



## REACCIONES ORGANOCATALÍTICAS EN CASCADA PARA LA SÍNTESIS Y DIVERSIFICACIÓN DE ESPIROOXINDOLES QUIRALES

Jessica Navarro Vega<sup>\*a</sup>, David Cruz Cruz<sup>a</sup>, Clarisa Villegas Gómez<sup>a</sup>

<sup>a</sup> División de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad de Guanajuato, Noria Alta, 36050,  
Guanajuato, Gto.

\*j.navarrovega@ugto.mx

### Resumen

En el presente trabajo se describe la síntesis de espirooxindoles quirales a través de diferentes modos de activación aminocatalíticos. Se obtuvieron dienófilos mediante la reacción de Knoevenagel entre la isatina y derivados del cianoacetato de etilo. Un derivado de espirooxindol fue obtenido de la reacción de oxa-Michael-Michael entre uno de los dienófilos sintetizados y el 2-hidroxicinamaldehído. Actualmente se está explorando el desarrollo de nuevas metodologías que permitan el acceso a los esqueletos del espirooxindol, a través de una reacción de Diels-Alder entre las 2-metilenindolin-2-onas y diferentes aldehídos mediante activación trienamina. Las reacciones en cascada propuestas para la obtención de las estructuras policíclicas derivadas de espirooxindoles serán exploradas en el futuro.

*Palabras clave: Espirooxindoles, Organocatálisis, 3-Metilenindolin-2-ona, ApDOS.*

## SYNTHESIS AND DIVERSIFICATION OF CHIRAL SPIROOXINDOLES VIA ORGANOCATALYTIC CASCADE REACTIONS

### Abstract

Herein, the synthesis of chiral spirooxindoles through different amino catalytic activation modes is described. Several dienophiles were obtained from the Knoevenagel reaction of isatin and ethyl cyanoacetate. A spirooxindol derivative was obtained from the oxa-Michael-Michael reaction between one of the synthesized dienophiles and 2-hydroxycinnamaldehyde. Currently, new methodologies that allow access to spirooxindol scaffolds are being explored, mainly through Diels-Alder reactions between 2-methylenindolin-2-ones and aldehydes with trienamine activation mode.



The following cascade reactions will be explored in the future to obtain the proposed polycyclic spirooxindol derivatives.

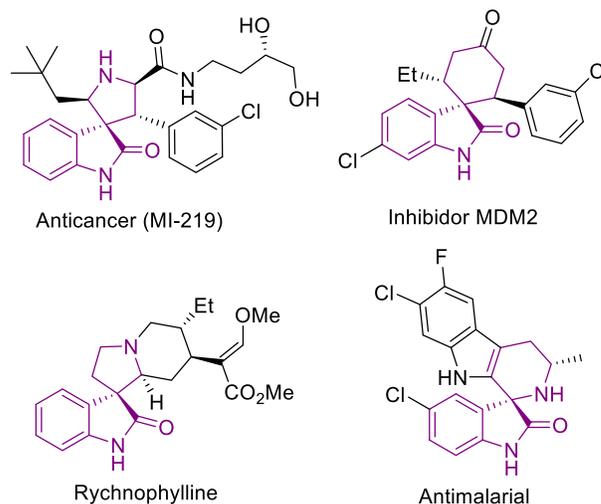
*Keywords: Spirooxindoles, Organocatalysis, 3-Methylenindolin-2-one, ApDOS.*

## 1. Introducción

Actualmente se busca sintetizar y diversificar moléculas privilegiadas de manera estereocontrolada con el fin de encontrar aquellas que presenten una actividad biológica significativa (Welsch y col., 2010). Recientemente se ha facilitado el acceso a bibliotecas de moléculas privilegiadas mediante la implementación del concepto de Síntesis Dirigida a la Diversidad de estructuras privilegiadas mediante aminocatálisis (ApDOS) (Pawar y col., 2018). Dentro del contexto de ApDOS existen diferentes estrategias de activación, como la activación mediante ion iminio, enamina, dienamina, trienamina, trienamina cruzada y ion iminio vinílico (Jiang y col., 2013).

Los espirooxindoles son estructuras privilegiadas que se encuentran en una amplia variedad de alcaloides naturales y sintéticos, los cuales presentan actividad biológica muy importante, como

anticancerígena, anti-VIH, antipirética, etc. (Fig. 1) (Mei y col., 2018).

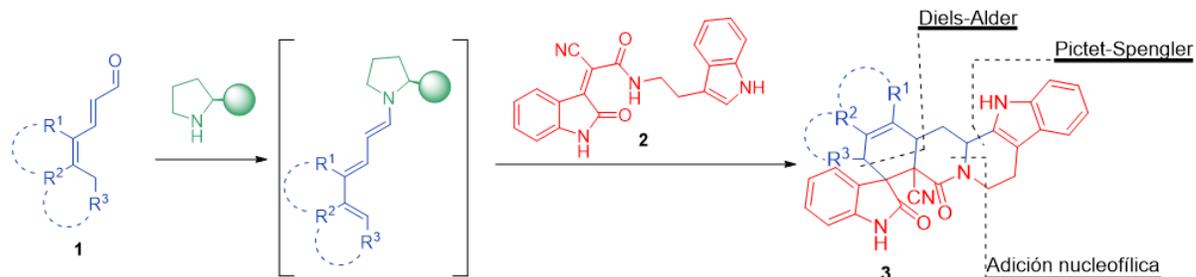


**Figura 1.** Ejemplos de espirooxindoles.

En el presente proyecto, se plantea la síntesis de derivados de tipo espirooxindol quiral mediante una cicloadición de intermediarios trienamina (obtenidos a partir de la condensación entre aldehídos **1** y organocatalizadores quirales) y derivados de 3-metilenindolin-2-onas (**2**). Una vez obtenidos los espirooxindoles se llevarán a cabo una serie de reacciones (Adición nucleofílica/ Eliminación/Pictet-Spengler) en los sustituyentes del espirociclo para acceder a estructuras



policíclicas (**3**) de mayor complejidad  
(Esq. 1).



**Esquema 1.** Planteamiento general del para la síntesis de derivados de tipo espirooxindol.

## 2. Metodología

La reacción de Knoevenagel entre la isatina protegida y la amida **4** se llevó a cabo en DMF, agua como base y calentamiento para obtener un 12% del dienófilo protegido **6**.

Los experimentos de RMN de <sup>1</sup>H se hicieron en un equipo Bruker de 500MHz. Las purificaciones se hicieron mediante cromatografía en columna con diferentes proporciones de eluyentes hexano/acetato de etilo.

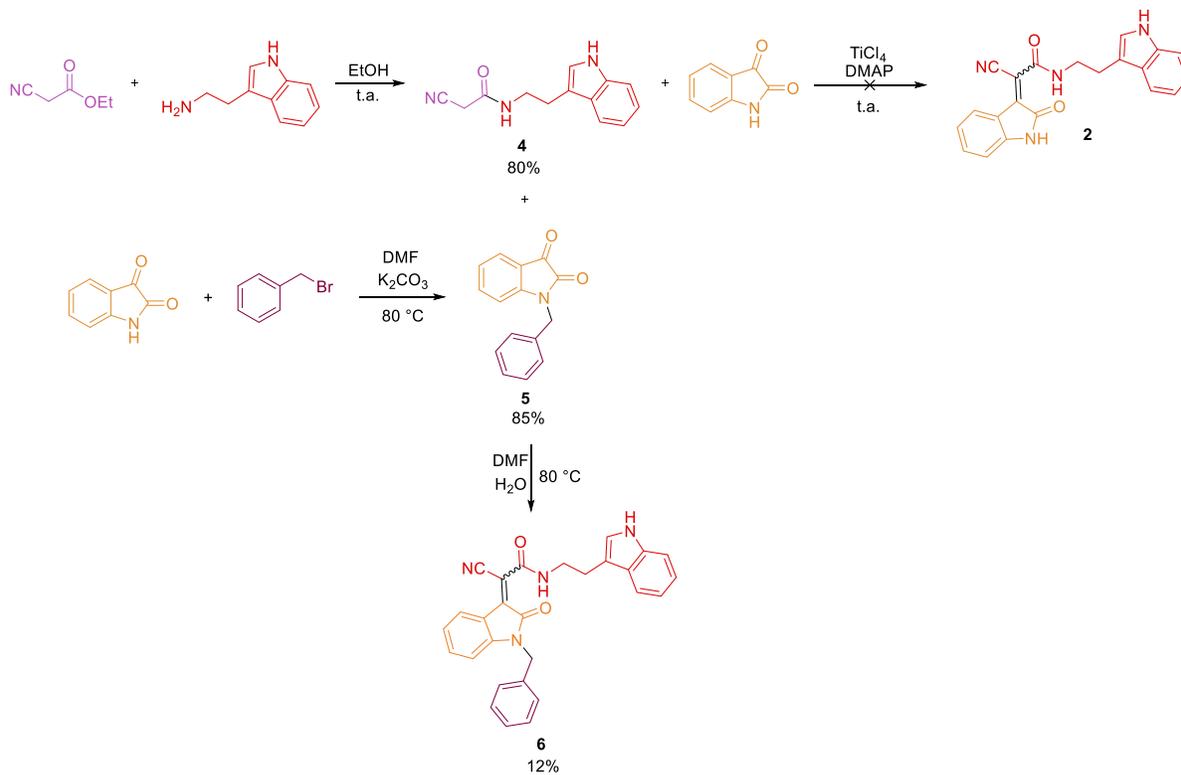
## 3. Resultados y discusión

Primero, a partir de la triptamina y el cianoacetato de etilo se formó la amida **4** en un 80% de rendimiento. Posteriormente, se sometió a reaccionar con la isatina bajo condiciones ya reportadas para condensaciones de Knoevenagel similares (Zhu y col. 2017). Desafortunadamente no fue posible obtener el dienófilo **2** mediante esta ruta.

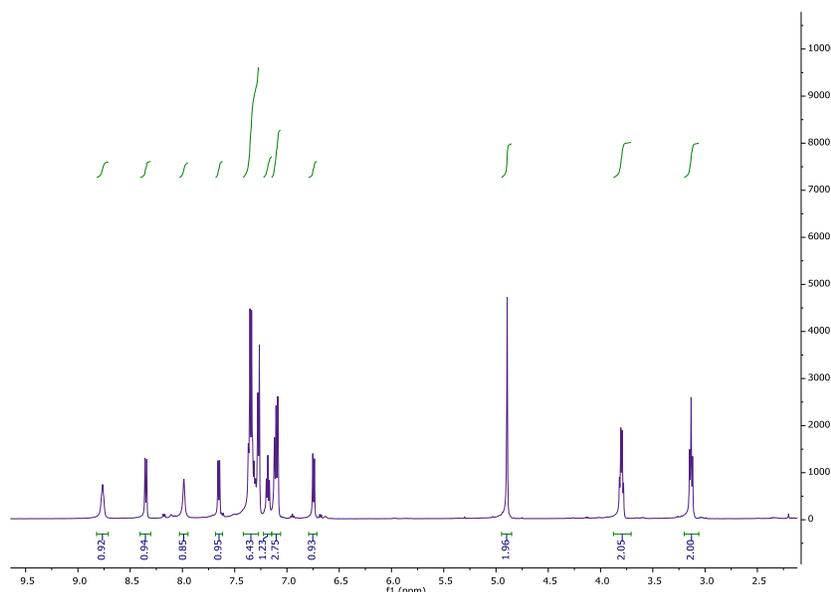
Como alternativa, se planteó la síntesis del análogo de **2** protegido con bencilo. Se eligió este grupo protector debido a su estabilidad frente a reactivos ácidos como el tetracloruro de titanio comparado con otros grupos protectores. Inicialmente se protegió la isatina, resultando en la *N*-bencilisatina **5** en un 85% de rendimiento. La isatina protegida se dejó reaccionar en DMF, agua y **4** en calentamiento para llevar a cabo la condensación de Knoevenagel. Se obtuvo como producto el



dienófilo protegido **6** (Fig. 2) en un 12%  
de rendimiento (Esq. 2).



Esquema 2. Síntesis del dienófilo.



**Figura 2.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  del dienófilo **6**.

Simultáneamente se llevaron a cabo las síntesis de los derivados de 2-metilenindolin-2-onas **7a** y **7b**. Primero se llevó a cabo la reacción de Knoevenagel entre el cianoacetato de etilo y la isatina con  $\text{TiCl}_4$  y DMAP para obtener selectivamente el isómero *Z* (**7a**) (Zhu y col. 2017). Este derivado se hizo reaccionar con el aldehído **8** en una reacción de Diels-Alder organocatalítica mediante activación trienamina para obtener el espirooxindol **10** (Esq. 3A). Por otra parte, se hicieron reaccionar el cianoacetato de etilo y la isatina nuevamente, pero bajo condiciones diferentes para obtener mayoritariamente

el isómero *E* (**7b**) (Tiwari y col. 2018). Este isómero se hizo reaccionar con el aldehído **9** en condiciones organocatalíticas para obtener el producto **11** mediante una reacción oxa-Michael-Michael (Esq. 3B).

El espirooxindol **10** se aisló, pero hasta el momento no ha sido posible una caracterización completa. Por el otro lado, el espirooxindol **11** fue caracterizado mediante resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  (Fig. 3).

Actualmente se busca optimizar ambas reacciones con el fin de caracterizar de manera inequívoca los productos obtenidos.

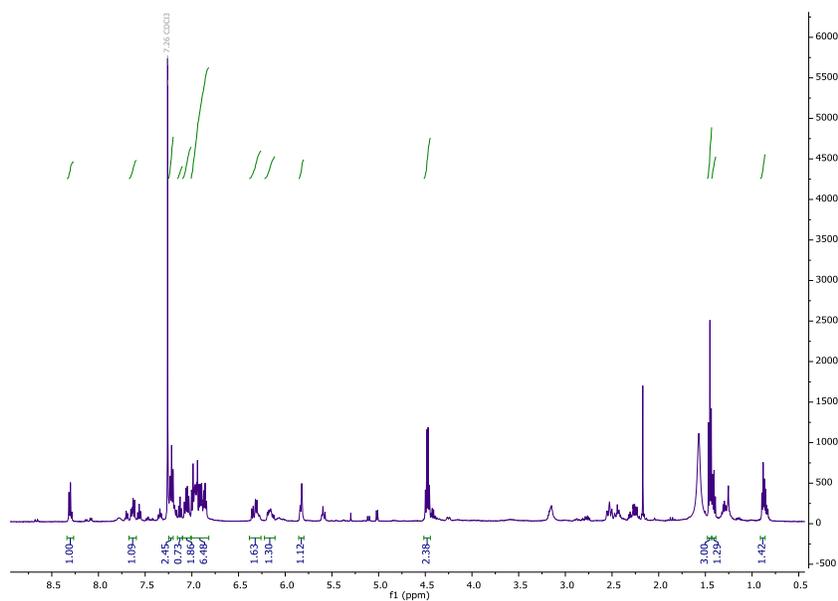
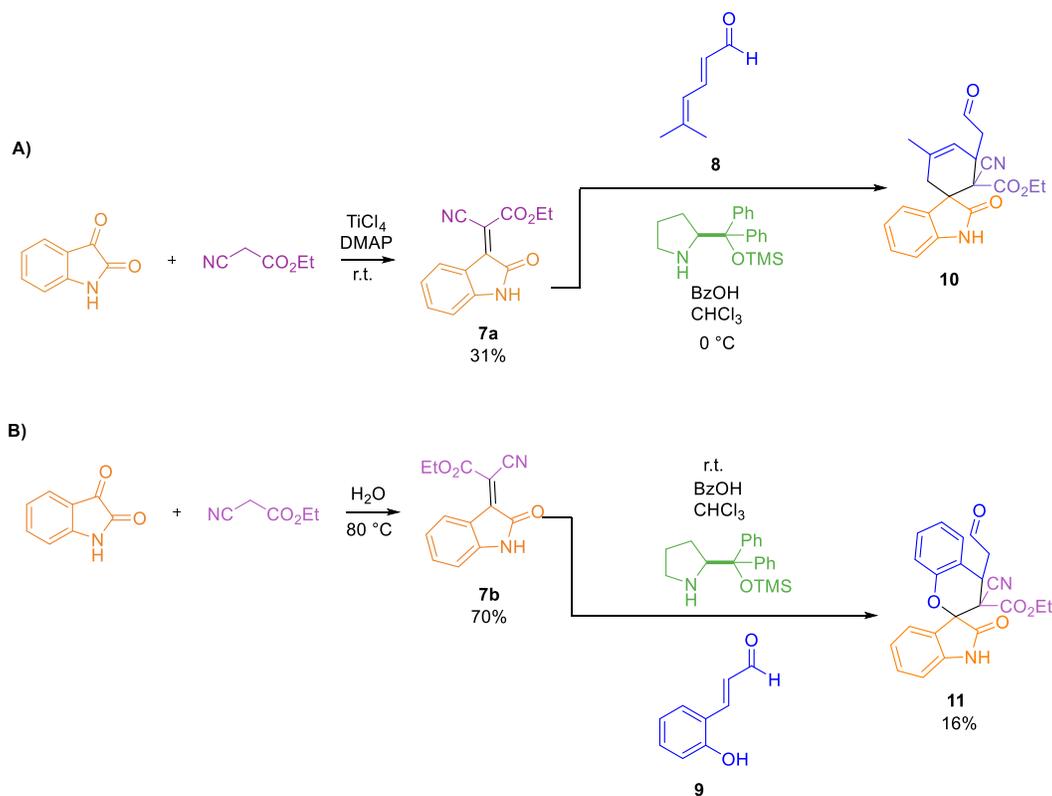


Figura 3. Espectro de RMN <sup>1</sup>H del espirooxindol 11.



Esquema 3. Síntesis de dienófilos y formación de espirooxindoles.



#### 4. Conclusiones

Los espirooxindoles son estructuras privilegiadas con importante actividad farmacéutica. La búsqueda de nuevas rutas sintéticas para acceder a ellos se encuentra en auge dentro de la comunidad de químicos orgánicos sintéticos.

Se accedió a un derivado de espirooxindol mediante activación aminocatalítica y se busca optimizar las condiciones de la reacción, así como su correcta

caracterización mediante técnicas espectroscópicas.

Se plantea continuar con la síntesis de diferentes derivados de espirooxindol mediante reacciones de cicloadición y oxa-Michael-Michael para posteriormente establecer las condiciones necesarias para la secuencia de reacciones en cascada y así obtener los derivados policíclicos de espirooxindol.

#### Referencias bibliográficas

Jiang, H., Albrecht, L., Jørgensen, K. A. (2013). Asymmetric organocatalytic thio-diels-alder reactions via trienamine catalysis. *Chem. Sci.*, 4, 2287.

Mei, G-J., Shi, F. (2018). Catalytic asymmetric synthesis of spirooxindoles: recent developments. *Chem. Commun.*, 54, 6607.

Pawar, T. J., Jiang, H., Vázquez, M. A., Villegas-Gómez, C., Cruz-Cruz, D. (2018). Aminocatalytic Privileged Diversity-

Oriented Synthesis (ApDOS): An Efficient Strategy to Populate Relevant Chemical Spaces. *Eur. J. Org. Chem.*, 16, 1835.

Tiwari, K., Prabhakaran, S., Kumar, V., Rajendra, T., Matthew, S. (2018). An expeditious access of 2,5'-dioxo-5',6',7',8'-tetrahydro-1'H-spiro[indoline-3,4'-quinoline]-3'-carboxylate by reaction of isatin, ethyl cyanoacetate and enaminone in water. *Tetrahedron*, 74, 3596.



Welsch, M. E., Snyder, S. A., Stockwell,  
B. R. (2010). Privileged scaffolds for  
library design and drug discovery. *Curr.  
Opin. Chem. Biol.*, 14, 347.

Zhu, L., Yan, P., Zhang, L., Chen, Z., Zeng,  
X. Zhong, G. (2017).  $\text{TiCl}_4$ /DMAP  
mediated: Z -selective Knoevenagel  
condensation of isatins with nitroacetates  
and related compounds. *RSC Advances*, 7,  
51352.