



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA

**LICENCIATURA EN QUÍMICA**

**TESIS**

**BINOMIO (*R*)-BINOL–DMAP COMO AGENTE DE  
SOLVATACIÓN QUIRAL PARA LOGRAR LA  
ENANTIODIFERENCIACIÓN DEL ÁCIDO 1-METIL-3-  
ETILOXINDOLILACÉTICO EN LA RESONANCIA  
MAGNÉTICA NUCLEAR DE PROTÓN.**

**Para obtener el título de**

**Licenciado en Química**

**PRESENTA**

José de Jesús Lartundo Peña

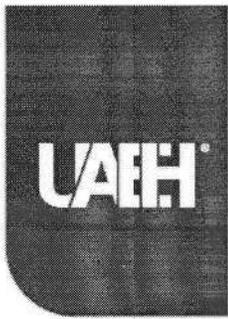
**Director**

Dr. Oscar Rodolfo Suárez Castillo

**Codirectora**

Dra. Myriam Meléndez Rodríguez

Mineral de la Reforma, Hidalgo., junio, 2025



Mineral de la Reforma, Hgo., a 13 de diciembre de 2024

**Número de control:** ICBI-D/2412/2024

**Asunto:** Autorización de impresión.

**MTRA. OJUKY DEL ROCÍO ISLAS MALDONADO  
DIRECTORA DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR DE LA UAEH**

Con fundamento en lo dispuesto en el Título Tercero, Capítulo I, Artículo 18 Fracción IV; Título Quinto, Capítulo II, Capítulo V, Artículo 51 Fracción IX del Estatuto General de nuestra Institución, por este medio le comunico que el Jurado asignado al Egresado de la Licenciatura en Química **José de Jesús Lartundo Peña**, quien presenta el trabajo de titulación "**Binomio (R)-BINOL-DMAP como agente de solvatación quiral para lograr la enantiodiferenciación del ácido 1-metil-3-etiloxindolilacético en la resonancia magnética nuclear de protón**", después de revisar el trabajo en reunión de Sinodales ha decidido autorizar la impresión del mismo, hechas las correcciones que fueron acordadas.

A continuación, firman de conformidad los integrantes del Jurado:

**Presidente:** Dra. Maricruz Sánchez Zavala

**Secretario:** Dr. Salvador Pérez Estrada

**Vocal:** Dr. Óscar Rodolfo Suárez Castillo

**Suplente:** Dra. Myriam Meléndez Rodríguez

Sin otro particular por el momento, reciba un cordial saludo.

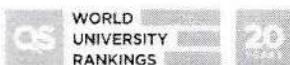
Atentamente  
"Amor, Orden y Progreso"

Mtro. Gabriel Vergara Rodríguez  
Director del ICBI



GVR/YCC

Ciudad del Conocimiento, Carretera Pachuca-Tulancingo Km. 4.5 Colonia Carboneras, Mineral de la Reforma, Hidalgo, México. C.P. 42184  
Teléfono: 771 71 720 00 Ext. 40001  
direccion\_icbi@uaeh.edu.mx,  
vergara@uaeh.edu.mx



Este trabajo de tesis se desarrolló en el Laboratorio 6 del Área Académica de Química de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Fue dirigida por el Doctor Oscar Rodolfo Suárez Castillo y la Doctora Myriam Meléndez Rodríguez.

Este trabajo de tesis forma parte del proyecto intitulado “**Síntesis de ácidos oxindolilacéticos quirales y estudio de su enantiodiferenciación mediante RMN de protón usando (R)-BINOL-DMAP como agente de solvatación quiral**” con registro en la Dirección de Investigación de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo (UAEH).

Esta Tesis de Licenciatura dio lugar a una participación en congreso:

1. "Uso de (*R*)-BINAM como agente de solvatación quiral para la enantiodiferenciación del ácido ( $\pm$ )-1-metil-3-etiloxindolilacético en la resonancia magnética nuclear de protón". Lartundo-Peña J.J., Rodríguez-Pérez Z., Mendoza-Bautista A., Meléndez-Rodríguez M., Suárez-Castillo O. R., y Sánchez-Zavala M., presentado en el Congreso Internacional de la Sociedad Química de México, celebrado en Puerto Vallarta, Jalisco, del 19 al 22 de noviembre de 2024.

## *Agradecimientos*

Quiero agradecer principalmente a mi familia, a mis hermanos, abuelos y a mis padres quienes han sido principalmente los que me han acompañado en todo mi proceso para conseguir mi título universitario.

Quiero agradecer a mi papá de quien he recibido muchos valores que me han acompañado a lo largo de mi vida, no solo profesional sino también personal, que la humildad y dar lo mejor por los demás es algo que nos define como personas y que la empatía es la que nos ayuda a forjar un futuro lleno de buenas vibras y que quien siembra bondad, recoge bendiciones. Su apoyo incondicional y valorar lo que se tiene es un aspecto importante que me ha impulsado a dar lo mejor cuando se puede, pues, así como la vida nos pone en la cima, fácilmente nos puede tirar, por lo que ser una buena persona es la fortaleza más fuerte para salir adelante.

Quiero agradecer a mi mamá por nunca dejarme salir de la casa sin su bendición, por todo su sacrificio para hacerme salir adelante y por todo el cariño incondicional que tiene una madre por su hijo es un sentimiento indescriptible pero un enorme combustible para intentar dar lo mejor todos los días y siempre ser la persona que brinde y exprese todo sus conocimientos y experiencias que me permitan ejercer de forma honesta y respetuosa como profesionista y aún más como persona ante el mundo y principalmente para Dios.

Estoy completamente agradecido con la Dra. Myriam Meléndez Rodríguez con quien fui asignado como uno de sus alumnos tutorados empezando la licenciatura y la cual me acepto para la optativa experimental de la cual logre sacar adelante este proyecto de investigación, jamás me faltó su apoyo, siempre resolvió todo lo que se necesitaba para sacar adelante el proyecto y que nunca me ha dejado de apoyar, agradezco infinitamente que sea una figura de inspiración para forjarme en mi futuro profesional.

Agradezco al Dr. Oscar R. Suarez Castillo de quien he estado bastante impresionado por todos los conocimientos que me ha impartido, por tomarse el tiempo de explicar cada detalle y ser una persona bastante inteligente y bondadosa de quien todavía espero aprender muchísimo más.

También quiero agradecer a la Dra. Maricruz Sánchez Zavala quien nunca duda en acercarse para preguntar el proceso en el cual uno se encuentra y brindar apoyo siempre que se necesita.

Quiero agradecer al Dr. Salvador Pérez Estrada por aceptar ser parte de la conclusión de este proyecto de investigación y de quien he tenido la oportunidad de recibir sus conocimientos y aprender mucho.

Necesito agradecer a Alejandro Mendoza Bautista quien me aportó mis primeros conocimientos al empezar este trabajo de investigación, su forma de trabajo, su aprendizaje y experiencia a lo largo del proyecto.

Quiero darle un enorme agradecimiento a Zyanya Rodríguez Pérez quien ha sido un enorme pilar en todo este proceso de lograr completar mi proyecto de investigación, es la persona más bondadosa y empática que he conocido y le agradezco a la vida permitirme estar en el momento adecuado para poder conocerla. Jamás me ha faltado su apoyo, una química verdaderamente inteligente y trabajadora de la cual estoy orgulloso y que ha sido una persona de la cual me he inspirado para construir un mejor futuro profesional y personal, este logro te lo comparto y te considero parte importante debido a todo tu apoyo incondicional.

Quiero agradecer a una persona que me ha acompañado durante mucho tiempo, no solo a nivel académico sino a nivel personal, María Guadalupe Torres Salazar a quien considero una persona bastante importante dentro de todo este logro y de mi vida, con quien he tenido la fortuna de vivir grandes momentos y experiencias de las cuales nunca terminare de agradecer, estoy orgulloso de ti y de la persona que hemos forjado a lo largo de todo este proceso, te doy mis mejores deseos como profesionista y agradezco a Dios por tenerte dentro de mi vida.

Quiero agradecer a Helena López por ser una amistad sincera y duradera desde el comienzo de esta licenciatura, cuya presencia siempre estaré agradecido y contento por todos los momentos que he podido compartir y vivir a su lado.

Agradecer a los compañeros y amigos con los cuales tuve la oportunidad de compartir tantos años de mi vida y que sin ellos no tendría esa bonita imagen y experiencia de la etapa de mi vida que fue esta licenciatura, Andrés Ismael, Israel Apolonio, Canseco Torres, Brandon Gutiérrez, Belén Hernández, Karla Alejandra, Karen Elizabeth, Zulema Jocelyn, Jessica Marcial, Fernanda Estrada, Esbeidy Elizabeth, Evelin Marely, Joy Legorreta, Futura Dra. Valeria Villegas.

Al grupo de investigación del Laboratorio 6 con los cuales pude compartir muchas experiencias personales y profesionales, químicos bastante importantes dentro de mi vida y que les deseo un futuro bastante prometedor por su inteligencia y trabajo profesional, Aylin Cordero, Abril Bazán, Cristofer Eli, Emmanuel Campos, Javier Ruiz, Ascensión Yañez, Sadot Ceron y Jovanny Hernández.

## Contenido

<b>1. Introducción</b> .....	1
1.1. Marco Teórico .....	3
<b>2. Antecedentes</b> .....	10
<b>3. Justificación</b> .....	15
<b>4. Objetivos</b> .....	16
4.1. Objetivo general .....	16
4.2. Objetivos específicos .....	16
<b>5. Resultados y discusión</b> .....	17
<b>5.1 Enantiodiferenciación del ácido racémico (<math>\pm</math>)-1-metil-3-etiloxindolilacético con el binomio (<i>R</i>)-BINOL - DMAP</b> .....	17
<b>6. Conclusiones</b> .....	43
<b>7. Parte experimental. Generalidades</b> .....	45
<b>7.1. Obtención de la 3-(2-((<i>S</i>)-3-etil-1-metil-2-oxoindol-3-il)acetil)-(<i>S</i>)-4-feniloxazolidin-2-ona [(3<i>S</i>,14<i>S</i>)-21 y 3-(2-((<i>R</i>)-3-etil-1-metil-2-oxoindol-3-il)acetil)-(<i>R</i>)-4-feniloxazolidin-2-ona (3<i>R</i>,14<i>S</i>)-21)]</b> .....	46
<b>7.2. Obtención de los enantiómeros ácidos enantiopuros (<i>R</i>)- y (<i>S</i>)-1-metil-3-etiloxindolilacético mediante hidrólisis a partir de (<i>R,S</i>)-21 y (<i>S,S</i>)-21, respectivamente</b> .....	47
<b>8. Apéndice</b> .....	49
<b>9. Referencias</b> .....	58

## ABREVIATURAS, ACRÓNIMOS Y SÍMBOLOS

Ac	grupo acilo
ASQ	agente solvatante quirral
BINOL	1,1'-bi-2-naftol
°C	grados Celcius
CA	configuración absoluta
cc	cromatografía en columna
ccf	cromatografía en capa fina
CSLR	reactivo de desplazamiento químico de lantánido quirral
d	doble
dd	doble de dobles
dc	doble de cuádruples
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMSO	dimetilsulfóxido
ee	pureza enantiomérica o exceso enantiomérico
ECD	espectroscopia de dicroísmo circular electrónico
EDC•HCl	clorhidrato de <i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
Et	grupo etilo
g	gramo
h	hora
Hz	Hertz
HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
g-HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
g-HSQC	Heteronuclear Single Bond Correlation
<i>J</i>	constante de acoplamiento
M	molar
M.O.	radiación de microondas
Me	grupo metilo

mg	miligramo
MHz	megahertz
mL	mililitro
mm	milímetro
mmol	milimol
MPA	ácido $\alpha$ -metoxifenilacético
MTPA	ácido $\alpha$ -metoxi- $\alpha$ -trifluorometilfenilacético
nm	nanómetro
ORD	dispersión óptica rotatoria
ppm	partes por millón
<i>R</i>	rectus
RDQ	reactivo de derivación quirál
RMN	resonancia magnética nuclear
RMN de $^{13}\text{C}$	resonancia magnética nuclear de carbono trece
RMN de $^1\text{H}$	resonancia magnética nuclear de protón
s	simple
S	sinister
SFC	cromatografía de fluidos supercríticos
Sobrep	sobrepuesta
t	triple
TBAB	bromuro de tetrabutilamonio
THF	tetrahidrofurano
TMS	tetrametilsilano
UV	ultravioleta
W	watts
XRD	difracción de rayos X
$\delta$	desplazamiento químico
$\Delta\delta$	diferencia de desplazamiento químico

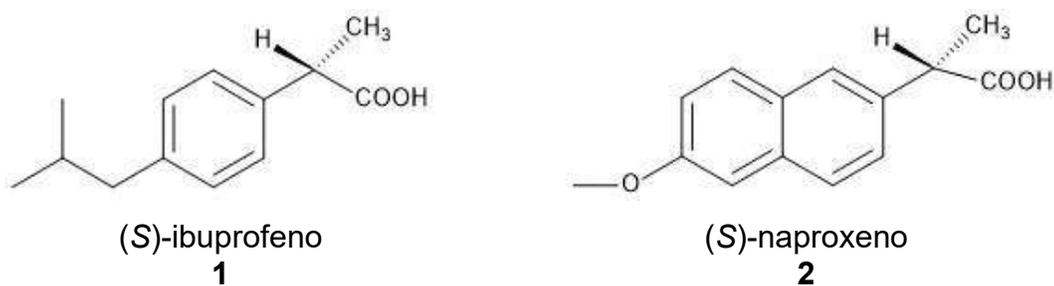
$\Delta\delta^{RS}$	diferencia de desplazamiento químico entre los estereoisómeros [( <i>R</i> ) – ( <i>S</i> )]
$\Delta\delta^R$	desplazamiento químico del estereoisómero <i>R</i>
$\Delta\delta^S$	desplazamiento químico del estereoisómero <i>S</i>
$\mu\text{L}$	microlitro
( $\pm$ )	mezcla racémica

## 1. Introducción

La quiralidad es una propiedad geométrica que se refiere a la imagen especular de un objeto. Si el objeto no se superpone con su imagen especular se llama quiral.<sup>1</sup> Un centro estereogénico es un átomo en el que el intercambio de dos grupos produce un estereoisómero. Cuando la molécula tiene un centro asimétrico el intercambio de sus grupos produce un par de enantiómeros.<sup>2</sup>

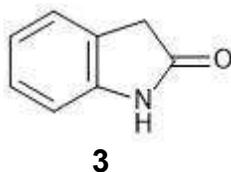
Todas las propiedades físicas de los enantiómeros son iguales, excepto las que dependen de la distribución en el espacio que presentan los sustituyentes unidos al centro asimétrico o centro estereogénico. Una de las propiedades que no comparten los enantiómeros es la forma en que interactúan con un plano de luz polarizada.<sup>2</sup>

La estereoquímica es el campo de la química que estudia la distribución espacial de las moléculas en tres dimensiones.<sup>2</sup> Esta tiene un papel fundamental en los campos químicos, biológicos y farmacéuticos, ya que la actividad específica de un fármaco o producto natural quiral depende en gran medida de su estereoquímica. Por lo tanto, es crucial determinar la configuración absoluta (CA) de los centros estereogénicos y la pureza enantiomérica de estos compuestos quirales,<sup>3</sup> ya que se ha descrito que usualmente sólo uno de los enantiómeros es eficaz como fármaco específico, mientras que el otro enantiómero puede mostrar una actividad menor, resultar inactivo o tener una actividad diferente, eventualmente peligrosa.<sup>3</sup> Como ejemplo, los ácidos  $\alpha$ -arilpropiónicos son unidades estructurales presentes en fármacos como el ibuprofeno (**1**) y el naproxeno (**2**) que constituyen al grupo más amplio y significativo utilizado en el tratamiento de la inflamación reumatoide y en general de fármacos analgésicos.<sup>1</sup> Ambos poseen un centro estereogénico (Figura 1) por lo que presentan dos estereoisómeros que corresponden a un par de enantiómeros, de los cuales únicamente el enantiómero de CA (*S*) es farmacológicamente activo, difiriendo con el comportamiento del enantiómero (*R*) que puede presentar una actividad menor, ser inactivo, o tóxico, como ocurre en el caso del naproxeno.<sup>4</sup>

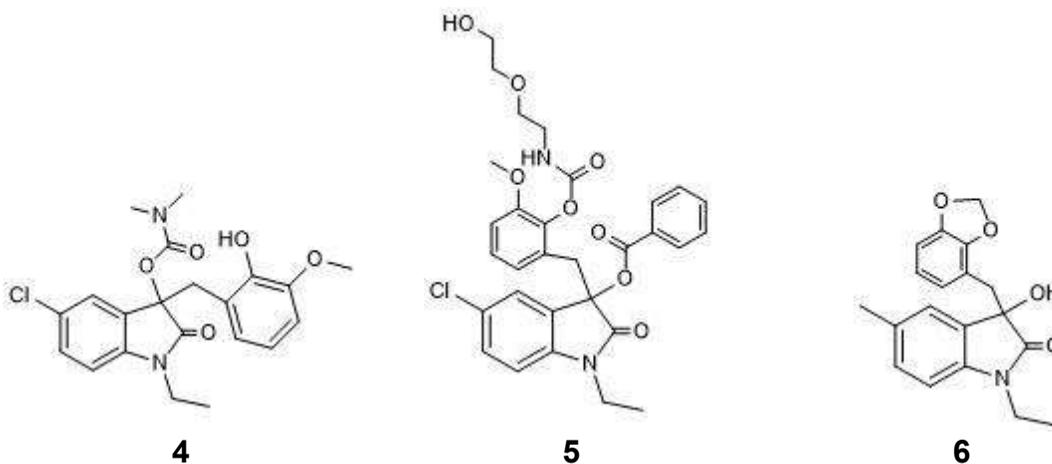


**Figura 1.** Estructuras de los derivados de ácidos  $\alpha$ -arilpropiónicos (S)-1 y (S)-2 que son antiinflamatorios no esteroidales.

Un tipo de compuestos de interés farmacológico corresponde a compuestos que contienen la unidad estructural de oxindol (Figura 2), cuyos derivados están presentes en productos naturales que han mostrado actividad biológica diversa de interés en farmacéutica. Los derivados **4-6** que se muestran en la figura 3 han mostrado actividad para mitigar la pérdida de capacidad mitocondrial oxidativa mediada por calcio en líneas celulares y, además, proteger a los fotorreceptores de la muerte celular en varios modelos de degeneración de la retina (Figura 3).<sup>5</sup>



**Figura 2.** Unidad estructural de oxindol (3).



**Figura 3.** Estructuras **4-6** de productos naturales con unidad estructural de oxindol.

Por lo tanto, teniendo en cuenta lo antes mencionado la determinación de la CA de estos compuestos quirales es relevante en la búsqueda de fármacos o productos químicos que sean enantiopuros. Debido a esto, se han descrito diferentes técnicas de caracterización estructural y se han desarrollado distintos métodos confiables que permitan asignar la estereoquímica absoluta de este tipo de moléculas.<sup>3</sup>

Es así que debido al interés farmacológico de los derivados oxindólicos, resulta importante establecer una metodología fácil, rápida y eficiente que permita determinar la pureza enantiomérica de este tipo de compuestos y si es posible también su CA. Por lo anterior, en este trabajo de investigación se estudió el uso del binomio (*R*)-BINOL-DMAP como ASQ para la enantiodiferenciación del ácido ( $\pm$ )-1-metil-3-etiloxindolilacético mediante resonancia magnética nuclear de protón (RMN de <sup>1</sup>H).

### **1.1. Marco Teórico**

#### **Espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN) para determinar pureza enantiomérica y configuración absoluta usando reactivos de derivación quiral (RDQ) y agentes de solvatación quiral (ASQ)**

Se han descrito distintas técnicas experimentales para la enantiodiferenciación de compuestos quirales, tales como:<sup>6</sup>

- Cromatografía líquida quiral de alta resolución (HPLC)
- Difracción de rayos X (XRD)
- Espectroscopía de dicroísmo circular electrónico (EDC)
- Dispersión óptica rotatoria (ORD)
- Cromatografía de fluidos supercríticos (SFC)
- Resonancia magnética nuclear (RMN)

No obstante, algunas de estas técnicas implican algunas limitaciones como en caso de la XRD que requiere monocristales de alta calidad o la HPLC que necesita una columna cromatográfica quiral de alto costo.<sup>6</sup>

El desarrollo de la RMN la coloca como el método analítico más importante en la elucidación estructural ya que las muestras se pueden analizar en diversos medios, tanto en solución como en estado sólido, no es un método destructivo y permite la elucidación de la estructura y su cuantificación simultáneamente. Además, la espectroscopía de RMN se ha utilizado con éxito para la asignación de CA's de diversos compuestos y resulta muy atractiva al ser uno de los métodos que logra la determinación rápida del exceso enantiomérico (ee) de un compuesto quiral, además de ser versátil y de bajo costo.<sup>7</sup>

El uso de reactivos quirales en espectroscopia de RMN para determinar la pureza enantiomérica y asignar la configuración absoluta de compuestos quirales inicia en 1965 por Raban y Mislow. Ellos fueron los primeros en demostrar que los enantiómeros podrían distinguirse en espectroscopia de RMN preparando derivados con un reactivo ópticamente puro. Esto gracias a que la reacción de derivatización de un par de enantiómeros con un reactivo enantioméricamente puro produce dos diastereómeros.<sup>8</sup>

En RMN, el requisito básico para obtener espectros individuales diferentes de un par de enantiómeros es la conversión de éstos a diastereómeros, que se logra utilizando un auxiliar quiral enantiopuro que puede actuar como un reactivo de derivación quiral (RDQ), un agente de solvatación quiral (ASQ) o un reactivo lantánido de desplazamiento químico quiral (CLSR).<sup>3</sup>

Los CLSR no se emplean a menudo en la asignación de configuración absoluta debido a que los espectros de RMN de <sup>1</sup>H de los diastereómeros con algún CLSR suelen mostrar señales anchas e indistinguibles debido a su naturaleza paramagnética.<sup>3</sup> Los RDQ se unen covalentemente al sustrato, produciendo dos diastereoisómeros y a su vez diferencias significativas de desplazamiento químico ( $\Delta\delta$ ) entre ambos enantiómeros.<sup>3</sup>

En este contexto hay varios criterios que se deben cumplir cuando se usa un RDQ para el análisis del ee y la CA:<sup>9</sup>

- a) El RDQ debe ser enantioméricamente puro.
- b) Debe contener:
  - i) Un grupo funcional para unirse de forma covalente con el sustrato.
  - ii) Un anillo aromático o grupo que genere efectos de protección o desprotección selectiva en los sustituyentes del sustrato.
  - iii) Un grupo polar o voluminoso que favorezca una conformación en el diastereoisómero formado.
- c) No puede haber racemización del sustrato ni del RDQ durante el procedimiento de derivatización.
- d) Es esencial que no haya resolución cinética en la reacción de derivatización.

La resolución cinética ocurre cuando un enantiómero reacciona más rápidamente que el otro, y el tiempo de reacción no es suficiente para garantizar que ambos enantiómeros reaccionen completamente con el RDQ.<sup>9</sup>

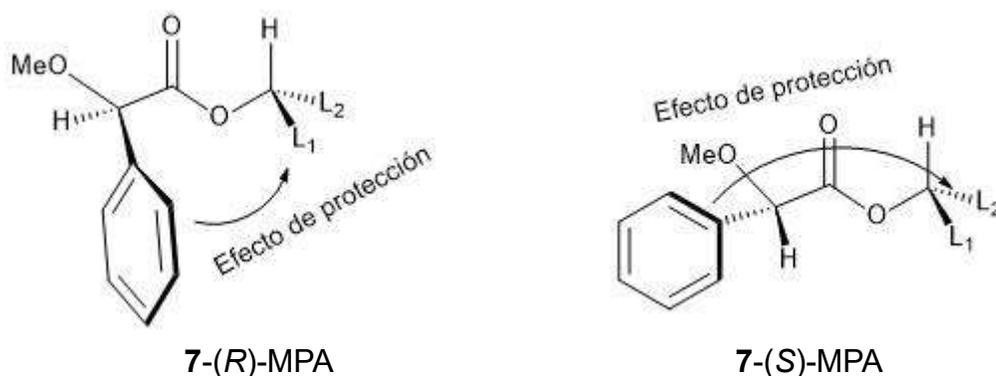
En la mayoría de los casos, el método consiste en preparar por separado los dos derivados del compuesto en estudio con los isómeros (*R*) y (*S*) del RDQ, obtener los espectros de RMN de <sup>1</sup>H, identificar entre los derivados diastereoméricos las señales específicas que muestran diferencias en los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) para obtener valores  $\Delta\delta^{RS}$ . Las resonancias del derivado con el reactivo (*S*) se restan de las correspondientes del derivado con el reactivo (*R*) ( $\delta^R - \delta^S$ ).<sup>10</sup>

De este resultado, una posibilidad es que los valores  $\Delta\delta^{RS}$  muestren tendencias consistentes para una serie de compuestos con estructuras similares como resultado de que cada diastereómero presenta una conformación preferida y entonces el RDQ produce un efecto de protección específico, generalmente por un anillo aromático, de tal forma que los valores  $\Delta\delta^{RS}$  suelen ser positivos para un grupo sustituyente del sustrato y negativos para el otro, lo que permite la asignación de la

CA en el sustrato al relacionarla con la CA del RDQ mediante el modelo conformacional de cada diastereoisómero.<sup>10</sup>

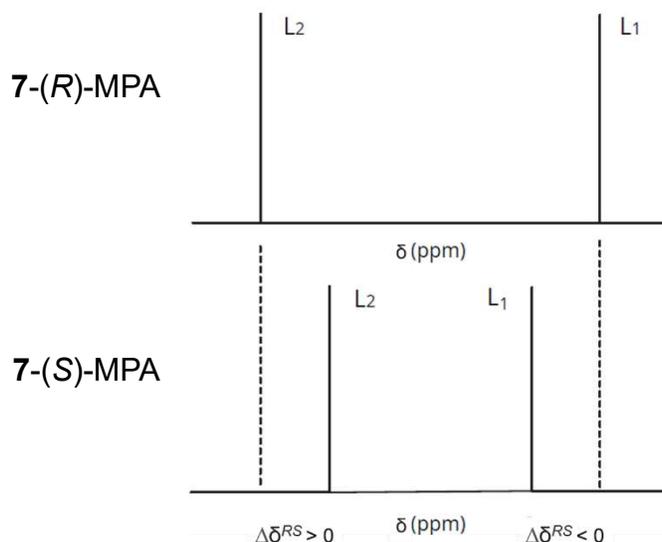
El primer informe en el que se utilizaron RDQs en la asignación de la configuración absoluta de un compuesto quiral fue descrito por Dale y Mosher en 1973. En dicho estudio se utilizó al ácido  $\alpha$ -metoxi- $\alpha$ -trifluorometilfenilacético (MTPA) como RDQ para la asignación de la configuración absoluta de alcoholes secundarios.<sup>8</sup>

En la figura 4 se muestra el análisis de la conformación estructural del éster derivado **7** de un alcohol secundario enantiopuro con el ácido (*R*)- $\alpha$ -metoxifenilacético [(*R*)-MPA], en donde la posición del grupo fenilo proporciona un efecto de protección diamagnética al grupo sustituyente  $L_1$  del alcohol. Por otro lado, en el éster derivado del (*S*)- $\alpha$ -metoxifenilacético [(*S*)-MPA] el grupo fenilo protege al grupo sustituyente  $L_2$ .<sup>10</sup>



**Figura 4.** Estructura de los ésteres **7** diastereoméricos derivados de un alcohol secundario con ácido (*R*)- $\alpha$ -metoxifenilacético y (*S*)- $\alpha$ -metoxifenilacético (MPA), mostrando la conformación preferida del correspondiente par de diastereoisómeros.

En la figura 5 se muestra la representación de las dos señales simples de  $L_1$  y  $L_2$  y sus respectivos desplazamientos químicos usando el ácido (*R*)- $\alpha$ -metoxifenilacético y el ácido (*S*)- $\alpha$ -metoxifenilacético como par enantiomérico de RDQ.<sup>10</sup>



**Figura 5.** Representación de los desplazamientos químicos de las señales de los grupos sustituyentes  $L_1$  y  $L_2$  del par de ésteres diastereoméricos 7-(*R*)-MPA (trazo superior) y 7-(*S*)-MPA (trazo inferior).

Por otro lado, en el caso de un agente solvatante quiral (ASQ), en lugar de formar enlaces covalentes, el reactivo quiral y el compuesto de interés se asocian mediante interacciones moleculares débiles (enlaces de hidrógeno, interacciones ión-ión, dipolo-dipolo, etc.) para formar un par de complejos diastereoisoméricos *in situ*.<sup>8,12</sup> Estos complejos se forman en un proceso rápido que permite la observación del promedio de cada equilibrio: la formación del complejo con el enantiómero *R* y del correspondiente complejo con el *S*.

Los ASQ tienen numerosas ventajas en comparación a los RDQ, tales como:<sup>8,11</sup>

- No implica ningún protocolo de derivatización.
- No requiere de largos pasos de purificación química.
- Más rápido y sencillo de realizar.
- El sustrato quiral y el ASQ simplemente se mezclan en un tubo de RMN.
- Sin problemas en términos de resolución cinética o racemización.
- Facilidad de recuperación de la muestra ya que la formación de diastereoisómeros implica interacciones no covalentes.

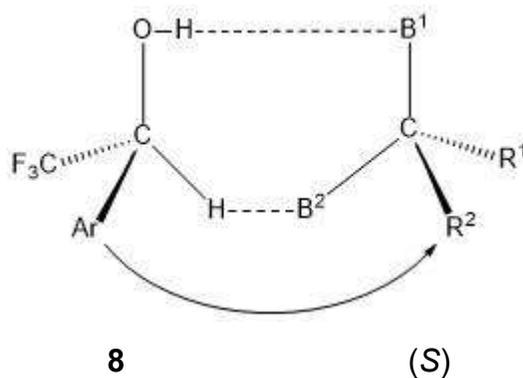
Un inconveniente del método usando ASQs es que los valores de  $\Delta\delta$  tienden a ser pequeños y por lo general esta metodología tiene mayor aplicación en la determinación de ee y son pocos los casos en que se ha logrado determinar la CA de los sustratos.<sup>3,12</sup> Sin embargo, con el uso de la RMN de campo alto este problema se puede solucionar. Otro inconveniente a destacar es el número limitado de disolventes que se pueden usar en RMN ya que los disolventes poco polares o no polares ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{CCl}_4$ ,  $\text{C}_6\text{D}_6$ ) tienden a maximizar la observación de la anisotropía entre los complejos diastereosoméricos, mientras que los disolventes más polares tienden a solvatar preferentemente el soluto y los valores de  $\Delta\delta$  caen a cero.<sup>12</sup>

Considerando que un ASQ puede unirse a los compuestos a través de fuerzas intermoleculares no covalentes, tales como puentes de hidrógeno, interacciones electrostáticas e interacciones de Van der Waals, entre otras, se han descrito de forma general cuatro características principales que hacen que las estructuras sean altamente activas como ASQ:<sup>13</sup>

- I. Deben presentar uno o más centros estereogénicos.
- II. Grupos con protones más ácidos (-OH) que pueden formar enlaces por puentes de hidrógeno.
- III. Enlaces -CH unidos a un grupo electroattractor, como un grupo trifluorometilo en posición  $\alpha$  a un ácido carboxílico presente en el MTPA.
- IV. Un anillo aromático que proporciona una influencia estereo y anisotrópica a través de la estabilización de interacciones  $\pi$ .

En 1982, W. H. Pirkle propuso un modelo de solvatación aplicado a los compuestos de ariltrifluorometilcarbinoles con base en el modelo de la triple interacción entre el ASQ y el soluto. Esta propuesta sugiere que debe haber como mínimo tres interacciones simultáneas para que se consiga la enantiodiferenciación.<sup>12</sup>

Los ariltrifluorometilcarbinoles **8** tienen dos hidrógenos ácidos en su estructura: el protón del grupo hidroxilo y el protón metínico. En la figura 6 se muestran las interacciones entre los dos centros ácidos del ASQ **8** y dos centros básicos de un soluto (S), el grupo hidroxilo interactúa mediante un puente de hidrógeno con el centro básico principal ( $B^1$ ), mientras que el protón metínico lo hace con el centro básico secundario ( $B^2$ ). La interacción  $\pi$ -stacking se da a través del grupo aromático (Ar) sobre  $R^1$  o  $R^2$ .<sup>12</sup>



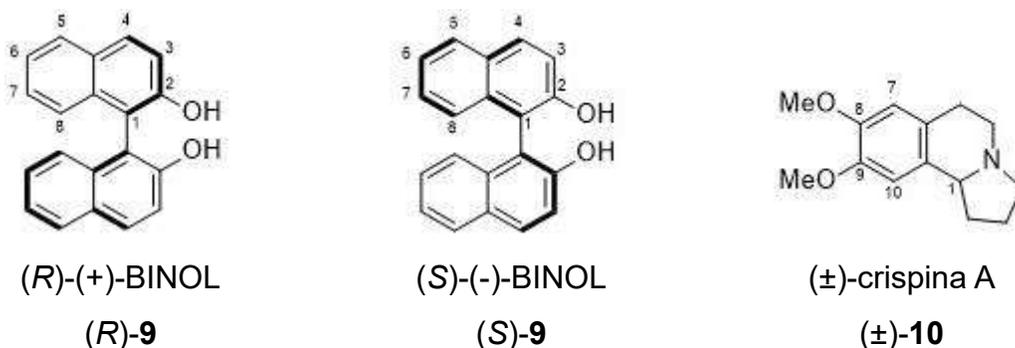
**Figura 6.** Modelo de ariltrifluorometilcarbinoles **8**.

Diversos tipos de compuestos quirales han mostrado actividad como ASQ, sin embargo, su uso está restringido a moléculas conteniendo un grupo funcional particular, lo que ha mantenido una búsqueda continua de ASQs más eficientes y versátiles<sup>3</sup> que sean capaces de enantiodiferenciar una cantidad más amplia de solutos y que la enantiodiferenciación se dé con la mínima cantidad de auxiliar quiral.<sup>12</sup>

## 2. Antecedentes

Se han descrito compuestos con estructura variada que han demostrado actividad como ASQ, tales como alcaloides, porfirinas, ciclodextrinas, fitoalexinas, binoles, entre otros.<sup>6,11</sup> Entre ellos destaca el 1,1'-bi-2-naftol (BINOL) (**9**) como ASQ, ya que se ha descrito que cumple las funciones de enantiodiferenciación, asignación de configuración absoluta y determinación de la pureza enantiomérica de diferentes compuestos quirales.<sup>6</sup>

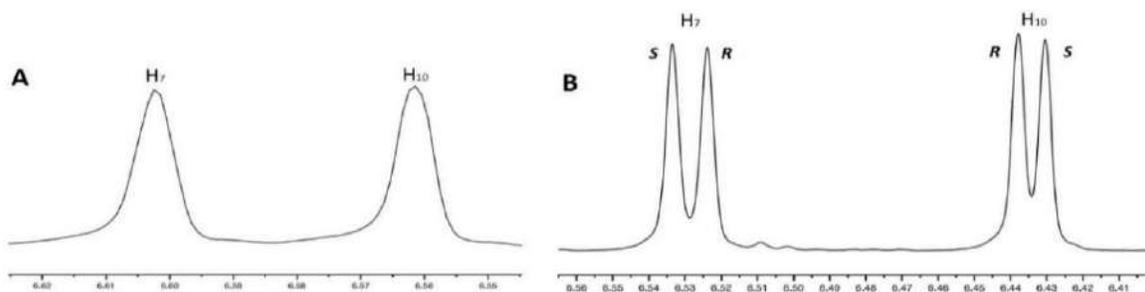
A manera de ejemplo, a continuación, se describe el uso de (*R*)-(+)-**9** y (*S*)-(-)-**9** como ASQ enantiopuro como una alternativa novedosa para la enantiodiferenciación exitosa del alcaloide (±)-crispina A (**10**).<sup>14</sup>



**Figura 7.** Estructuras de (*R*)-(+)-BINOL, (*S*)-(-)-BINOL (**9**) y crispina A (**10**).

Para el análisis del espectro de RMN de <sup>1</sup>H de (±)-**10** se prepara una mezcla utilizando la adición progresiva de alícuotas de (*R*)-BINOL como ASQ en cantidades equimolares con respecto de (±)-**10** en una solución de CDCl<sub>3</sub> (Figura 8, trazo A). Al iniciar adicionando 1 eq de (*R*)-BINOL no se presenta enantiodiferenciación. No obstante, al incrementar las cantidades equimolares de (*R*)-BINOL se observa la separación de algunas señales, la cual mejora conforme se aumentan los equivalentes de (*R*)-BINOL.<sup>14</sup>

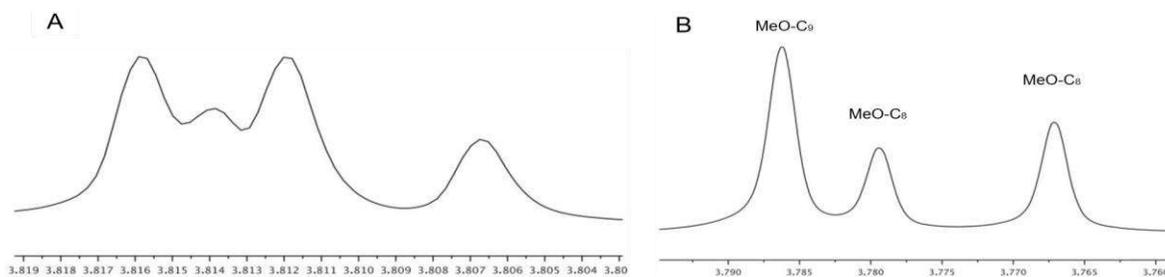
La diferenciación enantiomérica más notable se logró después de adicionar cinco equivalentes del ASQ (Figura 8, trazo B) observando una separación importante de las señales simples a nivel de los protones H7 y H10 debido a la formación *in situ* de dos complejos diastereoisoméricos.<sup>14</sup>



**Figura 8.** Espectros parciales de RMN de <sup>1</sup>H (región aromática) de (±)-**10** (trazo A) y de la mezcla 1:5 de (±)-**10** con (*R*)-**9** (trazo B) en CDCl<sub>3</sub>.<sup>14</sup>

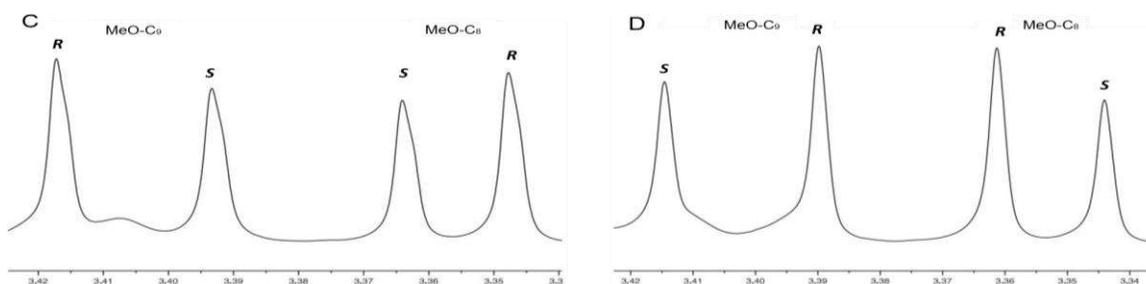
También se observó separación de las señales simples de los grupos metoxilo (MeO) encontrándose que su enantiodiferenciación depende tanto del ASQ como del disolvente. En el espectro de RMN de <sup>1</sup>H de (±)-**10** que contiene cinco equivalentes de (*R*)-**9** (mezcla 1:5) en solución de CDCl<sub>3</sub> (Figura 9, trazo A), las señales de los grupos MeO se sobreponen significativamente y no se logran resolver.<sup>14</sup>

Al obtener el espectro usando (*S*)-BINOL en lugar de (*R*)-BINOL se observó que solo las señales del grupo metoxi en C8 se lograron enantiodiferenciar (Figura 9, trazo B).<sup>14</sup>



**Figura 9.** Espectros parciales de RMN de  $^1\text{H}$  (región alifática de grupos metoxilo) de una mezcla 1:5 de  $(\pm)$ -**10** y  $(R)$ -**9** (trazo A) y 1:5 de  $(\pm)$ -**10** y  $(S)$ -**9** (trazo B) en  $\text{CDCl}_3$ .<sup>14</sup>

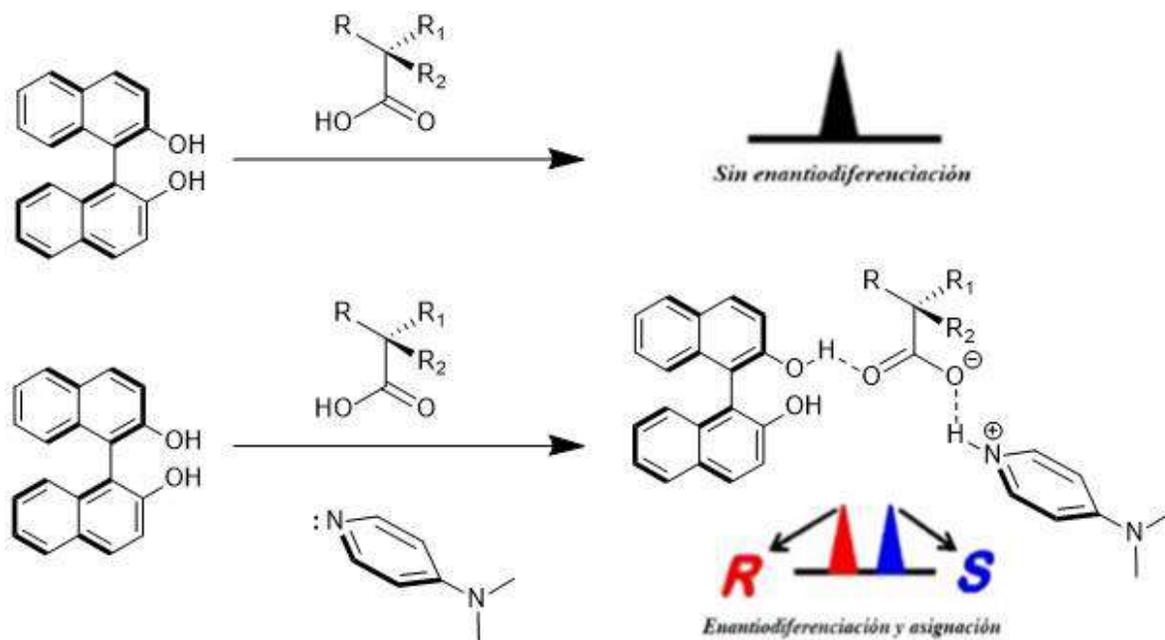
Sin embargo, al usar  $\text{C}_6\text{D}_6$  como disolvente, las señales de ambos grupos metoxilo en C8 y C9 se separan de forma muy eficiente independientemente del ASQ,  $(R)$ -BINOL o  $(S)$ -BINOL (Figura 10 trazo C y D), mostrando la importancia que presenta el disolvente para la enantiodiferenciación de compuestos quirales.<sup>14</sup>



**Figura 10.** Espectros parciales de RMN de  $^1\text{H}$  (región alifática de grupos metoxilo) de una mezcla 1:5 de  $(\pm)$ -**10** y  $(R)$ -**9** (trazo C) y 1:5 de  $(\pm)$ -**10** y  $(S)$ -**9** (trazo D) en  $\text{C}_6\text{D}_6$ .<sup>14</sup>



Esta metodología también ha permitido determinar configuraciones absolutas en hidroxiácidos (Figura 12).<sup>11</sup>



**Figura 12.** Enantiodiferenciación que permite asignar las señales para cada enantiómero.<sup>11</sup>

### 3. Justificación

Los compuestos que contienen la unidad estructural de oxindol son de importancia farmacológica ya que un número importante de productos naturales derivados oxindólicos quirales han mostrado potencial actividad biológica.

La actividad específica de un fármaco quiral o producto natural quiral depende de su estereoquímica, por lo que la determinación de la pureza y la configuración absoluta es de gran importancia en la necesidad de buscar y desarrollar nuevos fármacos.

Los ácidos oxindolilacéticos son análogos e intermediarios de síntesis de derivados indólicos con potencial actividad biológica y resulta importante encontrar un método adecuado y sencillo que permita su enantiodiferenciación y la asignación de su CA.

Por lo anterior, en el presente trabajo se estudió el uso del binomio (*R*)-BINOL-DMAP como agente de solvatación quiral (ASQ) para lograr la enantiodiferenciación del ácido ( $\pm$ )-1-metil-3-etiloxindolilacético [( $\pm$ )-**13**] mediante RMN de  $^1\text{H}$ .

## 4. Objetivos

### 4.1. Objetivo general

Llevar a cabo la síntesis del ácido ( $\pm$ )-1-metil-3-etiloxindolilacético (**13**) a partir del ácido 3-indolilacético (**14**) para explorar su posible enantiodiferenciación mediante RMN de  $^1\text{H}$  en  $\text{CDCl}_3$ , en presencia de (*R*)-BINOL y DMAP como ASQ.

### 4.2. Objetivos específicos

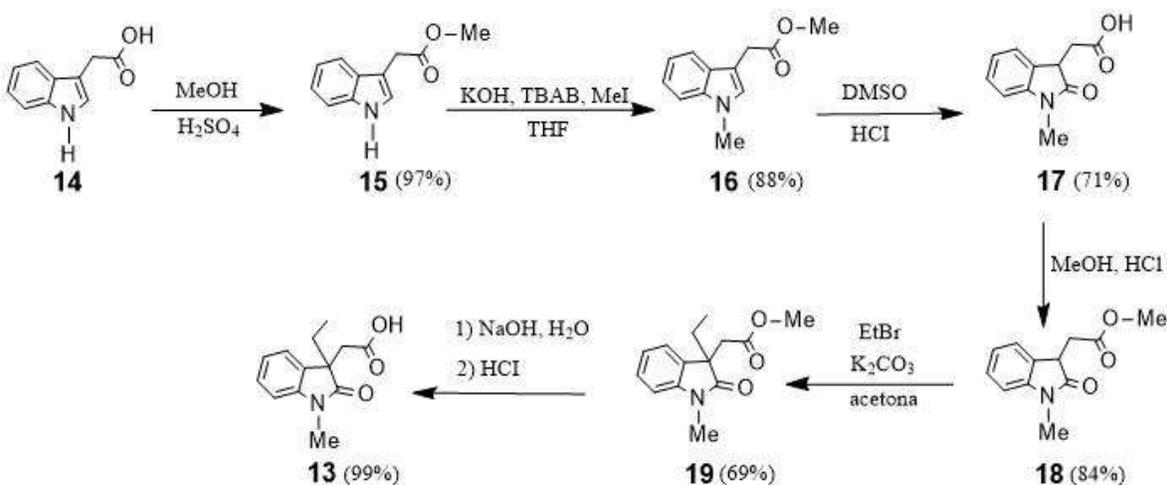
- 1) Investigar y recopilar la literatura científica sobre el tema de investigación y los métodos de síntesis para el ácido ( $\pm$ )-1-metil-3-etiloxindolilacético (**13**).
- 2) Llevar a cabo la síntesis del ácido ( $\pm$ )-1-metil-3-etiloxindolilacético (**13**) a partir del ácido 3-indolilacético (**14**) siguiendo una ruta de síntesis de siete pasos.
- 3) Llevar a cabo la caracterización estructural del ácido ( $\pm$ )-1-metil-3-etiloxindolilacético sintetizado.
- 4) Evidenciar la interacción entre el ácido ( $\pm$ )-1-metil-3-etiloxindolilacético (**13**) y (*R*)-BINOL-DMAP mediante RMN de  $^1\text{H}$  para determinar la enantiodiferenciación de **13** vía la formación de complejos diastereoisoméricos *in situ*.
- 5) Llevar a cabo la resolución del ácido racémico ( $\pm$ )-**13** con (*S*)-(+)-4-fenil-2-oxazolidinona **20** para obtener por separado los enantiómeros (*R*)-**13** y (*S*)-**13**.
- 6) Obtener los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de los enantiómeros (*R*)-**13** y (*S*)-**13** por separado en presencia de (*R*)-BINOL-DMAP a fin de asignar sus señales en el correspondiente espectro del ácido racémico ( $\pm$ )-**13**.

## 5. Resultados y discusión

### 5.1. Enantiodiferenciación del ácido racémico ( $\pm$ )-1-metil-3-etiloxindolilacético con el binomio (*R*)-BINOL - DMAP

En este trabajo se llevó a cabo la obtención del ácido racémico ( $\pm$ )-1-metil-3-etiloxindolilacético (**13**). En el esquema 1 se muestra la ruta de síntesis de siete pasos de reacción<sup>15</sup> para la obtención del ácido ( $\pm$ )-**13** a partir del ácido 3-indolilacético (**14**).

La síntesis del ácido ( $\pm$ )-**13** inició con la esterificación del ácido 3-indolilacético (**14**) en MeOH y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> bajo irradiación de microondas (300 W, 65°C, 7 min) para obtener el correspondiente éster metílico **15** (97%). Posteriormente, el éster **15** se hizo reaccionar con KOH, TBAB y MeI en THF bajo reflujo durante 30 minutos obteniéndose el *N*-metilindol **16** (88%) que se oxidó en C2 con DMSO y HCl a temperatura ambiente y con agitación constante durante 16 horas para dar el ácido *N*-metiloxindolilacético **17** (71%). La esterificación del ácido **17** con MeOH y HCl bajo reflujo por 2 horas permitió obtener el éster metílico **18** (84%). Finalmente, el éster **18** disuelto en acetona se hizo reaccionar con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y EtBr bajo reflujo durante 48 horas para obtener el éster *N*-metil-3-etiloxindolilacético **19** (69%), cuya hidrólisis con NaOH acuoso al 15% bajo reflujo durante 15 minutos y posterior acidificación con ácido clorhídrico generó el ácido ( $\pm$ )-**13** (99%).



**Esquema 1.** Síntesis del ácido ( $\pm$ )-1-metil-3-etiloxindolilacético (**13**).

El espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del ácido ( $\pm$ )-**13** permitió confirmar su obtención (Figura 13) al mostrar las señales características para este compuesto, cuya elucidación estructural ya se encuentra descrita en la literatura.<sup>15</sup>

En la región aromática se observan las señales del anillo oxindólico. En 7.32 y 7.11 ppm se observan las dos señales dobles de dobles anchas (dda,  $J = 7.6$  Hz) de H6 y H5, y en 7.18 y 6.89 ppm las señales dobles (da,  $J = 7.6$  Hz) debidas a H4 y H7.

En la región alifática se aprecia en 3.26 ppm la señal simple del grupo *N*-Me (H10), en 3.02 y 2.82 ppm las dos señales dobles (d,  $J = 16.3$  Hz) del sistema AB de los protones metilénicos H8A y H8B, en 1.96 y 1.86 ppm las dos señales dobles de cuádruples (dc,  $J = 13.7, 7.3$  Hz) de los protones metilénicos H11A y H11B, y en 0.61 ppm la señal triple (t,  $J = 7.3$  Hz) del grupo metilo H12 del fragmento etilo.

Una vez caracterizado el ácido ( $\pm$ )-**13**, se preparó una solución de 3 mg (0.010 mmol) en 1 mL de  $\text{CDCl}_3$  (10 mM) colocando dicha solución dentro de un tubo de RMN. Posteriormente se adicionó la cantidad equimolar de (*R*)-BINOL (**9**) (1eq, 0.010 mmol) obteniendo el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de la figura 14, trazo C. Para facilitar la interpretación se incluyen también los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de (*R*)-BINOL (**9**) (Figura 14, trazo A) y del ácido racémico **13** (Figura 14, trazo B).

A partir de estos espectros se confirma que el BINOL por sí solo no logra formar complejos diastereoisoméricos estables con el ácido quiral ( $\pm$ )-**13**. En el espectro de trazo C se observan las señales del ácido ( $\pm$ )-**13** y del (*R*)-BINOL sin cambios evidentes en sus desplazamientos químicos y/o aparición de las señales (Figura 14, trazo C).

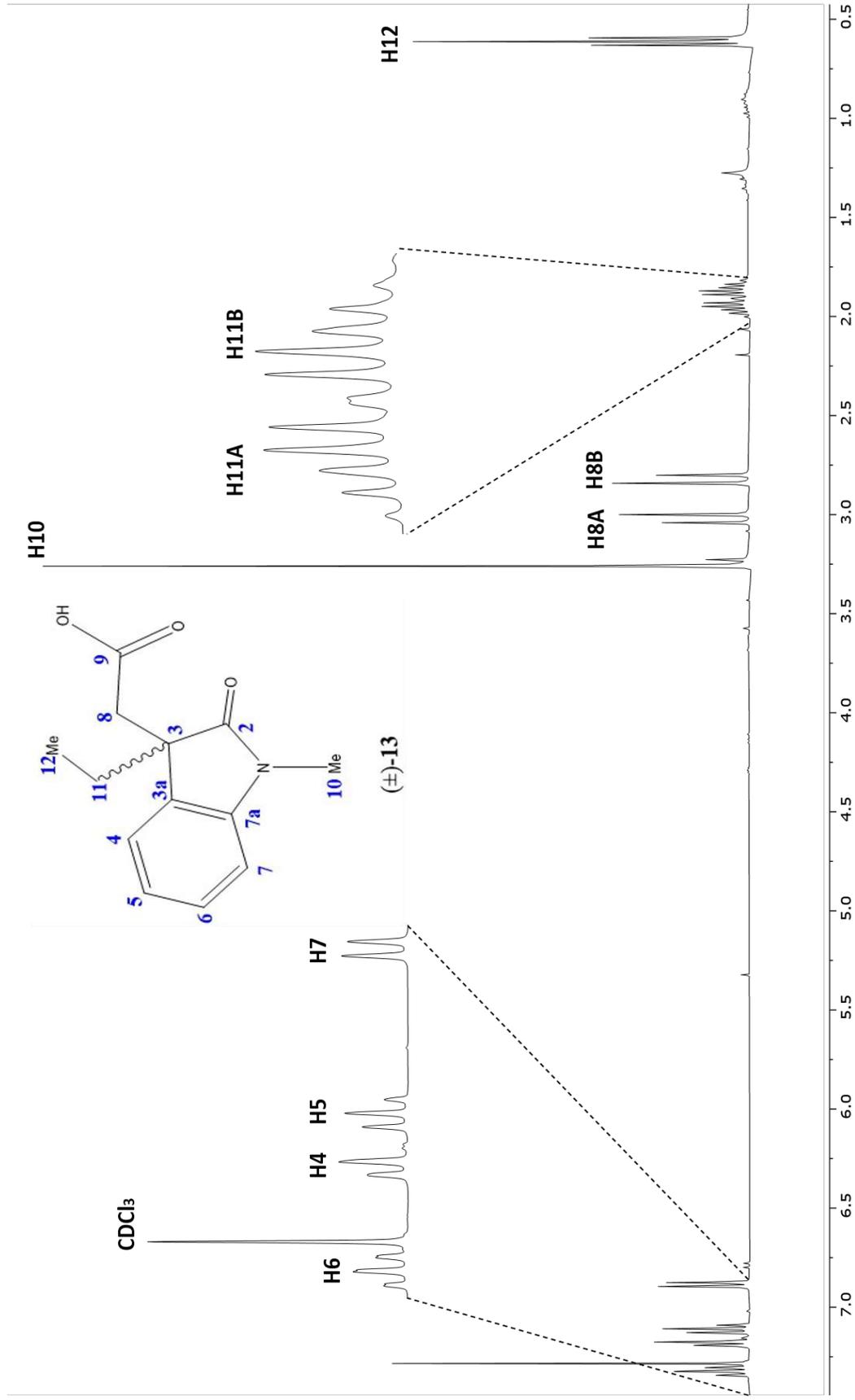
Posteriormente, a esta mezcla se le adicionó una cantidad equimolar de DMAP (**12**) (1eq, 0.010 mmol) y se obtuvo el espectro de RMN de  $^1\text{H}$ . En las figuras 15A y 15B se muestran las regiones aromáticas y alifáticas del espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de la mezcla 1:1:1 de ( $\pm$ )-**13**, (*R*)-BINOL y DMAP (trazo A). Además, con la finalidad de comprobar el efecto de la concentración de (*R*)-BINOL en los valores de  $\Delta\delta$  de la enantiodiferenciación se obtuvieron dos espectros más de RMN de  $^1\text{H}$  agregando

en cada ocasión un equivalente más de (*R*)-BINOL; proporciones 1:2:1 y 1:3:1 de ( $\pm$ )-**13**, (*R*)-**9** y DMAP (**12**) (Figuras 15A y 15B, trazos B y C).

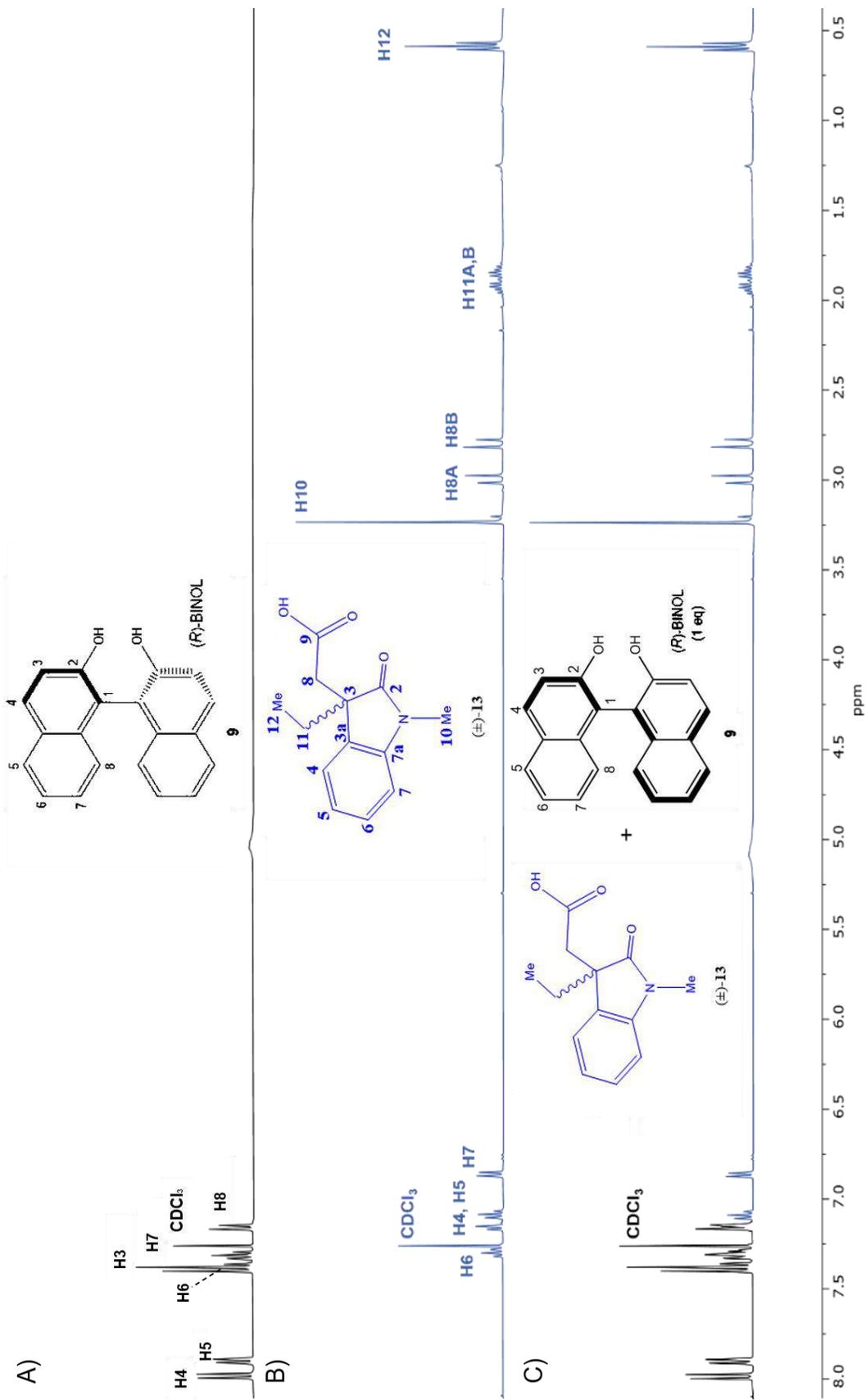
En la región de los protones aromáticos (Figura 15A, trazo A) se aprecia un ligero desdoblamiento de la señal de H5 en 7.1 ppm y en la región de protones alifáticos (Figura 15B, trazo A) se observan cambios en los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) de las señales de los protones metilénicos H8A y H8B del ácido ( $\pm$ )-**13** (en color azul) hacia mayores frecuencias en 3.06 y 2.89 ppm, donde la señal de H8A se traslapa con la señal de los protones H2 y H3 de la DMAP (en color naranja). Sin embargo, se logra apreciar que la señal de H8A se comienza a desdoblar. Las señales de los protones metilénicos H11A,B se observan sobrepuestas entre 2.03 y 1.76 ppm, la señal simple del *N*-metilo H10 se desplaza ligeramente a menores frecuencias en 3.24 ppm y muestra que comienza a resolverse en dos señales simples correspondientes a cada uno de los enantiómeros (*R*)-**13** y (*S*)-**13**, interpretando que el uso de (*R*)-BINOL en conjunto con DMAP en proporción 1:1:1 permite la enantiodiferenciación mediante la formación *in situ* del par de complejos diastereoisoméricos (*R*)-BINOL  $\cdots$  (*R*)-**13**  $\cdots$  DMAP y (*R*)-BINOL  $\cdots$  (*S*)-**13**  $\cdots$  DMAP.

Al incrementar la concentración de (*R*)-BINOL a 2 y 3 equivalentes (Figura 15B, trazos B y C) se observa un cambio progresivo en los  $\delta$  de los protones del ácido **13**, apreciándose que la señal del protón H8A mantiene su resolución en dos pares de señales con un aparente incremento en la enantiodiferenciación ya que el traslape con las señales de la DMAP dificulta su análisis. La señal del grupo *N*-Me (H10), con 2 eq de (*R*)-BINOL comienza a ensancharse apreciándose aun la enantiodiferenciación, mientras que con 3 equivalentes aparece como una señal simple ancha.

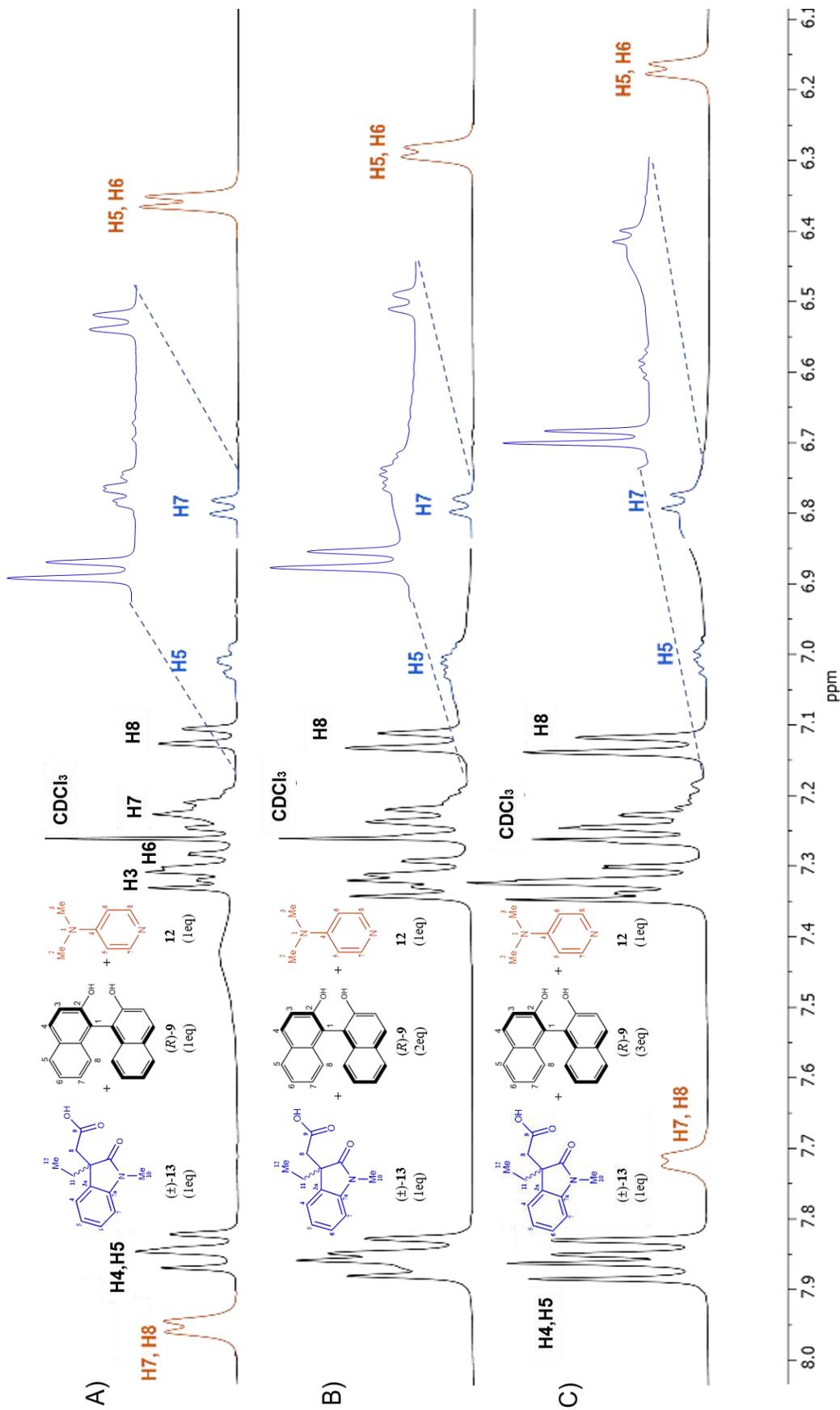
Resulta interesante que la señal triple del grupo metilo (H12) del fragmento etilo en C3 comienza a ensancharse con 2 equivalentes de (*R*)-BINOL y con 3 equivalentes muestra una clara enantiodiferenciación. En cuanto a la señal del protón aromático H5 (Figura 15A, trazos B y C) al incrementar la concentración de (*R*)-BINOL se dificulta su interpretación apreciándose como una señal múltiple.



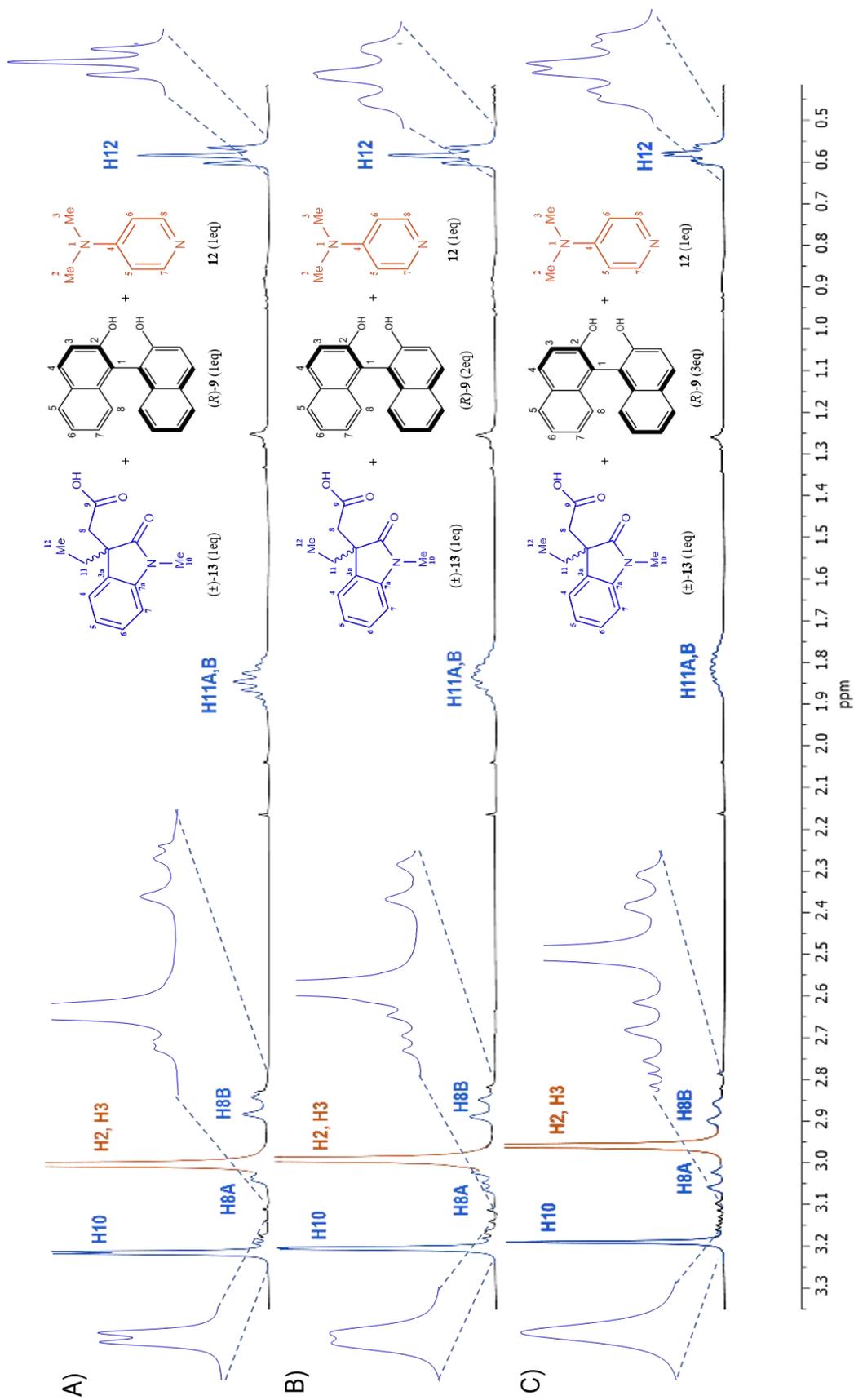
**Figura 13.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del ácido ( $\pm$ )-1-metil-3-etiloxindolilacético [( $\pm$ )-**13**].



**Figura 14.** Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del (R)-BINOL (Trazo A), el ácido (±)-13 (Trazo B) y una mezcla 1:1 de (±)-13 y (R)-BINOL (Trazo C).

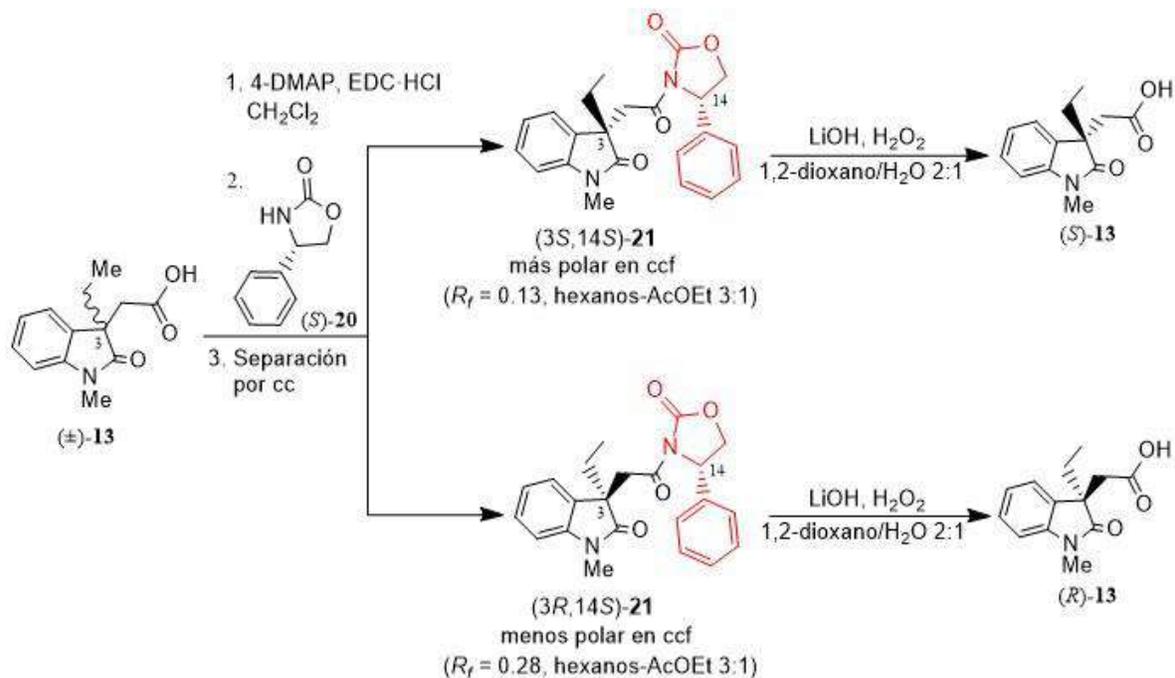


**Figura 15A.** Región aromática de los espectros de RMN de <sup>1</sup>H a 400 MHz en CDCl<sub>3</sub> de las mezclas 1:1:1 (trazo A), 1:2:1 (trazo B) y 1:3:1 (trazo C) de ácido (±)-13, (R)-BINOL y DMAP.



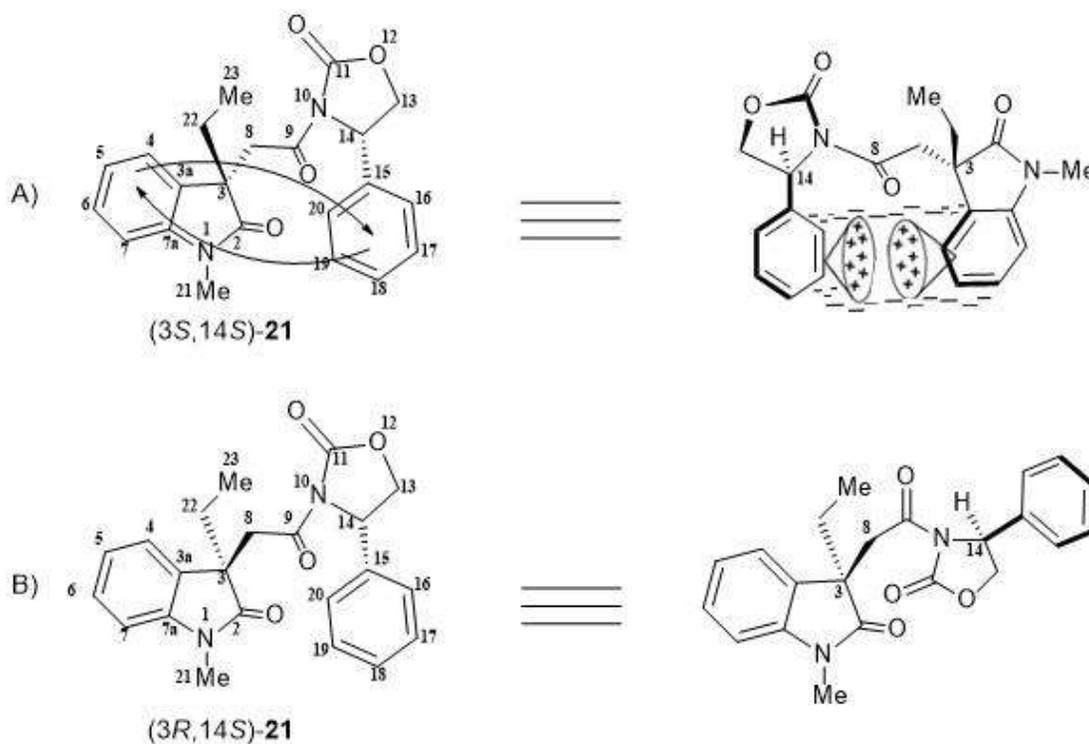
**Figura 15B.** Región alifática de los espectros de RMN de <sup>1</sup>H a 400 MHz en CDCl<sub>3</sub> de las mezclas 1:1:1 (trazo A), 1:2:1 (trazo B) y 1:3:1 (trazo C) de ácido (±)-13, (R)-BINOL y DMAP.

Para confirmar que la duplicidad de las señales de H8A, H10, H12 y H5 corresponden a su enantiodiferenciación y lograr asignar a que enantiómero corresponde cada señal se llevó a cabo la resolución del ácido ( $\pm$ )-**13** usando (*S*)-(+)-4-fenil-2-oxazolidinona (**20**) como agente de resolución y RDQ<sup>16</sup> para la formación del par de oxazolidinonas diastereoisoméricas (*3R*,*14S*)-**21** y (*3S*,*14S*)-**21** y su posterior hidrólisis por separado como se muestra en el esquema 2. El ácido ( $\pm$ )-**13** disuelto en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, previamente destilado, se hizo reaccionar primero con DMAP, después con (*S*)-**20** como RDQ y finalmente con clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC·HCl) en un sistema de agitación bajo reflujo durante 2 horas. Los pares de diastereoisómeros **21** mostraron diferente polaridad en cromatografía en capa fina (ccf) y se lograron separar mediante cromatografía en columna (cc) usando sílica gel y una mezcla de hexanos-AcOEt 3:1 obteniéndose al diastereoisómero más polar en ccf ( $R_f = 0.13$ ) en 43% y al diastereoisómero menos polar ( $R_f = 0.28$ ) en 57%.

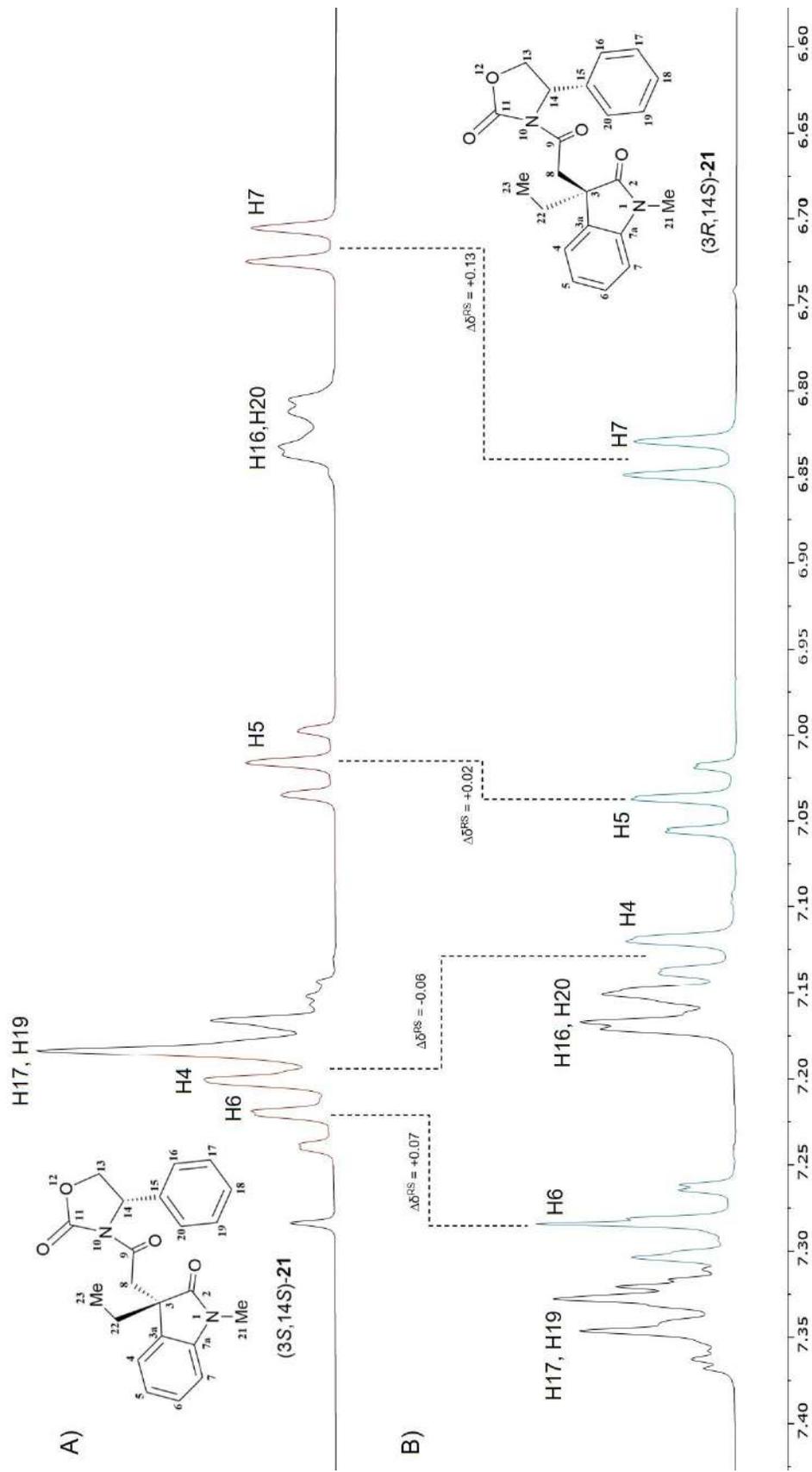


**Esquema 2.** Resolución del ácido ( $\pm$ )-**13** usando (*S*)-(+)-4-fenil-2-oxazolidinona [(*S*)-**20**] como RDQ.

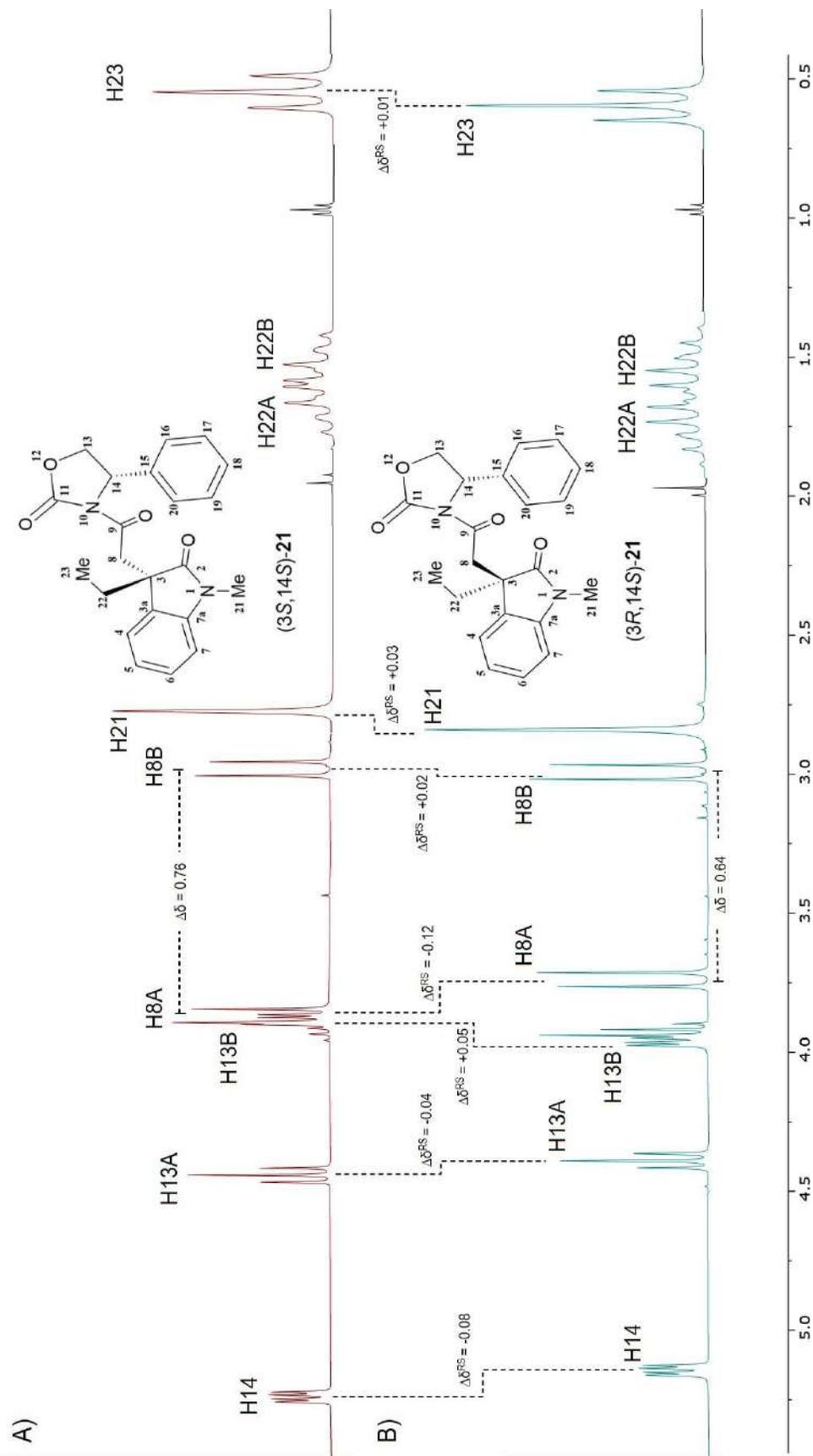
De acuerdo con la metodología de resolución usando (S)-**20**<sup>16</sup> también se logró asignar la CA de cada diastereoisómero con base en los valores de diferencias de desplazamiento químico  $\Delta\delta^{RS}$  en RMN de <sup>1</sup>H entre las señales de ambos diastereoisómeros [ $\Delta\delta^{RS} = \delta$  de (3R,14S)-**21** menos los correspondientes  $\delta$  de (3S,14S)-**21**] (Figuras 17 y 18) y a partir del análisis conformacional de los derivados oxindoliloxazolidinonas<sup>15</sup> **21** (Figura 16). En las figuras 17 y 18 se incluyen los espectros de RMN de <sup>1</sup>H de ambos diastereoisómeros que muestran los valores  $\Delta\delta$  entre sus señales y en la figura 16 se muestran los conformeros propuestos más estables de cada diastereoisómero (3S,14S)-**21** (Figura 16A) y (3R,14S)-**21** (Figura 16B).



**Figura 16.** Modelo conformacional empírico para el par de diastereoisómeros (3R,14S)-**21** (trazo A) y (3S,14S)-**21** (trazo B), mostrando en el diastereoisómero (3S,14S)-**21** el efecto anisotrópico entre los grupos fenilo del oxindol y del RDQ (S)-**20**.



**Figura 17.** Región aromática de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  de  $(3S,14S)$ -**21** (trazo A) más polar en ccf y  $(3R,14S)$ -**21** menos polar en ccf (trazo B).



**Figura 18.** Región alifática de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  de (3S,14S)-21 (trazo A) más polar en ccf y (3R,14S)-21 menos polar en ccf (trazo B).

Para el caso del diastereoisómero (3*S*,14*S*)-**21** (Figura 16, trazo A) la orientación de los sustituyentes en C3 coloca a los anillos de oxindol y de fenilo de la oxazolidinona uno frente al otro, lo que está de acuerdo con el efecto anisotrópico de protección diamagnética que se observa en el espectro de RMN de protón (Figura 17, trazo A), en donde las señales del diastereoisómero más polar en cromatografía en capa fina muestran que las señales de los protones aromáticos de ambos anillos H4-H7 y, H16-20 y H17-19 se encuentran desplazadas a menores frecuencias, en comparación con las correspondientes señales del diastereoisómero (3*R*,14*S*)-**21**, cuyo confórmero muestra que el anillo de oxindol está alejado del grupo fenilo de la oxazolidinona, no afectándose entre sí y mostrando los  $\delta$  sin efecto anisotrópico (Figuras 16B y, 17 y 18, trazo B). Es así que al comparar los  $\delta$  de ambos distereoisómeros se obtienen valores  $\Delta\delta^{RS}$  con signo (+) para la mayoría de los átomos de hidrógeno, excepto H4, H8A y H13A y H14 que presentan valores (-) de  $\Delta\delta$ . Con base en lo anterior, al diastereoisómero más polar en ccf le correspondió la configuración (3*S*,14*S*) y el menos polar en ccf se asignó como (3*R*,14*S*). Esta relación de polaridad en ccf y CA coincide con la misma relación mostrada en una serie de pares de oxindoliloxazolidinonas diastereoisoméricas análogas.<sup>16</sup>

Es importante indicar que la señal del protón H8A en el diastereoisómero (3*S*,14*S*)-**21** que muestra un desplazamiento hacia frecuencias mayores origina una mayor apertura del sistema AB de H8 ( $\Delta\delta_{H8A-H8B} = 1.71$  ppm) en comparación con el correspondiente sistema AB de (3*R*,14*S*)-**21** ( $\Delta\delta_{H8A-H8B} = 1.69$  ppm), lo que también coincide con lo previamente descrito para una serie de imidas diastereoisoméricas análogas (Figura 18).<sup>16</sup>

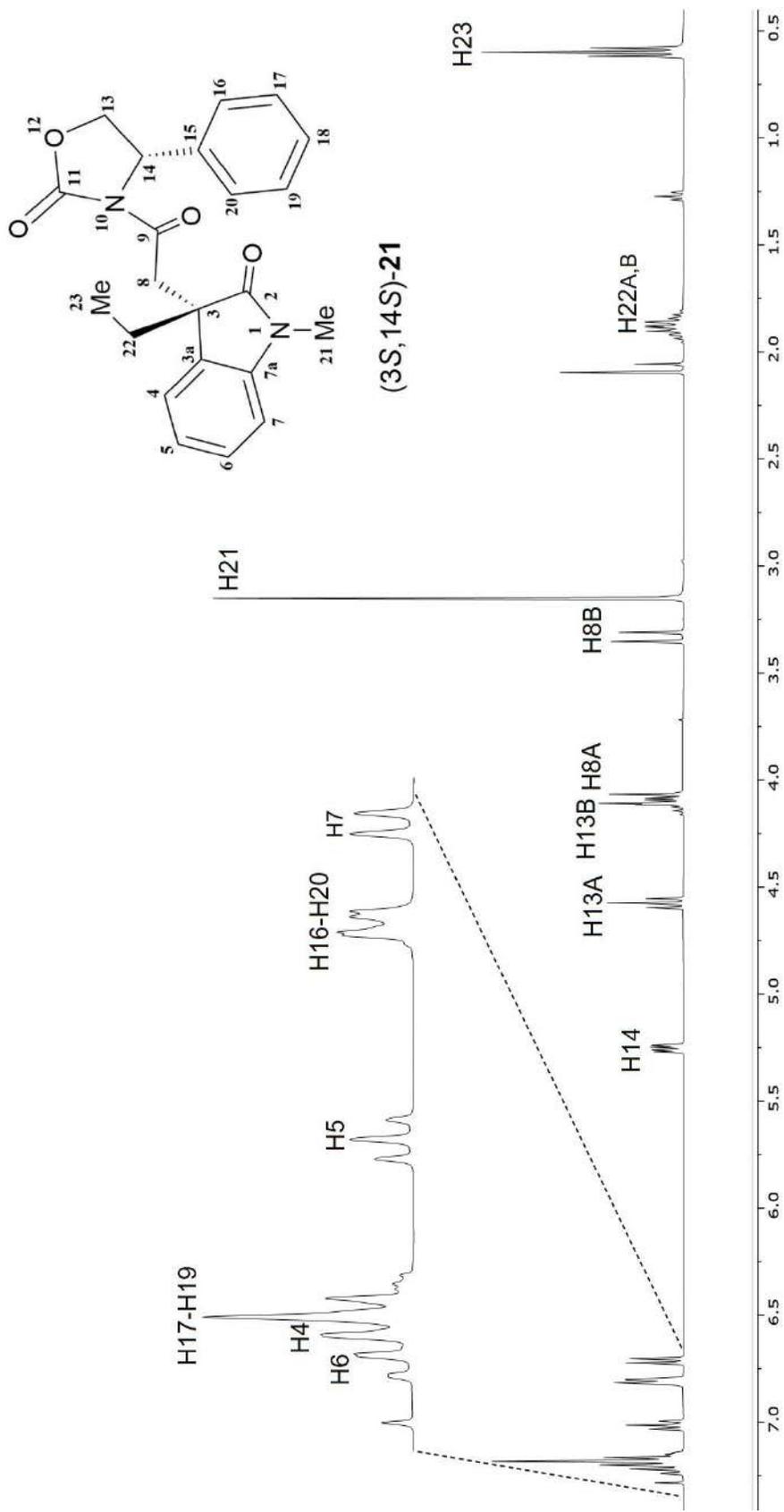
La elucidación estructural de cada diastereoisómero se llevó a cabo mediante espectroscopia de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C (Figuras 19-22) y con diagramas de correlación heteronuclear <sup>13</sup>C-<sup>1</sup>H a un enlace HSQC y a dos y tres enlaces HMBC (Apéndice, Figuras 29-36). La asignación de las señales de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C, y los datos espectroscópicos: desplazamiento químico ( $\delta$ ), integral, multiplicidad, y constantes de acoplamiento (*J*) de los diastereoisómeros (3*S*,14*S*)-**21** y (3*R*,14*S*)-**21** se muestran en la tabla 1.

**Tabla 1.** Desplazamiento químico ( $\delta$ ) en ppm, integral, multiplicidad y constantes de acoplamiento ( $J$ ) en Hz.

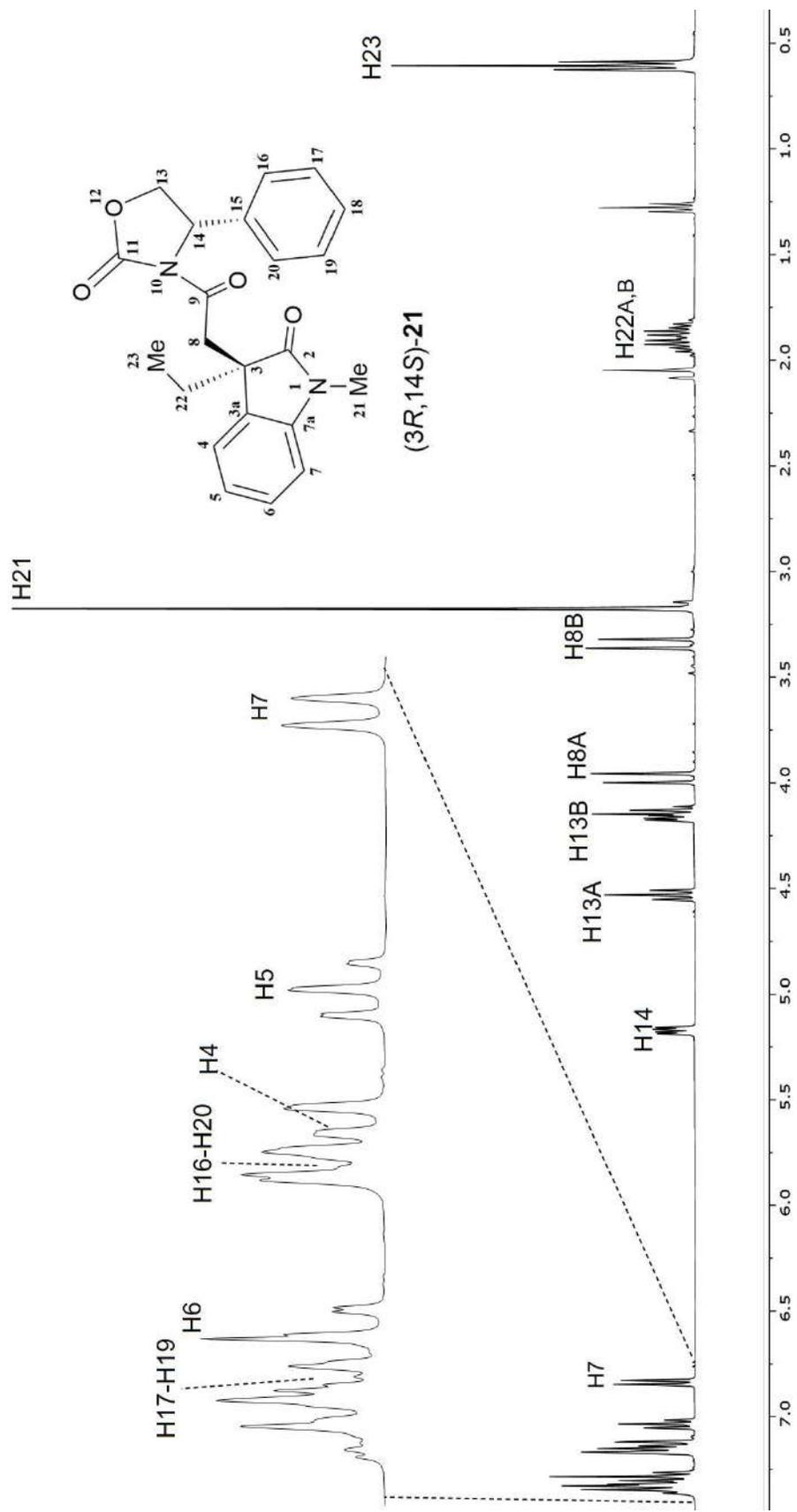
Átomo	(3S,14S)-21		(3R,14S)-21	
	<sup>13</sup> C	<sup>1</sup> H	<sup>13</sup> C	<sup>1</sup> H
2	179.5	-	179.1	-
3	50.5	-	50.2	-
3a	130.9	-	131.3	-
4	122.3	7.19 (1H, sobrep)	122.1	7.13 (1H, da, 7.6 Hz)
5	122.1	7.01 (1H, dda, 7.6 Hz)	122.1	7.03 (1H, dda, 7.6 Hz)
6	128.1	7.22 (1H, dda, 7.6 Hz)	128.1	7.28 (1H, dda, 7.6 Hz)
7	108.0	6.71 (1H, da, 7.6 Hz)	107.9	6.84 (1H, da, 7.6 Hz)
7a	144.5	-	144.6	-
8	41.2	4.09 (8A) (1H, d, 16.8 Hz)	41.4	3.98 (8A) (1H, d, 17.1 Hz)
		3.33 (8B) (1H, d, 16.8 Hz)		3.33 (8B) (1H, d, 17.1 Hz)
9	168.8	-	168.7	-
11	153.8	-	153.9	-
13	70.1	4.58 (13A) (1H, dd, 8.7 Hz)	70.1	4.53 (13A) (1H, dd, 8.7 Hz)
		4.10 (13B) (1H, dd, 8.7, 3.5 Hz)		4.17 (13B) (1H, dd, 8.7, 3.4 Hz)

Continuación de **Tabla 1**. Desplazamiento químico ( $\delta$ ) en ppm, integral, multiplicidad y constantes de acoplamiento ( $J$ ) en Hz.

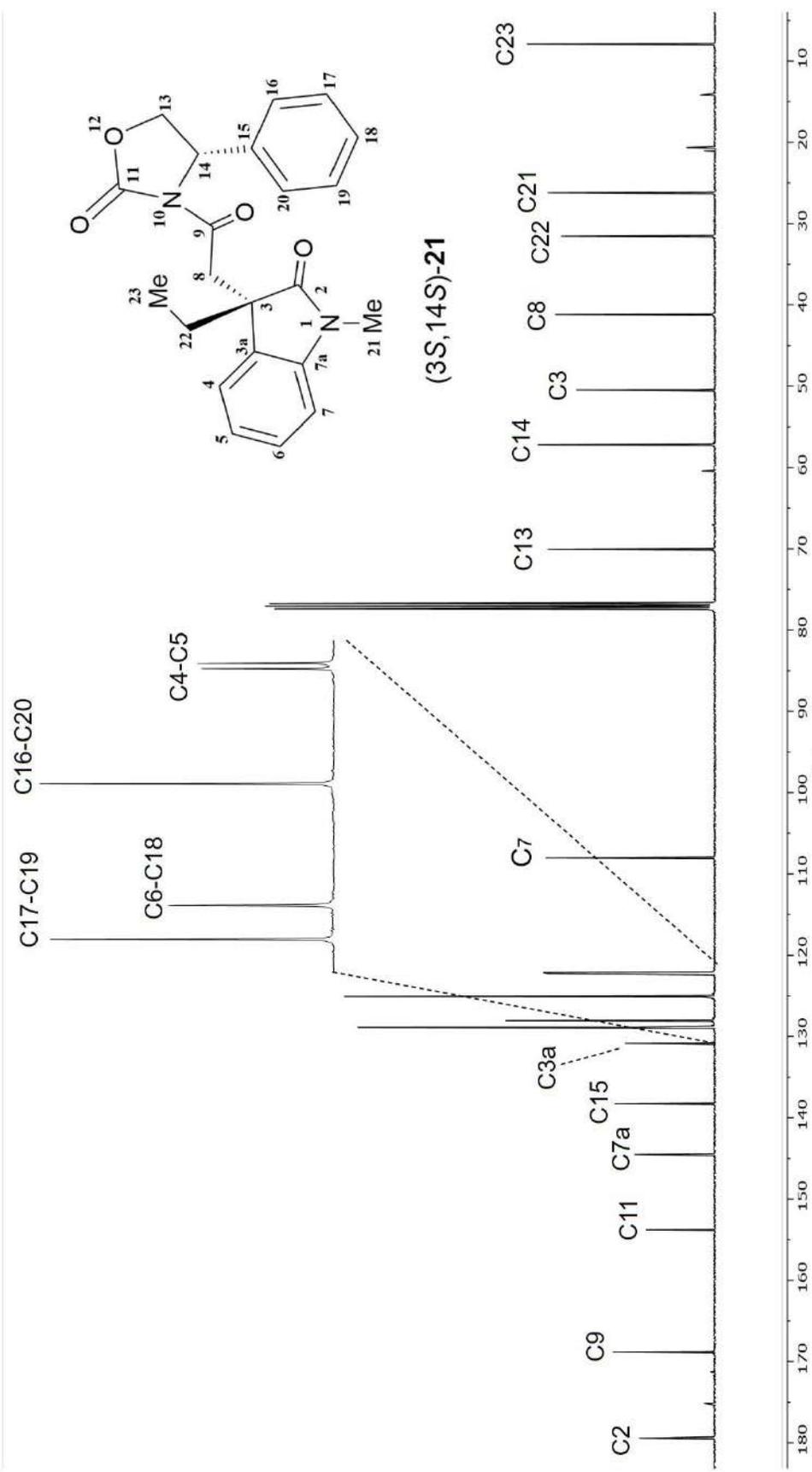
Átomo	(3S,14S)-21		(3R,14S)-21	
	<sup>13</sup> C	<sup>1</sup> H	<sup>13</sup> C	<sup>1</sup> H
14	57.21	5.25 (1H, dd, 8.7, 3.5 Hz)	57.2	5.17 (1H, dd, 8.7, 3.4 Hz)
15	138.3	-	138.5	-
16,20	125.1	6.81 (2H, da, 7.6 Hz)	125.6	7.16 (2H, da, 6.3 Hz)
17,19	128.9	7.21-7.13 (2H, sobrep)	129.1	7.37-7.29 (2H, sobrep)
18	128.1	7.21-7.13 (1H, sobrep)	128.6	7.37-7.29 (1H, sobrep)
21	26.2	3.15 (3H, s)	26.3	3.18 (3H, s)
22	31.6	1.91 (22A) (1H, dc, 13.4, 7.3 Hz)	31.4	1.93 (22A) (1H, dc, 13.5, 7.4 Hz)
		1.85 (22B) (1H, dc, 13.4, 7.3 Hz)		1.85 (22B) (1H, dc, 13.5, 7.4 Hz)
23	7.9	0.60 (3H, t, 7.3 Hz)	7.9	0.61 (3H, t, 7.4 Hz)



**Figura 19.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H a 400 MHz en CDCl<sub>3</sub> del diastereoisómero (3S,14S)-21.



**Figura 20.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del diastereoisómero  $(3R,14S)\text{-21}$ .



**Figura 21.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del diastereoisómero (3S,14S)-21.

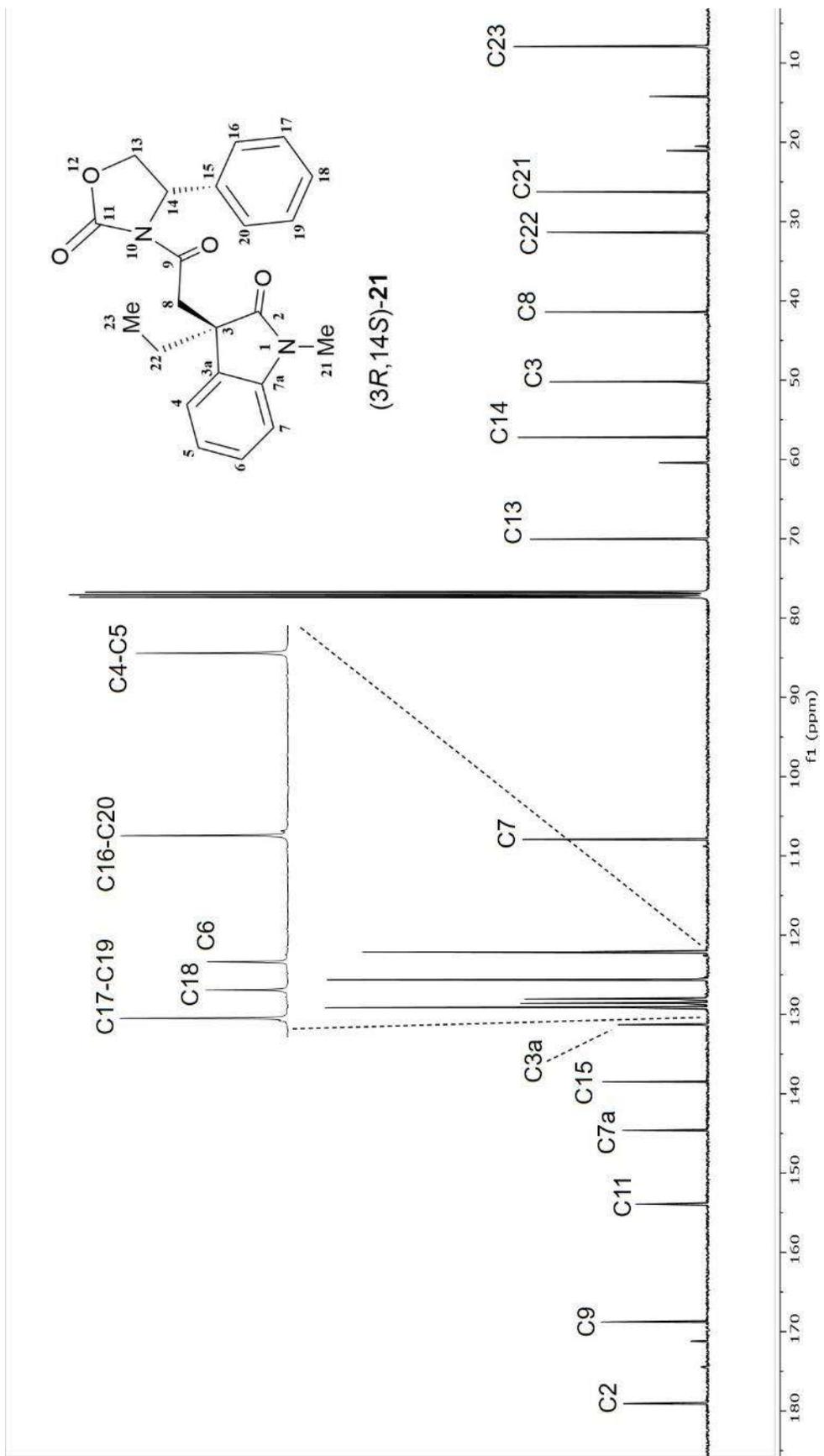
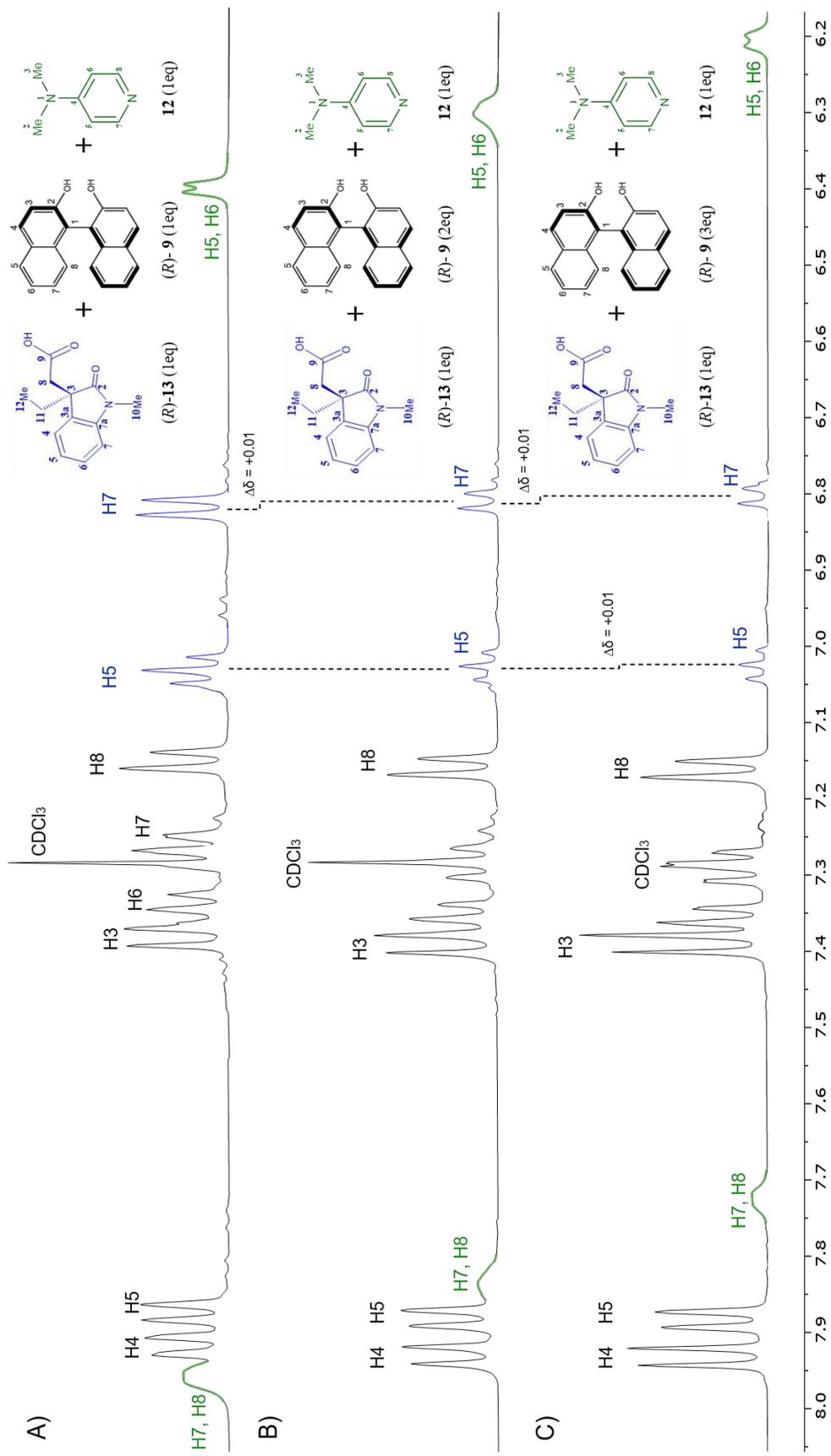
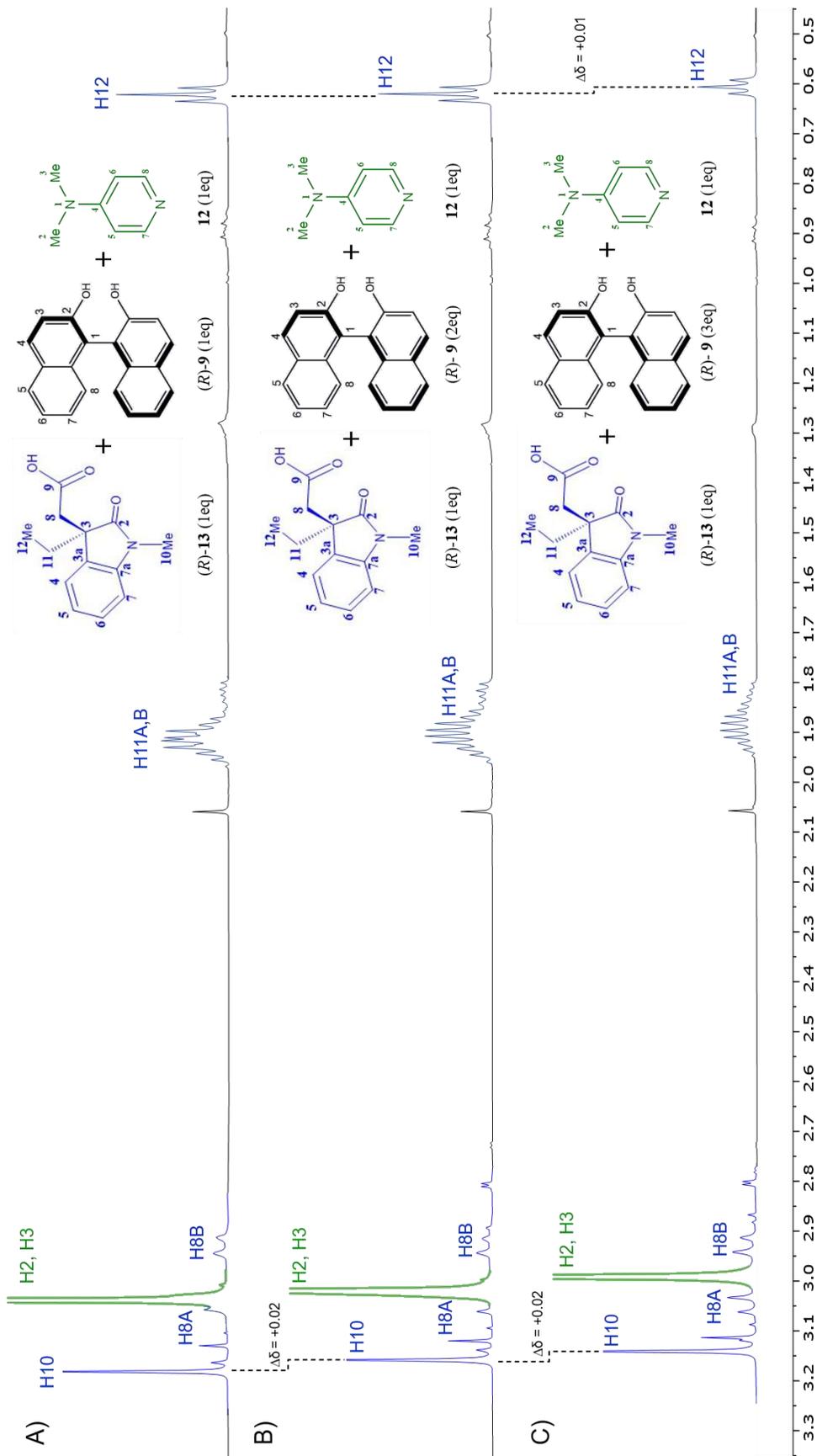


Figura 22. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del diastereoisómero (3R,14S)-21.

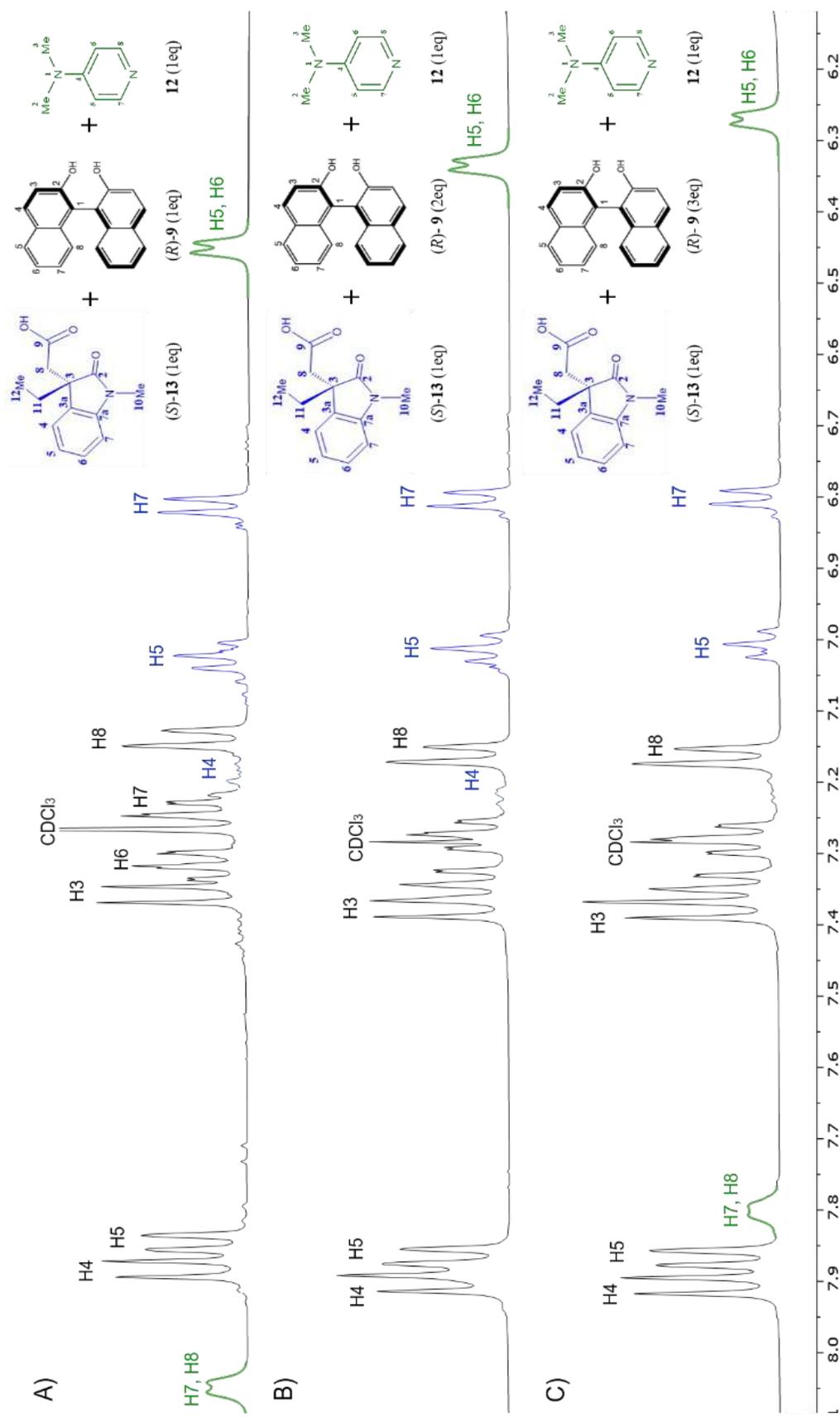
Una vez caracterizados, los diastereoisómeros (3*S*,14*S*)-**21** y (3*R*,14*S*)-**21** se hidrolizaron por separado al disolverlos en 1,2-dioxano/agua (2:1) (5 mL) y tratarlos con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 30% (0.27 mL) y LiOH (0.04 mL) en un baño de hielo con agitación constante durante 2 horas obteniendo los correspondientes ácidos (*R*)-**13** (74%) y (*S*)-**13** (60.6%) enantioméricamente puros (Esquema 2, pág. 24). Posteriormente se preparó una solución de cada enantiómero por separado: la solución de 3 mg (0.010 mmol) de (*R*)-**13** o (*S*)-**13** disueltos en 1 mL de CDCl<sub>3</sub> se colocó en un tubo de RMN, se adicionó la cantidad equimolar de (*R*)-BINOL (1 eq 0.010 mmol) y DMAP (1 eq 0.010 mmol) y se obtuvieron los correspondientes espectros de RMN de <sup>1</sup>H de la mezcla 1:1:1 (Figuras 23-26, trazo A). Así también, para evaluar el efecto de la concentración de (*R*)-BINOL en los valores Δδ se obtuvieron los espectros de RMN de protón considerando 2 equivalentes (trazo B) y 3 equivalentes (trazo C) de (*R*)-BINOL; mezclas 1:2:1 y 1:3:1. Al analizar los espectros de RMN de protón de ambos enantiómeros (*R*)-**13** (Figuras 23, 24) y (*S*)-**13** (Figuras 25, 26) en las mezclas 1:1:1 (trazo A), 1:2:1 (trazo B) y 1:3:1 (trazo C) se evidencia la formación *in situ* de complejos ternarios (*R*)-BINOL•••(*S*)-**13**•••DMAP y (*R*)-BINOL•••(*R*)-**13**•••DMAP al observarse cambios en los desplazamientos químicos de las señales de los compuestos involucrados. Para el complejo con (*R*)-**13** las señales del (*R*)-BINOL se desplazan ligeramente a mayores frecuencias al pasar de 1 equivalente a 2 equivalentes de (*R*)-BINOL (Figura 23, trazos A y B), mientras que las del ácido (*R*)-**13** y de la DMAP muestran desplazamiento de sus señales a menores frecuencias, y se aprecia que el desplazamiento se incrementa gradualmente al agregar mayor concentración de (*R*)-BINOL a 2 y 3 equivalentes (Figuras 23 y 24, trazos A, B y C). Por otro lado, para el complejo con (*S*)-**13** las señales del (*R*)-BINOL también se desplazan ligeramente a mayores frecuencias al pasar de 1 equivalente a 2 equivalentes de (*R*)-BINOL (Figura 25, trazos A y B) y de igual forma las señales de DMAP muestran un desplazamiento gradual hacia menores frecuencias al incrementar la concentración de (*R*)-BINOL. Sin embargo, resulta importante observar que las señales del ácido (*S*)-**13** no muestran cambios importantes en sus desplazamientos químicos al incrementar la concentración de (*R*)-BINOL (Figuras 25 y 26, trazos A, B y C).



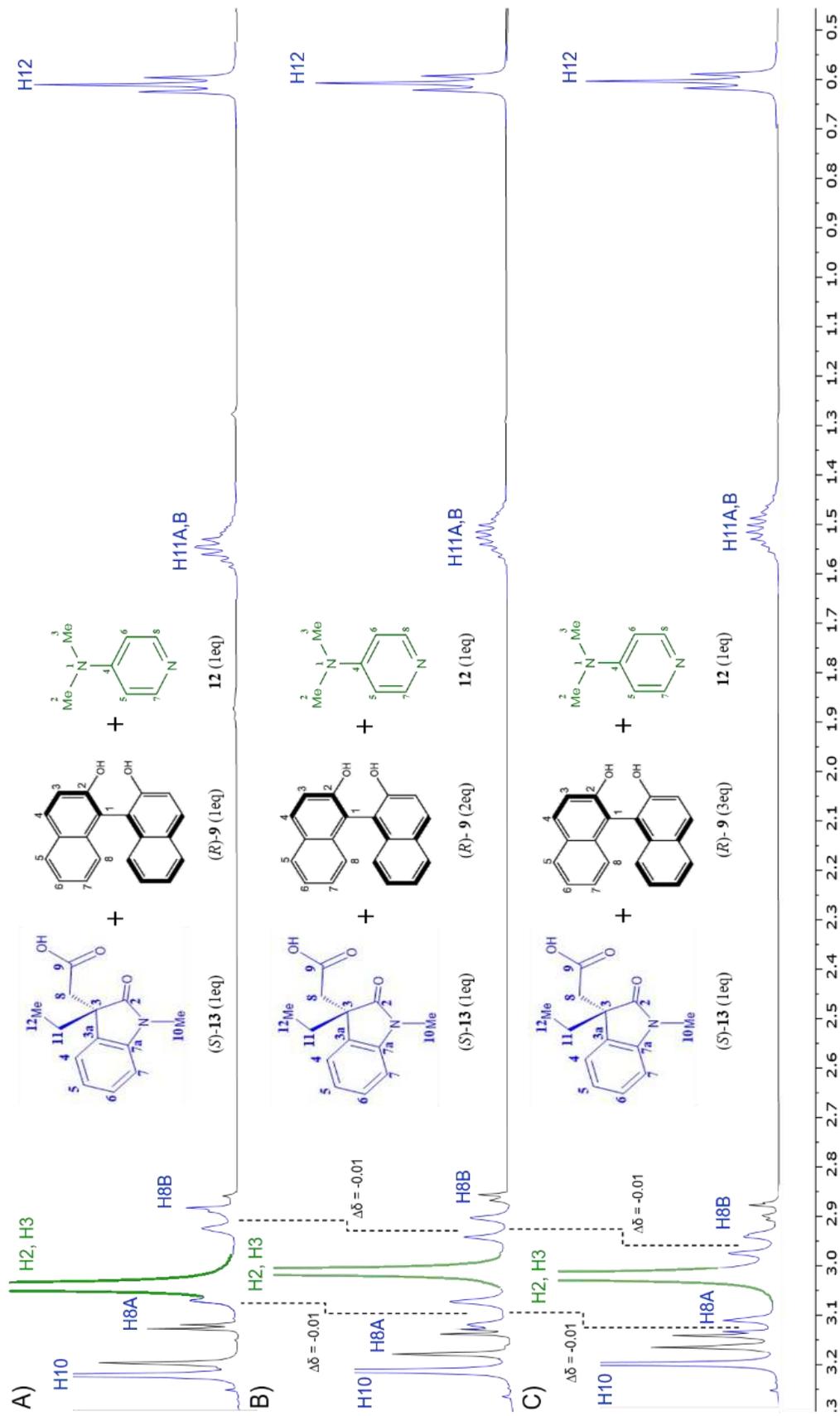
**Figura 23.** Región aromática de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  de las mezclas 1:1:1 (trazo A), 1:2:1 (trazo B) y 1:3:1 (trazo C) de (R)-13, (R)-BINOL (9) y DMAP (12).



**Figura 24.** Región alifática de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  de las mezclas 1:1:1 (trazo A), 1:2:1 (trazo B) y 1:3:1 (trazo C) de  $(R)$ -**13**,  $(R)$ -BINOL (**9**) y DMAP (**12**).

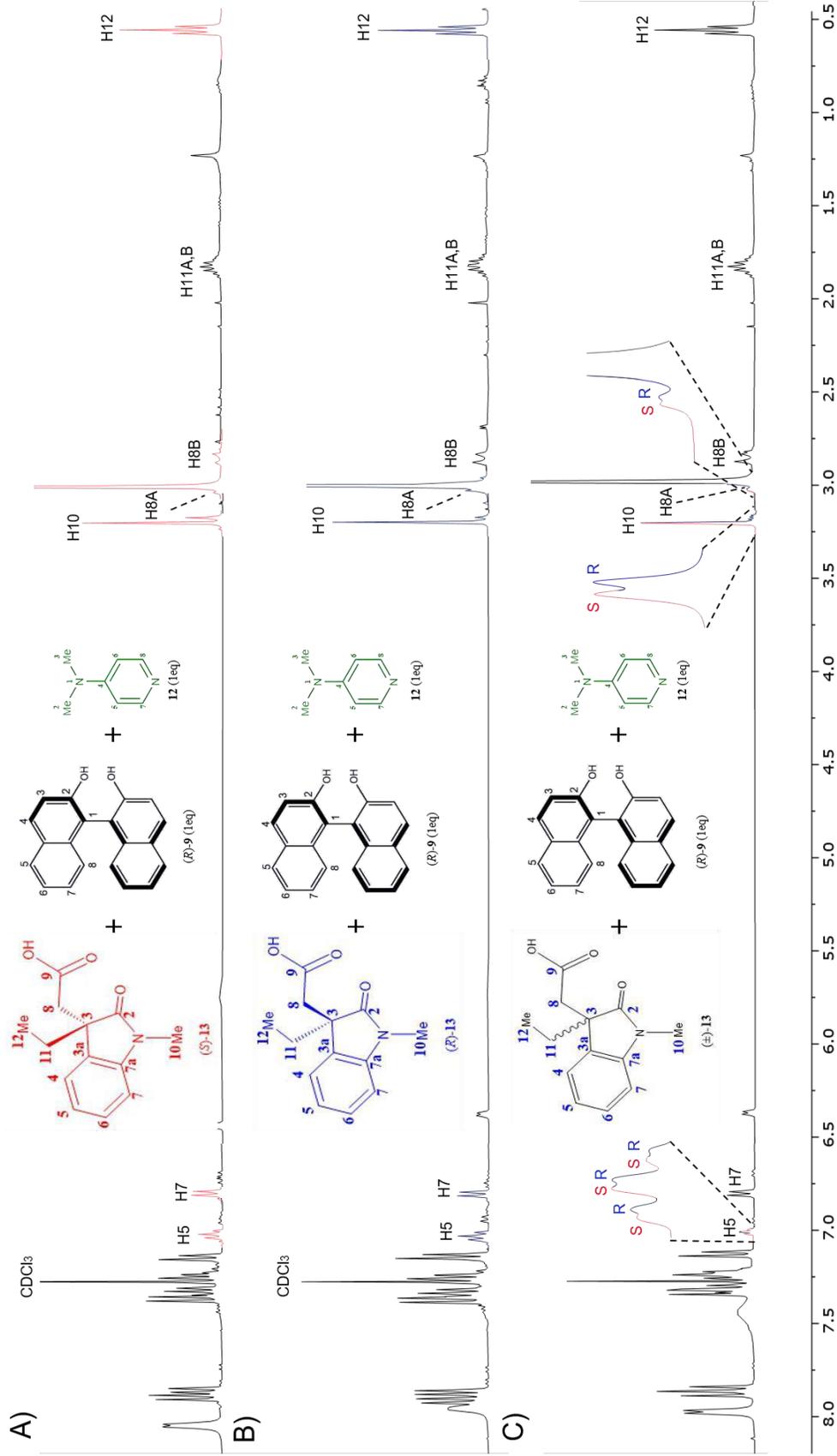


**Figura 25.** Región aromática de los espectros de RMN de <sup>1</sup>H a 400 MHz en CDCl<sub>3</sub> de las mezclas 1:1:1 (trazo A), 1:2:1 (trazo B) y 1:3:1 (trazo C) de (S)-13, (R)-BINOL (9) y DMAP (12).

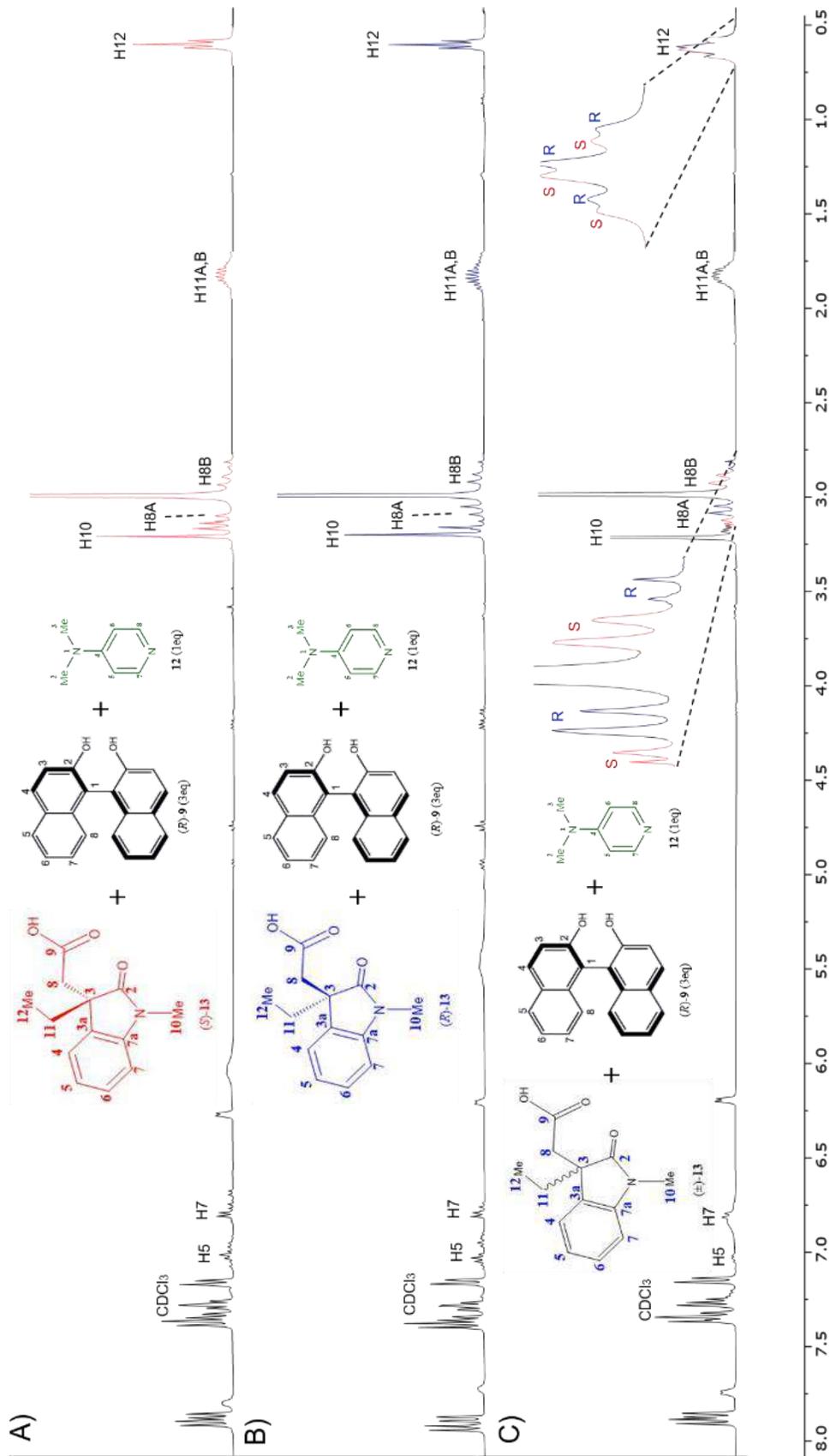


**Figura 26.** Región alifática de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  de las mezclas 1:1:1 (trazo A), 1:2:1 (trazo B) y 1:3:1 (trazo C) de (S)-**13**, (R)-BINOL (**9**) y DMAP (**12**).

Finalmente, los espectros de RMN de protón de cada enantiómero (*R*)-**13** y (*S*)-**13** en las mezclas 1:1:1 y 1:3:1 con (*R*)-BINOL y DMAP se compararon con los correspondientes espectros de las mezclas 1:1:1 y 1:3:1 del ácido racémico ( $\pm$ )-**13** (*R*)-BINOL y DMAP para asignar las señales de cada enantiómero en las señales enantiodiferenciadas. Es así que en la mezcla 1:1:1 (Figura 27, trazo C) las señales enantiodiferenciadas de H5 y H10 a menor frecuencia corresponden a (*R*)-**13** (trazo azul), y en la mezcla 1:3:1 (Figura 28, trazo C) las señales enantiodiferenciadas del sistema H8A,B y H12 a menor frecuencia son las que corresponden a (*R*)-**13** (trazo azul).



**Figura 27.** Espectros de RMN de <sup>1</sup>H a 400 MHz en CDCl<sub>3</sub> de las mezclas 1:1:1 de (S)-13, (R)-9 y 12 (trazo A), 1:1:1 de (R)-13, (R)-9 y 12 (trazo B) y 1:1:1 de (±)-13, (R)-9 y 12 (trazo C).



**Figura 28.** Espectros de RMN de <sup>1</sup>H a 400 MHz en CDCl<sub>3</sub> de las mezclas 1:3:1 de (S)-13, (R)-9 y 12 (trazo A), 1:3:1 de (R)-13, (R)-9 y 12 (trazo B) y 1:3:1 de (±)-13, (R)-9 y 12 (trazo C).

## 6. Conclusiones

Mediante la ruta de síntesis propuesta de seis pasos de reacción a partir del ácido 3-indolilacético (**14**) fue posible la síntesis del ácido ( $\pm$ )-1-metil-3-etiloxindolilacético (**13**) de forma eficiente. Su identificación se logró mediante RMN de protón.

Se demostró que al agregar un equivalente de (*R*)-BINOL a una solución de 3 mg del ácido ( $\pm$ )-**13** en CDCl<sub>3</sub> no se producen cambios en el espectro de RMN de protón de ( $\pm$ )-**13**, pero al adicionar a la mezcla un equivalente equimolar de una base orgánica como la DMAP el espectro de RMN de <sup>1</sup>H mostró la enantiodiferenciación de algunas de las señales del ácido racémico ( $\pm$ )-**13**.

Posteriormente, la resolución del ácido racémico **13** se logró usando (*S*)-(+)-4-feniloxazolidin-2-ona (**20**) como RDQ<sup>16</sup> vía la formación del par de diastereoisómeros (3*S*,14*S*)-**21** y (3*R*,14*S*)-**21**, cuya posterior hidrólisis seguida de acidificación permitió obtener los correspondientes ácidos (*R*)-**13** y (*S*)-**13** enantioméricamente puros.

Se prepararon soluciones por separado de cada enantiómero (*R*)-**13** y (*S*)-**13** con (*R*)-BINOL y DMAP en mezclas 1:1:1, 1:2:1 y 1:3:1 obteniendo sus respectivos espectros de RMN de <sup>1</sup>H, donde las señales del enantiómero (*R*)-**13** se desplazan hacia menores frecuencias a medida que aumenta la concentración de (*R*)-BINOL, mientras que las señales del enantiómero (*S*)-**13** no muestran cambios significativos en su desplazamiento al incrementar la concentración de (*R*)-BINOL.

Al comparar los espectros de los enantiómeros (*R*)-**13** y (*S*)-**13** con el de la mezcla racémica ( $\pm$ )-**13** en las mezclas 1:1:1 y 1:3:1 de ácido oxindolilacético : (*R*)-BINOL : DMAP, se confirmó que la separación de las señales en la mezcla racémica corresponde a la enantiodiferenciación del ácido ( $\pm$ )-**13**, lográndose asignar las

señales de cada enantiómero (*R*)-**13** y (*S*)-**13** en las señales enantiodiferenciadas; confirmando la formación de complejos diastereoisoméricos de iones ternarios estables (*R*)-BINOL•••(*R*)-**13**•••4-DMAP y (*R*)-BINOL•••(*S*)-**13**•••DMAP a partir de interacciones no covalentes entre (*R*)-BINOL, DMAP y cada uno de los enantiómeros del ácido racémico **13**, comprobando la eficiencia del binomio (*R*)-BINOL-DMAP como agente de solvatación quiral (ASQ) de ácidos oxindolilacéticos del tipo de **13**.

## **7. Parte experimental.**

### **Generalidades**

Los compuestos sintetizados en este trabajo se purificaron mediante cromatografía en columna (cc) utilizando sílica gel 60 de Merck de 230- 400 mallas de Aldrich. La cromatografía analítica de capa delgada (ccf) se desarrolló en placas de aluminio recubiertas con sílica gel F254 (0.25 mm de espesor) con indicador fluorescente. La visualización se realizó con luz UV (254 nm).

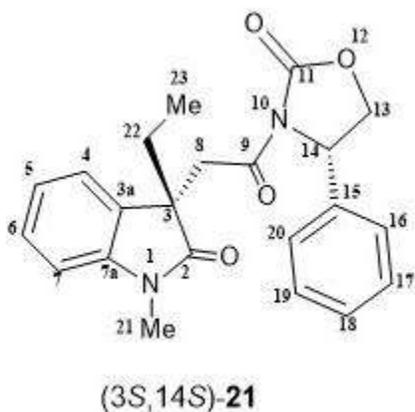
Las reacciones promovidas con radiación de microondas (M.O.) se llevaron a cabo en un horno de microondas monomodal CEM Discover Bench Mate, USA, equipado con un sensor de infrarrojo.

Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se obtuvieron a temperatura ambiente en el espectrómetro Bruker 400 trabajando a 400 y 100 MHz, respectivamente, usando  $\text{CDCl}_3$  como disolvente y TMS como referencia interna. La asignación completa de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se llevó a cabo mediante experimentos en una y dos dimensiones gHSQC y gHMBC.

Los datos especializados se describen de la siguiente forma: desplazamiento químico ( $\delta$ ) en ppm, integral, multiplicidad (s = simple, d = doble, t = triple, dd = doble de dobles, dc = doble de cuádruples, sistema AB, a = ancha, sobrep = sobrepuesto), constante de acoplamiento ( $J$ ) en Hz e identidad.

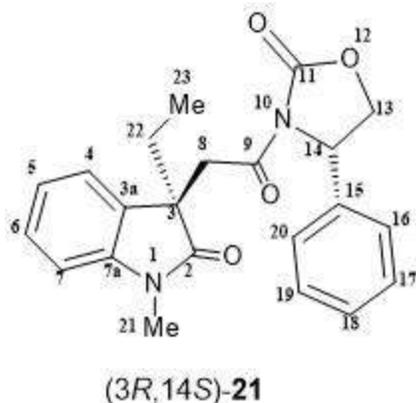
**7.1. Obtención de la 3-(2-((S)-3-etil-1-metil-2-oxoindol-3-il)acetil)-(S)-4-feniloxazolidin-2-ona [(3S,14S)-21 y 3-(2-((R)-3-etil-1-metil-2-oxoindol-3-il)acetil)-(R)-4-feniloxazolidin-2-ona (3R,14S)-21)].**

A una solución de ( $\pm$ )-**13** 0.40 g (1.7 mmol) en 10 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> se adicionó 2.10 g (17.15 mmol) de DMAP, 1.31 g (6.86 mmol) de EDC•HCl y finalmente 0.22 g (1.15 mmol) de (S)-4-fenil-2-oxazolidinona (S)-**20**, la mezcla de reacción se agitó bajo reflujo durante 3 horas. El residuo obtenido se disolvió en 50 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se realizaron lavados con una solución acuosa de HCl 1M (1 x 10mL), con H<sub>2</sub>O (2 x 10 mL), y una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 20 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. Los diastereoisómeros se separaron y purificaron con una columna cromatográfica usando sílica gel y eluyendo con una disolución de AcOEt/hexanos 3:1 obteniéndose los diastereoisómeros (S,S)-**21** y (R,S)-**21** por separado, en 43% (0.17 g, como un aceite beige claro) y 57% (0.20 g, como polvo blanco), respectivamente.



RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.22 (1H, dda, *J* = 7.6 Hz, H6), 7.21-7.13 (1H, sobrep, H18), 7.21-7.13 (2H, sobrep, H17,H19), 7.19 (1H, sobrep, H4), 7.01 (1H, dda, *J* = 7.6 Hz, H5), 6.81 (2H, da, *J* = 7.6 Hz, H16,H20), 6.71 (1H, da, *J* = 7.6 Hz, H7), 5.25 (1H, dd, *J* = 8.7, 3.5 Hz, H14), 4.58 (1H, dd, *J* = 8.7 Hz, H13A), 4.10 (1H, dd, *J* = 8.7, 3.5 Hz, H13B), 4.09 (1H, d, *J* = 16.8 Hz, H8A), 3.33 (1H, d, *J* = 16.8 Hz, H8B), 3.15 (3H, s, H21), 1.91 (1H, dc, *J* = 13.4, 7.3 Hz, 22A), 1.85 (1H, dc, *J* = 13.4, 7.3 Hz, 22B), 0.60 (3H, t, *J* = 7.3 Hz, H23).

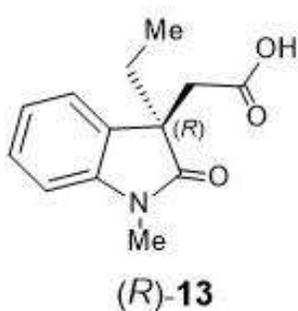
RMN de <sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 179.5 (C2), 168.8 (C9), 153.8 (C11), 144.5 (C7a), 138.3 (C15), 130.9 (C3a), 128.9 (C17,C19), 128.1 (C6,C18), 125.1 (C16,C20), 122.3 (C4), 122.1 (C5), 70.1 (C13), 57.2 (C14), 50.5 (C3), 41.2 (C8), 31.6 (C22), 26.2 (C21), 7.9 (C23).



RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.37-7.29 (1H, sobrep, H18), 7.37-7.29 (2H, sobrep, H17,H19), 7.28 (1H, dda,  $J = 7.6$  Hz, H6), 7.16 (2H, da,  $J = 6.3$  Hz, H16,H20), 7.13 (1H, da,  $J = 7.6$  Hz, H4), 7.03 (1H, dda,  $J = 7.6$  Hz, H5), 6.84 (1H, da,  $J = 7.6$  Hz, H7), 5.17 (1H, dd,  $J = 8.7, 3.4$  Hz, H14), 4.53 (1H, dd,  $J = 8.7$  Hz, H13A), 4.17 (1H, dd,  $J = 8.7, 3.4$  Hz, H13B), 3.98 (1H, d,  $J = 17.1$  Hz, H8A), 3.33 (1H, d,  $J = 17.1$  Hz, H8B), 3.18 (3H, s, H21), 1.93 (1H, dc,  $J = 13.5, 7.4$  Hz, H22A), 1.85 (1H, dc,  $J = 13.5, 7.4$  Hz, H22B), 0.61 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz, H23). RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 179.1 (C2), 168.7 (C9), 153.9 (C11), 144.6 (C7a), 138.5 (C15), 131.3 (C3a), 129.1 (C17,C19), 128.6 (C18), 128.1 (C6), 125.6 (C16,C20), 122.1 (C4), 122.1 (C5), 70.1 (C13), 57.2 (C14), 50.2 (C3), 41.4 (C8), 31.4 (C22), 26.3 (C21), 7.9 (C23).

## 7.2. Obtención de los ácidos enantiopuros (*R*)- y (*S*)-1-metil-3-etiloxindolilacético (**13**) mediante hidrólisis a partir de (*R,S*)-**21** y (*S,S*)-**21**, respectivamente.

A una solución del correspondiente diastereoisómero (*R,S*)-**21** o (*S,S*)-**21** (0.20 g, 0.55 mmol) en 12 mL de mezcla 1,4-dioxano/ $\text{H}_2\text{O}$  (2:1) se adicionó una solución de 53 mg de LiOH (4 equivalentes) disuelto en 368  $\mu\text{L}$  de  $\text{H}_2\text{O}_2$  (8 equivalentes) y se enfrió a  $0^\circ\text{C}$  durante 2 horas. Transcurrido el tiempo de reacción la mezcla se extrajo con AcOEt (50 mL) y se lavó con una solución saturada de  $\text{NHCO}_3$  (4 x 20 mL). La fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. Posteriormente la fase acuosa se llevó a pH = 1 con HCl concentrado y se extrajo con AcOEt (4 x 20 mL). La fase orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida obteniéndose 0.011 g de (*R*)-**13** como un aceite marrón y 0.009 g de (*S*)-**13** como un aceite marrón.



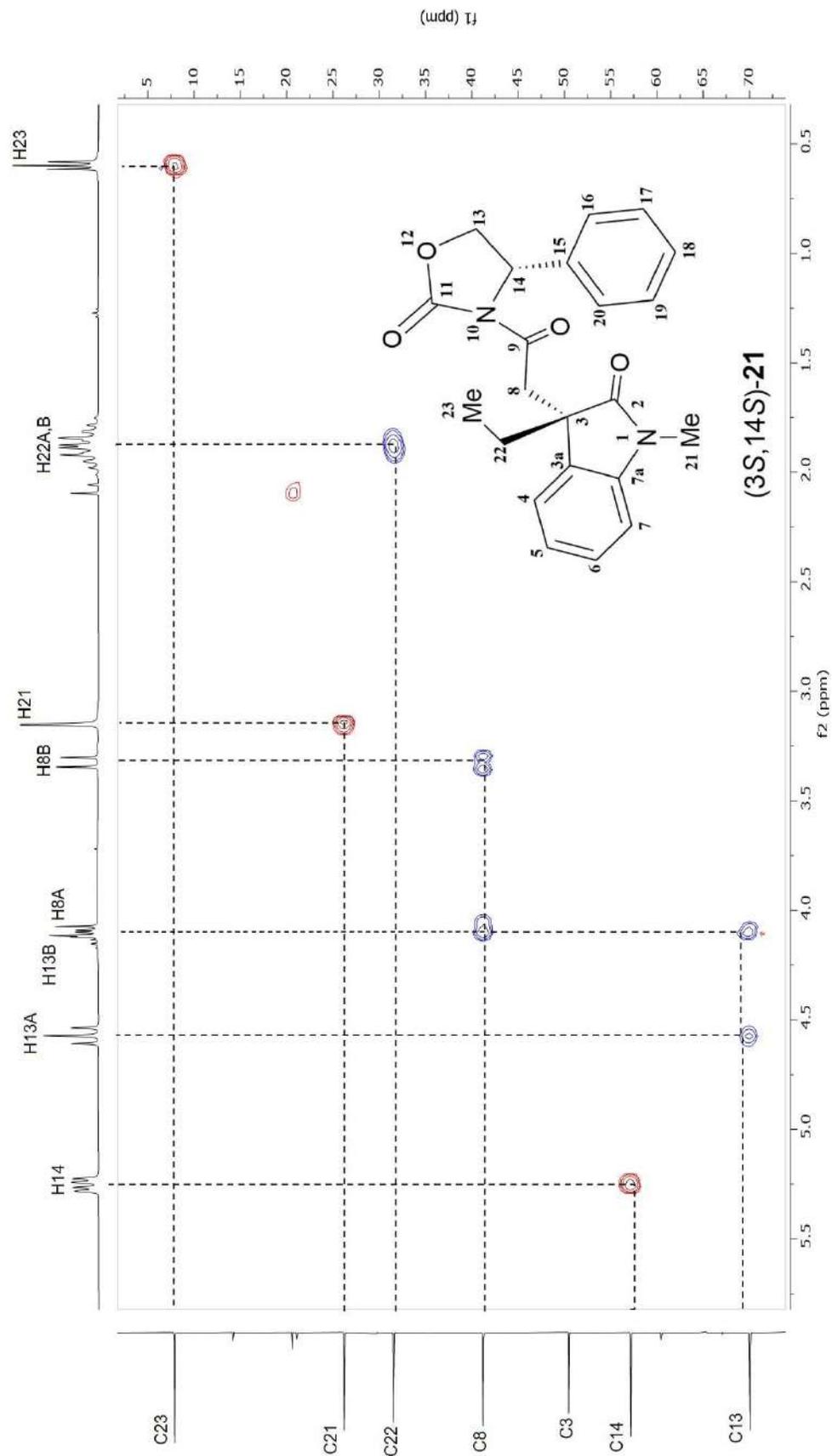
RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.32 (1H, dda,  $J = 7.6$  Hz, H6), 7.18 (1H, da,  $J = 7.6$  Hz, H4), 7.11 (1H, dda,  $J = 7.6$  Hz, H5), 6.89 (1H, da,  $J = 7.6$  Hz, H7), 3.26 (3H, s, H10), 3.02 (1H, d,  $J = 16.3$  Hz, H8A), 2.82 (1H, d,  $J = 16.3$  Hz, H8B), 1.96 (1H, dc,  $J = 13.7, 7.3$  Hz, H11A), 1.86 (1H, dc,  $J = 13.7, 7.3$  Hz, H11B), 0.61 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz, H12). RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  180.0 (C2), 173.0 (C9), 144.0 (C7a), 130.7 (C3a), 128.4 (C6), 122.9 (C5), 122.6 (C4), 108.3 (C7), 50.0 (C3), 40.9 (C8), 30.7 (C12), 26.4 (C11), 8.1 (C10). IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  3436, 2925, 2864, 1705, 1612.



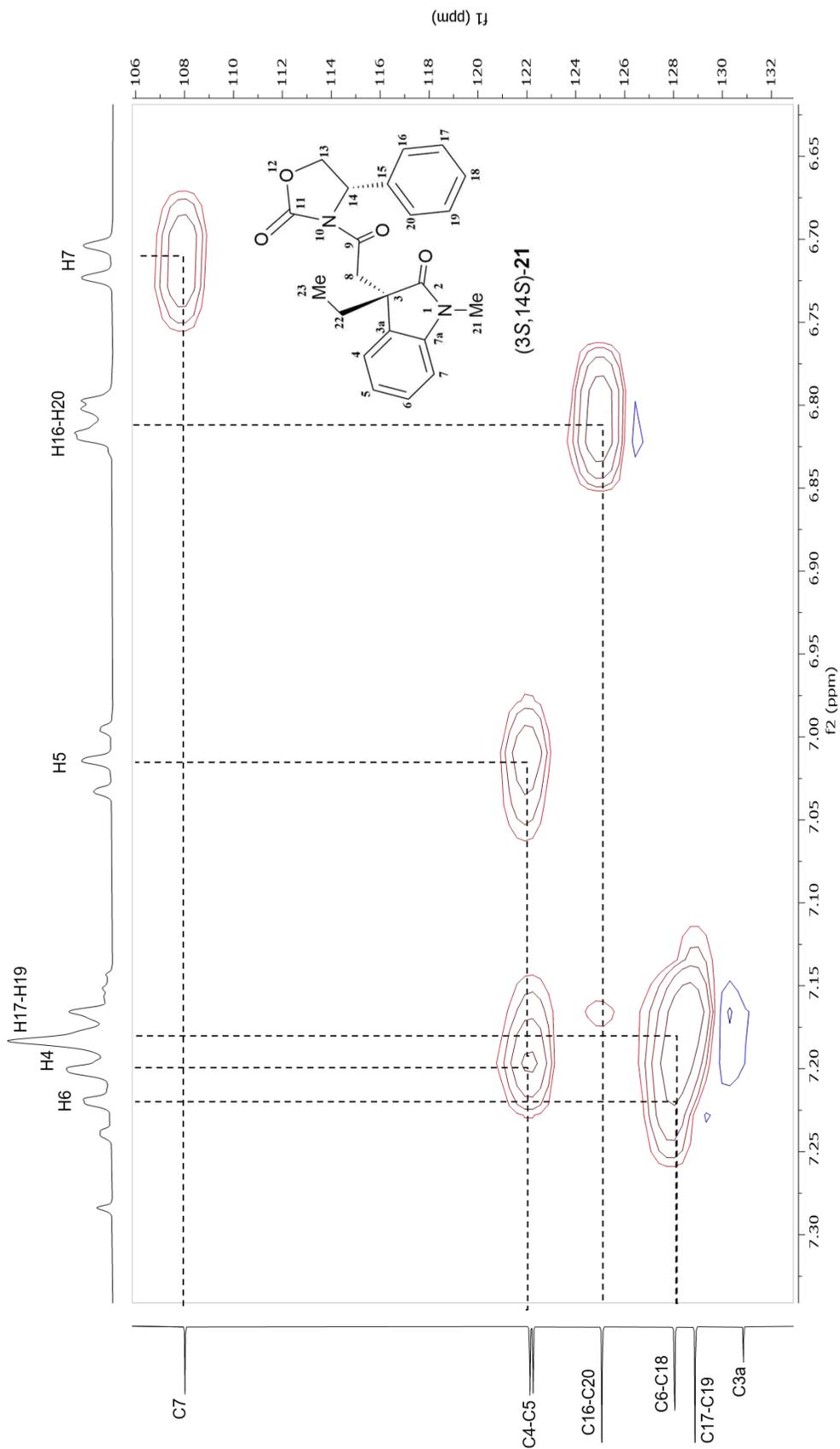
RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.32 (1H, dda,  $J = 7.6$  Hz, H6), 7.18 (1H, da,  $J = 7.6$  Hz, H4), 7.11 (1H, dda,  $J = 7.6$  Hz, H5), 6.89 (1H, da,  $J = 7.6$  Hz, H7), 3.26 (3H, s, H10), 3.02 (1H, d,  $J = 16.3$  Hz, H8A), 2.82 (1H, d,  $J = 16.3$  Hz, H8B), 1.96 (1H, dc,  $J = 13.7, 7.3$  Hz, H11A), 1.86 (1H, dc,  $J = 13.7, 7.3$  Hz, H11B), 0.61 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz, H12). RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  180.0 (C2), 173.0 (C9), 144.0 (C7a), 130.7 (C3a), 128.4 (C6), 122.9 (C5), 122.6 (C4), 108.3 (C7), 50.0 (C3), 40.9 (C8), 30.7 (C12), 26.4 (C11), 8.1 (C10). IR (KBr)  $\nu_{\text{max}}$  3436, 2925, 2864, 1705, 1612.

## **8. Apéndice**

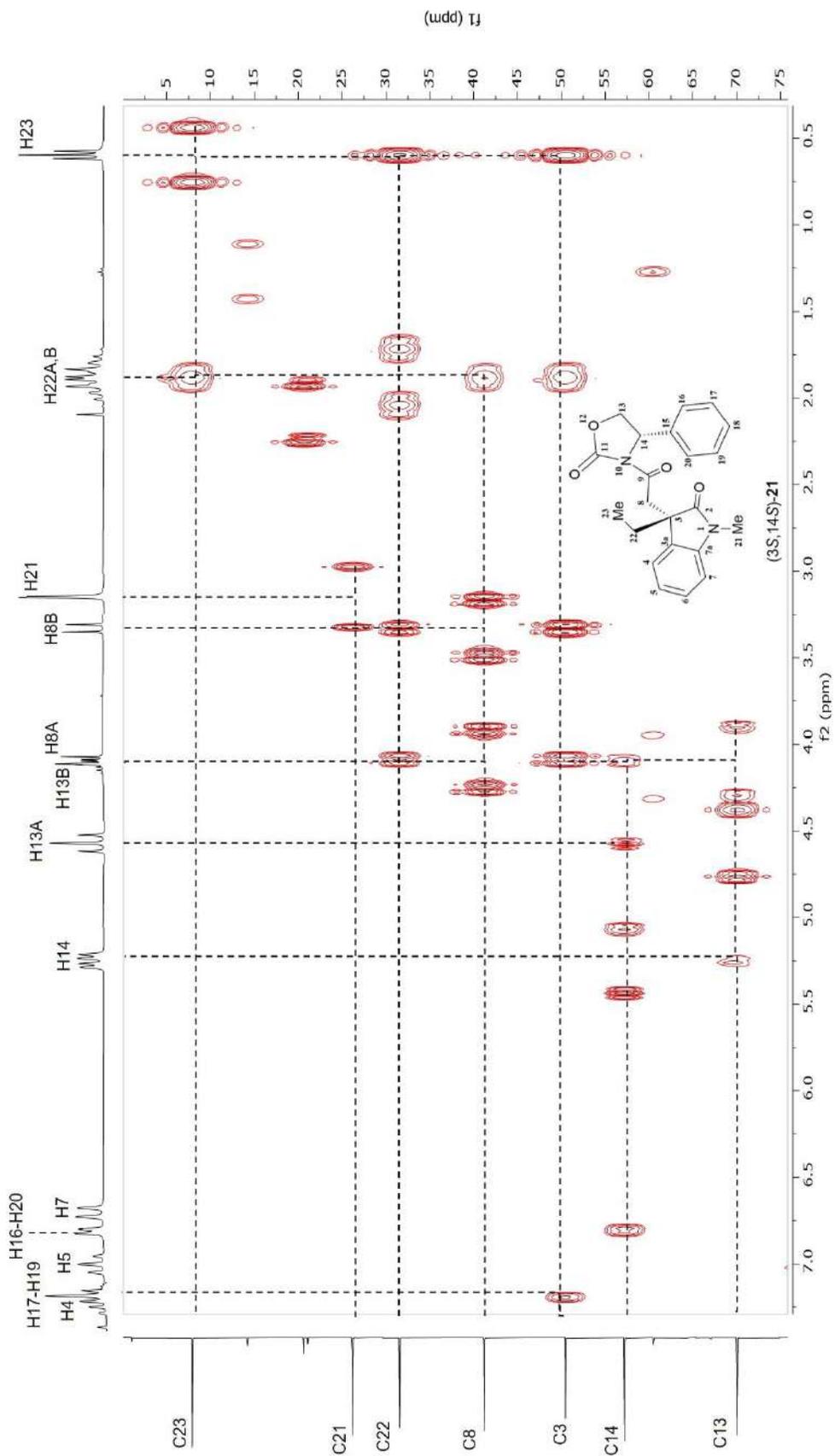
Diagramas de correlación heteronuclear  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  a un enlace (gHSQCAD) y a dos y tres enlaces (gHMBCAD) en solución de  $\text{CDCl}_3$  de (3S,14S)-**21** y (3R,14S)-**21**.



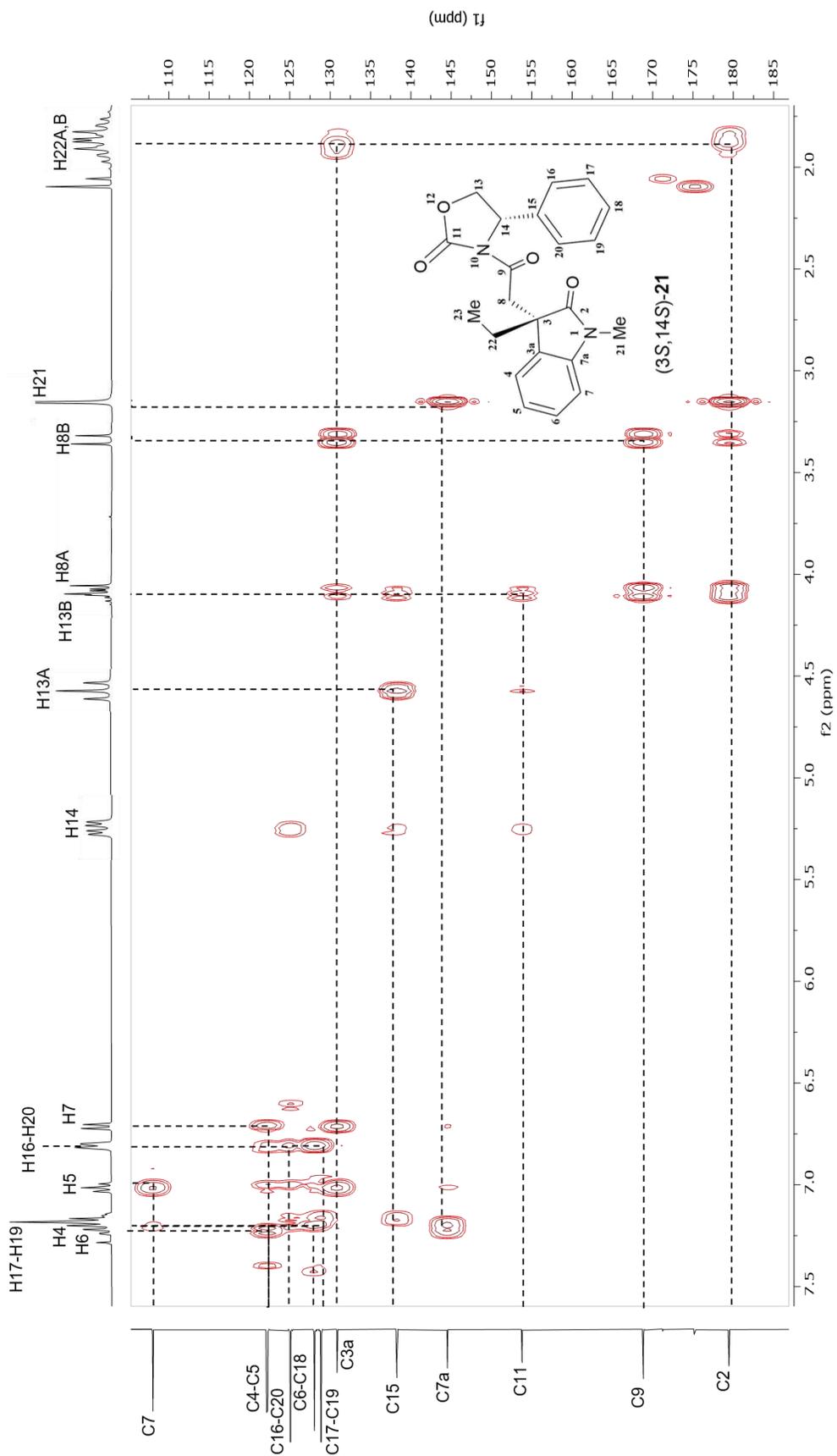
**Figura 29.** Fragmento de diagrama de correlación heteronuclear a un enlace (gHSQCAD) con solución de  $\text{CDCl}_3$  del diastereoisómero (3S,14S)-21.



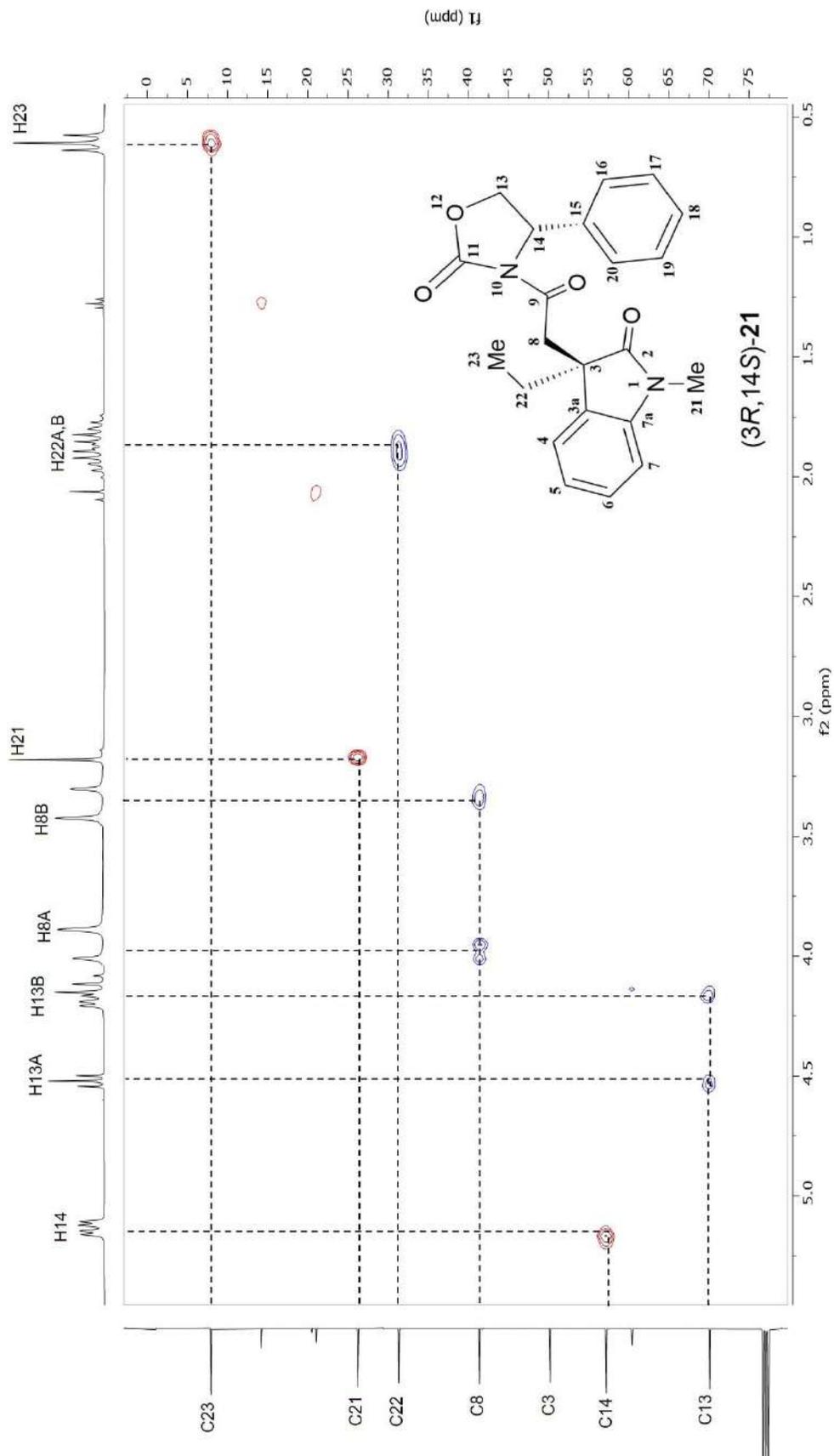
**Figura 30.** Fragmento de diagrama de correlación heteronuclear a un enlace (gHSQCAD) con solución de  $\text{CDCl}_3$  del diastereoisómero (3S,14S)-21.



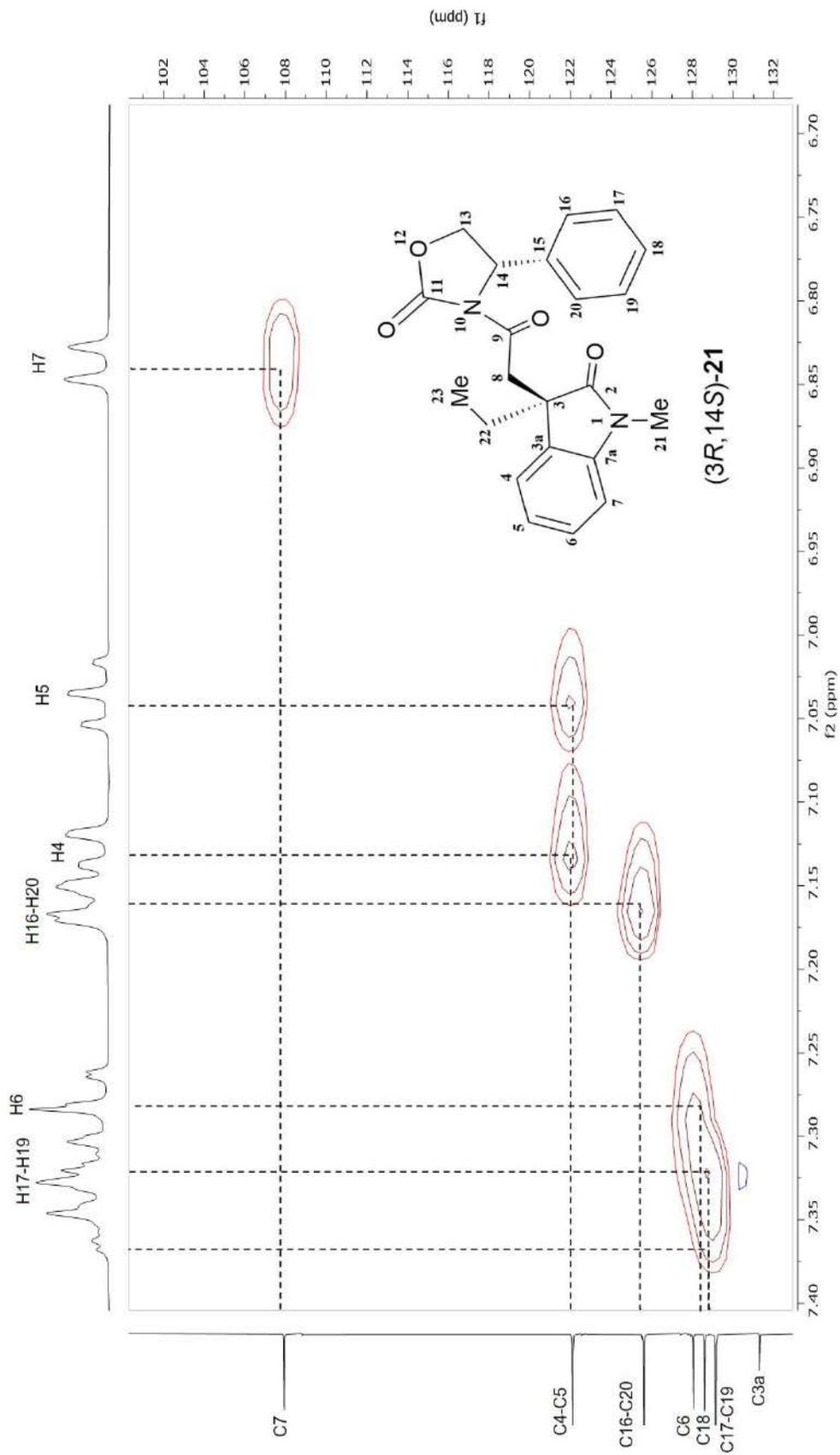
**Figura 31.** Fragmento de diagrama de correlación heteronuclear a dos y tres enlaces (gHMBCAD) con solución de diastereoisómero (3S,14S)-21.



**Figura 32.** Fragmento de diagrama de correlación heteronuclear a dos y tres enlaces (gHMBCAD) con solución de diastereoisómero (3S,14S)-21.



**Figura 33.** Fragmento de diagrama de correlación heteronuclear a un enlace (gHSQCAD) con solución de  $\text{CDCl}_3$  del diastereoisómero (3R,14S)-21.



**Figura 34.** Fragmento de diagrama de correlación heteronuclear a un enlace (gHSQCAD) con solución de CDCl<sub>3</sub> del diastereoisómero (3R,14S)-21.

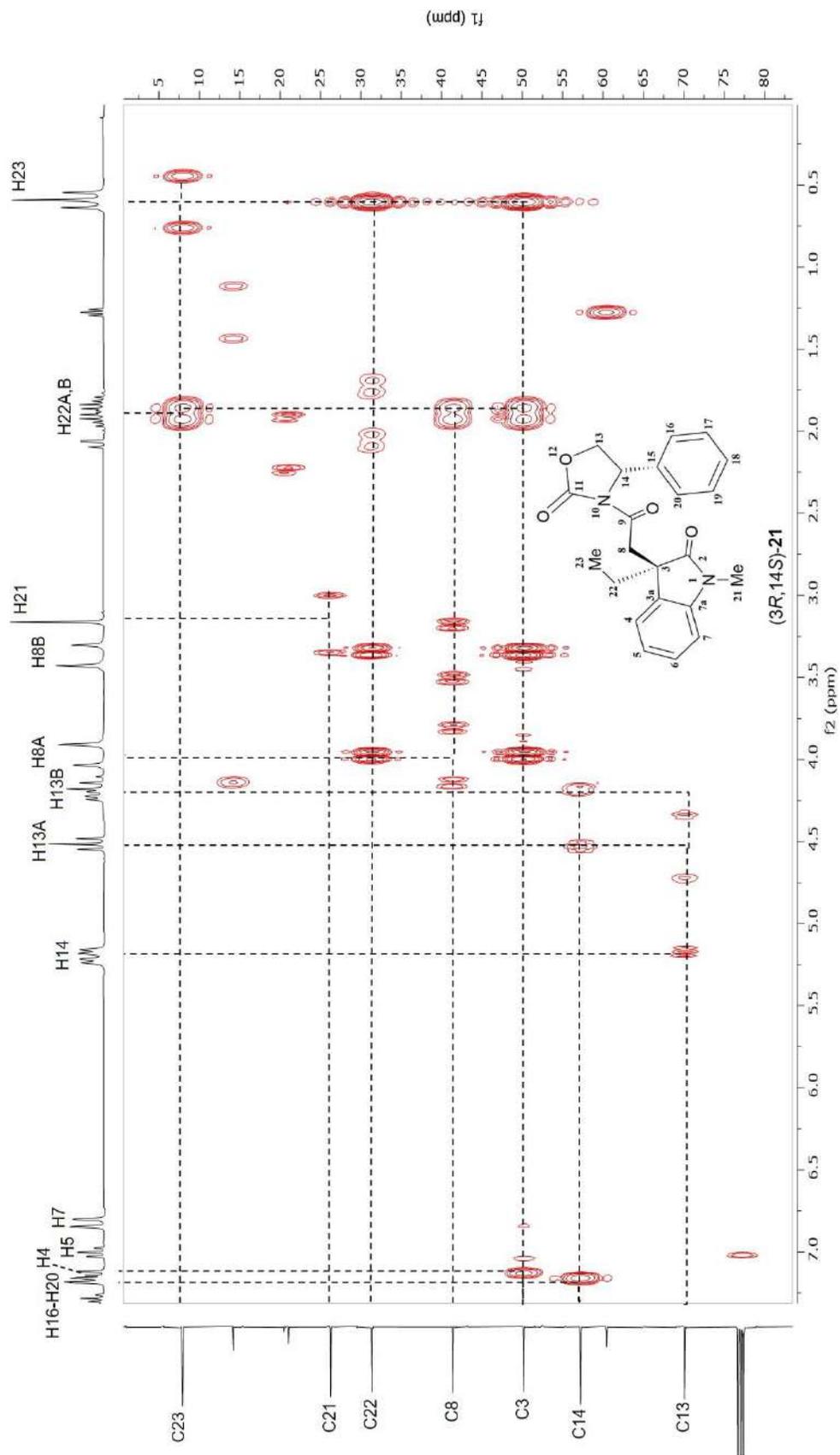


Figura 35. Fragmento de diagrama de correlación heteronuclear a dos y tres enlaces (gHMBCAD) con solución de diastereoisómero (3R,14S)-21.

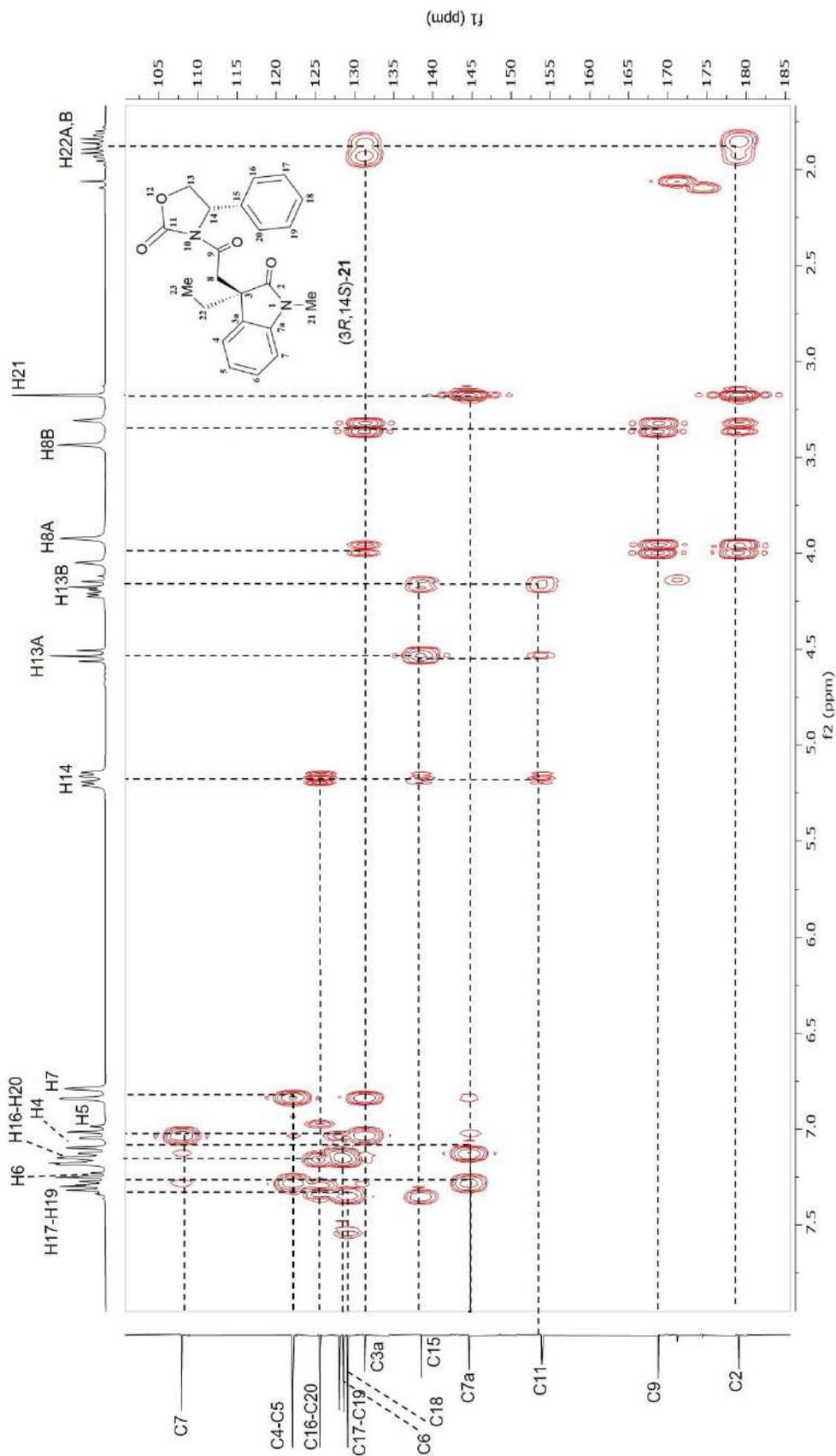


Figura 36. Fragmento de diagrama de correlación heteronuclear a dos y tres enlaces (gHMBCAD) con solución de diastereoisómero (3R,14S)-21.

## 9. Referencias

1. Jameel, B. *Amino alkol imit esasli kiral solvatlayici reaktifler: sentezleri ve nmr ile karboksilli asitlerin enantiomerik yarilma uygulamalari*. Tesis de maestría [Online]. Universidad de Dicle. **2017**. <https://hdl.handle.net/11468/3587>
2. Yurkanis Bruice, P. Estereoquímica; Ordenamiento de los átomos en el espacio; estereoquímica de las reacciones de adición. *Química orgánica*, 5ª ed., Pearson Education, México, **2008**; pp 203-212.
3. Mishra, S. K.; Suryaprakash, N. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2017**, *28*, 1220-1232.
4. Peñín Ibáñez, M. *Determinación simultánea de los enantiómeros de mezclas de ketoprofeno, naproxeno e ibuprofeno en fármacos y muestras de agua mediante HPLC bidimensional aquiral-quiral en modo Heart-Cut*. Tesis doctoral [Online]. Universidad Complutense de Madrid. **2018**. <https://hdl.handle.net/20.500.14352/16143>
5. Beeson, C. C.; Lindsey, C. C.; Rohrer, B.; Peterson, Y. K. *Compuestos de oxindol y composiciones farmacéuticas de los mismos*. US Patent 201562155019. **2015**. <https://patents.google.com/patent/AR056317A1/es>
6. Guoxin, D.; Yisu, L.; Shunan, M.; Rui, W.; Bo L.; Fujiang, G.; Weiliang, Z.; Yiming, L. *J. Nat. Prod.* **2015**, *78*, 2968–2974.
7. Yi, J.; Du, G.; Yang Y.; Li, Y.; Li, Y.; Guo, F. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2016**, *27*, 1153–1159.
8. Wenzel, T. J.; Chisholm, C. D. *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*. **2011**, *59*, 1–63.
9. Wenzel, T. J. Chiral derivatizing agents, macrocycles, metal complexes, and liquid crystals for enantiomer differentiation in NMR spectroscopy. *Differentiation of Enantiomers II*, Schurig, V., eds., Springer, Cham, **2013**; pp 1–68.
10. Wenzel, T. J. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2017**, *28*, 1212-1219.

11. Chaudhari, S. R.; Suryaprakash, N. *New J. Chem.* **2013**, 37, 4025-4030.
12. Enrech López, R. *Síntesis y estudio de nuevos agentes de solvatación quiral polifuncionales*. Tesis doctoral [Online]. Universidad Autónoma de Barcelona. **2011**. <http://hdl.handle.net/10803/83970>
13. Monteagudo, E.; March, P.; Álvarez-Larena, A.; Virgili A. *Chemistry Select.* **2017**, 2, 7362-7367.
14. Yuste, F.; Sánchez-Obregón, R.; Díaz E.; García-Carrillo M. A. *Tetrahedron: Asymmetry.* **2014**, 25, 224-228.
15. Suárez-Castillo, O. R.; Meléndez-Rodríguez, M.; Castelán-Duarte, L. E.; Sánchez-Zavala, M.; Rivera-Becerril, E.; Morales-Ríos, M. S.; Joseph-Nathan, P. *Tetrahedron: Asymmetry.* **2009**, 20, 2374–2389.
16. Suárez-Castillo, O. R.; Meléndez-Rodríguez, M.; Castelán-Duarte, L. E.; Zúñiga-Estrada, E. A.; Cruz-Borbolla, J.; Morales-Ríos, M. S.; Joseph-Nathan, P. *Tetrahedron: Asymmetry.* **2011**, 22, 2085–2098.