



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO  
INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA  
LICENCIATURA EN QUÍMICA

**TESIS**

**SÍNTESIS DEL ÁCIDO 1-ETIL-3-METILOXINDOLILACÉTICO Y SU ENANTIODIFERENCIACIÓN MEDIANTE RMN DE PROTÓN CON (R)-BINAM COMO ASQ**

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

**PRESENTA**

Abril Bazán Benítez

**Director (a)**

Dra. Myriam Meléndez Rodríguez

**Codirector (a)**

Dr. Óscar Rodolfo Suárez Castillo

Mineral de la Reforma, Hidalgo., diciembre, 2025



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

Número de control: ICBI-D/2989/2025

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 a la egresada de la Licenciatura en Química **Abril Bazán Benítez**, quien presenta el trabajo de titulación **“Síntesis del ácido 1-etil-3-metiloxindolilacético y su enantiodiferenciación mediante RMN de protón con (R)-BINAM como ASQ”**, 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:** Dra. Maricruz Sánchez Zavala

**Secretario:** Dra. Nayely Trejo Carbajal

**Vocal:** Dra. Myriam Meléndez Rodríguez

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

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

Atentamente  
“Amor, Orden y Progreso”  
Mtro. Gabriel Vergara Rodríguez  
Director del ICBI

GVR/YCC

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

“Amor, Orden y Progreso”

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

## Agradecimientos

A la Dra. Myriam Meléndez, que aun sin conocerme en el ámbito académico me abrió las puertas del laboratorio 6 para desarrollar este trabajo y, además, depositó su confianza en mí para presentar los trabajos del grupo de investigación en dos congresos, muchas gracias por las oportunidades para crecer académicamente y por todo el tiempo, trabajo y esfuerzo invertidos para obtener este resultado.

A mis compañeros de laboratorio: Zyanya, Cristofer, Javier, Emmanuel, Jesús, Lupita, Asención, Diego, Aylin, Sadot y Jovanny; con quienes no solo compartí un espacio de trabajo, sino también tantos momentos buenos, especialmente con quienes, siendo más expertos en trabajo de laboratorio, me ayudaron cuando era nueva y muy inexperta. Gracias por la paciencia cuando preguntaba mil veces lo mismo; los admiro de todo corazón, y sobre todo porque en ustedes encontré a mis amigos más cercanos, a quienes quiero tener cerca toda la vida.

Quiero resaltar a Aylin, Sadot y Jovanny, con quienes se formó una amistad que me tomó por sorpresa y, cuando menos me di cuenta, mi cariño por ustedes se hizo enorme. Gracias por todos los momentos que hemos compartido.

Es imposible pensar en mi trabajo y no tener en mente a Zyanya. Zyan, muchas gracias por todo; de verdad que no tengo palabras para describir toda la admiración, respeto y cariño que siento por ti. Este trabajo se obtuvo en gran medida por la gran maestra que eres; agradezco tu paciencia y tus enseñanzas. Cuando sentía que ya no podía con el trabajo, tú siempre estuviste ahí para mí, explicándome muchas veces cosas que yo no entendía o buscando de una u otra manera cómo resolver un problema al que yo no le veía fin. También quiero resaltar que te considero de mis mejores amigas; atesoro todos los momentos que hemos compartido dentro y fuera del ámbito laboral. Te mereces todo lo bueno de este mundo y espero que nuestra amistad dure muchos años más y se haga más fuerte cada día

A Alejandro, que me dio la oportunidad de asistir a mi primer congreso para exponer su trabajo.

A mi familia: mi mamá y mi papá, quienes se encargaron de formar a la persona que soy ahora; gracias por apoyarme a cumplir con esta etapa de mi vida, por todo el cariño que me han dado y porque mi infancia estuvo llena de momentos felices que conservaré el resto de mi vida. Así como es mi primera vez viviendo, también es la suya, y su primera vez viviendo ser padres, por lo que agradezco todo el esfuerzo por tratar de ser su mejor versión en momentos difíciles; todos seguimos aprendiendo. A mi hermano, mi compañero de vida con quien he vivido tantas cosas y he sentido tantas emociones, gracias por confiar en mí como tu hermana mayor.

A mis amigos de la licenciatura: Gloria, Mary, Diego, Iván, Juan José y Adolfo. No me arrepiento de ninguna decisión que tomé en la vida, porque todas ellas me llevaron a conocerlos a ustedes. Son las mejores personas con las que pude haber compartido mi vida; gracias porque con ustedes viví los mejores cinco años en la universidad. Extraño compartir clases con ustedes, porque siempre supieron cómo sacarme una sonrisa en los momentos más difíciles. Glo y Mary, no sé qué sería de mí sin ustedes, mis mejores amigas; he compartido tanto con ustedes que no me imagino una vida separadas. Gracias por todos los consejos y palabras de apoyo. Cuenten conmigo siempre.

A mis amigas de toda la vida: Alexia, Enid y Sofía. Parece que fue ayer cuando las conocí con tan solo seis años y ahora veo a las grandes mujeres en las que se han convertido. Las admiro mucho y estoy orgullosa de todo lo que son. Aunque ahora la vida nos ha llevado por caminos y lugares diferentes, mi cariño siempre será constante, recordando toda una vida que hemos compartido juntas. Espero que las personas con las que decidan compartir el resto de sus vidas disfruten tanto envejecer con ustedes como yo disfruté crecer con ustedes.

A Iván, mi querido Iván; las palabras nunca son suficientes cuando quiero expresar todo el afecto y admiración que siento por ti. En ti he encontrado un nuevo significado del amor que me ha hecho crecer como persona. Gracias por todo lo que hemos vivido juntos, por el apoyo incondicional, por enseñarme tantas cosas y por cuidarme. Agradezco al destino por habernos puesto en el mismo camino, un camino que ahora recorreremos juntos.

A quienes ya no se encuentran físicamente conmigo, cuya memoria estará en mi corazón por el resto de mi vida. Me acompañaron en toda esta travesía y, aunque no compartimos este logro juntos, espero con gusto el día en que podamos volver a vernos.

Finalmente, pero no menos importante, a todas las personas con las que he compartido un poco de mi vida y que han dejado una huella en mi corazón; a mis compañeros de la licenciatura, con quienes no solo compartí clases sino también amistad; a Leo, con quien platiqué durante muchos semestres mis preocupaciones y siempre tuvo palabras de apoyo; a Renata, quien me abrió las puertas de su casa y en quien he encontrado una amistad más allá de un lazo familiar; y a todos los profesores que me han formado académicamente para poder llegar hasta este punto.

## Contenido

1.	Introducción .....	6
1.1.	Marco teórico .....	8
2.	Antecedentes.....	11
2.1.	Uso de ( <i>R</i> )-BINOL y DMAP para la enantiodiferenciación del ácido ( $\pm$ )-1-metil-3- etiloxindolilacético ( <b>10</b> ).....	11
2.2	. Uso del binomio ( <i>R</i> )-BINOL-TEA para la enantiodiferenciación del ácido ( $\pm$ )-1,3- dimetiloxindolilacético ( <b>11</b> ).....	13
2.3.	Uso del ( <i>R</i> )- y ( <i>S</i> )-BINAM como ASQ para ácidos carboxílicos y ésteres. ....	14
3.	Justificación .....	16
4.	Objetivos.....	17
4.1.	Objetivo general .....	17
4.2.	Objetivos específicos.....	17
5.	Resultados y discusión.....	18
6.	Conclusiones.....	43
7.	Parte experimental .....	45
7.1.	Generalidades.....	45
7.2.	Obtención de la 3-(2-(( <i>S</i> )-1-etil-3-metil-2-oxoindol-3-il)acetil)-( <i>S</i> )-4- feniloxazolidin-2-ona [( <i>3S,14S</i> )- <b>20</b> y 3-(2-(( <i>R</i> )-1-etil-3-metil-2 oxoindol-3-il)acetil)- ( <i>S</i> )-4-feniloxazolidin-2-ona ( <i>3R,14S</i> )- <b>20</b> ]. .....	46
7.3.	Obtención de los ácidos enantiopuros ( <i>R</i> )- y ( <i>S</i> )-1-etil-3-metiloxindolilacético ( <b>18</b> ) mediante hidrólisis a partir de ( <i>S, S</i> )- <b>20</b> , y ( <i>R, S</i> )- <b>20</b> respectivamente. ....	47
8.	Apéndice.....	49
9.	Referencias .....	58

## Abreviaturas, acrónimos y símbolos

°C	Grados Celsius
ASQ	agente de solvatación quiral
Ac	grupo acilo
BINAM	1,1'-binaftil-2,2'-diamina
BINOL	1,1'-bi-2-naftol
CA	configuración absoluta
cc	cromatografía en columna
ccf	cromatografía en capa fina
d	doble
dd	doble de dobles
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMSO	dimetilsulfóxido
dc	doble de cuádruples
EDC·HCl	<i>N</i> -etil- <i>N'</i> -(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
ee	pureza enantiomérica
eq	equivalente
Et	grupo etilo
g	gramo
gHMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
gHSQC	Heteronuclear Single Bond Correlation
h	hora
Hz	hertz
<i>J</i>	constante de acoplamiento
M.O.	radiación de microondas
Me	grupo metilo

mg	miligramo
MHz	megahertz
min	minuto
mL	mililitro
mm	milímetro
mmol	milimol
MTPA	ácido $\alpha$ -metoxi- $\alpha$ -trifluorometilfenilacético
nm	nanómetro
ppm	partes por millón
RDQ	reactivo de derivación quiral
RMN	resonancia magnética nuclear
Rf	factor de retención
RMN $^{13}\text{C}$	resonancia magnética nuclear de carbono trece
RMN $^1\text{H}$	resonancia magnética nuclear de protón
s	simple
sobrep.	sobrepuesto
t	triple
TBAB	bromuro de tetrabutilamonio
TEA	trietilamina
TFMS	ácido trifluorometansulfónico
THF	tetrahidrofurano
TMS	tetrametilsilano
UV	ultravioleta
W	watts
( $\pm$ )	mezcla racémica
$\delta$	desplazamiento químico
$\Delta\delta$	diferencia de desplazamiento químico

$\Delta\delta^{RS}$  diferencia de desplazamiento químico entre los estereoisómeros  
[(R) – (S)]

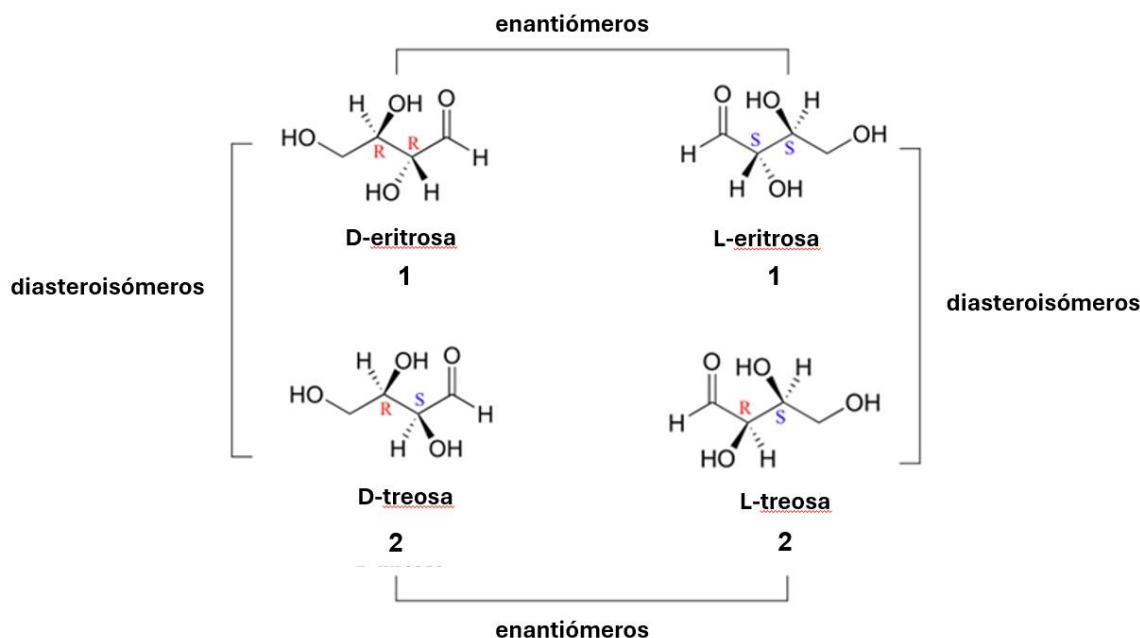
$\mu\text{L}$  microlitro

# 1. Introducción

En química, la quiralidad es una propiedad de algunas moléculas y se refiere a que dichas moléculas tienen estereoisómeros. Una molécula orgánica se identifica cuando contiene un carbono tetraédrico con hibridación  $sp^3$  unido a cuatro sustituyentes diferentes, átomo de carbono al que se le conoce como centro quiral o estereocentro.<sup>1</sup>

Los estereoisómeros se clasifican en (Figura 1):

- Enantiómeros: pareja de estereoisómeros que son imágenes especulares entre sí, pero no superponibles.
- Diasteroisómeros: pareja de estereoisómeros que no son imágenes especulares y tampoco son superponibles.<sup>1</sup>

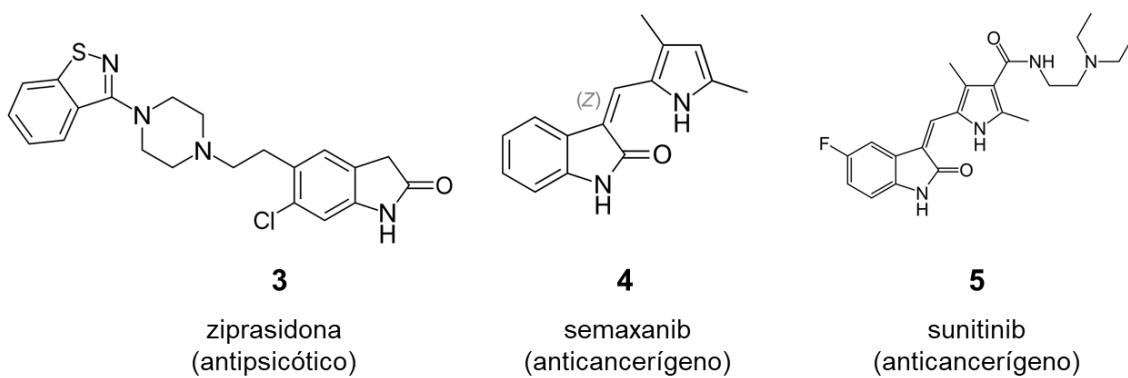


**Figura 1.** Ejemplo de enantiómeros y diasteroisómeros.

Los enantiómeros presentan propiedades fisicoquímicas idénticas en entornos no quirales, sin embargo, en medios quirales como el cuerpo humano pueden exhibir diferencias significativas en cuanto a su actividad biológica o farmacológica. En algunos casos, uno de los enantiómeros puede mostrar actividad terapéutica, mientras que su opuesto resulta inactivo o incluso potencialmente dañino.<sup>2</sup>

Actualmente, más del 50 % de los medicamentos contienen al menos un centro quiral en su estructura, y aproximadamente el 80 % de ellos se comercializan como mezclas racémicas. Por ello, determinar la configuración absoluta (CA) y asegurar la pureza enantiomérica (ee) de estas moléculas representa un desafío en el ámbito de la síntesis orgánica, especialmente cuando se trata de fármacos, ya que la actividad biológica de los enantiómeros está estrechamente ligada a su CA, lo que conlleva a la búsqueda de métodos alternos que permitan lograr dicho objetivo de manera sencilla, eficiente y segura, para minimizar el riesgo de efectos adversos.<sup>2,3</sup>

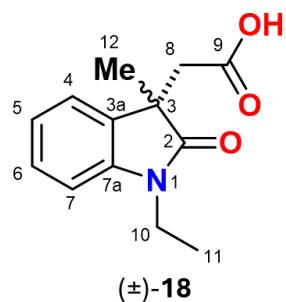
Por otro lado, los oxindoles se encuentran naturalmente presentes en ciertas plantas y tejidos animales. Por usos y costumbres, a estas plantas se les han atribuido propiedades medicinales para tratar diversas enfermedades como cáncer, úlceras gástricas, artritis y otros padecimientos. Actualmente se investiga el potencial de los compuestos con un núcleo de oxindol para el desarrollo de nuevos medicamentos. Los compuestos **3-5** mostrados en la figura 2, son algunos ejemplos de medicamentos que poseen un núcleo de oxindol, que han mostrado eficacia como antipsicótico (**3**) y anticancerígenos (**4** y **5**).<sup>4</sup>



**Figura 2.** Estructuras de los derivados oxindólicos **3-5** que han mostrado actividad farmacológica importante.

En este contexto y para el caso de oxindoles quirales resulta fundamental desarrollar metodologías que permitan determinar de manera sencilla y confiable la pureza enantiomérica al llevar a cabo la síntesis química de este tipo de compuestos y, en lo posible, la CA.

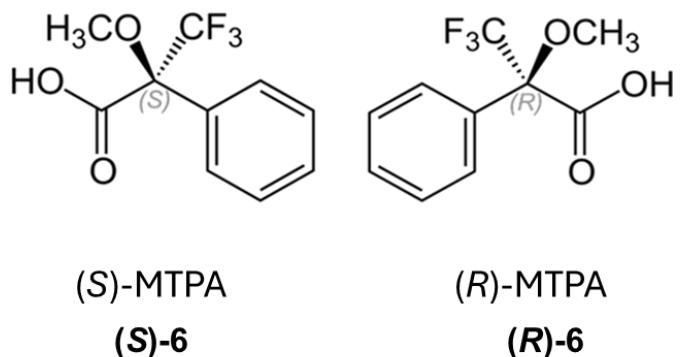
Es así que en este trabajo de investigación se explora el uso del (*R*)-BINAM como agente de solvatación quiral (ASQ) para la enantiodiferenciación del ácido ( $\pm$ )-1-etil-3-metiloxindolilacético [ $(\pm)$ -18] mediante espectroscopia de resonancia magnética nuclear de protón (RMN  $^1\text{H}$ ).



**Figura 3.** Estructura del ácido ( $\pm$ )-1-etil-3-metiloxindolilacético ( $\pm$ )-18

## 1.1. Marco teórico

Uno de los primeros ejemplos para la enantiodiferenciación de compuestos usando RMN se basó en el uso de ambos enantiómeros del ácido  $\alpha$ -metoxi- $\alpha$ -trifluorometilfenilacético (MTPA, **6**) (Figura 4) como reactivo de derivación quiral (RDQ) descrito en 1969 por James A. Dale, David L. Dull y Harry S. Mosher, quienes demostraron su eficacia para comprobar la composición enantiomérica de alcoholes y aminas quirales al transformarlos a los correspondientes pares de ésteres y amidas diastereoisoméricos.<sup>5</sup>



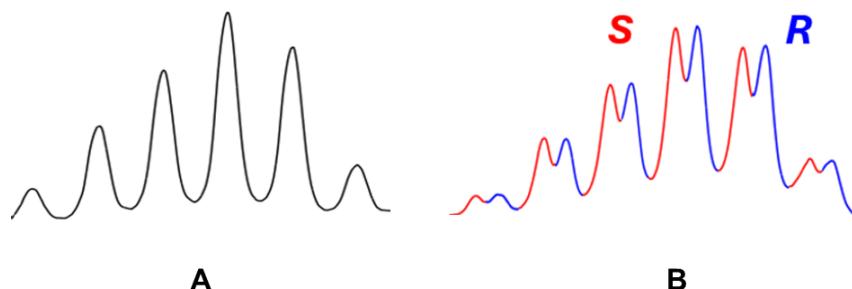
**Figura 4.** Estructura del ácido  $\alpha$ -metoxi- $\alpha$ -trifluorometilfenilacético (MTPA, 6)

Sin embargo, uno de los principales problemas en el uso de los RDQ es la cinética en la formación de los diasteroisómeros, donde es posible que la reacción se lleve a cabo más rápido con uno de los enantiómeros a diferencia del otro. Además, se tiene la posibilidad de que exista una pérdida de configuración tanto del RDQ como del compuesto quiral en estudio, lo cual afectaría negativamente los resultados.<sup>6</sup>

Posteriormente se desarrollaron otros métodos como el uso de agentes de solvatación quiral (ASQ). Este método presenta ventajas sobre el anteriormente descrito ya que el ASQ se añade directamente a la solución del compuesto a analizar en un disolvente deuterado adecuado y la mezcla es analizada directamente en la RMN.<sup>6</sup> Un ASQ es un compuesto ópticamente puro que interactúa de manera no covalente con la mezcla racémica del sustrato quiral y puede formar complejos diastereoisoméricos *in situ*. Estos complejos originan espectros de RMN <sup>1</sup>H diferentes entre sí y, por lo tanto, se logra la enantiodiferenciación del sustrato racémico.<sup>7,3</sup>

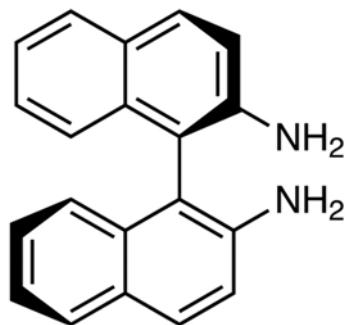
Las propiedades enantiodiferenciadoras de los ASQ se basan en los grupos funcionales que poseen, tales como ácidos carboxílicos, aminas, alcoholes, sulfóxidos o compuestos cíclicos como ciclohexidrinas o éteres corona.<sup>8</sup> También se ha encontrado que los sistemas rígidos presentan selectividad hacia ciertos analitos, mientras que aquellos más flexibles aumentan la versatilidad.<sup>3</sup>

El acomodo tridimensional entre el ASQ y cada enantiómero del compuesto quiral en estudio tiene un papel crucial en la enantiodiferenciación, al generar efectos de protección y desprotección sobre diferentes átomos de hidrógeno en cada complejo diastereoisoámerico al modificar el ambiente químico local. Es así que esta diferencia permite observar en el espectro de RMN  $^1\text{H}$  de forma indirecta, la enantiodiferenciación o resolución de algunas señales en un racemato, como se muestra en la figura 5.<sup>9</sup>



**Figura 5.** Comparación de señales de RMN  $^1\text{H}$  de una mezcla racémica sin usar un ASQ (trazo A) y usando un ASQ (trazo B).<sup>9</sup>

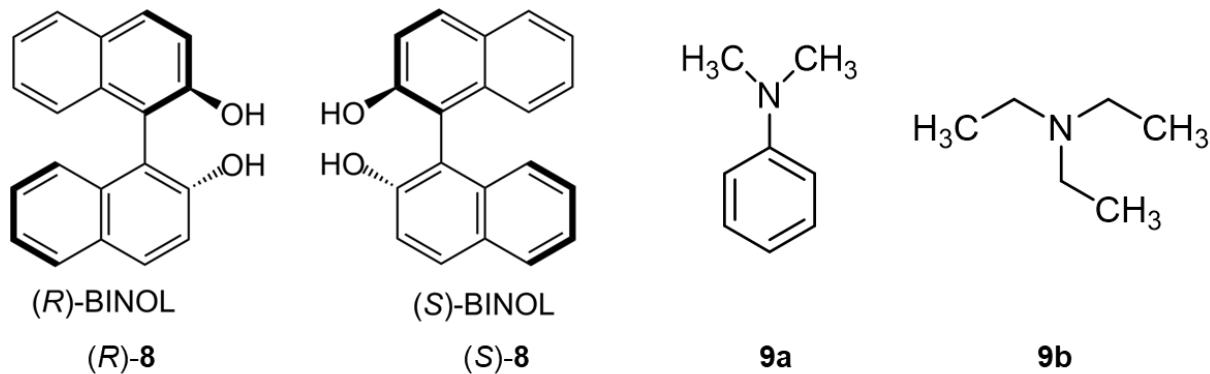
El (*R*)-BINAM (**7**) (Figura 6) es un compuesto de uso como agente quiral ya que los anillos de naftilo y la disposición que adoptan entre sí le confieren cierta rigidez estructural, lo cual es útil especialmente en catálisis asimétrica, y también ha demostrado tener potencial para la enantiodiferenciación de  $\alpha$ -hidroxiácidos quirales, con la posibilidad de asignar la CA del par de enantiómeros.<sup>10</sup>



**Figura 6.** Estructura de (*R*)-BINAM (**7**).

## 2. Antecedentes

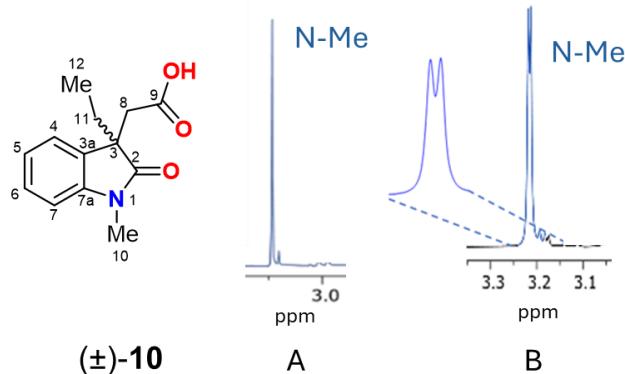
En nuestro grupo de investigación se ha estudiado la enantiodiferenciación de ácidos oxindolilacéticos N1 y C3 disustituidos mediante RMN  $^1\text{H}$  usando, como ASQ, (R) o (S) 1,1'-bi-2-naftol (BINOL, **8**) junto con una base orgánica como la 4-dimetilaminopiridina (DMAP, **9a**) o la trietilamina (TEA, **9b**) con resultados favorables.



**Figura 7.** Estructuras de (R), (S)-BINOL (**8**), DMAP (**9a**) y TEA (**9b**).

### 2.1. Uso de (R)-BINOL y DMAP para la enantiodiferenciación del ácido (±)-1-metil-3-etiloxindolilacético (**10**).

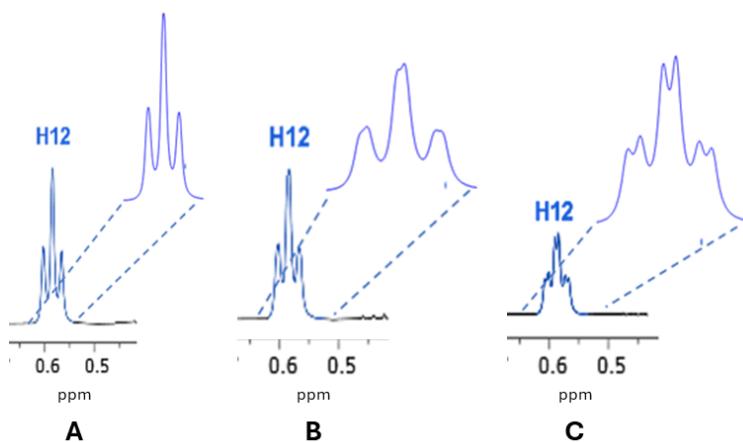
A una solución de 3 mg del ácido racémico (±)-1-metil-3-etiloxindolilacético (**10**) en  $\text{CDCl}_3$ , se adicionó una cantidad equimolar de (R)-BINOL y mostró que no existen cambios en el espectro de RMN  $^1\text{H}$  de (±)-**10**. Sin embargo, al agregar también una cantidad equimolar de la base orgánica DMAP se observó la enantiodiferenciación de algunas señales en el espectro de RMN  $^1\text{H}$  como se observa en la figura 8 para la señal simple del grupo metilo N-Me.



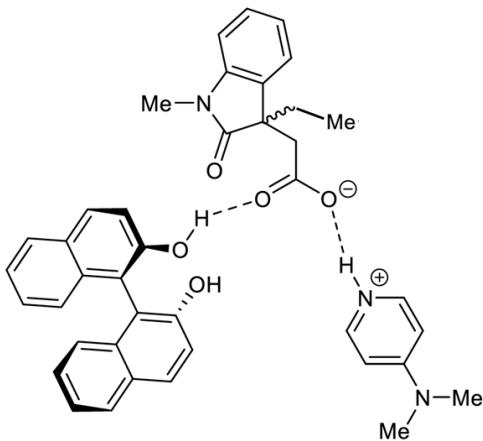
**Figura 8.** Ampliación de los espectros de RMN  $^1\text{H}$  de  $(\pm)\text{-10}$  para la señal de NMe en mezcla 1:1  $(\pm)\text{-10}:(R)\text{-BINOL}$  (trazo A) y 1:1:1  $(\pm)\text{-10}:(R)\text{-BINOL}: \text{DMAP}$  (trazo B).<sup>11</sup>

También se encontró que la adición secuencial de cantidades equimolares de  $(R)\text{-BINOL}$  respecto a  $(\pm)\text{-10}$  aumenta la resolución para cada enantiómero, en algunas señales, como se aprecia en la figura 9 para la señal del metilo H12.

Estos resultados muestran que el  $(R)\text{-BINOL}$  por sí solo no logra la enantiodiferenciación del ácido  $(\pm)\text{-10}$  debido a que la fuerza de las interacciones no covalentes que se forman no son lo suficientemente fuertes para producir diastereoisómeros estables. Al adicionalmente agregar la base orgánica DMAP se propone la formación de un complejo estable de par iónico ternario (Figura 10).



**Figura 9.** Ampliación de los espectros de RMN  $^1\text{H}$  de  $(\pm)\text{-10}$  para la señal H12 de metilo en mezcla 1:1:1 (trazo A), 1:2:1 (trazo B) y 1:3:1 (trazo C) de  $(\pm)\text{-10}:(R)\text{-BINOL}: \text{DMAP}$ .<sup>11</sup>



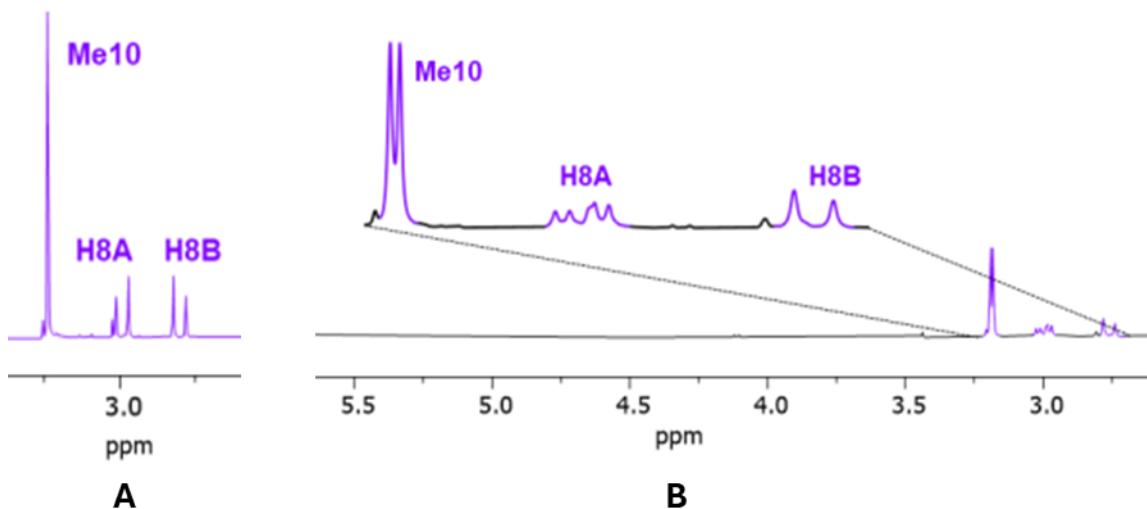
**Figura 10.** Modelo propuesto del complejo de par iónico ternario (R)-BINOL (8)•••ácido oxindolilacético ( $\pm$ )-10•••DMAP (9a).<sup>11</sup>

## 2.2. Uso del binomio (R)-BINOL-TEA para la enantiodiferenciación del ácido ( $\pm$ )-1,3-dimetiloxindolilacético (11).

La trietilamina (TEA) (**9b**) es una base orgánica con  $pK_a$  (10.75) similar al de la DMAP (**9a**) (9.6); se propuso usarla junto con el (R)-BINOL como ASQ alterno en la enantiodiferenciación del ácido ( $\pm$ )-**11** ya que al usar (R)-BINOL-DMAP las señales de la DMAP se traslanan con las señales de los protones metilénicos H8A y H8B del ácido ( $\pm$ )-**11** dificultando la visualización de los cambios en dichas señales.<sup>12</sup>

Así, a una solución de 3 mg de ( $\pm$ )-**11** en  $CDCl_3$  se adicionaron cantidades equimolares de (R)-**8** y **9b** agregando progresivamente una cantidad equimolar de (R)-**8** hasta completar 3 equivalentes, obteniendo los espectros de RMN  $^1H$  cada vez.<sup>12</sup>

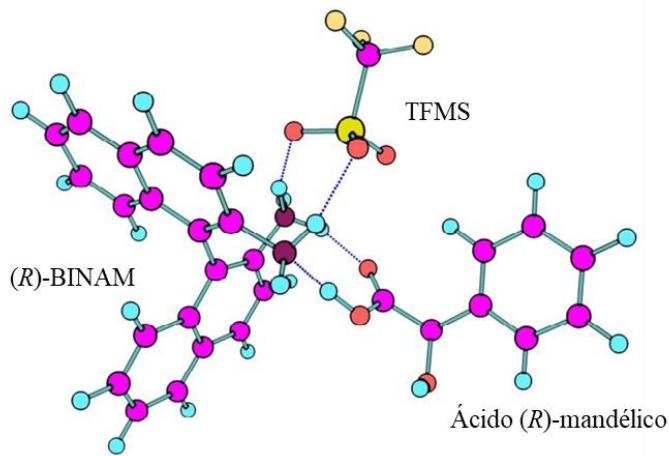
Los espectros de RMN  $^1H$  mostraron que el binomio (R)-BINOL-TEA también es eficiente en la enantiodiferenciación de ( $\pm$ )-**11** y que las señales de la TEA no se sobreponen a las del compuesto estudiado.



**Figura 11.** Región alifática de los espectros de RMN  $^1\text{H}$  en  $\text{CDCl}_3$  de  $(\pm)$ -11 (trazo A) y de  $(\pm)$ -11 en mezcla equimolar 1:1:1 con  $(R)$ -BINOL y DMAP.<sup>12</sup>

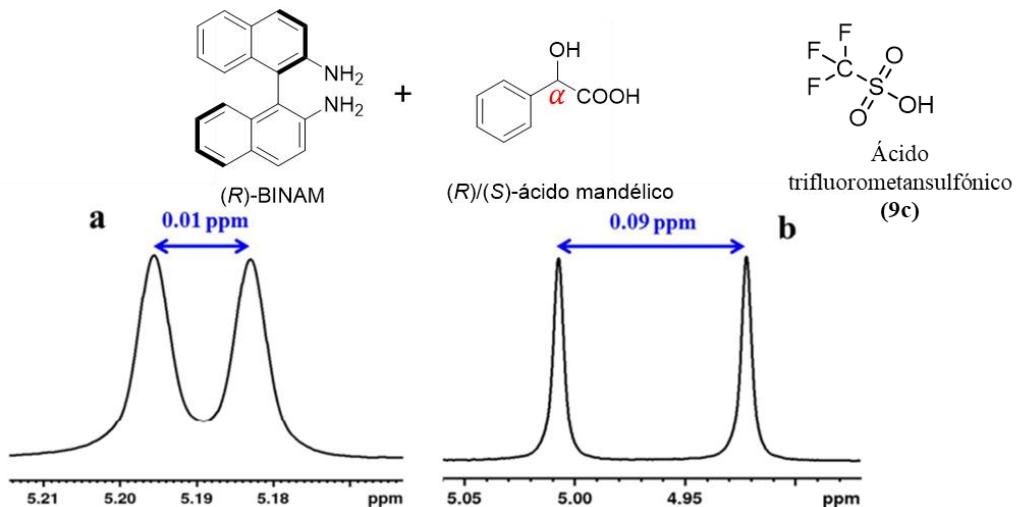
### 2.3. Uso del $(R)$ - y $(S)$ -BINAM como ASQ para ácidos carboxílicos y ésteres.

En la literatura se ha descrito el uso de BINAM como ASQ para determinar la enantiopureza y asignar la configuración absoluta de derivados de ácidos y ésteres  $\alpha$ -hidroxicarboxílicos al agregar también equivalentes de ácido trifluorometansulfónico (TFMS, **9c**) para formar *in situ* complejos diastereoisoméricos ternarios a través de interacciones por puentes de hidrógeno de acuerdo a la estructura propuesta en la figura 12,<sup>10</sup> que permiten la resolución de señales en RMN  $^1\text{H}$ .



**Figura 12.** Estructura propuesta del complejo ternario (R)-BINAM, ácido (R)-mandélico y TFMS formado por interacciones por puentes de hidrógeno.<sup>10</sup>

Los autores indican que el BINAM por sí solo logra la enantiodiferenciación de los  $\alpha$ -hidroxiácidos, pero al agregar TFMS se favorece la resolución de las señales de forma importante (Figura 13).



**Figura 13.** Fragmentos de los espectros de RMN  $^1\text{H}$  donde se muestra la señal del protón  $\alpha$  del ácido mandélico. a) en ausencia de TFMS y b) con 2 eq. de TFMS.<sup>10</sup>

### 3. Justificación

Los derivados oxindólicos son especialmente importantes ya que se encuentran en diversos productos naturales que se han asociado con actividad farmacológica relevante y variada, lo que puede contribuir al desarrollo de nuevas terapias contra diversas enfermedades.

La actividad específica de un fármaco quiral depende de su estereoquímica, por lo tanto, es indispensable desarrollar metodologías que puedan determinar su pureza enantiomérica (ee) y en medida de lo posible permitan establecer su configuración absoluta.

Por lo anterior, en este trabajo se estudia el uso del (*R*)-BINAM como agente de solvatación quiral (ASQ) para lograr la enantiodiferenciación del ácido ( $\pm$ )-1-etil-3-metioxindolilacético [ $\pm$ ]-18.

## 4. Objetivos

### 4.1. Objetivo general

Llevar a cabo la síntesis del ácido ( $\pm$ )-1-etil-3-metiloxindolilacético (**18**) a partir del ácido 3-indolilacético (**12**) para explorar su posible enantiodiferenciación mediante RMN  $^1\text{H}$  en  $\text{CDCl}_3$ , en presencia de (*R*)-BINAM como ASQ.

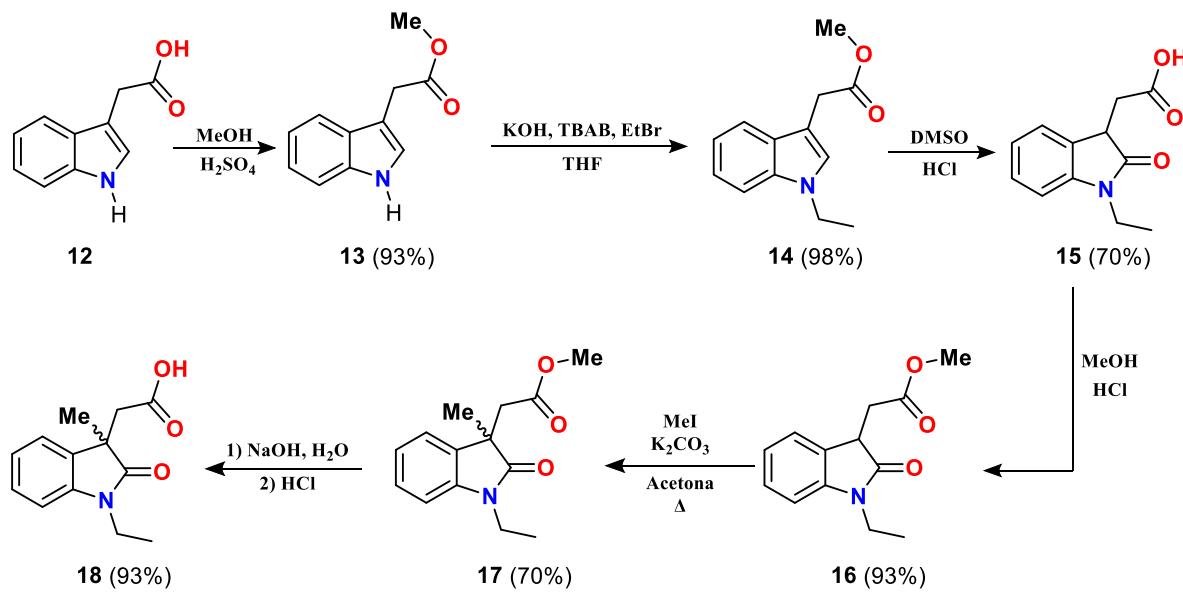
### 4.2. Objetivos específicos

1. Investigar y recopilar la literatura científica sobre el tema de investigación.
2. Llevar a cabo la síntesis del ácido ( $\pm$ )-1-etil-3-metiloxindolilacético (**18**) a partir del ácido 3-indolilacético (**12**) siguiendo una ruta de síntesis de seis pasos.
3. Llevar a cabo la caracterización estructural del ácido ( $\pm$ )-1-etil-3-metiloxindolilacético (**18**) sintetizado mediante RMN  $^1\text{H}$ .
4. Evidenciar la interacción entre el ácido ( $\pm$ )-1-etil-3-metiloxindolilacético (**18**) y (*R*)-BINAM (**7**) mediante RMN  $^1\text{H}$  para determinar la enantiodiferenciación de **18** vía la formación de complejos diastereoisoméricos *in situ*.
5. Llevar a cabo la resolución del ácido racémico ( $\pm$ )-**18** con (*S*)-(+)-4-fenil-2-oxazolidinona **19** para obtener por separado los enantiómeros (*R*)-**18** y (*S*)-**18**.
6. Obtener los espectros de RMN  $^1\text{H}$  de los enantiómeros (*R*)-**18** y (*S*)-**18** por separado en presencia de (*R*)-BINAM a fin de asignar sus señales en el correspondiente espectro del ácido racémico ( $\pm$ )-**18**.

## 5. Resultados y discusión

### 5.1. Enantiodiferenciación del ácido racémico ( $\pm$ )-1-etil-3-metiloxindolilacético con (*R*)-BINAM.

Para este trabajo se llevó a cabo la síntesis del ácido ( $\pm$ )-1-etil-3-metiloxindolilacético (**18**). La ruta de síntesis de seis pasos de reacción se muestra en el esquema 1.



**Esquema 1.** Secuencia de reacciones para la obtención del ácido ( $\pm$ )-1-etil-3-metiloxindolilacético (**18**) a partir del ácido 3-indolilacético (**12**).

El material de partida, ácido 3-indolilacético (**12**), se esterificó en condiciones de microondas (300 W, 65°C, 7 min) con metanol (MeOH) y ácido sulfúrico ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ) dando lugar al éster metílico **13** (93%). La *N*-alquilación del éster **13** se llevó a cabo usando carbonato de potasio ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) y bromuro de etilo (EtBr), adicionando bromuro de tetrabutilamonio (TBAB) como agente de transferencia de fase, bajo reflujo de THF por 20 minutos para obtener el *N*-etilindol **14** (98%). Posteriormente, la posición C2 de **14** se oxidó con dimetilsulfóxido (DMSO) y ácido clorhídrico (HCl) a temperatura ambiente durante 8 horas obteniendo el ácido *N*-etiloxindolilacético **15** (70%). La esterificación del ácido **15** con metanol (MeOH) y ácido clorhídrico

(HCl) bajo reflujo durante 2 horas dio lugar al éster **16** (93%) que posteriormente se alquiló en la posición C3 con carbonato de potasio ( $K_2CO_3$ ) y yoduro de metilo (MeI), bajo reflujo de acetona durante 12 horas, dando lugar al éster *N*-etil-3-metiloxindolilacético **17** (70%). Finalmente, la hidrólisis de **17** con una solución acuosa al 15% de hidróxido de sodio (NaOH) bajo reflujo de metanol durante 30 minutos y la posterior adición de HCl para acidificar el medio hasta un pH de 1, nos permitió obtener la mezcla racémica del ácido ( $\pm$ )-**18** (93%).

La obtención del ácido ( $\pm$ )-**18** se comprobó al obtener su espectro de RMN  $^1H$  que se muestra en la figura 14. En la región aromática podemos observar las señales correspondientes al anillo oxindólico. En 7.25 y 7.02 ppm se observan las señales ( $J= 7.6$  Hz) correspondientes a H6 y H5 y en 7.16 ppm y 6.84 ppm las señales dobles ( $J=7.6$  Hz) de H4 y H7, respectivamente.<sup>13</sup>

En la región alifática podemos apreciar las señales correspondientes al fragmento *N*-etilo, dos señales dobles de dobles ( $J= 14.2, 7.2$  Hz) H10A en 3.84 ppm y H10B en 3.72 ppm de los protones metilénicos y la señal triple ( $J= 7.2$  Hz) del grupo metilo H11 en 1.25 ppm ( $J= 7.2$  Hz), las dos señales dobles ( $J= 16.7, 7.2$  Hz) de los protones metilénicos H8A en 2.97 ppm y H8B en 2.78 ppm. La señal simple de los protones del grupo metilo Me12 en 1.31 ppm.<sup>13</sup>

Una vez identificadas las señales se procedió a realizar el experimento de enantiodiferenciación, se preparó una solución de 3 mg del ácido ( $\pm$ )-**18** en 1mL de  $CDCl_3$  y se agregó una cantidad equimolar de (*R*)-BINAM. El espectro de RMN  $^1H$  (Figura 15) mostró el desdoblamiento de algunas señales indicando la formación de complejos diastereoisoméricos estables del ácido quiral ( $\pm$ )-**18** con (*R*)-BINAM (Figura 15, trazo C). En la figura 15 también se incluye el espectro de RMN  $^1H$  del (*R*)-BINAM (Figura 15, trazo B) y del ácido racémico ( $\pm$ )-**18** (Figura 15, trazo A) con la finalidad de facilitar la comparación y la asignación de las señales.

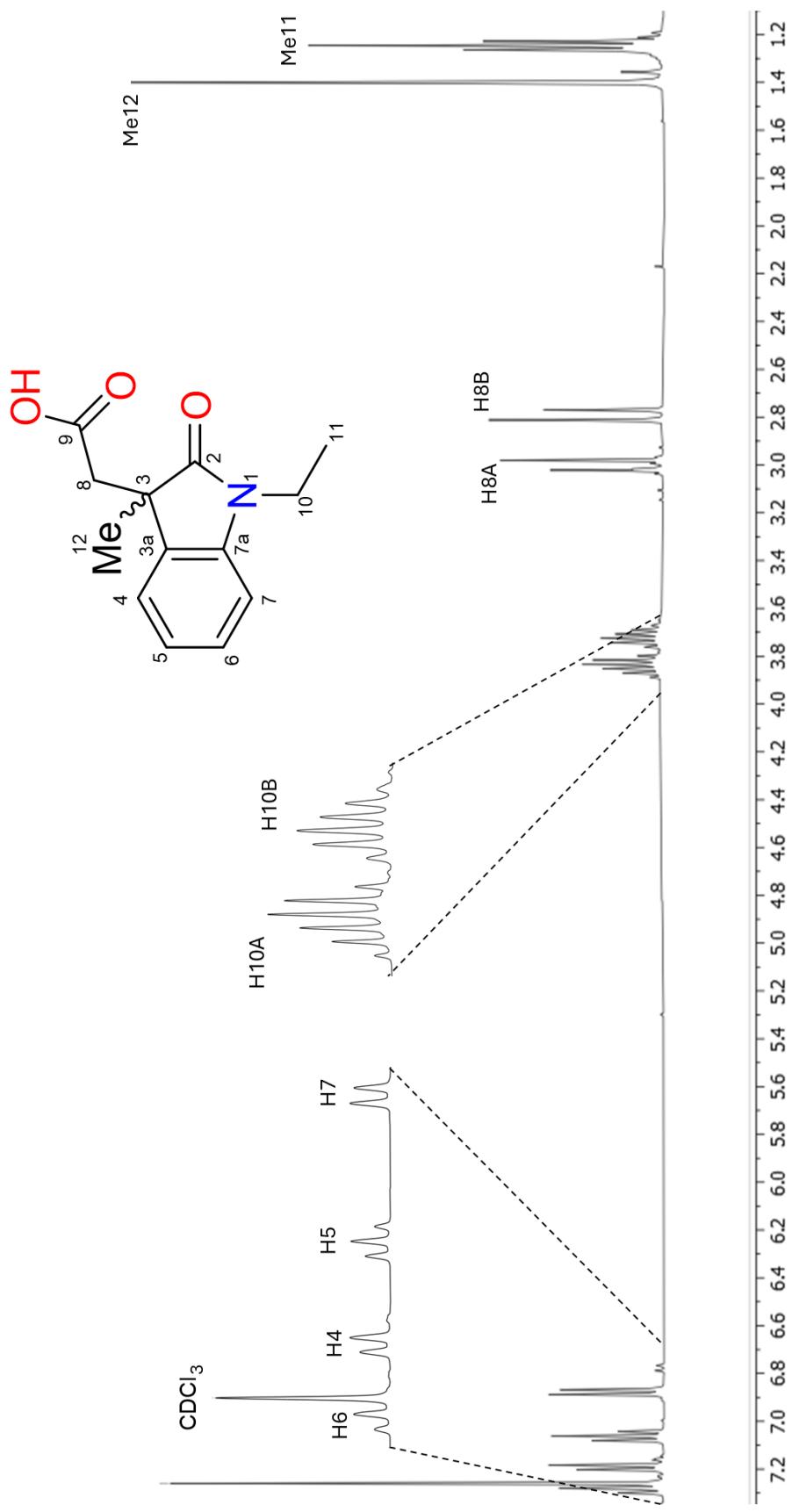


Figura 14. Espectro de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz en CDCl<sub>3</sub> del ácido (±)-1-ethyl-3-metoxindolacético (18)

Adicionalmente con la finalidad de demostrar el efecto de la concentración del ASQ en el valor de enantiodiferenciación (diferencia del desplazamiento químico  $\Delta\delta$ ) se obtuvieron espectros adicionales de RMN  $^1\text{H}$  agregando cada vez un equivalente extra de (*R*)-BINAM dando como resultado espectros con las proporciones 1:1, 1:2 y 1:3 ácido ( $\pm$ )-**18** y (**R**)-BINAM (Figura 16 trazos A, B y C).

En la figura 15 trazo C y en la figura 16 trazo A, en la región aromática se aprecia un desdoblamiento a nivel de la señal H7 con un ligero desplazamiento hacia frecuencias menores en 6.80 ppm. En la región alifática las señales del sistema metilénico H10A y H10B del fragmento *N*-etilo, también desplazadas hacia menores frecuencias en 3.82 ppm y 3.71 ppm se aprecian ensanchadas con mejor resolución en la señal de H10A. Lo mismo ocurre en las señales del sistema H8A y H8B con desplazamientos a menores frecuencias 2.98 ppm y 2.78 ppm, respectivamente, y un desdoblamiento más notorio en la señal H8A. El desdoblamiento de H7, H10A Y H8A en dos picos de señales permite interpretar que cada señal corresponde a cada uno de los enantiómeros (*R*)-**18** y (*S*)-**18** demostrando su resolución mediante la formación de complejos diastereoisoméricos *in situ* (*R*)-**18**···(*R*)-BINAM y (*S*)-**18**···(*R*)-BINAM.

Cuando se incrementa la concentración del (*R*)-BINAM a 2 y 3 equivalentes (Figura 16, trazos B y C) se observa el incremento progresivo en la enantiodiferenciación de las señales de H8A y H10A. Para la señal de H7 se aprecia un mayor ensanchamiento con 1 equivalente del ASQ, sin embargo, al aumentar los equivalentes de (*R*)-BINAM el ensanchamiento disminuye y así se mantiene mostrándose como una señal doble ancha.

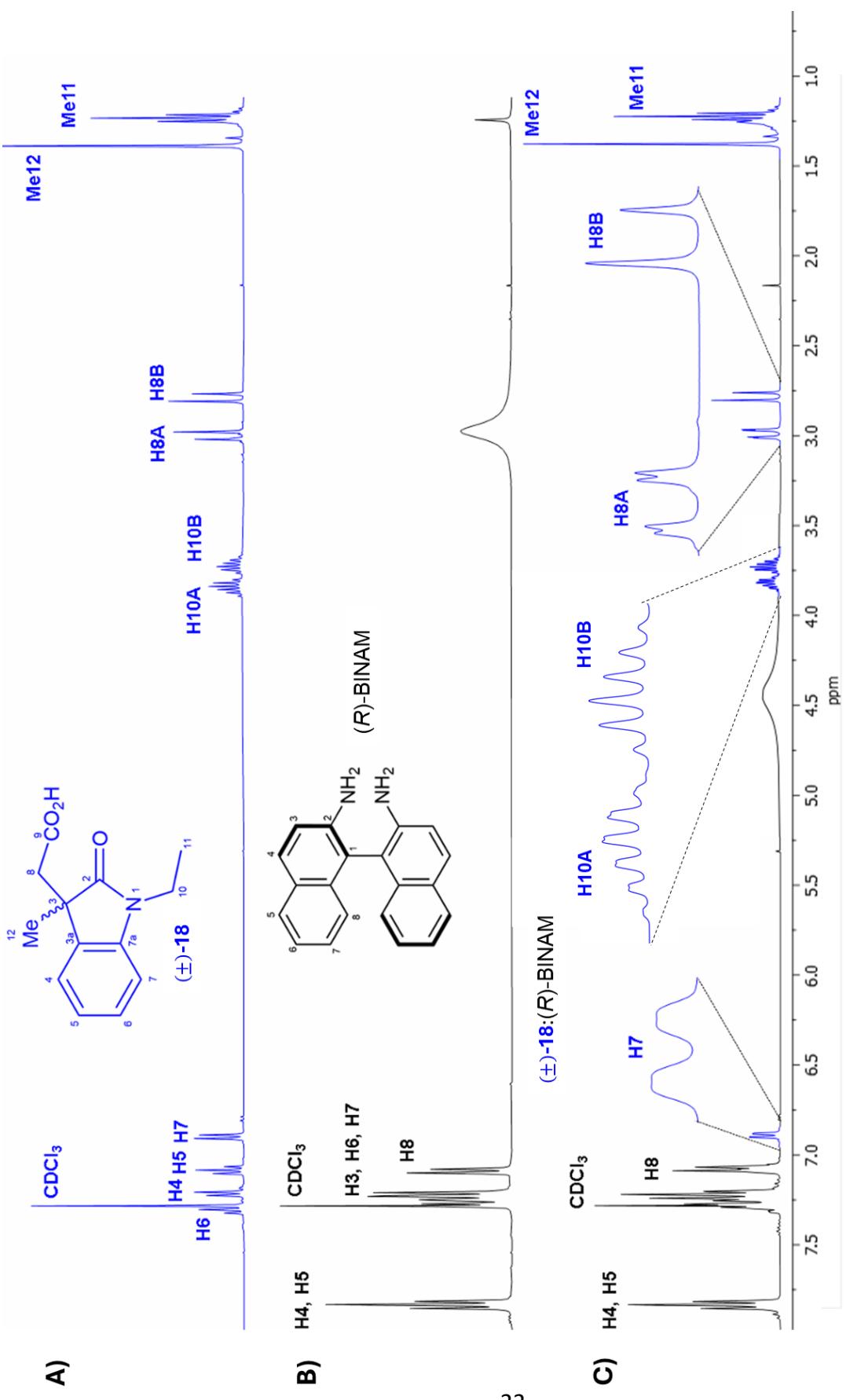
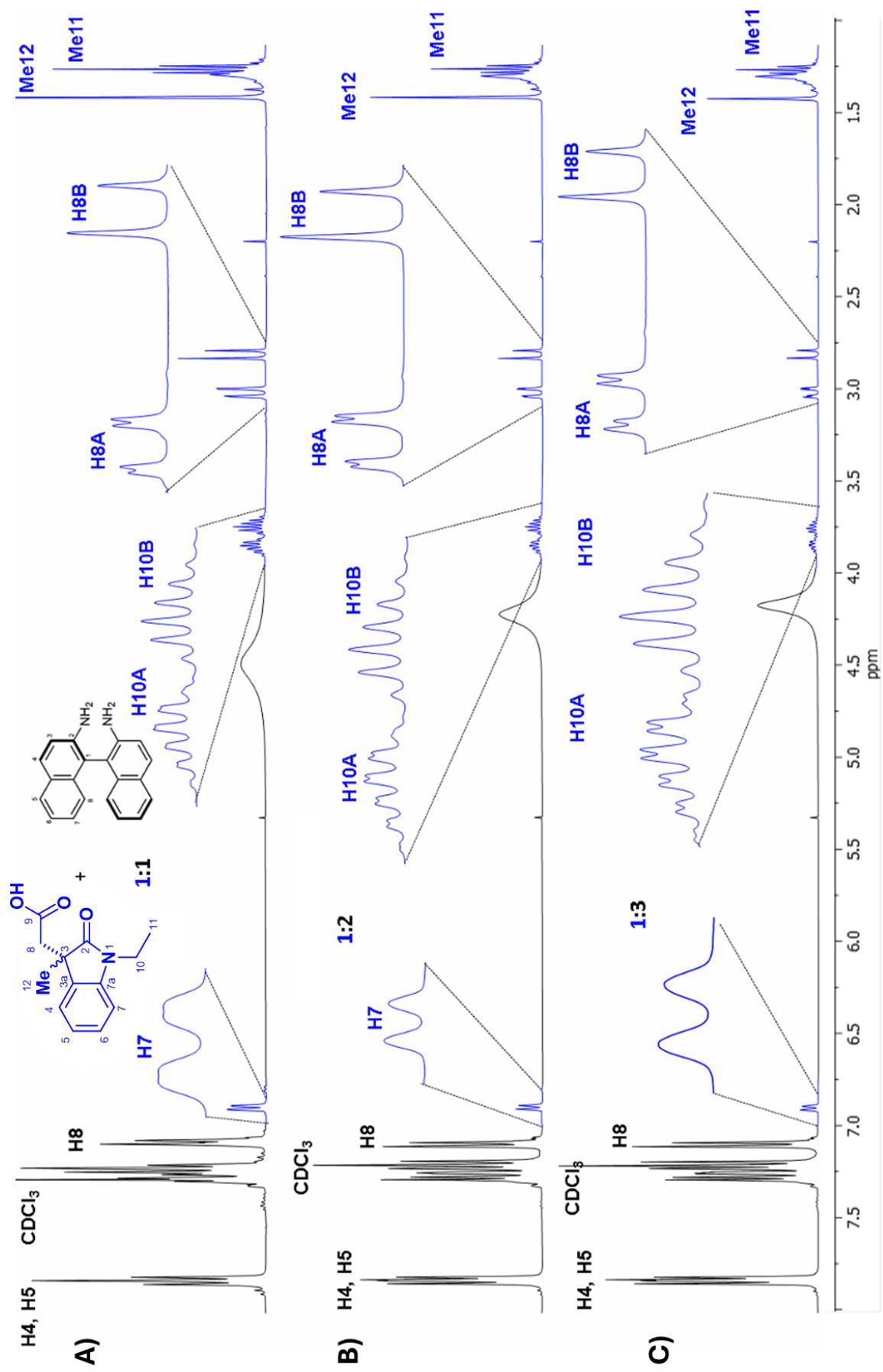


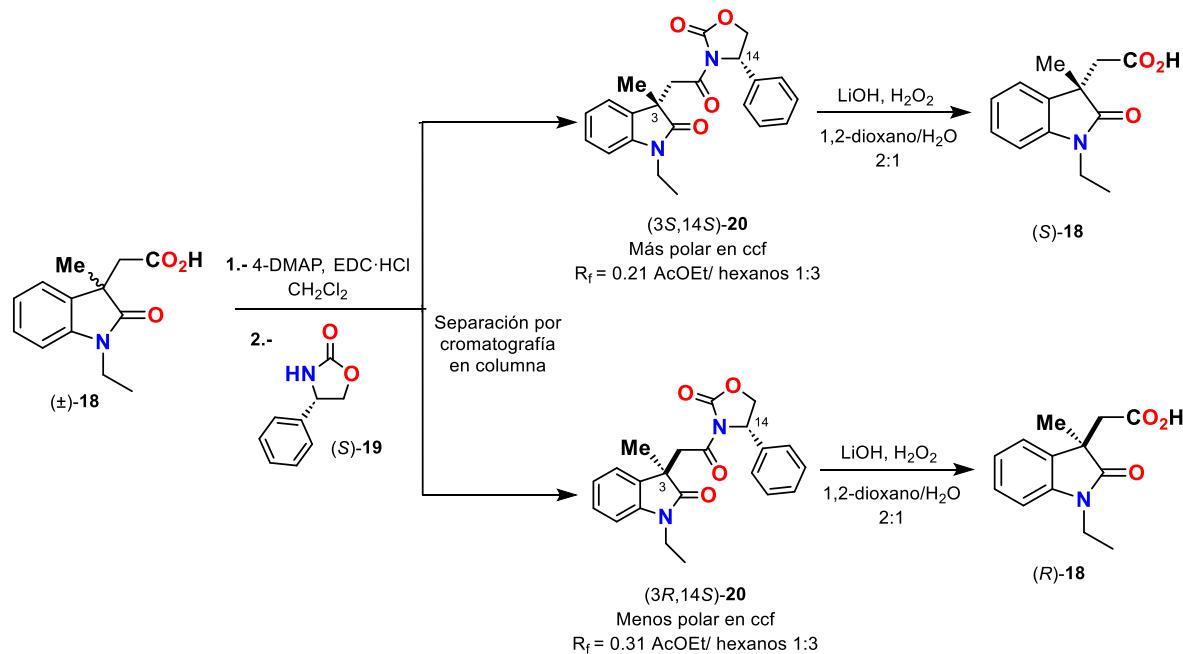
Figura 15. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del ácido  $(\pm)$ -18 (trazo A), del  $(R)$ -BINAM (trazo B) y de la mezcla 1:1 de  $(\pm)$ -18 y  $(R)$ -BINAM (trazo C).



**Figura 16.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  de la mezcla ( $\pm$ )-18 y ( $R$ )-BINAM 1:1 (trazo A), 1:2 (trazo B) y 1:3 (trazo C).

Para confirmar que el desdoblamiento de las señales corresponde a su resolución y además para poder asignar qué señal corresponde a qué enantiómero, el ácido racémico  $(\pm)$ -18 se hizo reaccionar con  $(S)$ - $(+)$ -4-fenil-2-oxazolidinona (19) como RDQ para formar el par de imidas diastereoisoméricas  $(3S,14S)$ -20 y  $(3R,14S)$ -20 que se separaron mediante cromatografía en columna y posteriormente se hidrolizaron por separado para obtener los enantiómeros  $(R)$ -18 y  $(S)$ -18 como se muestra en el esquema 2.

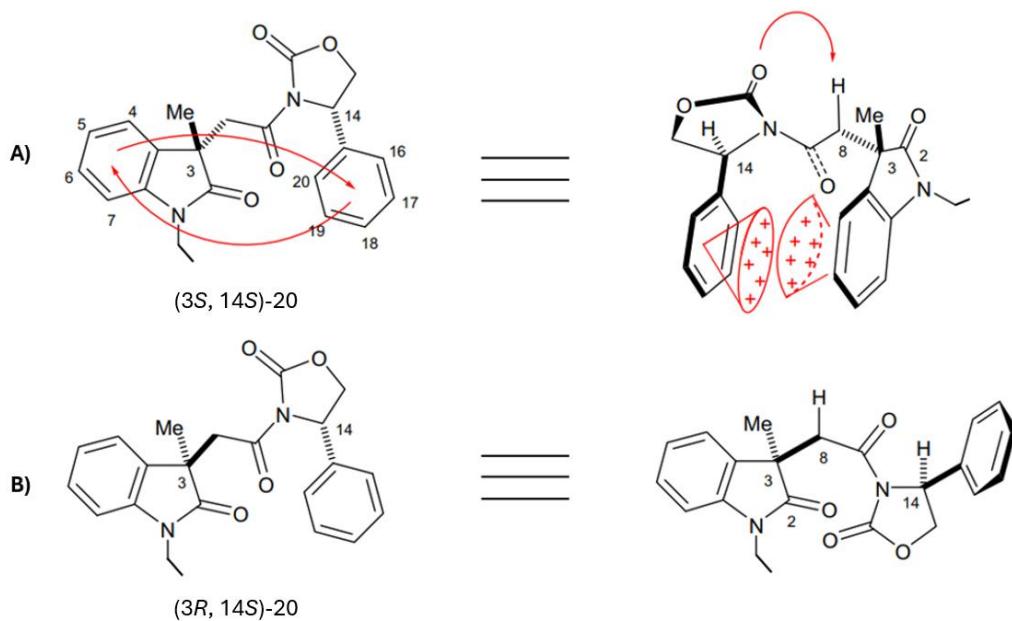
El ácido  $(\pm)$ -18 se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , previamente destilado, y se trató con DMAP,  $(S)$ - $(+)$ -4-fenil-2-oxazolidinona (19) y N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC·HCl) en un sistema de agitación bajo reflujo durante 4 horas. Al término de la reacción, mediante cromatografía en capa fina (ccf), se comprobó que el par diastereoisomérico presenta diferente polaridad entre sí, lo cual permitió su separación y purificación en cromatografía en columna (cc) usando sílica gel y una mezcla de disolventes hexanos/AcOEt (3:1); el menos polar ( $R_f = 0.31$ ) con un rendimiento del 58% y el más polar ( $R_f = 0.21$ ) con un rendimiento del 42%.



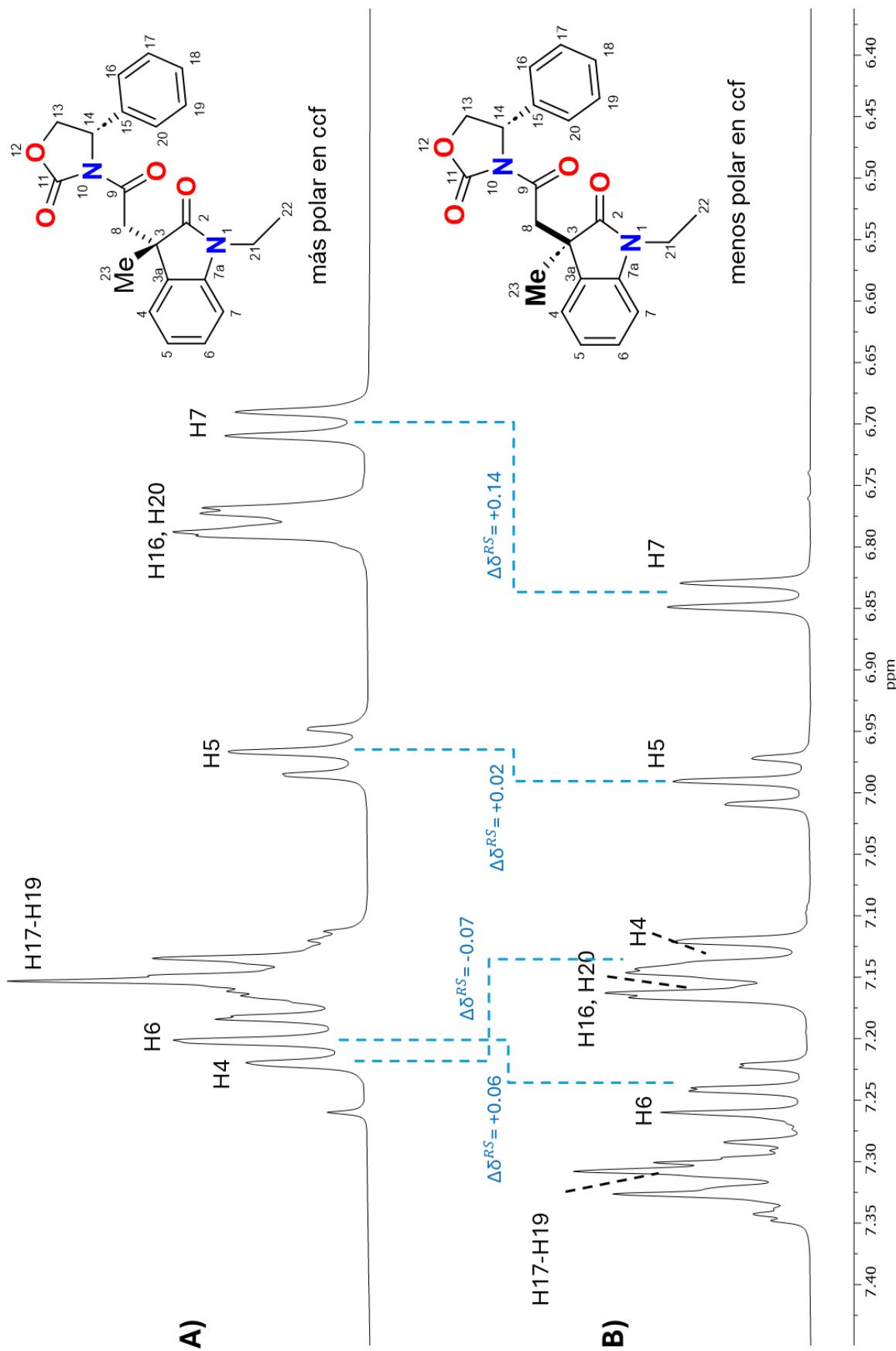
**Esquema 2.** Resolución del ácido  $(\pm)$ -18 al usar  $(S)$ - $(+)$ -4-fenil-2-oxazolidinona (19) como RDQ.

A partir de la metodología de resolución usando (S)-19 se pudo determinar en la RMN  $^1\text{H}$  la CA de cada diastereoisómero con base en los valores de la diferencia de desplazamiento químico  $\Delta\delta^{\text{RS}}$  de sus señales [ $\delta$  de (3*R*,14*S*)-20 menos  $\delta$  de (3*S*,14*S*)-20] como se muestra en las figuras 18 y 19.

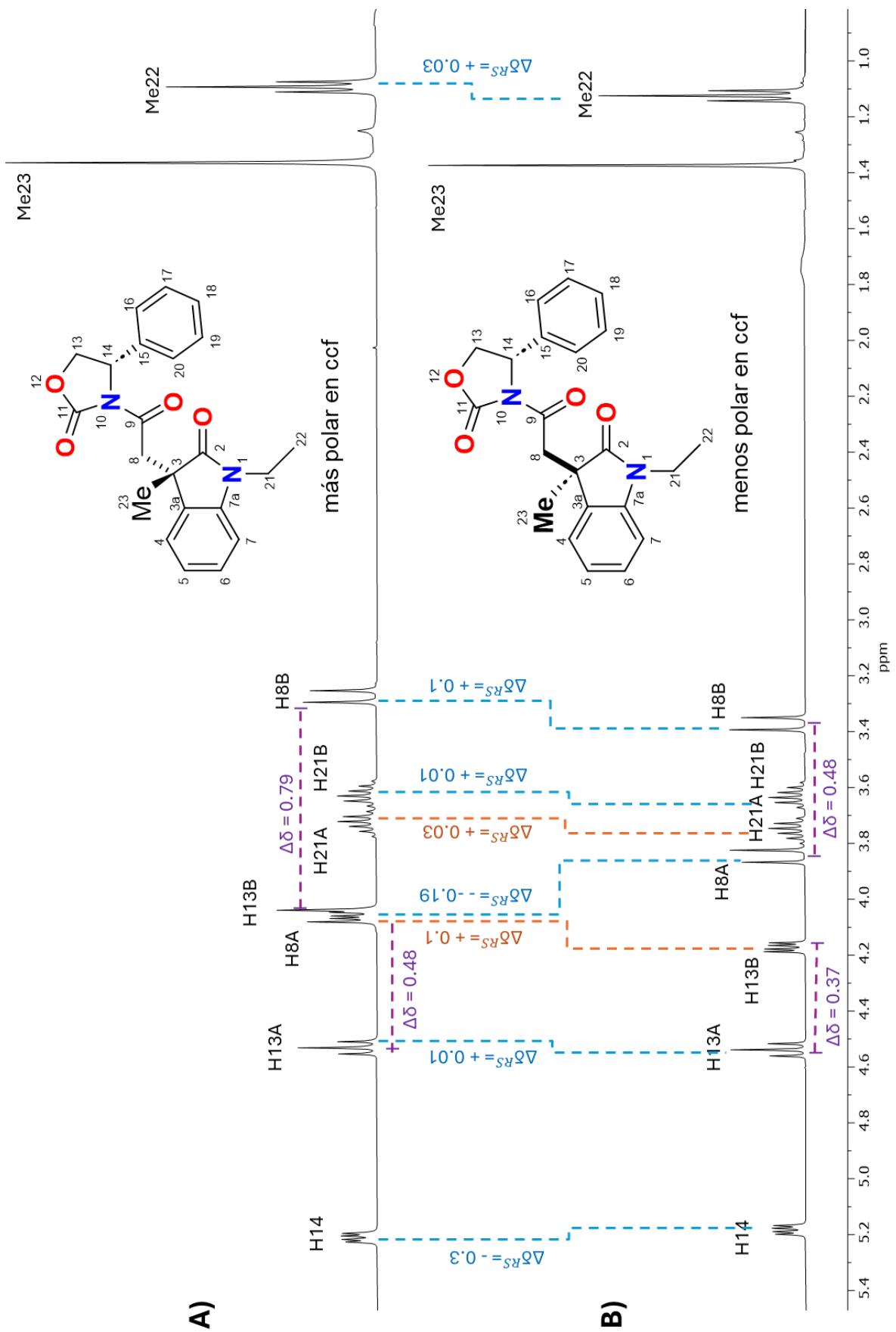
En esta metodología,<sup>14</sup> los valores de  $\Delta\delta^{\text{RS}}$  en RMN  $^1\text{H}$  se correlacionan con las conformaciones más estables (Figura 17) de cada diastereoisómero (3*S*,14*S*)-20 (trazo A) y (3*R*,14*S*)-20 (trazo, B), en donde se observa que en el diastereoisómero (3*S*,14*S*)-20 los anillos de oxindol y fenilo de la oxazolidinona se encuentran frente a frente provocando el efecto anisotrópico de protección diamagnética que se ve reflejado en el espectro de RMN  $^1\text{H}$  del diastereoisómero más polar



**Figura 17.** Modelo conformacional empírico para el par de diastereoisómeros (3*S*,14*S*)-20 (trazo A) y (3*R*,14*S*)-20 (trazo B), mostrando en el diastereoisómero (3*S*,14*S*)-20 el efecto anisotrópico entre los grupos fenilo del oxindol y de (S)-19.



**Figura 18.** Región aromática de los espectros de RMN <sup>1</sup>H a 400 MHz en CDCl<sub>3</sub> de (3S,14S)-20 (trazo A) más polar en ccf y (3R,14S)-20 menos polar en ccf (trazo B).



**Figura 19.** Región alifática de los espectros de RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  de (3S,14S)-20 (trazo A) más polar en ccf y (3R,14S)-20 menos polar en ccf (trazo B).

En las figuras 18 y 19 se comparan los espectros de RMN  $^1\text{H}$  de los diasteroisómeros **20** más polar en ccf (trazo A) y menos polar en ccf (trazo B) observándose que para el diasteroisómero más polar las señales de los protones aromáticos H5, H6, H7, H16, H20, H17-H19 (Figura 18) y alifáticos H13AB, H21AB, H8B y Me22 (Figura 19) se encuentran desplazados hacia menores frecuencias en comparación con las señales correspondientes al diasteroisómero menos polar, cuyo modelo conformacional más estable (Figura 17, trazo B) muestra que los anillos de oxindol y fenilo de la oxazolidinona están alejados impidiendo que se afecten, mostrando  $\delta$  sin efecto anisotrópico (figura 18, trazo B). Lo anterior resulta en valores de  $\Delta\delta^{RS}$  con signo (+) para la mayoría de las señales excepto para los protones H4, y H8A que presentan valores de  $\Delta\delta^{RS}$  con signo (-). Así el diasteroisómero más polar en ccf tiene la CA (3S,14S)-**20** y el menos polar en ccf corresponde a la CA (3R,14S)-**20**

Es importante mencionar que el sistema AB de los protones metilénicos H8 del diasteroisómero (3S,14S)-**20**, (Figura 19, trazo A) donde H8A muestra un desplazamiento hacia mayores frecuencias, genera una mayor apertura entre las dos señales dobles ( $\Delta\delta_{\text{H8A-H8B}} = 0.79$  ppm) en comparación con el sistema H8AB de (3R,14S)-**20** ( $\Delta\delta_{\text{H8A-H8B}} = 0.48$  ppm) (Figura 19, trazo B), lo cual coincide con los resultados descritos en imidas diasteroisoméricas análogas.<sup>14</sup>

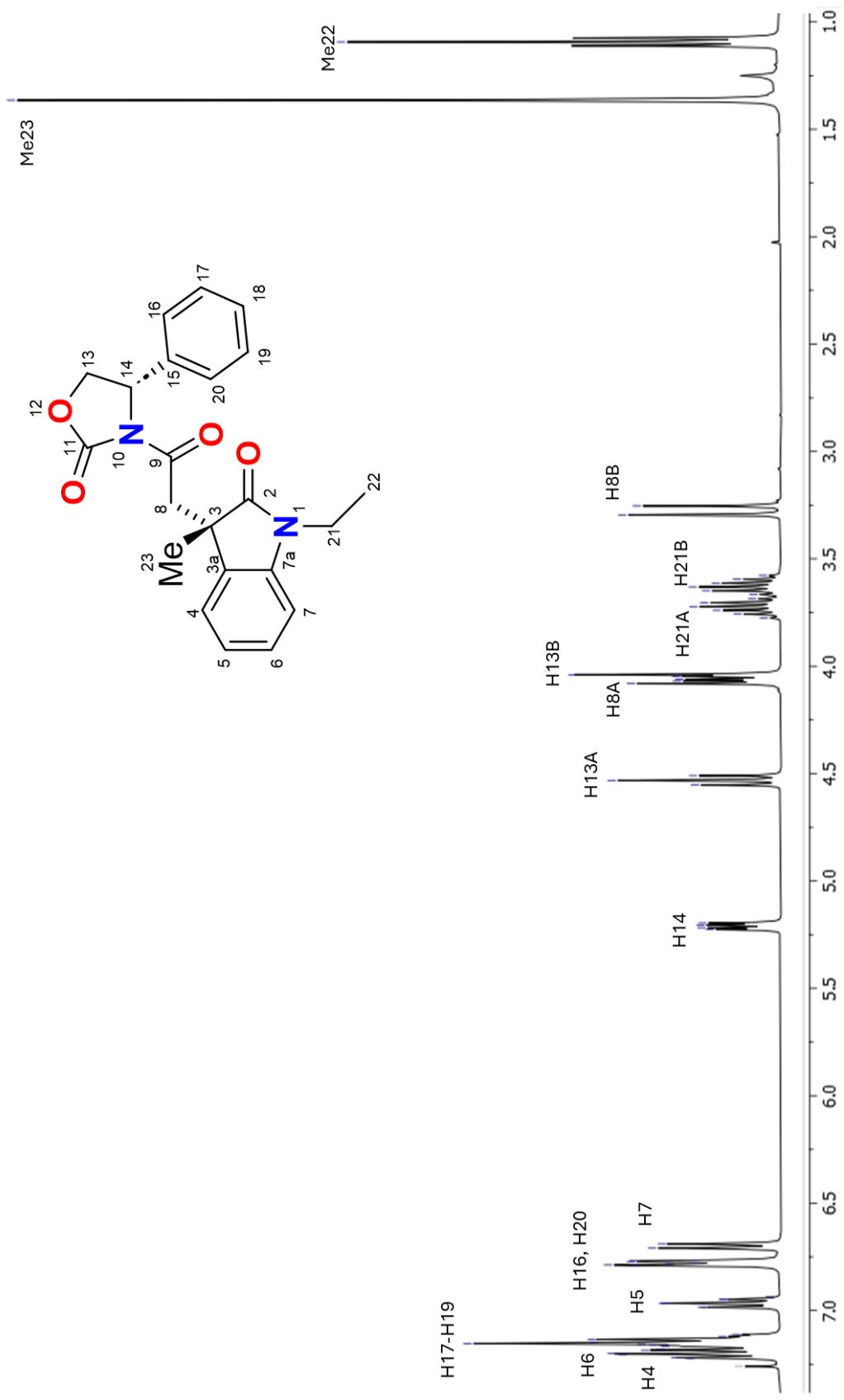
Para la elucidación estructural de los diasteroisómeros **20** se llevaron a cabo experimentos de espectroscopia de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  (Figuras 20 a 23) además de diagramas de correlación heteronuclear  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  a un enlace HSQC y a dos y tres enlaces HMBC (Apéndice: figuras 29 a 36). La asignación de señales de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de ambos diasteroisómeros se muestran en la tabla 1.

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

Átomo	(3S, 14S)- <b>20</b>		(3R, 14S)- <b>20</b>	
	$^{13}\text{C}$	$^1\text{H}$	$^{13}\text{C}$	$^1\text{H}$
<b>2</b>	179.55	-	179.31	-
<b>3</b>	45.88	-	45.40	-
<b>3a</b>	133.01	-	133.72	-
<b>4</b>	122.35	7.21 (1H, da, 7.6)	121.93	7.13 (1H, da, 7.6)
<b>5</b>	121.98	6.97 (1H, ta, 7.6)	121.93	6.99 (1H, ta, 7.6)
<b>6</b>	128.02	7.19 (1H, ta, 7.6)	127.89	7.24 (1H, ta, 7.6)
<b>7</b>	108.48	6.70 (1H, da, 7.6)	108.27	6.84 (1H, da, 7.6)
<b>7a</b>	142.70	-	142.73	-
<b>8</b>	41.61	4.06 (8A) (1H, d, 16.6) 3.27 (8B) (1H, d, 16.6)	42.20	3.85 (8A) (1H, d, 17.4) 3.37 (8B) (1H, d, 17.4)
<b>9</b>	168.68	-	168.71	-
<b>11</b>	153.81	-	153.84	-
<b>13</b>	70.03	4.53 (13A) (1H, t, 8.6) 4.05 (13B) (1H, dd, 8.6, 3.7)	70.02	4.54 (13A) (1H, t, 8.7) 4.17(13B) (1H, dd, 8.7, 3.7)
<b>14</b>	57.32	5.21 (1H, dd, 8.6, 3.7)	57.27	5.18 (1H, dd, 8.7, 3.7)
<b>15</b>	138.44	-	138.43	-

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

Átomo	(3S, 14S)-20		(3R, 14S)-20	
	$^{13}\text{C}$	$^1\text{H}$	$^{13}\text{C}$	$^1\text{H}$
<b>16, 20</b>	125.21	6.78 (2H, da, 7.8)	125.75	7.15 (2H, da, 8.1)
<b>17, 19</b>	128.91	7.17-7.10 (2H, sobrep.)	129.06	7.35 – 7.27 (2H, sobrep.)
<b>18</b>	128.02	7.17-7.10 (1H, sobrep.)	128.56	7.35 – 7.27 (1H, sobrep)
<b>21</b>	34.62	3.73 (21A) (1H, dc, 14.2, 7.2) 3.62 (21B) (1H, dc, 14.2, 7.2)	34.61	3.76 (21A) (1H, dc, 14.2, 7.2) 3.63 (21B) (1H, dc, 14.2, 7.2)
<b>22</b>	12.16	1.09 (3H, t, 7.2)	11.97	1.12 (3H, t, 7.2)
<b>23</b>	24.79	1.36 (3H, s)	24.59	1.37 (3H, s)



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

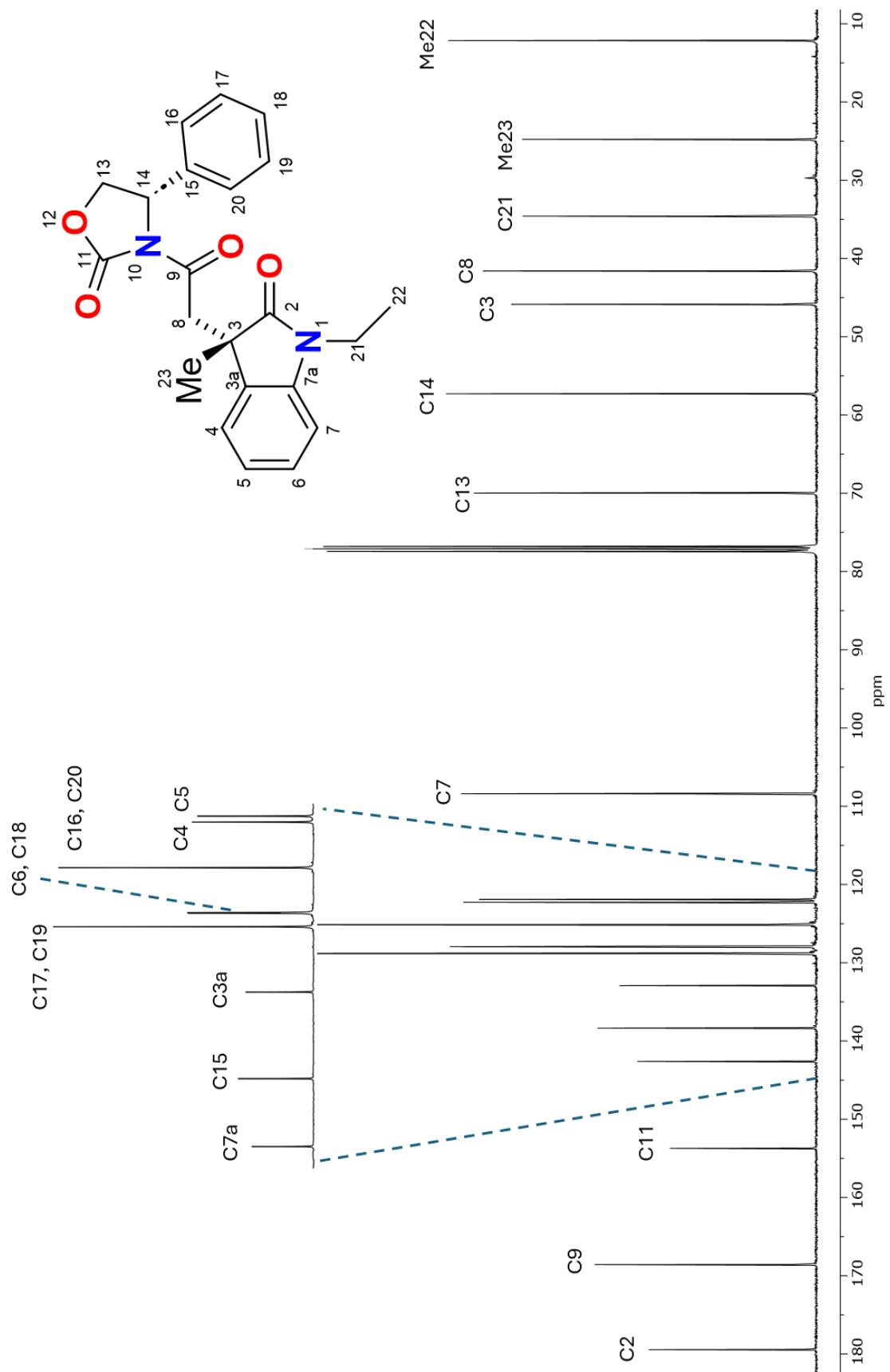
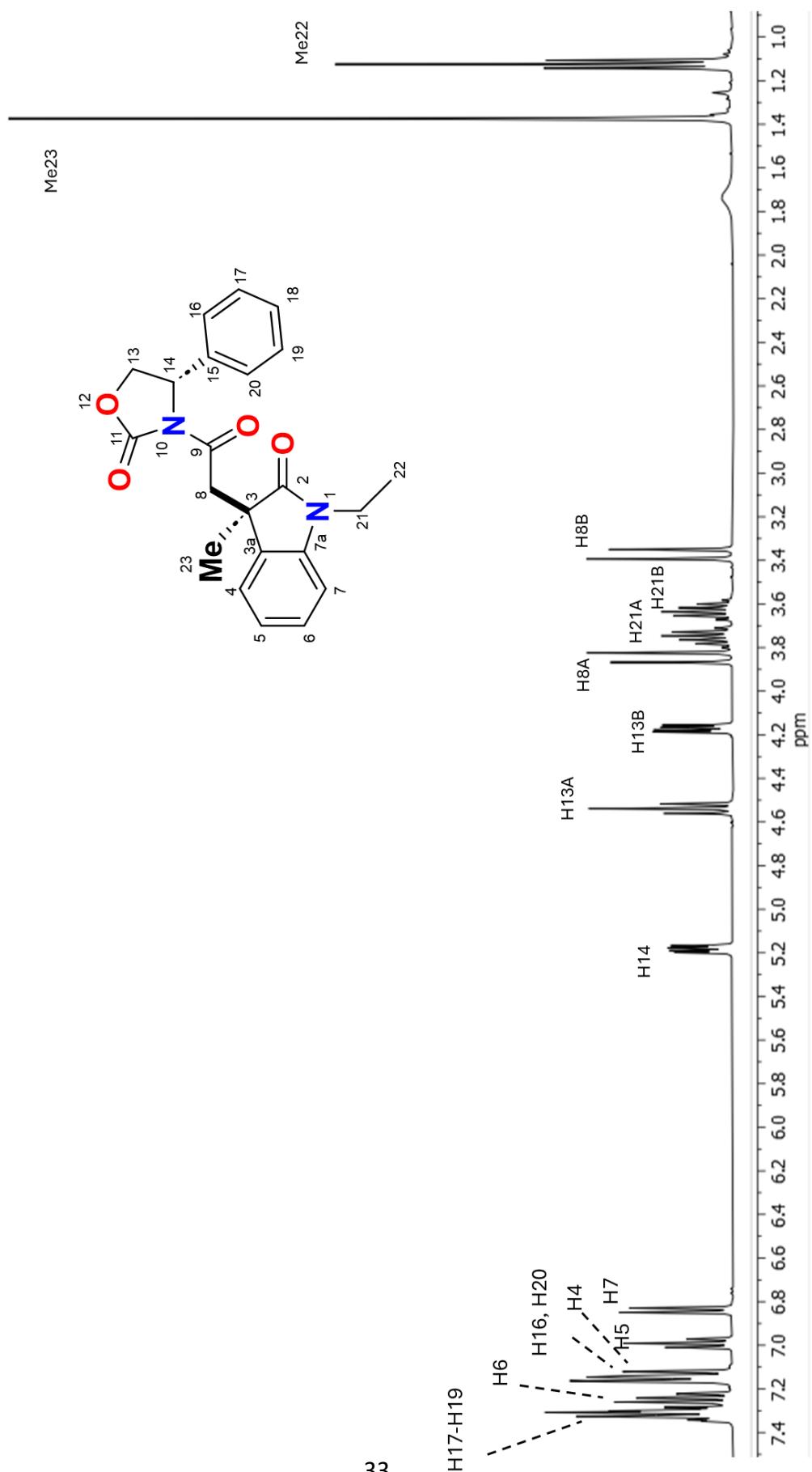


Figura 21. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del diastereoisómero  $(3\text{S},14\text{S})\text{-}20$ .



**Figura 22.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del diastereoisómero  $(3R,14S)$ -20.

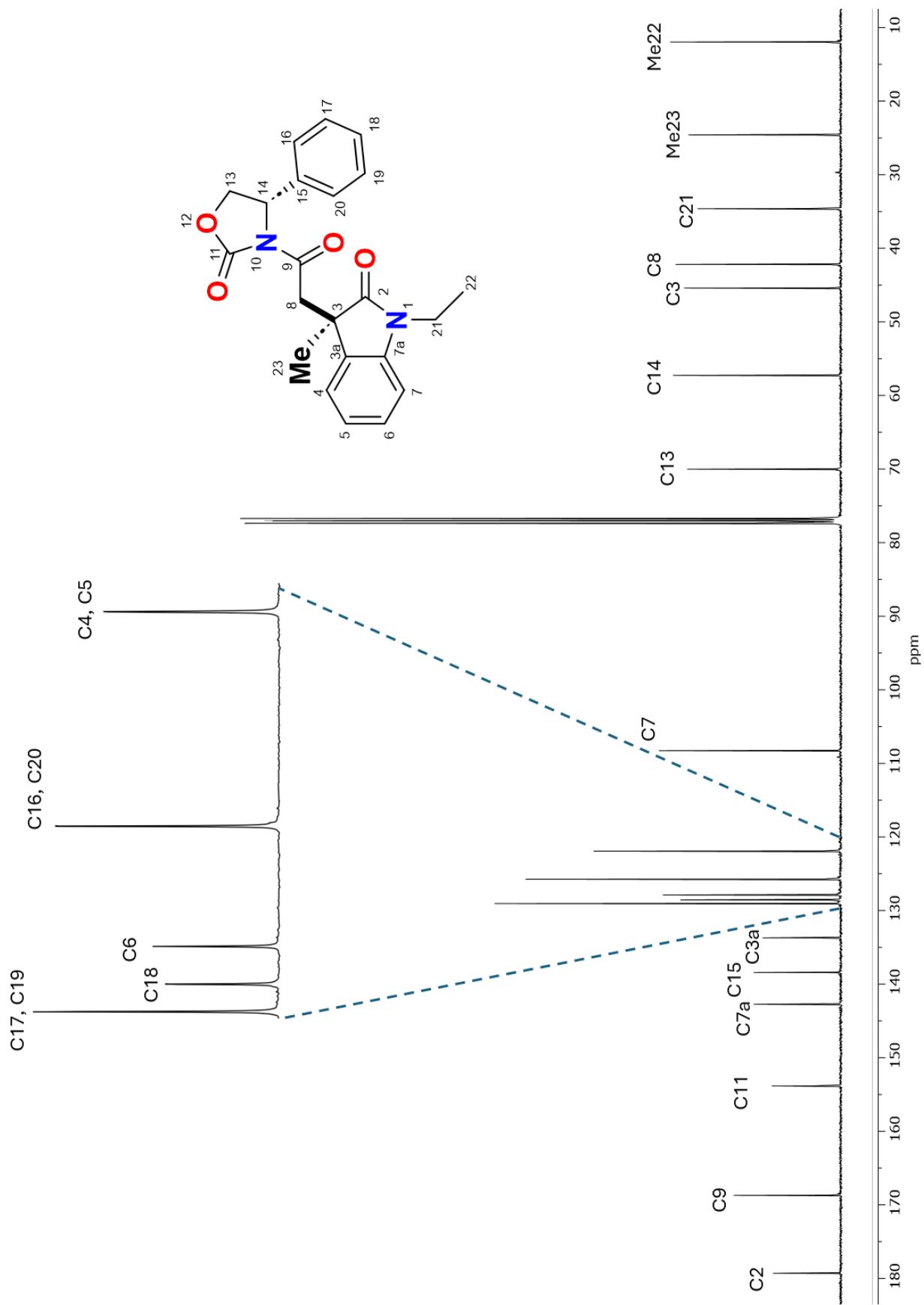


Figura 23. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del diastereoisómero (*3R,14S*)-**20**.

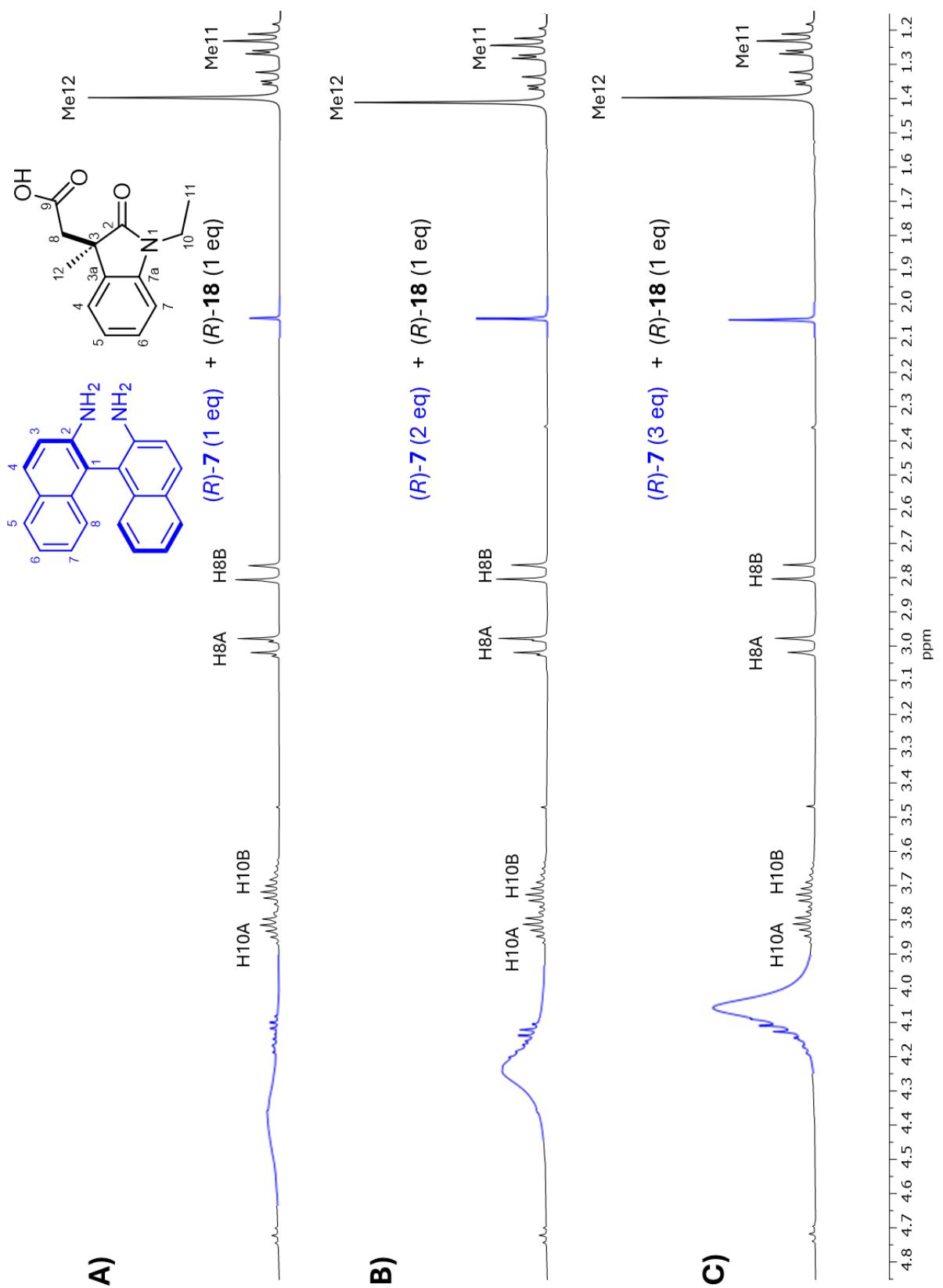
Posteriormente, los diastereoisómeros (3S,14S)-**20** y (3R,14S)-**20** se hidrolizaron por separado en solución de dioxano/agua 2:1 y con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 30% y LiOH bajo baño de hielo con agitación constante durante 2 horas para obtener de los enantiómeros (R)-**18** y (S)-**18** enantioméricamente puros.

La solución de cada enantiómero (R)-**18** o (S)-**18** (3 mg con 1 mL de CDCl<sub>3</sub>) se colocó en un tubo de RMN y se agregó una cantidad equimolar de (R)-BINAM. Los correspondientes espectros de RMN <sup>1</sup>H de las mezclas 1:1 (R)-**18**/(R)-BINAM y (S)-**18**/(R)-BINAM se muestra en las figuras 24 a 27 (Trazo A). Además, para evaluar el efecto de la concentración del ASQ se agregaron gradualmente uno y dos equivalentes más de (R)-BINAM y se obtuvieron los respectivos espectros de RMN protón de las mezclas (R)-**18**/(R)-BINAM y (S)-**18**/(R)-BINAM 1:2 (Figuras 24 a 27, trazo B) y 1:3 (Figuras 24 a 27, trazo C), donde se evidencia la formación de complejos diastereoisoméricos *in situ* de los respectivos ácidos con el ASQ.

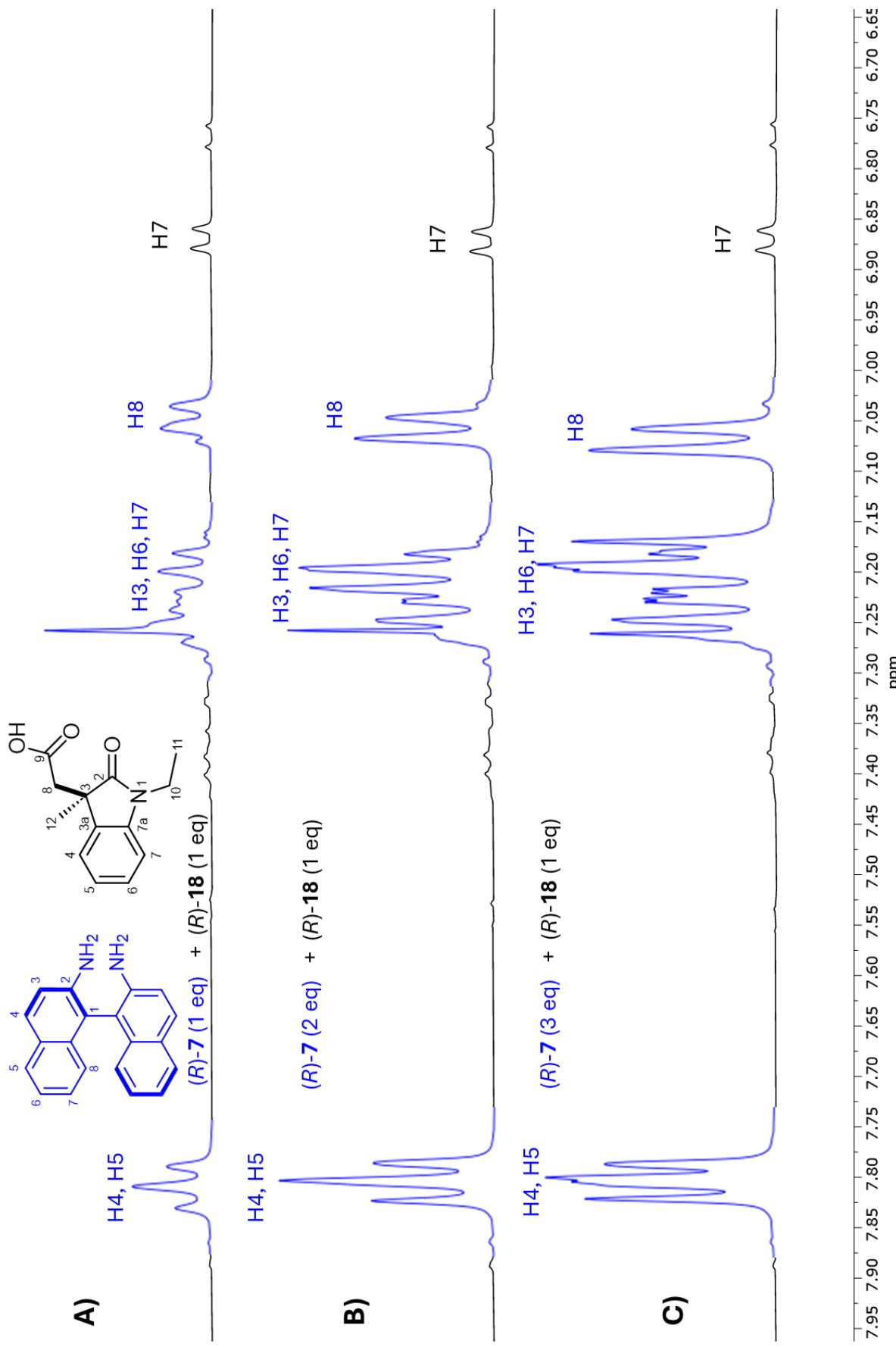
Al analizar y comparar los espectros de cada enantiómero con (R)-BINAM se observa que las señales del ácido (R)-**18** se desplazan ligeramente hacia menores frecuencias al pasar de 1 a 2 y a 3 equivalentes (Figuras 24 y 25, trazos A-C). Por otro lado, las señales del ácido (S)-**18** al pasar de 1 a 2 y a 3 equivalentes de (R)-BINAM (Figuras 26 y 27, trazos A-C) se aprecia un ligero desplazamiento de las señales del ácido hacia mayores frecuencias.

También es importante mencionar que con cada enantiómero las señales del (R)-BINAM muestran cambios importantes en sus δ de sus señales, lo que origina que también se observen cambios en su apariencia, que pueden asociarse a cada enantiómero y ser de utilidad para su identificación. En el espectro del enantiómero (R)-**18** (Figura 25) las señales de los protones H4, H5 del (R)-BINAM se sobreponen apreciándose como una señal simple, la señal doble de H8 aparece separada del resto de las señales H3, H6, H7 que están sobreuestas y la señal ancha de los protones de los grupos NH<sub>2</sub> se desplaza hacia mayores frecuencias conforme se incrementa su concentración, mientras que en el enantiómero (S)-**18** las señales de los protones H4, H5 del (R)-BINAM se parecían más como una señal doble ancha, las señales de H6, H7, H3 y H8 se distinguen claramente y la señal ancha de los

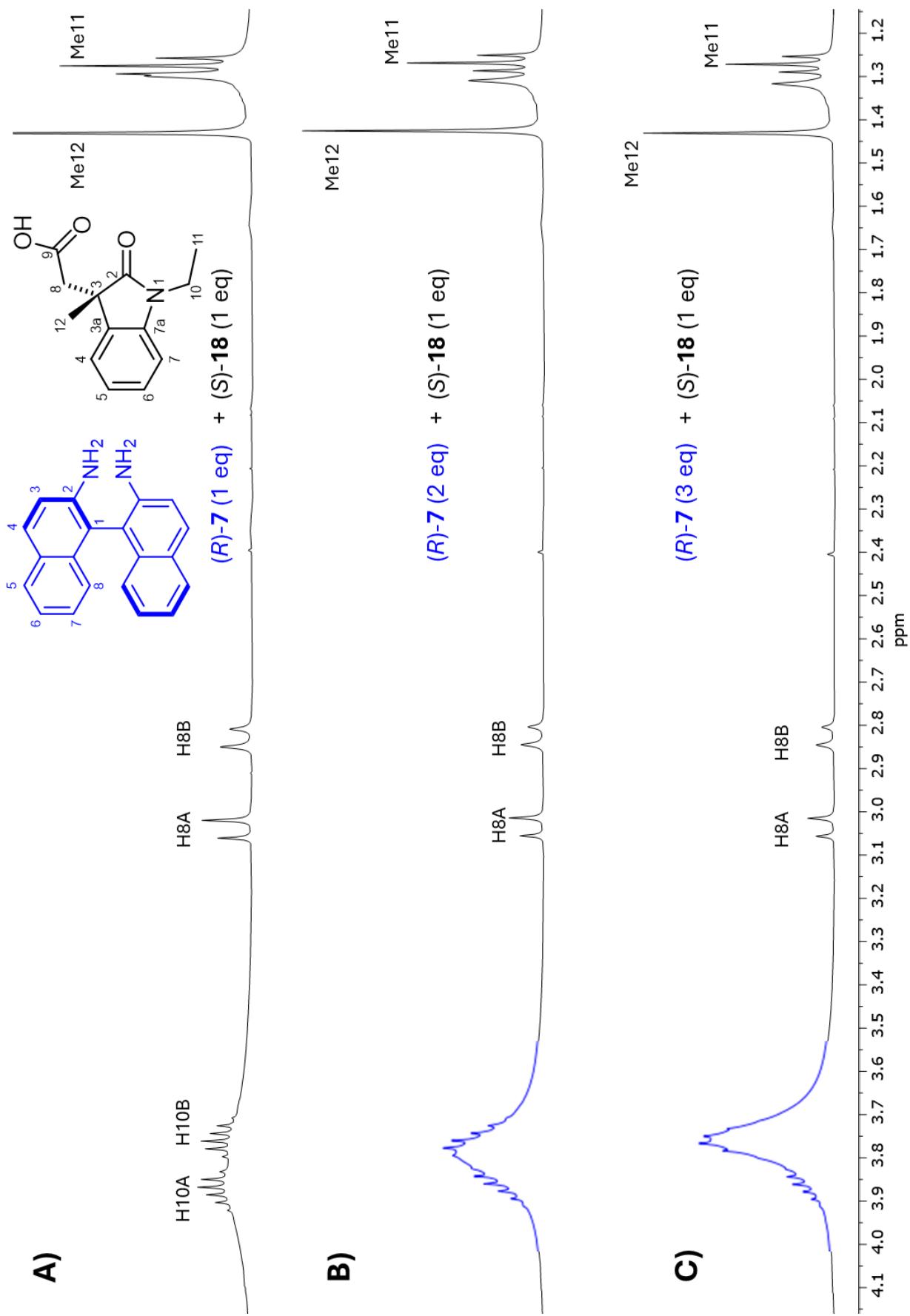
grupos NH<sub>2</sub> no muestra cambios importantes en su desplazamiento al incrementar la concentración.



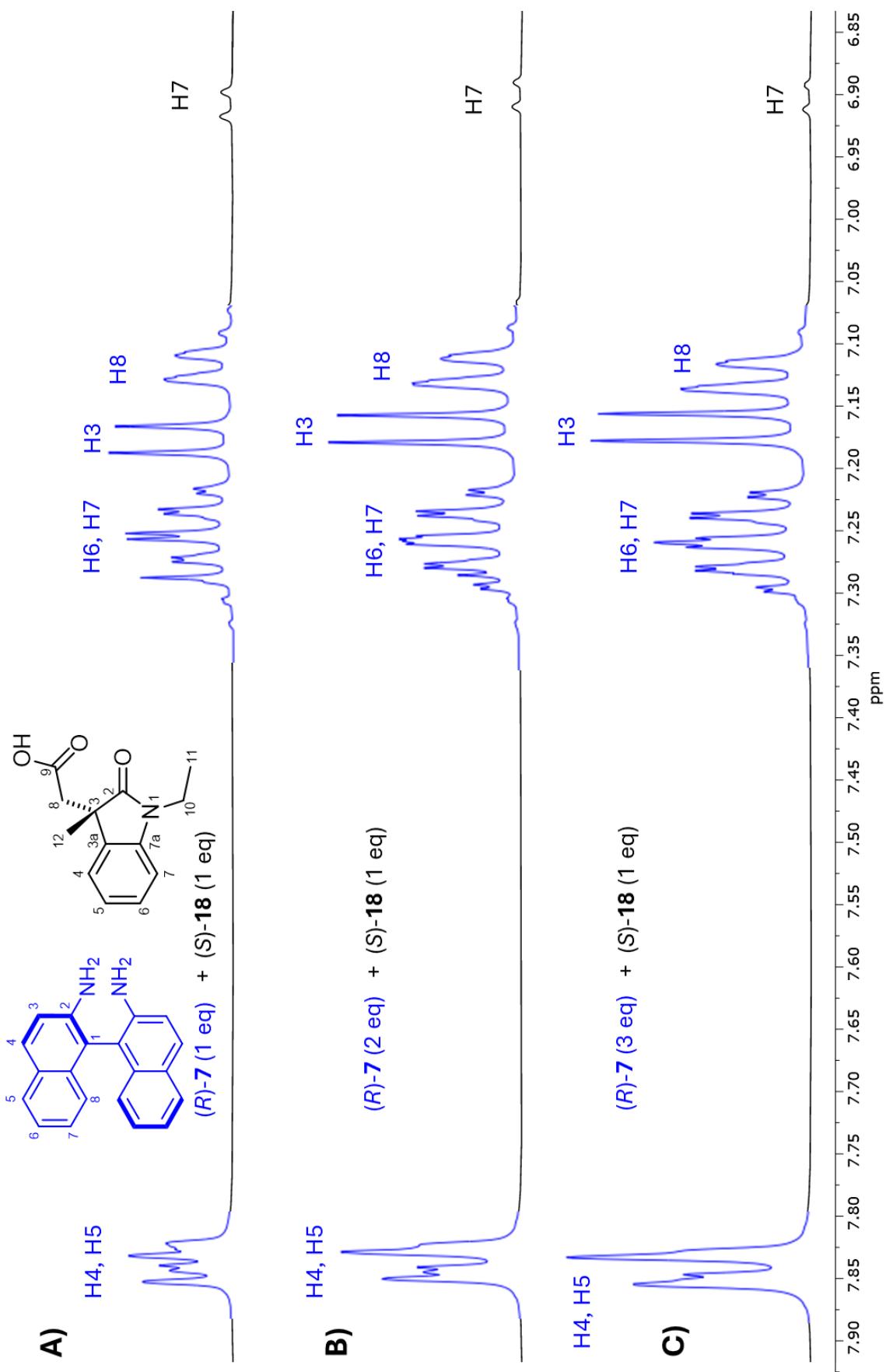
**Figura 24.** Región alifática de los espectros de RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  de las mezclas 1:1 (trazo A), 1:2 (trazo B) y 1:3 (trazo C) de (R)-18 y (R)-BINAM (7).



**Figura 25.** Región aromática de los espectros de RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  de las mezclas 1:1 (trazo A), 1:2 (trazo B) y 1:3 (trazo C) de (R)-18 y (R)-BINAM (7).

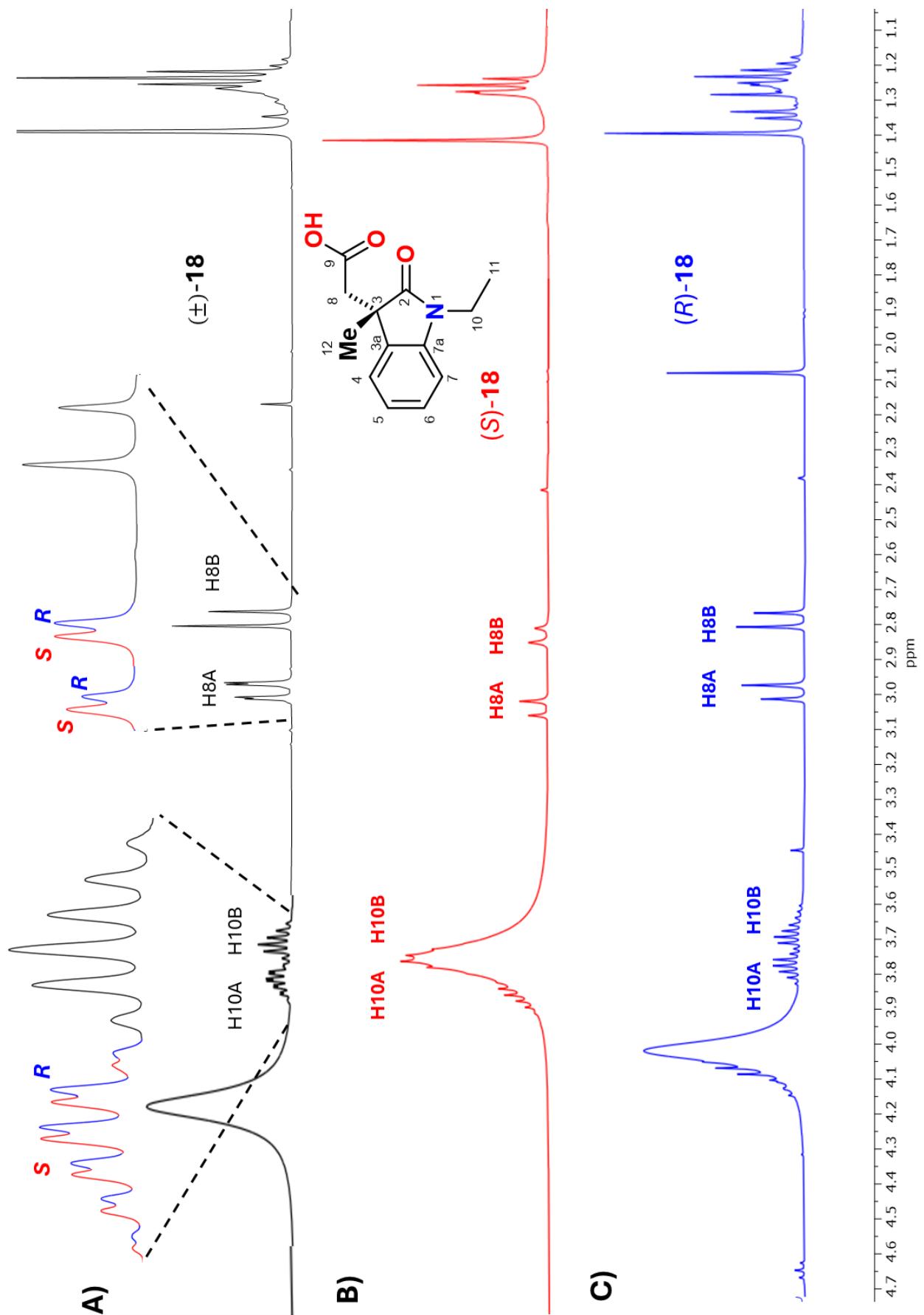


**Figura 26.** Región alifática de los espectros de RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  de las mezclas 1:1 (trazo A), 1:2 (trazo B) y 1:3 (trazo C) de (S)-18 y (R)-BINAM (7).



**Figura 27.** Región aromática de los espectros de RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  de las mezclas 1:1 (trazo A), 1:2 (trazo B) y 1:3 (trazo C) de (*S*)-18 y (*R*)-BINAM (7).

Finalmente, en la figura 28 se muestran los espectros de RMN  $^1\text{H}$  de los enantiómeros (S)-**18** (trazo B) y (R)-**18** (trazo C) en la mezcla 1:3 con (R)-BINAM y se comparan con el correspondiente espectro de protón de la mezcla racémica ( $\pm$ )-**18**/(R)-BINAM 1:3 (trazo A) lográndose asignar cada señal enantiodiferenciada de H10A y H8A al enantiómero correspondiente, con base en los cambios de desplazamiento químico. De esta manera, en la figura 28 en el trazo A podemos ver que las señales enantiodiferenciadas correspondientes a H10A y H8A desplazadas hacia menores frecuencias corresponden al enantiómero (R)-**18** (trazo azul) y las señales a frecuencias mayores corresponden al enantiómero (S)-**18** (trazo rojo) confirmando que el (R)-BINAM es un ASQ que permite la enantiodiferenciación del ácido 1-ethyl-3-metiloxindolilacético (**18**), lográndose establecer el desplazamiento químico de cada enantiómero (R)-**18** y (S)-**18** en las señales enantiodiferenciadas.



**Figura 28.** Región alifática de los espectros de RMN  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  de las mezclas 1:3 de  $(\pm)\text{-18}$  con  $(R)\text{-18}$  (trazo A), 1:1 de  $(S)\text{-18}$  con  $(R)\text{-7}$  (trazo B) y 1:1 de  $(R)\text{-18}$  con  $(R)\text{-7}$  (trazo C).

## 6. Conclusiones

La ruta de síntesis propuesta permitió obtener del ácido ( $\pm$ )-1-metil-3-etiloxindolilacético (**18**) a partir del ácido 3-indolilacético (**12**) en buen rendimiento. Su identificación se logró mediante RMN  $^1\text{H}$ .

Se demostró que al agregar un equivalente de (*R*)-BINAM a una solución de 3 mg del ácido ( $\pm$ )-**18** en  $\text{CDCl}_3$  se logra la enantiodiferenciación en el espectro de RMN  $^1\text{H}$  para las señales H8A y H10A del ácido racémico.

Posteriormente, la resolución del ácido ( $\pm$ )-**18** se logró haciéndolo reaccionar con (*S*)-(+)-4-feniloxazolidin-2-ona (**19**) como RDQ al formar un par de imidas diastereoisómericas (*3S,14S*)-**20** y (*3R,14S*)-**20**, cuya separación y posterior hidrólisis y acidificación permitió obtener los ácidos (*R*)-**18** y (*S*)-**18** enantioméricamente puros.

Los espectros de RMN  $^1\text{H}$  de las soluciones de cada enantiómero (*R*)-**18** y (*S*)-**18** con (*R*)-BINAM en proporciones 1:1, 1:2, 1:3 mostraron que las señales del enantiómero (*R*)-**18** se desplazan ligeramente a menores frecuencias conforme se aumenta la concentración del ASQ, mientras que las señales del enantiómero (*S*)-**18** se desplazan ligeramente hacia mayores frecuencias.

Al comparar los espectros de RMN  $^1\text{H}$  de los enantiómeros (*R*)-**18**, (*S*)-**18** y del ácido racémico ( $\pm$ )-**18** en presencia del ASQ (*R*)-BINAM se confirmó que la separación de las señales en la mezcla racémica sí corresponde a la enantiodiferenciación del ácido ( $\pm$ )-**18** y, además, se lograron asignar las señales enantiodiferenciadas a cada enantiómero, evidenciando la formación de complejos diastereoisoméricos a través de interacciones no covalentes entre el (*R*)-BINAM y el ácido racémico ( $\pm$ )-**18**, comprobando la eficiencia del (*R*)-BINAM como ASQ de ácidos oxindolilacéticos del tipo de ( $\pm$ )-**18**.

Las señales de (*R*)-BINAM también mostraron cambios importantes de  $\delta$  y de apariencia al estar en presencia de cada enantiómero (*R*)-**18** y (*S*)-**18**, cambios que pueden asociarse a cada enantiómero y ser de utilidad para su identificación.

Los datos de RMN obtenidos en la enantiodiferenciación del ácido oxindolilacético ( $\pm$ )-**18**, en la asignación de las señales resueltas y en el comportamiento del (*R*)-BINAM con cada enantiómero vislumbran la posibilidad de establecer una metodología que permita asignar la configuración absoluta de ácidos oxindolilacéticos 1,3- disustituidos como **18** usando (*R*)-BINAM como ASQ.

## 7. Parte experimental

### 7.1. Generalidades

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

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

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

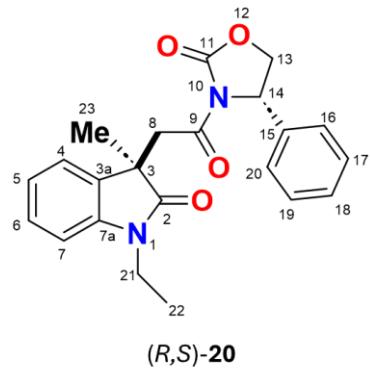
Los datos especializados se describen de la siguiente forma: desplazamiento químico ( $\delta$ ) en ppm, integral, multiplicidad ( $s$ = simple,  $d$ = doble,  $t$ = triple,  $dd$ = doble de dobles,  $dc$ = doble de cuádruples, sistema AB, sobre $p$ = sobrepuerto), constante de acoplamiento ( $J$ ) en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

## 7.2. Obtención de la 3-(2-((S)-1-etil-3-metil-2-oxoindol-3-il)acetil)-(S)-4- feniloxazolidin-2-ona [(3*S*,14*S*)-20 y 3-(2-((*R*)-1-etil-3-metil-2 oxoindol-3-il)acetil)-(S)-4-feniloxazolidin-2-ona (3*R*,14*S*)-20)].

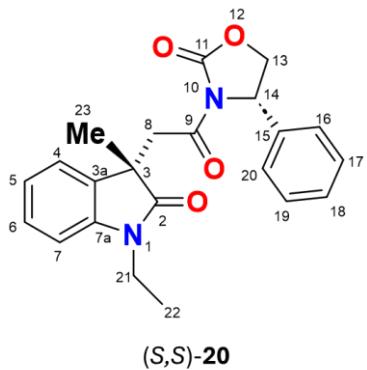
A una solución de 0.64g (1.68 mmol) de ( $\pm$ )-**18** en 10 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  se adicionaron en el siguiente orden 3.17 g de 4-DMAP, 1.9 g de EDC-HCl y 0.4 g de (*S*)-4-fenil-2-oxazolidinona (*S*)-**19**. La mezcla de reacción se agitó bajo reflujo durante 4 horas.

Al residuo obtenido se agregaron 50 mL de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y se realizaron lavados con solución acuosa 1M de HCl (1 x 15 mL), solución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  (2 x 20 mL) y solución saturada de NaCl (2 x 20 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida.

Los diastereoisómeros se separaron y se purificaron en una columna cromatográfica con sílica gel y solución de hexanos/AcOEt 1:3 como eluyente obteniéndose los diastereoisómeros (*S,S*)-**20** y (*R,S*)-**20** por separado en 42% (0.26g) y 58% (0.37g), respectivamente.



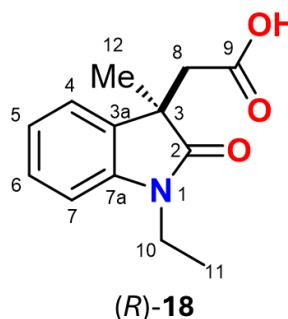
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.35 – 7.27 (3H, sobreponerse, H17, H19, H18), 7.24 (1H, ta,  $J$ =7.6 Hz, H6), 7.18-7.10 (2H, sobreponerse, H16, H20), 7.13 (1H, da,  $J$ =7.6 Hz, H4), 6.99 (1H, ta,  $J$ =7.6 Hz, H5), 6.84 (1H, da,  $J$ =7.6 Hz, H7), 5.18 (1H, dd,  $J$ =8.7, 3.7 Hz, H14), 4.54 (1H, t,  $J$ = 8.7, Hz, H13A), 4.17 (1H, dd,  $J$ = 8.7, 3.7 Hz, H13B), 3.85 (1H, d,  $J$ =17.4 Hz, H8A), 3.76 (1H, dc,  $J$ =14.2, 7.2 Hz, H21A), 3.63 (1H, dc,  $J$ =14.2, 7.2 Hz, H21B), 3.37 (1H, d,  $J$ =17.4 Hz, H8B), 1.37 (3H, s, H23), 1.12 (3H, t,  $J$ =7.2 Hz, H22).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  179.3 (C2), 168.7 (C9), 153.8 (C11), 142.7 (7a), 138.4 (C15), 133.7 (C3a), 129.1 (C17, C19), 128.6 (C18), 127.9 (C6), 125.8 (C16, C20), 121.9 (C5), 108.3 (C7), 70.0 (C13), 57.3 (C14), 45.4 (C3), 42.2 (C8), 34.6 (C21), 24.6 (C23), 12.0 (C22).



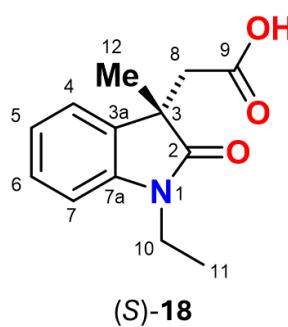
NMR  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.21 (1H, da, 7.6 Hz, H4), 7.19 (1H, ta,  $J$ =7.6 Hz, H6), 7.17-7.10 (3H, sobrepu., H17, H19, H18), 6.97 (1H, ta,  $J$ =7.6 Hz, H5), 6.78 (2H, da,  $J$ =7.8 Hz, H16, H20), 6.70 (1H, da,  $J$ =7.6 Hz, H7), 5.21 (1H, dd,  $J$ =8.6, 3.7 Hz, H14), 4.53 (1H, t,  $J$ =8.6 Hz, H13A), 4.05 (1H, dd,  $J$ =8.6, 3.7 Hz, H13B), 4.06 (1H, d,  $J$ =16.6 Hz, H8A), 3.73 (1H, dc,  $J$ =14.2, 7.2 Hz, H21A), 3.62 (1H, dc,  $J$ =14.2, 7.2 Hz, H21B), 3.27 (1H, d,  $J$ =16.6 Hz, H8B), 1.36 (3H, s, H23), 1.09 (3H, t,  $J$ =7.2 Hz, H22).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  179.6 (C2), 168.7 (C9), 153.8 (C11), 142.7 (7a), 138.4 (C15), 133.0 (3a), 128.9 (C17, C19), 128.6 (C18), 125.2 (C16, C20), 122.4 (C4), 121.9 (C5), 108.5 (C7), 57.32 (C14), 70.03 (C13), 45.9 (C3), 41.6 (C8), 34.6 (C21), 24.8 (C23), 12.0 (C22).

### 7.3. Obtención de los ácidos enantiopuros (*R*)- y (*S*)-1-etil-3-metiloxindolilacético (18) mediante hidrólisis a partir de (*S,S*)-20, y (*R,S*)-20 respectivamente.

A una solución del diastereoisómero correspondiente (*S,S*)-20 o [(*R,S*)-20, 0.98 mmol o 0.71 mmol, respectivamente] en 7 mL de una mezcla de 1,4-dioxano/ $\text{H}_2\text{O}$  (2:1) se adicionó una solución de 31 mg de LiOH (4 equivalentes) disueltos en 212.5 $\mu\text{L}$  de  $\text{H}_2\text{O}_2$  (8 equivalentes) y se colocó en un baño de hielo durante 2 horas. Transcurrido el tiempo de reacción (30 min) la mezcla de reacción se extrajo con 50 mL de AcOEt y se realizaron lavados con  $\text{NaHCO}_3$  (4 x 20 mL), a la fase acuosa se agregó HCl concentrado hasta obtener un pH = 1 y se extrajo con AcOEt (4 x 20 mL). Finalmente, las fases orgánicas juntaron y la solución de AcOEt resultante se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida obteniéndose 0.013 g de (*R*)-18 y 0.007 g de (*S*)-18.



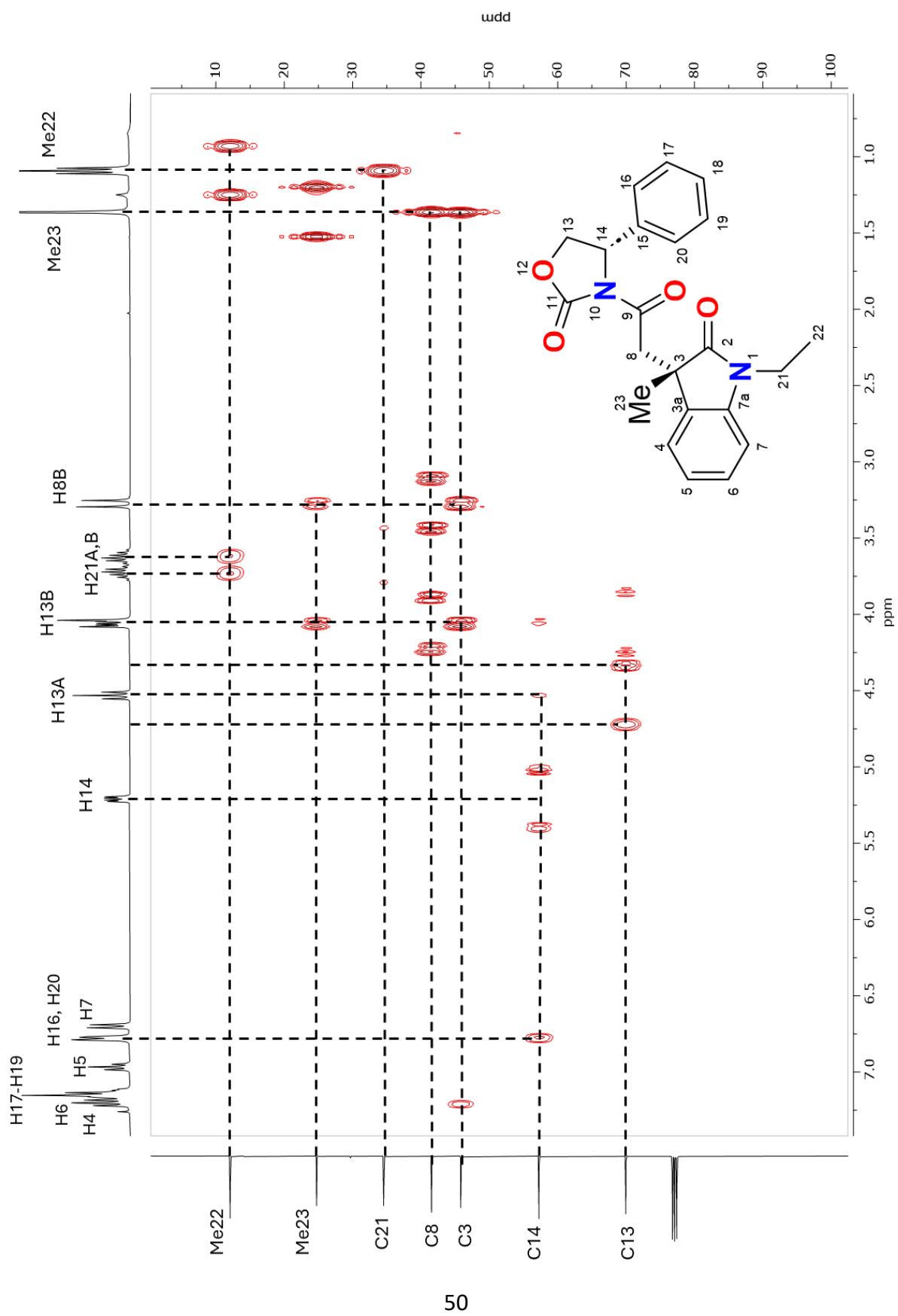
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.25 (1H, ta, *J* = 7.6, H6), 7.16 (1H, da, *J* = 7.6 Hz, H4), 7.02 (1H, ta, *J* = 7.6, Hz, H5), 6.84 (1H, da, *J* = 7.6 Hz, H7), 3.84 (1H, dc, *J* = 14.4, 7.3 Hz, H10A), 3.71 (1H, dc, *J* = 14.4, 7.3 Hz, H10B), 3.01 (1H, d, *J* = 16.7 Hz, H8A), 2.80 (1H, d, *J* = 16.7 Hz, H8B), 1.39 (3H, s, Me12), 1.25 (3H, t, *J* = 7.2 Hz, Me11).<sup>13</sup>



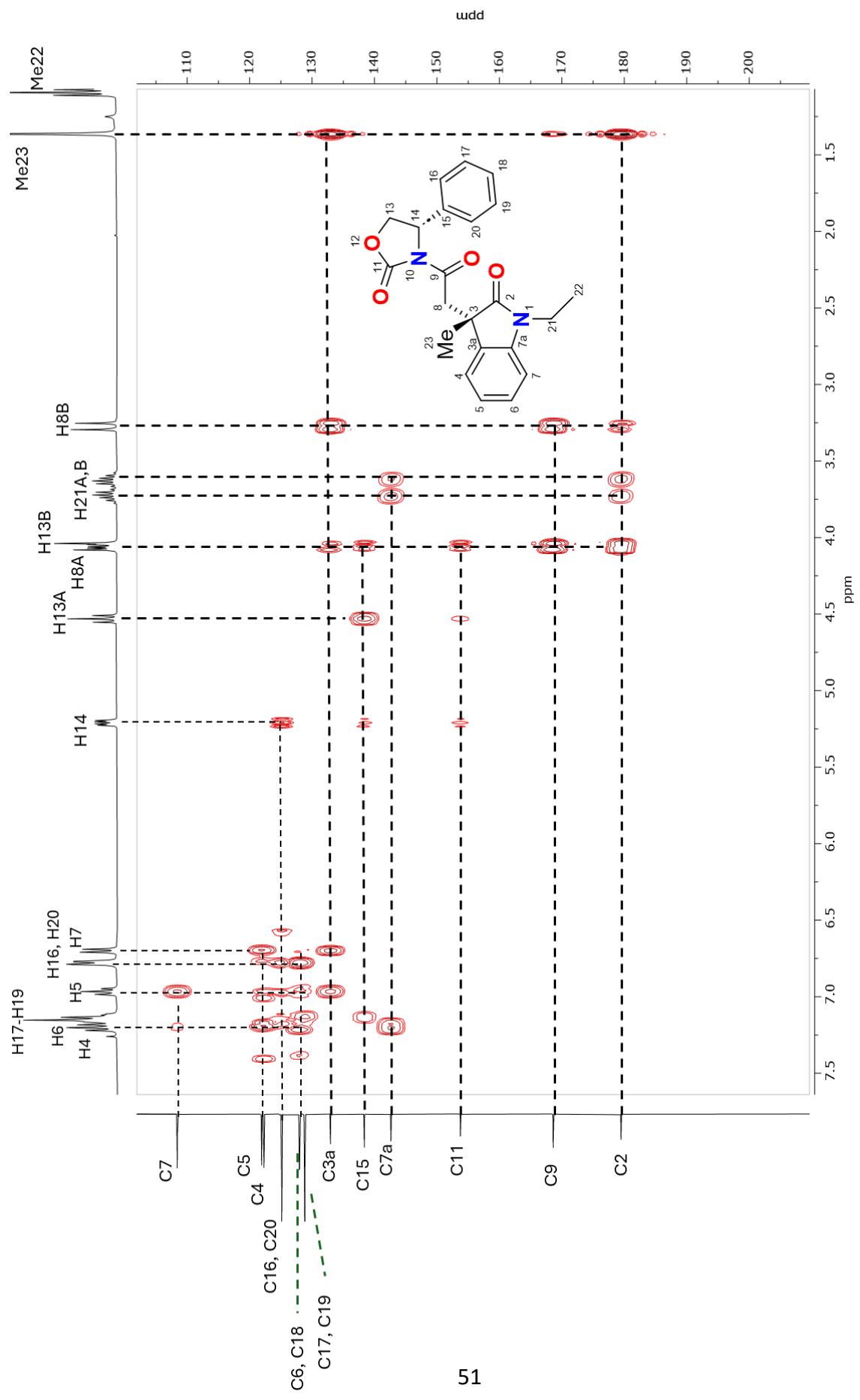
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.25 (1H, ta, *J* = 7.6, H6), 7.16 (1H, da, *J* = 7.6 Hz, H4), 7.02 (1H, ta, *J* = 7.6, Hz, H5), 6.84 (1H, da, *J* = 7.6 Hz, H7), 3.84 (1H, dc, *J* = 14.4, 7.3 Hz, H10A), 3.71 (1H, dc, *J* = 14.4, 7.3 Hz, H10B), 3.01 (1H, d, *J* = 16.7 Hz, H8A), 2.80 (1H, d, *J* = 16.7 Hz, H8B), 1.39 (3H, s, Me12), 1.25 (3H, t, *J* = 7.2 Hz, Me11).<sup>13</sup>

## 8. Apéndice

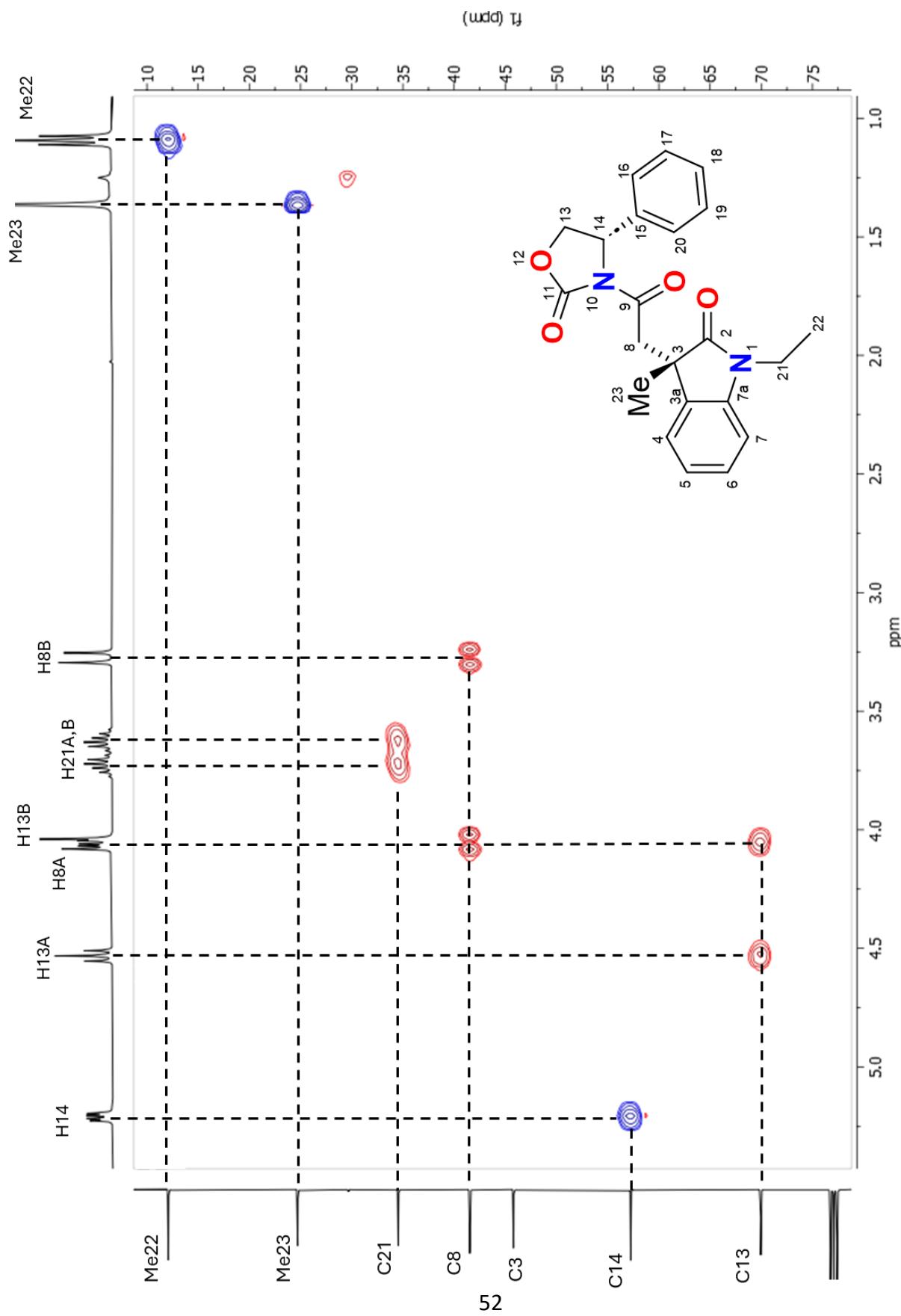
Diagramas de correlación heteronuclear  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  a un enlace (gHSQCAD) y a dos y tres enlaces (gHMBCAD) en solución de  $\text{CDCl}_3$  de  $(3S,14S)\text{-20}$  y  $(3R,14S)\text{-20}$ .



**Figura 29.** Fragmento del diagrama de correlación heteronuclear a dos y tres enlaces (gHMBCAD) en solución de  $\text{CDCl}_3$  el diastereoisómero (3S,14S)-20.



**Figura 30.** Fragmento del diagrama de correlación heteronuclear a dos y tres enlaces (gHMQC) en solución de  $CDCl_3$  del diastereoisómero (3*S*,14*S*)-20.



**Figura 31.** Fragmento del diagrama de correlación heteronuclear a un enlace (gHSQCAD) en solución de  $\text{CDCl}_3$  del diastereoisómero  $(3S,14S)\text{-20}$ .

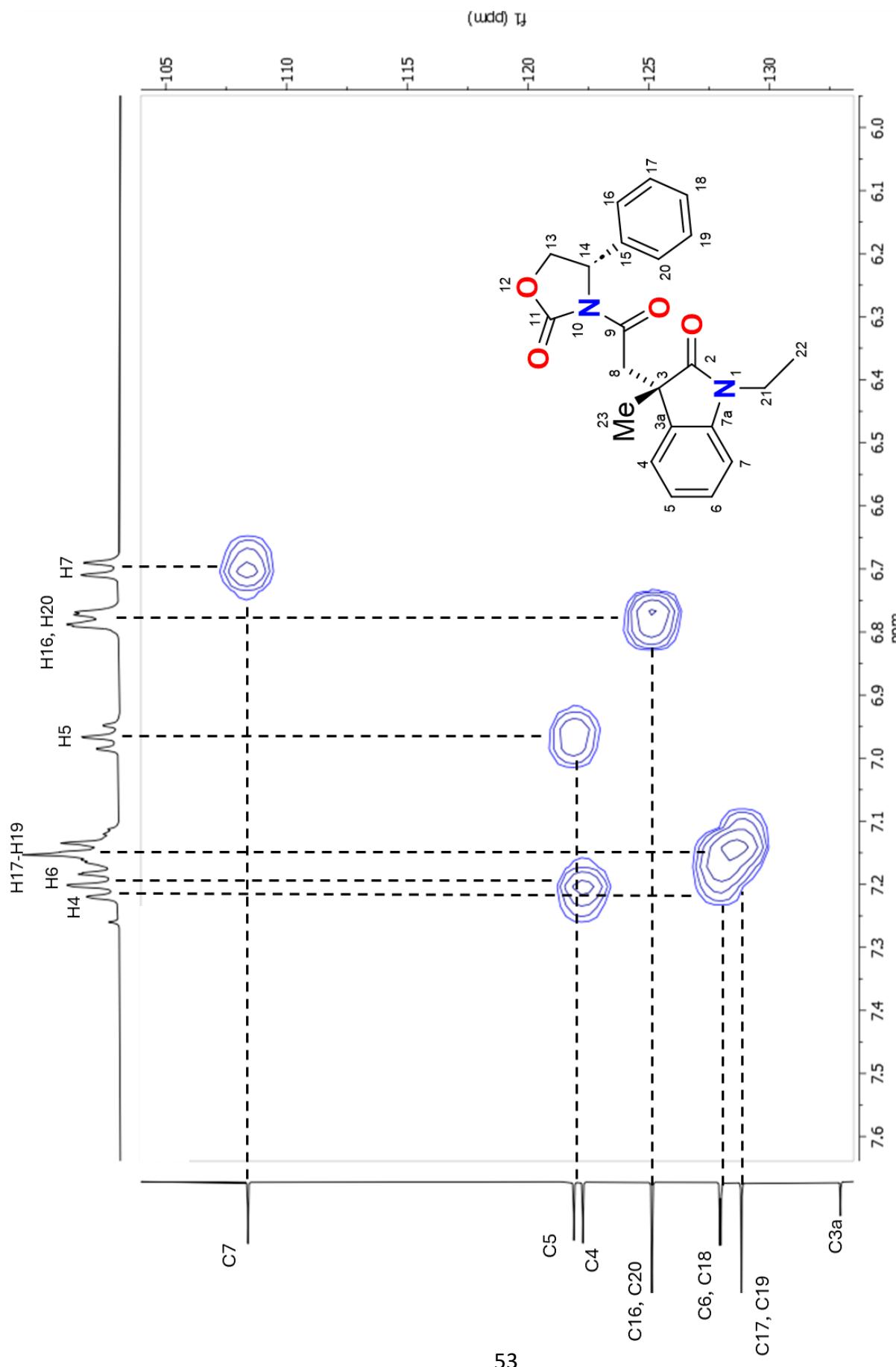
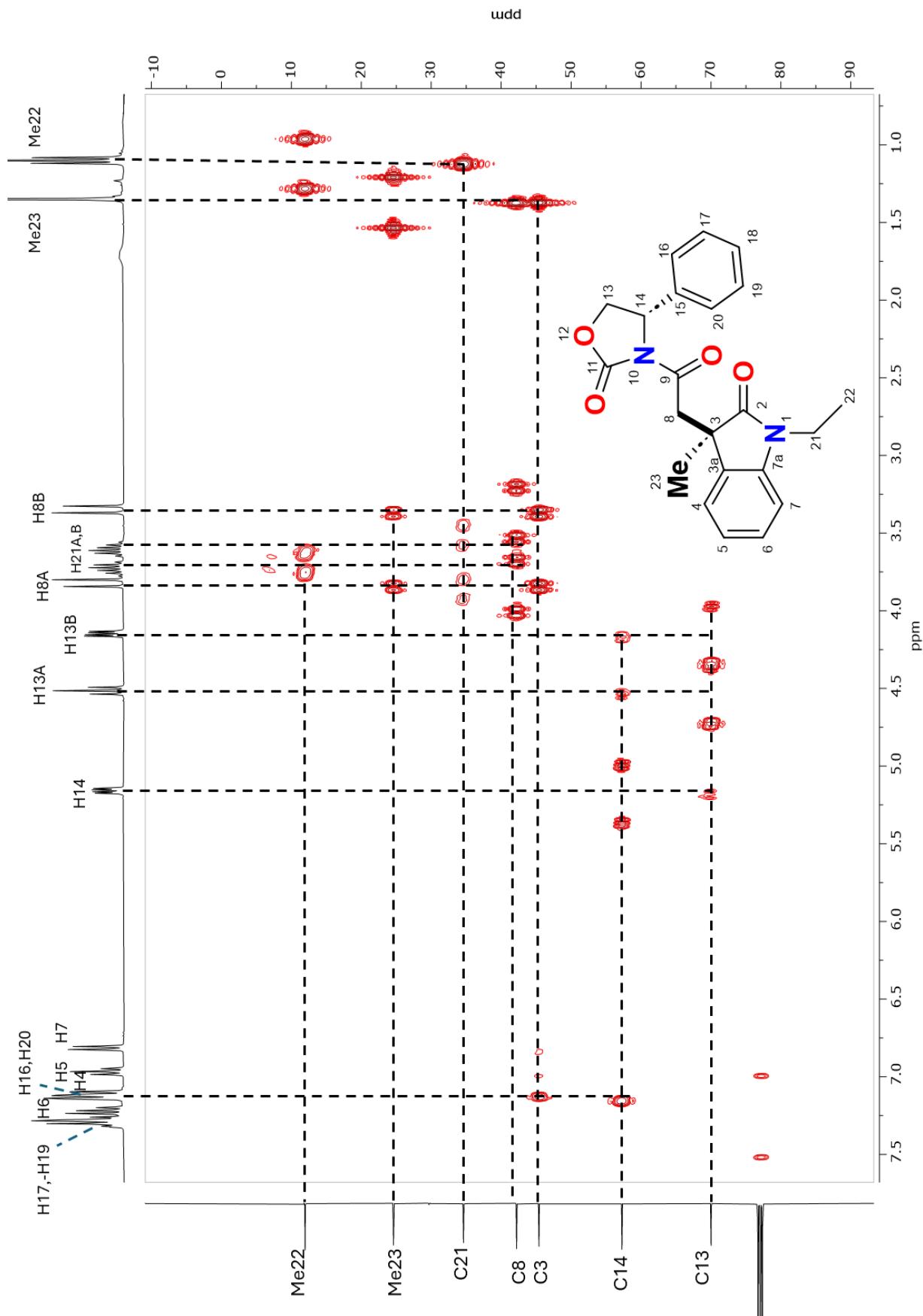
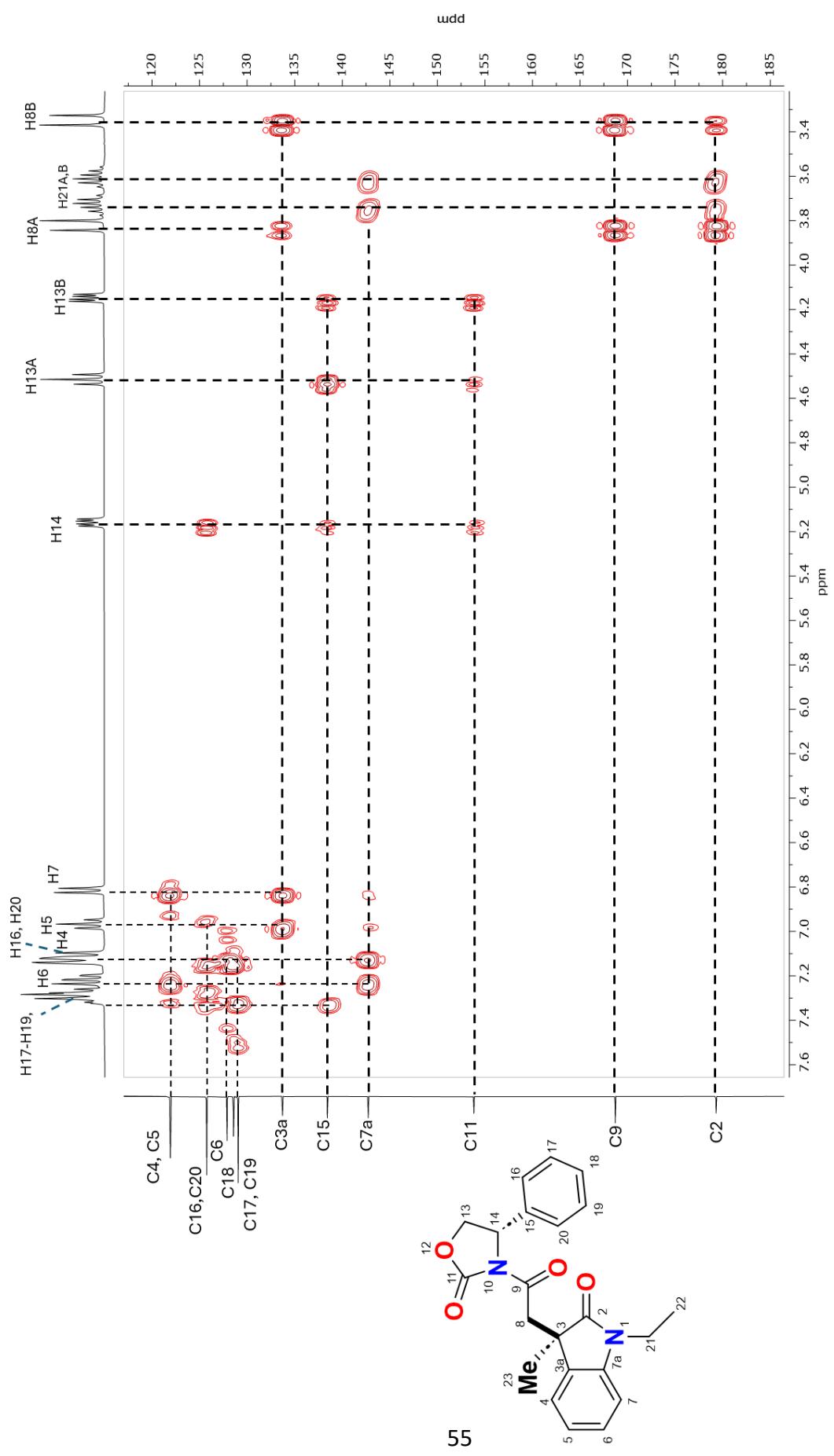


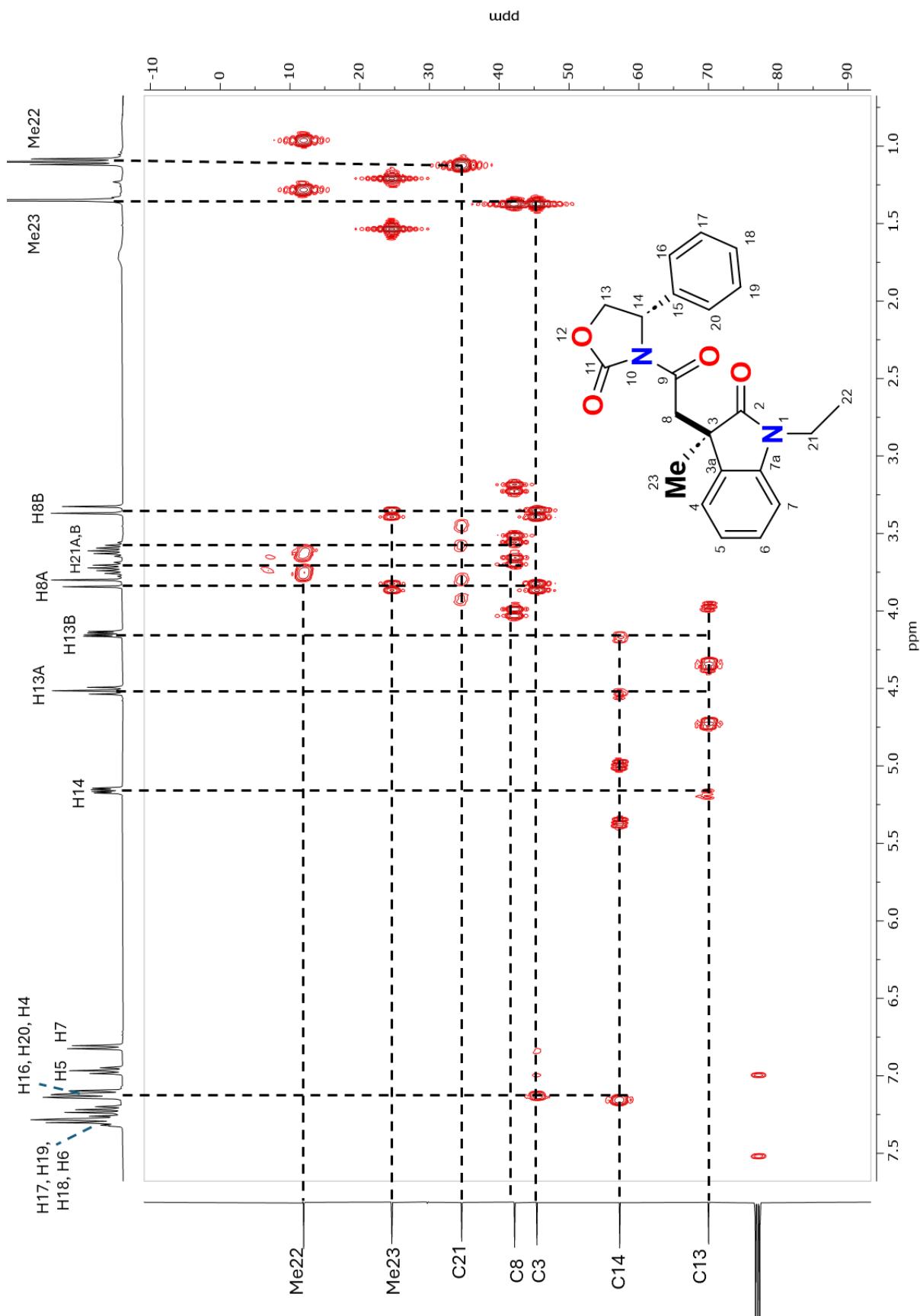
Figura 32. Fragmento del diagrama de correlación heteronuclear a un enlace (gHSQCAD) en solución de  $\text{CDCl}_3$  del diastereoisómero  $(3S,14S)\text{-20}$ .



**Figura 33.** Fragmento del diagrama de correlación heteronuclear a dos y tres enlaces (gHMBCAD) en solución de  $\text{CDCl}_3$  del diastereoisómero (3*R*,14*S*)-20.



**Figura 34.** Fragmento del diagrama de correlación heteronuclear a dos y tres enlaces (gHMBCAD) en solución de  $\text{CDCl}_3$  del diastereoisómero  $(3R,14S)\text{-20}$ .



**Figura 35.** Fragmento del diagrama de correlación heteronuclear a un enlace (gHSQCAD) en solución de  $\text{CDCl}_3$  del diastereoisómero  $(3R,14S)\text{-}20$ .

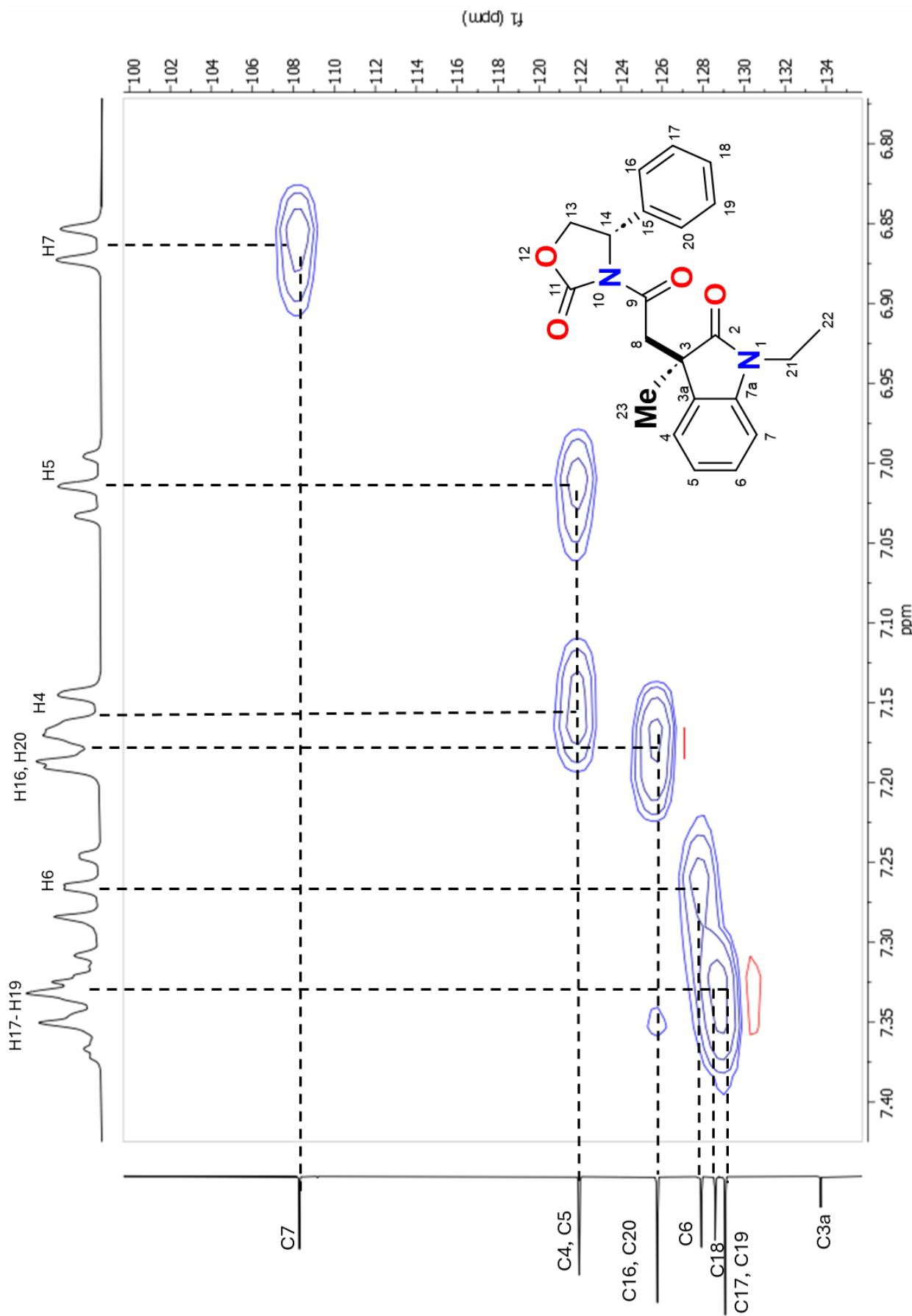


Figura 36. Fragmento del diagrama de correlación heteronuclear a un enlace (gHSQCAD) en solución de  $\text{CDCl}_3$  del diastereoisómero  $(3R,14S)\text{-}20$ .

## 9. Referencias

1. McMurry, J. (2012). *Química orgánica: 8a. edición*. Cengage Learning
2. Nguyen, L. A., He, H., & Pham-Huy, C. (2006, 1 junio). *Chiral Drugs: An Overview*. <https://PMC3614593/>
3. Uccello-Barretta, G., & Balzano, F. (2013). *Chiral NMR Solvating Additives for Differentiation of Enantiomers*. Topics In Current Chemistry, 69-131. [https://doi.org/10.1007/128\\_2013\\_445](https://doi.org/10.1007/128_2013_445)
4. Khetmalis, Y. M., Shivani, M., Murugesan, S., & Sekhar, K. V. G. C. (2021). *Oxindole and its derivatives: A review on recent progress in biological activities*. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 141, 111842. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111842>
5. Dale, J. A., Dull, D. L., & Mosher, H. S. (1969). *alpha.-Methoxy-.alpha.-trifluoromethylphenylacetic acid, a versatile reagent for the determination of enantiomeric composition of alcohols and amines*. The Journal Of Organic Chemistry, 34(9), 2543-2549. <https://doi.org/10.1021/jo01261a013>
6. Benedict, B., Lietz, C. E., & Wenzel, T. J. (2018). *Comparison of chiral NMR solvating agents for the enantiodifferentiation of amines*. Tetrahedron, 74(37), 4846-4856. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2018.07.053>
7. Seco, J. M., & Riguera, R. (2015). *NMR Methods for the Assignment of Absolute Stereochemistry of Bioactive Compounds*. eMagRes, 1-30. <https://doi.org/10.1002/9780470034590.emrstm1398>
8. Eliel, E. L., & Wilen, S. H. (1994). *Stereochemistry of Organic Compounds*. John Wiley & Sons.
9. Benedict, B., Lietz, C. E., & Wenzel, T. J. (2018). *Comparison of chiral NMR solvating agents for the enantiodifferentiation of amines*. Tetrahedron, 74(37), 4846-4856. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2018.07.053>
10. Arya, N., Mishra, S. K., & Suryaprakash, N. (2018). *A simple ternary ion-pair complexation protocol for testing the enantiopurity and the absolute*

*configurational analysis of acid and ester derivatives.* New Journal Of Chemistry, 42(12), 9920-9929. <https://doi.org/10.1039/c8nj01489b>

11. Lartundo Peña, J. de J. (2025). *Binomio (R)-BINOL – DMAP como agente de solvatación quiral para lograr la enantiodiferenciación del ácido 1-metil 3-etiloxindolilacético en la resonancia magnética nuclear de protón.* [Tesis de Licenciatura]. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo.

12. Rodríguez Pérez, Z. (2025). *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* [Tesis de Maestría]. Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo.

13. 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). *Absolute configuration determination of 2-(2-oxo-3-indolyl)acetamide derivatives.* Tetrahedron Asymmetry, 20(20), 2374-2389. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2009.09.017>

14. 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). *Absolute configuration assignment of 3-oxindolylacetyl-4-phenyloxazolidinone derivatives.* Tetrahedron Asymmetry, 22(24), 2085-2098. <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2011.11.018>