



**Universidad de Valladolid**

Facultad de Ciencias



## TRABAJO FIN DE GRADO

Grado en Química

**NUEVAS TIOESCUARAMIDAS BIFUNCIONALES QUIRALES:  
ORGANOCATALIZADORES EFICIENTES PARA LA SÍNTESIS  
DE OXINDOLES 3,3-DISUSTITUIDOS ENANTIOENRIQUECIDOS**

***Autor:***

Rodrigo Sánchez Molpeceres

***Tutor:*** José María Andrés García

***Cotutora:*** Patricia Rodríguez Ferrer



## Índice de Contenidos

<b>1. Introducción</b> .....	<b>11</b>
1.1. Tioescuaramidas bifuncionales quirales .....	11
1.2. Síntesis enantioselectiva de oxindoles 3,3-disustituidos .....	16
1.3. Síntesis de oxindoles espirocíclicos.....	22
<b>2. Objetivos y Plan de Trabajo</b> .....	<b>27</b>
2.1. Síntesis de tioescuaramidas bifuncionales quirales.....	27
2.2. Síntesis de oxindoles 3-sustituidos .....	27
2.3. Estudio de la actividad catalítica de las tioescuaramidas bifuncionales quirales en la síntesis de oxindoles 3,3-disustituidos con dos estereocentros vecinales terciario/cuaternario. ....	28
<b>3. Resultados y Discusión</b> .....	<b>31</b>
3.1. Síntesis de tioescuaramidas bifuncionales quirales.....	31
3.2. Síntesis de oxindoles 3-sustituidos .....	32
3.3. Adición diastereo- y enantioselectiva de oxindoles 3-sustituidos a nitroolefinas	34
3.3.1. Evaluación de los organocatalizadores y optimización de las condiciones de reacción .....	34
3.3.2. Estudio del alcance de reacción .....	36
3.3.3. Síntesis de espirooxindolil lactamas.....	38
<b>4. Conclusiones</b> .....	<b>43</b>
<b>5. Experimental</b> .....	<b>47</b>
5.1 Synthesis of bifunctional chiral thiosquaramides .....	48
5.2. General procedure for the preparation of 3-oxindoles. ....	50
5.3 General procedure for the enantioselective Michael addition of 3-substituted oxindoles to nitroolefins using homogeneous catalyst.....	56
<b>6. Bibliografía</b> .....	<b>67</b>
<b>7. Supporting Information</b> .....	<b>73</b>
7.1. NMR Spectra for New Compounds.....	73
7.2 HPLC Profiles of the Michael products .....	93



## Resumen

---

En los últimos años el campo de la organocatálisis asimétrica se ha postulado como un método eficiente para la síntesis de compuestos enantioméricamente puros. El objetivo final es conseguir llevar a cabo la reacción con unos excelentes rendimientos y relaciones enantioméricas.

En este Trabajo de Fin de Grado se describen dos nuevas tioescuaramidas bifuncionales quirales que han sido preparadas a partir de ditioesquaratos de dicitlopentilo y diaminas derivadas de la *L*-valina y la *L-terc*-leucina. Estas nuevas tioescuaramidas han sido probadas como organocatalizadores en la adición nitro-Michael de oxindoles 3-sustituídos a *trans*- $\beta$ -nitroestireno. La reacción se llevó a cabo fácilmente con elevados rendimientos y excelentes enantioselectividades, probando que estos organocatalizadores son mucho más efectivos que sus homólogos tioureas y escuaramidas.

## Abstract

---

In recent years the field of asymmetric organocatalysis has been widely developed as an efficient method for the synthesis of enantiomerically pure compounds. The final goal is to achieve the reaction with excellent yields and enantiomeric ratios.

In this final degree project we describe two novel chiral bifunctional thiosquaramides which have been prepared from dicyclopentyl dithiosquarates and diamines derived from natural *L*-valine and *L-tert*-leucine. This novel thiosquaramides have been tested as organocatalyst in the nitro-Michael addition of 3-substituted oxindoles to *trans*- $\beta$ -nitrostyrene. The reaction occurred easily in high yields and excellent stereoselectivities, showing that the novel organocatalysts are much more effective than their thioureas and squaramides homologs.



## Abreviaturas y Acrónimos

---

<b>Ar</b>	Arilo
<b>ATR</b>	Reflectancia total atenuada ( <i>Attenuated Total Reflection</i> )
<b>Bn</b>	Bencilo
<b>Boc</b>	<i>tert</i> -Butoxicarbonilo ( <i>tert</i> -butoxycarbonyl)
<b>°C</b>	Grado(s) centígrado(s)
<b>Cat.</b>	Catalizador
<b>Col.</b>	Colaboradores
<b>DCM</b>	Diclorometano (dichloromethane)
<b>dd</b>	doble doblete
<b>diast.</b>	Diastereoisómero
<b>DMF</b>	Dimetilformamida (dimethylformamide)
<b>DMSO</b>	Dimetil sulfoxido (dimethyl sulfoxide)
<b>dr</b>	Relación de diastereoisómeros ( <i>diastereomeric ratio</i> )
<b>ee</b>	Exceso enantiomérico
<b>equiv.</b>	Equivalente(s)
<b>er</b>	Relación de enantiómeros ( <i>enantiomeric ratio</i> )
<b>ESI</b>	Ionización por electroespray (Electrospray ionization)
<b>Et</b>	Etilo
<b>EtOAc</b>	Acetato de etilo
<b>h</b>	Hora(s)
<b>HPLC</b>	Cromatografía líquida de alta resolución ( <i>High Performance Liquid Chromatography</i> )
<b>HRMS</b>	Espectrometría de masas de alta resolución ( <i>High Resolution Mass Spectrometry</i> )
<b>Hz</b>	Hertzio(s)
<b><sup>i</sup>Pr</b>	Isopropilo
<b>IR</b>	Infrarrojo ( <i>Infrared</i> )
<b><i>J</i></b>	Constante de acoplamiento
<b><math>\lambda</math></b>	Longitud de onda
<b>m</b>	Multiplete
<b>[M]<sup>+</sup></b>	Ión molecular
<b>Me</b>	Metilo
<b>mg</b>	Miligramo(s)
<b>MHz</b>	Megahertzio(s)
<b>mL</b>	Mililitro(s)
<b>mm</b>	Milímetro(s)
<b>Mmol</b>	Milimol(es)
<b>mol</b>	Mol(es)
<b>mol%</b>	Tanto por cien molar
<b>mp</b>	Punto de fusión (Melting Point)
<b>MS 4Å</b>	Tamiz molecular 4Å ( <i>Molecular Sieves</i> )
<b>m/z</b>	Relación masa/carga
<b>nm</b>	Nanómetro(s)
<b>NMR</b>	Resonancia magnética nuclear ( <i>Nuclear Magnetic Resonance</i> )
<b><i>pK<sub>a</sub></i></b>	Constante de disociación ácida
<b>ppm</b>	Parte(s) por millón
<b>q</b>	Cuartete
<b>QTOF</b>	Cuadrupolo de tiempo de vuelo ( <i>Quadruple Time Of Flight</i> )
<b>R</b>	Sustituyente
<b><i>rac</i></b>	Racémico
<b>Rdto.</b>	Rendimiento
<b>s</b>	Singlete

<b>sq</b>	Escuaramida
<b>T</b>	Temperatura
<b>t</b>	Tiempo, triplete
<b>ta/rt</b>	Temperatura ambiente ( <i>room temperatura</i> )
<b>TBAF</b>	Fluoruro de tetrabutilamonio ( <i>Tetrabutylammonium fluoride</i> )
<b>TBDPS</b>	<i>tert</i> -butildifenilsililo, ( <i>tert-butyldiphenylsilyl</i> )
<b><sup>t</sup>Bu</b>	<i>tert</i> -butilo
<b>th</b>	Tiourea
<b>THF</b>	Tetrahidrofurano ( <i>tetrahydrofuran</i> )
<b>TLC</b>	Cromatografía en capa fina ( <i>Thin Layer Chromatography</i> )
<b>TMS</b>	Tetrametilsililo, tetrametilsilano
<b>TMSCI</b>	Cloruro de tetrametilsililo ( <i>trimethylsilyl chloride</i> )
<b>t<sub>R</sub></b>	Tiempo de retención ( <i>Retention time</i> )
<b>UV</b>	Ultravioleta
<b>X</b>	Heteroátomo o grupo atractor de electrones



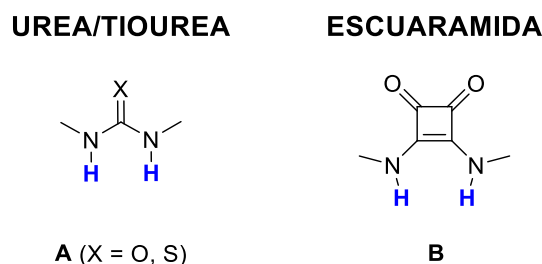
# 1. Introducción



# 1. Introducción

## 1.1. Tioescuaramidas bifuncionales quirales

Desde la explosión de la organocatálisis hace veinte años, se han sintetizado muchas pequeñas moléculas libres de metales capaces de promover transformaciones estereoselectivas. Entre ellas destacan los organocatalizadores bifuncionales que activan tanto el nucleófilo, mediante un resto básico, como el electrófilo, mediante la formación de enlaces de hidrógeno. La actividad catalítica de estas estructuras depende de la fortaleza de los enlaces de hidrógeno formados y la estereoselectividad de la naturaleza del resto quiral. Con el objetivo de modular la acidez de estos organocatalizadores, se han preparado durante estos años diferentes ureas,<sup>1</sup> tioureas,<sup>2</sup> y escuaramidas bifuncionales quirales,<sup>3</sup> que se han utilizado como organocatalizadores eficientes en diferentes transformaciones estereoselectivas (Figura 1).



**Figura 1**

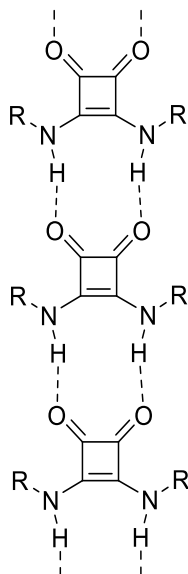
A pesar de su amplio uso, algunas propiedades de las escuaramidas, como su baja solubilidad en disolventes no polares, que son los normalmente utilizados en las reacciones promovidas mediante enlaces de hidrógeno, y una limitada capacidad para modular el  $pK_a$  de los hidrógenos donadores, restringen su utilización en algunas reacciones. Su baja solubilidad se debe a la formación de auto-agregados en forma de escalera, a través de dobles enlaces de hidrógeno cabeza-cola, que precipitan (Figura 2).<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Revisiones: (a) Z. Zhang, P. R. Schreiner. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 1187. (b) S. J. Connon. *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 5418.

<sup>2</sup> Revisiones: (a) X. Fanga, C.-J. Wang. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 1185. (b) F. Giacalone, M. Gruttadauria, P. Agrigento, R. Noto. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 2406. (c) C. Palomo, M. Oiarbide, R. López. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 632. (d) W.-Y. Siau, J. Wang. *Catal. Sci. Technol.* **2011**, 1, 1298.

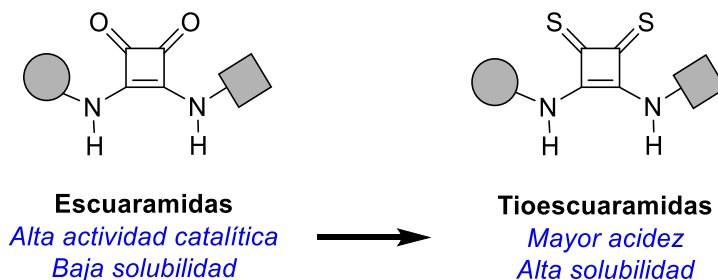
<sup>3</sup>Revisiones: (a) B.-L. Zhao, J.-H. Li, D.-M. Du. *Chem. Rec.* **2017**, 17, 1. (b) J. Alemán, A. Parra, H. Jiang, K.A. Jørgensen. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 6890. (c) R. I. Storer, C. Aciro, J.H. Jones. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 2330.

<sup>4</sup>(a) A. Portell, M. Font-Bardia, A. Bauzá, A. Frontera, R. Prohens. *Cryst. Growth Des.* **2014**, 14, 2578. (b) R. Prohens, A. Portell, O. Vallcorba, M. Font-Bardia, A. Bauzá, A. Frontera. *Cryst. Eng. Comm.* **2018**, 20, 237.



**Figura 2**

Las tioescuaramidas se conocen hace más de cincuenta años<sup>5</sup> y recientemente se ha calculado que tienen un valor de  $pK_a$  4-5 unidades inferior al de las correspondientes oxo-escuaramidas (Figura 3).<sup>6</sup> Son más solubles que las escuaramidas en disolventes no polares, como consecuencia de una menor autoagregación. También es de esperar que este incremento de la acidez confiera a los enlaces N-H de la tioescuaramida mayor capacidad de formación de enlaces de hidrógeno y sean, por lo tanto, mejores organocatalizadores.



**Figura 3**

Se han utilizado como transportadores de aniones,<sup>7</sup> o en la formación de complejos de derivados de metales de transición,<sup>8</sup> pero solo muy recientemente se ha descrito una síntesis general de estos sustratos y se han comenzado a utilizar como organocatalizadores.

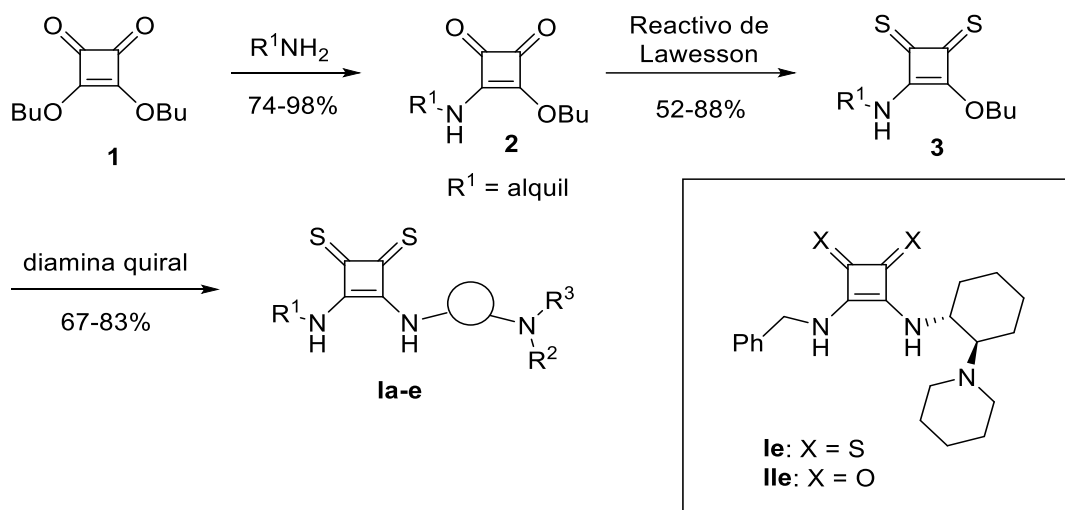
<sup>5</sup>G. Maahs, P. Hegenberg. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1966**, 5, 888.

<sup>6</sup>M. Rombola, C. S. Sumaria, T. D. Montgomery, V. H. Rawal. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 5297.

<sup>7</sup>Referencias recientes: (a) Elmes, R. B. P.; Busschaert, N.; Czech, D. D.; Gale, P. A.; Jolliffe, K. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 10107. b) Busschaert, N.; Elmes, R. B. P.; Czech, D. D.; Wu, X.; Kirby, I. L.; Peck, E. M.; Hendzel, K. D.; Shaw, S. K.; Chan, B.; Smith, B. D.; Jolliffe, K. A.; Gale, P. A. *Chem. Sci.* **2014**, 5, 3617.

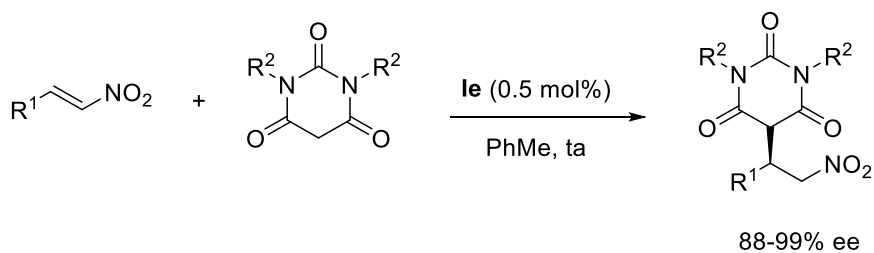
<sup>8</sup>Frauenhoff, G. R.; Takasagawa, F.; Busch, D. H. *Inorg. Chem.* **1992**, 31, 4002.

Rawal<sup>6</sup> describió en 2017 por primera vez la preparación de alquil tioescuaramidas bifuncionales quirales a partir del escuarato de di-*n*-butilo (Esquema 1). 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 **la-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.



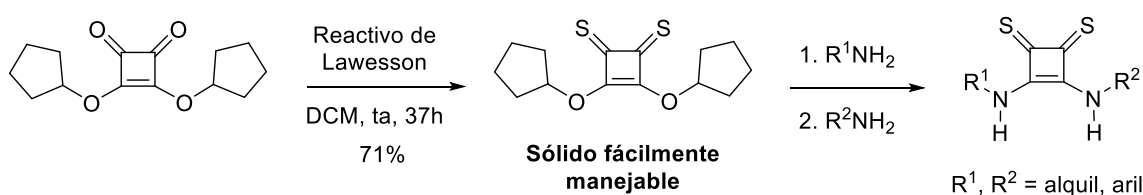
**Esquema 1**

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

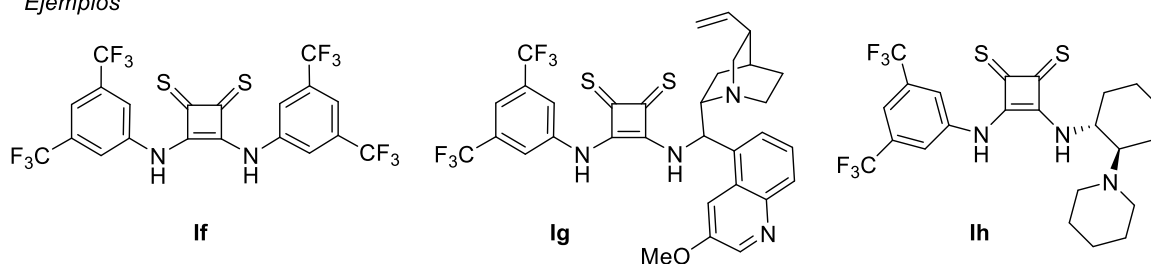


**Esquema 2**

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.<sup>9</sup> 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 colaboradores han concluido que los tioésteres secundarios, más voluminosos, como el ditioescuarato de dicitlopentilo, tienen la estabilidad y reactividad necesarias para utilizarse como intermedios en la preparación de una amplia gama de tioescuaramidas, incluidas las aril tioescuaramidas bifuncionales (Esquema 3).



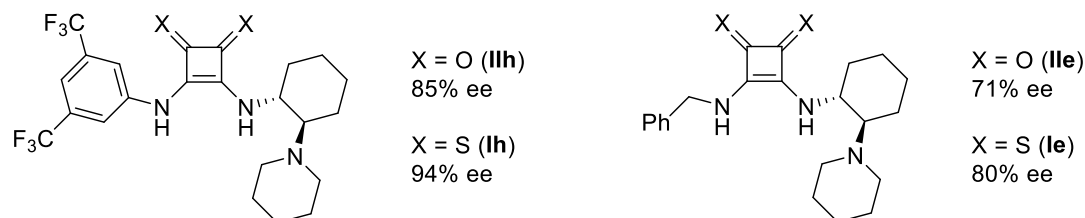
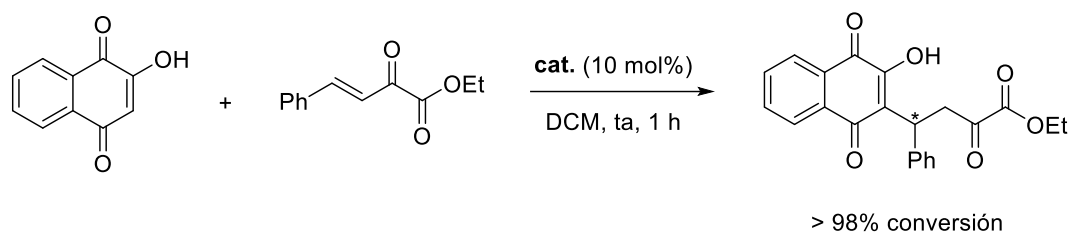
Ejemplos



**Esquema 3**

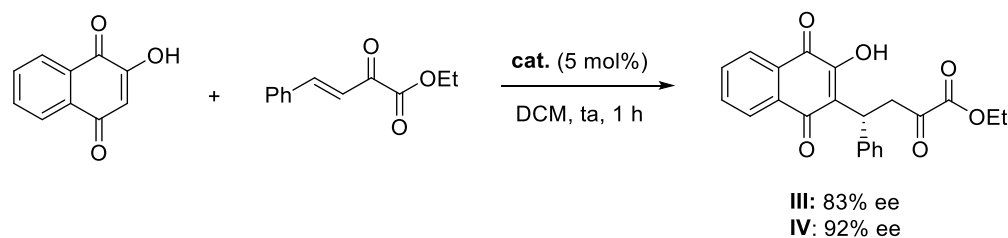
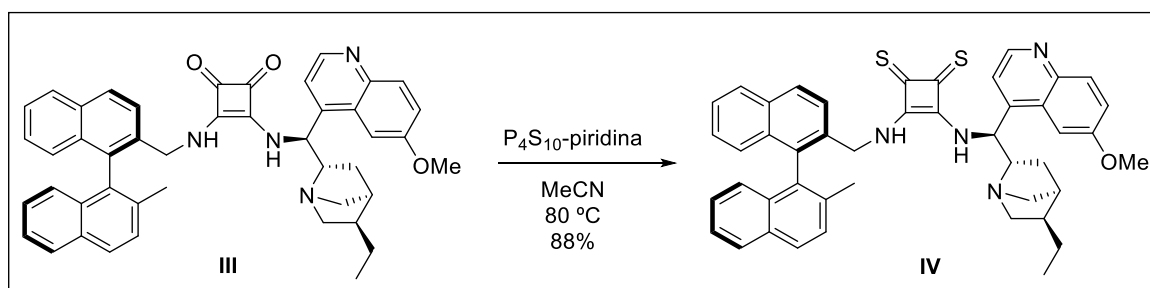
En ese mismo trabajo estudian la actividad catalítica de las aril tioescuaramidas y de sus escuaramidas análogas en la adición conjugada de la lawsona (2-hidroxi-1,4-naftoquinona) a  $\alpha$ -cetoésteres  $\beta,\gamma$ -insaturados (Esquema 4). Todas las tioescuaramidas ensayadas proporcionaron enantioselectividades más elevadas que las correspondientes oxo-escuaramidas. Además, la aril tioescuaramida bifuncional **Ih** condujo al producto de adición con un 94% ee, considerablemente superior al conseguido con la alquil tioescuaramida **Ie** (80% ee).

<sup>9</sup> M. Rombola, V. H. Rawal. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 514.



#### Esquema 4

En un trabajo más reciente de 2019, el grupo de Kupai<sup>10</sup> ha descrito la preparación de tioescuaramidas derivadas de binaftilo y de la cincona mediante tionación directa de su forma “dioxo” con el complejo P<sub>4</sub>S<sub>10</sub>-piridina y ha estudiado 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, la tioescuaramida (**IV**) proporciona de nuevo excesos enantioméricos superiores a los conseguidos con la oxo-escuaramida análoga (**III**) (Esquema 5).



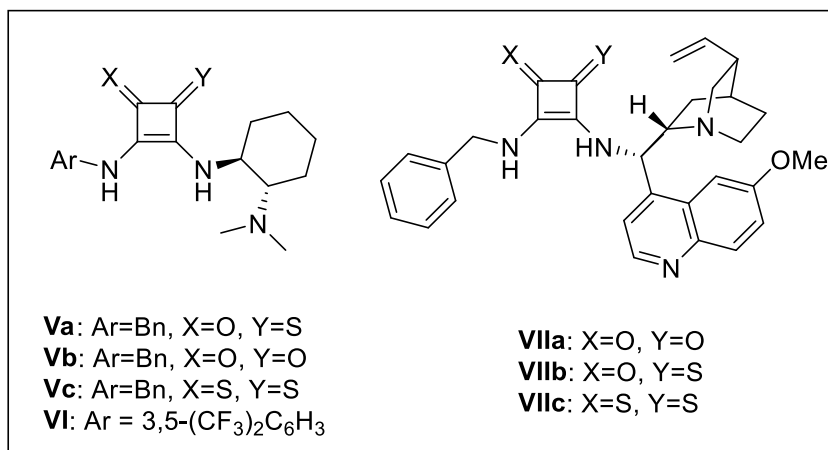
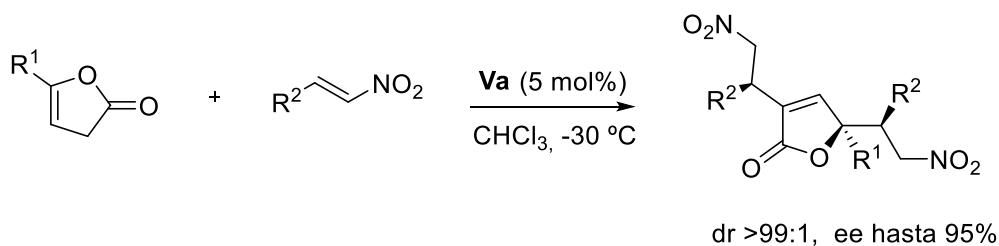
#### Esquema 5.

En este mismo año, Li<sup>11</sup> ha preparado derivados de butenolida 2,4,4-trisustituidas, con un estereocentro cuaternario, a través de la doble adición de Michael

<sup>10</sup> S. Nagy, G. Dargó, P. Kisszékelyi, Z. Fehér, A. Simon, J. Barabás, T. Hóltzl, B. Mátravölgyi, L. Kárpáti, L. Drahos, P. Huszthy, J. Kupai. *New J. Chem.* **2019**, *43*, 5948.

<sup>11</sup> M. Yang, C. Chen, X. Yi, Y. Li, X. Wu, Q. Li, S. Ban. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 2883.

asimétrica de 2(3*H*)-furanonas a nitroolefinas catalizada por aril y alquiltioescuaramidas quirales (**Va-c**, **VI** y **VIIa-c**) (Esquema 6). La alquil mono-tioescuaramida **Va**, derivada de la (1*S*,2*S*)-ciclohexano-1,2-diamina, es el catalizador más eficiente de los sintetizados, proporcionando los aductos correspondientes con elevados rendimientos químicos y diastereoselectividades (dr >99:1) y con excelentes enantioselectividades (95% ee).



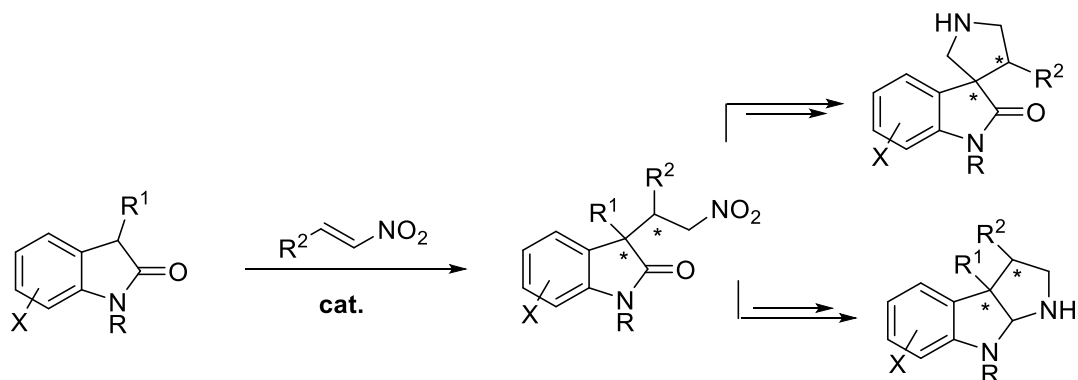
Esquema 6

### 1.2. Síntesis enantioselectiva de oxindoles 3,3-disustituídos

La síntesis de oxindoles con un estereocentro cuaternario en C-3 y un grupo amino en  $\beta$  es de gran interés debido a que forman parte de la estructura de numerosos productos naturales y de moléculas con actividad biológica y farmacéutica.<sup>12</sup> 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 en su estructura, lo cual facilita su transformación en oxindoles espirocíclicos o en derivados de indolina, constituyentes de numerosos alcaloides naturales (Figura 4).

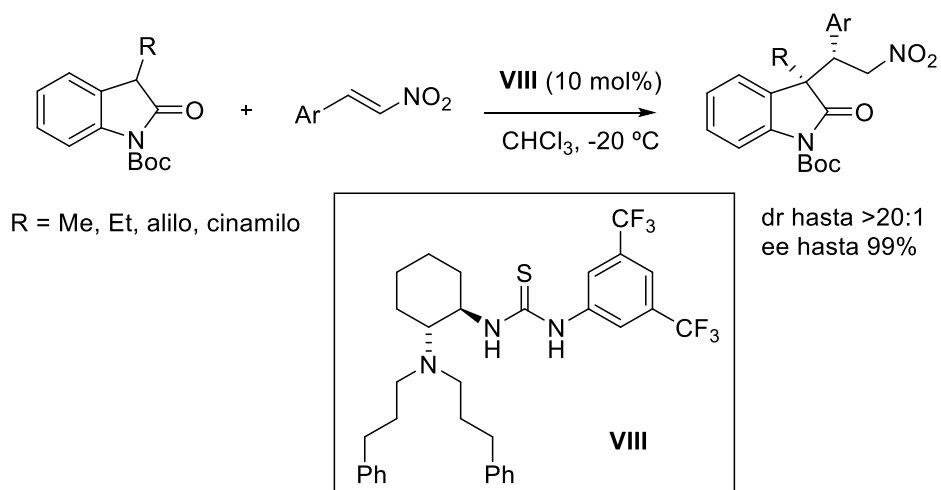
<sup>12</sup> Review: R. Dalpozzo, G. Bartoli and G. Bencivenni. *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, *41*, 7247.





**Figura 4**

Barbas III<sup>13</sup> y Shibasaki,<sup>14</sup> independientemente, fueron los primeros que estudiaron la adición conjugada enantioselectiva de *N*-Boc 3-alkil(aril)oxindoles a nitroolefinas (Esquema 7). Barbas III emplea una tiourea bifuncional quiral (**VIII**) como organocatalizador, mientras que Shibasaki cataliza la reacción con un complejo quiral homodinuclear Mn(III)<sub>2</sub>-base de Schiff. La presencia del grupo Boc disminuye el *pK<sub>a</sub>*, favoreciendo la deprotonación en C-3.<sup>15</sup>



**Esquema 7**

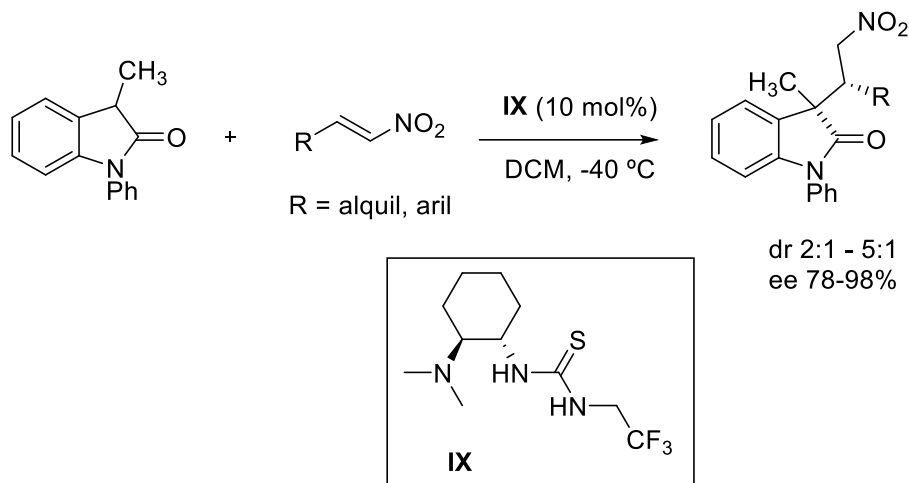
<sup>13</sup> T. Bui, S. Syed and C. F. Barbas III. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8758.

<sup>14</sup> Y. Kato, M. Furutachi, Z. Chen, H. Mitsunuma, S. Matsunaga, M. Shibasaki. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9168.

<sup>15</sup> F. Zhou, Y.-L. Liu, J. Zhou. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1381.

Desde entonces, se han utilizado otras tioureas bifuncionales quirales derivadas de alcaloides de la cincona,<sup>16</sup> de la (1*R*,2*R*)-1,2-ciclohexanodiamina,<sup>17</sup> y de la 1,2-difenil etilendiamina<sup>18</sup> en esta reacción con elevada eficacia.

Cheng y col.<sup>17a</sup> han descrito la adición de *N*-fenil 3-metiloxindol a nitroalquenos catalizada por una alquil tiourea bifuncional derivada de la 1,2-ciclohexanodiamina (**IX**) que transcurre con moderada diastereoselectividad y buena enantioselectividad. (Esquema 8).



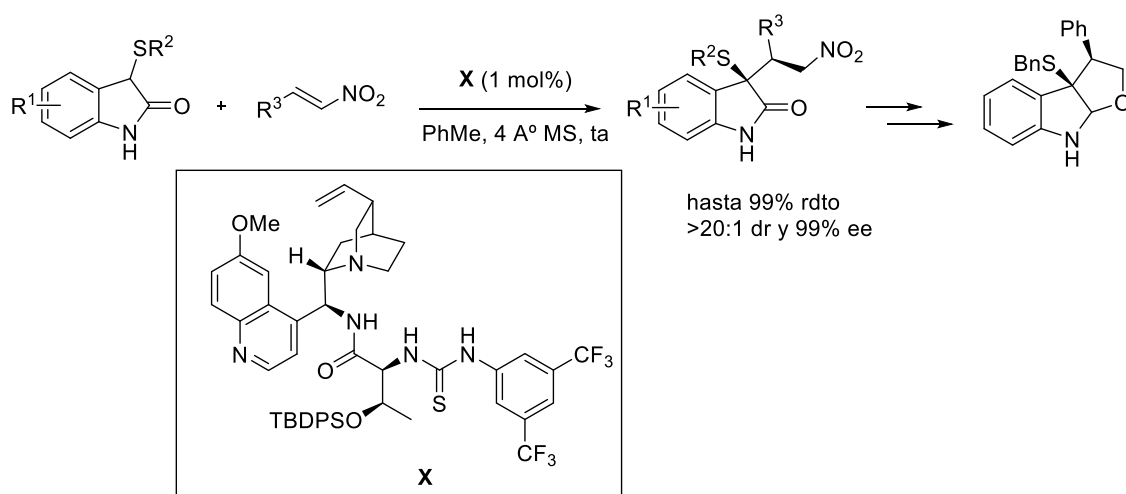
**Esquema 8**

Lu<sup>16b</sup> ha empleado con éxito un catalizador multifuncional (**X**), 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 9).

<sup>16</sup> (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.

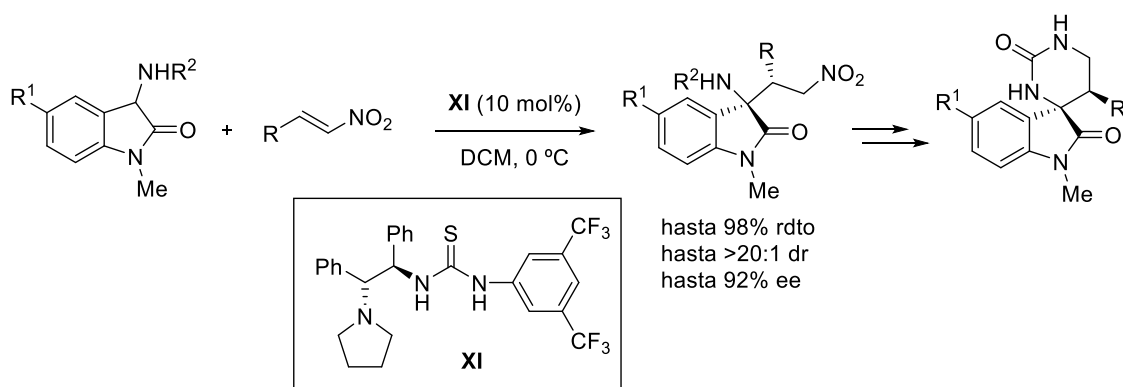
<sup>17</sup> (a) X. Li, B. Zhang, Z.-G. Xi, S. Luo, J.-P. Cheng. *Adv. Synth. Catal.*, **2010**, 352, 416. (b) X. Li, Y.-M. Li, F.-Z. Peng, S.-T. Wu, Z.-Q. Li, Z.-W. Sun, H.-B. Zhang, Z.-H. Shao. *Org. Lett.* **2011**, 13, 6160. (c) Y.-M. Li, X. Li, F.-Z. Peng, Z.-Q. Li, S.-T. Wu, Z.-W. Sun, H.-B. Zhang, 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.

<sup>18</sup> (e) B.-D. Cui, W.-Y. Han, Z.-J. Wu, X.-M. Zhang and W.-C. Yuan. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 8833.



**Esquema 9**

Yuan<sup>18</sup> 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 (**XI**) obteniendo los correspondientes 3-aminoxindoles cuaternarios con excelentes rendimientos químicos y diastereoselectividades y excesos enantioméricos de hasta el 92% (Esquema 10). En el mismo trabajo describe la transformación de los aductos obtenidos en oxindoles espirocíclicos.

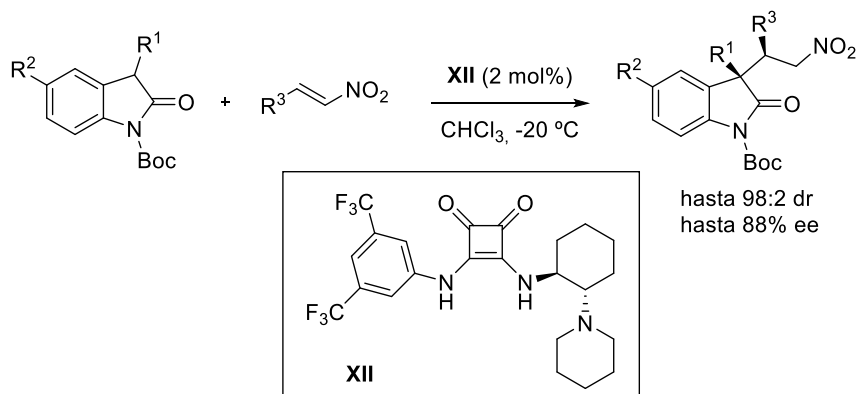


**Esquema 10**

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 estas adiciones de Michael estereoselectivas. Du<sup>19</sup> fue el primero que estudió la adición de oxindoles 3-sustituidos a nitroalquenos en presencia de un 2 mol% de una escuaramida bifuncional derivada de la (1*R*,2*R*)-1,2-ciclohexanodiamina (**XII**), que conduce a los correspondientes oxindoles 3,3-

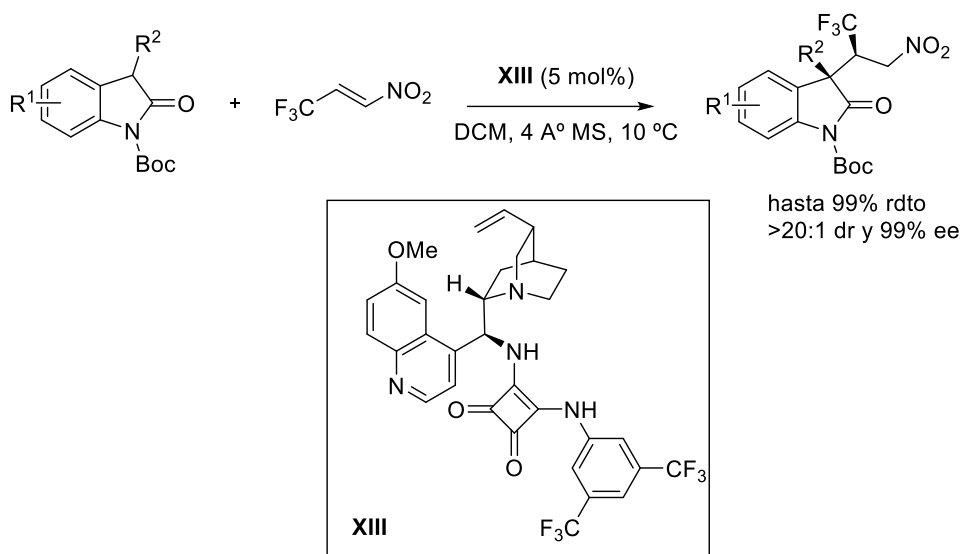
<sup>19</sup> W. Yang, J. Wang, D.-M. Du, *Tetrahedron Asymmetry*, **2012**, 23, 972.

disustituidos con buena diastereoselectividad y moderada enantioselectividad (dr hasta 98:2 y 88% ee) (Esquema 11).



**Esquema 11**

Posteriormente Shi<sup>20a</sup> ha utilizado una escuaramida bifuncional derivada de la quinina (**XIII**) en la adición de *N*-Boc oxindoles 3-sustituidos a nitroolefinas trifluorometil sustituidas, que transcurre con elevadas diastereoselectividades (hasta >20:1 dr) y excelentes enantioselectividades (hasta 99% ee) (Esquema 12).

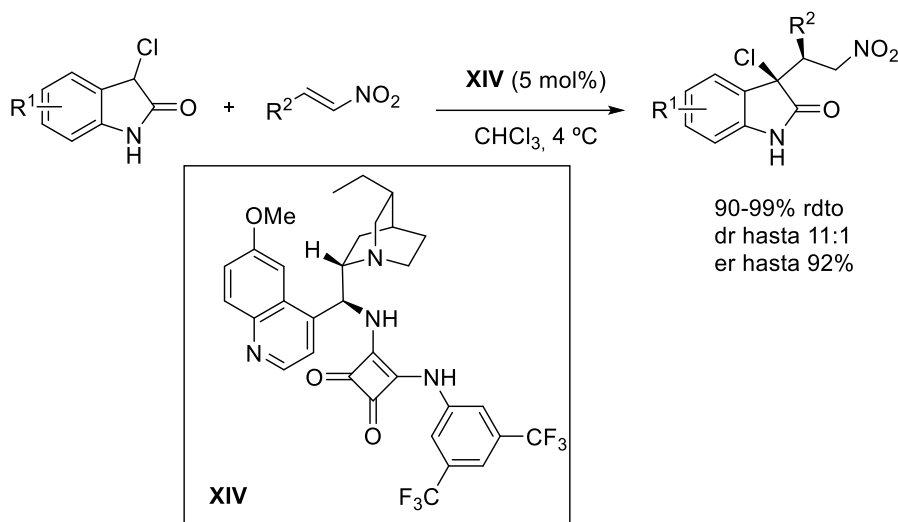


**Esquema 12**

Kanger<sup>20b</sup> ha desarrollado una nueva metodología para la síntesis de 3-clorooxindoles 3,3-disustituidos enantioenriquecidos vía adición de Michael de 3-clorooxindoles NH-no sustituidos a nitroolefinas catalizada por una escuaramida bifuncional derivada de la hidroquinidina (**XIV**) (Esquema 13). Obtiene aductos con dos estereocentros cuaternario-terciario adyacentes con excelentes rendimientos químicos

<sup>20</sup> (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.

y elevadas diastereoselectividades (hasta 11:1 dr) y enantioselectividades (hasta 92% ee).



**Esquema 13**

Además de las tioureas y escuaramidas bifuncionales quirales, en la bibliografía encontramos otros tipos de organocatalizadores que promueven estas transformaciones enantioselectivas: una fosforamida quiral derivada de la amina de la cinchonidina,<sup>21</sup> una guanidina quiral derivada del ácido tartárico,<sup>22</sup> sales de amonio cuaternario quirales utilizadas como catalizadores de transferencia de fase en un disolvente rico en agua,<sup>23</sup> un derivado del 2-amino indanol<sup>24</sup> y una amina secundaria quiral derivada de prolina (Figura 5).<sup>25</sup>

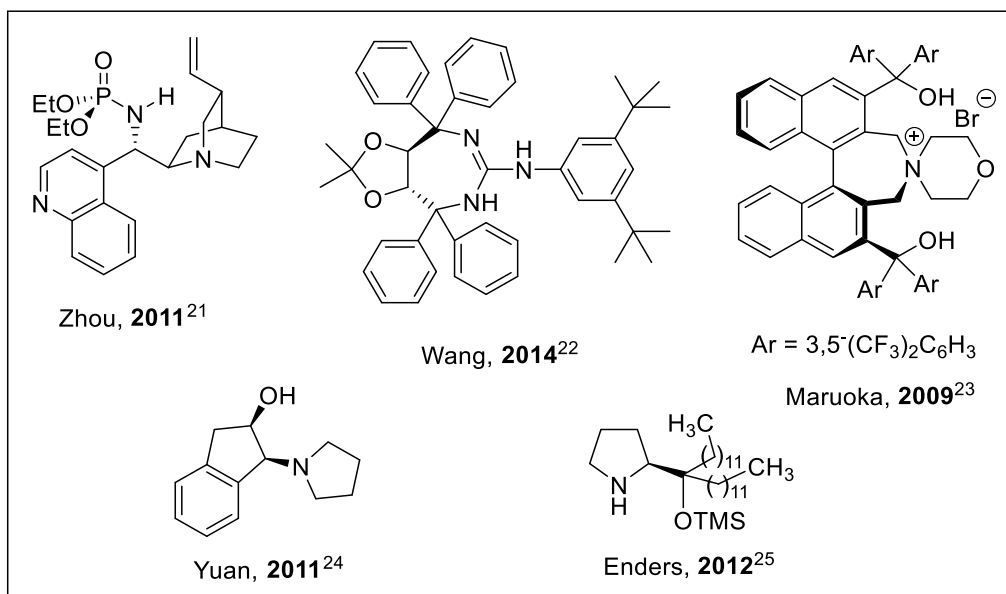
<sup>21</sup> M. Ding, F. Zhou, Y.-L. Liu, C.-H. Wang, X.-L. Zhao, J. Zhou. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 2035.

<sup>22</sup> L. Zou, X. Bao, Y. Ma, Y. Song, J. Qu, B. Wang. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 5760.

<sup>23</sup> R. He, S. Shirakawa and K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16620.

<sup>24</sup> X.-L. Liu, Z.-J. Wu, X.-L. Du, X.-M. Zhang and W.-C. Yuan. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4008.

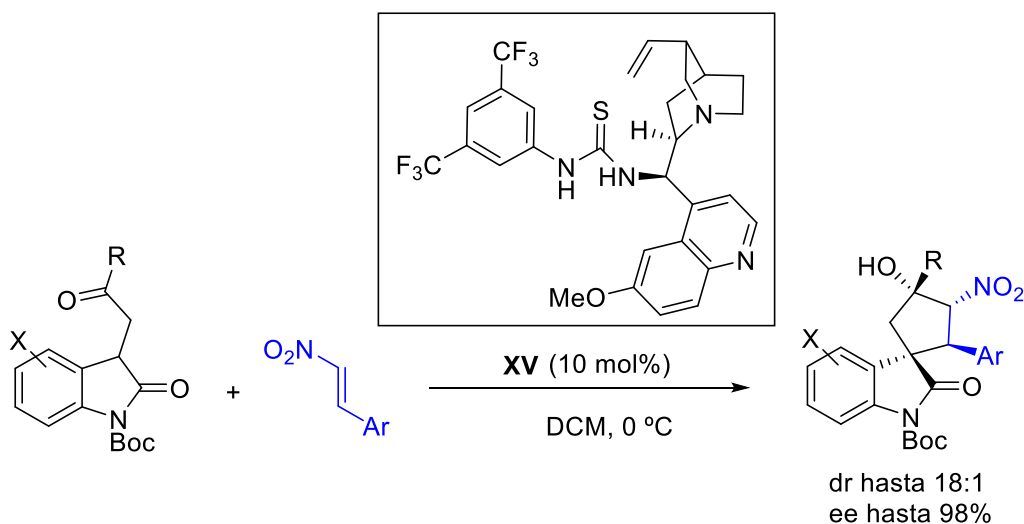
<sup>25</sup> C. Wang, X. Yang, D. Enders, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 4832.



**Figura 5**

### 1.3. Síntesis de oxindoles espirocíclicos

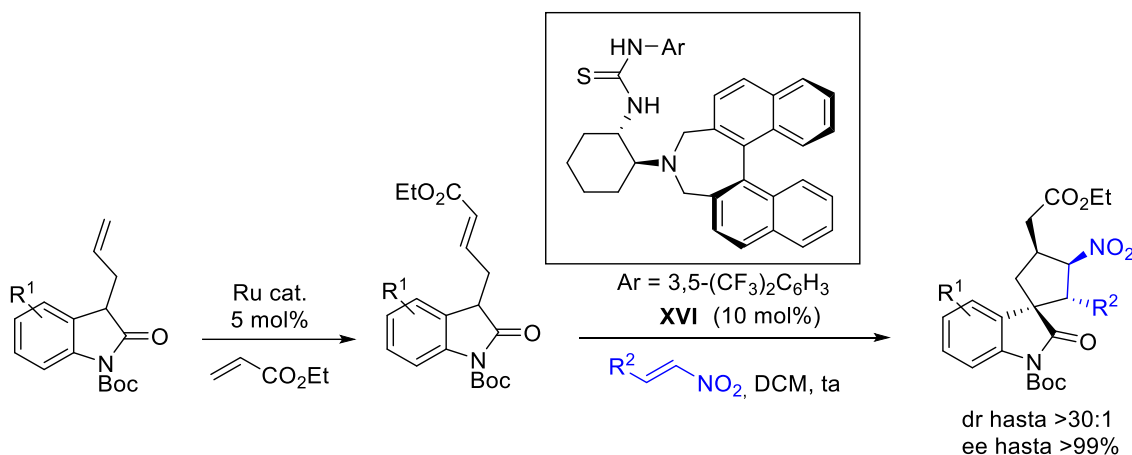
Los oxindoles espirocíclicos forman parte de la estructura de numerosos productos naturales y de compuestos de origen sintético con relevante actividad medicinal. Barbas III<sup>26</sup> realizó en 2012 la síntesis organocatalizada de espirociclopentanooxindoles con cuatro estereocentros consecutivos, con elevados rendimientos y excelentes diastereo- y enantioselectividades, mediante reacción de oxindoles 3-sustituidos con nitroolefinas en presencia de un derivado de quinidina (**XV**), a través de una reacción en cascada Michael-Henry (Esquema 14).



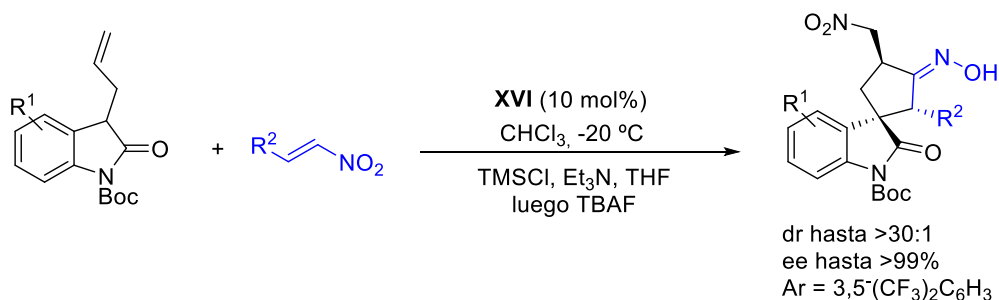
**Esquema 14**

<sup>26</sup> K. Albertshofer, B. Tan, C. F. Barbas III. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1834.

Otra estrategia que permite la síntesis de espirociclopentanooxindoles con excelente diastereoselectividad (dr desde 16:1 hasta 30:1) y enantioselectividad (93-99% ee) ha sido desarrollada por Shao<sup>27</sup> a través de una secuencia combinada metátesis cruzada catalizada por rutenio/doble adición de Michael asimétrica catalizada por una tiourea bifuncional con quiralidad axial (**XVI**) (Esquema 15).



En otro trabajo publicado en el mismo año por el grupo de Shao,<sup>28</sup> se describe la utilización de la misma tiourea **XVI** en la preparación de espirociclopentanooxindoles con un grupo funcional oxima a partir de oxindoles 3-alilsustituidos y nitroolefinas, mediante una secuencia Michael/cicloadición intramolecular silil nitronato-olefina (ISOC)/fragmentación (Esquema 16).



A pesar de los logros alcanzados hasta este momento, el desarrollo de nuevos sistemas catalíticos eficientes con baja carga de catalizador sigue siendo de interés. Por ese motivo en este apartado describimos los resultados obtenidos en la adición asimétrica de *N*-alquil oxindoles 3-sustituidos a nitroalquenos catalizada por tioescuaramidas bifuncionales quirales.

<sup>27</sup> 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.

<sup>28</sup> 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.





## 2. Objetivos y Plan de Trabajo

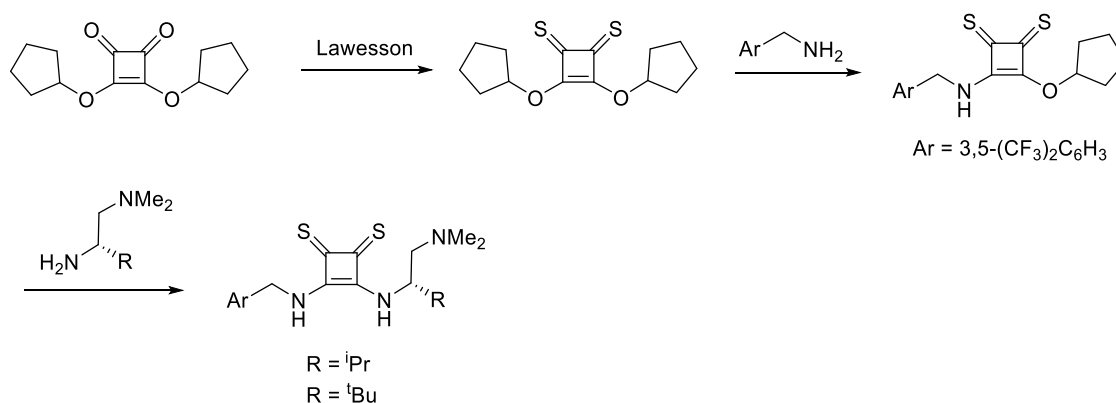


## 2. Objetivos y Plan de Trabajo

El objetivo de este trabajo es la síntesis de dos nuevas tioescuaramidas bifuncionales quirales derivadas de la *L*-valina y de la *L-terc*-leucina y el estudio de su utilización como organocatalizadores en la síntesis estereoselectiva de oxindoles 3,3-disustituidos con dos estereocentros adyacentes cuaternario-terciario. A efectos comparativos estudiaremos también la actividad catalítica de las tioureas y escuaramidas bifuncionales análogas.

### 2.1. Síntesis de tioescuaramidas bifuncionales quirales

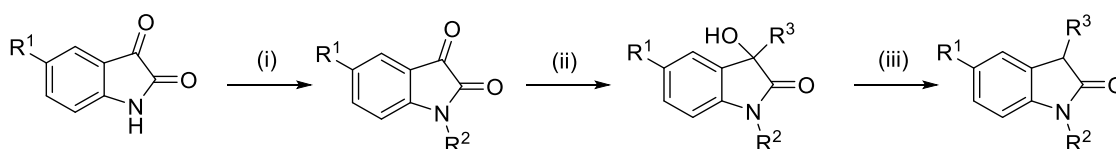
La síntesis de las tioescuaramidas bifuncionales quirales se llevará a cabo mediante la tionación del escuarato de dicitopentilo para dar el correspondiente ditioescuarato, seguida de reacción de éste con 3,5-bis(trifluorometil)bencilamina y con las 1,2-diaminas quirales derivadas de la *L*-valina y de la *L-terc*-leucina (Esquema 17).



**Esquema 17**

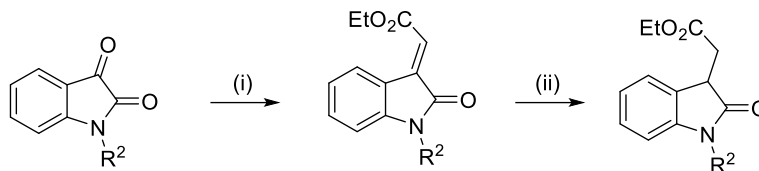
### 2.2. Síntesis de oxindoles 3-sustituidos

En segundo lugar, prepararemos oxindoles diferentemente sustituidos en las posiciones 1, 3, 5 a partir de las correspondientes isatinas comerciales, mediante un procedimiento en tres etapas: (i) *N*-alquilación de la isatina de partida seguida de (ii) reacción con el correspondiente organomagnesiano y finalmente (iii) desoxigenación reductora de los alcoholes obtenidos (Esquema 18).



**Esquema 18**

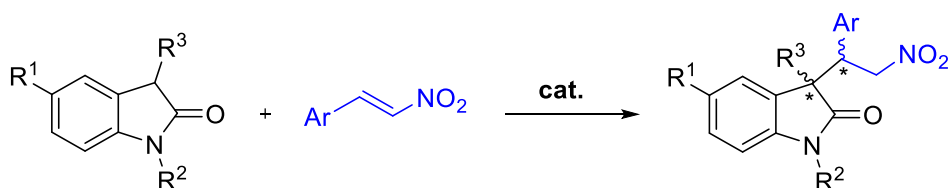
También está prevista la preparación de un oxindol sustituido en C-3 por un grupo etoxicarbonilmetil mediante (i) reacción de Wittig de la isatina de partida con (etoxicarbonilmetilideno)trifenilfosforano seguida de (ii) reducción quimioselectiva del doble enlace del producto obtenido (Esquema 19).



**Esquema 19**

### **2.3. Estudio de la actividad catalítica de las tioescuaramidas bifuncionales quirales en la síntesis de oxindoles 3,3-disustituidos con dos estereocentros vecinales terciario/cuaternario.**

En este último apartado abordaremos la síntesis de oxindoles 3,3-disustituidos con un grupo amino en  $\beta$  mediante la adición de Michael diastereo- y enantioselectiva de oxindoles 3-proquirales a nitroolefinas (Esquema 20).



**Esquema 20**

Dada la superioridad que, en los escasos ejemplos descritos hasta la fecha, presentan las tioescuaramidas frente a las escuaramidas en la adición de Michael, estudiaremos en este apartado la actividad catalítica comparativa de las tioescuaramidas sintetizadas y de sus escuaramidas bifuncionales quirales análogas.

Se realizarán estudios preliminares para determinar el catalizador más eficaz y las condiciones óptimas de reacción, para estudiar a continuación el alcance y las limitaciones sintéticas de la reacción (influencia de  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$ ).

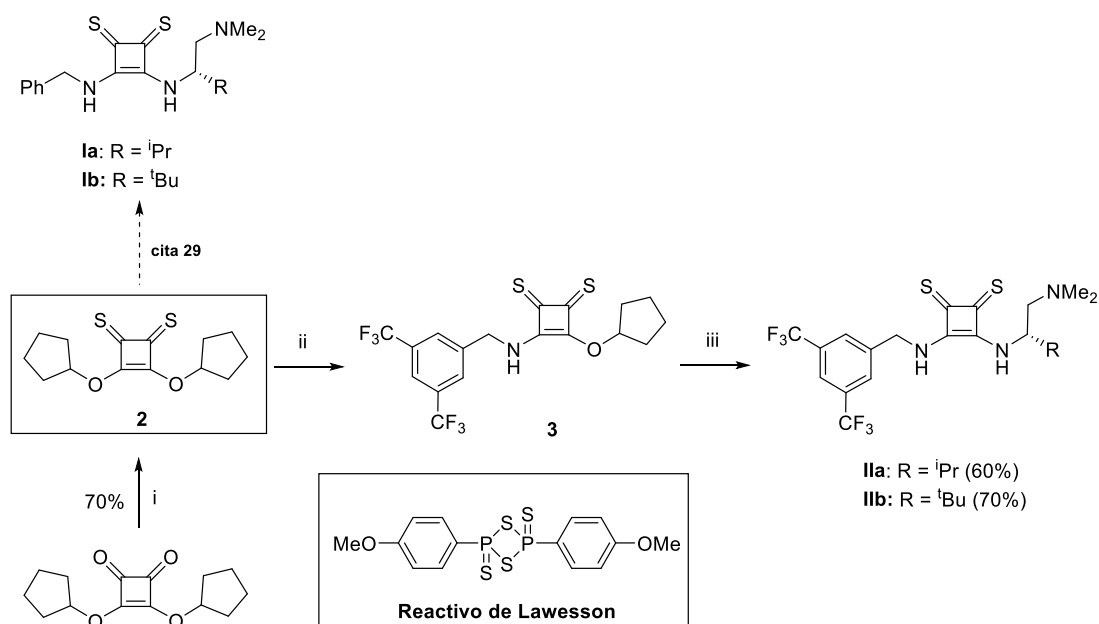
## 3. Resultados y Discusión



## 3. Resultados y Discusión

### 3.1. Síntesis de tioescuaramidas bifuncionales quirales

Las tioescuaramidas **1a-b** ya habían sido preparadas en un trabajo anterior,<sup>29</sup> por lo que no hizo falta realizar su síntesis y se emplearon directamente en las pruebas catalíticas. La síntesis de las tioescuaramidas **11a-b**, derivadas de la *L*-valina, *L*-*terc*-leucina (**1a-b**) y la 3,5-bis(trifluorometil)bencilamina se realizó en dos etapas utilizando como producto de partida el ditioescuarato de dicitopentilo (**2**) (Esquema 21).



**Esquema 21.** *Reactivos y condiciones:* (i) reactivo de Lawesson (1 equiv.), THF, 0 °C a ta, 48 h. (ii) 3,5-(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> (0.90 equiv.), DCM, 0 °C a ta. (iii) 1,2-diaminas **1a-b** (1.05 equiv.), DCM, ta.

A diferencia de los ditioescuaratos de dimetilo, dietilo y di-*n*-butilo (inestables), el ditioescuarato de dicitopentilo es un sólido naranja estable que se sintetiza mediante tionación del escuarato de dicitopentilo<sup>30</sup> según un procedimiento modificado respecto del descrito por Rawal.<sup>9</sup>

La reacción del escuarato de dicitopentilo con 1 equivalente del reactivo de Lawesson en THF a temperatura ambiente durante 48 h, proporcionó el ditioescuarato de dicitopentilo (**2**) con un rendimiento del 70% después de su purificación mediante

<sup>29</sup> TFG Roberto de la Torre García, Julio de 2018.

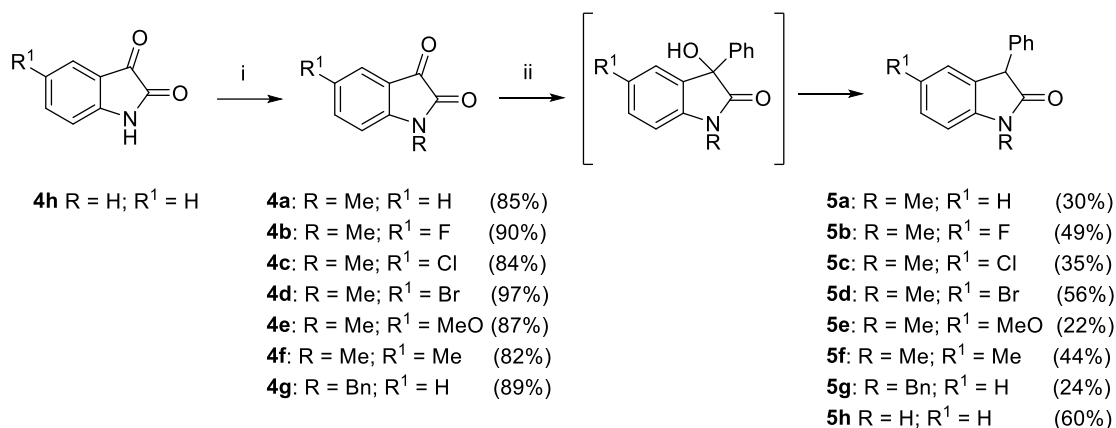
<sup>30</sup> El escuarato de dicitopentilo se prepara mediante esterificación del ácido escuárico (comercial) con ciclopentanol en tolueno a reflujo utilizando un Dean-Stark.

cromatografía en columna de gel de sílice. En tiempos de reacción menores de 48 h se obtuvieron mezclas de los productos de monotonación y de ditionación.

La síntesis de las tioescuaramidas **IIa-b** a partir del ditioescuarato de dicitopentilo se llevó a cabo mediante dos reacciones consecutivas de adición-eliminación. La reacción de **2** con 0.90 equiv. de 3,5-bis(trifluorometil)bencilamina (para evitar la disustitución) en diclorometano a temperatura ambiente proporcionó el producto de mono-sustitución **3** con buen rendimiento químico (70%). Este hemiditioescuarato se transformó en las tioescuaramidas bifuncionales quirales finales con buenos rendimientos químicos (60-70%) mediante reacción con 1.1 equiv. de las diaminas quirales derivadas de la *L*-valina y de la *L*-terc-leucina<sup>31</sup> **1a-b** en DCM a temperatura ambiente.

### 3.2. Síntesis de oxindoles 3-sustituidos

La síntesis de los 3-ariloxindoles *N*-metil y *N*-bencil sustituidos (**5a-h**), se ha realizado a través de un proceso en tres etapas según el procedimiento experimental descrito por Trost<sup>32</sup>: (i) *N*-alquilación de la isatina con ioduro de metilo o bromuro de bencilo en presencia de NaH en THF-DMF; (ii) adición nucleófila de bromuro de fenilmagnesio e hidrólisis posterior y (iii) desoxigenación reductora de los 3-hidroxiderivados obtenidos con SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O en HOAc a 110 °C (Esquema 22).



**Esquema 22.** Reactivos y condiciones: (i) NaH (1.1 equiv.), MeI o BnBr (1.1 equiv.), DMF-THF, 0 °C. (ii) 1. PhMgBr (1.2 equiv.), THF, 0 °C. 2. NH<sub>4</sub>Cl. 3. SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (2 equiv.), HOAc, 110 °C.

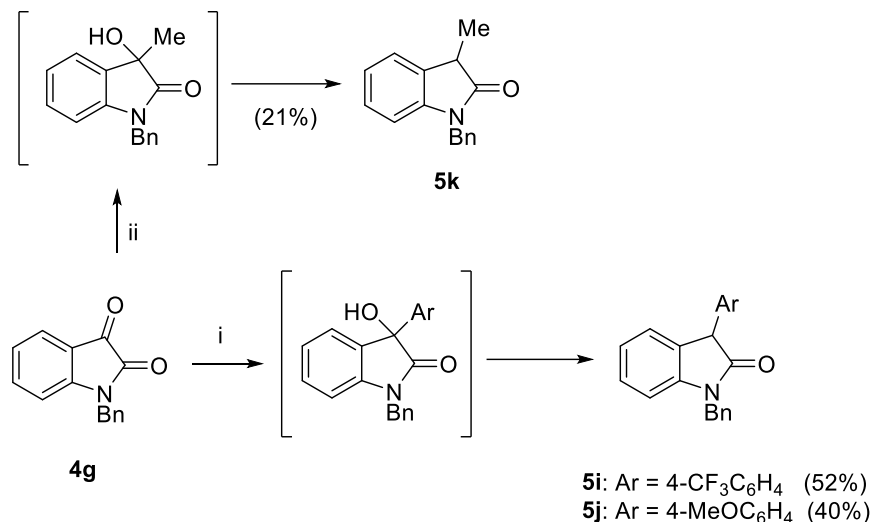
La síntesis de los derivados **5i** y **5j**, sustituidos en C-3 por un grupo 4-trifluorofenilo y 4-metoxifenilo, y del derivado 3-metil sustituido **5k** se realizó de modo análogo mediante reacción de la isatina *N*-bencil sustituida (**4g**) con los

<sup>31</sup> R. Pedrosa, J.M. Andrés, R. Manzano, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5116.

<sup>32</sup> B. M. Trost, J. Xie, J. D. Sieber. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20611.

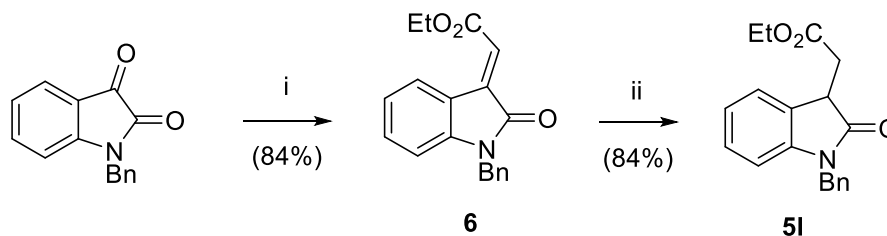


correspondientes bromuros de arilmagnesio o ioduro de metilmagnesio, seguida de desoxigenación con  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (Esquema 23).



**Esquema 23.** Reactivos y condiciones: (i) 1.  $\text{ArMgBr}$  (1.2 equiv.), THF, 0 °C. 2.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . 3.  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (2 equiv.), HOAc, 110 °C. (ii)  $\text{MeMgI}$  (1.2 equiv.), THF, 0 °C. 2.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . 3.  $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (2 equiv.), HOAc, 110 °C.

Finalmente, la síntesis del derivado 3-etoxicarbonilmetil sustituido (**5l**) se llevó a cabo en dos etapas: (i) reacción de Wittig de la isatina *N*-bencil sustituida (**4g**) con (etoxicarbonilmetiliden)trifenilfosforano<sup>33</sup> seguida de (ii) reducción del alquiden derivado obtenido **6** con  $\text{NaBH}_4$  (Esquema 24).



**Esquema 24.** Reactivos y condiciones: (i)  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Et}$  (1.1 equiv.), tolueno, 80 °C. (ii)  $\text{NaBH}_4$  (1.25 equiv.), MeOH, ta.

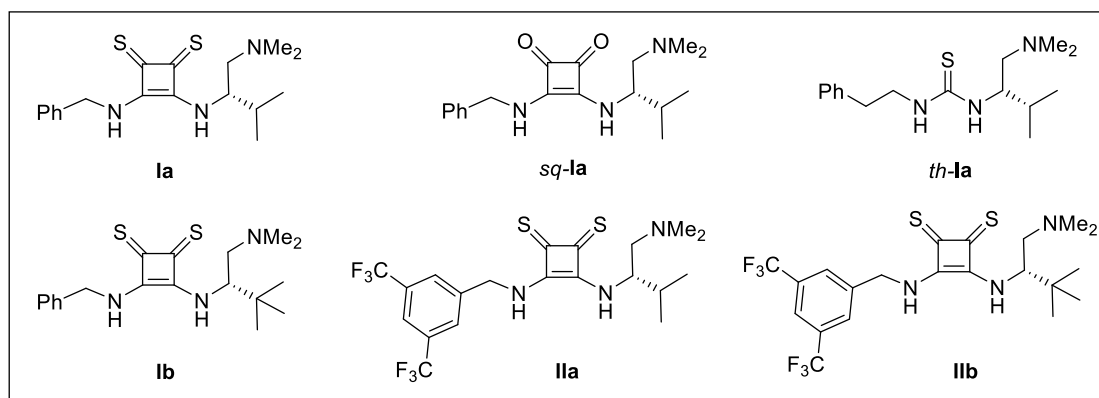
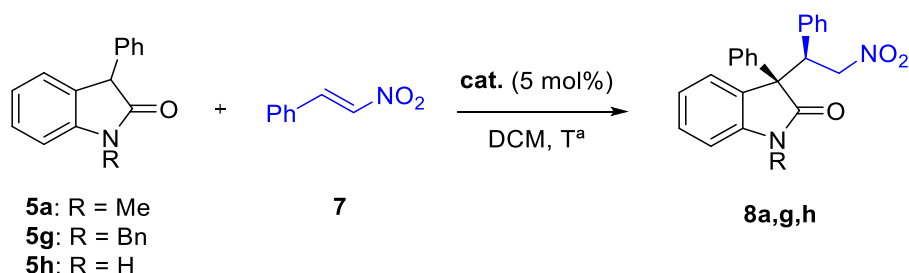
<sup>33</sup> G. Pandey, J. Khamrai, A. Mishra. *Org. Lett.* **2017**, 19 (22), 6264.

### 3.3. Adición diastereo- y enantioselectiva de oxindoles 3-sustituidos a nitroolefinas

#### 3.3.1. Evaluación de los organocatalizadores y optimización de las condiciones de reacción

Inicialmente, estudiamos la actividad catalítica de las diferentes tioescuaramidas en la adición de 3-feniloxindoles *N*-sustituidos (**5a,g,h**) a *trans*- $\beta$ -nitroestireno (**7**) (Tabla 1).

**Tabla 1.** Screening de catalizadores y optimización de las condiciones de reacción.



Entrada <sup>a</sup>	R	Cat.	t (h)	Producto Rdto. (%) <sup>b</sup>	dr <sup>c</sup>	er <sup>d</sup>
1	Me	<b>Ia</b>	2	<b>8a</b> (97)	91:9	96:4
2 <sup>e</sup>	Me	<b>Ia</b>	5	<b>8a</b> (98)	93:7	<b>98:2</b>
3	Me	<b>Ib</b>	1.5	<b>8a</b> (81)	87:13	96:4
4	Me	<b>th-Ia</b>	2	<b>8a</b> (99)	84:16	87:11
5	Me	<b>sq-Ia</b>	3	<b>8a</b> (99)	85:15	85:15
6	Me	<b>IIa</b>	0.5	<b>8a</b> (82)	93:7	95:5
7	Me	<b>IIb</b>	0.75	<b>8a</b> (76)	86:14	97:3
8	H	<b>Ia</b>	1	<b>8h</b> (96)	81:19	<b>89:11</b>
9	Bn	<b>Ia</b>	1	<b>8g</b> (80)	95:5	97:3
10	Bn	<b>IIa</b>	1	<b>8g</b> (98)	93:7	99:1
11	Bn	<b>IIb</b>	0.5	<b>8g</b> (95)	94:6	<b>99:1</b>

<sup>a</sup>Las reacciones se han llevado a cabo con 0.15 mmol de oxindol **5a,g,h** y exceso de nitroestireno (2 equiv.) en 0.2 mL de DCM. <sup>b</sup>Rendimiento aislado después de purificación mediante columna cromatográfica. <sup>c</sup>Determinado mediante HPLC quiral. <sup>d</sup>Determinado mediante HPLC quiral, correspondiente al diastereoisómero mayoritario. <sup>e</sup>Reacción llevada a cabo a -78 °C.

Los primeros ensayos los realizamos con el oxindol **5a**, *N*-metil sustituido, en diclorometano<sup>34</sup> a temperatura ambiente y en presencia de un 5 mol% de las tioescuaramidas **la,b**, derivadas de la *L*-valina y de la *L-terc*-leucina respectivamente (entradas 1 y 3, Tabla 1). Las reacciones condujeron en ambos casos a la obtención del aducto **8a** con elevado rendimiento químico en cortos tiempos de reacción y con análoga enantioselectividad (er 96:4), aunque la mejor relación diastereomérica (dr 91:9) se obtuvo con la tioescuaramida **la**, derivada de la *L*-valina (entrada 1). Con este organocatalizador, la disminución de la temperatura de reacción a -78 °C (entrada 2) no supuso mejora alguna en la diastereoselectividad y sólo condujo a un pequeño incremento en la enantioselectividad (er 98:2), pero a costa de un aumento del tiempo de reacción.

La comparación de la actividad catalítica de la tioescuaramida **la** con su tiourea *th-la* y escuaramida *sq-la* análogas, muestra la clara superioridad de la tioescuaramida frente a los otros dos organocatalizadores en esta reacción de adición de Michael (comparar entrada 1 con entradas 4 y 5).

Seguidamente, ampliamos nuestro estudio a las tioescuaramidas **IIa** y **IIb**, derivadas de la *L*-valina y de la *L-terc*-leucina, y sintetizadas ambas a partir de la 3,5-bis(trifluorometil)bencilamina. Realizamos ensayos con ambas a temperatura ambiente (entradas 6 y 7), no mejorando la enantioselectividad conseguida con la tioescuaramida **la** a -78 °C, aunque la escuaramida **IIb** proporcionó el aducto **8a** con una er de 97:3 a temperatura ambiente en menor tiempo de reacción (comparar entradas 2 y 7). De nuevo se observa que la tioescuaramida **IIa**, derivada de la *L*-valina es más diastereoselectiva, que la tioescuaramida **IIb** derivada de la *L-terc*-leucina (comparar entradas 6 y 7).

Para estudiar la influencia de la naturaleza del sustituyente nitrogenado hicimos reaccionar 3-feniloxindoles diferentemente *N*-sustituidos (**5g,h**) con *trans*- $\beta$ -nitroestireno en presencia de la tioescuaramida **la** (entradas 8-9). Interesantemente, el oxindol *N*-H sustituido **5g** reacciona fácilmente conduciendo al aducto **8g** con un rendimiento cuantitativo, pero con menor stereocontrol que el sustrato *N*-metil sustituido **5a** (comparar entradas 1 y 8). Por el contrario, la reacción del oxindol *N*-bencil sustituido **5h**, transcurre con mayor diastereo- (dr 95:5) y enantioselectividad (er 97:3) (comparar entradas 1-9). Con este último sustrato realizamos ensayos adicionales en presencia de las tioescuaramidas derivadas de la 3,5-

---

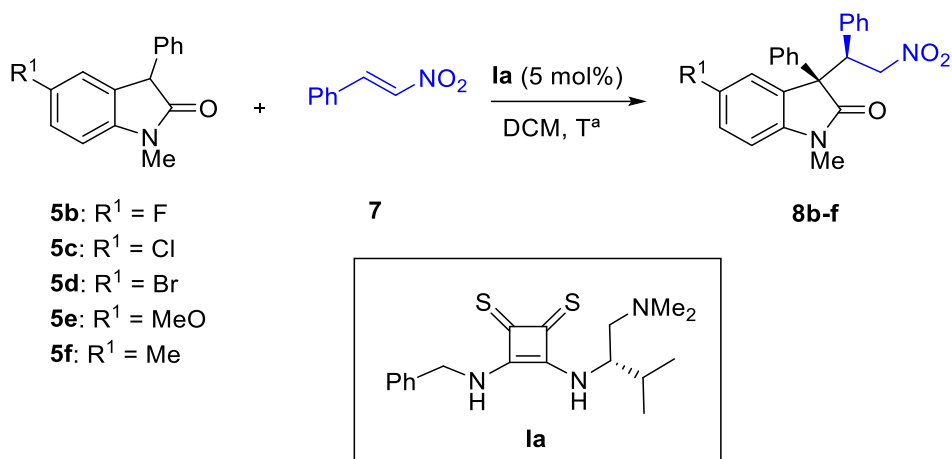
<sup>34</sup> Ensayos previos a este TFG realizados con la tioescuaramida **la** en diferentes disolventes (THF, PhMe, DCM, CHCl<sub>3</sub>) mostraron la superioridad del diclorometano en esta reacción, obteniendo los mejores rendimientos químicos, diastereo- y enantioselectividades.

bis(trifluorometil)bencilamina **IIa** y **IIb**, conduciendo ambas al aducto **8h** con diastereoselectividades comparables y una relación enantiomérica superior (er 99:1) (comparar entradas 10-11 con entrada 9).

### 3.3.2. Estudio del alcance de reacción

En este apartado estudiamos el alcance de la reacción haciendo reaccionar inicialmente *N*-metil 3-feniloxindoles diferentemente sustituidos en la posición C-5 (**5b-f**) con *trans*- $\beta$ -nitroestireno en presencia de la tioescuaramida **1a**, derivada de la *L*-valina, el organocatalizador que mejores resultados proporcionó en cuanto a diastereo- y enantioselectividad en los ensayos preliminares realizados. Los resultados obtenidos en las experiencias realizadas en diclorometano a temperatura ambiente y a -78 °C se recogen en la Tabla 2.

**Tabla 2.** Alcance de la reacción de *N*-metil 3-feniloxindoles (**5b-f**) con *trans*- $\beta$ -nitroestireno (**7**) en presencia de la tioescuaramida **1a**.



Entrada <sup>a</sup>	R	T (°C)	t (h)	Producto Rdto.(%) <sup>b</sup>	dr <sup>c</sup>	er <sup>d</sup>
1	F	ta	1	<b>8b</b> (98)	79:21	91:9
2	F	-78	24	<b>8b</b> (99)	88:12	<b>97:3</b>
3	Cl	ta	1	<b>8c</b> (91)	73:27	77:23
4	Cl	-78	24	<b>8c</b> (98)	87:13	<b>93:7</b>
5	Br	ta	1	<b>8d</b> (99)	78:22	87:13
6	Br	-78	24	<b>8d</b> (93)	85:15	<b>92:8</b>
7	MeO	ta	1	<b>8e</b> (98)	80:20	94:6
8	MeO	-78	24	<b>8e</b> (97)	92:8	<b>98:2</b>
9	Me	ta	1	<b>8f</b> (94)	85:15	94:6
10	Me	-78	24	<b>8f</b> (86)	92:8	<b>97:3</b>

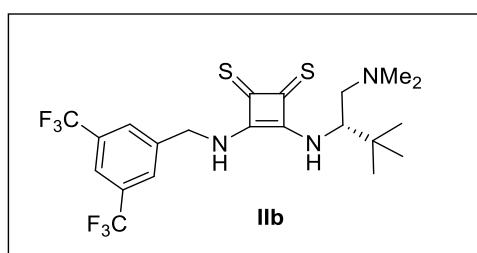
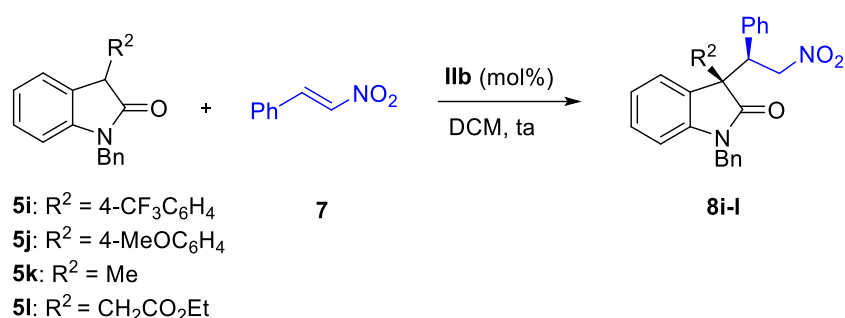
<sup>a</sup>Las reacciones se han llevado a cabo con 0.15 mmol de oxindol **5b-f** y exceso de nitroestireno (2equiv.) en 0.2 mL de DCM. <sup>b</sup>Rendimiento aislado después de purificación mediante columna cromatográfica. <sup>c</sup>Determinado mediante HPLC quiral. <sup>d</sup>Determinado mediante HPLC quiral, correspondiente al diastereoisómero mayoritario.

Como puede observarse, la presencia de grupos electroceptores (Cl, Br, F) o electrodonadores (MeO, Me) no influye de manera apreciable en el tiempo de

reacción, pero sí influye en la enantioselectividad, obteniéndose en los ensayos realizados a temperatura ambiente las relaciones enantioméricas más elevadas con los oxindoles sustituidos por grupos electrodonadores (compara entradas 7 y 9 con entradas 1, 3 y 5). A -78 °C (entradas 2, 4, 6, 8 y 10) se observa un aumento generalizado tanto de la diastereo- como de la enantioselectividad, aunque a costa de un incremento considerable del tiempo de reacción. El mejor resultado a baja temperatura se obtuvo de nuevo con el derivado *p*-metoxi sustituido (dr 92:8; er 98:2, entrada 8).

A continuación estudiamos la influencia de la naturaleza (arilo o alquilo) del sustituyente en C-3 en la reacción de oxindoles *N*-bencilados diferentemente sustituidos (**5i-l**) con *trans*- $\beta$ -nitroestireno (**7**) en presencia de la tioescuaramida derivada de la *L*-*terc*-leucina **IIb**, que en los estudios preliminares realizados con el 1-bencil-3-feniloxindol proporcionaba una diastereo- y enantioselectividad superior a la conseguida con las tioescuaramidas **Ia** y **Ila**, derivadas de la *L*-valina (ver Tabla 1, entradas 9-11). Los resultados de los ensayos realizados se recogen en la Tabla 3.

**Tabla 3.** Alcance de la reacción de *N*-bencil oxindoles diferentemente sustituidos en C-3 (**5i-l**) con *trans*- $\beta$ -nitroestireno (**7**) en presencia de la tioescuaramida **IIb**.



Entrada <sup>a</sup>	R <sup>2</sup>	Cat.(mol%)	t (h)	Producto (Rdto. %) <sup>b</sup>	dr <sup>c</sup>	er <sup>d</sup>
1	<i>p</i> -CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	5	0.5	<b>8i</b> (98)	90:10	<b>98:2</b>
2	<i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	5	0.5	<b>8j</b> (63)	99:1	<b>&gt;99:&lt;1</b>
3	Me	20	24	<b>8k</b> (83)	79:21	<b>95:5</b>
4	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	20	24	<b>8l</b> (82)	79:21	<b>94:6</b>

<sup>a</sup>Las reacciones se han llevado a cabo con 0.15 mmol de oxindol **5i-l** y exceso de nitroestireno (2equiv.) en 0.2 mL de DCM. <sup>b</sup>Rendimiento aislado después de purificación mediante columna cromatográfica. <sup>c</sup>Determinado mediante HPLC quiral. <sup>d</sup>Determinado mediante HPLC quiral, correspondiente al diastereoisómero mayoritario.

La naturaleza electrónica del sustituyente en *para* del grupo fenilo unido al C-3 del oxindol no influye en la reactividad, pero sí en la estereoselectividad de la reacción. El oxindol **5i** con un sustituyente 4'-(trifluorometil)fenil en C-3 reacciona rápidamente con nitroestireno a temperatura ambiente en presencia de un 5 mol% de catalizador proporcionando el aducto **8i** con buena diastereoselectividad y excelente rendimiento químico y enantioselectividad, mientras que el oxindol **5j**, con un grupo electrodonador (MeO) en la misma posición, conduce al producto de adición **8j** con total estereoselectividad y moderado rendimiento (entradas 1 y 2 en Tabla 3).

Dada la menor reactividad de los 3-alquinoxindoles, debido a su mayor  $pK_a$ , se tuvo que utilizar un mayor porcentaje de organocatalizador. El 1-bencil-3-metiloxindol (**5k**) reaccionó con *trans*- $\beta$ -nitroestireno a temperatura ambiente en presencia de un 20 mol% de catalizador proporcionando, después de 24 h de reacción, el producto **8k** con buen rendimiento químico, moderada diastereoselectividad y elevada enantioselectividad (entrada 3 en Tabla 3).<sup>35</sup> En las mismas condiciones de reacción, el oxindol **5l**, con un grupo etoxicarbonilmetil en C-3, proporcionó el correspondiente aducto **8l** con análogo rendimiento químico y estereoselección (entrada 4).

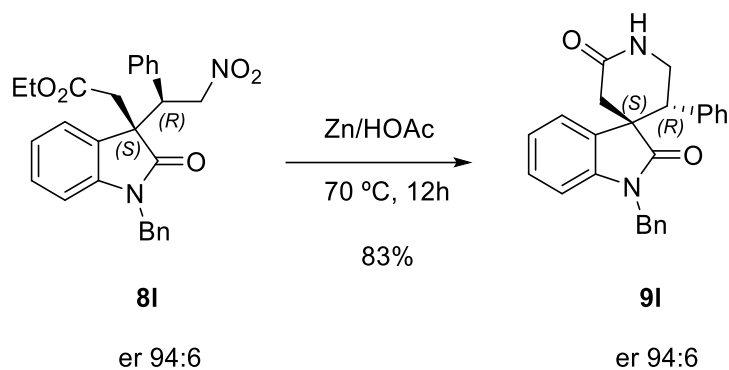
### 3.3.3. Síntesis de espirooxindolil lactamas.

Como ejemplo de la utilidad sintética de la reacción de adición de Michael enantioselectiva de oxindoles 3-sustituídos a nitroolefinas, hemos preparado la espirooxindolil lactama **9l**, con dos estereocentros contiguos cuaternario/terciario, de manera enantioselectiva (Esquema 25).

El diastereoisómero mayoritario del compuesto **8l** se transformó en la espirooxindolil lactama **9l** con buen rendimiento químico (83%) mediante la reducción del grupo nitro con Zn/HOAc a 70 °C<sup>36</sup> seguida de lactamización *in situ* del aminoderivado intermedio. El análisis realizado por HPLC quiral del compuesto **9l** purificado muestra que se obtiene con la misma relación enantiomérica con la que se aisló el aducto **8l**, confirmando que no ocurre epimerización durante el proceso de reducción-lactamización.

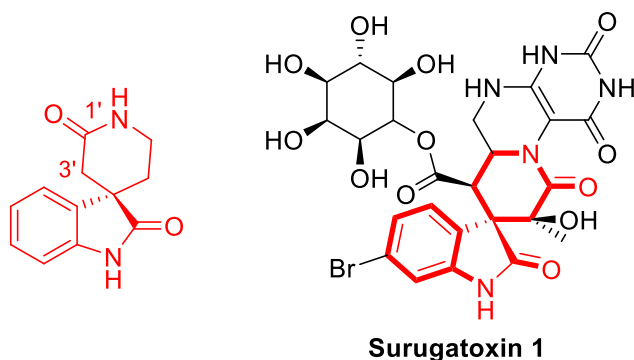
<sup>35</sup> En presencia de un 5 mol% de catalizador se necesitan 96 h para conseguir una conversión del 95%.

<sup>36</sup> X. Chen, W. Zhu, W. Qian, E. Feng, Y. Zhou, J. Wang, H. Jiang, Z.-J. Yao, H. Liu. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2151.



### Esquema 25

Estos 3,4'-piperidinoilespirooxindoles, normalmente decorados con estereocentros adicionales, son de gran interés por formar 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 sintético<sup>37</sup> con interesante actividad biológica<sup>38</sup> (Esquema 26). En un trabajo reciente publicado en 2017, Kumar y col. preparan este tipo de piperidinoil-espirooxindoles mediante reacción hetero-Diels-Alder de 2-aza-3-sililoxi-butadienos y alquiliden oxindoles.<sup>39</sup>



### Esquema 26

<sup>37</sup> Review sobre la síntesis organocatalizada de oxindoles 3,3'-espirocíclicos: L. Hong, R. Wang. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 1023.

<sup>38</sup> (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.

<sup>39</sup> S. Jayakumar, K. Louven, C. Strohmman, K. Kumar. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 15945.





## 4. Conclusiones



## 4. Conclusiones

---

1. Se ha demostrado que las tioescuaramidas bifuncionales quirales son organocatalizadores más eficientes que sus tioureas y escuaramidas análogas en la adición de Michael enantioselectiva de oxindoles 3-sustituidos a nitroolefinas, proporcionando los correspondientes aductos con elevados rendimientos químicos y estereocontrol.
2. La tioescuaramida **Ia**, derivada de la *L*-valina, es un catalizador eficiente para la adición de *N*-metil 3-feniloxindoles diferentemente sustituidos en C-5 a *trans*- $\beta$ -nitroestireno a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , conduciendo a los correspondientes aductos con moderadas diastereoselectividades y elevadas enantioselectividades.
3. La tioescuaramida **Ib**, derivada de la *L-terc*-leucina y de la 3,5-bis(trifluorometil)bencilamina, es la que mejores resultados proporciona en cuanto a diastereo- (hasta 99:1) y enantioselectividad (hasta >99:1) de todas las ensayadas en la reacción de *N*-bencil oxindoles alquil o aril sustituidos en C-3 con *trans*- $\beta$ -nitroestireno.
4. La reacción estudiada se ha utilizado como etapa clave en la síntesis en dos etapas de la espirooxindolil lactama **9I** enantioenriquecida, con dos estereocentros contiguos cuaternario/terciario, con previsible actividad biológica. Se ha demostrado también que el aducto de Michael intermedio **9I** mantiene su integridad óptica durante la etapa de reducción-lactamización.



## 5. Experimental



## 5. Experimental

---

### **General**

$^1\text{H}$  NMR (500MHz, 400 MHz) and  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz, 101 MHz) spectra were recorded in  $\text{CDCl}_3$  or  $\text{DMSO-d}_6$  as solvent. Chemical shifts for protons are reported in ppm from TMS with the residual  $\text{CHCl}_3$  resonance as internal reference. Chemical shifts for carbons are reported in ppm from TMS and are referenced to the carbon resonance of the solvent. Data are reported as follows: chemical shift, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, br = broad signal), coupling constants in Hertz, and integration.

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

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  $\text{F}_{254}$  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 Chiralpak-IA, Lux-Amylose-1, Lux-i-Amylose-1 or Lux-Cellulose-5 analytical columns (250 x 4.6 mm). UV detection was monitored at 210, 220 or at 254 nm.

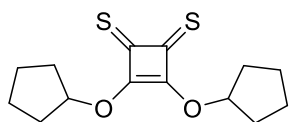
ESI mass spectra were obtained on an Agilent 5973 inert GC/MS system.

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

Chiral diamines **1a-b**<sup>31</sup> derived from *L*-valine and *L*-tert-leucine and thiosquaramides **1a-b**<sup>29</sup> were prepared as previously described.

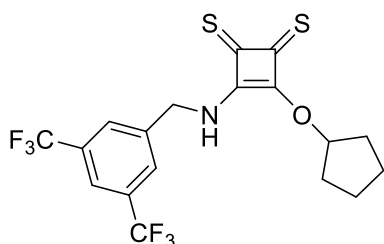
### 5.1 Synthesis of bifunctional chiral thiosquaramides

#### 3,4-Bis(cyclopentyloxy)cyclobut-3-ene-1,2-dithione (**2**).<sup>9</sup>



To a solution of Lawesson's reagent (10.35 g, 25.58 mmol, 1.0 equiv.) in dry THF (115 mL) was added 3,4-bis(cyclopentyloxy)cyclobut-3-ene-1,2-dione<sup>9</sup> (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<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 5:1 to Hexane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:1) affording compound **2** as a white solid, (5.20 g, 18.42 mmol, 72%). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.06 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.98–2.09 (m, 8H, 4CH<sub>2</sub>), 1.81–1.90 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 1.66–1.75 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>) ppm.

#### 3-((3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl)amino)-4-(cyclopentyloxy)cyclobut-3-ene-1,2-dithione. (**3**)

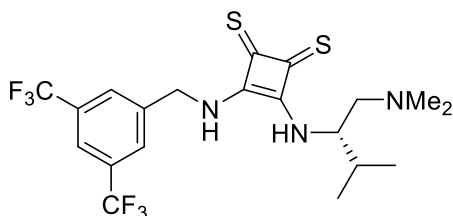


To a solution of **2** (1.20 g, 4.25 mmol, 1.0 equiv.) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) was added 3,5-bis(trifluoromethyl)benzylamine (0.42 mL, 3.83 mmol, 0.90 equiv.) at 0 °C and the resulting solution was stirred for 15 min at that temperature, and then 15 min at room temperature. The solution was transferred to a silica gel column and quickly eluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> to afford **3** (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: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.14 (t, J = 6.0 Hz, 1H, NH), 8.10 (s, 1H, H<sub>ar</sub>), 8.04 (s, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.33–6.34 (m, 1H, CH), 4.76 (d, J = 6.2 Hz, 1H, CHH<sub>2</sub>NH), 1.84–2.00 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 1.57–1.77 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>) ppm. Minor rotamer: <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.07 (t, J = 6.0 Hz, 0.4H, NH), 8.10 (s, 1H, H<sub>ar</sub>), 8.04 (d, J = 5.8 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.28–6.29 (m, 1H, CH), 5.37 (d, J = 6.0 Hz, 1H, CHH<sub>2</sub>NH), 1.84–2.00 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 1.57–1.77 (m, 1H, CHH) ppm. <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 217.9 (C=S) 217.7 (C=S), 206.8 (C=O), 206.8 (C=O), 183.5 (CN), 182.7 (CN); 176.1, 173.8, 141.1, 141.0 (C<sub>ar</sub>), 130.9 (q, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 32.9 Hz, CF), 130.9 (q, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 32.9 Hz, CF), 129.5 (m, CF), 129.2 (m, CF), 122.0 (m, CF), 123.7 (q, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 272.8 Hz, CF); 87.9 (CH), 87.8 (CH), 47.5 (CH<sub>2</sub>NH), 47.5 (CH<sub>2</sub>NH), 35.4 (CH<sub>2</sub>), 34.2 (CH<sub>2</sub>), 34.1 (CH<sub>2</sub>), 23.7 (CH<sub>2</sub>), 23.5 (CH<sub>2</sub>), 23.4 (CH<sub>2</sub>) ppm. IR (ATR): 3242, 2964, 1693, 1514, 1415, 681 cm<sup>-1</sup>.



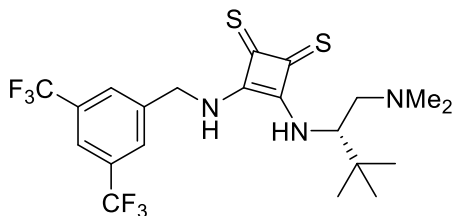
**HRMS** (ESI-QTOF)  $m/z$ :  $[M+H]^+$  Calcd. for  $C_{18}H_{15}F_6NNaOS_2$  462.0391; Found 462.0395.

**(S)-3-((3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl)amino)-4-((1-(dimethylamino)-3-methylbutan-2-yl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dithione. (IIa)**



To a solution of **3** (439 mg, 1.0 mmol) in dry  $CH_2Cl_2$  (4 mL) was added dropwise a solution of (S)-*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>,3-trimethylbutane-1,2-diamine **1a** (143 mg, 1.1 mmol, 1.1 equiv.) in dry DCM (0.5 mL) at 0 °C and the resulting solution was stirred for 5 min at that temperature, and then 20 h at room temperature. The solvent was removed under vacuum and immediately purified by flash column chromatography ( $CH_2Cl_2/MeOH$ : 50:1) to afford catalyst **1a** as a brown solid (290 mg, 0.6 mmol, 60%).  $[\alpha]_D^{23} = -24.0$  ( $c = 0.20$ ,  $CHCl_3$ ). **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9.13 (br, 1H, NH), 8.77 (br, 1H, NH), 8.16 (s, 2H, H<sub>ar</sub>), 8.05 (s, 1H, H<sub>ar</sub>), 5.54 (d,  $J = 15.1$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>HNH), 5.48 (d,  $J = 15.1$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>HNH), 5.19 (br, 1H, NCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.64 (br, 1H, CH<sub>2</sub>HNMe<sub>2</sub>), 2.50 (br, 1H, CH<sub>2</sub>HNMe<sub>2</sub>), 2.30 (br, 6H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.87-1.85 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 0.90 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.87 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  205.2 (C=S), 203.8 (C=S), 171.4 (CN), 171.1 (CN), 141.6, 131.0 (q,  $^2J_{C-F} = 33.1$  Hz, CF), 129.3 (m), 123.7 (q,  $^1J_{C-F} = 272.9$  Hz, CF), 121.9 (m) (C<sub>ar</sub>), 60.9 (CH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>), 55.5 (CHCH<sub>2</sub>NMe<sub>2</sub>), 45.3 (CH<sub>2</sub>NH), 45.3 (N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 31.2 (CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 19.3 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.2 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ppm. **IR** (ATR): 3237, 3166, 2964, 1702, 1575, 1462, 704, 681  $cm^{-1}$ . **HRMS** (ESI-QTOF)  $m/z$ :  $[M+H]^+$  Calcd. for  $C_{20}H_{24}F_6N_3S_2$  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. (IIb)**

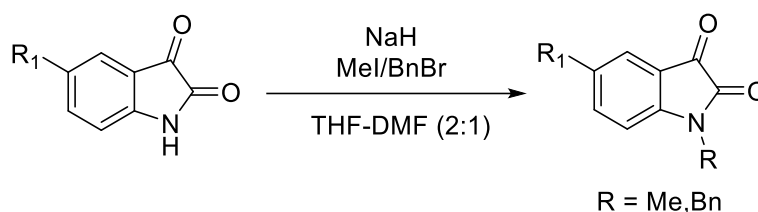


To a solution of **3** (439 mg, 1.0 mmol) in dry  $CH_2Cl_2$  (4 mL) was added dropwise a solution of (S)-*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>,3,3-tetramethylbutane-1,2-diamine **1b** (159 mg, 1.1 mmol, 1.1 equiv.) in dry DCM (0.5 mL) at 0 °C and the resulting solution was stirred for 5 min at that temperature, and then 3.5 h at room temperature. The solvent was removed under vacuum and immediately purified by flash column chromatography ( $MeOH/CH_2Cl_2$  1:50) to afford catalyst **1b** as a brown solid (348 mg, 0.70 mmol, 70%).  $[\alpha]_D^{23} = -22.0$  ( $c = 0.10$ ,  $CHCl_3$ ). **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  9.02 (br, 1H, NH), 8.71 (br, 1H, NH), 8.16 (s, 2H, H<sub>ar</sub>), 8.08 (s, 1H, H<sub>ar</sub>), 5.55 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H,

$\text{CHHNH}$ ), 5.47 (d,  $J = 15.0$  Hz, 1H,  $\text{CHHNH}$ ), 5.06 (br, 1H,  $\text{CH}$ ), 2.48 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{NMe}_2$ ), 2.23 (br, 6H,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ), 0.91 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  205.5 (C=S), 205.5 (C=S), 171.4 ( $\text{CN}$ ), 171.0 ( $\text{CN}$ ), 141.7, 131.0 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 32.6$  Hz), 129.5 (m), 129.0 (m), 123.7 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 273.0$  Hz), 122.1 (m) ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ), 59.2 ( $\text{CH}$ ), 58.8 ( $\text{CH}_2\text{NMe}_2$ ), 45.6 ( $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 45.3 ( $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ) 34.4 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 26.4 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ) ppm. IR (ATR): 3242, 3162, 2964, 1707, 1575, 1476, 704, 681  $\text{cm}^{-1}$ . 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.

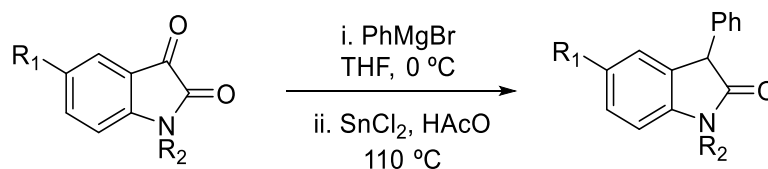
## 5.2. General procedure for the preparation of 3-oxindoles.

### General procedure for the N-alkylation of isatins.<sup>32</sup>



At  $-20$  °C, a dried flask was charged with NaH (22.0 mmol, 1.1 equiv., 60% w/w in mineral oil) and dry THF (130 mL) under inert atmosphere. To this reaction mixture, a solution of isatin (20.0 mmol, 1. equiv.) in DMF (60 mL) was slowly added via syringe and stirred for 2 h. At this point, methyl iodide (24 mmol, 1.2 equiv.) or benzyl bromide (22.0 mmol, 1.1 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 (Ethyl Acetate: *n*-Hexane = 90:10) afforded the analytically pure products in good yields.

### General procedure for the synthesis of 3-substituted oxindoles.<sup>32</sup>

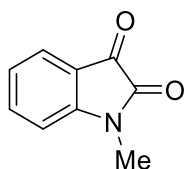


i) A flask containing *N*-methylisatin or *N*-benzylisatin (17.0 mmol) was sealed with a septum and flushed with nitrogen. THF (55 mL) was added and then cooled at 0 °C. Then,  $\text{PhMgBr}$  (20.4 mmol, 1.2 equiv.) was prepared at the moment with  $\text{PhBr}$  and magnesium turnings in  $\text{Et}_2\text{O}$ . When the magnesium had finished, it is added dropwise to the reaction mixture, which was stirred at 0 °C and then warmed to room temperature and stirred for 30 min. The reaction was quenched with MeOH (20 mL) and aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$

(20 mL). The product was extracted with EtOAc (3 x 20 mL). The organic layers were combined and then washed with aq. NaCl, dried with MgSO<sub>4</sub>, and concentrated under pressure to afford an orange oil. The compounds were purified by flash column chromatography on silica-gel (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/pentane 1:1 to CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> to CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1) affording the 3-hydroxy-3-phenylindolin-2-ones in good yields.

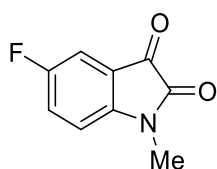
ii) The oil was dissolved in 95 mL of HOAc, and then SnCl<sub>2</sub>·2H<sub>2</sub>O (34.0 mmol, 2 equiv.) was added. The reaction mixture was stirred at 110 °C for 2 h and then cooled to room temperature. The mixture was concentrated under pressure and diluted with EtOAc. The product was extracted with water (3 x 20 mL) and the organic layers were combined, washed with aq. NaHCO<sub>3</sub>, aq. NaCl and dried over MgSO<sub>4</sub>. The final compound was purified by flash chromatography on silica-gel (Hexane/EtOAc 8:1 to 4:1) to give white solids in good yields.

#### 1-Methylindoline-2,3-dione. (4a)<sup>32</sup>



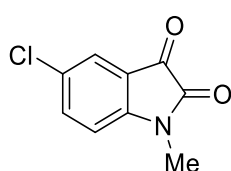
Compound **4a** was obtained according to the general procedure. Purification by recrystallization (EtOAc /Hexane = 90:10) afforded the pure product as a red solid (2.70 g, 17.0 mmol, 85%). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.65–7.51 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 7.28–7.24 (m, 1H, H<sub>ar</sub>), 6.89 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H<sub>ar</sub>) 3.24 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>) ppm.

#### 5-Fluoro-1-methylindoline-2,3-dione. (4b)<sup>40</sup>



Compound **4b** was obtained according to the general procedure. Purification by recrystallization (EtOAc /Hexane = 90:10) afforded the pure product as a red solid (3.22 g, 18.0 mmol, 90%). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.35 – 7.31 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.86 (dd, *J* = 9.2, 3.5 Hz, 1H, H<sub>ar</sub>), 3.26 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>) ppm.

#### 5-Chloro-1-methylindoline-2,3-dione. (4c)<sup>41</sup>

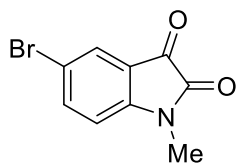


Compound **4c** was obtained according to the general procedure. Purification by recrystallization (EtOAc /Hexane = 90:10) afforded the pure product as an orange solid (3.29 g, 16.8 mmol, 84%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.59 – 7.54 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.86 (dd, *J* = 8.0, 0.6 Hz, 1H, H<sub>ar</sub>), 3.25 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>) ppm.

<sup>40</sup> H-h. Zhang, Y-q. Wang, L-t. Huang, L-q. Zhu, Y-y. Feng, Y-m. Lu, Q-y. Zhao, X-q. Wang, Z. Wang; *Chem Comm*, **2018**, 54(59), 8265.

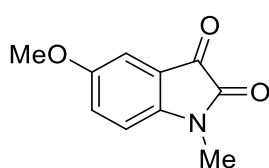
<sup>41</sup> W. Wen-Ting, Y. Wei-Wei, Z. Wen-Ming, W. Yi, H. Yi-Ling, C. Yi-Qi, W. Yi-Ning, L. Hongze *Synlett*, **2017**, 28(17), 2307.

### 5-Bromo-1-methylindoline-2,3-dione. (4d)<sup>41</sup>



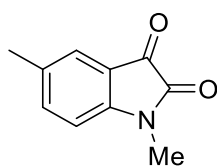
Compound **4d** was obtained according to the general procedure. Purification by recrystallization (EtOAc /Hexane = 90:10) afforded the pure product as an orange solid (4.66 g, 19.4 mmol, 97%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.72–7.71 (m, 1H, H<sub>ar</sub>), 7.69 (s, 1H, H<sub>ar</sub>), 6.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H<sub>ar</sub>), 3.23 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>) ppm.

### 5-Methoxy-1-methylindoline-2,3-dione. (4e)<sup>41</sup>



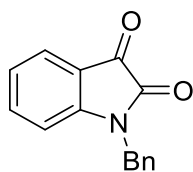
Compound **4e** was obtained according to the general procedure. Purification by recrystallization (EtOAc /Hexane = 90:10) afforded the pure product as a red solid (3.33 g, 17.4 mmol, 87%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.13–7.10 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.79 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H<sub>ar</sub>), 3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.20 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>) ppm.

### 1,5-Dimethylindoline-2,3-dione. (4f)<sup>42</sup>



Compound **4f** was obtained according to the general procedure. Purification by recrystallization (EtOAc /Hexane = 90:10) afforded the pure product as an orange solid (2.87 g, 16.4 mmol, 82%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.39 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.77 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, H<sub>ar</sub>), 3.21 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm.

### 1-Benzylindoline-2,3-dione (4g)<sup>43</sup>

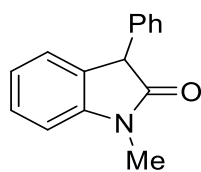


Compound **4g** was obtained according to the general procedure. Purification by recrystallization (EtOAc /Hexane = 90:10) afforded the pure product as an orange solid (4.22 g, 17.8 mmol, 89%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.59 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H<sub>ar</sub>), 7.46 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, H<sub>ar</sub>), 7.35–7.22 (m, 5H, H<sub>ar</sub>), 7.07 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, H<sub>ar</sub>), 6.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H<sub>ar</sub>), 4.91 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph) ppm.

<sup>42</sup> J. Luo, S. Gao, Y. Ma, G. Ge; *Synlett*, **2018**, 29(7), 969.

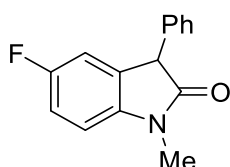
<sup>43</sup> V. LakshmiReddy, S. Prathima Parvathaneni, V. Jayathirtha Rao, R. Bikshapathi *New Journal of Chemistry*, **2018**, 42(24), 20152.

### 1-Methyl-3-phenylindolin-2-one. (5a)<sup>32</sup>



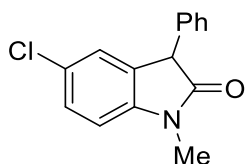
Compound **5a** was obtained according to the general procedure. Purification by flash column chromatography on silica gel (Hexane/EtOAc 8:1 to 4:1) afforded the pure compound as a white solid (1.14 g, 5.1 mmol, 30%). **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.35-7.31 (m, 3H, H<sub>ar</sub>), 7.30-7.27 (m, 1H, H<sub>ar</sub>), 7.22-7.19 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 7.18-7.14 (m, 1H, H<sub>ar</sub>), 7.06 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H, H<sub>ar</sub>), 6.9 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H<sub>ar</sub>), 4.61 (s, 1H, CH), 3.20 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>) ppm.

### 5-Fluoro-1-methyl-3-phenylindolin-2-one. (5b)<sup>44</sup>



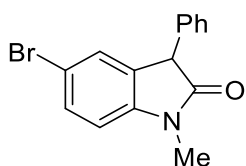
Compound **5b** was obtained according to the general procedure. Purification by flash column chromatography on silica gel (Hexane/EtOAc 8:1 to 4:1) afforded the pure compound as a white solid (2.00 g, 8.3 mmol, 49%). **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36-7.28 (m, 3H, H<sub>ar</sub>), 7.18 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 7.06-7.01 (m, 1H, H<sub>ar</sub>), 6.92 (ddd, *J* = 7.9, 2.6, 1.2 Hz, 1H, H<sub>ar</sub>), 6.81 (dd, *J* = 8.5, 4.1 Hz, 1H, H<sub>ar</sub>), 4.60 (s, 1H, CH), 3.24 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>) ppm.

### 5-Chloro-1-methyl-3-phenylindolin-2-one. (5c)<sup>45</sup>



Compound **5c** was obtained according to the general procedure. Purification by flash column chromatography on silica gel (Hexane/EtOAc 8:1 to 4:1) afforded the pure compound as a white solid (1.52 g, 5.9 mmol, 35%). **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36-7.28 (m, 4H, H<sub>ar</sub>), 7.18 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 7.14-7.13 (m, 1H, H<sub>ar</sub>), 6.81 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H<sub>ar</sub>), 4.59 (s, 1H, CH), 3.23 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>). ppm.

### 5-Bromo-1-methyl-3-phenylindolin-2-one. (5d)<sup>44</sup>

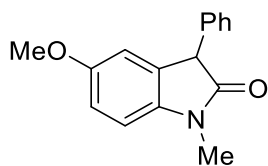


Compound **5d** was obtained according to the general procedure. Purification by flash column chromatography on silica-gel (Hexane/EtOAc 8:1 to 4:1) afforded the pure compound as a white solid (2.87 g, 9.5 mmol, 56%). **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.46 (ddd, *J* = 8.3, 2.0, 0.9 Hz, 1H, H<sub>ar</sub>), 7.36-7.27 (m, 4H, H<sub>ar</sub>), 7.18-7.16 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.77 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H<sub>ar</sub>), 4.60 (s, 1H, CH), 3.24 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>) ppm.

<sup>44</sup> J. Ma, L. Zhou, J. Chen; *Tetrahedron Letters*, **2015**, 56, 1501.

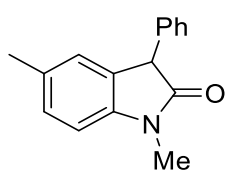
<sup>45</sup> T. Nishio, H. Asai, T. Miyazaki, *Helvetica Chimica Acta*, **2000**, 83(7), 1475.

### 5-Methoxy-1-methyl-3-phenylindolin-2-one. (5e)<sup>44</sup>



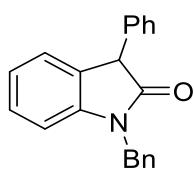
Compound **5e** was obtained according to the general procedure. Purification by flash column chromatography on silica gel (Hexane/EtOAc 8:1 to 4:1) afforded the pure compound as a white solid (0.94 g, 3.7 mmol, 22%). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.35-7.25 (m, 3H, H<sub>ar</sub>), 7.20 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.86 (ddd, *J* = 8.5, 2.5, 0.6 Hz, 1H, H<sub>ar</sub>), 6.82-6.77 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 5.29 (s, 1H, CH), 3.75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.23 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>) ppm.

### 1,5-Dimethyl-3-phenylindolin-2-one. (5f)<sup>44</sup>



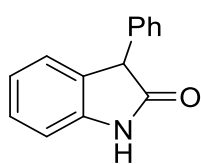
Compound **5f** was obtained according to the general procedure. Purification by flash column chromatography on silica gel (Hexane/EtOAc 8:1 to 4:1) afforded the pure compound as a white solid (1.78 g, 7.5 mmol, 44%). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36-7.26 (m, 3H, H<sub>ar</sub>), 7.22-7.19 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 7.14-7.12 (m, 1H, H<sub>ar</sub>), 6.99 (s, 1H, H<sub>ar</sub>), 6.79 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H<sub>ar</sub>), 4.57 (s, 1H, CH), 3.24 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm.

### 1-Benzyl-3-phenylindolin-2-one. (5g)<sup>32</sup>



Compound **5g** was obtained according to the general procedure. Purification by flash column chromatography on silica gel (Hexane/EtOAc 8:1 to 4:1) afforded the pure compound as a white solid (1.23 g, 4.1 mmol, 24%). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.40-7.20 (m, 11H, H<sub>ar</sub>), 7.17 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, H<sub>ar</sub>), 7.02 (td, *J* = 7.5, 0.9 Hz, 1H, H<sub>ar</sub>), 6.80 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H<sub>ar</sub>), 5.01 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, NCHHPh), 4.91 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, NCHHPh), 4.71 (s, 1H, CHPh) ppm.

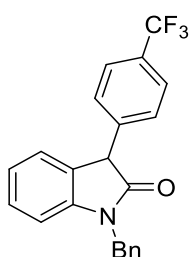
### 3-Phenylindolin-2-one. (5h)<sup>46</sup>



Compound **5h** was obtained according to the general procedure. Purification by flash column chromatography on silica gel (Hexane/EtOAc 8:1 to 4:1) afforded the pure compound as a white solid (2.13 g, 10.2 mmol, 60%). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.81 (br, 1H, NH), 7.39-7.27 (m, 3H, H<sub>ar</sub>), 7.26-7.20 (m, 3H, H<sub>ar</sub>), 7.14 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, H<sub>ar</sub>), 7.04 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, H<sub>ar</sub>), 6.93 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H<sub>ar</sub>), 4.63 (s, 1H, CH) ppm.

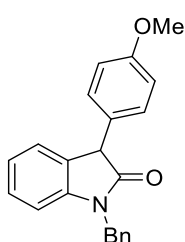
<sup>46</sup> X. Jiang, H. Wang, H. He, W. Wang, Y. Wang, Z. Ke, Y.-Y. Yeung, *Adv. Synth. Catal.*, **2018**, *360*, 4710.

### 1-Benzyl-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)indolin-2-one. (5i)



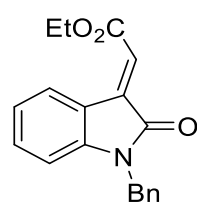
Compound **5i** was obtained according to the general procedure using 1-benzylindoline-2,3-dione **4g**. Purification by flash column chromatography on silica gel (Hexane/EtOAc: 8:1 to 4:1) afforded the pure compound as a white solid (3.25 g, 8.8 mmol, 52%). **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.61 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 7.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 7.33-7.23 (m, 5H, H<sub>ar</sub>), 7.24 (dt, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H, H<sub>ar</sub>), 7.15 (m, 1H, H<sub>ar</sub>), 7.05 (td, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H, H<sub>ar</sub>), 6.83 (ddd, *J* = 7.8, 1.0, 0.5 Hz, 1H, H<sub>ar</sub>), 4.99 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>Ph), 4.90 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>Ph), 4.77 (s, 1H, CHPh) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 175.2 (C=O); 143.6, 140.7, 135.7, 129.9 (q, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 32.5 Hz CF), 128.9, 128.9, 128.8, 127.9, 127.8, 127.4, 125.9 (q, <sup>3</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 3.7 Hz CF), 109.5 (C<sub>ar</sub>); 124.0 (q, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 273.8 Hz CF), 51.7 (NCH<sub>2</sub>Ph), 44.1 (CHPh) ppm. **IR** (ATR): 3038, 2925, 1704, 1608, 1491, 1466, 734, 697 cm<sup>-1</sup>. **HRMS** (ESI-QTOF) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd. for C<sub>22</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>NNaO 390.1076; Found 390.1080.

### 1-Benzyl-3-(4-methoxyphenyl)indolin-2-one. (5j)<sup>47</sup>



Compound **5j** was obtained according to the general procedure using 1-benzylindoline-2,3-dione **4g**. Purification by flash column chromatography on silica gel (Hexane/EtOAc: 8:1 to 4:1) afforded the pure compound as a yellow solid (2.24 g, 6.8 mmol, 40%). **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.40-7.30 (m, 4H, H<sub>ar</sub>), 7.31-7.25 (m, 1H, H<sub>ar</sub>), 7.24-7.13 (m, 4H, H<sub>ar</sub>), 7.03 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H<sub>ar</sub>), 6.90 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.80 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H<sub>ar</sub>), 5.01 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>Ph), 4.91 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>Ph), 4.67 (s, 1H, CH), 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ppm.

### Ethyl (E)-2-(1-benzyl-2-oxoindolin-3-ylidene)acetate. (6)<sup>48</sup>



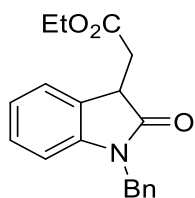
Compound **6** was obtained by reaction between **4g** (1.01 g, 4.26 mmol, 1 equiv.) and (ethoxycarbonylmethylidene)triphenylphosphorane<sup>33</sup> (1.44 g, 4.7 mmol, 1.1 equiv.) in toluene at 80 °C. Purification by flash column chromatography on silica gel (Hexane/EtOAc: 8:1 to 4:1) afforded the pure compound as a yellow solid (1.10 g, 3.58 mmol, 84%). **<sup>1</sup>H NMR** (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.58 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H<sub>ar</sub>), 7.27-7.33 (m, 6H, H<sub>ar</sub>), 7.04 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H<sub>ar</sub>), 7.00

<sup>47</sup> Trost, B. M.; Zhang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14548.

<sup>48</sup> S-H. Cao, X-C. Zhang, Y. Wei, M. Shi: *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, 2011, 2668.

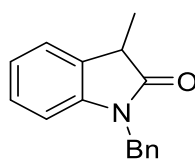
(s, 1H, CH), 6.71 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, H<sub>ar</sub>), 4.95 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.36 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.39 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm.

#### Ethyl 2-(1-benzyl-2-oxoindolin-3-yl)acetate. (5l)<sup>48</sup>



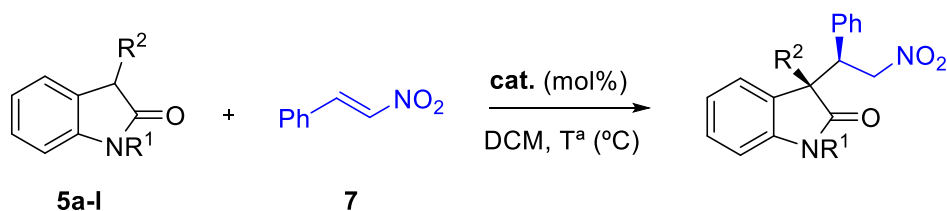
Compound **5l** was obtained by reduction of **6** (1.10 g, 3.58 mmol) with NaBH<sub>4</sub> (1.38 g, 4.5 mmol, 1.25 equiv.) in MeOH at room temperature. Purification by flash column chromatography on silica gel (Hexane/EtOAc: 8:1 to 4:1) afforded the pure compound as a yellow solid (0.93 g, 3.0 mmol, 84%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.21-7.35 (m, 5H, H<sub>ar</sub>), 7.13-7.19 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.95-6.99 (m, 1H, H<sub>ar</sub>), 6.71 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, H<sub>ar</sub>), 4.96 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H, NCHHPh), 4.91 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H, NCHHPh), 3.95 (dd,  $J = 3.2$  Hz, 8.4 Hz, 1H, CH), 3.32 (dd,  $J = 3.2$  Hz, 18.4 Hz, 1H, CHHCO<sub>2</sub>Et), 2.92 (dd,  $J = 8.4$  Hz, 18.4 Hz, 1H, CHHCO<sub>2</sub>Et), 2.23 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm.

#### 1-Benzyl-3-methylindolin-2-one. (5k)<sup>49</sup>



Compound **5k** was obtained according to the general procedure. Purification by flash column chromatography on silica gel (Hexane/EtOAc 8:1 to 4:1) afforded the pure compound as a pink solid (0.84 g, 3.57 mmol, 21%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.39-7.18 (m, 6H, H<sub>ar</sub>), 7.15 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H, H<sub>ar</sub>), 7.01 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H, H<sub>ar</sub>), 6.71 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, H<sub>ar</sub>), 4.91 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>Ph), 3.53 (q,  $J = 7.6$  Hz, 1H, CH), 1.53 (d,  $J = 7.6$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm.

### 5.3 General procedure for the enantioselective Michael addition of 3-substituted oxindoles to nitroolefins using homogeneous catalyst



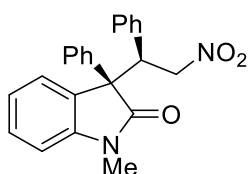
A mixture of 3-substituted oxindole **5a-l** (0.15 mmol), catalyst (0.0075 mmol, 0.05 equiv.) and *trans*- $\beta$ -nitrostyrene **7** (0.3 mmol, 2 equiv.) in 0.2 mL of DCM was stirred at room temperature in a Wheaton vial until consumption of the starting material (monitored by <sup>1</sup>H NMR). After solvent removal under reduced pressure, the crude

<sup>49</sup> L. Yu, Y. Zhong, J. Yu, L. Gan, Z. Cai, R. Wangb, X. Jiang; *Chem Comm.* **2018**, 54(19), 2353.



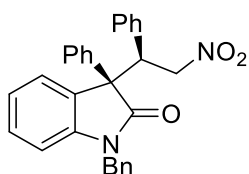
mixture was purified by flash column chromatography (Hexane/Ethyl Acetate mixtures) to afford the corresponding product. The enantiomeric excess was determined by chiral-phase HPLC analysis using mixtures of Hexane/isopropanol as eluent.

**(R)-1-Methyl-3-((R)-2-nitro-1-phenylethyl)-3-phenylindolin-2-one. (8a)**



Product **8a** was obtained according to the general procedure, using oxindol **5a**, and catalyst **1a** (2.6 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 **8a** as an inseparable mixture of diastereoisomers. White solid (55 mg, 0.15 mmol, 98%).  $[\alpha_D^{23}] = +130.5$  [(c = 1.00, CHCl<sub>3</sub>) (dr = 93:7, 96% ee for the major diastereomer)]. **<sup>1</sup>H NMR** for major diastereomer (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.70 (dt, *J* = 8.3, 1.1 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 7.48-7.38 (m, 4H, H<sub>ar</sub>), 7.29-7.23 (m, 1H, H<sub>ar</sub>), 7.14-7.08 (m, 1H, H<sub>ar</sub>), 7.07-7.01 (m, 3H, H<sub>ar</sub>), 6.84-6.79 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.64 (dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz, 1H, H<sub>ar</sub>), 5.00 (dd, *J* = 12.8, 12.1 Hz, 1H, CH), 4.83 (dd, *J* = 15.3, 12.1 Hz, 1H, CHHNO<sub>2</sub>), 4.74 (dd, *J* = 16.0, 12.7 Hz, 1H, CHHNO<sub>2</sub>), 2.70 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** for major diastereomer (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 175.3 (C=O); 144.6, 135.6, 133.4, 129.4, 129.2, 128.7, 128.4, 128.1, 127.7, 127.7, 126.7, 126.1, 122.3, 108.8 (C<sub>ar</sub>); 76.0 (CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>), 59.7 (CPh), 50.7 (NCH<sub>3</sub>), 25.9 (CPh) ppm. **IR** (ATR): 3060, 2923, 1709, 1610, 1552, 1493, 699 cm<sup>-1</sup>. **HPLC**: Lux-Amylose-1 column, Hexane/*iso*-propanol = 90:10, 1.0 mL/min, λ = 254 nm. Major diastereoisomer: *t<sub>R</sub>* = 15.38 min (minor enantiomer), *t<sub>R</sub>* = 18.56 min (major enantiomer) (er 98:2). Minor diastereoisomer: *t<sub>R</sub>* = 12.70 min (major enantiomer), *t<sub>R</sub>* = 17.52 min (minor enantiomer) (er 77:23). **HRMS** (ESI-QTOF) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup> Calcd. for C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>3</sub> 395.1366; Found 395.1384.

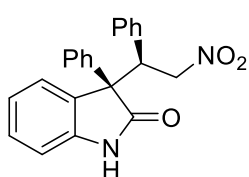
**(R)-1-Benzyl-3-((R)-2-nitro-1-phenylethyl)-3-phenylindolin-2-one. (8g)**



Product **8g** was obtained according to the general procedure, using oxindol **5g** and catalyst **11b** (3.7 mg, 0.0075 mmol). The crude reaction mixture was purified by flash chromatography (Hexane/Ethyl Acetate: 8:1 to 4:1) leading to compound **8g** as an inseparable mixture of diastereoisomers. White solid, (63 mg, 0.14 mmol, 98%).  $[\alpha_D^{23}] = +86.5$  [(c = 1.00, CHCl<sub>3</sub>) (dr = 94:6, 98% ee for the major diastereomer)]. **<sup>1</sup>H NMR** for major diastereomer (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.74 - 7.69 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 7.48-7.41 (m, 3H, H<sub>ar</sub>), 7.40-7.38 (m, 1H, H<sub>ar</sub>), 7.30-7.21 (m, 3H, H<sub>ar</sub>), 7.18-7.04 (m, 5H, H<sub>ar</sub>), 6.97-6.92 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.53-6.47 (m, 1H, H<sub>ar</sub>), 6.42 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 5.06 (dd, *J* = 12.4, 12.4 Hz, 1H, CH), 4.96 (dd, *J* = 15.1, 12.2 Hz, 1H, CHHNO<sub>2</sub>), 4.80 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>Ph), 4.77 (dd, *J* = 15.4, 12.5 Hz, 1H, CHHNO<sub>2</sub>), 4.28 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H,

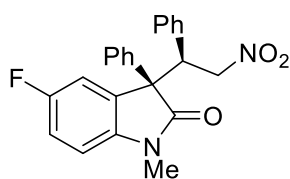
$\text{NCH}_2\text{Ph}$ ) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR for major diastereomer (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  175.5 (C=O); 143.8, 136.3, 134.7, 134.0, 129.4, 129.4, 129.3, 128.6, 128.5, 128.4, 128.3, 127.6, 127.3, 127.2, 126.4, 126.2, 122.4, 110.4 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ); 76.8 ( $\text{CCH}_2\text{NO}_2$ ), 59.6 ( $\text{CCPh}$ ), 50.7 ( $\text{CCPh}$ ), 43.9 ( $\text{NCH}_2\text{Ph}$ ) ppm. IR (ATR): 3065, 2923, 1710, 1610, 1552, 1489, 695  $\text{cm}^{-1}$ . HPLC: Lux-i-Amylose-1 column, Hexane/*iso*-propanol = 90:10, 1.0 mL/min,  $\lambda$  = 254 nm. Major diastereoisomer:  $t_R$  = 20.42 min (minor enantiomer),  $t_R$  = 48.82 min (major enantiomer) (er 99:1). Minor diastereoisomer:  $t_R$  = 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.

### (*R*)-3-((*R*)-2-Nitro-1-phenylethyl)-3-phenylindolin-2-one. (8h)



Product **8h** was obtained according to the general procedure, using oxindol **5h** and catalyst **1a** (2.6 mg, 0.0075 mmol). The crude reaction mixture was purified by flash chromatography (Hexane/Ethyl Acetate: 8:1 to 4:1) leading to compound **8h** as an inseparable mixture of diastereoisomers. Colorless oil (52 mg, 0.14 mmol, 96%).  $[\alpha]_D^{23} = +137.7$  [ $c = 0.70$ ,  $\text{CHCl}_3$ ] (dr = 81:19, 78% ee for the major diastereomer).  $^1\text{H}$  NMR for major diastereomer (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.98 (br, 1H, NH), 7.69-7.62 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.43-7.39 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.28-7.22 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.12-7.08 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 7.04-6.99 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 6.86 (dd,  $J = 8.3, 1.3$  Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 6.75 (dt,  $J = 7.8, 0.8$  Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{ar}}$ ), 5.00 (t,  $J = 12.8, 12.0$  Hz, 1H, CH), 4.83 (dd,  $J = 15.2, 12.1$  Hz, 1H,  $\text{CHHNO}_2$ ), 4.74 (dd,  $J = 15.9, 12.7$  Hz, 1H,  $\text{CHHNO}_2$ ) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR for major diastereomer (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  177.5 (C=O); 141.7, 135.7, 133.5, 129.5, 129.2, 128.9, 128.4, 128.2, 128.0, 127.8, 127.6, 126.4, 122.4, 110.7 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ); 76.3 ( $\text{CH}_2\text{NO}_2$ ), 60.0 ( $\text{CCPh}$ ), 50.4 ( $\text{CCPh}$ ) ppm. IR (ATR): 3210, 2923, 1709, 1618, 1552, 1473, 737, 695  $\text{cm}^{-1}$ . HPLC: Chiralpak IA column, Hexane/*iso*-propanol = 95:5, 1.0 mL/min,  $\lambda$  = 254 nm. Major diastereoisomer:  $t_R$  = 29.99 min (major enantiomer),  $t_R$  = 37.08 min (minor enantiomer) (er 89:11). Minor diastereoisomer:  $t_R$  = 32.50 min (major enantiomer),  $t_R$  = 34.73 min (minor enantiomer). (er 68:32). HRMS (ESI-QTOF) m/z:  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd. for  $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{NaO}_3$  381.1210; Found 381.1219.

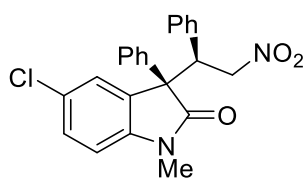
### (*R*)-5-Fluoro-1-methyl-3-((*R*)-2-nitro-1-phenylethyl)-3-phenylindolin-2-one. (8b)



Product **8b** was obtained according to the general procedure, using 3,2-disubstituted oxindol **5b** and catalyst **1a** (2.6 mg, 0.0075 mmol). The crude reaction mixture was purified by flash chromatography (Hexane/Ethyl Acetate: 8:1 to 4:1) leading to compound **8b** as an inseparable mixture of diastereoisomers. White solid, (58 mg, 0.15

mmol, 99%). (dr = 88:12, 94% ee for the major diastereomer) **<sup>1</sup>H NMR** for major diastereomer (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.69-7.64 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 7.47-7.41 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 7.40-7.34 (m, 1H, H<sub>ar</sub>), 7.17-7.10 (m, 3H, H<sub>ar</sub>), 7.10-7.04 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.88 – 6.83 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.57 (dd, *J* = 8.6, 4.3 Hz, 1H, H<sub>ar</sub>), 4.97 (dd, *J* = 12.8, 12.1 Hz, 1H, CH), 4.83 (dd, *J* = 15.3, 12.1 Hz, 1H, CHHNO<sub>2</sub>), 4.73 (dd, *J* = 16.0, 12.7 Hz, 1H, CHHNO<sub>2</sub>), 2.70 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** for major diastereomer (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 175.1 (C=O); 159.9, 157.5, 140.65 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 1.95 Hz CF) 135.0, 133.1, 129.3, 128.7, 128.6, 128.3, 128.7, 127.9, 127.5, 115.8 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 23.21 Hz CF), 114.28 (d, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 24.78 Hz CF), 109.3 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 8.15 Hz CF) (C<sub>ar</sub>); 75.7 (CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>), 60.2 (CCPh), 50.5 (NCH<sub>3</sub>), 26.1 (CCPh) ppm. **IR** (ATR): 3065, 2923, 1718, 1552, 1493, 1377, 1352, 1273, 1128, 816, 737, 677, 649, 616, 558 cm<sup>-1</sup>. **HPLC**: Lux-Cellulose-5 column, Hexane/*iso*-propanol = 90:10, 1.0 mL/min, λ = 254 nm. Major diastereoisomer: *t<sub>R</sub>* = 16.34 min (major enantiomer), *t<sub>R</sub>* = 31.41 min (minor enantiomer) (er 97:3). Minor diastereoisomer: *t<sub>R</sub>* = 14.63 min (major enantiomer), *t<sub>R</sub>* = 21.00 min (minor enantiomer). (er 53:47). **HRMS** (ESI-QTOF) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup>Calcd. for C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>2</sub>NaO<sub>3</sub> 413.1289; Found 413.1272.

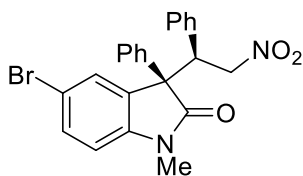
**(*R*)-5-Chloro-1-methyl-3-((*R*)-2-nitro-1-phenylethyl)-3-phenylindolin-2-one. (8c)**



Product **8c** was obtained according to the general procedure, using 3,2-disubstituted oxindol **5c** and catalyst **1a** (2.6 mg, 0.0075 mmol). The crude reaction mixture was purified by flash chromatography (Hexane/Ethyl Acetate: 8:1 to 4:1)

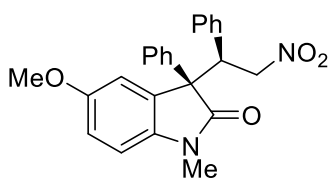
leading to compound **8c** as an inseparable mixture of diastereoisomers. White solid, (59.8 mg, 0.15 mmol, 98%). (dr = 87:13, 86% ee for the major diastereomer). **<sup>1</sup>H NMR** for major diastereomer (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.67-7.60 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 7.46-7.39 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 7.38-7.30 (m, 3H, H<sub>ar</sub>), 7.15-7.09 (m, 1H, H<sub>ar</sub>), 7.08-7.00 (m, 3H, H<sub>ar</sub>), 6.87-6.80 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.58-6.51 (m, 1H, H<sub>ar</sub>), 4.95 (dd, *J* = 12.3, 12.3 Hz, 1H, CH), 4.80 (dd, *J* = 15.65, 12.1 Hz, 1H, CHHNO<sub>2</sub>), 4.71 (dd, *J* = 15.65, 12.6 Hz, 1H, CHHNO<sub>2</sub>), 2.67 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** for major diastereomer (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 175.0 (C=O); 143.2, 134.9, 133.1, 129.4, 129.3, 128.7, 128.6, 128.3, 127.9, 127.5, 126.3, 109.7 (C<sub>ar</sub>); 75.7 (CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>), 60.0 (CCPh), 50.5 (NCH<sub>3</sub>), 26.1 (CCPh) ppm. **IR** (ATR): 3060, 2936, 1722, 1552, 1489, 1369, 1350, 1103, 816, 737, 699, 625, 550, 521 cm<sup>-1</sup>. **HPLC**: Lux-Cellulose-5 column, Hexane/*iso*-propanol = 90:10, 1.0 mL/min, λ = 254 nm. Major diastereoisomer: *t<sub>R</sub>* = 15.29 min (major enantiomer), *t<sub>R</sub>* = 21.00 min (minor enantiomer) (er 93:7). Minor diastereoisomer: *t<sub>R</sub>* = 14.00 min (major enantiomer), *t<sub>R</sub>* = 18.51 min (minor enantiomer). (er 54:46). **HRMS** (ESI-QTOF) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup>Calcd. for C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>ClN<sub>2</sub>NaO<sub>3</sub> 429.0998; Found 429.0976.

**(R)-5-Bromo-1-methyl-3-((R)-2-nitro-1-phenylethyl)-3-phenylindolin-2-one. (8d)**



Product **8d** was obtained according to the general procedure, using 3,2-disubstituted oxindol **5d** and catalyst **1a** (2.6 mg, 0.0075 mmol). The crude reaction mixture was purified by flash chromatography (Hexane/Ethyl Acetate: 8:1 to 4:1) leading to compound **8d** as an inseparable mixture of diastereoisomers. White solid, (63 mg, 0.14 mmol, 93%). (dr = 85:15, 84% ee for the major diastereomer). **<sup>1</sup>H NMR** for major diastereomer (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.66-7.63 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 7.52 (dd, *J* = 8.3, 1.9 Hz, 1H, H<sub>ar</sub>), 7.49 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, H<sub>ar</sub>), 7.47-7.51 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 7.40-7.34 (m, 1H, H<sub>ar</sub>), 7.16-7.12 (m, 1H, H<sub>ar</sub>), 7.11-7.06 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.87-6.82 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.52 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H<sub>ar</sub>), 4.96 (dd, *J* = 12.8, 12.1 Hz, 1H, CH), 4.81 (dd, *J* = 15.3, 12.1 Hz, 1H, CHHNO<sub>2</sub>), 4.73 (dd, *J* = 16.0, 12.7 Hz, 1H, CHHNO<sub>2</sub>), 2.69 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** for major diastereomer (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 174.9 (C=O); 143.7, 134.9, 133.1, 132.3, 129.7, 129.4, 129.3, 129.0, 128.7, 128.7, 128.3, 127.9, 127.5, 126.6, 114.9, 110.2 (C<sub>ar</sub>); 75.7 (CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>), 60.0 (CCPh), 50.5 (NCH<sub>3</sub>), 26.1 (CCPh) ppm. **IR (ATR):** 3060, 2940, 1722, 1552, 1489, 1369, 1348, 1095, 816, 737, 695, 641, 616, 537, 521 cm<sup>-1</sup>. **HPLC:** Lux-Cellulose-5 column, Hexane/*iso*-propanol = 90:10, 1.0 mL/min, λ = 254 nm. Major diastereoisomer: *t<sub>R</sub>* = 15.57 min (major enantiomer), *t<sub>R</sub>* = 20.06 min (minor enantiomer) (er 92:8). Minor diastereoisomer: *t<sub>R</sub>* = 14.40 min (major enantiomer), *t<sub>R</sub>* = 18.42 min (minor enantiomer). (er 55:45). **HRMS** (ESI-QTOF) *m/z*: [M+Na]<sup>+</sup>Calcd. for C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>BrN<sub>2</sub>NaO<sub>3</sub> 473.0503; Found 473.0506.

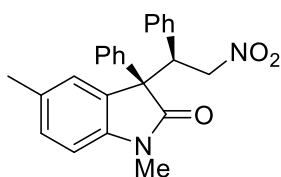
**(R)-5-Methoxy-1-methyl-3-((R)-2-nitro-1-phenylethyl)-3-phenylindolin-2-one. (8e)**



Product **8e** was obtained according to the general procedure, using 3,2-disubstituted oxindol **5e** and catalyst **1a** (2.6 mg, 0.0075 mmol). The crude reaction mixture was purified by flash chromatography (Hexane/Ethyl Acetate: 8:1 to 4:1) leading to compound **8e** as an inseparable mixture of diastereoisomers. White solid, (58.5 mg, 0.14 mmol, 97%). (dr = 92:8, 96% ee for the major diastereomer). **<sup>1</sup>H NMR** for major diastereomer (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.70-7.65 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 7.43-7.37 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 7.36-7.29 (m, 1H, H<sub>ar</sub>), 7.13-7.07 (m, 1H, H<sub>ar</sub>), 7.06-7.00 (m, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.98-6.96 (m, 1H, H<sub>ar</sub>), 6.89 (dd, *J* = 8.5, 2.5 Hz, 1H, H<sub>ar</sub>), 6.83 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H, H<sub>ar</sub>), 6.53 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H<sub>ar</sub>), 4.97 (dd, *J* = 12.8, 12.1 Hz, 1H, CH), 4.80 (dd, *J* = 15.3, 12.1 Hz, 1H, CHHNO<sub>2</sub>), 4.72 (dd, *J* = 16.0, 12.7 Hz, 1H, CHHNO<sub>2</sub>), 3.88 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.66 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** for major diastereomer (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 175.0 (C=O); 155.6, 138.2, 135.6, 133.5, 129.1, 128.8, 128.3, 128.1, 127.8,

127.6, 114.2, 112.8, 109.0 ( $C_{ar}$ ); 76.0 ( $\underline{C}H_2NO_2$ ), 60.1 ( $\underline{C}H_3O$ ), 56.0 ( $\underline{C}CPh$ ), 50.5 ( $\underline{N}CH_3$ ), 26.0 ( $\underline{C}CPh$ ) ppm. **IR** (ATR): 3056, 2936, 1714, 1601, 1547, 1497, 1456, 1435, 1364, 1285, 1231, 1140, 1036, 807, 737, 699, 649, 554  $cm^{-1}$ . **HPLC**: Lux-Cellulose-5 column, Hexane/*iso*-propanol = 90:10, 1.0 mL/min,  $\lambda$  = 254 nm. Major diastereoisomer:  $t_R$  = 25.13 min (major enantiomer),  $t_R$  = 43.01 min (minor enantiomer) (er 98:2). Minor diastereoisomer:  $t_R$  = 23.37 min (major enantiomer),  $t_R$  = 32.01 min (minor enantiomer). (er 50:50). **HRMS** (ESI-QTOF)  $m/z$ :  $[M+Na]^+$  Calcd. for  $C_{24}H_{22}N_2NaO_4$  425.1477; Found 425.1472.

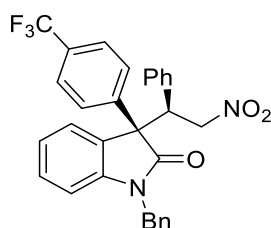
**(*R*)-1,5-Dimethyl-3-((*R*)-2-nitro-1-phenylethyl)-3-phenylindolin-2-one. (8f)**



Product **8f** was obtained according to the general procedure, using 3,2-disubstituted oxindol **5f** and catalyst **1a** (2.6 mg, 0.0075 mmol). The crude reaction mixture was purified by flash chromatography (Hexane/Ethyl Acetate: 8:1 to 4:1) leading to compound **8f** as an inseparable mixture of diastereoisomers.

White solid, (49.8 mg, 0.13 mmol, 86%). (dr = 93:7, 92% ee for the major diastereomer) **<sup>1</sup>H NMR** for major diastereomer (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.69-7.64 (m, 2H,  $\underline{H}_{ar}$ ), 7.44-7.36 (m, 2H,  $\underline{H}_{ar}$ ), 7.36-7.31 (m, 1H,  $\underline{H}_{ar}$ ), 7.17 (m, 2H,  $\underline{H}_{ar}$ ), 7.13-7.07 (m, 1H,  $\underline{H}_{ar}$ ), 7.02 (ddt,  $J$  = 8.2, 6.1, 1.2 Hz, 2H,  $\underline{H}_{ar}$ ), 6.82 – 6.76 (m, 2H,  $\underline{H}_{ar}$ ), 6.54-6.49 (m, 1H,  $\underline{H}_{ar}$ ), 4.97 (dd,  $J$  = 12.8, 12.1 Hz, 1H,  $\underline{C}H$ ), 4.79 (dd,  $J$  = 15.3, 12.1 Hz, 1H,  $\underline{C}HNO_2$ ), 4.72 (dd,  $J$  = 16.0, 12.7 Hz, 1H,  $\underline{C}HNO_2$ ), 2.66 (s, 3H,  $\underline{N}CH_3$ ), 2.49 (s, 3H,  $\underline{C}H_3$ ) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** for major diastereomer (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  175.2 (C=O); 142.3, 135.8, 133.6, 131.8, 129.7, 129.1, 128.8, 128.3, 128.1, 127.7, 127.7, 126.8, 108.6 ( $C_{ar}$ ); 76.2 ( $\underline{C}H_2NO_2$ ), 59.8 ( $\underline{C}CPh$ ), 50.6 ( $\underline{N}CH_3$ ), 25.9 ( $\underline{C}CPh$ ), 21.4 ( $\underline{C}H_3$ ) ppm. **IR** (ATR): 2923, 1714, 1601, 1551, 1497, 1448, 1364, 1098, 1078, 816, 737, 699, 645, 616, 550, 525  $cm^{-1}$ . **HPLC**: Lux-Cellulose-5 column, Hexane/*iso*-propanol = 90:10, 1.0 mL/min,  $\lambda$  = 254 nm. Major diastereoisomer:  $t_R$  = 17.80 min (major enantiomer),  $t_R$  = 21.77 min (minor enantiomer) (er 96:4). Minor diastereoisomer:  $t_R$  = 15.85 min (major enantiomer),  $t_R$  = 23.88 min (minor enantiomer). (er 61:39). **HRMS** (ESI-QTOF)  $m/z$ :  $[M+Na]^+$  Calcd. for  $C_{24}H_{22}N_2NaO_3$  409.1528; Found 409.1523.

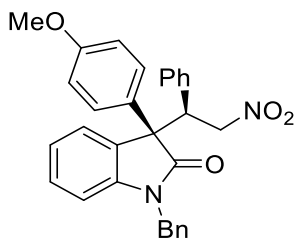
**(*R*)-1-Benzyl-3-((*R*)-2-nitro-1-phenylethyl)-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)indolin-2-one. (8i)**



Product **8i** was obtained according to the general procedure, using oxindole **5i** and catalyst **11b** (3.7 mg, 0.0075 mmol). The crude reaction mixture was purified by flash chromatography (Hexane/Ethyl Acetate: 8:1 to 4:1) leading to compound **8i** as an

inseparable mixture of diastereoisomers. White solid (76 mg, 0.15 mmol, 98%).  $[\alpha]_D^{23} = +66.0$  [ $c = 0.10$ ,  $\text{CHCl}_3$ ] (dr = 90:10, 96% ee for the major diastereomer).  **$^1\text{H NMR}$**  for major diastereomer (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.84 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H,  $\underline{\text{H}}_{\text{ar}}$ ), 7.68 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H,  $\underline{\text{H}}_{\text{ar}}$ ), 7.42 (dd,  $J = 7.1, 1.6$  Hz, 1H,  $\underline{\text{H}}_{\text{ar}}$ ), 7.28-7.21 (m, 3H,  $\underline{\text{H}}_{\text{ar}}$ ), 7.12-7.04 (m, 5H,  $\underline{\text{H}}_{\text{ar}}$ ), 6.93-6.88 (m, 2H,  $\underline{\text{H}}_{\text{ar}}$ ), 6.53-6.49 (m, 1H,  $\underline{\text{H}}_{\text{ar}}$ ), 6.43-6.38 (m, 2H,  $\underline{\text{H}}_{\text{ar}}$ ), 5.03 (dd,  $J = 12.5, 12.2$  Hz, 1H,  $\underline{\text{C}}_{\text{H}}$ ), 4.92 (dd,  $J = 15.1, 12.1$  Hz, 1H,  $\underline{\text{C}}_{\text{H}}\underline{\text{H}}\underline{\text{N}}\underline{\text{O}}_2$ ), 4.74 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H,  $\underline{\text{N}}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\underline{\text{H}}\underline{\text{P}}\underline{\text{h}}$ ), 4.67 (dd,  $J = 15.6, 12.6$  Hz, 1H,  $\underline{\text{C}}_{\text{H}}\underline{\text{H}}\underline{\text{N}}\underline{\text{O}}_2$ ), 4.28 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H,  $\underline{\text{N}}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\underline{\text{H}}\underline{\text{P}}\underline{\text{h}}$ ) ppm.  **$^{13}\text{C NMR}$**  for major diastereomer (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  174.8 (C=O); 143.8, 134.4, 133.5, 130.7 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 32.8$  Hz  $\underline{\text{C}}_{\text{F}}$ ), 129.9, 129.3, 128.8, 128.6, 128.6, 128.4, 128.2, 127.3, 126.5, 126.4, 126.1 (q,  $^3J_{\text{C-F}} = 3.8$  Hz  $\underline{\text{C}}_{\text{F}}$ ), 126.1, 122.8, 110.7 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ); 123.8 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 271.8$  Hz  $\underline{\text{C}}_{\text{F}}$ ), 76.5 ( $\underline{\text{C}}_{\text{H}}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\underline{\text{N}}\underline{\text{O}}_2$ ), 59.5 ( $\underline{\text{C}}_{\text{C}}\underline{\text{P}}\underline{\text{h}}$ ), 50.8 ( $\underline{\text{C}}_{\text{C}}\underline{\text{P}}\underline{\text{h}}$ ), 44.0 ( $\underline{\text{N}}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\underline{\text{P}}\underline{\text{h}}$ ) ppm. **IR** (ATR): 2923, 1709, 1605, 1547, 1377, 762, 695  $\text{cm}^{-1}$ . **HPLC**: Lux-i-Amylose-1 column, Hexane/*iso*-propanol = 95:5, 1.0 mL/min,  $\lambda = 254$  nm. Major diastereoisomer:  $t_R = 30.29$  min (minor enantiomer),  $t_R = 109.47$  min (major enantiomer) (er 98:2). Minor diastereoisomer:  $t_R = 29.11$  min (major enantiomer),  $t_R = 60.22$  min (minor enantiomer) (er 72:28). **HRMS** (ESI-QTOF)  $m/z$ :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd. for  $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_2\text{NaO}_3$  539.1553; Found 539.1549.

**(*R*)-1-Benzyl-3-(4-methoxyphenyl)-3-((*R*)-2-nitro-1-phenylethyl)indolin-2-one. (8j)**

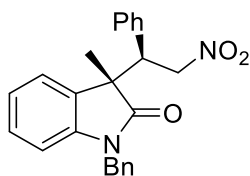


Product **8j** was obtained according to the general procedure, using oxindole **5j** and catalyst **IIb** (3.7 mg, 0.0075 mmol). The crude reaction mixture was purified by flash chromatography (Hexane/EtOAc: 8:1 to 4:1) leading to compound **8j** as an inseparable mixture of diastereoisomers. White solid (45 mg, 0.10 mmol, 63%).  $[\alpha]_D^{23} = +125.2$  [ $c = 0.20$ ,  $\text{CHCl}_3$ ] (dr =

99:1, >99% ee for the major diastereomer].  **$^1\text{H NMR}$**  for major diastereomer (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.66-7.61 (m, 2H,  $\underline{\text{H}}_{\text{ar}}$ ), 7.48-7.39 (m, 1H,  $\underline{\text{H}}_{\text{ar}}$ ), 7.28-7.21 (m, 3H,  $\underline{\text{H}}_{\text{ar}}$ ), 7.17-7.10 (m, 1H,  $\underline{\text{H}}_{\text{ar}}$ ), 7.13-7.05 (m, 4H,  $\underline{\text{H}}_{\text{ar}}$ ), 6.94 (ddd,  $J = 14.6, 7.7, 1.8$  Hz, 4H,  $\underline{\text{H}}_{\text{ar}}$ ), 6.50-6.45 (m, 1H,  $\underline{\text{H}}_{\text{ar}}$ ), 6.44-6.39 (m, 2H,  $\underline{\text{H}}_{\text{ar}}$ ), 5.05 (dd,  $J = 12.4, 12.3$  Hz, 1H,  $\underline{\text{C}}_{\text{H}}$ ), 4.90 (dd,  $J = 15.1, 12.1$  Hz, 1H,  $\underline{\text{C}}_{\text{H}}\underline{\text{H}}\underline{\text{N}}\underline{\text{O}}_2$ ), 4.80 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H,  $\underline{\text{N}}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\underline{\text{H}}\underline{\text{P}}\underline{\text{h}}$ ), 4.80 (dd,  $J = 15.7, 12.7$  Hz, 1H,  $\underline{\text{C}}_{\text{H}}\underline{\text{H}}\underline{\text{N}}\underline{\text{O}}_2$ ), 4.27 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H,  $\underline{\text{N}}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\underline{\text{H}}\underline{\text{P}}\underline{\text{h}}$ ), 3.82 (s, 3H,  $\underline{\text{C}}_{\text{H}}_3\underline{\text{O}}$ ) ppm.  **$^{13}\text{C NMR}$**  for major diastereomer (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  175.8 (C=O); 159.7, 143.8, 134.7, 134.1, 130.0, 129.3, 128.8, 128.6, 128.3, 128.3, 128.1, 127.5, 127.1, 126.4, 126.1, 122.3, 114.6, 110.3 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ); 76.8 ( $\underline{\text{C}}_{\text{H}}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\underline{\text{N}}\underline{\text{O}}_2$ ), 59.0 ( $\underline{\text{C}}_{\text{C}}\underline{\text{P}}\underline{\text{h}}$ ), 55.3 ( $\underline{\text{C}}_{\text{H}}_3\underline{\text{O}}$ ), 50.8 ( $\underline{\text{C}}_{\text{C}}\underline{\text{P}}\underline{\text{h}}$ ), 43.9 ( $\underline{\text{N}}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\underline{\text{P}}\underline{\text{h}}$ ) ppm. **IR** (ATR): 2965, 1709, 1605, 1543, 1510, 1489, 762, 699  $\text{cm}^{-1}$ . **HPLC**: Lux-i-Amylose-1 column, Hexane/*iso*-propanol = 85:15, 1.0 mL/min,  $\lambda = 254$  nm. Major diastereoisomer:  $t_R = 23.35$  min (minor enantiomer),  $t_R = 103.72$  min

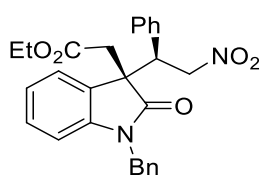
(major enantiomer) (er >99:<1). Minor diastereoisomer:  $t_R = 32.53$  min (major enantiomer),  $t_R = 60.55$  min (minor enantiomer) (er 70:30). **HRMS** (ESI-QTOF)  $m/z$ :  $[M+Na]^+$  Calcd. for  $C_{30}H_{26}N_2NaO_4$  501.1785; Found 501.1789.

**(S)-1-Benzyl-3-methyl-3-((R)-2-nitro-1-phenylethyl)indolin-2-one. (8k)<sup>50</sup>**



Product **8k** was obtained according to the general procedure, using oxindole **5k** and catalyst **Iib** (3.7 mg, 0.0075 mmol). The crude reaction mixture was purified by flash chromatography (Hexane/EtOAc: 8:1 to 4:1) leading to compound **8k** as a mixture (79:21) of diastereoisomers (48 mg, 0.13 mmol, 83%). The major diastereoisomer was isolated as a white solid.  $[\alpha]_D^{23} = -102.0$  [ $c = 0.30$ ,  $CHCl_3$ ] (90% ee for the major diastereomer). **<sup>1</sup>H NMR** for major diastereomer (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.23 (m, 1H,  $H_{ar}$ ), 7.20-7.11 (m, 7H,  $H_{ar}$ ), 7.07 (td,  $J = 7.5, 1.1$  Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 6.90 (m, 2H,  $H_{ar}$ ), 6.65 (dd,  $J = 7.9, 1.6$  Hz, 2H,  $H_{ar}$ ), 6.53 (dd,  $J = 8.1, 1.0$  Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 5.14 (dd,  $J = 12.7, 15.7$  Hz, 1H,  $CHHNO_2$ ), 4.98 (dd,  $J = 12.7, 11.3$  Hz, 1H,  $CH$ ), 4.88 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H,  $NCHHPh$ ), 4.44 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H,  $NCHHPh$ ), 4.08 (dd,  $J = 11.4, 15.7$  Hz, 1H,  $CHHNO_2$ ), 1.57 (s, 3H,  $CH_3$ ) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** for major diastereomer (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  178.1 (C=O); 142.6, 135.0, 135.0, 130.6, 128.9, 128.8, 128.7, 128.3, 128.2, 127.3, 126.7, 123.5, 122.6, 109.7 ( $C_{ar}$ ); 76.4 ( $CH_2NO_2$ ), 50.7 ( $CH_3CPh$ ), 50.0 ( $NCH_2Ph$ ), 43.7 ( $CH_3CPh$ ), 21.7 ( $CH_3CPh$ ) ppm. **IR** (ATR): 2923, 1709, 1610, 1552, 1489, 1456, 728, 695  $cm^{-1}$ . **HPLC**: Lux-Amylose-1 column, Hexane/*iso*-propanol = 90:10, 1.0 mL/min,  $\lambda = 254$  nm. Major diastereoisomer:  $t_R = 21.07$  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. (8l)**

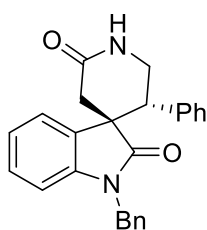


Product **8l** was obtained according to the general procedure using oxindole **5l** and catalyst **Iib** (3.7 mg, 0.0075 mmol). The crude reaction mixture was purified by flash chromatography (Hexane/EtOAc: 8:1 to 4:1) leading to compound **8l** as a mixture (79:21) of diastereoisomers (56 mg, 0.12 mmol, 82%). The major diastereoisomer was isolated by flash chromatography (Hexane/EtOAc: 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). **<sup>1</sup>H NMR** for major diastereomer (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.26-7.16 (m, 7H,  $H_{ar}$ ), 7.09-7.04 (m, 2H,  $H_{ar}$ ), 6.92-6.89 (m, 4H,  $H_{ar}$ ), 6.55 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H,  $H_{ar}$ ), 4.96

<sup>50</sup>C. Reiter, S. López-Molina, B. Schmid, C. Neiss, A. Görling, S. B. Tsogoeva, *ChemCatChem*, **2014**, *6*, 1324.

(dd,  $J = 12.8, 15.3$  Hz, 1H,  $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\underline{\text{H}}\underline{\text{N}}\underline{\text{O}}_2$ ), 4.88 (dd,  $J = 12.8, 11.0$  Hz, 1H,  $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}$ ), 4.80 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H,  $\underline{\text{N}}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\underline{\text{H}}\underline{\text{P}}\underline{\text{h}}$ ), 4.54 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H,  $\underline{\text{N}}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\underline{\text{H}}\underline{\text{P}}\underline{\text{h}}$ ), 3.99 (dd,  $J = 11.0, 15.3$  Hz, 1H,  $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\underline{\text{H}}\underline{\text{N}}\underline{\text{O}}_2$ ), 3.90 (m, 1H  $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\underline{\text{O}}_2\underline{\text{C}}$ ), 3.80 (m, 1H  $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\underline{\text{O}}_2\underline{\text{C}}$ ), 3.16 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H,  $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\underline{\text{O}}_2\underline{\text{C}}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\underline{\text{H}}$ ), 3.02 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H,  $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\underline{\text{O}}_2\underline{\text{C}}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\underline{\text{H}}$ ), 0.94 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\underline{\text{O}}_2\underline{\text{C}}$ ) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR for major diastereomer (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  177.0 ( $\underline{\text{N}}\underline{\text{C}}=\underline{\text{O}}$ ), 168.7 ( $\underline{\text{C}}=\underline{\text{O}}$ ); 144.1, 135.3, 134.0, 129.2, 128.6, 128.5, 128.3, 128.1, 127.4, 127.0, 123.3, 122.4, 109.6 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ); 76.1 ( $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\underline{\text{N}}\underline{\text{O}}_2$ ), 60.8 ( $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\underline{\text{O}}_2$ ), 51.8 ( $\underline{\text{C}}\underline{\text{C}}\underline{\text{P}}\underline{\text{h}}$ ), 50.0 ( $\underline{\text{N}}\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\underline{\text{P}}\underline{\text{h}}$ ), 44.2 ( $\underline{\text{C}}\underline{\text{C}}\underline{\text{P}}\underline{\text{h}}$ ), 39.2 ( $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$ ), 13.8 ( $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_3$ ) ppm. IR (ATR): 2923, 1701, 1610, 1556, 1489, 1468, 1456, 699  $\text{cm}^{-1}$ . HPLC: Lux-i-Amylose-1 column, Hexane/iso-propanol = 90:10, 1.0 mL/min,  $\lambda = 254$  nm. Major diastereoisomer:  $t_{\text{R}} = 42.97$  min (minor enantiomer),  $t_{\text{R}} = 56.29$  min (major enantiomer) (er 94:6). HRMS (ESI-QTOF) m/z:  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd. for  $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{NaO}_5$  481.1734; Found 481.1736.

### (3*S*,5'*R*)-1-Benzyl-5'-phenylspiro[indoline-3,4'-piperidine]-2,2'-dione. (9I)



A mixture of Zn powder (340 mg, 5.2 mmol, 20 equivalents) and **8I** (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  $\text{NaHCO}_3$  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  $\text{MgSO}_4$ , 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 **8** as a white solid (83 mg, 0.22 mmol, 83%). M.p 166-168 °C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -131.7$  [ $c = 1.00$ ,  $\text{CHCl}_3$ ] (88% ee for the major diastereomer).  $^1\text{H}$  NMR for major diastereomer (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.53 (dd,  $J = 7.4, 1.4$  Hz, 1H,  $\underline{\text{H}}_{\text{ar}}$ ), 7.28 (br s, 1H,  $\underline{\text{N}}\underline{\text{H}}$ ), 7.24 (m, 1H,  $\underline{\text{H}}_{\text{ar}}$ ), 7.19 (td,  $J = 7.7, 1.3$  Hz, 1H,  $\underline{\text{H}}_{\text{ar}}$ ), 7.16-7.03 (m, 6H,  $\underline{\text{H}}_{\text{ar}}$ ), 6.77 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H,  $\underline{\text{H}}_{\text{ar}}$ ), 6.46 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H,  $\underline{\text{H}}_{\text{ar}}$ ), 6.35 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H,  $\underline{\text{H}}_{\text{ar}}$ ), 5.03 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H,  $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\underline{\text{H}}\underline{\text{P}}\underline{\text{h}}$ ), 4.25 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H,  $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\underline{\text{H}}\underline{\text{P}}\underline{\text{h}}$ ), 4.01 (t,  $J = 11.9$  Hz, 1H,  $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}$ ), 3.77-3.62 (m, 2H,  $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2$ ), 3.21 (d,  $J = 17.5$  Hz, 1H,  $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\underline{\text{H}}\underline{\text{C}}\underline{\text{O}}$ ), 2.44 (d,  $J = 17.5$  Hz, 1H,  $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}\underline{\text{H}}\underline{\text{C}}\underline{\text{O}}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR for major diastereomer (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  176.6 ( $\underline{\text{N}}\underline{\text{C}}=\underline{\text{O}}$ ), 170.3 ( $\underline{\text{C}}=\underline{\text{O}}$ ); 142.8, 135.7, 134.7, 129.0, 128.6, 128.5, 128.5, 128.1, 127.1, 126.3, 124.3, 123.0, 109.8 ( $\text{C}_{\text{ar}}$ ); 51.3 ( $\underline{\text{C}}\underline{\text{C}}\underline{\text{O}}\underline{\text{N}}$ ), 45.2 ( $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\underline{\text{P}}\underline{\text{h}}$ ), 44.5 ( $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}$ ), 43.8 ( $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\underline{\text{N}}\underline{\text{H}}$ ), 39.3 ( $\underline{\text{C}}\underline{\text{H}}_2\underline{\text{C}}\underline{\text{O}}$ ) ppm. IR (ATR): 3240, 3060, 3037, 2923, 1709, 1664, 1614, 758, 728, 695  $\text{cm}^{-1}$ . HPLC: Lux-Amylose-1 column, Hexane/iso-propanol = 90:10, 1.0 mL/min,  $\lambda = 254$  nm.  $t_{\text{R}} = 47.04$  min (major enantiomer),  $t_{\text{R}} = 106.17$  min (minor enantiomer) (er 94:6). HRMS (ESI-QTOF) m/z:  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  Calcd. for  $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{NaO}_2$  405.1573; Found 405.1577.



## 6. Bibliografía



## 6. Bibliografía

---

1. *Revisiones:* (a) Z. Zhang, P. R. Schreiner. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1187. (b) S. J. Connon. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5418.
2. *Revisiones:* (a) X. Fanga, C.-J. Wang. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 1185. (b) F. Giacalone, M. Gruttadauria, P. Agrigento, R. Noto. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2406. (c) C. Palomo, M. Oiarbide, R. López. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 632. (c) W.-Y. Siau, J. Wang. *Catal. Sci. Technol.* **2011**, *1*, 1298.
3. *Revisiones:* (a) B.-L. Zhao, J.-H. Li, D.-M. Du. *Chem. Rec.* **2017**, *17*, 1. (b) J. Alemán, A. Parra, H. Jiang, K.A. Jørgensen. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6890. (c) R. I. Storer, C. Aciro, J.H. Jones. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 2330.
4. (a) A. Portell, M. Font-Bardia, A. Bauzá, A. Frontera, R. Prohens. *Cryst. Growth Des.* **2014**, *14*, 2578. (b) R. Prohens, A. Portell, O. Vallcorba, M. Font-Bardia, A. Bauzá, A. Frontera. *Cryst. Eng. Comm.* **2018**, *20*, 237.
5. G. Maahs, P. Hegenberg. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1966**, *5*, 888.
6. M. Rombola, C. S. Sumaria, T. D. Montgomery, V. H. Rawal. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 5297.
7. *Referencias recientes:* (a) Elmes, R. B. P.; Busschaert, N.; Czech, D. D.; Gale, P. A.; Jolliffe, K. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 10107. b) Busschaert, N.; Elmes, R. B. P.; Czech, D. D.; Wu, X.; Kirby, I. L.; Peck, E. M.; Hendzel, K. D.; Shaw, S. K.; Chan, B.; Smith, B. D.; Jolliffe, K. A.; Gale, P. A. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 3617.
8. Frauenhoff, G. R.; Takasagawa, F.; Busch, D. H. *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 4002.
9. M. Rombola, V. H. Rawal. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 514.
10. 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.
11. M. Yang, C. Chen, X. Yi, Y. Li, X. Wu, Q. Li, S. Ban. *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 2883.
12. Review: R. Dalpozzo, G. Bartoli and G. Bencivenni. *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, *41*, 7247.
13. T. Bui, S. Syed and C. F. Barbas III. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8758.

14. Y. Kato, M. Furutachi, Z. Chen, H. Mitsunuma, S. Matsunaga, M. Shibasaki. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9168.
15. F. Zhou, Y.-L. Liu, J. Zhou. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1381.
16. (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.
17. (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.
18. (e) B.-D. Cui, W.-Y. Han, Z.-J. Wu, X.-M. Zhang and W.-C. Yuan. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8833.
19. W. Yang, J. Wang, D.-M. Du, *Tetrahedron Asymmetry*, **2012**, *23*, 972.
20. (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.
21. M. Ding, F. Zhou, Y.-L. Liu, C.-H. Wang, X.-L. Zhao, J. Zhou. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 2035.
22. L. Zou, X. Bao, Y. Ma, Y. Song, J. Qu, B. Wang. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 5760.
23. R. He, S. Shirakawa and K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16620.
24. X.-L. Liu, Z.-J. Wu, X.-L. Du, X.-M. Zhang and W.-C. Yuan. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4008.
25. C. Wang, X. Yang, D. Enders, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 4832.
26. K. Albertshofer, B. Tan, C. F. Barbas III. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1834.
27. 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.
28. 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.
29. TFG Roberto de la Torre García, Julio de 2018.

30. El escuarato de dicitlopentilo se prepara mediante esterificación del ácido escuárico (comercial) con ciclopentanol en tolueno a reflujo utilizando un Dean-Stark.
31. R. Pedrosa, J.M. Andrés, R. Manzano, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 5116.
32. B. M. Trost, J. Xie, J. D. Sieber. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20611.
33. G. Pandey, J. Khamrai, A. Mishra. *Org. Lett.* **2017**, *19* (22), 6264.
34. Ensayos previos a este TFG realizados con la tioescuaramida **1a** en diferentes disolventes (THF, PhMe, DCM, CHCl<sub>3</sub>) mostraron la superioridad del diclorometano en esta reacción, obteniendo los mejores rendimientos químicos, diastereo- y enantioselectividades.
35. En presencia de un 5 mol% de catalizador se necesitan 96 h para conseguir una conversión del 95%.
36. X. Chen, W. Zhu, W. Qian, E. Feng, Y. Zhou, J. Wang, H. Jiang, Z.-J. Yao, H. Liu. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2151.
37. Review sobre la síntesis organocatalizada de oxindoles 3,3'-espirocíclicos: L. Hong, R. Wang. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1023.
38. (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.
39. S. Jayakumar, K. Louven, C. Strohmamm, K. Kumar. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 15945.
40. H-h. Zhang, Y-q. Wang, L-t. Huang, L-q. Zhu, Y-y. Feng, Y-m. Lu, Q-y. Zhao, X-q. Wang, Z. Wang; *Chem Comm.*, **2018**, *54*(59), 8265.
41. W. Wen-Ting, Y. Wei-Wei, Z. Wen-Ming, W. Yi, H. Yi-Ling, C. Yi-Qi, W. Yi-Ning, L. Hongze *Synlett*, **2017**, *28*(17), 2307.
42. J. Luo, S. Gao, Y. Ma, G. Ge; *Synlett*, **2018**, *29*(7), 969.
43. V. LakshmiReddy, S. Prathima Parvathaneni, V. Jayathirtha Rao, R. Bikshapathi *New Journal of Chemistry*, **2018**, *42*(24), 20152.
44. J. Ma, L. Zhou, J. Chen; *Tetrahedron Letters*, **2015**, *56*, 1501.
45. T. Nishio, H. Asai, T. Miyazaki; *Helvetica Chimica Acta*, **2000**, *83*(7), 1475.
46. X. Jiang, H. Wang, H. He, W. Wang, Y. Wang, Z. Ke, Y-Y. Yeung; *Adv. Synth. Catal.*, **2018**, *360*, 4710.

47. Trost, B. M.; Zhang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14548.
48. S-H. Cao, X-C. Zhang, Y. Wei, M. Shi: *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, 2011, 2668.
49. L. Yu, Y. Zhong, J. Yu, L. Gan, Z. Cai, R. Wangb, X. Jiang; *Chem Comm.* **2018**, *54(19)*, 2353.
50. C. Reiter, S. López-Molina, B. Schmid, C. Neiss, A. Görling, S. B. Tsogoeva, *ChemCatChem*, **2014**, *6*, 1324.

## 7. Supporting Information

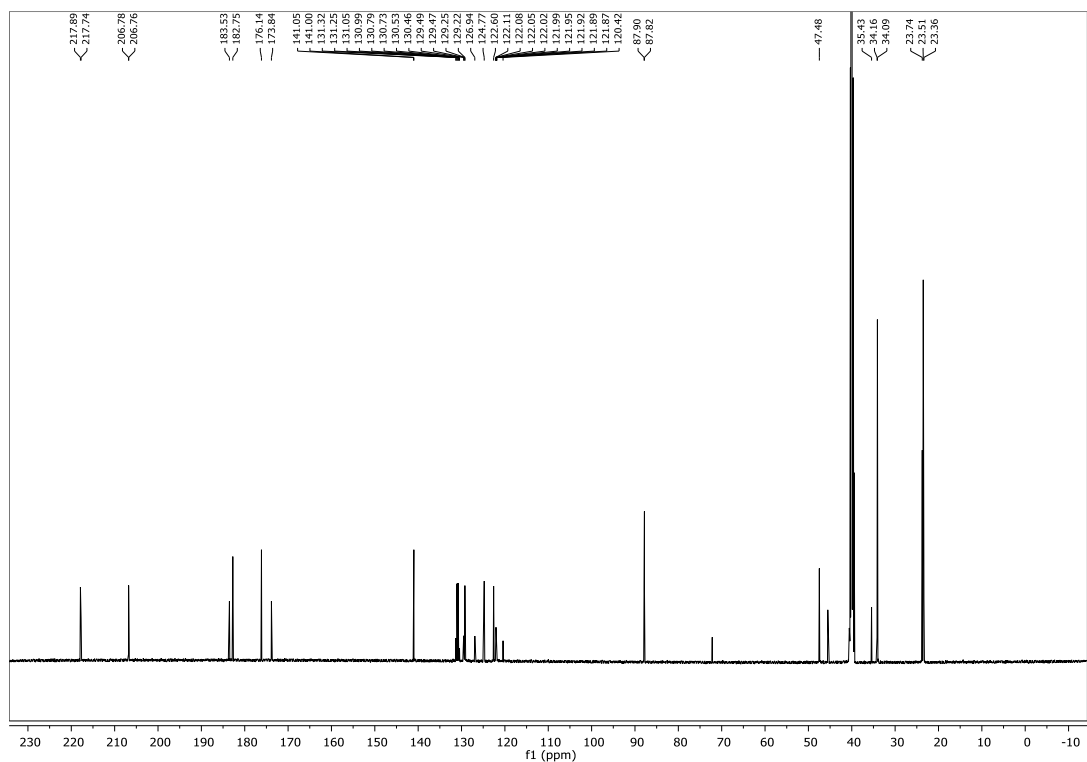
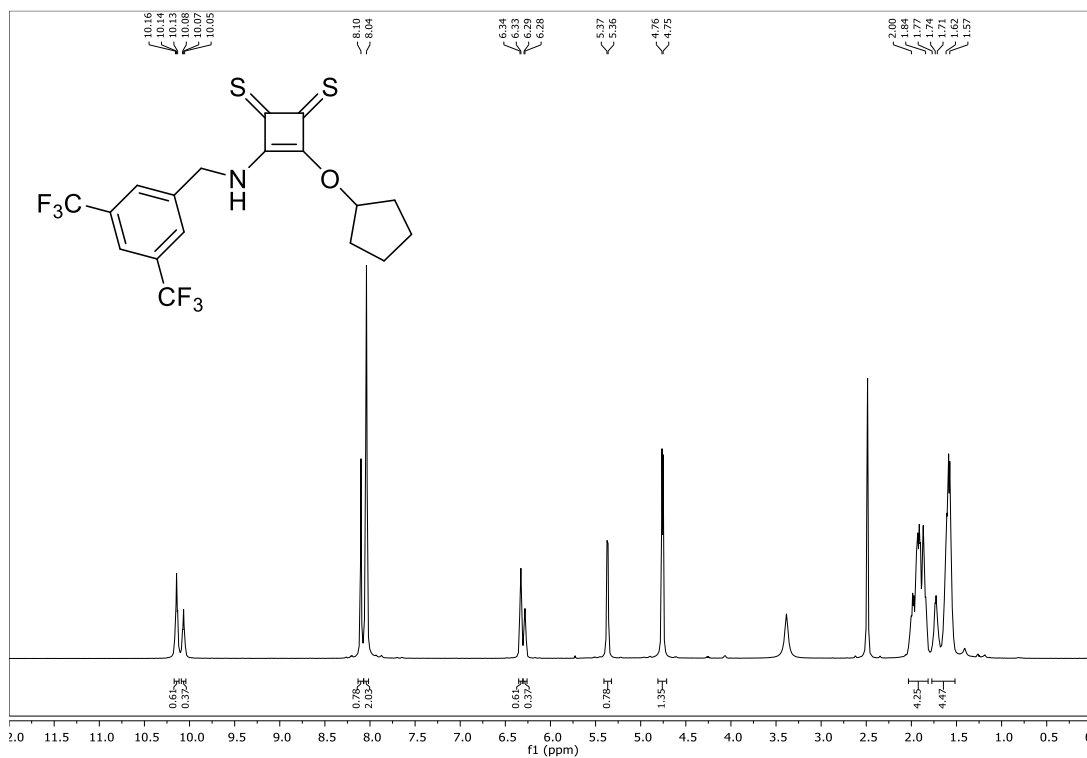




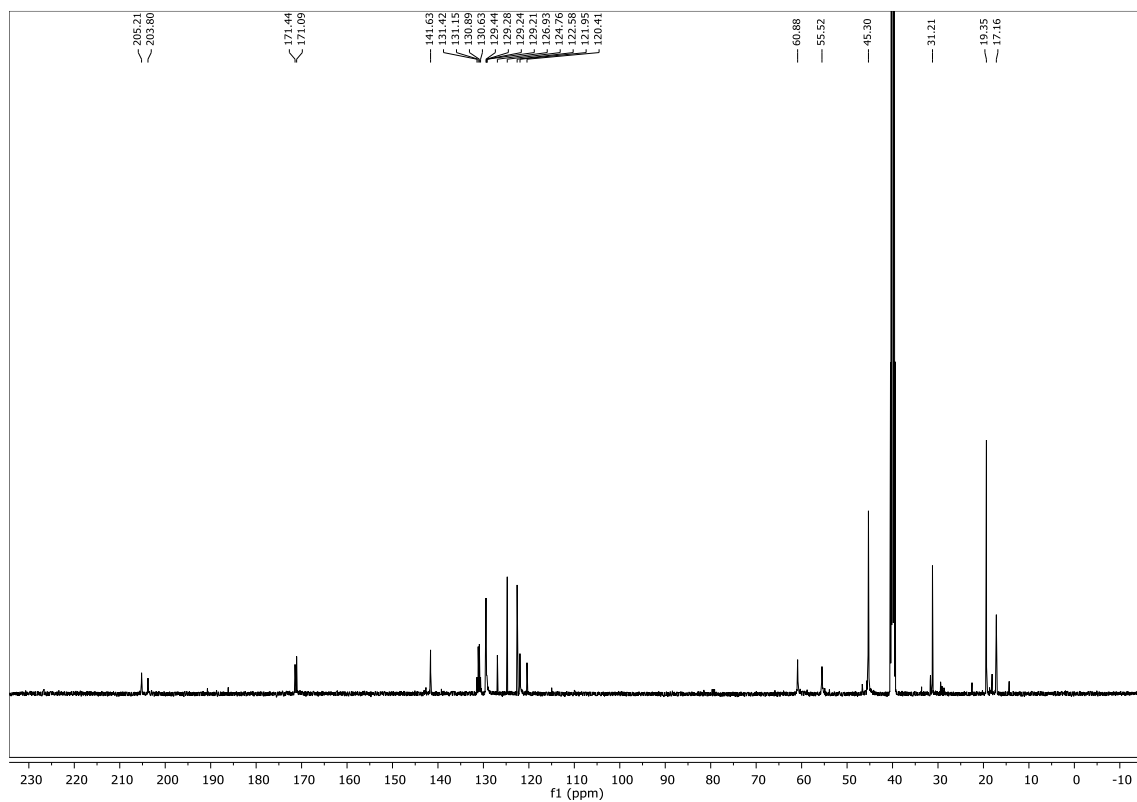
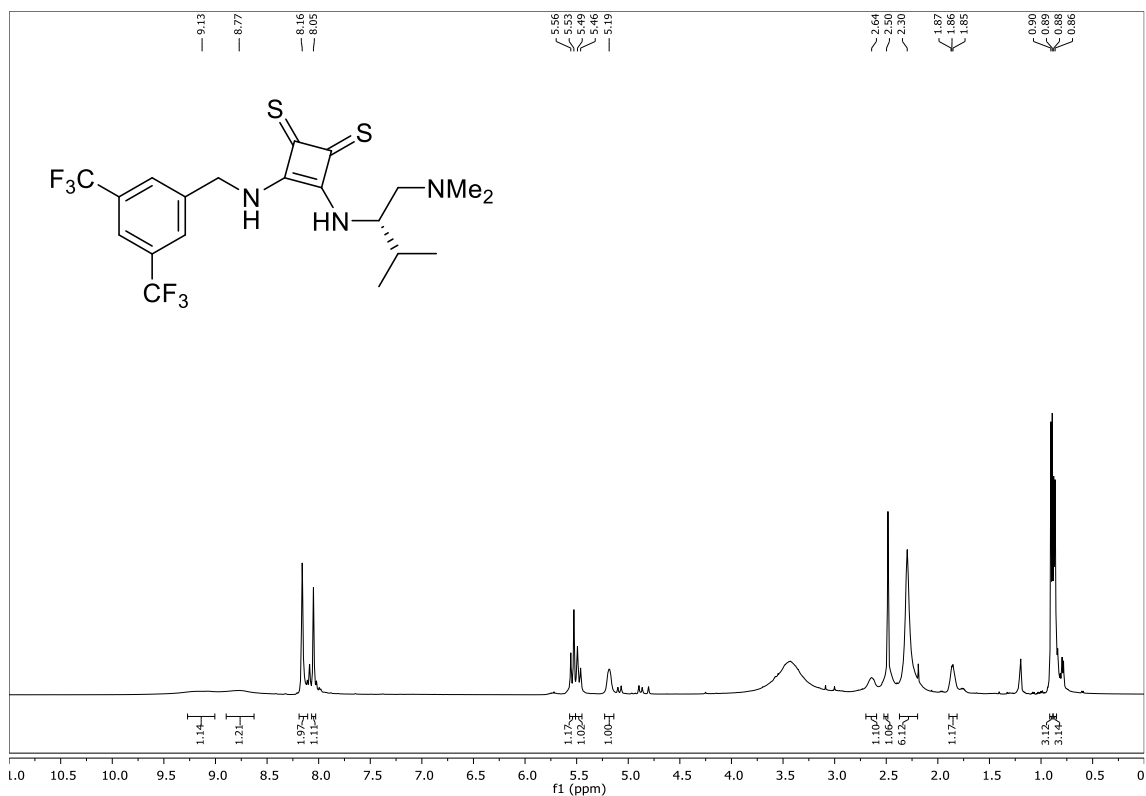
## 7. Supporting Information

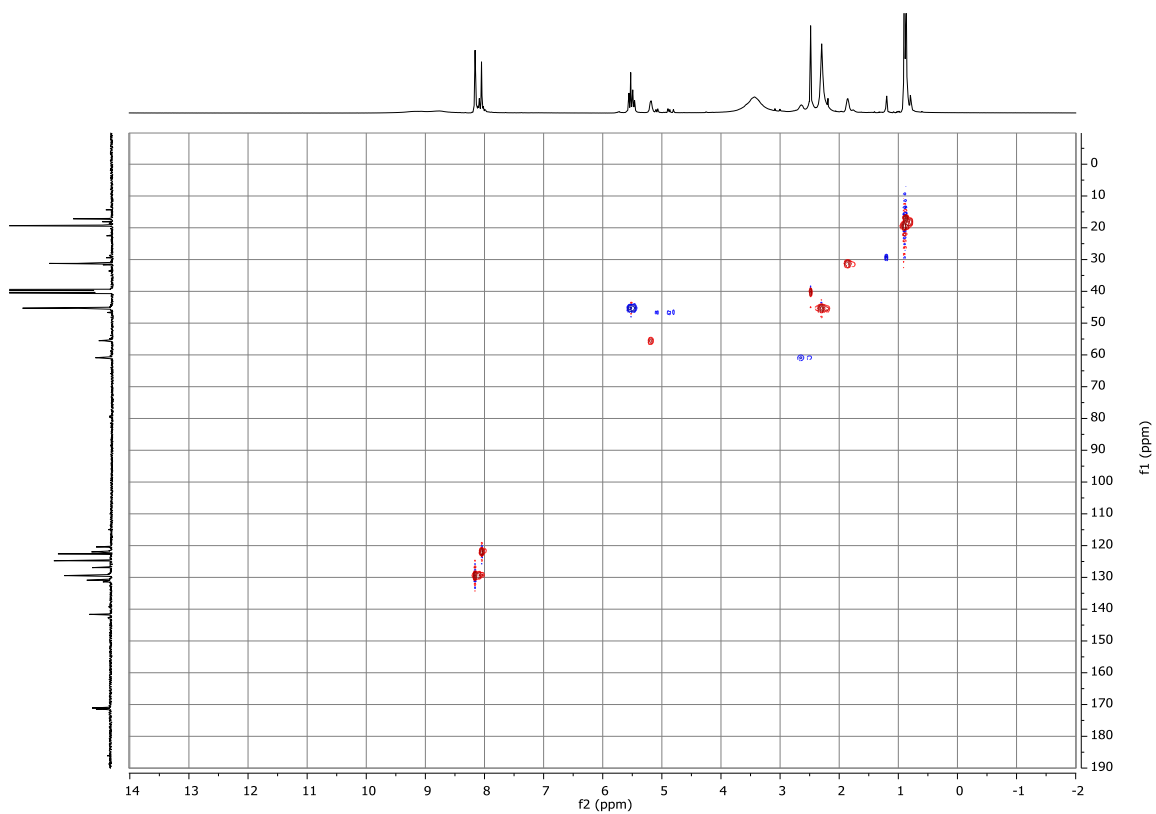
### 7.1. NMR Spectra for New Compounds

#### 3-((3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl)amino)-4-(cyclopentoxy)cyclobut-3-ene-1,2-dithione. (3)

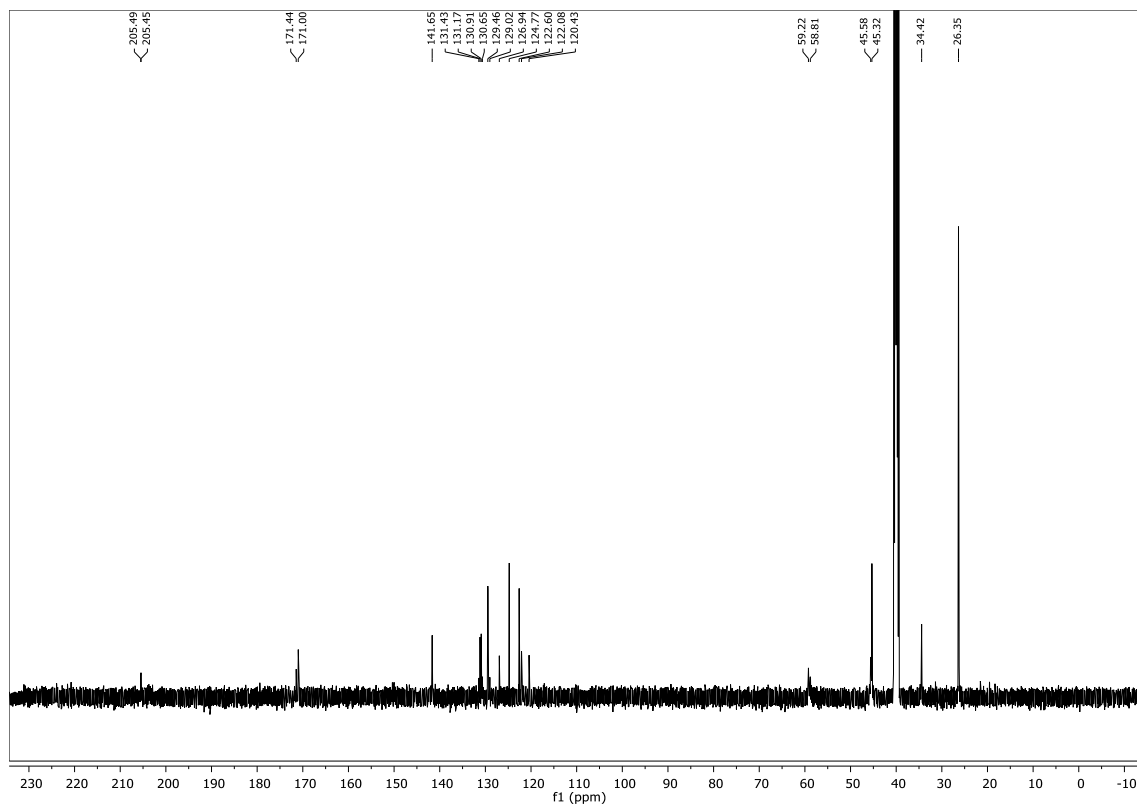
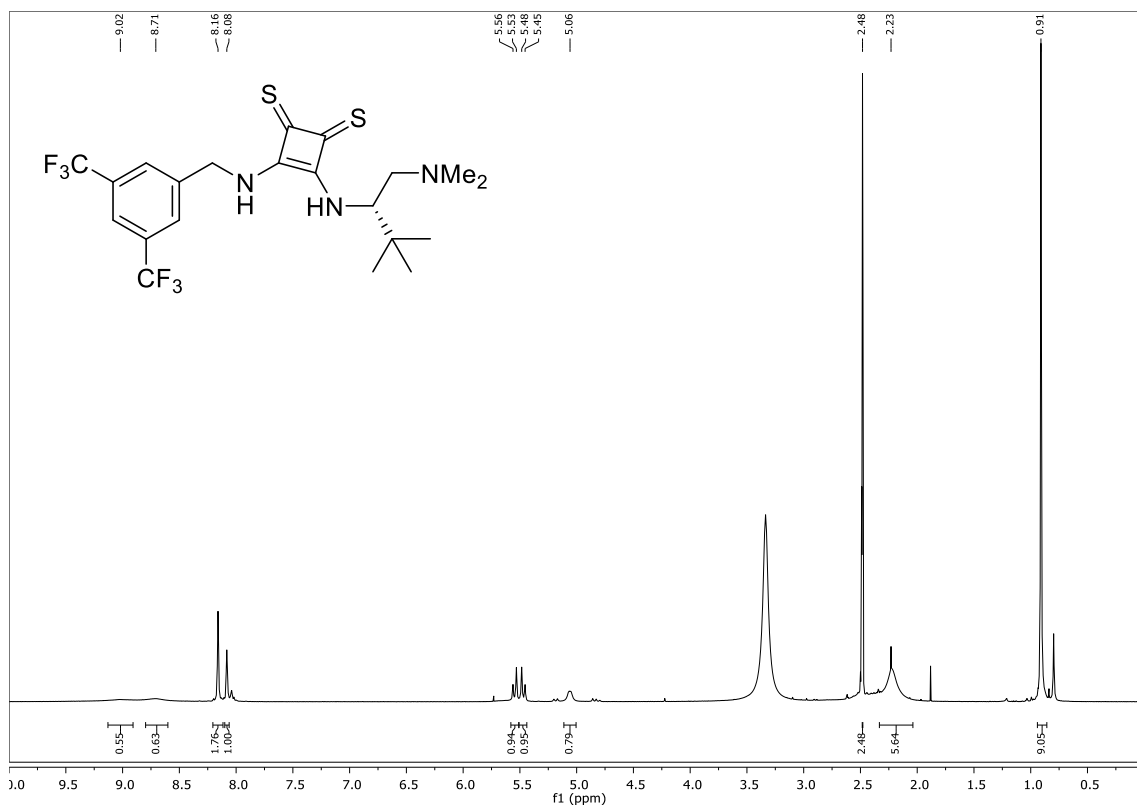


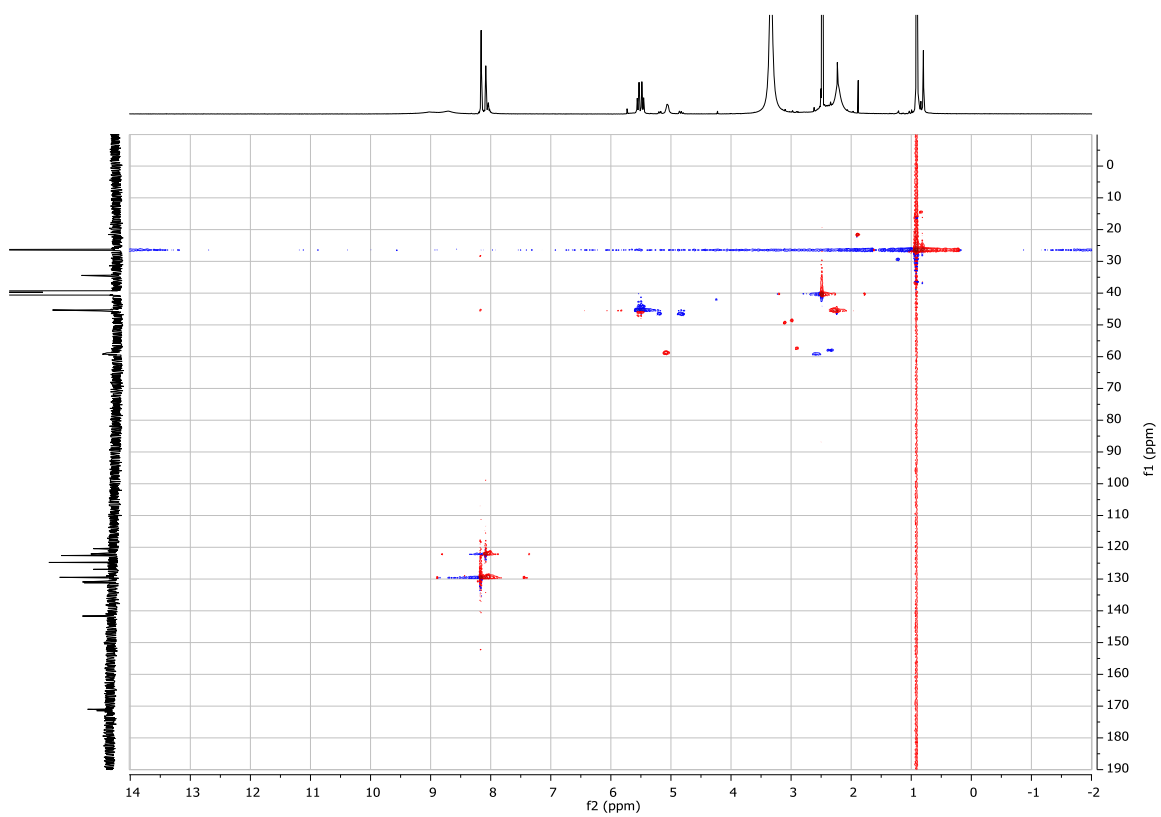
**(S)-3-((3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl)amino)-4-((1-(dimethylamino)-3-methylbutan-2-yl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dithione. (IIa)**



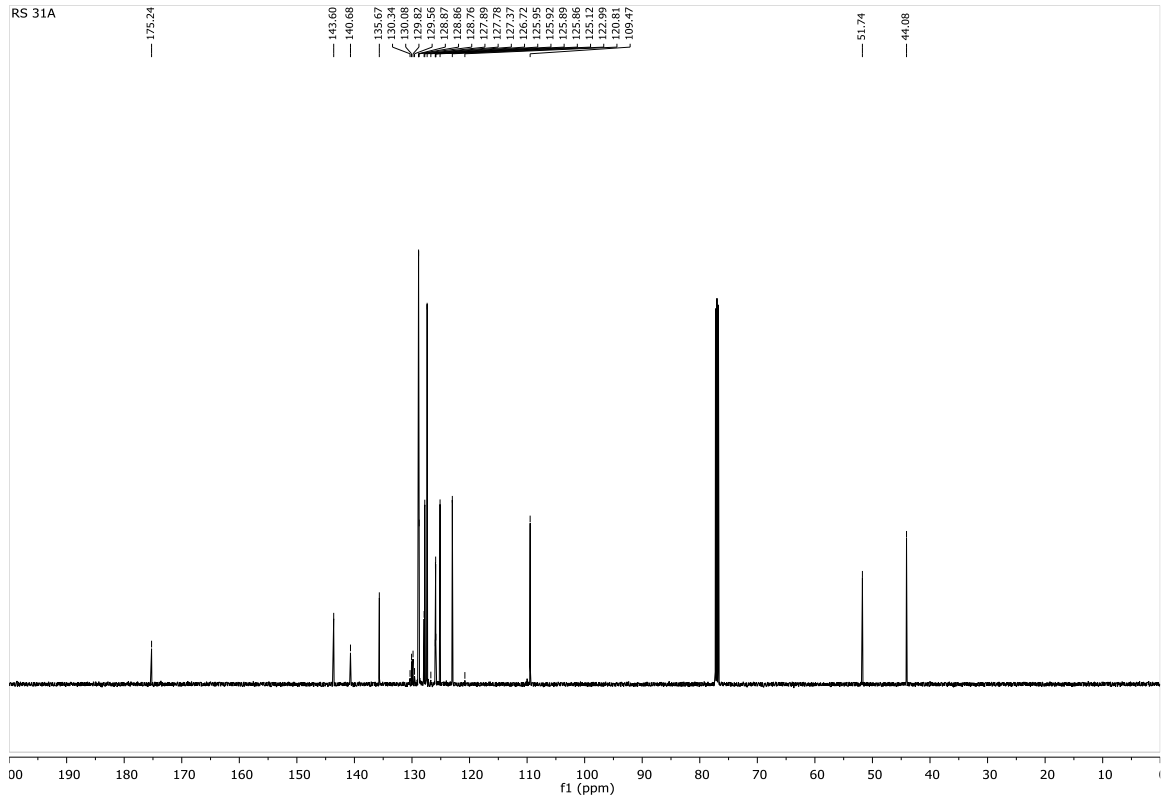
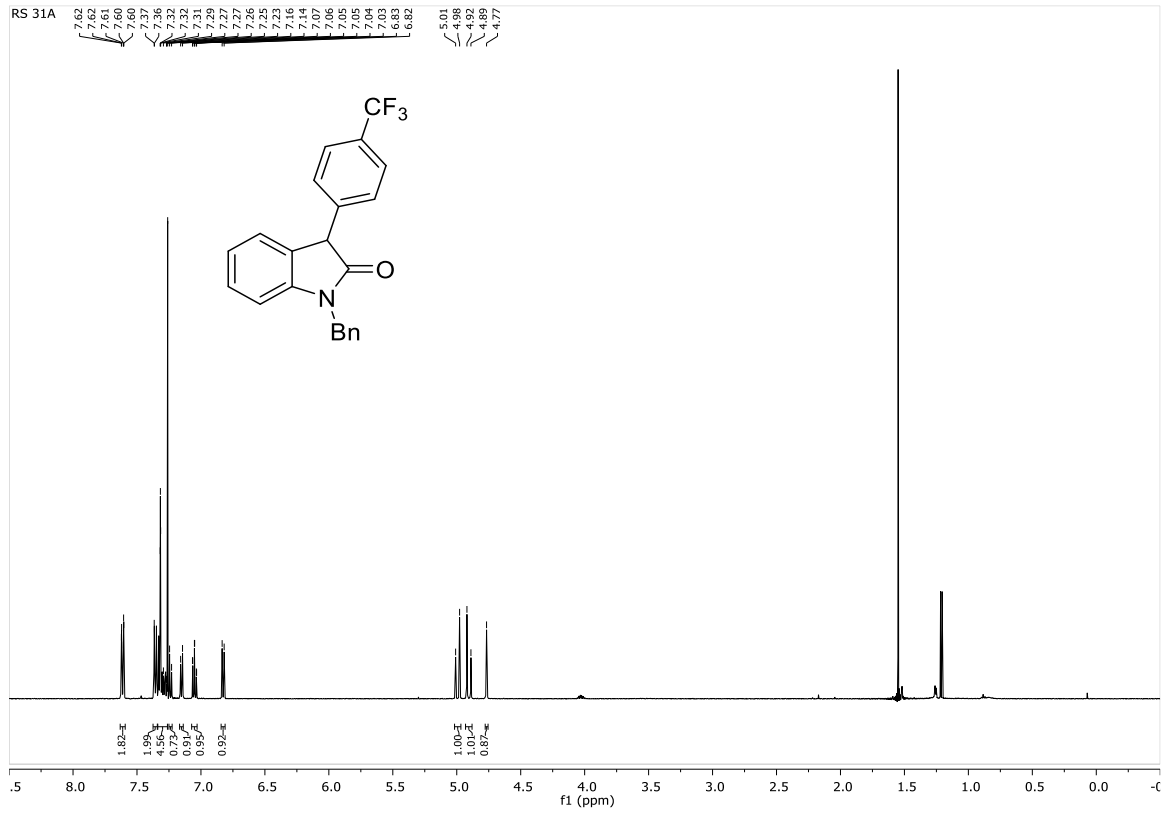


**(S)-3-((3,5-Bis(trifluoromethyl)benzyl)amino)-4-((1-(dimethylamino)-3,3-dimethylbutan-2-yl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dithione. (IIb)**

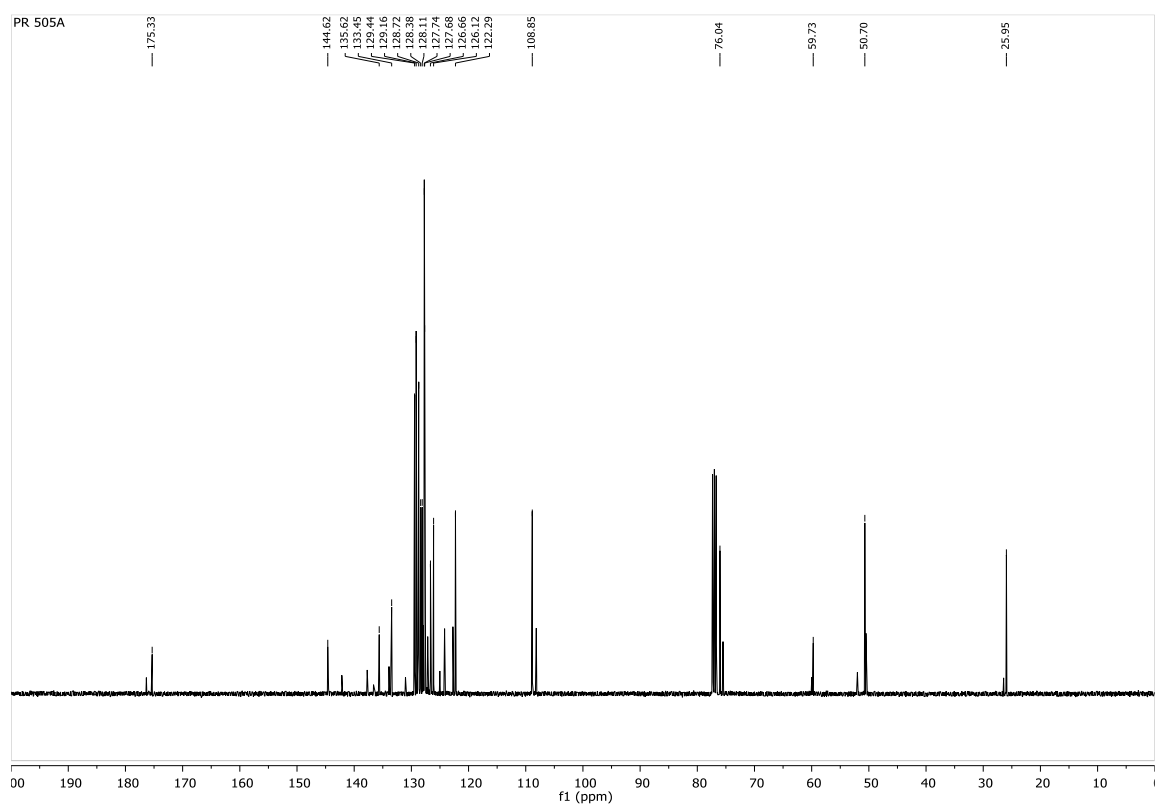
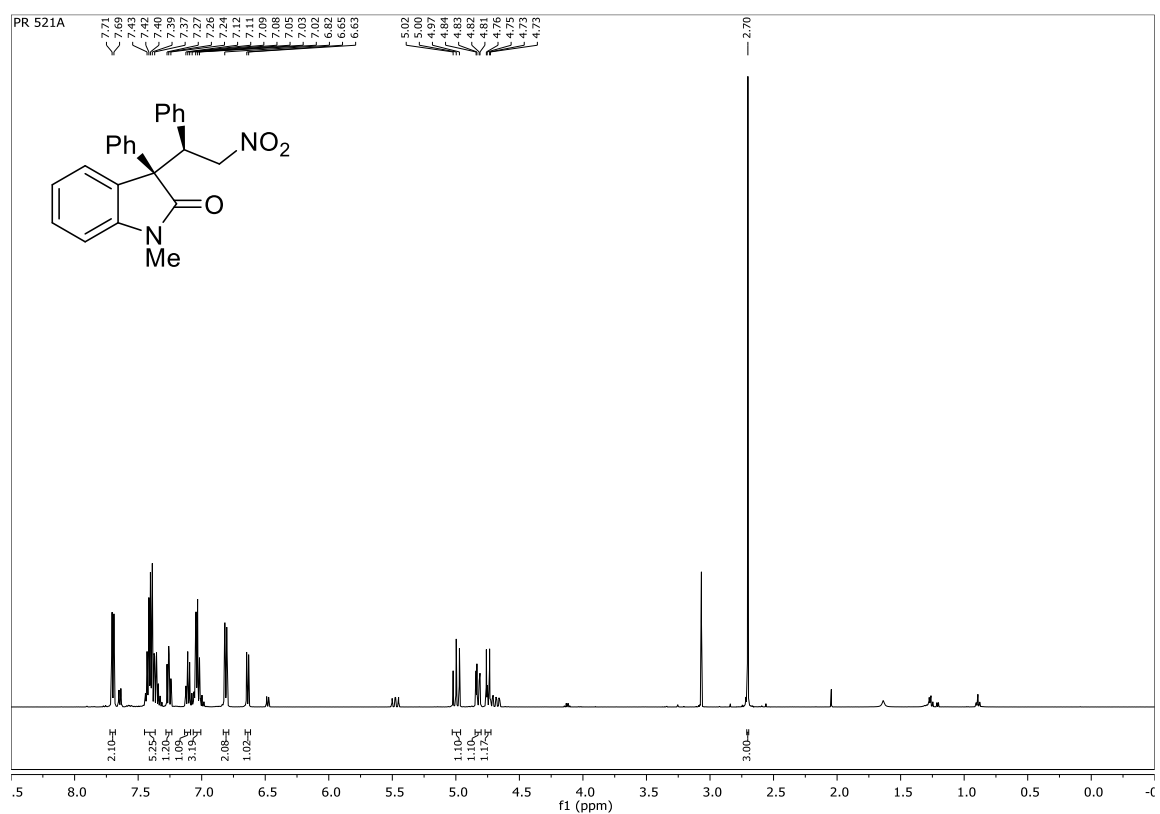




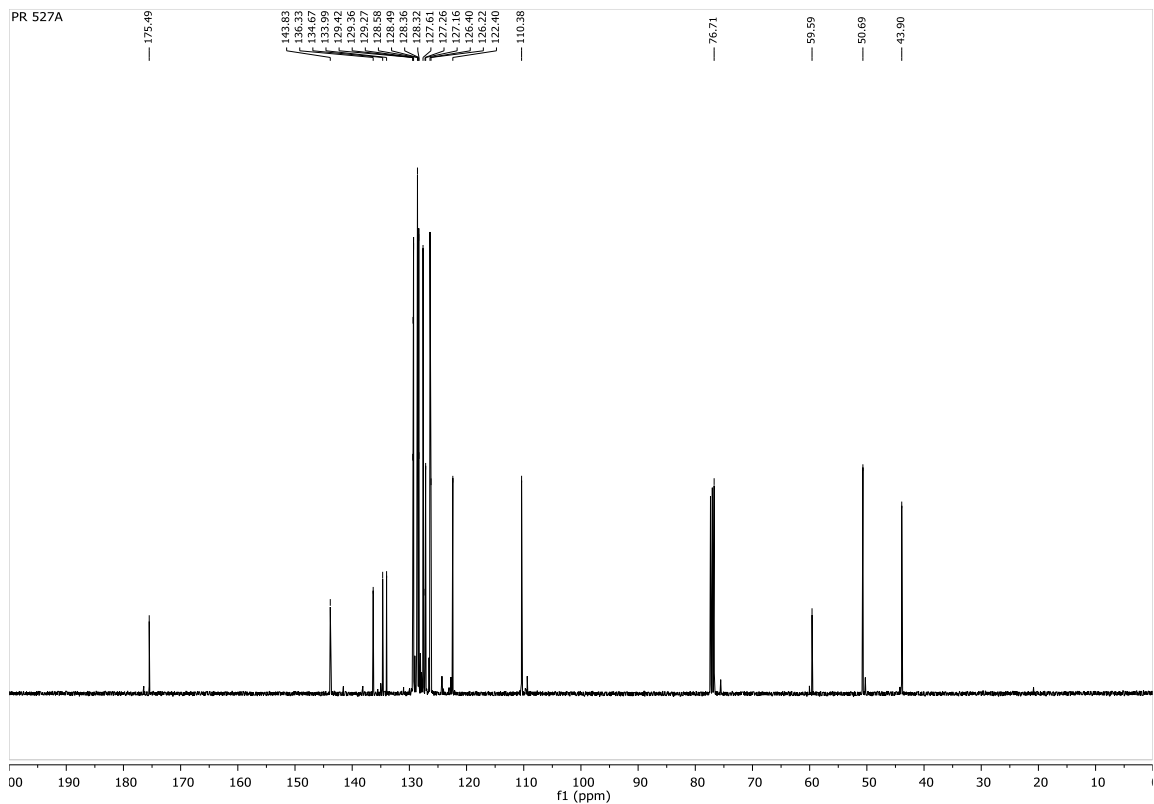
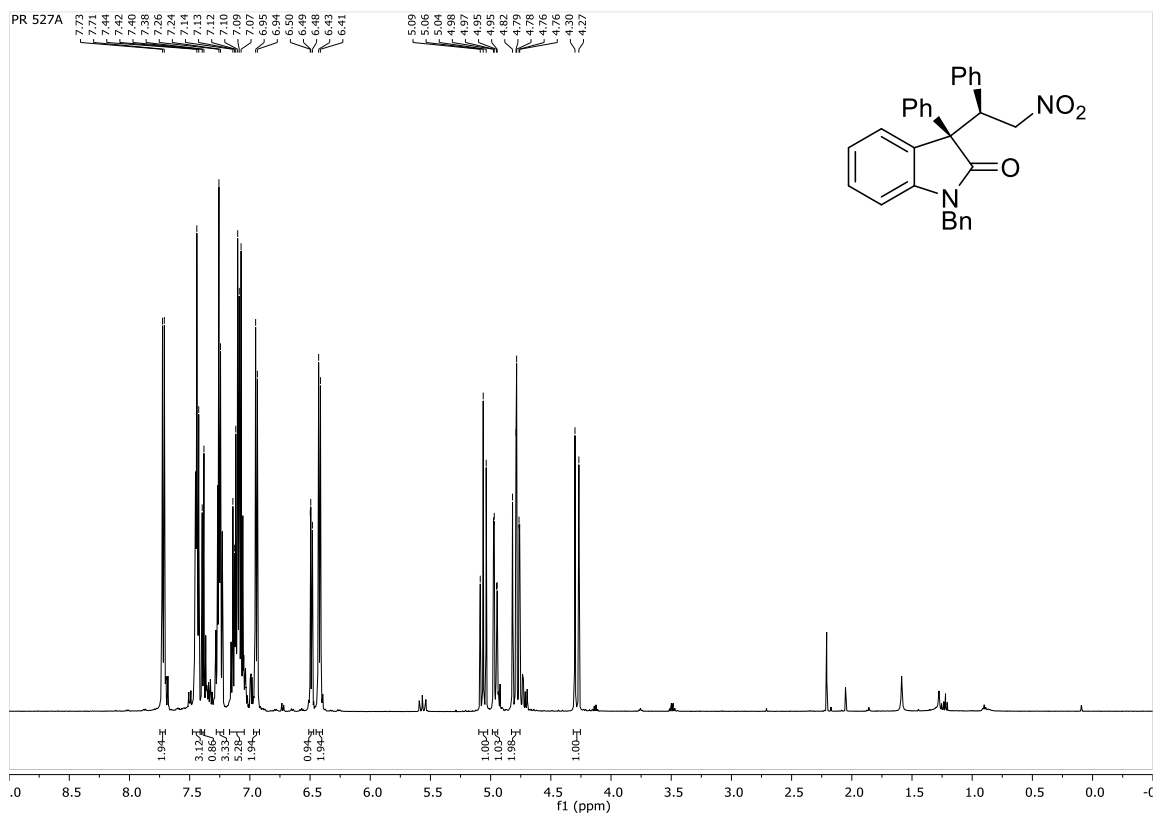
### 1-Benzyl-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)indolin-2-one. (5j)



**(R)-1-Methyl-3-((R)-2-nitro-1-phenylethyl)-3-phenylindolin-2-one. (8a)**

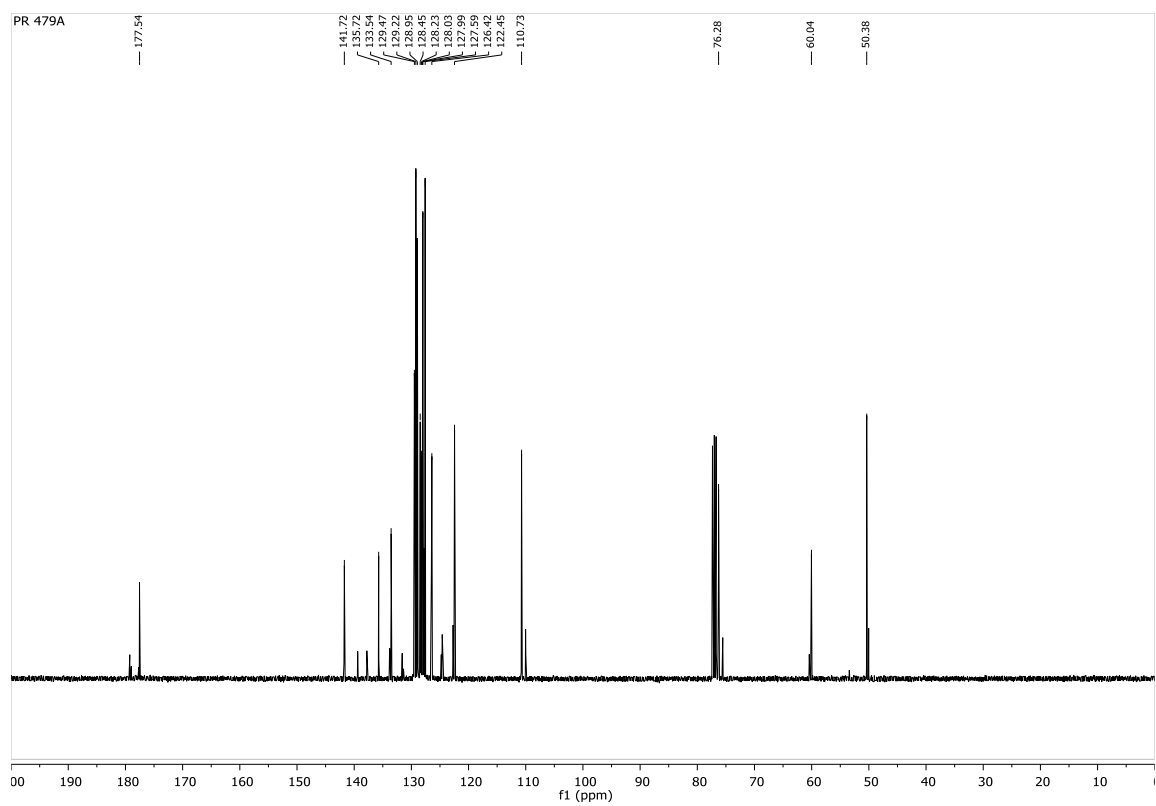
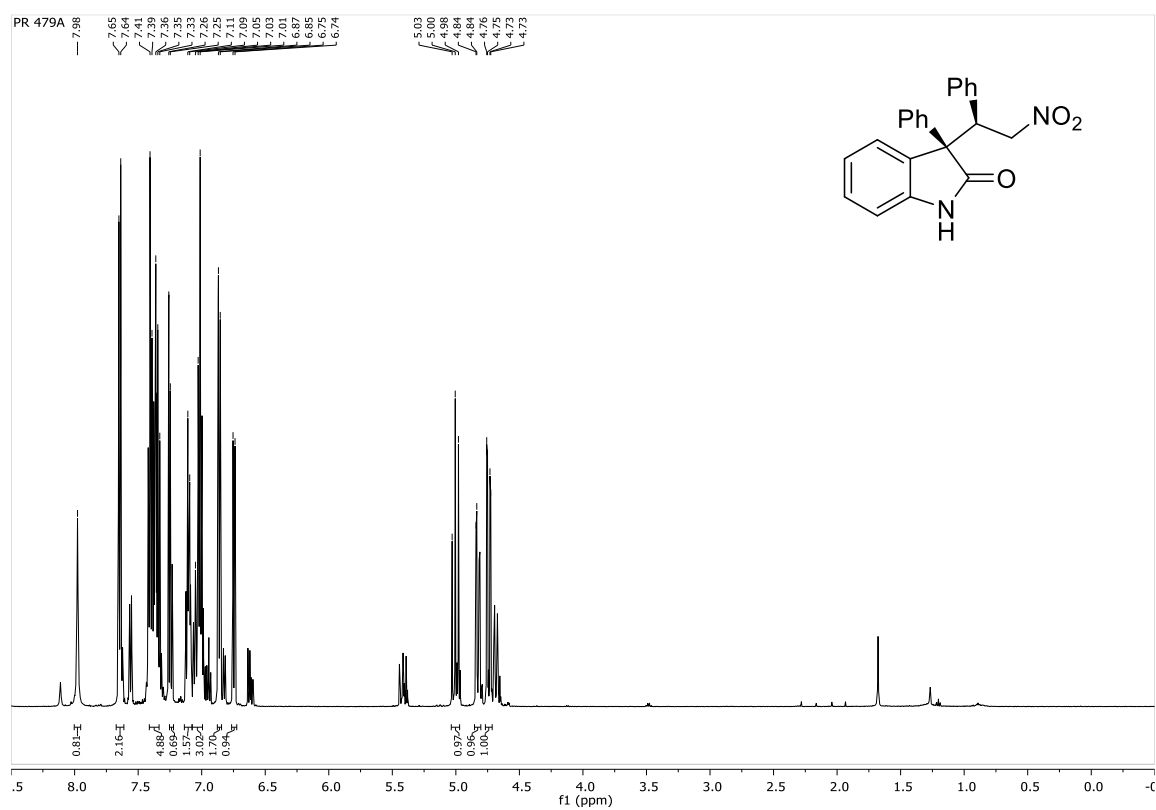


**(R)-1-Benzyl-3-((R)-2-nitro-1-phenylethyl)-3-phenylindolin-2-one. (8g)**

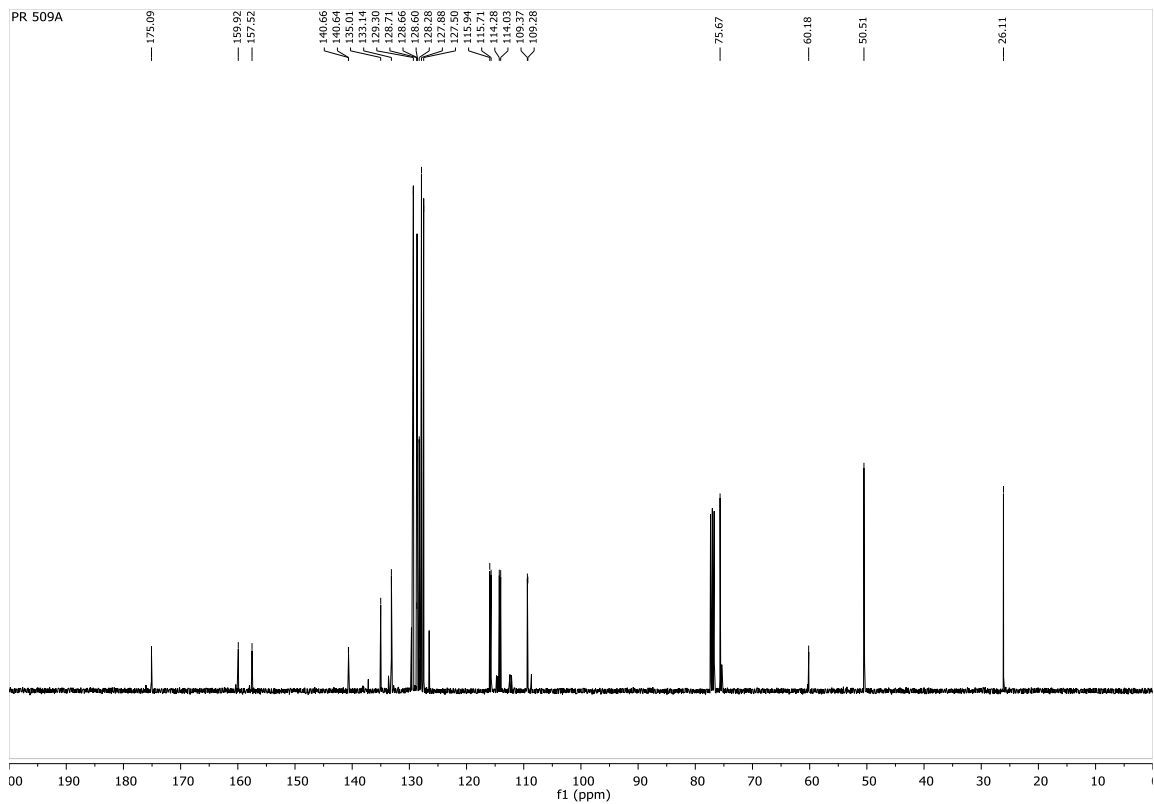
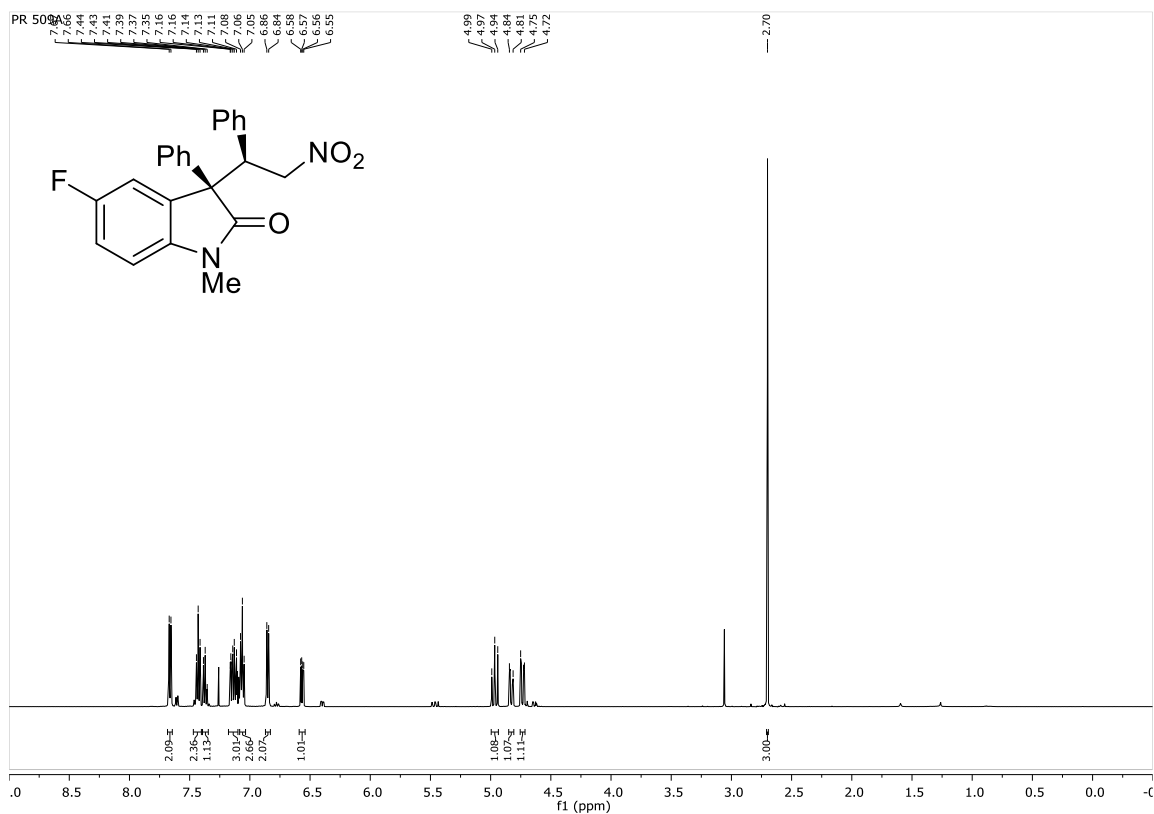




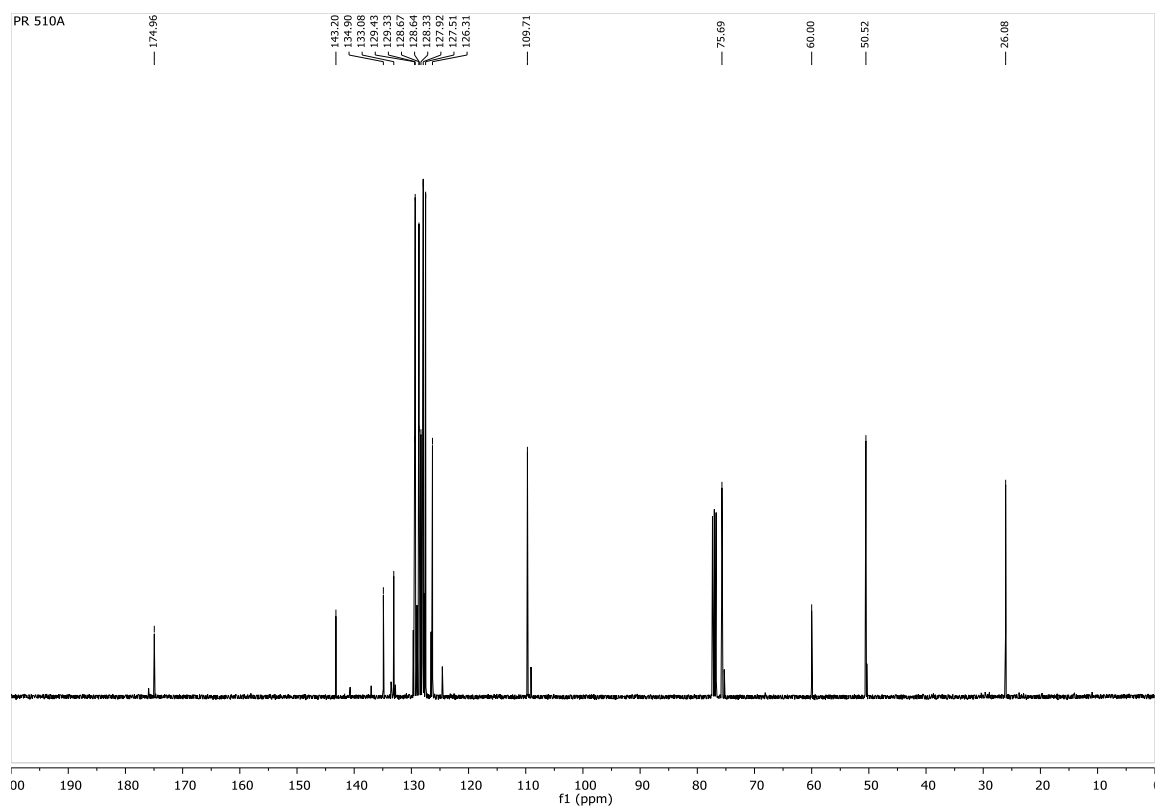
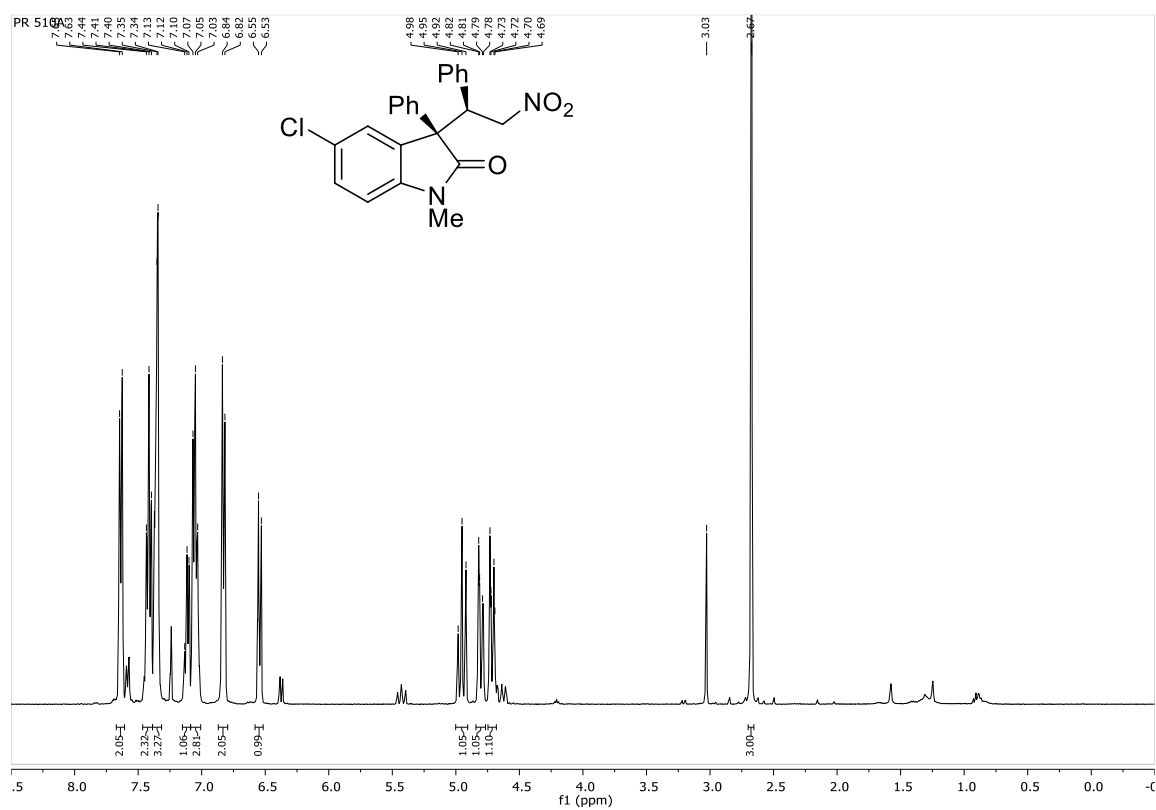
**(R)-3-((R)-2-Nitro-1-phenylethyl)-3-phenylindolin-2-one. (8h)**



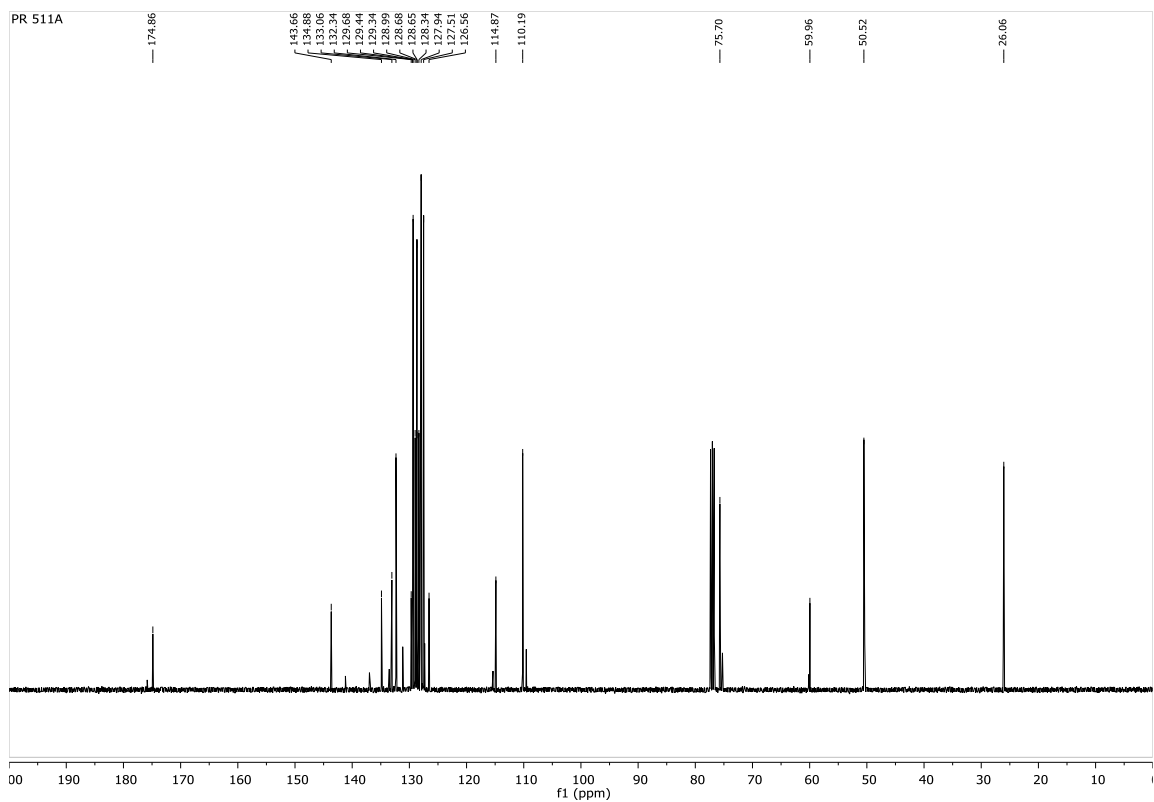
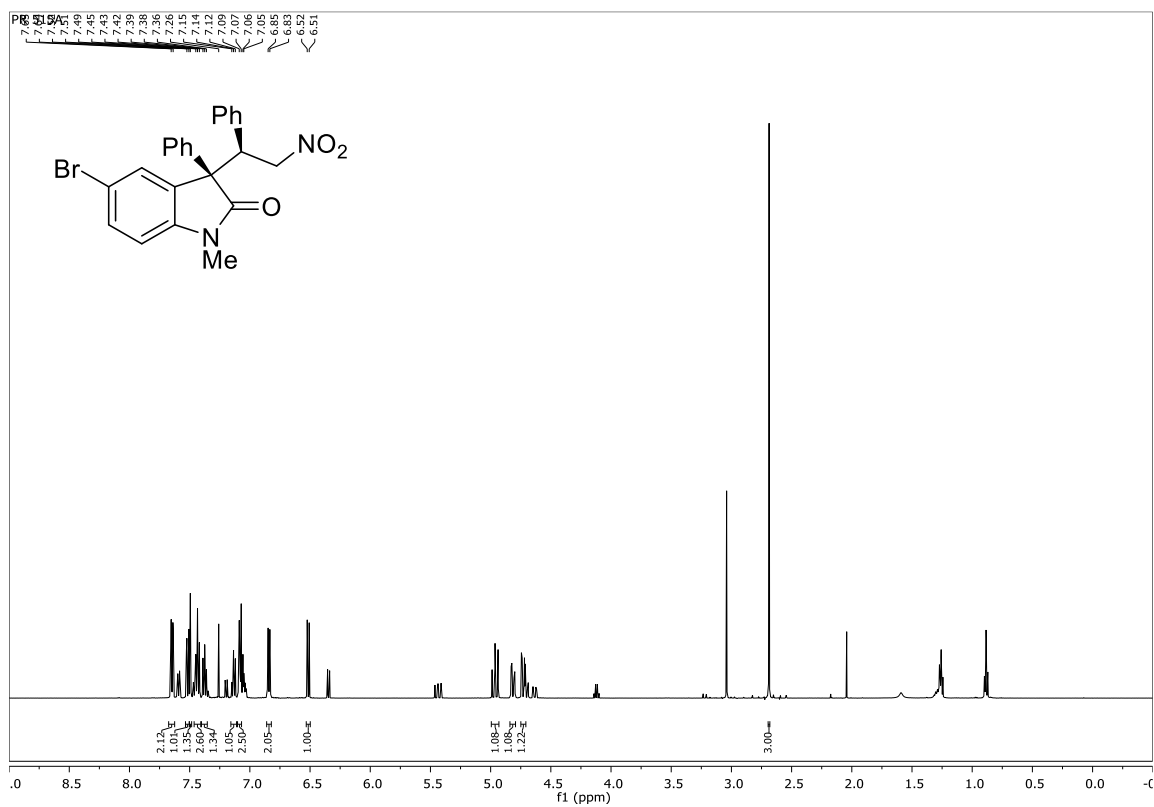
**(R)-5-Fluoro-1-methyl-3-((R)-2-nitro-1-phenylethyl)-3-phenylindolin-2-one. (8b)**



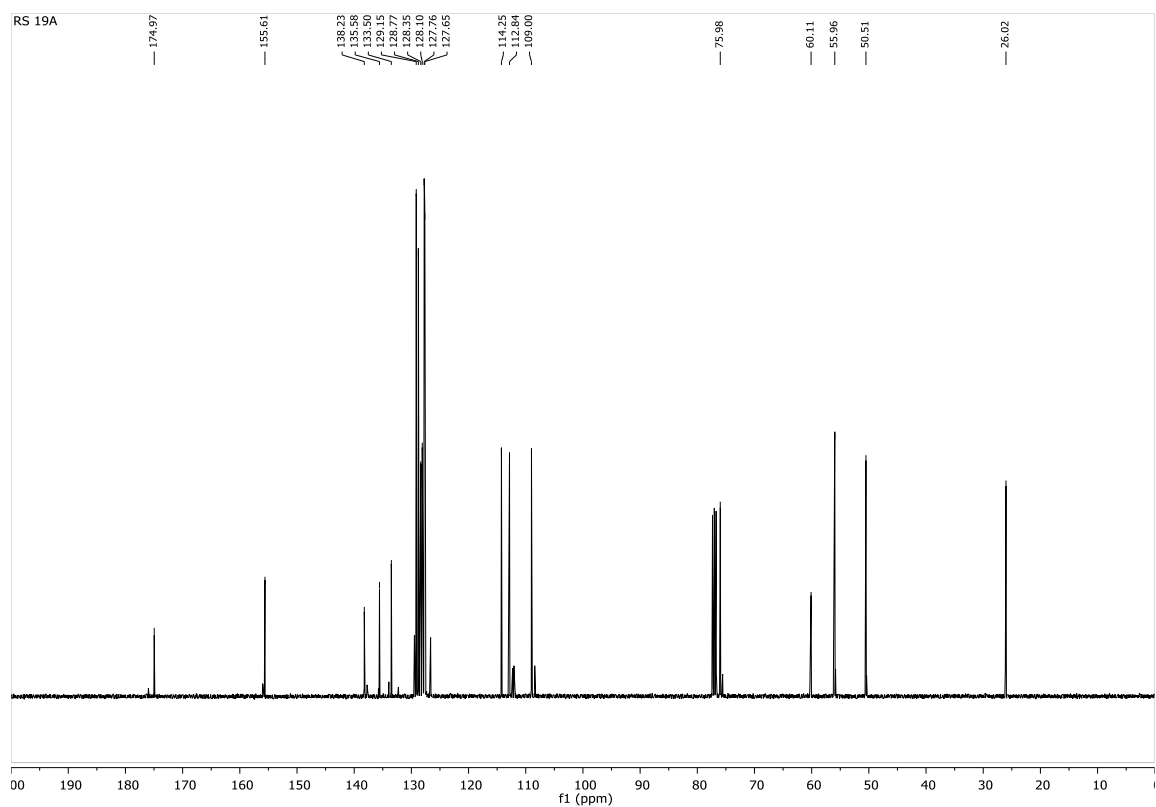
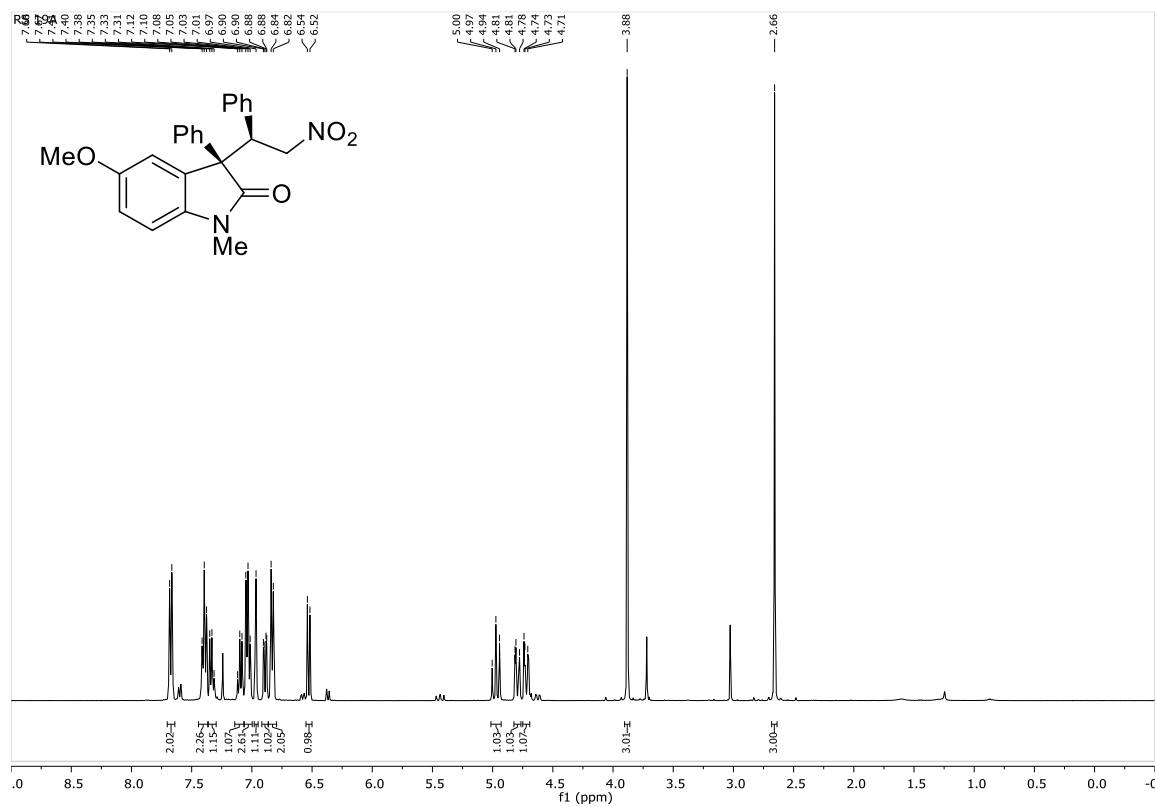
**(R)-5-Chloro-1-methyl-3-((R)-2-nitro-1-phenylethyl)-3-phenylindolin-2-one. (8c)**



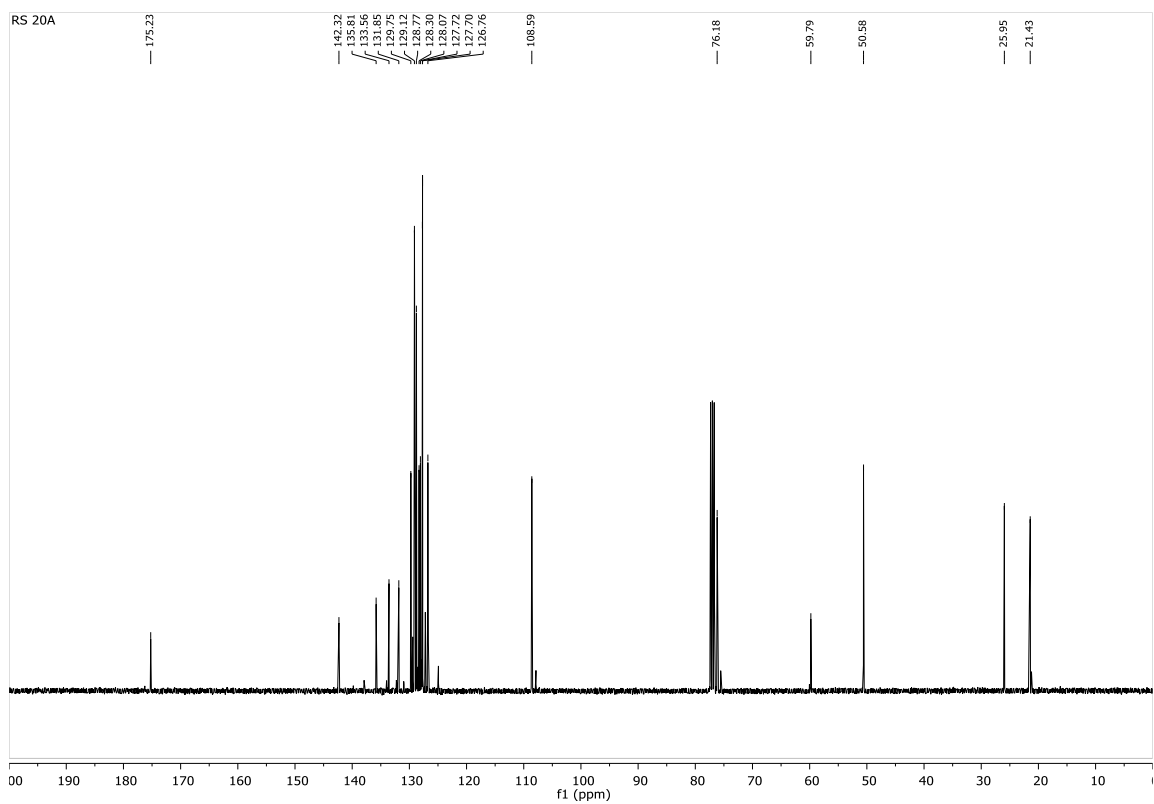
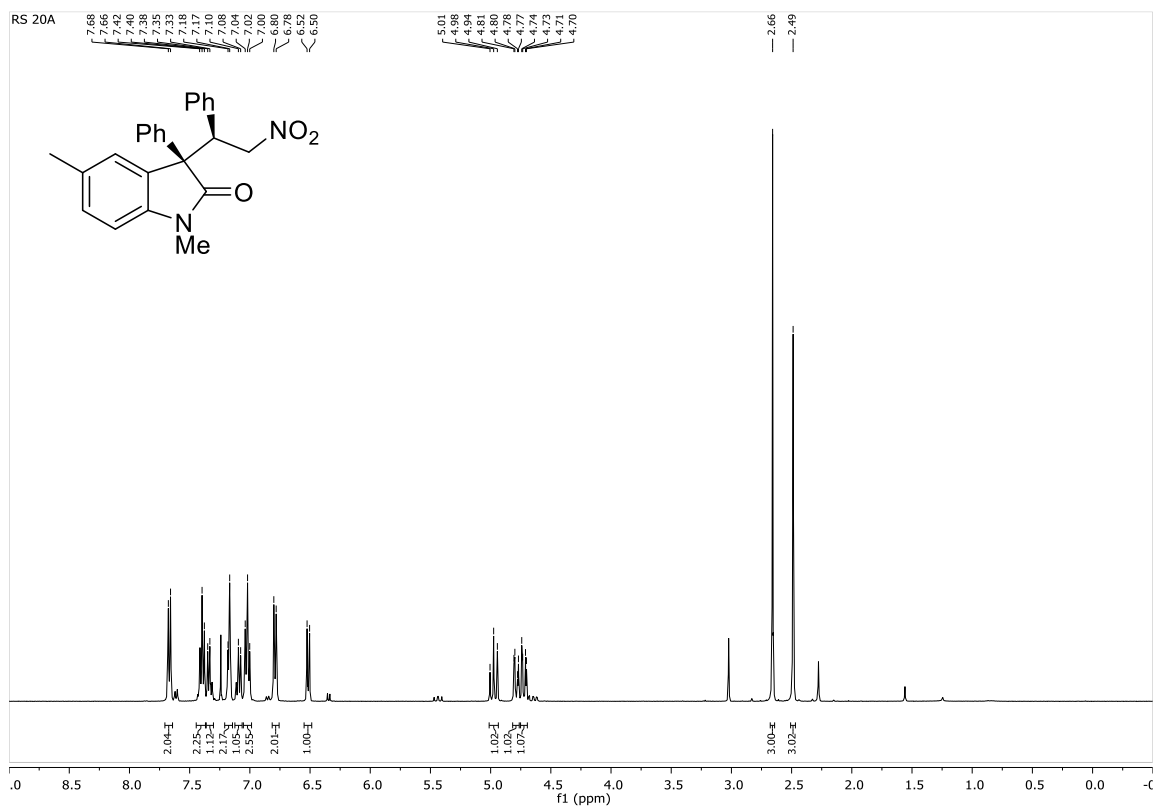
**(R)-5-Bromo-1-methyl-3-((R)-2-nitro-1-phenylethyl)-3-phenylindolin-2-one. (8d)**



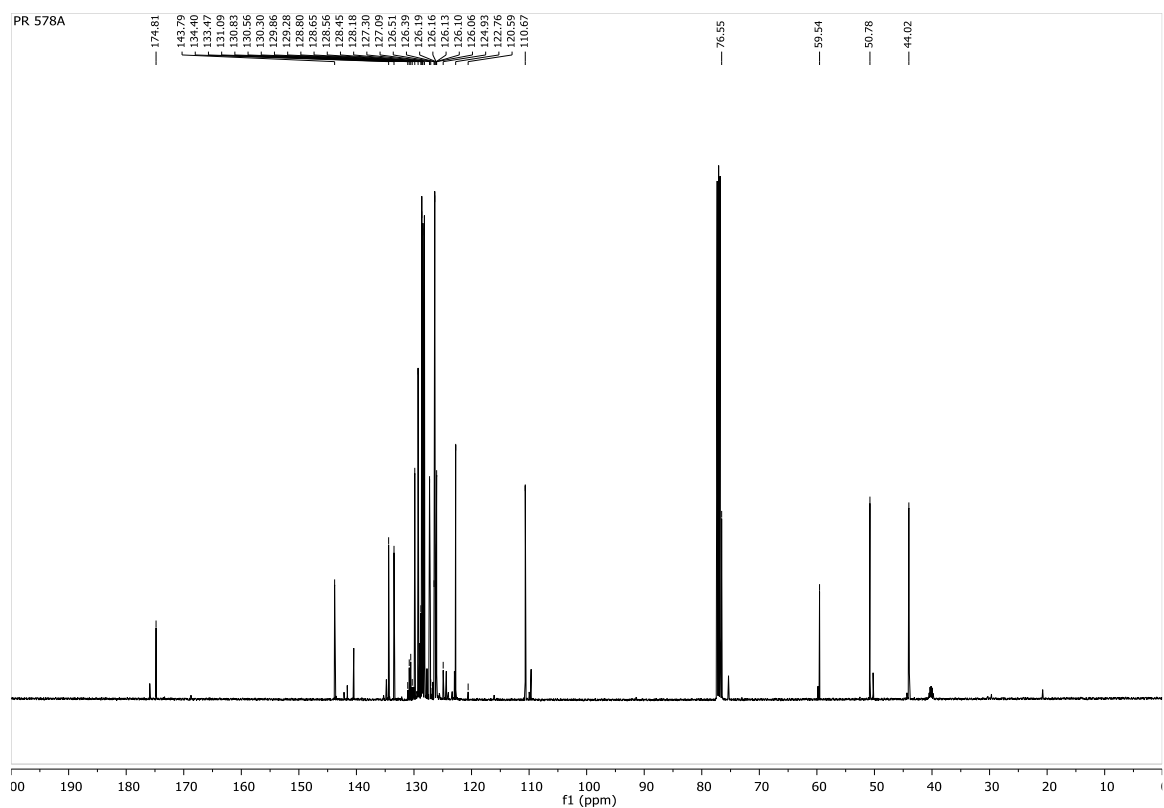
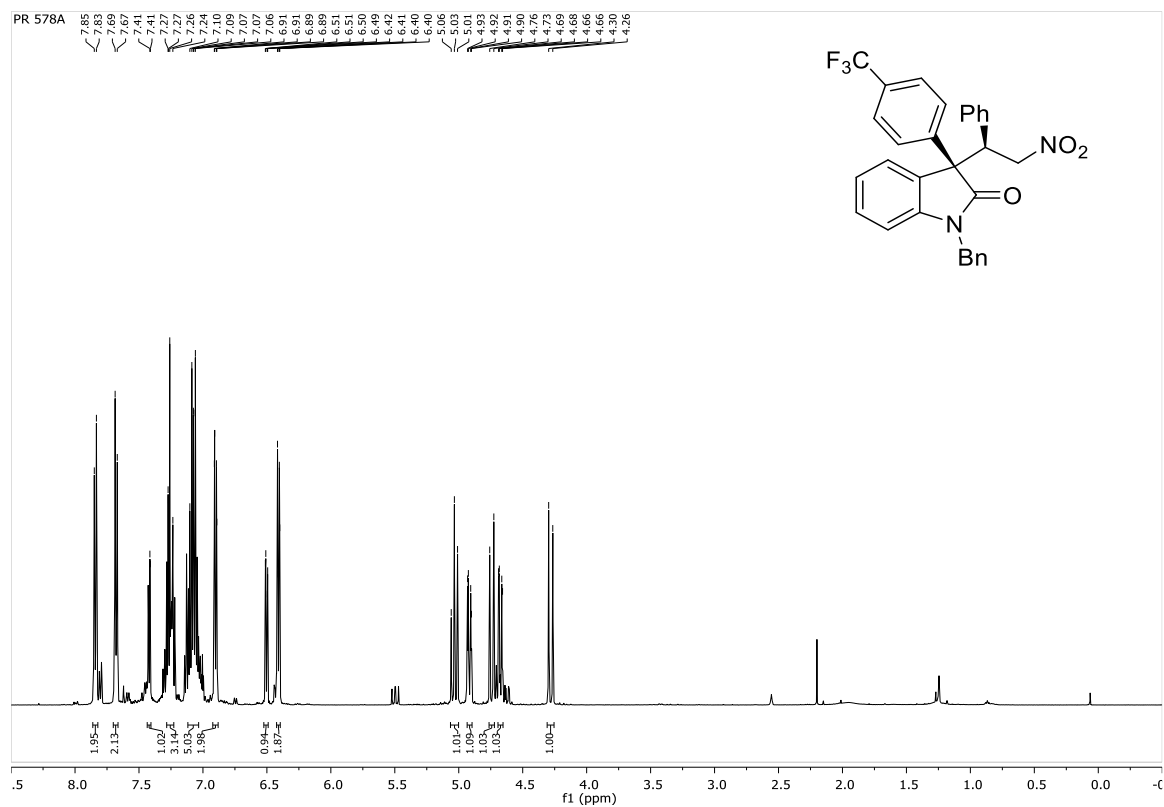
**(R)-5-Methoxy-1-methyl-3-((R)-2-nitro-1-phenylethyl)-3-phenylindolin-2-one. (8e)**



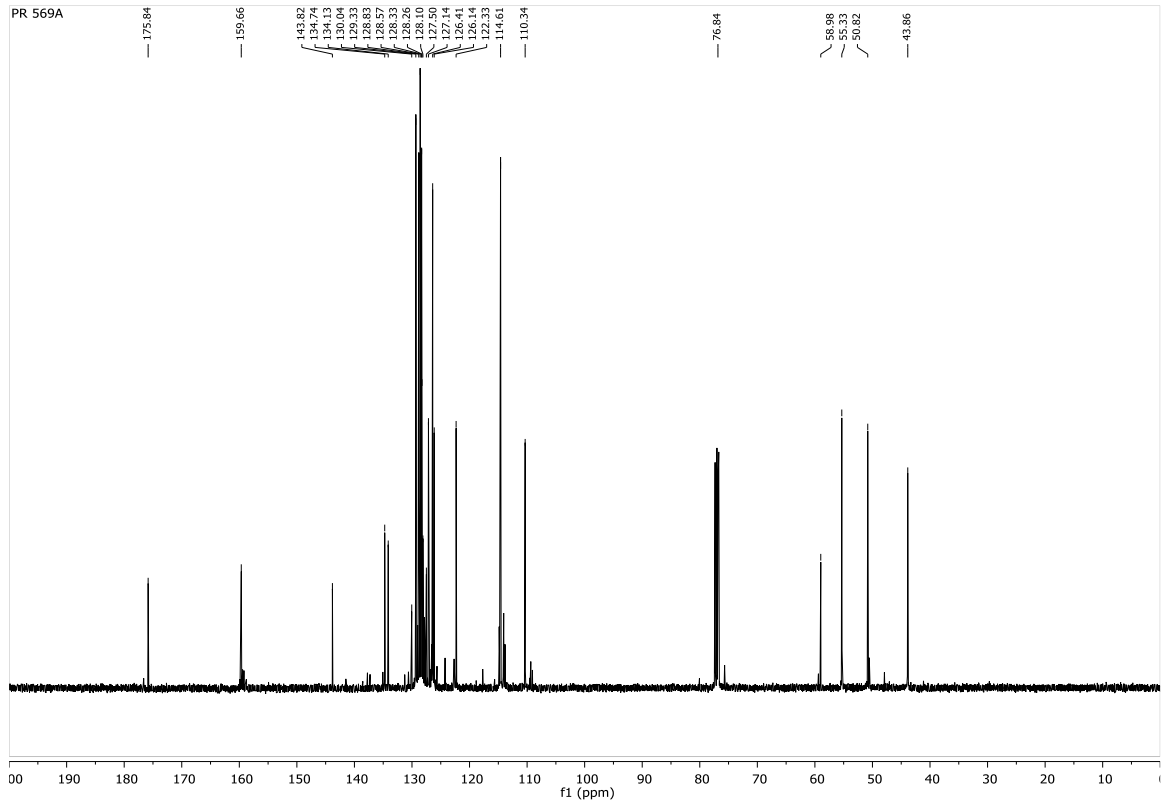
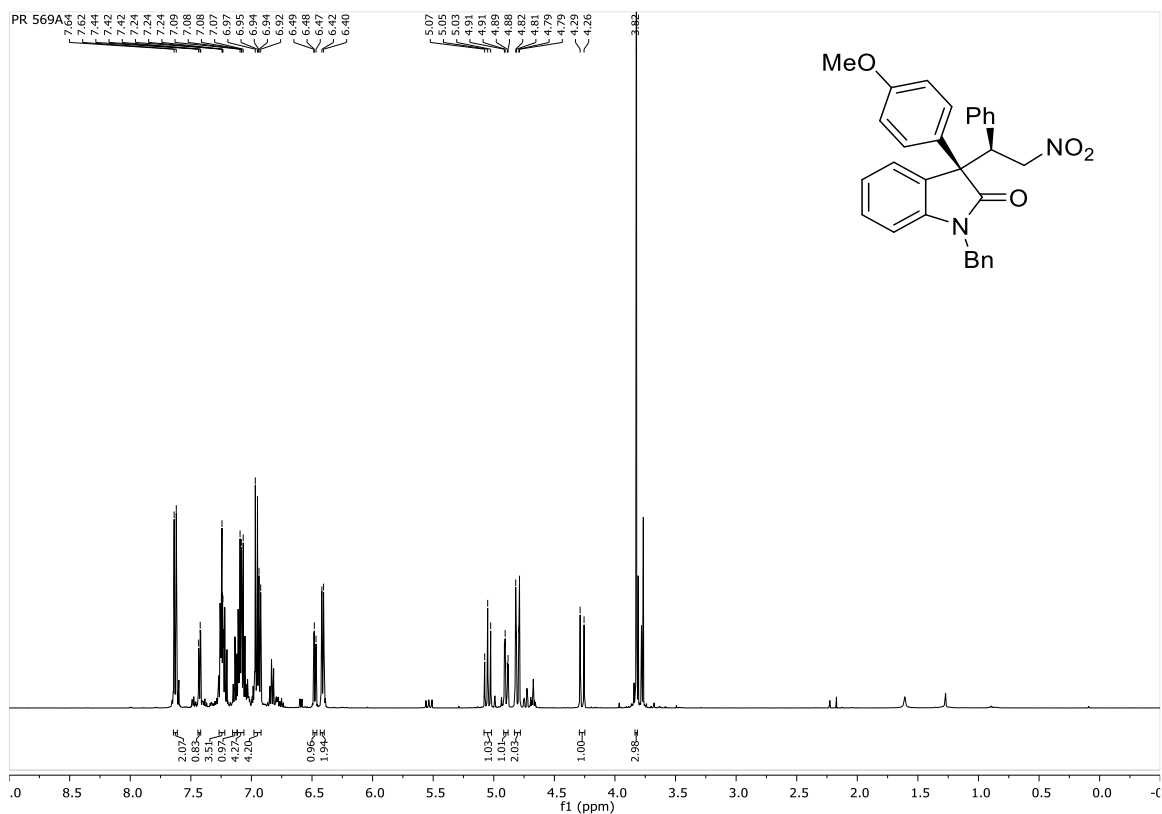
**(R)-1,5-Dimethyl-3-((R)-2-nitro-1-phenylethyl)-3-phenylindolin-2-one. (8f)**



**(R)-1-Benzyl-3-((R)-2-nitro-1-phenylethyl)-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)indolin-2-one. (8i)**

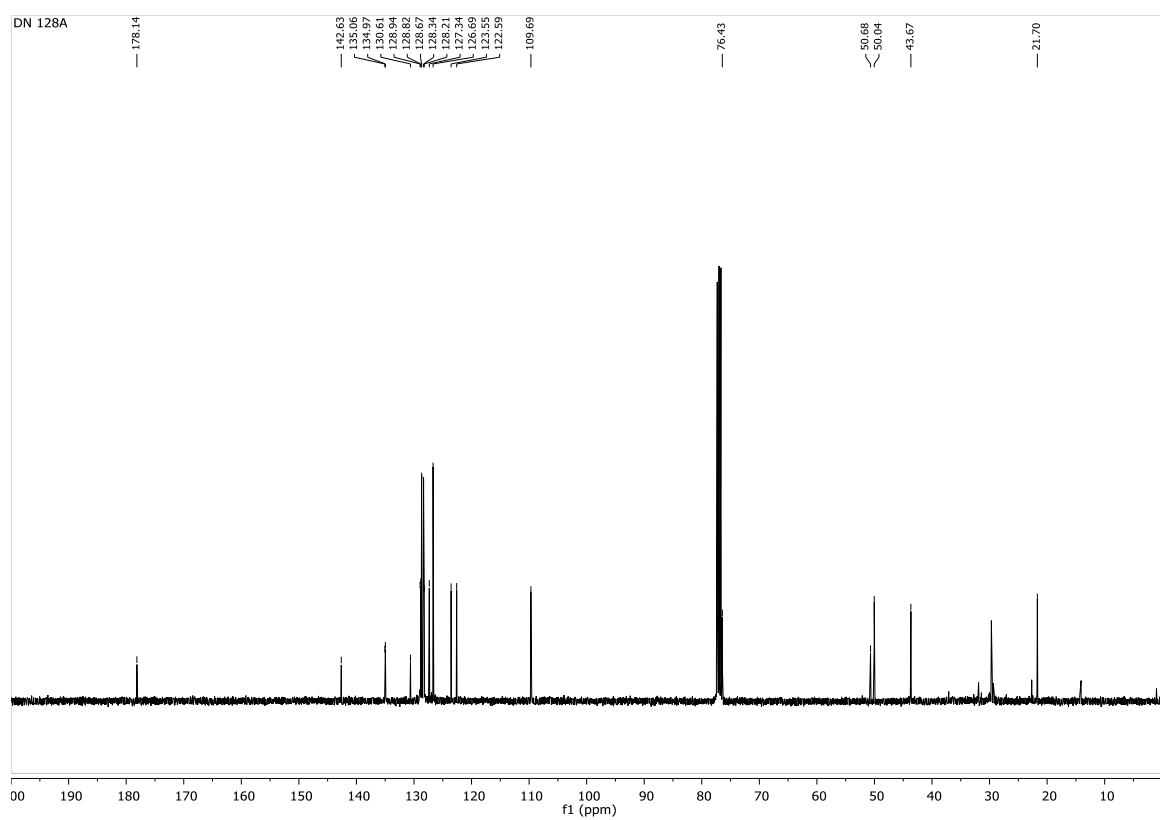
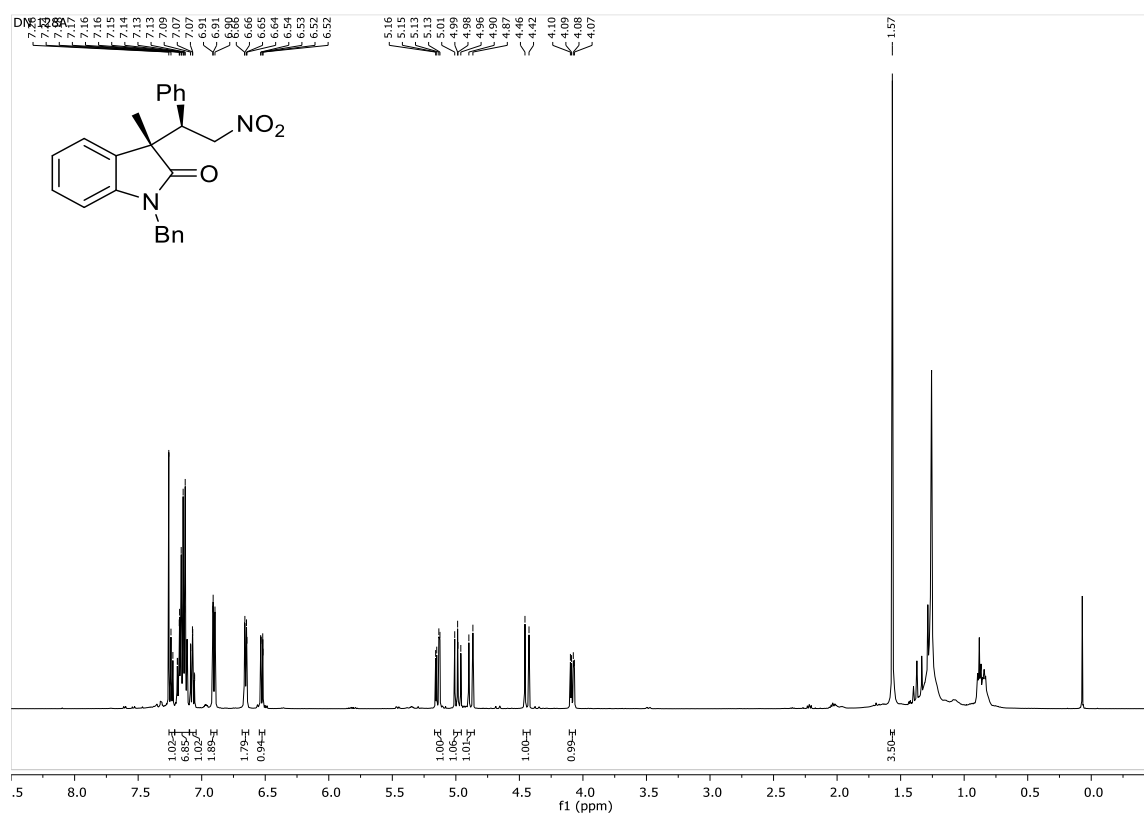


**(R)-1-Benzyl-3-(4-methoxyphenyl)-3-((R)-2-nitro-1-phenylethyl)indolin-2-one. (8j)**

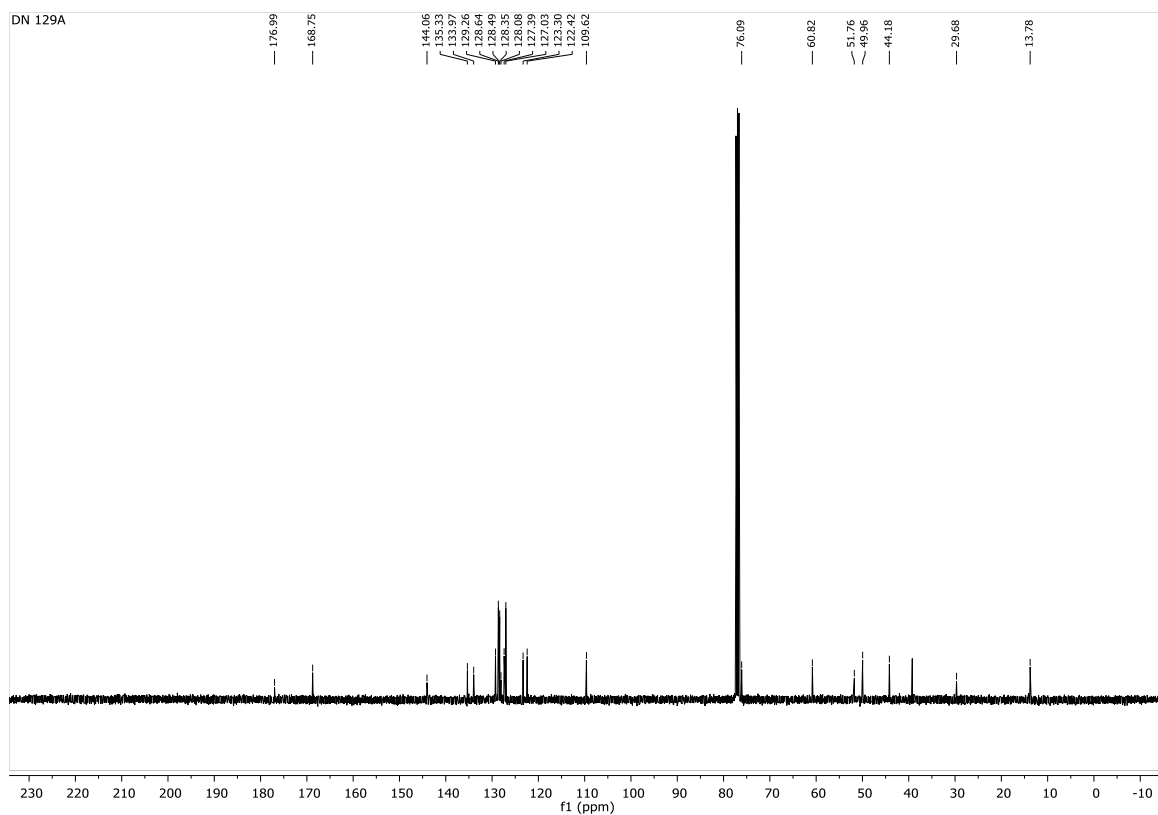
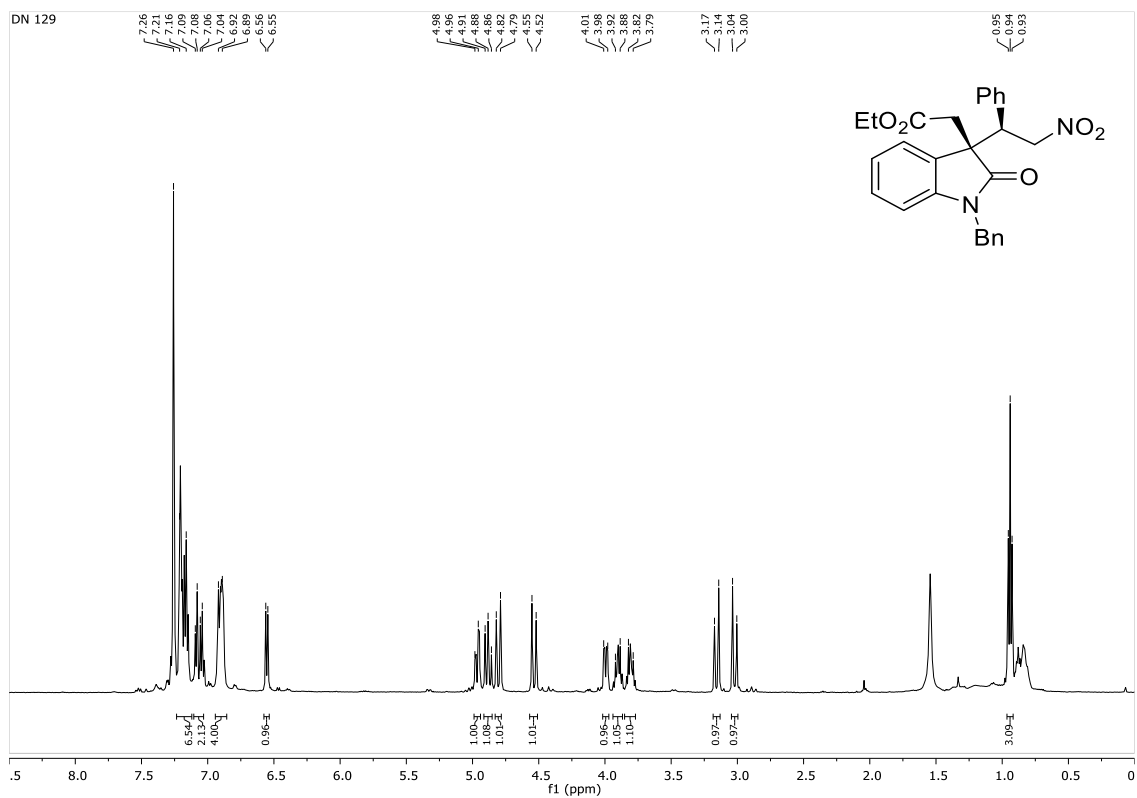




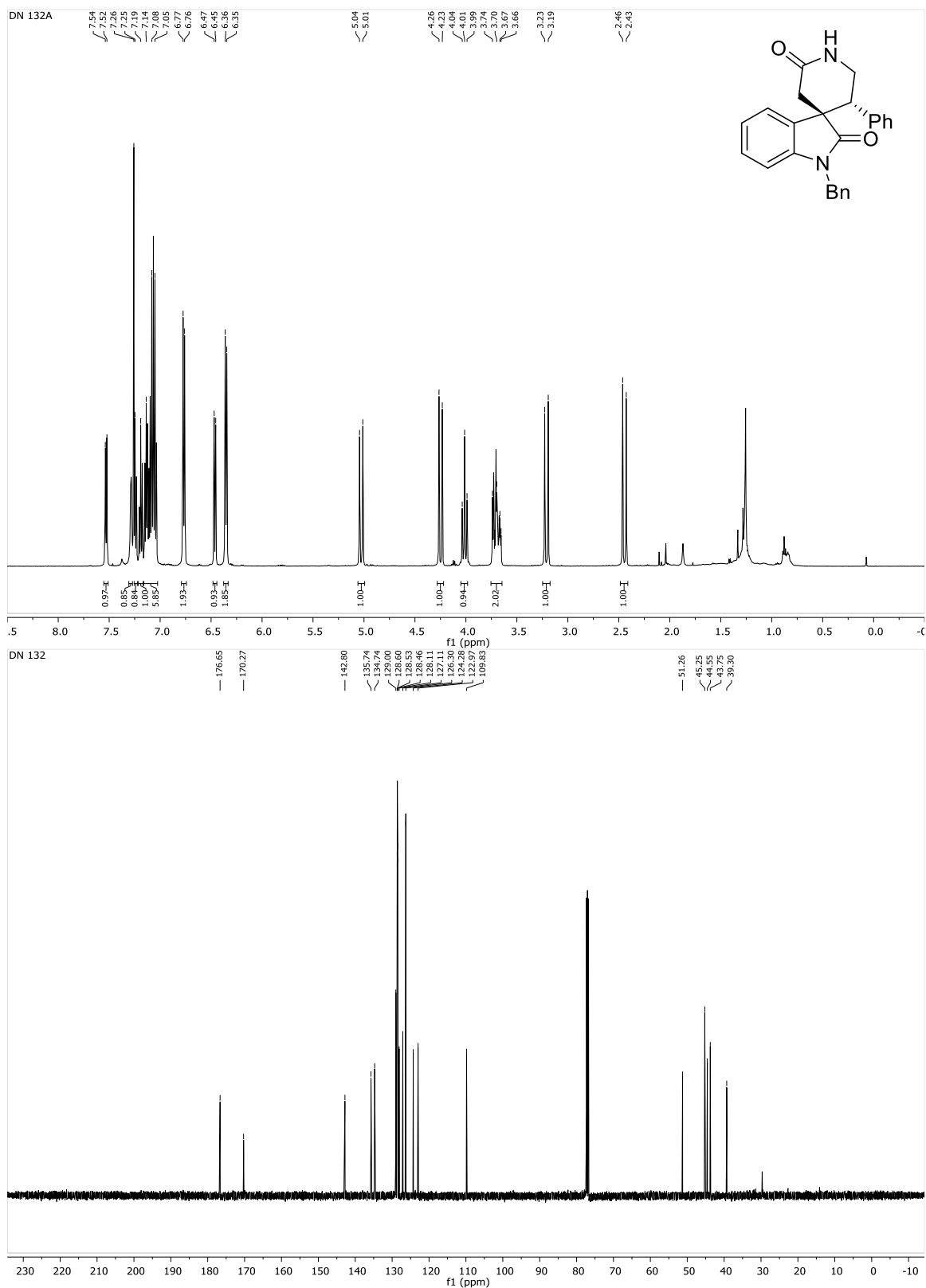
**(S)-1-Benzyl-3-methyl-3-((R)-2-nitro-1-phenylethyl)indolin-2-one. (8k)**



**Ethyl 2-((S)-1-benzyl-3-((R)-2-nitro-1-phenylethyl)-2-oxoindolin-3-yl)acetate. (8I)**



**(3*S*,5'*R*)-1-Benzyl-5'-phenylspiro[indoline-3,4'-piperidine]-2,2'-dione. (9l)**

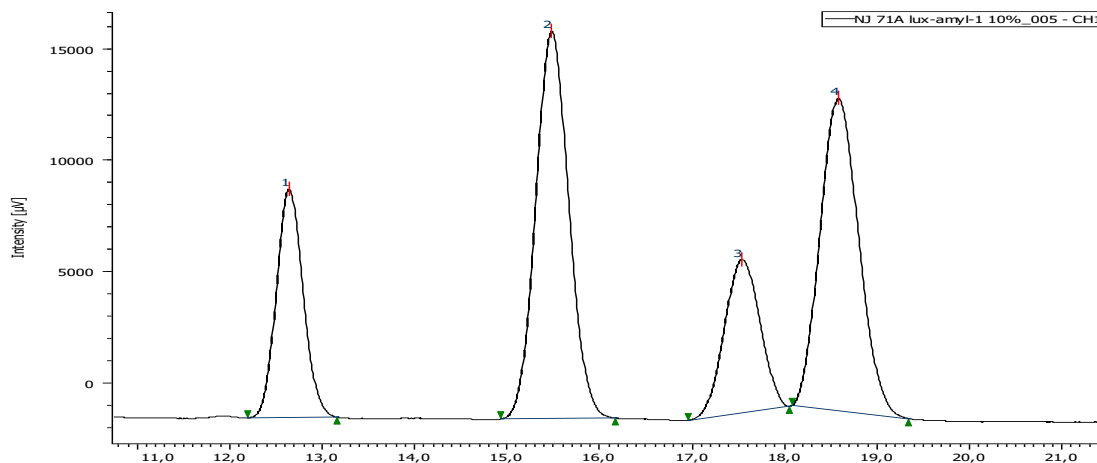




## 7.2 HPLC Profiles of the Michael products

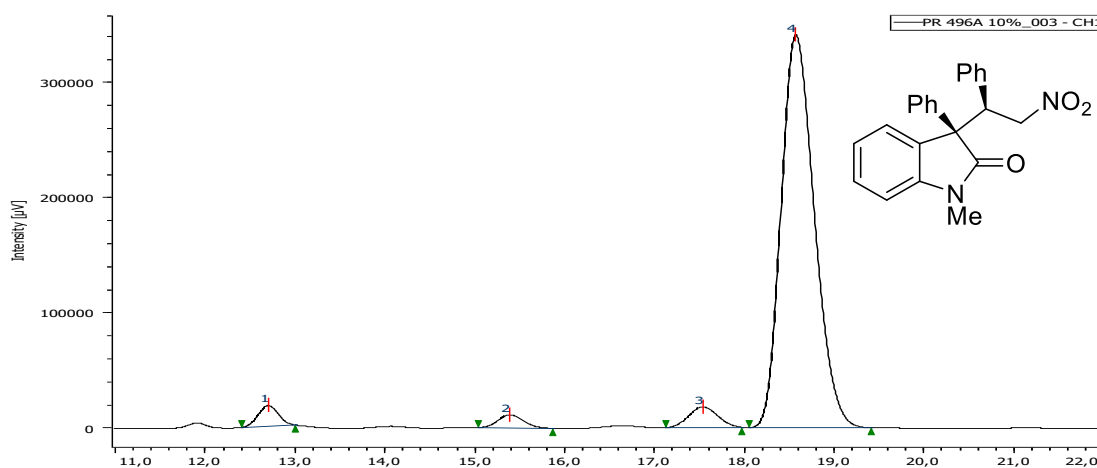
### (*R*)-1-Methyl-3-((*R*)-2-nitro-1-phenylethyl)-3-phenylindolin-2-one. (8a)

Racemic compound:



Peak Number	t <sub>R</sub>	Area	Height	Area%	Symmetry Factor
1	12,642	206003	10233	16,763	1,092
2	15,475	432644	17366	35,205	1,080
3	17,533	183987	6878	14,971	1,004
4	18,575	406302	13981	33,061	1,109

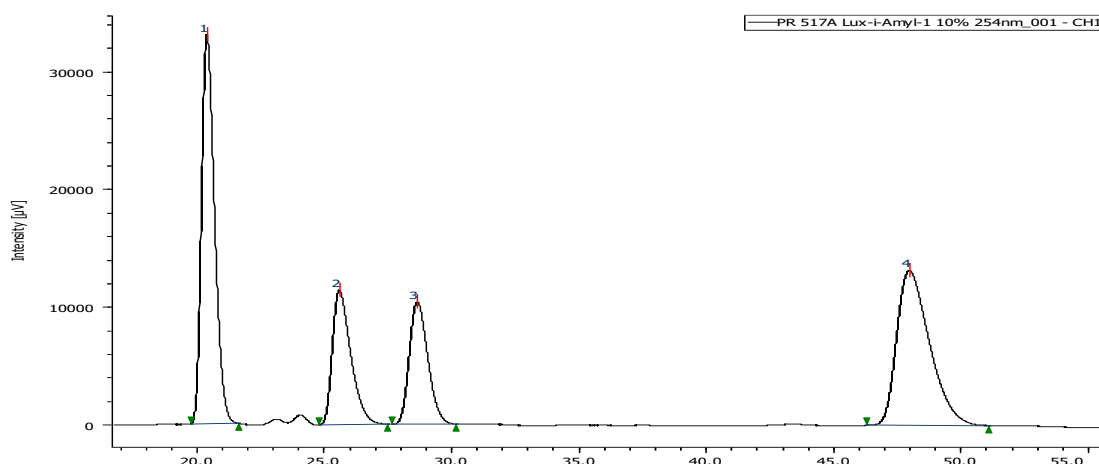
HPLC profile for 8a compound. Table 1, Entry 2, dr: 93:7, e.r.: 98:2 (major diast.).



Peak Number	t <sub>R</sub>	Area	Height	Area%	Symmetry Factor
1	12,700	283152	17910	2,945	1,008
2	15,383	223603	11315	2,325	1,106
3	17,525	401281	17894	4,173	1,060
4	18,558	8707935	340361	90,557	1,244

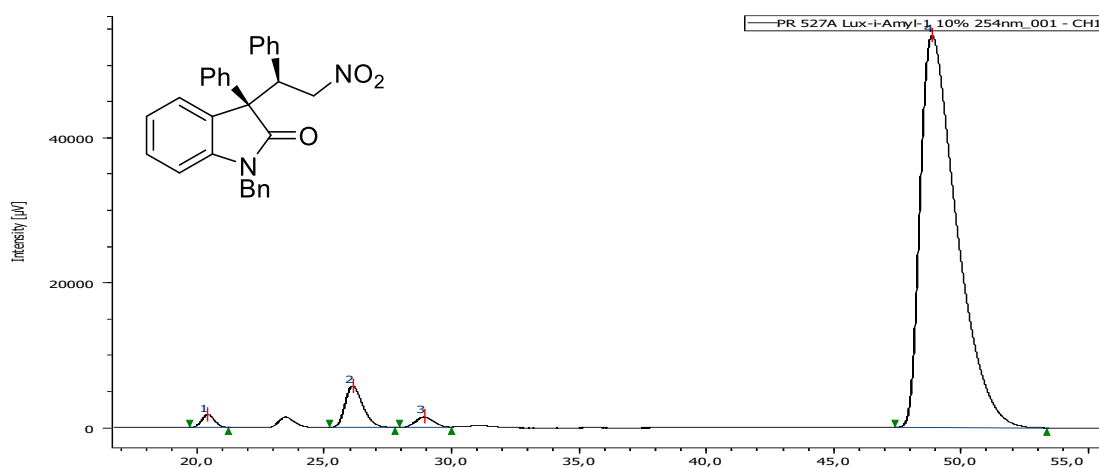
## (R)-1-Benzyl-3-((R)-2-nitro-1-phenylethyl)-3-phenylindolin-2-one. (8g)

Racemic compound:



Peak Number	t <sub>R</sub>	Area	Height	Area%	Symmetry Factor
1	20,383	1174848	32978	34,088	1,335
2	25,575	573460	11390	16,639	1,526
3	28,633	523749	10392	15,196	1,251
4	47,933	1174501	13133	34,078	1,466

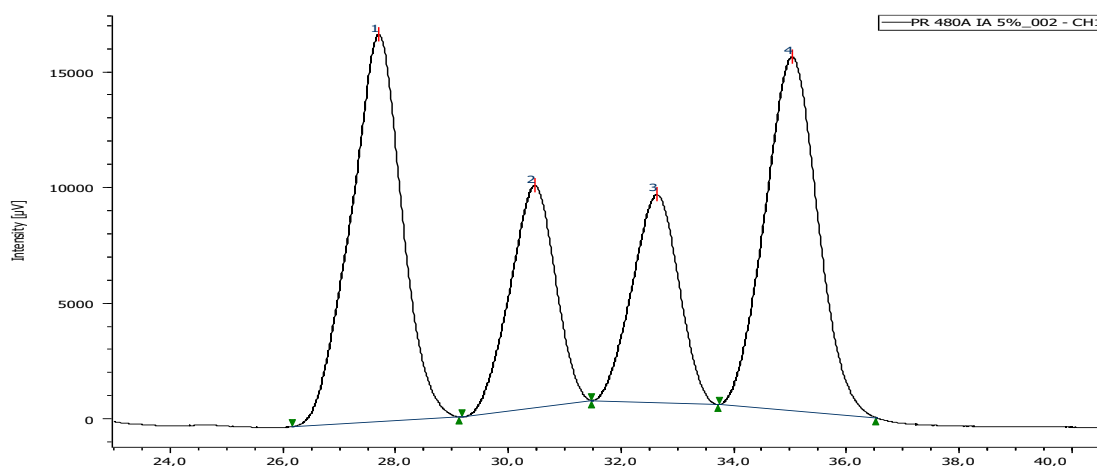
HPLC profile for 8g compound. Table 1, Entry 11, dr: 94:6, e.r.: 99:1 (major diast.).



Peak Number	t <sub>R</sub>	Area	Height	Area%	Symmetry Factor
1	20,417	60698	1767	1,053	1,103
2	26,100	278196	5735	4,828	1,307
3	28,917	68841	1395	1,195	1,053
4	48,825	5354767	53970	92,924	1,878

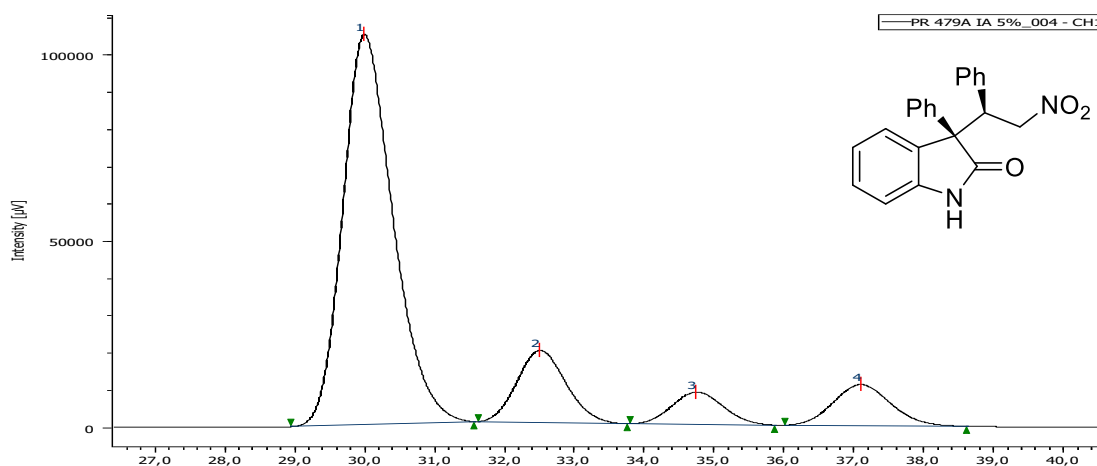
**(R)-3-((R)-2-Nitro-1-phenylethyl)-3-phenylindolin-2-one. (8h)**

Racemic compound:



Peak Number	$t_R$	Area	Height	Area%	Symmetry Factor
1	<b>27,692</b>	1054534	16702	<b>33,955</b>	0,947
2	<b>30,467</b>	539202	9583	<b>17,362</b>	0,907
3	<b>32,625</b>	515935	8969	<b>16,613</b>	0,953
4	<b>35,025</b>	995966	15254	<b>32,070</b>	1,014

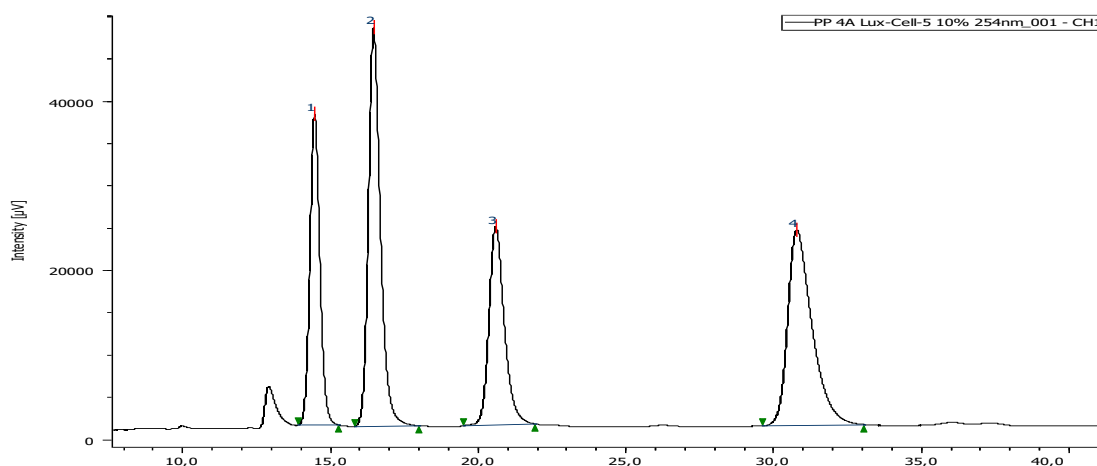
HPLC profile for 8h compound. Table 1, Entry 8, dr: **81:19**, e.r.: **89:11** (major diast.).



Peak Number	$t_R$	Area	Height	Area%	Symmetry Factor
1	<b>29,992</b>	5232662	104600	<b>72,195</b>	1,258
2	<b>32,500</b>	943498	19336	<b>13,017</b>	1,128
3	<b>34,733</b>	442893	8673	<b>6,111</b>	1,079
4	<b>37,083</b>	628924	11000	<b>8,677</b>	1,105

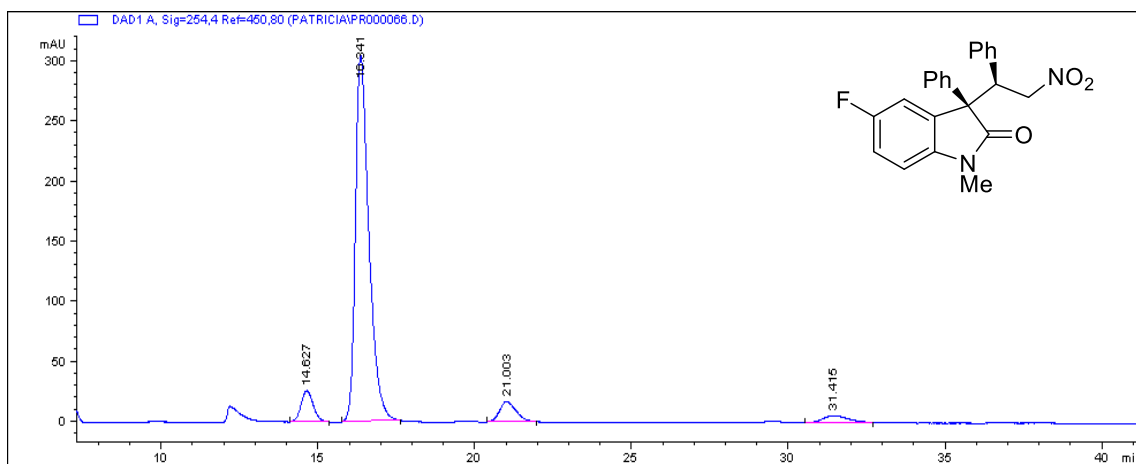
## (R)-5-Fluoro-1-methyl-3-((R)-2-nitro-1-phenylethyl)-3-phenylindolin-2-one (8b)

Racemic compound:



Peak Number	t <sub>R</sub>	Area	Height	Area%	Symmetry Factor
1	14.627	705.4	26.1	6.535	0.873
2	16.341	9127.7	305.4	84.569	0.572
3	21.003	628.8	16.9	5.826	0.722
4	31.415	331.4	5.9	3.070	0.661

HPLC profile for 8b compound. Table 2, Entry 2, dr: **88:12**, e.r.: **97:3** (major diast.).

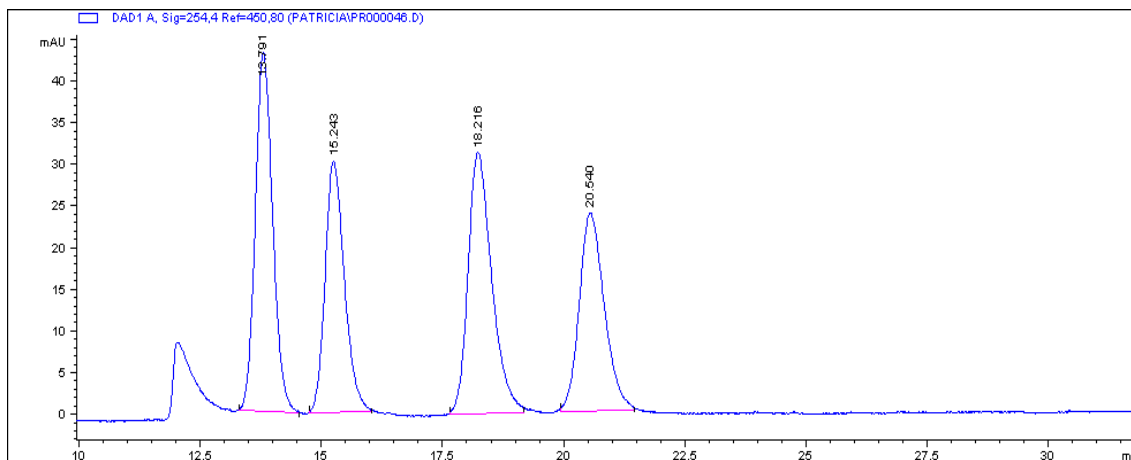


Peak Number	t <sub>R</sub>	Area	Height	Area%	Symmetry Factor
1	14,450	858807	36668	19,662	1,119
2	16,450	1339515	47007	30,667	1,261
3	20,567	847944	23439	19,413	1,281
4	30,750	1321668	23049	30,258	1,502



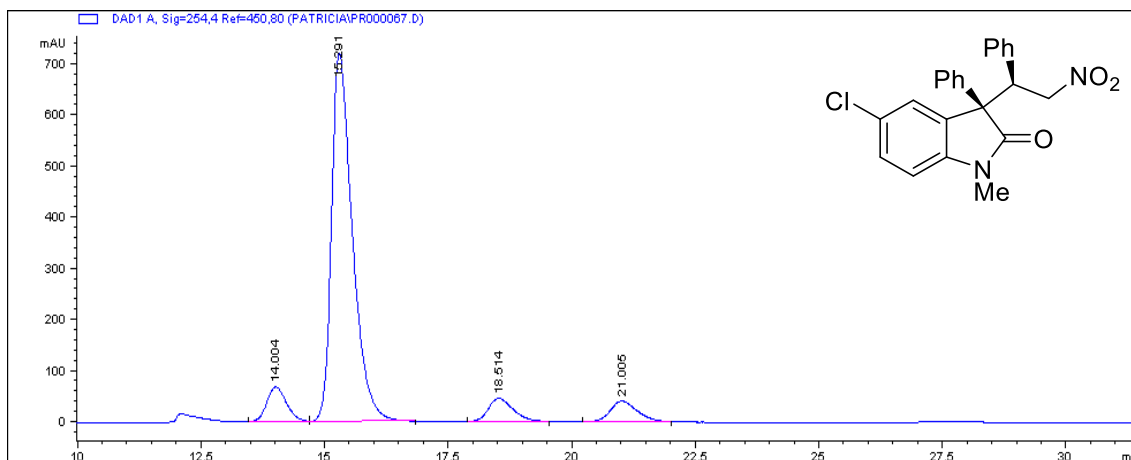
**(R)-5-Chloro-1-methyl-3-((R)-2-nitro-1-phenylethyl)-3-phenylindolin-2-one. (8c)**

**Racemic compound:**



Peak Number	t <sub>R</sub>	Area	Height	Area%	Symmetry Factor
1	<b>13.791</b>	1082.2	43.2	<b>28.147</b>	0.809
2	<b>15.243</b>	837.6	30.2	<b>21.786</b>	0.746
3	<b>18.216</b>	1070.2	31.4	<b>27.835</b>	0.658
4	<b>20.54</b>	854.8	23.8	<b>22.232</b>	0.776

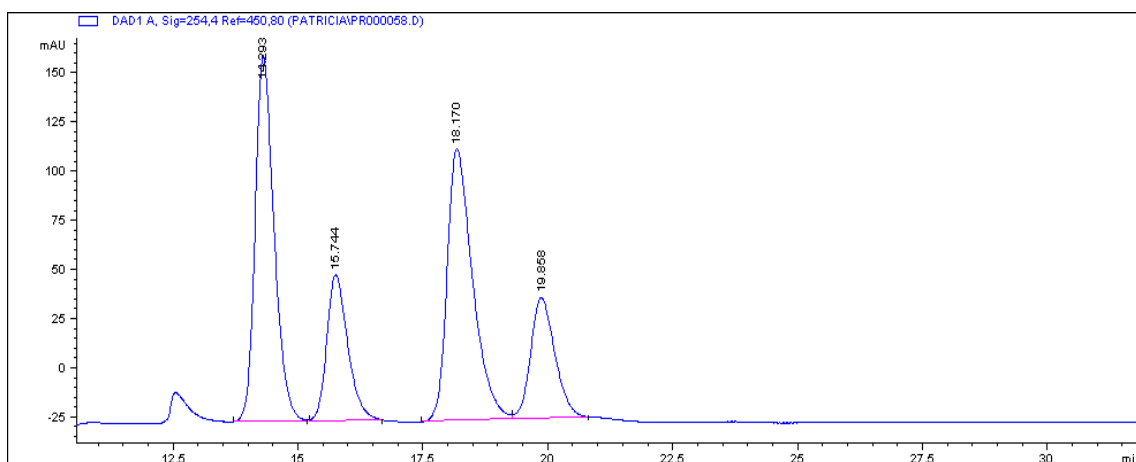
**HPLC profile for 8c compound. Table 2, Entry 4, dr: 87:13, e.r.: 93:7 (major diast.).**



Peak Number	t <sub>R</sub>	Area	Height	Area%	Symmetry Factor
1	<b>14.004</b>	1891.7	68	<b>7.208</b>	0.814
2	<b>15.291</b>	21159.9	719.8	<b>80.633</b>	0.56
3	<b>18.514</b>	1624.6	45.8	<b>6.191</b>	0.687
4	<b>21.005</b>	1566	41	<b>5.967</b>	0.73

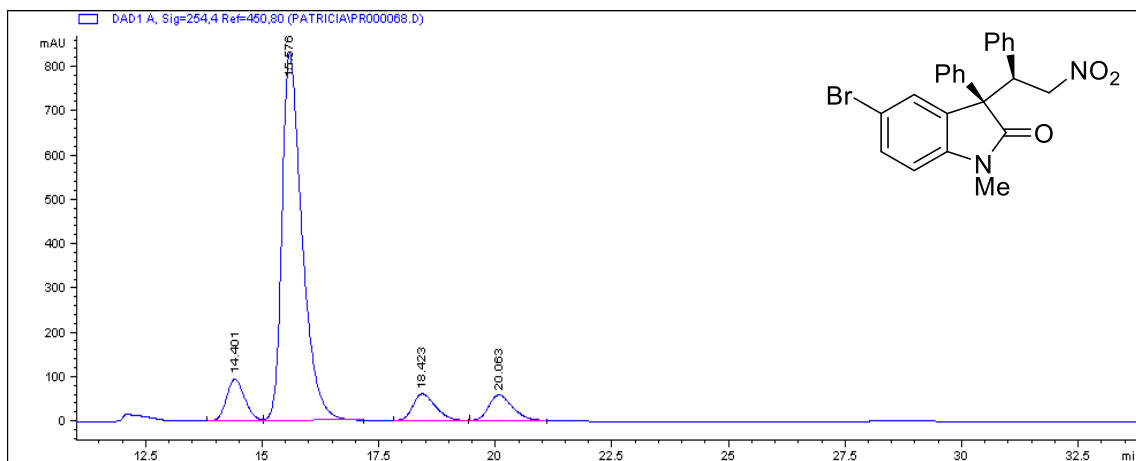
**(R)-5-Bromo-1-methyl-3-((R)-2-nitro-1-phenylethyl)-3-phenylindolin-2-one. (8d)**

**Racemic compound:**



Peak Number	$t_R$	Area	Height	Area%	Symmetry Factor
1	14.293	4902	186	34.735	0.703
2	15.744	2190.8	74.2	15.524	0.685
3	18.17	4928.8	138.1	34.925	0.581
4	19.858	2090.9	61.4	14.816	0.741

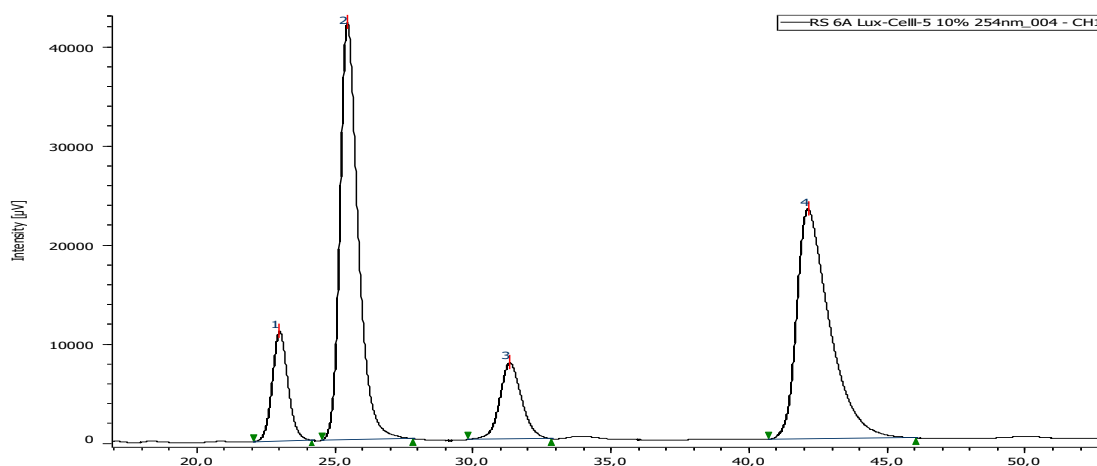
**HPLC profile for 8d compound. Table 2, Entry 6, dr: 85:15, e.r.: 92:8 (major diast.).**



Peak Number	$t_R$	Area	Height	Area%	Symmetry Factor
1	14.401	2565.3	94.6	8.115	0.809
2	15.576	24895.8	829	78.755	0.57
3	18.423	2069.5	60.7	6.547	0.696
4	20.063	2081.3	58.2	6.584	0.703

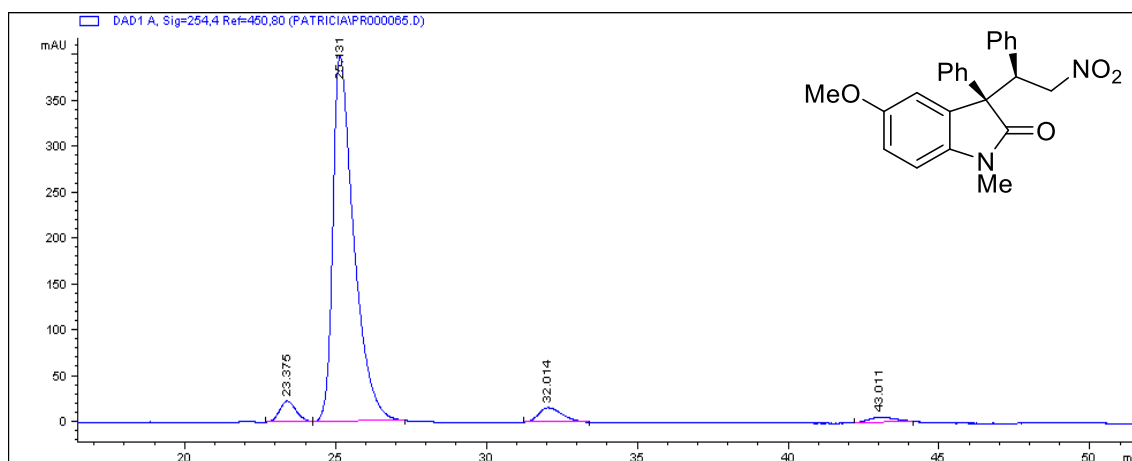
**(R)-5-Methoxy-1-methyl-3-((R)-2-nitro-1-phenylethyl)-3-phenylindolin-2-one. (8e)**

Racemic compound:



Peak Number	t <sub>R</sub>	Area	Height	Area%	Symmetry Factor
1	<b>22,992</b>	435959	11025	<b>9,286</b>	1,123
2	<b>25,442</b>	1917765	42012	<b>40,847</b>	1,364
3	<b>31,317</b>	421299	7683	<b>8,973</b>	1,119
4	<b>42,100</b>	1919971	23137	<b>40,894</b>	1,678

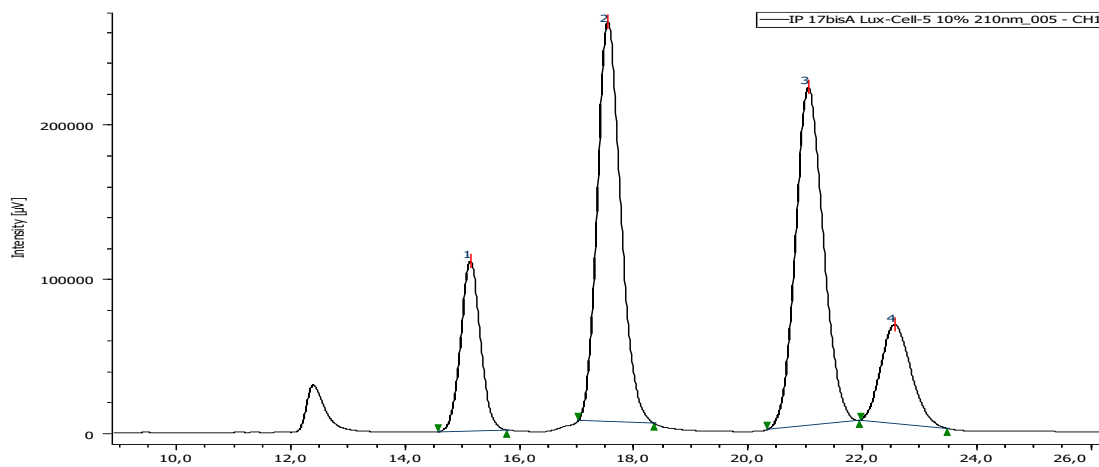
HPLC profile for **8e** compound. Table 2, Entry 8, dr: **92:8**, e.r.: **98:2** (major diast.).



Peak Number	t <sub>R</sub>	Area	Height	Area%	Symmetry Factor
1	<b>23.375</b>	878.1	22.8	<b>4.105</b>	0.8
2	<b>25.131</b>	19280	398.8	<b>90.118</b>	0.478
3	<b>32.014</b>	881.6	15.9	<b>4.121</b>	0.585
4	<b>43.011</b>	354.4	5.4	<b>1.657</b>	0.625

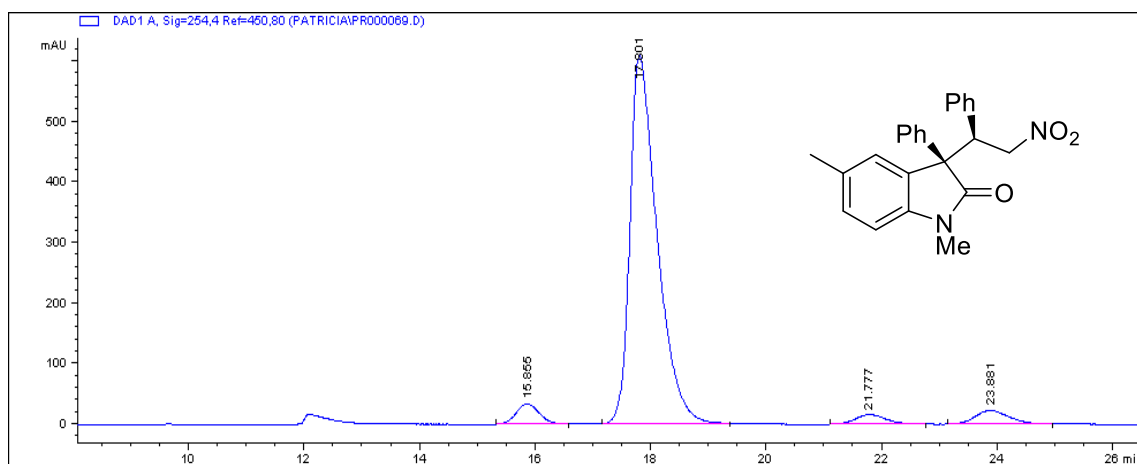
## (R)-1,5-Dimethyl-3-((R)-2-nitro-1-phenylethyl)-3-phenylindolin-2-one. (8f)

Racemic compound:



Peak Number	t <sub>R</sub>	Area	Height	Area%	Symmetry Factor
1	15,133	2631227	109816	13,322	1,053
2	17,533	7371169	258546	37,320	1,194
3	21,033	7407794	218462	37,506	1,128
4	22,542	2341014	63824	11,853	1,183

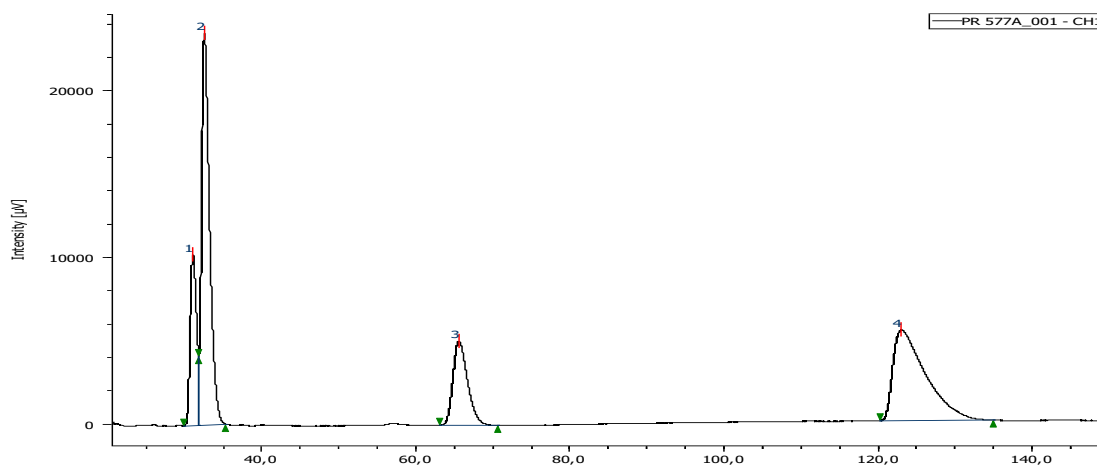
HPLC profile for 8f compound. Table 2, Entry 10, dr: 92:8, e.r.: 97:3 (major diast.).



Peak Number	t <sub>R</sub>	Area	Height	Area%	Symmetry Factor
1	15.855	936.3	33.8	4.186	0.895
2	17.801	19913.3	607.9	89.029	0.518
3	21.777	591.2	16	2.643	0.793
4	23.881	926.6	22.6	4.143	0.794

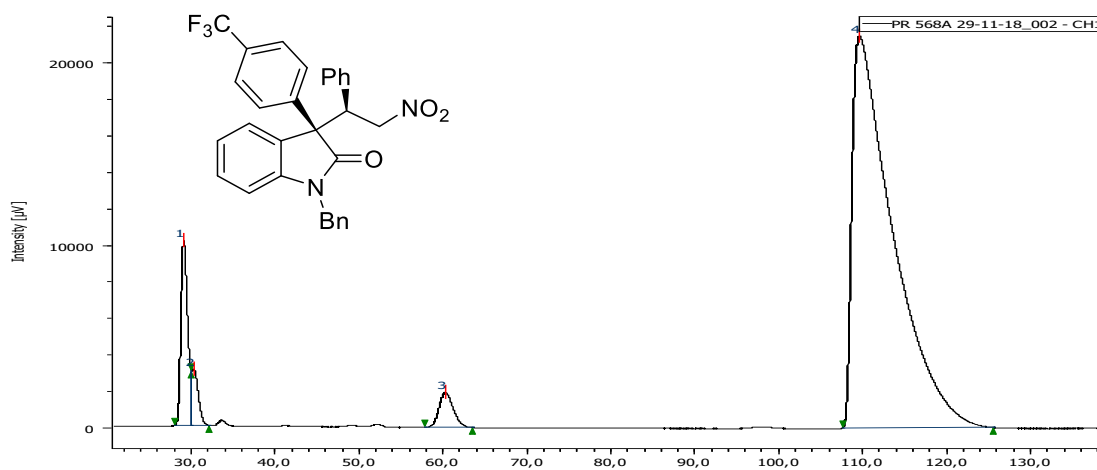
**(R)-1-Benzyl-3-((R)-2-nitro-1-phenylethyl)-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)indolin-2-one. (8i)**

Racemic compound:



Peak Number	t <sub>R</sub>	Area	Height	Area%	Symmetry Factor
1	31,058	591563	10248	13,013	N/A
2	32,533	1689680	23460	37,170	N/A
3	65,533	661532	5031	14,553	1,342
4	122,883	1602992	5421	35,263	2,510

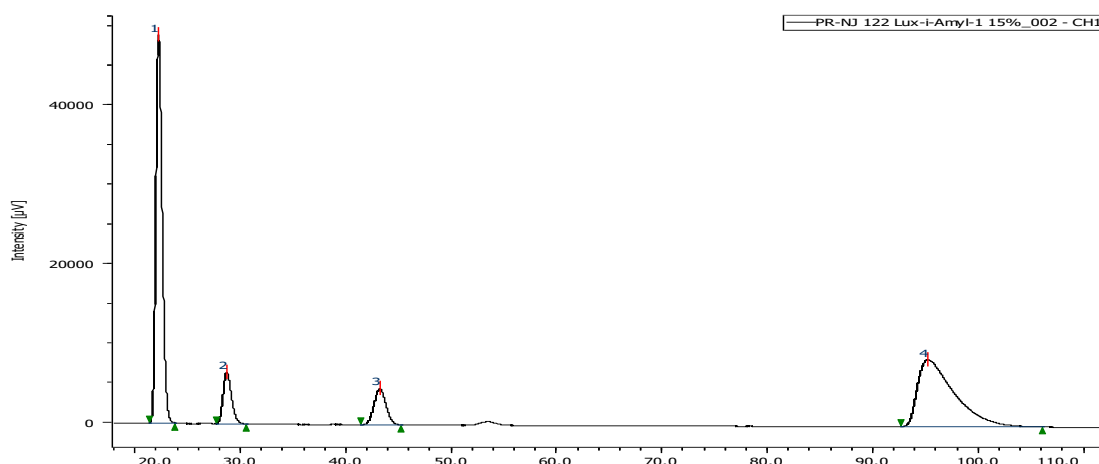
HPLC profile for 8i compound. Table 3, Entry 1, dr: 90:10, e.r.: 98:2 (major diast.).



Peak Number	t <sub>R</sub>	Area	Height	Area%	Symmetry Factor
1	29,108	572967	10132	6,989	N/A
2	30,292	172150	3092	2,100	N/A
3	60,217	220562	1898	2,690	1,216
4	109,475	7232241	21422	88,220	4,039

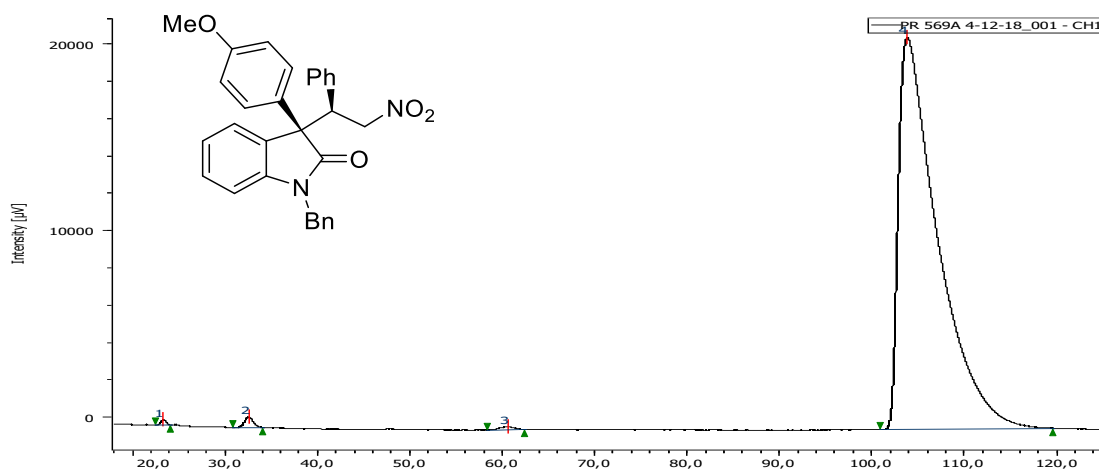
**(R)-1-Benzyl-3-(4-methoxyphenyl)-3-((R)-2-nitro-1-phenylethyl)indolin-2-one. (8j)**

Racemic compound:



Peak Number	t <sub>R</sub>	Area	Height	Area%	Symmetry Factor
1	22,250	2045086	48811	42,604	1,215
2	28,692	358244	6445	7,463	1,251
3	43,208	363148	4550	7,565	1,057
4	95,133	2033719	8421	42,367	2,325

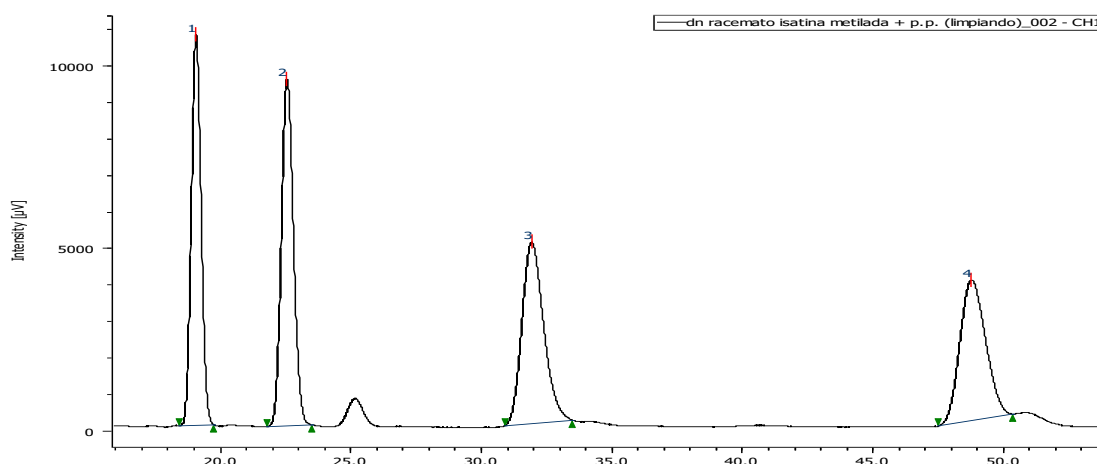
HPLC profile for 8j compound. Table 3, Entry 2, dr: **99:1**, e.r.: **>99:<1** (major diast.).



Peak Number	t <sub>R</sub>	Area	Height	Area%	Symmetry Factor
1	23,350	11130	273	0,179	0,939
2	32,533	39104	582	0,628	1,137
3	60,550	17160	158	0,276	0,896
4	103,725	6157404	20945	98,917	3,133

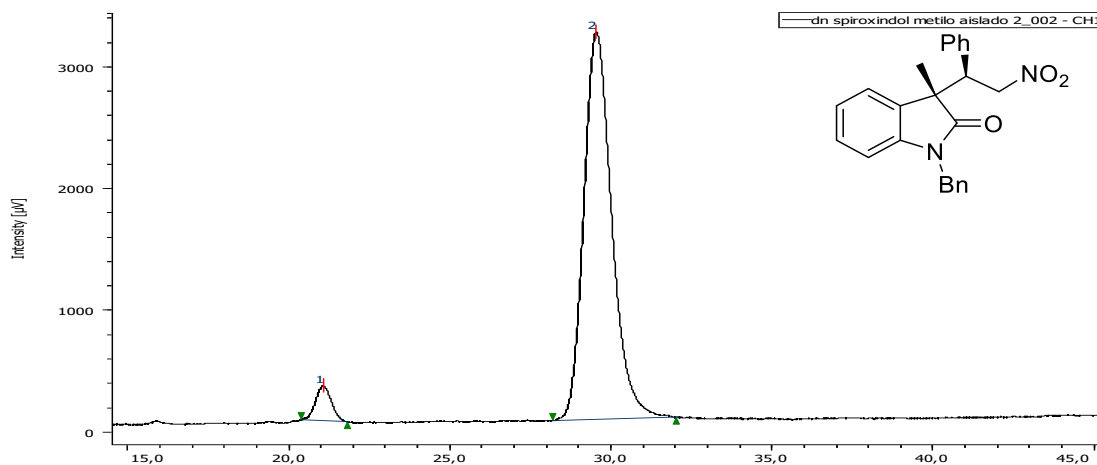
**(S)-1-Benzyl-3-methyl-3-((R)-2-nitro-1-phenylethyl)indolin-2-one (8k).**

**Racemic compound:**



Peak Number	t <sub>R</sub>	Area	Height	Area%	Symmetry Factor
1	19,067	279687	10690	24,673	1,068
2	22,550	304508	9480	26,863	1,100
3	31,908	286340	4957	25,260	1,218
4	48,725	263019	3849	23,203	1,148

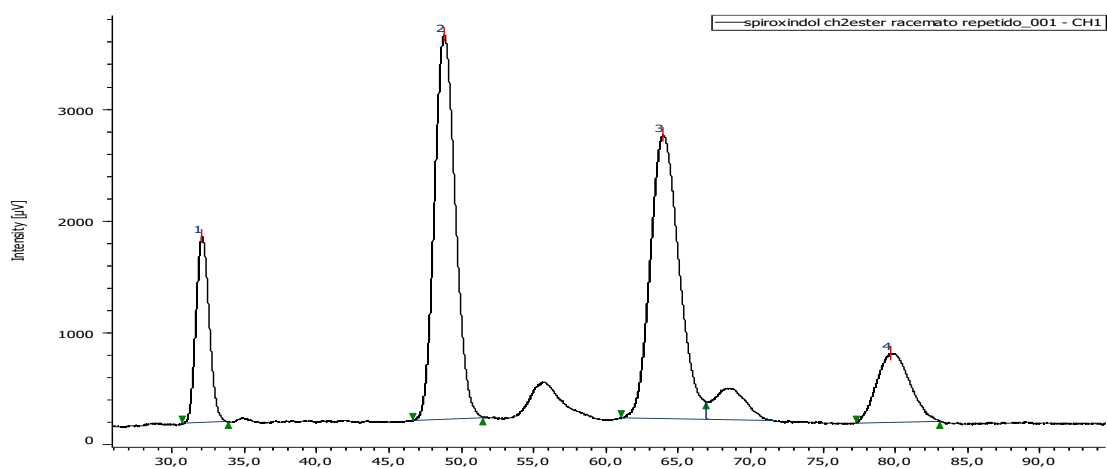
**HPLC profile for 8k (major diast.) compound. Table 3, Entry 3, e.r.: 95:5.**



Peak Number	t <sub>R</sub>	Area	Height	Area%	Symmetry Factor
1	21,075	9851	288	4,887	1,046
2	29,533	191734	3177	95,113	1,233

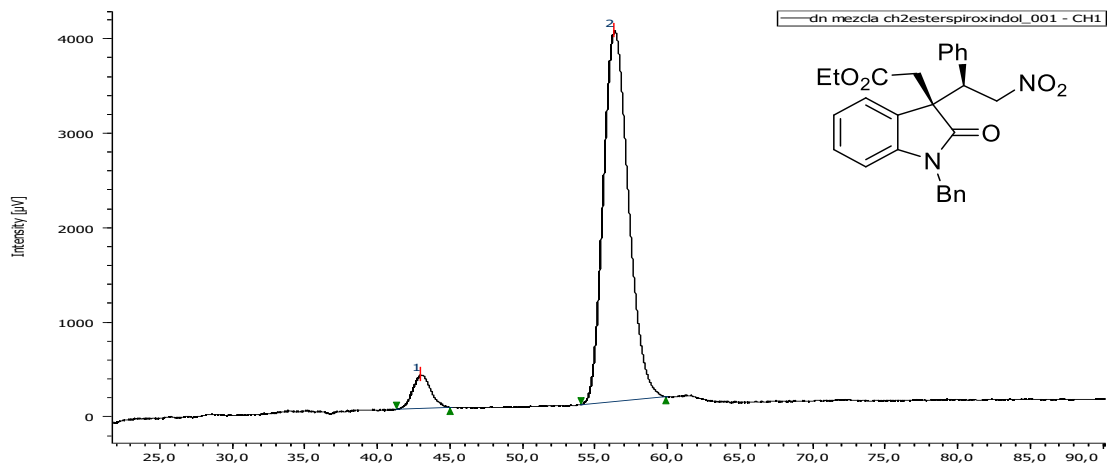
## Ethyl 2-((S)-1-benzyl-3-((R)-2-nitro-1-phenylethyl)-2-oxoindolin-3-yl)acetate. (8I)

Racemic compound:



Peak Number	$t_R$	Area	Height	Area%	Symmetry Factor
1	<b>32,058</b>	106183	1661	<b>11,792</b>	1,130
2	<b>48,767</b>	344943	3434	<b>38,307</b>	1,132
3	<b>63,900</b>	350521	2530	<b>38,926</b>	N/A
4	<b>79,583</b>	98825	617	<b>10,975</b>	1,225

HPLC profile for 8I (major diast.) compound. Table 3, Entry 4, e.r.: **94:6**.

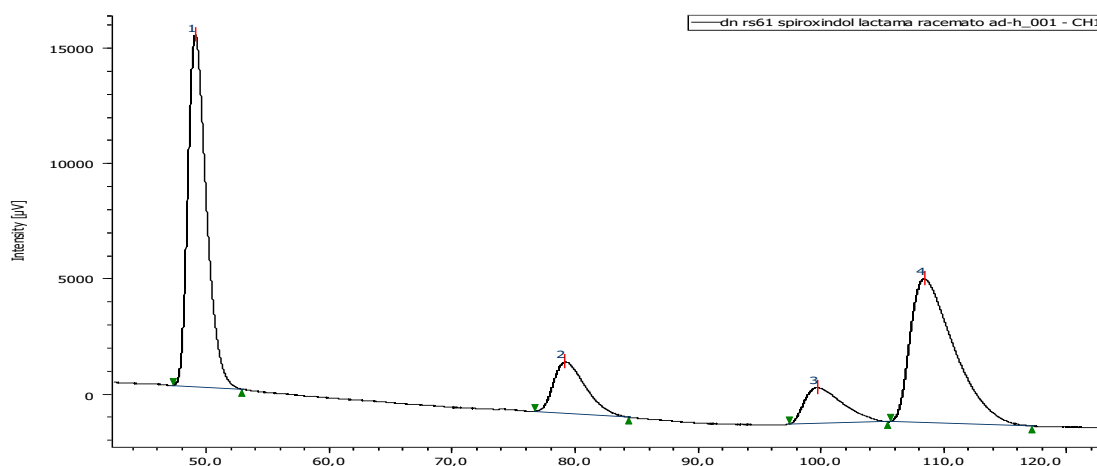


Peak Number	$t_R$	Area	Height	Area%	Symmetry Factor
1	<b>42,967</b>	30567	356	<b>6,060</b>	1,109
2	<b>56,292</b>	473871	3918	<b>93,940</b>	1,235



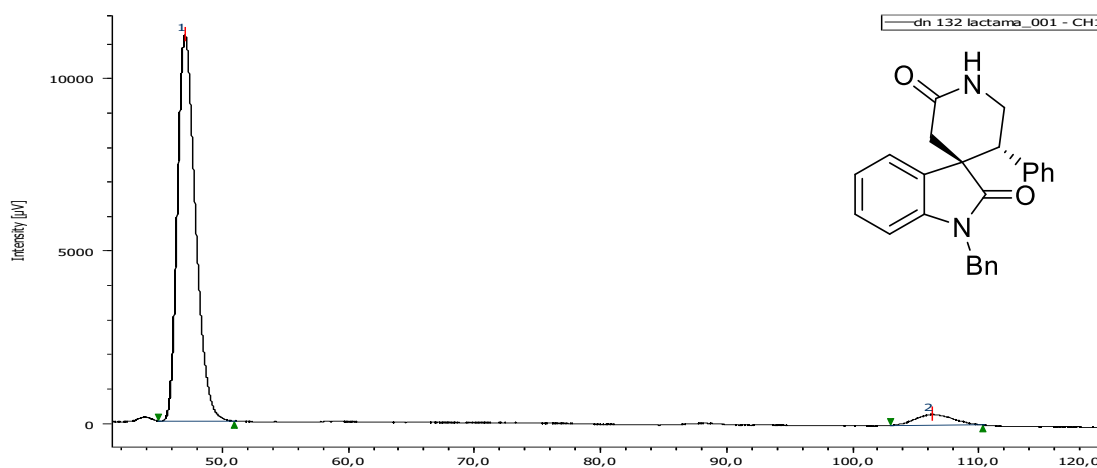
**(3*S*,5'*R*)-1-Benzyl-5'-phenylspiro[indoline-3,4'-piperidine]-2,2'-dione. (9I)**

Racemic compound:



Peak Number	t <sub>R</sub>	Area	Height	Area%	Symmetry Factor
1	<b>49,100</b>	1588644	15222	<b>41,034</b>	1,408
2	<b>79,133</b>	402948	2225	<b>10,408</b>	1,552
3	<b>99,642</b>	337202	1554	<b>8,710</b>	1,704
4	<b>108,325</b>	1542770	6215	<b>39,849</b>	1,881

HPLC profile for 10I (major diast.) compound, Scheme 25. e.r.: **94:6**.



Peak Number	t <sub>R</sub>	Area	Height	Area%	Symmetry Factor
1	<b>47,042</b>	1112284	11182	<b>94,410</b>	1,341
2	<b>106,167</b>	65861	319	<b>5,590</b>	1,137