



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA

**MAESTRÍA EN QUÍMICA**

**TESIS**

**ESTUDIO MEDIANTE RMN DE PROTÓN DEL BINOMIO  
(*R*)-BINOL-DMAP COMO ASQ DE ÁCIDOS  
OXINDOLILACÉTICOS QUIRALES, INTERMEDIARIOS DE  
SÍNTESIS DE PRODUCTOS NATURALES CON ACTIVIDAD  
BIOLÓGICA.**

**Para obtener el título de  
Maestra en Química**

**PRESENTA**

L.Q. Zyanya Rodríguez Pérez

**DIRECTORA DE TESIS**

Dra. Myriam Meléndez Rodríguez

**CODIRECTOR DE TESIS**

Dr. Oscar Rodolfo Suárez Castillo

**COMITÉ TUTORIAL**

Dra. Maricruz Sánchez Zavala

Dra. Nayely Trejo Carbajal

Mineral de la Reforma, Hgo., México, julio 2025



Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo

Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería

School of Engineering and Basic Sciences

Área Académica de Química

Department of Chemistry

Número de control: ICBI-AAQ/1998/2025

Asunto: Autorización de impresión

**Mtra. Ojuky del Rocío Islas Maldonado**  
**Directora de Administración Escolar**  
**Presente.**

El Comité Tutorial de la Tesis de Maestría titulada "Estudio mediante RMN de protón del binomio (R)-BINOL-DMAP como ASQ de ácidos oxindolilacéticos quirales, intermediarios de síntesis de productos naturales con actividad biológica", realizada por la sustentante Zyanya Rodríguez Pérez con número de cuenta 398115 perteneciente al programa de Maestría en Química, una vez que ha revisado, analizado y evaluado el documento recepcional de acuerdo a lo estipulado en el Artículo 110 del Reglamento de Estudios de Posgrado, tiene a bien extender la presente:

#### AUTORIZACIÓN DE IMPRESIÓN

Por lo que el sustentante deberá cumplir los requisitos del Reglamento de Estudios de Posgrado y con lo establecido en el proceso de grado vigente.

Atentamente

"Amor, Orden y Progreso"

Mineral de la Reforma, Hidalgo a 25 de junio de 2025

El Comité Tutorial

  
Dra. Myriam Meléndez Rodríguez  
Directora de Tesis

  
Dr. Oscar Rodolfo Suárez Castillo  
Codirector de Tesis

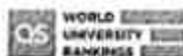
  
Dra. Maricruz Sánchez Zavala

  
Dra. Nayely Trejo Carbajal

  
Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería

Ciudad del Conocimiento, Carretera Pachuca-Tulancingo Km. 4.5 Colonia Carboneras, Mineral de la Reforma, Hidalgo, México. C.P. 42184  
Teléfono: 52 (771) 71 720 00 Ext. 40088, 40087  
aaq\_icbi@uaeh.edu.mx, nandrade@uaeh.edu.mx

"Amor, Orden y Progreso"



2025



uaeh.edu.mx

A Bertha, Gloria y Victoria, mi mayor ejemplo de fortaleza y cariño sincero, y quienes son mi guía, fuerza e inspiración.

El siguiente proyecto se desarrolló en el Laboratorio 6 del Área Académica de Química de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, bajo la dirección de la Doctora Myriam Meléndez Rodríguez y codirección del Doctor Oscar Rodolfo Suárez Castillo, desarrollada con una beca (no. de apoyo 4003653) otorgada por el Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías CONAHCYT (ahora Secretaría de Ciencias, Humanidades, Tecnología e Innovación SECIHTI). Forma parte del proyecto titulado "Síntesis de ácidos oxindolilacéticos quirales y estudio de su enantiodiferenciación mediante RMN de protón usando (R)-BINOL-DMAP como agente de solvatación quiral", Dirección de Investigación de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo (UAEH).

## **Esta Tesis de Maestría dio lugar a las siguientes participaciones en congresos**

"Uso de (*R*)-BINOL-DMAP como ASQ para la enantiodiferenciación de ácidos oxindolilacéticos quirales mediante RMN de  $^1\text{H}$ ", Zyanya Rodríguez-Pérez, Karla Dennis Cadena-Pioquinto, Alejandro Mendoza-Bautista, Myriam Meléndez-Rodríguez, Oscar Rodolfo Suárez-Castillo, Maricruz Sánchez-Zavala, presentado en la 18ª Reunión Internacional de Investigación en Productos Naturales, celebrada en Morelia, Michoacán, del 24 al 27 de Mayo de 2023.

"Uso de (*R*)-BINOL-trietilamina como agente de solvatación quiral para la enantiodiferenciación del ácido ( $\pm$ )-1,3-dimetiloxindolilacético en la RMN de  $^1\text{H}$ ", Zyanya Rodríguez-Pérez, Alejandro Mendoza-Bautista, Myriam Meléndez-Rodríguez, Oscar Rodolfo Suárez-Castillo, Maricruz Sánchez-Zavala; presentado en la 10ª Reunión de Resonancia Magnética Nuclear Experimental, celebrada en Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, el 15 y 16 de agosto de 2024.

"Binomio (*R*)-BINOL-DMAP como agente de solvatación quiral de ácidos oxindolilacéticos quirales en la RMN de protón", Zyanya Rodríguez-Pérez, Alejandro Mendoza-Bautista, Dra. Myriam Meléndez-Rodríguez, Dr. Oscar Rodolfo Suárez-Castillo, Dra. Maricruz Sánchez-Zavala, Dra. Nayely Trejo-Carbajal, presentado en el Congreso Internacional de la Sociedad Química de México 2024 (CISQM2024), celebrado en Puerto Vallarta, Jalisco, del 19 al 22 de Noviembre de 2024.

## **AGRADECIMIENTOS**

A la Doctora Myriam Meléndez, no me caben las palabras para agradecerle por todas sus enseñanzas, sus consejos, su paciencia y apoyo incondicional a lo largo de mis estudios de maestría y del desarrollo de este proyecto, pero sobre todo por darme la libertad y confianza de explorar todo lo que quise. Mi más profunda admiración y respeto por ser una gran investigadora y persona, además de un ejemplo de compromiso, responsabilidad y dedicación.

Al Doctor Oscar Rodolfo Suárez, por brindarme la primera oportunidad que tuve de desarrollar un proyecto de investigación como parte de la optativa experimental en mis estudios de licenciatura, por sus palabras de ánimo, por siempre enseñarme con paciencia y por ser de los principales motivos por los que entré al área de química orgánica. Espero algún día llegar a ser al menos la mitad de lo buen investigador y persona que es.

A los miembros de mi comité, Doctora Maricruz Sánchez y Doctora Nayely Trejo, no pude haber pedido mejores integrantes para acompañarme durante este camino. Gracias por su presencia y constancia en cada seminario, por aconsejarme e invitarme a pensar más allá de lo que veía, sin ustedes no hubiera sido posible concluir este proyecto.

A todos los doctores del área de química que me llenaron de sabiduría y conocimientos, cada uno repercutió en mi formación como profesionista y persona, agradezco su apoyo y paciencia.

A Alejandro, por ser mi primer maestro, enseñarme una manera diferente de trabajar en el laboratorio e incluirme en todas tus ideas y proyectos, espero no defraudarte.

A Karla y Saúl, de quienes durante la carrera aprendí no solo de química sino de compromiso y amistad, y cuyos resultados previos contribuyeron a la realización de este trabajo.

A mis padres, Alfredo y Victoria, por darme su cariño, confianza y apoyo incondicional en todos mis proyectos y sueños, por estar conmigo a cada paso de la vida, escuchar cada uno de mis días buenos y malos, y no dejar que me rinda por ningún motivo. Son mi mayor soporte y ejemplo a seguir, gracias por formar quien soy hoy, este trabajo es por y para ustedes, espero llenarlos de orgullo y retribuir por lo menos una mínima parte de todo lo que me han brindado.

A mi hermano Victor no imagino un solo día sin tu compañía, gracias por llenarme de cariño y consejos. Crecer a tu lado y ver la persona en la que te estás convirtiendo es una de mis mayores alegrías.

A Elisha, Cofi, Regan y Coquito, mis compañeros de desveladas y mis mayores tesoros en el mundo.

A mis abuelitas Gloria y Bertha, a mi abuelo Nemorio y a mi tío Alfredo, a quienes quiero profundamente y llevo en mi corazón todos los días. Su cariño me acompaña a donde quiera que vaya, gracias por seguir cuidándome, y aunque deseo con todo mi corazón que hoy pudieran compartir este logro conmigo, tengo la certeza de que nos volveremos a reunir algún día.

A mi familia que nunca ha dejado de creer en mí, gracias por acompañarme y motivarme incluso a la distancia.

A David, mi novio, mi mejor amigo y sin duda una de mis personas favoritas, por todo tu cariño y paciencia estos años, por siempre estar para mí incluso en los días que ni yo me soporto, por motivarme a ser una mejor persona y apoyarme en todos mis sueños, no existen palabras suficientes para describir el cariño que te tengo.

A las mejores amigas que me pudo dar la vida, Victoria, Jess, Xochitl, Zary, Vane, Paty y Magda, por siempre estar para mí, por convertirse en mi familia y porque no importa la cantidad de tiempo que pasemos sin vernos o la distancia que exista entre nosotras, el cariño sigue intacto. Gracias por enseñarme la verdadera definición de amistad, las quiero con todo mi corazón. Especialmente agradezco a Viko, Jess y Vane a quienes más he atosigado con mis problemas e inquietudes,

llevo sus palabras y consejos en mi corazón.

A Jesús, Aylín, Abril, Jovanny, Sadot, Alex y Shani, mis niños de licenciatura que me enseñaron más de lo que yo pude transmitirles a ustedes, gracias por dejar una huella tan grande, tenerme paciencia, confiar en mis consejos e ideas, y más que nada porque nos hemos convertido en amigos.

A mis compañeros del laboratorio 6, Emmanuel, Javier, Cristófer, Diego, Ascención, Lupita, Hugo, Kaleb, Gerardo, David, por hacer del laboratorio un lugar bonito y divertido, y con quienes he forjado una gran amistad. Especialmente agradezco a Manny, Javi y Cris (incluidos Alan y Karen, que por obvias razones no pueden faltar en estos agradecimientos) por convertirse en mi familia elegida, por su cariño incondicional y apoyo. Mi total admiración a Manny y Javi por su compromiso, entrega y ejemplo, y mi entero agradecimiento por ofrecerme un hogar cuando más lo he necesitado.

A Aylín, quien es la persona más amable que he conocido y con quien siempre disfruto platicar, gracias por todo, te admiro y quiero muchísimo.

A mis amigos del área académica y de la carrera, Isa, Milton, Nora, Pao, Alex, Fer, Isaac, Bren, Angy, Gaby, Edu, Xoch, Vero, Ale, Wen, Gus, Gio, Vale, loskani, Oscar y Luis; a quienes admiro profundamente y me siento honrada de seguir frecuentando. Con mención especial para Edu por todas las risas, tu apoyo en las clases que no entendía y por resolver mis dudas, aunque te desesperara.

Y a todas las personitas que han formado parte de mi vida (y que por error mío olvidé mencionar aquí), gracias porque de una u otra forma han contribuido a mi formación tanto profesional como personal.

# ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
1.1 LA IMPORTANCIA DE LA QUIRALIDAD EN LOS COMPUESTOS ORGÁNICOS CON ACTIVIDAD BIOLÓGICA.	1
1.2 MÉTODOS DE ANÁLISIS PARA LA DETERMINACIÓN DE LA CONFIGURACIÓN ABSOLUTA.	2
1.2.1. DIFRACCIÓN DE RAYOS X	2
1.2.2. MÉTODOS QUIRÓPTICOS	4
1.2.2.1. Dicroísmo Circular (DC)	4
1.2.2.2. Dicroísmo Circular Vibracional (DCV)	5
1.2.3. RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN)	6
1.2.3.1. Agentes de solvatación quiral (ASQ)	8
1.2.3.2. Reactivos de derivación quiral (RDQ)	9
1.2.3.3. Lantánidos con ligantes quirales o aquirales (CSLR)	9
1.3. IMPORTANCIA DE LOS ÁCIDOS OXINDOLILACÉTICOS QUIRALES EN LA SÍNTESIS DE PRODUCTOS NATURALES CON ACTIVIDAD BIOLÓGICA.	10
<b>2. ANTECEDENTES</b>	<b>14</b>
2.1. DETERMINACIÓN DE LA CONFIGURACIÓN ABSOLUTA DE ÁCIDOS OXINDOLILACÉTICOS 1,3-DISUSTITUIDOS MEDIANTE RMN DE $^1\text{H}$ CON EL USO DE ( <i>R</i> )-1-FENILETILAMINA Y ( <i>S</i> )-(+)-4-FENIL-2-OXAZOLIDINONA COMO RDQ.	14
2.2. USO DEL ( <i>R</i> )-BINOL COMO ASQ EN LA RMN PARA LA ENANTIODIFERENCIACIÓN DE ÁCIDOS CARBOXÍLICOS QUIRALES.	22
<b>3. JUSTIFICACIÓN</b>	<b>26</b>
<b>4. OBJETIVOS</b>	<b>28</b>
4.1. OBJETIVO GENERAL.	28
4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.	28
<b>5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b>	<b>30</b>
5.1. SÍNTESIS DE LOS ÁCIDOS OXINDOLILACÉTICOS QUIRALES 1,3-DISUSTITUIDOS.	30

5.2.	ENANTIODIFERENCIACIÓN DE LOS ÁCIDOS OXINDOLILACÉTICOS QUIRALES 1,3-DISUSTITUIDOS CON EL BINOMIO ( <i>R</i> )-BINOL-DMAP.	33
5.3.	RESOLUCIÓN DE LOS ÁCIDOS OXINDOLILACÉTICOS QUIRALES 1,3-DISUSTITUIDOS.	42
5.4.	OBTENCIÓN DE LOS ESPECTROS DE RMN DE <sup>1</sup> H DE CADA ENANTIÓMERO EN PRESENCIA DE ( <i>R</i> )-BINOL-DMAP.	53
5.5.	ENANTIODIFERENCIACIÓN DEL ÁCIDO OXINDOLILACÉTICO (±)-22 CON EL BINOMIO ( <i>S</i> )-BINOL-DMAP.	71
5.6.	MODELO PROPUESTO DEL COMPLEJO DE PAR IÓNICO TERNARIO ( <i>R</i> )-BINOL:(±)-22:DMAP.	80
5.7.	USO DEL BINOMIO ( <i>R</i> )-BINOL-TEA COMO ASQ DE ÁCIDOS OXINDOLILACÉTICOS QUIRALES 1,3-DISUSTITUIDOS.	90
5.8.	USO DEL BINOMIO ( <i>R</i> )-BINOL-DMAP COMO ASQ DE ÉSTERES OXINDOLILACÉTICOS QUIRALES 1,3-DISUSTITUIDOS.	106
5.9.	EVIDENCIAS ESPECTROSCÓPICAS POR RMN DE LAS IMIDAS DIASTEREOISOMÉRICAS (3 <i>R</i> ,4' <i>S</i> )-34 Y (3 <i>S</i> ,4' <i>S</i> )-34.	111
6.	CONCLUSIONES	131
7.	PARTE EXPERIMENTAL	134
8.	REFERENCIAS	145
9.	APÉNDICE	148

## ABREVIATURAS, SÍMBOLOS Y ACRÓNIMOS

AB	sistema AB
ABX	sistema ABX
Ac	acetilo
ASQ	agente de solvatación quiral
B3LYP	Beecker Three Parameter, Lee Yang, Parr
BINOL	1,1'-bi-2-naftol
Bn	bencilo
CA	configuración absoluta
cc	cromatografía en columna
ccf	cromatografía en capa fina
CSLR	lantánidos con ligantes quirales o aquirales
°C	grado Celsius
$\delta$	desplazamiento químico
$\delta^R$	desplazamiento químico del estereoisómero ( <i>R</i> )
$\delta^S$	desplazamiento químico del estereoisómero ( <i>S</i> )
$\Delta\delta$	diferencia de desplazamiento químico
$\Delta\delta_{H8A-H8B}$	diferencia de desplazamiento químico entre los protones H8A y H8B.
$\Delta\delta_{H11A-H11B}$	diferencia de desplazamiento químico entre los protones H11A y H11B.
$\Delta\delta^{RS}$	diferencia de desplazamiento químico entre estereoisómeros [( <i>R</i> )- ( <i>S</i> )]
d	doble
D	dextro
da	doble ancha
dd	doble de doble
DC	dicroísmo circular
DCC	<i>N,N</i> -diciclohexilcarbodiimida
DCM	diclorometano

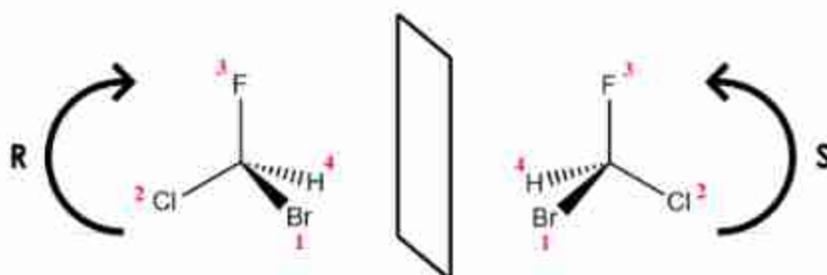
DCV	dicroísmo circular vibracional
DFT	density functional theory
4-DMAP	4-dimetilaminopiridina
4-DMAPH <sup>+</sup>	cación 4-dimetilaminopiridinio
DMSO	dimetilsulfóxido
ee	exceso enantiomérico y pureza enantiomérica
EDC·HCl	clorhidrato de <i>n</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>n'</i> -etilcarbodiimida
E <sub>L</sub>	luz levógira
eq	equivalente
E <sub>R</sub>	luz dextrógira
Et	etilo
FEA	feniletilamina
FDA	Food and Drug Administration
g	gramo
h	hora
g-HMBC	heteronuclear multiple bond correlation
g-HSQC	heteronuclear single bond correlation
Hz	Hertz
IR	infrarrojo
<i>J</i>	constante de acoplamiento
L	levo
M	molar
Me	metilo
mg	miligramo
MHz	megahertz
min	minutos
mL	mililitro
mmol	milimol
M.O.	radiación de microondas
pH	potencial de hidrógeno
pK <sub>a</sub>	constante de disociación ácida

ppm	partes por millón
Pren	prenilo
<i>R</i>	rectus
RDQ	reactivo de derivación quiral
<i>R<sub>f</sub></i>	factor de retención
RMN	resonancia magnética nuclear
RMN de <sup>13</sup> C	resonancia magnética nuclear de carbono
RMN de <sup>1</sup> H	resonancia magnética nuclear de protón
s	sencilla
S	sinister
t	triple
ta	triple ancha
TBAB	bromuro de tetrabutilamonio
td	triple de doble
TEA	triethylamina
TEDA	triethylendiamina
THF	tetrahydrofurano
TMS	tetrametilsilano
UV	ultravioleta
W	watts
(±)	mezcla racémica

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1 La importancia de la quiralidad en los compuestos orgánicos con actividad biológica.

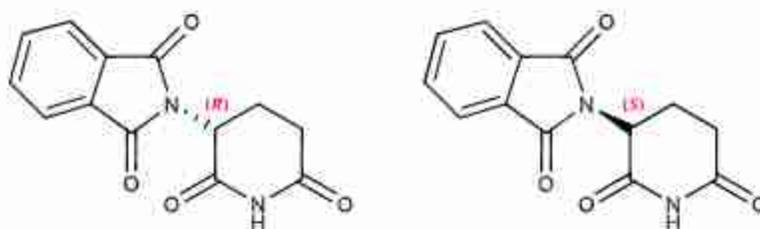
Los compuestos orgánicos se pueden dividir en dos grandes conjuntos: los quirales y los aquirales.<sup>1</sup> Se dice que un compuesto es quiral cuando en su estructura presenta al menos un centro estereogénico, es decir, un átomo unido a cuatro sustituyentes distintos entre sí (Figura 1). La quiralidad es la propiedad intrínseca que tienen ciertas moléculas de existir como dos formas que son imágenes especulares no superponibles la una de la otra, a las cuales se les conoce como enantiómeros y pueden ser nombrados incluyendo los descriptores "R" o "S" según la disposición de los sustituyentes alrededor del centro quiral o centro estereogénico.<sup>2</sup>



**Figura 1.** Ejemplo de la asignación de la configuración de dos enantiómeros.

La quiralidad juega un papel muy importante para la industria farmacéutica y la medicina debido a que la mayoría de los fármacos con actividad biológica actúan en el organismo por medio del reconocimiento molecular, por lo que el organismo únicamente puede considerar moléculas con la estereoquímica adecuada.<sup>3</sup> En el caso de los enantiómeros, estos se caracterizan por presentar propiedades físicas idénticas, como es el punto de fusión, la solubilidad o la densidad, pero sus propiedades químicas no son necesariamente iguales en medios quirales, por lo que es común que solamente uno de ellos presente propiedades de interés, mientras que el otro llega a ser inactivo o incluso representar un riesgo.<sup>1</sup> Entre los ejemplos más comunes se encuentra la talidomida (**1**) (Figura 2) que se

comercializó entre los años 1958 y 1963 como un sedante y calmante de náuseas durante los tres primeros meses de embarazo. Este fármaco se obtenía como mezcla racémica, es decir, como una mezcla 1:1 de ambos enantiómeros. No obstante, hasta ese momento no se sabía que estos enantiómeros poseen actividades biológicas distintas: el enantiómero (*R*)-1 cuenta con la actividad sedante deseada, mientras que el enantiómero (*S*)-1 produce efectos teratogénicos y causa anomalías congénitas en el feto.<sup>4</sup>



**Figura 2.** Estructuras de los enantiómeros de la talidomida (1).

Este hecho ejemplifica claramente la estrecha relación que existe entre las propiedades de los compuestos y su configuración absoluta (CA). Es por ello que actualmente se debe determinar la CA de cada enantiómero y hacer el estudio de su actividad biológica por separado. La necesidad de obtener compuestos químicos y fármacos enantioméricamente puros ha generado un rápido desarrollo en áreas como la síntesis y catálisis asimétrica, y ha vuelto indispensable contar con nuevos métodos simples y confiables para determinar la pureza enantiomérica y la configuración absoluta de cualquier compuesto orgánico quiral.<sup>5,6</sup>

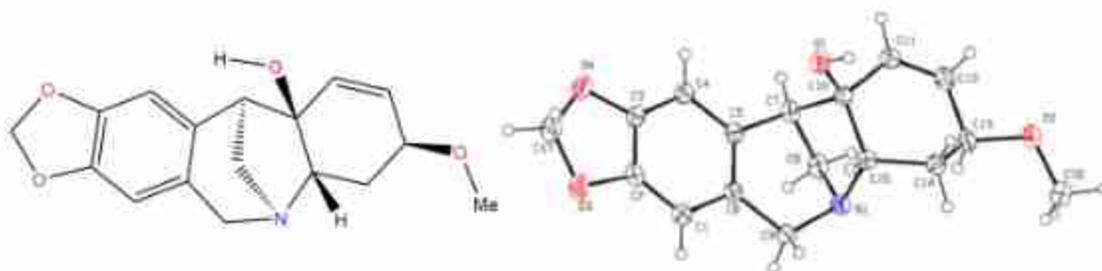
## 1.2 Métodos de análisis para la determinación de la configuración absoluta.

Existen varias técnicas utilizadas para la determinación de la CA de compuestos orgánicos quirales. Entre ellas pueden destacarse:

### 1.2.1. Difracción de rayos X

La difracción de rayos X consiste en hacer pasar, como su nombre lo indica, un haz

de rayos X a través de un cristal del compuesto del cual se desea elucidar su estructura. Este haz escinde en varias direcciones debido a la simetría de la agrupación de los átomos que conforman la molécula y da lugar a un patrón de intensidades por difracción, el cual puede interpretarse según la posición de los átomos dentro del monocristal. Esta técnica es considerada una de las más útiles para la determinación de la configuración absoluta puesto que brinda la representación exacta de la molécula y permite apreciar con claridad la disposición de los átomos alrededor del centro estereogénico (Figura 3), de modo que una vez obtenida su estructura esta no puede negarse o discutirse.<sup>1</sup> Es importante mencionar que para establecer la CA es conveniente que la estructura cuente con un centro estereogénico de CA conocida, que actúe como referencia y permita determinar de forma inequívoca la CA del centro quiral desconocido.



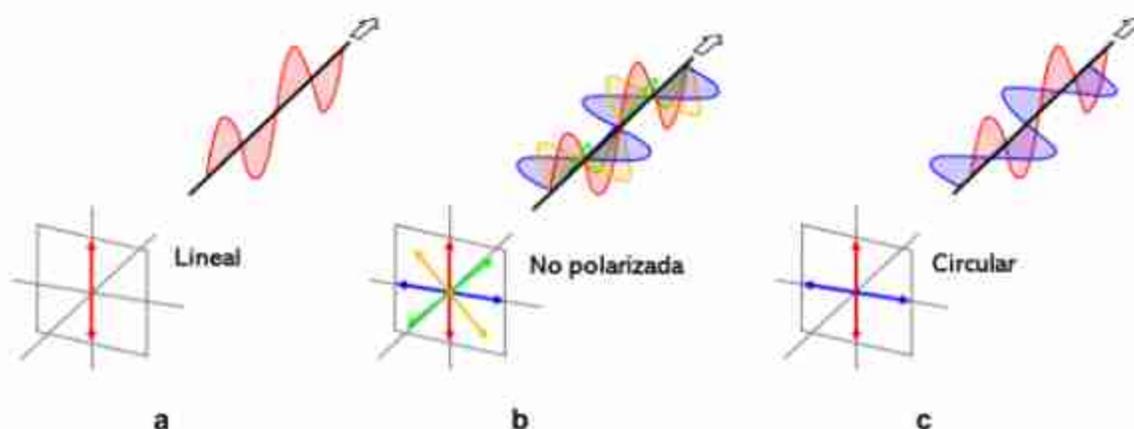
**Figura 3.** Estructura del alcaloide quiral pancratinina B (2) determinada mediante difracción de rayos X.

El principal inconveniente de la difracción de rayos X es que para llevar a cabo el análisis se requiere un monocristal de la sustancia a analizar, lo que vuelve necesaria la cristalización de los compuestos. Esto no es un procedimiento sencillo, especialmente cuando se dispone de poca cantidad de compuesto, por lo cual es una limitante importante de esta técnica. Igualmente, no puede aplicarse a disoluciones, sistemas biológicos *in vivo* o gases, y aunque en la actualidad ya es posible estudiar sistemas amorfos, los resultados obtenidos no son tan confiables en comparación a los que provienen del análisis de un monocristal.<sup>1</sup>

## 1.2.2. Métodos quirópticos

### 1.2.2.1. **Dicroísmo Circular (DC)**

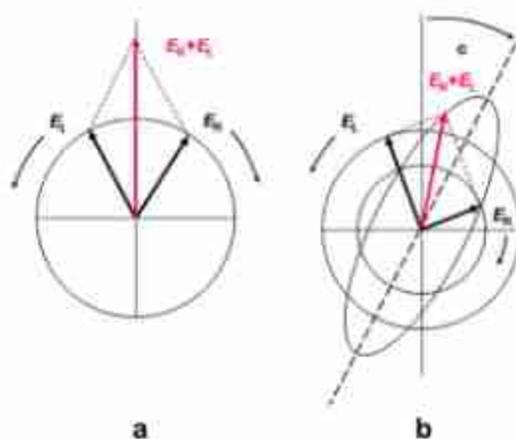
El dicroísmo circular (DC) es una forma de espectroscopía que se basa en medir la diferencia que existe en la absorción de la luz polarizada circularmente, al irradiarla sobre una muestra. La luz corresponde a una onda electromagnética compuesta por un campo eléctrico y un campo magnético perpendiculares entre sí. Si solo se toma en cuenta el campo eléctrico este se desplaza en el sentido mostrado en la figura 4a con polarización lineal. La propagación del campo eléctrico se puede dar en todos los planos posibles (Figura 4b). Sin embargo, si se consideran dos ondas de campo eléctrico perpendiculares entre sí, pero con una diferencia de fase de  $90^\circ$ , se dice que la luz está polarizada circularmente (Figura 4c).<sup>1,7</sup>



**Figura 4.** Diferencias entre a) luz polarizada linealmente, b) luz no polarizada y c) luz polarizada circularmente.

Cuando la luz está polarizada circularmente, el campo eléctrico tiene una longitud constante pero gira según la dirección de propagación, lo que forma una especie de hélice en el espacio. Existen dos tipos de luz polarizada según la forma de dicha hélice: levógira (gira hacia la izquierda) o dextrógira (gira hacia la derecha). Cuando se emiten ambos tipos, se genera un vector resultante en un plano. Al irradiar luz tanto dextrógira como levógira sobre una disolución de un compuesto quiral, la muestra absorberá en mayor medida una de ellas, y provocará una desviación del plano del vector resultante.<sup>1</sup>

En la Figura 5a pueden observarse los vectores de los dos tipos de luz polarizada circularmente, los cuales presentan la misma magnitud, pero la rotación es distinta, que al sumarse dan lugar a un único vector en un solo plano. La Figura 5b muestra el resultado de irradiar esta luz sobre una muestra quiral, absorbiendo mayor cantidad de luz de un solo tipo, de modo que ahora las magnitudes de los vectores ya no son iguales y el vector resultante gira generando una elipse. A dicha diferencia se le conoce como DC.<sup>1</sup>



**Figura 5.** a) Luz polarizada circularmente, b) irradiada sobre una muestra quiral ( $E_L$ : luz levógira;  $E_R$ : luz dextrógira).

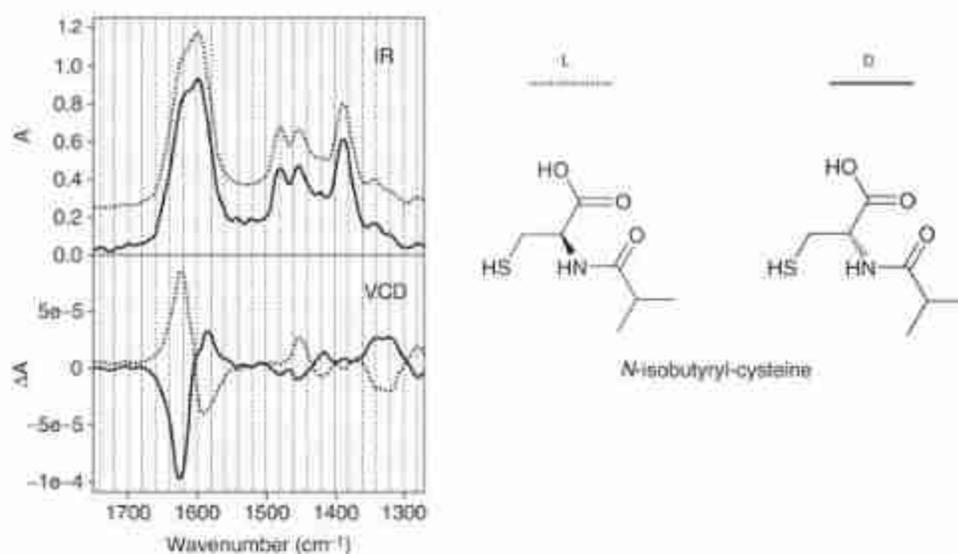
No obstante, esta técnica requiere que el sustrato a analizar presente cierta rigidez conformacional y, al menos, dos grupos cromóforos con alto coeficiente de extinción molar en su estructura, es decir, grupos que absorban intensamente energía en la región ultravioleta, lo que reduce el tipo de compuestos orgánicos quirales que pueden ser estudiados.<sup>1,7</sup> Además, en el caso de analizar una mezcla racémica no se observan señales.<sup>8</sup>

### 1.2.2.2. Dicroísmo Circular Vibracional (DCV)

El Dicroísmo Circular Vibracional (DCV) es una de las técnicas más utilizadas para la determinación de la CA debido a que el análisis puede realizarse en disolución y además no requiere una alta pureza enantiomérica, ni una excesiva purificación del sustrato. La diferencia principal con el DC es que en este caso se utiliza radiación

electromagnética en el rango de infrarrojo (IR), lo cual permite analizar a una gran variedad de moléculas orgánicas, al no ser necesaria la presencia de un cromóforo.<sup>1</sup>

Este método consiste en comparar el espectro experimental de la medición del DCV de una especie química quiral pura con el espectro teórico de las distintas configuraciones de la misma especie. Cuando se encuentra una coincidencia entre el resultado experimental y uno de los resultados teóricos, la similitud de los espectros determina entonces la configuración absoluta del compuesto de interés (Figura 6).<sup>1,7</sup>



**Figura 6.** Comparación de los espectros de IR y DCV de los enantiómeros de la *N*-isobutiril-cisteína (**3**).<sup>9</sup>

Una de las desventajas que presenta el DCV es la poca disponibilidad de los equipos y del material necesario para aplicar esta técnica dentro de los laboratorios de química, dado que son poco comunes.<sup>7</sup>

### 1.2.3. Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

La Resonancia Magnética Nuclear (RMN) es una técnica espectroscópica que permite determinar la estructura de una molécula. Los espectros de RMN brindan información para conocer los grupos funcionales, directa o indirectamente, presentes en un compuesto y su ubicación en la estructura.<sup>10</sup>

Recientemente, han surgido diferentes enfoques basados en la RMN que permiten la enantiodiferenciación y asignación de la CA de moléculas orgánicas quirales, los cuales resultan muy útiles gracias a las distintas ventajas que ofrece la RMN, tales como:<sup>11</sup>

- La gran mayoría de los laboratorios dispone del equipo e instrumentos necesarios.
- No se requiere conocer a fondo los fundamentos físicos de la RMN para poder aplicarla. Es necesario conocer su interpretación.
- El análisis requiere de poca cantidad de muestra, la cual puede ser recuperada al tratarse de una técnica no destructiva.
- El análisis se hace en disolución, por lo que puede aplicarse tanto a muestras sólidas como líquidas.

Ahora bien, al analizar dos enantiómeros de un compuesto por RMN, sus espectros resultan idénticos en disolventes aquirales, ya que presentan bandas isócronas, que los vuelven indistinguibles. Para llevar a cabo su enantiodiferenciación y la determinación de la CA se requiere del uso de una segunda especie, un reactivo auxiliar quiral de configuración conocida. Estos auxiliares quirales pueden ser ácidos, aminas, alcoholes, sulfóxidos o compuestos cíclicos como ciclodextrinas, péptidos, etc., con un marcado efecto anisotrópico, de tal manera que cada uno de los dos enantiómeros del sustrato y el auxiliar quiral forman algún tipo de complejo o se unen covalentemente para originar dos especies diastereoisómeras, cuyos espectros de RMN serán diferentes y permitirán llevar a cabo la enantiodiferenciación. Por tanto, las diferencias observadas en los espectros serán entonces características para cada configuración y, por ello, se puede analizar la posibilidad de determinar la CA de cada diastereoisómero y, en consecuencia, de cada enantiómero.<sup>10,12</sup>

Los auxiliares quirales que se utilizan para la enantiodiferenciación por RMN se dividen en tres grupos: agentes de solvatación quiral (ASQ), reactivos de derivación

quiral (RDQ) y lantánidos con ligantes quirales o aquirales (CSLR).<sup>13</sup>

### 1.2.3.1. Agentes de solvatación quiral (ASQ)

En esta técnica el sustrato se analiza en un entorno quiral creado ya sea por un disolvente quiral, o bien, por la adición de un agente de solvatación quiral (ASQ) en un disolvente aquiral estándar de RMN. La ventaja de esta técnica es que no se requiere llevar a cabo ningún tipo de transformación química y por lo general, el experimento suele realizarse directamente en el tubo de RMN.<sup>14</sup> Los ASQ son compuestos puros ópticamente activos que se unen *in situ* con los enantiómeros del sustrato mediante interacciones no covalentes y forman dos complejos diastereoisoméricos; estos se analizan mediante RMN de protón y muestran bandas anisócronas en sus espectros; para determinar a qué enantiómero corresponde cada señal, es necesario comparar por separado los espectros de los dos complejos diastereoisoméricos generados.<sup>14</sup>

Desde el punto de vista estructural, los ASQ y los sustratos deben tener una funcionalización complementaria que les permita formar un complejo mediante algún tipo de interacción, ya sea puentes de hidrógeno, interacciones electrostáticas, interacciones  $\pi$ - $\pi$ , etc., que genere en cada enantiómero un entorno químico diferente y modifique los desplazamientos químicos de los sustituyentes del sustrato en función de la configuración del ASQ.<sup>15</sup> La situación deseable es tener un intercambio rápido, de modo que el espectro de RMN del sustrato quiral de interés sea un promedio de su forma unida y no unida.<sup>16</sup>

Debido a que la interacción es de tipo no covalente, los complejos resultantes suelen tener poca rigidez conformacional y en muchos casos en los espectros las diferencias no son muy significativas, por lo que los ASQ suelen utilizarse para determinar la pureza enantiomérica (ee), ya que se dificulta establecer modelos de uso general que permitan crear correlaciones entre las diferencias que se observan en los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y la configuración del sustrato siendo pocos los trabajos en los que se ha logrado determinar el ee y su CA.

### **1.2.3.2. Reactivos de derivación quiral (RDQ)**

En esta técnica el sustrato se une covalentemente al compuesto puro ópticamente activo denominado reactivo de derivación quiral (RDQ) que proporciona el ambiente quiral necesario para el análisis del sustrato de interés. Los RDQ cuentan con un grupo funcional para enlazarse de forma covalente al sustrato generando dos derivados diastereoisoméricos con espectros de RMN de  $^1\text{H}$  diferentes. Gracias a la unión covalente se consigue una mayor rigidez conformacional y se presentan diferencias más significativas en los espectros que han permitido establecer modelos conformacionales de uso general para correlacionar las diferencias de desplazamiento químico ( $\Delta\delta$ ) con la CA del RDQ y del sustrato.<sup>10</sup> Sin embargo, este método requiere de mucho más tiempo ya que es necesario llevar a cabo una reacción química, además de la separación y purificación de los diastereoisómeros formados.<sup>12,17</sup>

### **1.2.3.3. Lantánidos con ligantes quirales o aquirales (CSLR)**

Por último, los lantánidos con ligantes quirales (CSLR) suelen utilizarse igual que los ASQ, e incluso conjuntamente con un RDQ en aquellas situaciones en las que los espectros de los derivados diastereoisoméricos obtenidos no presenten diferencias suficientemente significativas en los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  por una alta flexibilidad conformacional.<sup>18</sup> Sin embargo, el uso de los CSLR no ha resultado de gran relevancia ya que en la mayoría de los casos los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de los diastereoisómeros formados en presencia del CSLR muestran señales indistinguibles debido a la naturaleza paramagnética de los lantánidos.<sup>16</sup>

De los tres métodos mencionados anteriormente, el uso de ASQ se considera el más atractivo ya que cuenta con ventajas tales como la rapidez y facilidad con la que se lleva a cabo, y el hecho de que no presenta problemas de resolución cinética (un enantiómero interacciona más rápido con el ASQ que el otro) o de racemización de la muestra, al estar en solución.<sup>8,15</sup>

### 1.3. Importancia de los ácidos oxindolilacéticos quirales en la síntesis de productos naturales con actividad biológica.

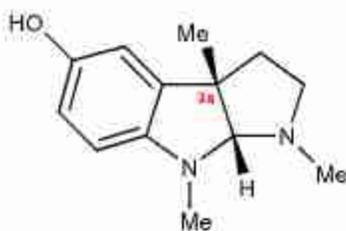
El anillo de oxindol es una unidad estructural que se encuentra en un número importante de productos naturales y compuestos biológicamente activos, por ejemplo, una gran variedad de productos naturales con importante actividad biológica contienen en su estructura el núcleo de pirroloindolina y espirooxindol, los cuales constituyen una familia diversa de alcaloides estructuralmente complejos que han sido aislados de una gran diversidad de fuentes naturales incluyendo anfibios, plantas y algas marinas.<sup>19</sup>

Dentro de los alcaloides con el núcleo pirroloindolina se encuentra la (-)-fisostigmina (**4**) (Figura 7), utilizada en el tratamiento de la miastenia gravis y el glaucoma, además se ha investigado su uso potencial contra el Alzheimer.<sup>20</sup>



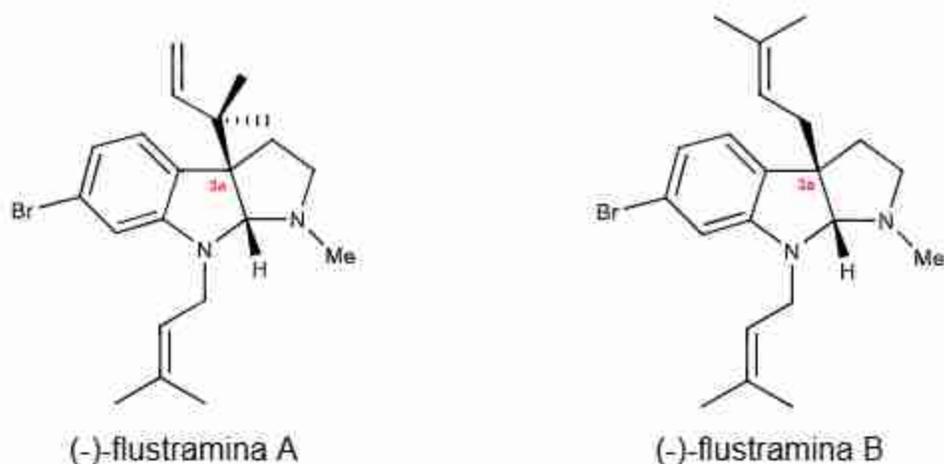
**Figura 7.** Estructura de (-)-fisostigmina (**4**).

Otro compuesto es la (-)-eserolina (**5**) (Figura 8), un análogo estructural de la (-)-fisostigmina que se caracteriza por presentar un potente efecto analgésico similar al de la morfina.<sup>21</sup>



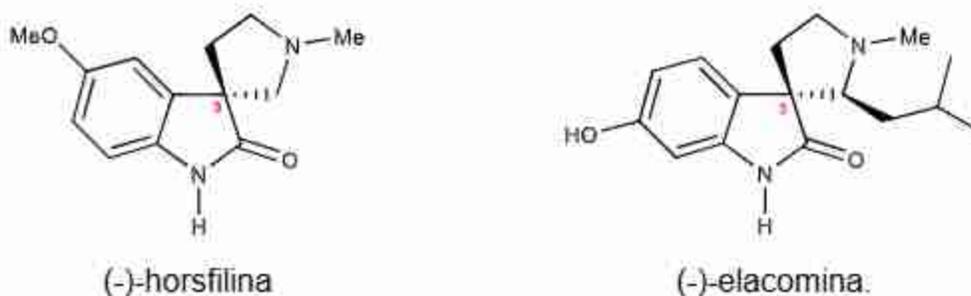
**Figura 8.** Estructura de (-)-eserolina (**5**).

Igualmente, las (-)-flustraminas A (**6**) y B (**7**) (Figura 9) exhiben actividad como relajantes musculares sobre el músculo esquelético y liso.<sup>22</sup>



**Figura 9.** Estructuras de (-)-flustraminas A (6) y B (7).

Ahora bien, dentro de los alcaloides que contienen el núcleo espirooxindol se encuentran la (-)-horsfilina (8) y la (-)-elacomina (9) (Figura 10); ambos compuestos presentan actividad inhibidora en ciclos celulares.<sup>23</sup>

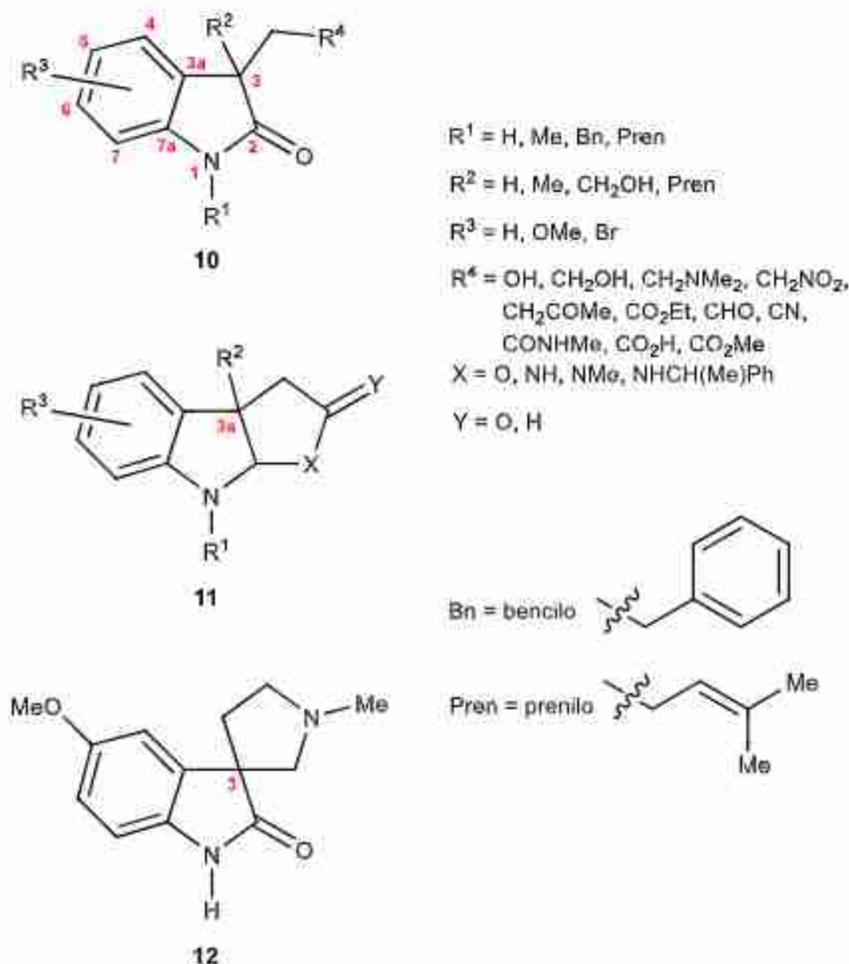


**Figura 10.** Estructuras de (-)-horsfilina (8) y (-)-elacomina (9).

Esta familia de alcaloides indólicos incorpora en su estructura un átomo de carbono cuaternario estereogénico en la posición C3a o C3. La síntesis de este tipo de moléculas se ha vuelto de gran interés, ya que la construcción asimétrica de estereocentros cuaternarios de carbono representa un reto dentro de la síntesis orgánica debido a la severa congestión estérica en dichos carbonos.<sup>24</sup>

Los ácidos oxindolilacéticos quirales son análogos e intermediarios de síntesis de derivados indólicos con una interesante y variada actividad biológica. Por ejemplo, los derivados oxindólicos 1,3,3-trisustituídos con diversos grupos alquilo en la posición C3 (10) se han descrito como intermediarios importantes en la síntesis de

productos naturales con el núcleo de pirroloindol (**11**) y espirooxindol (**12**) que presentan actividad farmacológica relevante (Figura 11).<sup>25,26</sup>



**Figura 11.** Estructuras de algunos derivados oxindólicos **10** y de los productos naturales que contienen núcleos oxindol (**10**), furoindol, pirroloindol (**11**) y espirooxindol (**12**).

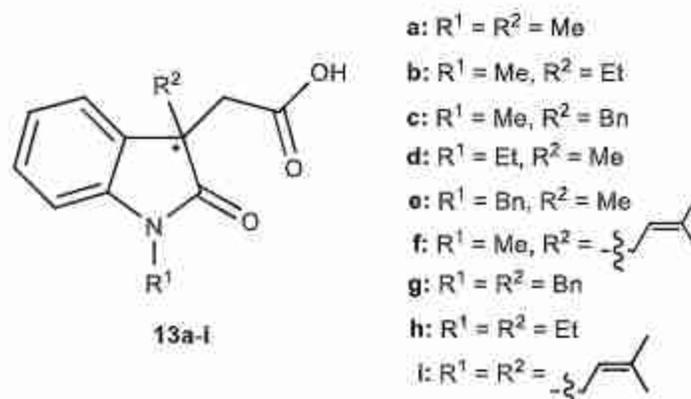
Los oxindoles del tipo de **10** al ser intermediarios de síntesis, su configuración en C3 define la configuración absoluta en C3a y C3 de los pirroloindoles **11** y espirooxindoles **12**.<sup>19</sup> Es por ello que el desarrollo de un método sencillo, económico y confiable para determinar el ee en la síntesis asimétrica de los derivados de ácidos oxindolilacéticos 1,3-disustituídos y, en el mejor de los casos, lograr asignar su configuración absoluta, es de suma importancia para la obtención de fármacos enantiopuros más seguros y eficaces.<sup>6</sup> En este trabajo se propone el uso del

binomio (*R*)-BINOL-DMAP como posible ASQ para la enantiodiferenciación de ácidos oxindolilacéticos quirales 1,3-disustituídos y analizar si es posible establecer una metodología que pueda asignar su CA.

## 2. ANTECEDENTES

### 2.1. Determinación de la configuración absoluta de ácidos oxindolilacéticos 1,3-disustituidos mediante RMN de $^1\text{H}$ con el uso de (*R*)-1-feniletilamina y (*S*)-(+)-4-fenil-2-oxazolidinona como RDQ.

En nuestro grupo de investigación se ha llevado a cabo la síntesis de diversos ácidos oxindolilacéticos 1,3-disustituidos (**13a-i**) (Figura 12) y la determinación de su CA en C3 usando la (*R*)-1-feniletilamina<sup>27</sup> [(*R*)-FEA] (**14**) y la (*S*)-(+)-4-fenil-2-oxazolidinona<sup>28</sup> (**15**) como RDQ's vía la formación de los pares de amidas o imidas diastereoisoméricas correspondientes.

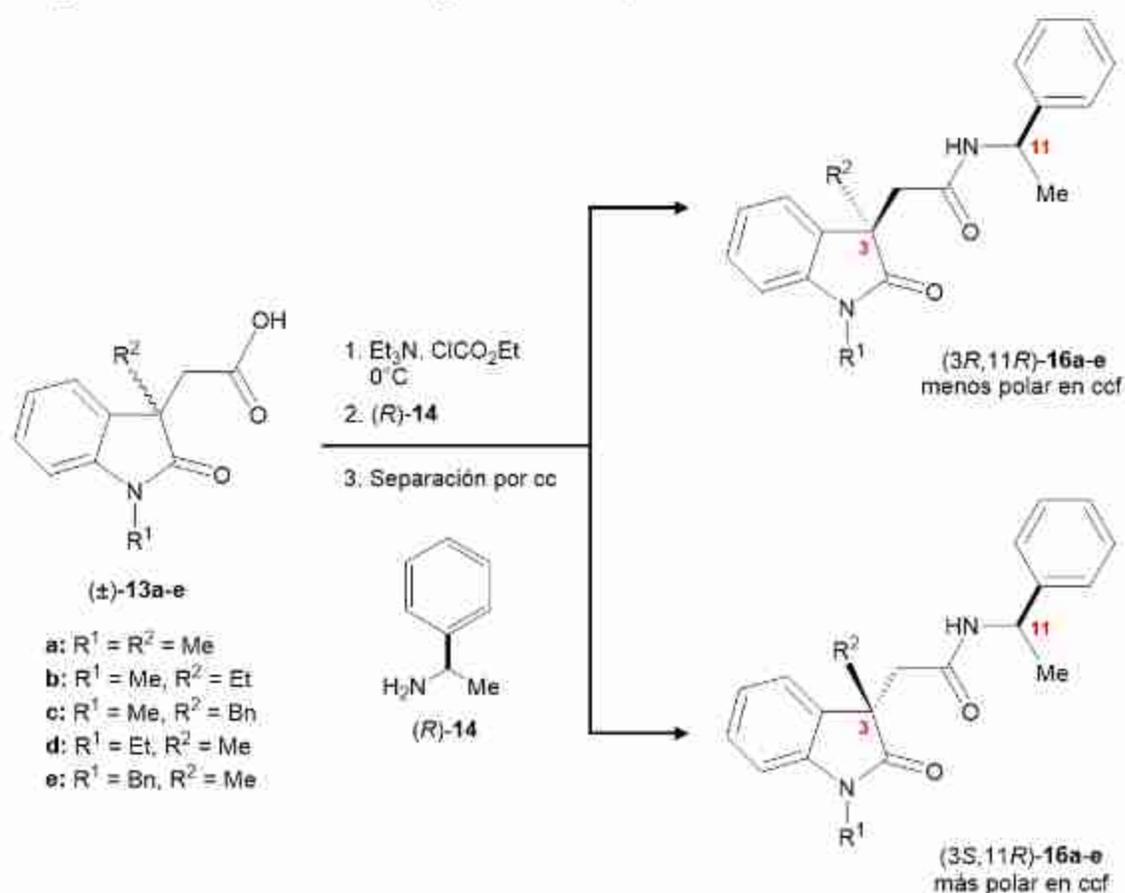


**Figura 12.** Estructuras de algunos ácidos oxindolilacéticos sintetizados **13a-i**.

La metodología para la determinación de la CA del centro estereogénico en C3 usando (*R*)-FEA (**14**) se muestra en el esquema 1. Esta implica el tratamiento inicial de los ácidos racémicos ( $\pm$ )-**13a-e** con cloroformiato de etilo ( $\text{ClCO}_2\text{Et}$ ) y trietilamina ( $\text{Et}_3\text{N}$ ) a  $0^\circ\text{C}$  para la activación de los ácidos carboxílicos, seguido de la reacción con (*R*)-**14** permitiendo la formación de los correspondientes pares de amidas diastereoisoméricas ( $3R,11R$ )- y ( $3S,11R$ )-**16a-e**, las cuales se separaron mediante cromatografía en columna (cc) debido a que presentan diferentes valores de  $R_f$  en cromatografía en capa fina (ccf).<sup>27</sup>

Los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de cada par diastereoisomérico se compararon entre sí y evidencian diferencias significativas en los desplazamientos de algunas de sus señales ( $\Delta\delta^{RS} = \delta^R - \delta^S$ , donde *R* y *S* son los descriptores que aluden a la

configuración del centro estereogénico en C3).

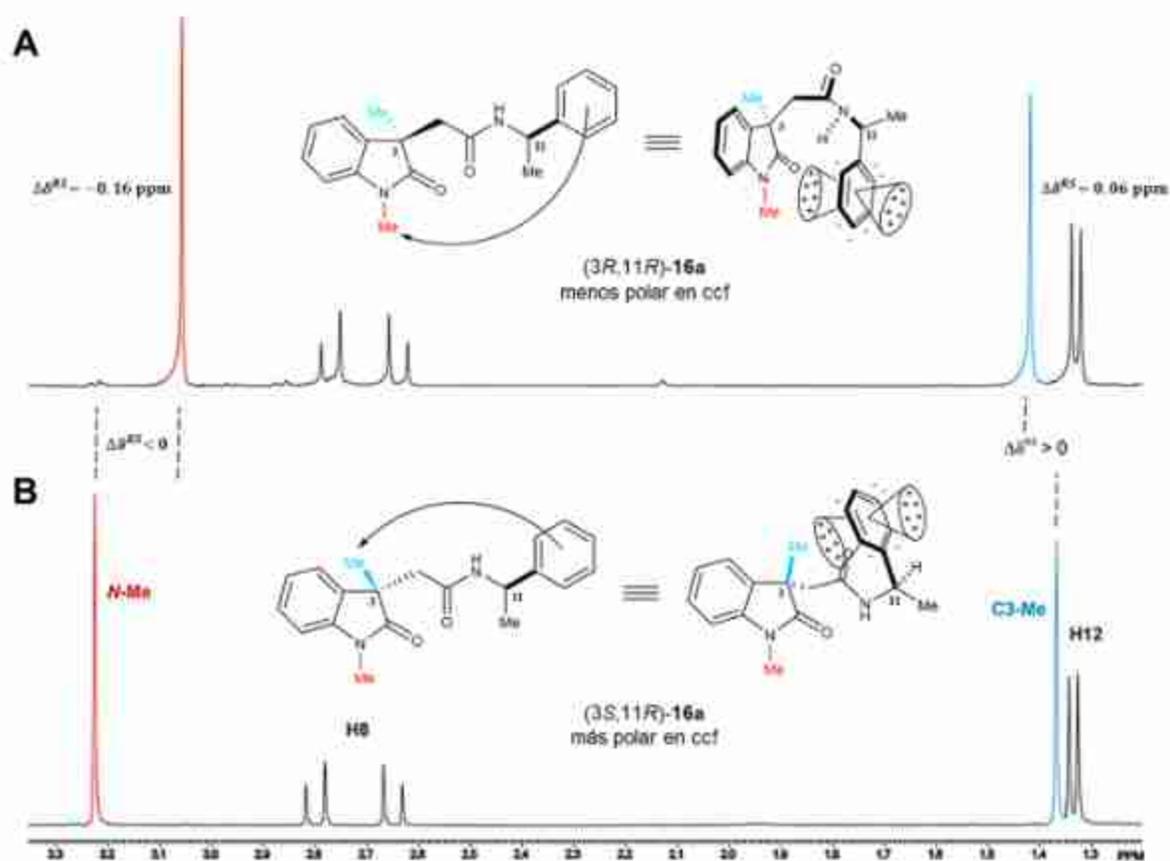


**Esquema 1.** Síntesis de los pares de amidas diastereoisoméricas  $(3R,11R)$ - y  $(3S,11R)$ -16a-e.

Por ejemplo, en el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del diastereoisómero  $(3R,11R)$ -16a (Figura 13, trazo A) la señal del grupo NMe aparece a desplazamientos químicos ( $\delta$ ) más bajos en comparación con el  $\delta$  de la señal correspondiente en la amida  $(3S,11R)$ -16a (Figura 13, trazo B). Esto contrasta con la señal de Me en C3, puesto que en el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del diastereoisómero  $(3S,11R)$ -16a dicha señal aparece a menores frecuencias en comparación con la de la amida  $(3R,11R)$ -16a (Figura 13).

Los valores de  $\Delta\delta$  observados para el par diastereoisomérico  $(3R,11R)$ - y  $(3S,11R)$ -16a se explican al analizar el modelo conformacional empírico propuesto para cada una de las amidas (Figura 13, trazos A y B). Para el caso del diastereoisómero  $(3R,11R)$ -16a, el anillo aromático del fragmento  $(R)$ -FEA se orienta de modo tal que

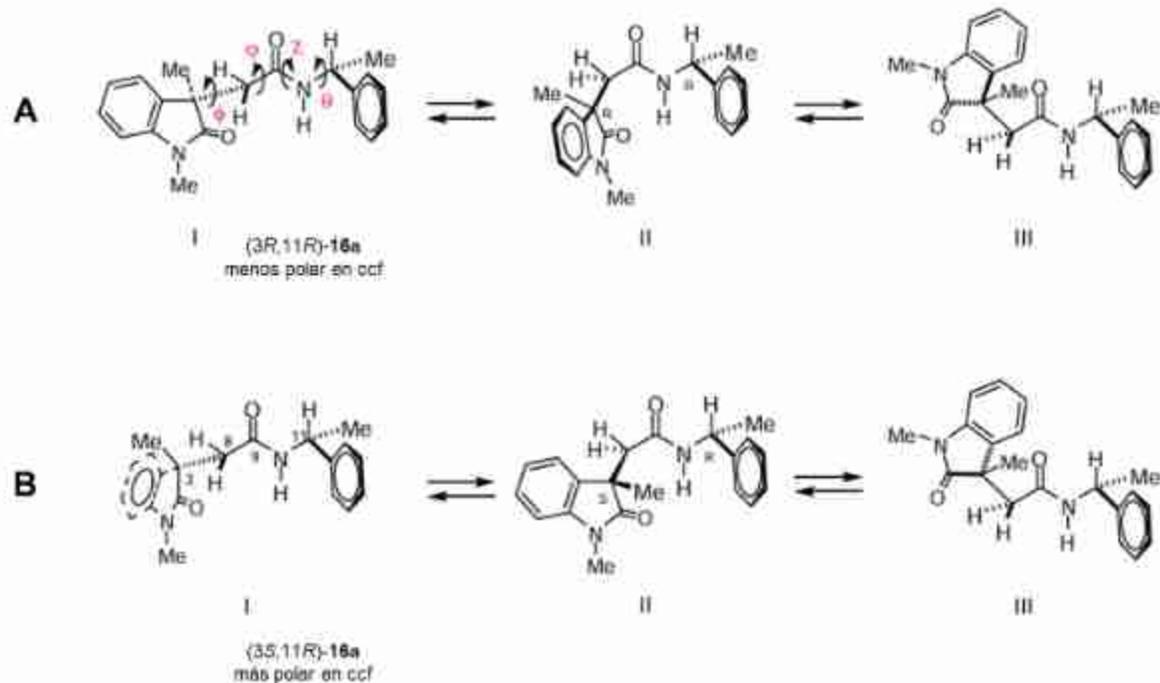
encara al grupo *N*-Me, provocando un efecto de protección que genera el desplazamiento de su señal hacia menores frecuencias (Figura 13, trazo A). Por su parte, en el diastereoisómero (3*S*,11*R*)-**16a** el grupo fenilo de la (*R*)-FEA se encuentra frente al C3-Me provocando un efecto de protección que origina el desplazamiento de su señal hacia menores frecuencias. Este fenómeno se presentó para cada uno de los pares diastereoisoméricos lo que permitió determinar la CA de la serie de derivados (3*R*,11*R*)- y (3*S*,11*R*)-**16a-e**.



**Figura 13.** Región alifática del espectro de RMN-<sup>1</sup>H para las amidas (3*R*,11*R*)- **16a** (Trazo A) y (3*S*,11*R*)-**16a** (Trazo B), así como los modelos empíricos propuestos para cada una de estas.<sup>27</sup>

El modelo empírico se confirmó al llevarse a cabo cálculos de modelado molecular para el análisis conformacional del par diastereoisomérico **16a** a un nivel de teoría de funcionales de la densidad DFT(B3LYP/631G(d)) y DFT(B3LYP/DGDZPV) obteniéndose tres conformeros principales tal y como se presenta en la figura 14.

Al realizar el análisis se estableció que para ambas amidas ( $3R,11R$ )- y ( $3S,11R$ )-**16a** el conformero II es el de menor energía y se encuentra en mayor proporción, lo que coincidió con los modelos empíricos propuestos.<sup>27</sup>

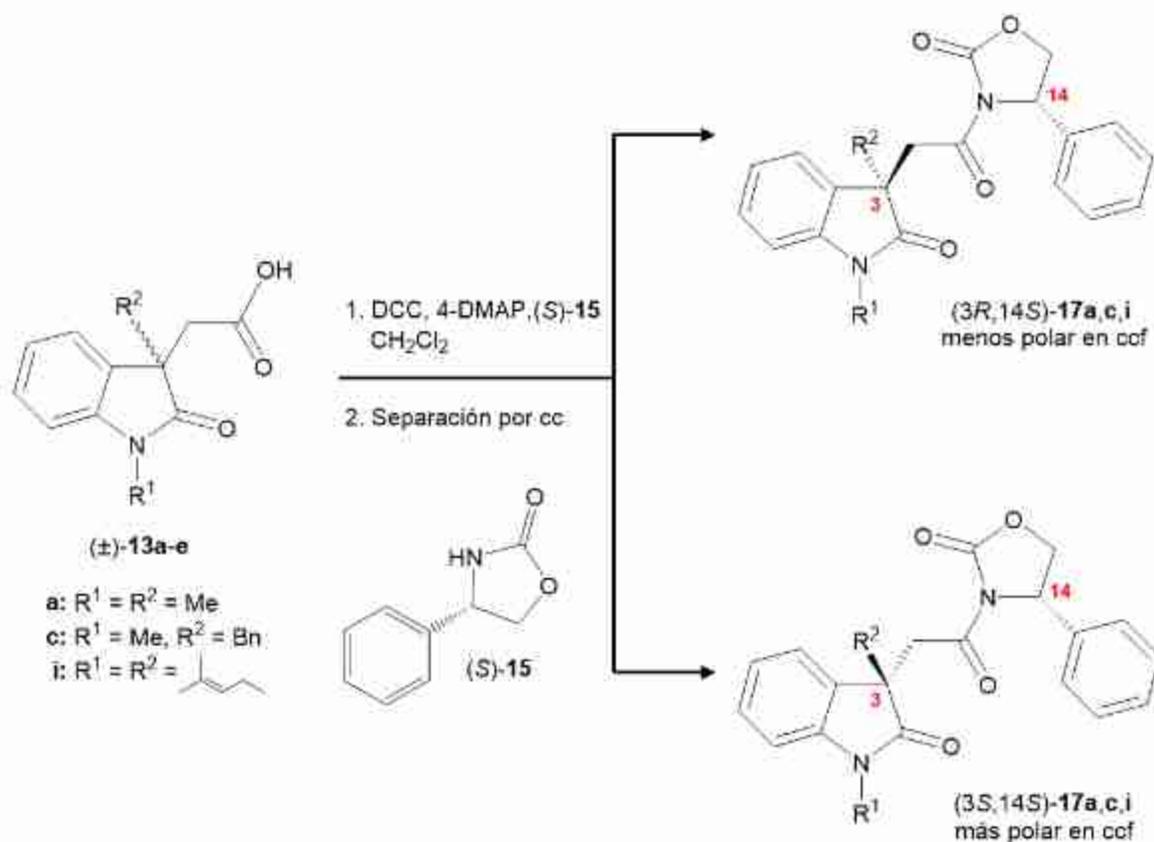


**Figura 14.** Análisis conformacional teórico de las amidas ( $3R,11R$ )- y ( $3S,11R$ )-**16a**.

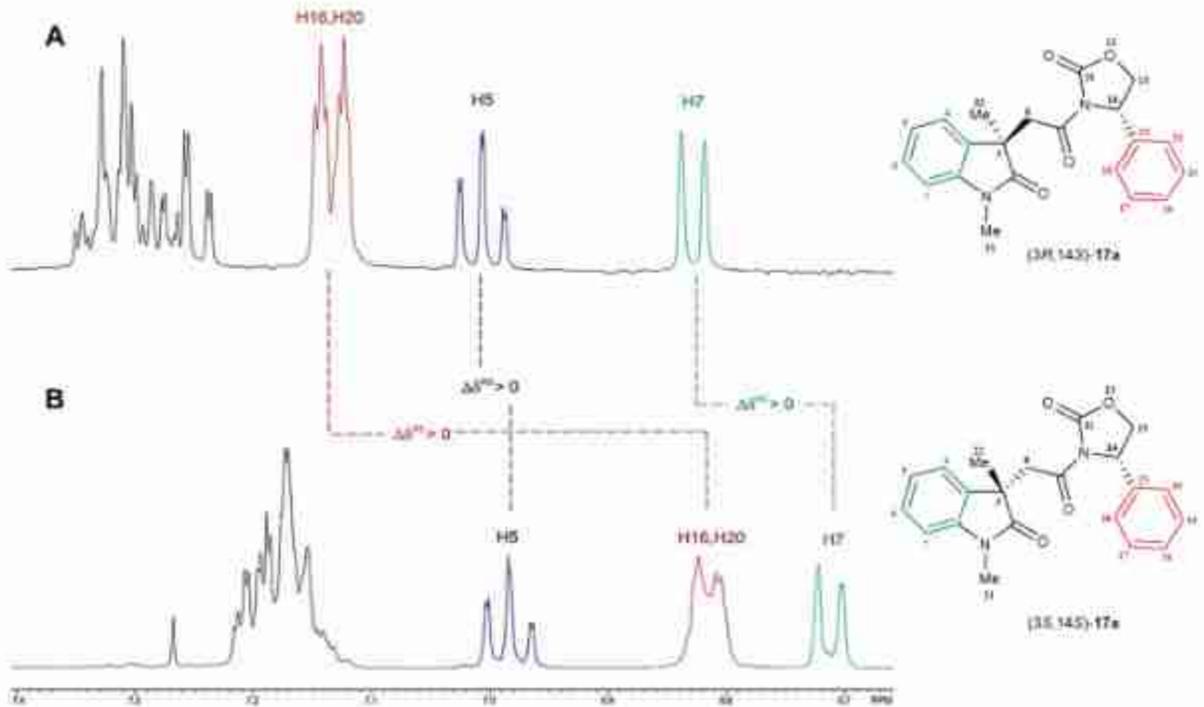
Por otro lado, la metodología que involucra el uso de ( $S$ )-(+)-4-fenil-2-oxazolidinona (**15**) como RDQ para la determinación de la CA del centro estereogénico en C3 del anillo oxindólico implica el tratamiento de los ácidos racémicos **13a,c,i** con  $N,N$ -diciclohexilcarbodiimida (DCC) y 4-dimetilaminopiridina (4-DMAP) para la activación del carboxilo, y su posterior reacción con ( $S$ )-**15** para la formación de los correspondientes pares de imidas diastereoisoméricas ( $3R,14S$ )- y ( $3S,14S$ )-**17a,c,i** que se separaron mediante cc como se muestra en el esquema 2.<sup>28</sup>

Los espectros de RMN de  $^1H$  de los pares de oxindolilacetil-feniloxazolidinona diastereoisoméricas presentaron valores significativos de  $\Delta\delta$  en la mayoría de las señales de ambos diastereoisómeros. Para el diastereoisómero ( $3S,14S$ )-**17a** las señales de los protones aromáticos H16-H20 y H4-H7 aparecen a menores frecuencias en comparación con las señales del diastereoisómero ( $3R,14S$ )-**17a** (Figura 15). De igual forma, se observó una mayor separación entre las señales del

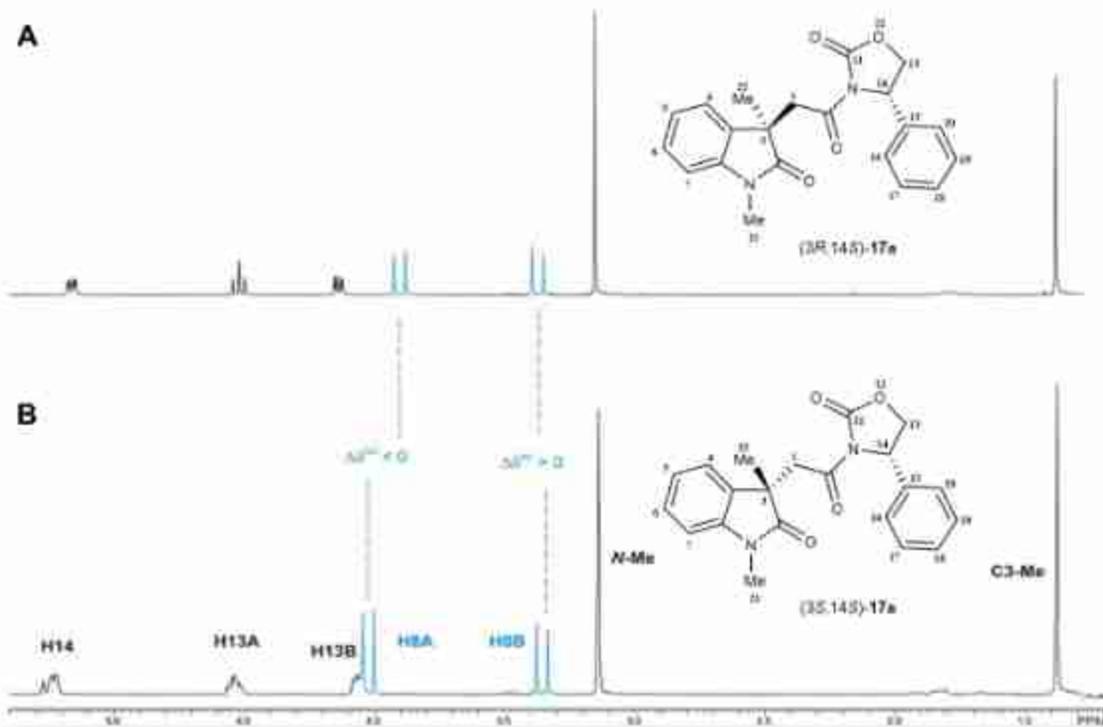
sistema AB en C8 en el espectro de la imida diastereoisomérica (3*S*,14*S*)-**17a** con respecto a la imida (3*R*,14*S*)-**17a** (Figura 16).



**Esquema 2.** Síntesis de los pares de imidas diastereoisoméricas (3*R*,4'*S*)- y (3*S*,4'*S*)-**17a,c,i**.

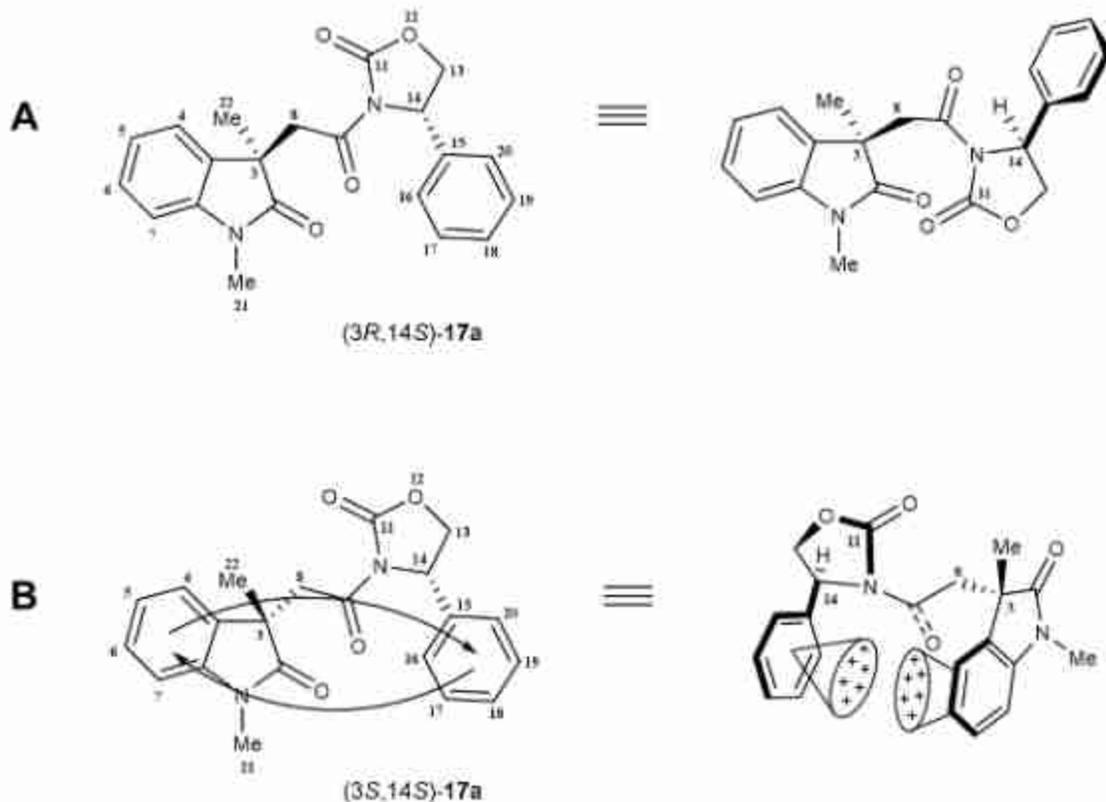


**Figura 15.** Región aromática de los espectros de RMN- $^1\text{H}$  para las imidas  $(3R,14S)$ -**17a** (Trazo A) y  $(3S,14S)$ -**17a** (Trazo B).



**Figura 16.** Región alifática de los espectros de RMN- $^1\text{H}$  para las imidas  $(3R,14S)$ -**17a** (Trazo A) y  $(3S,14S)$ -**17a** (Trazo B).

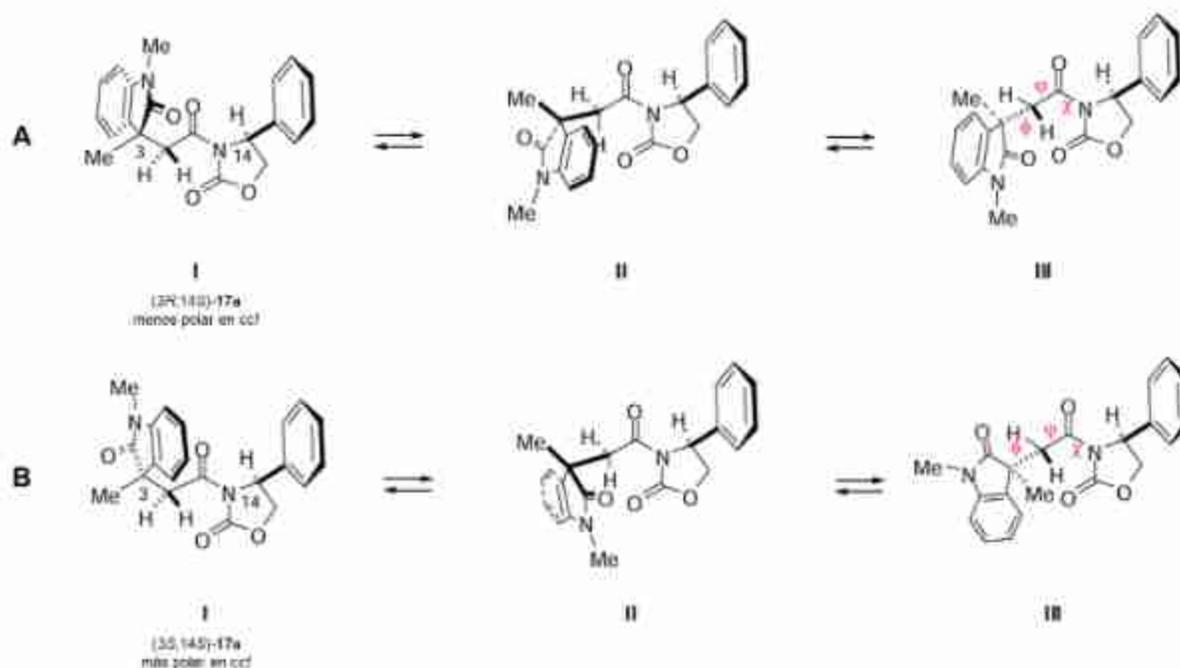
A partir de las diferencias observadas en RMN de protón y al analizar los posibles conformeros, se propuso que en el diastereoisómero (3*S*,14*S*)-**17a** los anillos aromáticos del oxindol y de fenilo de la oxazolidinona se encuentran orientados uno frente al otro provocando efectos anisotrópicos de protección diamagnética entre sí, del grupo fenilo de la oxazolidinona hacia los protones H4-H7 del oxindol, y del fenilo del oxindol sobre los protones H16-20 de la oxazolidinona (Figura 17, trazo B), originando cambios significativos hacia menores frecuencias en los  $\delta$  de las señales aromáticas en el diastereoisómero (3*S*,14*S*) (Figura 15, trazo B). Por su parte, en el diastereoisómero (3*R*,14*S*)-**17a** los anillos aromáticos del oxindol y la oxazolidinona se encuentran alejados entre sí, por lo que no se ven afectados anisotrópicamente los  $\delta$  de las señales para este compuesto (Figura 17, trazo A).



**Figura 17.** Modelo conformacional empírico propuesto para el par de imidas diastereoisoméricas (3*R*,14*S*)-**17a** (Trazo A) y (3*S*,14*S*)-**17a** (Trazo B), que muestra el efecto de protección anisotrópica entre los anillos aromáticos en el diastereoisómero (3*S*,14*S*)-**17a**.<sup>28</sup>

Asimismo, el mayor valor de  $\Delta\delta^{RS}$  del protón H8A en el diastereoisómero (3*S*,14*S*)-**17a** (Figura 16) se debe a que este protón cae en la zona de desprotección del grupo carbonilo en C11, originando así una mayor apertura del sistema AB ( $\Delta\delta_{H8A-H8B}$ ) en comparación al diastereoisómero (3*R*,14*S*)-**17a** (Figura 17).<sup>28</sup>

Los cálculos de modelado molecular para el análisis conformacional del par diastereoisomérico **17a** con un nivel de teoría DFT(B3LYP/631G(d)) y DFT(B3LYP/DGDZPV) generó los conformeros principales que se muestra en la figura 18. El análisis mostró que para ambas amidas (3*R*,11*R*)- y (3*S*,11*R*)-**17a** el conformero I es el más estable gracias al menor número de repulsiones estéricas, el cual coincidió con los modelos empíricos propuestos y confirmó los resultados de RMN.<sup>28</sup>

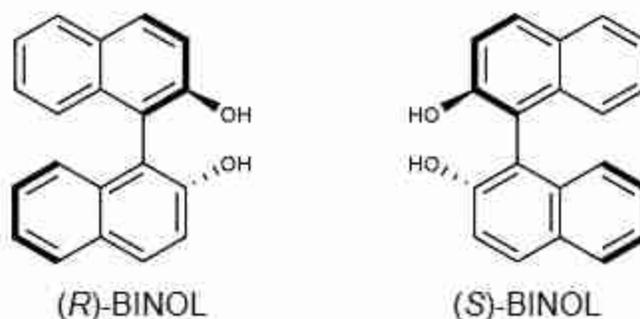


**Figura 18.** Análisis conformacional teórico de las amidas (3*R*,4'*S*)- y (3*S*,4'*S*)-**17a**.<sup>28</sup>

## 2.2. Uso del (*R*)-BINOL como ASQ en la RMN para la enantiodiferenciación de ácidos carboxílicos quirales.

Como se mencionaba anteriormente, el uso de un ASQ en la RMN se considera uno de los métodos más atractivos debido a su rapidez y facilidad para llevar a cabo la enantiodiferenciación de moléculas quirales, puesto que únicamente implica su adición a la disolución del compuesto quiral en estudio con un disolvente deuterado.<sup>15</sup>

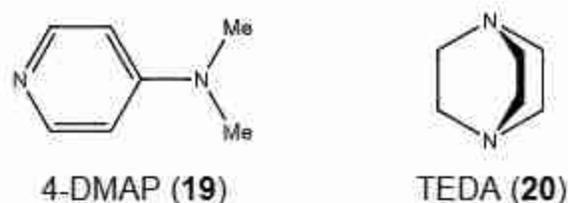
Un amplio número de compuestos quirales como alcaloides<sup>29</sup>, porfirinas<sup>30</sup>, ciclodextrinas<sup>31</sup>, binoles<sup>32</sup>, triangelaminas<sup>33</sup> y diaminas<sup>34</sup>, han sido estudiados como ASQ para diferentes tipos de compuestos.<sup>35</sup> En particular, para ácidos carboxílicos quirales, grupo funcional presente en los compuestos en estudio, se han descrito ASQ que logran su enantiodiferenciación, pero pocos también permiten la asignación de su CA. Además, muchos de estos ASQ requieren de múltiples pasos para su obtención.<sup>35</sup> El 1,1'-bi-2-naftol (BINOL) enantiopuro (**18**) (Figura 19) ha demostrado ser útil como ASQ para la enantiodiferenciación de alcoholes, aminas y sulfóxidos,<sup>8,37,38</sup> y también se ha explorado en síntesis asimétrica.<sup>39</sup> Sin embargo, la adición de BINOL a ácidos carboxílicos quirales no logra su enantiodiferenciación debido a que las interacciones que se generan no son lo suficientemente fuertes formando especies diastereoisoméricas poco estables.<sup>40</sup>



**Figura 19.** Estructuras de los enantiómeros del BINOL (**18**).

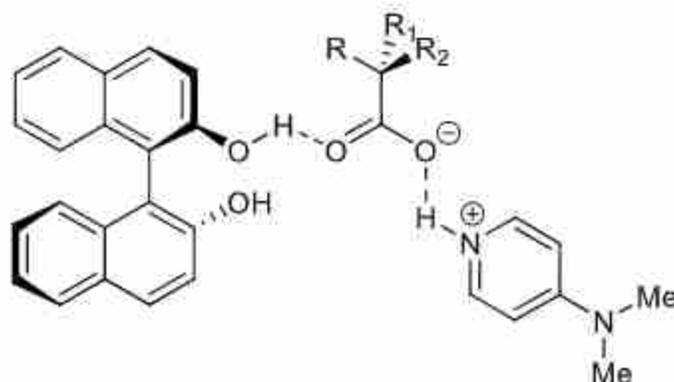
Recientemente, se han descrito protocolos que implican la formación de complejos ternarios mediante la combinación del ASQ con otro aditivo y el sustrato quiral.

Muchos de estos sistemas ternarios se han utilizado para mejorar la enantiodiferenciación en el espectro de RMN, y algunos también dan como resultado tendencias predecibles que pueden usarse para asignar la CA.<sup>15</sup> El (*R*)-BINOL en combinación con una amina orgánica como la 4-dimetilaminopiridina (4-DMAP) (**19**) o la trietilendiamina (TEDA) (**20**) (Figura 20) genera un complejo diastereoisomérico de par de iones ternarios con cada uno de los enantiómeros de un ácido carboxílico quiral, permitiendo su enantiodiferenciación con mayor resolución.



**Figura 20.** Estructuras de la 4-dimetilaminopiridina (4-DMAP) (**19**) y la trietilendiamina (TEDA) (**20**).

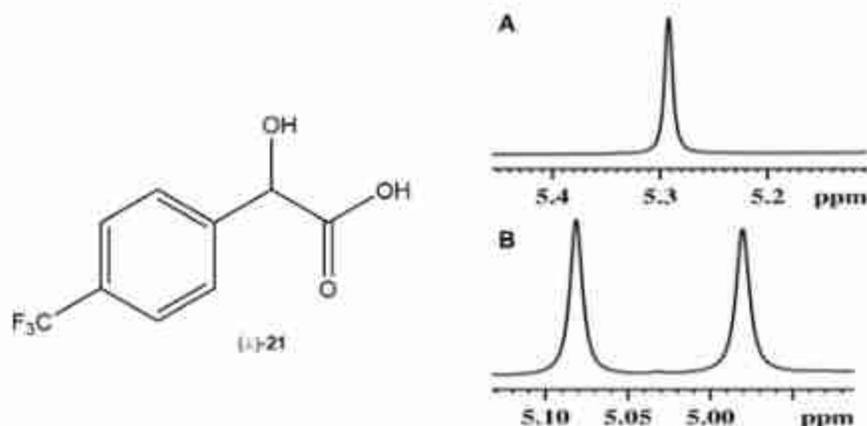
En general, se propone que el ácido quiral forma un par iónico con una base orgánica, como la 4-DMAP, el cual después acepta un protón del BINOL para formar un complejo ternario a través de puentes de hidrógeno (Figura 21).<sup>40</sup>



**Figura 21.** Representación propuesta del complejo de par iónico ternario formado a partir de (*R*)-**18**, un ácido carboxílico quiral y la base orgánica 4-DMAP (**19**).<sup>40</sup>

Este protocolo se aplicó, por ejemplo, para la enantiodiferenciación del ácido ( $\pm$ )-4-(trifluorometil)mandélico (**21**) obteniendo dos espectros de RMN de <sup>1</sup>H cada uno con

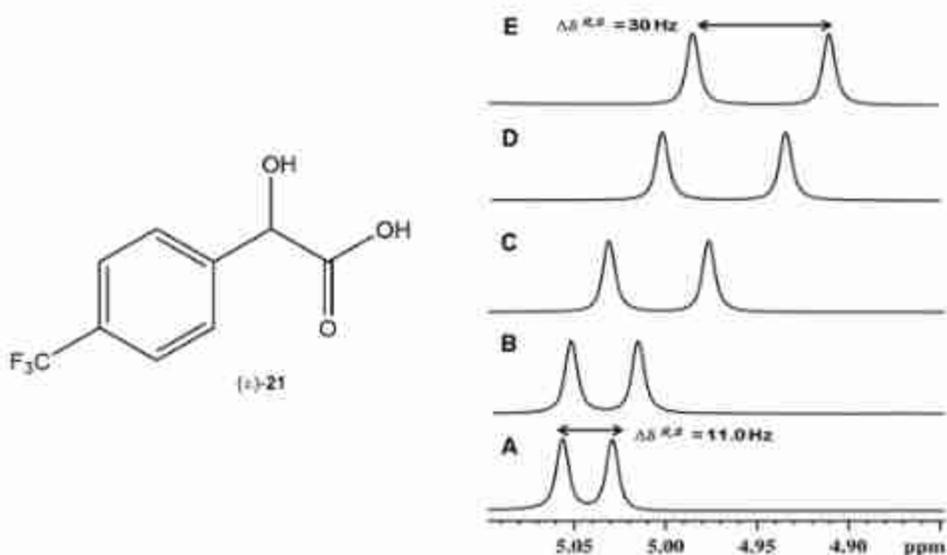
un equivalente de (*R*)-BINOL, y en presencia o ausencia de un equivalente de 4-DMAP (Figura 22). En el caso del espectro donde no se adicionó la base orgánica (Figura 22, trazo A) se observó únicamente un pico alrededor de 5.29 ppm, mientras que en el espectro con 4-DMAP (Figura 22, trazo B) se presentaron dos picos perfectamente definidos en 4.08 y 5.08 ppm, con una relación de intensidad 1:1 y una separación adecuada.<sup>40</sup>



**Figura 22.** Espectros de RMN de <sup>1</sup>H a 400 MHz del protón α del ácido (±)-21 en la mezcla 1:1 de (±)-21 y (*R*)-BINOL (18) (Trazo A) y 1:1:1 de (±)-21, (*R*)-BINOL (18) y 4-DMAP (19) (Trazo B) en CDCl<sub>3</sub>.<sup>40</sup>

Estos resultados mostraron que el uso de (*R*)-BINOL enantiopuro no permite la diferenciación enantiomérica de los ácidos carboxílicos quirales, siendo indispensable la participación de la 4-DMAP en la formación del par de complejos diastereoisoméricos ternarios. En ese trabajo se sugiere el uso de la 4-DMAP en proporción 1:1 respecto al ácido carboxílico para evitar cualquier posible desestabilización del complejo con mayor concentración de la amina orgánica.<sup>40</sup>

Así también, para determinar el efecto de la concentración del (*R*)-BINOL en los valores de diferencia de desplazamiento químico ( $\Delta\delta^{R,S}$ ) entre los dos diastereoisómeros, se obtuvieron cinco espectros de RMN de <sup>1</sup>H de las mezclas de (*R*)-BINOL:(±)-21:4-DMAP usando diferentes concentraciones de (*R*)-BINOL (1, 1.5, 2, 2.5 y 3 equivalentes), observándose que al aumentar la concentración de un equivalente a tres el valor  $\Delta\delta^{R,S}$  casi se triplica (Figura 23).<sup>40</sup>



**Figura 23.** Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz del protón  $\alpha$  del ácido ( $\pm$ )-**21** en la mezcla de (*R*)-BINOL, ( $\pm$ )-**21** y 4-DMAP en  $\text{CDCl}_3$  en proporciones 1:1:1 (Trazo A), 1.5:1:1 (Trazo B), 2:1:1 (Trazo C), 2.5:1:1 (Trazo D) y 3:1:1 (Trazo E).<sup>40</sup>

De igual forma, se investigó el efecto del disolvente en la enantiodiferenciación del ácido ( $\pm$ )-**21**, encontrando que al utilizar disolventes como dimetilsulfóxido (DMSO), piridina y metanol (MeOH) no es posible la discriminación enantiomérica debido a que estos disolventes compiten para la formación de puentes de hidrógeno desestabilizando al complejo ternario. Por tal motivo, el uso de un disolvente poco polar como el cloroformo deuterado es ideal para la discriminación de ácidos carboxílicos quirales.<sup>40</sup>

Este protocolo también permitió la determinación del exceso enantiomérico para diferentes mezclas escalémicas, así como la asignación de la configuración absoluta de hidroxiacidos quirales al evaluar los efectos de protección y desprotección diamagnética que ejercen los anillos del (*R*)-BINOL sobre el hidrógeno  $\alpha$  del hidroxiacido.<sup>40</sup>

Así, resulta importante estudiar el uso del binomio BINOL-DMAP como ASQ para la enantiodiferenciación de ácidos oxindolilacéticos quirales 1,3-disustituídos y analizar si es posible establecer una metodología que pueda asignar su CA.

### 3. JUSTIFICACIÓN

El interés por determinar la estereoquímica de un compuesto orgánico quiral viene del hecho de que esta se relaciona estrechamente con sus propiedades químicas, físicas, biológicas y farmacéuticas.<sup>1</sup> Históricamente, los fármacos se han generado a partir de metabolitos secundarios provenientes de fuentes naturales, principalmente plantas, y de compuestos derivados de los mismos. Hoy en día, alrededor de la mitad de los fármacos en uso clínico provienen de fuentes naturales.<sup>41</sup> En su mayoría, los compuestos candidatos a su uso farmacológico suelen contener uno o más centros estereogénicos, y como se sabe, la actividad terapéutica puede depender sólo de uno de los enantiómeros, mientras que el otro puede ser inactivo o mostrar actividad biológica adversa.<sup>42</sup>

En 1992 la FDA (Food and Drug Administration de los E.U.A.) estableció lineamientos y normas relacionadas al desarrollo de compuestos quirales. Desde las etapas tempranas del desarrollo de un fármaco debe conocerse la estereoquímica absoluta del compuesto con centros quirales. También, para compuestos usados en farmacología, toxicología y en estudios clínicos debe establecerse su composición isomérica cuantitativa y determinar las especificaciones del producto final como calidad y pureza desde el punto de vista estereoquímico. Es claro entonces que la quiralidad en el diseño de fármacos es de vital importancia tanto por el análisis estructural como las regulaciones gubernamentales.<sup>43</sup>

Esto ha provocado un rápido y continuo avance en las estrategias para la obtención de compuestos químicos enantioméricamente puros, lo que ha conducido al desarrollo de procedimientos sintéticos enantioselectivos (síntesis y catálisis asimétrica), en los que la necesidad de disponer de nuevos métodos analíticos más simples, confiables, accesibles y de fácil ejecución, para la caracterización y determinación de la pureza enantiomérica de moléculas quirales utilizando el mínimo de muestra posible, es de suma importancia.<sup>6</sup>

La RMN es un método efectivo para lograr la determinación rápida del exceso

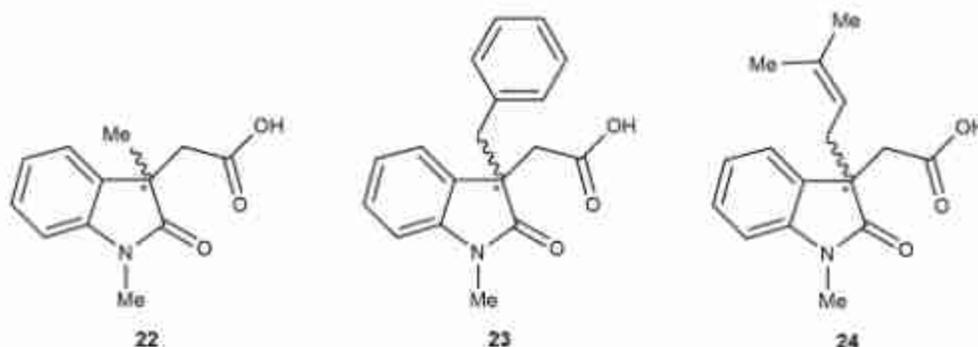
enantiomérico (ee) y la configuración absoluta de un compuesto quiral.<sup>8</sup> Esta técnica se ha utilizado ampliamente en la determinación de la CA de compuestos quirales desde 1973, cuando Mosher y colaboradores desarrollaron una metodología para dicho fin.<sup>44</sup> Sin embargo, para llevar a cabo la enantiodiferenciación y determinación de la CA se requiere del uso de un reactivo auxiliar quiral de configuración conocida que transforme el compuesto quiral de interés en dos derivados diastereoisoméricos que puedan diferenciarse mediante RMN de protón. Esto se logra mediante la derivación del sustrato con un RDQ o el uso de un ASQ.<sup>10</sup> Este último resulta más atractivo debido a su fácil ejecución, puesto que no implica la formación de enlaces formales con el sustrato, sino que únicamente se establecen interacciones no covalentes con el mismo.<sup>14</sup>

Los oxindoles son entidades químicas presentes en productos naturales quirales con potencial actividad biológica. Por su parte, los derivados de ácidos oxindolilacéticos 1,3-disustituídos quirales se han descrito como análogos estructurales o intermediarios de síntesis de dichos productos naturales.<sup>26,27</sup> Es así que resulta importante establecer metodologías sencillas y eficientes para determinar excesos enantioméricos y su CA. Este trabajo propone el uso del binomio BINOL enantiopuro y 4-DMAP para la enantiodiferenciación de ácidos oxindolilacéticos quirales y analizar si es posible establecer una metodología que pueda asignar su CA mediante RMN de protón.

## 4. OBJETIVOS

### 4.1. Objetivo general.

Explorar el uso del binomio (*R*)-BINOL-DMAP como posible ASQ en RMN de protón para la enantiodiferenciación de ácidos oxindolilacéticos quirales 1,3-disustituidos ( $\pm$ )-**22-24** y analizar si es posible establecer una metodología para la asignación de su CA.



### 4.2. Objetivos específicos.

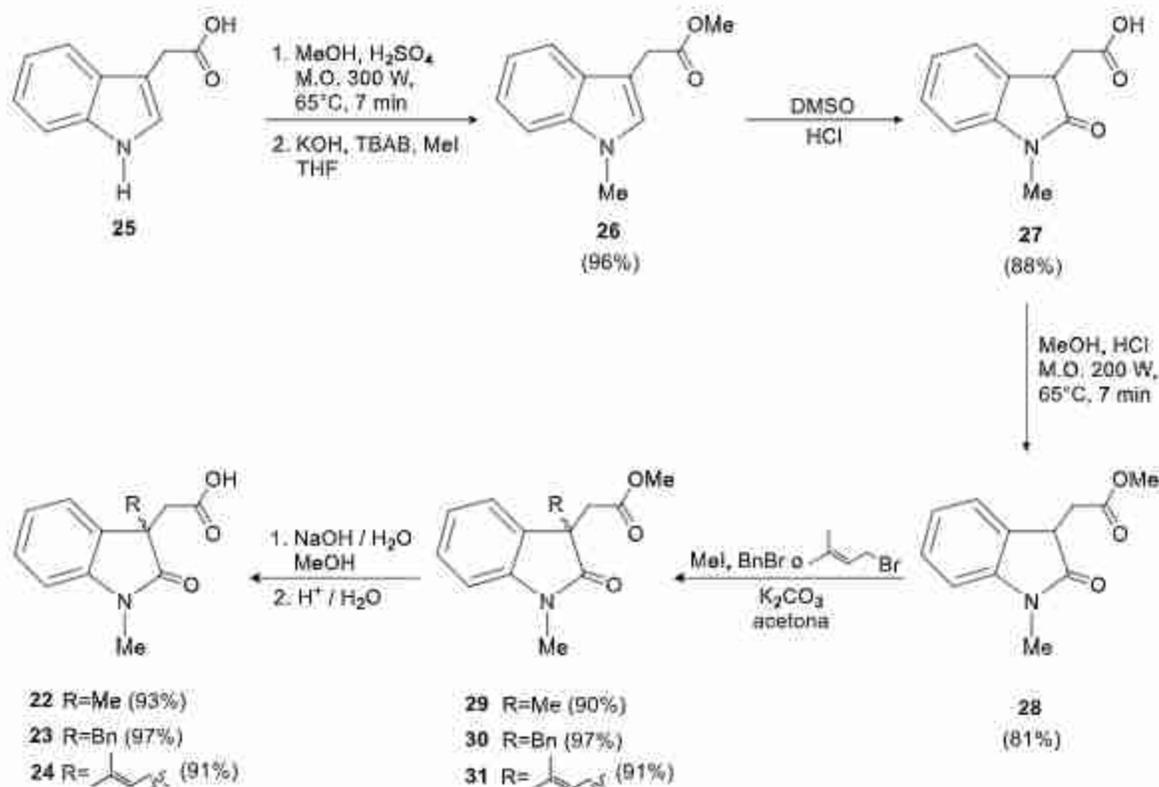
- 1) Sintetizar los ácidos oxindolilacéticos quirales 1,3-disustituidos **22** a **24** en cinco pasos de reacción a partir del ácido 3-indolilacético (**25**) para obtener sus espectros de RMN de protón.
- 2) Asignar y analizar los espectros de RMN de protón de los ácidos quirales **22** a **24** en presencia de cantidades equimolares de (*R*)-BINOL-DMAP para evaluar la capacidad del binomio como ASQ en la enantiodiferenciación de los ácidos racémicos.
- 3) Llevar a cabo la resolución de los ácidos quirales **22** a **24** a través de la formación de imidas diastereoisoméricas y su posterior hidrólisis para obtener por separado los correspondientes enantiómeros.
- 4) Obtener los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de cada enantiómero en presencia de (*R*)-BINOL-DMAP con el fin de asignar las señales de cada enantiómero en el espectro de la mezcla racémica y confirmar su enantiodiferenciación.

- 5) Comparar y analizar los datos de enantiodiferenciación obtenidos mediante RMN de protón a fin de identificar alguna sistematicidad en las señales de los diferentes ácidos que tenga correlación con su configuración absoluta.

## 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 5.1. Síntesis de los ácidos oxindolilacéticos quirales 1,3-disustituidos.

En este trabajo se llevó a cabo la síntesis de los ácidos ( $\pm$ )-1,3-dimetiloxindolilacético (**22**), ( $\pm$ )-1-metil-3-benciloxindolilacético (**23**) y ( $\pm$ )-1-metil-3-preniloxindolilacético (**24**) de acuerdo con lo propuesto en el esquema 3.



**Esquema 3.** Ruta de síntesis de los ácidos oxindolilacéticos ( $\pm$ )-**22-24**.

Se inició con la esterificación del ácido 3-indolilacético (**25**) usando metanol (MeOH), ácido sulfúrico ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ) y radiación de microondas (300 W,  $65^\circ\text{C}$ , 7 min) seguida de alquilación en N1 con hidróxido de potasio (KOH) (4 eq), bromuro de tetrabutilamonio (TBAB) (0.06 eq) y yodometano (MeI) (4 eq) en THF como disolvente con agitación constante por un periodo de 5 minutos para obtener el N-metilindol **26** en 96% de rendimiento.

Posteriormente, el éster indolilacético **26** se oxidó utilizando dimetilsulfóxido (DMSO) (10 eq) y ácido clorhídrico (HCl) (10 eq) a temperatura ambiente por un

periodo de 16 horas generando el ácido oxindolilacético **27** en 88% rendimiento. La esterificación de **27** se llevó a cabo con metanol (5 mL), HCl (3 gotas) e irradiación de microondas (200 W, 65°C, 7 min) permitiendo la formación del éster oxindolilacético **28** en 81% de rendimiento.

El posterior tratamiento del éster oxindolilacético **28** con carbonato de potasio ( $K_2CO_3$ ) (10 eq) y el correspondiente haluro de alquilo MeI (1.5 eq), bromuro de bencilo (BnBr) (2 eq), o bromuro de prenilo (PrenBr) (2 eq) en acetona permitió la alquilación en C3 generando los correspondientes derivados N1,C3-dialquinoxindólicos **29**, **30** o **31** en 90, 97 y 91% de rendimiento.

Finalmente, las hidrólisis de **29-31** con MeOH y solución de hidróxido de sodio (NaOH) acuoso al 15% bajo calentamiento en baño María a 50°C durante 15 minutos, seguidas de acidificación con ácido clorhídrico, permitió obtener los correspondientes ácidos oxindolilacéticos 1,3-disustituidos **22-24** en 93, 97 y 91% de rendimiento, respectivamente.

Los espectros de RMN de  $^1H$  de los ácidos ( $\pm$ )-**22-24** (Figuras 24-26, trazo A) permitieron confirmar su obtención debido a que muestran las señales características para cada compuesto.<sup>27,28</sup>

El espectro de RMN de  $^1H$  del ácido ( $\pm$ )-**22** (Figura 24, trazo A) muestra en la región aromática las señales correspondientes al anillo oxindólico. En 7.29 ppm aparece una señal triple de dobles ( $J = 7.7, 1.3$  Hz) para el protón H6, en 7.20 ppm una señal doble ancha ( $J = 7.4$  Hz) para H4, en 7.08 ppm se encuentra una señal triple de dobles ( $J = 7.5, 1.0$  Hz) para H5 y en 6.87 ppm se aprecia una señal doble ( $J = 7.8$  Hz) correspondiente a H7.

En la región alifática se presentan dos señales simples en 3.24 y 1.42 ppm propias de los grupos metilo unidos a N1 (Me10) y C3 (Me11), respectivamente. Asimismo, se presentan dos señales dobles de un sistema AB en 2.99 y 2.80 ppm ( $J = 16.4$  Hz) asignado a los protones metilénicos H8A y H8B ( $\Delta\delta_{H8A-H8B} = 0.19$  ppm).

Por otro lado, en el espectro del ácido ( $\pm$ )-**23** (Figura 25, trazo A) en 7.21 ppm se

observa en la región de desplazamientos químicos de protones aromáticos, una señal triple de dobles ( $J = 7.7, 1.3$  Hz) correspondiente a H6, en 7.12 ppm una señal doble ancha ( $J = 7.4$  Hz) para H4, entre 7.10 y 7.01 ppm aparecen sobrepuestas las señales de H4 y H5 del anillo de oxindol, y H14-H16 del grupo bencilo, en 6.76 ppm se aprecia la señal doble de dobles ancha ( $J = 8.1, 1.5$  Hz) de los protones H13 y H17, y en 6.59 ppm la señal doble ancha ( $J = 7.8$  Hz) de H7.

En la región de desplazamientos químicos de los protones alifáticos se presenta en 2.96 ppm una señal simple para los protones del grupo Me10, y dos sistemas AB: en 3.15 y 2.91 ppm ( $J = 16.5$  Hz) correspondiente a los protones metilénicos H8A y H8B ( $\Delta\delta_{\text{H8A-H8B}} = 0.24$  ppm), y en 3.11 y 3.06 ppm ( $J = 12.8$  Hz) perteneciente a H11A y H11B, respectivamente ( $\Delta\delta_{\text{H11A-H11B}} = 0.05$  ppm).

El espectro del ácido ( $\pm$ )-**24** (Figura 26, trazo A) muestra en la región aromática en 7.29 ppm una señal triple de dobles ( $J = 7.8, 1.2$  Hz) para H6, en 7.17 ppm una señal doble ancha ( $J = 7.3$  Hz) para H4, en 7.06 ppm una señal triple ancha ( $J = 7.5$  Hz) para el protón H5 y en 6.58 ppm la señal doble ancha ( $J = 7.8$  Hz) para H7.

En la región de alifáticos se presenta en 4.82 ppm una señal triple ancha ( $J = 7.7$  Hz) para H12, en 3.22 ppm una señal simple para el grupo Me10, en 3.02 y 2.82 ppm el sistema AB ( $J = 16.4$  Hz) de los protones metilénicos H8A y H8B ( $\Delta\delta_{\text{H8A-H8B}} = 0.07$  ppm), en 2.53 y 2.46 ppm el sistema ABX ( $J = 14.1, 7.7$  Hz) para los protones H11A y H11B ( $\Delta\delta_{\text{H11A-H11B}} = 0.07$  ppm) del grupo prenilo, así como las dos señales simples de los metilos Me14 y Me15 en 1.58 y 1.46 ppm, respectivamente.

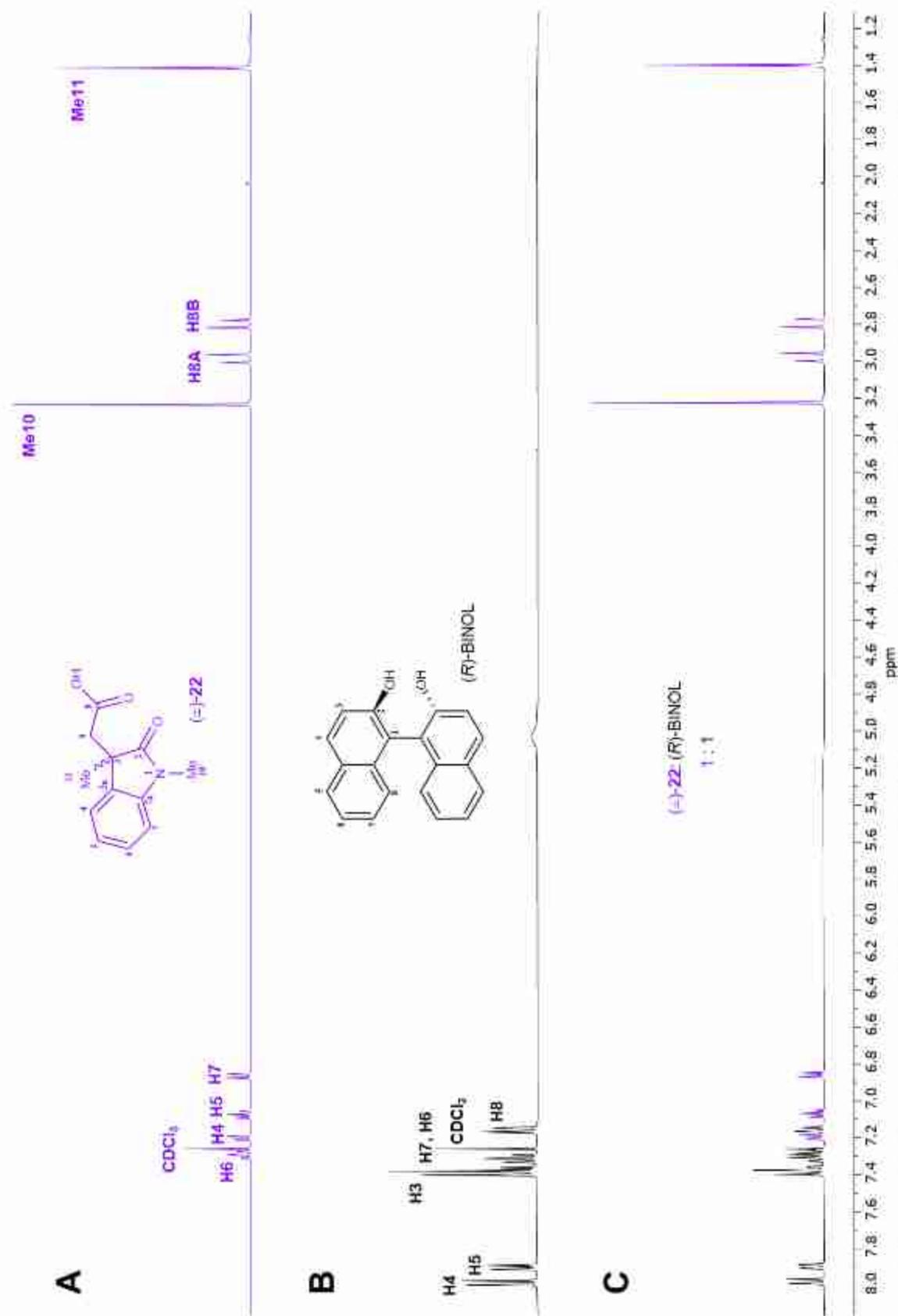
## 5.2. Enantiodiferenciación de los ácidos oxindolilacéticos quirales 1,3-disustituídos con el binomio (*R*)-BINOL-DMAP.

Una vez que los ácidos oxindólicos 1,3-disustituídos fueron caracterizados, se prepararon tres soluciones con 3 mg (0.010 mmol) de cada ácido racémico **22-24** en 1 mL de  $\text{CDCl}_3$  (10 mM) colocando dicha solución en un tubo de RMN. Posteriormente se adicionó la cantidad equimolar de (*R*)-BINOL (1 eq, 0.010 mmol) y se obtuvieron los correspondientes espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (Figuras 24-26, trazo C). Para los tres ácidos ( $\pm$ )-**22-24** los espectros no mostraron algún cambio aparente en los  $\delta$ , ni en la apariencia de las señales, evidenciando que al agregar únicamente (*R*)-BINOL como ASQ no se logra la enantiodiferenciación de los ácidos racémicos.

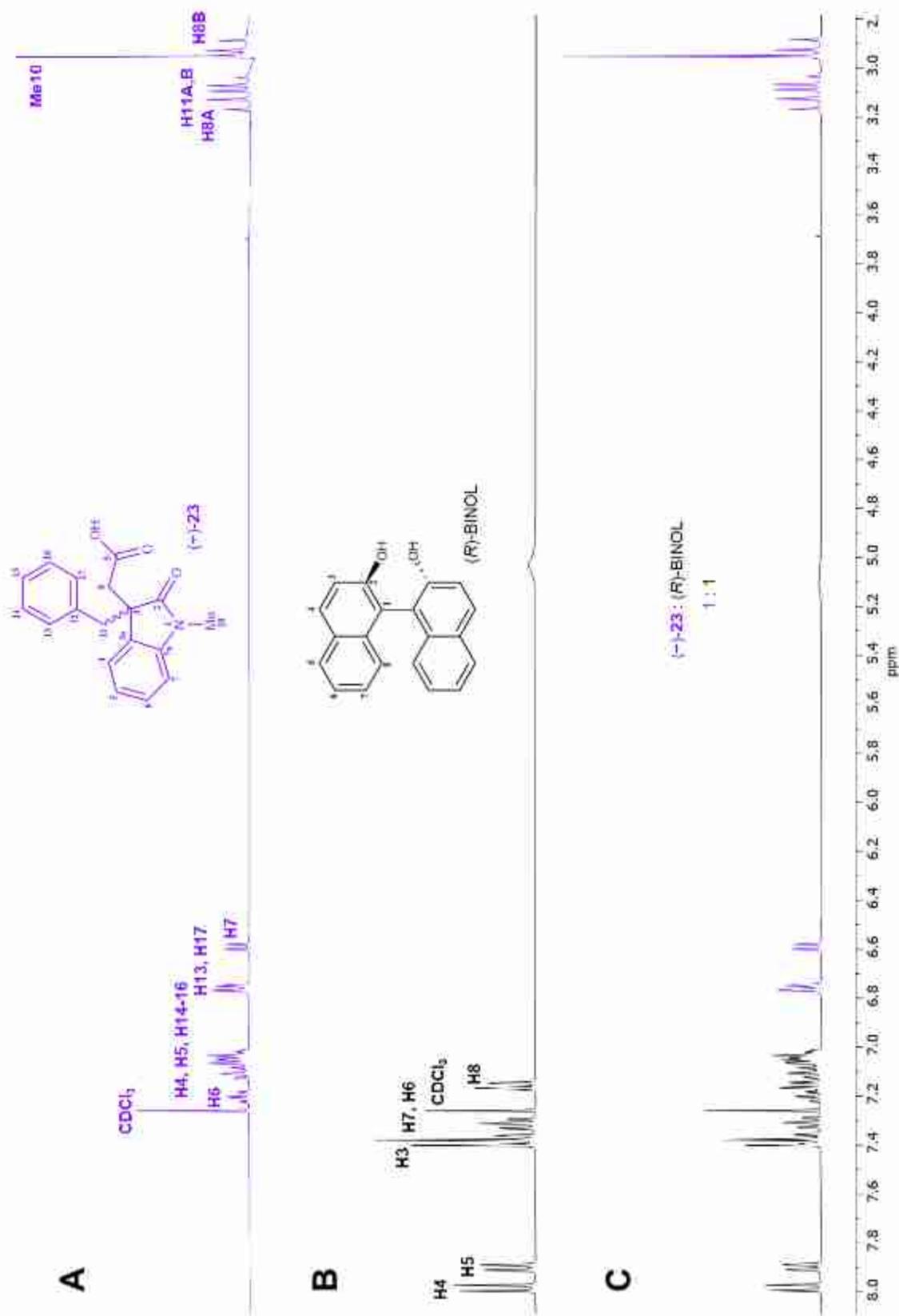
Después, a cada solución se adicionó la cantidad equimolar de 4-DMAP (1 eq, 0.010 mmol) y se obtuvieron los espectros que se muestran en las figuras 27-29 (trazo B), observándose que al agregar esta base orgánica se presentan cambios en el desplazamiento de las señales y duplicidad (enantiodiferenciación) de algunas de ellas.

Adicionalmente, para poder determinar el efecto de la concentración de (*R*)-BINOL en los valores de enantiodiferenciación ( $\Delta\delta^{R,S}$ ), se obtuvieron dos espectros más para cada ácido usando 2 eq y 3 eq de (*R*)-BINOL con respecto al ácido oxindolilacético (1 eq) y a la base 4-DMAP (1 eq).

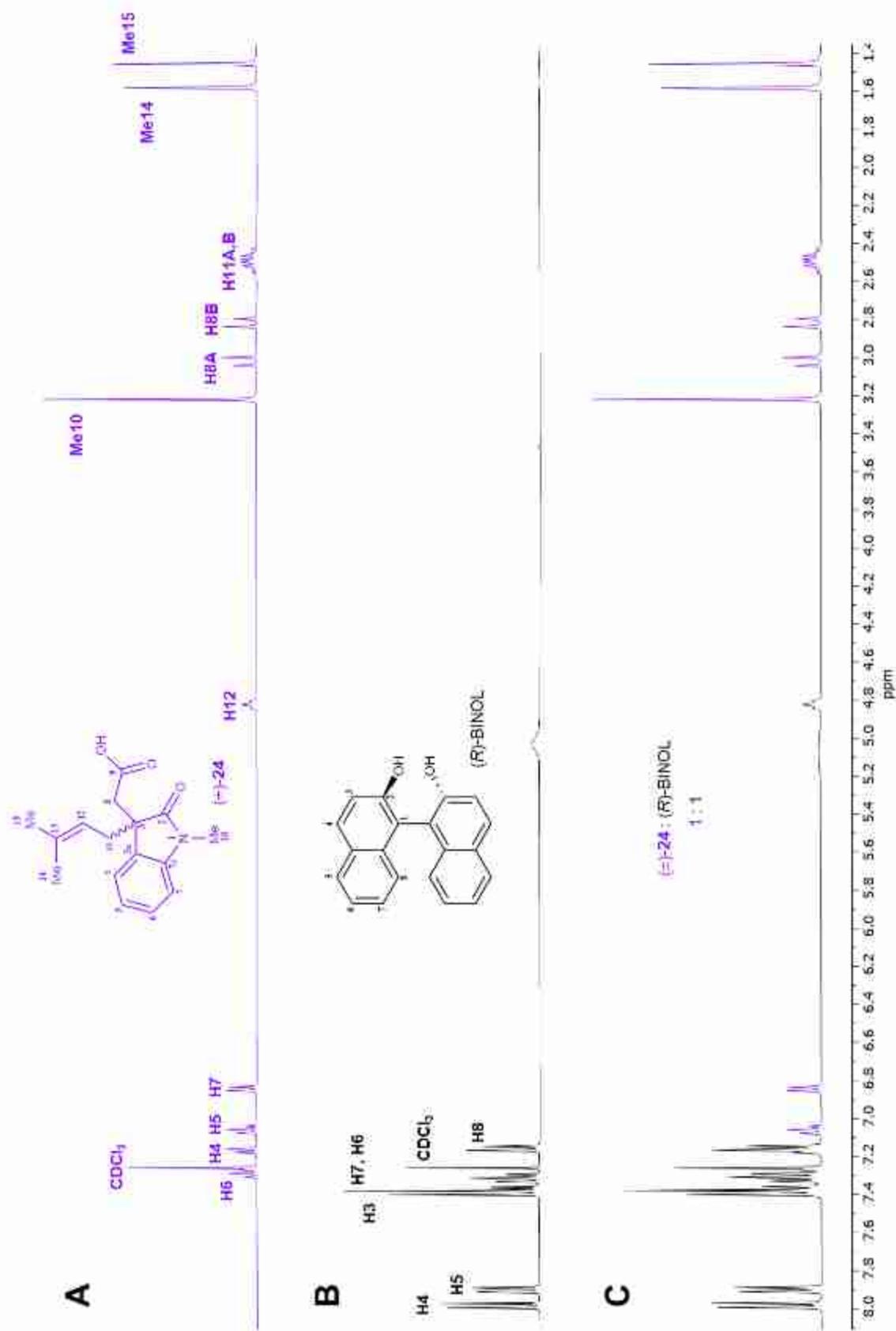
En las figuras 27, 28 y 29 se compilan los espectros de los ácidos ( $\pm$ )-**22-24** (trazo A) de sus correspondientes mezclas 1:1:1 (trazo B), 2:1:1 (trazo C) y 3:1:1 (trazo D) de (*R*)-BINOL:ácido oxindolilacético:4-DMAP.



**Figura 24.** Espectros de RMN de <sup>1</sup>H a 400 MHz en CDCl<sub>3</sub> del ácido (±)-**22** (Trazo A), (*R*)-BINOL (Trazo B) y una mezcla 1:1 de **22** y (*R*)-BINOL (Trazo C).



**Figura 25.** Espectros de RMN de <sup>1</sup>H a 400 MHz en CDCl<sub>3</sub> del ácido ( $\pm$ )-**23** (Trazo A), (*R*)-BINOL (Trazo B) y una mezcla 1:1 de **23** y (*R*)-BINOL (Trazo C).



**Figura 26.** Espectros de RMN de <sup>1</sup>H a 400 MHz en CDCl<sub>3</sub> del ácido (±)-**24** (Trazo A), (R)-BINOL (Trazo B) y una mezcla 1:1 de **24** y (R)-BINOL (Trazo C).

Los espectros de la figura 27 para el ácido ( $\pm$ )-**22** muestra que la formación de los complejos de pares iónicos ternarios origina el desplazamiento de sus señales hacia menores frecuencias excepto la de H8A. Asimismo, las señales de los protones H5, H8A y Me10 se resuelven en dos juegos de señales correspondientes a cada uno de los enantiómeros (*R*)- y (*S*)-**22** en la mezcla 1:1:1 de (*R*)-BINOL:( $\pm$ )-**22**:4-DMAP (Figura 27, trazo B). La adición de un equivalente más de (*R*)-BINOL (mezcla 2:1:1) mantiene la enantiodiferenciación del ácido ( $\pm$ )-**22**, observándose una mejor separación en las señales de H5, H8A y Me10 (Figura 27, trazo C). Al usar 3 eq de (*R*)-BINOL (Figura 27, trazo D) se produce la enantiodiferenciación de Me11, pero se pierde la de Me10. Las señales de H5 se ensanchan y las señales de H8A muestran un cambio de desplazamiento importante.

Por otro lado, los espectros del ácido ( $\pm$ )-**23** (Figura 28, trazos A-D) muestran en la mezcla 1:1:1 de (*R*)-BINOL:( $\pm$ )-**23**:4-DMAP (trazo B) el desplazamiento hacia mayores frecuencias de la señal doble ancha de los protones aromáticos H13, H17, mientras que la señal doble de H7 se desplaza a menores frecuencias. Cuando se incrementan los equivalentes de (*R*)-BINOL a 2 (trazo C) se observa el ensanchamiento de dichas señales y al incrementar a 3 eq de (*R*)-BINOL (trazo D) la señal de H13, H17 comienza a enantiodiferenciarse observándose como una señal triple.

En la región alifática en la mezcla 1:1:1 (trazo A), las señales de H8A, H11A y Me10 se resuelven en dos señales, correspondientes a cada uno de los enantiómeros (*R*)- y (*S*)-**23**. Al aumentar la concentración a 2 y 3 eq de (*R*)-BINOL se observa un incremento gradual en la enantiodiferenciación de las señales de H8A (Figura 28, trazo C) y Me10 (Figura 28, trazo D).

En los espectros del ácido ( $\pm$ )-**24** (Figura 29, trazos A-D) es notorio el desplazamiento a mayores frecuencias de las señales de los protones H12 y H8B, la resolución de las señales de H5, H8A, Me10 y Me15 en dos juegos de señales y una mayor separación entre las señales H11A,B, que se hace más evidente en la mezcla 3:1:1 con mayor cantidad del (*R*)-BINOL (Figura 29, trazo D).

Cabe destacar que para los tres ácidos racémicos **22-24** los cambios más definidos se aprecian usando 2 y 3 eq de (*R*)-BINOL. Los resultados obtenidos demuestran que el binomio (*R*)-BINOL-DMAP permite la enantiodiferenciación de los ácidos oxindolilacéticos 1,3-disustituídos **22-24** por la formación de complejos diastereoisoméricos estables de pares iónicos ternarios [(*R*)-BINOL•••(*R*)-ácido oxindolilacético (**22**, **23** o **24**)•••4-DMAP] y [(*R*)-BINOL•••(*S*)-ácido oxindolilacético (**22**, **23** o **24**)•••4-DMAP].

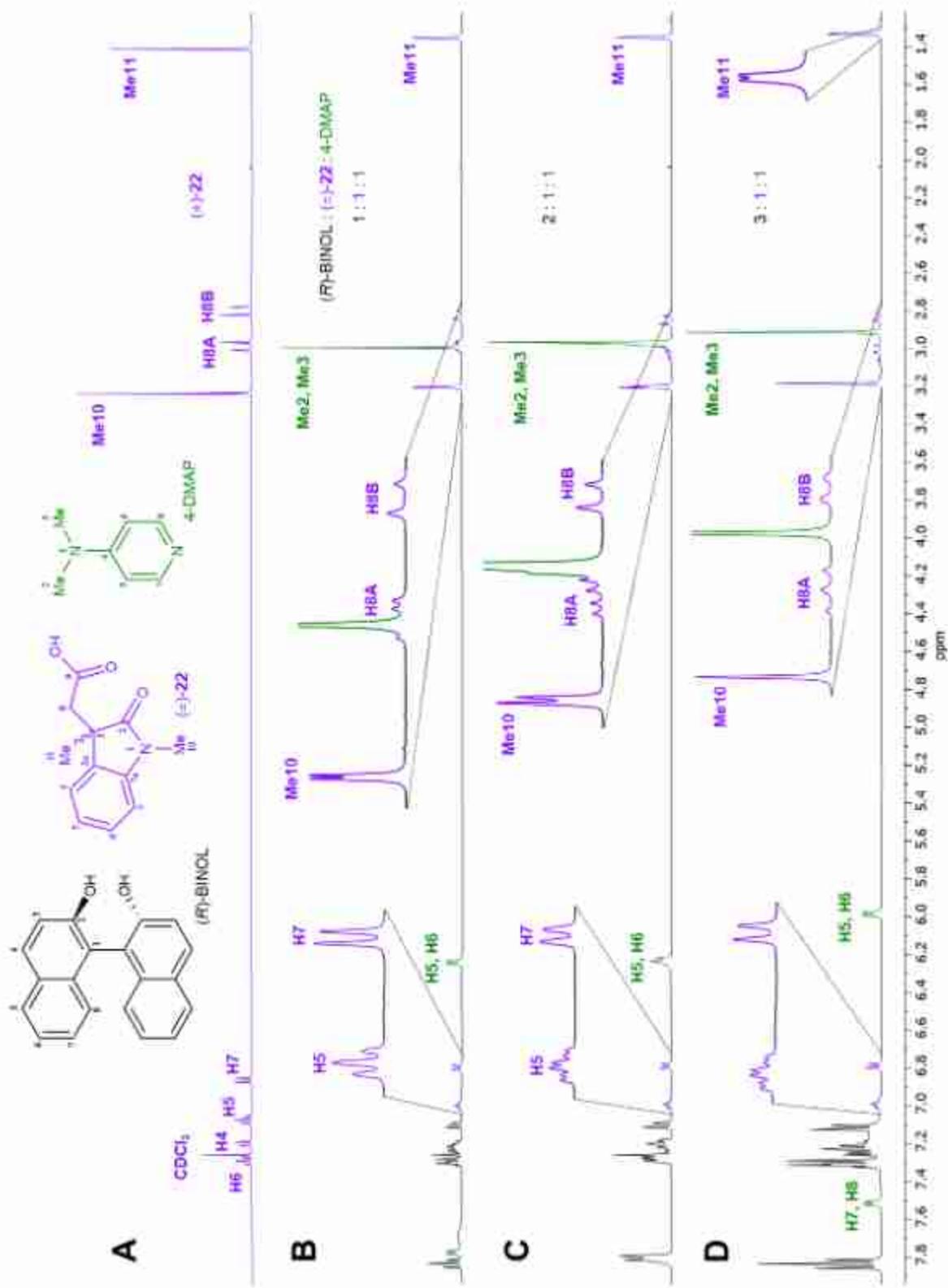
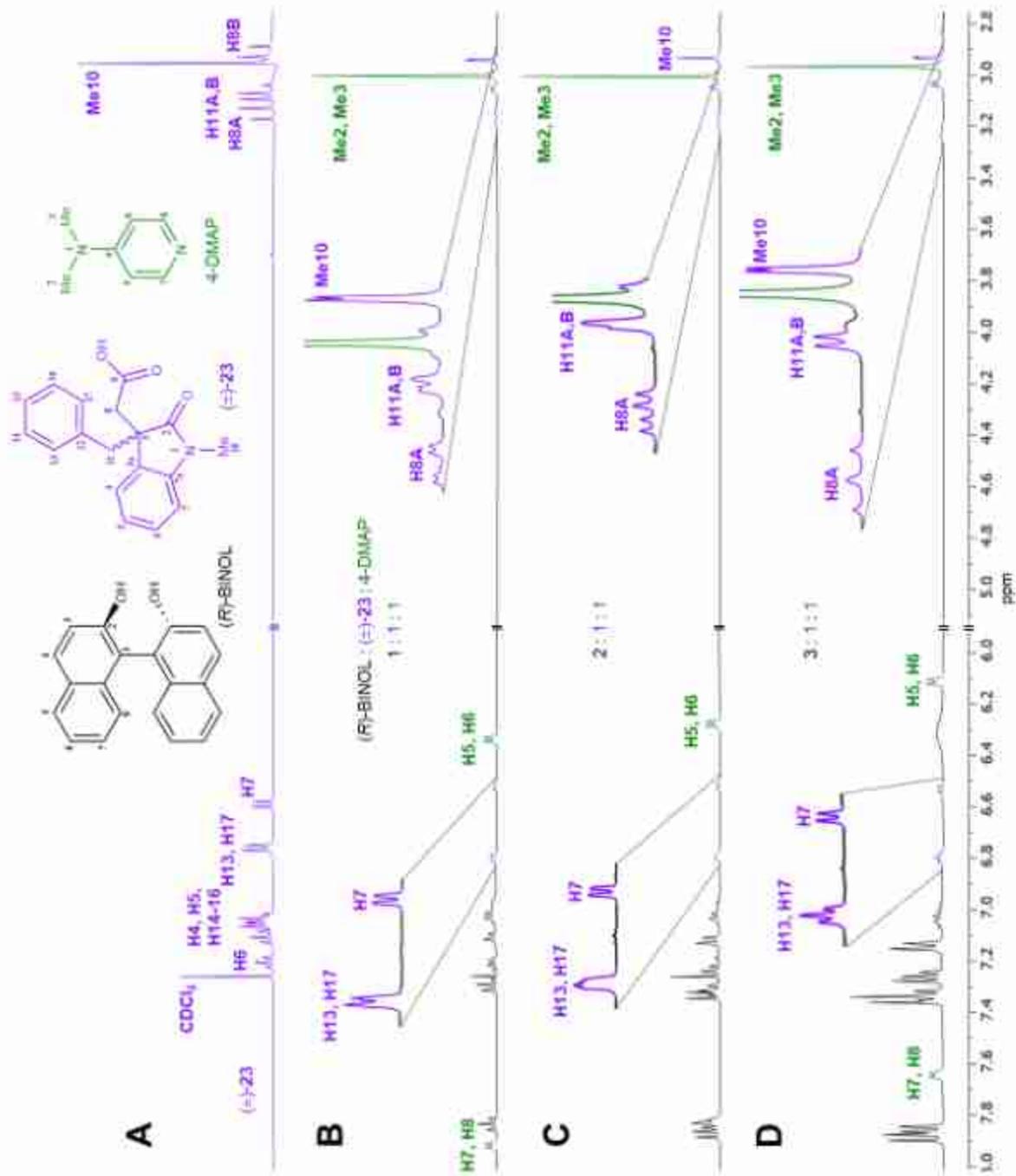


Figura 27. Espectros de RMN de <sup>1</sup>H a 400 MHz en CDCl<sub>3</sub> del ácido (±)-22 (Trazo A) y las mezclas 1:1:1 (trazo B), 2:1:1 (trazo C) y 3:1:1 (trazo D) de (R)-BINOL, (±)-22 y 4-DMAP.



**Figura 28.** Espectros de RMN de <sup>1</sup>H a 400 MHz en CDCl<sub>3</sub> del ácido (±)-23 (Trazo A) y las mezclas 1:1:1 (trazo B), 2:1:1 (trazo C) y 3:1:1 (trazo D) de (*R*)-BINOL, (±)-23 y 4-DMAP.

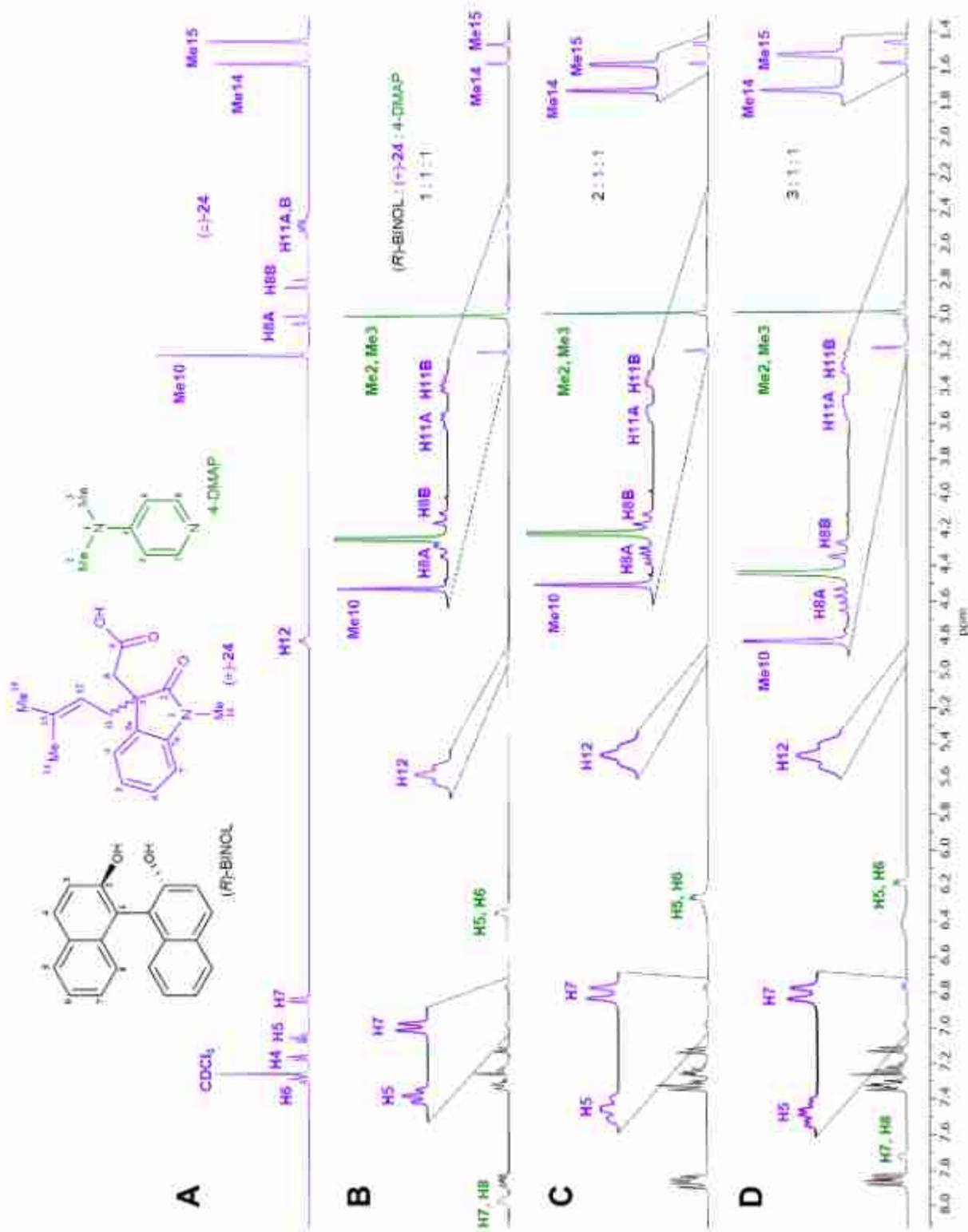
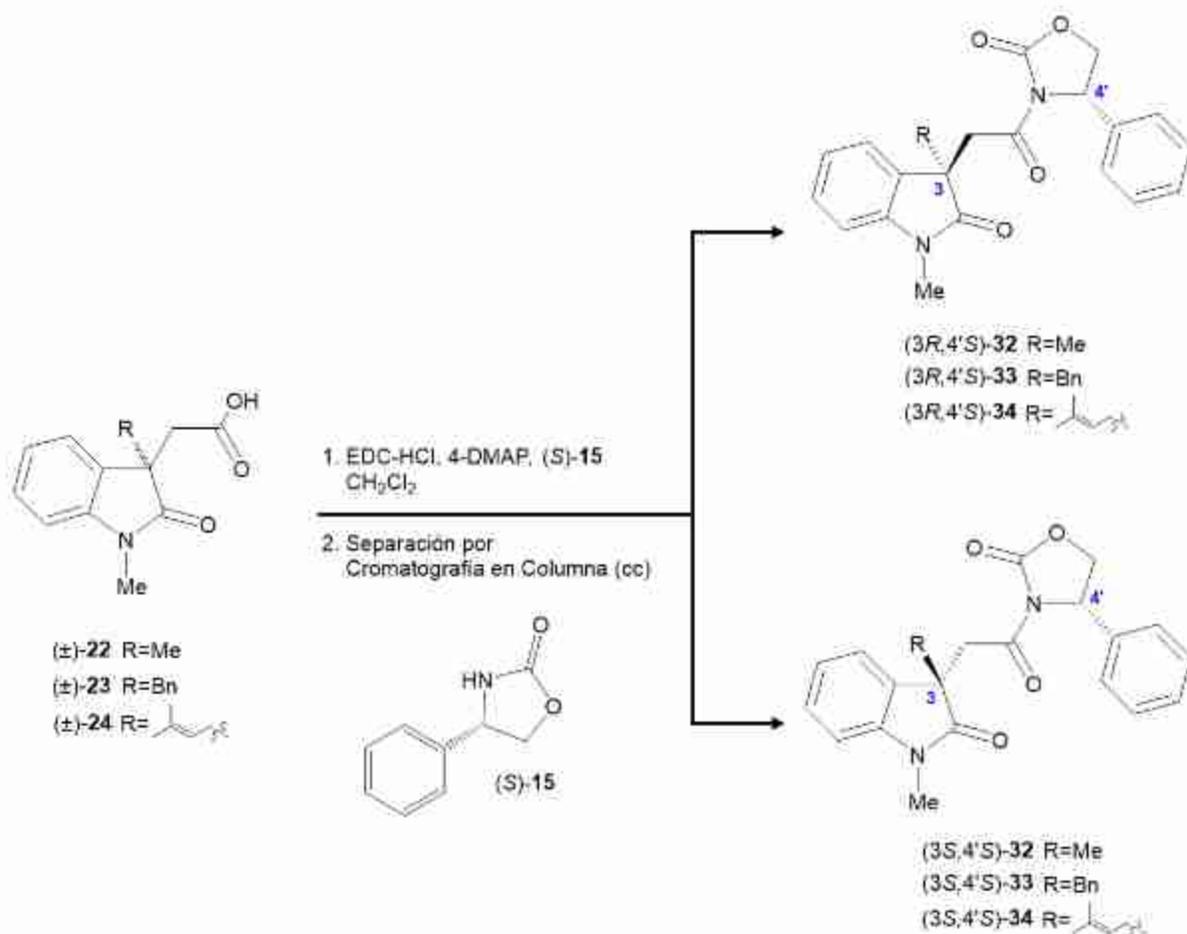


Figura 29. Espectros de RMN de  $^1H$  a 400 MHz en  $CDCl_3$  del ácido  $(\pm)$ -24 (Trazo A) y las mezclas 1:1:1 (trazo B), 2:1:1 (trazo C) y 3:1:1 (trazo D) de  $(R)$ -BINOL,  $(\pm)$ -24 y 4-DMAP.

### 5.3. Resolución de los ácidos oxindolilacéticos quirales 1,3-disustituidos.

Para determinar que el binomio (*R*)-BINOL-DMAP actúa como ASQ de los ácidos oxindolilacéticos 1,3-disustituidos **22-24** tanto en mezcla racémica como en forma enantiomérica, se decidió llevar a cabo la resolución de ( $\pm$ )-**22**, ( $\pm$ )-**23** y ( $\pm$ )-**24** siguiendo la metodología que se muestra en el esquema 4, usando (*S*)-(+)-4-fenil-2-oxazolidinona (**15**) como agente quiral de resolución y RDQ.<sup>28</sup>

El tratamiento por separado de cada ácido racémico **22**, **23** y **24** en diclorometano con 4-DMAP (10 eq) y clorhidrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*-etilcarbodiimida (EDC · HCl) (4 eq), como agentes activantes del carboxilo, y después con (*S*)-**15** (1 eq) en un sistema de agitación bajo reflujo durante un periodo de dos horas permitió la formación de los correspondientes pares de imidas diastereoisoméricas (*3R,4'S*)-**32** y (*3S,4'S*)-**32**, (*3R,4'S*)-**33** y (*3S,4'S*)-**33**, y (*3R,4'S*)-**34** y (*3S,4'S*)-**34**, las cuales se separaron por cromatografía en columna (cc) usando sílica gel y una mezcla de hexanos/AcOEt 3:1 al mostrar diferencias significativas de  $R_f$  en cromatografía en capa fina (ccf) (Tabla 1). Además, cabe destacar que en este proceso de derivatización no se observó resolución cinética.



**Esquema 4.** Resolución de los ácidos (±)-22-24 usando (S)-15 como agente quiral.

**Tabla 1.** Valores de  $R_f$  para las imidas diastereoisoméricas (3R,4'S)-32, 33, 34 y (3S,4'S)-32, 33, 34.

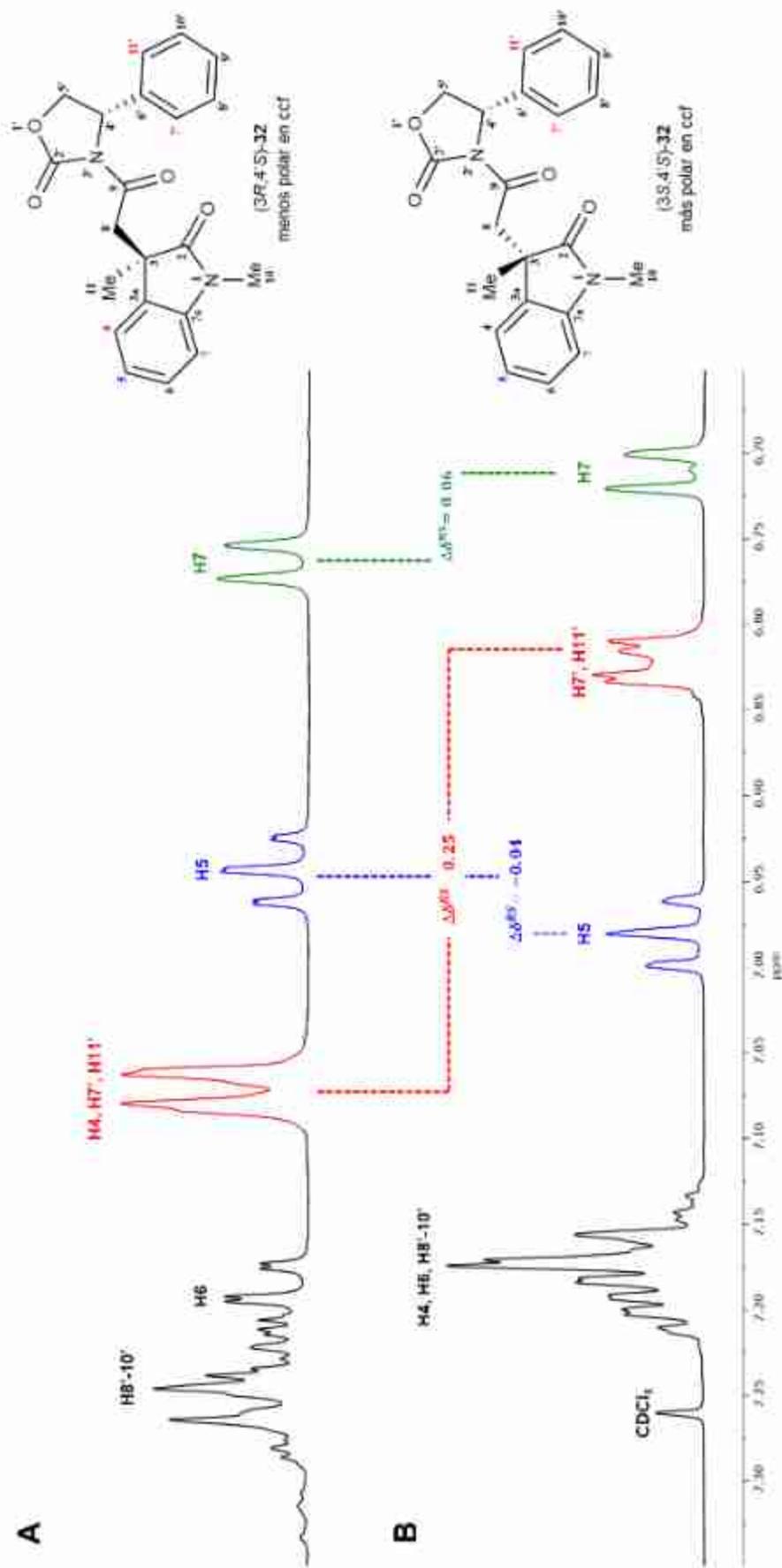
Compuesto	(3R,4'S)	(3S,4'S)
	menos polar en ccf	más polar en ccf
	$R_f$	$R_f$
<b>32</b>	0.22	0.13
<b>33</b>	0.24	0.11
<b>34</b>	0.23	0.12

Fase móvil hexanos/AcOEt 3:1

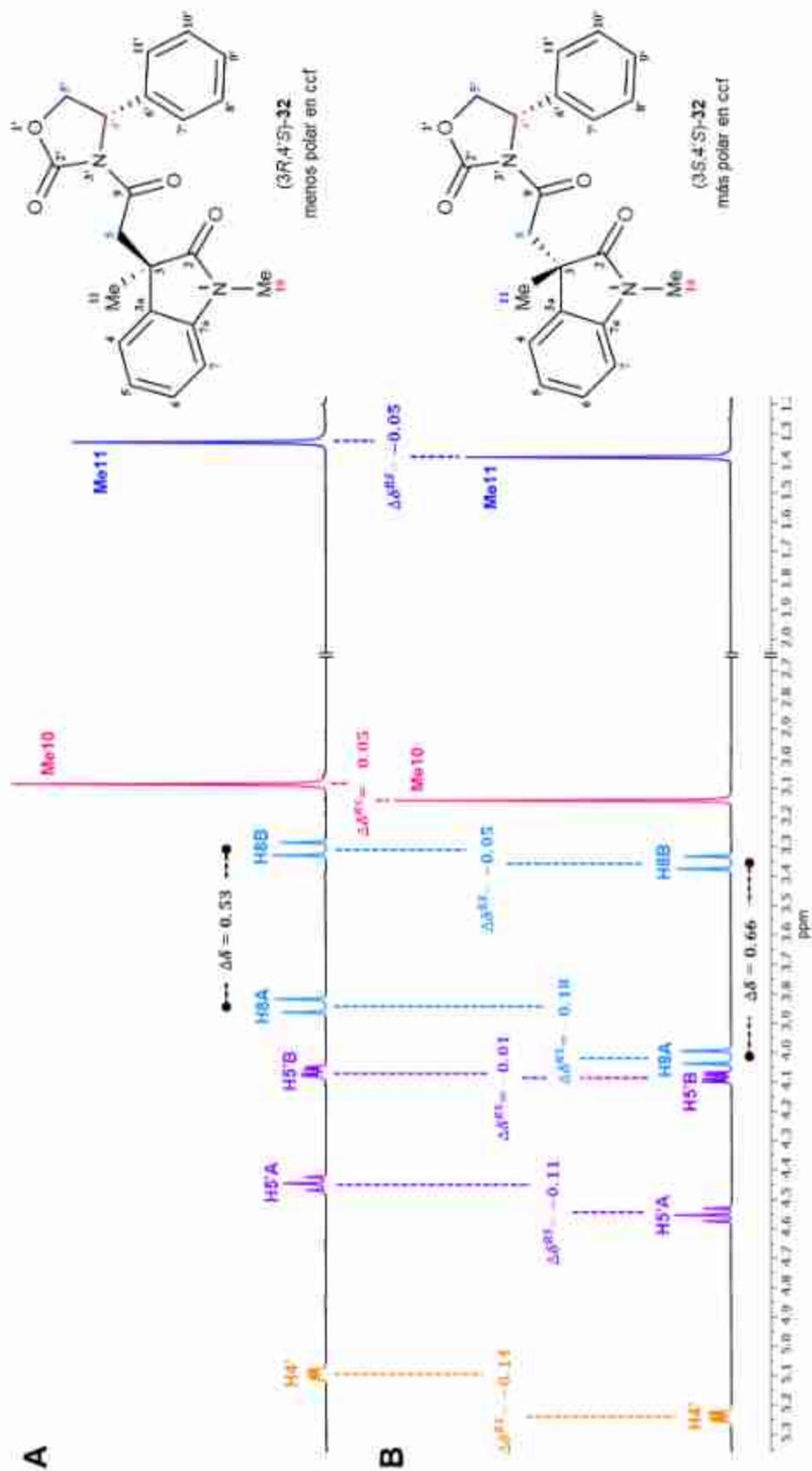
La CA de las imidas diastereoisoméricas menos polares (3*R*,4'*S*)-**32**, (3*R*,4'*S*)-**33** y (3*R*,4'*S*)-**34** y más polares (3*S*,4'*S*)-**32**, (3*S*,4'*S*)-**33** y (3*S*,4'*S*)-**34** se estableció al considerar que **15** también actúa como RDQ de ácidos oxindolilacéticos quirales. Los espectros de RMN de <sup>1</sup>H de cada par diastereoisomérico se comparó y analizó entre sí y se relacionó con el estudio conformacional de oxindoliloxazolidinonas análogas.<sup>28</sup>

La comparación de los espectros mostró, para el caso de las imidas (3*R*,4'*S*)-**32** y (3*S*,4'*S*)-**32** diferencias significativas en los desplazamientos de las señales de ambos diastereoisómeros ( $\Delta\delta^{RS} = \delta^R - \delta^S$ , donde *R* y *S* son los descriptores que aluden a la configuración del centro estereogénico en C3). Las señales de los protones aromáticos H7'-11' y H4, H6 y H7 aparecen desplazadas hacia menores frecuencias en el espectro de la imida (3*S*,4'*S*)-**32** (Figura 30, trazo B), en comparación al diastereoisómero (3*R*,4'*S*)-**32** (Figura 30, trazo A).

En la región de los protones alifáticos se observa que las señales de los protones H4', H5'A, Me10 y Me11 se encuentran a frecuencias más altas en la imida (3*S*,4'*S*)-**32** (Figura 31, trazo B), a diferencia del diastereoisómero (3*R*,4'*S*)-**32** (Figura 31, trazo A). Además, se aprecia una mayor separación entre las señales dobles del sistema AB de los protones metilénicos en C8 en el diastereoisómero más polar en ccf (3*S*,4'*S*)-**32** ( $\Delta\delta = 0.66$ ) que en el menos polar en ccf (3*R*,4'*S*)-**32** ( $\Delta\delta = 0.53$ ). esto debido a que el protón H8A tiene mayor valor de  $\Delta\delta^{RS}$  en comparación a H8B (-0.18 y -0.05, respectivamente).



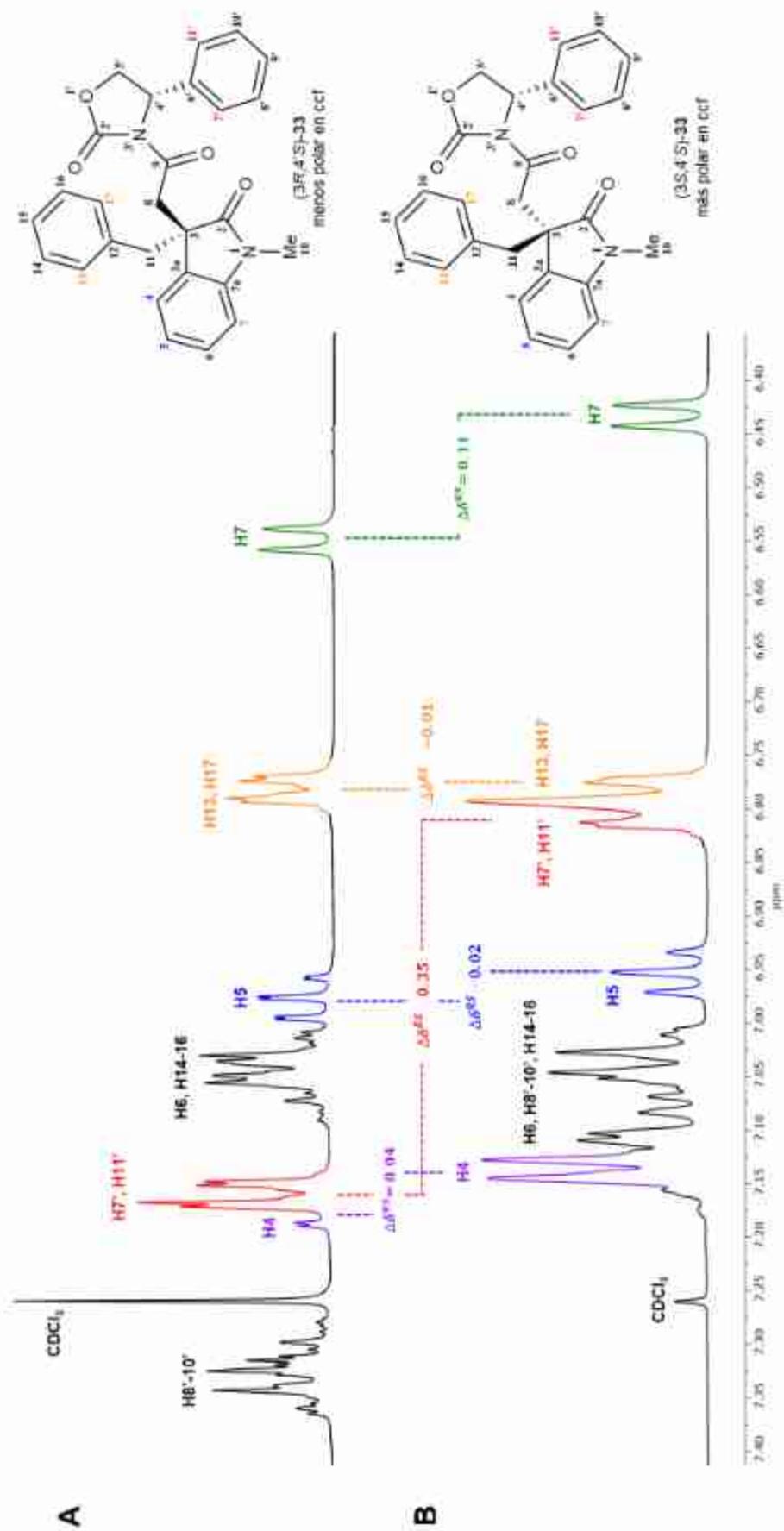
**Figura 30.** Región aromática de los espectros de RMN de <sup>1</sup>H a 400 MHz en CDCl<sub>3</sub> de los diastereoisómeros (3R,4'S)-32 (Trazo A) y (3S,4'S)-32 (Trazo B).



**Figura 31.** Región alifática de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  de los diastereoisómeros (3R,4'S)-32 (Trazo A) y (3S,4'S)-32 (Trazo B).

De forma análoga, al comparar los espectros de los pares de imidas diastereoisoméricas **33** (Figura 32 y 33) y **34** (Figura 34 y 35) se observaron cambios similares a los analizados para el par de imidas **32**, las señales de los protones aromáticos del diastereoisómero más polar en ccf se encuentran a menores frecuencias en comparación con las señales del diastereoisómero menos polar, evidenciando el efecto de protección anisotrópica entre los anillos aromáticos del oxindol y la oxazolidinona presente en la conformación más estable de las oxindolilacetiloxazolidinonas (3*S*,4'*S*),<sup>28</sup> así como la mayor apertura entre las dos señales dobles del sistema AB de los protones metilénicos en C8 ( $\Delta\delta_{\text{H8A-H8B}}$ ) asociada también a la conformación más estable del diastereoisómero (3*S*,4'*S*) como se muestra en la figura 17 (página 20).

Con base en la relación observada entre la polaridad en ccf y la CA se establece que las imidas diastereoisoméricas de mayor polaridad en ccf tienen una CA (3*S*,4'*S*), y las de menor polaridad en ccf (3*R*,4'*S*).



**Figura 32.** Región aromática de los espectros de RMN de <sup>1</sup>H a 400 MHz en CDCl<sub>3</sub> de los diastereoisómeros (3R,4'S)-**33** (Trazo A) y (3S,4'S)-**33** (Trazo B).

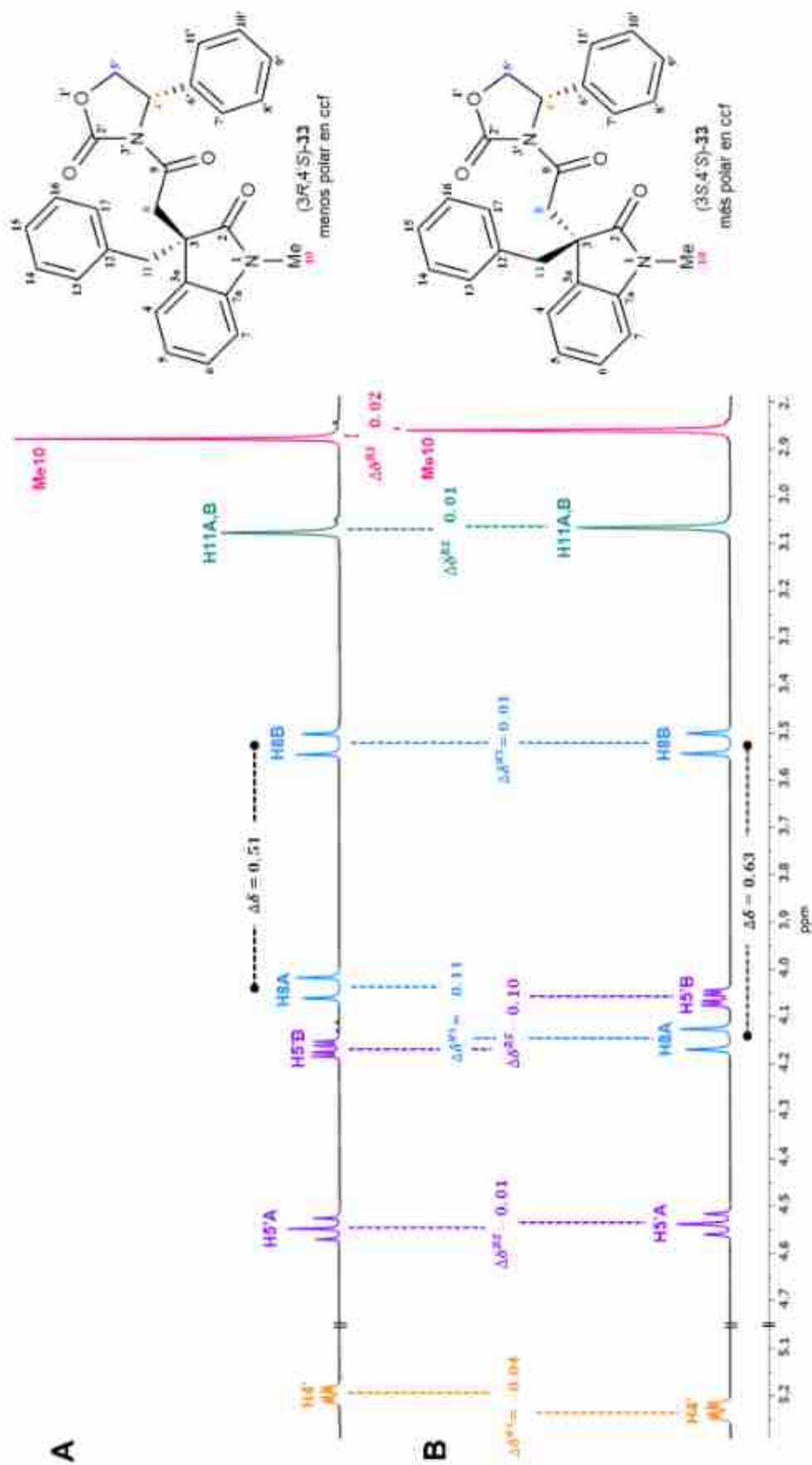
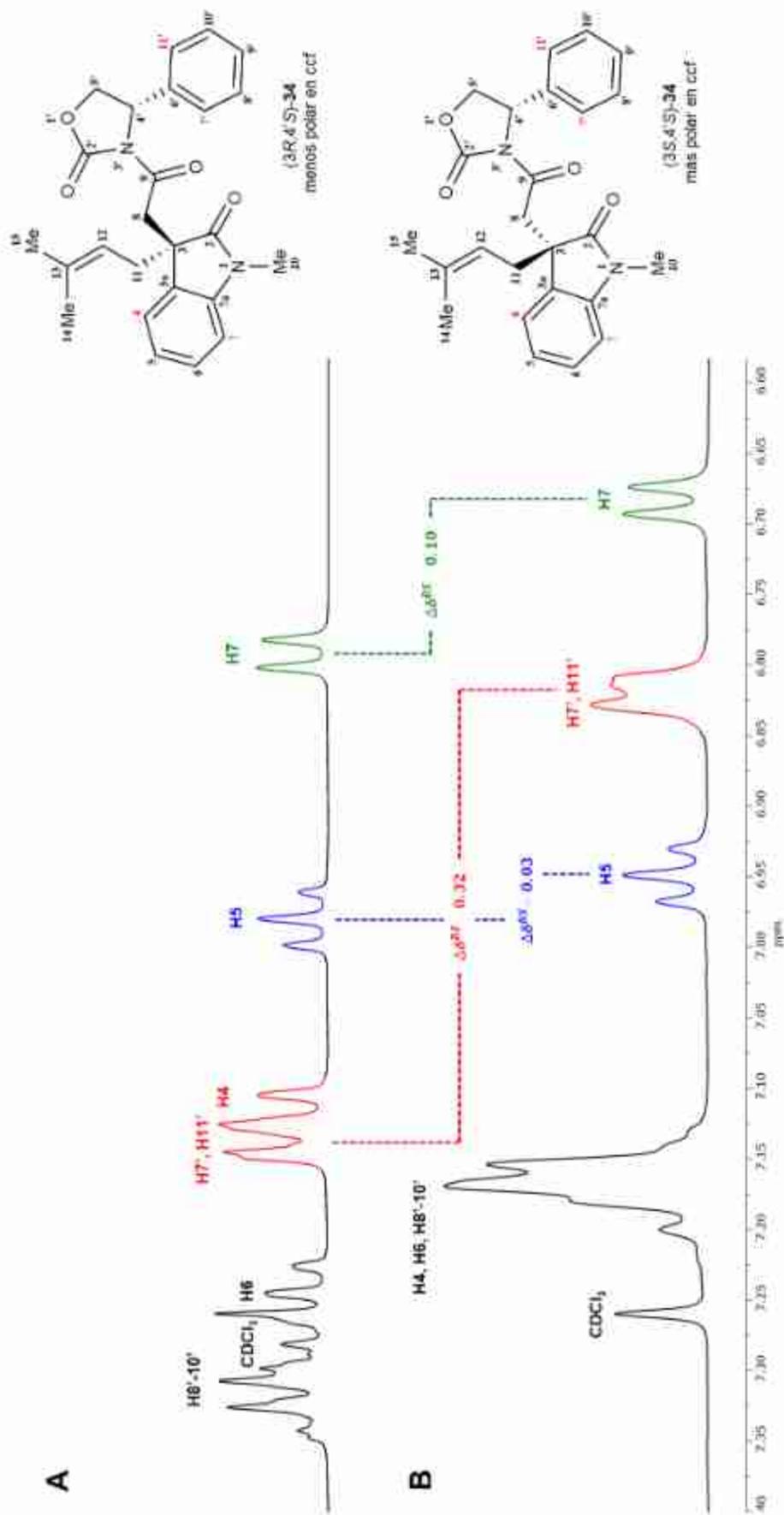
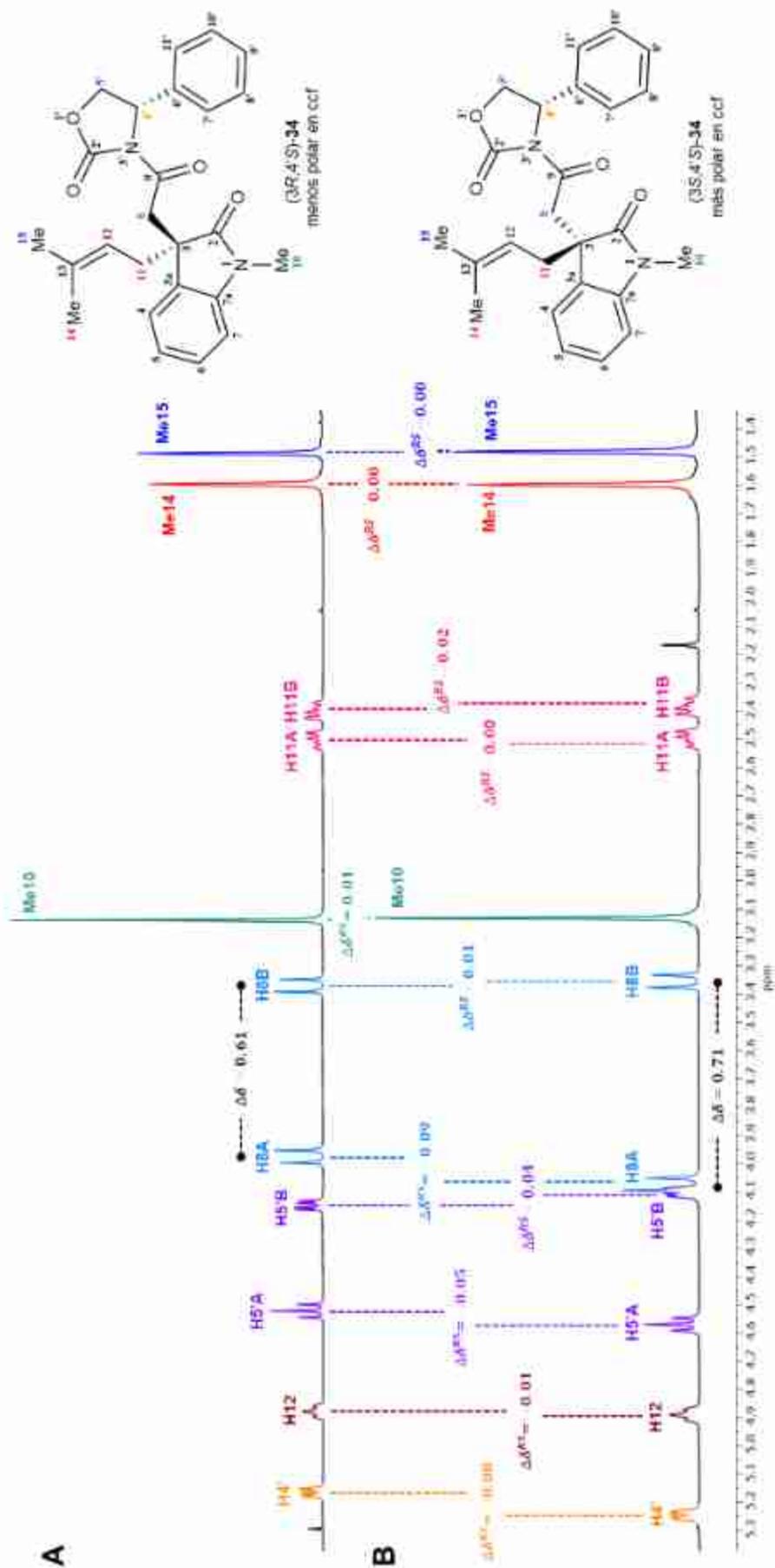


Figura 33. Región alifática de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  de los diastereoisómeros (3R,4'S)-33 (Trazo A) y (3S,4'S)-33 (Trazo B).

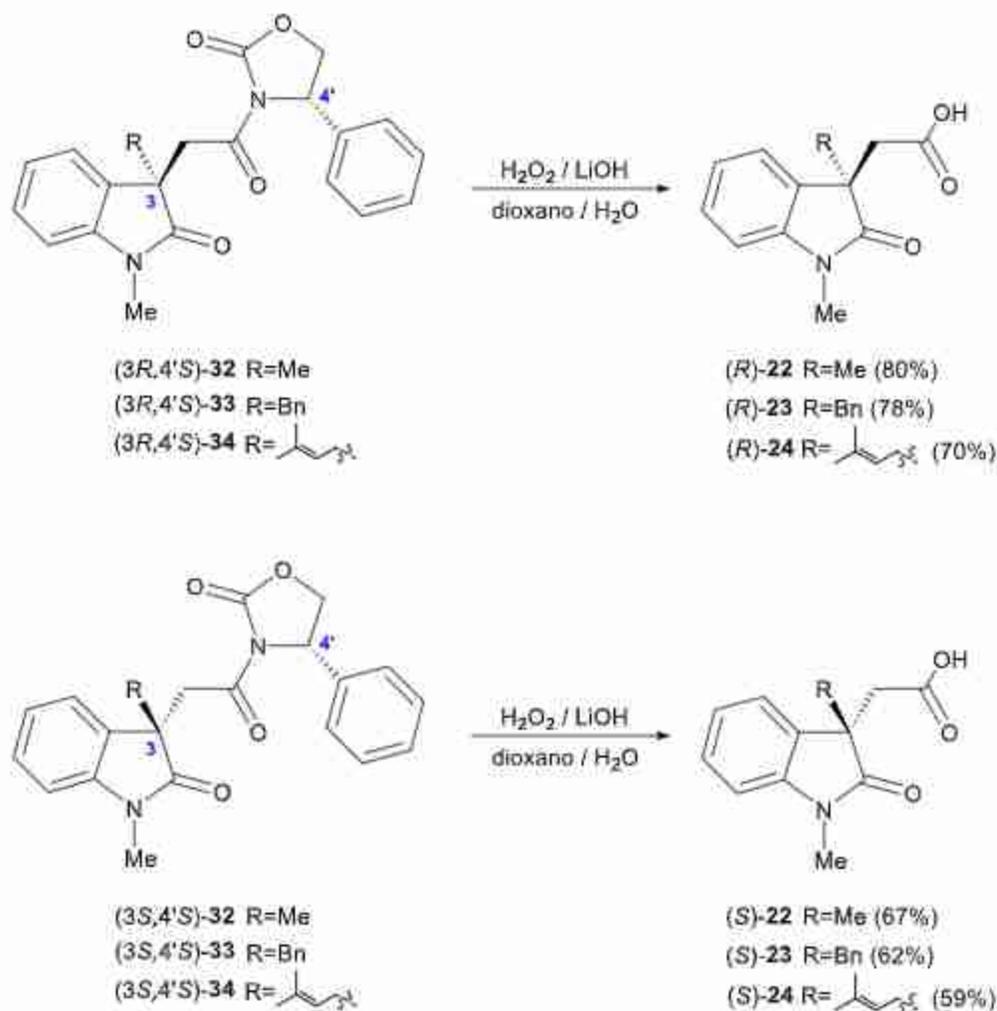


**Figura 34.** Región aromática de los espectros de RMN de <sup>1</sup>H a 400 MHz en CDCl<sub>3</sub> de los diastereoisómeros (3R,4'S)-34 (Trazo A) y (3S,4'S)-34 (Trazo B).



**Figura 35.** Región alifática de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  de los diastereoisómeros (3R,4'S)-34 (Trazo A) y (3S,4'S)-34 (Trazo B).

Una vez asignada la CA de los diastereoisómeros (3*R*,4'*S*)-**32**, **33**, **34** y (3*S*,4'*S*)-**32**, **33**, **34** se llevó a cabo la hidrólisis de cada uno por separado al disolver en 1,2-dioxano/agua 2:1 (mL) y tratarlos con una solución acuosa de peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) al 30% (8 eq) y hidróxido de litio (LiOH) (4 eq) sobre un baño de hielo con agitación constante durante una hora, obteniendo los correspondientes enantiómeros (*R*)-**22**, **23**, **24** y (*S*)-**22**, **23**, **24**, como se muestra en el esquema 5.



**Esquema 5.** Hidrólisis de los diastereoisómeros (3*R*,4'*S*)-**32**, **33**, **34** y (3*S*,4'*S*)-**32**, **33**, **34** para la obtención de los correspondientes ácidos enantioméricamente puros.

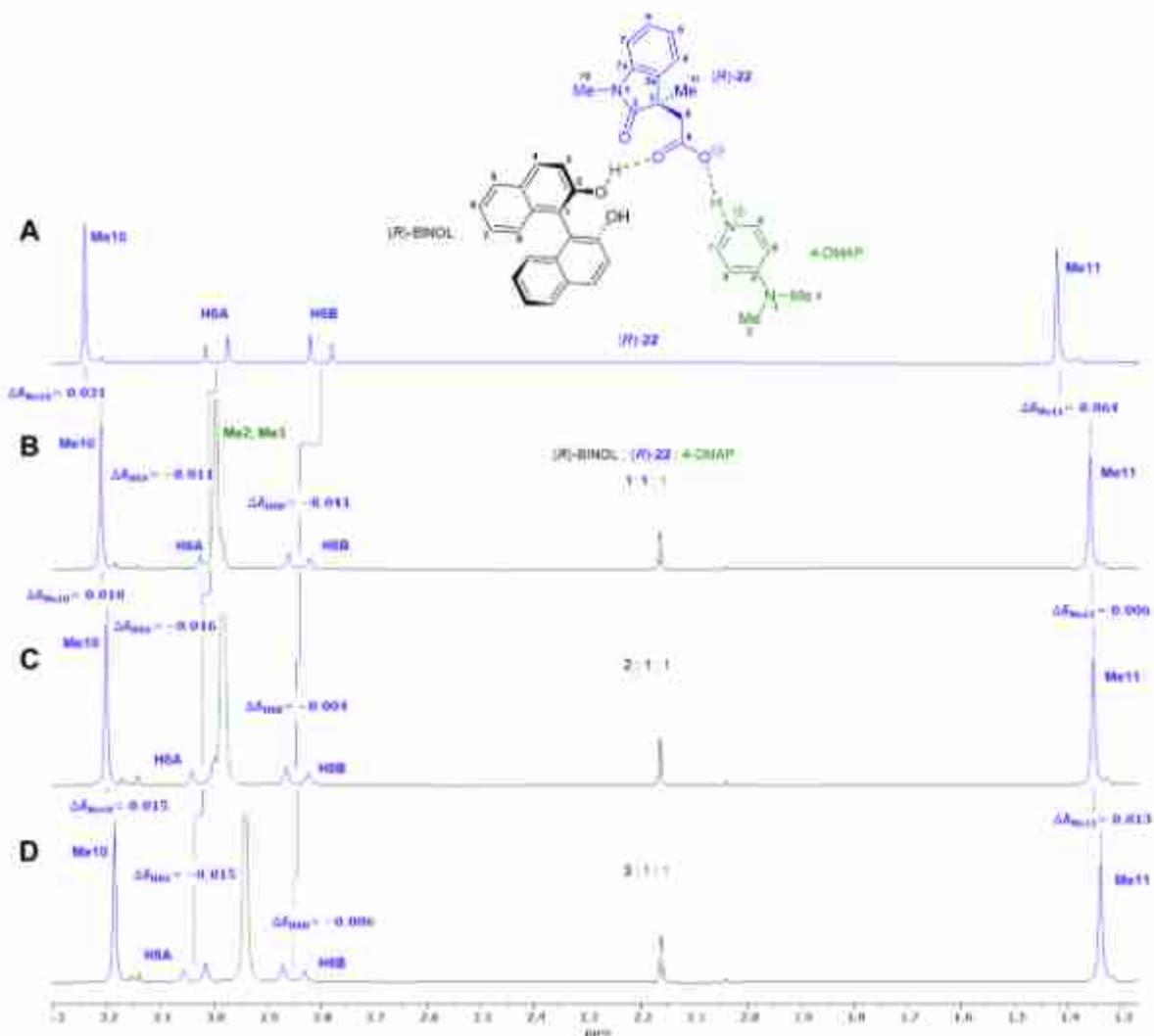
#### 5.4. Obtención de los espectros de RMN de $^1\text{H}$ de cada enantiómero en presencia de (*R*)-BINOL-DMAP.

La obtención de los ácidos oxindólicos 1,3-disustituídos enantioméricamente puros se confirmó a través de sus espectros de RMN de  $^1\text{H}$ , para después preparar una disolución 10 mM de cada ácido (3 mg, 0.010 mmol) en 1 mL de  $\text{CDCl}_3$ , y cada solución se colocó en un tubo de RMN. Posteriormente a cada disolución se agregó la cantidad equimolar del binomio (*R*)-BINOL-DMAP y se obtuvieron los correspondientes espectros de RMN de  $^1\text{H}$ . También se obtuvieron los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  incrementando la concentración de (*R*)-BINOL a 2 y 3 eq con respecto al ácido oxindolilacético (1 eq) y a la base 4-DMAP (1 eq).

En las figuras 36-39, 41-43 y 46-48, se compilan los espectros con las ampliaciones de la región aromática y alifática de los correspondientes ácidos enantioméricamente puros (*R*)- y (*S*)-**22**, **23** y **24** (trazo A) y de sus mezclas 1:1:1 (trazo B), 1:2:1 (trazo C) y 1:3:1 (trazo D) (*R*)-BINOL-ácido-4-DMAP en donde se observan cambios importantes en el desplazamiento químico de las señales, tanto del binomio (*R*)-BINOL-DMAP como del ácido, evidenciando la formación *in situ* de los complejos de pares iónicos ternarios.

Para el complejo con (*R*)-**22**, se aprecia un ligero desplazamiento hacia mayores frecuencias de las señales del (*R*)-BINOL, y un mayor desplazamiento a menores frecuencias de las señales de la 4-DMAP conforme se incrementan los equivalentes de BINOL en la mezcla (Figuras 36 y 37, trazos B-D). Para el ácido (*R*)-**22** al agregar 1 eq de (*R*)-BINOL y 1 eq de 4-DMAP las señales de los protones aromáticos H5 y H7 (Figura 36, trazos B-D) y de los grupos Me10 y Me11 (Figura 37, trazos B-D) se desplazan hacia menores frecuencias y el sistema AB de los protones metilénicos en C8 hacia mayores frecuencias, desplazamientos que se van incrementando al aumentar la concentración de (*R*)-BINOL en la mezcla (Figura 37, trazos B-D), acompañado del ensanchamiento gradual de las señales.

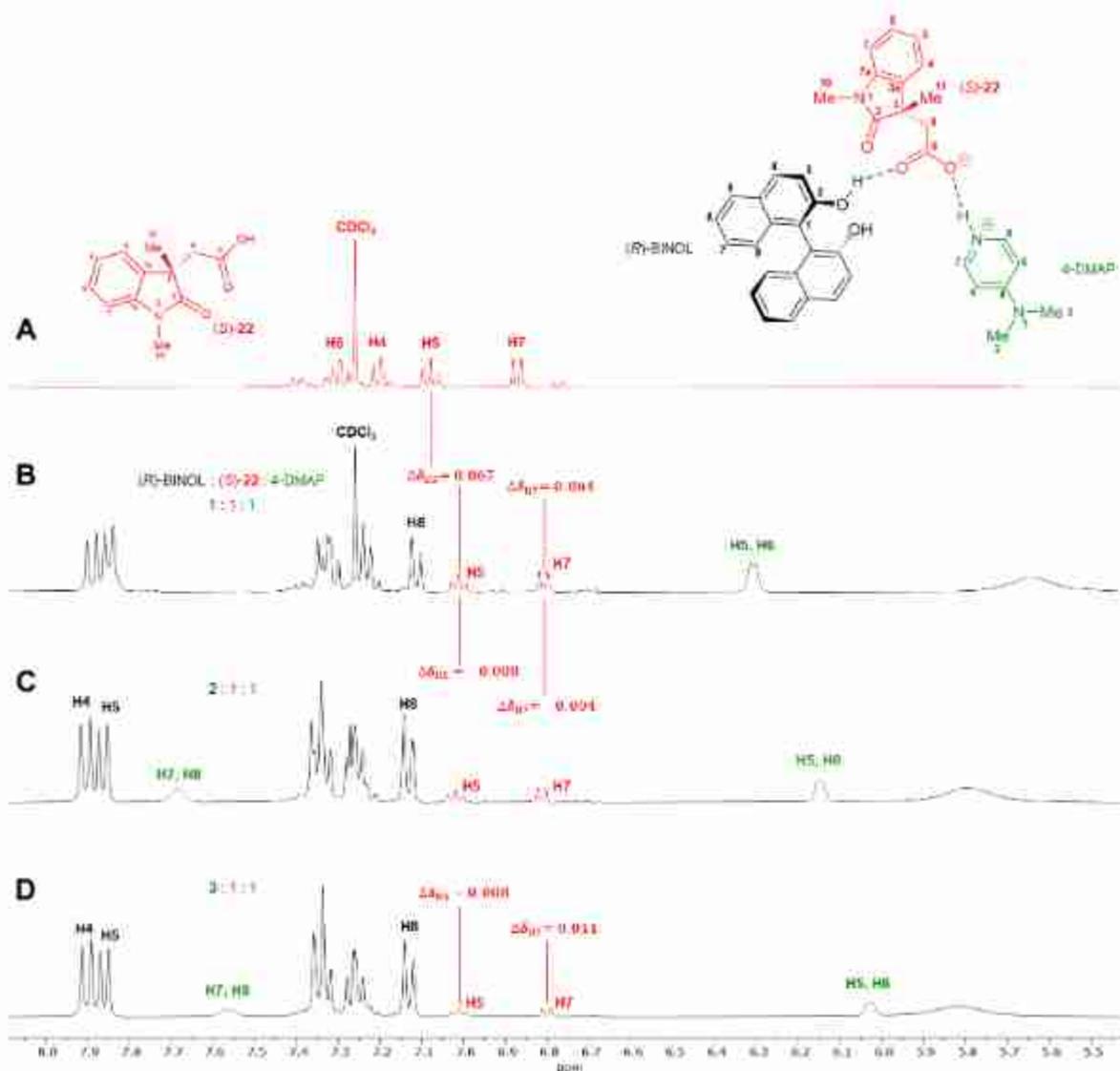




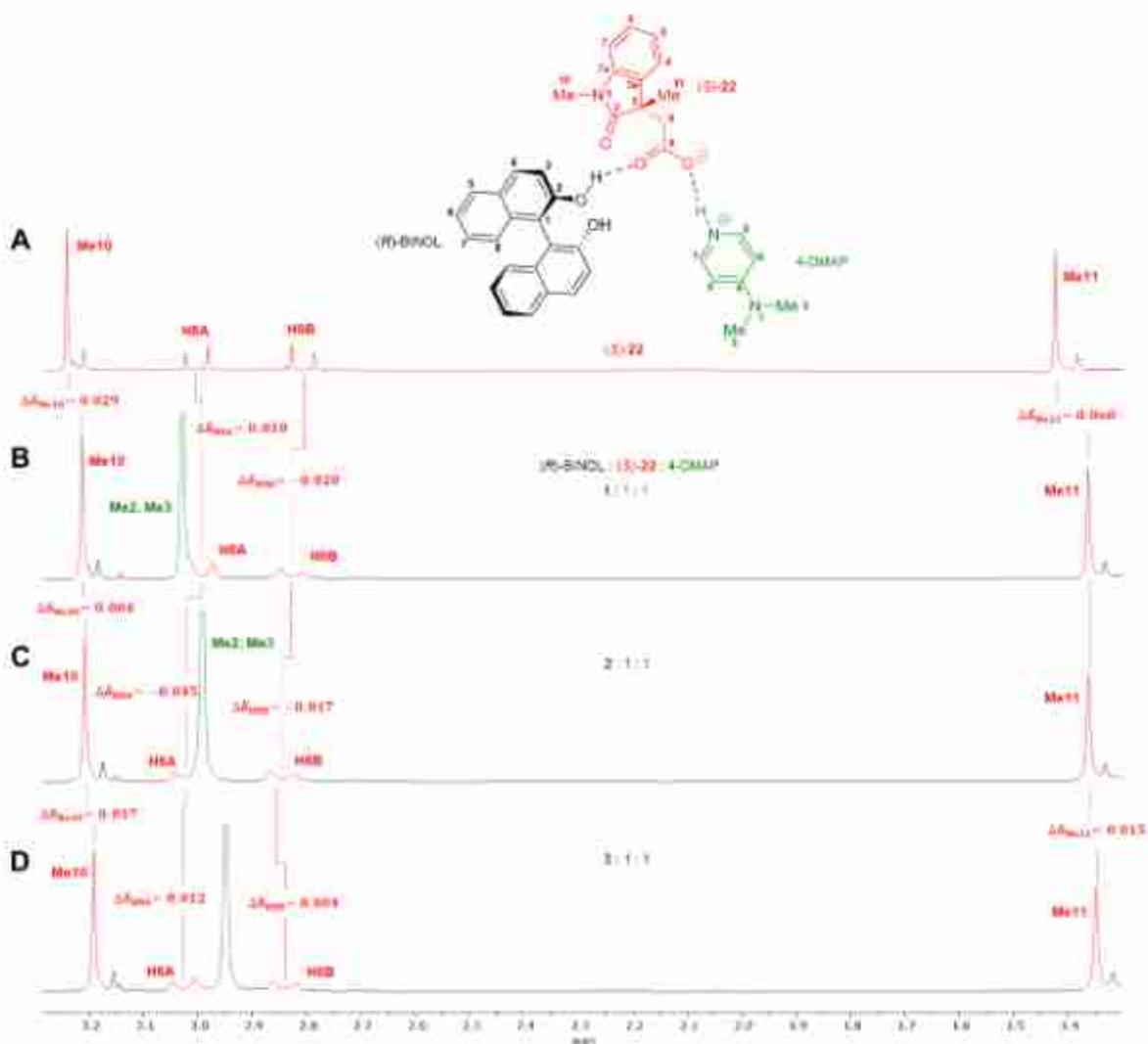
**Figura 37.** Región alifática de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del ácido (*R*)-**22** (Trazo A) y las mezclas 1:1:1 (trazo B), 2:1:1 (trazo C) y 3:1:1 (trazo D) de (*R*)-BINOL, (*R*)-**22** y 4-DMAP.

Para el complejo con el enantiómero (*S*)-**22** nuevamente se observa el ligero desplazamiento de las señales del (*R*)-BINOL hacia mayores frecuencias, y el desplazamiento de las señales de la 4-DMAP a menores frecuencias, así como el ensanchamiento de las señales al incrementar los equivalentes de (*R*)-BINOL (Figuras 38 y 39, trazos B-D). Para el ácido (*S*)-**22**, las señales de los protones H5 y H7 también se desplazan a menores frecuencias al añadir 1 eq de (*R*)-BINOL y 1 eq de 4-DMAP (Figura 38, trazo B) pero el desplazamiento es ligeramente menor al observado en el enantiómero (*R*)-**22** (Figura 36, trazo B). Algo similar ocurre con las

señales de los protones alifáticos Me10, H8B y Me11 ya que siguen la misma tendencia que para (*R*)-**22** con cambios menos significativos (Figura 39, trazo B). En cuanto a la señal de H8A cabe destacar que muestra un efecto de protección al desplazarse hacia menores frecuencias (Figura 39, trazo B), contrario a lo observado para (*R*)-**22** (Figura 37, trazo B).



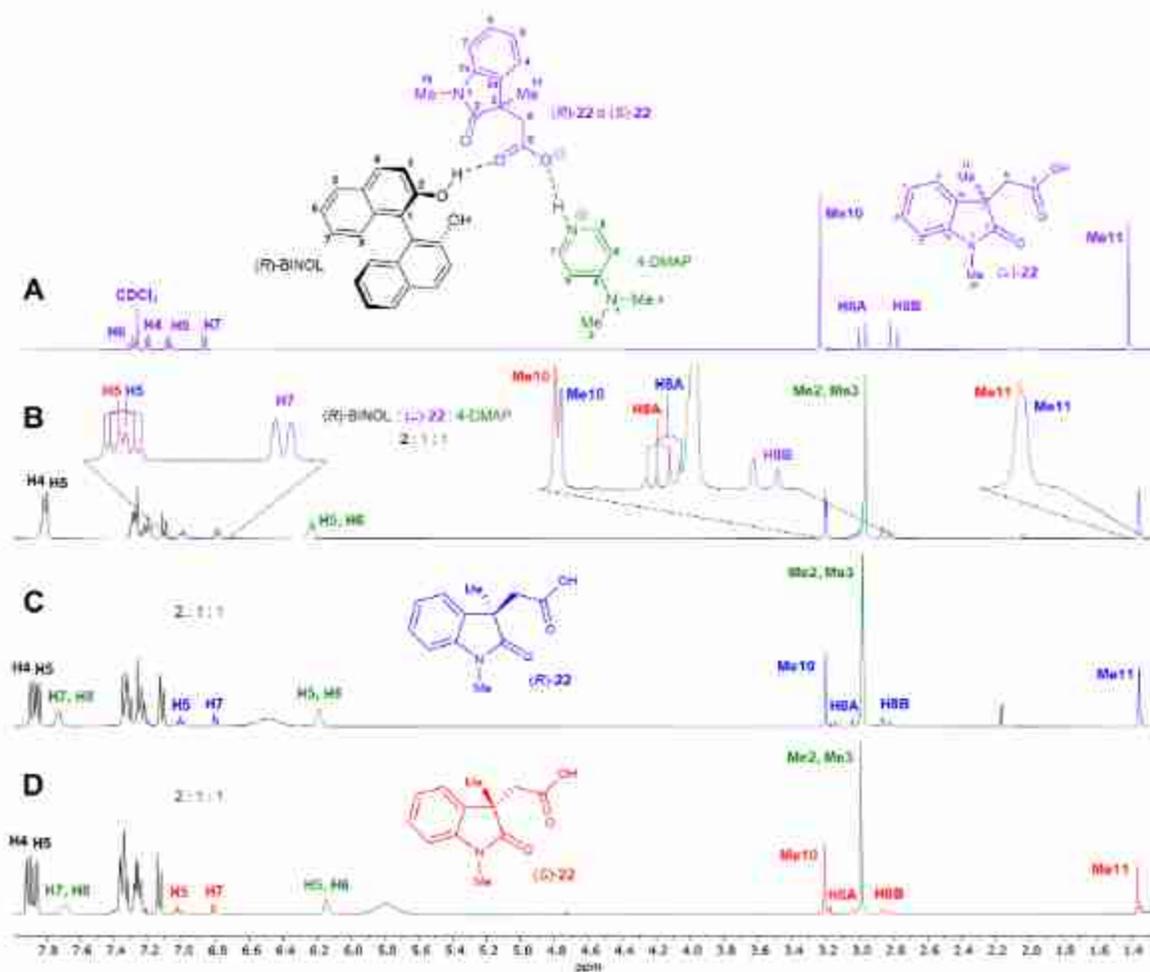
**Figura 38.** Región aromática de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del ácido (*S*)-**22** (Trazo A) y las mezclas 1:1:1 (trazo B), 2:1:1 (trazo C) y 3:1:1 (trazo D) de (*R*)-BINOL, (*S*)-**22** y 4-DMAP.



**Figura 39.** Región alifática de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del ácido (*S*)-**22** (Trazo A) y las mezclas 1:1:1 (trazo B), 2:1:1 (trazo C) y 3:1:1 (trazo D) de (*R*)-BINOL, (*S*)-**22** y 4-DMAP.

Considerando que en los espectros de la mezcla racémica de ( $\pm$ )-**22** la mayor enantiodiferenciación se presentó con 2 eq de (*R*)-BINOL y 1 eq de 4-DMAP se decidió comparar dicho espectro (Figura 40, trazo B) con los espectros individuales de los enantiómeros (*R*)-**22** y (*S*)-**22** en las correspondientes mezclas 2:1:1 (*R*)-BINOL-ácido-4-DMAP (Figura 40, trazos C y D), lo que permitió asignar en el espectro de la mezcla racémica (Figura 40, trazo B) la señal de cada enantiómero ((*R*)-**22** azul, (*S*)-**22** rojo), confirmando la enantiodiferenciación de ( $\pm$ )-**22** y encontrando que en las señales enantiodiferenciadas H5, H8A, Me10 y Me11, las

señales a mayores frecuencias corresponden al enantiómero (*S*)-**22**.

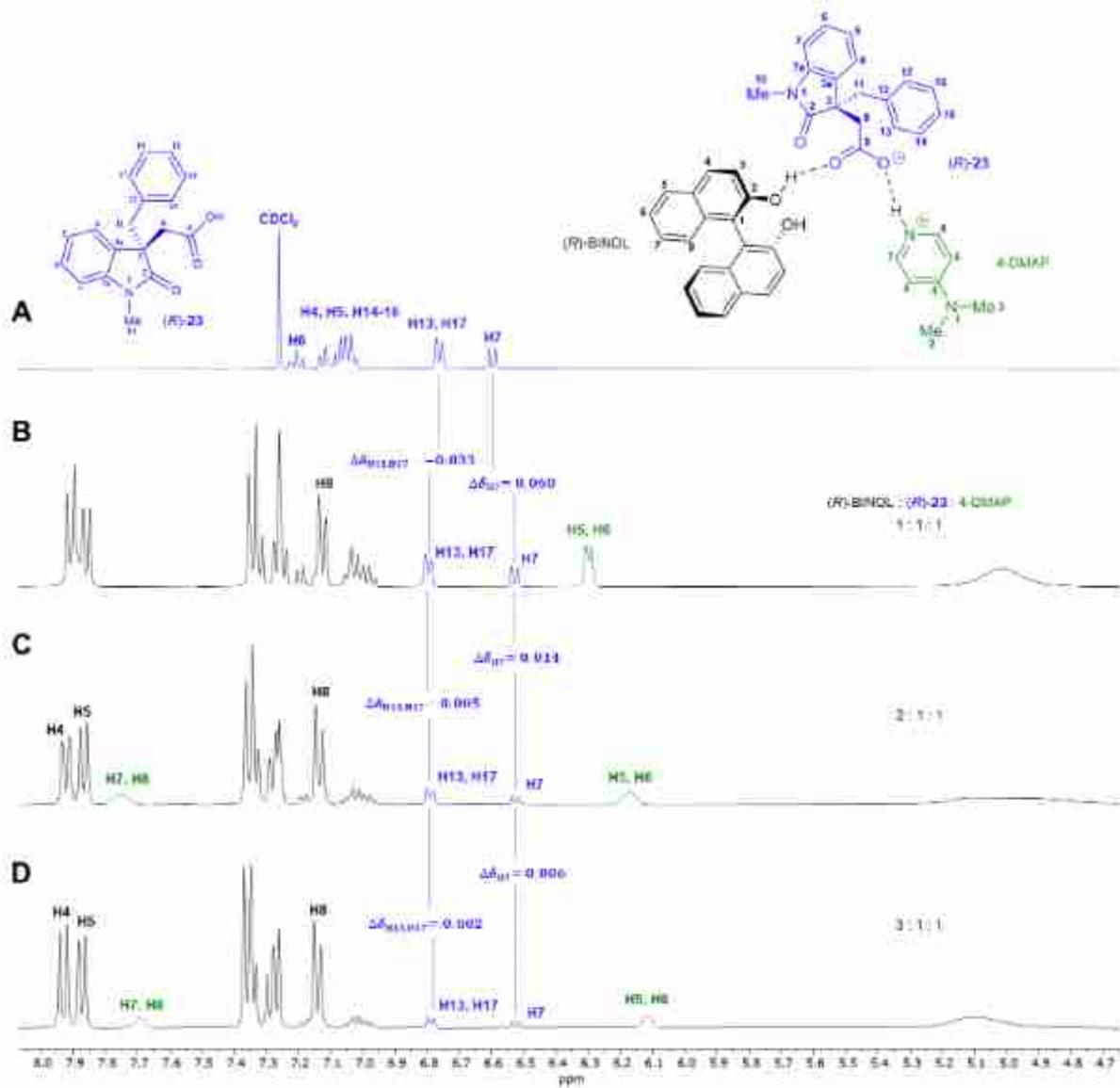


**Figura 40.** Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del ácido ( $\pm$ )-**22** (Trazo A) y de ( $\pm$ )-**22** (Trazo B), (*R*)-**22** (Trazo C), (*S*)-**22** (Trazo D) en presencia de 2 eq de (*R*)-BINOL y 1 eq de 4-DMAP.

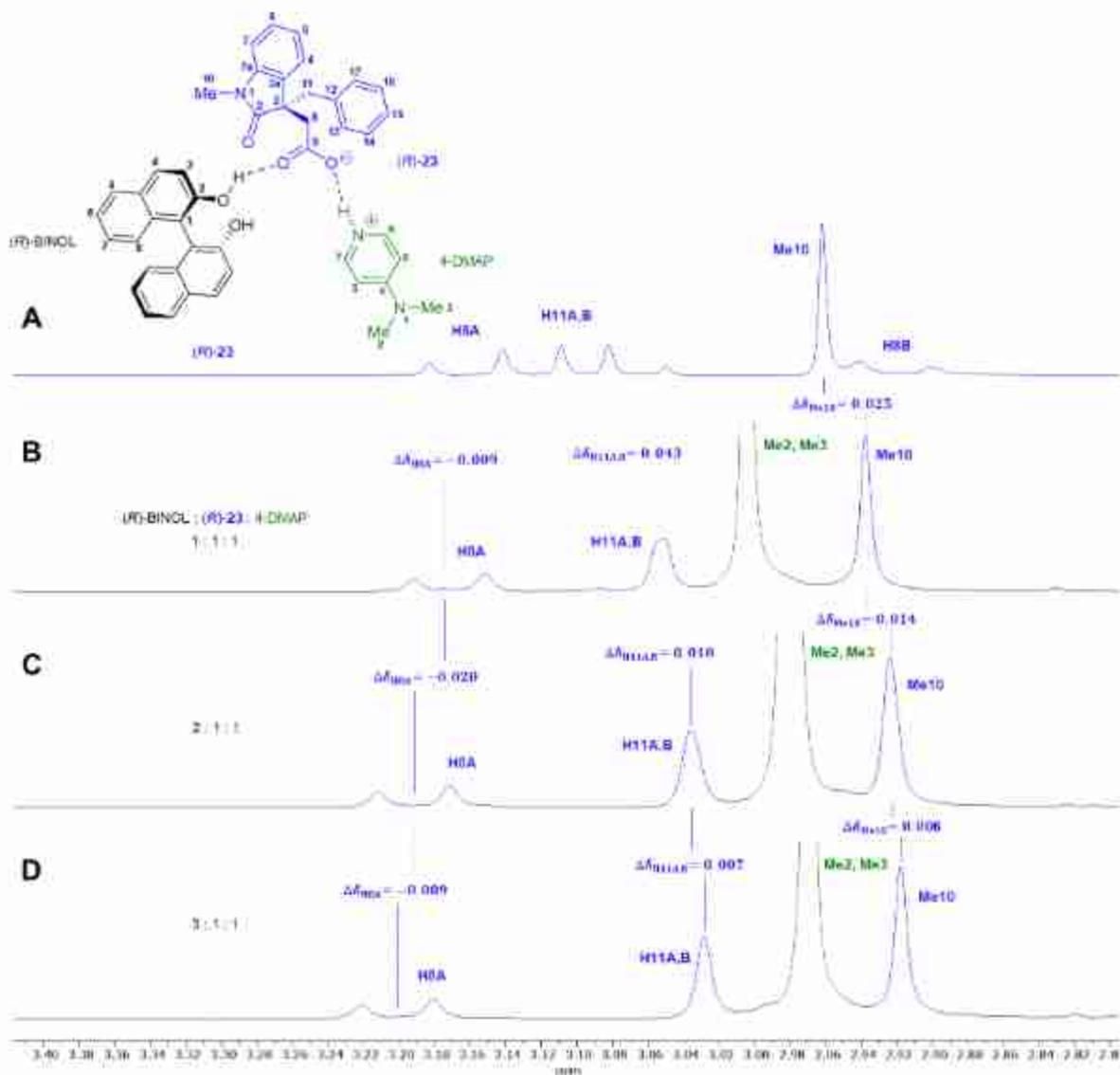
Para el complejo formado entre el binomio ASQ y el enantiómero (*R*)-**23**, los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  muestran el desplazamiento hacia menores frecuencias de las señales de los protones aromáticos de la 4-DMAP, que se incrementa al aumentar la concentración de (*R*)-BINOL. Asimismo, es notorio el ensanchamiento de estas señales en las mezclas 2:1:1 y 3:1:1 de (*R*)-BINOL-(*R*)-**23**-4-DMAP (Figura 41, trazos C y D). Para el ácido (*R*)-**23**, el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de la mezcla 1:1:1 muestra que la señal correspondiente a los protones H13 y H17 del anillo aromático del grupo bencilo en C3 se desplaza a mayores frecuencias (Figura 41, trazo B),

mientras que la señal del protón aromático H7 oxindólico se desplaza a menores frecuencias, desplazamiento que se va incrementando conforme aumentan los equivalentes de (*R*)-BINOL (Figura 41).

En la región alifática del espectro (Figura 42) hay un cambio importante en el desplazamiento químico de las señales de los protones de (*R*)-**23**, en donde las señales de H8A y H8B se desplazan hacia mayores frecuencias, originando que la señal de H8B se traslape con la señal de los grupos Me2 y Me3 de la 4-DMAP, impidiendo su visualización. Por su parte, las señales de los protones H11A,B y Me10 se ven desplazadas hacia menores frecuencias, observándose un cambio importante en la apariencia de las señales de H11, ya que el sistema AB de dichas señales en el espectro de (*R*)-**23** (Figura 42, trazo A) coalesce en una señal simple ancha al agregar (*R*)-BINOL y 4-DMAP (Figura 42, trazo B), señal que se hace más fina al incrementar la concentración de (*R*)-BINOL (Figura 42, trazos C y D).



**Figura 41.** Región aromática de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del ácido (R)-23 (Trazo A) y las mezclas 1:1:1 (trazo B), 2:1:1 (trazo C) y 3:1:1 (trazo D) de (R)-BINOL, (R)-23 y 4-DMAP.

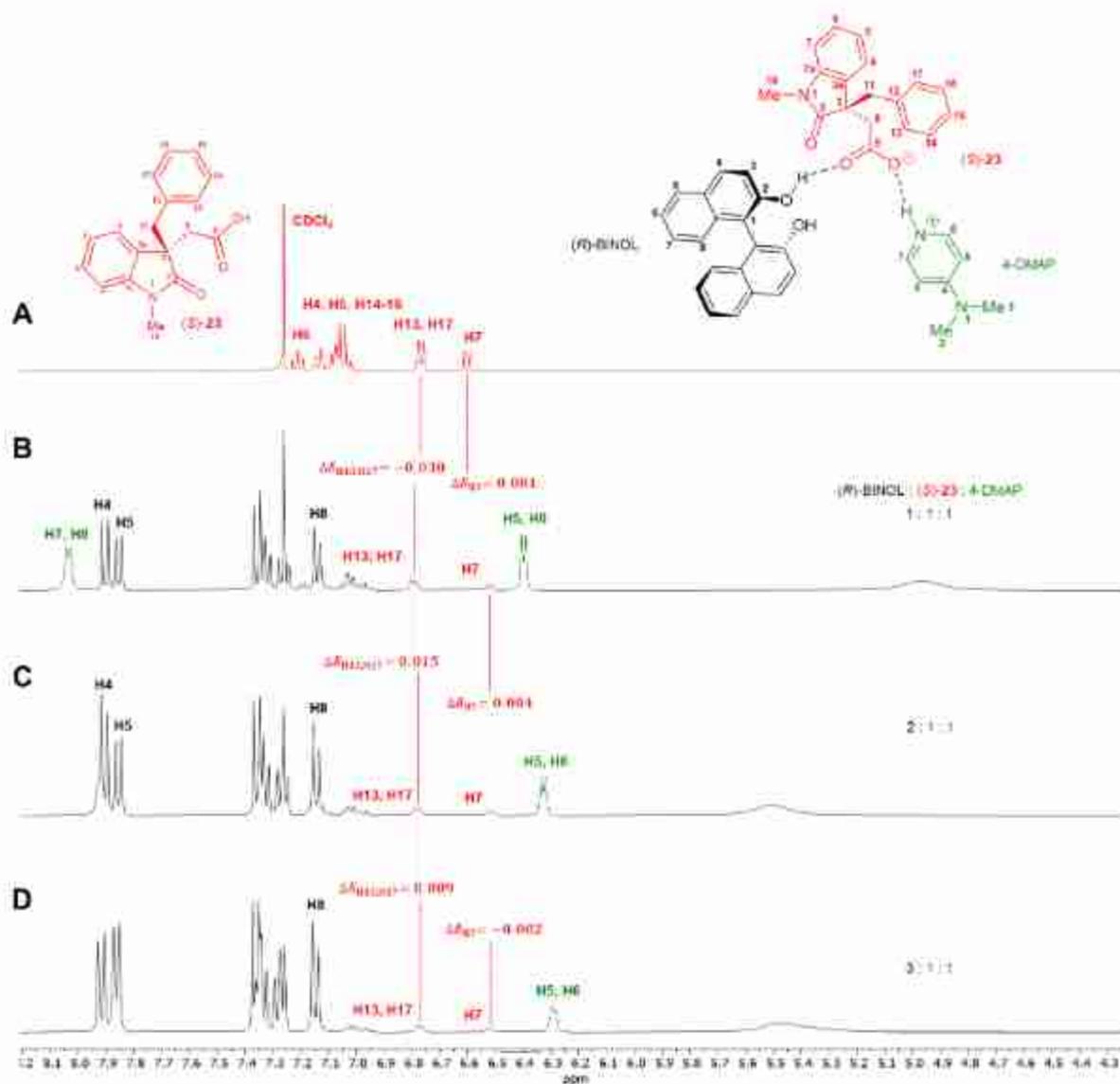


**Figura 42.** Región alifática de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del ácido  $(R)$ -**23** (Trazo A) y las mezclas 1:1:1 (trazo B), 2:1:1 (trazo C) y 3:1:1 (trazo D) de  $(R)$ -BINOL,  $(R)$ -**23** y 4-DMAP.

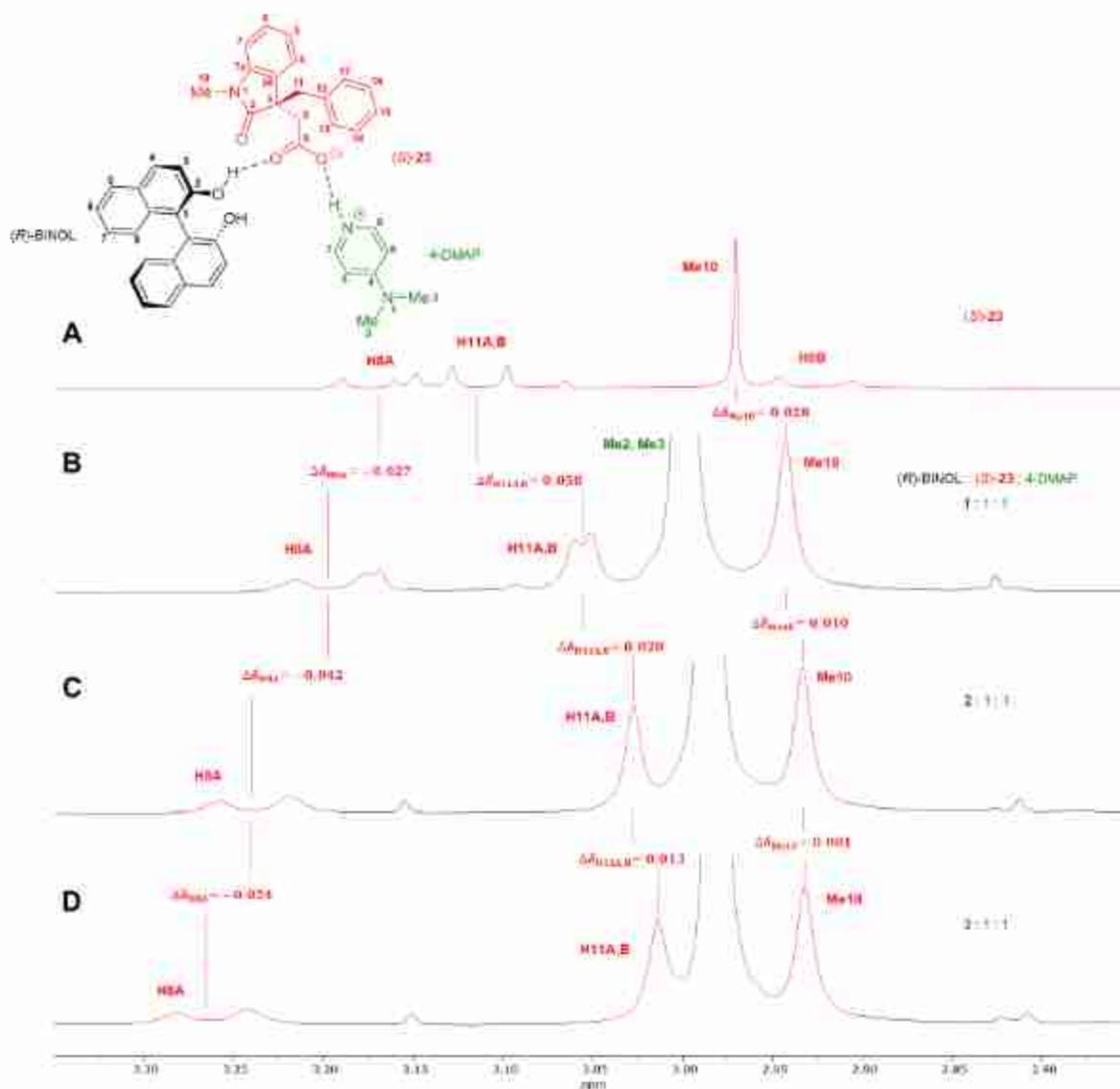
Para el complejo con  $(S)$ -**23** se observa un comportamiento similar al de su enantiómero  $(R)$ -**23**, pero con cambios ligeramente más significativos en el desplazamiento químico de las señales. En la región aromática del espectro, la señal propia de los protones H13 y H17 se desplaza hacia mayores frecuencias, mientras que la señal de H7 se desplaza hacia menores frecuencias (Figura 43). De igual forma, las señales asociadas a la 4-DMAP se desplazan hacia menores frecuencias, apreciándose un ensanchamiento importante de la señal de los

protones H5 y H6 en 6.4-6.25 ppm en los espectros de las mezclas 2:1:1 y 3:1:1 de (*R*)-BINOL:(*S*)-**23**:4-DMAP (Figura 43, trazos C y D).

Las señales de los protones alifáticos H8A y H8B (Figura 44) se desplazan hacia mayores frecuencias, y es notorio nuevamente el traslape de la señal de H8B con la señal de los grupos Me2 y Me3 de la 4-DMAP. Al igual que para el enantiómero (*R*)-**23**, para (*S*)-**23** la señal de Me10 se desplaza a menores frecuencias y también las señales del sistema AB de los protones metilénicos H11A,B coalescen en una señal simple al desplazarse a menores frecuencias y coincidir en  $\delta$  cuando se adiciona (*R*)-BINOL y 4-DMAP (Figura 44, trazos C y D).



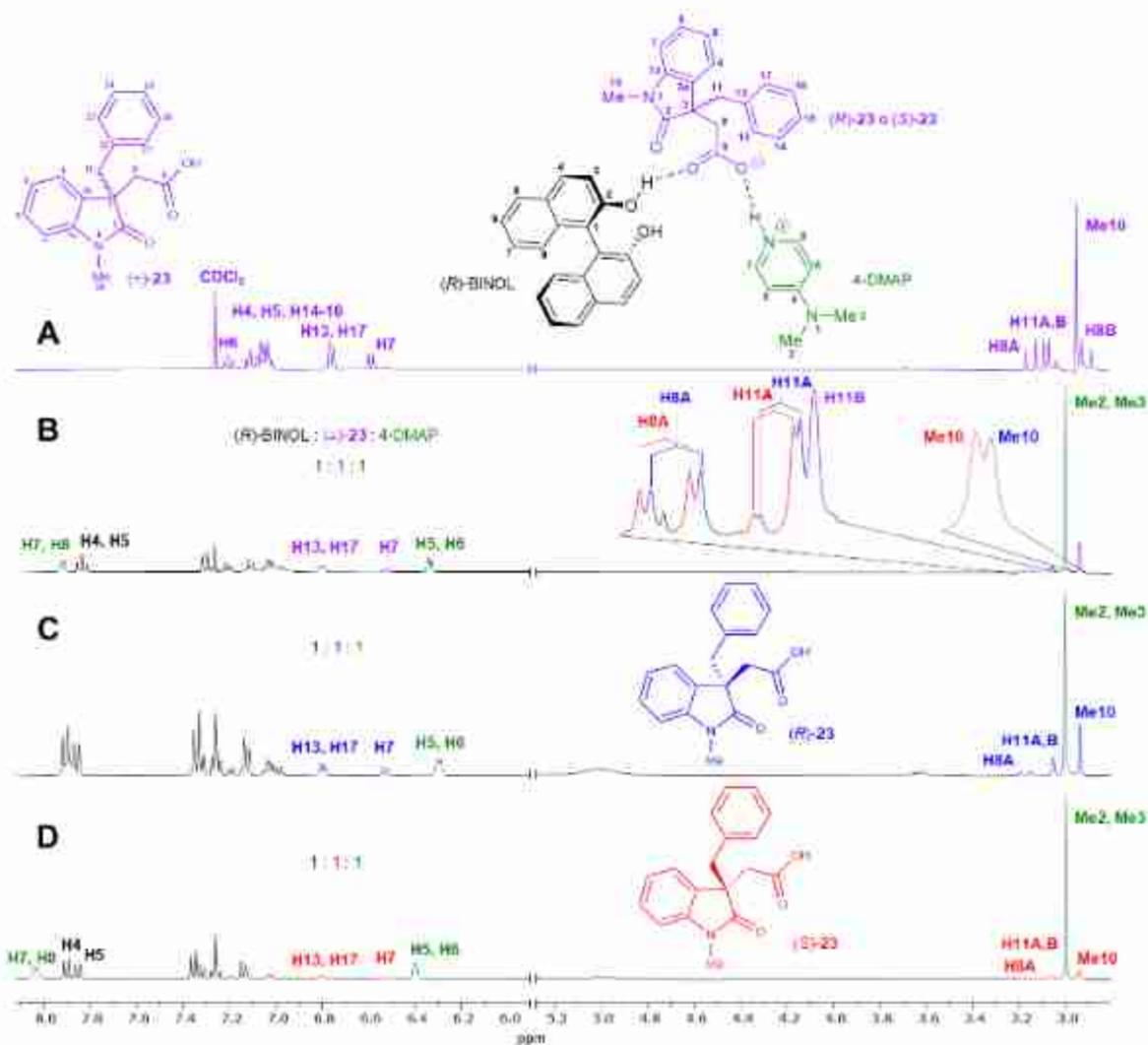
**Figura 43.** Región aromática de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del ácido (S)-23 (Trazo A) y las mezclas 1:1:1 (trazo B), 2:1:1 (trazo C) y 3:1:1 (trazo D) de (R)-BINOL, (S)-23 y 4-DMAP.



**Figura 44.** Región alifática de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del ácido (S)-23 (Trazo A) y las mezclas 1:1:1 (trazo B), 2:1:1 (trazo C) y 3:1:1 (trazo D) de (R)-BINOL, (S)-23 y 4-DMAP.

Para el ácido racémico ( $\pm$ )-23 la enantiodiferenciación se logró con 1 eq de (R)-BINOL y 1 eq de 4-DMAP, cuyo espectro de RMN de  $^1\text{H}$  mostró que las señales de H8A, H11A y Me10 se resuelven en dos señales correspondientes a cada uno de los enantiómeros (R)- y (S)-23 (Figura 45, trazo B). Al comparar los espectros individuales de los enantiómeros (R)-23 (Figuras 45, trazo C) y (S)-23 (Figura 45, trazo D) en presencia de 1 eq de (R)-BINOL y 1 eq de 4-DMAP se logró asignar la señal de cada enantiómero en el espectro de la mezcla racémica (Figura 45, trazo

B) ((*R*)-**23** azul, (*S*)-**23** rojo), en donde también se encontró que en las señales enantiodiferenciadas H8A, H11A y Me10 las señales a mayores frecuencias corresponden al enantiómero (*S*)-**23**.

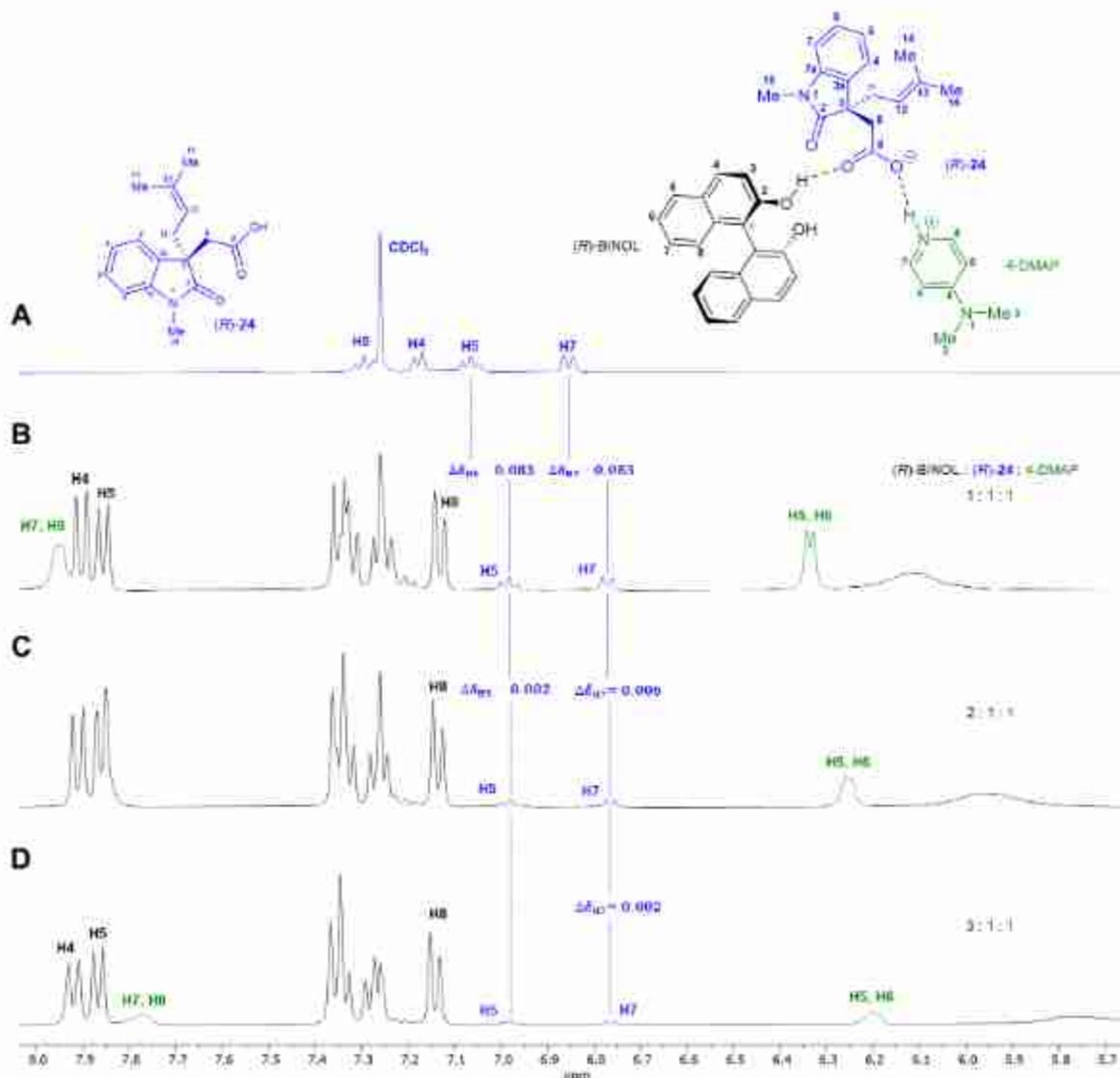


**Figura 45.** Espectros de RMN de <sup>1</sup>H a 400 MHz en CDCl<sub>3</sub> del ácido (±)-**23** (Trazo A) y de (±)-**23** (Trazo B), (*R*)-**23** (Trazo C), (*S*)-**23** (Trazo D) en presencia de 1 eq de (*R*)-BINOL y 1 eq de 4-DMAP.

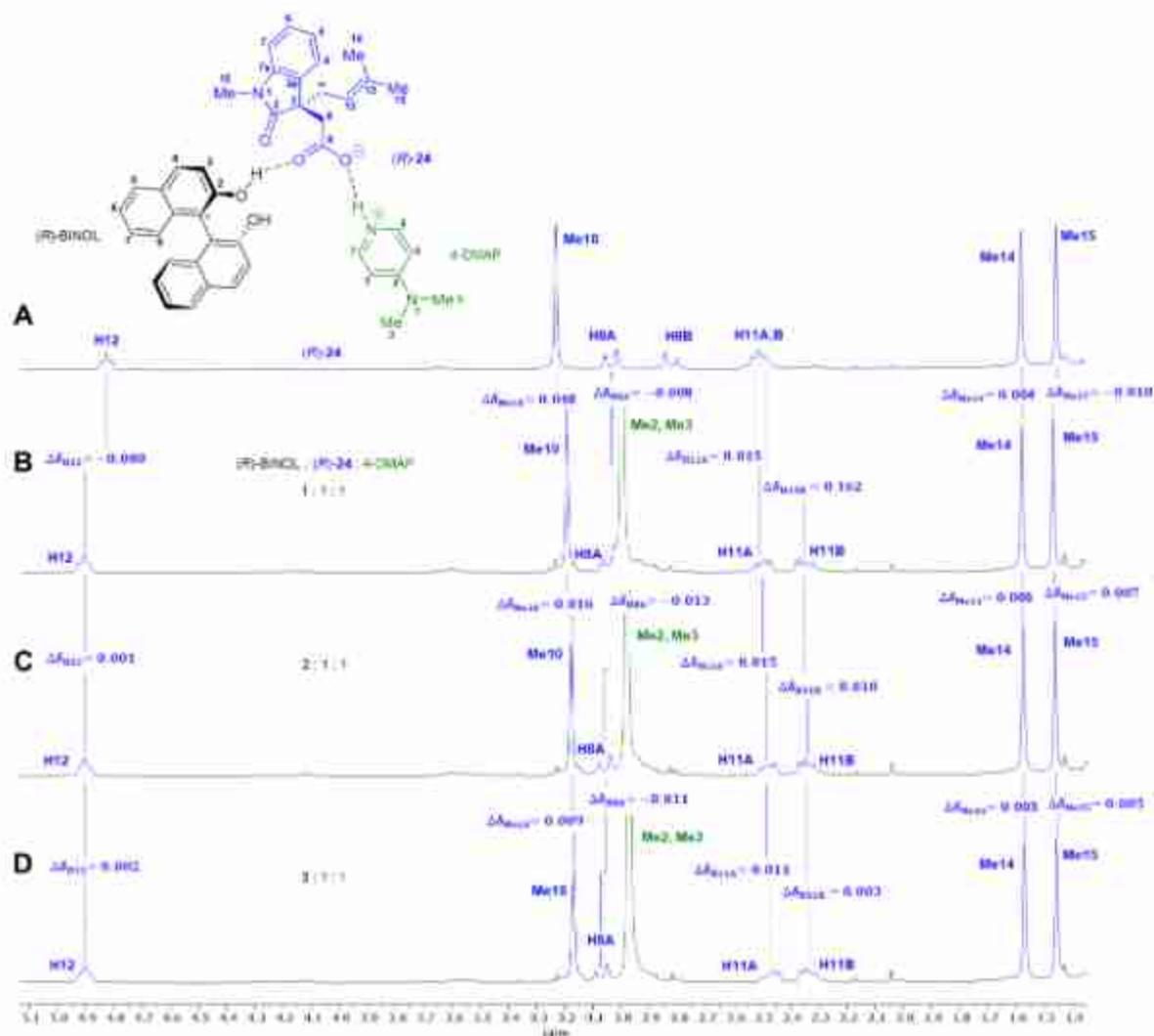
Para el complejo con el enantiómero (*R*)-**24**, en la región aromática de los espectros de RMN de <sup>1</sup>H se aprecia el desplazamiento hacia menores frecuencias de las señales oxindólicas H5 y H7, desplazamiento que continúa decreciendo al ir aumentando la concentración de (*R*)-BINOL. Además, al igual que con los pares enantioméricos **22** y **23**, la señales de la 4-DMAP se desplazan a menores

frecuencias y se ensanchan al ir incrementando la cantidad de (*R*)-BINOL (Figura 46).

En la región alifática, las señales de los protones H12, H8A, H8B y Me15 se desplazan a mayores frecuencias al adicionar la cantidad equimolar del binomio BINOL-DMAP (Figura 47, trazo B), mientras que las señales de Me10, H11A, H11B y Me14 se desplazan hacia menores frecuencias (Figura 47, trazo B), cambios que se incrementan al aumentar la concentración de (*R*)-BINOL.

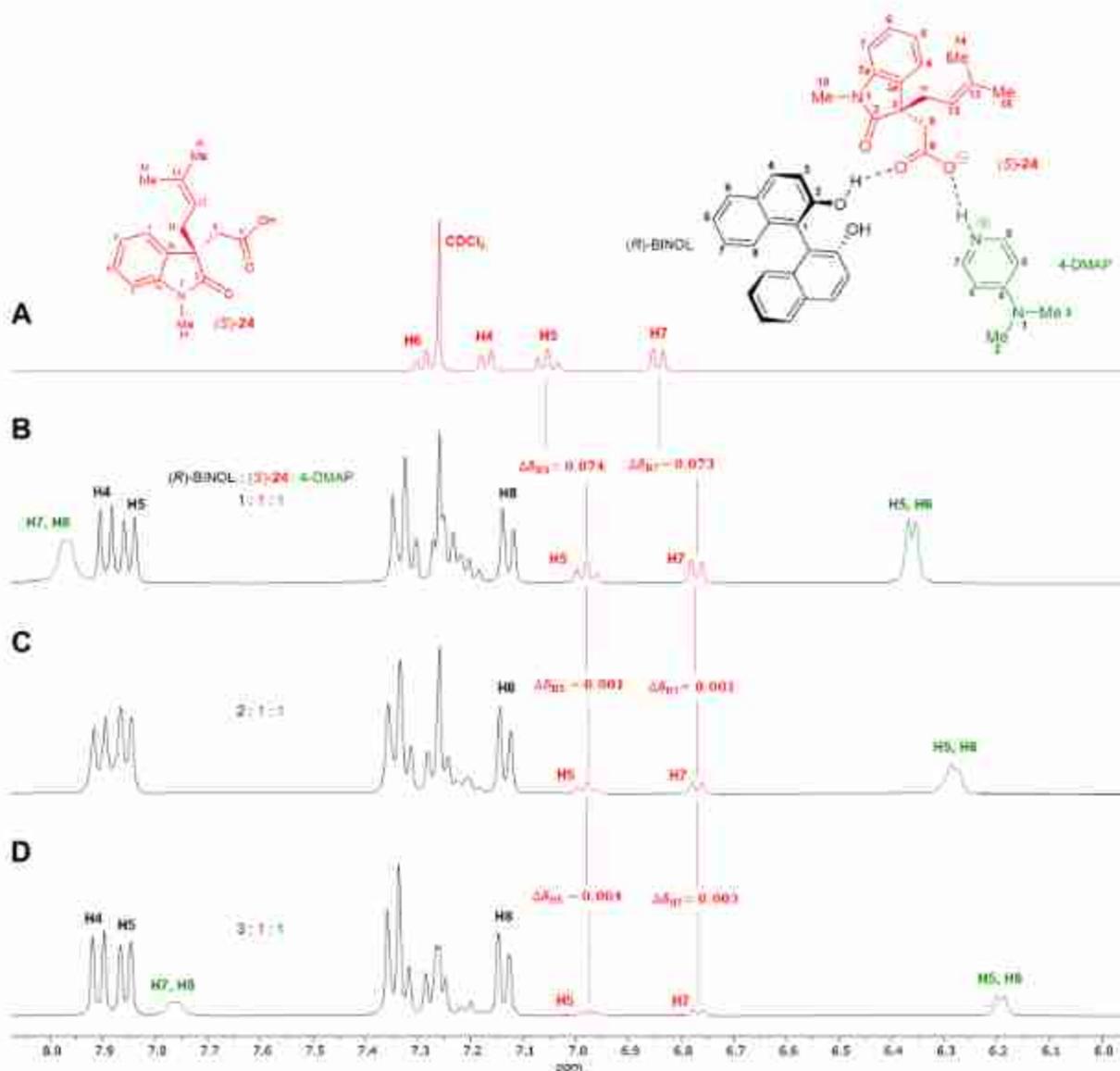


**Figura 46.** Región aromática de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del ácido (*R*)-**24** (Trazo A) y las mezclas 1:1:1 (trazo B), 2:1:1 (trazo C) y 3:1:1 (trazo D) de (*R*)-BINOL, (*R*)-**24** y 4-DMAP.

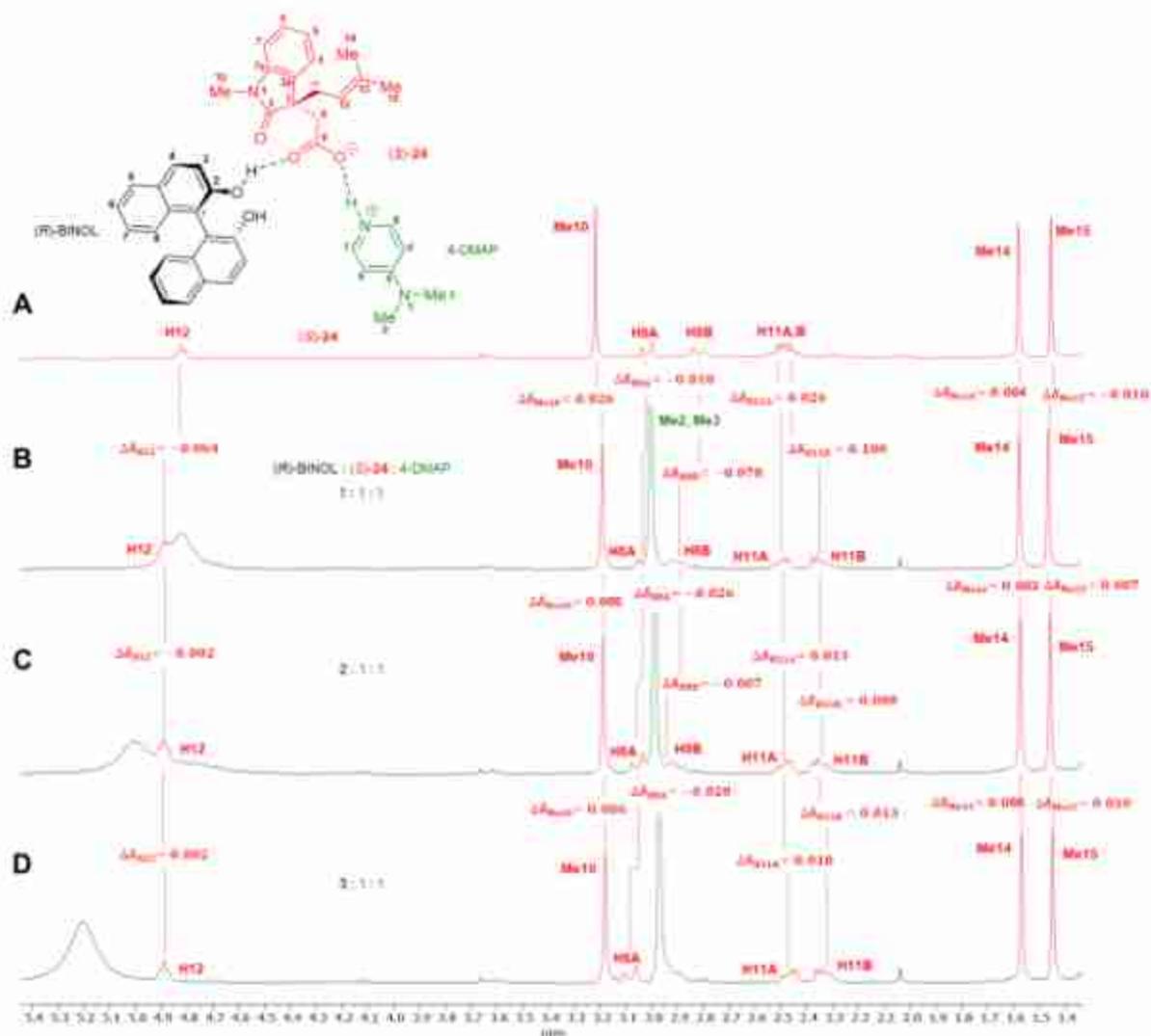


**Figura 47.** Región alifática de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del ácido  $(R)$ -**24** (Trazo A) y las mezclas 1:1:1 (trazo B), 2:1:1 (trazo C) y 3:1:1 (trazo D) de  $(R)$ -BINOL,  $(R)$ -**24** y 4-DMAP.

Para el complejo binomio ASQ- $(S)$ -**24** se observaron cambios similares a los del complejo con el enantiómero  $(R)$ -**24**, aunque ligeramente menos significativos. Para el ácido  $(S)$ -**24** se observa el desplazamiento a menores frecuencias de las señales de los protones oxindólicos H5 y H7 (Figura 48) y de los protones alifáticos Me10, H11A, H11B y Me14 (Figura 49). Mientras que los protones H12, H8A, H8B y Me15 se desplazan a frecuencias más altas (Figura 49).



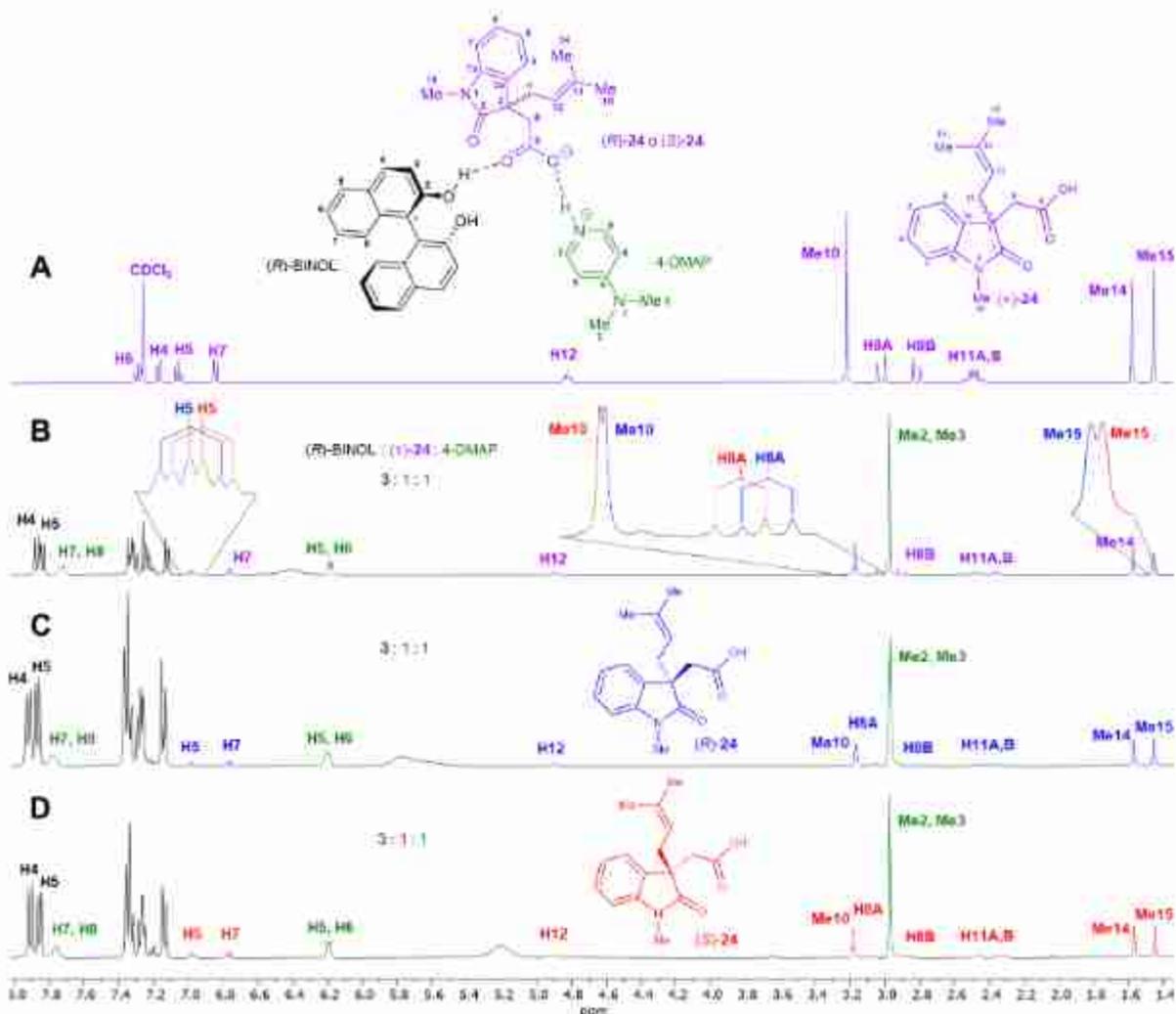
**Figura 48.** Región aromática de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del ácido (*S*)-**24** (Trazo A) y las mezclas 1:1:1 (trazo B), 2:1:1 (trazo C) y 3:1:1 (trazo D) de (*R*)-BINOL, (*S*)-**24** y 4-DMAP.



**Figura 49.** Región alifática de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del ácido (*S*)-**24** (Trazo A) y las mezclas 1:1:1 (trazo B), 2:1:1 (trazo C) y 3:1:1 (trazo D) de (*R*)-BINOL, (*S*)-**24** y 4-DMAP.

Considerando que para el ácido racémico ( $\pm$ )-**24** la mayor enantiodiferenciación se presentó con 3 eq de (*R*)-BINOL, 1 eq de ( $\pm$ )-**24** y 1 eq de 4-DMAP en las señales correspondientes a los protones H5, Me10, H8A y Me15 (Figura 50, trazo B). El espectro se comparó con los correspondientes espectros de los enantiómeros (*R*)-**24** (Figura 50, trazo C) y (*S*)-**24** (Figura 50, trazo D) en la mezcla 3:1:1 (*R*)-BINOL-ácido-4-DMAP permitiendo asignar la señal de cada enantiómero en el espectro de la mezcla racémica (Figura 50, trazo B) ((*R*)-**24** azul, (*S*)-**24** rojo), en donde al igual que para los ácidos **22** y **23**, las señales a mayores frecuencias de Me10 y H8A

corresponden al enantiómero (*S*)-**24**.



**Figura 50.** Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del ácido ( $\pm$ )-**24** (Trazo A) y de ( $\pm$ )-**24** (Trazo B), (*R*)-**24** (Trazo C), (*S*)-**24** (Trazo D) en presencia de 3 eq de (*R*)-BINOL y 1 eq de 4-DMAP.

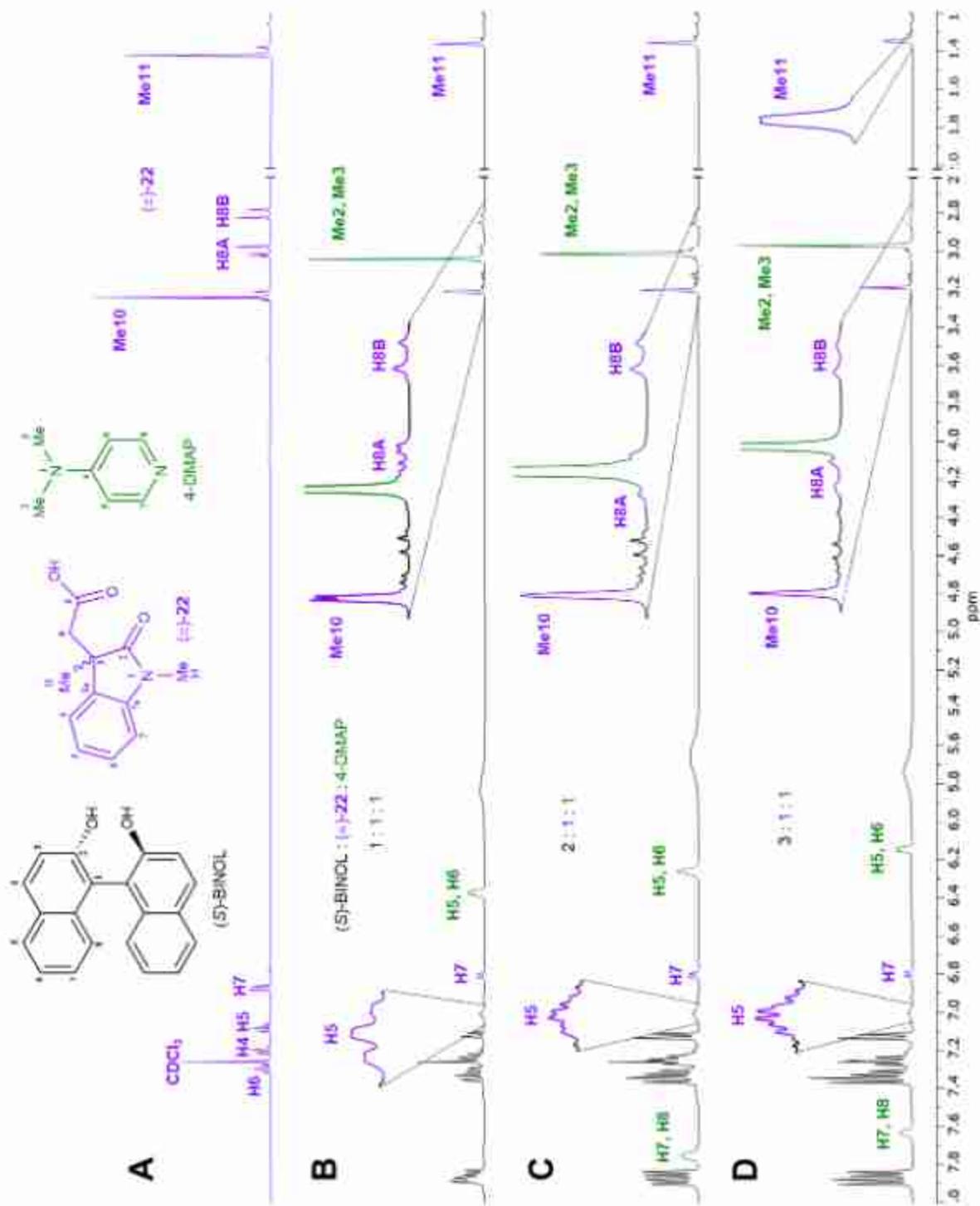
La sistematicidad observada para los tres ácidos en las señales enantiodiferenciadas H8A y Me10, en donde la señal a mayor frecuencia correlaciona con la configuración del centro estereogénico C3 oxindólico, vislumbra la posibilidad de establecer una metodología que permita la asignación de la CA de ácidos oxindolilacéticos quirales 1,3-disustituidos.

### 5.5. Enantiodiferenciación del ácido oxindolilacético ( $\pm$ )-**22** con el binomio (S)-BINOL-DMAP.

Considerando que la metodología del uso de un ASQ consiste en tratar a un sustrato de configuración desconocida con ambos enantiómeros del ASQ se decidió llevar a cabo el estudio de la enantiodiferenciación del ácido ( $\pm$ )-**22** usando la antípoda (S)-BINOL en el binomio ASQ con la finalidad de verificar que con (R)-BINOL o (S)-BINOL las interacciones son análogas. Para esto, una disolución 10mM del ácido racémico ( $\pm$ )-**22** (3 mg, 0.010 mmol) en 1 mL de CDCl<sub>3</sub> se colocó en un tubo de RMN y posteriormente se adicionó la cantidad equimolar del binomio (S)-BINOL(1 eq)-DMAP(1 eq) obteniendo el correspondiente espectro de RMN de <sup>1</sup>H (Figura 51, trazo B).

Al comparar el espectro del ácido ( $\pm$ )-**22** (Figura 51, trazo A) con el espectro de la mezcla 1:1:1 (S)-BINOL-( $\pm$ )-**22**-4-DMAP (Figura 51, trazo B) se observa en general el desplazamiento de las señales de ( $\pm$ )-**22** a menores frecuencias, así como la resolución de las señales de los protones H5, H8A y Me10 en dos juegos de señales correspondientes a cada uno de los enantiómeros (R)- y (S)-**22** gracias a la formación del par de complejos diastereoisoméricos de pares iónicos ternarios.

Como puede observarse en la figura 51, trazo C, al adicionar un equivalente más de (S)-BINOL se mantiene e incrementa la enantiodiferenciación entre las señales de H5, pero se pierde la resolución en Me10 y la señal de H8A aparece traslapada con la señal simple de los grupos Me2 y Me3 de la 4-DMAP impidiendo su visualización. Al completar a 3 eq de (S)-BINOL (Figura 51, trazo D) se inicia la enantiodiferenciación de Me11, las señales de H5 se ensanchan y se aprecia un cambio importante en el desplazamiento químico de las señales de H8A.



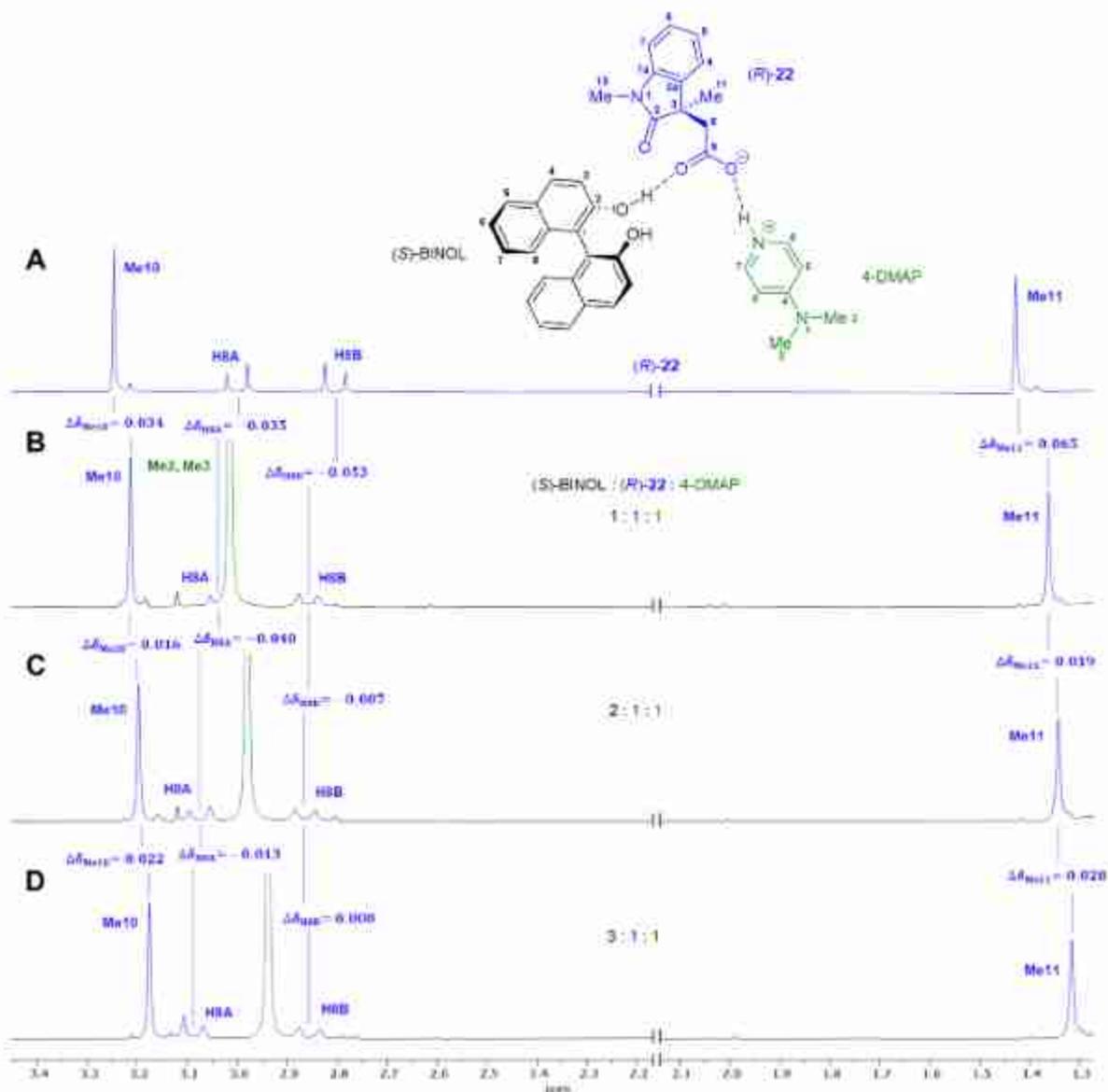
**Figura 51.** Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del ácido ( $\pm$ )-22 (Trazo A) y las mezclas 1:1:1 (trazo B), 2:1:1 (trazo C) y 3:1:1 (trazo D) de (S)-BINOL, ( $\pm$ )-22 y 4-DMAP.

Con base en los resultados obtenidos y para confirmar que el binomio (S)-BINOL-DMAP actúa como ASQ del ácido **22** tanto en mezcla racémica como en forma enantiomérica, se decidió obtener el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de cada enantiómero (*R*)-**22** y (*S*)-**22** en presencia de la cantidad equimolar del ASQ (Figuras 52-55, trazo B). Asimismo, se evaluó el efecto de la concentración de (S)-BINOL en los valores de diferencia de desplazamiento químico de las señales de los ácidos (*R*)- y (*S*)-**22**, adicionando 2 y 3 eq de (S)-BINOL a la misma solución, obteniendo sus correspondientes espectros de RMN de  $^1\text{H}$ , los cuales se compilan en las figuras 52 a 55, trazos C y D.

La formación *in situ* del complejo de pares iónicos ternarios con el enantiómero (*R*)-**22** provoca el desplazamiento a menores frecuencias de las señales de la 4-DMAP al ir incrementando los equivalentes de (S)-BINOL (Figuras 52 y 53, trazos B-D). De igual forma, los protones aromáticos H5 y H7 (Figura 52, trazos B-D) y las señales correspondientes a los grupos Me10 y Me11 (Figura 52, trazos B-D) del ácido (*R*)-**22** se desplazan a menores frecuencias, mientras que las señales de los protones H8A y H8B se desplazan a mayores frecuencias, dichos cambios se van incrementando al aumentar la concentración de (S)-BINOL.

Lo anterior se asemeja a lo observado con el uso del (*R*)-BINOL, pero con (S)-BINOL los cambios son ligeramente más significativos en los valores de  $\Delta\delta$  de las señales.

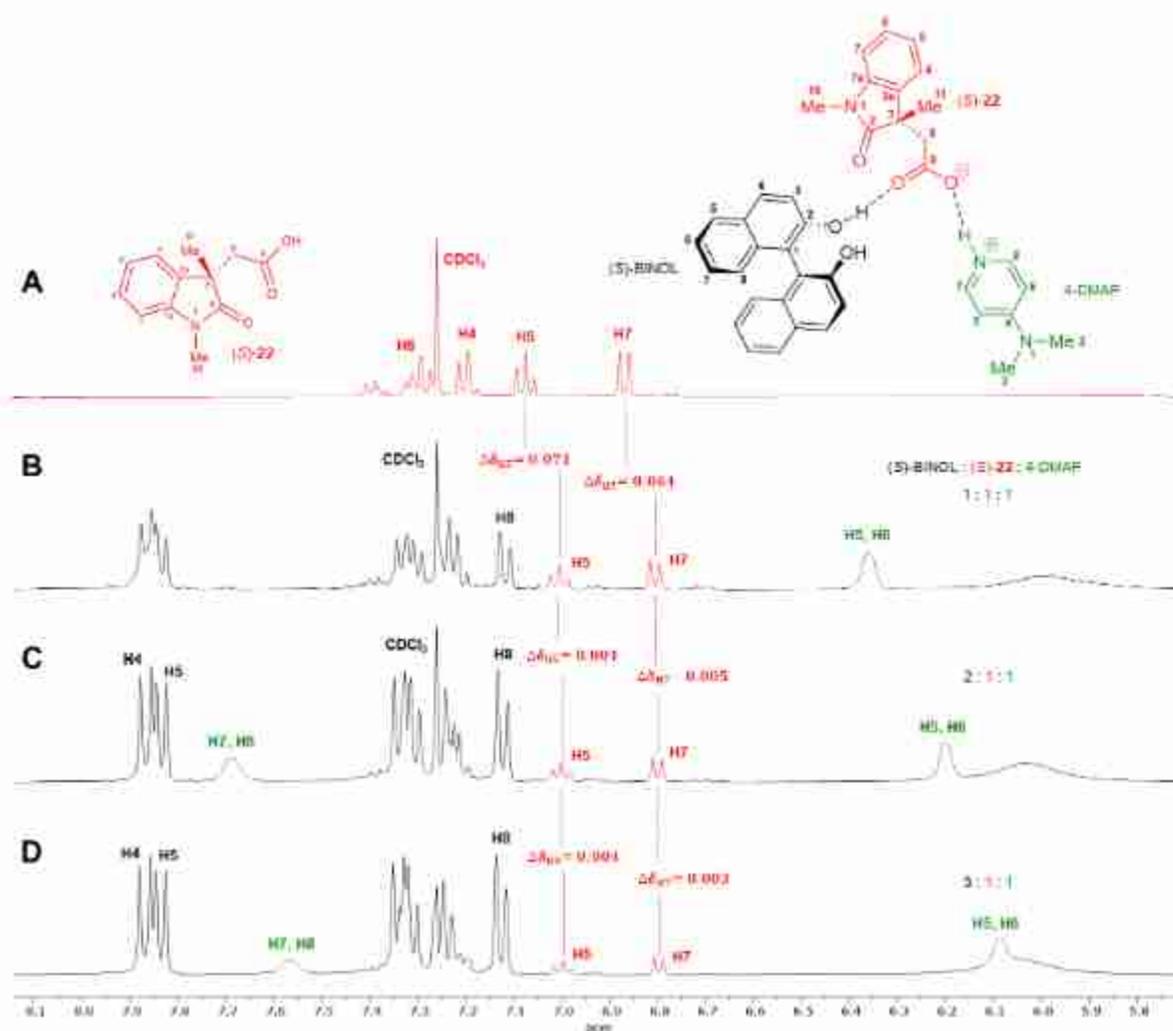




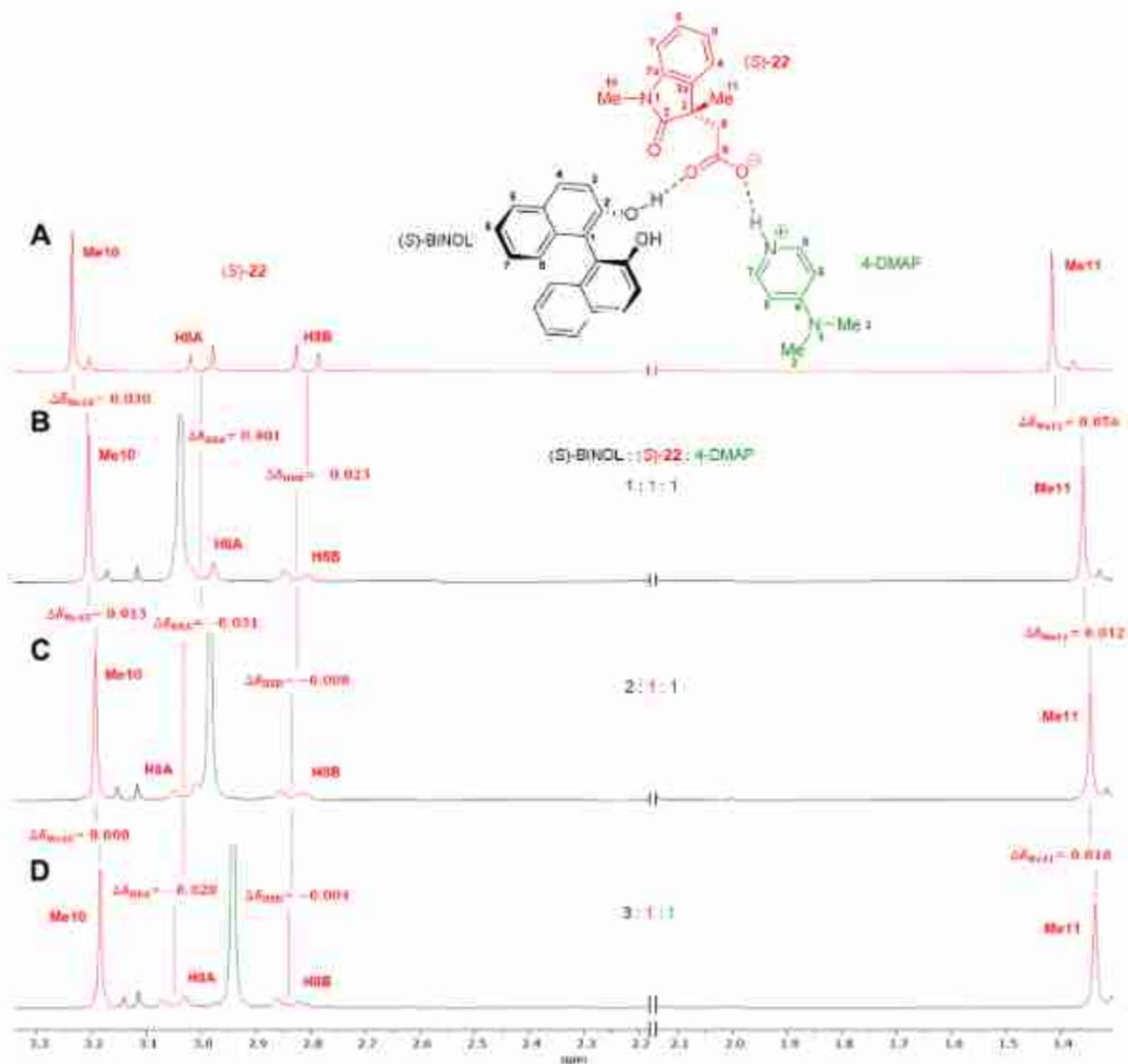
**Figura 53.** Región alifática de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del ácido  $(R)$ -**22** (Trazo A) y las mezclas 1:1:1 (trazo B), 2:1:1 (trazo C) y 3:1:1 (trazo D) de  $(S)$ -BINOL,  $(R)$ -**22** y 4-DMAP.

Para el enantiómero  $(S)$ -**22** (Figuras 54 y 55), en la región aromática del espectro se observa el ensanchamiento de las señales de los protones de la 4-DMAP, así como su desplazamiento a menores frecuencias al adicionar más equivalentes de  $(S)$ -BINOL. De manera similar, las señales de los protones H5 y H7 se desplazan a menores frecuencias al formarse el complejo de pares iónicos ternarios (Figura 54, trazos B-D), observándose un cambio ligeramente menor al visto para el

enantiómero (*R*)-**22**. Por su parte, las señales de los protones alifáticos Me10 y Me11 también se desplazan a menores frecuencias, pero a diferencia del enantiómero (*R*)-**22**, el espectro del enantiómero (*S*)-**22** mostró que al adicionar el binomio (*S*)-BINOL (1 eq):4-DMAP (1 eq) (Figura 55, trazo B) no se observaron cambios significativos en el desplazamiento químico de la señal de H8A, mientras que la señal de H8B sí se desplaza hacia mayores frecuencias (Figura 55, trazos B-D).

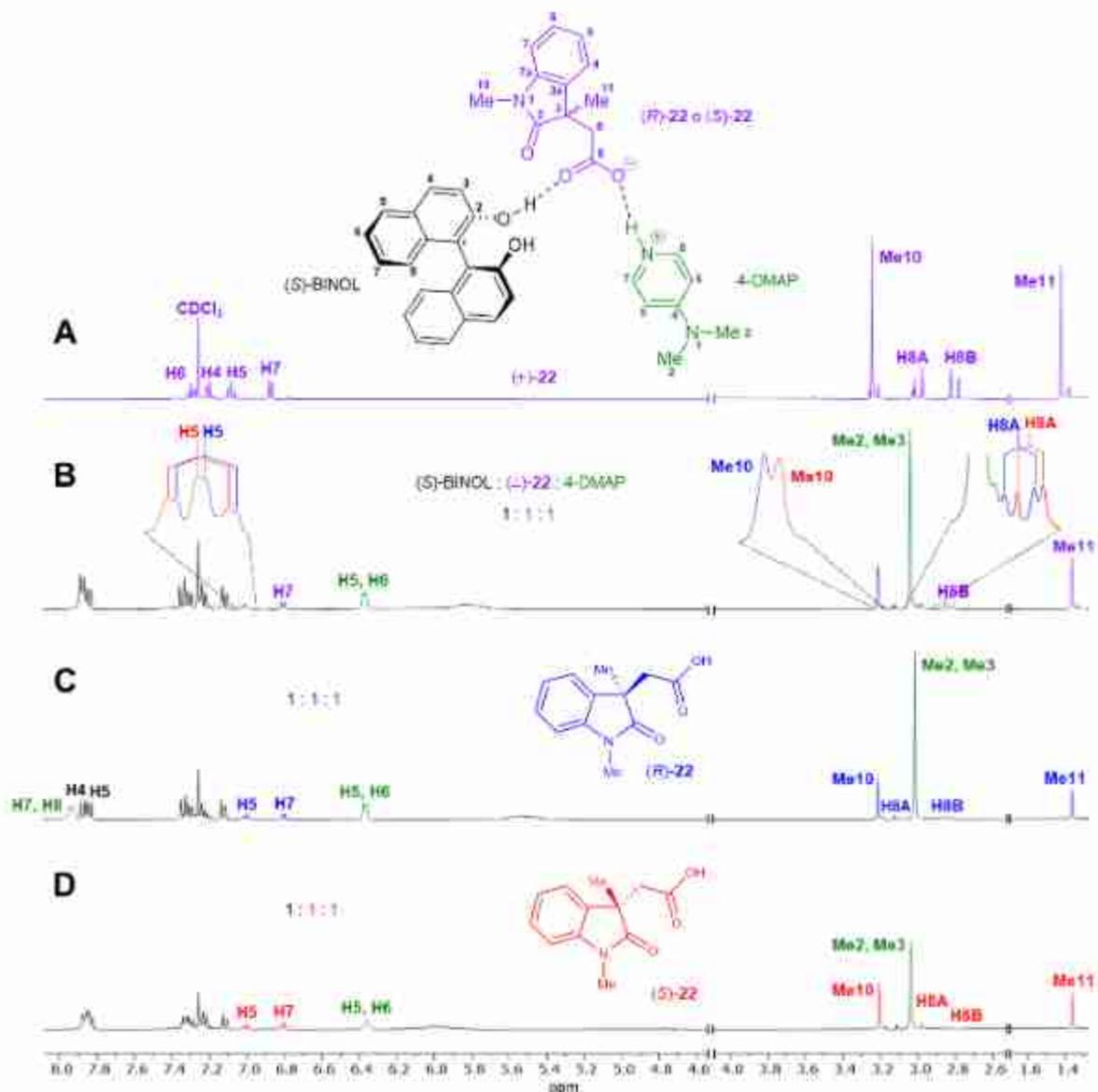


**Figura 54.** Región aromática de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del ácido (*S*)-**22** (Trazo A) y las mezclas 1:1:1 (trazo B), 2:1:1 (trazo C) y 3:1:1 (trazo D) de (*S*)-BINOL, (*S*)-**22** y 4-DMAP.



**Figura 55.** Región alifática de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del ácido (*S*)-**22** (Trazo A) y las mezclas 1:1:1 (trazo B), 2:1:1 (trazo C) y 3:1:1 (trazo D) de (*S*)-BINOL, (*S*)-**22** y 4-DMAP.

Los resultados obtenidos indican que la mayor enantiodiferenciación en ( $\pm$ )-**22** se logra usando 1 eq de (*S*)-BINOL y 1 eq de DMAP como ASQ (Figura 56, trazo B). Así, el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de la mezcla anterior se comparó con los correspondientes espectros de (*R*)-**22** (Figura 56, trazo C) y (*S*)-**22** (Figura 56, trazo D) en presencia de 1 eq de (*S*)-BINOL y 1 eq de 4-DMAP, lo que permitió asignar en el espectro de la mezcla racémica (Figura 56, trazo B) la señal de cada enantiómero ((*R*)-**22** azul, (*S*)-**22** rojo) en las señales enantiodiferenciadas.



**Figura 56.** Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del ácido  $(\pm)$ -**22** (Trazo A) y de  $(\pm)$ -**22** (Trazo B),  $(R)$ -**22** (Trazo C),  $(S)$ -**22** (Trazo D) en presencia de 1 eq de  $(S)$ -BINOL y 1 eq de 4-DMAP.

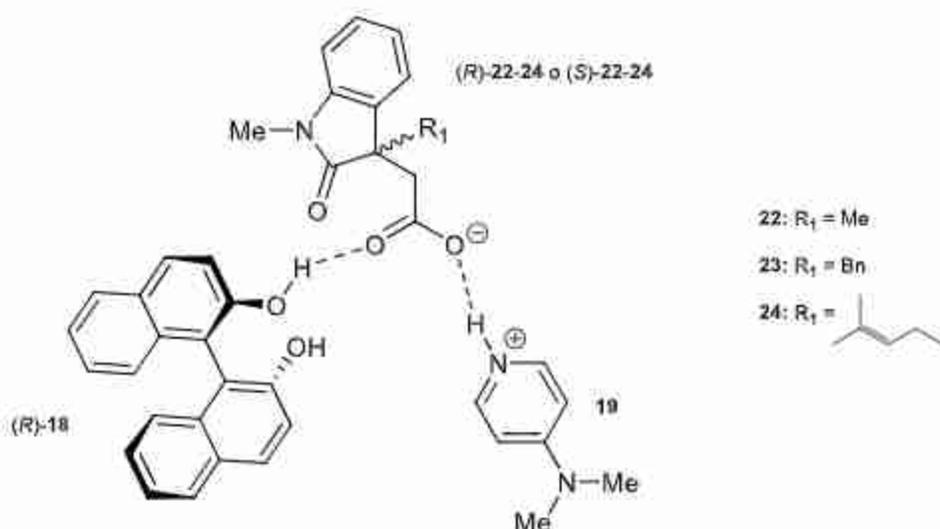
Como puede observarse, en las señales enantiodiferenciadas H8A y Me10, al usar el binomio  $(S)$ -BINOL-DMAP las señales a mayores frecuencias corresponden ahora al enantiómero  $(R)$ -**22**, contrario a lo observado al usar  $(R)$ -BINOL, pero que está de acuerdo con lo esperado, ya que los complejos formados son pares enantioméricos. Las señales de los complejos  $(R)$ -BINOL... $(S)$ -**22**...DMAP y  $(S)$ -BINOL... $(R)$ -**22**...DMAP aparecen a mayores frecuencias, mientras que las señales

de los complejos (*R*)-BINOL...(*R*)-**22**...DMAP y (*S*)-BINOL...(*S*)-**22**...DMAP resuenan a menores frecuencias. Sin embargo, para el protón H5, las señales a mayor frecuencia corresponden al enantiómero (*S*)-**22**.

**5.6. Modelo propuesto del complejo de par iónico ternario (*R*)-BINOL:(±)-22:DMAP.**

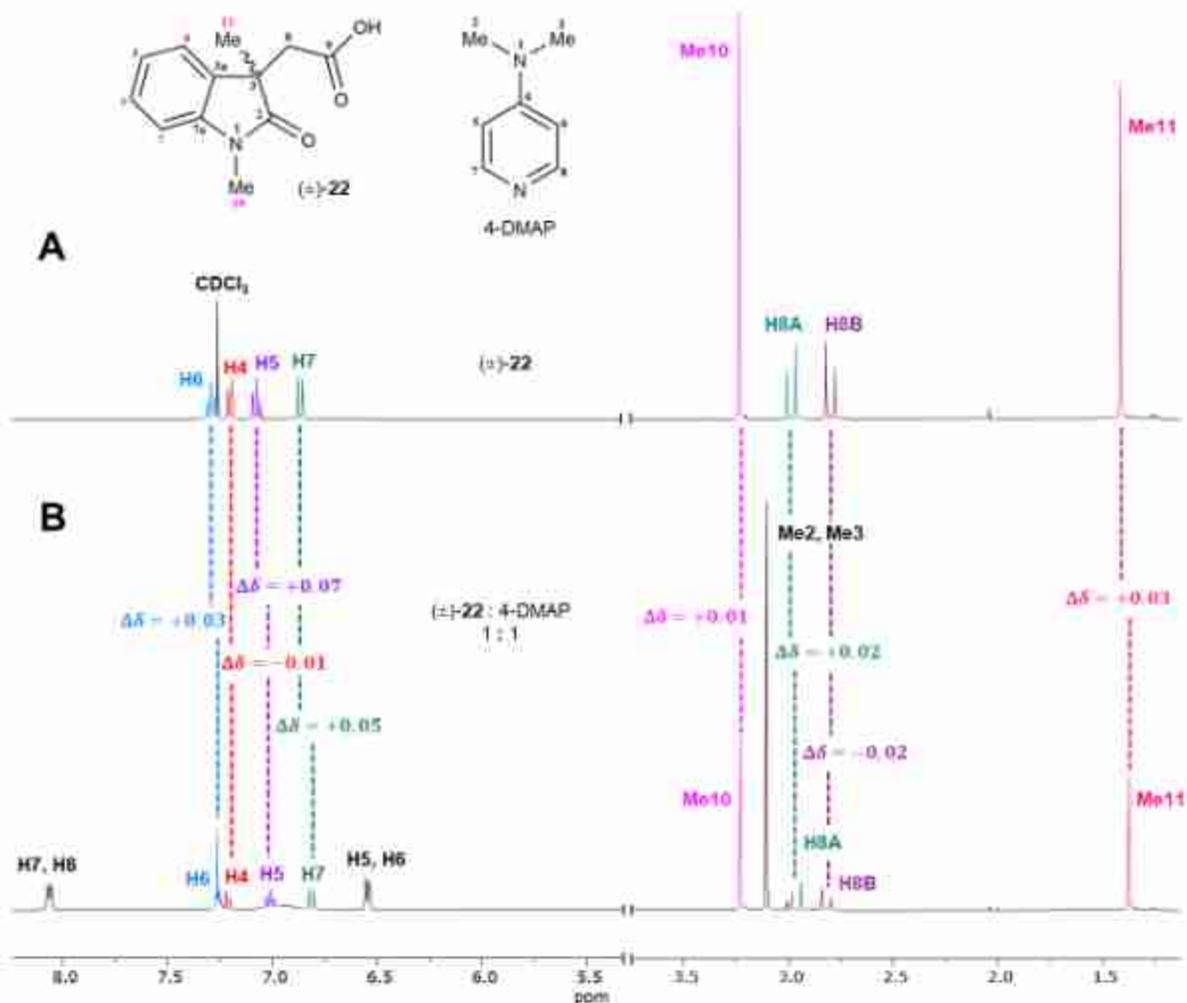
Está descrito que la 4-DMAP en solución con un ácido carboxílico genera una reacción de tipo ácido-base que lleva a la formación del catión 4-dimetilaminopiridinio (4-DMAPH<sup>+</sup>) y un carboxilato, los cuales pueden existir como un par iónico estable dependiendo del pKa del ácido, independientemente de su volumen estérico.<sup>45,46</sup> Numerosas estructuras cristalinas descritas evidencian la formación de un puente de hidrógeno fuerte del tipo NH ··· O entre el catión 4-DMAPH<sup>+</sup> y el carboxilato tanto en solución<sup>45</sup> como en estado sólido<sup>47</sup>, y debido a que el grupo carboxilato cuenta con un segundo oxígeno capaz de actuar como un aceptor de hidrógeno, la formación de un complejo ternario estable con un donador de hidrógeno es factible.<sup>45</sup>

A partir del modelo descrito propuesto por Chaudhari y colaboradores<sup>40</sup> de par iónico ternario entre 4-DMAP, un ácido carboxílico quiral y (*R*)-BINOL (Figura 21, página 23), en el presente trabajo se propone un modelo análogo de par iónico ternario para el complejo entre un ácido oxindolilacético quiral 1,3-disustituido [(±)-**22-24**] y el binomio (*R*)-BINOL-DMAP mediante interacciones por puentes de hidrógeno (Figura 57).



**Figura 57.** Modelo propuesto del complejo de par iónico ternario (*R*)-BINOL (**18**)···ácido oxindolilacético [(±)-**22-24**]···4-DMAP (**19**).

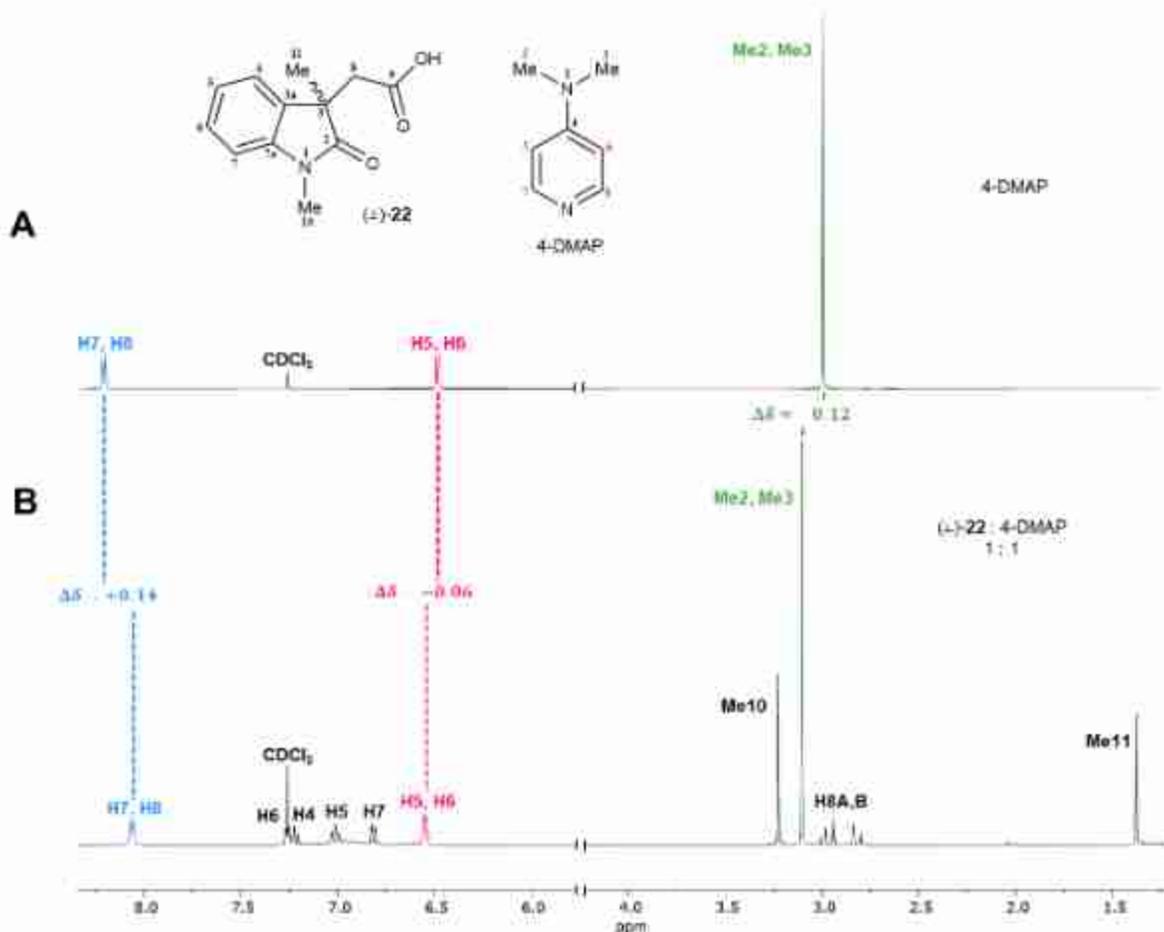
Como evidencias experimentales de la formación del complejo de par iónico ternario propuesto y para confirmar la interacción entre la base orgánica y los ácidos oxindolilacéticos quirales en estudio, se obtuvo el espectro de RMN- $^1\text{H}$  del ácido ( $\pm$ )-**22** en presencia de 1 eq de 4-DMAP (Figura 58, trazo B), y se comparó con el espectro de RMN de protón del ácido ( $\pm$ )-**22** (Figura 58, trazo A).



**Figura 58.** Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del ácido ( $\pm$ )-**22** (Trazo A) y de la mezcla 1:1 ( $\pm$ )-**22**:4-DMAP (Trazo B).

Se observó que en presencia de 4-DMAP las señales de los protones aromáticos H6, H5 y H7, y de los protones alifáticos Me10, H8A y Me11 del ácido ( $\pm$ )-**22** aparecen desplazadas a menores frecuencias, mientras que las señales de los protones aromático H4 y alifático H8B se encuentran a mayores frecuencias.

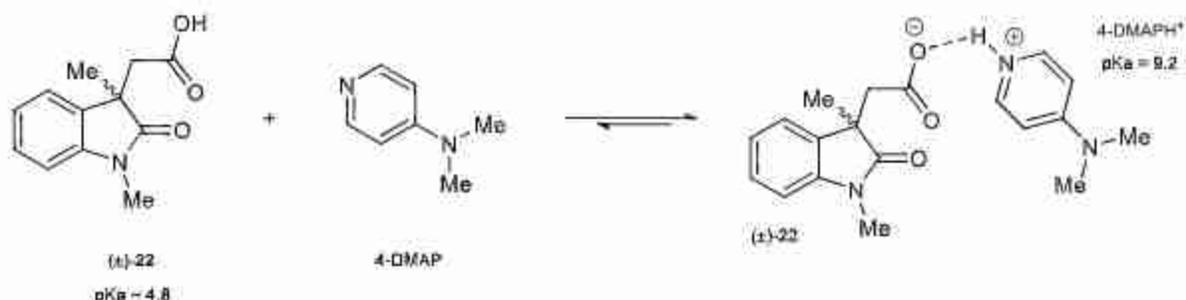
Así también, se obtuvo el espectro de la 4-DMAP (Figura 59, trazo A) y se comparó con el espectro de la mezcla 1:1 ( $\pm$ )-**22**:4-DMAP (Figura 59, trazo B), en donde es notorio un cambio en el desplazamiento químico de las señales de la amina orgánica; la señal de los protones aromáticos H7 y H8 (en azul) se desplaza a menores frecuencias, mientras que la señal de los protones H5 y H6 (en rosa), y la señal simple correspondiente a Me2 y Me3 (en verde) se desplazan a mayores frecuencias.



**Figura 59.** Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  de la 4-DMAP (Trazo A) y de la mezcla 1:1 ( $\pm$ )-**22**:4-DMAP (Trazo B).

Los cambios importantes en los desplazamientos químicos de las señales de la 4-DMAP y en menor grado del ácido racémico demuestran que sí se establece una interacción entre el ácido ( $\pm$ )-**22** y la 4-DMAP.

La formación del par iónico entre la 4-DMAP y el correspondiente ácido oxindolilacético quiral se establece al considerar los valores de pKa de ambas especies (Esquema 6),<sup>47,48</sup> donde el equilibrio se ve desplazado hacia la desprotonación de ( $\pm$ )-**22**.



**Esquema 6.** Reacción ácido-base entre ( $\pm$ )-**22** y la 4-DMAP para la formación del par iónico.

Para evidenciar la formación del puente salino, se obtuvieron los espectros de IR de las mezclas 1:1 ( $\pm$ )-**22**:4-DMAP (Figura 60) y 1:1:1 (*R*)-BINOL:( $\pm$ )-**22**:4-DMAP (Figura 61).

El espectro de IR de la mezcla 1:1 ( $\pm$ )-**22**:DMAP (Figura 60) muestra una señal ancha alrededor de  $3414\text{ cm}^{-1}$  correspondiente a las bandas de estiramiento del enlace N-H ( $\nu_{\text{N-H}}$ ) del catión 4-DMAPH<sup>+</sup>, que se observa con importante ensanchamiento e intensidad indicativos de la formación de un puente de hidrógeno. Igualmente, se observan dos bandas en  $1559$  y  $1400\text{ cm}^{-1}$  correspondientes al estiramiento asimétrico y simétrico del enlace  $\text{C}(\text{=O})_2^-$  de grupo carboxilato, bandas no presentes en los espectros de IR del ácido ( $\pm$ )-**22** ni de la 4-DMAP (Figuras 109 y 111, Apéndice páginas 162 y 164). Estas bandas se mantienen en el espectro 1:1:1 de (*R*)-BINOL:( $\pm$ )-**22**:DMAP (Figura 61) evidenciándose la formación del puente salino entre ( $\pm$ )-**22** y la amina orgánica 4-DMAP, por otra parte, un importante ensanchamiento en la región de las bandas de estiramiento de los enlaces N-H ( $\nu_{\text{N-H}}$ ) y O-H ( $\nu_{\text{O-H}}$ ) puede ser indicativo de la interacción por puente de hidrógeno del (*R*)-BINOL con ( $\pm$ )-**22**.

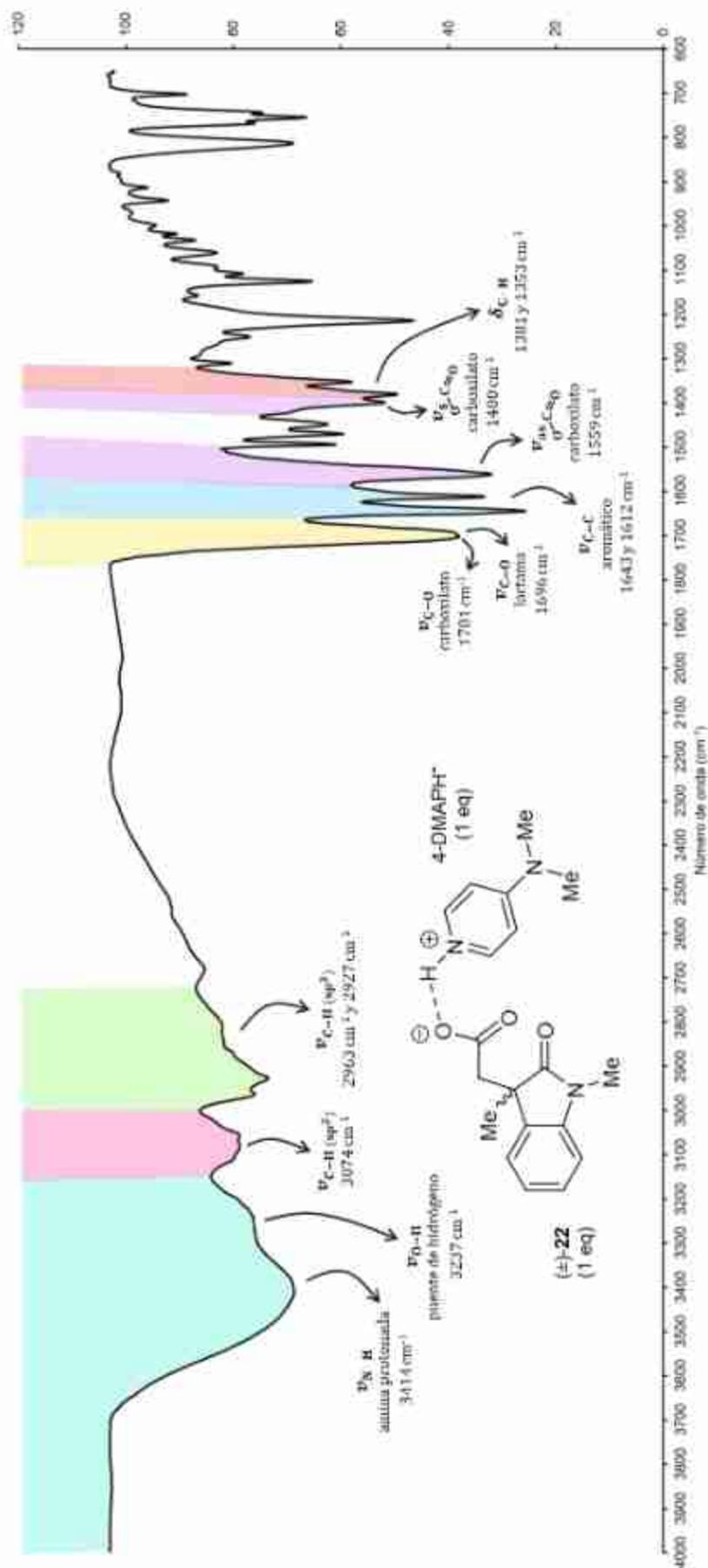


Figura 60. Espectro de IR de la mezcla 1:1 del ácido ( $\pm$ )-22 y la 4-DMAP (19) en  $\text{CDCl}_3$ .

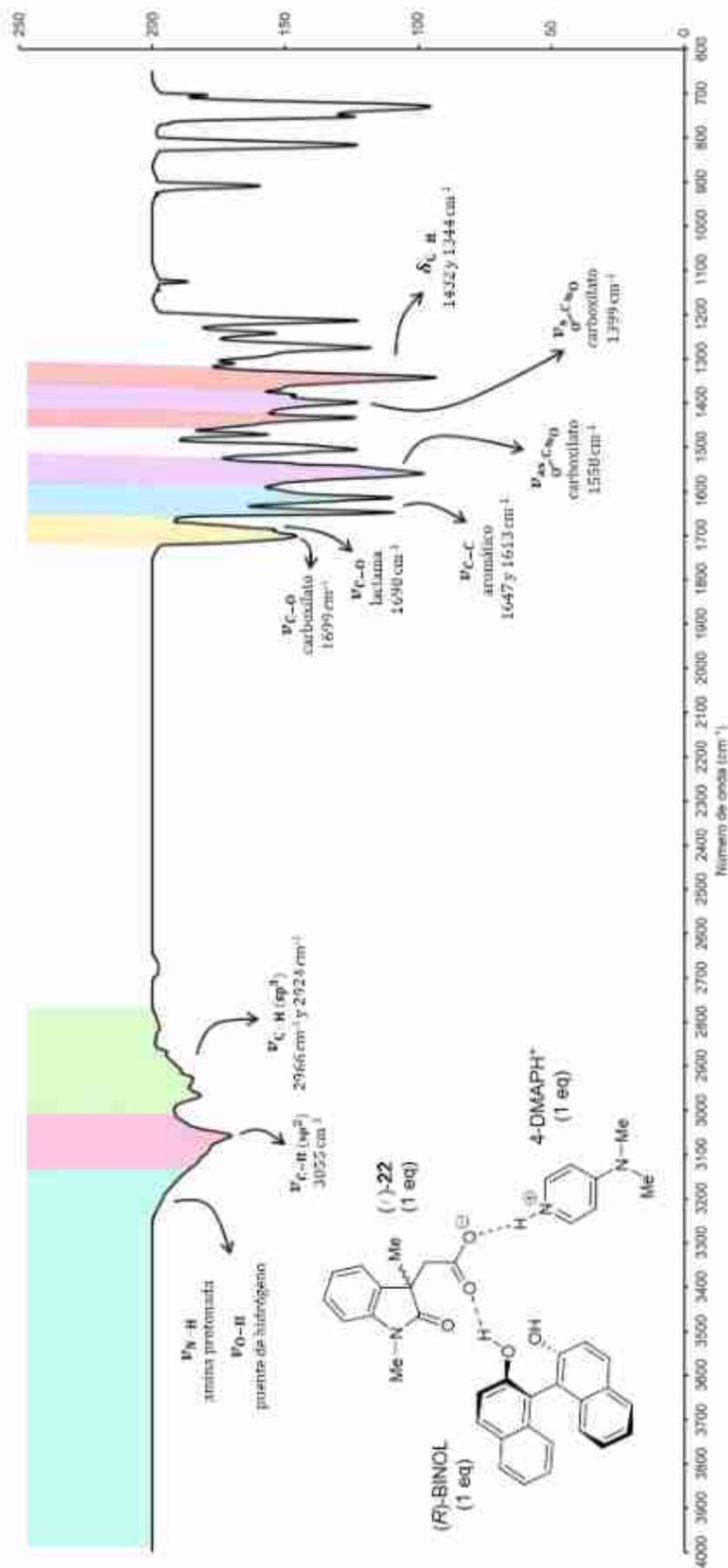
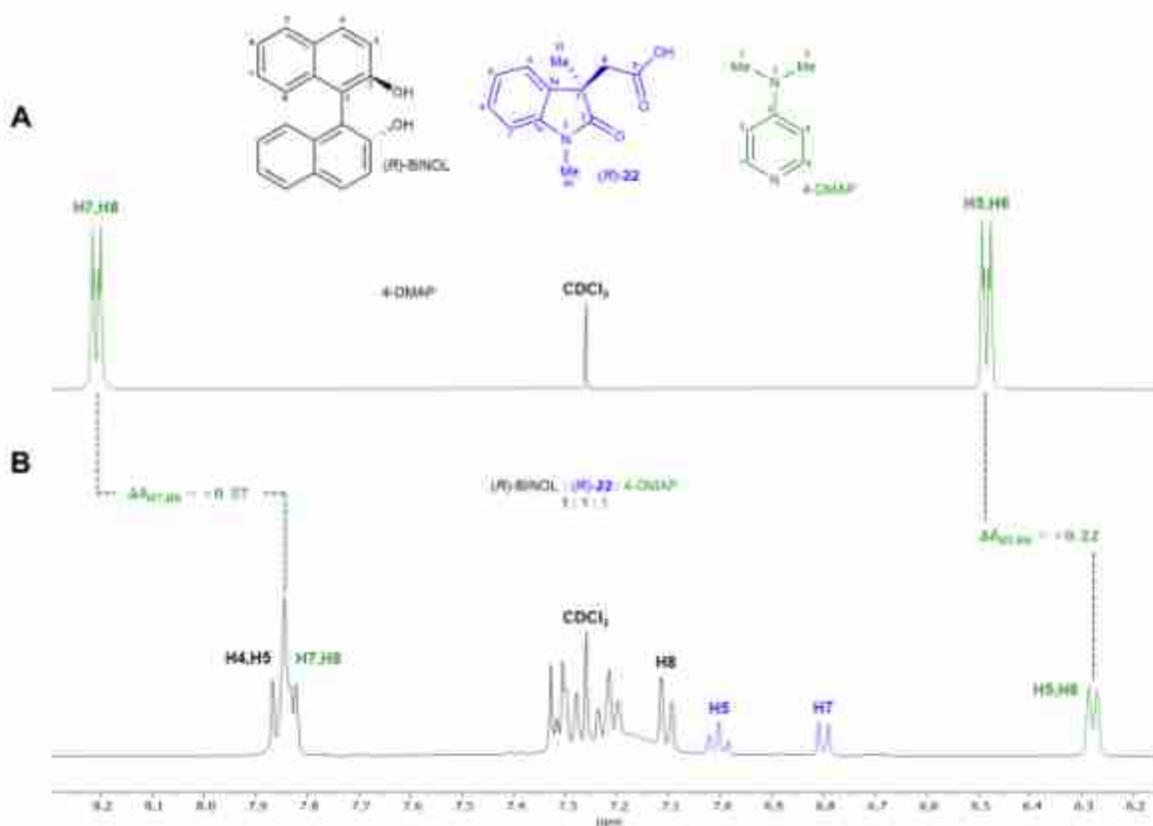


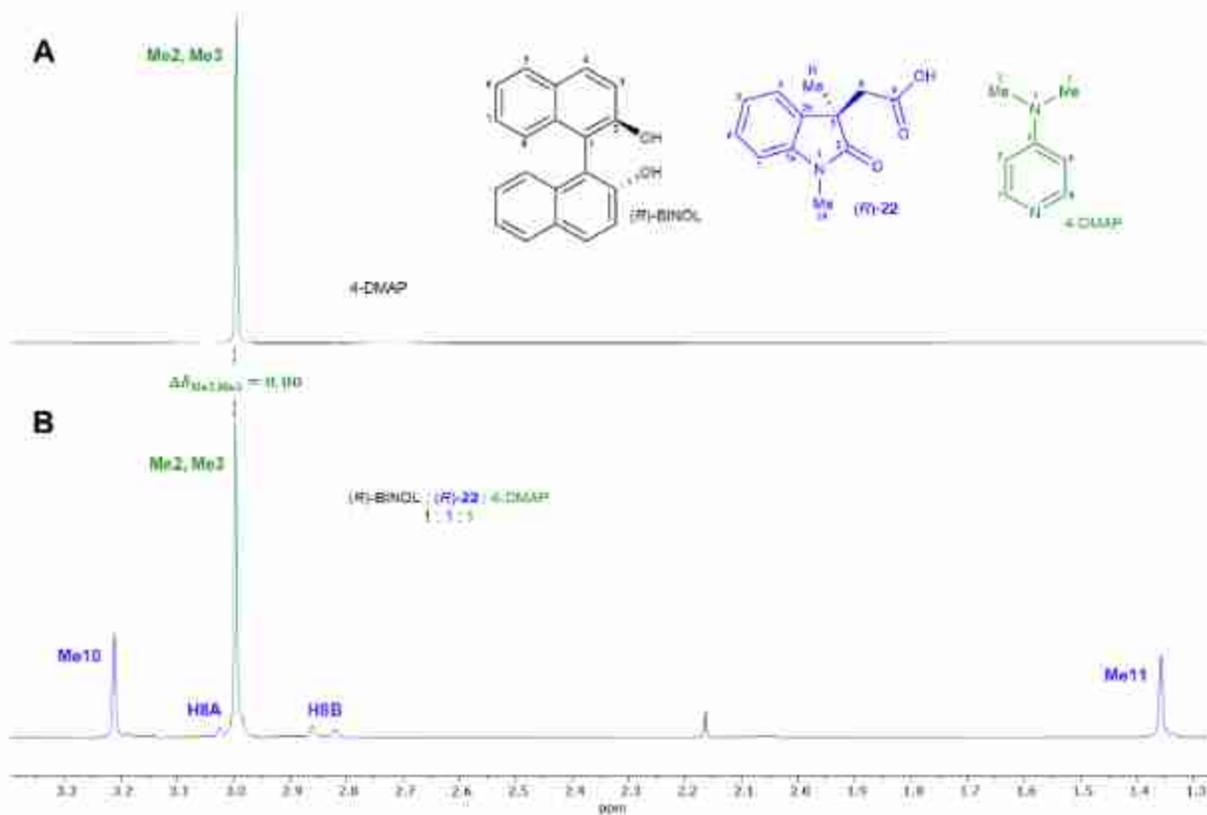
Figura 61. Espectro de IR de la mezcla 1:1:1 de (R)-BINOL (18), ácido (±)-22 y 4-DMAPH (19) en CDCl<sub>3</sub>.

Al comparar los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de la 4-DMAP (Figuras 62-65, trazo A) con los espectros de los enantiómeros (*R*)-**22** (Figuras 62 y 63, trazo B) y (*S*)-**22** (Figuras 64 y 65, trazo B) en mezcla con el binomio (*R*)-BINOL(1 eq)-DMAP(1 eq) se observa que en ambos casos existe un fuerte efecto de protección sobre las señales de los protones H7, H8 y H5, H6, ligeramente más significativo para el caso del enantiómero (*R*)-**22** (Figuras 62 y 64).

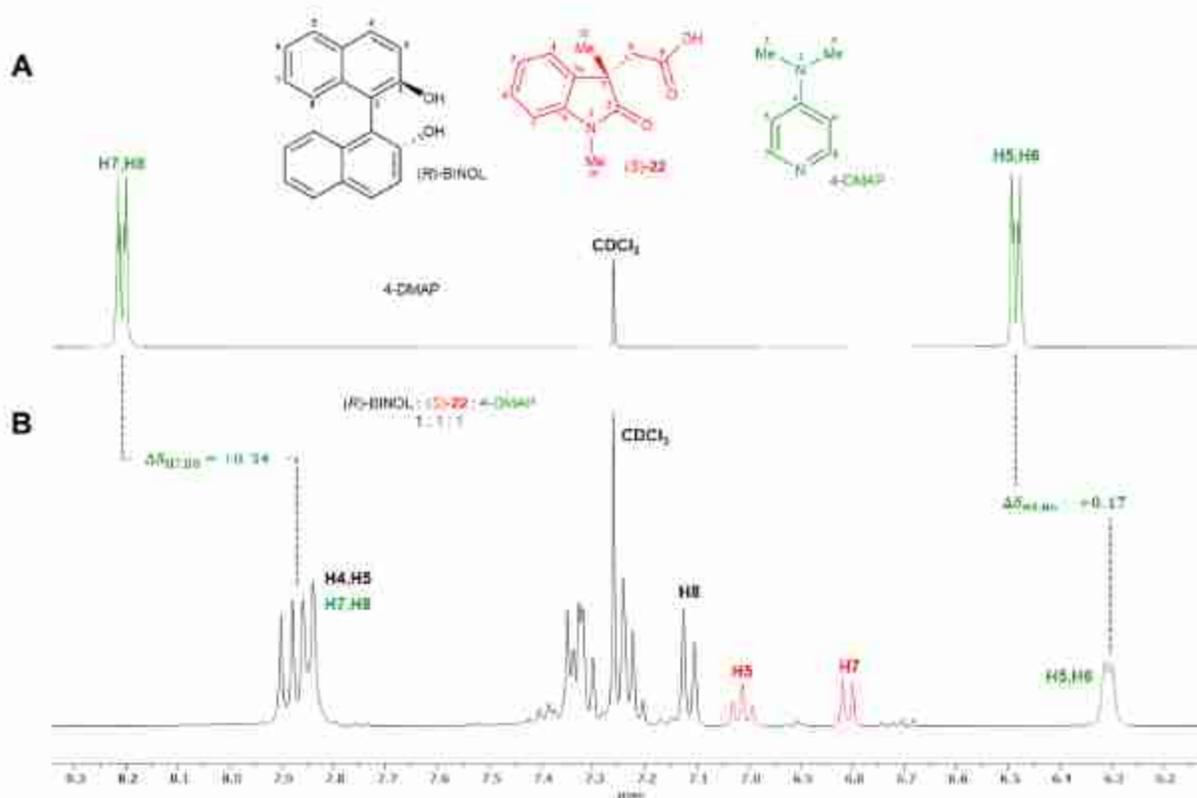
Por otra parte, la señal simple correspondiente a los grupos Me<sub>2</sub> y Me<sub>3</sub> no se ve afectada en el enantiómero (*R*)-**22** (Figura 63, trazo B) conservando su desplazamiento químico original, sin embargo, en el caso del enantiómero (*S*)-**22** sufre un fuerte efecto de desprotección (Figura 65, trazo B).



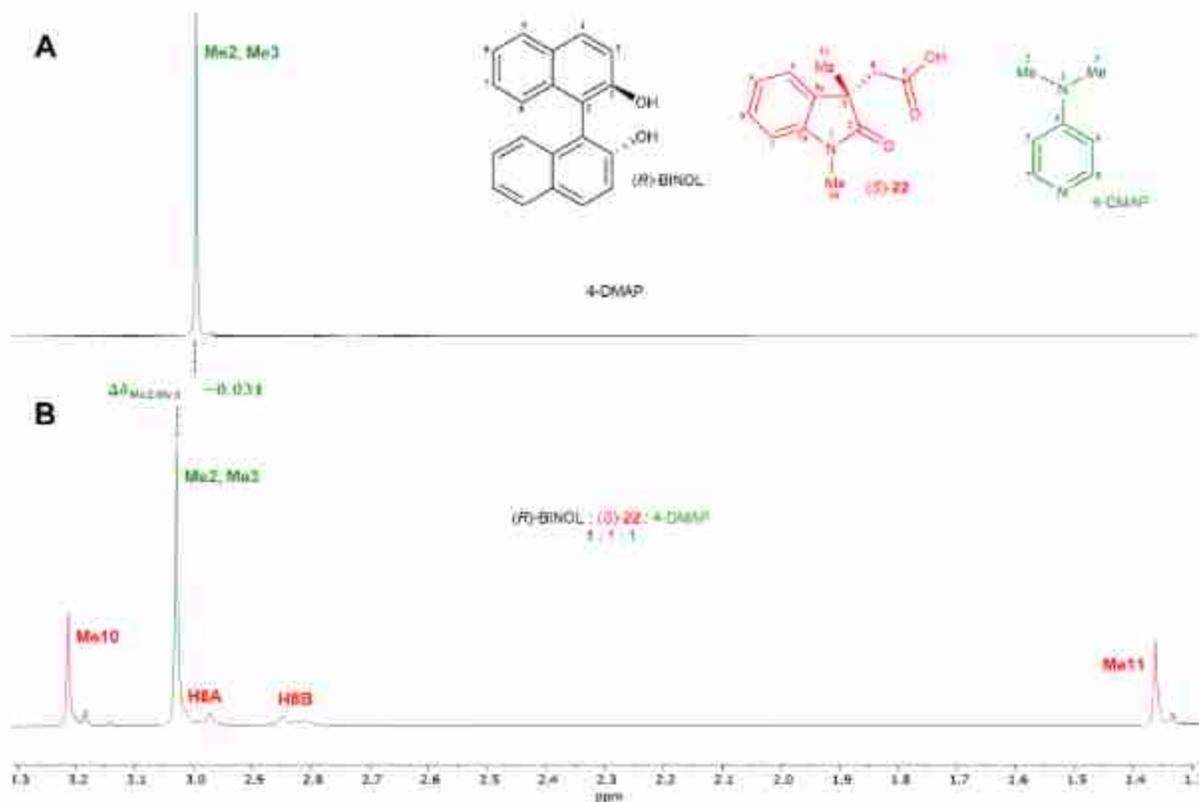
**Figura 62.** Región aromática de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  de la 4-DMAP (Trazo A) y la mezcla 1:1:1 (*R*)-BINOL:(*R*)-**22**:4-DMAP (Trazo B).



**Figura 63.** Región alifática de los espectros de RMN de <sup>1</sup>H a 400 MHz en CDCl<sub>3</sub> de la 4-DMAP (Trazo A) y la mezcla 1:1:1 (R)-BINOL:(R)-22:4-DMAP (Trazo B).



**Figura 64.** Región aromática de los espectros de RMN de <sup>1</sup>H a 400 MHz en CDCl<sub>3</sub> de la 4-DMAP (Trazo A) y la mezcla 1:1:1 (R)-BINOL:(S)-22:4-DMAP (Trazo B).



**Figura 65.** Región alifática de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  de la 4-DMAP (Trazo A) y la mezcla 1:1:1 (R)-BINOL:(S)-22:4-DMAP (Trazo B).

Los resultados observados evidencian que la configuración de C3 del ácido oxindolilacético afecta el acomodo de las especies químicas involucradas en el complejo de par iónico ternario propuesto sugiriendo en el complejo del enantiómero (S)-22 los grupos Me2 y Me3 de la 4-DMAP caen en la zona de desprotección anisotrópica de los grupos arilo del (R)-BINOL o del oxindol, mientras que en el complejo del enantiómero (R)-22 estos se encuentran alejados y no se afectan, vislumbrando un primer indicio del acomodo conformacional de los complejos diastereoisoméricos de par iónico ternario que se forman.

### 5.7. Uso del binomio (*R*)-BINOL-TEA como ASQ de ácidos oxindolilacéticos quirales 1,3-disustituidos.

Por otro lado, debido a que la señal de los grupos metilo Me<sub>2</sub> y Me<sub>3</sub> de la base orgánica usada 4-DMAP coincide en desplazamiento con las señales de los protones metilénicos H<sub>8A,B</sub> de los ácidos (±)-**22-24**, se decidió usar la trietilamina (TEA) (**35**) como base orgánica alterna al considerar que es una amina más sencilla estructuralmente cuyas señales en RMN de <sup>1</sup>H no coinciden en δ con las de (±)-**22-24**, y además cuenta con un valor similar de pK<sub>a</sub> al de la 4-DMAP.<sup>40</sup>

Así, se prepararon las disoluciones 10 mM (3 mg, 0.010 mmol) en 1 mL de CDCl<sub>3</sub> de cada ácido racémico **22-24** y cada una se colocó en un tubo de RMN. Posteriormente, a cada solución se le adicionó la cantidad equimolar del binomio (*R*)-BINOL-TEA y se obtuvieron los correspondientes espectros de RMN de <sup>1</sup>H (Figuras 66-68, trazo B). Al usar esta base orgánica se apreció el cambio en el desplazamiento de las señales de los protones de los ácidos racémicos y la enantiodiferenciación de algunas señales, confirmando que la TEA también forma complejos estables con los ácidos oxindolilacéticos y el (*R*)-BINOL.

Con la finalidad de determinar el efecto de la concentración de (*R*)-BINOL en los valores de diferencia de desplazamiento químico ( $\Delta\delta^{R-S}$ ) entre los dos complejos diastereoisoméricos formados, se obtuvieron tres espectros diferentes de RMN de <sup>1</sup>H usando distintas concentraciones de BINOL 1 eq, 2 eq y 3 eq con respecto al ácido oxindolilacético (1 eq) y a la base TEA (1 eq). En las figuras 66, 67 y 68 se compilan los espectros con las ampliaciones de las señales con mayor enantiodiferenciación para los correspondientes ácidos **22**, **23** y **24** en las mezclas 1:1:1 (trazo B), 2:1:1 (trazo C) y 3:1:1 (trazo D) de (*R*)-BINOL, (±)-**22-24** y 4-DMAP.

En el espectro de RMN de protón de la mezcla 1:1:1 (*R*)-BINOL:(±)-**22**:TEA (Figura 66, trazo B) las señales del ácido (±)-**22** aparecen desplazadas a menores frecuencias y se observa la resolución de las señales H<sub>8A</sub> y Me<sub>10</sub> en dos juegos de señales propias de cada uno de los enantiómeros, esta separación se mantiene y se va incrementando conforme se adicionan más equivalentes del (*R*)-BINOL

(Figura 66, trazos C y D).

El espectro de RMN de protón de la mezcla 1:1:1 (*R*)-BINOL:(±)-**23**:TEA (Figura 67, trazo B) se aprecia el desplazamiento a menores frecuencias de la señal H7, mientras que la señal de los protones aromáticos H13, H17 se desplaza a mayores frecuencias y se ensancha a medida que se incrementan los equivalentes de (*R*)-BINOL, apreciándose el cambio de la apariencia de la señal de doble a triple al usar 3 eq de (*R*)-BINOL, indicativo de su posible resolución. En la región alifática las señales de H8A y Me10 se resuelven en dos señales correspondientes a cada uno de los enantiómeros (*R*)- y (*S*)-**23**. Al aumentar la concentración de (*R*)-BINOL a 2 eq se observa un incremento en la enantiodiferenciación de dichas señales (Figura 67, trazo C), lográndose una mayor enantiodiferenciación al usar 3 eq de (*R*)-BINOL y 1 eq de 4-DMAP (Figura 67, trazo D).

El estudio también se llevó a cabo con el ácido (±)-**24**. En el espectro de RMN de protón de la mezcla 1:1:1 (*R*)-BINOL-(±)-**24**:TEA (Figura 68, trazo B) mostró la resolución de la señal de Me10 en dos señales correspondientes a los enantiómeros (*R*)- y (*S*)-**24**, y una mayor separación entre las señales H11A,B. Al aumentar la concentración de (*R*)-BINOL a 2 eq se observa un incremento en la enantiodiferenciación de Me10, la resolución de la señal H8A (Figura 68, trazo C) y el ensanchamiento de las señales de Me14 y Me15; al usar 3 eq de (*R*)-BINOL y 1 eq de TEA (Figura 68, trazo D) se aprecia una mejor resolución.

Los resultados obtenidos demuestran que el binomio (*R*)-BINOL-TEA es un ASQ eficiente en la enantiodiferenciación de los ácidos oxindolilacéticos quirales (±)-**22**-**24**. Cabe destacar que al usar TEA se observa un menor número de señales que presentan enantiodiferenciación con respecto al uso de la 4-DMAP, sin embargo, el comportamiento en la enantiodiferenciación en estas señales es sistemático ya que no sufre cambios al incrementar la concentración de (*R*)-BINOL, contrario a lo que se observa al usar 4-DMAP. Además, es importante señalar que las señales de la TEA no se superponen con ninguna de las señales de los ácidos **22** a **24**, lo cual también representa una gran ventaja sobre la 4-DMAP.

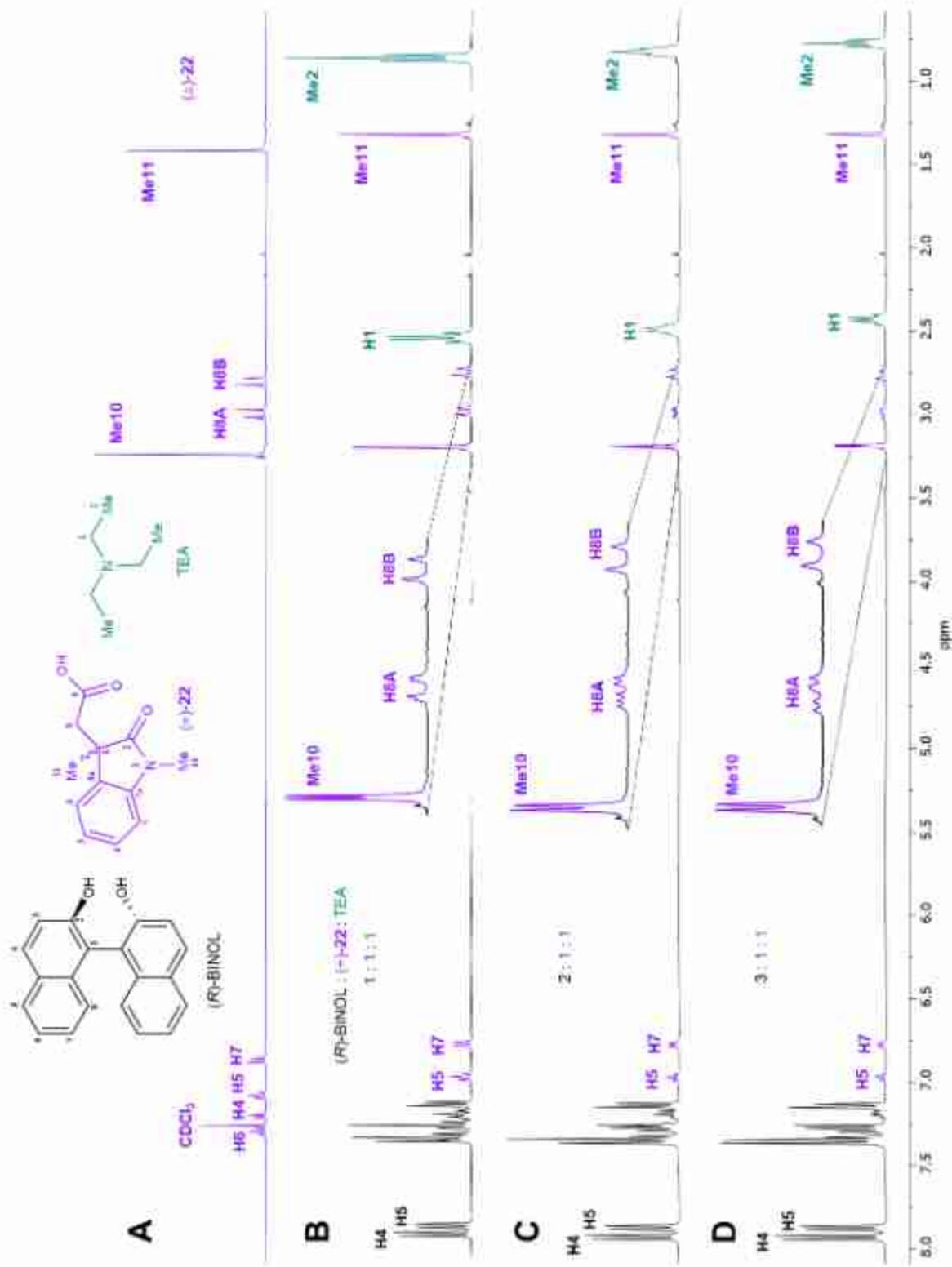


Figura 66. Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del ácido del ácido ( $\pm$ )-22 (Trazo A) y las mezclas 1:1:1 (trazo B), 2:1:1 (trazo C) y 3:1:1 (trazo D) de (*R*)-BINOL, ( $\pm$ )-22 y TEA.

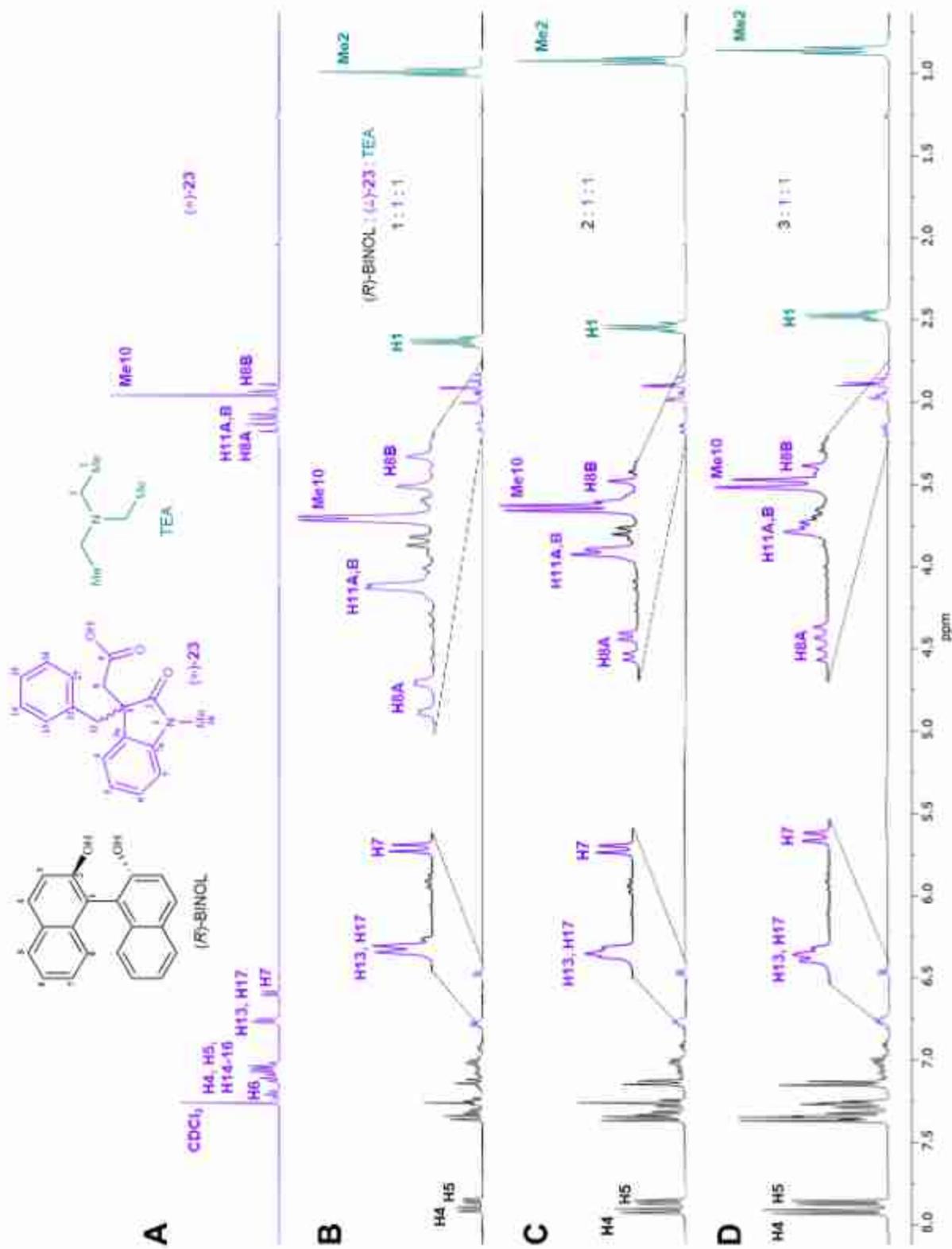


Figura 67. Espectros de RMN de  $^1H$  a 400 MHz en  $CDCl_3$  del ácido ( $\pm$ )-23 (Trazo A) y las mezclas 1:1:1 (trazo B), 2:1:1 (trazo C) y 3:1:1 (trazo D) de (R)-BINOL, ( $\pm$ )-23 y TEA.

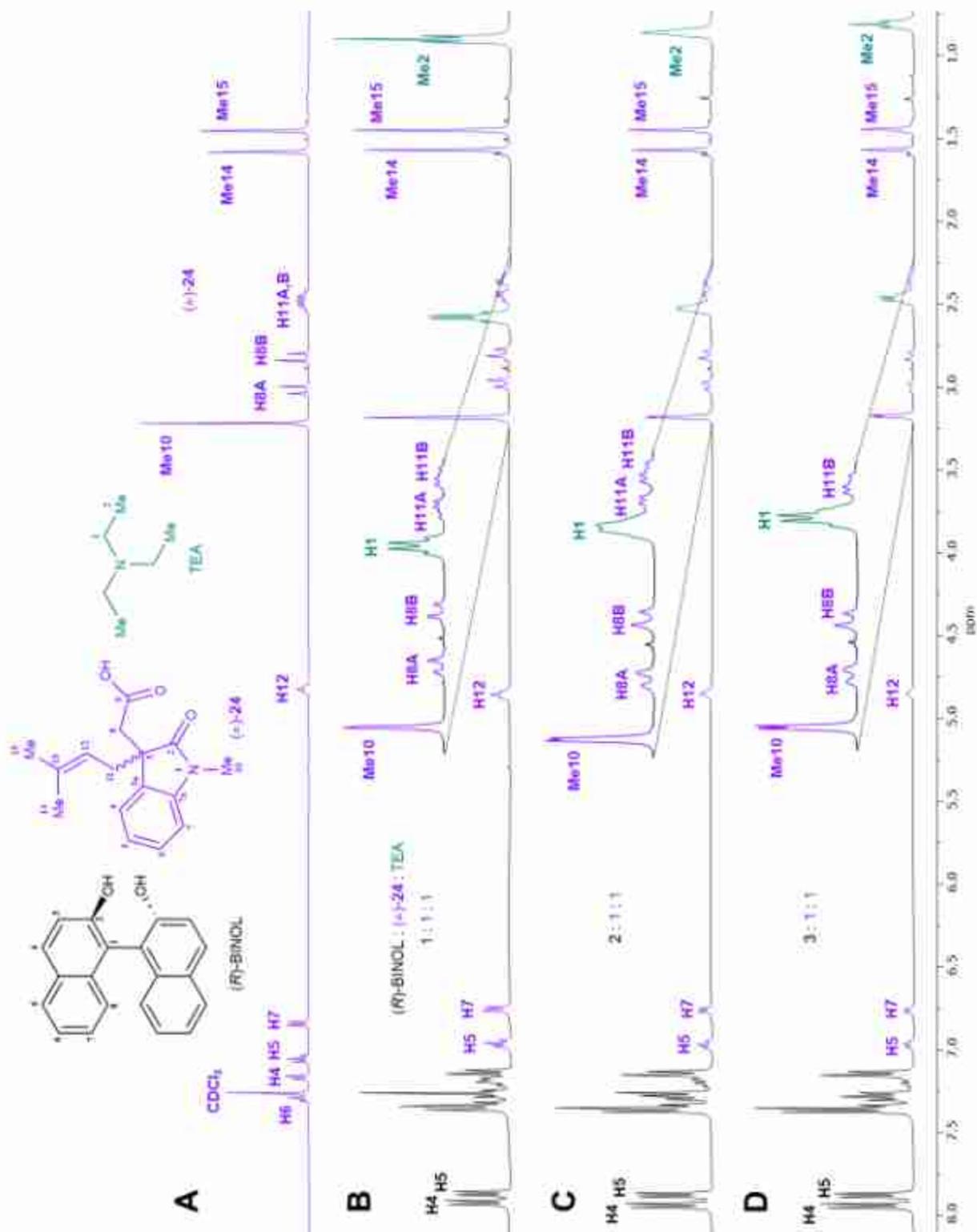
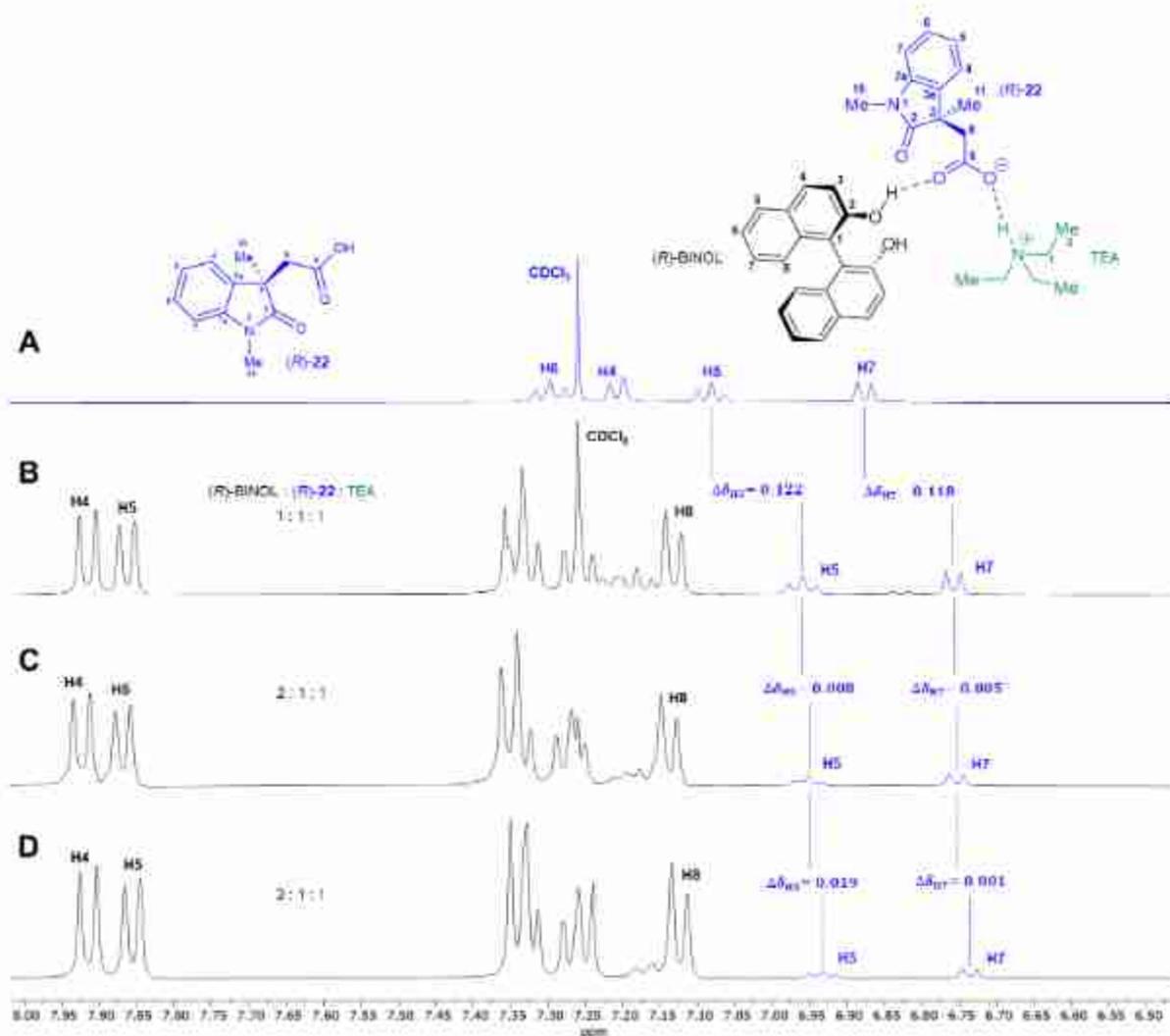


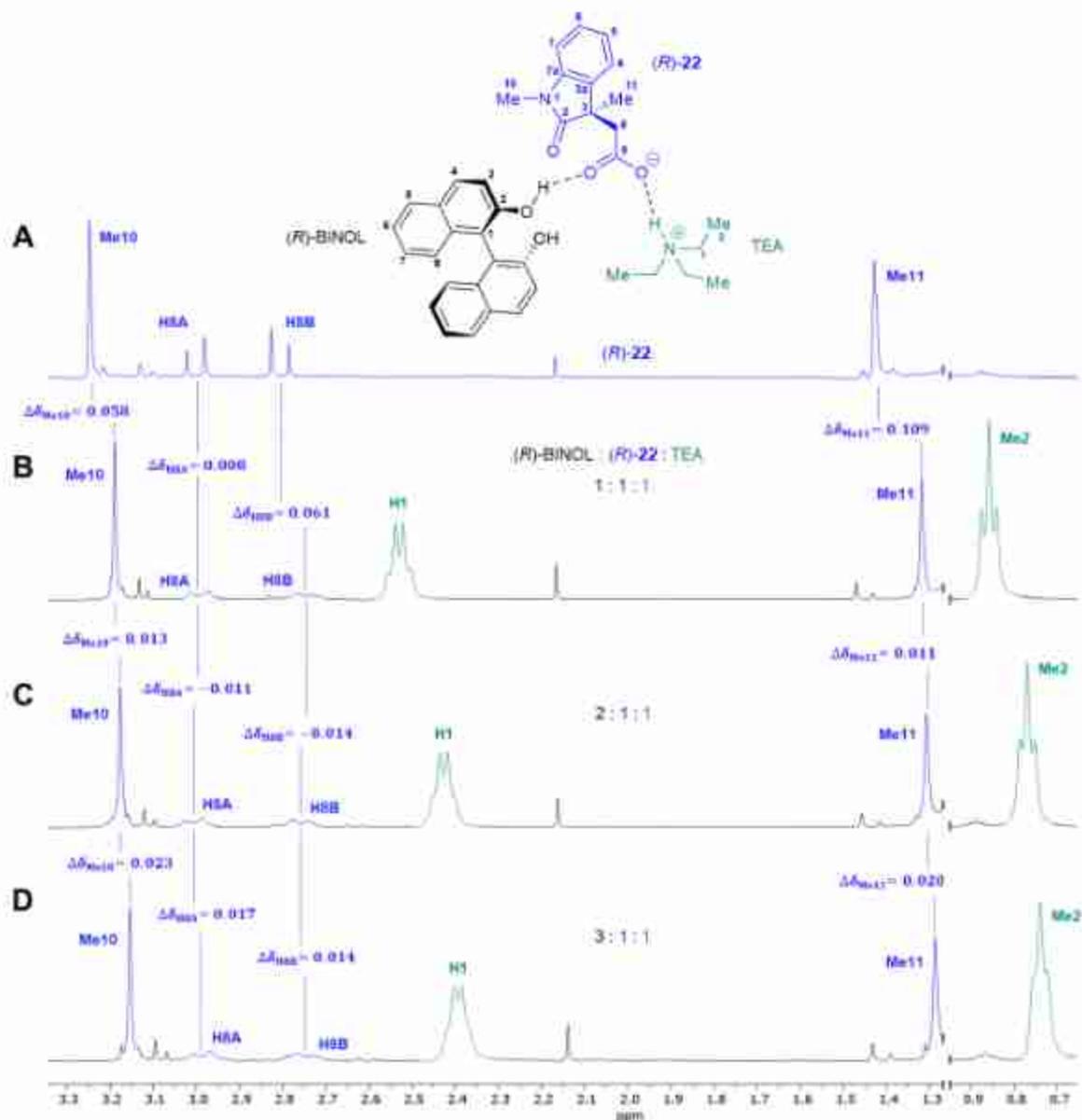
Figura 68. Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del ácido  $(\pm)$ -24 (Trazo A) y las mezclas 1:1:1 (trazo B), 2:1:1 (trazo C) y 3:1:1 (trazo D) de  $(R)$ -BINOL,  $(\pm)$ -24 y TEA.

Posteriormente, para determinar si el binomio (*R*)-BINOL-TEA también genera una sistematicidad entre el desplazamiento de las señales resueltas y la configuración del centro estereogénico C3 del oxindol, se prepararon soluciones 10 mM (3 mg, 0.010 mmol) en 1 mL de CDCl<sub>3</sub> de los ácidos enantioméricamente puros de **22** y **23** (10 mM) y cada solución se colocó en un tubo de RMN. Posteriormente, se adicionó la cantidad equimolar (1 eq) del binomio (*R*)-BINOL-TEA obteniendo los correspondientes espectros de RMN de <sup>1</sup>H (Figuras 69-72 y 74-77 trazo B). Asimismo, se evaluó el efecto de la concentración de (*R*)-BINOL en los valores de  $\Delta\delta$  de las señales de los ácidos enantioméricamente puros, obteniendo los espectros de RMN de <sup>1</sup>H de las mezclas 1:2:1 y 1:3:1 del ácido, (*R*)-BINOL y TEA, respectivamente.

Para el complejo (*R*)-BINOL...(*R*)-**22**...TEA, los espectros de RMN de <sup>1</sup>H muestran el desplazamiento a menores frecuencias de las señales de (*R*)-**22** al adicionar la cantidad equimolar del binomio (*R*)-BINOL-TEA, viéndose más afectadas las señales de los protones aromáticos H5 y H7 (Figura 69, trazo B), y la señal del grupo Me11 (Figura 70, trazo B) del anillo oxindólico, desplazamientos químicos que se incrementan conforme aumentan los equivalentes del (*R*)-BINOL. Asimismo, las señales de la TEA se ven desplazadas a menores frecuencias y se ensanchan al incrementar la concentración de (*R*)-BINOL (Figura 70, trazos B-D).



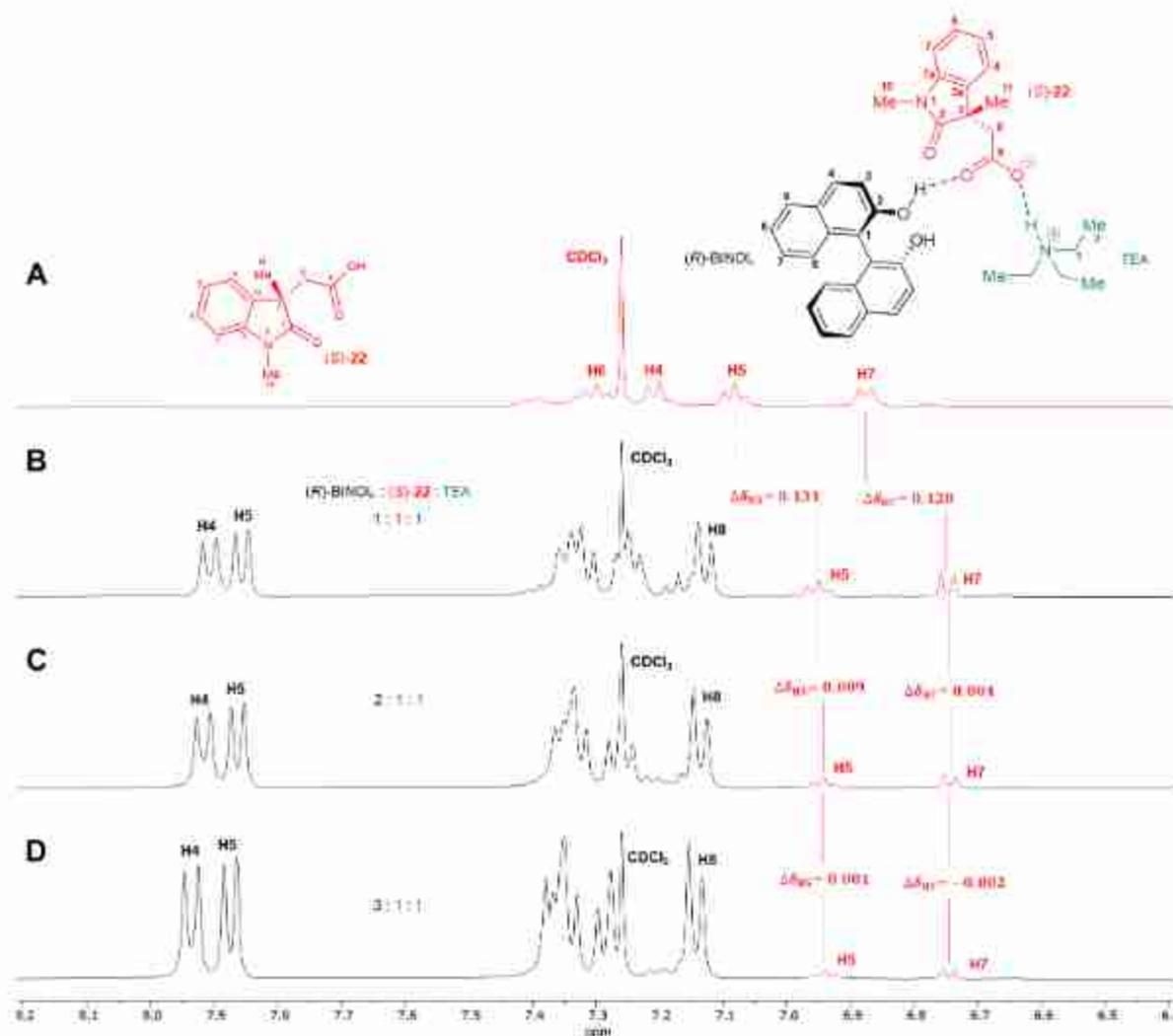
**Figura 69.** Región aromática de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del ácido (*R*)-22 (Trazo A) y las mezclas 1:1:1 (trazo B), 2:1:1 (trazo C) y 3:1:1 (trazo D) de (*R*)-BINOL, (*R*)-22 y TEA.



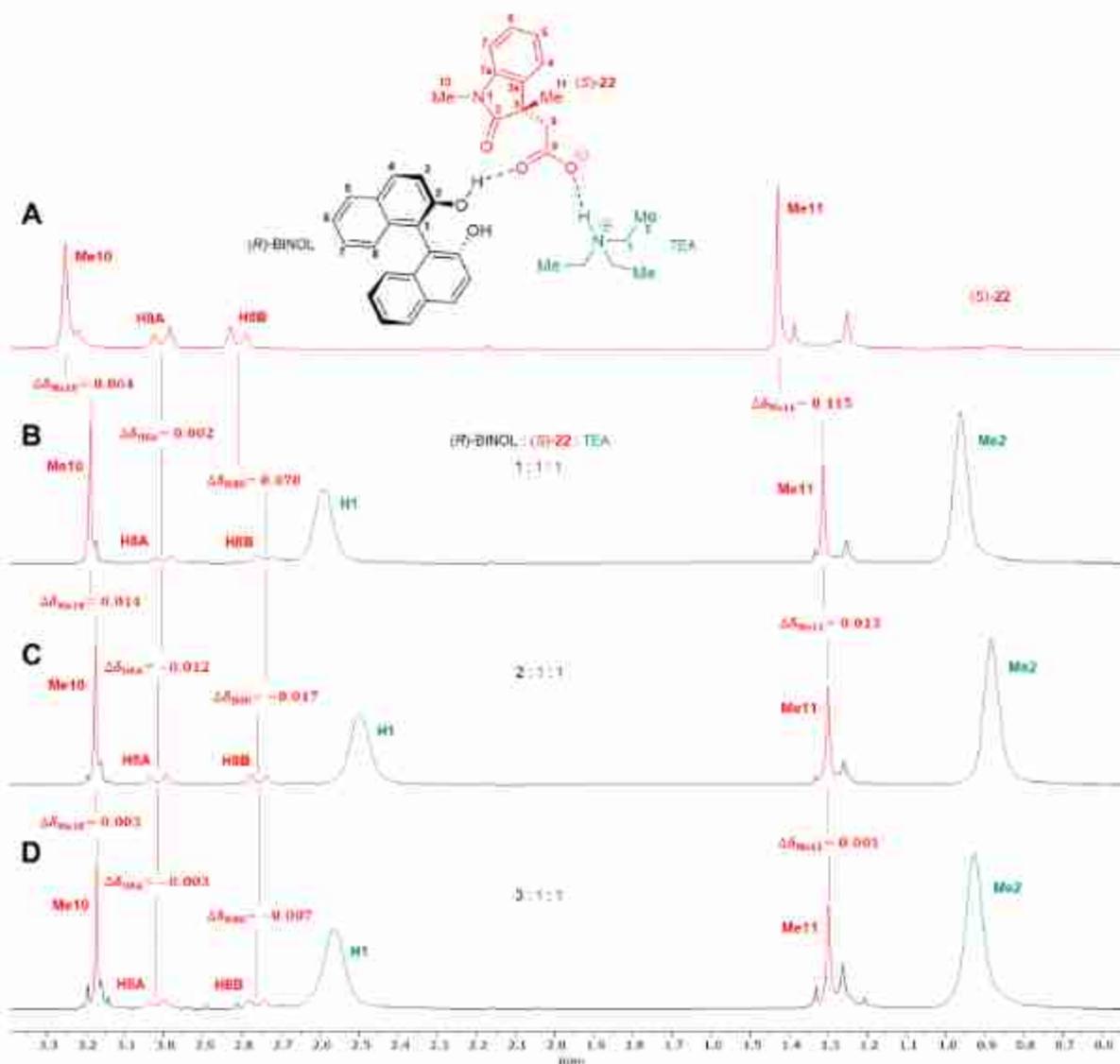
**Figura 70.** Región alifática de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del ácido  $(R)$ -**22** (Trazo A) y las mezclas 1:1:1 (trazo B), 2:1:1 (trazo C) y 3:1:1 (trazo D) de  $(R)$ -BINOL,  $(R)$ -**22** y TEA.

Para el enantiómero  $(S)$ -**22**, en la región aromática del espectro también se observa que las señales de los protones H5 y H7 del anillo del oxindol se desplazan a menores frecuencias con cambios ligeramente más significativos en comparación al enantiómero  $(R)$ -**22** (Figura 71, trazos B-D).

Las señales de los protones alifáticos Me10, H8B y Me11 también se desplazan a menores frecuencias (Figura 72, trazos B-D), mientras que la señal de H8A no sufre cambios significativos en su desplazamiento químico al adicionar el binomio (*R*)-BINOL-TEA (Figura 72, trazo A).



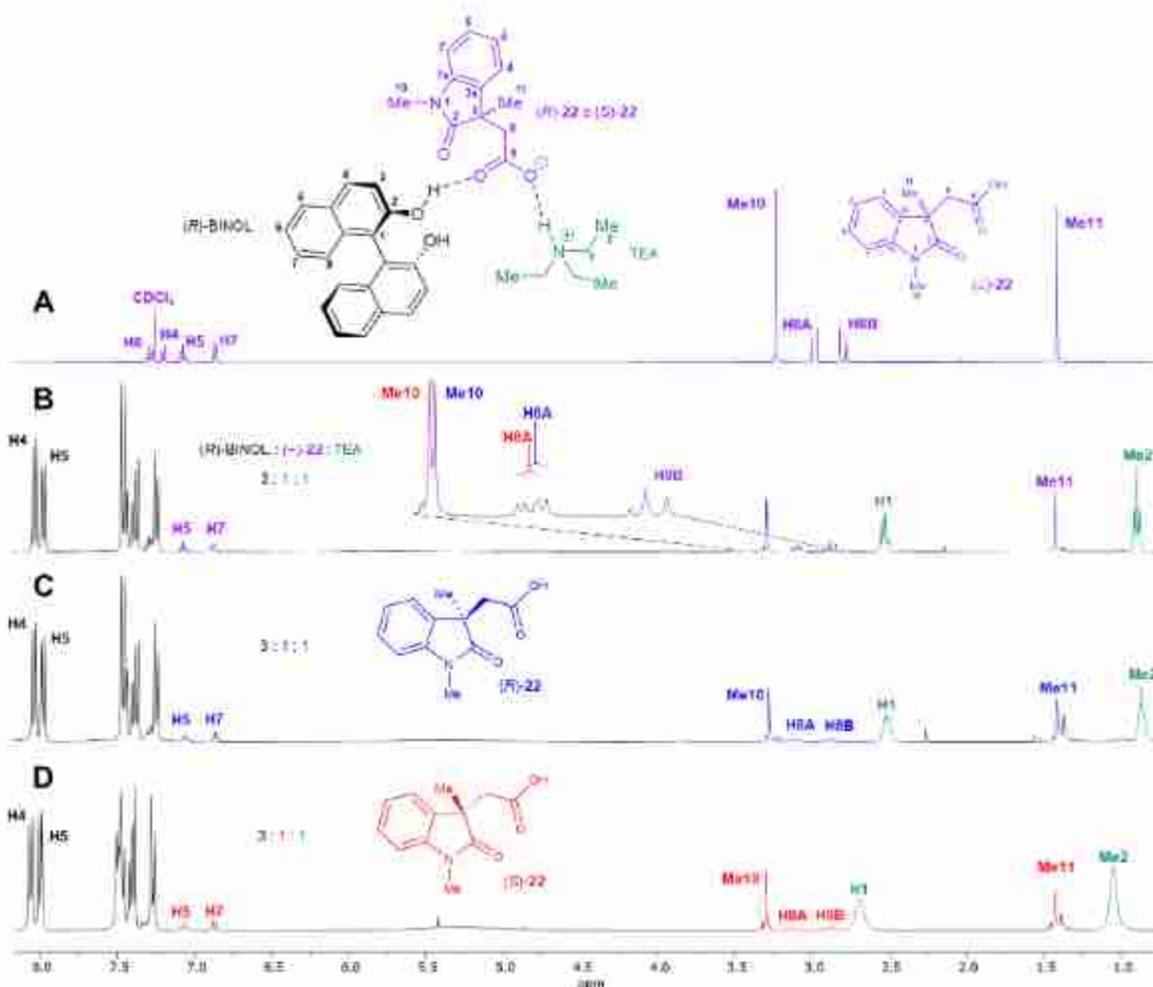
**Figura 71.** Región aromática de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del ácido (*S*)-**22** (Trazo A) y las mezclas 1:1:1 (trazo B), 2:1:1 (trazo C) y 3:1:1 (trazo D) de (*R*)-BINOL, (*S*)-**22** y TEA.



**Figura 72.** Región alifática de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del ácido  $(S)\text{-22}$  (Trazo A) y las mezclas 1:1:1 (trazo B), 2:1:1 (trazo C) y 3:1:1 (trazo D) de  $(R)\text{-BINOL}$ ,  $(S)\text{-22}$  y TEA.

Considerando que la mayor enantiodiferenciación de H8A y Me10 se obtuvo con la mezcla 3:1:1 de  $(R)\text{-BINOL}$ ,  $(\pm)\text{-22}$  y TEA (Figura 73, trazo B), dicho espectro se comparó con los espectros por separado de los enantiómeros  $(R)\text{-22}$  (Figura 73, trazo C) y  $(S)\text{-22}$  (Figura 73, trazo D), en la mezcla 3:1:1  $(R)\text{-BINOL}$ :ácido:TEA, lo que permitió asignar en el espectro de la mezcla racémica (Figura 73, trazo B) la señal correspondiente a cada enantiómero ( $(R)\text{-22}$  azul,  $(S)\text{-22}$  rojo), mostrando la misma sistematicidad observada con la 4-DMAP, en la cual las señales desplazadas

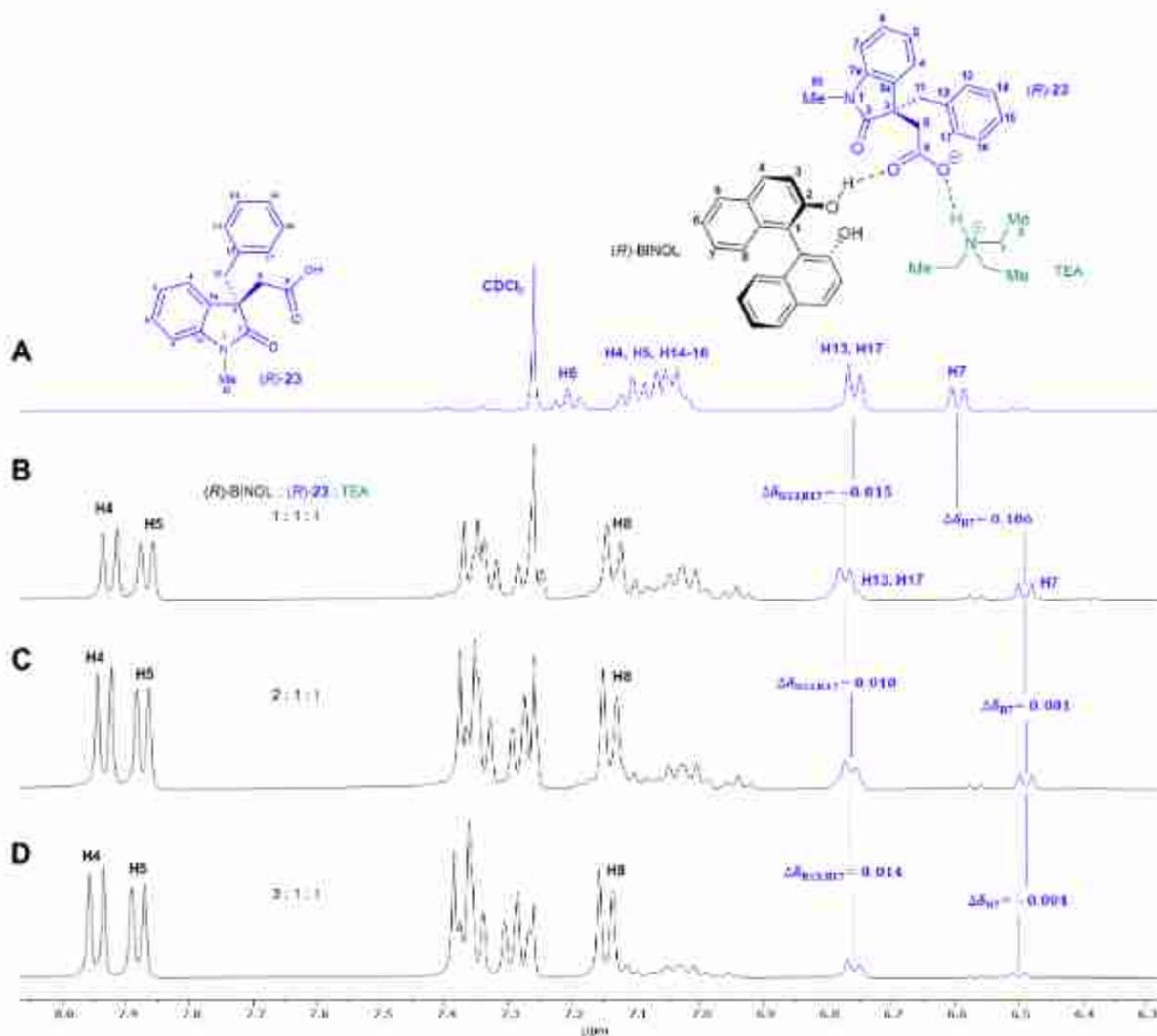
a mayor frecuencia corresponden a los protones H8A y Me10 del enantiómero (*S*)-**22** (trazo rojo).



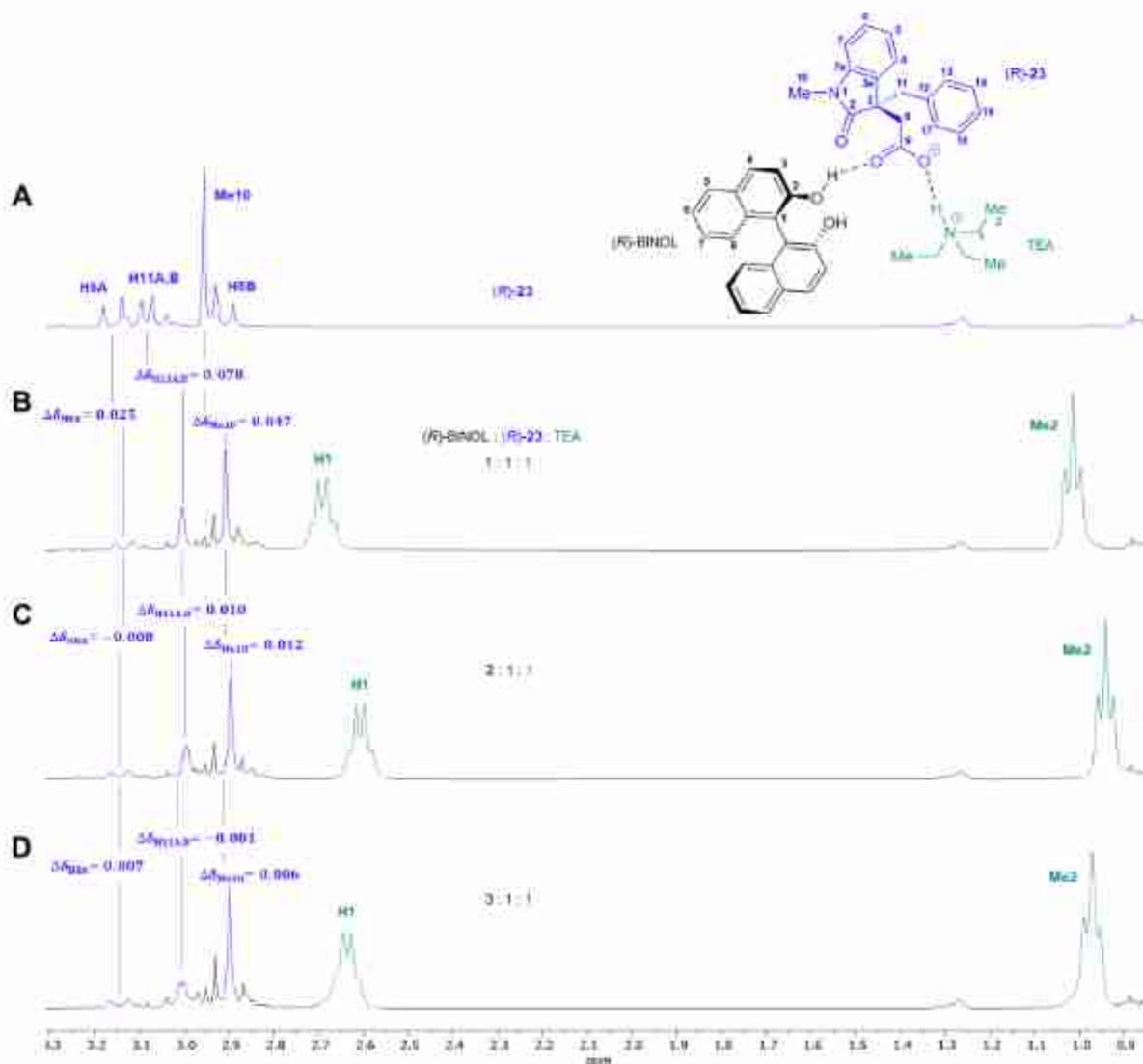
**Figura 73.** Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del ácido ( $\pm$ )-**22** (Trazo A) y de ( $\pm$ )-**22** (Trazo B), (*R*)-**22** (Trazo C), (*S*)-**22** (Trazo D) en presencia de 3 eq de (*R*)-BINOL y 1 eq de TEA.

Para el enantiómero (*R*)-**23**, al adicionar el binomio (*R*)-BINOL(1 eq):DMAP(1 eq) (Figura 74, trazo B) la señal de los protones H13 y H17 del anillo de bencilo se desplaza ligeramente a mayores frecuencias, mientras que la señal del protón H7 del anillo oxindólico se desplaza hacia menores frecuencias. En la región de los protones alifáticos (Figura 75, trazo B), se observa el desplazamiento de las señales de los protones H8A y Me10 a menores frecuencias. Además, las señales del sistema A,B en C11 colapsa en una señal simple desplazada a menores frecuencias

como se observa en la figura 75, trazo A. Este comportamiento se mantiene para las señales de H11A,B y Me10 conforme se incrementa la concentración del (R)-BINOL (Figura 75, trazos C y D).



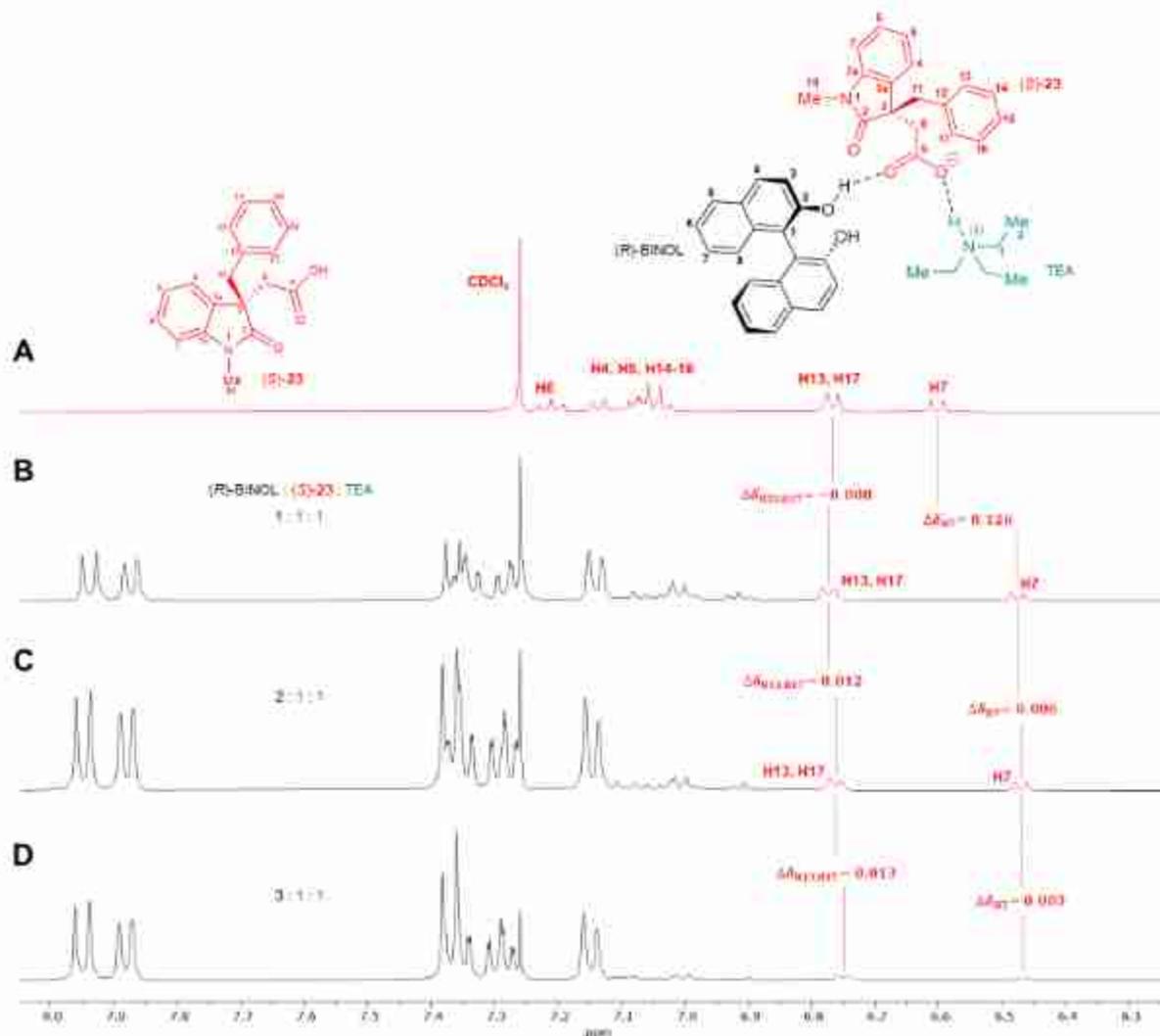
**Figura 74.** Región aromática de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del ácido (*R*)-**23** (Trazo A) y las mezclas 1:1:1 (trazo B), 2:1:1 (trazo C) y 3:1:1 (trazo D) de (*R*)-BINOL, (*R*)-**23** y TEA.



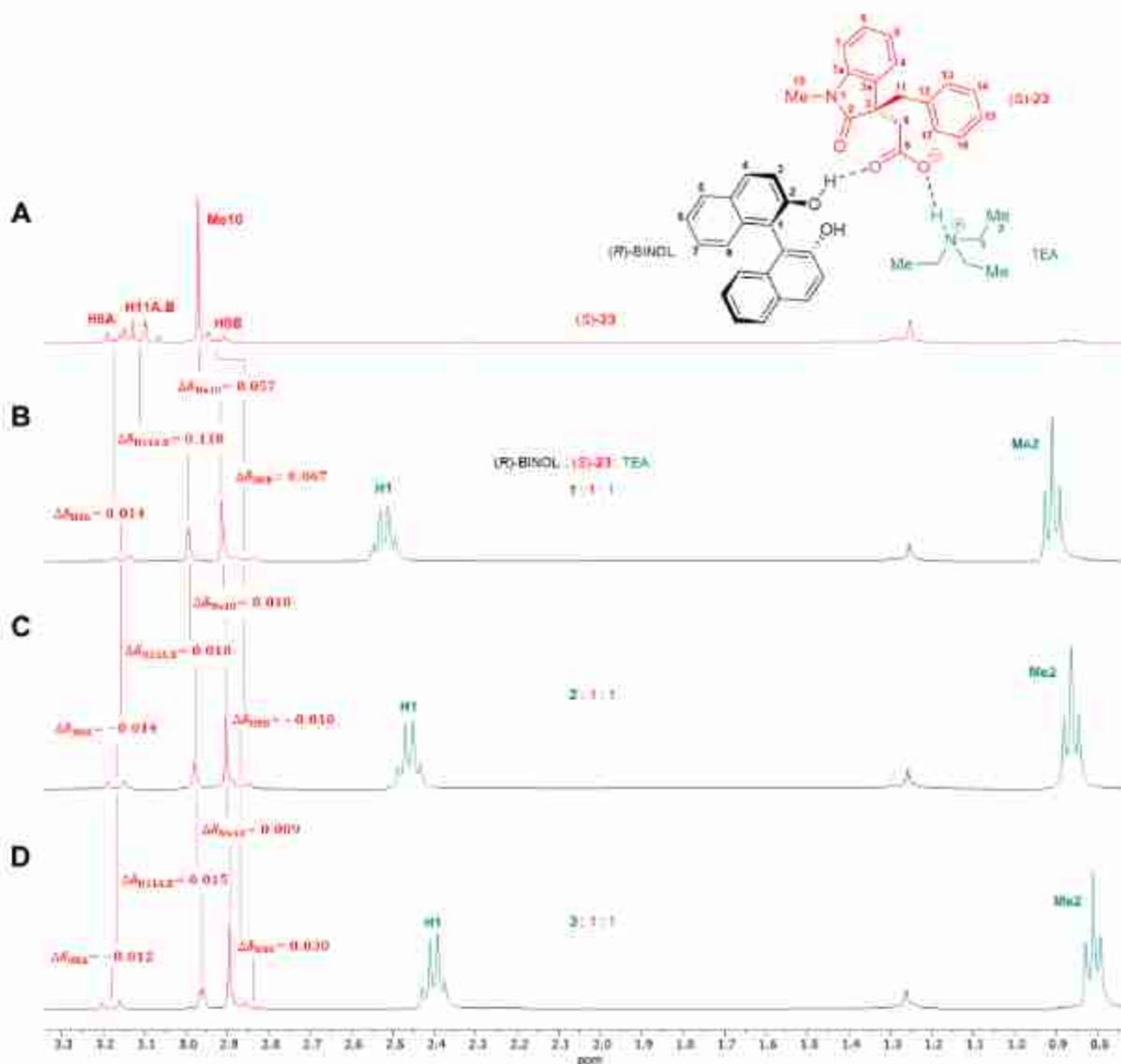
**Figura 75.** Región alifática de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del ácido  $(R)$ -**23** (Trazo A) y las mezclas 1:1:1 (trazo B), 2:1:1 (trazo C) y 3:1:1 (trazo D) de  $(R)$ -BINOL,  $(R)$ -**23** y TEA.

Los espectros del complejo con el enantiómero  $(S)$ -**23** muestran un comportamiento similar al observado para el complejo con  $(R)$ -**23**, pero con cambios más significativos en los  $\delta$  de los protones H7 (Figura 76, trazo B), H11A,B, Me10 y H8B (Figura 77, trazo B). Al incrementar la concentración de  $(R)$ -BINOL, la señal de los protones H13 y H17 comienza a desplazarse hacia menores frecuencias y las señales de los protones H7 (Figura 76, trazos C y D), H11A,B, Me 10 y H8B (Figura 77, trazos C y D) continúa su desplazamiento a menores frecuencias, en tanto que

la señal de H8A comienza a desplazarse hacia mayores frecuencias con 2 y 3 eq de (*R*)-BINOL (Figura 77, trazos C y D).

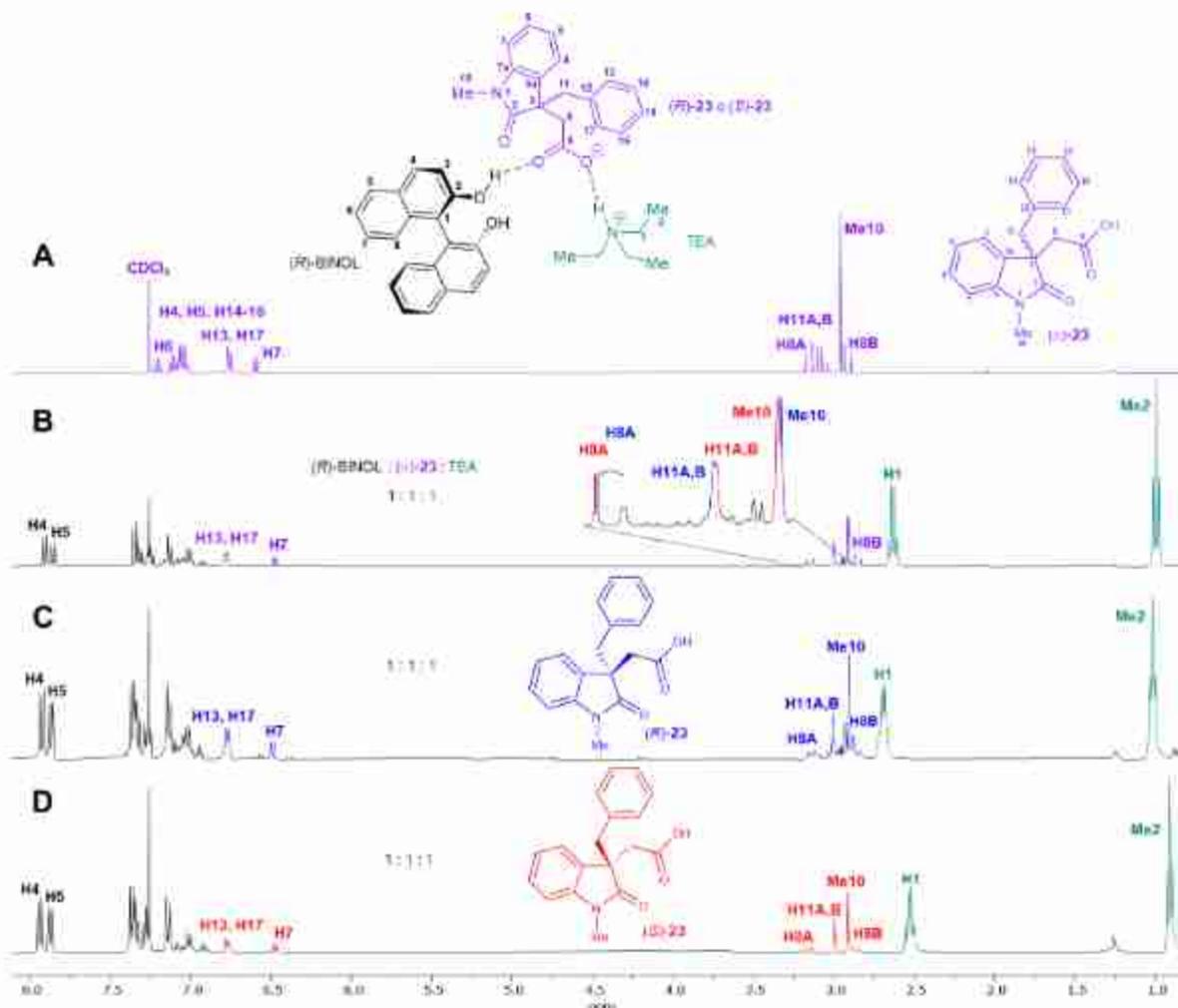


**Figura 76.** Región aromática de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del ácido (*S*)-**23** (Trazo A) y las mezclas 1:1:1 (trazo B), 2:1:1 (trazo C) y 3:1:1 (trazo D) de (*R*)-BINOL, (*S*)-**23** y TEA.



**Figura 77.** Región alifática de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del ácido (*S*)-**23** (Trazo A) y las mezclas 1:1:1 (trazo B), 2:1:1 (trazo C) y 3:1:1 (trazo D) de (*R*)-BINOL, (*S*)-**23** y TEA.

Posteriormente, tomando en cuenta que la mayor enantiodiferenciación de H8A, H11A,B y Me10 del ácido ( $\pm$ )-**23** se logró con 1 eq de (*R*)-BINOL y 1 eq de TEA, al comparar dicho espectro con los espectros de los enantiómeros (*R*)-**23** (Figura 78, trazo C) y (*S*)-**23** (Figura 78, trazo D) en mezcla 1:1:1 (*R*)-BINOL:ácido:TEA(1 eq), se asignaron en el espectro de la mezcla racémica las señales resueltas de cada enantiómero (Figura 78, trazo B).



**Figura 78.** Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del ácido  $(\pm)$ -**23** (Trazo A) y de  $(\pm)$ -**23** (Trazo B),  $(R)$ -**23** (Trazo C),  $(S)$ -**23** (Trazo D) en presencia de 1 eq de  $(R)$ -BINOL y 1 eq de TEA.

Se encontró que en las señales enantiodiferenciadas de H8A y Me10, las señales desplazadas a mayor frecuencia corresponden al enantiómero  $(S)$ -**23**, similar a lo establecido para el ácido  $(S)$ -**22**, y manteniendo la sistematicidad observada con el binomio  $(R)$ -BINOL-4-DMAP. Es así que se confirma que está relacionada con la CA de los ácidos oxindolilacéticos 1,3-disustituídos **22-24**, lo que permitiría establecer una metodología para su determinación.

### 5.8. Uso del binomio (*R*)-BINOL-DMAP como ASQ de ésteres oxindolilacéticos quirales 1,3-disustituidos.

Con el objetivo de explorar si esta metodología podía ser aplicada también a los ésteres oxindolilacéticos 1,3-disustituidos **29-31**, intermediarios previos de los ácidos **22-24** (Esquema 3, página 30), se prepararon soluciones de 3 mg de los ésteres racémicos **29**, **30** y **31** en 1 mL de CDCl<sub>3</sub> y se les adicionó la cantidad equimolar del binomio (*R*)-BINOL-DMAP obteniendo su correspondiente espectro de RMN de <sup>1</sup>H (Figura 79-81, trazo B).

Para evaluar si la concentración del (*R*)-BINOL ejerce algún efecto sobre los valores de diferencia de desplazamiento químico se obtuvieron los espectros de RMN de <sup>1</sup>H usando 2 y 3 eq de (*R*)-BINOL con respecto al éster oxindolilacético **29-31** (1 eq) y a la base 4-DMAP (1 eq) que se presentan en las figuras 79-81, trazos C y D.

En el espectro de la mezcla 1:1:1 de (*R*)-BINOL-(±)-**29**-4-DMAP (Figura 79, trazo B), no se observaron cambios en los desplazamientos químicos, ni duplicidad de algunas de las señales del éster **29**. Al ir incrementando los equivalentes del (*R*)-BINOL de 1 a 4 eq se observó que las señales de Me10 y Me12 se desplazan hacia menores frecuencias. Después de agregar 3 eq de (*R*)-BINOL comienza la resolución de dichas señales (Figura 79, trazo D), siendo más evidente al usar 4 eq del (*R*)-BINOL (Figura 79, trazo E).

En el espectro de RMN de <sup>1</sup>H del éster (±)-**30** con el binomio (*R*)-BINOL(1 eq)-DMAP(1 eq) (Figura 80, trazo B) no se observa resolución ni cambios en los desplazamientos químicos de las señales de los protones de (±)-**30**. Al ir aumentando la concentración del (*R*)-BINOL se comenzó a observar el desplazamiento gradual hacia mayores frecuencias de las señales de Me11 y H8B. Así también, con 3 eq de (*R*)-BINOL comienza a observarse el ensanchamiento de las señales de Me10 y H8A, así como su desplazamiento hacia menores frecuencias. Sin embargo, aún con la mezcla 4:1:1 no se aprecia resolución de ninguna de las señales del éster racémico (±)-**30** (Figura 80, trazo E).

También se realizó el experimento con el éster ( $\pm$ )-**31**, al adicionar la cantidad equimolar del binomio (*R*)-BINOL-DMAP, en su espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 81, trazo B) no se presentan cambios evidentes en el desplazamiento químico ni duplicidad de las señales del éster racémico. Al incrementar los equivalentes del (*R*)-BINOL, comienza a presentarse el ensanchamiento de las señales de los protones aromáticos H5 y H7, así como su desplazamiento a mayores frecuencias. En la región de protones alifáticos, la señal de Me10 se desplaza hacia menores frecuencias, observándose su resolución con 3 eq de (*R*)-BINOL (Figura 81, trazo D), separación que se incrementa al aumentar la cantidad de (*R*)-BINOL a 4 eq (Figura 81, trazo E).

Estos resultados muestran que el binomio (*R*)-BINOL-DMAP actúa como ASQ permitiendo también la enantiodiferenciación de ésteres oxindolilacéticos quirales. Sin embargo, requiere de un mayor número de equivalentes de (*R*)-BINOL en comparación a los usados en la enantiodiferenciación de los correspondientes ácidos oxindolilacéticos.

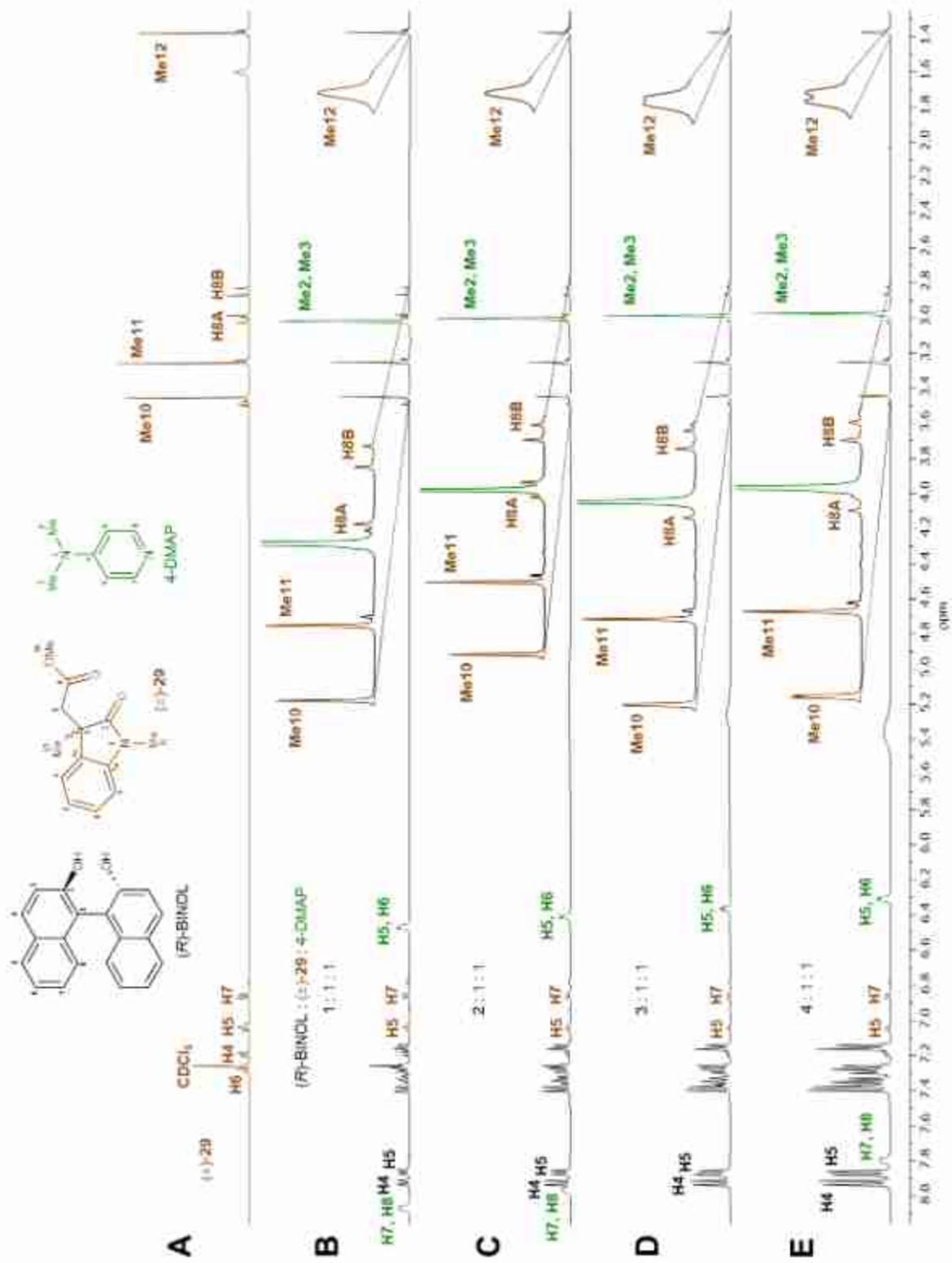
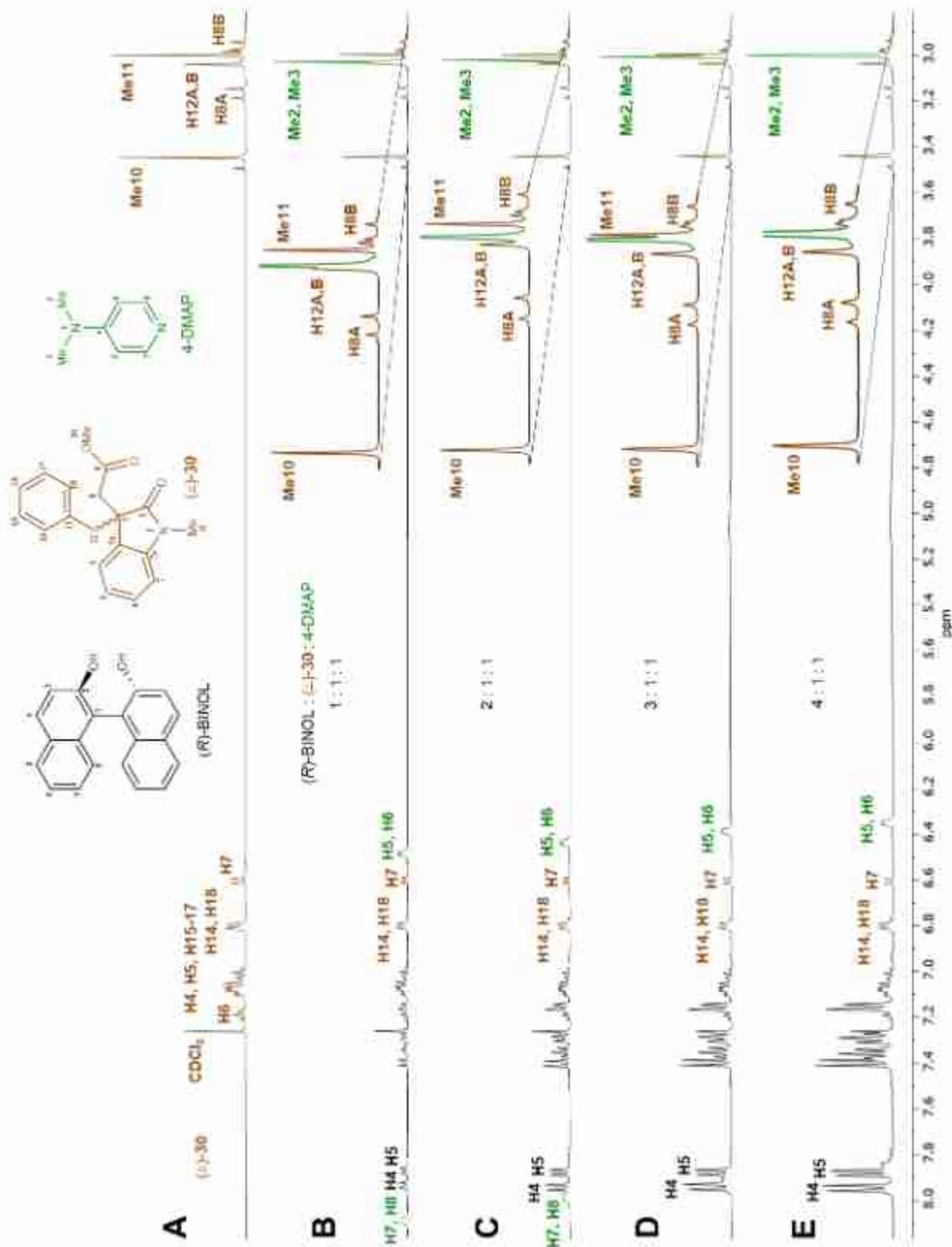
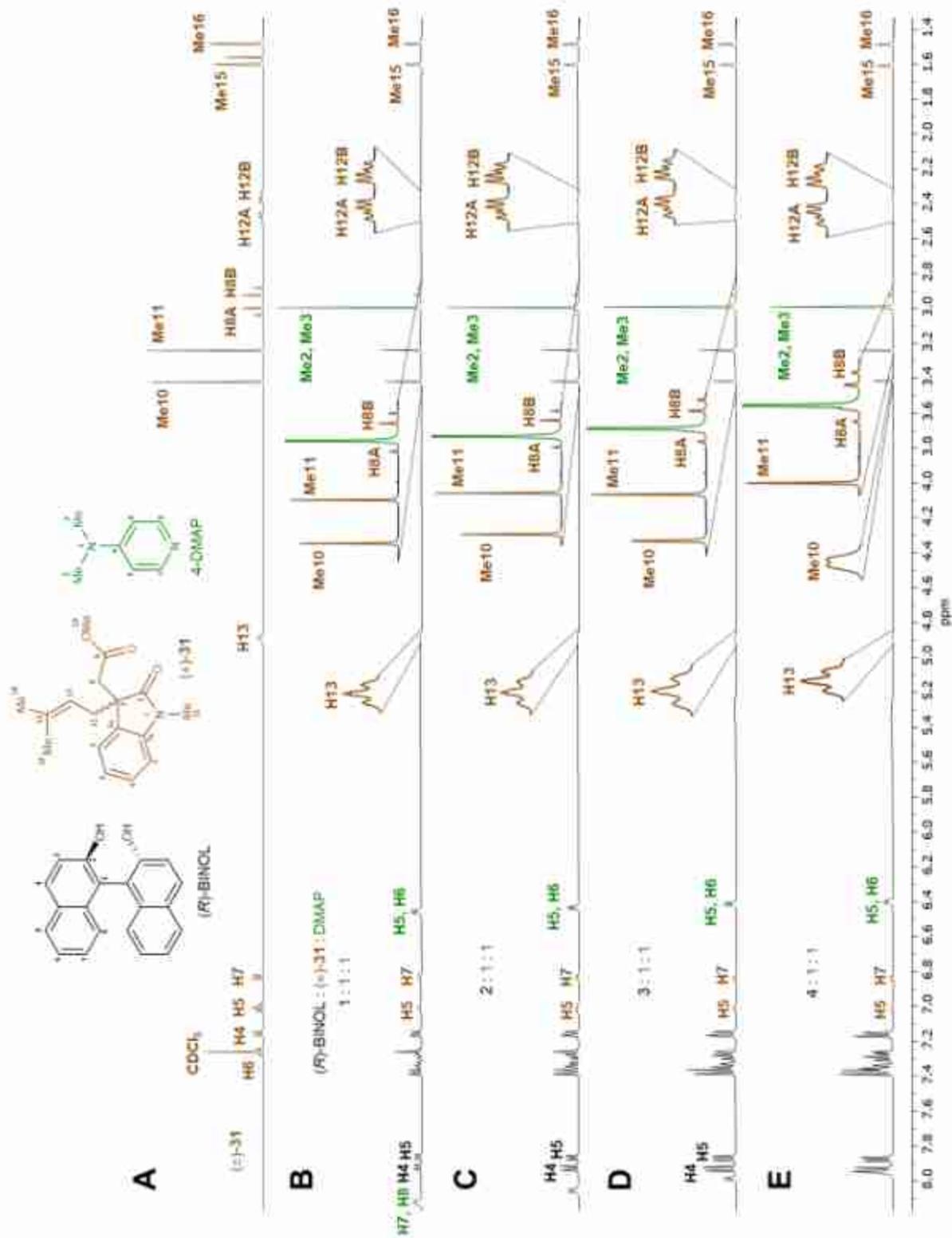


Figura 79. Espectros de RMN de <sup>1</sup>H a 400 MHz en CDCl<sub>3</sub> del ácido (±)-29 (Trazo A) y las mezclas 1:1:1 (trazo B), 2:1:1 (trazo C), 3:1:1 (trazo D) y 4:1:1 de (R)-BINOL, (±)-29 y 4-DMAP.



**Figura 80.** Espectros de RMN de <sup>1</sup>H a 400 MHz en CDCl<sub>3</sub> del ácido (±)-30 (Trazo A) y las mezclas 1:1:1 (trazo B), 2:1:1 (trazo C), 3:1:1 (trazo D) y 4:1:1 de (R)-BINOL, (±)-30 y 4-DMAP.



**Figura 81.** Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del ácido ( $\pm$ )-31 (Trazo A) y las mezclas 1:1:1 (trazo B), 2:1:1 (trazo C), 3:1:1 (trazo D) y 4:1:1 de (R)-BINOL, ( $\pm$ )-31 y 4-DMAP.

### 5.9. Evidencias espectroscópicas por RMN de las imidas diastereoisoméricas (3*R*,4'*S*)-**34** y (3*S*,4'*S*)-**34**.

La asignación completa de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de los diastereoisómeros (3*R*,4'*S*)-**34** (Figuras 82 y 84) y (3*S*,4'*S*)-**34** (Figuras 83 y 85) se llevó a cabo con diagramas de correlación heteronuclear  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$  a un enlace HSQC (Figuras 86, 87, 91 y 92) y a dos y tres enlaces HMBC (Figuras 88-90 y 93-95).

Los datos espectroscópicos de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , desplazamiento químico ( $\delta$ ), integral, multiplicidad y constantes de acoplamiento ( $J$ ) de los diastereoisómeros (3*R*,4'*S*)-**34** y (3*S*,4'*S*)-**34** se presentan en la tabla 2.

En los diagramas de correlación heteronuclear a un enlace (HSQC) se observa la relación directa de cada una de las señales de protón con su carbono correspondiente, tanto para el diastereoisómero (3*R*,4'*S*)-**34** (Figuras 86 y 87) como para (3*S*,4'*S*)-**34** (Figuras 91 y 92) lográndose la asignación del espectro de  $^1\text{H}$  y de las señales de los átomos de carbono protonados en el espectro de  $^{13}\text{C}$ .

La asignación de los carbonos cuaternarios C2, C3, C3a, C7a, C13, C2', C6' se llevó a cabo con los diagramas de correlación a dos y tres enlaces (HMBC). En el espectro HMBC de la imida (3*R*,4'*S*)-**34** (Figuras 88-90) se observa

- La correlación de C2 (179.2 ppm) a tres enlaces con los protones H8A (3.98 ppm), H8B (3.37 ppm), Me10 (3.14 ppm), H11A (2.50 ppm) y H11B (2.40 ppm) (Figura 88).
- La correlación de C3 (49.9 ppm) a dos enlaces con H8A (3.98 ppm), H8B (3.37 ppm), H11A (2.50 ppm) y H11B (2.40 ppm), y a tres enlaces con los protones H4 (7.12 ppm) (Figura 89).
- La correlación de C3a (131.7 ppm) a tres enlaces con los protones aromáticos H5 (6.98 ppm) y H7 (6.79 ppm) (Figura 90), y con los protones alifáticos H8A (3.98 ppm), H8B (3.37 ppm), H11A (2.50 ppm) y H11B (2.40 ppm) (Figura 88).

- La correlación de C7a (144.4 ppm) a dos enlaces con H7 (6.79 ppm), a tres enlaces con los protones aromáticos H6 (7.25 ppm) y H4 (7.12 ppm) (Figura 90), y los protones del grupo Me10 (3.14 ppm) (Figura 88), y a cuatro enlaces con H5 (6.98 ppm) (Figura 90).
- La correlación de C13 (136.5 ppm) a dos enlaces con los protones de los grupos Me14 (1.60 ppm) y Me15 (1.48 ppm), y a tres enlaces con H11A (2.50 ppm) y H11B (2.40 ppm) (Figura 88).
- La correlación de C2' (154.0 ppm) a tres enlaces con los protones alifáticos H4' (5.16 ppm), H5'A (4.52 ppm) y H5'B (4.15 ppm) (Figura 88).
- La correlación de C6' (138.6 ppm) a dos enlaces con H4' (5.16 ppm) (Figura 88) y a tres enlaces con H8', H10' (7.35 – 7.22 ppm) (Figura 90), H5'A (4.52 ppm) y H5'B (4.15 ppm) (Figura 88).

De manera similar, en el espectro HMBC de la imida (3*S*,4'*S*)-**34** (Figuras 93-95) se observan las mismas correlaciones.

- La correlación de C2 (179.5 ppm) a tres enlaces con los protones H8A (4.07 ppm), H8B (3.36 ppm), Me10 (3.13 ppm), H11A (2.50 ppm) y H11B (2.38 ppm) (Figura 93).
- La correlación de C3 (50.1 ppm) a dos enlaces con los protones metilénicos H8A (4.07 ppm), H8B (3.36 ppm), H11A (2.50 ppm) y H11B (2.38 ppm) (Figura 94).
- La correlación de C3a (131.3 ppm) a tres enlaces con los protones aromáticos H5 (6.95 ppm) y H7 (6.69 ppm) (Figura 95), y con los protones alifáticos H8A (4.07 ppm), H8B (3.36 ppm), H11A (2.50 ppm) y H11B (2.38 ppm) (Figura 93).
- La correlación de C7a (144.3 ppm) a dos enlaces con H7 (6.69 ppm) (Figura 95), a tres enlaces con los protones del grupo Me10 (3.13 ppm) (Figura 93), y a cuatro enlaces con H5 (6.95 ppm) (Figura 95).
- La correlación de C13 (136.5 ppm) a dos enlaces con los protones de los grupos

Me14 (1.60 ppm) y Me15 (1.48 ppm), y a tres enlaces con H11A (2.50 ppm) y H11B (2.38 ppm) (Figura 93).

- La correlación de C2' (153.9 ppm) a tres enlaces con los protones alifáticos H4' (5.24 ppm), H5'A (4.57 ppm) y H5'B (4.10 ppm) (Figura 93).
- La correlación de C6' (138.4 ppm) a dos enlaces con H4' (5.24 ppm) y a tres enlaces con H5'A (4.57 ppm) y H5'B (4.10 ppm) (Figura 93).

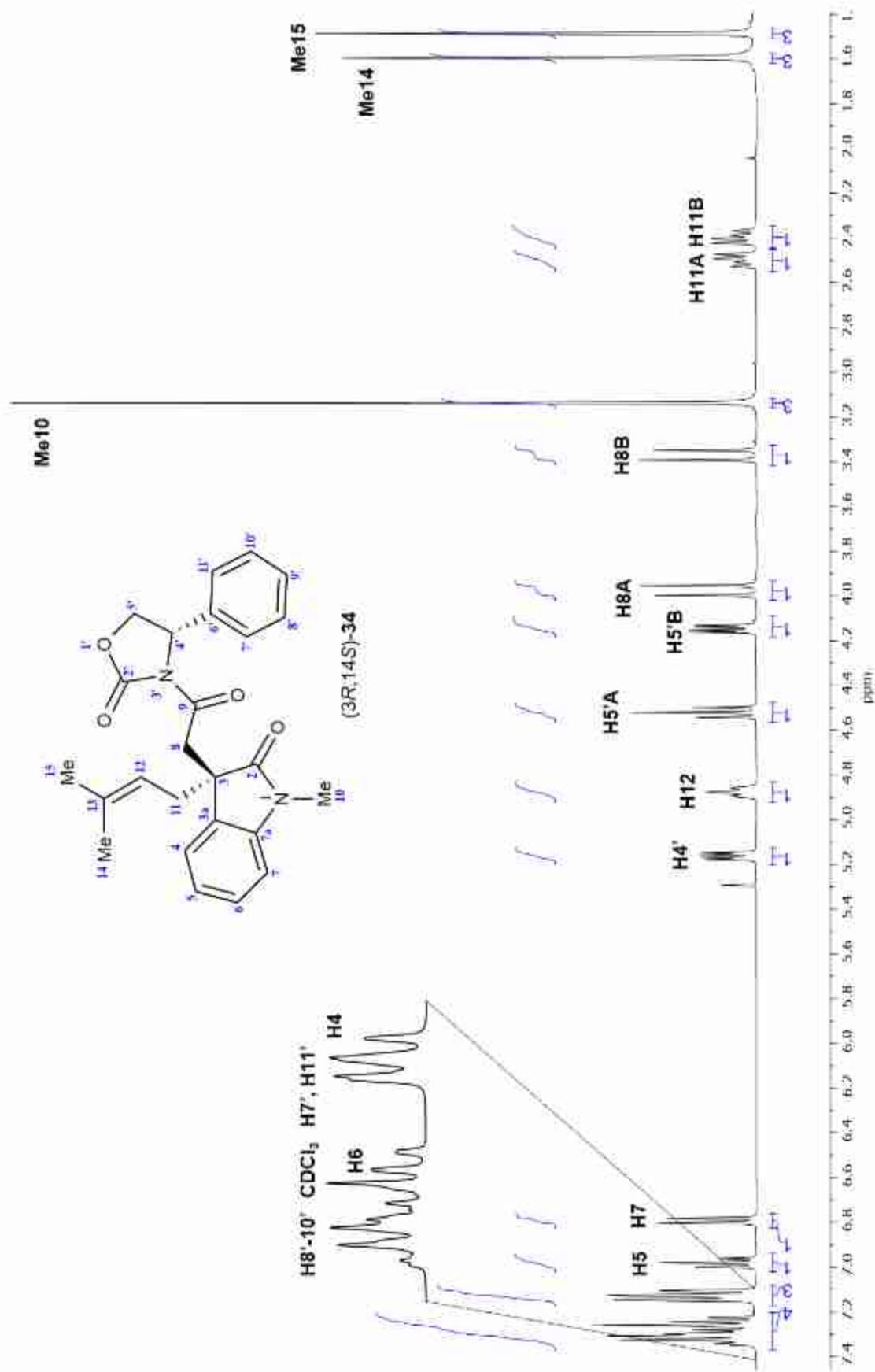


Figura 82. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H a 400 MHz en CDCl<sub>3</sub> del diastereoisómero (3R,4'S)-34.

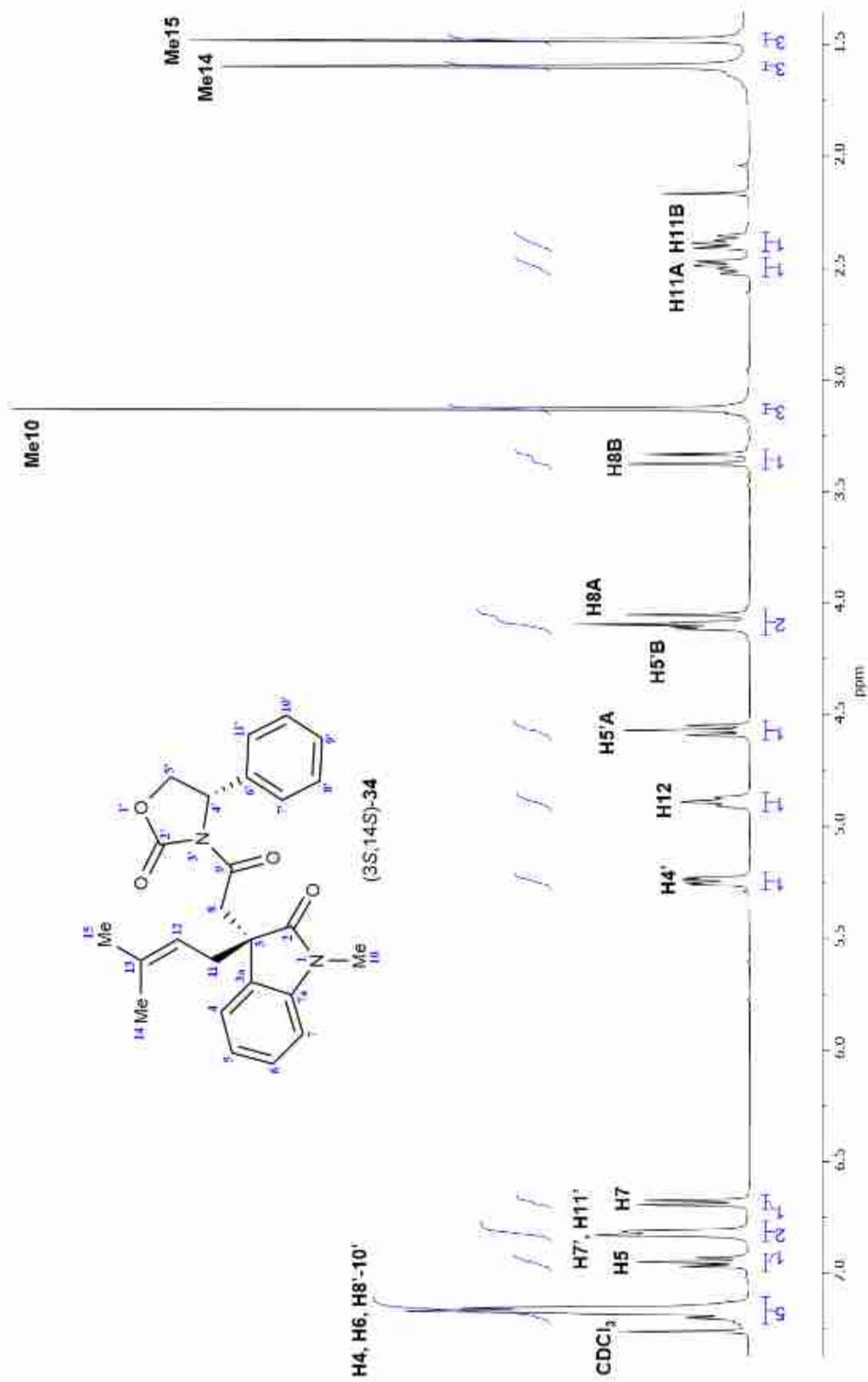


Figura 83. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H a 400 MHz en CDCl<sub>3</sub> del diastereoisómero (3S,4'S)-34.

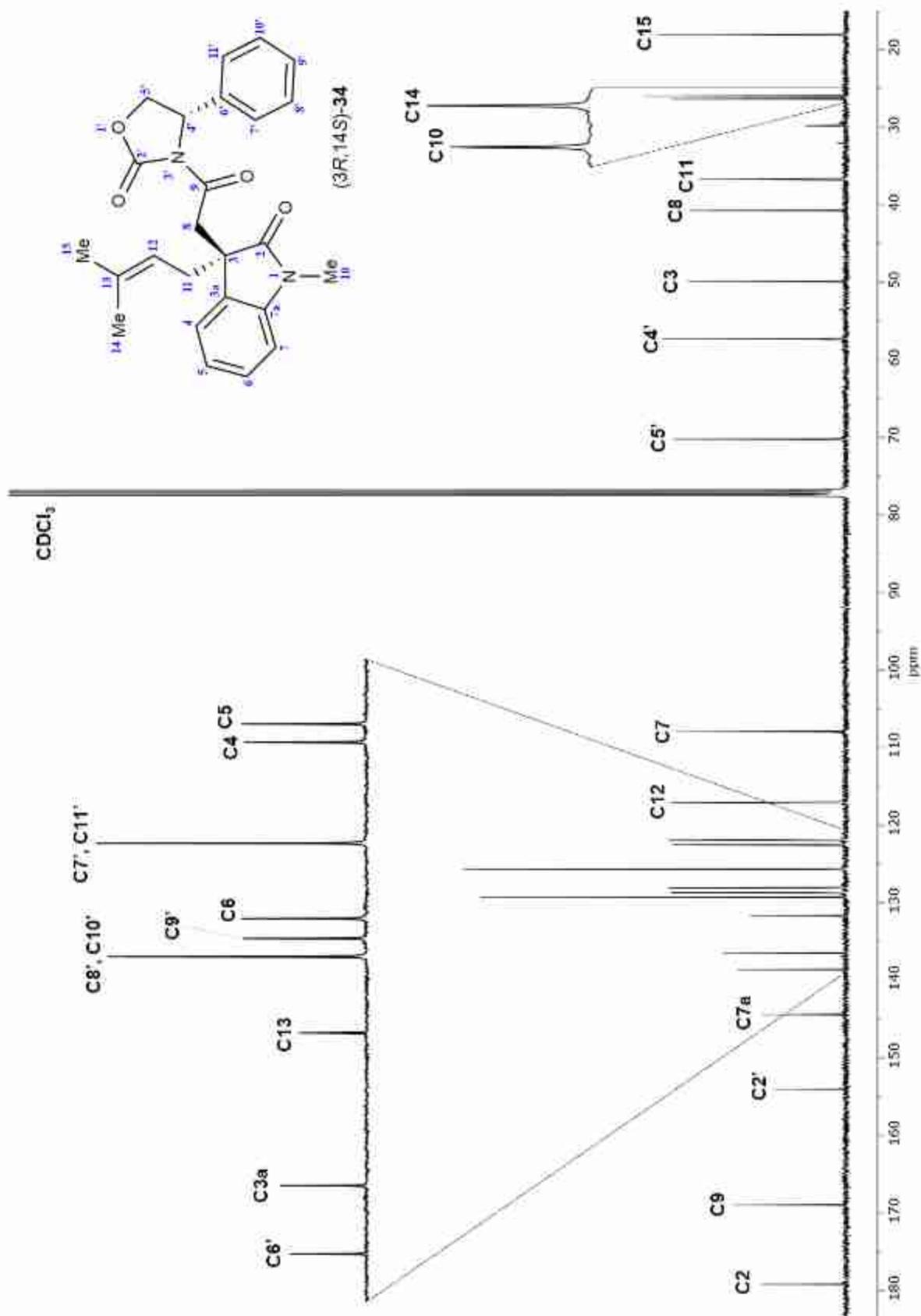


Figura 84. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 100 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del diastereoisómero (3R,4'S)-34.

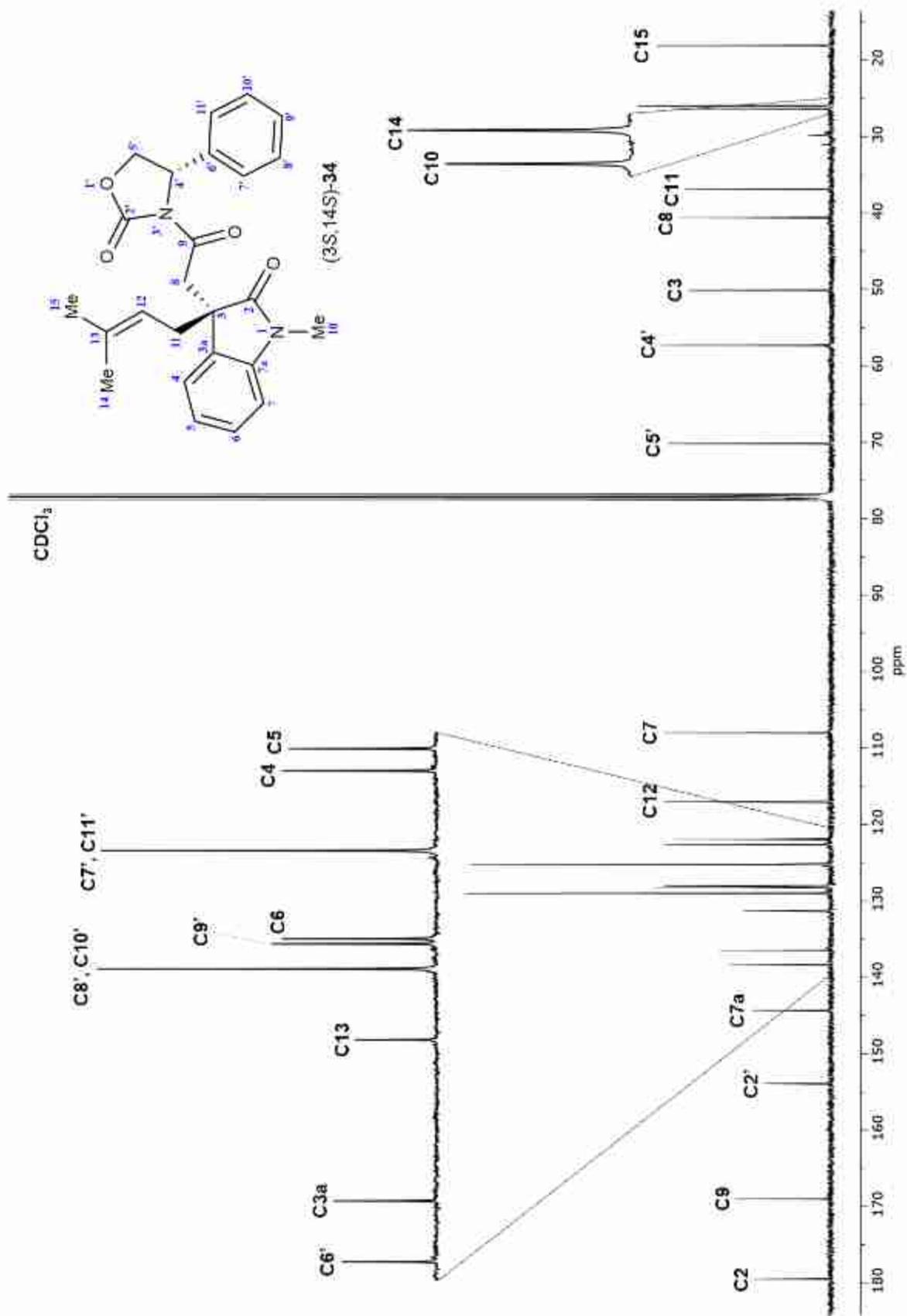


Figura 85. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 100 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del diastereoisómero (3S,4'S)-34.

**Tabla 2.** Desplazamiento químico ( $\delta$ ) en ppm, integral, multiplicidad y constantes de acoplamiento ( $J$ ) en Hz del par diastereoisomérico **34**.

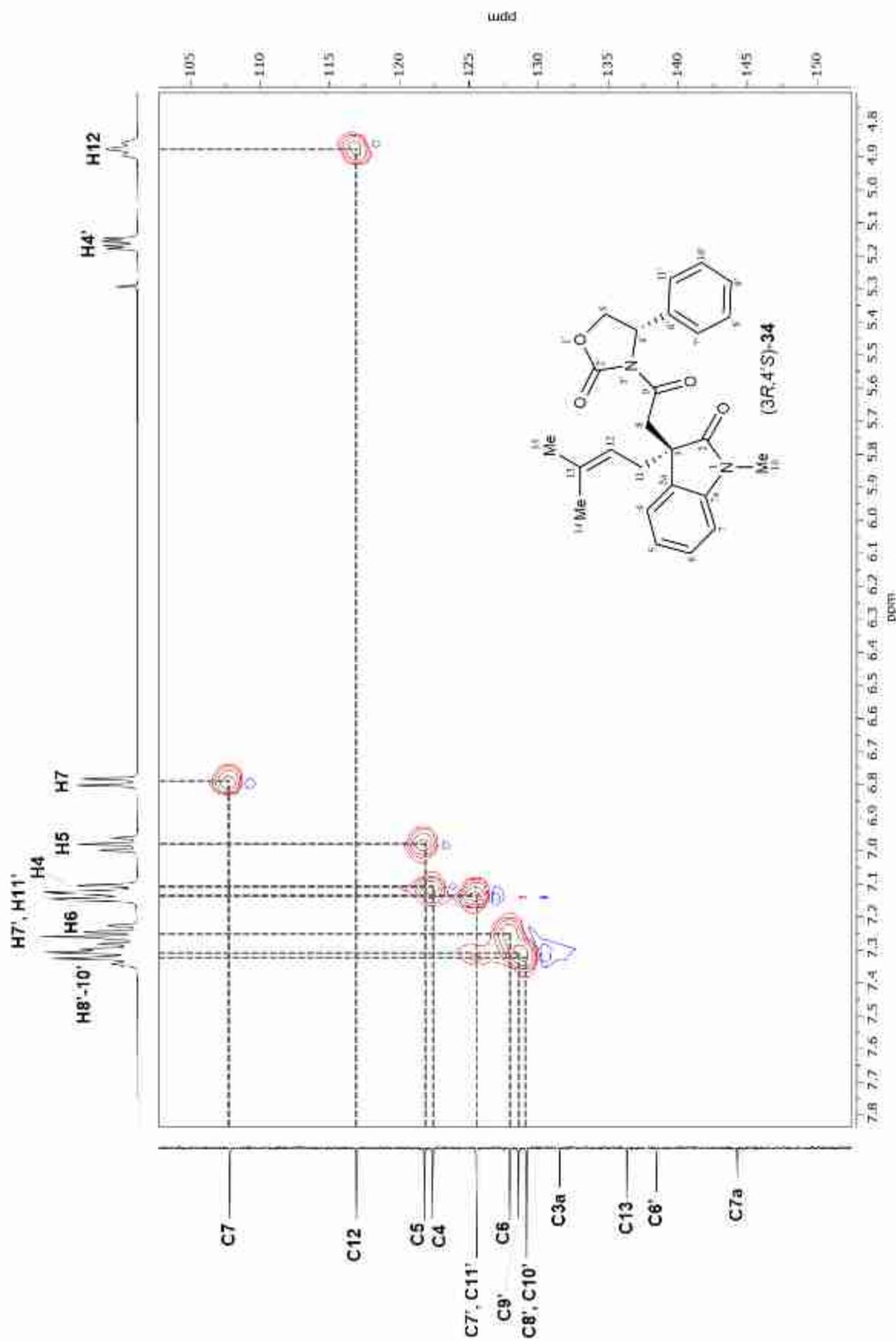
Átomo	<i>(3R,4'S)</i> - <b>34</b>		<i>(3S,4'S)</i> - <b>34</b>	
	$^{13}\text{C}$	$^1\text{H}$	$^{13}\text{C}$	$^1\text{H}$
2	179.2	-	179.5	-
3	49.9	-	50.1	-
3a	131.7	-	131.3	-
4	122.5	7.12 (1H, da, 7.6 Hz)	122.7	7.21 – 7.12 (1H, sobrep)
5	122.0	6.98 (1H, t, 7.6 Hz)	121.9	6.95 (1H, t, 7.6 Hz)
6	128.1	7.25 (1H, td, 7.6, 1.3 Hz)	128.0	7.21 – 7.12 (1H, sobrep)
7	108.0	6.79 (1H, da, 7.6 Hz)	108.0	6.69 (1H, da, 7.6 Hz)
7a	144.4	-	144.3	-
8	40.8	3.98 (H8A) (1H, d, 17.4 Hz)	40.6	4.07 (H8A) (1H, d, 17.1 Hz)
		3.37 (H8B) (1H, d, 17.4 Hz)		3.36 (H8B) (1H, d, 17.1 Hz)
9	169.0	-	169.0	-
10	26.4	3.14 (3H, s)	26.4	3.13 (3H, s)

Continuación de **Tabla 2**. Desplazamiento químico ( $\delta$ ) en ppm, integral, multiplicidad y constantes de acoplamiento ( $J$ ) en Hz del par diastereoisomérico **34**.

Átomo	<i>(3R,4'S)</i> - <b>34</b>		<i>(3S,4'S)</i> - <b>34</b>	
	<sup>13</sup> C	<sup>1</sup> H	<sup>13</sup> C	<sup>1</sup> H
11	36.7	2.50 (H11A) (1H, dd, 14.0, 7.6 Hz)	36.9	2.50 (H11A) (1H, dd, 14.0, 7.6 Hz)
		2.40 (H11B) (1H, dd, 14.0, 7.6 Hz)		2.38 (H11B) (1H, dd, 14.0, 7.6 Hz)
12	117.1	4.88 (1H, ta, 7.6 Hz)	117.0	4.89 (1H, ta, 7.7 Hz)
13	136.5	-	136.5	-
14	26.0	1.60 (3H, s)	26.0	1.60 (3H, s)
15	18.1	1.48 (3H, s)	18.1	1.48 (3H, s)
2'	154.0	-	153.9	-
4'	57.3	5.16 (1H, dd, 8.7, 3.5 Hz)	57.3	5.24 (1H, dd, 8.7, 3.5 Hz)
		4.52 (H5'A) (1H, t, 8.7 Hz)		4.57 (H5'A) (1H, t, 8.7 Hz)
5'	70.2	4.15 (H5'B) (1H, dd, 8.7, 3.5 Hz)	70.2	4.10 (H5'B) (1H, dd, 8.7, 3.5 Hz)
		4.52 (H5'A) (1H, t, 8.7 Hz)		4.57 (H5'A) (1H, t, 8.7 Hz)
6'	138.6	-	138.4	-

Continuación de **Tabla 2**. Desplazamiento químico ( $\delta$ ) en ppm, integral, multiplicidad y constantes de acoplamiento ( $J$ ) en Hz del par diastereoisomérico **34**.

Átomo	<i>(3R,4'S)</i> - <b>34</b>		<i>(3S,4'S)</i> - <b>34</b>	
	<sup>13</sup> C	<sup>1</sup> H	<sup>13</sup> C	<sup>1</sup> H
7', 11'	125.7	7.14 (2H, da, 7.9 Hz)	125.2	6.82 (2H, da, 7.7 Hz)
8', 10'	129.3	7.35 – 7.26 (2H, sobrep)	129.0	7.21 – 7.12 (2H, sobrep)
9'	128.7	7.35 – 7.26 (1H, sobrep)	128.2	7.21 – 7.12 (1H, sobrep)



**Figura 86.** Región aromática del diagrama de correlación heteronuclear a un enlace (gHSQC) en  $\text{CDCl}_3$  del diastereoisómero **(3R,4'S)-34**.

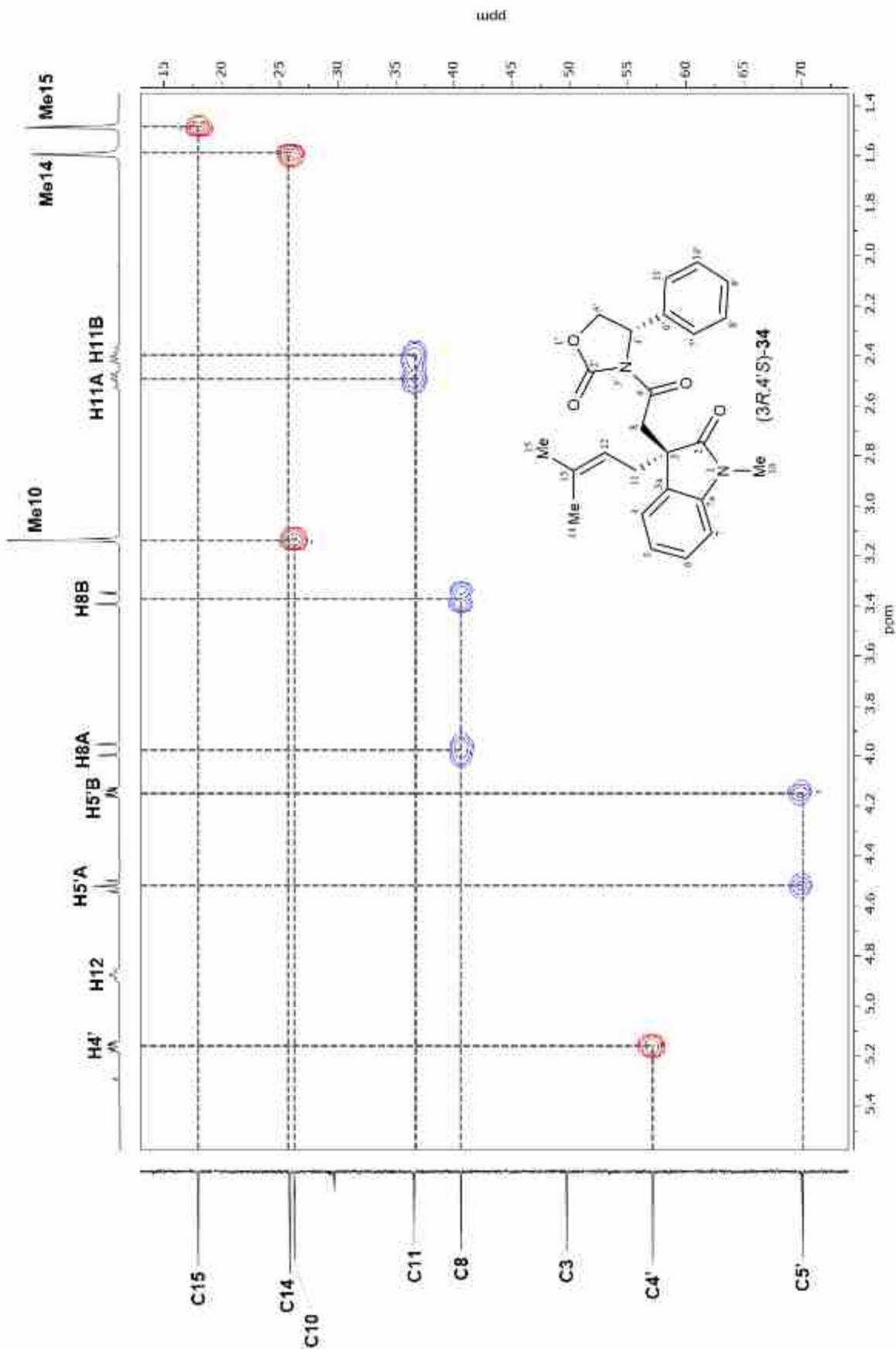


Figura 87. Región alifática del diagrama de correlación heteronuclear a un enlace (gHSQC) en  $\text{CDCl}_3$  del diastereoisómero (3R,4'S)-34.

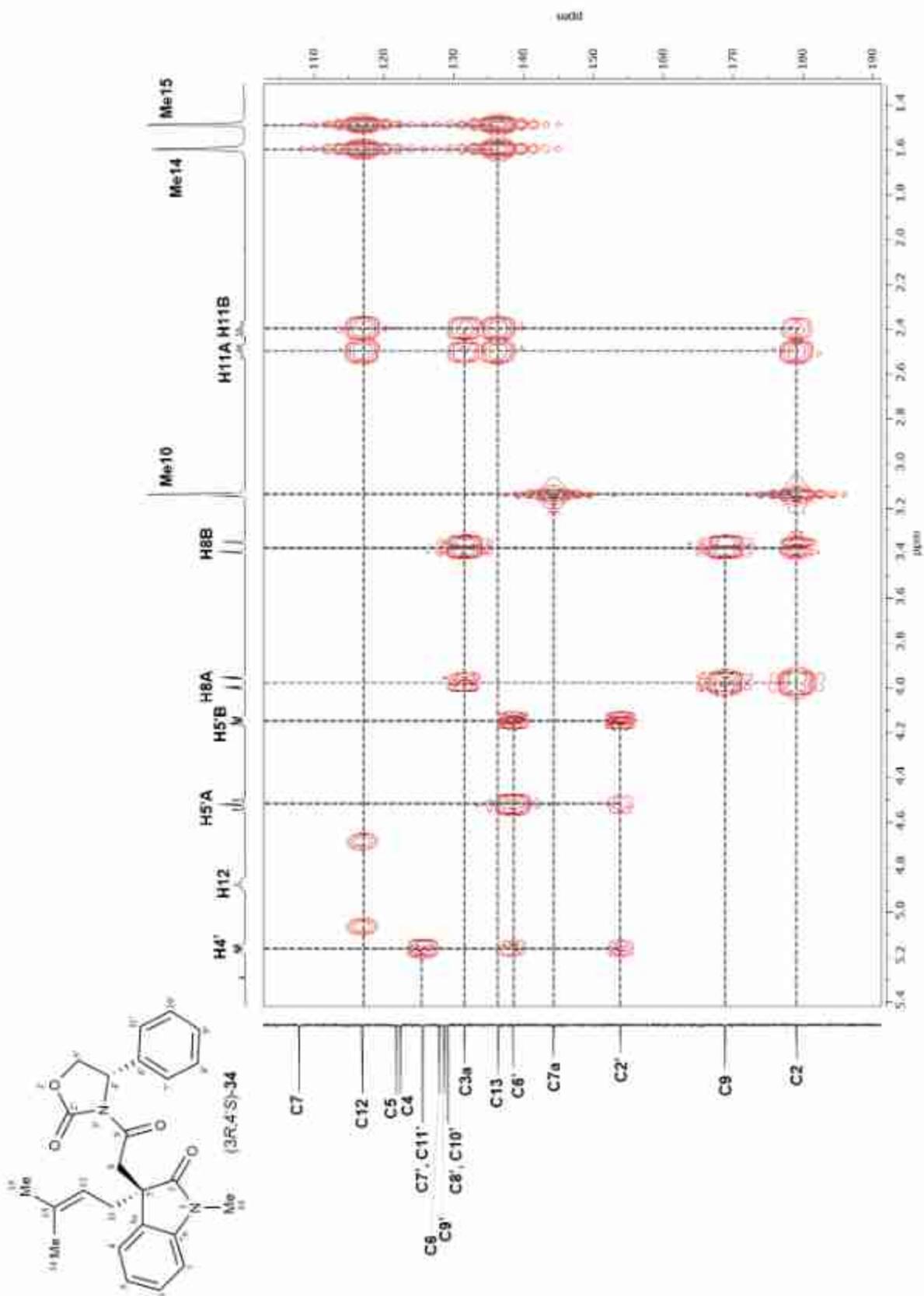


Figura 88. Ampliación del diagrama de correlación heteronuclear a dos y tres enlaces (gHMBC) en  $\text{CDCl}_3$  del diastereoisómero (3R,4'S)-34.

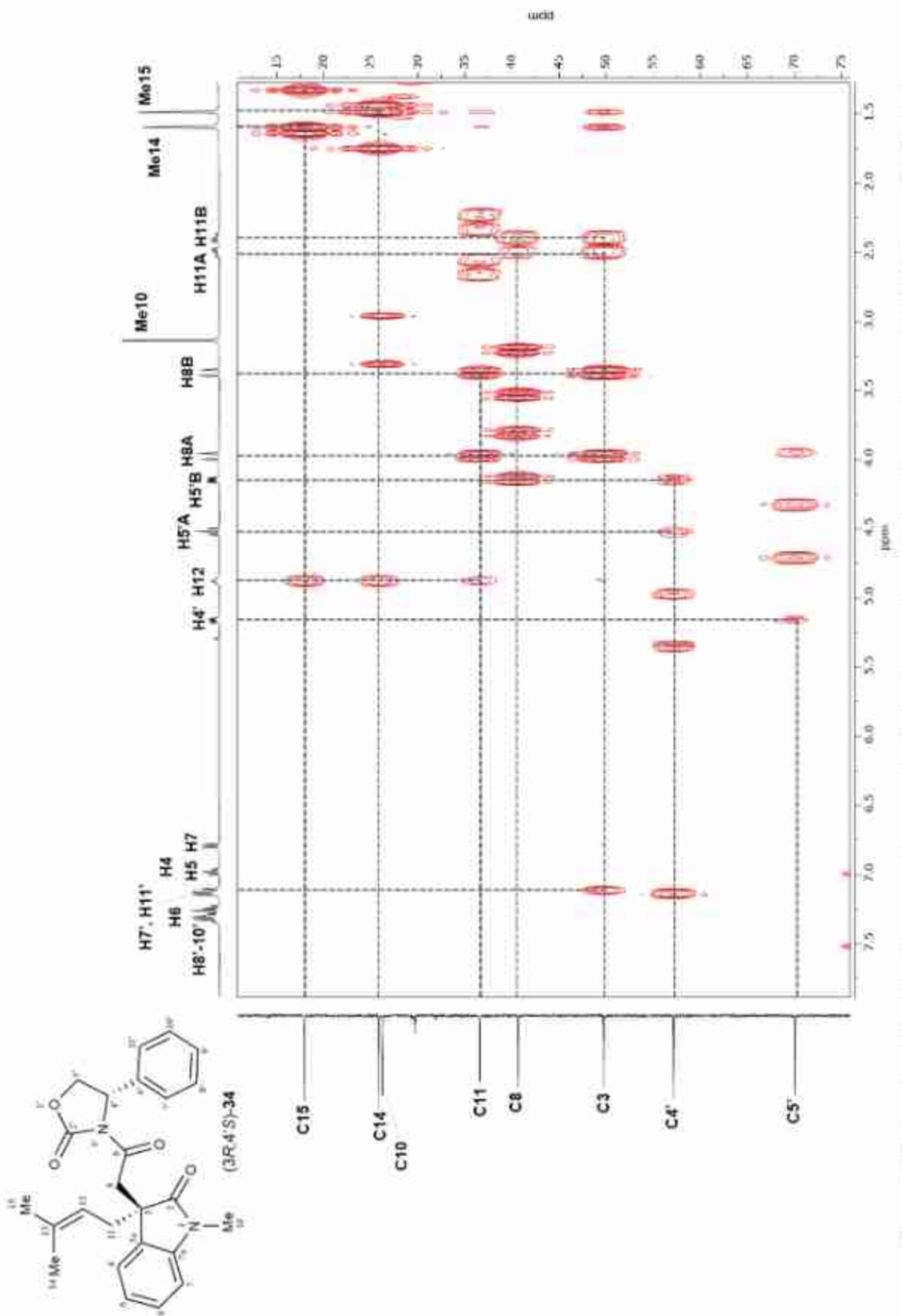


Figura 89. Ampliación del diagrama de correlación heteronuclear a dos y tres enlaces (gHMBC) en CDCl<sub>3</sub> del diastereoisómero (3R,4'S)-34.

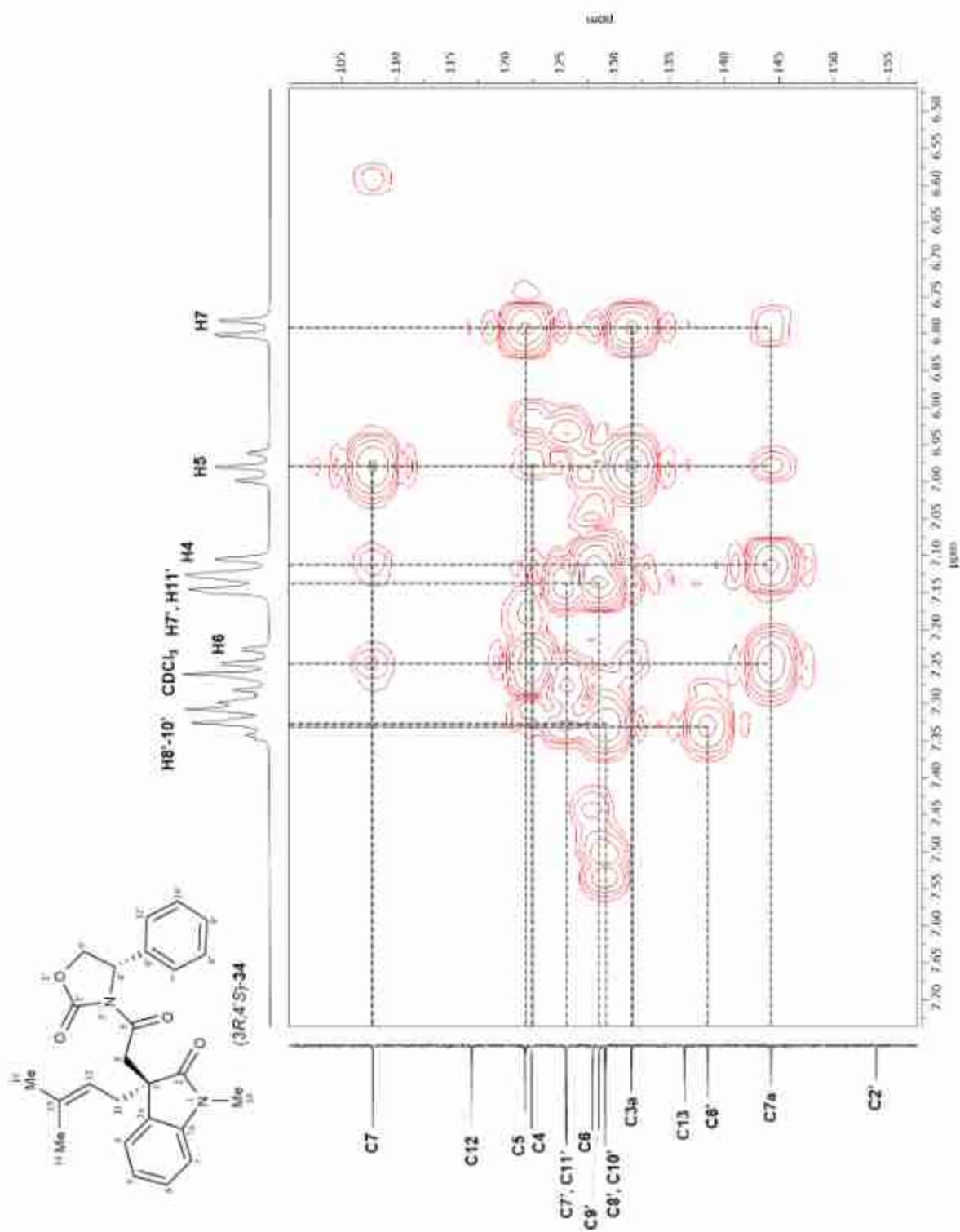
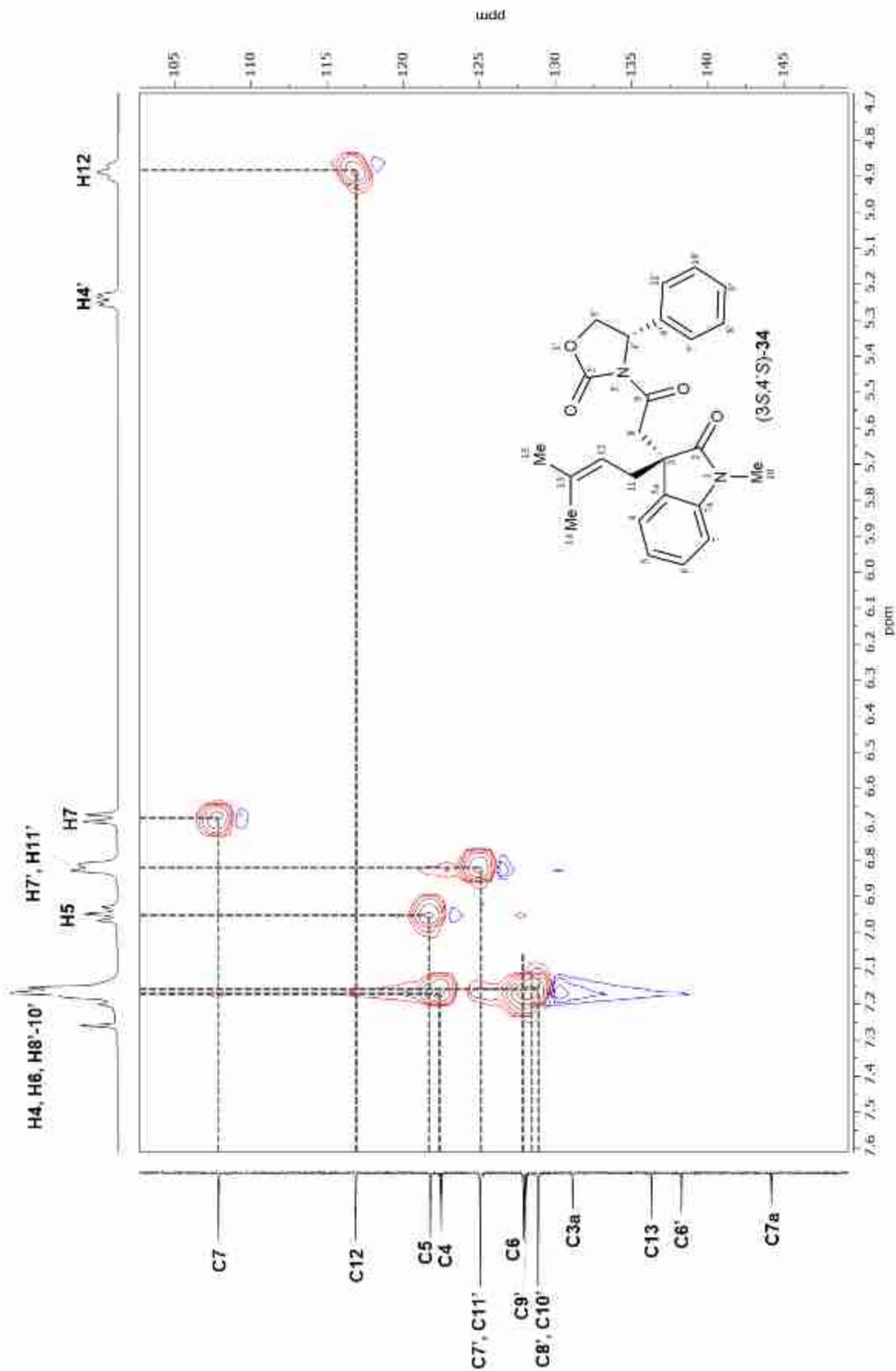


Figura 90. Ampliación del diagrama de correlación heteronuclear a dos y tres enlaces (gHMBC) en CDCl<sub>3</sub> del diastereoisómero (3*R*,4*S*)-**34**.



**Figura 91.** Región aromática del diagrama de correlación heteronuclear a un enlace (gHSQC) en  $\text{CDCl}_3$  del diastereoisómero **(3S,4'S)-34**.

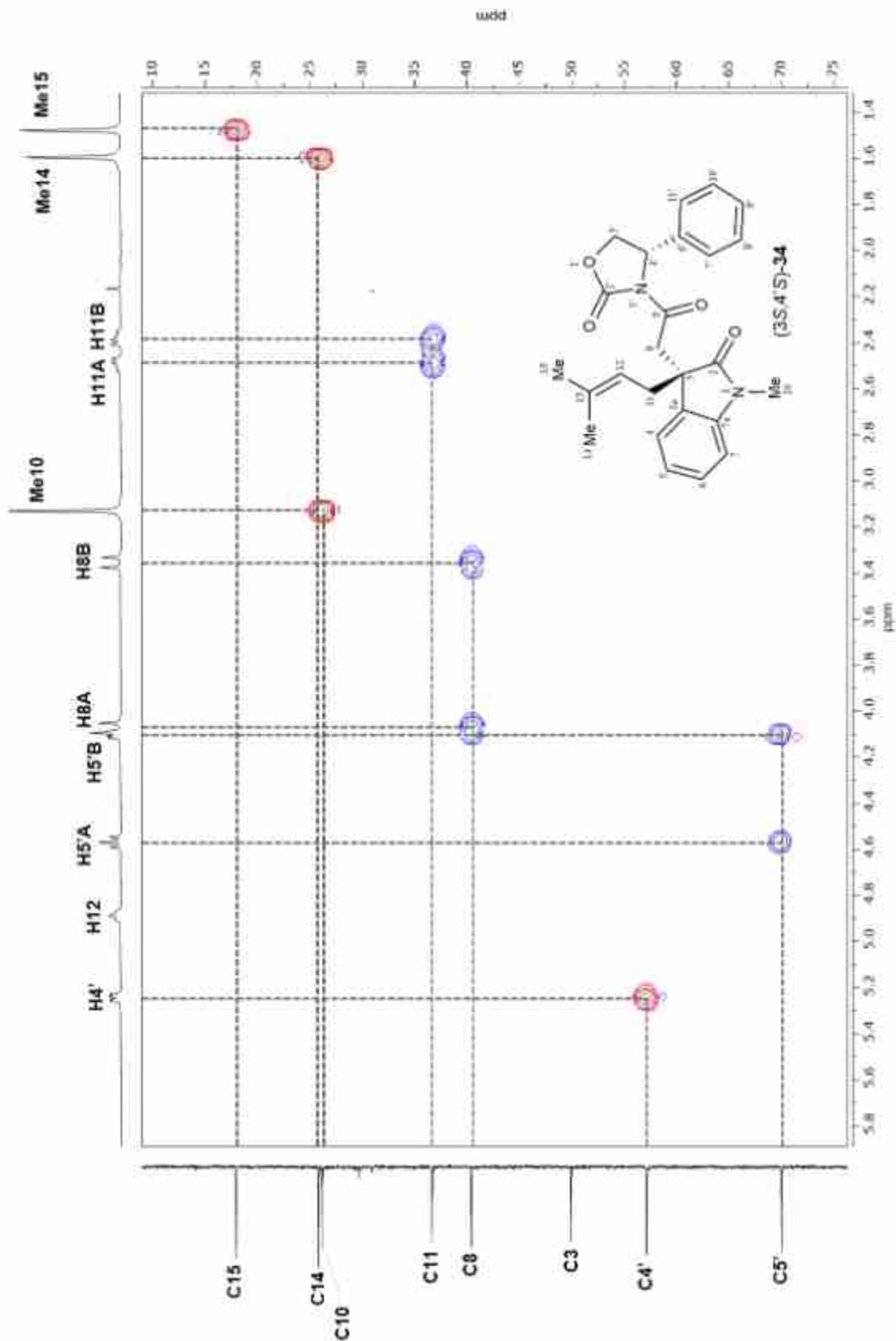
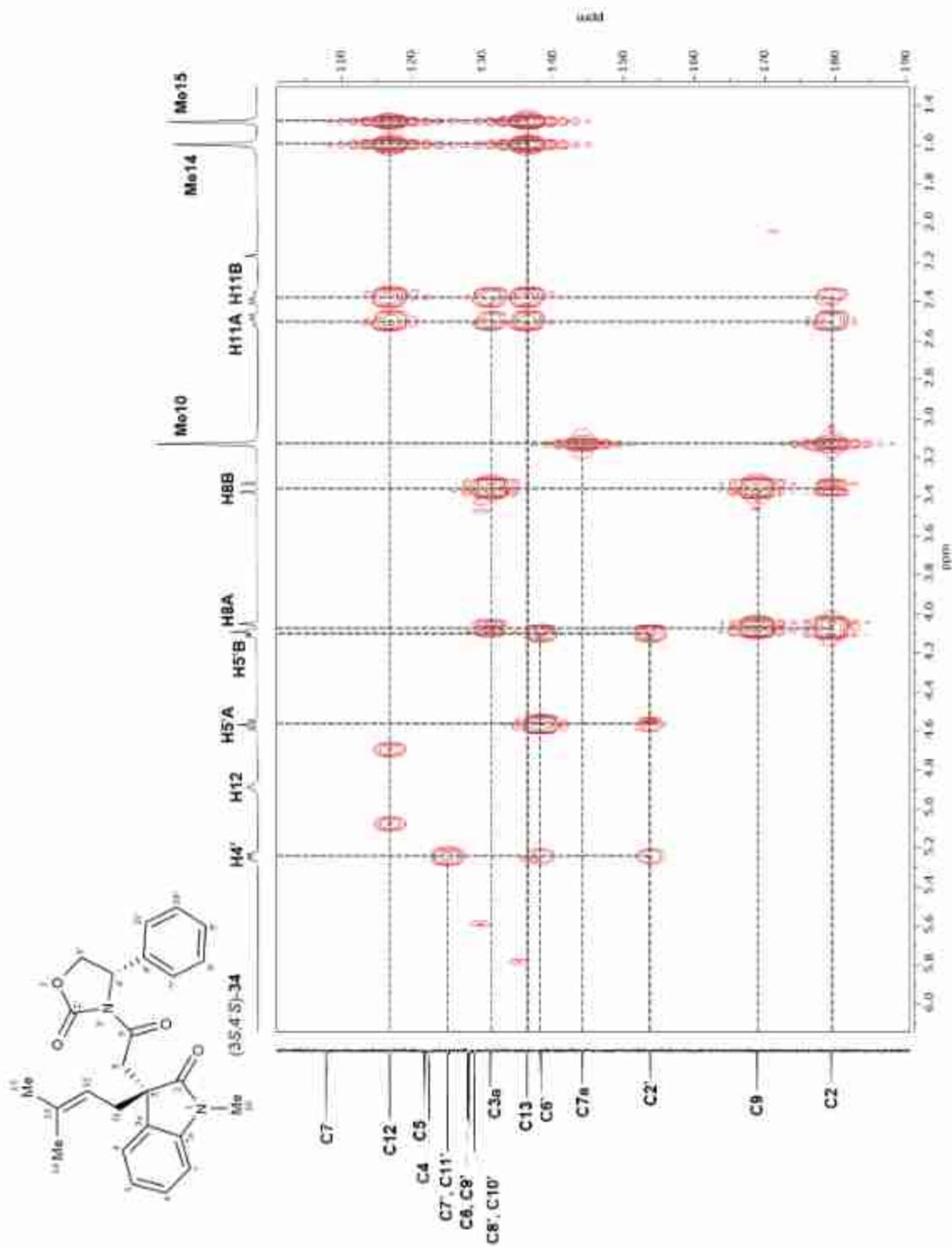
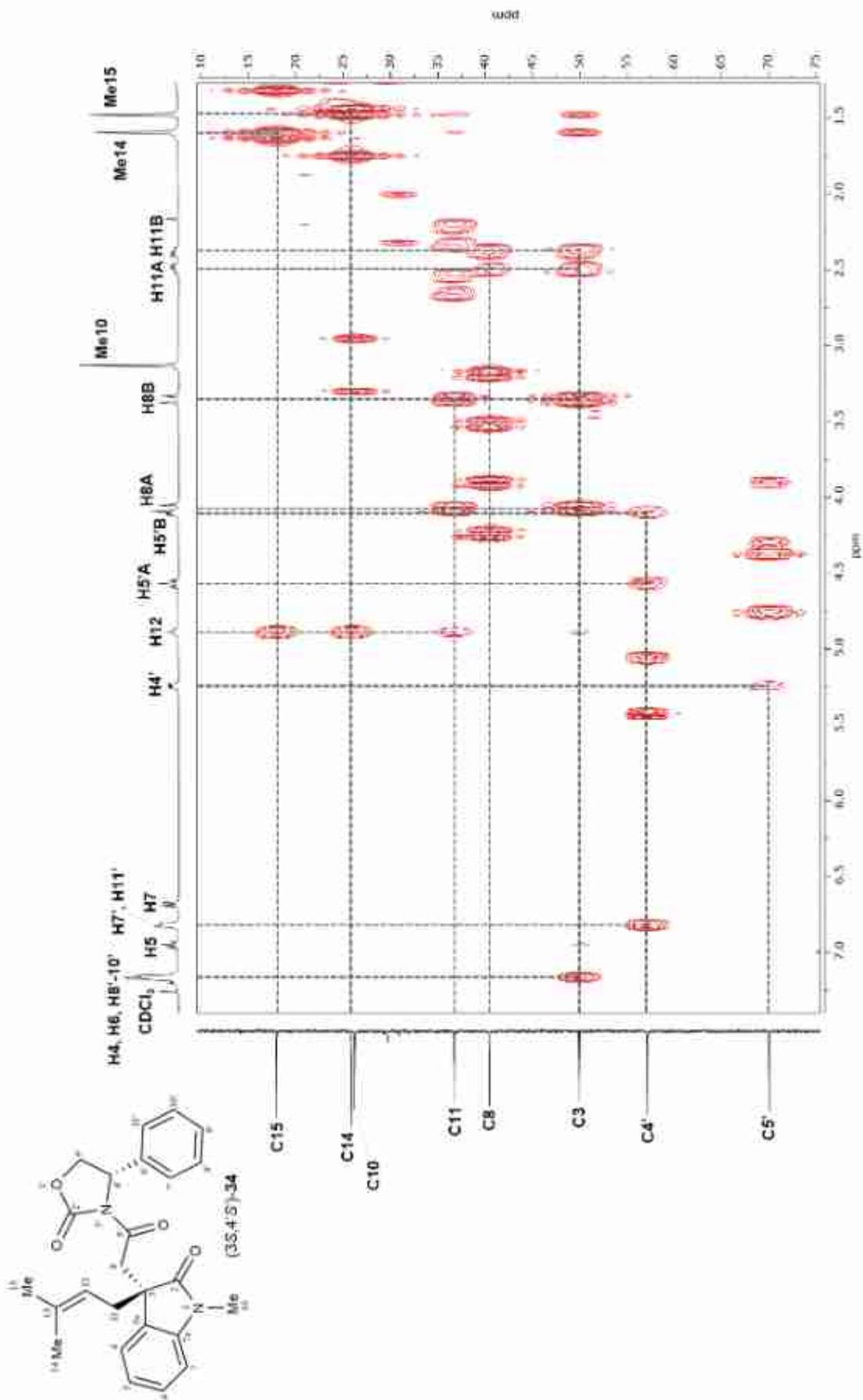


Figura 92. Región alifática del diagrama de correlación heteronuclear a un enlace (gHSQC) en  $\text{CDCl}_3$  del diastereoisómero (3*S*,4'*S*)-34.



**Figura 93.** Ampliación del diagrama de correlación heteronuclear a dos y tres enlaces (gHMBC) en CDCl<sub>3</sub> del diastereoisómero (3*S*,4'*S*)-**34**.



**Figura 94.** Ampliación del diagrama de correlación heteronuclear a dos y tres enlaces (gHMBC) en CDCl<sub>3</sub> del diastereoisómero (3*S*,4'*S*)-**34**.

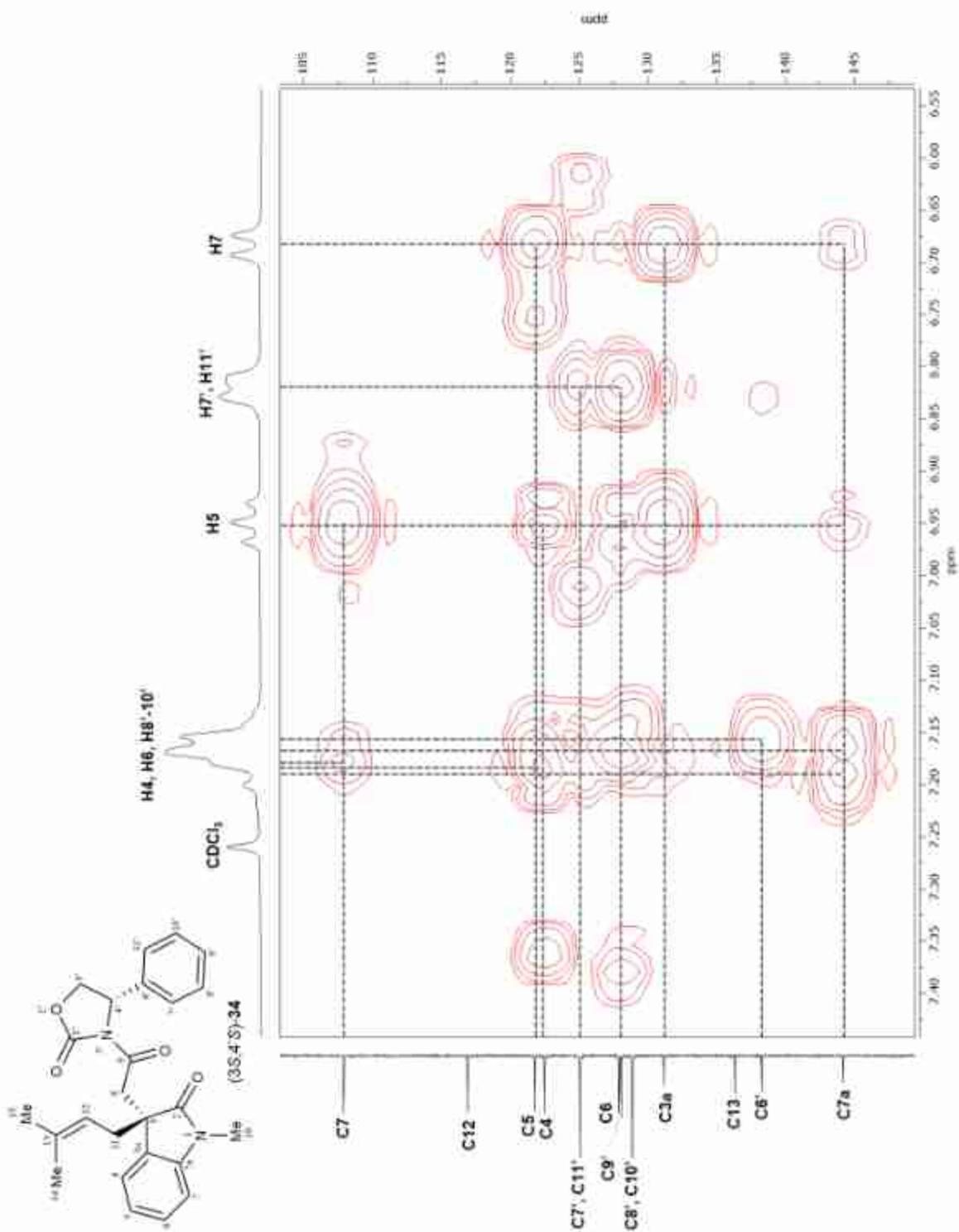


Figura 95. Ampliación del diagrama de correlación heteronuclear a dos y tres enlaces (gHMBC) en CDCl<sub>3</sub> del diastereoisómero (3S,4'S)-34.

## 6. CONCLUSIONES

Se logró culminar la síntesis de los ácidos oxindolilacéticos quirales 1,3-disustituidos: ( $\pm$ )-1,3-dimetiloxindolilacético (**22**), ( $\pm$ )-1-metil-3-benciloxindolilacético (**23**) y ( $\pm$ )-1-metil-3-preniloxindolilacético (**24**), mediante la ruta de síntesis propuesta en cinco pasos de reacción a partir del ácido 3-indolilacético (**25**) de manera eficiente, realizando su caracterización a través de sus espectros de RMN de  $^1\text{H}$ .

Se demostró que el uso de únicamente (*R*)-BINOL como ASQ no es funcional ya que no permite la enantiodiferenciación de los ácidos racémicos ( $\pm$ )-**22-24**, al no formar complejos diastereoisoméricos estables con los sustratos quirales. Sin embargo, al adicionar además 1 eq de 4-DMAP se observó la resolución de algunas señales de los ácidos **22**, **23** y **24** en sus correspondientes espectros de RMN de  $^1\text{H}$  por la formación del correspondiente par de complejos diastereoisoméricos de pares iónicos ternarios (*R*)-BINOL...(*R*)-**22,23,24**...4-DMAP y (*R*)-BINOL...(*S*)-**22,23,24**...4-DMAP.

La resolución de los ácidos ( $\pm$ )-**22-24** se llevó a cabo utilizando la (*S*)-(+)-4-fenil-2-oxazolidinona (**15**) como agente quiral<sup>29</sup> y RDQ para la formación de los pares de imidas diastereoisoméricas correspondientes (*3R,4'S*)-**32** y (*3S,4'S*)-**32**, (*3R,4'S*)-**33** y (*3S,4'S*)-**33**, y (*3R,4'S*)-**34** y (*3S,4'S*)-**34**, las cuales fueron caracterizadas y se asignó su CA mediante RMN de  $^1\text{H}$ . Su posterior hidrólisis permitió la obtención por separado de los enantiómeros (*R*) y (*S*) de los ácidos **22-24**. Se obtuvieron los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de cada enantiómero en presencia de (*R*)-BINOL-4-DMAP, logrando asignar las señales de cada enantiómero en los espectros de las mezclas racémicas y confirmando así su enantiodiferenciación.

Al comparar los resultados obtenidos para los ácidos ( $\pm$ )-**22-24**, se estableció al binomio (*R*)-BINOL-4-DMAP como ASQ para la enantiodiferenciación de estos ácidos oxindolilacéticos quirales 1,3-disustituidos. Además, se observa que para los tres ácidos estudiados, en las señales enantiodiferenciadas Me10 y H8A, la señal a mayor frecuencia corresponde al enantiómero (*S*) y la de menor frecuencia al enantiómero (*R*), sistematicidad que vislumbra la posibilidad de establecer una

metodología general que permita la asignación de la CA de derivados de ácidos oxindolilacéticos quirales 1,3-disustituidos análogos a **22-24**.

Se completó el estudio al utilizar el binomio (S)-BINOL-4-DMAP como ASQ para la enantiodiferenciación del ácido ( $\pm$ )-**22**. En sus espectros de RMN de  $^1\text{H}$  se observó que en las señales enantiodiferenciadas H8A y Me10, las señales a mayores frecuencias corresponden ahora al enantiómero (R)-**22** resultado opuesto al uso de (R)-BINOL. Sin embargo, es lo esperado ya que se están comparando complejos enantioméricos, así las señales de los complejos (R)-BINOL...-(S)-**22**...DMAP y (S)-BINOL...-(R)-**22**...DMAP aparecen a mayores frecuencias, mientras que las señales de los complejos (R)-BINOL...-(R)-**22**...DMAP y (S)-BINOL...-(S)-**22**...DMAP resuenan a menores frecuencias.

Se encontró evidencia espectroscópica de IR y RMN de la formación de los complejos diastereoisoméricos. En los espectros de IR se observó la formación del puente salino entre la 4-DMAP (**19**) y el ácido **22** y la interacción por puente de hidrógeno del ácido **22** con el (R)-BINOL al presentarse las bandas de estiramiento del enlace N-H ( $\nu_{\text{N-H}}$ ) del catión 4-DMAPH<sup>+</sup> (3414 cm<sup>-1</sup>), dos bandas en 1559 y 1400 cm<sup>-1</sup> correspondientes al estiramiento asimétrico y simétrico del enlace C(=O)<sub>2</sub><sup>-</sup> de grupo carboxilato, así como un importante ensanchamiento en la región de las bandas de estiramiento de los enlaces N-H ( $\nu_{\text{N-H}}$ ) y O-H ( $\nu_{\text{O-H}}$ ) indicativo de la interacción por puente de hidrógeno del (R)-BINOL con ( $\pm$ )-**22**, confirmando la formación *in situ* de los complejos diastereoisoméricos de pares de iones ternarios. En los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  se encontró que para el complejo formado con el enantiómero (S)-**22** las señales de los grupos Me2 y Me3 de la 4-DMAP sufren de desprotección anisotrópica por parte de los grupos arilo del (R)-BINOL o del oxindol, mientras que en el complejo del enantiómero (R)-**22** estos se encuentran alejados y no se afectan, vislumbrando el posible acomodo conformacional de los complejos diastereoisoméricos de par iónico ternario que se forman. Asimismo, es importante observar los cambios en el desplazamiento químico de las señales de los protones H8A y H8B, los cuales se ven más afectados por su cercanía al punto de unión del ASQ, mostrando sistematicidad para los tres ácidos **22**, **23** y **24**.

Se estableció al binomio (*R*)-BINOL-TEA como un ASQ eficiente en la enantiodiferenciación de los ácidos oxindolilacéticos quirales ( $\pm$ )-**22-24** por la formación del par de complejos diastereoisoméricos de par de iones ternarios. Cabe destacar que las señales de la TEA no se superponen con ninguna de las señales de los ácidos **22** a **24** representando una ventaja sobre la 4-DMAP, y aunque se observa la resolución de un menor número de señales, el comportamiento en la enantiodiferenciación es sistemático y no sufre cambios al incrementar la concentración de (*R*)-BINOL. Asimismo, se observó sistematicidad en las señales enantiodiferenciadas H8A y Me10, en las que las señales desplazadas a mayor frecuencia corresponden al enantiómero (*S*), lo que puede relacionarse con la CA de los ácidos oxindolilacéticos 1,3-disustituídos, permitiendo establecer una metodología para su determinación.

Igualmente, se encontró que el binomio (*R*)-BINOL-4-DMAP actúa como ASQ para la enantiodiferenciación de los ésteres oxindolilacéticos quirales ( $\pm$ )-**29-31**, pero requiere de un mayor número de equivalentes de BINOL en comparación a los usados para los ácidos ( $\pm$ )-**22-24**.

## 7. PARTE EXPERIMENTAL

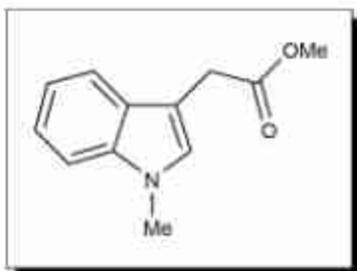
Los compuestos sintetizados en este trabajo de investigación se purificaron a través de columnas cromatográficas utilizando sílica gel 60 de Merck de 230-400 mallas. La cromatografía analítica de capa delgada se realizó en placas de aluminio recubiertas con sílica gel F<sub>254</sub> (0.25 mm de espesor) con un indicador fluorescente. La visualización se llevó a cabo con luz UV (254 nm).

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

Los espectros de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C se obtuvieron a temperatura ambiente en el espectrómetro Bruker 400 a 400 y 100 MHz, respectivamente, empleando CDCl<sub>3</sub> como disolvente y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. La asignación completa de los espectros de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C se llevó a cabo mediante experimentos en una y dos dimensiones gHSQC y gHMBC. Los desplazamientos químicos se dan en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (*J*) en Hertz (Hz). Los espectros de IR se obtuvieron en un espectrofotómetro Perkin Elmer 2000 FT-IR.

### Procedimiento general para la preparación del *N*-metilindol **26**.

A una solución del éster metílico 3-indolilacético (1 g, 5.3 mmol) en 15 mL de THF seco se adicionó KOH triturado (4 eq, 20.2 mmol), TBAB (0.06 eq, 0.3 mmol) y Mel (4 eq, 1.3 mL). La mezcla se mantuvo en agitación constante a temperatura ambiente por un periodo de 5 minutos para obtener el *N*-metilindol **26**. El disolvente se removió bajo presión reducida, el residuo se disolvió en 50 mL de acetato de etilo (AcOEt) y se lavó con H<sub>2</sub>O (1 x 15 mL), solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (1 x 15 mL) y solución saturada de NaCl (1 x 15 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a vacío.



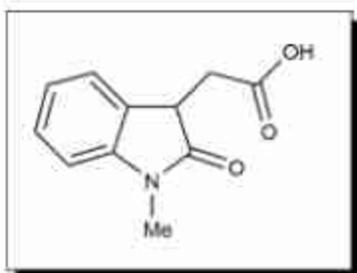
**(1-metil-1*H*-3-indol-3-il)acetato de metilo (26).**

Obtenido a partir del éster metílico 3-indolilacético como cristales ámbar (1.03 g, 96%). Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la literatura.<sup>27</sup>

**Procedimiento general para la preparación del ácido oxindolilacético 27 y el éster oxindolilacético 28.**

A una solución del éster indolilacético **26** (1 g, 4.9 mmol) en 3.3 mL de DMSO (10 eq) se le adicionó una solución acuosa de HCl al 36% (10 eq, 3.4 mL). La solución resultante se dejó en agitación constante a temperatura ambiente por un periodo de 16 horas. La mezcla se diluyó con 35 mL de agua, se neutralizó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrajo con AcOEt (4 x 20 mL). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a presión reducida hasta sequedad. El producto resultante **28** se purificó por cromatografía en columna sobre sílica gel utilizando como eluyente una mezcla de hexanos/AcOEt 3:1.

La fase acuosa se acidificó hasta alcanzar un pH de 1 con HCl acuoso al 36% y se extrajo con AcOEt (5 x 20 mL). La fase orgánica resultante se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se evaporó a vacío hasta sequedad. El producto resultante **27** se purificó por columna cromatográfica sobre sílica gel con una mezcla hexanos/AcOEt 3:1.

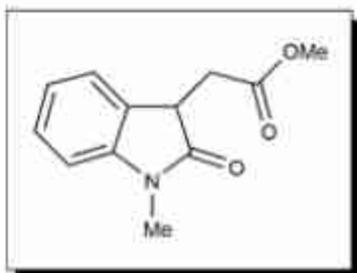


**Ácido (1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il)acético (27).**

Obtenido a partir de **26** como cristales incoloros (0.89 g, 88%). Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la literatura.<sup>27</sup>

**Procedimiento general para la preparación del éster oxindolilacético 28.**

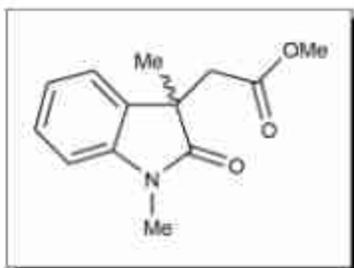
A una solución del ácido oxindolilacético **27** (0.9 g, 4.3 mmol) en 5 mL de MeOH se adicionó una solución acuosa de HCl al 36% (4 gotas) como catalizador. La reacción fue promovida por irradiación de microondas (200 W, 65°C, 7 min) permitiendo la formación del éster oxindolilacético **28**. El MeOH se evaporó bajo presión reducida y el residuo se disolvió en 50 mL de AcOEt. La fase orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 15 mL) y solución saturada de NaCl (2 x 15 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó a vacío hasta sequedad. El correspondiente producto **28** se purificó por cromatografía en columna con sílica gel eluyendo con una fase hexanos/AcOEt 3:1.

**(1-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)acetato de metilo (28).**

Obtenido a partir de **27** como un aceite amarillo (0.78 g, 81%). Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la literatura.<sup>27</sup>

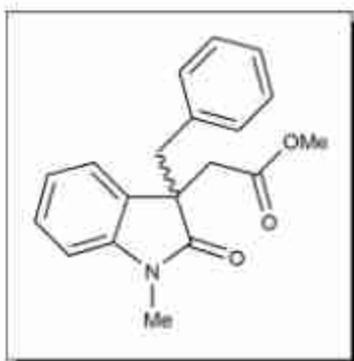
**Procedimiento general para la alquilación en C3 del oxindol 28.**

A una solución del oxindol **28** (1 g, 4.6 mmol) en 20 mL de acetona se adicionó K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> triturado (10 eq, 6.3 mmol) y el correspondiente haluro de alquilo MeI (1.5 eq, 0.4 mL), BnBr (2 eq, 1.1 mL) o PrenBr (2 eq, 1.1 mL), la mezcla de reacción se mantuvo en un sistema con agitación constante bajo reflujo por 2 horas, formando los derivados N1,C3-dialquinoxindólicos **29**, **30** y **31**, respectivamente. Una vez concluido el tiempo de reacción, la acetona se evaporó a presión reducida, el residuo resultante se disolvió en 30 mL de AcOEt. La fase orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O (2 x 15 mL) y con una solución saturada de NaCl (2 x 15 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a vacío hasta sequedad. El correspondiente crudo de reacción **29-31** se purificó por columna cromatográfica sobre sílica gel con una mezcla hexanos/AcOEt 3:1.



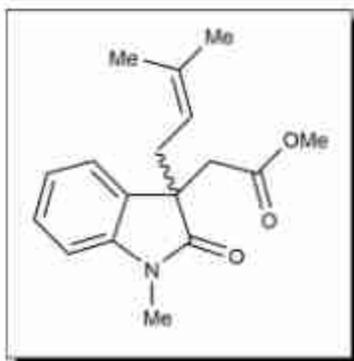
**2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il)acetato de metilo (29).**

Obtenido a partir de **28** como un aceite amarillo (0.96 g, 90%). Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la literatura.<sup>49</sup>



**2-(1-metil-3-bencil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il)acetato de metilo (30).**

Obtenido a partir de **28** como cristales amarillos (1.37 g, 97%). Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la literatura.<sup>27</sup>



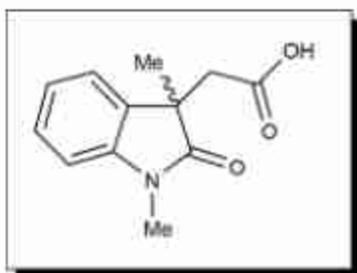
**2-(1-metil-3-prenil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il)acetato de metilo (31).**

Obtenido a partir de **28** como un aceite incoloro (1.19 g, 91%). Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la literatura.<sup>50</sup>

**Procedimiento general para la hidrólisis de los oxindoles 29-31.**

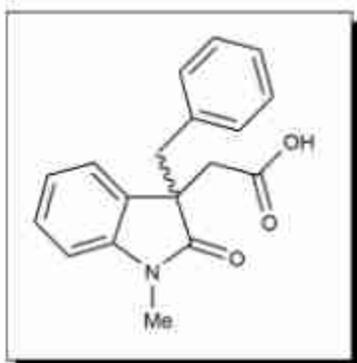
A una solución del correspondiente éster oxindolilacético 1,3-disustituido **29** (1 g, 4.3 mmol), **30** (1 g, 3.2 mmol) o **31** (1 g, 3.5 mmol) en 6 mL de MeOH se adicionaron 3 mL de una solución de NaOH acuoso al 15%. La mezcla resultante se dejó en un sistema con agitación constante y bajo calentamiento en baño María a 50°C durante 15 minutos. Una vez transcurrido el tiempo de reacción la mezcla se enfrió a 0°C y

se acidificó con una solución acuosa de HCl al 36% hasta un pH de 1, obteniendo los correspondientes ácidos oxindolilacéticos 1,3-disustituídos **22-24**, los cuales se extrajeron con AcOEt (4 x 20 mL). La fase orgánica resultante se lavó con una solución saturada de NaCl (2 x 15 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a vacío hasta sequedad. Los correspondientes crudos de reacción se purificaron por cromatografía en columna sobre sílica gel eluyendo con una mezcla hexanos/AcOEt 3:1.



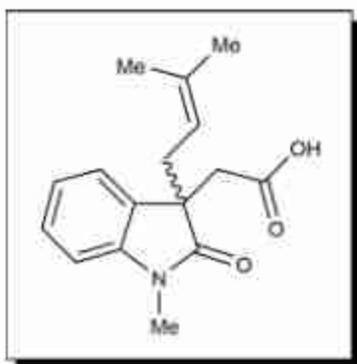
**Ácido 2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)acético (22).**

Obtenido a partir de **29** como un polvo blanco (0.87 g, 93%). Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la literatura.<sup>51</sup>



**Ácido 2-(1-dimetil-3-bencil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)acético (23).**

Obtenido a partir de **30** como un polvo beige (0.93 g, 97%). Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la literatura.<sup>27</sup>

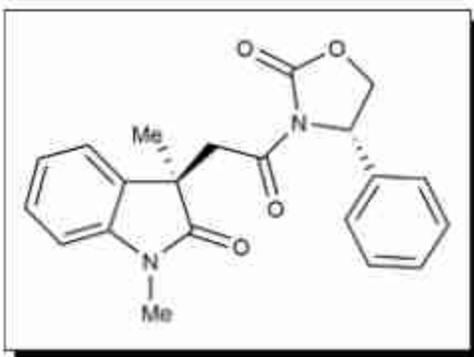


**Ácido 2-(1-dimetil-3-bencil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)acético (24).**

Obtenido a partir de **31** como un polvo blanco (0.86 g, 91%). Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la literatura.<sup>50</sup>

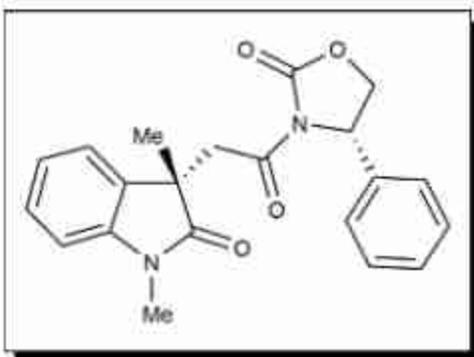
**Procedimiento general para la preparación de las imidas diastereoisoméricas (3*R*,4'*S*)- y (3*R*,4'*S*)-32,33,34.**

A una solución del ácido correspondiente ( $\pm$ )-**22** (0.5 g, 2.3 mmol), ( $\pm$ )-**23** (0.5 g, 1.7 mmol), ( $\pm$ )-**24** (0.5 g, 1.8 mmol) en 25 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (DCM), se adicionó 4-DMAP (10 eq), EDC·HCl (4 eq) y (*S*)-**15** (1 eq), la mezcla de reacción se agitó bajo reflujo durante un periodo de dos horas permitiendo la formación de los correspondientes pares de imidas diastereoisoméricas (3*R*,4'*S*)-**32**, (3*S*,4'*S*)-**32**, (3*R*,4'*S*)-**33**, (3*S*,4'*S*)-**33**, (3*R*,4'*S*)-**34** y (3*S*,4'*S*)-**34**. A la mezcla de reacción se adicionaron 30 mL de DCM, se realizaron lavados con solución de HCl 1 M (1 x 15 mL), con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 15 mL) y solución saturada de NaCl (2 x 15 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó a vacío hasta sequedad. Los pares de imidas diastereoisoméricas se separaron por cromatografía en columna usando sílica gel y una mezcla de hexanos/AcOEt 3:1.



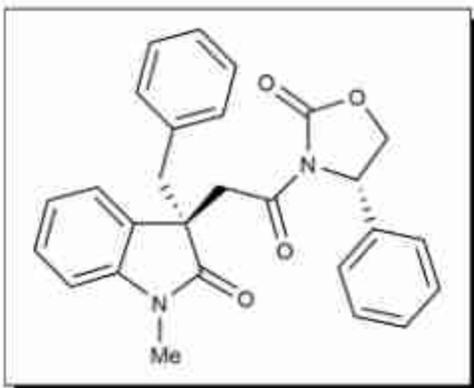
***N*-[(3*R*)-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il)acetil]-(*S*)-4-fenil-2-oxazolidinona, [(3*R*,4'*S*)-32].**

Obtenido a partir de **22** como cristales incoloros (0.37 g, 45%). Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la literatura.<sup>28</sup>



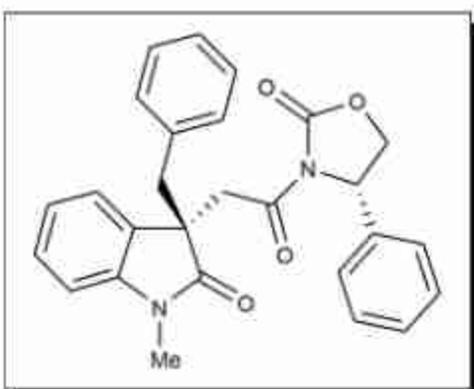
***N*-[(3*S*)-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il)acetil]-(*S*)-4-fenil-2-oxazolidinona, [(3*S*,4'*S*)-32].**

Obtenido a partir de **22** como un polvo blanco (0.37 g, 45%). Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la literatura.<sup>28</sup>



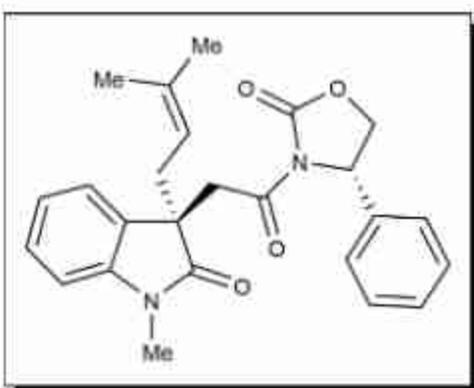
***N*-[(3*R*)-(1-metil-3-bencil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il)acetil]-(*S*)-4-fenil-2-oxazolidinona, [(3*R*,4'*S*)-33].**

Obtenido a partir de **23** como cristales incoloros (0.32 g, 43%). Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la literatura.<sup>28</sup>



***N*-[(3*S*)-(1-metil-3-bencil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il)acetil]-(*S*)-4-fenil-2-oxazolidinona, [(3*S*,4'*S*)-33].**

Obtenido a partir de **23** como un polvo blanco (0.32 g, 43%). Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la literatura.<sup>29</sup>

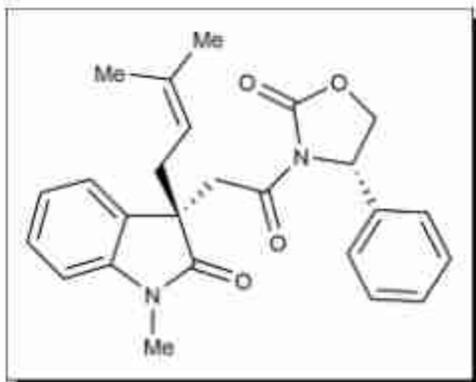


***N*-[(3*R*)-(1-metil-3-prenil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il)acetil]-(*S*)-4-fenil-2-oxazolidinona, [(3*R*,4'*S*)-34].**

Obtenido a partir de **24** como cristales incoloros (0.31 g, 41%). RMN de <sup>1</sup>H, (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.35-7.26 (3H, señales traslapadas, H8', H9', H10'), 7.25 (1H, td, *J* =

7.8, 1.3 Hz, H6), 7.14 (2H, da, *J* = 7.9 Hz, H7', H11'), 7.12 (1H, da, *J* = 7.4 Hz, H4), 6.98 (1H, t, *J* = 7.5 Hz, H5), 6.79 (1H, da, *J* = 7.8 Hz, H7), 5.16 (1H, dd, *J* = 8.6, 3.5 Hz, H4'), 4.88 (1H, ta, *J* = 7.6 Hz, H12), 4.52 (1H, t, *J* = 8.7 Hz, H5'A), 4.15 (1H, dd, *J* = 8.8, 3.5 Hz, H5'B), 3.98 y 3.37 (2H, AB, *J* = 17.4 Hz, H8), 3.14 (3H, s, Me10), 2.50 y 2.40 (2H, AB, *J* = 14.0, 7.6 Hz, H11), 1.60 (3H, s, Me14), 1.48 (3H, s, Me15);

RMN de  $^{13}\text{C}$ , (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  179.19 (C2), 168.99 (C9), 154.02 (C2'), 144.42 (C7a), 138.63 (C6'), 136.48 (C3a), 131.68 (C13), 129.28 (C8', C10'), 128.70 (C9'), 128.08 (C6), 125.71 (C7', C11'), 122.53 (C4), 121.95 (C5), 117.06 (C12), 107.98 (C7), 70.22 (C5'), 57.32 (C4'), 49.90 (C3), 40.78 (C8), 36.73 (C11), 26.41 (C10), 26.01 (C14), 18.13 (C15).



***N*-[(3*S*)-(1-metil-3-prenil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il)acetil]-(*S*)-4-fenil-2-oxazolidinona, [(3*S*,4'*S*)-34].**

Obtenido a partir de **24** como un polvo beige (0.31 g, 41%). RMN de  $^1\text{H}$ , (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.21-7.12 (5H, señales traslapadas, H4, H6, H8', H9', H10'), 6.95 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz, H5),

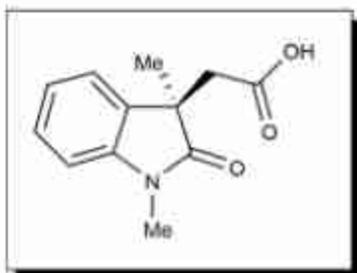
6.82 (2H, da,  $J = 7.7$  Hz, H7', H11'), 6.69 (1H, da,  $J = 7.7$  Hz, H7), 5.24 (1H, dd,  $J = 8.6, 3.5$  Hz, H4'), 4.89 (1H, ta,  $J = 7.7$  Hz, H12), 4.57 (1H, t,  $J = 8.7$  Hz, H5'A), 4.10 (1H, dd,  $J = 8.8, 3.5$  Hz, H5'B), 4.07 y 3.36 (2H, AB,  $J = 17.1$  Hz, H8), 3.13 (3H, s, Me10), 2.50 y 2.38 (2H, AB,  $J = 14.0, 7.6$  Hz, H11), 1.60 (3H, s, Me14), 1.48 (3H, s, Me15); RMN de  $^{13}\text{C}$ , (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  179.53 (C2), 169.01 (C9), 153.91 (C2'), 144.32 (C7a), 138.42 (C6'), 136.46 (C3a), 131.29 (C13), 129.01 (C8', C10'), 128.20 (C9'), 128.04 (C6), 125.21 (C7', C11'), 122.65 (C4), 121.94 (C5), 117.04 (C12), 108.04 (C7), 70.18 (C5'), 57.31 (C4'), 50.11 (C3), 40.60 (C8), 36.87 (C11), 26.36 (C10), 26.00 (C14), 18.10 (C15).

#### **Procedimiento general para la hidrólisis de las imidas diastereoisoméricas (3*R*,4'*S*)- y (3*R*,4'*S*)-32,33,34.**

A una solución del correspondiente diastereoisómero (3*R*,4'*S*)-**32** (0.37 g, 1.02 mmol), **33** (0.32 g, 0.73 mmol), **34** (0.31 g, 0.74 mmol) o (3*S*,4'*S*)-**32** (0.37 g, 1.02 mmol), **33** (0.32 g, 0.73 mmol), **34** (0.31 g, 0.74 mmol) en una mezcla de 1,2-

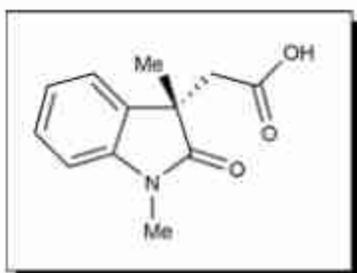
dioxano/agua (2:1) se adicionó H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 30% (8 eq) y LiOH (4 eq). La mezcla de reacción se colocó en un baño de hielo con agitación constante durante una hora obteniendo por separado los correspondientes enantiómeros (*R*)-**22**, **23**, **24** o (*S*)-**22**, **23**, **24**. A la solución resultante se le adicionaron 50 mL de AcOEt, la fase orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (4 x 20 mL).

La fase acuosa se acidificó hasta alcanzar un pH de 1 con HCl acuoso al 36% y se extrajo con AcOEt (4 x 20 mL). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se evaporó a vacío hasta sequedad. El producto resultante (*R*)-**22**, **23**, **24** o (*S*)-**22**, **23**, **24** se purificó por columna cromatográfica sobre sílica gel con una mezcla hexanos/AcOEt 1:1.



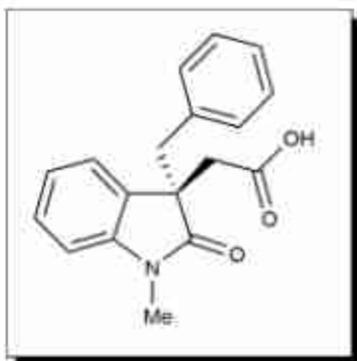
**Ácido (R)-2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)acético [(R)-22].**

Obtenido a partir de (3*R*,4'*S*)-**32** como un polvo blanco (0.18 g, 80%). Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la literatura.<sup>52</sup>



**Ácido (S)-2-(1,3-dimetil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)acético [(S)-22].**

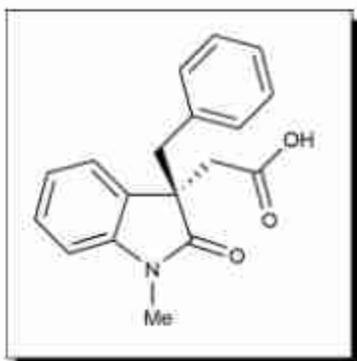
Obtenido a partir de (3*S*,4'*S*)-**32** como un polvo blanco (0.15 g, 67%). Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la literatura.<sup>52</sup>



**Ácido (*R*)-2-(1-metil-3-bencil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il)acético [(*R*)-23].**

Obtenido a partir de (3*R*,4'*S*)-**33** como un polvo blanco (0.17 g, 78%). RMN de  $^1\text{H}$ , (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.21 (1H, td,  $J = 7.6, 1.4$  Hz, H6), 7.13 (1H, da,  $J = 7.2$  Hz, H4), 7.10-7.01 (4H, señales traslapadas, H5, H14, H15, H16), 6.77 (2H, da,  $J = 6.8$  Hz, H13, H17),

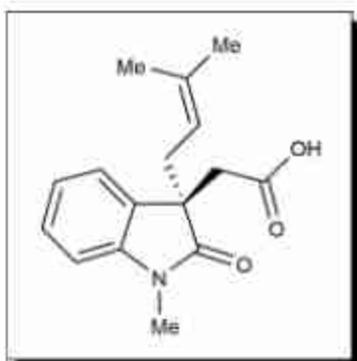
6.60 (1H, da,  $J = 7.8$  Hz, H7), 3.16 y 2.92 (2H, AB,  $J = 16.6$  Hz, H8), 3.13 y 3.07 (2H, AB,  $J = 13.0$  Hz, H11), 2.96 (3H, s, Me10).



**Ácido (*S*)-2-(1-metil-3-bencil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il)acético [(*S*)-23].**

Obtenido a partir de (3*S*,4'*S*)-**33** como un polvo blanco (0.13 g, 62%). RMN de  $^1\text{H}$ , (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.21 (1H, td,  $J = 7.6, 1.4$  Hz, H6), 7.14 (1H, dd,  $J = 7.3, 1.3$  Hz, H4), 7.10-7.01 (4H, señales traslapadas, H5, H14, H15, H16), 6.77 (2H, da,  $J = 6.8$  Hz, H13,

H17), 6.60 (1H, da,  $J = 7.8$  Hz, H7), 3.17 y 2.93 (2H, AB,  $J = 16.6$  Hz, H8), 3.14 y 3.08 (2H, AB,  $J = 13.0$  Hz, H11), 2.97 (3H, s, Me10).

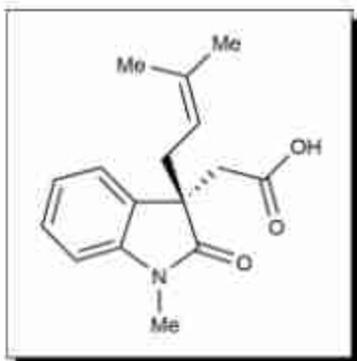


**Ácido (*R*)-2-(1-metil-3-prenil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il)acético [(*R*)-24].**

Obtenido a partir de (3*R*,4'*S*)-**34** como un polvo beige (0.14 g, 70%). RMN de  $^1\text{H}$ , (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.29 (1H, ta,  $J = 7.7$  Hz, H6), 7.18 (1H, da,  $J = 7.3$  Hz, H4), 7.07 (1H, ta,  $J = 7.5$  Hz, H5), 6.86 (1H, da,  $J = 7.9$  Hz, H7), 4.83 (1H, ta,  $J = 7.6$  Hz, H12), 3.23 (3H, s,

Me10), 3.04 y 2.82 (2H, AB,  $J = 16.4$  Hz, H8), 2.58-2.44 (2H, señales traslapadas,

H11), 1.58 (3H, s, Me14), 1.46 (3H, s, Me15).



**Ácido (S)-2-(1-metil-3-prenil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)acético [(S)-24].**

Obtenido a partir de (3*S*,4'*S*)-**34** como un polvo blanco (0.12 g, 59%). RMN de  $^1\text{H}$ , (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.29 (1H, ta,  $J = 7.7$  Hz, H6), 7.17 (1H, da,  $J = 7.4$  Hz, H4), 7.06 (1H, ta,  $J = 7.5$  Hz, H5), 6.85 (1H, da,  $J = 7.8$  Hz, H7), 4.83 (1H, ta,  $J = 7.7$  Hz, H12), 3.22 (3H, s, Me10), 3.02 y 2.82 (2H, AB,  $J = 16.4$  Hz, H8), 2.52 y 2.46 (2H, ABX,  $J = 14.04$ , 7.4 Hz, H11), 1.58 (3H, s, Me14), 1.46 (3H, s, Me15).

## 8. REFERENCIAS

- 1) Cedrón J. C. *Revista en Química (PUCP)*. **2008**, 22, 19.
- 2) Snatzke G.J., Jacques J., Collet A., Wilen S. H. *Berichte Der Bunsengesellschaft Für Physikalische Chemie*. **1982**, 86, 1087.
- 3) Halpern J. y Trost B. *Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A.* **2004**, 101, 5347.
- 4) Kuppens T., Bultinck P. y Langenaeker W. *Drug Discover Today*. **2004**, 1, 269.
- 5) Nemoto T. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. **2008**, 56, 1213.
- 6) Badaloni E., Cabri W., Ciogli A., Deias R., Gasparini F., Giorgi F., Vigevani A., Villani C. *Analytical Chemistry*. **2007**, 79, 6013.
- 7) Berova N., Nakanishi K., Woody R. W. *Circular Dichroism: Principles and Applications, 2nd Edition*. Wiley-VCH: Weinheim, Germany. **2000**.
- 8) Yi J., Du G., Yang Y., Li Y., Guo, F. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2016**, 27, 1153.
- 9) Gautier C., Bürgi T. *Journal of American Chemical Society*. **2006**, 128, 11079.
- 10) Seco J. M., Quiñoa E., Riguera R. *Chemical Reviews*. **2004**, 104, 17.
- 11) Gualandi A., Grill I. S., Savoia D., Kwit M., Gawron S. *Organic and Biomolecular Chemistry*. **2011**, 9, 4234.
- 12) Parker D. *Chemical Reviews*. **1991**, 91, 1441.
- 13) Seco J. M., Quiñoa E., Riguera R. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2001**, 12, 2915.
- 14) Weisman G. R. *Asymmetric Synthesis*, **1983**, 1, 153.
- 15) Wenzel T. J. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2017**, 28, 1212.
- 16) Mishra S. K., Suryaprakash N. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2017**, 28, 1220.
- 17) Rinaldi P. L. *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*. **1982**, 15, 291.
- 18) Yasuhara F., Yamaguchi S. *Tetrahedron Letters*. **1977**, 18, 4085.
- 19) Austin J. F., Kim S.-G., Sinz C. J., Xiao W.-J., MacMillan D. W. C. *Proceedings of the National Academy of Sciences, U.S.A.* **2004**, 101, 5482.
- 20) Lee T. B. K., Wong G. S. K. *Journal of Organic Chemistry*. **1991**, 56, 872.
- 21) Mekhael M. K. G., Heimgartner H. *Helvetica Chimica Acta*. **2003**, 86, 2805.

- 22) Kawasaki T., Shinada M., Kamimura D., Ohzono M., Ogawa A. *Chemical Communications journal*. **2006**, 420.
- 23) Stevens C. V., Meenen E. V., Eeckhout Y., Vanderhoydonk B., Hooghe W. *Chemical Communications journal*. **2005**, 4827.
- 24) Corey E. J., Guzmán-Pérez A. *Angewandte Chemie International Edition*. **1998**, 37, 388.
- 25) Kinashi H., Suzuki Y., Takeuchi S., Kawarada A. *Agricultural and Biological Chemistry*. **1976**, 40, 2465.
- 26) Morales-Ríos M. S., Suárez-Castillo O. R., Joseph-Nathan P. *Trends in Heterocyclic Chemistry*, **1999**, 6, 111.
- 27) Suárez-Castillo O. R., Meléndez-Rodríguez M., Castelán-Duarte L. E., Sánchez-Zavala M., Rivera-Becerril E., Morales-Ríos M. S. y Joseph-Nathan P. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2009**, 20, 2374.
- 28) Suárez-Castillo O. R., Meléndez-Rodríguez M., Castelán-Duarte L. E., Zúñiga-Estrada E. A., Cruz-Borbolla J., Morales-Ríos M. S. y Joseph-Nathan P. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2011**, 22, 2085.
- 29) Uccello-Barretta G., Vanni L., Balzano F. *European Journal of Organic Chemistry*. **2009**, 6, 860.
- 30) Ema T., Ouchi N., Doi T., Korenaga T., Sakai T. *Organic Letters*. **2005**, 7, 3985.
- 31) Provencher K. A., Weber M. A., Randall L. A., Cunningham P. R., Dignam C. F., Wenzel T. J. *Chirality*. **2010**, 22, 336.
- 32) Redondo J., Capdevila A., Latorre I. *Chirality*. **2010**, 22, 472.
- 33) Tanaka K., Fukuda N., Fujiwara T. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2007**, 18, 2657.
- 34) Periasamy M., Dalai M., Padmaja M. *Journal of Chemical Science*. **2010**, 122, 561.
- 35) Wenzel T. J., Wilcox J. D. *Chirality*. **2003**, 15, 256.
- 36) Klika K.D., Mishra S. K., Chaudhari, S.R., Suryaprakash N. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2014**, 25, 705.
- 37) Ma Q., Ma M., Tian X., Xiao H., Chen L., Lei X. *Organic Letters*. **2012**, 14, 5813.
- 38) Tanaka K., Ootani M., Toda F. *Tetrahedron: Asymmetry*. **1992**, 3, 709.
- 39) Brune J. M. *Chemical Reviews*. **2005**, 105, 857.

- 40) Chaudhari S. R. y Suryaprakash N. *New Journal of Chemistry*. **2013**, 37, 4025.
- 41) Koehn F. E., Carter G. T. *Nature*, **2005**, 4, 206.
- 42) Gaunt M. J., Johansson C. C. C., McNally A., Vo N. T. *Drug Discovery Today*. **2007**, 12, 8.
- 43) Stinson S.C. *Chemical & Engineering News*. **1992**, 70, 46.
- 44) Dale, J. A., Mosher, H. S. *Journal of the American Chemical Society*. **1973**, 95, 512.
- 45) Moon L.S., Pal M., Kasetti Y., Bharatam P. V., Jolly R. S. *The Journal of Organic Chemistry*. **2010**, 75, 5487.
- 46) Berg E. R., Green D. D., Moliva A. D. C., Bjerke B. T., Gealy M. W., Ulness D. J. *The Journal of Physical Chemistry A*. **2008**, 112, 833.
- 47) Blakeslee Joshua, Tesis doctoral. *The role of multidrug resistance-like/P-glycoproteins in auxin transport*. Purdue University ProQuest Dissertations & Theses. (2005).
- 48) Mohamed S., Tocher D. A., Vickers M., Karamertzanis P. G., Price S. L., *Crystal Growth & Design*, **2009**, 9, 2881.
- 49) Osman F. H., El-Samahy F. A. *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements*. **1998**, 134/135, 437.
- 50) Morales-Ríos M. S., Rivera-Becerril E., González-Juárez D. E., García-Vázquez J. B., Trujillo-Serrato J. J., Hernández-Barragán A., Joseph-Nathan P. *Natural Product Communications*. **2011**, 6, 457.
- 51) Horne S., Taylor N., Collins S., Rodrigo R. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, **1991**, 12, 3047.
- 52) Nicolas Acosta Rodrigo, Tesis de licenciatura. *(R)-Naftiletilamina como agente de solvatación quiral de los ácidos 1,3-dimetil y 1,3-dietiloxindolilacéticos*. Área Académica de Química de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería. Mineral de la Reforma (2020).

## 9. APÉNDICE

### Contenido:

1. Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de ( $\pm$ )-**22-24**, (*R*)-BINOL (**18**), 4-DMAP (**19**), (*3R,4'S*)-**32**, (*3S,4'S*)-**32**, (*3R,4'S*)-**33** y (*3S,4'S*)-**33** a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .
2. Espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  de (*3R,4'S*)-**32**, (*3S,4'S*)-**32**, (*3R,4'S*)-**33** y (*3S,4'S*)-**33** a 100 MHz en  $\text{CDCl}_3$ .
3. Espectros de IR de ( $\pm$ )-**22**, (*R*)-BINOL (**18**), 4-DMAP (**19**), y la mezcla ( $\pm$ )-**22**(1 eq);(*R*)-BINOL(1 eq).

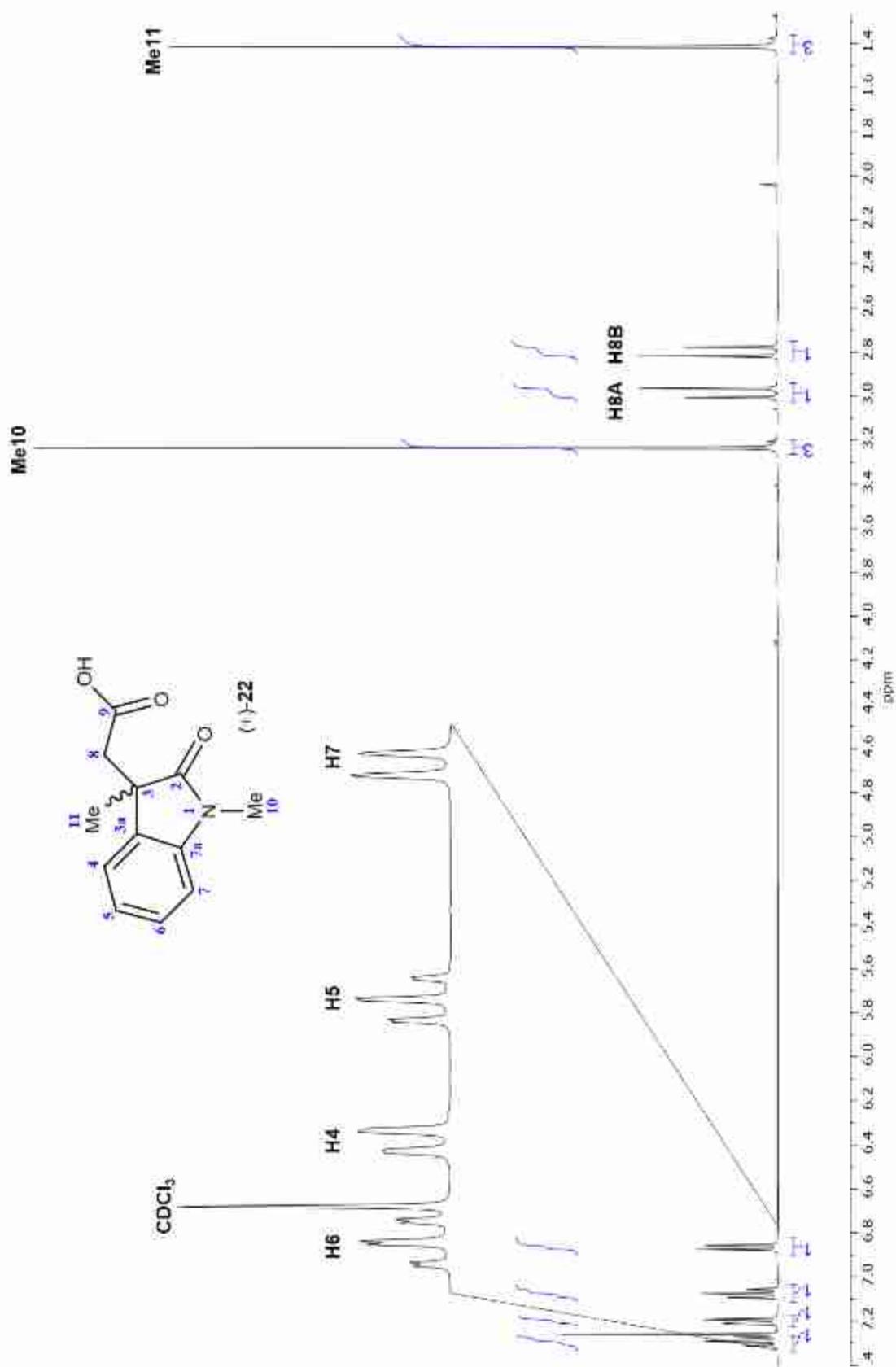


Figura 96. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H a 400 MHz en CDCl<sub>3</sub> del ácido (±)-1,3-dimetiloxindolliacético (22).

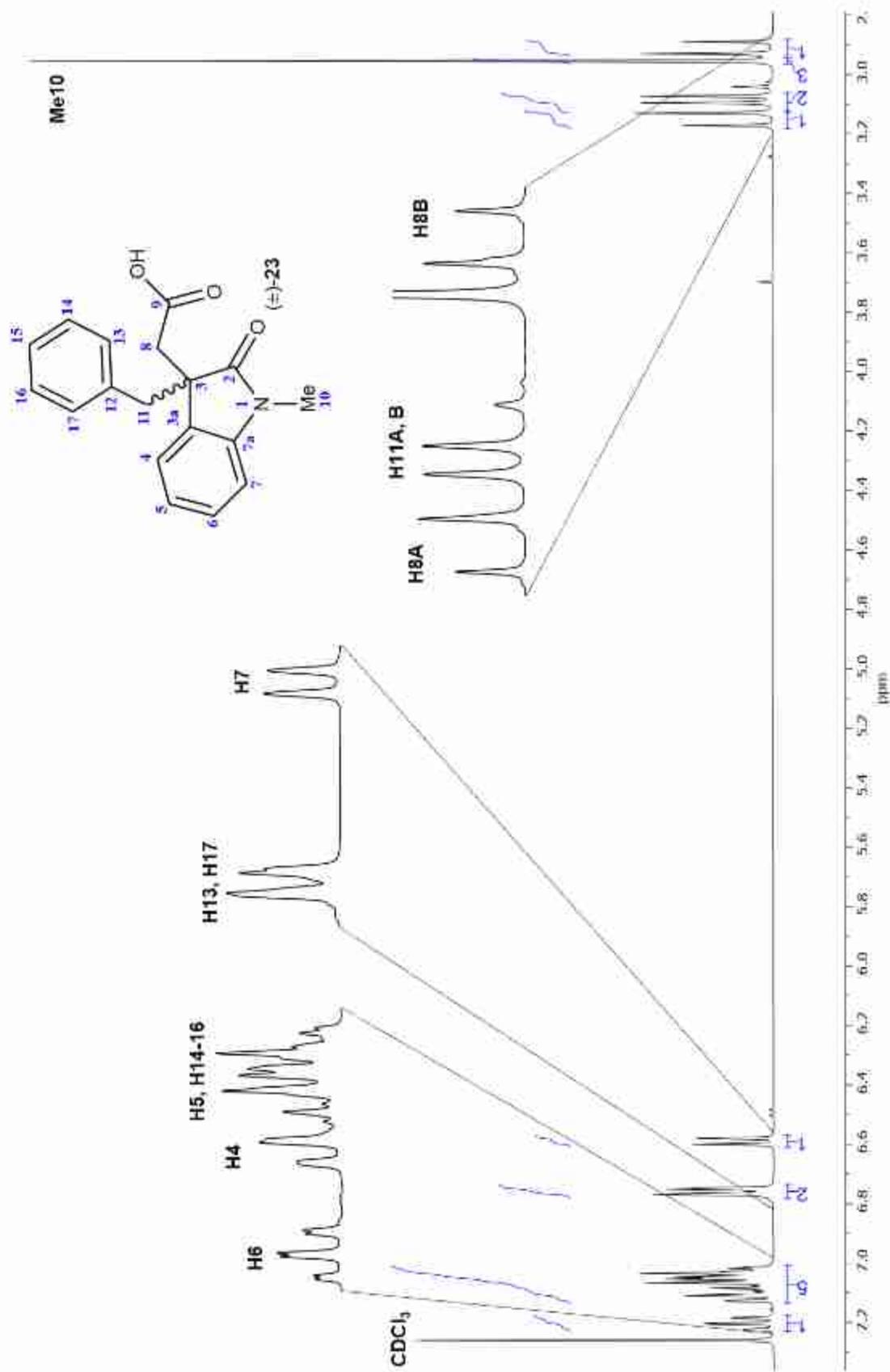


Figura 97. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H a 400 MHz en CDCl<sub>3</sub> del ácido (±)-1-metil-3-benzoxindolilacético (23).

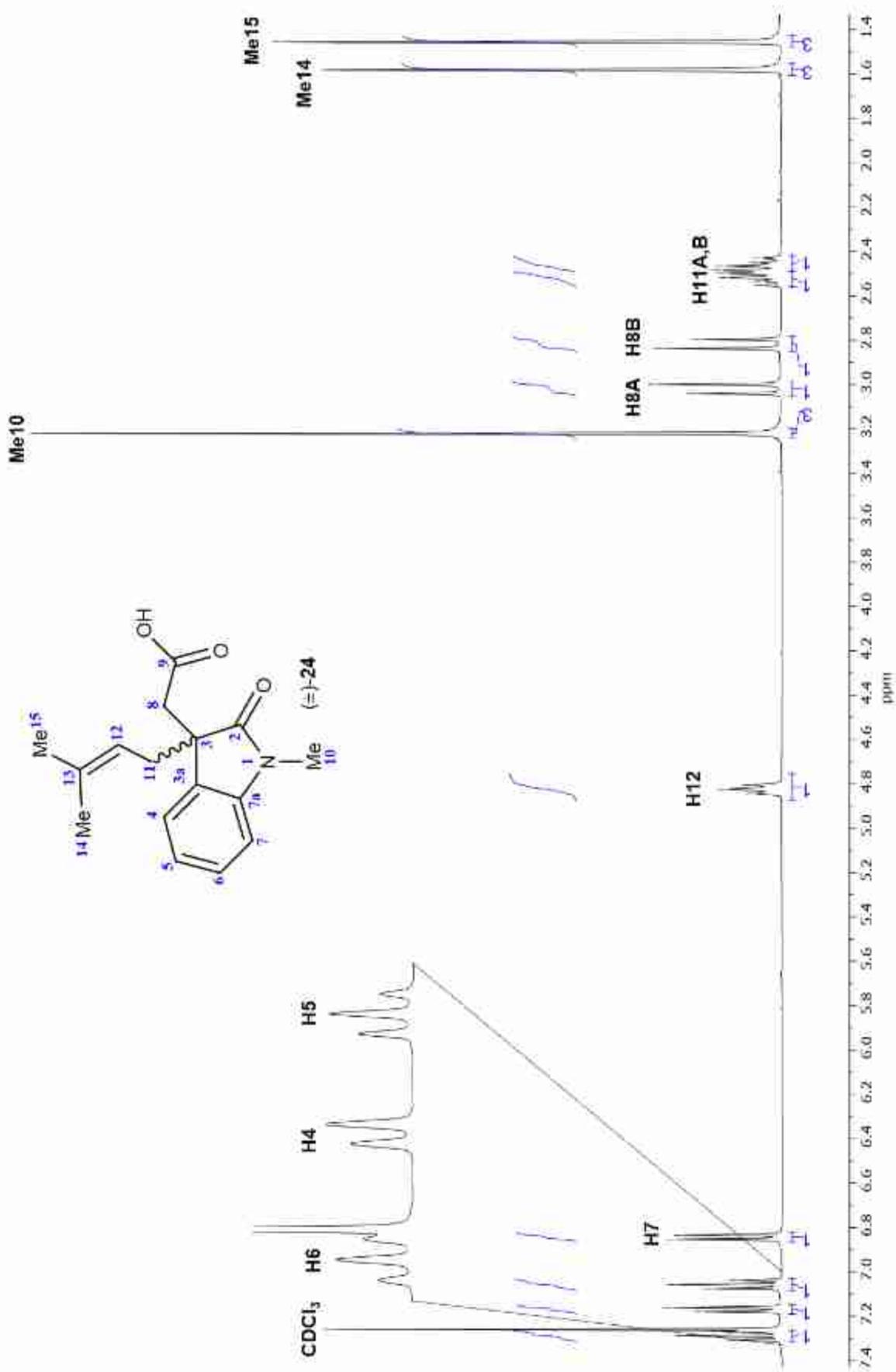


Figura 98. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H a 400 MHz en CDCl<sub>3</sub> del ácido (±)-1-metil-3-preniloxindolliacético (24).

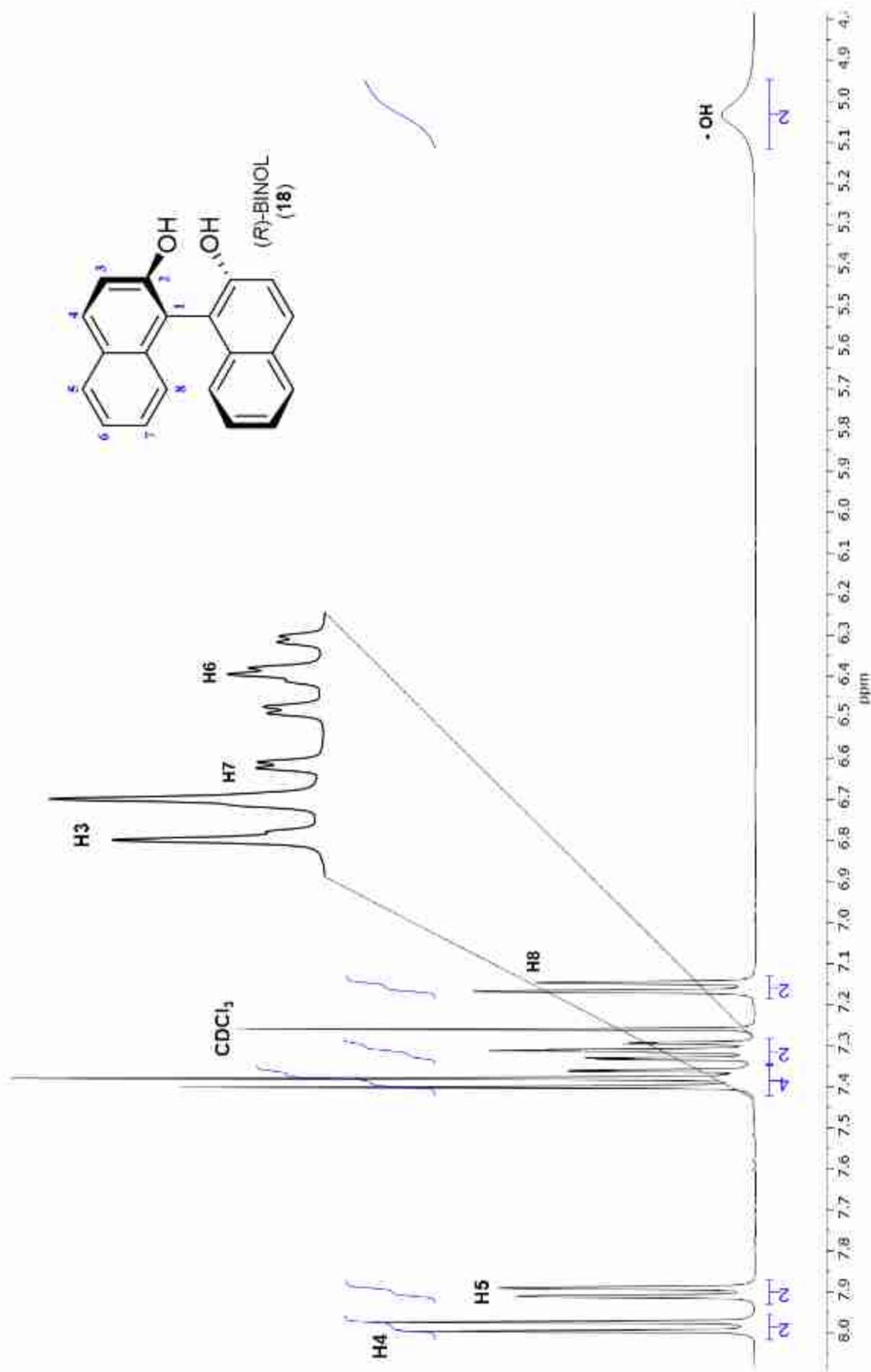


Figura 99. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del (R)-BINOL (18).

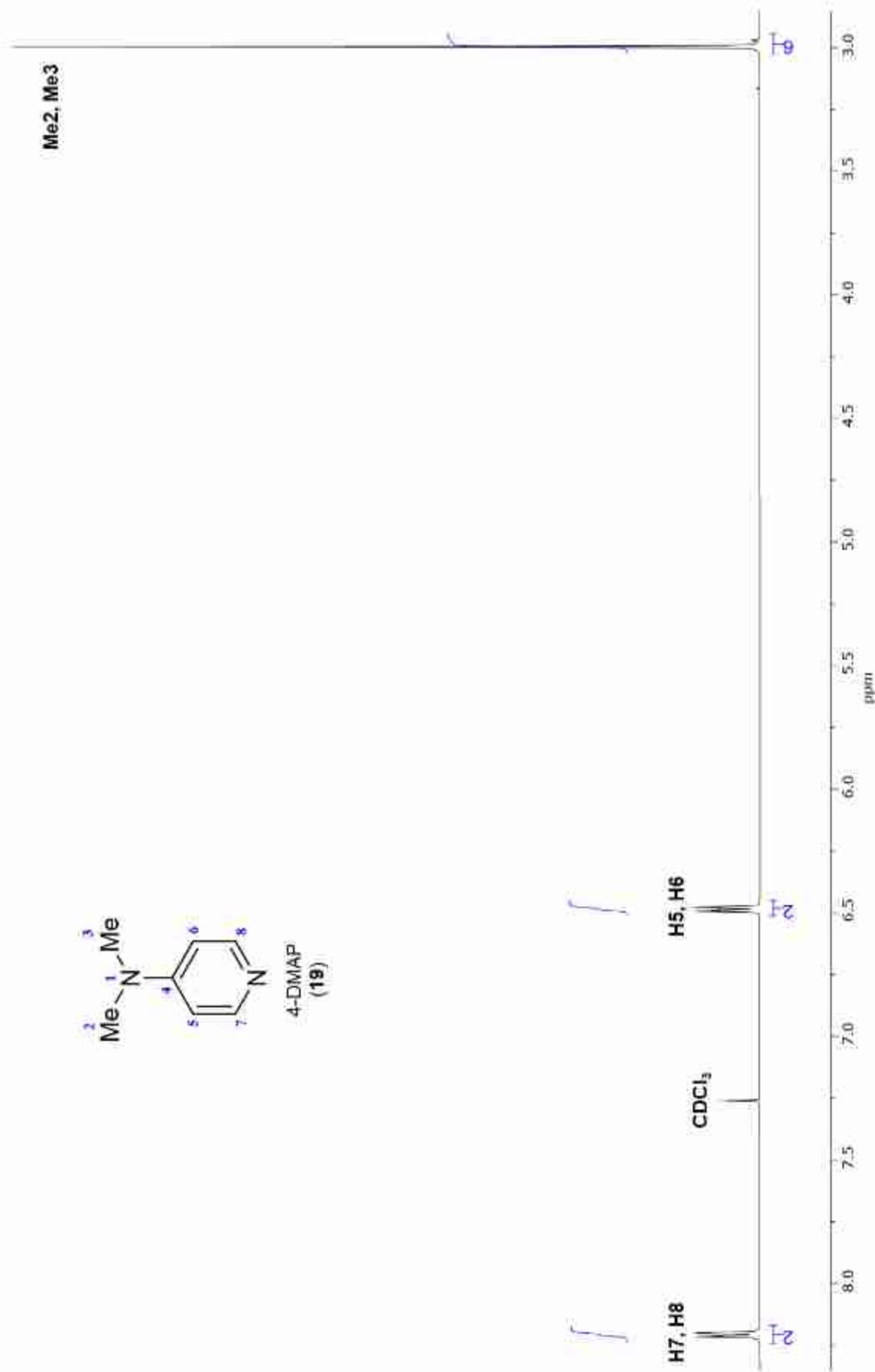


Figura 100. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H a 400 MHz en CDCl<sub>3</sub> del 4-DMAP (19).

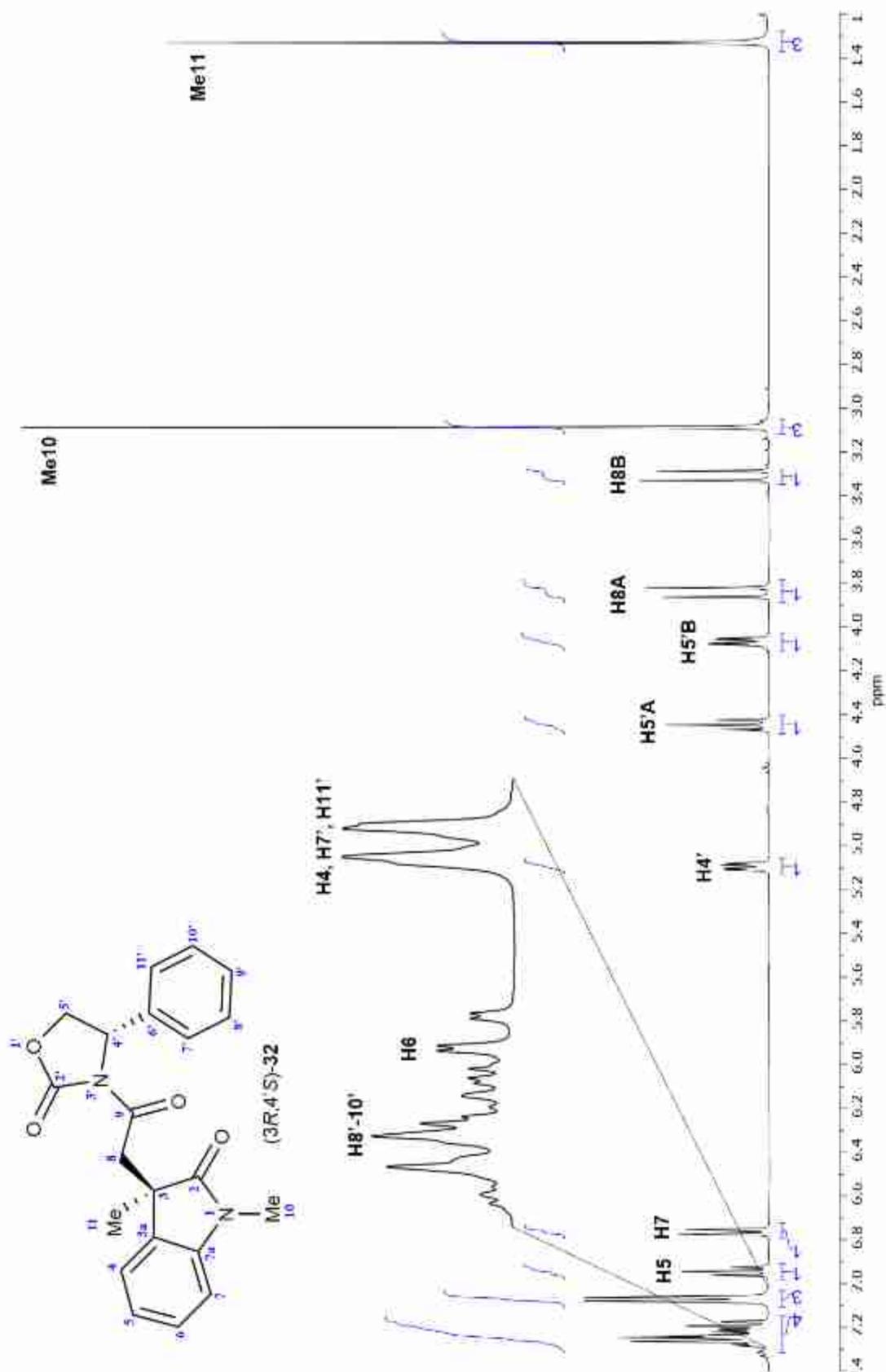


Figura 101. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H a 400 MHz en CDCl<sub>3</sub> del diastereoisómero (3R,4'S)-32.

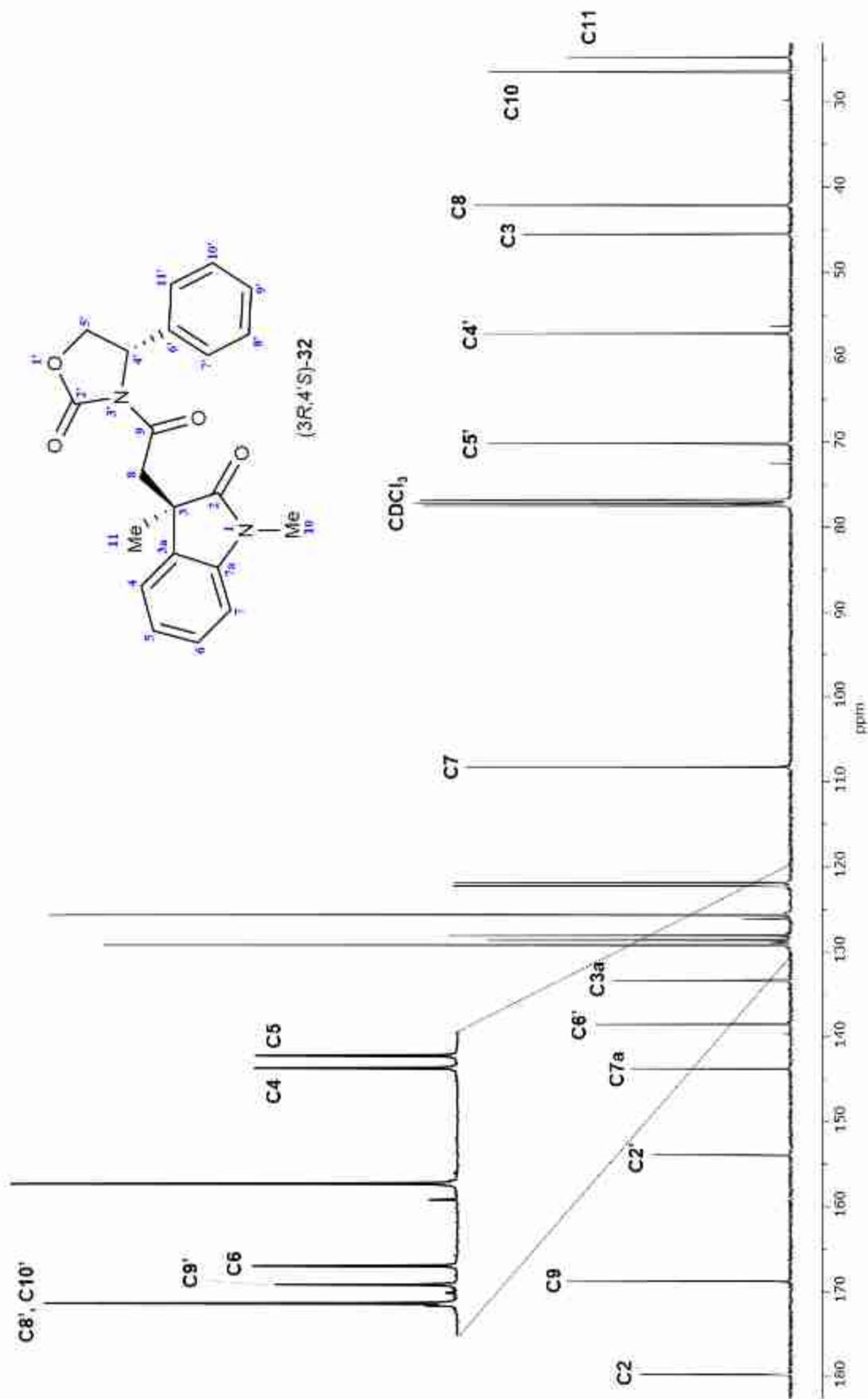


Figura 102. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C a 100 MHz en CDCl<sub>3</sub> del diastereoisómero (3R,4'S)-32.

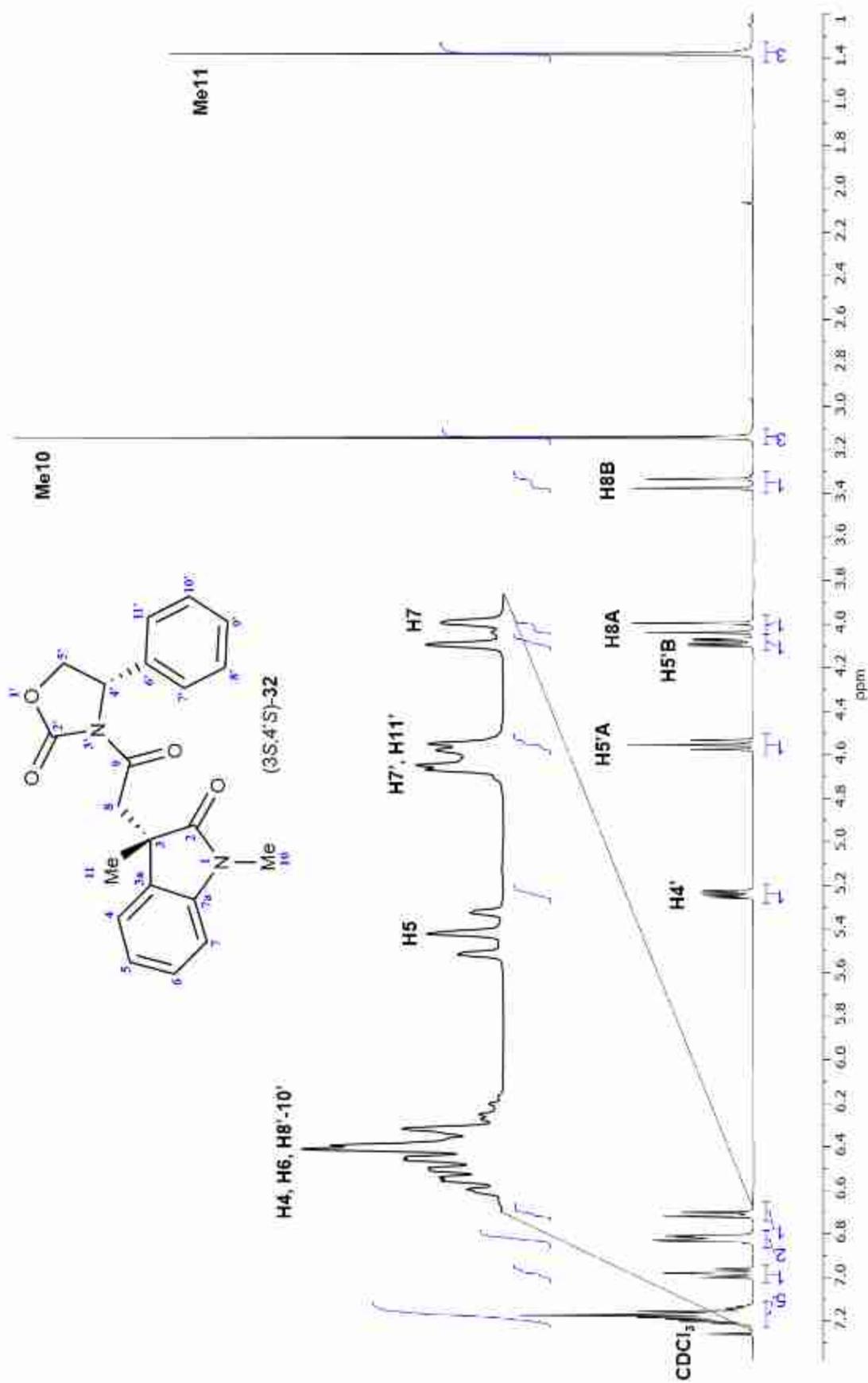
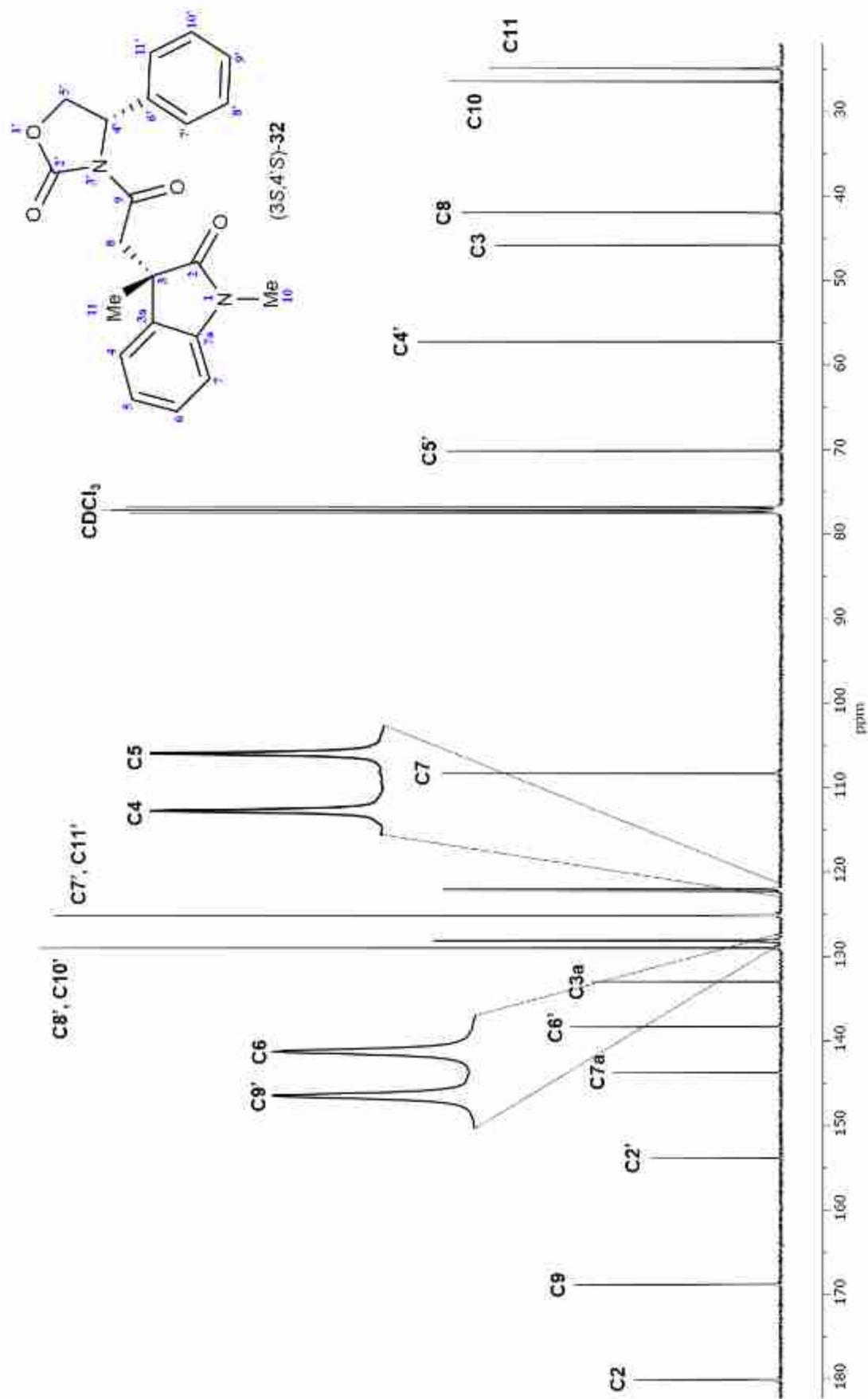


Figura 103. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H a 400 MHz en CDCl<sub>3</sub> del diastereoisómero (3S,4'S)-32.



**Figura 104.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 100 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del diastereoisómero (3S,4'S)-32.

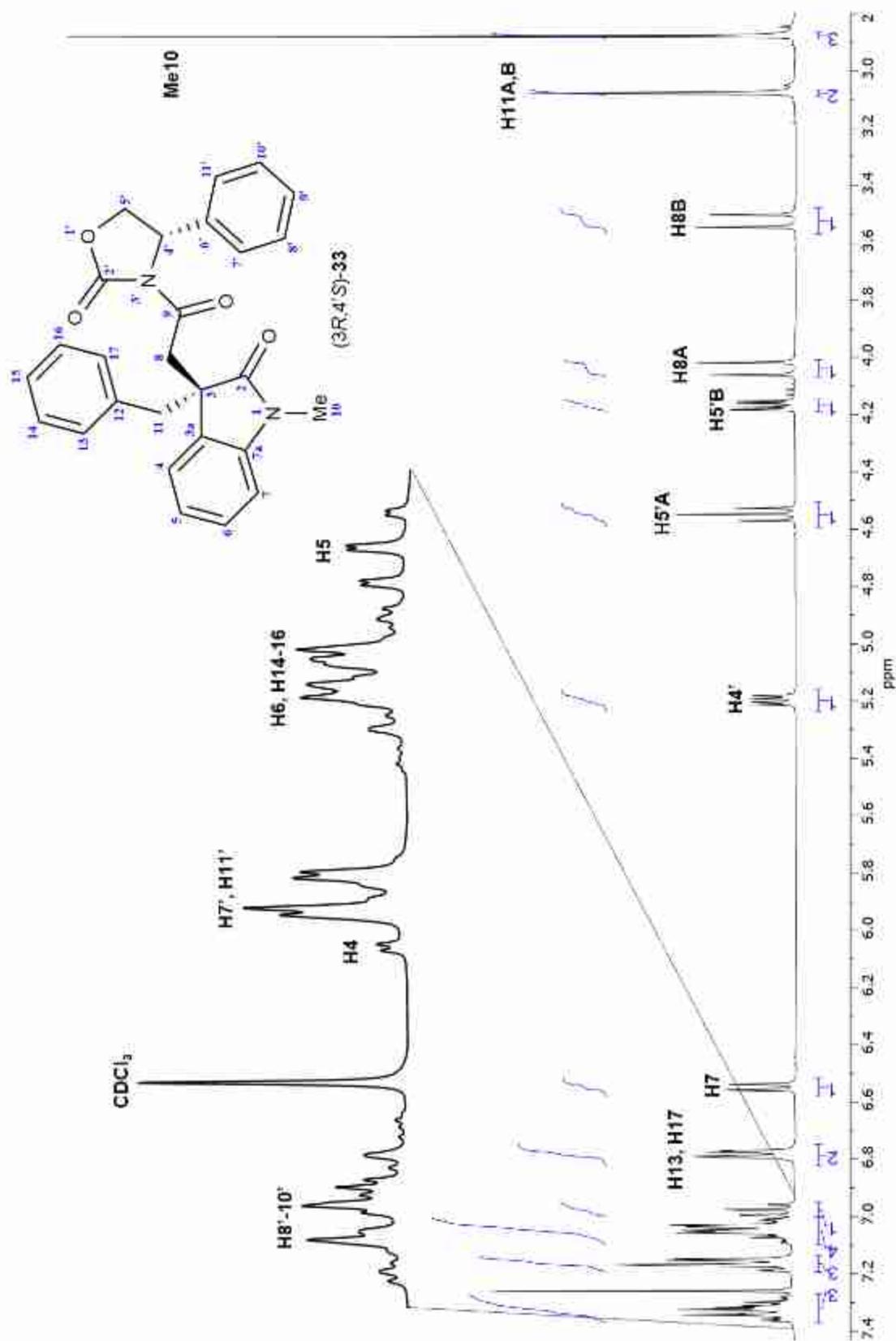


Figura 105. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H a 400 MHz en CDCl<sub>3</sub> del diastereoisómero (3R,4'S)-33.

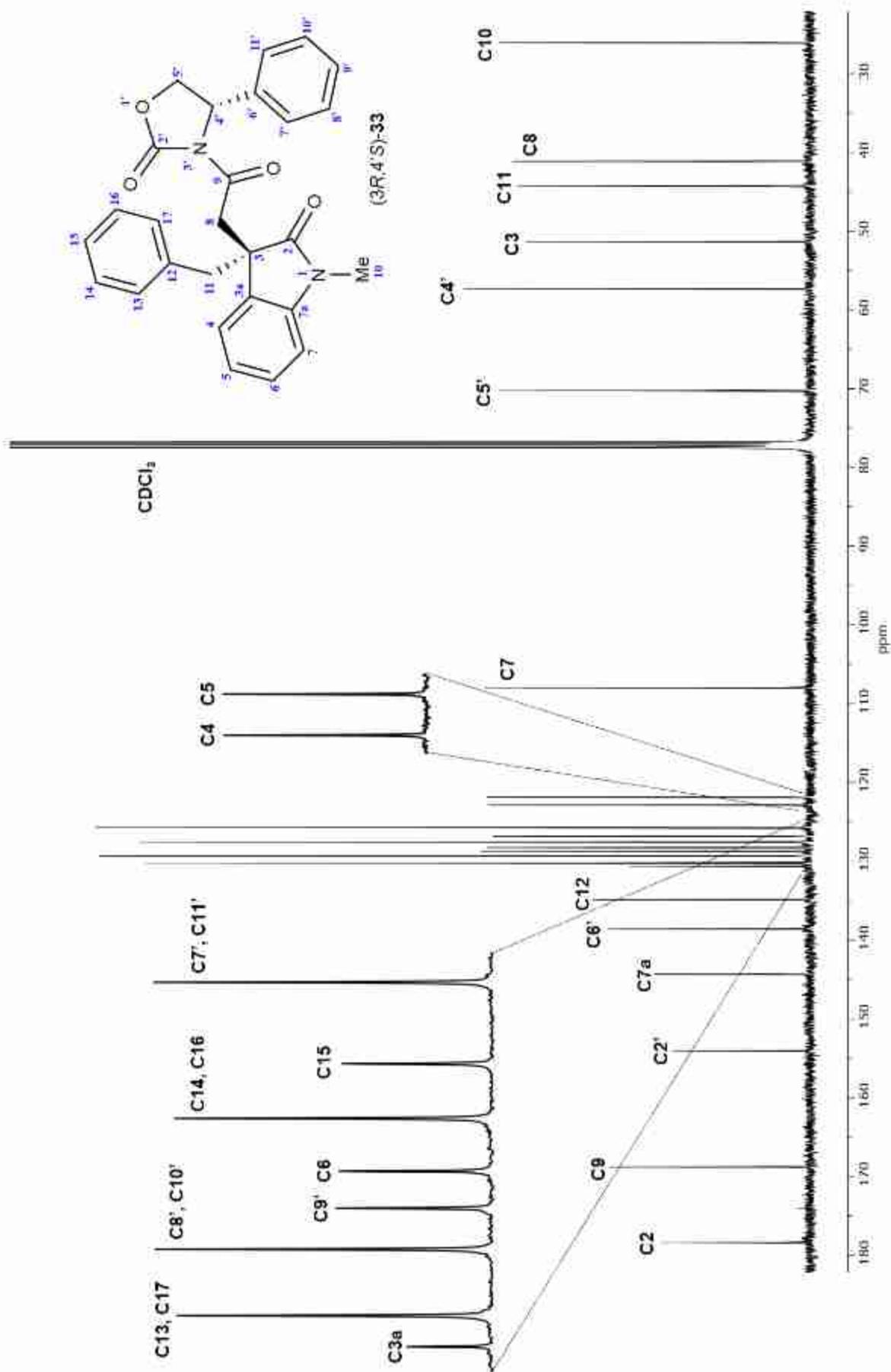


Figura 106. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C a 100 MHz en CDCl<sub>3</sub> del diastereoisómero (3R,4'S)-33.

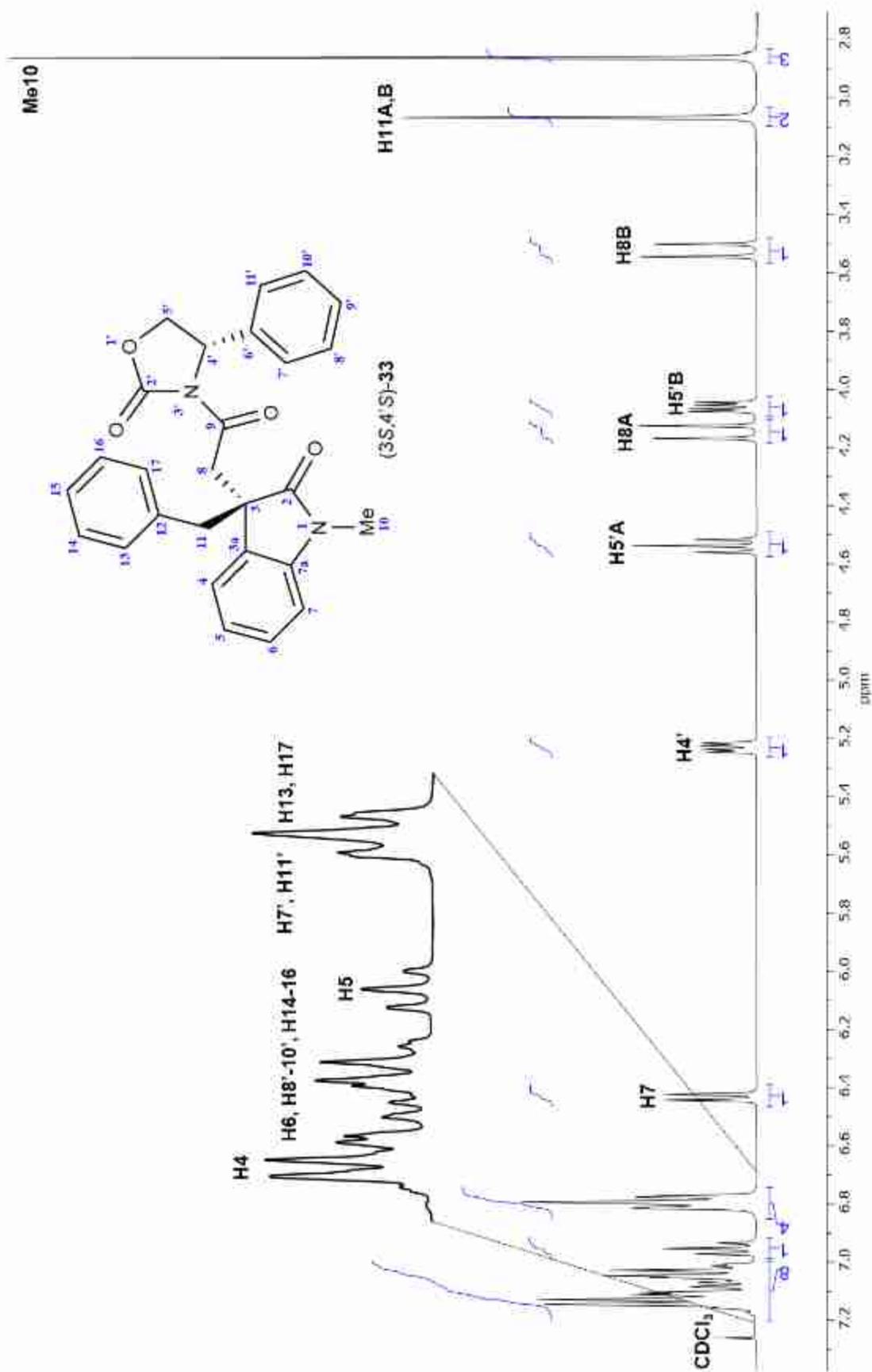


Figura 107. Espectro de RMN de <sup>1</sup>H a 400 MHz en CDCl<sub>3</sub> del diastereoisómero (3S,4'S)-33.

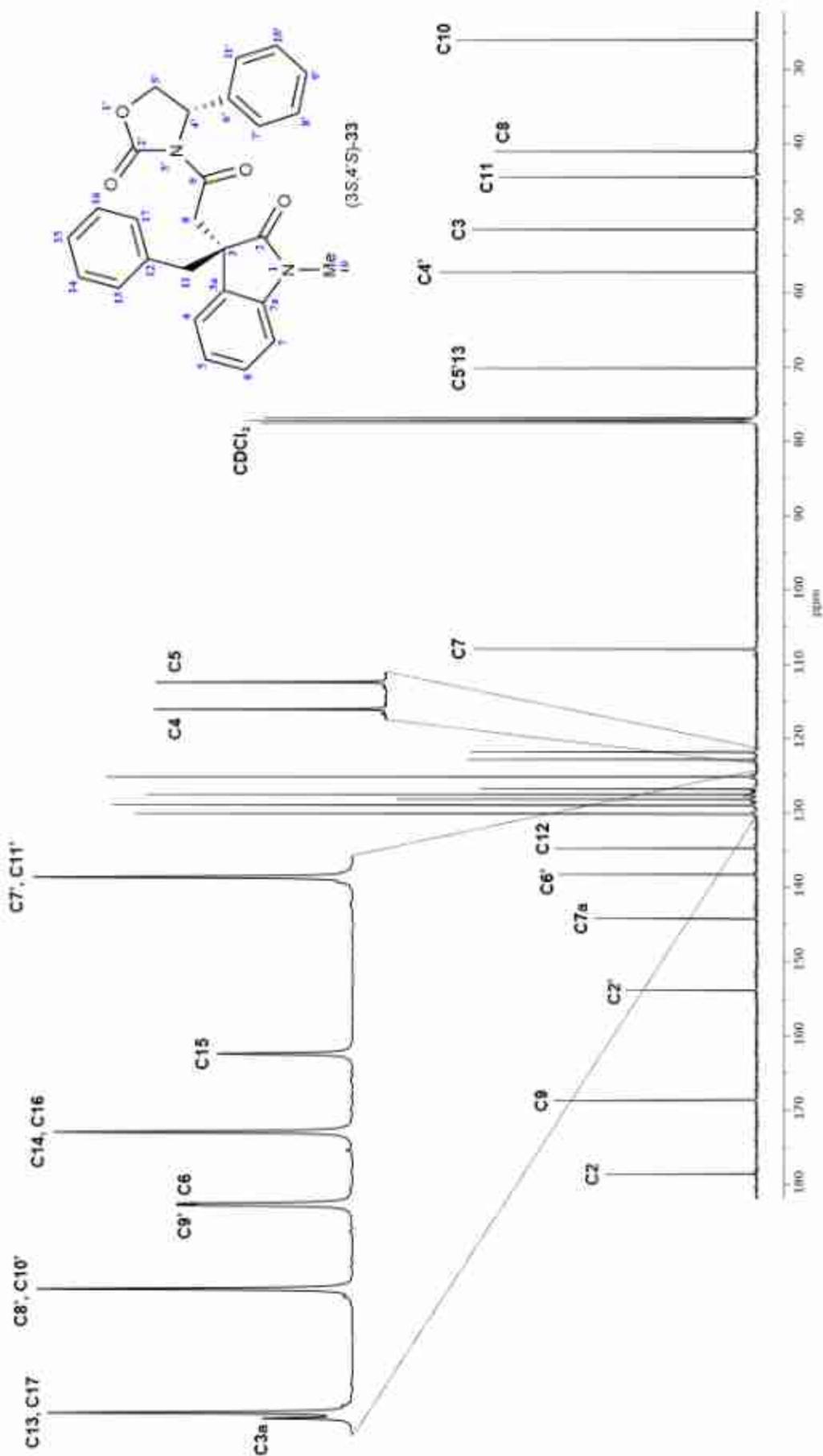


Figura 108. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  a 100 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del diastereoisómero (3*S*,4'*S*)-33.

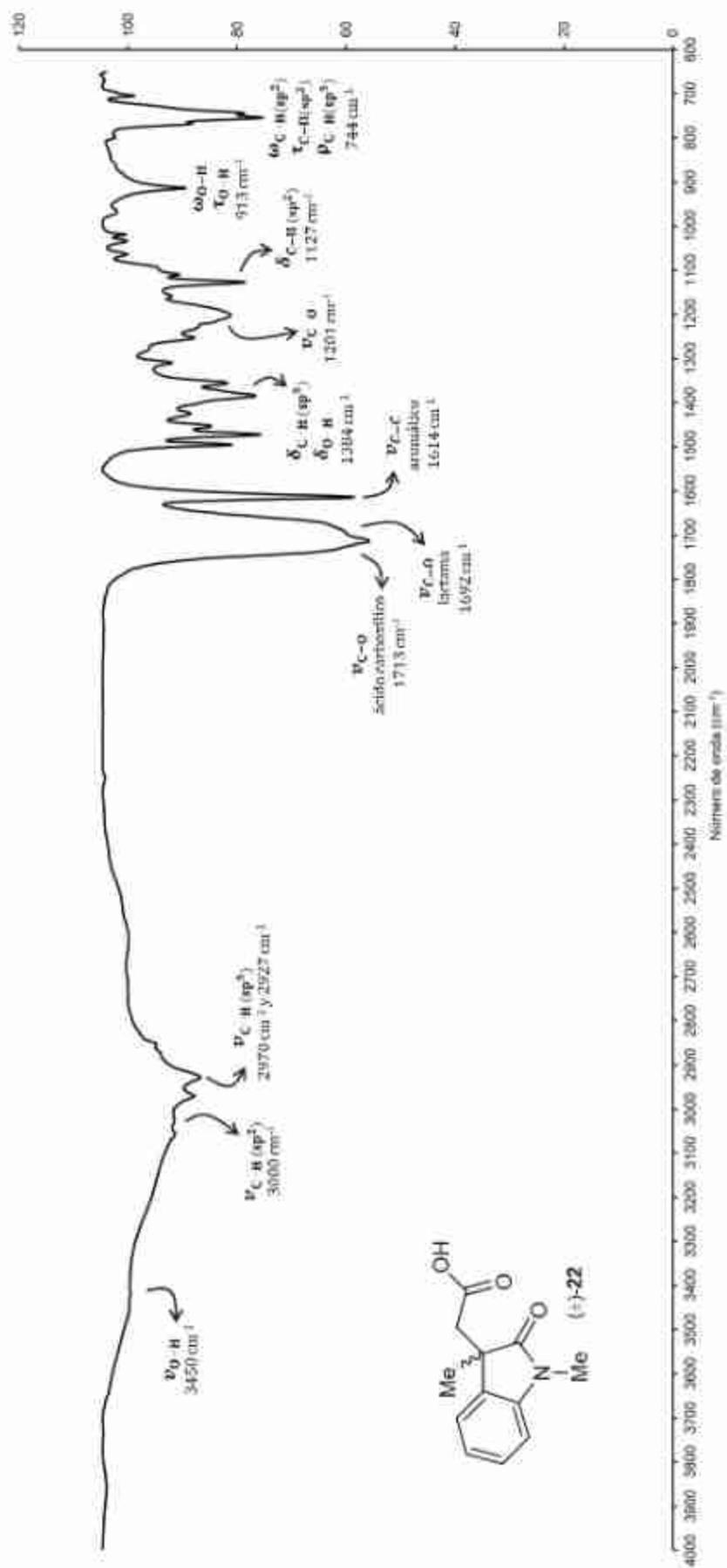


Figura 109. Espectro de IR del ácido ( $\pm$ )-22 en  $\text{CDCl}_3$ .

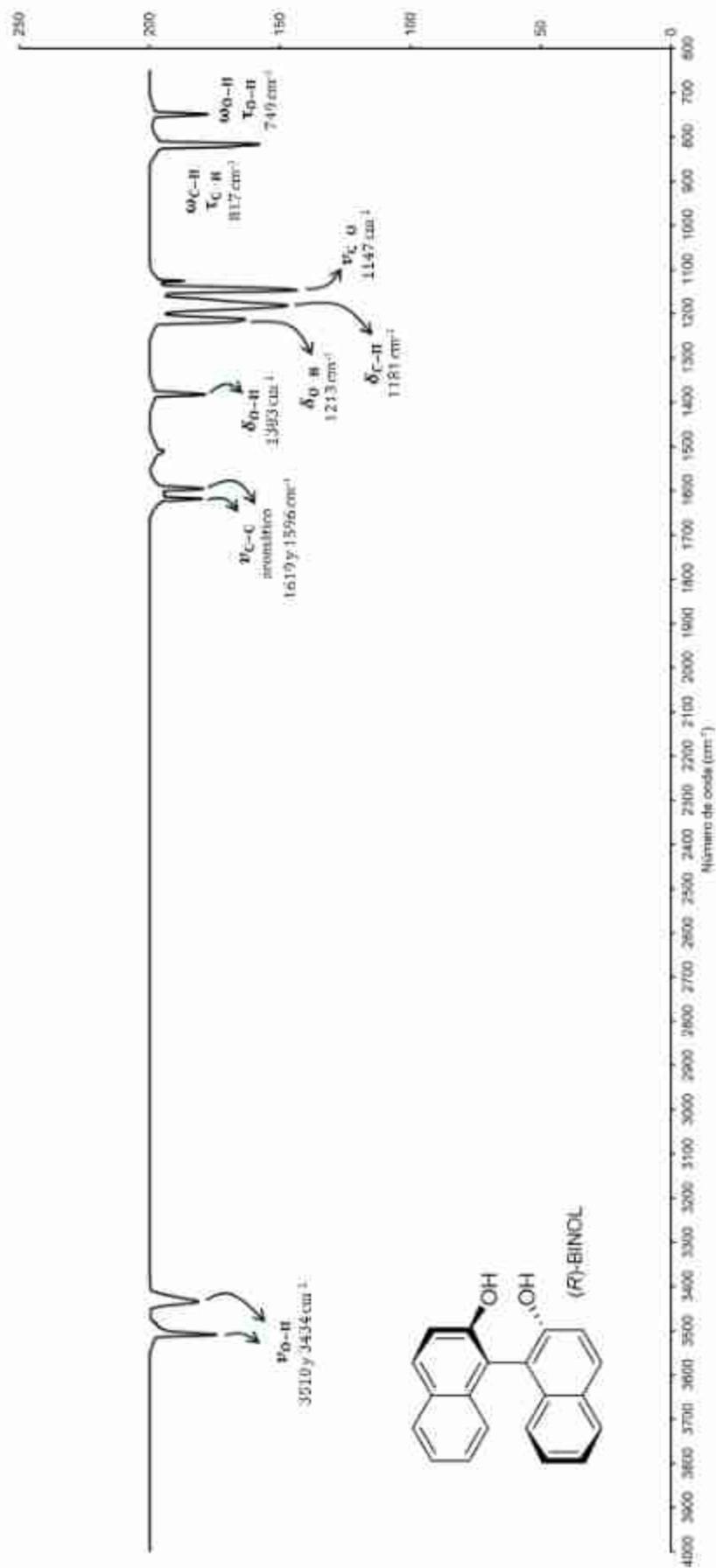


Figura 110. Espectro de IR del (R)-BINOL (18) en  $\text{CDCl}_3$ .

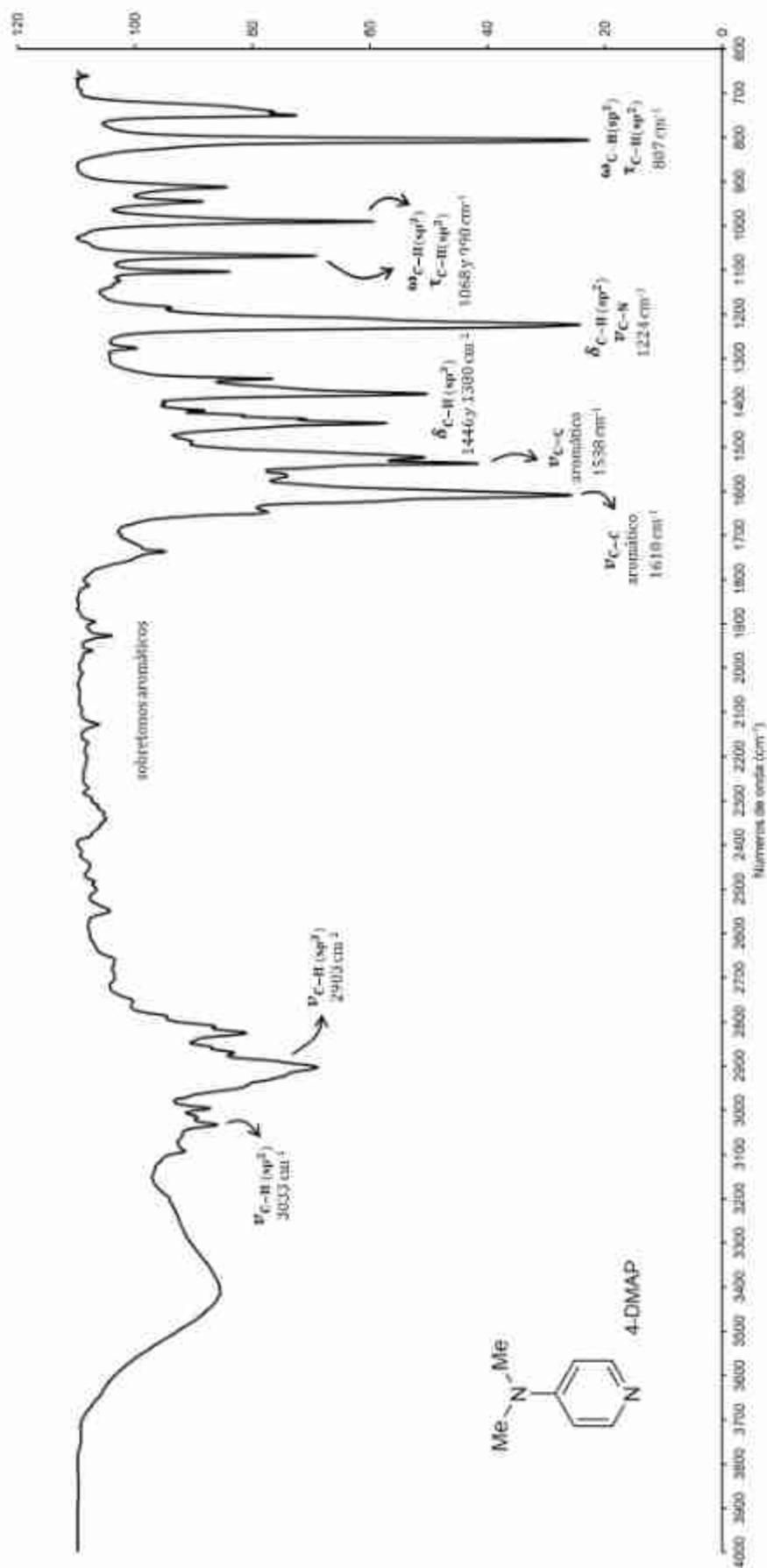


Figura 111. Espectro de IR de la 4-DMAP (19) en  $CDCl_3$ .

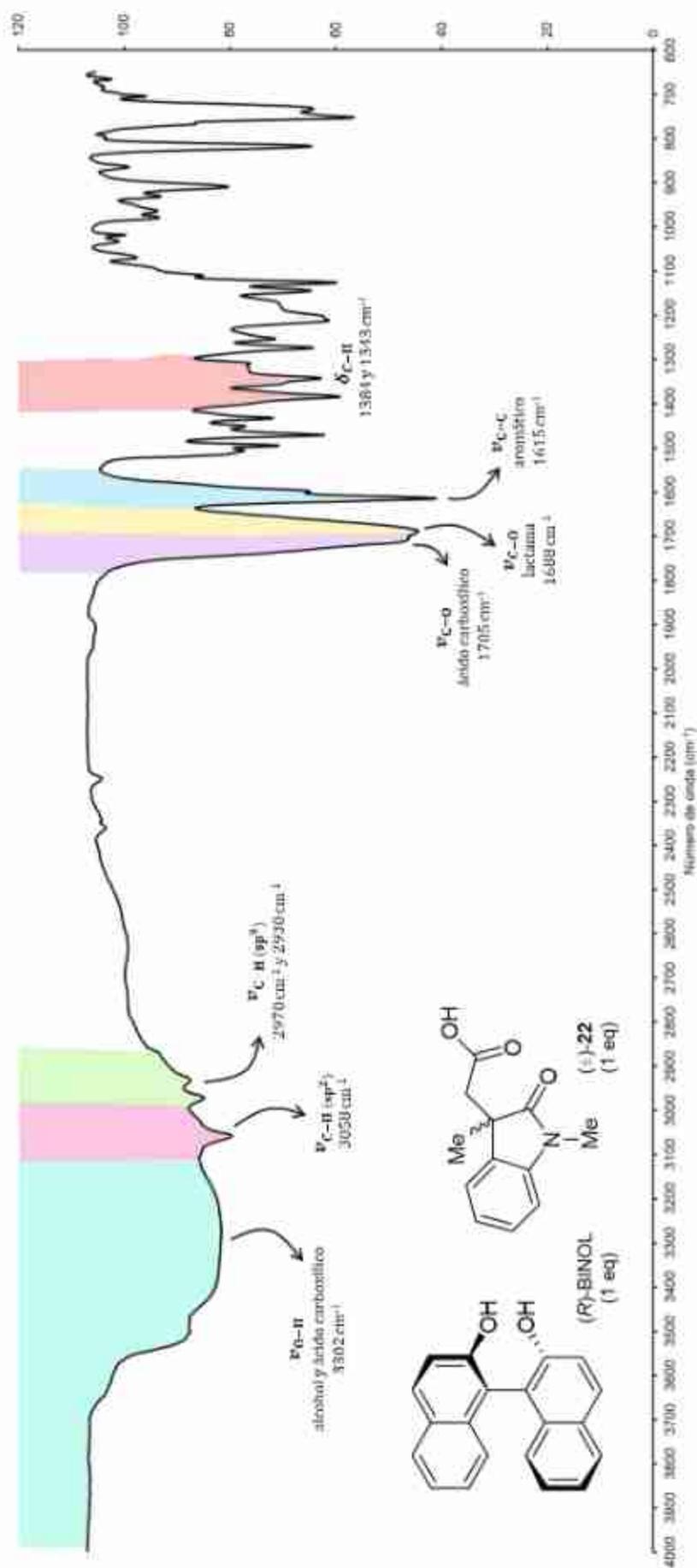


Figura 112. Espectro de IR de la mezcla 1:1 del ácido ( $\pm$ )-22 y ( $R$ )-BINOL (18) en  $\text{CDCl}_3$ .