



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE CIENCIAS

TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en Química

**Reacción aza-Henry enantioselectiva
organocatalizada de N-Boc cetiminas derivadas de
pirazolin-4,5-diona: alcance y posibilidades sintéticas**

Autor: Paolo Zhan

Tutores: José María Andrés García y Rodrigo Sánchez Molpeceres

Curso: 2023-2024

ÍNDICE

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	4
RESUMEN	6
ABSTRACT	6
1. INTRODUCCIÓN	7
2. OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO	16
2.1. Síntesis de N-Boc cetiminas derivadas de pirazolona.	16
2.2. Estudio del alcance y limitaciones sintéticas de la reacción aza-Henry organocatalizada de N-Boc cetiminas derivadas de pirazolona con nitrometano.	17
2.3. Estudio de la transformación de los aductos obtenidos en nuevos derivados enantioenriquecidos de posible interés biológico.	18
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	19
3.1. Síntesis de pirazolonas no comerciales.	19
3.2. Síntesis de N-Boc cetiminas derivadas de pirazolona.	19
3.3. Reacción aza-Henry enantioselectiva de N-Boc cetiminas derivadas de pirazolona con nitrometano.	22
3.4. Escalado de la reacción y desprotección del aducto 3a.	24
3.5. Síntesis de derivados de 4-aminopirazolona enantioenriquecidos.	27
4. CONCLUSIONES	28
5. EXPERIMENTAL	29
General.....	29
N-Boc-triphenyliminophosphorane	30
General Procedure for the Synthesis of Pyrazolone-Derived Ketones 1a-d,f,i	31
General Procedure for the Synthesis of Pyrazolone-Derived N-Boc Ketimines 2a-d, f, i.	33
General Procedure for the Synthesis of aza-Henry Products 3a-i by Enantioselective aza-Henry Reaction of N-Boc Ketimines with Nitromethane.....	35
Synthesis of ($\pm$)-aza-Henry Products.....	36

6. BIBLIOGRAFÍA	43
7. SUPPORTING INFORMATION	46
7.1. NMR Spectra for new compounds.	46
7.2. HPLC Profiles.	69

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

Ac	Acetilo
Ar	Arilo
Å	Angstrom
[α]_D	Rotación específica
Bn	Bencilo
Boc	<i>tert</i> -Butoxicarbonilo (<i>tert</i> -butoxycarbonyl)
°C	Grado(s) centígrado(s)
Catal.	Catalizador
cPr	Ciclopropilo
DCM	Diclorometano
DCE	Dicloroetano
Disolv.	Disolvente
dr	Diastereomeric ratio (<i>Relación de diastereoisómeros</i>)
ee	Exceso enantiomérico
ent	Enantiómero
equiv	Equivalente(s)
er	Enantiomeric ratio (<i>Relación de enantiómeros</i>)
ESI	Electrospray ionization (<i>Ionización por electrospray</i>)
Et	Etilo
g	Gramos
GC/MS	Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas
h	Hora(s)
HPLC	High Performance Liquid Chromatography (<i>Cromatografía líquida de alta resolución</i>)
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry (<i>Espectrometría de masas de alta resolución</i>)
Hz	Hertzio(s)
iPr	Isopropilo
J	Constante de acoplamiento
λ	Longitud de onda
M	Molaridad
Me	Metilo
mg	Miligramo(s)
MHz	Megahercio(s)
Min.	Minutos
mL	Mililitro(s)
mm	Milímetro(s)
mmol	Milimol(es)
mol	Mol(es)
mol%	Tanto por cien molar
Mp	Melting point (Punto de fusión)
m/z	Relación masa/carga
nm	Nanómetro(s)
NMR/RMN	Nuclear Magnetic Resonance (<i>Resonancia magnética nuclear</i>)
Ph	Fenilo
ppm	Parte(s) por millón
TOF	Time Of Flight (<i>Tiempo de vuelo</i>)
TFG	Trabajo fin de grado

R	Sustituyente
rdto.	Rendimiento
T	Temperatura
t	Tiempo
ta/rt	Temperatura ambiente (<i>room temperature</i>)
^tBu	<i>terc</i> -butilo
THF	Tetrahidrofurano (<i>tetrahydrofuran</i>)
TMSCN	Cianuro de trimetilsililo (<i>Trimethylsilyl cyanide</i>)
TLC	Cromatografía en capa fina (<i>Thin Layer Chromatography</i>)
t_R	Tiempo de retención (<i>Retention time</i>)
UV	Ultravioleta

RESUMEN

En este trabajo hemos utilizado una serie de N-Boc cetiminas derivadas de pirazolin-4,5-diona como electrófilos en reacciones aza-Henry enantioselectivas con nitrometano. Esta reacción proporciona una vía directa de acceso a derivados de 4-amino-5-pirazolona con un estereocentro tetrasustituido. Los aductos se obtienen con buenos rendimientos químicos (hasta 86%) y enantioselectividades (hasta 89:11 er) utilizando sólo un 5 mol% de la tiourea bifuncional **C1**, derivada de la quinina, como organocatalizador con una amplia variedad de sustratos. Además, después de la desprotección del grupo Boc se aprovecha la nucleofilia del grupo amino resultante para sintetizar diferentes derivados de 4-aminopirazolona enantioenriquecidos.

Palabras clave: organocatálisis, enantioselectivo, pirazolona, aza-Henry, tiourea, cetiminas.

ABSTRACT

A series of N-Boc ketimines derived from pyrazolin-4,5-dione have been used as electrophiles in enantioselective aza-Henry reactions with nitromethane. This method provides a direct pathway to access to the 4-amino-5-pyrazolone derivatives bearing a tetra-substituted stereocenter. The adducts are obtained in good yields (up to 86%) and enantioselectivities (up to 89:11 er) by employing a loading of 5 mol% of a quinine-derived bifunctional thiourea as an organocatalyst for a wide range of substrates. In addition, after deprotection of the Boc group, the nucleophilic activity of the resulting amino group is used to synthesize different enantioenriched 4-aminopyrazolone derivatives.

Keywords: organocatalysis, enantioselective, pyrazolone, aza-Henry, thiourea, ketimines.

1. INTRODUCCIÓN

La demanda de compuestos enantiopuros ha crecido considerablemente durante los últimos años como consecuencia de su uso en materiales avanzados y de las regulaciones farmacéuticas cada vez más restrictivas.¹ En este escenario, las ventajas de desarrollar nuevas transformaciones enantioselectivas catalíticas² se vuelven más evidentes, ya que las alternativas se ven dificultadas por la disponibilidad del sustrato (enfoque de *chiral pool*) o la especificidad excesiva del sustrato (biocatálisis). En la búsqueda de nuevos métodos de síntesis enantioselectiva de moléculas para diferentes aplicaciones, la **organocatálisis** se ha mostrado como una alternativa complementaria a la catálisis promovida por complejos de metales de transición y enzimas³ Recientemente, ha recibido mucha atención la preparación de organocatalizadores capaces de activar la reacción mediante la formación de enlaces de hidrógeno,⁴ habiéndose desarrollado derivados de ácido fosfórico,⁵ escuaramidas⁶, ureas y tioureas bifuncionales quirales,⁷ capaces de promover transformaciones enantioselectivas con una excelente discriminación estérica (Figura 1). Una prueba del interés que ha suscitado la organocatálisis ha sido la reciente concesión del premio Nobel de Química en 2021 a los profesores List y MacMillan por sus contribuciones en este campo.

¹ M. C. Nunez, M. E. Garcia-Rubino, A. Conejo-Garcia, O. Cruz-López, M. Kimatrai, M. A. Gallo, A. Espinosa, J. M. Campos. *Curr. Med. Chem.* **2009**, *16*, 2064.

² E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, *Comprehensive Asymmetric Catalysis. Supplement*, Springer, Berlin; New York, **2004**.

³ *Reviews recientes*: (a) B. List, K. Maruoka, (Eds.), *Science of Synthesis: Asymmetric Organocatalysis*, Vols. 1 and 2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **2012**. (b) M. Rueping, D. Parmar, E. Sugiono, *Asymmetric Brønsted Acid Catalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2016**. (c) J. Alemán, S. Cabrera. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 774. (d) M. R. Volla, I. Atodiresei, M. Rueping. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2390. (e) P. Chauhan, U. Kaya, D. Enders. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 888. (f) J. Liu, L. Wang. *Synthesis* **2017**, *49*, 960.

⁴ (a) L.-Q. Lu, X.-L. An, J.-R. Chen, W.-J. Xiao. *Synlett* **2012**, 490. (b) M. J. Ajitha, K.-W. Huang. *Synthesis* **2016**, *48*, 3449.

⁵ (a) F. Giacalone, M. Gruttadauria, P. Agrigento, R. Noto. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2406. (b) D. Parmar, E. Sugiono, S. Raja and M. Rueping. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 9047.

⁶ (a) R. I. Storer, C. Aciroa, L. H. Jones. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 2330 (b) J. Alemán, A. Parra, H. Jiang, K. A. Jørgensen. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6890. (c) P. Chauhan, S. Mahajan, U. Kaya, D. Hack, D. Enders. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 253. (d) B.-L. Zhao, J.-H. Li, D.-M. Du. *Chem. Rec.* **2017**, *17*, 1.

⁷ (a) W.-Y. Siau, J. Wang. *Catal. Sci. Technol.* **2011**, *1*, 1298. (b) O. V. Serdyuk, C. M. Heckel, S. B. Tsogoeva. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 7051. (c) X. Fanga, C.-J. Wang. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 1185.

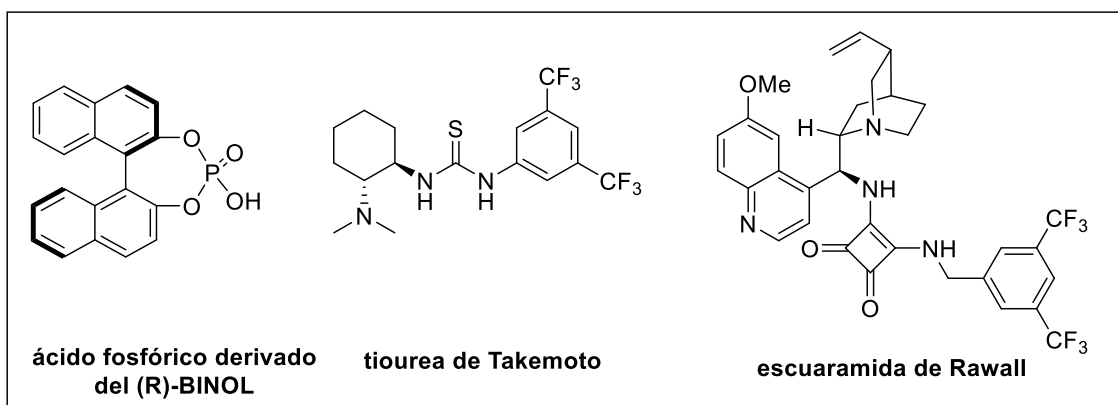


Figura 1

Los pirazoles y las pirazolonas son una clase privilegiada de aza-heterociclos de cinco eslabones que, aunque no son un elemento estructural habitual de productos naturales biológicamente activos, presentan propiedades farmacológicas significativas (antipiréticos, analgésicos, neuroprotectores, antibacteriales, antitumorales, inhibidores de HIV-1) (Figura 2).⁸

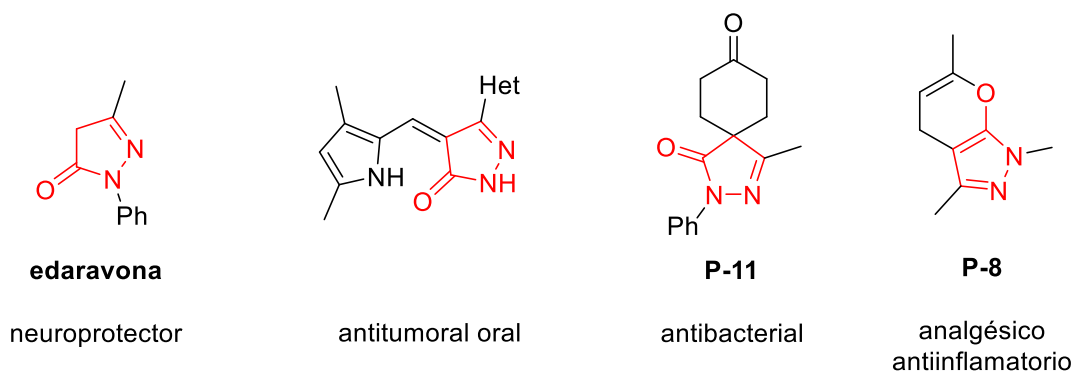


Figura 2

Los carbonos cuaternarios son elementos estructurales predominantes en las estructuras de muchos productos naturales cuya presencia se asocia con una unión más selectiva y eficiente con las proteínas tridimensionales con las que interaccionan que la que presentan los compuestos planos con un elevado porcentaje de carbonos sp^2 . Por ese motivo, la introducción de estereocentros tetrasustituidos (cuaternarios y terciarios) en compuestos bioactivos es de esperar que conduzca a la obtención de nuevas moléculas con una tridimensionalidad mejorada, una más potente y selectiva actividad

⁸ Z. Zhao, X. Dai, C. Li, X. Wang, J. Tian, Y. Feng, J. Xie, C. Ma, Z. Nie, P. Fan, M. Qian, X. He, S. Wu, Y. Zhang, X. Zheng *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, 186, 11189.

farmacológica y una mayor estabilidad metabólica (Figura 3). Debido a esto, la síntesis catalítica enantioselectiva de compuestos heterocíclicos multifuncionalizados que contienen estereocentros tetrasustituídos es un tema de gran interés.⁹

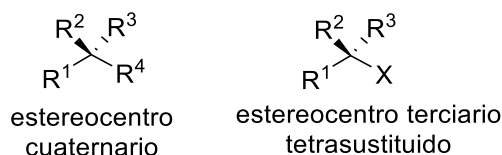


Figura 3

Por ejemplo, las 4-aminopirazolonas 4-sustituídas con un estereocentro en la posición C4 son una estructura heterocíclica privilegiada presente en algunos productos biológicamente activos y fármacos (Figura 3).¹⁰ No obstante, son escasos los ejemplos documentados de síntesis de este tipo de derivados a pesar del potencial que pueden tener.

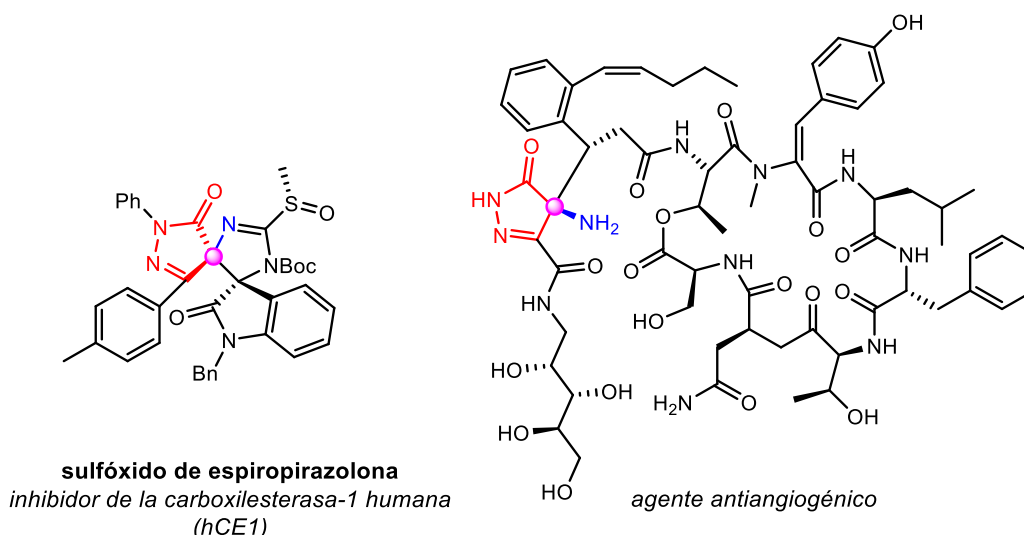


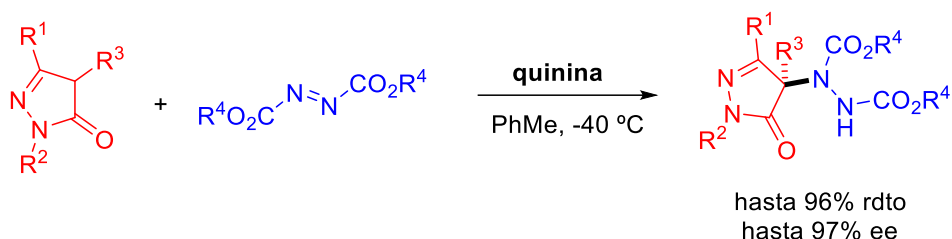
Figura 4. Derivados de pirazolin-5-ona con un átomo de nitrógeno unido al C4.

Por ese motivo, en los últimos años se han realizado grandes esfuerzos para el desarrollo de nuevas estrategias para la síntesis enantioselectiva organocatalizada de

⁹ Reviews: (a) T. T. Talele. *J. Med. Chem.* **2020**, 63, 13291. (b) X.-P. Zeng, Z.-Y. Cao, Y.-H. Wang, F. Zhou, J. Zhou. *Chem. Rev.* **2016**, 116, 7330. (c) Y. Liu, S.-J. Han, W.-B. Liu, B. M. Stoltz. *Acc. Chem. Res.* **2015**, 48, 740.

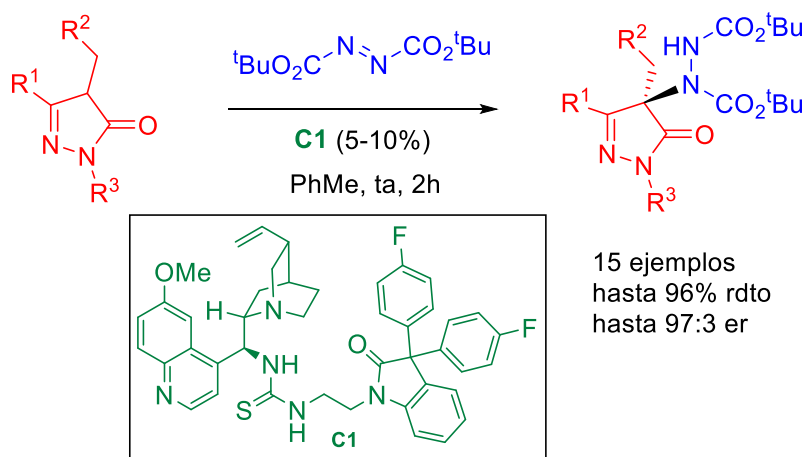
¹⁰ (a) X. Bao, S. Wei, X. Qian, J. Qu, B. Wang, L. Zou, G. Ge *Org. Lett.* **2018**, 20, 3394. (b) M. Bae, J. Oh, E. S. Bae, J. Oh, J. Hur, Y. -G. Suh, S. K. Lee, J. Shin, D. -C. Oh *Org. Lett.* **2018**, 20, 1999.

derivados de 4-amino-5-pirazolona.¹¹ La mayoría de estos métodos emplean la reactividad conocida de los derivados de pirazolin-5-ona, especialmente la nucleofilia del C4. Así, el grupo de Ríos¹² ha descrito la α -aminación electrofílica enantioselectiva de pirazolonas 4-sustituidas con azodicarboxilatos a -40 °C utilizando quinina como catalizador (Esquema 1).



Esquema 1

En esa misma línea, el grupo en el que he realizado este TFG ha descrito también la aminación de pirazolonas 4-sustituidas con azodicarboxilatos a temperatura ambiente, utilizando en este caso como catalizador una tiourea bifuncional derivada de la quinina con un esqueleto de 3,3-diariloxindol (Esquema 2). Una tiourea análoga a **C1** inmovilizada sobre un polímero lineal también se ha utilizado en la misma reacción en batch y en condiciones de flujo continuo.¹³



Esquema 2

¹¹ Reviews: (a) X. Xie, L. Xiang, C. Peng, B. Han. *Chem. Rec.* **2019**, 19, 2209. (b) P. Chauhan, S. Mahajan D. Enders. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 12890. (c) S. Liu, X. Bao, B. Wang. *Chem. Commun.* **2018**, 54, 11515.

¹² (a) B. Formánek, V. Šeferna, M. Meazza, R. Rios, M. Patil, J. Veselý *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 2021, 2362. (b) M. Šimek, M. Remeš, J. Veselý, R. Rios *Asian J. Org. Chem.* **2013**, 2, 64.

¹³ R. Sánchez-Molpeceres, L. Martín, N. Esteban, J. A. Miguel, Alicia Maestro, J. M. Andrés. *J. Org. Chem.* **2024**, 89, 330.

En el año 2017, Enders describió por vez primera la síntesis de una nueva serie de derivados de pirazolin-4,5-diona, las N-Boc cetiminas, cuya posición C4 puede actuar como electrófilo (Figura 5).¹⁴ Estas cetiminas se pueden hacer reaccionar con diferentes nucleófilos en reacciones de adición 1,2 para preparar 4-aminopirazolonas con un estereocentro tetrasustituido.

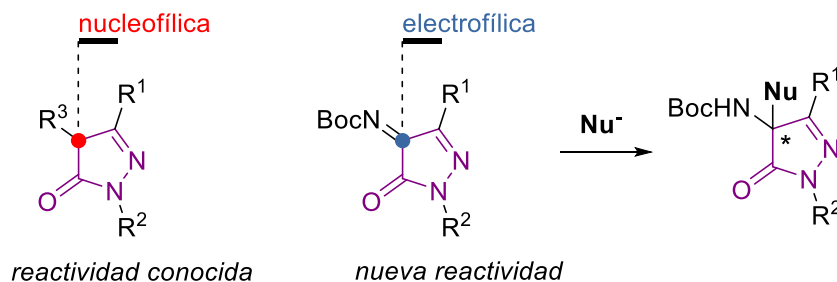
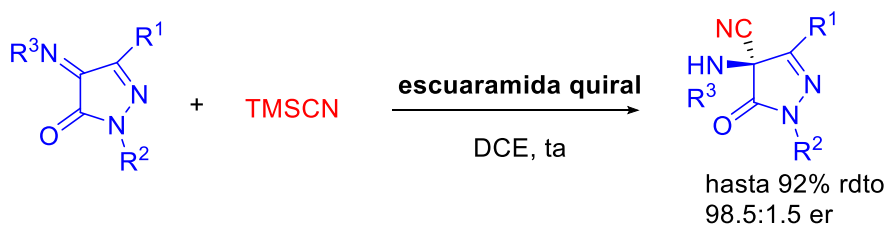


Figura 5

En la literatura, encontramos algunos ejemplos de utilización de estas cetiminas como productos de partida en reacciones organocatalizadas. El grupo de Enders ha descrito la reacción de Strecker enantioselectiva de cetiminas derivadas de pirazolona con cianuro de trimetilsililo que proporciona derivados de pirazolona α -aminonitrilo con excelentes relaciones enantioméricas (Esquema 3).¹⁵



Esquema 3

Posteriormente, los grupos de Enders¹⁶ y Deng¹⁷ han utilizado estas Boc-cetiminas en reacciones aza-Friedel-Crafts enantioselectivas realizadas con 2-naftoles e hidroxiindoles, respectivamente, y catalizadas por escuaramidas bifuncionales derivadas de la quinina (Esquema 4).

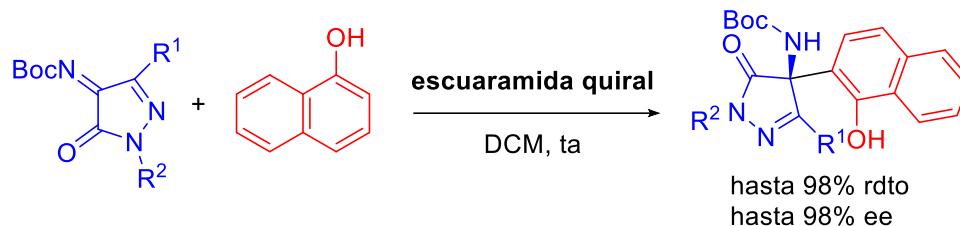
¹⁴ P. Chauhan, S. Mahajan, U. Kaya, A. Peuronen, K. Rissanen, D. Enders *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 70508.

¹⁵ S. Mahajan, P. Chauhan, U. Kaya, K. Deckers, K. Rissanen, D. Enders. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 6633.

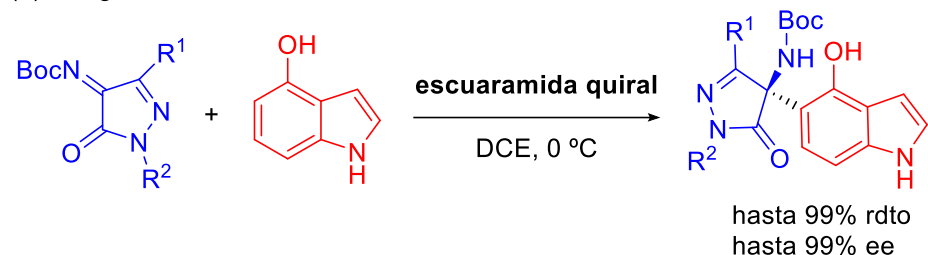
¹⁶ U. Kaya, P. Chauhan, S. Mahajan, K. Deckers, A. Valkonen, K. Rissanen, D. Enders *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 15358.

¹⁷ Z. -T. Yang, W. -L. Yang, L. Chen, H. Sun, W. -P. Deng *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360, 2049.

(a) Enders



(b) Deng

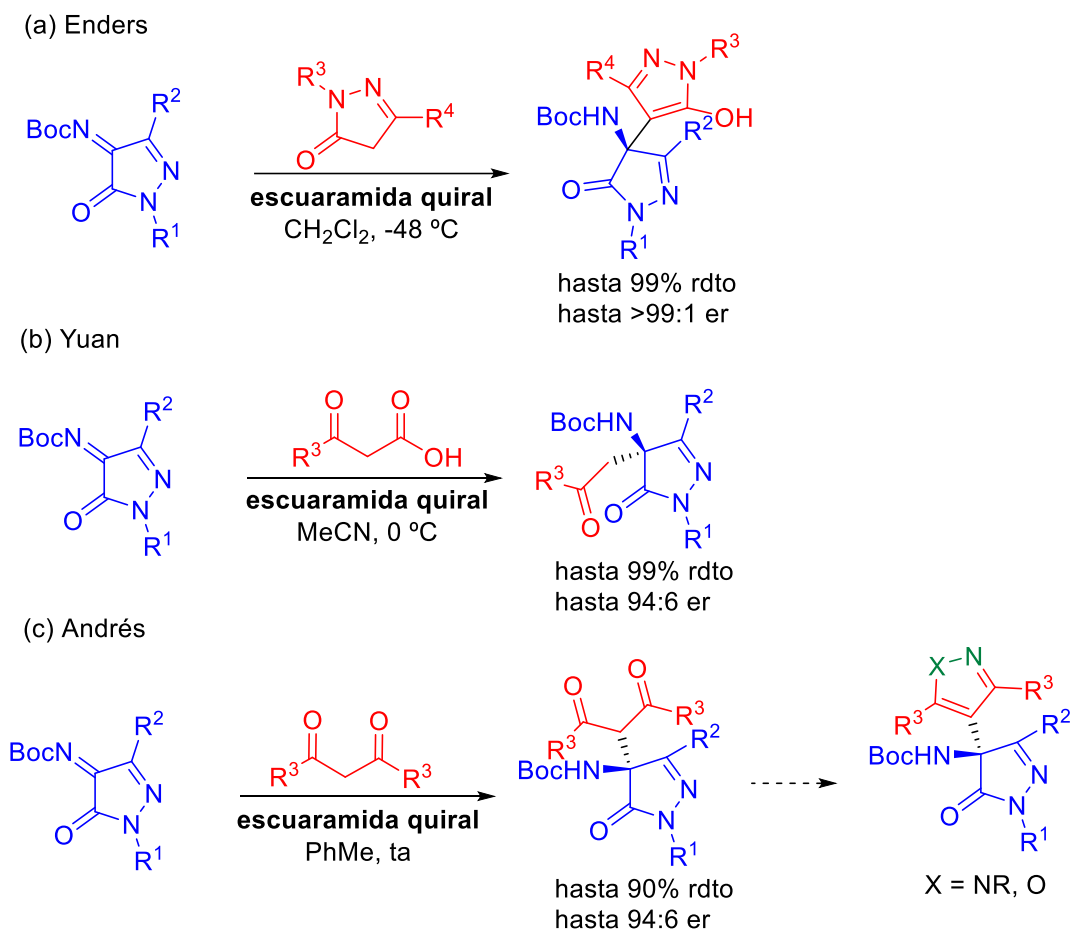


Esquema 4

Estas cetiminas derivadas de pirazolin-4,5-diona se han utilizado de manera más profusa como electrófilos en reacciones de Mannich enantioselectivas. Enders⁷ ha preparado una serie de derivados de amino-bis-pirazolona con excelente rendimiento químico y diastéreo- y enantioselectividad utilizando como nucleófilos pirazolin-5-onas (Esquema 5, a). Yuan¹⁸ ha descrito también la reacción de Mannich descarboxilativa de β -cetoácidos con estas mismas Boc-cetiminas que proporciona derivados de β -aminocetona-pirazolinona con excelentes rendimientos y buenas enantioselectividades (Esquema 5, b). En ambas reacciones utilizan como organocatalizador una escuaramida bifuncional derivada de la quinina. El grupo de investigación en el que he realizado este TFG ha descrito también recientemente la adición enantioselectiva de 1,3-dicetonas a estas cetiminas y la transformación posterior de los aductos obtenidos en derivados de 4-pirazolil- y 4-isoxazolil-4-amino-pirazolona (Esquema 5, c).¹⁹

¹⁸ Y. Zhou, Y. You, Z. -H. Wang, X. -M. Zhang, X. -Y. Xu, W. -C. Yuan *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 2019, 3112.

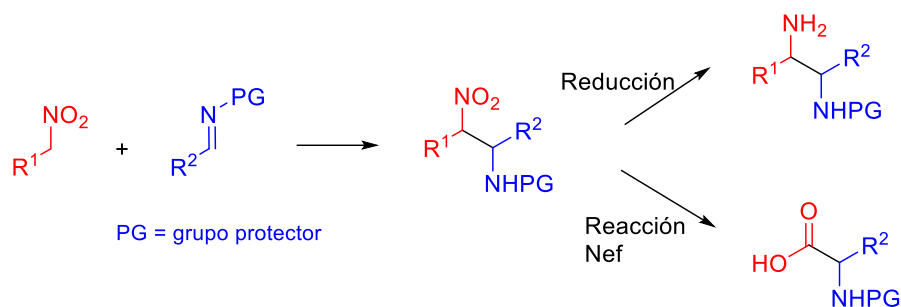
¹⁹ M. Gil-Ordóñez, C. Aubry, C. Niño, A. Maestro, J. M. Andrés. *Molecules* **2022**, 27, 6983.



Esquema 5

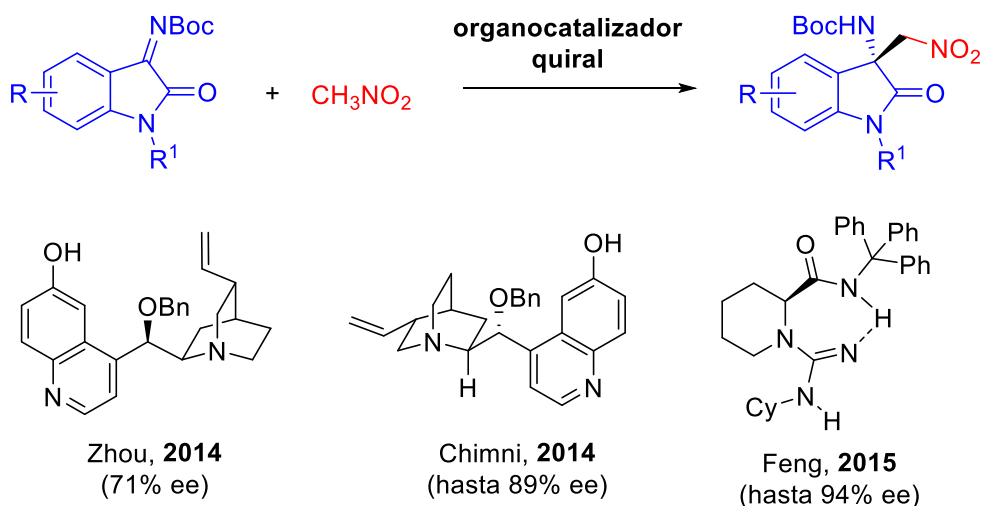
La reacción aza-Henry, también conocida como nitro-Mannich, consiste en la preparación de β -nitroaminas mediante reacción de nitroalcanos con iminas N-protegidas, y es una de las herramientas más importantes de creación de enlaces carbono-carbono en síntesis orgánica (Esquema 6).²⁰ Estas nitroaminas se pueden transformar fácilmente en diaminas vecinales y en α -aminoácidos, sustratos que pueden utilizarse a su vez como productos de partida en la síntesis de otras moléculas más complejas.

²⁰ Review: A. Noble, J. C. Anderson. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 2887.



Esquema 6

Recientemente, la reacción aza-Henry enantioselectiva organocatalizada de cetiminas ha experimentado un progreso considerable, y son varios los grupos que han desarrollado procedimientos eficientes para la misma.²¹ Como ejemplo podemos citar la reacción aza-Henry enantioselectiva de Boc-cetiminas derivadas de isatina con nitrometano que proporciona 3-aminoxindoles con un estereocentro cuaternario (Esquema 7).²²

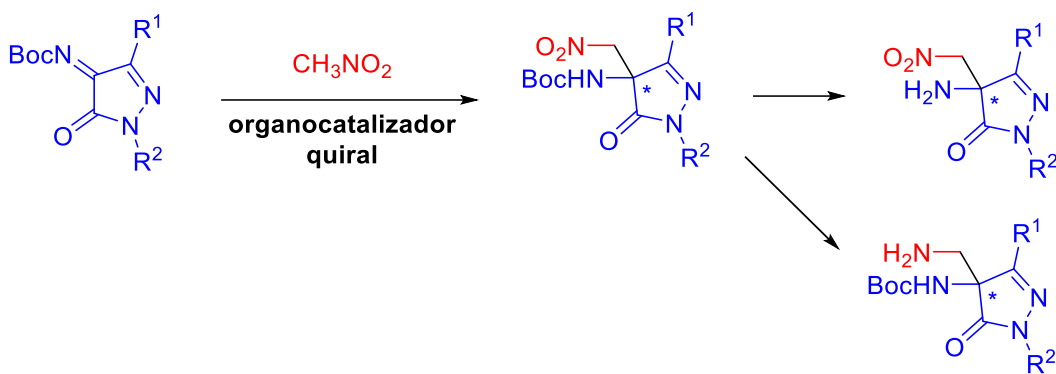


Esquema 7

No existen, sin embargo, antecedentes de reacciones aza-Henry enantioselectivas con Boc-cetiminas derivadas de pirazolona. Esta reacción es de gran interés por la bifuncionalidad presente en los aductos obtenidos y la posibilidad de transformarlos en nuevos derivados con propiedades biológicas potencialmente interesantes (Esquema 8).

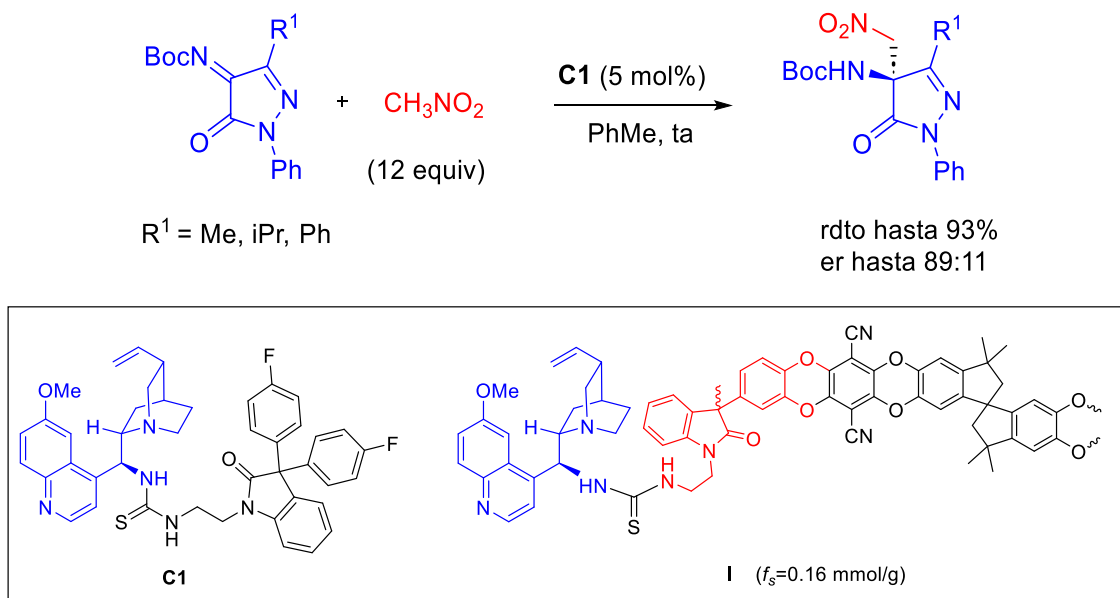
²¹ Reviews: (a) A. M.F. Phillips. *Curr. Organocatalysis*, **2016**, 3, 222. (b) E. Marqués-López, P. Merino, T. Tejero, R. P. Herrera. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2401.

²² Algunos ejemplos seleccionados: (a) Y.-H. Wang, Y.-L. Liu, Z.-Y. Cao, J. Zhou, *Asian J. Org. Chem.* **2014**, 3, 429. (b) A. Kumar, J. Kaur, S. S. Chimni, A. K. Jassal. *RSC Adv.* **2014**, 4, 24816. (c) B. Fang, X. Liu, J. Zhao, Y. Tang, L. Lin, X. Feng. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 3332. (d)



Esquema 8

En un trabajo previo realizado en el grupo de investigación en el que he realizado este TFG, se estudió la adición enantioselectiva de nitrometano a N-Boc cetiminas derivadas de pirazolona promovida por organocatalizadores bifuncionales quirales en diferentes condiciones experimentales (disolvente, temperatura, estequiometría, % de catalizador).²³ Las condiciones optimizadas de reacción se corresponden con la utilización de tolueno como disolvente, temperatura ambiente, 12 equiv de nitrometano y un 5% de la tiourea bifuncional **C1**, derivada de la quinina con un esqueleto de 3,3-diariloxindol (Esquema 9). En ese mismo trabajo se ha estudiado la actividad catalítica de la tiourea análoga heterogénea **C2** inmovilizada sobre un polímero con microporosidad intrínseca (PIM).



Esquema 9

²³ Laura Pérez Vidal. TFM, Universidad de Valladolid, 2023. <https://uvadoc.uva.es/handle/10324/63713>

2. OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO

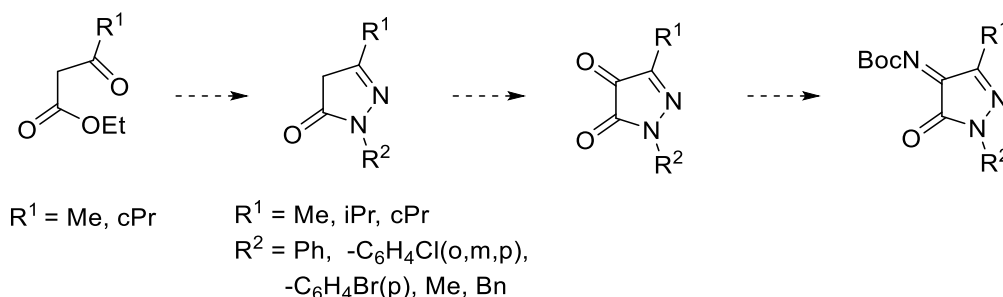
Como hemos comentado en la introducción, en un trabajo previo realizado en el grupo de investigación en el que estoy realizando este TFG se ha iniciado el estudio de la reacción aza-Henry enantioselectiva de Boc-cetiminas derivadas de pirazolona con nitrometano promovida por una tiourea bifuncional **C1** derivada de la quinina. Se han optimizado las condiciones de reacción y estudiado el alcance de la reacción con Boc-cetiminas diferentemente sustituidas en C3, obteniendo los correspondientes aductos con enantioselectividades moderadas (hasta er 89:11).

Como continuación de este trabajo, en este TFG nos planteamos completar el estudio del alcance de esta reacción aza-Henry enantioselectiva, utilizando principalmente Boc-cetiminas diferentemente sustituidas en la posición nitrogenada del anillo de pirazolona para ver su influencia en la enantioselectividad de la reacción. Adicionalmente, estudiaremos la transformación de los aductos obtenidos en nuevos aminoderivados enantioenriquecidos que puedan tener interés por su potencial actividad biológica.

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

2.1. Síntesis de N-Boc cetiminas derivadas de pirazolona.

En primer lugar, prepararemos Boc-cetiminas derivadas de pirazolona, sustituidas en la posición nitrogenada tanto por grupos arilo como por grupos alquilo, mediante un procedimiento en dos etapas: transformación de las pirazolin-5-onas en las correspondientes pirazolin-4,5-dionas, seguida de reacción aza-Wittig con N-Boc-trifeniliminofosforano (Esquema 1). Las pirazolonas no comerciales se sintetizarán a su vez mediante condensación de los correspondientes β -cetoésteres con hidracinas convenientemente sustituidas.

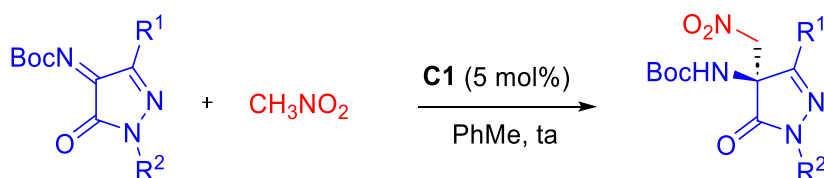


Esquema 1

Algunos de estos sustratos de partida no están descritos en la bibliografía, por lo que tendrán que ser convenientemente caracterizados (RMN, masas).

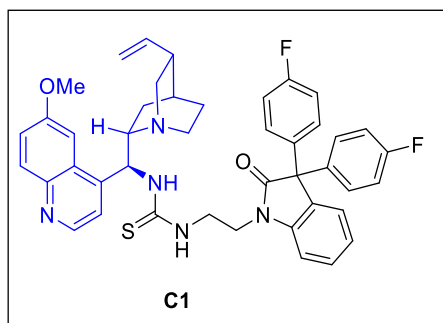
2.2. Estudio del alcance y limitaciones sintéticas de la reacción aza-Henry organocatalizada de N-Boc cetiminas derivadas de pirazolona con nitrometano.

Inicialmente, estudiaremos la influencia del sustituyente nitrogenado en la velocidad, rendimiento químico y enantioselectividad de la reacción. Para ello haremos reaccionar Boc-cetiminas derivadas de pirazolona diferentemente sustituidas en la posición nitrogenada con nitrometano en presencia de la tiourea bifuncional **C1**, derivada de la quinina. (Esquema 2). Posteriormente extenderemos el estudio a otras Boc-cetiminas diferentemente sustituidas en C3.



R¹ = Me, iPr, cPr

R² = Ph, -C₆H₄Cl(*o,m,p*), -C₆H₄Br(*p*), Me, Bn



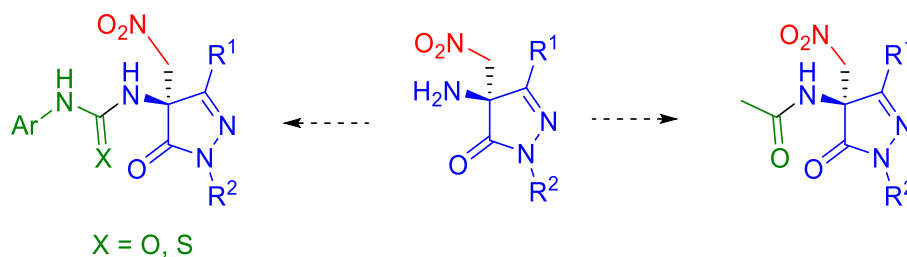
Esquema 2

Las relaciones enantioméricas de los aductos obtenidos se determinarán mediante HPLC quiral. Para ello habrá que determinar la columna quiral, el eluyente, flujo y longitud de onda del detector de UV adecuados.

Estudiaremos también en este apartado el escalado de la reacción y el posible enantioenriquecimiento de los aductos obtenidos mediante recristalización. Todos los compuestos preparados son nuevos y tendrán que ser convenientemente caracterizados.

2.3. Estudio de la transformación de los aductos obtenidos en nuevos derivados enantioenriquecidos de posible interés biológico.

Finalmente, en este tercer apartado estudiaremos la eliminación del grupo Boc y la transformación de los aductos de la reacción aza-Henry en nuevos derivados de 4-aminopirazolona enantioenriquecidos (acetamidas, ureas y tioureas) (Esquema 3). Comprobaremos en todos los casos que dichas transformaciones transcurren sin erosión alguna de la enantioselectividad.



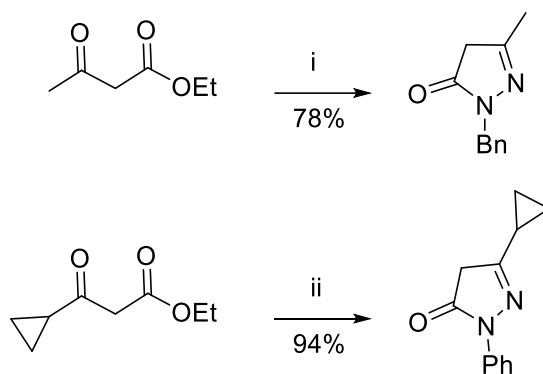
Esquema 3

Paralelamente, habrá que realizar la síntesis de los racematos de todos los compuestos preparados a lo largo de este TFG para su resolución previa mediante HPLC quiral.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1. Síntesis de pirazolonas no comerciales.

El método general de síntesis de derivados de pirazolona es la reacción de condensación de β -cetoésteres con hidracinas. De acuerdo con esta estrategia, la síntesis de la 1-bencil-3-metil-5-pirazolona se llevó a cabo mediante condensación de acetoacetato de etilo con dihidrocloruro de bencilhidracina en etanol a temperatura ambiente en presencia de acetato sódico con un rendimiento del 78% (Esquema 1).²⁴ Alternativamente, la 3-ciclopropil-1-fenil-5-pirazolona se preparó mediante reacción de 3-ciclopropil-3-oxopropanoato de etilo con fenilhidracina en ácido acético a reflujo con rendimiento casi cuantitativo.²⁵



Esquema 1. *Reactivos y condiciones:* (i) $\text{BnNHNH}_2 \cdot 2\text{HCl}$ (1.1 equiv), NaOAc (2.2 equiv), EtOH, ta. (ii) PhNHNH_2 , HOAc, reflujo, 12h.

3.2. Síntesis de N-Boc cetiminas derivadas de pirazolona.

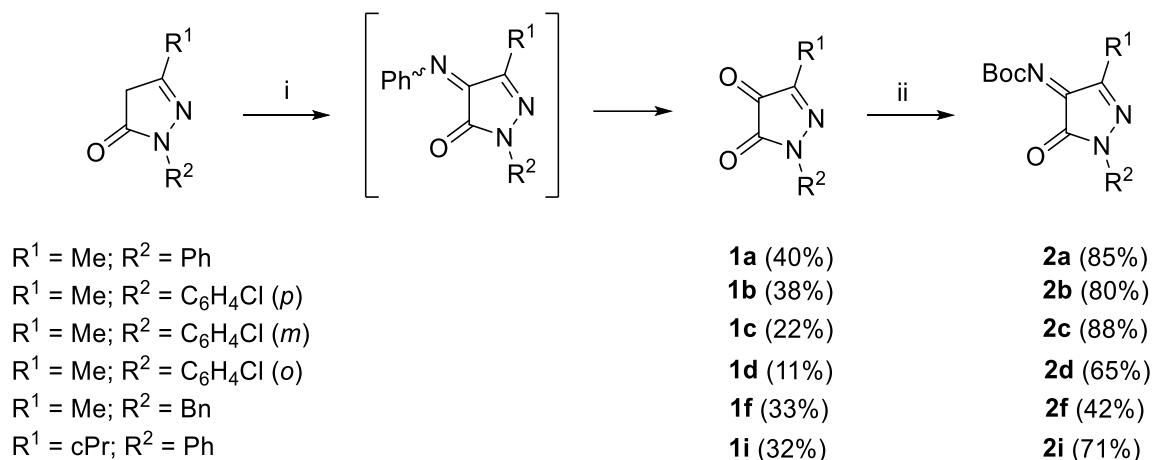
La síntesis de las 1*H*-pirazol-4,5-dionas (**1a-d**, **1f**, **1i**) se llevó a cabo con rendimientos entre moderados y bajos mediante la condensación de las pirazolonas de partida con nitrosobenceno en metanol a reflujo catalizada por K_2CO_3 , seguida de hidrólisis en medio ácido de las feniliminas intermediarias (Esquema 2). Éstas se convirtieron posteriormente en las N-Boc cetiminas (**2a-d**, **2f**, **2i**) mediante la reacción aza-Wittig con N-Boc-trifeniliminofosforano en 1,4-dioxano a reflujo, según el procedimiento descrito por Enders.¹⁴

Algunas de estas 1*H*-pirazol-4,5-dionas y N-Boc cetiminas, o bien no estaban descritas en la bibliografía (**2f**, **2i**), o bien, estando descrita su preparación, no estaban

²⁴ M. Sera, H. Mizufune, H. Tawada. *Tetrahedron* **2015**, 71, 2833.

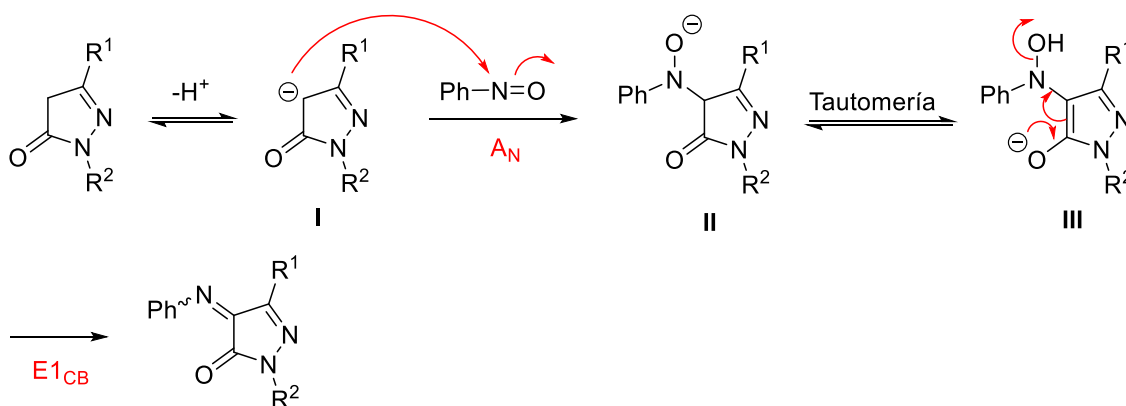
²⁵ C.-Y. Lin, W.-W. Huang, Y.-T. Huang, S. Dhole, I. J. Barve, C.-M. Sun. *J. Org. Chem.* **2023**, 88, 3424.

caracterizadas (**1c-d**, **1f**, **1i** y **2c-d**), por lo que fueron convenientemente caracterizadas mediante RMN y su masa exacta determinada mediante espectrometría de masas de alta resolución.



Esquema 2. Reactivos y condiciones: (i) 1. PhNO, K_2CO_3 (20 mol%), MeOH, reflujo. 2. 2M HCl, THF, ta. (ii) BocN=PPh₃, 1,4-dioxano, reflujo.

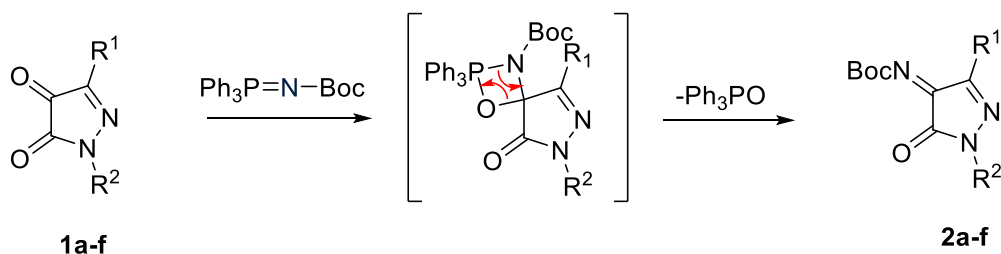
El mecanismo de la reacción de condensación de la pirazolona con nitrosobenceno es referible al descrito para la condensación aldólica (Esquema 3). En la primera etapa, en el medio básico de la reacción se genera el enolato de la pirazolona **I** que se adiciona al nitrosobenceno conduciendo al intermedio **II**. Éste se transforma en el nitrosoenolato **III**, mediante un equilibrio tautomérico catalizado por base, que proporciona la fenilimina final mediante una eliminación E1_{CB}.



Esquema 3

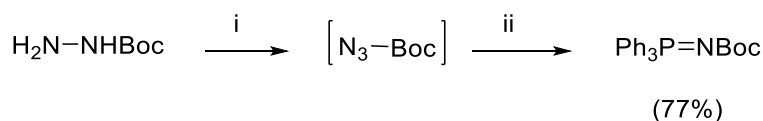
En el Esquema 4 se muestra el mecanismo de la reacción de la reacción aza-Wittig de las pirazol-4,5-dionas con N-Boc-trifeniliminofosforano. Las reacciones aza-

Wittig son referibles a las reacciones de Wittig y consisten en la reacción del iminofosforano, con el grupo carbonilo de la pirazolin-4,5-diona para formar el doble enlace carbono-nitrógeno de la Boc-imina junto con el óxido de trietilfosfina como subproducto.



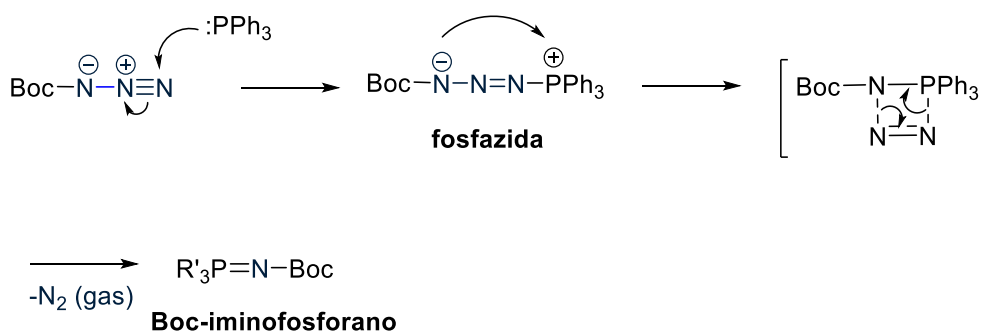
Esquema 4

El N-Boc-trifeniliminofosforano (Esquema 5) utilizado en la reacción aza-Wittig se sintetizó mediante reacción del carbazato de *tert*-butilo con nitrito sódico en una mezcla $\text{H}_2\text{O}/\text{HOAc}$ seguida de tratamiento de la N-Boc azida intermedia con trietilfosfina, via reacción de Staudinger, con buen rendimiento químico.²⁶



Esquema 5. Reactivos y condiciones: (i) NaNO_2 , $\text{H}_2\text{O}/\text{HOAc}$, 0 °C. (ii) PPh_3 , Et_2O .

El mecanismo de su formación a partir de la azida está recogido en el Esquema 6.



Esquema 6

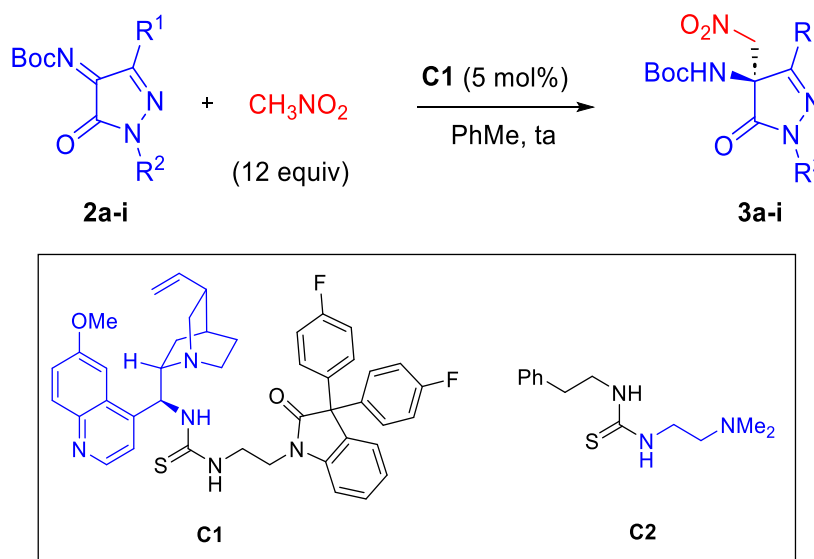
²⁶ P. Calí, M. Begtrup. *Synthesis* **2002**, 63.

3.3. Reacción aza-Henry enantioselectiva de N-Boc cetiminas derivadas de pirazolona con nitrometano.

En este apartado estudiamos el alcance de la reacción aza-Henry enantioselectiva haciendo reaccionar Boc-cetiminas **2a-i**²⁷ diferentemente sustituidas con nitrometano en presencia de la tiourea bifuncional **C1**, derivada de la quinina (Tabla 1). Para ello realizamos diferentes ensayos en las condiciones de reacción previamente optimizadas para la imina **2a** (entrada 1): 5% de catalizador, 12 equivalentes de nitrometano, tolueno como disolvente y temperatura ambiente. Los excesos enantioméricos de los aductos obtenidos se determinaron mediante HPLC utilizando como fase estacionaria la columna quiral Chiralpak AD-H y como eluyente una mezcla de hexano/*i*-PrOH 85:15.

Previamente a este estudio, hubo que sintetizar todos los aductos racémicos utilizando en este caso como catalizador la tiourea bifuncional aquiral **C2** derivada de la *N*¹,*N*¹- dimetiletilendiamina.

Tabla 1. Alcance de la reacción con diferentes Boc-cetiminas.^a



Entrada	R ¹	R ²	t (h)	Conversión (%) ^b	Producto (%) ^c	er ^d
1	Me	Ph	4	100	3a (75)	89:11
2	Me	C ₆ H ₄ Cl- <i>p</i>	3	93	3b (86)	87:13
3	Me	C ₆ H ₄ Cl- <i>m</i>	6	100	3c (70)	83:17

²⁷ Las Boc-cetiminas **2e**, **2g** y **2h** ya habían sido sintetizadas en el grupo, por lo que su preparación no está incluida en esta memoria.

4	Me	C ₆ H ₄ Cl- <i>o</i>	3	100	3d (76)	78:22
5	Me	C ₆ H ₄ Br- <i>p</i>	2	100	3e (71)	88:12
6	Me	Bn	1	100	3f (72)	79:21
7	Me	Me	1	100	3g (78)	80:20
8	iPr	Me	4	100	3h (68)	77:23
9	cPr	Ph	10	97	3i (70)	88:12

^aReacción llevada a cabo con 0.1 mmol de imina, nitrometano (1.2 mmol, 12 equiv) y catalizador **C1** (0.005 mmol, 0.05 equiv) en 1 mL de PhMe a temperatura ambiente. ^bDeterminada mediante ¹H-NMR.

^cRendimiento aislado. ^dDeterminado mediante HPLC quiral.

Inicialmente estudiamos la influencia del sustituyente nitrogenado (R²) de la Boc-cetimina de partida en la enantioselectividad de la reacción (entradas 1-7, Tabla 1).

Los primeros ensayos se realizaron con las cetiminas **2b-d** *para*-, *meta*- u *orto*-clorofenil sustituidas en la posición nitrogenada, obteniendo los correspondientes aductos **3b-d** con buenos rendimientos químicos, pero con relaciones enantioméricas que no mejoraron en ningún caso la conseguida previamente con la cetimina **2a**, sustituida por un grupo fenilo (comparar entradas 2-4 con entrada 1). La posición relativa del sustituyente cloro influye de manera clara en la enantioselectividad de la reacción, disminuyendo al aumentar el impedimento estérico según el orden *p* > *m* > *o*. Un resultado similar al conseguido con la cetimina **2b** se obtuvo con la cetimina **2e**, *p*-bromofenil sustituida (comparar entradas 2 y 5).

La sustitución del grupo fenilo de la posición nitrogenada por grupos alquilo (Bn, Me) acortó considerablemente los tiempos de reacción (1h), pero condujo a una disminución acusada de la relación enantiomérica de los aductos **3f-g** obtenidos en ambas reacciones (entradas 6-7).

Finalmente, estudiamos la influencia del sustituyente R¹ situado en la posición C3 de la cetimina. La cetimina **2h**, sustituida por un grupo isopropilo, proporcionó después de 4h de reacción el aducto **3h** con una relación enantiomérica (er 77:23) inferior a la conseguida con la cetimina **2g** (comparar entradas 7 y 8). Un incremento aún mayor del tiempo de reacción se observó en la reacción de la cetimina **2i**, sustituida por un grupo ciclopropilo, aunque en este caso la relación enantiomérica apenas se vio afectada (comparar entradas 1 y 9). De estos resultados se concluye que el aumento del

volumen estérico del sustituyente en C3 incrementa el tiempo de reacción y no supone mejora alguna en la enantioselectividad de la misma.

La configuración de los aductos **3a-i**, obtenidos con la tiourea **C1**, derivada de la quinina, se ha propuesto de manera tentativa como (*S*) de acuerdo con un modelo de activación análogo al propuesto por Yuan¹⁸ (Figura 1). La activación mediante enlace de hidrógeno de la Boc-cetimina **2** por el grupo tiourea del catalizador facilita el ataque nucleofílico del nitronato por la cara-*Re* del grupo imina, conduciendo al aducto deseado **3** con la configuración indicada. Esta configuración deberá de ser confirmada mediante análisis de difracción de rayos X.

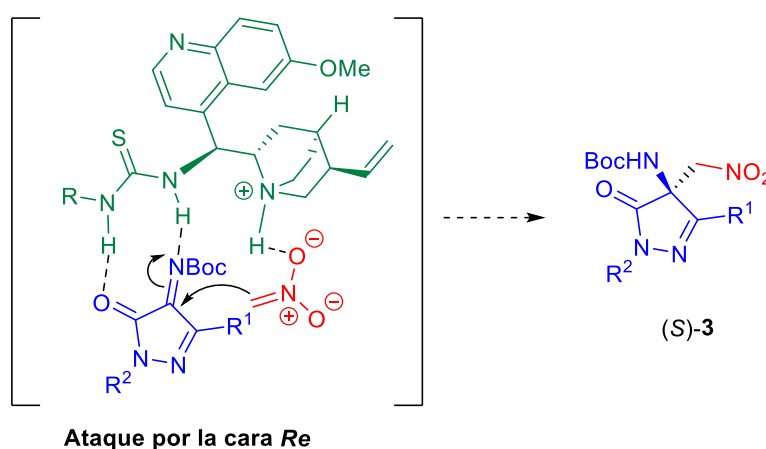
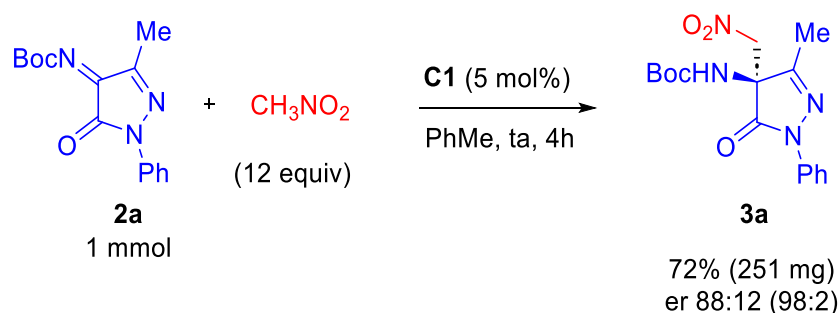


Figura 1

3.4. Escalado de la reacción y desprotección del aducto **3a**.

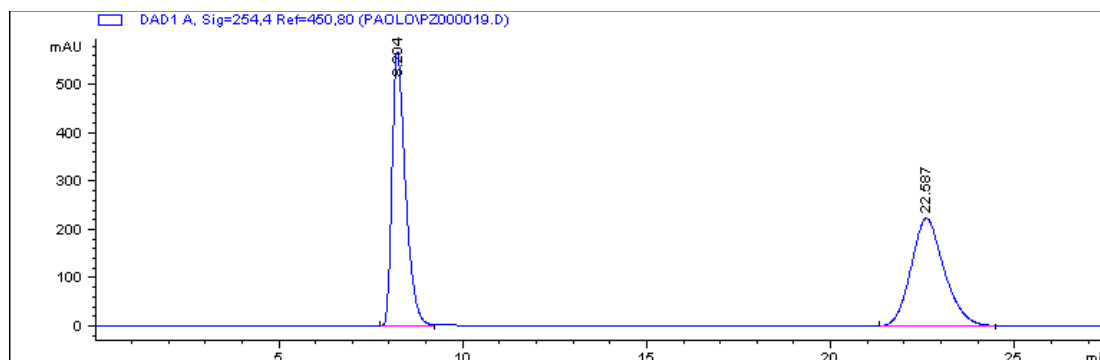
La reacción aza-Henry funciona con la misma eficacia cuando la realizamos a escala de 1 mmol de la Boc-cetimina **2a**, demostrando así la viabilidad de nuestro protocolo (Esquema 7). En esas condiciones, la formación del aducto **3a** tiene lugar con buen rendimiento químico (72%) y sin apenas erosión en la enantioselectividad (er 88:12).



Esquema 7. Escalado de la reacción de la cetimina **2a** con nitrometano.

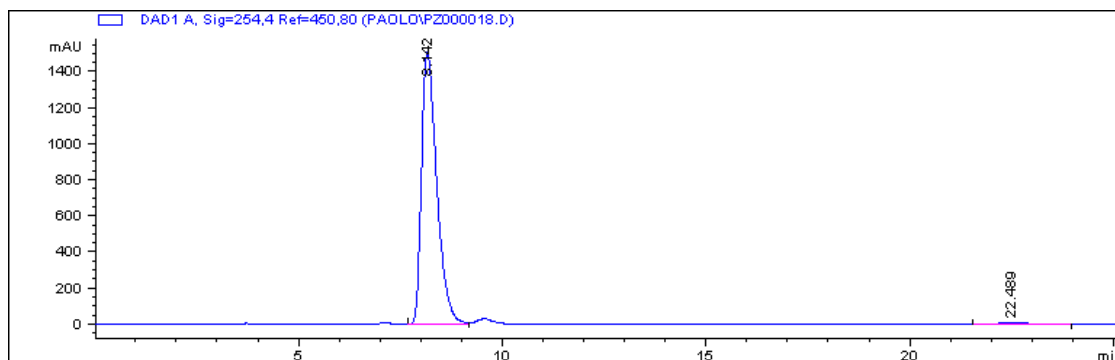
El intento de incrementar la pureza enantiomérica del aducto **3a** obtenido mediante su recristalización en una mezcla de hexano-acetato resultó fallido, debido a la precipitación de una pequeña cantidad de producto racémico. No obstante, sí se observó un incremento de la enantioselectividad en las aguas madres, obteniendo de esta manera una fracción del producto **3a** casi enantiopuro ($er > 98:2$) (Esquema 8).

(a) Análisis mediante HPLC quiral del sólido precipitado (racémico).



Peak Number	tR (min)	Area (u.a.)	Height (μV)	Area (%)	Symmetry Factor
1	8.204	14518.5	569.5	50.887	0.598
2	22.587	14012.2	223.6	49.113	0.824

(b) Análisis mediante HPLC quiral de las aguas madres ($er > 98:2$).

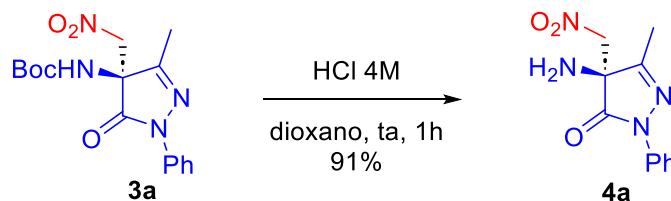


Peak Number	tR (min)	Area (u.a.)	Height (μV)	Area (%)	Symmetry Factor
1	8.142	39441.3	1512.8	98.350	0.553
2	22.489	661.8	10.8	1.650	0.685

Esquema 8

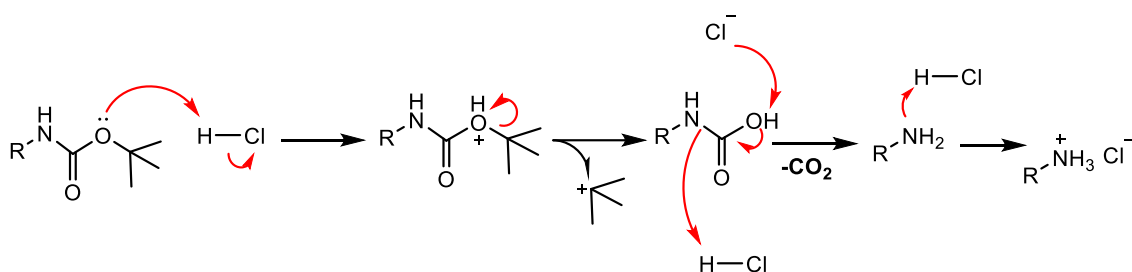
Seguidamente, estudiamos la eliminación del grupo Boc del aducto **3a** para la obtención del aminoderivado **4a** (Esquema 9). El tratamiento de **3a** con HCl 4M en

dioxano proporcionó con rendimiento casi cuantitativo el compuesto **4a** después de 1h de reacción a temperatura ambiente.



Esquema 9

En el Esquema 10 figura el mecanismo aceptado para esta reacción de desprotección en medio ácido de los N-Boc derivados.



Esquema 10

Algunos derivados de 4-amino-5-pirazolona están descritos en la literatura como pesticidas y repelentes de insectos alternativos a la *N, N*-dietil-*meta*-toluamida (DEET), habiéndose publicado una patente (Figura 2).²⁸

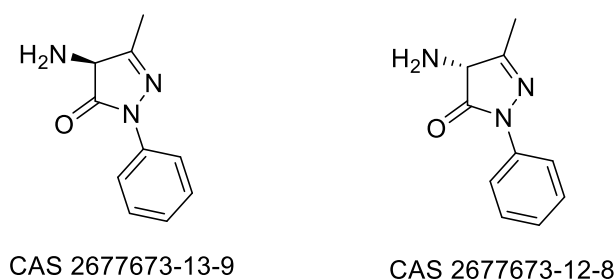


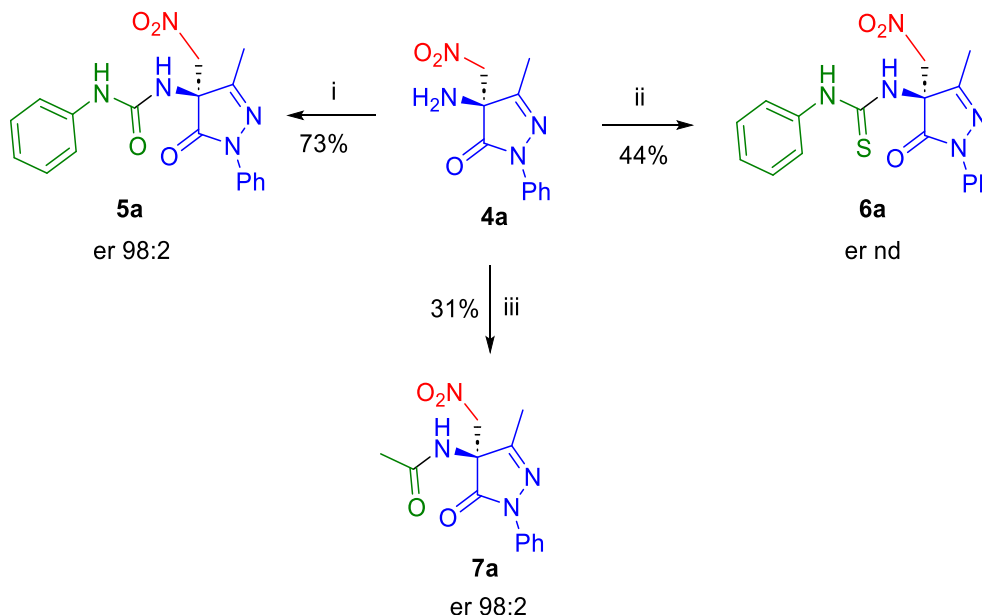
Figura 2. (4*S*) y (4*R*)-4-Amino-2,4-dihidro-5-metil-2-fenil-3*H*-pirazol-3-ona.

²⁸ A. Ray, J. Kowalewski. WO2021155257 A1 2021-08-05.

3.5. Síntesis de derivados de 4-aminopirazolona enantioenriquecidos.

Algunas acetamidas, ureas y tioureas derivadas de 1-fenil-3-metil-4-amino-5-pirazolona han sido descritas con anterioridad en la literatura.²⁹ Por ese motivo, para ilustrar la versatilidad del aducto **4a** obtenido, y dada la importancia biológica conocida del núcleo de pirazol,³⁰ decidimos preparar diferentes derivados (acetamidas, ureas y tioureas) con potencial actividad biológica (Esquema 11).

La urea **5a** se preparó con buen rendimiento químico (73%) a partir de **4a** mediante reacción con un ligero exceso (1.1 equiv) de isocianato de fenilo en diclorometano a temperatura ambiente. En cambio, la preparación de su tiourea análoga **6a** requirió la utilización de un gran exceso de isotiocianato de fenilo (3 equiv) y 3 días de reacción en acetonitrilo a temperatura ambiente para que la reacción se completara, aislando el producto final con un rendimiento moderado (44%). Finalmente, la transformación del aminoderivado **4a** en la acetamida **7a** se realizó mediante reacción con cloruro de acetilo/ Et_3N en éter dietílico, aunque con bajo rendimiento (31%). El análisis de HPLC quiral realizado de los derivados **5a** y **7a** muestra que no ha habido erosión alguna de la relación enantiomérica durante el proceso de derivatización.



Esquema 11. *Reactivos y condiciones:* (i) PhNCO (1.1 equiv), DCM, ta, 12h. (ii) PhNCS (3 equiv), MeCN, ta, 3d. (iii) MeCOCl (1 equiv), Et_3N (1 equiv), Et_2O , 0 °C a ta, 12h.

²⁹ M. S. Khaikin, V. A. Kukhtin, I. I. Levkoev, N. F. Rakova. *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1965**, 4, 576.

³⁰ V. Kumar, K. Kaur, G.K. Gupta, A.K. Sharma. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 69, 735.

4. CONCLUSIONES

1. Se han sintetizado y caracterizado dos nuevas N-Boc cetiminas derivadas de pirazolona (**2f**, **2i**), que se han empleado, junto a otras ya descritas, como productos de partida en reacciones aza-Henry enantioselectivas realizadas con nitrometano.
2. La reacción de N-Boc cetiminas derivadas de pirazolona con nitrometano en presencia de un 5 mol% de la tiourea bifuncional **C1**, derivada de la quinina, proporciona los correspondientes derivados de 4-aminopirazolona con un estereocentro cuaternario con buenos rendimientos químicos (68-86%) y enantioselectividades que varían entre moderadas y buenas (hasta er 89:11).
3. La enantioselectividad de la reacción estudiada depende de los sustituyentes en el nitrógeno y en la posición C3 de la imina de partida. Las mejores relaciones enantioméricas se han conseguido con Boc-cetiminas N-sustituidas por grupos arilo, siempre que estos estén *p*-sustituidos. En cambio, el tamaño del sustituyente en C3 de la cetimina influye de manera menos determinante en la enantioselectividad.
4. La reacción se puede realizar a escala de 1 mmol sin apenas afectar al rendimiento químico ni a la relación enantiomérica. La recrystalización del producto de reacción proporciona el producto racémico, pudiéndose aislar de las aguas madres el aducto deseado prácticamente enantiopuro (er > 98:2).
5. La utilidad sintética de los productos obtenidos se ha demostrado a través de la fácil eliminación del grupo Boc en medio ácido y de la transformación del aminoderivado **4a** en otros derivados (acetamida, urea y tiourea) con posible actividad biológica, sin erosión alguna de su pureza enantiomérica.

5. EXPERIMENTAL

General

^1H NMR (500 MHz, 400 MHz) and ^{13}C NMR (126 MHz, 101 MHz) spectra were recorded in CDCl_3 or acetone- d_6 as solvent (Laboratory of Instrumental Techniques, University of Valladolid). Chemical shifts for protons are reported in ppm from TMS with the residual CHCl_3 resonance as internal reference. Chemical shifts for carbons are reported in ppm from TMS and are referenced to the carbon resonance of the solvent. Data are reported as follows: chemical shift, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, br = broad signal), coupling constants in Hertz, and integration. Specific rotations were measured on a Perkin-Elmer 341 digital polarimeter using a 5-mL cell with a 1-dm path length, and a sodium lamp, and concentration is given in g per 100 mL.

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

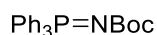
Flash chromatography was carried out using silica gel (230-240 mesh). Chemical yields refer to pure isolated substances.

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

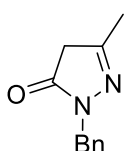
Chiral HPLC analysis was performed on a JASPO HPLC system (JASCO PU-2089 pump and UV-2075 UV/Vis detector) equipped with a quaternary pump, using a Chiralpak AD-H analytical column (250 x 4.6 mm). UV detection was monitored at 254 nm. ESI mass spectra were obtained on an Agilent 5973 inert GC/MS system.

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

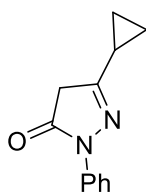
Commercially available organic and inorganic compounds were used without further purification. Solvents were dried and stored over microwave-activated 4 Å molecular sieves. Bifunctional thiourea **C1**¹³ was prepared according to literature procedure.

N-Boc-triphenyliminophosphorane.³¹

To a mixture of *tert*-butyl carbazate (5.35 g, 40.5 mmol) in acetic acid (17 mL) and water (33 mL) was added sodium nitrite (3.036 g, 44 mmol, 1.1 equiv.) slowly in 20 minutes, the solution was maintained at 0 °C. The mixture was stirred at 0 °C for 1h. The organic layer was extracted two times with diethyl ether, then the organic layer was washed two times with water and two times with brine and then dried over anhydrous MgSO_4 . The solution was cooled to 0 °C and the triphenylphosphine was added (10.6 g, 40.5 mmol, 1.0 equiv). The mixture was stirred at 0 °C for 1h, then 1h at room temperature. The resulting precipitate was collected by filtration.

2-Benzyl-5-methyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one.²⁴

To a mixture of ethyl acetoacetate (0.39 mL, 3 mmol) in ethanol (4 mL) was added benzylhydrazine (644 mg, 3.3 mmol, 1.1 equiv). The mixture was stirred at room temperature for 1h. Water (35 mL) was added to the resulting mixture and was stirred for 6h, and the resulting precipitate was collected by filtration, washed with brine, and dried to give the title compound as a white solid (438 mg, 2.34 mmol, 78%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.33 (m, 5H, Har), 4.81 (s, 2H, NCH₂Ph), 3.23 (s, 2H, CH₂CON), 2.08 (s, 3H, CH₃) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, CDCl_3): δ 172.0 (CON), 155.8 (CN), 136.6 (Car), 128.6 (CHar), 128.2 (CHar), 127.7 (CHar), 47.8 (CH₂Ph), 41.5 (CH₂), 17.0 (CH₃) ppm.

5-Cyclopropyl-2-phenyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one.²⁵

To a mixture of ethyl 3-cyclopropyl-3-oxopropanoate (3.0 mL, 20.3 mmol) in HOAc (20 mL) was added phenylhydrazine (2.0 mL, 20.3 mmol, 1.0 equiv). The mixture was stirred at room temperature for 14 h. Water (50 mL) was added and the resulting mixture was extracted with ethyl acetate (3 x 15 mL). The combined organic phases were washed with water, neutralized with baking soda, washed two times with brine and then dried over anhydrous MgSO_4 . The solvent was removed under reduced pressure to give the title compound as a brown solid (4.367 g, 19.1 mmol, 94%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 2H, Har), 7.39 (t, J = 7.7 Hz, 2H, Har), 7.18 (t, J = 7.4 Hz, 1H, Har),

³¹ P. Calí, M. Begtrup. *Synthesis*. **2002**, 63.

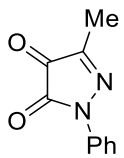
3.31 (s, 2H, CH_2CON), 1.89 (tt, $J = 8.3, 4.9$ Hz, 1H, CH), 1.04 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 2H, CH_2), 0.90 (dd, $J = 4.9, 2.1$ Hz, 2H, CH_2) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): δ 170.0 (CON), 161.5 (CN), 138.1 (Car), 128.8 (CHar), 124.9 (CHar), 118.8 (CHar), 40.0 (CH_2), 12.2 (CH), 7.8 (CH_2) ppm.

General Procedure for the Synthesis of Pyrazolone-Derived Ketones **1a-d,f,i**.¹⁴

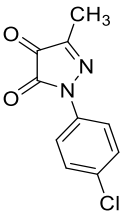
Nitrosobenzene (25.0 mmol, 1.0 equiv) and K_2CO_3 (0.2 equiv) were added to a solution of pyrazolone derivative (25.0 mmol, 1.0 equiv) in MeOH (0.6 M) at room temperature. The reaction mixture was then refluxed for 3 h. The solvent was removed under reduced pressure, and the residue was dissolved in ethyl acetate. The organic layer was washed three times with water and once with brine and then dried over anhydrous MgSO_4 . After evaporation of ethyl acetate under reduced pressure, the crude product was purified by flash column chromatography (hexane/ethyl acetate, 20:1(**1a/1b**), 15:1(**1c/1i**), 8:1(**1d/1f**)) to afford pyrazolone-derived phenyl ketimine.

Phenyl-ketimine (10 mmol) was dissolved in THF (0.13 M), and an aqueous HCl (2 M) solution (25 mL) was added to it at room temperature. The progress of the reaction was monitored via TLC. After completion of the reaction, the mixture was diluted with water. The organic layer was extracted three times with dichloromethane, and the combined organic layers were dried over anhydrous MgSO_4 . The solvent was removed under reduced pressure.

3-Methyl-1-phenyl-1H-pyrazole-4,5-dione (**1a**).¹⁴

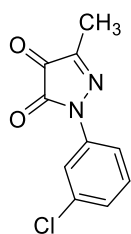
 Compound **1a** was prepared from 5-methyl-2-phenyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one (2.0 g, 11.5 mmol) as described in General Procedure. The crude product was directly purified by flash column chromatography (hexane/EtOAc = 4:1) to afford the desired product **1a** as a red solid: 0.865 g (4.6 mmol, 40% yield). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, Har), 7.45 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, Har), 7.27 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, Har), 2.23 (s, 3H, CH_3) ppm.

1-(4-Chlorophenyl)-3-methyl-1H-pyrazole-4,5-dione (**1b**).¹⁴

 Compound **1b** was prepared from 2-(4-chlorophenyl)-5-methyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one (2.50 g, 12.0 mmol) as described in General Procedure. The crude product was directly purified by flash column chromatography (hexane/EtOAc = 4:1) to afford the desired product **1b** as a red solid: 1.02 g

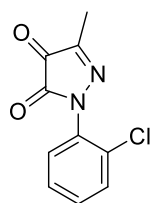
(4.56 mmol, 38% yield). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.85 (m, 2H, Har), 7.41 (m, 2H, Har), 2.23 (s, 3H, CH₃) ppm.

1-(3-Chlorophenyl)-3-methyl-1H-pyrazole-4,5-dione (**1c**).¹⁴



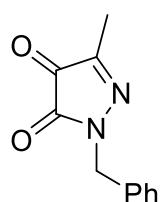
Compound **1c** was prepared from 2-(3-chlorophenyl)-5-methyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one (2.50 g, 12.0 mmol) as described in General Procedure. The crude product was directly purified by flash column chromatography (hexane/EtOAc = 2:1) to afford the desired product **1c** as a red solid: 0.59 g (2.64 mmol, 22% yield). **Mp** ($^{\circ}\text{C}$): 113-115. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.88 (t, J = 2.1 Hz, 1H, Har), 7.81 (ddd, J = 8.3, 2.1, 0.9 Hz, 1H, Har), δ 7.35 (t, J = 8.1 Hz, 1H, Har), 7.22 (ddd, J = 7.9, 2.1, 1.0 Hz, 1H, Har), 2.22 (s, 3H, CH₃) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): δ 183.9 (CO), 149.1 (CON), 144.9 (CN), 137.8 (Car), 135.0 (Car), 130.3 (CHar), 126.2 (CHar), 117.5 (CHar), 115.5 (Car), 11.1 (CH₃) ppm. **HRMS** (ESI-QTOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd. For $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{ClN}_2\text{O}_2$ 223.0269; Found 223.0272.

1-(2-Chlorophenyl)-3-methyl-1H-pyrazole-4,5-dione (**1d**).¹⁴



Compound **1d** was prepared from 2-(2-chlorophenyl)-5-methyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one (3.13 g, 15.0 mmol) as described in General Procedure. The crude product was directly purified by flash column chromatography (hexane/EtOAc = 2:1) to afford the desired product **1d** as a red solid: 0.37 g (1.66 mmol, 11% yield). **Mp** ($^{\circ}\text{C}$): 74-76. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 7.55 (m, 1H, Har), 7.42 (m, 3H, Har), 2.20 (s, 3H, CH₃) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3): δ 184.2 (CO), 149.8 (CON), 144.3 (CN), 133.6 (Car), 131.5 (Car), 130.8 (CHar), 130.6 (CHar), 128.1 (CHar), 127.8 (CHar), 11.0 (CH₃) ppm. **HRMS** (ESI-QTOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd. For $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{ClN}_2\text{O}_2$ 223.0269; Found 223.0267.

1-Benzyl-3-methyl-1H-pyrazole-4,5-dione (**1f**).³²

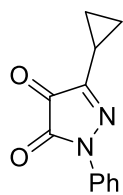


Compound **1f** was prepared from 2-benzyl-5-methyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one (1.22 g, 6.52 mmol) as described in General Procedure. The crude product was used for the following reaction without further purification. Red solid: 435 mg (2.15 mmol, 33% yield). **Mp** ($^{\circ}\text{C}$): 68-70.

³² R.-H. Wang, Y.-L. Li, H.-J. He, Y.-C. Xiao, F.-E. Chen *Chem. Eur. J.* **2021**, 27, 4302.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.37 (m, 5H, Har), 4.87 (s, 2H, NCH₂Ph), 2.05 (s, 3H, CH₃). **HRMS** (ESI-QTOF) m/z: [M+H]⁺ Calcd. For C₁₁H₁₁N₂O₂ 203.0815; Found 203.0816.

3-Cyclopropyl-1-phenyl-1H-pyrazole-4,5-dione (**1i**).

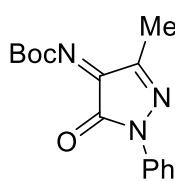


Compound **1i** was prepared from 5-cyclopropyl-2-phenyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one (3.70 g, 18.5 mmol) as described in General Procedure. The crude product was directly purified by flash column chromatography (hexane/EtOAc = 3:1) to afford the desired product **1i** as a brown solid: 1.25 g (5.92 mmol, 32% yield). **Mp** (°C): 64-66. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 2H, Har), 7.43 (t, J = 8.0 Hz, 2H, Har), 7.25 (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H, Har), 1.94 (tdd, J = 8.4, 5.6, 4.4 Hz, 1H, CH), 1.26 (m, 2H, CH₂), 1.15 (dt, J = 8.3, 3.4 Hz, 2H, CH₂) ppm. **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃): δ 183.7 (C=O), 149.2 (CON), 149.1 (C-cPr), 136.9 (C_{ar}), 129.1 (CH_{ar}), 126.1 (CH_{ar}), 117.6 (CH_{ar}), 9.0 (CH), 7.8 (CH₂) ppm. **HRMS** (ESI-QTOF) m/z: [M+H]⁺ Calcd. For C₁₂H₁₁N₂O₂ 215.0815; Found 215.0811.

General Procedure for the Synthesis of Pyrazolone-Derived N-Boc Ketimines **2a-d**, **f**, **i**.¹⁴

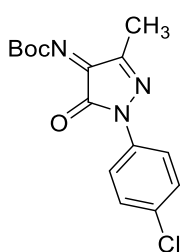
tert-Butyl(triphenylphosphoranylidene) acetate (2.2 mmol, 1.1 equiv) was added to a solution of the pyrazolone-derived ketone **1** (2 mmol) in 1,4-dioxane (0.2 M) at room temperature, and the mixture was refluxed. After the completion of the reaction (TLC), the solvent was removed under reduced pressure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

tert-Butyl (Z)-(3-methyl-5-oxo-1-phenyl-1,5-dihydro-4H-pyrazol-4-ylidene) carbamate (**2a**).¹⁴



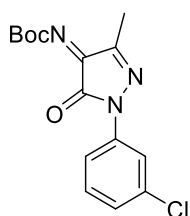
Compound **2a** was prepared from **1a** (1.13 g, 6.0 mmol) as described in general procedure and the crude product was purified by flash column chromatography (hexane/EtOAc = 15:1) to afford the desired N-Boc ketimine as a red solid: 1.46 g (5.1 mmol, 85% yield). **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 7.83 (d, J = 7.6 Hz, 2H, Har), 7.42 (m, 2H, Har), 7.23 (m, 1H, Har), 2.30 (s, 3H, CH₃), 1.64 (s, 9H, C(CH₃)₃) ppm.

***tert*-Butyl (Z)-(1-(4-chlorophenyl)-3-methyl-5-oxo-1,5-dihydro-4H-pyrazol-4-ylidene) carbamate (2b).¹⁴**



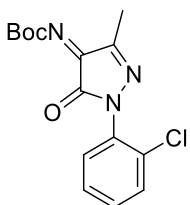
Compound **2b** was prepared from **1b** (0.44 g, 2.0 mmol) as described in general procedure and the crude product was purified by flash column chromatography (hexane/EtOAc = 8:1) to afford the desired N-Boc ketimine as a red solid: 0.52 g (1.6 mmol, 80% yield). **¹H-NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 7.82 (d, J = 8.9 Hz, 2H, H_{ar}), 7.38 (d, J = 8.9 Hz, 2H, H_{ar}), 2.30 (s, 3H, CH₃), 1.63 (s, 9H, C(CH₃)₃) ppm.

***tert*-Butyl (Z)-(1-(3-chlorophenyl)-3-methyl-5-oxo-1,5-dihydro-4H-pyrazol-4-ylidene) carbamate (2c).¹⁴**



Compound **2c** was prepared from **1c** (0.536 g, 2.41 mmol) as described in general procedure and the crude product was purified by flash column chromatography (hexane/EtOAc = 8:1) to afford the desired N-Boc ketimine as a red solid: 0.681 g (2.12 mmol, 88% yield). **Mp** (°C): 157-159. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 7.90 (s, 1H, H_{ar}), 7.80 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H, H_{ar}), 7.34 (t, J = 8.1 Hz, 1H, H_{ar}), 7.21 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H, H_{ar}), 2.31 (s, 3H, CH₃), 1.65 (s, 9H, C(CH₃)₃) ppm. **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃): δ 158.5 (C_{ON}), 153.4 (C_O), 150.6 (C_N), 150.0 (C_N), 138.0 (C_{ar}), 134.9 (C_{ar}), 130.2 (C_{Har}), 125.9 (C_{Har}), 118.1 (C_{Har}), 116.0 (C_{Har}), 85.5 (C(CH₃)₃), 28.0 C(CH₃)₃, 12.0 (CH₃) ppm. **HRMS** (ESI-QTOF) m/z: [M+Na]⁺ Calcd. For C₁₅H₁₆ClN₃NaO₃ 344.0772; Found 344.0775.

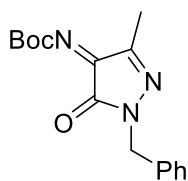
***tert*-Butyl (Z)-(1-(2-chlorophenyl)-3-methyl-5-oxo-1,5-dihydro-4H-pyrazol-4-ylidene) carbamate (2d).¹⁴**



Compound **2d** was prepared from **1d** (0.322 g, 1.45 mmol) as described in general procedure and the crude product was purified by flash column chromatography (hexane/EtOAc = 8:1) to afford the desired N-Boc ketimine as an orange solid: 0.303 g (0.94 mmol, 65% yield). **Mp** (°C): 138-140. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 7.53 (m, 1H, H_{ar}), 7.42 (m, 1H, H_{ar}), 7.37 (m, 2H, H_{ar}), 2.29 (s, 3H, CH₃), 1.62 (s, 9H, C(CH₃)₃) ppm. **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃): δ 158.6 (C_{ON}), 153.1 (C_O), 150.60 (C_N), 150.0 (C_N), 133.5 (C_{ar}), 131.7 (C_{ar}), 130.7 (C_{Har}), 130.4 (C_{Har}), 128.4 (C_{Har}), 127.7 (C_{Har}), 85.4 C(CH₃)₃,

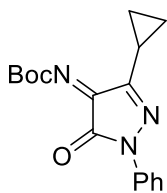
28.0 (C(CH₃)₃), 12.0 (CH₃) ppm. **HRMS** (ESI-QTOF) m/z: [M+Na]⁺ Calcd. For C₁₅H₁₆ClN₃NaO₃ 344.0772; Found 344.0777.

***tert*-Butyl (Z)-(1-benzyl-3-methyl-5-oxo-1,5-dihydro-4*H*-pyrazol-4-ylidene) carbamate (2f).**



Compound **2f** was prepared from **1f** (0.40 g, 2.0 mmol) as described in general procedure and the crude product was purified by flash column chromatography (hexane/EtOAc = 8:1) to afford the desired N-Boc ketimine as a red solid: 0.253 g (0.84 mmol, 42% yield). **Mp** (°C): 53-55. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ 7.32 (s, 5H, Har), 4.81 (s, 2H, NCH₂Ph), 2.12 (s, 3H, CH₃), 1.61 (s, 9H, C(CH₃)₃) ppm. **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃): δ 158.9 (CON), 154.1(CO), 151.4 (CN), 148.9 (CN), 135.3 (Car), 128.8(CHar), 128.4 (CHar), 128.2 (CHar), 85.2 (C(CH₃)₃), 48.6 (CH₂Ph), 28.0 (C(CH₃)₃), 11.9 (CH₃) ppm. **HRMS** (ESI-QTOF) m/z: [M+H]⁺ Calcd. For C₁₆H₂₀N₃O₃ 302.1499; Found 302.1493.

***tert*-Butyl (Z)-(3-cyclopropyl-5-oxo-1-phenyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazol-4-ylidene) carbamate (2i).**



Compound **2i** was prepared from **1i** (0.536 g, 2.5 mmol) as described in general procedure and the crude product was purified by flash column chromatography (hexane/EtOAc = 20:1) to afford the desired N-Boc ketimine as a brown solid: 0.558 g (1.78 mmol, 71% yield). **Mp** (°C): 119-121. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 7.85 (m, 2H, Har), 7.42 (m, 2H, Har), 7.24 (m, 1H, Har), 2.06 (tt, J = 8.6, 5.0 Hz, 1H, CH), 1.67 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.29 (dt, J = 6.7, 3.4 Hz, 2H, CH₂), 1.13 (dt, J = 6.7, 3.4 Hz, 2H, CH₂) ppm. **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃): δ 158.8 (CON), 154.5 (CO), 153.1 (CN), 150.1 (CN), 137.0 (Car), 129.0 (CHar), 125.8 (CHar), 118.2 (CHar), 85.2 C(CH₃)₃, 28.0 (C(CH₃)₃), 9.1 (CH), 8.2 (CH₂) ppm. **HRMS** (ESI-QTOF) m/z: [M+H]⁺ Calcd. For C₁₇H₂₀N₃O₃ 314.1499; Found 314.1496.

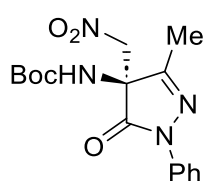
General Procedure for the Synthesis of aza-Henry Products 3a-i by Enantioselective aza-Henry Reaction of N-Boc Ketimines with Nitromethane.

To a mixture of N-Boc ketimines **2a-i** (0.1 mmol), catalyst **C1** (4 mg, 0.005 mmol, 0.05 equiv) in 1 mL of anhydrous toluene, nitromethane (66 μL, 1.2 mmol, 12 equiv) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature under nitrogen atmosphere until consumption of the starting material (monitored by TLC).

After solvent removal under reduced pressure, the crude mixture was purified by chromatography on a silica gel (hexane/EtOAc = 4:1) to afford the corresponding product. The enantiomeric excess was determined by chiral-phase HPLC analysis using mixtures of hexane/isopropanol as eluent.

Synthesis of (±)-aza-Henry Products. Racemic mixture of the enantiomers was synthesized according to general procedure, using an aquiral bifunctional thiourea **C2** (5.5 mg, 0.02 mmol, 0.2 equiv) as catalyst.

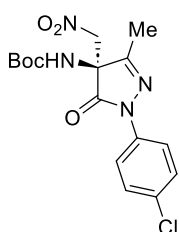
***tert*-Butyl (S)-(3-methyl-4-(nitromethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl) carbamate (3a).**



Product **3a** was obtained according to modified general procedure using 287 mg of N-Boc ketimine **2a** (1 mmol). Chromatography on a silica gel using hexane/EtOAc = 4:1 as an eluent afforded compound **3a** as a colorless solid (251 mg, 7.2 mmol, 72% yield). $[\alpha]_D = -27.6$ ($c = 0.34$, CHCl_3) for er 88:12. **Mp** ($^{\circ}\text{C}$): 149-151. **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3): δ 7.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, $\underline{\text{H}}_{\text{ar}}$), 7.41 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H, $\underline{\text{H}}_{\text{ar}}$), 7.22 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, $\underline{\text{H}}_{\text{ar}}$), 6.10 (s, 1H, $\underline{\text{NH}}$), 4.69 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, $\underline{\text{CHHNO}}_2$), 4.60 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, $\underline{\text{CHHNO}}_2$), 2.12 (s, 3H, CH_3), 1.38 (s, 9H, $\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)_3$) ppm. **^{13}C NMR** (126 MHz, CDCl_3): δ 168.7 ($\underline{\text{CON}}$), 157.2 ($\underline{\text{CCH}}_3$), 153.4 ($\underline{\text{CO}}_2^t\text{Bu}$), 137.5 ($\underline{\text{Car}}$), 129.0 ($\underline{\text{CHar}}$), 125.8 ($\underline{\text{CHar}}$), 119.0 ($\underline{\text{CHar}}$), 82.7 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 75.9 ($\underline{\text{CH}}_2\text{NO}_2$), 64.0 ($\underline{\text{CNHBoc}}$), 28.0 ($\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)_3$), 13.7 ($\underline{\text{CH}}_3$) ppm. **HPLC**: Chiralpak AD-H column, hexane/*i*PrOH 85:15, 1 mL/min, $\lambda = 254$ nm, major enantiomer (S) $t_r = 8.379$ min, minor enantiomer (R) $t_r = 23.107$ min (er **88:12**).

A sample of **3a** (er 88:12) was recrystallized from hexane-EtOAc to afford **3a** as white crystals (racemic mixture, er 50:50) and almost enantiomerically pure **3a** from the mother liquors. $[\alpha]_D = -33.8$ ($c = 0.9$, CHCl_3) for er **98:2**. This last fraction was then used to prepare compounds **5a**, **6a** and **7a**.

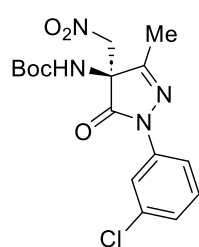
***tert*-Butyl (S)-(1-(4-chlorophenyl)-3-methyl-4-(nitromethyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl) carbamate (3b).**



Product **3b** was obtained according to general procedure and using catalyst **C1** (4 mg, 0.005 mmol, 0.05 equiv). Chromatography on a silica gel using hexane/EtOAc = 4:1 as an eluent afforded compound **3b** as a colorless solid (33 mg, 0.086 mmol, 86% yield). $[\alpha]_D = -13.8$ ($c =$

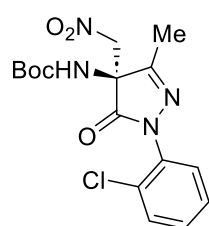
0.64, CHCl₃) for er 87:13. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃): δ 7.85 (d, J = 9.0 Hz, 2H, Har), 7.37 (t, J = 9.0 Hz, 2H, Har), 6.06 (s, 1H, NH), 4.68 (d, J = 12.3 Hz, 1H, CHHNO₂), 4.60 (d, J = 12.2 Hz, 1H, CHHNO₂), 2.12 (s, 3H, CH₃), 1.38 (s, 9H, C(CH₃)₃) ppm. **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃): δ 168.3 (CON), 157.3 (CCH₃), 153.3 (CO₂^tBu), 136.1 (Car), 130.9 (Car), 129.0 (CHar), 120.0 (CHar), 82.7 (C(CH₃)₃), 75.9 (CH₂NO₂), 63.8 (CNHBoc), 28.0 (C(CH₃)₃), 13.8 (CH₃) ppm. **HPLC**: Chiralpak AD-H column, hexane/iPrOH 85:15, 1 mL/min, λ = 254 nm, major enantiomer (S) t_r = 8.858 min, minor enantiomer (R) t_r = 18.792 min. (er **87:13**). **HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M+H]⁺ Calcd. for C₁₆H₁₉ClN₄O₅ 405.0936; Found 405.0939.

***tert*-Butyl (S)-(1-(3-chlorophenyl)-3-methyl-4-(nitromethyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl) carbamate (3c).**



Product **3c** was obtained according to general procedure and using catalyst **C1** (4 mg, 0.005 mmol, 0.05 equiv). Chromatography on a silica gel using hexane/EtOAc = 6:1 to 4:1 as an eluent afforded compound **3c** as a colorless oil (27 mg, 0.07 mmol, 70% yield). [α]_D = -22.0 (c = 0.64, CHCl₃) for er 83:17. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 7.95 (s, 1H, Har), 7.84 (m, 1H, Har), 7.34 (t, J = 8.2 Hz, 1H, Har), 7.20 (m, 1H, Har), 6.09 (s, 1H, NH), 4.69 (d, J = 12.3 Hz, 1H, CHHNO₂), 4.62 (d, J = 12.3 Hz, 1H, CHHNO₂), 2.14 (s, 3H, CH₃), 1.39 (s, 9H, C(CH₃)₃) ppm. **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃): δ 168.3 (CON), 157.3 (CCH₃), 138.5 (Car), 134.8 (Car), 130.0 (CHar), 125.7 (CHar), 118.8 (CHar), 116.6 (CHar), 75.9 (CH₂NO₂), 63.9 (CNHBoc), 28.0 (C(CH₃)₃), 13.8 (CH₃) ppm. **HPLC**: Chiralpak AD-H column, hexane/iPrOH 85:15, 1 mL/min, λ = 254 nm, major enantiomer (S) t_r = 6.56 min, minor enantiomer (R) t_r = 15.033 min. (er **83:17**). **HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M+Na]⁺ Calcd. for C₁₆H₁₉ClN₄NaO₅ 405.0936; Found 405.0942.

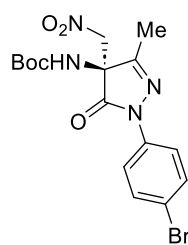
***tert*-Butyl (S)-(1-(2-chlorophenyl)-3-methyl-4-(nitromethyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl) carbamate (3d).**



Product **3d** was obtained according to general procedure and using catalyst **C1** (4 mg, 0.005 mmol, 0.05 equiv). Chromatography on a silica gel using hexane/EtOAc = 6:1 to 4:1 as an eluent afforded compound **3d** as a colorless oil (29 mg, 0.076 mmol, 76% yield). [α]_D = -48.3 (c = 0.46, CHCl₃) for er 78:22. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃):

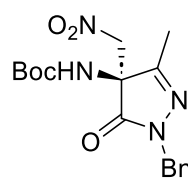
δ 7.52 (m, 2H, Har), 7.36 (m, 2H, Har), 6.09 (s, 1H, NH), 4.75 (d, J = 12.4 Hz, 1H, CHHNO₂), 4.68 (d, J = 12.3 Hz, 1H, CHHNO₂), 2.10 (s, 3H, CH₃), 1.46 (s, 9H, C(CH₃)₃) ppm. **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ 169.2 (CON), 157.1 (CCH₃), 153.5 (CO₂^tBu), 134.0 (Car), 131.6 (Car), 130.3 (CHar), 130.2 (CHar), 128.7 (CHar), 127.7 (CHar), 82.3 (C(CH₃)₃), 75.9 (CH₂NO₂), 62.7 (CNHBoc), 28.1 (C(CH₃)₃), 13.9 (CH₃) ppm. **HPLC**: Chiralpak AD-H column, hexane/iPrOH 85:15, 1 mL/min, λ = 254 nm, major enantiomer (S) t_r = 7.121 min, minor enantiomer (R) t_r = 11.265 min. (er **77:23**). **HRMS** (ESI-TOF) m/z : [M+Na]⁺ Calcd. for C₁₆H₁₉ClN₄NaO₅ 405.0936; Found 405.0943.

***tert*-Butyl (S)-(1-(4-bromophenyl)-3-methyl-4-(nitromethyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl) carbamate (3e)**



Product **3e** was obtained according to general procedure and using catalyst **C1** (4 mg, 0.005 mmol, 0.05 equiv). Chromatography on a silica gel using hexane/EtOAc = 4:1 as an eluent afforded compound **3e** as a colorless solid (30 mg, 0.071 mmol, 71% yield). [α]_D = -18.6 (c = 0.6, CHCl₃) for er 88:12. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 7.82 (m, 2H, Har), 7.54 (d, 2H, Har), 6.07 (s, 1H, NH), 4.69 (d, J = 12.3 Hz, 1H, CHHNO₂), 4.62 (d, J = 12.3 Hz, 1H, CHHNO₂), 2.14 (s, 3H, CH₃), 1.40 (s, 9H, C(CH₃)₃) ppm. **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃): δ 168.3 (CON), 157.3 (CCH₃), 153.3 (CO₂^tBu), 136.6 (Car), 132.0 (Car), 120.3 (CHar), 118.7 (CHar), 82.7 (C(CH₃)₃), 76.0 (CH₂NO₂), 28.0 (C(CH₃)₃), 13.8 (CH₃) ppm. **HPLC**: Chiralpak AD-H column, hexane/iPrOH 85:15, 1 mL/min, λ = 254 nm, major enantiomer (S) t_r = 11.357 min, minor enantiomer (R) t_r = 15.176 min. (er **88:12**). **HRMS** (ESI-TOF) m/z : [M+Na]⁺ Calcd. for C₁₆H₁₉BrN₄NaO₅ 449.0431; Found 449.0435.

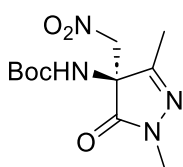
***tert*-Butyl (S)-(1-benzyl-3-methyl-4-(nitromethyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl) carbamate (3f)**



Product **3f** was obtained according to general procedure and using catalyst **C1** (4 mg, 0.005 mmol, 0.05 equiv). Chromatography on a silica gel using hexane/EtOAc = 4:1 as an eluent afforded compound **3f** as a colorless oil (26 mg, 0.072 mmol, 72% yield). [α]_D = -25.5 (c = 0.60, CHCl₃) for er 79:21. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 7.35 (d, J = 4.4 Hz, 4H, Har), 7.31 (m, 1H, Har), 6.01 (s, 1H, NH), 4.95 (d, J = 15.2 Hz, 1H, CHHPh), 4.77 (d, J =

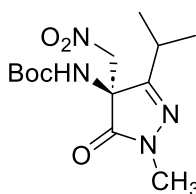
15.2 Hz, 1H, CHHPh), 4.60 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, CHHNO₂), 4.47 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, CHHNO₂), 2.00 (s, 3H, CH₃), 1.43 (s, 9H, C(CH₃)₃) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 170.0 (CON), 156.6 (CCH₃), 153.5 (CO₂^tBu), 135.7 (Car), 128.7 (CHar), 128.1 (CHar), 127.9 (CHar), 82.2 (C(CH₃)₃), 75.9 (CH₂NO₂), 48.8 (CH₂Ph), 28.1 (C(CH₃)₃), 13.9 (CH₃) ppm. **HPLC**: Chiralpak AD-H column, hexane/iPrOH 85:15, 1 mL/min, $\lambda = 254$ nm, major enantiomer (S) $t_r = 7.687$ min, minor enantiomer (R) $t_r = 21.741$ min. (er **79:21**). **HRMS** (ESI-TOF) m/z : [M+H]⁺ Calcd. for C₁₇H₂₃N₄O₅ 363.1663; Found 363.1667.

***tert*-Butyl (S)-(1,3-dimethyl-4-(nitromethyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl) carbamate (3g).**



Product **3g** was obtained according to general procedure and using catalyst **C1** (4 mg, 0.005 mmol, 0.05 equiv). Chromatography on a silica gel using hexane/EtOAc = 4:1 as an eluent afforded compound **3g** as a colorless oil (22 mg, 0.078 mmol, 78% yield). $[\alpha]_D = -25.8$ ($c = 0.30$, CHCl₃) for er 80:20. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 5.97 (s, 1H, NH), 4.60 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, CHHNO₂), 4.48 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, CHHNO₂), 3.34 (s, 3H, CH₃N), 2.01 (s, 3H, CH₃), 1.42 (s, 9H, C(CH₃)₃) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 170.2 (CON), 156.3 (CCH₃), 153.3 (CO₂^tBu), 82.2 (C(CH₃)₃), 75.9 (CH₂NO₂), 62.4 (CNHBoc), 32.0 (CH₃N), 28.0 (C(CH₃)₃), 13.7 (CH₃) ppm. **HPLC**: Chiralpak AD-H column, hexane/iPrOH 85:15, 1 mL/min, $\lambda = 254$ nm, major enantiomer (S) $t_r = 7.018$ min, minor enantiomer (R) $t_r = 13.502$ min. (er **80:20**). **HRMS** (ESI-TOF) m/z : [M+H]⁺ Calcd. for C₁₁H₁₉N₄O₅ 287.1350; Found 287.1349.

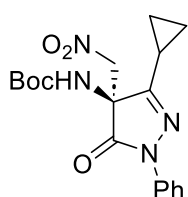
***tert*-Butyl (S)-(3-isopropyl-1-methyl-4-(nitromethyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl) carbamate (3h).**



Product **3h** was obtained according to general procedure and using catalyst **C1** (4 mg, 0.005 mmol, 0.05 equiv). Chromatography on a silica gel using hexane/EtOAc = 4:1 as an eluent afforded compound **3h** as a colorless solid (21 mg, 0.068 mmol, 68% yield). $[\alpha]_D = -22.0$ ($c = 0.6$, CHCl₃) for er 77:23. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.08 (s, 1H, NH), 4.54 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, CHHNO₂), 4.47 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H, CHHNO₂), 3.33 (s, 3H, CH₃N), 2.49 (hept, $J = 6.8$ Hz, 1H, CH(CH₃)₂), 1.39 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.20 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH₃), 1.17 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH₃) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 170.1

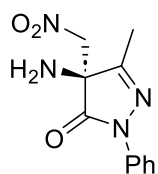
(CON), 162.9 (C-iPr), 153.4 (CO₂^tBu), 81.9 (C(CH₃)₃), 76.2 (CH₂NO₂), 62.5 (CNHBoc), 32.1 (CH₃N), 28.3 (CH), 28.1 (C(CH₃)₃), 21.4 (CH₃), 20.4 (CH₃) ppm. **HPLC**: Chiralpak AD-H column, hexane/iPrOH 85:15, 1 mL/min, λ = 254 nm, major enantiomer (S) t_r = 5.868 min, minor enantiomer (R) t_r = 10.047 min. (er 77:23). **HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M+H]⁺ Calcd. for C₁₃H₂₃N₄O₅ 315.1663; Found 315.1665.

tert-Butyl (S)-(3-cyclopropyl-4-(nitromethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl) carbamate (3i).



Product **3i** was obtained according to general procedure and using catalyst **C1** (4 mg, 0.005 mmol, 0.05 equiv). Chromatography on a silica gel using hexane/EtOAc = 4:1 as an eluent afforded compound **3i** as a colorless solid (26 mg, 0.070 mmol, 70% yield). [α]_D = -29.7 (c = 0.8, CHCl₃) for er 88:12. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 7.85 (m, 2H, Har), 7.40 (m, 2H Har), 7.21 (m, 1H, Har), 6.22 (s, 1H, NH), 4.73 (d, J = 12.5 Hz, 1H, CHHNO₂), 4.63 (d, J = 12.5 Hz, 1H, CHHNO₂), 1.54 (tt, J = 8.1, 4.9 Hz, 1H, CH), 1.39 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.15 (m, 2H, CH₂), 1.01 (m, 2H, CH₂) ppm. **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃): δ 168.2 (CON), 161.7 (C-Cp), 153.1 (NCO₂^tBu), 137.7 (Car), 128.9 (CHar), 125.5 (CHar), 118.8 (CHar), 82.0 (C(CH₃)₃), 76.2 (CH₂NO₂), 64.2 (CNHBoc), 28.0 (C(CH₃)₃), 8.98 (CH), 8.28 (CH₂) ppm. **HPLC**: Chiralpak AD-H column, hexane/iPrOH 85:15, 1 mL/min, λ = 254 nm, major enantiomer (S) t_r = 8.598 min, minor enantiomer (R) t_r = 19.288 min. (er 88:12). **HRMS** (ESI-TOF) m/z: [M+H]⁺ Calcd. for C₁₈H₂₃N₄O₅ 375.1663; Found 375.1666.

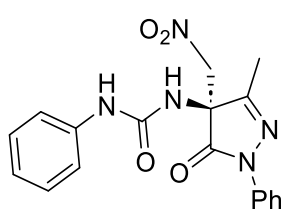
(S)-4-Amino-5-methyl-4-(nitromethyl)-2-phenyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one (4a).



To the compound **3a** (170 mg, 0.49 mmol), HCl in dioxane (2 mL, 4.0 M) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1h, the solvent was evaporated under reduced pressure and redissolved in DCM (5 mL). The mixture was basified with baking soda and the organic layer was separated and dried over MgSO₄. The solvent was removed under reduced pressure to afford compound **4a** as a colorless oil (110 mg, 0.44 mmol, 91 %). [α]_D = 45.2 (c = 0.5, CHCl₃) for er 98:2. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃): δ 7.93 (m, 2H, Har), 7.49 (m, 2H, Har), 7.26 (m, 1H, Har), 4.80 (d, J = 13.5 Hz, 1H, CHHNO₂), 4.69 (d, J = 13.6 Hz, 1H, CHHNO₂), 2.26 (s, 3H, CH₃), 1.82 (s, 2H, NH₂) ppm. **¹³C NMR** (126

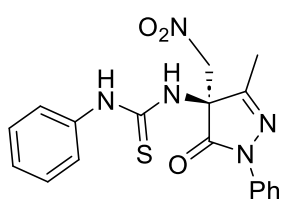
MHz, CDCl₃): δ 171.8 (CON), 158.7 (CCH₃), 137.4 (Car), 129.0 (CHar), 125.7 (CHar), 119.0 (CHar), 76.8 (CH₂NO₂), 63.1 (CNH₂), 13.4 (CH₃) ppm. **HPLC**: Chiralpak AD-H column, hexane/iPrOH 85:15, 1 mL/min, λ = 254 nm, major enantiomer (S) t_r = 12.56 min, minor enantiomer (R) t_r = 15.112 min. (er **98:2**). **HRMS** (ESI-TOF) m/z : [M+Na]⁺ Calcd. for C₁₁H₁₂N₄NaO₃ 271.0802; Found 271.0800.

(S)-1-(3-Methyl-4-(nitromethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)-3-phenylurea (5a).



A mixture of phenyl isocyanate (11 μ L, 0.1 mmol, 1.0 equiv) and **4a** (25 mg, 0.1 mmol) in DCM (2 mL) was stirred for 12h at room temperature. After that, the solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by silica gel flash chromatography (DCM/Et₂O = 50:1) to afford **5a** as a white solid (27 mg, 0.073 mmol, 73% yield). [α]_D = -80.3 (c = 0.3, CHCl₃) for er 98:2. **Mp** ($^{\circ}$ C): 194-196. **¹H NMR** (500 MHz, Acetone-d₆): δ 8.64 (s, 1H, NH), 7.92 (dq, J = 7.7, 1.1 Hz, 2H, Har), 7.44 (m, 4H, Har), 7.23 (m, 3H, Har), 7.11 (s, 1H, NH), 6.98 (tt, J = 7.3, 1.2 Hz, 1H, Har), 5.21 (d, J = 12.6 Hz, 1H, CHHNO₂), 5.04 (dd, J = 12.5, 0.6 Hz, 1H, CHHNO₂), 2.18 (s, 3H, CH₃) ppm. **¹³C NMR** (126 MHz, Acetone-d₆): δ 169.5 (CON), 157.2 (CCH₃), 153.3 (NCON), 139.3 (Car), 138.5 (Car), 128.71 (CHar), 128.70 (CHar), 124.9 (CHar), 122.5 (CHar), 118.43 (CHar), 118.41 (CHar), 76.0 (CH₂NO₂), 63.9 (CNH), 12.9 (CH₃) ppm. **HPLC**: Chiralpak AD-H column, hexane/iPrOH 85:15, 1 mL/min, λ = 254 nm, major enantiomer (S) t_r = 15.778 min, minor enantiomer (R) t_r = 9.989 min. (er **98:2**). **HRMS** (ESI-TOF) m/z : [M+H]⁺ Calcd. for C₁₈H₁₈N₅O₄ 368.1353; Found 368.1363.

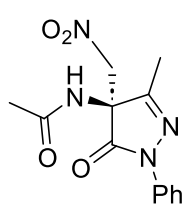
(S)-1-(3-Methyl-4-(nitromethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)-3-phenylthiourea (6a).



A mixture of phenyl isothiocyanate (36 μ L, 0.3 mmol, 3.0 equiv) and **4a** (25 mg, 0.1 mmol) in acetonitrile (1 mL) was stirred for 3 days at room temperature. After that, the solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by silica gel flash chromatography (hexane/EtOAc = 3:1) to afford **6a** as a brown solid (17 mg, 0.044 mmol, 44% yield). [α]_D = -157.4 (c = 0.38, CHCl₃) for er nd. **Mp** ($^{\circ}$ C): 158-160. **¹H NMR** (500 MHz, Acetone-d₆): δ 8.42 (s, 1H, NH), 8.03 (m, 2H,

Har), 7.49 (m, 5H, Har), 7.37 (m, 2H, Har), 7.25 (m, 1H, Har), 6.46 (s, 1H, NH), 5.49 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, CHHNO₂), 5.43 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, CHHNO₂), 1.72 (s, 3H, CH₃) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, Acetone-d₆): δ 181.3 (CS), 166.8 (CON), 138.2 (Car), 136.1 (Car), 131.1 (CHar), 128.9 (CHar), 128.5 (CHar), 128.4 (CHar), 125.1 (CHar), 118.3 (CHar), 72.6 (CH₂NO₂), 68.5 (CNH), 17.1 (CH₃) ppm. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M+H]^+$ Calcd. for C₁₈H₁₈N₅O₃S 384.1125; Found 384.1127.

(S)-N-(3-methyl-4-(nitromethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)acetamide (7a)



Acetyl chloride (7 μ L, 0.1 mmol, 1.0 equiv) was added to a mixture of triethylamine (14 μ L, 0.1 mmol, 1.0 equiv) and **4a** (25 mg, 0.1 mmol) in diethyl ether (1 mL) was stirred for 12h at room temperature. After that, the solvent was removed under reduced pressure. The residue was redissolved in 5 mL of DCM and was added 5 mL of water, the organic layer was extracted three times with dichloromethane and the combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄. The solvent was removed under reduced pressure. The crude mixture was purified by silica gel flash chromatography (hexane/EtOAc = 1:1) to afford **7a** as a brown solid (9 mg, 0.031 mmol, 31% yield). $[\alpha]_D = -28.1$ ($c = 0.16$, CHCl₃) for er 98:2. **Mp** ($^{\circ}$ C): 143-145. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.83 (m, 2H, Har), 7.42 (m, 2H, Har), 7.24 (m, 1H, Har), 7.06 (s, 1H, NH), 4.73 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, CHHNO₂), 4.61 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, CHHNO₂), 2.11 (s, 3H, CH₃), 2.07 (s, 3H, CH₃) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): δ 169.7 (CH_{3CO), 167.8 (CON), 155.6 (CCH₃), 137.4 (Car), 129.0 (CHar), 126.0 (CHar), 119.4 (CHar), 75.8 (CH₂NO₂), 63.6 (CNH), 22.3 (CCH₃), 13.9 (CH₃) ppm. **HPLC**: Chiralpak AD-H column, hexane/iPrOH 85:15, 1 mL/min, $\lambda = 254$ nm, major enantiomer (S) $t_r = 12.734$ min, minor enantiomer (R) $t_r = 6.379$ min. (er 98:2). **HRMS** (ESI-TOF) m/z : $[M+H]^+$ Calcd. for C₁₃H₁₅N₄O₄ 291.1088; Found 291.1082.}

6. BIBLIOGRAFÍA

- ¹ M. C. Nunez, M. E. Garcia-Rubino, A. Conejo-Garcia, O. Cruz-López, M. Kimatrai, M. A. Gallo, A. Espinosa, J. M. Campos. *Curr. Med. Chem.* **2009**, *16*, 2064.
- ² E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto. *Comprehensive Asymmetric Catalysis. Supplement*, Springer, Berlin; New York, **2004**.
- ³ *Reviews recientes*: (a) B. List, K. Maruoka, (Eds.), *Science of Synthesis: Asymmetric Organocatalysis*, Vols. 1 and 2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **2012**. (b) M. Rueping, D. Parmar, E. Sugiono. *Asymmetric Brønsted Acid Catalysis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2016**. (c) J. Alemán, S. Cabrera. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 774. (d) M. R. Volla, I. Atodiresei, M. Rueping. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2390. (e) P. Chauhan, U. Kaya, D. Enders. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 888. (f) J. Liu, L. Wang. *Synthesis* **2017**, *49*, 960.
- ⁴ (a) L.-Q. Lu, X.-L. An, J.-R. Chen, W.-J. Xiao. *Synlett* **2012**, 490. (b) M. J. Ajitha, K.-W. Huang. *Synthesis* **2016**, *48*, 3449.
- ⁵ (a) F. Giacalone, M. Gruttadauria, P. Agrigento, R. Noto. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2406. (b) D. Parmar, E. Sugiono, S. Raja and M. Rueping. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 9047.
- ⁶ (a) R. I. Storer, C. Aciroa, L. H. Jones. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 2330 (b) J. Alemán, A. Parra, H. Jiang, K. A. Jørgensen. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6890. (c) P. Chauhan, S. Mahajan, U. Kaya, D. Hack, D. Enders. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 253. (d) B.-L. Zhao, J.-H. Li, D.-M. Du. *Chem. Rec.* **2017**, *17*, 1.
- ⁷ (a) W.-Y. Siau, J. Wang. *Catal. Sci. Technol.* **2011**, *1*, 1298. (b) O. V. Serdyuk, C. M. Heckel, S. B. Tsogoeva. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 7051. (c) X. Fanga, C.-J. Wang. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 1185.
- ⁸ Z. Zhao, X. Dai, C. Li, X. Wang, J. Tian, Y. Feng, J. Xie, C. Ma, Z. Nie, P. Fan, M. Qian, X. He, S. Wu, Y. Zhang, X. Zheng *Eur. J. Med. Chem.* **2020**, *186*, 11189.
- ⁹ *Reviews*: (a) T. T. Talele. *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 13291. (b) X.-P. Zeng, Z.-Y. Cao, Y.-H. Wang, F. Zhou, J. Zhou. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 7330. (c) Y. Liu, S.-J. Han, W.-B. Liu, B. M. Stoltz. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 740.
- ¹⁰ (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.
- ¹¹ *Reviews*: (a) X. Xie, L. Xiang, C. Peng, B. Han. *Chem. Rec.* **2019**, *19*, 2209. (b) P. Chauhan, S. Mahajan D. Enders. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 12890. (c) S. Liu, X. Bao, B. Wang. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 11515.

- ¹² (a) B. Formánek, V. Šeferna, M. Meazza, R. Rios, M. Patil, J. Veselý *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 2021, 2362. (b) M. Šimek, M. Remeš, J. Veselý, R. Rios *Asian J. Org. Chem.* **2013**, 2, 64.
- ¹³ R. Sánchez-Molpeceres, L. Martín, N. Esteban, J. A. Miguel, Alicia Maestro, J. M. Andrés. *J. Org. Chem.* **2024**, 89, 330.
- ¹⁴ P. Chauhan, S. Mahajan, U. Kaya, A. Peuronen, K. Rissanen, D. Enders *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 70508.
- ¹⁵ S. Mahajan, P. Chauhan, U. Kaya, K. Deckers, K. Rissanen, D. Enders. *Chem. Commun.* **2017**, 53, 6633.
- ¹⁶ U. Kaya, P. Chauhan, S. Mahajan, K. Deckers, A. Valkonen, K. Rissanen, D. Enders *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 15358.
- ¹⁷ Z. -T. Yang, W. -L. Yang, L. Chen, H. Sun, W. -P. Deng *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360, 2049.
- ¹⁸ Y. Zhou, Y. You, Z. -H. Wang, X. -M. Zhang, X. -Y. Xu, W. -C. Yuan *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 2019, 3112.
- ¹⁹ M. Gil-Ordóñez, C. Aubry, C. Niño, A. Maestro, J. M. Andrés. *Molecules* **2022**, 27, 6983.
- ²⁰ Review: A. Noble, J. C. Anderson. *Chem. Rev.* **2013**, 113, 2887.
- ²¹ Reviews: (a) A. M.F. Phillips. *Curr. Organocatalysis*, **2016**, 3, 222. (b) E. Marqués-López, P. Merino, T. Tejero, R. P. Herrera. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2401.
- ²² Algunos ejemplos seleccionados: (a) Y.-H. Wang, Y.-L. Liu, Z.-Y. Cao, J. Zhou, *Asian J. Org. Chem.* **2014**, 3, 429. (b) A. Kumar, J. Kaur, S. S. Chimni, A. K. Jassal. *RSC Adv.* **2014**, 4, 24816. (c) B. Fang, X. Liu, J. Zhao, Y. Tang, L. Lin, X. Feng. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 3332. (d)
- ²³ Laura Pérez Vidal. TFM, Universidad de Valladolid, **2023**. <https://uvadoc.uva.es/handle/10324/63713>
- ²⁴ M. Sera, H. Mizufune, H. Tawada. *Tetrahedron* **2015**, 71, 2833.
- ²⁵ C.-Y. Lin, W.-W. Huang, Y.-T. Huang, S. Dhole, I. J. Barve, C.-M. Sun. *J. Org. Chem.* **2023**, 88, 3424.
- ²⁶ P. Calí, M. Begtrup. *Synthesis* **2002**, 63.
- ²⁸ A. Ray, J. Kowalewski. WO2021155257 A1 2021-08-05.
- ²⁹ M. S. Khaikin, V. A. Kukhtin, I. I. Levkoev, N. F. Rakova. *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1965**, 4, 576.
- ³⁰ V. Kumar, K. Kaur, G.K. Gupta, A. K. Sharma. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 69, 735.

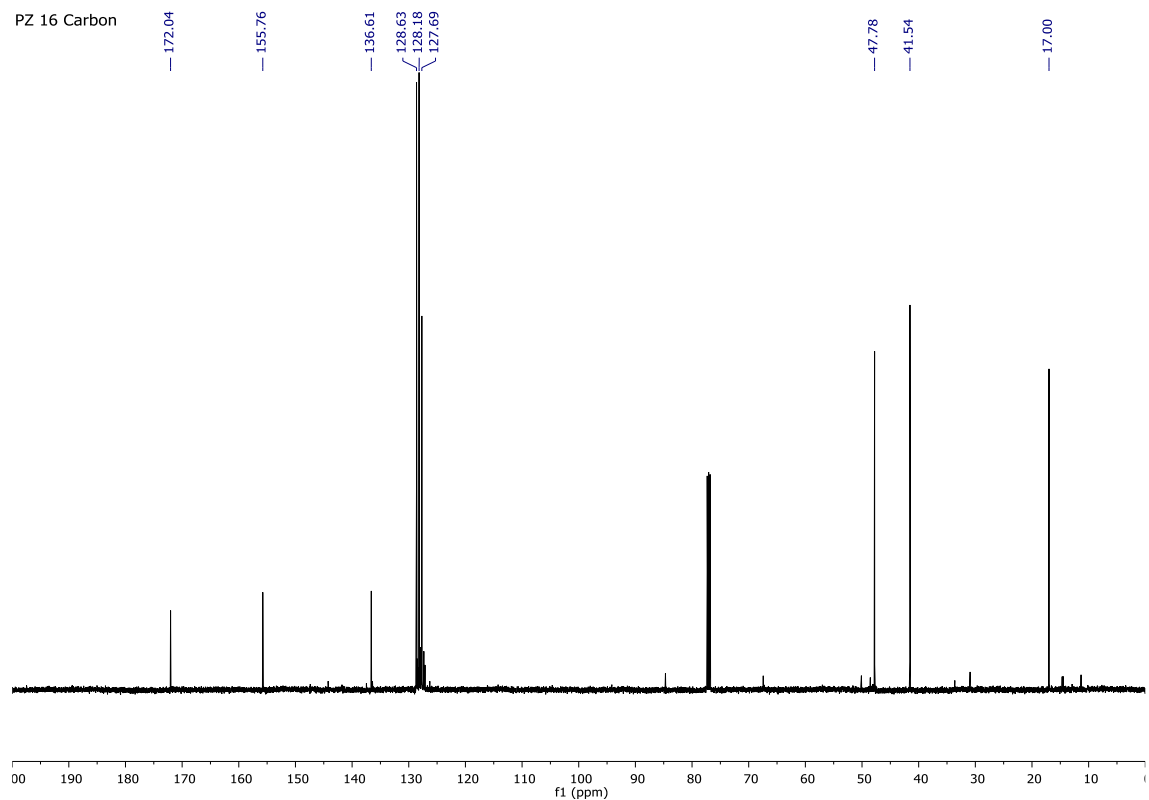
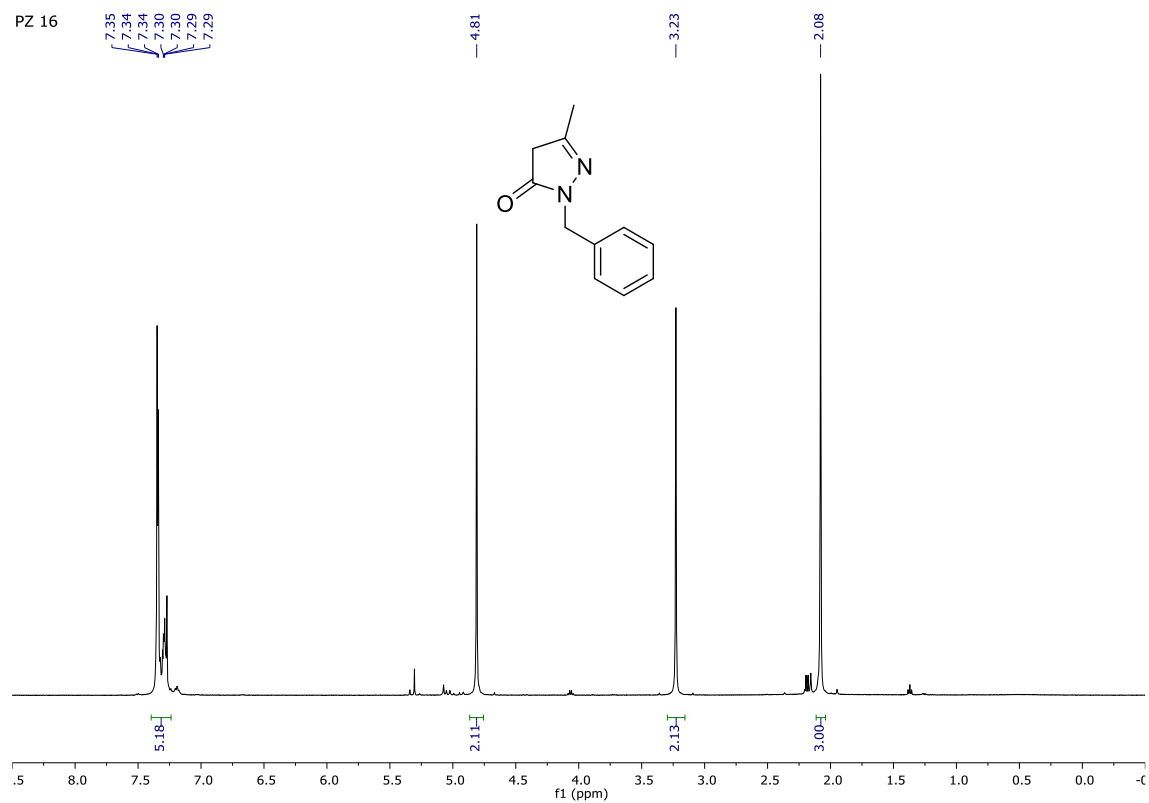
³¹ P. Calí, M. Begtrup. *Synthesis*. **2002**, 63.

³² R.-H. Wang, Y.-L. Li, H.-J. He, Y.-C. Xiao, F.-E. Chen. *Chem. Eur. J.* **2021**, 27, 4302.

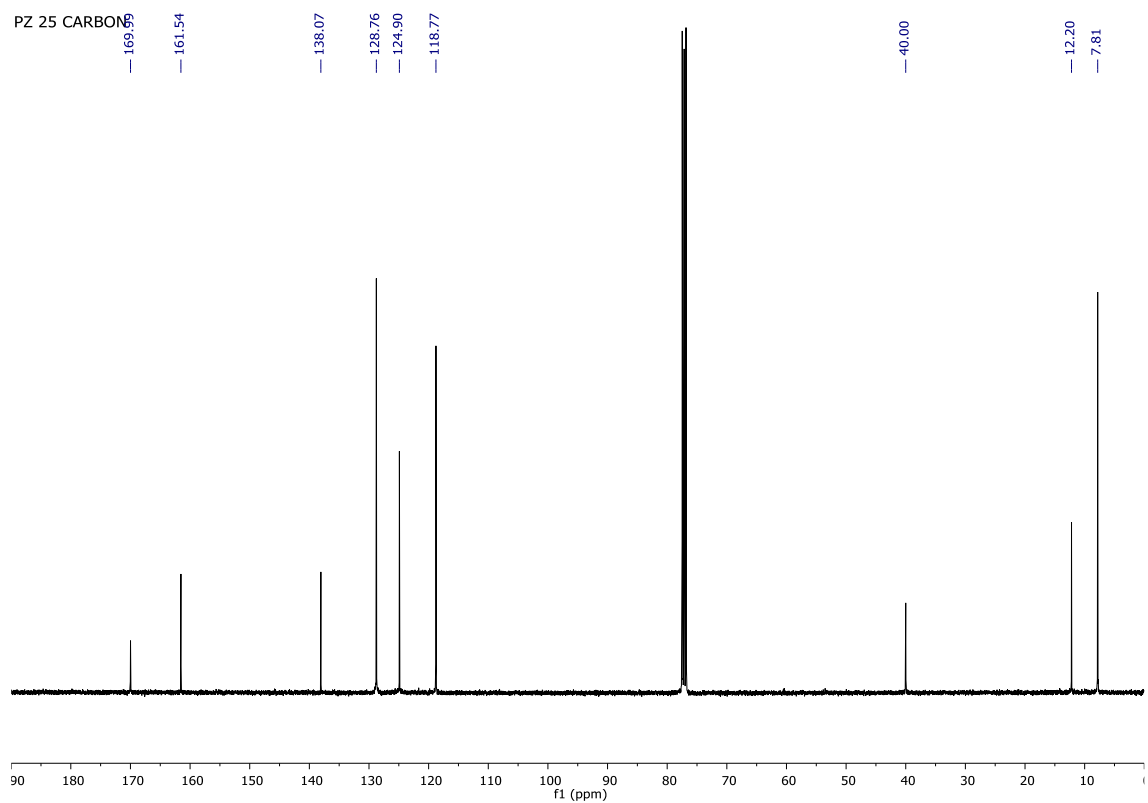
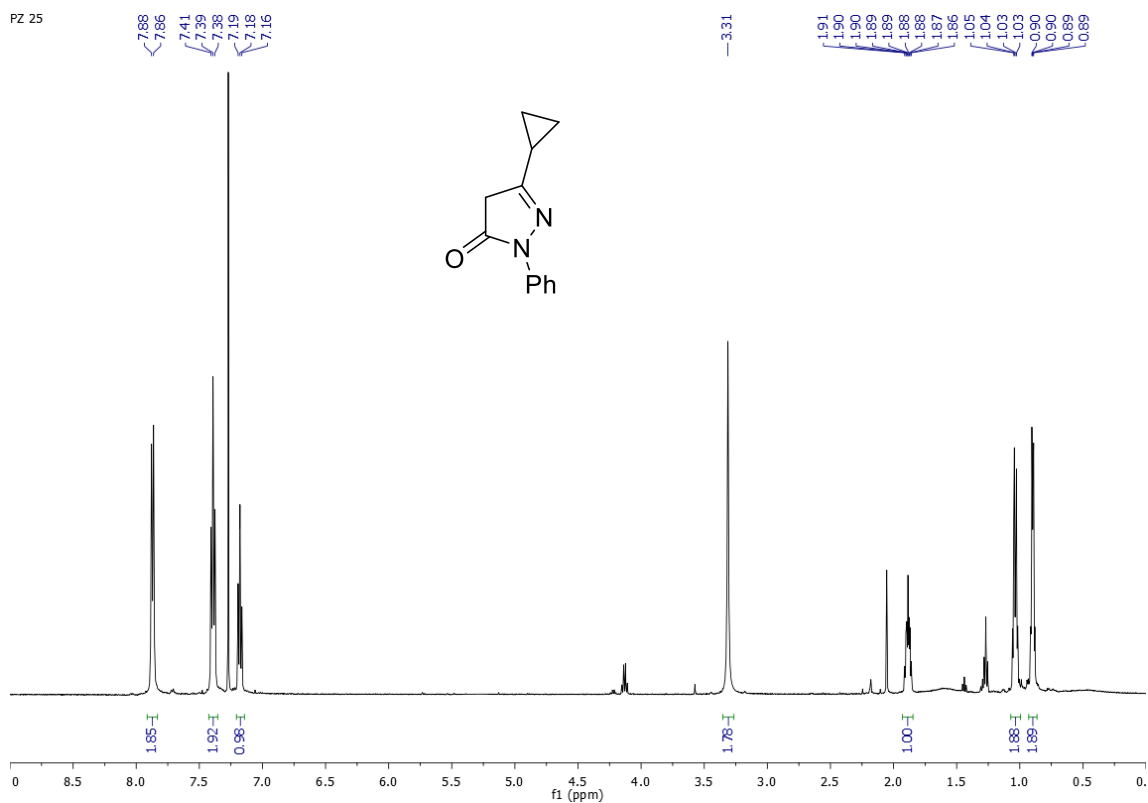
7. SUPPORTING INFORMATION

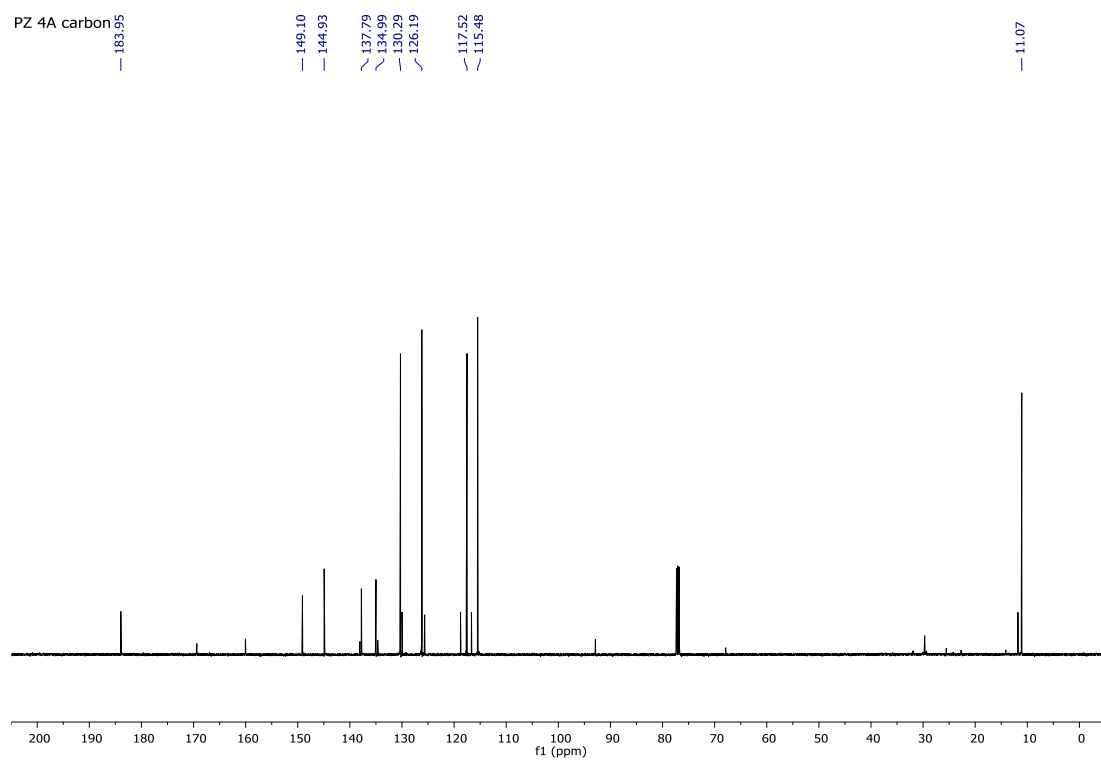
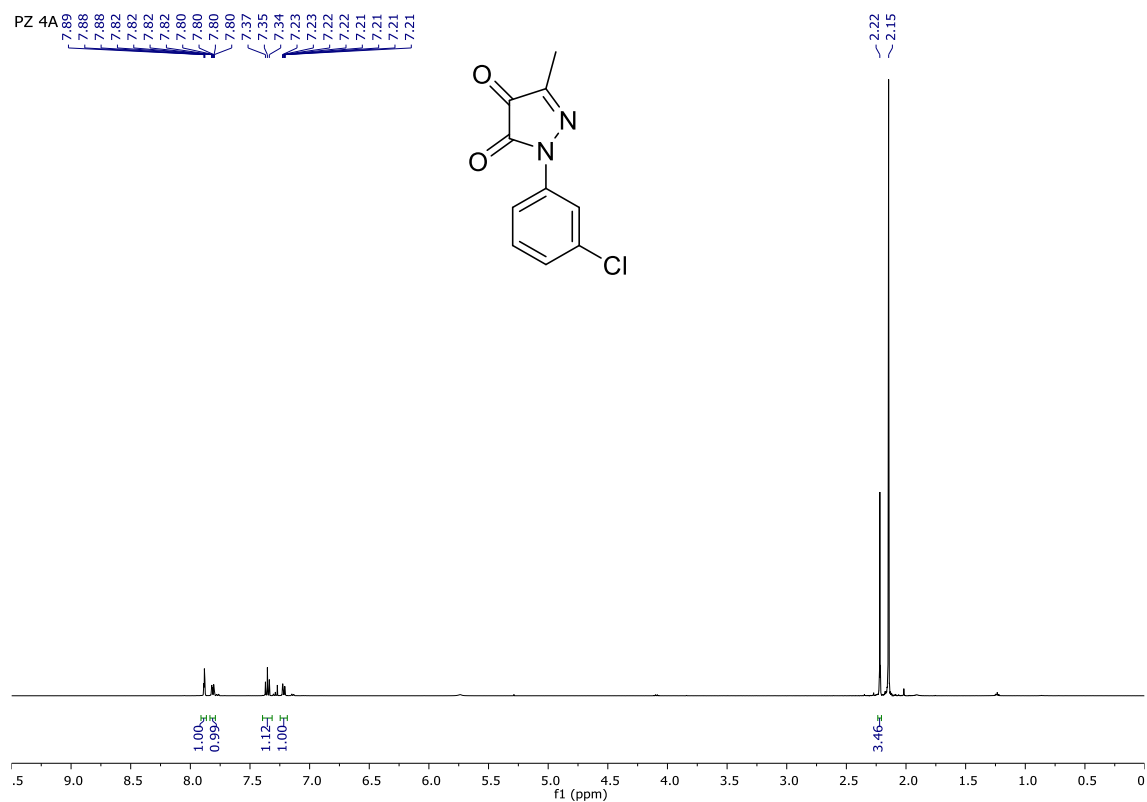
7.1. NMR Spectra for new compounds.

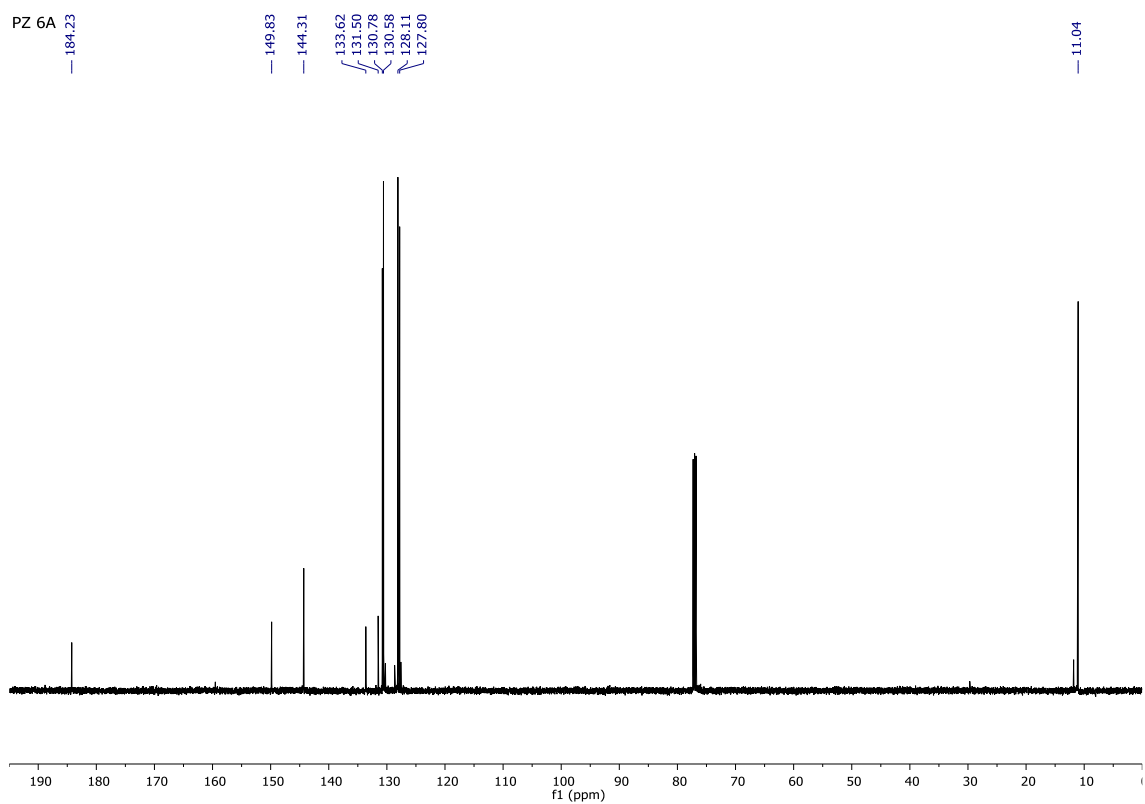
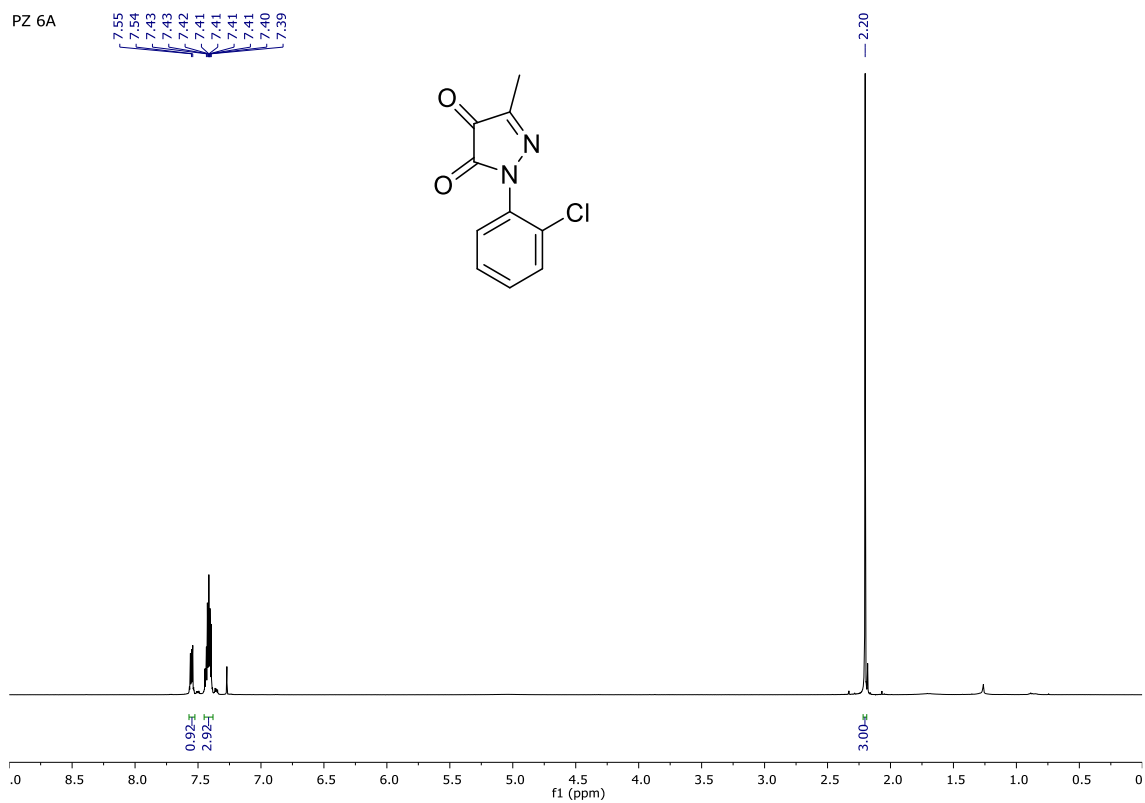
1-Benzyl-3-methyl-5-pyrazolone.

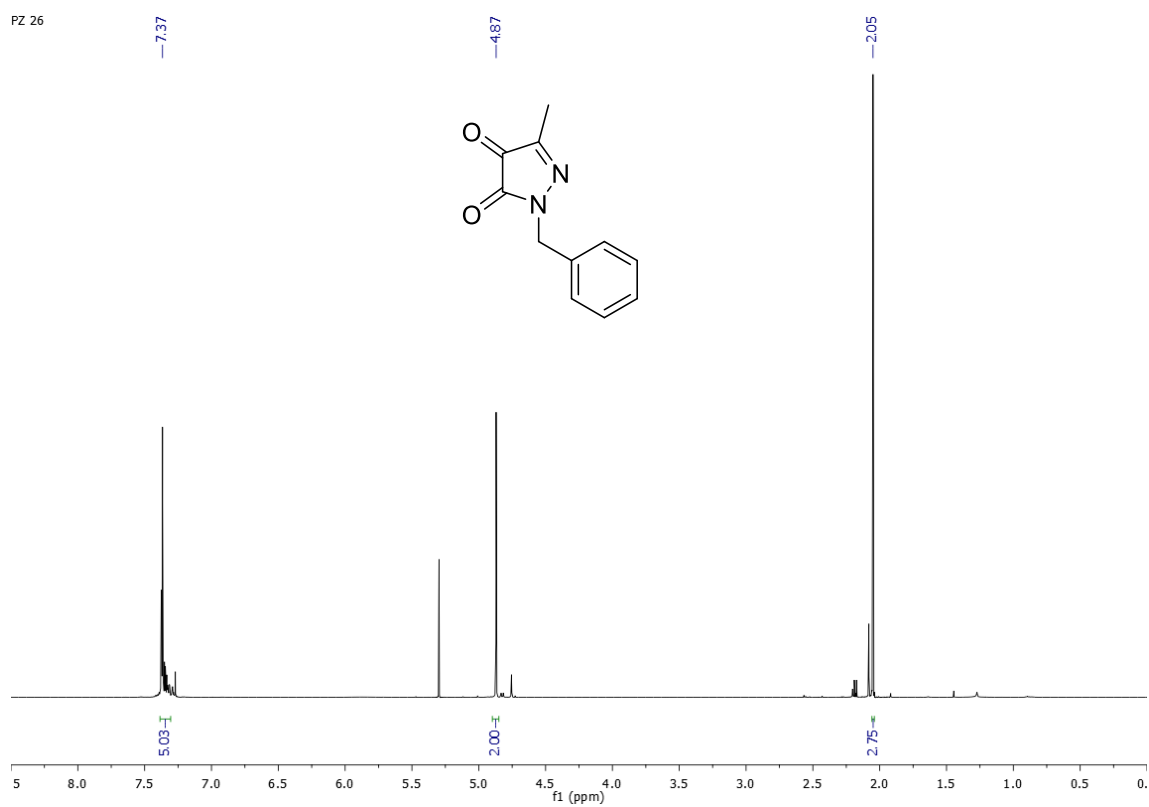


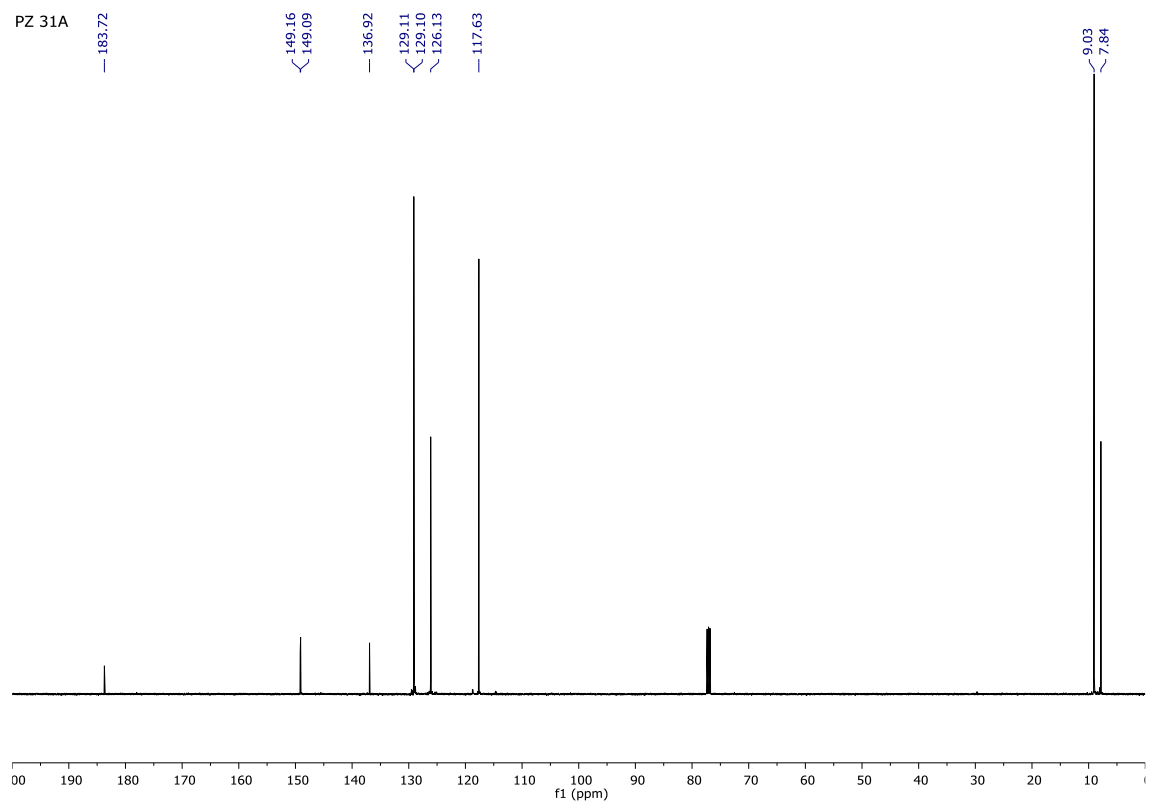
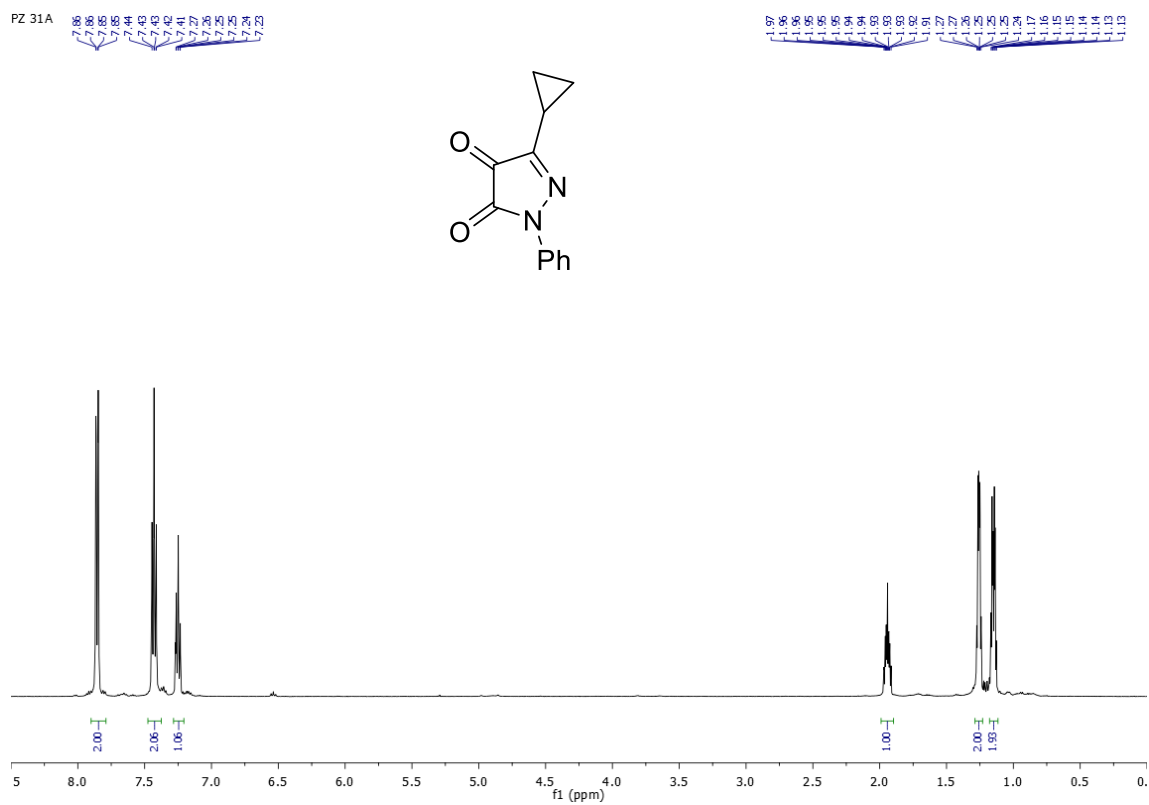
5-Cyclopropyl-2-phenyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one.



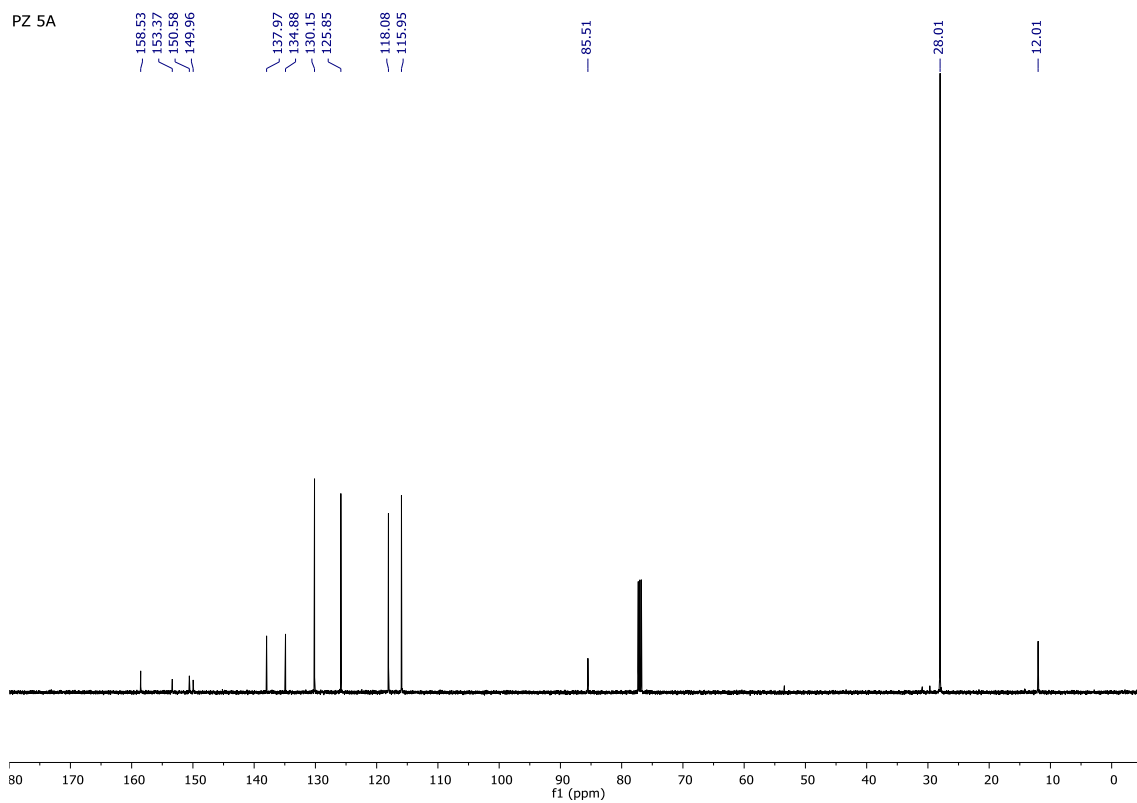
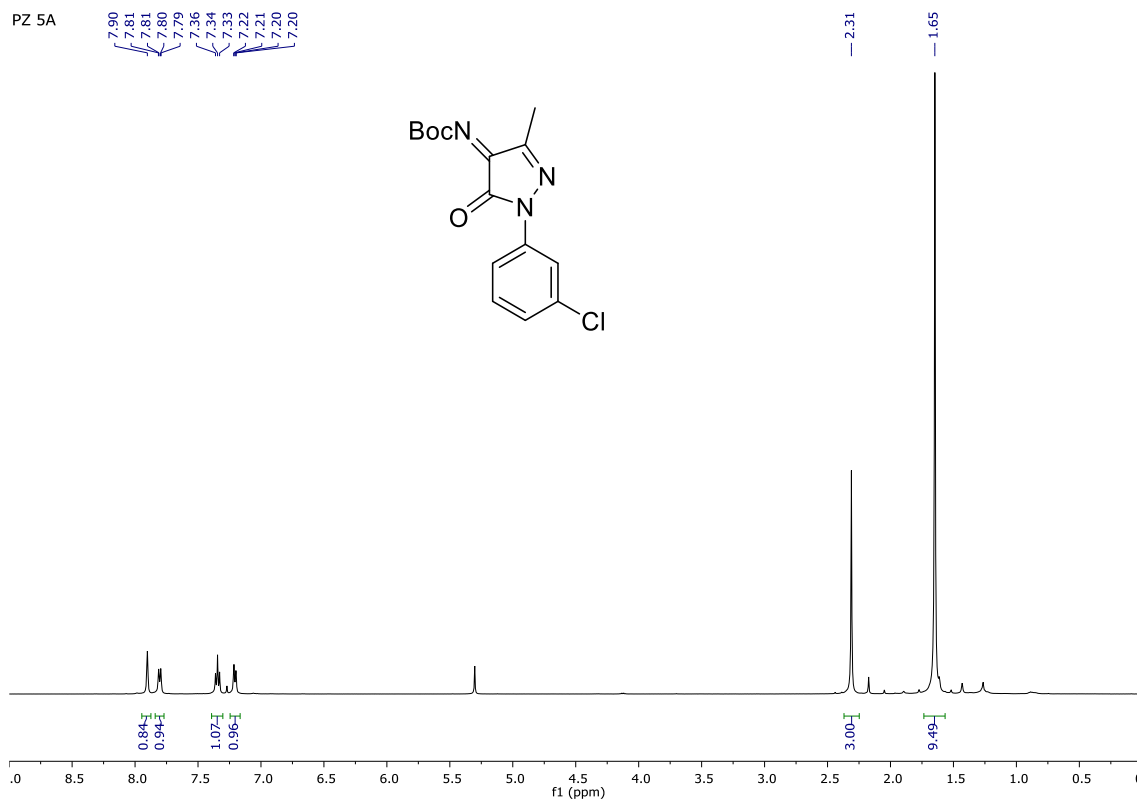
1-(3-Chlorophenyl)-3-methyl-1H-pyrazole-4,5-dione (1c).

1-(2-Chlorophenyl)-3-methyl-1H-pyrazole-4,5-dione (1d).

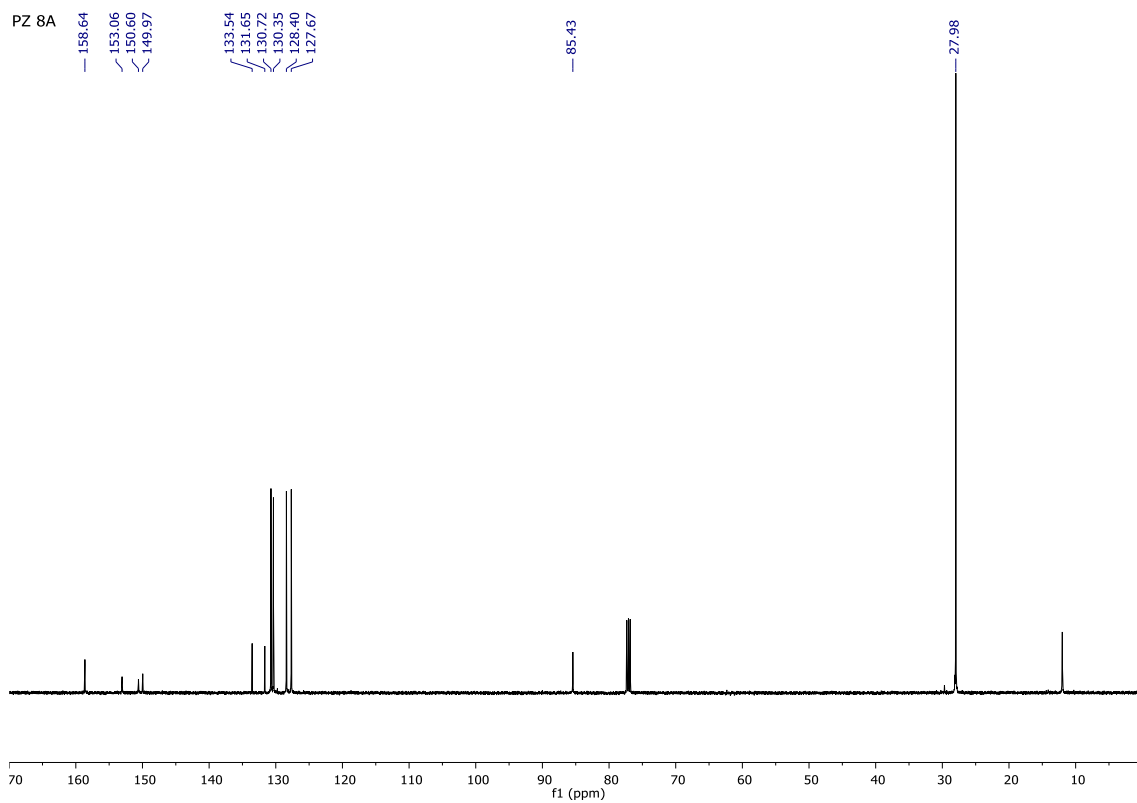
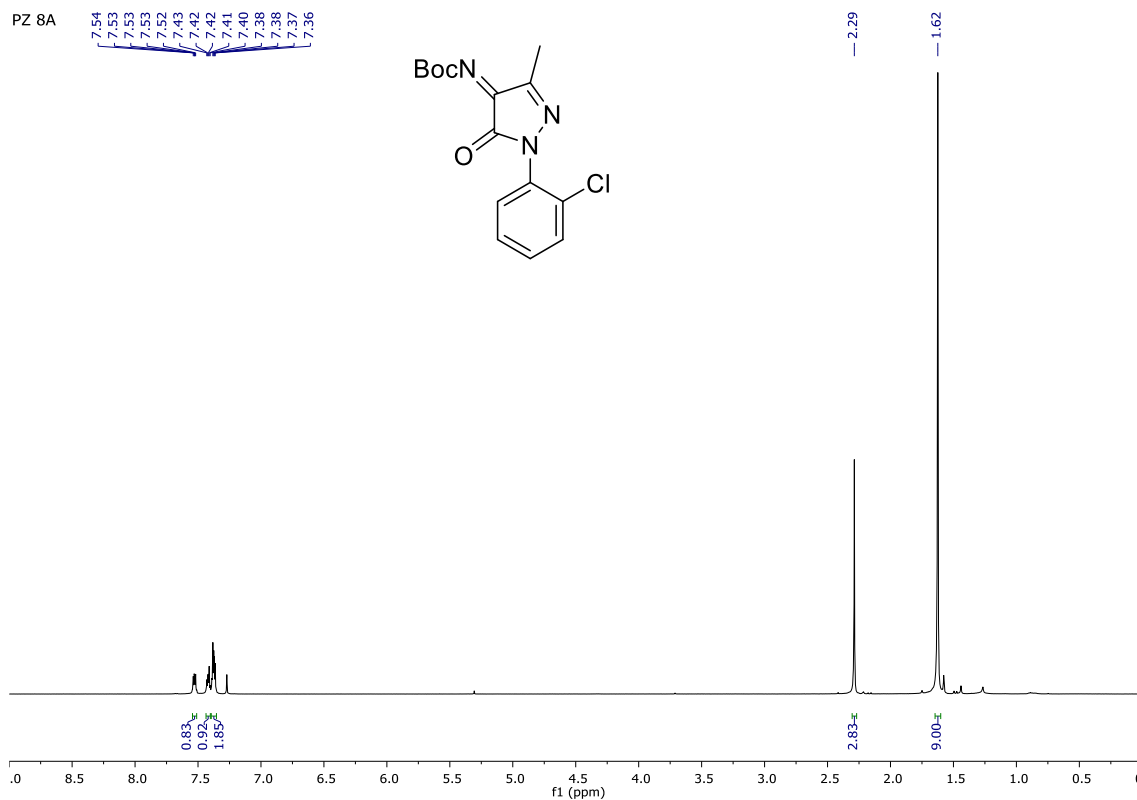
3-Methyl-1-(phenylmethyl)-1H-pyrazole-4,5-dione (1f).

3-Cyclopropyl-1-phenyl-1H-pyrazole-4,5-dione (1i).

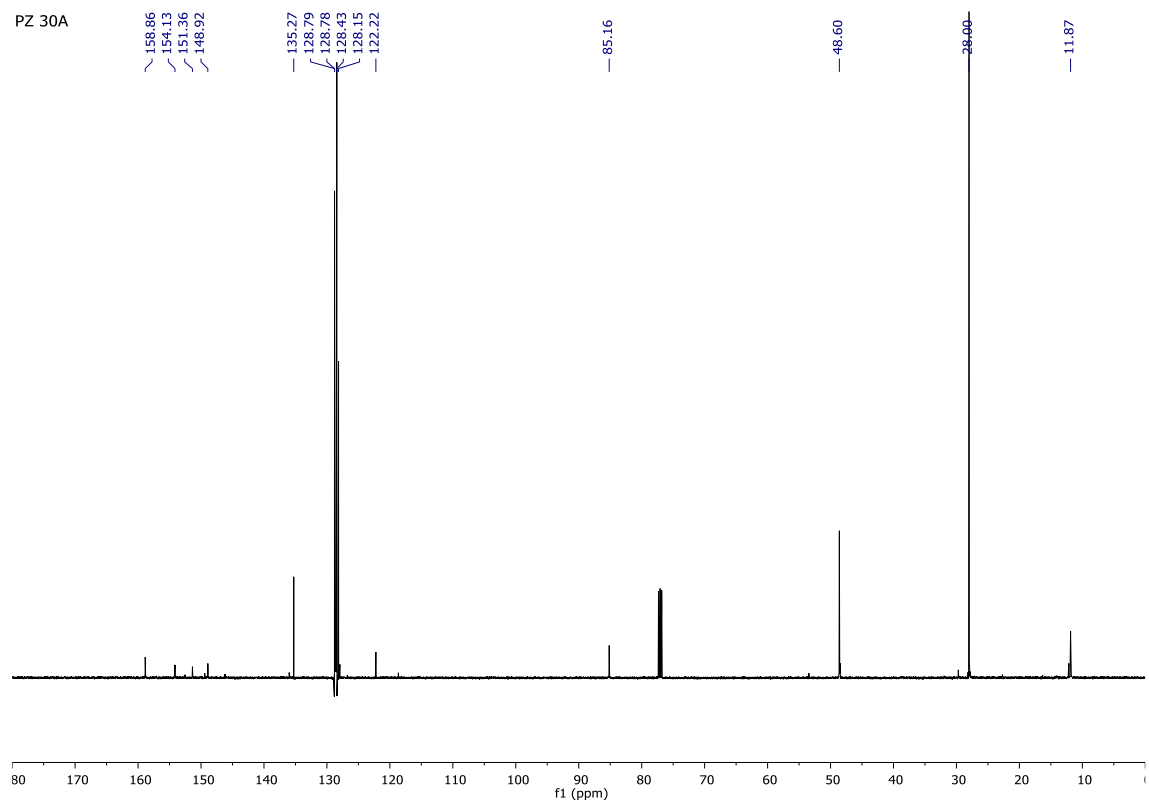
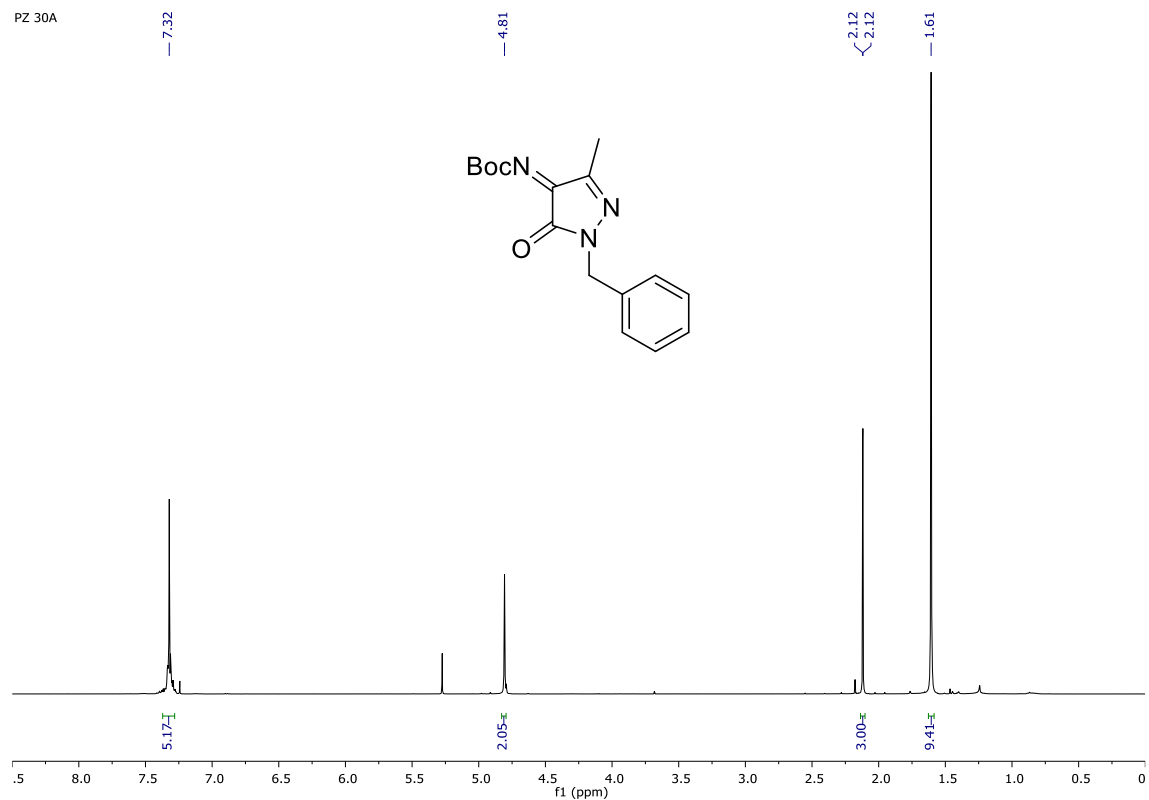
***tert*-Butyl (Z)-(1-(3-chlorophenyl)-3-methyl-5-oxo-1,5-dihydro-4*H*-pyrazol-4-ylidene) carbamate (2c).**



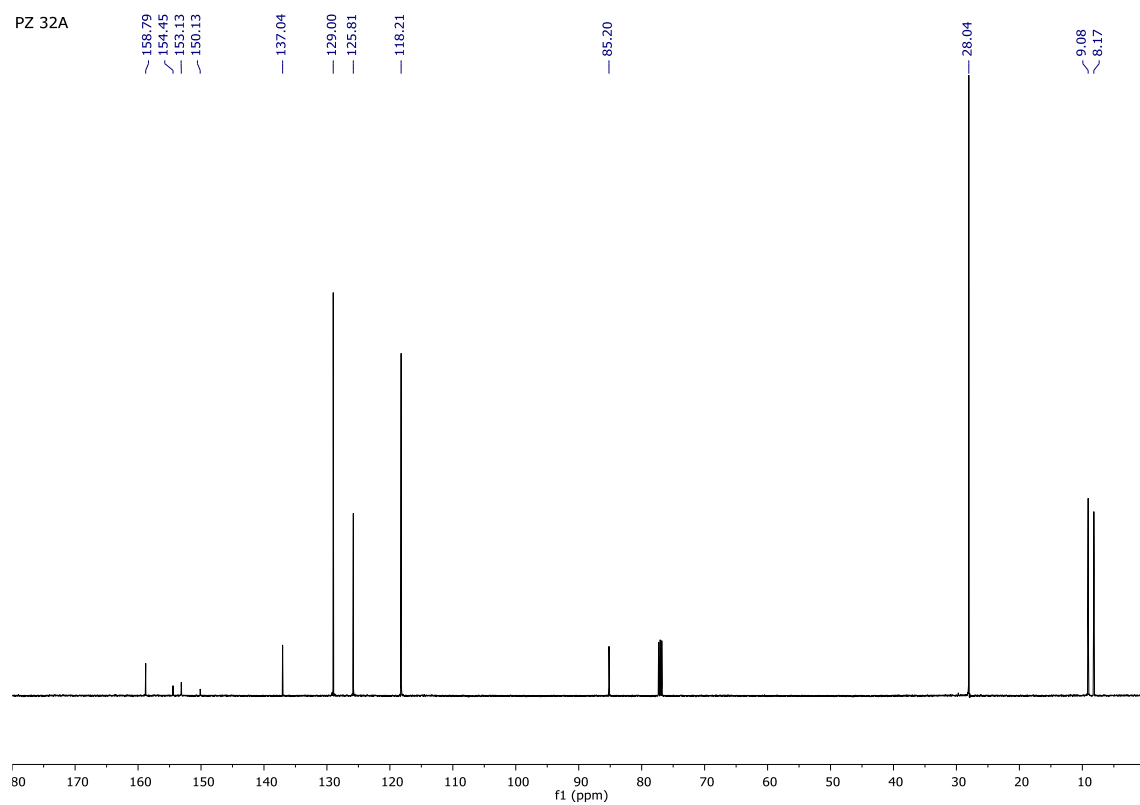
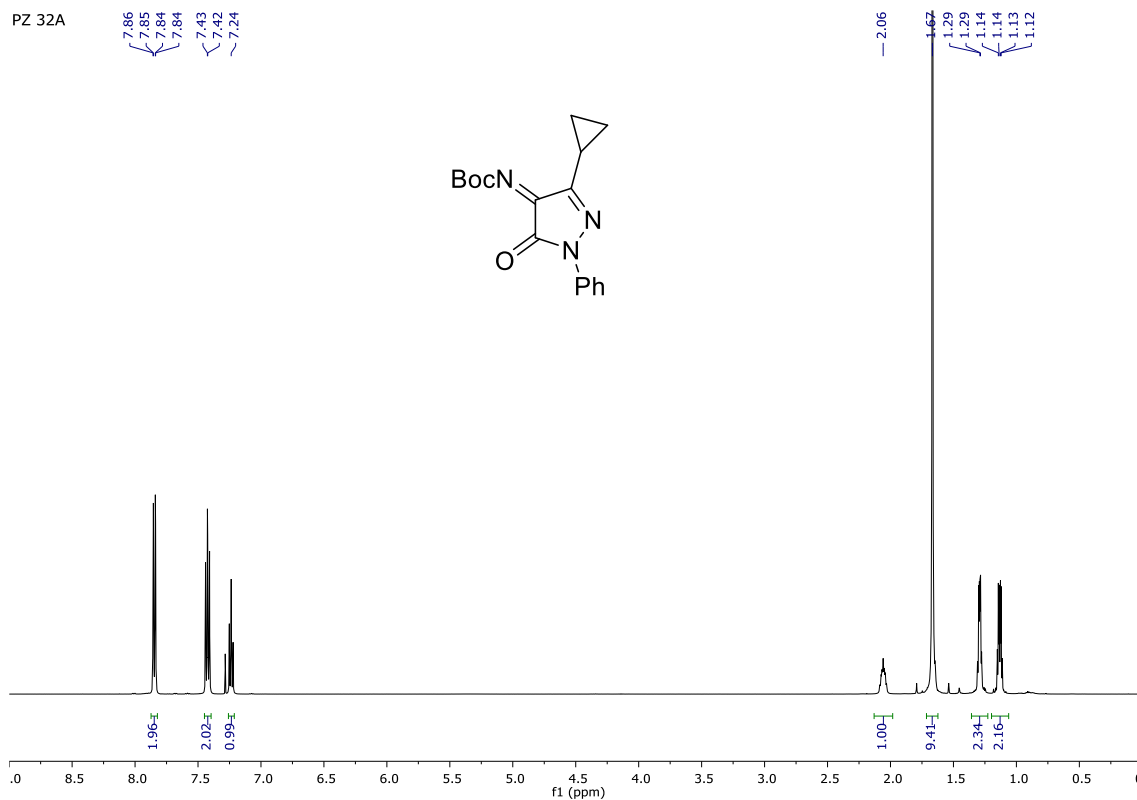
***tert*-Butyl (Z)-(1-(2-chlorophenyl)-3-methyl-5-oxo-1,5-dihydro-4*H*-pyrazol-4-ylidene) carbamate (2d).**



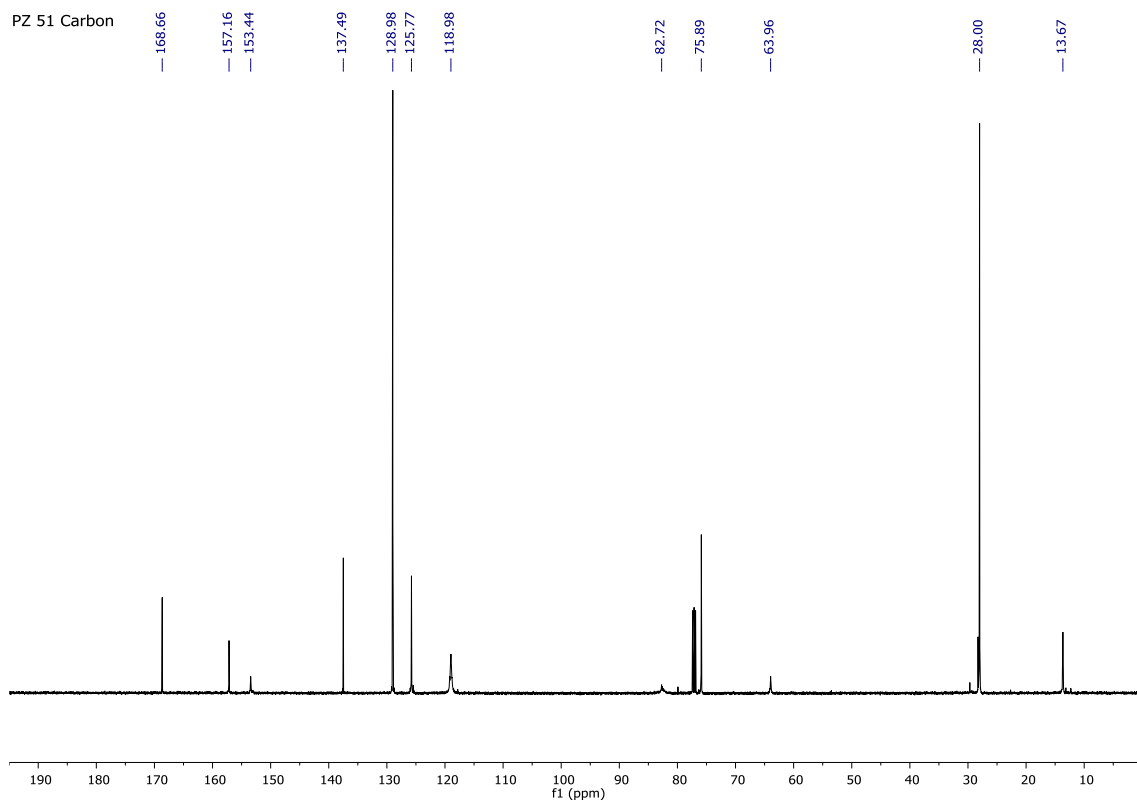
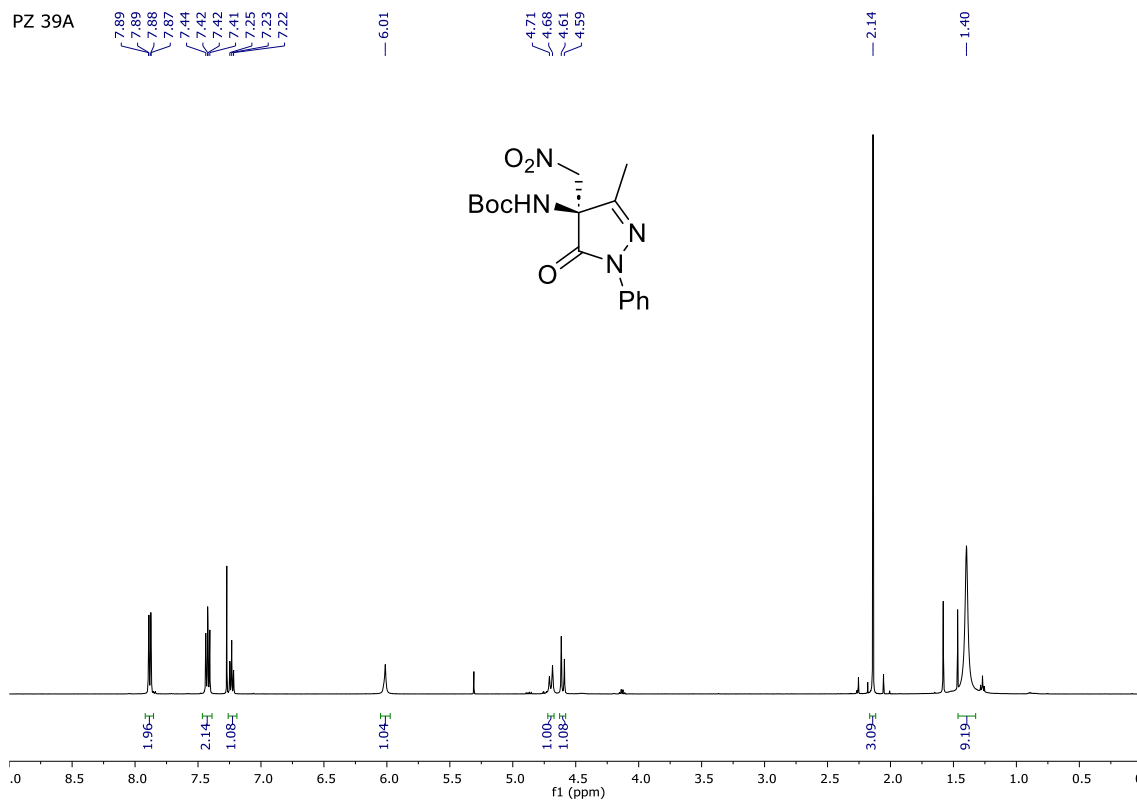
***tert*-Butyl (Z)-(1-benzyl-3-methyl-5-oxo-1,5-dihydro-4*H*-pyrazol-4-ylidene) carbamate (2f).**



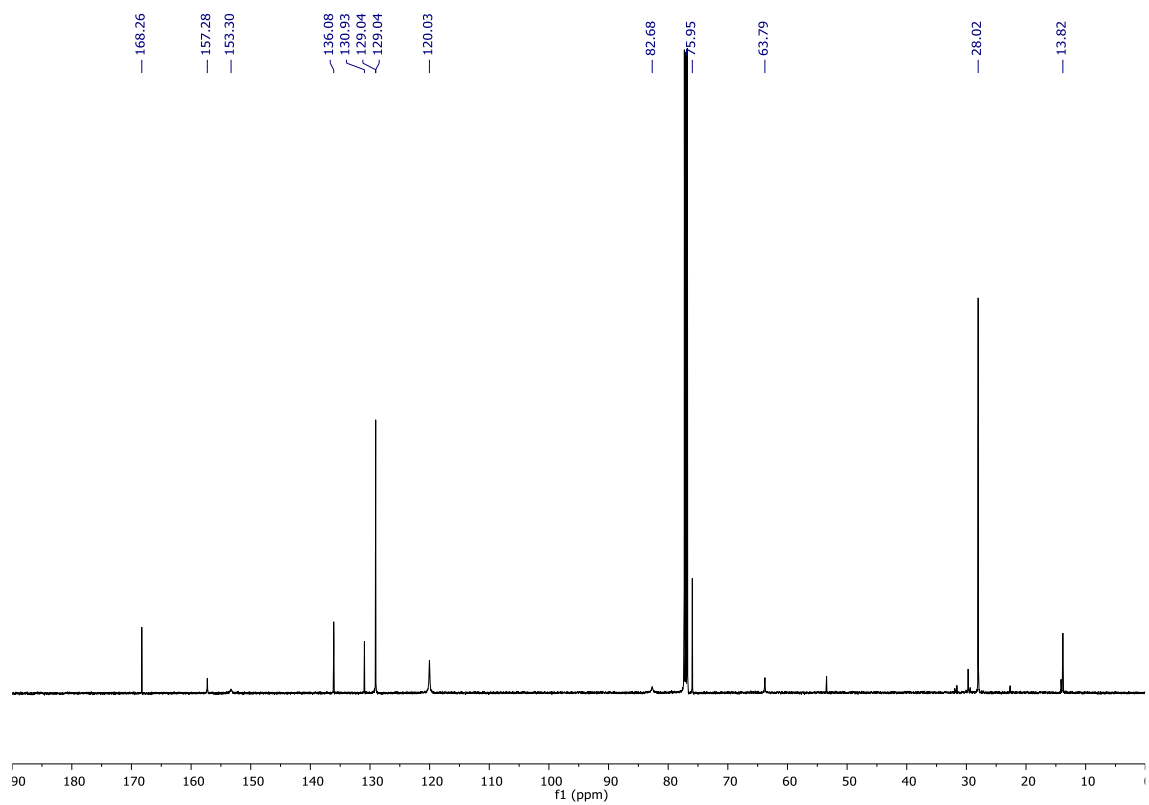
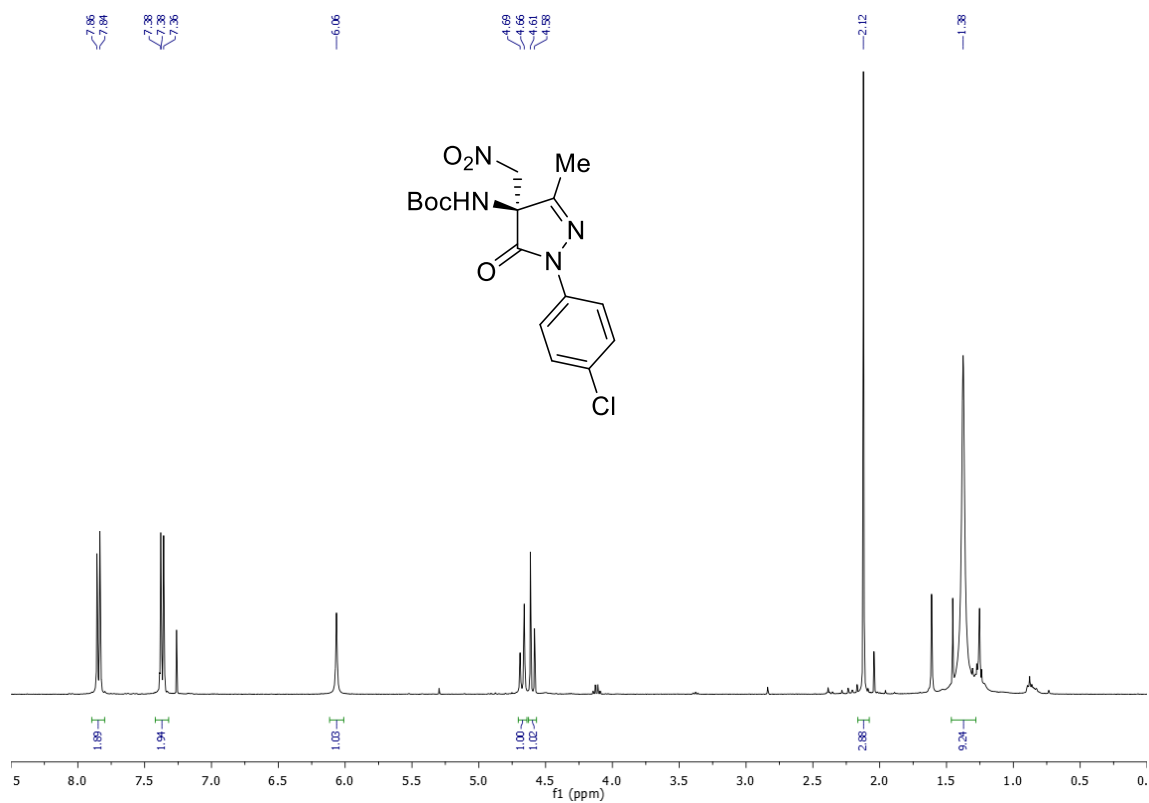
***tert*-Butyl (Z)-(3-cyclopropyl-5-oxo-1-phenyl-1,5-dihydro-4*H*-pyrazol-4-ylidene) carbamate (2i).**



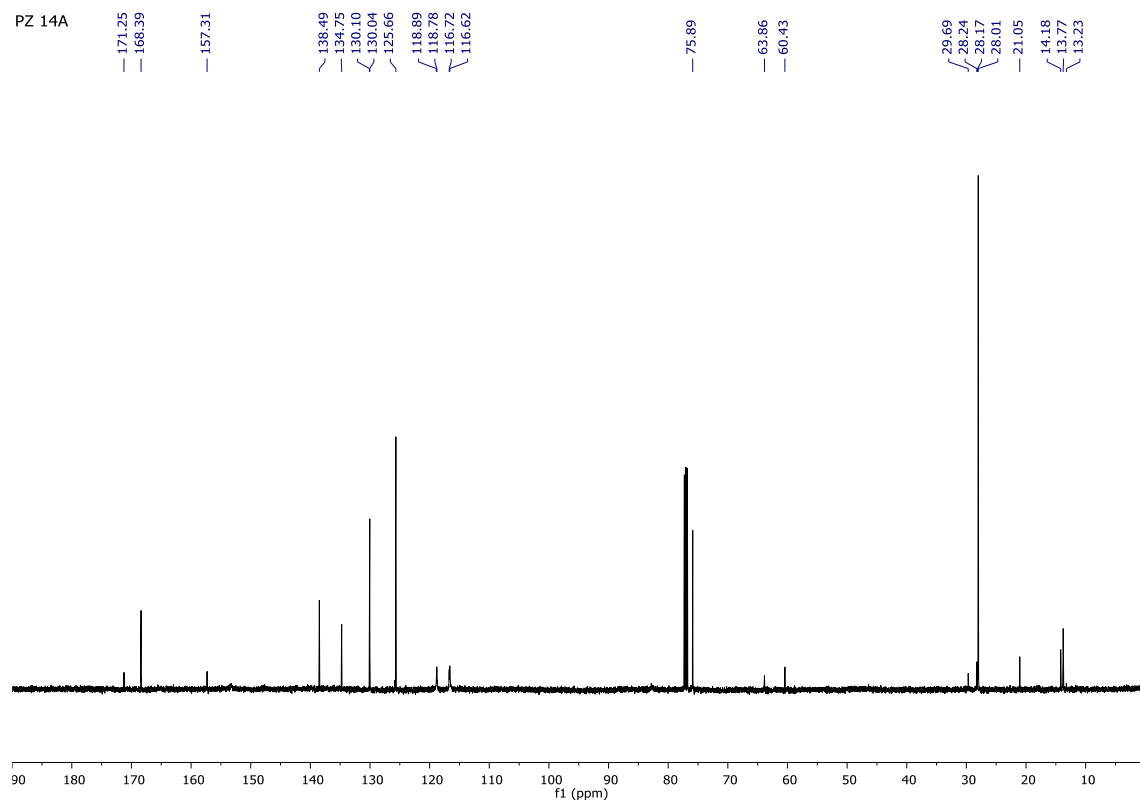
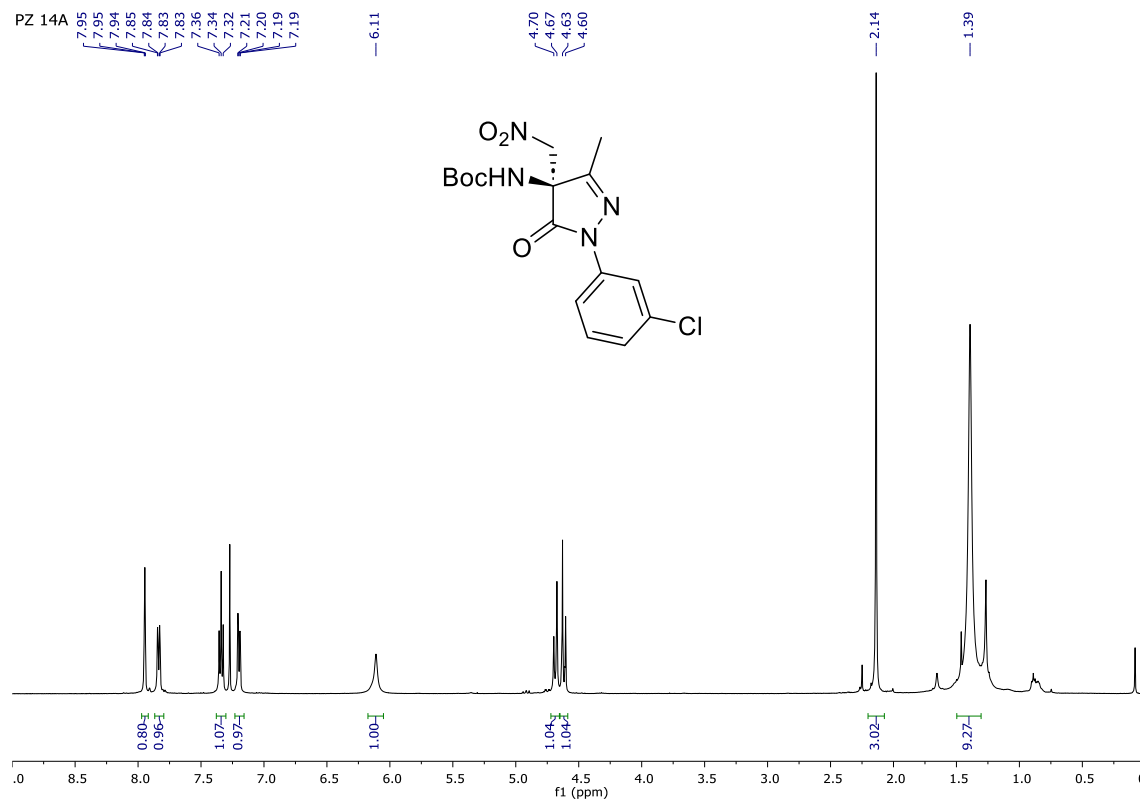
***tert*-Butyl (S)-(3-methyl-4-(nitromethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl) carbamate (3a).**



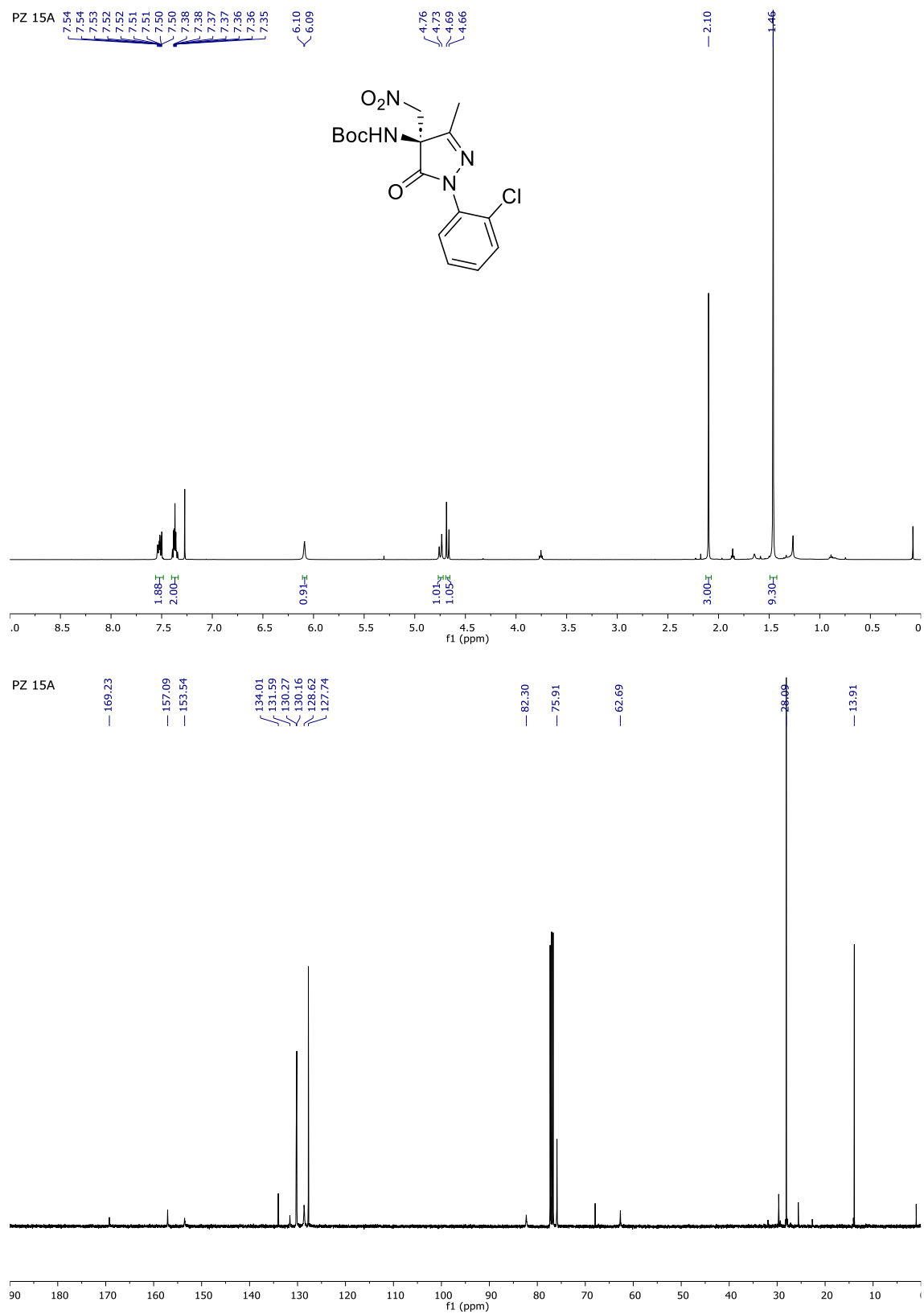
***tert*-Butyl (S)-(1-(4-chlorophenyl)-3-ethyl-4-(nitromethyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl) carbamate (3b).**



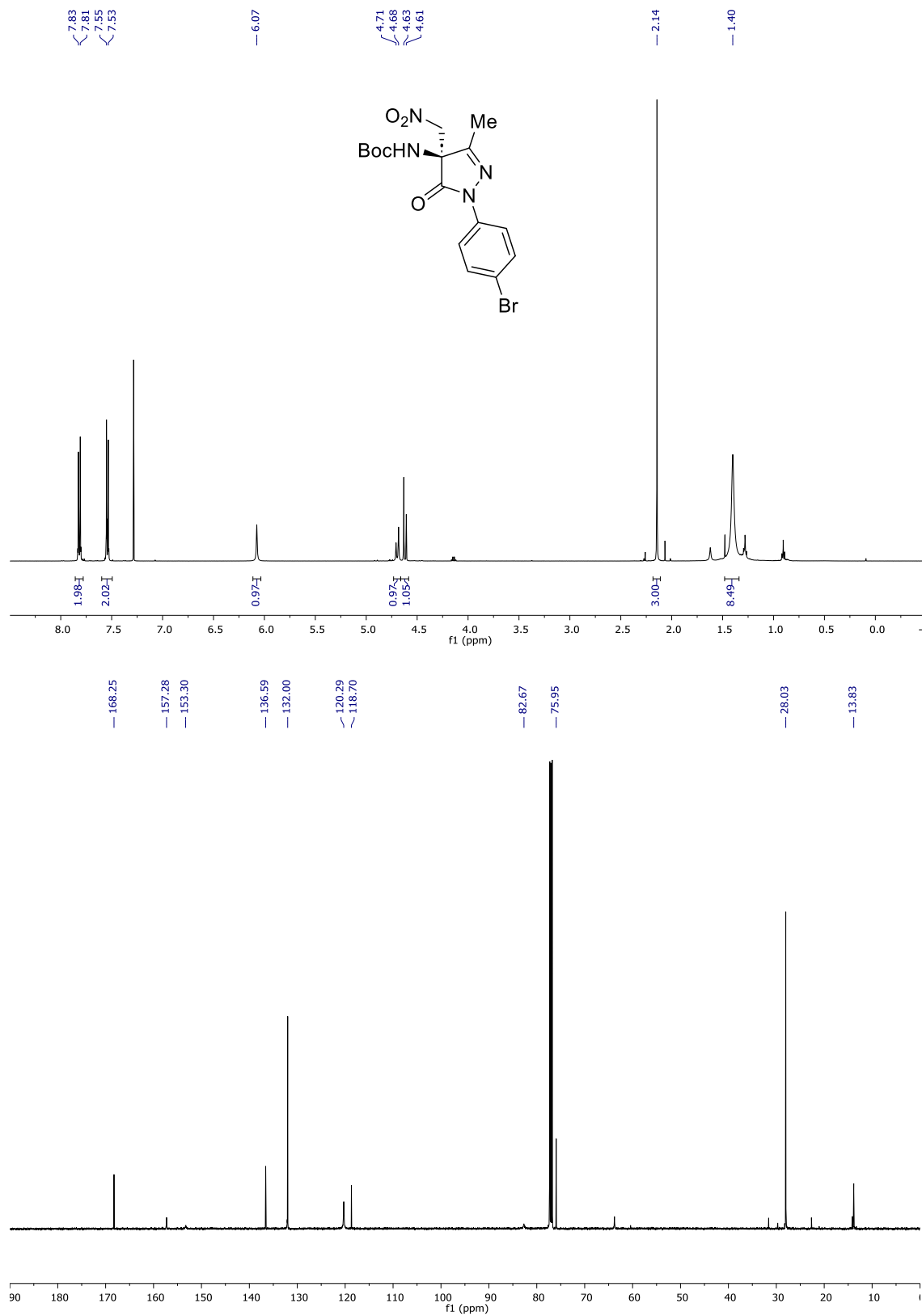
***tert*-Butyl (S)-(1-(3-chlorophenyl)-3-methyl-4-(nitromethyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl) carbamate (3c).**



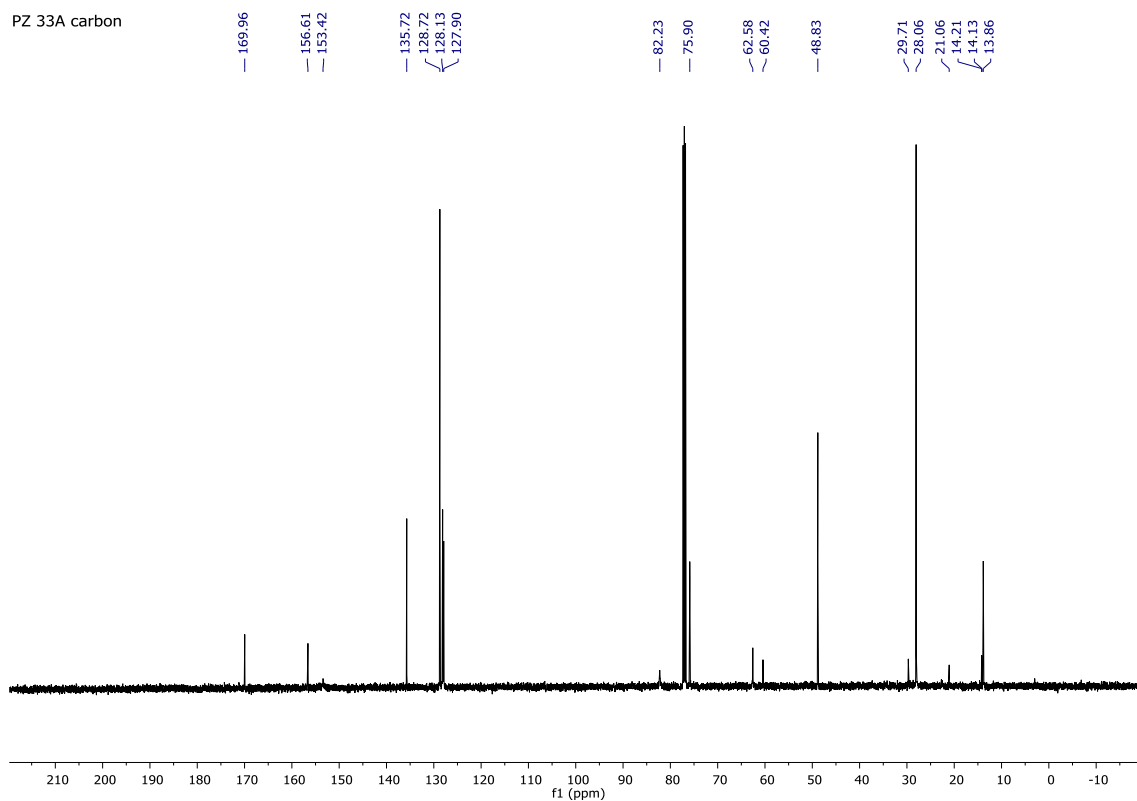
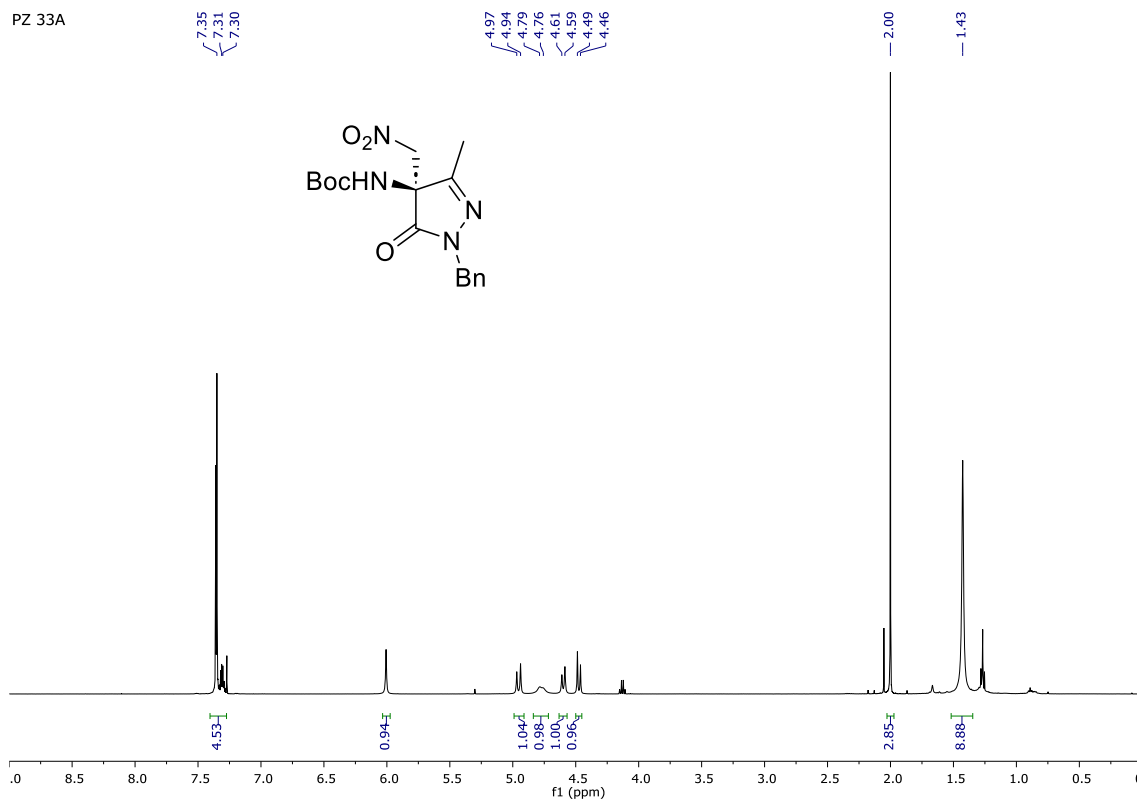
***tert*-Butyl (S)-(1-(2-chlorophenyl)-3-methyl-4-(nitromethyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl) carbamate (3d).**



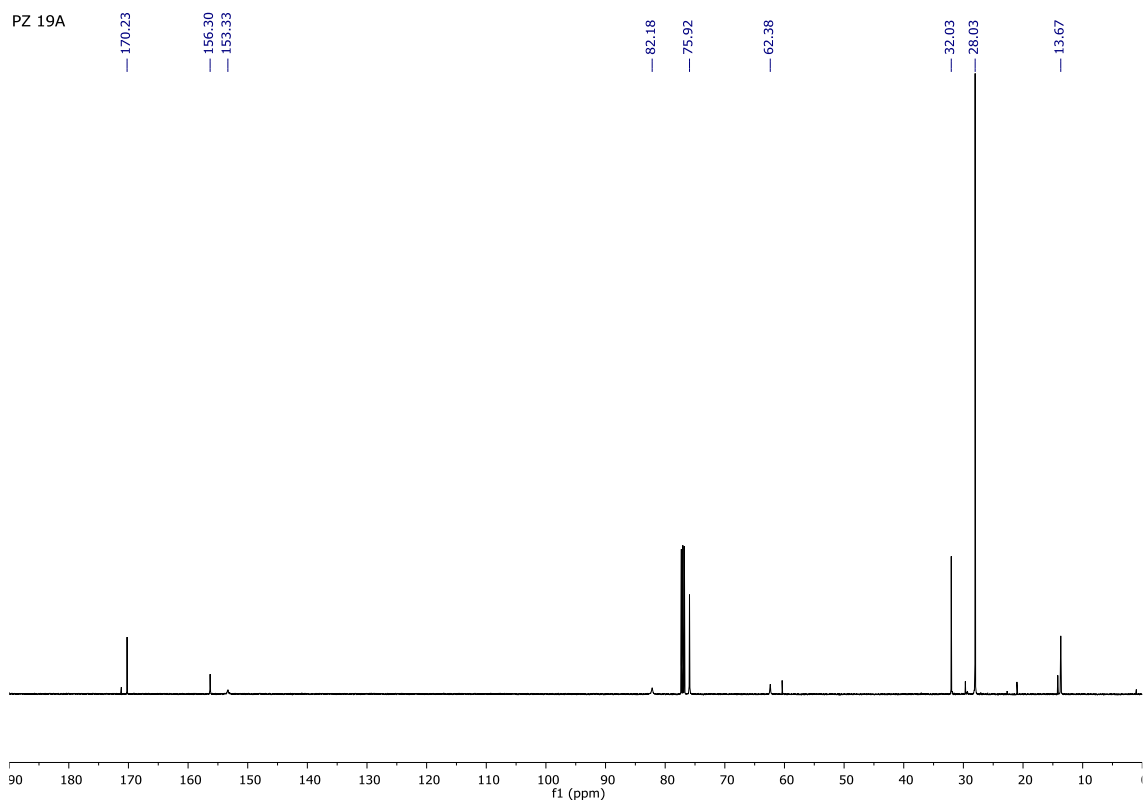
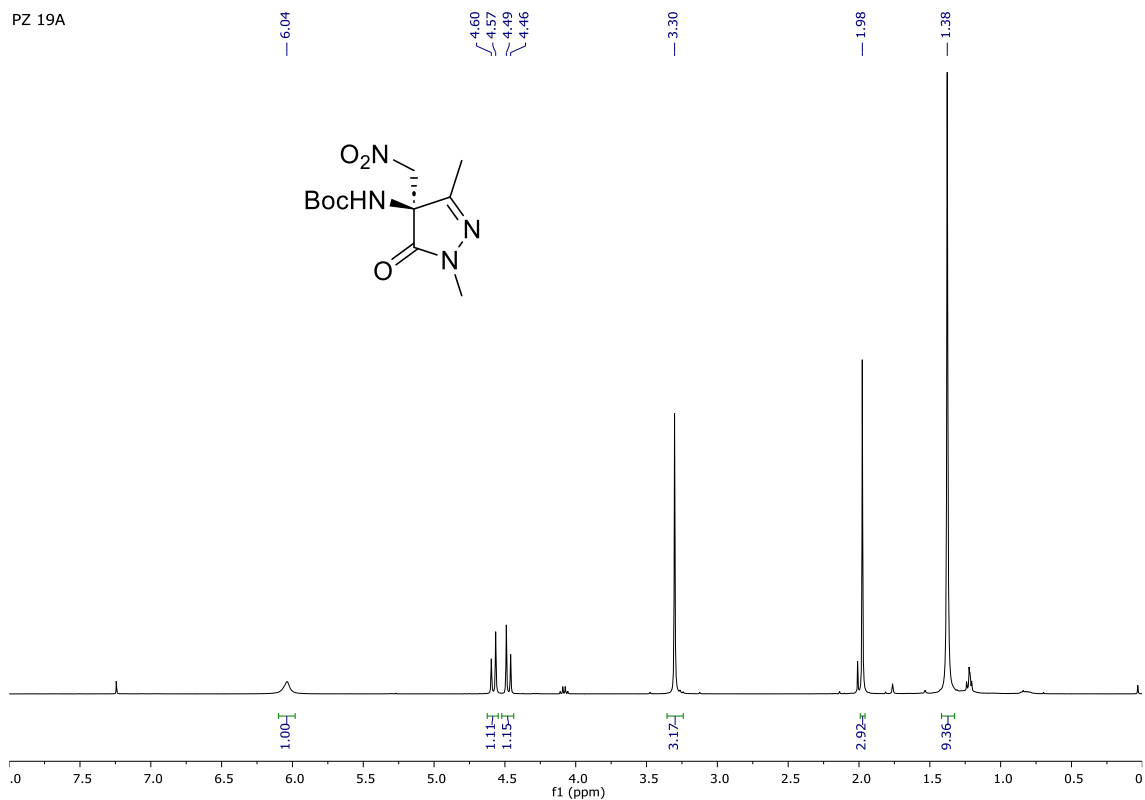
***tert*-Butyl (S)-(1-(4-bromophenyl)-3-methyl-4-(nitromethyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl) carbamate (3e).**



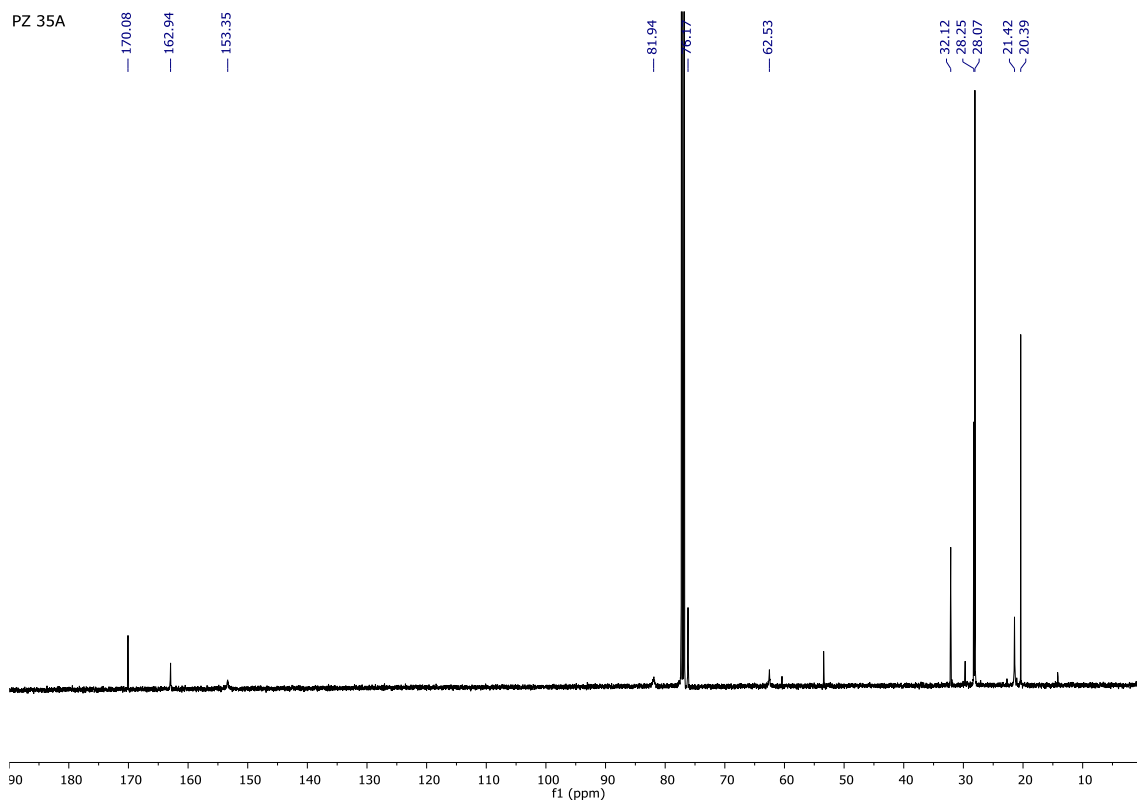
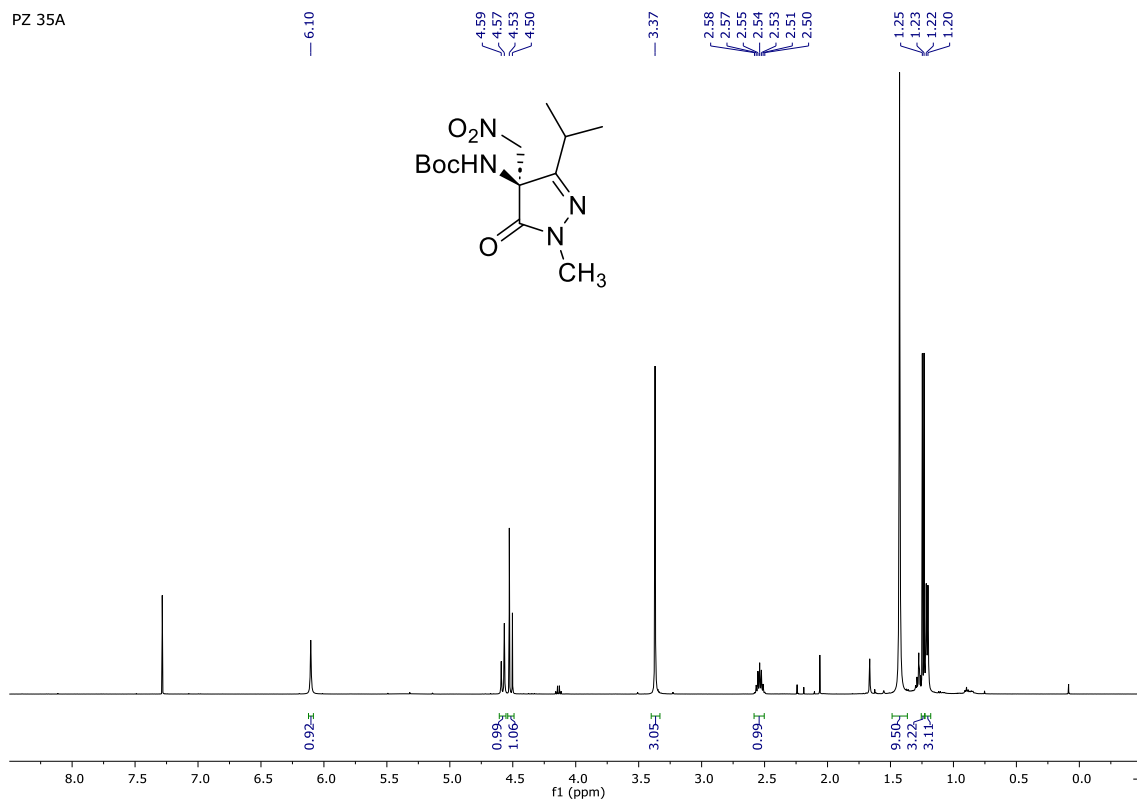
***tert*-Butyl (S)-(1-benzyl-3-methyl-4-(nitromethyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl) carbamate (3f).**



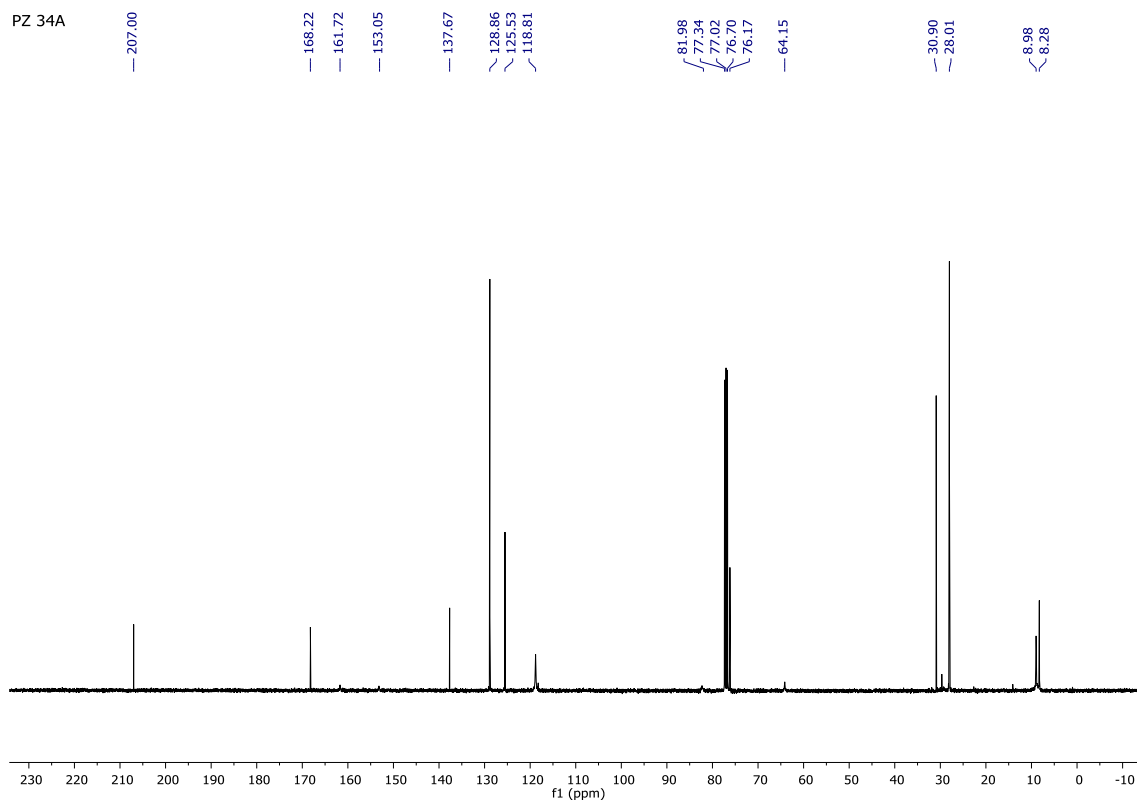
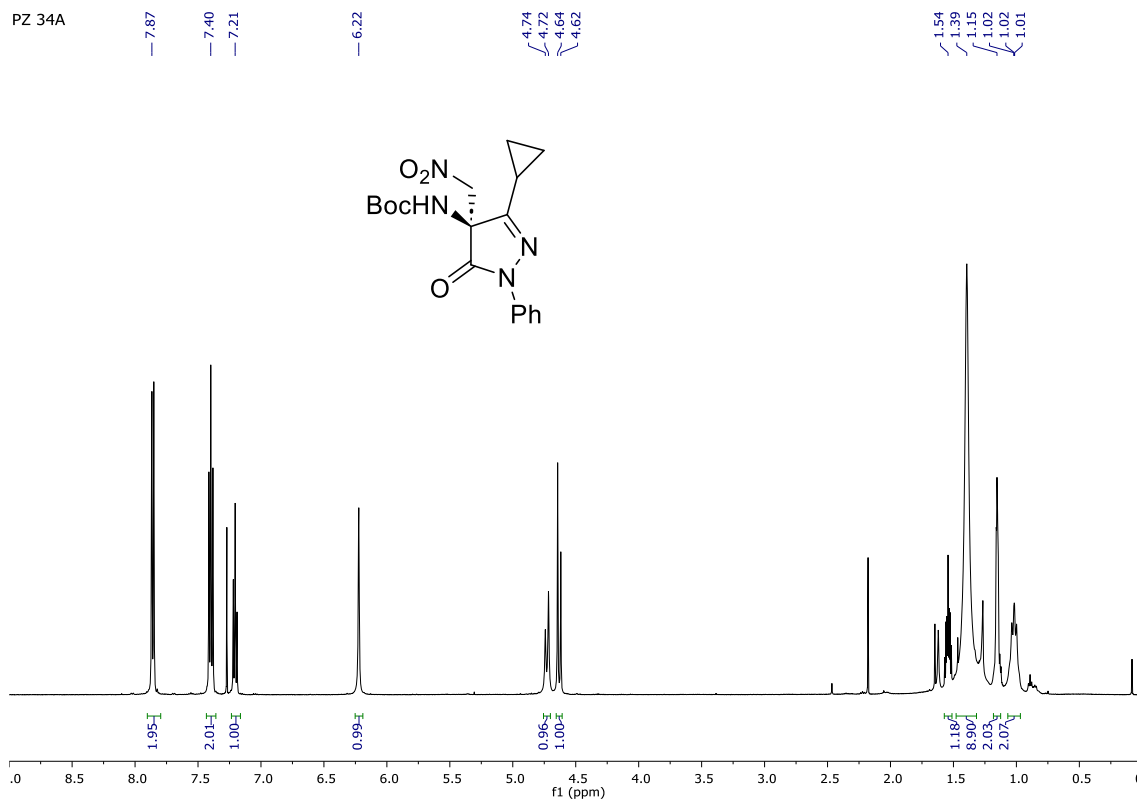
***tert*-Butyl (S)-(1,3-dimethyl-4-(nitromethyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl) carbamate (3g).**



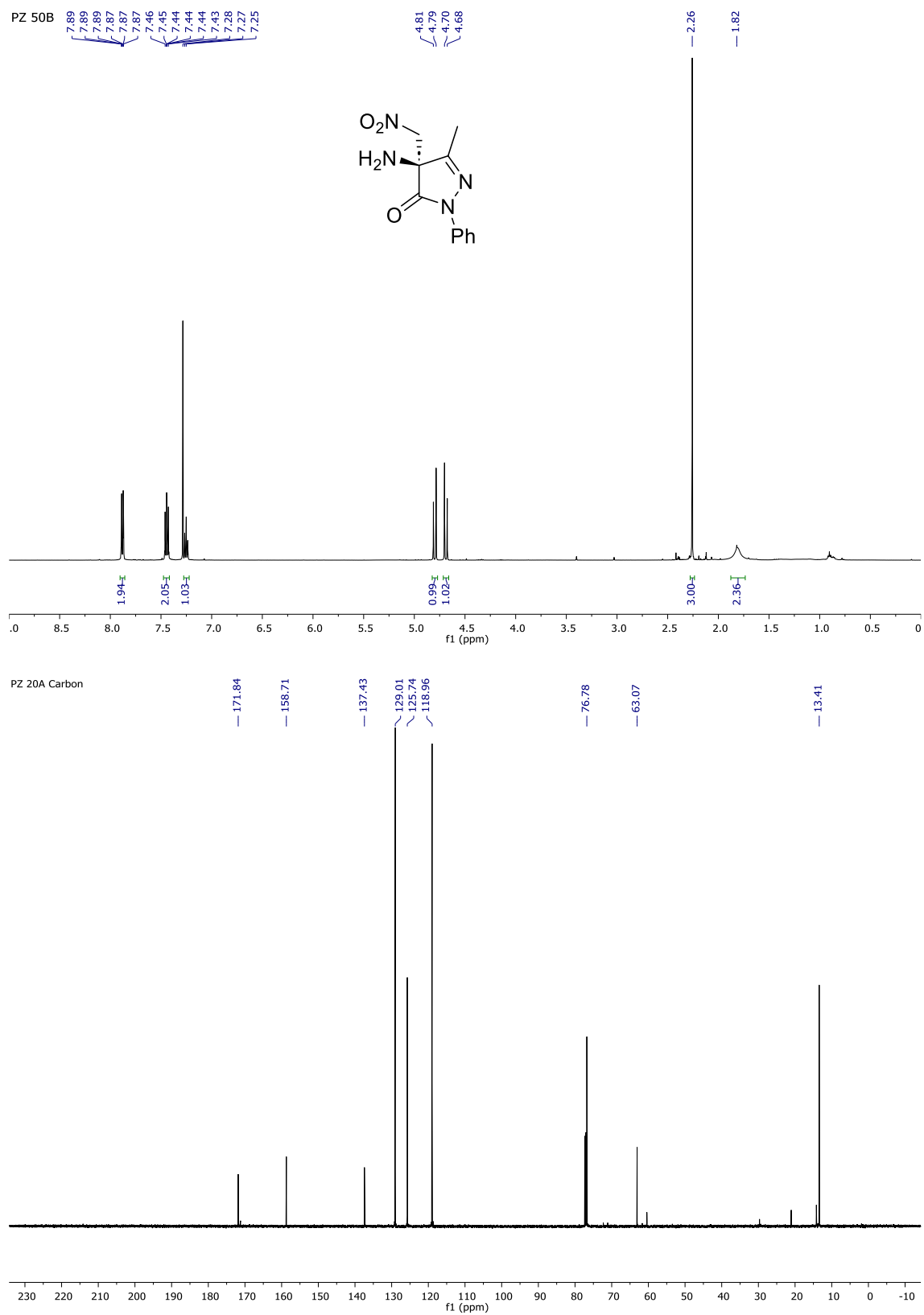
***tert*-Butyl (S)-(3-isopropyl-1-methyl-4-(nitromethyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl) carbamate (3h).**



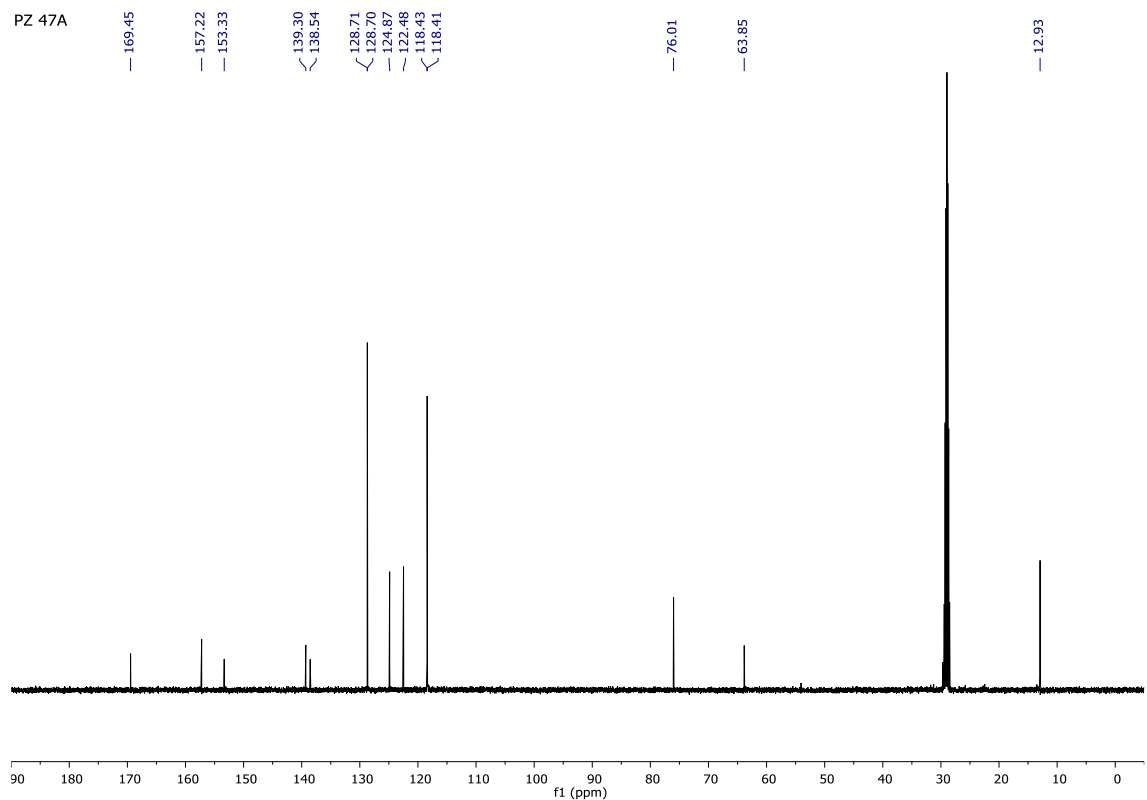
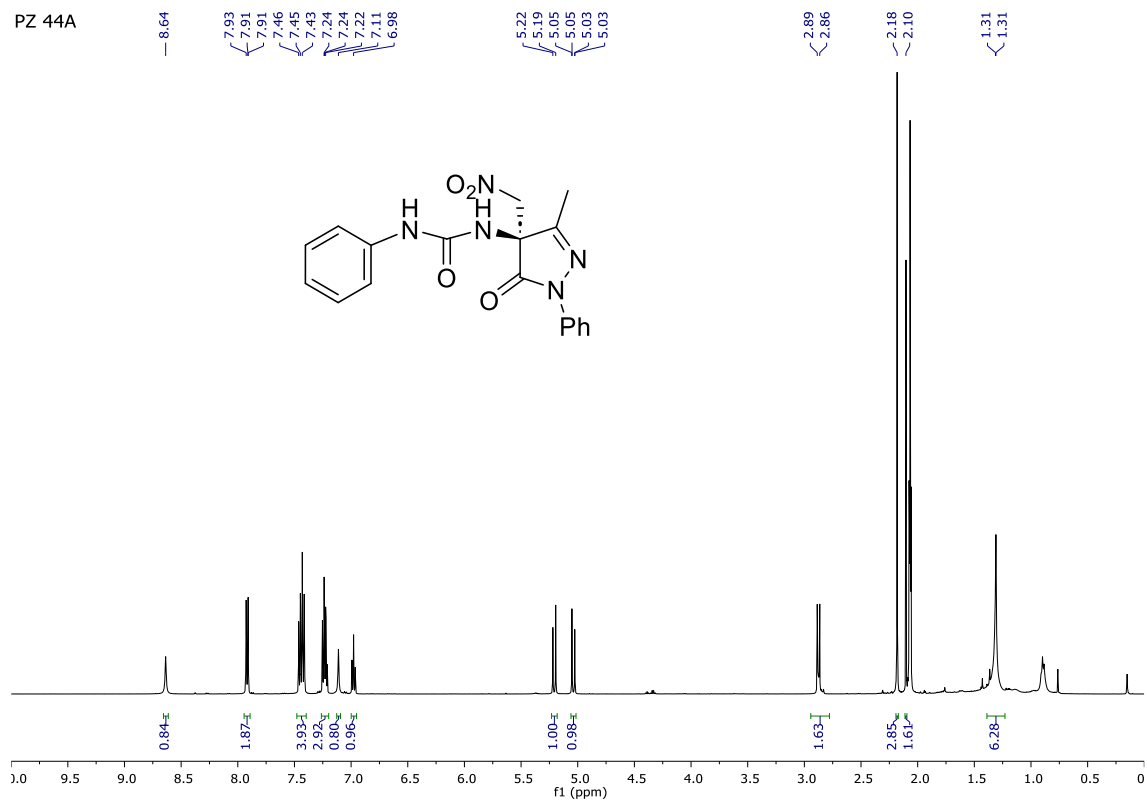
***tert*-Butyl (S)-(3-cyclopropyl-4-(nitromethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl) carbamate (3i).**



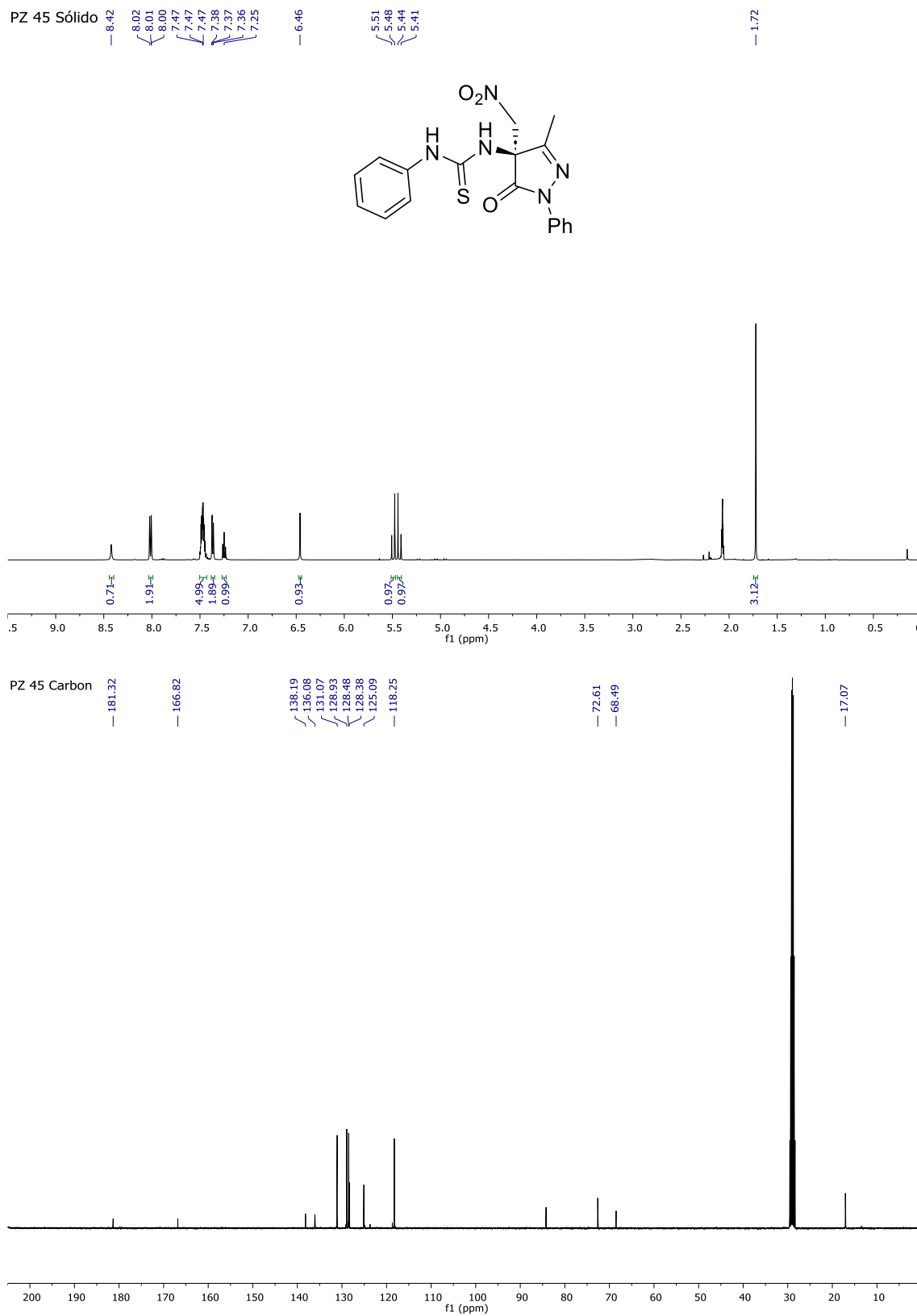
(S)-4-Amino-5-methyl-4-(nitromethyl)-2-phenyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one
(4a).



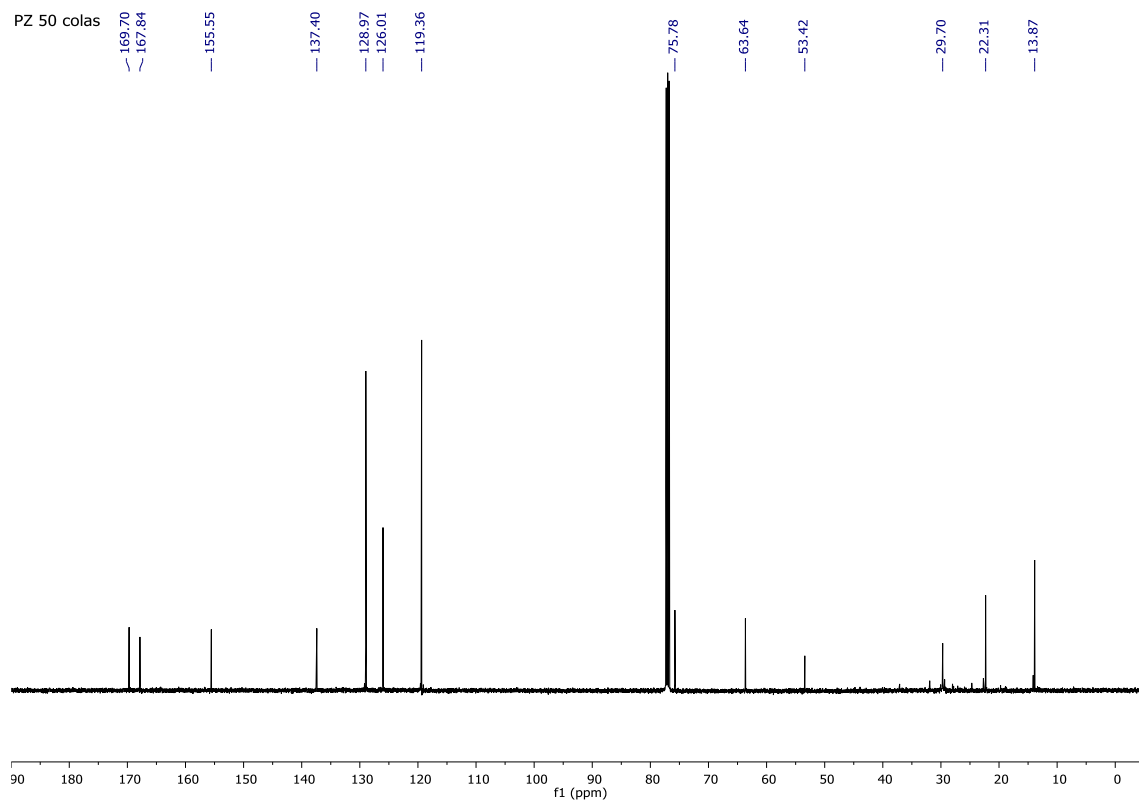
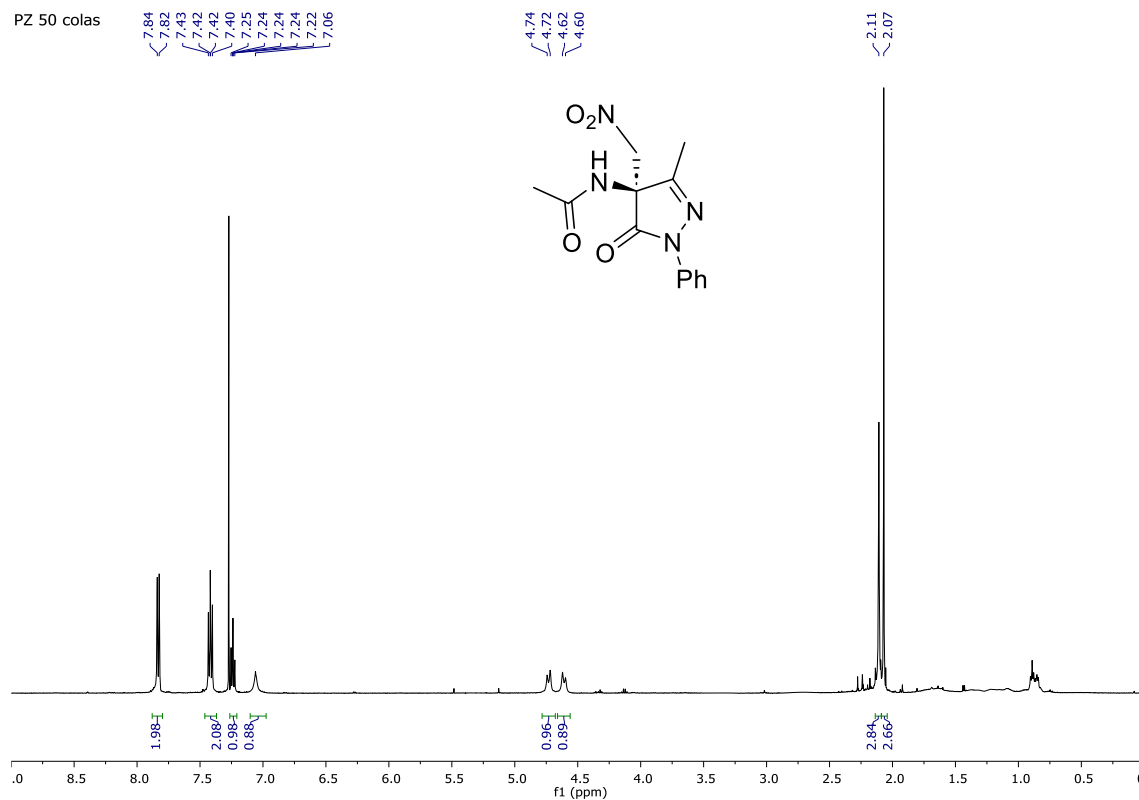
(S)-1-(3-Methyl-4-(nitromethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)-3-phenylurea (5a).



(S)-1-(3-Methyl-4-(nitromethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)-3-phenylthiourea (6a).



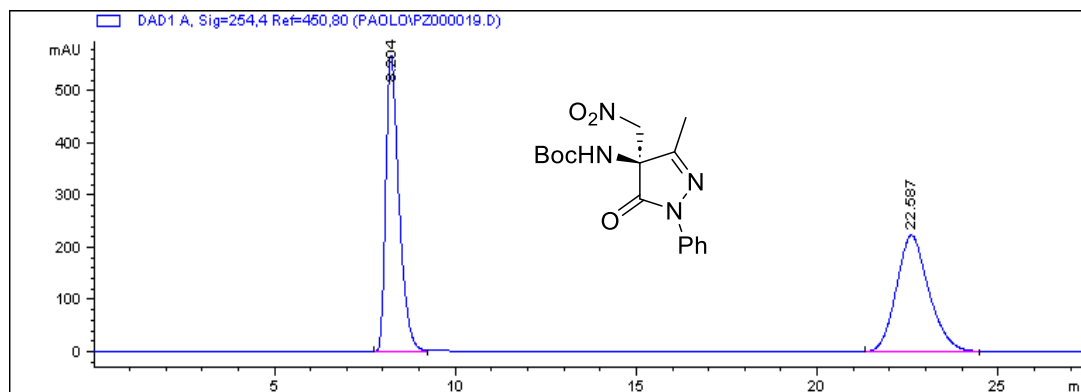
(S)-N-(3-Methyl-4-(nitromethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)acetamide (7a).



7.2. HPLC Profiles.

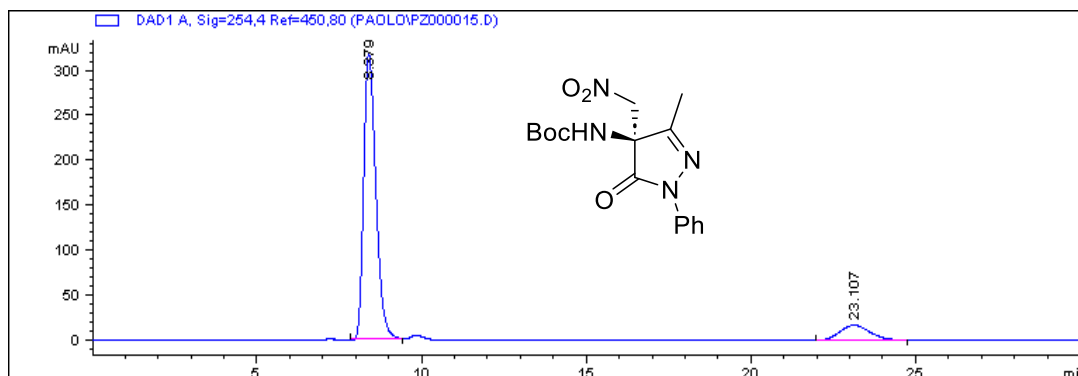
***tert*-Butyl (S)-(3-methyl-4-(nitromethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl) carbamate (3a).**

Racemic compound



Peak Number	tR (min)	Area (u.a.)	Height (μV)	Area (%)	Symmetry Factor
1	8.204	14518.5	569.5	50.887	0.598
2	22.587	14012.2	223.6	49.113	0.824

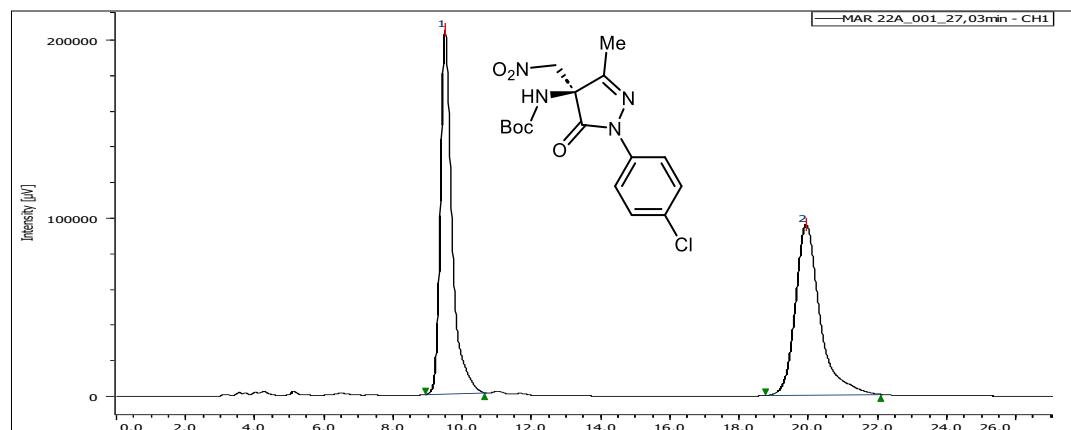
HPLC profile for **3a**, er 88:12



Peak Number	tR (min)	Area (u.a.)	Height (μV)	Area (%)	Symmetry Factor
1	8.379	8227.7	318.7	88.419	0.677
2	23.107	1077.7	16.7	11.581	0.823

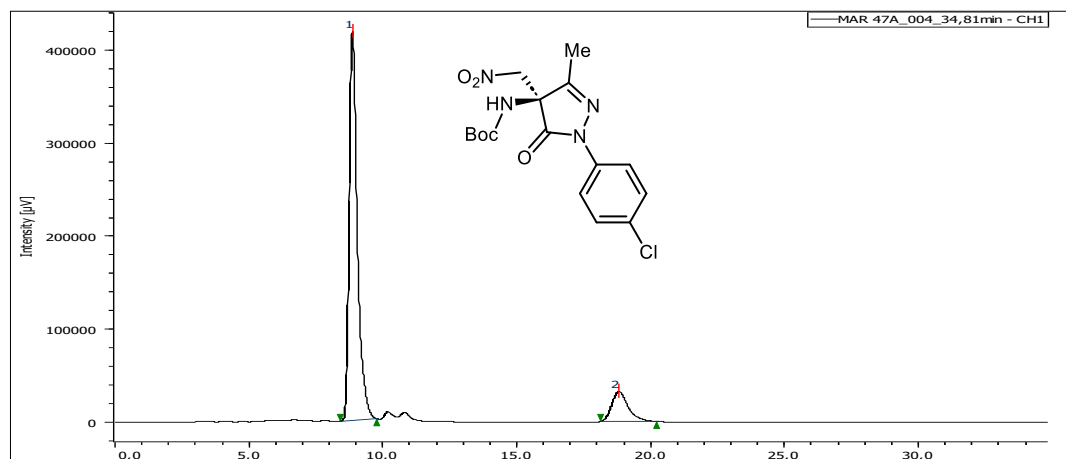
***tert*-Butyl (S)-(1-(4-chlorophenyl)-3-methyl-4-(nitromethyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl) carbamate (3b).**

Racemic compound



Peak Number	tR (min)	Area (u.a.)	Height (μV)	Area (%)	Symmetry Factor
1	9.492	4780237	203807	50.320	1.587
2	19.908	4719381	95437	49.680	1.441

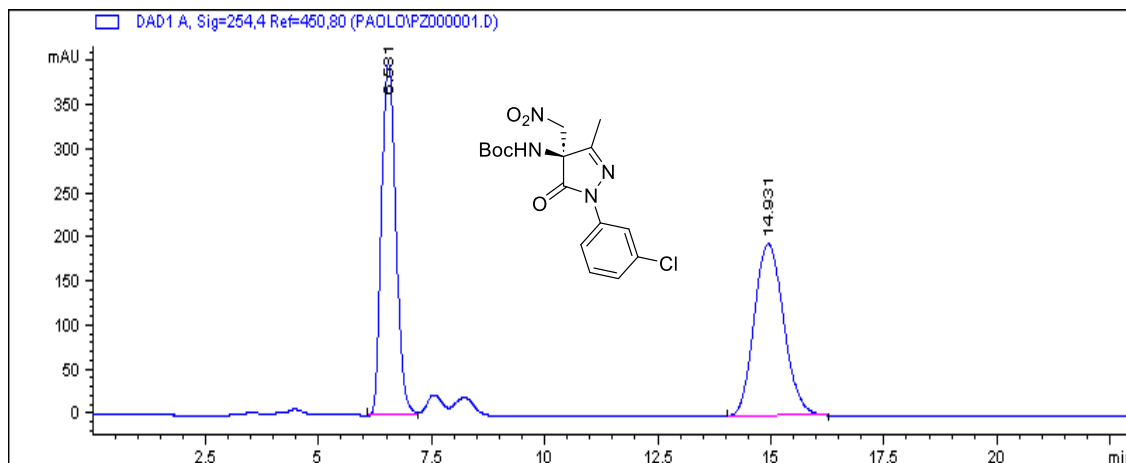
HPLC profile for **3b** compound Table 1, Entry 2, er **89:11**



Peak Number	tR (min)	Area (u.a.)	Height (μV)	Area (%)	Symmetry Factor
1	8,858	8800880	416783	86,710	1,516
2	18,792	1348925	32062	13,290	1,395

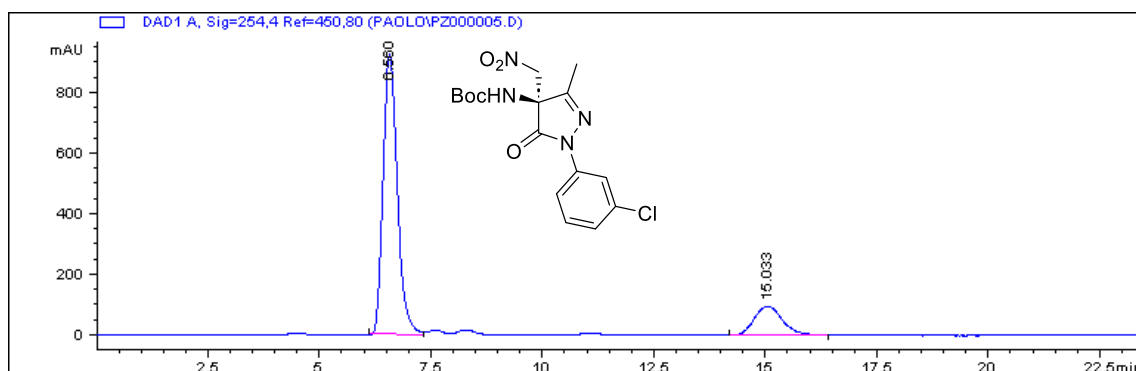
***tert*-Butyl (S)-(1-(3-chlorophenyl)-3-methyl-4-(nitromethyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl) carbamate (3c).**

Racemic compound



Peak Number	tR (min)	Area (u.a.)	Height (μV)	Area (%)	Symmetry Factor
1	6.531	8856.6	400.5	49.856	0.855
2	14.931	8907.8	195.6	50.144	0.861

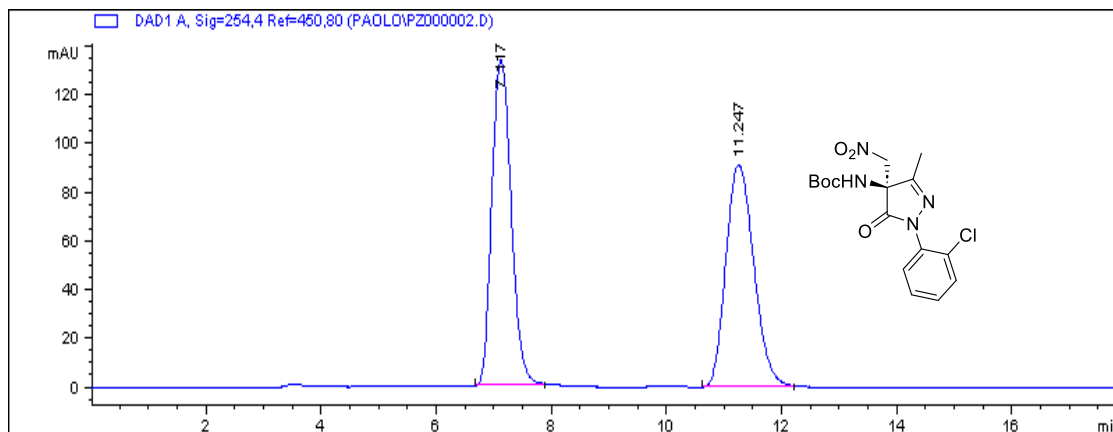
HPLC profile for 3c compound Table 1, Entry 3, er 83:17



Peak Number	tR (min)	Area (u.a.)	Height (μV)	Area (%)	Symmetry Factor
1	6.56	20721.6	924.8	82.935	0.787
2	15.033	4263.8	96	17.065	0.835

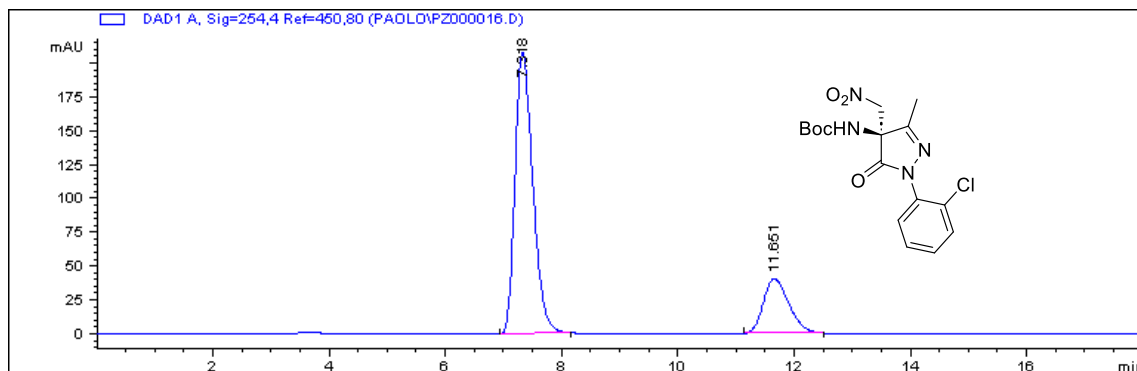
***tert*-Butyl (S)-(1-(2-chlorophenyl)-3-methyl-4-(nitromethyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl) carbamate (3d).**

Racemic compound



Peak Number	tR (min)	Area (u.a.)	Height (μV)	Area (%)	Symmetry Factor
1	7.117	3127.1	133.9	50.348	0.845
2	11.247	3083.9	91.2	49.652	0.803

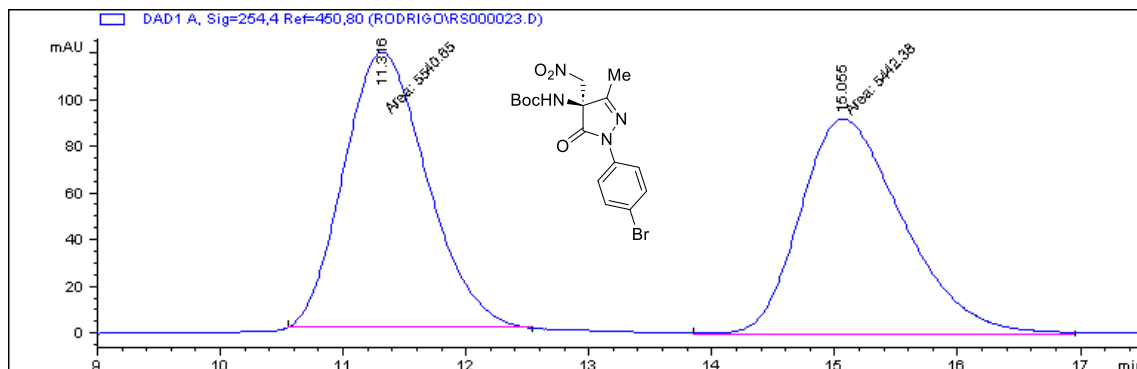
HPLC profile for **3d** compound Table 1, Entry 4, er **78:22**



Peak Number	tR (min)	Area (u.a.)	Height (μV)	Area (%)	Symmetry Factor
1	7.318	4429.3	208.3	78.060	0.686
2	11.651	1244.9	40.5	21.940	0.719

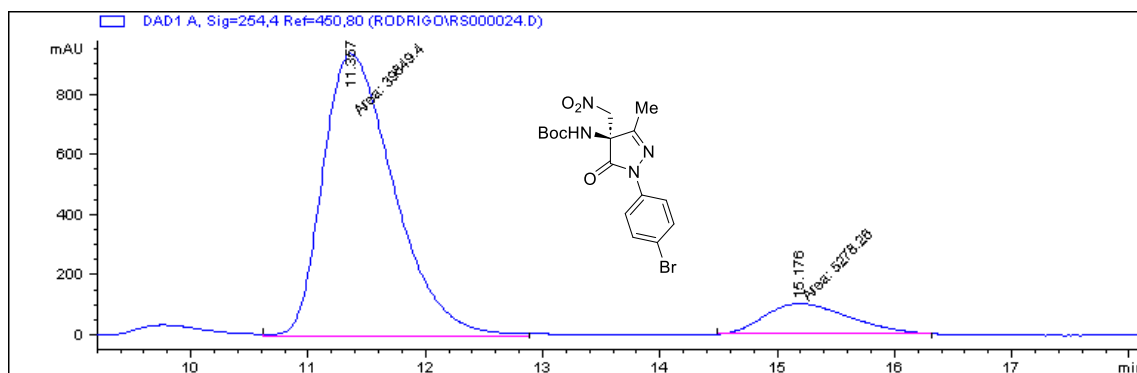
***tert*-Butyl (S)-(1-(4-bromophenyl)-3-methyl-4-(nitromethyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl) carbamate (3e).**

Racemic compound



Peak Number	tR (min)	Area (u.a.)	Height (μV)	Area (%)	Symmetry Factor
1	11.316	5540.6	117.9	50.447	0.844
2	15.055	5442.4	92.5	49.553	0.668

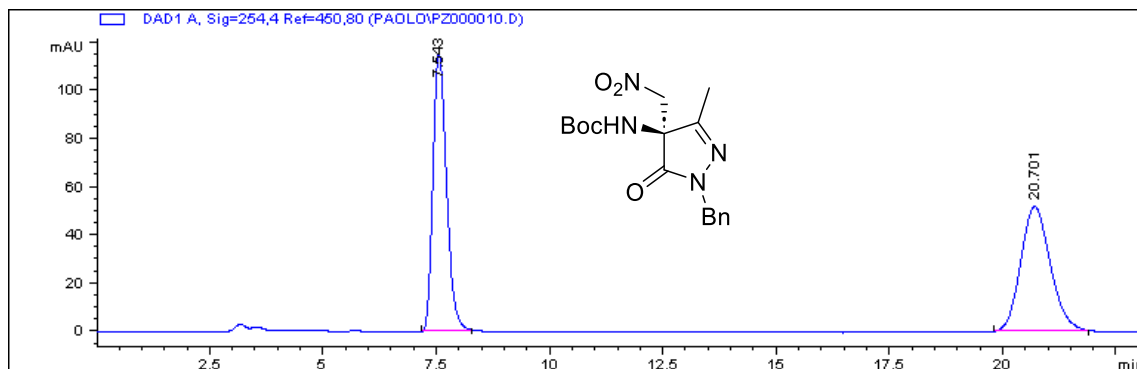
HPLC profile for **3e** compound Table 1, Entry 5, er **88:12**



Peak Number	tR (min)	Area (u.a.)	Height (μV)	Area (%)	Symmetry Factor
1	11.357	39849.4	938.8	88.304	0.625
2	15.176	5278.3	102.4	11.696	0.652

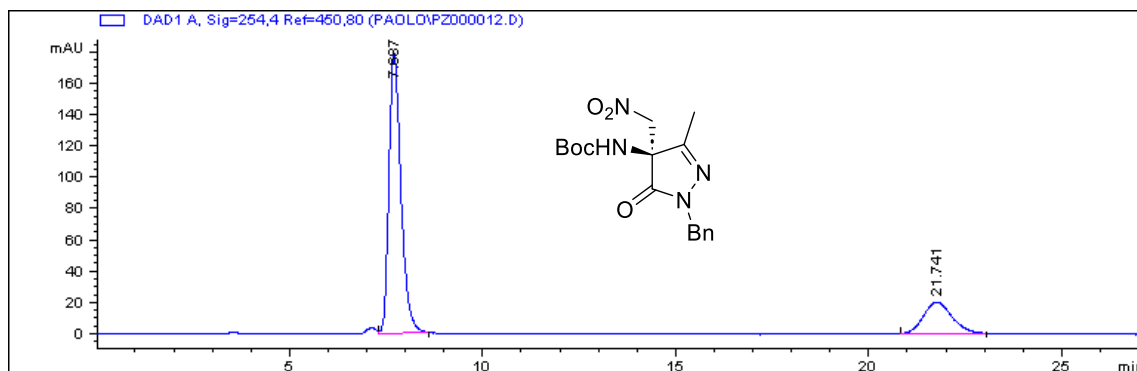
***tert*-Butyl (S)-(1-benzyl-3-methyl-4-(nitromethyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl) carbamate (3f).**

Racemic compound



Peak Number	tR (min)	Area (u.a.)	Height (μV)	Area (%)	Symmetry Factor
1	7.543	2381.7	116	50.218	0.717
2	20.701	2361	52	49.782	0.872

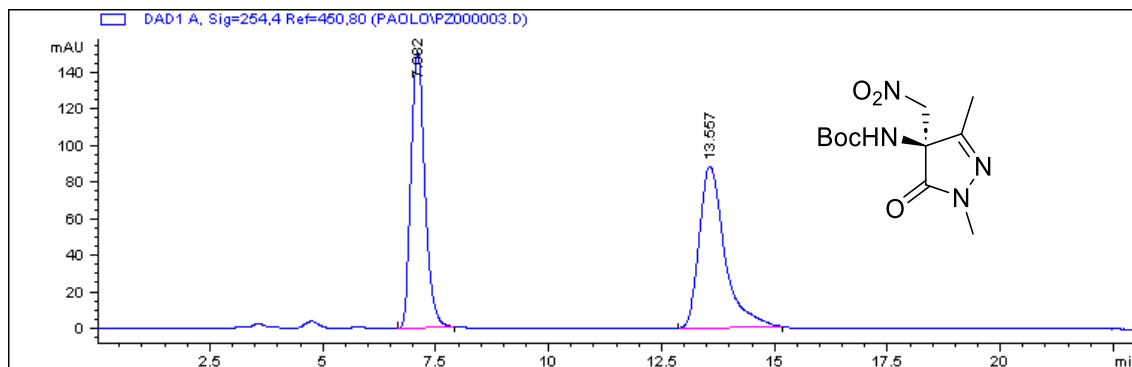
HPLC profile for **3f** compound Table 1, Entry 6, er **79:21**



Peak Number	tR (min)	Area (u.a.)	Height (μV)	Area (%)	Symmetry Factor
1	7.687	3896.5	179.3	78.666	0.673
2	21.741	1056.7	20.4	21.334	0.838

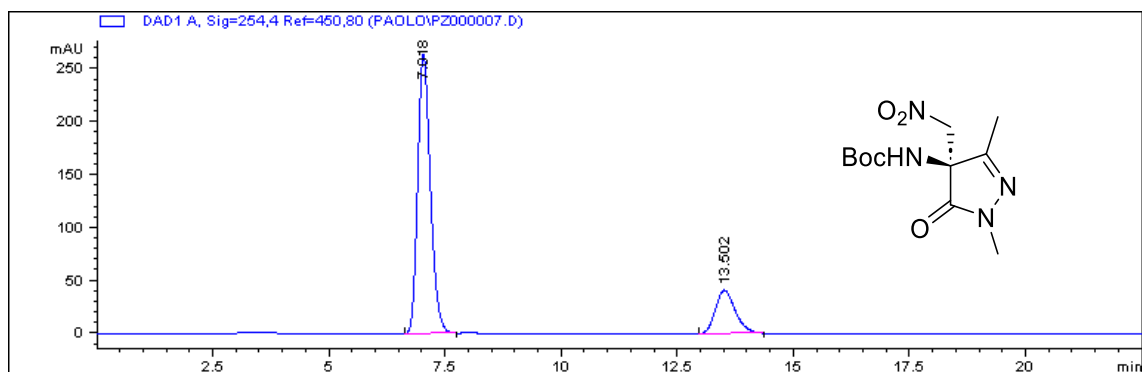
***tert*-Butyl (S)-(1,3-dimethyl-4-(nitromethyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl) carbamate (3g).**

Racemic compound



Peak Number	tR (min)	Area (u.a.)	Height (μV)	Area (%)	Symmetry Factor
1	7.082	3239.3	151.1	47.861	0.82
2	13.557	3528.9	88.8	52.139	0.661

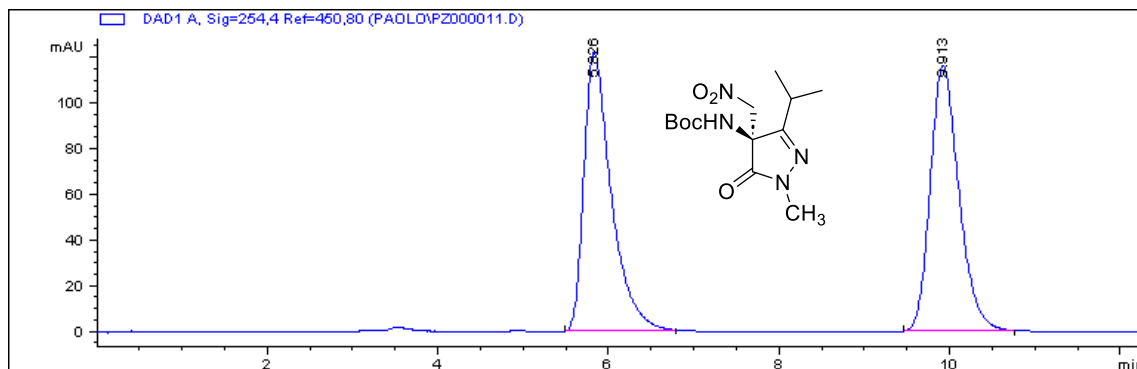
HPLC profile for **3g** compound Table 1, Entry 7, er **80:20**



Peak Number	tR (min)	Area (u.a.)	Height (μV)	Area (%)	Symmetry Factor
1	7.018	5047	264.5	80.100	0.767
2	13.502	1253.9	41.4	19.900	0.768

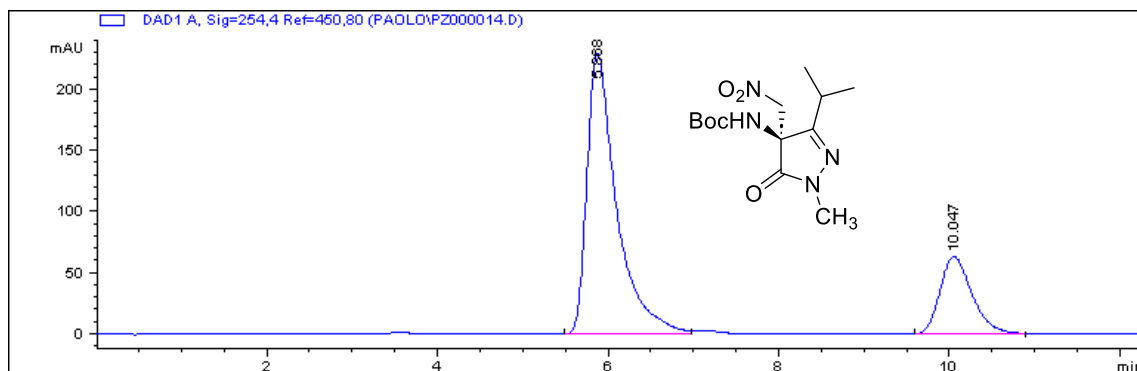
***tert*-Butyl (S)-(3-isopropyl-1-methyl-4-(nitromethyl)-5-oxo-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl) carbamate (3h).**

Racemic compound



Peak Number	tR (min)	Area (u.a.)	Height (μV)	Area (%)	Symmetry Factor
1	5.826	2727.2	122.3	49.975	0.55
2	9.913	2729.9	116.3	50.025	0.746

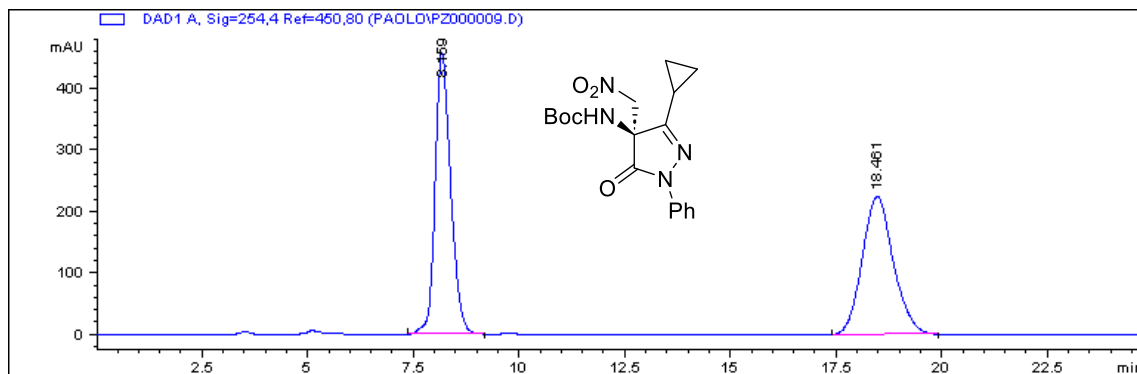
HPLC profile for **3h** compound Table 1, Entry 8, er 77:23



Peak Number	tR (min)	Area (u.a.)	Height (μV)	Area (%)	Symmetry Factor
1	5.868	5553.6	230	77.146	0.494
2	10.047	1645.2	63.1	22.854	0.725

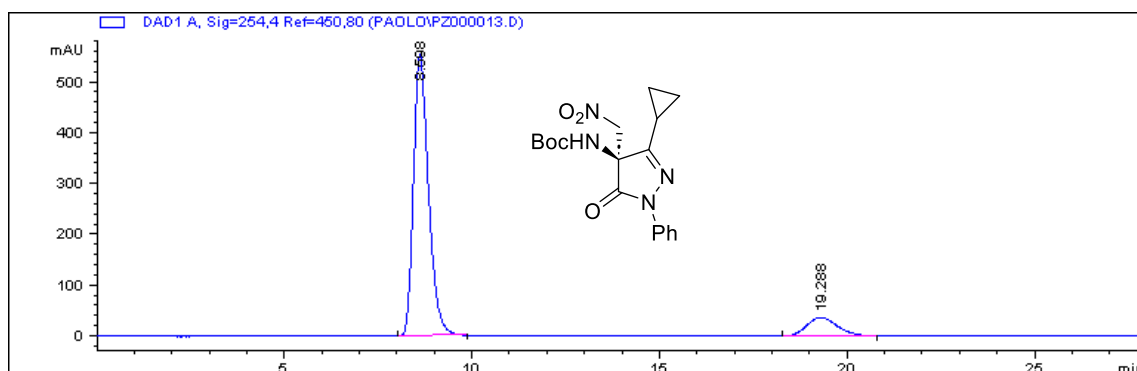
***tert*-Butyl (S)-(3-cyclopropyl-4-(nitromethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl) carbamate (**3i**).**

Racemic compound



Peak Number	tR (min)	Area (u.a.)	Height (μV)	Area (%)	Symmetry Factor
1	8.159	11806.8	458.9	50.514	0.736
2	18.461	11566.5	224.7	49.486	0.876

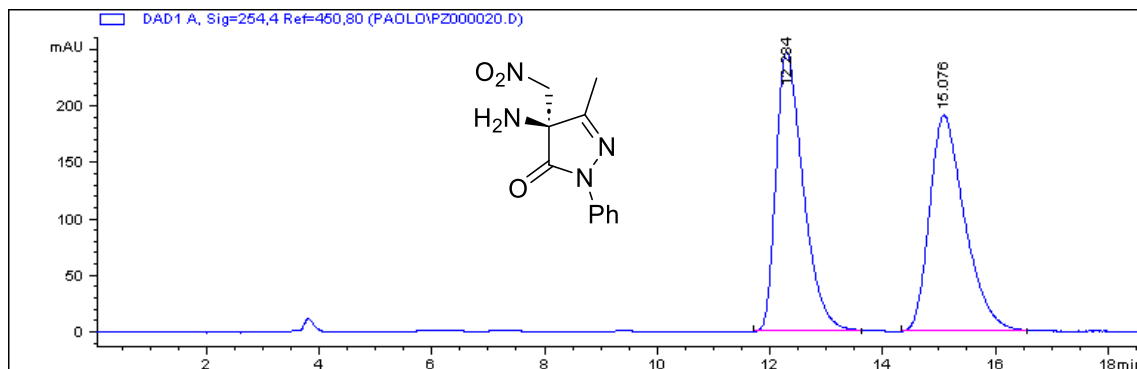
HPLC profile for **3i** compound Table 1, Entry 9, er **88:12**



Peak Number	tR (min)	Area (u.a.)	Height (μV)	Area (%)	Symmetry Factor
1	8.598	15440.5	553.4	87.854	0.692
2	19.288	2134.7	37.1	12.146	0.818

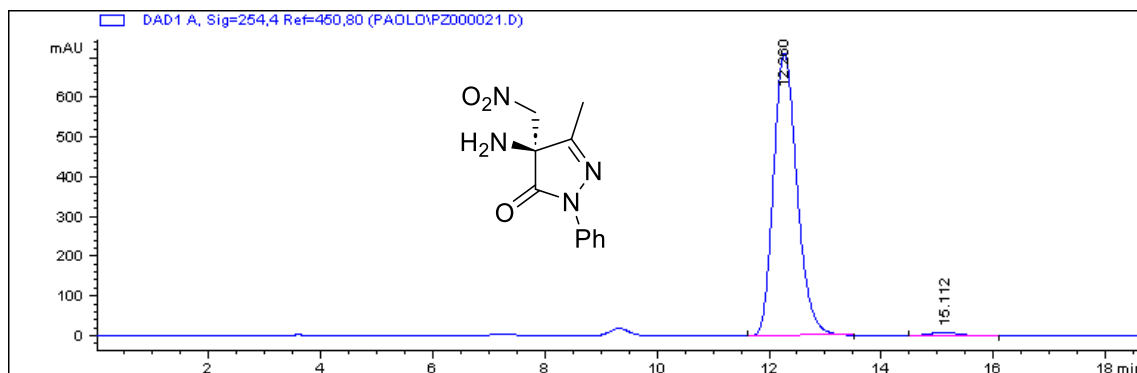
(S)-4-Amino-5-methyl-4-(nitromethyl)-2-phenyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one
(4a).

Racemic compound



Peak Number	tR (min)	Area (u.a.)	Height (μV)	Area (%)	Symmetry Factor
1	12.284	8307.8	247.5	50.086	0.596
2	15.076	8279.3	191.3	49.914	0.653

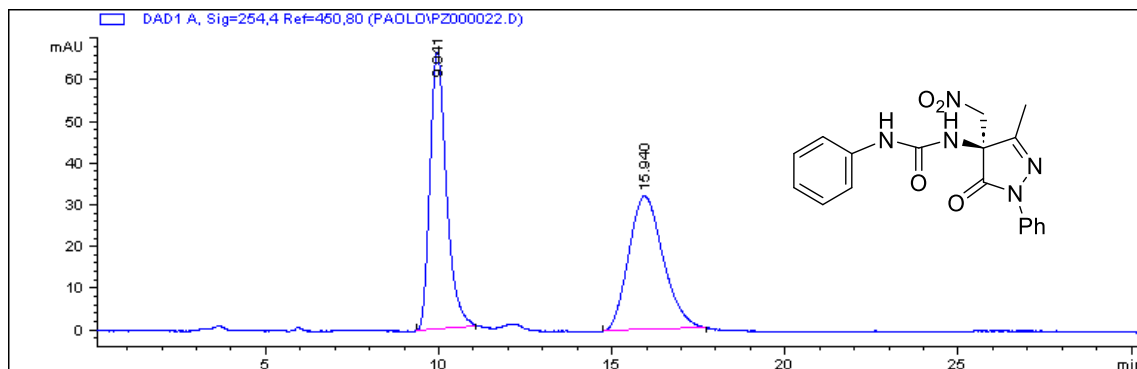
HPLC profile for **4a** compound, er **98:2**



Peak Number	tR (min)	Area (u.a.)	Height (μV)	Area (%)	Symmetry Factor
1	12.26	20802.3	711.9	98.445	0.798
2	15.112	328.6	8,3	1.555	0.948

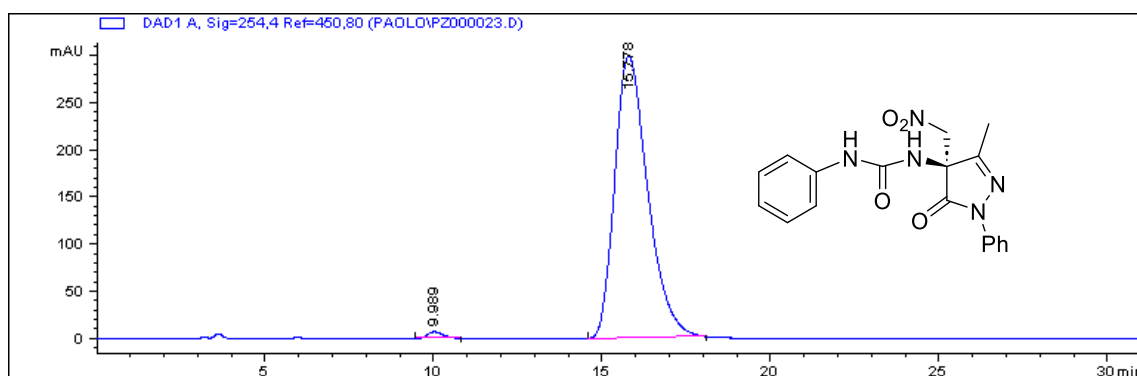
(S)-1-(3-Methyl-4-(nitromethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)-3-phenylurea (5a).

Racemic compound



Peak Number	tR (min)	Area (u.a.)	Height (μV)	Area (%)	Symmetry Factor
1	9.941	2218	66.7	49.646	0.73
2	15.94	2249.6	32.2	50.354	0.841

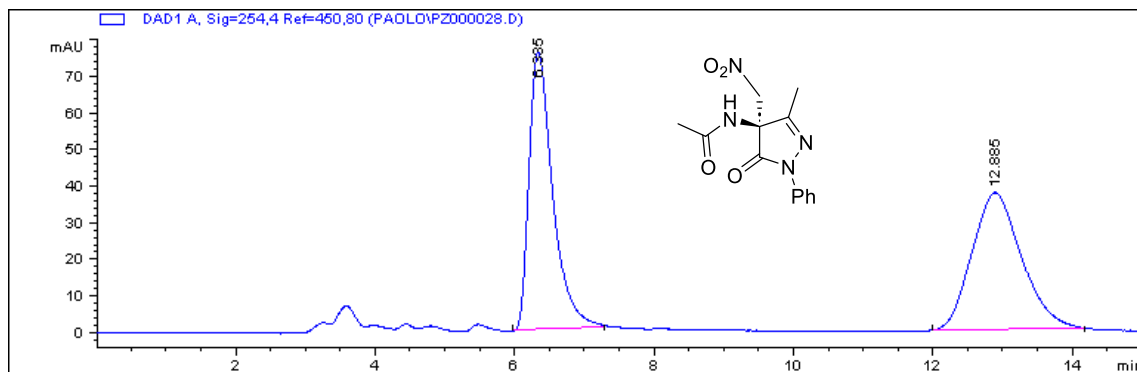
HPLC profile for **5a** compound, er **98:2**



Peak Number	tR (min)	Area (u.a.)	Height (μV)	Area (%)	Symmetry Factor
1	9.989	240.2	7.1	1.159	0.636
2	15.778	20484.2	298.8	98.841	0.694

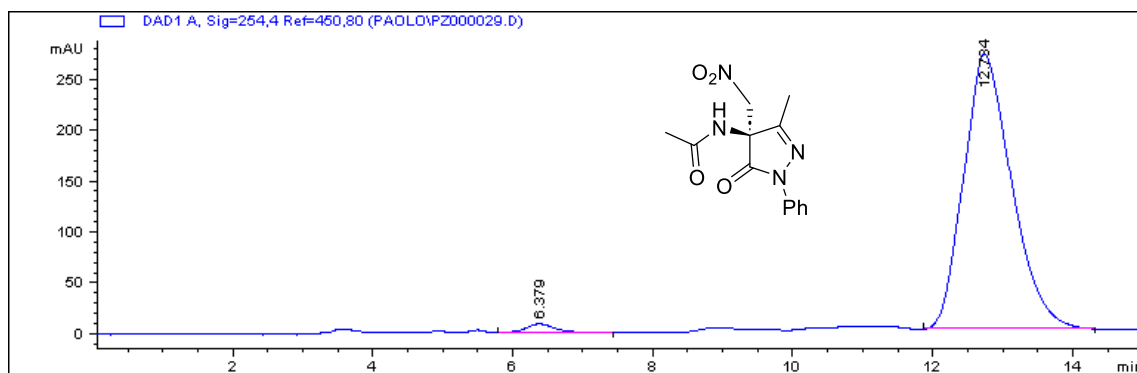
(S)-N-(3-Methyl-4-(nitromethyl)-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)acetamide (7a).

Racemic compound



Peak Number	tR (min)	Area (u.a.)	Height (μV)	Area (%)	Symmetry Factor
1	6.335	1803.5	76	49.183	0.589
2	12.885	1863.4	37.6	50.817	0.855

HPLC profile for **7a** compound, er **98:2**



Peak Number	tR (min)	Area (u.a.)	Height (μV)	Area (%)	Symmetry Factor
1	6.379	243	8.3	1.845	0.873
2	12.734	12926.9	270.3	98.155	0.752