



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE  
HIDALGO

INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA

LICENCIATURA EN QUÍMICA

---

**TESIS**

**APLICACIÓN DEL BINOMIO (R)-BINOL-DMAP  
COMO AGENTE DE SOLVATACION QUIRAL  
EN LA ENANTIODIFERENCIACIÓN DEL  
ÁCIDO 1-ETIL-3-METILOXINDOLILACÉTICO  
MEDIANTE RESONANCIA MAGNÉTICA  
NUCLEAR DE PROTÓN.**

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

**Presenta**

**Ángel Mauricio García Márquez**

**Directora:**

**Dra. Myriam Meléndez Rodríguez**

**Codirectora:**

**Dra. Maricruz Sánchez Zavala**

Mineral de la Reforma, Hidalgo, Diciembre 2025.



Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo  
Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería  
School of Engineering and Basic Sciences

Mineral de la Reforma, Hgo., a 21 de noviembre de 2025

Número de control: ICBI-D/2990/2025

Asunto: Autorización de impresión.

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

Con Título Quinto, Capítulo II, Capítulo V, Artículo 51 Fracción IX del Estatuto General de nuestra Institución, por este medio, le comunico que el Jurado asignado al egresado de la Licenciatura en Química **Ángel Mauricio García Márquez**, quien presenta el trabajo de titulación **"Aplicación del binomio (R)-BINOL-DMAP como agente de solvatación quiral en la enantiodiferenciación del ácido 1-etil-3-metiloxindolilacético mediante resonancia magnética nuclear de protón"**, ha decidido, después de revisar fundamento en lo dispuesto en el Título Tercero, Capítulo I, Artículo 18 Fracción IV; dicho trabajo en la reunión de sinodales, **autorizar la impresión del mismo**, una vez realizadas las correcciones acordadas.

A continuación, firman de conformidad los integrantes del Jurado:

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

**Secretario:** Dr. Erick Alfredo Zúñiga Estrada

**Vocal:** Dra. Myriam Meléndez Rodríguez

**Suplente:** Dra. Maricruz Sánchez Zavala

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

Aterramente  
"Amor, Orden y Progreso"

Mtro. Gabriel Vergara Rodríguez  
Director del ICBI



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

"Amor, Orden y Progreso"



uaeh.edu.mx

# AGRADECIMIENTOS

A mi madre.

Las enseñanzas, los comentarios, el apoyo y la paciencia brindada hoy y siempre, lo tengo demasiado presente. Los regaños, los festejos, me han formado a ser la persona que soy hoy en día y todavía sé que queda más aprendizaje de tu parte hacia mí.

A mi padre

Agradezco la tolerancia y la ayuda que me brindas hoy y siempre, cuando lo he necesitado. De alguna u otra forma siempre estas para mí cuando lo necesito, con un comentario o una lección sé que estarás ahí.

A mi familia.

No me queda más que decirles gracias, en especial a mi abuela Edith y a mis tías, por el acompañamiento en todo momento, el no soltarme en los momentos difíciles y estar ahí cuando lo necesité durante el transcurso de mi vida.

Al tenis de mesa

Mis hermanos de vida, Arturo, Andrés, me enseñaron que siempre después de la tormenta viene la calma en todo aspecto, siempre perseguir metas y salir adelante.

La gente que me adoptó en su familia deportiva, Absolutos, TT con orden, me ayudaron a reavivar una pasión que en algún momento se había apagado.

Mi equipo estatal, Hidalgo, siempre brindándome apoyo y consideraciones, además de formar parte por más de la mitad de mi vida en esto que tanto me apasiona.

A mis compañeros de universidad

Leo, Adrián, Alejandro, Gei, Odalys, Tilya, sin ustedes esta etapa universitaria hubiera sido más difícil, gracias por todos los momentos compartidos.

Ascen, Cris, gracias por hacer la estancia en el laboratorio más agradable durante la realización de mi proyecto.

A mis amigos.

A mis amigos de años, Oswi, Miguel, Zair, Arturo, Diana, años estando viviendo momentos con ustedes y hasta la fecha han seguido ahí.

Mariana, has hecho que te considere una hermana con el pasar del tiempo, me has levantado de momentos oscuros y a su vez, animado cuando más lo he necesitado.

Juan Pablo, cada momento vivido contigo mi hermano lo aprecio con mi vida, gracias por cada momento vivido.

Julio, Miguel, Erasmo, en su tiempo me brindaron su amistad y me introdujeron a su grupo, hasta la fecha han seguido ahí.

Dra. Myriam

Agradezco el permitirme formar parte de su grupo de trabajo, las enseñanzas brindadas en el laboratorio y ayudarme a seguir mi formación profesional en su laboratorio con la realización de este proyecto.

Dra. Maricruz

Aceptó asesorarme como uno más de sus alumnos, se involucró en el proyecto ya estando avanzado y me ha apoyado dentro y fuera del laboratorio con consejos, enseñanzas y en muchos aspectos de mi vida, gracias.

Dr. Erick

Gracias, usted es parte fundamental del proyecto, gracias por el tiempo dedicado a mí y el esfuerzo que realiza por ayudarme a salir adelante, los consejos, las risas, los aportes. Le tengo una gran admiración, dentro y fuera del ámbito académico.

Dra. Lupita

Usted me introdujo a la química, me enseñó que existe un mundo enorme detrás de esta ciencia tan bonita. Es parte fundamental para que me haya adentrado en este mundo llamado química, gracias.

# ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Agentes de solvatación quiral.....</b>	<b>3</b>
<b>1.3 Otras metodologías para la determinación de configuración absoluta.....</b>	<b>4</b>
<b>2. ANTECEDENTES .....</b>	<b>6</b>
<b>2.1 Enantiodiferenciación de crispina A .....</b>	<b>6</b>
<b>2.2 BINOL como agente de solvatación quiral .....</b>	<b>7</b>
<b>3. JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>10</b>
<b>4. OBJETIVOS .....</b>	<b>11</b>
<b>4.1 Objetivo general.....</b>	<b>11</b>
<b>4.2 Objetivos específicos .....</b>	<b>11</b>
<b>5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....</b>	<b>12</b>
<b>6. CONCLUSIONES .....</b>	<b>37</b>
<b>7. PARTE EXPERIMENTAL .....</b>	<b>39</b>
<b>7.1 Generalidades.....</b>	<b>39</b>
<b>7.2 Síntesis del ácido 1-etil-3-metiloxindolilacetico.....</b>	<b>40</b>
<b>7.3 Resolución del ácido 1-etil-3-metil-oxindolilacetico (<math>\pm</math>)-14. ....</b>	<b>45</b>
<b>8. APENDICE .....</b>	<b>50</b>
<b>9. REFERENCIAS.....</b>	<b>60</b>

## ABREVIATURAS, SIMBOLOS Y ACRONIMOS.

Ac	acetilo
ASQ	agente de solvatación quiral
BINOL	1,1'-bi-2-naftol, [1,1'-binaftaleno]-2,2'-diol
°C	grados Celsius
cc	cromatografía en columna
ccf	cromatografía en capa fina
CDCl <sub>3</sub>	cloroformo deuterado
d	doble
DCV	dicroísmo circular vibracional
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMSO	dimetilsulfóxido
DRO	dispersión rotatoria óptica
eq	equivalentes
Eu(Fod) <sub>3</sub>	tris(6,6,7,7,8,8,8-heptafluoro-2,2-dimetil-3,5-octanodionato)europio
Et	etilo
FEA	1-feniletan-1-amina
Hz	hertz

<i>J</i>	constante de acoplamiento
Me	metilo
mg	miligramo
min	minutos
mL	mililitro
mmol	milimol
MHz	megahertz
M.O.	microondas
MTPA	ácido $\alpha$ -metoxi- $\alpha$ -trifluorometilfenilacético
NEA	1-(naftalen-1-il)etan-1-amina
nm	nanómetro
Ph	fenilo
ppm	partes por millón
RDQ	reactivo de derivación quiral
RMN	resonancia magnética nuclear
RMN de $^1\text{H}$	resonancia magnética nuclear de protón
t	t riple
TBAB	bromuro de tetrabutilamonio

TFAE	2,2,2-trifluoro-1-(9-antracil)etanol
TFPE	2,2,2-trifluoro-1-feniletanol
THF	tetrahidrofurano
TFNE	2,2,2-trifluoro-1-(1-naftil)etanol
TMS	tetrametilsilano
UV	ultravioleta
W	watt
$\delta$	desplazamiento químico
$\Delta\delta$	diferencia de desplazamiento químico
$\Delta\delta^{RS}$	diferencia de desplazamiento químico entre los estereoisómeros [( <i>R</i> )-( <i>S</i> )]



## 1. INTRODUCCIÓN

La quiralidad es un concepto que se refiere a la propiedad de algún objeto o molécula de no ser superponible con su imagen especular. El término se utiliza en química para diferenciar un par de moléculas que, aunque poseen la misma fórmula molecular, presentan diferencias en su acomodo tridimensional, lo que impide que puedan superponerse entre sí. A estos pares de moléculas se les denomina enantiómeros (Juaristi, 2005).

La determinación de la estereoquímica absoluta de una molécula es una actividad de gran relevancia ya que permite diferenciar la actividad biológica, física, química e incluso farmacéutica entre pares enantioméricos. Un ejemplo clásico es la carvona (Figura 1): su enantiómero (*R*)-carvona presenta olor y sabor a menta, mientras que (*S*)-carvona posee un aroma y sabor muy especiado, por lo que se utiliza en la elaboración de pan.



**Figura 1.** Estructuras de la (*R*)- y (*S*)-carvona.

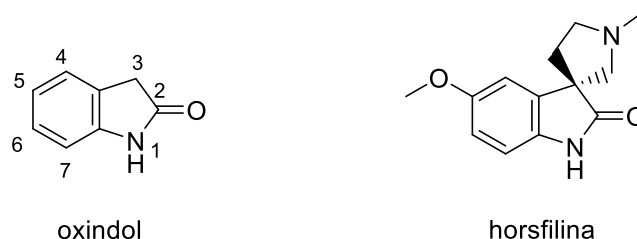
Para asignar la configuración absoluta de moléculas quirales se emplean diversos métodos de análisis estructural, tales como la difracción de rayos X, métodos cromatográficos, dicroísmo circular vibracional (DCV), dispersión rotatoria óptica (DRO), correlación química, métodos enzimáticos y resonancia magnética nuclear (RMN) mediante el uso de reactivos de derivatización quiral (RDQ) o agentes de solvatación quiral (ASQ) (Suárez, 2009).

La RMN resulta particularmente útil para la asignación de la configuración absoluta de moléculas quirales ya que tiene ventajas como: disponibilidad de equipos de RMN en la mayoría de laboratorios, uso de pequeña cantidad de muestra, posibilidad de analizar compuestos en fase líquida o sólida y ser un método de

análisis no destructivo que permite recuperar la muestra. No obstante, los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y de  $^{13}\text{C}$  no permiten diferenciar directamente las señales de un par de enantiómeros. Sin embargo, al añadir un ASQ se forman complejos diastereoisoméricos mediante interacciones intermoleculares, generando diferencias detectables en sus desplazamientos químicos en los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (Wenzel, 2017).

### 1.1 Importancia de los oxindoles

Los oxindoles (Figura 2) son compuestos heterocíclicos aromáticos que constituyen el esqueleto base de diversos productos naturales. Estas moléculas poseen un alto interés histórico y farmacológico, ya que han sido utilizados en tratamientos para combatir gastritis, artritis, cáncer, entre muchos otros padecimientos (Khetmalis *et al.*, 2021).



**Figura 2.** Estructura del oxindol y de la horsfilina, un derivado oxindólico utilizado como analgésico.

Debido de su relevancia farmacológica, el estudio de los oxindoles y sus derivados ha aumentado considerablemente, así como el desarrollo de métodos de síntesis orientados a explorar su potencial actividad biológica.

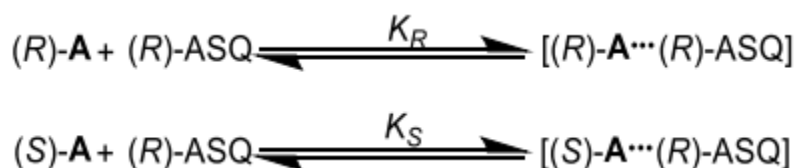
Cabe señalar que estos derivados presentan un centro estereogénico en C3, como la horsfilina (Figura 2). La configuración en C3 influye directamente en la actividad biológica. Por ello es fundamental establecer una metodología eficaz que permita determinar su pureza enantiomérica y, posteriormente, su configuración absoluta. Con base en lo anterior, resulta relevante desarrollar una metodología que permita

la enantiodiferenciación de oxindoles quirales mediante el análisis de sus espectros de RMN de  $^1\text{H}$  empleando un ASQ, como paso previo para establecer su configuración absoluta.

## 1.2 Agentes de solvatación quiral

Un agente de solvatación quiral (ASQ) es un compuesto enantioméricamente puro que interactúa con una molécula ópticamente activa mediante interacciones moleculares no covalentes, formando un par de complejos diastereoisoméricos diferenciables por RMN de  $^1\text{H}$ . Esto permite observar la enantiodiferenciación de la molécula de interés y determinar la relación enantiomérica presente en la muestra.

La formación de los complejos diastereoisoméricos ocurre a través de un equilibrio reversible en el que el disolvente desempeña un papel crucial. Los disolventes no polares permiten observar diferencias más claras en el desplazamiento químico ( $\Delta\delta$ ), mientras que los disolventes polares tienden a reducir estas diferencias hasta valores cercanos a cero (Figura 3) (Allinger *et al.*, 1982).



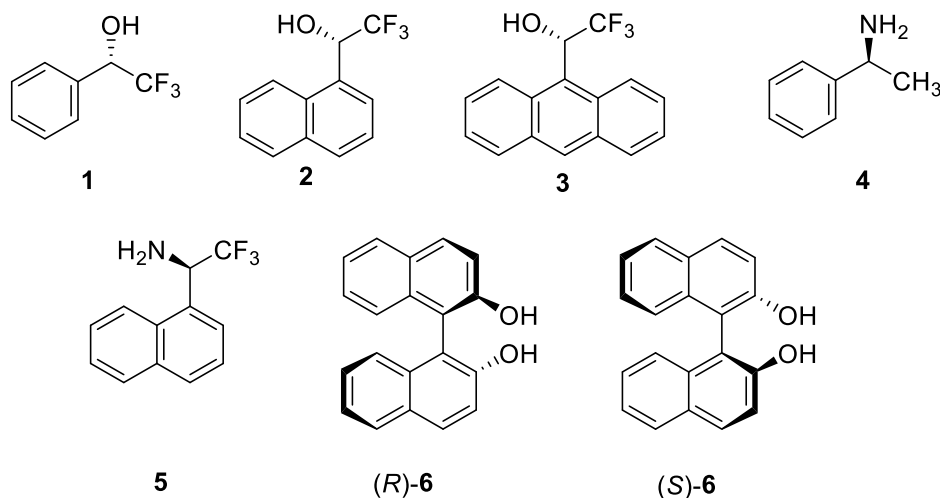
En donde  $K_R$  y  $K_S$  son las constantes de formación de asociación de ambos enantiómeros del sustrato A con el enantiómero (R)-ASQ

**Figura 3.** Formación de los complejos diastereoisoméricos  $[(R)\text{-A}\cdots(R)\text{-ASQ}]$  y  $[(S)\text{-A}\cdots(R)\text{-ASQ}]$ .

El uso de un ASQ para la enantiodiferenciación permite un análisis rápido y sencillo. Sin embargo, debido a que las interacciones formadas no son covalentes, las diferencias en el desplazamiento ( $\Delta\delta^{RS}$ ) suelen ser pequeñas; no obstante, aumentan al emplear equipos de RMN con mayor campo magnético.

En la figura 4 se muestran algunos de los ASQ más utilizados, los cuales incluyen grupos funcionales como aminas, alcoholes, sulfóxidos o compuestos cíclicos como los éteres corona.

Entre los ASQ más utilizados se encuentran el 2,2,2-trifluoro-1-feniletanol (TFPE, **1**), el 2,2,2-trifluoro-1-(1-naftil)etan-1-etanol (TFNE, **2**), el 2,2,2-trifluoro-1-(9-antracil)etanol (TFAE, **3**), la 1-feniletan-1-amina (FEA, **4**), la 1-(naftalen-1-il)etan-1-amina (NEA, **5**) y [1,1'-binaftil]-2,2'-diol (BINOL, **6**). Sin embargo, no todos se encuentran disponibles comercialmente en ambos enantiómeros (Allinger *et al.*, 1982).



**Figura 4.** Estructuras de los (ASQ) más usados.

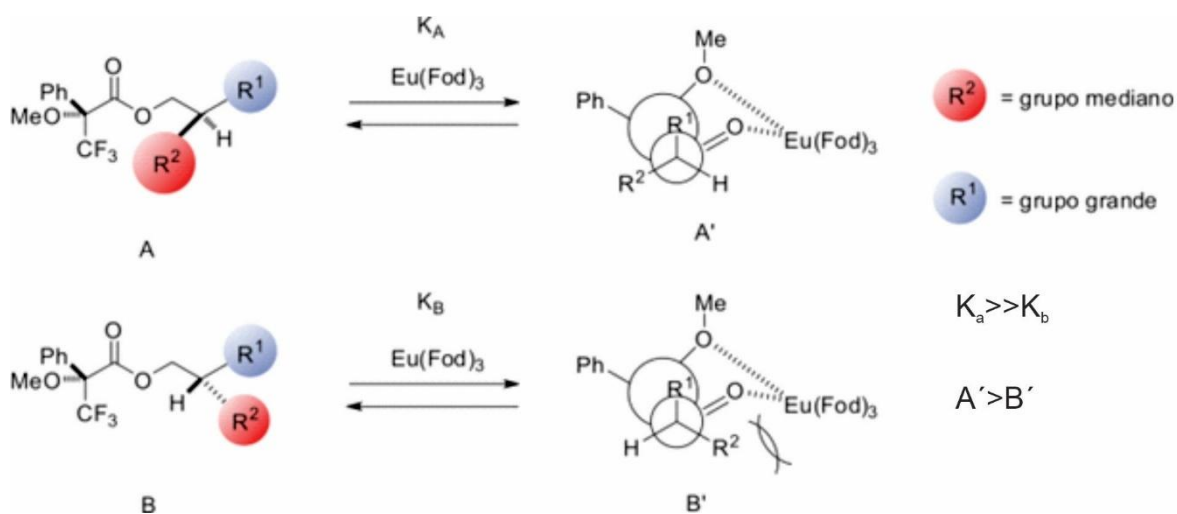
### 1.3 Otras metodologías para la determinación de configuración absoluta

Además del uso de ASQ, existen otras metodologías basadas en la RMN de  $^1\text{H}$  para determinar la configuración absoluta, como los RDQ y el uso de reactivos de desplazamiento químico.

Los RDQ reaccionan con la molécula ópticamente activa generando un par de derivados diastereoisoméricos mediante un enlace covalente. Para ello, se hace reaccionar por separado el (R)- y (S)-RDQ con el sustrato de configuración desconocida. Posteriormente se analizan los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  y se evalúan

los efectos de protección y desprotección de las señales analizando la diferencia de desplazamiento químico ( $\Delta\delta^{RS}$ ), lo que permite establecer un modelo conformacional empírico que correlaciona estas diferencias con la configuración absoluta (Suárez, 2011).

En el caso del uso de reactivos de desplazamiento químico, estos se adicionan a los diastereoisómeros sustrato-RDQ ya obtenidos y forman complejos que restringen más la libertad conformacional de uno de ellos, generando mayores diferencias de desplazamiento químico (Figura 5) (Yasuhara & Yamiguchi, 1997).



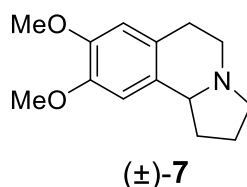
**Figura 5.** Modelos empíricos para la determinación de la configuración absoluta en los ésteres del (*R*)-MTPA con  $\text{Eu}(\text{Fod})_3$ .

## 2. ANTECEDENTES

En 1966, Pirkle realizó un estudio que demostró que diversos sustratos quirales presentan cambios en sus espectros de RMN de  $^1\text{H}$  dependiendo de su arreglo espacial. Atribuyó este comportamiento a las interacciones entre el sustrato quiral y un disolvente quiral, y propuso que dichas interacciones podían emplearse para la enantiodiferenciación de moléculas quirales mediante su análisis por separado. A partir de este trabajo se comenzó a evaluar el uso de disolventes quirales y ASQ para la asignación de la configuración absoluta mediante RMN de  $^1\text{H}$  (Pirkle, 1966).

### 2.1 Enantiodiferenciación de crispina A

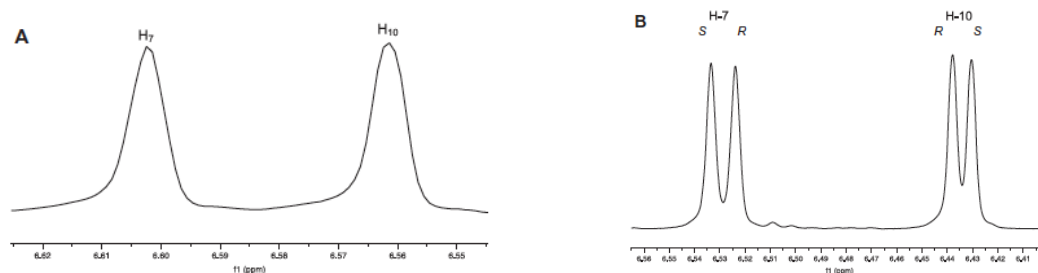
En 2014, Yuste y colaboradores desarrollaron una metodología para determinar la pureza enantiomérica del alcaloide crispina A (**7**) (Figura 6) mediante RMN de  $^1\text{H}$  usando (*R*)- o (*S*)-BINOL (**6**) como ASQ.



**Figura 6.** Estructura de la ( $\pm$ )-crispina A (**7**).

En dicho estudio, se obtuvieron los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de ( $\pm$ )-**7** adicionando cantidades equimolares de (*R*) o (*S*)-BINOL. Encontraron que al adicionar 5 equivalentes de (*R*)- o (*S*)-**6** se observaban diferencias notables en los desplazamientos químicos ( $\Delta\delta$ ) en las señales tanto de la región alifática como aromática. En la figura 7, trazo A se muestra el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de la región aromática previo a la adición del ASQ; mientras que en el trazo B se observa la separación de las señales después de añadir (*R*)-**6**, lo cual permitió diferenciar los dos enantiómeros (Figura 7, trazo B). Al agregar un exceso del enantiómero (*R*)-

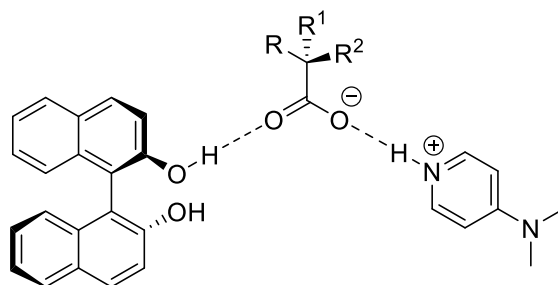
crispina A (**7**) a la mezcla inicial, fue posible asignar las señales correspondientes a cada enantiómero, logrando la enantiodiferenciación del alcaloide antitumoral crispina A ( $\pm$ )-**7** (Yuste *et al.*, 2014).



**Figura 7.** Región aromática del espectro de RMN de <sup>1</sup>H de ( $\pm$ )-**7** en CDCl<sub>3</sub> (trazo A) y de ( $\pm$ )-**7** y (*R*)-**6** en relación 1:5 en CDCl<sub>3</sub> (trazo B).

## 2.2 BINOL como agente de solvatación quiral

En 2017, Mishra y Suryaprakash describieron el uso de BINOL como ASQ, principalmente para ácidos quirales. Explicaron que el BINOL ha sido usado como agente quiral para la diferenciación de aminas, alcoholes, sulfóxidos y como auxiliar en síntesis asimétrica. Sin embargo, el BINOL por sí solo presenta interacciones no covalentes relativamente débiles con los ácidos carboxílicos quirales que limitan su capacidad para diferenciarlos. Para superar esta limitante, se generó un complejo iónico ternario formado por DMAP, el ácido quiral y BINOL enantioméricamente puro (Figura 8), lo que permite obtener una mayor resolución (Mishra & Suryaprakash, 2017).



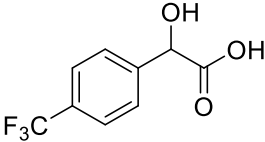
**Figura 8.** Par iónico ternario formado por (*R*)-BINOL, un ácido carboxílico quiral y DMAP.

Así mismo, se estudió el efecto de la polaridad del disolvente en la enantiodiferenciación, concluyendo que disolventes como DMSO, piridina y metanol no son adecuados ya que compiten por generar puentes de hidrógeno y, en consecuencia, generan complejos inestables que dificultan la observación de enantiodiferenciación.

Para corroborar esta conclusión, los autores llevaron a cabo un estudio con disolventes de distinta polaridad utilizando el ácido 4-(trifluorometil)mandélico como ácido carboxílico quiral. Se compararon los  $\delta$  del protón  $H_\alpha$  obtenidos (Tabla 1), determinando que el  $CDCl_3$  es el disolvente ideal debido a las mayores diferencias observadas en el desplazamiento químico.



**Tabla 1.** Diferencia de desplazamiento químico ( $\Delta\delta^{R,S}$ ) de protón  $H_\alpha$  del ácido (*R*)/(*S*)-4-(trifluorometil)mandélico en disolventes de distinta polaridad en presencia de un equivalente de DMAP y (*R*)-BINOL

Disolvente	$\Delta\delta^{R,S}$ en Hz de $H_\alpha$
	
CDCl <sub>3</sub>	11.0
Benceno- <i>d</i> <sub>6</sub>	6.0
CD <sub>3</sub> CN	3.2
Acetona- <i>d</i> <sub>6</sub>	2.0
DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub>	0.0
Piridina- <i>d</i> <sub>5</sub>	0.0
Metanol- <i>d</i> <sub>4</sub>	0.0

### 3. JUSTIFICACIÓN

La actividad específica de un fármaco quiral puede depender directamente de su estereoquímica. Debido a esto, la estereoquímica tiene una gran relevancia en los campos de la química, la biología y la farmacología, por lo que resulta indispensable determinar la pureza enantiomérica de compuestos quirales con potencial aplicación farmacológica.

Los compuestos derivados del oxindol poseen importancia farmacológica debido a que varios de ellos son productos naturales quirales que han mostrado actividad biológica específica. Así mismo, los ácidos oxindolilacéticos son análogos e intermediarios de síntesis de otros derivados indólicos con importante actividad biológica. Por tal motivo, es fundamental desarrollar un método adecuado y sencillo que permita la enantiodiferenciación de este tipo de compuestos y, en el mejor de los casos, permita también asignar su configuración absoluta.

Se ha demostrado que el binomio (*R*)-BINOL-DMAP, usado como ASQ, es capaz de formar *in situ* complejos diastereoisoméricos ternarios estables con ácidos carboxílicos quirales mediante enlaces por puente de hidrógeno, lo que permite realizar la enantiodiferenciación mediante espectroscopia de RMN de  $^1\text{H}$  y, por lo tanto, determinar la pureza enantiomérica del ácido de interés.

Así, en el presente trabajo se explorará si la metodología descrita es eficiente para lograr la enantiodiferenciación, mediante RMN de protón, del ácido ( $\pm$ )-1-etil-3-metiloxindolilacético disuelto en  $\text{CDCl}_3$  al adicionar el binomio (*R*)-BINOL-DMAP como ASQ.

## 4. OBJETIVOS

### 4.1 Objetivo general

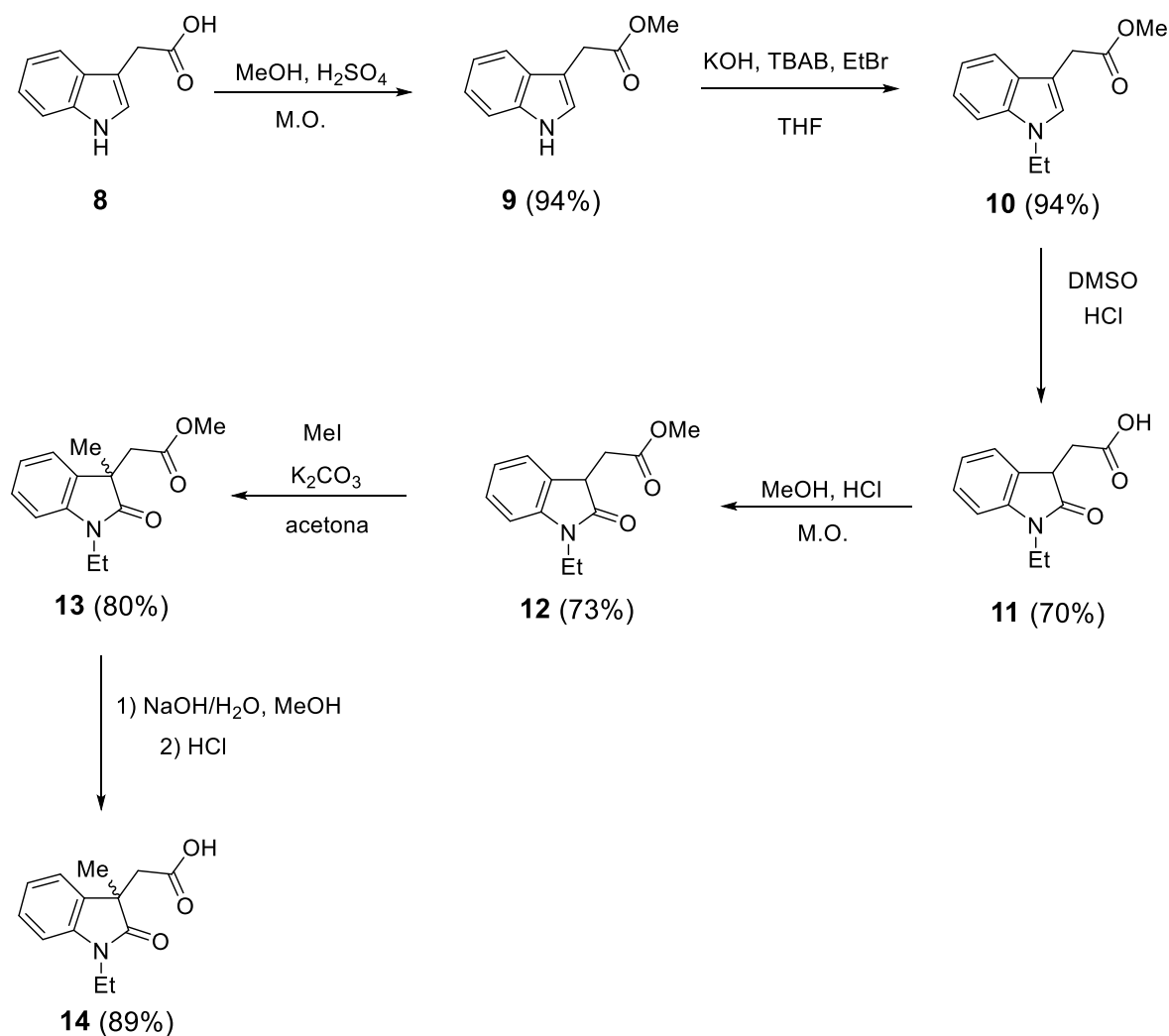
Sintetizar el ácido ( $\pm$ )-1-etil-3-metiloxindolilacético (**14**) a partir del ácido 3-indolilacético (**8**) a fin de explorar el uso de (*R*)-BINOL-DMAP como ASQ que permita su enantiodiferenciación mediante RMN de  $^1\text{H}$ .

### 4.2 Objetivos específicos

1. Sintetizar el ácido ( $\pm$ )-1-etil-3-metiloxindolilacético (**14**) a partir del ácido 3-indolilacético (**8**).
2. Llevar a cabo la caracterización del ácido ( $\pm$ )-1-etil-3-metiloxindolilacético (**14**) mediante RMN de  $^1\text{H}$ .
3. Evaluar la enantiodiferenciación del ácido ( $\pm$ )-1-etil-3-metiloxindolilacético (**14**) mediante RMN de  $^1\text{H}$  usando distintos equivalentes del binomio (*R*)-BINOL-DMAP como ASQ.
4. Llevar a cabo la resolución del ácido racémico ( $\pm$ )-**14** con la (*S*)-(+)-4-fenil-2-oxazolidinona (**15**) para obtener por separado los enantiómeros (*R*)-**14** y (*S*)-**14**.
5. Obtener los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de los enantiómeros (*R*)-**14** y (*S*)-**14** por separado en presencia de (*R*)-BINOL-DMAP para asignar sus señales en el espectro del ácido racémico ( $\pm$ )-**14**.

## 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para llevar a cabo la enantiodiferenciación del ácido racémico ( $\pm$ )-1-etil-3-metiloxindolilacético (**14**) se inició con su síntesis. En el esquema 1 se muestra la ruta de síntesis de 6 pasos para la obtención de ( $\pm$ )-**14** (Suárez *et al.*, 2009).



**Esquema 1.** Ruta de síntesis del ácido ( $\pm$ )-1-etil-3-metil-oxindolilacético (**14**)

La síntesis del ácido ( $\pm$ )-**14** comenzó con la esterificación del ácido 3-indolilacético (**8**) en MeOH y H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> bajo irradiación de microondas (M.O.) (300 W, 90°C, 15 min) obteniendo el éster metílico **9** (94%). Una vez obtenido, éste se disolvió en THF y se hizo reaccionar con KOH y TBAB bajo agitación durante 5 minutos. Posteriormente se añadió EtBr y la mezcla se agitó durante 1.5 horas obteniéndose el *N*-etil éster **10** (94%), que se oxidó en C2 con DMSO y HCl en agitación constante durante 16 horas a temperatura ambiente, lo que condujo a una mezcla del ácido **11** (70%) y el éster **12** (27%). Posteriormente, el ácido **11** se transformó en el éster **12** (73%) con MeOH y HCl bajo irradiación de microondas (200 W, 65°C, 10 min). La alquilación en posición C3 se realizó haciendo reaccionar el éster **12** disuelto en acetona con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y MeI bajo reflujo por 6.5 horas obteniéndose el éster **13** (80%). Finalmente, la hidrólisis de **13** con una solución de NaOH acuoso en MeOH a 50°C, seguida de una acidificación con HCl, condujo al ácido de nuestro interés ( $\pm$ )-**14** en 89% de rendimiento.

La obtención del ácido ( $\pm$ )-**14** se confirmó al analizar su espectro de RMN de <sup>1</sup>H (Figura 9) ya que se observan las señales características para este compuesto, cuya elucidación estructural se encuentra descrita en la literatura (Suárez *et al.*, 2009).

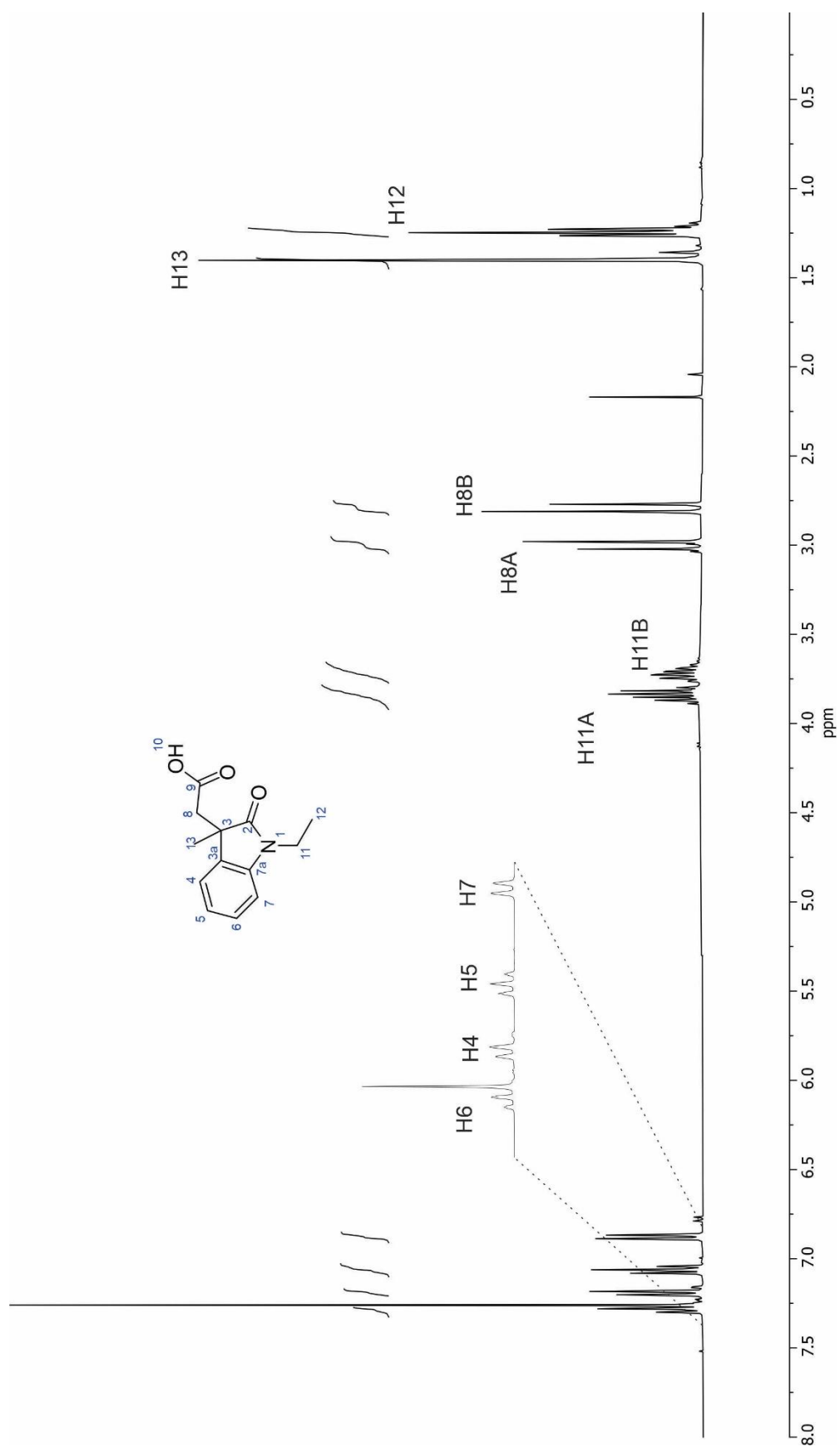
En la región aromática se observan las señales del anillo oxindólico. En 7.28 y 7.06 ppm se observan dos señales triples de dobles (td, *J* = 8.0, 1.1 Hz) correspondientes a H6 y H5, y en 7.18 y 6.88 ppm dos señales dobles de dobles (dd, *J* = 8.0, 0.8 Hz) de H4 y H7.

En la región alifática se observa en 3.83 y 3.72 ppm las dos señales dobles de cuádruples (dc, *J* = 16.0, 8.0 Hz) de los protones metilénicos H11A y H11B, en 2.98 y 2.81 ppm las dos señales dobles (d, *J* = 16.0 Hz) del sistema AB de H8A y H8B, en 1.40 ppm la señal simple del metilo H13 y en 1.24 ppm la señal triple (t, *J* = 8 Hz) del metilo H12.

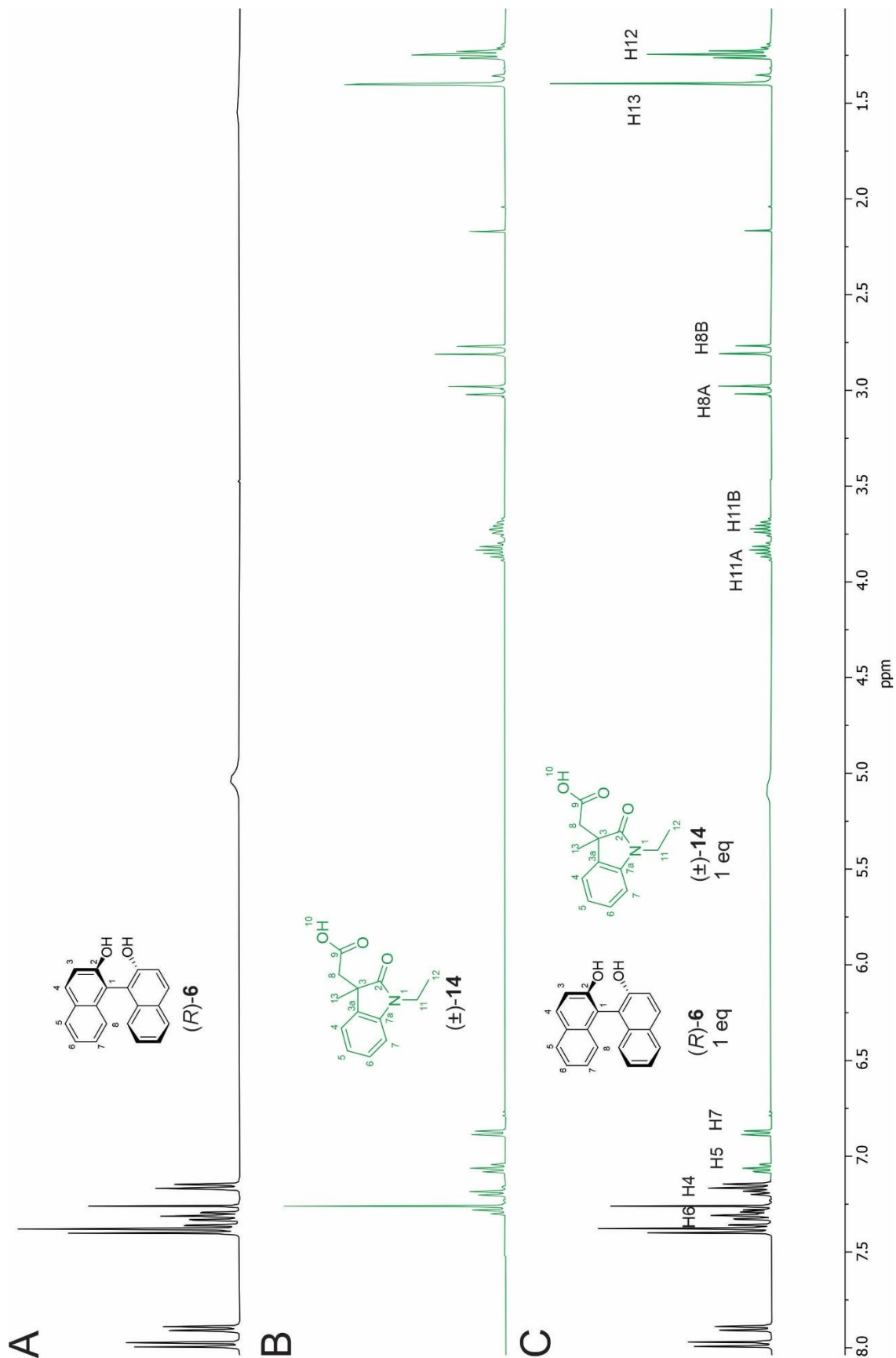
Una vez caracterizado el ácido oxindolilacético **14** se preparó una solución de 3 mg del compuesto en 1 mL de CDCl<sub>3</sub> y 0.5 mL se colocaron en un tubo de RMN. Posteriormente se adicionó una cantidad equimolar de (*R*)-BINOL (**6**) y se obtuvo el correspondiente espectro de RMN de <sup>1</sup>H (Figura 10, trazo C). Para realizar un mejor

análisis de las señales, también se obtuvo el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de (*R*)-**6** (Figura 10, trazo A) y del ácido racémico ( $\pm$ )-**14** (Figura 10, trazo B).

En la figura 10, trazo C no se observa un cambio en el desplazamiento químico ni en la multiplicidad de las señales del ácido ( $\pm$ )-**14** lo que indica que el BINOL por sí mismo, no forma complejos diastereoisoméricos estables con el ácido quiral ( $\pm$ )-**14**.



**Figura 9.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del ácido (±)-1-etil-3-metiloxindolilacético [(±)-**14**].



**Figura 10:** Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del **(R)-6** (Trazo A), ácido **(±)-14** (Trazo B) y una mezcla 1:1 de **(±)-14** y **(R)-6** (Trazo C).



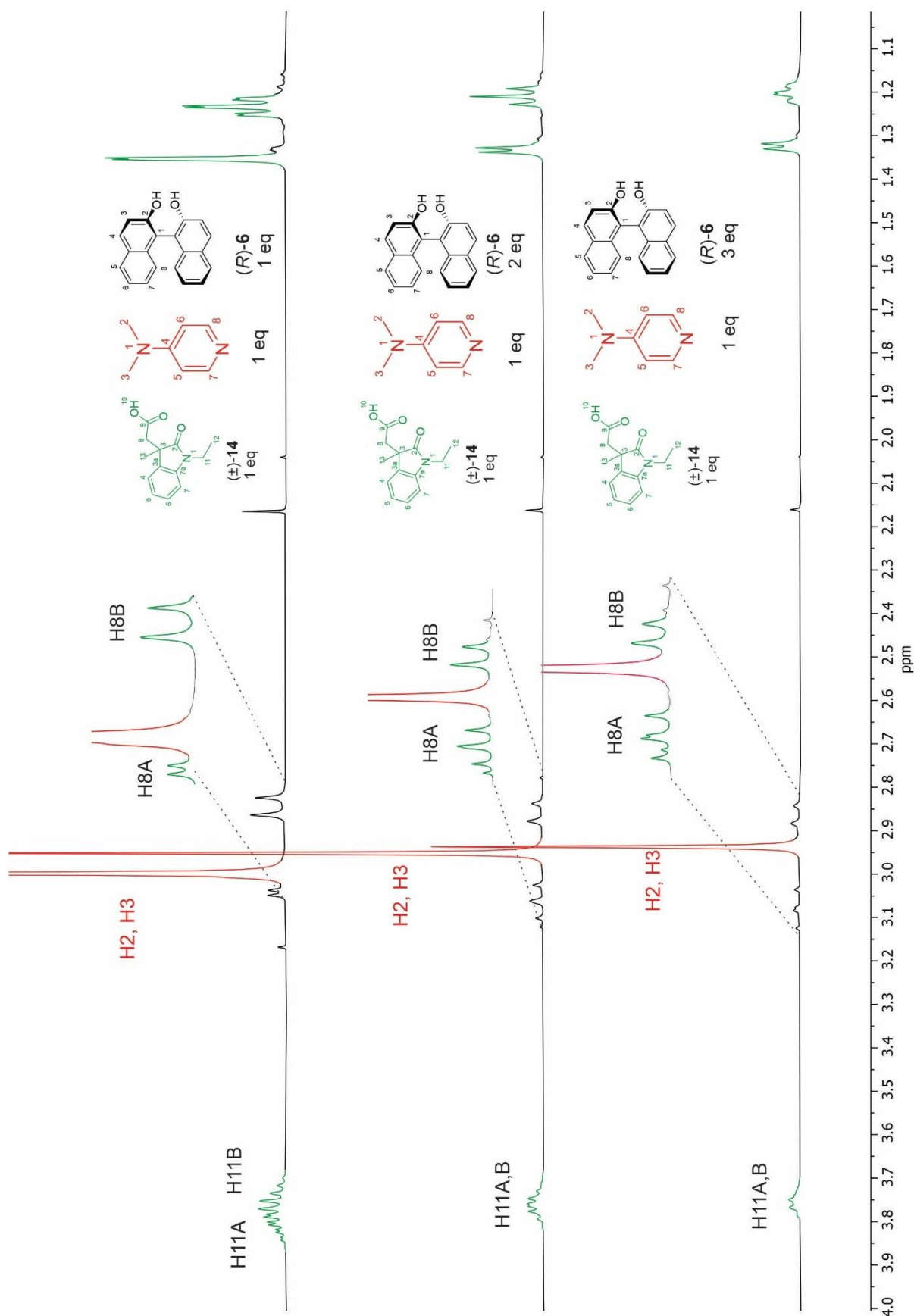
Posteriormente, se adicionó una cantidad equimolar de DMAP al mismo tubo de RMN que contenía el ácido ( $\pm$ )-**14** y (*R*)-**6**. El espectro de RMN de  $^1\text{H}$  así obtenido se muestra en las figuras 11 y 12, donde se muestran respectivamente la región alifática y aromática de la mezcla 1:1:1 de ( $\pm$ )-**14**, DMAP y (*R*)-BINOL (trazo A). Además, con el fin de evaluar si un incremento en la concentración de (*R*)-BINOL incrementa los valores de  $\Delta\delta$  en la enantiodiferenciación se obtuvieron dos espectros más de RMN de  $^1\text{H}$  con 2 y 3 equivalentes de (*R*)-BINOL. Los espectros resultantes para la proporción 1:1:2 y 1:1:3 de ( $\pm$ )-**14**, DMAP y (*R*)-BINOL se muestran en las figuras 11 y 12, trazos B y C, respectivamente.

En la región de los protones alifáticos (Figura 11, trazo A) se observan cambios en los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) de las señales de los protones metilénicos H8A y H8B del ácido ( $\pm$ )-**14** hacia mayores frecuencias, donde la señal de H8A se traslapa con la señal de los protones H2 y H3 de la DMAP; sin embargo, se logra apreciar que la señal H8A se comienza a desdoblar. Las señales de los protones H11A, B se aprecian próximas en  $\delta$  entre 3.84 y 3.71 ppm observándose que H11 se logra resolver, la señal simple del metilo H13 se desplazó ligeramente a menores frecuencias y se observa que se resuelve en dos señales simples; la señal triple del metilo H12 se desplaza ligeramente a frecuencias mayores y se observa que comienza a desdoblarse en 2 señales. En la región de los protones aromáticos (Figura 12, trazo A) se observa el desdoblamiento de la señal de H5 y un desplazamiento a mayores frecuencias de las señales de H5 y H7.

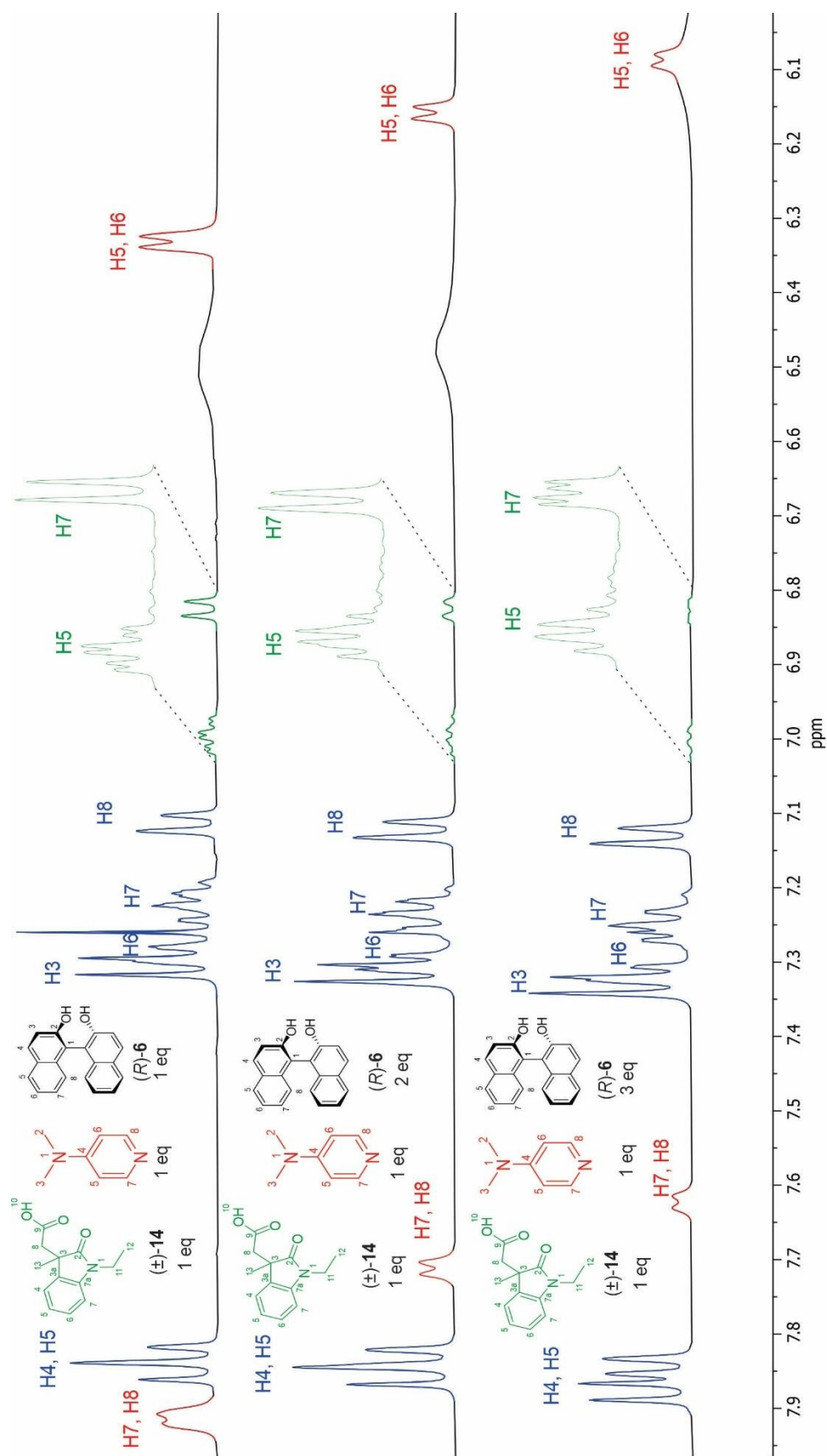
Por las observaciones anteriores, se puede interpretar que el uso de (*R*)-BINOL en conjunto con DMAP en proporción 1:1:1 permite la enantiodiferenciación del ácido ( $\pm$ )-**14** mediante la formación *in situ* del par de complejos diastereoisoméricos (*R*)-BINOL $\cdots$ (*R*)-**14** $\cdots$ DMAP y (*R*)-BINOL $\cdots$ (*S*)-**14** $\cdots$ DMAP.

Al incrementar la concentración de (*R*)-BINOL a 2 y a 3 equivalentes (Figura 11, trazos B y C) se observa un cambio progresivo en los  $\delta$  de los protones del ácido **14**. El protón H8A ya se logra apreciar que se resuelve en un par de señales que se van separando cada vez más. Las señales de los protones metilénicos H11A y H11B por el contrario, se aproximan mas en  $\delta$ , apareciendo sobrepuestas.

La señal del grupo Me H13, muestra el desdoblamiento en dos señales simples correspondientes cada una a cada enantiómero **14**. La señal triple del grupo Me H12 del fragmento etilo se ensancha con 2 y 3 equivalentes de (*R*)-BINOL. En cuanto a las señales de los protones aromáticos (Figura 12, trazos B y C) se puede observar que H5 mantiene e incrementa su desdoblamiento en dos señales triples con 2 y 3 equivalentes de (*R*)-BINOL, mientras que H7 muestra su resolución en dos señales dobles al usar 3 equivalentes de (*R*)-BINOL, evidenciando una clara enantiodiferenciación.



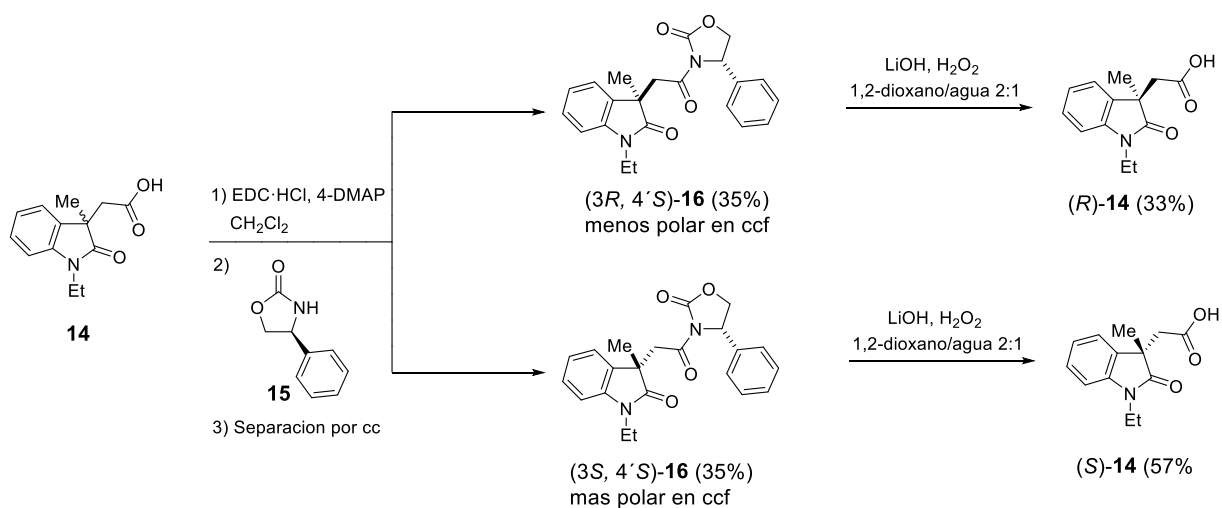
**Figura 11.** Ampliación de la región alifática de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  de las mezclas 1:1:1 (Trazo A), 1:1:2 (Trazo B) y 1:1:3 (Trazo C) de  $(\pm)$ -14,  $(R)$ -6 y 4-DMAP.



**Figura 12.** Ampliación de la región aromática de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  de las mezclas 1:1:1 (Trazo A), 1:1:2 (Trazo B) y 1:1:3 (Trazo C) de  $(\pm)$ -**14**, DMAP y  $(R)$ -**6**

Para asegurar que el desdoblamiento de las señales de H8A, H12, H13, H5 y H7 corresponde a su enantiodiferenciación y lograr asignar a que enantiómero corresponde cada señal, se decidió realizar la resolución del ácido ( $\pm$ )-**14** en sus respectivas antípodas (*R*)-**14** y (*S*)-**14**, y obtener los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de los respectivos complejos.

La resolución de ( $\pm$ )-**14** se llevó a cabo utilizando la (*S*)-4-fenil-2-oxazolidinona [(*S*)-**15**] como agente de resolución y RDQ (Suárez *et al.*, 2011) para formar el par de oxazolidinonas diastereoisoméricas (*3R,4'S*)-**16** y (*3S,4'S*)-**16** seguida de su hidrólisis como se muestra en el esquema 2. Así, una solución del ácido ( $\pm$ )-**14** en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se hizo reaccionar con DMAP, clorhidrato de *N*-(3-dietilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC·HCl) y (*S*)-**15** como RDQ bajo reflujo durante 2.5 horas. El par de imidas diastereoisoméricas (*3R,4'S*)-**16** y (*3S,4'S*)-**16** se separaron por cromatografía en columna (cc) utilizando sílica gel y eluyendo con hexanos/AcOEt 3:1, obteniéndose el diastereoisómero más polar en ccf en 35% de rendimiento y el diastereoisómero menos polar en 35% de rendimiento.



**Esquema 2.** Resolución del ácido ( $\pm$ )-**14** usando (*S*)-4-fenil-2-oxazolidinona [(*S*)-**15**] como RDQ.

La asignación de la configuración absoluta de las imidas diastereoisoméricas se logró al analizar los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  a partir de la metodología propuesta

previamente por nuestro grupo de trabajo a partir del análisis conformacional de los derivados oxindoloxazolidinonas (Suárez *et al.*, 2011) (Figura 13) y al observar la diferencia de desplazamiento químico  $\Delta\delta^{RS}$  en RMN de  $^1\text{H}$  (Figuras 14 y 15) a partir del RDQ utilizado (S)-**15**. En las figuras 14 y 15 se incluyen los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de ambos diastereoisómeros que muestran los valores  $\Delta\delta$  entre sus señales.

En la figura 13 se muestran los conformeros más estables propuestos para los diastereoisómeros (3*R*, 4'*S*)-**16** (Figura 13A) y (3*S*,4'*S*)-**14** (Figura 13B) (Suárez *et al.*, 2011).

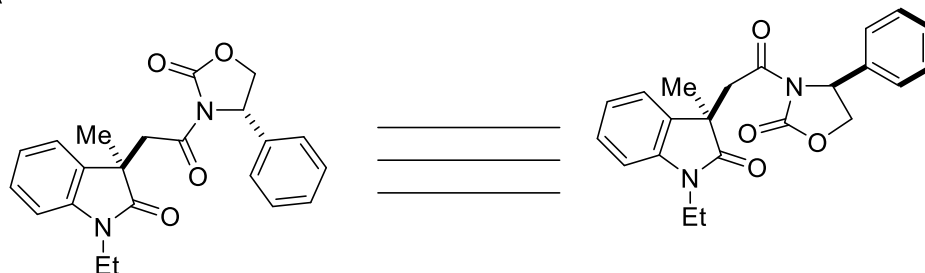
Para el diastereoisómero (3*S*, 4'*S*)-**16** la orientación del sustituyente en C3 ubica a los anillos aromáticos del oxindol y el fenilo de la oxazolidinona uno frente al otro, lo que genera un efecto anisotrópico de protección diamagnética que se puede observar en el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figuras 14 y 15). En la figura 15, las señales del diastereoisómero más polar en ccf muestran que las señales de los protones aromáticos H5, H6 y H7 del anillo aromático del oxindol y H7', H11' y H8', H10' del fragmento del RDQ se encuentran desplazadas a menores frecuencias en comparación con las correspondientes señales del diastereoisómero menos polar en ccf cuyo conformero muestra que el anillo de oxindol está alejado al grupo fenilo de la oxazolidinona, no afectándose entre sí y mostrando los  $\delta$  sin efecto anisotrópico (Figuras 14 y 15, trazo B). Es así que al comparar los  $\delta$  de ambos diastereoisómeros, la mayoría de las señales presentan valores de  $\Delta\delta^{RS}$  con signo (+), con excepción de H4, H8A, H4' y H5'A, que presentan valores (-) de  $\Delta\delta$ .

Cabe señalar la importancia en las señales del sistema AB de H8 en el diastereoisómero (3*S*,4'*S*)-**16** donde se origina una mayor separación entre las dos señales dobles del sistema AB en comparación con la separación en el sistema AB del diastereoisómero (3*R*, 4'*S*)-**16**, lo cual coincide con lo previamente descrito para una serie de imidas diastereoisoméricas (Suárez *et al.*, 2011).

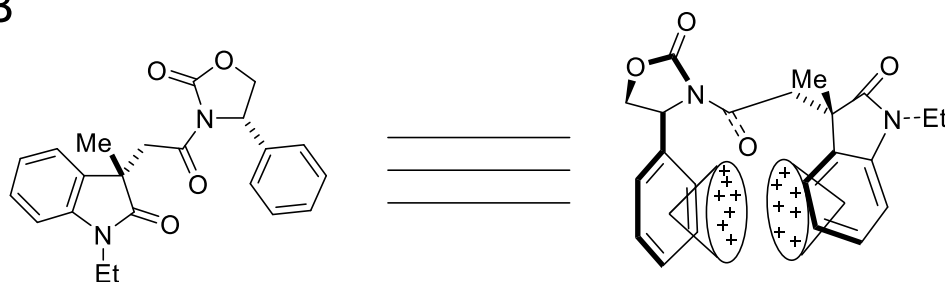
Con base en lo observado en RMN de  $^1\text{H}$  y los modelos conformacionales, al diastereoisómero menos polar en ccf se asignó la configuración absoluta como (3*R*,4'*S*). Esta relación de polaridad en ccf y CA coincide con la misma relación

mostrada en una serie de pares de oxazolidinonas diastereoisoméricas análogas (Suárez *et al.*, 2011).

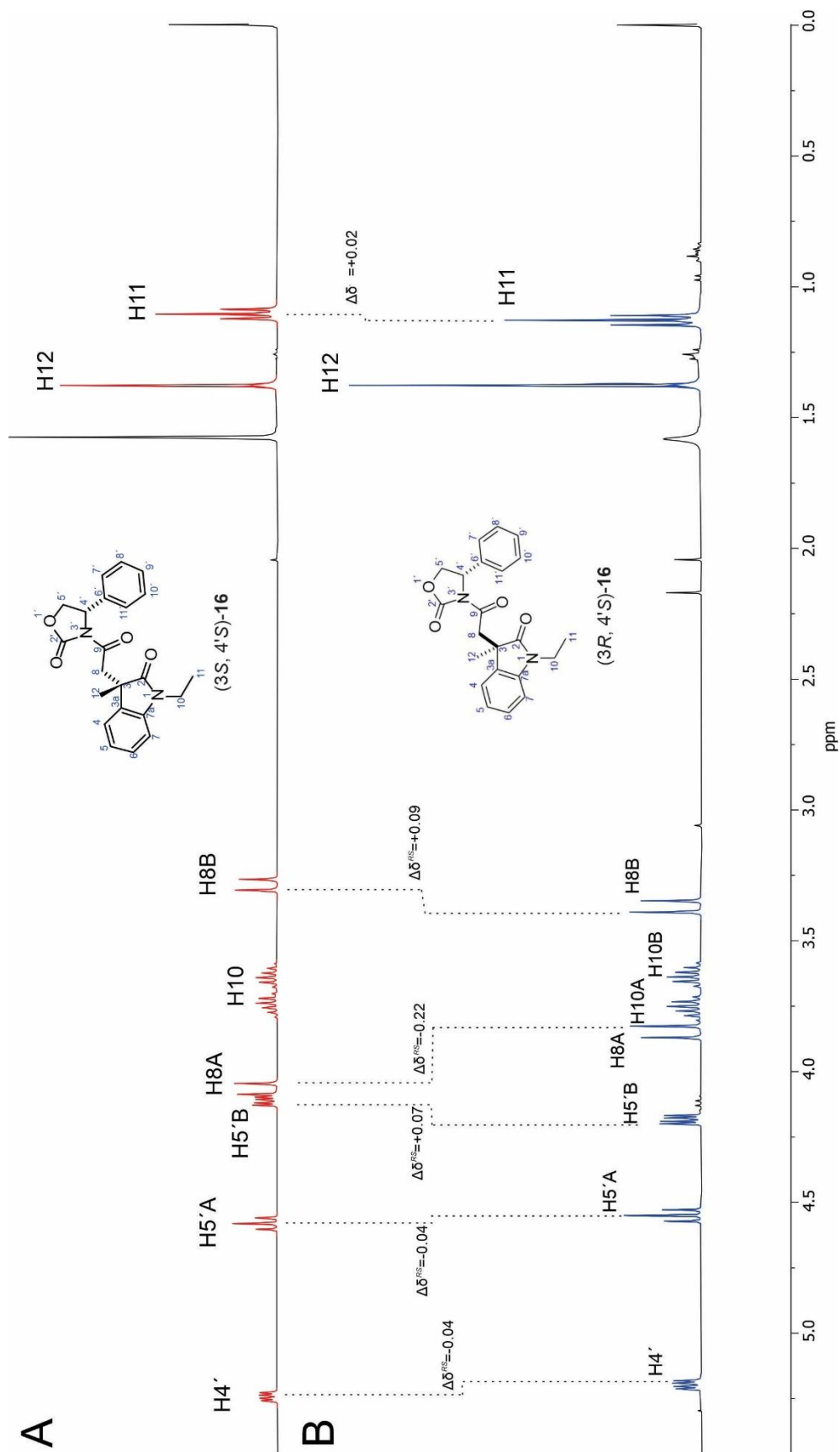
A



B

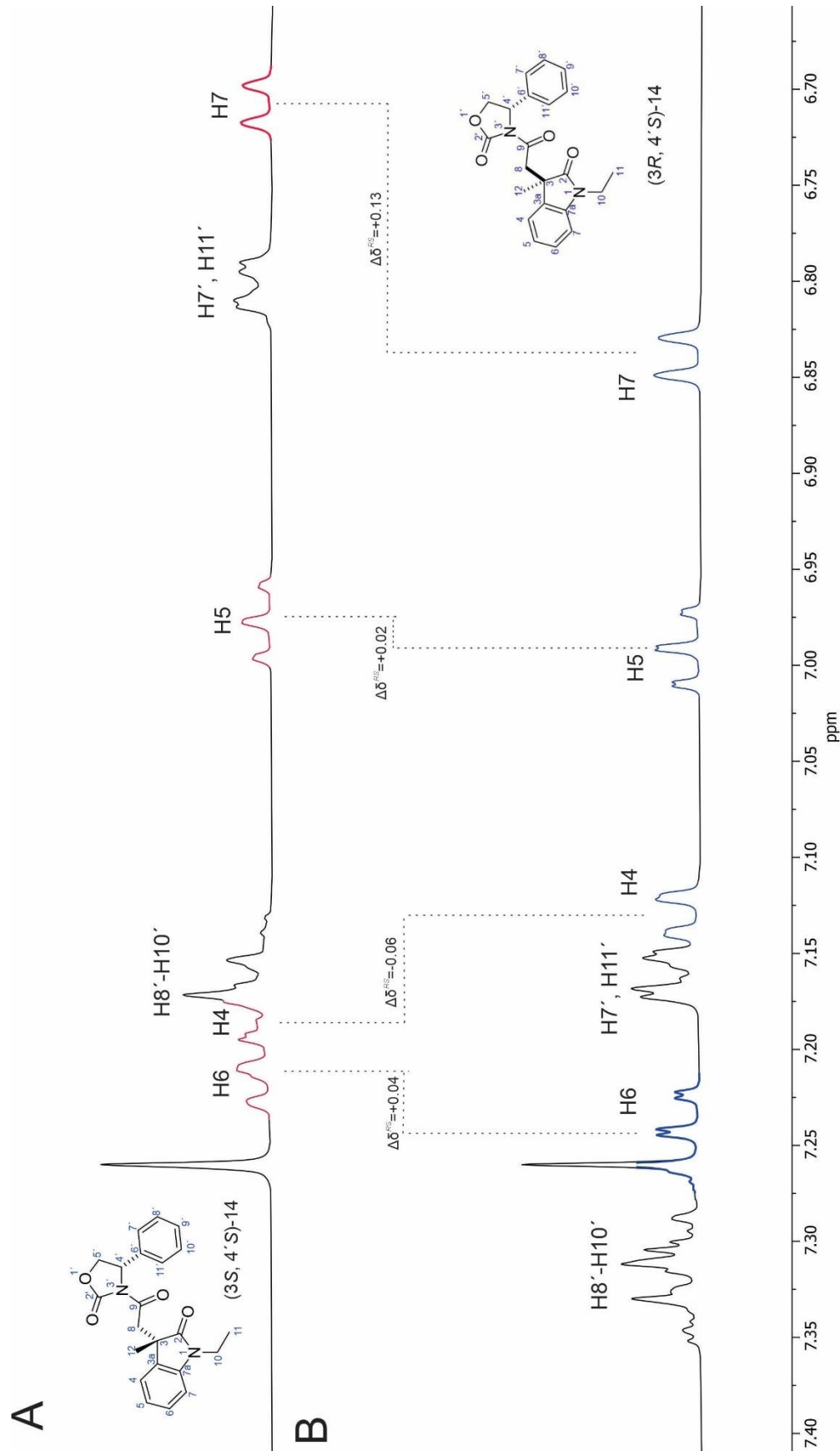


**Figura 13.** Modelo conformacional empírico para el par de diastereoisómeros (3*R*, 4'*S*)-**16** (Trazo A) y (3*S*, 4'*S*)-**16** (Trazo B), mostrando en el diastereoisómero (3*S*, 4'*S*)-**16** (Trazo B) el efecto anisotrópico entre los grupos fenilo del oxindol y del RDQ (*S*)-**15**.



**Figura 14.** Región alifática de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  de (3S, 4'S)-**16** (trazo A) más polar en ccf y (3R, 4'S)-**16** (trazo B) menos polar en ccf.





**Figura 15.** Región aromática de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  de (3*S*, 4'*S*)-**16** (trazo A) más polar en ccf y (3*R*, 4'*S*)-**16** (trazo B) menos polar en ccf.

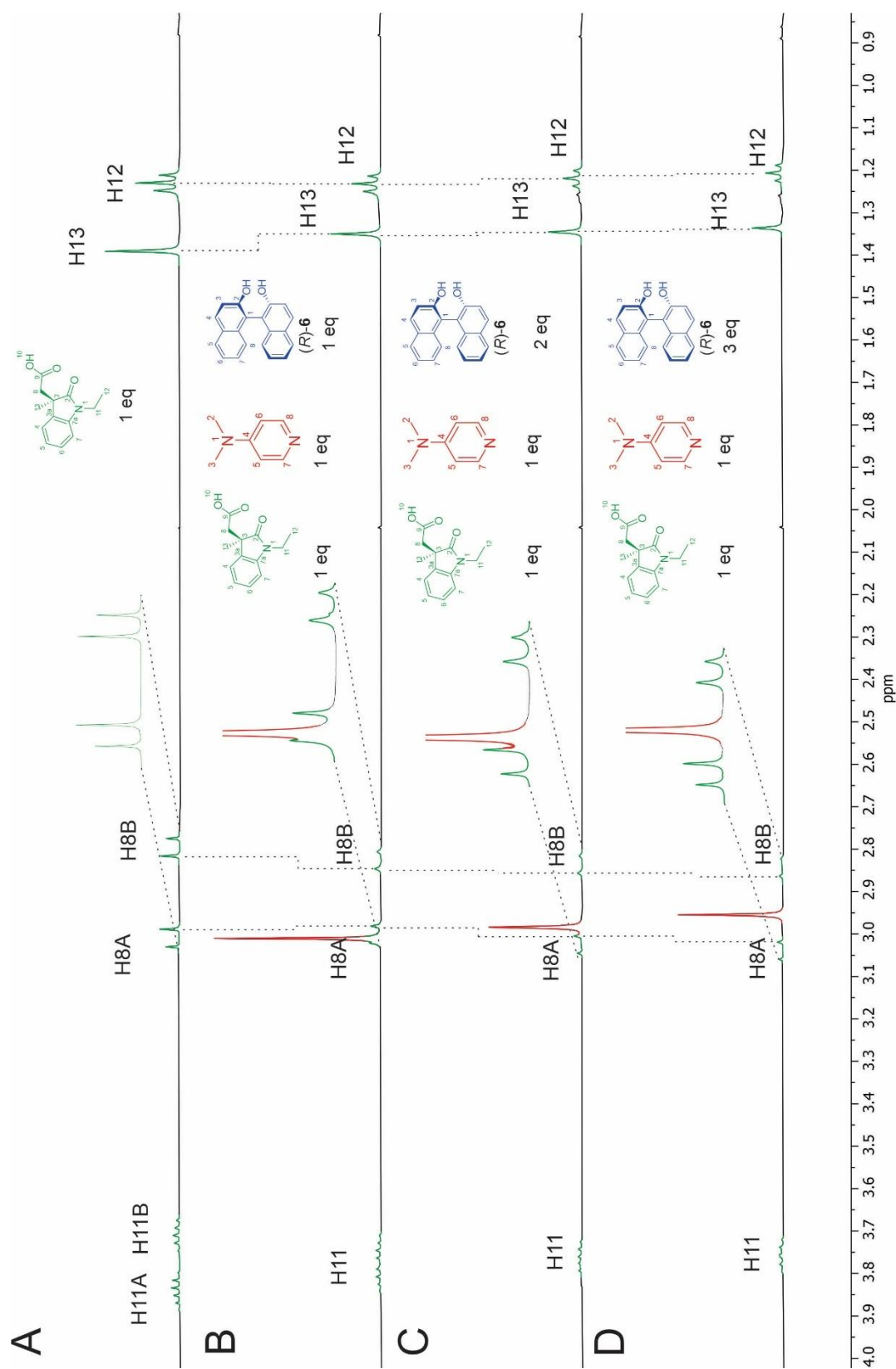
Posteriormente, cada imida diastereoisomérica se sometió a hidrólisis para obtener los ácidos **14** enantioméricamente puros. Cada imida se disolvió en una mezcla de dioxano/agua (2:1) y se hizo reaccionar con LiOOH generado *in situ* a partir de LiOH y H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> manteniendo la mezcla en agitación en un baño de hielo durante 2 horas, lo que condujo a los correspondientes ácidos (*R*)-**14** (33%) y (*S*)-**14** (57%) enantioméricamente puros (Esquema 2).

Una vez obtenidos los ácidos **14** enantioméricamente puros, se obtuvieron los espectros de RMN de <sup>1</sup>H de cada enantiómero por separado: 0.5 mL de una solución de 3 mg de (*R*)-**14** o (*S*)-**14** disueltos en 1 mL de CDCl<sub>3</sub> se colocó en un tubo de RMN, se adicionó 1 eq de (*R*)-BINOL y 1 equivalente de DMAP (Figuras 16 y 17, trazo B).

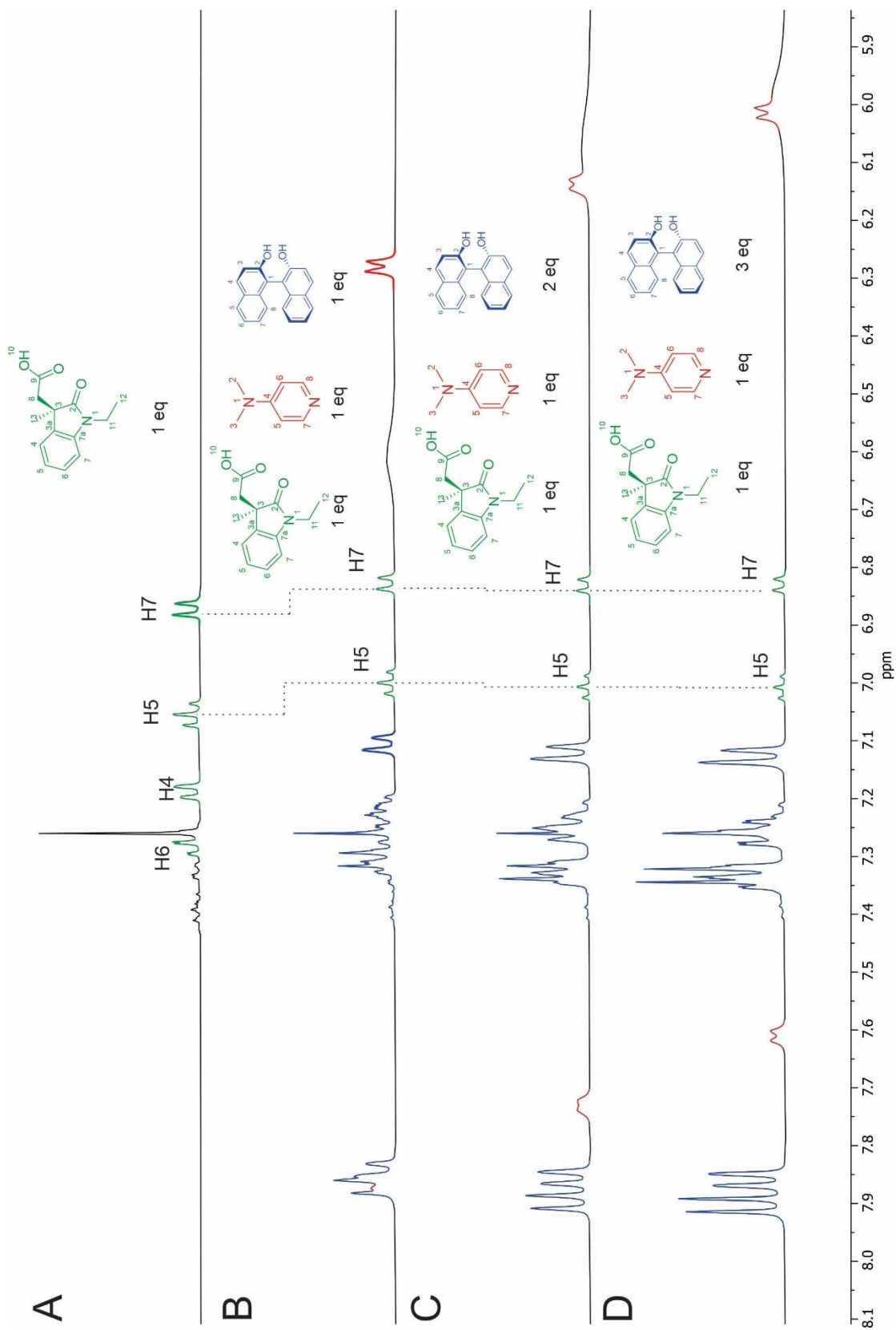
Para evaluar el efecto de la concentración de (*R*)-BINOL en los valores de  $\Delta\delta$ , se obtuvieron los espectros de RMN de <sup>1</sup>H considerando 2 equivalentes (trazo C) y 3 equivalentes (trazo D) de (*R*)-BINOL.

Al analizar los espectros de RMN de <sup>1</sup>H de ambos enantiómeros (*R*)-**14** (Figuras 16 y 17) y (*S*)-**14** (Figuras 18 y 19) en las mezclas 1:1:1 (Trazo A), 1:1:2 (trazo B) y 1:1:3 (trazo C) se observan cambios en los  $\delta$  de las señales de los compuestos involucrados lo que evidencia la formación *in situ* de complejos ternarios (*R*)-BINOL·····(*S*)-**14**·····DMAP y (*R*)-BINOL·····(*R*)-**14**·····DMAP. Para el complejo con (*R*)-**14** las señales del (*R*)-BINOL se desplazan ligeramente a frecuencias mayores al pasar de 1 a 2 equivalentes (Figura 17, trazos A y B), mientras que las señales de DMAP y el ácido (*R*)-**14** se desplazan a menores frecuencias (Figura 16 y 17, trazos A, B, C).

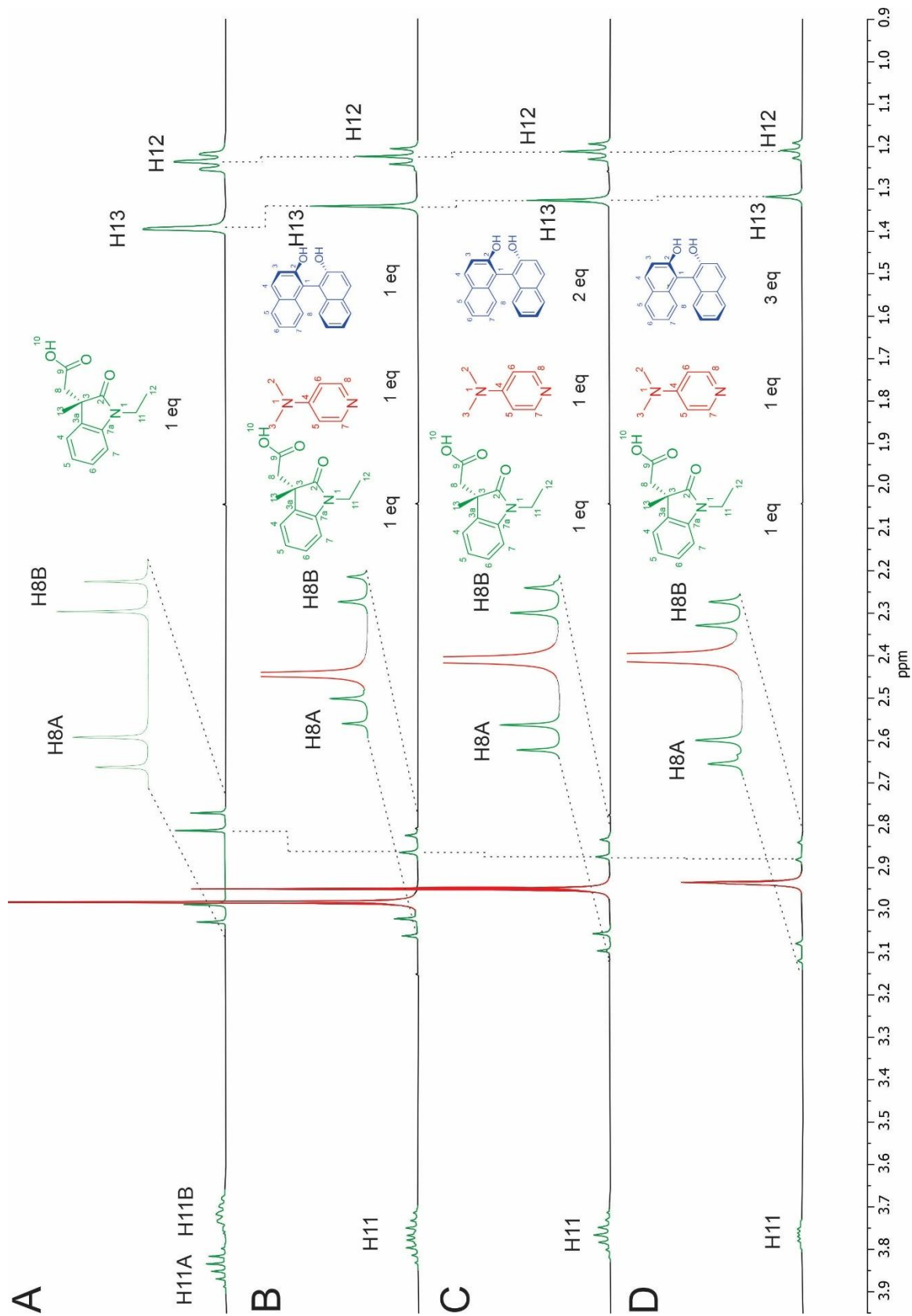
Para el caso del complejo con (*S*)-**14**, las señales del BINOL también se desplazan ligeramente a frecuencias mayores con 2 y 3 equivalentes de BINOL, las señales de la DMAP se desplazan a frecuencias más bajas al aumentar los equivalentes del BINOL, y las señales del ácido (*S*)-**14** prácticamente no se desplazan al cambiar de 1 a 2 y a 3 equivalentes del BINOL (Figuras 18 y 19, trazos A, B, C).



**Figura 16.** Región alifática de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  de (R)-14 (trazo A) y de las mezclas 1:1:1 (trazo B), 1:1:2 (trazo C) y 1:1:3 (trazo D) de (R)-14, DMAP y (R)-6.

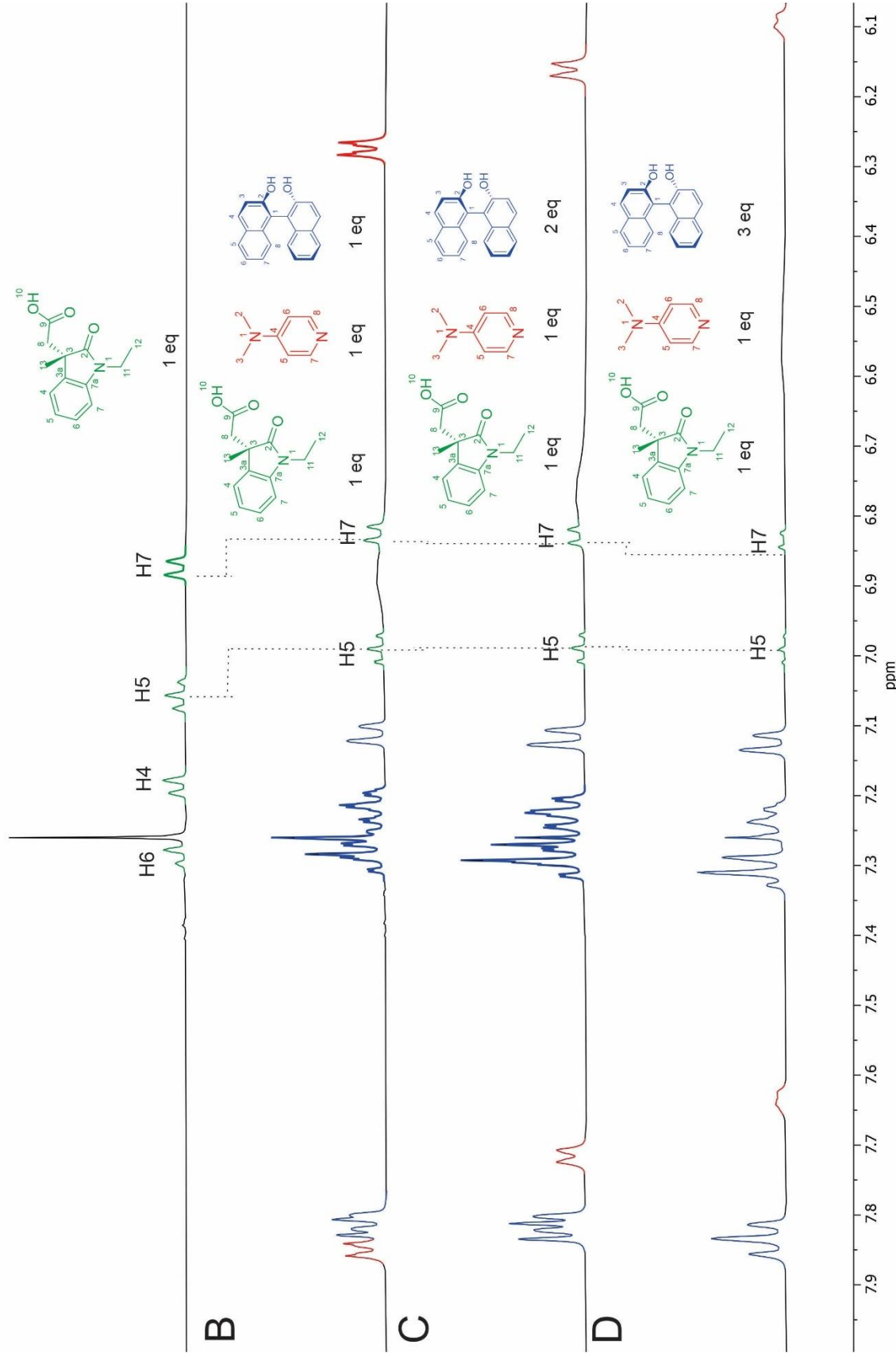


**Figura 17.** Región aromática de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  de (R)-14 (trazo A) y de las mezclas 1:1:1 (trazo B), 1:1:2 (trazo C) y 1:1:3 (trazo D) de (R)-14, DMAP y (R)-6.



**Figura 18.** Región alifática de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  de (S)-**14** (trazo A) y de las mezclas 1:1:1 (trazo B), 1:1:2 (trazo C) y 1:1:3 (trazo D) de (S)-**14**, DMAP y (R)-**6**.

A



**Figura 19.** Región aromática de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  de (S)-14 (trazo A) y de las mezclas 1:1:1 (trazo B), 1:1:2 (trazo C) y 1:1:3 (trazo D) de (S)-14, DMAP y (R)-6.

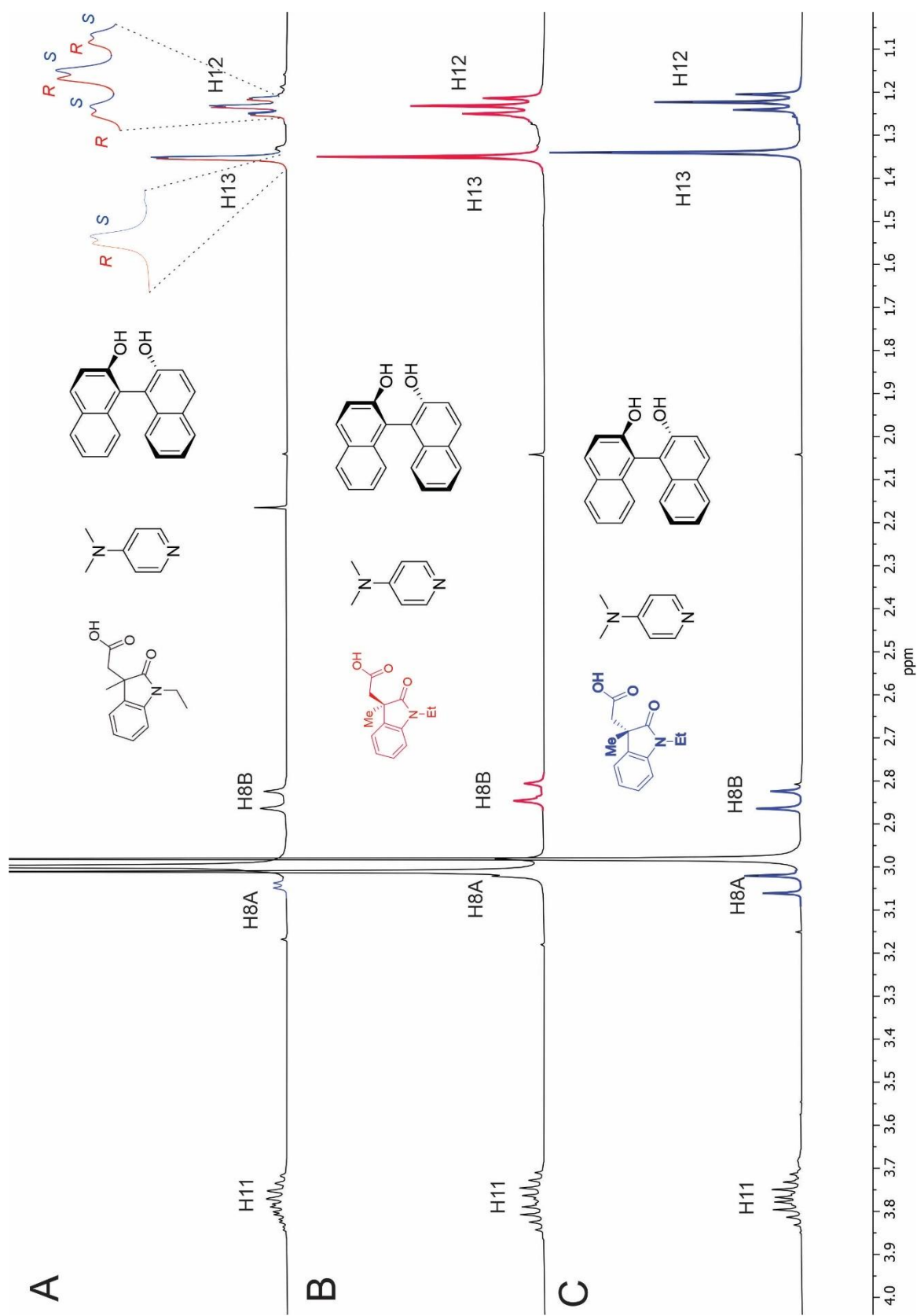
Finalmente, los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de cada enantiómero (*R*)-**14** y (*S*)-**14** en las mezclas 1:1:1 y 1:1:3 con DMAP y (*R*)-BINOL se compararon con los espectros correspondientes de las mezclas 1:1:1 y 1:1:3 del ácido racémico ( $\pm$ )-**14**, DMAP y (*R*)-BINOL para asignar las señales de cada enantiómero en las señales enantiodiferenciadas (Figuras 20-23).

En el caso de la región alifática, se determinó que para las señales enantiodiferenciadas del metilo H13, en ambos casos la señal correspondiente a (*R*)-**14** se desplaza a frecuencias mayores. En el caso del metilo H12, en el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de la mezcla 1:1:1 se observa que la señal correspondiente al enantiómero (*R*)-**14** se desplaza a frecuencias mayores, caso contrario a lo que se observa en el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de la mezcla 1:1:3, en el cual observamos a frecuencias mayores las señales correspondientes al enantiómero (*S*)-**14**. En el caso del protón H8A, podemos observar el desplazamiento a frecuencias mayores de la señal correspondiente a (*S*)-**14** en ambas mezclas, mientras que, en la mezcla 1:1:1 la señal de (*R*)-**14** se encuentra traslapada con la señal correspondiente a H2 y H3 de la DMAP. Al aumentar la concentración a 3 equivalentes de (*R*)-**6**, la señal de H8A se comienza a resolver mostrando que se encuentra a menores frecuencias la señal correspondiente a (*R*)-**14**. En estas señales correspondientes a H8A, la  $\Delta\delta^{\text{RS}}$  se puede observar con mayor facilidad el desplazamiento químico, lo que podría dar pie a establecer una metodología a partir de lo observado para poder asignar la configuración absoluta de moléculas análogas.

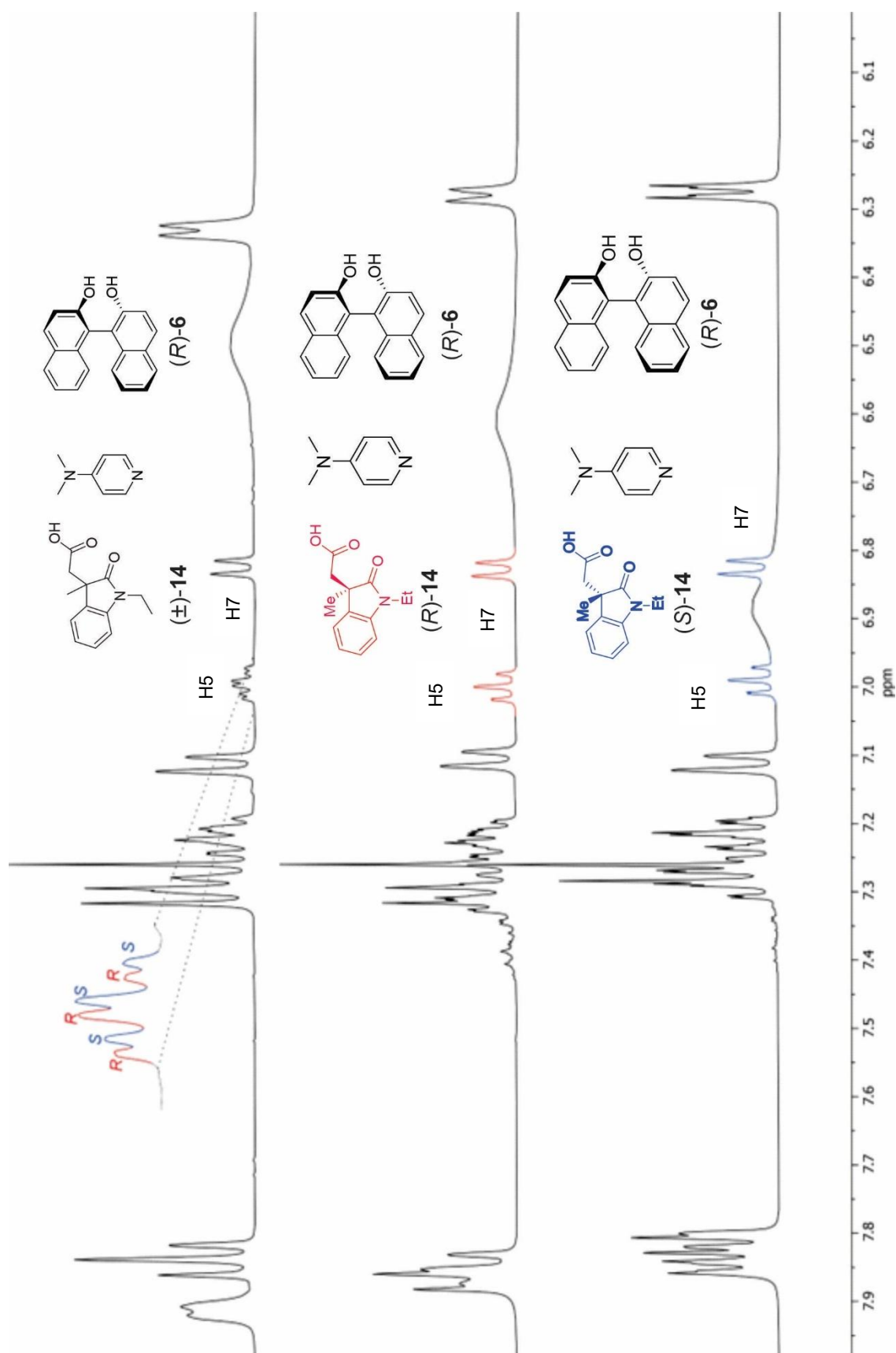
Para la región aromática, la enantiodiferenciación se observa en los protones H5 y H7. En el caso de la señal del protón H5, se observa que la señal correspondiente a (*R*)-**14** se desplaza a frecuencias mayores en la mezcla 1:1:1, corroborando esta tendencia al analizar la mezcla 1:1:3. Para la señal correspondiente a H7, se observa que en mezcla 1:1:1 su señal no se resuelve, sin embargo, en el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de la mezcla 1:1:3 se observa un desdoblamiento en su señal, lo cual, al comparar señales con la de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de los enantiómeros, se observa que la señal correspondiente a (*S*)-**14** se encuentra a

frecuencias mayores, mientras que la señal de (*R*)-**14** se encuentra a frecuencias menores.

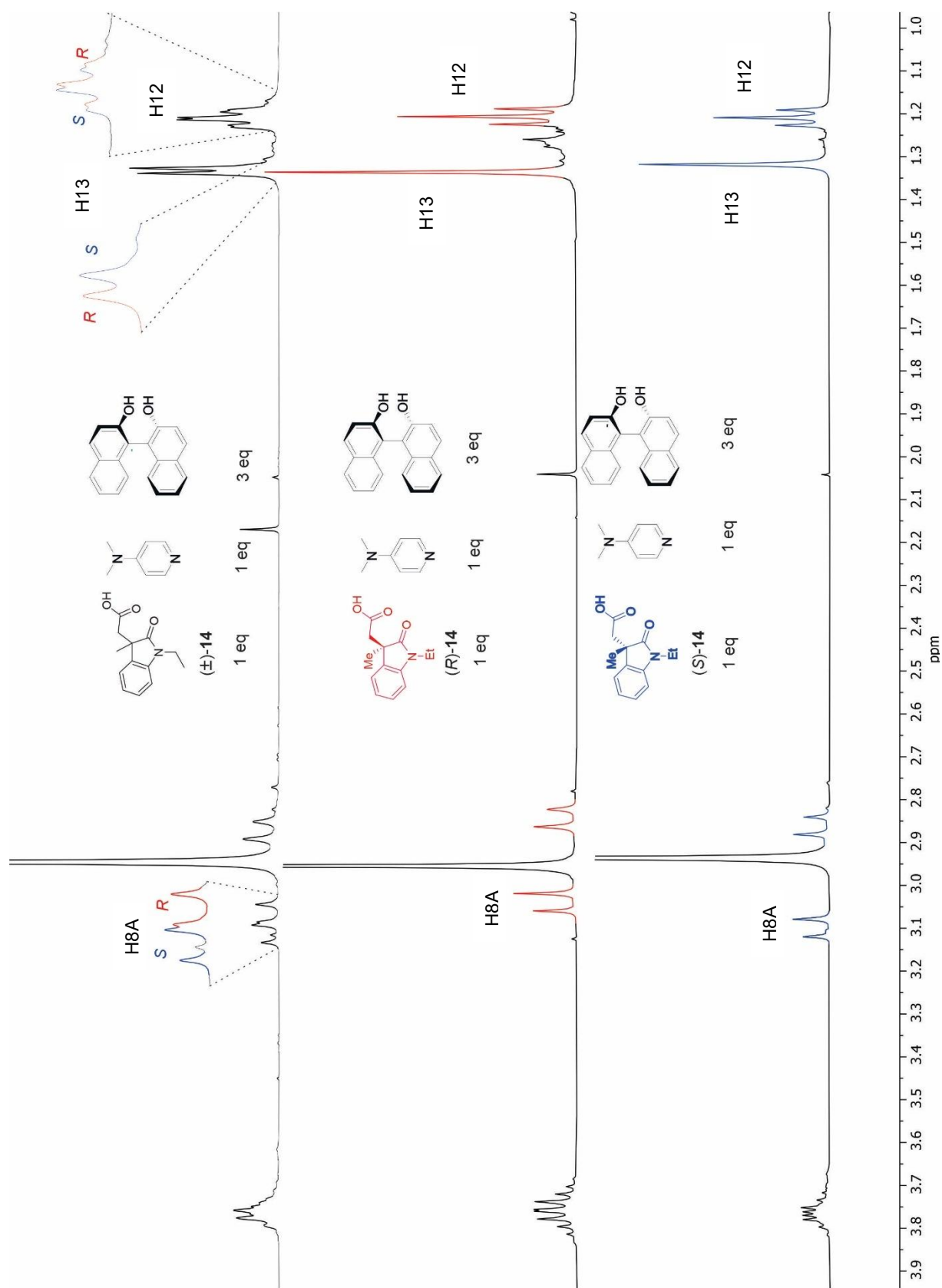




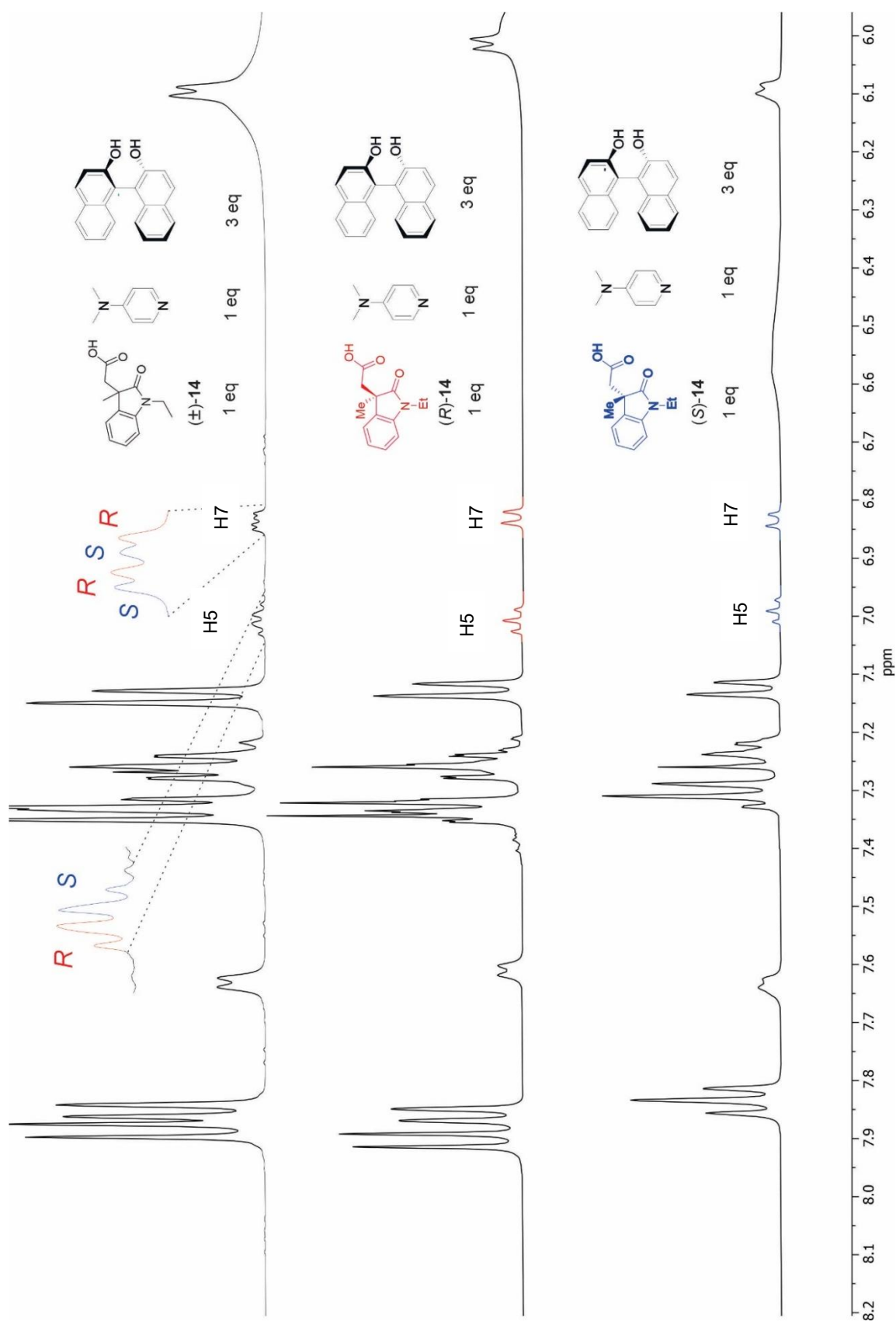
**Figura 20.** Región alifática de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  de las mezclas 1:1:1 de (±)-**14**, DMAP y (R)-**6**, (trazo A), 1:1:1 de (R)-**14**, DMAP y (R)-**6** (trazo B) y 1:1:1 de (S)-**14**, DMAP y (R)-**6** (trazo C).



**Figura 21.** Región aromática de los espectros de RMN de <sup>1</sup>H a 400 MHz en CDCl<sub>3</sub> de las mezclas 1:1:1 de (±)-14, (R)-6 y DMAP (trazo A), 1:1:1 de (R)-14, (R)-6 y DMAP (trazo B) y 1:1:1 de (S)-14, (R)-6 y DMAP (trazo C).



**Figura 22.** Región alifática de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  de las mezclas 1:3:1 de (±)-14, (R)-6 y DMAP (trazo A), 1:3:1 de (R)-14, (R)-6 y DMAP (trazo B) y 1:3:1 de (S)-13, (R)-6 y DMAP (trazo C).



**Figura 23.** Región aromática de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  de las mezclas 1:3:1 de (±)-14, (R)-6 y DMAP (trazo A), 1:3:1 de (R)-14, (R)-6 y DMAP (trazo B) y 1:3:1 de (S)-14, (R)-6 y DMAP (trazo C).

## 6. CONCLUSIONES

Fue posible llevar a cabo la síntesis del ácido ( $\pm$ )-1-metil-3- etiloxindolilacético (**14**) en 6 pasos de reacción con la ruta de síntesis propuesta partir del ácido 3-indolilacético (**8**) en buen rendimiento. Su identificación se llevó a cabo mediante RMN de protón.

Se demostró que al agregar un equivalente de (*R*)-BINOL (**6**) a una solución de 3 mg del ácido ( $\pm$ )-**14** no se producen cambios en el espectro de RMN de protón, sin embargo, al adicionar a la mezcla un equivalente equimolar de una base orgánica como la 4-DMAP, se observa la enantiodiferenciación de algunas de las señales del ácido racémico ( $\pm$ )-**14**.

Se evaluó el efecto de la concentración del (*R*)-BINOL (**6**) y se demostró que, al incrementar los equivalentes de éste, manteniendo 1 equivalente 4-DMAP, hay una mejor separación de algunas de las señales del ácido ( $\pm$ )-**14**.

La enantiodiferenciación se pudo observar principalmente en los protones de H8 y H11 los cuales, al agregar distintas cantidades de (*R*)-**6**, las señales de los protones H8 se empezaban a separar pudiendo diferenciar ambos pares de enantiómeros mientras que las señales de los protones de H11 se comenzaban a traslapar de mayor forma al agregar más equivalentes de (*R*)-**6**.

Posteriormente, se llevó a cabo la resolución del ácido ( $\pm$ )-**14** utilizando la (*S*)-4-fenil-2-oxazolidinona (**15**) como RDQ vía la formación del par de diastereoisómeros (*3R,4'S*)-**16** y (*3S,4'S*)-**16** (Suárez *et al.*, 2011) y su posterior hidrólisis seguida de tratamiento ácido permitió obtener los correspondientes ácidos (*R*)-**14** y (*S*)-**14** enantioméricamente puros.

Se prepararon soluciones por separado de cada enantiómero (*R*)-**14** y (*S*)-**14** con (*R*)-BINOL y 4-DMAP en mezclas 1:1:1, 1:2:1 y 1:3:1 obteniendo sus respectivos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  en los cuales existen  $\Delta\delta$  entre sí, en las cuales, las señales del enantiómero (*R*)-**14** se desplazan a menores frecuencias, mientras que las señales del enantiómero (*S*)-**14** no presentan cambios significativos.

Al comparar los espectros de los ácidos enantioméricamente puros con los del ácido racémico, se confirmó que las señales en los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  corresponden a la enantiodiferenciación del ácido ( $\pm$ )-**14**, lográndose asignar las señales de cada enantiómero en las señales enantiodiferenciadas, confirmando la formación de complejos diastereoisoméricos ternarios estables a partir de interacciones no covalentes entre el binomio (*R*)-BINOL-DMAP y cada uno de los enantiómeros del ácido racémico, corroborando la eficacia del binomio como agente de solvatación quiral (ASQ) de ácidos oxindolilacéticos similares a **14**.

Se observó que la señal correspondiente al protón H8A es de suma importancia debido a que las  $\Delta\delta^{RS}$  presentadas en esta señal nos dan la posibilidad de establecer una metodología que permita asignar la configuración absoluta de ácidos oxindolacéticos 1,3 disustituídos como **14** usando el binomio (*R*)-BINOL-DMAP como ASQ.

## 7. PARTE EXPERIMENTAL

### 7.1 Generalidades

Los compuestos sintetizados en este trabajo fueron purificados a través de columna cromatográfica rápida (flash) utilizando sílica gel 60 (230-400 mallas) de Aldrich.

La cromatografía analítica de capa fina (c.c.f.) se realizó en placas de aluminio con sílica gel 60 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 que se realizaron empleando radiación de microondas se llevaron a cabo utilizando un equipo de microondas de tipo mono modal de la compañía CEM corporation, CEM Discover Bench Mate, equipado con un sensor de infrarrojo.

Los espectros de RMN de <sup>1</sup>H se obtuvieron a temperatura ambiente utilizando un espectrómetro BRUKER 400 trabajando a 400 MHz utilizando CDCl<sub>3</sub> como disolvente. Los desplazamientos químicos (δ) se dan en partes por millón (ppm) a frecuencias altas utilizando como referencia el desplazamiento químico del tetrametilsilano (TMS) y las constantes de acoplamiento (J) en Hz.

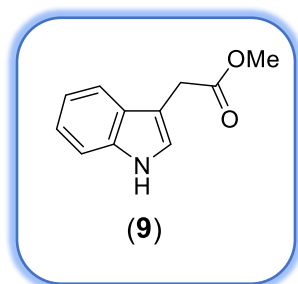
## 7.2 Síntesis del ácido 1-etil-3-metiloxindolilacético

### Obtención del 2-(3-indolil) acetato de metilo (9).

A una solución de 3g del ácido 3-indolilacético (**8**) disueltos en 15 mL de MeOH se le adicionaron 5 gotas de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La mezcla de reacción se colocó bajo irradiación de microondas (300 w, 90°C) durante 15 minutos. Concluido el tiempo, el crudo de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. Posteriormente se adicionaron 50 mL de AcOEt y se realizaron lavados con NaHCO<sub>3</sub> (3 x 20 mL) y con NaCl (3 x 20 mL). La solución se secó utilizando Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida.

Se obtuvieron 3.0354 g (94% de rendimiento) del éster **9** en forma de un sólido color marrón.

La identificación del compuesto se realizó mediante comparación directa de R<sub>f</sub> en c.c.f. con una muestra auténtica. Los datos espectroscópicos nos muestran la obtención de este compuesto (Figura 24, Apéndice).





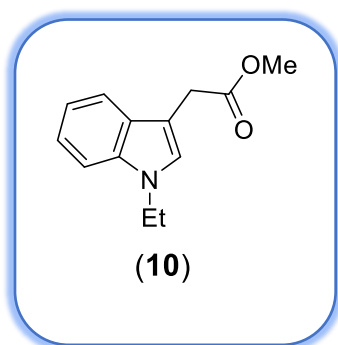
### Obtención del 2-(1-etil-3-indolil) acetato de metilo (10).

A una solución de 0.4489 g del éster **9** disuelto en 15 mL de THF se le agregaron 4 equivalentes (9.48 mmol, 0.5330 g) de KOH y 0.06 equivalentes (0.14 mmol, 0.0456 g) de TBAB y se colocó en agitación durante 5 minutos. Posteriormente se adicionaron 4 equivalentes (9.49 mmol, 1.0341 g) de EtBr y se dejó en agitación constante durante 1.5 horas. Concluido el tiempo de reacción, se agregaron 15 mL de agua. Para realizar la extracción se adicionaron 50 mL de AcOEt y se realizaron lavados con NaCl (2 x 20 mL). La solución se secó utilizando Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida.

El crudo de reacción se purificó mediante c.c. eluyendo con hexano/AcOEt 3:1.

Se obtuvieron 0.4833 g (94% de rendimiento) de **10** en forma de aceite color marrón.

La identificación del compuesto se realizó mediante comparación directa de R<sub>f</sub> en c.c.f. con una muestra auténtica. Los datos espectroscópicos nos muestran la obtención de este compuesto (Figura 25, Apéndice).



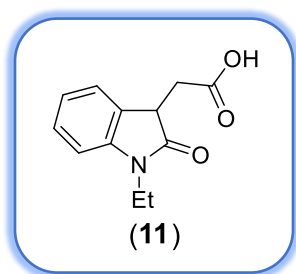
### Obtención del ácido 1-etil-3-oxindolilacético (**11**).

Una solución de 0.3676 g de **10** disuelto en 10 equivalentes de DMSO y 10 equivalentes de HCl, se colocó en agitación durante 24 horas. Concluido el tiempo de reacción se agregaron 50 mL de AcOEt y 25 mL de agua. Para realizar la extracción se realizaron lavados con NaHCO<sub>3</sub> (5 x 20 mL) y se separaron las fases orgánica y acuosa.

La fase acuosa se acidificó utilizando HCl hasta alcanzar un pH de 1. Posteriormente se extrajo con AcOEt (5 x 20 mL). La solución se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se evaporó a presión reducida.

El crudo de reacción se purificó mediante c.c. eluyendo con hexano/AcOEt 3:1.

Se obtuvieron 0.2596 g (70% de rendimiento) de **11** en forma de sólido blanco.



### Obtención del 2-(1-etil-2-oxo-3-indolil) acetato de metilo (12).

#### Método A:

Una solución de 0.3676 g de **10** disuelto en 10 equivalentes de DMSO y 10 equivalentes de HCl, se colocó en agitación durante 24 horas. Concluido el tiempo de reacción se agregaron 50 mL de AcOEt y 25 mL de agua. Para realizar la extracción se realizaron lavados con NaHCO<sub>3</sub> (5 x 20 mL) y se separaron las fases orgánica y acuosa.

La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida.

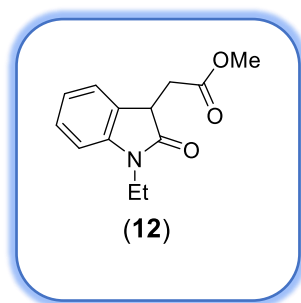
Se obtuvieron 0.1064 g (27% de rendimiento) de **12** en forma de aceite color marrón.

#### Método B

A una solución de 0.3038 g del ácido **11** disueltos en 5 mL de MeOH se le adicionaron 5 gotas de HCl. La mezcla de reacción se colocó bajo irradiación de microondas (200 w, 65°C) durante 10 minutos. Concluido el tiempo, el crudo de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. Posteriormente se adicionaron 50 mL de AcOEt y se realizaron lavados con NaHCO<sub>3</sub> (3 x 20 mL) y con NaCl (3 x 20 mL). La solución se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida.

El crudo de reacción se purificó mediante c.c. eluyendo con hexano/AcOEt 3:1.

Se obtuvieron 0.2031 g (73% de rendimiento) de **12** en forma de aceite color marrón.



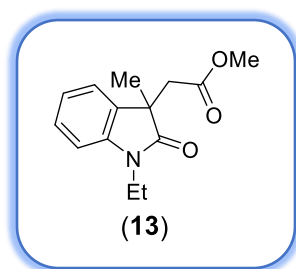
### Obtención de 2-(1-etil-3-metil-2-oxo-3-indolil) acetato de metilo (13).

Una solución de 0.2696 g de **12** disuelto en acetona se le agregaron 10 equivalentes de  $K_2CO_3$  y se colocó en agitación durante 30 min. Concluido el tiempo, se le agregaron 2 equivalentes de MeI y se colocó a reflujo durante 2 horas. Una vez concluido el tiempo se le agregan 2 equivalentes más de MeI y se deja durante 2 horas más a reflujo. Durante 3 intervalos de dos horas se le vuelve a adicionar la misma cantidad de equivalentes de MeI. Concluido el tiempo de reacción, se filtra el  $K_2CO_3$  y se agregaron 30 mL de AcOEt.

La extracción se realizó haciendo lavados con  $H_2O$  (2 x 15 mL) y se guardó la fase orgánica. A la fase acuosa se le realizaron lavados con AcOEt (2 x 20 mL). Posteriormente se juntaron las fases orgánicas y se le realizaron lavados con NaCl (2x15 mL). La fase orgánica se secó con  $Na_2SO_4$  anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida.

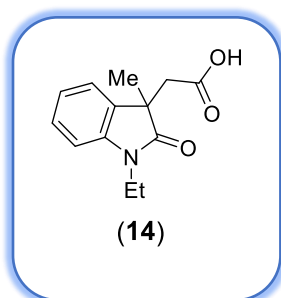
El crudo de reacción se purificó mediante c.c. eluyendo con hexano/AcOEt 3:1.

Se obtuvieron 0.231 g (80% de rendimiento) de **13** en forma de aceite color amarillo.



### Obtención del ácido 1-etil-3-metil-oxindolilacético (**14**).

Una solución de 0.1161 g de **13** disuelto en 10 mL de MeOH y 5 mL de NaOH al 15% se calentó a 50°C durante 30 min. Concluido el tiempo, la mezcla se enfrió a 0°C y se le adiciono HCl concentrado hasta llegar a pH=1. Posteriormente se diluyó la mezcla con 20 mL de agua y se realizó la extracción. La extracción se realizó con AcOEt (4 x 20 mL). La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se evaporó a presión reducida. El crudo de reacción se purificó mediante c.c. eluyendo con hexano/AcOEt 3:1. Se obtuvieron 0.0975 g (89% de rendimiento) de **14** en forma de sólido blanco.



### 7.3 Resolución del ácido 1-etil-3-metil-oxindolilacético ( $\pm$ )-14.

#### Obtención de la ( $\pm$ )-3-(2-((S)-1-etil-3-metil-2-oxo-3-indolil)acetil)-4-fenil-2-oxazolidinona (16).

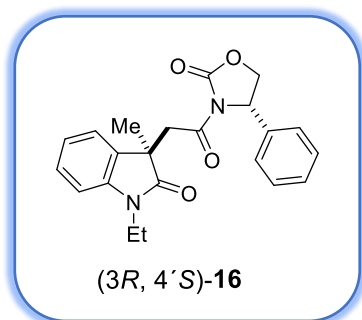
A una solución de 0.206 g ( $\pm$ )-14 en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) se le adicionaron 10 equivalentes (1.0789 g) de 4-DMAP, 4 equivalentes (0.6772 g) de EDC·HCl y 1 equivalente (0.144 g) de (S)-(+)-4-feniloxazolidinona. La mezcla de reacción se agitó bajo reflujo durante 2.5 horas. Posteriormente se dejó enfriar a temperatura ambiente y se le adicionaron 10 mL más de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para realizar la extracción.

La extracción se realizó haciendo lavados con NH<sub>4</sub>Cl (2 x 15 mL), NaHCO<sub>3</sub> (2 x 15 mL) y NaCl (2 x 15 mL).

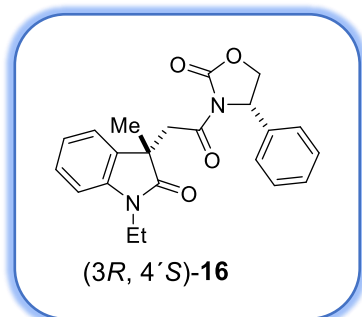
La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida.

El crudo de reacción se purificó mediante c.c. eluyendo con hexano/AcOEt 3:1.

Se obtuvieron 0.1168 g (35%) de (3R, 4'S)-16 y 0.1165 g (35%) de (3S, 4'S)-16.



RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.35-7.28 (1H, sobrep, H4),  $\delta$  7.35-7.28 (1H, sobrep, H6),  $\delta$  7.35-7.28 (1H, sobrep, H8'), 7.27-7.22 (1H, sobrep, H9'),  $\delta$  7.27-7.22 (1H, sobrep, H10'), 7.17-7.12 (1H, sobrep, H7'), 7.17-7.12 (1H, sobrep, H11'), 6.99 (1H, t,  $J$  = 7.5 Hz, H5), 6.85 (1H, d,  $J$  = 7.8 Hz, H7), 5.19 (1H, dd,  $J$  = 8.7 Hz, H4), 4.55 (1H, t  $J$  = 8.8 Hz H5A'), 4.19 (1H, dd,  $J$  = 8.7 Hz, H5'B), 3.82, 3.39 (2H, dd,  $J$  = 17.3, H8), 3.75, (1H, dc,  $J$  = 7.0, 14.0 Hz, H10A), 3.63 (1H, dc,  $J$  = 7.0, 14.0 Hz, H10B) 1.37 (1H, s, H13), 1.13 (1H, t,  $J$  = 7.2, H12).



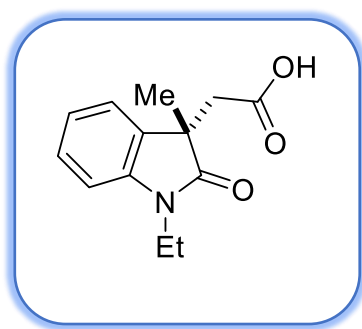
RMN de <sup>1</sup>H (400MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.22-7.13 (1H, sobrep, H4),  $\delta$  7.22-7.13 (1H, sobrep, H6),  $\delta$  7.22-7.13 (1H, sobrep, H8'),  $\delta$  7.22-7.13 (1H, sobrep, H9'),  $\delta$  7.22-7.13 (1H, sobrep, H10'),  $\delta$  7.22-7.13 (1H, sobrep, H7'), 6.98 (1H, t,  $J$  = 7.4 Hz, H5), 6.81 (1H, d,  $J$  = 7.9 Hz,

H11'), 6.71 (1H, d,  $J = 7.7$  Hz, H7), 5.23 (1H, dd,  $J = 8.6$  Hz, H4'), 4.58 (1H, t,  $J = 8.7$  Hz, H5A'), 4.12 (1H, dd,  $J = 8.6$  Hz, H5'B), 4.06, 3.28 (2H, dd,  $J = 16.6$  Hz, H8), 3.74 (1H, dc,  $J = 14.2, 6.8$ , H10A), 3.64 (1H, dc,  $J = 14.2, 6.8$ , H10B), 1.38 (1H, s, H12), 1.10 (1H, t,  $J = 7.2$  Hz, H11)

### Obtención de los ácidos enantioméricamente puros (*R*) y (*S*)-1-etil-3-metiloxindolilacético (**14**).

A una solución del correspondiente diastereoisómero (*3R*, 4'*S*)-**16** (0.1168 g) o (*3S*, 4'*S*)-**16** (0.1165 g) en 12 mL de mezcla 1,4-dioxano/H<sub>2</sub>O (2:1), se le adicionaron 4 equivalentes de LiOH disuelto en 8 equivalentes de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y se llevó a 0°C durante 2 horas. Concluido el tiempo de reacción, se adicionaron 50 ml de AcOEt se realizó la extracción con NaHCO<sub>3</sub> (4 x 20 mL). La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. La fase acuosa se acidificó utilizando HCl hasta alcanzar un pH de 1. Posteriormente se realizaron lavados con AcOEt (4 x 20 mL). La solución se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se evaporó a presión reducida. Se obtuvieron 0.024 g de (*R*)-**14** (33% de rendimiento) y 0.041 g de (*S*)-**14** (57% de rendimiento)

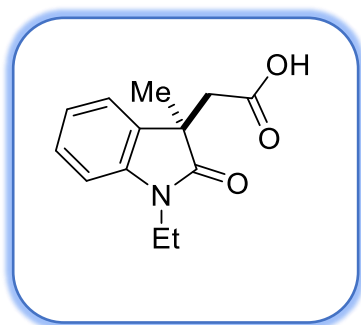
### Ácido (*S*)-1-etil-3-metiloxindolilacético (**14**)



RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.27 (1H, t, *J* = 7.7 Hz, H6), 7.18 (1H, d, *J* = 7.4 Hz, H4), 7.06 (1H, t, *J* = 7.56 Hz, H5), 6.88 (1H, d, *J* = 7.84 Hz, H7), 3.83 (1H, dc, *J* = 14.04, 7.2 Hz, H11A) 3.71 (1H, dc, *J* = 14.2, 7.2 Hz, H11B), 2.98 (1H, d, *J* = 16.5 Hz, H11A), 2.81 (1H, d *J* = 16.5 Hz, H11B), 1.39 (3H, s, H13), 1.23 (3H, t, *J* = 7.2 Hz, H12).



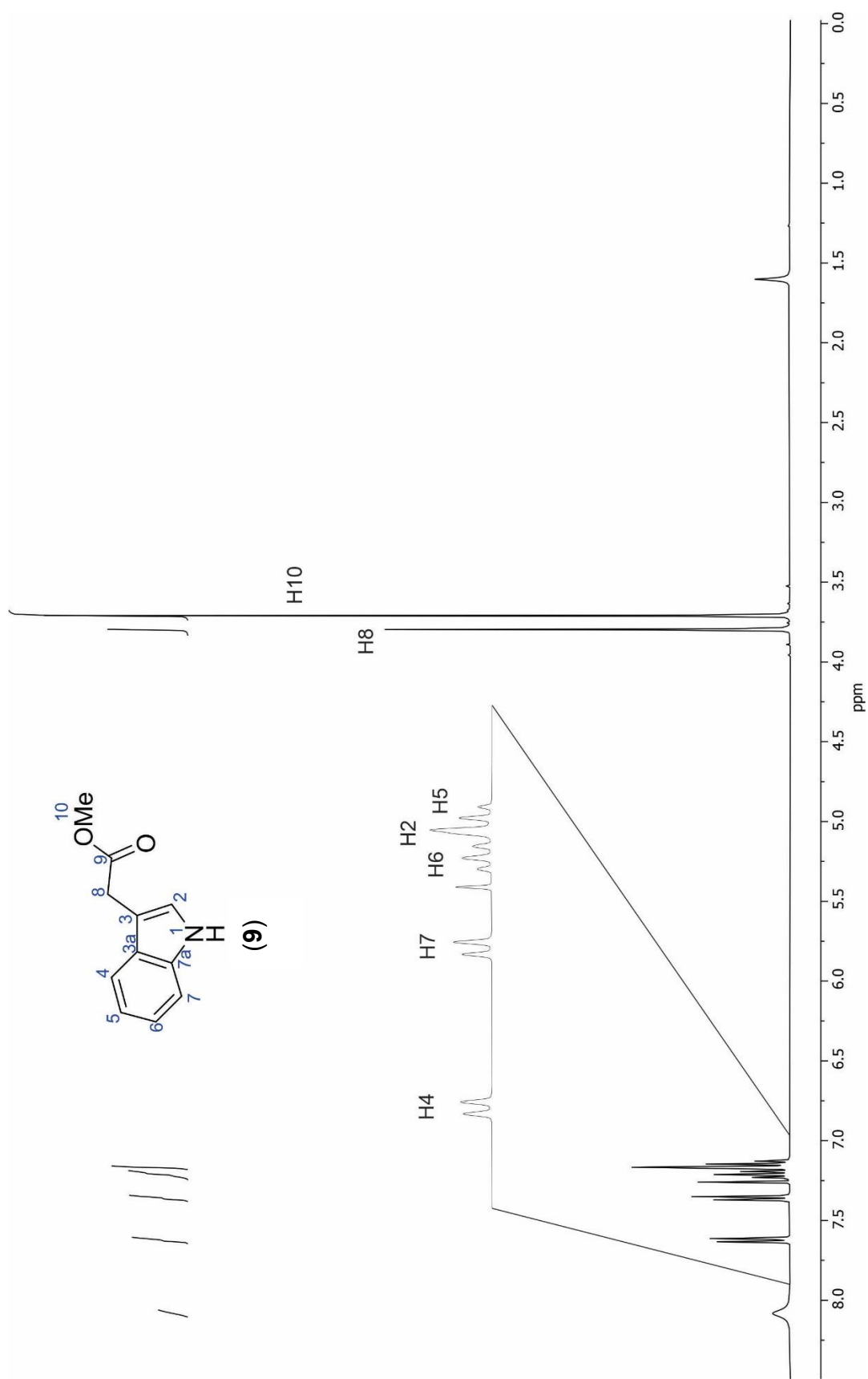
**Ácido (*R*)-1-etil-3-metiloxindolilacético (14)**



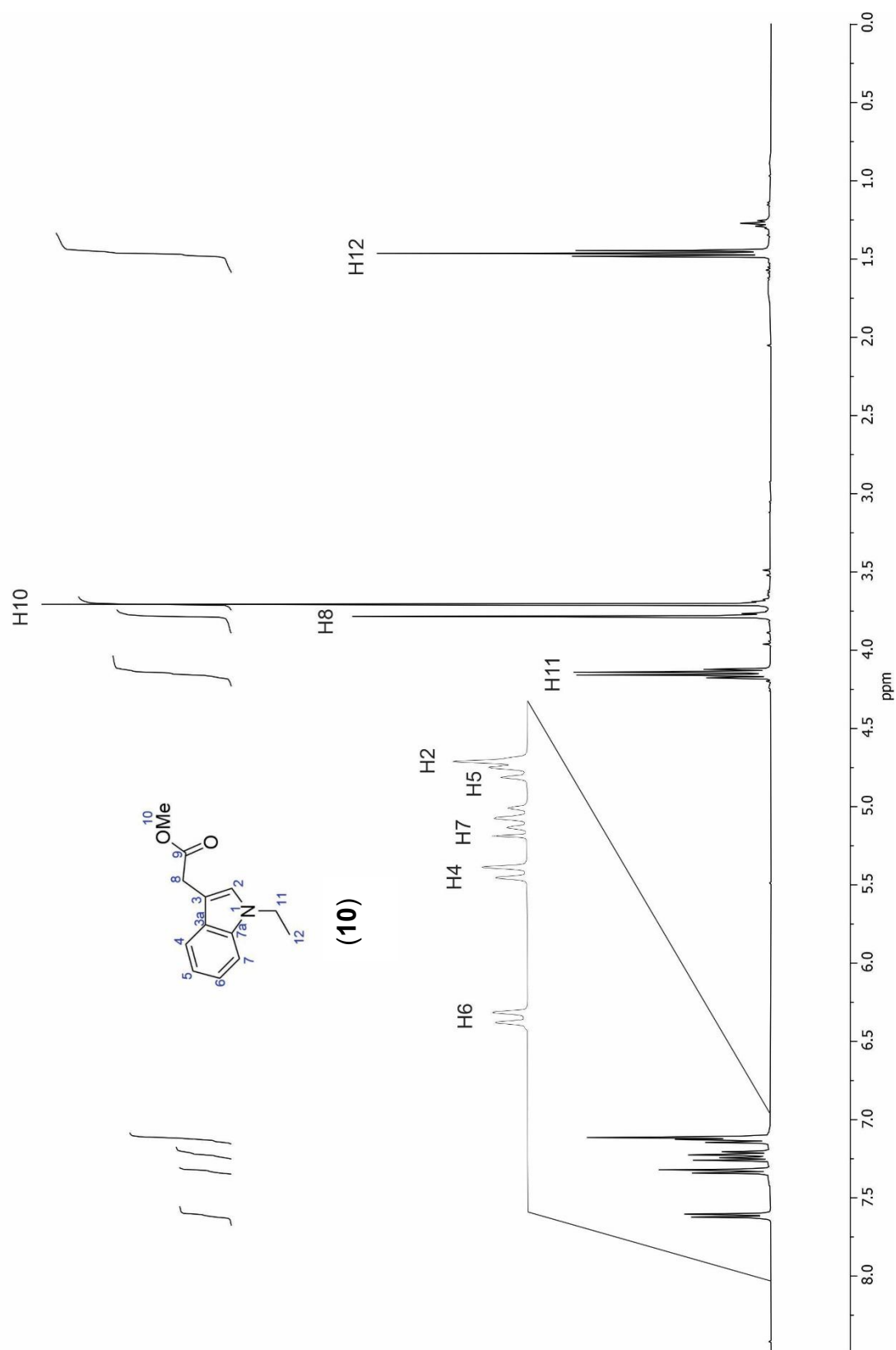
RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.27 (1H, t,  $J = 7.7$  Hz, H6), 7.18 (1H, d,  $J = 7.4$  Hz, H4), 7.05 (1H, t,  $J = 7.56$  Hz, H5), 6.88 (1H, d,  $J = 7.84$  Hz, H7), 3.83 (1H, dc,  $J = 14.04$ , 7.2 Hz, H11A) 3.71 (1H, dc,  $J = 14.2$ , 7.2 Hz, H11B), 2.98 (1H, d,  $J = 16.5$  Hz, H11A), 2.81 (1H, d  $J = 16.5$  Hz, H11B), 1.39 (3H, s, H13), 1.23 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz, H12).

## 8. APENDICE

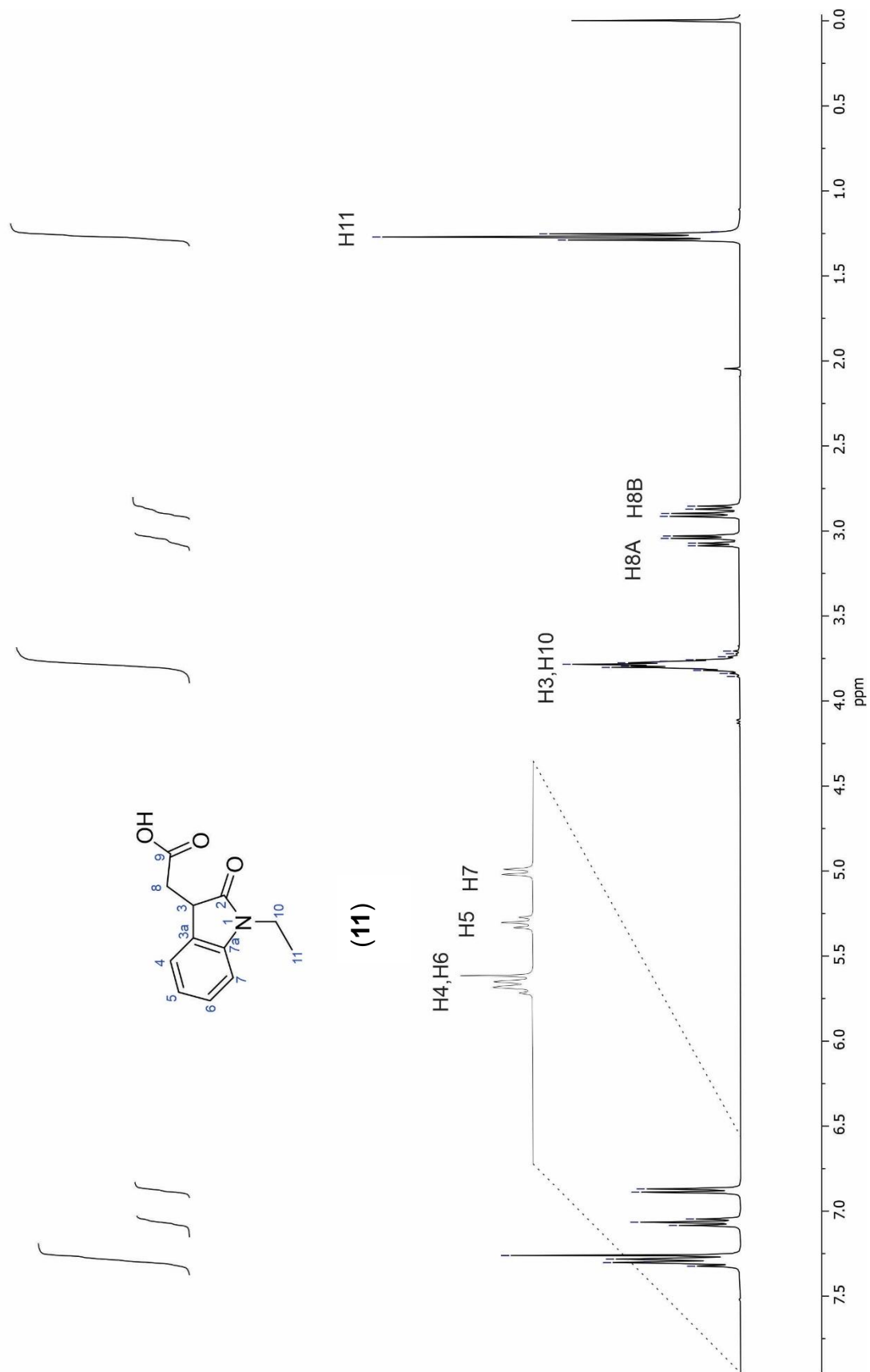
Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de los compuestos **9**, **10**, **11**, **12**, **13**, (*3R*, *4'S*)-**16** y (*3S*, *4'S*)-**16**, (*S*)-**14** y (*R*)-**14**



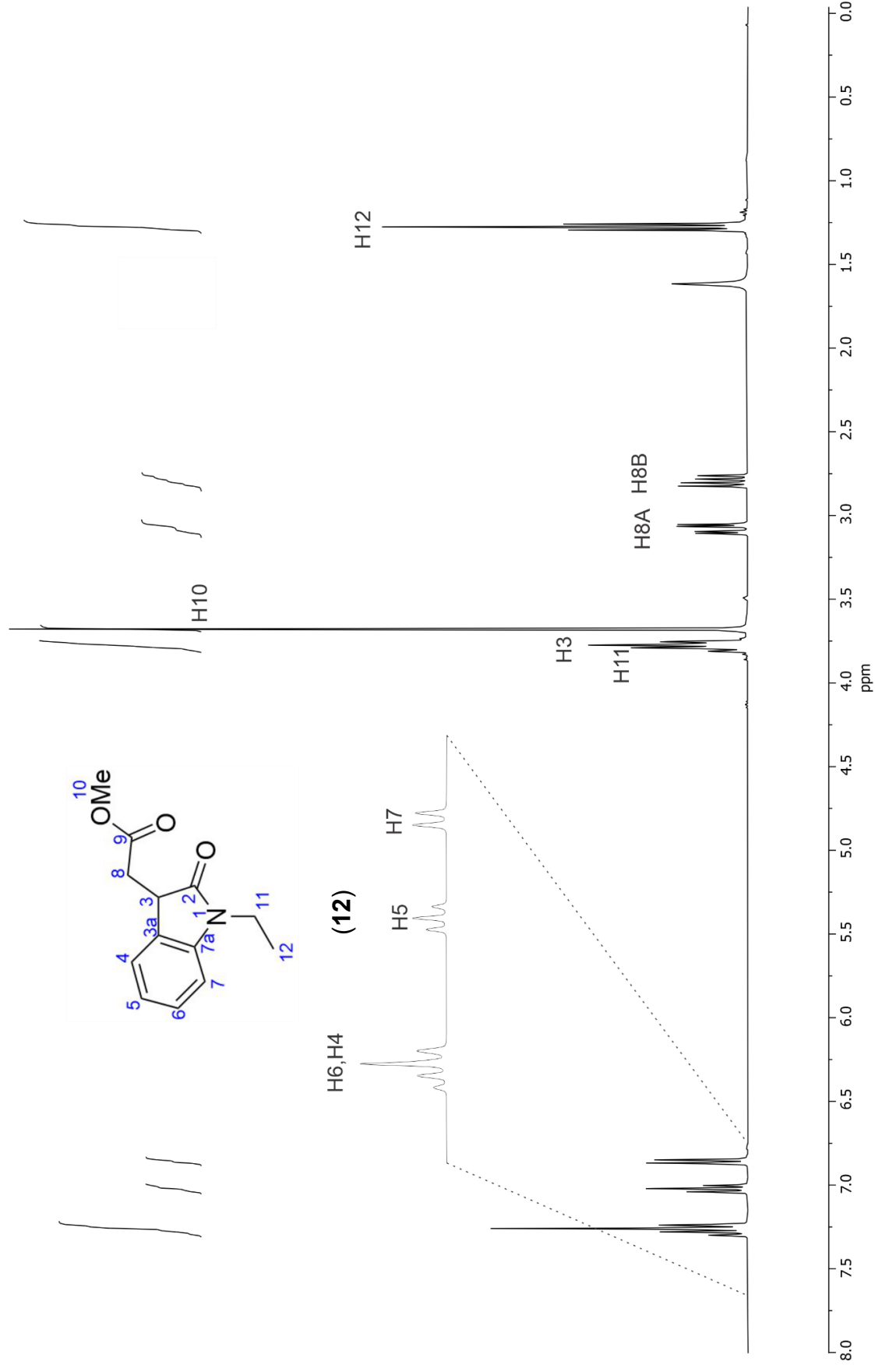
**Figura 24.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H a 400 MHz en CDCl<sub>3</sub> del 2-(3-indolil) acetato de metilo (**9**)



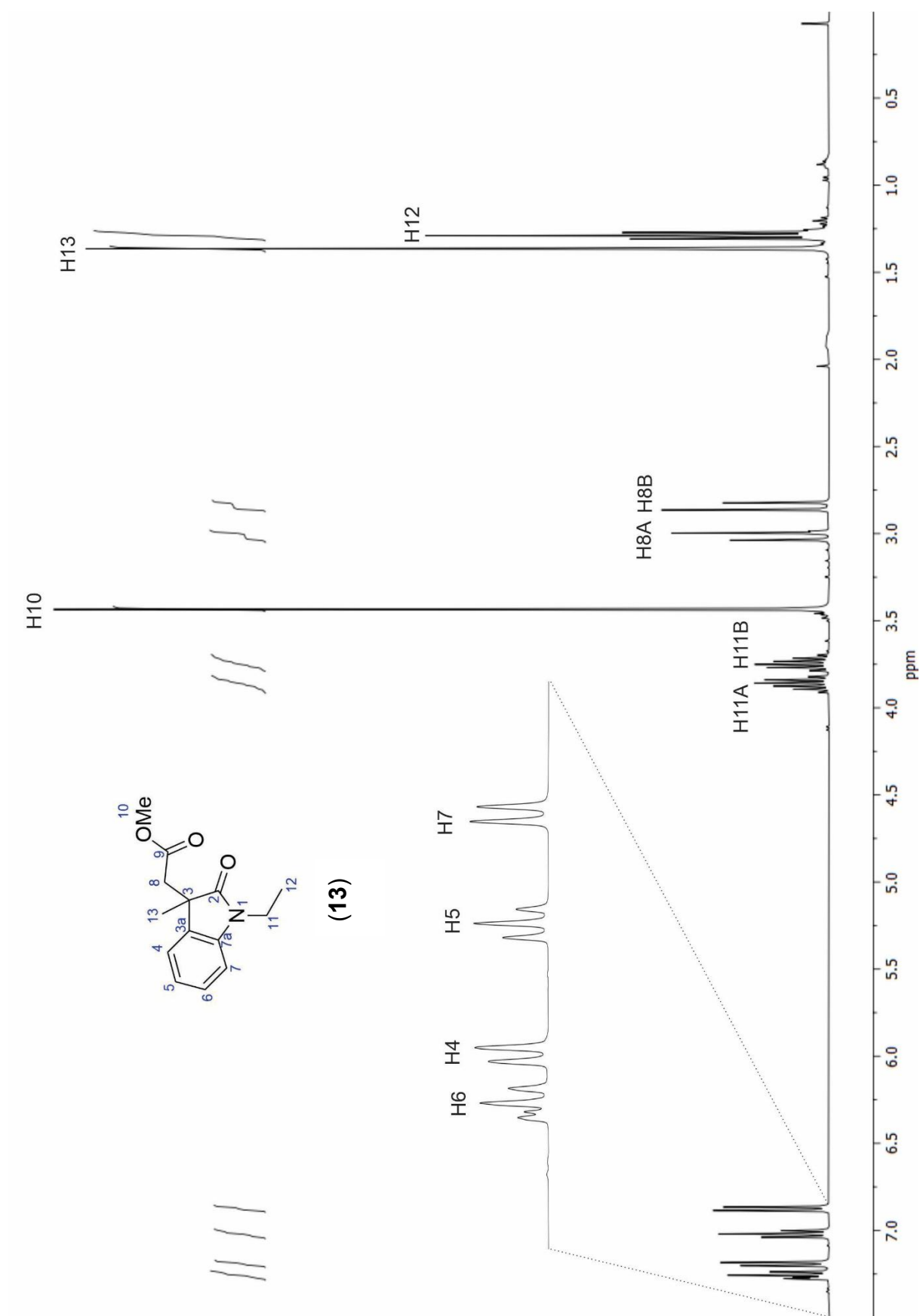
**Figura 25.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del 2-(1-etil-3-indolil) acetato de metilo (**10**)



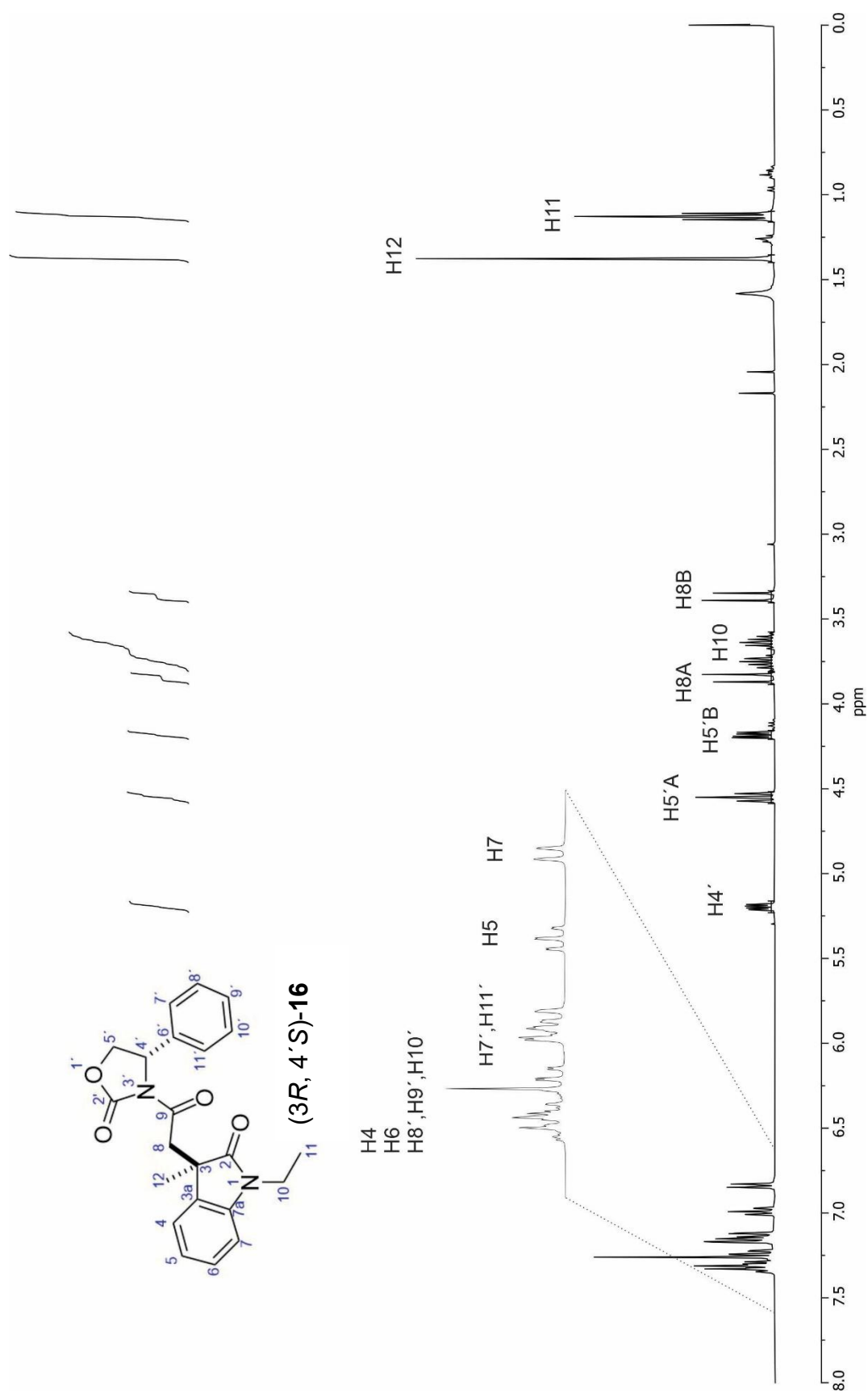
**Figura 26.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H a 400 MHz en CDCl<sub>3</sub> del ácido (±)-1-etiloxindolilacético (**11**).



**Figura 27.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del 2-(1-etil-2-oxo-3-indolil) acetato de metilo (**12**)

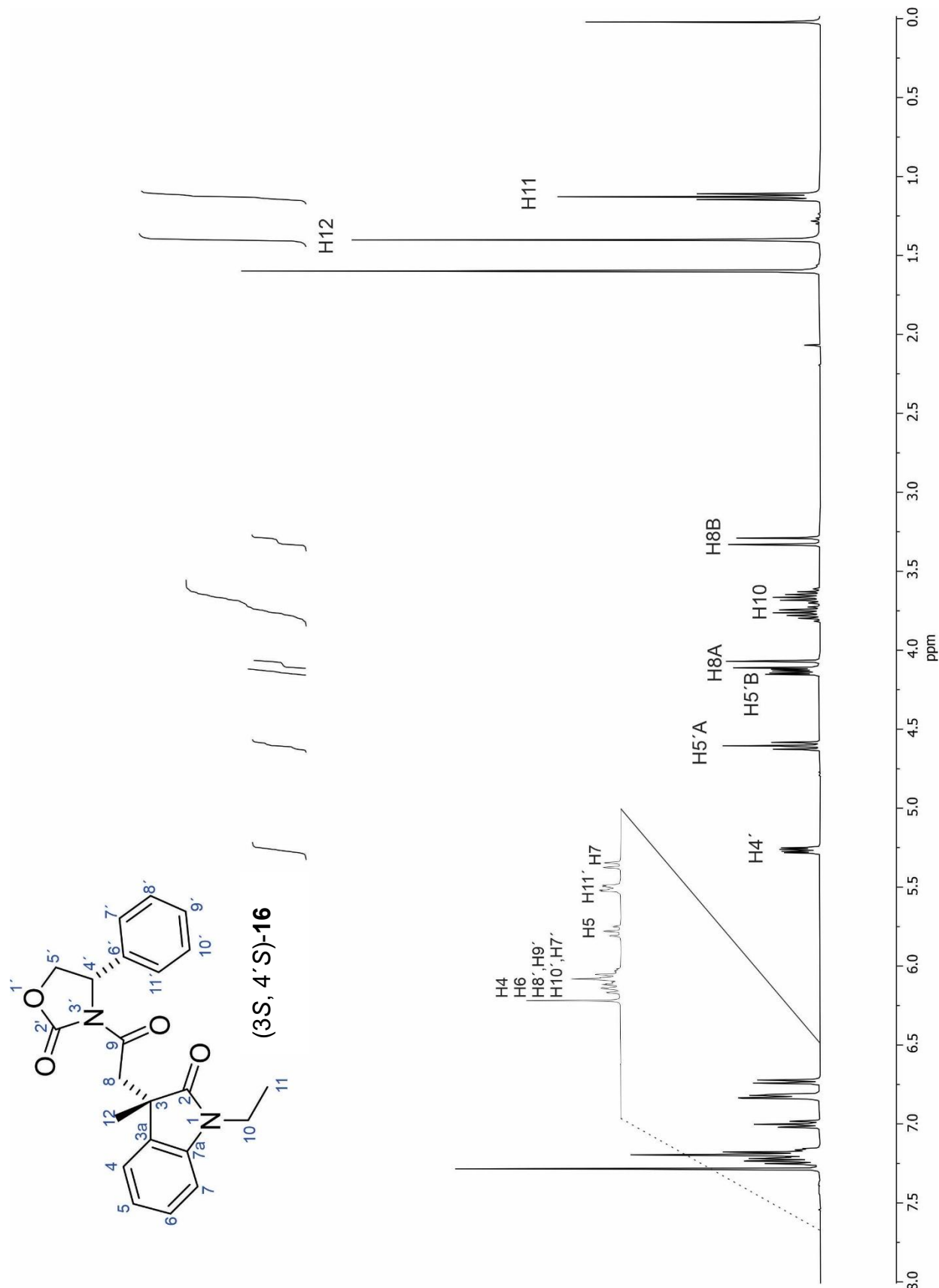


**Figura 28.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del 2-(1-etil-3-metil-2-oxo-3-indolil) acetato de metilo (**13**)

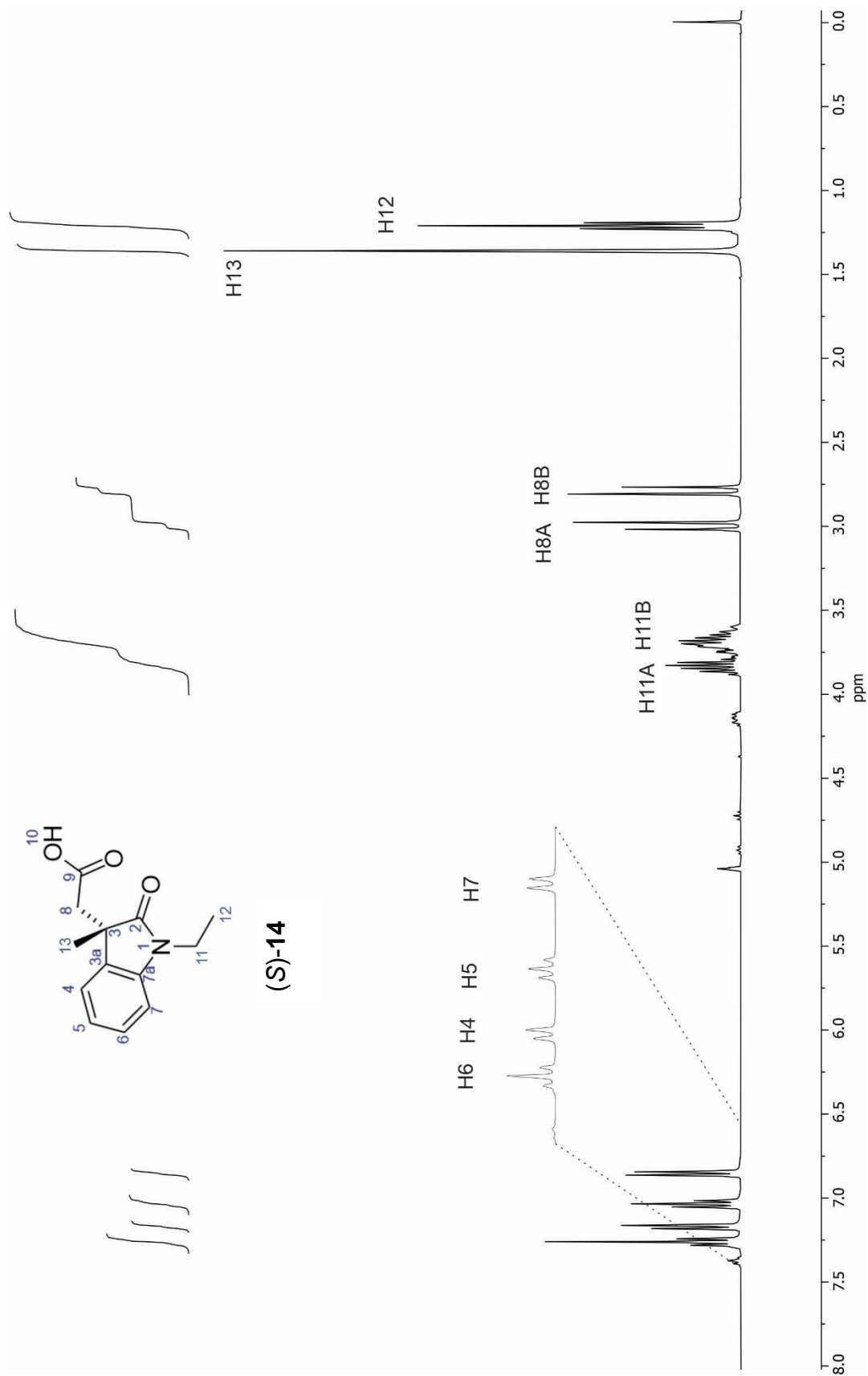


**Figura 29.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del (3R,4'S)-N-[(3R)-1-etil-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro1H-indol-3-yl]acetil]-(S)-4-fenil-2-oxazolidinona [(R, S)-**16**]

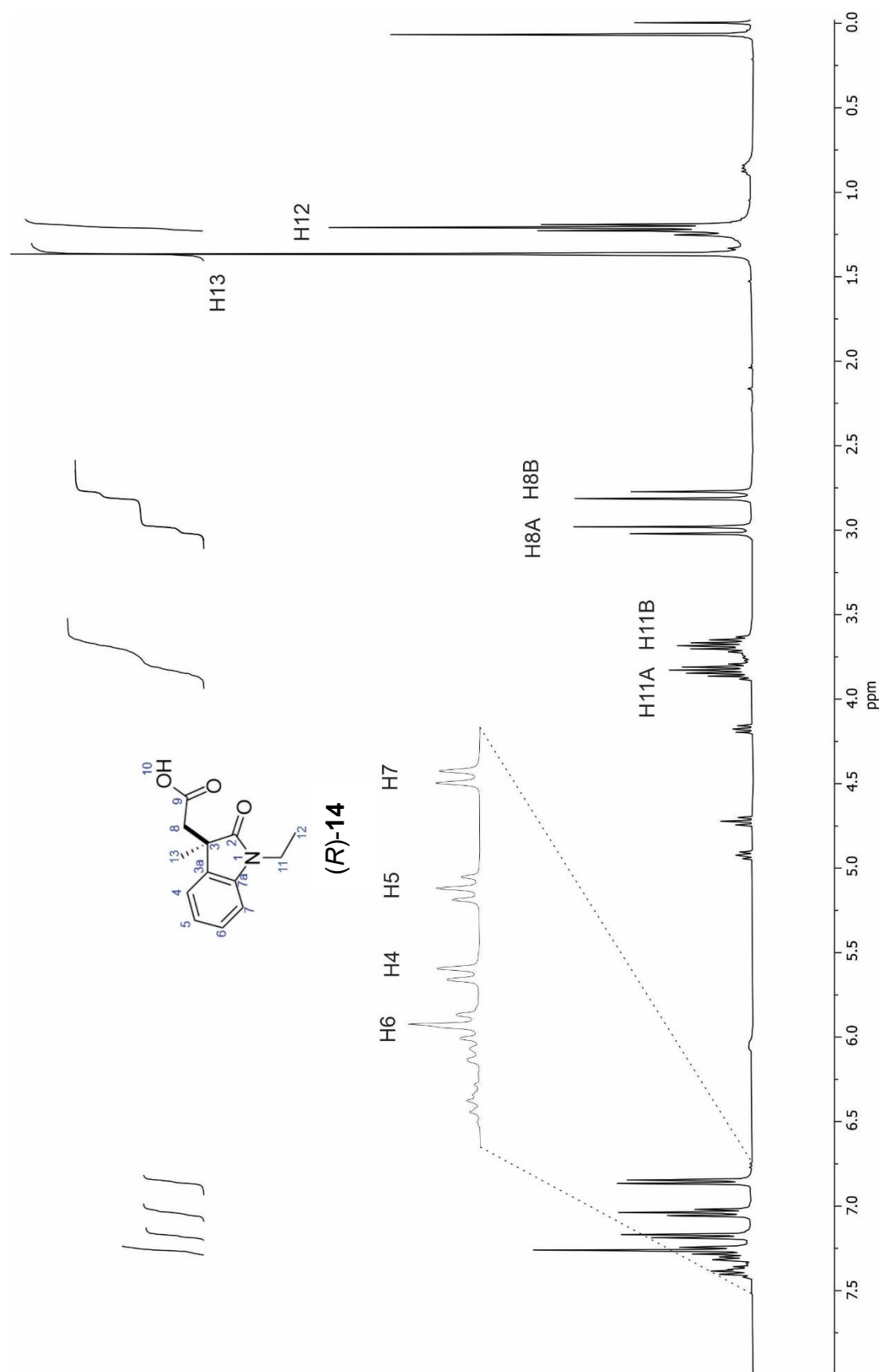




**Figura 30.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del (3*S*,4'*S*)-N-[(3*S*)-1-etil-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro1*H*-indol-3-il]acetil]-(*S*)-4-fenil-2-oxazolidinona [(*S*, *S*)-**16**]



**Figura 31.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H a 400 MHz en CDCl<sub>3</sub> del ácido (S)-1-etil-3-metiloxindolilacético [(S)-14].



**Figura 32.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del ácido (R)-1-etil-3-metiloxindolilacético [(R)-14].

## 9. REFERENCIAS

- Acosta Nicolás 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 Autonoma del Estado de Hidalgo. Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería. Mineral de la Reforma (2020).
- Allinger N. L., Eliel E. L., Wilen S. H., Pirkle W. H. y Hoover D. J., Topics in Stereochemistry, *John Wiley & Sons*, Vol. 13, p. 263 (1982).
- Chaudhari, S. R., y Suryaprakash, N. (2013). Ternary ion-pair complexation: a protocol for chiral discrimination and the assignment of absolute configuration of chiral hydroxy acids. *New Journal of Chemistry*, 37(12), 4025. <https://doi.org/10.1039/c3nj00779k>
- Juaristi, E. (2005). Quiralidad: Izquierda y Derecha en Química. *Ciencia*, 56(2), 43-54.
- Khetmalis, Y. M., Shivani, M., Murugesan, S., y Chandra Sekhar, K. V. G. (2021). Oxindole and its derivatives: A review on recent progress in biological activities. *Biomedecine & Pharmacotherapie. Biomedicine & Pharmacotherapy*, 141(111842), 111842. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111842>
- Mishra S. K., Suryaprakash N. Some new protocols for the assignment of absolute configuration by NMR spectroscopy using chiral solvating agents and CDAs. *Tetrahedron: Asymmetry*. 2017, 28, 1220-1232
- Pirkle, W. H. (1966). The nonequivalence of physical properties of enantiomers in optically active solvents. Differences in nuclear magnetic resonance spectra. *Journal of the American Chemical Society*, 88(8), 1837–1837. <https://doi.org/10.1021/ja00960a060>
- Suárez-Castillo, O.R.; Meléndez.Rodríguez, M.; Castelán-Duarte, L. E.; Zúñiga-Estrada, E. A.; Cruz-Borbolla J.; Morales-Ríos, M. S.; Joseph-Nathan, P. (2011)*Tetrahedron: Asymmetry.*, 22, 2085-2098.

- Suárez-Castillo, O.R.; Meléndez.Rodríguez, M.; Castelán-Duarte, L. E.; Sánchez-Zavala, M.; Rivera-Becerril, E.; Morales-Ríos, M. S.; Joseph-Nathan, P. (2009), *Tetrahedron: Asymmetry*. 20, 2374-2389
- Wenzel, T. J. (2017). Strategies for using NMR spectroscopy to determine absolute configuration. *Tetrahedron: Asymmetry*, 28(10), 1212–1219. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2017.09.009>
- Yasuhara, F., y Yamaguchi, S. (1980). Determination of absolute configuration and enantiomeric purity of 2- and 3-hydroxycarboxylic acid esters. *Tetrahedron Letters*, 21(29), 2827–2830. [https://doi.org/10.1016/s0040-4039\(00\)78618-7](https://doi.org/10.1016/s0040-4039(00)78618-7)
- Yasuhara, F, y Yamaguchi, S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 4085.
- Yuste F., Sánchez R., Díaz E. y García M. A. (2014) Enantiodifferentiation of the antitumor alkaloid crispine A using the NMR chiral solvating agents (*R*)- and (*S*)-BINOL. *Tetrahedron: Asymmetry*, 25, 224-228 <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetasy.2013.12.006>