



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

Jessica Navarro Vega^{*a}, David Cruz Cruz^a, Clarisa Villegas Gómez^a

^a 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 trienamínica. 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).

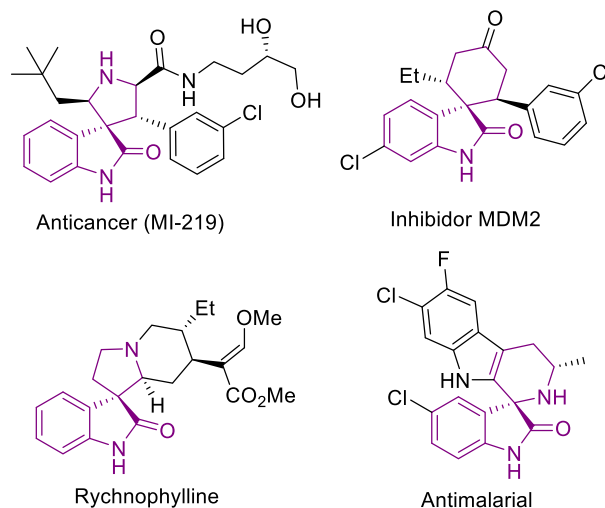
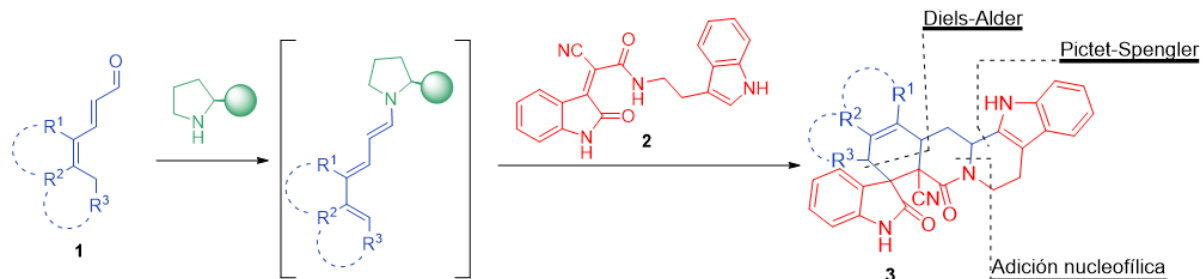


Figura 1. Ejemplos de espirooxindoles.

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**.

3. Resultados y discusión

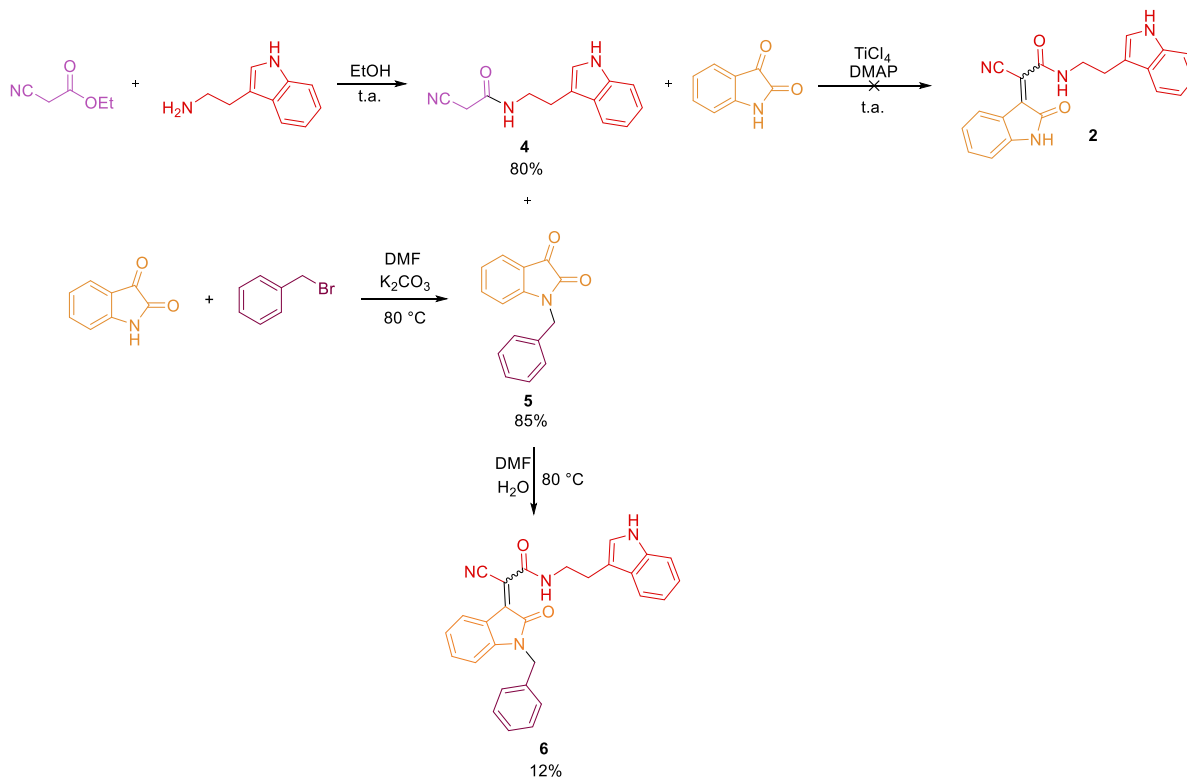
Primero, a partir de la triptamina y el cianoacetato de etilo se formó la amida **4** en un 80% de rendimiento. Posteriormente, se sometió a reaccionar con la isatina bajo condiciones ya reportadas para condensaciones de Knoevenagel similares (Zhu y col. 2017). Desafortunadamente no fue posible obtener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

Los experimentos de RMN de ^1H 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.

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.

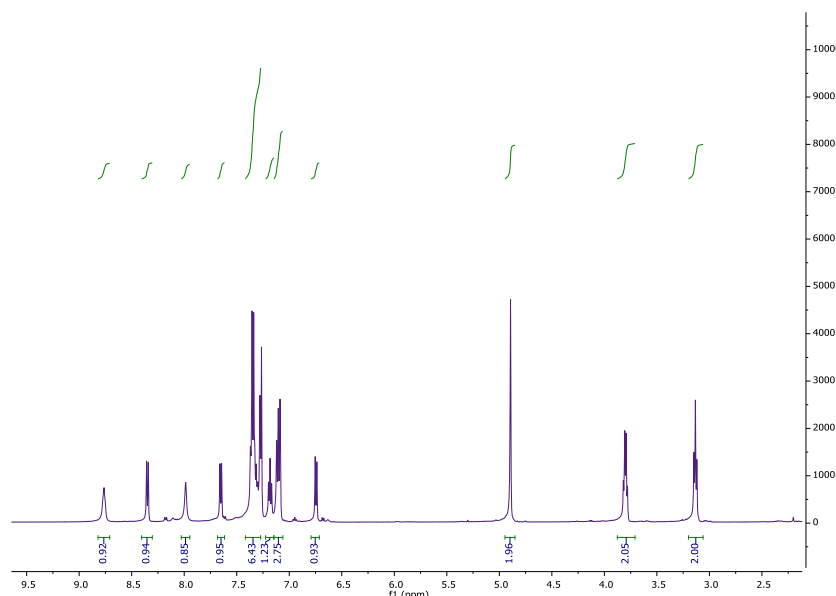


Figura 2. Espectro de RMN ^1H del dienófilo **6**.

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 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 ^1H (Fig. 3).

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

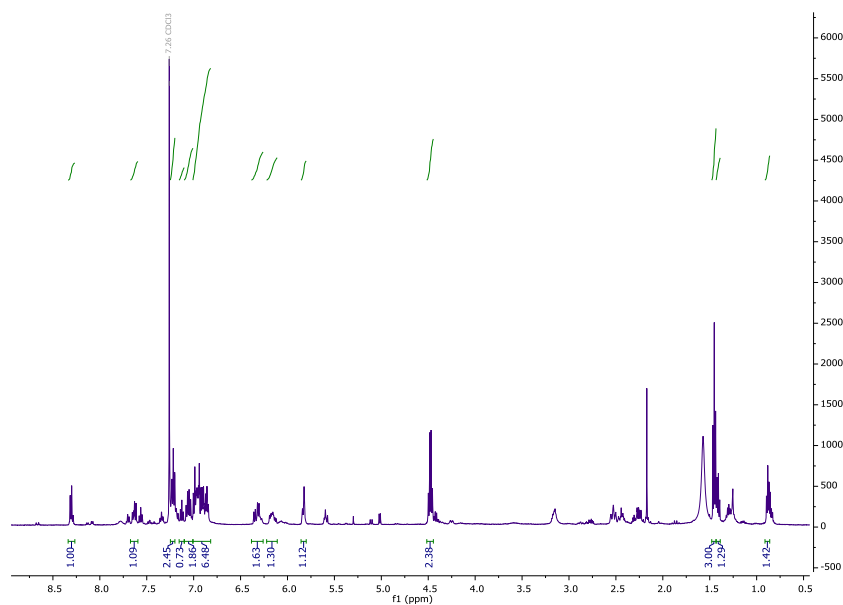
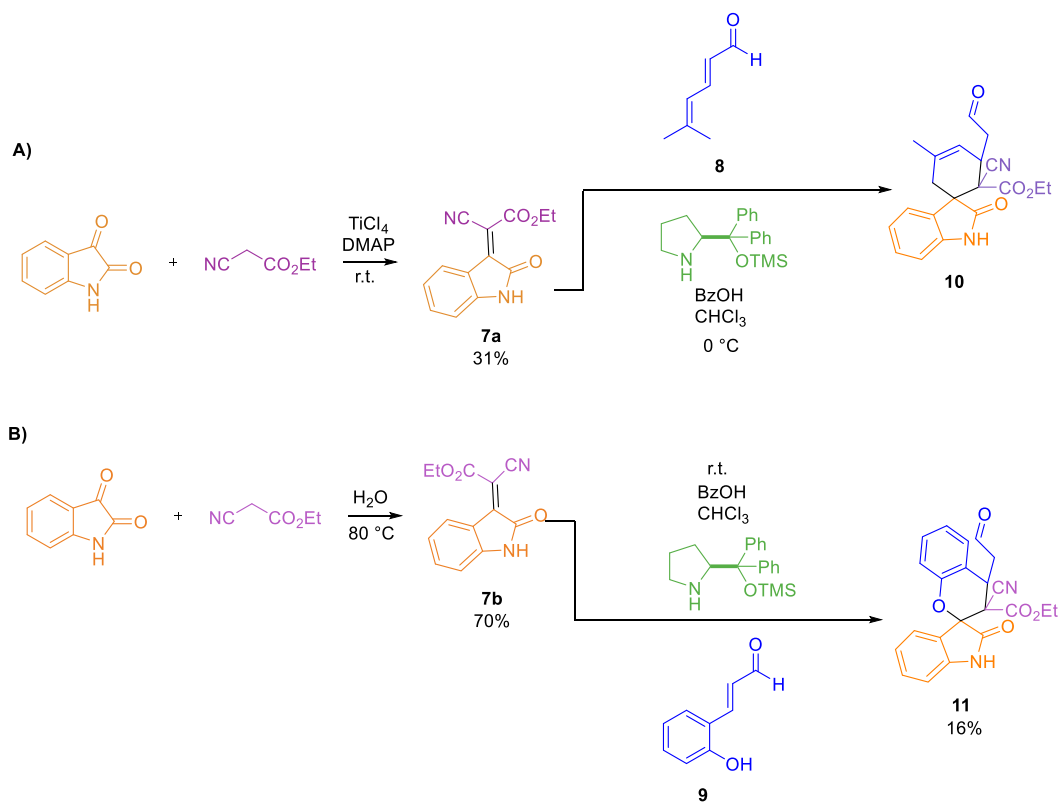


Figura 3. Espectro de RMN ¹H del espirooxindol 11.



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). TiCl_4 /DMAP
mediated: Z -selective Knoevenagel
condensation of isatins with nitroacetates
and related compounds. *RSC Advances*, 7,
51352.