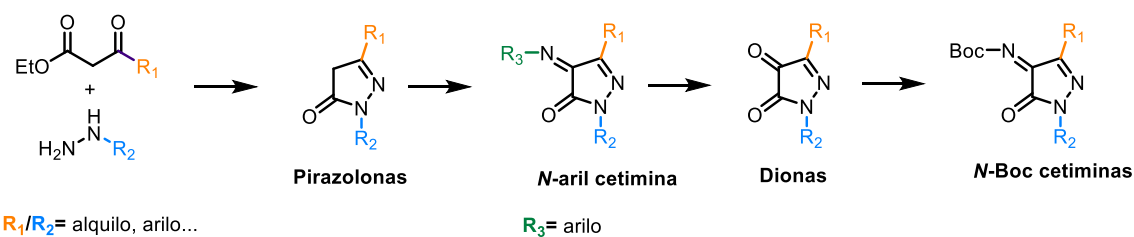
Se preparará el ácido 1,3,5-trimetilbarbitúrico mediante un proceso de dos etapas. En primer lugar, se llevará a cabo la formación del cloruro de ácido a partir del ácido metilmalónico. Posteriormente, este cloruro de ácido se condensará con dimetilurea para formar el correspondiente derivado de ácido barbitúrico (Esquema 6).



Esquema 6. Síntesis del ácido 1,3,5-trimetilbarbitúrico.

2. Síntesis de *N*-Boc cetiminas derivadas de pirazolona

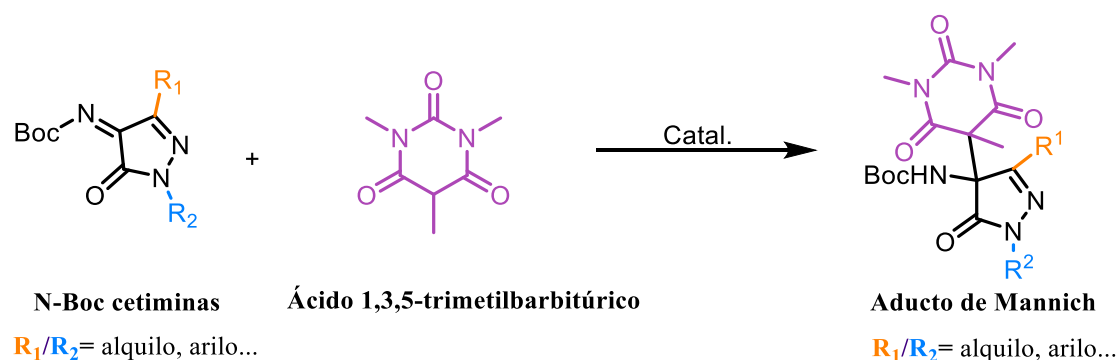
Se sintetizarán *N*-Boc cetiminas derivadas de pirazolona diferentemente sustituidas mediante un proceso de 3 o 4 etapas, dependiendo de la disponibilidad comercial de la pirazolona. El procedimiento consiste en: (i) formación de diferentes pirazolin-3-onas, (ii) transformación de las pirazolin-3-onas en las correspondientes *N*-aryl iminas, (iii) hidrólisis de las *N*-aryl iminas a pirazolin-4,5-dionas, y (iv) reacción aza-Wittig con *N*-Boc-trifeniliminofosforano para formar la *N*-Boc cetiminas de partida. (Esquema 7)



Esquema 7. Proceso de síntesis de las distintas N-Boc cetiminas derivadas de pirazolonas.

3. Estudio de la reacción de Mannich enantioselectiva utilizando una tiourea bifuncional quiral

Se estudiará la adición enantioselectiva del ácido 1,3,5-trimetilbarbitúrico a las N-Boc cetiminas derivadas de pirazolona sintetizadas en presencia de un catalizador bifuncional derivado de Cincona variando las condiciones de reacción (disolvente, carga de catalizador y temperatura). Se llevará a cabo también un estudio del alcance de la reacción (Esquema 8).

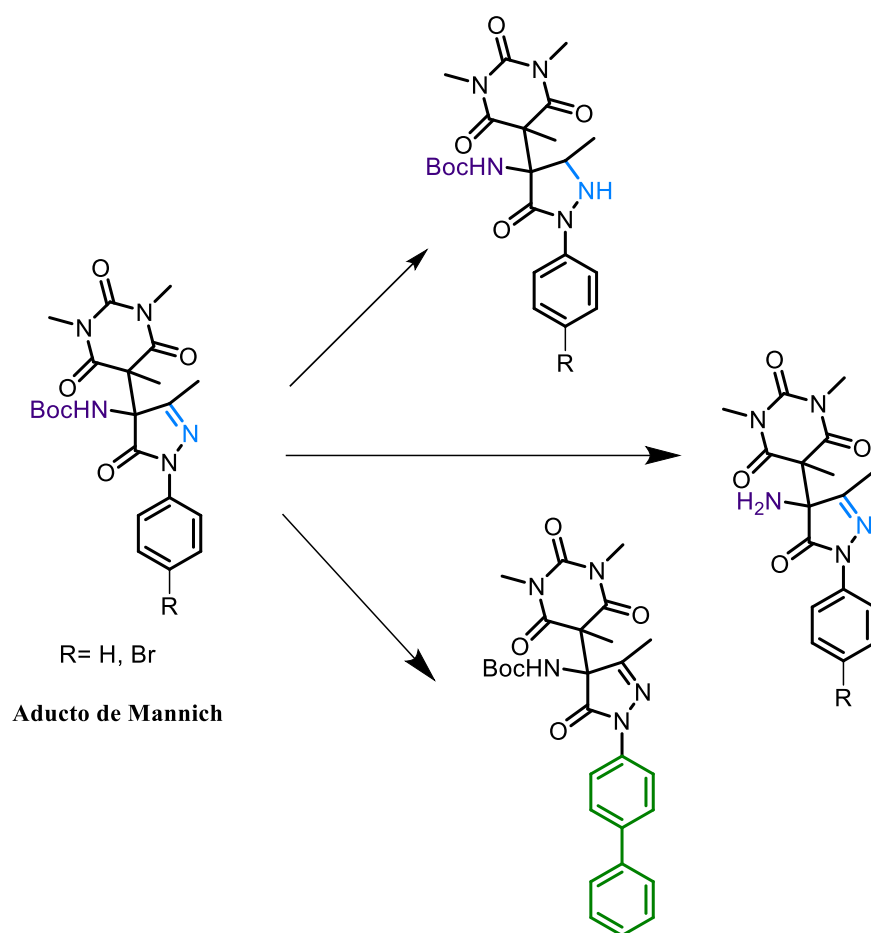


Esquema 8. Reacción de Mannich enantioselectiva.

Paralelamente al estudio del alcance, habrá que sintetizar los racematos de todos los compuestos preparados para su resolución mediante HPLC quiral.

4. Estudio de diferentes transformaciones químicas a partir de los aductos de Mannich

Por último, se explorarán diferentes transformaciones químicas con el fin de estudiar la utilidad sintética de los aductos obtenidos como la eliminación del grupo protector N-Boc, reacción de Suzuki sobre el aducto bromado y reducción del doble enlace C=N de la pirazolona (Esquema 9).

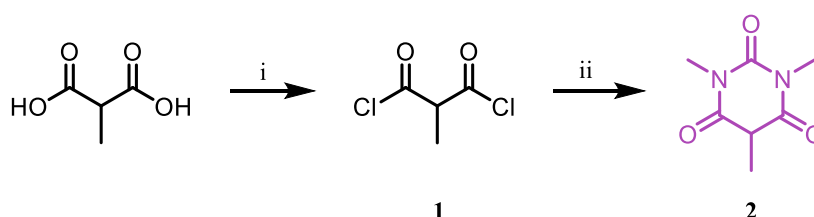


Esquema 9. Ejemplo de transformaciones de los aductos de Mannich.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. Síntesis del ácido 1,3,5-trimetilbarbitúrico

La síntesis del ácido 1,3,5-trimetilbarbitúrico **2**¹⁶ se llevó a cabo con un rendimiento moderado del 45%. Este procedimiento se realizó mediante una reacción en dos etapas. En primer lugar, se formó el cloruro de ácido a partir de la reacción del ácido metil malónico con SOCl_2 . Posteriormente, se llevó a cabo la condensación del cloruro de ácido con *N,N'*-dimetilurea en cloroformo bajo reflujo, tal como se describe en el Esquema 10.



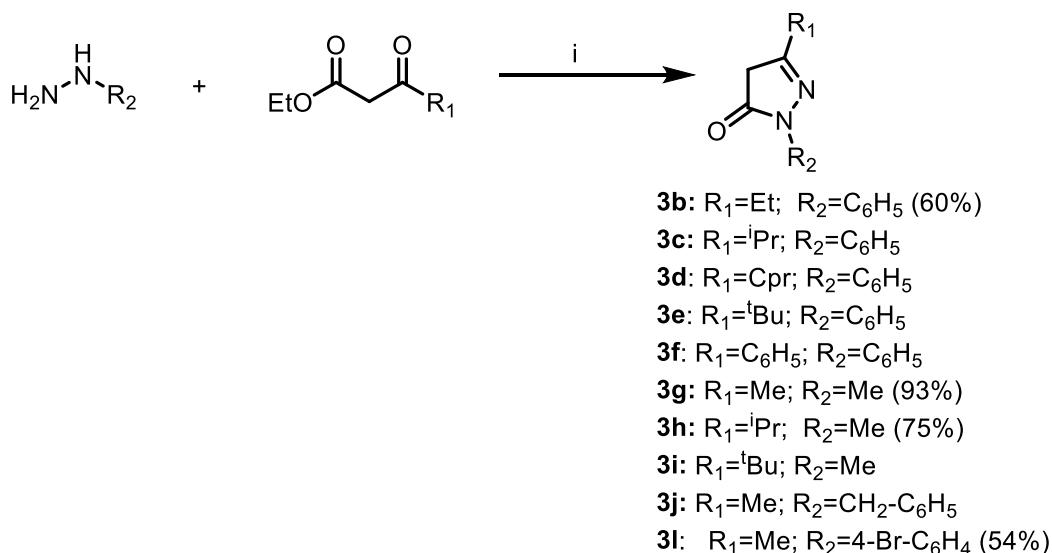
Esquema 10. Reactivos y condiciones (i) SOCl_2 (2.2 equiv.), reflujo, 3h. (ii) $\text{CH}_3\text{NHCONHCH}_3$ (1 equiv.), CHCl_3 , reflujo, 24h.

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

Algunas de las pirazolonas de partida no eran comerciales, por lo que hubo que sintetizarlas mediante la reacción de condensación de los correspondientes β -cetoésteres con hidracinas convenientemente sustituidas según el procedimiento descrito en la bibliografía (Esquema 11)¹⁷. Las pirazolonas (**3c**, **3d**, **3e**, **3f**, **3i**, **3j**) fueron sintetizadas anteriormente por el grupo de investigación.

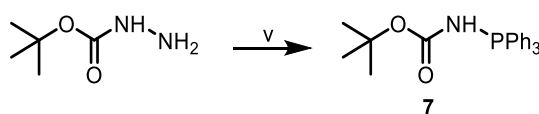
¹⁶ M. Temprado, M. V. Roux, F. Ros, R. Notario, M. Segura, J. S. Chickos. *J.Chem. Eng. Data*, **2011**, 56 (2), 263-268.

¹⁷ G. Heinisch, C. Hollub, W. Holzer. *J. Heterocycl. Chem*, **1991**, 28(4), 1047-1050.



Esquema 11. Reactivos y condiciones: (i) R₂NHNH₂ (1.1 equiv.), AcOH (6.7 M), reflujo, 24h.

La síntesis de las *N*-Boc cetiminas se realizó mediante dos rutas sintéticas ligeramente distintas, ambas en 3 etapas. Las cetiminas **6b**, **6g**, **6h**, **6k**, **6l** y **6m** se sintetizaron por el procedimiento descrito en el Esquema 13¹⁸ La síntesis de las 1*H*-pirazol-4,5-dionas (**5b**, **5g**, **5h**, **5k**, **5l**, **5m**) se llevó a cabo con rendimientos entre moderados y buenos mediante la condensación catalizada por base de las pirazolonas de partida con *N,N'*-dimetilnitrosoanilina, seguida de la hidrólisis de las ariliminas obtenidas con H₂SO₄ diluido. Posteriormente éstas se convirtieron en las correspondientes *N*-Boc cetiminas mediante una reacción de aza-Wittig con *N*-Boc trifeniliminofosforano **7**¹⁹ previamente sintetizado mediante el procedimiento descrito en la bibliografía (Esquema 12).

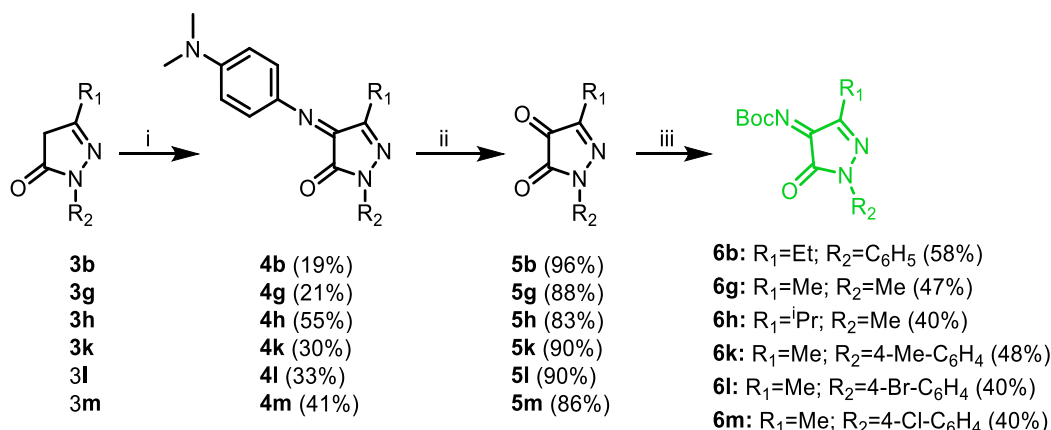


Esquema 12. Reactivos y condiciones: (v) 1. NaNO₂ (1.0 equiv.), HAcO (2.49 M), H₂O (1.24 M) 0 °C, 30 min; 2. PPh₃ (0.7 equiv.), 0 °C →ta.

¹⁸ (a) D. Andrzej, K. Wojtasik, P. Szlachcic, M. Gryl, K. Stadnicka, *Tetrahedron*. **2017**, 73.34: 5072-5081

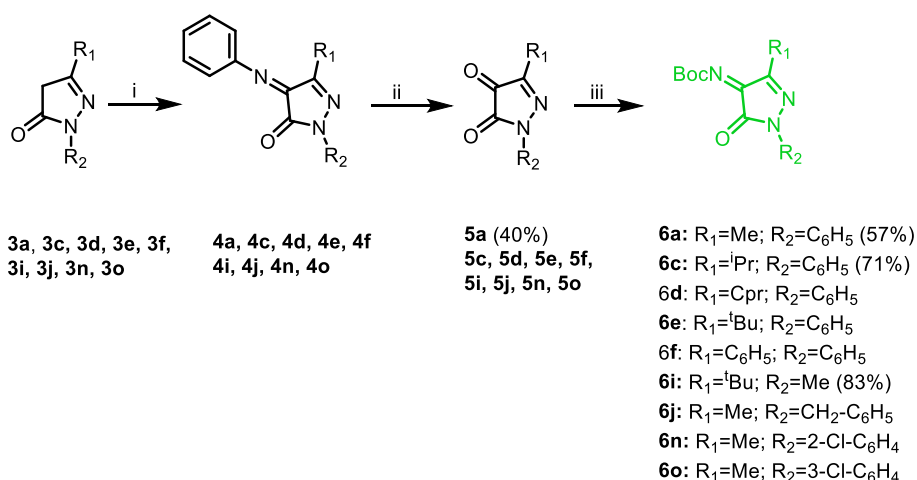
(b) Gröbner, P. *Monatsh. Chem.*, **1973**, 104, 1678-1680.

¹⁹ P. Calí, M. Begtrup. *Synthesis* **2002**, 1, 63-64.



Esquema 13. Reactivos y condiciones: (i) 4- $N(CH_3)_2$ -C₆H₄ (1.0 equiv.), K₂CO₃ (0.2 equiv.), EtOH (0.3 M), reflujo, 24h; (ii) H₂SO₄ (0.16 M), Et₂O (0.16 M), ta, 30 min; (iii) NBoc=PPh₃ 7 (1.1 equiv.), 1,4-dioxano (0.2 M), reflujo, 24h.

La segunda ruta sintética consta también de 3 etapas, tal y como se muestra en el Esquema 14. La condensación de las pirazolonas **3a**, **3c**, **3d-f**, **3i-j** y **3n-o** con nitrosobenceno en metanol a reflujo catalizada por K₂CO₃, seguida de hidrólisis en medio ácido de las feniliminas intermediarias proporcionó las dionas **5a**, **5c**, **5d-f**, **5i-j** y **5n-o**.³ La síntesis de las *N*-Boc cetiminas se llevó a cabo de nuevo mediante la reacción aza-Wittig con *N*-Boc trifeniliminofosforano. Las *N*-Boc cetiminas (**6d**, **6e**, **6f**, **6j**, **6n**, **6o**) fueron preparadas anteriormente por el grupo de investigación, y las dionas (**5c**, **5i**) fueron purificadas mediante columna cromatográfica y utilizadas para preparar las *N*-Boc cetiminas (**6c**, **6i**) mediante la reacción de Aza-Wittig con buenos rendimientos.

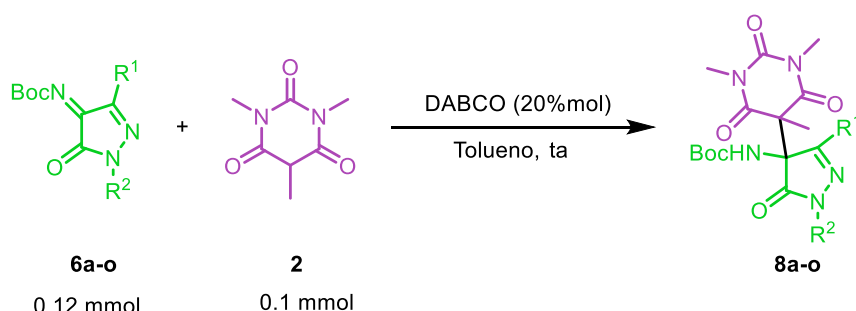


Esquema 14. Reactivos y condiciones: (i) C₆H₅NO, K₂CO₃ (0.2 equiv.), MeOH (0.6M), reflujo, 5h; (ii) HCl 2M, THF, ta, 24h; (iii) NBoc=PPh₃ 7 (1.1 equiv.), 1,4-dioxano (0.2 M), reflujo, 24h.

3. Estudio de la reacción de Mannich enantioselectiva

3.1 Estudio de la reacción con un catalizador aquiral

Inicialmente se estudiará la reacción de las *N*-Boc cetiminas derivadas de pirazolin-5-ona **6a-o** con el ácido 1,3,5-trimetilbarbitúrico **2** en tolueno, con un 20% mol de un catalizador aquiral (DABCO). El objetivo del estudio de esta reacción consiste en comprobar si tiene lugar la formación del aducto de Mannich, caracterizarlo mediante técnicas espectroscópicas, y además de obtener el producto racémico necesario para la resolución de los enantiómeros mediante un análisis de HPLC quiral (Esquema 15).



Esquema 15. Reacción de Mannich de derivados de *N*-Boc cetiminas y ácido 1,3,5-trimetilbarbitúrico utilizando un catalizador aquiral.

La reacción tuvo lugar de manera limpia y con una conversión completa al cabo de 1 hora determinada mediante un análisis de ¹H-RMN de la masa de reacción. Todos los aductos se purificaron mediante columna cromatográfica y se resolvieron sus enantiómeros mediante HPLC quiral. La resolución proporcionó picos con relaciones enantioméricas del 50:50 como cabía esperar. La separación de los aductos **8a-o** del exceso de ácido barbitúrico **2** mediante cromatografía en columna de gel de sílice fue bastante compleja en los primeros ensayos realizados porque ambos compuestos tienen valores de R_f similares. Por este motivo, se utilizó un ligero exceso de cetimina (1,2 equivalentes) en todas las reacciones posteriores.

3.2 Estudio y optimización de la reacción con un organocatalizador quiral

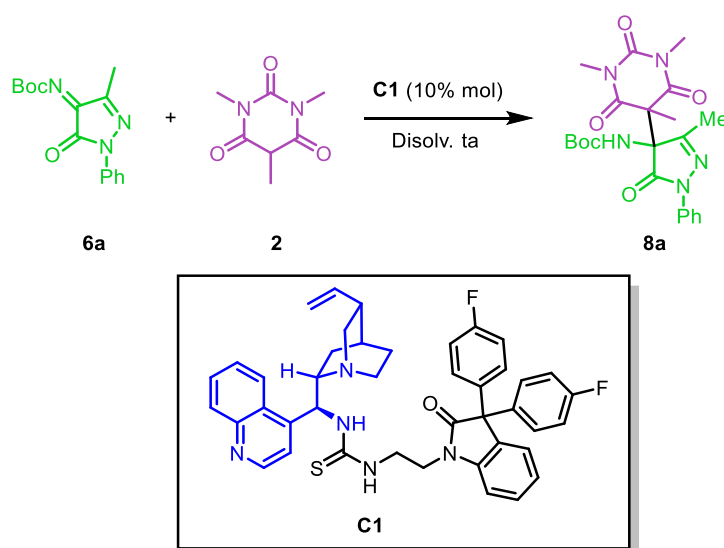
Se procedió a estudiar la versión enantioselectiva de la reacción de Mannich utilizando como organocatalizador quiral una tiourea bifuncional derivada de la cinconidina, la cual fue elegida en un estudio anterior realizado por el grupo de investigación. Este catalizador contiene en su estructura un esqueleto de diaril-oxindol y

se ha utilizado con éxito en la α -aminación enantioselectiva de pirazolonas 4-sustituidas.²⁰

En la Tabla 1 (entrada 1) se muestra la reacción en las condiciones estudiadas previamente con la *N*-Boc cetimina **6a** y el ácido 1,3,5-trimetilbarbitúrico **2** en tolueno¹⁵ y a temperatura ambiente en presencia de un 10 % mol del organocatalizador quiral **C1**. La reacción tenía lugar en 1h alcanzando conversión completa y aislando el aducto **8a** con moderados rendimientos químicos (65 %) y buena enantioselectividad (er 88:12).

Con el objeto de mejorar estos resultados, estudiamos inicialmente el efecto del disolvente en la enantioselectividad de la reacción promovida por el catalizador **C1** a temperatura ambiente. Los resultados del estudio realizado con la *N*-Boc cetimina **6a** se recogen en la misma Tabla 1

Tabla 1. Estudio de la influencia del disolvente en la reacción de Mannich enantioselectiva de la *N*-Boc cetimina **6a** con el ácido 1,3,5-trimetilbarbitúrico **2** catalizada por **C1**.



²⁰ R. Sanchez-Molpeceres, L. Martín, N. Esteban, J. A. Miguel, A. Maestro, J. M. Andrés, *J. Org. Chem.*, **2024**, 89(1), 330-344.

Entrada ^a	Disolvente	t (h)	Rtdo. (%) ^c	er ^d
1	PhMe	1	64	88:12
2	MeCN	1	70	83:17
3	EtOAc	1	79	91:9
4	Acetona	1	76	84:16
5	Hexano	-	-	-
6	MeOH	1.5	59	77:23
7	EtOH	1	70	89:11
8	ⁱ PrOH	1	82	93:7
9	CHCl ₃	2	61	88:12
10	CH ₂ Cl ₂	2	86	89:11
11	THF	1	94	88:12
12	Et ₂ O	2	85	87:13
13	MTBE	1	87	84:16

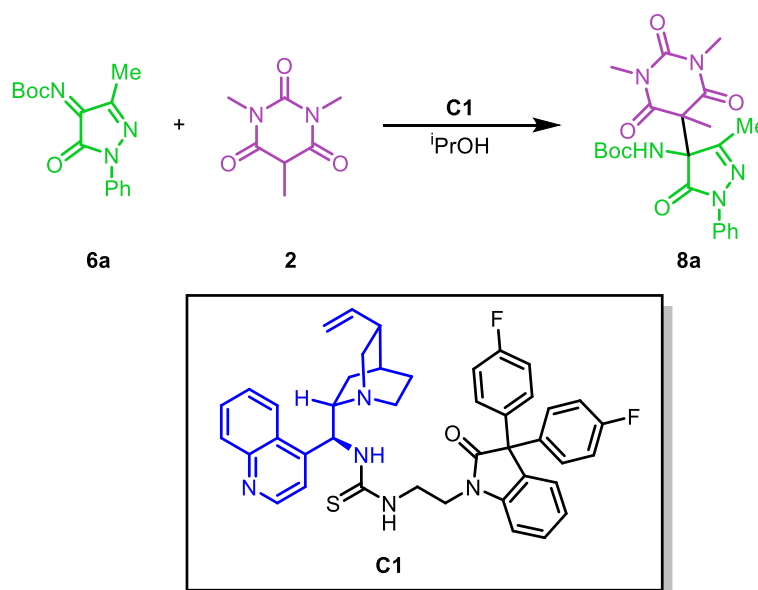
^aReacción realizada con ácido 1,3,5-trimetilbarbitúrico **2** (0.1 mmol) y *N*-Boc cetimina **6a** (0.12 mmol) con 10% mol del catalizador **C1** en diferentes disolventes. ^cRendimiento obtenido después de purificación por columna cromatográfica. ^dRelación enantiomérica determinada mediante HPLC quiral.

Todas las reacciones se llevaron a cabo con conversión completa determinada por TLC y ¹H-NMR de la masa de reacción en menos de 2h excepto en hexano que la reacción no tuvo lugar, probablemente debido a que los reactivos eran insolubles. Se realizó el estudio con disolventes de diferente polaridad (PhMe, MeCN, EtOAc, Acetona, MeOH, EtOH, ⁱPrOH, entradas 1-8) destacando que las mejores enantioselectividades se obtuvieron con ⁱPrOH (entrada 8) aunque el EtOAc también nos proporcionó una relación enantiomérica mejor (entrada 3) que la obtenida previamente con tolueno (entrada 1).

Posteriormente, se estudió la reacción con disolvente halogenados (CHCl₃, CH₂Cl₂, entradas 9 y 10) donde se obtuvieron relaciones enantioméricas casi idénticas que no mejoraron la conseguida con el ⁱPrOH (entrada 8). Por último, realizamos ensayos con disolventes etéreos (THF, Et₂O, MTBE, entradas 11-13) no mejorando tampoco la enantioselectividad alcanzada con el ⁱPrOH y EtOAc a pesar de conseguir mejores rendimientos químicos. De los resultados obtenidos se puede concluir que los mejores disolventes para realizar esta reacción son ⁱPrOH y EtOAc (entradas 8 y 3 respectivamente). El disolvente finalmente seleccionado fue el ⁱPrOH ya que proporcionó una mejor relación enantiomérica (er 93:7 frente a 91:9), y rendimiento ligeramente superior que el EtOAc (82% frente a 79%).

Una vez seleccionado el mejor disolvente se estudió el efecto de la carga del catalizador y de la temperatura de la reacción de Mannich enantioselectiva de la *N*-Boc cetimina **6a** (0.12 mmol), ácido 1,3,5-trimetil barbitúrico **2** (0.1 mmol) y el catalizador bifuncional **C1** (Tabla 2).

Tabla 2. Estudio del efecto de la carga catalítica y la temperatura en la reacción de Mannich enantioselectiva de la *N*-Boc cetimina **6a** con 1,3,5-trimetilbarbitúrico **2** catalizada por **C1**.



Entrada ^a	T (°C)	Cat. (%mol)	t (h)	Conv. (%) ¹ H-RMN ^b	Rdto. (%) ^c	er ^d
1	25	5	1	100	67	93:7
2	25	20	1	100	61	90:10
3	25	10	1	100	82	93:7
4	0	10	1	100	80	93:7
5	-40	10	3	99	87	95:5
6	-78	10	3	93	85	95:5

^aReacción realizada con ácido 1,3,5-trimetilbarbitúrico **2** (0.1 mmol) y *N*-Boc cetimina **6a** (0.12 mmol) en ⁱPrOH

^bConversión determinado por espectro de ¹H-RMN de la masa de reacción. ^cRendimiento obtenido después de purificación por columna cromatográfica. ^dRelación enantiomérica determinada mediante HPLC quiral.

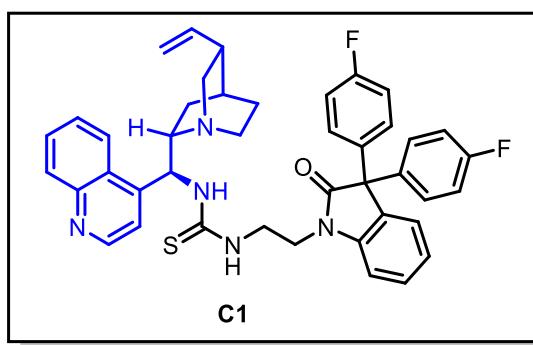
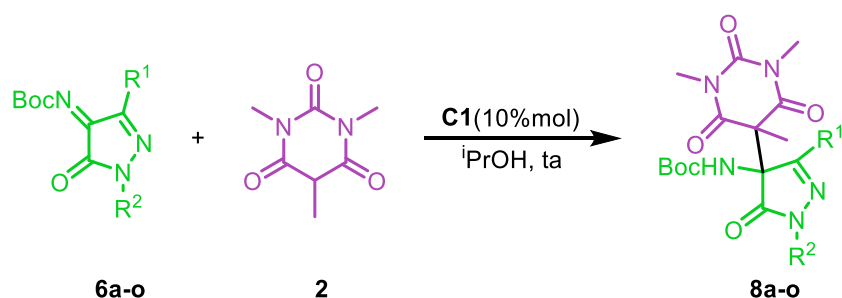
Primeramente, se realizó la optimización de la carga del catalizador (entradas 1-3, Tabla 2) obteniendo los mejores resultados utilizando un 5 y 10 % mol de catalizador. Ambas proporcionaron una misma relación enantiomérica, pero como al 10 % de catalizador el rendimiento mejoraba, se utilizó un 10 % mol del catalizador en el estudio de temperatura. Al disminuir la temperatura de la reacción (entradas 4-6) se observó que

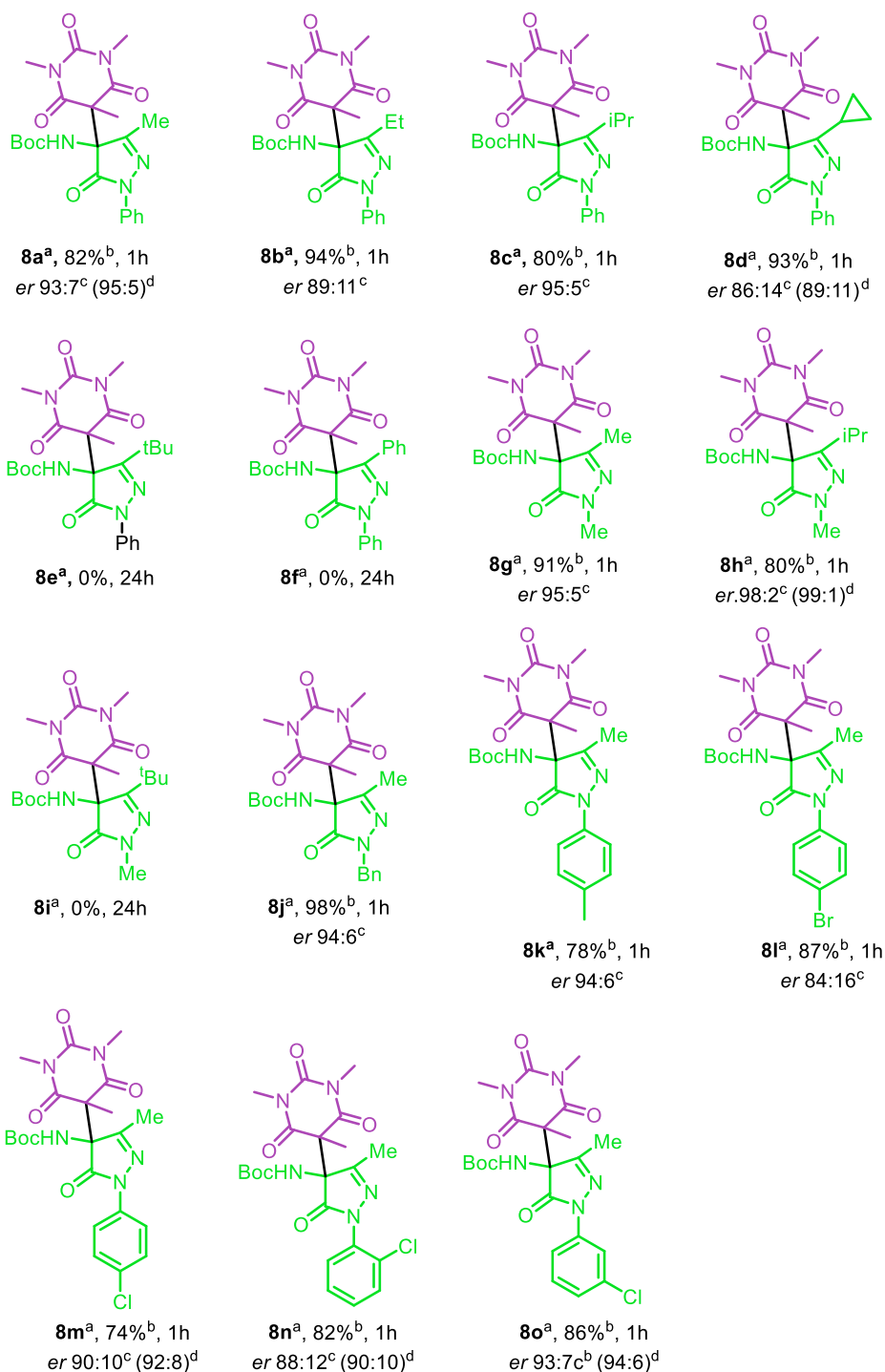
las temperaturas de -40 °C y -78 °C aumentaban la relación enantiomérica (er 95:5) pero presentaban problemas de solubilidad y de agitación a -78 °C por lo que se eligió la temperatura de reacción -40 °C. A partir de estos resultados, se consideró que las condiciones óptimas de reacción, para obtener mejores relaciones enantioméricas, suponían realizar la reacción a -40 °C, empleando ⁱPrOH como disolvente y un 10 % mol del catalizador **C1**.

3.3 Estudio del alcance de reacción

A continuación, se estudió el alcance de reacción haciendo reaccionar *N*-Boc cetiminas diferentemente sustituidas en el C-5 y en la posición nitrogenada **6a-o** con el ácido 1,3,5-trimetilbarbitúrico **2** en presencia del catalizador **C1** (esquema 16). Las reacciones se llevaron a cabo en las condiciones optimizadas previamente de disolvente (ⁱPrOH) y carga de catalizador (10 % mol). Sin embargo, las diferentes solubilidades que presentaron las cetiminas diferentemente sustituidas en ⁱPrOH a -40 °C dificultó tanto que la reacción se completara en algunos casos que el estudio del alcance de la reacción se realizó finalmente a temperatura ambiente, recogiendo sólo el resultado a -40 °C en algunos casos.

En el Esquema 16 se han incluido solo los 5 casos en lo que la relación enantiomérica aumentó a -40 °C (**8a**, **8d**, **8h**, **8m**, **8n**, **8o**). La razón del aumento se corresponde con la mayor solubilidad de las *N*-Boc cetiminas de partida en el medio de reacción.





^aReacción de las distintas *N*-Boc cetiminas **6a-o** (0.12 mmol), ácido 1,3,5-trimetilbarbitúrico **2** (0.10 mmol), catalizador derivado de la cinconidina (10% mol) en 1 mL de ⁱPrOH, a temperatura ambiente.
^bRendimiento obtenido después de purificación por columna cromatografía. ^cRelación enantiomérica determinada mediante HPLC quiral. ^dRelación enantiomérica determinada mediante HPLC quiral llevando a cabo la reacción a -40 °C.

Esquema 16. Estudio del alcance de reacción de Mannich enantioselectiva con diferentes *N*-Boc cetiminas.

A temperatura ambiente, cuando aumenta la longitud de la cadena del sustituyente del C-5 de la *N*-Boc cetimina la enantioselectividad disminuye ligeramente del aducto **8a** (93:7; Me) al **8b** (89:11; Et). En cambio, si tenemos un grupo isopropilo en el C-5 la relación enantiomérica aumenta ligeramente (95:5; ⁱPr), pero si el sustituyente en el C-5 es un ciclopropilo la enantioselectiva disminuye notablemente (86:14). Por lo contrario, cuando en ese carbono hay un grupo muy voluminoso como un *terc*-butilo (**8e**) o un fenilo (**8f**) la reacción no tiene lugar.

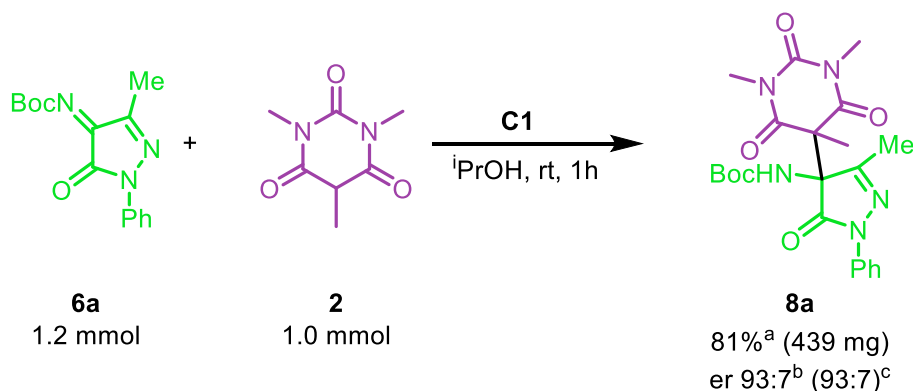
Por otra parte, la sustitución del grupo fenilo de la posición (2) nitrogenada de la *N*-Boc-cetimina por un grupo alquilo poco voluminoso, como es el grupo metilo (**8g**, **8h**) condujo a un ligero aumento en los valores de relación enantiomérica (comparando **8g** (95:5) y **8h** (98:2) con **8a** (93:7) y **8c** (95:5)). En particular, la mejor relación enantiomérica (98:2; **8h**) se obtiene al combinar un sustituyente isopropilo en el C-3 de la pirazolona y un metilo en la posición nitrogenada (**8h**), manteniendo un buen rendimiento químico. Esta relación enantiomérica se incrementa hasta alcanzar valores de (>99:<1) cuando la reacción se realiza a -40 ° C y además con un buen rendimiento químico (78 %). De nuevo, la reacción no funcionó cuando utilizamos la cetimina **6i**, con un grupo *terc*-butilo voluminoso en C-3.

Además, se observó como los aductos con un grupo *p*-fenilsustituido en la posición nitrogenada (**8k**, **8l**, **8m**) presentan relaciones enantioméricas que dependen de si dichos sustituyentes son electrodonadores o electroaceptores. La cetimina **6k** que contiene un grupo electrodonador, en este caso un grupo *p*-metilo (**8k**), proporcionó el aducto con una mayor relación enantiomérica (94:6). En cambio, los aductos con grupos electroaceptores, como los halógenos **8m** (90:10), **8l** (94:16), presentaron una menor enantioselectividad respectivamente.

Por último, los aductos con sustituyente cloro en posición *orto*-, *meta*- y *para*- (**8m**, **8n**, **8o**) fueron analizados por separado observando que la mejor relación enantiomérica se corresponde con el derivado *meta*-sustituido **8o** (94:6), no observando diferencias significativas en los aductos *para*- **8m** (89:11) y *orto*- **8n** (88:12) sustituidos.

3.4 Escalado de la reacción.

Se realizó el escalado de la reacción utilizando 1.0 mmol del ácido 1,3,5-trimetilbarbitúrico **2** con las condiciones optimizadas de reacción, usando el catalizador **C1** al 10% en isopropanol a temperatura ambiente (Esquema 17). Los resultados obtenidos reprodujeron tanto el tiempo de reacción, como el rendimiento y la relación enantiomérica.



^aRendimiento obtenido después de purificación por columna cromatografía. ^bRelación enantiomérica determinada mediante HPLC quiral utilizando 1.2 mmol de cetimina. ^cRelación enantiomérica determinada mediante HPLC quiral utilizando 0.12 mmol de cetimina.

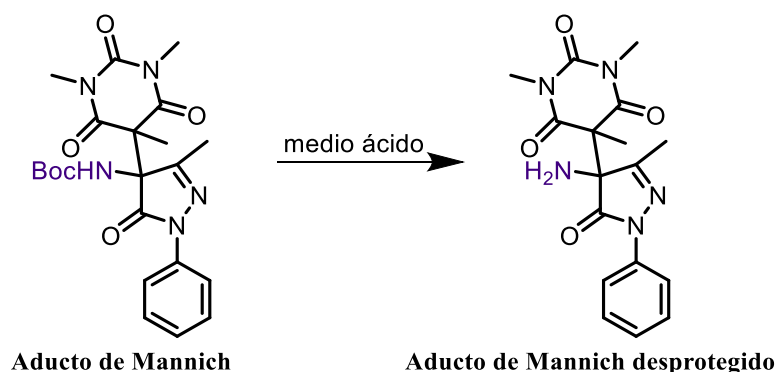
Esquema 17. Estudio del alcance de la reacción de Mannich enantioselectiva utilizando **6a** con ácido barbitúrico **2**.

4. Estudio de diferentes transformaciones químicas a partir de los aductos de Mannich.

Con el fin de llevar a cabo diferentes transformaciones sobre nuestros aductos de Mannich se procedió al estudio de la eliminación del grupo protector Boc, la reducción del doble enlace (C=N) de la pirazolona con el aducto **8a**. Con el aducto **8l** se estudió la reacción de Suzuki para formar un grupo bifenilo en la posición 2 de la pirazolona.

4.1 Desprotección del aducto de Mannich

El estudio de la desprotección del grupo protector Boc del aducto **8a** se llevó a cabo utilizando tres ácidos diferentes: HCl, TFA y HCOOH (Esquema 18).



Esquema 18. *Reacción de desprotección del aducto de Mannich 8a.*

En primer lugar, se realizó la reacción con HCl (4M) en dioxano a temperatura ambiente. Después de 5 horas, mediante TLC, se observó la desaparición completa del aducto **8a** de partida. Sin embargo, tras el posterior análisis del espectro de ^1H -RMN de la masa de reacción, no se identificó el producto deseado. En su lugar, se obtuvo como producto mayoritario la diona **5a**. Esto parece indicar que se está produciendo una reacción retro-Mannich seguida de la hidrólisis de la imina resultante, la cual en medio ácido da lugar a la diona **5a** anteriormente mencionada.

Posteriormente, se llevó a cabo la desprotección utilizando una mezcla 1:1 de TFA y DCM a temperatura ambiente. Después de 2 horas, la reacción concluyó al consumirse completamente el aducto de Mannich **8a**, reacción controlada también mediante TLC. Al analizar el espectro de ^1H -RMN de la reacción, se observó de nuevo únicamente la formación de la diona **5a**, indicativo de que de nuevo se está produciendo la reacción retro-Mannich.

Por último, se llevó a cabo la reacción de desprotección con ácido fórmico como disolvente (HCOOH), un ácido más débil que los anteriores. Se observó la desaparición del aducto **8a** mediante TLC después de 6 horas. El análisis del espectro de ^1H -RMN reveló la aparición del ácido barbitúrico de partida **2**, la diona **5a** y la amina desprotegida objetivo (Figura 4). Una vez más, la reacción retro-Mannich tiene lugar, con la diferencia de que esta vez sí que podemos observar el 1,3,5-trimetilbarbitúrico **2**, debido, seguramente, a que el HCOOH es un ácido más débil comparado al HCl y al TFA. El espectro indicó que se había formado un 50 % del producto final deseado, un 25 % del ácido barbitúrico **2** y otro 25% de la diona **5a**. Sin embargo, hasta el momento no ha sido posible aislar el producto desprotegido mediante cromatografía en columna.

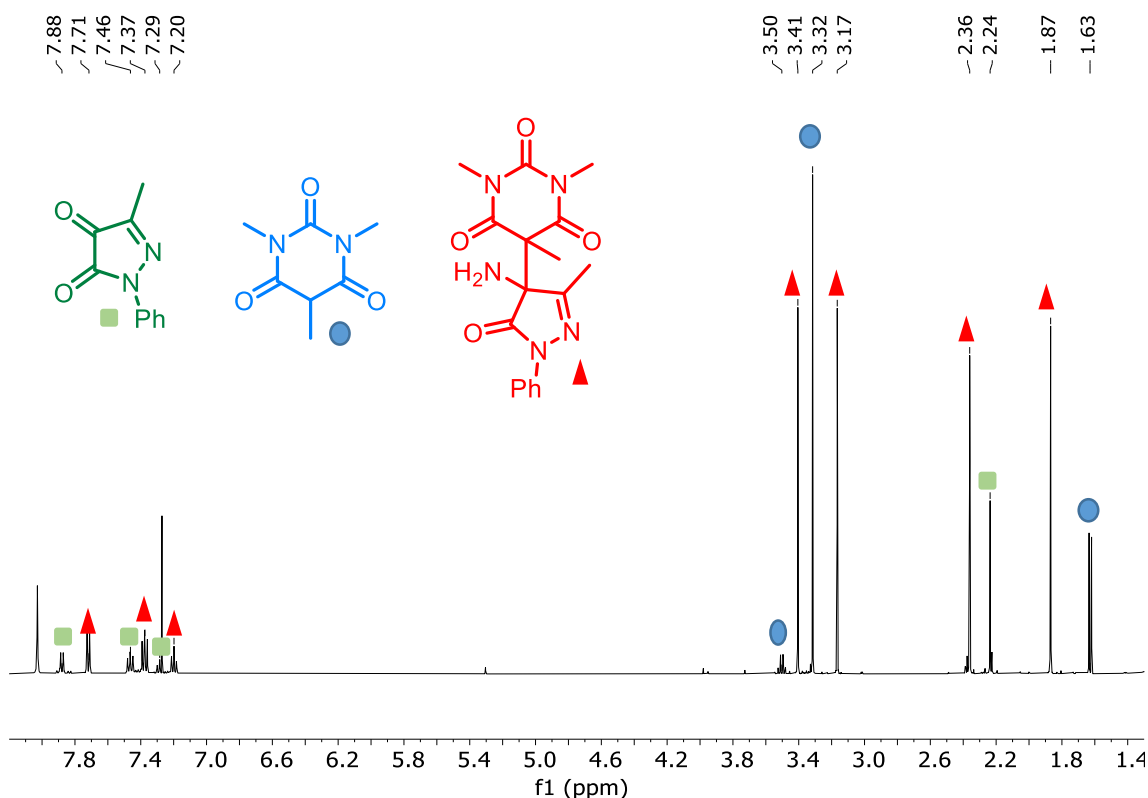
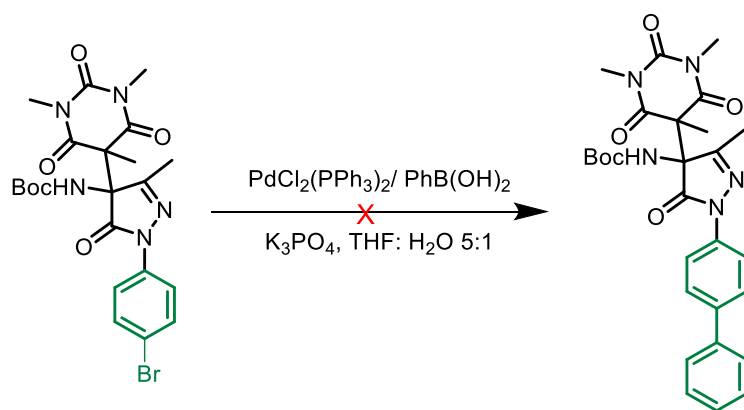


Figura 4. Espectro ^1H -RMN de la masa de reacción de la desprotección del aducto **8a** con HCOOH .

4.2 Reacción de Suzuki

Se llevó a cabo la reacción de Suzuki del aducto de Mannich **8I** *p*-bromo sustituido con ácido fenilborónico en presencia de un 10% del catalizador $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (Esquema 19). La reacción se realizó en una mezcla de THF y H_2O en proporción 5:1 a 70 °C. El curso de la reacción se siguió mediante TLC y se observó el consumo completo del aducto **8I** después de 4 horas. Sin embargo, el análisis del espectro de ^1H -RMN del crudo de reacción no mostró la formación del aducto deseado, sino que reveló solamente señales correspondientes al ácido barbitúrico **2**, demostrando que nuestro aducto **8I** no es estable en las condiciones de reacción.

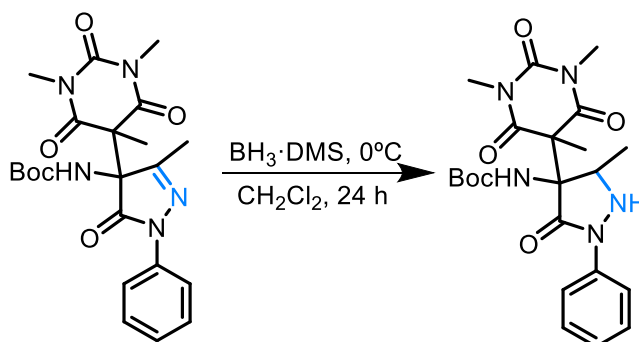


Aducto de Mannich bromado

Esquema 19. Reacción de Suzuki del aducto de Mannich **8l**.

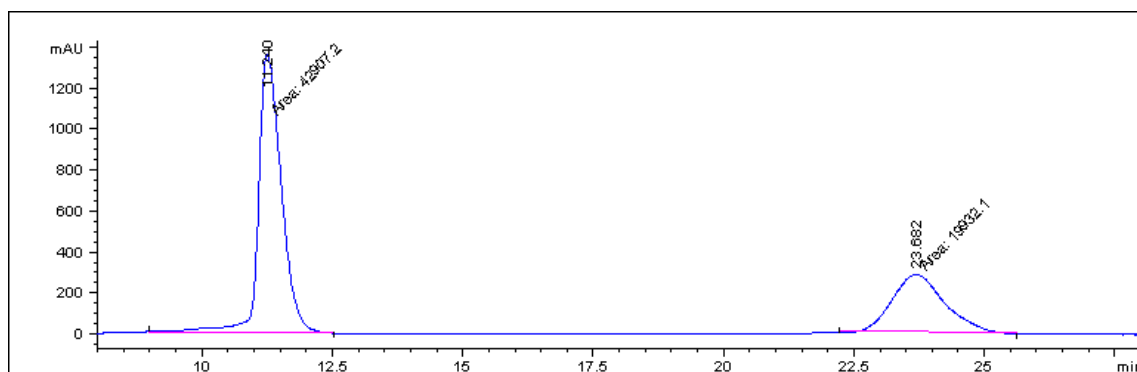
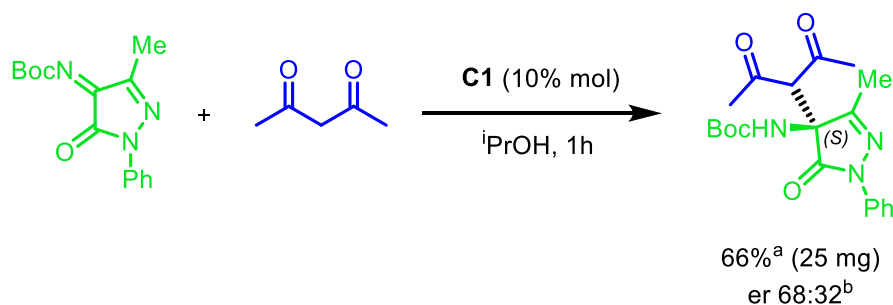
4.3 Eliminación del doble enlace C=N de la pirazolona

Se estudió la reducción del doble enlace (C=N) de la pirazolona utilizando $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$ en diclorometano a 0 °C. La reacción fue monitorizada mediante TLC y, después de 24 h, se llevó a cabo un análisis por ^1H -RMN que indicó que la reacción deseada no tuvo lugar, recuperando el producto de partida intransformado.



Esquema 20. Eliminación del doble enlace C=N de la pirazolona

Por otro lado, todavía no ha sido posible obtener un monocristal de ninguno de los aductos preparados debido a su gran solubilidad en disolventes polares y apolares, y así determinar la configuración del estereocentro generado mediante análisis de difracción de Rayos X. La configuración del aducto **8a** se ha propuesto tentativamente como (S) de acuerdo con un trabajo anterior realizado por el grupo de investigación^{2e}. En ese trabajo se describe la reacción de Mannich enantioselectiva utilizando 2,4-pentanediona y *N*-Boc cetimina **6a** en presencia de una escuaramida bifuncional análoga derivada de quinina, proporcionando el aducto de configuración (S). Nosotros hemos repetido esa reacción utilizando el catalizador **C1** e isopropanol como disolvente obteniendo el mismo aducto con una er de 68:32 (Esquema 21).

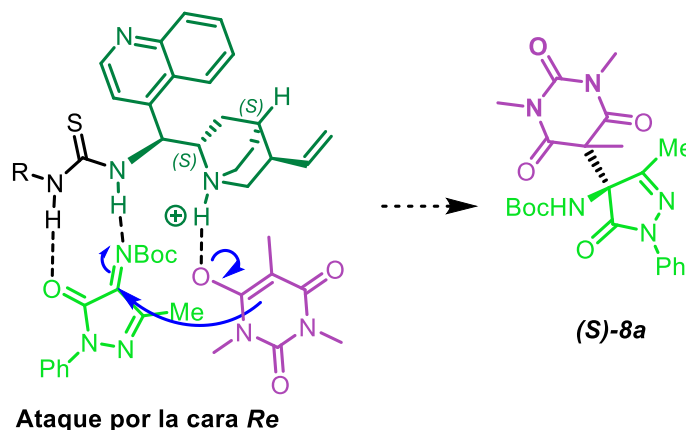


Peak Number	t _R	Area	Symmetry
1	11.24	68.281	0.673
2	23.682	31.719	0.816

^aRendimiento obtenido después de purificación por columna cromatográfica. ^bRelación enantiomérica determinada mediante HPLC quiral.

Esquema 21. *Reacción de Mannich utilizando N-Boc cetimina 6a y 2,4-pentanonodiona y estudio de HPLC quiral del aducto.*

En el Esquema 15 se propone un posible complejo ternario en el que la activación mediante enlace de hidrógeno de la *N*-Boc-cetimina **6a** por el grupo tiourea del catalizador **C1** facilita el ataque nucleofílico del enolato del ácido barbitúrico por la cara-*Re* del grupo imina, dando lugar así al aducto de configuración (*S*) (Esquema 15).



Esquema 22. *Mecanismo propuesto del ataque nucleofílico por la cara *Re*.*

CONCLUSIONES

1. Se han sintetizado y caracterizado diferentes pirazol-4,5-dionas y *N*-Boc cetiminas derivadas de pirazolona que se han empleado, junto a otras ya preparadas, como productos de partida en reacciones de Mannich enantioselectivas realizadas con 1,3,5-trimetilbarbitúrico preparado también en este trabajo.
2. La reacción de *N*-Boc cetimina **6a** con el ácido 1,3,5-trimetilbarbitúrico **2** se ha utilizado como modelo para estudiar el efecto del disolvente, la carga de catalizador **C1** y la temperatura. Se han establecido las mejores condiciones de la reacción enantioselectiva que se corresponden con la utilizando de isopropanol a -40 °C (temperatura ambiente para cetiminas con una solubilidad más baja) con un 10 % mol de catalizador **C1** obteniendo el aducto **8a** con un estereocentro tetrasustituido con buen rendimiento químico (82 %) y enantioselectividad (95:5).
3. Se ha llevado a cabo el estudio del alcance de esta reacción con diferentes *N*-Boc iminas diferentemente sustituidas (16 ejemplos) a temperatura ambiente y a -40 °C. Las mejores relaciones enantioméricas se han conseguido con Boc-cetiminas *N*-sustituidas con grupos metilo (er hasta 99:1 para ⁱPr en C-5) observando que las cetiminas muy impedidas en esta posición C-5 no son adecuadas para esta reacción.
4. La reacción se puede realizar a escala de 1 mmol sin afectar ni al rendimiento químico ni a la relación enantiomérica.
5. La utilidad sintética de los productos obtenidos se ha estudiado observando la eliminación del grupo Boc en el tratamiento con ácido fórmico, no siendo capaces por el momento de aislar el aminoderivado correspondiente.

EXPERIMENTAL PROCEDURES AND CHARACTERIZATION

General

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

Infrared spectra were recorded on a Bruker Optik ALPHA II FT-IR spectrometer and are reported in frequency of absorption (only the structurally most important peaks are given).

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

Melting points were obtained with open capillary tubes and are uncorrected.

Flash chromatography was carried out using silica gel (230-240 mesh). Chemical yields refer to pure isolated substances. TLC analysis was performed on glass-backed plates coated with silica gel 60 and F254 indicator and visualized by either UV irradiation or by staining with phosphomolybdic acid solution.

Chiral HPLC analysis was performed on a JASCO HPLC system (JASCO PU-2089 pump and UV-2075 UV/Vis detector) and on a Hewlett-Packard 1090 Series II instrument equipped with a quaternary pump, using a, Chiralcel-OD, Lux-iAmylose-1, i-Celulose-5 analytical columns (250 x 4.6 mm). UV detection was monitored at 210, 220 or at 254 nm.

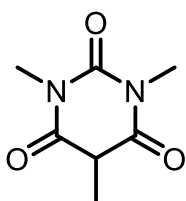
ESI HRMS for the characterization of new compounds were performed on a Bruker maxis impact and are reported as mass-per-charge ratio m/z calculated and observed, MALDI-TOF on a Bruker autoflex speed

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

sieves. Thiourea catalyst derived from 9-amino (9-deoxy)epi-cinconidine (**C1**)²¹ was previously prepared according with literature procedures. Racemic reference samples were prepared using 1, 4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO) as catalyst.

1. Synthesis 1,3,5-trimethyl barbituric acid

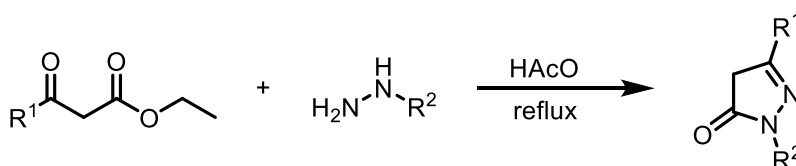
1,3,5-trimethylpyrimidine-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-trione (**2**)¹⁶



In a 250 mL flask, methylmalonic acid (2.0 g, 16.9 mmol, 1.0 equiv.) and SOCl₂ (4.4 g, 37.2 mmol, 2.2 equiv., 2.7 mL) were added, and the mixture was refluxed for a period of 3 h. After this time, the removal of SOCl₂ was carried out by distillation, yielding to **1** as a yellow oil (2.5 g, 16.0 mmol, 94 %). Subsequently, *N,N*-dimethylurea (1.3 g, 14.3 mmol, 1.0 equiv.) and chloroform (130 mL) were added into the flask containing the yellow oil, and the mixture was refluxed for a period of 24 h. Reaction was allowed to reach room temperature and placed in the freezer for 24 h. The resulting white solid filtered and washed with cold diethyl ether, affording the pure product as a white solid **2** (1.2 g, 7.2 mmol, 50 %). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.50 (q, *J* = 7.5 Hz, 1H, CH), 3.33 (s, 6H, N-CH₃), 1.64 (d, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH₃) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 168.9 (2C=O), 151.6 (C=O), 43.9 (C(CH₃)), 28.6 (C(CH₃)), 14.4 (CH₃) ppm.

2. Synthesis of pyrazol-3-one derivatives

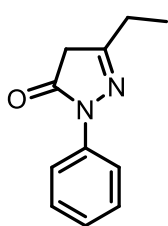
General procedure for pyrazolone derivatives (**3b**, **3g**, **3h**, **3l**)



In a 50 mL flask, the keto ester (33.7 mmol, 1.0 equiv.) and hydrazine (37.1 mmol, 1.1 equiv.) were added. They were carefully dissolved in AcOH (6.7 M) and refluxed at 130 °C for 24 h. Reaction was allowed to reach room temperature. The solvent was removed under vacuum and purification was carried out using column chromatography or precipitation.

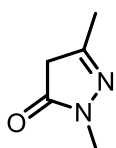
²¹ Previously prepared by Elsa Valdivieso in TFG, Universidad de Valladolid, 2024.

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



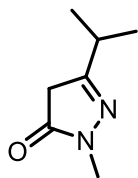
Product **3b** was obtained according to the general procedure. The crude reaction mixture was purified by precipitation with Et₂O, a white-yellow solid is obtained (2.34 g, 12.44 mmol, 60 %). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.42 – 7.33 (t, *J* = 8.73 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.16 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H_{Ar}), 3.41 (s, 2H, CH₂), 2.51 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H, CH₂CH₃), 1.24 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH₂CH₃) ppm.

2,5-dimethyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one (3g)



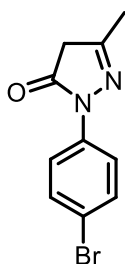
Product **3g** was obtained according to the general procedure. The crude reaction mixture was purified by flash column chromatography (AcOEt: MeOH 10:1) to yield a white solid **3g** (3.5 g, 31.2 mmol, 93 %). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 3.32 (s, 3H, N-CH₃), 3.14 (s, 2H, CH₂), 2.05 (s, 3H, CH₃) ppm.

5-isopropyl-2-methyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one (3h)



Product **3h** was obtained according to the general procedure. The crude reaction mixture was purified by flash column chromatography (EtOAc: MeOH 1:4) to obtain a white oil **3h** (1 g, 7.1 mmol, 75 %). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.27 (s, 3H, N-CH₃), 3.16 (s, 2H, CH₂), 2.67 (m, 1H, CH), 1.17 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H) ppm.

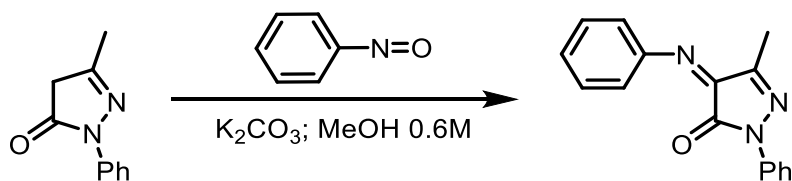
2-(4-bromophenyl)-5-methyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one (3l)



Product **3l** was obtained according to the general procedure. The crude reaction mixture was purified by precipitation with acetonitrile and a white solid was obtained (1.2 g, 4.8 mmol, 54 %). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 7.78 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.47 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H_{Ar}), 3.41 (s, 2H, CH₂), 2.18 (s, 3H, CH₃) ppm.

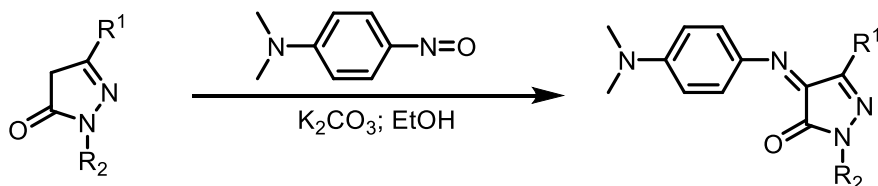
3. Preparation of *N*-aryl ketimines

Procedure for the synthesis of 5-Methyl-2-phenyl-(4-(phenylimino)-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one (4a)³



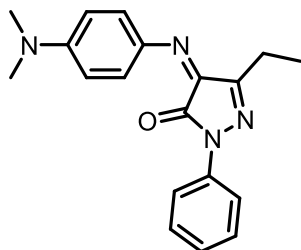
Nitrosobenzene (17.2 mmol, 1.0 equiv.) and K_2CO_3 (3.4 mmol, 0.2 equiv.) were added to a solution of pyrazolone derivative **3a** (17.2 mmol, 1.0 equiv.) in MeOH (30 mL, 0.6 M) at room temperature. Reaction was allowed to reach room temperature, EtOAc (100 mL) was added, organic layers was washed with a saturated solution of NaCl (4 x 70 mL) and then dried over anhydrous $MgSO_4$. After filtration, solvent was evaporated under reduced pressure and crude product was used in the next step without further purification to obtain red-brownish solid **4a** (3.8 g, 14.4 mmol, 84 % yield). 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.88 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.45 – 7.41 (m, 2H, H_{Ar}), 7.37 (t, J = 8.6 Hz, 3H, H_{Ar}), 7.33 (t, J = 7.4 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.24 (s, 1H, H_{Ar}), 2.36 (s, 3H, CH_3) ppm.

General procedure for the *N*-(*p*-dimethylaniline) ketimines (**4b**, **4g**, **4h**, **4k**, **4l**, **4m**)^{18a}



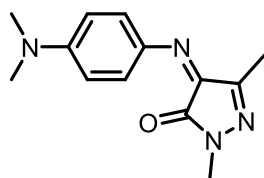
In a 100 mL flask, corresponding derivative **3b**, **3g**, **3h**, **3k**, **3l**, **3m** (4.4 mmol, 1.0 equiv.), *N,N*-dimethyl-4-nitrosaniline (4.4 mmol, 1.0 equiv.), K_2CO_3 (1.43 mmol, 0.2 equiv.), and EtOH (15 mL, 0.3 M) were added. The reaction mixture was refluxed for 24 h, allowed to reach room temperature and was placed in the freezer for 24 h. The resulting solid was filtered and washed with cold EtOH, affording the pure product as a greenish-black solid **4b**, **4g**, **4h**, **4k**, **4l**, **4m**.

4-((4-(dimethylamino)phenyl)imino)-5-ethyl-2-phenyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one (4b)



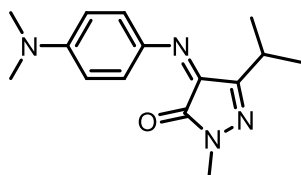
Product **4b** was obtained according to the general procedure, using **3b**. A greenish-black solid was obtained (0.75 g, 2.4 mmol, 19 %). **MP** 158-163 °C. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 8.29 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 8.01 (d, *J* = 9.7 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.49 – 7.39 (m, 2H, H_{Ar}), 7.20 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.74 (d, *J* = 9.4 Hz, 2H, H_{Ar}), 3.18 (s, 6H, N(CH₃)₂), 2.76 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH₂), 1.37 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH₃). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) 155.9 (C=N), 153.9 (C=O), 153.1 (C-N(CH₃)₂), 142.6 (C=N), 138.7 (C_{Ar}-N), 136.3 (C_{Ar}-N), 132.9 (2C_{Ar}H), 128.7 (2C_{Ar}H), 124.8 (C_{Ar}), 118.8 (2C_{Ar}H), 111.1 (2C_{Ar}H), 40.3 (N(CH₃)₂), 20.2 (CH₂CH₃), 11.3 (CH₂CH₃) ppm. **IR (ATR)**: 2905, 1669, 1619, 1595, 1481, 1439, 1369, 1340, 1306, 1246, 1172, 1116, 1024, 937, 819, 750 cm⁻¹. **HRMS (ESI-QTOF)** *m/z*: [M+H]⁺ Calcd. for C₁₉H₂₁N₄O 321.1710; Found 321.1708.

4-((4-(dimethylamino)phenyl)imino)-2,5-dimethyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one (4g)¹⁸



Product **4g** was obtained according to the general procedure, using **3g**. A greenish-black solid was obtained (1.2 g, 4.9 mmol, 21 %). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 8.29 (m, 2H, H_{Ar}), 6.71 (m, 2H, H_{Ar}), 3.38 (s, 3H, N-CH₃), 3.15 (s, 6H, N(CH₃)₂), 2.20 (s, 3H, CH₃) ppm.

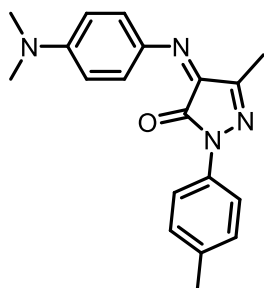
4-((4-(dimethylamino)phenyl)imino)-5-isopropyl-2-methyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one (4h)



Product **4h** was obtained according to the general procedure, using pyrazolone **3h**. A greenish-black solid was obtained (1.8 g, 6.6 mmol, 55 %). **MP** 150-155 °C. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 8.25 (m, 2H, H_{Ar}), 6.70 (m, 2H, H_{Ar}), 3.38 (s, 3H, N-CH₃), 3.14 (m, 7H, CH₃CHCH₃ and N(CH₃)₂), 1.30 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H, CH₃CHCH₃) ppm. **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ: 157.3 (C=N), 155.2 (C=O), 152.8 (C_{Ar}-N(CH₃)₂), 142.5 (C=N), 136.3 (C_{Ar}-N), 132.6 (2C_{Ar}H), 111.0 (2C_{Ar}H), 40.2 (N(CH₃)₂), 31.8 (N-CH₃), 26.4 (CH₃CHCH₃), 20.5 (CH₃CHCH₃) ppm. **IR (ATR)**: 3084, 2917, 1665, 1622, 1492, 1356,

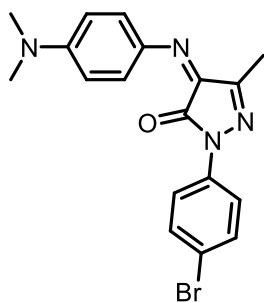
1230, 1156, 1032, 936, 819 cm^{-1} . **HRMS (ESI-QTOF)** m/z : $[M+H]^+$ Calcd. for: $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}$ 273.1710; Found: 273.1714.

4-((4-(dimethylamino)phenyl)imino)-5-methyl-2-(p-tolyl)-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one (4k)



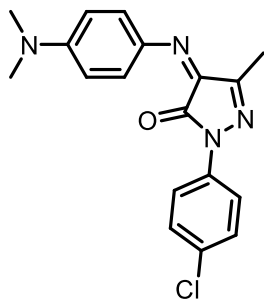
Product **4k** was obtained according to the general procedure, using 5-methyl-2-(p-tolyl)-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one **3k**. A greenish-black solid was obtained (0.7 g, 2.2 mmol, 30 %). **MP** 200-204 $^{\circ}\text{C}$. **$^1\text{H-NMR}$** (500 MHz, CDCl_3): δ 8.30 (d, $J = 9.4$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.85 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.23 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.74 (d, $J = 9.4$ Hz, 2H, H_{Ar}), 3.17 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.38 (s, 3H, N-CH_3), 2.32 (s, 3H, CH_3) ppm. **$^{13}\text{C NMR}$** (126 MHz, CDCl_3) δ 153.6 (C=O), 153.1 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-N}(\text{CH}_3)_2$), 151.8 (C=N), 143.2 (C=N), 136.4 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-N}$), 136.2 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-N}$), 134.5 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_3$), 133.1 ($2\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 129.3 ($2\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 118.9 ($2\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 111.1 ($2\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 40.26 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 20.99 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-CH}_3$), 12.46 (CH_3) ppm. **IR (ATR)**: 2916, 1670, 1624, 1494, 1435, 1368, 1322, 1258, 1176, 1115, 980, 942, 886, 809, 757 cm^{-1} . **HRMS (ESI-QTOF)** m/z : $[M+H]^+$ Calcd. for: $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}$ 321.1710; Found: 321.1707.

2-(4-bromophenyl)-4-((4-(dimethylamino)phenyl)imino)-5-methyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one (4l)



Product **4l** was obtained according to the general procedure, using **3l**. A greenish-black solid was obtained (0.62 g, 1.6 mmol, 33 %). **MP** 203-208 $^{\circ}\text{C}$. **$^1\text{H NMR}$** (500 MHz, CDCl_3): δ 8.28 (d, $J = 9.4$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.92 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.52 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.73 (d, $J = 9.4$ Hz, 2H, H_{Ar}), 3.17 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.17 (s, 3H, CH_3) ppm. **$^{13}\text{C NMR}$** (126 MHz, CDCl_3) δ 153.8 (C=O), 153.4 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-N}(\text{CH}_3)_2$), 152.4 (C=N), 142.2 (C=N), 137.7 (C_{Ar}), 136.4 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-N}$), 133.4 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 131.7 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 120.0 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 117.5 (C_{Ar}), 111.2 ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$), 40.3 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 12.5 (CH_3) ppm. **IR (ATR)**: 2916, 1666, 1617, 1480, 1365, 1302, 1259, 1178, 1117, 984, 816, 741 cm^{-1} . **HRMS (ESI-QTOF)** m/z : $[M+H]^+$ Calcd. for: $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{BrN}_4\text{O}$ 385,0658; Found: 385,0654.

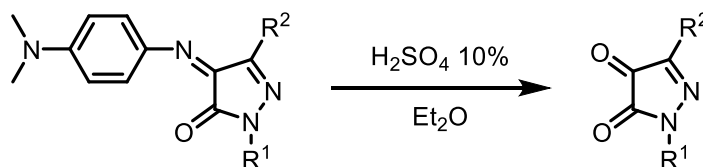
2-(4-chlorophenyl)-4-((4-(dimethylamino)phenyl)imino)-5-methyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one (4m)



Product **4m** was obtained according to the general procedure, using 2-(4-chlorophenyl)-5-methyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one **3m**. A greenish-black solid was obtained (1.0 g, 2.9 mmol, 41 %). **MP** 197-202 °C **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 8.29 (d, *J* = 9.4 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.97 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.37 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.73 (d, *J* = 9.4 Hz, 2H, H_{Ar}), 3.17 (s, 6H, N(CH₃)₂), 2.31 (s, 3H, CH₃) ppm. **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 153.8 (C=O), 153.4 (C_{Ar}-N(CH₃)₂), 152.3 (C=N), 142.2 (C=N), 137.2 (C_{Ar}), 136.4 (C_{Ar}-N), 133.4 (C_{Ar}H), 129.8 (C_{Ar}), 128.8 (C_{Ar}H), 119.8 (C_{Ar}H), 111.2 (C_{Ar}H), 40.3 (N(CH₃)₂), 12.5 (CH₃) ppm. **IR (ATR)**: 3078, 2915, 1667, 1618, 1485, 1375, 1310, 1263, 1189, 1126, 985, 816 cm⁻¹. **HRMS (ESI-QTOF)** *m/z*: [M+H]⁺ Calcd. for: C₁₈H₁₈ClN₄O 341,1164; Found: 341,1167.

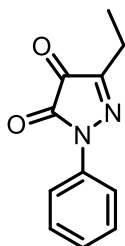
4. General procedure for the pyrazolone derived ketones

Procedure A (5b, 5g, 5h, 5k, 5l, 5m)^{18b}



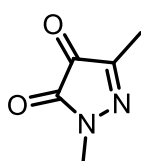
In a 100 mL flask, *N*-aryl ketimine **4b**, **4g**, **4h**, **4k**, **4l**, **4m** (2.8 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in Et₂O (17 mL, 0.16 M) and H₂SO₄ 10% (17 mL, 0.16 M). The reaction mixture was stirred for 30 minutes. The separated ethereal layer was washed with aqueous saturated NaCl (2 x 20 mL) and stored. Furthermore, acid aqueous phase was saturated with NH₄SO₄ (s) and extracted with EtOAc (4 x 50 mL). All the organic phases were combined, and dried with anhydrous MgSO₄, filtered and solvent was removed under vacuum to yield pure **5b**, **5g**, **5h**, **5k**, **5l**, **5m** which were used without further purification.

3-ethyl-1-phenyl-1H-pyrazole-4,5-dione (5b)³



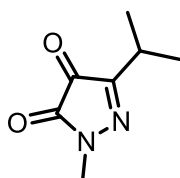
Product **5b** was obtained according to the general procedure, using **4b**. A pure solid was obtained (0.51 g, 2.5 mmol, 85 %). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.91 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.51-7.54 (m, 2H, H_{Ar}), 7.29 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H, H_{Ar}), 2.64 (m, 2H, CH₂), 1.35 (m, 3H, CH₃) ppm.

1,3-dimethyl-1H-pyrazole-4,5-dione (5g)²³



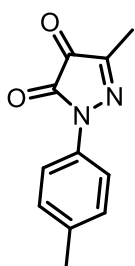
Product **5g** was obtained according to the general procedure, using **4g**. An orange solid was obtained (0.17 g, 1.4 mmol, 50 %). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.37 (s, 3H, N-CH₃), 2.07 (s, 3H, CH₃) ppm.

3-isopropyl-1-methyl-1H-pyrazole-4,5-dione (5h)²²



Product **5h** was obtained according to the general procedure, using **4h**. A pure orange oil was obtained (0.39 g, 2.5 mmol, 50 %). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.39 (s, 3H, N-CH₃), 2.81 (m, 1H, CH₃CHCH₃), 1.24 (d, *J* = 7.6 Hz, 6H, CH₃CHCH₃) ppm.

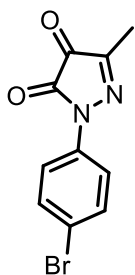
3-methyl-1-(p-tolyl)-1H-pyrazole-4,5-dione (5k)³



Product **5k** was obtained according to the general procedure, using **4k**. A pure red solid was obtained (0.4 g, 1.9 mmol, 90 %). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.76 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.72 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H_{Ar}), 2.23 (s, 3H, CH₃), 2.23 (s, 3H, CH₃) ppm.

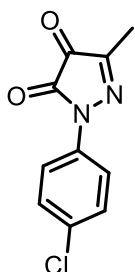
²² Gao, S., Sun, X., Peng, S., Zha, Z., Sun, Q., & Wang, Z. *OBC*, **2024**, 22(17), 3391-3395

1-(4-bromophenyl)-3-methyl-1H-pyrazole-4,5-dione (5l)



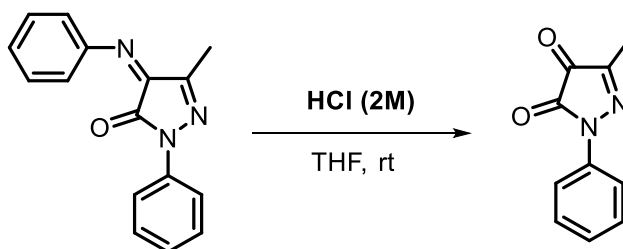
Product **5l** was obtained according to the general procedure, using **4l**. A pure red solid was obtained (0.51 g, 2.5 mmol, 85 %). **MP** 163-168 °C. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 7.81 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.58 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, H_{Ar}), 2.25 (s, 3H, CH₃) ppm. **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 184.19 (C=O), 149.0 (C=O), 144.8 (C=N), 135.9 (C_{Ar}), 132.3 (2C_{Ar}H), 119.1 (2C_{Ar}H), 11.1 (CH₃) ppm. **IR (ATR)**: 2923, 1898, 1801, 1732, 1589, 1493, 1403, 1371, 1278, 1162, 1051, 822, 707 cm⁻¹. **HRMS (ESI-QTOF)** *m/z*: [M+H]⁺ Calcd. for: C₁₀H₈BrN₂O₂ 266.9764; Found: 266.9765.

1-(4-chlorophenyl)-3-methyl-1H-pyrazole-4,5-dione (5m)³



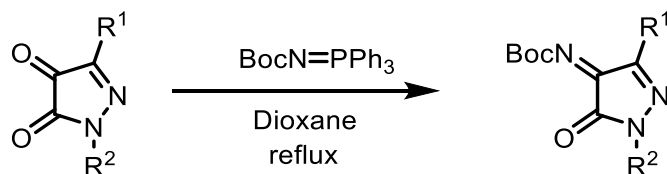
Product **5m** was obtained according to the general procedure, using **4m**. A pure red solid was obtained (0.51 g, 2.5 mmol, 85 %). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 7.85 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.42 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, H_{Ar}), 2.22 (s, 3H, CH₃) ppm.

Procedure B (5a)³



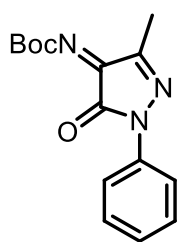
Compound **4a** (3.8 g, 14.5 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in THF (100 mL) and HCl 2M (33 mL) was added. Resulting solution was stirred for 3 h. The mixture was diluted with water (100 mL). The organic layers were extracted with DCM (3 x 50 mL), combined and washed with diluted HCl (2 x 100 mL) and aqueous saturated NaCl (2 x 100 mL). Then, dried over anhydrous MgSO₄ and solvent was removed under reduced pressure. The crude product was directly purified by flash column chromatography on silica-gel (EtOAc/Hexane 1:4) to give red solid **5a** (1.0 g, 5.3 mmol, 40 %). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.50 – 7.43 (m, 2H, H_{Ar}), 7.29 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, H_{Ar}), 2.23 (s, 3H, CH₃) ppm.

5. General procedure *N*-Boc ketimines derivated pyrazol-3-ones (**6a**, **6b**, **6c**, **6g**, **6h**, **6i**, **6k**, **6l**, **6m**)³



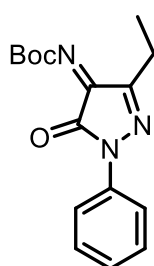
Tert-Butyl(triphenylphosphoranylidene)acetate **7** (1.7 mmol, 1.1 equiv) was added to a solution of the pyrazolone-derived ketone (1.9 mmol, 1.0 equiv.) in 1,4-dioxane (0.2 M) at room temperature and the mixture was refluxed for 24 h. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was directly purified by flash column chromatography (Hexane/Ethyl Acetate mixtures and DCM).

Tert-butyl-(3-methyl-5-oxo-1-phenyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazol-4-ylidene)carbamate (**6a**)³



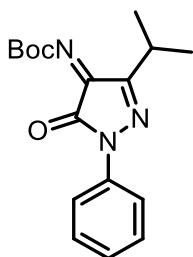
The compound **6a** was obtained according to the general procedure. Purification by flash column chromatography on silica gel (EtOAc/Hexane 1:3) afforded the pure compound as a red solid (0.4 g, 1.4 mmol, 57 %). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.85 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.43 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 2.31 (s, 3H, CH₃), 1.65 (s, 9H, C(CH₃)₃) ppm.

Tert-butyl-(3-ethyl-5-oxo-1-phenyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazol-4-ylidene)carbamate (**6b**)³



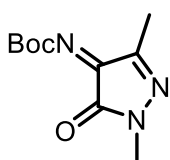
The compound **6b** was obtained according to the general procedure. Purification by flash column chromatography on silica gel (EtOAc/Hexane 1:3) afforded the pure compound as a red solid (0.39 g, 1.28 mmol, 58 %). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.84 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.39 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.22 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H_{Ar}), 2.67 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H, CH₂CH₃), 1.62 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.33 (t, 3H, CH₂CH₃) ppm.

***Tert*-butyl-(3-isopropyl-5-oxo-1-phenyl-1,5-dihydro-4H-pyrazol-4-ylidene)carbamate (6c)³**



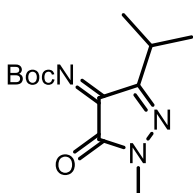
The compound **6c** was obtained according to the general procedure. Purification by flash column chromatography on silica gel (EtOAc/Hexane 1:15) afforded the pure compound as a red solid (0.4 g, 1.3 mmol, 71 %). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (d, J = 7.6 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.44 (t, J = 8.8 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.25 (t, J = 7.4 Hz, 1H, H_{Ar}), 3.09 (m, 1H, CH₃CHCHCH₃), 1.66 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.40 (d, J = 6.9 Hz, CH₃CHCHCH₃) ppm.

***Tert*-butyl-(1,3-dimethyl-5-oxo-1,5-dihydro-4H-pyrazol-4-ylidene)carbamate (6g)**



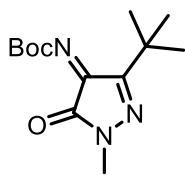
The compound **6g** was obtained according to the general procedure. Purification by flash column chromatography on silica gel (EtOAc/Hexane 1:4) afforded the pure compound as a orange solid (0.34 g, 1.2 mmol, 47 %). **MP** 72-75 °C. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 3.35 (s, 3H, N-CH₃), 2.18 (s, 3H, CH₃), 1.63 (s, 9H, C(CH₃)₃) ppm. **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 158.8 (C=O), 153.9 (C=N-CO), 151.7 (C=O), 148.6 (CH₃-C=N), 85.1 (C(CH₃)₃), 31.7 (CH₃-N), 27.9 (C(CH₃)₃), 11.8 (CH₃) ppm. **IR (ATR)**: 2924, 1735, 1717, 1438, 1368, 1249, 1144, 1088, 1001, 933, 844, 782, 741 cm⁻¹. **HRMS (ESI-QTOF)** m/z: [M+H]⁺ Calcd. for C₁₀H₁₅N₃NaO₃ 248.1006; Found 248.1013.

***Tert*-butyl-(3-isopropyl-1-methyl-5-oxo-1,5-dihydro-4H-pyrazol-4-ylidene)carbamate (6h)**



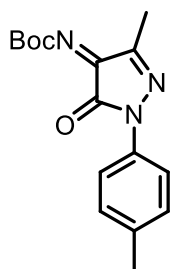
The compound **6h** was obtained according to the general procedure. Purification by flash column chromatography on silica gel (DCM) afforded the pure compound as a orange solid (0.4 g, 1.4 mmol, 57 %). **MP** 48-52 °C. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 3.33 (s, 3H, N-CH₃), 2.94 (m, J = 7.3 Hz, 1H, CH₃CHCHCH₃), 1.61 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.28 (d, J = 6.9 Hz, 6H, CH₃CHCHCH₃) ppm. **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 159.0 (C=O), 155.7 (C=N), 153.2 (C=N), 151.9 (C=O), 84.9 (C(CH₃)₃), 31.7 (CH₃), 27.9 (C(CH₃)₃), 27.1 (CH-(CH₃)₂), 19.7 (CH-(CH₃)₂) ppm. **IR (ATR)**: 3264, 2976, 2919, 1719, 1784, 1719, 1689, 1369, 1247, 1153, 1056, 935, 783 cm⁻¹. **HRMS (ESI-QTOF)** m/z: [M+H]⁺ Calcd. for: C₁₂H₂₂N₃O, 256.1656; Found: 256.1657.

***Tert*-butyl-(3-(*tert*-butyl)-1-methyl-5-oxo-1,5-dihydro-4*H*-pyrazol-4-ylidene)carbamate (**6i**)**



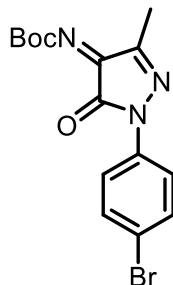
The compound **6i** was obtained according to the general procedure. Purification by flash column chromatography on silica gel (EtOAc/Hexane 1:1) afforded the pure compound as an orange solid (0.26 g, 1.0 mmol, 83 %). **MP** 69-74 °C **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 3.35 (s, 3H, N-CH₃), 1.63 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.36 (s, 9H, C(CH₃)₃) ppm. **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 159.0 (C=O), 157.2 (C=N), 152.6 (C=N), 151.8 (C=O), 84.7 (C(CH₃)₃), 34.6 (C(CH₃)₃), 31.7 (CH₃), 28.0 (C(CH₃)₃), 27.9 (C(CH₃)₃) ppm. **IR (ATR):** 2976, 1743, 1717, 1694, 1402, 1368, 1322, 1248, 1153, 1072, 964, 927, 854, 778, 751 cm⁻¹. **RMS (ESI-QTOF)** m/z:[M+Na]⁺ Calcd. for: C₁₃H₂₁N₃NaO₃ 290.1475; Found: 290.1482.

***Tert*-butyl-(3-methyl-5-oxo-1-(*p*-tolyl)-1,5-dihydro-4*H*-pyrazol-4-ylidene)carbamate (**6k**)³**



The compound **6k** was obtained according to the general procedure. Purification by flash column chromatography on silica gel (EtOAc/Hexane 1:10) afforded the pure compound as a red solid (0.3 g, 0.9 mmol, 48 %). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 7.67 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.18 (d, *J* = 8,29 Hz, 2H, H_{Ar}), 2.34 (s, 3H, CH₃), 2.27 (s, 3H, CH₃), 1.61 (s, 9H, C(CH₃)₃) ppm.

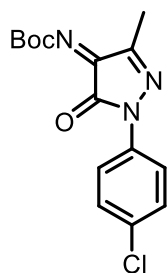
***Tert*-butyl-(1-(4-bromophenyl)-3-methyl-5-oxo-1,5-dihydro-4*H*-pyrazol-4-ylidene)carbamate (**6l**)**



The compound **6l** was obtained according to the general procedure. Purification by flash column chromatography on silica gel (EtOAc/Hexane 1:10) afforded the pure compound as a red solid (0.17 g, 0.5 mmol, 40 %). **MP** 119-123 °C. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 7.79 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.56 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H, H_{Ar}), 2.33 (s, 3H, CH₃), 1.66 (s, 9H, C(CH₃)₃) ppm. **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 158.6 (C=O), 153.5 (C=N), 150.5 (C=N), 149.9 (C=O), 136.1 (C_{Ar}), 132.1 (2C_{Ar}H), 119.6 (2C_{Ar}H), 118.9 (C_{Ar}), 85.5 (C(CH₃)₃), 28.0 (C(CH₃)₃), 12.0 (CH₃) ppm. **IR (ATR):** 2927, 1741, 1720, 1489, 1369,

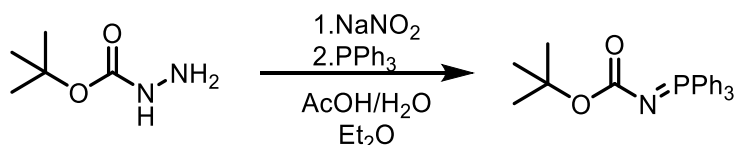
1252, 1152, 822, 749 cm^{-1} . **HRMS (ESI-QTOF)** m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{NaO}_3$ 388.0267; Found 388.0272.

***Tert*-butyl-(1-(4-chlorophenyl)-3-methyl-5-oxo-1,5-dihydro-4*H*-pyrazol-4-ylidene)carbamate (**6m**)³**



The compound **6m** was obtained according to the general procedure. Purification by flash column chromatography on silica gel (EtOAc/Hexane 1:15) afforded the pure compound as a red solid (0.4 g, 1.2 mmol, 40 %). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl_3): δ 7,83 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7,18 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, H_{Ar}), 2,31 (s, 3H, CH_3), 1,64 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ppm.

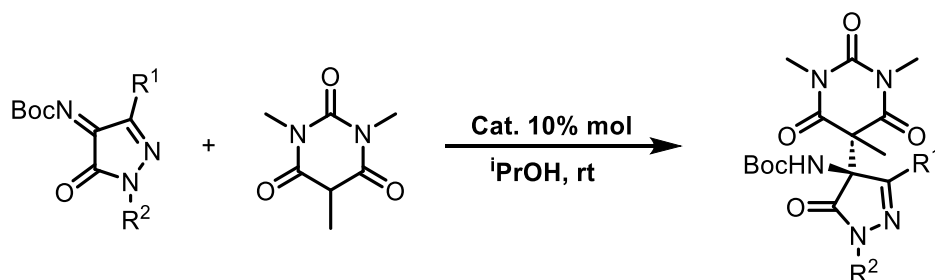
6. Synthesis of *tert*-butyl (triphenylphosphoranylidene)acetate (7**)²³**



To solution of *tert*-butyl hydrazinecarboxylate (5.3 g, 39.9 mmol, 1.0 equiv.) in 16 ml CH_3COOH and 32 ml H_2O . The flask was cooled at 0 °C and NaNO_2 (3.0 g, 43.9 mmol, 1.1 equiv.) was added over 20 minutes. Reaction was stirred for 30 min at 0 °C. Then reaction mixture was extracted with Et_2O (2 x 50 ml). The combined organic layers were washed with H_2O (2 x 60 mL), sat. aq. solution of NaHCO_3 (40 mL) and sat. aq. solution of NaCl (40 mL). The organic layer was dried over anhydrous MgSO_4 and filtered. The ethereal filtered solution was cooled to 0 °C and then Ph_3P (7.34 g, 28 mmol, 0.7 equiv.) was added in small portions and stirred for 1 h at 0 °C and then another 1 h at room temperature. The resulting product was filtered and washed with cold diethyl ether, leading to the pure white solid **7** (8.4 g, 22.3 mmol, 56 %). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 7.78-7.71 (m, 6H, H_{Ar}), 7.58-7.83 (m, 3H, H_{Ar}), 7.49-7.43 (m, 6H, H_{Ar}), 1.38 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ppm.

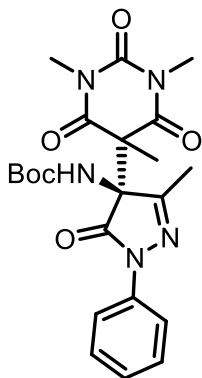
²³ M.Urban, M.Frac, M. Hofmanova, J. Veselý. *Org. Biomol. Chem* **2017**, 15(43),9071-9076

7. General procedure for enantioselective Mannich addition (8a-o)



A mixture of 1,3,5-trimethylbarbituric acid **2** (0.1 mmol, 1 equiv.), *N*-Boc ketimines **6a-o** (0.12 mmol, 1.2 equiv.) and catalyst **C1** (0.01 mmol, 0.1 equiv.) in 1 mL of *i*PrOH was stirred at room temperature in a Wheaton vial until consumption of the starting material (monitored by TLC). After solvent removal under reduced pressure, the crude the reaction was purified by flash column chromatography (Hexane/Ethyl Acetate mixtures) to afford the corresponding product. The enantiomeric ratio was determined by chiral-phase HPLC analysis using mixtures of Hexane/Isopropanol as eluent.

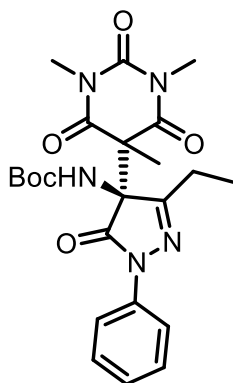
Tert-butyl-(3-methyl-5-oxo-1-phenyl-4-(1,3,5-trimethyl-2,4,6-trioxohexahydropyrimidin-5-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamate (**8a**)



Product **8a** was obtained according to the general procedure, using *N*-Boc ketimine **6a** (34 mg, 0.12 mmol), barbituric acid **2** (17 mg, 0.1 mmol) and catalyst **C1** (7 mg, 0.01 mmol). The crude mixture was purified by flash chromatography (EtOAc/Hexane 1:4) leading to compound **8a** as a yellow oil (47 mg, 0.87 mmol, 87 %). $[\alpha]_D^{20} = -30.52$ ($c = 0.9$ CHCl₃). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.36 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.17 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.69 (br, 1H, NH), 3.37 (s, 3H, N-CH₃), 3.00 (s, 3H, N-CH₃), 2.26 (s, 3H, CH₃), 1.79 (s, 3H, C(CH₃)), 1.25-1.45 (m, 9H, C(CH₃)₃) ppm. **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 169.8 (C=O), 168.9 (C=O), 166.5 (C=O), 157.9 (C=O), 153.8 (C=N), 149.9 (C=O), 137.2 (C_{Ar}H), 128.9 (2C_{Ar}H), 125.5 (2C_{Ar}H), 118.6 (C_{Ar}H), 77.2 (C(CH₃)₃), 69.3 (C(CH₃)), 53.8 (C-NH), 29.1(N-CH₃), 29.2 (N-CH₃), 28.0 (C(CH₃)₃), 18.1 (CH₃), 15.8 (CH₃) ppm. **IR (ATR)**: 3364, 2980, 2930, 1715, 1668, 1595, 1488, 1444, 1419, 1369, 1287, 1258, 1158, 1073, 1051, 959, 755 cm⁻¹. **HRMS (ESI-QTOF)** m/z : [M+Na]⁺ Calcd. for: C₂₂H₂₇N₅NaO₆ 480.1854; Found 480.1859. **HPLC**: Chiralcel OD column, Hexane/2-propanol= 90/10, 1 mL/min, λ =254 nm. major enantiomer: t_R = 8.87 min, minor enantiomer: t_R = 15.84 min, (er 93:7). Reaction carried out at -40 °C: er 95:5.

Tert-butyl

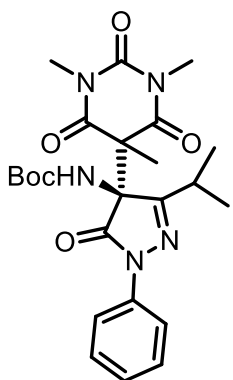
(3-ethyl-5-oxo-1-phenyl-4-(1,3,5-trimethyl-2,4,6-trioxohexahydropyrimidin-5-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)carbamate (8b)



Product **8b** was obtained according to the general procedure, using *N*-Boc ketimine **6b** (36 mg, 0.12 mmol), barbituric acid **2** (17 mg, 0.1 mmol) and catalyst **C1** (7 mg, 0.01 mmol). The crude mixture was purified by flash chromatography (EtOAc/Hexane 1:4) leading to compound **8b** as a yellow oil (40 mg, 0.082 mmol, 82 %). $[\alpha]_D^{20} = -25.5$ ($c = 0.8$ CHCl₃). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.38 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.19 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.69 (br s, 1H, NH), 3.38 (s, 3H, N-CH₃), 3.02 (s, 3H, N-CH₃), 2.63 (m, 1H, CH₂CH₃), 2.49 (m, 1H, CH₂CH₃), 1.80 (s, 3H, C(CH₃)), 1.27-1.47 (s, 12H, C(CH₃)₃, CH₂CH₃) **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 170.0 (C=O), 168.8 (C=O), 166.6 (C=O), 161.7 (C=N), 153.7 (C=O), 150.0 (C=O), 137.4 (C_{Ar}-N), 128.9 (2C_{Ar}H), 125.4 (C_{Ar}), 118.6 (2C_{Ar}H), 81.9 (C(CH₃)₃), 69.4 (C-NH), 53.8 (C(CH₃)), 29.2 (N-CH₃), 29.1 (N-CH₃), 28.0 (C(CH₃)₃), 23.1 (CH₂CH₃), 18.2 (CH₃), 9.9 (CH₂CH₃) ppm. **IR (ATR)**: 3364, 2979, 1715, 1670, 1596, 1417, 1368, 1290, 1155, 1048, 750 cm⁻¹. **HRMS (ESI-QTOF)** m/z : [M+Na]⁺ Calcd. for C₂₃H₂₉N₅NaO₆ 494.2010; Found 494.2027. **HPLC**: Lux-i-Cellulose-5, Hexane/2-propanol= 95/5, 1 mL/min, λ =254 nm. major enantiomer: t_R = 19.40 min, minor enantiomer: t_R = 15.84 min, (er 89:11).

Tert-butyl

(3-isopropyl-5-oxo-1-phenyl-4-(1,3,5-trimethyl-2,4,6-trioxohexahydropyrimidin-5-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)carbamate (8c)

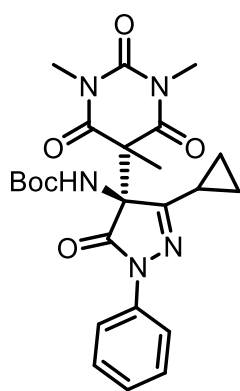


Product **8c** was obtained according to the general procedure, using *N*-Boc ketimines derived the pyrazolone **6c** (37 mg, 0.12 mmol), barbituric acid **2** (17 mg, 0.1 mmol) and catalyst **C1** (7 mg, 0.01 mmol). The crude mixture was purified by flash chromatography (EtOAc/Hexane 1:4) leading to compound **8c** as a yellow oil (40 mg, 0.082 mmol, 82%). $[\alpha]_D^{20} = -32.22$ ($c = 0.66$ CHCl₃). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 7.79 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.38 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.18 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.83 (br s, 1H, NH), 3.37 (s, 3H, N-CH₃), 3.05 (s, 3H, N-CH₃), 2.77 (m, 1H, CH₃CHCH₃), 1.85 (s, 3H, C(CH₃)), 1.47-1.42 (m, 9H, C(CH₃)₃, CH₃CHCH₃), 1.33 – 1.15 (m, 6H, C(CH₃)₃, CH₃CHCH₃) ppm. **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 169.8 (C=O), 168.7 (C=O), 167.0 (C=O), 163.5 (C=O), 153.9

($\underline{\text{C}}=\text{N}$), 149.9 ($\underline{\text{C}}=\text{O}$), 137.6 ($\underline{\text{C}}_{\text{Ar}}$), 128.8 ($2\underline{\text{C}}_{\text{ArH}}$), 125.3 ($\underline{\text{C}}_{\text{ArH}}$), 118.8 ($2\underline{\text{C}}_{\text{ArH}}$), 81.4 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 69.2 ($\underline{\text{C}}-\text{NH}$), 53.9 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)$), 29.8 ($\text{CH}_3\underline{\text{C}}\text{HCH}_3$), 29.2 ($\text{N}-\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 29.1 ($\text{N}-\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 28.1 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 22.6 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CHCH}_3$), 20.2 ($\text{CH}_3\text{CH}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 18.3 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$) ppm. **IR** (ATR): 3364, 2977, 1718, 1670, 1595, 1455, 1367, 1293, 1258, 1159, 1078, 865, 750 cm^{-1} . **HRMS (ESI-QTOF)** m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{NaO}_6$ 508.2167; Found 508.2176. **HPLC**: Lux-i-Amylose-1 column, Hexane/2-propanol= 90/10, 1 mL/min, $\lambda=254$ nm. major enantiomer: $t_R=6.05$ min, minor enantiomer: $t_R=6.76$ min, (er 95:5).

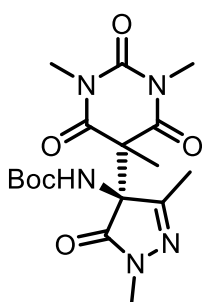
Tert-butyl

(3-cyclopropyl-5-oxo-1-phenyl-4-(1,3,5-trimethyl-2,4,6-trioxohexahydropyrimidin-5-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamate (**8d**)



Product **8d** was obtained according to the general procedure, using *N*-Boc ketimides derived from the pyrazolone **6d** (36 mg, 0.12 mmol), barbituric acid **2** (17 mg, 0.1 mmol) and catalyst **C1** (7 mg, 0.01 mmol). The crude mixture was purified by flash chromatography (EtOAc/Hexane 1:4) leading to compound **8d**, yellow oil (45 mg, 0.093 mmol, 93%). $[\alpha]_D^{20}=31.42$ ($c=0.68$ CHCl_3). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl_3): δ 7.74 (d, $J=7.7$ Hz, 2H, $\underline{\text{H}}_{\text{Ar}}$), 7.36 (t, $J=7.9$ Hz, 2H, $\underline{\text{H}}_{\text{Ar}}$), 7.17 (t, $J=7.4$ Hz, 1H, $\underline{\text{H}}_{\text{Ar}}$), 6.81 (br s, 1H, $\underline{\text{NH}}$), 3.36 (s, 3H, $\text{N}-\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 3.06 (s, 3H, $\text{N}-\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 1.92 (s, 3H, $\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 1.63-1.59 (m, 1H, $\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{HCH}_2$), 1.52 – 1.20 (m, 11H ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$, $\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{HCH}_2$), 1.17 – 1.00 (m, 2H, $\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{HCH}_2$) ppm. **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl_3) δ 169.5 ($\underline{\text{C}}=\text{O}$), 168.3 ($\underline{\text{C}}=\text{O}$), 167.0 ($\underline{\text{C}}=\text{O}$), 161.9 ($\underline{\text{C}}=\text{N}$), 153.7 ($\underline{\text{C}}=\text{O}$), 150.1 ($\underline{\text{C}}=\text{O}$), 137.5 ($\underline{\text{C}}_{\text{Ar}}-\text{N}$), 128.8 ($2\underline{\text{C}}_{\text{ArH}}$), 125.2 ($\underline{\text{C}}_{\text{ArH}}$), 118.6 ($2\underline{\text{C}}_{\text{ArH}}$), 81.5 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 68.9 ($\underline{\text{C}}-\text{NH}$), 53.8 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)$), 29.2 ($\text{N}-\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 28.0 ($\text{N}-\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 17.8 ($\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3$), 10.1 ($\text{CH}_2\underline{\text{C}}\text{HCH}_2$), 9.8 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}\underline{\text{C}}\text{H}_2$) ppm. **IR** (ATR): 3367, 2979, 1716, 1669, 1599, 1492, 1455, 1421, 1355, 1293, 1156, 1082, 1033, 973, 895, 864, 751, 737 cm^{-1} . **HRMS (ESI-QTOF)** m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd. for $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_6$ 484.2191; Found 484.2188. **HPLC**: Chiralcel OD column, Hexane/2-propanol= 90/10, 1 mL/min, $\lambda=254$ nm. major enantiomer: $t_R=9.74$ min, minor enantiomer: $t_R=11.32$ min, (er 86:14). Reaction carried out at -40 °C: er 89:11.

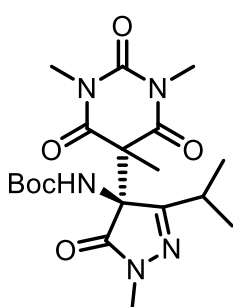
***Tert*-butyl (1,3-dimethyl-5-oxo-4-(1,3,5-trimethyl-2,4,6-trioxohexahydropyrimidin-5-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamate (8g)**



Product **8g** was obtained according to the genera procedure, using *N*-Boc ketimides derivated the pyrazolone **6g** (27 mg, 0.12 mmol), barbituric acid **2** (17 mg, 0.1 mmol) and catalyst **C1** (7 mg, 0,01 mmol). The crude mixture was purified by flash chromatography (EtOAc/Hexane 1:4) leading to compound **8g**, yellow solid (36 mg, 0.091 mmol, 91 %). **MP** 135-141 °C. $[\alpha]^{20}_D = -36.91$ ($c = 0.68$ CHCl₃).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 6.65 (br s, 1H, NH), 3.34 (s, 3H, N-CH₃), 3.24 (s, 3H, N-CH₃), 3.19 (s, 3H, N-CH₃), 2.13 (s, 3H, CH₃), 1.75 (s, 3H, C(CH₃)), 1.39 (s, 9H, C(CH₃)₃) ppm. **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 171.5 (2C=O), 168.8 (C=O), 166.7 (C=N), 157.0 (C=O), 149.9 (C=O), 81.7 (C(CH₃)₃), 67.4 (C-NH), 53.2 (C(CH₃)), 31.2 (CH₃), 29.0 (2N-CH₃), 28.1 (C(CH₃)₃), 18.1 (C(CH₃)), 15.6 (CH₃) ppm. **IR** (ATR): 3343, 2986, 1709, 1676, 1489, 1421, 1383, 1290, 1256, 1163, 1072, 1049 cm⁻¹. **HRMS (ESI-QTOF)** m/z : [M+Na]⁺ Calcd. for C₁₇H₂₅N₅NaO₆ 418.1697; Found 418.1704. **HPLC**: Lux-i-Amylose-1 column, Hexane/ 2-propanol= 90/10, 1 mL/min, λ =254 nm. major enantiomer: t_R = 11.4 min, minor enantiomer: t_R = 9.9 min, (er 95:5).

***Tert*-butyl (3-isopropyl-1-methyl-5-oxo-4-(1,3,5-trimethyl-2,4,6-trioxohexahydropyrimidin-5-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamate (8h)**

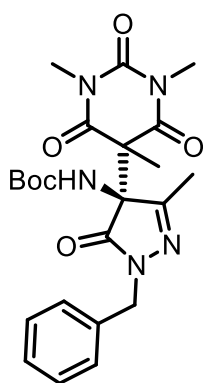


Product **8h** was obtained according to the genera procedure, using *N*-Boc ketimines derivated the pyrazolone **6h** (30 mg, 0.12 mmol), barbituric acid **2** (17 mg, 0.1 mmol) and catalyst **C1** (7 mg, 0,01 mmol). The crude mixture was purified by flash chromatography (EtOAc/Hexane 1:4) leading to compound **8h**, yellow solid (33 mg, 0.078 mmol, 78 %). **MP** 170-174 °C. $[\alpha]^{20}_D = -6.61$ ($c = 0.6$ CHCl₃).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 6.75 (br s, 1H, NH), 3.32 (s, 3H, N-CH₃), 3.25 (s, 3H, N-CH₃), 3.21 (s, 3H, N-CH₃), 2.61 (m, 1H, CH₃CHCH₃), 1.78 (s, 3H, C(CH₃)), 1.40 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.32 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, CH₃CHCH₃), 1.17 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, CH₃CHCH₃) ppm. **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 171.5 (C=O), 168.5 (C=O), 167.4 (C=O), 162.7 (C=N), 153.8 (C=O), 150.0 (C=O), 81.2 (C(CH₃)₃), 67.2 (CCH₃), 53.4 (C-NH), 31.8 (N-CH₃), 29.5 (CH₃CHCH₃), 29.1 (N-CH₃), 29.0 (N-CH₃), 28.2 (C(CH₃)₃), 22.5 (CH₃CHCH₃), 20.2 (CH₃CHCH₃), 18.2 (C(CH₃)) ppm. **IR** (ATR): 3343, 2986, 1709,

1676, 1489, 1421, 1383, 1290, 1256, 1163, 1072, 1049 cm^{-1} . **HRMS (ESI-QTOF)** m/z : $[M+H]^+$ Calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_6$ 424.2201; Found 424.2191. **HPLC**: Chiralcel OD column, Hexane/2-propanol= 90/10, 1 mL/min, λ =254 nm. major enantiomer: t_R = 10.06 min, minor enantiomer: t_R = 17.52 min, (er 98:2). Reaction carried out at -40°C : er 99:1.

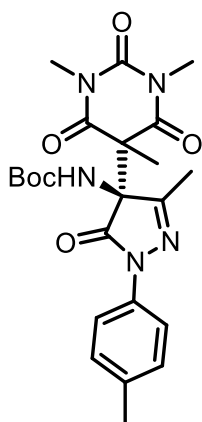
***Tert*-butyl (1-benzyl-3-methyl-5-oxo-4-(1,3,5-trimethyl-2,4,6-trioxohexahydropyrimidin-5-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamate (**8j**)**



Product **8j** was obtained according to the general procedure, using *N*-Boc ketimines derived from the pyrazolone **6j** (36 mg, 0.12 mmol), barbituric acid **2** (17 mg, 0.1 mmol) and catalyst **C1** (7 mg, 0.01 mmol). The crude mixture was purified by flash chromatography (EtOAc/Hexane 1:4) leading to compound **8j**, yellow oil (46 mg, 0.097 mmol, 98 %). $[\alpha]^{20}_D = 9.375$ ($c = 0.8$ CHCl_3). **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3): 7.31 (m, 5H, H_{Ar}), 6.69 (br s, 1H, NH), 4.79 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 4.57 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 3.32 (s, 3H, N-CH_3),

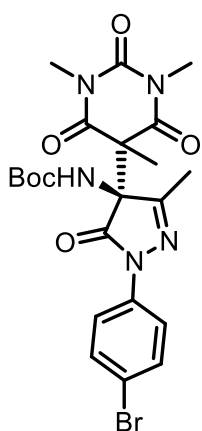
2.70 (s, 3H, N-CH_3), 2.17 (s, 3H, CH_3), 1.73 (s, 3H, $\text{C}(\text{CH}_3)$), 1.40 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ppm. **^{13}C NMR** (126 MHz, CDCl_3) δ 171.4 (C=O), 169.2 (C=O), 166.3 (C=O), 157.4 (C=N), 153.8 (C=O), 149.7 (C=O), 135.9 (C_{Ar}), 128.7 (2C_{ArH}), 127.8 (2C_{ArH}), 81.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 67.4 (C-CH_3), 52.8 (C-NH), 48.9 (CH_2), 29.1 (N-CH_3), 28.5 (N-CH_3), 28.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18.5 (C-CH_3), 15.9 (CH_3) ppm. **IR** (ATR): 3401, 2937, 2358, 1694, 1605, 1507, 1464, 1374, 1290, 1265, 1162, 1075, 970, 865, 752 cm^{-1} . **HRMS (ESI-QTOF)** m/z : $[M+H]^+$ Calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_6$ 472.2191; Found 472.2195. **HPLC**: Chiralcel OD column, Hexane/2-propanol= 90/10, 1 mL/min, λ =254 nm. major enantiomer: t_R = 11.17 min, minor enantiomer: t_R = 18.08 min, (er 94:6).

Tert-butyl (3-methyl-5-oxo-1-(p-tolyl)-4-(1,3,5-trimethyl-2,4,6-trioxohexahydropyrimidin-5-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)carbamate (8k)



Product **8k** was obtained according to the genera procedure, using *N*-boc ketimines derivated the pyrazolone **6k** (36 mg, 0.12 mmol), barbituric acid **2** (17 mg, 0.1 mmol) and catalyst **C1** (7 mg, 0,01 mmol). The crude mixture was purified by flash chromatography (EtOAc/Hexane 1:4) leading to compound **8k** as a yellow oil (43 mg, 0.093 mmol, 93%). $[\alpha]^{20}_D = -42.86$ ($c = 0.7$ CHCl₃). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): 7.60 (d, $J=10,28$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.15 (d, $J=10,28$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.67 (br s, 1H, NH), 3.37 (s, 3H, N-CH₃), 3.01 (s, 3H, N-CH₃), 2.33 (s, 3H, N-CH₃), 2.25 (s, 3H, CH₃), 1.79 (s, 3H, C(CH₃)), 1.36 (br s, 9H, C(CH₃)₃) ppm. **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 169.6 (C=O), 168.9 (C=O), 166.50 (C=O), 157.8 (C=N), 153.7 (C=O), 150.0 (C=O), 135.2 (C_{Ar}-N), 134.8 (C_{Ar}-CH₃), 129.4 (2C_{Ar}H), 118.6 (2C_{Ar}H), 81.9 (C(CH₃)₃), 69.3 (C-NH), 53.8 (C-CH₃), 29.2 (N-CH₃), 29.1s (N-CH₃), 28.0 (C(CH₃)₃), 20.9 (C_{Ar}-CH₃), 18.1 (C(CH₃)), 15.9 (CH₃) ppm. **IR (ATR)**: 3362, 2927, 1712, 1670, 1511, 1442, 1421, 1365, 1292, 1253, 1157, **HRMS (ESI-QTOF)** m/z : [M+Na]⁺ Calcd. for C₂₃H₂₉N₅NaO₆ 494.2010; Found 494.2019. **HPLC**: Chiralcel OD column, Hexane/2-propanol= 90/10, 1 mL/min, $\lambda=254$ nm. major enantiomer: $t_R=8.87$ min, minor enantiomer: $t_R=18.83$ min, (er 94:6).

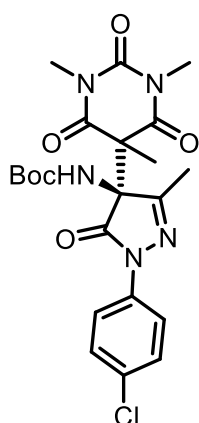
Tert-butyl (1-(4-bromophenyl)-3-methyl-5-oxo-4-(1,3,5-trimethyl-2,4,6-trioxohexahydropyrimidin-5-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)carbamate (8l)



Product **8l** was obtained according to the genera procedure, using *N*-boc ketimines derivated the pyrazolone **6l** (43 mg, 0.12 mmol), barbituric acid **2** (17 mg, 0.1 mmol) and catalyst **C1** (7 mg, 0,01 mmol). The crude mixture was purified by flash chromatography (EtOAc/Hexane 1:4) leading to compound **8l** as a yellow oil (47 mg, 0.087 mmol, 87%). **MP** 82-87 °C. $[\alpha]^{20}_D = -17.83$ ($c = 0.8$ CHCl₃). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.67 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.47 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.70 (br s, 1H, NH), 3.35 (s, 3H, N-CH₃), 3.00 (s, 3H, N-CH₃), 2.23 (s, 3H, CH₃), 1.78 (s, 3H, C(CH₃)), 1.35 (br s, 9H, C(CH₃)₃) ppm. **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 169.8 (C=O), 168.6 (C=O), 166.5 (C=O), 158.2 (C=N), 153.6 (C=O), 149.9 (C=O), 136.3 (C_{Ar}), 131.9 (2C_{Ar}H), 119.9 (2C_{Ar}H),

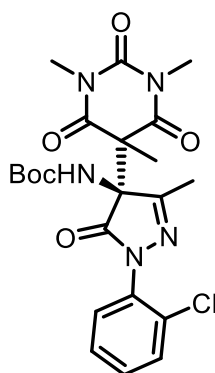
118.4 (C_{Ar}), 82.0 ($C(CH_3)_3$), 69.2 ($C-NH$), 53.7 ($C(CH_3)$), 29.2 ($N-CH_3$), 29.1 ($N-CH_3$), 28.0 ($C(CH_3)_3$), 18.1 ($C(CH_3)$), 15.7 (CH_3) ppm. **IR (ATR):** 3361, 2925, 2358, 1723, 1671, 1487, 1364, 1290, 1256, 1156, 1074, 828, 751 cm^{-1} . **HRMS (ESI-QTOF)** m/z $[M+Na]^+$ Calcd. for $C_{22}H_{26}BrN_5NaO_6$ 558.0959; Found 558.0967. **HPLC:** Chiralcel OD column, Hexane/ 2-propanol= 90/10, 1 mL/min, $\lambda=254$ nm. major enantiomer: $t_R=11.82$ min, minor enantiomer: $t_R=41.05$ min, (er 86:14).

Tert-butyl (1-(4-chlorophenyl)-3-methyl-5-oxo-4-(1,3,5-trimethyl-2,4,6-trioxohexahydropyrimidin-5-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)carbamate (8m)



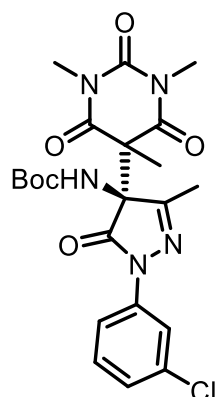
Product **8m** was obtained according to the general procedure, using *N*-Boc ketimines derived from the pyrazolone **6m** (38 mg, 0.12 mmol), barbituric acid **2** (17 mg, 0.1 mmol) and catalyst **C1** (7 mg, 0.01 mmol). The crude mixture was purified by flash chromatography (EtOAc/Hexane 1:4) leading to compound **8m** as a yellow oil (44 mg, 0.089 mmol, 89%). $[\alpha]_D^{20} = -48.93$ ($c = 0.66$ $CHCl_3$). **1H NMR** (500 MHz, $CDCl_3$): δ 7.71 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.31 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.71 (br s, 1H, NH), 3.35 (s, 3H, $N-CH_3$), 2.99 (s, 3H, $N-CH_3$), 2.22 (s, 3H, CH_3), 1.77 (s, 3H, $C(CH_3)_3$), 1.34 (br s, 9H, $C(CH_3)_3$) ppm. **^{13}C NMR** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 169.8 ($C=O$), 168.6 ($C=O$), 166.5 ($C=O$), 158.2 ($C=N$), 153.8 ($C=O$), 149.9 ($C=O$), 135.8 (C_{Ar}), 130.6 ($C_{Ar}H$), 129.0 ($2C_{Ar}H$), 119.6 ($C_{Ar}H$), 82.04 ($C(CH_3)_3$), 69.2 ($C-NH$), 53.7 ($C-CH_3$), 29.2 ($N-CH_3$), 29.1 ($N-CH_3$), 28.0 ($C(CH_3)_3$), 18.1 (CH_3), 15.8 (CH_3) ppm. **IR (ATR):** 3365, 2980, 1718, 1672, 1491, 1421, 1366, 1291, 1254, 1156, 1094, 1053, 958, 829, 734, 706 cm^{-1} . **HRMS (ESI-QTOF)** m/z $[M+Na]^+$ Calcd. for $C_{22}H_{26}ClN_5NaO_6$ 514.1464; Found 514.1465. **HPLC:** Lux-i-Amylose-1 column, Hexane/2-propanol= 95/5, 1 mL/min, $\lambda=254$ nm. major enantiomer: $t_R=13.24$ min, minor enantiomer: $t_R=11.43$ min, (er 90:10). Reaction carried out at -40 $^{\circ}C$: er 92:8.

Tert-butyl (1-(2-chlorophenyl)-3-methyl-5-oxo-4-(1,3,5-trimethyl-2,4,6-trioxohexahydropyrimidin-5-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)carbamate (8n)



Product **8n** was obtained according to the general procedure, using *N*-Boc ketimines derived from the pyrazolone **6n** (38 mg, 0.12 mmol), barbituric acid **2** (17 mg, 0.1 mmol) and catalyst **C1** (7 mg, 0.01 mmol). The crude mixture was purified by flash chromatography (EtOAc/Hexane 1:4) leading to compound **8n** as a yellow solid (38 mg, 0.077 mmol, 77 %). $[\alpha]^{20}_D = 20.81$ ($c = 0.7$ CHCl₃). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 7.43 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.33 – 7.23 (m, 2H, H_{Ar}), 6.89 (br s, NH), 3.35 (s, 3H, N-CH₃), 3.30 (s, 3H, N-CH₃), 2.30 (s, 3H, CH₃), 1.83 (s, 3H, C(CH₃)₃), 1.42 (s, 9H, C(CH₃)₃) ppm. **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 169.3 (C=O), 166.4 (C=O), 158.2 (C=N), 154.2 (C=O), 149.8 (C=O), 134.8 (C=O), 130.2 (C_{Ar}H), 129.4 (C_{Ar}H), 127.6 (C_{Ar}H), 127.5 (C_{Ar}H), 81.7 (C(CH₃)₃), 67.5 (C-NH), 52.8 (C-CH₃), 29.5 (N-CH₃), 29.1 (N-CH₃), 28.1 (C(CH₃)₃), 19.4 (C-CH₃), 16.1 (C-CH₃) ppm. **IR** (ATR): 2927, 2357, 1761, 1744, 1685, 1614, 1484, 1414, 1371, 1296, 1212, 1155, 1074, 984, 965, 882, 767 cm⁻¹. **HRMS (ESI-QTOF)** m/z : $[M+H]^+$ Calcd. for C₂₂H₂₇ClN₅O₆ 492.1644; Found 492.1650. **HPLC**: Lux-i-Amylose-1 column, Hexane/2-propanol = 90/10, 1 mL/min, λ = 254 nm. major enantiomer: t_R = 9.45 min, minor enantiomer: t_R = 7.16 min, (er 89:11). Reaction carried out at -40 °C: er 90:10.

Tert-butyl (1-(3-chlorophenyl)-3-methyl-5-oxo-4-(1,3,5-trimethyl-2,4,6-trioxohexahydropyrimidin-5-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)carbamate (8o)



Product **8o** was obtained according to the general procedure, using *N*-Boc ketimines derived from the pyrazolone **6o** (38 mg, 0.12 mmol), barbituric acid **2** (17 mg, 0.1 mmol) and catalyst **C1** (7 mg, 0.01 mmol). The crude reaction mixture was purified by flash chromatography (EtOAc/Hexane 1:4) leading to compound **8o** as a yellow oil (37 mg, 0.075 mmol, 75 %). $[\alpha]^{20}_D = -39.50$ ($c = 0.74$ CHCl₃). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 7.80 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.31 – 7.27 (m, 1H, H_{Ar}), 7.15 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.73 (br s, 1H, NH), 3.37 (s, 3H, N-CH₃), 3.04 (s, 3H, N-CH₃), 2.24 (s, 3H, CH₃), 1.80 (s, 3H, C(CH₃)₃), 1.37 (br s, 9H, C(CH₃)₃) ppm. **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 169.9 (C=O), 168.6 (C=O), 166.6 (C=O), 158.1 (C=N), 153.7 (C=O), 149.8 (C=O),

138.2 ($\underline{\text{C}}_{\text{Ar}}$), 134.8 ($\underline{\text{C}}_{\text{Ar}}$), 130.0 ($\underline{\text{C}}_{\text{ArH}}$), 125.4 ($\underline{\text{C}}_{\text{ArH}}$), 118.7 ($\underline{\text{C}}_{\text{ArH}}$), 116.3 ($\underline{\text{C}}_{\text{ArH}}$), 82.1 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 69.1 ($\underline{\text{C}}\text{-NH}$), 53.7 ($\underline{\text{C}}\text{-CH}_3$), 29.2 ($\text{N-}\underline{\text{CH}}_3$), 29.2 ($\text{N-}\underline{\text{CH}}_3$), 28.0 ($\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)_3$), 18.2 ($\text{C-}\underline{\text{CH}}_3$), 15.7 ($\underline{\text{CH}}_3$) ppm. **IR** (ATR): 3365, 2926, 1718, 1672, 1605, 1480, 1412, 1365, 1299, 1238, 1156, 1074, 1010, 834, 735 cm^{-1} . **HRMS (ESI-QTOF)** m/z: $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{ClN}_5\text{O}_6$ 492.1644; Found 492.1643. **HPLC**: Chiralcel OD column, Hexane/2-propanol= 90/10, 1 mL/min, $\lambda=254$ nm. major enantiomer: $t_R=9.32$ min, minor enantiomer: $t_R=27.33$ min, (er 93:7). Reaction carried out at -40 °C: er 94:6.

BIBLIOGRAFÍA

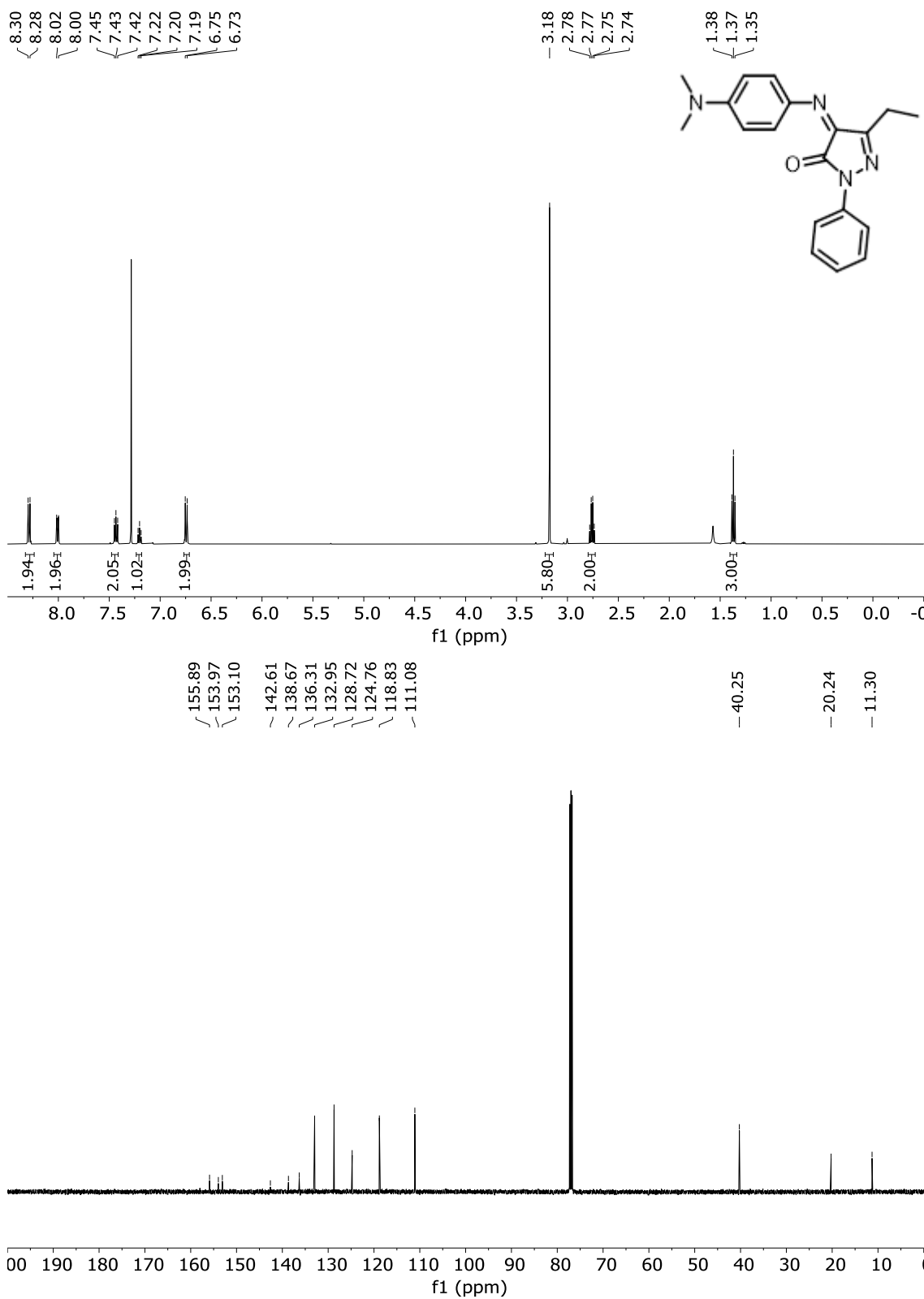
1. (a) X. Bao, S. Wei, X. Qian, J. Qu, B. Wang, L. Zou, G. Ge *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3394. (b) M. Bae, J. Oh, E. S. Bae, J. Oh, J. Hur, Y. -G. Suh, S. K. Lee, J. Shin, D. -C. Oh *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1999.
2. *Algunos ejemplos*: (a) P. Chauhan, S. Mahajan, U. Kaya, A. Peuronen, K. Rissanen, D. Enders *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 7050. (b) Y. Zhou, Y. You, Z. -H. Wang, X. -M. Zhang, X. -Y. Xu, W. -C. Yuan *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019*, 3112. (c) Q. -D. Zhang, B. -L. Zhao, B. -Y. Li, D. -M. Du *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 7182. (d) C. Li, W. -F. Zuo, J. Zhou, W. -J. Zhou, M. Wang, X. Li, G. Zhan, W. Huang *Org. Chem. Front.* **2022**, *9*, 1808. (e) M. Gil-Ordóñez, C. Aubry, C. Niño, A. Maestro, J. M. Andrés. *Molecules* **2022**, *27*, 6983.
3. P. Chauhan, S. Mahajan, U. Kaya, A. Peuronen, K. Rissanen, D. Enders *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 7050–7058.
4. Y. Zhou, Y. You, Z. -H. Wang, X. -M. Zhang, X. -Y. Xu, W. -C. Yuan *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019*, 3112–3116.
5. Q. -D. Zhang, B. -L. Zhao, B. -Y. Li, D. -M. Du *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 7182–7191.
6. J. Dai, Z. Wang, Y. Deng, L. Zhu, F. Peng, Y. Lan, Z. Shao *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 5182.
7. C. Li, W. -F. Zuo, J. Zhou, W. -J. Zhou, M. Wang, X. Li, G. Zhan, W. Huang *Org. Chem. Front.* **2022**, *9*, 1808–1813.
8. W. Gu, J. Li, K. Li, Q. Sun, T. Li, Z. Zha, Z. Wang *J. Org. Chem.* **2023**, *88*(12), 7736–7747.
9. (a) *Revisiones*: N. Shafiq, U. Arshad, G. Zarren, S. Parveen, I. Javed, A. Ashraf. *Curr. Org. Chem.* **2020**, *24*, 129. *Algunos ejemplos seleccionados*: (b) J. Figueiredo, J. L. Serrano, E. Cavalheiro, L. Keurulainen, J. Yli-Kauhaluoma, V. M. Moreira, S. Ferreira, F. C. Domingues, S. Silvestre, P. Almeida. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *143*, 829. (c) N. R. Penthala, A. Ketkar, K. R. Sekhar, M. L. Freeman, R. L. Eoff, R. Balusu, P. A. Crooks, *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 7226. (d) B. D. Dhorajiya, A.S. Ibrahim, F.A. Badria, B.Z. Dholakiya. *Med. Chem. Res.* **2014**, *23*, 839.
10. *Revisiones*: C. Segovia, A. Lebrêne, V. Levacher, S. Oudeyer, J.-F. Brière. *Catalysts* **2019**, *9*, 131.
11. (a) H. Liu, Y. Liu, C. Yuan, G.-P. Wang, S.-F. Zhu, Y. Wu, B. Wang, Z. Sun, Y. Xiao, Q.-L. Zhou, H. Guo. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1302. (b) Y. Liu, W. Yang, Y. Wu, B. Mao, X. Gao, H. Liu, Z. Sun, Y. Xiao, H. Guo. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 2867. (c) Z. Gao, C. Wang, L. Zhou, C. Yuan, Y. Xiao, H. Guo. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4302. (d) H.-W. Zhao, T. Tian, H.-L. Pang, B. Li, X.-Q. Chen, Z. Yang, W. Meng, X.-Q. Song, Y.-D. Zhao, Y.-Y. Liu. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 2619. (e) T.-L. An, D.-M. Du. *ChemistrySelect* **2019**, *4*, 11302. (f) J.-S. Zhai, D.-M. Du. *Beilstein J. Org. Chem.* **2022**, *18*, 25. (g) S. Frankowski, T. Gajda, Ł. Albrecht. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 1822.

12. M. Rombola, C. S. Sumaria, T. D. Montgomery, V. H. Rawal. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 5297.
13. Y. Liu, Y. Zhang, H.-X. Duan, D.-Y. Wanyan, Y.-Q. Wang. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 8669.
14. (a) J. Zhang, G. Yin, Y. Du, Z. Yang, Y. Li, L. Chen. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 13594. (b) Y. Zhu, Z. Wang, J. Zhang, J. Yu, L. Yan, Y. Li, L. Chen, X. Yan. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 347. (c) U. Kaya, P. Chauhan, K. Deckers, R. Puttreddy, K. Rissanen, G. Raabe, D. Enders. *Synthesis* **2016**, *48*, 3207.
15. S. Andrés Felipe. Trabajo de Fin de Grado. Universidad de Valladolid. 2023.
16. M. Temprado, M. V. Roux, F. Ros, R. Notario, M. Segura, J. S. Chickos. *J. Chem. Eng. Data*, **2011**, *56* (2), 263-268.
17. G. Heinisch, C. Hollub, W. Holzer. *J. Heterocycl. Chem.*, **1991**, *28*(4), 1047-1050
18. (a) D. Andrzej, K. Wojtasik, P. Szlachcic, M. Gryl, K. Stadnicka, *Tetrahedron*. **2017**, *73*.34: 5072-5081. (b) Gröbner, P. *Monatsh. Chem.*, **1973**, *104*, 1678-1680.
19. P. Calí, M. Begtrup. *Synthesis* **2002**, *1*, 63-64.
20. R. Sanchez-Molpeceres, L. Martín, N. Esteban, J. A. Miguel, A. Maestro, J. M. Andrés, *J. Org. Chem.*, **2024**, *89*(1), 330-344.
21. Previously prepared by Elsa Valdivieso in TFG, Universidad de Valladolid, 2024.
22. Gao, S., Sun, X., Peng, S., Zha, Z., Sun, Q., & Wang, Z. *OBC*, **2024**, *22*(17), 3391-3395.
23. M. Urban, M. Frac, M. Hofmanova, J. Veselý. *Org. Biomol. Chem* **2017**, *15*(43), 9071-9076.

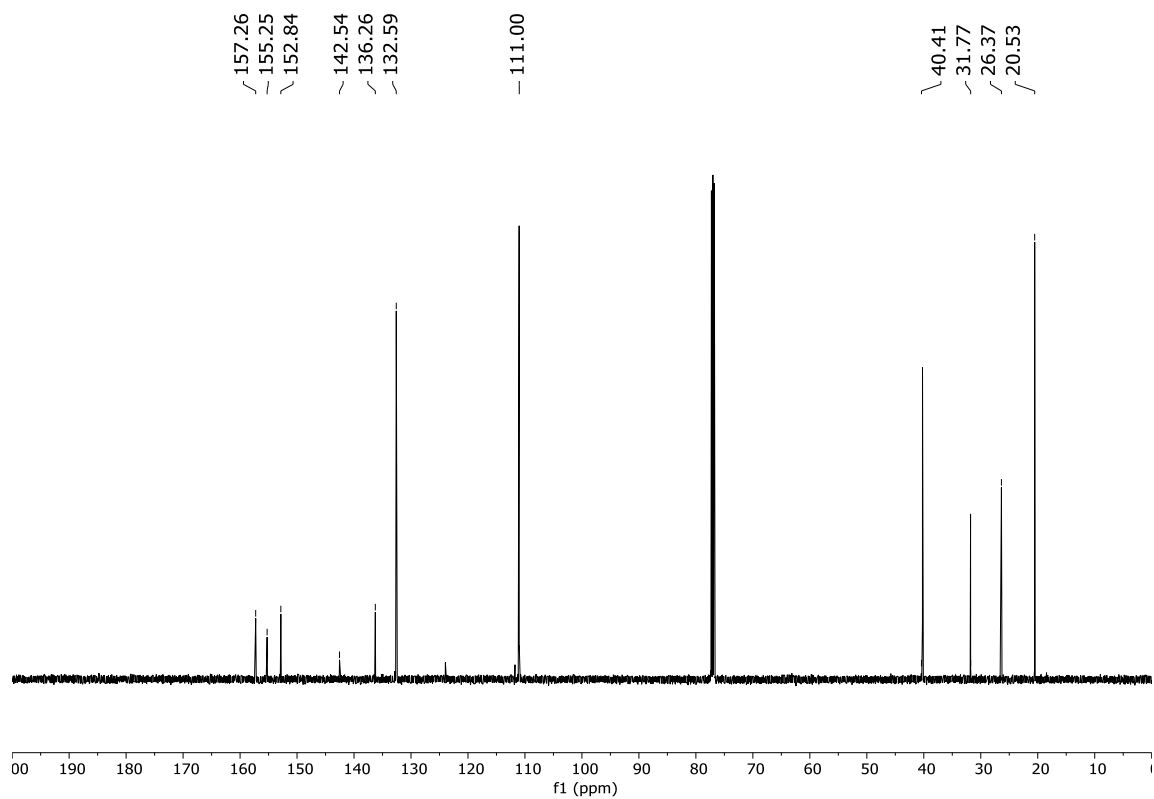
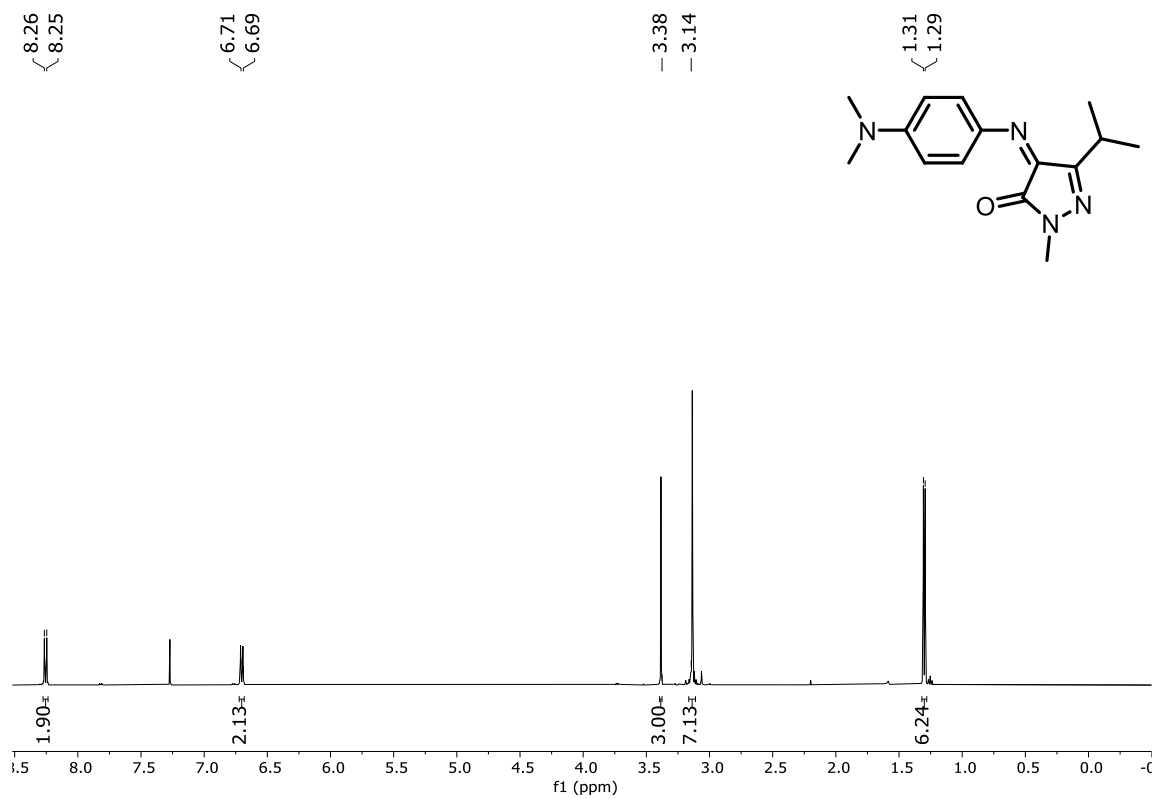
SUPPORTING INFORMATION

RMN Spectra

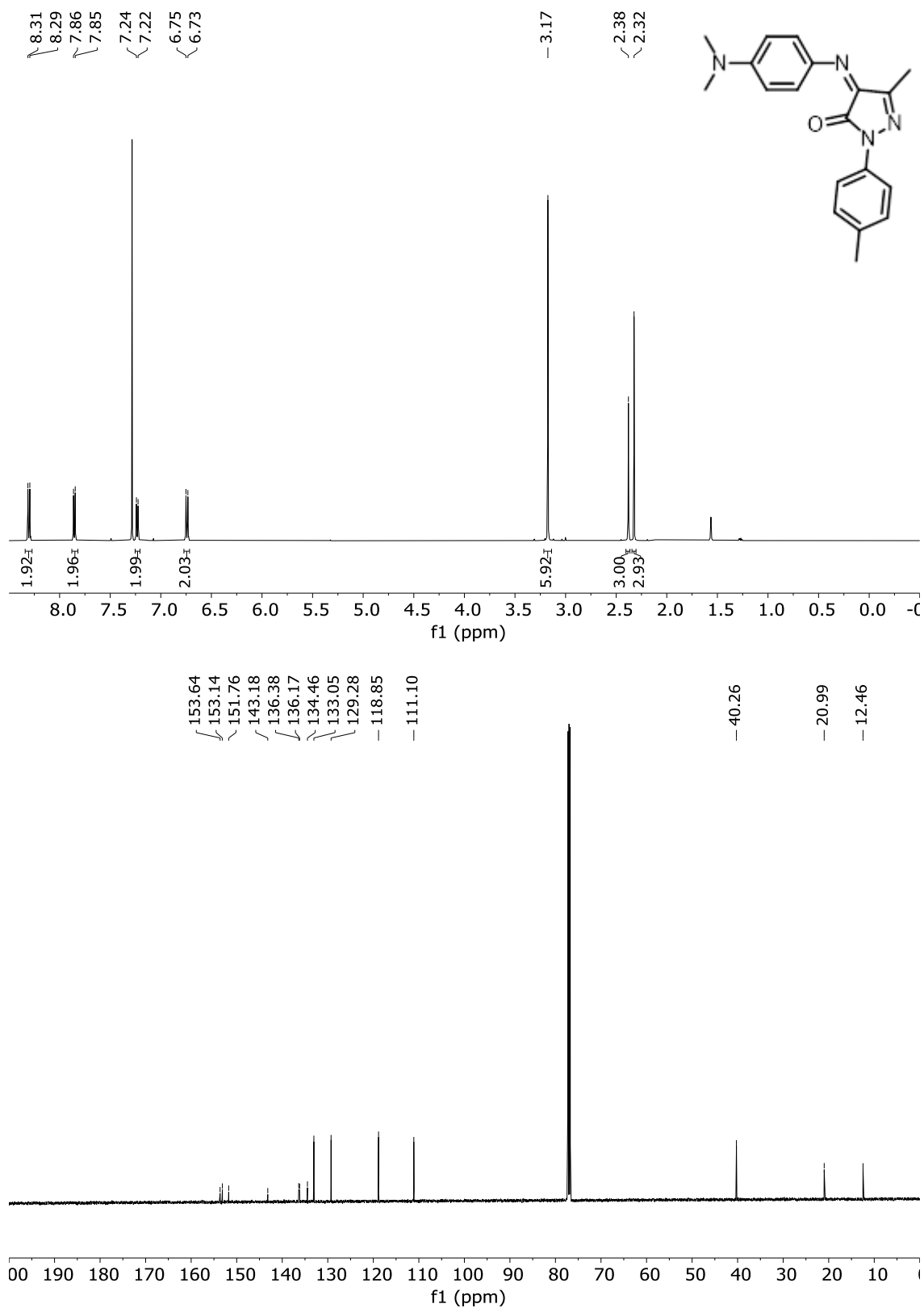
4-((4-(dimethylamino)phenyl)imino)-5-ethyl-2-phenyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one (4b)



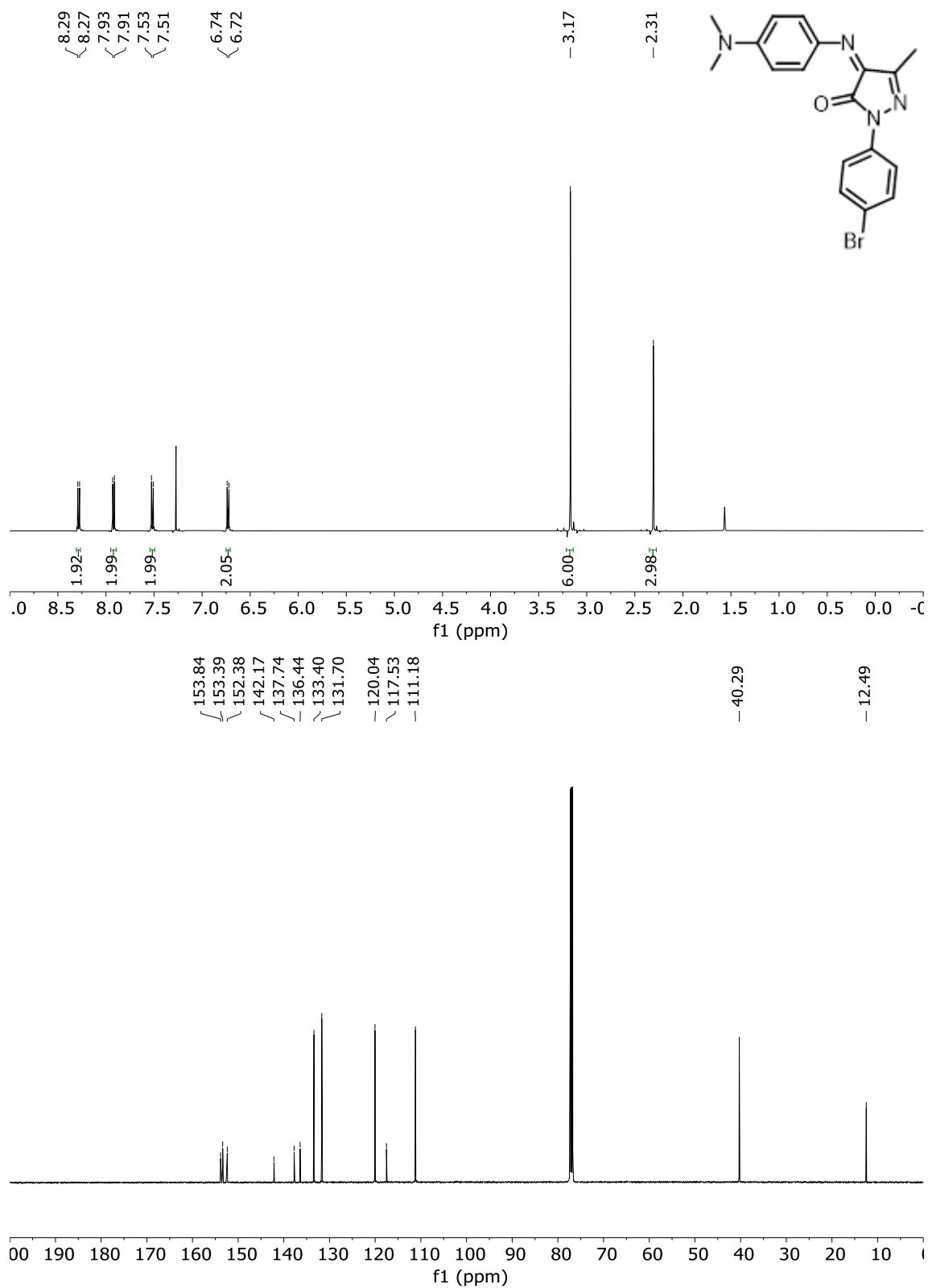
4-((4-(dimethylamino)phenyl)imino)-5-isopropyl-2-methyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one (4h)



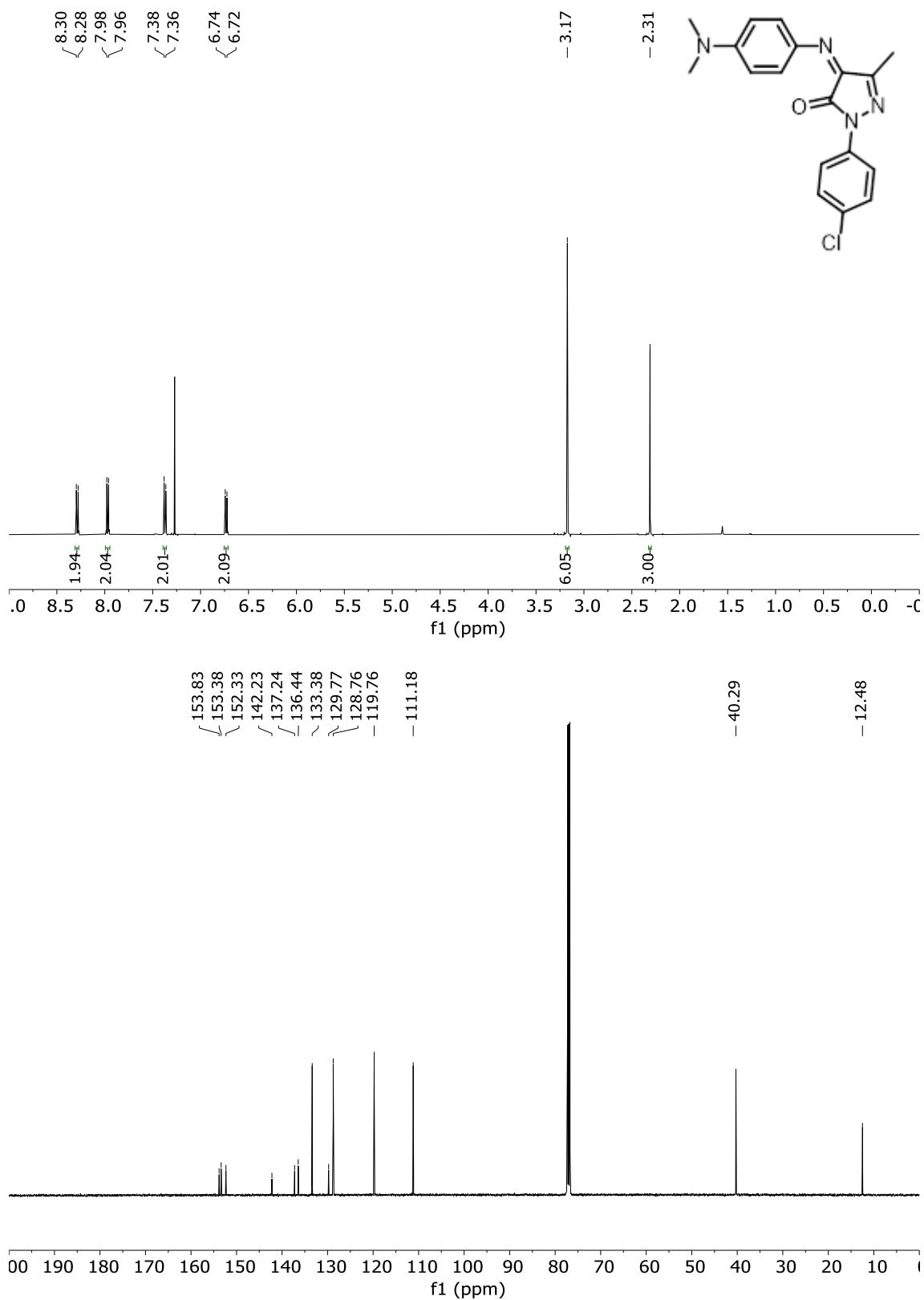
4-((4-(dimethylamino)phenyl)imino)-5-methyl-2-(p-tolyl)-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one (4k)



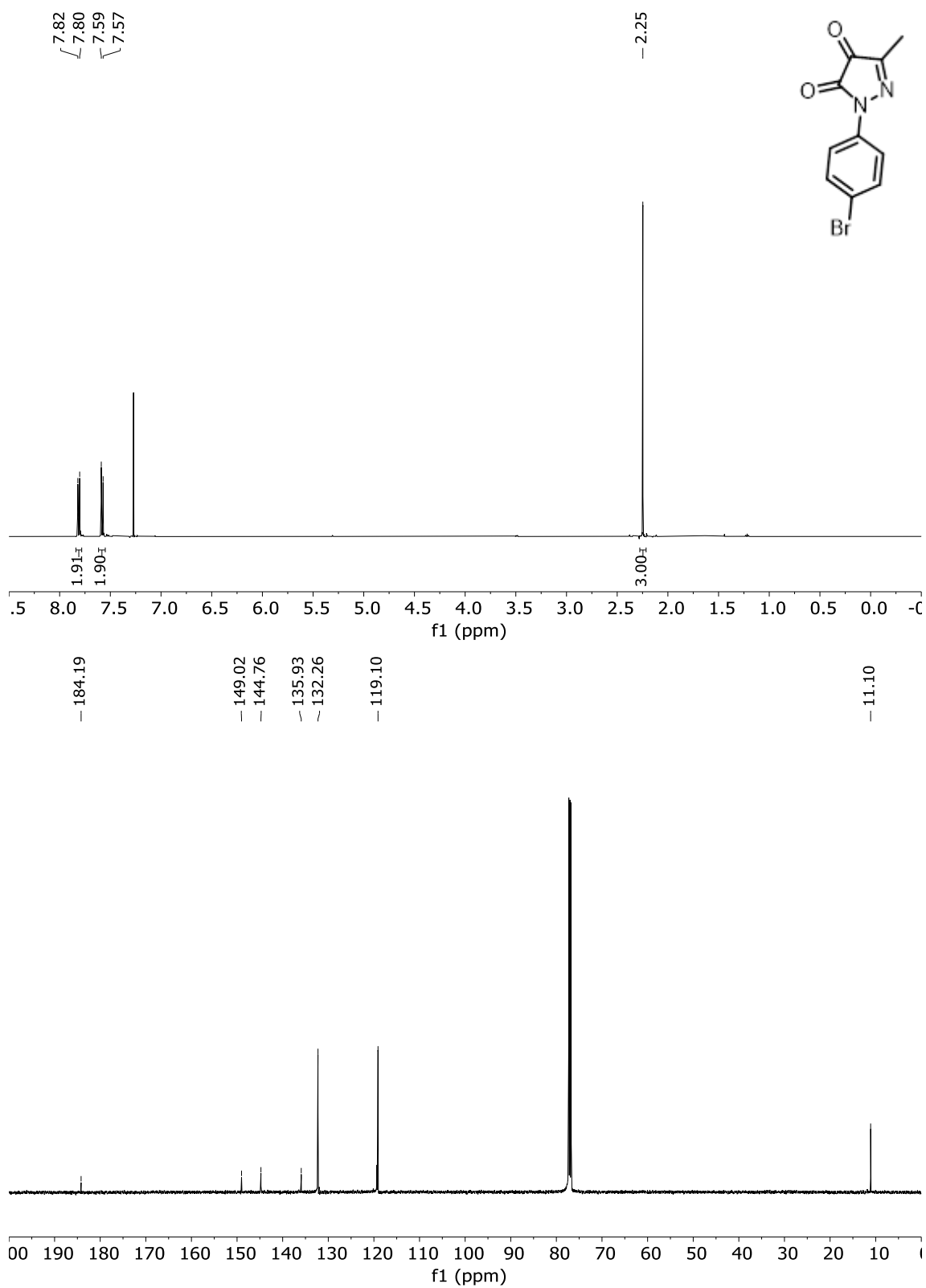
2-(4-bromophenyl)-4-((4-(dimethylamino)phenyl)imino)-5methyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one (4l)



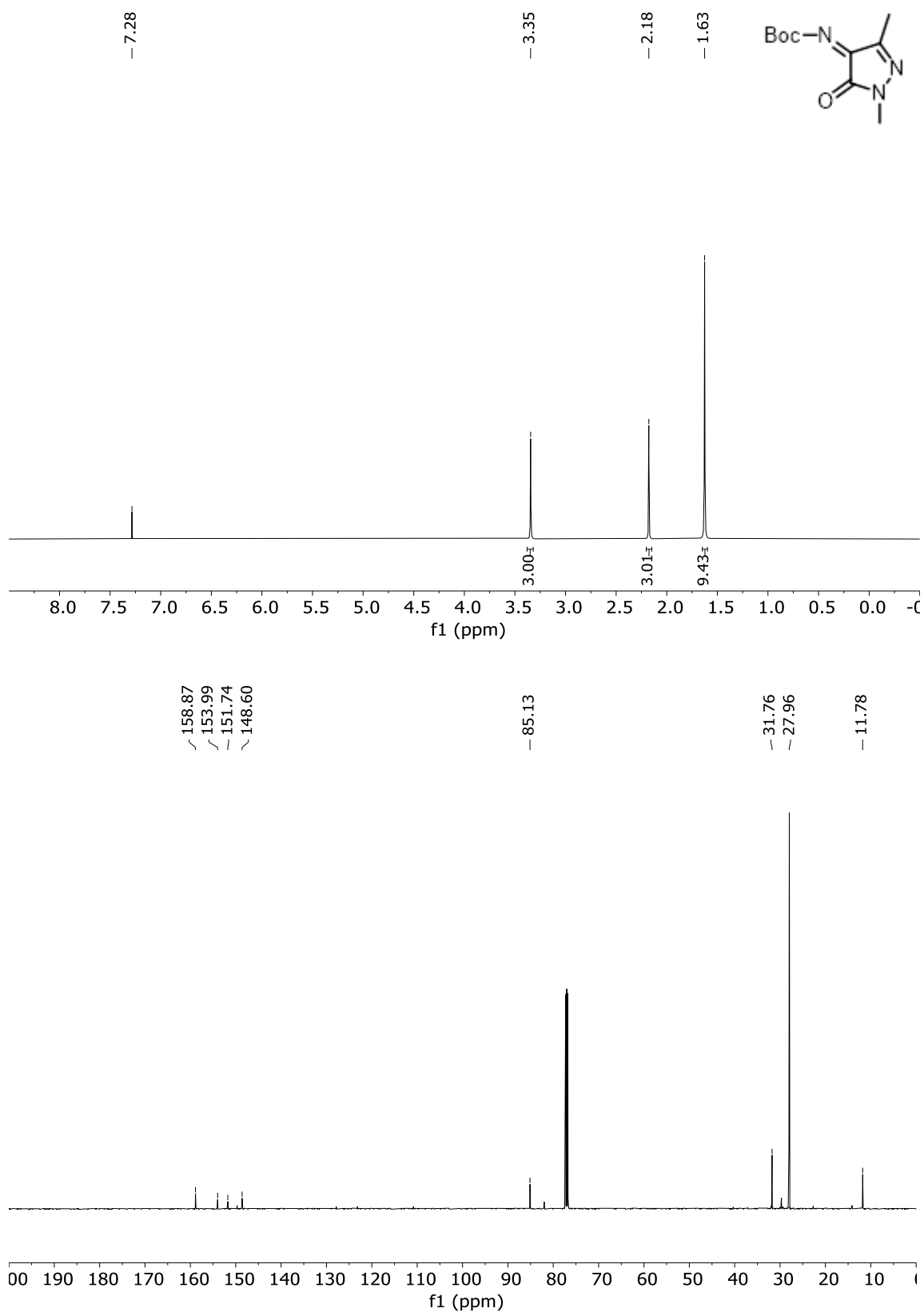
2-(4-chlorophenyl)-4-((4-(dimethylamino)phenyl)imino)-5-methyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one (4m)



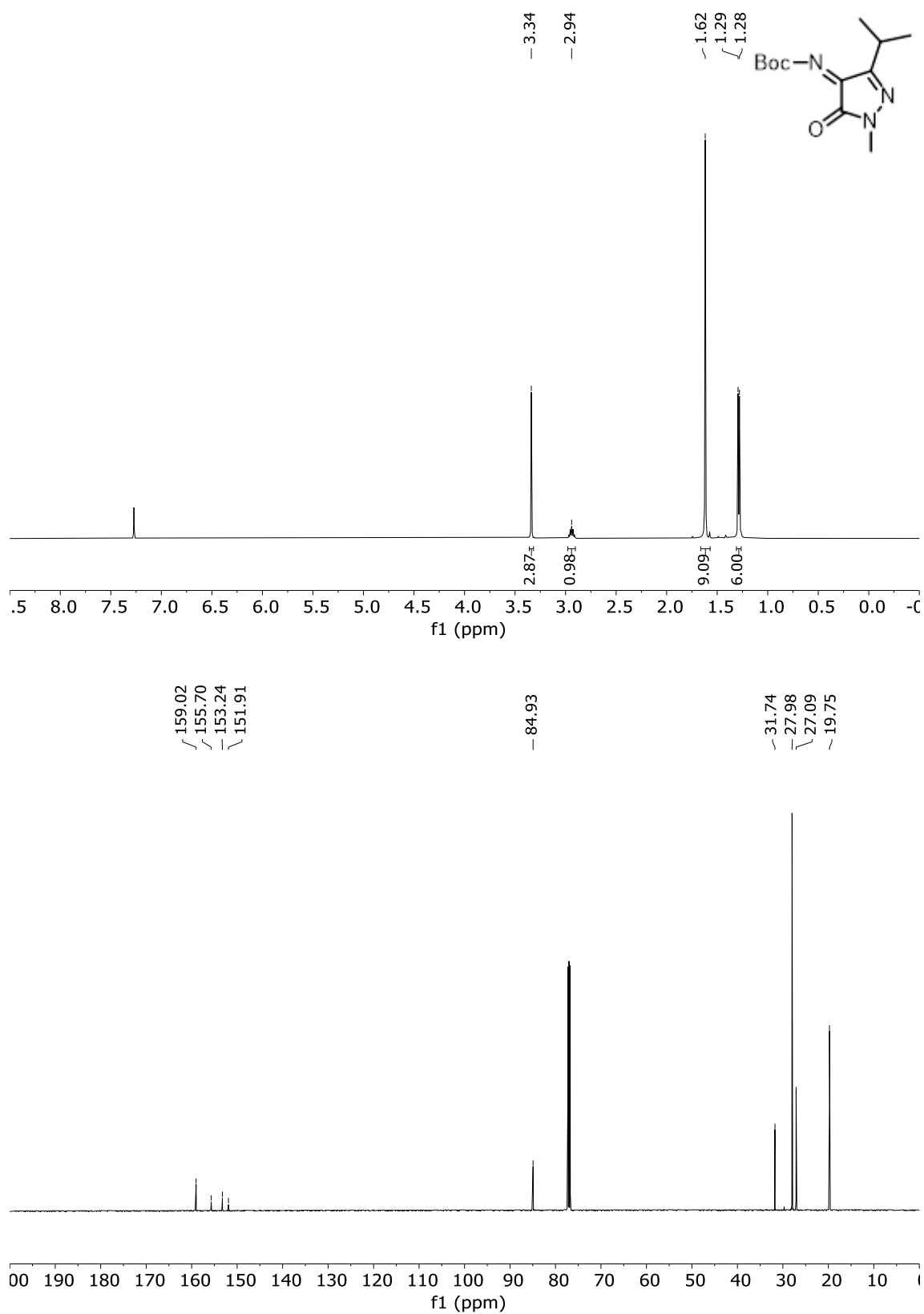
1-(4-bromophenyl)-3-methyl-1H-pyrazole-4,5-dione (5l)



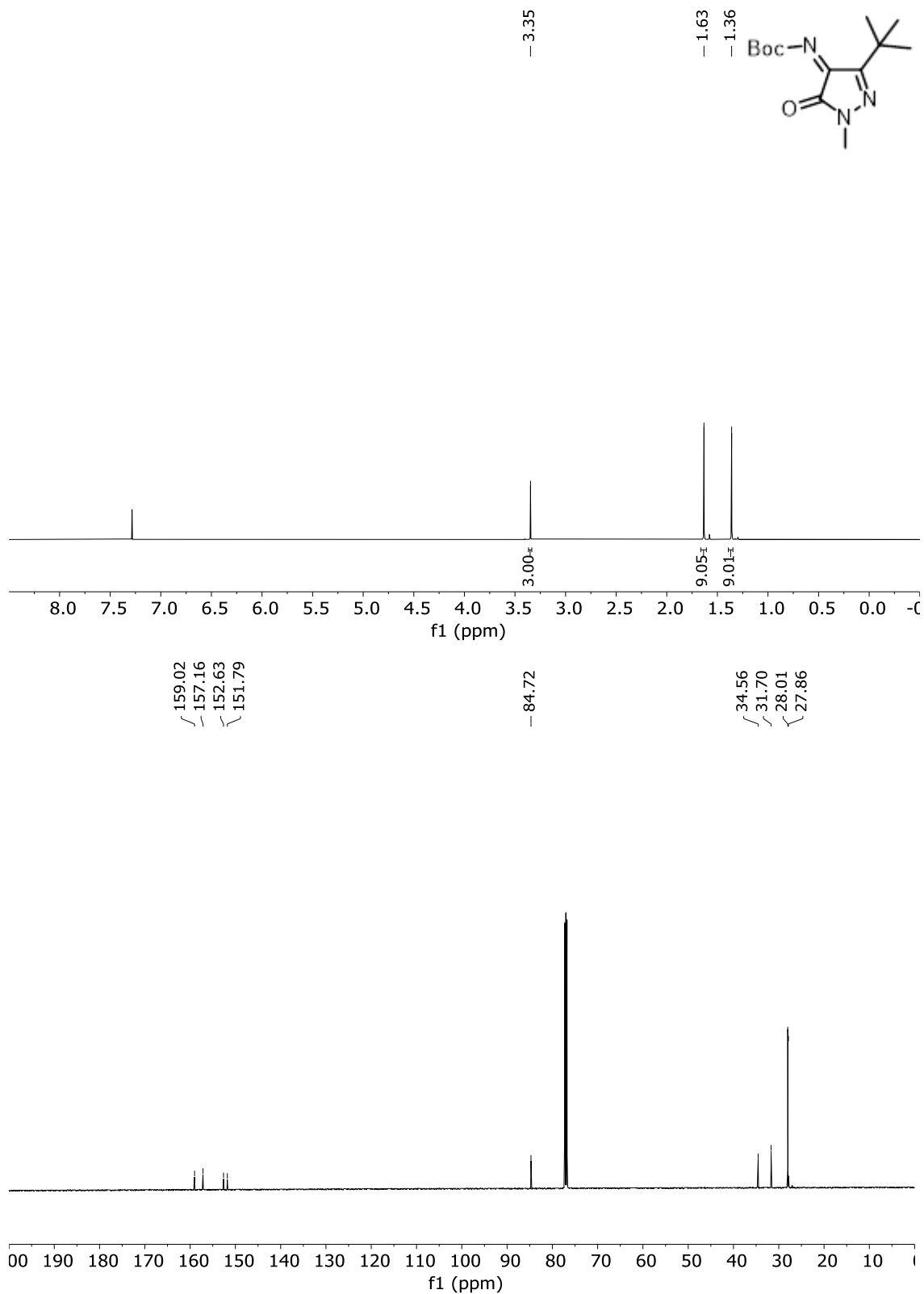
***Tert*-butyl (Z)-(1,3-dimethyl-5-oxo-1,5-dihydro-4*H*-pyrazol-4-ylidene)carbamate (6g)**



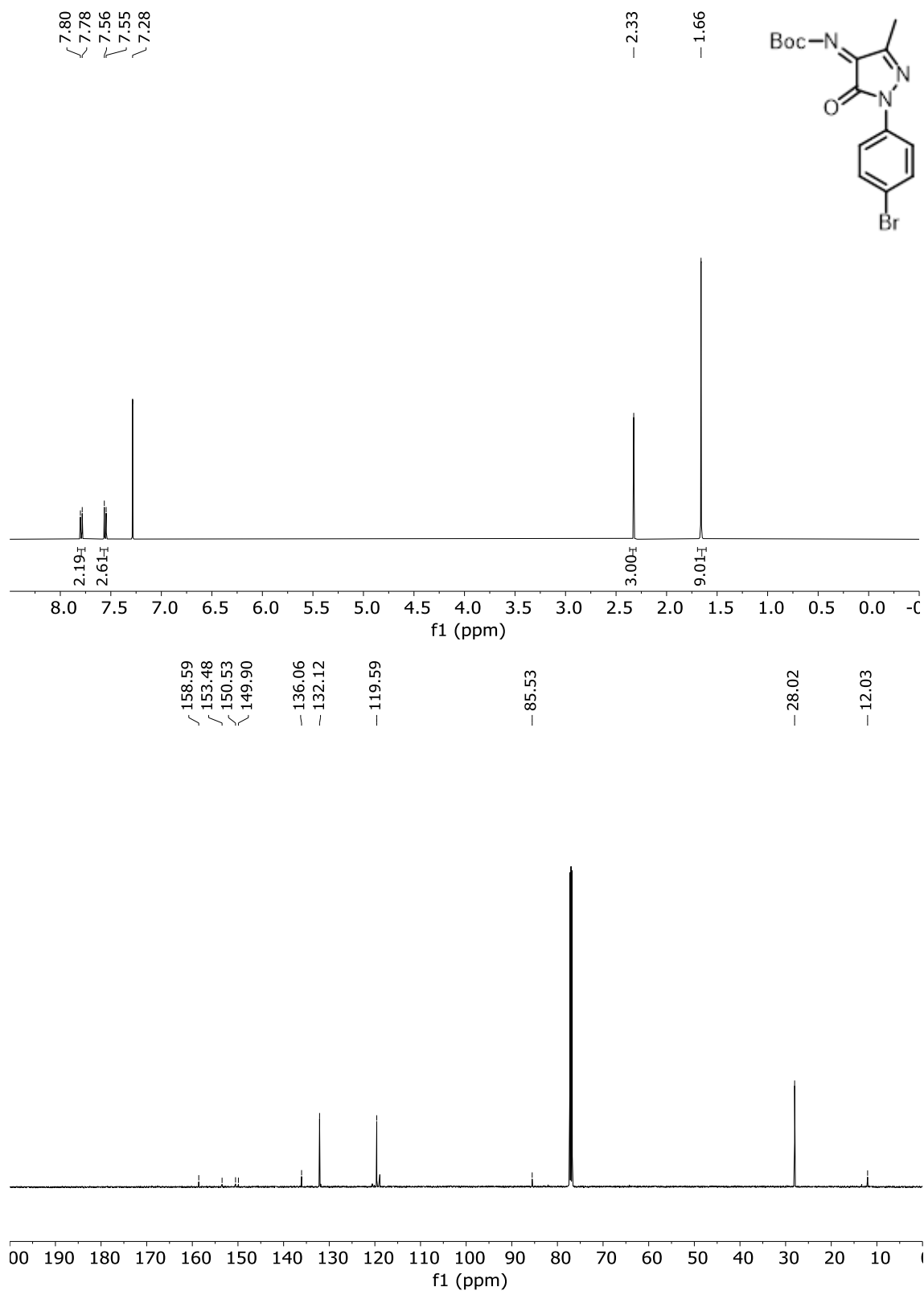
***Tert*-butyl (Z)-(3-isopropyl-1-methyl-5-oxo-1,5-dihydro-4*H*-pyrazol-4-ylidene)carbamate (6h)**



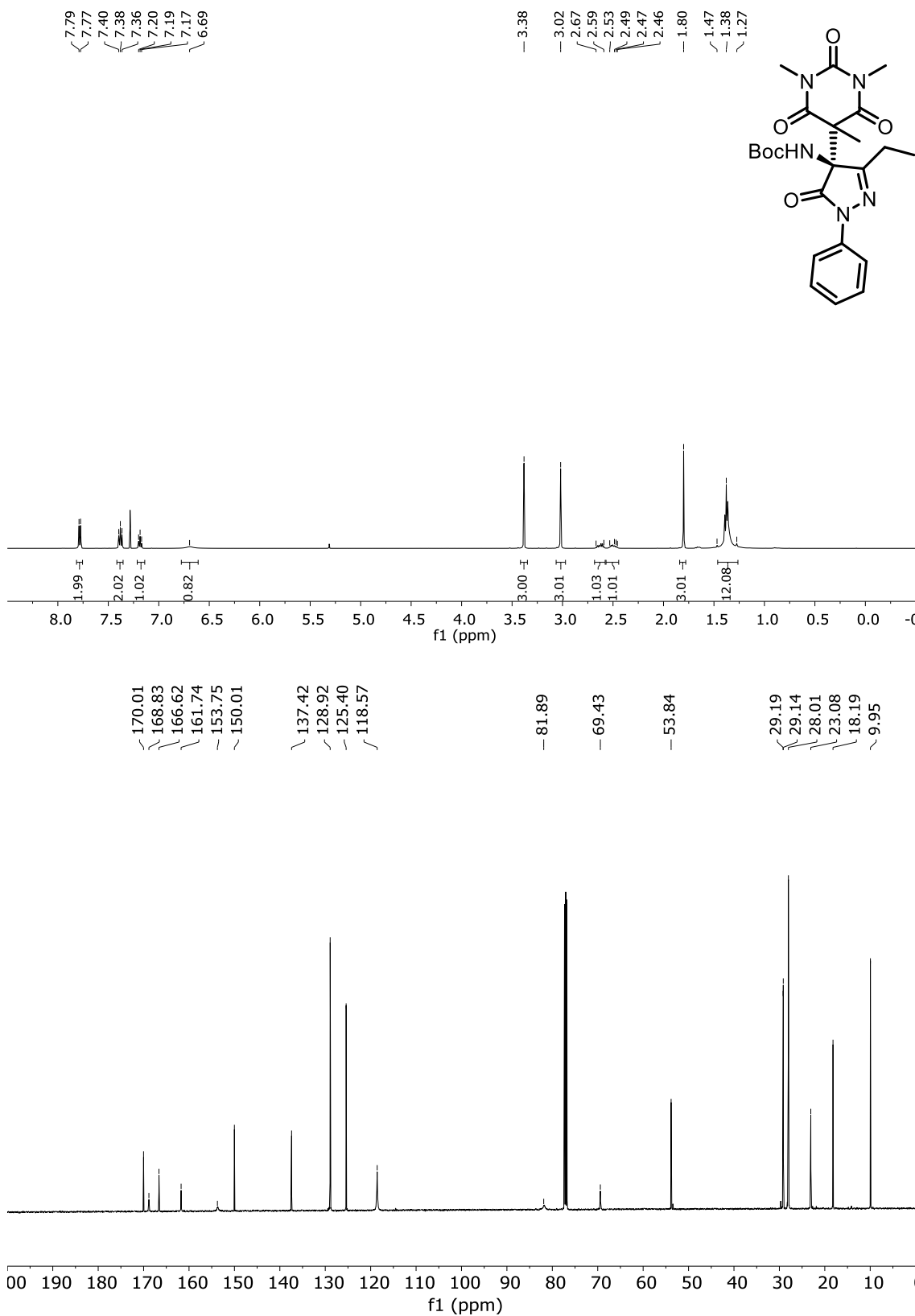
Tert-butyl (Z)-(3-(tert-butyl)-1-methyl-5-oxo-1,5-dihydro-4H-pyrazol-4-ylidene)carbamate (6i)



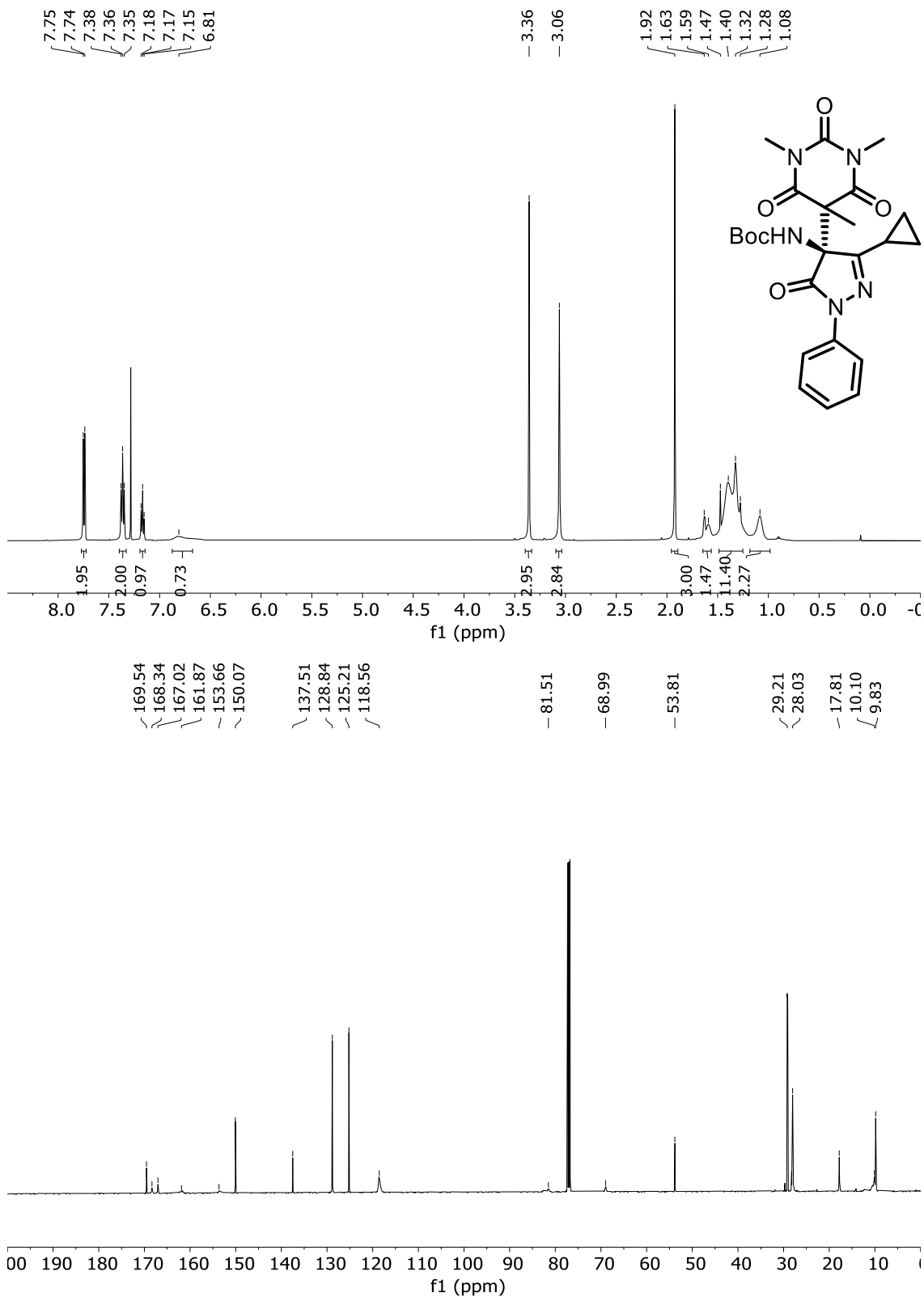
***tert*-butyl (Z)-(1-(4-bromophenyl)-3-methyl-5-oxo-1,5-dihydro-4H-pyrazol-4-ylidene)carbamate (6l)**



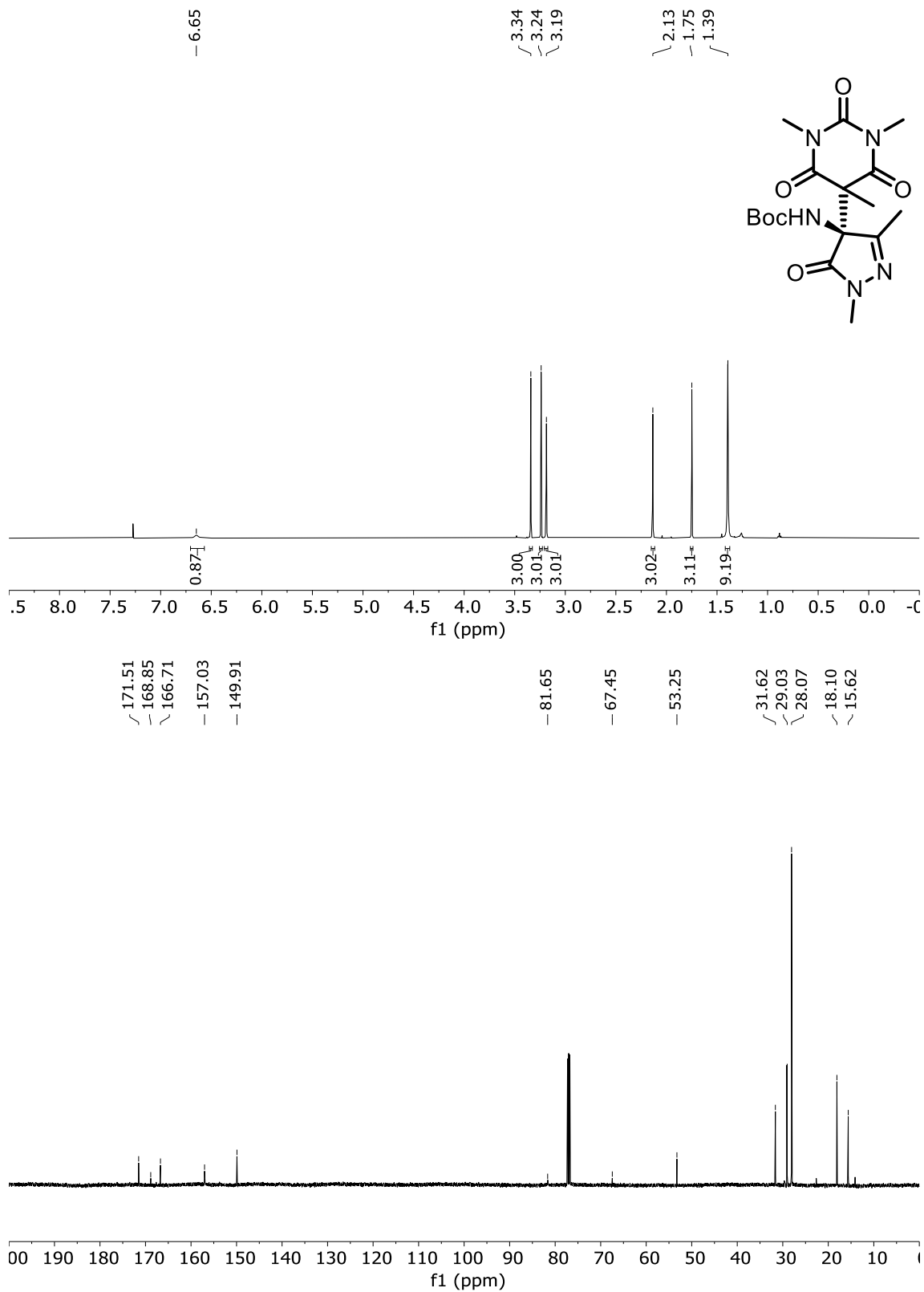
Tert-butyl (3-ethyl-5-oxo-1-phenyl-4-(1,3,5-trimethyl-2,4,6-trioxhexahydropyrimidin-5-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)carbamate (8b)



Tert-butyl (3-cyclopropyl-5-oxo-1-phenyl-4-(1,3,5-trimethyl-2,4,6-trioxohexahydropyrimidin-5-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)carbamate (8d)

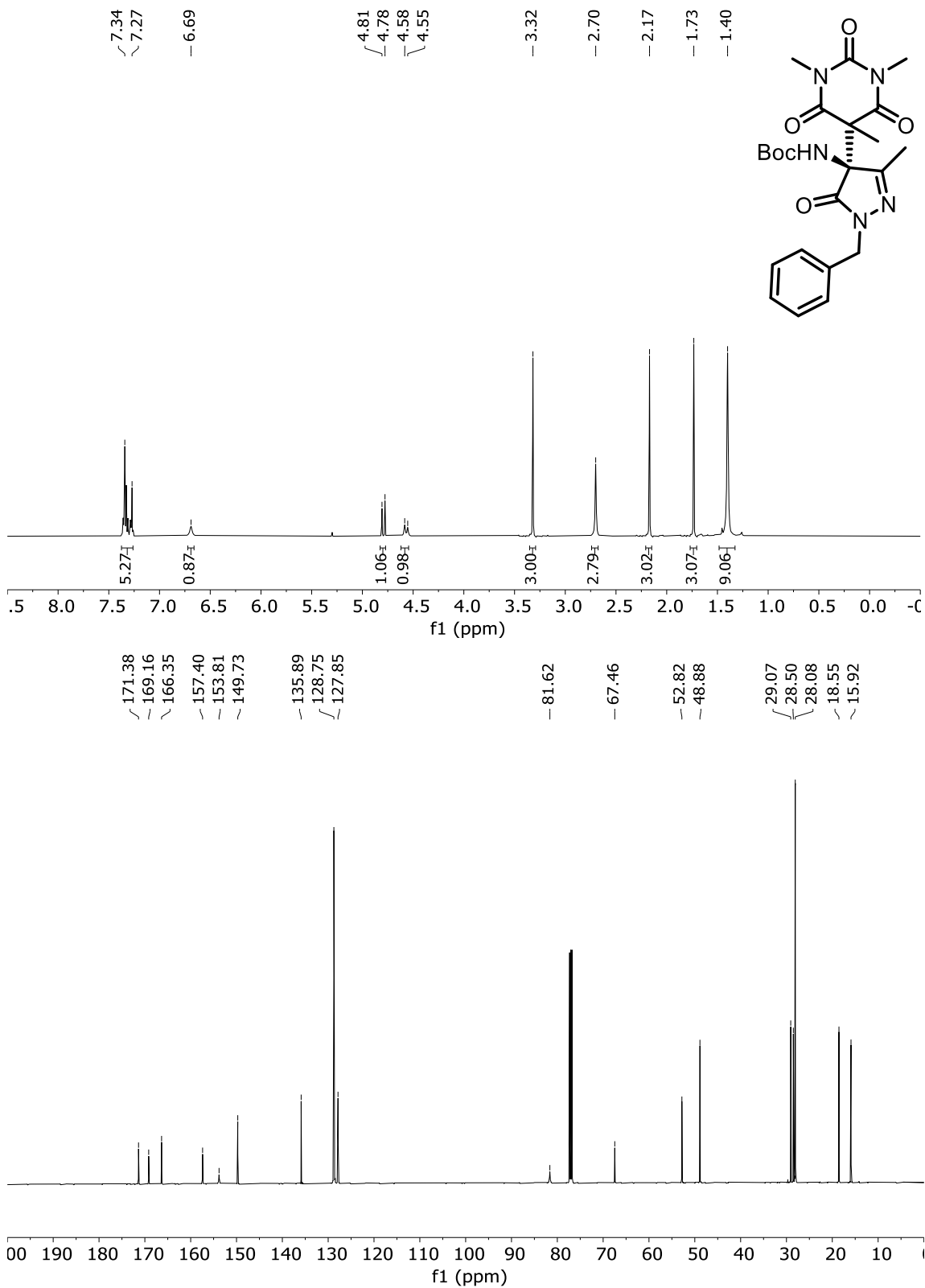


***Tert*-butyl (1,3-dimethyl-5-oxo-4-(1,3,5-trimethyl-2,4,6-trioxohexahydropyrimidin-5-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamate (8g)**

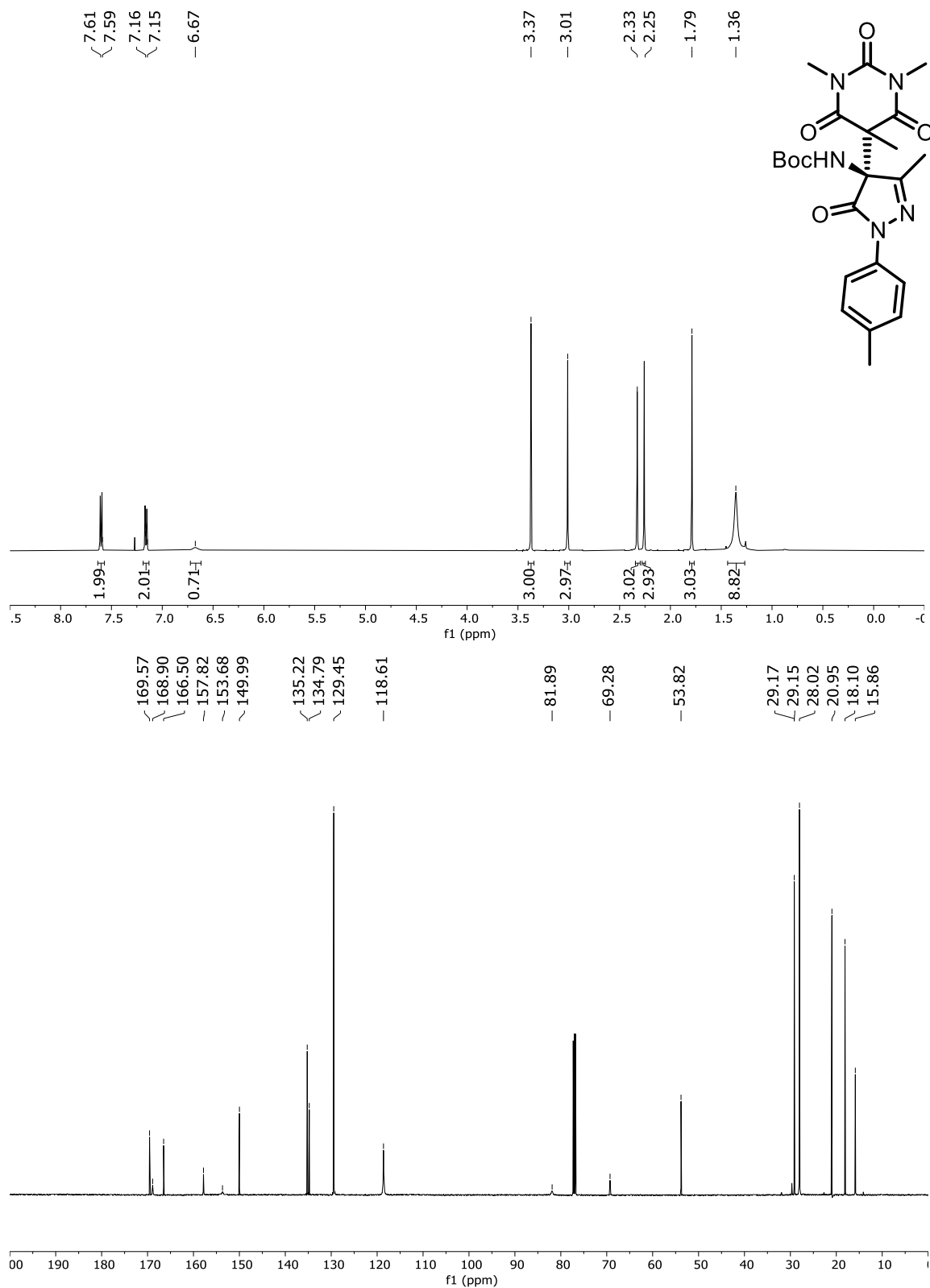




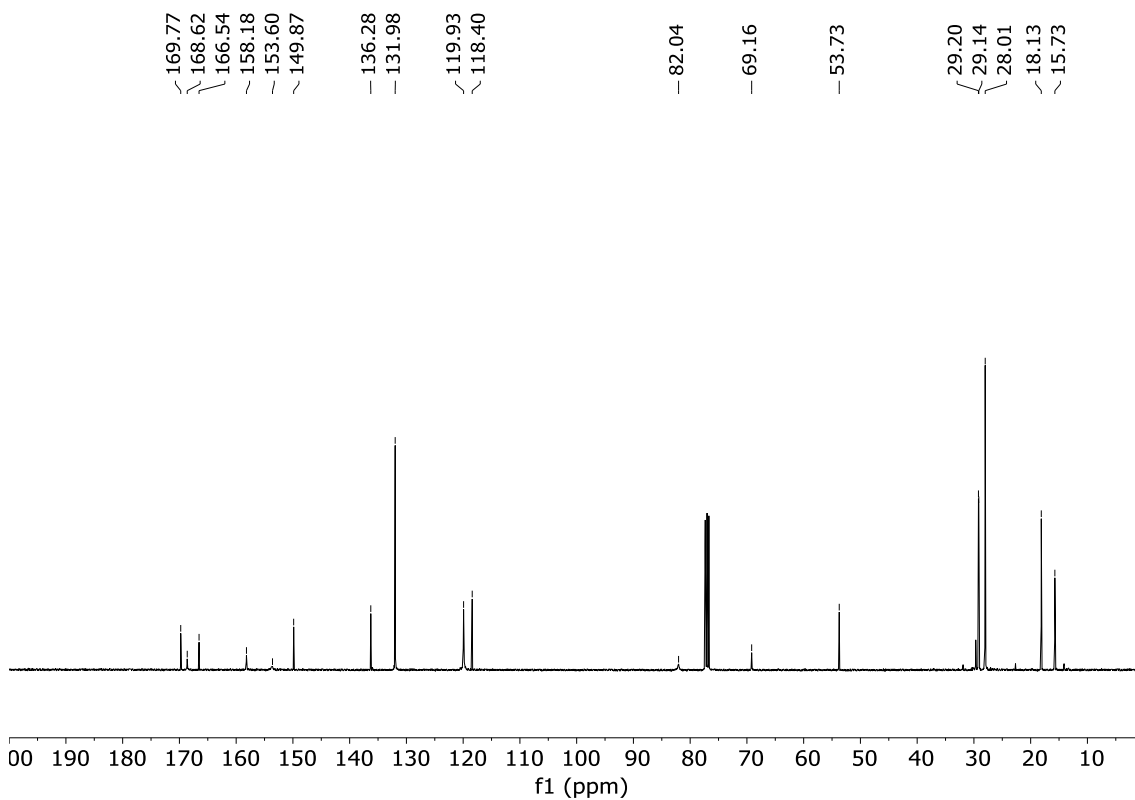
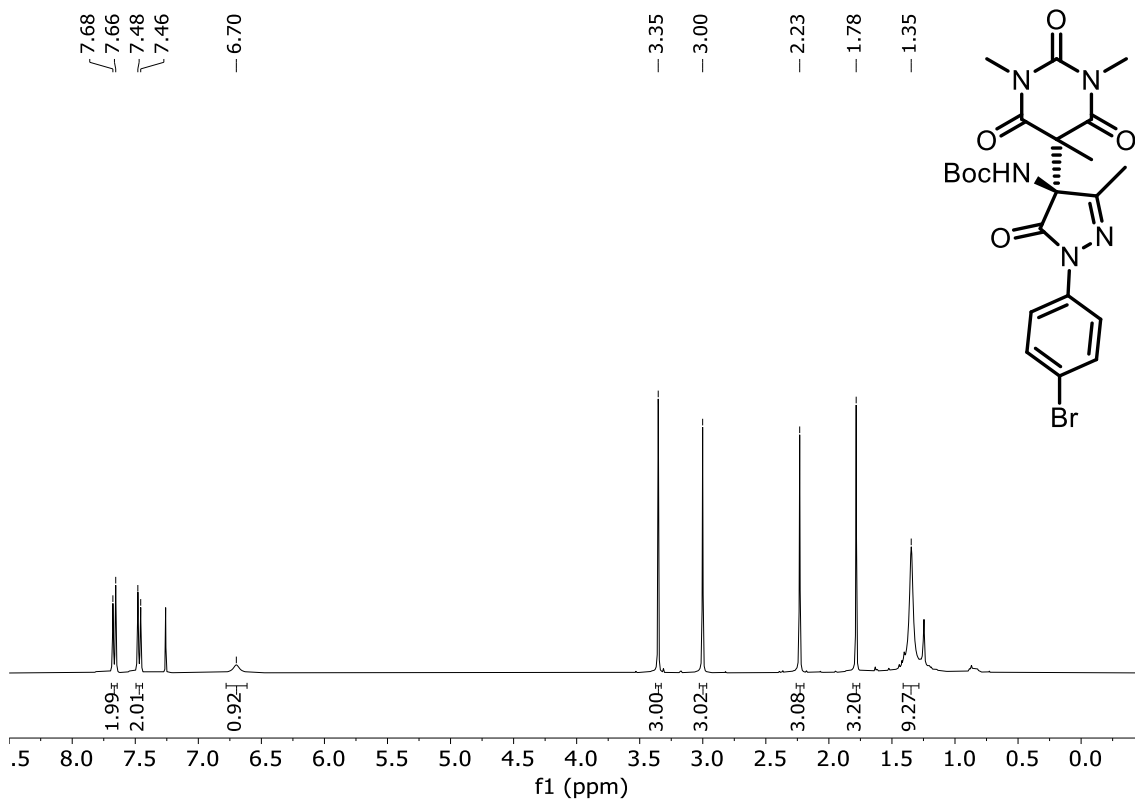
***Tert*-butyl (1-benzyl-3-methyl-5-oxo-4-(1,3,5-trimethyl-2,4,6-trioxohexahydropyrimidin-5-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamate (8j)**



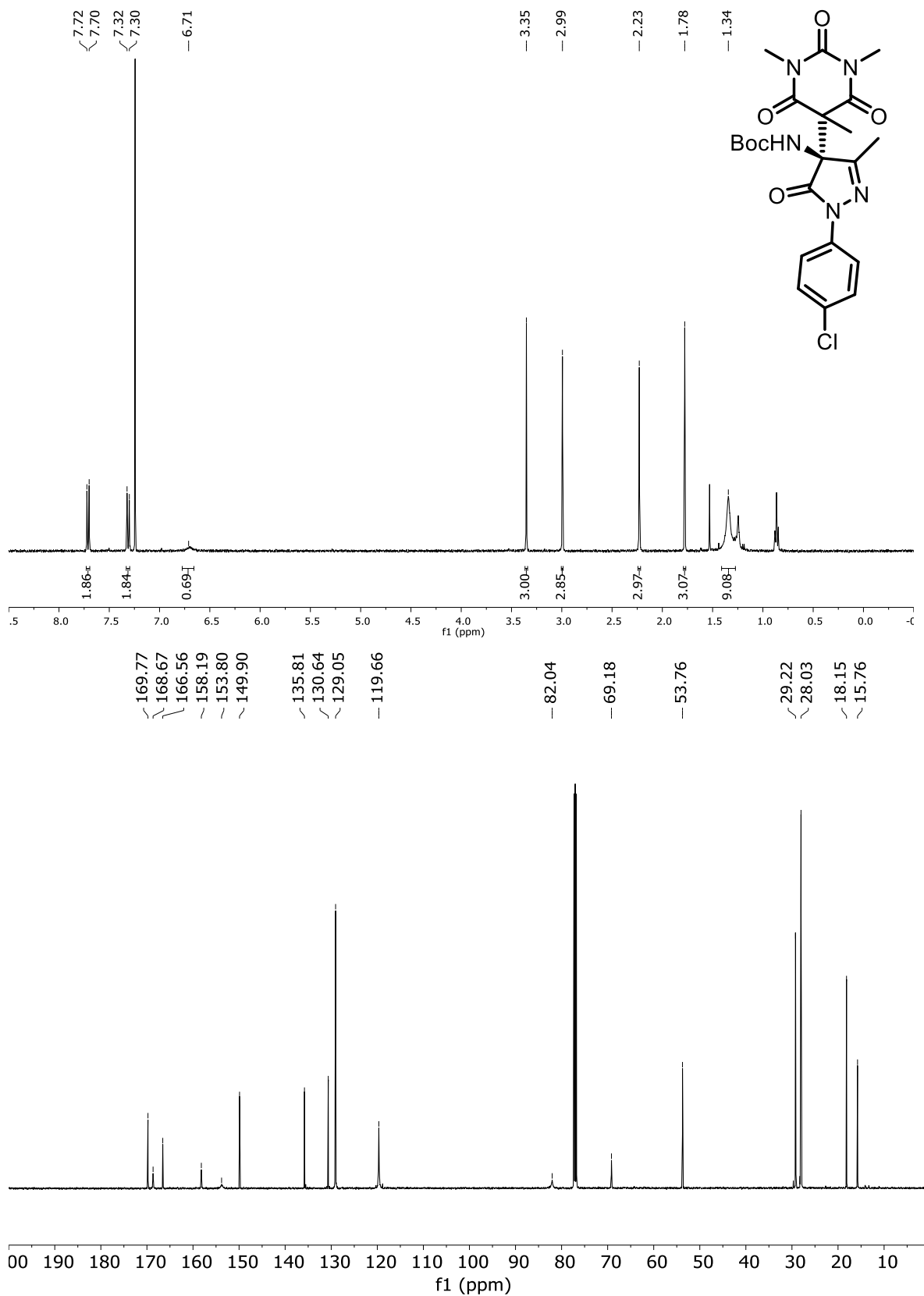
***Tert*-butyl (3-methyl-5-oxo-1-(*p*-tolyl)-4-(1,3,5-trimethyl-2,4,6-trioxohexahydropyrimidin-5-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamate (8k)**



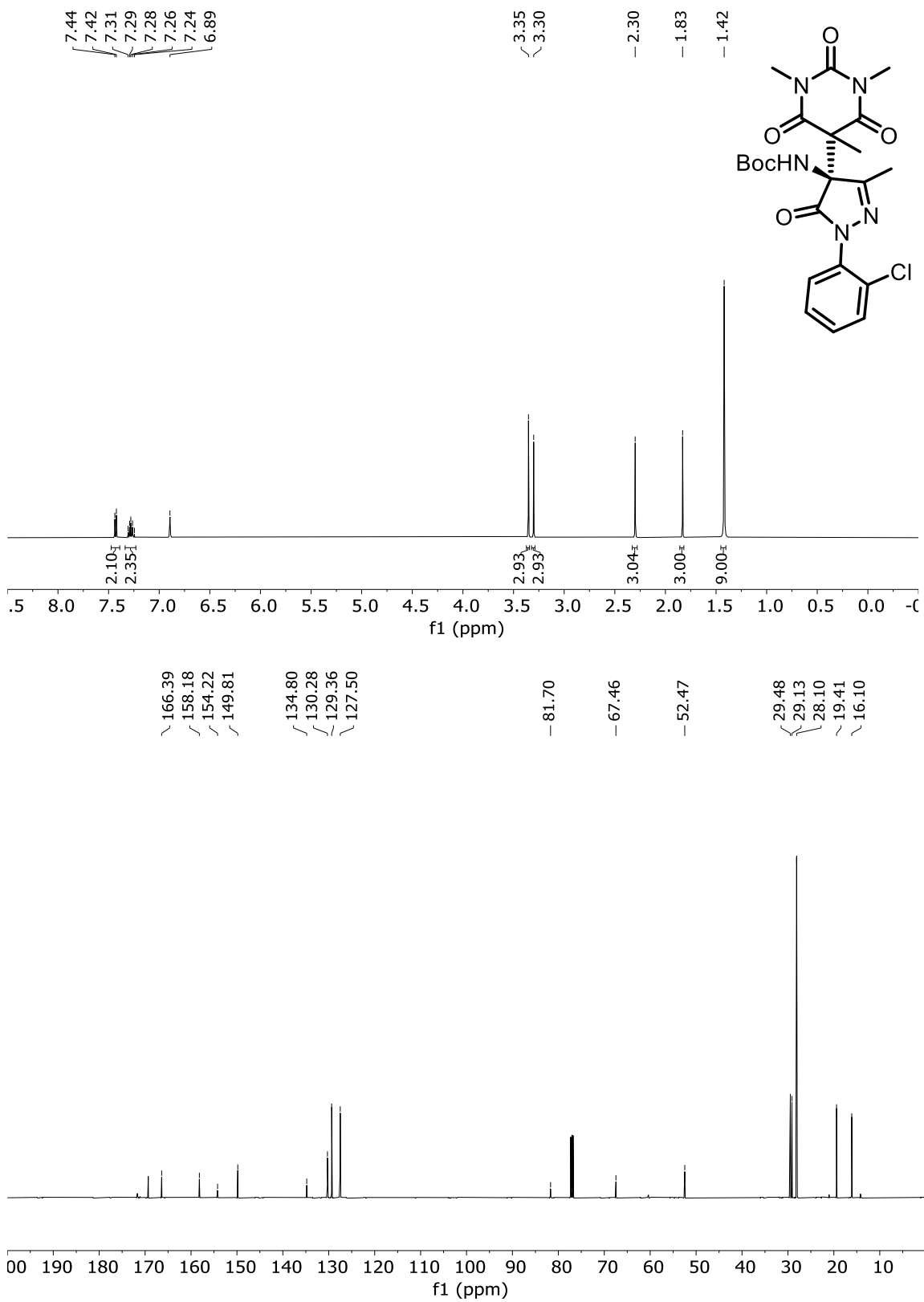
Tert-butyl (1-(4-bromophenyl)-3-methyl-5-oxo-4-(1,3,5-trimethyl-2,4,6-trioxohexahydropyrimidin-5-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)carbamate (8l)



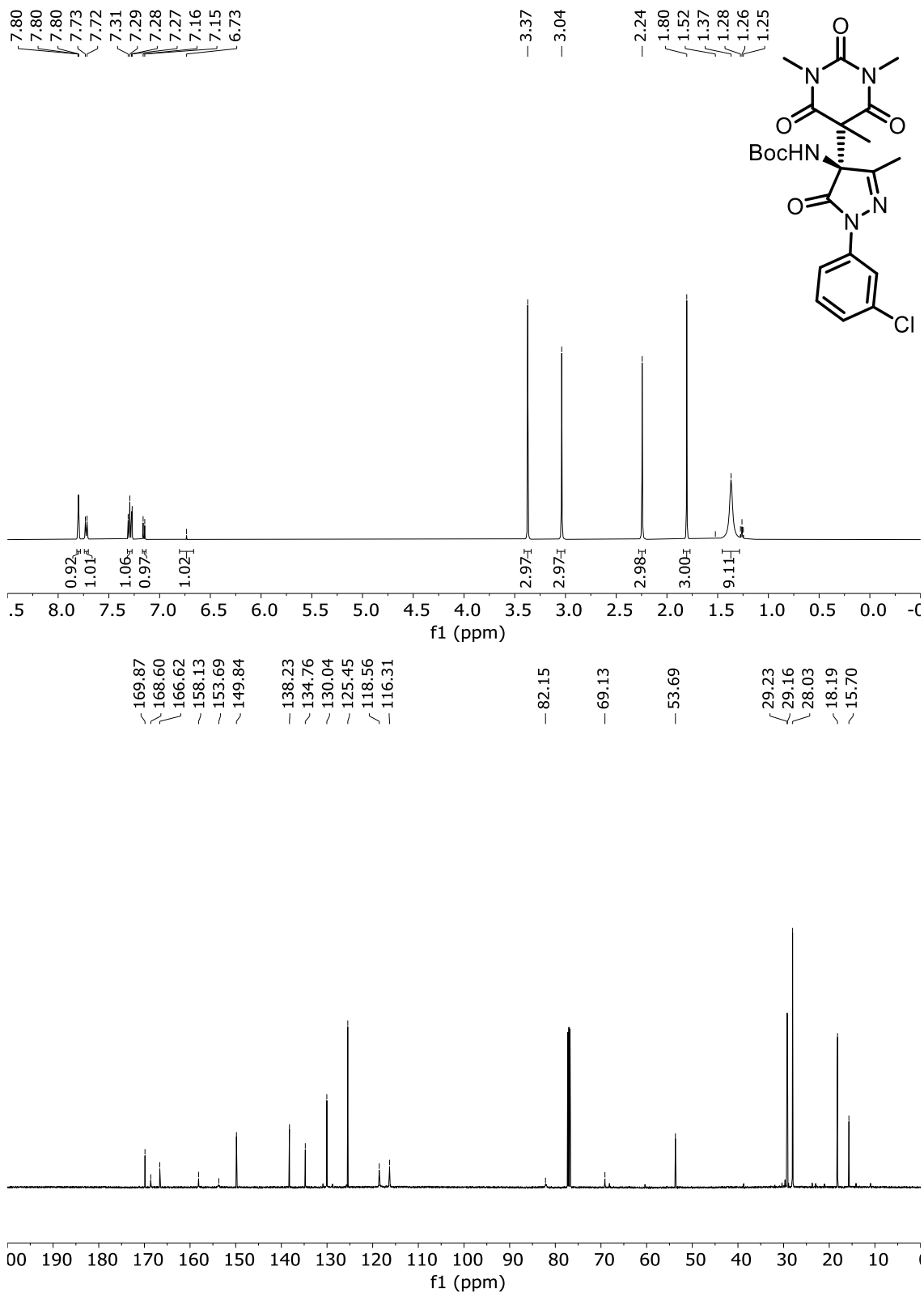
***Tert*-butyl (1-(4-chlorophenyl)-3-methyl-5-oxo-4-(1,3,5-trimethyl-2,4,6-trioxohexahydropyrimidin-5-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamate (8m)**



***Tert*-butyl (1-(2-chlorophenyl)-3-methyl-5-oxo-4-(1,3,5-trimethyl-2,4,6-trioxohexahydropyrimidin-5-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamate (8n)**



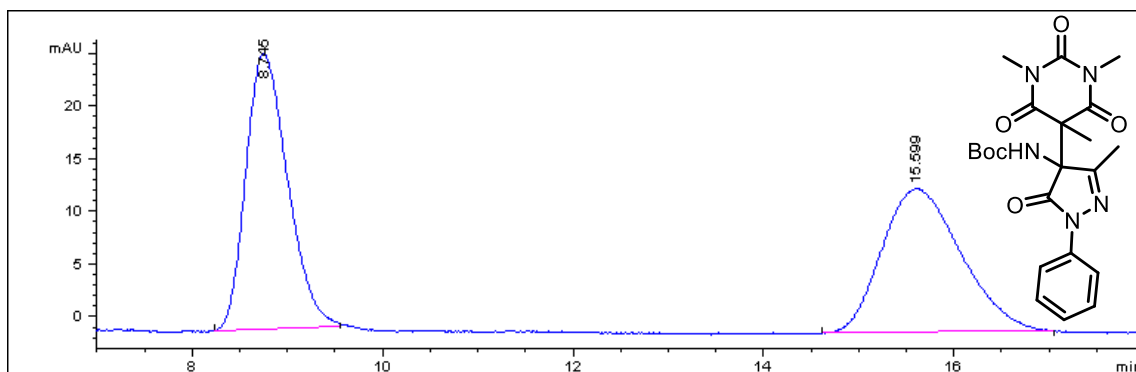
Tert-butyl (1-(3-chlorophenyl)-3-methyl-5-oxo-4-(1,3,5-trimethyl-2,4,6-trioxohexahydropyrimidin-5-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)carbamate (8o)



HPLC Profiles

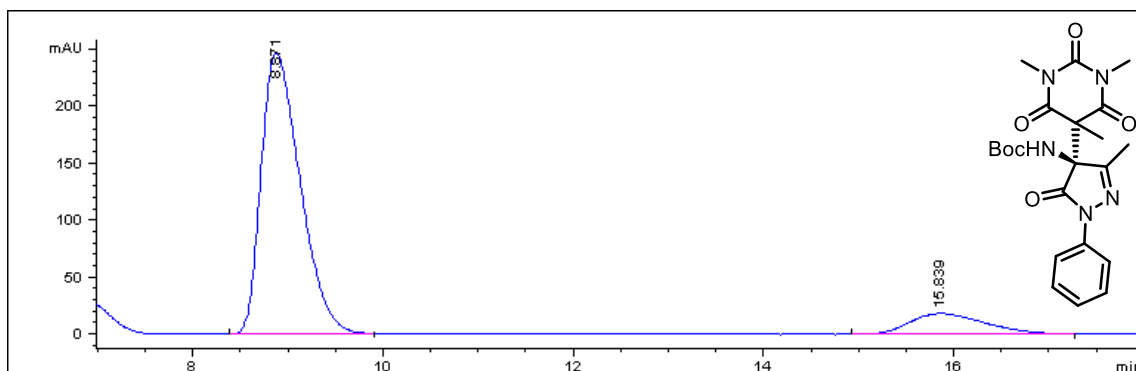
***Tert*-butyl-(3-methyl-5-oxo-1-phenyl-4-(1,3,5-trimethyl-2,4,6-trioxohexahydropyrimidin-5-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamate (**8a**)**

Racemic Compound



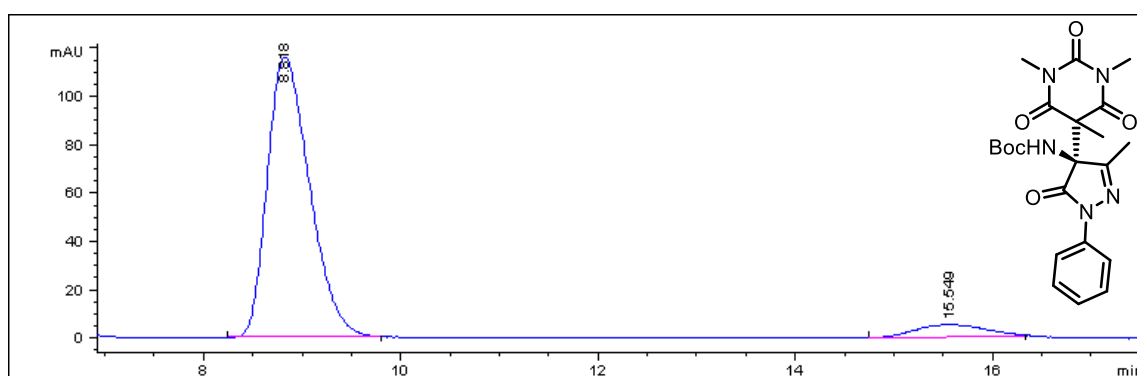
Peak Number	t_R	Area	Symmetry
1	8.745	50.284	0.71
2	15.999	49.716	0.751

HPLC Profile for **8a compound. Scheme 16, er. 93:7**



Peak Number	t_R	Area	Symmetry
1	8.871	92.600	0.599
2	15.839	7.400	0.63

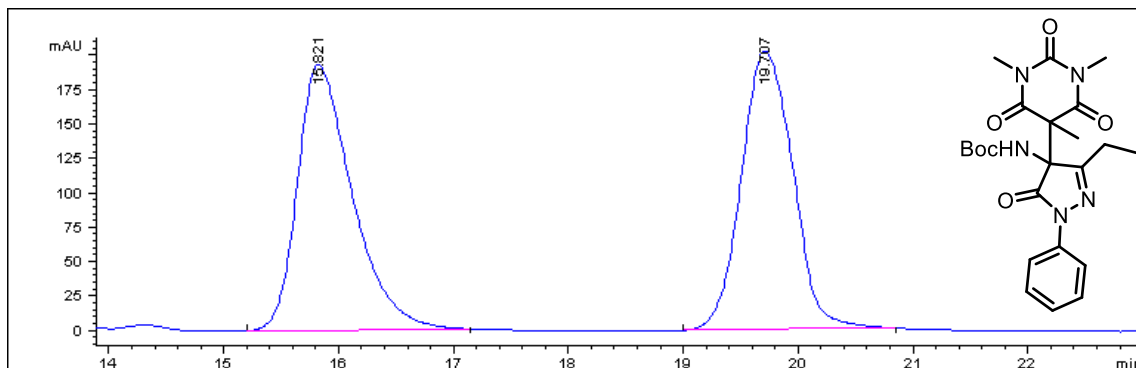
HPLC Profile for 8a compound. Scheme 16, er. 95:5



Peak Number	t_R	Area	Symmetry
1	8.818	95.101	0.571
2	15.549	4.899	0.645

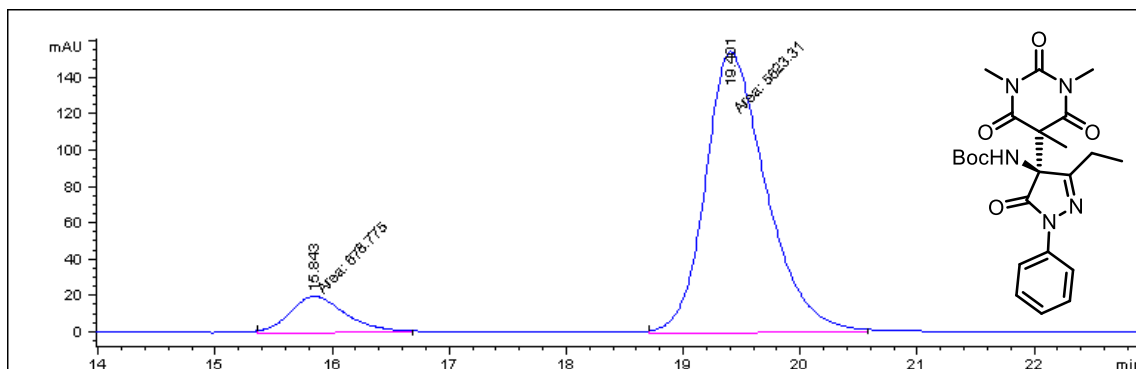
Tert-butyl (3-ethyl-5-oxo-1-phenyl-4-(1,3,5-trimethyl-2,4,6-trioxohexahydropyrimidin-5-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)carbamate (**8b**)

Racemic Compound



Peak Number	t _R	Area	Symmetry
1	15.921	50.380	0.592
2	19.707	49.620	0.822

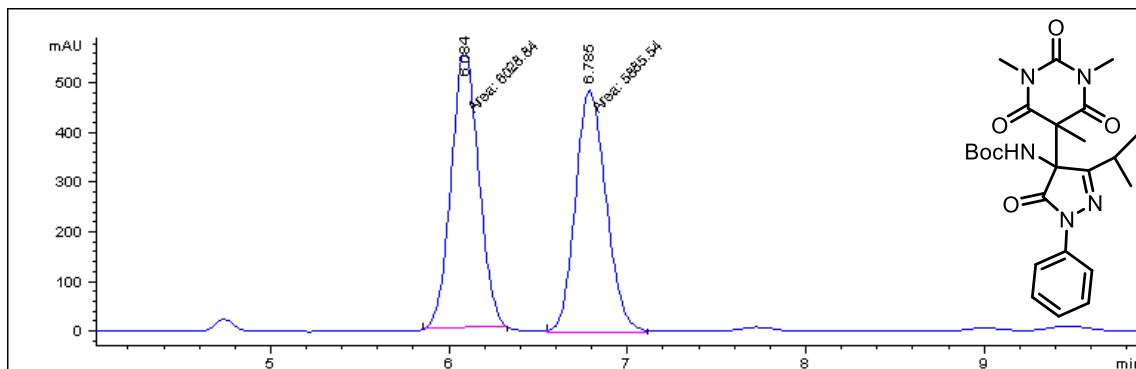
HPLC Profile for **8b** compound. Scheme 16, er. **89:11**



Peak Number	t _R	Area	Symmetry
1	15.843	10.771	0.786
2	19.401	89.229	0.703

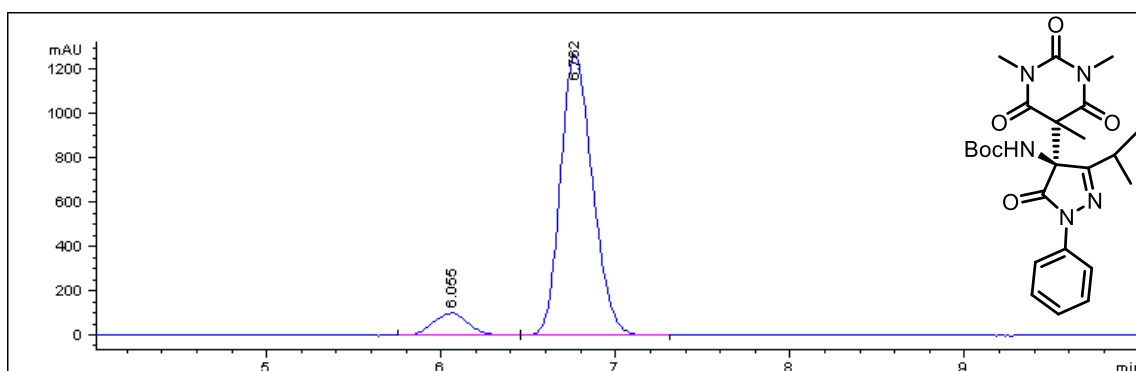
Tert-butyl (3-isopropyl-5-oxo-1-phenyl-4-(1,3,5-trimethyl-2,4,6-trioxohexahydropyrimidin-5-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)carbamate (8c)

Racemic Compound



Peak Number	t _R	Area	Symmetry
1	6.084	50.601	0.923
2	6.785	49.399	0.842

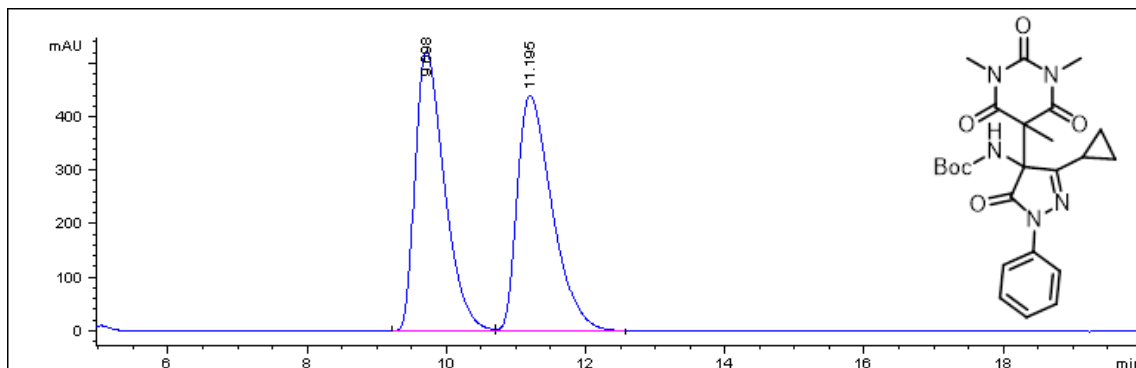
HPLC Profile for 8c compound. Scheme 16, er. 95:5



Peak Number	t _R	Area	Symmetry
1	6.055	5.021	0.957
2	6.762	94.979	0.732

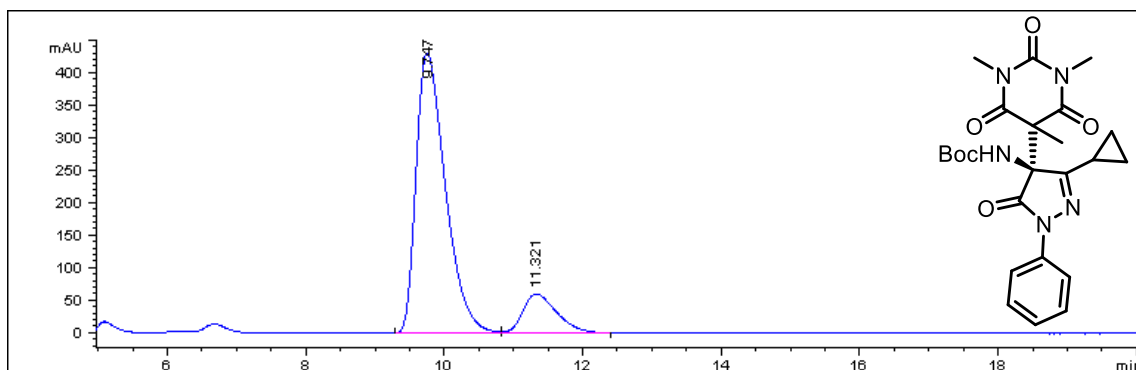
Tert-butyl (3-cyclopropyl-5-oxo-1-phenyl-4-(1,3,5-trimethyl-2,4,6-trioxohexahydropyrimidin-5-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)carbamate (6d)

Racemic compound



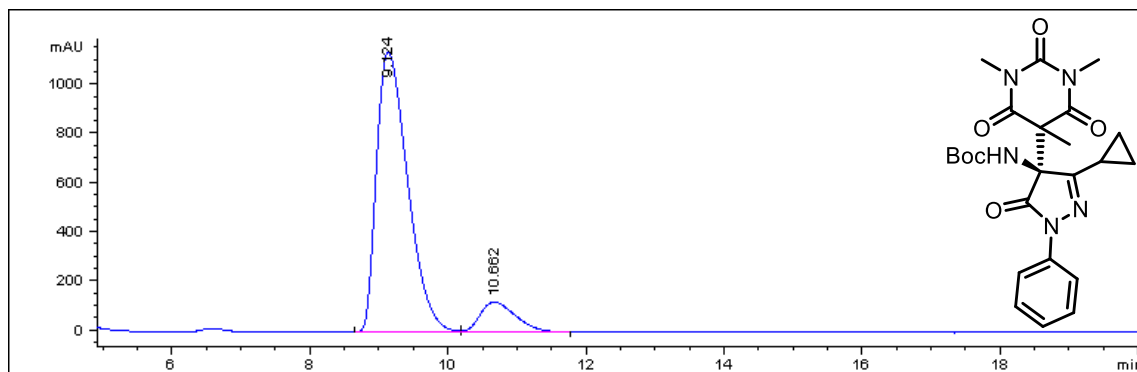
Peak Number	T _R	Area	Symmetry
1	9.698	49.856	0.566
2	11.195	50.114	0.551

HPLC Profile for 8d compound. Scheme 16, er. 86:14



Peak Number	T _R	Area	Symmetry
1	9.747	85.97	0.573
2	11.321	14.029	0.626

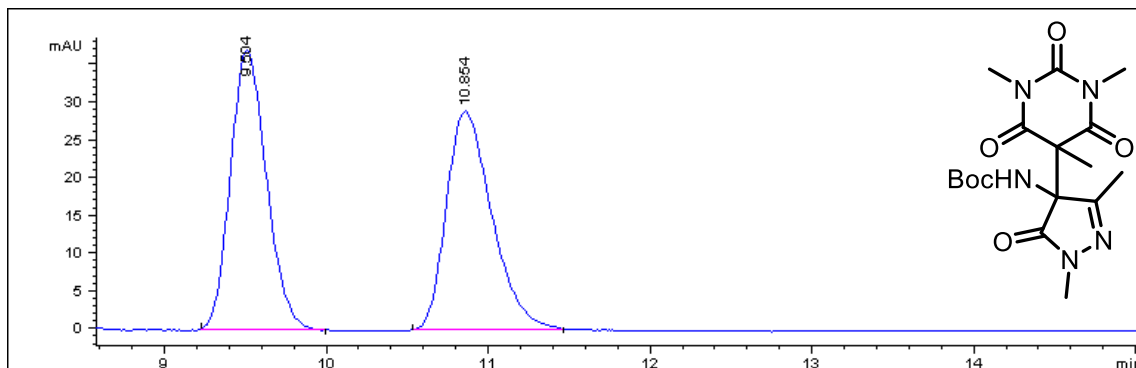
HPLC Profile for 8d compound. Scheme 16, er. 89:11



Peak Number	T _R	Area	Symmetry
1	9.124	89.018	0.570
2	10.662	10.982	0.619

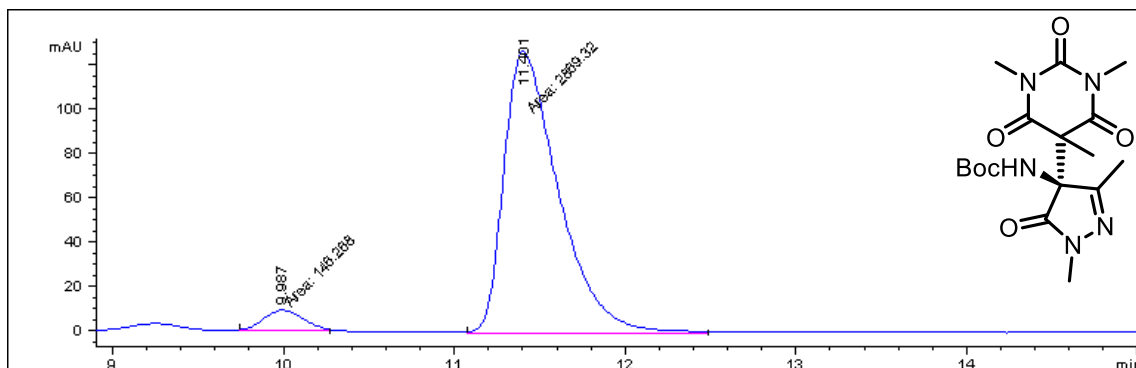
***Tert*-butyl (1,3-dimethyl-5-oxo-4-(1,3,5-trimethyl-2,4,6-trioxohexahydropyrimidin-5-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamate (8g)**

Racemic Compound



Peak Number	T _R	Area	Symmetry
1	9.504	50.227	0.798
2	10.854	49.723	0.677

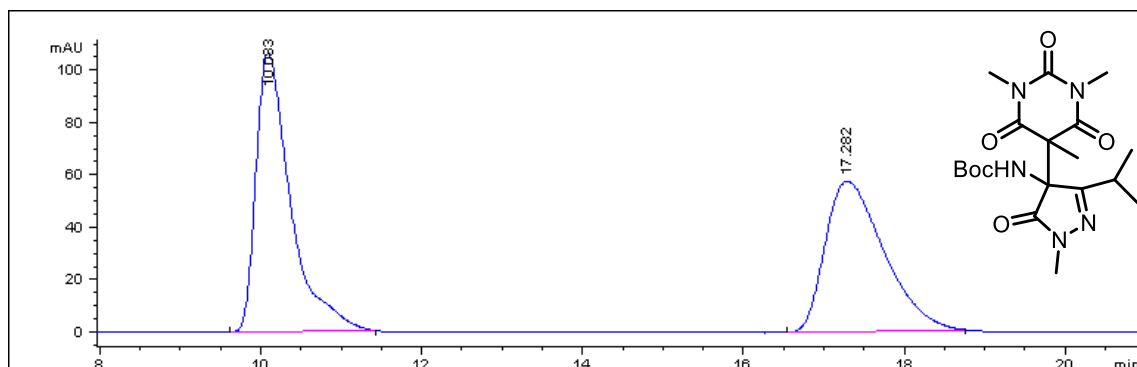
HPLC Profile for 8g compound. Scheme 16, er. 95:5



Peak Number	T _R	Area	Symmetry
1	9.987	4.850	0.852
2	11.401	95.150	0.533

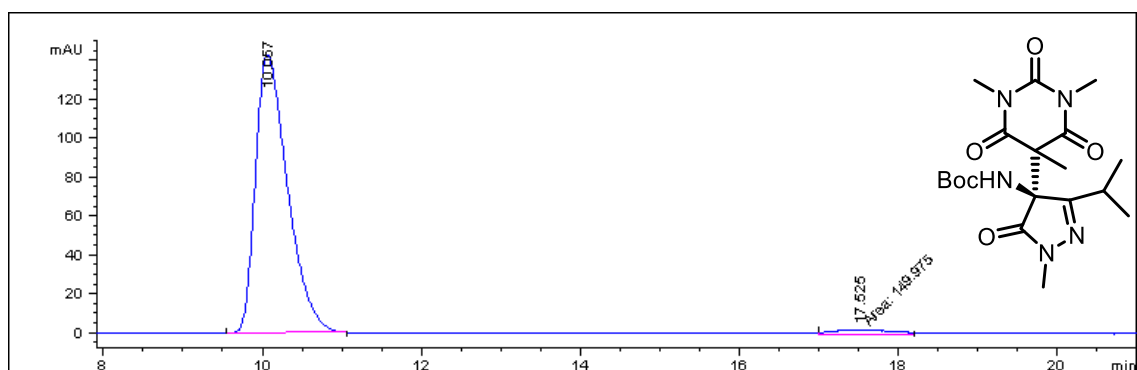
***Tert*-butyl (3-isopropyl-1-methyl-5-oxo-4-(1,3,5-trimethyl-2,4,6-trioxohexahydropyrimidin-5-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamate (**8h**)**

Racemic compound



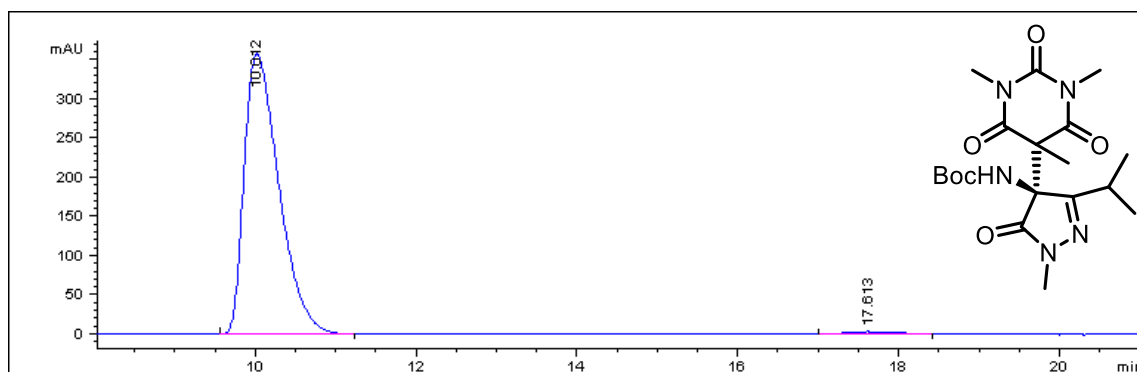
Peak Number	T _R	Area	Symmetry
1	10.083	52.197	0.496
2	17.282	47.803	0.563

HPLC Profile for **8h** compound. Scheme 16, er. **98:2**.



Peak Number	T _R	Area	Symmetry
1	10.057	98.028	0.564
2	17.525	1.972	0.89

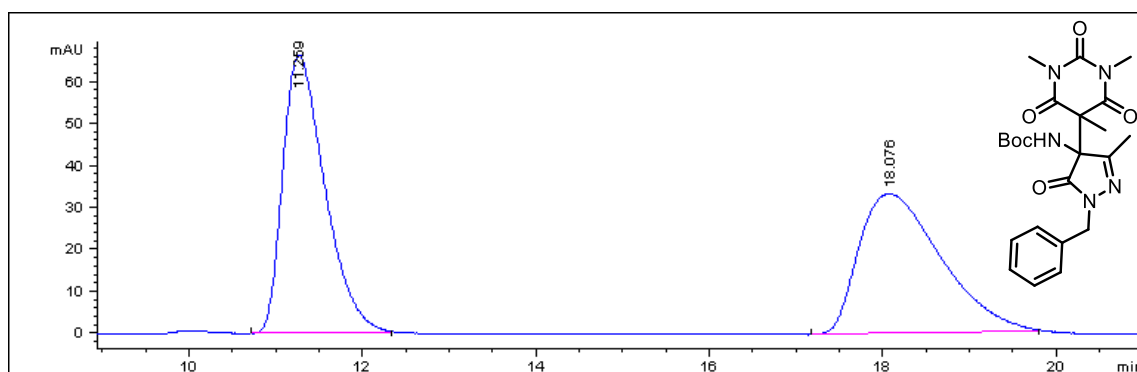
HPLC Profile for 8h compound. Scheme 16, er. 99:1.



Peak Number	T _R	Area	Symmetry
1	10.012	98.624	0.543
2	17.613	1.376	0.692

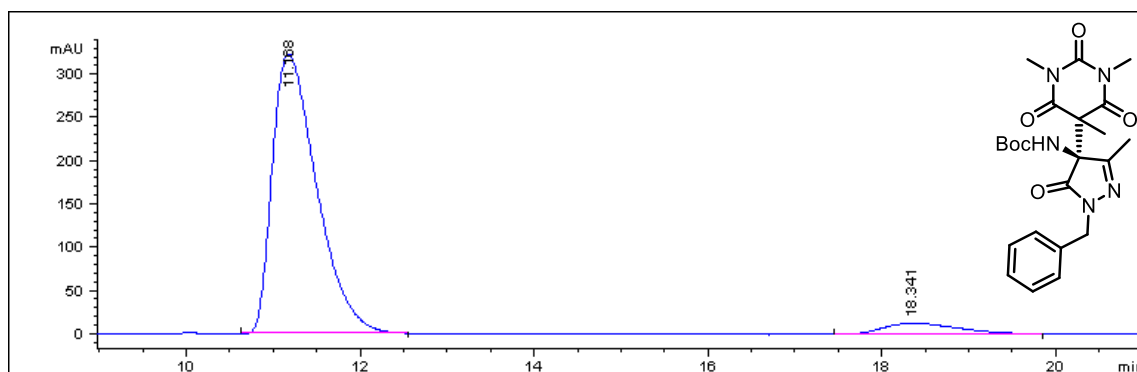
***tert*-butyl (1-benzyl-3-methyl-5-oxo-4-(1,3,5-trimethyl-2,4,6-trioxohexahydropyrimidin-5-yl)-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)carbamate (**8j**)**

Racemic compound



Peak Number	T _R	Area	Symmetry
1	11.259	50.565	0.581
2	18.076	49.435	0.569

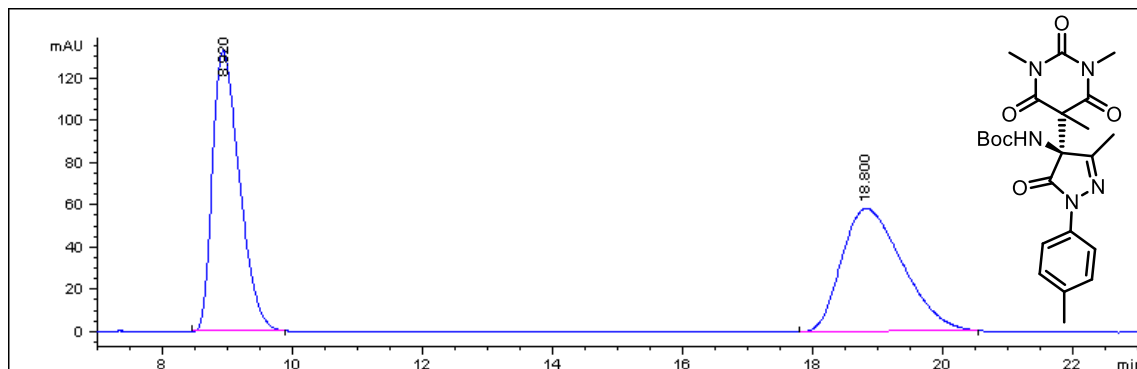
HPLC Profile for **8j compound. Scheme 16, er. 94:6**



Peak Number	T _R	Area	Symmetry
1	11.168	93.675	0.531
2	18.076	6.325	0.594

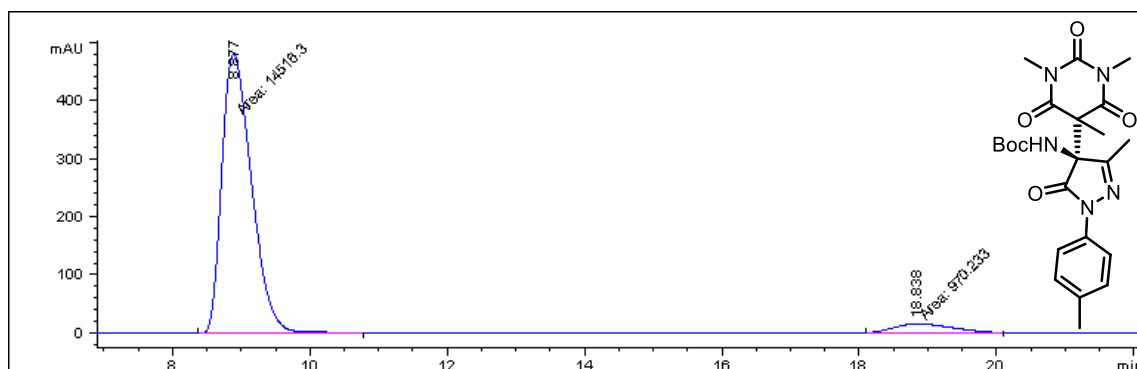
Tert-butyl (3-methyl-5-oxo-1-(p-tolyl)-4-(1,3,5-trimethyl-2,4,6-trioxohexahydropyrimidin-5-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)carbamate (8k)

Racemic compound



Peak Number	T _R	Area	Symmetry
1	8.920	50.296	0.606
2	18.800	49.704	0.622

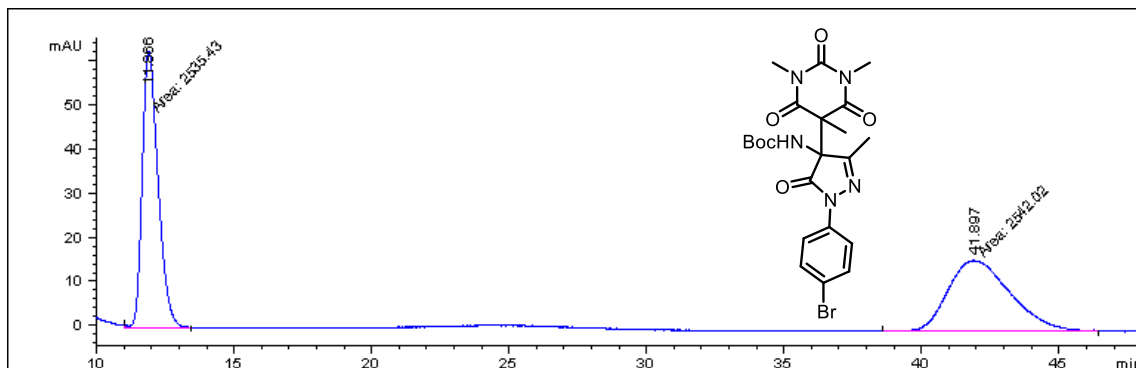
HPLC Profile for **8k** compound. Esquema, e.r. 94:6



Peak Number	T _R	Area	Symmetry
1	8.877	93.735	0.619
2	18.838	6.265	0.643

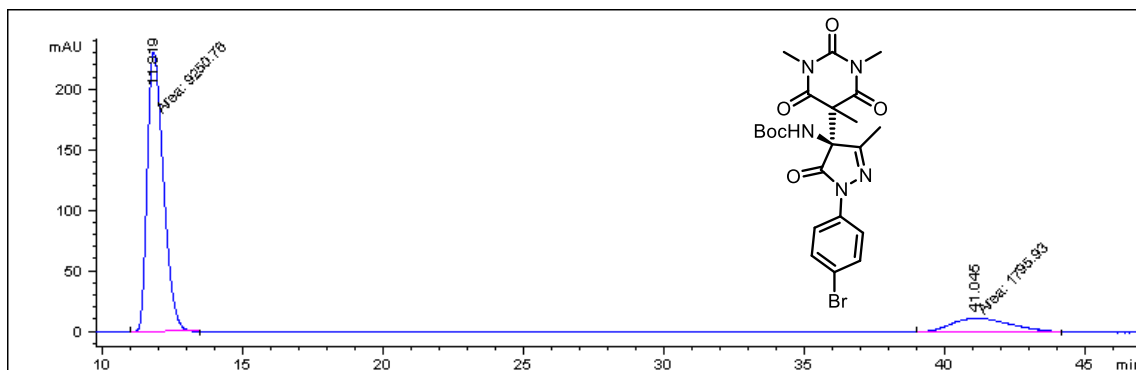
Tert-butyl (1-(4-bromophenyl)-3-methyl-5-oxo-4-(1,3,5-trimethyl-2,4,6-trioxohexahydropyrimidin-5-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)carbamate (8l)

Racemic Compound



Peak Number	T _R	Area	Symmetry
1	11.866	49.935	0.673
2	41.897	50.065	0.605

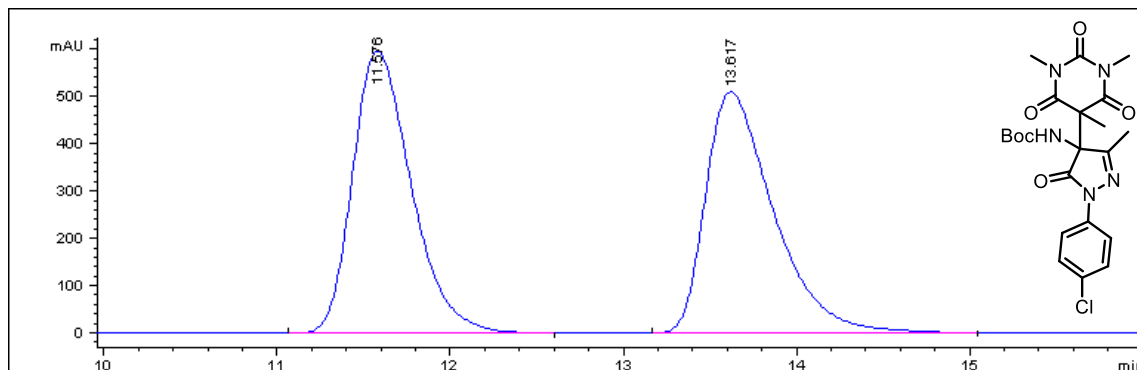
HPLC Profile for 8l compound. Scheme 16, er. 84:16



Peak Number	T _R	Area	Symmetry
1	11.819	83.742	0.647
2	41.045	16.258	0.649

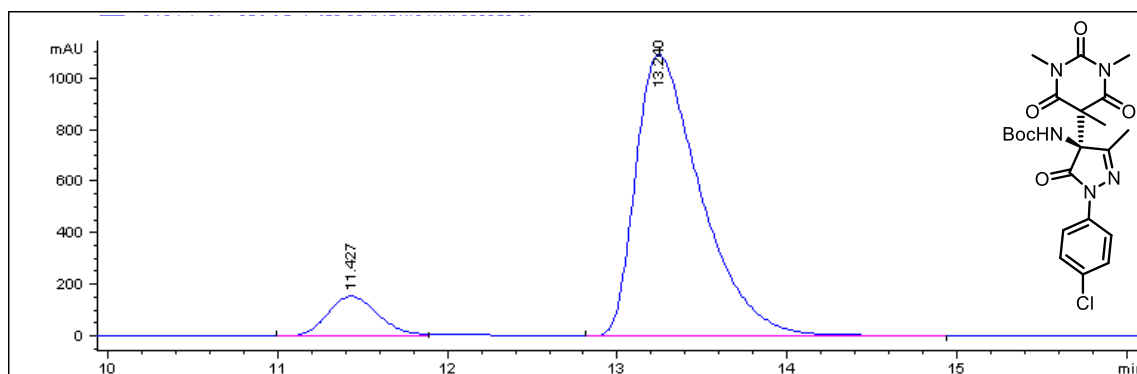
Tert-butyl (1-(4-chlorophenyl)-3-methyl-5-oxo-4-(1,3,5-trimethyl-2,4,6-trioxohexahydropyrimidin-5-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)carbamate (8m)

Racemic compound



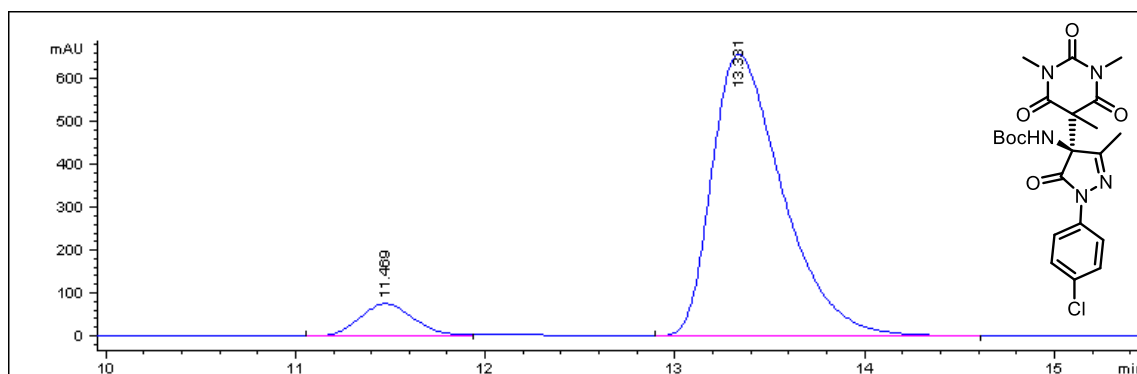
Peak Number	T _R	Area	Symmetry
1	11.576	50.247	0.698
2	13.617	49.753	0.551

HPLC Profile for 8m compound. Scheme 16, er. 90:10



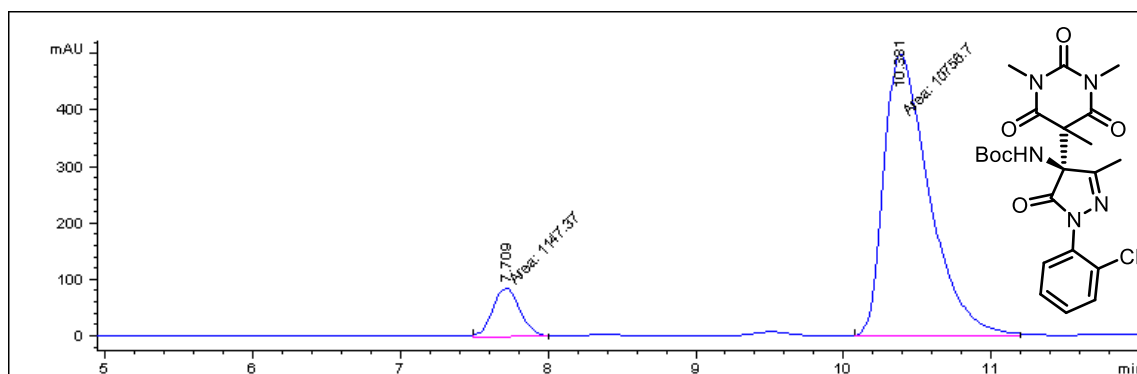
Peak Number	T _R	Area	Symmetry
1	11.427	9.997	0.795
2	13.240	90.003	0.51

HPLC Profile for 8m compound. Scheme 16, er. 92:8



Peak Number	T _R	Area	Symmetry
1	11.469	8.192	0.843
2	13.331	91.808	0.57

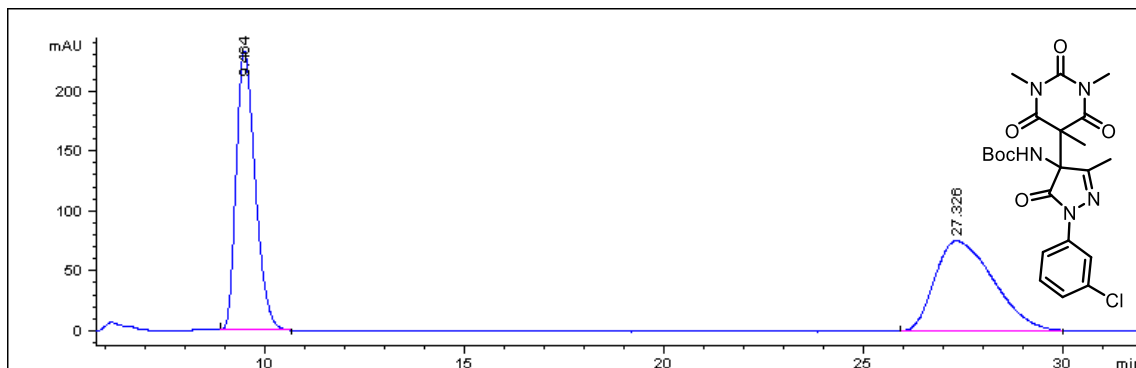
HPLC Profile for 13i compound. Scheme 16, er. 90:10



Peak Number	T _R	Area	Symmetry
1	7.709	9.639	0.918
2	10.381	90.361	0.557

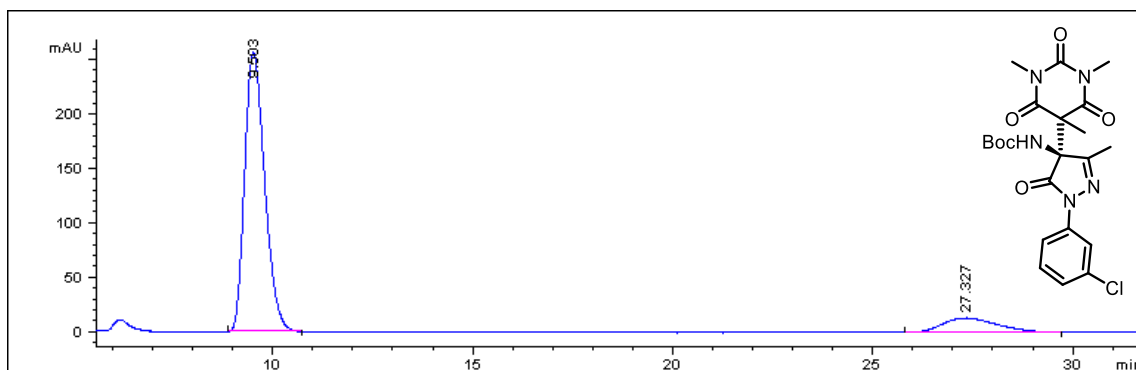
Tert-butyl (1-(3-chlorophenyl)-3-methyl-5-oxo-4-(1,3,5-trimethyl-2,4,6-trioxohexahydropyrimidin-5-yl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)carbamate (8o)

Racemic compound



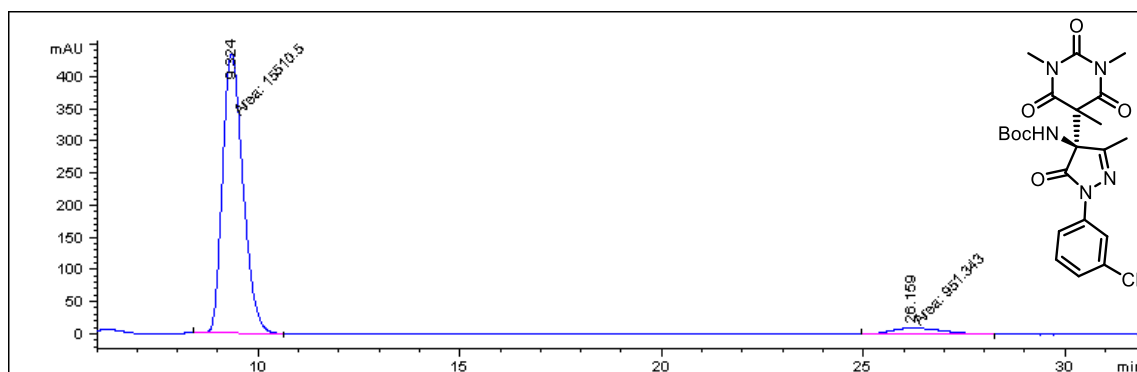
Peak Number	T _R	Area	Symmetry
1	9.464	50.117	0.690
2	27.326	49.883	0.582

HPLC Profile for 13j compound. Scheme 16, er. 93:7



Peak Number	T _R	Area	Symmetry
1	9.503	93.466	0.728
2	27.327	6.534	0.748

HPLC Profile for **8o** compound. Esquema 16, er. **94:6**



Peak Number	T _R	Area	Symmetry
1	9.324	94.221	0.747
2	26.159	5.779	0.595

