



Universidad de Valladolid



Universidad de Valladolid

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN QUÍMICA: QUÍMICA DE
SÍNTESIS, CATÁLISIS Y MATERIALES AVANZADOS.**

TESIS DOCTORAL:

**Síntesis de nuevas tioureas, escuaramidas y
tioescuaramidas bifuncionales quirales y de sus
análogas soportadas. Estudio de sus aplicaciones en
organocatálisis enantioselectiva**

Presentada por Patricia Rodríguez Ferrer para optar al grado de Doctora por la
Universidad de Valladolid.

Dirigida por:
José María Andrés García
Rafael Pedrosa Sáez
Alicia Maestro Fernández

Esta Tesis Doctoral ha sido realizada en el Instituto CINQUIMA, en el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Valladolid (UVa) bajo la dirección del Dr. José María Andrés García, el Dr. Rafael Pedrosa Sáez y la Dra. Alicia Maestro Fernández.

Agradezco al Ministerio de Economía y Competitividad (Proyecto FEDER-CTQ 2014-59870-P) y a la Junta de Castilla y León (Proyectos: FEDER-Va115P17 y VA149G18) las subvenciones concedidas a los proyectos de investigación en los que se ha desarrollado esta Tesis Doctoral.

Índice

CAPÍTULO 1. Introducción

1. Organocatalizadores soportados.....	5
2. Organocatalizadores asimétricos inmovilizados covalentemente sobre polímeros.....	13
2.1. Inmovilización covalente de catalizadores quirales en soportes poliméricos.....	14
2.2. Inmovilización covalente de catalizadores quirales <i>vía</i> copolimerización.....	16
3. Objetivos y plan de trabajo.....	18

CAPÍTULO 2. Preparación de tioureas bifuncionales quirales soportadas sobre resinas de aminoalquil poliestireno. Estudio de sus aplicaciones en organocatálisis

1. Introducción.....	31
2. Tioureas bifuncionales quirales soportadas.....	33
2.1. Revisión bibliográfica.....	33
2.1. Resultados y discusión.....	42
2.1.1. Síntesis de 1,2-diaminas e isotiocianatos quirales.....	43
2.2.2. Síntesis de tioureas bifuncionales quirales y de sus análogas soportadas.....	44
3. Reacción aza-Henry enantioselectiva.....	47
3.1. Revisión bibliográfica.....	47
3.2. Resultados y discusión.....	57
3.2.1. Evaluación de los catalizadores sintetizados.....	57
3.2.2. Estudio del alcance de la reacción.....	60
3.2.3. Reciclado del organocatalizador soportado.....	63

4. Reacción de α-aminación enantioselectiva de β-cetoésteres con azodicarboxilato de di-<i>tert</i>-butilo.....	64
4.1. Revisión bibliográfica.....	64
4.2. Resultados y discusión.....	71
4.2.1. Evaluación de los catalizadores sintetizados.....	71
4.2.2. Estudio del alcance de la reacción.....	73
4.2.3. Reciclado del organocatalizador soportado.....	75
5. Adición de Michael enantioselectiva de ciclohexanona y otras cetonas cíclicas a nitroolefinas.....	76
5.1. Revisión bibliográfica.....	76
5.2. Resultados y discusión.....	80
5.2.1. Evaluación de los catalizadores sintetizados.....	80
5.2.2. Estudio del alcance de la reacción.....	82
5.2.3. Reciclado del organocatalizador soportado.....	84
6. Conclusiones.....	87

CAPÍTULO 3. Preparación de escuaramidas bifuncionales quirales soportadas sobre resinas de aminoalquil poliestireno. Organocatalizadores para reacciones nitro-Michael y reacciones tándem

1. Introducción.....	93
2. Escuaramidas bifuncionales quirales soportadas.....	95
2.1. Revisión bibliográfica.....	95
2.2. Resultados y discusión.....	104
2.2.1. Síntesis de escuaramidas bifuncionales soportadas.....	104
2.2.2. Síntesis de escuaramidas bifuncionales no soportadas.....	105
3. Reacción nitro-Michael enantioselectiva.....	106
3.1. Revisión bibliográfica.....	106

3.2. Resultados y discusión.....	115
3.2.1. Adición conjugada enantioselectiva de compuestos β -dicarbonílicos acíclicos y referibles a nitroolefinas.....	115
3.2.1.1. Evaluación de los catalizadores sintetizados.....	115
3.2.1.2. Estudio del alcance de la reacción.....	118
3.2.1.3. Reciclado del organocatalizador soportado.....	122
3.2.2. Adición conjugada enantioselectiva de β -cetoésteres cíclicos y análogos a nitroolefinas.....	123
3.2.2.1. Evaluación de los catalizadores sintetizados.....	123
3.2.2.3. Reciclado del organocatalizador soportado.....	126
4. Síntesis de cromenos y espirocromanos funcionalizados via one-pot Domino Michael-hemiacetalización organocatalizada y posterior deshidratación.....	127
4.1. Revisión bibliográfica.....	127
4.2. Resultados y discusión.....	133
4.2.1. Estudio del alcance de la reacción.....	133
5. Conclusiones.....	137
CAPÍTULO 4. Preparación de tioescuaramidas bifuncionales quirales y sus análogos soportadas.	
Organocatalizadores para reacciones nitro-Michael	
<hr/>	
1. Introducción.....	143
2. Tioescuaramidas bifuncionales quirales.....	144
2.1. Revisión bibliográfica.....	144
2.2. Resultados y discusión.....	150
2.2.1. Síntesis de tioescuaramidas bifuncionales quirales no soportadas.....	150
2.2.2. Síntesis de tioescuaramidas bifuncionales quirales soportadas.....	152
2.2.3. Ruta alternativa para la síntesis de tioescuaramidas bifuncionales quirales no soportadas y soportadas.....	153

3. Reacciones de adición conjugada enantioselectiva de compuestos β -difuncionalizados a nitroolefinas.....155

3.1. Resultados y discusión.....155

3.1.1. Evaluación de los catalizadores sintetizados.....155

3.1.2. Estudio del alcance de la reacción.....157

3.1.3. Reciclado del organocatalizador soportado.....161

4. Conclusiones.....165

CAPÍTULO 5. Síntesis organocatalizada enantioselectiva de derivados de 3-amino-2-oxindoles quirales

1. Introducción.....171

2. Reacción aza-Henry enantioselectiva de *N*-Boc cetoiminas derivadas de isatinas.....173

2.1. Revisión bibliográfica.....173

2.2. Resultados y discusión.....176

2.2.1. Optimización de las condiciones de reacción.....176

2.2.2. Evaluación de los organocatalizadores sintetizados.....179

3. Reacción de Mannich enantioselectiva de *N*-Boc cetoiminas derivadas de isatinas.....181

3.1. Revisión bibliográfica.....181

3.2. Resultados y discusión.....184

3.2.1. Evaluación de los catalizadores sintetizados.....184

3.2.2. Estudio del alcance de la reacción.....186

3.2.3. Reciclado del organocatalizador soportado.....191

3.2.4. Síntesis de derivados de pirazol.....192

4. Conclusiones.....195

CAPÍTULO 6. Síntesis organocatalizada de oxindoles 3,3- disustituidos con dos estereocentros vecinales terciario/cuaternario

1. Introducción.....	201
2. Adición de Michael diastéreo- y enantioselective de oxindoles 3-sustituídos a nitroolefinas.....	202
2.1. Revisión bibliográfica.....	202
2.2. Resultados y discusión.....	209
2.2.1. Síntesis de oxindoles 3-sustituídos.....	209
2.2.2. Evaluación de los catalizadores sintetizados.....	210
2.2.3. Estudio del alcance de la reacción.....	213
2.2.4. Reciclado del organocatalizador soportado.....	217
2.2.5. Síntesis de espirooxindolil lactamas.....	219
3. Conclusiones.....	221

CAPÍTULO 7. Experimental

1. General remarks.....	227
2. Synthesis of bifunctional chiral thioureas.....	229
2.1. Preparation of precursors.....	229
2.1.1. Preparation of chiral diamines.....	229
2.1.2. General procedure for the preparation of isothiocyanates derived from <i>L</i> -amino acids.....	230
2.1.3. Preparation of other isothiocyanates.....	233
2.2. Synthesis of the catalysts.....	234
2.2.1. Synthesis of homogeneous bifunctional chiral thioureas.....	234
2.2.2. Synthesis of supported bifunctional chiral thioureas.....	237
3. Synthesis of bifunctional chiral squaramides.....	242

3.1. Preparation of semi-squaramides.....	242
3.2. Synthesis of the catalysts.....	244
3.2.1. Synthesis of the homogeneous bifunctional chiral squaramides.....	244
3.2.2. Synthesis of the supported bifunctional chiral squaramides.....	245
4. Synthesis of bifunctional chiral thiosquaramides.....	246
4.1. Preparation of precursors and semi-thiosquaramides.....	246
4.2. Synthesis of the catalysts.....	251
4.2.1. Synthesis of the homogeneous bifunctional chiral thiosquaramides.....	251
4.2.2. Synthesis of the supported bifunctional chiral thiosquaramides.....	254
5. Stereoselective aza-Henry reaction.....	254
5.1. General procedure for the preparation of <i>N</i> -Boc-imines.....	254
5.2. General procedure for enantioselective aza-Henry reaction using homogeneous and supported catalysts.....	255
6. Enantioselective α-amination of 1,3-dicarbonyl compounds.....	260
6.1. General procedure for the enantioselective α -amination reaction using homogeneous and supported catalysts.....	260
7. Stereoselective nitro-Michael reaction.....	261
7.1. General procedure for the nitro- Michael addition of cyclohexanone to nitroolefins using homogeneous and supported catalysts.....	261
7.2. General procedure for the nitro-Michael addition of acyclic 1,3-dicarbonyl compounds to nitroolefins using homogeneous and supported catalysts.....	267
7.3. General procedure for the nitro-Michael addition of cyclic 1,3-dicarbonyl compounds to nitroolefins using homogeneous and supported catalysts.....	275
8. Synthesis of chromenes and spirochromanes via one-pot Domino Michael- hemiacetalization, dehydration.....	278
8.1. General procedure for one-pot synthesis of chromenes and spirochromanes using homogeneous and supported catalysts.....	278

9. Enantioselective organocatalytic synthesis of chiral derivatives of 3-amino-2-oxindoles.....	283
9.1. General procedure for the synthesis of <i>N</i> -Boc-ketimines derived from isatins.....	283
9.2. General procedure for enantioselective aza-Henry reaction of <i>N</i> -Boc-ketimines derived from isatins using homogeneous and supported catalysts.....	284
9.3. General procedure for enantioselective Mannich reaction of <i>N</i> -Boc-ketimines derived from isatins using homogeneous and supported catalysts.....	285
9.4. General procedure for the preparation of pyrazole derivatives.....	299
10. Organocatalytic synthesis of 3,3-disubstituted oxindoles with two quaternary-tertiary stereocenters.....	301
10.1. General procedure for the synthesis of 3-substituted oxindoles 50f-j.....	301
10.2. General procedure for the enantioselective Michael addition of 3-substituted oxindoles to nitroolefins using homogeneous catalysts.....	305
10.3. Synthesis of spirooxindolil lactam 52.....	318

CAPÍTULO 8. Anexo

1. Abreviaturas y símbolos.....	325
2. Publicaciones.....	329

La numeración de figuras, tablas y citas bibliográficas presentes en esta memoria serán independientes para cada uno de los capítulos en los que se divide. En cambio, los productos llevarán una numeración correlativa a lo largo de toda la memoria.

Los espectros de RMN, infrarrojo, así como los cromatogramas de los productos obtenidos en las distintas reacciones asimétricas y la caracterización por rayos X de alguno de ellos se encuentran recopilados en el CD adjunto a este manuscrito.

CAPÍTULO 1

Introducción

CAPÍTULO 1. Introducción

1. Organocatalizadores soportados	5
2. Organocatalizadores asimétricos inmovilizados covalentemente sobre polímeros	13
2.1. Inmovilización covalente de catalizadores quirales en soportes poliméricos.....	14
2.2. Inmovilización covalente de catalizadores quirales vía copolimerización.....	16
3. Objetivos y plan de trabajo.....	18

1. Introducción

1. Organocatalizadores soportados

La quiralidad juega un papel importante en la Química. Las propiedades fisicoquímicas y biológicas de los compuestos enantiómeros pueden diferir significativamente debido a las interacciones estereoespecíficas con enzimas y receptores en sistemas biológicos. Los enantiómeros de los fármacos quirales pueden presentar diferencias en la actividad farmacológica y, por consiguiente, en la toxicidad. De hecho, la industria de medicamentos quirales constituye hoy en día aproximadamente un tercio de las ventas de medicamentos en todo el mundo. Se espera que casi el 95% de los fármacos sean quirales para 2020.¹

Entre las diferentes metodologías para la preparación de compuestos quirales enantiopuros, la **catálisis asimétrica** se puede considerar como la metodología ideal en la que una pequeña cantidad de un catalizador quiral (ligandos quirales o sus complejos con metales de transición) transforma estereoselectivamente sustratos aquirales en compuestos quirales enantioenriquecidos en grandes cantidades.²

¹ C. Challener, *Pharm. Technol.* **2016**, *40*, 28.

² E. N. Jacobsen, A. Pfaltz and H. Yamamoto. *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Springer-Verlag, Berlin, **1999**.

Desde el inicio de la catálisis asimétrica homogénea, la inmovilización de los catalizadores en soportes inorgánicos u orgánicos ha sido objeto de gran interés.³ La inmovilización de un catalizador se define como “la conversión de un catalizador homogéneo en otro heterogéneo susceptible de ser separado de la masa de reacción y que preferiblemente pueda ser reutilizado múltiples veces”.⁴

Las versiones soportadas de los catalizadores presentan, idealmente, diferentes ventajas en términos de su uso práctico, con respecto a sus análogos homogéneos.⁵ Entre ellas, debemos mencionar la simplificación del *work-up*, beneficiosa desde el punto de vista económico y de la sostenibilidad, la mayor facilidad de separación y recuperación de los catalizadores soportados de la mezcla de reacción y su posible reciclado y utilización en procesos de flujo continuo.⁶ Estas ventajas son aún más pronunciadas cuando los catalizadores considerados son enantioselectivos. En estos casos, la posibilidad de recuperar y reutilizar el componente quiral, generalmente el más caro del sistema, puede ser un factor crítico para evaluar su utilidad práctica. Como inconvenientes presentan a veces menores velocidades de reacción (asociadas con la transferencia de masa y con el impedimento estérico causado por el soporte que hace menos accesibles los puntos catalíticamente activos), el requerimiento de una etapa de filtración (un inconveniente en procesos a gran escala), la degradación física del soporte (particularmente en el caso de soportes basados en poliestireno) y, en ocasiones, un descenso en la actividad y selectividad del catalizador.

Por lo general, la inmovilización se lleva a cabo sobre soportes poliméricos disponibles comercialmente, no siempre optimizados para la inmovilización, lo que conduce en ocasiones a catalizadores no muy eficientes. A menudo ocurre que los resultados obtenidos con los catalizadores soportados, aun realizando con éxito la separación y la recuperación de los mismos, son bastante diferentes de los esperados a partir de los estudios en solución, observándose un descenso en su actividad y selectividad. Por otra parte, en general se acepta, la idea no necesariamente correcta, de

³ (a) Q.-H. Fan, Y.-M. Li, A. S. C. Chan. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3385. (b) S. Itsuno, M. M. Hassan. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 52023. (c) A. M. P. Salvo, F. Giacalone, M. Gruttadauria. *Molecules*, **2016**, *21*, 1288.

⁴ M. Heitbaum, F. Glorius, I. Escher. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4732.

⁵ (a) T. Frenzel, W. Solodenko and A. Kirschning, in *Polymeric Materials in Organic Synthesis and Catalysis*, ed. M. R. Buchmeiser, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**, ch. 4. (b) T. J. Dickerson, N. N. Reed and K. D. Janda, in *Polymeric Materials in Organic Synthesis and Catalysis*, ed. M. R. Buchmeiser, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**, ch. 5.

⁶ Con motivo de su 100 aniversario la IUPAC ha incluido a la *organocatálisis enantioselectiva* y la *química de flujo* dentro de la lista de las diez innovaciones químicas que cambiarán el mundo en los próximos años. F Gomollón-Bel. *Chem. Int.* **2019**, *41*, 12 (DOI: 10.1515/ci-2019-0203).

que "el mejor catalizador homogéneo seguirá siendo el mejor después de la inmovilización", asumiendo que la matriz polimérica no tiene ningún efecto, en el mejor de los casos, o tiene uno negativo, conduciendo a catalizadores menos eficientes después de la inmovilización.

Afortunadamente, esto no siempre es cierto. Muchos resultados revelan claramente cómo la presencia de la matriz se puede utilizar ventajosamente para aumentar la eficacia de las especies soportadas respecto de sus análogas homogéneas.⁷ El soporte determina, en buena medida, no sólo la difusión de los reactivos y productos hacia y desde los puntos activos, sino el microambiente en el que la reacción tiene lugar. Por lo tanto, la naturaleza del soporte polimérico, su morfología y la manera en la que el catalizador es inmovilizado son factores clave para el desarrollo de catalizadores asimétricos soportados sobre polímeros eficientes.

Para racionalizar el efecto de la matriz polimérica en la eficiencia de los catalizadores inmovilizados deben de considerarse dos factores. El primero está relacionado con las modificaciones necesarias que hay que hacer en la estructura del catalizador para su inmovilización en la matriz polimérica. Es bien conocido que en las transformaciones enantioselectivas, pequeñas modificaciones estructurales en el catalizador quiral puede tener efectos importantes en los resultados obtenidos.⁸ El segundo factor está relacionado con el efecto de la matriz polimérica en sí, cuyo estudio requiere un enfoque muy sistemático. Esto requiere la preparación de un análogo homogéneo que tenga exactamente las mismas características estructurales que el soportado, incluida la presencia de los grupos adicionales requeridos para el anclaje, y llevar a cabo la reacción correspondiente en las mismas condiciones experimentales tanto con el sistema homogéneo como con el heterogéneo.

Para la evaluación correcta de la eficacia de un catalizador soportado enantioselectivo, se deben considerar tres aspectos diferentes: (i) su **actividad**, es decir, el efecto de la inmovilización en la velocidad de la reacción en estudio; (ii) su **estabilidad**, es decir, el análisis de cuánto realmente contribuye el proceso de heterogeneización a estabilizar el catalizador y a facilitar su reutilización y reciclado; y (iii) su **selectividad**, y en particular, en el contexto presente, su enantioselectividad. Las diferencias de energía entre los estados de transición que conducen a la formación de

⁷ B. Altava, M. I. Burguete, E. García-Verdugo, S. V. Luis. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, 47, 2722.

⁸ (a) *Catalytic Asymmetric Synthesis*, ed. I. Ojima, Wiley-VCH, Weinheim, 2nd edn, **2005**. (b) *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale: Challenges, Approaches and Solutions*, ed. H. U. Blaser and H.-J. Federsel, Wiley-VCH, Weinheim, 2nd edn, **2010**.

uno u otro enantiómero, son generalmente pequeñas y, en consecuencia, pueden verse muy afectadas por el microambiente creado por el polímero.

Debido al crecimiento expansivo de su uso en la primera década del siglo XXI, los **organocatalizadores** son los candidatos más adecuados para la inmovilización en soportes sólidos,⁹ ya que evitan los problemas asociados a la lixiviación de metales, tales como la desactivación del catalizador y la contaminación del producto. Aunque desde el punto de vista académico todos los organocatalizadores pueden ser “heterogeneizados”, la inmovilización resulta ser especialmente conveniente para catalizadores sofisticados o de síntesis laboriosa que requieren de cargas elevadas (20-30 mol%) y también para catalizadores altamente versátiles y eficientes, capaces de promover diferentes reacciones orgánicas con elevados niveles de actividad catalítica y enantioselectividad.

Se deben considerar al menos cuatro elementos a la hora de diseñar un organocatalizador inmovilizado (Figura 1): (i) la naturaleza de la unión del catalizador con el soporte, (ii) la naturaleza y longitud del espaciador que une el catalizador a la matriz polimérica, (iii) la densidad de los puntos activos y su ubicación a lo largo de la red polimérica y (iv) la naturaleza fisicoquímica de la estructura polimérica. La introducción de espaciadores alifáticos o etéreos largos, que favorecen la compatibilidad con una amplia gama de disolventes, para unir el organocatalizador al polímero por un punto alejado del sitio activo (tail-tie), facilita que el catalizador imite el comportamiento en solución reduciendo cualquier posible "efecto polimérico negativo". Por lo tanto, la metodología empleada para la preparación de un catalizador inmovilizado define, en gran medida, sus propiedades y posibles aplicaciones.

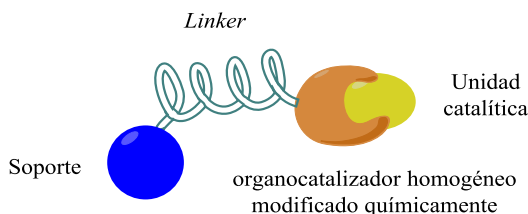


Figura 1. Estructura de los catalizadores soportados.

⁹ *Reviews sobre organocatalizadores inmovilizados:* (a) M. Benaglia, A. Puglisi, F. Cozzi. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3401. (b) F. Cozzi. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1367. (c) M. Gruttadauria, F. Giacalone, R. Noto. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1666. (d) T. E. Kristensen, T. Hansen. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3179. (e) G. Rajesh Krishnan, K. Sreekumar. “Supported and Reusable Organocatalysts” from *Comprehensive Enantioselective Organocatalysis*. Ed. Peter I. Dalko, Wiley-VCH, Weinheim, **2013**. (f) I. R. Shaikh. *Journal of Catalysts*. **2014**, *1*.

Como las reacciones organocatalizadas se llevan a cabo habitualmente en condiciones suaves, la preparación de organocatalizadores soportados puede ser compatible con numerosas estrategias de inmovilización, que se utilizan dependiendo de la naturaleza del catalizador y del soporte. La inmovilización de los organocatalizadores para su empleo en condiciones heterogéneas puede llevarse a cabo a través de tres aproximaciones diferentes y generales (Figura 2).

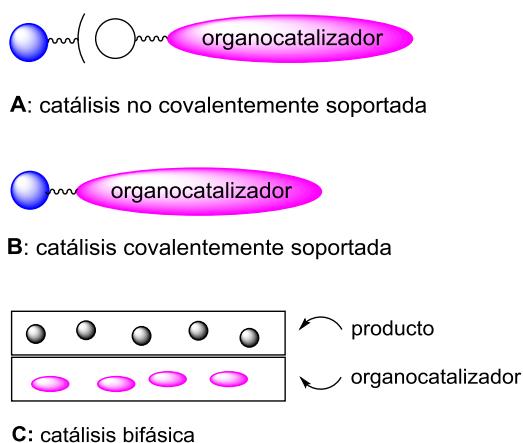


Figura 2. Estrategias de inmovilización de organocatalizadores.

(A) Organocatalizadores soportados no covalentemente.¹⁰ El catalizador orgánico es adsorbido (por ejemplo, sobre sílica mesoporosa modificada por una monocapa de un líquido iónico unido covalentemente (**I**)¹¹), disuelto (por ejemplo, en polielectrolitos), encapsulado (ciclodextrina (**II**),¹² zeolitas, arcilla) o unido por interacciones electrostáticas al soporte (inmovilización vía reacción ácido-base (**III**)¹³ o vía intercambio iónico (**IV**)¹⁴) (Figura 3).

¹⁰ L. Zhang, S. Luo, J.-P. Cheng. *Catal. Sci. Technol.* **2011**, *1*, 507.

¹¹ M. Gruttadauria, S. Riela, C. Aprile, P. L. Meo, F. D'Anna, R. Noto. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 82.

¹² K. Liu, D. Haeussinger, W. D. Woggon. *Synlett.* **2007**, 2298.

¹³ S. Luo, J. Li, L. Zhang, H. Xu, J.-P. Cheng. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 1273.

¹⁴ Y. Arakawa, N. Haraguchi, S. Itsuno. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8232.

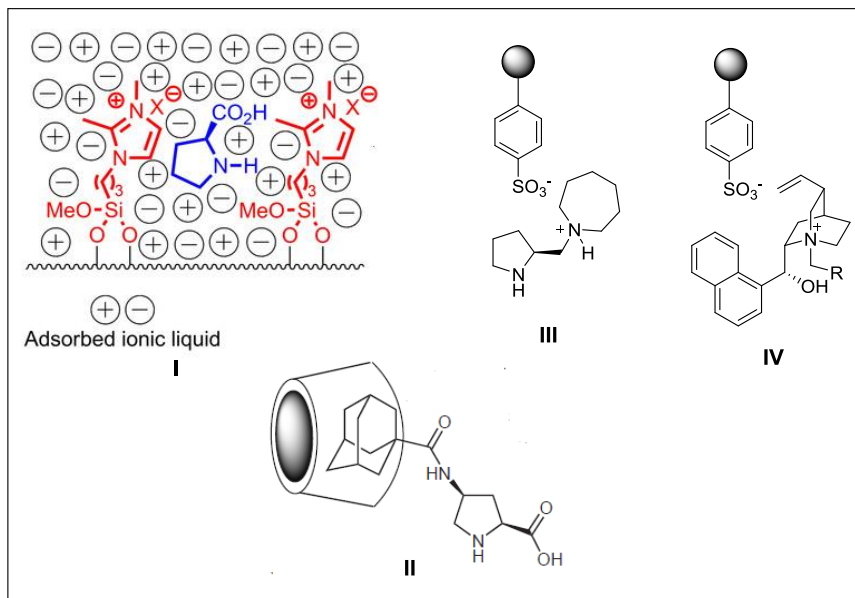
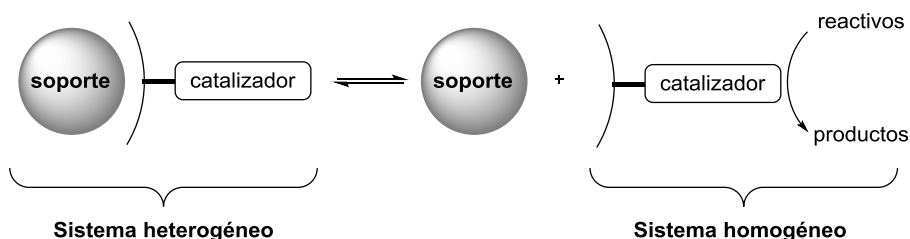


Figura 3. Ejemplos de organocatalizadores soportados no covalentemente.

Una mejora de esta estrategia es el desarrollo de sistemas catalíticos de "liberación y captura".¹⁵ En ellos tiene lugar la inmovilización no covalente del catalizador en un soporte, pero a diferencia del catalizador soportado no covalente habitual, el resto catalítico se libera en solución durante el curso de la reacción y se recaptura al final de la misma. Este tipo de catalizadores esponja o "boomerang" combinan los beneficios de la catálisis homogénea (elevada actividad catalítica y enantioselectividad, para catalizadores quirales) y heterogénea (fácil separación y reciclado) y la metodología puede aplicarse tanto para catalizadores metálicos como para organocatalizadores (Esquema 1).

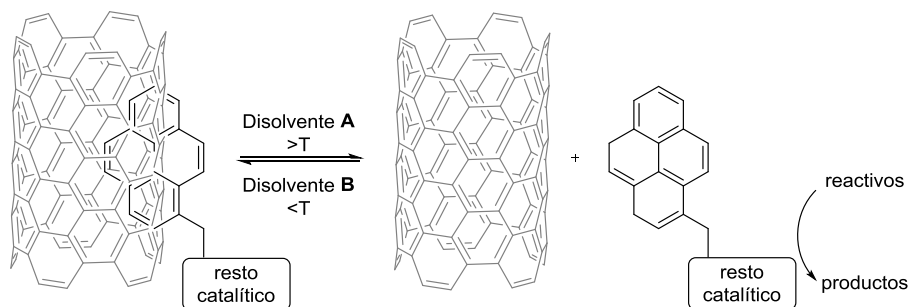


Esquema 1. Sistema catalítico de "liberación y captura".

Por ejemplo, los nanotubos de carbono (CNT) pueden emplearse como soporte para catalizadores unidos de forma no covalente que pueden liberarse y recapturarse durante la reacción. Para ello, se puede conectar el resto catalítico a un anillo

¹⁵ M. Gruttadauria, F. Giacalone, R. Noto. *Green Chem.* **2013**, *15*, 2608.

poliaromático (por ejemplo, pireno), que puede ser adsorbido en la superficie de los CNTs mediante el apilamiento $\pi - \pi$ (stacking) (Esquema 2).



Esquema 2. Sistema catalítico de liberación y captura basado en CNT/catalizadores unidos a pireno.

(B) Organocatalizadores soportados covalentemente. El organocatalizador está unido covalentemente a un soporte soluble (poli(etilenglicol) (PEG), dendrímero), o insoluble (poliestireno, sílica mesoporosa, magnetita). Puesto que este tipo de organocatalizadores soportados es el tema principal de esta Tesis Doctoral, su estudio se aborda de manera más extensa en el apartado 1.2. de este capítulo y en los capítulos 2 y 3.

(C) Organocatalizadores bifásicos. El organocatalizador se disuelve y permanece en los líquidos iónicos (ILs) y, después de la reacción, el producto se separa mediante destilación, extracción o cualquier otro procedimiento físico, normalmente empleando un disolvente inmiscible. Los organocatalizadores anclados a líquidos iónicos¹⁶ como el derivado de *L*-prolina **V**¹⁷ o la escuaramida **VI**¹⁸ suponen un desarrollo avanzado de esta aproximación que simplifica el *work-up* y evita la extracción y separación de fases (Figura 4). También se incluye aquí la utilización de organocatalizadores fluorados en sistemas bifásicos fluorosos (FBS) (**VII**)¹⁹ y organocatalizadores anclados a cadenas hidrofóbicas (**VIII**)²⁰.

¹⁶ (a) Y. Qiao, A. D. Headley. *Catalysts* **2013**, *3*, 709.(b) V. Campisciano, F. Giacalone, M. Gruttadauria. *Chem. Rec.* **2017**, *17*, 1.

¹⁷ W. Miao, T. H. Chan. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1711.

¹⁸ R. S. Tukhvatshin, A. S. Kucherenko, Y. V. Nelyubina, S. G. Zlotin. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 2981.

¹⁹ L. Wang, C. Cai, D. P. Curran, W. Zhang. *Synlett* **2010**, 433.

²⁰ T. Jichu, T. Inokuma, K. Aihara, T. Kohiki, K. Nishida, A. Shigenaga, K. Yamada, A. Otaka. *ChemCatChem* **2018**, *10*, 3402.

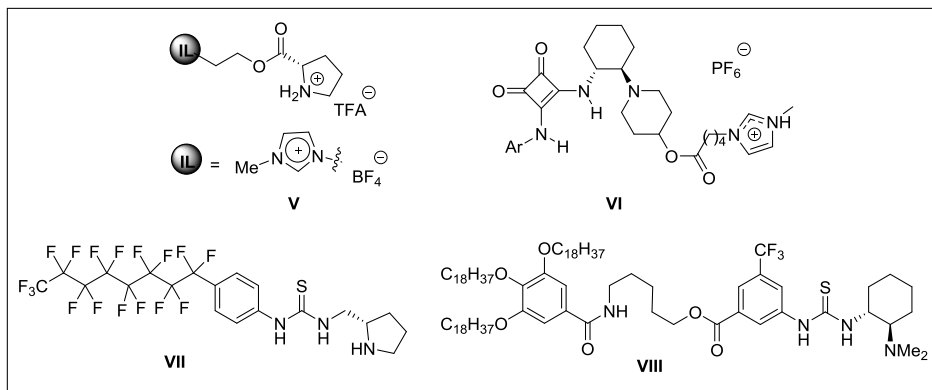


Figura 4. Algunos ejemplos de organocatalizadores bifásicos.

La inmovilización no covalente de catalizadores supone una modificación mínima del catalizador del que procede y un enlace al soporte de forma fácil, mediante interacciones de naturaleza débil (adsorción, interacciones electrostáticas, métodos de atrapamiento) que presentan el inconveniente de hacer a los catalizadores más lábiles.

Por el contrario, la inmovilización covalente requiere que los catalizadores y/o los soportes sólidos estén modificados con funciones adicionales que permitan su enlace sin perturbar el sitio catalítico. La unión covalente implica una interacción más estable permitiendo, por lo tanto, una aplicación más amplia. No obstante, requiere un mayor esfuerzo sintético debido a las modificaciones químicas que hay que realizar sobre el catalizador para unirlos al soporte.

Un requisito importante de los catalizadores inmovilizados de cara al desarrollo de procesos con mayor sostenibilidad es su estabilidad química en las condiciones de operación. Si no se produce desactivación (es decir, si la frecuencia de recambio TOF del catalizador permanece constante), se puede lograr un número de recambio TON alto con una muestra dada de catalizador mediante reciclaje repetido (operación por lotes) o mediante operación continua de larga duración (procesamiento de flujo).

La estabilidad química depende también del modo de actuación del organocatalizador. En el campo de la aminocatálisis, se sabe que los intermedios enamina sufren una degradación irreversible que conduce a la desactivación de los organocatalizadores originales a través de diferentes procesos.²¹ Esta desactivación se previene completamente cuando se emplean organocatalizadores que activan los

²¹ O. V. Maltsev, A. O. Chizhov, S. G. Zlotin, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6109.

sustratos mediante enlaces de hidrógeno, ya que no se establece un enlace covalente entre estos catalizadores y las moléculas reactivas.²² Además, las especies propensas a la agregación como tioureas o escuaramidas generalmente presentan problemas de solubilidad que se vuelven irrelevantes tras la heterogeneización en resinas hinchables. Por este motivo, la inmovilización de los organocatalizadores que actúan mediante enlaces de hidrógeno es un tema de interés actual.²³

2. Organocatalizadores asimétricos inmovilizados covalentemente sobre polímeros

Existen dos grandes métodos de **inmovilización covalente** de un organocatalizador en un polímero: (a) el anclaje sobre un polímero preformado que contiene grupos reactivos y (b) su síntesis de abajo hacia arriba mediante copolimerización (o síntesis *bottom-up*) de un monómero funcionalizado con el catalizador con otros monómeros polimerizables y agentes de reticulación o entrecruzamiento.

El primero es normalmente el preferido debido a la disponibilidad de muchas resinas poliméricas funcionalizadas comerciales y proporciona organocatalizadores soportados en polímeros que se aplican con éxito en las reacciones de formación selectiva de enlaces C-C o de enlaces C-heteroátomo. Este tipo de inmovilización es el más directo y conveniente para el anclaje de organocatalizadores sofisticados y de alto coste sobre resinas poliméricas normalmente también caras, aunque la insolubilidad del sistema hace necesaria la utilización de tecnologías más complejas para su caracterización (en comparación con los catalizadores homogéneos).

Sin embargo, la inmovilización de abajo a arriba donde el catalizador polimérico se prepara mediante copolimerización de un monómero funcionalizado (catalizador) con otros monómeros y agentes de entrecruzamiento, aunque requiere de mayores esfuerzos sintéticos, ofrece muchas más posibilidades para la generación y el control de un entorno específico alrededor del ligando dentro de la matriz polimérica, es más rentable y, por lo tanto, escalable. Esta última estrategia puede permitir que los sitios activos estén distribuidos más homogéneamente, sean más estables y presenten una mejor eficiencia en el transporte de materia que por la otra vía. Además, el grado de incorporación del monómero activo a la matriz polimérica es controlable, y

²² Reviews sobre catálisis homogénea mediante enlaces de hidrógeno: (a) X. Yu, W. Wang. *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 516. (b) L. Albrecht, H. Jiang, K. A. Jørgensen. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 358. (c) X. Fang, C. J. Wang. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 1185. (d) Y. Nishikawa. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 216.

²³ A. Franconetti, G. de Gonzalo. *ChemCatChem* **2018**, *10*, 5554.

cambiando los monómeros (proporciones o estructuras) se pueden modular tanto la reactividad química y las propiedades físicas, como la solubilidad. No obstante, esta estrategia ha sido mucho menos desarrollada, probablemente debido a que supone un mayor desafío sintético.

2.1. Inmovilización covalente de catalizadores quirales en soportes poliméricos

Los soportes sólidos basados en polímeros orgánicos sintéticos dominan el campo de los catalizadores quirales soportados sólidos, existiendo una amplia variedad de resinas poliméricas comerciales que se pueden utilizar en la inmovilización de catalizadores orgánicos. Con respecto a las **propiedades físicas**, los soportes poliméricos pueden ser de tipo lineal y solubles [siendo el PEG el ejemplo estándar] o de tipo reticulado e insoluble, habitualmente en forma de perlas esféricas. Los primeros tienen un uso extenso dentro de la organocatálisis, pero requieren mucha cantidad del disolvente adecuado para su precipitación y diferentes subproductos pueden precipitar a la vez contaminando el producto. Los segundos se pueden filtrar directamente después de su uso.

Las resinas poliméricas reticuladas fueron introducidas por Merrifield en los años sesenta en el área de la síntesis en fase sólida de péptidos²⁴ y en 1984 fue galardonado con el Premio Nobel en Química por el desarrollo de la metodología para la síntesis química en matrices sólidas. Las resinas de Merrifield se preparan mediante copolimerización de estireno, divinilbenceno (1-2% agente de entrecruzamiento) y 4-clorometilbenceno. El polímero así obtenido está funcionalizado por grupos clorometilo, lo que permite la incorporación de diferentes grupos funcionales mediante sustitución nucleófila del átomo de cloro. Así se han obtenido resinas tipo Wang o se han incorporado diferentes grupos funcionales como tioles, aminas, azidas o alquinos (Figura 5).

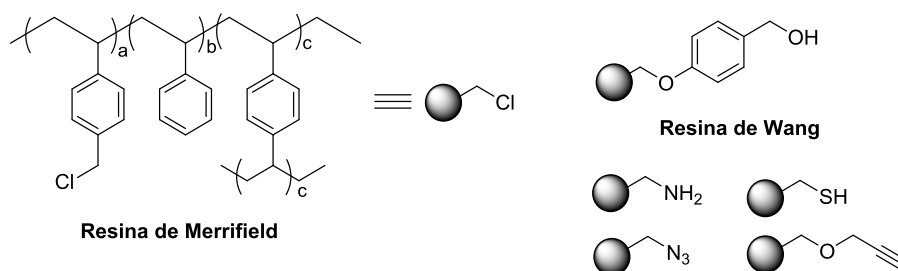


Figura 5. Ejemplos de resinas poliméricas preformadas funcionalizadas.

²⁴ R. B. Merrifield. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 2149.

La porosidad de una resina reticulada depende en gran medida de su grado de entrecruzamiento y está relacionada con una mayor área superficial que favorece la accesibilidad a los sitios catalíticos y facilita el proceso de transferencia de masa. Atendiendo a la porosidad, las resinas reticuladas se dividen en resinas **microporosas** y **macroporosas**. Las primeras, a menudo denominadas resinas de tipo gel, contienen un nivel bajo del agente de entrecruzamiento (<10% DVB) y no tienen casi ninguna porosidad en estado seco, por lo que deben ser hinchadas en un disolvente adecuado (THF, DMF, DCM, PhMe) antes de su uso para permitir el acceso molecular. En cambio, las resinas macroporosas contienen cantidades sustanciales de agentes de entrecruzamiento (>10% DVB), tienen poros más grandes y accesibles que las resinas tipo gel, manteniendo la porosidad incluso en ausencia de disolvente, pudiendo estar en suspensión en el disolvente con pequeñas alteraciones en el volumen. No obstante, dan al sistema de resina y disolvente un carácter mucho más heterogéneo que las resinas microporosas, lo que se ha demostrado como perjudicial para la actividad catalítica. Las resinas macroporosas son especialmente útiles en los sistemas de flujo continuo ya que soportan mejor la compresión que las resinas tipo gel.

Desde el punto de vista químico, las resinas poliméricas de tipo **microporoso reticulado** pueden clasificarse como de tipo estirénico, acrílico, polietérico o un híbrido de dos o más de éstos (por injerto o reticulación) (Figura 6).

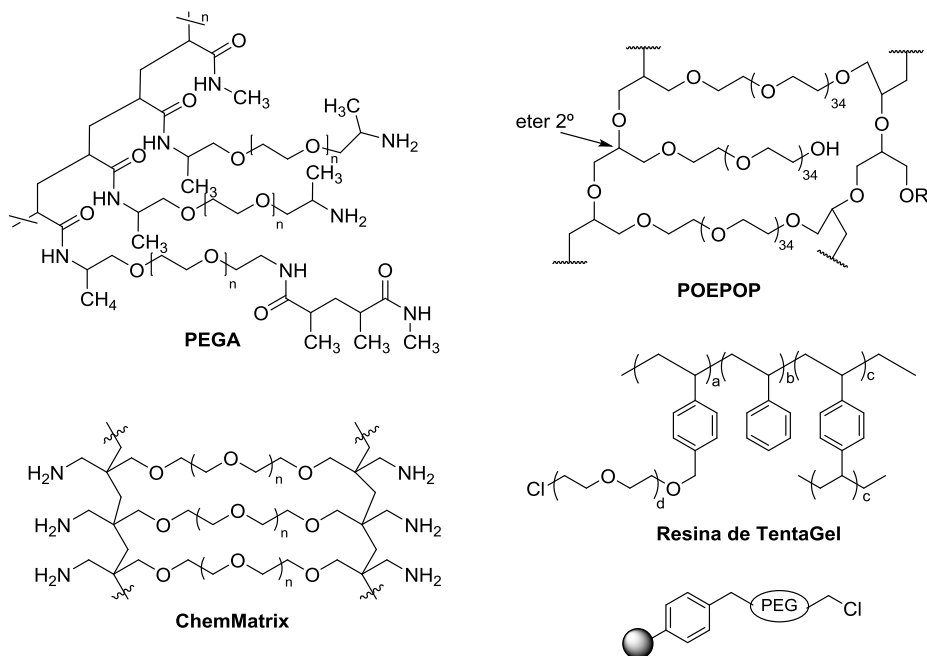


Figura 6. Otras alternativas de resinas preformadas funcionalizadas.

Las resinas estirénicas (Merrifield, etc.) son químicamente robustas y fácilmente accesibles, pero tienen pocos puntos para la funcionalización y propiedades de hinchamiento pobres en muchos disolventes polares. Las redes acrílicas, como el copolímero de PEG-Acrilamida (PEGA) o las resinas CLEAR, pueden acomodar una buena funcionalización y tienen buenas propiedades de hinchamiento en disolventes polares, pero son químicamente lábiles en medios ácidos y básicos fuertes. Las redes de poliéteres (POEPS, POEPOP, ChemMatrix®, etc.) son los polímeros más inertes químicamente y tienen las características de hinchamiento más favorables, pero son costosas. Finalmente, las redes híbridas de estireno-poliéter (TentaGel™, ArgoGel™, etc.) presentan muchas de las propiedades buscadas en las redes de poliéter puras, pero también son caras.

2.2. Inmovilización covalente de catalizadores quirales vía copolimerización

Otro método de gran importancia para la síntesis de organocatalizadores quirales soportados es la copolimerización de monómeros. Dependiendo de los monómeros utilizados en la síntesis vamos a obtener resinas con características diferentes (porosidad, grado de entrecruzamiento y grado de funcionalización), lo que condicionará su uso. La copolimerización²⁵ se puede llevar a cabo de tres modos diferentes: en masa, por emulsión y por suspensión.

- *Polimerización en masa*: se mezclan los monómeros directamente con el agente iniciador sin disolvente. Esta reacción es altamente exotérmica, llegando a alcanzar temperaturas de 200 °C, por lo que es importante tener una agitación vigorosa para poder dispersar parte del calor de formación del polímero.

- *Polimerización por emulsión*: se lleva a cabo en dos fases, la dispersante (fase acuosa) y la fase de los monómeros (fase orgánica) y se usa un agente iniciador de radicales que es soluble en agua. En general comienza con una emulsión en agua de los monómeros y el surfactante o emulgente. Se obtienen polímeros de un alto peso molecular.

- *Polimerización por suspensión²⁶ o polimerización en perlas*: el monómero y el iniciador son insolubles en el medio dispersante que suele ser agua. En esta técnica, la velocidad de agitación es importante ya que de ello dependerá el tamaño de las perlas finales. Se añaden tensioactivos o polímeros hidrosolubles (PVA–PVOH) a la mezcla de reacción para aumentar la viscosidad del medio con la finalidad de evitar la adhesión

²⁵ R. Arshady. *Colloid Polym. Sci.* **1992**, 270, 717.

²⁶ M. T. Gokmen, F. E. Du Prez. *Prog. Polym. Sci.* **2012**, 37, 365.

de las perlas. No obstante, la incorporación de estos aditivos dificulta la purificación del polímero resultante. La polimerización por suspensión es el método más usado para sintetizar resinas cuya estructura principal sea el poliestireno, añadiendo diferentes monómeros funcionales.²⁷ En este método es fácil de controlar la temperatura ya que, al ser el medio de reacción utilizado agua, no se necesitan temperaturas excesivamente altas (aprox. 80 °C).

En la literatura encontramos algunos ejemplos de preparación de organocatalizadores soportados que emplean este método (Figura 7).²⁷⁻³² Dependiendo de la naturaleza del monómero funcional se puede usar o no un agente de entrecruzamiento. En los casos en que el monómero tiene solo un grupo vinilo en su estructura es necesario añadirlo, como ocurre con los siguientes ejemplos: alcaloides de cincona,²⁸ prolina y prolinamidas,²⁹ 1,2-diaminas quirales³⁰ y ésteres de Hantzsch.³¹ Por el contrario, si el monómero funcional tiene dos grupos vinilo polimerizables no es necesario añadir un agente entrecruzante ya que éste puede hacer su papel. Esto ocurre, por ejemplo, con los derivados de difenilprolinol empleados por Itsuno y Pericàs.³²

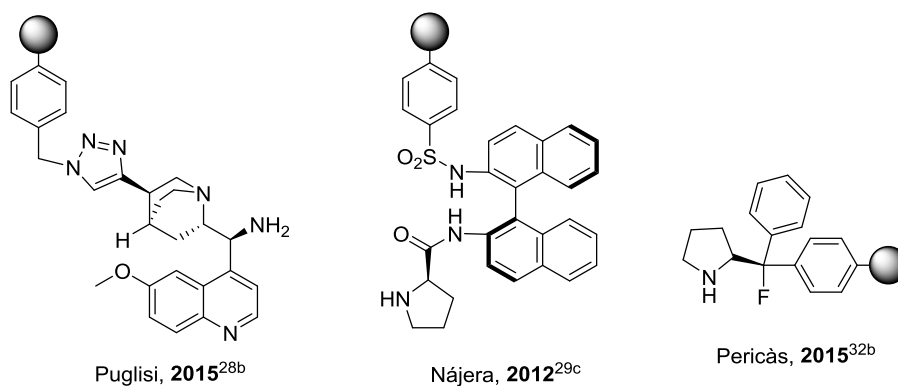


Figura 7. Organocatalizadores quirales soportados mediante copolimerización.

²⁷ J. Lu, P.H. Toy. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 815.

²⁸ (a) K. A. Fredriksen, T. E. Kristensen, T. Hansen. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, 8, 1126. (b) R. Porta, M. Benaglia, F. Coccia, F. Cozzi, A. Puglisi. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 377.

²⁹ (a) T. E. Kristensen, K. Vestli, M. G. Jakobsen, F. K. Hansen, T. Hansen. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 1620; (b) T. E. Kristensen, K. Vestli, K. A. Fredriksen, F. K. Hansen, T. Hansen. *Org. Lett.* **2009**, 11, 2968. (c) A. Bañón-Caballero, G. Guillena, C. Nájera. *Helv. Chim. Acta* **2012**, 95, 1831.

³⁰ M. Takahashi, N. Haraguchi, S. Itsuno. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, 19, 60.

³¹ R. He, P. H. Toy, Y. Lam. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 54.

³² (a) S. Itsuno, K. Watanabe, T. Koizumi, K. Ito. *React. Polym.* **1995**, 24, 219. (b) I. Sagamanova, C. Rodríguez-Esrich, I. G. Molnár, S. Sayalero, R. Gilmour, M. A. Pericàs. *ACS Catal.* **2015**, 5, 6241.

3. Objetivos y plan de trabajo

La inmovilización covalente de catalizadores orgánicos quirales es un tema de interés relativamente reciente que ha atraído a numerosos investigadores. No obstante, son escasos los ejemplos en los que estos materiales son más eficaces que sus análogos homogéneos, siendo preciso desarrollar polímeros cuyas propiedades morfológicas puedan modularse para igualar (o en el mejor de los casos superar) tanto la actividad catalítica como la estereoselectividad conseguida con los catalizadores no soportados.

En los últimos años, nuestro grupo de investigación ha desarrollado distintas aproximaciones para la preparación de tioureas (**I-IV**) y escuaramidas (**V-VI**) bifuncionales quirales inmovilizadas sobre poliestireno (Figura 8).

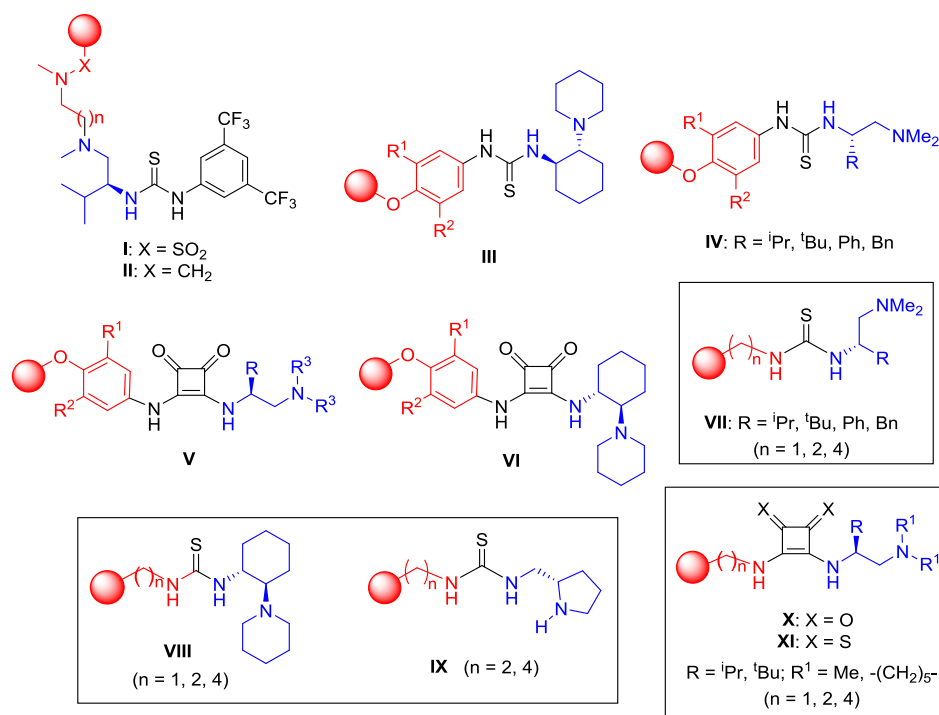


Figura 8. Tioureas y escuaramidas bifuncionales inmovilizadas sobre poliestireno.

Inicialmente preparamos una familia de tioureas bifuncionales derivadas de la *L*-valina (**I**), diferentemente sustituidas, inmovilizadas sobre una resina comercial de PS clorosulfonado, que se han utilizado con éxito como catalizadores recuperables en reacciones aza-Henry³³ y nitro-Michael³⁴ enantioselectivas. En una aproximación

³³ R. Pedrosa, J.M. Andrés, D. P. Ávila, M. Ceballos, R. Pindado. *Green Chem.* **2015**, *17*, 2217.

³⁴ J. M. Andrés, M. Ceballos, A. Maestro, I. Sanz, R. Pedrosa. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2016**, *12*, 6728

diferente, sintetizamos posteriormente otras dos nuevas tioureas bifuncionales soportadas derivadas de la *L*-valina (**II**), mediante la copolimerización de monómeros amino-tiourea con estireno y divinilbenceno.³⁵ En ambas tioureas soportadas el anclaje al polímero se realizó mediante un *linker* unido al nitrógeno básico de la tiourea.

Más recientemente, hemos preparado una nueva familia de aril tioureas (**III-IV**) y escuaramidas bifuncionales (**V-VI**) soportadas, derivadas de la (1*R*,2*R*)-1,2-ciclohexanodiamina y de 1,2-diaminas derivadas de α -amino ácidos y de derivados de *p*-aminofenol diversamente sustituidos, mediante la copolimerización de monómeros amino-tiourea y amino-escuaramida con un resto *p*-vinilbencilo con estireno y divinilbenceno. Estas tioureas y escuaramidas difieren de las anteriormente sintetizadas mediante copolimerización (**II**) en que el anclaje al polímero tiene lugar a través del anillo aromático de la tiourea o escuaramida, sin necesidad de un *linker* adicional. Estos nuevos organocatalizadores soportados se han utilizado con éxito en diferentes reacciones en cascada llevadas a cabo con salicil-*N*-Boc-iminas³⁶ y con derivados de *trans*-2-hidroxinitroestireno,³⁷ dirigidas a la obtención de cromanos y 4*H*-cromenos diferentemente sustituidos de manera enantioselectiva.

En un intento de simplificar la síntesis de este tipo de catalizadores recuperables, consideramos que las resinas de aminoalquil poliestireno comerciales pueden ser una buena alternativa para la inserción directa de tioureas y escuaramidas bifuncionales quirales sobre el material polimérico. En esta tesis, nos proponemos inicialmente la preparación de una nueva familia de alquil tioureas (**VII-VIII, IX**), escuaramidas (**X**) y tioescuaramidas (**XI**) bifuncionales soportadas, derivadas de 1,2-diaminas sintetizadas a partir de α -amino ácidos y de la (1*R*,2*R*)-1,2-ciclohexanodiamina, y utilizando como productos de partida resinas de aminometil, aminoetil y aminobutil poliestireno.

Una vez sintetizados estos compuestos, estudiaremos inicialmente su empleo como organocatalizadores heterogéneos reciclables en reacciones aza-Henry, nitro-Michael y de α -aminación de β -cetoésteres enantioselectivas, para estudiar a continuación su utilización en reacciones en cascada utilizando como productos de partida derivados de *trans*-2-hidroxinitroestireno, dirigidas a la preparación enantioselectiva de 4-nitrometil-4*H*-cromenos y cromanos diferentemente funcionalizados. Por último, estudiaremos la utilización de los organocatalizadores

³⁵ J.M. Andrés, Noelia de la Cruz, María Valle, R. Pedrosa. *ChemPlusChem*, **2016**, *81*, 86.

³⁶ J. M. Andrés, A. Maestro, M. Valle, R. Pedrosa. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 5546.

³⁷ J. M. Andrés, A. Maestro, M. Valle, I. Valencia, R. Pedrosa. *ACS Omega* **2018**, *3*, 16591.

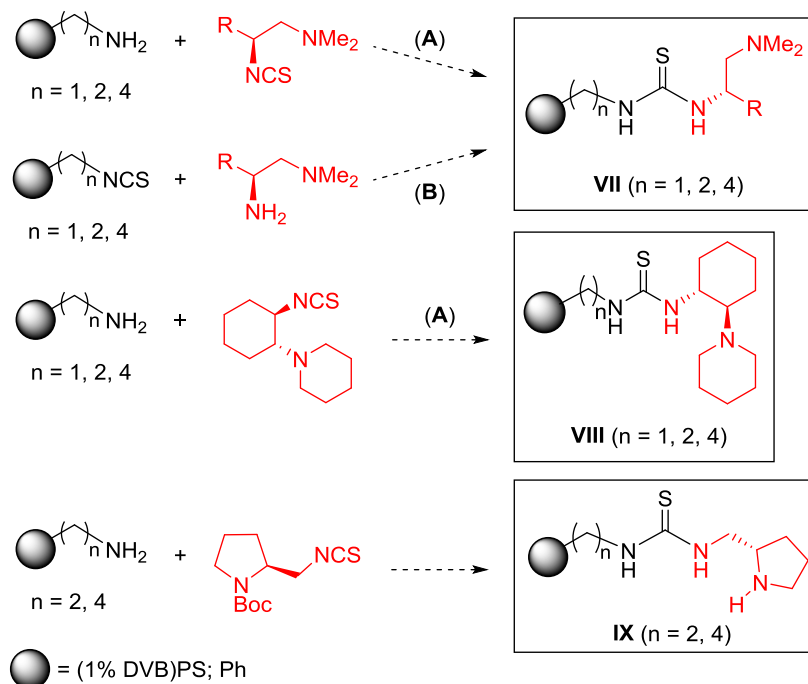
soportados en la síntesis asimétrica de 3-amino oxindoles 3-sustituídos, mediante reacciones aza-Henry y Mannich con *N*-Boc cetoiminas derivadas de la isatina, y en la síntesis de derivados de oxindol 3,3-disustituídos, mediante la adición de Michael de oxindoles 3-proquirales a nitroolefinas, ambos compuestos con interesante actividad biológica.

En todas las reacciones estudiadas, realizaremos inicialmente un *screening* con todos los organocatalizadores soportados sintetizados con el fin de determinar el catalizador más eficaz, para proceder a continuación a la realización de ensayos con su análogo homogéneo, evaluando así la influencia de la matriz polimérica en la actividad y selectividad del catalizador. Después de optimizar los distintos parámetros de reacción en un proceso modelo (disolvente, carga del catalizador, temperatura), se estudiarán el alcance y las limitaciones de cada reacción. Finalmente se realizarán experimentos de reciclado con el catalizador polimérico más eficiente de todos los ensayados.

A continuación se describen de manera más detallada los objetivos de los capítulos en los que se divide esta tesis.

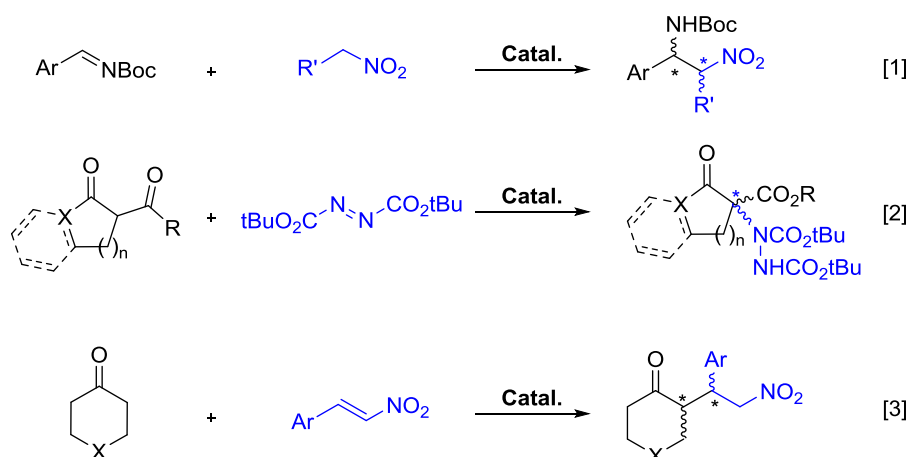
Objetivo 1. Preparación de tioureas bifuncionales quirales soportadas sobre resinas de aminoalquil poliestireno. Estudio de sus aplicaciones en organocatálisis.

La síntesis de tioureas bifuncionales soportadas del tipo **VII-VIII** se puede llevar a cabo según dos estrategias complementarias (Esquema 3). En la primera, la tiourea quiral se incorporará por reacción directa de la resina de aminoalquil poliestireno con un α -amino isotiocianato quiral (**A**), derivado de α -amino ácidos naturales, mientras que en la segunda (**B**), la tiourea final se preparará mediante reacción de diferentes 1,2-diaminas quirales con un isotiocianato polimérico, obtenido a su vez a partir de una resina de aminoalquil poliestireno. La reacción de las resinas de aminoalquil poliestireno con el isotiocianato de la (*S*)-2-aminometil-1-Boc-pirrolidina, seguida de la eliminación del grupo protector Boc permitirá el acceso a tioureas bifuncionales soportadas de estructura general **IX** (Esquema 3). De modo paralelo y con fines comparativos, se prepararán los análogos homogéneos de las tioureas soportadas más eficientes mediante reacción de los isotiocianatos quirales con fenilalquilaminas primarias de longitud adecuada.



Esquema 3. Síntesis de las tioureas bifuncionales quirales soportadas.

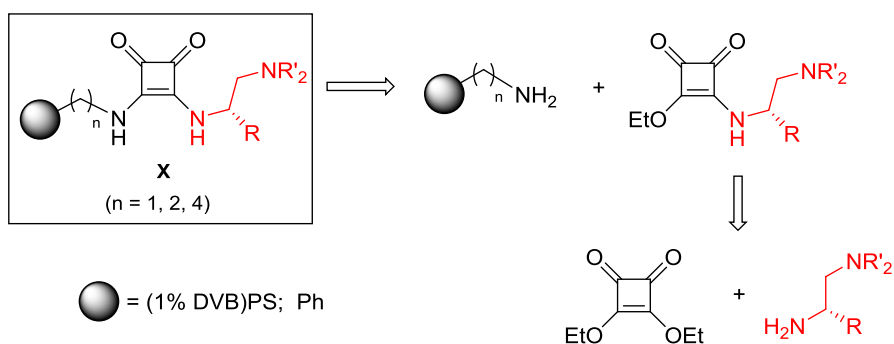
Seguidamente, estudiaremos la actividad catalítica de las tioureas bifuncionales soportadas en diferentes reacciones aza-Henry enantio- y diastereoselectivas [1], en la α -aminación enantioselectiva de compuestos 1,3-dicarbonílicos proquirales con azodicarboxilato de di-*tert*-butilo [2] y en la adición de Michael enantioselectiva de ciclohexanona y otras cetonas cíclicas a nitroolefinas [3] (Esquema 4).



Esquema 4. Diferentes reacciones enantioselectivas objeto de estudio de las tioureas bifuncionales.

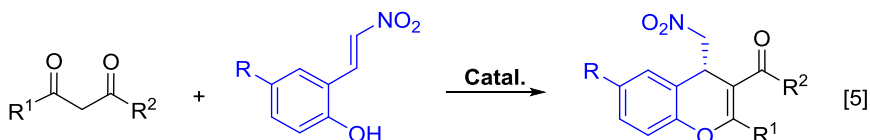
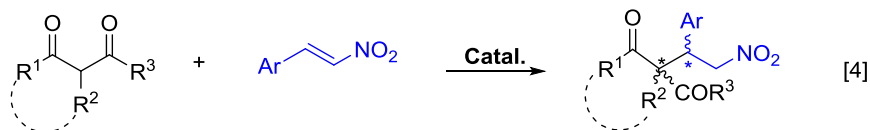
Objetivo 2. Preparación de escuaramidas bifuncionales quirales soportadas sobre resinas de aminoalquil poliestireno. Estudio de su utilización en reacciones nitro-Michael y reacciones tándem.

La síntesis de las escuaramidas bifuncionales quirales soportadas (**X**) se realizará mediante reacción de las resinas de aminoalquil poliestireno con semiescuaramidas quirales, preparadas a su vez a partir de escurato de dimetilo y diaminas primarias/terciarias quirales derivadas de α -amino ácidos (Esquema 5). Como en el apartado anterior, de modo paralelo y para evaluar la influencia de la matriz polimérica se prepararán los análogos homogéneos de las escuaramidas soportadas mediante la reacción de los semiescuratos quirales con las correspondientes fenilalquilaminas.



Esquema 5. Análisis retrosintético de las escuaramidas bifuncionales soportadas.

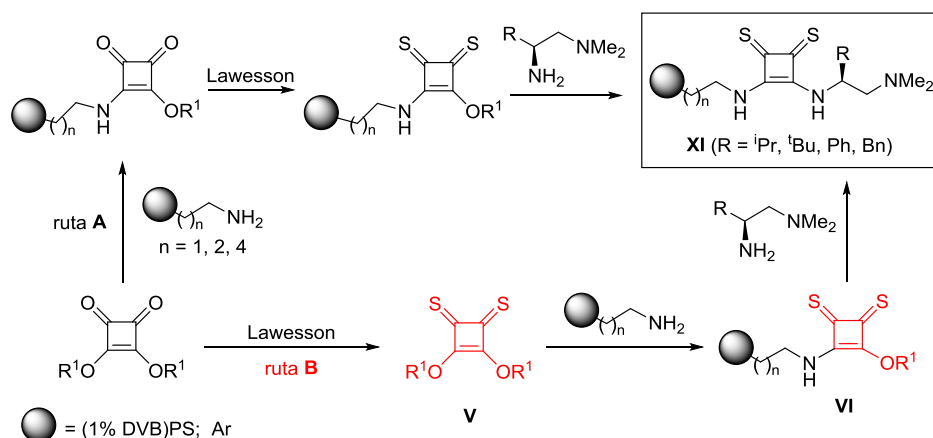
Seguidamente, estudiaremos la utilización de las escuaramidas sintetizadas en la adición de diferentes compuestos β -dicarbonílicos (β -dicetonas, β -cetoésteres), tanto acíclicos como cíclicos, a nitroolefinas en reacciones diastéreo- y enantioselectivas ([4], Esquema 6). Por otra parte, partiendo de 2-(2-nitrovinil)fenoles como electrófilos abordaremos la preparación de 4-nitrometil-4*H*-cromenos, diferentemente funcionalizados, mediante reacción con β -dicetonas y β -cetoésteres acíclicos en presencia de las escuaramidas bifuncionales, a través de un proceso one-pot dominó Michael-hemiacetalización y posterior deshidratación ([5] Esquema 6).



Esquema 6. Diferentes reacciones enantioselectivas catalizadas por escuaramidas bifuncionales quirales.

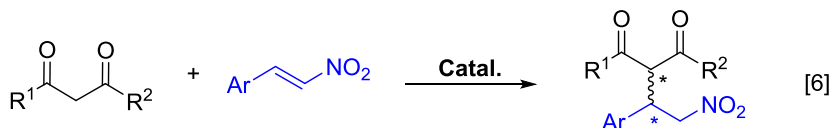
Objetivo 3. Preparación de tioescuaramidas bifuncionales quirales y sus análogos soportadas: organocatalizadores para reacciones nitro-Michael.

Se estudiará la preparación de tioescuaramidas bifuncionales quirales y de sus análogos soportadas (**XI**) a partir de escuratos de dialquilo y 1,2-diaminas quirales siguiendo las dos estrategias sintéticas (**A** y **B**) recogidas en el Esquema 7.



Esquema 7. Síntesis de las tioescuaramidas bifuncionales quirales soportadas.

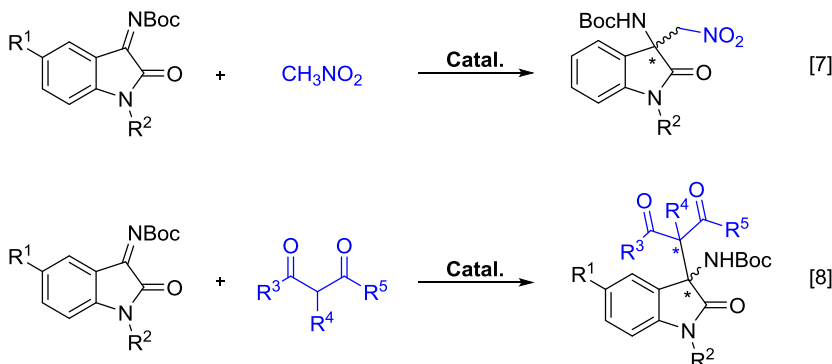
En este apartado consideraremos de nuevo la utilización de las tioescuaramidas bifuncionales sintetizadas en la adición de diferentes compuestos β -dicarbonílicos (β -dicetonas, β -cetoésteres, malonatos) a derivados de *trans*- β -nitroestireno en reacciones diastéreo- y enantioselectivas [6] (Esquema 8), comparando su actividad catalítica con la de sus escuaramidas análogas. También se realizarán experimentos de reciclado con el catalizador soportado más eficaz de todos los sintetizados.



Esquema 8. Adición de Michael estereoselectiva de compuestos 1,3-dicarbonílicos a nitroolefinas.

Objetivo 4. Síntesis organocatalizada enantioselectiva de derivados de 3-amino-2-oxindoles quirales.

En este capítulo abordaremos inicialmente la síntesis enantioselectiva de 3-amino-2-oxindoles quirales mediante reacción aza-Henry de *N*-Boc cetoiminas derivadas de isatinas con nitrometano [7] (Esquema 9) catalizada por las diferentes tioureas y escuaramidas bifuncionales quirales soportadas preparadas. Seguidamente, estudiaremos la utilización de los mismos organocatalizadores en la adición de diferentes compuestos β -dicarbonílicos (β -dicetonas, β -cetoésteres, malonatos) a las mismas *N*-Boc cetoiminas en reacciones de Mannich diastéreo- y enantioselectivas [8] (Esquema 9).

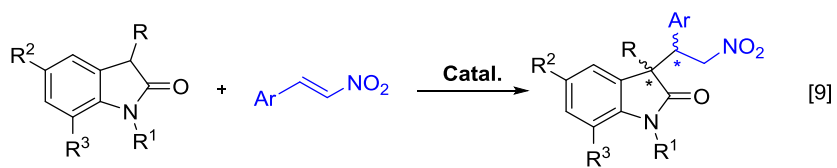


Esquema 9. Reacciones aza-Henry y Mannich de *N*-Boc cetoiminas derivadas de isatinas.

Objetivo 5. Síntesis organocatalizada de oxindoles 3,3-disustituidos enantioenriquecidos con dos estereocentros vecinales terciario/cuaternario.

En este último capítulo abordaremos la preparación de oxindoles 3,3-disustituidos con un grupo nitro en β mediante la adición de Michael diastéreo- y enantioselectiva de oxindoles 3-proquirales a nitroolefinas [9] (Esquema 10). Dada la superioridad, que en los escasos ejemplos descritos hasta la fecha, presentan las tioescuaramidas sobre las escuaramidas en reacciones de adición de Michael,

compararemos en este apartado su actividad catalítica con la de las escuaramidas y tioescuaramidas bifuncionales análogas.



Esquema 10. Síntesis diastéreo- y enantioselectiva de oxindoles 3,3-disustituídos.

CAPÍTULO 2

Preparación de tioureas bifuncionales quirales
soportadas sobre resinas de aminoalquil poliestireno.
Estudio de sus aplicaciones en organocatálisis

CAPÍTULO 2. Preparación de tioureas bifuncionales quirales soportadas sobre resinas de aminoalquil poliestireno.

Estudio de sus aplicaciones en organocatálisis

1. Introducción.....	31
2. Tioureas bifuncionales quirales soportadas	33
2.1. Revisión bibliográfica	33
2.2. Resultados y discusión	41
2.2.1. Síntesis de 1,2-diaminas e isotiocianatos quirales	42
2.2.2. Síntesis de tioureas bifuncionales quirales y de sus análogos soportadas	44
3. Reacción aza-Henry enantioselectiva.....	47
3.1. Revisión bibliográfica	47
3.2. Resultados y discusión	57
3.2.1. Evaluación de los catalizadores sintetizados	57
3.2.2. Estudio del alcance de la reacción	60
3.2.3. Reciclado del organocatalizador soportado	63
4. Reacción de α-aminación enantioselectiva de β-cetoésteres con azodicarboxilato de di-terc-butilo	64
4.1. Revisión bibliográfica	64
4.2. Resultados y discusión	71
4.2.1. Evaluación de los catalizadores sintetizados	71
4.2.2. Estudio del alcance de la reacción	73
4.2.3. Reciclado del organocatalizador soportado	75
5. Adición de Michael enantioselectiva de ciclohexanona y otras cetonas cíclicas a nitroolefinas	76
5.1. Revisión bibliográfica	76
5.2. Resultados y discusión	80
5.2.1. Evaluación de los catalizadores sintetizados	80

5.2.2. Estudio del alcance de la reacción	82
5.2.3. Reciclado del organocatalizador soportado	84
6. Conclusiones.....	87

2. Preparación de tioureas bifuncionales quirales soportadas sobre resinas de aminoalquil poliestireno.

Estudio de sus aplicaciones en organocatálisis

1. Introducción

La utilización de los enlaces de hidrógeno como fuerza impulsora en organocatálisis asimétrica es una herramienta muy buena para la formación de enlaces C-C en síntesis orgánica.¹ Entre los organocatalizadores más utilizados, basados en grupos donadores de enlaces de hidrógeno, se encuentran las ureas y tioureas.

Las ureas y tioureas *N,N'*-disustituidas son capaces de establecer dos enlaces de hidrógeno relativamente fuertes y de forma reversible con numerosos sustratos, lo que las convierte en compuestos muy interesantes en organocatálisis no covalente (Figura 1). El segundo enlace de hidrógeno, además de activar al reactivo, permite mantenerlo en una orientación bien definida, induciendo así una reacción asimétrica cuando la urea (tiourea) es quiral.

¹For reviews on bifunctional hydrogen-bonding organocatalysis, see: (a) Y. Takemoto. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 4299. (b) M. S. Taylor and E. N. Jacobsen. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1520. (c) S. J. Connon. *Chem. Commun.*, **2008**, 2499. (d) S. J. Connon. *Synlett* **2009**, 354. (e) L.-Q. Lu, X.-L. An, J.-R. Chen, W.-J. Xiao. *Synlett*, **2012**, 23, 490.

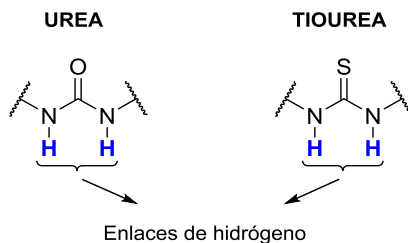


Figura 1. Ureas y Tioureas *N-N'*-disustituidas.

Los grupos N-H de las tioureas empleadas en organocatálisis presentan valores de pK_a que varían entre 12 y 21, según los sustituyentes unidos a la tiourea². Por otro lado, las ureas presentan en general valores de pK_a aproximadamente 1-2 unidades mayores a los de las tioureas análogas. Los átomos de hidrógeno de las ureas y tioureas empleadas en organocatálisis son ligeramente ácidos, por lo que el modo de activación de estos compuestos se considera catálisis ácida general, al igual que las catálisis enzimática, a diferencia de otros compuestos mucho más ácidos, como los ácidos fosfóricos quirales, considerados como catalizadores ácidos específicos.

En general, las tioureas han sido más utilizadas como organocatalizadores que las ureas debido a su mayor eficacia, aunque existen excepciones destacables a este respecto. Algunos factores que favorecen la utilización de tioureas frente a ureas son su mayor solubilidad, su mayor capacidad para establecer enlaces de hidrógeno debido a su mayor acidez y su menor tendencia a la autoasociación.

En términos de reconocimiento aniónico, las ureas y tioureas presentan una gran versatilidad, puesto que son capaces de reconocer aniones bidentados y monodentados de distintas geometrías, como halogenuros, cianuros, carboxilatos, nitronatos y enolatos, entre otros (Figura 2).

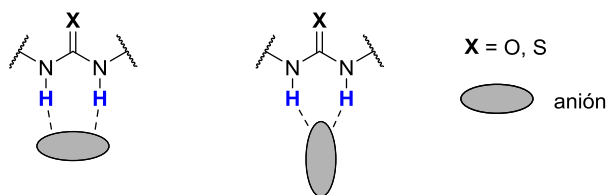


Figura 2. Reconocimiento aniónico de ureas y tioureas.

Teniendo en cuenta estos factores, es posible establecer una relación entre el reconocimiento molecular de las ureas y tioureas y su capacidad catalítica, porque la asociación con un anión es similar a la asociación con un átomo de oxígeno de un

² X. Li, H. Deng, B. Zhang, J. Li, L. Zhang, S. Luo, J.-P. Cheng, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 450.

compuesto carbonílico o de un nitroderivado (Figura 3). Este fenómeno se encuentra muy presente en la naturaleza ya que las proteínas presentan una extraordinaria capacidad de reconocimiento aniónico, así como de actividad catalítica.

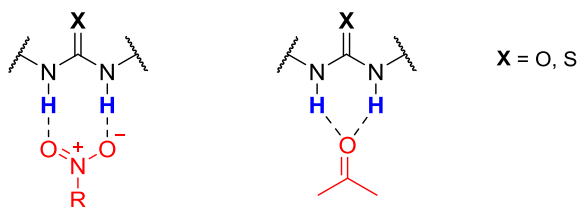


Figura 3. Asociación de ureas y tioureas con nitroderivados y compuestos carbonílicos.

No obstante, la aplicación de ureas y tioureas en reacciones selectivas es limitada, ya que son ácidos más débiles que los ácidos de Lewis metálicos. Para superar este inconveniente, la adición de una unidad base de Brønsted a la unidad (urea) tiourea conduce a un nuevo tipo de organocatalizadores denominados bifuncionales, capaces de activar de manera simultánea y cooperativa al nucleófilo, muy eficaces en procesos enantioselectivos (Figura 4).

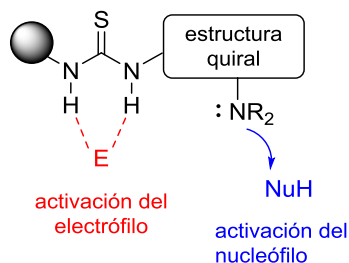


Figura 4. Doble activación mediante una tiourea bifuncional.

2. *Tioureas bifuncionales quirales soportadas*

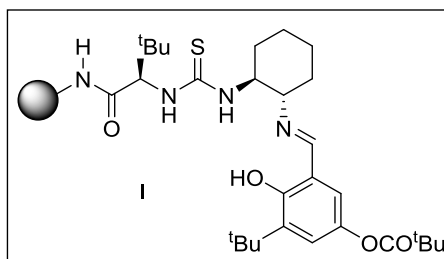
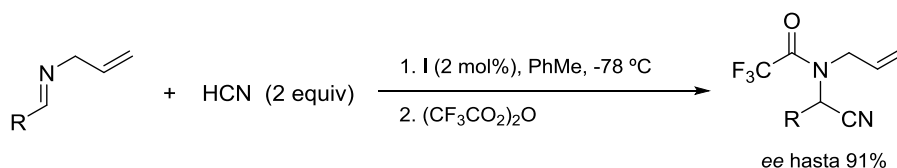
2.1. *Revisión bibliográfica*

Las tioureas bifuncionales son organocatalizadores muy eficientes en diferentes tipos de transformaciones, pero su empleo presenta problemas asociados a su recuperación de las mezclas de reacción. Una solución a este problema consiste en su inmovilización sobre un soporte sólido que permita su recuperación mediante una simple filtración o incluso su empleo en procesos de flujo continuo.³ Además, el hecho de que la actividad catalítica de las tioureas se base en el establecimiento de enlaces de hidrógeno y no en interacciones covalentes, hace de ellas catalizadores particularmente

³Review reciente: C. Rodríguez-Esrich, M. A. Pericàs. *Chem. Rec.* **2018**, *18*, 1.

sólidos frente a la desactivación por procesos secundarios, facilitando su posible reutilización. El uso de organocatalizadores inmovilizados para llevar a cabo reacciones enantioselectivas aumenta además el carácter “verde” de estos procesos debido a la fácil separación y reciclado de los catalizadores.⁴

No obstante, son escasos los ejemplos de ureas y tioureas quirales soportadas descritas en la literatura. La primera tiourea inmovilizada (**I**) fue preparada por Jacobsen⁵ y utilizada en una reacción de Strecker asimétrica (Esquema 1). La estructura optimizada del catalizador soportado es resultado del anclaje directo del amino ácido al soporte de poliestireno y de la presencia de grupos voluminosos en el amino ácido y en la posición 3 de la salicilimina. Esta tiourea soportada permite una fácil purificación del producto mediante una filtración y evaporación del disolvente y puede reciclarse de forma ilimitada sin pérdida alguna de actividad y enantioselectividad.



Esquema 1. Reacción de Strecker asimétrica catalizada por la primera tiourea soportada.

Desde entonces han aparecido algunos otros ejemplos de tioureas bifuncionales quirales soportadas sobre resinas de poliestireno (PS) y otros polímeros orgánicos diferentemente funcionalizados (Figura 5).⁶

⁴Revisiones recientes: (a) I.R. Shaikh. *Journal of Catalysts*. **2014**, 1-35. (b) G. Rajesh Krishnan and K. Sreekumar. “Supported and Reusable Organocatalyst” from *Comprehensive Enantioselective Organocatalysis*. Edited by Peter I. Dalko. Wiley-VCH, Weinheim, **2013**.

⁵M.S. Sigmann, E.N. Jacobsen. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901.

⁶(a) H. Miyabe, S. Tuchida, M. Yamauchi, Y. Takemoto. *Synthesis* **2006**, 3295. (b) J. Li, G. Yang, Y. Qin, X. Yang, Y. Cui. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 613. (c) J. Li, G. Yang, Y. Cui. *J. Appl. Polym. Sci.* **2011**, *121*, 1506. (d) Y. Chuan, G. Chen, Y. Peng. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3054. (e) L. Tuchman-Shukron, S.J. Miller, M. Portnoy. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 2290. (f) S. Fotaras, C. G. Kokotos, G. Kokotos. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 5613. (g) P. Kasaplar, E. Ozkal, C. Rodríguez-Escricha, M. A. Pericàs. *Green Chem.* **2015**, *17*, 3122.

En el año 2006 Takemoto^{6a} inmovilizó su tiourea bifuncional quiral sobre diferentes soportes poliméricos insolubles (**II-III**) (carboxipoliestireno HL, TentaGel carboxi) y solubles (PEG) y utilizó las tioureas soportadas obtenidas en reacciones nitro-Michael. La estrategia de anclaje empleada utiliza una función éster para anclar la tiourea al polímero y pentano-1,5-diol como espaciador

Cui ha sintetizado pirrolidino-tioureas derivadas de *L*-prolina soportadas, bien sobre una resina de Merrifield (**IV**)^{6b} o bien sobre cloruro de polivinilo (PVC) (**V**)^{6c} que ha utilizado con éxito en reacciones aldólicas asimétricas en agua.

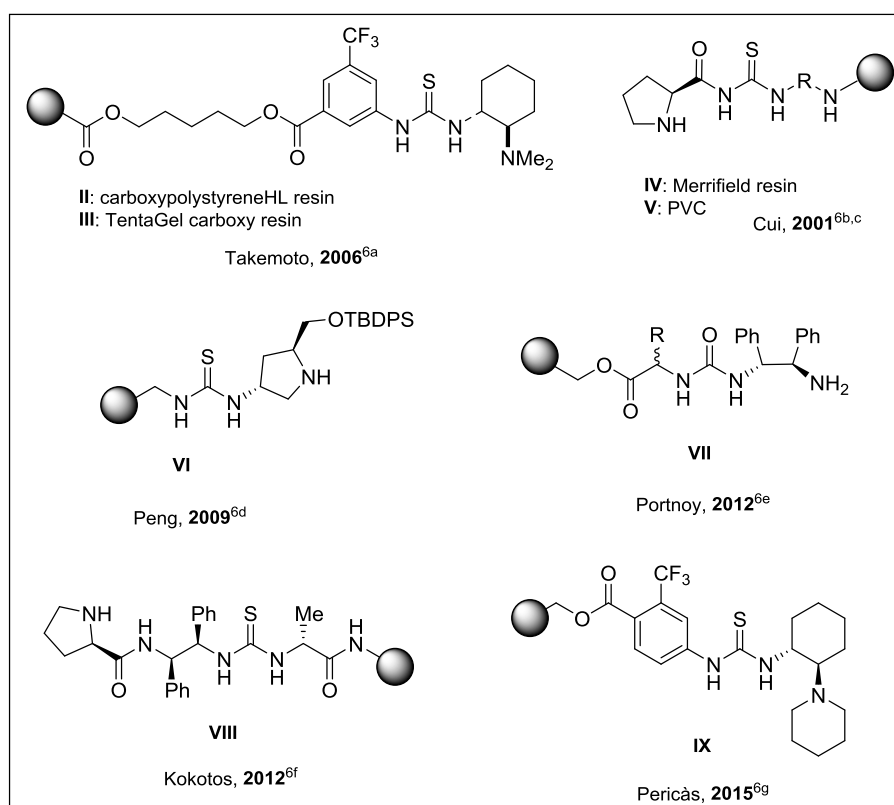


Figura 5. Tioureas soportadas en polímeros orgánicos funcionalizados.

Peng^{6d} ha preparado también una pirrolidino-tiourea insoluble y no hinchable, soportada sobre una resina de aminometil poliestireno mesoporoso (**VI**), que combina las ventajas de los organocatalizadores derivados de *L*-prolina con las de los organocatalizadores que actúan mediante enlaces de hidrógeno, y que utiliza en la adición de Michael de ciclohexanona a nitroestireno en agua.

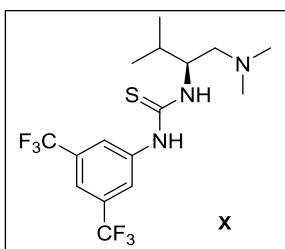
En el año 2012, el grupo de Portnoy sintetizó un catalizador bifuncional urea-amina primaria (**VII**), derivado de la (1*R*,2*R*)-1,2-difeniletildiamina, soportado sobre

poliestireno y con un estereocentro adicional en posición remota mediante la utilización de un *L*-amino ácido como espaciador.^{6e} Este estereocentro adicional mejora la actividad catalítica y la estereoselectividad en la adición asimétrica de cetonas y aldehídos a nitroolefinas.

Kokotos^{6f} ha descrito una prolinamido-tiourea (**VIII**), parecida a un tripéptido, que contiene (*S*)-prolina, (1*S*,2*S*)-difeniletildiamina y (*S*)-fenilglicina y soportada sobre diferentes resinas poliméricas (JandaJel, PS o ChemMatrix) que presenta baja actividad catalítica en reacciones aldólicas enantioselectivas.

Más recientemente, en el año 2015 Pericàs preparó una tiourea bifuncional soportada derivada de la (1*R*,2*R*)-1,2-ciclohexanodiamina, sobre una resina de Merrifield (**IX**)^{6g} en cinco etapas a partir del ácido 4-amino-2-(trifluorometil)benzoico, evitando la utilización de *linkers* o espaciadores, que ha utilizado en la α -aminación enantioselectiva de β -cetoésteres.

En nuestro grupo de investigación sintetizaron hace años una familia de tioureas bifuncionales quirales, a partir de Boc- α -amino ácidos en cuatro etapas, que se han utilizado con éxito como catalizadores en distintos procesos enantioselectivos⁷ siendo el catalizador más eficiente la amino tiourea **X** derivada de la *L*-valina (Esquema 2).

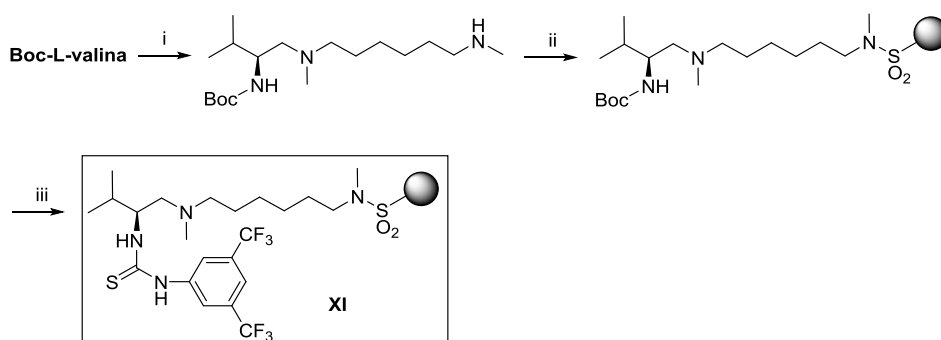


Esquema 2. Tiourea bifuncional derivada de la *L*-valina.

En el año 2016 llevaron a cabo la inmovilización de esta tiourea sobre una resina comercial de poliestireno clorosulfonado, utilizando como *linkers* 1,2- y 1,6-diaminas comerciales o sintetizadas a partir de Boc-glicina y ácido 6-(*N*-Boc-amino)hexanoico (Esquema 3). Estas tioureas resultaron ser excelentes

⁷(a) R. Pedrosa, J. M. Andrés, R. Manzano. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5116. (b) R. Manzano, J.M. Andrés, M.-D. Muruzabal, R. Pedrosa. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 3364. (c) R. Manzano, J. M. Andrés, R. Pedrosa. *Synlett* **2011**, 2203. (d) R. Manzano, J.M. Andrés, R. Álvarez, M.D. Muruzábal, A. Rodríguez de Lera, R. Pedrosa. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 5931. (e) R. Manzano, J. M. Andrés, M.-D. Muruzábal, R. Pedrosa. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5417.

organocatalizadores reciclables en reacciones aza-Henry⁸ y nitro-Michael⁹ enantioselectivas en ausencia de disolvente, proporcionando los aductos correspondientes con enantioselectividades similares a las conseguidas con su análoga homogénea. La actividad y selectividad de los catalizadores sintetizados depende de la longitud del *linker* que une la tiourea quiral al polímero, siendo la tiourea **XI**, derivada de la 1,6-hexanodiamina, la más eficiente de todas las empleadas en ambas reacciones.



Esquema 3. Reactivos y condiciones: (i) 1. ClCO₂Et, NMM, CH₂Cl₂, -5 °C. 2. MeNH(CH₂)₆NHMe, CH₂Cl₂, -78 °C a ta. 3. LAH, THF, 0 °C, 1h. (ii) PS-SO₂Cl, CH₂Cl₂, Et₃N, ta, 4 d. (iii) 1. TFA, CH₂Cl₂, ta, 24 h. 2. 3,5-(CF₃)₂C₆H₃NCS (3 equiv.), CH₂Cl₂, ta, 24 h.

Adicionalmente, nuestro grupo ha sintetizado las primeras tioureas soportadas biodegradables (**XIIa-b**)¹⁰, procedentes de una fuente natural abundante como el quitosán, que se han empleado como organocatalizadores en reacciones aza-Henry enantioselectivas. En una aproximación diferente, también se han soportado tioureas quirales bifuncionales sobre fullereno (**XIIIa-c**)¹¹ capaces de funcionar en reacciones nitro-Michael enantioselectivas con muy baja carga de catalizador (Figura 6).

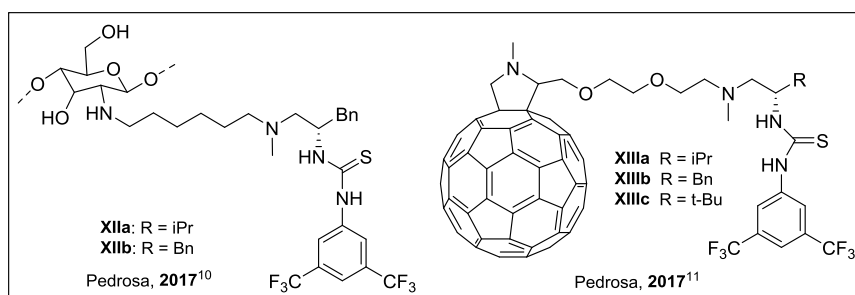


Figura 6. Otros ejemplos de tioureas bifuncionales heterogéneas.

⁸ R. Pedrosa, J. M. Andrés, D. P. Ávila, M. Ceballos, R. Pindado, *Green Chem.* **2015**, *17*, 2217.

⁹ J. M. Andrés, M. Ceballos, A. Maestro, I. Sanz, R. Pedrosa. *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 6728.

¹⁰ J. M. Andrés, F. González, A. Maestro, R. Pedrosa, M. Valle. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 3658.

¹¹ J. M. Andrés, M. González, A. Maestro, D. Naharro, R. Pedrosa. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2683.

También se encuentran en literatura ejemplos de tioureas bifuncionales inmovilizadas sobre nanopartículas de sílica mesoporosa (**XIV**¹², **XV**¹³) o sobre nanopartículas magnéticas (**XVI**)¹⁴ (Figura 7). Una ventaja de estos últimos catalizadores es que no requieren de una etapa de filtración y pueden separarse de la masa de reacción mediante exposición a un imán externo y subsiguiente decantación.

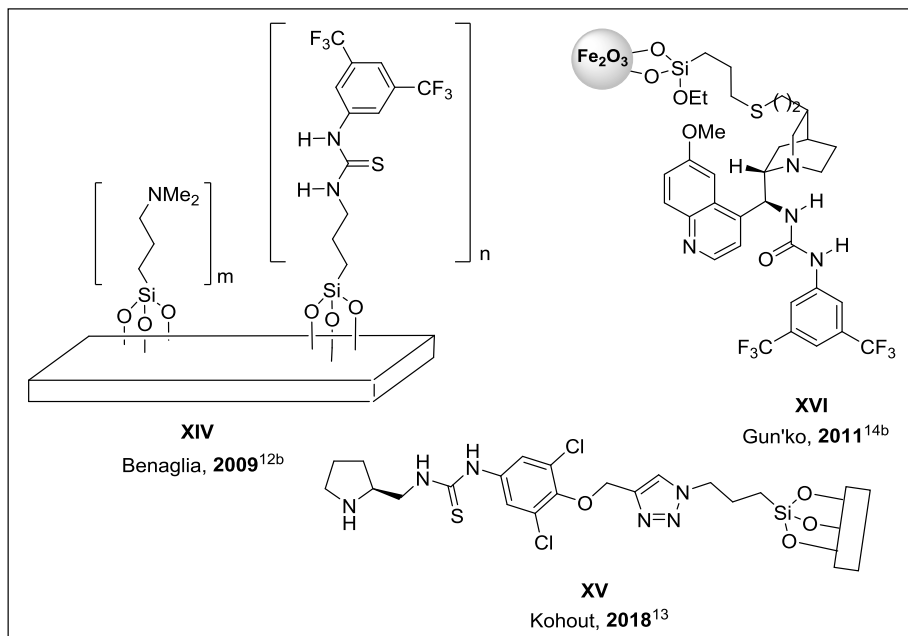


Figura 7. Catalizadores inmovilizados sobre partículas inorgánicas.

Todos los ejemplos citados hasta ahora se basan en la inmovilización de la urea o tiourea sobre una resina comercial de un polímero funcionalizado. Otra estrategia utilizada en la preparación de catalizadores heterogéneos es la copolimerización de los monómeros funcionalizados adecuados con otros monómeros polimerizables y diferentes agentes de entrecruzamiento. La copolimerización permite a priori un mayor control del grado de funcionalización del polímero así como de sus propiedades físicas. Esta estrategia ha sido empleada en la preparación de diferentes tioureas bifuncionales soportadas (Figura 8).

¹²(a) P. Yu, J. He, C. Guo. *Chem. Commun.* **2008**, 2355. (b) A. Puglisi, R. Annunziata, M. Benaglia, F. Cozzi, A. Gervasini, V. Bertacche, M.C. Sala. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 219.

¹³ J. Tuma, M. Kohout. *RSC Adv.* **2018**, 8, 1174.

¹⁴(a) M. B. Gawande, P. S. Branco, R. S. Varma. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 3371. (b) O. Gleeson, G.-L. Davies, A. Peschiulli, R. Tekoriute, Y. K. Gun'ko, S. J. Connon. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 7929. (c) X. Jiang, H. Zhu, X. Shi, Y. Zhong, Y. Li, R. Wang. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 308.

Toy¹⁵ y colaboradores prepararon por primera vez en 2011 una amino-tiourea aquiral, soluble y lineal (**XVI**), mediante copolimerización de un monómero tiourea y un monómero trialquilamina con estireno. En el mismo trabajo sintetizaron una versión insoluble de esta tiourea mediante copolimerización por suspensión utilizando como agente de entrecruzamiento 1,4-bis(vinilfenoxi)butano. Un año más tarde, Hansen¹⁶ preparó una tiourea bifuncional quiral derivada de la cincona (**XVII**) mediante copolimerización de un tiol polifuncionalizado, un alqueno polifuncionalizado y el organocatalizador derivado de la cincona que utilizó en reacciones nitro-Michael enantioselectivas. No obstante, aunque esta tiourea proporciona rendimientos cuantitativos y excelentes enantioselectividades (ee 92%), presenta una pobre reciclabilidad que los autores justifican por su baja funcionalización y por la presencia de grupos tiol libres en el polímero.

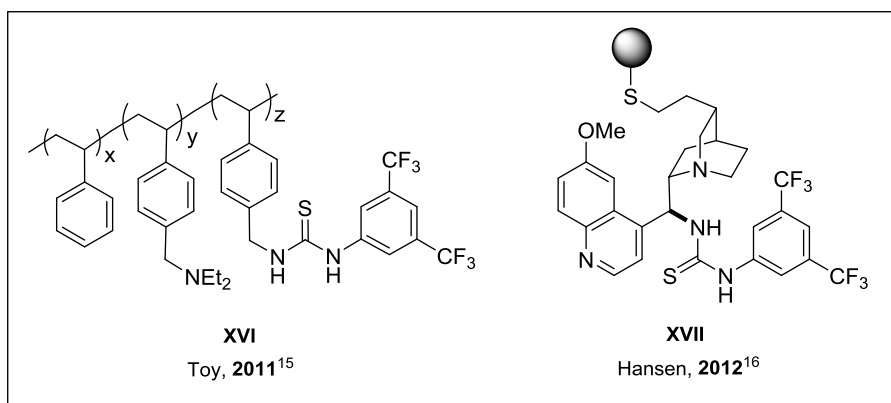


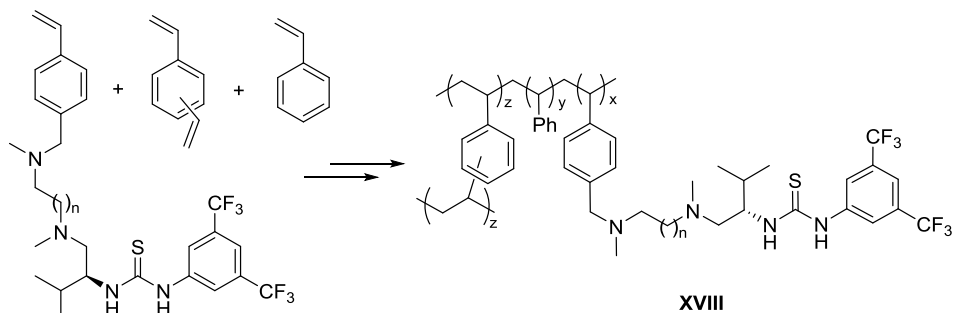
Figura 8. Primeros ejemplos de tioureas bifuncionales aquirales y quirales soportadas sintetizadas mediante copolimerización.

Utilizando una estrategia referible a la de Toy, nuestro grupo de investigación sintetizó en 2016 otras dos tioureas bifuncionales quirales soportadas (**XVIII**), derivadas de la *L*-valina y que difieren en la longitud del conector que une el grupo tiourea a la cadena polimérica, mediante copolimerización de monómeros *p*-vinilbencil amino-tiourea con estireno y divinilbenceno (Esquema 4)¹⁷. Estos organocatalizadores se han utilizado también con éxito como catalizadores reciclables reacciones aza-Henry y nitro-Michael enantioselectivas, en ausencia de disolvente.

¹⁵ J. Lu, P. H. Toy. *Synlett* **2011**, 2985.

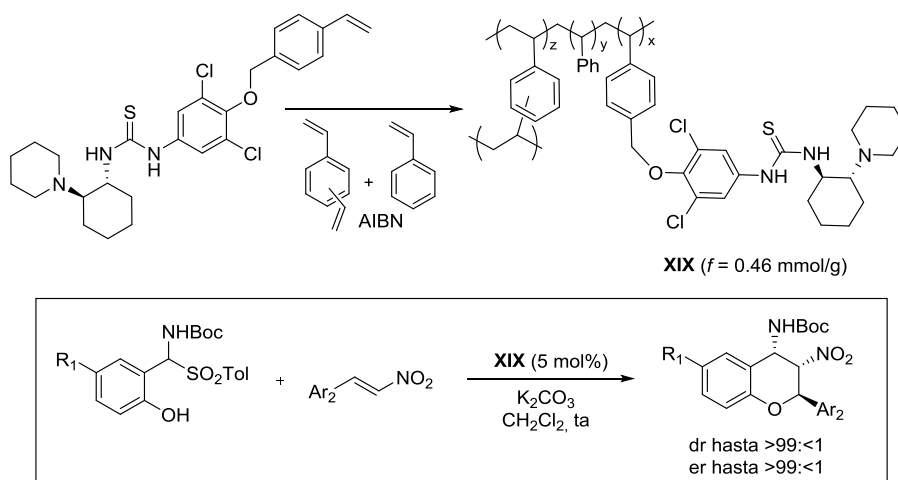
¹⁶ K. A. Fredriksen, T. E. Kristensen, T. Hansen. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 1126.

¹⁷ J. M. Andrés, N. de la Cruz, M. Valle, R. Pedrosa. *ChemPlusChem* **2016**, *81*, 86.



Esquema 4. Catalizador soportado (**XVIII**) mediante copolimerización de monómeros amino-tiourea con estireno y divinilbenceno.

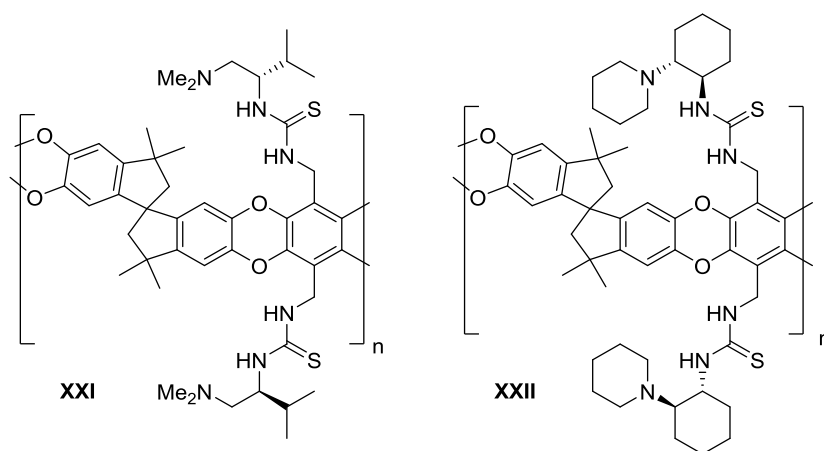
Más recientemente, el grupo ha preparado otra familia de ariltioureas bifuncionales soportadas, derivadas de diferentes 1,2-diaminas quirales y de 2,6-dicloro-4-aminofenol, ancladas al polímero a través del anillo aromático de la tiourea (Esquema 5). Su síntesis se ha realizado mediante copolimerización de monómeros amino-tiourea *O*-4-vinilbencil sustituidos con estireno y divinilbenceno. La tiourea derivada de (1*R*,2*R*)-1,2-ciclohexanodiamina (**XIX**) promueve eficientemente la reacción en cascada oxa-Michael-aza-Henry de α -amido sulfonas, derivadas de salicilaldehído, con nitroolefinas obteniendo Boc-4-amino-2-aryl-3-nitrobenzopiranos con elevados rendimientos y excelentes diastereo- y enantioselectividades.¹⁸ Además, se pudo recuperar y reutilizar en cinco ciclos consecutivos sin cambios en su actividad catalítica.



Esquema 5. Síntesis de la tiourea polimérica (**XIX**): organocatalizador reciclable en reacciones en cascada oxa-Michael-aza-Henry.

¹⁸ J. M. Andrés, A. Maestro, M. Valle, R. Pedrosa. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 5546.

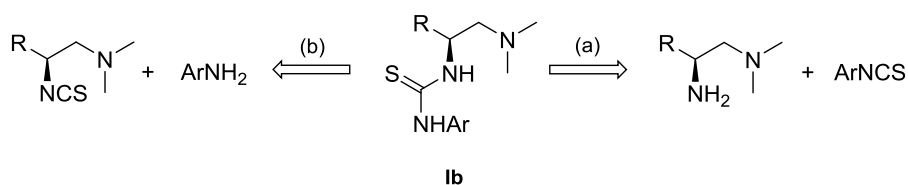
Finalmente, en un trabajo publicado este mismo año 2019, nuestro grupo ha preparado unas tioureas bifuncionales, derivadas de la *L*-valina (**XX**) y la (1*R*,2*R*)-*trans*-ciclohexanodiamina (**XXI**), soportadas sobre dos polímeros de microporosidad intrínseca bien conocidos (PIM-1 y PIM-CO-100)¹⁹. Interesantemente, estos polímeros conservan su estructura microporosa después del anclaje del catalizador y promueven de manera eficiente reacciones nitro-Michael enantioselectivas y procesos en cascada nitro-Michael-ciclación dirigidos a la obtención de 4*H*-cromenos trisustituídos (Esquema 6). Además, estos polímeros pueden recuperarse en seis ciclos consecutivos sin pérdida de su actividad catalítica.



Esquema 6. Tioureas **XXI** y **XXII** preparadas a partir de PIM-1.

2.2. Resultados y discusión

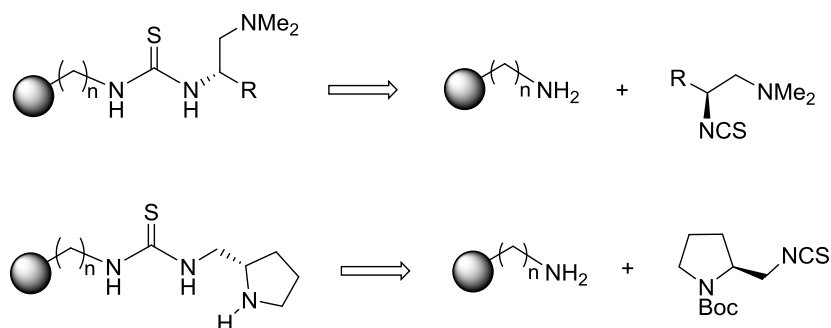
Hasta el momento, la estrategia sintética utilizada en la preparación de las tioureas bifuncionales homogéneas y heterogéneas implica la reacción de una diamina quiral con un isotiocianato aquiral (estrategia a, Esquema 7). De manera alternativa, las mismas tioureas bifuncionales pueden sintetizarse mediante reacción de una amina aquiral con un isotiocianato quiral, preparado a su vez a partir de la correspondiente diamina quiral (estrategia b, Esquema 7).



Esquema 7. Estrategias de síntesis para la preparación de tioureas bifuncionales quirales.

¹⁹ M. Valle, L. Martín, A. Maestro, J. M. Andrés, R. Pedrosa. *Polymers* **2019**, *11*, 13.

Como continuación de los trabajos anteriores, nos propusimos inicialmente la preparación de una nueva familia de tioureas bifuncionales quirales soportadas mediante reacción de resinas comerciales de aminoalquil poliestireno con isotiocianatos quirales, preparados a partir de diaminas sintetizadas a su vez a partir de Boc-amino ácidos^{7a} (Esquema 8). A diferencia de otras estrategias de inmovilización, que a menudo requieren la selección cuidadosa de un *linker* o *espaciador*, en nuestro caso el catalizador quiral se injerta directamente sobre el soporte sólido, de modo que el grupo bencilamino (fenetilamino u homólogos) es parte integral del catalizador. La estructura de estos nuevos organocatalizadores bifuncionales incluye dos elementos clave: el grupo donador de enlaces de hidrógeno (tiourea) y otro grupo funcional (amina) que dirige la aproximación del otro reactivo mediante dos posibilidades de activación: catálisis básica/nucleofílica o aminocatálisis.



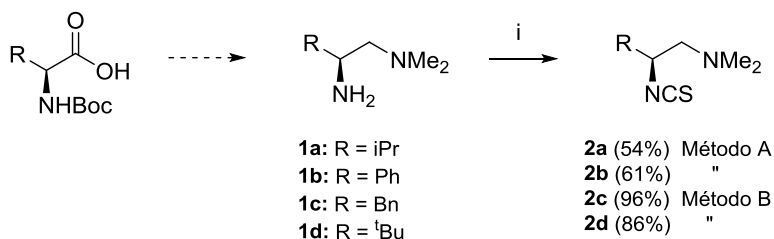
Esquema 8. Análisis retrosintético de las tioureas bifuncionales soportadas.

2.2.1. Síntesis de 1,2-diaminas e isotiocianatos quirales

La transformación de las diaminas **1a-b** en isotiocianatos **2a-b** se llevó a cabo mediante reacción con sulfuro de carbono y *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC) en éter dietílico²⁰ (Método **A**) con rendimientos moderados (Esquema 9). Alternativamente, la síntesis de los isotiocianatos **2c-d** se realizó según el procedimiento de Boas,²¹ mediante reacción de las diaminas **1c-d** con sulfuro de carbono y trietilamina y posterior tratamiento con dicarbonato de di-*tert*-butilo (Boc₂O) en etanol en presencia de cantidades catalíticas de DMAP (Método **B**), consiguiendo mejores rendimientos químicos (86-96%).

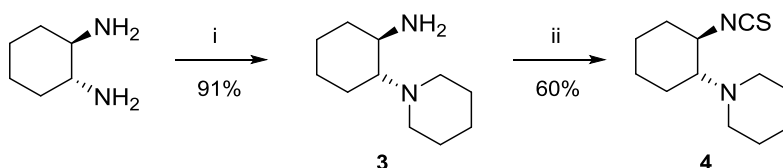
²⁰J.-R. Chen, Y.-J. Cao, Y.-Q. Zou, F. Tan, L. Fu, X.-Y. Zhu, W.-J. Xiao. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 1275.

²¹H. Munch, J. S. Hansen, M. Pittelkow, J. B. Christensen, U. Boas. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3117.



Esquema 9. *Reactivos y condiciones:* (i) CS₂, DCC, Et₂O, 0 °C a ta, 12 h (**Método A**) ó 1. CS₂, Et₃N, EtOH, ta, 30 min. 2. Boc₂O, DMAP (3 mol%), EtOH, 0 °C a ta. (**Método B**).

La síntesis del isotiocianato de la 1-((1*R*,2*R*)-2-aminociclohexil)piperidina (**4**) se realizó a partir de la (1*R*,2*R*)-*trans*-ciclohexanodiamina en dos etapas: (i) aminación reductora con glutaraldehído en presencia de triacetoxiborohidruro sódico,²² seguida de (ii) formación del isotiocianato mediante reacción con tiofosgeno y NaHCO₃ (ac) en diclorometano a 0 °C (Esquema 10).²³



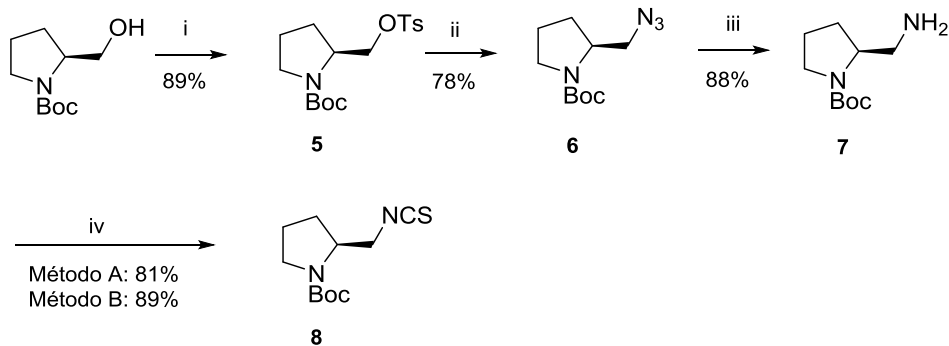
Esquema 10. *Reactivos y condiciones:* (i) Glutaraldehído 50% solución acuosa (1.04 equiv.), NaBH(OAc)₃ (4 equiv.), DCE, ta, 3 h. (ii) CSCl₂ (1.2 equiv.), CH₂Cl₂, Et₃N (4 equiv.), 0 °C, 30 min.

La síntesis del isotiocianato **8**, derivado de la *L*-prolina, a partir de la (*S*)-2-aminometil-1-*N*-Boc-pirrolidina²⁴ (**7**) está descrita en el Esquema 11. El tratamiento del (*S*)-Boc-prolinol con cloruro de tosilato proporcionó el tosilato **5** con elevado rendimiento. El desplazamiento del grupo tosilato con azida de sodio en DMSO anhidro condujo a la *N*-Boc-(*S*)-2-azidometilpirrolidina (**6**) con un rendimiento del 78%. La azida fue fácilmente reducida a la diamina monoprottegida **7** utilizando el protocolo de Staudinger. El tratamiento de la (*S*)-2-aminometil-1-*N*-Boc-pirrolidina (**7**) con sulfuro de carbono y DCC en éter dietílico, siguiendo el procedimiento descrito en la literatura²⁰ (**Método A**), proporcionó el isotiocianato **8** con un rendimiento del 81%. El rendimiento de esta última etapa se optimizó hasta el 89% utilizando dicarbonato de di-*tert*-butilo en la desulfurilación del correspondiente ditiocarbamato (**Método B**)²¹.

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

²³ M.S. Manna, S. Mukherjee. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 1627.

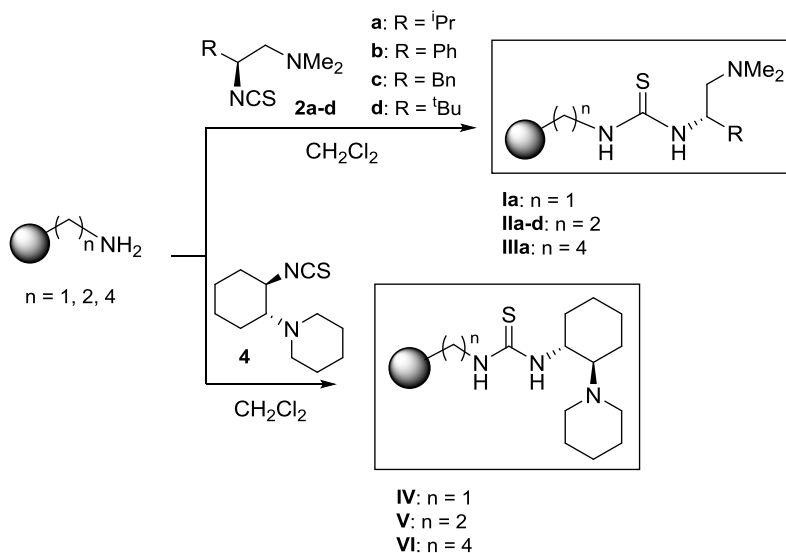
²⁴ N. Dahlin, A. Bøgevig, H. Adolfsen. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1101.



Esquema 11. *Reactivos y condiciones:* (i) TsCl, piridina, 0°C a ta. (ii) NaN₃, DMSO, 64 °C, 19 h. (iii) PPh₃, THF, H₂O, 2 h refluxo. (iv) CS₂, DCC, Et₂O, 0 °C a ta, 12 h (**Método A**) ó 1. CS₂, Et₃N, EtOH, ta, 30 min. 2. Boc₂O, DMAP (3 mol%), EtOH, 0 °C a ta. (**Método B**).

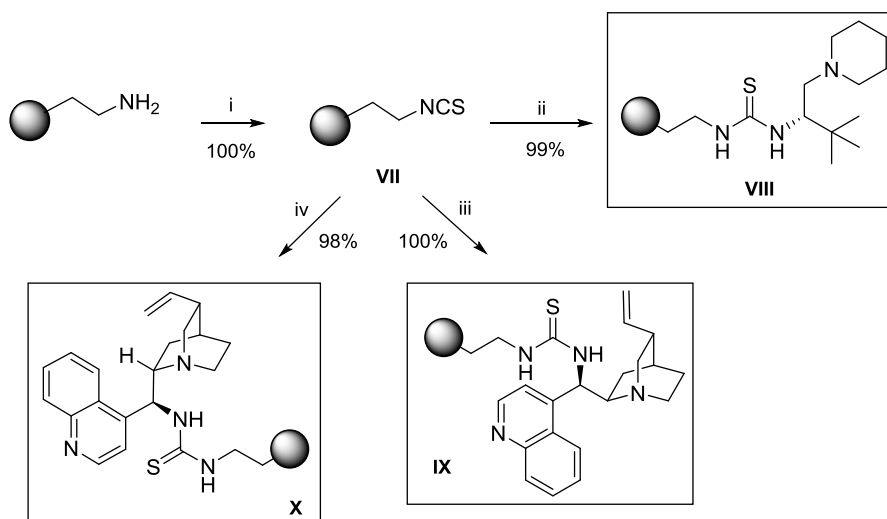
2.2.2. Síntesis de tioureas bifuncionales quirales y de sus análogas soportadas

La síntesis de las tioureas soportadas **Ia**, **IIa-d**, **IIIa** y **IV-VI** se llevó a cabo con rendimientos casi cuantitativos mediante reacción de resinas comerciales de aminometil, 2-aminoetil y 4-aminobutil poliestireno con 2 equivalentes de los isotiocyanatos quirales **2a-d**, y **4** en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente durante 24 h (Esquema 12). Las resinas seleccionadas tienen una baja carga (1.0-1.3 mmol g⁻¹) para minimizar las posibles interferencias entre las moléculas de catalizador anclado. El exceso de isotiocianato se recuperó prácticamente intransformado mediante un simple lavado de la resina y pudo ser reutilizado sin ningún problema.



Esquema 12. Síntesis de las tioureas bifuncionales quirales soportadas sobre resinas de aminoalquiliopoliéstero.

La síntesis de las tioureas soportadas **VIII**, **IX** y **X**, derivadas de la (*S*)-3,3-dimetil-1-(piperidin-1-il)butan-2-amina y de diaminas de la cincona, se realizó utilizando una estrategia sintética diferente en dos etapas (Esquema 13). La reacción de la resina de aminoetil poliestireno con tiofosgeno/trietilamina en diclorometano a temperatura ambiente condujo al isotiocianatoetil poliestireno **VII** con rendimiento cuantitativo y una funcionalización efectiva de 1.05 mmol g⁻¹. Su espectro de IR muestra una banda a 2083 cm⁻¹ característica del grupo (-N=C=S). Su reacción posterior con las diaminas (*S*)-3,3-dimetil-1-(piperidin-1-il)butan-2-amina²⁵, (*9R*)-9-deoxi-9-aminocinconina²⁶ y (*9S*)-9-deoxi-9-aminocinconidina,²⁷ en diclorometano a temperatura ambiente proporcionó las tioureas soportadas **VIII**, **IX** y **X** con rendimientos cuantitativos. Es interesante resaltar la versatilidad de la resina de isotiocianatoetil poliestireno (**VII**) como intermedio sintético, pues puede reaccionar con una amplia variedad de diaminas primarias/terciarias proporcionando librerías de tioureas bifuncionales soportadas sobre poliestireno.



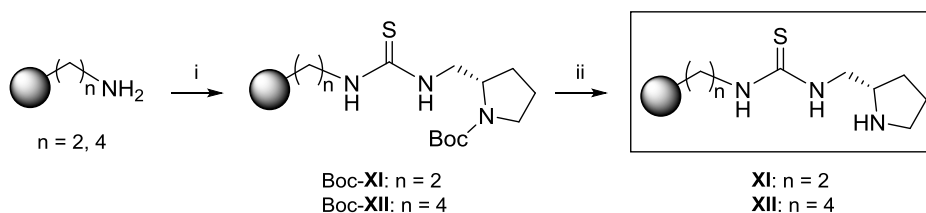
Esquema 13. *Reactivos y condiciones:* (i) CCl₂ (1.2 equiv.), Et₃N (4 equiv.), DCM, ta, 12 h. (ii) (*S*)-3,3-dimetil-1-(piperidin-1-il)butan-2-amina (1.5 equiv.), DCM, ta, 48 h. (iii) (*9R*)-9-deoxi-9-aminocinconina (1.5 equiv.), DCM, ta, 48 h. (iv) (*9S*)-9-deoxi-9-aminocinconidina (1.5 equiv.), DCM, ta, 48 h.

²⁵ E. Badiola, B. Fiser, E. Gómez-Bengoia, A. Mielgo, I. Olaizola, I. Urruzuno, J. M. García, J. M. Odriozola, J. Razkin, M. Oiarbide, C. Palomo *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 17869.

²⁶ Y. Shen, Q. Chen, L.-L. Lou, K. Yu, F. Ding, S. Liu. *Catal Lett.* **2010**, *137*, 104.

²⁷ C. G. Oliva, A. M. S. Silva, D. I. S. P. Resende, F. A. A. Paz, J. A. S. Cavaleiro. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3449.

Finalmente la síntesis de las tioureas soportadas **XI** y **XII**, derivadas de la *L*-prolina, se llevó a cabo en dos etapas: (i) reacción de las resinas de 2-aminoetil y 4-aminobutil poliestireno con el isotiocianato **8** (2 equiv.) en DCM a temperatura ambiente seguido de (ii) tratamiento de las Boc-aminotioureas con ácido trifluoroacético (TFA) en DCM a temperatura ambiente, con rendimientos casi cuantitativos en ambas etapas (Esquema 14, Tabla 1).



Esquema 14. *Reactivos y condiciones:* (i) isotiocianato **8** (2 equiv.), DCM, ta. (ii) TFA, DCM, ta.

Tabla 1. Preparación de resinas **Ia**, **IIa-d**, **IIIa**, **IV-VII**, **IX-X** y **XI-XII**.

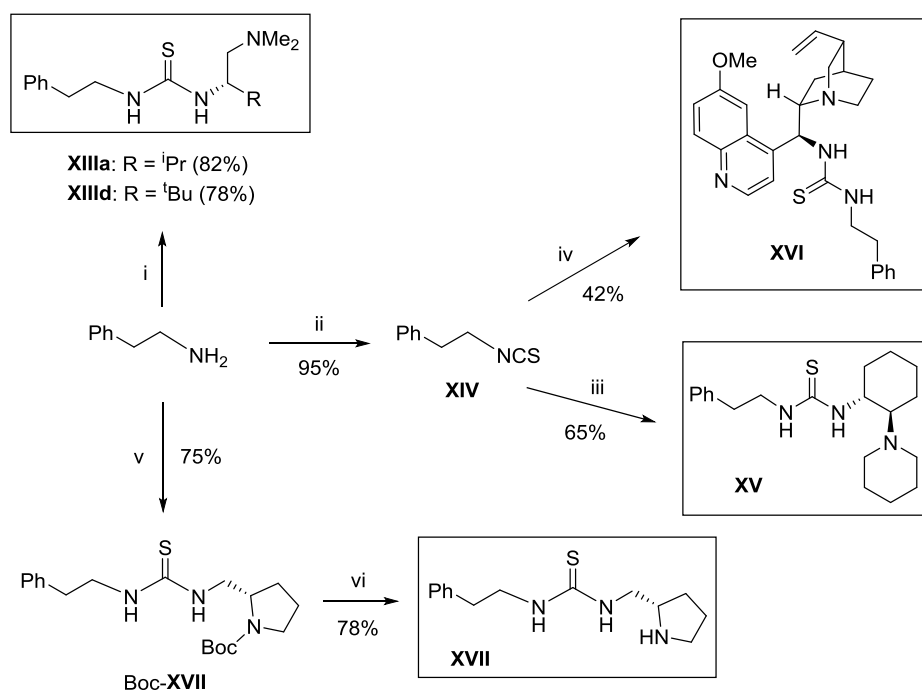
Tiourea	R	n	Rdto. (%)	f (mmol g ⁻¹) ^a	$f_{m\acute{a}x}$	$f/f_{m\acute{a}x}$
Ia	ⁱ Pr	1	97	0.79	1.06	0.75
IIa	ⁱ Pr	2	99	0.83	0.89	0.93
IIb	Ph	2	100	0.77	0.86	0.90
IIc	Bn	2	81	0.78	0.85	0.92
IId	^t Bu	2	100	0.83	0.88	0.94
IIIa	ⁱ Pr	4	100	0.80	0.86	0.93
IV	-	1	100	1.05	1.01	1.00
V	-	2	96	0.84	0.85	0.99
VI	-	4	97	0.77	0.82	0.94
VIII	-	2	100	0.85	0.95	0.89
IX	-	2	100	0.75	0.77	0.98
X	-	2	98	0.76	0.79	0.96
Boc- XI	-	2	100	0.77	0.84	0.92
XI	-	2	96	0.73	0.83	0.88
Boc- XII	-	4	100	0.76	0.81	0.94
XII	-	4	100	0.54	0.85	0.64

^aDeterminada a partir del % de azufre determinado mediante análisis elemental cuantitativo.

Todos los polímeros quirales obtenidos poseen elevados niveles de funcionalización efectiva ($f = 0.73$ - 1.05 mmol g⁻¹), calculada a partir del contenido en azufre determinado mediante análisis elemental, y valores de $f/f_{m\acute{a}x}$ comprendidos entre 0.75 y 1.00 (ver Tabla 1).

Con fines comparativos, y para evaluar el efecto de la matriz polimérica se prepararon también las tioureas análogas homogéneas **XIIIa,d** mediante reacción de fenetilamina con los isotiocianatos **2a** y **2d** en diclorometano a temperatura ambiente

(Esquema 15). El isotiocianato **XIV** se preparó a partir de la fenetilamina mediante reacción con CS₂ en medio básico seguida de adición de Boc₂O y 4-dimetilaminopiridina (DMAP) según el procedimiento descrito en la literatura²⁸. Su reacción posterior con la 1-((1*R*,2*R*)-2-aminociclohexil)piperidina (**3**) y la (9*S*)-9-deoxi-9-aminoquinina²⁷ proporcionó las tioureas **XV** y **XVI** respectivamente. Finalmente, la reacción del isotiocianato quiral **8** con fenetilamina condujo a la aminotiourea Boc-**XVII** que, mediante tratamiento con TFA en diclorometano, proporcionó la tiourea **XVII**.



Esquema 15. *Reactivos y condiciones:* (i) Isotiocianatos **2a,d** (1 equiv.), DCM, ta. (ii) 1. CS₂, Et₃N, EtOH, ta, 1 h. 2. Boc₂O, DMAP, 0° C a ta, 2 h. (iii) Diamina **3** (0.91 equiv.), DCM, ta. (iv) (9*S*)-9-deoxi-9-aminoquinina (1 equiv.), DCM, 0 °C, 12 h. (v) Isotiocianato **8** (1 equiv.), DCM, ta. (vi) TFA, DCM, ta.

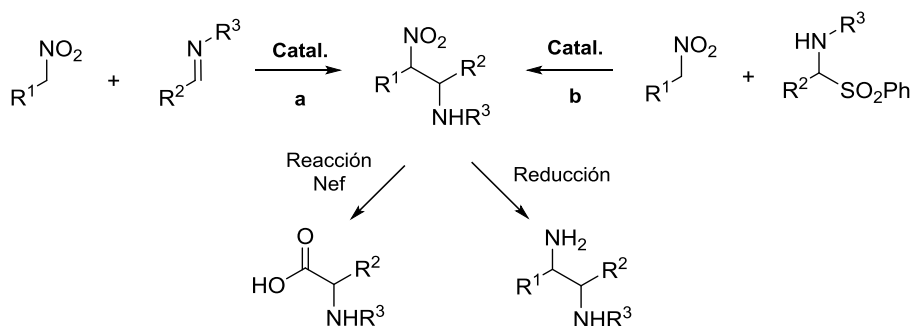
3. Reacción aza-Henry enantioselectiva

3.1. Revisión bibliográfica

La reacción aza-Henry (también conocida como nitro-Mannich) o adición nucleofílica de nitroalcanos a iminas para proporcionar derivados β-nitroaminas, es uno de los procesos más importantes de creación de enlaces carbono-carbono en síntesis

²⁸ T. Kim, Y-J. Kim, I-H. Han, D. Lee, J. Ham, K. S. Kang, J. W. Lee. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, 25, 62.

orgánica. Se puede llevar a cabo de dos maneras diferentes: (a) partiendo de iminas preformadas *N*-protegidas y (b) partiendo de iminas generadas *in situ* a partir de α -amidulfonas. La diversidad de posibles transformaciones de las β -nitroaminas, tales como la reducción a 1,2-diaminas²⁹ y la reacción de Nef a derivados de α -amino ácidos³⁰ (Esquema 16), proporcionan numerosas aplicaciones a esta reacción.



Esquema 16. Reacción aza-Henry para la formación de β -nitroaminas y transformaciones posteriores.

A pesar del elevado potencial sintético de la reacción de aza-Henry son escasos los protocolos descritos, tanto para su versión racémica como asimétrica,³¹ especialmente si se compara con el gran desarrollo experimentado por otros procesos de formación de enlaces C-C.

Los primeros ejemplos de reacciones aza-Henry asimétrica catalíticas fueron publicados en 1999 por Shibasaki,³² que utilizó como catalizador un complejo quiral heterobimetálico de Yb-K-binaftol (**I**) con el que obtuvo excesos enantioméricos de hasta el 91%, y por Jørgensen³³ en 2001 que empleó como catalizadores complejos de bisoxazolona-Cu (**I**) y de bisoxazolona-Cu (**II**) (**II**) (Figura 9).

²⁹ (a) K.-I. Yamada, S. J. Harwood, H. Gröger, M. Shibasaki. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3504. (b) K. R. Knudsen, T. Risgaard, N. Nishiwaki, K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5843. (c) C. Tan, X. Liu, L. Wand, J. Wang, X. Feng. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5305. (d) L. Bernardi, B. F. Bonini, G. Dessole, M. Fochi, M. Comes-Franchini, S. Gavioli, A. Ricci. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1418. (e) T. A. Davis, J. N. Johnston. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1076

³⁰ (a) C. Palomo, M. Oiarbide, R. Halder, S. Laso, R. López. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 117. (b) G. Kumaraswamy, A. Pitchaiah. *Helv. Chim. Acta* **2011**, *94*, 1543.

³¹ Reviews: (a) E. Marqués-López, P. Merino, T. Tejero, R. P. Herrera. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2401. (b) A. Noble, J. C. Anderson. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 2887.

³² K.-I. Yamada, S. J. Harwood, H. Gröger, M. Shibasaki. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 3504.

³³ K. R. Knudsen, T. Risgaard, N. Nishiwaki, K. V. Gothelf, K. A. Jørgensen. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5843.

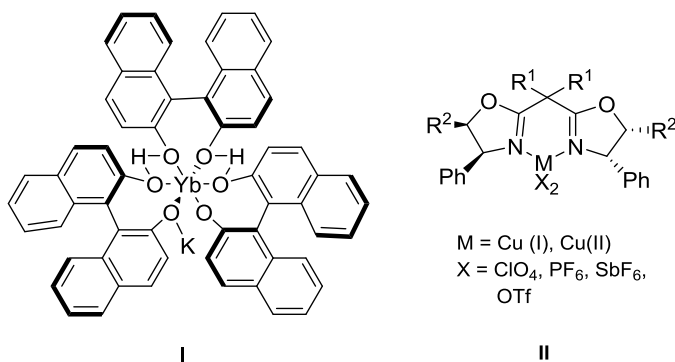


Figura 9. Primeros catalizadores metálicos utilizados en reacciones de aza-Henry enantioselectivas.

El desarrollo de sistemas organocatalíticos para la reacción de aza-Henry asimétrica ha sido más reciente e incluye una gran variedad de tioureas, escuaramidas, ácidos de Brønsted,³⁴ bases de Brønsted³⁵ y catalizadores de transferencia de fase quirales³⁶ que promueven estas reacciones con elevada estereoselectividad.

El primer ejemplo de reacción de aza-Henry enantioselectiva organocatalizada fue publicado en 2004 por el grupo de Takemoto,³⁷ que obtuvo buenos rendimientos químicos pero enantioselectividades moderadas en la reacción de *N*-fosfinoiliminas con nitrometano utilizando una dimetilamino-tiourea quiral (**III**) como catalizador.³⁸ Estudios posteriores realizados con *N*-Boc-arilaldiminas como sustratos de partida permitieron una mejora de los rendimientos y de la diastéreo- y enantioselectividad de la reacción (Esquema 17).

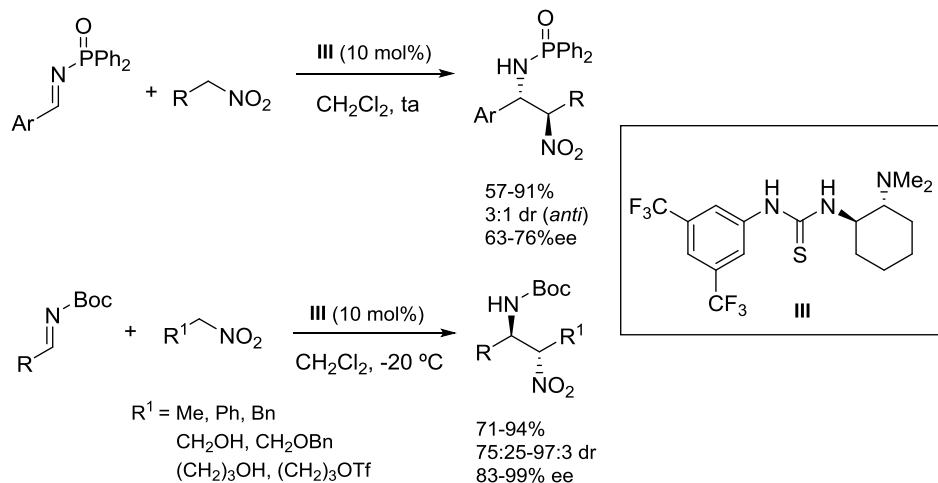
³⁴ (a) B. M. Nugent, R. A. Yoder, J. N. Johnston. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3418. (b) T. A. Davis, J. C. Wilt, J. N. Johnston. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 2880. (c) T. A. Davis, A. E. Vilgelm, A. Richmond, J. N. Johnston. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10605. (d) B. A. Vara, A. Mayasundari, J. C. Tellis, M. W. Danneman, V. Arredondo, T. A. Davis, J. Min, K. Finch, R. P. Guy, J. N. Johnston. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 6913.

³⁵ (a) H. M. Lovick, F. E. Michael. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1016. (b) M. Rachwalski, S. Lesniak, P. Kielbasiński. *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 1087.

³⁶ (a) F. Fini, V. Sgarzani, D. Pettersen, R. P. Herrera, L. Bernardi, A. Ricci. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7975. (b) C. Palomo, M. Oiarbide, A. Laso, R. López. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17622. (c) Y. Wei, W. He, Y. Liu, P. Liu, S. Zhang. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 704. (d) Y. Liu, Z. Wei, Y. Liu, J. Cao, D. Liang, Y. Lin, H. Duan. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 9234. (e) H.-Y. Wang, Z. Chai, G. Zhao. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 5104. (f) D. Cao, Z. Chai, J. Zhang, Z. Ye, H. Xiao, H. Wang, J. Chen, X. Wu, G. Zhao. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 5972.

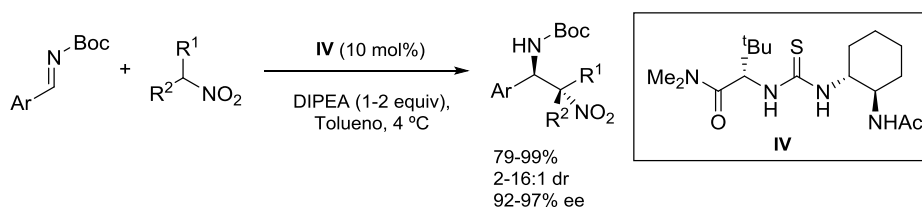
³⁷ X. Xu, T. Furukawa, T. Okino, H. Miyabe, Y. Takemoto. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 466.

³⁸ T. Okino, S. Nakamura, T. Furukawa, Y. Takemoto. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 625.



Esquema 17. Tiourea bifuncional de Takemoto como primer organocatalizador para la reacción aza-Henry enantioselectiva.

Casi simultáneamente, el grupo de Jacobsen utilizó con éxito en la misma reacción una tiourea quiral (**IV**) que, al carecer de una funcionalidad básica, requiere de cantidades estequiométricas de una base de Brønsted externa (DIPEA)³⁹ (Esquema 18). La reacción de Boc-arilaldiminas con nitroetano condujo a los aductos correspondientes con excelentes rendimientos químicos, diastereoselectividades entre moderadas y buenas y enantioselectividades superiores al 92% ee, independientemente de la naturaleza electrónica de los sustituyentes del anillo aromático.



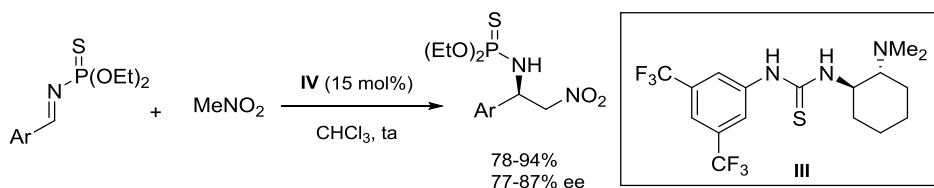
Esquema 18. Tiourea quiral sin funcionalidad básica como organocatalizador.

En el año 2009 Wang y col. describieron la utilización por primera vez de *N*-tiofosforil iminas⁴⁰ en una reacción aza-Henry catalizada por la tiourea de Takemoto, obteniendo las correspondientes β-nitroaminas con excelentes rendimientos y enantioselectividades (Esquema 19). Los autores obtuvieron los aductos de configuración contraria (*R*) a los obtenidos por Takemoto en las reacciones de *N*-

³⁹ T. P. Yoon, E. N. Jacobsen. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 466.

⁴⁰ K. Hu, C. Wang, X. Ma, Y. Wang, Z. Zhou, C. Tang. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 2178.

fosfinoil iminas catalizadas por la misma tiourea, lo que pone de manifiesto la influencia del grupo *N*-protector en la estereoquímica de estas reacciones.

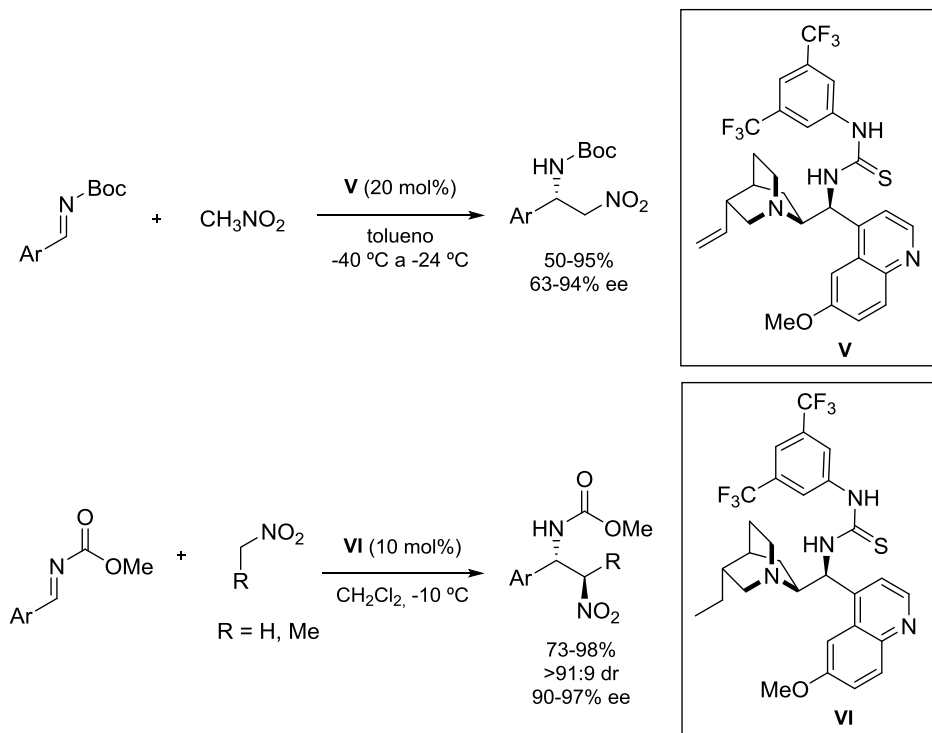


Esquema 19. *N*-tiofosforil iminas en una reacción aza-Henry organocatalizada.

A raíz de estos dos primeros ejemplos se han publicado en años posteriores numerosos trabajos que utilizan tioureas quirales en esta reacción, siendo especialmente destacables las versiones bifuncionales de este tipo de organocatalizadores.

Ricci y colaboradores estudiaron la utilización de derivados de alcaloides de la Cincona como catalizadores en reacciones aza-Henry asimétricas, comprobando la necesidad de incluir la función tiourea en la estructura del catalizador para conseguir resultados satisfactorios. De todos los organocatalizadores ensayados, los mejores resultados se obtuvieron con la tiourea (V), derivada de la quinina (Esquema 20).⁴¹

⁴¹ L. Bernardi, F. Fini, R. P. Herrera, A. Ricci, V. Sgarzani. *Tetrahedron* **2006**, 62, 375.



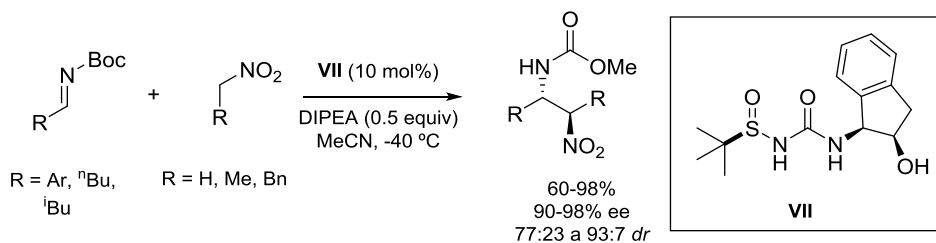
Esquema 20. Tiourea derivadas de la cincona como organocatalizador.

Paralelamente, el grupo de Schaus⁴² observó cómo variaciones mínimas en la estructura del catalizador permitían una mejora sustancial de los resultados en la misma reacción. Así, la tiourea derivada de la hidroquinina (**VI**), proporcionó diastereo- y enantioselectividades más elevadas y homogéneas en la reacción de *N*-metilcarbamatos de iminas aromáticas con nitrometano y nitroetano.

En el año 2007, el grupo de Ellman⁴³ preparó ureas (**VII**) con un grupo sulfínico adicional para aumentar la acidez e incluir una quiralidad adicional. De nuevo, en este caso, hubo que adicionar una base de Brønsted (DIPEA) en cantidad subestequiométrica para activar el nucleófilo (Esquema 21). Con este catalizador se pudo extender la reacción a *N*-Boc iminas alifáticas enolizables.

⁴² C. M. Bode, A. Ting, S. E. Schaus. *Tetrahedron* **2006**, 62, 11499.

⁴³ M. T. Robak, M. Trincado, J. A. Ellman. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 15110.



Esquema 21. Urea con grupo sulfínico como organocatalizador más ácido.

Posteriormente, se han descrito otros ejemplos de tioureas bifuncionales quirales, derivadas de diferentes auxiliares quirales, con resultados variados (Figura 10). En este contexto encontramos el derivado de tiourea-oxazolina **VIII** descrito por Chang,⁴⁴ y la tiourea **IX** desarrollada por Zhou⁴⁵ o la urea **X** desarrollada por Porwański⁴⁶ que incluyen restos glicosídicos quirales, y que no suponen mejoras sustanciales. En cambio, la tiourea bifuncional **XI** diseñada por Wang,⁴⁷ con un grupo sulfonamido como donador de hidrógeno extra, conduce en condiciones similares de reacción a excelentes diastereo- y enantioselectividades. Este mismo grupo ha utilizado tioureas bifuncionales derivadas de la “rosin” (colofonia) (**XII**) en la reacción de nitrometano y nitroetano con aril y heteroaril *N*-Boc iminas, preparadas *in situ* a partir de las correspondientes α -amido sulfonas, consiguiendo elevadas enantioselectividades.⁴⁸ Wulff y colaboradores han empleado también una bis-tiourea (**XIII**) en combinación con cantidades subestequiométricas de Et₃N para promover la adición de nitrometano a *N*-Boc aril aldiminas con rendimientos moderados y enantioselectividades entre moderadas y buenas.⁴⁹ En el año 2013, el grupo de Dixon⁵⁰ utilizó triariliminofosforano-tioureas (**XIV**) en la reacción de aza-Henry de nitrometano con cetiminas, compuestos de menor reactividad que las aldiminas, obteniendo los correspondientes aductos con elevada enantioselectividad, que aumenta después de la recristalización. El grupo de Zhang⁵¹ combina en una tiourea bifuncional quiral (**XV**) un alcaloide de la cincona y un amino alcohol derivado de un α -amino ácido y la utiliza

⁴⁴ Y.-W. Chang, J.-J. Yang, J.-N. Dang, Y.-X. Xue. *Synlett* **2007**, 2283.

⁴⁵ C. Wang, Z. Zhou, C. Tang. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1707.

⁴⁶ J. Robak, B. Kryczka, B. Świerczyńska, A. Zawisza, S. Porwański. *Carbohydr. Res.* **2015**, *404*, 83.

⁴⁷ C.-J. Wang, X.-Q. Dong, Z.-H. Zhang, Z.-Y. Xue, H.-L. Teng. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8606.

⁴⁸ X. Jiang, Y. Zhang, L. Wu, G. Zhang, X. Liu, H. Zhang, D. Fu, R. Wang. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2096.

⁴⁹ C. Rampalagos, W. Wulff. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1785.

⁵⁰ M. G. Núñez, A. J. M. Farley, D. J. Dixon. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16348.

⁵¹ H. Li, X. Zhang, X. Shi, N. Ji, W. He, S. Zhang, B. Zhang. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2264.

en la reacción de aza-Henry de iminas con nitrometano y nitroetano, logrando buenas estereoselectividades en ambos casos.

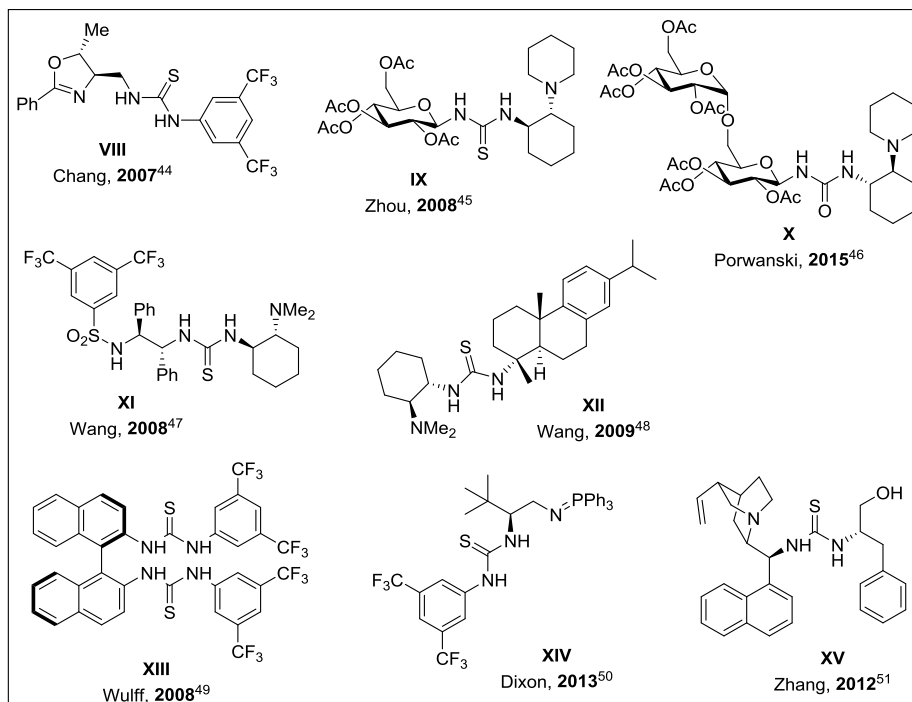
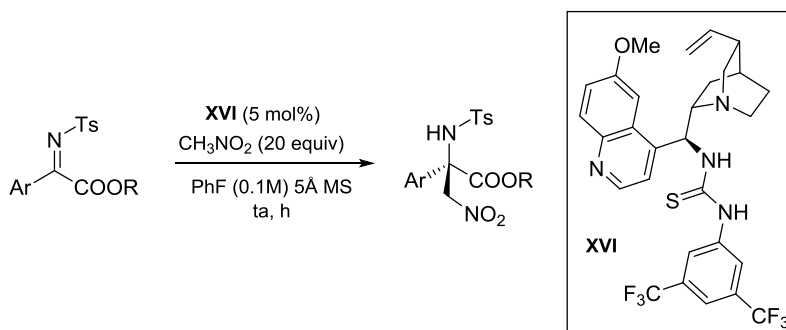


Figura 10. Otros ejemplos de tioureas bifuncionales quirales.

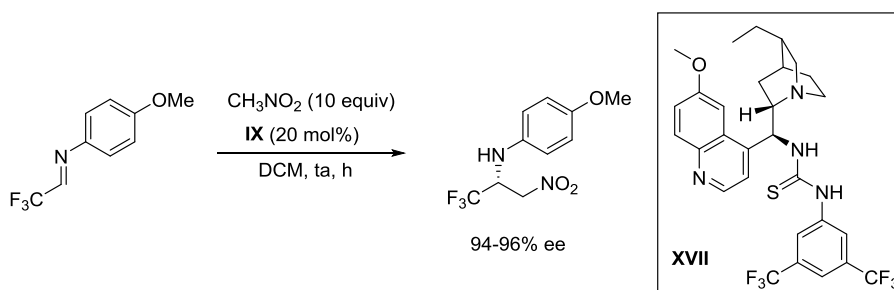
Más recientemente, el grupo de Duan⁵² ha empleado también con éxito una tiourea bifuncional derivada de la quinina (**XVI**) en la reacción de *N*-Ts cetoiminas derivadas de aril- α -cetoésteres con nitrometano, obteniendo los aductos correspondientes con excelentes rendimientos químicos y enantioselectividades (>99% ee). Los aductos obtenidos son precursores de gran potencial en la síntesis de α,β -diamino ésteres (Esquema 22).

⁵² Y. Fang, N. Lu, Z. Wei, J. Cao, D. Liang, Y. Lin, H. Duan. *Tetrahedron Letters* **2018**, 59, 4371.



Esquema 22. Síntesis de α,β -diamino ésteres catalizada por un derivado de la quinina.

En este mismo año 2019, Liu⁵³ ha publicado un trabajo en el que describe la síntesis asimétrica de β -nitroaminas trifluorometiladas, importantes intermedios en la síntesis de compuestos fluorados con actividad biológica, mediante reacción aza-Henry enantioselectiva de iminas trifluorometiladas con nitrometano catalizada por una tiourea bifuncional derivada de un alcaloide de la cincona (**XVII**) (Esquema 23).

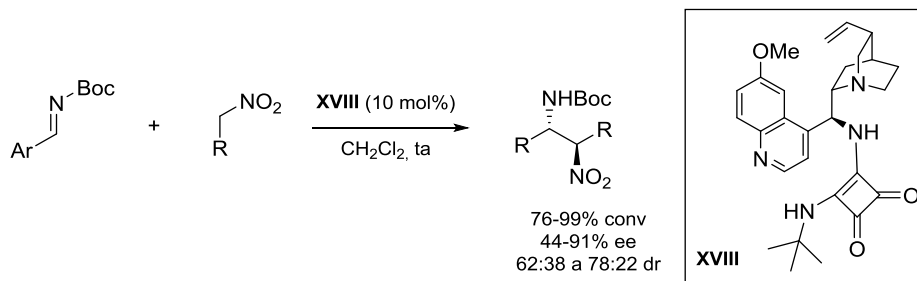


Esquema 23. β -nitroaminas fluorometiladas en la reacción aza-Henry.

Son escasos, sin embargo, los ejemplos de escuaramidas bifuncionales quirales utilizadas en reacciones aza-Henry. En un trabajo reciente, Tanyeli⁵⁴ ha descrito la reacción de *N*-Boc iminas con nitroalcanos, catalizada por una escuaramida bifuncional quiral derivada de la quinina y con un resto *tert*-butilo (**XVIII**), que transcurre con buenos rendimientos químicos y selectividades (hasta 91% ee) (Esquema 24).

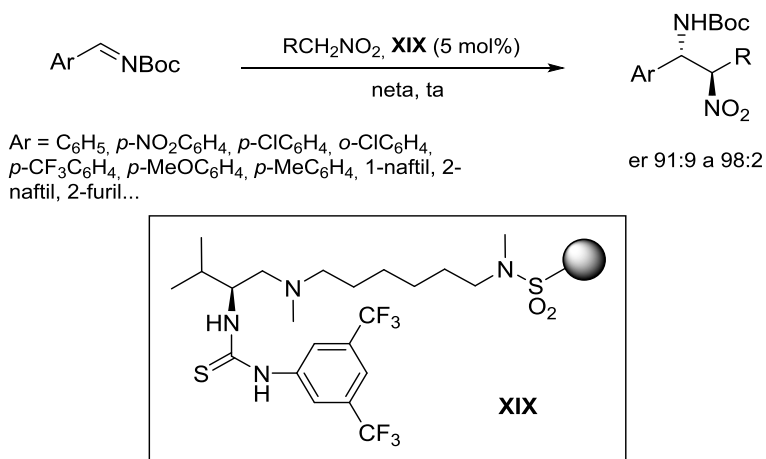
⁵³ P. Li, D-W. Sun, M. Jiang, J-T. Liu. *Tetrahedron Letters* **2019**, 75, 603.

⁵⁴ D. Susam, C. Tanyeli. *New J. Chem.* **2017**, 41, 3555.



Esquema 24. Escuaramida bifuncional derivada de la quinina como catalizador.

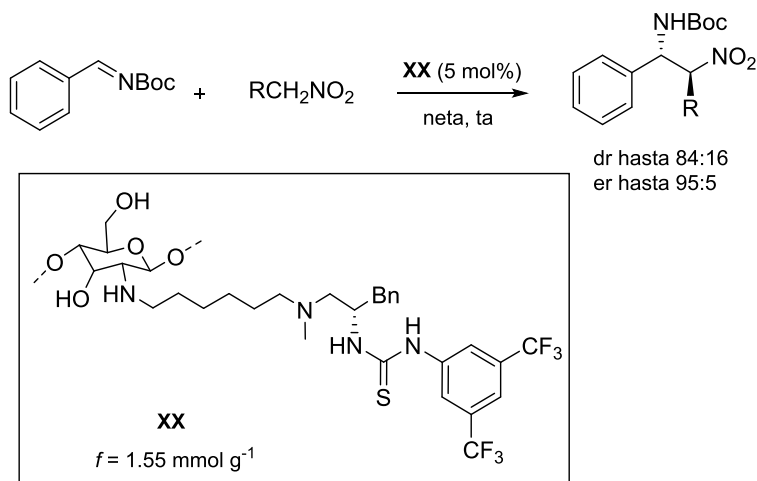
En la literatura son escasos los ejemplos de utilización de organocatalizadores soportados en reacciones aza-Henry enantioselectivas, habiéndose realizado todos los trabajos publicados hasta la fecha en nuestro grupo de investigación. En el primer ejemplo publicado en el año 2015, se utilizan una serie de ureas y tioureas bifuncionales derivadas de la *L*-valina e inmovilizadas sobre sulfonil poliestireno en reacciones aza-Henry enantioselectivas en ausencia de disolvente (Esquema 25)⁸. La actividad y la estereoselectividad de los catalizadores dependen de la longitud de la alquildiamina utilizada como *linker*, siendo la tiourea derivada de la 1,6-hexanodiamona (**XIX**) la más eficiente de todas las sintetizadas.



Esquema 25. Primer ejemplo de utilización de una tiourea bifuncional soportada en una reacción aza-Henry enantioselectiva.

Posteriormente, se han utilizado también tioureas bifuncionales quirales inmovilizadas sobre quitosán como organocatalizadores soportados en la reacción aza-Henry.¹⁰ La tiourea (**XX**), derivada de la *L*-fenilalanina, con un espaciador de 6 carbonos, resultó ser la más eficiente de todas las ensayadas (Esquema 26), pudiendo

recuperarse y reutilizarse en cinco ciclos consecutivos sin disminución aparente de su actividad catalítica.

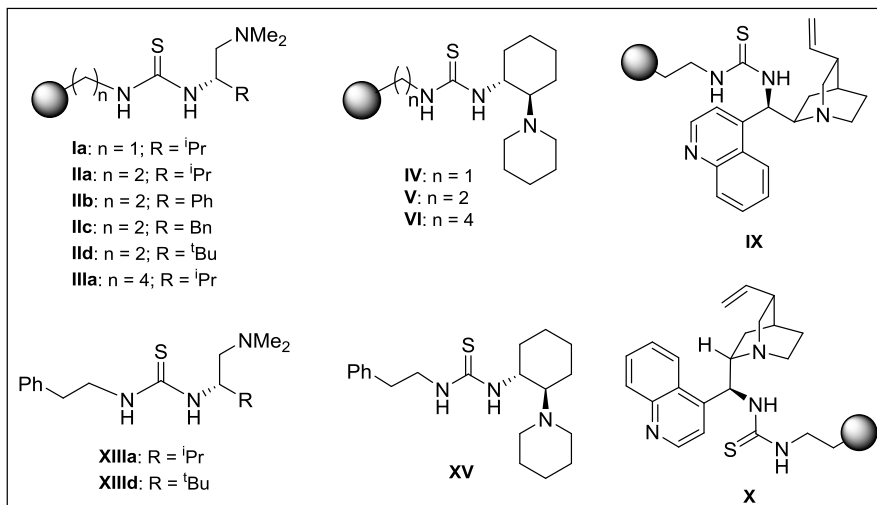
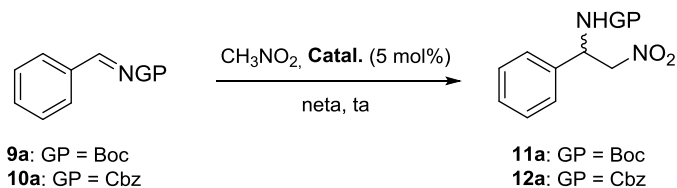


Esquema 26. Tiourea bifuncional soportada sobre chitosan utilizada como catalizador en la reacción aza-Henry.

3.2. Resultados y discusión

3.2.1. Evaluación de los catalizadores sintetizados

La reacción modelo elegida fue la adición de nitrometano a la *N*-Boc-benzaldimina **9a** y los primeros experimentos se dirigieron a determinar las condiciones óptimas de reacción (naturaleza del catalizador, carga del mismo, naturaleza del grupo protector de la imina y la temperatura de reacción). Para ello se hicieron una serie de ensayos en presencia de un 5 mol% de cada una de las tioureas soportadas y de sus análogos homogéneas, en ausencia de disolvente y a temperatura ambiente. Los catalizadores elegidos se diferencian en la longitud ($n = 1, 2, 4$) de la cadena alquílica de la resina de aminoalquil poliestireno (**Ia**, **IIa** y **IIIa**, **IV-VI**), en la naturaleza de la diamina utilizada como auxiliar quiral (**IIa-d**, **V**, **X-XI**) y en su naturaleza heterogénea (**IIa,d**, **IV-VI** y **X-XI**) u homogénea (**XIIIa,d** y **XV**). Los resultados obtenidos se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2. Estudio comparativo de la actividad catalítica de las tioureas bifuncionales sintetizadas en la reacción de la *N*-Boc-imina **9a** con nitrometano.


Entrada ^a	Catal.	t (h)	Rdto. (%) ^b	er ^c	Config.
1	Ia (5%)	6	70	86:14	(<i>S</i>)
2	IIa (5%)	6	65	89:11	(<i>S</i>)
3	IIIa (5%)	6	81	85:15	(<i>S</i>)
4 ^d	IIa (5%)	6	50	89:11	(<i>S</i>)
5	IIb (5%)	7	70	87:13	(<i>S</i>)
6	IIc (5%)	8	62	92:8	(<i>S</i>)
7	IId (5%)	6	98	93:7	(<i>S</i>)
8 ^e	IId (5%)	16	80	92:8	(<i>S</i>)
9	IId (2%)	12	70	91:9	(<i>S</i>)
10	IV (5%)	2.5	66	91:9	(<i>R</i>)
11	V (5%)	2.5	64	92:8	(<i>R</i>)
12	V (2%)	2.5	56	93:7	(<i>R</i>)
13	VI (5%)	2.5	50	91:9	(<i>R</i>)
14	IX (5%)	2.5	40	81:19	(<i>R</i>)
15	X (5%)	2.5	40	16:84	(<i>S</i>)
16	XIIIa (5%)	3	65	88:12	(<i>S</i>)
17	XIIIId (5%)	6	55	91:9	(<i>S</i>)
18	XV (5%)	2.5	90	92:8	(<i>R</i>)

^aReacciones realizadas con 0.3 mmol de la imina **9a** y 0.1 mL de nitrometano (6 equiv.) a temperatura ambiente. ^bRendimientos aislados después de cromatografía. ^cDeterminada mediante HPLC quiral. La configuración absoluta fue determinada por comparación los tiempos de retención medidos por HPLC con los descritos en la literatura. ^dReacción llevada a cabo con la imina **10a**. ^eReacción realizada a 0 °C.

Nuestros esfuerzos iniciales se dirigieron al estudio de la actividad catalítica de la tioureas soportadas derivadas de la *L*-valina **Ia**, **IIa** y **IIIa**, que se diferencian en la longitud de la cadena alquílica, en la reacción aza-Henry enantioselectiva (entradas 1-3). Todas ellas presentan una prometedora actividad catalítica en la reacción modelo, proporcionando después de 6 h la (*S*)- β -nitroamina **11a** con buen rendimiento químico y enantioselectividad, siendo la tiourea **IIa**, derivada de la resina de 2-aminoetil poliestireno ($n = 2$) la que condujo a una mayor relación enantiomérica (er 89:11, entrada 2). Como puede observarse, la longitud de la cadena alquílica tiene un impacto muy limitado en la actividad catalítica de las tioureas soportadas.

La sustitución del grupo *tert*-butoxicarbonilo (Boc) de la imina **9a** por el grupo benciloxicarbonilo (Cbz) de la imina **10a** en la reacción catalizada por **IIa** no condujo a ninguna variación en la enantioselectividad del aducto obtenido **12a** (comparar entradas 2 y 4). Esto pone de manifiesto la tolerancia de esta reacción frente a diferentes carbamatos utilizados como grupos protectores.

A continuación estudiamos la influencia del grupo R (ⁱPr, Ph, Bn y ^tBu) de la diamina, realizando ensayos al 5 mol% con las tioureas **IIa-d** (entradas 2, 5, 6 y 7). Todas ellas presentaron una actividad catalítica comparable siendo la tiourea **IIc**, derivada de la *L-tert*-leucina, la más eficiente de las ensayadas proporcionando el aducto **11a** con un rendimiento casi cuantitativo y una er de 93:7 (entrada 7) y la tiourea **IIb**, derivada de la *L*-fenilglicina, la menos eficiente de todas (entrada 5). No obstante, la tiourea **IIc**, derivada de la *L*-fenilalanina, condujo al aducto deseado con una enantioselectividad sólo ligeramente inferior (er 92:8) a la conseguida con **IIc** (comparar entradas 6 y 7).

También estudiamos la actividad catalítica de la tioureas bifuncionales soportadas derivadas de la (1*R*,2*R*)-1,2-ciclohexanodiamina (**IV**, **V** y **VI**), que se diferencian en la longitud de la cadena carbonada (entradas 10, 11 y 13). Todas ellas proporcionaron después de 2.5 h de reacción la (*R*)- β -nitroamina **11a** con buen rendimiento químico y enantioselección, siendo de nuevo la tiourea **V**, preparada a partir de una resina de 2-aminoetil poliestireno ($n = 2$), la que condujo a una mayor relación enantiomérica (er 92:8, entrada 11). Esta tiourea es enantiocomplementaria de las derivadas de *L*-amino ácidos.

La actividad catalítica de las tioureas soportadas con núcleo de cincona (**IX** y **X**), pseudoenantiómeras y sintetizadas a partir de una resina de 2-aminoetil poliestireno, fue claramente inferior a todas las estudiadas anteriormente (entradas 14 y

15). La tiourea **IX**, derivada de la cinconina, proporcionó el aducto (*R*) con baja enantioselectividad (er 81:19, entrada 14). La tiourea **X**, derivada de la cinconidina, condujo al enantiómero (*S*) con una relación enantiomérica (er 84:16, entrada 15) inferior a la conseguida con las tioureas anteriores.

Finalmente, la comparación de la actividad catalítica de las tioureas **IIa,d** y **V** con la de sus análogas no soportadas **XIIIa,d** y **XV** (comparar entradas 2, 7 y 11 con entradas 16, 17 y 18), demuestra que el anclaje del catalizador sobre el material polimérico insoluble no sólo no disminuye su eficiencia catalítica sino que incluso en algunos casos ejerce un efecto positivo sobre la enantioselectividad de la reacción.

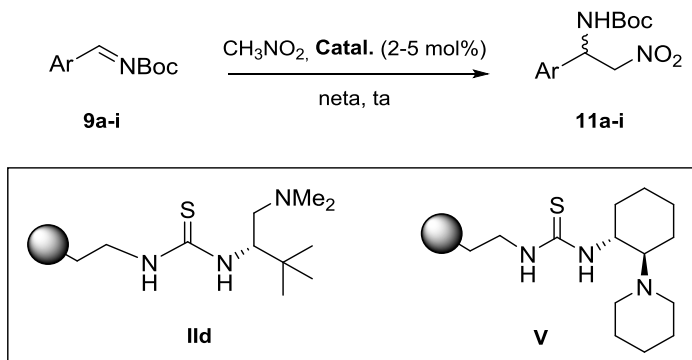
El siguiente paso fue la optimización de las condiciones de reacción. El ensayo realizado con la tiourea **II d** a 0 °C (entrada 8) no supuso ninguna mejora en la enantioselectividad y sí un incremento considerable del tiempo de reacción hasta las 16 h. Esta disminución de la actividad catalítica de las tioureas soportadas a baja temperatura puede ser debida a un menor hinchado de las resinas. La enantioselectividad de la reacción apenas se ve afectada por la cantidad de catalizador empleada, observándose una pequeña disminución de la enantioselectividad al reducir la carga de catalizador **II d** de 5 mol% a 2 mol% y un descenso notable en la velocidad de reacción (comparar entradas 7 y 9). En cambio, la carga del catalizador **V** puede reducirse del 5 mol% al 2 mol% sin afectar ni a la velocidad de reacción ni a la pureza enantiomérica del producto obtenido (comparar entradas 11 y 12).

No hemos realizado ningún ensayo en otros disolventes, pues en los trabajos anteriores de reacciones aza-Henry realizados en nuestro grupo con otras tioureas soportadas,¹⁷ no se observó ninguna mejora en la enantioselectividad y sí un aumento considerable de los tiempos de reacción al llevar a cabo la reacción en diferentes disolventes apolares y polares.

3.2.2. Estudio del alcance de la reacción

Para evaluar el alcance de la reacción estudiamos en primer lugar la influencia de la naturaleza de la arilaldimina en la reactividad y en la enantioselectividad. Para ello hicimos reaccionar una serie de *N*-Boc-iminas (**9a-i**) de distintas características electrónicas e impedimento estérico con nitrometano en las condiciones de reacción optimizadas, en presencia de un 5 mol% de **II d** o de un 2 mol% de **V**, las tioureas soportadas más eficientes en los ensayos previos. Los resultados obtenidos se recogen en la Tabla 3.

Tabla 3. Alcance de la reacción aza-Henry de *N*-Boc-aldehídos (**9a-i**) con nitrometano catalizada por las tioureas soportadas **IIId** y **V**.



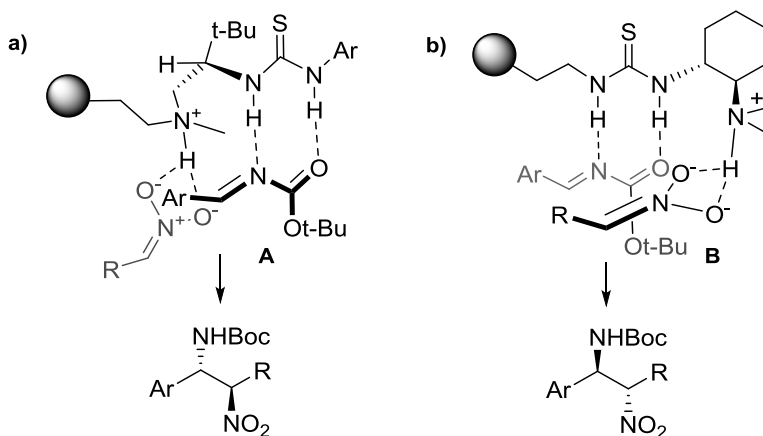
Entrada ^a	Ar	Catal.	t (h)	Producto	Rdto. (%) ^b	er ^c	Config. ^d
1	Ph	IIId (5%)	6	11a	98	93:7	(<i>S</i>)
2	Ph	V (2%)	2.5	11a	56	93:7	(<i>R</i>)
3	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	IIId (5%)	3	11b	68	92:8	(<i>S</i>)
4	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	V (2%)	1.5	11b	65	90:10	(<i>R</i>)
5	<i>o</i> -ClC ₆ H ₄	IIId (5%)	2	11c	60	90:10	(<i>S</i>)
6	<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄	IIId (5%)	3	11d	70	93:7	(<i>S</i>)
7	<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄	V (2%)	1.5	11d	80	89:11	(<i>R</i>)
8	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	IIId (5%)	2	11e	77	91:9	(<i>S</i>)
9	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	V (2%)	2.5	11e	85	89:11	(<i>R</i>)
10	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	IIId (5%)	10	11f	75	92:8	(<i>S</i>)
11	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	V (2%)	3	11f	87	91:9	(<i>R</i>)
12	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	IIId (5%)	18	11g	71	96:4	(<i>S</i>)
13	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	V (2%)	8	11g	75	90:10	(<i>R</i>)
14	1-naftil	IIId (5%)	6	11h	76	90:10	(<i>S</i>)
15	1-naftil	V (2%)	8	11h	80	90:10	(<i>R</i>)
16	2-naftil	IIId (5%)	7	11i	70	87:13	(<i>S</i>)
17	2-naftil	V (2%)	7	11i	80	91:9	(<i>R</i>)
18	Ph	IIId (5%)	6	11a	66	90:10 (98:2) ^e	(<i>S</i>)

^aReacciones realizadas con las iminas **9a-i** (0.3 mmol) y nitrometano (6 equiv.), en presencia de los catalizadores **IIId** (0.05 equiv.) o **V** (0.02 equiv.) a temperatura ambiente. ^bRendimientos aislados después de cromatografía. ^cDeterminada mediante HPLC quiral. ^dLa configuración absoluta fue determinada por comparación de los tiempos de retención medidos por HPLC con los descritos en la literatura. ^eEntre paréntesis la *er* después de una recristalización.

Los resultados obtenidos muestran que el catalizador soportado derivado de la ciclohexano-1,2-diamina (**V**) es más activo que el derivado de la *L*-*terc*-leucina (**IIId**), completándose las reacciones en menor tiempo, pero menos enantioselectivo. Las enantioselectividades se mantienen elevadas (*er* 91:9 a 96:4) con independencia del carácter electrónico del sustituyente del anillo aromático de la imina, y como era de esperar, iminas con sustituyentes de carácter electrodonador (**9f,g**) son menos reactivas que las sustituidas por grupos electroaceptores (**9b-e**).

enantiocontrol. La enantioselectividad observada en la formación de los diastereoisómeros minoritarios *sin* es sólo moderada.

La formación de enantiómeros en las reacciones catalizadas por las tioureas derivadas de *L*-amino ácidos (**Ia**, **IIa-d**, **IIIa**) o de la (1*R*,2*R*)-1,2-ciclohexanodiamina (**IV-VI**) puede explicarse de acuerdo con la formación generalmente aceptada⁵⁵ de los complejos ternarios **A** y **B** (Esquema 27) en los que el grupo tiourea activa la *N*-Boc aldimina, mientras que la amina terciaria es responsable de la desprotonación del nitroderivado. La formación del enlace C-C en el complejo **A** ocurre por ataque de la cara *si* del nitronato a la cara *re* de la imina, conduciendo al enantiómero (1*S*,2*R*) como producto mayoritario. Por el contrario, en el complejo **B**, el ataque ocurre por la cara *re* del nitronato a la cara *si* de la imina, resultando el aducto (1*R*,2*S*) como enantiómero mayoritario.



Esquema 27. Complejos ternarios formados en la reacción aza-Henry catalizada por las tioureas **II**d y **V**.

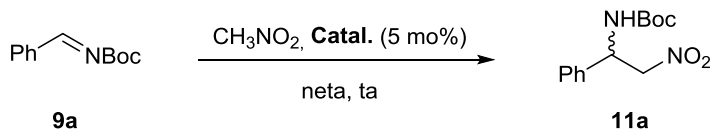
3.2.3. Reciclado del organocatalizador soportado

Como hemos mencionado anteriormente, la utilidad de los catalizadores soportados se asocia con su estabilidad y, en consecuencia, su capacidad para ser recuperados y reutilizados. Por ese motivo, estudiamos el reciclado de las tioureas **II**d y **V** en la reacción de la *N*-Boc-imina **9a** con nitrometano en las condiciones de reacción optimizadas. Finalizado cada ciclo, una vez separada del crudo de reacción, las resinas se lavaron con diclorometano y se secaron hasta pesada constante antes de ser reutilizadas. A partir de la masa de catalizador recuperado se calculó el nº de

⁵⁵ (a) C. M. Bode, A. Ting, S. E. Schaus. *Tetrahedron* **2006**, 62, 11499. (b) X. Xu, T. Furukawa, T. Okino, H. Miyabe, Y. Takemoto. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 466. (c) A. Noble, J. C. Anderson. *Chem. Rev.* **2013**, 113, 2887.

mmoles de imina utilizados como producto de partida en el siguiente ciclo. Los resultados obtenidos en el estudio realizado se encuentran recogidos en la Tabla 5.

Tabla 5. Reciclado de los catalizadores **IIId** y **V** en las condiciones de reacción optimizadas.



Ciclo ^a	Mmol imina 9a	Catal.	t (h)	Rdto (%) ^b	Catal. Recup. (%)	er ^c	Config.
1	0.9	IIId	6	71	90	90:10	(<i>S</i>)
2	0.8	IIId	6	80	89	91:9	(<i>S</i>)
3	0.6	IIId	6	71	74	91:9	(<i>S</i>)
4	0.4	IIId	6	73	50	90:10	(<i>S</i>)
5	0.2	IIId	6	80	50	91:9	(<i>S</i>)
1	0.6	V	2	85	83	93:7	(<i>R</i>)
2	0.5	V	2	83	57	93:7	(<i>R</i>)
3	0.3	V	2	82	71	93:7	(<i>R</i>)
4	0.2	V	2	92	67	92:8	(<i>R</i>)

^aReacciones realizadas con la imina **9a** y nitrometano (6 equiv.) en presencia de un 5 mol% de catalizador a temperatura ambiente. ^bRendimientos aislados después de cromatografía. ^cDeterminada mediante HPLC quiral.

Como puede observarse, ambas tioureas soportadas pueden ser fácilmente recuperadas y reutilizadas en 5 y 4 ciclos consecutivos sin descenso en el rendimiento de la reacción y con una casi perfecta reproducibilidad de los tiempos de reacción y de los valores de relación enantiomérica.

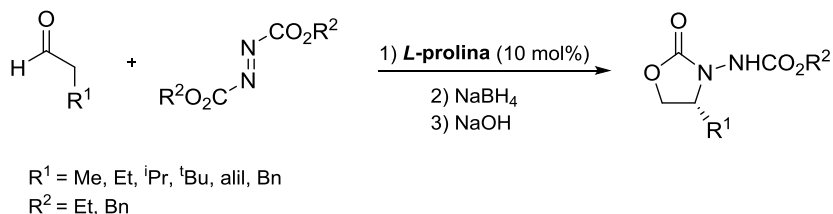
4. Reacción de α -aminación enantioselectiva de β -cetoésteres con azodicarboxilato de di-*terc*-butilo

4.1. Revisión bibliográfica

La aminación catalítica enantioselectiva de compuestos carbonílicos es un método simple y eficiente para generar un carbono estereogénico unido a un átomo de nitrógeno, que utiliza como fuente de nitrógeno azodicarboxilatos, compuestos estables y fácilmente disponibles. Las estructuras formadas en la α -aminación asimétrica de compuestos 1,3-dicarbonílicos proquirales están altamente funcionalizadas y pueden transformarse en β -amino alcoholes quirales o en α -amino ácidos cuaternarios, elementos estructurales de numerosos productos naturales y farmacéuticos.⁵⁶

⁵⁶ (a) J. Gante. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1699. (b) J. Venkatraman, S. C. Shankaramma, P. Balaram. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3131.

La α -aminación organocatalítica de aldehídos con azodicarboxilatos (α -hidrazinación) fue introducida independientemente en 2002 por List⁵⁷ y Jørgensen,⁵⁸ utilizando *L*-prolina como organocatalizador. La reacción proporciona los aductos correspondientes con elevados rendimientos químicos y enantioselectividades (hasta un 95% de ee). Estos aldehídos α -aminados pueden reducirse a β -amino alcoholes, que a su vez pueden transformarse en las correspondientes *N*-amino oxazolidinonas (Esquema 28).



Esquema 28. Primer ejemplo de α -aminación de compuestos carbonílicos con azodicarboxilatos catalizada por *L*-prolina.

Desde entonces, muchos otros grupos han desarrollado diferentes métodos de aminación enantioselectiva directa de compuestos 1,3-dicarbonílicos proquirales promovidos por organocatalizadores bifuncionales que combinan grupos amino terciario y diferentes donadores de hidrógeno que activan a nucleófilos y electrófilos.

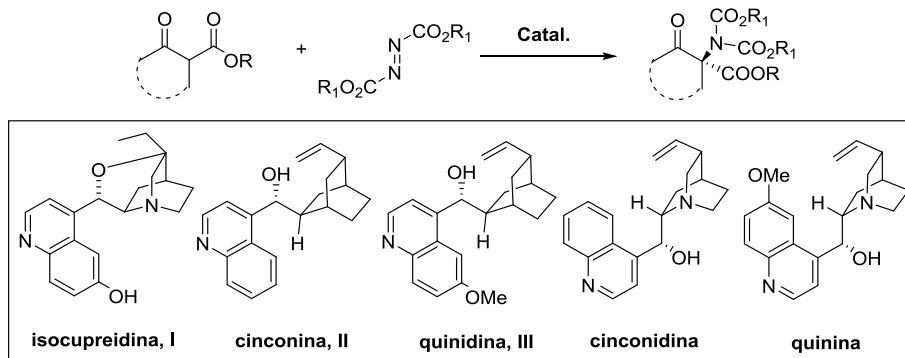
El primer ejemplo de α -aminación enantioselectiva de β -cetoésteres con azodicarboxilato de di-*tert*-butilo organocatalizada fue publicado por Jørgensen⁵⁹ en el año 2004, en un trabajo en el que utilizan como catalizador β -isocupreidina (**I**), un alcaloide derivado de la quinina (Esquema 29). La reacción con β -cetoésteres acíclicos y cíclicos en tolueno a -52 °C proporcionó los productos aminados con excelentes rendimientos (86-99%) y excesos enantioméricos (83-90%). Ese mismo año, Pihko y Pohjakallio⁶⁰ publicaron otro trabajo en el que utilizan los alcaloides de la Cincona (cinconina, cinconidina, quinina y quinidina) como organocatalizadores en la α -aminación de β -cetoésteres con azodicarboxilato de dibencilo. Los cetoésteres cíclicos mostraron mayor reactividad que los acíclicos, con enantioselectividades que varían entre 77-90% ee. El catalizador más eficiente, cinconina (**II**), proporcionó los aductos enantiómeros de los conseguidos con la cinconidina y con mejor enantioselectividad.

⁵⁷ B. List. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5656.

⁵⁸ A. Bøgevig, K. Juhl, N. Kumaragurubaran, W. Zhuang, K. A. Jørgensen. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1790.

⁵⁹ S. Saaby, M. Bella, K. A. Jørgensen. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8120.

⁶⁰ P. M. Pihko, A. Pohjakallio. *Synlett* **2004**, 2115.



Esquema 29. Alcaloides de la cincona como organocatalizadores en la α -aminación enantioselectiva de β -cetoésteres con azodicarboxilatos.

El intento inicial de Takemoto⁶¹ en 2006 de utilización de su tiourea arquetípica como organocatalizador en la α -hidrazinación de compuestos 1,3-dicarbonílicos cíclicos fue fallido debido a la desactivación del catalizador por reacción del azufre nucleofílico de la tiourea con las especies azodicarboxilato electrofílicas. No obstante, su urea bifuncional análoga (**IV**), habitualmente menos eficiente, promovió la aminación enantioselectiva de β -cetoésteres monocíclicos y bicíclicos con grupos éster voluminosos con azodicarboxilato de di-*terc*-butilo en tolueno a -78 °C con elevado enantiocontrol (Figura 11).

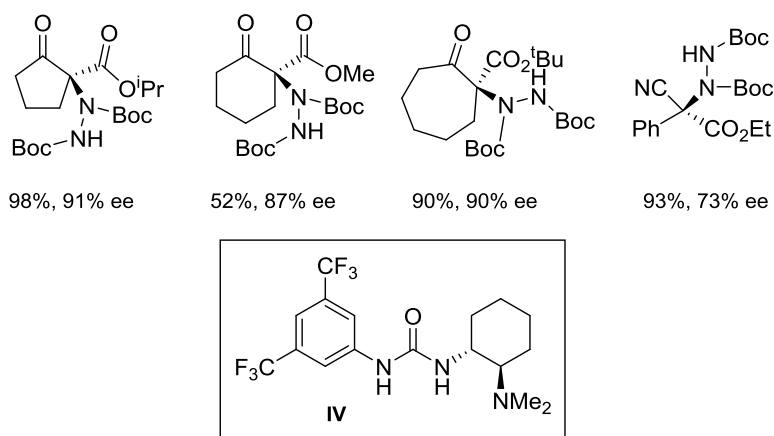


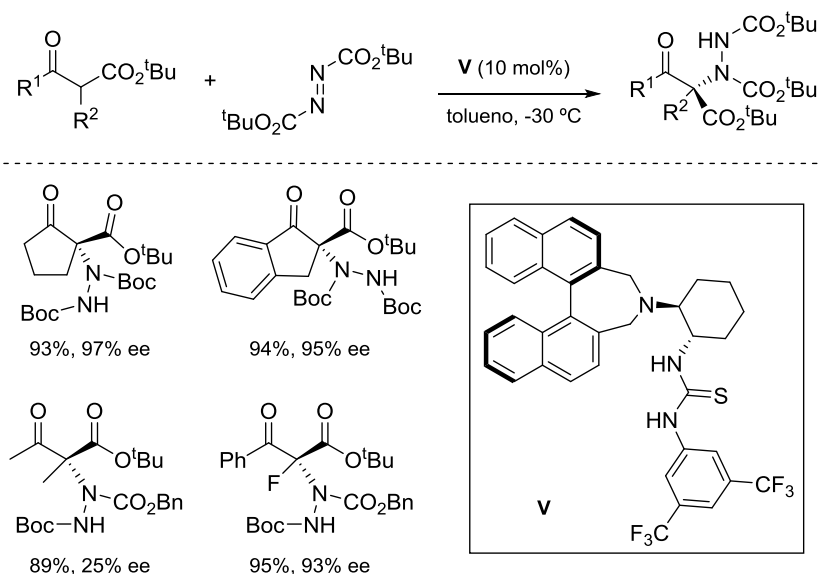
Figura 11. Urea bifuncional utilizada en la α -aminación de β -cetoésteres.

El primer ejemplo de α -aminación enantioselectiva catalizada por una tiourea bifuncional quiral fue publicado por el grupo de Kim⁶² que utiliza la amino tiourea **V** derivada de la (1*R*,2*R*)-1,2-ciclohexanodiamina con un resto de (*R*)-binaftilo. La

⁶¹ X. Xu, T. Yabuta, P. Yuan, Y. Takemoto. *Synlett* **2006**, 137.

⁶² S. H. Jung, D. Y. Kim. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 5527.

reacción de β -cetoésteres cíclicos con azodicarboxilato de di-*tert*-butilo en tolueno a -30 °C conduce a los correspondientes β -cetoésteres α -aminados con elevados rendimientos y enantioselectividades (ee 93-99%). No ocurre lo mismo en la reacción de β -cetoésteres acíclicos que proporciona los aductos correspondientes con muy baja enantioselectividad, a excepción de β -cetoésteres α -fluorados de cadena abierta (Esquema 30).



Esquema 30. Tiourea bifuncional para proporcionar β -cetoésteres α -aminados.

En el mecanismo propuesto por Kim para explicar el origen de la enantioselectividad de estas reacciones catalizadas por amino-tioureas (Figura 12), un grupo carbonilo del azodicarboxilato es activado por la tiourea mediante enlace de hidrógeno y el β -cetoéster por el nitrógeno básico de la amina terciaria.

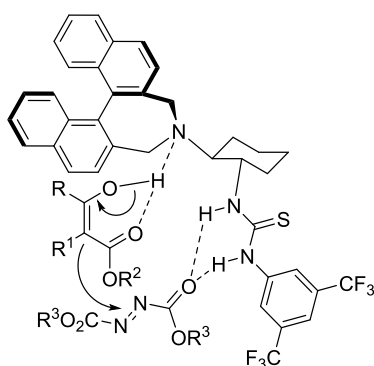


Figura 12. Mecanismo de reacción propuesto para la α -aminación de β -cetoésteres catalizada por una tiourea bifuncional.

Wang y col.⁶³ han empleado posteriormente la amino tiourea **VI**, derivada de la 1,2-difeniletildiamina y con un grupo donador adicional de enlace de hidrógeno, en la α -aminación de β -cetoésteres cíclicos con azodicarboxilatos de alquilo consiguiendo excesos enantioméricos de hasta el 95% en EtOAc a -78 °C (Figura 13). La enantioselectividad disminuye cuando utiliza sustratos de 6 y 7 eslabones o los benzoderivados análogos.

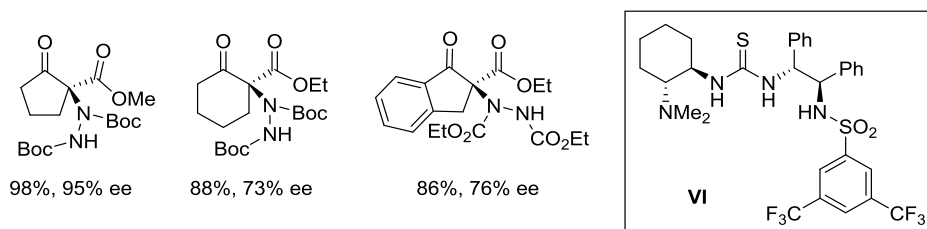


Figura 13. Tiourea bifuncional con un grupo sulfonamida adicional.

En 2008 Rawal y col.⁶⁴ utilizaron por primera vez una escuaramida bifuncional, derivada de la (1*R*,2*R*)-1,2-ciclohexanodiamina (**VII**), en la α -hidrazinación enantioselectiva de β -cetoésteres cíclicos, lactonas y α -cianocetonas cíclicas con azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (Figura 14). La reacción transcurre con elevados rendimientos y enantioselectividades (88-98% ee) en presencia de 0.1-2 mol% de catalizador y en cortos tiempos de reacción.

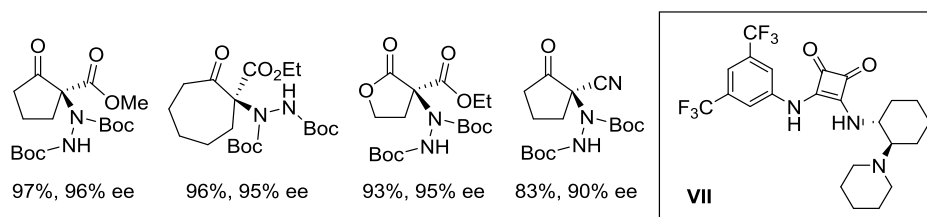


Figura 14. Primer ejemplo de utilización de una escuaramida bifuncional en la α -aminación de cetoésteres.

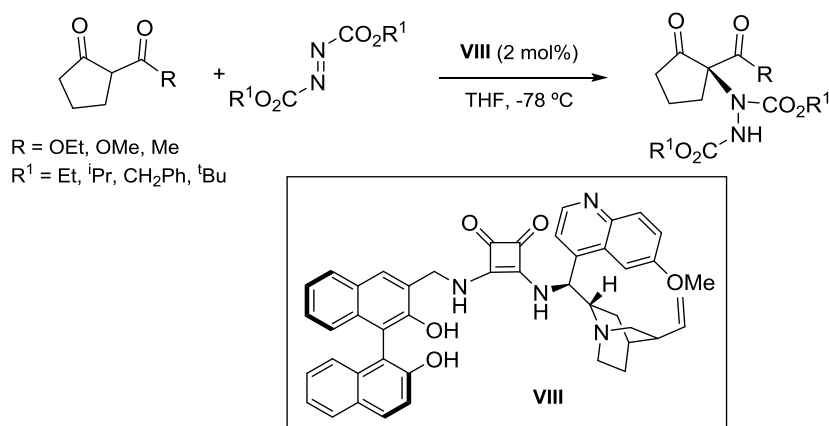
Más recientemente, en 2015 el grupo de Dong⁶⁵ ha descrito la utilización de una BINOL-quinina-esquaramida (**VIII**) en la α -aminación enantioselectiva de β -cetoésteres y α -cianoacetatos α -sustituidos con azodicarboxilatos obteniendo las mejores enantioselectividades conseguidas hasta la fecha (superiores a 99% ee). Además, dada su baja solubilidad en disolventes orgánicos, el catalizador se puede recuperar de forma fácil mediante precipitación y reutilizar hasta en 5 ciclos catalíticos

⁶³ Z.-H. Zhang, X.-Q. Dong, H.-Y. Tao, C.-J. Wang. *ARKIVOC*, **2011**, 2, 137.

⁶⁴ H. Konishi, T. Y. Lam, J. P. Malerich, V. H. Rawal. *Org. Lett.* **2010**, 12, 2028

⁶⁵ Y. Gao, Bin Liu, H.-B. Zhou, W. Wang, C. Dong. *RSC Adv.* **2015**, 5, 24392.

consecutivos sin disminución de la actividad catalítica y de la enantioselectividad (Esquema 31).



Esquema 31. Escuaramida bifuncional con grupos BINOL y quinina.

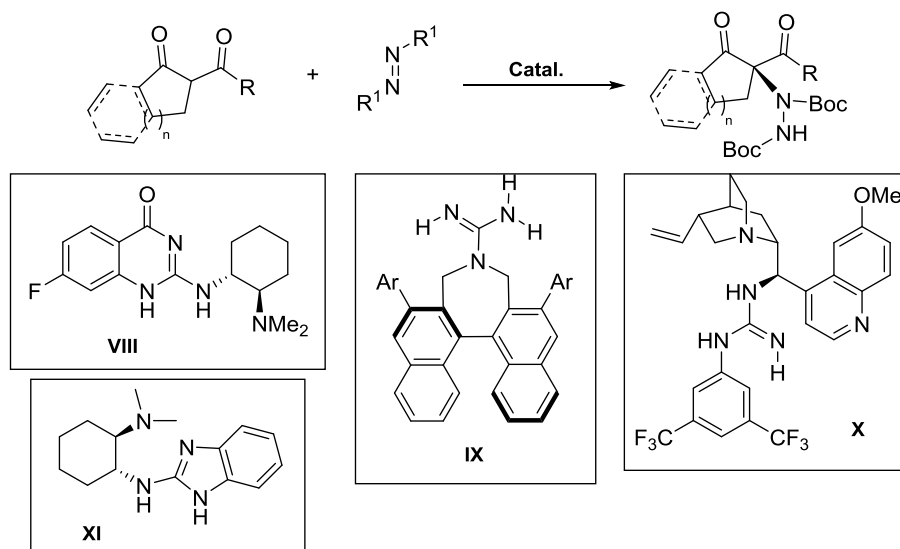
Posteriormente, se han descrito más ejemplos de α -hidrazinación asimétrica de compuestos β -dicarbónicos y α -cianoacetatos que utilizan otros organocatalizadores con grupos donadores de enlaces de hidrógeno como una 2-aminoquinazolin-4-(1*H*)-ona derivada de la (1*R*,2*R*)-*trans*-ciclohexanodiamina (VIII)⁶⁶, guanidinas derivadas de binaftilo (IX)⁶⁷ y de alcaloides de la cincona (X),⁶⁸ y 2-aminobencimidazoles (XI) derivados de la (1*R*,2*R*)-*trans*-ciclohexanodiamina^{69a} y de diferentes aminas quirales^{69b} (Esquema 32).

⁶⁶ T. Inokuma, M. Furukawa, T. Uno, Y. Suzuki, K. Yoshida, Y. Yano, K. Matsuzaki, Y. Takemoto. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 10470.

⁶⁷ M. Terada, M. Nakano, H. Ube. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16044

⁶⁸ X. Han, F. Zhong, Y. Lu. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2778.

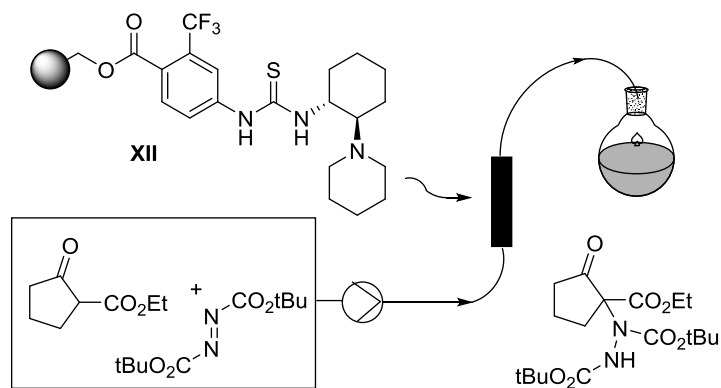
⁶⁹ (a) P. Trillo, M. Gómez-Martínez, D. A. Alonso, A. Baeza. *Synlett* **2015**, *26*, 95. (b) L. Benavent, F. Puccetti, A. Baeza, M. Gómez-Martínez. *Molecules* **2017**, *22*, 1333.



Esquema 32. Otros tipos de organocatalizadores con grupos donadores de hidrógeno utilizados en reacciones de α-aminación.

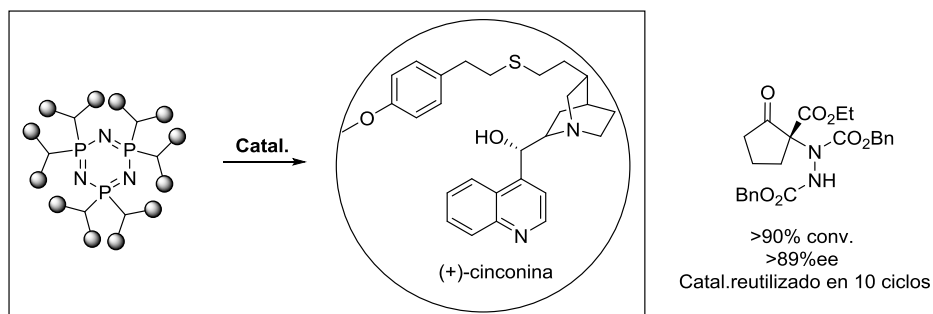
Apenas existen en la literatura ejemplos de reacciones de α-aminación enantioselectiva de compuestos 1,3-dicarbonílicos que utilicen organocatalizadores reciclables. Pericàs⁷⁰ fue el primero que utilizó una tiourea bifuncional (**VIII**) soportada sobre una resina de Merrifield en la aminación enantioselectiva de β-cetoésteres en tolueno a temperatura ambiente, con buenos excesos enantioméricos (Esquema 33). Además, este catalizador pudo ser recuperado y reutilizado hasta en 9 ciclos consecutivos, siendo necesario un tratamiento con trietilamina entre ciclo y ciclo para regenerar su actividad catalítica perdida por la protonación de la amina terciaria. La menor nucleofilia de esta tiourea soportada sobre poliestireno, probablemente debida a la proximidad del esqueleto del polímero, explica que no se desactive de manera irreversible por el azodicarboxilato permitiendo su implementación en procesos de flujo continuo.

⁷⁰ P. Kasaplar, E. Ozkal, C. Rodríguez-Esrich, M. A. Pericàs. *Green Chem.* **2015**, *17*, 3122.



Esquema 33. Primer ejemplo de α -aminación con un organocatalizador soportado y su aplicación en procesos de flujo continuo.

Más recientemente, el grupo de Vallribera⁷¹ ha preparado unos dendrímeros de fósforo funcionalizados en su superficie con restos de (+)-cinconina que presentan una elevada actividad catalítica y enantioselectividad en la α -hidrazinación de compuestos carbonílicos (Esquema 34). Estos dendrímeros pueden recuperarse y reutilizarse hasta 10 veces consecutivas sin disminución significativa de su actividad catalítica.



Esquema 34. Dendrímeros funcionalizados con cinconina empleados en la α -hidrazinación de compuestos β -dicarbónicos.

4.2. Resultados y discusión

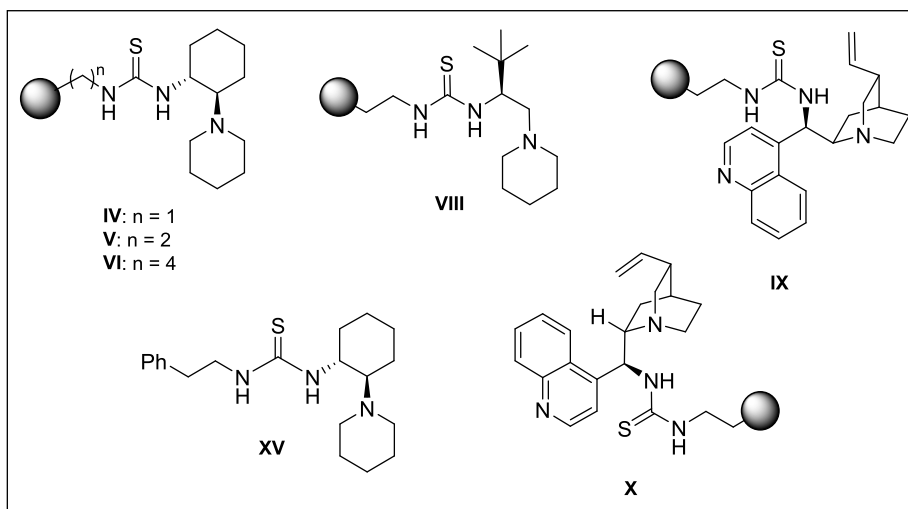
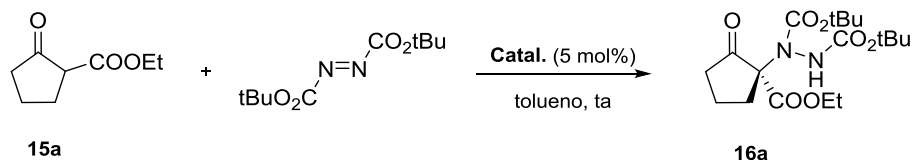
4.2.1. Evaluación de los catalizadores sintetizados

La reacción modelo elegida fue la adición de 2-oxociclopentanocarboxilato de etilo (**15a**) a azodicarboxilato de di-*tert*-butilo. Para determinar el catalizador más adecuado se realizaron una serie de experimentos en presencia de un 5 mol% de cada una de las tioureas soportadas, en tolueno a temperatura ambiente y utilizando un

⁷¹ J. Rull, M. Casals, R. M. Sebastián, A. Vallribera, J.-P. Majoral, A.-M. Caminade. *ChemCatChem* **2015**, 7, 2698.

exceso del cetoéster (2 equiv.). Los resultados del estudio realizado se recogen en la Tabla 6.

Tabla 6. Estudio comparativo de catalizadores en la α -aminación del β -cetoéster **15a** con azodicarboxilato de di-*tert*-butilo.



Entrada ^a	Catal.	t (h)	Rdto. (%) ^b	er ^c	Config.
1	IV	1	65	84:16	(S)
2	V	1	88	94:6	(S)
3	VI	1	60	81:19	(S)
4	VIII	3	85	70:30	(R)
5	IX	3	15	80:20	(S)
6	X	3	20	69:31	(S)
7	XV	3	90	89:11	(S)

^aReacciones realizadas con azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (0.3 mmol) y 2-oxociclopentanocarboxilato de etilo **15a** (2 equiv.) en tolueno en presencia de los catalizadores (0.05 equiv.) a temperatura ambiente.

^bRendimientos aislados después de cromatografía. ^cDeterminada mediante HPLC quiral.

En primer lugar estudiamos la actividad catalítica de las tioureas bifuncionales soportadas derivadas de la (1*R*,2*R*)-1,2-ciclohexanodiamina **IV**, **V** y **VI** (entradas 1-3, Tabla 6). Todas ellas presentaron una elevada actividad catalítica en la reacción modelo, proporcionando después de 1 h de reacción el producto de aminación **16a** con buenos rendimientos químicos y relaciones enantioméricas, siendo de nuevo la tiourea **V**, preparada a partir de una resina de 2-aminoetil poliestireno la que condujo a un

aducto con mayor relación enantiomérica (er 94:6, entrada 2). Su configuración absoluta se determinó como (*S*) por comparación de los tiempos de retención en HPLC con los descritos en la literatura.

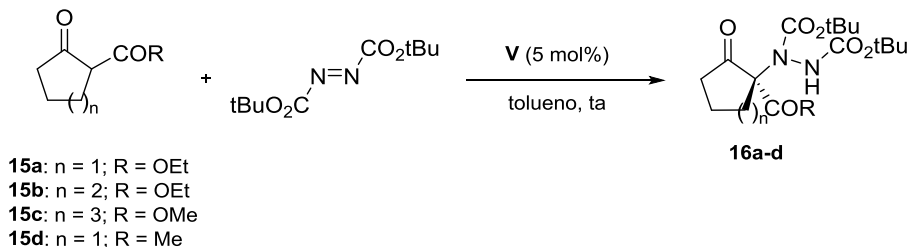
La actividad catalítica de las tioureas soportadas con núcleo de cincona (**IX** y **X**) (entradas 5 y 6), fue inferior a las anteriores, proporcionando ambas el aducto (*S*) con bajo rendimiento en mayor tiempo de reacción (3 h) y con inferior enantioselectividad. La tiourea **IX**, derivada de la cinconina, fue de las dos ensayadas la que condujo a un aducto de mayor pureza enantiomérica (er 80:20, entrada 5). Tampoco la tiourea soportada **VIII**, derivada de la *L-terc*-leucina (entrada 4), proporcionó mejora alguna en la enantioselectividad de la reacción (er 70:30), obteniéndose en este caso el aducto (*R*).

La comparación de los resultados obtenidos en esta reacción con la tiourea homogénea **XV** (entrada 7) y su análoga soportada **V** (entrada 2) a temperatura ambiente, puso de manifiesto que la inmovilización del organocatalizador sobre la resina de poliestireno no disminuye su actividad catalítica y además ejerce un efecto positivo sobre la enantioselectividad del aducto obtenido.

4.2.2. Estudio del alcance de la reacción

A continuación estudiamos el alcance de esta reacción de α -aminación, variando la estructura del nucleófilo. Para ello hicimos reaccionar azodicarboxilato de di-*terc*-butilo con diferentes compuestos 1,3-dicarbonílicos cíclicos (cetoésteres y cetolactonas) en tolueno a temperatura ambiente y en presencia de un 5 mol% de la tiourea soportada más eficiente (**V**). Los resultados obtenidos se resumen en la Tabla 7.

Tabla 7. Reacción de β -cetoésteres y otros compuestos β -dicarbonílicos cíclicos **15a-d** con azodicarboxilato de di-*tert*-butilo en presencia de la tiourea soportada **V**.



Entrada ^a	Producto	t (h)	Rdto. (%) ^b	er ^c
1	16a	3	80	94:6
2	16b	-	-	-
3	16c	3	65	85:15
4	16d	3	70	74:26

^aReacciones realizadas con azodicarboxilato de di-*tert*-butilo (0.5 mmol) y compuestos β -dicarbonílicos **15a-d** (2 equiv.) en tolueno en presencia del catalizador **V** (0.05 equiv.) a temperatura ambiente. ^bRendimientos aislados después de cromatografía. ^cDeterminada mediante HPLC quiral.

Inicialmente, estudiamos la reactividad de β -cetoésteres cíclicos de diferente tamaño (entradas 1-3, Tabla 7). El β -cetoéster **15c**, con un anillo de 7 eslabones, es un sustrato adecuado para la reacción, conduciendo después de 3 h de reacción al producto de α -aminación con una relación enantiomérica inferior (er 85:15, entrada 3) a la conseguida con el cetoéster de 5 eslabones (er 94:6, entrada 1). En cambio, el derivado análogo **15b** de seis eslabones, no proporcionó el producto deseado en las mismas condiciones de reacción (entrada 2). La 2-acetilciclopentanona (**15d**) (entrada 4), reaccionó con el azodicarboxilato de di-*tert*-butilo en 3h proporcionando el aducto **16d** con sólo moderada enantioselectividad (er 74:26, entrada 4).

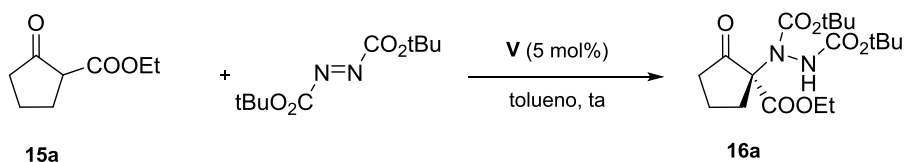
La configuración absoluta de los productos obtenidos se determinó como (*S*) para los aductos **16a,c** y (*R*) para el aducto **16d** mediante comparación de los valores de rotación específica y de los tiempos de retención en HPLC con los descritos en la literatura (ver Experimental).

De los resultados obtenidos podemos concluir que la enantioselectividad de estas reacciones de aminación depende de manera acusada del tamaño de anillo de la cetona cíclica (5, 6 o 7 eslabones) y de la naturaleza del grupo funcional en posición β del grupo carbonilo (éster o cetona), consiguiendo elevadas enantioselectividades sólo con cetoésteres de 5 eslabones.

4.2.3. Reciclado del organocatalizador soportado

Finalmente, estudiamos el reciclado de la tiourea soportada **V** en la reacción de azodicarboxilato de di-*tert*-butilo con 2-oxociclopentanocarboxilato de etilo (**15a**) en tolueno y a temperatura ambiente. Finalizado cada ciclo, una vez separada del crudo de reacción, la resina se lavó con DCM y se secó hasta pesada constante antes de ser reutilizada. A partir de la masa de catalizador recuperado se calculó el nº de mmoles del azodicarboxilato utilizados como producto de partida en el siguiente ciclo. Los resultados obtenidos en el estudio realizado se encuentran recogidos en la Tabla 8.

Tabla 8. Reciclado del catalizador **V** en la α -aminación enantioselectiva del β -cetoéster **15a** con azodicarboxilato de di-*tert*-butilo.



Ciclo	mmol azodicarboxilato	t (h)	Rdto. (%) ^b	Catal. Recup. (%)	er ^c
1	0.5	3	80	70	93:7
2	0.35	3	80	60	94:6
3	0.21	3	78	70	94:6
4	0.15	3	80	50	94:6

^aReacciones realizadas con azocarboxilato de di-*tert*-butilo (0.5 mmol) y β -cetoéster **15a** (2 equiv.) en tolueno en presencia del catalizador **V** (0.05 equiv.) a temperatura ambiente. ^bRendimientos aislados después de cromatografía. ^cDeterminada mediante HPLC quiral.

Los resultados obtenidos muestran que la tiourea soportada **V** puede ser fácilmente recuperada y reutilizada en 4 ciclos consecutivos sin variaciones significativas en el rendimiento químico y con una perfecta reproducibilidad de los tiempos de reacción y de los valores de relación enantiomérica (entradas 1-4, Tabla 8). La ausencia de variaciones en los tiempos de reacción demuestra el mantenimiento de la actividad catalítica del catalizador soportado y la inexistencia de procesos de desactivación nucleofílica de la tiourea por el azodicarboxilato de di-*tert*-butilo. Estos resultados hacen de la tiourea soportada **V** un posible candidato para su utilización en procesos de flujo continuo.

5. Adición de Michael enantioselectiva de ciclohexanona y otras cetonas cíclicas a nitroolefinas

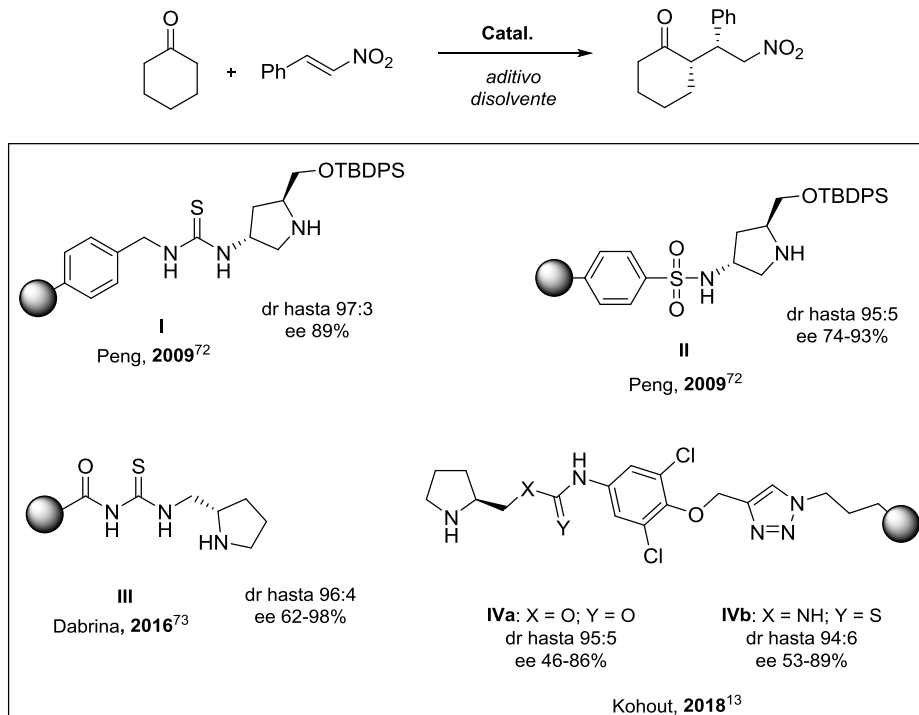
5.1. Revisión bibliográfica

La adición de Michael enantioselectiva de cetonas a nitroestireno ha sido estudiada desde el punto de vista de la organocatálisis siguiendo dos aproximaciones diferentes: (i) el uso de catalizadores bifuncionales que activan simultáneamente la cetona y la nitroolefina y (ii) el empleo de simples aminas cíclicas 2-sustituídas (normalmente pirrolidinas) donde la cadena lateral ejerce un control estérico y dirige la reacción por la cara diastereotópica menos impedida del intermedio enamínico.

En este apartado nos limitamos a realizar una revisión bibliográfica sobre la utilización de organocatalizadores soportados en la adición de Michael de cetonas a nitroolefinas, centrándonos fundamentalmente en los derivados de *L*-prolina.

De acuerdo con la primera estrategia, Peng⁷² sintetizó en 2009 una pirrolidino-tiourea (**I**) y una pirrolidino-sulfonamida (**II**) soportadas sintetizadas a partir de resinas de aminometil- o clorosulfonilpoliestireno respectivamente, que utilizó como catalizadores recuperables en adiciones de Michael de cetonas y aldehídos a derivados de *trans*- β -nitroestireno en agua con excelentes rendimientos y enantioselectividades (Esquema 35).

⁷² Y. Chuan, G. Chen, Y. Peng. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 3054.



Esquema 35. Organocatalizadores bifuncionales soportados utilizados en la adición de Michael enantioselectiva de cetonas a nitroolefinas.

En un trabajo posterior, Drabina⁷³ sintetizó una benzil-tiourea derivada de la pirrolidina soportada sobre poliestireno (**III**) (Esquema 35) que utilizó como organocatalizador reciclable en la adición de Michael de cetonas a *trans*- β -nitroestirenos diferentemente funcionalizados en ausencia de disolvente, obteniendo las correspondientes 4-nitrocetonas con rendimientos cuantitativos y excesos enantioméricos de hasta el 98% ee. La velocidad de la reacción que tiene lugar en la matriz del catalizador polimérico hinchable es comparable con la velocidad de reacción en medio homogéneo. Después del reciclado del catalizador en 5 ciclos, no se detectó una disminución en el rendimiento, pero la enantioselectividad se redujo ligeramente (95 \rightarrow 88% ee).

Más recientemente, en el año 2018, el grupo de Kohout¹³ preparó un carbamato (**IVa**) y una tiourea (**IVb**) bifuncionales inmovilizados sobre silica gel que proporcionaron estereoselectividades entre moderadas y buenas pero bajas conversiones en la adición de Michael de ciclohexanona a *trans*- β -nitroestireno. En

⁷³ L. Androvic, P. Drabina, M. Svobodová, M. Sedlák. *Tetrahedron Asymmetry*, **2016**, 27, 782.

condiciones de flujo continuo observaron una actividad catalítica superior a la observada cuando se trabaja de manera discontinua o por lotes.

Siguiendo la segunda estrategia, Pericàs y Wang sintetizaron de manera simultánea la pirrolidina quirál (**V**) inmovilizada sobre poliestireno a través de un anillo de 1,2,3-triazol, construido mediante una transformación de tipo “click”, que utilizaron con éxito en la adición enantio- y diastereoselectiva de cetonas a nitroestireno en agua (Figura 15).⁷⁴ Ese mismo año Ma⁷⁵ publicó otro trabajo en el que prepara la pirrolidina-triazol **VI** soportada sobre sílica gel que utiliza en la misma reacción. También en 2008, Gao⁷⁶ preparó el primer organocatalizador dendrítico pirrolidina-triazol (**VII**) utilizado en la adición asimétrica de Michael de cetonas a nitroolefinas en ausencia de disolvente que transcurre con elevado rendimiento químico, diastereoselectividad (hasta *sin/anti* = 45:1) y enantioselectividad (hasta 95% ee). Además, el catalizador de tercera generación pudo ser reutilizado hasta 5 veces consecutivas sin disminución significativa de su actividad catalítica. En 2016, Tao y Zhang desarrollaron nuevos organocatalizadores de fibras de acrilonitrilo (PAN) funcionalizados con pirrolidinas quirales que utilizaron en la adición de ciclohexanona a nitroalquenos aromáticos en agua.⁷⁷ Entre ellos destaca el catalizador **VIII** con restos de amonio cuaternario que condujo a la obtención de los aductos de Michael con rendimientos uniformemente altos (83-96%), y elevadas diastereoselectividad (*sin/anti* = 92:8-98:2) y enantioselectividad (ee 83-99%).

⁷⁴ (a) E. Alza, X.C. Cambeiro, C. Jimeno, M.A. Pericàs. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3717. (b) T. Miao, L. Wang. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2173.

⁷⁵ Y-B. Zhao, L-W. Zhang, L-Y. Wu, X. Zhong, R. Li, J-T. Ma. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1352.

⁷⁶ G.H. Lv, R. Z. Jin, W. P.Mai, L. X. Gao. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2568.

⁷⁷ J. Du, B. Shuai, M. Tao, G. Wang, W. Zhang. *Green Chem.* **2016**, *18*, 2625.

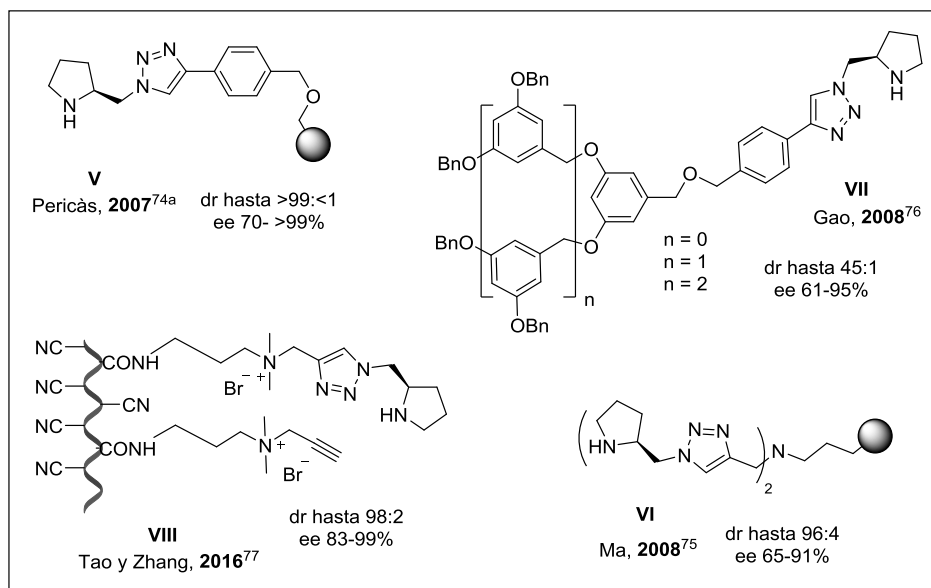


Figura 15. Algunos ejemplos de pirrolidino-triazoles diferentemente inmovilizados.

Dentro de esta segunda línea encontramos otros trabajos que utilizan para esta misma reacción otras pirrolidinas de estructura similar soportadas sobre poliestireno (**IX**)⁷⁸ o sobre líquidos iónicos anclados a su vez sobre silica gel (**XX**)⁷⁹ o sobre poliestireno (**XXI**)⁸⁰ (Figura 16).

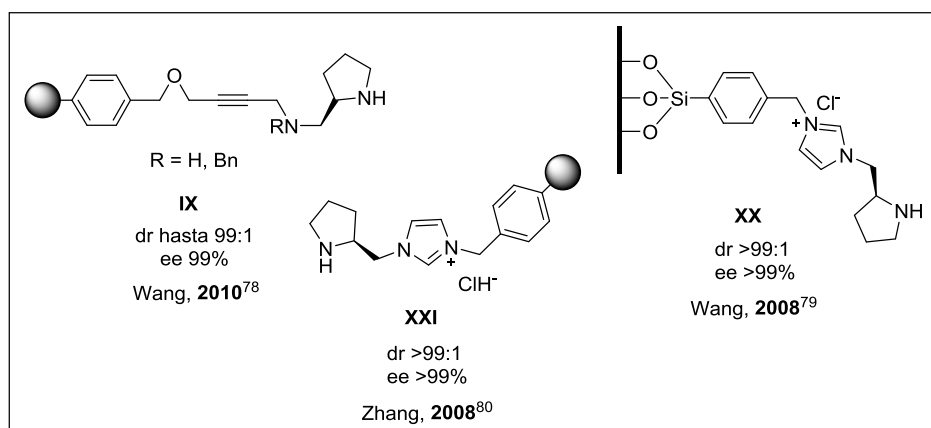


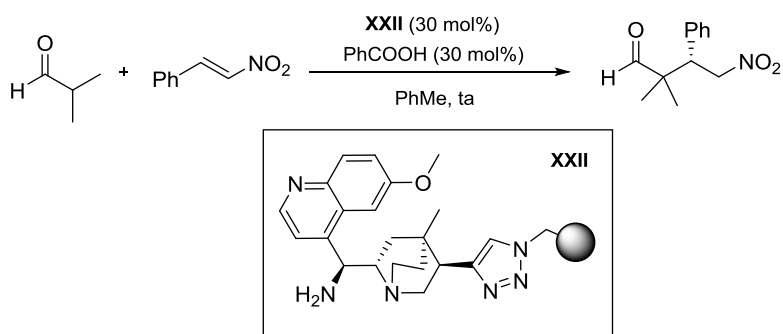
Figura 16. Pirrolidinas soportadas sobre poliestireno o sobre líquidos iónicos anclados a su vez sobre silica gel.

⁷⁸ J. Liu, P. Li, Y. Zhang, K. Ren, L. Wang, G. Wang. *Chirality* **2010**, 22, 432.

⁷⁹ P. Li, L. Wang, Y. Zhang, G. Wang, *Tetrahedron*, **2008**, 64, 7633.

⁸⁰ P. Li, L. Wang, M. Wang, Y. Zhang. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 1157.

Además de los organocatalizadores derivados de la prolina, se han utilizado también catalizadores derivados de 1,2-diaminas quirales, que a menudo incluyen en su estructura una amina primaria, en estas reacciones nitro-Michael enantioselectivas. Puglisi y Benaglia⁸¹ sintetizaron en 2015 una 9-amino-9-deoxy-*epi*-quinina soportada sobre poliestireno (**XXII**) mediante copolimerización del correspondiente monómero quiral con divinilbenceno en presencia de AIBN como iniciador radicalario y en una mezcla de tolueno y 1-dodecanol como disolventes porogénicos. Este catalizador heterogéneo promueve eficientemente la adición de aldehído isobutírico y de diferentes cetonas a *trans*- β -nitroestireno con elevados rendimientos químicos y enantioselectividades (hasta 95% ee), comparables a las alcanzadas con sus análogas homogéneas, habiéndose utilizado también en condiciones de flujo continuo (Esquema 36).



Esquema 36. Reacción nitro-Michael catalizada por la 9-amino-9-deoxy-*epi*-quinina soportada **XXII**.

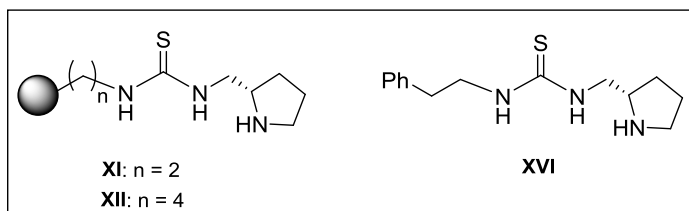
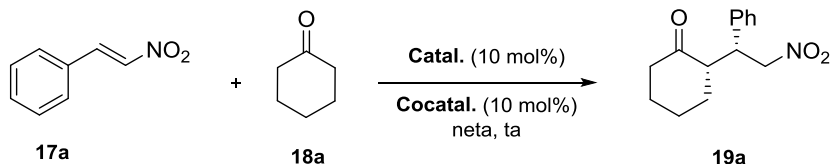
5.2. Resultados y discusión

5.2.1. Evaluación de los catalizadores sintetizados

Nuestras investigaciones iniciales se dirigieron hacia la selección del catalizador más idóneo (**XI** o **XII**) y la optimización de las condiciones de reacción en la adición de ciclohexanona a *trans*- β -nitroestireno en ausencia de disolvente y a temperatura ambiente. Los resultados obtenidos en los ensayos realizados se resumen en la Tabla 9.

⁸¹ R. Porta, M. Benaglia, F. Coccia, F. Cozzi, A. Puglisi. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 377.

Tabla 9. Optimización de las condiciones de reacción en la adición de Michael de ciclohexanona (**18a**) a *trans*- β -nitroestireno (**17a**).



Entrada ^a	Catal.	Cocatal.	18a (n° equiv.)	t (d)	Rdto. (%) ^b	<i>sin:anti</i> ^c	<i>er</i> ^d
1	XI	PhCO ₂ H	5	4	70 ^c	91:9	95:5
2	XI	PhCO ₂ H	10	3	73	94:6	95:5
3	XI	HOAc	10	3.5	50 ^c	88:12	93:7
4	XI	PNBA	10	2	81	92:8	93:7
5	XII	PhCO ₂ H	10	3	68	91:9	92:8
6	XII	PNBA	10	2	65	86:14	92:8
7	XVI	PhCO ₂ H	10	7h	58	94:6	96:4

^aReacciones llevadas a cabo usando *trans*- β -nitroestireno (0.3 mmol), ciclohexanona (5-10 equiv.), catalizador (10 mol%) y co-catalizador (10 mol%) a temperatura ambiente. ^bRendimientos aislados después de cromatografía. ^cDeterminada mediante ¹H-RMN. ^dRelación enantiomérica del aducto *sin* determinada mediante HPLC quiral.

La reacción de *trans*- β -nitroestireno con ciclohexanona (5 equiv.) en presencia de la tiourea soportada **XI** (10 mol%) y ácido benzoico (10 mol%) como co-catalizador, proporcionó después de 4 días de reacción a temperatura ambiente el aducto *sin*-**19a** con buena relación diastereomérica (dr 91:9) y enantiomérica (er 95:5), aunque con moderado rendimiento químico debido a la presencia en la masa de reacción de un 30% de producto de partida sin reaccionar (entrada 1). Cuando utilizamos un exceso de 10 equivalentes de ciclohexanona en la misma reacción (entrada 2), ésta se completa a los 3 días proporcionando el aducto deseado con un 73% de rendimiento químico y con la misma diastereo- y enantioselectividad. En presencia de ácido acético como co-catalizador (entrada 3), la reacción es mucho más lenta quedando después de 3.5 días un 50% de producto de partida sin reaccionar. En cambio, cuando utilizamos ácido *p*-nitrobenzoico (PNBA) como co-catalizador (entrada 4) la reacción se completó a las 48 h. En ambos casos obtuvimos el aducto **19a** con una enantioselectividad ligeramente inferior a la conseguida en presencia de ácido benzoico.

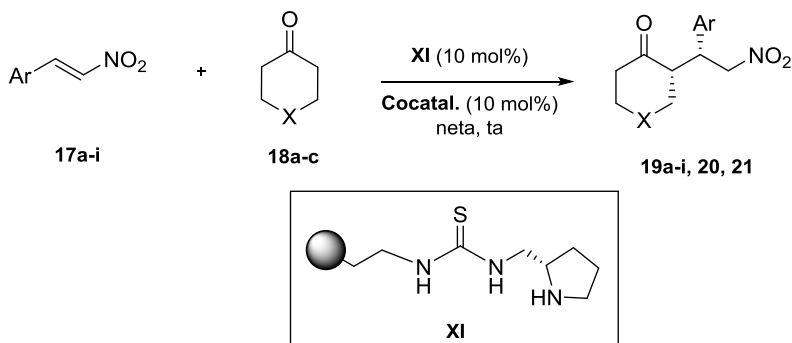
La actividad catalítica de la tiourea soportada **XII**, sintetizada a partir de la resina de 4-aminobutil poliestireno, es similar a la de la tiourea soportada **XI**, proporcionando después de 3 días de reacción el aducto **19a** con rendimiento comparable, pero con ligeramente inferior diastereo- y enantioselectividad (comparar entradas 2 y 5). De nuevo se observa una disminución del tiempo de reacción cuando realizamos la reacción en análogas condiciones utilizando PNBA como co-catalizador (entrada 6).

Finalmente, la comparación de la actividad catalítica de la tiourea **XI** con la de su análoga no soportada **XVI** (entrada 2 versus entrada 7), muestra que el anclaje del catalizador sobre el material polimérico insoluble disminuye claramente su actividad catalítica (comparar los tiempos de reacción) pero apenas modifica la estereoselectividad de la reacción.

5.2.2. Estudio del alcance de la reacción

Seguidamente estudiamos el alcance de estas reacciones de adición de Michael entre cetonas cíclicas y nitroolefinas diferentemente sustituidas en presencia de la tiourea soportada **XI**, el catalizador más eficiente en los estudios preliminares realizados. Los resultados obtenidos en los ensayos realizados se resumen en la Tabla 10.

Tabla 10. Adición de Michael enantioselectiva de cetonas cíclicas **18a-c** a diferentes nitroolefinas **17a-i** en presencia de la tiourea soportada **XI**.



Entr. ^a	Ar	X	Cocatal.	t (d)	Prod.	Rdto. (%) ^b	<i>sin:anti</i> ^c	er ^d
1	Ph	CH ₂	PhCO ₂ H	3	19a	73	94:6	95:5
2	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	CH ₂	PhCO ₂ H	5	19b	62	95:5	95:5
3	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	CH ₂	PNBA	3	19b	60	97:3	95:5
4	<i>p</i> -FC ₆ H ₄	CH ₂	PhCO ₂ H	3	19c	68	94:6	95:5
5	<i>p</i> -FC ₆ H ₄	CH ₂	PNBA	2.5	19c	66	94:6	96:4
6	<i>o</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	CH ₂	PhCO ₂ H	1	19d	95	93:7	96:4
7	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	CH ₂	PhCO ₂ H	2	19e	65	95:5	96:4
8	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	CH ₂	PNBA	4	19e	60	96:4	96:4
9	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	CH ₂	PhCO ₂ H	2	19f	85	95:5 ^d	95:5
10	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	CH ₂	PNBA	2.5	19f	83	96:4 ^d	95:5
11	1-naftil	CH ₂	PhCO ₂ H	2	19g	84	98:2 ^d	94:6
12	1-naftil	CH ₂	PNBA	3	19g	64	98:2 ^d	96:4
13	2-naftil	CH ₂	PhCO ₂ H	1.8	19h	84	88:12	90:10
14	2-naftil	CH ₂	PNBA	1.2	19h	78	89:11	90:10
15	2-furil	CH ₂	PhCO ₂ H	1	19i	91	82:18	74:26
16	Ph	-	PhCO ₂ H	14	20	30 ^c	62:38	66:34 (80:20) ^e
17	Ph	O	PhCO ₂ H	5	21	60 ^c	90:10	74:26
18	Ph	O	PNBA	5	21	68 ^c	91:9	73:27

^aReacciones llevadas a cabo usando las nitroolefinas **17a-i** (0.3 mmol), cetonas cíclicas **18a-c** (10 equiv.), catalizador **V** (10 mmol%) y co-catalizador (10 mmol%) a temperatura ambiente. ^bRendimientos aislados después de cromatografía. ^cDeterminada mediante ¹H-RMN. ^dDeterminada mediante HPLC quiral. ^eer del aducto minoritario *anti* entre paréntesis.

Con ese objetivo hicimos reaccionar ciclohexanona con derivados de *trans*-β-nitrostireno sustituidos en el anillo aromático por grupos electroaceptores (**17b-d**, entradas 2-6) o electrodonadores (**17e-f**, entradas 7-10) en presencia de ácido benzoico o ácido *p*-nitrobenzoico (PNBA) como co-catalizador. Como puede observarse, la naturaleza electrónica de los sustituyentes de las nitroolefinas influye de manera muy limitada en la estereoselectividad de la reacción, obteniendo en todos los casos el aducto *sin* con excelente diastereoselectividad (dr 88:12 a 97:3) y enantioselectividad (er 95:5 a 96:4). Curiosamente, el PNBA acelera la reacción en el caso de nitroolefinas

sustituídas por grupos electroaceptores (comparar entradas 2-3 y 4-5) y la decelera cuando se utilizan nitroolefinas sustituidas por grupos electrodonadores (comparar entradas 7-8 y 9-10).

Por otra parte, el tamaño del anillo de las cetonas cíclicas afecta de manera decisiva a la velocidad de reacción (comparar entradas 1 y 16). Apenas se observa reacción con la ciclopentanona (**18b**) (70% de producto de partida después de dos semanas de tiempo de reacción), probablemente debido a la mayor dificultad de la formación de la enamina.⁸²

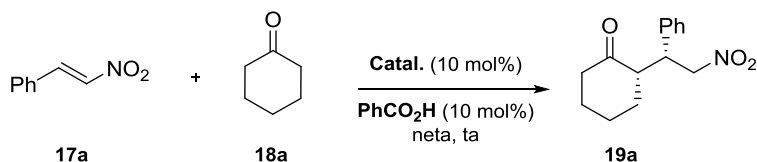
También extendimos nuestro estudio a cetonas heterocíclicas como la tetrahidro-4*H*-piran-4-ona (**18c**) (entradas 17-18) que reacciona lentamente con *trans*- β -nitroestireno (30-40% de nitroolefina sin reaccionar a los 5 d) proporcionando el aducto *sin*-**21** con buena diastereoselectividad pero baja enantioselectividad.

5.2.3. Reciclado del organocatalizador soportado

Finalmente, hemos realizado experiencias de reciclado con los catalizadores **XI** y **XII** en la reacción de *trans*- β -nitroestireno con ciclohexanona en las condiciones de reacción optimizadas (10% catalizador, 10% ácido benzoico como co-catalizador y 10 equiv. de ciclohexanona). Finalizado cada ciclo, una vez separado del crudo de reacción, el catalizador se lavó con diclorometano y se secó hasta pesada constante antes de ser reutilizado. A partir de la masa de catalizador recuperado se calculó el n° de mmoles de *trans*- β -nitroestireno utilizados como producto de partida en el siguiente ciclo. Los resultados obtenidos en el estudio realizado se encuentran recogidos en la Tabla 11.

⁸² J. Wang, H. Li, B. Lou, L. Zu, H. Guo, W. Wang. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4321.

Tabla 11. Reciclado de los catalizadores **XI** y **XII** en la adición de Michael de ciclohexanona (**18a**) a *trans*- β -nitroestireno (**17a**).



Ciclo ^a	Mmol Nitroestireno	Catal./ Co-catal.	t (d)	Rdto (%) ^b	Catal. Recup.(%)	dr ^c	er ^d
1	0.5	XI (BA)	3	73	98	94:6	95:5 (100:0) ^e
2	0.46	XI (BA)	3	26 ^c	84	95:5	95:5
1	0.3	XII (PNBA)	2	65	60	86:14	92:8
2	1.8	XII (PNBA)	5	58 ^c	50	89:11	92:8

^aReacción llevada a cabo inicialmente con 0.5 mmol de *trans*- β -nitroestireno y ciclohexanona (10 equiv.) en presencia de 10 mol% de catalizador y 10% de ácido benzoico como co-catalizador a temperatura ambiente. ^bRendimientos aislados después de cromatografía. ^cDeterminada mediante ¹H-RMN. ^dDeterminada mediante HPLC quiral. ^eEr después de la recrystalización del producto de reacción.

Como puede observarse, en el primer ciclo realizado a escala de 0.5 mmol se obtuvo después de 3 días de reacción el aducto **19a** con buen rendimiento químico y una relación enantiomérica (er 95:5) igual a la conseguida en la reacción realizada a escala de 0.3 mmol (entrada 1), recuperándose la práctica totalidad del catalizador. La pureza enantiomérica del producto obtenido se pudo incrementar hasta una er de 100:0 mediante una simple recrystalización en una mezcla de hexano/acetato de etilo. La actividad catalítica de la tiourea bifuncional soportada **XI** disminuyó bruscamente en el segundo ciclo, quedando a los 3 días un 74% de nitroestireno de partida sin reaccionar. El aducto **19a** aislado en este segundo ciclo presenta análoga diastereo- y enantioselectividad. Un comportamiento similar se observó en los estudios de reciclado realizados con la tiourea soportada **XII**.

Este comportamiento diferencial de las tioureas **XI** y **XII** frente al observado en los dos apartados anteriores con las tioureas **IIId** y **V** puede explicarse por la diferente naturaleza del grupo nitrogenado del catalizador bifuncional que activa el nucleófilo en el primer caso mediante la formación de una enamina (aminocatálisis) y no actúa mediante una catálisis básica. Intentos de regenerar ambos catalizadores mediante tratamiento ácido no condujeron a ninguna mejora en su actividad catalítica.

6. Conclusiones

1. Se ha desarrollado nuevos métodos de síntesis para la preparación de una serie de tioureas bifuncionales quirales soportadas mediante: (a) reacción de resinas de aminoalquil poliestireno con isotiocianatos de diaminas derivadas de la Boc-*L*-valina (**I-IIIa**), Boc-*L*-fenilalanina (**IIb**), Boc-*L*-fenilglicina (**IIc**), Boc-*L*-terc-leucina (**IId**), Boc-*L*-prolina (**XI** y **XII**) y la 1-((1*R*,2*R*)-2-aminociclohexil)piperidina (**IV-VI**) y (b) reacción del isotiocianato derivado de la resina de aminoetilpoliestireno con las aminas derivadas de la Boc-*L*-terc-leucina (**VIII**) y de alcaloides de la cincona (**IX** y **X**), con rendimientos cuantitativos y valores de $f/f_{\text{máx}}$ del 100%.
2. Estas tioureas bifuncionales soportadas sintetizadas han demostrado ser excelentes catalizadores heterogéneos en reacciones de aza-Henry, α -aminación de β -cetoésteres y nitro-Michael enantioselectivas. Estas reacciones transcurren con baja carga de catalizador y en general con buenos rendimientos químicos y enantioselectividades que se aproximan o incluso en algunos casos superan las obtenidas con las tioureas análogas homogéneas.
3. Se ha comprobado que aunque la velocidad de reacción decrece normalmente con la utilización de tioureas soportadas, la inmovilización sobre el material polimérico facilita su recuperación y la reutilización del catalizador sin afectar de manera apreciable al rendimiento químico y a la enantioselectividad en la reacción aza-Henry y en la α -aminación de β -cetoésteres.
4. Los estudios de reciclado realizados han puesto de manifiesto que las tioureas **IIId** y **V** pueden ser fácilmente recuperadas y reutilizadas hasta 5 o 4 veces consecutivas respectivamente, manteniendo elevados rendimientos químicos y reproducibilidad de los valores de relación enantiomérica en las reacciones aza-Henry y α -aminación. Sin embargo, las tioureas **XI** y **XII** no pudieron ser recicladas en la adición de Michael de ciclohexanona a *trans*- β -nitroestireno.

CAPÍTULO 3

Preparación de escuaramidas bifuncionales quirales
soportadas sobre resinas de aminoalquil poliestireno.
Organocatalizadores para reacciones nitro-Michael y
reacciones tándem

CAPÍTULO 3. Preparación de escuaramidas bifuncionales quirales

soportadas sobre resinas de aminoalquil poliestireno.

Organocatalizadores para reacciones nitro-Michael y reacciones tándem

1. Introducción.....	93
2. Escuaramidas bifuncionales quirales soportadas	95
2.1. Revisión bibliográfica	95
2.2. Resultados y discusión	104
2.2.1. Síntesis de escuaramidas bifuncionales quirales soportadas	104
2.2.2. Síntesis de escuaramidas bifuncionales no soportadas.....	105
3. Reacción nitro-Michael enantioselectiva	106
3.1. Revisión bibliográfica	106
3.2. Resultados y discusión	114
3.2.1. Adición conjugada enantioselectiva de compuestos β -dicarbonílicos acíclicos y referibles a nitroolefinas.....	114
3.2.1.1. Evaluación de los catalizadores sintetizados.....	115
3.2.1.2. Estudio del alcance de la reacción.....	118
3.2.1.3. Reciclado del organocatalizador soportado.....	122
3.2.2. Adición conjugada enantioselectiva de β -cetoésteres cíclicos y análogos a nitroolefinas	123
3.2.2.1. Evaluación de los catalizadores sintetizados.....	123
3.2.2.3. Reciclado del organocatalizador soportado.....	126
4. Síntesis de cromenos y espirocromanos funcionalizados via one-pot Domino Michael-hemiacetalización organocatalizada y posterior deshidratación	127
4.1. Revisión bibliográfica	127
4.2. Resultados y discusión	133
4.2.1. Estudio del alcance de la reacción	133
5. Conclusiones.....	137

3. Preparación de escuaramidas bifuncionales quirales soportadas sobre resinas de aminoalquil poliestireno. Organocatalizadores para reacciones nitro-Michael y reacciones tándem

1. Introducción

Entre los catalizadores donadores de enlace de hidrógeno más utilizados, las escuaramidas¹ emergen como una alternativa eficaz a las ureas/tioureas² y guanidinas³ bifuncionales (Figura 1).

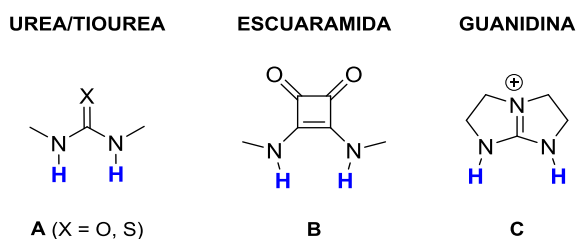


Figura 1. Organocatalizadores con grupos donadores de enlaces de hidrógeno.

¹ Reviews: (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.

² Reviews: (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.

³ Reviews: (a) D. Leow, C.-H. Tan. *Chem. Asian J.* **2009**, *4*, 488. (b) S. Dong, X. Feng, X. Liu. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 8525.

Las escuaramidas difieren de sus análogos más cercanos, ureas y tioureas, en cinco aspectos: (i) la posibilidad de activación por doble unión, (ii) su rigidez, (iii) la distancia entre los átomos de hidrógeno, (iv) el ángulo entre los enlaces de hidrógeno y (v) el pK_a . En un campo tan sensible a los pequeños cambios como es la catálisis, estas diferencias los hacen específicos para diferentes aplicaciones (Figura 2).

La primera diferencia que se observa entre las tioureas y las escuaramidas es que además de los dos grupos donadores de enlace de hidrógeno (N-H), las escuaramidas poseen dos grupos aceptores (C=O), que hacen que ellas mismas puedan comportarse como catalizadores bifuncionales.

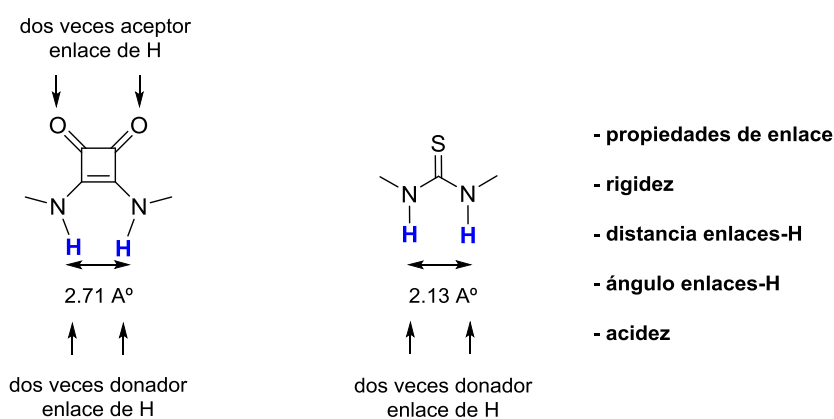
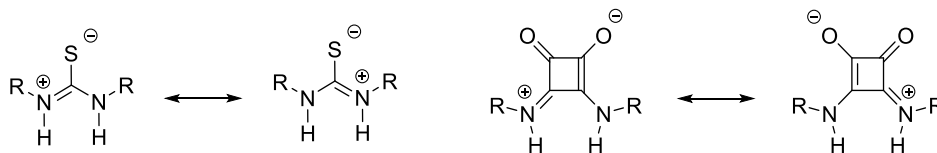


Figura 2. Principales diferencias entre escuaramidas y tioureas.

Las escuaramidas, al igual que sus homólogos de urea/tiourea, son estructuralmente rígidas. En todas ellas, el par de electrones del nitrógeno se encuentra deslocalizado, restringiendo la rotación en torno al enlace C-N. No obstante, sólo en las escuaramidas tiene lugar una mayor deslocalización a través del sistema de ciclobutenodienona parcialmente aromática (Esquema 1).



Esquema 1. Deslocalización en tioureas y escuaramidas.

Otra diferencia significativa entre tioureas y escuaramidas es que en el caso de la tiourea, la distancia entre los dos grupos N-H unidos al mismo carbono tiene un valor de alrededor de 2.13 Å, mientras que en la escuaramida esa distancia es aproximadamente un tercio más larga (2.73 Å) que en la tiourea. Además, la estructura

geométrica cuadrada del anillo de ciclobutenodiona induce una orientación convergente de los grupos N-H con un ángulo de aproximadamente 6°. Una convergencia similar no se encuentra en los grupos amido/tioamido de la urea/tiourea.

Por último, la acidez de los protones N-H de la escuaramida es mayor que la de los mismos protones de la tiourea⁴ debido a su naturaleza de amida vinílica. Cheng y col.⁵ han encontrado que los valores de p*K*_a de las escuaramidas son inferiores a los de sus análogos de tiourea en un rango de 0.13-1.97 unidades de p*K*_a. Debido a esto, las escuaramidas forman enlaces de hidrógeno más fuertes que las tioureas con sustratos que llevan grupos nitro, carbonilo, imino y nitrilo, dando lugar a una mejor activación del sustrato. Esta puede ser una de las razones que explican la superior actividad catalítica de las escuaramidas, evidenciada por el hecho de que normalmente se necesita una carga del catalizador muy baja para lograr la conversión completa del sustrato en una amplia gama de transformaciones asimétricas.

2. Escuaramidas bifuncionales quirales soportadas

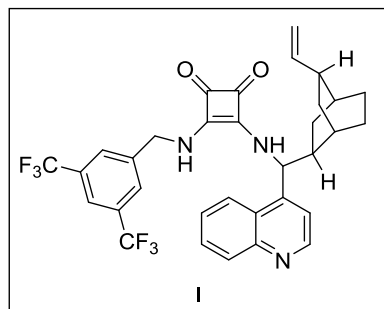
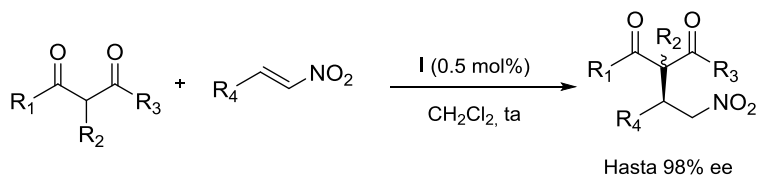
2.1. Revisión bibliográfica

En 2008, Rawal y col.⁶ sintetizaron por primera vez una escuaramida bifuncional quiral (**I**), derivada de la cinconina, que utilizaron con éxito en la adición de Michael de compuestos de 1,3-dicarbonílicos a nitroolefinas consiguiendo una eficiencia química y un enantiocontrol superiores a los conseguidos con las tioureas análogas (Esquema 2). Desde entonces, se han sintetizado un elevado número de escuaramidas con diferentes esqueletos carbonados (fundamentalmente derivadas de alcaloides de la cincona y de la *trans*-ciclohexano-1,2-diamina) que se han utilizado con eficacia en una amplia gama de transformaciones asimétricas.

⁴ G. Jakab, C. Tancon, Z. Zhang, K. M. Lippert, P. R. Schreiner. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1724.

⁵ X. Ni, X. Li, Z. Wang, J.-P. Cheng. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1786.

⁶ J.P. Malerich, K. Hagihara, V.H. Rawal. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14416.



Esquema 2. Escuaramida bifuncional quiral derivada de la cinconina empleada en una reacción de Michael.

Las escuaramidas bifuncionales quirales derivadas de diaminas, preparadas a su vez a partir de la *L*-valina, *L*-*terc*-leucina y *L*-fenilalanina, son organocatalizadores mucho menos desarrollados. En la Figura 3 se muestran las estructuras de las escuaramidas de esta familia descritas en la literatura. Todas ellas tienen como elemento estructural común que son derivadas de la 3,5-bis(trifluorometil)anilina y se diferencian en el resto **R** que aporta el amino ácido y en la naturaleza del grupo amino terciario, dimetilamino (**IIa-b**), o piperidino (**IIIa-c**), que actúa como una base de Brønsted.

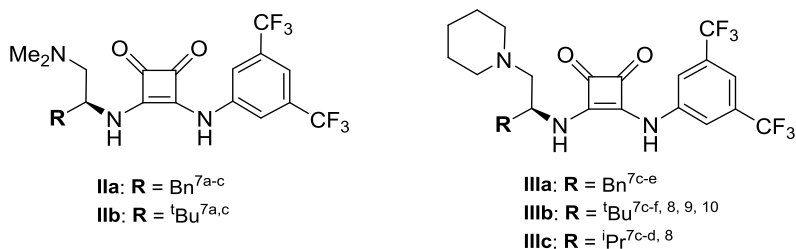


Figura 3. Escuaramidas derivadas de aminoácidos y de la 3,5-bis(trifluorometil)anilina.

Todas estas escuaramidas han resultado ser excelentes organocatalizadores en reacciones tándem enantioselectivas que constituyen una herramienta muy eficaz para la preparación de estructuras complejas.⁷ También se han utilizado con éxito en

⁷ (a) S. Chen, J. Pan, Y. Wang, Z. Zhou. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 7940; (b) Y. Liu, Y. Wang, H. Song, Z. Zhou, C. Tang. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 2544. (c) L.-L. Wu, Y. Zheng, Y.-M. Wang, Z.-H. Zhou. *RSC Adv.* **2016**, 6, 11602. (d) K. Hu, A. Lu, Y. Wang, Z. Zhou, C. Tang.

adiciones de Michael enantioselectivas de nitrosulfonas a acrilatos y acrilamidas,⁸ de oxindoles 3-sustituídos a α' -hidroxienonas⁹ y de imidazolonas a nitroolefinas.¹⁰

Sin embargo, su elevado precio y su laborioso proceso de preparación, hace muy deseable su recuperación, especialmente en procesos a gran escala. Una solución a este problema es su inmovilización sobre un polímero preformado que permita su recuperación mediante una simple filtración o incluso su empleo en procesos de flujo continuo. Además, tal y como comentamos en el capítulo anterior, el hecho de que su actividad catalítica se base en la interacción mediante enlaces de hidrógeno y no en interacciones covalentes, hace de ellos catalizadores particularmente sólidos frente a la desactivación por procesos secundarios y facilita su posible reutilización. No obstante, muchos de los organocatalizadores heterogéneos sintetizados hasta la fecha adolecen de una baja actividad catalítica y enantioselectividad en relación a sus análogos homogéneos. Por estos motivos, el desarrollo de versiones heterogéneas de este tipo de organocatalizadores ha sido objeto de interés reciente de diferentes investigadores.

Pericàs fue el primero que inmovilizó una escuaramida bifuncional, derivada de la (1*R*,2*R*)-2-(piperidin-1-il)ciclohexanamina (**IV**)¹¹, sobre una resina de poliestireno (PS) mediante una cicloadición azida-alquino catalizada por cobre (I) (Esquema 3).

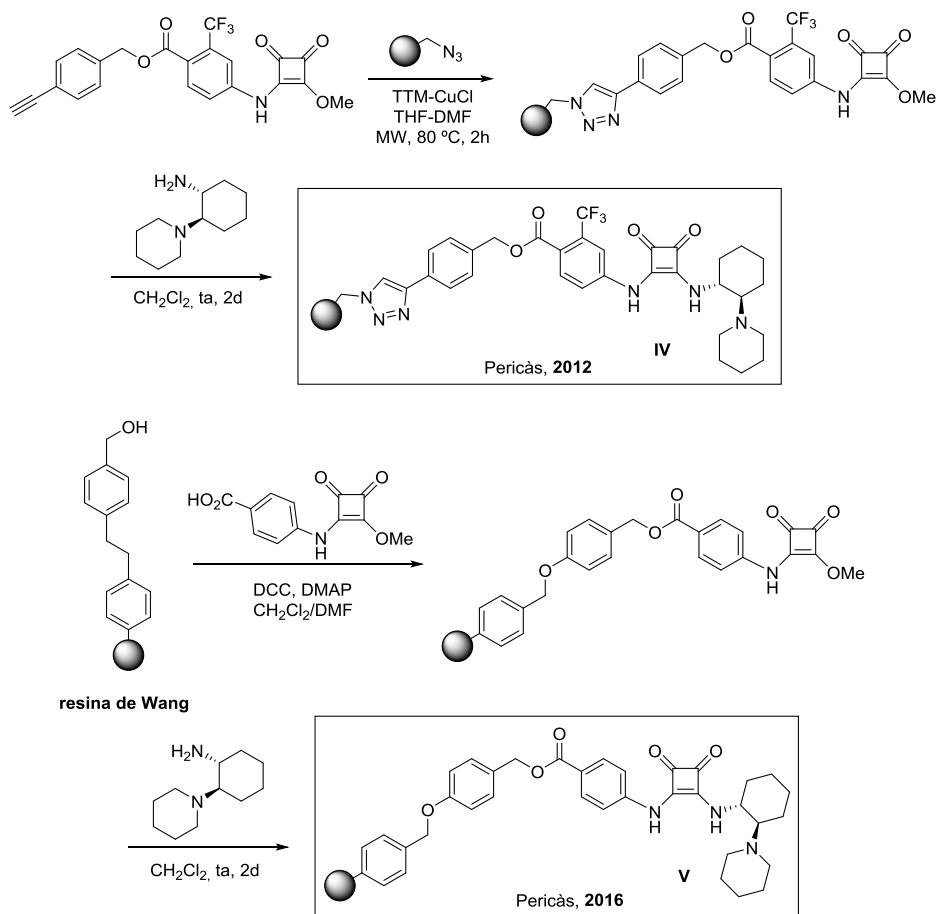
Tetrahedron: Asymmetry **2013**, *24*, 953. (e) L.-Y. Cui, Y.-H. Wang, S.-R. Chen, Y.-M. Wang, Z.-H. Zhou. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 88133. (f) Y. Wang, J. Pan, R. Jiang, Y. Wang, Z. Zhou. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 195.

⁸ K. Bera, I. N. N. Namboothiri. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 6425.

⁹ E. Badiola, B. Fiser, E. Gómez-Bengoia, A. Mielgo, I. Olaizola, I. Urruzuno, J. M. García, J. M. Odriozola, J. Razkin, M. Oiarbide, C. Palomo, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 17869.

¹⁰ J. Etxabe, J. Izquierdo, A. Landa, M. Oiarbide, C. Palomo. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6883.

¹¹ P. Kasaplar, P. Riente, C. Hartmann, M.A. Pericàs. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2905.



Esquema 3. Primeros ejemplos de escuaramidas bifuncionales soportadas sobre una resina de poliestireno.

Años más tarde preparó otra escuaramida soportada (**V**) para la síntesis enantioselectiva de piranoftoquinonas en flujo continuo.¹² La estrategia sintética empleada consiste en el anclaje de una semiescuaramida sobre una resina de Wang que contiene un resto de bis-fenilmetileno éter, y en el desplazamiento nucleofílico posterior con la (1*R*,2*R*)-2-(piperidin-1-il)ciclohexanamina enantiopura.

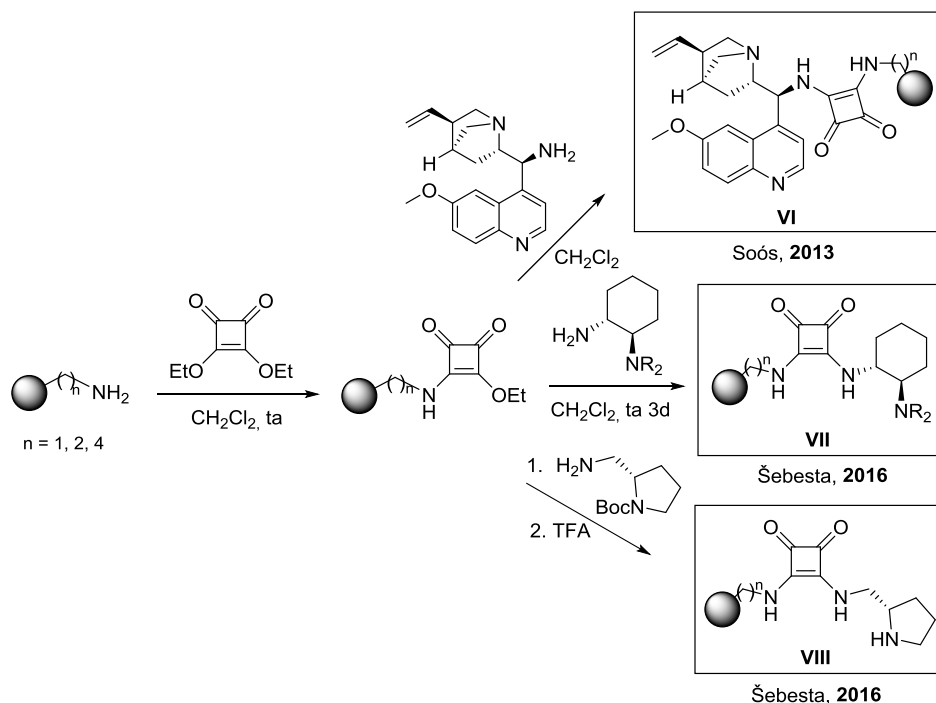
Soós¹³ y Sebesta¹⁴ han sintetizado, respectivamente, una escuaramida bifuncional derivada de la quinina (**VI**) y escuaramidas bifuncionales derivadas de la (1*R*,2*R*)-1,2-ciclohexanodiamina (**VII**) y de la *L*-prolina (**VIII**), mediante reacción de una resina de aminometil poliestireno con escuarato de dietilo y posterior tratamiento de la resina funcionalizada obtenida con las diaminas quirales (Esquema 4). En estos

¹² L. Osorio-Planes, C. Rodríguez-Escrich, M. A. Pericàs. *Catal. Sci. Technol.* **2016**, *6*, 4686.

¹³ G. Kardos, T. Soós. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 4490.

¹⁴ E. Veverková, S. Bilka, R. Baran, R. Šebesta. *Synthesis* **2016**, *48*, 1474.

casos no es necesaria la introducción de ningún *linker* adicional en las escuaramidas soportadas para conseguir elevadas enantio- y diastereoselectividades en las reacciones de Michael estudiadas.



Esquema 4. Escuaramidas soportadas sobre resinas de aminoalquil poliestireno.

La escuaramida de Soós se recicla además fácilmente y se ha podido utilizar en procesos de flujo continuo. No ocurre lo mismo con las sintetizadas por Sebesta, que aunque conducen a los aductos de Michael con elevada enantioselectividad, su rendimiento químico sufre un deterioro a lo largo de los diferentes ciclos.

Utilizando otra estrategia diferente, Liu ha inmovilizado una escuaramida quiral (**IX**),¹⁵ derivada de la cincona, mediante el injerto de 3-mercaptopropiltrimetoxilsilano sobre una sílice híbrida orgánica-inorgánica basada en imidazolio, seguido del anclaje de la escuaramida mediante una reacción *click tiol-eno* (TEC). El catalizador heterogéneo obtenido (Figura 4) muestra una extraordinaria actividad catalítica y enantioselectividad en reacciones nitro-Michael realizadas en una disolución saturada de cloruro sódico, que se atribuye al efecto sinérgico del confinamiento espacial de la escuaramida y a la función de transferencia de fase del

¹⁵ X. Xu, T. Cheng, X. Liu, R. Jin, G. Liu. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 2137.

imidazolio. Esta escuaramida ha sido recuperada y reutilizada hasta 8 veces consecutivas sin disminución significativa de su actividad catalítica.

Porteriormente, Zlotin y col. han descrito la preparación de una escuaramida/amina terciaria (**X**) inmovilizada sobre un líquido iónico que utilizan como catalizador reciclable en reacciones nitro-Michael en agua,¹⁶ y en la síntesis de tetrahydroquinolinas 2,3,4-trisustituídas mediante la reacción dominó aza-Michael/Michael de *o*-aminochalconas *N*-tosiladas con nitroolefinas.¹⁷

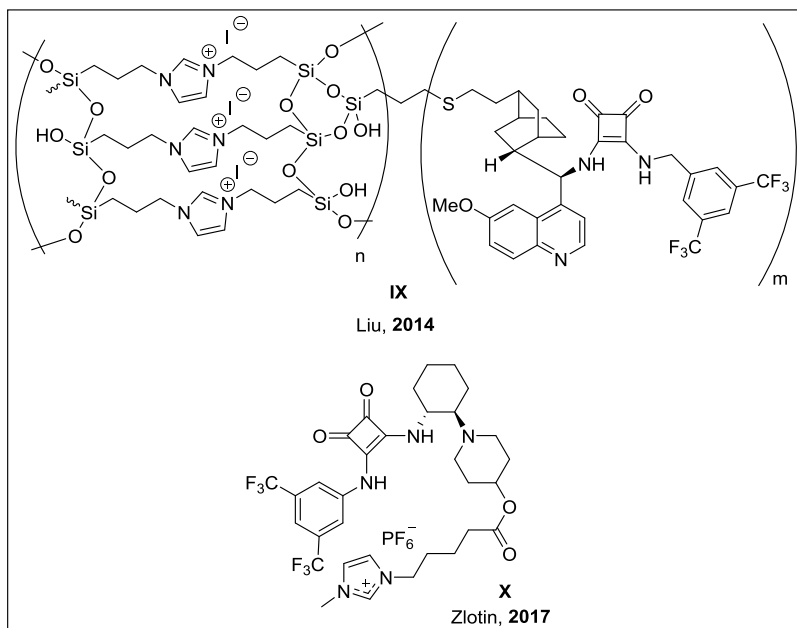


Figura 4. Escuaramidas inmovilizadas sobre una sílice híbrida orgánica-inorgánica (**IX**) y sobre un líquido iónico (**X**).

Recientemente, nuestro grupo ha publicado otro trabajo en el que describe la preparación de dos escuaramidas bifuncionales derivadas de la *L*-valina soportadas sobre polímeros de microporosidad intrínseca (PIM-1, PIM-CO-100) (**XIa-b**, Figura 5).¹⁸ Estos polímeros se han utilizado en reacciones nitro-Michael estereoselectivas y en procesos en cascada nitro-Michael-ciclación conducentes a la obtención de 4*H*-cromenos trisustituídos, que transcurren con moderada enantioselectividad.

¹⁶ R. S. Tukhvatshin, A. S. Kucherenko, Y. V. Nelyubina, S. G. Zlotin. *ACS Catal.* **2017**, 7, 2981.

¹⁷ R. S. Tukhvatshin, A. S. Kucherenko, Y. V. Nelyubina, S. G. Zlotin. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 7000.

¹⁸ M. Valle, L. Martín, A. Maestro, J. M. Andrés, R. Pedrosa. *Polymers* **2019**, 11, 13.

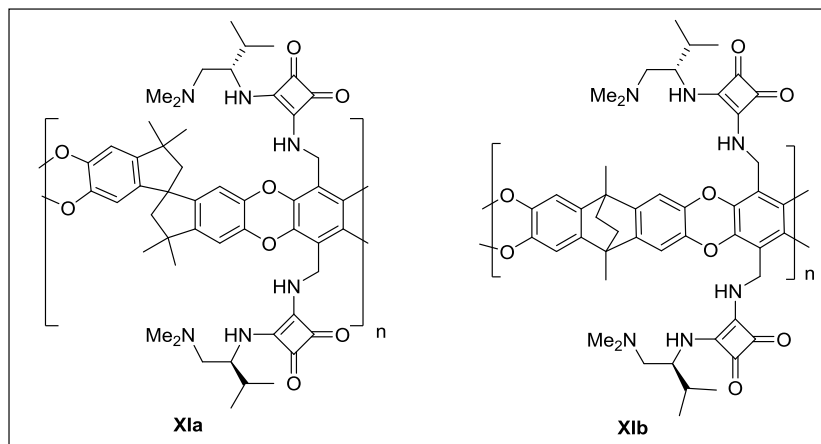
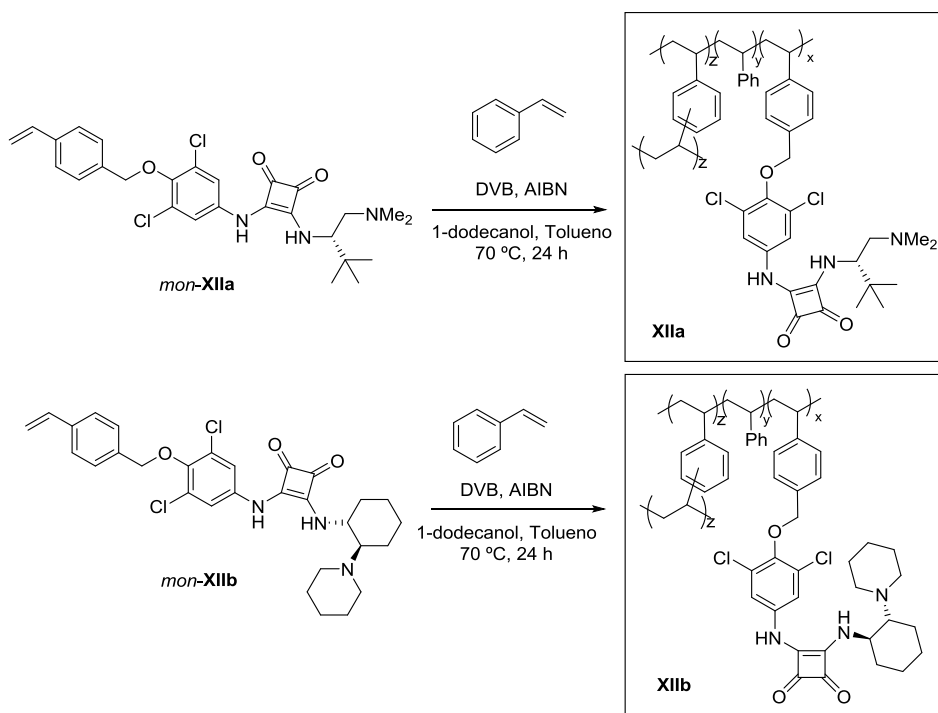


Figura 5. Escuaramidas (**XIa-b**) derivadas de la *L*-valina preparada a partir de PIM-1 y PIM-CO-100.

En el año 2018, nuestro grupo de investigación describió por primera vez la síntesis *bottom-up* de escuaramidas bifuncionales soportadas mediante copolimerización de monómeros adecuadamente funcionalizados con estireno y divinilbenceno, siendo esta estrategia una alternativa a la inmovilización de estos organocatalizadores sobre polímeros preformados (Esquema 5). Se prepararon una serie amino-escuaramidas quirales 4-vinilbencil sustituidas, derivadas de 1,2-diaminas diferentemente sustituidas sintetizadas a partir de la *L-terc*-leucina (*mon-XIIa*) y de la (1*R*,2*R*)-1,2-ciclohexanodiamina (*mon-XIIb*), que se copolimerizaron con estireno y divinilbenceno en presencia de AIBN como iniciador radicalario y de una mezcla de tolueno/1-dodecanol como disolventes porogénicos, obteniendo así los organocatalizadores soportados **XIIa-b**.¹⁹

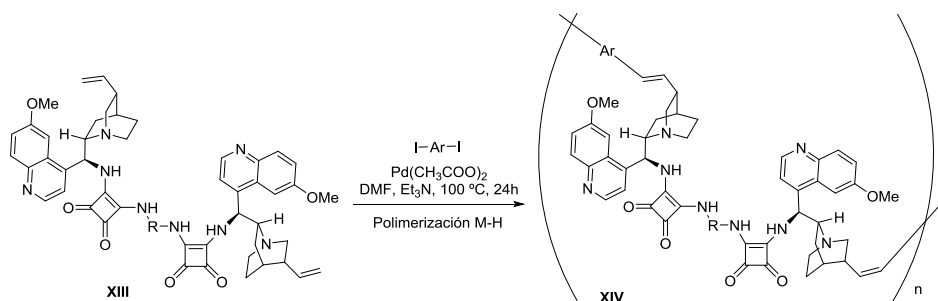
¹⁹ J. M. Andrés, A. Maestro, M. Valle, R. Pedrosa. *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 5546.



Esquema 5. Copolimerización de los monómeros amino-escuaramida (*mon-XIIa-b*) con estireno y divinilbenceno a las escuaramidas soportadas **XIIa-b**.

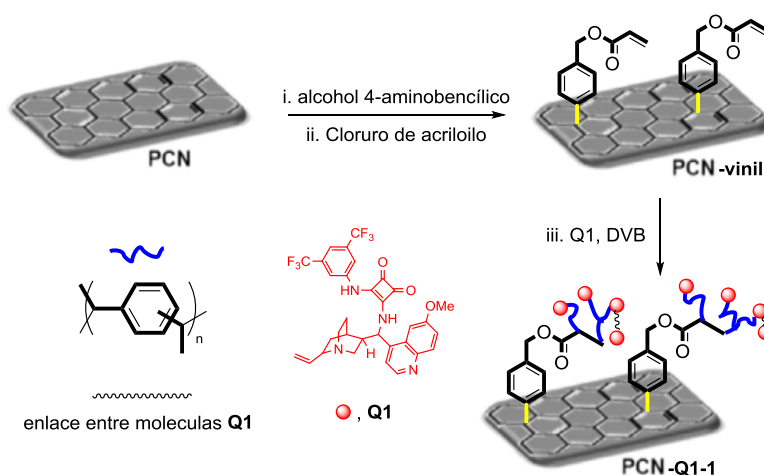
En esta última línea, el grupo de Itsuno²⁰ ha preparado una escuaramida bifuncional polimérica (**XIV**) mediante polimerización de Mizoroki-Heck de los dobles enlaces de dímeros de escuaramidas (**XIII**), que contienen dos unidades de escuaramida derivadas de la cincona conectadas mediante diaminas, con diferentes diyoduros aromáticos (Esquema 6). Estas escuaramidas poliméricas catalizan la adición de Michael asimétrica de β -cetoésteres a nitroolefinas con buenos rendimientos químicos y excelente diastéreo- y enantioselectividad. El polímero se recupera fácilmente del medio de reacción, ya que es insoluble en la mayoría de los disolventes orgánicos, y puede ser reciclado sin merma aparente de su actividad catalítica.

²⁰ (a) M. S. Ullah, S. Itsuno. *ACS Omega* **2018**, *3*, 4573. (b) M. S. Ullah, S. Itsuno. *Molecular Catalysis*, **2017**, *438*, 239.



Esquema 6. Polimerización Mizoroki-Heck a partir de una diescuaramida con dos restos derivados del alcaloide de la cincona.

Recientemente, el grupo de Wang ha utilizado nanofojas de carbono poroso (PCNs) para la inmovilización de escuaramidas derivadas de la quinina que emplea como catalizadores en la adición de Friedel-Crafts asimétrica de pirazolonas a cetoiminas derivadas de isatina (Esquema 7)²¹. La polimerización radicalaria de PCN-vinilo con la escuaramida Q1 en presencia de divinilbenceno (DVB) como linker proporcionó el catalizador soportado PCNQ1-1. Como consecuencia de su estructura abierta y red macroporosa, así como de su hidrofobicidad, la escuaramida soportada sobre PCN presenta una actividad catalítica comparable a la de su análoga homogénea y los productos se obtuvieron con elevados rendimientos y excesos enantioméricos (hasta 99% ee). El reciclado en reacciones discontinuas junto con su utilización en un proceso de flujo continuo confirma la estabilidad del catalizador sintetizado.



Esquema 7. Escuaramida derivada de la quinina soportada sobre PCNs.

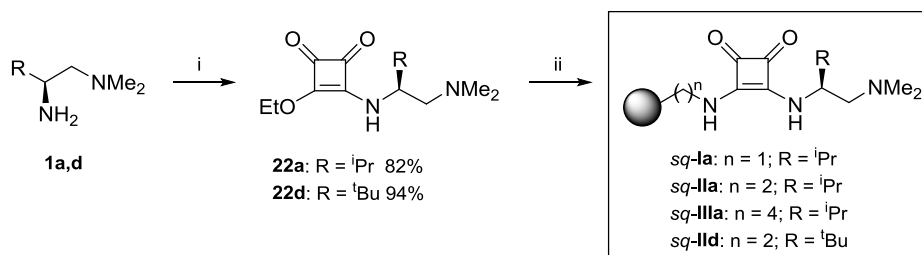
²¹ L. Zhao, X. Bao, Q. Hu, B. Wang, A-H. Lu. *ChemCatChem*. **2018**, *10*, 1248.

2.2. Resultados y discusión

2.2.1. Síntesis de escuaramidas bifuncionales quirales soportadas

Las escuaramidas soportadas *sq-Ia*, *sq-IIa,d* y *sq-IIIa* se prepararon con facilidad a través de un protocolo en dos etapas (Esquema 8). La reacción de las diaminas derivadas de la *L*-valina y de la *L-terc*-leucina (**1a,d**)²² con escuarato de dietilo (0.95 equiv.) en diclorometano a temperatura proporcionó las semiescuaramidas **22a,d** con muy buenos rendimientos. El exceso de diamina se eliminó con facilidad mediante un simple lavado con una disolución diluída de HCl. La segunda etapa se llevó a cabo mediante reacción de las resinas comerciales de aminometil, 2-aminoetil y 4-aminobutil poliestireno con 2 equivalentes de las semiescuaramidas **22a,d** en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente durante 48 h, en general con rendimientos elevados.

Las resinas utilizadas tienen una carga moderada de grupos amino (1.0-1.3 mmol g⁻¹) para minimizar las posibles interferencias entre las moléculas del organocatalizador anclado. El exceso de semiescuaramida se recuperó intransformado y pudo reutilizarse sin ningún problema en reacciones posteriores. Todos los polímeros quirales obtenidos presentan elevados niveles de funcionalización efectiva ($f = 0.86$ - 0.96 mmol g⁻¹), calculada a partir del contenido en nitrógeno determinado mediante análisis elemental, y unos valores de f/f_{max} del 100% (ver Tabla 1). Sus espectros de IR presentan bandas características aproximadamente a 3250 (NH), 1795 (CO) y 1688 (C=C) cm⁻¹.



Esquema 8. *Reactivos y condiciones:* (i) Escuarato de dietilo (0.95 equiv.), CH₂Cl₂, ta. (ii) PS(CH₂)_nNH₂ (0.5 equiv.), CH₂Cl₂, ta, 48 h.

²² R. Pedrosa, J. M. Andrés, R. Manzano. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5116.

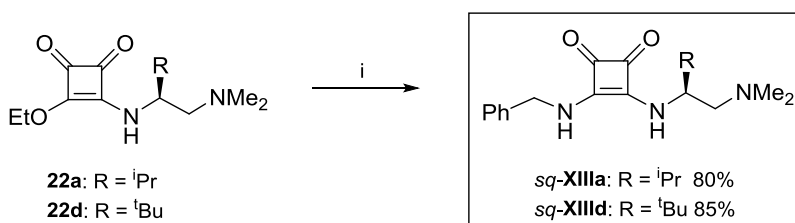
Tabla 1. Preparación de las escuaramidas soportadas *sq-Ia*, *sq-IIa,d* y *sq-IIIa*.

Escuaramida	R	n	Rdto. (%)	f (mmol g ⁻¹) ^a	ff_{max}
<i>sq-Ia</i>	ⁱ Pr	1	94	0.96	100
<i>sq-IIa</i>	ⁱ Pr	2	90	0.86	100
<i>sq-IIIa</i>	ⁱ Pr	4	60	0.94	100
<i>sq-IIId</i>	^t Bu	2	81	0.87	100

^aDeterminada a partir del % de nitrógeno determinado mediante análisis elemental cuantitativo.

2.2.2. Síntesis de escuaramidas bifuncionales no soportadas

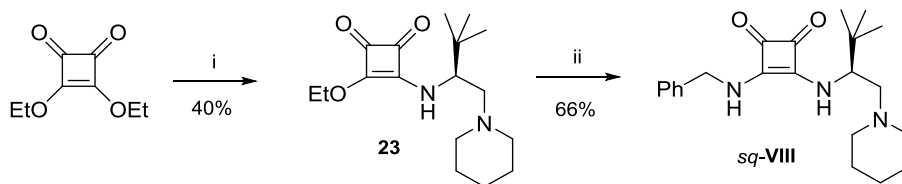
Las escuaramidas *sq-XIIIa,d* se prepararon con facilidad a través de un protocolo análogo al descrito anteriormente (Esquema 9). La reacción de las semiescuaramidas **26a,d** con bencilamina en diclorometano proporcionó las escuaramidas *sq-XIIIa* y *sq-XIIIId*, también con buenos rendimientos, y se aislaron del medio de reacción mediante una simple filtración, dada su baja solubilidad, no siendo necesaria ninguna purificación adicional.



Esquema 9. Reactivos y condiciones: (i) BnNH₂ (1.1 equiv.), CH₂Cl₂, ta.

La síntesis de la escuaramida *sq-VIII*, derivada de la *L-terc*-leucina, se encuentra descrita en el Esquema 10. La reacción de la (*S*)-3,3-dimetil-1-(piperidin-1-il)butan-2-amina,²³ preparada a partir de la *L-terc*-leucina en tres etapas, con 0.95 equivalentes de escuarato de dietilo proporcionó después de un reflujo prolongado en diclorometano, la semiescuaramida **23** con un rendimiento químico moderado (40%). Su reacción posterior con bencilamina en metanol condujo a la escuaramida *sq-VIII*, que precipitó también en el medio de reacción.

²³ E. Badiola, B. Fiser, E. Gómez-Bengoia, A. Mielgo, I. Olaiola, C. Palomo *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 17869.



Esquema 10. *Reactivos y condiciones:* (i) (*S*)-3,3-dimetil-1-(piperidin-1-il)butan-2-amina (1.05 equiv.), CH₂Cl₂, reflujo, 48 h. (ii) BnNH₂ (1.1 equiv.), MeOH, ta.

3. Reacción nitro-Michael enantioselectiva

3.1. Revisión bibliográfica

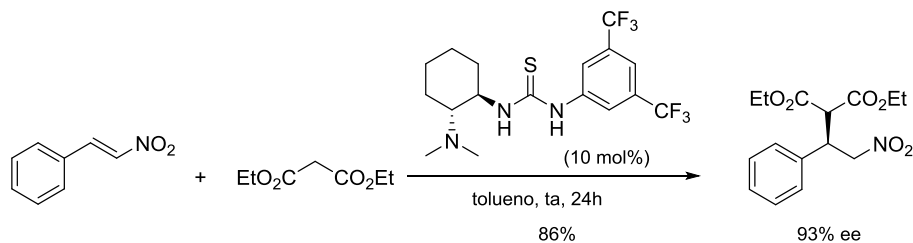
Entre todas las reacciones asimétricas organocatalizadas, la adición conjugada de nucleófilos carbonados a alquenos sustituidos por grupos electroaceptores es uno de los métodos más importantes de creación de enlaces C-C.²⁴ En particular, la adición conjugada asimétrica organocatalizada de nucleófilos carbonados a nitroolefinas ha recibido mucha atención porque los γ -nitrocarbonil derivados obtenidos pueden ser transformados en compuestos de gran interés debido a la amplia variedad de transformaciones asociadas al grupo nitro.²⁵

La adición asimétrica de compuestos 1,3-dicarbonílicos a nitroolefinas ha experimentado un crecimiento exponencial desde el comienzo del siglo XXI asociado a la utilización de los enlaces de hidrógeno como fuerza impulsora en organocatálisis asimétrica para la formación de enlaces C-C. Este hecho coincidió con la publicación en 2003 del trabajo pionero de Takemoto²⁶ que utiliza una amino-tiourea, derivada de (1*R*,2*R*)-*trans*-1,2-ciclohexanodiamina, como catalizador en la adición enantioselectiva de malonatos a nitroolefinas con excelentes rendimientos y enantioselectividades (Esquema 11).

²⁴ Reviews: (a) Y. Zhang, W. Wang. *Catal. Sci. Technol.* **2012**, *2*, 42. (b) M. M. Heravi, P. Hajiabbasi, H. Hamidi. *Curr. Org. Chem.* **2014**, *18*, 489. (c) S. Nayak, S. Chakraborty, S. Bhakta, P. Panda, S. Mohapatra. *Res. Chem. Intermed.* **2016**, *42*, 2731.

²⁵ Reviews: (a) D. Roca-López, D. Sadaba, I. Delso, R. P. Herrera, T. Tejero, P. Merino. *Tetrahedron Asymmetry* **2010**, *21*, 2561. (b) R. Somanathan, D. Chavez, F. A. Servin, J. A. Romero, A. Navarrete, M. Parra-Hake, G. Aguirre, D. P. C. Anaya, J. González. *Curr. Org. Chem.* **2012**, *16*, 2440. (c) L. S. Aitken, N. R. Arezki, A. Dell'Isola, A. J. A. Cobb. *Synthesis* **2013**, *45*, 2627. (d) D. A. Alonso, A. Baeza, R. Chinchilla, C. Gómez, G. Guillena, I. M. Pastor, D. J. Ramón. *Molecules* **2017**, *22*, 895. (e) A. Mondal, S. Bhowmick, A. Ghosh, T. Chanda, K. C. Bhowmick. *Tetrahedron: Asymmetry* **2017**, *28*, 849. (f) T. Govender, P. I. Arvidsson, G. E. M. Maguire, H. G. Kruger, T. Naicker. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 9375.

²⁶ T. Okino, Y. Hoashi, Y. Takemoto. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672.



Esquema 11. Primer ejemplo de organocatalizador (tiourea) en la adición asimétrica de compuestos 1,3-dicarbonílicos a nitroolefinas.

Takemoto²⁷ propuso un mecanismo para esta reacción que implica la formación de un complejo ternario en el que la nitroolefina queda unida a la agrupación tiourea mediante enlaces de hidrógeno, y el compuesto dicarbonílico queda unido a su vez al grupo amonio del catalizador, también mediante enlace de hidrógeno (Figura 6). Posteriormente, Pápai demostró mediante estudios teóricos²⁸ que este mecanismo era viable tanto cinética como termodinámicamente. No obstante, propuso otro camino de reacción energéticamente más favorecido, a través de un complejo ternario, en el que el compuesto dicarbonílico queda unido a la tiourea y la nitroolefina al grupo amonio, ambos estabilizados mediante múltiples enlaces de hidrógeno. Ambos caminos de reacción conducen al mismo enantiómero, y aunque es más favorable el segundo, también es posible una contribución del primer camino.

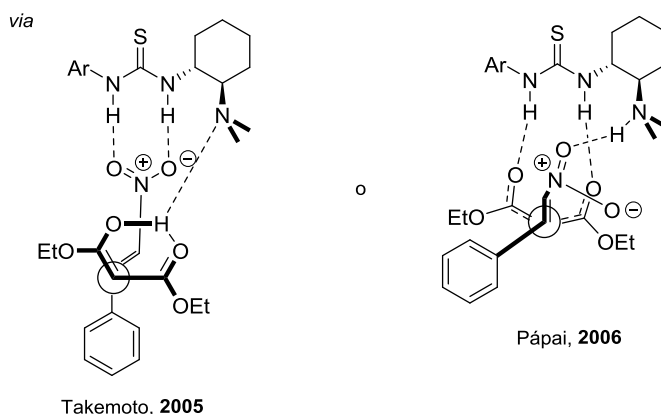


Figura 6. Mecanismos propuestos de la reacción de adición de Michael asimétrica.

El buen papel desempeñado por este tipo de catalizadores en esta transformación ha impulsado a grupos de investigación de todo el mundo al desarrollo

²⁷ T. Okino, Y. Hoashi, T. Furukawa, X. Xu, Y. Takemoto. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 119.

²⁸ (a) A. Hamza, G. Schubert, T. Soós, I. Pápai, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13151. (b) T. A. Rokob, A. Hamza, I. Pápai. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4279.

de nuevas entidades orgánicas capaces de catalizar estos procesos así como a ampliar el campo de compuestos dicarbonílicos utilizados. En los últimos años, se han sintetizado numerosos organocatalizadores que se han utilizado de manera eficiente en la adición de diferentes β -dicetonas y β -cetoésteres a nitroalquenos.²⁹ Entre ellos encontramos un gran número de tioureas derivadas de diferentes auxiliares quirales³⁰ y otros tipos de organocatalizadores como alcaloides de la cincona³¹ y sus derivados, los de tipo guanidina³² y las escuaramidas⁶ (Figura 7).

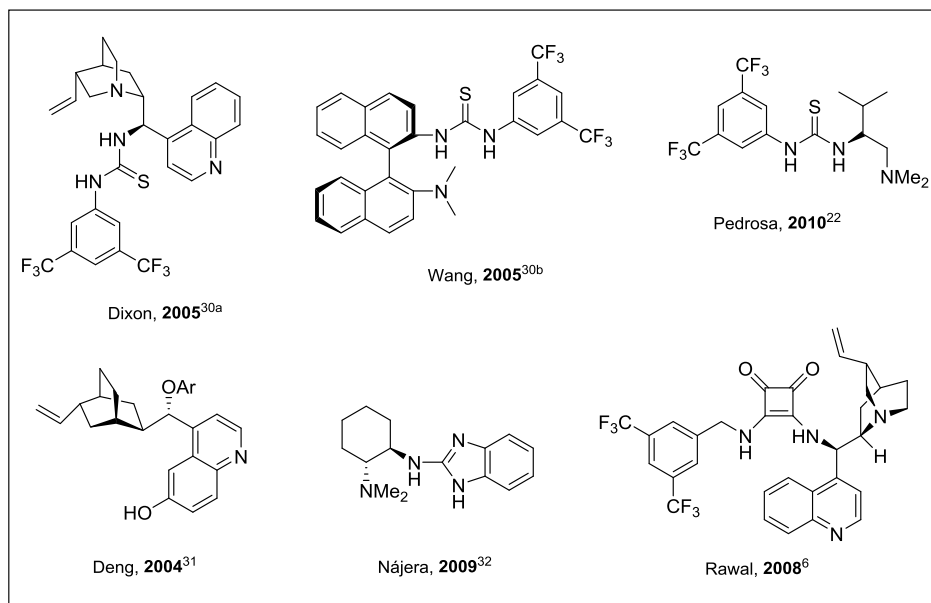


Figura 7. Algunos ejemplos de organocatalizadores bifuncionales quirales utilizados en reacciones nitro-Michael.

Aunque la catálisis química es reconocida hoy en día como un elemento clave en la producción sostenible, el progresivo foco existente sobre el reciclado y la reutilización de los catalizadores ha provocado un desplazamiento en el interés de las especies catalíticas homogéneas hacia las inmobilizadas.

El primer ejemplo de utilización de tioureas bifuncionales inmobilizadas sobre soportes poliméricos insolubles en reacciones nitro-Michael se debe a Takemoto que utiliza tioureas bifuncionales derivadas de la (1*R*,2*R*)-1,2-ciclohexanodiamina

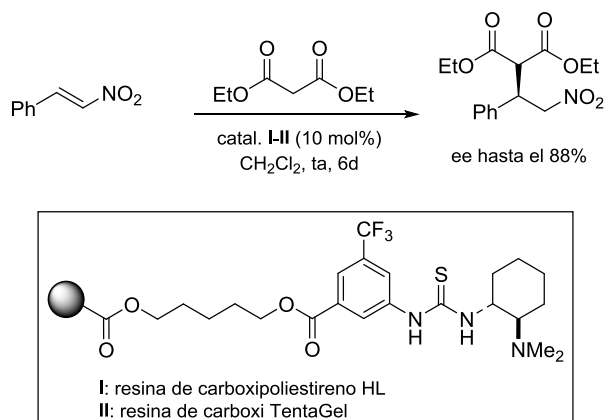
²⁹ Revisiones recientes: (a) D. A. Alonso, A. Baeza, R. Chinchilla, C. Gómez, G. Guillena, I. M. Pastor, D. J. Ramón. *Molecules* **2017**, *22*, 895. (b) E. Reyes, U. Uria, J. L. Vicario, L. Carrillo. *The Catalytic, Enantioselective Michael Reaction*. Organic Reactions. Wiley, **2016**.

³⁰ (a) J. Ye, D. J. Dixon, P. S. Hynes. *Chem. Commun.* **2005**, 4481. (b) J. Wang, H. Li, W. Duan, L. Zu, W. Wang. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4713.

³¹ H. Li, Y. Wang, L. Tang, L. Deng. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9906.

³² D. Almaşi, D. A. Alonso, E. Gómez-Bengoa, C. Nájera. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6163.

soportadas sobre carboxipoliestireno HL (**I**) o TentaGel (poliestireno-polioxi-etileno)carboxi (**II**) en la adición enantioselectiva de malonato de dietilo a nitroestireno obteniendo hasta el 88% ee pero bajas conversiones (37 y 4%, respectivamente) después de 6 días (Esquema 12).³³ El mismo catalizador soportado sobre poli(etilenglicol) (y soluble) promueve la adición de malonato de dietilo a nitroestireno con mejores rendimientos químicos (67%) y análogo ee (87%), pero adolece de baja funcionalización efectiva ($f = 0.18 \text{ mmol g}^{-1}$) y baja actividad catalítica (tiempos de reacción de 144 h).

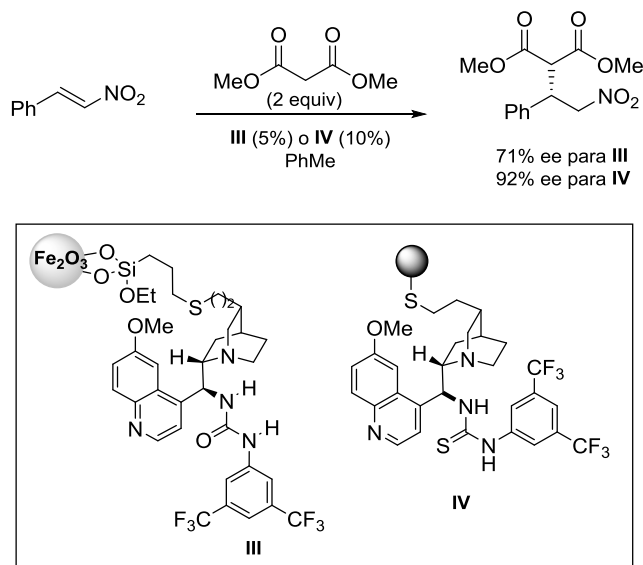


Esquema 12. Primer ejemplo inmovilización de la tiourea de Takemoto.

Gun'ko y Connon³⁴ inmovilizaron una urea bifuncional derivada de un alcaloide de la cincona sobre nanopartículas magnéticas (**III**) y la utilizaron en la adición enantioselectiva de malonato de dietilo a nitroestireno, consiguiendo una enantioselectividad moderada (ee 71%), comparable a la conseguida con su análoga no soportada, pero en un tiempo de reacción muy superior. (Esquema 13). Además, en los estudios de reciclado realizados, observaron una disminución acusada de su actividad catalítica a partir del cuarto ciclo.

³³ H. Miyabe, S. Tuchida, M. Yamauchi, Y. Takemoto. *Synthesis* **2006**, 3295.

³⁴ O. Gleeson, G.-L. Davies, A. Peschiulli, R. Tekoriute, Y. K. Gun'ko, S. J. Connon. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 7929.



Esquema 13. Ejemplos de urea y tiourea bifuncionales derivadas de la cincona diferentemente inmovilizadas.

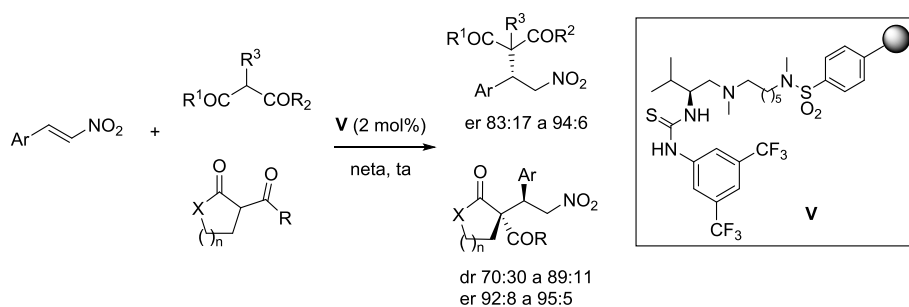
Hansen³⁵ utilizó una tiourea bifuncional derivada de la cincona (**IV**), preparada mediante copolimerización de un tiol polifuncionalizado, un alqueno polifuncionalizado y el organocatalizador derivado de la cincona, en la misma reacción, obteniendo rendimientos cuantitativos y buenas enantioselectividades (ee 92%) después de 3-4 días a -30 °C (Esquema 13). No obstante, presenta también una baja reciclabilidad (34% de conversión a los 4 días en el 3° ciclo aunque mantiene la enantioselectividad) que puede explicarse por la baja funcionalización y por la presencia de grupos tiol libres en el polímero.

En el año 2016, nuestro grupo de investigación utilizó con éxito por vez primera una familia de tioureas bifuncionales, derivadas de α -amino ácidos, inmovilizadas sobre poliestireno clorosulfonado como organocatalizadores reciclables en reacciones nitro-Michael de diferentes nucleófilos (malonatos, dicetonas, cetoésteres cíclicos y acíclicos) a derivados de *trans*- β -nitroestireno (Esquema 14).³⁶ La actividad de los catalizadores empleados depende de la longitud de la cadena que une la tiourea quiral al polímero, obteniendo los mejores resultados con la tiourea **V** derivada de la *L*-valina y de la 1,6-hexanodiamina. Este catalizador pudo ser utilizado con una carga de

³⁵ K. A. Fredriksen, T. E. Kristensen, T. Hansen. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 1126.

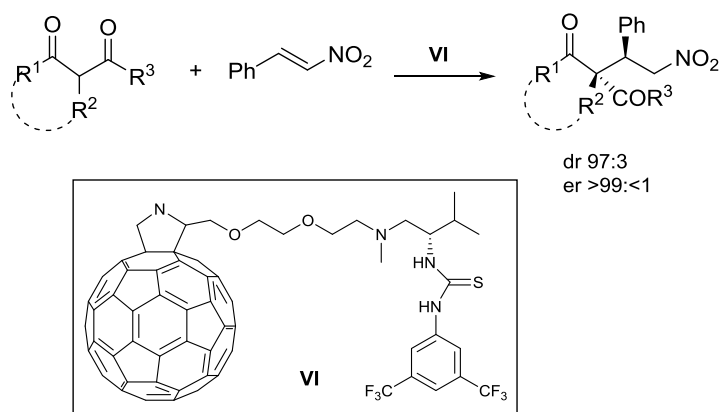
³⁶ J.M. Andrés, M. Ceballos, A. Maestro, I. Sanz, R. Pedrosa. *Beilstein J. Org.Chem.* **2016**, *12*, 6728.

sólo el 2 mol% y reutilizado en condiciones netas en cuatro ciclos consecutivos sin disminución significativa de su actividad catalítica.



Esquema 14. Tiourea bifuncional derivada de *L*-valina e inmovilizada sobre poliestireno clorosulfonado para reacciones nitro-Michael.

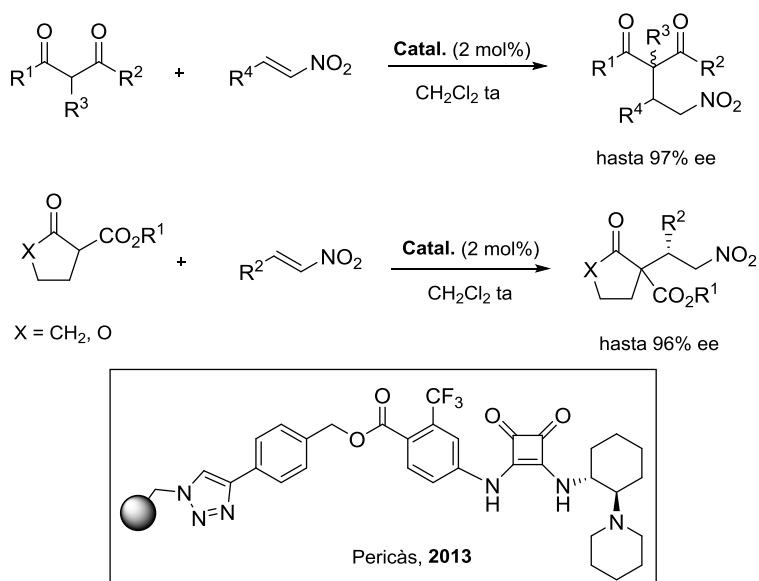
En una aproximación diferente, nuestro grupo ha inmovilizado una tiourea bifuncional quiral derivada de la *L*-valina (**VI**) sobre [60]fullereno, que ha utilizado en adiciones de Michael con excelente estereoinducción y muy baja carga de catalizador (hasta el 0.5%) (Esquema 15).³⁷ Aprovechando las especiales características de solubilidad de los derivados del fullereno, la reacción puede realizarse en fase heterogénea u homogénea en un disolvente adecuado y recuperar el catalizador por filtración después de un proceso de precipitación por cambio de disolvente. Este catalizador puede reutilizarse en 5 ciclos consecutivos sin disminución apreciable en su actividad catalítica.



Esquema 15. Tiourea soportada sobre [60]fullereno en adiciones de Michael.

³⁷ J. M. Andrés, M. González, A. Maestro, D. Naharro, R. Pedrosa. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2683.

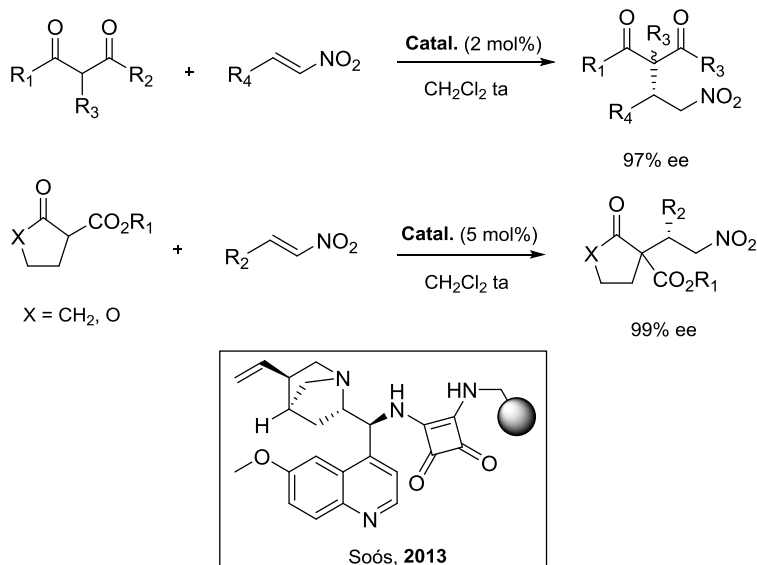
También se encuentran en la literatura ejemplos de utilización de escuaramidas bifuncionales soportadas en reacciones nitro-Michael con elevada enantioselectividad. Pericàs fue el primero que sintetizó una escuaramida bifuncional, derivada de la (1*R*,2*R*)-2-(piperidin-1-il)ciclohexanamina, soportada sobre una resina de azidometil poliestireno (PS) que utilizó con éxito en la adición de Michael de compuestos 1,3-dicarbonílicos^{11,12} y 2-hidroxi-1,4-naftoquinona³⁸ a nitroolefinas con cargas de sólo el 2 mol% (Esquema 16). La unión a través del 1,2,3-triazol proporciona la escuaramida soportada con excelente estabilidad catalítica, pudiendo ser reciclada hasta 10 veces sin pérdida significativa de enantioselectividad y utilizada en procesos en flujo continuo.



Esquema 16. Primera escuaramida bifuncional soportada utilizada en reacciones nitro-Michael.

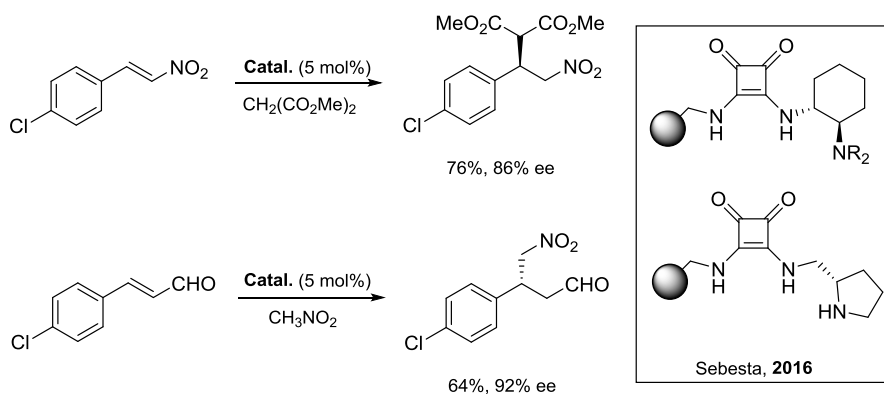
Posteriormente, Soós¹³ ha utilizado con éxito una escuaramida bifuncional derivada de la quinina, inmovilizada sobre una resina de aminometil poliestireno (AM-PS), en la adición de Michael de acetilacetona y otros nucleófilos cíclicos y acíclicos a nitroestireno (Esquema 17). La heterogenización de la escuaramida no supone ninguna disminución en la enantio- ni en la diastereoselectividad de la reacción. Los aductos de Michael se obtienen en tiempos de reacción razonables con la ventaja adicional de un fácil aislamiento del producto de reacción. El catalizador puede recuperarse y reutilizarse en 10 ciclos sucesivos sin pérdida apreciable de su actividad, siendo además posible su utilización en química de flujo.

³⁸ P. Kasaplar, C. Rodríguez-Esrich, M.A. Pericàs. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3498.



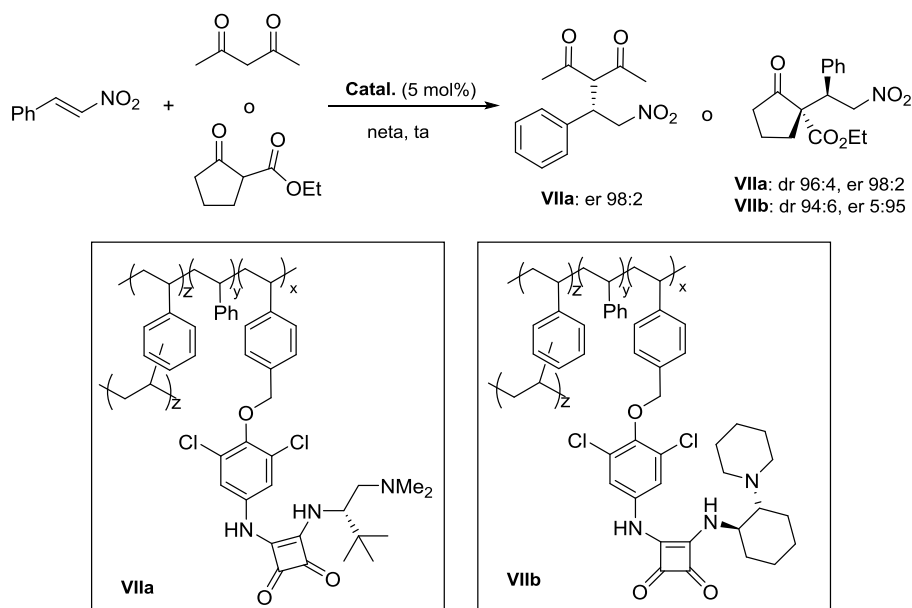
Esquema 17. Escuaramida soportada empleada en la adición de Michael de compuestos β -dicarbonílicos a derivados de nitroestireno.

Más recientemente, Sebesta ha sintetizado dos escuaramidas bifuncionales, derivadas de la (1*R*,2*R*)-1,2-ciclohexanodiamina y de la *L*-prolina, que ha utilizado en la adición de malonato de dietilo a nitroestireno y de nitrometano a aldehídos α,β -insaturados, respectivamente, transformando los aductos obtenidos en derivados de ácido γ -aminobutírico 3-sustituídos (Esquema 18).¹⁴ No obstante, observa una disminución de la actividad catalítica de las dos primeras cuando hace estudios de reciclado y con la última obtiene enantioselectividades inferiores a las conseguidas con su análoga no soportada.



Esquema 18. Escuaramidas sintetizadas por Sebesta empleadas en la obtención de derivados de ácido γ -aminobutírico 3-sustituídos.

En un trabajo reciente de nuestro grupo, se han utilizado las primeras escuaramidas bifuncionales soportadas (**VIIa-b**)¹⁹ preparadas mediante copolimerización en la adición de β -dicetonas, malonatos y β -cetoésteres a nitroolefinas, obteniendo los correspondientes aductos de Michael con elevados excesos diastereo- y enantioméricos (Esquema 19).³⁹ La inmovilización de las escuaramidas bifuncionales sobre poliestireno apenas afecta a la actividad catalítica de los organocatalizadores poliméricos en comparación con sus análogos monoméricos, pudiendo recuperarse y reutilizarse en 5 o 6 ciclos consecutivos sin afectar de manera apreciable al rendimiento y a la enantioselectividad de la reacción.



Esquema 19. Adición de compuestos 1,3-dicarbonílicos y β -cetoésteres cíclicos a nitroestireno catalizada por escuaramidas quirales bifuncionales sintetizadas mediante copolimerización.

3.2. Resultados y discusión

3.2.1. Adición conjugada enantioselectiva de compuestos β -dicarbonílicos acíclicos y referibles a nitroolefinas

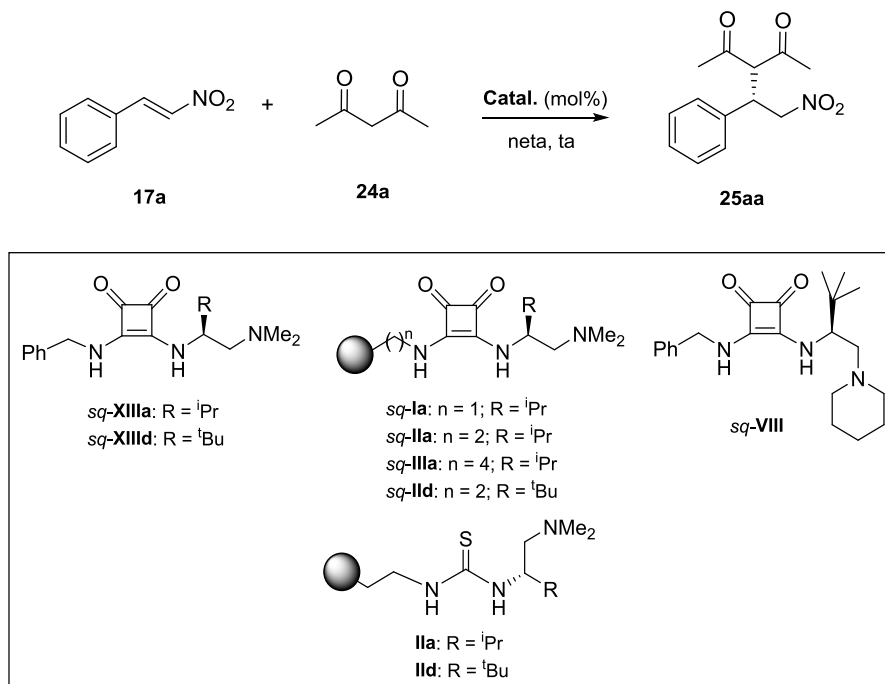
A la vista de los antecedentes descritos, decidimos estudiar la actividad catalítica de las escuaramidas bifuncionales sintetizadas en reacciones de adición de Michael enantioselectiva de compuestos β -dicarbonílicos a nitroolefinas.

³⁹ Tesis Doctoral de María Valle Álvarez, Universidad de Valladolid, **2018**. (Resultados no publicados).

3.2.1.1. Evaluación de los catalizadores sintetizados

Como reacción modelo elegimos la adición de acetilacetona ($pK_a = 13.3$)⁴⁰ a *trans*- β -nitroestireno (**17a**), para optimizar la carga del catalizador y para comparar la actividad de las escuaramidas soportadas con la de sus análogas homogéneas. Con este objetivo realizamos una serie de ensayos con un 5 mol% de cada uno de los catalizadores sintetizados y 2 equivalentes de acetilacetona (**24a**) en ausencia de un disolvente y a temperatura ambiente. Los resultados obtenidos en el estudio realizado se resumen en la Tabla 2.

⁴⁰ Tabla de pKa de Bordwell (acidez en DMSO):
<https://www.chem.wisc.edu/areas/reich/pkatable/>

Tabla 2. Estudio de la actividad catalítica de las escuaramidas sintetizadas en la reacción de *trans*-β-nitroestireno (**17a**) con acetilacetona (**24a**).


Entrada ^a	Catal. (mol%)	t (h)	Rdto (%) ^b	er ^c
1	sq- XIIIa (5%)	2	80	97:3
2	sq- XIIIb (5%)	0.5	85	>99:<1
3	sq- XIIIb (2%)	1	82	99:1
4	sq- XIIIb (0.5%)	2	92	99:1
5 ^d	sq- XIIIb (0.5%)	2	70 ^e	99:1
6	sq- VIII (5%)	1	98	99:1
7	sq- Ia (5%)	2	89	97:3
8	sq- IIa (5%)	2	80	98:2
9	sq- IIIa (5%)	2	88	96:4
10	sq- IIId (5%)	1	97	99:1
11	IIa (5%)	1	64	87:13
12	IIb (5%)	1	60	81:19

^aReacciones realizadas con 0.3 mmol de *trans*-β-nitroestireno y acetilacetona (2 equiv.) en presencia de un 5 mol% de catalizador a temperatura ambiente.
^bRendimientos aislados después de cromatografía. ^cDeterminada mediante HPLC quiral. ^dReacción llevada a cabo a escala 6 mmol. ^eRendimiento aislado después de purificación mediante recristalización.

Los primeros ensayos los realizamos con las escuaramidas homogéneas sq-**XIIIa,d** con el fin de determinar la naturaleza del auxiliar quiral más idóneo (entradas 1 y 2). Ambos catalizadores proporcionaron el aducto **25aa** con buenos rendimientos químicos, siendo la escuaramida sq-**XIIIb**, derivada de la *L-terc*-leucina, la que condujo a un aducto de mayor pureza enantiomérica (er 99:1 frente a 97:3) en menor

tiempo de reacción. Su configuración absoluta (*S*) se determinó por comparación de los tiempos de retención de HPLC y de su rotación específica con los descritos en la literatura. La carga de esta escuaramida pudo reducirse al 2 mol% e incluso al 0.5 mol%, sin afectar a la enantioselectividad del producto obtenido y apenas al tiempo de reacción (entradas 3 y 4). La reacción se realizó a escala de 6 mmol de nitroestireno, en presencia de tan sólo un 0.5 mol% de la escuaramida *sq*-**XIII**d, aislando el producto deseado mediante una simple recristalización con un rendimiento del 70% y una er de 99:1 (entrada 5). También hemos estudiado la influencia del sustituyente nitrogenado en la estructura de la escuaramida. La escuaramida *sq*-**VIII**, *N*-piperidino sustituida, proporcionó el aducto **25aa**, prácticamente enantiopuro en similar tiempo de reacción (entrada 6).

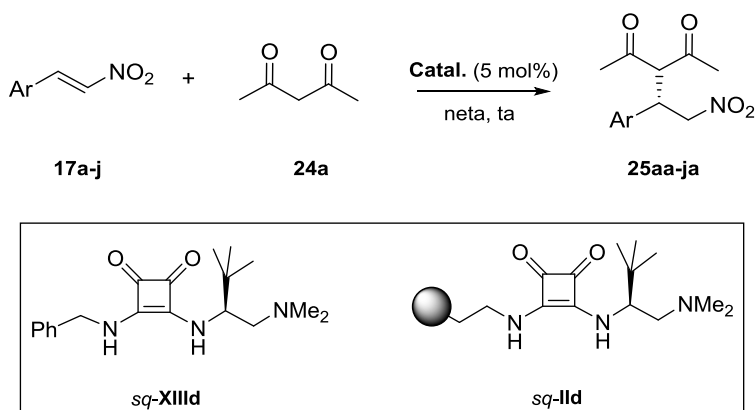
Seguidamente estudiamos la actividad catalítica de las escuaramidas soportadas derivadas de la *L*-valina (*sq*-**Ia**, *sq*-**IIa** y *sq*-**IIIa**), que difieren en la longitud de la cadena alquílica de la resina de aminoalquil poliestireno (entradas 7-9). Todas ellas proporcionaron después de 2h de reacción el aducto **25aa** con buen rendimiento químico y enantioselectividad, siendo la escuaramida *sq*-**IIa**, preparada a partir de la resina de 2-aminoetil poliestireno (*n* = 2) la que condujo a una mayor relación enantiomérica (er 98:2, entrada 8). Como puede observarse, la longitud de la cadena alquílica de la resina tiene un efecto muy limitado en la actividad catalítica de las escuaramidas soportadas. La escuaramida soportada *sq*-**II**d, derivada de la *L*-terc-leucina, y sintetizada a partir de la resina de aminoetil poliestireno proporcionó el producto de reacción con rendimiento casi cuantitativo y una er de 99:1 en menor tiempo de reacción (entrada 10). De los resultados obtenidos con las escuaramidas *sq*-**XIIIa,d** y sus análogos soportadas *sq*-**IIa,d** en la reacción modelo, puede concluirse que la heterogeneización de las escuaramidas no afecta de manera significativa a su actividad catalítica ni a la enantioselectividad de la reacción (comparar entradas 1 y 2 con entradas 8 y 10).

La comparación de la actividad catalítica de las escuaramidas bifuncionales soportadas *sq*-**IIa** y *sq*-**II**d con la de las tioureas bifuncionales soportadas análogas **IIa** y **IIb**, descritas en el capítulo anterior (entradas 11 y 12), pone de manifiesto la clara superioridad de las escuaramidas sobre las tioureas en este tipo de reacciones nitro-Michael enantioselectivas.

3.2.1.2. Estudio del alcance de la reacción

A continuación, estudiamos la influencia de la naturaleza del anillo aromático de la nitroolefina en la reacción. Para ello hicimos reaccionar nitroolefinas diferentemente β -aril-sustituídas (**17a-j**) con acetilacetona en presencia de un 5% de la escuaramida *sq*-**XIII**d y de su análoga soportada *sq*-**II**d. Los resultados obtenidos se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3. Reacción de Michael enantioselectiva de nitroolefinas **17a-j** con acetilacetona (**24a**) en presencia de las escuaramidas *sq*-**XIII**d y *sq*-**II**d.



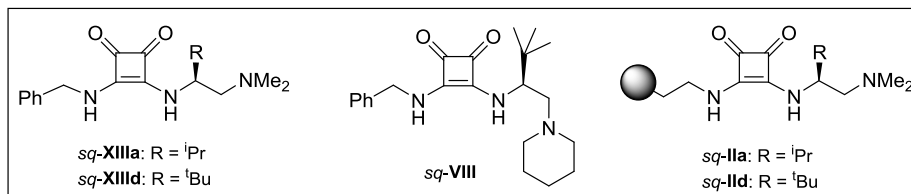
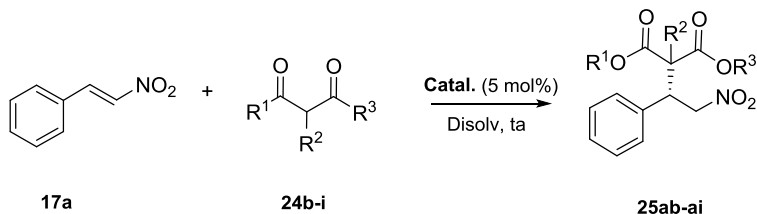
Entrada ^a	Ar	Catal.	t (h)	Producto	Rdto. (%) ^b	er ^c
1	C ₆ H ₅	<i>sq</i> - XIII d	0.5	25aa	85	> 99 :< 1
2	C ₆ H ₅	<i>sq</i> - II d	1	25aa	97	99:1
3	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	<i>sq</i> - XIII d	1.5	25ba	88	99 :1
4	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	<i>sq</i> - II d	2	25ba	80	97:3
5	<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄	<i>sq</i> - XIII d	1	25ja	76	> 99 :< 1
6	<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄	<i>sq</i> - II d	1.5	25ja	78	99:1
7	<i>o</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	<i>sq</i> - XIII d	1	25da	87	98:2
8	<i>o</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	<i>sq</i> - II d	1.5	25da	88	99 :1
9	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	<i>sq</i> - XIII d	1.5	25fa	95	98:2
10	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	<i>sq</i> - II d	2	25fa	86	99 :1
11	1-naftil	<i>sq</i> - XIII d	1	25ga	75	99:1
12	1-naftil	<i>sq</i> - II d	2	25ga	90	99 :1
13	2-naftil	<i>sq</i> - XIII d	1.5	25ha	85	97 :3
14	2-naftil	<i>sq</i> - II d	2.5	25ha	83	95:5
15	2-furil	<i>sq</i> - XIII d	1	25ia	77	97 :3
16	2-furil	<i>sq</i> - II d	1	25ia	84	96:4

^aReacciones realizadas con 0.3 mmol de nitroolefina **17a-i** y acetilacetona (2 equiv.) en presencia de 0.05 equiv. de *sq*-**XIII**d y *sq*-**II**d a temperatura ambiente. ^bRendimiento aislado después de cromatografía. ^cDeterminada mediante HPLC quiral.

Los aductos de Michael (**25aa-25ja**) se obtuvieron en todos los casos con muy buenos rendimientos químicos y excelentes relaciones enantioméricas en cortos tiempos de reacción, algo mayores para las reacciones catalizadas por la escuaramida

soportada. La posición o el carácter electrónico de los sustituyentes del grupo fenilo ejerce un efecto insignificante en el rendimiento y en la enantioselectividad de la reacción (comparar entradas 3-8 con entradas 9-10). Solamente se observó un ligero descenso en la enantioselectividad en las reacciones con las nitroolefinas 2-naftil o 2-furil sustituidas (entradas 13-14 y 15-16).

También analizamos la influencia de la naturaleza del nucleófilo en estas reacciones de adición conjugada. Para ello, estudiamos la actividad catalítica de las escuaramidas homogéneas *sq*-**XIIIa,d**, *sq*-**VIII** y soportadas *sq*-**IIa,d** en la reacción de *trans*- β -nitroestireno con diferentes compuestos 1,3-dicarbonílicos y referibles (dibenzoilmetano, benzoilacetona, malononitrilo, malonato de dietilo y derivados sustituidos, éster acetilacético) en las condiciones de reacción optimizadas (Tabla 4). Cuando los dos reactivos son sólidos, se utilizó como disolvente diclorometano.

Tabla 4. Reacción de Michael enantioselectiva de *trans*-β-nitroestireno (**17a**) con compuestos 1,3-difuncionalizados **24b-i** en presencia de las escuaramidas *sq*-**XIIIa,d**, *sq*-**VIII** y *sq*-**IIa,d**.


Entr. ^a	R ¹	R ²	R ³	Cat.	t (h)	Disolv.	Prod. Rdto. (%) ^b	dr ^c	er ^d (Config)
1	Me	H	Me	<i>sq</i> - XIII d	0.5	neta	25aa (85)	-	99:1 (<i>S</i>)
2	Me	Me	Me	<i>sq</i> - XIII d	17	neta	25ab (89)	-	99:1 (<i>R</i>)
3	Me	Me	Me	<i>sq</i> - IIa	86	neta	25ab (53)	-	96:4 (<i>R</i>)
4	Me	Me	Me	<i>sq</i> - II d	120	neta	25ab (45)	-	98:2 (<i>R</i>)
5 ^{e,f}	Ph	H	Ph	<i>sq</i> - XIII d	72	neta	25ac (75)	-	91:9 (<i>S</i>)
6 ^f	Ph	H	Ph	<i>sq</i> - XIII d	36	CH ₂ Cl ₂	25ac (82)	-	94:6 (<i>S</i>)
7 ^f	Ph	H	Ph	<i>sq</i> - IIa	17	CH ₂ Cl ₂	25ac (80)	-	82:18 (<i>S</i>)
8 ^f	Ph	H	Ph	<i>sq</i> - II d	32	CH ₂ Cl ₂	25ac (73)	-	91:9 (<i>S</i>)
9	Ph	H	Me	<i>sq</i> - XIII d	8	CH ₂ Cl ₂	25ad (86)	60:40	96:4 (<i>S,S</i>) (95:5)(<i>R,S</i>)
10	Ph	H	Me	<i>sq</i> - II d	8	CH ₂ Cl ₂	25ad (96)	61:39	94:6 (<i>S,S</i>) (93:7)(<i>R,S</i>)
11	Malononitrilo			<i>sq</i> - XIII d	6	CH ₂ Cl ₂	25ae (67)	-	60:40 (<i>S</i>)
12	Malononitrilo			<i>sq</i> - II d	9	CH ₂ Cl ₂	25ae (47)	-	52:48 (<i>S</i>)
13	OEt	H	OEt	<i>sq</i> - XIII d	120	neta	25af (45)	-	83:17 (<i>S</i>)
14	OEt	H	OEt	<i>sq</i> - VIII	120	neta	25af (50)	-	83:17 (<i>S</i>)
15	OMe	Cl	OMe	<i>sq</i> - XIII d	3	neta	25ag (82)	-	89:11 (<i>S</i>)
16	OMe	Cl	OMe	<i>sq</i> - II d	18	neta	25ag (75)	-	65:35 (<i>S</i>)
17	Me	H	OEt	<i>sq</i> - XIII d	1	neta	25ah (73)	63:37	98:2 (<i>S,S</i>) (97:3) (<i>S,R</i>)
18	Me	H	OEt	<i>sq</i> - II d	2	neta	25ah (78)	62:38	96:4 (<i>S,S</i>) (94:6) (<i>S,R</i>)
19	Me	Me	OEt	<i>sq</i> - XIII d	24	neta	25ai (70)	62:38	92:8 (<i>R,R</i>) (94:6) (<i>S,R</i>)
20	Me	Me	OEt	<i>sq</i> - II d	54	neta	25ai (74)	58:42	83:17 (<i>R,R</i>) (94:6) (<i>S,R</i>)

^aReacciones realizadas con *trans*-β-nitroestireno (0.3 mmol) y 2 equiv. de compuesto 1,3-difuncionalizado **24b-i** con un 5 mol% de catalizador a temperatura ambiente. ^bRendimientos aislados después de cromatografía. ^cDeterminada mediante ¹H-RMN. ^dDeterminada mediante HPLC quiral; relación enantiomérica del diastereoisómero minoritario entre paréntesis. ^eReacción llevada a cabo en un molino de bolas. ^fReacción llevada a cabo con 1.5 equiv. de dibenzoilmetano.

La reacción de nitroestireno con la 3-metil-2,5-pentanodiona (**24b**) (pK_a = 15.1) en presencia de la escuaramida homogénea *sq*-**XIII d** proporcionó el aducto **25ab**

con el mismo rendimiento químico y enantioselectividad que los conseguidos en la reacción con acetilacetona (comparar entradas 1 y 2) pero en mayor tiempo de reacción. Las escuaramidas soportadas *sq-IIa,d* promovieron la misma reacción con enantioselectividad comparable, pero a expensas de un incremento del tiempo de reacción y una disminución del rendimiento químico (entradas 3 y 4 en Tabla 4).

La reacción con dibenzoilmetano (**24c**) ($pK_a = 13.4$) en presencia de la escuaramida *sq-XIIIId*, se llevó a cabo en ausencia de disolvente utilizando un molino de bolas como reactor (entrada 5) y también en CH_2Cl_2 (entrada 6), obteniendo en estas últimas condiciones la mejor relación de enantiómeros (er 94:6). Los ensayos realizados con las escuaramidas soportadas *sq-IIa,d* en CH_2Cl_2 (entradas 7 y 8) muestran de nuevo como la escuaramida *sq-IIId* conduce a la obtención de aductos de mayor pureza enantiomérica (er 91:9) que la *sq-IIa*, aunque inferior a la alcanzada con su análoga homogénea *sq-XIIIId* (er 94:6, entrada 6).

La reacción con benzoilacetona (**24d**) ($pK_a = 14.2$) en presencia de ambas escuaramidas transcurrió con baja diastereoselectividad (aprox. 3/2) pero con buena relación enantiomérica para cada uno de los diastereoisómeros de **25ad** (er 96:4 y 95:5 para la reacción catalizada por *sq-XIIIId* y er 94:6 y 93:7 para la reacción catalizada por *sq-IIId*) (ver entradas 9 y 10).

La reacción falló cuando se utilizó malononitrilo (**24e**) ($pK_a = 11.1$) como nucleófilo, obteniendo el producto de adición **25ae** con moderado rendimiento y muy baja enantioselectividad (entradas 11 y 12).

El menos ácido malonato de dietilo (**24f**) ($pK_a = 16.4$) reaccionó también muy lentamente, en ausencia de disolvente, conduciendo al producto de adición (**25af**) con bajo rendimiento pero moderada enantioselectividad (entrada 13). La sustitución del grupo dimetilamino de la escuaramida *sq-XIIIId* por un grupo piperidino (más básico) en *sq-VIII* apenas aceleró la reacción (comparar entradas 13 y 14), proporcionando el aducto deseado con análoga relación enantiomérica. En cambio, el 2-cloromalonato de dimetilo (**24g**) ($pK_a = 9.06$) reaccionó más rápidamente que **24f**, conduciendo a **25ag** con buen rendimiento y enantioselectividad en la reacción catalizada por *sq-XIIIId* (entrada 15) pero muy baja enantioselectividad en presencia de *sq-IIId* (entrada 16).

Por el contrario, la reacción de *trans*- β -nitroestireno con acetoacetato de etilo (**24h**) ($pK_a = 14.2$) transcurre mucho más rápidamente que con malonato de dietilo proporcionando **25ah** con buen rendimiento, moderada diastereoselectividad y excelente enantioselectividad (entradas 17-18). De nuevo, tal y como ocurría con la 3-

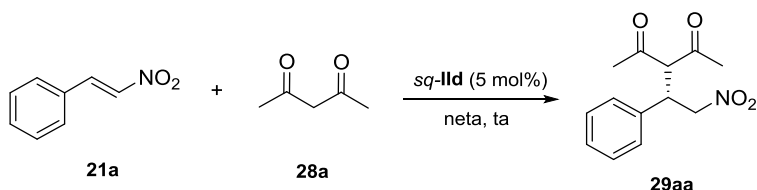
metil-2,5-pentanodiona, la reacción con 2-metilacetoacetato de etilo (**24i**), un pronucleófilo terciario, es mucho más lenta que con su homólogo no sustituido (**24h**) en presencia de ambas escuaramidas, conduciendo a una mezcla aprox. 3/2 de diastereoisómeros con una enantioselectividad algo inferior (entradas 19-20).

Es interesante señalar que la enantioselección en el proceso de adición es generalmente muy buena, pero la diastereoselectividad sólo es moderada cuando se utilizan sustratos proquirales (**24d**, **24h**, **24i**) como nucleófilos. Este hecho está de acuerdo con los resultados previamente descritos en la literatura.^{11,13}

3.2.1.3. Reciclado del organocatalizador soportado

Como es habitual, hemos estudiado la recuperación y la reutilización de la escuaramida soportada *sq-IIId* en la adición de acetilacetona a *trans*- β -nitroestireno **17a** (Tabla 5).

Tabla 5. Reciclado de la escuaramida soportada *sq-IIId* en la adición enantioselectiva de acetilacetona a *trans*- β -nitroestireno.



Ciclo ^a	Mmol Nitroestireno	t (h)	Conversión (%) ^b	Catal. Recup. (%)	er ^c
1	0.9	1	100	86	99:1
2	0.78	1	100	84	>99:<1
3	0.65	1	100	92	98:2
4	0.6	1	100	100	>99:<1
5	0.6	1	100	88	98:2
6	0.53	1	87	87	98:2

^aReacciones realizadas con *trans*- β -nitroestireno y acetilacetona (2 equiv.) en presencia de un 5 mol% de *sq-IIId* a temperatura ambiente. ^bDeterminada mediante ¹H-RMN.

^c Determinada mediante HPLC quiral.

Se han llevado a cabo 6 ciclos en las condiciones de reacción optimizadas (2 equiv. de acetilacetona y un 5 mol% de catalizador a temperatura ambiente). El tiempo de reacción se fijó a 1 h y la conversión se determinó mediante análisis de ¹H-RMN de la masa de reacción. Después de cada ciclo, el catalizador se separó mediante filtración, se lavó con diclorometano y metanol y se secó hasta pesada constante antes de su reutilización. A partir de la masa de catalizador recuperado se calculó el n° de mmoles de nitroestireno utilizados como producto de partida en el siguiente ciclo.

Los resultados obtenidos ponen de manifiesto que la escuaramida soportada *sq-IIId* puede ser fácilmente recuperada y reutilizada en 6 ciclos consecutivos con una casi perfecta reproducibilidad de los valores de relación enantiomérica (entradas 1-6, Tabla 5). Sólo se observa una pequeña disminución en la conversión en el último ciclo (entrada 6). El espectro de infrarrojo y el análisis elemental realizado de la escuaramida recuperada después del 5º ciclo no muestran ninguna variación significativa respecto del espectro y el análisis original.

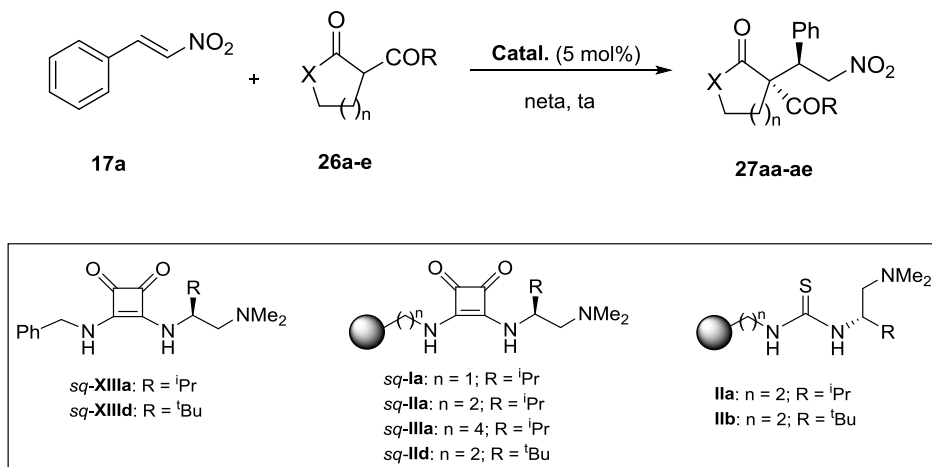
3.2.2. Adición conjugada enantioselectiva de β -cetoésteres cíclicos y análogos a nitroolefinas

3.2.2.1. Evaluación de los catalizadores sintetizados

Dado que en trabajos anteriores llevados a cabo con tioureas bifuncionales observamos que las reacciones nitro-Michael con β -cetoésteres cíclicos como nucleófilos transcurren con mucho mayor diastereocontrol, procedimos a estudiar la actividad catalítica de las escuaramidas soportadas y no soportadas en estas reacciones.

Con ese objetivo, hicimos reaccionar *trans*- β -nitroestireno (**17a**) con diferentes sustratos cíclicos β -difuncionalizados proquirales, observando que la reactividad y el comportamiento estereoquímico dependen fuertemente de su estructura. La influencia de la naturaleza de los grupos funcionales y el tamaño del ciclo se estudió utilizando como nucleófilos cicloalcanonas diferentemente 2-alcoxycarbonil-sustituídas (**26a-c**) que difieren en el tamaño del ciclo, 2-acetilciclopentanona (**26d**) y 2-acetilbutirolactona (**26e**). Las reacciones se realizaron con 2 equivalentes de nucleófilo y un 5 mol% de catalizador a temperatura ambiente en ausencia de disolvente (Tabla 6).

Tabla 6. Adición de Michael de compuestos β -difuncionalizados cíclicos **26a-e** a *trans*- β -nitroestireno (**17a**) en presencia de las escuaramidas *sq*-**XIIIa,d**, *sq*-**Ia**, *sq*-**IIa,d**, *sq*-**IIIa** y las tioureas **IIa,d**.



Entr. ^a	n	X	R	Catal.	t (h)	Producto	Rdto. (%) ^b	<i>anti</i> : <i>sin</i> ^c	<i>er anti</i> ^d
1	1	CH ₂	OEt	<i>sq</i> - XIIIa	1	27aa	92	>98:<2	99:1
2	1	CH ₂	OEt	<i>sq</i> - XIIIb	2	27aa	90	>98:<2	98:2
3	1	CH ₂	OEt	<i>sq</i> - Ia	6	27aa	82	>98:<2	99:1
4	1	CH ₂	OEt	<i>sq</i> - IIa	2	27aa	88	>98:<2	98:2
5	1	CH ₂	OEt	<i>sq</i> - IIIa	4	27aa	80	>98:<2	> 99 :<1
6	1	CH ₂	OEt	<i>sq</i> - IIb	5	27aa	85	>98:<2	> 99 :<1
7	1	CH ₂	OEt	IIa	1	27aa	76	86:14	87:13
8	1	CH ₂	OEt	IIb	1	27aa	95	91:9	83:17
9	2	CH ₂	OEt	<i>sq</i> - XIIIa	48	27ab	58 ^e	>98:<2	98:2
10	2	CH ₂	OEt	<i>sq</i> - XIIIb	48	27ab	82	>98:<2	98:2
11	2	CH ₂	OEt	<i>sq</i> - IIa	96	27ab	77	>98:<2	98:2
12	2	CH ₂	OEt	<i>sq</i> - IIb	96	-	-	-	-
13	2	CH ₂	OEt	IIa	30	27ab	51 [↑]	91:9	88:12
14	3	CH ₂	OMe	<i>sq</i> - XIIIb	8	27ac	98	>98:<2	> 99 :<1
15	3	CH ₂	OMe	<i>sq</i> - IIa	22	27ac	76	>98:<2	> 99 :<1
16	3	CH ₂	OMe	<i>sq</i> - IIb	120	27ac	37	>98:<2	> 99 :<1
17	3	CH ₂	OMe	IIa	12	27ac	60	78:22	87:13
18	1	CH ₂	Me	<i>sq</i> - XIIIb	2	27ad	94	81:19	> 99 :<1
19	1	CH ₂	Me	<i>sq</i> - IIb	5	27ad	96	85:15	98:2
20	1	O	Me	<i>sq</i> - XIIIb	1.5	27ae	80	52:48	> 99 :<1 (97:3)
21	1	O	Me	<i>sq</i> - IIb	40	27ae	72	53:47	92:8 (92:8)

^aReacciones realizadas con *trans*- β -nitroestireno (0.3 mmol), y 2 equiv. de compuesto β -difuncionalizado **26a-e** en presencia de un 5 mol% de catalizador a temperatura ambiente. ^bRendimientos aislados después de cromatografía. ^cDeterminada mediante ¹H-RMN. ^dDeterminada mediante HPLC quiral; Relación enantiomérica del diastereoisómero minoritario entre paréntesis. ^e40% de nitroestireno de partida sin reaccionar.

Afortunadamente, tanto las escuaramidas homogéneas (*sq*-**XIIIa,d**) como las soportadas (*sq*-**Ia**, *sq*-**IIa**, *sq*-**IIIa** y *sq*-**IIb**) catalizaron la reacción de 2-oxo-

ciclopentanocarboxilato de etilo (**26a**) con **17a** con muy buenos rendimientos químicos y excelente enantioselectividad, conduciendo al aducto *anti*-**27aa** casi como único diastereoisómero enantiopuro (entradas 1-6, Tabla 6). La única diferencia observada fue que las reacciones promovidas por los catalizadores soportados o los derivados de la *L*-*terc*-leucina fueron ligeramente más lentas que las catalizadas por escuaramidas homogéneas o derivadas de la *L*-valina. Estos ensayos ponen de manifiesto que la inmovilización de las escuaramidas sobre un polímero insoluble no implica merma alguna en su actividad catalítica ni en la estereoselección.

El derivado de cicloheptanona (**26c**) se adicionó fácilmente a *trans*- β -nitroestireno en presencia de la escuaramida homogénea (*sq*-**XIII**d) o de la soportada (*sq*-**II**a) proporcionando **27ac** con buen rendimiento químico y total estereoselección (entradas 14-15, Tabla 6). Para nuestra sorpresa, la escuaramida soportada *sq*-**II**d, derivada de la *L*-*terc*-leucina, resultó ser un catalizador mucho menos activo en esta reacción, quedando a los 5 días un 63% de nitroestireno sin reaccionar (entrada 16). No obstante, se obtuvo el aducto *anti*-**27ac** como único diastereoisómero enantiopuro.

Por el contrario, la 2-etoxicarbonil ciclohexanona (**26b**) fue mucho menos reactiva que sus homólogas de 5 y 7 eslabones, completándose la reacción a las 48-96 h con excelente estereoselectividad (entradas 9-11, Tabla 6). Esta menor reactividad ya se había observado en trabajos anteriores realizados con tioureas bifuncionales.⁴¹ De nuevo, la escuaramida soportada *sq*-**II**d fue incapaz de promover la reacción de **26b** con *trans*- β -nitroestireno en las condiciones descritas, recuperando los productos de partida intransformados después de 96 h (entrada 12).

La comparación de la actividad catalítica de las escuaramidas bifuncionales soportadas *sq*-**II**a y *sq*-**II**d con la de las tioureas bifuncionales soportadas **II**a y **II**b, (entradas 4 y 6 *versus* entradas 7 y 8 y entradas 11 y 15 *versus* 13 y 17) pone de manifiesto de nuevo la clara superioridad de las escuaramidas sobre las tioureas en este tipo de reacciones nitro-Michael enantioselectivas. En las reacciones catalizadas con las tioureas se obtiene siempre una mezcla de diastereoisómeros.

La 2-acetilciclopentanona (**26d**) reaccionó fácilmente con *trans*- β -nitroestireno en presencia de los catalizadores *sq*-**XIII**d y *sq*-**II**d, proporcionando el producto de adición **27ad** con excelente rendimiento químico y enantioselectividad, pero diastereoselectividad moderada (entradas 18-19 en la Tabla 6). Finalmente, la 2-acetil butirrolactona (**26e**) reaccionó rápidamente en presencia de la escuaramida

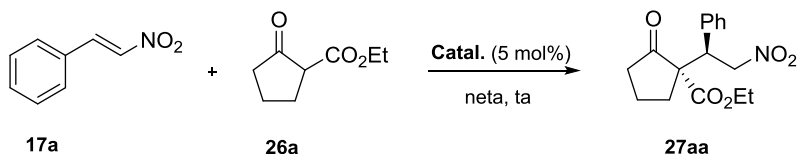
⁴¹ J. M. Andrés, N. de La Cruz, M. Valle, R. Pedrosa, *ChemPlusChem*, **2016**, *81*, 86.

homogénea **sq-XIIIId**, pero lentamente en presencia de la escuaramida soportada **sq-IIId**. En ambos casos se mantiene un elevado nivel de enantioselección aunque el aducto **27ae** se obtuvo como una mezcla casi equimolar de los dos posibles diastereoisómeros (entradas 20-21, Tabla 6).

3.2.2.3. Reciclado del organocatalizador soportado

También hemos realizado estudios de reciclado de las escuaramidas soportadas **sq-IIa** y **sq-IIId** en la reacción de adición de 2-oxociclopentanocarboxilato de etilo a *trans*- β -nitroestireno. Se han llevado a cabo 5 y 6 ciclos en las condiciones de reacción optimizadas (2 equiv. de cetoéster y un 5 mol% de catalizador). El tiempo de reacción se mantuvo constante en cada ciclo (2 h en la reacción catalizada por **sq-IIa** y 3 h en la catalizada por **sq-IIId**). Después de cada ciclo, el catalizador se separó mediante filtración, se lavó con metanol y diclorometano y se secó hasta pesada constante antes de ser reutilizado. Los resultados obtenidos se resumen en la Tabla 7.

Tabla 7. Reciclado de las escuaramidas soportadas **sq-IIa** y **sq-IIId** en la adición enantioselectiva de 2-oxociclopentanocarboxilato de etilo (**26a**) a *trans*- β -nitroestireno (**17a**).



Ciclo ^a	Catal.	Mmol Nitroestireno	t (h)	Conv. (%) ^b	Catal. Recup. (%)	dr	er ^c
1	sq-IIa	0.6	2	100	85	>98:<2	98:2
2	sq-IIa	0.51	2	100	84	>98:<2	98:2
3	sq-IIa	0.43	2	100	85	>98:<2	98:2
4	sq-IIa	0.36	2	100	98	>98:<2	98:2
5	sq-IIa	0.36	2	100	98	>98:<2	98:2
1	sq-IIId	0.6	3	100	85	>98:<2	99:1
2	sq-IIId	0.51	3	100	84	>98:<2	99:1
3	sq-IIId	0.43	3	100	98	>98:<2	99:1
4	sq-IIId	0.42	3	98	85	>98:<2	98:2
5	sq-IIId	0.36	3	98	98	>98:<2	98.5:1.5
6 ^d	sq-IIId	0.5	3	98	100	>98:<2	98:2

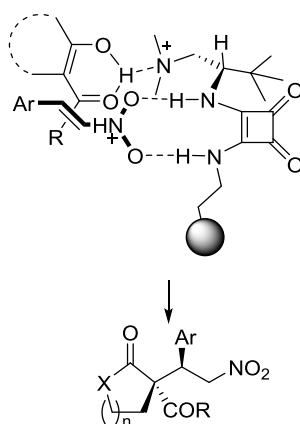
^aReacción inicial llevada a cabo con 0.6 mmol de *trans*- β -nitroestireno y 2 equiv. de 2-oxociclopentanocarboxilato de etilo, en presencia de un 5 mol% de catalizador a temperatura ambiente.

^bDeterminada mediante ¹H-RMN. ^cDeterminada mediante HPLC quiral.

Para nuestra satisfacción, tanto la diastereo- como la enantioselectividad se mantuvieron a lo largo de todos los ciclos. Los espectros de ¹H-RMN de las masas de reacción mostraron una total conversión en ambas reacciones. También es importante señalar que entre el 84-98% del catalizador se recuperó mediante filtración después de

cada ciclo, y que no se observó una lixiviación apreciable, porque los datos analíticos del catalizador *sq-IIId* muestran la misma funcionalización efectiva después de seis ciclos que el material de partida ($f = 0.85$ frente 0.87 en la entrada 4 en la Tabla 1). Además, el espectro de infrarrojo del catalizador no muestra ninguna variación significativa respecto del espectro original.

El mecanismo y el curso estereoquímico de estas reacciones de adición de Michael es bien conocido.⁴¹ El grupo amino terciario es el responsable de la desprotonación del hidrógeno ácido del β -cetoéster o β -dicetona, mientras que la escuaramida activa el nitroalqueno mediante enlace de hidrógeno, conduciendo al complejo ternario mostrado en el Esquema 20 que explica la estereoinducción observada. La adición de la cara *re* del enolato a la cara *si* de la nitroolefina proporciona el aducto *anti* como diastereoisómero mayoritario.



Esquema 20. Mecanismo de la adición con jugada de β -cetoésteres a nitroolefinas catalizada por la escuaramida *sq-IIId*.

4. Síntesis de cromenos y espirocromanos funcionalizados via one-pot Domino Michael-hemiacetalización organocatalizada y posterior deshidratación

4.1. Revisión bibliográfica

Las reacciones en cascada organocatalizadas son un método altamente eficiente para la construcción de estructuras moleculares complejas con múltiples estereocentros, de manera altamente estereoselectiva.⁴² Entre los organocatalizadores

⁴² *Reviews recientes sobre reacciones en cascada organocatalizadas:* (a) P. Chauhan, S. Mahajan, U. Kaya, D. Hack, D. Enders. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 253. (b) Y. Wang, H. Lu, P.-F. Xu. *Acc. Chem. Res.* **2015**, 48, 1832. (c) S. Nayak, P. Panda, S. Bhakta, S. K. Mishra, S. Mohapatra. *RSC Adv.* **2016**, 6, 96154. (d) T. Chanda, J. C.-G. Zhao. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360, 2.

que actúan mediante enlace de hidrógeno, destacan las escuaramidas bifuncionales quirales, capaces de promover una amplia gama de secuencias en cascada asimétricas.^{1d}

Los cromanos⁴³ y las 3,4-dihidrocumarinas quirales son heterociclos que forman parte de la estructura de numerosos productos naturales y compuestos sintéticos que presentan interesantes actividades biológicas (Figura 8).⁴⁴ Por otra parte, los cromenos son importantes derivados de benzopiranos que se encuentran en muchos productos naturales y en moléculas sintéticas que exhiben importantes propiedades medicinales y farmacológicas.⁴⁵ Dentro de este grupo encontramos los 4*H*-cromenos, estructuras habituales en dichas moléculas y para los que no existen muchos métodos organocatalíticos de síntesis.^{46,48,54}

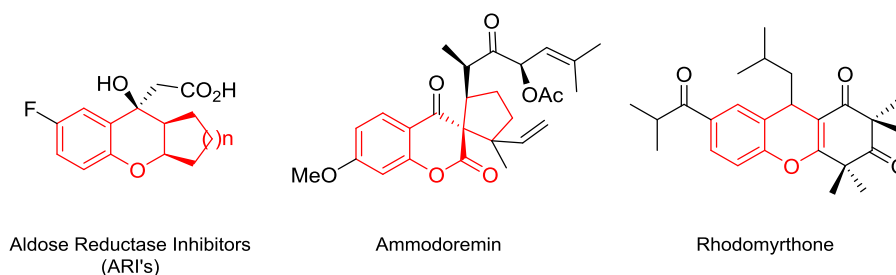


Figura 8. Productos naturales y compuestos bioactivos con núcleos de cromano y cromoeno.

Los (*E*)-2-(2-nitrovinil)fenoles se han utilizado como sustratos bidentados en una amplia gama de reacciones one-pot Michael-Michael o Michael-ciclación organocatalizadas asimétricas promovidas por el grupo hidroxilo en *orto*. La adición conjugada de compuestos 1,3-dicarbonílicos a estos sustratos puede conducir potencialmente a diferentes tipos de productos.

En el año 2010, Gong⁴⁶ describió la síntesis diastéreo- y enantioselectiva de croman-2-oles mediante reacción de (*E*)-2-(2-nitrovinil)fenoles con aldehídos alifáticos en presencia de aminas secundarias quirales a través de un proceso tándem Michael-hemiacetalización (Esquema 21). El catalizador de Jørgensen-Hayashi (**I**) proporciona

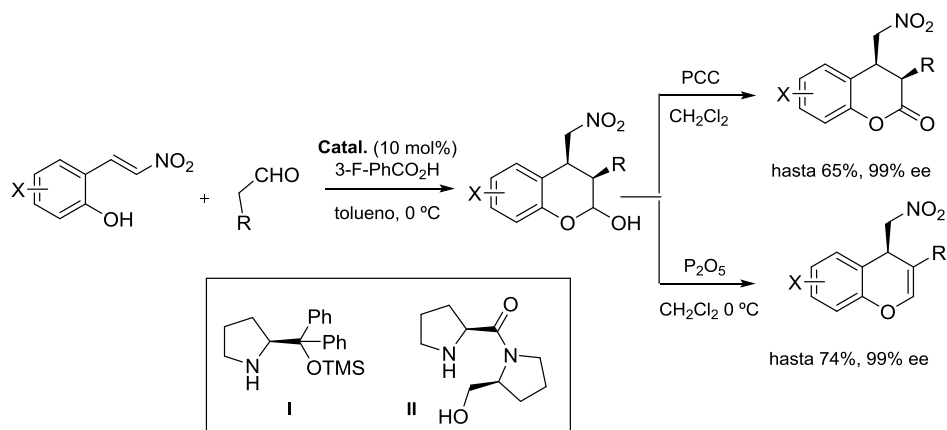
⁴³ (a) S. B. Ferreira, F. C. da Silva, A. C. Pinto, D. T. G. Gonzaga, V. F. Ferreira. *J. Heterocycl. Chem.* **2009**, 46, 1080. (b) H. C. Shen. *Tetrahedron* **2009**, 65, 3931.

⁴⁴ (a) A. Van de Water, W. Janssen, J. Van Nueten, R. Xhonneux, J. de Cree, H. Verhaegen, R. S. Reneman, P. A. J. Janssen. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **1988**, 11, 552. (b) A. Coi, A. M. Bianucci, V. Calderone, L. Testai, M. Digiacomio, S. Rapposelli, A. Balsamo. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 5565. (c) Zhang, X.-F.; Wang, H.-M.; Song, Y.-l.; Nie, L.-h.; Wang, L.-f.; Liu, B.; Shen, P.; Liu, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 949. (d) Zhang, X.-F.; Xie, L.; Liu, Y.; Xiang, J.-F.; Li, L.; Tang, Y.-L. *J. Mol. Struct.* **2008**, 888, 145.

⁴⁵ (a) R. Pratap, V. J. Ram. *Chem. Rev.* **2014**, 144, 10476. (b) N. Thomas, S.M. Zachariah. *Clin. Res.* **2013**, 6, 11.

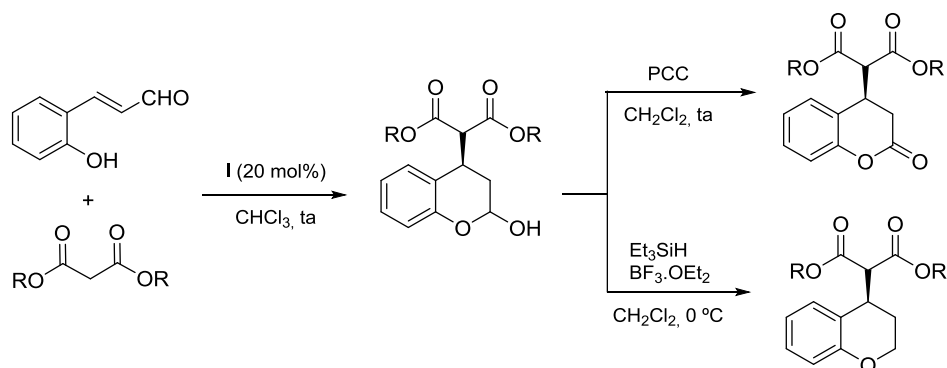
⁴⁶ D. Lu, Y. Li, Y. Gong. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 6900.

excelente enantioselectividad pero moderada diastereoselectividad, mientras que el *L,L*-prolilprolinol (**II**) muestra elevada actividad catalítica, elevada diastereoselectividad y buena enantioselectividad. La oxidación de los croman-2-oles con PCC permitió su transformación en 3,4-dihidrocumarinas quirales, mientras que la deshidratación del hemiacetal con P₂O₅ condujo a 4*H*-cromenos casi enantiopuros.



Esquema 21. Secuencia Michael-hemiacetalización asimétrica organocatalizada.

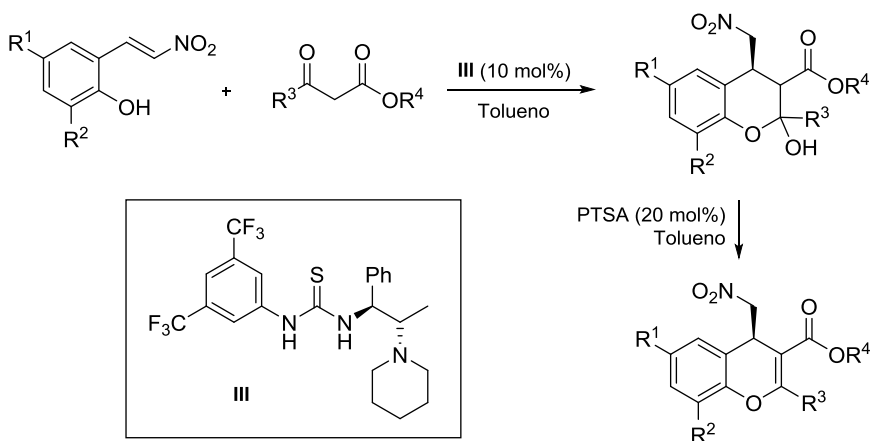
Un año más tarde, Kim describió otra síntesis de croman-2-oles 4-sustituídos mediante la reacción de *o*-hidroxicinaldehídos con malonatos a través de una secuencia adición conjugada-ciclación promovida por el catalizador de Jørgensen (**I**) (Esquema 22).⁴⁷ Los productos se obtienen con rendimientos entre buenos y excelentes y elevadas enantioselectividades (hasta >99% ee) y pueden transformarse en croman-2-onas 4-sustituídos o en cromanos 4-sustituídos quirales mediante una oxidación o una reducción, respectivamente.



Esquema 22. Adición conjugada-ciclación de *o*-hidroxicinaldehídos con malonatos.

⁴⁷ Y. Lee, S. W. Seo, S.-G. Kim. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 2671.

En el año 2011, Enders⁴⁸ llevó a cabo la síntesis one-pot enantioselectiva de 4*H*-cromenos polifuncionalizados mediante reacción de 2-(nitrovinil)fenoles con β-cetoésteres catalizada por una tiourea bifuncional derivada de la efedrina (**III**) a través de una reacción domino Michael-hemiacetalización y posterior deshidratación (Esquema 23). La reacción transcurre con rendimientos químicos altos (76-95%) y excesos enantioméricos que varían entre 30-99% ee.



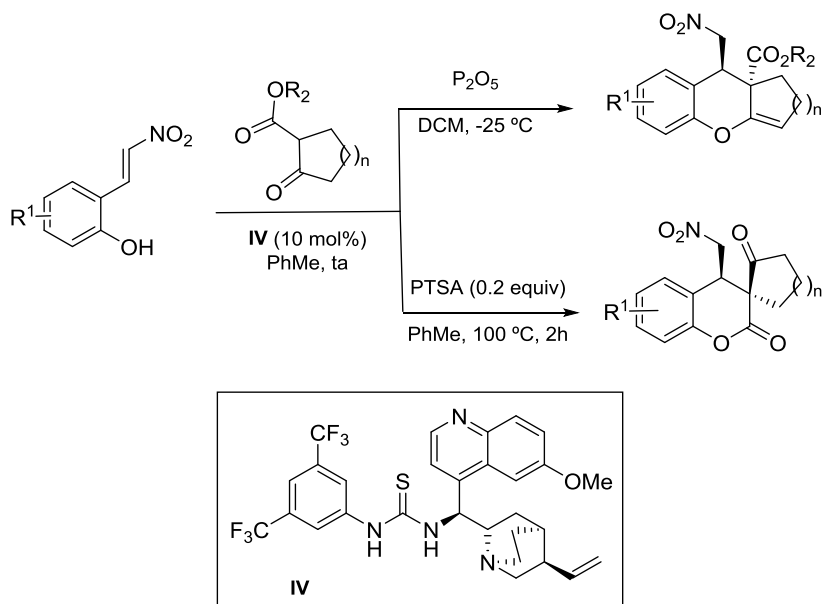
Esquema 23. Síntesis organocatalizada de 4*H*-cromenos funcionalizados vía one-pot Domino Michael-hemiacetalización y posterior deshidratación.

El grupo de Enders ha estudiado también la reacción de 2-(nitrovinil) fenoles con diferentes compuestos 1,3-dicarbonílicos cíclicos, como método de síntesis diastéreo- y enantioselectiva de derivados de cromano polifuncionalizados a través de una secuencia dominó Michael-hemiacetalización y deshidratación, así como a través de una reacción domino Michael-lactonización (Esquema 24).⁴⁹ De este modo han preparado ciclopenta[b]cromenos y espirocromanos tricíclicos diferentemente funcionalizados con buenos rendimientos químicos (56-91%) y muy buena diastereo- (88-99% de) y enantioselectividad (83-99% ee) utilizando como catalizador una tiourea bifuncional derivada de la quinina (**IV**). En un trabajo publicado simultáneamente ese mismo año, Ramachary y col.⁵⁰ describen la misma secuencia Michael-lactonización para la reacción de (*E*)-2-(2-nitrovinil)fenoles y β-cetoésteres cíclicos.

⁴⁸ D. Enders, G. Urbanietz, G. Raabe. *Synthesis* **2011**, 12, 1905.

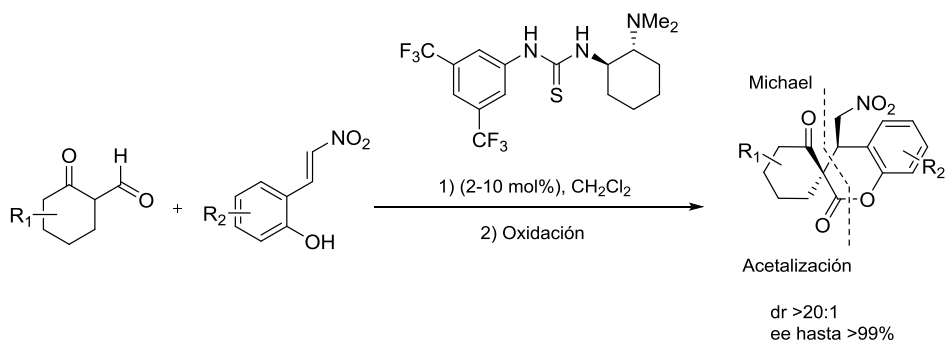
⁴⁹ D. Enders, G. Urbanietz, R. Hahn, G. Raabe. *Synthesis* **2012**, 44, 777.

⁵⁰ D. B. Ramachary, R. Madhavachary, M. S. Prasad. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 5825.



Esquema 24. Síntesis de cromanos polifuncionalizados a través de una secuencia domino Michael-hemiacetalización y deshidratación.

En una estrategia distinta Hong⁵¹ ha descrito la preparación de 1',3-espiro-2'-oxociclohexan-3,4-dihidrocumarinas con excelentes diastereo- y enantioselectividades (hasta >99% ee) mediante la reacción domino Michael-acetalización de 2-hidroxinitroestirenos con 1-oxo-tetralin-2-carbaldehídos catalizada por la tiourea de Takemoto, seguida de oxidación con PCC (Esquema 25).



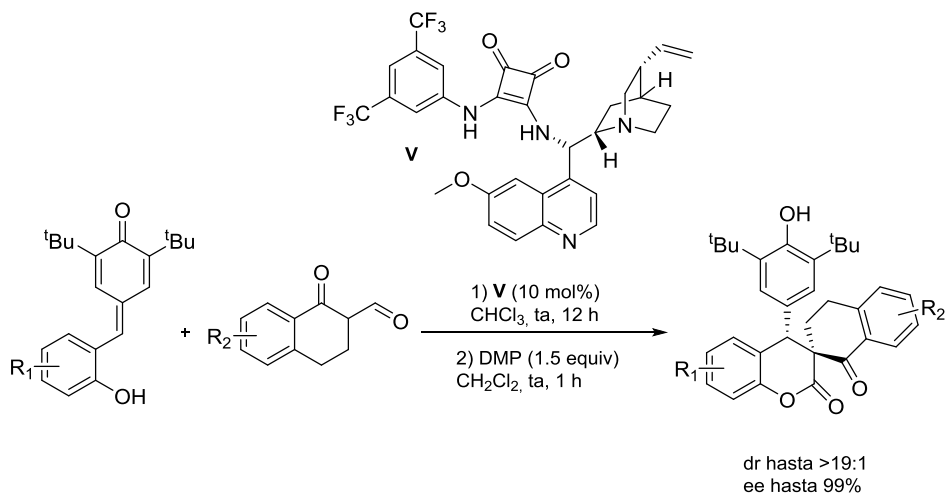
Esquema 25. Preparación de 1',3-espiro-2'-oxociclohexan.3,4-dihidrocumarinas.

En un trabajo reciente de 2018, Li y col.⁵² han realizado la síntesis diastereo- y enantioselectiva de espiro-3,4-dihidrocumarinas mediante la reacción de adición 1,6-acetalización de 1-oxo-tetralin-2-carbaldehídos con *p*-metileno quinonas *o*-hidroxifenil

⁵¹ B.-C. Hong, P. Kotame, G.-H. Lee. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5758.

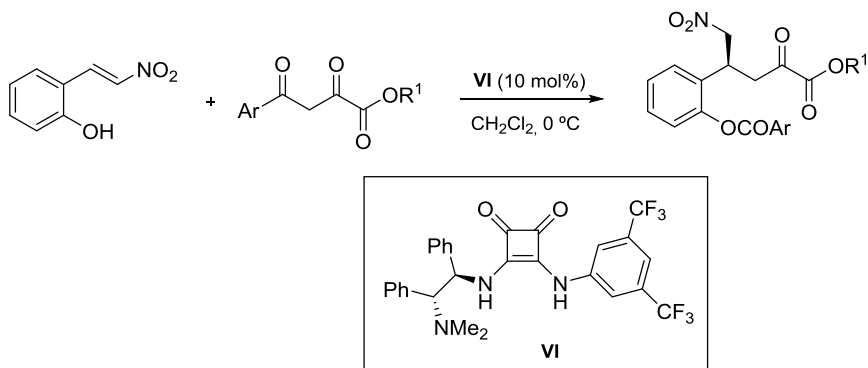
⁵² Z.-P. Zhang, L. Chen, X. Li, J.-P. Cheng. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 2714.

sustituídas catalizada por una escuaramida quiral (**V**), seguida de oxidación con el reactivo de Dess-Martin (DMP) (Esquema 26).



Esquema 26. Síntesis de espiro-3,4-dihidrocumarinas catalizada por una escuaramida quiral.

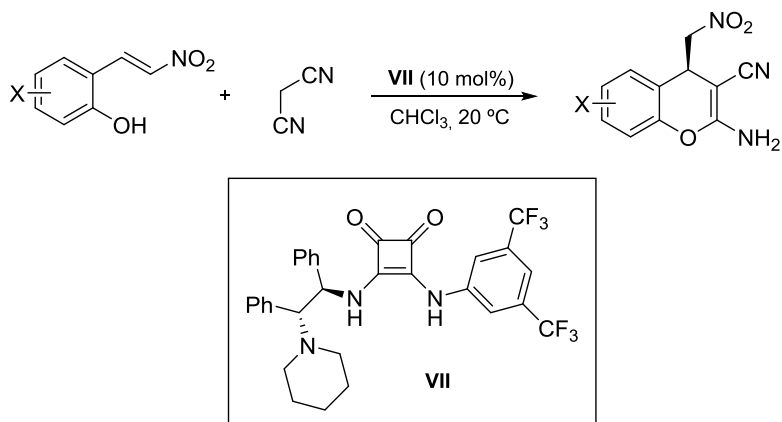
En 2013, Wang⁵³ y sus colaboradores estudiaron la reacción entre 2,4-dioxo-4-arilbutanoatos y (*E*)-2-(2-nitrovinil)fenoles que, a través de una secuencia en cascada Michael-hemiacetalización-retroaldol, permite la obtención de α -cetoésteres quirales (Esquema 27). Utilizando una escuaramida bifuncional derivada de la (1*R*,2*R*)-1,2-difeniletano-1,2-diamina (**VI**) como catalizador, la reacción proporciona los productos con buenos rendimientos y excesos enantioméricos (ee 80-98%).



Esquema 27. Síntesis de α -cetoésteres quirales vía secuencia en cascada Michael-hemiacetalización-retroaldol.

⁵³ Y. Liu, Y. Wang, H. Song, Z. Zhou, C. Tanga. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 2544.

Paralelamente, el mismo grupo de Wang⁵⁴ ha preparado derivados de 2-amino-4*H*-cromenos ópticamente activos con elevados rendimientos químicos y excelentes enantioselectividades (ee 95%) mediante una reacción tándem Michael-ciclación utilizando como organocatalizador una escuaramida bifuncional derivada de la (1*R*,2*R*)-1,2-difeniletanodiamina (**VII**) (Esquema 28).



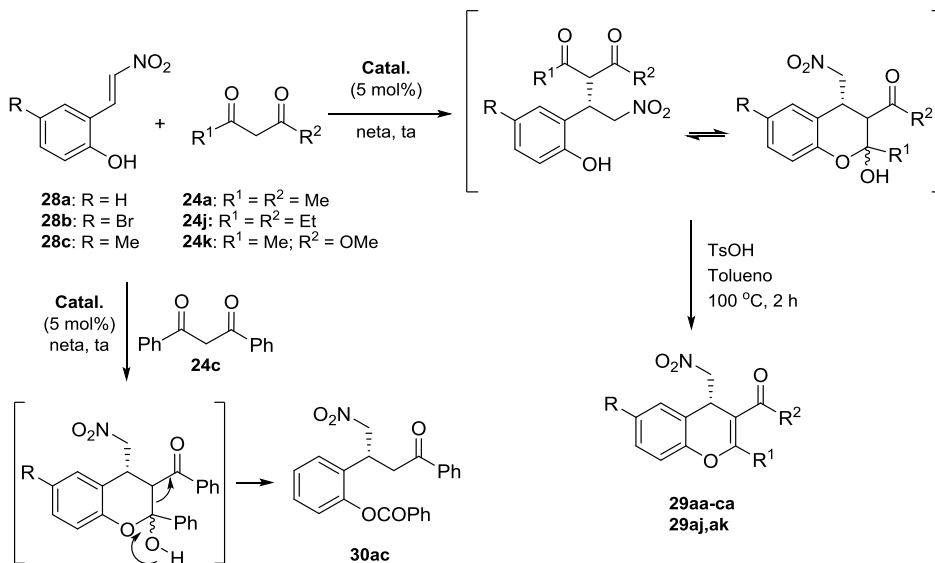
Esquema 28. Síntesis de derivados de 2-amino-4*H*-cromenos mediante reacción tándem Michael-ciclación.

4.2. Resultados y discusión

4.2.1. Estudio del alcance de la reacción

Dada la ausencia de antecedentes de utilización de catalizadores soportados en estas transformaciones, decidimos estudiar la reacción de (*E*)-2-(2-nitrovinil)fenoles diferentemente sustituidos (**28a-c**) con β -dicetonas y β -cetoésteres acíclicos en presencia de la escuaramida bifuncional soportada *sq*-**IId** y de la homogénea *sq*-**XIIIId**, que tan buenos resultados nos habían proporcionado en las reacciones nitro-Michael anteriormente estudiadas. Los resultados del estudio realizado están recogidos en la Tabla 6.

⁵⁴ K. Hu, A. Lu, Y. Wang, Z. Zhou, C. Tang. *Tetrahedron Asymmetry* **2013**, 24, 953.

Tabla 6. Reacción de derivados de 2-hidroxi- β -nitroestireno con diferentes nucleófilos acíclicos catalizada por escuaramidas *sq*-**II**d y *sq*-**XIII**d.


Entrada ^a	R	R ¹	R ²	Catal.	t (h)	Producto	Rdto. (%) ^b	er ^c
1	H	Me	Me	<i>sq</i> - XIII d	1	29aa	93	99:1
2	H	Me	Me	<i>sq</i> - II d	14	29aa	72	97:3
3	Br	Me	Me	<i>sq</i> - XIII d	1	29ba	82	99:1
4	Br	Me	Me	<i>sq</i> - II d	14	29ba	70	97:3
5	Me	Me	Me	<i>sq</i> - XIII d	1	29ca	77	> 99 :< 1
6	Me	Me	Me	<i>sq</i> - II d	14	29ca	67	96:4
7	H	Et	Et	<i>sq</i> - XIII d	1	29aj	84	99:1
8	H	Et	Et	<i>sq</i> - II d	14	29aj	65	96:4
9	H	Ph	Ph	<i>sq</i> - XIII d	3	30ac	80	93:7
10	H	Ph	Ph	<i>sq</i> - II d	9	30ac	78	62:38
11	H	Me	OMe	<i>sq</i> - XIII d	1	29ak	72	> 99 :< 1
12	H	Me	OMe	<i>sq</i> - II d	24	29ak	60	97:3

^aReacciones llevadas a cabo con (*E*)-2-(2-nitrovinil)fenoles (**28a-c**) (0,3 mmol) y 2 equiv. de nucleófilo, en presencia de un 5 mol% de catalizador a temperatura ambiente. ^bRendimientos aislados después de cromatografía. ^cDeterminada por HPLC quiral.

La reacción de (*E*)-2-(2-nitrovinil)fenol (**28a**) con acetilacetona (**24a**) en ausencia de disolvente y en presencia de un 5 mol% de la escuaramida no soportada *sq*-**XIII**d se completó al cabo de 1 h, obteniéndose el correspondiente hemiacetal como mezcla de diastereoisómeros. Para evitar este problema, la mezcla de reacción se deshidrató directamente al 4*H*-cromeno **29aa** mediante calefacción a 100 °C durante 2 h en presencia de cantidades catalíticas de ácido *p*-toluensulfónico (PTSA) con excelente rendimiento químico y casi total enantioselectión (er 99:1, entrada 1). En las mismas condiciones, la reacción promovida por la escuaramida soportada *sq*-**II**d (entrada 2) fue mucho más lenta, completándose a las 14 h, y proporcionando a través

del procedimiento one-pot el 4*H*-cromeno **29aa** con un aceptable rendimiento (72%) y una enantioselectividad (er 97:3) ligeramente inferior a la conseguida con su análoga no soportada.

La naturaleza electrónica de sustituyentes adicionales en el anillo de fenol no influye significativamente en la reacción. Los sustratos 4-bromo (**28b**) y 4-metil (**28c**) sustituidos condujeron a los cromenos **29ba** y **29ca**, respectivamente, con muy buenos rendimientos químicos y excelentes enantioselectividades (entradas 3-6 en Tabla 6).

Resultados similares se consiguieron cuando utilizamos heptan-3,5-diona (**24j**) o acetoacetato de metilo (**24k**) como nucleófilos en las reacciones catalizadas por *sq*-**XIIIId** o *sq*-**IIId**, obteniendo los productos **29aj** y **29ak** con buenos rendimientos y total enantioselección (entradas 7-8 y 11-12 en Tabla 6).

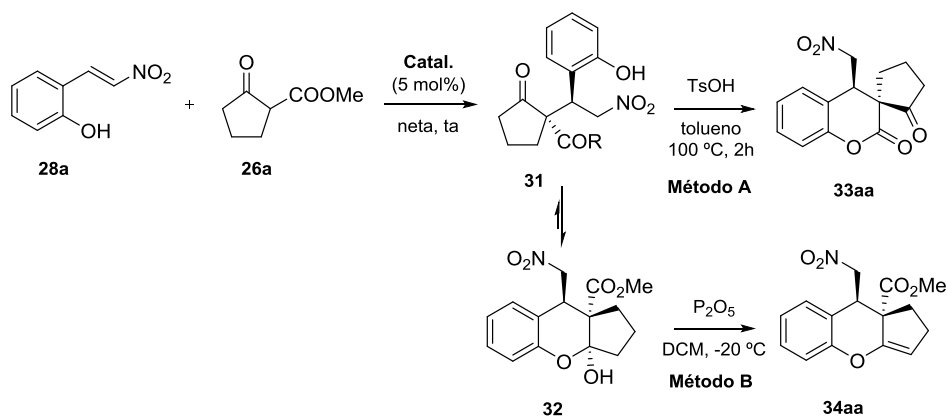
Un cambio drástico en la reacción se observó cuando empleamos dibenzoilmetano (**24c**) como pronucleófilo. En las condiciones de reacción descritas, no aislamos en la primera etapa el correspondiente hemiacetal sino la β -nitrocetona **30ac**, con buen rendimiento y exceso enantiomérico en la reacción promovida por la escuaramida *sq*-**XIIIId** y sólo con moderada enantioselectividad en la reacción catalizada por la escuaramida soportada *sq*-**IIId** (entradas 9-10 en Tabla 6). La formación del producto **30ac** puede explicarse a través de una reacción retroaldólica en el hemiacetal intermedio. Esta transferencia de acilo quimioselectiva ya había sido observada anteriormente en la reacción de (*E*)-2-(2-nitrovinil)fenol con 1,3-difenilpropano-1,3-diona en medio básico,⁵⁵ y más recientemente en otro trabajo publicado por el grupo de Pan.⁵⁶

La estereoquímica absoluta de los aductos obtenidos se asignó suponiendo que el curso estereoquímico de estas reacciones es idéntico al observado en las reacciones de *trans*- β -nitroestireno con los compuestos dicarbonílicos en presencia de las mismas escuaramidas y se confirmó para el caso del 4*H*-cromeno **29ak** mediante comparación de los tiempos de retención en HPLC con los descritos en la literatura.⁴⁸

Los pronucleófilos cíclicos derivados de la ciclopentanona se comportaron de manera similar a los acíclicos (Esquema 29).

⁵⁵ W. Zhang, Y. Wang, C. Bai, J. Wen, N. Wang. *Chin. J. Chem.* **2015**, *33*, 401.

⁵⁶ N. Bania, S. C. Pan. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 1718.



Esquema 29. Síntesis de espirocromanonas y ciclopenta[*b*]cromenos.

La reacción de 2-metoxicarbonil ciclopentanona (**26a**) con *trans*-2-hidroxinitroestireno (**28a**) catalizada por la escuaramida no soportada *sq*-**XIII**d transcurrió rápidamente conduciendo a una mezcla (2:3) del aducto de Michael **31** y del hemiacetal **32**. Cuando la mezcla se calentó en tolueno a 100 °C en presencia de una cantidad catalítica de PTSA (Método A), se aisló la espirocromanona **33aa**, resultado de la lactonización del aducto de Michael, con buen rendimiento químico y como único estereoisómero (entrada 1 en Tabla 7). En cambio, cuando se trató la mezcla con P₂O₅ a -20 °C⁴⁹ (Método B) se obtuvo el ciclopenta[*b*]cromeno **34aa** con moderado rendimiento y total estereoselección (entrada 2 en Tabla 7). Una total estereocontrol, pero menor rendimiento químico en mucho mayor tiempo de reacción se obtuvo en la reacción catalizada por la escuaramida soportada *sq*-**II**d (entrada 3), aunque el tiempo de reacción pudo acortarse, manteniendo la estereoselección, cuando la adición de Michael se realizó a 50 °C (entrada 4 en Tabla 7).

Tabla 7. Síntesis one-pot de derivados de cromano catalizada por las escuaramidas *sq*-**II**d and *sq*-**XIII**d.

Entrada ^a	Catal.	t (h) ^b	Método	Producto Rdto. (%) ^c	dr	er <i>anti</i> ^d
1	<i>sq</i> - XIII d	1	A	33aa (70)	>98:<2	> 99 :< 1
2	<i>sq</i> - XIII d	1	B	34aa (64)	>98:<2	> 99 :< 1
3	<i>sq</i> - II d	96	B	34aa (54)	>98:<2	99:1
4 ^e	<i>sq</i> - II d	6	B	34aa (50)	>98:<2	99:1

^aReacciones llevadas a cabo con *trans*-2-hidroxinitroestireno (0.3 mmol) y 2 equiv. de nucleófilo **26a**, en presencia de un 5 mol% de catalizador a temperatura ambiente. ^bTiempos de reacción referidos a la etapa de adición de Michael. ^cRendimientos aislados después de cromatografía. ^dDeterminada mediante HPLC quiral. ^eAdición de Michael-hemiacetalización llevada a cabo a 50 °C.

5. Conclusiones

1. Se ha desarrollado un método simple de preparación en dos etapas de una nueva serie de escuaramidas bifuncionales quirales soportadas y no soportadas a partir de diaminas derivadas de α -amino ácidos naturales (*L*-valina o *L*-*terc*-leucina) y de resinas de aminoalquil poliestireno comerciales o bencilamina con buenos rendimientos químicos.
2. Las escuaramidas bifuncionales soportadas y no soportadas sintetizadas son capaces de promover la adición de Michael estereoselectiva de diferentes nucleófilos (β -dicetonas y β -cetoésteres) a derivados de nitroestireno en ausencia de disolvente con muy buenos rendimientos químicos y excelente y diastereo- y enantioselectividad.
3. Se ha comprobado que, aunque la velocidad de reacción decrece normalmente con la utilización de organocatalizadores soportados, la inmovilización sobre el material polimérico facilita su recuperación y reutilización, de forma que las escuaramidas *sq-IIa*, derivada de la *L*-Valina, y *sq-IIb*, derivada de la *L*-*terc*-leucina, pueden ser recuperadas y reutilizadas hasta en 5 ciclos consecutivos sin afectar de manera apreciable al rendimiento químico y a la enantioselectividad en las reacciones nitro-Michael estudiadas.
4. Las escuaramidas *sq-IIb* y *sq-XIIIb* han resultado ser excelentes catalizadores para la preparación one-pot de 4*H*-cromenos y espirocromanos mediante reacción de 2-(2-nitrovinil)fenol con 2-oxo-ciclopentanocarboxilato de metilo con buenos rendimientos químicos y enantioselectividades mediante hemiacetalización-deshidratación o lactonización de los intermedios de Michael.

CAPÍTULO 4

Preparación de tioescuaramidas bifuncionales
quirales y sus análogas soportadas.
Organocatalizadores para reacciones nitro-Michael

CAPÍTULO 4. Preparación de tioescuaramidas bifuncionales quirales y sus análogos soportadas.

Organocatalizadores para reacciones nitro-Michael

1. Introducción.....	143
2. Tioescuaramidas bifuncionales quirales.....	144
2.1. Revisión bibliográfica	144
2.2. Resultados y discusión	150
2.2.1. Síntesis de tioescuaramidas bifuncionales quirales no soportadas.....	150
2.2.2. Síntesis de tioescuaramidas bifuncionales quirales soportadas.....	152
2.2.3. Ruta alternativa para la síntesis de tioescuaramidas bifuncionales quirales no soportadas y soportadas	153
3. Reacciones de adición conjugada enantioselectiva de compuestos β-difuncionalizados a nitroolefinas.....	155
3.1. Resultados y discusión	155
3.1.1. Evaluación de los catalizadores sintetizados.....	155
3.1.2. Estudio del alcance de la reacción	157
3.1.3. Reciclado del organocatalizador soportado.....	161
4. Conclusiones.....	165

4. Preparación de tioescuaramidas bifuncionales quirales y sus análogos soportadas.

Organocatalizadores para reacciones nitro-Michael

1. Introducción

A pesar de su amplio uso, las propiedades de las escuaramidas, tales como su baja solubilidad en disolventes no polares, que son los normalmente utilizados en las reacciones promovidas mediante enlaces de hidrógeno, y una limitada capacidad para modular el pK_a de los hidrógenos donadores, restringen su utilización en algunas reacciones. La baja solubilidad de las escuaramidas se debe a la formación de auto-agregados en forma de escalera, a través de dobles enlaces de hidrógeno cabeza-cola, que precipitan (Figura 1).¹

¹(a) A. Portell, M. Font-Bardía, A. Bauzá, A. Frontera, R. Prohens. *Cryst. Growth Des.* **2014**, *14*, 2578. (b) R. Prohens, A. Portell, O. Vallcorba, M. Font-Bardía, A. Bauzá, A. Frontera. *CrystEngComm* **2018**, *20*, 237.

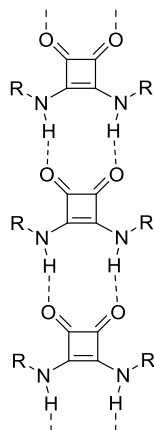


Figura 1. Patrón de unión mediante enlace de hidrógeno típico de las escuaramidas secundarias.

Entre las posibles modificaciones estructurales para obviar este problema está la sustitución de los grupos carbonilo por grupos tiocarbonilo, que evita la formación de estos agregados y, como resultado, aumenta su solubilidad. Además, es de esperar que esta transformación aumente también la acidez de los enlaces N-H (4-5 unidades de pK_a más ácidas que las correspondientes escuaramidas), tal y como se observa al pasar de una amida a una tioamida o de una urea a una tiourea (Figura 2).

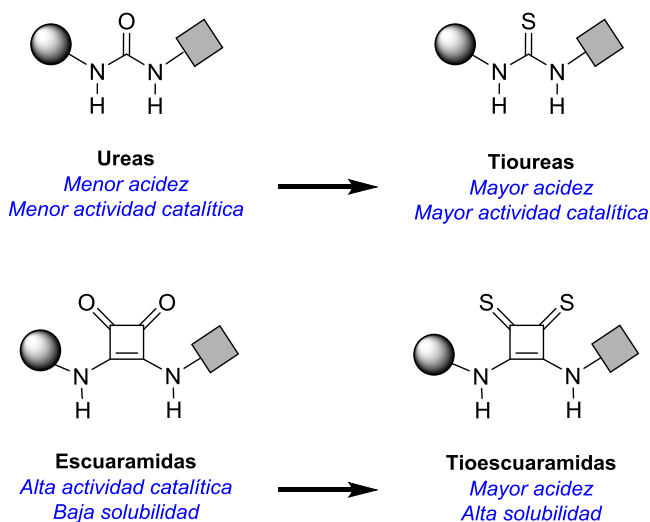


Figura 2. Comparación entre ureas/tioureas y escuaramidas/tioescuaramidas.

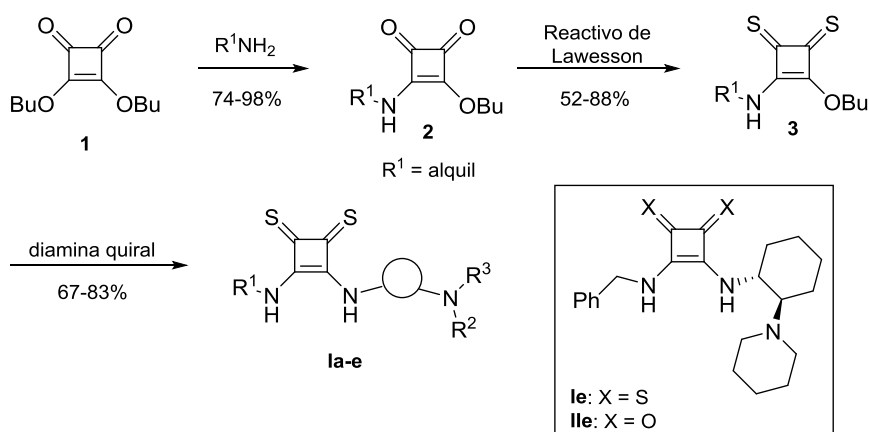
2. Tioescuaramidas bifuncionales quirales

2.1. Revisión bibliográfica

La síntesis directa de tioescuaramidas bifuncionales quirales, mediante la ditionación de las "oxo"-escuaramidas correspondientes ha sido eludida durante

muchos años.² Incluso en los casos en que se obtiene el producto deseado, el aislamiento de la tioescuaramida se complica por su descomposición durante su purificación mediante cromatografía de gel de sílice y por la presencia de diferentes subproductos.

Rawal publicó en 2017 un trabajo en el que describe la preparación de alquil tioescuaramidas bifuncionales quirales a partir del escuarato de di-*n*-butilo (Esquema 1).³ La reacción de la semiescuaramida **2** con 1 equivalente del reactivo de Lawesson proporciona el producto de ditionación **3**, moderadamente estable a temperatura ambiente. Cuando realiza la misma reacción con el más habitual derivado dimetilado obtiene una pequeña cantidad de producto o ningún producto, dependiendo del sustrato. El acoplamiento de **3** con diferentes diaminas quirales conduce a la obtención de los catalizadores bifuncionales **Ia-e** como sólidos estables que se purifican mediante trituración de la mezcla de reacción con éter dietílico o pentano. No obstante, este método es inadecuado para la preparación de aril tioescuaramidas bifuncionales y, en general, de aril tioescuaramidas.



Esquema 1. Síntesis de alquil tioescuaramidas bifuncionales quirales a partir de escuarato de di-*n*-butilo.

A diferencia de sus análogos oxigenados, que en el mejor de los casos son escasamente solubles en la mayoría de disolventes orgánicos, las tioescuaramidas son significativamente más solubles en una gran variedad de disolventes. A temperatura

² Ejemplos de ditionación de derivados de ácido escuárico: (a) D. Eggerding, R. West. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 3904. (b) G. R. Frauenhoff, F. Takusagawa, D. H. Busch. *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 4002. (c) M. Müller, M. J. Heileman, H. W. Moore, E. Schaumann, G. Adiwidjaja. *Synthesis* **1997**, 1997, 50.

³ M. Rombola, C. S. Sumaria, T. D. Montgomery, V. H. Rawal. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 5297.

ambiente, la escuaramida **IIe** (Esquema 1) tiene una solubilidad de <0.1 g/L en tolueno, mientras que tioescuaramida **Ie** tiene una solubilidad de >3 g/L. El grupo de Rawal ha determinado el pK_a de algunas escuaramidas y tioescuaramidas utilizando diferentes métodos (computacional, valoración mediante RMN y Bordwell) encontrando que las tioescuaramidas son 4-5 unidades de pK_a más ácidas que las correspondientes oxoescuaramidas. Es de esperar, por lo tanto, que este incremento de la acidez confiera a los enlaces N-H de la tioescuaramida mayor capacidad de formación de enlaces de hidrógeno.

Para obtener una idea de los cambios estructurales producidos por la sustitución de los dos oxígenos por átomos de azufre, Rawal y col. han estudiado la estructura de la tioescuaramida bifuncional **Ia** mediante difracción de rayos X. Observan dos formas rotámeras del compuesto en la estructura, de las cuales se muestra la que tiene el grupo dimetilamino apuntando hacia adelante (Figura 3). La geometría plana sobre los dos nitrógenos del escuarato es consistente con la hibridación sp^2 esperada para estos átomos, y la conformación *anti/anti*, con los enlaces N-H *sin* entre sí, tal y como se observan en la mayoría de las escuaramidas. En las dos formas rotámeras de **Ia**, los dos átomos de hidrógeno N-H están separados en 2.43 y 2.64 Å aparte, en comparación con ~2.1 Å para las tioureas y ~2.7 Å para las escuaramidas. Los enlaces de hidrógeno intermoleculares, que originan estructuras de escalera en las oxoescuaramidas análogas, no se observan en las tioescuaramidas.

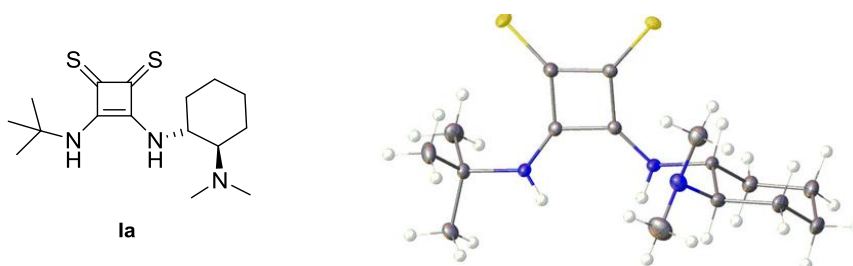
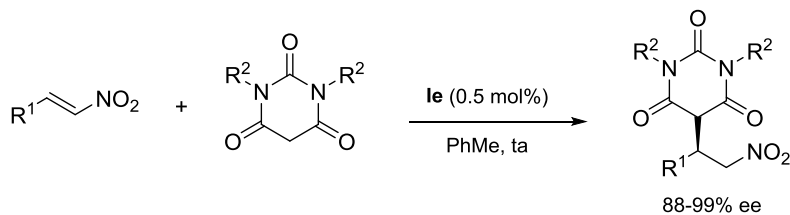


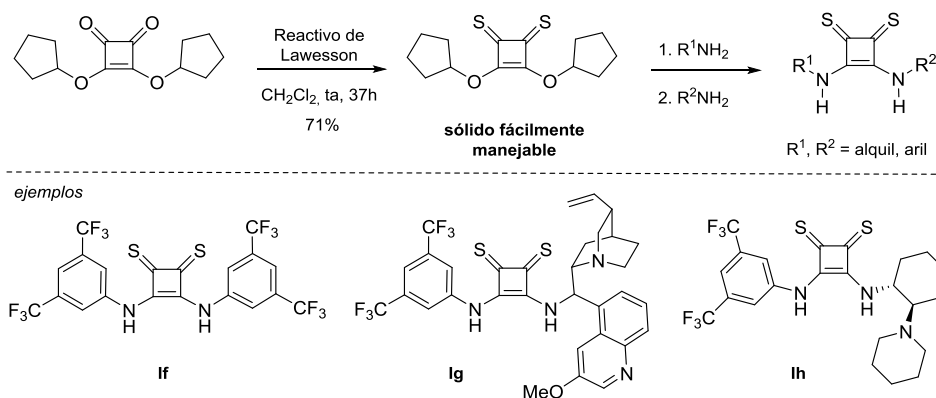
Figura 3. Estructura de rayos-X de la tioescuaramida bifuncional **Ia**.

La tioescuaramida **Ie** es un excelente catalizador en la adición conjugada enantioselectiva del farmacóforo ácido barbitúrico a nitroalquenos, que conduce a los correspondientes derivados de barbitúrico quirales con elevados rendimientos y enantioselectividades, con cargas de catalizador tan bajas como el 0.5 mol% (Esquema 2). La escuaramida **IIe**, el oxo-análogo de **Ie**, proporciona una enantioselectividad un poco inferior en la misma reacción.



Esquema 2. Adición conjugada de ácido barbitúrico a nitroalquenos catalizada por la tioescuaramida **Ie**.

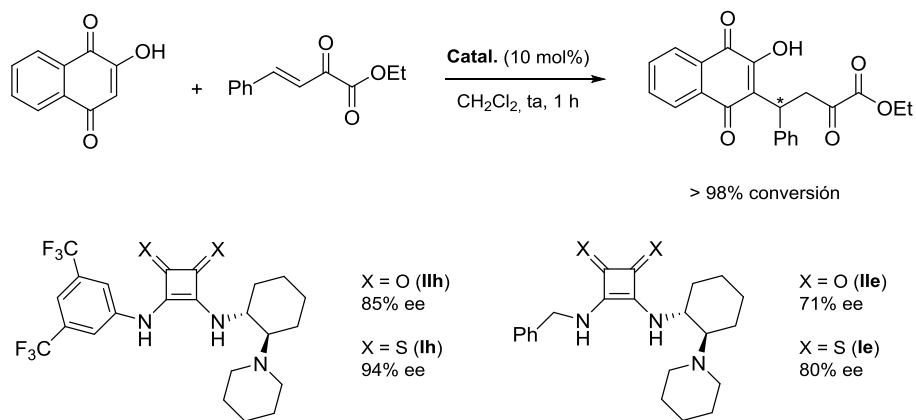
En 2018, Rawal publicó un nuevo trabajo en el que soluciona la preparación de las aril tioescuaramidas bifuncionales, los miembros más ácidos de esta familia de organocatalizadores.⁴ El problema principal de su síntesis es la inestabilidad de muchos de los tioescuaratos intermedios. El tamaño del grupo alquilo en el tioescuarato precursor afecta a su estabilidad y su reactividad frente a las aminas. A través de extensos estudios, Rawal y col. han concluido que los tioésteres secundarios, más voluminosos, como el ditioescuarato de dicitlopentilo, tienen la estabilidad y reactividad necesaria para utilizarse como intermedios en la preparación de una amplia gama de tioescuaramidas, incluidas las aril tioescuaramidas bifuncionales (Esquema 3).



Esquema 3. Síntesis de alquilo y aril tioescuaramidas a partir de escuarato de dicitlopentilo.

En este mismo trabajo los autores estudiaron la actividad catalítica de las aril tioescuaramidas y de sus escuaramidas análogas en la adición conjugada enantioselectiva de la lawsona (2-hidroxi-1,4-naftoquinona) a α -cetoésteres β,γ -insaturados (Esquema 4).

⁴ M. Rombola, V. H. Rawal. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 514.

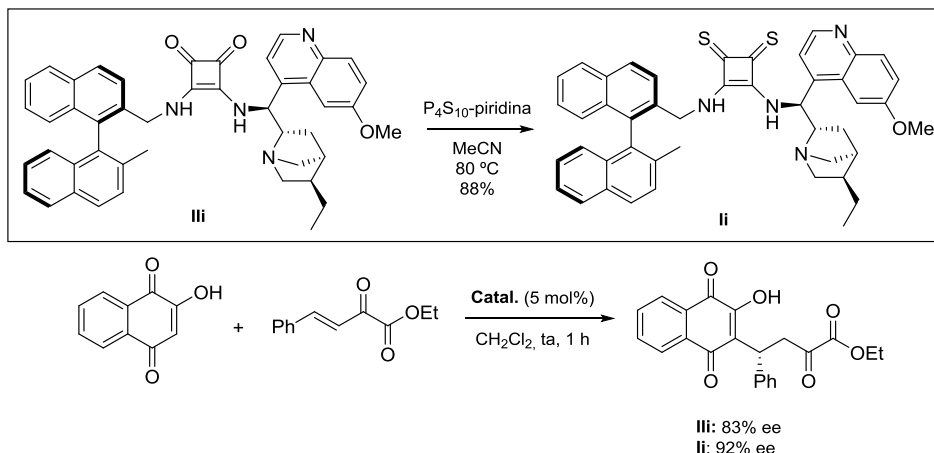


Esquema 4. Adición de Michael enantioselectiva de lawsona a α -cetoésteres β,γ -insaturados catalizada por oxo- y tioescuaramidas bifuncionales.

Todas las tioescuaramidas ensayadas proporcionaron enantioselectividades más elevadas que sus correspondientes oxoescuaramidas. Por otra parte, la aril tioescuaramida bifuncional **IIh** condujo al producto de adición con un 94% ee, considerablemente superior al conseguido con la alquil tioescuaramida **IIe** (ee 80%).

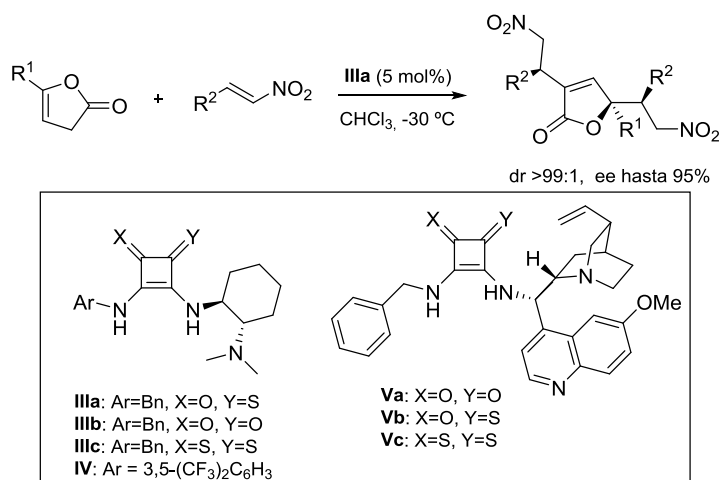
En un trabajo más reciente de 2019, Kupai y col.⁵ han descrito la preparación de tioescuaramidas derivadas del binaftilo y de la cincona mediante tiónación directa de su forma dioxo con el complejo P_4S_{10} -piridina y su utilización como organocatalizadores en la adición de Michael enantioselectiva de acetilacetona a *trans*- β -nitroestireno (hasta 99% ee) y de lawsona a α -cetoésteres β,γ -insaturados (hasta 92% ee). En esta última reacción, las tioescuaramidas proporcionan de nuevo excesos enantioméricos superiores a los conseguidos por las escuaramidas análogas (Esquema 5).

⁵ S. Nagy, G. Dargó, P. Kisszékelyi, Z. Fehér, A. Simon, J. Barabás, T. Höltzl, B. Mátravölgyi, L. Kárpáti, L. Drahos, P. Huszthy, J. Kupai. *New J. Chem.* **2019**, *43*, 5948.



Esquema 5. Adición de Michael enantioselectiva de lawson a α -cetoésteres β,γ -insaturados catalizada por oxo- y tioescuaramidas derivadas de binaftilo.

En este mismo año, Li⁶ ha preparado derivados de butenolida 2,4,4-trisustituidas, con un estereocentro cuaternario, a través de la doble adición de Michael asimétrica de 2(3*H*)-furanonas a nitroolefinas catalizada por aril y alquil tioescuaramidas quirales (**IIIa-c**, **IV** y **Va-c**) (Esquema 6). La alquil mono-tioescuaramida **IIIa**, derivada de la (1*S*,2*S*)-ciclohexano-1,2-diamina, resultó ser el catalizador más eficiente, conduciendo a los aductos correspondientes con elevados rendimientos químicos y diastereoselectividades (dr >99:1) y con excelentes enantioselectividades (95% ee).



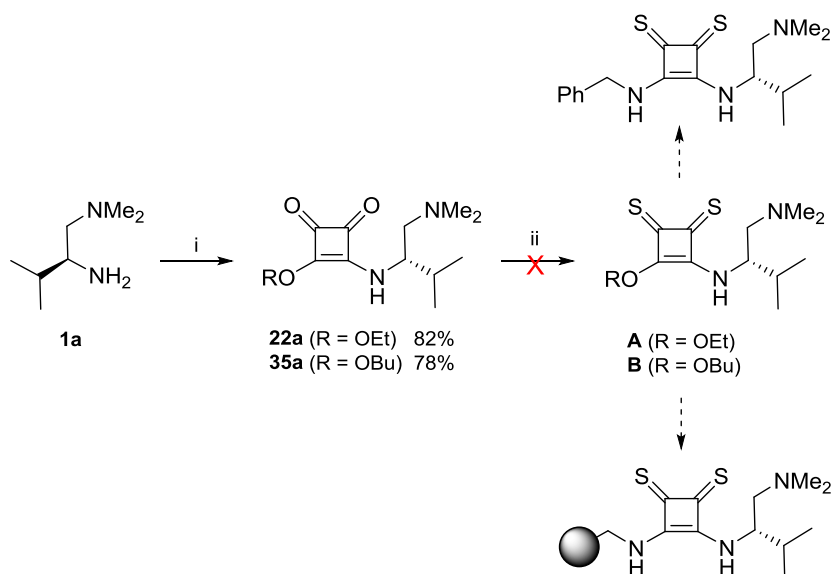
Esquema 6. Preparación de derivados de butenolidas 2,4,4-trisustituidas catalizadas por oxo-, mono-tio y tioescuaramidas.

⁶ M. Yang, C. Chen, X. Yi, Y. Li, X. Wu, Q. Li, S. Ban. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 2883.

2.2. Resultados y discusión

2.2.1. Síntesis de tioescuaramidas bifuncionales quirales no soportadas

La estrategia inicialmente planteada (Esquema 7) buscaba la preparación de las semitioescuaramidas bifuncionales **A** y **B**, intermedios a priori versátiles para la preparación tanto de tioescuaramidas no soportadas como soportadas, mediante tiónación de las “oxo”-semiescuaramidas **22a** y **35a**. Éstas se prepararon mediante reacción de la diamina **1a**⁷, derivada de la *L*-valina, con escuarato de dietilo o de di-*n*-butilo en diclorometano a temperatura ambiente con elevados rendimientos químicos. Desafortunadamente, los intentos de tiónación de ambas semiescuaramidas con el reactivo de Lawesson en diclorometano a temperatura ambiente resultaron fallidos. En todos los casos se obtuvieron masas de reacción complejas, de las que no se pudieron aislar las deseadas semitioescuaramidas, que descomponen a medida que la reacción progresa.

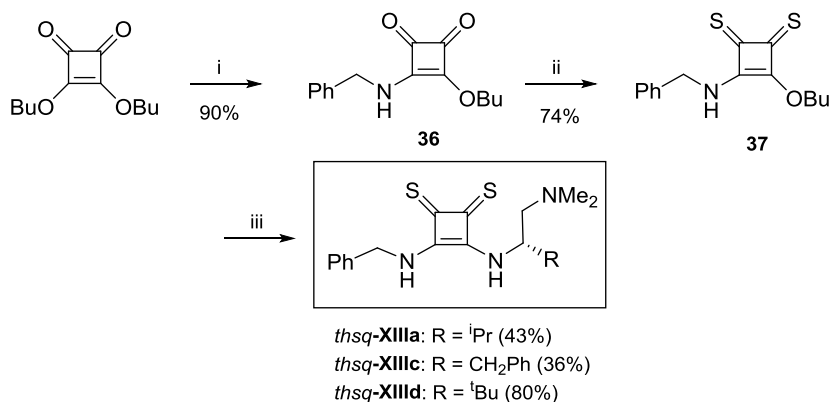


Esquema 7. *Reactivos y condiciones:* (i) Escuarato de dietilo o de di-*n*-butilo (0.95 equiv.), CH₂Cl₂, ta. (ii) Reactivo de Lawesson (1 equiv.), CH₂Cl₂, 0 °C a ta.

Poco después del inicio de este trabajo y a raíz de la publicación del primer trabajo de Rawal,³ que describía la tiónación de la semiescuaramida preparada a partir de escuarato de di-*n*-butilo y bencilamina, mucho más estable que sus análogas metílica o etílica, nos planteamos una nueva estrategia para la síntesis de las tioescuaramidas *thsq*-**XIIIa,c,d** a través de un protocolo en tres etapas (Esquema 8). La reacción de

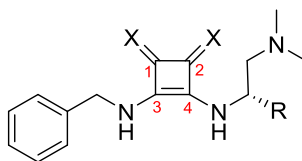
⁷ R. Pedrosa, J. M. Andrés, R. Manzano. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5116.

escuarato de di-*n*-butilo con bencilamina en diclorometano condujo a la semiescuaramida **36** con elevado rendimiento químico después de su purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice. Su tratamiento con el reactivo de Lawesson (1 equiv.) en CH₂Cl₂ a temperatura ambiente condujo a la obtención del producto de ditionación **37**, moderadamente estable a temperatura ambiente, con moderado rendimiento químico (40%), inferior al descrito por Rawal. El rendimiento de esta etapa se optimizó (hasta un 74%), realizando la tionación en THF. El espectro de ¹³C-RMN de **37** presenta señales características a 208.3 y 216.5 ppm de los grupos C=S de la semitioescuaramida, muy superiores a los valores de 182.4 y 189.4 ppm descritos en la bibliografía³ para los grupos C=O de la semiescuaramida **36**. El acoplamiento de **37** con las 1,2-diaminas quirales **1a,c,d** derivadas de la *L*-valina, *L*-fenilalanina y *L*-*terc*-leucina, condujo a las tioescuaramidas *thsq*-**XIIIa,c,d** con rendimientos químicos que varían entre bajos y buenos. Aprovechando la mayor solubilidad que presentan las tioescuaramidas sintetizadas, su purificación se realizó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando mezclas de diclorometano/metanol. Dada la inestabilidad de algunas tioescuaramidas frente a la sílica gel, se intentó su precipitación directa a partir de la masa de reacción con *n*-pentano o éter dietílico, no consiguiendo resultado alguno.



Esquema 8. *Reactivos y condiciones:* (i) BnNH₂ (1.05 equiv.), CH₂Cl₂, 0 °C a ta. (ii) Reactivo de Lawesson (1 equiv.), THF, 0 °C a ta. (iii) Diaminas **1a,c,d** (1.05 equiv.), CH₂Cl₂, ta.

Ninguna de las tioescuaramidas bifuncionales quirales preparadas estaban descritas en la literatura, por lo que se caracterizaron convenientemente (ver Experimental). De nuevo se observó un aumento del desplazamiento químico de los carbonos C=S de las tioescuaramidas frente al desplazamiento químico de los C=O de las escuaramidas análogas (ver Tabla 1).

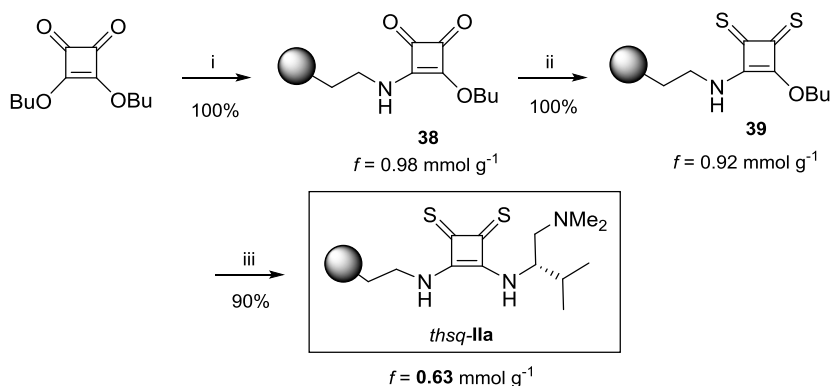
Tabla 1. Comparación de los desplazamientos químicos de tioescuaramidas vs escuaramidas.


Compuesto	X	R	δ_{C1} (ppm) ^a	δ_{C2} (ppm) ^a
<i>thsq-XIIIa</i>	S	ⁱ Pr	204.0	204.3
<i>sq-XIIIa</i>	O	ⁱ Pr	182.6	182.6
<i>thsq-XIIIc</i>	S	^t Bu	203.9	204.5
<i>sq-XIIIc</i>	O	^t Bu	182.5	182.7

^aEspectros de ¹³C-RMN realizados en DMSO-d₆.

2.2.2. Síntesis de tioescuaramidas bifuncionales quirales soportadas

Seguidamente abordamos la preparación de la tioescuaramida *thsq-IIa*, derivada de la *L*-valina y soportada sobre una resina de 2-aminoetil poliestireno, empleando una estrategia sintética referible a la utilizada en la preparación de su análogo homogénea *thsq-XIIIa* (Esquema 9).



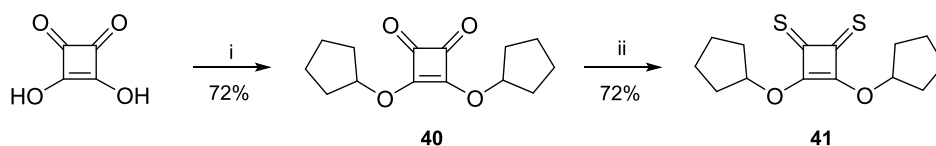
Esquema 9. *Reactivos y condiciones:* (i) PS(CH₂)₂NH₂ (0.5 equiv.), CH₂Cl₂, ta, 48 h. (ii) Reactivo de Lawesson (1.2 equiv.), THF, 0 °C a ta, 16 h. (iii) Diamina **1a** (2.2 equiv.), CH₂Cl₂, ta, 48 h.

La reacción de la resina de 2-aminoetil poliestireno con escuarato de di-*n*-butilo (2 equiv.) en diclorometano a temperatura ambiente proporcionó, después de 48 h, la semiescuaramida soportada **38** con rendimiento cuantitativo y una funcionalización efectiva de 0.98 mmol g⁻¹, calculada a partir del contenido en nitrógeno determinado mediante análisis elemental, y un valor de $f/f_{m\acute{a}x} = 1$ (ver Supporting Information). Su espectro de IR presenta una banda característica a 1804 cm⁻¹ (C=O). La tionación de **38** con el reactivo de Lawesson en THF, en las

condiciones utilizadas en la preparación de **37**, condujo a la resina **39** también con rendimiento cuantitativo, que se separó del medio de reacción mediante filtración y se lavó cuidadosamente con tolueno y THF. Su funcionalización efectiva se determinó a partir del contenido en azufre, determinado mediante análisis elemental, y resultó ser de 0.92 mmol g^{-1} ($ff_{\text{máx}} = 0.97$). El análisis de su espectro de IR muestra la desaparición de la banda de 1804 cm^{-1} y la aparición de nuevas bandas a 1691 y a 1291 cm^{-1} que tentativamente asignamos (C=C) y a (C=S), respectivamente. Finalmente, su reacción con 2.2 equivalentes de la diamina **1a**, derivada de la *L*-valina, en diclorometano a temperatura ambiente condujo a la tioescuarlamida bifuncional soportada *thsq*-**IIa** con un rendimiento del 90% y una funcionalización $f = 0.63 \text{ mmol g}^{-1}$ determinada a partir del contenido en azufre ($ff_{\text{máx}} = 0.73$). Su espectro de IR mantiene las bandas características a 1701 y a 1247 cm^{-1} .

2.2.3. Ruta alternativa para la síntesis de tioescuarlamidas bifuncionales quirales no soportadas y soportadas

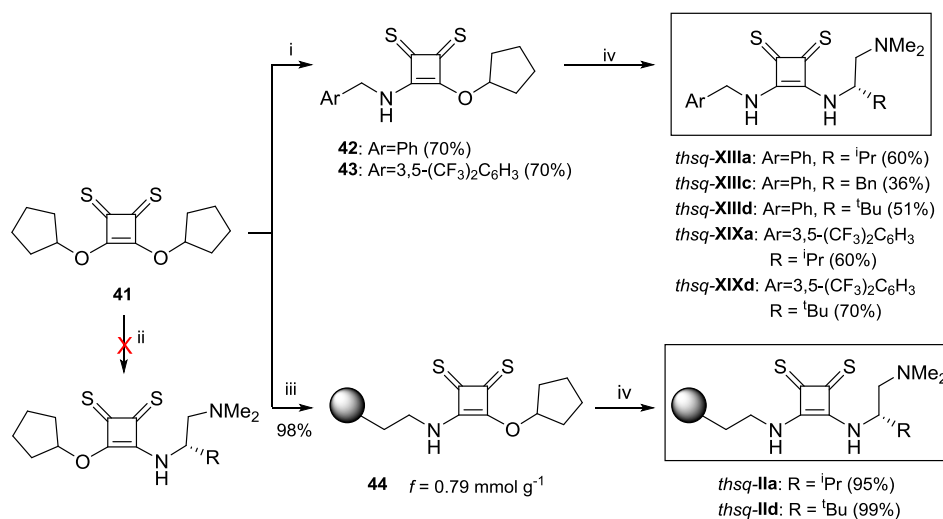
De manera alternativa, hemos estudiado otra ruta de preparación de tioescuarlamidas bifuncionales quirales no soportadas y soportadas a partir del ditioescuarato de dicitopentilo (**41**). A diferencia de los ditioescuaratos de dimetilo, dietilo y di-*n*-butilo (inestables), el ditioescuarato de dicitopentilo es un sólido naranja estable. Su síntesis en 2 etapas a partir del ácido escuárico (comercial), mediante un procedimiento modificado respecto del descrito en la bibliografía,⁴ se resume en el Esquema 10.



Esquema 10. *Reactivos y condiciones:* (i) Ciclopentanol (6.5 equiv.), tolueno, reflujo, 5 h. (ii) Reactivo de Lawesson (1 equiv.), THF, ta, 48 h.

La esterificación de ácido escuárico con ciclopentanol en tolueno a reflujo utilizando un Dean-Stark seguida de tionación del escuarato de dicitopentilo (**40**) con el reactivo de Lawesson (1 equiv.) en THF a temperatura ambiente durante 48 h, proporciona el ditioescuarato de dicitopentilo con un rendimiento del 72% después de su purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice. En tiempos de reacción menores de 48 h se obtienen mezclas de los productos de mono- y ditionación.

La síntesis de las tioescuaramidias no soportadas (*thsq*-**XIIIa,c,d**) y soportadas (*thsq*-**IIa,d**) a partir del ditioescuarato de dicitlopentilo (**41**) se realizó mediante dos reacciones consecutivas de adición-eliminación (Esquema 11). La reacción de **41** con 0.90 equivalentes de bencilamina (para evitar la disustitución) o de 3,5-bis(trifluorometil)bencilamina en diclorometano a temperatura ambiente, proporcionó las semitioescuaramidias **42** y **43** con buenos rendimientos químicos. Su reacción posterior con 1.1 equivalentes de las diaminas quirales derivadas de la *L*-valina, *L*-fenilalanina y de la *L*-*terc*-leucina condujo a las tioescuaramidias *thsq*-**XIIIa,c,d** y *thsq*-**XIXa,d** con buenos rendimientos químicos después de su purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice.



Esquema 11. *Reactivos y condiciones:* (i) BnNH₂ (0.90 equiv.), CH₂Cl₂, ta, 48 h o 3,5-bis(trifluorometil)bencilamina (0.90 equiv.), CH₂Cl₂, ta, 20 h (ii) Diaminas **1a,c,d** (1.1 equiv.), CH₂Cl₂, ta. (iii) PS(CH₂)₂NH₂ (0.5 equiv.), CH₂Cl₂, ta, 72 h. (iv) Diaminas **1a,c,b** (2 equiv.), CH₂Cl₂, ta, 72 h.

La reacción del ditioescuarato de dicitlopentilo (**41**) con 0.5 equivalentes de la resina de aminoetil poliestireno en diclorometano a temperatura ambiente durante 72 h proporcionó la semitioescuaramida soportada **44** con rendimiento casi cuantitativo y una funcionalización efectiva $f = 0.79$ ($f/f_{\text{máx}} = 0.91$), calculada a partir del porcentaje de azufre determinado mediante análisis elemental (ver Experimental). Su espectro de IR muestra bandas características a 1687, 1510 y 1288 cm⁻¹, referibles a las observadas en su análoga no soportada **42** (1686, 1508 y 1283 cm⁻¹). Finalmente, las tioescuaramidias soportadas *thsq*-**IIa,d** se prepararon mediante reacción de **44** con exceso de las correspondientes diaminas (2 equiv.) en diclorometano a temperatura

ambiente y con rendimientos casi cuantitativos. Las funcionalizaciones efectivas de las tioescuaramidas poliméricas *thsq-IIa* ($f = 0.49$; $f/f_{m\acute{a}x} = 0.64$) y de *thsq-IIId* ($f = 0.62$; $f/f_{m\acute{a}x} = 0.82$) se calcularon a partir del contenido en azufre determinado mediante análisis elemental. Los espectros de IR de las tioescuaramidas soportadas *thsq-IIa* y *thsq-IIId* muestran bandas características a 1701, 1571, 1247 y a 1706, 1578 y 1248 cm^{-1} , respectivamente, referibles a las observadas en sus análogos no soportadas *thsq-XIIIa* (1703, 1569 y 1231 cm^{-1}) y *thsq-XIIIId* (1704, 1569 y 1232 cm^{-1}).

Los intentos de preparación alternativa de ambas tioescuaramidas bifuncionales mediante reacción secuencial del ditioescuarato de dicitlopentilo (**41**) con las diaminas quirales y bencilamina o la resina de aminoetil poliestireno resultaron fallidos (Esquema 11). La reacción de **41** con 2 equivalentes de las diaminas **1a** o **1d** no condujo después de 72 horas a las esperadas semitioescuaramidas quirales.

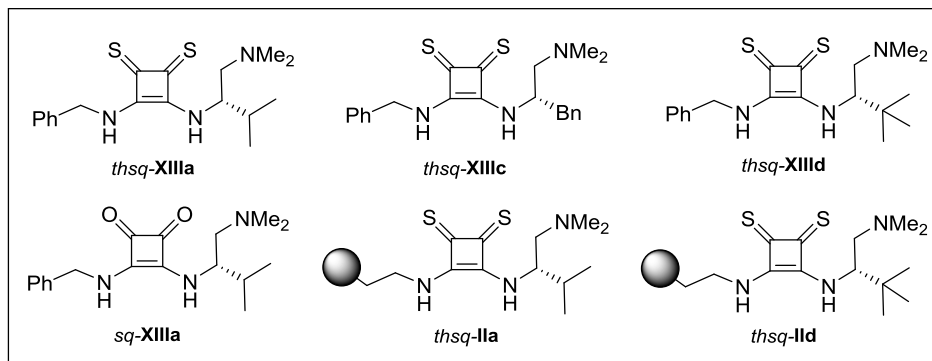
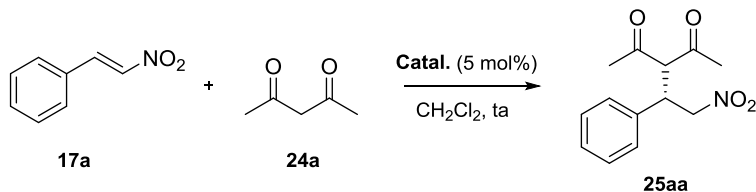
3. Reacciones de adición conjugada enantioselectiva de compuestos β -difuncionalizados a nitroolefinas

3.1. Resultados y discusión

3.1.1. Evaluación de los catalizadores sintetizados

En este apartado hemos evaluado la actividad catalítica de las tioescuaramidas bifuncionales sintetizadas en reacciones nitro-Michael enantioselectivas y comparado su actividad con la de sus escuaramidas análogas. Como reacción modelo elegimos la adición de acetilacetona a *trans*- β -nitroestireno (**17a**). Con este objetivo realizamos ensayos con cada uno de los catalizadores sintetizados (5 mol%) y 2 equivalentes de acetilacetona en diclorometano a temperatura ambiente. Los resultados obtenidos en el estudio realizado se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2. Estudio de la actividad catalítica de las tioescuaramidas *thsq-XIIIa,c,d*, *thsq-IIa,d* y de la escuaramida *sq-XIIIa* en la reacción de *trans*- β -nitroestireno con acetilacetona.



Entrada ^a	Catalizador	t (h)	Rdto. (%) ^b	er ^c
1	<i>thsq-XIIIa</i>	0.5	90	>99:<1
2	<i>sq-XIIIa</i>	2	80	97:3
3	<i>thsq-XIII d</i>	2	78	>99:<1
4	<i>thsq-XIIIc</i>	4	75	92:8
5	<i>thsq-IIa</i>	10	92	97:3
6	<i>thsq-II d</i>	10	95	99:1

^aReacciones llevadas a cabo a escala de 0.3 mmol de *trans*- β -nitroestireno y acetilacetona (2 equiv.) en presencia de un 5 mol% de catalizador, en diclorometano a temperatura ambiente. ^bRendimientos aislados después de cromatografía. ^cDeterminada mediante HPLC quiral.

La reacción de *trans*- β -nitroestireno con acetilacetona en presencia de la tioescuaramida *thsq-XIIIa*, derivada de la *L*-valina, se completó después de 0.5 h de reacción proporcionando el aducto (*S*)-**25aa** con elevado rendimiento químico y una relación enantiomérica >99:<1 (entrada 1), superior a la conseguida con la escuaramida análoga *sq-XIIIa* (er 97:3, entrada 2) en 2 h de reacción. Este resultado pone de manifiesto la superioridad de la tioescuaramida frente a la escuaramida en esta reacción, tanto en la actividad catalítica como en la enantioselección.

Seguidamente, realizamos ensayos con las tioescuaramidas *thsq-XIIIc-d*, derivadas de la *L*-*terc*-leucina y de la *L*-fenilalanina con el fin de determinar la naturaleza del auxiliar quiral más idóneo (entradas 3 y 4). Ambos catalizadores proporcionaron de nuevo el aducto **25a** con buenos rendimientos químicos en cortos tiempos de reacción, siendo la tioescuaramida *thsq-XIIIb*, derivada de la *L*-*terc*-

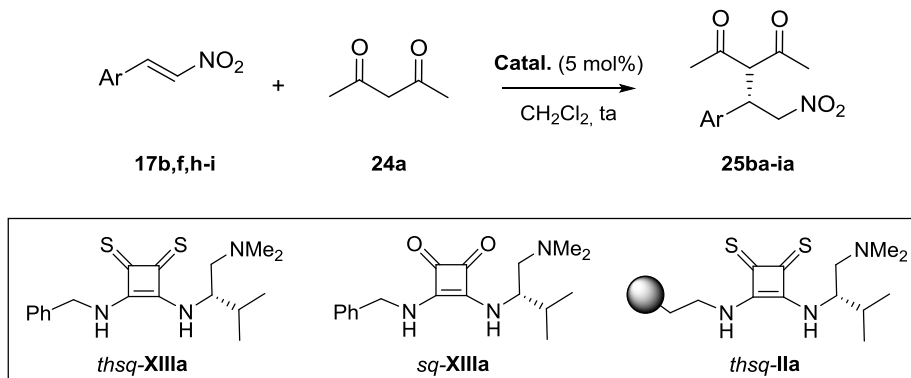
leucina, la que condujo un aducto de mayor pureza enantiomérica (er >99:<1 frente a 92:8), igual a la conseguida con la tioescuaramida *thsq-XIIIa*, derivada de la *L*-valina. Dado el menor coste de la *L*-valina frente al de la *L-terc*-leucina, utilizamos la tioescuaramida *thsq-XIIIa* para estudiar el alcance de la reacción.

También hemos estudiado la actividad catalítica de la tioescuaramidas soportadas *thsq-IIa,d*, derivadas de la *L*-valina y de la *L-terc*-leucina en la reacción modelo (entradas 5-6). En los dos ensayos realizados observamos un incremento considerable del tiempo de reacción y una disminución de la relación enantiomérica del aducto obtenido, más acusado para la tioescuaramida derivada de la *L*-valina (er 97:3, entrada 5) que para la derivada de la *L-terc*-leucina (er 99:1, entrada 6).

3.1.2. Estudio del alcance de la reacción

En primer lugar estudiamos la influencia de la naturaleza del resto aromático de la nitroolefina en la reacción. Para ello hicimos reaccionar nitroolefinas diferentemente sustituidas con acetilacetona en diclorometano en presencia de un 5 mol% de la tioescuaramida *thsq-XIIIa*, de su análoga soportada *thsq-IIa*, y de la escuaramida *sq-XIIIa*. Los resultados obtenidos en el estudio realizado se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3. Reacción de Michael enantioselectiva de nitroolefinas **17b,f,h-i** con acetilacetona (**24a**) en presencia de las tioescuaramidas *thsq-XIIIa*, *thsq-IIa* y de la escuaramida *sq-XIIIa*.



Entrada ^a	Ar	Catal.	t (h)	Producto	Rdto. (%) ^b	er ^c
1	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	<i>thsq-XIIIa</i>	1	25ba	87	99:1
2	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	<i>sq-XIIIa</i>	3	25ba	81	99:1
3	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	<i>thsq-IIa</i>	5	25ba	90	98:2
4	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	<i>thsq-XIIIa</i>	2	25fa	77	97:3
5 ^d	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	<i>thsq-XIIIa</i>	0.3	25fa	99	99:1
6	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	<i>sq-XIIIa</i>	4	25fa	75	97:3
7	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	<i>thsq-IIa</i>	24	25fa	70	90:10
8	2-naftil	<i>thsq-XIIIa</i>	5	25ha	81	96:4
9 ^d	2-naftil	<i>thsq-XIIIa</i>	1	25ha	81	97:3
10	2-naftil	<i>sq-XIIIa</i>	24	25ha	30 ^e	95:5
11	2-naftil	<i>thsq-IIa</i>	48	25ha	79	86:14
12	2-furil	<i>thsq-XIIIa</i>	4	25ia	80	97:3
13 ^d	2-furil	<i>thsq-XIIIa</i>	0.25	25ia	98	99:1
15	2-furil	<i>sq-XIIIa</i>	24	25ia	84	97:3
16 ^d	2-furil	<i>thsq-IIa</i>	24	25ia	45	89:11

^aReacciones llevadas a cabo a escala de 0.3 mmol de nitroolefina **17b,f,h-i** con acetilacetona (2 equiv.) en presencia de un 5 mol% de catalizador, en diclorometano a temperatura ambiente.

^bRendimientos aislados después de cromatografía. ^cDeterminada mediante HPLC quiral. ^dReacción en condiciones netas. ^eConversión del 40%.

Como puede observarse en las reacciones catalizadas por la tioescuaramida *thsq-XIIIa*, las nitroolefinas sustituidas en *para* por un grupo electroceptor (**17b**) o electrodonador (**17f**) conducen a los correspondientes aductos de Michael con buenos rendimientos químicos y enantioselectividades que apenas se ven afectadas por la naturaleza electrónica del sustituyente (comparar entradas 1 y 4). Con ambos sustratos, la escuaramida *sq-XIIIa* proporcionó la misma relación enantiomérica que su tioescuaramida análoga, (comparar entradas 1-2 y 4-6) aunque en mayor tiempo de reacción. Un aumento de la enantioselectividad (hasta 99:1) y una disminución considerable del tiempo de reacción se observó cuando la reacción de la nitroolefina

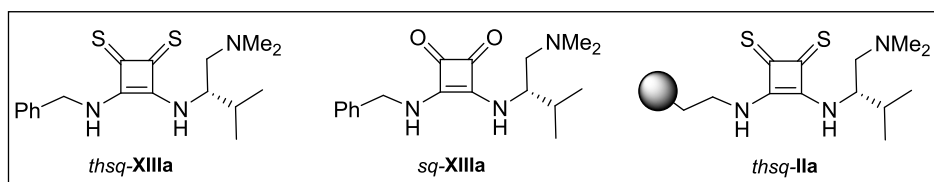
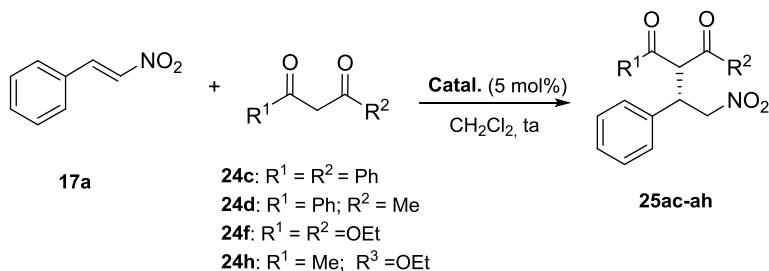
17f, catalizada por la tioescuaramida *thsq*-**XIIIa**, se realizó en ausencia de disolvente (entrada 5).

Los ensayos realizados con las tioescuaramidas soportadas *thsq*-**IIa,d** (entradas 3 y 7) y ambas nitroolefinas en diclorometano a temperatura ambiente mostraron de nuevo, como consecuencia de la inmovilización, una disminución de la relación enantiomérica y un aumento considerable del tiempo de reacción, efectos mucho más acusados para el derivado *p*-metoxi-sustituido (**17f**), menos reactivo.

También hemos variado la naturaleza del grupo aromático de la nitroolefina (entradas 7-16). La reacción de las nitroolefinas 2-naftil (**17h**) y 2-furil (**17i**) sustituidas con acetilacetona en presencia de la tioescuaramida *thsq*-**XIIIa** condujo a los aductos **25ha** y **25ia** con elevada enantioselectividad (entradas 8 y 12). Las dos reacciones transcurren en menor tiempo de reacción y con mayor enantioselectividad cuando se llevan a cabo en ausencia de disolvente (comparar entradas 8-9 y 12-13). La actividad catalítica de la escuaramida *sq*-**XIIIa** en ambas reacciones es mucho menor, completándose la reacción de **25ia** a las 24 h y quedando un 60% de **25ha** en el mismo tiempo de reacción (entradas 10 y 15). De nuevo se observó en las reacciones catalizadas por las tioescuaramidas soportadas *thsq*-**IIa,d** (entradas 10 y 15), una disminución de la relación enantiomérica y un aumento considerable de los tiempos de reacción.

En segundo lugar estudiamos la influencia de la naturaleza del nucleófilo en estas reacciones de adición conjugada. Para ello, hicimos reaccionar *trans*- β -nitroestireno (**17a**) con diferentes compuestos 1,3-difuncionalizados (dibenzoilmetano, benzoilacetona, éster acetilacético y malonato de dietilo) en presencia de la tioescuaramida *thsq*-**XIIIa**, de su análoga soportada *thsq*-**IIa** y de la escuaramida *sq*-**XIIIa**. Los resultados obtenidos en los diferentes ensayos realizados se encuentran recogidos en la Tabla 4.

Tabla 4. Reacción de Michael enantioselectiva de *trans*-β-nitroestireno (**17a**) con compuestos 1,3-difuncionalizados en presencia de las tioescuaramidas *thsq-XIIIa*, *thsq-IIa* y de la escuaramida *sq-XIIIa*.



Entr. ^a	R ¹	R ²	Catal.	t (h)	Prod.	Rdto. (%) ^b	dr ^c	er ^d
1	Ph	Ph	<i>thsq-XIIIa</i>	18	25ac	80	-	97:3 (<i>S</i>)
2	Ph	Ph	<i>sq-XIIIa</i>	23	25ac	70	-	97:3 (<i>S</i>)
3	Ph	Ph	<i>thsq-IIa</i>	96	25ac	80	-	97:3 (<i>S</i>)
4	Ph	Me	<i>thsq-XIIIa</i>	2	25ad	85	62:38	99:1 (<i>S,S</i>) (99:1) (<i>R,S</i>)
5	Ph	Me	<i>sq-XIIIa</i>	8	25ad	86	66:34	98:2 (<i>S,S</i>) (96:4) (<i>R,S</i>)
6	OEt	OEt	<i>thsq-XIIIa</i>	96	-	-	-	-
7	Me	OEt	<i>thsq-XIIIa</i>	1	25ah	95	60:40	> 99 :< 1 (<i>2S,3S</i>) (>99:<1) (<i>2R,3S</i>)
8	Me	OEt	<i>sq-XIIIa</i>	4	25ah	81	58:42	97:3 (<i>2S,3S</i>) (97:3) (<i>2R,3S</i>)

^aReacciones llevadas a cabo con *trans*-β-nitroestireno (0.3 mmol) y 2 equiv. de compuesto 1,3-difuncionalizado **24c-h** con un 5 mol% de catalizador a temperatura ambiente. ^bRendimientos aislados después de cromatografía. ^cDeterminada mediante HPLC quiral. ^dDeterminada mediante HPLC quiral; relación enantiomérica del diastereoisómero minoritario entre paréntesis.

Las reacciones de *trans*-β-nitroestireno con dibenzoilmetano **24c**, catalizadas tanto por la tioescuaramida *thsq-XIIIa* como por la escuaramida *sq-XIIIa*, se completaron en un tiempo mayor que las del mismo sustrato con acetilacetona **24a** (18-23 h), conduciendo al aducto **25ac** con buen rendimiento químico y análoga relación enantiomérica (er 97:3, entradas 1 y 2). La tioescuaramida soportada *thsq-IIa* fue probada en la misma reacción (entrada 3) necesitando 96 h para completarse y obteniendo **25ac** con la misma elevada enantioselectividad.

La reacción con benzoilacetona **24d**, en presencia de ambos organocatalizadores (*thsq-XIIIa* y *sq-XIIIa*), transcurrió con baja diastereoselectividad

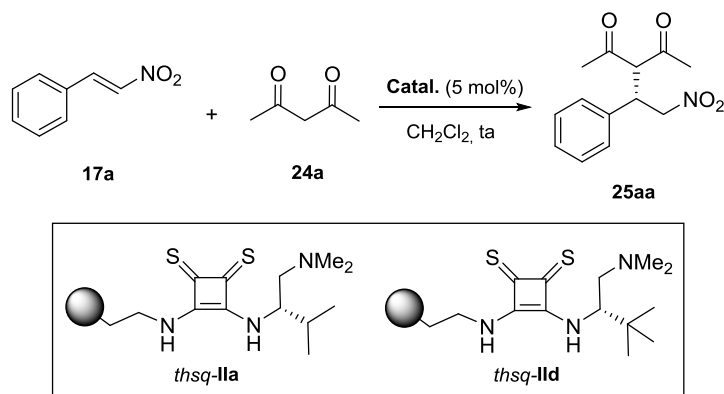
(aprox. 2/1 en ambas reacciones) pero con buenas relaciones enantioméricas para cada uno de los diastereoisómeros de **25ad**, siendo de nuevo algo superiores las conseguidas con la tioescuaramida (comparar entradas 4-5) y en menor tiempo de reacción.

Finalmente, la reacción de *trans*- β -nitroestireno con malonato de dietilo **24f** catalizada por la tioescuaramida *thsq*-**XIIIa** no proporcionó el aducto deseado después de 4 días de reacción (entrada 6). En cambio, el acetoacetato de etilo **24h** reaccionó rápidamente con nitroestireno, tanto en presencia de la tioescuaramida (1 h, entrada 7) como de la escuaramida (4 h, entrada 8), proporcionando **25ah** como mezcla (aprox. 3:2) de diastereoisómeros prácticamente enantiopuros.

3.1.3. Reciclado del organocatalizador soportado

Por último estudiamos el reciclado de las tioescuaramidas soportadas *thsq*-**IIa** y *thsq*-**IId** en la reacción modelo. Los resultados obtenidos en las experiencias realizadas se recogen en la Tabla 5.

Tabla 5. Reciclado de las tioescuaramidas soportadas *thsq*-**IIa,d** en la adición enantioselectiva de acetilacetona (**24a**) a *trans*- β -nitroestireno (**17a**).



Ciclo ^a	Catal.	Conversión (7h) (%) ^b	Conversión (10h) (%) ^b	Conversión (24h) (%) ^b	er ^c
1	<i>thsq</i> - IIa	84	90	100	97:3
2	<i>thsq</i> - IIa	47	57	79	91:9
3	<i>thsq</i> - IIa	32	-	43	96:4
1	<i>thsq</i> - IId	93	96	100	99:1
2	<i>thsq</i> - IId	48	60	69	93:7
3	<i>thsq</i> - IId	24	-	33	97:3

^aReacción inicial llevada a cabo con 0.4 mmol de *trans*- β -nitroestireno y acetilacetona (2 equiv.) en presencia de un 5 mol% de catalizador a temperatura ambiente. ^bDeterminada mediante ¹H-RMN. ^cDeterminada mediante HPLC quiral.

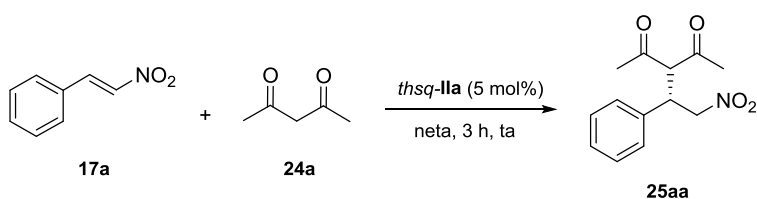
Se han llevado a cabo 3 ciclos con cada una de las tioescuaramidas soportadas en las condiciones de reacción optimizadas (2 equiv. de acetilacetona y un 5 mol% de

catalizador en diclorometano a temperatura ambiente). Se realizaron controles a diferentes tiempos de reacción y la conversión se determinó mediante análisis de ^1H -RMN. Después de cada ciclo, el catalizador se separó por filtración, se lavó con diclorometano y metanol y se secó hasta pesada constante antes de ser reutilizado. A partir de la masa de catalizador recuperado se calculó el nº de mmoles de nitroestireno utilizados como producto de partida en el siguiente ciclo.

Los resultados obtenidos muestran una clara disminución de la actividad catalítica de ambas tioescuaramidas soportadas *thsq-IIa,d* al pasar de un ciclo a otro, tal y como apreciamos cuando comparamos las conversiones a 24 h (ver entradas 1-3 y 4-6). Además, se observan pequeñas fluctuaciones en los valores de relación enantiomérica con tendencia a la baja.

Para confirmar estos resultados, realizamos experimentos adicionales con la tioescuaramida soportada derivada de la *L*-valina (*thsq-IIa*) en la reacción modelo en ausencia de disolvente, condiciones en las que habíamos observado una disminución del tiempo de reacción (Tabla 6). Todos los experimentos se pararon a las 3 h y la conversión se determinó mediante ^1H -RMN de la masa de reacción.

Tabla 6. Reciclado de la tioescuaramida soportada *thsq-IIa* en la reacción modelo en ausencia del disolvente.



Ciclo ^a	Conversión (%) ^b	er ^c
1	100	90:10
2	100	89:11
3	100	94:6
4	50	86:14
5	50	89:11

^aReacción inicial llevada a cabo con 0.4 mmol de *trans*-β-nitroestireno y acetilacetona (2 equiv.) en presencia de un 5 mol% de catalizador a temperatura ambiente. ^bDeterminados mediante ^1H -RMN. ^cDeterminada mediante HPLC quiral.

En estas nuevas condiciones, la conversión se mantuvo en los tres primeros ciclos, decayendo hasta el 50% a partir del cuarto (comparar entradas 1-3 con entradas 4-5). La enantioselectividad se mantiene en niveles algo más bajos que los conseguidos en diclorometano y con pequeñas fluctuaciones.

El espectro de infrarrojo de la tioescuaramida soportada *thsq-IIa* recuperada después del 3° ciclo muestra además una disminución significativa de la intensidad de las bandas características observadas a 1701 y a 1248 cm^{-1} con respecto de las observadas en espectro original (Figura 4).

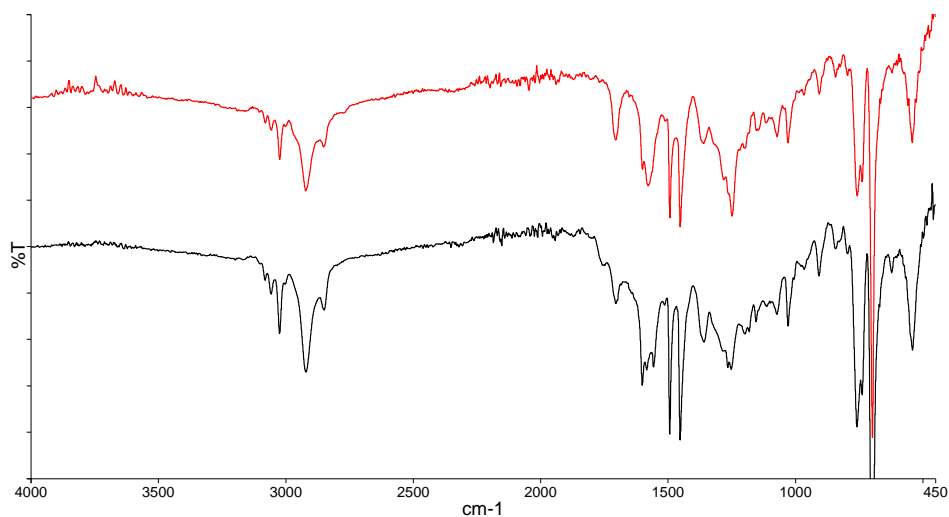


Figura 4. Comparación de los espectros de IR de *thsq-IIa* inicial (rojo) y después del 3^{er} reciclado (negro).

Esta desactivación observada no es habitual en organocatalizadores que interactúan con el sustrato a través de enlaces de hidrógeno y no había sido detectada con anterioridad en los estudios realizados con tioureas y escuaramidas soportadas análogas, no encontrando por el momento ninguna explicación a este comportamiento anómalo.

4. Conclusiones

1. Se ha desarrollado un método simple de preparación de una nueva familia de tioescuaramidas bifuncionales quirales homogéneas (*thsq-XIIIa,c,d* y *thsq-XIXa,d*) y soportadas (*thsq-IIa,d*) en dos etapas mediante la reacción secuencial de ditioescuarato de dicitlopentilo con bencilamina o una resina de aminoetil poliestireno y con 1,2-diaminas derivadas de diferentes α -amino ácidos con buenos rendimientos químicos.
2. Las tioescuaramidas bifuncionales sintetizadas se han utilizado con éxito como organocatalizadores en la adición de acetilacetona a nitroestireno en diclorometano y con baja carga de catalizador, proporcionando el correspondiente aducto con elevados rendimientos químicos y enantioselectividades que igualan o superan a las obtenidas con las escuaramidas análogas en menor tiempo de reacción. Las tioescuaramidas *thsq-XIIIa*, derivadas de la *L*-valina y *thsq-XIIIId*, derivada de la *L-terc*-leucina, han resultado ser las más eficaces de las ensayadas.
3. Se ha estudiado el alcance de la reacción de adición de Michael asimétrica, en presencia de la tioescuaramida derivada de la *L*-valina (*thsq-XIIIa*), utilizando nitroolefinas con diferentes propiedades electrónicas y diferentes compuestos 1,3-difuncionalizados como nucleófilos, obteniendo en todos los casos elevadas enantioselectividades y bajas diastereoselectividades (para el caso de nucleófilos proquirales) superiores a las conseguidas con la escuaramida análoga *sq-XIIIa*.
4. Se han sintetizado por primera vez dos tioescuaramidas bifuncionales soportadas derivadas de la *L*-valina (*thsq-IIa*) y de la *L-terc*-leucina (*thsq-IIId*) y estudiado su actividad catalítica en reacciones nitro-Michael observando, como consecuencia de la inmovilización, un aumento considerable de los tiempos de reacción y una disminución de la relación enantiomérica de los aductos obtenidos.
5. Los estudios de reciclado llevados a cabo con las tioescuaramidas soportadas *thsq-IIa,d* muestran una fuerte disminución de su actividad catalítica al pasar de un ciclo a otro, así como fluctuaciones en los valores de las relaciones enantioméricas con tendencia a la baja.

CAPÍTULO 5

Síntesis organocatalizada enantioselectiva de
derivados de 3-amino-2-oxindoles quirales

CAPÍTULO 5. Síntesis organocatalizada enantioselectiva de derivados de 3-amino-2oxindoles quirales

1. Introducción.....	171
2. Reacción aza-Henry enantioselectiva de <i>N</i>-Boc cetoiminas derivadas de isatinas.....	173
2.1. Revisión bibliográfica	173
2.2. Resultados y discusión	176
2.2.1. Optimización de las condiciones de reacción	176
2.2.2. Evaluación de los organocatalizadores sintetizados	179
3. Reacción de Mannich enantioselectiva de <i>N</i>-Boc cetoiminas derivadas de isatinas	181
3.1. Revisión bibliográfica	181
3.2. Resultados y discusión	184
3.2.1. Evaluación de los catalizadores sintetizados	184
3.2.2. Estudio del alcance de la reacción	186
3.2.3. Reciclado del organocatalizador soportado	191
3.2.4. Síntesis de derivados de pirazol.....	192
4. Conclusiones.....	195

5. Síntesis organocatalizada enantioselectiva de derivados de 3-amino-2-oxindoles quirales

1. Introducción

El esqueleto de oxindol con un estereocentro cuaternario en el carbono C-3 está presente en numerosos alcaloides de origen natural y en compuestos con actividad biológica.¹ Entre los diferentes oxindoles quirales, los 3-amino-2-oxindoles son estructuras clave en una gran variedad de compuestos biológicamente activos que exhiben actividad farmacológica significativa (Figura 1). Estudios recientes han revelado que su bioactividad está relacionada con la stereoquímica del estereocentro.²

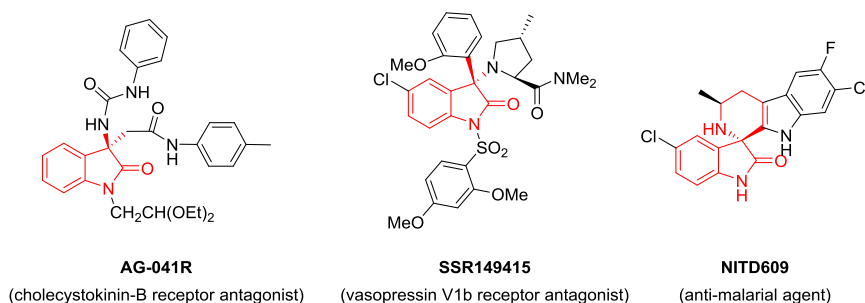
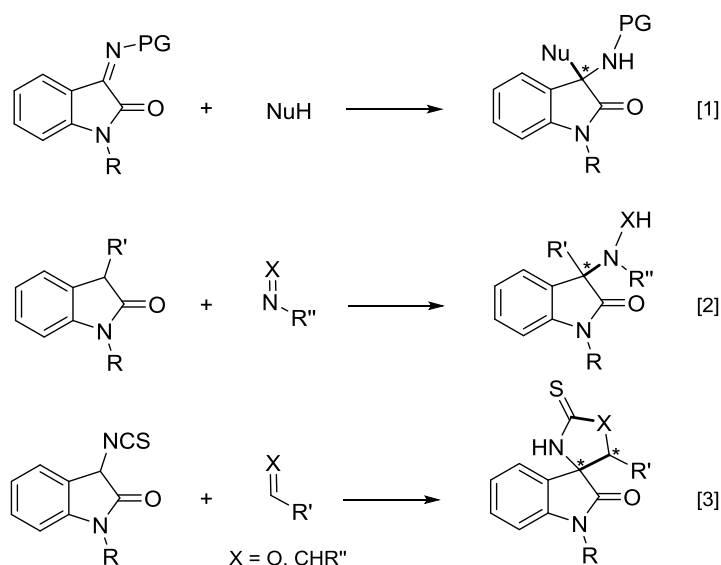


Figura 1. Algunos ejemplos de 3-amino-2-oxindoles con actividad biológica.

¹ (a) A. Ali, H. Demiray, I. Khan, A. Ikhlas, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 369. (b) D. Paniagua-Vega, C. M. Cerda-García-Rojas, T. Ponce-Noyola, A. C. Ramos-Valdivia. *Nat. Prod. Commun.* **2012**, *7*, 1441. (c) K. Wang, X.-Y. Zhou, Y.-Y. Wang, M.-M. Li, Y.-S. Li, L.-Y. Peng, X. Cheng, Y. Li, Y.-P. Wang, Q.-S. Zhao, *J. Nat. Prod.* **2011**, *74*, 12. (d) M. Kitajima, H. Kobayashi, N. Kogure, H. Takayama, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5987.

² V. V. Vintonyak, K. Warburg, H. Kruse, S. Grimme, K. Hübel, D. Rauh, H. Waldmann *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5902.

Debido a la importancia de los 3-amino-oxindoles en Química Médica, el desarrollo de nuevos procedimientos para su síntesis enantioselectiva ha recibido considerable atención en los últimos años.³ Son tres las estrategias utilizadas hasta la fecha para la preparación de estos derivados: (i) la adición de nucleófilos a iminas derivadas de la isatina⁴ (Esquema 1, [1]); (ii) la aminación electrofílica⁵ de oxindoles con azodicarboxilatos y nitrosobenceno (Esquema 1, [2]) y las reacciones de adición/ciclación de 3-isotiocianato-2-oxindoles a cetonas y otros aceptores insaturados^{3a} (Esquema 1, [3]).



Esquema 1. Estrategias sintéticas para la obtención de 3-amino-2-oxindoles quirales.

De los tres métodos citados, la adición asimétrica de nucleófilos a cetoiminas derivadas de la isatina constituye el método más directo de síntesis de este tipo de compuestos, creciendo en interés los métodos organocatalizados. Dentro de estos podemos citar la adición de indol o pirrol catalizada por ácidos fosfóricos quirales,⁶ la adición catalizada por tioureas y escuaramidas de fenoles y naftoles,⁷ la reacción de

³ Reviews: (a) P. Chauhan, S. S. Chimni. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2013**, *24*, 343. (b) J.S. Yu, F. Zhou, Y.L. Liu, J.A. Zhou. *Synlett* **2015**, *26*, 2491.

⁴ Reviews: (a) J. Kaur, S.S. Chimni, S. Mahajana, A. Kumarb. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 52481. (b) H. Asahara. *Synthesis* **2017**, 3366. (c) J. Kaur, S. S. Chimni. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 3328. (d)

⁵ Review reciente: M. Freckleton, A. Baeza, L. Benavent, R. Chinchilla. *Asian J. Org. Chem.* **2018**, *7*, 1006.

⁶ J. Feng, W. Yan, D. Wang, P. Li, Q. Sun, R. Wang, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 8003.

⁷ (a) M. Montesinos-Magraner, C. Vila, R. Cantón, G. Blay, I. Fernández, M. C. Muñoz, J. R. Pedro. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 6320. (b) M. Montesinos-Magraner, C. Vila, A. Rendón-Patiño, G. Blay, I. Fernández, M. C. Muñoz, J. R. Pedro. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 2689. (c) S. Karahan, C. Tanyeli. *NewJ.Chem.* **2017**, *41*, 9192.

cianación asimétrica⁸ utilizando tioureas, la adición enantioselectiva de alcoholes y tioles,⁹ y la adición catalizada por tioureas de nitroolefinas activadas vía reacción aza-Morita-Baylis-Hillman (MBH).¹⁰

2. Reacción aza-Henry enantioselectiva de *N*-Boc cetoiminas derivadas de isatinas

2.1. Revisión bibliográfica

La reacción aza-Henry asimétrica (o reacción nitro-Mannich), un método eficiente de síntesis de β -nitro aminas, es uno de los métodos más importantes de formación de enlaces C-C.¹¹ A pesar de los numerosos ejemplos de reacciones aza-Henry enantioselectivas con aldiminas, los ejemplos en los que se utilizan cetoiminas como electrófilos son escasos debido a su baja reactividad y en la dificultad de diferenciar las dos caras proquirales *re* y *si* de la imina.¹²

La reacción aza-Henry con Boc-cetoiminas derivadas de la isatina, es una reacción aún no muy estudiada y es uno de los métodos más directos de preparación de 3-amino-2-oxindoles diferentemente sustituidos. No obstante, se han desarrollado algunas metodologías eficientes para la síntesis asimétrica de estos compuestos.

Dentro de los métodos catalizados por metales, los grupos de Arai¹³ y de Pedro¹⁴ fueron los primeros que utilizaron dos complejos quirales metálicos, NiCl₂-PyBidina y Cu(BF₄)₂-BOX, respectivamente, para promover la reacción aza-Henry enantioselectiva de *N*-Boc cetoiminas derivadas de la isatina con buenos rendimientos y enantioselectividades (Esquema 2).

⁸ (a) Y. L. Liu and J. Zhou. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 4421.(b) H. Wang, K. Wang, Y. Ren, N. Li, B. Tang, G. Zhao. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 1819.

⁹ (a) T. Z. Li, X. B. Wang, F. Sha, X. Y. Wu. *Tetrahedron*, **2013**, 69, 7314. (b) J. Liu, F. M. Zhu, Y. B. Chu, L. H. Huang, Y. F. Zhou. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2015**, 26, 1130. (c) C. Beceno, P. Chauhan, A. Rembiak, A. Wang, D. Enders. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 672. (d) S. Nakamura, S. Takahashi, D. Nakane, H. Masuda. *Org. Lett.* **2015**, 17, 106.

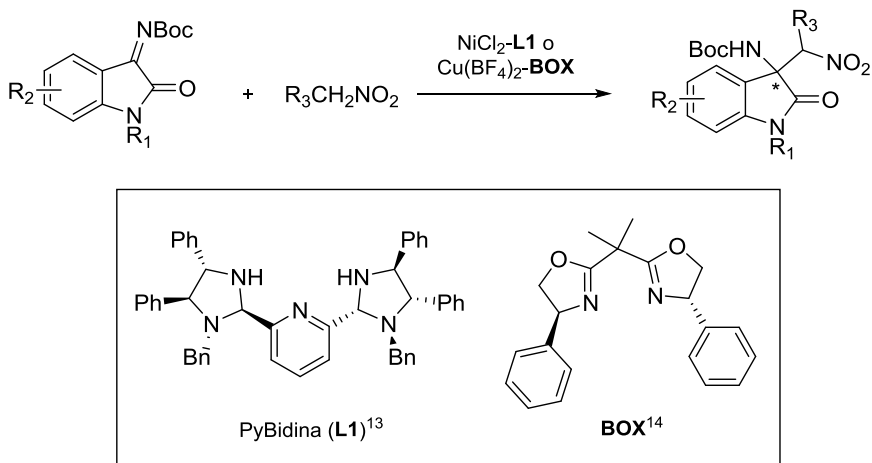
¹⁰ M.K. Choudhary, T. Menapara, R. Tak, R.I. Kureshy, N.H. Khan. *ChemistrySelect* **2017**, 2, 2224.

¹¹ Reviews recientes de la reacción aza-Henry: (a) E. Marqués-López, P. Merino, T. Tejero, R.P. Herrera. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2401. (b) A. Noble, J.C. Anderson. *Chem. Rev.* **2013**, 113, 2887.

¹² Ejemplos de reacciones nitro-Mannich de cetoiminas: (a) C. Tan, X. H. Liu, L. W. Wang, J. Wang, X.M. Feng. *Org. Lett.* **2008**, 10, 5305. (b) H. Xie, Y. Zhang, S. Zhang, X. Chen, W. Wang. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 11773. (c) A. Parra, R. Alfaro, L. Marzo, A. Moreno-Carrasco, J.L. Carcía-Ruano, J. Alemán, J. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 9759. (d) M. G. Núñez, A. J. M. Farley, D. J. Dixon. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 16348.

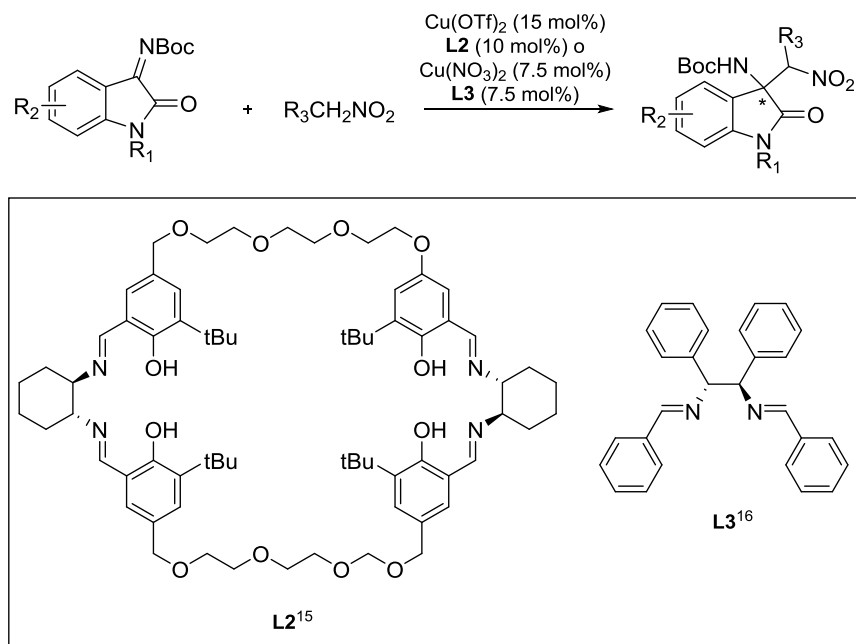
¹³ T. Arai, E. Matsumura, H. Masu. *Org. Lett.* **2014**, 16, 2768.

¹⁴ M. Holmquist, G. Blay, J.R. Pedro. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 9309.



Esquema 2. Complejos quirales metálicos empleados en la reacción aza-Henry.

En un trabajo publicado en el 2016, Kureshy¹⁵ utilizó como catalizador para esta misma reacción a temperatura ambiente un salen-complejo de Cu (II) macrocíclico quiral, generado *in situ*, obteniendo los correspondientes aductos con buenos rendimientos y enantioselectividades de hasta el 99% (Esquema 3).

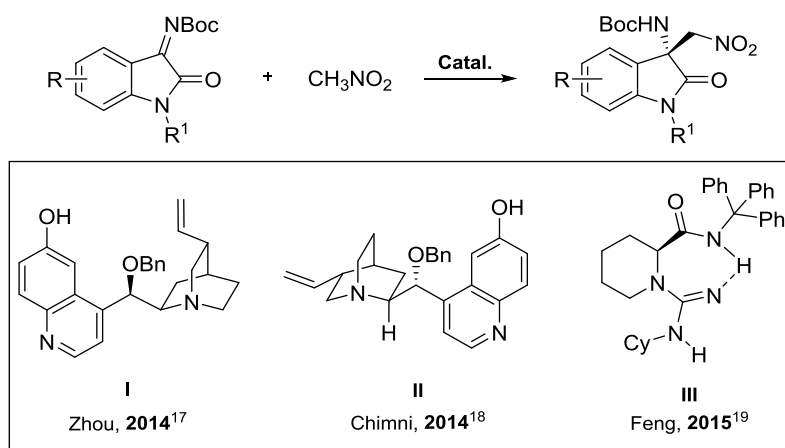


Esquema 3. Salen-complejos derivados de Cu (II) utilizados como catalizadores en la reacción aza-Henry de *N*-Boc-cetoimasas.

¹⁵ T. Menapara, M. K. Choudhary, R. Tak, R. I. Kuresy, N. H. Khan, S. H. R. Abdi., *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2016**, *421*, 161.

El mismo autor, en un trabajo más reciente, ha utilizado un complejo quiral de Cu (II), generado *in situ* a partir de Cu(OAc)₂ y una diimina (**L3**) sintetizada mediante reacción de piridin-2-carboxaldehído y la (1*R*,2*R*)-1,2-difenil-1,2-diaminoetano, en la reacción de diferentes *N*-Boc-cetoiminas con nitrometano, nitroetano y nitropropano, obteniendo los correspondientes aductos con buenas diastereo- (hasta 93:7) y enantioselectividades (hasta 99%)¹⁶ (Esquema 3).

Dentro de los métodos organocatalizados, los dos primeros trabajos que aparecen en la bibliografía en 2014 fueron realizados por Zhou¹⁷ y Chimni¹⁸ que, utilizando organocatalizadores bifuncionales derivados de la quinina (**I** y **II**), consiguieron enantioselectividades entre moderadas y buenas (ee 71-89%), respectivamente (Esquema 4). Un año más tarde, Feng¹⁹ obtuvo excelentes resultados en esta reacción (hasta 99% rendimiento y 94% ee) utilizando como organocatalizador una guanidino-amida quiral (**III**).



Esquema 4. Primeros ejemplos de organocatalizadores utilizados en la reacción aza-Henry de *N*-Boc cetoiminas derivadas de isatinas.

Recientemente, el grupo de Duan ha preparado por primera vez un catalizador de transferencia de fase bifuncional (**IV**) con múltiples donadores de enlace de hidrógeno (grupos urea e hidroxilo), sintetizado a partir de alcaloides de la cincona y *L*-fenilglicinol (**IV**)^{20a-b}, así como otro catalizador derivado de la *L*-*terc*-Leucina con un

¹⁶ T. Menapara, R. Tak, E. Chinnaraja, R.I. Kureshy, P. Patel, N.H. Khan. *ChemistrySelect* **2017**, 2, 4063.

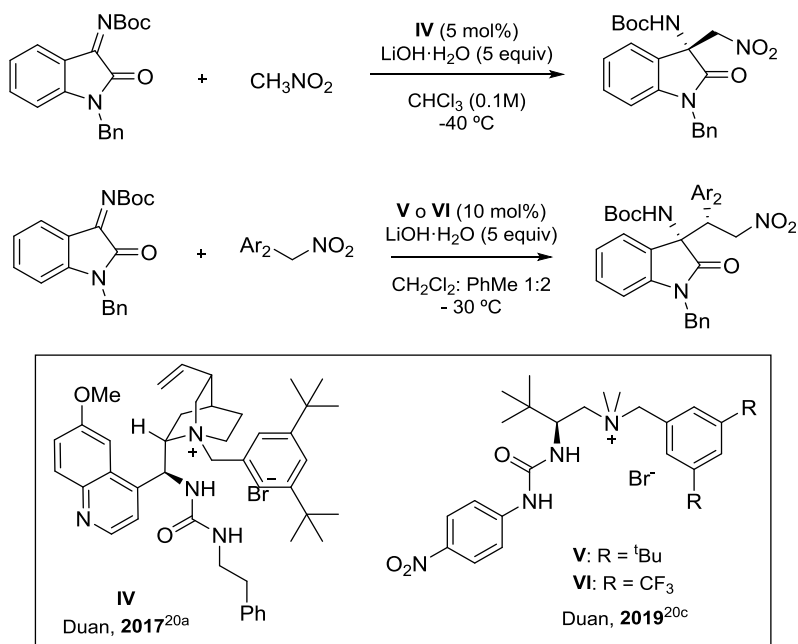
¹⁷ Y.-H. Wang, Y.-L. Liu, Z.-Y. Cao, J. Zhou, *Asian J. Org. Chem.* **2014**, 3, 429.

¹⁸ A. Kumar, J. Kaur, S. S. Chimni, A. K. Jassal. *RSC Adv.* **2014**, 4, 24816.

¹⁹ B. Fang, X. Liu, J. Zhao, Y. Tang, L. Lin, X. Feng. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 3332.

²⁰ (a) Y. Liu, Y. Liu, J. Wang, Z. Wei, J. Cao, D. Liang, Y. Lin, H. Duan. *Tetrahedron Lett.* **2017**, 58, 2400. (b) Y. Liu, J. Wang, Z. Wei, J. Cao, D. Liang, Y. Lin, H. Duan. *NewJ.Chem.*

grupo amonio cuaternario (**V** y **VI**)^{20c}. Estos catalizadores se han utilizado en la reacción aza-Henry asimétrica con *N*-Boc-cetoiminas derivadas de isatinas obteniendo todos los aductos con excelentes rendimientos químicos (hasta 99%) y buenas diastereo- (dr hasta 97:3) y enantioselectividades (ee hasta 95%). Además, ha estudiado la reacción aza-Henry de *N*-Boc amidosulfonas con α -aril-nitrometano en presencia de los catalizadores sales de amonio cuaternarias, obteniendo los correspondientes aductos con excelentes rendimientos (72-97%) y elevadas diastereo- (hasta >99:1) y enantioselectividades (hasta 99%) (Esquema 5).



Esquema 5. Catalizadores de transferencia de fase bifuncionales derivados de la cincona (**IV**) y de la *L-terc*-Leucina (**V** y **VI**).

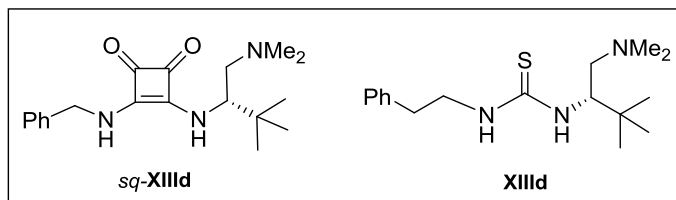
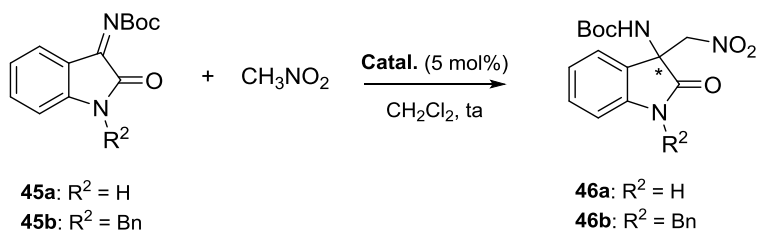
2.2. Resultados y discusión

2.2.1. Optimización de las condiciones de reacción

Como reacción modelo elegimos la adición de nitrometano a las *N*-Boc-cetoiminas **45a-b** y la primera serie de ensayos se realizó para determinar el catalizador más idóneo (tiourea vs escuaramida) en esta reacción. Para ello se hicieron experimentos con un 5 mol% de la escuaramida *sq*-**XIIIId** y de la tiourea **XIIIId**, ambas derivadas de la *L-terc*-leucina, en diclorometano a temperatura ambiente. Los resultados obtenidos se resumen en la Tabla 1.

2018, 42, 1608. (c) J. Wang, Y. Liu, Y. Liu, Z. Wei, J. Cao, D. Liang, Y. Lin, H. Duan, *Tetrahedron*, 2019, 75, 2883.

Tabla 1. Estudio comparativo de la actividad catalítica de tioureas vs escuaramidas en reacción aza-Henry de las cetoiminas **45a-b** con nitrometano.



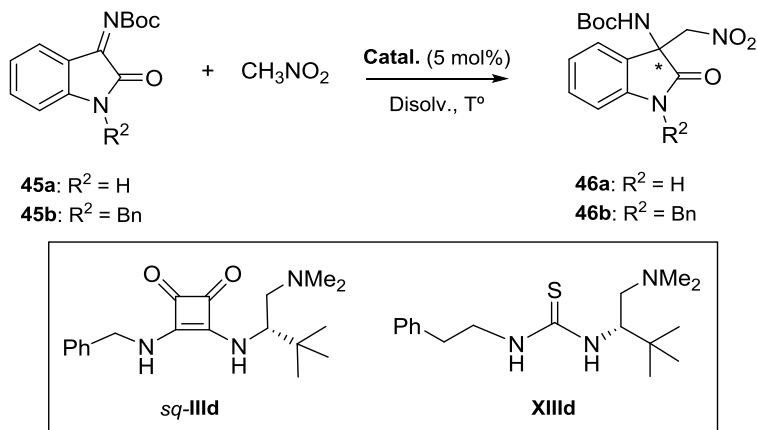
Entrada ^a	R ²	Catal.	t (h)	Producto	Rdto. (%) ^b	Ei ^c	Config.
1	H	<i>sq-XIIIId</i>	72	46a	59	71:29	(<i>R</i>)
2	H	XIIIId	7	46a	46	65:44	(<i>R</i>)
3	Bn	<i>sq-XIIIId</i>	24 ^d	46b	33 ^d	53:47	(<i>S</i>)
4	Bn	XIIIId	4	46b	89	64:36	(<i>S</i>)

^aReacciones realizadas a escala de 0.3 mmol de cetoimina **45a-b** y nitrometano (6 equiv.) en CH₂Cl₂ (0.4 mL) a temperatura ambiente. ^bRendimientos aislados después de cromatografía.

^cDeterminada mediante HPLC quiral. ^dSe observa un 48% de producto de partida a las 24 h.

Como puede observarse, la tiourea **XIIIId** es un catalizador más activo que la escuaramida *sq-XIIIId*, que requiere de mayores tiempos de reacción para que ésta se complete, tanto para la cetoimina **45a** (*N*-H sustituida) como para la **45b** (*N*-bencil sustituida) (comparar entradas 1 y 3 con entradas 2 y 4). Además, la naturaleza del sustituyente en la posición-1 influye de manera determinante en el curso estereoquímico de la reacción. Ambos catalizadores condujeron a la obtención del aducto (*R*), en el caso de la cetoimina *N*-H sustituida **45a**, y del aducto (*S*), en el caso de la cetoimina *N*-bencil sustituida **45b**, con moderada enantioselectividad. No obstante, la mayor enantioselectividad en la preparación del aducto **46a** se consiguió con la escuaramida *sq-XIIIId* (er 71:29), mientras que la tiourea **XIIIId** fue más eficiente en la preparación del aducto **46b** (er 64:36).

A continuación, en un intento de optimizar los excesos enantioméricos, estudiamos la influencia de las condiciones de reacción (disolvente y temperatura). Los resultados de las experiencias realizadas con las cetoiminas **45a-b** y nitrometano en presencia de los organocatalizadores *sq-XIIIId* y **XIIIId**, se recogen en la Tabla 2.

Tabla 2. Estudio de la influencia de las condiciones de reacción en la reacción aza-Henry de las cetoiminas **45a-b** con nitrometano.


Entr. ^a	R	Catal.	Disolv.	T ^a (°C)	t (h)	Prod. Rdto. (%) ^b	er ^c	Config.
1	Bn	XIIIId	CH ₂ Cl ₂	20	7	46b (89)	64:36	(<i>S</i>)
2	Bn	XIIIId	PhMe	20	7	46b (84)	67:33	(<i>S</i>)
3	Bn	XIIIId	THF	20	8	46b (85)	68:32	(<i>S</i>)
4	Bn	XIIIId	THF	0	29	46b (81)	68:32	(<i>S</i>)
5	Bn	XIIIId	THF	-10	45	46b (78)	70:30	(<i>S</i>)
6	Bn	XIIIId	MeNO ₂	20	5	46b (91)	63:37	(<i>S</i>)
7	H	<i>sq</i> - XIIIId	CH ₂ Cl ₂	20	72	46a (59)	71:29	(<i>R</i>)
8	H	<i>sq</i> - XIIIId	THF	20	120	46a (48) ^d	53:47	(<i>R</i>)
9	H	<i>sq</i> - XIIIId	PhMe	20	28	46a (40) ^e	63:37	(<i>R</i>)

^aReacciones realizadas a escala de 0.3 mmol de cetoimina **47a-b** y nitrometano (6 equiv.) en 0.4 mL de disolvente. ^bRendimientos aislados después de cromatografía. ^cDeterminada mediante HPLC quiral. ^dConversión del 50% a los 5d. ^eConversión del 62% a las 28 h.

En primer lugar realizamos ensayos con distintos disolventes (diclorometano, tolueno, THF) en la reacción de la cetoimina *N*-bencilada (**45b**) con nitrometano catalizada por un 5 mol% de la tiourea **XIIIId** (entradas 1-3). La naturaleza del disolvente no afecta de manera significativa a la velocidad de reacción pero sí de manera moderada a la enantioselectividad, obteniéndose la mejor relación enantiomérica (68:32) en THF (entrada 3). Intentos de mejorar la enantioselectividad disminuyendo la temperatura de reacción a 0 y a -10 °C, apenas mejoraron los valores de enantioselectividad, pero sí se observó un incremento notable de los tiempos de reacción (entradas 4 y 5). También trabajamos en ausencia de disolvente, no consiguiendo mejoras en la enantioselectividad aunque si se acortó el tiempo de reacción (entrada 6).

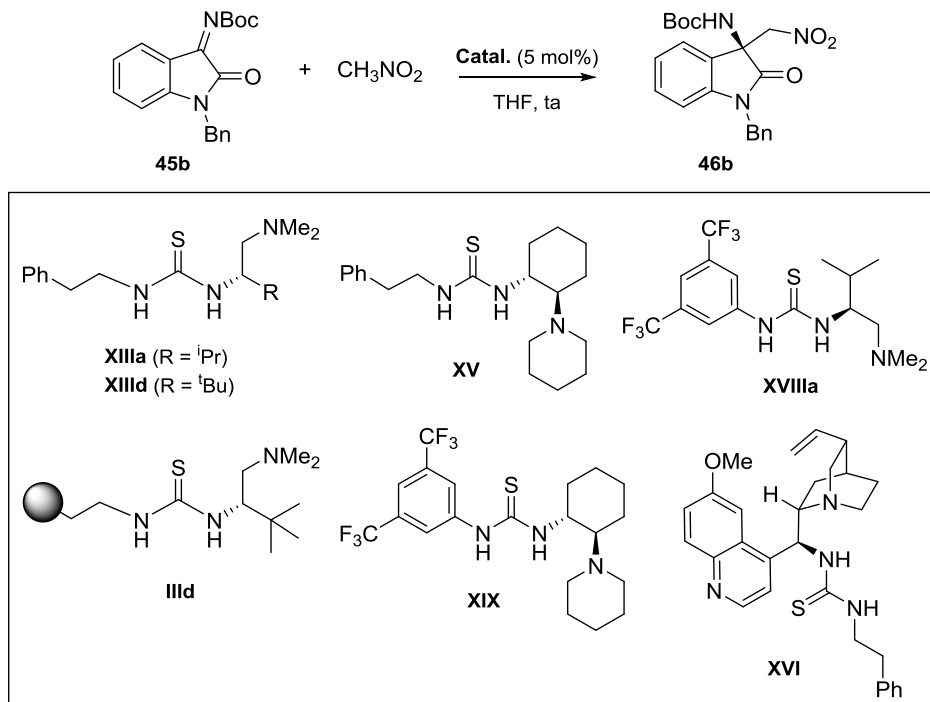
También estudiamos la influencia del disolvente en la reacción de la cetoimina *N*-H sustituida **45a** con nitrometano en presencia de la escuaramida *sq*-**IIIId** (entradas 7-

9). Los resultados obtenidos muestran que en este caso el diclorometano es el mejor disolvente de los ensayados, conduciendo a la obtención del aducto **46a** con una relación enantiomérica moderada (er 71:29, entrada 7) después de 72 h de reacción. Una disminución brusca de la conversión (50% de cetoimina de partida sin reaccionar a los 5 d) y de la relación enantiomérica (er 53:47) se observó cuando se utilizó THF como disolvente (entrada 8).

2.2.2. Evaluación de los organocatalizadores sintetizados

Dada la moderada enantioselectividad conseguida hasta el momento en la reacción de la cetoimina **45b** con nitrometano, realizamos ensayos con otras tioureas bifuncionales que difieren en el auxiliar quiral (*L*-valina, *L*-terc-leucina, (1*R*,2*R*)-1,2-ciclohexanodiamina y quinina), en la naturaleza alifática o aromática del sustituyente de la tiourea o en la naturaleza homogénea o heterogénea de ésta. Los resultados de las experiencias realizadas se recogen en la Tabla 3.

Tabla 3. Estudio de la influencia de la estructura de la tiourea en la reacción aza-Henry de la cetoimina **45b** con nitrometano.



Entrada ^a	Catal.	t (h)	Rdto. (%) ^b	er ^c	Config.
1	XIIIId	8	85	68:32	(<i>S</i>)
2	XIIIa	10	81	62:38	(<i>S</i>)
3	IIIId	24	79	64:36	(<i>S</i>)
4	XV	24	70	67:33	(<i>R</i>)
5	XVI	12	86	65:35	(<i>S</i>)
6	XVIIIa	10	89	60:40	(<i>S</i>)
7	XIX	26	83	62:38	(<i>R</i>)

^aReacciones realizadas con 0.3 mmol de cetoimina **45b** y nitrometano (6 equiv.) en THF (0.4 mL) a temperatura ambiente. ^bRendimientos aislados después de cromatografía. ^cDeterminada mediante HPLC quiral.

La tiourea **XIIIa**, derivada de la *L*-valina, es un catalizador eficiente desde el punto de vista químico, proporcionando **46b** con una enantioselectividad (er 62:38) inferior a la conseguida con su análoga **XIIIId**, derivada de la *L-terc*-leucina (comparar entradas 1 y 2). La inmovilización de esta última sobre una resina de aminoetil poliestireno (**IIIId**) incrementó considerablemente el tiempo de reacción y disminuyó ligeramente la relación enantiomérica (comparar entradas 1 y 3).

Ninguna mejora en la enantioselectividad se consiguió con las tioureas derivadas de la (1*R*,2*R*)-1,2-ciclohexanodiamina (**XV**) y de la quinina (**XVI**) (ver entradas 4 y 5). Intentos de disminuir el $\text{p}K_a$ de los hidrógenos de las tioureas **XIIIa** y

XV, sustituyendo los grupos fenetilo por grupos 3,5-bis-trifluorometilfenilo, para estudiar su influencia en el curso estereoquímico de la reacción resultaron fallidos. Los ensayos realizados con las tioureas **XVIIIa** y **XIX** condujeron a aductos con relaciones enantioméricas inferiores en los dos casos (comparar entradas 2 y 4 con entradas 6 y 7).

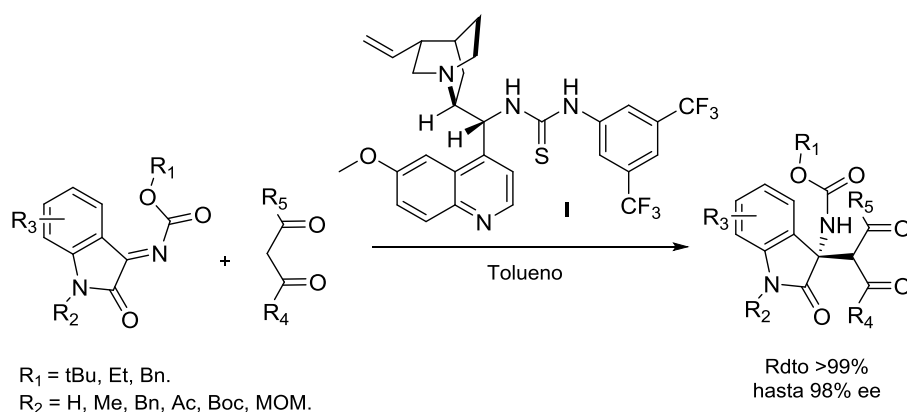
Finalmente, señalaremos que las tioureas **XV** y **XIX**, ambas derivadas de la (1*R*,2*R*)-1,2-ciclohexanodiamina, proporcionaron aductos de configuración absoluta (*R*) y en tiempos de reacción más prolongados que el resto de las tioureas ensayadas.

3. Reacción de Mannich enantioselectiva de *N*-Boc cetoiminas derivadas de isatinas

3.1. Revisión bibliográfica

Otra reacción apenas desarrollada que permite la síntesis de 3-aminooxindoles quirales es la reacción de Mannich, que consiste en la adición enantioselectiva de compuestos 1,3-dicarbonílicos a *N*-Boc-cetoiminas derivadas de la isatina. En la literatura encontramos algunos ejemplos de este tipo de reacciones organocatalizadas por aminas quirales²¹ o sulfonamidas²² que ocurren con buenas enantioselectividades.

Wang fue el primero que utilizó tioureas bifuncionales derivadas de alcaloides de la cincona en la reacción de Mannich, consiguiendo las enantioselectividades más elevadas con la derivada de la quinina (**I**) (Esquema 6).²³



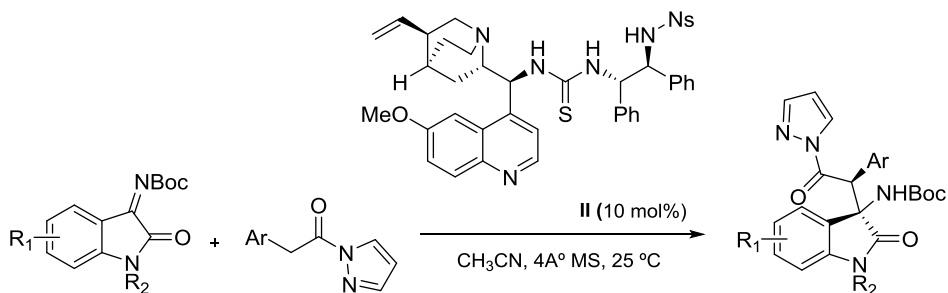
Esquema 6. Primera síntesis organocatalizada de los aductos de Mannich que utiliza como catalizador una tiourea bifuncional derivada de la quinina.

²¹ J. Dai, D. Xiong, T. Yuan, J. Liu, T. Chen, Z. Shao *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 12697.

²² N. Hara, S. Nakamura, M. Sano, R. Tamura, Y. Funahashi, N. Shibata *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9276.

²³ W. Yan, D. Wang, J. Feng, P. Li, D. Zhao, R. Wang. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2512.

Wu²⁴ también ha empleado una amino-tiourea derivada de la quinina (**II**) en la reacción de Mannich de pirazolamidas con Boc-iminas derivadas de isatinas, obteniendo β -amino amidas quirales derivadas de la isatina con excelente diastereo- y enantioselectividad (hasta 99:1 dr y >99% ee) (Esquema 7).



Esquema 7. Síntesis de β -amino amidas quirales derivadas de la isatina.

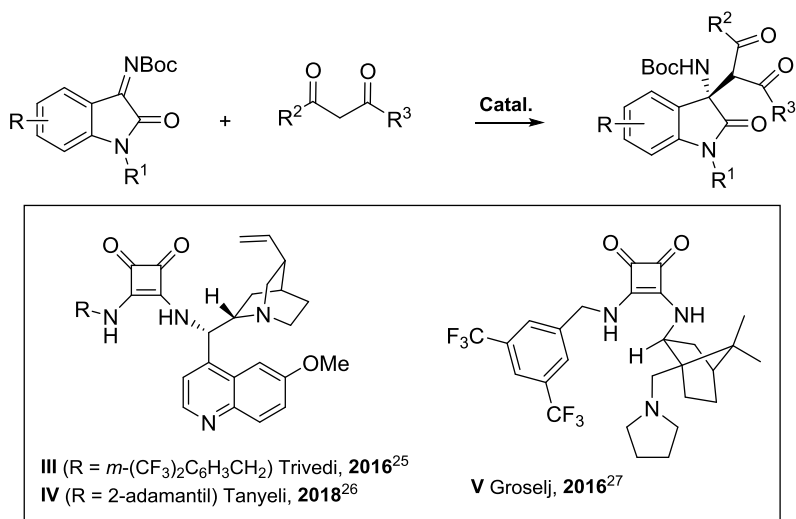
Más recientemente, Trivedi²⁵ ha llevado a cabo la misma reacción con 1,3-dicetonas utilizando como organocatalizador tan sólo un 3 mol% de la escuaramida bifuncional **III**, derivada de la quinina, obteniendo los correspondientes aductos con excelentes excesos enantioméricos (Esquema 8). Tanyeli²⁶ ha conseguido también elevadas enantioselectividades utilizando baja carga de otra escuaramida bifuncional (**IV**) derivada de la quinina, 2-adamantil sustituida. Grošelj²⁷ ha empleado una escuaramida sintetizada a partir de una 1,3-diamina derivada del alcanfor (**V**) en la reacción de acetilacetona con una *N*-metil-*N*-Boc-cetoimina, aunque sólo ha conseguido una enantioselectividad moderada (ee 69%).

²⁴ T.-Z. Li, X.-B. Wang, F. Sha, X.-Y. Wu *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4332.

²⁵ K. S. Rao, P. Ramesh, L. R. Chowhanb, R. Trivedi. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 84242.

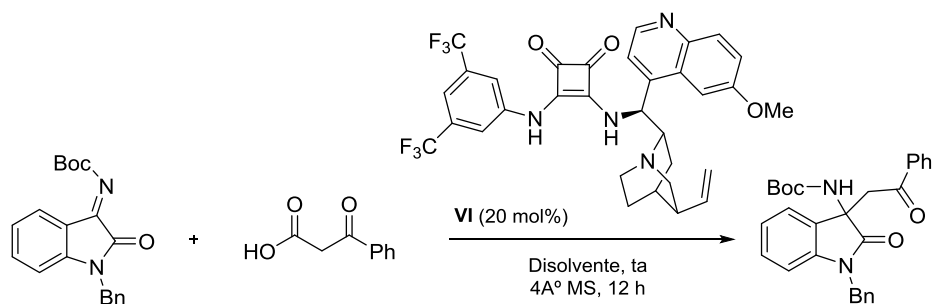
²⁶ D. Isibol, S. Karahan, C. Tanyeli. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 541.

²⁷ S. Ričko, J. Svete, B. Štefane, A. Perdih, A. Golobič, A. Meden, U. Grošelj. *Adv Synth Catal.* **2016**, *358*, 3786.



Esquema 8. Ejemplos de escuaramidas bifuncionales derivadas de la quinina (**III** y **IV**) y del alcanfor (**V**) utilizadas en la reacción de Mannich enantioselectiva.

Chimni²⁸ ha utilizado una escuaramida bifuncional derivada de la quinina (**VI**) en la adición descarboxilativa enantioselectiva de β-ceto ácidos a iminas derivadas de la isatina (Esquema 9). La reacción transcurre fácilmente en presencia de un 20 mol% de organocatalizador conduciendo a los 3-amino oxindoles quirales con elevados rendimientos (hasta 91%) y excesos enantioméricos (hasta 98% ee).



Esquema 9. Adición descarboxilativa de β-ceto ácidos a iminas derivadas de la isatina.

Todas estas reacciones se han llevado a cabo en condiciones homogéneas, no existiendo en la bibliografía antecedentes de la utilización de organocatalizadores soportados en este tipo de transformaciones. Por ese motivo nos planteamos la utilización de nuestras tioureas y escuaramidas bifuncionales soportadas y de sus análogos homogéneas en la adición de diferentes compuestos 1,3-difuncionalizados a *N*-Boc iminas derivadas de isatinas.

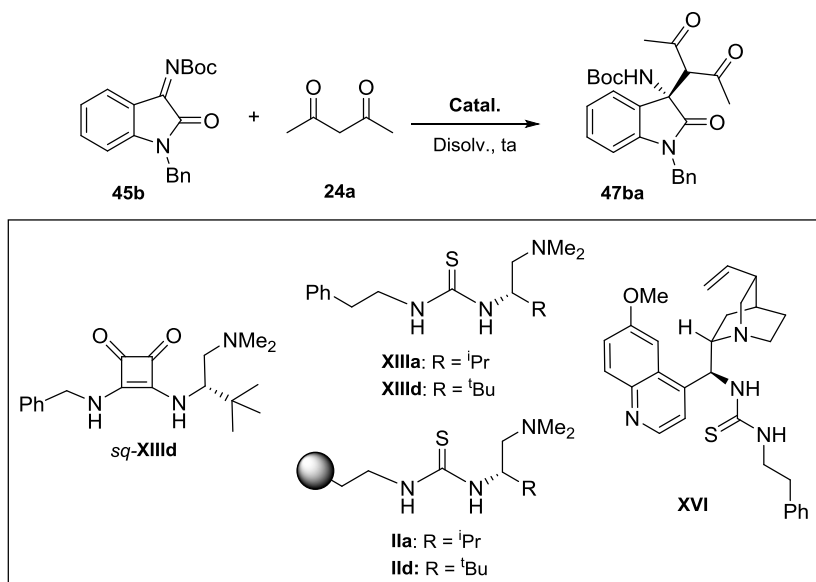
²⁸ J. Kaur, A. Kumari, V. K. Bhardwaj, S. S. Chimni. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 1725.

3.2. Resultados y discusión

3.2.1. Evaluación de los catalizadores sintetizados

A efectos comparativos seleccionamos como catalizadores las tioureas bifuncionales **XIIIa,d**, la escuaramida *sq*-**XIIIId**, la tiourea **XVI**, derivada de la (9*S*)-9-deoxi-9-aminoquinina, y las tioureas soportadas **IIa,d**, y estudiamos su actividad en la adición de acetilacetona (**24a**) a la *N*-Boc cetoimina **45b**, elegida como reacción modelo. Para ello hicimos reaccionar la cetoimina **45b** con 2 equivalentes de **24a** en diclorometano a temperatura ambiente en presencia de un 5 mol% de catalizador.

Tabla 4. Evaluación de los catalizadores en la reacción de Mannich de la cetoimina **45b** con acetilacetona (**24a**).



Entrada ^a	Catal. (mol%)	Disolv.	t (h)	Rdto. (%) ^b	er ^c
1	XIIIa (5%)	CH ₂ Cl ₂	6	89	96:4
2	XIIIId (5%)	CH ₂ Cl ₂	6	87	98:2
3	XIIIId (5%)	THF	6	89	97:3
4	XIIIId (5%)	PhMe	5	92	98:2
5 ^d	XIIIId (5%)	CH ₂ Cl ₂	8	88	98:2
6 ^e	XIIIId (5%)	CH ₂ Cl ₂	7	82	98:2
7	<i>sq</i> - XIIIId (5%)	CH ₂ Cl ₂	7	93	89:11
8	IIa (5%)	CH ₂ Cl ₂	8	75	90:10
9	IIId (5%)	CH ₂ Cl ₂	6	84	95:5
10	IIId (10%)	CH ₂ Cl ₂	3.5	90	97:3
11	IIId (2%)	CH ₂ Cl ₂	17	84	94:6
12	XVI (5%)	CH ₂ Cl ₂	6	98	88:12

^aReacciones realizadas con 0.15 mmol de cetoimina **45b** y acetilacetona **24a** (2 equiv.) en 0.4 mL de disolvente. ^bRendimientos aislados después cromatografía. ^cDeterminada mediante HPLC quiral. ^dReacción llevada a cabo a 0 °C. ^eReacción llevada a cabo con 1.1 equiv. de acetilacetona **24a**.

Los resultados recogidos en la Tabla 4 muestran que todos los catalizadores ensayados proporcionan el producto de adición **47ba** con elevado rendimiento químico y enantioselectividad, aunque la escuaramida *sq*-**XIIIId** (entrada 7) y la tiourea **XVI** derivada de la quinina (entrada 12) fueron menos eficientes que las tioureas **XIIIa,d** (entradas 1-2) y sus análogas soportadas **IIa,d** (entradas 8-9).

Las tioureas **XIIIId** y **IIId**, derivadas de la *L-terc*-leucina, fueron más enantioselectivas que las tioureas derivadas de la *L*-valina **XIIIa** y **IIa** (comparar entradas 1 versus 2 y entradas 8 versus 9). La tiourea **XIIIId** resultó ser el mejor catalizador de los ensayados conduciendo a **47ba** con una er de 98:2, superior a la conseguida con su escuaramida análoga *sq*-**XIIIId** (comparar entradas 2 y 7). Estos ensayos pusieron de manifiesto la superioridad de las tioureas frente a las escuaramidas en esta reacción.

También hemos estudiado la influencia del disolvente, de la temperatura y de la estequiometría en las reacciones catalizadas por la tiourea derivada de la *L-terc*-leucina **XIIIId**. Los ensayos realizados en THF y en tolueno no condujeron a cambios significativos ni en el tiempo ni en la enantioselectividad de la reacción (comparar entrada 2 con entradas 3 y 4). El descenso de la temperatura de reacción a 0 °C tampoco supuso mejora alguna en la enantioselectividad y sí un aumento ligero en el tiempo de reacción (entrada 5). La proporción del nucleófilo se pudo disminuir hasta 1.1 equivalentes sin afectar de manera apreciable al tiempo de reacción ni a la enantioselectividad (entrada 6).

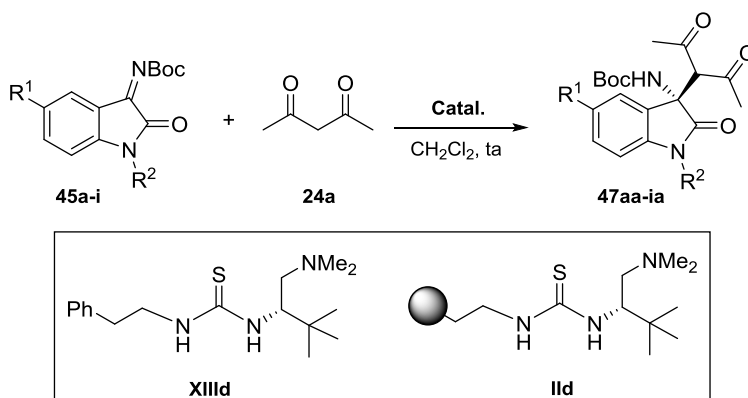
La tiourea soportada derivada de la *L-terc*-leucina **IIId** catalizó eficientemente la reacción, aunque con una relación enantiomérica ligeramente inferior (er 95:5) a la conseguida con su análoga homogénea **XVIIIId** (comparar entradas 2 y 9). No obstante, el producto de adición **47ba** se obtuvo a las 3.5 h con elevado rendimiento y excelente enantioselectividad cuando se incrementó la carga del catalizador hasta el 10% (entrada 10). Un aumento en el tiempo de reacción y una ligera disminución en la enantioselectividad se observó al reducir la carga del catalizador al 2 mol% (entrada 11). Un descenso más acusado en la enantioselectividad tuvo lugar como consecuencia de la inmovilización de la tiourea **XIIIa**, derivada de la *L*-valina (comparar entradas 1 y 8).

La configuración absoluta (*S*) del aducto **47ba** obtenido en todos los ensayos se determinó por comparación de los tiempos de retención en HPLC y de su rotación específica con los descritos en la literatura (ver Experimental).

3.2.2. Estudio del alcance de la reacción

Una vez seleccionado los catalizadores más eficientes, estudiamos la influencia de la estructura de la cetoimina en la reacción. Para ello, hicimos reaccionar cetoimasinas diferentemente sustituidas (**45a-i**) con acetilacetona (**24a**) en las condiciones de reacción optimizadas en presencia de la tiourea **XIII**d y de su análogo soportada **II**d (Tabla 5). En las reacciones catalizadas por la tiourea **XIII**d utilizamos un 5 mol% de catalizador, mientras que en las reacciones catalizadas por su análogo soportada **II**d utilizamos un 10 mol% de catalizador para acortar el tiempo de reacción.

Tabla 5. Estudio de la reactividad de cetoimasinas **45a-i** con acetilacetona (**24a**) en presencia de las tioureas **XIII**d y **II**d.



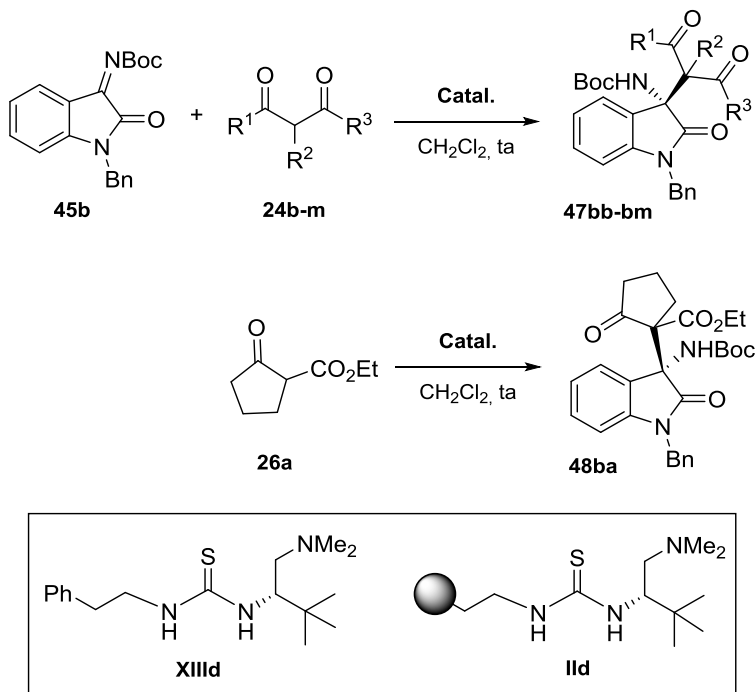
Entrada ^a	R ¹	R ²	Catal. (mol%)	t (h)	Producto	Rdto. (%) ^b	er ^c
1	H	H	XIII d (5%)	6	47aa	90	89:11
2	H	Bn	XIII d (5%)	6	47ba	87	98:2
3	H	Bn	II d (5%)	6	47ba	84	95:5
4	H	Me	XIII d (5%)	6	47ca	94	97:3
5	H	Me	II d (5%)	9	47ca	91	95:5
6	Cl	Bn	XIII d (5%)	5	47da	82	96:4
7	Cl	Bn	II d (10%)	10	47da	84	91:9
8	Br	Bn	XIII d (5%)	5	47ea	77	96:4
9	Br	Bn	II d (10%)	8	47ea	83	97:3
10	F	Bn	XIII d (5%)	4	47fa	80	96:4
11	F	Bn	II d (10%)	8	47fa	75	97:3
12	NO ₂	Bn	XIII d (5%)	2	47ga	90	95:5
13	NO ₂	Bn	II d (5%)	7	47ga	92	90:10
14	MeO	Bn	XIII d (5%)	6	47ha	81	97:3
15	MeO	Bn	II d (10%)	9	47ha	84	98:2
16	Me	Bn	XIII d (5%)	4	47ia	78	97:3
17	Me	Bn	II d (10%)	9	47ia	75	97:3

^aReacciones realizadas con 0.15 mmol de cetoimina **45a-i** y acetilacetona **24a** (2 equiv.) en 0.4 mL de CH₂Cl₂ a temperatura ambiente. ^bRendimientos aislados después de cromatografía. ^cDeterminada mediante HPLC quiral.

Inicialmente estudiamos la influencia del sustituyente en la posición-1 de la cetoimina. Los resultados recogidos en la Tabla 5 muestran que la sustitución del grupo bencilo en **45b** por un grupo metilo en **45c** apenas tiene efecto en la reactividad y en la enantioselectividad de la reacción (comparar entradas 2 y 3 con entradas 4 y 5). Por el contrario, la cetoimina no sustituida **45a** condujo al producto de adición con excelente rendimiento aunque menor enantioselectividad (entrada 1).

A continuación, estudiamos la influencia de la naturaleza del sustituyente en C-5 de las *N*-Boc cetoiminas en la reacción. Para ello hicimos reaccionar *N*-bencilcetoiminas de distintas características electrónicas (**45d-i**) con acetilacetona (**24a**) obteniendo en todos los casos buenos rendimientos y un elevado enantiocontrol. Se alcanzaron excelentes enantioselectividades en las reacciones de cetoiminas sustituidas por un grupo metilo (entradas 16 y 17) o por un grupo electrodonador (entradas 14 y 15) en C-5, manteniendo un alto nivel de enantioselectividad también con cetoiminas sustituidas por halógenos (entradas 6-11) o por sustituyentes fuertemente electroaceptores (entradas 12-13). Estos resultados muestran que el carácter electrónico del sustituyente ejerce un efecto muy pequeño en la reactividad, aunque fueron necesarios tiempos de reacción más largos y una mayor carga de catalizador para conseguir resultados comparables cuando utilizamos la tiourea soportada **IId** como catalizador.

Seguidamente, ampliamos el estudio del alcance y la utilidad sintética de esta reacción utilizando diferentes compuestos 1,3-difuncionalizados como nucleófilos: otras β -dicetonas simétricas (**24c,k**) y malonatos (**24f**) (Tabla 6). La 3,5-heptanodiona (**24k**) reaccionó fácilmente con la cetoimina **45b** proporcionando **47bk** con buen rendimiento químico y elevada enantioselectividad (entradas 8-9), pero la reacción de **45b** con dibenzil metano (**24c**) que conduce a **47bc**, fue más lenta y menos enantioselectiva (entradas 3-4). La única diferencia observada cuando se utilizó la tiourea soportada **IId** en estas reacciones fue un incremento en el tiempo de reacción para obtener resultados similares. Sólo una moderada enantioselectividad (er 87:13) se consiguió en la reacción de **45b** con el menos reactivo malonato de dietilo (**24f**) catalizada por la tiourea **XIIIId** obteniendo el aducto **47bf** con un rendimiento del 76% después de 48 h (entrada 5). Dada la menor actividad de la tiourea soportada **IId** se realizaron ensayos con un 10 y un 20 mol% de catalizador, que se completaron a las 72 y 48 h respectivamente, y que condujeron a la obtención de aductos de inferior relación enantiomérica (entradas 6 y 7).

Tabla 6. Estudio de la reactividad de la cetoimina **45b** con diferentes compuestos 1,3-difuncionalizados (**24b-m** y **26a**).


Entr. ^a	R ¹	R ³	R ²	Catal. (mol%)	t (h)	Prod.	Rdto. (%) ^b	dr	er ^c
1	Me	Me	H	XIIIId (5%)	6	47ba	87	-	98:2
2	Me	Me	H	IIId (5%)	6	47ba	84	-	95:5
3	Ph	Ph	H	XIIIId (5%)	27	47bc	88	-	79:21
4	Ph	Ph	H	IIId (5%)	72	47bc	74	-	77:23
5	OEt	OEt	H	XIIIId (5%)	48	47bf	76	-	87:13
6	OEt	OEt	H	IIId (10%)	72	47bf	85	-	78:22
7	OEt	OEt	H	IIId (20%)	48	47bf	75	-	81:19
8	Et	Et	H	XIIIId (5%)	10	47bk	96	-	96:4
9	Et	Et	H	IIId (5%)	14	47bk	67	-	95:5
10	Me	OEt	H	XIIIId (5%)	3	47bh	82	51:49	95:5 (95:5)
11	Me	OEt	H	IIId (10%)	24	47bh	78	53:47	93:7 (93:7)
12	Ph	OEt	H	XIIIId (5%)	8	47bj	95	56:44	84:16 (86:14)
13	Ph	OEt	H	IIId (10%)	24	47bj	92	55:45	79:21 (80:20)
14	Ph	Me	H	XIIIId (5%)	6	47bd	86	51:49	93:7 (93:7)
15	Ph	Me	H	IIId (10%)	6	47bd	84	52:48	90:10 (90:10)

16	Et	Me	H	XIIIId (5%)	7	47bl	82	52:48	95:5 (95:5)
17	Et	Me	H	IId (5%)	8	47bl	93	51:49	89:11 (89:11)
18	ⁱ Pr	Me	H	XIIIId (5%)	30	47bm	75	45:55	94:6 (94:6)
19	ⁱ Pr	Me	H	VIII (5%)	48	47bm	67 ^e	53:47	94:6 (91:9)
20	Me	Me	Me	XIIIId (20%)	7d	47bb	61	-	82:18
21	Me	OEt	Me	XIIIId (5%)	120	47bi	68 ^d	88:12	87:13 (84:16)
22	-	-	-	XIIIId (5%)	48	48ba	82	69:31	86:14 (93:7)
23	-	-	-	IId (5%)	24	48ba	83	65:35	69:31 (64:36)

^aReacciones realizadas con 0.15 mmol de cetoimina **45b** y compuesto dicarbonílico **24a-m** (2 equiv.) en 0.4 mL de CH₂Cl₂ a temperatura ambiente. ^bRendimientos aislados después de cromatografía. ^cDeterminada mediante HPLC quiral; relación enantiomérica del diastereoisómero minoritario entre paréntesis. ^d20% de cetoimina sin reaccionar a los 5d. ^e30% de cetoimina sin reaccionar a las 48 h.

Por otra parte, en un intento por diversificar el alcance de la reacción, estudiamos la formación de dos estereocentros contiguos mediante el uso de nucleófilos proquirales como β-dicetonas asimétricamente sustituidas y β-cetoésteres. La benzilacetona (**24d**), la 2,4-hexanodiona (**24l**) y la 5-metil-2,4-hexanodiona (**24m**) reaccionaron fácilmente con la cetimina **45b**, en presencia de ambas tioureas (**XIIIId** y **IId**) conduciendo a los aductos de Mannich **47bd**, **47bl**, y **47bm**, con muy buenos rendimientos y enantioselectividades, pero sin diastereoselectividad (entradas 14-19). De manera similar, el acetoacetato de etilo (**24h**) se adicionó a **45b** proporcionando **47bh** como una mezcla casi equimolar de diastereoisómeros con elevado rendimiento y muy buena enantioselectividad para ambos diastereoisómeros, aunque la reacción del benzilacetato de etilo (**24j**) fue menos enantioselectiva (entradas 12-13).

Sospechamos que la baja diastereoselectividad observada en estas transformaciones podría ser una consecuencia de la epimerización del estereocentro de la cadena bifuncional, y decidimos hacer un seguimiento de la reacción de **45b** con acetoacetato de etilo (**24h**) catalizada por **XIIIId** cada 30 min. Los espectros de ¹H-RMN muestran que desde el comienzo de la reacción se forma la misma mezcla casi equimolar de diastereoisómeros. Esto significa que la tiourea bifuncional no puede distinguir entre las dos caras proquirales del nucleófilo, o que la epimerización se produce con demasiada rapidez como para ser detectada.

La formación estereoselectiva de dos estereocentros contiguos cuaternarios se estudió también en las reacciones de la cetoimina **45b** con la 3-metil-2,4-pentanodiona (**24b**), 2-metil-3-oxobutanoato de etilo (**24i**) y 2-etoxicarbonilciclopentanona (**26a**). Es

interesante comparar el comportamiento de estos pronucleófilos terciarios con sus homólogos no sustituidos. La 3-metil-2,4-pentanodiona (**24b**) reaccionó con la cetoimina **45b** proporcionando el aducto **47bb**, pero fue necesario incrementar la carga de la tiourea **XIIIId** hasta el 20 mol% y el tiempo de reacción hasta las 168 h (entrada 20). En estas condiciones, se obtuvo **47bb** con moderado rendimiento (61%) y con una relación enantiomérica (er 82:18) inferior a la conseguida con la acetilacetona (**24a**) (comparar entradas 1 y 20).

El mismo hecho se observó en la reacción del 2-metilacetoacetato de etilo (**24i**) con respecto de su análogo no sustituido **24h** (comparar entradas 10 y 21). En este caso, la velocidad de reacción fue también menor, y se requirió un tiempo superior (120 h) para obtener **47bi** con moderado rendimiento y enantioselectividad, aunque con mayor diastereoselectividad (dr 88:12). Este resultado está probablemente relacionado con el carácter cuaternario del estereocentro, que evita la epimerización. El cetoéster cíclico **26a** fue más reactivo que **24b** y **24i** frente a **45b** (entradas 22-23). El producto de adición **48ba** se formó con buen rendimiento y estereoselectividad moderada después de 24 h en la reacción catalizada por **XIIIId** (5% en moles) o de 48 h en presencia del catalizador **IId** (10% en moles).

La comparación de los resultados obtenidos con la tiourea **XIIIId** y su homóloga soportada **IId**, muestran que el catalizador polimérico es capaz de promover la reacción de manera estereoselectiva, aunque con menor efectividad que el catalizador no inmovilizado. En general, los procesos requieren tiempos de reacción mayores pero se mantiene la estereoselección.

En la Figura 2 se propone una posible estructura del complejo ternario que explica el curso estereoquímico de la reacción catalizada por la tiourea bifuncional **XIIIId**. El resto de tiourea fija la cetoimina por formación de enlaces de hidrógeno, mientras que la amina terciaria contribuye a la desprotonación del compuesto dicarbonílico. La actuación del nucleófilo por la cara *Re* de la cetoimina activada explica la formación del enantiómero mayoritario con configuración (*S*).

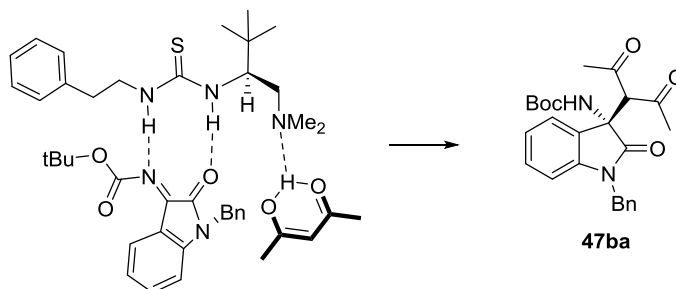
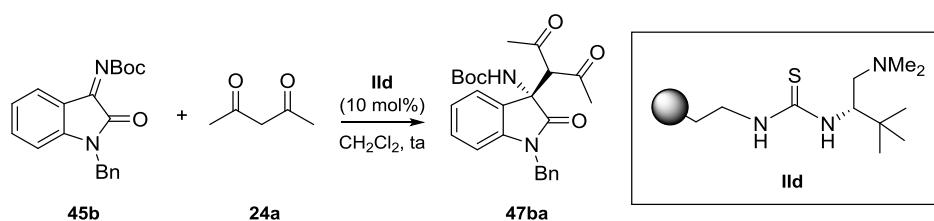


Figura 2. Complejo ternario formado en la reacción de Mannich catalizada por la tiourea bifuncional **XIII d**.

3.2.3. Reciclado del organocatalizador soportado

El interés principal de los catalizadores soportados está relacionado con su fácil recuperación y reutilización, por lo que estudiamos el reciclado de la tiourea soportada **IId** en la reacción de la cetoimina derivada de la isatina (**45b**) con acetilacetona (**24a**). Con este objetivo, hicimos reaccionar **45b** (0.3 mmol) con un exceso de 2 equivalentes de **24a** a temperatura ambiente en presencia de **IId** (10% en moles) y DCM como disolvente, durante un tiempo fijo de 3.5 h. El catalizador se recuperó mediante filtración después de cada ciclo y se reutilizó después de lavarlo con DCM y secarlo hasta pesada constante. A partir de la masa de catalizador recuperado se calculó el nº de mmoles de cetoimina utilizados como producto de partida en el siguiente ciclo. Los resultados obtenidos se resumen en la Tabla 7.

Tabla 7. Reciclado de la tiourea soportada **IId** en la adición enantioselectiva de acetilacetona **24a** a la *N*-Boc cetoimina **45b**.



Ciclo ^a	Mmol Cetoimina 45b	t (h)	Conversión (%) ^b	Catal. Recup. (%)	er ^c
1	0.3	3.5	>99%	89%	97:3
2	0.27	3.5	96%	97%	96:4
3	0.26	3.5	>99%	93%	97:3
4	0.24	3.5	>99%	96%	95:5
5	0.23	3.5	94%	89%	96:4

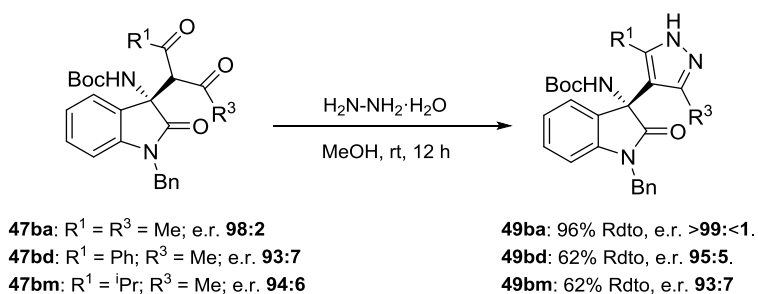
^aReacción inicial llevada a cabo con 0.3 mmol de cetoimina **45b** y acetilacetona **24a** (2 equiv.) en presencia de un 10 mol% de catalizador a temperatura ambiente. ^bDeterminada mediante ¹H-RMN. ^cDeterminada mediante HPLC quiral.

Los resultados resumidos en la Tabla 7 muestran que la tiourea soportada **IId** puede ser recuperada por filtración después de cada ciclo con alto rendimiento y reutilizada en 5 ciclos consecutivos sin pérdida de enantioselectividad y actividad química (entradas 1-5, Tabla 7). Sólo se observa una pequeña disminución en la conversión en el último ciclo (entrada 5), aunque permanece en valores altos (94%). El espectro de infrarrojo y el análisis elemental realizado de la tiourea **IId** recuperada después del 5º ciclo no muestran ninguna variación significativa respecto del espectro y el análisis original.

Se ha comprobado que la pureza enantiomérica del aducto **47ba** obtenido en esta reacción puede incrementarse hasta una er de 100:0 mediante una simple recrystalización en hexano-acetato de etilo.

3.2.4. Síntesis de derivados de pirazol

Para demostrar la utilidad de esta reacción y dada la importancia biológica del núcleo de pirazol²⁹, nos propusimos la preparación de compuestos híbridos³⁰ con los componentes pirazol y 3-aminoxindol con potencial actividad farmacológica, tal y como se resume en el Esquema 10.



Esquema 10. Transformación de las dicetonas **47ba**, **47bd** y **47bm** en pirazoles *N*-no sustituidos.

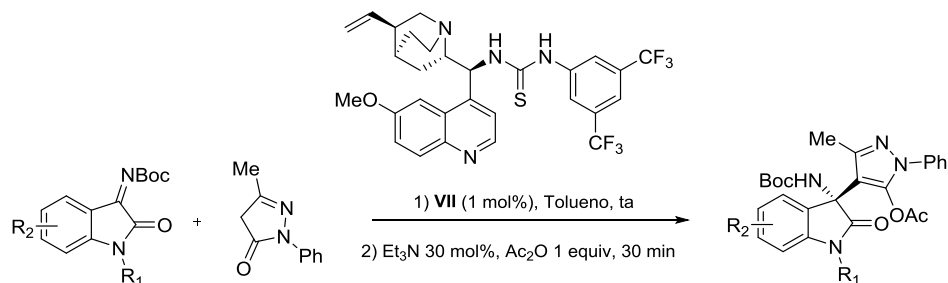
Estructuras similares se habían preparado con anterioridad mediante la adición organocatalizada de pirazoles *N*-sustituidos o pirazolonas³¹ a derivados de oxindol

²⁹ V. Kumar, K. Kaur, G. K. Gupta, A. K. Sharma. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, 69, 735.

³⁰ (a) S. Vandekerckhove, M. D'hooghe. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, 23, 5098. (b) S. Sandhu, Y. Bansal, O. Silakari, G. Bansal. *Bioorganic. Med. Chem.* **2014**, 22, 3806.

³¹ (a) C. Vila, F. I. Amr, G. Blay, M. C. Muñoz, J. R. Pedro. *Chem. Asian J.* **2016**, 11, 1532. (b) F. I. Amr, C. Vila, G. Blay, M. C. Muñoz, J. R. Pedro. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 1583. (c) X. Bao, B. Wang, L. Cui, G. Zhu, Y. He, J. Qu, Y. Song. *Org. Lett.* **2015**, 17, 5168.

(Esquema 11), pero la síntesis directa de pirazoles con un grupo NH ácido mediante esta metodología es difícil ya que se comportan habitualmente como *N*-nucleófilos³².



Esquema 11. Adición organocatalizada de pirazoles *N*-sustituídos a pirazolonas.

La condensación de la dicetona simétrica **47ba** o la mezcla de diastereoisómeros de las dicetonas asimétricas **47bd** y **47bm** con exceso de monohidrato de hidracina (10 mol%) en metanol tuvo lugar con facilidad a temperatura ambiente, proporcionando los correspondientes pirazoles **49** con buenos rendimientos químicos.

Como era de esperar,³³ la reacción de los derivados asimétricamente sustituidos fue regioselectiva, conduciendo a los aductos **49bd** y **49bm** como únicos regioisómeros. El análisis mediante HPLC quiral de los pirazoles finales muestra que la relación enantiomérica se mantiene con respecto a los aductos de Mannich de partida, no observando ninguna erosión de la pureza enantiomérica durante la transformación.

³² (a) H. Wang, C. Guo. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 2854. (b) S. Boncel, K. Saletta, B. Hefczyc, K. Z. Walczak. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, 7, 173. (c) S. Gogoi, C.-G. Zhao, D. Ding. *Org. Lett.* **2009**, 11, 2249.

³³ Review reciente: S. Fustero, M. Sánchez-Roselló, P. Barrio, A. Simón-Fuentes. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 6984.

4. Conclusiones

1. Se ha estudiado la actividad catalítica de las tioureas y escuaramidas sintetizadas en la reacción aza-Henry enantioselectiva de *N*-Boc-cetoiminas derivadas de isatina con nitrometano, que proporciona los correspondientes aductos con elevados rendimientos químicos y moderadas enantioselectividades. Aunque se observa una superioridad de las tioureas frente a las escuaramidas, no se ha conseguido una mejora en la enantioselectividad al variar las condiciones de reacción (temperatura, disolvente, etc.) ni al modificar la estructura del catalizador.
2. La tiourea bifuncional **XIIIId** y su análoga **IId** soportada sobre poliestireno, derivadas ambas de *L-terc*-leucina, son excelentes organocatalizadores en la reacción de Mannich estereoselectiva de las *N*-Boc-cetiminas derivadas de la isatina con diferentes compuestos 1,3-difuncionalizados, conduciendo a los productos de adición con elevados rendimientos y excelente enantioselectividad, aunque con baja diastereoselectividad cuando se emplean nucleófilos proquirales.
3. Se ha utilizado por primera vez un catalizador soportado como la tiourea **IId**, derivada de la *L-terc*-leucina, en ese tipo de transformación, consiguiendo enantioselectividades que se aproximan a las obtenidas con su análoga homogénea **XIIIId** en tiempos de reacción comparables. Además, esta tiourea soportada puede recuperarse y reutilizarse fácilmente durante 5 ciclos manteniendo su actividad catalítica.
4. Se ha descrito por primera vez la síntesis de pirazolil-3-aminoxindoles *N*-no sustituidos enantioenriquecidos mediante reacción de mezclas de diastereoisómeros de compuestos β -dicarbonílicos obtenidos en la reacción de Mannich, con monohidrato de hidrazina, lo que abre una nueva vía para la preparación de este tipo de compuestos.

CAPÍTULO 6

Síntesis organocatalizada de oxindoles 3,3-disustituidos
con dos estereocentros vecinales terciario/cuaternario

CAPÍTULO 6. Síntesis organocatalizada de oxindoles
3,3-disustituidos con dos estereocentros vecinales
terciario/cuaternario

1. Introducción.....	201
2. Adición de Michael diastereo- y enantioselectiva de oxindoles 3-sustituidos a nitroolefinas	202
2.1. Revisión bibliográfica	202
2.2. Resultados y discusión	209
2.2.1. Síntesis de oxindoles 3-sustituidos	209
2.2.2. Evaluación de los catalizadores sintetizados.	210
2.2.3. Estudio del alcance de la reacción	213
2.2.4. Reciclado del organocatalizador soportado	217
2.2.5. Síntesis de espirooxindolil lactamas	219
3. Conclusiones.....	221

6. Síntesis organocatalizada de oxindoles 3,3-disustituídos con dos estereocentros vecinales terciario/cuaternario

1. Introducción

La síntesis de oxindoles con un estereocentro cuaternario en C-3 es de gran interés debido a que forman parte de la estructura de numerosos productos naturales y moléculas con actividad biológica y farmacéutica. En la naturaleza encontramos ejemplos de espirooxindoles como la coerulescina y horsifilina, que tienen efectos analgésicos.¹ La cinticlorigina es un agente antibacteriano, antifúngico y citotóxico aislado del tunicado *Cynthia savignyi*.² La fisostigmina es un alcaloide inhibidor reversible de la acetilcolinesterasa, eficaz en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.³

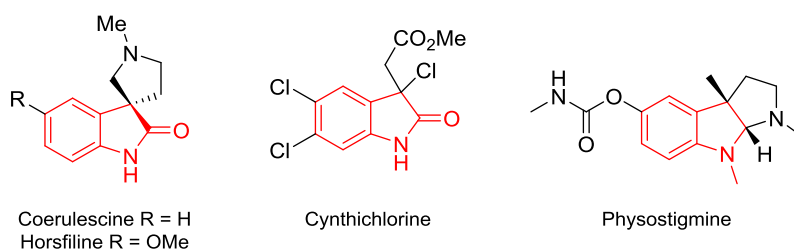


Figura 1. Ejemplos representativos de espirooxindoles en productos naturales.

¹ C.V. Galliford, K. A. Scheidt. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 8748.

² A. Abourriche, Y. Abboud, S. Maoufoud, H. Mohov, T. Seffai, M. Charrouf, N. Chaib, A. Bennamara, N. Bontemps, C. Francisco. *Farmaco* **2003**, 58, 1351.

³ D. J. Triggle, J. M. Mitchell, R. Filler. *CNS Drug Reviews* **1998**, 4, 87.

La importancia clínica potencial de estos derivados de oxindol 3,3-disustituídos enantioméricamente puros ha originado una demanda de métodos de síntesis asimétrica⁴ eficientes que permita la preparación de cantidades suficientes de los productos naturales deseados y análogos relacionados para su evaluación biológica y para la realización de estudios sobre relaciones estructura-actividad.

2. Adición de Michael diastereo- y enantioselectiva de oxindoles 3-sustituídos a nitroolefinas

2.1. Revisión bibliográfica

Entre las diferentes estrategias para la síntesis asimétrica de los derivados de oxindol 3,3-disustituídos, las adiciones de Michael de oxindoles 3-proquirales a nitroolefinas son de particular interés pues permiten la creación de dos estereocentros vecinales terciario-cuaternario y además, los aductos de Michael obtenidos incorporan un grupo nitro que facilita su transformación en oxindoles espirocíclicos o en derivados de indolina que forman parte de la estructura de numerosos alcaloides naturales (Figura 2).

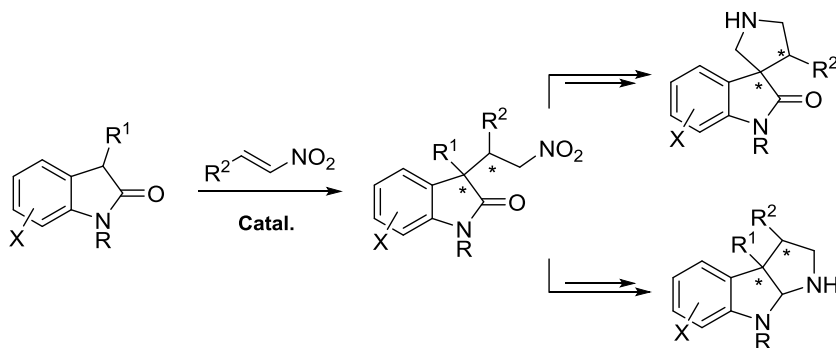


Figura 2. Ruta sintética para la preparación de derivados de oxindol.

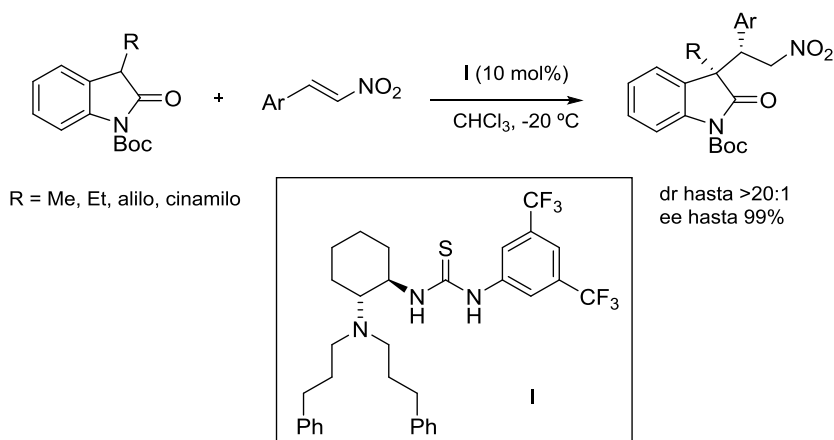
Barbas III⁵ y Shibasaki,⁶ independientemente, fueron los primeros que estudiaron la adición conjugada enantioselectiva de *N*-Boc 3-alkil(aril)oxindoles a nitroolefinas. Barbas III utiliza una tiourea bifuncional quiral (**I**) como organocatalizador, mientras que Shibasaki cataliza la reacción con un complejo quiral

⁴ Reviews: (a) B. M. Trost, M. K. Brennan. *Synthesis*, **2009**, 18, 3003. (b) F. Zhou, Y.-L. Liu, J. Zhou. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 1381. (c) R. Dalpozzo, G. Bartoli, G. Bencivenni. *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, 41, 7247.

⁵ T. Bui, S. Syed and C. F. Barbas III. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 8758.

⁶ Y. Kato, M. Furutachi, Z. Chen, H. Mitsunuma, S. Matsunaga, M. Shibasaki. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 9168.

homodinuclear Mn(III)₂-base de Schiff. La presencia del grupo Boc disminuye el p*K*_a, favoreciendo la desprotonación en C-3.⁷



Esquema 1. Primer ejemplo de adición conjugada enantioselectiva organocatalizada de *N*-Boc 3-alkil(aril)oxindoles a nitroolefinas.

Desde entonces, se han utilizado otras tioureas bifuncionales quirales derivadas de alcaloides de la cincona,⁸ de la (1*R*,2*R*)-1,2-ciclohexanodiamina,⁹ y de la 1,2-difenil etilendiamina¹⁰ en esta reacción con elevada eficacia.

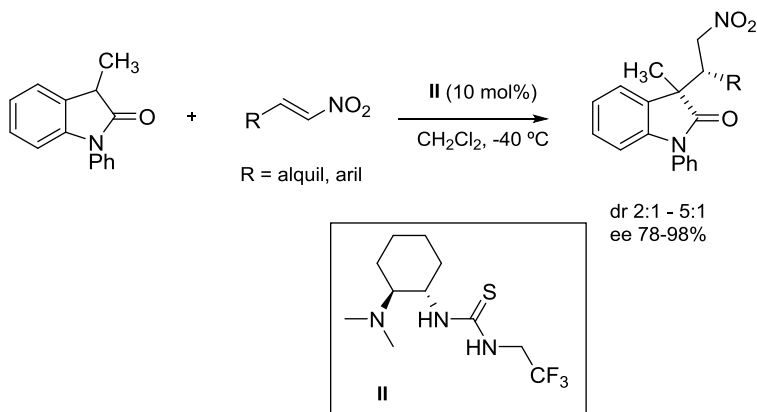
Cheng y col.^{9a} han descrito la adición de *N*-fenil 3-metiloxindol a nitroalquenos catalizada por una alquil tiourea bifuncional derivada de la 1,2-ciclohexanodiamina (**II**) que transcurre con moderada diastereoselectividad y buena enantioselectividad. (Esquema 2).

⁷ F. Zhou, Y.-L. Liu, J. Zhou. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 1381.

⁸ (a) M. Ding, F. Zhou, Z.-Q. Qian, J. Zhou. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 2912. (b) X. Dou, B. Zhou, W. Yao, F. Zhong, C. Jiang, Y. Lu. *Org. Lett.* **2013**, 15, 4920.

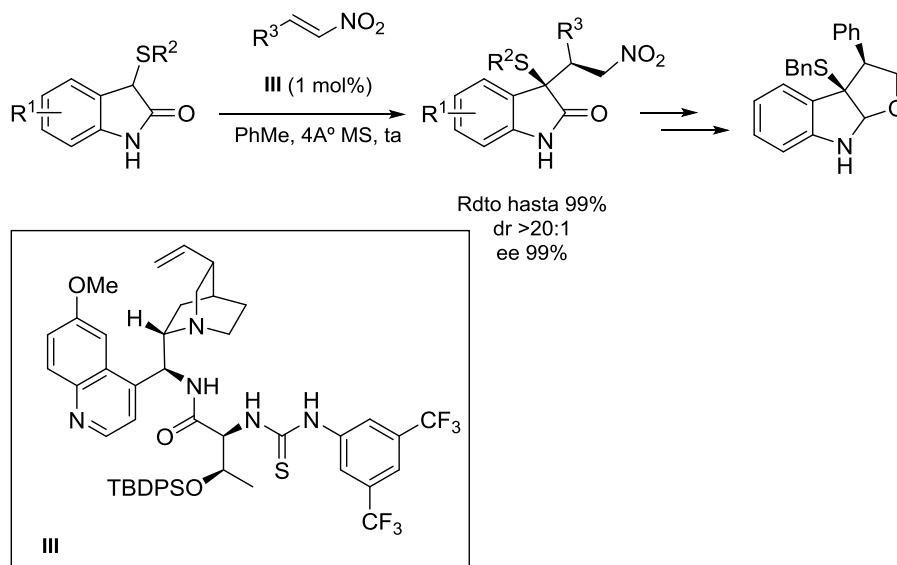
⁹ (a) X. Li, B. Zhang, Z.-G. Xi, S. Luo, J.-P. Cheng. *Adv. Synth. Catal.*, **2010**, 352, 416. (b) X. Li, Y.-M. Li, F.-Z. Peng, S.-T. Wu, Z.-Q. Li, Z.-W. Sun, H.-B. Zhang, Z.-H. Shao. *Org. Lett.* **2011**, 13, 6160. (c) Y.-M. Li, X. Li, F.-Z. Peng, Z.-Q. Li, S.-T. Wu, Z.-W. Sun, H.-B. Zhang, Z.-H. Shao. *Org. Lett.* **2011**, 13, 6200. (d) C. Reiter, S. López-Molina, B. Schmid, C. Neiss, A. Görling, S. B. Tsogoeva. *ChemCatChem* **2014**, 6, 1324.

¹⁰ B.-D. Cui, W.-Y. Han, Z.-J. Wu, X.-M. Zhang and W.-C. Yuan. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 8833.



Esquema 2. Adición de *N*-fenil 3-metiloxindol a nitroalquenos catalizada por una alquil tiourea bifuncional.

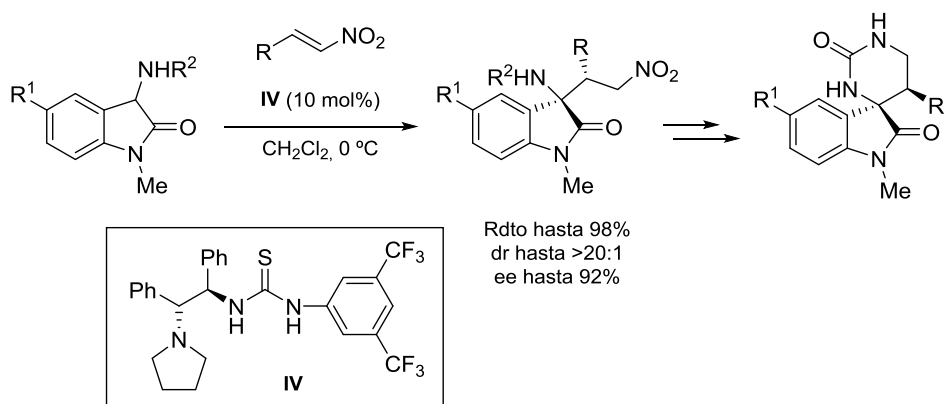
Lu^{8b} ha empleado con éxito un catalizador multifuncional (**III**), derivado de la quinina y de la TBDPS-*L*-treonina, en la adición estereoselectiva de 3-sulfeniloxindoles a nitroolefinas a temperatura ambiente, y estudiado la transformación de los aductos obtenidos en furoindolinas enantioenriquecidas (Esquema 3).



Esquema 3. Empleo de un catalizador multifuncional derivado de la quinina para la obtención de furoindolinas.

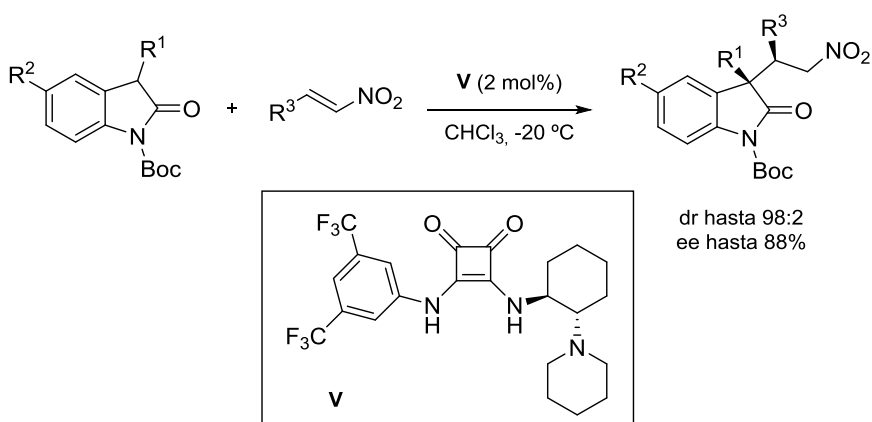
Yuan¹⁰ ha estudiado la adición de *N*-metil 3-aminoxindoles a nitroolefinas catalizada por una tiourea bifuncional derivada de la (1*R*,2*R*)-1,2-difeniletildiamina (**IV**) obteniendo los correspondientes 3-aminoxindoles cuaternarios con excelentes rendimientos químicos y diastereoselectividades y excesos enantioméricos de hasta el

92% (Esquema 4). En el mismo trabajo describe la transformación de los aductos obtenidos en oxindoles espirocíclicos.



Esquema 4. Obtención de oxindoles espirocíclicos a partir de 3-aminoxindoles.

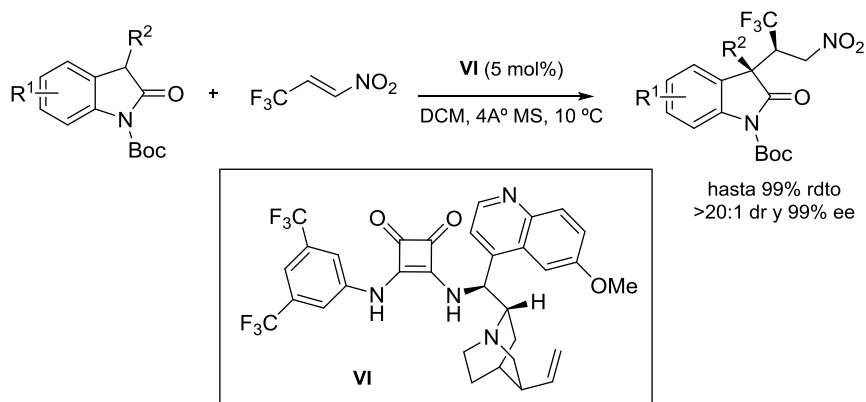
También encontramos en la bibliografía ejemplos de utilización de escuaramidas bifuncionales derivadas de la (1*R*,2*R*)-1,2-ciclohexanodiamina y de la quinina para promover este tipo de adiciones de Michael estereoselectivas. Du¹¹ fue el primero que estudió la adición de oxindoles 3-sustituídos a nitroalquenos en presencia de un 2 mol% de una escuaramida bifuncional derivada de la (1*R*,2*R*)-1,2-ciclohexanodiamina (**V**), que conduce a los correspondientes oxindoles 3,3-disustituídos con buena diastereoselectividad y moderada enantioselectividad (hasta 98:2 dr y 88% ee) (Esquema 5).



Esquema 5. Primera escuaramida bifuncional utilizada como organocatalizador en la adición de Michael de oxindoles 3-sustituídos a nitroolefinas.

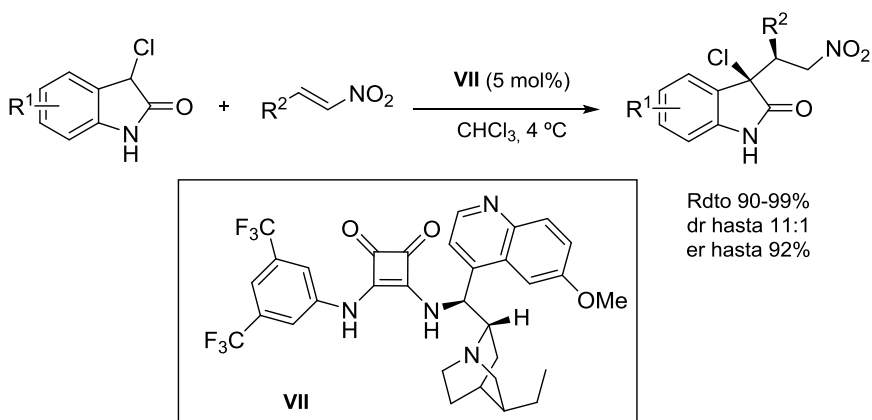
¹¹ W. Yang, J. Wang, D.-M. Du, *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, 23, 972.

Posteriormente Shi^{12a} ha utilizado una escuaramida bifuncional derivada de la quinina (VI) en la adición de *N*-Boc oxindoles 3-sustituídos a nitroolefinas trifluorometil sustituidas, que transcurre con elevadas diastereoselectividades (hasta >20:1 dr) y excelentes enantioselectividades (hasta 99% ee) (Esquema 6).



Esquema 6. Empleo de utilización de una escuaramida derivada de la quinina en la adición de Michael a nitroolefinas trifluorometiladas.

Kanger^{12b} ha desarrollado una nueva metodología para la síntesis de 3-clorooxindoles 3,3-disustituídos enantioenriquecidos via adición de Michael de 3-clorooxindoles NH-no sustituidos a nitroolefinas catalizada por una escuaramida bifuncional derivada de la hidroquinidina (Esquema 7). Obtiene aductos con dos estereocentros cuaternario-terciario adyacentes con excelentes rendimientos químicos y elevadas diastereo- (hasta 11:1 dr) y enantioselectividades (hasta 92% ee).



Esquema 7. Síntesis de 3-clorooxindoles 3,3-disustituídos enantioenriquecidos.

¹² (a) M.-X. Zhao, F.-H. Ji, X.-L. Zhao, Z.-Z. Han, M. Shi. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 644. (b) A. Noole, I. Järving, F. Werner, M. Lopp, A. Malkov, T. Kanger. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4922.

Además de las tioureas y escuaramidas bifuncionales quirales, encontramos en la bibliografía otros tipos de organocatalizadores que promueven estas transformaciones enantioselectivas: una fosforamida quiral derivada de la amina de la cinconidina,¹³ una guanidina quiral derivada del ácido tartárico,¹⁴ sales de amonio cuaternario quirales utilizadas como catalizadores de transferencia de fase en un disolvente rico en agua,¹⁵ un derivado del 2-amino indanol¹⁶ y una amina secundaria quiral derivada de prolina (Figura 3).¹⁷

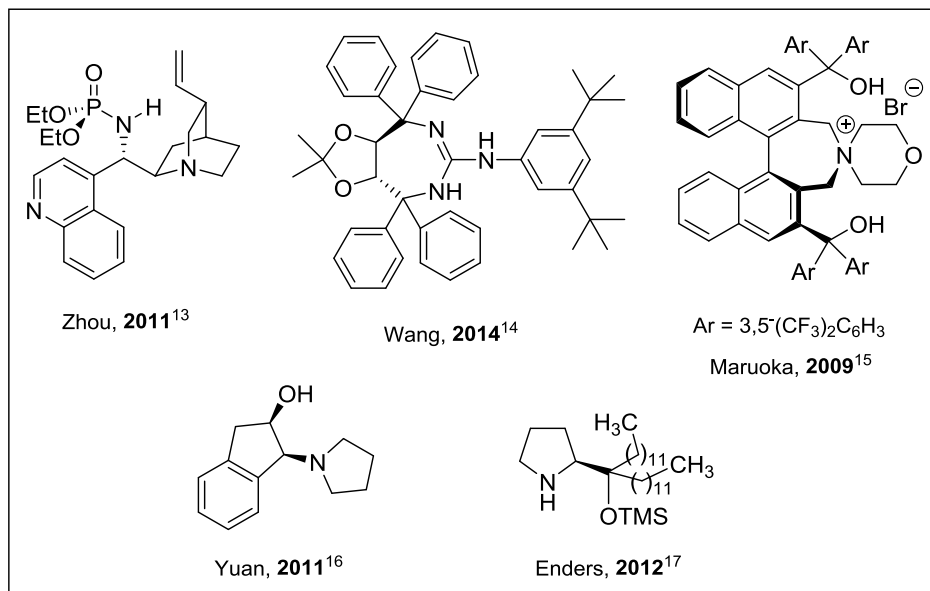


Figura 3. Ejemplos de otros organocatalizadores empleados en la adición de Michael enantioselectiva de oxindoles 3-sustituídos a nitroolefinas.

Los oxindoles espirocíclicos forman parte de la estructura de numerosos productos naturales y compuestos de origen sintético con relevante actividad medicinal.⁴ Barbas III¹⁸ sintetizó en 2012 espirociclopentanooxindoles con cuatro estereocentros consecutivos y elevados rendimientos y excelente diastéreo- y enantioselectividad, mediante la reacción de oxindoles 3-sustituídos con nitroolefinas catalizada por un derivado de quinidina (**VIII**), a través de una reacción en cascada Michael-Henry (Esquema 8).

¹³ M. Ding, F. Zhou, Y.-L. Liu, C.-H. Wang, X.-L. Zhao, J. Zhou. *Chem. Sci.* **2011**, 2, 2035.

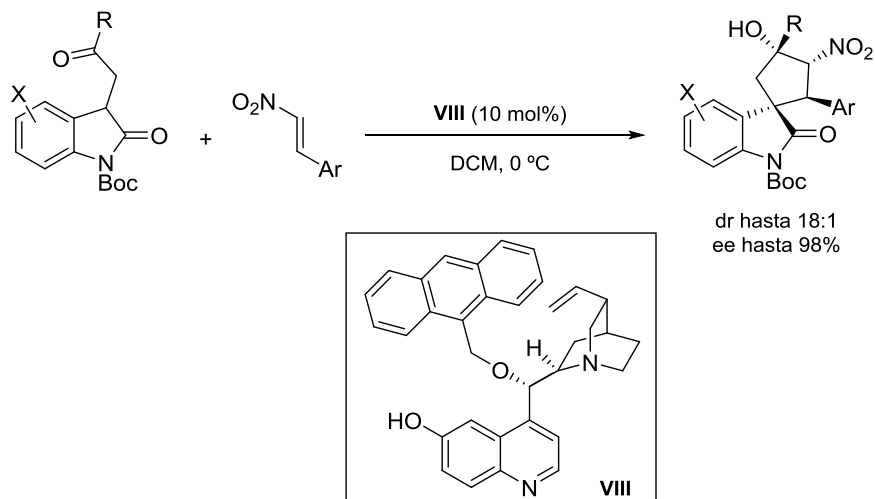
¹⁴ L. Zou, X. Bao, Y. Ma, Y. Song, J. Qu, B. Wang. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 5760.

¹⁵ R. He, S. Shirakawa and K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 16620.

¹⁶ X.-L. Liu, Z.-J. Wu, X.-L. Du, X.-M. Zhang and W.-C. Yuan. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 4008.

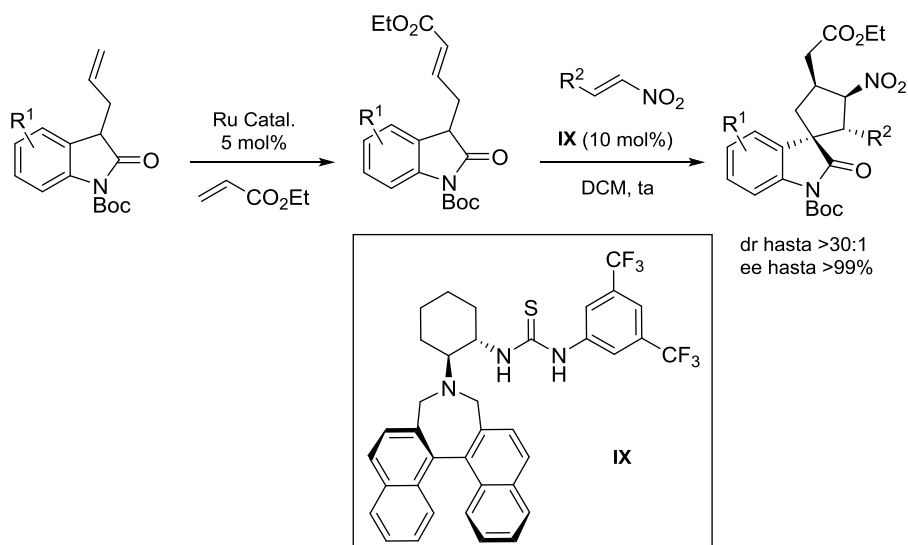
¹⁷ C. Wang, X. Yang, D. Enders. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 4832.

¹⁸ K. Albertshofer, B. Tan, C. F. Barbas III. *Org. Lett.* **2012**, 14, 1834.



Esquema 8. Obtención de espirociclopentanooxindoles enantioenriquecidos mediante una reacción en cascada Michael-Henry.

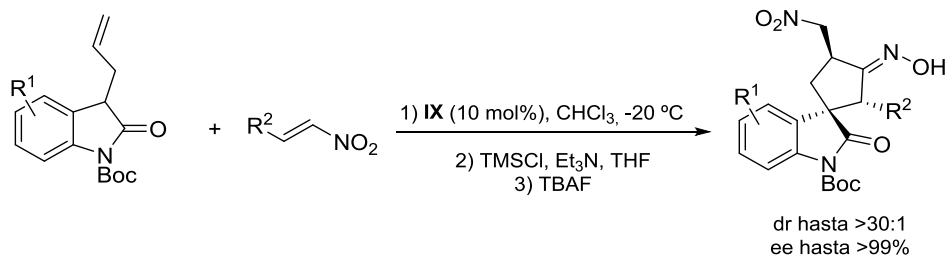
Otra estrategia que permite la síntesis de espirociclopentanooxindoles con excelente diastereoselectividad (dr desde 16:1 hasta 30:1) y enantioselectividad (ee 93-99%) ha sido desarrollada por Shao¹⁹ a través de una secuencia combinada metátesis cruzada catalizada por rutenio/doble adición de Michael asimétrica catalizada por una tiourea bifuncional con quiralidad axial (**IX**) (Esquema 9).



Esquema 9. Metátesis cruzada seguida de doble adición de Michael asimétrica para la obtención de espirociclopentanooxindoles.

¹⁹ Y.-M. Li, X. Li, F.-Z. Peng, Z.-Q. Li, S.-T. Wu, Z.-W. Sun, H.-B. Zhang, Z.-H. Shao. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6200.

En otro trabajo publicado en el mismo año por el grupo de Shao,²⁰ se describe la utilización de la misma tiourea **IX** como catalizador en la preparación de espirociclopentanooxindoles con un grupo oxima a partir de oxindoles 3-alilsustituídos y nitroolefinas, mediante una secuencia Michael/cicloaddición intramolecular silil nitronato-olefina (ISOC)/fragmentación (Esquema 10).



Esquema 10. Síntesis de espirociclopentanooxindoles con un grupo funcional oxima en su estructura.

A pesar de los logros alcanzados hasta este momento, el desarrollo de nuevos sistemas catalíticos para estos procesos eficientes con baja carga de catalizador sigue siendo de interés. Por ese motivo en este capítulo describimos los resultados obtenidos en la adición asimétrica de *N*-alquil oxindoles 3-sustituídos a nitroalquenos catalizada por tioescaramidas bifuncionales quirales.

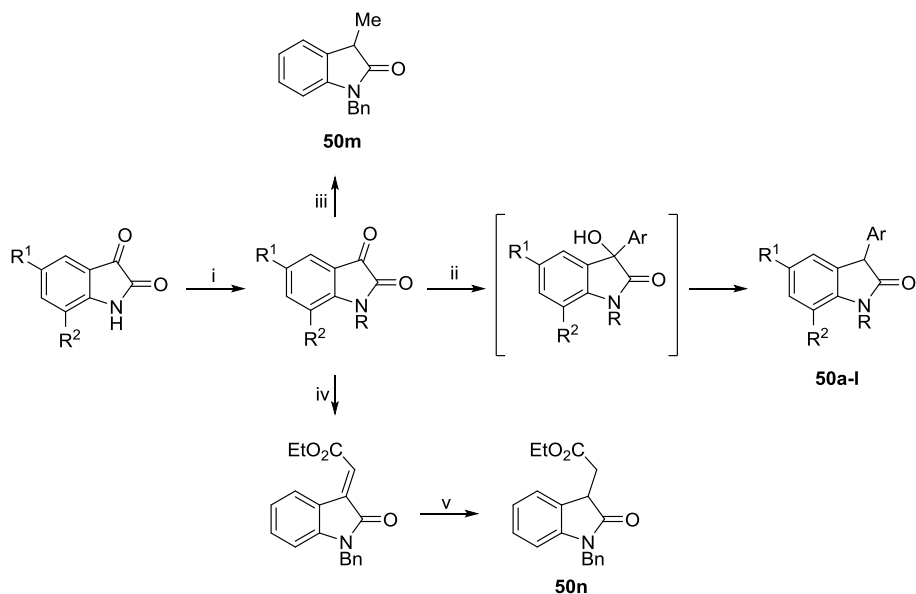
2.2. Resultados y discusión

2.2.1. Síntesis de oxindoles 3-sustituídos

La síntesis de los 3-ariloxindoles *N*-metil y *N*-bencil sustituidos **50a-l**, se realizó en tres etapas según el procedimiento descrito por Trost: (i) *N*-alquilación o *N*-bencilación de la isatina con yoduro de metilo o bromuro de bencilo, respectivamente, en presencia de NaH en THF-DMF; (ii) adición nucleófila de los correspondientes bromuros de arilmagnesio y (iii) desoxigenación reductora de los 3-hidroxiderivados obtenidos con SnCl₂·2H₂O en HOAc a 110 °C (Esquema 11).²¹

²⁰ X. Li, Y-M. Li, F-Z. Peng, S-T. Wu, Z-Q. Li, Z-W. Sun, H-B. Zang, Z-H. Shao. *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 6160.

²¹ B. M. Trost, J. Xie, J. D. Sieber. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20611.



Esquema 11. *Reactivos y condiciones:* (i) NaH (1.1 equiv.), MeI o BnBr (1.1 equiv.), DMF-THF, 0 °C. (ii) 1. ArMgBr (1.2 equiv.), THF, 0 °C. 2. NH₄Cl. 3. SnCl₂·2H₂O (2 equiv.), HOAc, 110 °C. (iii) MeMgI (1.2 equiv.), THF, 0 °C. 2. NH₄Cl. 3. SnCl₂·2H₂O (2 equiv.), HOAc, 110 °C. (iv) Ph₃P=CHCO₂Et, tolueno, 80 °C. (v) NaBH₄, MeOH, ta.

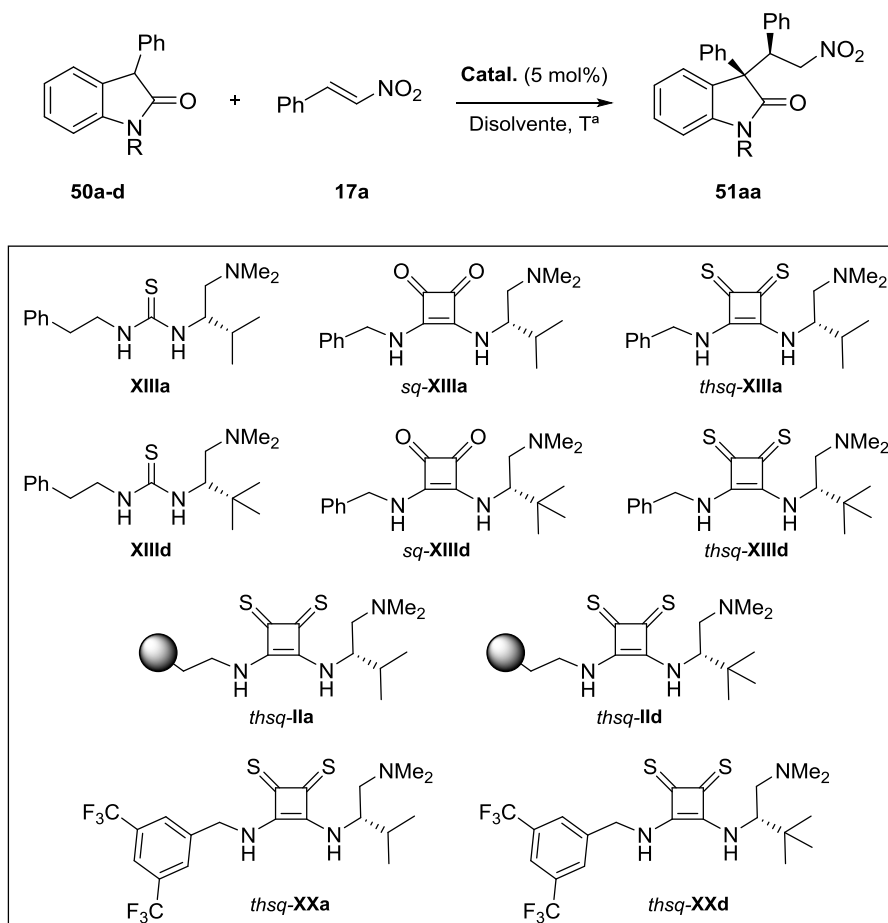
La síntesis del derivado 3-metilsustituido **50m** se realizó de modo análogo mediante (iii) reacción de la isatina *N*-bencil sustituida con ioduro de metilmagnesio, seguida de desoxigenación. La síntesis del oxindol **50n** se llevó a cabo a través de un procedimiento en dos etapas: (iv) reacción de Wittig de la isatina *N*-bencilada con (etoxicarbonilmetiliden)trifenilfosforano²² seguida de (v) reducción del producto obtenido con NaBH₄.

2.2.2. Evaluación de los catalizadores sintetizados.

Inicialmente, realizamos un estudio para comparar la actividad catalítica de las tioescuaramidas (*thsq*-**XIIIa**, *thsq*-**XIIIc**) con la de las tioureas (**XIIIa**, **XIIIc**) y escuaramidas (*sq*-**XIIIa**, *sq*-**XIIIc**) homólogas, en la adición de 3-feniloxindoles diferentemente *N*-sustituidos (**50a-d**) a *trans*-β-nitroestireno (**17a**) (Tabla 1).

²² G. Pandey, J. Khamrai, A. Mishra. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 952.

Tabla 1. Screening de catalizadores y optimización de las condiciones de reacción.



Entrada ^a	R	Catal.	Disolv.	t (h)	Producto	Rdto. (%) ^b	dr ^c	er ^d
1	Me	<i>thsq-XIIIa</i>	THF	2	51aa	92	89:11	93:7
2	Me	<i>thsq-XIIIa</i>	PhMe	4	51aa	84	87:13	93:7
3	Me	<i>thsq-XIIIa</i>	CHCl ₃	4	51aa	58	85:15	92:8
4	Me	<i>thsq-XIIIa</i>	DCM	2	51aa	97	91:9	96:4
5 ^e	Me	<i>thsq-XIIIa</i>	DCM	2	51aa	99	90:10	97:3
6 ^f	Me	<i>thsq-XIIIa</i>	DCM	5	51aa	98	93:7	98:2
7	Me	XIIIa	DCM	2	51aa	99	84:16	87:11
8	Me	XIII d	DCM	1	51aa	67	78:22	88:12
9	Me	<i>sq-XIIIa</i>	DCM	1	51aa	99	85:15	85:15
10	Me	<i>sq-XIII d</i>	DCM	3	51aa	62	82:18	92:8
11	Me	<i>thsq-XIII d</i>	DCM	1.5	51aa	81	87:13	96:4
12	Me	<i>thsq-XXa</i>	DCM	0.5	51aa	82	93:7	95:5
13	Me	<i>thsq-XX d</i>	DCM	1	51aa	76	86:14	97:3
14	Me	<i>thsq-IIa</i>	DCM	5	51aa	98	76:24	95:5
15	Me	<i>thsq-II d</i>	DCM	5	51aa	97	68:32	96:4

16	Bn	<i>thsq</i> - XIIIa	DCM	1	51ba	80	95:5	97:3
17	Bn	<i>thsq</i> - XIIIId	DCM	1	51ba	98	93:7	99:1
18	Bn	<i>thsq</i> - XXd	DCM	0.5	51ba	95	94:6	99:1
19	Boc	<i>thsq</i> - XIIIa	DCM	2	51ca	67	71:29	68:32
20	H	<i>thsq</i> - XIIIa	DCM	1	51da	96	81:19	89:11

^aReacciones realizadas con 0.15 mmol de oxindol **50a-d** y *trans*- β -nitroestireno (2 equiv.) en 0.2 mL de disolvente a ta. ^bRendimientos aislados después de columna cromatográfica. ^cDeterminada mediante HPLC quiral. ^dRelación enantiomérica del diastereoisómero mayoritario determinada mediante HPLC quiral. ^eReacción realizada a -20 °C. ^fReacción realizada a -78 °C.

Nuestro primer objetivo fue determinar las condiciones óptimas de reacción, utilizando el oxindol 3-fenil-1-metilsustituido (**50a**) como nucleófilo y un 5 mol% de la tioescuaramida *thsq*-**XIIIa** como catalizador. La reacción transcurre fácilmente en THF a temperatura ambiente proporcionando el producto de adición **51aa** con excelente rendimiento químico y buena estereoselección (entrada 1 en Tabla 1), aunque en tolueno se obtuvieron resultados similares a expensas de un incremento del tiempo de reacción (entrada 2). La misma reacción en realizada en cloroformo proporcionó el producto de adición con análogo estereoselectividad y con menor rendimiento químico (entrada 3). No obstante, el mejor resultado en cuanto a rendimiento, diastéreo- y enantioselectividad se obtuvo en diclorometano (entrada 4). El descenso de la temperatura de reacción a -20 °C (entrada 5) o a -78 °C (entrada 6) no supuso mejora alguna en la diastereoselectividad y sólo condujo a un pequeño incremento en la enantioselectividad.

La eficacia de los restantes catalizadores se estudió a continuación en las condiciones de reacción optimizadas (temperatura ambiente, 5 mol% de catalizador, DCM) (entradas 7-13 en Tabla 1). De los resultados obtenidos se concluye que los catalizadores derivados de la *L*-valina (**XIIIa**, *sq*-**XIIIa**, *thsq*-**XIIIa** y *thsq*-**XXa**) son más diastereoselectivos, pero menos enantioselectivos que los derivados de la *L*-terc-leucina (**XIIIId**, *sq*-**XIIIId**, *thsq*-**XIIIId** y *thsq*-**XXd**) (comparar entradas 7, 9, 11 y 12 con entradas 8, 10, 4 y 13 respectivamente), y que las tioescuaramidas son, en general, catalizadores más eficientes que las tioureas o las escuaramidas en esta reacción.

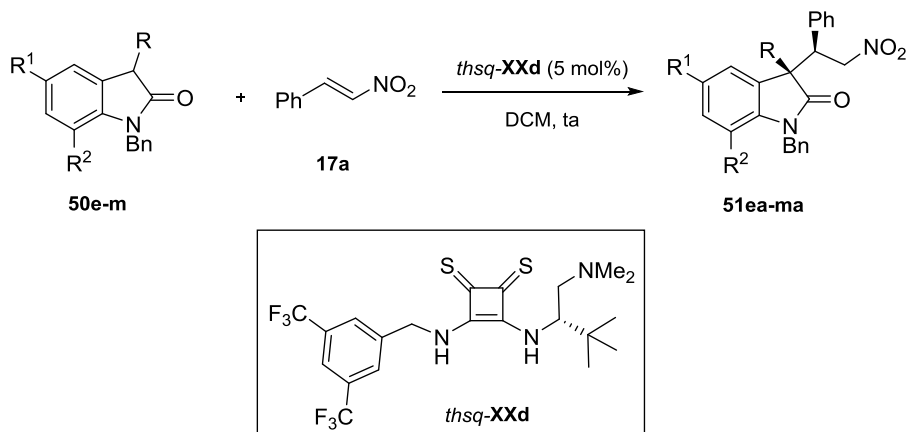
La comparación de las tioescuaramidas *thsq*-**XIIIa** y *thsq*-**XIIIId** con sus análogas soportadas *thsq*-**IIa** y *thsq*-**IIId** (entradas 4 y 11 versus entradas 14 y 15) muestra una disminución de la actividad catalítica y de la diastereoselectividad como consecuencia de la inmovilización, aunque los valores de relación enantiomérica se mantienen en valores similares.

Seguidamente, estudiamos la influencia de la naturaleza del sustituyente nitrogenado, haciendo reaccionar oxindoles diferentemente sustituidos (**50b-d**) con *trans*- β -nitroestireno (**17a**) en presencia de las tioescuaramidas como mejores catalizadores (entradas 16-20). Interesantemente, el oxindol no sustituido **50d** reaccionó fácilmente conduciendo a **51da**, pero con menor estereocontrol que el sustrato *N*-metil sustituido **50a** (comparar entradas 20 y 4). Un resultado parecido se obtuvo en la reacción del sustrato *N*-Boc sustituido **50c**, aislando en este caso el producto de adición **51ca** con rendimiento moderado y muy bajo estereocontrol (entrada 19). En cambio, la reacción del oxindol *N*-bencil sustituido **50b**, fue la más estereoselectiva de todas las ensayadas, con independencia de la tioescuaramida utilizada como catalizador (entradas 16-18).

2.2.3. Estudio del alcance de la reacción

La influencia de la naturaleza electrónica de los sustituyentes de los anillos aromáticos del oxindol se estudió a continuación utilizando diferentes 3-aril-1-bencil oxindoles 5 o 7-sustituídos (**50b-1**) como nucleófilos, nitroestireno como electrófilo y la tioescuaramida *thsq-XXd*, derivada de la *L-terc*-leucina, como el mejor catalizador a temperatura ambiente (Tabla 2).

Tabla 2. Estudio de la reacción de 3-feniloxindoles *N*-bencil sustituidos **50e-m** con *trans*- β -nitroestireno (**17a**) en presencia de la tioescaramida *thsq*-**XXd**.



Entr. ^a	Oxindol	R ¹	R ²	R	t (h)	Prod.	Rdto. (%) ^b	dr ^c	er ^c
1	50e	Me	H	Ph	0.5	51ea	84	89:11	98:2
2	50f	F	H	Ph	0.5	51fa	95	88:12	97:3
3 ^d	50f	F	H	Ph	3	51fa	95	92:8	97:3
4	50g	Cl	H	Ph	0.5	51ga	92	86:14	95:5
5 ^d	50g	Cl	H	Ph	3	51ga	82	90:10	97:3
6	50h	Br	H	Ph	0.5	51ha	91	82:18	93:7
7 ^e	50h	Br	H	Ph	0.5	51ha	72 ^e	97:3 ^e	97:3^e
8	50i	MeO	H	Ph	0.5	51ia	71	97:3	99:1
9	50j	H	CF ₃	Ph	0.5	51ja	96	60:40	91:9
10 ^d	50j	H	CF ₃	Ph	3	51ja	98	81:19	97:3
11	50k	H	H	<i>p</i> -CF ₃ Ph	0.5	51ka	98	90:10	98:2
12	50l	H	H	<i>p</i> -MeOPh	0.5	51la	63	99:1	>99:<1
13 ^f	50m	H	H	Me	27	51ma	83	79:21	95:5

^aReacciones realizadas con 0.15 mmol de oxindoles **50e-m** y exceso de *trans*- β -nitroestireno (2 equiv.) en 0.2 mL de DCM a temperatura ambiente. ^bRendimientos aislados después de columna cromatográfica. ^cDeterminada mediante HPLC quiral. ^dReacción realizada a -40 °C. ^eReacción realizada a escala de 1.5 mmol del nucleófilo, y el rendimiento, dr y er se determinaron después de la recristalización de la masa de reacción. ^fReacción realizada en presencia de un 20 mol% de catalizador.

Estudiamos el efecto de los sustituyentes en el anillo aromático del oxindol, haciendo reaccionar 3-feniloxindoles diferentemente sustituidos en las posiciones C-5 (**50e-i**) y C-7 (**50j**) con nitroestireno **17a** (entradas 1-11 en Tabla 2). Interesantemente, la presencia de un grupo metilo (**50e**) o halógeno (**50f-h**) en la posición C-5 del oxindol no modifica la reactividad del nucleófilo, pero disminuye la diastereoselectividad de la reacción manteniendo una elevada enantioselectividad (entradas 1, 2, 4 y 6 en Tabla 2). Los excelentes niveles de estereoselección se recuperaron al disminuir la temperatura de reacción a -40 °C, aunque a costa de un incremento de los tiempos de reacción (entradas 3, 5 y 7). La única excepción a este comportamiento general

corresponde al 5-metoxi oxindol (**50i**) que se transformó en el producto de adición **51ia** con buen rendimiento y muy buena diastéreo- y enantioselectividad (entrada 9).

La reacción con el derivado 5-bromado **50h** se realizó a escala de 1.5 mmol a temperatura ambiente obteniendo el producto de adición **51ha**, después de la recristalización de la masa de reacción, con una diastéreo- y enantioselectividad superiores a las conseguidas a escala de 0.15 mmol (comparar entradas 6 y 7). La configuración absoluta del diastereoisómero mayoritario del aducto **51ha** se determinó como (*R,R*) mediante difracción de rayos X de un monocristal obtenido mediante recristalización del producto de reacción en una mezcla hexano/acetato de etilo 4:1 (ver Figura 4) y su pureza se analizó mediante HPLC quiral (ver Figura 5). La estereoquímica absoluta de los restantes aductos se asignó tentativamente por analogía.

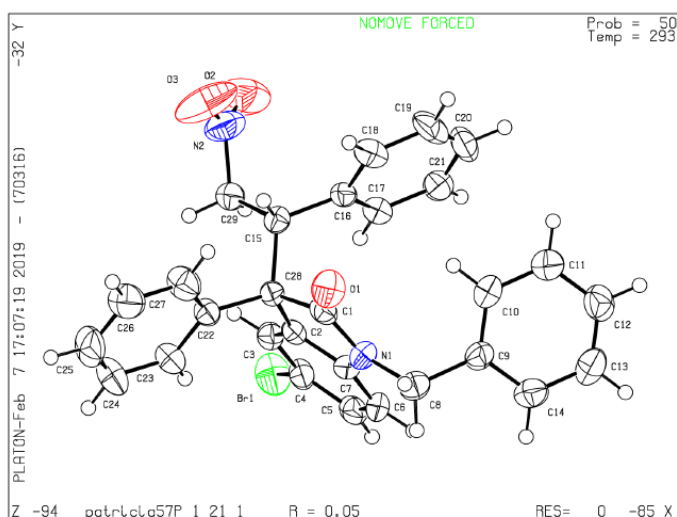


Figura 4. Estructura de rayos X de (*R,R*)-**51ha**.

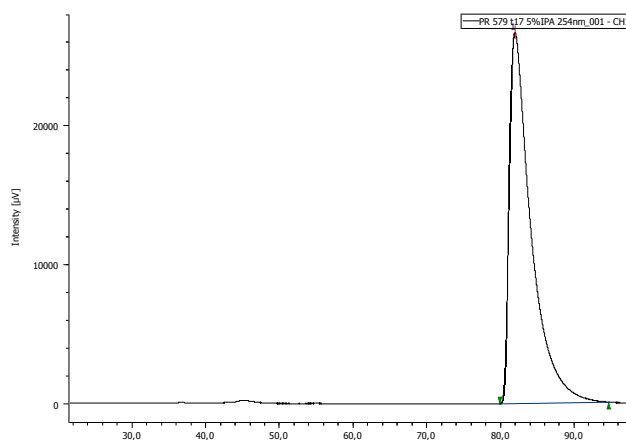


Figura 5. Cromatograma correspondiente al enantiómero (*R,R*)-**51ha**.

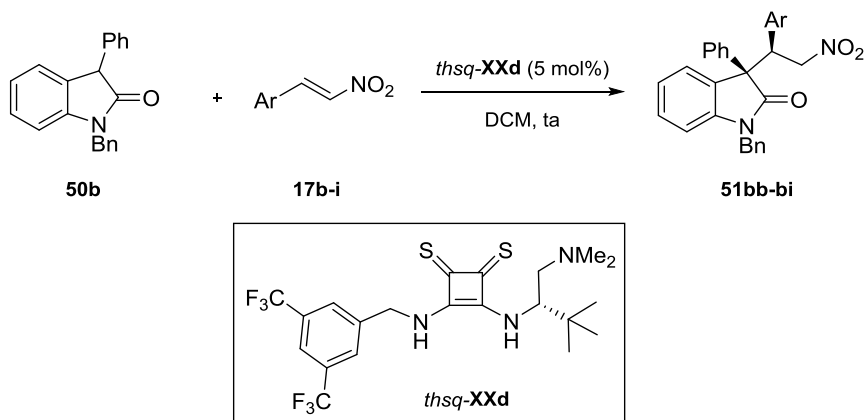
El oxindol **50j**, sustituido por un grupo electroceptor (CF₃) en C-7, también reaccionó rápidamente con nitroestireno, proporcionando **51ja** con muy baja diastereoselección. Afortunadamente, ambas diastereo- y enantioselectividad se incrementaron cuando la reacción se realizó a baja temperatura (comparar entradas 9 y 10 en Tabla 2)

Por el contrario, la naturaleza electrónica del sustituyente en *para* del grupo fenilo unido al C-3 del oxindol juega un rol importante en la reacción. El compuesto **50k** con un sustituyente 4'-(trifluorometil)fenil en C-3 reaccionó rápidamente con nitroestireno a temperatura ambiente proporcionando **51ka** con buena diastereoselectividad y excelente rendimiento químico y enantioselectividad, mientras que **50l**, con un grupo electrodonador (MeO) en la misma posición, condujo al producto de adición **51la** con total estereoselectividad y moderado rendimiento químico (entradas 11, 12 en Tabla 2).

Para ampliar el alcance de la reacción estudiamos también la utilización de 3-alquinoxindoles, menos reactivos. El *N*-bencil-3-metiloxindol (**50m**) reaccionó con *trans*-β-nitroestireno a temperatura ambiente en presencia de un 20 mol% de catalizador proporcionando después de un prolongado tiempo de reacción (24 h) el producto **51ma** con buen rendimiento químico, moderada diastereoselectividad y elevada enantioselectividad (entrada 13 en Tabla 2).

Por último, estudiamos la influencia de la naturaleza electrónica de los sustituyentes del electrófilo, haciendo reaccionar diferentes arilnitroolefinas (**17a-i**) con el oxindol **50b** en presencia de la tioescuaramida *thsq*-**XXd** (Tabla 3).

Tabla 3. Alcance de la reacción de *N*-bencil 3-feniloxindol (**50b**) con arilnitroolefinas **17a-i** en presencia de la tioescuaramida *thsq-XXd*.



Entrada ^a	Ar	t (h)	Producto	Rdto. (%) ^b	dr ^c	er ^c
1	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	0.5	51bb	81	94:6	99:1
2	<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄	2	51bj	97	93:7	99:1
3	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	0.5	51bf	81	92:8	97:3
4	2-Naftil	5	51bh	98	93:7	98:2
5	2-Furil	1	51bi	73	84:16	97:3

^aReacciones realizadas con 0.15 mmol del *N*-bencil 3-feniloxindol y exceso de nitroolefina **17b-i** (2 equiv.) en 0.2 mL de DCM a temperatura ambiente. ^bRendimientos aislados después de columna cromatográfica. ^cDeterminada mediante HPLC quiral.

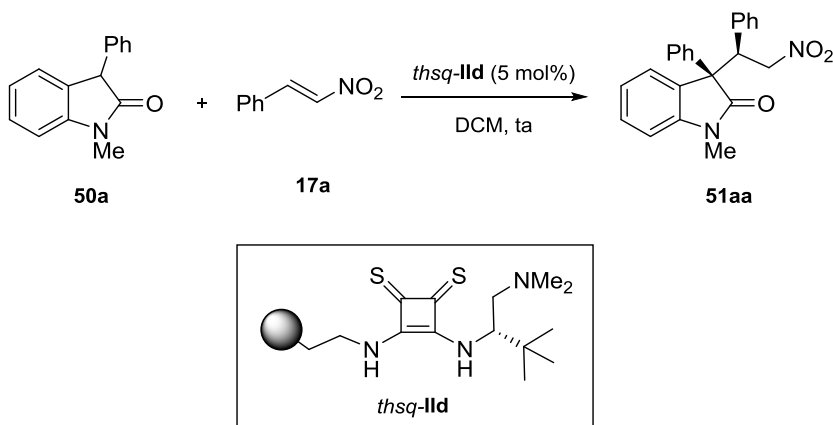
El carácter electrónico de la nitroolefina apenas influye en el proceso de adición. Los derivados de nitroestireno sustituidos por grupos electroaceptores (Cl, CF₃) o electrodonadores (MeO) se comportan de manera similar al nitroestireno (**17a**) conduciendo a temperatura ambiente a los productos de adición con excelente rendimiento químico (81-97%) y estereoselección (dr 92:8-96:4, er 97:3-99:1) (comparar entradas 1-3 en Tabla 3 con entrada 16 en Tabla 1). También se obtuvo un excelente rendimiento químico y estereoselección en la reacción del 2-naftil derivado **17h**, aunque en mayor tiempo de reacción (entrada 4 en Tabla 3). La furil nitroolefina **17i** condujo al producto de adición **51bi** con buena enantioselectividad pero con más moderado rendimiento y diastereoselectividad (entrada 5).

2.2.4. Reciclado del organocatalizador soportado

En este apartado hemos estudiado el reciclado de la tioescuaramida soportada *thsq-IIId*, derivada de la *L-terc*-leucina, en la reacción del 3-fenil-1-metiloxindol (**50a**) con *trans*-β-nitroestireno (**17a**) (Tabla 4). Se han llevado a cabo 4 ciclos consecutivos en las condiciones de reacción optimizadas (2 equiv. de nitroestireno y un 5 mol% de catalizador en diclorometano a temperatura ambiente). Después de cada ciclo, el

catalizador se separó por filtración, se lavó con metanol y se secó hasta pesada constante antes de ser reutilizado. A partir de la masa de catalizador recuperado se calculó el n° de mmoles de oxindol utilizados como producto de partida en el siguiente ciclo.

Tabla 4. Estudio del reciclado de la tioescuaramida *thsq-IIId* en la reacción del oxindol **50a** con *trans*-β-nitroestireno (**17a**).



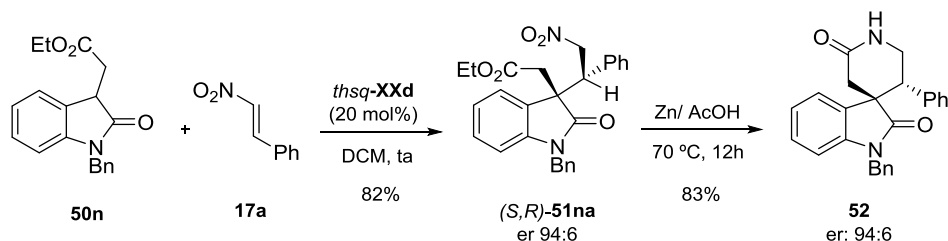
Ciclo ^a	Mmol Oxindol 50a	t (h)	Conversión (%) ^b	Catal. Recup. (%)	dr ^c	er ^d
1	0.3	5	100	100	67:33	96:4
2	0.3	5	87	100	68:32	96:4
3	0.3	5	72	98	68:32	96:4
4	0.3	5	30	92	62:38	98:2

^aReacciones llevadas a cabo inicialmente con 0.3 mmol de oxindol **50a** y nitroestireno (2 equiv.) en 0.4 mL de CH₂Cl₂. ^bDeterminada mediante ¹H-RMN de la masa de reacción. ^cDeterminada mediante HPLC quiral. ^dEr del diastereoisómero mayoritario determinada mediante HPLC quiral.

La tioescuaramida *thsq-IIId* puede ser recuperada con rendimientos prácticamente cuantitativos y reutilizada en 4 ciclos consecutivos con una casi perfecta reproducibilidad de los valores de relación diastereomérica y enantiomérica (ver entradas 1-4, Tabla 4). No obstante, se observa una disminución ligera de la conversión a partir del segundo ciclo y mucho más acusada en el cuarto ciclo (comparar entradas 2-3 con entrada 4). Esta desactivación del catalizador soportado, que afecta a la actividad catalítica pero no a la estereoselectividad de la reacción, ya había sido observada con anterioridad en la adición de acetilacetona a nitroestireno, y sus causas no han podido ser establecidas por el momento.

2.2.5. Síntesis de espirooxindolil lactamas

Como ejemplo de la utilidad sintética de la reacción de adición de Michael enantioselectiva de oxindoles 3-sustituídos a nitroolefinas, hemos preparado en dos etapas la espirooxindolil lactama **52**, con dos estereocentros contiguos cuaternario/terciario, de manera enantioselectiva (Esquema 12).



Esquema 12. Síntesis en dos etapas de la espirolactama **52**.

La reacción del oxindol 3-(etoxicarbonilmetil) sustituido (**50n**) con *trans*- β -nitrostireno (**17a**) en diclorometano a temperatura ambiente catalizada por un 20 mol% de la tioescuaramida *thsq*-**XXd** condujo después de 24 h de reacción al aducto **51na** con buen rendimiento químico, moderada diastereoselectividad (dr 79:21) y elevada enantioselectividad (er 94:6). El diastereoisómero mayoritario se separó mediante cromatografía flash y se transformó en la espirooxindolil lactama **52** (83% rdt) mediante la reducción del grupo nitro con Zn/HOAc²³ seguida de lactamización *in situ*. El análisis realizado por HPLC quiral del compuesto **52** purificado muestra que se obtiene con la misma relación enantiomérica con la que se aisló el aducto **51na**, confirmando que no ocurre epimerización durante el proceso de reducción-lactamización.

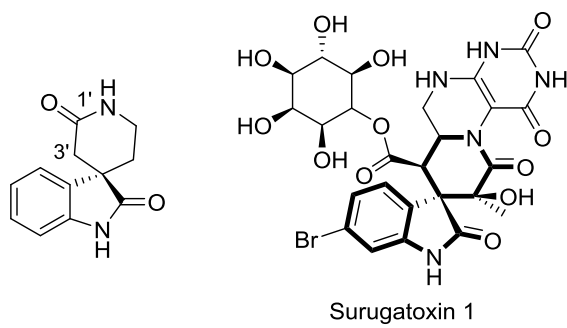
Estos 3,4'-piperidinoilespirooxindoles, normalmente decorados con estereocentros adicionales, han sido objeto reciente de interés sintético²⁴ ya que forman parte de la estructura de productos naturales como la Surugatoxina (SGTX), un bloqueador ganglionar de los receptores nicotínicos de acetilcolina, y de otros compuestos de origen sintético²⁵ con interesante actividad biológica²⁶ (Esquema 13).

²³ X. Chen, W. Zhu, W. Qian, E. Feng, Y. Zhou, J. Wang, H. Jiang, Z-J. Liu. *Adv. Synth. Catal.*, **2012**, *354*, 2151.

²⁴ S. Jayakumar, K. Louven, C. Strohmman, K. Kumar. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 15945.

²⁵ Review sobre la síntesis organocatalizada de oxindoles 3,3'-espirocíclicos: L. Hong, R. Wang. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1023.

²⁶ (a) N. Ye, H. Y. Chen, E. A. Wold, P. Y. Shi, J. Zhou. *ACS Infect. Dis.* **2016**, *2*, 382. (b) B. Yu, D. Q. Yu, H. M. Liu. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *97*, 673.



Esquema 13. Esqueleto de 3,4'-piperidinolespirooxindol presente en la Surugatoxina.

3. Conclusiones

1. Las tioescuaramidas bifuncionales quirales son organocatalizadores más eficientes que las tioureas y escuaramidas análogas en la adición de Michael enantioselectiva de oxindoles 3-sustituídos a nitroolefinas, proporcionando los correspondientes aductos con elevados rendimientos químicos y estereocontrol.
2. La tioescuaramida *thsq-XXd*, derivada de la *L*-terc-leucina y de la 3,5-bis(trifluorometil)bencilamina, es la que proporciona mejores resultados en cuanto a diastéreo- (hasta 99:1) y enantioselectividad (hasta >99:1) de todas las ensayadas. La configuración absoluta (*R,R*) del diastereoisómero mayoritario del derivado bromado **51ha** se ha determinado mediante difracción de rayos X de un monocristal obtenido mediante recristalización del producto de reacción.
3. Los estudios de reciclado llevados a cabo con la tioescuaramida soportada *thsq-IIId* muestran que puede ser fácilmente recuperada y reutilizada en cuatro ciclos consecutivos con una buena reproducibilidad de los valores de relación diastéreo- y enantiomérica, aunque se observa una fuerte disminución de su actividad catalítica a partir del 3º y 4º ciclo que, por el momento, no se ha podido explicar.
4. La reacción estudiada se ha utilizado como etapa clave en la síntesis en dos etapas de la espirooxindolil lactama **52** enantioenriquecida, con dos estereocentros contiguos cuaternario/terciario, con previsible actividad biológica. Se ha demostrado que el aducto de Michael intermedio **51na** mantiene su integridad óptica durante la etapa de reducción-lactamización.

CAPÍTULO 7

Experimental

CAPÍTULO 7. Experimental

1. General remarks	227
2. Synthesis of bifunctional chiral thioureas	228
2.1. Preparation of precursors	229
2.1.1. Preparation of chiral diamines	229
2.1.2. General procedure for the preparation of isothiocyanates derived from <i>L</i> -amino acids	230
2.1.3. Preparation of other isothiocyanates	233
2.2. Synthesis of the catalysts	234
2.2.1. Synthesis of homogeneous bifunctional chiral thioureas	234
2.2.1. Synthesis of supported bifunctional chiral thioureas	237
3. Synthesis of bifunctional chiral squaramides	242
3.1. Preparation of semi-squaramides	242
3.2. Synthesis of the catalysts	244
3.2.2. Synthesis of the homogeneous bifunctional chiral squaramides	244
3.2.2. Synthesis of the supported bifunctional chiral squaramides	245
4. Synthesis of bifunctional chiral thiosquaramides	246
4.1. Preparation of precursors and semi-thiosquaramides	246
4.2. Synthesis of the catalysts	251
4.2.1. Synthesis of the homogeneous bifunctional chiral thiosquaramides	251
4.2.2. Synthesis of the supported bifunctional chiral thiosquaramides	254
5. Stereoselective aza-Henry reaction	254
5.1. General procedure for the preparation of <i>N</i> -Boc-imines	254
5.2. General procedure for enantioselective aza-Henry reaction using homogeneous and supported catalysts	255
6. Enantioselective α-amination of 1,3-dicarbonyl compounds	260

6.1. General procedure for the enantioselective α -amination reaction using homogeneous and supported catalysts	260
7. Stereoselective nitro-Michael reaction.....	261
7.1. General procedure for the nitro-Michael addition of cyclohexanone to nitroolefins using homogeneous and supported catalysts	261
7.2. General procedure for the nitro-Michael addition of acyclic 1,3-dicarbonyl compounds to nitroolefins using homogeneous and supported catalysts	267
7.3. General procedure for the nitro-Michael addition of cyclic 1,3-dicarbonyl compounds to nitroolefins using homogeneous and supported catalysts	275
8. Synthesis of chromenes and spirochromanes via one-pot Domino Michael-hemiacetalization, dehydration	278
8.1. General procedure for one-pot synthesis of chromenes and spirochromanes using homogeneous and supported catalysts	278
9. Enantioselective organocatalytic synthesis of chiral derivatives of 3-amino-2-oxindoles.....	283
9.1. General procedure for the synthesis of <i>N</i> -Boc-ketimines derived from isatins	283
9.2. General procedure for enantioselective aza-Henry reaction of <i>N</i> -Boc-ketimines derived from isatins using homogeneous and supported catalysts	284
9.3. General procedure for enantioselective Mannich addition of <i>N</i> -Boc-ketimines derived from isatins using homogeneous and supported catalysts	285
9.4. General procedure for the preparation of pyrazole derivatives	299
10. Organocatalytic synthesis of 3,3-disubstituted oxindoles with two quaternary-tertiary stereocenters.....	301
10.1. General procedure for the synthesis of 3-substituted oxindoles 50f-j	301
10.2. General procedure for the enantioselective Michael addition of 3-substituted oxindoles to nitroolefins using homogeneous catalyst.....	305
10.3. Synthesis of spirooxindolil lactam 52	318

7. Experimental

1. General remarks

¹H NMR (500 MHz, 400 MHz) and **¹³C NMR** (126 MHz, 101 MHz) spectra were recorded in CDCl₃ or DMSO-d₆ as solvents. Chemical shifts for protons are reported in ppm from TMS with the residual CHCl₃ or DMSO resonance as internal references. 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), 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.

Infrared spectra were recorded on a Perkin–Elmer Spectrum One FT–IR spectrometer and are reported in frequency of absorption (only the structurally most important peaks are given).

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

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

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

Chiral HPLC analysis was performed on a JASCO HPLC system (JASCO PU-2089 pump and UV-2075 UV/Vis detector) and on Hewlett–Packard 1090 Series II instrument equipped with a quaternary pump, using a Daicel Chiralcel OD Column

(250 x 4.6 mm), Chiralpak OD-H Column (250 x 4.6 mm), Chiralcel OJ Column (250 x 4.6 mm), Chiralpak AD-H Column (250 x 4.6 mm), Chiralpak AS-H Column (250 x 4.6 mm), Chiralpak IA (250 x 4.6 mm), Lux-Amylose-1 (250 x 4.6 mm), Lux-i-Amylose-1 (250 x 4.6 mm), Lux-Cellulose-1 (250 x 4.6 mm) or Lux-i-Cellulose-5 (250 x 4.6 mm). UV detection was monitored at 210, 220 or at 254 nm.

Elemental analyses were carried out at the Elemental Analysis Center of the Complutense University of Madrid, using a Perkin Elmer 2400 CHN.

ESI mass spectra were obtained on an Agilent 5973 inert GC/MS system.

Commercially available organic and inorganic compounds were used without further purification. Solvents were dried and stored over microwave-activated 4 Å molecular sieves. Aminomethyl polystyrene resin (particle size: 160-200 µm, loading: 1.11 mmol/g.) and aminoethyl polystyrene resin (particle size: 160-200 µm, loading: 1.05 mmol/g.) were purchased from Sigma-Aldrich. 4-Aminobutyl polystyrene (particle size: 160-200 µm, loading: 1.01 mmol/g.) was purchased from Rapp Polymere.

Chiral diamines **1a-d**¹ derived from *L*-amino acids, (*S*)-3,3-dimethyl-1-(piperidin-1-yl)butan-2-amine², (*9R*)-9-deoxy-9-aminocinchonine³, (*9S*)-9-deoxy-9-aminoquinine⁴, (*9S*)-9-deoxy-9-aminocinchonidine,⁴ were prepared as described in the literature. Thioureas **XVIIIa**¹ and **XIX**⁵ derived from *L*-valine and (1*R*,2*R*)-cyclohexane-1,2-diamine were prepared according to literature procedure.

Racemic reference samples were prepared using achiral bifunctional thiourea⁶ derived from *N*¹,*N*¹-dimethylethane-1,2-diamine (5 mol%) or DABCO following the same conditions that as the asymmetric reaction. For recyclability studies, the supported catalysts were recovered from the asymmetric reaction mixtures by filtration, thoroughly washed with methanol/dichloromethane, dried and directly reused in the next cycle, without further purification.

2. Synthesis of bifunctional chiral thioureas

¹ J. M. Andrés, R. Manzano, R. Pedrosa. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5116.

² E. Badiola, B. Fiser, E. Gómez-Bengoia, A. Mielgo, I. Olaizola, I. Urruzuno, J. M. García, J. M. Odriozola, J. Razkin, M. Oiarbide, C. Palomo *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 17869.

³ Y. Shen, Q. Chen, L.-L. Lou, K. Yu, F. Ding, S. Liu. *Catal Lett.* **2010**, *137*, 104.

⁴ C. G. Oliva, A. M. S. Silva, D. I. S. P. Resende, F. A. A. Paz, J. A. S. Cavaleiro. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3449.

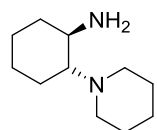
⁵ S.-Z. Nie, Z.-P. Hu, Y.-N. Xuan, J.-J. Wang, X.-M. Li, M. Yan. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2055.

⁶ S. M. Opalka; J. L. Steinbacher; B. A. Lambiris; D. T. McQuade. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6503.

2.1. Preparation of precursors

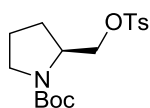
2.1.1. Preparation of chiral diamines

(1*R*,2*R*)-2-(Piperidin-1-yl)cyclohexanamine (**3**).⁷



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

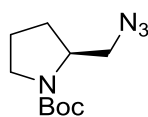
N-Boc-(*S*)-2-(4-toluenesulfonyloxy)methylpyrrolidine (**5**).⁸



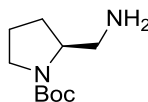
To an ice-cold solution of *N*-Boc-(*S*)-prolinol (3.00 g, 14.9 mmol) in pyridine (15 mL) was added 4-toluenesulfonyl chloride (3.84 g, 20.1 mmol). The reaction mixture was stirred for 12 h and then diluted with diethyl ether (120 mL). The organic phase was washed with 10% HCl (3 x 20 mL), NaHCO₃ saturated solution (3 x 20 mL) and brine (2 x 20 mL). The organic phase was dried over MgSO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude product was subjected to flash chromatography on silica gel (Hexane/Ethyl acetate 8:1 to 4:1) to give compound **5** (4.71 g, 13.3 mmol, 89%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.34 (s, 5H, CH₃), 1.39 (s, 4H, CH₃), 1.78 (m, 1H, CHHN), 1.96 (m, 3H, CH₂N and CHHN), 2.42 (s, 3H, CH₃Ph), 3.26 (m, 2H, CH₂N), 3.87 (m, 1H, CH), 4.07 (m, 2H, CH₂OTs), 7.32 (m, 2H, H_{ar}), 7.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H_{ar}) ppm.

⁷ Y. Zu, J. P. Malerich, V. H. Rawal. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 153.

⁸ N. Dahlin, A. Bøgevig, H. Adolfsen. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1101.

***N*-Boc-(*S*)-2-azidomethylpyrrolidine (6).**⁸

N-Boc-(*S*)-2-(4-toluenesulfonyloxy)methylpyrrolidine **5** (4.72 g, 13.3 mmol) was dissolved in dry DMSO (140 mL) and sodium azide (5.19 g, 79.9 mmol) was added. The reaction mixture was heated to 64 °C for 19 h, allowed to cool to room temperature and diluted with diethyl ether (150 mL). The organic phase was washed with H₂O (3 x 150 mL) and NaCl saturated solution (150 mL), dried with MgSO₄ and the solvent was evaporated to give the crude product **6** (2.35 g, 10.4 mmol, 78%) that was not purified and was stored in the refrigerator until it was further used. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.42 (s, 9H, CH₃), 1.72-2.05 (m, 4H, CH₂N), 3.32 (m, 3H, CHHN₃ and NCH₂), 3.57 (m, 1H, CHHN₃), 3.90 (m, 1H, CH) ppm.

***N*-Boc-(*S*)-2-aminomethylpyrrolidine (7).**⁸

N-Boc-(*S*)-2-azidomethylpyrrolidine **6** (2.32 g, 10.3 mmol) was dissolved in anhydrous THF (90 mL) and triphenylphosphine (5.39 g, 20.6 mmol) followed by H₂O (0.34 mL, 21.6 mmol) were added. The reaction mixture was heated to reflux until all starting material had been consumed (about 2 h). The organic solvent was then removed under reduced pressure and the remaining oil was dissolved in diethyl ether (200 mL). The pH was adjusted to around 2 with 1 M HCl and vigorous stirring and the aqueous phase was washed with diethyl ether (2 x 20 mL). The pH of the aqueous phase was adjusted to 13 using 2M NaOH, and extracted with CH₂Cl₂ (6 x 20 mL). The organic phase was dried with MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was subjected to flash chromatography on silica gel (Ethyl acetate/MeOH 5:1) to afford compound **7** in good yield (1.81 g, 9.04 mmol, 88%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.42 (s, 9H, CH₃), 1.62-1.88 (m, 3H, CH₂ and CHH), 2.07 (s, 1H, CHH), 2.89-3.08 (m, 2H, NCH₂), 3.33 (m, 2H, NCH₂), 3.93 (m, 1H, CH) ppm.

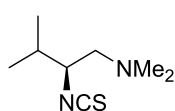
2.1.2. General procedure for the preparation of isothiocyanates derived from L-amino acids

Method A: Carbon bisulfide (10.7 mL, 179.0 mmol, 6.6 equiv) and *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide (DCC) (5.60 g, 27.1 mmol, 1 equiv) were added to a solution of diamine **1a-b** (27.1 mmol) in dry ether (40 mL) at -10 °C. The reaction mixture was allowed to warm slowly to room temperature over a period of 3 h and then was stirred for a further 12 h at room temperature. After separation of the precipitated by filtration, the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified through

flash column chromatography on silica gel (DCM/Et₂O) to give the corresponding isothiocyanate.

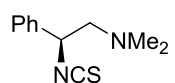
Method B: Absolute ethanol (2–5 mL) was added to the diamine **1c-d** (4.4 mmol). CS₂ (3.34 g, 44 mmol) and Et₃N (444 mg, 4.4 mmol) were added while stirring, resulting in the precipitation of the dithiocarbamate. The reaction mixture was stirred for 5–30 min at room temperature and then cooled on an ice bath. Boc₂O (950 mg, 4.4 mmol), dissolved in absolute ethanol (1 mL), was added followed by the immediate addition of a catalytic amount of DMAP (3 mol %) in absolute ethanol (1 mL). The reaction mixture was kept in the ice bath for 5 min, and was then allowed to reach room temperature. After evolution of gas from the reaction mixture had ceased (approximately 10 min), the reaction mixture was stirred for a further 5 min at rt and evaporated thoroughly in vacuo. The residue was purified through flash column chromatography on silica gel (DCM/Et₂O) to give the corresponding isothiocyanate.

(S)-2-Isothiocyanato-N,N,3-trimethylbutan-1-amine (2a).



Isothiocyanate **2a** was prepared from diamine **1a** (651 mg, 5.0 mmol) by reaction with carbon bisulfide (2 mL, 33 mmol) and DCC (1.03 g, 5.0 mmol) in dry ether (7.5 mL) as described in *Method A* and was purified by flash column chromatography on silica gel (DCM/Et₂O 20:1) to afford compound **2a** as a colorless solid, (465 mg, 2.7 mmol, 54%). [α]_D²³ = + 40.5 (*c* = 1.00, CHCl₃). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 0.97 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, CH₃), 1.03 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 1.92 (m, 1H, CHCH₃), 2.28 (s, 6H, N(CH₃)₂), 2.40 (dd, *J* = 12.7, 4.8 Hz, 1H, CHHN), 2.53 (dd, *J* = 12.7, 8.4 Hz, 1H, CHHN), 3.64 (ddd, *J* = 8.4, 4.8, 4.1 Hz, 1H, CHN) ppm. **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 16.7 (CH₃), 20.1 (CH₃), 31.4 (CHCH₃), 45.7 (CH₃N), 60.0 (CH₂), 62.7 (CHN), 131.8 (NCS) ppm. **IR** (ATR): 2952, 1576, 1461, 1289, 935, 857, 778, 585 cm⁻¹. **HRMS** (ESI-QTOF) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd. for C₈H₁₇N₂S 173.1107; Found 173.1107.

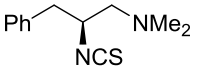
(S)-2-Isothiocyanato-N,N-dimethyl-2-phenylethanamine (2b).



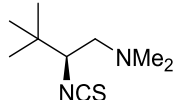
Isothiocyanate **2b** was prepared from diamine **1b** (743 mg, 4.5 mmol) by reaction with carbon bisulfide (1.80 mL, 29.8 mmol) and DCC (933 mg, 4.5 mmol) in dry ether (8.6 mL) as described in *Method A* and was purified by flash column chromatography on silica gel (DCM) to afford compound **2b** as a yellow solid, (566 mg, 2.74 mmol, 61%). [α]_D²³ = + 28.1 (*c* = 1.00, CHCl₃). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 2.34 (s, 6H, N(CH₃)₂), 2.55 (dd, *J* = 12.9, 4.4 Hz, 1H, CHHN), 2.80 (dd, *J* = 12.9, 9.4 Hz, 1H, CHHN), 4.83 (dd, *J* = 9.4, 4.4 Hz, 1H,

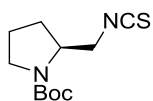
CHNCS), 7.24-7.37 (m, 5H, H_{ar}) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 45.6 (CH_3), 60.5 (CHPh), 67.0 (CH_2), 126.1, 128.3, 128.8, 137.7 (C_{ar}), 137.7 (NCS) ppm. **IR** (ATR): 2934, 2852, 2077, 1560, 1446, 1263, 910, 853, 752, 702 cm^{-1} . **HRMS** (ESI-QTOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{S}$ 207.0950; Found 207.0951.

(S)-2-Isothiocyanato-N,N-dimethyl-3-phenylpropan-1-amine (2c).

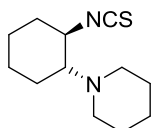
 Isothiocyanate **2c** was prepared from diamine **1c** (3.189 g, 17.9 mmol) by reaction with CS_2 (13.61 g, 179 mmol) and Et_3N (1.81 g, 17.9 mmol) in absolute ethanol followed by treatment of dithiocarbamate with Boc_2O (3.87 g, 17.72 mmol) and DMAP as described in *Method B* and was purified by flash column chromatography on silica gel (DCM/MeOH 20:1) to afford compound **2c** as a colorless solid, (3.77 g, 17.1 mmol, 96%). $[\alpha]_D^{23} = -83.2$ ($c = 1.00$, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 2.29 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.44 (dd, $J = 12.7, 5.9$ Hz, 1H, CHHN), 2.53 (dd, $J = 12.7, 7.6$ Hz, 1H, CHHN), 2.85 (dd, $J = 13.8, 8.2$ Hz, 1H, CHHPh), 3.00 (dd, $J = 13.8, 4.6$ Hz, 1H, CHHPh), 3.95 (m, 1H, CHN), 7.23-7.36 (m, 5H, H_{ar}) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 39.9 (CH_2Ph), 45.8 (CH_3), 58.3 (CHN), 63.2 (CH_2N), 127.1, 128.6, 129.5 (C_{ar}), 133.0 (NCS), 136.7 (C_{ar}) ppm. **IR** (ATR): 3006, 3916, 1582, 1488, 1460, 1306, 989, 936, 896, 827, 794, 750, 697 cm^{-1} . **HRMS** (ESI-QTOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd. for $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{S}$ 221.1107; Found 221.1107.

(S)-2-Isothiocyanato-N,N,3,3-tetramethylbutan-1-amine (2d).

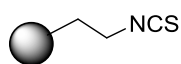
 Isothiocyanate **2d** was prepared from diamine **1d** (629 mg, 4.4 mmol) by reaction with CS_2 (2.6 mL, 44 mmol, 10 equiv) and Et_3N (0.60 mL, 4.4 mmol) in absolute ethanol followed by treatment of dithiocarbamate with Boc_2O (951 mg, 4.4 mmol) and DMAP (16 mg, 0.13 mmol, 0.03 equiv) as described in *Method B* and was purified by flash column chromatography on silica gel (DCM/ Et_2O 20:1) to afford compound **2d** as a colorless solid, (698 mg, 3.75 mmol, 86%). $[\alpha]_D^{23} = +60.5$ ($c = 1.00$, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 0.99 (s, 9H, CH_3), 2.31 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.44 (dd, $J = 12.8, 2.8$ Hz, 1H, CHHN), 2.52 (dd, $J = 12.8, 9.8$ Hz, 1H, CHHN), 3.46 (dd, $J = 9.8, 2.8$ Hz, 1H, CHN) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 26.4 (CH_3), 35.0 (CCH_3), 45.7 (CH_3N), 60.2 (CH_2), 66.8 (CHN), 132.4 (NCS) ppm. **IR** (ATR): 2957, 2908, 1569, 1460, 1298, 924, 876, 815, 754 cm^{-1} . **HRMS** (ESI-QTOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd. for $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{N}_2\text{S}$ 187.1263; Found 187.1263.

tert-Butyl (S)-2-(isothiocyanatomethyl)pyrrolidine-1-carboxylate (8).⁹

Isothiocyanate **8** was prepared from amine **7** (.55 g, 7.75 mmol) by reaction with CS₂ (4.7 mL, 77.5 mmol) and Et₃N (1.1 mL, 7.75 mmol) in absolute ethanol (9 mL) followed by treatment of dithiocarbamate with Boc₂O (1.68 g, 7.68 mmol) and DMAP (28 mg, 0.23 mmol) as described in *Method B* and was purified by flash column chromatography on silica gel (Pentane/Ethyl acetate 15:1) to afford compound **8**, (1.65 g, 6.80 mmol, 89%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.44 (s, 9H, CH₃), 1.78-1.96 (m, 2H, CH₂), 2.05 (m, 2H, CH₂), 3.32-3.47 (m, 2H, CH₂), 3.56-3.63 (m, 1H, CH), 3.88 (m, 2H, CH₂) ppm.

2.1.3. Preparation of other isothiocyanates**1-((1R,2R)-2-Isothiocyanatocyclohexyl)piperidine (4).**

To a solution of (1R,2R)-2-(piperidin-1-yl)cyclohexanamine **3** (794 mg, 4.35 mmol, 1.0 equiv) and triethylamine (0.22 mL, 17.4 mmol, 4.0 equiv) in CH₂Cl₂ (8 mL) thiophosgene (0.4 mL, 5.22 mmol, 1.2 equiv) was added dropwise at 0 °C. The resulting mixture was vigorously stirred at room temperature for 30 min. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified through flash column chromatography on silica gel (Hexane/Ethyl acetate 8/1) to give the isothiocyanate **4** as a yellow solid, (588 mg, 2.61 mmol, 60%). M.p. 42-44 °C. [α]_D²³ = -121.3 (c = 1.00, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.08-1.18 (m, 3H), 1.38-1.44 (m, 3H), 1.53-1.73 (m, 6H), 1.84 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 2.33-2.44 (m, 3H), 2.56-2.61 (m, 2H), 3.54 (dt, J = 10.9, 4.0 Hz, 1H) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 24.3 (CH₂), 24.5 (CH₂), 24.9 (CH₂), 25.0 (CH₂), 26.5 (CH₂), 49.9 (CH₂N), 58.2 (CHNCS), 69.1 (CHN), 133.8 (CNS) ppm. IR (ATR): 2936, 2858, 2811, 2048, 1448, 1356, 1308, 1106, 944, 874, 745, 535, 472 cm⁻¹. HRMS (ESI-QTOF) m/z: [M+H]⁺ Calcd. for C₁₂H₂₁N₂S 225.1420; Found 225.1422.

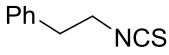
Preparation of resin VII.

(2-Aminoethyl)polystyrene (200 mg, 0.21 mmol) was swollen for 30 min in dichloromethane (8 mL) and triethylamine (0.12 mL, 0.84 mmol, 4 equiv.) and thiophosgene (19 μL, 0.25 mmol, 1.2 equiv.) were added dropwise to this suspension at rt. After 5 h, the reaction mixture was filtered and the resin was washed with dichloromethane (20 mL), THF (20 mL), dichloromethane (20 mL), THF

⁹ J-R. Chen, Y-J. Cao, Y-Q.Zou, F. Tan, L. Fu, X-Y. Zhu, W-J. Xiao. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 1275.

(20 mL), dichloromethane (20 mL), and finally, the resin was dried under *vacuum* min to give the polymer **VII**, (226 mg, 100%). **IR** (ATR): 3026, 2922, 2852, 2186, 2086, 1601, 1493, 1451, 1351, 1066, 1027, 908, 754, 696 cm^{-1} . An effective functionalization, $f = 1.02 \text{ mmol g}^{-1}$, was calculated on the basis of sulfur elemental analysis (C: 85.47, H: 7.59, N: 1.55, S: 3.25).

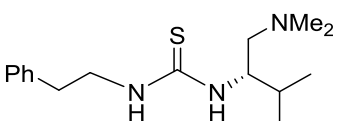
(2-Isothiocyanoethyl)benzene (**XIV**).¹⁰

 The solution of phenethylamine (0.63 mL, 5 mmol) in EtOH (10 mL, 0.5M) was treated with carbon disulfide (0.90 mL, 15 mmol) followed by triethylamine (0.70 mL, 5 mmol). After stirring at room temperature for 1 hour, Boc_2O (1.09 g, 5 mmol) and DMAP (18 mg, 0.15 mmol) was added to the reaction mixture at 0 °C. The reaction was stirred at room temperature for 2 hours and leave it additionally 2 hour to remove SCO gas. After the reaction was complete, the crude product was purified by silica gel chromatography on silica gel (DCM) to afford compound **XIV**, (775 mg, 4.75 mmol, 95%). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 2.99 (t, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 2H, CH_2Ph), 3.72 (t, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 2H, CH_2NCS), 7.21-7.34 (m, 5H, H_{ar}) ppm.

2.2. Synthesis of the catalysts

2.2.1. Synthesis of homogeneous bifunctional chiral thioureas

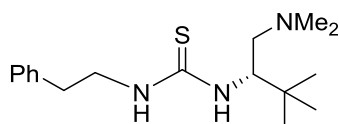
(S)-1-(1-(Dimethylamino)-3-methylbutan-2-yl)-3-phenethylthiourea (**XIIIa**).

 To a solution of isothiocyanate **2a** (138 mg, 0.80 mmol) in dry CH_2Cl_2 (2 mL) was added phenethylamine (0.1 mL, 0.80 mmol) at 0 °C under argon. The resulting solution was stirred for overnight at room temperature. The reaction was concentrated in *vacuo* and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (Ethyl acetate/MeOH 20:1 to 10:1) to afford **XIIIa** as a colorless oil, (193 mg, 0.66 mmol, 82%). $[\alpha]_D^{23} = -36.4$ ($c = 1.00$, CHCl_3). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 0.91 (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 3H, CH_3), 0.92 (d, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 3H, CH_3), 1.87 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.04 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.22 (m, 1H, CHHN), 2.42 (m, 1H, CHHN), 2.90 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2H, CH_2Ph), 3.23 (m, 1H, CHN), 3.72 (m, 1H, CHHNH), 3.91 (m, 1H, CHHNH), 5.98 (br, 1H, NH), 7.09-7.34 (m, 5H, H_{ar}), 10.15 (br, 1H, NH) ppm. **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl_3) δ 18.1 (CH_3), 29.6 (CHN), 31.6 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 35.1 (CH_2Ph), 44.8 (CH_3N), 46.4 (CH_2NH), 63.2 (CH_2NCH_3), 126.3,

¹⁰ T. Kim, Y.-J. Kim, I.-H. Han, D. Lee, J. Hama, K. S. Kang, J. W. Lee. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, 25, 62.

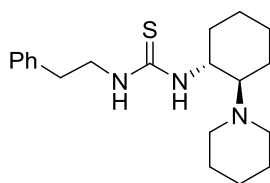
128.4, 128.7, 139.1 (C_{ar}), 183.1 (C_S) ppm. **IR** (ATR): 3249, 3026, 2957, 2823, 2775, 1537, 1497, 1452, 1346, 1298, 1253, 1184, 1034, 1014, 908, 852, 730, 697 cm^{-1} . **HRMS** (ESI-QTOF) m/z : $[M+H]^+$ Calcd. for $C_{16}H_{28}N_3S$ 294.1998; Found 294.2000.

(S)-1-(1-(Dimethylamino)-3,3-dimethylbutan-2-yl)-3-phenethylthiourea (XIIIId).



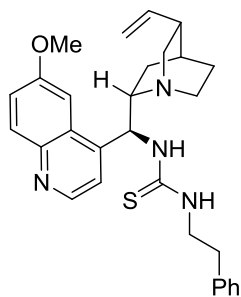
This compound was obtained from isothiocyanate **2d** (131 mg, 0.7 mmol) by reaction with phenethylamine (0.09 mL, 0.7 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) as described for **XIIIa** and purified by flash chromatography on silica gel (Ethyl acetate to Ethyl acetate/MeOH 4:1) to afford **XIIIId** as a colorless oil, (161 mg, 0.52 mmol, 75%). $[\alpha]_D^{23} = -42.8$ ($c = 1.00$, $CHCl_3$). **1H NMR** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.94 (s, 9H, CH_3), 1.99 (s, 6H, $N(CH_3)_2$), 2.33 (m, 2H, CH_2NMe_2), 2.89 (m, 3H, CH_2Ph and CHN), 3.72 (m, 1H, $CHHNH$), 3.94 (m, 1H, $CHHNH$), 5.84 (br, 1H, NH), 7.12-7.34 (m, 5H, H_{ar}), 10.13 (br, 1H, NH) ppm. **^{13}C NMR** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 26.5 (CH_3), 33.4 (CCH_3), 35.1 (CH_2Ph), 44.8 (CH_3N), 46.3 (CH_2NH), 62.8 (CH_2NMe_2), 63.5 (CHN), 126.2, 128.3, 128.7, 139.1 (C_{ar}), 183.3 (C_S) ppm. **IR** (ATR): 3253, 3026, 2961, 2868, 2827, 2775, 1541, 1497, 1456, 1351, 1298, 1241, 1042, 912, 843, 730, 697 cm^{-1} . **HRMS** (ESI-QTOF) m/z : $[M+H]^+$ Calcd. for $C_{17}H_{30}N_3S$ 308.2155; Found 308.2158.

1-Phenethyl-3-((1R,2R)-2-(piperidin-1-yl)cyclohexyl)thiourea (XV).



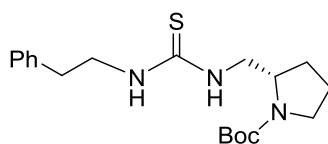
To a solution of isothiocyanate **XIV** (179 mg, 1.1 mmol) in dry CH_2Cl_2 (2 mL) was added diamine **3** (182 mg, 1.0 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) at 0 °C under nitrogen atmosphere. The resulting solution was stirred for overnight at room temperature. The reaction was concentrated in *vacuo* and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (Ethyl acetate/MeOH 20:1) to afford **XV** as a colorless oil, (225 mg, 0.65 mmol, 65%). $[\alpha]_D^{23} = -14.2$ ($c = 1.20$, $CHCl_3$). **1H NMR** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.13 (m, 1H), 1.24 (m, 4H), 1.45 (m, 2H), 1.53 (m, 2H), 1.67 (m, 3H), 1.84 (m, 1H), 1.93 (m, 1H), 2.47 (m, 4H, CH_2N), 2.71 (m, 2H, CHN and $CHNH$), 2.91 (m, 2H, CH_2Ph), 3.62 (m, 1H, NH), 3.78 (m, 2H, CH_2NH), 6.94 (br, 1H, NH), 7.21-7.30 (m, 5H, H_{ar}) ppm. **^{13}C NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 23.5 (CH_2), 23.9 (CH_2), 24.3 (CH_2), 25.1 (CH_2), 25.7 (CH_2), 32.9 (CH_2CHNH), 35.3 (CH_2Ph), 45.4 (CH_2NH), 49.5 (CH_2N), 54.9 (CHN), 68.1 ($CHNH$), 126.4, 128.5, 128.7, 138.7 (C_{ar}), 182.2 (C_S) ppm. **IR** (ATR): 3255, 2929, 2802, 1536, 1494, 1448, 1344, 730, 699 cm^{-1} . **HRMS** (ESI-QTOF) m/z : $[M+H]^+$ Calcd. for $C_{20}H_{32}N_3S$ 346.2311; Found 346.231.

1-((S)-(6-Methoxyquinolin-4-yl)((1S,2S,4S,5R)-5-vinylquinuclidin-2-yl) methyl)-3-phenethylthiourea (XVI).



To a solution of (9S)-9-deoxy-9-aminoquinine (194 mg, 0.6 mmol) in dry CH₂Cl₂ (6 mL) was added the isothiocyanate **XIV** (108 mg, 0.66 mmol, 1.1 equiv) at 0 °C under nitrogen atmosphere. The resulting solution was stirred for overnight at room temperature. When the reaction was completed, the resulting solution was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel (Ethyl acetate/MeOH 4:1) to afford **XVI** as a white solid, (123 mg, 0.25 mmol, 42%). $[\alpha]_D^{23} = -78.9$ ($c = 1.04$, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.91 (m, 1H), 1.36 (m, 1H), 1.62 (m, 2H, CH₂), 1.68 (m, 1H, CH), 2.29 (br, 1H, NH), 2.70 (m, 4H, CH₂Ph, CH₂), 3.10 (m, 1H), 3.25 (m, 2H, CH₂), 3.64 (m, 2H, CH₂NCS), 3.96 (s, 3 H, OCH₃), 4.55 (br, 1 H), 4.95 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, CH=CHH), 4.97 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H, CH=CHH), 5.64 (ddd, $J_{trans} = 17.4$, $J_{cis} = 10.1$, $J = 7.1$ Hz, 1H, CH=CH₂), 7.04 (d, $J = 7.2$ Hz, 2 H), 6.89 (m, 1H), 7.19 (m, 2H, H_{ar}), 7.28 (m, 1H, H_{ar}), 7.38 (ddd, $J = 9.2$, 2.7 Hz, 0.9 Hz, 1H), 7.49 (m, 1H, H_{ar}), 7.71 (br, 1 H, NH), 8.00 (dd, $J = 9.3$, 1.1 Hz 1H, H_{ar}), 8.67 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H, H_{ar}) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 25.6 (CH₂C), 27.1, 27.2, 27.2, 35.0 (CH₂Ph), 38.8, 41.2 (CH₂NCS), 45.8 (CHN), 49.5, 55.1 (CH₂N), 55.9 (OCH₃), 60.7, 102.3 (CH₂=CH), 115.2 (CH₂=CH), 122.1, 126.4, 128.5, 128.7, 131.7, 138.5, 140.3, 140.5, 144.8, 147.5, 158.0 (C_{ar}), 182.4 (CS) ppm. IR (ATR): 3234, 2940, 2863, 1620, 1530, 1506, 1473, 1453, 1343, 1298, 1228, 1029, 915, 949, 825, 747, 699 cm⁻¹. HRMS (ESI-QTOF) m/z: [M+H]⁺ Calcd. for C₂₉H₃₅N₄OS 487.2532; Found 487.2534.

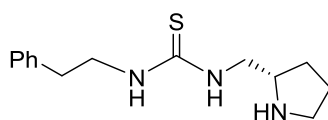
(S)-tert-Butyl 2-((3-phenethylthioureido)methyl)pyrrolidine-1-carboxylate (Boc-XVII).



This compound was obtained from isothiocyanate **8** (170mg, 0.7 mmol) by reaction with phenethylamine (0.088 mL, 0.7 mmol) in CH₂Cl₂ (2 mL) as described for **XIIIa** and purified by flash chromatography on silica gel (Hexane/Ethyl acetate 3:1 to 2:1) to afford Boc-**XVII** as a colorless oil, (200mg, 0.55 mmol, 78%). $[\alpha]_D^{23} = -1.3$ ($c = 0.90$, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.32-1.49 (m, 9H, Boc), 1.70 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, CHH₂NH), 1.84 (s, 2H, CH₂), 1.95-2.06 (m, 1H, CHH₂NH), 2.90 (s, 2H, CH₂Ph), 3.31 (s, 2H, CH₂), 3.42 (d, $J =$

3.7 Hz, 2H, BnCH_2NH), 3.60 (s, 2H, CH_2NBoc), 2.98-4.10 (m, 1H, CHN Boc), 5.97 (s, 1H, NH), 7.11-7.37 (m, 5H, H_{ar}), 8.21 (s, 1H, NH) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 23.7 (CH_2), 28.4 (CH_3), 29.7 (CH_2), 34.9 (CH_2Ph), 44.5 (CH_2NBoc), 46.8 (BnCH_2NH), 52.6 (CH_2NH), 56.1 (CH), 80.2 (CCH_3), 126.3, 128.4, 128.7, 138.5 (C_{ar}), 157.1 (CO_2^tBu), 180.6 (CS) ppm. IR (ATR): 3264, 2977, 2931, 2876, 1663, 1549, 1401, 1363, 1253, 1164, 1105, 906, 729, 699 cm^{-1} . HRMS (ESI-QTOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd. for $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ 364.2059; Found 364.2053.

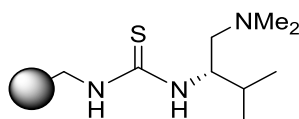
(S)-1-Phenethyl-3-(pyrrolidin-2-ylmethyl)thiourea (XVII).



Catalyst Boc-**XVII** (176mg, 0.48 mmol) was dissolved in a 1/4 mixture of TFA/DCM (3 mL), and the mixture was stirred overnight at room temperature. Volatiles were evaporated under reduced pressure, the residue was redissolved in dichloromethane and the resulting solution was basified with concentrated ammonia solution and *extracted* with dichloromethane (4 x 10 mL). After removal of the solvent under reduced pressure, the residue was purified by flash column chromatography on silica gel (DCM/MeOH 3:2) to yield **XVII** as a colorless oil, (98 mg, 0.37 mmol, 78%). $[\alpha]_D^{23} = -31.8$ ($c = 0.70$, CHCl_3). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.27-1.45 (m, 1H, CHH), 1.48-1.88 (m, 3H, CH_2 , CHH), 2.45 (m, 3H, CH_2 , NH), 2.70 (s, 1H, CH), 2.80-2.98 (m, 2H, CH_2Ph), 3.24 (m, 2H, CH_2NH), 3.74 (s, 2H, BnCH_2NH), 6.69 (s, 1H, NH), 7.07-7.46 (m, 5H, H_{ar}), 9.81-10.11 (s, 1H, NH) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 26.4 (CH_2), 28.7 (CH_2), 35.2 (CH_2Ph), 46.1 (CH_2NH), 50.5 (NHCH_2CH), 58.7 (CH), 126.3, 128.4, 128.8, 139.2 (C_{ar}), 183.3 (CS) ppm. IR (ATR): 3228, 3024, 2962, 2929, 2866, 1616, 1525, 1455, 1405, 1338, 1247, 1185, 1097, 732, 695 cm^{-1} . HRMS (ESI-QTOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{S}$ 264.153; Found 264.1529.

2.2.1. Synthesis of supported bifunctional chiral thioureas

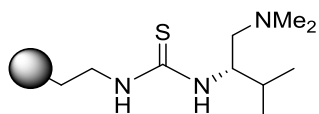
Preparation of catalyst **Ia**.



To a suspension of (aminomethyl)polystyrene (319 mg, 0.415 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (4 mL) was added a solution of isothiocyanate **2a** (143 mg, 0.83 mmol, 2equiv) in CH_2Cl_2 (2 mL) at 0 °C under nitrogen atmosphere. The resulting suspension was stirred for 24h at room temperature. The resin was collected by filtration, washed with CH_2Cl_2 , and dried under *vacuum* to give the polymer **Ia**, (380 mg, 97%). IR (ATR): 3025, 2921, 1600, 1496, 1447, 1070, 1025, 756, 697 cm^{-1} . An effective

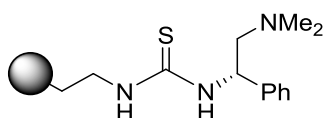
functionalization, $f = 0.79 \text{ mmol g}^{-1}$, was calculated on the basis of sulfur elemental analysis (C: 77.54, H: 7.54, N: 3.89, S: 2.53).

Preparation of catalyst **IIa**.



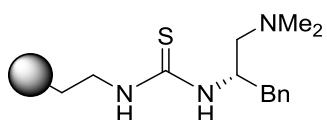
To a suspension of (2-aminoethyl)polystyrene (226 mg, 0.235 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (3 mL) was added a solution of isothiocyanate **2a** (82 mg, 0.47 mmol, 2 equiv) in CH_2Cl_2 (2 mL) at 0°C under nitrogen atmosphere. The resulting suspension was stirred for 24h at room temperature. The resin was collected by filtration, washed with CH_2Cl_2 , and dried under *vacuum* to give the polymer **IIa**, (264 mg, 99%). **IR** (ATR): 3022, 2918, 1600, 1496, 1448, 1346, 1025, 904, 756, 697 cm^{-1} . An effective functionalization, $f = 0.83 \text{ mmol g}^{-1}$, was calculated on the basis of sulfur elemental analysis (C: 77.65, H: 7.47, N: 3.64, S: 2.65).

Preparation of catalyst **IIb**.



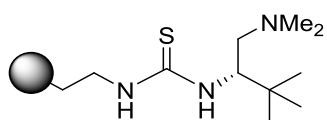
This compound was obtained from (2-aminoethyl) polystyrene (200 mg, 0.21 mmol) by reaction with isothiocyanate **2b** (87 mg, 0.42 mmol, 2 equiv) in CH_2Cl_2 as described for resin **IIa** to give the polymer **IIb**, (260 mg, 100%). **IR** (ATR): 3023, 2923, 1600, 1534, 1493, 1449, 1342, 1025, 907, 756, 697 cm^{-1} . An effective functionalization, $f = 0.77 \text{ mmol g}^{-1}$, was calculated on the basis of sulfur elemental analysis (C: 76.26, H: 6.88, N: 3.47, S: 2.46).

Preparation of catalyst **IIc**.



This compound was obtained from (2-aminoethyl) polystyrene (300 mg, 0.315 mmol) by reaction with isothiocyanate **2c** (140 mg, 0.63 mmol, 2 equiv) in CH_2Cl_2 as described for resin **IIa** to give the polymer **IIc**, (298 mg, 81%). **IR** (ATR): 3026, 2924, 2853, 1604, 1530, 1493, 1453, 1346, 1029, 907, 752, 697 cm^{-1} . An effective functionalization, $f = 0.78 \text{ mmol g}^{-1}$, was calculated on the basis of sulfur elemental analysis (C: 80.53, H: 7.72, N: 4.48, S: 2.51).

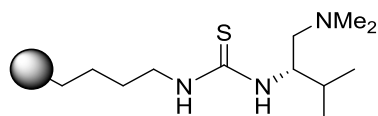
Preparation of catalyst **IId**.



This compound was obtained from (2-aminoethyl) polystyrene (250 mg, 0.26 mmol) by reaction with isothiocyanate **2d** (98 mg, 0.52 mmol, 2 equiv) in CH_2Cl_2 as described for resin **IIa** to give the polymer **IId**, (308 mg, 100%). **IR** (ATR):

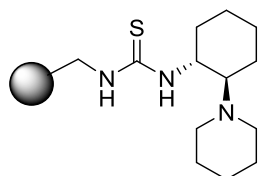
3027, 2923, 2853, 1604, 1534, 1493, 1449, 1346, 1025, 903, 844, 756, 697, 542 cm^{-1} . An effective functionalization, $f = 0.83 \text{ mmol g}^{-1}$, was calculated on the basis of sulfur elemental analysis (C: 82.73, H: 8.03, N: 3.79, S: 2.64).

Preparation of catalyst IIIa.



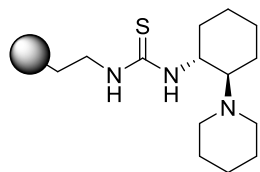
To a suspension of (4-aminobutyl)polystyrene (300 mg, 0.30 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (4 mL) was added a solution of isothiocyanate **2a** (104 mg, 0.60 mmol, 2 equiv) in CH_2Cl_2 (2 mL) at 0 °C under nitrogen atmosphere. The resulting suspension was stirred for 24h at room temperature. The resin was collected by filtration, washed with CH_2Cl_2 , and dried under *vacuum* to give the polymer **IIIa**, (372 mg, 100%). **IR** (ATR): 3027, 2920, 2853, 1604, 1541, 1493, 1453, 1029, 756, 697 cm^{-1} . An effective functionalization, $f = 0.80 \text{ mmol g}^{-1}$, was calculated on the basis of sulfur elemental analysis (C: 82.09, H: 8.07, N: 4.19, S: 2.57).

Preparation of catalyst IV.

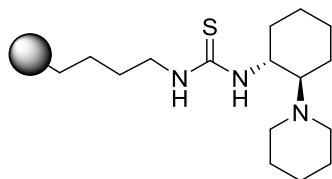


This compound was obtained from (aminomethyl) polystyrene (133 mg, 0.17 mmol) by reaction with isothiocyanate **4** (78 mg, 0.35 mmol, 2 equiv) in CH_2Cl_2 as described for resin **Ia** to give the polymer **IV**, (190 mg, 100%). **IR** (ATR): 3027, 2925, 2851, 1599, 1536, 1510, 1492, 1448, 1028, 756, 697 cm^{-1} . An effective functionalization, $f = 1.05 \text{ mmol g}^{-1}$, was calculated on the basis of sulfur elemental analysis (C: 77.52, H: 7.78, N: 4.40, S: 3.36).

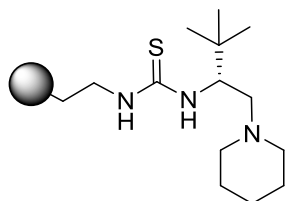
Preparation of catalyst V.



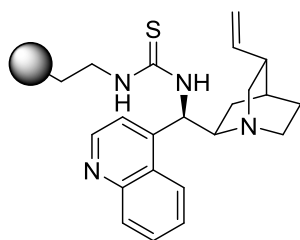
This compound was obtained from (2-aminoethyl) polystyrene (378 mg, 0.40 mmol) by reaction with isothiocyanate **4** (178 mg, 0.79 mmol, 2 equiv) in CH_2Cl_2 as described for resin **Ia** to give the polymer **V**, (500 mg, 100%). **IR** (ATR): 3027, 2924, 2851, 1599, 1526, 1493, 1449, 1032, 757, 699 cm^{-1} . An effective functionalization, $f = 0.84 \text{ mmol g}^{-1}$, was calculated on the basis of sulfur elemental analysis (C: 83.17, H: 8.02, N: 3.77, S: 2.69).

Preparation of catalyst VI.

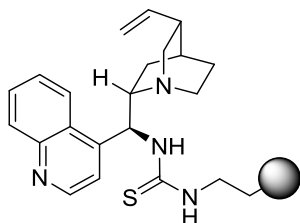
This compound was obtained from (4-aminobutyl) polystyrene (150 mg, 0.15 mmol) by reaction with isothiocyanate **4** (68 mg, 0.30 mmol, 2 equiv) in CH_2Cl_2 as described for resin **IIIa** to give the polymer **VI**, (176 mg, 96%). **IR** (ATR): 3028, 2925, 2855, 1599, 1510, 1492, 1452, 1028, 759, 697 cm^{-1} . An effective functionalization, $f = 0.77 \text{ mmol g}^{-1}$, was calculated on the basis of sulfur elemental analysis (C: 82.97, H: 8.05, N: 4.02, S: 2.45).

Preparation of catalyst VIII.

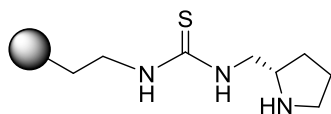
This compound was obtained from resin **VII** (296 mg, 0.3 mmol) by reaction with (*S*)-3,3-dimethyl-1-(piperidin-1-yl)butan-2-amine (83 mg, 0.45 mmol, 1.5 equiv) in CH_2Cl_2 (5 mL) as described for resin **IIa** to give the polymer **VIII**, (347 mg, 99%). **IR** (ATR): 3056, 3023, 2925, 2852, 1602, 1533, 1492, 1452, 1350, 1154, 1105, 1065, 1028, 906, 792, 755, 698 cm^{-1} . An effective functionalization, $f = 0.85 \text{ mmol g}^{-1}$, was calculated on the basis of sulfur elemental analysis (C: 82.19, H: 7.90, N: 3.71, S: 2.71).

Preparation of catalyst IX.

To a suspension of resin **VII** (208 mg, 0.21 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (3 mL) was added a solution of (9*R*)-9-deoxy-9-aminocinchonine (99 mg, 0.32 mmol, 1.5 equiv) in CH_2Cl_2 (2 mL) at 0 °C under nitrogen atmosphere. The resulting suspension was stirred for 24 h at room temperature. The resin was collected by filtration, washed with CH_2Cl_2 , and dried under *vacuum* to give the polymer **IX**, (233 mg, 100%). **IR** (ATR): 3247, 3056, 3023, 2921, 2852, 1537, 1488, 1452, 1268, 1199, 1024, 910, 845, 755, 731, 694 cm^{-1} . An effective functionalization, $f = 0.75 \text{ mmol g}^{-1}$, was calculated on the basis of sulfur elemental analysis (C: 82.28, H: 7.23, N: 4.17, S: 2.39).

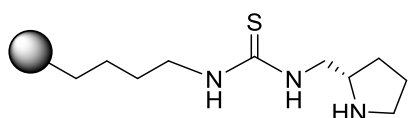
Preparation of catalyst X.

To a suspension of resin **VII** (248 mg, 0.25 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (3 mL) was added a solution of (9*S*)-9-deoxy-9-aminocinchonidine (113 mg, 0.37 mmol, 1.5 equiv) in CH_2Cl_2 (2 mL) at 0 °C under nitrogen atmosphere. The resulting suspension was stirred for 24 h at room temperature. The resin was collected by filtration, washed with CH_2Cl_2 , and dried under *vacuum* to give the polymer **X**, (320 mg, 98%). **IR** (ATR): 3024, 2924, 1529, 1491, 1449, 1026, 753, 696 cm^{-1} . An effective functionalization, $f = 0.76 \text{ mmol g}^{-1}$, was calculated on the basis of sulfur elemental analysis (C: 80.95, H: 7.26, N: 4.11, S: 2.44).

Preparation of catalyst XI.

To a suspension of (2-aminoethyl)polystyrene (400 mg, 0.42 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (6 mL) was added a solution of isothiocyanate **8** (204 mg, 0.84 mmol, 2 equiv) in CH_2Cl_2 (4 mL) at 0 °C under nitrogen atmosphere. The resulting suspension was stirred for 24 h at room temperature. The resin was collected by filtration, washed with CH_2Cl_2 , and dried under *vacuum* to give the polymer Boc-**XI**, (539 mg, 100%). **IR** (ATR): 3026, 2925, 1667, 1602, 1545, 1493, 1452, 1399, 1257, 1164, 1103, 754, 698 cm^{-1} . An effective functionalization, $f = 0.77 \text{ mmol g}^{-1}$, was calculated on the basis of sulfur elemental analysis (C: 81.56, H: 7.64, N: 3.52, S: 2.45).

Resine Boc-**XI** (534 mg) was suspended in a 4:1 mixture of DCM/TFA (5 mL) and stirred at rt for 24 h. After this period, the resin was filtered and washed with MeOH/Et₃N 98:2 (100 mL), water (100 mL), and diethyl ether (100 mL). The resin was dried under *vacuum* to give the polymer **XI**, (470 mg, 96%). **IR** (ATR): 3027, 2923, 1677, 1600, 1545, 1493, 1453, 1202, 1113, 1029, 907, 756, 697 cm^{-1} . An effective functionalization, $f = 0.73 \text{ mmol g}^{-1}$, was calculated on the basis of sulfur elemental analysis (C: 81.05, H: 7.63, N: 3.52, S: 2.33).

Preparation of catalyst XII.

To a suspension of (4-aminobutyl)polystyrene (250 mg, 0.25 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (3 mL) was added a solution of isothiocyanate **8**

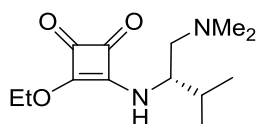
(122 mg, 0.50 mmol, 2 equiv) in CH_2Cl_2 (1.5 mL) at 0 °C under nitrogen atmosphere. The resulting suspension was stirred for 24 h at room temperature. The resin was collected by filtration, washed with CH_2Cl_2 , and dried under *vacuum* to give the polymer Boc-**XII**, (324 mg, 100%). **IR** (ATR): 3058, 3026, 2925, 1667, 1602, 1541, 1493, 1452, 1395, 1257, 1164, 1107, 758, 697 cm^{-1} . An effective functionalization, $f = 0.76 \text{ mmol g}^{-1}$, was calculated on the basis of sulfur elemental analysis (C: 78.63, H: 7.61, N: 3.78, S: 2.43).

Resin Boc-**XII** (324 mg) was suspended in a 4:1 mixture of DCM/TFA (5 mL) and stirred at rt for 24 h. After this period, the resin was filtered and washed with MeOH/Et₃N 98:2 (100 mL), water (100 mL), and diethyl ether (100 mL). The resin was dried under *vacuum* to give the polymer **XII**, (299 mg, 100%). **IR** (ATR): 3026, 2920, 2846, 1681, 1600, 1493, 1449, 1198, 1154, 1106, 1069, 1029, 903, 759, 693 cm^{-1} . An effective functionalization, $f = 0.54 \text{ mmol g}^{-1}$, was calculated on the basis of sulfur elemental analysis (C: 59.62, H: 5.77, N: 2.99, S: 1.74).

3. Synthesis of bifunctional chiral squaramides

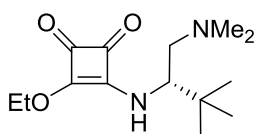
3.1. Preparation of semi-squaramides

(S)-3-((1-(Dimethylamino)-3-methylbutan-2-yl)amino)-4-ethoxycyclobut-3-ene-1,2-dione (**22a**).



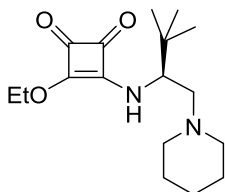
To a solution of 3,4-diethoxy-3-cyclobutane-1,2-dione (0.44 mL, 3 mmol) in CH_2Cl_2 (12 mL) was added diamine **1a** (0.41 mg, 3.15 mmol) in CH_2Cl_2 (3 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature until complete disappearance of diethyl squarate as monitored by TLC (18 h). The reaction was concentrated in *vacuo* and the residue was purified by flash chromatography on silica gel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1) to afford **22a** as a colorless oil, (623 mg, 2.45 mmol, 82%). $[\alpha]_D^{23} = +26.4$ ($c = 1.20$, CHCl_3). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 0.90 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3), 0.92 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_3), 1.43 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.87 (m, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 2.20 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.27 (dd, $J = 12.9, 4.2$ Hz, 1H, CHHN), 2.49 (dd, $J = 12.9, 9.9$ Hz, 1H, CHHN), 3.59 (m, 1H, CHN), 4.77 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 6.73 (br, 1H, NH) ppm. **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl_3) δ 15.8 (CH_2CH_3), 17.1 (CH_3), 18.9 (CH_3), 31.4 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 45.7 (CH_3N), 58.6 (CHN), 61.1 (CH_2N), 69.6 (CH_2CH_3), 172.8 (CN), 176.6 (COEt), 182.6 (CO), 189.7 (CO) ppm. **IR** (ATR): 3481, 3224, 2943, 1802, 1702, 1591, 1426, 1341, 1138, 1026, 865, 827, 730 cm^{-1} . **HRMS** (ESI-QTOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3$ 255.1703; Found 255.1704.

(S)-3-((1-(Dimethylamino)-3,3-dimethylbutan-2-yl)amino)-4-ethoxycyclobut-3-ene-1,2-dione (22d).



This compound was obtained from diamine **1d** (454 mg, 3.15 mmol) by reaction with 3,4-diethoxy-3-cyclobutane-1,2-dione (0.44 mL, 3 mmol, 0.95 equiv) in CH_2Cl_2 as described for **22a** and purified by flash chromatography on silica gel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 9:1) to afford **22d** as a colorless oil, (761 mg, 2.83 mmol, 94%). $[\alpha]_D^{23} = +18.9$ ($c = 1.10$, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 0.93 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.45 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3CH_2), 2.19 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.34 (dd, $J = 13.0, 2.9$ Hz, 1H, CHHN), 2.45 (m, 1H, CHHN), 3.47 (m, 1H, CHN), 4.75 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH_3CH_2), 6.23 (br, 1H, NH) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 15.9 (CH_3CH_2), 26.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 34.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 45.6 (CH_3N), 59.4 (CH_2N), 62.3 (CHN), 69.5 (CH_2CH_3), 173.1 (CN), 176.4 (COEt), 182.4 (CO), 189.7 (CO) ppm. **IR** (ATR): 3231, 2962, 1802, 1699, 1595, 1422, 1337, 1107, 1037, 819, 727 cm^{-1} . **HRMS** (ESI-QTOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd. for $\text{C}_{14}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3$ 269.1860; Found 269.1861.

(S)-3-((3,3-Dimethyl-1-(piperidin-1-yl)butan-2-yl)amino)-4-ethoxycyclobut-3-ene-1,2-dione (23).

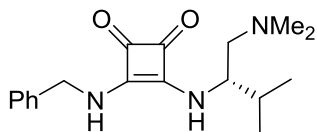


This compound was obtained from (*S*)-3,3-dimethyl-1-(piperidin-1-yl)butan-2-amine (221mg, 1.2 mmol) by reaction with 3,4-diethoxy-3-cyclobutane-1,2-dione (0.17 mL, 1.16 mmol, 0.95 equiv) in CH_2Cl_2 (6.5 mL) at reflux for two days and purified by flash chromatography on silica gel (CH_2Cl_2) to afford **23** as a colorless oil, (148 mg, 0.48 mmol, 40%). $[\alpha]_D^{23} = -14.8$ ($c = 1.10$, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 0.94 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.37-1.51 (m, 9H, CH_3CH_2 and 3 CH_2), 2.26 (m, 3H, CH_2 and H), 2.47 (m, 3H, NCH_2 and H), 3.49 (m, 1H, CHN), 4.79 (m, 2H, CH_3CH_2), 5.59 (br, 1H, NH) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 15.8 (CH_3CH_2), 24.2 (CH_2), 26.1 (CH_2), 26.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 34.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 54.7 (CH_2N), 58.9 (CH_2N), 62.1 (CHN), 69.4 (CH_2CH_3), 173.4 (CN), 176.3 (COEt), 182.5 (CO), 189.5 (CO) ppm. **IR** (ATR): 3258, 2935, 2851, 2766, 1805, 1694, 1595, 1473, 1382, 1340, 1101, 1044, 990, 861, 754 cm^{-1} . **HRMS** (ESI-QTOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_3$ 309.2173; Found 309.2179.

3.2. Synthesis of the catalysts

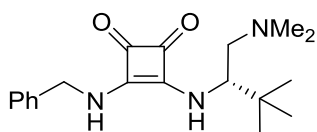
3.2.2. Synthesis of the homogeneous bifunctional chiral squaramides

(S)-3-(Benzylamino)-4-((1-(dimethylamino)-3-methylbutan-2-yl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione (*sq*-**XIIIa**).



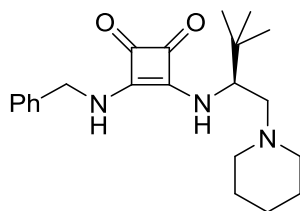
To a solution of the squaric ester monoamide **22a** (422 mg, 1.66 mmol, 1 equiv) in CH₂Cl₂ (30 mL) benzylamine (0.2 mL, 1.83 mmol, 1.1 equiv) was added and the mixture was stirred at room temperature for 18 h. The formed white precipitate was filtered and washed with CH₂Cl₂ to afford essentially pure *sq*-**XIIIa** as a white solid, (419 mg, 1.33 mmol, 80%). Mp 237-240 °C (decomp.). $[\alpha]_D^{23} = +41.6$ ($c = 0.50$, DMSO). **¹H NMR** (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0.80 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH₃), 0.84 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH₃), 1.78 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 2.11 (s, 6H, N(CH₃)₂), 2.19 (dd, $J = 12.7, 4.6$ Hz, 1H, CHHN), 2.34 (m, 1H, CHHN), 4.03 (m, 1H, NCH), 4.72 (br, 2H, CH₂Ph), 7.18 (br, 1H, NH), 7.26-7.41 (m, 5H, H_{ar}), 7.63 (br, 1H, NH) ppm. **¹³C NMR** (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 19.7 (CH₃), 31.1 (CH(CH₃)₂), 45.7 (NCH₃), 47.3 (CH₂Ph), 56.7 (NCH), 61.9 (NCH₂), 127.9, 128.1, 129.1, 139.3 (C_{ar}), 167.5 (CN), 168.7 (CN), 182.6 (CO) ppm. **IR** (ATR): 3193, 2970, 1798, 1649, 1556, 1449, 1349, 1034, 745, 696 cm⁻¹. **HRMS** (ESI-QTOF) m/z : [M+H]⁺ Calcd. for C₁₈H₂₆N₃O₂ 316.2020; Found 316.2025.

(S)-3-(Benzylamino)-4-((1-(dimethylamino)-3,3-dimethylbutan-2-yl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione (*sq*-**XIIIId**).



This compound was obtained from the squaric ester monoamide **22d** (169 mg, 0.63 mmol) by reaction with benzylamine (0.075 mL, 0.69 mmol, 1.1 equiv) in CH₂Cl₂ (3 mL) as described for *sq*-**XIIIa**. The formed white precipitate was filtered and dried in vacuo to afford desired product *sq*-**XIIIId** as a white solid, (176 mg, 0.535 mmol, 85%). Mp 248-250 °C (decomp.). $[\alpha]_D^{23} = +59.6$ ($c = 0.50$, DMSO). **¹H NMR** (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0.85 (s, 9H, C(CH₃)₃), 2.11 (s, 6H, N(CH₃)₂), 2.29 (m, 2H, NCH₂), 3.92 (m, 1H, CHN), 4.72 (m, 2H, CH₂Ph), 7.23-7.39 (m, 6H, NH and H_{ar}), 7.59 (br, 1H, NH) ppm. **¹³C NMR** (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 26.4 (CH₃), 34.6 (CH), 45.7 (NCH₃), 47.3 (CH₂Ph), 59.8 (CH₂N), 60.1 (NCH), 127.9, 128.2, 129.2, 139.3 (C_{ar}), 168.9 (CN), 182.7 (CO) ppm. **IR** (ATR): 3166, 2951, 2763, 1798, 1641, 1549, 1453, 1341, 1260, 1042, 746, 696 cm⁻¹. **HRMS** (ESI-QTOF) m/z : [M+H]⁺ Calcd. for C₁₉H₂₈N₃O₂ 330.2176; Found 330.2179.

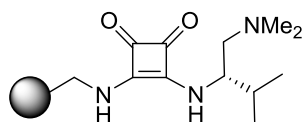
(S)-3-(Benzylamino)-4-((3,3-dimethyl-1-(piperidin-1-yl)butan-2-yl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione (sq-VIII).



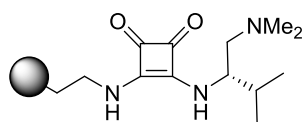
This compound was obtained from the squaric ester monoamide **23** (50 mg, 0.16 mmol) by reaction with benzylamine (0.019 mL, 0.176 mmol, 1.1 equiv) in MeOH (1 mL) as described for *sq-XIIIa*. The formed white precipitate was filtered and dried in vacuo to afford desired product *sq-VIII* as a white solid, (39 mg, 0.105 mmol, 66%). $[\alpha]_D^{23} = +27.1$ ($c = 0.42$, DMSO). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6) δ 0.85 (s, 9H, C(CH $_3$) $_3$), 1.35 (m, 6H, 3CH $_2$), 2.16-2.24 (m, 3H, CH $_2$ and H), 2.38-2.45 (m, 3H, NCH $_2$ and H), 3.95 (m, 1H, NCH), 4.74 (m, 2H, CH $_2$ Ph), 7.12-7.38 (m, 5H, H $_{ar}$), 7.55 (br, 1H, NH) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO- d_6) δ 24.4 (CH $_2$), 26.1 (CH $_2$), 26.5 (C(CH $_3$) $_3$), 34.3 (C(CH $_3$) $_3$), 47.2 (CH $_2$ Ph), 54.6 (NCH $_2$), 59.4 (NCH $_2$), 59.8 (NCH), 127.9, 129.0, 129.1, 139.5 (C $_{ar}$), 167.3 (CN), 169.4 (CN), 182.6 (CO) ppm. IR (ATR): 3167, 2941, 1793, 1644, 1648, 1432, 1344, 1264, 749, 696 cm^{-1} . HRMS (ESI-QTOF) m/z : [M+H] $^+$ Calcd. for C $_{22}$ H $_{32}$ N $_3$ O $_2$ 370.2489; Found 370.2495.

3.2.2. Synthesis of the supported bifunctional chiral squaramides

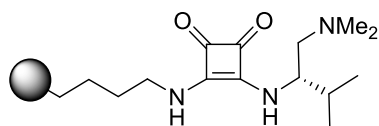
Preparation of catalyst *sq-Ia*.



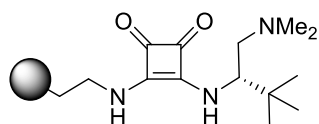
To a suspension of (aminomethyl)polystyrene (368 mg, 0.405 mmol) in anhydrous CH $_2$ Cl $_2$ (2.5 mL) was added a solution of the squaric ester monoamide **22a** (206 mg, 0.81 mmol, 2 equiv) in CH $_2$ Cl $_2$ (2 mL) at 0 °C under nitrogen atmosphere. The resulting suspension was stirred for two days, at room temperature. The resin was collected by filtration, washed with CH $_2$ Cl $_2$, and dried under *vacuum* to give the polymer *sq-Ia*, (423 mg, 94%). IR (ATR): 3262, 3024, 2928, 1798, 1668, 1587, 1533, 1491, 1453, 1345, 1026, 757, 699 cm^{-1} . An effective functionalization, $f = 0.96$ mmol g^{-1} , was calculated on the basis of nitrogen elemental analysis (C: 82.25, H: 7.40, N: 4.05).

Preparation of catalyst *sq-IIa*.

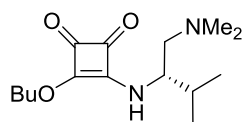
This compound was obtained from (2-aminoethyl) polystyrene (340 mg, 0.35 mmol) by reaction with the squaric ester monoamide **22a** (181 mg, 0.7 mmol, 2 equiv) in CH_2Cl_2 as described for resin *sq-Ia* to give the polymer *sq-IIa*, (372 mg, 90%). **IR** (ATR): 3235, 2924, 1794, 1688, 1587, 1491, 1453, 1353, 1026, 757, 696 cm^{-1} . An effective functionalization, $f = 0.86 \text{ mmol g}^{-1}$, was calculated on the basis of nitrogen elemental analysis (C: 83.12, H: 7.74, N: 3.60).

Preparation of catalyst *sq-IIIa*.

This compound was obtained from (4-aminobutyl)polystyrene (378 mg, 0.38 mmol) by reaction with the squaric ester monoamide **22a** (194 mg, 0.76 mmol, 2 equiv) in CH_2Cl_2 as described for resin *sq-Ia* to give the polymer *sq-IIIa* (265 mg, 60%). **IR** (ATR): 3250, 3028, 2920, 1791, 1688, 1587, 1533, 1495, 1452, 1361, 1030, 757, 696 cm^{-1} . An effective functionalization, $f = 0.94 \text{ mmol g}^{-1}$, was calculated on the basis of nitrogen elemental analysis (C: 82.14, H: 7.68, N: 3.95).

Preparation of catalyst *sq-IIId*.

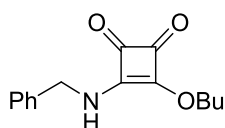
This compound was obtained from (2-aminoethyl) polystyrene (438 mg, 0.46 mmol) by reaction with the squaric ester monoamide **22d** (246 mg, 0.92 mmol, 2 equiv) in CH_2Cl_2 as described for resin *sq-Ia* to give the polymer *sq-IIId*, (436 mg, 81%). **IR** (ATR): 3259, 3029, 2921, 1797, 1667, 1586, 1532, 1490, 1451, 1352, 1029, 757, 699 cm^{-1} . An effective functionalization, $f = 0.86 \text{ mmol g}^{-1}$, was calculated on the basis of nitrogen elemental analysis (C: 82.93, H: 7.59, N: 3.60).

4. Synthesis of bifunctional chiral thiosquaramides**4.1. Preparation of precursors and semi-thiosquaramides****(S)-3-((1-(Dimethylamino)-3-methylbutan-2-yl)amino)-4-butoxycyclobut-3-ene-1,2-dione (35a).**

To a solution of 3,4-dibutoxy-3-cyclobutane-1,2-dione (0.65 mL, 3.0 mmol) in CH_2Cl_2 (12 mL) was added diamine **1a** (430 mg, 3.3 mmol, 1.1 equiv) in CH_2Cl_2 (3 mL). The reaction

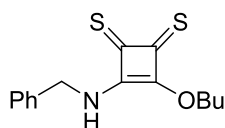
mixture was stirred at room temperature until complete disappearance of dibutyl squarate as monitored by TLC (18 h). The reaction was concentrated in *vacuo* and the residue was purified by flash chromatography on silica gel (DCM/MeOH 9:1) to afford **35a** as a colorless oil, (661 mg, 2.34 mmol, 78%). $[\alpha]_D^{23} = +20.1$ ($c = 1.10$, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 0.91 (m, 6H, $(\text{CH}_3)_2$), 0.95 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH_3CH_2), 1.43 (m, 2H, CH_3CH_2), 1.77 (m, 2H, CH_2CH_2), 1.91 (m, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 2.20 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.27 (dd, $J = 12.9, 4.2$ Hz, 1H, NCHH), 2.51 (dd, $J = 12.9, 9.7$ Hz, 1H, CHHN), 3.59 (m, 1H, CHN), 4.74 (m, 2H, OCH_2), 6.64 (br, 1H, NH) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 13.5 (CH_3CH_2), 17.0 (CH_3), 18.5 (CH_2CH_3), 19.0 (CH_3), 31.5 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 31.9 (CH_2CH_2), 45.4 (CH_3N), 58.5 (CHN), 61.0 (CH_2N), 73.3 (CH_2O), 172.7 (CN), 176.5 (COBu), 182.5 (CO), 189.6 (CO) ppm. IR 3226, 2959, 1800, 1702, 1592, 1341, 1031, 827, 701 cm^{-1} . HRMS (ESI-QTOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_3$ 283.2016; Found 283.2013.

3-(Benzylamino)-4-butoxycyclobut-3-ene-1,2-dione (**36**).¹¹



To a solution of di-*n*-butylsquarate (1.13 g, 5.0 mmol) in CH_2Cl_2 (15 mL) was added benzylamine (0.57 mL, 5.25 mmol, 1.05 equiv) dropwise at 0 °C. The mixture was stirred at 0 °C for 30 min then at room temperature until complete disappearance of the squarate as monitored by TLC (6 h). The reaction was concentrated in *vacuo* and the residue was chromatographed on silica gel (CH_2Cl_2 to 10% MeOH in CH_2Cl_2) to afford the desired product **36** as a white solid, (1.17 g, 4.5 mmol, 90%). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 0.94 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H, CH_3CH_2), 1.40 (m, 2H, CH_3CH_2), 1.76 (m, 2H, CH_2CH_2), 4.59 (m, 2H, OCH_2), 4.73 (m, 2H, CH_2N), 7.06 (br, 1H, NH), 7.31 (m, 5H, H_{ar}) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 13.6 (CH_3CH_2), 18.5 (CH_3CH_2), 31.9 (CH_2CH_2), 48.4 (NCH_2), 73.6 (CH_2O), 127.2, 127.4, 127.5, 128.3, 128.5, 137.2 (C_{ar}), 172.4 (CN), 177.7 (COBu), 182.9 (CO), 189.4 (CO) ppm. IR (ATR): 3218, 2956, 2870, 1798, 1703, 1581, 1494, 1454, 1340, 1054, 814, 735, 695 cm^{-1} .

3-(Benzylamino)-4-butoxycyclobut-3-ene-1,2-dithione (**37**).¹¹

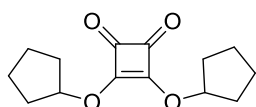


To a solution of Lawesson's reagent (1.21 g, 3.0 mmol) in dry THF (7 mL) was added a solution of **36** (778 mg, 3.0 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (7 mL). The mixture was stirred at 0 °C for 3 h. The reaction mixture was then concentrated in *vacuo* and the residue

¹¹ M. Rombola, C. S. Sumaria, T. D. Montgomery, V. H. Rawal. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 5297.

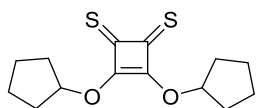
chromatographed on silica gel (CH_2Cl_2) to afford the desired product **37** as an orange solid, (647 mg, 2.22 mmol, 74%). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 0.97 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH_3CH_2), 1.43 (m, 2H, CH_3CH_2), 1.84 (m, 2H, CH_2CH_2), 4.68 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H, CH_2Ph), 5.20 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, CH_2O), 6.69 (br, 1H, NH), 7.36 (m, 5H, H_{ar}) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 13.7 (CH_3CH_2), 18.5 (CH_3CH_2), 32.3 (CH_2CH_2), 49.1 (NCH_2), 74.4 (CH_2O), 127.5, 127.6, 127.7, 127.8, 128.6, 128.6, 135.5 (C_{ar}), 174.6 (CN), 181.3 (COBu), 208.3 (CS), 216.5 (CS) ppm. **IR** (ATR): 3230, 2956, 2872, 1688, 1660, 1517, 1453, 1321, 1286, 1106, 1018, 907, 729, 696 cm^{-1} .

3,4-Bis(cyclopentyloxy)cyclobut-3-ene-1,2-dione (**40**).¹²



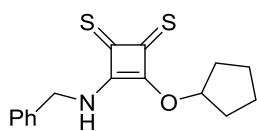
A suspension of squaric acid (5.15 g, 45 mmol, 1.0 equiv) in Toluene (33 mL) was treated with cyclopentanol (26.7 mL, 293 mmol, 6.5 equiv) and the resulting mixture was refluxed with a Dean-Stark apparatus. After 7 h, the reaction mixture was concentrated. Purification by flash column chromatography (CH_2Cl_2 to 1% MeOH in CH_2Cl_2 to 2% MeOH in CH_2Cl_2) gave a brown solid, which was washed with ice-cold hexanes to afford compound **40** as a white solid, (8.11 g, 32.4 mmol, 72%). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.68 (m, 4H, 2CH_2), 1.81 (m, 4H, 2CH_2), 1.96 (m, 8H, 4CH_2), 5.54 (m, $J = 5.3, 2.5$ Hz, 2H, CH_2) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 23.8 (CH_2), 33.9 (CH_2), 88.1 (CH), 184.3 (C-O), 189.8 (C=O) ppm.

3,4-Bis(cyclopentyloxy)cyclobut-3-ene-1,2-dithione (**41**).¹²

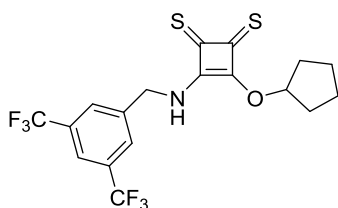


To a solution of Lawesson's reagent (10.35 g, 25.58 mmol, 1.0 equiv) in dry THF (115 mL) was added **40** (6.40 g, 25.58 mmol, 1.0 equiv). The reaction was stirred for 48 h. Then, the mixture was concentrated to roughly half the original volume, and immediately purified by flash column chromatography (Hexane/ CH_2Cl_2 5:1 to Hexane/ CH_2Cl_2 1:1) affording compound **41** as a white solid, (5.20 g, 18.42 mmol, 72%). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.66–1.75 (m, 4H, 2CH_2), 1.81–1.90 (m, 4H, 2CH_2), 1.98–2.09 (m, 8H, 4CH_2) 6.06 (m, 2H, CH_2) ppm.

¹² M. Rombola, V. H. Rawal. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 514.

3-(Benzylamino)-4-(cyclopentyloxy)cyclobut-3-ene-1,2-dithione (42).¹²

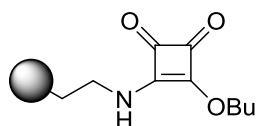
To a solution of **41** (1.20 g, 4.25 mmol, 1.0 equiv) in dry CH_2Cl_2 (2 mL) was added benzylamine (0.44 mL, 4.04 mmol, 0.95 equiv) at 0 °C and the resulting solution was stirred for 15 min at that temperature, then 15 min at room temperature. The solution was then purified by flash column chromatography (CH_2Cl_2) to afford **42** as an amorphous yellow solid, (859 mg, 2.83 mmol, 70%). The compound exists as two rotamers in DMSO at room temperature. Major rotamer: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) 1.56-1.66 (m, 4H), 1.82-2.01 (m, 4H), 4.54 (s, 1H), 6.34-6.36 (m, 1H), 7.26-7.39 (m, 5H), 10.19 (s, 1H). Minor rotamer: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.70-1.73 (m, 4H), 1.82-2.01 (m, 4H), 5.18 (s, 1H), 6.29-6.30 (m, 1H), 7.26-7.39 (m, 5H), 10.19 (s, 1H) ppm.

3-((3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl)amino)-4-(cyclopentyloxy)cyclobut-3-ene-1,2-dithione (43).

To a solution of **41** (1.20 g, 4.25 mmol, 1.0 equiv) in dry CH_2Cl_2 (20 mL) was added 3,5-bis(trifluoromethyl)benzylamine (0.42 mL, 3.83 mmol, 0.90 equiv) at 0 °C and the resulting solution was stirred for 15 min at that temperature, and then 15 min at room temperature. The solution was transferred to a silica gel column and quickly eluted with CH_2Cl_2 to afford **43** (1.18 g, 2.68 mmol, 70%) as an amorphous yellow solid. The compound exists as two rotamers in DMSO at room temperature. Major rotamer: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.57-1.77 (m, 4H, 2CH_2), 1.84-2.00 (m, 4H, 2CH_2), 4.76 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H, CHHNH), 6.33-6.34 (m, 1H, CH), 8.04 (s, 2H, H_{ar}), 8.10 (s, 1H, H_{ar}), 10.14 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H, NH) ppm. Minor rotamer: $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1.57-1.77 (m, 1H, CHH), 1.84-2.00 (m, 4H, 2CH_2), 5.37 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H, CHHNH), 6.28-6.29 (m, 1H, CH), 8.04 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H, H_{ar}), 8.10 (s, 1H, H_{ar}), 10.07 (t, $J = 6.0$ Hz, 0.4H, NH) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO-d_6) δ 23.4 (CH_2), 23.5 (CH_2), 23.7 (CH_2), 34.1 (CH_2), 34.2 (CH_2), 35.4 (CH_2), 45.5, 47.5 (CH_2NH), 47.5 (CH_2NH), 87.8 (CH), 87.9 (CH), 122.0 (m, CF), 123.7 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 272.8$ Hz, CF), 129.2 (m, CF), 129.5 (m, CF), 130.9 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 32.9$ Hz, CF), 130.9 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 32.9$ Hz, CF), 141.0, 141.1, 173.8, 176.1 (C_{ar}), 182.7 (CN), 183.5 (CN), 206.8 (CO), 206.8 (CO), 217.7 (CS), 217.9 (CS) ppm. **IR** (ATR): 3242, 2964, 1693, 1514, 1415,

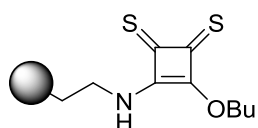
681 cm^{-1} . **HRMS** (ESI-QTOF) m/z : $[M+H]^+$ Calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{F}_6\text{NNaOS}_2$ 462.0391; Found 462.0395.

Preparation of supported semi-squaramide **38**.



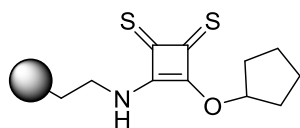
To a suspension of (aminoethyl)polystyrene (500 mg, 0.503 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (2.5 mL) was added di-*n*-butylsquarate (0.23 mL, 1.05 mmol, 2 equiv) at 0 °C under nitrogen atmosphere. The resulting suspension was stirred at room temperature for two days. The resin was collected by filtration, washed with CH_2Cl_2 , and dried under *vacuum* to give the resin **38**, (600 mg, 100 %). **IR** (ATR): 3026, 2924, 1804, 1714, 1600, 1492, 1451, 1341, 1027, 909, 756, 697, 540 cm^{-1} . An effective functionalization, $f = 0.98 \text{ mmol g}^{-1}$ (quantitative anchoring, $f_{\text{max}} = 0.91 \text{ mmol g}^{-1}$), was calculated on the basis of nitrogen elemental analysis (C: 84.37, H: 7.52, N: 1.37).

Preparation of supported semi-thiosquaramide **39**.



A solution of Lawesson's reagent (95 mg, 0.24 mmol, 1.2 equiv) in anhydrous THF (2 mL) was added at 0 °C to a suspension of resin **38** (200 mg, 0.2 mmol) in anhydrous THF (2 mL) and the mixture was stirred at room temperature for 16 h. After that it was filtered and washed 3 times with toluene and 3 times with THF then was dried under *vacuum* to give the resin **39**, (211 mg, 100%). **IR** (ATR): 3026, 2920, 2849, 1691, 1600, 1510, 1493, 1451, 1321, 1290, 1255, 1027, 968, 756, 697, 536 cm^{-1} . An effective functionalization, $f = 0.92 \text{ mmol g}^{-1}$, was calculated on the basis of sulfur elemental analysis (C: 80.86, H: 7.06, N: 1.47, S: 5.92).

Preparation of supported semi-thiosquaramide **44**.

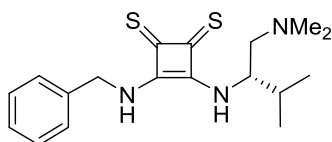


To a suspension of (aminoethyl)polystyrene (500 mg, 0.503 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (5 mL) was added a solution of **41** (297 mg, 1.05 mmol, 2 equiv) in anhydrous CH_2Cl_2 (1 mL) at 0 °C under nitrogen atmosphere. The resulting suspension was stirred for 3 days, at room temperature. The resin was collected by filtration, washed with CH_2Cl_2 , and dried under *vacuum* to give the resin **44**, (600 mg, 98%). **IR** (ATR): 3025, 2922, 2851, 1687, 1601, 1510, 1493, 1451, 1288, 967, 756, 697 cm^{-1} . An effective functionalization, $f = 0.79 \text{ mmol g}^{-1}$, was calculated on the basis of sulfur elemental analysis (C: 83.61, H: 7.28, N: 1.42, S: 5.08).

4.2. Synthesis of the catalysts

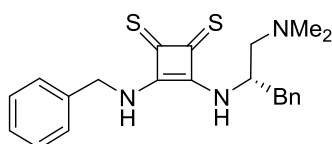
4.2.1. Synthesis of the homogeneous bifunctional chiral thiosquaramides

(*S*)-3-(Benzylamino)-4-((1-(dimethylamino)-3-methylbutan-2-yl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dithione (*thsq*-**XIIIa**).



To a solution of **42** (300 mg, 0.99 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (4 mL) was added dropwise a solution of (*S*)-*N*¹,*N*¹,3-trimethylbutane-1,2-diamine **1a** (142 mg, 1.09 mmol, 1.1 equiv) in anhydrous CH_2Cl_2 (0.5 mL) at 0 °C and the resulting solution was stirred for 5 min at that temperature, then 36 h at room temperature. The solvent was removed under *vacuum* and immediately purified by flash column chromatography on silica gel (DCM/MeOH 50:1) to afford catalyst *thsq*-**XIIIa** as a brown solid in good yield, (206.4 mg, 0.60 mmol, 60%). $[\alpha]_D^{23} = -94.3$ ($c = 0.30$, CHCl_3). **¹H NMR** (500 MHz, DMSO-d_6) δ 0.86 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3), 0.90 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3), 1.82–1.89 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.16–2.26 (m, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.48 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 5.14 (br, 1H, CHN), 5.26 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H, CHHPh), 5.36 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H, CHHPh), 7.30–7.43 (m, 5H, H_{ar}), 8.41 (br, 1H, NH), 8.83 (br, 1H, NH) ppm. **¹³C NMR** (126 MHz, DMSO-d_6) δ 17.1 (CH_3), 19.4 (CH_3), 31.2 (CH^iPr), 45.6 (NCH_3), 46.5 (CH_2Ph), 55.5 (CH), 61.1 ($\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 128.3, 128.6, 129.3, 137.9 (C_{ar}), 170.5 (CN), 171.3 (CN), 204.0 (CS), 204.4 (CS) ppm. **IR** (ATR): 3170, 2958, 1703, 1569, 1453, 732, 696 cm^{-1} . **HRMS** (ESI-QTOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd. for $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{S}_2$ 348.1559; Found 348.1563.

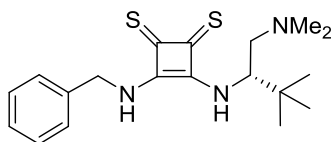
(*S*)-3-(Benzylamino)-4-((1-(dimethylamino)-3-phenylpropan-2-yl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dithione (*thsq*-**XIIIc**).



To a solution of **42** (218 mg, 0.75 mmol, 1 equiv) in anhydrous CH_2Cl_2 (4 mL) was added dropwise a solution of (*S*)-*N*¹,*N*¹-dimethyl-3-phenylpropane-1,2-diamine **1c** (141 mg, 0.79 mmol, 1.05 equiv) in anhydrous CH_2Cl_2 (0.5 mL) at 0 °C and the resulting solution was stirred for 5 min at that temperature, then 36 h at room temperature. The solvent was removed under *vacuum* and immediately purified by flash column chromatography on silica gel (DCM to DCM/MeOH 50:1) to afford catalyst *thsq*-**XIIIc** as a red solid in moderate yield, (107 mg, 0.27 mmol, 36%). $[\alpha]_D^{23} = +105.0$ ($c = 0.20$, CHCl_3). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 2.29 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.43 (m, 1H, NCHH), 2.69 (m, 1H, NCHH), 2.94 (m, 1H, CHH), 3.02 (m, 1H, CHH), 5.17 (m, 2H, CH_2Ph), 5.54 (1H, CHN), 8.67 (br, 1H,

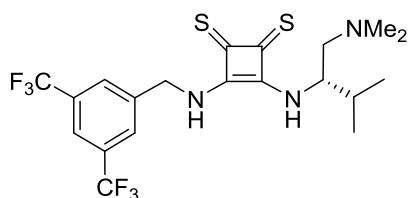
NH), 7.24–7.32 (m, 10H, H_{ar}). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 40.8 (PhCH₂CH), 45.5, 47.5 (N(CH₃)₂), 53.4 (CH₂Ph), 53.7 (CHN), 62.4 (CH₂N), 126.8, 127.9, 128.3, 128.5, 128.7, 128.8, 129.5, 136.4, 136.7 (C_{ar}), 169.8 (CN), 202.7 (CS). IR (ATR): 3168, 2936, 2771, 1703, 1568, 1453, 1240, 1145, 1087, 1029, 907, 728, 697 cm⁻¹. HRMS (ESI-QTOF) m/z: [M+H]⁺ Calcd. for C₂₂H₂₆N₃S₂ 396,1563; Found 396,1563.

(S)-3-(Benzylamino)-4-((1-(dimethylamino)-3,3-dimethylbutan-2-yl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dithione (thsq-XIIIId).



To a solution of **42** (300 mg, 0.99 mmol, 1.0 equiv) in anhydrous CH₂Cl₂ (4 mL) was added dropwise a solution of (*S*)-*N*¹,*N*¹,3,3-tetramethylbutane-1,2-diamine **1d** (157 mg, 1.09 mmol, 1.1 equiv) in dry CH₂Cl₂ (0.5 mL) at 0 °C and the resulting solution was stirred for 5 min at that temperature, then 36 h at room temperature. The solvent was removed under *vacuum* and immediately purified by flash column chromatography on silica gel (DCM/MeOH 50:1) to afford catalyst *thsq*-**XIIIId** as a brown solid in moderate yield, (182.5 mg, 0.50 mmol, 51%). [α]_D²³ = - 77.3 (*c* = 0.30, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0.91 (s, 9H, (CH₃)₃), 2.23 (br, 6H, N(CH₃)₂), 2.48 (m, 2H, CH₂N(CH₃)₂), 5.06 (br, 1H, CHN), 5.28 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H, CHHPh), 5.36 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H, CHHPh), 7.31–7.43 (m, 5H, H_{ar}), 8.55 (br, 1H, NH), 8.91 (br, 1H, NH) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 26.4 (CH₃), 34.4 (C(CH₃)₃), 45.5 (N(CH₃)₂), 46.6 (CH₂Ph), 58.7 (CH₂N(CH₃)₂), 59.3 (CH), 128.3, 128.7, 129.3, 137.9 (C_{ar}), 170.4 (CN), 171.4 (CN), 204.0 (CS), 204.5 (CS) ppm. IR (ATR): 3172, 2958, 1704, 1569, 1477, 727, 696 cm⁻¹. HRMS (ESI-QTOF) m/z: [M+H]⁺ Calcd. for C₁₉H₂₈N₃S₂ 362.1719; Found 362.1721.

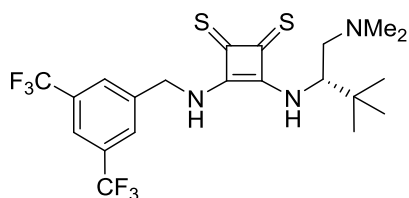
(S)-3-((3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl)amino)-4-((1-(dimethylamino)-3-methylbutan-2-yl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dithione (thsq-XIXa).



To a solution of **43** (439 mg, 1.0 mmol) in dry CH₂Cl₂ (4 mL) was added dropwise a solution of (*S*)-*N*¹,*N*¹,3-trimethylbutane-1,2-diamine **1a** (143 mg, 1.1 mmol, 1.1 equiv) in dry CH₂Cl₂ (0.5 mL) at 0 °C and the resulting solution was stirred for 5 min at that temperature, then 20 h at room temperature. The solvent was removed under *vacuum* and immediately purified by flash column chromatography on silica gel (DCM/MeOH 50:1) to afford catalyst *thsq*-**XIXa** as a brown solid in moderate yield, (290 mg, 0.6 mmol, 60%). [α]_D²³ = - 24.0 (*c* = 0.20, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz,

DMSO- d_6) δ 0.87 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, $\underline{\text{CH}}_3$), 0.90 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, $\underline{\text{CH}}_3$), 1.85-1.87 (m, 1H, $\underline{\text{CH}}(\text{CH}_3)_2$), 2.30 (br, 6H, $\text{N}(\underline{\text{CH}}_3)_2$), 2.50 (br, 1H, $\underline{\text{CH}}\text{HN}(\text{CH}_3)_2$), 2.64 (br, 1H, $\underline{\text{CH}}\text{HN}(\text{CH}_3)_2$), 5.19 (br, 1H, $\underline{\text{CH}}\text{N}$), 5.48 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}\text{H}(3,5\text{-}(\text{CF}_3)_2\text{Ph})$), 5.54 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}\text{H}(3,5\text{-}(\text{CF}_3)_2\text{Ph})$), 8.05 (s, 1H, $\underline{\text{H}}_{\text{ar}}$), 8.16 (s, 2H, $\underline{\text{H}}_{\text{ar}}$), 8.77 (br, 1H, $\underline{\text{NH}}$), 9.13 (br, 1H, $\underline{\text{NH}}$) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 17.2 ($\underline{\text{CH}}_3$), 19.3 ($\underline{\text{CH}}_3$), 31.2 ($\underline{\text{CH}}^{\text{iPr}}$), 45.3 ($\text{N}\underline{\text{CH}}_3$), 55.5 ($\underline{\text{CH}}$), 60.9 ($\underline{\text{CH}}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 121.9 (m, $\underline{\text{CF}}$), 123.7 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 272.9$ Hz, $\underline{\text{CF}}$), 129.3 (m, $\underline{\text{CF}}$), 131.0 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 33.1$ Hz, $\underline{\text{CF}}$), 141.6 ($\underline{\text{C}}_{\text{ar}}$), 171.1 ($\underline{\text{CN}}$), 171.4 ($\underline{\text{CN}}$), 203.8 ($\underline{\text{CS}}$), 205.2 ($\underline{\text{CS}}$) ppm. IR (ATR): 3237, 3166, 2964, 1702, 1575, 1462, 704, 681 cm^{-1} . HRMS (ESI-QTOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{F}_6\text{N}_3\text{S}_2$ 484.1310; Found 484.1328.

(S)-3-((3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl)amino)-4-((1-(dimethylamino)-3,3-dimethylbutan-2-yl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dithione (*thsq*-XIXd).

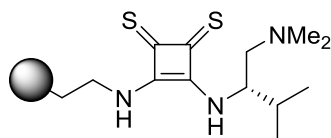


To a solution of **43** (439 mg, 1.0 mmol) in dry CH_2Cl_2 (4 mL) was added dropwise a solution of (*S*)- $N^1,N^1,3,3$ -tetramethylbutane-1,2-diamine **1d** (159 mg, 1.1 mmol, 1.1 equiv) in dry CH_2Cl_2 (0.5 mL) at 0 °C and the resulting

solution was stirred for 5 min at that temperature, then 3.5 h at room temperature. The solvent was removed under *vacuum* and immediately purified by flash column chromatography on silica gel (MeOH/DCM 1:50) to afford catalyst *thsq*-XIXd as a brown solid in good yield, (348 mg, 0.7 mmol, 70%). $[\alpha]_D^{23} = -22.0$ ($c = 0.10$, CHCl_3). ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 0.91 (s, 9H, $(\underline{\text{CH}}_3)_3$), 2.23 (br, 6H, $\text{N}(\underline{\text{CH}}_3)_2$), 2.48 (m, 2H, $\underline{\text{CH}}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 5.06 (br, 1H, $\underline{\text{CH}}\text{N}$), 5.47 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}\text{H}(3,5\text{-}(\text{CF}_3)_2\text{Ph})$), 5.55 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}\text{H}(3,5\text{-}(\text{CF}_3)_2\text{Ph})$), 8.08 (s, 1H, H_{ar}), 8.16 (s, 2H, H_{ar}), 8.71 (br, 1H, $\underline{\text{NH}}$), 9.02 (br, 1H, $\underline{\text{NH}}$) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 26.4 ($\underline{\text{CH}}_3$), 34.4 ($\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_3$), 45.3 ($\text{N}(\underline{\text{CH}}_3)_2$), 45.6 ($\underline{\text{CH}}_2\text{Ph}$), 58.8 ($\underline{\text{CH}}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 59.2 ($\underline{\text{CH}}$), 122.1 (m, $\underline{\text{CF}}$), 123.7 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 273.0$ Hz, $\underline{\text{CF}}$), 129.0 (m, $\underline{\text{CF}}$), 129.5 (m, $\underline{\text{CF}}$), 131.0 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 32.6$ Hz, $\underline{\text{CF}}$), 141.7 ($\underline{\text{C}}_{\text{ar}}$), 171.0 ($\underline{\text{CN}}$), 171.4 ($\underline{\text{CN}}$), 205.5 ($\underline{\text{CS}}$), 205.5 ($\underline{\text{CS}}$) ppm. IR (ATR): 3242, 3162, 2964, 1707, 1575, 1476, 704, 681 cm^{-1} . HRMS (ESI-QTOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{F}_6\text{N}_3\text{S}_2$ 498.1467; Found 498.1485.

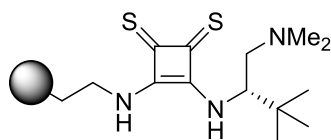
4.2.2. Synthesis of the supported bifunctional chiral thiosquaramides

Preparation of catalyst *thsq-IIa*.



To a suspension of resin **44** (300 mg, 0.24 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (7 mL) at 0 °C was added a solution of (*S*)-*N*¹,*N*¹,3-trimethylbutane-1,2-diamine **1a** (63 mg, 0.48 mmol, 2 equiv) in anhydrous CH_2Cl_2 (3 mL) and the mixture was stirred at room temperature for 72 h. The resin was collected by filtration, washed with CH_2Cl_2 (4 x 2 mL), and dried under *vacuum* to give the resin *thsq-IIa*, (290 mg, 95% yield). **IR** (ATR): 3027, 2919, 2853, 1701, 1578, 1571, 1493, 1451, 1247, 757, 695, 540 cm^{-1} . An effective functionalization, $f = 0.49$ mmol g^{-1} , was calculated on the basis of sulfur elemental analysis (C: 83.31, H: 7.59, N: 2.76, S: 3.16).

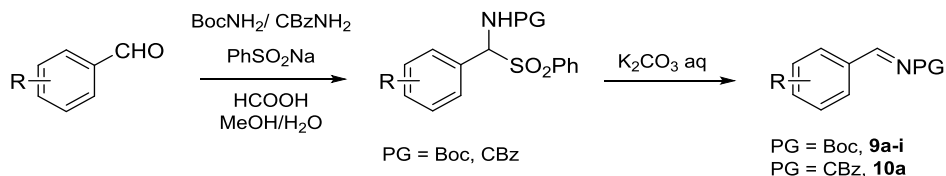
Preparation of catalyst *thsq-IIId*.



To a suspension of resin **44** (300 mg, 0.24 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (7 mL) at 0 °C was added a solution of (*S*)-*N*¹,*N*¹,3,3-tetramethylbutane-1,2-diamine **1d** (70 mg, 0.48 mmol, 2 equiv) in anhydrous CH_2Cl_2 (3 mL) and the mixture was stirred at room temperature for 72 h. The resin was collected by filtration, washed with CH_2Cl_2 (4 x 2 mL), and dried under *vacuum* to give the resin *thsq-IIId*, (308 mg, 99% yield). **IR** (ATR): 3024, 2924, 2853, 1706, 1578, 1493, 1451, 1366, 1248, 756, 697, 537 cm^{-1} . An effective functionalization, $f = 0.62$ mmol g^{-1} , was calculated on the basis of sulfur elemental analysis (C: 82.11, H: 7.61, N: 2.98, S: 3.94).

5. Stereoselective aza-Henry reaction

5.1. General procedure for the preparation of *N*-Boc-imines.¹³



¹³ A. L. Tillman, J. Ye, D. J. Dixon. *Chem. Commun.* **2006**, 1191.

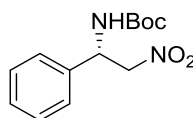
Preparation of α -sulfonyl amines: A mixture of a differently substituted benzaldehyde (20.0 mmol, 2 equiv), *tert*-butyl carbamate/benzyl carbamate (10.0 mmol, 1 equiv), benzenesulfinic acid sodium salt (25.0 mmol, 2.5 equiv) and formic acid (20.0 mmol, 2 equiv) in methanol (10 mL) and water (20 mL) was stirred at room temperature for 24 h. The resulting precipitate was filtered and washed well with diethyl ether. After drying under *vacuum*, the product was obtained as a colorless solid.

*Preparation of *N*-Boc imines **9a-i** and **10a**:* To a solution of the α -amido sulfone (1.0 mmol) in CH_2Cl_2 (16 mL) was added aqueous 1.4 M K_2CO_3 solution (16 mL). The resulting mixture was stirred at rt vigorously for 5 hours. The aqueous layer was separated and extracted with CH_2Cl_2 (2 \times 20 mL). The combined organic extracts were dried (MgSO_4), filtered and concentrated to give the corresponding imine as a colorless oil or colorless solid.

5.2. General procedure for enantioselective aza-Henry reaction using homogeneous and supported catalysts

To a mixture of *N*-Boc-imines **9a-i** or **10a** (0.3 mmol) and catalyst (0.015 mmol, 0.05 eq) was added the nitromethane (1.8 mmol, 6 equiv) and the reaction mixture was stirred at room temperature in a Wheaton vial until consumption of the starting material (monitoring by TLC). In case of using homogeneous catalyst the mixture was purified via flash column chromatography on silica gel (Hexane/Ethyl acetate mixtures) to afford the aza-Henry adduct. When supported catalysts were employed, they were separated from the reaction mixture by filtration and washed with DCM (3 x 1 mL). The combined organic phase was concentrated under *vacuum* and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel (Hexane/Ethyl acetate mixtures) to afford the corresponding products. The enantiomeric excess was determined by chiral-phase HPLC analysis using mixtures of Hexane/*iso*-propanol as eluent.

tert-Butyl (*S*)-(1-phenyl) 2-nitroethylcarbamate (**11a**).¹⁴

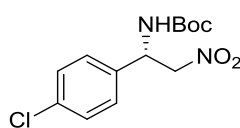


Obtained according to general procedure, using *N*-Boc-imine **9a** (62 mg, 0.3 mmol), nitromethane and thiourea **Id** (18 mg, 0.015 mmol). The crude reaction mixture was purified by flash column chromatography on silica gel (Hexane/Ethyl acetate 8:1) to yield compound **11a** as a colorless solid, (78 mg, 0.29 mmol, 98%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.44 (s, 9H, NHBoc), 4.71 (m, 1H, CHHN), 4.85 (m, 1H, CHHN), 5.29 (m, 1H, CHN), 5.35 (br,

¹⁴ H. M. Lovick, F. E. Michael *Tetrahedron*, **2009**, 50, 1016.

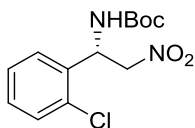
1H, NH), 7.31-7.39 (m, 5H, H_{ar}) ppm. **HPLC**: Chiralpak AD-H column, hexane/*iso*-propanol = 95:5, λ = 210 nm, 1.0 mL/min. t_R = 30.6 min (mayor enantiomer, *S*), t_R = 33.3 min (minor enantiomer, *R*). (er 93:7).

***tert*-Butyl (S)-1-(4-chlorophenyl)-2-nitroethylcarbamate (11b).**¹⁵



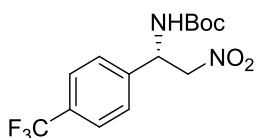
Obtained according to general procedure, using *N*-Boc-imine **9b** (72 mg, 0.3 mmol), nitromethane and thiourea **II**d (18 mg, 0.015 mmol). The crude reaction mixture was purified by flash column chromatography on silica gel (Hexane/Ethyl acetate 8:1) to yield compound **11b** as a colorless solid, (61 mg, 0.20 mmol, 68%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.44 (s, 9H, NHBoc), 4.66 (dd, *J* = 5.0, 12.6 Hz, 1H, CHHN), 4.79 (m, 1H, CHHN), 5.30 (m, 1H, CHN), 5.38 (br, 1H, NH), 7.25 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H_{ar}), 7.36 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H_{ar}) ppm. **HPLC**: Chiralpak AD-H column, Hexane/*iso*-propanol = 95:5, λ = 220 nm, 1.0 mL/min. t_R = 31.2 min (major enantiomer, *S*), t_R = 42.5 min (minor enantiomer, *R*). (er 92:8).

***tert*-Butyl (S)-1-(2-chlorophenyl)-2-nitroethylcarbamate (11c).**¹⁴



Obtained according to general procedure, using *N*-Boc-imine **9c** (72 mg, 0.3 mmol), nitromethane and thiourea **II**d (18 mg, 0.015 mmol). The crude reaction mixture was purified by flash column chromatography on silica gel (Hexane/Ethyl acetate 8:1) to yield compound **11c** as a colorless solid, (54 mg, 0.18 mmol, 60 %). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.43 (s, 9H, NHBoc), 4.80 (m, 1H, CHHN), 4.87 (s, 1H, CHHN), 5.68 (m, 1H, CHN), 5.74 (br, 1H, NH), 7.28-7.31 (m, 2H, H_{ar}), 7.35 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H, H_{ar}), 7.41 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, H_{ar}) ppm. **HPLC**: Chiralpak AD-H column, Hexane/*iso*-propanol = 90:10, λ = 210 nm, 1.0 mL/min. t_R = 12.1 min (minor enantiomer, *R*), t_R = 17.0 min (major enantiomer, *S*). (er 90:10).

***tert*-Butyl (S)-1-(4-trifluoromethylphenyl)-2-nitroethylcarbamate (11d).**¹⁶



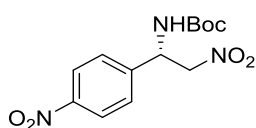
Obtained according to general procedure, using Boc-imine **9d** (82 mg, 0.3 mmol), nitromethane and thiourea **II**d (18 mg, 0.015 mmol). The crude reaction mixture was purified by flash column chromatography on silica gel (Hexane/Ethyl acetate 8:1) to yield compound **11d** as a colorless solid, (70 mg, 0.21 mmol, 70 %). ¹H

¹⁵ C. Palomo, M. Oiarbide, A. Laso, R. López. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (50), 17622.

¹⁶ H-Y. Wang, Z. Chai, G. Zhao. *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 5104.

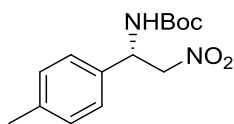
NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.44 (s, 9H, NHBoc), 4.74 (d, J = 11.8 Hz, 1H, CHHN), 4.86 (m, 1H, CHHN), 5.43 (m, 1H, CHN), 5.43 (br, 1H, NH), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 2H, H_{ar}), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 2H, H_{ar}) ppm. **HPLC**: Chiralpak AD-H column, Hexane/*iso*-propanol = 90:10, λ = 210 nm, 1.0 mL/min. t_R = 12.5 min (major enantiomer, *S*), t_R = 20.3 min (minor enantiomer, *R*). (er 93:7).

***tert*-Butyl (*S*)-1-(4-nitrophenyl)-2-nitroethylcarbamate (11e).**¹⁴



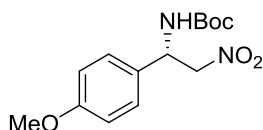
Obtained according to general procedure, using N-Boc-imine **9e** (75 mg, 0.3 mmol), nitromethane and thiourea **Id** (18 mg, 0.015 mmol). The crude reaction mixture was purified by flash column chromatography on silica gel (Hexane/Ethyl acetate 8:1) to yield compound **11e** as a colorless solid, (72 mg, 0.23mmol, 77%). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 1.43 (s, 9H, NHBoc), 4.79 (m, 1H, CHHN), 4.89 (m, 1H, CHHN), 5.50 (m, 1H, CHN), 5.70 (br. s, 1H, NH), 7.53 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{ar}), 8.22 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H_{ar}) ppm. **HPLC**: Chiralpak AD-H column, Hexane/*iso*-propanol = 90:10, λ = 254 nm, 1.0 mL/min. t_R = 25.5 min (major enantiomer, *S*), t_R = 51.7 min (minor enantiomer, *R*). (er 91:9).

***tert*-Butyl (*S*)-1-(*p*-tolyl)-2-nitroethylcarbamate (11f).**¹⁷



Obtained according to general procedure, using Boc-imine **9f** (62 mg, 0.3 mmol), nitromethane and thiourea **Id** (18 mg, 0.015 mmol). The crude reaction mixture was purified by flash column chromatography on silica gel (Hexane/Ethyl acetate 8:1) to yield compound **11f** as a colorless solid, (63 mg, 0.22 mmol, 75 %). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 1.45 (s, 9H, NHBoc), 2.35 (s, 3H, CH₃), 4.70 (m, 1H, CHHN), 4.84 (m, 1H, CHHN), 5.23 (m, 1H, CHN), 5.34 (br, 1H, NH), 7.19 (s, 4H, H_{ar}) ppm. **HPLC**: Chiralcel OJ column, Hexane/*iso*-propanol = 90:10, λ = 220 nm, 1.0 mL/min. t_R = 18.7 min (major enantiomer, *S*), t_R = 20.9 min (minor enantiomer, *R*). (er 92:8).

***tert*-Butyl (*S*)-1-(4-methoxyphenyl)-2-nitroethylcarbamate (11g).**¹⁶

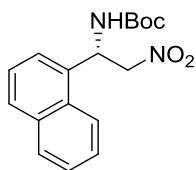


Obtained according to general procedure, using Boc-imine **9g** (70 mg, 0.3 mmol), nitromethane and thiourea **Id** (18 mg, 0.015 mmol). The crude reaction mixture was purified by flash column chromatography on silica gel (Hexane/Ethyl acetate 8:1) to yield

¹⁷ K. Takada, K. Nagasawa. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 345.

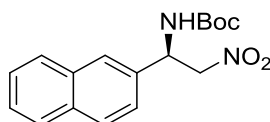
compound **11g** as a colorless solid, (63 mg, 0.21 mmol, 71 %). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CHCl_3) δ 1.45 (s, 9H, $\text{NH}\underline{\text{Boc}}$), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 4.68 (dd, $J = 12.5, 5.5$ Hz, 1H, $\text{CH}\underline{\text{HN}}$), 4.85 (m, 1H, $\text{CH}\underline{\text{HN}}$), 5.19 (m, 1H, $\text{CH}\underline{\text{N}}$), 5.32 (br. s, 1H, NH), 6.90 (m, 2H, H_{ar}), 7.23 (m, 2H, H_{ar}) ppm. **HPLC**: Chiralcel OD column, Hexane/*iso*-propanol = 90:10, $\lambda = 220$ nm, 1 mL/min. $t_{\text{R}} = 41.2$ min (minor enantiomer, *R*), $t_{\text{R}} = 48.7$ min (major enantiomer, *S*). (er 96:4).

***tert*-Butyl (*S*)-1-(naphthalen-1-yl)-2-nitroethylcarbamate (**11h**).¹⁶**



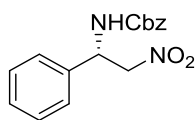
Obtained according to general procedure, using Boc-imine **9h** (77 mg, 0.3 mmol), nitromethane and thiourea **Id** (18 mg, 0.015 mmol). The crude reaction mixture was purified by flash column chromatography on silica gel (Hexane/Ethyl acetate 8:1) to yield compound **11h** as a colorless solid, (72 mg, 0.23 mmol, 76%). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.46 (s, 9H, $\text{NH}\underline{\text{Boc}}$), 4.81 (dd, $J = 12.5, 5.5$ Hz, 1H, $\text{CH}\underline{\text{HN}}$), 4.95 (m, 1H, $\text{CH}\underline{\text{HN}}$), 5.42 (m, 1H, $\text{CH}\underline{\text{N}}$), 5.56 (br. s, 1H, NH), 7.41 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.50-7.53 (m, 2H, H_{ar}), 7.78 (s, 1H, H_{ar}), 7.83-7.85 (m, 2H, H_{ar}), 7.88 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H_{ar}) ppm. **HPLC**: Chiralpak AD-H column, Hexane/*iso*-propanol = 90:10, $\lambda = 214$ nm, 1.0 mL/min. $t_{\text{R}} = 21.6$ min (major enantiomer, *S*), $t_{\text{R}} = 35.2$ min (minor enantiomer, *R*). (er 90:10).

***tert*-Butyl (*R*)-1-(naphthalene-2-yl)-2-nitroethylcarbamate (**11i**).¹⁸**

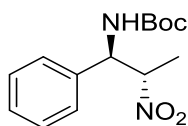


Obtained according to general procedure, using Boc-imine **9i** (77 mg, 0.3 mmol), nitromethane and thiourea **V** (7 mg, 0.006 mmol). The crude reaction mixture was purified by flash column chromatography on silica gel (Hexane/Ethyl acetate 8:1) to yield compound **11i** as a colorless solid, (76 mg, 0.24 mmol, 80%). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.45 (s, 9H, $\text{NH}\underline{\text{Boc}}$), 4.91 (m, 2H, $\text{CH}\underline{\text{HN}}$), 5.31 (m, 1H, $\text{CH}\underline{\text{N}}$), 6.28 (br. s, 1H, NH), 7.47 (m, 2H, H_{ar}), 7.56 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.62 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.86 (dd, $J = 5.7, 3.5$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.91 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H_{ar}), 8.13 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H_{ar}) ppm. **HPLC**: Chiralpak AD-H column, Hexane/*iso*-propanol = 95:5, $\lambda = 254$ nm, 1.0 mL/min. $t_{\text{R}} = 47.3$ min (minor enantiomer, *S*), $t_{\text{R}} = 61.0$ min (major enantiomer, *R*). (er 91:9).

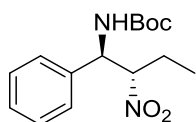
¹⁸ L. Bernardi, F. Fini, R. P. Herrera, A. Ricci, V. Sgarzani. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 375.

(S)-Benzyl (2-nitro-1-phenylethyl)carbamate (12a).¹³

Obtained according to general procedure, using Cbz-imine **10a** (72 mg, 0.3 mmol), nitromethane and thiourea **IIa** (18 mg, 0.015 mmol). The crude reaction mixture was purified by flash column chromatography on silica gel (Hexane/Ethyl acetate 8:1 to 4:1) to yield compound **12a** as a colorless solid, (45 mg, 0.15 mmol, 50 %). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.68-4.74 (m, 1H, CHHNO₂), 4.86 (s, 1H, CH), 5.12 (d, *J* = 1.7 Hz, 2H, CH₂C₆H₅), 5.45 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H, CHHNO₂), 5.60 (s, 1H, NH), 7.25-7.41 (m, 10H, H_{ar}). HPLC: Chiralpak AD-H column, Hexane/*iso*-propanol = 80:20, λ = 254nm, 1.0 mL/min. t_R = 15.5 min (major enantiomer, *S*), t_R = 25.4 min (minor enantiomer, *R*). (er 89:11).

tert-Butyl [(1*R*,2*S*)-2-nitro-1-phenylpropyl]carbamate (14aa).¹⁵

Obtained according to general procedure, using Boc-imine **9a** (62 mg, 0.3 mmol), nitroethane **13a** (0.13 mL, 1.8 mmol) and thiourea **V** (18 mg, 0.015 mmol). The crude reaction mixture was purified by flash column chromatography on silica gel (Hexane/Ethyl acetate 15:1) to yield compound **14aa** as a mixture of diastereomers (72 mg, 0.25 mmol, 85 %). Colorless solid. ¹H NMR for major diastereomer (500 MHz, CDCl₃) δ 0.97 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H, CH₃), 1.44 (s, 9H, NHBOC), 1.82-2.11 (m, 2H, CHNHBOC and CHNO₂), 5.16 (br, 1H, NH), 7.31-7.37 (m, 2H, H_{ar}), 7.29-7.40 (m, 3H, H_{ar}) ppm. HPLC: Chiralpak AD-H column, Hexane/*iso*-propanol = 96:4, λ = 220 nm, 0.8 mL/min. Dr: 80:20 (*anti/syn*). Major diast (*anti*): t_r = 35.0 min (major enantiomer), t_r = 33.8 min (minor enantiomer), (er 95:5). Minor diast (*syn*): t_r = 38.2 min (major enantiomer), t_r = 49.9 min (minor enantiomer). (er 86:14).

tert-Butyl [(1*R*,2*S*)-2-nitro-1-phenylbutyl]carbamate (14ab).¹⁵

Obtained according to general procedure, using Boc-imine **9a** (62 mg, 0.3 mmol), 1-nitropropane **13b** (0.16 mL, 1.8 mmol) and thiourea **V** (7 mg, 0.006 mmol). The crude reaction mixture was purified by flash column chromatography on silica gel (Hexane/Ethyl acetate 15:1) to yield compound **14ab** as a mixture of diastereomers (57 mg, 0.19 mmol, 65 %). Colorless solid. ¹H NMR for major diastereomer (500 MHz, CDCl₃) δ 0.98 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃), 1.42 (s, 9H, NHBOC), 1.85-1.90 (m, 1H, CHHCH₃), 2.04 (m, 1H, CHHCH₃), 4.73 (br, 1H, NH), 5.13 (m, 2H, CHN and CHNO₂), 7.22 (m, 2H, H_{ar}), 7.34 (m, 3H, H_{ar}) ppm. HPLC: Chiralpak AS-H column, Hexane/*iso*-propanol = 95:5, λ = 220nm, 0.5 mL/min. Dr: 84:16 (*anti/syn*). Major diast (*anti*): t_R = 20.7 min (major

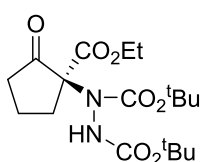
enantiomer), $t_R = 18.8$ min (minor enantiomer), (er 95:5). Minor diast (*syn*): $t_R = 24.1$ min (major enantiomer), $t_R = 16.0$ min (minor enantiomer). (er 81:19).

6. Enantioselective α -amination of 1,3-dicarbonyl compounds

6.1. General procedure for the enantioselective α -amination reaction using homogeneous and supported catalysts

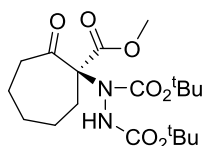
To a solution of di-*tert*-butyl-azodicarboxylate (69 mg, 0.3 mmol) and 1,3-dicarbonyl compound **15a-d** (0.6 mmol, 2 equiv) in toluene (0.5 mL) was added the catalyst (0.015 mmol, 0.05 equiv). The mixture was stirred at room temperature in a Wheaton vial until consumption of the starting material (monitoring by TLC). In case of using homogeneous catalyst the mixture was purified via flash column chromatography on silica gel (Hexane/Ethyl acetate mixtures) to afford the α -amination adduct. When supported catalysts were employed, they were separated from the reaction mixture by filtration and washed with DCM (3 x 1 mL). The combined organic phase was concentrated under *vacuum* and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel (Hexane/Ethyl acetate mixtures) to afford the corresponding products. The enantiomeric excess was determined by chiral-phase HPLC analysis using mixtures of Hexane/*iso*-propanol as eluent.

(*S*)-Di-*tert*-butyl-1-(1-(ethoxycarbonyl)-2-oxocyclopentyl)hydrazine-1,2-dicarboxylate (**16a**).¹⁹



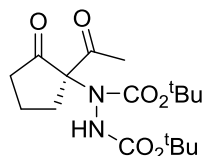
Obtained according to general procedure, using di-*tert*-butyl-azodicarboxylate, ethyl 2-oxocyclopentanecarboxylate **15a** (0.09 mL, 0.6 mmol, 2 equiv) and thiourea **V** (18 mg, 0.015 mmol). The crude reaction mixture was purified by flash column chromatography on silica gel (Hexane/Ethyl acetate 8:1 to 4:1) to yield compound **16a**, (102 mg, 0.26 mmol, 88%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.27 (m, 3H, CH₂CH₃), 1.44 (m, 18H, C(CH₃)₃), 1.80-2.79 (m, 6H, CH₂), 4.22 (m, 2H, CH₂CH₃), 6.51 (br, 1H, NH). HPLC: Chiralpak AD-H column, Hexane/*iso*-propanol = 95:5, $\lambda = 210$ nm, 1.0 mL/min. $t_R = 12.4$ min (minor enantiomer, *R*), $t_R = 21.6$ min (major enantiomer, *S*). (er 94:6).

¹⁹ (a) H. Konishi, T. Y. Lam, J. P. Malerich, V. H. Rawal. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2028. (b) P. Kasaplar, E. Ozkal, C. Rodríguez-Esrich, M. A. Pericàs. *Green. Chem.* **2015**, *17*, 3122.

(S)-Di-tert-butyl-1-(1-(methoxycarbonyl)-2-oxocycloheptyl)-hydrazine-1,2-dicarboxylate (16c).¹⁹

Obtained according to general procedure, using di-*tert*-butyl-azodicarboxylate, methyl 2-oxo-1-cycloheptanecarboxylate **15c** (94 mL, 0.6 mmol, 2 equiv) and thiourea **V** (18 mg, 0.015 mmol).

The crude reaction mixture was purified by flash column chromatography on silica gel (Hexane/Ethyl acetate 8:1 to 4:1) to yield compound **16c** (78 mg, 0.20 mmol, 65%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.45 (m, 18H, C(CH₃)₃), 1.60-2.64 (m, 10H, CH₂), 3.79 (s, 3H, CH₃), 6.13 (br, 1H, NH) ppm. HPLC: Chiralpak OD-H column, Hexane/*iso*-propanol = 97:3, λ = 220 nm, 0.5 mL/min. t_R = 12.3 min (major enantiomer, *S*), t_R = 15.4 min (minor enantiomer, *R*). (er 85:15)

(R)-Di-tert-butyl 1-(1-acetyl-2-oxocyclopentyl)hydrazine-1,2-dicarboxylate (16d).¹⁹

Obtained according to general procedure, using di-*tert*-butyl-azodicarboxylate, methyl 2-oxo-1-cycloheptanecarboxylate **15d** (72 mL, 0.6 mmol, 2 equiv) and thiourea **V** (18 mg, 0.015 mmol).

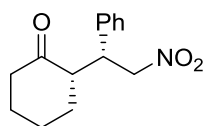
The crude reaction mixture was purified by flash column chromatography on silica gel (Hexane/Ethyl acetate 20:1 to 8:1) to yield compound **16d** (75 mg, 0.21 mmol, 70%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.47 (m, 18H, C(CH₃)₃), 1.75-2.08 (m, 2H, CH₂), 2.15-2.50 (m, 5H, CH₃ and CH₂), 2.60-2.90 (m, 2H, CH₂), 6.39 (br, 1H, NH) ppm. HPLC: Lux-Amylose 1 column, Hexane/*iso*-propanol = 90:10, λ = 210 nm, 1.0 mL/min. t_R = 15.3 min (minor enantiomer, *S*), t_R = 35.7 min (major enantiomer, *R*). (er 74:26).

7. Stereoselective nitro-Michael reaction**7.1. General procedure for the nitro-Michael addition of cyclohexanone to nitroolefins using homogeneous and supported catalysts**

To a mixture of *trans*-β-nitrostyrenes **17a-i** (0.3 mmol), catalyst (0.03 mmol, 0.1 equiv) and benzoic acid (4 mg, 0.03 mmol, 0.1 equiv) or *p*-nitrobenzoic acid (5 mg, 0.03 mmol, 0.1 equiv) was added cyclohexanone **18a** (0.31 mL, 3 mmol, 10 equiv) and the reaction mixture was stirred at rt in a Wheaton vial until consumption of the starting material (monitoring by TLC). In case of using homogeneous catalyst the mixture was purified via flash column chromatography on silica gel (Hexane/Ethyl acetate mixtures) to afford the Michael adduct. When supported catalysts were employed, they were separated from the reaction mixture by filtration and washed with DCM (3 x 1 mL).

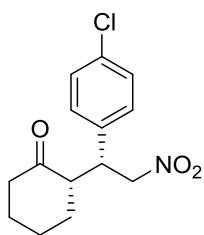
The combined organic phase was concentrated under *vacuum* and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel (Hexane/Ethyl acetate mixtures) to afford the Michael product. The *anti*- and *syn*- isomers of the Michael products were not separated by column chromatography. The diastereomeric ratio was determined by ^1H NMR spectroscopy of the purified product. The enantiomeric excess was determined by chiral-phase HPLC analysis using mixtures of Hexane/*iso*-propanol as eluent.

(S)-2-((R)-2-Nitro-1-phenylethyl)cyclohexanone (19a).²⁰



Obtained according to general procedure, using *trans*- β -nitrostyrene **17a** (46 mg, 0.3 mmol), cyclohexanone, catalyst **XVI** (41 mg, 0.03mmol) and benzoic acid. When the reaction finished (TLC), was purified by column chromatography on silica gel (Hexane/Ethyl acetate 8:1 to 4:1) to yield compound **19a** as a mixture of *syn/anti* (94:6) diastereomers (42 mg, 0.2 mmol, 58 %). Colorless oil. ^1H NMR for major diastereomer (500 MHz, CDCl_3) δ 1.25 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.65-1.81 (m, 3H), 2.08 (m, 1H), 2.39 (m, 1H, CHHCO), 2.48 (m, 1H, CHHCO), 2.70 (m, 1H, CHCO), 3.75 (td, $J = 9.9, 4.5$ Hz, 1H, CHPh), 4.66 (dd, $J = 12.5, 9.9$ Hz, 1H, CHHNO_2), 4.95 (dd, $J = 12.5, 4.5$ Hz, 1H, CHHNO_2), 7.16-7.18 (m, 2H, H_{ar}), 7.24-7.34 (m, 3H, H_{ar}) ppm. **HPLC**: Chiralpak AS-H column, Hexane/*iso*-propanol = 90:10, $\lambda = 210$ nm, 1.0 mL/min. Major diast (*syn*): $t_{\text{R}} = 13.6$ min (minor enantiomer), $t_{\text{R}} = 19.4$ min (major enantiomer). (er 96:4).

(S)-2-((R)-1-(4-Chlorophenyl)-2-nitroethyl)cyclohexanone (19b).²¹



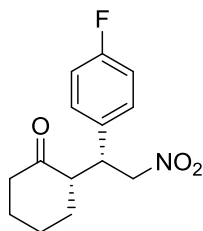
Obtained according to general procedure, using *trans*-4-chloro- β -nitrostyrene **17b** (55 mg, 0.3 mmol), cyclohexanone, catalyst **XI** (41 mg, 0.03mmol) and benzoic acid. When the reaction finished (TLC), was purified by column chromatography on silica gel (Hexane/Ethyl acetate 4:1) to yield compound **19b** as a mixture of *syn/anti* (97:3) diastereomers (52 mg, 0.19 mmol, 62%). Colorless oil. ^1H NMR for major diastereomer (500 MHz, CDCl_3) δ 1.23 (m, 1H), 1.51-1.84 (m, 4H), 2.08 (m, 1H), 2.37 (m, 1H, CHHCO), 2.46 (m, 1H, CHHCO), 2.64 (m, 1H, CHCO), 3.76 (td, $J = 10.0, 4.5$ Hz, 1H, CHPh), 4.60 (dd, $J = 12.6, 10.0$ Hz, 1H, CHHNO_2), 4.93 (dd, $J = 12.6, 4.5$ Hz, 1H, CHHNO_2), 7.11 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.29 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H_{ar}) ppm. **HPLC**: Chiralpak AD-H column, Hexane/*iso*-

²⁰ H-W. Zhao, H-L. Li, Y-Y. Yue, Z-H. Sheng. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 1740.

²¹ J. Liu, P. Li, Y. Zhang, K. Ren, L. Wang. *Chirality* **2010**, 22, 432.

propanol = 90:10, $\lambda = 210$ nm, 1.0 mL/min. Major diast (*syn*): $t_R = 20.5$ min (major enantiomer), $t_R = 13.6$ min (minor enantiomer). (er 95:5).

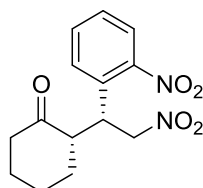
(S)-2-((R)-1-(4-Fluorophenyl)-2-nitroethyl)cyclohexanone (19c).²⁰



Obtained according to general procedure, using *trans*-4-fluoro- β -nitrostyrene **17c** (50 mg, 0.3 mmol), cyclohexanone, catalyst **XI** (41 mg, 0.03mmol) and benzoic acid. When the reaction finished (TLC), was purified by column chromatography on silica gel (Hexane/Ethyl acetate 4:1) to yield compound **19c** as a mixture of *syn/anti* (94:6) diastereomers (54 mg, 0.20 mmol, 68%). Colorless

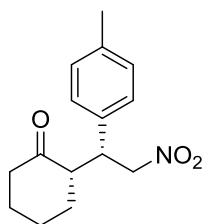
oil. ¹H NMR for major diastereomer (500 MHz, CDCl₃) δ 1.21 (m, 1H), 1.50-1.80 (m, 4H), 2.07 (m, 1H), 2.36 (m, 1H, CHHCO), 2.45 (m, 1H, CHHCO), 2.63 (m, 1H, CHCO), 3.74 (td, $J = 10.1, 4.5$ Hz, 1H, CHC₆H₅), 4.57 (dd, $J = 12.6, 10.1$ Hz, 1H, CHHNO₂), 4.93 (dd, $J = 12.6, 4.5$ Hz, 1H, CHHNO₂), 7.01 (m, 2H, H_{ar}), 7.13 (m, 2H, H_{ar}) ppm. HPLC: Chiralpak AS-H column, Hexane/*iso*-propanol = 95:5, $\lambda = 210$ nm, 1.0 mL/min. Major diast (*syn*): $t_R = 22.5$ min (minor enantiomer), $t_R = 32.7$ min (major enantiomer). (er 96:4).

(S)-2-((R)-2-Nitro-1-(2-nitrophenyl)ethyl)cyclohexanone (19d).²⁰

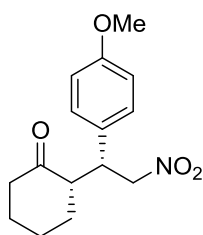


Obtained according to general procedure, using β ,2-dinitrostyrene **17d** (58 mg, 0.3 mmol), cyclohexanone, catalyst **XI** (41 mg, 0.03 mmol) and benzoic acid. When the reaction finished (TLC), was purified by column chromatography on silica gel (Hexane/Ethyl acetate 8:1 to 4:1) to yield compound **19d** as a mixture of *syn/anti*

(93:7) diastereomers (82 mg, 0.28 mmol, 94 %). ¹H NMR for major diastereomer (500 MHz, CDCl₃) δ 1.49 (m, 1H), 1.64 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 2.09 (m, 1H), 2.37 (m, 1H, CHHCO), 2.45 (m, 1H, CHHCO), 2.92 (m, 1H, CHCO), 4.34 (dt, $J = 8.9, 4.5$ Hz, 1H, CHPh), 4.88 (dd, $J = 13.5, 8.9$ Hz, 1H, CHHNO₂), 4.92 (dd, $J = 13.5, 4.5$ Hz, 1H, CHHNO₂), 7.43 (m, 2H, H_{ar}), 7.58 (td, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.82 (dd, $J = 8.1, 1.4$ Hz, 1H, H_{ar}) ppm. HPLC: Chiralpak AD-H column, Hexane/*iso*-propanol = 90:10, $\lambda = 210$ nm, 1.0 mL/min. Major diast (*syn*): $t_R = 23.4$ min (minor enantiomer), $t_R = 37.3$ min (major enantiomer). (er 96:4).

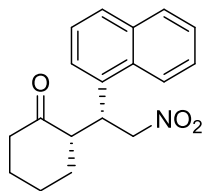
(S)-2-((R)-2-Nitro-1-(p-tolyl)ethyl)cyclohexanone (19e).²¹

Obtained according to general procedure, using *trans*-4-methyl- β -nitrostyrene **17e** (49 mg, 0.3 mmol), cyclohexanone, catalyst **XI** (41 mg, 0.03 mmol) and PNBA. When the reaction finished (TLC), was purified by column chromatography on silica gel (Hexane/Ethyl acetate 8:1 to 4:1) to yield compound **19e** as a mixture of *syn/anti* (96:4) diastereomers (47 mg, 0.18 mmol, 60%). Colorless solid. for major diastereomer ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.25 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.64-1.81 (m, 3H), 2.07 (m, 1H), 2.31 (s, 3H, CH₃), 2.39 (m, 1H, CHHCO), 2.46 (m, 1H, CHHCO), 2.66 (m, 1H, CHCO), 3.71 (td, *J* = 9.9, 4.6 Hz, 1H, CHPh), 4.61 (dd, *J* = 12.4, 9.9 Hz, 1H, CHHNO₂), 4.91 (dd, *J* = 12.4, 4.6 Hz, 1H, CHHNO₂), 7.04 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H_{ar}), 7.12 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, H_{ar}) ppm. HPLC: Chiralpak AD-H column, Hexane/*iso*-propanol = 95:5, λ = 210 nm, 0.8 mL/min. Major diast (*syn*): t_R = 17.4 min (minor enantiomer), t_R = 22.6 min (major enantiomer). (er 96:4).

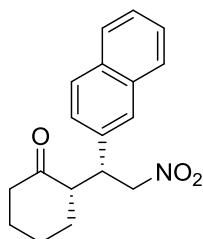
(S)-2-((R)-1-(4-Methoxyphenyl)-2-nitroethyl)cyclohexanone (19f).²²

Obtained according to general procedure, using *trans*-4-methoxy- β -nitrostyrene **17f** (54 mg, 0.3 mmol), cyclohexanone, catalyst **XI** (41 mg, 0.03 mmol) and benzoic acid. When the reaction finished (TLC), was purified by column chromatography on silica gel (Hexane/Ethyl acetate 4:1) to yield compound **19f** as a mixture of *syn/anti* (96:4) diastereomers (71 mg, 0.25 mmol, 85%). Colorless oil. ¹H NMR for major diastereomer (500 MHz, CDCl₃) δ 1.20 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.67 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 2.37 (m, 1H, CHHCO), 2.44 (m, 1H, CHHCO), 2.63 (m, 1H, CHCO), 3.71 (td, *J* = 10.0, 4.6 Hz, 1H, CHPh), 3.77 (s, 3H, CH₃), 4.57 (dd, *J* = 12.3, 10.0 Hz, 1H, CHHNO₂), 4.90 (dd, *J* = 12.3, 4.6 Hz, 1H, CHHNO₂), 6.84 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_{ar}), 7.07 (dd, *J* = 8.7 Hz, 2H, H_{ar}) ppm. HPLC: Chiralpak AD-H column, Hexane/*iso*-propanol = 75:25, λ = 210 nm, 0.7 mL/min. Major diast (*syn*): t_R = 12.1 min (minor enantiomer), t_R = 14.4 min (major enantiomer). (er 95:5).

²² E. Alza, X. C. Cambeiro, C. Jimeno, M. A. Pericàs. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3717.

(S)-2-((R)-1-(Naphthalen-1-yl)-2-nitroethyl)cyclohexanone (19g).²³

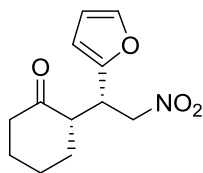
Obtained according to general procedure, using (*E*)-1-(2-nitrovinyl)naphthalene **17g** (60 mg, 0.3 mmol), cyclohexanone, catalyst **XI** (41 mg, 0.03 mmol) and PNBA. When the reaction finished (TLC), was purified by column chromatography on silica gel (Hexane/Ethyl acetate 4:1) to yield compound **19g** as a mixture of *syn/anti* (98:2) diastereomers (57 mg, 0.19 mmol, 64%). ¹H NMR for major diastereomer (500 MHz, CDCl₃) δ 1.27 (m, 1H), 1.53 (m, 1H), 1.68 (m, 3H), 2.08 (m, 1H), 2.41 (m, 1H, CHHCO), 2.50 (m, 1H, CHHCO), 2.87 (m, 1H, CHCO), 4.76 (m, 1H, CHAr), 4.91 (dd, *J* = 12.7, 9.8 Hz, 1H, CHHNO₂), 5.07 (dd, *J* = 12.7, 4.4 Hz, 1H, CHHNO₂), 7.38 (dd, *J* = 7.2, 1.2 Hz, H_{ar}), 7.46 (m, 1H, H_{ar}), 7.51 (m, 1H, H_{ar}), 7.56 (m, 1H, H_{ar}), 7.78 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H_{ar}), 7.86 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H_{ar}), 8.17 (m, 1H, H_{ar}) ppm. HPLC: Chiralpak AS-H column, Hexane/*iso*-propanol = 80:20, λ = 210 nm, 1 mL/min. Major diast (*syn*): t_R = 11.5 min (minor enantiomer), t_R = 16.2 min (major enantiomer). (er 96:4).

(S)-2-((R)-1-(Naphthalen-2-yl)-2-nitroethyl)cyclohexanone (19h).²⁴

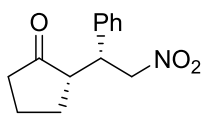
Obtained according to general procedure, using (*E*)-2-(2-nitrovinyl)naphthalene **17h** (60 mg, 0.3 mmol), cyclohexanone, catalyst **XI** (41 mg, 0.03 mmol) and benzoic acid. When the reaction finished (TLC), was purified by column chromatography on silica gel (Hexane/Ethyl acetate 4:1) to yield compound **19h** as a mixture of *syn/anti* (89:11) diastereomers (75 mg, 0.25 mmol, 84%). ¹H NMR for major diastereomer (500 MHz, CDCl₃) δ 1.27 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.71 (m, 3H), 2.07 (m, 1H), 2.40 (m, 1H, CHHCO), 2.50 (m, 1H, CHHCO), 2.78 (m, 1H, CHCO), 3.94 (td, *J* = 10.0, 4.5 Hz, 1H, CHAr), 4.72 (dd, *J* = 12.5, 10.0 Hz, 1H, CHHNO₂), 5.02 (dd, *J* = 12.5, 4.5 Hz, 1H, CHHNO₂), 7.29 (dd, *J* = 8.5, 1.9 Hz, 1H, H_{ar}), 7.48 (m, 2H, H_{ar}), 7.64 (s, 1H, H_{ar}), 7.81 (m, 3H, H_{ar}) ppm. HPLC: Lux Amylose-1 column, Hexane/*iso*-propanol = 95:5, λ = 210 nm, 1 mL/min. Major diast (*syn*): t_R = 23.9 min (minor enantiomer), t_R = 29.2 min (major enantiomer). (er 90:10).

²³ Y. Wang, M. Jiang, J-T. Liu. *Tetrahedron Asymmetry* **2014**, 2, 212.

²⁴ N. Kaplaneris, G. Koutoulougenis, M. Raftopoulou, C. G. Kokotos. *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 5464.

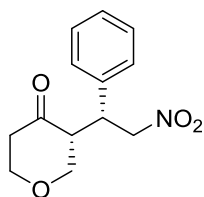
(S)-2-((S)-1-(Furan-2-yl)-2-nitroethyl)cyclohexanone (19i).²⁰

Obtained according to general procedure, using (*E*)-2-(2-nitrovinyl)furan **17i** (42 mg, 0.3 mmol), cyclohexanone, catalyst **XI** (41 mg, 0.03 mmol) and benzoic acid. When the reaction finished (TLC), was purified by column chromatography on silica gel (Hexane/Ethyl acetate 8:1) to yield compound **19i** as a mixture of *syn/anti* (82:18) diastereomers (65 mg, 0.27 mmol, 91 %). ¹H NMR for major diastereomer (500 MHz, CDCl₃) δ 1.29 (m, 1H), 1.64 (m, 2H), 1.76 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 2.36 (m, 1H, CHHCO), 2.46 (m, 1H, CHHCO), 2.75 (m, 1H, CHCO), 3.97 (td, *J* = 9.3, 4.8 Hz, 1H, CHAr), 4.67 (dd, *J* = 12.5, 9.3 Hz, 1H, CHHNO₂), 4.78 (dd, *J* = 12.5, 4.8 Hz, 1H, CHHNO₂), 6.18 (dd, *J* = 1.8, 0.9 Hz, 1H, H_{ar}), 6.28 (dd, *J* = 3.2, 1.8 Hz, 1H, H_{ar}), 7.34 (dd, *J* = 3.2, 0.9 Hz, 1H, H_{ar}) ppm. HPLC: Chiralpak AS-H column, Hexane/*iso*-propanol = 95:5, λ = 210 nm, 0.8 mL/min. Major diast (*syn*): t_R = 27.3 min (minor enantiomer), t_R = 29.4 min (major enantiomer). (er 74:26).

(S)-2-((R)-2-Nitro-1-phenylethyl)cyclopentanone (20).²⁵

Obtained according to general procedure, using *trans*-β-nitrostyrene **17a** (54 mg, 0.3 mmol), cyclopentanone **18b** (0.26 mL, 3 mmol, 10 equiv), catalyst **XI** (41 mg, 0.03 mmol) and benzoic acid. When the reaction finished (TLC), was purified by column chromatography on silica gel (Hexane/Ethyl acetate 8:1 to 4:1) to yield compound **20** as a mixture of *syn/anti* (62:38) diastereomers (11 mg, 0.045 mmol, 15%). Colorless oil. ¹H NMR for major diastereomer (500 MHz, CDCl₃) δ 1.43-1.52 (m, 1H, CHH), 1.66-1.74 (m, 1H, CHH), 1.84-1.94 (m, 2H, CH₂), 2.08-2.16 (m, 1H, CHCO), 2.24-2.42 (m, 2H, CH₂CO), 3.69 (td, *J* = 9.9, 5.6 Hz, 1H, CHPh), 4.71 (dd, *J* = 12.9, 9.9 Hz, 1H, CHHNO₂), 5.33 (dd, *J* = 12.9, 5.6 Hz, 1H, CHHNO₂), 7.17-7.20 (m, 2H, H_{ar}), 7.26-7.33 (m, 3H, H_{ar}) ppm. HPLC: Chiralpak AD-H column, Hexane/*iso*-propanol = 90:10, λ = 220 nm, 1.0 mL/min. Major diast (*syn*): t_R = 11.5 min (minor enantiomer), t_R = 14.8 min (major enantiomer). (er 66:34).

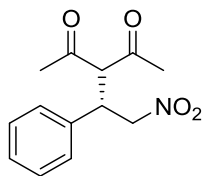
²⁵ Q. Zhang, X. Cui, L. Chen, H. Liu, Y. Wu. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 7823.

(R)-3-((R)-2-Nitro-1-phenylethyl)dihydro-2H-pyran-4(3H)-one (21).²⁴

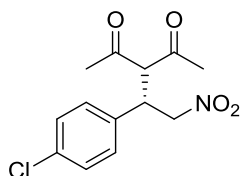
Obtained according to general procedure, using *trans*- β -nitrostyrene **17a** (54 mg, 0.3 mmol), tetrahydro-4*H*-pyran-4-one **18c** (0.28 mL, 3 mmol, 10 equiv), catalyst **XI** (41 mg, 0.03 mmol) and benzoic acid. When the reaction finished (TLC), was purified by column chromatography on silica gel (Hexane/Ethyl acetate 4:1) to yield compound **21** as a mixture of *syn/anti* (90:10) diastereomers (45 mg, 0.18 mmol, 60%). White solid. ¹H NMR for major diastereomer (500 MHz, CDCl₃) δ 2.57 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 3.26 (dd, $J = 11.5, 8.9$ Hz, 1H), 3.68 (ddd, $J = 11.5, 5.5, 1.4$ Hz, 1H), 3.73-3.86 (m, 2H), 4.13 (m, 1H, CHPh), 4.64 (dd, $J = 12.7, 10.1$ Hz, 1H, CHHNO₂), 4.93 (dd, $J = 12.7, 4.6$ Hz, 1H, CHHNO₂), 7.16-7.19 (m, 2H, H_{ar}), 7.24-7.36 (m, 3H, H_{ar}) ppm. HPLC: Lux Amylose-1 column, Hexane/*iso*-propanol = 90:10, $\lambda = 210$ nm, 1 mL/min. Major diast (*syn*): $t_R = 21.3$ min (major enantiomer), $t_R = 25.1$ min (minor enantiomer). (er 74:26).

7.2. General procedure for the nitro-Michael addition of acyclic 1,3-dicarbonyl compounds to nitroolefins using homogeneous and supported catalysts

To a mixture of *trans*- β -nitrostyrenes **17a-j** (0.3 mmol) and catalyst (0.015 mmol, 0.05 equiv) was added 1,3-dicarbonyl compound **24a-i** (0.6 mmol, 2 equiv) and the reaction mixture was stirred at rt in a Wheaton vial until consumption of the starting material (monitoring by TLC). In case of using homogeneous catalyst the mixture was purified via flash column chromatography on silica gel (Hexane/Ethyl acetate mixtures) to afford the corresponding Michael adduct. When supported catalysts were employed, they were separated from the reaction mixture by filtration and washed with DCM and MeOH. The combined organic phase was concentrated under *vacuum* and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel (Hexane/Ethyl acetate mixtures) to afford the Michael product. The diastereomeric ratio was determined by ¹H NMR spectroscopy of the purified product and the enantiomeric excess were determined by chiral-phase HPLC analysis using mixtures of Hexane/*iso*-propanol as eluent.

(S)-3-(2-Nitro-1-phenylethyl)pentane-2,4-dione (25aa).²⁶

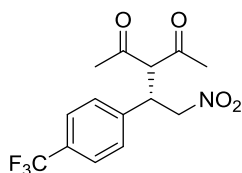
Obtained according to general procedure, using *trans*- β -nitrostyrene **17a** (45 mg, 0.3 mmol), pentane-2,4-dione **24a** (62 μ L, 0.6 mmol, 2 equiv) and catalyst *sq*-**XIII**d (5 mg, 0.015 mmol). When the reaction finished (TLC), was purified by column chromatography on silica gel (Hexane/Ethyl acetate 4:1) to yield compound **25aa** as a colorless solid, (63 mg, 0.25 mmol, 85%). Mp 122-123 °C. [Lit.²⁷ Mp 124-126 °C]. Recrystallized product (from Hexane-Ethyl acetate). $[\alpha]_D^{23} = +216.2$ ($c = 1.00$, CHCl₃). [Lit.²⁷ $[\alpha]_D^{23} = +196.7$ ($c = 1.00$, CHCl₃, er 94:6)]. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 1.92 (s, 3H, CH₃), 2.27 (s, 3H, CH₃), 4.22 (m, 1H, CHPh), 4.35 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, CH(COMe)₂), 4.62 (m, 2H, CH₂NO₂), 7.15-7.17 (m, 2H, H_{ar}), 7.22-7.35 (m, 3H, H_{ar}) ppm. **HPLC**: Lux-Amylose-1 column, Hexane/*iso*-propanol = 90:10, $\lambda = 220$ nm, 1.0 mL/min. $t_R = 12.9$ min (major enantiomer, *S*), $t_R = 17.4$ min (minor enantiomer, *R*). (er > 99:<1).

(S)-3-(1-(4-Chlorophenyl)-2-nitroethyl)pentane-2,4-dione (25ba).²⁶

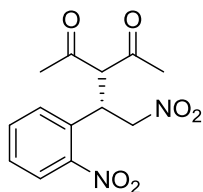
Obtained according to general procedure, using 4-chloro- β -nitrostyrene **17b** (55 mg, 0.3 mmol), pentane-2,4-dione **24a** (62 μ L, 0.6 mmol, 2 equiv) and catalyst *sq*-**XIII**d (5 mg, 0.015 mmol). When the reaction finished (TLC), was purified by column chromatography on silica gel (Hexane/Ethyl acetate 4:1) to yield compound **25ba** as a colorless solid, (75 mg, 0.26 mmol, 88%). Recrystallized product (from Hexane-Ethyl acetate). $[\alpha]_D^{23} = +181.2$ ($c = 1.40$, CHCl₃). [Lit.²⁶ $[\alpha]_D^{23} = -132.5$ ($c = 1.00$, CHCl₃, er 6:94, (*R*))]. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 1.98 (s, 3H, CH₃), 2.30 (s, 3H, CH₃), 4.23 (ddd, $J = 10.7, 7.6, 5.0$ Hz, 1H, CHPh), 4.33 (d, 1H, $J = 10.7$ Hz, CH(COMe)₂), 4.59 (dd, $J = 12.5$ Hz, 5.0 Hz, 1H, CHHNO₂), 4.62 (dd, $J = 12.5, 7.6$ Hz, 1H, CHHNO₂), 7.13 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.31 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H_{ar}) ppm. **HPLC**: Lux-Amylose-1 column, Hexane/*iso*-propanol = 80:20, $\lambda = 210$ nm, 1.0 mL/min. $t_R = 10.3$ min (major enantiomer, *S*), $t_R = 25.2$ min (minor enantiomer, *R*). (er 99:1).

²⁶ K. S. Rao, R. Trivedi, M. L. Kantam. *Synlett* **2015**, 26, 221.

²⁷ P. Gao, C. Wang, Y. Wu, Z. Zhou, C. Tang. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 27, 4563.

(S)-3-(2-Nitro-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)ethyl)pentane-2,4-dione (25ja).²⁸

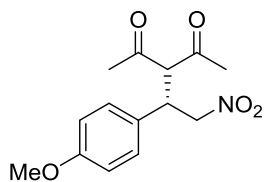
Obtained according to general procedure, using 4-trifluoromethyl- β -nitrostyrene **17j** (65 mg, 0.3 mmol), pentane-2,4-dione **24a** (62 μ L, 0.6 mmol, 2 equiv) and catalyst *sq*-**XIIIId** (5 mg, 0.015 mmol). When the reaction finished (TLC), was purified by column chromatography on silica gel (Hexane/Ethyl acetate 4:1 to 2:1) to yield compound **25ja** as a colorless solid, (72 mg, 0.23 mmol, 76%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.98 (s, 3H, CH₃), 2.30 (s, 3H, CH₃), 4.32 (m, 1H, CHPh), 4.38 (d, 1H, $J = 10.6$ Hz, CH(COMe₂)), 4.63 (dd, $J = 12.9$ Hz, 4.7 Hz, 1H, CHHNO₂), 4.67 (dd, $J = 12.9$, 8.0 Hz, 1H, CHHNO₂), 7.33 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.57 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, H_{ar}) ppm. HPLC: Chiralcel OD column, Hexane/*iso*-propanol = 95:5, $\lambda = 220$ nm, 1.0 mL/min. $t_R = 40.6$ min (major enantiomer, *S*), $t_R = 48.9$ min (minor enantiomer, *R*). (er >99:<1).

(S)-3-(2-Nitro-1-(2-nitrophenyl)ethyl)pentane-2,4-dione (25da).²⁹

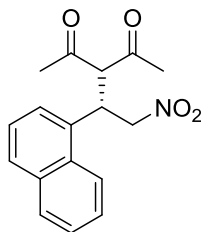
Obtained according to general procedure, using 2-nitro- β -nitrostyrene **17d** (58 mg, 0.3 mmol), pentane-2,4-dione **24a** (62 μ L, 0.6 mmol, 2 equiv) and catalyst *sq*-**IIId** (17 mg, 0.015 mmol). When the reaction finished (TLC), was purified by column chromatography on silica gel (Hexane/Ethyl acetate 2/1) to yield compound **25da** as a colorless solid, (78 mg, 0.26 mmol, 88%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.12 (s, 3H, CH₃), 2.29 (s, 3H, CH₃), 4.65 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, CHCOMe), 4.73 (ddd, $J = 8.7$ Hz, 7.3 Hz, 3.7 Hz, 1H, CHPh), 4.82 (dd, $J = 13.3$ Hz, 3.7 Hz, 1H, CHHNO₂), 4.95 (dd, $J = 13.3$ Hz, 7.2 Hz, 1H, CHHNO₂), 7.35 (dd, $J = 7.9$ Hz, 1.4 Hz, 1H, H_{ar}), 7.46 (m, 1H, H_{ar}), 7.58 (ddd, $J = 15.3$ Hz, 7.9 Hz, 1.4 Hz, 1H, H_{ar}), 7.90 (dd, $J = 8.1$ Hz, 1.4 Hz, 1H, H_{ar}) ppm. HPLC: Lux-Amylose 1 column, Hexane/*iso*-propanol = 90:10, $\lambda = 210$ nm, 1.0 mL/min. $t_R = 20.7$ min (major enantiomer, *S*), $t_R = 22.9$ min (minor enantiomer, *R*). (er 99:1).

²⁸ Z. Dong, G. Qiu, H.-B. Zhou, C. Dong. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 1550.

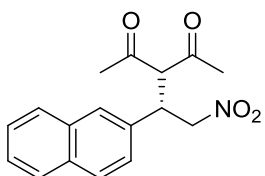
²⁹ W. Yao, M. Chen, X. Liu, R. Jiang, S. Zhang, W. Chen. *Catal. Sci. Technol.*, **2014**, *4*, 1726.

(S)-3-(1-(4-Methoxyphenyl)-2-nitroethyl)pentane-2,4-dione (25fa).²⁶

Obtained according to general procedure, using 4-methoxy- β -nitrostyrene **17f** (54 mg, 0.3 mmol), pentane-2,4-dione **24a** (62 μ L, 0.6 mmol, 2 equiv) and catalyst *sq-IIId* (17 mg, 0.015 mmol). When the reaction finished (TLC), was purified by column chromatography on silica gel (Hexane/Ethyl acetate 4:1) to yield compound **25fa** as a colorless solid, (72 mg, 0.26 mmol, 86%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.94 (s, 3H, CH₃), 2.29 (s, 3H, CH₃), 3.77 (s, 3H, CH₃O), 4.19 (ddd, $J = 10.9, 7.4, 5.3$ Hz, 1H, CHPh), 4.33 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, CH(COMe)₂), 4.59 (m, 2H, CH₂NO₂), 6.84 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.10 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H_{ar}) ppm. HPLC: Lux-Amylose-1 column, Hexane/*iso*-propanol = 80:20, $\lambda = 210$ nm, 1.0 mL/min. $t_R = 14.9$ min (major enantiomer, *S*), $t_R = 27.8$ min (minor enantiomer, *R*). (er 99:1).

(S)-3-(1-Naphthalen-1-yl-2-nitro-ethyl)-pentane-2,4-dione (25ga).³⁰

Obtained according to general procedure, using (*E*)-1-(2-nitrovinyl)naphthalene **17g** (60 mg, 0.3 mmol), pentane-2,4-dione **24a** (62 μ L, 0.6 mmol, 2 equiv) and catalyst *sq-IIId* (17 mg, 0.015 mmol). When the reaction finished (TLC), was purified by column chromatography on silica gel (Hexane/Ethyl acetate 2:1) to yield compound **25ga** as a colorless solid, (81 mg, 0.27 mmol, 90%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.87 (s, 3H, CH₃), 2.33 (s, 3H, CH₃), 4.71 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H, CH(COMe)₂), 4.73 (dd, $J = 12.2, 4.8$ Hz, 1H, CHHNO₂), 4.82 (dd, $J = 12.2, 6.5$ Hz, 1H, CHHNO₂), 5.21 (m, 1H, CHPh), 7.27 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.41 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.55 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.64 (m, 1H, H_{ar}), 7.81 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.89 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H_{ar}), 8.18 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H_{ar}) ppm. HPLC: Chiralpak AS-H column, Hexane/*iso*-propanol = 80:20, $\lambda = 210$ nm, 0.8 mL/min. $t_R = 13.9$ min (major enantiomer, *S*), $t_R = 17.1$ min (minor enantiomer, *R*). (er 99:1).

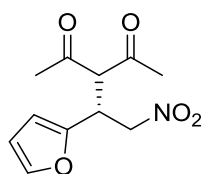
(S)-3-(1-Naphthalen-2-yl-2-nitro-ethyl)-pentane-2,4-dione (25ha).²⁶

Obtained according to general procedure, using (*E*)-2-(2-nitrovinyl)naphthalene **17h** (60 mg, 0.3 mmol), pentane-2,4-dione **24a** (62 μ L, 0.6 mmol, 2 equiv) and catalyst *sq-XIIId* (5 mg, 0.015 mmol). When the reaction finished (TLC), was

³⁰ L. Menguy, F. Couty. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2385.

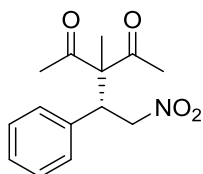
purified by column chromatography on silica gel (Hexane/Ethyl acetate 2:1) to yield compound **25ha** as a colorless solid, (76 mg, 0.26 mmol, 85%). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.95 (s, 3H, CH_3), 2.32 (s, 3H, CH_3), 4.42 (ddd, $J = 10.7, 8.1, 4.4$ Hz, 1H, CHPh), 4.50 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{COMe})_2$), 4.69 (dd, $J = 12.5, 4.4$ Hz, 1H, CHHNO_2), 4.75 (dd, $J = 12.4, 8.1$ Hz, 1H, CHHNO_2), 7.30 (dd, $J = 8.5, 1.9$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.49 (m, 2H, H_{ar}), 7.65 (m, 1H, H_{ar}), 7.80 (m, 2H, H_{ar}), 7.83 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H_{ar}) ppm. **HPLC**: Lux-Amylose-1 column, Hexane/*iso*-propanol = 90:10, $\lambda = 210$ nm, 1.0 mL/min. $t_{\text{R}} = 18.0$ min (major enantiomer, *S*), $t_{\text{R}} = 23.1$ min (minor enantiomer, *R*). (er 97:3).

(R)-3-(1-(Furan-2-yl)-2-nitroethyl)pentane-2,4-dione (25ia).³¹



Obtained according to general procedure, using (*E*)-2-(2-nitrovinyl)furan **17i** (42 mg, 0.3 mmol), pentane-2,4-dione **24a** (62 μL , 0.6 mmol, 2 equiv) and catalyst *thsq*-**XIIIa** (5 mg, 0.015 mmol). When the reaction finished (TLC), was purified by column chromatography on silica gel (Hexane/Ethyl acetate 4/1) to yield compound **25ia** as a colorless solid, (70 mg, 0.29 mmol, 98%). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 2.05 (s, 3H, CH_3), 2.23 (s, 3H, CH_3), 4.31 (m, 1H, CHPh), 4.36 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{COMe}_2)$), 4.64 (m, 2H, CHHNO_2), 6.14 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.26 (dd, $J = 3.3, 1.9$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.32 (dd, $J = 1.9, 0.7$ Hz, 1H, H_{ar}) ppm. **HPLC**: Lux-Amylose-1 column, Hexane/*iso*-propanol = 90:10, $\lambda = 220$ nm, 1.0 mL/min. $t_{\text{R}} = 17.0$ min (major enantiomer, *S*), $t_{\text{R}} = 25.6$ min (minor enantiomer, *R*). (er 99:1).

(R)-3-Methyl-3-(2-nitro-1-phenylethyl)pentane-2,4-dione (25ab).³²



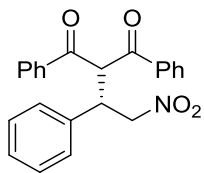
Obtained according to general procedure, using *trans*- β -nitrostyrene **17a** (46 mg, 0.3 mmol), 3-methyl-2,4-pentanedione **24b** (70 μL , 0.6 mmol, 2 equiv) and catalyst *sq*-**XIIIId** (5 mg, 0.015 mmol). When the reaction finished (TLC), was purified by column chromatography on silica gel (Hexane/Ethyl acetate 8:1) to yield compound **25ab** as a colorless solid, (70 mg, 0.27 mmol, 89%). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.39 (s, 3H, CH_3), 2.00 (s, 3H, CH_3CO), 2.06 (s, 3H, CH_3CO), 4.19 (dd, $J = 11.0, 3.6$ Hz, 1H, CH), 4.75 (dd, $J = 13.4, 3.6$ Hz, 1H, CHHNO_2), 4.85 (dd, $J = 13.4, 11.0$ Hz, 1H, CHHNO_2), 7.14-7.16 (m, 2H, H_{ar}), 7.24-7.30 (m, 3H, H_{ar}) ppm. **HPLC**: Lux-

³¹ J. P. Malerich, K. Hagihara, V. H. Rawal. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14416.

³² J. M. Andrés, M. Ceballos, A. Maestro, I. Sanz, R. Pedrosa. *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 6728.

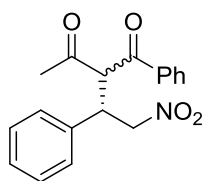
Amylose-1 column, Hexane/*iso*-propanol = 95:5, $\lambda = 210$ nm, 1.0 mL/min. $t_R = 17.1$ min (minor enantiomer, *S*), $t_R = 20.1$ min (major enantiomer, *R*). (er 99:1).

(*S*)-2-(2-Nitro-1-phenylethyl)-1,3-diphenylpropane-1,3-dione (25ac).²⁶



Obtained according to general procedure, using *trans*- β -nitrostyrene **17a** (46 mg, 0.3 mmol), 1,3-diphenylpropane-1,3-dione **24c** (134 mg, 0.6 mmol, 2 equiv) and catalyst *thsq*-**XIIIa** (5 mg, 0.015 mmol) in CH_2Cl_2 (0.4 mL). When the reaction finished (TLC), was purified by column chromatography on silica gel (Hexane/Ethyl acetate 4:1) to yield compound **25ac** as a colorless solid, (90 mg, 0.24 mmol, 80 %). $[\alpha]_D^{23} = +16.1$ ($c = 1.60$, CH_2Cl_2). [Lit.³³ $[\alpha]_D^{23} = +21.3$ ($c = 1.00$, CH_2Cl_2 , er 99:1)]. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 4.63 (m, 1H, CHPh), 4.99 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H, CH_2NO_2), 5.83 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{COPh})_2$), 7.16-7.24 (m, 5H, H_{ar}), 7.34-7.41 (m, 4H, H_{ar}), 7.49-7.56 (m, 2H, H_{ar}), 7.77-7.79 (m, 2H, H_{ar}), 7.85-7.87 (m, 2H, H_{ar}) ppm. **HPLC**: Lux-Amylose-1 column, Hexane/*iso*-propanol = 75:25, $\lambda = 210$ nm, 1.0 mL/min. $t_R = 10.0$ min (major enantiomer, *S*), $t_R = 24.2$ min (minor enantiomer, *R*). (er 97:3).

(*S*)-2-((*S*)-2-Nitro-1-phenylethyl)-1-phenylbutane-1,3-dione (25ad).³⁴



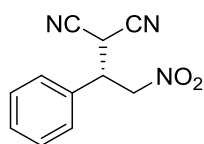
Obtained according to general procedure, using *trans*- β -nitrostyrene **17a** (46 mg, 0.3 mmol), 1-phenylbutane-1,3-dione **24d** (97 mg, 0.6 mmol, 2 equiv) and catalyst and catalyst *thsq*-**XIIIa** (5 mg, 0.015 mmol) in CH_2Cl_2 (0.4 mL). When the reaction finished (TLC), was purified by column chromatography on silica gel (Hexane/Ethyl acetate 4:1) to yield compound **25ad** as a mixture (60:40) of diastereomers, (79 mg, 0.26 mmol, 85%). Colorless solid. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 1.93 (s, 3H, CH_3) (major diastereoisomer), 2.22 (s, 3H, CH_3) (minor diastereoisomer), 4.43 (ddd, $J = 10.1, 8.6, 4.3$ Hz, 1H, CHPh) (minor diast), 4.53 (ddd, $J = 10.0, 8.6, 4.6$ Hz, 1H, CHPh) (major diast), 4.67 (dd, $J = 12.6, 8.5$ Hz, 1H, CHHNO_2) (major diast), 4.72 (dd, $J = 12.6, 4.6$ Hz, 1H, CHHNO_2) (major diast), 4.76 (dd, $J = 12.8, 4.3$ Hz, 1H, CHHNO_2) (minor diast), 4.85 (dd, $J = 12.8, 8.6$ Hz, 1H, CHHNO_2) (minor diast), 5.17 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H, CHCO) (major diast), 5.19 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H, CHCO) (minor diast), 7.14-7.20 (m, 2H, H_{ar}), 7.26-7.34 (m, 4H, H_{ar}), 7.42 (m, 1H, H_{ar}), 7.50 (m, 1H, H_{ar}), 7.56 (m, 0.5H, H_{ar}), 7.63 (m, 0.5H, H_{ar}), 7.81 (m, 1H, H_{ar}) ppm. **HPLC**: Lux-Amylose-1 column, Hexane/*iso*-propanol = 97:3, $\lambda = 210$ nm, 1.0 mL/min. Major diast:

³³ B. Tan, X. Zhang, P. J. Chua, G. Zhong. *Chem. Commun.* **2009**, 779

³⁴ D. Almasi, D. A. Alonso, E. Gómez-Bengoa, C. Nájera. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6163.

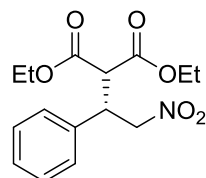
$t_R = 33.4$ min (major enantiomer, *S,S*), $t_R = 47.2$ min (minor enantiomer, *R,R*). (er 99:1).
 Minor diast: $t_R = 29.0$ min (major enantiomer, *R,S*), $t_R = 42.6$ min (minor enantiomer, *S,R*). (er 99:1).

3-((*S,S*)-2-Nitro-1-phenylethyl)-2,4-dioxopentanedinitrile (**25ae**).³⁵



Obtained according to general procedure, using *trans*- β -nitrostyrene **17a** (46 mg, 0.3 mmol), malonodinitrile **24e** (40 mg, 0.6 mmol, 2 equiv) and catalyst *sq*-**XIIIId** (5 mg, 0.015 mmol) in CH_2Cl_2 (0.4 mL). When the reaction finished (TLC), the residue was purified by column chromatography on silica gel (Hexane/Ethyl acetate 8:1) to yield compound **25ae** as a yellow oil, (43 mg, 0.20 mmol, 67 %). $[\alpha]_D^{23} = -1.5$ ($c = 0.70$, CHCl_3). [Lit.³⁶ $[\alpha]_D^{23} = +5.4$ ($c = 0.50$, CHCl_3 , er 90:10, (*R*)). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl_3), δ 4.08 (m, 1H, CHPh), 4.44 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{CN})_2$), 4.92 (dd, $J = 14.3, 6.0$ Hz, H, CHHNO_2), 4.99 (dd, $J = 14.3, 8.1$ Hz, 1H, CHHNO_2), 7.34-7.38 (m, 2H, H_{ar}), 7.46-7.50 (m, 3H, H_{ar}) ppm. **HPLC**: Chiralcel OD column, Hexane/*iso*-propanol = 50:50, $\lambda = 210$ nm, 1.0 mL/min. $t_R = 11.5$ min (minor enantiomer, *R*), $t_R = 43.9$ min (major enantiomer, *S*). (er 60:40).

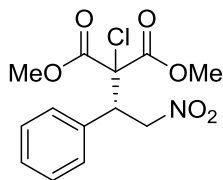
Diethyl (*S*)-2-(2-nitro-1-phenylethyl)malonate (**25af**).³²



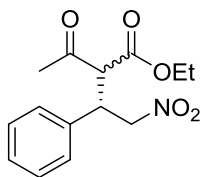
Obtained according to general procedure, using *trans*- β -nitrostyrene **17a** (46 mg, 0.3 mmol), diethyl malonate **24f** (91 μL , 0.6 mmol, 2 equiv) and catalyst *sq*-**XIIIId** (6 mg, 0.015 mmol). When the reaction finished (TLC), was purified by column chromatography on silica gel (Hexane/Ethyl acetate 20:1 to 8:1) to yield compound **25af** as a colorless solid, (42 mg, 0.14 mmol, 45%). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 1.03 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3), 3.80 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{CO}_2\text{Et})_2$), 3.99 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 4.22 (m, 3H, CHPh and CH_2CH_3), 4.84 (dd, $J = 13.0, 9.0$ Hz, 1H, CHHNO_2), 4.91 (dd, $J = 13.0, 5.0$ Hz, 1H, CHHNO_2), 7.20-7.32 (m, 5H, H_{ar}) ppm. **HPLC**: Lux-Amylose-1 column, Hexane/*iso*-propanol = 80:20, $\lambda = 220$ nm, 1.0 mL/min. $t_R = 10.8$ min (minor enantiomer, *R*), $t_R = 30.4$ min (major enantiomer, *S*). (er 83:17).

³⁵ V. Ashokkumar, A. Siva. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 10216.

³⁶ T. Arai, I. Oka, T. Morihata, A. Awata, H. Masu, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 516.

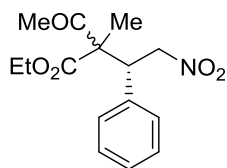
Diethyl 2-chloro-2-((S)-2-nitro-1-phenylethyl)malonate (25ag).³²

Obtained according to general procedure, using *trans*- β -nitrostyrene **17a** (46 mg, 0.3 mmol), dimethyl 2-chloromalonate **24g** (76 μ L, 0.6 mmol, 2 equiv) and catalyst *sq*-**XIII**d (5 mg, 0.015 mmol). When the reaction finished (TLC), was purified by column chromatography on silica gel (Hexane/Ethyl acetate 20:1) to yield compound **25ag** as a colorless solid, (78 mg, 0.25 mmol, 82%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.60 (s, 3H, CH₃), 3.85 (s, 3H, CH₃), 4.64 (dd, J = 10.4, 3.4 Hz, 1H, CHPh), 5.00 (dd, J = 13.6, 10.4 Hz, 1H, CHHNO₂), 5.22 ((dd, J = 13.6, 3.4 Hz, 1H, CHHNO₂), 7.30-7.38 (m, 5H, H_{ar}) ppm. HPLC: Chiralcel OD column, Hexane/*iso*-propanol = 90:10, λ = 220 nm, 1.0 mL/min. t_R = 11.1 min (major enantiomer, *S*), t_R = 19.8 min (minor enantiomer, *R*). (er 89:11).

(2S,3S)-Ethyl 2-acetyl-4-nitro-3-phenylbutanoate (25ah).³⁷

Obtained according to general procedure, using *trans*- β -nitrostyrene **17a** (46 mg, 0.3 mmol), ethyl acetoacetate **24h** (76 μ L, 0.6 mmol, 2 equiv) and catalyst *thsq*-**XIII**a (5 mg, 0.015 mmol). When the reaction finished (TLC), was purified by column chromatography on silica gel (Hexane/Ethyl acetate 4:1) to yield compound **25ah** as a mixture (63:37) of diastereomers, (81 mg, 0.29 mmol, 95%). Colorless solid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.98 (t, J = 7.1 Hz, 1.8H, CH₃CH₂) (major diastereoisomer), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 1.2H, CH₃CH₂) (minor diastereoisomer), 2.03 (s, 1.2H, CH₃) (minor diast), 2.28 (s, 1.8H, CH₃) (major diast), 3.94 (q, J = 7.1 Hz, 1.2H, CH₂CH₃) (major diast), 4.02 (d, J = 9.7 Hz, 0.4H, CHCOMe) (minor diast), 4.10 (d, J = 10.0 Hz, 0.6H, CHCOMe) (major diast), 4.22 (m, 1.8H, CHPh and CH₂CH₃ minor diast), 4.73 (m, 1.2H, CHHNO₂) (major diast), 4.78 (dd, J = 12.9 Hz, 8.9 Hz, 0.4H, CHHNO₂) (minor diast), 4.83 (dd, J = 12.9 Hz, 4.9 Hz, 0.4H, CHHNO₂) (minor diast), 7.17-7.19 (m, 2H, H_{ar}), 7.24-7.30 (m, 3H, H_{ar}) ppm. HPLC: Lux-Amylose-1 column, Hexane/*iso*-propanol = 95:5, λ = 220 nm, 1.0 mL/min. Major diast: t_R = 26.2 min (major enantiomer, 2*S*,3*R*), t_R = 47.9 min (minor enantiomer, 2*R*,3*S*). (er >99:<1). Minor diast: t_R = 16.6 min (major enantiomer, 2*S*,3*S*), t_R = 24.7 min (minor enantiomer, 2*R*,3*R*). (er >99:<1).

³⁷ Q. Lai, Y. Li, Z. Gong, Q. Liu, C. Wei, Z. Song. *Chirality*, **2015**, 27, 979.

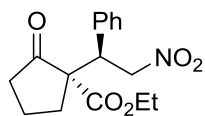
(2*R*,3*R*)-Ethyl 2-acetyl-2-methyl-4-nitro-3-phenylbutanoate (25ai).³⁸

Obtained according to general procedure, using *trans*- β -nitrostyrene **17a** (46 mg, 0.3 mmol), ethyl 2-methylacetoacetate **24i** (85 μ L, 0.6 mmol, 2 equiv) and catalyst *sq*-**XIII**d (5 mg, 0.015 mmol). When the reaction finished (TLC), was purified by column chromatography on silica gel (Hexane/Ethyl acetate 20:1 to 8:1) to yield compound **25ai** as a mixture (62:38) of diastereomers, (62 mg, 0.21 mmol, 70%). Colorless solid. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.18 (t, $J = 7.2$ Hz, 1.8H, CH_3CH_2) (major diastereoisomer), 1.22 (s, 1.2H, CH_3) (minor diastereoisomer), 1.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 1.2H, CH_3CH_2) (minor diast), 1.42 (s, 1.8H, CH_3) (major diast), 2.10 (s, 1.8H, CH_3CO) (major diast), 2.15 (s, 1.2H, CH_3CO) (minor diast), 3.98–4.15 (m, 1.6H, CH_2CH_3 minor diast and CHPh minor diast), 4.22 (m, 0.6H, CHPh) (major diast), 4.26 (q, $J = 7.1$ Hz, 0.8H, CH_2CH_3) (minor diast), 4.86–4.98 (m, 2H, CH_2NO_2) (major diast), 7.11–7.13 (m, 0.8H, H_{ar}), 7.19–7.22 (m, 1.2H, H_{ar}), 7.25–7.30 (m, 3H, H_{ar}) ppm. **HPLC**: Chiralcel OD column, Hexane/*iso*-propanol = 98/2, $\lambda = 220$ nm, 1 mL/min. Major diast: $t_{\text{R}} = 15.7$ min (major enantiomer, 2*R*,3*R*), $t_{\text{R}} = 24.2$ min (minor enantiomer, 2*S*,3*S*), (er 92:8); Minor diast: $t_{\text{R}} = 14.1$ min (major enantiomer, 2*S*,3*R*), $t_{\text{R}} = 33.8$ min (minor enantiomer, 2*R*,3*S*), (er 94:6).

7.3. General procedure for the nitro-Michael addition of cyclic 1,3-dicarbonyl compounds to nitroolefins using homogeneous and supported catalysts

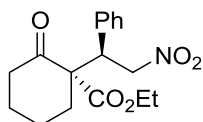
To a mixture of *trans*- β -nitrostyrene **17a** (46 mg, 0.3 mmol) and catalyst (0.015 mmol, 0.05 equiv) was added 1,3-dicarbonyl compound **26a-e** (0.6 mmol, 2 equiv) and the reaction mixture was stirred at rt in a Wheaton vial until consumption of the starting material (monitoring by TLC). In case of using homogeneous catalyst the mixture was purified via flash column chromatography on silica gel (Hexane/Ethyl acetate mixtures) to afford the corresponding Michael adduct. When supported catalysts were employed, they were separated from the reaction mixture by filtration and washed with DCM and MeOH. The combined organic phase was concentrated under *vacuum* and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel (Hexane/Ethyl acetate mixtures) to afford the Michael product. The diastereomeric ratio was determined by $^1\text{H NMR}$ spectroscopy of the purified product and the enantiomeric excess were determined by chiral-phase HPLC analysis using mixtures of Hexane/*iso*-propanol as eluent.

³⁸ R. Manzano, J. M. Andrés, M. D. Muruzábal, R. Pedrosa, *Avd. Synth. Catal.* **2010**, 352, 3364.

(S)-Ethyl 1-((R)-2-nitro-1-phenylethyl)-2-oxocyclopentanecarboxylate (27aa).³⁸

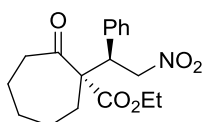
Obtained according to general procedure, using *trans*- β -nitrostyrene **17a**, ethyl 2-oxocyclopentane-1-carboxylate **26a** (0.1 mL, 0.6 mmol, 2 equiv) and catalyst *sq*-**IIId** (17 mg, 0.015 mmol).

When the reaction finished (TLC), was purified by column chromatography on silica gel (Hexane/Ethyl acetate 20:1 to 8:1) to yield **27aa** as a mixture of *anti/syn* (>98:<2) diastereomers, (78 mg, 0.26 mmol, 85%). Colorless solid. ¹H NMR for major diastereomer (500 MHz, CDCl₃) δ 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.81-2.06 (m, 4H, 2 CH₂), 2.36 (m, 2H, CH₂CO), 4.07 (dd, $J = 10.9, 3.8$ Hz, 1H, CHPh), 4.21 (m, 2H, CH₂CH₃), 5.01 (dd, $J = 13.6, 11.0$ Hz, 1H, CHHNO₂), 5.17 (dd, $J = 13.6, 3.8$ Hz, 1H, CHHNO₂), 7.25-7.32 (m, 5H, H_{ar}) ppm. HPLC: Chiralcel OD column, Hexane/*iso*-propanol = 80:20, $\lambda = 220$ nm, 1.0 mL/min. Major diast (*anti*): $t_R = 8.1$ min (major enantiomer, *S,R*), $t_R = 11.1$ min (minor enantiomer, *R,S*). (er > 99:<1).

(S)-Ethyl 1-((R)-2-nitro-1-phenylethyl)-2-oxocyclohexanecarboxylate (27ab).³⁸

Obtained according to general procedure, using *trans*- β -nitrostyrene **17a**, ethyl 2-oxocyclohexane-1-carboxylate **26b** (0.1 mL, 0.6 mmol, 2 equiv) and catalyst *sq*-**XIIIId** (5 mg, 0.015 mmol).

When the reaction finished (TLC), was purified by column chromatography on silica gel (Hexane/Ethyl acetate 15:1 to 8:1) to yield compound **27ab** as a mixture of *anti/syn* (>98:<2) diastereomers, (79 mg, 0.25 mmol, 82%). Colorless solid. ¹H NMR for major diastereomer (500 MHz, CDCl₃) δ 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH₂CH₃), 1.42-1.73 (m, 4H, 2 CH₂), 2.05 (m, 2H, CH₂CH₂O), 2.45 (m, 2H, CH₂CO), 3.98 (dd, $J = 11.2, 3.2$ Hz, 1H, CHPh), 4.19 (m, 2H, CH₂CH₃), 4.78 (dd, $J = 13.4, 11.2$ Hz, 1H, CHHNO₂), 5.04 (dd, $J = 13.4, 3.2$ Hz, 1H, CHHNO₂), 7.13 (m, 2H, H_{ar}), 7.25 (m, 3H, H_{ar}) ppm. HPLC: Chiralcel OD column, Hexane/*iso*-propanol = 95:5, $\lambda = 220$ nm, 1.0 mL/min. Major diast (*anti*): $t_R = 10.5$ min (major enantiomer, *S,R*), $t_R = 14.9$ min (minor enantiomer, *R,S*). (er 98:2).

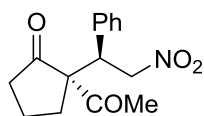
(S)-Methyl 1-((R)-2-nitro-1-phenylethyl)-2-oxocycloheptanecarboxylate (27ac).³²

Obtained according to general procedure, using *trans*- β -nitrostyrene **17a**, methyl 2-oxocycloheptane-1-carboxylate **26c** (0.1 mL, 0.6 mmol, 2 equiv) and catalyst *sq*-**XIIIId** (5 mg, 0.015 mmol).

When the reaction finished (TLC), was purified by column chromatography on silica gel (Hexane/Ethyl acetate 20:1 to 8:1) to yield compound **31ac** as a mixture of *anti/syn* (>98:<2) diastereomers, (98 mg, 0.29 mmol, 98 %). Colorless solid. ¹H NMR

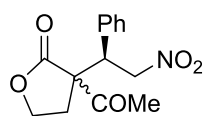
for major diastereomer (500 MHz, CDCl₃) δ 1.42 (m, 1H), 1.52-1.61 (m, 4H, 2 CH₂), 1.67 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 2.51 (m, 1H, CHHCO), 2.61 (m, 1H, CHHCO), 3.77 (s, 3H, CH₃O), 4.06 (dd, J = 10.1, 4.1 Hz, 1H, CHPh), 4.92 (dd, J = 13.6, 10.1 Hz, 1H, CHHNO₂), 4.96 (dd, J = 13.6, 4.1 Hz, 1H, CHHNO₂), 7.13-7.16 (m, 2H, H_{ar}), 7.27-7.32 (m, 3H, H_{ar}) ppm. **HPLC**: Chiralcel OD column, Hexane/*iso*-propanol = 95:5, λ = 220 nm, 1.0 mL/min. Major diast (*anti*): t_R = 12.4 min (major enantiomer, *S,R*). (er >99:<1).

(*R*)-2-Acetyl-2-((*R*)-2-nitro-1-phenylethyl)cyclopentanone (27ad).³⁸



Obtained according to general procedure, using *trans*- β -nitrostyrene **17a**, methyl 2-acetylcyclopentanone **26d** (71 μ l, 0.6 mmol, 2 equiv) and catalyst *sq*-**XIII**d (5 mg, 0.015 mmol). When the reaction finished (TLC), was purified by column chromatography on silica gel (Hexane/Ethyl acetate 8:1 to 2:1) to yield compound **27ad** as a mixture of *anti/syn* (81:19) diastereomers, (78 mg, 0.28 mmol, 94 %). Colorless solid. ¹H NMR for major diastereomer (500 MHz, CDCl₃) δ 1.68-1.76 (m, 3H, CH₂CHH), 1.97 (m, 1H, CH₂CHH), 2.19 (m, 1H, CHHCO), 2.33 (s, 3H, CH₃), 2.57 (m, 1H, CHHCO), 4.39 (dd, 1H, J = 11.5, 3.9 Hz, CHPh), 4.51 (dd, 1H, J = 13.5, 3.9 Hz, CHHNO₂), 4.86 (dd, 1H, J = 13.5, 11.5 Hz, CHHNO₂), 7.24-7.33 (m, 5H, H_{ar}) ppm. **HPLC**: Chiralcel OD column, Hexane/*iso*-propanol = 70:30, λ = 220 nm, 1.0 mL/min. Major diast (*anti*): t_R = 10.6 min (major enantiomer, *R,R*), t_R = 43.4 min (minor enantiomer, *S,S*). (er >99:<1).

(*R*)-3-Acetyl-dihydro-3-((*R*)-2-nitro-1-phenylethyl)furan-2(3H)-one (27ae).³⁸



Obtained according to general procedure, using *trans*- β -nitrostyrene **17a**, 3-acetyldihydrofuranone **26e** (65 μ l, 0.6 mmol, 2 equiv) and catalyst *sq*-**XIII**d (5 mg, 0.015 mmol). When the reaction finished (TLC), was purified by column chromatography on silica gel (Hexane/Ethyl acetate 4:1) to yield compound **27ae** as a mixture of *anti/syn* (52:48) diastereomers, (66 mg, 0.24 mmol, 80 %). Colorless solid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.22-2.31 (m, 0.5H, CHHCH₂O) (minor diastereoisomer), 2.25-2.35 (m, 0.5H, CHHCH₂O) (major diastereoisomer), 2.34 (s, 1.5H, CH₃) (minor diast), 2.49 (s, 1.5H, CH₃) (major diast), 2.57 (m, 0.5H, CHHCH₂O) (minor diast), 2.84 (m, 0.5H, CHHCH₂O) (major diast), 3.85 (td, J = 8.9, 4.2 Hz, 0.5H, CHHO) (minor diast), 3.85 (td, J = 8.9, 4.2 Hz, 0.5H, CHHO) (major diast), 4.03 (dt, J = 8.9, 7.8 Hz, 0.5H, CHHO) (major diast), 4.09 (td, J = 8.9, 5.6 Hz, 0.5H, CHHO) (minor diast), 4.34 (dd, J = 11.2, 3.6 Hz, 0.5H, CHPh) (minor diast), 4.49-4.56 (m, 1H, CHHNO₂ and CHPh)

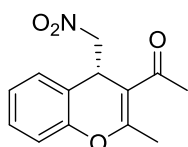
(major diast), 4.74 (m, $J = 13.4, 3.6$ Hz, 0.5H, CHHNO_2) (minor diast), 4.85 (dd, $J = 13.1, 10.9$ Hz, 0.5H CHHNO_2) (major diast), 5.06 (dd, $J = 13.4, 11.2$ Hz, 0.5H, CHHNO_2) (minor diast), 7.33-7.37 (m, 2.5H, H_{ar}), 7.28-7.32 (m, 1H, H_{ar}), 7.33-7.39 (m, 1.5H, H_{ar}) ppm. **HPLC**: Chiralcel OD column, Hexane/*iso*-propanol = 70:30, $\lambda = 220$ nm, 1.0 mL/min. Major diast (*anti*): $t_{\text{R}} = 10.6$ min (major enantiomer, *R,R*). (er >99:<1). Minor diast: $t_{\text{R}} = 12.8$ min (major enantiomer, *S,R*), $t_{\text{R}} = 20.9$ min (minor enantiomer, *R,S*). (er 97:3).

8. Synthesis of chromenes and spirochromanes via one-pot Domino Michael-hemiacetalization, dehydration

8.1. General procedure for one-pot synthesis of chromenes and spirochromanes using homogeneous and supported catalysts

To a mixture of (*E*)-2-(2-nitrovinyl)phenols **28a-c** (0.3 mmol) and catalyst (0.015 mmol, 0.05 equiv), 1,3-dicarbonyl compound **24a**, **24c**, **24j**, or **24k** (0.6 mmol, 2 equiv) was added and the reaction mixture was stirred at room temperature in a Wheaton vial until consumption of the starting material (monitoring by TLC). In case of using homogeneous catalyst the mixture was purified via flash column chromatography on silica gel (Hexane/Ethyl acetate mixtures) to afford the corresponding Michael adduct. When supported catalysts were employed, they were separated from the reaction mixture by filtration and washed with DCM and MeOH. The combined organic phase was concentrated under *vacuum* and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel (Hexane/Ethyl acetate mixtures) to afford the Michael product. The enantiomeric excess was determined by chiral-phase HPLC analysis using mixtures of Hexane/*iso*-propanol as eluent.

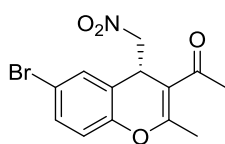
(*S*)-1-(2-Methyl-4-(nitromethyl)-4*H*-chromen-3-yl)ethan-1-one (**29aa**).



Obtained according to general procedure, using (*E*)-2-(2-nitrovinyl)phenol **28a** (50 mg, 0.3 mmol), 2,4-pentanedione **24a** (62 μL , 0.6 mmol, 2 equiv) and catalyst *sq*-**XIIIId** (5 mg, 0.015 mmol). When the reaction finished (TLC), was purified by column chromatography on silica gel (Hexane/Ethyl acetate 8:1) to yield compound **29aa** as a colorless oil, (69 mg 0.28 mmol, 93%). $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -23.7$ ($c = 0.50$, CHCl_3). **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 2.46 (s, 3H, COCH_3), 2.47 (s, 3H, $\text{C}=\text{CCH}_3$), 4.37 (dd, $J = 11.6, 8.0$ Hz, 1H, CHHNO_2), 4.49 (dd, $J = 11.6, 4.2$ Hz, 1H, CHHNO_2), 4.65 (dd, $J = 8.0, 4.2$ Hz, 1H, CH), 7.06 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.09–7.15 (m, 1H, H_{ar}), 7.18 (dd, $J = 7.6, 1.8$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.24–7.32 (m, 1H, H_{ar}) ppm. **^{13}C NMR** (126 MHz, CDCl_3) δ 20.9

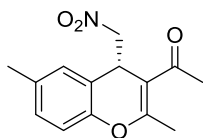
(CH₃), 30.9 (COCH₃), 35.1 (COCH₃), 80.2 (CNO₂), 111.4, 116.3, 120.6, 125.2, 128.1, 128.9, 150.5 (C_{ar}), 163.7 (COCH₃), 196.7 (CO) ppm. **IR** (ATR): 2919, 1680, 1629, 1582, 1543, 1487, 1460, 1377, 1357, 1227, 1188, 943, 758 cm⁻¹. **HPLC**: Chiralcel OD column, Hexane/*iso*-propanol = 90:10, λ = 254 nm, 1.0 mL/min. t_R = 14.2 min (major enantiomer, *S*), t_R = 18.0 min (minor enantiomer, *R*) (er 99:1). **HRMS** (ESI-QTOF) m/z: [M+H]⁺ Calcd for C₁₃H₁₄NO₄ 248.0917; Found 248.0921.

(S)-1-(6-Bromo-2-methyl-4-(nitromethyl)-4H-chromen-3-yl)ethanone (29ba).



Obtained according to general procedure, using (*E*)-4-bromo-2-(2-nitrovinyl)phenol **28b** (73 mg, 0.3 mmol), 2,4-pentanedione **24a** (62 μL, 0.6 mmol, 2 equiv) and catalyst *sq*-**XIII**d (5 mg, 0.015 mmol). When the reaction finished (TLC), was purified by column chromatography on silica gel (Hexane/Ethyl acetate 4:1) to yield compound **29ba** as a colorless oil, (80 mg 0.25 mmol, 82%). [α]_D²³ = + 53.4 (*c* = 0.80, CHCl₃). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 2.44 (s, 3H, COCH₃), 2.45 (s, 3H, C=CCH₃), 4.40 (dd, *J* = 12.0, 7.4 Hz, 1H, CHHNO₂), 4.46 (dd, *J* = 12.0, 4.2 Hz, 1H, CHHNO₂), 4.58 (dd, *J* = 7.4, 4.2 Hz, 1H, CH), 6.93 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H_{ar}), 7.32 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H_{ar}), 7.37 (dd, *J* = 8.6, 2.4 Hz, 1H, H_{ar}) ppm. **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 20.9 (CH₃), 31.0 (COCH₃), 34.8 (COCH₃), 79.9 (CNO₂), 111.2, 117.5, 118.1, 122.8, 130.7, 132.0, 149.7 (C_{ar}), 163.5 (COCH₃), 196.5 (CO) ppm. **IR** (ATR): 2923, 1680, 1625, 1546, 1479, 1377, 1231, 1184, 817, 730 cm⁻¹. **HPLC**: Chiralcel OD column, Hexane/*iso*-propanol = 90:10, λ = 254 nm, 1.0 mL/min. t_R = 18.7 min (major enantiomer, *S*), t_R = 22.6 min (minor enantiomer, *R*) (er 99:1). **HRMS** (ESI-QTOF) m/z: [M+Na]⁺ Calcd for C₁₃H₁₂BrNNaO₄ 347.9842; Found 347.9856

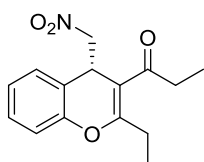
(S)-1-(2,6-Dimethyl-4-(nitromethyl)-4H-chromen-3-yl)ethanone (29ca).



Obtained according to general procedure, using (*E*)-4-methyl-2-(2-nitrovinyl)phenol **28c** (54 mg, 0.3 mmol), 2,4-pentanedione **24a** (62 μL, 0.6 mmol, 2 equiv) and catalyst *sq*-**XIII**d (5 mg, 0.015 mmol). When the reaction finished (TLC), was purified by column chromatography on silica gel (Hexane/Ethyl acetate 4:1) to yield compound **29ca** as a colorless oil, (60 mg, 0.23 mmol, 77%). [α]_D²³ = + 14.0 (*c* = 0.80, CHCl₃). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 2.15 (s, 3H, COCH₃), 2.44 (s, 3H, C=CCH₃), 2.45 (s, 3H, CH₃), 4.40 (dd, *J* = 12.0, 7.5 Hz, 1H, CHHNO₂), 4.46 (dd, *J* = 12.0, 4.2 Hz, 1H, CHHNO₂), 4.58 (dd, *J* = 7.5, 4.2 Hz, 1H, CH), 6.93 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H_{ar}), 7.32 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, H_{ar}), 7.37 (dd, *J* = 8.6, 2.3 Hz, 1H, H_{ar}) ppm. **¹³C NMR** (126 MHz,

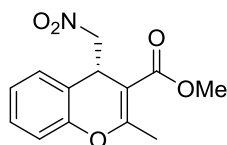
CDCl₃) δ 20.8 (CH₃), 21.0 (CH₃), 30.9 (COCH₃), 35.2 (COCH₃), 80.2 (CNO₂), 111.2, 116.0, 120.3, 128.2, 129.6, 134.9, 148.5 (C_{ar}), 164.0 (COCH₃), 196.8 (CO) ppm. **IR** (ATR): 2923, 1685, 1625, 1546, 1499, 1424, 1377, 1254, 1211, 947, 817, 734, 671 cm⁻¹. **HPLC**: Chiralcel OD column, Hexane/*iso*-propanol = 90:10, λ = 254 nm, 1.0 mL/min. t_R = 11.1 min (major enantiomer, *S*), t_R = 14.9 min (minor enantiomer, *R*) (er >99:<1). **HRMS** (ESI-QTOF) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₁₄H₁₆NO₄ 262.1074; Found 262.1076.

(S)-1-(2-Ethyl-4-(Nitromethyl)-4H-chromen-3-yl)propan-1-one (29aj).



Obtained according to general procedure, using (*E*)-2-(2-nitrovinyl)phenol **28a** (50 mg, 0.3 mmol), 3,5-heptanedione **24j** (80 μ L, 0.6 mmol, 2 equiv) and catalyst *sq*-**XIII**d (5 mg, 0.015 mmol). When the reaction finished (TLC), was purified by column chromatography on silica gel (Hexane/Ethyl acetate 15:1) to yield compound **29aj** as a colorless oil, (69 mg 0.25 mmol, 84%). $[\alpha]_D^{23} = -36.6$ ($c = 1.20$, CHCl₃). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 1.16 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, COCH₂CH₃), 1.26 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, C=CCH₂CH₃), 2.74 (m, 4H, 2CH₂CH₃), 4.31 (dd, $J = 11.7, 8.5$ Hz, 1H, CHHNO₂), 4.48 (dd, $J = 11.7, 4.4$ Hz, 1H, CHHNO₂), 4.63 (dd, $J = 8.5, 4.4$ Hz, 1H, CH), 7.05–7.10 (m, 1H, H_{ar}), 7.12 (dd, $J = 7.4, 1.0$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.16 (dd, $J = 7.6, 1.7$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.24–7.32 (m, 1H, H_{ar}) ppm. **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 8.7 (CH₃), 11.7 (CH₃), 26.6 (CH₂CH₃), 35.0 (CH₂CH₃), 35.5 (COCH₃), 80.2 (CNO₂), 110.1, 116.2, 120.8, 125.0, 128.0, 128.9, 150.8 (C_{ar}), 166.9 (COCH₃), 200.3 (CO) ppm. **IR** (ATR): 2978, 2935, 1684, 1629, 1582, 1546, 1487, 1460, 1377, 1361, 1227, 1188, 919, 758 cm⁻¹. **HPLC**: Chiralcel OD column, Hexane/*iso*-propanol = 98:2, λ = 254 nm, 1 mL/min. t_R = 11.0 min (major enantiomer, *S*), t_R = 24.5 min (minor enantiomer, *R*) (er 99:1). **HRMS** (ESI-QTOF) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₁₅H₁₈NO₄ 276.1230; Found 276.1233.

(S)-Methyl 2-Methyl-4-(nitromethyl)-4H-chromene-3-carboxylate (29ak).^{39a}

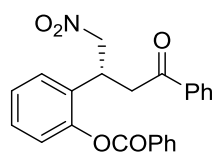


Obtained according to general procedure, using (*E*)-2-(2-nitrovinyl)phenol **28a** (50 mg, 0.3 mmol), ethyl 3-oxobutanoate **24k** (76 μ L, 0.6 mmol, 2 equiv) and catalyst *sq*-**XIII**d (5 mg, 0.015 mmol). When the reaction finished (TLC), was purified by column chromatography on silica gel (Hexane/Ethyl acetate 8:1) to yield compound

³⁹(a) D. Enders, G. Urbanietz, G. Raabe, *Synthesis* **2011**, 1905. (b) D. Enders, G. Urbanietz, R. Hahn, G. Raabe, *Synthesis* **2012**, 44, 773.

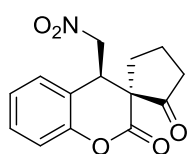
29ak as a colorless solid, (57 mg, 0.22 mmol, 72%). Mp 91–92 °C. (Lit.^{39a} Mp 93 °C). $[\alpha]_D^{23} = -64.0$ ($c = 0.50$, CHCl_3). [Lit.^{39a} $[\alpha]_D^{23} = +88.4$ ($c = 1.00$, CHCl_3 , 98% ee) for (*R*) enantiomer]. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 1.36 (t, $J = 7$ Hz, 3H, CH_3), 2.47 (s, 3H, CH_3), 4.27 (q, $J = 7$ Hz, 2H, CO_2CH_2), 4.41 (dd, $J = 11.6, 7.8$ Hz, 1H, CHHNO_2), 4.56 (dd, $J = 11.6, 4.4$ Hz, 1H, CHHNO_2), 4.65 (dd, $J = 7.8, 4.4$ Hz, 1H, CH), 7.04 (dd, $J = 8.2, 1.2$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.12 (td, $J = 7.4, 1.2$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.17 (dd, $J = 7.7, 1.9$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.24–7.32 (m, 1H, H_{ar}) ppm. **HPLC**: Chiralpak IA column, Hexane/*iso*-propanol = 95:5, $\lambda = 254$ nm, 0.5 mL/min. $t_{\text{R}} = 16.1$ min (major enantiomer, *S*), $t_{\text{R}} = 16.8$ min (minor enantiomer, *R*). (er >99:<1).

(*R*)-2-(1-Nitro-4-oxopentan-2-yl)phenyl benzoate (30ac).⁴⁰



To a mixture of (*E*)-2-(2-nitrovinyl)phenol **28a** (50 mg, 0.3 mmol), and catalyst *sq*-**XIII**d (5 mg, 0.015 mmol), was added a solution of dibenzoylmethane **24c** (135 mg, 0.6 mmol, 2 equiv) in DCM (0.4 mL), and the reaction mixture was stirred at room temperature in a Wheaton vial until consumption of the starting material (TLC). The crude reaction mixture was purified by flash chromatography on silica gel (Hexane/Ethyl acetate 4:1) to yield **30ac** as a colorless oil, (93 mg, 0.24 mmol, 80%). $[\alpha]_D^{23} = +7.0$ ($c = 0.90$, CHCl_3). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 3.41 (dd, $J = 17.6, 7.9$ Hz, 1H, CHHCOPh), 3.49 (dd, $J = 17.6, 6.0$ Hz, 1H, CHHCOPh), 4.47 (m, 1H, CH), 4.76 (dd, $J = 12.7, 7.4$ Hz, 1H, CHHNO_2), 4.81 (dd, $J = 12.7, 6.9$ Hz, 1H, CHHNO_2), 7.24 (m, 2H, H_{ar}), 7.37 (m, 3H, H_{ar}), 7.52 (m, 2H, H_{ar}), 7.65 (m, 1H, H_{ar}), 7.85 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H, H_{ar}), 8.22 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, H_{ar}) ppm. **HPLC**: Lux-Amylose-1 column, Hexane/*iso*-propanol = 90:10, $\lambda = 220$ nm, 1.0 mL/min. $t_{\text{R}} = 25.2$ min (major enantiomer, *S*), $t_{\text{R}} = 26.8$ min (minor enantiomer, *R*). (er 93:7)

(1'*S*,4*R*)-4-(Nitromethyl)spiro[chroman-3,1'-cyclopentane]-2,2'-dione (33aa).^{39b}

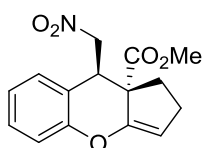


To a mixture of (*E*)-2-(2-nitrovinyl)phenol **28a** (50 mg, 0.3 mmol) and catalyst *sq*-**XIII**d (5 mg, 0.015 mmol) was added methyl 2-oxocyclopentanecarboxylate **26a** (0.075 mL, 0.6 mmol, 2 equiv), and the reaction mixture was stirred in a Wheaton vial at room temperature. After complete conversion of the starting material (monitoring by TLC), PTSA monohydrate (20 mol%) were added, and the mixture was heated for 2 h at 100 °C. The solution was cooled to room temperature, the solvent eliminated under vacuum, and the residue was purified by flash chromatography on silica gel

⁴⁰ W. Zhang, Y. Wang, C. Bai, J. Wen, N. Wang. *Chin. J. Chem.* **2015**, *33*, 401.

(Hexane/Ethyl acetate 4:1) to yield **33aa** as a colorless solid, (58 mg, 0.21 mmol, 70%). Mp 157–159 °C. (Lit.^{39b} mp 159 °C). $[\alpha]_D^{23} = -36.0$ ($c = 0.40$, CHCl₃). [Lit.^{39b} $[\alpha]_D^{23} = -42.4$ ($c = 1.00$, CHCl₃, 99% ee) for (1'*S*,4*R*) stereoisomer]. ¹H NMR for major diastereomer (500 MHz, CDCl₃) δ 1.93–2.10 (m, 3H), 2.18 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 3.78 (dd, $J = 10.1, 5.0$ Hz, 1H, CHHNO₂), 4.40 (dd, $J = 13.5, 10.1$ Hz, 1H, CHHNO₂), 5.54 (dd, $J = 13.5, 5.0$ Hz, 1H, CH), 7.00–7.20 (m, 3H, H_{ar}), 7.38 (ddd, $J = 8.2, 7.0, 2.0$ Hz, 1H, H_{ar}) ppm. HPLC: Chiralcel OD column, Hexane/*iso*-propanol = 90:10, λ = 220 nm, 1 mL/min. t_R = 35.2 min (major enantiomer), t_R = 46.2 min (minor enantiomer). (er >99:<1).

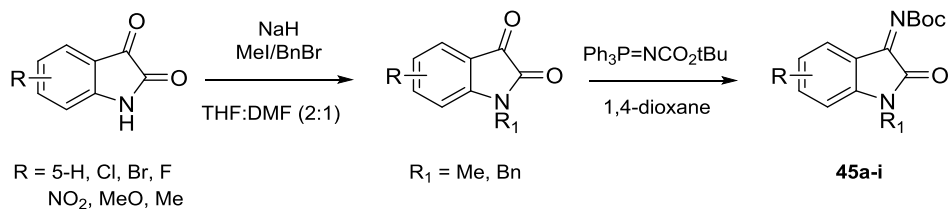
Methyl (9*R*,9*S*)-9-(nitromethyl)-1,2,9,9a-tetrahydrocyclopenta [b]chromene-9a-carboxylate (34aa).^{39b}



To a mixture of (*E*)-2-(2-nitrovinyl)phenol **28a** (50 mg, 0.3 mmol) and catalyst *sq*-**XIIIId** (5 mg, 0.015 mmol) was added methyl 2-oxocyclopentanecarboxylate **26a** (0.075 mL, 0.6 mmol, 2 equiv), and the reaction mixture was stirred in a Wheaton vial at room temperature. After complete conversion of the starting material (monitoring by TLC), DCM (1.8 mL) and P₂O₅ (128 mg, 0.9 mmol, 3 equiv) were added and stirred for 2 d at -20 °C. The crude reaction mixture was then filtered through a small pad of silica gel and purified by flash chromatography on silica gel (DCM/Pentane 1:2) to yield **34aa** as a colorless solid, (55 mg, 0.20 mmol, 64%). Mp 155–156 °C. (Lit.^{39b} Mp 158 °C). $[\alpha]_D^{23} = -76.0$ ($c = 0.30$, CHCl₃). [Lit.^{39b} $[\alpha]_D^{23} = -85.0$ ($c = 1.00$, CHCl₃) for (9*R*,9*S*) stereoisomer]. ¹H NMR for major diastereomer (500 MHz, CDCl₃) δ 2.02–2.11 (m, 1H), 2.25–2.39 (m, 2H), 2.44 (dddd, $J = 15.4, 8.8, 6.7, 2.1$ Hz, 1H), 3.54 (s, 3H, CH₃), 4.24 (dd, $J = 12.5, 8.4$ Hz, 1H, CHHNO₂), 4.31 (dd, $J = 8.4, 5.8$ Hz, 1H, CHCH₂NO₂), 4.66 (dd, $J = 12.5, 5.8$ Hz, 1H, CHHNO₂), 5.37 (dd, $J = 2.8, 2.2$ Hz, 1H, CH), 6.89–6.96 (m, 2H, H_{ar}), 7.07 (ddd, $J = 8.1, 1.7, 0.6$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.21 (ddd, $J = 8.3, 7.5, 1.7$ Hz, 1H, H_{ar}) ppm. HPLC: Chiralpak IA column, Hexane/*iso*-propanol = 90:10, λ = 254 nm, 1 mL/min. t_R = 8.6 min (major enantiomer, *R*), t_R = 9.1 min (minor enantiomer, *S*). (er >99:<1).

9. Enantioselective organocatalytic synthesis of chiral derivatives of 3-amino-2-oxindoles

9.1. General procedure for the synthesis of *N*-Boc-ketimines derived from isatins



***N*-Alkylation of isatins:**⁴¹ At 0 °C, a dried flask was charged with NaH (15.4 mmol, 0.616 g, 1.1 equiv, 60% w/w in mineral oil) and dry THF (60 mL) under inert atmosphere. To this reaction mixture, a solution of isatin (14 mmol, 2.045 g, 1.0 equiv) in DMF (30 mL) was slowly added via syringe and stirred for 2 h. At this point, methyl iodide/benzyl bromide (1.2 equiv) was added via syringe and the reaction mixture was stirred at room temperature. After completion of the reaction (TLC monitoring), the reaction mixture was carefully quenched with saturated aqueous ammonium chloride. Standard work-up and purification by recrystallization (Hexane/EtOAc 80:20) afforded pure products in good yields.

Synthesis of tert-butoxycarbonylamino triphenylphosphine:⁴² To a solution of *tert*-butyl carbazate (3.317 g, 25 mmol) in HOAc (20 mL) and H₂O (40 mL) cooled to 0 °C was added NaNO₂ (1.897 g, 27.5 mmol) in portions over 15 min. The solution was stirred for 30 min at 0 °C, then extracted with Et₂O (2 x 30 mL). The combined organic layers were washed with H₂O (30 mL), quickly with sat. aq NaHCO₃ (2 x 30 mL), sat. aq NaCl (200 mL), and dried (Na₂SO₄). This solution was directly used in the next step. CAUTION: To avoid risks of explosion, do not warm the ethereal solution of the azide and do not concentrate to dryness. The ether solution of the *N*-Boc-azide was cooled to 0 °C, and a solution of PPh₃ (4.590 g, 17.5 mmol) in ether (20 mL) was slowly added while stirring. Strong evolution of nitrogen occurred during the addition of triphenylphosphine. The cooling bath was then removed and the reaction stirred for 30 min at room temperature. The formed white precipitate was filtered, washed with Et₂O and dried in vacuo (6.638 g, 19.7 mmol, 94%).

⁴¹ D. J. Vyas, R. Fröhlich, M. Oestreich. *J. Org. Chem.* **2010**, 6720.

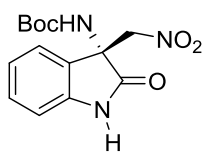
⁴² P. Calí, M. Begtrup. *Synthesis* **2002**, 63.

*General procedure for the synthesis of N-Boc-ketimines:*⁴³ The 1-methylindoline-2,3-diones/1-benzylindoline-2,3-diones (4.0 mmol) and *tert*-butoxycarbonylamino-triphenylphosphine (4.4 mmol, 1.1 equiv) were placed in a round-bottom flask equipped with a condenser under nitrogen atmosphere. Anhydrous 1,4-dioxane (1 mL/mmol isatin) was injected and the mixture was heated at reflux temperature until the reaction was complete (TLC, 10-24 h). The solvents were evaporated under reduced pressure and the crude was purified by either flash column chromatography on silica gel (Hexane/EtOAc 8:1) affording *N*-Boc ketimines **45a-i** in good yields. *N*-Boc-ketimines **45a-i**⁴⁴ are known compounds.

9.2. General procedure for enantioselective aza-Henry reaction of *N*-Boc-ketimines derived from isatins using homogeneous and supported catalysts

To a mixture of *N*-Boc-ketimines **45a-i** (0.3 mmol) and catalyst (0.015 mmol, 0.05 eq) was added the nitromethane (1.8 mmol, 6 equiv) and the reaction mixture was stirred at room temperature in a Wheaton vial until consumption of the starting material (monitoring by TLC). In case of using homogeneous catalyst the mixture was purified via flash column chromatography on silica gel (Hexane/Ethyl acetate mixtures) to afford the aza-Henry adduct. When supported catalysts were employed, they were separated from the reaction mixture by filtration and washed with DCM and MeOH. The combined organic phase was concentrated under *vacuum* and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel (Hexane/Ethyl acetate mixtures) to afford the aza-Henry product. The enantiomeric excess was determined by chiral-phase HPLC analysis using mixtures of Hexane/*iso*-propanol as eluent.

tert-Butyl (*R*)-(3-(nitromethyl)-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (**46a**).⁴⁵



Obtained according to general procedure, using *N*-Boc-ketimine **45a** and catalyst *sq*-**XIIIId** (5 mg, 0.015 mmol) in 0.4 mL of CH₂Cl₂. When the reaction finished (TLC), was purified by column chromatography on silica gel (Hexane/EtOAc 3:1) afforded compound **46a** as a yellow oil, (36 mg, 0.18 mmol, 59%). [α]_D²³ = - 12.4 (*c* = 1.04, CHCl₃) [Lit.⁴⁵ [α]_D²⁰ = + 16.3 (*c* = 0.90, CH₂Cl₂, 99.6% ee) for (*S*) enantiomer]. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.34 (s, 9H, (NH)Boc), 4.61 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H, CHH), 4.86 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H, CHH), 6.21 (s, 1H, NHBoc), 6.90 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H_{ar}),

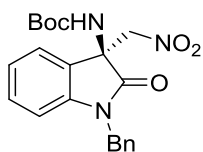
⁴³ M. Holmquist, G. Blay, J. R. Pedro. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 9309.

⁴⁴ W. Wang, D. Wang, J. Feng, P. Li, D. Zhao, R. Wang. *Org. Lett.* **2012**, 14, 2512.

⁴⁵ M. Holmquist, G. Blay, J. R. Pedro. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 9390.

7.06 (m, 1H, H_{ar}), 7.30 (m, 2H, H_{ar}), 8.57 (br, 1H, NH) ppm. **HPLC**: Lux-Amylose-1 column, hexane/*iso*-propanol = 80:20, λ = 254 nm, 1mL/min. t_R = 13.6 min (minor enantiomer, *S*), t_R = 16.8 min (major enantiomer, *R*) (er 71:29).

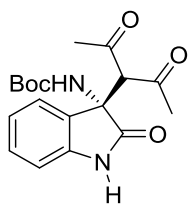
***tert*-Butyl (*S*)-(1-benzyl-3-(nitromethyl)-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (**46b**).**⁴⁵



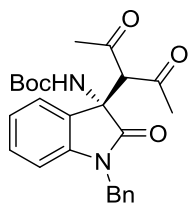
Obtained according to general procedure, using *N*-Boc-ketimine **45b** and catalyst **XIIIId** (5 mg, 0.015 mmol) in 0.4 mL of THF. When the reaction finished (TLC), was purified by column chromatography on silica gel (Hexane/EtOAc 3:1) afforded compound **46b** as a yellow oil, (101 mg, 0.25 mmol, 85%). $[\alpha]_D^{23} = +13.0$ ($c = 1.00$, CH₂Cl₂) [Lit.⁴⁵ $[\alpha]_D^{20} = +30.2$ ($c = 1.00$, CH₂Cl₂, 99.9% ee) for (*S*) enantiomer]. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 1.35 (s, 9H, NHBoc), 4.68 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H, CHHC₅H₆), 4.87 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, CHHNO₂), 4.98 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H, CHHC₅H₆), 5.05 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, CHHNO₂), 6.02 (br, 1H, NH), 6.77 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.05 (m, 1H, H_{ar}), 7.38-7.24 (m, 6H, H_{ar}), 7.44 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_{ar}) ppm. **HPLC**: Lux-Amylose-1 column, hexane/*iso*-propanol = 70:30, λ = 254 nm, 1 mL/min. t_R = 9.97 min (major enantiomer, *S*), t_R = 19.47 min (minor enantiomer, *R*) (er 68:32).

9.3. General procedure for enantioselective Mannich addition of *N*-Boc-ketimines derived from isatins using homogeneous and supported catalysts

To a mixture of *N*-Boc ketimines **47a-i** (0.15 mmol), catalyst (0.0075 mmol, 0.05 eq), acetylacetone **24a-1** (30 μ L, 0.3 mmol, 2 equiv) and 0,4 mL of Dichloromethane was added and the reaction mixture was stirred at room temperature in a Wheaton vial until consumption of the starting material (monitoring by ¹H NMR). In case of using homogeneous catalyst the mixture was purified via flash column chromatography on silica gel (Hexane/Ethyl acetate mixtures) to afford the Mannich adduct. When supported catalysts were employed, they were separated from the reaction mixture by filtration and washed with DCM (3 x 1 mL). The combined organic phase was concentrated under *vacuum* and the residue was purified by flash column chromatography on silica gel (Hexane/Ethyl acetate mixtures) to afford the Mannich adduct. The *anti*- and *syn*- isomers of the Mannich products were not separated by column chromatography. The diastereomeric ratio was determined by ¹H NMR spectroscopy of the purified product. The enantiomeric excess was determined by chiral-phase HPLC analysis using mixtures of Hexane/*iso*-propanol as eluent.

***tert*-Butyl (S)-(3-(2,4-dioxopentan-3-yl)-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (47aa).**⁴⁶

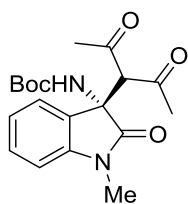
Obtained according to general procedure using *N*-Boc-ketimine **45a**, acetylacetone **24a** and catalyst **XIIIId** (2.5 mg, 0.0075 mmol). When the reaction finished (TLC), was purified by column chromatography on silica gel (Hexane/EtOAc 3:1) afforded compound **47aa** as a white solid, (47 mg, 0.135 mmol, 90%). $[\alpha]_D^{23} = +17.6$ ($c = 0.66$, CHCl_3) [Lit.⁴⁶ $[\alpha]_D^{20} = +8.0$ ($c = 1.00$, CHCl_3 , 87% ee) for (*S*) enantiomer]. ¹H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.31 (s, 9H, $\text{NH}\underline{\text{Boc}}$), 2.15 (s, 3H, COCH_3), 2.33 (s, 3H, COCH_3), 4.09 (s, 1H, $\underline{\text{CH}}$), 6.72 (s, 1H, $\text{NH}\underline{\text{Boc}}$), 6.81 (d, $J = 7.6$, 1H, H_{ar}), 6.97 (t, $J = 7.9$, 1H, H_{ar}), 7.23-7.19 (m, 2H, H_{ar}), 8.31 (br, 1H, NH) ppm. **HPLC**: Lux-Cellulose-1 column, Hexane/*iso*-propanol = 80:20, $\lambda = 254$ nm, 1 mL/min. $t_R = 8.74$ min (major enantiomer, *S*), $t_R = 9.77$ min (minor enantiomer, *R*). (e.r 89:11).

***tert*-Butyl (S)-(1-benzyl-3-(2,4-dioxopentan-3-yl)-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (47ba).**⁴⁶

Obtained according to general procedure using *N*-Boc-ketimine **45b**, acetylacetone **24a** and catalyst **XIIIId** (2.5 mg, 0.0075 mmol). When the reaction finished (TLC), was purified by column chromatography on silica gel (Hexane/EtOAc 3:1) afforded compound **47ba** as a white solid, (57 mg, 0.130 mmol, 87%). $[\alpha]_D^{23} = -14.0$ ($c = 1.00$, CHCl_3) [Lit.⁴⁶ $[\alpha]_D^{20} = -2.0$ ($c = 1.00$, CHCl_3 , 94% ee) for (*S*) enantiomer]. ¹H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.30 (s, 9H, $\text{NH}\underline{\text{Boc}}$), 2.16 (s, 3H, COCH_3), 2.30 (s, 3H, COCH_3), 4.07 (s, 1H, $\underline{\text{CH}}$), 4.82 (br, 1H, $\underline{\text{CHH}}$), 5.04 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, $\underline{\text{CHH}}$), 6.57 (s, 1H, NH), 6.71 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_{ar}), 6.98 (td, $J = 7.6$, $J = 1$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.18 (td, $J = 7.8$, $J = 1.3$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.30-7.25 (m, 2H, H_{ar}), 7.34 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.41 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, H_{ar}) ppm. **HPLC**: Chiralpak OD-H column, hexane/*iso*-propanol = 95:5, $\lambda = 220$ nm, 1 mL/min. $t_R = 15.30$ min (major enantiomer, *S*), $t_R = 19.59$ min (minor enantiomer, *R*). (e.r 98:2).

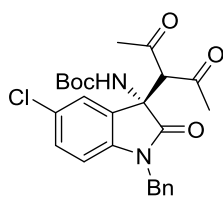
⁴⁶ W. Yan, D. Wang, J. Feng, P. Li, D. Zhao, R. Wang. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2512.

***tert*-Butyl (S)-(3-(2,4-dioxopentan-3-yl)-1-methyl-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (47ca).**⁴⁶

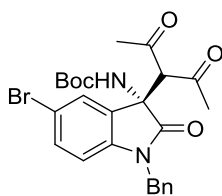


Obtained according to general procedure, using *N*-Boc-ketimine **45c**, acetylacetone **24a** and catalyst **XIIIId** (2.5 mg, 0.0075 mmol). When the reaction finished (TLC), was purified by flash column chromatography (Hexane/Ethyl acetate 3:1) afforded compound **47ca** as a white solid, (51 mg, 0.141 mmol, 94%). $[\alpha]_D^{23} = -8.9$ ($c = 0.54$, CHCl_3) [Lit.⁴⁶ $[\alpha]_D^{20} = +11.0$ ($c = 1.00$, CHCl_3 , 95% ee) for (*R*) enantiomer]. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 1.27 (s, 9H, $\text{NH}(\text{Boc})$), 2.17 (s, 3H, CH_3), 2.28 (s, 3H, CH_3), 3.24 (s, 3H, NCH_3), 4.08 (s, 1H, CH), 6.48 (s, 1H, NH), 6.82 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.02 (td, $J = 7.6, 1.1$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.27 (m, 1H, H_{ar}), 7.30 (td, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1H, H_{ar}) ppm. **HPLC**: Chiracel OD column, hexane/*iso*-propanol = 95:5, $\lambda = 220$ nm, 1 mL/min. $t_{\text{R}} = 24.01$ min (minor enantiomer, *R*), $t_{\text{R}} = 33.25$ min (major enantiomer, *S*). (e.r. 97:3).

***tert*-Butyl (S)-(1-benzyl-5-chloro-3-(2,4-dioxopentan-3-yl)-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (47da).**

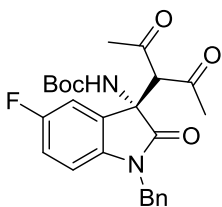


Obtained according to general procedure, using *N*-Boc-ketimine **45d**, acetylacetone **24a** and catalyst **XIIIId** (2.5 mg, 0.0075 mmol). The crude reaction mixture was purified by flash column chromatography (Hexane/Ethyl acetate 4:1 to 2:1) afforded compound **47da** as a colorless oil, (58 mg, 0.123 mmol, 82%). $[\alpha]_D^{23} = -25.0$ ($c = 1.02$, CHCl_3). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 1.32 (s, 9H, $\text{NH}(\text{Boc})$), 2.16 (s, 3H, CH_3), 2.29 (s, 3H, CH_3), 4.05 (s, 1H, CH), 4.83 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{HPh})$), 4.97 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{HPh})$), 6.49 (br, 1H, $\text{NH}(\text{Boc})$), 6.59 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.12 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.25 – 7.28 (m, 2H, H_{ar}), 7.30 – 7.38 (m, 5H, H_{ar}) ppm. **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ 28.1 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 32.0 (COCH_3), 32.3 (COCH_3), 44.5 ($\text{CH}_2\text{C}_5\text{H}_6$), 62.6 (CON), 68.4 (CHCO), 80.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 110.5 (C_{ar}), 124.3, 127.4, 127.8, 128.3, 128.8, 129.4, 129.9, 135.1, 141.2, 153.79 (CO_2^tBu), 173.88 (CON), 201.10 (CO) ppm. **IR (ATR)**: 3405, 2976, 2927, 1713, 1608, 1482, 1357, 1255, 1162, 701 cm^{-1} . **HPLC**: Chiracel OD column, hexane/*iso*-propanol = 95:5, $\lambda = 220$ nm, 1 mL/min. $t_{\text{R}} = 15.07$ min (major enantiomer, *S*), $t_{\text{R}} = 19.78$ min (minor enantiomer, *R*). (er 96:4). **HRMS** (ESI-QTOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{ClN}_2\text{O}_5$ 471.1687; Found 471.1681.

***tert*-Butyl (S)-(1-benzyl-5-bromo-3-(2,4-dioxopentan-3-yl)-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (47ea).**

Obtained according to general procedure, using *N*-Boc-ketimine **45e**, acetylacetone **24a** and catalyst **IId** (25 mg, 0.015 mmol). The crude reaction mixture was purified by flash column chromatography (Hexane/Ethyl acetate 4:1 to 2:1) afforded compound **47ea** as a beige solid, (64 mg, 0.124 mmol, 83%).

$[\alpha]_D^{23} = -31.5$ ($c = 0.92$, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.32 (s, 9H, $\text{NH}\underline{\text{Boc}}$), 2.16 (s, 3H, $\underline{\text{CH}}_3$), 2.29 (s, 3H, $\underline{\text{CH}}_3$), 4.04 (s, 1H, $\underline{\text{CH}}$), 4.82 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}\underline{\text{H}}\underline{\text{Ph}}$), 4.96 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}\underline{\text{H}}\underline{\text{Ph}}$), 6.49 (br, 1H, $\text{NH}\underline{\text{Boc}}$), 6.55 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.26 (m, 2H, H_{ar}), 7.34 (m, 4H, H_{ar}), 7.40 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, H_{ar}) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 28.2 ($\underline{\text{C}}(\underline{\text{CH}}_3)_3$), 32.0 ($\text{CO}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$), 32.3 ($\text{CO}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$), 44.4 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\underline{\text{C}}_5\underline{\text{H}}_6$), 62.6 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{CON}}$), 68.4 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{HCO}}$), 80.8 ($\underline{\text{C}}(\underline{\text{CH}}_3)_3$), 111.0 (C_{ar}), 115.6, 127.0, 127.4, 127.8, 128.8, 130.3, 132.3, 135.1, 141.7, 153.8 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{O}}_2\underline{\text{t}}\underline{\text{Bu}}$), 173.8 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{ON}}$), 201.1 ($\underline{\text{CO}}$) ppm. **IR (ATR)**: 3405, 2980, 2931, 1713, 1608, 1482, 1357, 1255, 1162, 701 cm^{-1} . **HPLC**: Chiracel OD column, hexane/*iso*-propanol = 95:5, $\lambda = 220$ nm, 1 mL/min. $t_{\text{R}} = 17.60$ min (major enantiomer, *S*), $t_{\text{R}} = 22.8$ min (minor enantiomer, *R*). (er 97:3). **HRMS** (ESI-QTOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{BrN}_2\text{NaO}_5$ 537.1001; Found 537.0996.

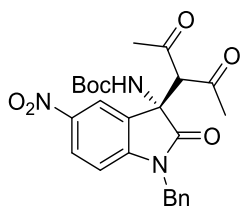
***tert*-Butyl (S)-(1-benzyl-3-(2,4-dioxopentan-3-yl)-5-fluoro-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (47fa).**

Obtained according to general procedure, using *N*-Boc-ketimine **45f**, acetylacetone **24a** and catalyst **XIIIId** (2.5 mg, 0.0075 mmol). The crude reaction mixture was purified by flash column chromatography (Hexane/Ethyl acetate 4:1 to 2:1) afforded compound **47fa** as a colorless solid, (55 mg, 0.121 mmol, 80%).

$[\alpha]_D^{23} = -20.4$ ($c = 1.0$, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.32 (s, 9H, $\text{NH}\underline{\text{Boc}}$), 2.16 (s, 3H, $\underline{\text{CH}}_3$), 2.29 (s, 3H, $\underline{\text{CH}}_3$), 4.08 (s, 1H, $\underline{\text{CH}}$), 4.82 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}\underline{\text{H}}\underline{\text{Ph}}$), 4.98 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}\underline{\text{H}}\underline{\text{Ph}}$), 6.48 (br, 1H, $\text{NH}\underline{\text{Boc}}$), 6.60 (dd, $J = 8.5, 4.0$ Hz, 1H, H_{ar}), 6.85 – 6.89 (dt, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.06 (dd, $J = 7.9, 2.5$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.25 (m, 1H, H_{ar}), 7.34 (m, 4H, H_{ar}) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 28.1 ($\underline{\text{C}}(\underline{\text{CH}}_3)_3$), 32.0 ($\text{CO}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$), 32.3 ($\text{CO}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$), 44.5 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\underline{\text{C}}_5\underline{\text{H}}_6$), 62.8 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{CON}}$), 68.4 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{HCO}}$), 80.7 ($\underline{\text{C}}(\underline{\text{CH}}_3)_3$), 110.1 (C_{ar}), 112.3, 115.9, 127.4, 127.8, 128.8, 135.3, 138.6, 153.8, 158.0, 160.4 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{O}}_2\underline{\text{t}}\underline{\text{Bu}}$), 174.1 ($\underline{\text{C}}\underline{\text{ON}}$), 201.1 ($\underline{\text{CO}}$) ppm. **IR (ATR)**: 3413, 2976,

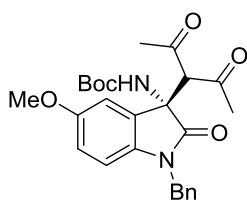
2931, 1713, 1620, 1486, 1357, 1255, 1158, 697 cm^{-1} . **HPLC**: Chiracel OD column, hexane/*iso*-propanol = 95:5, $\lambda = 220$ nm, 1 mL/min. $t_R = 17.05$ min (major enantiomer, *S*), $t_R = 23.93$ min (minor enantiomer, *R*). (er 96:4). **HRMS** (ESI-QTOF) m/z : $[M+Na]^+$ Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{NaO}_5$ 477,1802; Found 477,1796.

***tert*-Butyl (S)-(1-benzyl-3-(2,4-dioxopentan-3-yl)-5-nitro-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (47ga).**



Obtained according to general procedure, using *N*-Boc-ketimine **45g**, acetylacetone **24a** and catalyst **XIIIId** (2.5 mg, 0.0075 mmol). The crude reaction mixture was purified by flash column chromatography (Hexane/Ethyl acetate 4:1 to 2:1) afforded compound **47ga** as a yellow oil, (65 mg, 0.135 mmol, 90%). $[\alpha]_D^{23} = -122.0$ ($c = 0.74$, CHCl_3). **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3) δ 1.33 (s, 9H, NHBoc), 2.20 (s, 1H, CH_3), 2.29 (s, 1H, CH_3), 4.14 (s, 1H, CH), 5.01 (m, 2H, CHHPh), 6.51 (br, 1H, NHBoc), 6.76 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.29 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.35 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.40 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H, H_{ar}), 8.12 (dd, $J = 8.9$, 2.0 Hz, 1H, H_{ar}), 8.19 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, H_{ar}) ppm. **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz, CDCl_3) δ 28.1 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 31.9 (COCH_3), 32.2 (COCH_3), 44.8 ($\text{CH}_2\text{C}_5\text{H}_6$), 62.0 (CON), 68.4 (CHCO), 81.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 109.2 (C_{ar}), 119.8, 126.5, 127.4, 128.1, 129.0, 129.2, 134.4, 143.5, 148.6, 153.8, 174.7 (CON), 200.8 (CO_2^tBu), 201.1 (CO) ppm. **IR** (ATR): 3405, 2976, 2931, 1713, 1608, 1486, 1332, 1255, 1158, 729 cm^{-1} . **HPLC**: Chiralpak AD column, CO_2 /methanol = 85:15, $\lambda = 220$ nm, 2 mL/min. $t_R = 4.41$ min (minor enantiomer, *R*), $t_R = 6.08$ min (major enantiomer, *S*). (er 95:5). **HRMS** (ESI-QTOF) m/z : $[M+Na]^+$ Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{NaO}_7$ 504,1747; Found 504,1741.

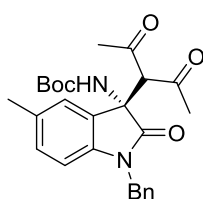
***tert*-Butyl (S)-(1-benzyl-3-(2,4-dioxopentan-3-yl)-5-methoxy-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (47ha).**



Obtained according to general procedure, using *N*-Boc-ketimine **45h**, acetylacetone **24a** and catalyst **IId** (25 mg, 0.015 mmol). The crude reaction mixture was purified by flash column chromatography (Hexane/Ethyl acetate 4:1 to 2:1) afforded compound **47ha** as a colorless oil, (59 mg, 0.126 mmol, 84%). $[\alpha]_D^{23} = -12.6$ (CHCl_3 , $c = 0.86$). **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3) δ 1.30 (s, 9H, NHBoc), 2.15 (s, 1H, CH_3), 2.29 (s, 1H, CH_3), 3.69 (s, 3H, OCH_3), 4.05 (s, 1H, CH), 4.79 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H, CHHPh), 4.98 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, CHHPh), 6.57 (br, 1H, NHBoc), 6.57 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H, H_{ar}), 6.68 (dd, $J = 8.5$, 2.5 Hz, 1H, H_{ar}),

6.88 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.26 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.32 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.38 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, H_{ar}) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 28.2 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 32.2 (COCH_3), 32.4 (COCH_3), 44.4 ($\text{CH}_2\text{C}_5\text{H}_6$), 55.7 (OCH_3), 63.1 (CHCON), 68.5 (CHCO), 80.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 109.9 (C_{ar}), 111.2, 113.8, 127.5, 128.8, 129.6, 135.7, 135.8, 153.9, 156.1 (CO_2^tBu), 173.9 (CON), 201.5 (CO) ppm. IR (ATR): 3413, 2980, 2923, 1713, 1604, 1490, 1353, 1272, 1158, 733, 697 cm^{-1} . HPLC: Chiracel OD column, hexane/*iso*-propanol = 95:5, $\lambda = 220$ nm, 1 mL/min. $t_R = 22.65$ min (major enantiomer, *S*), $t_R = 28.18$ min (minor enantiomer, *R*). (er 98:2). HRMS (ESI-QTOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_6$ 467.2182; Found: 467,2177.

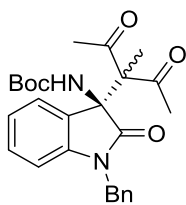
***tert*-Butyl (*S*)-(1-benzyl-3-(2,4-dioxopentan-3-yl)-5-methyl-2-oxindolin-3-yl)carbamate (47ia).**



Obtained according to general procedure, using *N*-Boc-ketimine **45i**, acetylacetone **24a** and catalyst **XIIIId** (2.5 mg, 0.0075 mmol). When the reaction was finished (TLC), purified by flash column chromatography (Hexane/Ethyl acetate 4:1 to 2:1) afforded compound **47ia** as a colorless solid, (53 mg, 0.117 mmol, 78%).

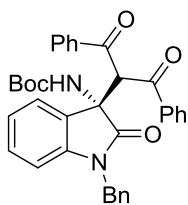
$[\alpha]_D^{23} = -9.3$ ($c = 0.74$, CHCl_3). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.32 (s, 9H, $\text{NH}(\text{Boc})$), 2.16 (s, 3H, CH_3), 2.25 (s, 3H, CH_3), 2.31 (s, 3H, CH_3), 4.05 (s, 1H, CH), 4.81 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H, CHHPh), 5.01 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H, CHHPh), 6.58 (br, 1H, $\text{NH}(\text{Boc})$), 6.60 (s, 1H, H_{ar}), 6.97 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.07 (s, 1H, H_{ar}), 7.27 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.33 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.40 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, H_{ar}) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 21.1 (CH_3), 28.2 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 32.3 (COCH_3), 32.3 ($\text{CH}_2\text{C}_5\text{H}_6$), 44.3 (OCH_3), 62.9 (CHCON), 68.6 (CHCO), 80.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 109.3 (C_{ar}), 124.4, 127.5, 127.6, 128.7, 129.8, 132.5, 135.7, 140.1, 153.9 (CO_2^tBu), 174.1 (CON), 201.7 (CO) ppm. IR (ATR): 3413, 2976, 2923, 1713, 1604, 1494, 1357, 1251, 1158, 729, 697 cm^{-1} . HPLC: Chiracel OD column, hexane/*iso*-propanol = 95:5, $\lambda = 220$ nm, 1 mL/min. $t_R = 14.39$ min (major enantiomer, *S*), $t_R = 18.46$ min (minor enantiomer, *R*). (er 97:3). HRMS (ESI-QTOF) m/z : $[\text{M} + \text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{NaO}_5$ 473,2059; Found 473,2047.

***tert*-Butyl (S)-(1-benzyl-3-(3-methyl-2,4-dioxopentan-3-yl)-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (47bb).**



Obtained according to general procedure, using *N*-Boc-ketimine **45b**, 3-methylpentane-2,4-dione **24b** and catalyst **XIIIId** (10 mg, 0.03 mmol). The crude reaction mixture was purified by flash column chromatography (Hexane/Ethyl acetate 8:1 to 4:1) afforded compound **47bb** as a beige solid, (41 mg, 0.092 mmol, 61%). $[\alpha]_D^{23} = -13.7$ ($c = 0.46$, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.21 (s, 3H, CH_3), 1.28 (s, 9H, NHBOc), 2.06 (s, 3H, CH_3), 2.40 (s, 3H, CH_3), 4.76 (m, 1H, CHHPh), 5.04 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, CHHPh), 6.72 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_{ar}), 6.88 (br, 1H, NHBOc), 6.97 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.18 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.25- 7.29 (m, 2H, H_{ar}), 7.30- 7.37 (m, 3H, H_{ar}), 7.43 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, H_{ar}) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 15.8 (COCH_3), 28.1 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 28.7 (COCH_3), 30.3 (CHCH_3), 44.5 ($\text{CH}_2\text{C}_5\text{H}_6$), 68.3 (CHCO), 80.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 108.9 (C_{ar}), 122.9, 124.9, 127.6, 127.8, 128.7, 129.2, 135.8, 144.0, 153.9 (CO_2^tBu), 174.2 (CON), 205.3 (CO) ppm. **IR (ATR)**: 3421, 2980, 2923, 1713, 1612, 1486, 1466, 1357, 1251, 1162, 754, 697 cm^{-1} . **HPLC**: Lux-Amylose-1 column, hexane/*iso*-propanol = 95:5, $\lambda = 220$ nm, 1mL/min. $t_R = 27.14$ min (minor enantiomer, *S*), $t_R = 49.35$ min (major enantiomer, *R*). (er 82:18). **HRMS** (ESI-QTOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{NaO}_5$ 473.2052; Found 473.2047.

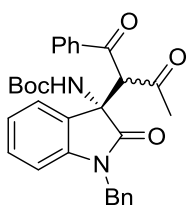
***tert*-Butyl (S)-(1-benzyl-3-(1,3-dioxo-1,3-diphenylpropan-2-yl)-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (47bc).**



Obtained according to general procedure, using *N*-Boc-ketimine **45b**, 1,3-diphenylpropane-1,3-dione **24c** and catalyst **XIIIId** (2.5 mg, 0.0075 mmol). The crude reaction mixture was purified by flash column chromatography (Hexane/Ethyl acetate 8:1 to 4:1) afforded compound **47bc** as a colorless solid, (74 mg, 0.132 mmol, 88%). $[\alpha]_D^{23} = +14.2$ ($c = 0.48$, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.30 (s, 9H, NHBOc), 4.68 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H, CHHPh), 4.85 (d, $J = 14.4$ Hz, 1H, CHHPh), 5.79 (br, 1H, NHBOc), 6.94 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.14 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.23-7.28 (m, 1H, H_{ar}), 7.32 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.39 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, H_{ar}) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 28.2 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 44.2 ($\text{CH}_2\text{C}_5\text{H}_6$), 56.0, 64.1 (CHCON), 66.1 (CHCO), 80.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 109.1 (C_{ar}), 122.9, 125.2, 127.6, 127.7, 128.5, 128.6, 128.7, 128.8, 133.7, 133.8, 136.1, 136.6, 136.8, 142.5, 153.9 (CO_2^tBu), 174.5 (CON), 191.9 (CO), 192.1 (CO) ppm. **IR (ATR)**: 3441, 2972, 2931, 1717, 1616, 1486, 1369, 1264,

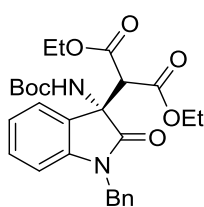
1166, 749, 685, 567 cm^{-1} . **HPLC**: Chiracel OD column, hexane/*iso*-propanol = 95:5, λ = 254 nm, 0.5 mL/min. t_{R} = 29.08 min (major enantiomer, *S*), t_{R} = 32.46 min (minor enantiomer, *R*). (er 79:21). **HRMS** (ESI-QTOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd. for $\text{C}_{35}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_5$ 561.2389; Found 561.2388.

***tert*-Butyl ((*S*)-1-benzyl-3-((*S*)-1,3-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (**47bd**).**



Obtained according to general procedure, using *N*-Boc-ketimine **45b**, 1-phenylbutane-1,3-dione **24d** and catalyst **XIIIId** (2.5 mg, 0.0075 mmol). The crude reaction mixture was purified by flash column chromatography (Hexane/Ethyl acetate 8:1 to 4:1) afforded compound **47bd** as an orange oil, (64 mg, 0.129 mmol, 86%). (**Dr**: **51_a**:**49_b**). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl_3) δ 1.31 (s, 9H, NH_2Boc), 2.13 (s, 1.53H, $\text{CH}_{\text{a}3}$), 2.35 (s, 1.47H, $\text{CH}_{\text{b}3}$), 4.71 (s, 0.49H, $\text{CH}_{\text{Hb}}\text{Ph}$), 4.79 (s, 0.49H, $\text{CH}_{\text{Hb}}\text{Ph}$), 4.87 (m, 0.51H, $\text{CH}_{\text{Ha}}\text{HPh}$), 4.99 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{HaHb}}\text{Ph}$), 5.13 (s, 0.51H, CH_{a}), 6.38 (br. s, 0.49H, $\text{NH}_{\text{b}}\text{Boc}$), 6.67 (d, J = 7.8 Hz, 0.49H, H_{ar}), 6.72 (d, J = 7.8 Hz, 0.51H, H_{ar}), 6.84 (t, J = 7.6 Hz, 0.49H, H_{ar}), 6.90 (t, J = 7.6 Hz, 0.51H, H_{ar}), 7.07- 7.18 (m, 2H, H_{ar}), 7.22-7.46 (m, 8H, H_{ar} , 0.51H and br, $\text{NH}_{\text{a}}\text{Boc}$), 7.55 (q, J = 7.3 Hz, 1H, H_{ar}), 7.74 (d, J = 8.3 Hz, 1H, H_{ar}), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H_{ar}) ppm. **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ 28.2 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 31.4 (CH_3), 44.3 (CH_3), 44.5 (CH_3), 62.5 (CON), 63.2 (CHCO), 63.5 (CHCO), 80.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 109.3 (C_{ar}), 122.7, 122.8, 123.9, 124.6, 127.5, 127.6, 127.7, 128.4, 128.7, 128.7, 128.9, 129.3, 129.4, 134.0, 134.3, 135.7, 135.8, 136.6, 136.9, 142.3, 143.1, 153.8 (CO_2^{tBu}), 154.0 (CO_2^{tBu}), 174.1 (CON), 174.6 (CON), 193.8 (COPh), 193.9 (COPh), 200.8 (CO), 200.8 (CO) ppm. **IR (ATR)**: 3417, 2976, 2931, 1713, 1612, 1486, 1357, 1268, 1158, 733, 693 cm^{-1} . **HPLC**: Lux-Amylose-1 column, hexane/*iso*-propanol = 90:10, λ = 254 nm, 1 mL/min. Major diast (*S*, *S*): t_{R} = 15.95 min (major enantiomer), t_{R} = 48.98 min (minor enantiomer). Minor diast (*R*, *R*): t_{R} = 17.72 min (major enantiomer), t_{R} = 74.87 min (minor enantiomer). (er 93:7 major diast). **HRMS** (ESI-QTOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd. for $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{NaO}_5$ 521.2052; Found 521.2047.

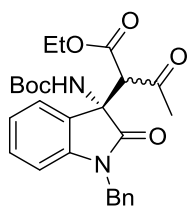
Diethyl (S)-2-(1-benzyl-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-oxoindolin-3-yl)malonate (47bf).



Obtained according to general procedure, using using *N*-Boc-ketimine **45b**, diethyl malonate **24f** and catalyst **XIII**d (2.5 mg, 0.0075 mmol). The crude reaction mixture was purified by flash column chromatography (Hexane/Ethyl acetate 4:1) afforded compound **47bf** as a yellow oil, (57 mg, 0.114 mmol, 76%).

$[\alpha]_D^{23} = -11.3$ ($c = 0.86$, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.18 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3), 1.18 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3), 1.30 (s, 9H, NHBOC), 3.92 (s, 1H, CHCO), 4.16 (m, 4H, CH_2), 4.86 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, CHH), 5.00 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, CHH), 6.45 (s, 1H, CH), 6.69 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H_{ar}), 6.97 (td, $J = 7.6$ Hz, $J = 1.0$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.17 (td, $J = 7.7$ Hz, $J = 1.3$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.26 (m, 1H, H_{ar}), 7.30-7.35 (m, 2H, H_{ar}), 7.39 (m, $J = 6.3$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.42 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, H_{ar}) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 13.8 (CH_2CH_3), 13.9 (CH_2CH_3), 25.3, 28.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 44.4, 55.6 ($\text{CH}_2\text{C}_5\text{H}_6$), 60.9 (CON), 62.1 (OCH_2), 62.1 (OCH_2), 80.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 109.2 (C_{ar}), 122.6, 124.1, 127.5, 127.6, 128.9, 159.5, 135.7, 143.2, 153.9 (CO_2^tBu), 166.7 (CO), 166.8 (CO), 174.1 (CON) ppm. **IR (ATR)**: 3417, 2980, 2935, 1717, 1612, 1486, 1466, 1365, 1251, 1158, 1004, 749, 697 cm^{-1} . **HPLC**: Lux-Amylose-1 column, hexane/*iso*-propanol = 90:10, $\lambda = 220$ nm, 1mL/min. $t_R = 24.33$ min (major enantiomer, *S*), $t_R = 34.67$ min (minor enantiomer, *R*). (er 87:13). **HRMS** (ESI-QTOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd. for $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_7$ 497.2288; Found: 497.2282.

Ethyl (S)-2-((S)-1-benzyl-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-oxoindolin-3-yl)-3-oxobutanoate (47bh).

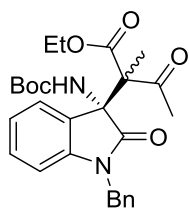


Obtained according to general procedure, using *N*-Boc-ketimine **45b**, ethyl 3-oxobutanoate **24h** and catalyst **II**d (2.5 mg, 0.0075 mmol). The crude reaction mixture was purified by flash column chromatography (Hexane/Ethyl acetate 8:1 to 4:1) afforded compound **47bh** as a yellow oil, (55 mg, 0.117 mmol, 78%). (**Dr**:

51_a:49_b). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.12 (t, $J = 7.1$ Hz, 1.47H, $\text{CH}_2\text{CH}_{\text{b}3}$), 1.16 (t, $J = 7.2$ Hz, 1.53H, $\text{CH}_2\text{CH}_{\text{a}3}$), 1.29 (s, 9H, NHBOC), 2.15 (s, 1.47H, $\text{CH}_{\text{b}3}$), 2.25 (s, 1.53H, $\text{CH}_{\text{a}3}$), 3.92 (s, 0.51H, CH_{a}), 4.02 (s, 0.49H, CH_{b}), 4.19- 4.06 (m, 2H, $\text{CH}_{\text{a}2}$, $\text{CH}_{\text{b}2}$), 4.83 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{a}}\text{H}_{\text{b}}\text{Ph}$), 4.99 (dd, $J = 15.4$, 6.1 Hz, 1H, $\text{CH}_{\text{a}}\text{H}_{\text{b}}\text{Ph}$), 6.39 (br, 0.51H, $\text{NH}_{\text{a}}\text{Boc}$), 6.47 (br, 0.49H, $\text{NH}_{\text{b}}\text{Boc}$), 6.68 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_{ar}), 6.99- 6.88 (m, 1H, H_{ar}), 7.15 (td, $J = 7.7$, 1.3 Hz, 1H, H_{ar}), 7.24 (dt, $J = 7.8$, 3.6 Hz, 1H,

H_{ar}), 7.31 (dt, $J = 7.7, 4.0$ Hz, 2.49H, H_{ar}), 7.43- 7.37 (m, 2.51H, H_{ar}) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 13.8 ($\underline{CH_3CH_2}$), 13.8 ($\underline{CH_3CH_2}$), 28.1 ($\underline{(CH_3)_3C}$), 31.1 ($\underline{CH_3}$), 32.1 ($\underline{CH_3}$), 44.4 ($\underline{CH_2C_5H_6}$), 44.4 ($\underline{CH_2C_5H_6}$), 60.6 ($\underline{CH_2}$), 61.8 (\underline{CON}), 61.9 (\underline{CON}), 62.1 (\underline{CHCO}), 62.1 (\underline{CHCO}), 80.3 ($\underline{C(CH_3)_3}$), 80.3 ($\underline{C(CH_3)_3}$), 109.3 (C_{ar}), 122.7, 122.8, 124.0, 124.2, 127.5, 127.6, 128.0, 128.3, 128.7, 128.7, 129.4, 129.4, 135.7, 142.9, 143.1, 153.7 ($\underline{CO_2^tBu}$), 154.0 ($\underline{CO_2^tBu}$), 166.0 (\underline{CON}), 166.6 (\underline{CON}), 174.2 (\underline{COOEt}), 174.3 (\underline{COOEt}), 200.3 (\underline{CO}), 200.6 (\underline{CO}) ppm. IR (ATR): 3417, 2980, 2935, 1713, 1612, 1486, 1365, 1251, 1158, 1013, 754, 733, 697 cm^{-1} . HPLC: Lux-i-Amylose-1 column, hexane/*iso*-propanol = 95:5, $\lambda = 254$ nm, 1mL/min. Major diast (*S, S*): $t_R = 15.96$ min (major enantiomer), $t_R = 38.75$ min (minor enantiomer). Minor diast (*R, R*): $t_R = 26.60$ min (major enantiomer), $t_R = 53.92$ min (minor enantiomer). (er 95:5 major diast). HRMS (ESI-QTOF) m/z : $[M+Na]^+$ Calcd. for $C_{26}H_{30}N_2NaO_6$ 489.2002; Found: 489.1996.

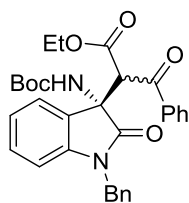
Ethyl (*R*)-2-((*R*)-1-benzyl-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-2-oxoindolin-3-yl)-2-methyl-3-oxobutanoate (47bi).



Obtained according to general procedure, using *N*-Boc-ketimine **45b**, ethyl 2-methyl-3-oxobutanoate **24i** and catalyst **XIIIId** (2.5 mg, 0.0075 mmol). The crude reaction mixture was purified by flash column chromatography (Hexane/Ethyl acetate 8:1 to 4:1) afforded compound **47bi** as an orange oil, (49 mg, 0.102 mmol, 68%). (Dr: **88_a:12_b**). 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.12 (t, $J = 7.0$ Hz, 0.36H, $\underline{CH_{b3}}$), 1.26 (m, 14.64H, $\underline{NH_{Boc}}$, $\underline{CH_2CH_{a3}}$, $\underline{CH_3}$), 2.09 (s, 2.64H, $\underline{CH_{a3}}$), 2.32 (s, 0.36H, $\underline{CH_{b3}}$), 4.18- 4.25 (m, 1H, $\underline{CH_{a2}}$, $\underline{CH_{b2}}$), 4.31 (m, 1H, $\underline{CH_{a2}}$, $\underline{CH_{b2}}$), 4.78 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, $\underline{CH_aH_bPh}$), 4.98 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, $\underline{CH_aH_bPh}$), 6.61 (br. s, 0.88H, $\underline{NH_aBoc}$), 6.67 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_{ar}), 6.90 (br. s, 0.11H, $\underline{NH_bBoc}$), 6.90- 6.99 (m, 1H, H_{ar}), 7.14 (td, $J = 7.7, 1.1$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.23 (dt, $J = 7.3, 3.8$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.27- 7.33 (m, 2H, H_{ar}), 7.42 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, H_{ar}) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 13.7 ($\underline{CH_3CH_2}$), 13.8 ($\underline{CH_3CH_2}$), 15.9 ($\underline{CH_3}$), 16.1 ($\underline{CH_3}$), 28.1 ($\underline{(CH_3)_3C}$), 29.3 ($\underline{(CH_3)_3C}$), 44.5 ($\underline{CH_2C_5H_6}$), 44.6 ($\underline{CH_2C_5H_6}$), 62.1 ($\underline{CH_2}$), 62.4 ($\underline{CH_2}$), 63.6 (\underline{CON}), 65.1 (\underline{CHCO}), 79.9 ($\underline{C(CH_3)_3}$), 108.8 (C_{ar}), 108.8, 122.6, 122.8, 124.6, 125.4, 127.5, 127.5, 127.6, 127.8, 127.9, 128.6, 128.6, 129.0, 129.2, 135.8, 128.2, 144.1, 144.2, 153.8, 153.9, 169.4 (\underline{COOEt}), 169.8 (\underline{COOEt}), 174.1 (\underline{CO}), 174.4 (\underline{CO}) ppm. IR (ATR): 3421, 2980, 2935, 1713, 1612, 1486, 1466, 1365, 1251, 1162, 1013, 754, 729, 697 cm^{-1} . HPLC: Lux-Amylose-1 column, hexane/*iso*-propanol = 95:5, $\lambda = 220$ nm, 1mL/min. Major diast (*R, R*): $t_R = 16.60$ min (minor enantiomer), $t_R = 32.94$ min (major enantiomer). Minor diast (*S, S*):

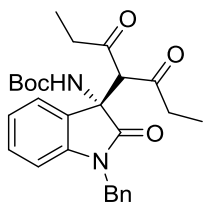
$t_R = 22.60$ min (minor enantiomer), $t_R = 42.45$ min (major enantiomer). (er 87:13 major diast). **HRMS** (ESI-QTOF) m/z : $[M+Na]^+$ Calcd. for $C_{27}H_{32}N_2NaO_6$ 503,2158; Found: 503,2195.

Ethyl (*S*)-2-((*S*)-1-benzyl-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-2-oxoindolin-3-yl)-3-oxo-3-phenylpropanoate (47bj**).**



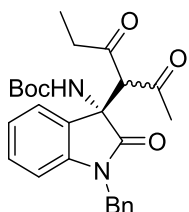
Obtained according to general procedure, using *N*-Boc-ketimine **45b**, ethyl 3-oxo-3-phenylpropanoate **24j** and catalyst **XIIIId** (2.5 mg, 0.0075 mmol). The crude reaction mixture was purified by flash column chromatography (Hexane/Ethyl acetate 4:1 to 2:1) afforded compound **47bj** as a yellow oil, (45 mg, 0.142 mmol, 95%). (**Dr**: **56_a**:**44_b**). **¹H NMR** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 1.06 (t, $J = 7.1$ Hz, 1.68H, CH_{a3}), 1.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 1.32H, CH_{b3}), 1.33 (s, 9H, $NHBOC$), 4.04 – 4.13 (m, 2H, CH_{a2} , CH_{b2}), 4.22 – 4.28 (m, 2H, CH_{a2} , CH_{b2}), 4.66 (s, 0.44H, CH_b), 4.79 (m, 1H, CH_aH_bPh), 4.98 (s, 0.56H, CH_a), 5.02 (m, 1H, CH_aH_bPh), 6.60 (br. s, 0.56H, NH_aBoc), 6.70 (d, $J = 7.8$ Hz, 0.44H, H_{ar}), 6.74 (d, $J = 7.8$ Hz, 0.56H, H_{ar}), 6.87 (t, $J = 7.6$ Hz, 0.44H, H_{ar}), 6.92 (br. s, 0.44H, NH_bBoc), 6.97 (m, 0.56Hz, H_{ar}), 7.10 -7.15 (m, 0.44H, H_{ar}), 7.17 (td, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 0.56H, H_{ar}), 7.22-7.33 (m, 3H, H_{ar}), 7.35- 7.43 (m, 4H, H_{ar}), 7.51- 7.57 (m, 2H, H_{ar}), 7.78 (dd, $J = 8.4, 1.2$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.85 (dd, $J = 8.4, 1.3$ Hz, 1H, H_{ar}) ppm. **¹³C NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 13.8 (CH_3CH_2), 13.8 (CH_3CH_2), 28.2 ($(CH_3)_3C$), 44.3 ($CH_2C_5H_6$), 44.4 ($CH_2C_5H_6$), 55.2 (CH_2), 56.6 (CH_2), 62.1 ($CCON$), 62.4 ($CHCO$), 80.2 ($C(CH_3)_3$), 109.2 (C_{ar}), 109.2, 122.6, 122.7, 124.2, 124.7, 127.5, 127.5, 127.7, 128.4, 128.5, 128.7, 128.7, 128.7, 129.2, 129.4, 133.6, 134.0, 135.9, 135.9, 136.3, 137.0, 142.7, 143.0, 153.7 (CO_2tBu), 154.1 (CO_2^tBu), 165.9 (CON), 166.2 (CON), 174.2 ($COOEt$), 174.4 ($COOEt$), 191.6 ($COPh$), 192.7 ($COPh$) ppm. **IR (ATR)**: 3421, 2976, 2931, 1713, 1612, 1486, 1365, 1255, 1158, 1000, 754, 733, 697 cm^{-1} . **HPLC**: Lux-Amylose-1 column, hexane/*iso*-propanol = 80:20, $\lambda = 254$ nm, 1 mL/min. Major diast (*S*, *S*): $t_R = 7.85$ min (minor enantiomer), $t_R = 26.56$ min (major enantiomer). Minor diast (*R*, *R*): $t_R = 9.25$ min (minor enantiomer), $t_R = 21.02$ min (major enantiomer). (er 84:16 major diast). **HRMS** (ESI-QTOF) m/z : $[M+Na]^+$ Calcd. for $C_{31}H_{32}N_2NaO_6$ 551.2158; Found: 551.2153.

***tert*-Butyl (S)-(1-benzyl-3-(3,5-dioxoheptan-4-yl)-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (47bk).**



Obtained according to general procedure, using *N*-Boc-ketimine **45b**, heptane-3,5-dione **24k** and catalyst **XIIIId** (2.5 mg, 0.0075 mmol). The crude reaction mixture was purified by flash column chromatography (Hexane/Ethyl acetate 3:1) afforded compound **47bk** as a colorless solid, (67 mg, 0.144 mmol, 96%). $[\alpha]_D^{23} = -8.1$ ($c = 1.10$, CHCl_3); $[\alpha]_D = -52.55$ ($c = 1.10$, OEtAc). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.94 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3), 1.01 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3), 1.28 (s, 9H, NHBOC), 2.13-2.27 (m, 2H, CH_2), 2.42-2.69 (m, 2H, CH_2), 3.94 (s, 1H, CH), 4.81 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H, CHHPh), 5.01 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, CHHPh), 6.69 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H_{ar}), 6.81 (br, 1H, NHBOC), 6.94 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.14 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.23-7.28 (m, 1H, H_{ar}), 7.32 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.39 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, H_{ar}) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 7.2 (CH_3CH_2), 7.4 (CH_3CH_2), 28.1 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 38.7 (CH_2), 38.6 (CH_2), 44.3 ($\text{CH}_2\text{C}_5\text{H}_6$), 63.1 (CCON), 66.6 (CHCO), 80.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 109.5 (C_{ar}), 122.8, 123.3, 127.5, 127.6, 128.7, 129.4, 135.7, 142.4, 153.8 (CO_2^tBu), 174.4 (CON), 203.5 (CO), 203.8 (CO) ppm. **IR (ATR)**: 3409, 2976, 2939, 1713, 1612, 1486, 1466, 1365, 1255, 1162, 754, 697 cm^{-1} . **HPLC**: Chiracel OD column, hexane/*iso*-propanol = 95:5, $\lambda = 220$ nm, 1mL/min. $t_R = 8.89$ min (major enantiomer, *S*), $t_R = 12.35$ min (minor enantiomer, *R*). (er 96:4). **HRMS** (ESI-QTOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd. for $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{NaO}_5$ 487.2209; Found 487.2216.

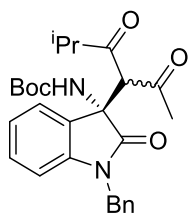
***tert*-Butyl ((S)-1-benzyl-3-((S)-2,4-dioxohexan-3-yl)-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (47bl).**



Obtained according to general procedure, using *N*-Boc-ketimine **45b**, hexane-2,4-dione **24l** and catalyst **XIIIId** (2.5 mg, 0.0075 mmol). The crude reaction mixture was purified by flash column chromatography (Hexane/Ethyl acetate 8:1 to 4:1) afforded compound **47bl** as a colorless oil, (55 mg, 0.123 mmol, 82%). (**Dr**: **52_a**:**48_b**). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 0.97 (t, $J = 7.1$ Hz, 1.56H, $\text{CH}_2\text{CH}_{\text{a}3}$), 1.02 (t, $J = 7.1$ Hz, 1.44H, $\text{CH}_2\text{CH}_{\text{b}3}$), 1.30 (s, 9H, NHBOC), 2.16 (s, 1.44H, $\text{CH}_{\text{b}3}$), 2.22-2.30 (m, 0.48H, $\text{CHH}_{\text{b}}\text{CH}_3$), 2.33 (s, 1.56H, $\text{CH}_{\text{a}3}$), 2.51 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{b}}\text{H}_{\text{a}}\text{CH}_3$), 2.59 (m, 0.52H, $\text{CH}_{\text{a}}\text{HCH}_3$), 3.96 (s, 0.52H, CH_{a}), 4.05 (s, 0.48H, CH_{b}), 4.77-4.93 (m, 1H, $\text{CHH}_{\text{a,b}}\text{Ph}$), 4.98-5.07 (m, 1H, $\text{CH}_{\text{a,b}}\text{HPh}$), 6.61 (br. s, 0.48H, $\text{NH}_{\text{b}}\text{Boc}$), 6.71 (dd, $J = 7.5, 5.0$ Hz, 1H, H_{ar}), 6.79 (br. s, 0.52H, $\text{NH}_{\text{a}}\text{Boc}$), 6.97 (m, 1H, H_{ar}), 7.13-7.21 (m,

1H, H_{ar}), 7.24- 7.30 (m, 1H, H_{ar}), 7.34 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, H_{ar}), 7.41 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, H_{ar}) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 7.2 (CH₃CH₂), 7.4 (CH₃CH₂), 28.1 ((CH₃)₃C), 32.1 (CH₃), 38.8 (CH₂), 38.9 (CH₂), 44.3 (CH₂C₅H₆), 44.3 (CH₂C₅H₆), 62.9 (CCON), 67.6 (CHCO), 67.8 (CHCO), 80.4 (C(CH₃)₃), 109.5 (C_{ar}), 122.8, 122.9, 123.2, 123.7, 127.5, 127.5, 127.6, 128.8, 128.8, 129.4, 129.4, 135.6, 142.4, 142.5, 153.8 (CO₂^tBu), 174.2 (CON), 174.4 (CON), 201.0 (CO), 201.3 (CO), 203.9 (COEt), 204.3 (COEt) ppm. IR (ATR): 3409, 2976, 2939, 1713, 1612, 1486, 1357, 1251, 1158, 754, 733, 697 cm⁻¹. HPLC: Lux-i-Amylose-1 column, hexane/*iso*-propanol = 90:10, λ = 254 nm, 1mL/min. Major diast (*S*, *S*): t_R = 9.98 min (minor enantiomer), t_R = 21.31 min (major enantiomer). Minor diastereoisomer (*R*, *R*): t_R = 11.04 min (minor enantiomer), t_R = 28.44 min (major enantiomer). (er 95:5 major diast). HRMS (ESI-QTOF) m/z: [M Na]⁺ Calcd. for C₂₆H₃₀N₂NaO₅ 473.2052; Found 473,2047.

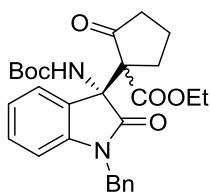
***tert*-Butyl ((*S*)-1-benzyl-3-((*S*)-5-methyl-2,4-dioxohexan-3-yl)-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (47bm).**



Obtained according to general procedure, using *N*-Boc-ketimine **45b**, 5-methylhexane-2,4-dione **24m** and catalyst **XIII d** (2.5 mg, 0.0075 mmol). The crude reaction mixture was purified by flash column chromatography (Hexane/Ethyl acetate: 8:1 to 4:1) afforded compound **47bm** as a colorless oil, (52 mg, 0.113 mmol, 75%). (Dr: **45_a**:**55_b**). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.83 (d, *J* = 6.8 Hz, 1.35H, CH₃), 0.90 (d, *J* = 6.7 Hz, 1.65H, CH₃), 0.97 (d, *J* = 6.9 Hz, 1.35H, CH₃), 1.00 (d, *J* = 7.1 Hz, 1.65H, CH₃), 1.29 (s, 9H, NH_{Boc}), 2.20 (s, 1.65H, CH₃), 2.37 (s, 1.35H, CH₃), 2.34-2.42 (m, 0.45H, CH_aⁱPr), 2.46- 2.54 (m, 0.55H, CH_bⁱPr), 3.96 (s, 0.45H, CH_a), 4.28 (s, 0.55H, CH_b), 4.79 (s, 0.55H, CH_{Hb}Ph), 4.93 (s, 1H, CH_{Hb}Ph), 5.00-5.11 (m, 0.45H, CH_aHPh), 6.42 (br, 0.55H, NH_{Boc}), 6.69 (dd, *J* = 12.8, 7.9 Hz, 1H, H_{ar}), 6.90-6.96 (m, 1H, H_{ar}), 6.98 (br, 0.45H, NH_{Boc}), 7.05 (d, *J* = 8.2 Hz, 0.45H, H_{ar}), 7.15 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, H_{ar}), 7.35-7.23 (m, 4H, H_{ar}), 7.43- 7.37 (m, 2H, H_{ar}) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 17.1 (CH₃), 17.4 (CH₃), 17.7 (CH₃), 28.1 ((CH₃)₃C), 31.8 (CH₃), 32.0 (CH₃), 43.2 (CHⁱPr), 43.5 (CHⁱPr), 44.3 (CH₂C₅H₆), 44.4 (CH₂C₅H₆), 63.1 (CCON), 63.3 (CCON), 65.7 (CHCO), 66.3 (CHCO), 80.3 (C(CH₃)₃), 80.4 (C(CH₃)₃), 109.5 (C_{ar}), 122.7, 123.2, 123.9, 127.5, 127.5, 127.6, 127.7, 128.0, 128.7, 128.8, 129.5, 129.5, 135.6, 135.7, 142.1, 142.8, 153.7 (CO₂^tBu), 154.0 (CO₂^tBu), 174.1 (CON), 174.5 (CON), 200.3 (CO), 201.4 (CO), 207.23 (COⁱPr), 207.4 (COⁱPr) ppm. IR (ATR): 3405, 2976, 2923, 1713, 1612, 1486, 1466, 1365, 1255, 1158, 1009, 754, 697 cm⁻¹. HPLC: Lux-i-Amylose-1 column, hexane/*iso*-propanol = 90:10, λ = 254 nm, 1 mL/min. Major

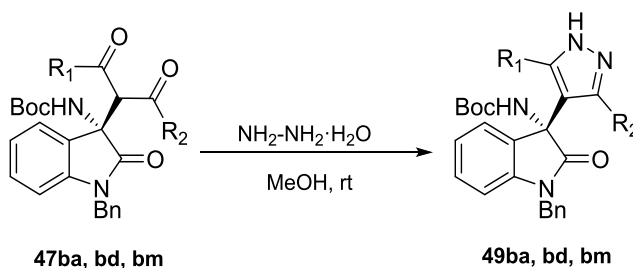
diast (*S, S*): $t_R = 7.51$ min (minor enantiomer), $t_R = 11.74$ min (major enantiomer). Minor diast (*R, R*): $t_R = 9.22$ min (minor enantiomer), $t_R = 17.70$ min (major enantiomer). (er 94:6 major diast). **HRMS** (ESI-QTOF) m/z : $[M+Na]^+$ Calcd. for $C_{27}H_{32}N_2NaO_5$ 487.2209; Found 487.2203.

Ethyl (*R*)-1-(1-benzyl-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-oxoindolin-3-yl)-2-oxocyclopentane-1-carboxylate (48ba**).**



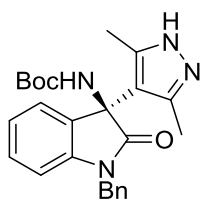
Obtained according to general procedure, using *N*-Boc-ketimine **45b**, ethyl 2-oxocyclopentane-1-carboxylate **26a** and catalyst **XIIIId** (2.5 mg, 0.0075 mmol). The crude reaction mixture was purified by flash column chromatography (Hexane/Ethyl acetate 4:1 to 2:1) afforded compound **48ba** as a colorless oil, (59 mg, 0.123 mmol, 82%). $[\alpha]_D^{23} = -13.9$ ($c = 0.82$, $CHCl_3$). (**Dr**: **69_a**:**31_b**). **¹H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.31 (m, 12H, NH_{Boc} , CH_3), 1.60-1.89 (m, 3H, CH_2 , CHH), 1.93 (m, 0.31H, CHH_b), 2.22-2.27 (m, 0.69H, CHH_a), 2.31-2.37 (m, 1.69H, CH_2 , CHH_a), 2.48 (m, 0.31H, CHH_b), 4.24 (m, 1.69H, CHH_bCH_3 , CH_{a2}), 4.41 (m, 0.31H, CH_bHCH_3), 4.75 (m, 0.31H, CHH_bPh), 4.93 (m, 1.38H, CH_aH_aPh), 5.05 (m, 0.31H, CH_bHPh), 6.68 (d, $J = 7.5$ Hz, 0.31H, H_{ar}), 6.72 (d, $J = 7.8$ Hz, 0.69H, H_{ar}), 6.95 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.01 (br. s, 0.31H, NH_bBoc), 7.06 (br. s, 0.69H, NH_aBoc), 7.17 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.27 (m, 5H, H_{ar}), 7.40 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.43 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_{ar}) ppm. **¹³C NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 13.9 (CH_3CH_2), 19.3 (CH_2), 19.5 (CH_2), 28.1 ($(CH_3)_3C$), 39.2 (CCO), 39.4 (CCO), 44.5 ($CH_2C_5H_6$), 44.5 ($CH_2C_5H_6$), 62.4 ($CCON$), 62.8 ($CCOOEt$), 79.9 ($C(CH_3)_3$), 109.1, 122.7, 122.8, 124.2, 127.6, 127.8, 128.6, 129.4, 129.4, 135.7, 135.9, 143.8, 144.0 (C_{ar}), 153.5 (CO_2^tBu), 153.8 (CO_2^tBu), 173.5 ($COOEt$), 174.7 ($COOEt$), 210.3 (CON), 210.4 (CON), 217.3 (CO), 217.4 (CO) ppm. **IR (ATR)**: 3421, 2976, 2931, 1749, 1713, 1612, 1486, 1466, 1365, 1227, 1158, 1009, 754, 733, 697 cm^{-1} . **HPLC**: Lux-Cellulose-1 column, hexane/*iso*-propanol = 97:3, $\lambda = 254$ nm, 0.5 mL/min. Minor diast (*S, S*): $t_R = 28.38$ min (major enantiomer), $t_R = 33.33$ min (minor enantiomer). Major diast (*R, R*): $t_R = 29.90$ min (major enantiomer), $t_R = 37.08$ min (minor enantiomer). (er 89:11 major diast). **HRMS** (ESI-QTOF) m/z : $[M+Na]^+$ Calcd. for $C_{28}H_{32}N_2NaO_6$ 515.2158; Found: 515.2211.

9.4. General procedure for the preparation of pyrazole derivatives

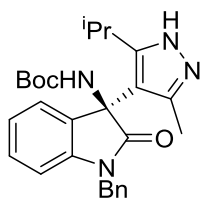


A solution of Mannich compound (0.15 mmol) and hydrazine monohydrate (8 μL , 0.165 mmol, 1,1 equiv) in methanol (3.5 mL) was stirred at room temperature for 2 h. The reaction was monitored by TLC until consumption of the starting material. After solvent removal under reduced pressure, the crude mixture was purified by flash column chromatography on silica gel (Hexane/Ethyl acetate 4:1 to 2:1) to afford the corresponding products.

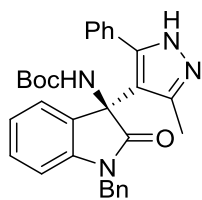
tert-Butyl (S)-(1-benzyl-3-(3,5-dimethyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (**49ba**).



Obtained according to general procedure using compound **47ba** (65 mg, 0.15 mmol). The crude reaction mixture was purified by flash column chromatography (Hexane/Ethyl acetate 4:1 to 2:1) afforded compound **49ba** as a colorless oil, (40 mg, 0.092 mmol, 61%). $[\alpha]_D^{23} = +101.6$ ($c = 0.44$, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.28 (s, 9H, NH_2Boc), 1.99 (s, 6H, 2CH_3), 4.66 (m, 1H, CHPh), 5.10 (m, 1H, CHPh), 5.70 (s, 1H, NH_2Boc), 6.70 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.01-7.06 (m, 1H, H_{ar}), 7.17-7.29 (m, 6H, H_{ar}), 7.39 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, H_{ar}), 9.63 (br, 1H, NH) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 12.8 (CH_3), 28.1 (CH_3), 44.0 (CH_2Ph), 109.1, 122.7, 124.6, 127.2, 127.6, 128.7, 129.2, 135.8, 143.0 (C_{ar}), 154.0 ($\text{COO}(\text{CH}_3)_3$), 176.2 (CO) ppm. **IR (ATR)**: 3672, 3314, 2977, 2927, 1714, 1614, 1489, 1468, 1364, 1252, 1165, 1078, 749, 699, 550 cm^{-1} . **HPLC**: Lux-i-Amylose-1 column, hexane/*iso*-propanol = 90:10, $\lambda = 254$ nm, 1 mL/min. $t_R = 32.73$ min (major enantiomer, *R*), $t_R = 20.14$ min (minor enantiomer, *S*) (er >99:<1). **HRMS** (ESI-QTOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_3$ 433.2241; Found 433.2234.

***tert*-Butyl (S)-(1-benzyl-3-(5-isopropyl-3-methyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (49bd).**

Obtained according to general procedure using compound **47bd** (70 mg, 0.15 mmol). The crude reaction mixture was purified by flash column chromatography (Hexane/Ethyl acetate 4:1 to 2:1) afforded compound **49bd** as a colorless oil, (42 mg, 0.091 mmol, 61%). $[\alpha]_D^{23} = +217.0$ ($c = 0.44$, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.11 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_3 (^iPr)), 1.16 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, CH_3 (^iPr)), 1.28 (s, 9H, NHBoc), 2.03 (s, 3H, CH_3), 2.88 (dt, $J = 13.8, 6.9$ Hz, 1H, CH), 4.67 (m, 1H, CHHPh), 5.08 (m, 1H, CHHPh), 5.55 (s, 1H, NHBoc), 6.72 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.00-7.06 (m, 1H, H_{ar}), 7.20-7.29 (m, 6H, H_{ar}), 7.40 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, H_{ar}), 8.71 (br, 1H, NH) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 13.2 (CH_3), 23.0 (CH_3), 23.2 (CH_3), 25.4 (CH_3), 28.1 (CH), 44.1 (CH_2Ph), 109.1, 122.7, 124.5, 127.3, 127.6, 128.7, 129.4, 135.7, 143.0 (C_{ar}), 153.8 ($\text{COO}(\text{CH}_3)_3$), 175.9 (CO) ppm. **IR** (ATR): 3272, 2971, 2925, 1708, 1612, 1487, 1466, 1366, 1253, 1161, 747, 730, 697, 550 cm^{-1} . **HPLC**: Lux-i-Amylose-1 column, hexane/*iso*-propanol = 90:10, $\lambda = 254$ nm, 1.0 mL/min. $t_R = 17.92$ min (major enantiomer, *R*), $t_R = 13.76$ min (minor enantiomer, *S*), (er 95:5). **HRMS** (ESI-QTOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd. for $\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{N}_4\text{O}_3$ 495.2398; Found 495.2391.

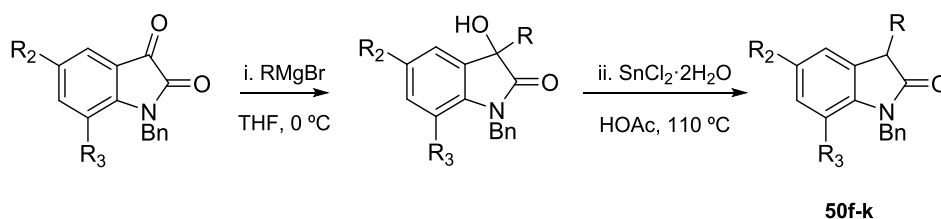
***tert*-Butyl (S)-(1-benzyl-3-(3-methyl-5-phenyl-1*H*-pyrazol-4-yl)-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (49bm).**

Obtained according to general procedure using compound **47bm** (75 mg, 0.15 mmol). The crude reaction mixture was purified by flash column chromatography (Hexane/Ethyl acetate 4:1 to 2:1) afforded compound **49bm** as a colorless oil, (46 mg, 0.093 mmol, 62%). $[\alpha]_D^{23} = +126.8$ ($c = 0.16$, CHCl_3). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.19 (s, 9H, NHBoc), 1.63 (s, 3H, CH_3), 4.72 (m, 1H, CHHPh), 4.99 (m, 1H, CHHPh), 5.33 (s, 1H, NHBoc), 6.68 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_{ar}), 6.84 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.11 (td, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.26 (m, 4H, H_{ar}), 7.31 (m, 3H, H_{ar}), 7.37-7.41 (m, 2H, H_{ar}), 7.56 (s, 2H, H_{ar}), 9.07 (br, 1H, NH) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 11.91 (CH_3), 28.08 (CH_3), 44.37 (CH_2Ph), 108.97, 112.32, 122.90, 124.93, 127.74, 128.09, 128.76, 128.86, 129.21, 130.02, 130.36, 130.71, 135.87, 143.14 (C_{ar}), 153.44 ($\text{COO}(\text{CH}_3)_3$), 175.48 (CO) ppm. **IR** (ATR): 3239, 2976, 2925, 1717, 1612, 1487, 1466, 1366, 1244, 1165, 918, 747, 697, 550 cm^{-1} . **HPLC**: Lux-i-Amylose-1 column, hexane/*iso*-propanol = 90:10, $\lambda = 254$ nm, 1 mL/min. $t_R = 27.48$ min (major

enantiomer, *R*), $t_R = 18.42$ min (minor enantiomer, *S*), (er 93:7). HRMS (ESI-QTOF) m/z : $[M+H]^+$ Calcd. for $C_{27}H_{33}N_4O_3$ 461.2553; Found 461.2547.

10. Organocatalytic synthesis of 3,3-disubstituted oxindoles with two quaternary-tertiary stereocenters

10.1. General procedure for the synthesis of 3-substituted oxindoles 50f-j⁴⁷



To a cooled solution (0 °C) of the corresponding benzylisatin (17.0 mmol) in THF (55 mL) was added a solution of the corresponding arylmagnesium bromide in Et₂O (20.4 mmol, 1.2 equiv) under nitrogen atmosphere. The mixture was warmed to room temperature and stirred for 30 min. The reaction was quenched with MeOH (20 mL) and aqueous solution of NH₄Cl (20 mL), and extracted with EtOAc (3 x 20 mL). The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄, and concentrated under reduced pressure to give a orange oil. The compounds were purified by flash column chromatography on silica gel (CH₂Cl₂/pentane 1:1 to CH₂Cl₂ to CH₂Cl₂/MeOH 9:1) affording the corresponding 3-hydroxy-3-arylidolin-2-ones.

A mixture of the corresponding 3-hydroxy-3-arylidolin-2-one (17.0 mmol) in 95 mL of HOAc, and SnCl₂·2H₂O (34.0 mmol, 2 equiv) was stirred at 110 °C for 2 h and then cooled to room temperature. After elimination of the HOAc under vacuum, the residue was diluted with EtOAc. The solution was successively washed with water, an aqueous solution of NaHCO₃, brine, and dried over MgSO₄. The mixture was purified by flash chromatography on silica gel (Hexane/Ethyl acetate 8:1 to 4:1) to give the final compounds **50f-k** as white solids.

3-Substituted oxindoles **50a**⁴⁷, **50b**⁴⁷, **50c**⁴⁸, **50d**⁴⁷, **50e**⁴⁹, **50l**⁴⁷, **50m**⁵⁰ and **50n**⁵¹ were prepared according to literature procedure with good yields.

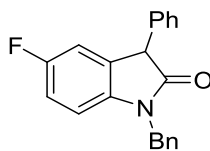
⁴⁷ M. B. Trost, J. Xie, J. D. Sieber. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20611-20622.

⁴⁸ T. Ishimaru, N. Shibata, J. Nagai, S. Nakamura, T. Toru, S. Kanemasa. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16488-16489.

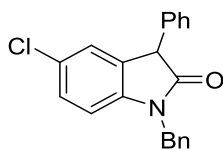
⁴⁹ W-T. Chen, L-H. Gao, W-H. Bao, W-T. Wei. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 11074-11079.

⁵⁰ S-H. Cao, X-C. Zhang, Y. Wei, M. Shi. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2668-2672.

⁵¹ J. E. Thomson, A. F. Kyle, K. A. Gallagher, P. Lenden, C. Concellón, L. C. Morrill, A. J. Miller, C. Joannesse, A. M. Z. Slawin, A. D. Smith. *Synthesis*, **2008**, *17*, 2805-2818.

1-Benzyl-5-fluoro-3-phenylindolin-2-one (50f).

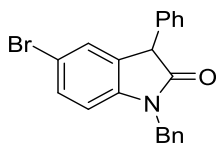
Compound **50f** was obtained according to the general procedure using 1-benzyl-5-fluoroindoline-2,3-dione⁵² (4.34 g, 17.0 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (Hexane/Ethyl acetate 8:1 to 4:1) afforded the pure compound as a white solid (3.08 g, 9.7 mmol, 57%). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 4.70 (s, 1H, CH), 4.89 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, CHHPh), 4.99 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, CHHPh), 6.66- 6.73 (m, 1H, H_{ar}), 6.87-6.93 (m, 2H, H_{ar}), 7.19-7.24 (m, 2H, H_{ar}), 7.25-7.40 (m, 8H, H_{ar}) ppm. **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 44.1 (CH), 52.3 (CH₂Ph), 109.7 (d, ³*J*_{C-F} = 8.1 Hz, CF), 113.16 (d, ²*J*_{C-F} = 24.8 Hz, CF), 114.64 (d, ²*J*_{C-F} = 23.4 Hz, CF), 127.3, 127.8, 127.9, 128.4, 128.9, 129.1 (C_{ar}), 130.5 (d, ³*J*_{C-F} = 8.5 Hz, CF), 135.6, 136.1, 139.4 (C_{ar}), 159.31 (d, ¹*J*_{C-F} = 241.0 Hz, CF), 175.7 (CO) ppm. **IR** (ATR): 3065, 3031, 2919, 2869, 1709, 1614, 1489, 1456, 799, 741, 695, 649 cm⁻¹. **HRMS** (ESI-QTOF) *m/z*: [M+Na]⁺ Calcd. for C₂₁H₁₆FNNaO 340.1108; Found 340.1110.

1-Benzyl-5-chloro-3-phenylindolin-2-one (50g).

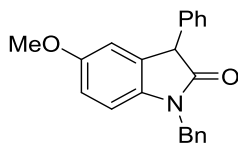
Compound **50g** was obtained according to the general procedure using 1-benzyl-5-chloroindoline-2,3-dione⁵³ (4.62 g, 17.0 mmol). Purification by flash column chromatography on silica-gel (Hexane/Ethyl acetate 8:1 to 4:1) afforded the pure compound as white solid (2.27 g, 6.8 mmol, 40%). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 4.69 (s, 1H, CH), 4.89 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, CHHPh), 4.99 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, CHHPh), 6.69 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H_{ar}), 7.13-7.15 (m, 1H, H_{ar}), 7.17 (ddd, *J* = 8.3, 2.1, 0.8 Hz, 1H, H_{ar}), 7.19-7.22 (m, 2H, H_{ar}), 7.27-7.39 (m, 8H, H_{ar}) ppm. **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 44.1 (CH), 52.1 (CH₂Ph), 110.1, 125.5, 127.3, 127.8, 127.9, 128.2, 128.3, 128.4, 128.9, 129.1, 130.6, 135.5, 136.0, 142.1 (C_{ar}), 175.6 (CO) ppm. **IR** (ATR): 3063, 3034, 2921, 2871, 1709, 1604, 1487, 1453, 1428, 743, 697, 663, cm⁻¹. **HRMS** (ESI-QTOF) *m/z*: [M+Na]⁺ Calcd. for C₂₁H₁₆ClNNaO 356.0813; Found 356.0814.

⁵² A. Kamal, R. Mahesh, V.L. Mayak, K.S. Babu, G.B. Kumar, A.B. Shaik, J.S. Kapure, A. Alarifi. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, 476-485.

⁵³ Z. Wu, X. Fang, Y. Leng, H. Yao, A. Lin, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360, 1289-1295.

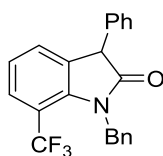
1-Benzyl-5-bromo-3-phenylindolin-2-one (50h).

Compound **50h** was obtained according to the general procedure using 1-benzyl-5-bromoindoline-2,3-dione⁵⁴ (5.37 g, 17.0 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (Hexane/Ethyl acetate 8:1 to 4:1) afforded the pure compound as a white solid (3.34 g, 8.8 mmol, 52%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.70 (s, 1H, CH), 4.88 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, CHHPh), 4.98 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, CHHPh), 6.65 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H_{ar}), 7.20 (m, 2H, H_{ar}), 7.27-7.39 (m, 10H, H_{ar}) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 44.0 (CH), 52.0 (CH₂Ph), 110.7, 115.5, 127.3, 127.8, 127.9, 128.2, 128.4, 128.9, 129.1, 131.0, 131.2, 135.4, 136.0, 142.6 (C_{ar}), 175.5 (CO) ppm. IR (ATR): 3059, 3034, 2921, 2871, 1709, 1600, 1483, 1453, 713, 697 cm⁻¹. HRMS (ESI-QTOF) *m/z*: [M+Na]⁺ Calcd. for C₂₁H₁₆BrNNaO 400.0307; Found 400.0316.

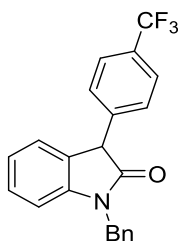
1-Benzyl-5-methoxy-3-phenylindolin-2-one (50i).

Compound **50i** was obtained according to the general procedure using 1-benzyl-5-methoxyindoline-2,3-dione⁵³ (4.54 g, 17.0 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (Hexane/Ethyl acetate 8:1 to 4:1) afforded the pure compound as a white solid (4.20 g, 12.75 mmol, 75%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.70 (s, 3H, OCH₃), 4.67 (s, 1H, CH), 4.86 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, CHHPh), 4.96 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, CHHPh), 6.65 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H_{ar}), 6.69-6.74 (m, 1H, H_{ar}), 6.75-6.78 (m, 1H, H_{ar}), 7.19-7.38 (m, 10H, H_{ar}) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 44.0 (CH), 52.5 (CH₂Ph), 55.7 (OCH₃), 109.6, 112.3, 112.9, 127.3, 127.6, 127.6, 128.5, 128.8, 129.0, 130.2, 136.0, 136.8, 137.0 (C_{ar}), 156.1 (COCH₃), 175.8 (CO) ppm. IR (ATR): 3063, 3034, 2917, 2833, 1700, 1600, 1491, 793, 734, 697 cm⁻¹. HRMS (ESI-QTOF) *m/z*: [M+Na]⁺ Calcd. for C₂₂H₁₉NNaO₂ 352.1308; Found 352.1313.

⁵⁴ F. Auria-Luna, E. Marqués-López, S. Mohammadi, R. Heiran, R. P. Herrera, *Molecules*, **2015**, *20*, 15807-15826.

1-Benzyl-3-phenyl-7-(trifluoromethyl)indolin-2-one (50j).

Compound **50j** was obtained according to the general procedure using 1-benzyl-7-(trifluoromethyl)indoline-2,3-dione⁵⁵ (5.19 g, 17.0 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (Hexane/Ethyl acetate 8:1 to 4:1) afforded the pure compound as a white solid (2.19 g, 5.95 mmol, 35%). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 4.72 (s, 1H, CH) 5.20 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H, CHHPh), 5.28 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H, CHHPh), 7.10-7.16 (m, 3H, H_{ar}), 7.18-7.23 (m, 3H, H_{ar}), 7.24-7.29 (m, 2H, H_{ar}), 7.30-7.40 (m, 4H, H_{ar}), 7.60 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H_{ar}) ppm. **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 45.6 (CH), 50.7 (CH₂Ph), 112.9 (q, ²*J*_{C-F} = 32.0 Hz, CF), 122.2, 123.4 (q, ¹*J*_{C-F} = 271.7 Hz, CF), 125.8, 126.6 (q, ³*J*_{C-F} = 6.2 Hz, CF) 126.9, 128.0, 128.3, 128.5, 129.0, 129.1, 131.6, 136.0, 136.3, 141.7 (C_{ar}), 177.0 (CO) ppm. **IR** (ATR): 3038, 2925, 1725, 1591, 1495, 1453, 697 cm⁻¹. **HRMS** (ESI-QTOF) *m/z*: [M+Na]⁺ Calcd. for C₂₂H₁₆F₃NNaO 390.1076; Found 390.1083.

1-Benzyl-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)indolin-2-one (50k).

Compound **50k** was obtained according to the general procedure using 1-benzylindoline-2,3-dione⁵⁶ (4.03 g, 17.0 mmol). Purification by flash column chromatography on silica gel (Hexane/Ethyl acetate 8:1 to 4:1) afforded the pure compound as a white solid (3.25 g, 8.84 mmol, 52%). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 4.77 (s, 1H, CH), 4.90 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, CHHPh), 4.99 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, CHHPh), 6.83 (ddd, *J* = 7.8, 1.0, 0.5 Hz, 1H, H_{ar}), 7.05 (td, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H, H_{ar}), 7.15 (m, 1H, H_{ar}), 7.24 (dt, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H, H_{ar}), 7.23-7.33 (m, 5H, H_{ar}), 7.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H_{ar}), 7.61 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H_{ar}) ppm. **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 44.1 (CH), 51.7 (CH₂Ph), 109.5, 124.0 (q, ¹*J*_{C-F} = 273.8 Hz, CF), 125.9 (q, ³*J*_{C-F} = 3.7 Hz, CF), 127.4, 127.8, 127.9, 128.8, 128.9, 128.9, 129.9 (q, ²*J*_{C-F} = 32.5 Hz, CF), 128.7, 140.7, 143.6 (C_{ar}), 175.2 (CO) ppm. **IR** (ATR): 3038, 2925, 1704, 1608, 1491, 1466, 734, 697 cm⁻¹. **HRMS** (ESI-QTOF) *m/z*: [M+Na]⁺ Calcd. for C₂₂H₁₆F₃NNaO 390.1076; Found 390.1080.

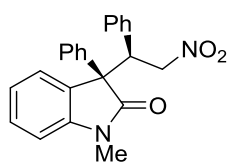
⁵⁵ V. Laina-Martín, J. Humbriás-Martín, J. A. Fernández-salas, J. Alemán. *Chem. Commun.* **2018**, 54, 2781-2784.

⁵⁶ F-A.Mahmoud, M. E. Wagdy, F. G Riham, M. A-A. Marwa, M. E. Mahmoud, M. A G.Nagwa, G. Antima, B. Sanjib, M. A-S. Sahar. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, 160, 49-60.

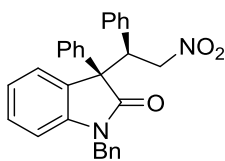
10.2. General procedure for the enantioselective Michael addition of 3-substituted oxindoles to nitroolefins using homogeneous catalyst

A mixture of 3-substituted oxindole **50a-n** (0.15 mmol), catalyst (0.0075 mmol, 0.05 equiv) and nitroolefins **17b-i** (0.3 mmol, 2 equiv) in 0.2 mL of DCM was stirred at room temperature in a Wheaton vial until consumption of the starting material (monitored by ^1H NMR). After solvent removal under reduced pressure, the crude mixture was purified by flash column chromatography (Hexane/Ethyl acetate mixtures) to afford the corresponding product. The enantiomeric excess was determined by chiral-phase HPLC analysis using mixtures of hexane/isopropanol as eluent.

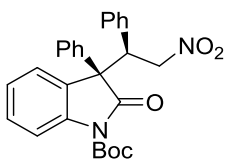
(R)-1-Methyl-3-((R)-2-nitro-1-phenylethyl)-3-phenylindolin-2-one (**51aa**).



Obtained according to the general procedure, using oxindole **50a**, *trans*- β -nitrostyrene **17a** and catalyst *thsq*-**XIIIa** (3 mg, 0.0075 mmol) at - 78 °C. The crude reaction mixture was purified by flash chromatography (Hexane/Ethyl acetate 8:1 to 4:1) leading to compound **51aa** as an inseparable mixture of diastereoisomers. White solid (55 mg, 0.147 mmol, 98%). $[\alpha]_D^{23} = +130.5$ [$c = 1.00$, CHCl_3] (dr = 93:7, 96% ee for the major diastereomer). ^1H NMR for major diastereomer (500 MHz, CDCl_3) δ 2.70 (s, 3H, CH_3), 4.74 (dd, $J = 16.0, 12.7$ Hz, 1H, CHHNO_2), 4.83 (dd, $J = 15.3, 12.1$ Hz, 1H, CHHNO_2), 5.00 (dd, $J = 12.8, 12.1$ Hz, 1H, CH), 6.64 (dd, $J = 8.3, 1.1$ Hz, 1H, H_{ar}), 6.79-6.84 (m, 2H, H_{ar}), 7.01-7.07 (m, 3H, H_{ar}), 7.08-7.14 (m, 1H, H_{ar}), 7.23-7.29 (m, 1H, H_{ar}), 7.38-7.48 (m, 4H, H_{ar}), 7.70 (dt, $J = 8.3, 1.1$ Hz, 2H, H_{ar}) ppm. ^{13}C NMR for major diastereomer (101 MHz, CDCl_3) δ 25.9 (CH_3), 50.7 (CH), 59.7 (CPh), 76.0 (CH_2NO_2), 108.8, 122.3, 126.1, 126.7, 127.7, 127.7, 128.1, 128.4, 128.7, 129.2, 129.4, 133.4, 135.6, 144.6 (C_{ar}), 175.3 (CO) ppm. IR (ATR): 3060, 2923, 1709, 1610, 1552, 1493, 699 cm^{-1} . HPLC: Lux-Amylose-1 column, hexane/*iso*-propanol = 90:10, $\lambda = 254$ nm, 1 mL/min. Dr 93:7. Major diast: $t_R = 15.38$ min (minor enantiomer), $t_R = 18.56$ min (major enantiomer) (er 98:2). Minor diast: $t_R = 12.70$ min (major enantiomer), $t_R = 17.52$ min (minor enantiomer) (er 77:23). HRMS (ESI-QTOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd. for $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{NaO}_3$ 395.1366; Found 395.1384.

(R)-1-Benzyl-3-((R)-2-nitro-1-phenylethyl)-3-phenylindolin-2-one (51ba).

Obtained according to the general procedure using oxindole **50b**, *trans*- β -nitrostyrene **17a** and catalyst *thsq-XXd* (3 mg, 0.0075 mmol). The crude reaction mixture was purified by flash chromatography (Hexane/Ethyl acetate 8:1 to 4:1) leading to compound **51ba** as an inseparable mixture of diastereoisomers. White solid, (64 mg, 0.142 mmol, 95%). $[\alpha]_D^{23} = +86.5$ ($c = 1.00$, CHCl_3) (dr = 94:6, 98% ee for the major diastereomer). $^1\text{H NMR}$ for major diastereomer (500 MHz, CDCl_3) δ 4.28 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, CHHPh), 4.77 (dd, $J = 15.4, 12.5$ Hz, 1H, CHHNO_2), 4.80 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H, CHHPh), 4.96 (dd, $J = 15.1, 12.2$ Hz, 1H, CHHNO_2), 5.06 (dd, $J = 12.4, 12.4$ Hz, 1H, CH), 6.42 (dd, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 2H, H_{ar}), 6.47-6.53 (m, 1H, H_{ar}), 6.92-6.97 (m, 2H, H_{ar}), 7.04-7.18 (m, 5H, H_{ar}), 7.21-7.30 (m, 4H, H_{ar}), 7.41-7.48 (m, 3H, H_{ar}), 7.69-7.74 (m, 2H, H_{ar}) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ for major diastereomer (101 MHz, CDCl_3) δ 43.9 (CH_2Ph), 50.7 (CH), 59.6 (CPh), 76.8 (CH_2NO_2), 110.4, 122.4, 126.2, 126.4, 127.2, 127.3, 127.6, 128.3, 128.4, 128.5, 128.6, 129.3, 129.4, 129.4, 134.0, 134.7, 136.3, 143.8 (C_{ar}), 175.5 (CO) ppm. **IR** (ATR): 3065, 2923, 1710, 1610, 1552, 1489, 695 cm^{-1} . **HPLC**: Lux-i-Amylose-1 column, hexane/*iso*-propanol = 90:10, $\lambda = 254$ nm, 1 mL/min. Dr 94:6. Major diast: $t_R = 20.42$ min (minor enantiomer), $t_R = 48.82$ min (major enantiomer) (er 99:1). Minor diast: $t_R = 26.10$ min (major enantiomer), $t_R = 28.92$ min (minor enantiomer) (er 80:20). HRMS (ESI-QTOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd. for $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{NaO}_3$ 471.1679; Found 471.1685.

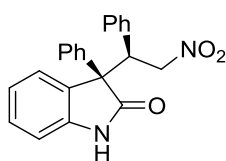
***tert*-Butyl (R)-3-((R)-2-nitro-1-phenylethyl)-2-oxo-3-phenylindoline-1-carboxylate (51ca).⁵⁷**

Obtained according to the general procedure, using oxindole **50c**, *trans*- β -nitrostyrene **17a** and catalyst *thsq-XIIIa* (3 mg, 0.0075 mmol). The crude reaction mixture was purified by flash chromatography (Hexane/Ethyl acetate 8:1 to 4:1) leading to compound **51ca** as an inseparable mixture of diastereoisomers. Colorless oil (46 mg, 0.10 mmol, 67%). $[\alpha]_D^{23} = +36.6$ ($c = 1.00$, CHCl_3) [(dr = 71:29, 36% ee for the major diastereomer)]. Lit.⁵⁷ $[\alpha]_D^{23} = +242.7$ ($c = 0.5$, CHCl_3) (dr 98:2, ee 89% for (*R,R*)-enantiomer). $^1\text{H NMR}$ for major diastereomer (400 MHz, CDCl_3) δ 1.43 (s, 9H, NBoc), 4.77 (dd, $J = 12.7, 3.1$ Hz, 1H, CHHNO_2), 4.87 (dd, $J = 12.1, 3.1$ Hz, 1H, CHHNO_2), 4.94 (t, $J = 12.6, 12.2$ Hz, 1H, CH), 6.77 (dt, $J = 6.9, 1.2$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.06-

⁵⁷ L. Zou, X. Bao, Y. Ma, Y. Song, J. Qu, B. Wang. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 5760.

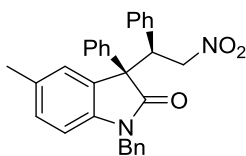
7.01 (m, 3H, H_{ar}), 7.16-7.11 (m, 1H, H_{ar}), 7.45-7.38 (m, 4H, H_{ar}), 7.59 (ddq, $J = 9.5, 8.4, 1.3$ Hz, 3H, H_{ar}), 7.69 (dt, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1H, H_{ar}) ppm. ¹³C NMR for major diastereomer (101 MHz, CDCl₃) δ 27.8 (CH₃), 50.8 (CH), 60.1 (CPh), 75.8 (CH₂NO₂), 84.2 (C(CH₃)₃), 115.7, 124.2, 125.7, 126.6, 127.9, 128.0, 128.4, 128.6, 128.8, 129.3, 129.6, 132.8, 135.4, 141.0 (C_{ar}), 148.3 (COO(CH₃)₃), 173.9 (CO) ppm. IR (ATR): 3973, 1784, 1709, 1610, 1551, 1468, 741, 695 cm⁻¹. HPLC: Lux-Amylose-1 column, hexane/*iso*-propanol = 98:2, $\lambda = 254$ nm, 0.5 mL/min. Dr 71:29. Major diast: $t_R = 26.47$ min (minor enantiomer), $t_R = 36.19$ min (major enantiomer) (er 68:32). Minor diast: $t_R = 25.22$ min (major enantiomer), $t_R = 60.22$ min (minor enantiomer) (er 58:42). HRMS (ESI-QTOF) m/z : [M+Na]⁺ Calcd. for C₂₇H₂₆N₂NaO₅ 481.1734; Found 481.1752.

(R)-3-((R)-2-Nitro-1-phenylethyl)-3-phenylindolin-2-one (51da).⁵⁸

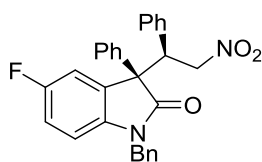


Obtained according to the general procedure, using oxindole **50d**, *trans*- β -nitrostyrene **17a** and catalyst *thsq*-**XIIIa** (3 mg, 0.0075 mmol). The crude reaction mixture was purified by flash chromatography (Hexane/Ethyl acetate 8:1 to 4:1) leading to compound **51da** as an inseparable mixture of diastereoisomers. Colorless oil (52 mg, 0.144 mmol, 96%). $[\alpha]_D^{23} = +137.7$ [$c = 0.70$, CHCl₃] (dr = 81:19, 78% ee for the major diastereomer). ¹H NMR for major diastereomer (500 MHz, CDCl₃) δ 4.74 (dd, $J = 15.9, 12.7$ Hz, 1H, CHHNO₂), 4.83 (dd, $J = 15.2, 12.1$ Hz, 1H, CHHNO₂), 5.00 (t, $J = 12.8, 12.0$ Hz, 1H, CH), 6.75 (dt, $J = 7.8, 0.8$ Hz, 1H, H_{ar}), 6.86 (dd, $J = 8.3, 1.3$ Hz, 2H, H_{ar}), 6.99-7.04 (m, 3H, H_{ar}), 7.08-7.12 (m, 1H, H_{ar}), 7.22-7.28 (m, 1H, H_{ar}), 7.39-7.43 (m, 4H, H_{ar}), 7.62-7.69 (m, 2H, H_{ar}), 7.98 (br, 1H, NH) ppm. ¹³C NMR for major diastereomer (101 MHz, CDCl₃) δ 50.4 (CH), 60.0 (CPh), 76.3 (CH₂NO₂), 110.7, 122.4, 126.4, 127.6, 127.8, 128.0, 128.2, 128.4, 128.9, 129.2, 129.5, 133.5, 135.7, 141.7 (C_{ar}), 177.5 (CO) ppm. IR (ATR): 3210, 2923, 1709, 1618, 1552, 1473, 737, 695 cm⁻¹. HPLC: Chiralpak IA column, hexane/*iso*-propanol = 95:5, $\lambda = 254$ nm, 1.0 mL/min. Dr 81:19. Major diast: $t_R = 29.99$ min (major enantiomer), $t_R = 37.08$ min (minor enantiomer) (er 89:11). Minor diast: $t_R = 32.50$ min (major enantiomer), $t_R = 34.73$ min (minor enantiomer). (er 68:32). HRMS (ESI-QTOF) m/z : [M+Na]⁺ Calcd. for C₂₂H₁₈N₂NaO₃ 381.1210; Found 381.1219.

⁵⁸ M. Ding, F. Zhou, Y-J. Liu, C-H. Wang, X-L. Zhao, J. Zhou. *Chem. Sci.* **2011**, 2, 2035.

(R)-1-Benzyl-5-methyl-3-((R)-2-nitro-1-phenylethyl)-3-phenylindolin-2-one (51ea).

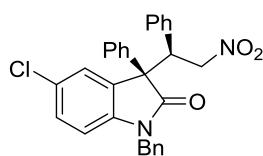
Obtained according to the general procedure, using oxindole **50e**, *trans*- β -nitrostyrene **17a** and catalyst *thsq*-**XXd** (4 mg, 0.0075 mmol). The crude reaction mixture was purified by flash chromatography (Hexane/Ethyl acetate 8:1 to 4:1) leading to compound **51ea** as an inseparable mixture of diastereoisomers. White solid (58 mg, 0.13 mmol, 84%). $[\alpha]_D^{23} = +31.0$ [$c = 0.10$, CHCl_3] (dr = 89:11, 96% ee for the major diastereomer). $^1\text{H NMR}$ for major diastereomer (500 MHz, CDCl_3) δ 2.48 (s, 3H, CH_3), 4.26 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, CHHPh), 4.78 (dd, $J = 15.1, 12.6$ Hz, 1H, CHHNO_2), 4.78 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, CHHPh), 4.96 (dd, $J = 15.0, 12.1$, 1H, CHHNO_2), 5.07 (dd, $J = 12.6, 12.1$ Hz, 1H, CH), 6.38 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H_{ar}), 6.41 (dd, $J = 7.3, 1.7$ Hz, 2H, H_{ar}), 6.92-6.98 (m, 2H, H_{ar}), 7.04-7.09 (m, 3H, H_{ar}), 7.12 (td, $J = 7.6, 2.2$ Hz, 3H, H_{ar}), 7.22-7.27 (m, 2H, H_{ar}), 7.39 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.44 (dd, $J = 8.5, 6.8$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.70-7.73 (m, 2H, H_{ar}) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ for major diastereomer (126 MHz, CDCl_3) δ 21.4 (CH_3), 43.9 (CH_2Ph), 50.5 (CH), 59.7 (CPh), 76.9 (CH_2NO_2), 110.1, 126.4, 126.8, 127.1, 127.3, 127.6, 128.3, 128.3, 128.4, 128.5, 129.2, 129.4, 129.8, 132.0, 134.1, 134.8, 136.5, 141.5 (C_{ar}), 175.4 (CO) ppm. **IR** (ATR): 2923, 1705, 1601, 1552, 1497, 728, 695 cm^{-1} . **HPLC**: Lux-i-Amylose-1 column, hexane/*iso*-propanol = 95:5, $\lambda = 254$ nm, 1.0 mL/min. Dr 89:11. Major diast: $t_{\text{R}} = 22.79$ min (minor enantiomer), $t_{\text{R}} = 68.45$ min (major enantiomer) (er 98:2). Minor diast: $t_{\text{R}} = 31.77$ min (minor enantiomer), $t_{\text{R}} = 34.18$ min (major enantiomer) (er 86:14). **HRMS** (ESI-QTOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd. for $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{NaO}_3$ 485.1836; Found 485.1844.

(R)-1-Benzyl-5-fluoro-3-((R)-2-nitro-1-phenylethyl)-3-phenylindolin-2-one (51fa).

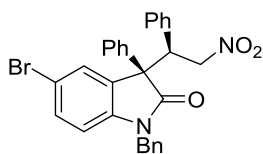
Obtained according to the general procedure, using oxindole **50f**, *trans*- β -nitrostyrene **17a** and catalyst *thsq*-**XXd** (4 mg, 0.0075 mmol) at -40 °C. The crude reaction mixture was purified by flash chromatography (Hexane/Ethyl acetate 8:1 to 4:1) leading to compound **51fa** as an inseparable mixture of diastereoisomers. White solid (66 mg, 0.14 mmol, 95%). $[\alpha]_D^{23} = +77.6$ [$c = 1.00$, CHCl_3] (dr = 92:8, 94% ee for the major diastereomer). $^1\text{H NMR}$ for major diastereomer (500 MHz, CDCl_3) δ 4.26 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, CHHPh), 4.75 (dd, $J = 14.3, 12.0$ Hz, 1H, CHHNO_2), 4.79 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H, CHHPh), 4.96 (dd, $J = 14.5, 12.0$ Hz, 1H, CHHNO_2), 5.02 (dd, $J = 12.1, 12.0$, 1H, CH), 6.38-6.43 (m, 3H, H_{ar}), 6.95-7.01 (m, 3H, H_{ar}), 7.06-7.10 (m, 2H, H_{ar}), 7.11-7.16 (m, 3H, H_{ar}), 7.20 (dd, $J = 8.0, 2.5$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.24-7.28 (m, 1H, H_{ar}),

7.38-7.42 (m, 1H, H_{ar}), 7.43-7.48 (m, 2H, H_{ar}), 7.66-7.70 (m, 2H, H_{ar}) ppm. ¹³C NMR for major diastereomer (101 MHz, CDCl₃) δ 44.0 (CH₂Ph), 50.5 (CH), 60.1 (CPh), 76.4 (CH₂NO₂), 111.0 (d, ³J_{C-F} = 8.0 Hz, CF), 114.1 (d, ²J_{C-F} = 24.7 Hz, CF), 115.9 (d, ²J_{C-F} = 23.0 Hz, CF), 126.4, 127.1, 127.3, 127.4, 128.5, 128.5, 128.7, 128.7, 128.8, 129.3, 129.4, 134.0, 135.7, 139.8 (C_{ar}), 158.7 (d, ¹J_{C-F} = 242.1 Hz, CF), 175.3 (CO) ppm. IR (ATR): 3060, 2923, 1705, 1601, 1552, 1489, 1452, 737, 695 cm⁻¹. HPLC: Lux-i-Amylose-1 column, hexane/*iso*-propanol = 95:5, λ = 254 nm, 1.0 mL/min. Dr 92:8. Major diast: t_R = 27.45 min (minor enantiomer), t_R = 89.04 min (major enantiomer) (er 97:3). Minor diast: t_R = 44.99 min (major enantiomer), t_R = 48.64 min (minor enantiomer) (er 67:32). HRMS (ESI-QTOF) m/z: [M+Na]⁺ Calcd. for C₂₉H₂₃FN₂NaO₃ 489.1585; Found 489.1587.

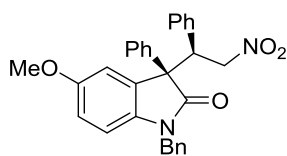
(R)-1-Benzyl-5-chloro-3-((R)-2-nitro-1-phenylethyl)-3-phenylindolin-2-one (51ga).



Obtained according to the general procedure, using oxindole **50g**, *trans*-β-nitrostyrene **17a** and catalyst *thsq-XXd* (4 mg, 0.0075 mmol) at - 40 °C. The crude reaction mixture was purified by flash chromatography (Hexane/Ethyl acetate 8:1 to 4:1) leading to compound **51ga** as an inseparable mixture of diastereoisomers. White solid (59 mg, 0.12 mmol, 82%). [α]_D²³ = + 11.0 [(c = 0.40, CHCl₃) (dr = 90:10, 94% ee for the major diastereomer)]. ¹H NMR for major diastereomer (500 MHz, CDCl₃) δ 4.26 (d, J = 16.0 Hz, 1H, CHHPh), 4.76 (dd, J = 15.0, 12.4 Hz, 1H, CHHNO₂), 4.78 (d, J = 16.1 Hz, 1H, CHHPh), 4.95 (dd, J = 14.9, 12.1 Hz, 1H, CHHNO₂), 5.03 (t, J = 12.3, 12.2 Hz, 1H, CH), 6.35-6.44 (m, 3H, H_{ar}), 6.94-7.01 (m, 2H, H_{ar}), 7.07 (dd, J = 8.3, 6.8 Hz, 2H, H_{ar}), 7.11-7.18 (m, 3H, H_{ar}), 7.24-7.30 (m, 2H, H_{ar}), 7.39-7.43 (m, 2H, H_{ar}), 7.43-7.50 (m, 2H, H_{ar}), 7.63-7.71 (m, 2H, H_{ar}) ppm. ¹³C NMR for major diastereomer (101 MHz, CDCl₃) δ 44.0 (CH₂Ph), 50.5 (CH), 59.9 (CPh), 76.4 (CH₂NO₂), 111.3, 126.4, 127.0, 127.4, 127.4, 127.9, 128.5, 128.5, 128.7, 128.7, 129.2, 129.3, 129.4, 129.8, 133.6, 134.2, 135.6, 142.4 (C_{ar}), 175.1 (CO) ppm. IR (ATR): 3061, 2919, 1709, 1605, 1552, 1485, 737, 695 cm⁻¹. HPLC: Lux-i-Amylose-1 column, hexane/*iso*-propanol = 95:5, λ = 254 nm, 1.0 mL/min. Dr 90:10. Major diast: t_R = 23.42 min (minor enantiomer), t_R = 71.87 min (major enantiomer) (er 97:3). Minor diast: t_R = 37.62 min (minor enantiomer), t_R = 40.14 min (major enantiomer) (er 71:29). HRMS (ESI-QTOF) m/z: [M+H]⁺ Calcd. for C₂₉H₂₄ClN₂O₃ 483.1470; Found 483.1478.

(R)-1-Benzyl-5-bromo-3-((R)-2-nitro-1-phenylethyl)-3-phenylindolin-2-one (51ha).

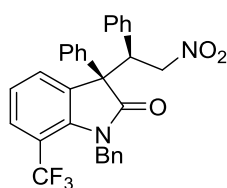
Obtained according to the general procedure, using oxindole **50h**, *trans*- β -nitrostyrene **17a** and catalyst *thsq-XXd* (4 mg, 0.0075 mmol). The crude reaction mixture was purified by flash chromatography (Hexane/Ethyl acetate 8:1 to 4:1) and recrystallized from hexane-ethyl acetate leading to compound **51ha** as a mixture of diastereoisomers. White solid (568 mg, 1.08 mmol, 72%). $[\alpha]_D^{23} = +26.6$ [$c = 1.0$, CHCl₃] (dr = 97:3, 94% ee for the major diastereomer). ¹H NMR for major diastereomer (500 MHz, CDCl₃) δ 4.26 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H, CHHPh), 4.75 (dd, $J = 14.9, 12.3$ Hz, 1H, CHHNO₂), 4.78 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, CHHPh), 4.95 (dd, $J = 14.9, 12.3$ Hz, 1H, CHHNO₂), 5.02 (dd, $J = 12.2, 12.2$ Hz, 1H, CH), 6.35 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H_{ar}), 6.42-6.37 (m, 2H, H_{ar}), 6.95-7.01 (m, 2H, H_{ar}), 7.07 (dd, $J = 8.2, 6.8$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.14 (td, $J = 7.5, 6.8, 1.7$ Hz, 3H, H_{ar}), 7.24-7.28 (m, 2H, H_{ar}), 7.38 (dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.46 (dd, $J = 8.3, 6.7$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.54 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.64-7.72 (m, 2H, H_{ar}) ppm. ¹³C NMR for major diastereomer (126 MHz, CDCl₃) δ 44.0 (CH₂Ph), 50.5 (CH), 59.8 (CPh), 76.4 (CH₂NO₂), 111.8, 115.1, 126.4, 127.0, 127.4, 127.4, 128.5, 128.6, 128.7, 128.8, 129.1, 129.3, 129.5, 132.4, 133.6, 134.1, 125.6, 142.9 (C_{ar}), 175.0 (CO) ppm. IR (ATR): 3060, 2923, 1714, 1606, 1552, 1481, 737, 695 cm⁻¹. HPLC: Lux-i-Amylose-1 column, hexane/*iso*-propanol = 95:5, $\lambda = 254$ nm, 1.0 mL/min. Dr 97:3. Major diast: $t_R = 24.92$ min (minor enantiomer), $t_R = 79.01$ min (major enantiomer) (er 97:3). Minor diast: $t_R = 39.37$ min (minor enantiomer), $t_R = 43.84$ min (major enantiomer) (er 91:9). HRMS (ESI-QTOF) m/z : [M+Na]⁺ Calcd. for C₂₉H₂₃BrN₂NaO₃ 549.0784; Found 549.0786.

(R)-1-Benzyl-5-methoxy-3-((R)-2-nitro-1-phenylethyl)-3-phenylindolin-2-one (51ia).

Obtained according to the general procedure, using oxindole **50i**, *trans*- β -nitrostyrene **17a** and catalyst *thsq-XXd* (4 mg, 0.0075 mmol). The crude reaction mixture was purified by flash chromatography (Hexane/Ethyl acetate 8:1 to 4:1) leading to compound **51ia** as an inseparable mixture of diastereoisomers. White solid (51 mg, 0.11 mmol, 71%). $[\alpha]_D^{23} = +70.8$ [$c = 0.90$, CHCl₃] (dr = 97:3, 98% ee for the major diastereomer). ¹H NMR for major diastereomer (500 MHz, CDCl₃) δ 3.87 (s, 3H, OCH₃), 4.24 (d, $J = 16.0$, 1H, CHHPh), 4.75 (dd, $J = 15.3, 12.5$ Hz, 1H, CHHNO₂), 4.78 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, CHHPh), 4.91

(dd, $J = 15.0, 12.1$ Hz, 1H, CHHNO₂), 4.95 (dd, $J = 12.4, 12.3$ Hz, 1H, CH), 6.38 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H_{ar}), 6.40 (dd, $J = 7.9, 1.4$ Hz, 2H, H_{ar}), 6.78 (dd, $J = 8.6, 2.5$ Hz, 1H, H_{ar}), 6.96-7.00 (m, 2H, H_{ar}), 7.03 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.05-7.09 (m, 2H, H_{ar}), 7.12 (dd, $J = 8.2, 6.9$ Hz, 3H, H_{ar}), 7.23-7.28 (m, 1H, H_{ar}), 7.35-7.40 (m, 1H, H_{ar}), 7.42-7.47 (m, 2H, H_{ar}), 7.69-7.75 (m, 2H, H_{ar}) ppm. ¹³C NMR for major diastereomer (101 MHz, CDCl₃) δ 44.0 (CH₂Ph), 50.5 (CH), 55.9 (OCH₃), 60.0 (CPh), 76.7 (CH₂NO₂), 110.6, 112.8, 114.3, 126.4, 127.1, 127.6, 128.3, 128.4, 128.5, 128.6, 128.6, 129.3, 129.4, 134.0, 134.8, 136.3, 137.3 (C_{ar}), 155.6 (COCH₃), 175.2 (CO) ppm. IR (ATR): 3065, 2923, 1705, 1601, 1556, 1493, 695 cm⁻¹. HPLC: Lux-i-Amylose-1 column, hexane/*iso*-propanol = 95:5, λ = 254 nm, 1.0 mL/min. Dr 97:3. Major diast: t_R = 48.98 min (minor enantiomer), t_R = 165.11 min (major enantiomer) (er 99:1). Minor diast: t_R = 89.55 min (major enantiomer), t_R = 106.69 min (minor enantiomer) (er 86:14). HRMS (ESI-QTOF) m/z: [M+Na]⁺ Calcd. for C₃₀H₂₆N₂NaO₄ 501.1785; Found 501.1783.

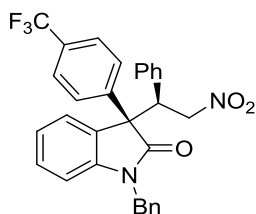
(R)-1-Benzyl-3-((R)-2-nitro-1-phenylethyl)-3-phenyl-7-(trifluoromethyl)indolin-2-one (51ja).



Obtained according to the general procedure, from oxindole **50j**, *trans*-β-nitrostyrene **17a** and catalyst *thsq-XXd* (4 mg, 0.0075 mmol) at - 40 °C. The crude reaction mixture was purified by flash chromatography (Hexane/Ethyl acetate 8:1 to 4:1) leading to compound **51ja** as an inseparable mixture of diastereoisomers. White solid (76 mg, 0.147 mmol, 98%). $[\alpha]_D^{23} = + 71.0$ [$c = 0.10$, CHCl₃] (dr = 81:19, 94% ee for the major diastereomer). ¹H NMR for major diastereomer (500 MHz, CDCl₃) δ 4.70 (d, $J = 17.3$ Hz, 1H, CHHPh), 4.81 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H, CHHPh), 4.81 (dd, $J = 12.1, 11.5$ Hz, 1H, CHHNO₂), 4.97 (dd, $J = 11.5, 10.6$ Hz, 1H, CHHNO₂), 4.99 (dd, $J = 12.1, 10.6$ Hz, 1H, CH), 6.42-6.48 (m, 2H, H_{ar}), 6.84-6.89 (m, 2H, H_{ar}), 7.02-7.06 (m, 3H, H_{ar}), 7.06-7.11 (m, 1H, H_{ar}), 7.11-7.16 (m, 2H, H_{ar}), 7.24-7.30 (m, 2H, H_{ar}), 7.43-7.48 (m, 2H, H_{ar}), 7.60 (dd, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.61-7.66 (m, 2H, H_{ar}), 7.71 (ddd, $J = 8.2, 3.4, 1.3$ Hz, 1H, H_{ar}) ppm. ¹³C NMR for major diastereomer (101 MHz, CDCl₃) δ 45.8 (CH₂Ph), 50.5 (CH), 58.2 (CPh), 76.4 (CH₂NO₂), 113.7 (q, ²J_{C-F} = 32.8 Hz, CF), 121.8, 122.9 (q, ¹J_{C-F} = 272.4 Hz, CF), 125.0, 126.5, 126.5, 127.7 (q, ³J_{C-F} = 6.3 Hz, CF), 128.2, 128.4, 128.5, 128.7, 128.8, 129.0, 129.5, 129.7, 129.8, 130.7, 133.2, 135.6 (C_{ar}), 176.8 (CO) ppm. IR (ATR): 2977, 1734, 1597, 1556, 1452, 1443, 733, 695 cm⁻¹. HPLC: Lux-i-Amylose-1 column, hexane/*iso*-propanol = 97:3, λ = 254 nm, 1.0 mL/min. Dr 81:19. Major diast: t_R = 27.19 min (minor enantiomer), t_R = 79.48 min (major enantiomer) (er 97:3). Minor diast: t_R =

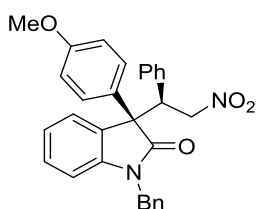
24.30 min (minor enantiomer), $t_R = 25.51$ min (major enantiomer) (er 67:33). **HRMS** (ESI-QTOF) m/z : $[M+Na]^+$ Calcd. for $C_{30}H_{23}F_3N_2NaO_3$ 539.1553; Found 539.1562.

(R)-1-Benzyl-3-((R)-2-nitro-1-phenylethyl)-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)indolin-2-one (51ka).



Obtained according to the general procedure, using oxindole **50k**, *trans*- β -nitrostyrene **17a** and catalyst *thsq-XXd* (4 mg, 0.0075 mmol). The crude reaction mixture was purified by flash chromatography (Hexane/Ethyl acetate 8:1 to 4:1) leading to compound **51ka** as an inseparable mixture of diastereoisomers. White solid (76 mg, 0.147 mmol, 98%). $[\alpha]_D^{23} = +66.0$ [$c = 0.10$, $CHCl_3$] (dr = 90:10, 96% ee for the major diastereomer). **1H NMR** for major diastereomer (500 MHz, $CDCl_3$) δ 4.28 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, $CHHPh$), 4.67 (dd, $J = 15.6, 12.6$ Hz, 1H, $CHHNO_2$), 4.74 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, $CHHPh$), 4.92 (dd, $J = 15.1, 12.1$ Hz, 1H, $CHHNO_2$), 5.03 (dd, $J = 12.5, 12.2$ Hz, 1H, CH), 6.38-6.43 (m, 2H, H_{ar}), 6.49-6.53 (m, 1H, H_{ar}), 6.88-6.93 (m, 2H, H_{ar}), 7.04-7.12 (m, 5H, H_{ar}), 7.21-7.28 (m, 3H, H_{ar}), 7.42 (dd, $J = 7.1, 1.6$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.68 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.84 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H_{ar}) ppm. **^{13}C NMR** for major diastereomer (126 MHz, $CDCl_3$) δ 44.0 (CH_2Ph), 50.8 (CH), 59.5 (CPh), 76.5 (CH_2NO_2), 110.7, 122.8, 123.8 (q, $^1J_{C-F} = 271.8$ Hz, CF), 126.1, 126.1 (q, $^3J_{C-F} = 3.8$ Hz, CF), 126.4, 126.5, 127.3, 128.2, 128.4, 128.6, 128.6, 128.8, 129.3, 129.9 (C_{ar}), 130.7 (q, $^2J_{C-F} = 32.8$ Hz, CF), 133.5, 134.4, 143.8 (C_{ar}), 174.8 (CO) ppm. **IR** (ATR): 2923, 1709, 1605, 1547, 1377, 762, 695 cm^{-1} . **HPLC**: Lux-i-Amylose-1 column, hexane/*iso*-propanol = 95:5, $\lambda = 254$ nm, 1.0 mL/min, Dr 90:10. Major diast: $t_R = 30.29$ min (minor enantiomer), $t_R = 109.47$ min (major enantiomer) (er 98:2). Minor diast: $t_R = 29.11$ min (major enantiomer), $t_R = 60.22$ min (minor enantiomer) (er 72:28). **HRMS** (ESI-QTOF) m/z : $[M+Na]^+$ Calcd. for $C_{30}H_{23}F_3N_2NaO_3$ 539.1553; Found 539.1549.

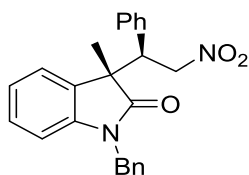
(R)-1-Benzyl-3-(4-methoxyphenyl)-3-((R)-2-nitro-1-phenylethyl)indolin-2-one (51la).



Obtained according to the general procedure, using oxindole **50l**, *trans*- β -nitrostyrene **17a** and catalyst *thsq-XXd* (4 mg, 0.0075 mmol). The crude reaction mixture was purified by flash chromatography (Hexane/Ethyl acetate 8:1 to 4:1) leading to compound **51la** as an inseparable mixture of diastereoisomers. White solid (45 mg, 0.095 mmol, 63%). $[\alpha]_D^{23} = +125.2$ [$c = 0.20$,

CHCl₃) (dr = 99:1, >99% ee for the major diastereomer)]. ¹H NMR for major diastereomer (500 MHz, CDCl₃) δ 3.82 (s, 3H, OCH₃), 4.27 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, CHHPh), 4.80 (dd, *J* = 15.7, 12.7 Hz, 1H, CHHNO₂), 4.80 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H, CHHPh), 4.90 (dd, *J* = 15.1, 12.1 Hz, 1H, CHHNO₂), 5.05 (dd, *J* = 12.4, 12.3 Hz, 1H, CH), 6.39-6.44 (m, 2H, H_{ar}), 6.45-6.50 (m, 1H, H_{ar}), 6.94 (ddd, *J* = 14.6, 7.7, 1.8 Hz, 4H, H_{ar}), 7.05-7.013 (m, 4H, H_{ar}), 7.10-7.17 (m, 1H, H_{ar}), 7.21-7.28 (m, 3H, H_{ar}), 7.39-7.48 (m, 1H, H_{ar}), 7.61-7.66 (m, 2H, H_{ar}) ppm. ¹³C NMR for major diastereomer (101 MHz, CDCl₃) δ 43.9 (CH₂Ph), 50.8 (CH), 55.3 (OCH₃), 59.0 (CPh), 76.8 (CH₂NO₂), 110.3, 114.6, 122.3, 126.1, 126.4, 127.1, 127.5, 128.1, 128.3, 128.3, 128.6, 128.8, 129.3, 130.0, 134.1, 134.7, 143.8 (C_{ar}), 159.7 (COCH₃), 175.8 (CO) ppm. IR (ATR): 2965, 1709, 1605, 1543, 1510, 1489, 762, 699 cm⁻¹. HPLC: Lux-i-Amylose-1 column, hexane/*iso*-propanol = 85:15, λ = 254 nm, 1.0 mL/min. Dr 99:1. Major diast: t_R = 23.35 min (minor enantiomer), t_R = 103.72 min (major enantiomer) (er >99:<1). Minor diast: t_R = 32.53 min (major enantiomer), t_R = 60.55 min (minor enantiomer) (er 70:30). HRMS (ESI-QTOF) m/z: [M+Na]⁺ Calcd. for C₃₀H₂₆N₂NaO₄ 501.1785; Found 501.1789.

(S)-1-Benzyl-3-methyl-3-((R)-2-nitro-1-phenylethyl)indolin-2-one (51ma).⁵⁹



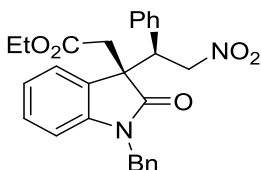
Compound **51ma** was obtained as a mixture 79:21 of diastereoisomers (48 mg, 0.125 mmol, 83%) according to the general procedure, using oxindole **50m**, *trans*-β-nitrostyrene **17a** and catalyst *thsq*-**XXd** (15 mg, 0.03 mmol). The major diastereoisomer was isolated by flash chromatography (Hexane/Ethyl acetate 8:1 to 4:1) as a white solid. [α]_D²³ = -102.0 [*c* = 0.30, CHCl₃] (90% ee for the major diastereomer)]. ¹H NMR for major diastereomer (500 MHz, CDCl₃) δ 1.57 (s, 3H, CH₃), 4.08 (dd, *J* = 11.4, 4.4 Hz, 1H, CHHNO₂), 4.44 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, CHHPh), 4.88 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, CHHPh), 4.98 (dd, *J* = 12.7, 11.3 Hz, 1H, CH), 5.14 (dd, *J* = 12.7, 4.3 Hz, 1H, CHHNO₂), 6.53 (dd, *J* = 8.1, 1.0 Hz, 1H, H_{ar}), 6.65 (dd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 2H, H_{ar}), 6.90 (m, 2H, H_{ar}), 7.07 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H, H_{ar}), 7.11-7.20 (m, 7H, H_{ar}), 7.23 (m, 1H, H_{ar}) ppm. ¹³C NMR for major diastereomer (101 MHz, CDCl₃) 21.7 (CH₃), 43.7 (CH₂Ph), 50.0 (CCH₃), 50.7 (CH), 76.4 (CH₂NO₂), 109.7, 122.6, 123.5, 126.7, 127.3, 128.2, 128.3, 128.7, 128.8, 128.9, 130.6, 135.0, 135.0, 142.6 (C_{ar}), 178.1 (CO) ppm. IR (ATR): 2923, 1709, 1610, 1552, 1489, 1456, 728, 695 cm⁻¹. HPLC: Lux-Amylose-1 column, hexane/*iso*-propanol = 90:10, λ = 254 nm, 1.0 mL/min. Major

⁵⁹ C. Reiter, S. López-Molina, B. Schmid, C. Neiss, A. Görling, S. B. Tsogoeva, *ChemCatChem*, **2014**, *6*, 1324.

diast: $t_R = 21.07$ min (minor enantiomer), $t_R = 29.53$ min (major enantiomer) (er 95:5).

HRMS (ESI-QTOF) m/z : $[M+Na]^+$ Calcd. for $C_{24}H_{22}N_2NaO_3$ 409.1523; Found 409.1526.

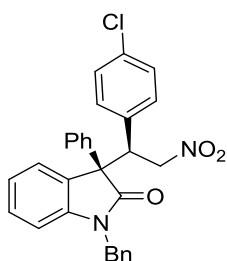
Ethyl 2-((S)-1-Benzyl-3-((R)-2-nitro-1-phenylethyl)-2-oxindolin-3-yl)acetate (51na).



Compound **51na** was obtained as a mixture 79:21 of diastereoisomers (56 mg, 0.123 mmol, 82%) according to the general procedure, using oxindole **50n**, *trans*- β -nitrostyrene **17a** and catalyst *thsq-XXd* (15 mg, 0.03 mmol).

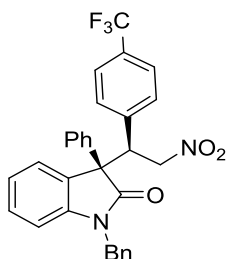
The major diastereoisomer was isolated by flash chromatography (Hexane/Ethyl acetate 8:1 to 4:1) as a white solid. M.p 206-207 °C from Hexane/EtOAc. $[\alpha]_D^{23} = -32.7$ [$c = 0.40$, $CHCl_3$] (88% ee for the major diastereomer). **1H NMR** for major diastereomer (500 MHz, $CDCl_3$) δ 0.94 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 3.02 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, $CHHPh$), 3.16 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, $CHHPh$), 3.80 (m, 1H, $CHHCH_3$), 3.90 (m, 1H, $CHHCH_3$), 3.99 (dd, $J = 11.0, 4.4$ Hz, 1H, $CHHNO_2$), 4.54 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, $CHHCO_2Et$), 4.80 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, $CHHCO_2Et$), 4.88 (dd, $J = 12.8, 11.0$ Hz, 1H, CH), 4.96 (dd, $J = 12.8, 4.4$ Hz, 1H, $CHHNO_2$), 6.55 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_{ar}), 6.89-6.92 (m, 4H, H_{ar}), 7.04-7.09 (m, 2H, H_{ar}), 7.16-7.26 (m, 7H, H_{ar}) ppm. **^{13}C NMR** for major diastereomer (101 MHz, $CDCl_3$) δ 13.8 (CH_2CH_3), 39.2 (CH_2CO_2Et), 44.2 (CH_2Ph), 50.0 (CH), 51.8 ($CCON$), 60.8 (CH_2CH_3), 76.1 (CH_2NO_2), 109.6, 122.4, 123.3, 127.0, 127.4, 128.1, 128.3, 128.5, 128.6, 129.2, 134.0, 135.3, 144.1 (C_{ar}), 168.7 (CO_2Et), 177.0 (CO) ppm. **IR** (ATR): 2923, 1701, 1610, 1556, 1489, 1468, 1456, 699 cm^{-1} . **HPLC**: Lux-i-Amylose-1 column, hexane/*iso*-propanol = 90:10, $\lambda = 254$ nm, 1.0 mL/min. Major diast: $t_R = 42.97$ min (minor enantiomer), $t_R = 56.29$ min (major enantiomer) (er 94:6). **HRMS** (ESI-QTOF) m/z : $[M+Na]^+$ Calcd. for $C_{27}H_{26}N_2NaO_5$ 481.1734; Found 481.1736.

(R)-1-Benzyl-3-((R)-1-(4-chlorophenyl)-2-nitroethyl)-3-phenylindolin-2-one (51bb).



Obtained according to the general procedure, using oxindole **50b**, nitroolefin **17b** and catalyst *thsq-XXd* (4 mg, 0.0075 mmol). The crude reaction mixture was purified by flash chromatography (Hexane/Ethyl acetate 8:1 to 4:1) leading to compound **51bb** as an inseparable mixture of diastereoisomers. White solid (59 mg, 0.12 mmol, 81%). $[\alpha]_D^{23} = +86.1$ [$c = 0.70$, CHCl_3] (dr = 94:6, 98% ee for the major diastereomer). $^1\text{H NMR}$ for major diastereomer (500 MHz, CDCl_3) δ 4.26 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, CHHPh), 4.75 (dd, $J = 14.8, 12.3$ Hz, 1H, CHHNO_2), 4.89 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, CHHPh), 4.92 (dd, $J = 14.8, 12.2$ Hz, 1H, CHHNO_2), 4.99 (dd, $J = 12.3, 12.2$ Hz, 1H, CH), 6.48 (dd, $J = 7.5, 2.0$ Hz, 2H, H_{ar}), 6.55-6.58 (m, 1H, H_{ar}), 6.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.06 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.15-7.20 (m, 3H, H_{ar}), 7.25-7.32 (m, 2H, H_{ar}), 7.36-7.41 (m, 1H, H_{ar}), 7.41-7.46 (m, 3H, H_{ar}), 7.66-7.71 (m, 2H, H_{ar}) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ for major diastereomer (101 MHz, CDCl_3) δ 44.0 (CH_2Ph), 50.1 (CH), 59.3 (CPh), 76.6 (CH_2NO_2), 110.5, 122.5, 126.2, 126.5, 126.9, 127.4, 127.5, 128.6, 129.3, 129.6, 130.7, 132.6, 134.4, 134.5, 136.0, 143.8 (C_{ar}), 175.3 (CO) ppm. **IR** (ATR): 2923, 1714, 1610, 1552, 1489, 1464, 728, 695 cm^{-1} . **HPLC**: Lux-i-Amylose-1 column, hexane/*iso*-propanol = 95:5, $\lambda = 254$ nm, 1.0 mL/min. Dr 94:6. Major diast: $t_{\text{R}} = 42.50$ min (minor enantiomer), $t_{\text{R}} = 48.72$ min (major enantiomer) (er 99:1). Minor diast: $t_{\text{R}} = 28.10$ min (major enantiomer), $t_{\text{R}} = 59.88$ min (minor enantiomer) (er 77:23). **HRMS** (ESI-QTOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd. for $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{ClN}_2\text{NaO}_3$ 505.1293; Found 505.1289.

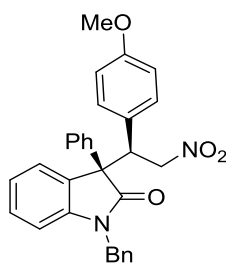
(R)-1-Benzyl-3-((R)-2-nitro-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)ethyl)-3-phenylindolin-2-one (51bj).



Obtained according to the general procedure, using oxindole **50b**, nitroolefin **17j** and catalyst *thsq-XXd* (4 mg, 0.0075 mmol). The crude reaction mixture was purified by flash chromatography (Hexane/Ethyl acetate 8:1 to 4:1) leading to compound **51bj** as an inseparable mixture of diastereoisomers. White solid (75 mg, 0.145 mmol, 97%). $[\alpha]_D^{23} = +51.0$ [$c = 0.10$, CHCl_3] (dr = 93:7, 98% ee for the major diastereomer). $^1\text{H NMR}$ for major diastereomer (500 MHz, CDCl_3) δ 4.30 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, CHHPh), 4.78 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H, CHHPh), 4.78 (dd, $J = 16.5, 12.1$ Hz, 1H, CHHNO_2), 5.04 (dd, $J = 16.5, 10.9$

Hz, 1H, CHHNO₂), 5.04 (dd, $J = 12.2, 10.9$ Hz, 1H, CH), 6.52-6.56 (m, 2H, H_{ar}), 6.56-6.60 (m, 1H, H_{ar}), 7.05-7.12 (m, 4H, H_{ar}), 7.14-7.19 (m, 1H, H_{ar}), 7.25-7.28 (m, 1H, H_{ar}), 7.29 (dd, $J = 4.3, 1.5$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.35 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.38-7.41 (m, 1H, H_{ar}), 7.45 (ddd, $J = 7.7, 6.6, 1.5$ Hz, 3H, H_{ar}), 7.67-7.71 (m, 2H, H_{ar}) ppm. ¹³C NMR for major diastereomer (101 MHz, CDCl₃) δ 44.1 (CH₂Ph), 50.3 (CH), 59.2 (CPh), 76.4 (CH₂NO₂), 110.5, 122.6, 124.5 (q, ¹J_{C-F} = 271.9 Hz, CF), 125.2, 125.2 (q, ³J_{C-F} = 3.7 Hz, CF), 126.2, 126.5, 126.7, 127.5, 127.5, 128.6, 128.7, 129.4, 129.8, 130.5 (q, ²J_{C-F} = 32.6 Hz, CF), 134.5, 135.9, 138.3, 143.7 (C_{ar}), 175.2 (CO) ppm. IR (ATR): 2927, 1709, 1610, 1556, 1489, 1468, 749, 695 cm⁻¹. HPLC: Lux-i-Amylose-1 column, hexane/*iso*-propanol = 97:3, λ = 254 nm, 1.0 mL/min. Dr 93:7. Major diast: t_R = 69.64 min (minor enantiomer), t_R = 75.63 min (major enantiomer) (er 99:1). Minor diast: t_R = 31.56 min (major enantiomer), t_R = 88.51 min (minor enantiomer) (er 86:14). HRMS (ESI-QTOF) m/z: [M+Na]⁺ Calcd. for C₃₀H₂₃F₃N₂NaO₃ 539.1553; Found 539.1555.

(R)-1-Benzyl-3-((R)-1-(4-methoxyphenyl)-2-nitroethyl)-3-phenylindolin-2-one (51bf).

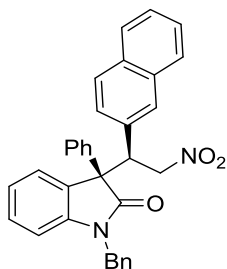


Obtained according to the general procedure, using oxindole **50b**, nitroolefin **17f** and catalyst *thsq-XXd* (4 mg, 0.0075 mmol). The crude reaction mixture was purified by flash chromatography (Hexane/Ethyl acetate 8:1 to 4:1) leading to compound **51bf** as an inseparable mixture of diastereoisomers.

White solid (58 mg, 0.12 mmol, 81%). $[\alpha]_D^{23} = +74.0$ [$c = 0.60$, CHCl₃] (dr = 92:8, 94% ee for the major diastereomer). ¹H NMR for major diastereomer (500 MHz, CDCl₃) δ 3.74 (s, 3H, OCH₃), 4.25 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, CHHPh), 4.75 (dd, $J = 15.2, 12.3$ Hz, 1H, CHHNO₂), 4.90 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, CHHPh), 4.90 (dd, $J = 15.2, 12.3$ Hz, 1H, CHHNO₂), 5.00 (dd, $J = 12.3, 12.3$ Hz, 1H, CH), 6.40-6.44 (m, 2H, H_{ar}), 6.51 (dd, $J = 7.8, 1.3$ Hz, 1H, H_{ar}), 6.60-6.65 (m, 2H, H_{ar}), 6.81-6.86 (m, 2H, H_{ar}), 7.05-7.10 (m, 2H, H_{ar}), 7.12-7.17 (m, 1H, H_{ar}), 7.23-7.28 (m, 2H, H_{ar}), 7.37-7.39 (m, 1H, H_{ar}), 7.43 (td, $J = 7.5, 6.8, 1.5$ Hz, 3H, H_{ar}), 7.70 (dd, $J = 8.3, 1.4$ Hz, 2H, H_{ar}) ppm. ¹³C NMR for major diastereomer (101 MHz, CDCl₃) δ 43.9 (CH₂Ph), 50.1 (CH), 55.0 (OCH₃), 59.7 (CPh), 77.0 (CH₂NO₂), 110.4, 113.8, 122.4, 125.8, 126.2, 126.5, 127.2, 127.4, 127.6, 128.4, 128.4, 129.2, 129.4, 130.5, 134.6, 136.4, 143.9 (C_{ar}), 159.5 (CCH₃), 175.6 (CO) ppm. IR (ATR): 2915, 1709, 1610, 1552, 1514, 1468, 741, 691, 649 cm⁻¹. HPLC: Lux-i-Amylose-1 column, hexane/*iso*-propanol = 95:5, λ = 254 nm, 1.0 mL/min. Dr 92:8. Major diast: t_R = 51.15 min (minor enantiomer), t_R = 54.42 min (major enantiomer) (er 97:3). Minor diast: t_R = 35.17 min

(major enantiomer), $t_R = 64.61$ min (minor enantiomer) (er 73:27). **HRMS** (ESI-QTOF) m/z : $[M+Na]^+$ Calcd. for $C_{30}H_{26}N_2NaO_4$ 501.1785; Found 501.1787.

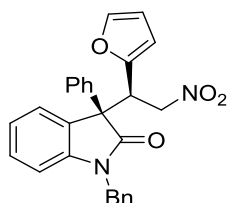
(R)-1-Benzyl-3-((R)-1-(naphthalen-2-yl)-2-nitroethyl)-3-phenylindolin-2-one (51bh).



Obtained according to the general procedure, using oxindole **50b**, nitroolefin **17h** and catalyst *thsq-XXd* (4 mg, 0.0075 mmol). The crude reaction mixture was purified by flash chromatography (Hexane/Ethyl acetate 8:1 to 4:1) leading to compound **51bh** as an inseparable mixture of diastereoisomers.

Yellow oil (73 mg, 0.147 mmol, 98%). $[\alpha]_D^{23} = +39.7$ [$c = 0.90$, $CHCl_3$] (dr = 93:7, 96% ee for the major diastereomer). **1H NMR** for major diastereomer (500 MHz, $CDCl_3$) δ 4.13 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H, $CHHPh$), 4.85 (dd, $J = 11.5, 10.8$ Hz, 1H, $CHHNO_2$), 4.85 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H, $CHHPh$), 5.17 (dd, $J = 12.2, 10.8$ Hz, 1H, $CHHNO_2$), 5.17 (dd, $J = 12.2, 11.5$ Hz, 1H, CH), 6.12 (dd, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 2H, H_{ar}), 6.41-6.49 (m, 3H, H_{ar}), 6.87 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_{ar}), 6.97 (dd, $J = 8.8, 1.8$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.25-7.32 (m, 2H, H_{ar}), 7.40-7.56 (m, 8H, H_{ar}), 7.62 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.76-7.81 (m, 3H, H_{ar}) ppm. **^{13}C NMR** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 43.9 (CH_2Ph), 50.9 (CH), 59.6 (CPh), 77.0 (CH_2NO_2), 110.5, 122.5, 126.0, 126.2, 126.3, 126.3, 126.4, 127.0, 127.3, 127.5, 127.6, 128.0, 128.1, 128.3, 128.5, 129.3, 129.4, 129.5, 131.6, 133.1, 133.2, 134.2, 136.4, 143.9 (C_{ar}), 175.5 (CO) ppm. **IR** (ATR): 3060, 2919, 1709, 1609, 1552, 1489, 728, 695 cm^{-1} . **HPLC**: Lux-i-Amylose-1 column, hexane/*iso*-propanol = 95:5, $\lambda = 254$ nm, 1.0 mL/min. Dr 93:7. Major diast: $t_R = 54.60$ min (minor enantiomer), $t_R = 90.02$ min (major enantiomer) (er 98:2). Minor diast: $t_R = 50.23$ min (major enantiomer), $t_R = 111.32$ min (minor enantiomer) (er 78:22). **HRMS** (ESI-QTOF) m/z : $[M+Na]^+$ Calcd. for $C_{33}H_{26}N_2NaO_3$ 521.1836; Found 521.1836.

(R)-1-Benzyl-3-((R)-1-(furan-2-yl)-2-nitroethyl)-3-phenylindolin-2-one (51bi).



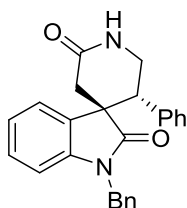
Obtained according to the general procedure, using oxindole **50b**, nitroolefin **17i** and catalyst *thsq-XXd* (4 mg, 0.0075 mmol). The crude reaction mixture was purified by flash chromatography (Hexane/Ethyl acetate 8:1 to 4:1) leading to compound **51bi** as an inseparable mixture of diastereoisomers.

White solid (48 mg, 0.11 mmol, 73%). $[\alpha]_D^{23} = +144.3$ [$c = 0.60$, $CHCl_3$] (dr = 84:16, 94% ee for the major diastereomer). **1H NMR** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 4.58 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, $CHHPh$), 4.66 (dd, $J = 11.4, 10.7$ Hz, 1H, $CHHNO_2$), 4.84 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H,

CH₂Ph), 5.09 (dd, $J = 12.6, 11.4$ Hz, 1H, CH₂NO₂), 5.09 (dd, $J = 12.6, 10.8$ Hz, 1H, CH), 5.96 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, H_{ar}), 6.10 (dd, $J = 3.3, 1.8$ Hz, 1H, H_{ar}), 6.64 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_{ar}), 6.93 (dd, $J = 6.6, 3.0$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.03 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.21-7.45 (m, 9H, H_{ar}), 7.61 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, H_{ar}) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 44.1 (CH), 44.6 (CH₂Ph), 58.8 (CPh), 75.0 (CH₂NO₂), 109.5, 110.0, 110.2, 122.4, 126.1, 127.1, 127.4, 127.4, 127.5, 128.5, 128.6, 129.2, 129.3, 135.0, 135.9, 142.5, 143.3 (C_{ar}), 148.5 (CO_{furyl}), 175.8 (CO) ppm. IR (ATR): 2919, 1714, 1610, 1547, 1489, 745, 695 cm⁻¹. HPLC: Lux-i-Amylose-1 column, hexane/*iso*-propanol = 97:3, λ = 254 nm, 1.0 mL/min. Dr 84:16. Major diast: t_R = 46.00 min (minor enantiomer), t_R = 199.72 min (major enantiomer) (er 97:3). Minor diast: t_R = 75.12 min (major enantiomer), t_R = 79.92 min (minor enantiomer) (er 64:36). HRMS (ESI-QTOF) m/z: [M+Na]⁺ Calcd. for C₂₇H₂₂N₂NaO₄ 461.1472; Found 461.1475.

10.3. Synthesis of spirooxindolil lactam 52

(3*S*,5'*R*)-1-Benzyl-5'-phenylspiro[indoline-3,4'-piperidine]-2,2'-dione (52).



A mixture of Zn powder (340 mg, 5.2 mmol, 20 equivalents) and (*S,R*)-**51na** (119 mg, 0.26 mmol) in HOAc (1.8 mL) was heated at 70 °C overnight. When the reaction was finished, the mixture was filtered through a pad of celite and the filtrate was concentrated under vacuum. The mixture was redissolved in DCM and then an aqueous solution of NaHCO₃ was added until basic pH. The product was extracted with DCM (3 x 10 mL). The organic layer was washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄, and concentrated under reduced pressure. The compound was purified by flash column chromatography on silica gel (EtOAc/MeOH 40:1 to 15:1) affording compound **52** as a white solid (83 mg, 0.216 mmol, 83%). M.p 166-168 °C. [α]_D²³ = - 131.7 [(c = 1.00, CHCl₃) (88% ee for the major diastereomer)]. ¹H NMR for major diastereomer (500 MHz, CDCl₃) δ 2.44 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H, CH₂HCO), 3.21 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H, CH₂HCO), 3.62-3.77 (m, 2H, CH₂), 4.01 (t, $J = 11.9$ Hz, 1H, CH), 4.25 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, CH₂HPh), 5.03 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, CH₂HPh), 6.35 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, H_{ar}), 6.46 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{ar}), 6.77 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, H_{ar}), 7.03-7.16 (m, 6H, H_{ar}), 7.19 (td, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1H, H_{ar}), 7.24 (m, 1H, H_{ar}), 7.28 (br, 1H, NH), 7.53 (dd, $J = 7.4, 1.4$ Hz, 1H, H_{ar}) ppm. ¹³C NMR for major diastereomer (126 MHz, CDCl₃) δ 39.3 (CH₂CO), 43.8 (CH₂NH), 44.5 (CH), 45.2 (CH₂Ph), 51.3 (CCON), 109.8, 123.0, 124.3, 126.3, 127.1, 128.1, 128.5, 128.5, 128.6, 129.0, 134.7, 135.7, 142.8 (C_{ar}), 170.3 (CO), 176.6 (CON) ppm. IR (ATR): 3240, 3060, 3037, 2923, 1709, 1664, 1614, 758, 728, 695 cm⁻¹.

HPLC: Lux-Amylose-1 column, hexane/*iso*-propanol = 90:10, λ = 254 nm, 1.0 mL/min. t_R = 47.04 min (major enantiomer), t_R = 106.17 min (minor enantiomer) (er 94:6). **HRMS** (ESI-QTOF) m/z : $[M+Na]^+$ Calcd. for $C_{25}H_{22}N_2NaO_2$ 405.1573; Found 405.1577.

CAPÍTULO 8

Anexo

CAPÍTULO 8. Anexo

1. Abreviaturas y símbolos.....	325
2. Publicaciones.....	329

1. Abreviaturas y símbolos

*	centro de asimetría
[α]	rotación óptica específica
Å	angstrom(s)
Ac	acetilo
AcOH	ácido acético
AIBN	azobisisobutironitrilo
Alk	alquilo
AM-PS	aminometil poliestireno
aprox.	aproximadamente
aq	acuoso
Ar	arilo
ATR	reflectancia total atenuada, <i>Attenuated Total Reflection</i>
BA	ácido benzoico
FBS	sistema bifásico fluoroso, <i>Fluorinated Biphasic System</i>
BINOL	1,1'-bi-2-naftol
Bn	bencilo
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
Box	bis(oxazolona)
br	ancho (en espectroscopía RMN)
Bu	butilo
°C	grado(s) centígrado(s)
Catal.	catalizador
Cbz	benciloxicarbonilo
CD	ciclodextrina
cm ⁻¹	número de onda
CNT	nanotubos de carbono, <i>Carbon NanoTubes</i>
Cocatal.	cocatalizador
Config.	Configuración absoluta
δ	desplazamiento químico (partes por millón)
d	doblete (en espectroscopía RMN), días
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
DCC	<i>N,N'</i> -diciclohexilcarbodiimida
DCE	1,2-dicloroetano
DCM	diclorometano
dd	doble doblete (en espectroscopía RMN)
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
Disolv.	disolvente
DMAP	<i>N,N</i> -dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMP	periodinano de Dess-Martin, <i>Dess-Martin periodinane</i>
DMSO	dimetilsulfóxido
dr	relación diastereomérica, <i>diastereomeric ratio</i>
DVB	divinilbenceno
E	electrófilo
ee	exceso enantiomérico, <i>enantiomeric excess</i>
Entr.	entrada
equiv.	equivalente químico
er	relación enantiomérica, <i>enantiomeric ratio</i>
ESI-QTOF	espectrometría de masas por ionización con electrospray y cuadrupolo de tiempo de vuelo, <i>ElectroSpray Ionization Quadrupole Time Of Flight</i>

Et	etilo
EtOAc	acetato de etilo
f	funcionalización efectiva
FT-IR	infrarrojo por transformada de Fourier, <i>Fourier Transform-InfraRed</i>
g	gramo(s)
GAE	Grupo Atractor de Electrones, EWG , <i>Electron Withdrawing Group</i>
GC/MS	cromatografía de gases con espectrometría de masas/ <i>Gas Chromatography-Mass Spectrometry</i>
GP	Grupo Protector, PG , <i>Protector Group</i>
h	hora(s)
HPLC	cromatografía líquida de alta resolución, <i>High Performance Liquid Chromatography</i>
HSQC	<i>Heteronuclear Single Quantum Coherence</i>
HRMS	espectrometría de masas de alta resolución, <i>High Resolution Mass Spectrometry</i>
Hz	hertzio(s)
IL	líquido iónico, <i>Ionic Liquid</i>
ⁱPr	isopropilo
IR	infrarrojo
ISOC	cicloadición intramolecular silil nitronato-olefina, <i>Intramolecular Silyl nitronate Olefin Cycloaddition</i>
J	constante de acoplamiento (en espectroscopía RMN)
K	Kelvin
λ	longitud de onda
LAH	hidruro de litio y aluminio, <i>Lithium Aluminium Hydride</i>
Lit.	literatura
μ	micro
m	multiplete (en espectroscopía RMN)
M	molaridad (moles por litro)
[M]⁺	ión molecular
major.	mayoritario, <i>major</i>
MBH	reacción aza-Morira-Baylis-Hillman
Me	metilo
mg	miligramo(s)
MHz	megahertzio(s)
min	minuto(s)
minor.	minoritario, <i>minor</i>
mL	mililitro(s)
mm	milímetro(s)
Mmol	milimol(s)
mol	mol(es)
mol%	tanto por cien molar
mp	punto de fusión, <i>melting point</i>
MS 4Å	tamiz molecular 4Å
m/z	relación masa/carga
n	número de átomos de carbono
nm	nanómetro(s)
NMM	<i>N</i> -metilmorfolina
Nu	nucleófilo
ORTEP	<i>Oak Ridge Thermal-Ellipsoid Plot</i>
PAN	poli(acrilonitrilo)
PCC	clorocromato de piridinio/ <i>pyridinium chlorochromate</i>
PCN	nanohojas de carbono poroso/ <i>Porous Carbon Nanosheets</i>

PEG	poli(etilenglicol)
PEGA	polímero PEG-acrilamida
Ph	fenilo
PhMe	tolueno, metilbenceno
PIM	polímero de microporosidad intrínseca, <i>Polymers of Intrinsic Microporosity</i>
pK_a	constante de disociación ácida
PNBA	ácido <i>p</i> -nitrobenzoico
POEPOP	polioxipropileno-polioxietileno, <i>polyoxyethylene-polyoxypropylene</i>
POEPS	poliestireno-polioxietileno, <i>polyoxyethylene-polystyrene</i>
ppm	parte(s) por millón
Prod.	producto
PS	poliestireno
PTSA	ácido <i>p</i> -toluensulfónico
PVA-PVOH	polivinil alcohol
PVC	cloruro de polivinilo, <i>polyvinyl chloride</i>
q	cuadruplete (en espectroscopía RMN)
R	sustituyente
rac	racémico
Rdto.	rendimiento
Recup.	recuperado
RMN	resonancia magnética nuclear, NMR , <i>Nuclear Magnetic Resonance</i>
rt	<i>room temperature</i>
s	singlete (en espectroscopía RMN)
salen	<i>N,N'</i> -bis(salicylene)ethylenediamino
SGTX	surugatoxina, <i>surugatoxin</i>
sq	escuaramida, <i>squaramide</i>
T	temperatura
t	tiempo, triplete (en espectroscopía RMN)
ta	temperatura ambiente
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio, <i>tetra-n-butylammonium fluoride</i>
TBDPS	<i>tert</i> -butildifenilsililo, <i>tert-butyl-diphenylsilyl</i>
^tBu	<i>tert</i> -butilo
TEC	click tiol-eno, <i>Tiol-Ene Click</i>
TFA	ácido trifluoroacético, <i>trifluoroacetic acid</i>
THF	tetrahidrofurano, <i>tetrahydrofurane</i>
thsq	tioescuaramida, <i>thiosquaramide</i>
TLC	cromatografía en capa fina, <i>Thin Layer Chromatography</i>
TMS	tetrametilsililo, tetrametilsilano
TMSCI	cloruro de tetrametilsililo, cloruro de tetrametilsilano, <i>trimethylsilyl chloride</i>
TOF	frecuencia de recambio, <i>TurnOver Frequency</i>
TON	número de recambio, <i>TurnOver Number</i>
t_R	tiempo de retención (en cromatografía)/ <i>Retention Time</i>
Ts	tosilo, <i>p</i> -toluensulfonilo
TTM	<i>N3-ethyl-thymidine-5'-monophosphate</i>
UV	ultravioleta
X	heteroátomo o grupo atractor de electrones

2. Publicaciones

- ❖ “*Short Synthesis of Novel Recyclable Chiral Bifunctional Thioureas from Aminoalkyl Polystyrene and their use as Organocatalysts in Stereoselective aza-Henry Reaction.*” José M. Andrés*, Alicia Maestro, Patricia Rodríguez-Ferrer, Inmaculada Simón, and Rafael Pedrosa*. *ChemistrySelect*, **2016**, 1, 1-6. DOI: 10.1002/slct.201601213.
- ❖ “*Supported Chiral Squaramides as Organocatalysts for Stereoselective Michael Additions. Synthesis of Enantiopure Chromenes and Spirochromanes.*” José M. Andrés*, Jorge Losada, Alicia Maestro, Patricia Rodríguez-Ferrer and Rafael Pedrosa*. *J. Org. Chem.*, **2017**, 82, 8444–8454. DOI: 10.1021/acs.joc.7b01177
- ❖ “*Synthesis of Enantioenriched 3-Amino-3-substituted oxindoles by Stereoselective Mannich Reaction Catalyzed by Supported Bifunctional Thioureas.*” Patricia Rodríguez-Ferrer. Miguel Sanz-Novo, Alicia Maestro, José M. Andrés* and Rafael Pedrosa*. *Anv. Synth. Catal.* Aceptado, DOI: 10.1002/adsc.201900414.
- ❖ “*Novel Chiral Bifunctional Thiosquaramides as Organocatalysts in the Synthesis of Enantioenriched 3,3-Disubstituted Oxindoles.*” Patricia Rodríguez-Ferrer, Daniel Naharro, Alicia Maestro, José M. Andrés* and Rafael Pedrosa*. Enviado.

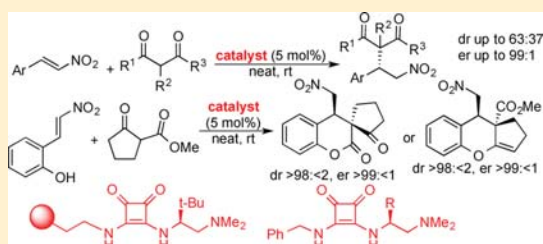
Supported and Unsupported Chiral Squaramides as Organocatalysts for Stereoselective Michael Additions: Synthesis of Enantiopure Chromenes and Spirochromanes

José M. Andrés,* Jorge Losada, Alicia Maestro, Patricia Rodríguez-Ferrer, and Rafael Pedrosa*[†]

Instituto CINQUIMA and Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias, Universidad de Valladolid, Paseo de Belén 7, 47011 Valladolid, Spain

S Supporting Information

ABSTRACT: Novel supported chiral bifunctional squaramides have been easily prepared starting from diamines derived from natural amino acids and commercially available aminoalkyl polystyrene resins. These squaramides behave as excellent stereoselective recoverable organocatalysts in different Michael additions, in neat conditions at room temperature. The reaction on 2-(2-nitrovinyl) phenol as electrophile lead, in excellent yields and enantioselectivities, to intermediates that can be easily transformed into 4*H*-chromenes, and spirochromanones.



INTRODUCTION

The first chiral bifunctional squaramide derived from cinchonine was prepared a decade ago, and successfully used in the enantioselective nitro-Michael reaction.¹ Since then, a lot of squaramides, specially derived from cinchone alkaloids or *trans*-1,2-cyclohexane diamine, have been synthesized and used as organocatalysts in different enantioselective transformations.² Additionally, a few squaramides with a common 3,5-*bis*(trifluoromethyl) aniline and a chiral diamine derived from α -amino acids have been described as excellent catalysts for different Michael additions,³ and tandem reactions leading to complex structures.⁴

The easy recovering of the catalyst is a mandatory fact for its practical application, and the support onto a solid material is a good way to solve that problem. In spite of the high volume of reports of novel squaramides, only a few antecedents have been directed to the preparation and use of that kind of supported organocatalysts. The first supported catalyst (I) was prepared by click-chemistry grafting methodology of an elaborated *trans*-1,2-cyclohexane diamine-derived squaramide onto polystyrene resin, and successfully used in batch,⁵ and continuous flow⁶ nitro-Michael additions.

In parallel, a shorter synthesis of catalyst (II) was described by support of quinine-derived squaramide onto aminomethyl polystyrene,⁷ and very recently, the same resin has been used as support for squaramides derived from *trans*-1,2-cyclohexane diamine (III) and 2-methylamino pyrrolidine (IV).⁸ A highly active heterogeneous catalyst (V) was also prepared by immobilization of an squaramide derived from cinchonidine onto a hybrid silica functionalized with imidoazolium groups⁹ (Figure 1).

As a part of a project directed to the synthesis of different organocatalysts, we have previously described supported

prolinamides,¹⁰ and ureas and thioureas onto different polystyrene resins,¹¹ or obtained by copolymerization of monomeric thioureas with styrene and divinylbenzene.¹² Now we have addressed the preparation of highly efficient and recoverable bifunctional squaramides, taking into account that the synthesis must be as short as possible and starting from cheap commercially available materials which allow the access to both enantiomers of the catalysts.

This idea led us to consider the two-steps synthesis of these materials starting from different aminoalkyl polystyrenes as support, and bifunctional chiral squaramides obtained by reaction of diethyl squarate and chiral diamines derived from natural amino acids (Figure 2).

RESULTS AND DISCUSSION

Four supported (5–8) and two unsupported (9, 10) squaramides were prepared as summarized in Scheme 1 from semisquaramides 3 and 4 obtained, in very good yields, by condensation of diethyl squarate and diamines 1 and 2 derived from *L*-valine or *L*-*tert*-leucine, respectively.¹³ Immobilized materials 5–7, which differ in the length of the tether linking the squaramide and the solid support, were prepared by reaction of 3 with methylamino-, ethylamino-, and butylamino-polystyrene resins, respectively. Supported squaramide 8, with a bulkier substituent at the stereogenic center, was also obtained from 4 and aminoethyl-polystyrene. Analytical data shown that the incorporation of the monomers to the resins occurred in quantitative yields, and that the effective functionalization (*f*) varies from 0.86 to 0.96 (Table 1, entries 1–4). All these materials shown characteristic IR bands at 3250, 1795, and

Received: May 15, 2017

Published: July 24, 2017

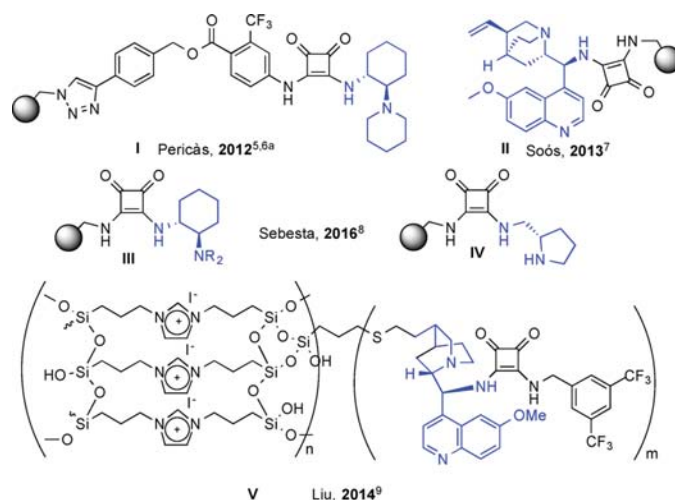


Figure 1. Supported squaramides previously described.

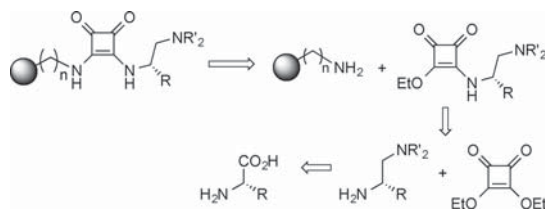
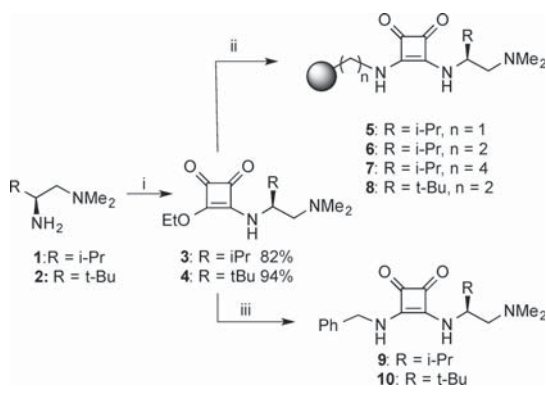


Figure 2. Proposed retrosynthetic analysis of the supported squaramides.

Scheme 1. Synthesis of Supported and Unsupported Squaramides



1688 cm^{-1} . For comparative purposes, unsupported squaramides **9** and **10** were also obtained, in very good yields, by reaction of benzyl amine with **3** and **4**, respectively (Table 1, entries 5, 6).

The activity of all the squaramides was studied in the addition of different nucleophiles to β -substituted nitroolefins. The addition of acetylacetonone (**14a**) to *trans*- β -nitrostyrene (**13a**) was initially selected as a model to compare the activity and the length of the tether of the supported catalysts **5**–**8** with

Table 1. Supported and Unsupported Squaramides Prepared in This Work

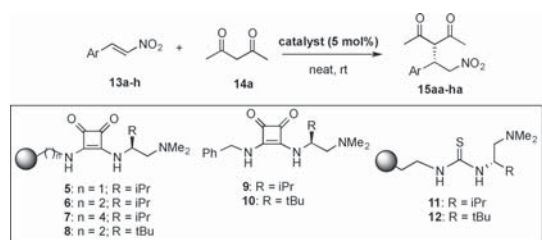
entry	squaramide	R	n	yield (%) ^a	<i>f</i> ^b	<i>f</i> / <i>f</i> _{max}
1	5	<i>i</i> -Pr	1	94	0.96	100
2	6	<i>i</i> -Pr	2	90	0.86	100
3	7	<i>i</i> -Pr	4	80	0.94	100
4	8	<i>t</i> -Bu	2	81	0.87	100
5	9	<i>i</i> -Pr		80 ^c		
6	10	<i>t</i> -Bu		85 ^c		

^aYields were calculated as a ratio of the mass of the starting and final product. ^bDetermined from the analytical data of the nitrogen atom in the polymers. ^cYields of isolated pure compounds.

the homogeneous squaramides **9**, **10**. To this end, *trans*- β -nitrostyrene was reacted with two equivalents of 2,4-pentanedione, at room temperature without solvent, in the presence of 5 mol% of catalysts **5**–**10**, and the results are collected in Table 2 (entries 1–9).

The summarized results shown that all the catalysts were very active, leading to the addition product **15a** in excellent yields and enantioselection, but the *tert*-butyl-substituted homogeneous squaramide **10** was slightly more active than its homologous *iso*-propyl derivative **9** (compare entries 1, 2 in Table 2). The loading of catalyst can be reduced to 2 mol% (entry 3) or 0.5 mol% (entry 4) without loss in the yield and enantioselection, and the reaction can be scaled up to 6 mmol without loss of enantioselectivity (entry 5). It is also noteworthy that the length of the spacer, in the supported catalysts, play only a little influence in the reaction (entries 6–9 in Table 2), but the better results were obtained for supported squaramides derived from ethylamino polystyrene **6** and **8**.

Additionally, the results obtained with squaramide **8** were very similar to those provided by its homologue unsupported squaramide **10**, indicating that the anchorage of the active structure does not modify the activity of the catalysts (compare entries 2 versus 9 in Table 2). Only slightly longer reaction times were observed for the reactions promoted by the supported catalyst. Squaramide **8** also worked very well with a catalyst loading of 0.5 mol% (entry 10), and when the reaction

Table 2. Reaction of Different Nitroolefins with Acetylacetone Catalyzed by Squaramides and Thioureas

entry ^a	Ar	catalyst	time (h)	product (yield) ^b	er ^c (configuration)
1	C ₆ H ₅	9	2	15aa (80)	97:3 (S)
2	C ₆ H ₅	10	0.5	15aa (92)	99:1 (S)
3	C ₆ H ₅	10 ^d	1	15aa (82)	99:1 (S)
4	C ₆ H ₅	10 ^e	2	15aa (89)	99:1 (S)
5	C ₆ H ₅	10 ^{e,f}	2	15aa (70)	99:1 (S)
6	C ₆ H ₅	5	2	15aa (89)	97:3 (S)
7	C ₆ H ₅	6	2	15aa (80)	98:2 (S)
8	C ₆ H ₅	7	2	15aa (88)	96:4 (S)
9	C ₆ H ₅	8	1	15aa (97)	99:1 (S)
10	C ₆ H ₅	8 ^e	2	15aa (96)	96:4 (S)
11	C ₆ H ₅	8 ^{e,f}	16	15aa (74)	92:8 (S)
12	C ₆ H ₅	11	1	15aa (74)	87:13 (S)
13	C ₆ H ₅	12	1	15aa (70)	81:19 (S)
14	p-ClC ₆ H ₄	10	1.5	15ba (88)	99:1 (S)
15	p-ClC ₆ H ₄	8	2	15ba (80)	97:3 (S)
16	p-CF ₃ C ₆ H ₄	10	1	15ca (76)	>99:<1 (S)
17	p-CF ₃ C ₆ H ₄	8	1.5	15ca (78)	99:1 (S)
18	o-NO ₂ C ₆ H ₄	10	1	15da (87)	98:2 (S)
19	o-NO ₂ C ₆ H ₄	8	1.5	15da (88)	99:1 (S)
20	p-MeOC ₆ H ₄	10	1.5	15ea (95)	98:2 (S)
21	p-MeOC ₆ H ₄	8	2	15ea (86)	99:1 (S)
22	1-naphthyl	10	1	15fa (75)	99:1 (S)
23	1-naphthyl	8	2	15fa (90)	99:1 (S)
24	2-naphthyl	10	1.5	15ga (85)	97:3 (S)
25	2-naphthyl	8	2.5	15ga (83)	95:5 (S)
26	2-furyl	10	1	15ha (77)	97:3 (S)
27	2-furyl	8	1	15ha (84)	96:4 (S)

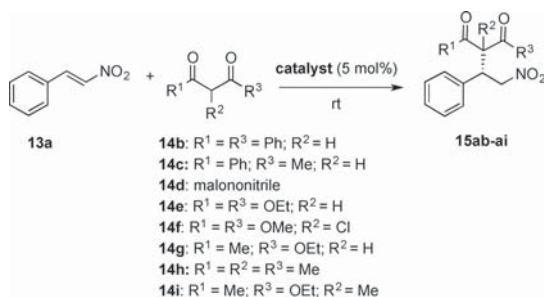
^aThe reactions were carried out at 0.3 mmol scale with 2 fold excess of acetylacetone without solvent, at rt. ^bNumbers in parentheses correspond to isolated products after flash chromatography. ^cDetermined by chiral HPLC. ^dOnly 2 mol% of catalyst was used in this reaction. ^eOnly 0.5 mol% of catalyst was used in this reaction. ^fThe reaction was scaled up to 6 mmol, and the yield refers to pure compound obtained after recrystallization.

was scaled up to 6 mmol, although increasing the reaction time (entry 11 in Table 2). For comparative purposes, supported thioureas **11** and **12**¹⁴ were also tested as catalysts in the same reaction conditions, but the reaction occurred in much lower enantioselection (entries 12, 13).

Supported catalyst **8** was next used in the conjugate addition of 2,4-pentanedione **14a** to different β -aryl-substituted nitroolefins (**14b–h**) under the described reaction conditions (entries 14–27 in Table 2). The Michael adducts (**15ba–15ha**) were isolated in very good yields and excellent enantioselectivities in short reaction times. The position or the electronic character of the substituents at the phenyl group play only negligible effect on the yield of the reaction, and only a slight decrease in the enantioselectivity was observed in the

reactions of 2-naphthyl- (**15g**) or 2-furyl-substituted (**15h**) nitro-olefins (entries 24, 27 in Table 2).

The study was first extended to the reaction of different acyclic nucleophiles (**14b–i**) with *trans*- β -nitrostyrene by using the most active catalysts in the described reaction conditions except when both reactants were solid. In those cases, DCM was used as a solvent (Scheme 2, and Table 3).

Scheme 2. Addition of Different Acyclic Nucleophiles to Nitrostyrene

Both homogeneous (**10**) and heterogeneous (**8**) catalysts promote the addition of dibenzoylmethane (**14b**) and benzoylacetone (**14c**) to *trans*- β -nitrostyrene in very good yields and enantioselectivities (entries 1, 2 and 5, 6 in Table 3). The reaction can be carried without solvent under ball-milling conditions, maintaining both the yield and enantioselection (entry 3 in Table 3). The reaction failed when malononitrile (**14d**) was used as nucleophile, because the addition product **15ad** was isolated in moderate yield and poor enantioselectivity (entries 7, 8 in Table 3).

The less acidic diethyl malonate (**14e**) also reacted very slowly, in neat conditions, yielding the addition product (**15ae**) in low yield, although moderate enantioselectivity (entry 9). Dimethyl 2-chloro malonate (**14f**) reacted faster than **14e**, leading to **15af** in good yield and enantioselectivity when the reaction was catalyzed **10** (entry 10), but very poor enantioselection in the presence of **8** (entry 11 in Table 3). On the contrary, the reaction of ethyl 3-oxo-butyrate (**14g**) with *trans*- β -nitrostyrene occurred easily, yielding **15ag** in good yield, moderate diastereoselection but excellent enantioselectivity (entries 12, 13 in Table 3).

Tertiary pronucleophile 3-methyl-2,4-pentanedione (**14h**) reacted slower than unsubstituted diketone **14a**, in the presence of homogeneous squaramide **10** although maintaining good yield and excellent enantioselection (compare entry 14 in Table 3 versus entry 2 in Table 2). Supported catalysts **6** and **8** were also able to promote the same addition reaction maintaining the good enantioselectivity, but at expenses of increasing the reaction time and diminishing the yield (entries 15, 16 in Table 3). The same fact was observed for the reaction of ethyl 2-methyl-3-oxo-butyrate (**14i**) with respect to the unsubstituted homologue **14g**. In both cases the yields and stereoselectivities were quite similar, but in much longer reaction time (compare entries 17, 18 versus 12, 13 in Table 3).

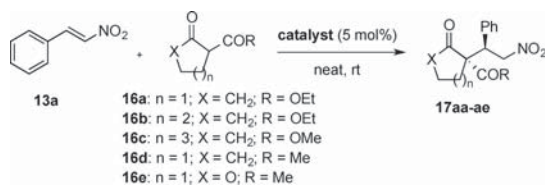
It is interesting to note that the enantioselection in the addition process was generally very good, but the diastereoselectivity was moderate (ca. 3:2) when prochiral substrates (**14c**, **g**, **i**) were used as nucleophiles. This fact is in agreement with previously reported results.^{5,7}

Table 3. Reaction of *trans*- β -Nitrostyrene (13a) with Different Acyclic Nucleophiles Catalyzed by Squaramides 6, 8, 10^a

entry	reagent	catalyst	time (h)	solvent	product (yield) ^b	dr ^c	er ^d (config)
1	14b	10	48	CH ₂ Cl ₂	15ab (82)		94:6 (S)
2	14b	8	24	CH ₂ Cl ₂	15ab (73)		91:9 (S)
3 ^{e,f}	14b	10	72	neat	15ab (75)		91:9 (S)
4 ^e	14b	6	17	CH ₂ Cl ₂	15ab (80)		82:18 (S)
5	14c	10	8	CH ₂ Cl ₂	15ac (86)	60:40	96:4 (S, S) (95:5) (R, S)
6	14c	8	8	CH ₂ Cl ₂	15ac (96)	61:39	94:6 (S, S) (93:7) (R, S)
7	14d	10	6	CH ₂ Cl ₂	15ad (67)		60:40 (S)
8	14d	8	9	CH ₂ Cl ₂	15ad (47)		52:48 (S)
9	14e	10	120	neat	15ae (40) ^g		83:17 (S)
10	14f	10	3	neat	15af (82)		85:15 (S)
11	14f	8	18	neat	15af (75)		65:35 (S)
12	14g	10	1	neat	15ag (73)	63:37	98:2 (S, S) (97:3) (S, R)
13	14g	8	2	neat	15ag (78)	62:38	96:4 (S, S) (94:6) (S, R)
14	14h	10	17	neat	15ah (89)		99:1 (R)
15	14h	6	86	neat	15ah (53) ^g		96:4 (R)
16	14h	8	120	neat	15ah (45) ^g		98:2 (R)
17	14i	10	24	neat	15ai (70)	62:38	92:8 (R, R) (94:6) (S, R)
18	14i	8	54	neat	15ai (74)	58:42	83:17 (R, R) (94:6) (S, R)

^aThe reactions were carried out at 0.3 mmol scale with 2 fold excess of nucleophile, at rt. ^bNumbers in parentheses correspond to isolated products after flash chromatography. ^cDetermined by ¹HNMR in the reaction mixtures. ^dDetermined by chiral HPLC, and numbers in parentheses correspond to the er of the minor diastereoisomers. ^eOnly 1.5 excess of nucleophile was used in these reactions. ^fThe reaction was carried out under ball-milling conditions. ^gThe values given do not correspond to yields, but to conversions, and were determined by ¹HNMR of the reaction mixtures.

Prochiral cyclic β -difunctionalized substrates also act as nucleophiles in the addition reaction, but the reactivity and stereochemical behavior are highly dependent on their structure (Scheme 3).

Scheme 3. Addition of Different Cyclic Nucleophiles to *trans*- β -Nitrostyrene

The influence of the nature of the functional groups and the size of the cyclic structure was tested by using as nucleophiles 2-alkoxycarbonyl-substituted cycloalkanones 16a–c that differ in the size of the ketone, and 2-acetyl cyclopentanone (16d) and 2-acetyl butyrolactone (16e). The process was studied by reacting *trans*- β -nitrostyrene with two equivalents of nucleophile and 5 mol% of catalysts at room temperature in neat conditions (Table 4).

Fortunately, both homogeneous (9, 10) and supported (5–8) squaramides were able to promote the addition of 16a to 13a in very good yields and excellent enantioselection, leading to 17aa as a single nearly enantiopure diastereoisomer (entries 1–6 in Table 4). The only differences observed were that the reactions promoted by supported or *tert*-leucine-derived

Table 4. Michael Additions of Cyclic Nucleophiles to *trans*- β -Nitrostyrene^a

entry	reagent	catalyst	time (h)	product (yield) ^b	anti:syn ^c	er (anti) ^d
1	16a	9	1	17aa (92)	>98:<2	99:1
2	16a	10	2	17aa (90)	>98:<2	98:2
3	16a	5	6	17aa (82)	>98:<2	99:1
4	16a	6	2	17aa (88)	>98:<2	98:2
5	16a	7	4	17aa (80)	>98:<2	>99:<1
6	16a	8	3	17aa (85)	>98:<2	>99:<1
7	16b	9	48	17ab (58) ^e	>98:<2	98:2
8	16b	10	48	17ab (82)	>98:<2	98:2
9	16b	6	96	17ab (77)	>98:<2	98:2
10	16c	10	8	17ac (98)	>98:<2	>99:<1
11	16c	6	22	17ac (76)	>98:<2	>99:<1
12	16d	10	2	17ad (94)	82:18	>99:<1
13	16d	8	5	17ad (96)	85:15	98:2
14	16e	10	1.5	17ae (80)	56:44	>99:<1 (97:3) ^f
15	16e	8	40	17ae (72)	53:47	92:8 (92:8) ^f

^aThe reactions were carried out at 0.3 mmol scale with 2 fold excess of nucleophile, at rt. ^bNumbers in parentheses correspond to isolated products after flash chromatography. ^cDetermined by ¹HNMR in the reaction mixtures. ^dDetermined by chiral HPLC, and numbers in parentheses correspond to the er of the minor diastereoisomers. ^e40% of unreacted nitrostyrene was recovered from the reaction mixture. ^fNumbers in parentheses correspond to the er for the *syn* diastereoisomer.

catalysts were slightly slower than those catalyzed by homogeneous or valine-derived ones.

Table 5. Recyclability of Supported Catalysts 6 and 8 in the Reactions of 13a with 14a and 16a

entry	cycle	reagents	catalyst recovered (%) ^a	time (h)	product (yield) ^b	dr ^c	er ^d
1	1	13a/14a	8	1	15aa (97)		99:1
2	2	13a/14a	8 (86)	1	15aa (92)		>99:<1
3	3	13a/14a	8 (84)	1	15aa (96)		98:2
4	4	13a/14a	8 (92)	1	15aa (94)		>99:<1
5	5	13a/14a	8 (88)	1	15aa (94)		98:2
6	6	13a/14a	8 (87)	1	15aa (89)		98:2
7	1	13a/16a	8	3	17aa (85)	>98:<2	99:1
8	2	13a/16a	8 (85)	3	17aa (86)	>98:<2	99:1
9	3	13a/16a	8 (84)	3	17aa (82)	>98:<2	99:1
10	4	13a/16a	8 (98)	3	17aa (83)	>98:<2	98:2
11	5	13a/16a	8 (85)	3	17aa (80)	>98:<2	98.5:1.5
12	6	13a/16a	8 (98)	3	17aa (85)	>98:<2	98:2
13	1	13a/16a	6	2	17aa (88)	>98:<2	98:2
14	2	13a/16a	6 (85)	2	17aa (84)	>98:<2	98:2
15	3	13a/16a	6 (84)	2	17aa (86)	>98:<2	98:2
16	4	13a/16a	6 (85)	2	17aa (86)	>98:<2	98:2
17	5	13a/16a	6 (98)	2	17aa (87)	>98:<2	98:2

^aNumbers in parentheses refer to the amount of catalyst recovered after each cycle. ^bNumbers in parentheses to isolated compounds after flash chromatography. ^cDetermined by HNMR in the reaction mixture, and the values means that a single diastereoisomer was detected. ^dDetermined by Chiral HPLC.

Cycloheptanone derivative **16c** easily added to *trans*- β -nitrostyrene in the presence of homogeneous (**10**) or supported (**6**) catalysts leading to **17ac** in good yields and total stereoselectivity (entries 10, 11 in Table 4). On the contrary, 2-ethoxycarbonyl cyclohexanone **16b** showed to be much less reactive than its homologues, although the reaction occurred with excellent stereoselection (compare entries 7–9 versus 1, 2, 4 in Table 4). To our surprise, the supported catalyst **8** was not able to promote the reaction of **16b** with *trans*- β -nitrostyrene, in the described conditions, and the starting reagents were recovered unchanged after 96 h.

2-Acetyl cyclopentanone **16d** easily reacted with *trans*- β -nitrostyrene in the presence of catalysts **8** and **10**, leading to the addition product **17ad** in excellent yield and enantioselectivity, but moderate diastereoselection (entries 12, 13 in Table 4). Finally, 2-acetyl butyrolactone **16e** quickly reacted catalyzed by homogeneous **10**, but slowly in the presence of supported catalyst **8**. In both cases the level of enantioselection was maintained although **17ae** was obtained as a near equimolar mixture of diastereoisomers (entries 14, 15 in Table 4).

The recovering and reusing of the catalysts were studied for supported catalysts **6** and **8** in the addition of 2,4-pentanedione (**14a**), and 2-ethoxycarbonyl cyclopentanone (**16a**) to *trans*- β -nitrostyrene. The recycling experiments were done in neat conditions, at room temperature, with 5 mol% of catalysts. The reaction time was maintained constant in each cycle (1 h for the reaction of **13a** with **14a**; 3 h for the addition of **16a** to **13a** in the presence of **8**, and 2 h for the same reaction catalyzed by **6**), and the results are collected in Table 5. The catalyst was recovered after each cycle by filtration, washed with DCM, dried, and reused in the next cycle. To our delight, both the diastereo- and enantioselection were maintained along all the cycles. ¹HNMR spectra of the reaction mixtures showed total conversion, and only a very slight deterioration in the activity was observed for catalyst **8** in the last cycle of the reaction between **13a** and **14a** (98%). It is also very important to note that 84–98% of catalyst was recovered by filtration in each cycle, and that no appreciable leaching was observed, because the analytical data of catalyst **8** show the same effective

functionalization after six cycles than the starting material ($f = 0.85$ versus 0.87 in entry 4 in Table 1).

Aimed by the results described above, we envisaged that the use of *ortho*-substituted nitroolefins derived from phenol as electrophiles gave intermediates that could be able to participate in subsequent annulation leading to hemiacetals easily transformed into chromenes or related derivatives. Benzopyran and related framework can be found in many types of natural and biological active compounds,¹⁵ and the organocatalytic stereoselective synthesis of that kind of compound has recently received some attention,¹⁶ but there are no antecedents on the use of supported catalysts in that transformation. To that end, we reacted 2-(2-nitrovinyl) phenol derivatives (**13i–k**) with different pro-nucleophiles (**14a, b, j, k**) in the presence of supported squaramide (**8**), and unsupported one (**10**) for comparative purposes (Scheme 4 and Table 6).

The reaction of *trans*-2-hydroxy- β -nitrostyrene **13i** with acetylacetone (**14a**), in neat conditions at rt, and 5 mol% of

Scheme 4. Sequential Nitro-Michael, Hemiacetalization, Dehydration to 4H-Chromenes

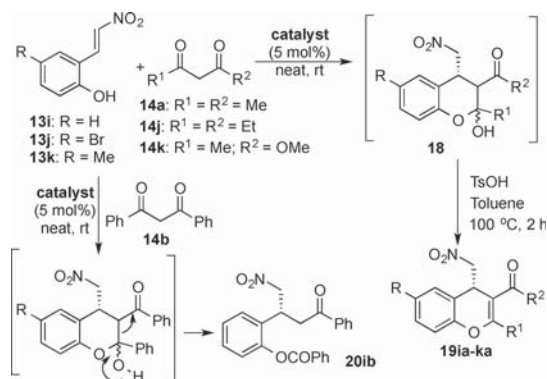


Table 6. One-Pot Enantioselective Synthesis of 4*H*-Chromenes^a

entry	reagents	catalyst	<i>t</i> (h) ^b	product (yield) ^c	er ^d (configuration)
1	13i/14a	10	1	19ia (93)	99:1 (S)
2	13i/14a	8	14	19ia (72)	97:3 (S)
3	13i/14b	10	3	20ib (80)	93:7 (R)
4	13i/14b	8	9	20ib (78)	62:38 (R)
5	13i/14j	10	1	19ij (84)	99:1 (S)
6	13i/14j	8	14	19ij (65)	96:4 (S)
7	13i/14k	10	1	19ik (72)	>99:<1 (S)
8	13i/14k	8	24	19ik (60)	97:3 (S)
9	13j/14a	10	1	19ja (82)	99:1 (S)
10	13j/14a	8	14	19ja (70)	97:3 (S)
11	13k/14a	10	1	19ka (77)	>99:<1 (S)
12	13k/14a	8	14	19ka (67)	96:4 (S)

^aThe reactions were carried out at 0.3 mmol scale with 2 fold excess of nucleophile at rt. ^bReaction times refer to the Michael addition step. ^cNumbers in parentheses correspond to isolated products after flash chromatography. ^dDetermined by chiral HPLC.

thiourea **10** was completed after 1 h, but hemiacetal (**18**) was obtained as a mixture of diastereoisomers. To avoid that problem, the reaction mixture was directly dehydrated by heating at 100 °C for 2 h with catalytic PTSA,^{16b} leading to 4*H*-chromene **19ia** in excellent yield (93%), and near total enantioselection (er 99:1) (entry 1 in Table 6). In the same conditions, the reaction promoted by supported squaramide **8** was slower (14 h), leading to **19ia** in lower, although acceptable, yield (72%), but maintaining the excellent level of enantioselectivity (er 97:3) (entry 2 in Table 6).

Similar results were obtained when 3,5-heptanedione (**14j**) or methyl acetoacetate (**14k**) were used as nucleophiles in the reactions catalyzed by **8** or **10**. The addition–hemiacetalization–elimination products **19ij** and **19ik** were obtained in good yields and total enantioselection (entries 5–8 in Table 6). A drastic change in the reaction was observed for dibenzoyl-methane (**14b**) as pronucleophile. In the described reaction conditions, compound **20ib** was isolated in good yields and enantiomeric excess for the reaction promoted by squaramide **10**, or with very moderate enantioselectivity when supported squaramide **8** was used as catalysts (entries 3, 4 in Table 6). Product **20ib** could be formed by a retroaldol reaction in the intermediate hemiacetal, and it has been previously observed in related reactions.¹⁷

The electronic nature of additional substituents in the phenol derivative does not play significant influence in the reaction. Both 4-bromo-substituted (**13j**) and 4-methyl-2-(2-nitrovinyl)

phenol (**13k**) gave chromenes **19ja** and **19ka**, respectively, in very good yields and excellent enantioselectivities (entries 9–12 in Table 6).

The cyclic pronucleophile derived from cyclopentanone behaves in a similar way than acyclic ones (Scheme 5). The reaction of 2-methoxycarbonyl cyclopentanone (**16f**) with **13i** catalyzed by unsupported squaramide (**10**) occurred very easily leading to a mixture of Michael adduct **21** and hemiacetal **22**. When the mixture was heated with catalytic amount of PTSA (Method A) no dehydration product was formed, and spirochromanone **23if**, resulting from the lactonization of the Michael adduct, was isolated in good yield as a single stereoisomer (entry 1 in Table 7). In contrast, cyclopenta[*b*]-

Table 7. One-Pot Synthesis of Chromane Derivatives

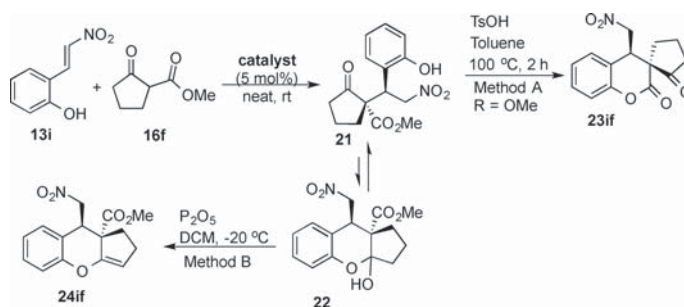
entry	catal.	nucleophile	<i>t</i> (h) ^b	method	product (yield) ^c	dr ^d	er ^e
1	10	16f	1	A	23if (70)	>98:<2	>99:<1
2	10	16f	1	B	24if (64)	>98:<2	>99:<1
3	8	16f	96	B	24if (54)	>98:<2	99:1
4 ^f	8	16f	6	B	24if (50)	>98:<2	99:1

^aThe reactions were carried out at 0.3 mmol scale with 2 fold excess of nucleophile at rt. ^bReaction times refer to the Michael addition step. ^cNumbers in parentheses correspond to isolated products after flash chromatography. ^dDetermined by ¹HNMR, and the given values mean that only a single diastereoisomer was detected. ^eDetermined by chiral HPLC. ^fMichael addition-hemiacetalization performed at 50 °C.

chromene **24if** was obtained in moderate yield and total enantioselection by treatment the mixture with P₂O₅ at –20 °C^{16a} (Method B) (entry 2 in Table 7). Total stereoselection, yet lower yield and longer reaction time was observed for the reaction catalyzed by supported squaramide **8** (entry 3), but the reaction time was shortened, maintaining the stereoselection, when the Michael addition was carried out at 50 °C (entry 4 in Table 7).

CONCLUSIONS

In summary, we have prepared in two steps novel supported and unsupported bifunctional chiral squaramides from diamines derived from natural amino acids and commercially available alkylamino polystyrenes. Both the homogeneous catalysts and the supported materials are able to catalyze stereoselective Michael additions of different nucleophiles to nitrostyrene derivatives with very good yields and excellent diastereo- and enantioselection. Additionally, the reactions were carried out at rt without solvent, and we have demonstrated that the

Scheme 5. Michael Addition of Methyl 2-Oxocyclopentyl Carboxylate to 2-(2-Nitrovinyl) Phenol Promoted by **8 and **10****

supported most active catalyst is easily recoverable and reusable for six cycles. Starting from 2-(2-nitrovinyl) phenol as electrophile, a series of some 4*H*-chromenes, and spirochromanes have been prepared, in one-pot, with good yields, and total stereoselection by hemiacetalization-dehydration or lactonization of the Michael intermediates.

EXPERIMENTAL SECTION

General. ¹H NMR (500 MHz) and ¹³C NMR (126 MHz) spectra were recorded in CDCl₃ or DMSO-*d*₆ as solvent. Chemical shifts for protons are reported in ppm from TMS with the residual CHCl₃ resonance as internal reference. Chemical shifts for carbons are reported in ppm from TMS and are referenced to the carbon resonance of the solvent. Data are reported as follows: chemical shift, multiplicity (*s* = singlet, *d* = doublet, *t* = triplet, *q* = quartet, *m* = multiplet, *br* = broad), coupling constants in Hertz, and integration. Specific rotations were measured on a 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. FT-IR data are reported in frequency of absorption (only the structurally most important peaks are given). Melting points were obtained with open capillary tubes and are uncorrected. Flash chromatography was carried out using silica gel (230–240 mesh). Chemical yields refer to pure isolated substances. TLC analysis was performed on glass-backed plates coated with silica gel 60 and an F₂₅₄ indicator, and visualized by either UV irradiation or by staining with phosphomolybdic acid solution. Chiral HPLC analysis was performed using different chiral columns. Elemental analyses were carried out at the Elemental Analysis Center of the Complutense University of Madrid. HRMS were measured by positive electrospray ionization using quadrupole-time-of-flight detector instrument.

Commercially available organic and inorganic compounds were used without further purification. Solvents were dried and stored over microwave-activated 4 Å molecular sieves. Aminomethyl polystyrene resin (particle size: 160–200 μm, loading: 1.11 mmol/g), aminoethyl polystyrene resin (particle size: 160–200 μm, loading: 1.05 mmol/g), and 4-Aminobutyl polystyrene (particle size: 160–200 μm, loading: 1.01 mmol/g) are commercially available.

Diamines 1–¹³, supported thioureas 11–12,¹⁴ nitroolefins 13c–d, f–g,¹⁸ and 2-(2-nitrovinyl)phenols 13i–k¹⁸ were prepared according to literature procedures.

(*S*)-3-((1-(Dimethylamino)-3-methylbutan-2-yl)amino)-4-ethoxycyclobut-3-ene-1,2-dione (**3**). To a solution of 3,4-diehoxy-3-cyclobutane-1,2-dione (0.44 mL, 3 mmol) in DCM (12 mL) was added diamine **1** (0.41 mg, 3.15 mmol) in the same solvent (3 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature until complete disappearance of diethyl squarate as monitored by TLC (18 h). The reaction was concentrated *in vacuo* and the residue was purified by flash chromatography (DCM/MeOH: 9:1) to afford **3**: 623 mg (2.45 mmol, 82%). Colorless oil. [α]_D²³ = +26.4 (*c* = 1.2, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.90 (d, 3H, *J* = 6.8 Hz); 0.92 (d, 3H, *J* = 7.0 Hz); 1.43 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz); 1.87 (m, 1H); 2.20 (s, 6H); 2.27 (dd, 1H, *J* = 12.9, 4.2 Hz); 2.49 (dd, 1H, *J* = 12.9, 9.9 Hz); 3.59 (m, 1H); 4.77 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz); 6.73 (br s, 1H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 15.8, 17.1, 18.9, 31.4, 45.7, 58.6, 61.1, 69.6, 172.8, 176.6, 182.6, 189.7. IR (ATR): 3481; 3224, 2943, 1802, 1702, 1591, 1426, 1341, 1138, 1026, 865, 827, 730 cm⁻¹; HRMS (ESI-QTOF) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₁₃H₂₃N₂O₃ 255.1703; Found 255.1704.

(*S*)-3-((1-(Dimethylamino)-3,3-dimethylbutan-2-yl)amino)-4-ethoxycyclobut-3-ene-1,2-dione (**4**). This compound was obtained from diamine **2** (454 mg, 3.15 mmol) by reaction with 3,4-diehoxy-3-cyclobutane-1,2-dione (0.44 mL, 3 mmol, 0.95 equiv) in DCM as described for **3** and purified by flash chromatography (DCM/MeOH: 9:1) to afford **4**: 761 mg (2.83 mmol, 94%). Colorless oil. [α]_D²³ = +18.9 (*c* = 1.1, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.93 (s, 9H), 1.45 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 2.19 (s, 6H), 2.34 (dd, *J* = 13.0, 2.9 Hz, 1H), 2.45 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 4.75 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 6.23 (br s, 1H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 15.9, 26.2, 34.6, 45.6, 59.4, 62.3, 69.5, 173.1, 176.4, 182.4, 189.7; IR (ATR): 3231, 2962, 1802, 1699, 1595,

1422, 1337, 1107, 1037, 819, 727 cm⁻¹; HRMS (ESI-QTOF) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₁₄H₂₅N₂O₃ 269.1860; Found 269.1861.

Preparation of Resin 5. To a suspension of (aminomethyl)polystyrene (368 mg, 0.405 mmol) in anhydrous DCM (2.5 mL) was added a solution of **3** (206 mg, 0.81 mmol, 2 equiv) in DCM (2 mL) at 0 °C under nitrogen atmosphere. The resulting suspension was stirred for 48 h at room temperature. The resin was collected by filtration, washed with DCM, and dried under vacuum to give 423 mg of polymer **5** (94% yield). IR (ATR): 3262, 3024, 2928, 1798, 1668, 1587, 1533, 1491, 1453, 1345, 1026, 757, 699 cm⁻¹. A 100% yield of functionalization was calculated on the basis of nitrogen elemental analysis calcd. (%): N, 3.79. Found: C, 82.25; H, 7.40; N, 4.05; *f* = 0.96 mmol g⁻¹.

Preparation of Resin 6. This compound was obtained from (2-aminoethyl)polystyrene (340 mg, 0.35 mmol) by reaction with **3** (181 mg, 0.7 mmol, 2 equiv) as described for resin **5** to give 372 mg of polymer **6** (90% yield). IR (ATR): 3235, 2924, 1794, 1688, 1587, 1491, 1453, 1353, 1026, 757, 696 cm⁻¹. A 100% yield of functionalization was calculated on the basis of nitrogen elemental analysis calcd. (%): N, 3.62. Found: C, 83.12; H, 7.74; N, 3.60; *f* = 0.86 mmol g⁻¹.

Preparation of Resin 7. This compound was obtained from (4-aminobutyl)polystyrene (378 mg, 0.38 mmol) by reaction with the squaric ester monoamide **3** (194 mg, 0.76 mmol, 2 equiv) as described for resin **5** to give 265 mg of polymer **7** (60% yield). IR (ATR): 3250, 3028, 2920, 1791, 1688, 1587, 1533, 1495, 1452, 1361, 1030, 757, 696 cm⁻¹. A 100% yield of functionalization was calculated on the basis of nitrogen elemental analysis calcd. (%): N, 3.51. Found: C, 82.14; H, 7.68; N, 3.95; *f* = 0.94 mmol g⁻¹.

Preparation of Resin 8. This compound was obtained from (2-aminoethyl)polystyrene (438 mg, 0.46 mmol) by reaction with the squaric ester monoamide **4** (246 mg, 0.92 mmol, 2 equiv) as described for resin **5** to give 436 mg of polymer **8** (81% yield). IR (ATR): 3259, 3029, 2921, 1797, 1667, 1586, 1532, 1490, 1451, 1352; 1029, 757, 699 cm⁻¹. A 100% yield of functionalization was calculated on the basis of nitrogen elemental analysis calcd. (%): N, 3.58. Found: C, 82.93; H, 7.59; N, 3.60; *f* = 0.86 mmol g⁻¹.

(*S*)-3-(Benzylamino)-4-((1-(dimethylamino)-3-methylbutan-2-yl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione (**9**). To a solution of the squaric ester monoamide **3** (422 mg, 1.66 mmol, 1 equiv) in DCM (30 mL) was added benzylamine (0.2 mL, 1.83 mmol, 1.1 equiv), and the mixture was stirred at room temperature for 18 h. The white precipitate was filtered and washed with DCM to afford essentially pure **9**: 419 mg (1.33 mmol, 80%). Colorless solid, mp 237–240 °C (decomp.). [α]_D²³ = +41.6 (*c* = 0.5, DMSO). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0.80 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.84 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.78 (m, 1H), 2.11 (s, 6H), 2.19 (dd, *J* = 12.7, 4.6 Hz, 1H), 2.34 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 4.72 (br s, 2H), 7.18 (br s, 1H), 7.26–7.41 (m, SH), 7.63 (br s, 1H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 19.7, 31.1, 45.7, 47.3, 56.7, 61.9, 127.9, 128.1, 129.1, 139.3, 167.5, 168.7, 182.6; IR (ATR): 3193, 2970, 1798, 1649, 1556, 1449, 1349, 1034, 745, 696 cm⁻¹; HRMS (ESI-QTOF) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₁₈H₂₆N₃O₂ 316.202; Found 316.2025.

(*S*)-3-(Benzylamino)-4-((1-(dimethylamino)-3,3-dimethylbutan-2-yl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione (**10**). This compound was obtained from the squaric ester monoamide **4** (169 mg, 0.63 mmol) by reaction with benzylamine (0.075 mL, 0.69 mmol, 1.1 equiv) as described for **9**. The formed white precipitate was filtered and dried *in vacuo* to give **10**: 176 mg (0.535 mmol, 85%). Colorless solid, mp 248–250 °C (decomp.). [α]_D²³ = +59.6 (*c* = 0.5, DMSO). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 0.85 (s, 9H), 2.11 (s, 6H), 2.29 (m, 2H), 3.92 (m, 1H), 4.72 (m, 2H), 7.16–7.41 (m, 6H), 7.57 (br s, 1H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 26.4, 34.6, 45.7, 47.3, 59.8, 60.1, 127.9, 128.2, 129.2, 139.3, 167.3, 168.9, 182.5, 182.7; IR (ATR): 3166, 2951, 2763, 1798, 1641, 1549, 1453, 1341, 1260, 1042, 746. 696 cm⁻¹; HRMS (ESI-QTOF) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₁₉H₂₈N₃O₂ 330.2176; Found 330.2179.

General Procedure for the Catalytic Nitro-Michael Reaction. To a mixture of *trans*- β -nitrostyrene (0.3 mmol) and the catalyst (0.015 mmol, 0.05 equiv) was added the corresponding 1,3-dicarbonyl

compound (0.6 mmol, 2 equiv), and the reaction mixture was stirred at rt in wheaton vial until consumption of the starting material (TLC). If the used catalyst was homogeneous, the reaction mixture was directly purified by flash chromatography to afford the Michael product. For the reactions catalyzed by supported materials, the catalyst was filtered off and washed with DCM and MeOH. After removal of the solvent under reduced pressure, the crude mixture was purified by flash chromatography to afford the addition product. The diastereomeric ratio was determined by ¹H NMR spectroscopy of the purified product, and the enantiomeric excess was determined by chiral-phase HPLC analysis using mixtures of hexane/isopropanol as eluent. Racemic mixtures of the products were synthesized according to the general procedure, but using 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO) (2 mg, 0.015 mmol) as catalyst.

Recyclability of the Supported Squaramide Catalysts in Nitro-Michael Reaction. After each cycle, the catalysts were recovered by filtration and washed with DCM and MeOH. After being dried, the supported catalysts could be reused directly without further purification.

(S)-3-(2-Nitro-1-phenylethyl)pentane-2,4-dione (15aa).^{19a} Colorless solid (69 mg, 92% yield), mp 122–123 °C. (Lit.^{19b} mp 124–126 °C); [α]_D²³ = +216.2 (c = 1.0, CHCl₃, er >99:1). [Lit.^{19b} [α]_D²³ = +196.7 (c = 1, CHCl₃, er 94:6)]. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.92 (s, 3H), 2.27 (s, 3H); 4.22 (m, 1H), 4.35 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.62 (m, 2H), 7.15–7.17 (m, 2H), 7.22–7.35 (m, 3H); HPLC (Lux-amyllose-1, hexane/isopropanol 90:10, λ = 220 nm, 1.0 mL/min): t_R = 12.9 min (major, S), 17.4 min (minor, R). (er >99:1).

(S)-3-(1-(4-Chlorophenyl)-2-nitroethyl)pentane-2,4-dione (15ba).^{19a} Colorless solid (68 mg, 80% yield), mp 124–125 °C. (Lit.²⁰ mp 119–121 °C); [α]_D²³ = +181.2 (c = 1.4, CHCl₃, er >99:1). [Lit.²⁰ [α]_D²³ = -132.5 (c = 1, CHCl₃, er 6:94, (R))]. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.98 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 4.23 (ddd, J = 10.7, 7.6, 5.0 Hz, 1H), 4.33 (d, 1H, J = 10.7 Hz), 4.59 (dd, J = 12.5 Hz, 5.0 Hz, 1H), 4.62 (dd, J = 12.5, 7.6 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 2H); HPLC (Lux-amyllose-1, hexano/isopropanol 80:20, λ = 210 nm, 1.0 mL/min): t_R = 10.2 min (major, S), 24.8 min (minor, R). (er 97:3).

(S)-3-(2-Nitro-1-(4-(trifluoromethyl)phenyl)ethyl)pentane-2,4-dione (15ca).²¹ Colorless solid (74 mg, 78% yield), mp 138–140 °C. (Lit.²⁰ mp 144–146 °C). [α]_D²³ = +117.2 (c = 1.2, CHCl₃, er 99:1). [Lit.²⁰ [α]_D²³ = -78.1 (c = 1.1, CHCl₃, 91% ee, (R))]. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.98 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 4.32 (m, 1H), 4.38 (d, 1H, J = 10.6 Hz), 4.63 (dd, J = 12.9 Hz, 4.7 Hz, 1H), 4.67 (dd, J = 12.9, 8.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.1 Hz, 2H); HPLC (Chiralcel OD, hexane/isopropanol 95:5, λ = 220 nm, 1.0 mL/min): t_R = 40.6 min (major, S), 48.9 min (minor, R). (er 99:1).

(S)-3-(2-Nitro-1-(2-nitrophenylethyl)pentane-2,4-dione (15da).²² Colorless solid (78 mg, 88% yield), mp 104–105 °C. (Lit.¹ mp 112–114 °C). [α]_D²³ = +84.3 (c = 1.4, CHCl₃, er 99:1). (Lit.¹ [α]_D²³ = -123.1 (c = 1, CHCl₃, 97% ee, (R))). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.12 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 4.65 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.73 (ddd, J = 8.7 Hz, 7.3 Hz, 3.7 Hz), 4.82 (dd, J = 13.3 Hz, 3.7 Hz, 1H), 4.95 (dd, J = 13.3 Hz, 7.2 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 7.9 Hz, 1.4 Hz, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.58 (ddd, J = 15.3 Hz, 7.9 Hz, 1.4 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.1 Hz, 1.4 Hz, 1H); HPLC (Lux-amyllose 1, hexane/isopropanol 90:10, λ = 210 nm, 1.0 mL/min): t_R = 20.7 min (major, S), 22.9 min (minor, R). (er 99:1).

(S)-3-(1-(4-Methoxyphenyl)-2-nitroethyl)pentane-2,4-dione (15ea).^{19a} Colorless solid (72 mg, 86% yield), mp 113–114 °C. (Lit.²⁰ mp 116–118 °C). [α]_D²³ = +156.3 (c = 0.3, CHCl₃, er 98:2). (Lit.²⁰ [α]_D²³ = -137.1 (c = 1.1, CHCl₃, 88% ee, (R))). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.94 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 4.19 (ddd, J = 10.9, 7.4, 5.3 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 4.59 (m, 2H), 6.84 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.7 Hz, 2H); HPLC (Lux-amyllose-1, hexane/isopropanol 80:20, λ = 210 nm, 1.0 mL/min): t_R = 14.9 min (major, S), 27.8 min (minor, R). (er 99:1).

(S)-3-(1-Naphthalen-1-yl-2-nitro-ethyl)pentane-2,4-dione (15fa).²³ Colorless oil (81 mg, 90% yield). [α]_D²³ = +190.3 (c = 1.2, CHCl₃, er 99:1). (Lit.²⁰ [α]_D²³ = -182.0 (c = 1.1, CHCl₃, 95% ee, (R))). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.87 (s, 3H), 2.33 (s, 3H), 4.71

(d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.73 (dd, J = 12.2, 4.8 Hz, 1H), 4.82 (dd, J = 12.2, 6.5 Hz, 1H), 5.21 (m, 1H), 7.27 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 7.7 Hz, 1H); 7.55 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.81 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.6 Hz, 1H); HPLC (Chiralpak AS-H, hexane/isopropanol 80:20, λ = 210 nm, 0.8 mL/min): t_R = 13.9 min (major, S), 17.1 min (minor, R). (er 99:1).

(S)-3-(1-Naphthalen-2-yl-2-nitro-ethyl)pentane-2,4-dione (15ga).^{19a} Colorless solid (75 mg, 83% yield), mp 138–140 °C. [α]_D²³ = +98.0 (c = 0.9, CHCl₃, er 95:5). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.95 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 4.42 (ddd, J = 10.7, 8.1, 4.4 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.69 (dd, J = 12.5, 4.4 Hz, 1H), 4.75 (dd, J = 12.4, 8.1 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H); HPLC (Lux-amyllose-1, hexane/isopropanol 90:10, λ = 210 nm, 1.0 mL/min): t_R = 18.3 min (major, S), 23.4 min (minor, R). (er 95:5).

(R)-3-(1-(Furan-2-yl)-2-nitroethyl)pentane-2,4-dione (15ha).¹ Colorless solid (60 mg, 84% yield), mp 100–102 °C. (Lit.¹ mp 94–95 °C). [α]_D²³ = +148.7 (c = 1.0, CHCl₃, er 97:3). (Lit.¹ [α]_D²³ = -162.4 (c = 1, CHCl₃, 97% ee, (S))). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.05 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 4.31 (m, 1H), 4.36 (d, 1H, J = 9.7 Hz), 4.64 (m, 2H), 6.14 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 3.3, 1.9 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 1.9, 0.7 Hz, 1H); HPLC (Lux-amyllose-1, hexano/isopropanol 90:10, λ = 220 nm, 1.0 mL/min): t_R = 13.2 min (major, R), 15.6 min (minor, R). (er 96:4).

(S)-2-(2-Nitro-1-phenylethyl)-1,3-diphenylpropane-1,3-dione (15ab).^{19a} Colorless solid (92 mg, 82% yield), mp 144–146 °C. [α]_D²³ = +16.1 (c = 1.6, CH₂Cl₂, er 91:9). [Lit.²⁴ [α]_D²³ = +21.3 (c = 1, CH₂Cl₂, er 99:1)]. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.63 (m, 1H), 4.99 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 5.83 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.16–7.24 (m, 5H), 7.34–7.41 (m, 4H), 7.49–7.56 (m, 2H), 7.77–7.79 (m, 2H), 7.85–7.87 (m, 2H); HPLC (Lux-amyllose-1, hexane/isopropanol 75:25, λ = 210 nm, 1.0 mL/min): t_R = 11.1 min (major, S), 27.4 min (minor, R). (er 94:6).

(S)-2-((S)-2-Nitro-1-phenylethyl)-1-phenylbutane-1,3-dione (15ac).²⁵ Colorless solid (80 mg, 86% yield as a mixture 60:40 of diastereoisomers). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, major diast.): δ 1.93 (s, 3H), 4.53 (ddd, J = 10.0, 8.6, 4.6 Hz, 1H), 4.67 (dd, J = 12.6, 8.5 Hz, 1H), 4.72 (dd, J = 12.6, 4.6 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.25–7.35 (m, 5H), 7.51 (m, 2H), 7.64 (m, 1H), 8.03 (m, 2H); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, minor diast.): δ 2.22 (s, 3H), 4.43 (ddd, J = 10.1, 8.6, 4.3 Hz, 1H), 4.76 (dd, J = 12.8, 4.3 Hz, 1H), 4.85 (dd, J = 12.8, 8.6 Hz, 1H), 5.19 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.13–7.21 (m, 5H), 7.43 (m, 2H), 7.57 (m, 1H), 7.81 (m, 2H); HPLC (Lux-amyllose-1, hexane/isopropanol 97:3, λ = 210 nm, 1.0 mL/min): t_R (major diast.) = 34.6 min (major, S,S), 49.4 min (minor, R,R). (er 96:4). t_R (minor diast.) = 31.1 min (major, R,S), 44.0 min (minor, S,R). (er 95:5).

3-((S)-2-Nitro-1-phenylethyl)-2,4-dioxopentanedinitrile (15ad).^{26a} Yellow oil (30 mg, 47% yield). [α]_D²³ = -1.5 (c = 0.7, CHCl₃, er 60:40). [Lit.^{26b} [α]_D²³ = +5.4 (c = 0.5, CHCl₃, er 90:10, (R))]. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.08 (m, 1H), 4.44 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.92 (dd, J = 14.3, 6.0 Hz, H), 4.99 (dd, J = 14.3, 8.1 Hz, 1H), 7.34–7.38 (m, 2H), 7.46–7.50 (m, 3H); HPLC (Chiralcel OD, hexane/isopropanol 50:50, λ = 210 nm, 1.0 mL/min): t_R (minor, R) = 11.3 min, 42.6 min (major, S). (er 52:48).

Diethyl (S)-2-(2-Nitro-1-phenylethyl)malonate (15ae).^{19b} Colorless solid (35 mg, 38% yield), mp 42–43 °C. (Lit.^{19b} mp 41–42 °C). [α]_D²³ = +4.8 (c = 1.0, CHCl₃, er 83:17). (Lit.^{19b} [α]_D²³ = +6.8 (c = 1.0, CHCl₃, 95% ee)). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.03 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 3.80 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 3.99 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.22 (m, 3H), 4.84 (dd, J = 13.0, 9.0 Hz, 1H), 4.91 (dd, J = 13.0, 5.0 Hz, 1H), 7.20–7.32 (m, 5H); HPLC (Lux-amyllose-1, hexane/isopropanol 80:20, λ = 220 nm, 1.0 mL/min): t_R = 10.8 min (minor, R), 30.4 min (major, S). (er 83:17).

Dimethyl 2-Chloro-2-((S)-2-nitro-1-phenylethyl)malonate (15af).¹³ Colorless solid (71 mg, 75% yield), mp 172–174 °C. [α]_D²³ = +1.6 (c = 1.0, CHCl₃, er 65:35). (Lit.¹³ [α]_D²³ = +4.6 (c = 0.9, CHCl₃, er >99:1)). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.60 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.64 (dd, J = 10.4, 3.4 Hz, 1H), 5.00 (dd, J = 13.6, 10.4 Hz, 1H), 5.22 (dd, J = 13.6, 3.4 Hz, 1H), 7.30–7.38 (m, 5H); HPLC

(Chiralcel OD, hexane/isopropanol 90:10, λ = 220 nm, 1.0 mL/min): t_R (major, S) = 10.3 min, 18.1 min (minor, R). (er 65:35).

(2*S*,3*S*)-Ethyl 2-Acetyl-4-nitro-3-phenylbutanoate (**15ag**).¹⁹ Colorless solid (65 mg, 78% yield). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.98 (t, J = 7.1 Hz, 1.8H), 1.25 (t, J = 7.1 Hz, 1.2H), 2.03 (s, 1.2H), 2.28 (s, 1.8H), 3.94 (q, J = 7.1 Hz, 1.2H), 4.02 (d, J = 9.7 Hz, 0.4H), 4.10 (d, J = 10.0 Hz, 0.6H), 4.22 (m, 1.8H), 4.73 (m, 1.2H), 4.78 (dd, J = 12.9 Hz, J = 8.9 Hz, 0.4H), 4.83 (dd, J = 12.9 Hz, J = 4.9 Hz, 0.4H), 7.17–7.19 (m, 2H), 7.24–7.30 (m, 3H); HPLC (Lux-amylose-1, hexane/isopropanol 95:5, λ = 220 nm, 1.0 mL/min): t_R (major diast.) = 27.1 min (major, 2*S*,3*S*), 39.4 min (minor, 2*R*,3*R*). (er 96:4). t_R (minor diast.) = 41.5 min (minor, 2*S*,3*R*), 68.6 min (major, 2*R*,3*S*). (er 94:6).

(*R*)-3-Methyl-3-(2-nitro-1-phenylethyl)pentane-2,4-dione (**15ah**).^{11b} Colorless oil (70 mg, 89% yield). $[\alpha]_D^{23}$ = +32.5 (c = 1.0, CHCl₃, er 99:1). (Lit.^{11b} $[\alpha]_D^{23}$ = +29.0 (c = 1, CHCl₃, er 93:7)). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.39 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 4.19 (dd, J = 11.0, 3.6 Hz, 1H), 4.75 (dd, J = 13.4, 3.6 Hz, 1H), 4.85 (dd, J = 13.4, 11.0 Hz, 1H), 7.14–7.16 (m, 2H), 7.24–7.30 (m, 3H); HPLC (Lux-amylose-1, hexane/isopropanol 95:5, λ = 210 nm, 1.0 mL/min): t_R = 17.1 min (minor, S), 20.1 min (major, R). (er 99:1).

(2*R*,3*R*)-Ethyl 2-Acetyl-2-methyl-4-nitro-3-phenylbutanoate (**15ai**).²⁷ Colorless solid (65 mg, 74% yield). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, major diast.) δ 1.18 (t, J = 7.2 Hz, 1.8H), 1.22 (s, 1.2H), 1.29 (t, J = 7.1 Hz, 1.2H), 1.42 (s, 1.8H), 2.10 (s, 1.8H), 2.15 (s, 1.2H), 3.98–4.15 (m, 1.6H), 4.22 (m, 0.6H), 4.26 (q, J = 7.1 Hz, 0.8H), 4.86–4.98 (m, 2H), 7.11–7.13 (m, 0.8H), 7.19–7.22 (m, 1.2H), 7.25–7.30 (m, 3H); HPLC (Chiralcel OD, *n*-hexane/2-propanol = 98/2, 1 mL/min, λ = 220 nm): t_R (major diastereoisomer) = 16.1 min (major, 2*R*,3*R*), 24.6 min (minor, 2*S*,3*S*); t_R (minor diastereoisomer) = 14.3 min (major, 2*S*,3*R*), 34.5 min (minor, 2*R*,3*S*).

(*S*)-Ethyl 1-((*R*)-2-Nitro-1-phenylethyl)-2-oxocyclopentanecarboxylate (**17aa**).²⁷ Colorless oil (78 mg, 85% yield). $[\alpha]_D^{23}$ = +32.8 (c = 1.0, CHCl₃, er >99:1). (Lit.²⁷ $[\alpha]_D^{23}$ = +30.8 (c = 1, CHCl₃, er 96:4)). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.81–2.06 (m, 4H), 2.36 (m, 2H), 4.07 (dd, J = 10.9, 3.8 Hz, 1H), 4.21 (m, 2H), 5.01 (dd, J = 13.6, 11.0 Hz, 1H), 5.17 (dd, J = 13.6, 3.8 Hz, 1H), 7.25–7.32 (m, 5H); HPLC (Chiralcel OD, hexane/isopropanol 80:20, λ = 220 nm, 1.0 mL/min): t_R (major diast.) = 8.1 min (major, S,R), 11.1 min (minor, R,S). (er >99:1).

(*S*)-Ethyl 1-((*R*)-2-Nitro-1-phenylethyl)-2-oxocyclohexanecarboxylate (**17ab**).²⁷ Colorless solid (79 mg, 82% yield). mp 101–103 °C. $[\alpha]_D^{23}$ = –88.2 (c = 1.0, CHCl₃, er 98:2). (Lit.²⁷ $[\alpha]_D^{23}$ = –86.5 (c = 1, CHCl₃, er 97:3)). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.42–1.73 (m, 4H), 2.05 (m, 2H), 2.45 (m, 2H), 3.98 (dd, J = 11.2, 3.2 Hz, 1H), 4.19 (m, 2H), 4.78 (dd, J = 13.4, 11.2 Hz, 1H), 5.04 (dd, J = 13.4, 3.2 Hz, 1H), 7.13 (m, 2H), 7.25 (m, 3H); HPLC (Chiralcel OD, hexane/isopropanol 95:5, λ = 220 nm, 1.0 mL/min): t_R (major diast.) = 10.5 min (major, S,R), 14.9 min (minor, R,S). (er 98:2).

(*S*)-Methyl 1-((*R*)-2-Nitro-1-phenylethyl)-2-oxocycloheptanecarboxylate (**17ac**).²⁷ Colorless oil (98 mg, 98% yield). $[\alpha]_D^{23}$ = –27.3 (c = 0.8, CHCl₃, er >99:1). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.42 (m, 1H), 1.52–1.61 (m, 4H), 1.67 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 2.51 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 4.06 (dd, J = 10.1, 4.1 Hz, 1H), 4.92 (dd, J = 13.6, 10.1 Hz, 1H), 4.96 (dd, J = 13.6, 4.1 Hz, 1H), 7.13–7.16 (m, 2H), 7.27–7.32 (m, 3H); HPLC (Chiralcel OD, hexane/isopropanol 95:5, λ = 220 nm, 1.0 mL/min): t_R (major diast.) = 12.9 min (major, S,R). (er 100:0).

(*R*)-2-Acetyl-2-((*R*)-2-nitro-1-phenylethyl)cyclopentanone (**17ad**).²⁷ Colorless solid (78 mg, 94% yield, as a mixture of *anti*/*syn* (81:19) diastereoisomers). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, major diast.): δ 1.68–1.76 (m, 3H), 1.97 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.57 (m, 1H), 4.39 (dd, J = 11.5, 3.9 Hz, 1H), 4.51 (dd, J = 13.5, 3.9 Hz, 1H), 4.86 (dd, J = 13.5, 11.5 Hz, 1H), 7.24–7.33 (m, 5H); HPLC (Chiralcel OD, hexane/isopropanol 70:30, λ = 220 nm, 1.0 mL/min): t_R (major diast.) = 10.6 min (major, R,R), 43.4 min (minor, S,S). (er 100:0). t_R (minor diast.) = 12.6 min (major, S,R), 18.6 min (minor, R,S). (er 100:0).

(*R*)-3-Acetyl-dihydro-3-((*R*)-2-nitro-1-phenylethyl)furan-2(3*H*)-one (**17ae**).²⁷ Colorless solid (66 mg, 80% yield, as a mixture of *anti*/*syn*

(*S*6:44) diastereoisomers). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, major diast.): δ 2.25–2.35 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.84 (m, 1H), 3.85 (td, J = 8.9, 4.2 Hz, 1H), 4.03 (dt, J = 8.9, 7.8 Hz, 1H), 4.49–4.56 (m, 2H), 4.85 (dd, J = 13.1, 10.9 Hz, 1H), 7.33–7.37 (m, 5H); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, minor diast.): δ 2.22–2.31 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.57 (m, 1H), 3.85 (td, J = 8.9, 4.2 Hz, 1H), 4.09 (td, J = 8.9, 5.6 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 11.2, 3.6 Hz, 1H), 4.74 (m, J = 13.4, 3.6 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 13.4, 11.2 Hz, 1H), 7.28–7.32 (m, 2H), 7.33–7.39 (m, 3H); HPLC (Chiralcel OD, hexane/isopropanol 70:30, λ = 220 nm, 1.0 mL/min): t_R (major diast.) = 10.6 min (major, R,R), (er 100:0). t_R (minor diast.) = 12.8 min (major, S,R), 20.9 min (minor, R,S). (er 97:3).

General Procedure for One-Pot Synthesis of 19 and 23. To a mixture of (*E*)-2-(2-nitrovinyl)phenol (0.3 mmol) and catalyst (0.015 mmol, 0.05 equiv), 1,3-dicarboxyl compound (0.6 mmol, 2 equiv) was added and the reaction mixture was stirred at rt in wheaton vial until consumption of the starting material (TLC). In the reactions catalyzed by homogeneous catalyst **10**, toluene (5 mL per mmol) and PTSA monohydrate (20 mol%) were added, and the mixture was heated for 2 h at 100 °C. The solution was cooled to rt, the solvent eliminated under vacuum, and the residue was purified by flash chromatography to afford the product. The same experimental procedure was followed for the reactions catalyzed by supported squaramide **8**, except that the catalyst was separated by filtration before treatment with toluene/PTSA. The enantiomeric excess was determined by chiral-phase HPLC analysis using mixtures of hexane/isopropanol as eluent.

(*S*)-1-(2-Methyl-4-(nitromethyl)-4*H*-chromen-3-yl)ethan-1-one (**19ia**). This compound was purified by column chromatography on silica gel (eluent: hexane/EtOAc 8/1): 69 mg (93% yield). Colorless oil. $[\alpha]_D^{23}$ = –23.7 (c = 0.5, CHCl₃) (er 99:1). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.46 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 4.37 (dd, J = 11.6, 8.0 Hz, 1H), 4.49 (dd, J = 11.6, 4.2 Hz, 1H), 4.65 (dd, J = 8.0, 4.2 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.09–7.15 (m, 1H), 7.18 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz), 7.24–7.32 (m, 1H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 20.9, 30.9, 35.1, 80.2, 111.4, 116.3, 120.6, 125.2, 128.1, 128.9, 150.5, 163.7, 196.7; IR (ATR): 2919, 1680, 1629, 1582, 1543, 1487, 1460, 1377, 1357, 1227, 1188, 943, 758 cm^{–1}; HRMS (ESI-QTOF) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₁₃H₁₄NO₄ 248.0917; Found 248.0921; HPLC (Chiralcel OD, hexane/isopropanol 90:10, λ = 254 nm, 1.0 mL/min): t_R = 14.2 min (major, S), 18.0 min (minor, R).

(*S*)-1-(2-Ethyl-4-(nitromethyl)-4*H*-chromen-3-yl)propan-1-one (**19ij**). This compound was purified by column chromatography on silica gel (eluent: hexane/EtOAc 15/1): 69 mg (84% yield). Colorless oil. $[\alpha]_D^{23}$ = –36.6 (c = 1.2, CHCl₃) (er 99:1). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.16 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.26 (t, J = 7.5 Hz, 3H); 2.74 (m, 4H), 4.31 (dd, J = 11.7, 8.5 Hz, 1H), 4.48 (dd, J = 11.7, 4.4 Hz, 1H), 4.63 (dd, J = 8.5, 4.4 Hz, 1H), 7.05–7.10 (m, 1H), 7.12 (dd, J = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.24–7.32 (m, 1H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 8.7, 11.7, 26.6, 35.0, 35.5, 80.2, 110.1, 116.2, 120.8, 125.0, 128.0, 128.9, 150.8, 166.9, 200.3; IR (ATR): 2978, 2935, 1684, 1629, 1582, 1546, 1487, 1460, 1377, 1361, 1227, 1188, 919, 758 cm^{–1}; HRMS (ESI-QTOF) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₁₅H₁₈NO₄ 276.1230; Found 276.1233; HPLC (Chiralcel OD, hexane/isopropanol: 98:2, λ = 254 nm, 1 mL/min): t_R = 11.0 min (major, S), 24.5 min (minor, R).

(*S*)-Methyl 2-Methyl-4-(nitromethyl)-4*H*-chromene-3-carboxylate (**19ik**).^{16b} This compound was purified by column chromatography on silica gel (eluent: hexane/EtOAc 8/1): 57 mg (72% yield). Colorless solid. mp 91–92 °C. (Lit.^{16b} mp 93 °C). $[\alpha]_D^{23}$ = –64.0 (c = 0.5, CHCl₃). (er >99:1). [Lit.^{16b} $[\alpha]_D^{23}$ = +88.4 (c = 1.0, CHCl₃, 98% ee) for (*R*) enantiomer]. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.47 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.41 (dd, J = 11.6, 7.8 Hz, 1H), 4.56 (dd, J = 11.6, 4.4 Hz, 1H), 4.65 (dd, J = 7.8, 4.4 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 1H), 7.12 (td, J = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.24–7.32 (m, 1H); HPLC (Chiralpak IA, hexane/isopropanol 95:5, λ = 254 nm, 0.5 mL/min): t_R = 16.1 min (major, S), 16.8 min (minor, R).

(*S*)-1-(6-Bromo-2-methyl-4-(nitromethyl)-4*H*-chromen-3-yl)ethanone (**19ja**). This compound was purified by column chromatography on silica gel (eluent: hexane/EtOAc 4/1): 80 mg (82% yield). Colorless oil. $[\alpha]_D^{23}$ = +53.4 (c = 0.8, CHCl₃) (er 99:1).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 2.44 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 4.40 (dd, J = 12.0, 7.4 Hz, 1H), 4.46 (dd, J = 12.0, 4.2 Hz, 1H), 4.58 (dd, J = 7.4, 4.2 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 20.9, 31.0, 34.8, 79.9, 111.2, 117.5, 118.1, 122.8, 130.7, 132.0, 149.7, 163.5, 196.5; IR (ATR): 2923, 1680, 1625, 1546, 1479, 1377, 1231, 1184, 817, 730 cm⁻¹; HRMS (ESI-QTOF) *m/z*: [M + Na]⁺ Calcd for C₁₃H₁₂BrNO₄Na 347.9842; Found 347.9856; HPLC (Chiralcel OD, hexane/isopropanol 90:10, λ = 254 nm, 1.0 mL/min): t_R = 18.7 min (major, S), 22.6 min (minor, R).

(*S*)-1-(2,6-Dimethyl-4-(nitromethyl)-4H-chromen-3-yl)ethanone (**19ka**). This compound was purified by column chromatography on silica gel (eluent: hexane/EtOAc 4/1): 60 mg (77% yield). Colorless oil. [α]_D²³ = +14.0 (c = 0.8, CHCl₃) (er >99:<1). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.15 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 4.40 (dd, J = 12.0, 7.5 Hz, 1H), 4.46 (dd, J = 12.0, 4.2 Hz, 1H), 4.58 (dd, J = 7.5, 4.2 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 20.8, 21.0, 30.9, 35.2, 80.2, 111.2, 116.0, 120.3, 128.2, 129.6, 134.9, 148.5, 164.0, 196.8; IR (ATR): 2923, 1685, 1625, 1546, 1499, 1424, 1377, 1254, 1211, 947, 817, 734, 671 cm⁻¹; HRMS (ESI-QTOF) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₁₄H₁₆NO₄ 262.1074; Found 262.1076; HPLC (Chiralcel OD, hexane/isopropanol 90:10, λ = 254 nm, 1.0 mL/min): t_R = 11.1 min (major, S), 14.9 min (minor, R).

(*R*)-2-(1-Nitro-4-oxopentan-2-yl)phenyl benzoate (**20ib**).^{17a} To a mixture of (*E*)-2-(2-nitrovinyl)phenol (50 mg, 0.3 mmol), and catalyst **10** (5 mg, 0.015 mmol, 0.05 equiv), was added a solution of dibenzoylmethane (135 mg, 0.6 mmol, 2 equiv) in DCM (0.4 mL), and the reaction mixture was stirred at rt in a wheaton vial until consumption of the starting material (TLC). The crude reaction mixture was purified by flash chromatography (hexane/ethyl acetate 4/1) to yield **20ib** (93 mg, 80% yield). Colorless oil. [α]_D²³ = +7.0 (c = 0.9, CHCl₃) (er 93:7). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 3.41 (dd, J = 17.6, 7.9 Hz, 1H), 3.49 (dd, J = 17.6, 6.0 Hz, 1H), 4.47 (m, 1H), 4.76 (dd, J = 12.7, 7.4 Hz, 1H), 4.81 (dd, J = 12.7, 6.9 Hz, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.37 (m, 3H), 7.52 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.85 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 8.22 (d, J = 7.7 Hz, 2H); HPLC (Lux-amyllose-1, hexane/isopropanol 90:10, λ = 220 nm, 1.0 mL/min): t_R = 25.2 min (major, S), 26.8 min (minor, R).

(1'*S*,4*R*)-4-(Nitromethyl)spiro[chroman-3,1'-cyclopentane]-2,2'-dione (**23if**).^{16a} This compound was purified by column chromatography on silica gel (eluent: hexane/EtOAc 4/1): 58 mg (70% yield). Colorless solid. mp 157–159 °C. (Lit.^{16a} mp 159 °C). [α]_D²³ = –36.0 (c = 0.4, CHCl₃) (er >99:<1). [Lit.^{16a} [α]_D²³ = –42.4 (c = 1.0, CHCl₃, 99% ee) for (1'*S*,4*R*) stereoisomer]. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 1.93–2.10 (m, 3H), 2.18 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 3.78 (dd, J = 10.1, 5.0 Hz, 1H), 4.40 (dd, J = 13.5, 10.1 Hz, 1H), 5.54 (dd, J = 13.5, 5.0 Hz, 1H), 7.00–7.20 (m, 3H), 7.38 (ddd, J = 8.2, 7.0, 2.0 Hz, 1H); HPLC (Chiralcel OD, hexane/isopropanol 90:10, λ = 220 nm, 1 mL/min): t_R = 35.2 min (major), 46.2 min (minor).

Methyl (9*R*,9*S*)-9-(Nitromethyl)-1,2,9,9a-tetrahydrocyclopenta[b]chromene-9a-carboxylate (**24if**).^{16a} To a mixture of (*E*)-2-(2-nitrovinyl)phenol (50 mg, 0.3 mmol) and catalyst **10** (5 mg, 0.015 mmol, 0.05 equiv) was added methyl 2-oxocyclopentanecarboxylate (0.075 mL, 0.6 mmol, 2 equiv), and the reaction mixture was stirred at rt in a wheaton vial and monitored by TLC. After complete conversion of the starting material, DCM (1.8 mL) and P₂O₅ (128 mg, 0.9 mmol, 3 equiv) were added and stirred for 2 d at –20 °C. The crude reaction mixture was then filtered through a small pad of silica gel and purified by flash chromatography (DCM/pentane: 1/2) to yield **24if** (55 mg, 64% yield). Colorless solid, mp 155–156 °C. (Lit.^{16a} mp 158 °C). [α]_D²³ = –76.0 (c = 0.3, CHCl₃) (er >99:1). (Lit.^{16a} [α]_D²³ = –85.0 (c = 1.0, CHCl₃) for (9*R*,9*S*) stereoisomer). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 2.02–2.11 (m, 1H), 2.25–2.39 (m, 2H), 2.44 (dddd, J = 15.4, 8.8, 6.7, 2.1 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 4.24 (dd, J = 12.5, 8.4 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 8.4, 5.8 Hz, 1H), 4.66 (dd, J = 12.5, 5.8 Hz, 1H), 5.37 (dd, J = 2.8, 2.2 Hz, 1H), 6.89–6.96 (m, 2H), 7.07 (ddd, J = 8.1, 1.7, 0.6 Hz, 1H), 7.21 (ddd, 8.3, 7.5, 1.7 Hz, 1H); HPLC (Chiralpak IA, hexane/isopropanol 90:10, λ = 254 nm, 1 mL/min): t_R = 8.6 min (major, R), 9.1 min (minor, S).

■ ASSOCIATED CONTENT

Supporting Information

The Supporting Information is available free of charge on the ACS Publications website at DOI: 10.1021/acs.joc.7b01177.

Copies of ¹H NMR and ¹³C NMR spectra for all new compounds, IR (ATR) for supported squaramides, and copies of the HPLC chromatograms (PDF)

■ AUTHOR INFORMATION

Corresponding Authors

*E-mail: jmandres@qo.uva.es

*E-mail: pedrosa@qo.uva.es

ORCID

Rafael Pedrosa: 0000-0002-3652-7301

Notes

The authors declare no competing financial interest.

■ ACKNOWLEDGMENTS

Authors thank the Spanish MINECO (Project FEDER-CTQ2014-59870-P) for financial support.

■ REFERENCES

- (1) Malerich, J. P.; Hagihara, K.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14416.
- (2) For some recent reviews see: (a) Alemán, J.; Parra, A.; Jiang, H.; Jørgensen, K. A. *Chem. - Eur. J.* **2011**, *17*, 6890. (b) Chauhan, P.; Mahajan, S.; Kaya, U.; Hack, D.; Enders, D. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 253. (c) Zhao, B.-L.; Li, J.-H.; Du, D.-M. *Chem. Rec.* **2017**, *17*, 1.
- (3) (a) Badiola, E.; Fiser, B.; Gómez-Bengoa, E.; Mielgo, A.; Olazola, I.; Urruzuno, I.; García, J. M.; Odriozola, J. M.; Razkin, J.; Oiarbide, M.; Palomo, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 17869. (b) Etxabe, J.; Izquierdo, J.; Landa, A.; Oiarbide, M.; Palomo, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 6883. (c) Bera, K.; Satam, N. S.; Namboothiri, I. N. N. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 5670.
- (4) (a) Chen, S.; Pan, J.; Wang, Y.; Zhou, Z. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 7940. (b) Wu, L.-L.; Zheng, Y.; Wang, Y.-M.; Zhou, Z.-H. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 11602. (c) Cui, L.-Y.; Wang, Y.-H.; Chen, S.-R.; Wang, Y.-M.; Zhou, Z.-H. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 88133. (d) Wang, Y.; Pan, J.; Jiang, R.; Wang, Y.; Zhou, Z. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 195.
- (5) Kasaplar, P.; Riente, P.; Hartmann, C.; Pericàs, M. A. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2905.
- (6) (a) Kasaplar, P.; Rodríguez-Escrich, C.; Pericàs, M. A. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3498. (b) Osorio-Planes, L.; Rodríguez-Escrich, C.; Pericàs, M. A. *Catal. Sci. Technol.* **2016**, *6*, 4686.
- (7) Kardos, G.; Soós, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 4490.
- (8) Veverková, E.; Bilka, S.; Baran, R.; Šebesta, R. *Synthesis* **2016**, *48*, 1474.
- (9) Xu, X.; Cheng, T.; Liu, X.; Jin, R.; Liu, G.; Xu, J. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 2137.
- (10) (a) Pedrosa, R.; Andrés, J. M.; Gamarra, A.; Manzano, R.; Pérez-López, C. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 10811. (b) Pedrosa, R.; Andrés, J. M.; Manzano, R.; Pérez-López, C. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 3101.
- (11) (a) Pedrosa, R.; Andrés, J. M.; Ávila, D. P.; Ceballos, M.; Pindado, R. *Green Chem.* **2015**, *17*, 2217. (b) Andrés, J. M.; Ceballos, M.; Maestro, A.; Sanz, I.; Pedrosa, R. *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 628.
- (12) Andrés, J. M.; de la Cruz, N.; Valle, M.; Pedrosa, R. *ChemPlusChem* **2016**, *81*, 86.
- (13) Andrés, J. M.; Manzano, R.; Pedrosa, R. *Chem. - Eur. J.* **2008**, *14*, 5116.
- (14) Andrés, J. M.; Maestro, A.; Rodríguez-Ferrer, P.; Simón, I.; Pedrosa, R. *ChemistrySelect* **2016**, *1*, 5057.
- (15) For some reviews see: (a) Ferreira, S. B.; da Silva, F. C.; Pinto, A. C.; Gonzaga, D. T. G.; Ferreira, V. F. *J. Heterocycl. Chem.* **2009**, *46*,

1080. (b) Shen, H. C. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3931. (c) Deiters, A.; Martin, S. F. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2199.

(16) For recent examples see: (a) Enders, D.; Urbanietz, G.; Hahn, R.; Raabe, G. *Synthesis* **2012**, *44*, 773. (b) Enders, D.; Urbanietz, G.; Raabe, G. *Synthesis* **2011**, *2011*, 1905. (c) Lee, Y.; Seo, S. W.; Kim, S.-G. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2671.

(17) (a) Zhang, W.; Wang, Y.; Bai, C.; Wen, J.; Wang, N. *Chin. J. Chem.* **2015**, *33*, 401. (b) Liu, Y.; Wang, Y.; Song, H.; Zhou, Z.; Tang, C. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2544.

(18) Xia, X.-F.; Shu, X.-Z.; Ji, K.-G.; Yang, Y.-F.; Shaikat, A.; Liu, X.-Y.; Liang, Y. M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2893.

(19) (a) Rao, K. S.; Trivedi, R.; Kantam, M. L. *Synlett* **2015**, *26*, 221. (b) Evans, D. A.; Mito, S.; Seidel, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11583.

(20) Gao, P.; Wang, C.; Wu, Y.; Zhou, Z.; Tang, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 4563.

(21) Dong, Z.; Qiu, G.; Zhou, H.-B.; Dong, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2012**, *23*, 1550.

(22) Yao, W.; Chen, M.; Liu, X.; Jiang, R.; Zhang, S.; Chen, W. *Catal. Sci. Technol.* **2014**, *4*, 1726.

(23) Menguy, L.; Couty, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2385.

(24) Tan, B.; Zhang, X.; Chua, P. J.; Zhong, G. *Chem. Commun.* **2009**, 779.

(25) Almasi, D.; Alonso, D. A.; Gómez-Bengoia, E.; Nájera, C. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6163.

(26) (a) Ashokkumar, V.; Siva, A. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 10216. (b) Arai, T.; Oka, I.; Morihata, T.; Awata, A.; Masu, H. *Chem. - Eur. J.* **2013**, *19*, 1554.

(27) Manzano, R.; Andrés, J. M.; Muruzábal, M. D.; Pedrosa, R. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 3364.

Catalysis

Short Synthesis of Novel Recyclable Chiral Bifunctional Thioureas from Aminoalkyl Polystyrene and their use as Organocatalysts in Stereoselective aza-Henry Reaction.

José M. Andrés,* Alicia Maestro, Patricia Rodríguez-Ferrer, Inmaculada Simón, and Rafael Pedrosa*^[a]

A series of supported bifunctional thioureas has been prepared, in one or two steps, from commercially available aminoalkyl polystyrene resins. They differ in the length of the tether attaching the thiourea to the polymer chain, and the nature of

the amino thiourea component. All the materials are able to promote stereoselective aza-Henry reaction with very good stereoselection, and they can be recycled maintaining the catalytic activity.

Introduction

The search for novel highly efficient and recoverable organocatalysts to be used in enantioselective transformations constitutes a research field of continuous interest. Two main problems are associated to organocatalytic transformations: one of them refers to the high loading of catalyst used to promote efficient transformations,^[1] and the second one is related with the recovering and recycling of the catalyst.^[2] The most studied solution for the last problem refers to the preparation of different solid materials decorated with the catalysts.

Bifunctional ureas and thioureas are organocatalysts able to activate both the nucleophile and electrophile by non-covalent interactions,^[3] and the first supported thiourea was described twenty years ago.^[4] Since then, it has been reported some examples of thioureas supported on polystyrene resins,^[5] and different inorganic materials,^[6] increasing the easy recovering of the catalysts and the efficiency and greenness of the processes.

As a part of our interest in the synthesis of renewable organocatalysts for different enantioselective transformations we have recently described some polymeric chiral bifunctional thioureas prepared by both bottom-up synthesis,^[7] or anchored on commercially available chlorosulfonyl polystyrene.^[8] In general, the last way needs for a previous manipulation of the resins or the thiourea components to put a functionalized tether which facilitates the anchorage of the catalyst into the polymer.

Trying to simplify the synthesis of that kind of recoverable catalysts, we envisaged that commercial aminoalkyl polystyrene resins could be a good alternative for direct installation

a chiral bifunctional thiourea into the polymeric material. To that end, two different approaches were followed. In the first one, the chiral thiourea could be incorporated by direct reaction of the resin with a chiral α -amino isothiocyanate (**A**), but in the second one, the final thiourea could be prepared by reaction of different chiral diamines with a polymeric isothiocyanate (**B**) obtained from the aminoalkyl polystyrene (Figure 1).

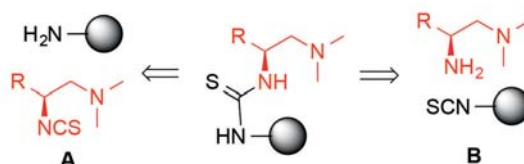


Figure 1. Two different approaches to supported chiral bifunctional thioureas.

Results and Discussion

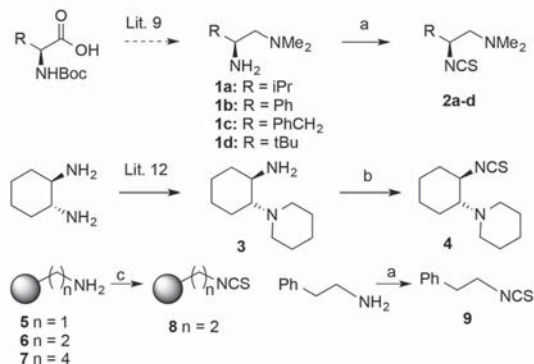
Chiral α -amino isothiocyanates **2a-d** were prepared from diamines **1a-d**^[9] in two different ways. Diamines **1a,b** reacted with an ethereal solution of carbon disulfide in the presence of DCC^[10] leading to isothiocyanates **2a,b** in moderate yields, whereas **2c,d** were obtained, in good yields, by reaction of diamines **1c,d** with carbon disulfide and TEA, followed by treatment of the reaction mixture with di-tert-butyl dicarbonate in ethanol and catalytic DMAP.^[11] Isothiocyanate **4**, derived from (1*R*,2*R*)-1,2-cyclohexane diamine, was synthesized by reaction of diamine **3**^[12] with thiophosgene and triethylamine in DCM at room temperature.^[13]

Polymeric isothiocyanate **8** was quantitatively obtained by treatment of commercially available aminoethyl polystyrene resin **6** with thiophosgene/TEA in DCM at rt. The effective func-

[a] Dr. J. M. Andrés, Dr. A. Maestro, P. Rodríguez-Ferrer, I. Simón, Prof. Dr. R. Pedrosa
Instituto CINQUIMA and Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias
Universidad de Valladolid
Paseo de Belén 7, 47011-Valladolid, Spain
E-mail: jmandres@qo.uva.es
pedrosa@qo.uva.es

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/slct.201601213>

tionalization of the polymer was determined on the basis of the analytical data of the sulfur atom as $f = 1.05 \text{ mmol} \cdot \text{g}^{-1}$, and it was characterized by the 2083 cm^{-1} IR band, corresponding to the $-\text{N}=\text{C}=\text{S}$ group. For comparative purposes, isothiocyanate **9** was also prepared from phenethylamine as previously described^[14] (Scheme 1).



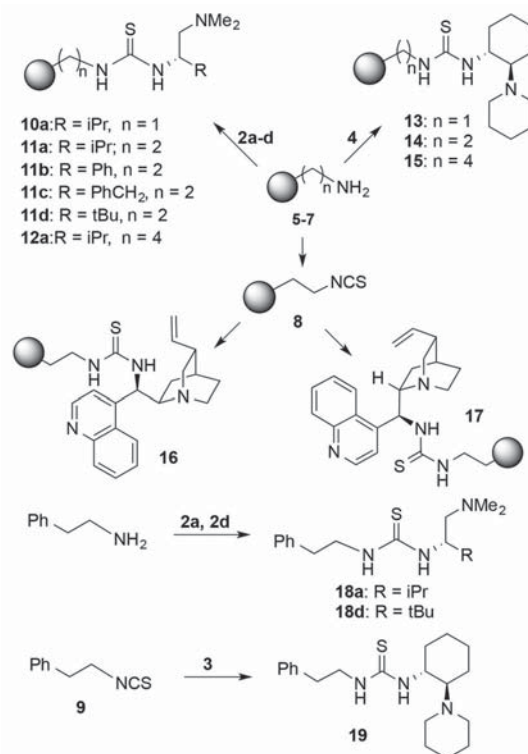
Scheme 1. Reagents and conditions: a) CS₂, DCC, Et₃O, 0 °C to rt, 12 h for **2a**, **b**, or 1. CS₂, Et₃N, EtOH, rt, 30 min. 2. Boc₂O, DMAP (3 mol%), EtOH, 0 °C to rt. For **2c**, **d** and **9**. b) CSCI₂ (1.2 equiv), Et₃N (4 equiv), CH₂Cl₂, rt, 30 min. c) CSCI₂ (1.2 equiv), Et₃N (4 equiv), DCM, rt, 12 h.

With isothiocyanates **2–9** in hands, we prepared a series of eleven supported, and three unsupported thioureas which differ in the length of the tether connecting the chiral appendage to the polymer, the size of the substituent at the stereogenic center at the thiourea component, and the nature of the diamine structure (Scheme 2). Supported thioureas **10–15** were obtained, in excellent yields, by reaction of aminomethyl- (**5**), 2-aminoethyl- (**6**), and 4-aminobutyl-polystyrene (**7**) with isothiocyanates **2a–d** or **4** in DCM at room temperature for 24 h. Additionally, supported thioureas **16** and **17** were prepared by condensation of polystyrene isothiocyanate **8** with commercially available (9*R*)-9-deoxy-9-aminocinchonine, and (9*S*)-9-deoxy-9-aminocinchonidine, respectively.

Unsupported thioureas **18a** and **18d** were also synthesized by reaction of 2-phenylethylamine with isothiocyanates **2a** and **2d**, derived from *L*-valine and *L*-tert-leucine, respectively, and **19** was obtained by condensation of 2-phenylethyl isothiocyanate **9** and (1*R*, 2*R*)-1,2-cyclohexanediamine-derivative **3**. All these reactions occurred with excellent yields, and the effective functionalization (f),^[15] calculated on the basis of the analytical data for the sulfur, varies between 0.73 and 1.05 mmol g⁻¹.

The catalytic ability of the novel thioureas was tested for the stereoselective aza-Henry reaction,^[16] by stirring a mixture of benzaldimines **20a** or **21** and nitromethane (6 equiv) in the presence of 5 mol% of catalysts, and the results are collected in Table 1.

We first studied the influence of the length of the tether attaching the polymer and the active site of the supported ma-

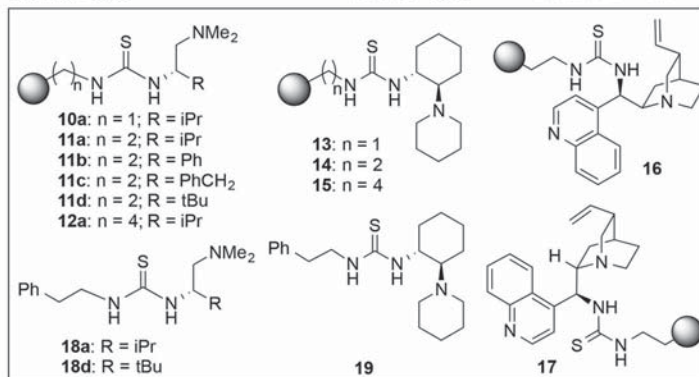
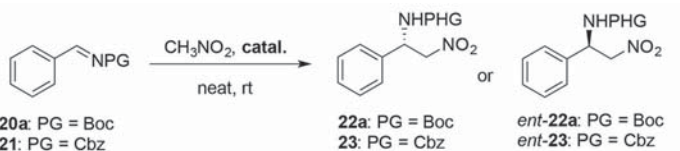


Scheme 2. Synthesis of supported and unsupported bifunctional thioureas.

terials. To that end, we tested the reaction in the presence of valine-derived catalysts **10a**, **11a**, and **12a** (entries 1–3 in Table 1), and catalysts **13–15**, derived from (1*R*, 2*R*)-cyclohexane diamine (entries 10–13 in Table 1), respectively. In both cases, no important changes in the enantioselection were observed, although the best results were obtained for the reactions catalyzed by 2-aminoethyl polystyrene-derived (n = 2) catalysts **11a** and **14**, respectively.

No special variations in the enantioselection were detected by changing the protective group in the aldimine from Boc (**22a**) to Cbz (**23**) (compare entries 2 and 4 in Table 1).

The influence of the nature of the amine component on the enantioselection was also studied, observing that the reactions promoted by thioureas **13–15**, derived from cyclohexane diamine, were more enantioselective than those promoted by thioureas derived from *L*-amino acids except for *tert*-leucine-derived thiourea **11d** (entry 7), and both catalysts are enantioselective. On the contrary, cinchona-derived thioureas **16** and **17** provided only moderate enantioselection (entries 14, 15 in Table 1). The reaction temperature does not play an important role in the yield and enantioselectivity of the reaction, although increasing the reaction time (compare entry 7 versus 8 in Table 1), and the results obtained in the reactions catalyzed by unsupported soluble thioureas **18a**, **18d**, and **19** were very similar than those observed for the homologous sup-

Table 1. Enantioselective aza-Henry reaction of imines with nitromethane in the presence of different catalysts.

Entry ^[a]	Catalyst (%)	Time (h)	Product (%) ^[b]	Er ^[c]
1	10a (5%)	6	22a (70)	86:14
2	11a (5%)	6	22a (75)	89:11
3	12a (5%)	6	22a (81)	85:15
4 ^[d]	11a (5%)	6	23 (70)	89:11
5	11b (5%)	7	22a (70)	87:13
6	11c (5%)	8	22a (62)	92:8
7	11d (5%)	6	22a (78)	93:7
8 ^[e]	11d (5%)	16	22a (80)	92:8
9	11d (2%)	12	22a (70)	91:9
10	13 (5%)	2.5	ent-22a (66)	91:9
11	14 (5%)	2.5	ent-22a (64)	92:8
12	14 (2%)	2.5	ent-22a (56)	93:7
13	15 (5%)	2.5	ent-22a (50)	91:9
14	16 (5%)	2.5	ent-22a (40)	81:19
15	17 (5%)	2.5	22a (40)	16:84
16	18a (5%)	3	22a (65)	88:12
17	18d (5%)	6	22a (55)	91:9
18	19 (5%)	2.5	ent-22a (90)	92:8

^[a] Reactions were conducted with imine **20a** at 0.3 mmol scale in 0.1 mL of nitromethane (6 equiv). ^[b] Isolated yield.

^[c] Enantiomeric ratio determined by HPLC analysis using a chiral column, and the absolute configuration was determined by comparison of the HPLC retention time with that of literature data. ^[d] Reaction performed with imine **21**. ^[e] Reaction performed at 0 °C.

ported ones **11a**, **11d**, and **14** (compare entries 16–18 versus 2, 7, and 11 respectively).

It is important to note that the loading of the catalyst can be reduced to 2 mol% without negligible variation in the enantioselectivity, but increasing the reaction time for catalyst **11d** (compare entries 7 versus 9, and 11 versus 12 in Table 1).

The best catalysts **11d** and **14** were selected to extend the reaction of different aldimines with nitromethane. The reactions were carried out at rt, in the presence of 5 mol% of catalyst **11d** or 2 mol% of **14**, and the results are summarized in Table 2. The results shown that the supported catalyst, derived from cyclohexane diamine **14** is more active than the tert-leucine-derived one (**11d**) because the reactions need shorter reaction times to finish. The enantioselectivities were maintained

very high independently of the electronic character of the substituent at the aromatic ring of the imine, and as expected, imines with substituents with donor character (**20f**, **g**) are less reactive than those with withdrawing properties (**20b–e**).

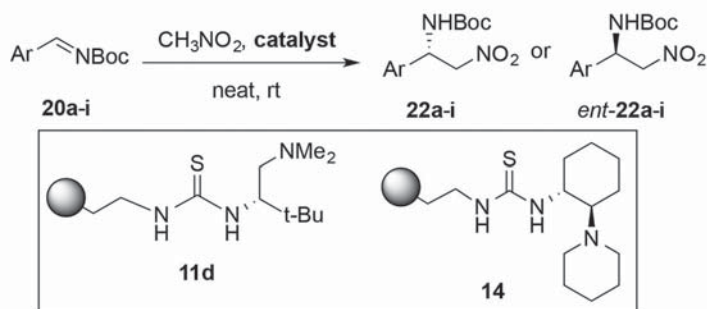
The reaction also worked well for naphthaldehyde-derived imines **20h** and **20i**, leading to the addition products in good yields and enantioselectivities independently of the position of the imine group. The reaction can be scaled up to 3 mmol maintaining the enantioselection. In that case, the enantiopurity of the nitroamine derivative can be improved to 98:2 by a single recrystallization of the reaction mixture in hexane-ethyl acetate (entry 18 in Table 2). Fortunately, both catalysts **11d**, and **14** were recycled for five times (entries 19–22 in Table 2) or four times (entries 23–25 in Table 2), respectively, without loss of activity.

Catalysts **11d** and **14** were also tested in the diastereoselective aza-Henry reaction by using nitroethane and 1-nitropropane as nucleophiles (Table 3). In both cases the reaction occurs easily leading to *anti* adducts **26** and **27** as major diastereoisomers with moderate diastereoselectivities and very good enantioselectivities. The observed enantioselectivity for the formation of the minor *syn*-diastereoisomers was only

moderate.

The formation of enantiomers in the reactions catalyzed by *L*-aminoacids- (**10–12**) and (*1R,2R*)-1,2-cyclohexane diamine-derived thioureas (**13–15**) can be explained in agreement with the generally accepted^[17] formation of the ternary complexes depicted in Scheme 3. The thiourea scaffold is able to activate the N-Boc aldimine group, whereas the tertiary amine is responsible for deprotonation of the nitro compound leading to the ternary complexes **A** and **B**. The formation of the C–C bond in the complex **A** occurs from the *si*-face of the nitronate to the *re*-face of the imine, leading to the *1S, 2R* enantiomer as major product. On the contrary, in complex **B**, the attack occurs from

Table 2. Aza-Henry reaction for different aldimines.



Entry ^[a]	Ar (Aldimine)	Catalyst (%)	t(h)	Product Yield (%) ^[b]	Er ^[c]
1	Ph (20a)	11 d (5%)	6	22 a (78)	93:7
2	Ph (20a)	14 (2%)	2.5	ent-22 a (56)	93:7
3	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄ (20b)	11 d (5%)	3	22 b (68)	92:8
4	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄ (20b)	14 (2%)	1.5	ent-22 b (65)	90:10
5	<i>o</i> -ClC ₆ H ₄ (20c)	11 d (5%)	2	22 c (60)	90:10
6	<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄ (20d)	11 d (5%)	3	22 d (70)	93:7
7	<i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄ (20d)	14 (2%)	1.5	ent-22 d (80)	89:11
8	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ (20e)	11 d (5%)	2	22 e (77)	91:9
9	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄ (20e)	14 (2%)	2.5	ent-22 e (85)	89:11
10	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄ (20f)	11 d (5%)	10	22 f (75)	92:8
11	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄ (20f)	14 (2%)	3	ent-22 f (87)	91:9
12	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ (20g)	11 d (5%)	18	22 g (71)	96:4
13	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ (20g)	14 (2%)	8	ent-22 g (75)	90:10
14	1-naphtyl (20h)	11 d (5%)	6	22 h (76)	90:10
15	1-naphtyl (20h)	14 (2%)	8	ent-22 h (80)	90:10
16	2-naphtyl (20i)	11 d (5%)	7	22 i (70)	87:13
17	2-naphtyl (20i)	14 (2%)	7	ent-22 i (80)	91:9
18 ^d	Ph (20a)	11 d (5%)	6	22 a (50)	90:10 (98:2) ^[e]
19	Ph (20a) (2 nd cycle)	11 d (5%)	6	22 a (80)	91:9
20	Ph (20a) (3 th cycle)	11 d (5%)	6	22 a (71)	91:9
21	Ph (20a) (4 th cycle)	11 d (5%)	6	22 a (73)	90:10
22	Ph (20a) (5 th cycle)	11 d (5%)	6	22 a (80)	91:9
23	Ph (20a) (2 nd cycle)	14 (2%)	2.5	ent-22 a (67)	93:7
24	Ph (20a) (3 th cycle)	14 (2%)	2.5	ent-22 a (71)	93:7
25	Ph (20a) (4 th cycle)	14 (2%)	2.5	ent-22 a (67)	92:8

^[a] The reactions were carried out with imines **20a–i** (0.3 mmol) and nitromethane (6 equiv) at room temperature in the presence of catalyst **11 d** (0.05 equiv) or **14** (0.02 equiv). ^[b] Isolated yield after chromatography. ^[c] Enantiomeric ratio determined by HPLC analysis using a chiral column and absolute configuration was determined by comparison of the HPLC retention time with that of the literature data. ^[d] The reaction was carried out at 3 mmol scale. ^[e] Numbers in parenthesis refer to the er after one recrystallization.

the *re*-face of nitronate to the *si*-face of the imine resulting the *1R, 2S* as the major enantiomer.

Conclusion

Eleven novel supported chiral bifunctional thioureas have been prepared, in one or two steps, from commercially available aminoalkyl polystyrene resins. The synthesis of polymeric materials was carried out by reaction of isothiocyanates prepared, in one step from the same amino polystyrenes, with chiral diamines, or by reaction of the parent resins with chiral amino isothiocyanates derived from natural amino acids. All these materials were used as organocatalysts in stereo-selective aza-Henry reactions, leading to the addition products with very good stereo-selection. The best results were obtained in the reactions promoted by tert-leucine-derived catalyst **11 d**, and (*1R, 2R*)-1,2-cyclohexane diamine-derived catalyst **14**. The reaction can be scaled up, and the catalysts can be recycled without loss of the catalytic activity.

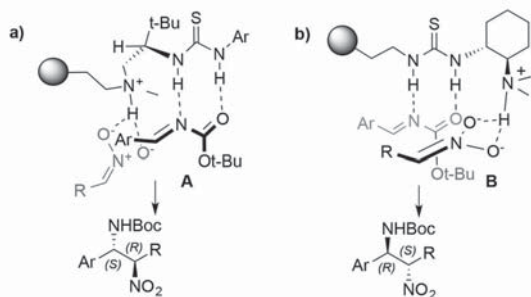
Supporting Information Available

Synthesis and characterization of the supported catalysts and the reaction products. Copies of ¹HNMR, and ¹³CNMR spectra for all new compounds, IR traces for novel resins, and HPLC chromatograms for the mixtures.

Acknowledgements.

We acknowledge the financial support provided by the Spanish MINECO (Project CTQ2014-59870-P) and Junta de Castilla y León (Project VA064U13).

Keywords: aza-Henry reaction · chiral thioureas · organocatalysis · supported thioureas · supported organocatalysts.



Scheme 3. Ternary complexes formed in the aza-Henry reaction catalyzed by **10–12**, and **13–15** respectively.

Table 3. Stereoselective reactions of benzaldimine **20a** with nitroethane and 1-nitropropane catalyzed by **11 d** and **14**.

Entry ^[a]	Reagent	Catalyst	t(h)	Product (Yield) ^[b]	anti:syn ^c	Er ^[c]
1	24	11 d (5%)	3	26 (75)	83:17	93:7 (79:21)
2	24	14 (5%)	2.5	<i>ent</i> - 26 (85)	80:20	95:5 (86:14)
3	25	11 d (5%)	3	27 (60)	75:25	92:8 (75:25)
4	25	14 (2%)	3	<i>ent</i> - 27 (65)	84:16	95:5 (81:19)

^[a] The reactions were carried out with imine **20a** (0.3 mmol) and nitroalkanes (6 equiv) at room temperature in the presence of catalyst (0.02–0.05 equiv). ^[b] Isolated yield after chromatography. ^[c] Diastereomeric and enantiomeric ratio determined by chiral HPLC; er of the minor diastereomer in parenthesis.

Puglisi, M. Benaglia, R. Annunziata, J. S. Siegel, *ChemCatChem* **2012**, *4*, 972. h) K. A. Fredriksen, T. E. Kristensen, T. Hansen, *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 1126. i) P. Kasaplar, E. Ozkal, C. Rodríguez-Escrich, M. A. Pericás, *Green Chem.* **2015**, *17*, 3122.

[6] a) P. Yu, J. He, C. Guo, *Chem. Commun.* **2008**, 2355. b) A. Puglisi, R. Annunziata, M. Benaglia, F. Cozzi, A. Gervasini, V. Bertacche, M. C. Sala, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 219. c) O. Gleeson, G.-L. Davies, A. Peschiulli, R. Tokoriute, Y. K. Gun'ko, S. J. Connon, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 7929. d) M. B. Gawande, P. S. Branco, R. S. Varna, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 3371. e) X. Jiang, H. Zhu, X. Shi, Y. Zhong, Y. Li, R. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 308.

[7] J. M. Andrés, N. De la Cruz, M. Valle, R. Pedrosa, *ChemPlusChem* **2016**, *81*, 86.

[8] a) R. Pedrosa, J. M. Andrés, D. P. Ávila, M. Ceballos, R. Pindado, *Green Chem.* **2015**, *17*, 2217. b) J. M. Andrés, M. Ceballos, A. Maestro, I. Sanz, R. Pedrosa, *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 6728.

[1] For a critical review on low catalyst loading in organocatalysis, see: F. Giacalone, M. Gruttadauria, P. Agrigento, R. Noto, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2406.

[2] For recent reviews see: a) I. R. Shaikh, *J. Catalysis.* **2014**, *1*. b) J. Almán, S. Cabrera, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 774. c) G. Rajesh Krishnan, K. Sreekumar, in "Supported and Reusable Organocatalyst" from Comprehensive Enantioselective Organocatalysis. P. I. Dalko, Ed., Wiley-VCH, Weinheim, **2013**. d) C. A. Busacca, D. R. Fandrick, J. J. Song, C. H. Senanayake. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1825.

[3] For reviews on bifunctional hydrogen-bonding organocatalysis, see: a) Y. Takemoto, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 4299. b) M. S. Taylor, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1520. c) S. J. Connon, *Chem. Commun.* **2008**, 2499. d) S. J. Connon, *Synlett* **2009**, 354. e) L.-Q. Lu, X.-L. An, J.-R. Chen, W.-J. Xiao, *Synlett* **2012**, *23*, 490. f) X. Fang, C.-J. Wang, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 1185.

[4] M. S. Sigmann, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901.

[5] a) H. Miyabe, S. Tuchida, M. Yamauchi, Y. Takemoto, *Synthesis* **2006**, 3295. b) Y. Chuan, G. Chen, Y. Peng, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3054. c) J. Li, G. Yang, Y. Qin, X. Yang, Y. Cui, *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 613. d) J. Li, G. Yang, Y. Cui, *J. Appl. Polym. Sci.* **2011**, *121*, 1506. e) L. Tuchman-Shukron, S. J. Miller, M. Portnoy, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 2290. f) S. Forataras, C. G. Kokotos, G. Kokotos, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 5613. g) A.

Green Chem. **2015**, *17*, 2217. b) J. M. Andrés, M. Ceballos, A. Maestro, I. Sanz, R. Pedrosa, *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 6728.

[9] R. Pedrosa, J. M. Andrés, R. Manzano, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5116.

[10] J.-R. Chen, Y.-J. Cao, Y.-Q. Zou, F. Tan, L. Fu, X.-Y. Zhu, W.-J. Xiao, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 1275.

[11] H. Munch, J. S. Hansen, M. Pittelkow, J. B. Christensen, U. Boas, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3117.

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

[13] M. S. Manna, S. Mukherjee, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 1627.

[14] T. Kim, Y.-J. Kim, I.-H. Han, D. Lee, J. Ham, K. S. Kang, J. W. Lee, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 62.

[15] See supporting information

[16] a) E. Marqués-López, P. Merino, T. Tejero, R. P. Herrera, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2401. b) A. Noble, J. C. Anderson, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 2887.

[17] a) C. M. Bode, A. Ting, S. E. Schaus, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11499. b) X. Xu, T. Furukawa, T. Okino, H. Miyabe, Y. Takemoto, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 466. c) A. Noble, J. C. Anderson, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 2887.

Submitted: August 30, 2016
Accepted: September 26, 2016



Advanced
Synthesis &
Catalysis

Accepted Article

Title: Synthesis of Enantioenriched 3-Amino-3-substituted oxindoles by Stereoselective Mannich Reaction Catalyzed by Supported Bifunctional Thioureas.

Authors: Patricia Rodríguez-Ferrer, Miguel Sanz-Novo, Alicia Maestro, Jose M. Andres, and Rafael Pedrosa

This manuscript has been accepted after peer review and appears as an Accepted Article online prior to editing, proofing, and formal publication of the final Version of Record (VoR). This work is currently citable by using the Digital Object Identifier (DOI) given below. The VoR will be published online in Early View as soon as possible and may be different to this Accepted Article as a result of editing. Readers should obtain the VoR from the journal website shown below when it is published to ensure accuracy of information. The authors are responsible for the content of this Accepted Article.

To be cited as: *Adv. Synth. Catal.* 10.1002/adsc.201900414

Link to VoR: <http://dx.doi.org/10.1002/adsc.201900414>

DOI: 10.1002/adsc.200((will be filled in by the editorial staff))

Synthesis of Enantioenriched 3-Amino-3-substituted oxindoles by Stereoselective Mannich Reaction Catalyzed by Supported Bifunctional Thioureas.

Patricia Rodríguez-Ferrer,^a Miguel Sanz-Novo,^a Alicia Maestro,^a José M. Andrés,^{a*} and Rafael Pedrosa^{a*}^a Instituto CINQUIMA and Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias, Universidad de Valladolid, Paseo de Belén 7, 47011-Valladolid. SpainE-mail: jmandres@qo.uva.esE-mail: pedrosa@qo.uva.es

Received: ((will be filled in by the editorial staff))

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/adsc.200#####>.

Abstract. Enantioenriched 3-amino-3-substituted oxindoles have been obtained by addition of different nucleophiles to *N*-Boc ketimines derived from isatin catalyzed by chiral bifunctional supported thioureas. The Mannich reaction occurs with excellent enantioselection, but poor diastereoselection when prochiral nucleophiles were used. The supported catalyst were recovered and reused for five times without loss of activity. The mixture of diastereoisomers formed when a prochiral structure was used as nucleophile was converted into a single enantioenriched pyrazolyl derivative.

Keywords: Asymmetric catalysis, 3-Aminooxindoles, Chiral pyrazoles, Bifunctional thioureas, Mannich reaction, Supported thioureas.

1 Introduction

The properties of natural and synthetic 3-aminooxindoles as bioactive compounds^[1] have done these structures targets of a great synthetic interest.^[2] Specially important are oxindole derivatives with a quaternary stereocenter at C-3, and both transition-metal-mediated^[3] and organocatalytic^[4] procedures have been used to the preparation of these frameworks. The most interesting biological active derivatives are 3-amino-2-oxindoles with an additional substituent at C-3, and recent studies revealed that the bioactivity of these compounds is related with the stereochemistry of the C-3 stereogenic center.^[5] Then, the development of enantioselective methodology for these structures is highly desirable.

Three different ways have been developed for a direct access to 3-substituted 3-amino-2-oxindoles: the addition-cyclization of 3-isothiocyanate-oxindoles to unsaturated acceptors,^[4a] the electrophilic amination of oxindoles,^[6] and the nucleophilic addition to ketimines derived from isatin catalyzed by chiral phosphoric acids.^[7] Good results were also obtained in the Morita-Baylis-Hillman reaction,^[8] the addition of phenols and naphthols,^[9] the asymmetric

cyanation^[10] or the addition of alcohols or thiols^[11] catalyzed by different thioureas or squaramides.

A different, but very efficient, approach to these structures is the addition of a carbon-nucleophile to ketimines derived from isatin (Mannich reaction). Recently, a few examples of organocatalyzed enantioselective Mannich reactions with these isatin-derived ketimines have been reported. Good enantioselections were obtained by using chiral amines,^[12] sulfonamides,^[13] and both cinchona-derived thioureas^[14] or squaramides.^[15] On the contrary, only moderate enantioselectivity was observed for the Mannich reaction promoted by an squaramide derived from camphor.^[16] All these reactions have been carried out under homogeneous conditions, but there are not antecedents on the use of supported organocatalysts in these kind of transformations.

Our research interest in developing easily recoverable supported bifunctional chiral thioureas^[17] and squaramides^[18] as organocatalysts led us to undertake a study on the ability of these catalysts to promote the synthesis of enantioenriched 3-aminooxindoles. We report now our results on the reaction of *N*-tert-butoxycarbonyl ketimines derived from isatin with different nucleophiles catalyzed by monomeric and polymer-supported thioureas.

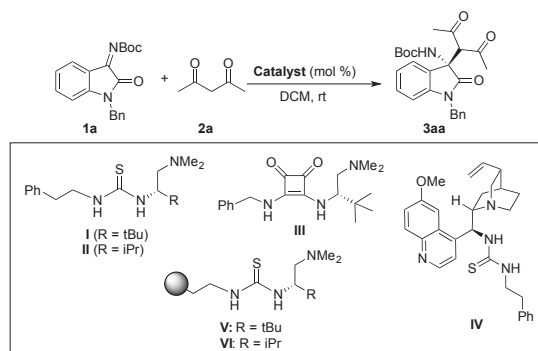
Accepted Manuscript

2 Results and Discussion

For comparative purposes bifunctional thioureas **I** and **II**,^[19] squaramide **III**,^[20] a novel thiourea **IV** derived from (9*S*)-9-deoxy-9-aminoquinine, and polystyrene-supported thioureas **V** and **VI**^[19] were selected as catalysts, and their activity tested in the addition of 2,4-pentanedione **2a** to isatin (*N*-Boc) ketimine **1a** as a model reaction (Table 1). The reactions were carried out by stirring a mixture of 0.15 mmol of **1a** and two-fold excess of **2a** in 0.4 mL of dichloromethane (DCM) at rt, in the presence of 5 mol% of the corresponding catalyst.

The results collected in Table 1 show that all tested catalysts provided the addition product **3aa** in excellent yields and good to excellent enantioselection, although squaramide **III** (entry 5), and thiourea **IV** derived from quinine (entry 6) were less effective than thioureas **I** and **II** (entries 1, 4), including their supported homologs **V** and **VI** (entries 7, 10). Catalysts **I** and **V**, derived from *L*-tert-leucine,^[21] were more enantioselective than *L*-valine-derived thioureas **II** and **VI** (compare entry 1 *versus* 4, and 7 *versus* 10). When the reaction was carried out at 0 °C in the presence of thiourea **I** no variation in both the yield and enantioselection was observed (entry 2), and the ratio of nucleophile can be decreasing to 1.1 equivalents without modification in the enantioselectivity (entry 3).

Table 1. Evaluation of the catalysts

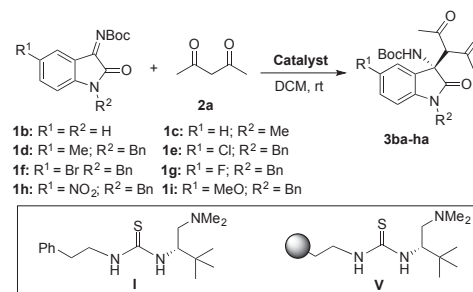


Entry	Catalyst (mol %)	Time (h)	Yield(%) ^[a]	Er ^[b]
1	I (5%)	6	87	98:2
2 ^[c]	I (5%)	8	88	98:2
3 ^[d]	I (5%)	7	82	98:2
4	II (5%)	6	89	96:4
5	III (5%)	7	93	89:11
6	IV (5%)	6	98	88:12
7	V (5%)	6	84	95:5
8	V (10%)	3.5	90	97:3
9	V (2%)	17	84	94:6
10	VI (5%)	8	75	90:10

^[a] Yields correspond to isolated compound after flash chromatography. ^[b] Determined by HPLC on a chiral column. ^[c] Reaction at 0 °C. ^[d] Reaction with 1.1 equivalent of acetylacetone. Table Footnote.

The supported homolog **V** catalyzes the reaction very efficiently, although with slight decrease in the enantiomeric ratio with respect to **I** (entry 7), but the addition product **3aa** was formed in high yield and excellent enantioselectivity when the molar ratio of catalyst was increased to 10 mol% (entry 8). On the contrary, longer reaction time and slight lowering in the stereoselectivity were observed when the ratio of catalyst was decreased to 2 mol% (entry 9). The absolute stereochemistry and the configuration at C-3 in **3aa** was assigned as (*S*) by comparison of the sign of the optical rotation with that previously described.^[14c]

Table 2. Effect of the substitution on the ketimines.



Entry ^[a]	R ¹	R ²	Catalyst (mol %)	T(h)	Product	Yield (%) ^[b]	Er ^[c]
1	H	H	I (5%)	6	3ba	90	92:8
2	H	Me	I (5%)	6	3ca	94	97:3
3	H	Me	V (5%)	9	3ca	91	95:5
4	Me	Bn	I (5%)	4	3da	78	97:3
5	Me	Bn	V (10%)	9	3da	75	97:3
6	Cl	Bn	I (5%)	5	3ea	82	96:4
7	Cl	Bn	V (10%)	10	3ea	84	91:9
8	Br	Bn	I (5%)	5	3fa	77	96:4
9	Br	Bn	V (10%)	8	3fa	83	97:3
10	F	Bn	I (5%)	4	3ga	80	96:4
11	F	Bn	V (10%)	8	3ga	75	97:3
12	NO ₂	Bn	I (5%)	2	3ha	90	95:5
13	NO ₂	Bn	V (10%)	7	3ha	92	90:10
14	OMe	Bn	I (5%)	6	3ia	81	97:3
15	OMe	Bn	V (10%)	9	3ia	84	98:2

^[a] The reaction was carried out with 0.15 mmol of ketimine, two-fold excess of acetylacetone, and **I** (5 mol%) or **V** (10 mol%) in 0.4 mL of DCM at rt. ^[b] Yields after purification by flash chromatography. ^[c] Measured by HPLC on a chiral column.

The reactivity of different substituted ketimines (**1b-i**) with 2,4-pentanedione (**2a**) was studied under the experimental described conditions, and taking unsupported (**I**) and supported (**V**) thioureas as the best catalysts (Table 2). In the reactions catalyzed by thiourea **I** 5 mol% of catalyst was used, but in those catalyzed by supported material 10 mol% of catalyst was employed to short the reaction time. The results summarized in Table 2 show that the substitution of the benzyl group in **1a** to a methyl group in **1c** has no effect on both the reactivity and enantioselection of the reaction (compare entries 2, 3 in Table 2 with

entries 1, 7 in Table 1). On the contrary, unsubstituted ketimine **1b** yielded the addition product in excellent yield but lower enantioselection (entry 1 in Table 2).

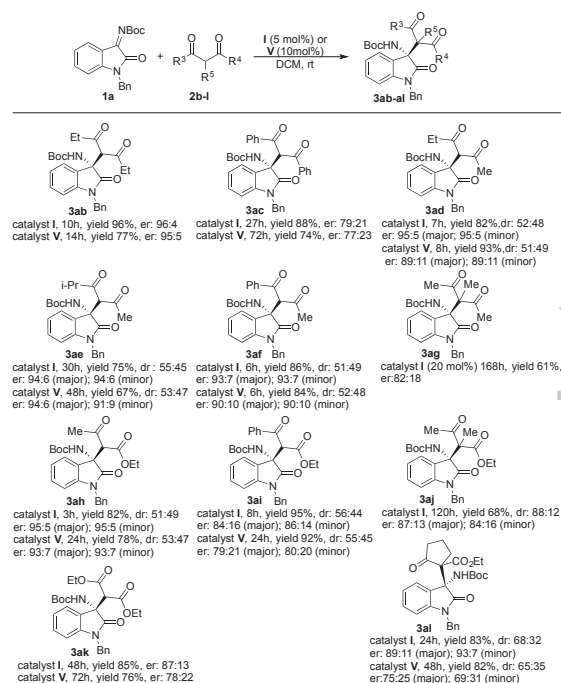
Further attempts to diversify the ketimine structure revealed that good yields and high enantiocontrol was maintained in the reactions of 5-substituted ketimines **1d-i** with 2,4-pentanedione **2a**. Excellent enantioselectivities were observed in the reactions of ketimine with a methyl group (entries 4,5 in Table 2), or an electron-donating group (entries 14, 15) at C-5, but a high level of enantioselection was maintained with halogens (entries 6-11) or hard electron-withdrawing substituents (entries 12, 13). This means that the electronic character of the substituent has a little effect on the reactivity, thought longer reaction time and higher molar ratio of catalyst were required to obtain comparable results when supported thiourea **V** was used as catalyst.

The scope, and the synthetic utility of the reaction were studied by using different 1,3-difunctional compounds as nucleophiles. These included symmetrical 1,3-diketones (**2b, c**), and diethyl malonate (**2k**) (Table 3). 3,5-Heptanedione (**2b**) easily reacted with ketimine **1a** leading to **3ab** in good yield and excellent enantioselectivity, but the reactions of **1a** with dibenzoylmethane (**2c**) or diethyl malonate (**2k**) leading to **3ac** and **3ak**, respectively, were slower and less enantioselective. The only difference in using supported catalyst **V** in these reactions was an increase in the reaction time to obtain similar results.

Furthermore, in an attempt to diversify the scope of the reaction we studied the possibility to form two contiguous stereocenters by using prochiral nucleophiles such as unsymmetrical-substituted diketones (**2d-f**), and β -ketoesters (**2h, i**). 2,4-Hexanedione (**2d**), 5-methyl-2,4-hexanedione (**2e**), and benzoylacetone (**2f**) reacted easily with ketimine **1a**, in the presence of both unsupported (**I**) and supported (**V**) thioureas, leading to the Mannich adducts **3ad, 3ae**, and **3af**, respectively, in very good yields and enantioselectivities, but without any diastereoselectivity. In a similar way, ethyl acetoacetate (**2h**) added to **1a** led to **3ah** as a near equimolar mixture of diastereoisomers in high yield and very good enantioselection for both diastereoisomers, although the reaction of β -ketoester **2i** was less enantioselective.

We suspect that the low diastereoselectivity observed for these transformations could be a consequence of the epimerization of the stereogenic center in the bifunctional chain, and we decided to follow the reaction of **1a** with **2h** catalyzed by **I** every 30 min. ^1H NMR spectra showed that the same near equimolar mixture of diastereoisomers was formed from the beginning of the reaction. This means that the bifunctional thiourea is not able to distinguish the two pro-stereogenic faces of the nucleophile, or that the epimerization occurs too quickly to be detected.

Table 3. Scope of the addition of different nucleophiles to ketimine **1a**.



The stereoselective formation of two tertiary-quaternary contiguous carbons was also tested in the reactions of ketimine **1a** with 3-methyl-2,4-pentanedione (**2g**), ethyl 2-methyl-3-oxobutanoate (**2j**), and 2-ethoxycarbonylcyclopentanone (**2l**). It is interesting to compare the behavior of these tertiary nucleophiles with their unsubstituted homologs. 3-Methyl acetylacetone **2g** reacted with ketimine **1a** leading to the addition product **3ag**, but it was necessary to increase the amount of catalysts **I** to 20 mol%, and the reaction time to 168 h. In these conditions, **3ag** was obtained in moderate yield (61%) and enantioselectivity (er: 82:18). The same fact was observed for the reaction of **2j** with respect to the unsubstituted ketoester **2h**. In that case, the reaction ratio was also slower, and much longer time (120h) was required to obtain moderate yield and enantioselection but better diastereoselection (dr: 88:12). This is probably related to the quaternary character of the stereocenter, which prevents the epimerization. Cyclic ketoester **2l** was more reactive than **2g** and **2j** towards **1a**. The addition product **3al** was formed in good yield and moderate stereoselection after stirring for 24h in the reaction catalyzed by **I** (5 mol%) or during 48 h in the presence of catalyst **V** (10 mol%).

The comparison of the results obtained with thiourea **I**, and its supported homolog **V**, showed that the polymeric material was able to promote the stereoselective process, but it was a little less effective than the monomeric substrate. In general,

the processes need longer reaction times while maintaining the stereoselection.

The main interest of supported catalysts is related with their easy recovering and recycling, thus we tested the recyclability of supported thiourea **V** in the reaction of isatin-derived ketimine (**1a**) with 2,4-pentanedione (**2a**). To this end, **1a** (0.3 mmol) was reacted with two-fold excess of **2a** at room temperature in the presence of **V** (10 mol%) and DCM as solvent, for a fixed time of 3.5 h. The catalyst was recovered by filtration after each cycle, and reused after washing with DCM and drying. The results summarized in Table 4 show that **V** was recovered by filtration after each cycle in high yield, and it could be used for five cycles without loss of enantioselectivity and chemical activity.

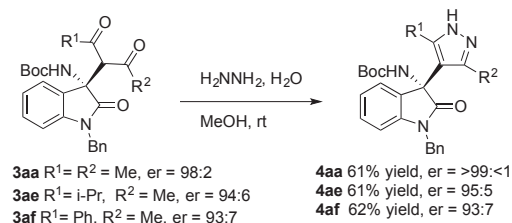
Table 4. Recyclability of catalyst **V** under the best reaction conditions

Cycle	Time (h)	Conversion (%) ^[a]	Recovered Catalyst	Er ^[b]
1	3.5	>99	89%	97:3
2	3.5	96	94%	96:4
3	3.5	>99	93%	97:3
4	3.5	>99	96%	95:5
5	3.5	94	89%	96:4

^[a] Determined by ¹HNMR in the reaction mixture. ^[b] Determined by chiral HPLC analysis.

To demonstrate the utility of the method, and given the biological significance of the pyrazole nucleus,^[22] we decided to prepare hybrid compounds^[23] bearing the pyrazole and 3-aminooxindole components with potential pharmacological activity as summarized in Scheme 1. Similar structures have been prepared by organocatalytic addition of N-substituted pyrazoles or pyrazolones^[24] to oxindole derivatives, but the direct synthesis of pyrazoles bearing an acidic N-H bond by this methodology is difficult because they always behave as N-nucleophiles.^[25]

Scheme 1. Conversion of diketones **3aa**, **3ae**, and **3af** into N-unsubstituted pyrazoles.



Condensation of symmetrical (**3aa**) or the mixture of diastereoisomers of unsymmetrical (**3ae**, **3af**) diketones with ten percent excess of hydrazine monohydrate in methanol easily occurred at room temperature leading to pyrazoles **4** in good yields. As expected,^[26] the reaction of unsymmetrical

derivatives was regioselective leading to **4ae**, and **4af** as single regioisomers. HPLC on a chiral phase of the final pyrazoles showed that the enantiomeric ratio was maintained with respect to the starting compounds, showing that there is no erosion of the enantiomeric purity during the transformation.

3 Conclusion

In summary, we have demonstrated that thiourea **I**, and polystyrene-supported thiourea **V**, derived from *L*-tert-Leucine, are excellent organocatalysts for the stereoselective Mannich reaction of *N*-Boc-ketimines derived from isatin. The addition products were obtained in high yields and excellent enantioselectivities, although moderate to poor diastereoselection when prochiral structures were used as nucleophiles. The use of a polymeric catalyst such as **V** is described for the first time in that kind of transformation, and it is especially important because it was easily recovered and reused maintaining the catalytic activity. Some mixtures of diastereoisomeric β -dicarbonyls were transformed into single enantioenriched N-unsubstituted pyrazolyl-3-amino oxindoles, opening a new way to the preparation of that kind of compounds.

Experimental Section

General

¹H NMR (500 MHz) and ¹³C NMR (126 MHz) spectra were recorded in CDCl₃ as solvent. Chemical shifts for protons are reported in ppm from TMS with the residual CHCl₃ resonance as internal reference. Chemical shifts for carbons are reported in ppm from TMS and are referenced to the carbon resonance of the solvent. Data are reported as follows: chemical shift, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, br = broad), 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. Infrared spectra were recorded on a Perkin–Elmer Spectrum One FT–IR spectrometer and are reported in frequency of absorption (only the structurally most important peaks are given).

Flash chromatography was carried out using silica gel (230–240 mesh). TLC analysis was performed on glass-backed plates coated with silica gel 60 and F₂₅₄ indicator, and visualized by either UV irradiation or by staining with phosphomolybdic acid solution. Chiral HPLC analysis was performed on a JASCO HPLC system (JASCO PU-2089 pump and UV-2075 UV/Vis detector), a JASCO SFC system (JASCO PU-2080 pump and DAD MD-2015 detector) and a Hewlett–Packard 1090 Series II instrument equipped with a quaternary pump, using a Daicel Chiralcel OD, Chiralcel OJ, Chiralpak AD-H, Chiralpak AS-H, Chiralpak IA and Lux-amylose-1 analytical columns (250 x 4.6 mm). Detection was monitored at 220 or at 254 nm.

Elemental analyses were carried out at the Elemental Analysis Center of the Complutense University of Madrid, using a Perkin Elmer 2400 CHN.

ESI mass spectra were obtained on an Agilent 5973 inert GC/MS system.

Starting isatin (N-Boc) ketimines 1a-i were prepared from the corresponding isatins as previously described.^[14c] Commercially available organic and inorganic compounds were used without further purification. Solvents were dried and stored over microwave-activated 4 Å molecular sieves.

Synthesis of thiourea (IV).

To a solution of (9S)-9-deoxy-9-aminoquinine^[27] (0.6 mmol, 194 mg) in dry CH₂Cl₂ (6 mL) was added (2-isothiocyanatoethyl) benzene^[28] (108 mg, 0.66 mmol, 1.1 equiv) at 0 °C under nitrogen atmosphere. The resulting solution was stirred overnight at room temperature. When the reaction was completed, the resulting solution was concentrated under low pressure and the residue was purified by flash chromatography (EtOAc / Methanol = 4:1) to afford IV as white solid (123 mg, 0.25 mmol, 42%). $[\alpha]_D^{25} = -78.9$ (c = 1.04, CHCl₃). ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.67 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 9.3 Hz, 1.1 Hz, 1H), 7.71 (br s, 1 H), 7.49 (m, 1H), 7.38 (ddd, J₁ = 9.2, J₂ = 2.7 Hz, J₃ = 0.9 Hz, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.04 (d, J = 7.2 Hz, 2 H), 6.89 (m, 1H), 5.64 (ddd, J₁ = 17.4 Hz, J₂ = 10.1 Hz, J₃ = 7.1 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.55 (br s, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 3.64 (m, 2H); 3.25 (m, 2H), 3.10 (m, 1H), 2.70 (m, 4H), 2.29 (br s 1H), 1.68 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.36 (m, 1H), 0.91 (m, 1H) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 182.4, 158.0, 147.5, 144.8, 140.5, 140.3, 138.5, 131.7, 128.7, 128.5, 126.4, 122.1, 115.2, 102.3, 60.7, 55.9, 55.1, 49.5, 45.8, 41.2, 38.8, 35.0, 27.2, 27.2, 27.1, 25.6 ppm. IR (ATR): 3234, 2940, 1620, 1530, 1506, 1473, 747, 699 cm⁻¹. HRMS (ESI-QTOF) m/z: [M+H]⁺ Calcd. for C₂₉H₃₅N₄O₅ 487.2532; Found 487.2534.

General procedure for enantioselective Mannich reaction with N-Boc ketimines with nucleophiles using immobilized catalysts.

A mixture of N-Boc ketimines 1a-i (0.15 mmol), catalyst (0.015 mmol, 0.1 equiv), and the corresponding nucleophile 2a-l (0.3 mmol, 2 equiv) in 0.4 mL of DCM was stirred at room temperature in a Wheaton vial until consumption of the starting material (monitoring by ¹H-NMR). The catalyst was filtered off and washed with CH₂Cl₂ (3 x 1 mL). The solid was dried until constant weight, and reused in the next cycle. After solvent removal under reduced pressure, the crude mixture was purified by flash chromatography to afford the corresponding product. The enantiomeric excess was determined by chiral-phase HPLC analysis using mixtures of hexane/isopropanol as eluent.

General procedure to enantioselective Mannich reaction with N-Boc ketimines with nucleophiles using homogeneous catalysts.

A solution of N-Boc ketimines 1a-i (0.15 mmol), catalyst (0.0075 mmol, 0.05 equiv), and the corresponding nucleophile 2a-l (0.3 mmol, 2 equiv) in 0.4 mL of DCM was stirred at rt in wheaton vial until consumption of the starting material (monitoring by ¹H-NMR). After solvent removal under reduced pressure, the crude mixture was purified by flash column chromatography to afford the corresponding product. The enantiomeric excess was determined by chiral-phase HPLC analysis using mixtures of hexane/isopropanol as eluent.

tert-Butyl (S)-(1-benzyl-3-(2,4-dioxopent-3-yl)-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (3aa).^[14c] Product 3aa was obtained according to the general procedure using acetylacetone 2a and catalyst I (2.5 mg, 0.0075 mmol). The crude reaction mixture was purified by flash chromatography (hexane/ethyl acetate: 3:1) affording compound 3aa as white solid, (57 mg, 0.130 mmol, 87%).

$[\alpha]_D^{25} = -14.0$ (c = 1, CHCl₃) [Lit.^[14c] $[\alpha]_D^{20} = -2.0$ (c = 1.0, CHCl₃, 94% ee) for (S) enantiomer]; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 7.41 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.30-7.25 (m, 2H), 7.18 (td, J = 7.8, J = 1.3 Hz, 1H), 6.98 (dt, J = 7.6, J = 1 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.04 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.82 (br s, 1H), 4.07 (s, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.30 (s, 9H) ppm. HPLC: Chiralpak OD-H; hexane/i-PrOH 95:5, 1 mL/min, λ = 220 nm, major enantiomer (S) t_r = 15.30 min, minor enantiomer (R) t_r = 19.59 min. (er: 98:2).

tert-Butyl (S)-(3-(2,4-dioxopent-3-yl)-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (3ba).^[14c] Product 3ba was obtained according to the general procedure using acetylacetone 2a and catalyst I (2.5 mg, 0.0075 mmol). The crude reaction mixture was purified by flash chromatography (hexane/ethyl acetate: 3:1) giving compound 3ba as white solid, (47 mg, 0.135 mmol, 90%). $[\alpha]_D^{25} = +17.6$ (c = 0.66, CHCl₃) [Lit.^[14c] $[\alpha]_D^{20} = +8.0$ (c = 1.0, CHCl₃, 87% ee) for (S) enantiomer]; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 8.31 (s, 1H), 7.23-7.19 (m, 2H), 6.97 (t, J = 7.9, 1H), 6.81 (d, J = 7.6, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.09 (s, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.31 (s, 9H) ppm. HPLC: Lux Cellulose-1; hexane/i-PrOH 80:20, 1 mL/min, λ = 254 nm, major enantiomer (S) t_r = 8.74 min, minor enantiomer (R) t_r = 9.77 min. (er: 89:11).

tert-Butyl (S)-(3-(2,4-dioxopent-3-yl)-1-methyl-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (3ca).^[14c] Product 3ca was obtained according to the general procedure, using acetylacetone 2a and catalyst I (2.5 mg, 0.0075 mmol). The crude reaction mixture was purified by flash chromatography (hexane/ethyl acetate: 3:1) affording compound 3ca as white solid, (51 mg, 0.141 mmol, 94%). $[\alpha]_D^{25} = -8.9$ (c = 0.54, CHCl₃) [Lit.^[14c] $[\alpha]_D^{20} = +11.0$ (c = 1.0, CHCl₃, 95% ee) for (R) enantiomer]; ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.30 (dt, J = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.02 (dt, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.08 (s, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.27 (s, 9H) ppm. HPLC: Chiralpak OD, hexane/isopropanol = 95:5, 1.0 mL/min, λ = 220 nm, minor enantiomer (R) t_r = 24.01 min, major enantiomer (S) t_r = 33.25 min. (er 97:3).

tert-Butyl (S)-(1-benzyl-3-(2,4-dioxopent-3-yl)-5-methyl-2-oxoindolin-3-yl) carbamate (3da). Product 3da was obtained according to the general procedure, using acetylacetone 2a and catalyst I (2.5 mg, 0.0075 mmol). The crude reaction mixture was purified by flash chromatography (hexane/ethyl acetate: 4:1 to 2:1) leading to compound 3da as colorless solid, (53 mg, 0.117 mmol, 78%). $[\alpha]_D^{25} = -9.3$ (c = 0.7, CHCl₃). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40 (d, J = 7.5 Hz), 7.33 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.97 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.58 (br. s, 1H), 5.01 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 4.05 (s, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.32 (s, 9H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 201.7; 174.1; 153.9; 140.1, 135.7; 132.5; 129.8; 128.8; 127.6; 127.5; 124.4; 109.3; 80.4; 68.6; 62.9; 44.3; 32.3; 32.3; 28.2; 21.1 ppm. IR (ATR): 3413, 2976, 1713, 1604, 1494, 729, 697 cm⁻¹. HPLC: Chiralpak OD, hexane/isopropanol = 95:5, 1.0 mL/min, λ = 220 nm, major enantiomer (S) t_r = 14.39 min, minor enantiomer (R) t_r = 18.46 min. (er 97:3). HRMS (ESI-QTOF) m/z. [M+Na]⁺ Calcd for C₂₆H₃₀N₂NaO₅ 473.2059; Found 473.2047.

tert-Butyl (S)-(1-benzyl-5-chloro-3-(2,4-dioxopent-3-yl)-2-oxoindolin-3-yl) carbamate (3ea). Compound 3ea was obtained according to the general procedure, using acetylacetone 2a and catalyst I (2.5 mg, 0.0075 mmol). The crude reaction mixture was purified by flash chromatography (hexane/ethyl acetate: 4:1 to 2:1) giving compound 3ea as colorless oil, (58 mg, 0.123 mmol, 82%). $[\alpha]_D^{25} = -25.0$ (c = 1.0, CHCl₃). ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.38 – 7.30 (m, 5H), 7.28 – 7.25 (m, 2H), 7.12 (dd, J = 8.3, J = 2.0 Hz, 1H), 6.59 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.49 (br. s, 1H), 4.97 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 4.05 (s, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.32 (s, 9H).

^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3) δ : 201.1, 173.9, 153.8, 141.2, 135.1, 129.9, 129.4, 128.8, 128.3, 127.8, 127.4, 124.3, 110.5, 80.8, 68.4, 62.6, 44.5, 32.3, 32.0, 28.1 ppm. IR (ATR): 3405, 2976, 1713, 1608, 1482, 701 cm^{-1} ; HPLC: Chiralpak OD column, hexane/iso-propanol = 95:5, 1.0 mL/min, λ = 220 nm, major enantiomer (S) t_r = 15.07 min, minor enantiomer t_r = 19.78 min (R). (er 96:4). HRMS (ESI-QTOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd. for $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{ClN}_2\text{O}_5$ 471.1687; Found 471.1681.

tert-Butyl (S)-(1-benzyl-5-bromo-3-(2,4-dioxopentan-3-yl)-2-oxoindolin-3-yl) carbamate (3fa). Product 3fa was obtained according to the general procedure, using acetylacetone 2a and catalyst V (25 mg, 0.015 mmol). The crude reaction mixture was purified by flash column chromatography (hexane/ethyl acetate: 4:1 to 2:1) affording compound 3fa as yellowish solid, (64 mg, 0.124 mmol, 83%). $[\alpha]_D^{25}$ = -31.5 (c = 0.9, CHCl_3). ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.34 (m, 4H), 7.26 (m, 2H), 6.55 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.49 (br. s, 1H), 4.96 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 4.04 (s, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.32 (s, 9H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 201.1, 173.8, 153.8, 141.7, 135.1, 132.3, 130.3, 128.8, 127.8, 127.4, 127.0, 115.6, 111.0, 80.8, 68.4, 62.6, 44.4, 32.3, 32.1, 28.2 ppm. IR (ATR): 3405, 2980, 1713, 1608, 1482, 701 cm^{-1} ; HPLC: Chiralpak OD column, hexane/iso-propanol = 95:5, 1.0 mL/min, λ = 220 nm, major enantiomer (S) t_r = 17.60 min, minor enantiomer (R) t_r = 22.8 min. (er 97:3). HRMS (ESI-QTOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{BrN}_2\text{NaO}_5$ 537.1001; Found 537.0996.

tert-Butyl (S)-(1-benzyl-3-(2,4-dioxopentan-3-yl)-5-fluoro-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (3ga). Product 3ga was obtained according to the general procedure, using acetylacetone 2a and catalyst I (2.5 mg, 0.0075 mmol). The crude reaction mixture was purified by flash chromatography (hexane/ethyl acetate: 4:1 to 2:1) leading to compound 3ga as colorless solid, (55 mg, 0.121 mmol, 80%). $[\alpha]_D^{25}$ = -20.4 (c = 1.0, CHCl_3). ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34 (m, 4H), 7.25 (m, 1H), 7.06 (dd, J = 7.9, J = 2.5 Hz, 1H), 6.89 – 6.85 (dt, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.60 (dd, J = 8.5, J = 4.0 Hz, 1H), 6.48 (br. s, 1H), 4.98 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.08 (s, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.32 (s, 9H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 201.1, 174.1, 160.4, 158.0, 153.8, 138.6, 135.3, 128.8, 127.8, 127.4, 115.9, 112.3, 110.1, 80.7, 68.4, 62.8, 44.5, 32.3, 32.0, 28.1 ppm. IR (ATR): 3413, 2976, 1713, 1620, 1486, 697 cm^{-1} ; HPLC: Chiralpak OD column, hexane/iso-propanol = 95:5, 1.0 mL/min, λ = 220 nm, major enantiomer (S) t_r = 17.05 min, minor enantiomer (R) t_r = 23.93 min. (er 96:4). HRMS (ESI-QTOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{NaO}_5$ 477.1802; Found 477.1796.

tert-Butyl (S)-(1-benzyl-3-(2,4-dioxopentan-3-yl)-5-nitro-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (3ha). Compound 3ha was obtained according to the general procedure, using acetylacetone 2a and catalyst I (2.5 mg, 0.0075 mmol). The crude reaction mixture was purified by flash chromatography (hexane/ethyl acetate: 4:1 to 2:1) affording compound 3ha as yellow oil, (65 mg, 0.135 mmol, 90%). $[\alpha]_D^{25}$ = -122.0 (c = 0.7, CHCl_3). ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.19 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 8.9, J = 2.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.35 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.29 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.51 (br. s, 1H), 5.01 (m, 2H), 4.14 (s, 1H), 2.29 (s, 1H), 2.20 (s, 1H), 1.33 (s, 9H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 201.1, 200.8, 174.7, 153.8, 148.6, 143.5, 134.4, 129.2, 129.0, 128.1, 127.4, 126.5, 119.8, 109.2, 81.2, 68.4, 62.0, 44.8, 32.2, 31.9, 28.1 ppm. IR (ATR): 3405, 2976, 1713, 1608, 1486, 729 cm^{-1} ; HPLC: Chiralpak AD column, CO_2 /methanol = 85:15, 2.0 mL/min, λ = 220 nm, minor enantiomer (R) t_r = 4.41 min, major enantiomer (S) t_r = 6.08 min. (er 95:5). HRMS (ESI-QTOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{NaO}_7$ 504.1747; Found 504.1741.

tert-Butyl (S)-(1-benzyl-3-(2,4-dioxopentan-3-yl)-5-methoxy-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (3ia). Product 3ia

was obtained according to the general procedure, using acetylacetone 2a and catalyst V (25 mg, 0.015 mmol). The crude reaction mixture was purified by flash chromatography (hexane/ethyl acetate: 4:1 to 2:1) yielding compound 3ia as colorless oil, (59 mg, 0.126 mmol, 84%). $[\alpha]_D^{25}$ = -12.6 (c = 0.9, CHCl_3). ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.32 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.68 (dd, J = 8.5, J = 2.5 Hz, 1H), 6.57 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 6.57 (br. s, 1H), 4.98 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 2.29 (s, 1H), 2.15 (s, 1H), 1.30 (s, 9H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 201.5, 173.9, 156.1, 153.9, 135.8, 135.7, 129.6, 128.8, 127.5, 113.8, 111.2, 109.9, 80.5, 68.5, 63.1, 55.7, 44.4, 32.4, 32.2, 28.2 ppm. IR (ATR): 3413, 2980, 1713, 1604, 733, 697 cm^{-1} ; HPLC: Chiralpak OD column, hexane/iso-propanol = 95:5, 1.0 mL/min, λ = 220 nm, major enantiomer (S) t_r = 22.65 min, minor enantiomer (R) t_r = 28.18 min. (er 98:2). HRMS (ESI-QTOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_6$ 467.2182; Found: 467.2177.

tert-Butyl (S)-(1-benzyl-3-(3,5-dioxoheptan-4-yl)-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (3ab). Product 3ab was obtained according to the general procedure, using heptane-3,5-dione 2b and catalyst I (2.5 mg, 0.0075 mmol). The crude reaction mixture was purified by flash chromatography (hexane/ethyl acetate: 3:1) affording compound 3ab as colorless solid, (67 mg, 0.144 mmol, 96%). $[\alpha]_D^{25}$ = -8.1 (c = 1.1, CHCl_3); $[\alpha]_D$ = -52.55 (c = 1.1, EtOAc). ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.32 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.28 – 7.23 (m, 1H), 7.14 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.81 (br. s, 1H), 6.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.01 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.94 (s, 1H), 2.69 – 2.42 (m, 2H), 2.27 – 2.13 (m, 2H), 1.28 (s, 9H), 1.01 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 0.94 (t, J = 7.1 Hz, 3H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 203.8, 203.5, 174.4, 153.8, 142.4, 135.7, 129.4, 128.7, 127.6, 127.5, 123.3, 122.8, 109.5, 80.3, 66.6, 63.1, 44.3, 38.6, 38.7, 28.1, 7.4, 7.2 ppm. IR (ATR): 3409, 2976, 1713, 1612, 754, 697 cm^{-1} ; HPLC: Chiralpak OD column, hexane/iso-propanol = 95:5, 1.0 mL/min, λ = 220 nm, major enantiomer (S) t_r = 8.89 min, minor enantiomer (R) t_r = 12.35 min. (er 96:4). HRMS (ESI-QTOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd. for $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{NaO}_5$ 487.2209; Found 487.2216.

tert-Butyl (S)-(1-benzyl-3-(1,3-dioxo-1,3-diphenylpropan-2-yl)-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (3ac). Product 3ac was obtained according to the general procedure, using 1,3-diphenylpropane-1,3-dione 2c and catalyst I (2.5 mg, 0.0075 mmol). The crude reaction mixture was purified by flash chromatography (hexane/ethyl acetate: 8:1 to 4:1) to yield compound 3ac as colorless solid, (74 mg, 0.132 mmol, 88%). $[\alpha]_D^{25}$ = +14.2 (c = 0.5, CHCl_3). ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.32 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.28 – 7.23 (m, 1H), 7.14 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.79 (br. s, 1H), 4.85 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.30 (s, 9H). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 192.1, 191.9, 174.5, 153.9, 142.5, 136.8, 136.6, 136.1, 133.8, 133.7, 128.8, 128.7, 128.6, 128.5, 127.7, 127.6, 125.2, 122.9, 109.1, 80.1, 66.1, 64.1, 56.0, 44.2, 28.2 ppm. IR (ATR): 3441, 2972, 1717, 1616, 749, 685, 567 cm^{-1} ; HPLC: Chiralpak OD column, hexane/iso-propanol = 95:5, 0.5 mL/min, λ = 254 nm, major enantiomer (S) t_r = 29.08 min, minor enantiomer (R) t_r = 32.46 min. (er 79:21). HRMS (ESI-QTOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd. for $\text{C}_{35}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_5$ 561.2389; Found 561.2388.

tert-Butyl ((S)-1-benzyl-3-(2,4-dioxohexan-3-yl)-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (3ad). Product 3ad was obtained according to the general procedure, using hexane-2,4-dione 2d and catalyst I (2.5 mg, 0.0075 mmol). The crude reaction mixture was subjected to flash chromatography (hexane/ethyl acetate: 8:1 to 4:1) affording compound 3ad as an inseparable mixture (52:48) of diastereoisomers. Colorless oil, (55 mg, 0.123 mmol, 82%). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.41 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.34 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.30 – 7.24 (m, 1H), 7.21 – 7.13 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.79 (br. s, 0.52H) (major

diastereoisomer), 6.71 (dd, $J = 7.5$, $J = 5.0$ Hz, 1H), 6.61 (br. s, 0.48H) (minor diastereoisomer), 5.07 – 4.98 (m, 1H), 4.93 – 4.77 (m, 1H), 4.05 (s, 0.48H) (minor), 3.96 (s, 0.52H) (major), 2.59 (m, 0.52H) (major), 2.51 (m, 1H), 2.33 (s, 1.56H) (major), 2.30 – 2.22 (m, 0.48H) (minor), 2.16 (s, 1.44H) (minor), 1.30 (s, 9H), 1.02 (t, $J = 7.1$ Hz, 1.44H) (minor), 0.97 (t, $J = 7.1$ Hz, 1.56H) (major) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 204.3, 203.9, 201.3, 201.0, 174.4, 174.2, 153.8, 142.5, 142.4, 135.6, 129.4, 129.4, 128.8, 128.8, 127.6, 127.5, 127.5, 123.7, 123.2, 122.9, 122.8, 109.5, 80.4, 67.8, 67.6, 62.9, 44.3, 44.3, 38.9, 38.8, 32.1, 28.1, 7.4, 7.2 ppm. IR (ATR): 3409, 2976, 1713, 1612, 754, 733, 697 cm^{-1} . HPLC: Lux-i-Amylose-1 column, hexane/iso-propanol = 90:10, 1 mL/min, $\lambda = 254$ nm. Major diastereoisomer: $t_r = 9.98$ min (minor enantiomer), $t_r = 21.31$ min (major enantiomer) (er: 95:5). Minor diastereoisomer: $t_r = 11.04$ min (minor enantiomer), $t_r = 28.44$ min (major enantiomer) (er 95:5). HRMS (ESI-QTOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{NaO}_5$ 473.2052; Found 473.2047.

tert-Butyl ((S)-1-benzyl-3-(5-methyl-2,4-dioxohexan-3-yl)-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (3ae). Product 3ae was obtained according to general procedure, using 5-methylhexane-2,4-dione 2e and catalyst I (2.5 mg, 0.0075 mmol). The crude reaction mixture was subjected to flash chromatography (hexane/ethyl acetate: 8:1 to 4:1) leading to compound 3ae as an inseparable mixture (55:45) of diastereoisomers. Colorless oil, (52 mg, 0.113 mmol, 75%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43 – 7.37 (m, 2H), 7.35 – 7.23 (m, 4H), 7.15 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 8.2$ Hz, 0.45H), 6.98 (br. s, 0.45H) (minor diastereoisomer), 6.96 – 6.90 (m, 1H), 6.69 (dd, $J = 12.8$, 7.9 Hz, 1H), 6.42 (br. s, 0.55H) (major diastereoisomer), 5.11 – 5.00 (m, 0.45H) (minor), 4.93 (s, 1H), 4.79 (s, 0.55H) (major), 4.28 (s, 0.55H) (major), 3.96 (s, 0.45H) (minor), 2.54 – 2.46 (m, 0.55H) (major), 2.42 – 2.34 (m, 0.45H) (minor), 2.37 (s, 1.35H) (minor), 2.20 (s, 1.65H) (major), 1.29 (s, 9H), 1.00 (d, $J = 7.1$ Hz, 1.65H) (major), 0.97 (d, $J = 6.9$ Hz, 1.35H) (minor), 0.90 (d, $J = 6.7$ Hz, 1.65H) (major), 0.83 (d, $J = 6.8$ Hz, 1.35H) (minor) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 207.4, 207.3, 201.4, 200.3, 174.5, 174.1, 154.0, 153.7, 142.8, 142.1, 135.7, 135.6, 129.5, 129.5, 128.8, 128.7, 128.0, 127.7, 127.6, 127.5, 127.5, 123.9, 123.2, 122.7, 109.5, 80.4, 80.3, 66.3, 65.7, 63.3, 63.1, 44.4, 44.3, 43.5, 43.2, 32.0, 31.8, 28.1, 17.7, 17.4, 17.1 ppm. IR (ATR): 3405, 2976, 1713, 1612, 754, 697 cm^{-1} . HPLC: Lux-i-Amylose-1 column, hexane/iso-propanol = 90:10, 1 mL/min, $\lambda = 254$ nm. Major diastereoisomer: $t_r = 7.51$ min (minor enantiomer), $t_r = 11.74$ min (major enantiomer) (er 94:6). Minor diastereoisomer: $t_r = 9.22$ min (minor enantiomer), $t_r = 17.70$ min (major enantiomer) (er 94:6). HRMS (ESI-QTOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd. for $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{NaO}_5$ 487.2209; Found 487.2203.

tert-Butyl ((S)-1-benzyl-3-(1,3-dioxo-1-phenylbutan-2-yl)-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (3af). Product 3af was obtained according to the general procedure, using 1-phenylbutane-1,3-dione 2f and catalyst I (2.5 mg, 0.0075 mmol). The crude reaction mixture was subjected to flash column chromatography (hexane/ethyl acetate: 8:1 to 4:1) affording compound 3af as an inseparable mixture (51:49) of diastereoisomers. Orange oil, (64 mg, 0.129 mmol, 86%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.79 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.55 (q, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.46 – 7.22 (m, 7.51H), 7.18 – 7.07 (m, 2H), 6.90 (t, $J = 7.6$ Hz, 0.51H) (major diastereoisomer), 6.84 (t, $J = 7.6$ Hz, 0.49H) (minor diastereoisomer), 6.72 (d, $J = 7.8$ Hz, 0.51H) (major), 6.67 (d, $J = 7.8$ Hz, 0.49H) (minor), 6.38 (br. s, 0.49H) (minor), 5.13 (s, 0.51H) (major), 4.99 (m, 1H), 4.87 (m, 0.51H) (major), 4.79 (s, 0.49H) (minor), 4.71 (s, 0.49H) (minor), 2.35 (s, 1.47H) (minor), 2.13 (s, 1.53H) (major), 1.31 (s, 9H) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 200.8, 200.8, 193.9, 193.8, 174.6, 174.1, 154.0, 153.8, 143.1, 142.3, 136.9, 136.6, 135.8, 135.7, 134.3, 134.0, 129.4, 129.3, 128.9, 128.7, 128.7, 128.4, 127.7, 127.6, 127.5, 124.6, 123.9, 122.8, 122.7, 109.3, 80.3, 63.5, 63.2, 62.5, 44.5, 44.3, 31.4, 28.2 ppm. IR (ATR): 3417, 2976, 1713, 1612, 733, 693 cm^{-1} . HPLC: Lux-Amylose-1 column,

hexane/iso-propanol = 90:10, 1.0 mL/min, $\lambda = 254$ nm. Major diastereoisomer: $t_r = 15.95$ min (major enantiomer), $t_r = 48.98$ min (minor enantiomer) (er: 93:7). Minor diastereoisomer: $t_r = 17.72$ min (major enantiomer), $t_r = 74.87$ min (minor enantiomer) (er 93:7). HRMS (ESI-QTOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd. for $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{NaO}_5$ 521.2052; Found 521.2047.

tert-Butyl (R)-((1-benzyl-3-(3-methyl-2,4-dioxopentan-3-yl)-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (3ag). Product 3ag was obtained according to the general procedure, using 3-methylpentane-2,4-dione 2g and catalyst I (10 mg, 0.03 mmol). The crude reaction mixture was purified by flash chromatography (hexane/ethyl acetate: 8:1 to 4:1) affording compound 3ag as yellowish solid, (41 mg, 0.092 mmol, 61%). $[\alpha]_D^{25} = -13.7$ (c = 0.5, CHCl_3). ^1H -NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.43 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.37 – 7.30 (m, 3H), 7.29 – 7.25 (m, 2H), 7.18 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.97 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.72 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.04 (d, $J = 15.7$ Hz, 1H), 4.76 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.28 (s, 9H), 1.21 (s, 3H) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 205.3, 174.2, 153.9, 144.0, 135.8, 129.2, 128.7, 127.8, 127.6, 124.9, 122.9, 108.9, 80.1, 68.3, 44.5, 30.3, 28.7, 28.1, 15.8 ppm. IR (ATR): 3421, 2980, 1713, 1612, 754, 697 cm^{-1} . HPLC: Lux-Amylose-1 column, hexane/iso-propanol = 95:5, 1.0 mL/min, $\lambda = 220$ nm, minor enantiomer (S) $t_r = 27.14$ min, major enantiomer (R) $t_r = 49.35$ min. (er 82:18). HRMS (ESI-QTOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{NaO}_5$ 473.2052; Found 473.2047.

Ethyl (S)-2-(1-benzyl-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-oxoindolin-3-yl)-3-oxobutanoate (3ah). Product 3ah was obtained according to the general procedure from methyl 3-oxobutanoate 2h and catalyst I (2.5 mg, 0.0075 mmol). The crude reaction mixture was subjected to flash chromatography (hexane/ethyl acetate: 8:1 to 4:1) affording compound 3ah as an inseparable mixture (51:49) of diastereoisomers. Yellow oil, (55 mg, 0.117 mmol, 78%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43 – 7.37 (m, 2.51H) (minor diastereoisomer), 7.31 (dt, $J = 7.7$, $J = 4.0$ Hz, 2.49H) (minor diastereoisomer), 7.24 (dt, $J = 7.8$, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.15 (dt, $J = 7.7$, $J = 1.3$ Hz, 1H), 6.99 – 6.88 (m, 1H), 6.68 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.47 (br. s, 0.49H) (minor), 6.39 (br. s, 0.51H) (major), 4.99 (dd, $J = 15.4$, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.83 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 4.19 – 4.06 (m, 2H), 4.02 (s, 0.49H) (minor), 3.92 (s, 0.51H) (major), 2.25 (s, 1.53H) (major), 2.15 (s, 1.47H) (minor), 1.29 (s, 9H), 1.16 (t, $J = 7.2$ Hz, 1.53H) (major), 1.12 (t, $J = 7.1$ Hz, 1.47H) (minor) ppm. ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 200.6, 200.3, 174.3, 174.2, 166.6, 166.0, 154.0, 153.7, 143.1, 142.9, 135.7, 129.4, 129.4, 128.7, 128.7, 128.3, 128.0, 127.6, 127.5, 124.2, 124.0, 122.8, 122.7, 109.3, 80.3, 80.3, 62.1, 62.1, 61.9, 61.8, 60.6, 44.4, 44.4, 32.1, 31.1, 28.1, 13.8, 13.8 ppm. IR (ATR): 3417, 2980, 1713, 1612, 754, 733, 697 cm^{-1} . HPLC: Lux-i-Amylose-1 column, hexane/iso-propanol = 95:5, 1.0 mL/min, $\lambda = 254$ nm. Major diastereoisomer: $t_r = 15.96$ min (major enantiomer), $t_r = 38.75$ min (minor enantiomer) (er 95:5). Minor diastereoisomer: $t_r = 26.60$ min (major enantiomer), $t_r = 53.92$ min (minor enantiomer) (er 95:5). HRMS (ESI-QTOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd. for $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{NaO}_6$ 489.2002; Found: 489.1996.

Ethyl (S)-2-(1-benzyl-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-oxoindolin-3-yl)-3-oxo-3-phenylpropanoate (3ai). Product 3ai was obtained according to the general procedure, using ethyl 3-oxo-3-phenylpropanoate 2i and catalyst I (2.5 mg, 0.0075 mmol). The crude reaction mixture was subjected to flash chromatography (hexane/ethyl acetate: 4:1 to 2:1) giving compound 3ai as an inseparable mixture (56:44) of diastereoisomers. Yellow oil, (45 mg, 0.142 mmol, 95%). ^1H -NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.85 (dd, $J = 8.4$, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J = 8.4$, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.57 – 7.51 (m, 2H), 7.43 – 7.35 (m, 4H), 7.33 – 7.22 (m, 3H), 7.17 (dt, $J = 7.7$, $J = 1.2$ Hz, 0.56H) (major diastereoisomer), 7.15 – 7.10 (m, 0.44H) (minor diastereoisomer), 6.97 (m, 0.56H) (major), 6.92 (br. s, 0.44H) (minor), 6.87 (t, $J = 7.6$ Hz, 0.44H) (minor), 6.74 (d, $J = 7.8$ Hz, 0.56H) (major), 6.70 (d, $J =$

7.8 Hz, 0.44H) (minor), 6.60 (br. s, 0.56H) (major), 5.02 (m, 1H), 4.98 (s, 0.56H) (major), 4.79 (m, 1H), 4.66 (s, 0.44H) (minor), 4.28 – 4.22 (m, 2H), 4.13 – 4.04 (m, 2H), 1.33 (s, 9H), 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 1.32H) (minor), 1.06 (t, J = 7.1 Hz, 1.68H) (major) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 192.7, 191.6, 174.4, 174.2, 166.2, 165.9, 154.1, 153.7, 143.0, 142.7, 137.0, 136.3, 135.9, 135.9, 134.0, 133.6, 129.4, 129.2, 128.7, 128.7, 128.7, 128.5, 128.4, 127.7, 127.5, 127.5, 124.7, 124.2, 122.7, 122.6, 109.2, 109.2, 80.2, 62.4, 62.1, 56.6, 55.2, 44.4, 44.3, 28.2, 13.8, 13.8 ppm. IR (ATR): 3421, 2976, 1713, 1612, 754, 733, 697 cm⁻¹. HPLC: Lux-Amylose-1 column, hexane/iso-propanol = 80:20, 1.0 mL/min, λ = 254 nm. Major diastereoisomer: t_r = 7.85 min (minor enantiomer), t_r = 26.56 min (major enantiomer) (er 84:16). Minor diastereoisomer: t_r = 9.25 min (minor enantiomer), t_r = 21.02 min (major enantiomer) (er 86:14). HRMS (ESI-QTOF) m/z: [M+Na]⁺ Calcd. for C₃₁H₃₂N₂NaO₆ 551.2158; Found: 551.2153.

Ethyl (R)-2-(1-benzyl-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-oxoindolin-3-yl)-2-methyl-3-oxobutanoate (3aj). Product 3aj was obtained according to the general procedure, using ethyl 2-methyl-3-oxobutanoate 2j and catalyst I (2.5 mg, 0.0075 mmol). The crude reaction mixture was subjected to flash chromatography (hexane/ethyl acetate: 8:1 to 4:1) leading to compound 3aj as an inseparable mixture (88:12) of diastereoisomers. Orange oil (49 mg, 0.102 mmol, 68%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 7.33 – 7.27 (m, 2H), 7.23 (dt, J = 7.3, J = 3.8 Hz, 1H), 7.14 (dt, J = 7.7, J = 1.1 Hz, 1H), 6.99 – 6.90 (m, 1H), 6.90 (br. s, 0.12H) (minor diastereoisomer), 6.67 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.61 (br. s, 0.88H) (major diastereoisomer), 4.98 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.78 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.31 (m, 1H), 4.25 – 4.18 (m, 1H), 2.32 (s, 0.36H) (minor), 2.09 (s, 2.64H) (major), 1.30–1.21 (m, 12H), 1.27 (t, J = 7.3 Hz, 2.64H) (major), 1.12 (t, J = 7.0 Hz, 0.36H) (minor) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 174.4, 174.1, 169.8, 169.4, 153.9, 153.8, 144.2, 144.1, 138.2, 135.8, 129.2, 129.0, 128.6, 128.6, 127.9, 127.8, 127.6, 127.5, 127.5, 125.4, 124.6, 122.8, 122.6, 108.8, 108.8, 79.9, 65.1, 63.6, 62.4, 62.1, 44.6, 44.5, 29.3, 28.1, 16.1, 15.9, 13.8, 13.7. IR (ATR): 3421, 2980, 1713, 1612, 754, 729, 697 cm⁻¹. HPLC: Lux-Amylose-1 column, hexane/iso-propanol = 95:5, 1.0 mL/min, λ = 220 nm. Major diastereoisomer: t_r = 16.60 min (minor enantiomer), t_r = 32.94 min (major enantiomer) (er 87:13). Minor diastereoisomer: t_r = 22.60 min (minor enantiomer), t_r = 42.45 min (major enantiomer) (er 84:16). HRMS (ESI-QTOF) m/z: [M+Na]⁺ Calcd. for C₂₇H₃₂N₂NaO₆ 503.2158; Found: 503.2195.

Diethyl (S)-2-(1-benzyl-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-oxoindolin-3-yl)malonate (3ak). Product 3ak was obtained according to the general procedure, using diethyl malonate 2k and catalyst I (2.5 mg, 0.0075 mmol). The crude reaction mixture was purified by flash column chromatography (hexane/ethyl acetate: 4:1) afforded compound 3ak as yellow oil (63 mg, 0.128 mmol, 85%). [α]_D²⁵ = -11.3 (c = 0.9, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.39 (m, J = 6.3 Hz, 1H), 7.35–7.30 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.17 (dt, J = 7.7 Hz, J = 1.3 Hz, 1H), 6.97 (dt, J = 7.6 Hz, J = 1.0 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.00 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 4.86 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 4.16 (m, 4H), 3.92 (s, 1H), 1.30 (s, 9H), 1.18 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.18 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃): 174.1, 166.8, 166.7, 153.9, 143.2, 135.7, 159.5, 128.9, 127.6, 127.5, 124.1, 122.6, 109.2, 80.4, 62.1(2C), 60.9, 55.6, 44.4, 28.1, 25.3, 13.9, 13.8 ppm. IR (ATR): 3417, 2980, 1717, 1612, 749, 697 cm⁻¹. HPLC: Lux-Amylose-1 column, hexane/iso-propanol = 90:10, 1.0 mL/min, λ = 220 nm, major enantiomer (S) t_r = 24.33 min, minor enantiomer (R), t_r = 34.67 min. (er 87:13). HRMS (ESI-QTOF) m/z: [M+H]⁺ Calcd. for C₂₇H₃₃N₂O₇ 497.2288; Found: 497.2282.

Ethyl (R)-1-(1-benzyl-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-oxoindolin-3-yl)-2-oxocyclopentane-1-carboxylate (3al). Product 3al was obtained according to the general procedure, using ethyl 2-oxocyclopentane-1-carboxylate 2l

and catalyst I (2.5 mg, 0.0075 mmol). The crude reaction mixture subjected to flash chromatography (hexane/ethyl acetate: 4:1 to 2:1) giving compound 3al as an inseparable mixture (68:32) of diastereoisomers. Colorless oil (59 mg, 0.123 mmol, 82%). [α]_D²⁵ = -13.9 (c = 0.8, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.43 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (m, 5H), 7.17 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.06 (br. s, 0.69H) (major diastereoisomer), 7.01 (br. s, 0.31H) (minor diastereoisomer), 6.95 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 7.8 Hz, 0.69H) (major), 6.68 (d, J = 7.5 Hz, 0.31H) (minor), 5.05 (m, 0.31H) (minor), 4.93 (m, 1.38H) (major), 4.75 (m, 0.31H) (minor), 4.41–4.24 (m, 2H), 2.48 (m, 0.31H) (minor), 2.37 – 2.31 (m, 1.69H) (major), 2.27 – 2.22 (m, 0.69H) (major), 1.93 (m, 0.31H) (minor), 1.89 – 1.60 (m, 3H), 1.31 (m, 12H) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 217.4, 217.3, 210.4, 210.3, 174.7, 173.5, 153.8, 153.5, 144.0, 143.8, 135.9, 135.7, 129.4, 129.4, 128.6, 127.8, 127.6, 124.2, 122.8, 122.7, 109.1, 79.9, 62.8, 62.4, 44.5, 44.5, 39.4, 39.2, 28.1, 19.5, 19.3, 13.9 ppm. IR (ATR): 3421, 2976, 1749, 1713, 1612, 754, 733, 697 cm⁻¹. HPLC: Lux-Cellulose-1 column, hexane/iso-propanol = 97:3, 0.5 mL/min, λ = 254 nm. Minor diastereoisomer: t_r = 28.38 min (major enantiomer), t_r = 33.33 min (minor enantiomer) (er 89:11). Major diastereoisomer: t_r = 29.90 min (major enantiomer), t_r = 37.08 min (minor enantiomer) (er 93:7). HRMS (ESI-QTOF) m/z: [M+Na]⁺ Calcd. for C₂₈H₃₂N₂NaO₆ 515.2158; Found: 515.2211.

General procedure for the preparation of pyrazole derivatives.

A solution of dicarbonyl derivative (0.15 mmol), hydrazine monohydrate (8 μL, 0.165 mmol, 1.1 equiv) in methanol (3.5 mL) was stirred at room temperature for 2 h. The reaction was monitored by TLC until consumption of the starting material. After solvent removal under reduced pressure, the crude mixture was purified by flash column chromatography on silica gel (hexane/ethyl acetate: 4:1 to 2:1) to afford the corresponding products.

tert-Butyl (R)-1-(1-benzyl-3-(3,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (4aa). Compound 4aa was obtained according to general procedure using compound 3aa (65 mg, 0.15 mmol). The crude reaction mixture was purified by flash column chromatography (hexane/ethyl acetate: 4:1 to 2:1) afforded compound 4aa as colorless oil (40 mg, 0.092 mmol, 61%). [α]_D²⁵ = +101.6 (c = 0.4, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.63 (s, 1H), 7.39 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.29 – 7.17 (m, 6H), 7.06 – 7.01 (m, 1H), 6.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 5.10 (m, 1H), 4.66 (m, 1H), 1.99 (s, 6H), 1.28 (s, 9H) ppm. ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 176.2, 154.0, 143.0, 135.8, 129.2, 128.7, 127.6, 127.2, 124.6, 122.7, 109.1, 44.0, 28.1, 12.8 ppm. IR (ATR): 3672, 3314, 1714, 1614, 1489, 1364, 749, 699 cm⁻¹. HPLC: Lux-i-Amylose-1 column, hexane/iso-propanol = 90:10, 1.0 mL/min, λ = 254 nm, t_r = 32.73 min (major enantiomer), t_r = 20.14 (minor enantiomer) (er >99:<1). HRMS (ESI-QTOF) m/z: [M+H]⁺ Calcd. for C₂₅H₂₉N₄O₃ 433.2241; Found 433.2234.

tert-Butyl (R)-1-(1-benzyl-3-(5-isopropyl-3-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (4ae). Compound 4ae was obtained according to general procedure using compound 3ae (70 mg, 0.15 mmol). The crude reaction mixture was purified by flash column chromatography (hexane/ethyl acetate: 4:1 to 2:1) afforded compound 4ae as colorless oil (42 mg, 0.091 mmol, 61%). [α]_D²⁵ = +217.0 (c = 0.4, CHCl₃). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.71 (s, 1H), 7.40 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.29 – 7.20 (m, 6H), 7.06 – 7.00 (m, 1H), 6.72 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.67 (m, 1H), 2.88 (dt, J₁ = 13.8, J₂ = 6.9 Hz), 2.03 (s, 3H), 1.28 (s, 9H), 1.16 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.11 (d, J = 7.0 Hz, 3H) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 175.9, 153.8, 143.0, 135.7, 129.4, 128.7, 127.6, 127.3, 124.5, 122.7, 109.1, 44.1, 28.1, 25.4, 23.2, 23.0, 13.2 ppm. IR (ATR): 3272, 1708, 1612, 1487, 1366, 1253, 747, 730, 697, cm⁻¹. HPLC: Lux-i-Amylose-1 column, hexane/iso-propanol = 90:10, 1.0 mL/min, λ = 254 nm, t_r = 17.92 min (major enantiomer), t_r = 13.76 min (minor

enantiomer), (er 95:5). HRMS (ESI-QTOF) m/z : $[M+H]^+$ Calcd. for $C_{30}H_{31}N_4O_3$ 495.2398; Found 495.2391.

tert-Butyl (R)-(1-benzyl-3-(3-methyl-5-phenyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (4af). Compound 4ae was obtained according to general procedure using compound 3ae (75 mg, 0.15 mmol). The crude reaction mixture was purified by flash column chromatography (hexane/ethyl acetate: 4:1 to 2:1) afforded compound 4ae as colorless oil, (46 mg, 0.093 mmol, 62%). $[\alpha]_D^{25} = +126.8$ (c = 0.2, $CHCl_3$). 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 9.07 (s, 1H), 7.56 (s, 2H), 7.41 – 7.37 (m, 2H), 7.31 (m, 3H), 7.26 (m, 4H), 7.11 (dt, $J_1 = 7.8$, $J_2 = 1.2$ Hz, 1H), 6.84 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.99 (m, 1H), 4.72 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.19 (s, 9H) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 175.5, 153.4, 143.1, 135.9, 130.7, 130.4, 130.0, 129.2, 128.9, 128.8, 128.1, 127.7, 124.9, 122.9, 112.3, 109.0, 44.4, 28.1, 11.9 ppm. IR (ATR): 3239, 1717, 1612, 1487, 1366, 1244, 747, 697 cm^{-1} . HPLC: Lux-i-Amylose-1 column, hexane/isopropanol = 90:10, 1.0 mL/min, $\lambda = 254$ nm, $t_r = 27.48$ min (major), $t_r = 18.42$ min (minor), (er 93:7). HRMS (ESI-QTOF) m/z : $[M+H]^+$ Calcd. for $C_{27}H_{33}N_4O_3$ 461.2553; Found 461.2547.

Acknowledgements

Authors thank the Spanish MINECO (Project FEDER-CTQ 2014-59870-P) and Junta de Castilla y León (Projects: FEDER-VA115P17, and VA149G18) for financial support.

References

- [1] a) A. Ali, H. Demiray, I. Khan, A. Ikhlas, *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 369. b) D. Paniagua-Vega, C. M. Cerda-García-Rojas, T. Ponce-Noyola, A. C. Ramos-Valdivia. *Nat. Prod. Commun.* **2012**, 7, 1441. c) K. Wang, X.-Y. Zhou, Y.-Y. Wang, M.-M. Li, Y.-S. Li, L.-Y. Peng, X. Cheng, Y. Li, Y.-P. Wang, Q.-S. Zhao, *J. Nat. Prod.* **2011**, 74, 12. d) M. Kitajima, H. Kobayashi, N. Kogure, H. Takayama, *Tetrahedron* **2010**, 66, 5987.
- [2] For recent reviews see: a) J. S. Yu, F. Zhou, Y.L. Liu, J.A. Zhou. *Synlett* **2015**, 26, 2491. b) F. Zhou, Y.-L. Liu, J. Zhou *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 1381.
- [3] For recent reviews see: a) K. Shen, X. Liu, L. Lin, X. Feng *Chem. Sci.* **2012**, 3, 327. b) J. E. M. N. Klein, R. J. K. Taylor *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 6821.
- [4] a) R. Dalpozzo *Org. Chem. Front.* **2017**, 4, 2063. b) J. Kaur, S. S. Chimni, S. Mahajan, A. Kumar *RSC Adv.* **2015**, 5, 52481. c) P. Chauhan, S. S. Chimni. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2013**, 24, 343. d) R. Dalpozzo, G. Bartoli, G. Bencivenni *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 7247.
- [5] V. V. Vintonyak, K. Warburg, H. Kruse, S. Grimme, K. Hübel, D. Rauh, H. Waldmann *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 5902.
- [6] For a recent review: M. Freckleton, A. Baeza, L. Benavent, R. Chinchilla *Asian J. Org. Chem.* **2018**, 7, 1006.
- [7] a) Q. Huang, Y. Cheng, H. Yuan, X. Chang, P. Li, W. Li *Org. Chem. Front.* **2018**, 5, 3226. b) J. Feng, W. Yan, D. Wang, P. Li, Q. Sun and R. Wang *Chem. Commun.* **2012**, 48, 8003.
- [8] M. K. Choudhary, T. Menapara, R. Tak, R.I. Kureshy, N.H. Khan *ChemistrySelect* **2017**, 2, 2224.
- [9] a) S. Karahan, C. Tanyeli. *New J. Chem.* **2017**, 41, 9192. b) M. Montesinos-Magraner, C. Vila, A. Rendón-Patiño, G. Blay, I. Fernández, M. C. Muñoz, J. R. Pedro. *ACS Catal.* **2016**, 6, 2689. c) M. Montesinos-Magraner, C. Vila, R. Cantón, G. Blay, I. Fernández, M. C. Muñoz, J. R. Pedro *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, 54, 6320.
- [10] a) H. Wang, K. Wang, Y. Ren, N. Li, B. Tang, G. Zhao *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 1819. b) Y. L. Liu and J. Zhou *Chem. Commun.* **2013**, 49, 4421.
- [11] a) J. Liu, F. M. Zhu, Y. B. Chu, L. H. Huang, Y. F. Zhou *Tetrahedron: Asymmetry*, **2015**, 26, 1130. b) C. Beceno, P. Chauhan, A. Rembiak, A. Wang, D. Enders *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 672. c) S. Nakamura, S. Takahashi, D. Nakane, H. Masuda. *Org. Lett.* **2015**, 17, 106. d) T. Z. Li, X. B. Wang, F. Sha, X. Y. W. *Tetrahedron*, **2013**, 69, 7314.
- [12] J. Dai, D. Xiong, T. Yuan, J. Liu, T. Chen, Z. Shao *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 12697.
- [13] N. Hara, S. Nakamura, M. Sano, R. Tamura, Y. Funahashi, N. Shibata *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 9276.
- [14] a) D. Isibol, S. Karahan, C. Tanyeli. *Tetrahedron Lett.* **2018**, 59, 541. b) T.-Z. Li, X.-B. Wang, F. Sha, X.-Y. Wu *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 4332. c) W. Yan, D. Wang, J. Feng, P. Li, D. Zhao, R. Wang. *Org. Lett.* **2012**, 14, 2512.
- [15] a) K. S. Rao, P. Ramesh, L. R. Chowhanb, R. Trivedi. *RSC Adv.* **2016**, 6, 84242. b) X.-B. Wang, T.-Z. Li, F. Sha, X.-Y. Wu *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 739.
- [16] S. Ricko, J. Svete, B. Štefane, A. Perdih, A. Golobic, A. Meden, U. Groselj *Adv Synth Catal.* **2016**, 358, 3786.
- [17] a) J. M. Andrés, F. González, A. Maestro, R. Pedrosa, M. Valle *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 3658. b) J. M. Andrés, M. González, A. Maestro, D. Naharro, R. Pedrosa *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2683. c) J. M. Andrés, N. de la Cruz, M. Valle, R. Pedrosa, *ChemPlusChem* **2016**, 81, 86. d) J. M. Andrés, M. Ceballos, A. Maestro, I. Sanz, R. Pedrosa *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, 12, 628. e) R. Pedrosa, J. M. Andrés, D. P. Ávila, M. Ceballos, R. Pindado *Green Chem.* **2015**, 17, 2217.
- [18] a) J. M. Andrés, A. Maestro, M. Valle, I. Valencia, R. Pedrosa *ACS Omega* **2018**, 3, 16591. b) J. M. Andrés, A. Maestro, M. Valle, R. Pedrosa *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 5546.
- [19] J. M. Andrés, A. Maestro, P. Rodríguez-Ferrer, I. Simón, R. Pedrosa *Chemistry Select* **2016**, 1, 5057.
- [20] J. M. Andrés, J. Losada, A. Maestro, P. Rodríguez-Ferrer, R. Pedrosa *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 8444.
- [21] A diamine derived from L-tert-Leucine, and its supported counterpart have been used as organocatalyst for stereoselective Robinson Annulation. See: a) C. Xu, L. Zang, P. Zhou, S. Luo, J.-P. Cheng *Synthesis* **2013**,

- 45, 1939. b) P. Zhou, L. Zang, S. Luo, J.-P. Cheng *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2526. c) S. Cañellas, C. Ayats, A. H. Henseler, M. A. Pericàs *ACS Catal.* **2017**, *7*, 1383
- [22] V. Kumar, K. Kaur, G. K. Gupta, A. K. Sharma. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *69*, 735.
- [23] a) S. Vandekerckhove, M. D'hooghe. *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 5098. b) S. Sandhu, Y. Bansal, O. Silakari, G. Bansal. *Bioorganic. Med. Chem.* **2014**, *22*, 3806.
- [24] a) C. Vila, F. I. Amr, G. Blay, M. C. Muñoz, J. R. Pedro *Chem. Asian J.* **2016**, *11*, 1532. b) F. I. Amr, C. Vila, G. Blay, M. C. Muñoz, J. R. Pedro. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 1583. c) X. Bao, B. Wang, L. Cui, G. Zhu, Y. He, J. Qu, Y. Song. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5168.
- [25] a) H. Wang, C. Guo. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 2854. b) S. Boncel, K. Saletra, B. Hefczyc, K. Z. Walczak. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 173. c) S. Gogoi, C.-G. Zhao, D. Ding. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2249.
- [26] For a recent review see: S. Fustero, M. Sánchez-Roselló, P. Barrio, A. Simón-Fuentes. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 6984.
- [27] C. G. Oliva, A. M. S. Silva, D. I. S. P. Resende, F. A. A. Paz, J. A. S. Cavaleiro. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3449.
- [28] T. Kim, Y.-J. Kim, I.-H. Han, D. Lee, J. Hama, K. S. Kang, J. W. Lee *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 62.

FULL PAPER

Synthesis of Enantioenriched 3-Amino-3-oxindoles by Stereoselective Mannich Reaction Catalyzed by Supported Bifunctional Thioureas.

Adv. Synth. Catal. **Year**, *Volume*, Page – Page

Patricia Rodríguez-Ferrer,^a Miguel Sanz-Novo,^a
Alicia Maestro,^a José M. Andrés,^{a*} and Rafael
Pedrosa^{a*}

