



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO  
INSTITUTO DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA  
ÁREA ACADÉMICA DE QUÍMICA

---

---

***USO DEL ÁCIDO 2-(1-FENIL-3-METIL-2-  
OXOINDOL-3-IL)ACÉTICO PARA  
DETERMINAR LA CONFIGURACIÓN  
ABSOLUTA DE ALCOHOLES SECUNDARIOS  
QUIRALES MEDIANTE RMN DE PROTÓN***

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE  
LICENCIADO EN QUÍMICA

PRESENTA:

***JORGE ALBERTO VELÁZQUEZ MARTÍNEZ***

DIRECTORA DE TESIS:

DRA. MYRIAM MELÉNDEZ RODRÍGUEZ

Mineral de la Reforma, Hidalgo.

Enero 2017



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO  
**Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería**  
*Institute of Basic Sciences and Engineering*  
**Área Académica de Química**  
*Chemistry Department*

**M. en A. JULIO CÉSAR LEINES MEDÉCIGO,**  
**DIRECTOR DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR**  
**DE LA U.A.E.H.,**  
**Presente:**

Por este medio le comunico que el Jurado asignado al Pasante de Licenciatura en Química **Jorge Alberto Velázquez Martínez**, quien presenta el trabajo de titulación "**Uso del ácido 2-(1-fenil-3-metil-2-oxoindol-3-il)acético para determinar la configuración absoluta de alcoholes secundarios quirales mediante RMN de protón**" después de revisar el trabajo en reunión de Sinodales ha decidido autorizar la impresión del mismo, hechas las correcciones que fueron acordadas.

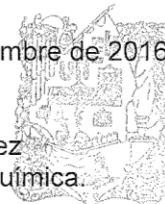
A continuación firman de conformidad los integrantes del Jurado:

- PRESIDENTE: M. en C. Araceli Sierra Zenteno
- PRIMER VOCAL: Dra. Myriam Meléndez Rodríguez
- SEGUNDO VOCAL: Dra. Susana Rojas Lima
- TERCER VOCAL: Dra. Minarda De la O Arciniega
- SECRETARIO: Dra. Maricruz Sánchez Zavala
- PRIMER SUPLENTE: Dra. Ana María Herrera González
- SEGUNDO SUPLENTE: Dr. Oscar Rodolfo Suárez Castillo

Sin otro particular, reitero a usted la seguridad de mi atenta consideración.

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO  
**ATENTAMENTE**  
 "Amor, Orden y Progreso"  
 Mineral de la Reforma, Hidalgo a 16 de diciembre de 2016.

Dra. Myriam Meléndez Rodríguez  
 Coordinadora Adjunta de la Lic. en Química.



Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería

Ciudad del Conocimiento  
 Carretera Pachuca - Tulancingo km. 4.5  
 Colonia Carboneras  
 Mineral de la Reforma, Hidalgo, México, C.P. 42184  
 Tel. +52 771 7172000 exts. 2200 y 2201, Fax 6502  
 aaq\_icbi@uaeh.edu.mx



[www.uaeh.edu.mx](http://www.uaeh.edu.mx)

Esta tesis se llevó a cabo en el Laboratorio 6 del Área Académica de Química del Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo bajo la dirección de la Dra. Myriam Meléndez Rodríguez.

Esta tesis se llevó a cabo con el apoyo del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) y forma parte del proyecto intitulado “**Aplicación de derivados del ácido indolilmetoxiacético en la determinación de la configuración absoluta de alcoholes y aminas quirales**” (No. de referencia 132048).

## AGRADECIMIENTOS

A Dios por permitirme conocer personas maravillosas que me ayudaron a terminar una etapa de mi preparación como químico. Por darme el conocimiento necesario para salir adelante y sobresalir en todo lo que me proponga y finalmente por darme la fuerza para seguir adelante en los momentos más difíciles.

A mi mamá ¿qué más le puedo decir que ella no sepa? me faltarían los años para poder agradecerle todo lo que ha hecho por mí, sin ella nada de esto se hubiera realizado, es y siempre será mi razón para vivir y triunfar en la vida. Gracias Susy por todo el apoyo, por ser madre y padre, por los consejos y el amor que sé que me brindarás hasta el final de los días.

También quiero agradecer a mis abuelos, que fueron mis padres cuando mi mamá no estaba en casa, literalmente ellos me vieron crecer y estoy profundamente agradecido con los dos. A mi abuelo José por enseñarme a ser un caballero y respetar a las mujeres, por ser tan optimista y contagiar a las personas con su buen humor incluso en los momentos de seriedad. A mi abuelita mi mami Bertha, por cuidarme cuando era pequeño, por darme tanto amor incondicional aun cuando mi mamá le decía que exageraba en chiquearme tanto, también por enseñarme lo importante que es la familia y sobre todo por estar al pendiente de mí en todo momento.

A mis tíos Abraham e Irma por apoyarme en los momentos difíciles, por enseñarme la responsabilidad en la casa y en la vida laboral y finalmente por enseñarme a siempre ser humilde y recordar de dónde vengo.

A mi tía Norma por consentirme en las vacaciones de verano, por darme los hermanos que nunca tuve y por enseñarme que siempre hay momento para todo incluso para un poco de diversión.

A mi tío Pablo por que las pocas veces que nos has visitado me has enseñado que no importa la edad para ser genial sin dejar atrás las responsabilidades.

A cada uno de los catedráticos que han puesto su granito de arena para enseñarme un poco de sus conocimientos, pero sobre todo por tratar de contagiarme ese cariño a la ciencia y a la investigación en el ámbito de la química y la vida diaria.

A la Dra. Maricruz y al Dr. Oscar por ampliar mi cariño hacia la Química y el tiempo dedicado para ser una mejor persona.

A Lorenita por ser tan especial y nunca abandonarme, por ser mi ancla, mi novia infinidad de veces, aun cuando no era necesario, pero sobre todo por ser mi mejor amiga, sé que siempre estarás ahí, por eso y más gracias gordis.

A Erick por ser *my brother for another mother*, siempre me apoyaste sin importar la situación y por qué sé que no importan los años que pasen siempre serás mi hermanito, aunque tú seas mayor que yo.

A Erick por enseñarme lo bonito e interesante que es la Química, por ser un apoyo incondicional en la universidad y en mi vida diaria, gracias por tantos y tantos consejos para sobresalir y por retarme a diario en el laboratorio para superarme a mí mismo. No te engañes eres más que un tutor, un gran amigo.

A mis amigos del laboratorio, Naye, Claudia, Eve por las regañadas y las sonrisas elaboradas entre tanta tensión laboral, Uriel, Eric, y Beto por tantos momentos de alegría y diversión, sobre todo cuando el laboratorio se convertía en pista de baile.

A Marce, Pao, Jorge, Adriana, Lewis, Héctor y muchos más por ser parte de mi vida y estar ahí cuando más los necesité.

Finalmente quiero agradecer de forma muy especial a mi Directora de Tesis la Dra. Myriam Meléndez Rodríguez por brindarme la oportunidad de ser parte de su grupo de trabajo y orientarme en el maravilloso mundo de la Química.

## ÍNDICE

	Pág.
1. INTRODUCCIÓN	1
2. ANTECEDENTES	12
3. JUSTIFICACIÓN	18
4. OBJETIVO	19
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	20
6. CONCLUSIONES	33
7. PARTE EXPERIMENTAL	34
8. REFERENCIAS	43
9 APÉNDICE	45



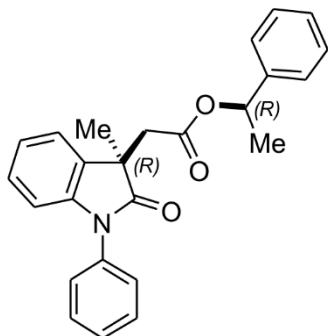
## Lista de abreviaturas, acrónimos y símbolos

Å	Ángstrom
Ac	acilo
AFPA	ácido 2-fluoro-2-fenilacético
AMAA's	ácidos metoxiarilacéticos
Ant	antracilo
Ar	arilo
9-AHA	2-(9-antracil)-2-hidroxiacetato de etilo
BPG	<i>N-terc</i> -butoxicarbonilfenilglicina
<i>c</i>	concentración g / 100 mL
<i>c</i>	cuádruple
°C	grado Celcius
CCF	cromatografía en capa fina
<i>d</i>	doble
$\delta$	desplazamiento químico
$\delta^R$	desplazamiento químico del estereoisómero <i>R</i>
$\delta^S$	desplazamiento químico del estereoisómero <i>S</i>
$\Delta\delta$	diferencia de desplazamiento químico
$\Delta\delta^{RS}$	diferencia de desplazamiento químico entre los estereoisómeros [( <i>R</i> )-( <i>S</i> )]
<i>da</i>	doble ancha
<i>dd</i>	doble de dobles
4-DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMSO	dimetilsulfóxido
$E_{rel.}$	energía relativa
EDC·HCl	clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
EMIE	espectrometría de masa de impacto electrónico
Et	etilo
<i>g</i>	gramo
gHMBCAD	Gradient-selected Heteronuclear Multiple Bond Correlation Adiabatic-pulse
gHSQCAD	Gradient-selected Heteronuclear Single Quantum Coherence Adiabatic-pulse

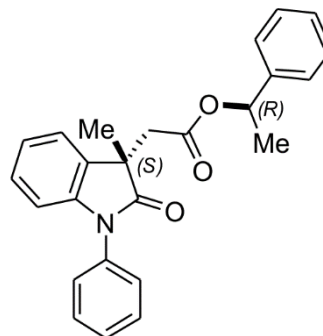
h	hora
Hz	hertz
<i>J</i>	constante de acoplamiento
kcal	kilocaloría
m	múltiple
m/z	relación masa-carga
Me	metilo
MHz	megahertz
min	Minuto
mL	mililitro
mm	milímetro
mmol	milimol
MMFF94	mecánica molecular con campo de fuerza 94
MPA	ácido metoxifenilacético
MTPA	ácido metoxitri fluorometilfenilacético
Nf	naftilo
nm	nanometro
OMe	metoxilo
<i>p</i>	población relativa
PBA	ácido 3-fenilbutírico
p.f.	punto de fusión
PGME	2-fenilglicinato de metilo
Ph	fenilo
ppm	partes por millón
<i>R</i>	rectus
RDQ	reactivo de derivación quiral
RMN	resonancia magnética nuclear
RMN de <sup>13</sup> C	resonancia magnética nuclear de carbono trece
RMN de <sup>1</sup> H	resonancia magnética nuclear de protón
<i>S</i>	sinister
s	simple

t	triple
t.a.	temperatura ambiente
td	triple de dobles
THF	tetrahidrofurano
TMS	tetrametilsilano
tt	triple de triples
UV	ultravioleta

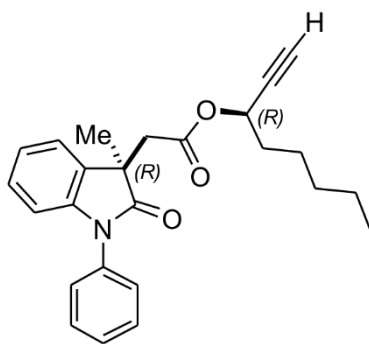
COMPUESTOS NUEVOS SINTETIZADOS EN ESTE TRABAJO



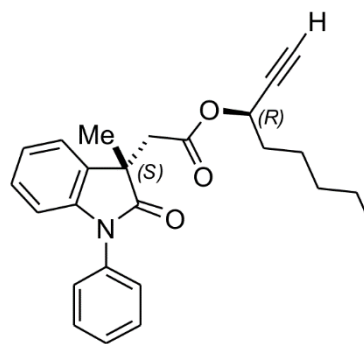
(3R,11R)-23



(3S,11R)-23



(3R,11R)-24

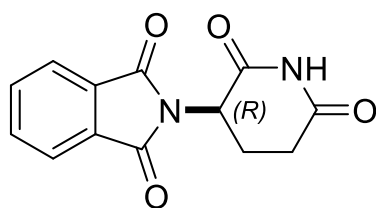


(3S,11R)-24

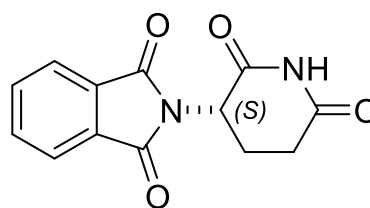
# 1. INTRODUCCIÓN

Hoy en día, la quiralidad es de gran importancia en numerosos procesos biológicos; ésta juega un papel importante en la industria farmacéutica y en la medicina debido a que la mayoría de los fármacos con actividad biológica actúan en el organismo por medio del reconocimiento molecular, por lo que en algunos casos el organismo sólo podrá aceptar moléculas con la estereoquímica adecuada.<sup>1</sup>

La demanda de compuestos quirales enantioméricamente puros ha crecido considerablemente en los últimos años impulsada propiamente por la industria farmacéutica, aunque cabe resaltar que también ha tenido gran importancia en la industria agrícola e industria de fragancias y sabores. Alrededor de dos tercios de los medicamentos administrados son quirales, por lo que la mayoría de los nuevos fármacos quirales necesitan estar como enantiómeros puros<sup>1</sup> para prever situaciones como la del caso de la ( $\pm$ )-talidomida (fármaco que contrarresta las náuseas en el embarazo) que se comercializaba en mezcla racémica, sin embargo, solo la molécula de configuración *R* produce el efecto deseado, mientras que la molécula de configuración *S* produce efectos teratogénicos.<sup>2</sup>



(*R*)-talidomida



(*S*)-talidomida

Debido a lo anterior se requiere de métodos de análisis estructural sencillos, como lo es la resonancia magnética nuclear (RMN), que nos permitan deducir la configuración absoluta en compuestos quirales mediante el uso de reactivos de derivación quiral (RDQ).<sup>3</sup>

Entre las múltiples ventajas que presenta la RMN, resaltan:

- Es un método de análisis espectroscópico no destructivo.
- La muestra puede estar en fase sólida o en solución.
- Requiere de una cantidad mínima de muestra.
- Requiere poco tiempo de análisis.
- No se necesita saber los fundamentos teóricos de esta técnica para que el método sea aplicado.

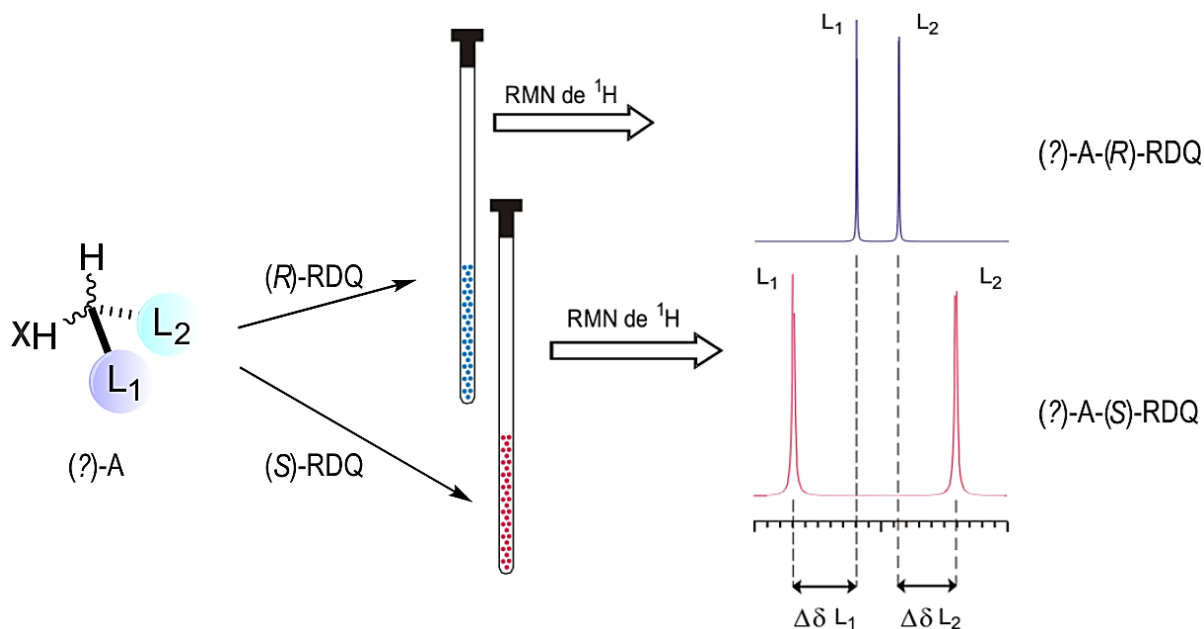
Para que un compuesto actúe como RDQ debe de cumplir los siguientes requisitos:

- Contener:
  - a) Grupo funcional que permita la unión covalente con el sustrato.
  - b) Grupo cuya orientación en el espacio afecte de manera selectiva los sustituyentes del sustrato.
  - c) Grupo polar o voluminoso que permita favorecer una determinada conformación en el diastereoisómero.
- Ser de alta pureza enantiomérica.

- Ser fácilmente disponible.
- Ser económico.
- No debe favorecer resoluciones cinéticas.
- Actuar como un agente quiral de resolución.

En la espectroscopia de RMN de  $^1\text{H}$  dos compuestos que son enantiómeros tienen las mismas propiedades espectrales. Por el contrario, si se analizan pares de diastereoisómeros, éstos muestran diferencias en su desplazamiento químico ( $\Delta\delta$ ). Así, si una mezcla de enantiómeros se convierte en una mezcla de diastereómeros mediante la unión a otro producto químico quiral, denominado RDQ, sería posible distinguir las señales para cada diastereoisómero en esta nueva mezcla usando RMN de  $^1\text{H}$  y de esta forma obtener información sobre la mezcla enantiomérica original,<sup>3</sup> por ejemplo el exceso enantiomérico o su configuración absoluta.

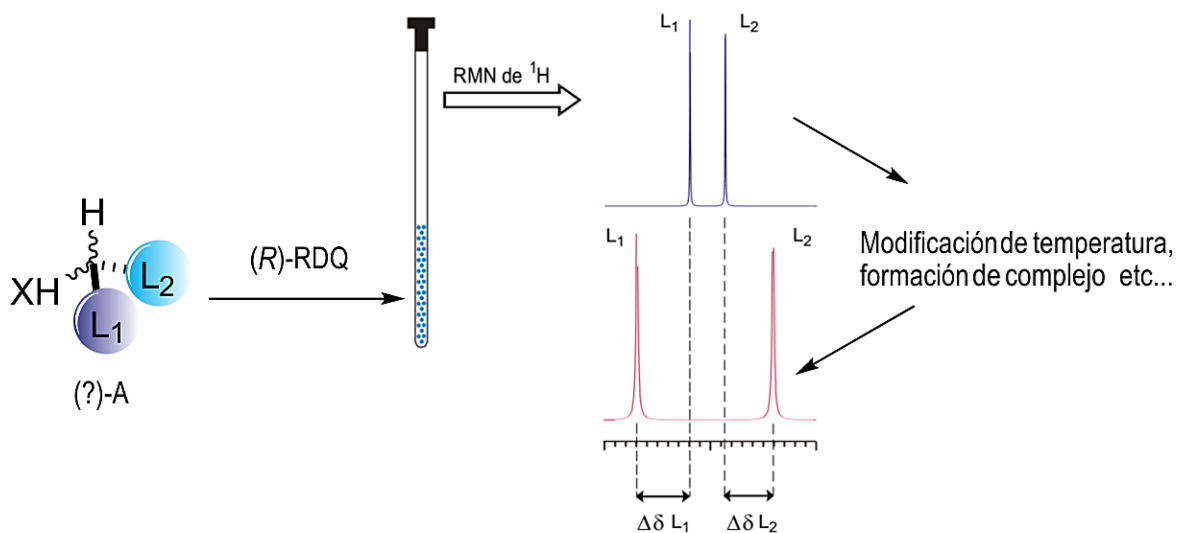
Existen dos técnicas generales para aplicar esta metodología.<sup>3</sup> En la primera, el sustrato quiral de configuración desconocida [(?)-A] reacciona por separado con los enantiómeros de un reactivo de derivación quiral [(R)- y (S)-RDQ], se analizan y comparan las diferencias significativas en los desplazamientos químicos ( $\Delta\delta$ ) resultantes del par diastereoisomérico [(?)-A-(R)-RDQ] y [(?)-A-(S)-RDQ] (Figura 1).



**Figura 1.** Sustrato quiral de configuración desconocida [(?) -A] al reaccionar por separado con los enantiómeros de un reactivo de derivación quiral [(R)- y (S)-RDQ].

En la segunda técnica, el sustrato quiral [(?) -A] de configuración desconocida se hace reaccionar con sólo un enantiómero del reactivo de derivación quiral [sea (R)- o (S)-RDQ]. De esta manera se obtiene sólo un diastereoisómero y sólo un espectro de RMN. Después se induce un cambio en su conformación, ya sea formando un complejo por adición de una sal de un metal u obteniendo el espectro de RMN de <sup>1</sup>H a temperaturas diferentes. Una vez obtenidos ambos espectros de RMN de <sup>1</sup>H se comparan, analizan y a partir de la diferencia de desplazamientos químicos se puede determinar la configuración absoluta (Figura 2).





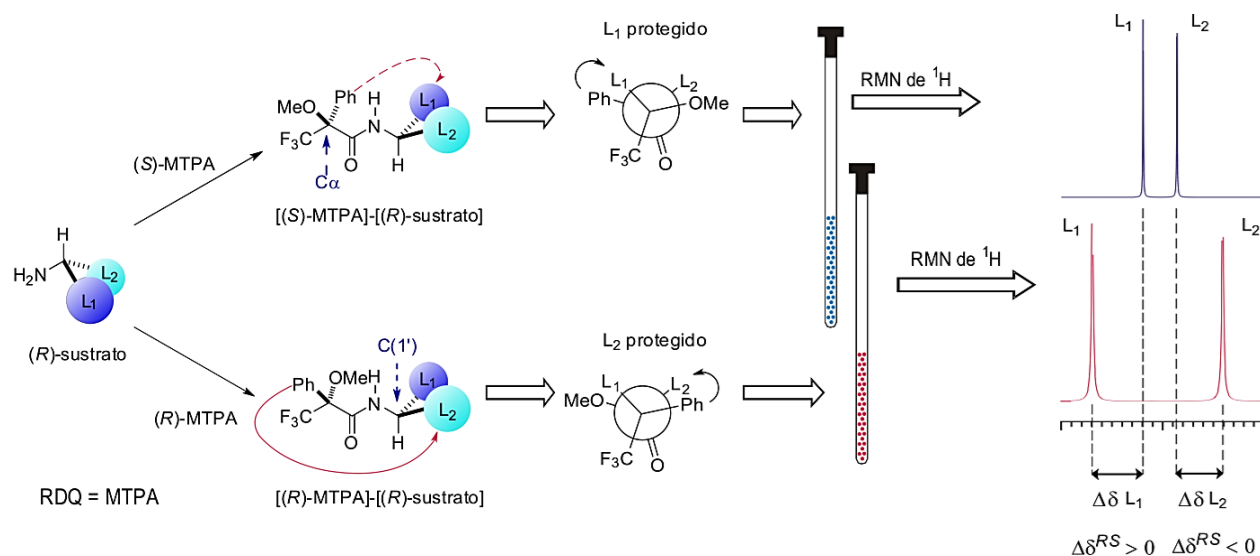
**Figura 2.** Sustrato quiral [(?) - A] de configuración desconocida al reaccionar con sólo un enantiómero del reactivo de derivación quiral.

Enfocándose en ambos casos, el sustrato y el RDQ forman un enlace covalente, lo que permite observar mayores diferencias en los desplazamientos químicos ( $\Delta\delta$ ) cuando se analizan los espectros de RMN de <sup>1</sup>H de los diastereoisómeros.

Independientemente de cual método se efectúe, se deben de obtener dos espectros para analizar y comparar las diferencias significativas en los desplazamientos químicos ( $\Delta\delta$ ). La asignación de la configuración absoluta relaciona la estereoquímica del centro quiral del RDQ de configuración conocida con la del sustrato de configuración desconocida. Los cambios en los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) de las señales de los sustituyentes del sustrato permiten realizar la interpretación de los parámetros  $\Delta\delta$  y así los valores (+ ó -) proporcionan información acerca de la configuración absoluta a partir de los centros estereogénicos analizados.

A manera de ejemplo, en la figura 3 se explica mejor la forma en la que actúa un RDQ con un sustrato quiral de configuración desconocida. Para la señal del grupo  $L_1$ ,  $\Delta\delta^{RS}$  se define como la diferencia de  $\delta$  de la(s) señal(es) de este grupo, en el diastereoisómero [(R)-MTPA]-[(R)-sustrato] menos el  $\delta$  de dicha(s) señal(es) en el diastereoisómero [(S)-MTPA]-[(R)-sustrato].

Debido a que el grupo  $L_1$  en el diastereoisómero [(S)-MTPA]-[(R)-sustrato] experimenta un efecto de protección anisotrópica por parte del grupo fenilo del fragmento RDQ, su desplazamiento químico es menor en comparación con el del grupo  $L_1$  en el diastereoisómero [(R)-MTPA]-[(R)-sustrato] y, debido a esto, dicho grupo tendrá un valor  $\Delta\delta^{RS} > 0$  (valor +). Por el contrario, el grupo  $L_2$  presenta el efecto de protección anisotrópica en el diastereoisómero [(R)-MTPA]-[(R)-sustrato], pero no en el diastereoisómero [(S)-MTPA]-[(R)-sustrato] y por lo tanto, presenta un valor  $\Delta\delta^{RS} < 0$  (valor -). Cabe hacer mención que los signos de  $\Delta\delta^{RS}$  en los diastereoisómeros [(R)-MTPA]-[(R)-sustrato] y [(S)-MTPA]-[(R)-sustrato] son el resultado de las conformaciones más representativas en dichos compuestos (Figura 3).



**Figura 3.** Forma en la que actúa un RDQ con un sustrato de configuración desconocida.

Los primeros RDQ que se utilizaron para la determinación de la configuración absoluta en compuestos quirales mediante la RMN fueron los ácidos de Mosher (1) y Trost (2) que fueron utilizados específicamente para alcoholes y aminas primarias con un centro estereogénico en posición  $\alpha^3$  (Figura 4).

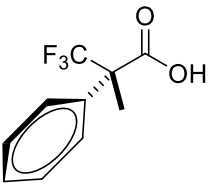
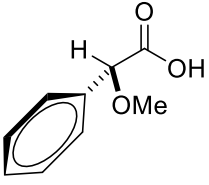
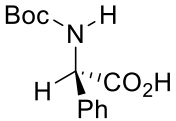


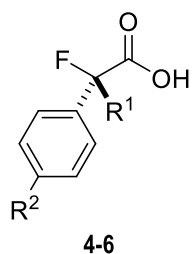
**Figura 4.** Ácidos de Mosher (1) y Trost (2).

La derivación de un sustrato con los ácidos metoxitri fluorometilfenilacéticos (MTPA, **1**) se conoce como “método de Mosher” y la que se lleva a cabo con los ácidos metoxifenilacéticos (MPA, **2**) se conoce como “método de Trost”.

Estos estudios no sólo han permitido explicar la forma en la cual los RDQ interaccionan con los sustratos, sino también han propiciado el desarrollo de nuevos y más eficientes RDQ que hacen más confiable la asignación de la configuración absoluta al basarse en resultados empíricos y teóricos. Actualmente se han desarrollado diversos RDQ, los cuales pueden determinar la estereoquímica sobre sustratos que contengan grupos funcionales tales como alcoholes (primarios, secundarios y terciarios), dioles, ácidos carboxílicos, aminas (primarias y secundarias) y sulfóxidos<sup>3</sup>. En la tabla 1 se muestran algunos ejemplos.

**Tabla 1.** Estructura de algunos compuestos usados como reactivos de derivación quiral (RDQ) y tipos de sustratos a los cuales se les ha determinado la configuración absoluta.<sup>3</sup>

RDQ	Sustratos
 <p data-bbox="516 940 532 972"><b>1</b></p> <p data-bbox="483 974 565 1005">MTPA</p> <p data-bbox="306 1008 732 1041">Ácido metoxitrifluorometilfenilacético</p>	<p data-bbox="1060 657 1312 688">Alcoholes primarios</p> <p data-bbox="1060 737 1312 768">Alcoholes secundarios</p> <p data-bbox="1060 816 1312 848">Alcoholes terciarios</p> <p data-bbox="1076 896 1295 928">Aminas primarias</p> <p data-bbox="1060 976 1312 1008">Aminas secundarias</p> <p data-bbox="1141 1056 1230 1087">Dioles</p>
 <p data-bbox="516 1360 532 1392"><b>2</b></p> <p data-bbox="492 1394 557 1425">MPA</p> <p data-bbox="380 1428 662 1457">Ácido metoxifenilacético</p>	<p data-bbox="1060 1203 1312 1234">Alcoholes primarios</p> <p data-bbox="1076 1283 1295 1314">Aminas primarias</p> <p data-bbox="1117 1362 1255 1394">Sulfóxidos</p>
 <p data-bbox="516 1682 532 1713"><b>3</b></p> <p data-bbox="492 1715 557 1747">BPG</p> <p data-bbox="339 1749 703 1787"><i>N</i>-<i>tert</i>-butoxicarbonilfenilglicina</p>	<p data-bbox="1076 1644 1295 1675">Aminas primarias</p>



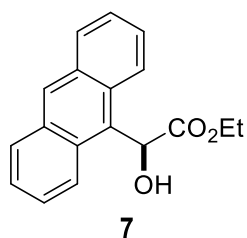
Alcoholes primarios

Aminas primarias

**4** :  $R^1 = \text{CN}$ ,  $R^2 = \text{H}$ ; ácido 2-ciano-2-fluoro-2-fluoroacético

**5** :  $R^1 = \text{CN}$ ,  $R^2 = \text{Me}$ ; ácido 2-ciano-2-fenil-2-*p*-tolilacético

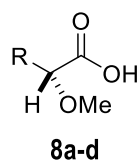
**6** :  $R^1, R^2 = \text{H}$ ; ácido 2-fluoro-2-fenilacético



9-AHA

2-(9-antracil)-2-hidroxiacetato de etilo

Ácidos carboxílicos  $\alpha$ -quirales



AMAA's

**8a** :  $R = 1\text{-Nf}$ ; ácido  $\alpha$ -(1-naftil)metoxiacético

**8b** :  $R = 2\text{-Nf}$ ; ácido  $\alpha$ -(2-naftil)metoxiacético

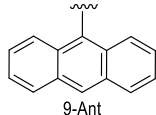
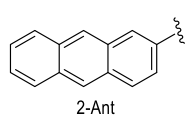
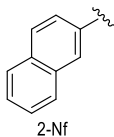
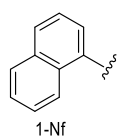
**8c** :  $R = 2\text{-Ant}$ ; ácido  $\alpha$ -(2-antracil)metoxiacético

**8d** :  $R = 9\text{-Ant}$ ; ácido  $\alpha$ -(9-antracil)metoxiacético

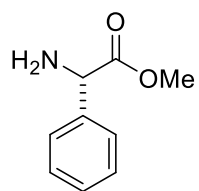
Alcoholes primarios

Alcoholes terciarios

Aminas primarias



Dioles

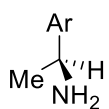


**9**

PGME

2-fenilglicinato de metilo

Ácidos carboxílicos  $\alpha$  y  $\beta$ -sustituidos



**10a,b**

**10a** : Ar = Ph; feniletilamina

**10b** : Ar = 1-Nf; (1-naftil)etilamina

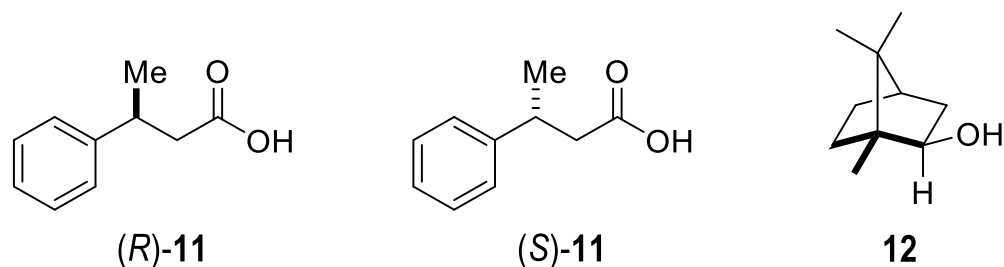
Ácidos carboxílicos  $\beta$ -sustituidos

## 2. ANTECEDENTES

En la mayoría de los trabajos descritos en la literatura, la asignación de la configuración absoluta mediante RMN de  $^1\text{H}$  se lleva a cabo usando un RDQ que contiene un centro estereogénico en posición  $\alpha$  sobre sustratos cuyo centro estereogénico también está en posición  $\alpha$ , esto se debe a que al tener un centro estereogénico en posición  $\beta$  resultan limitantes importantes como la mayor distancia entre los grupos del sustrato  $L_1$  o  $L_2$  y el fragmento arilo del RDQ, por lo tanto, la presencia de un enlace extra C–C reduce la preferencia conformacional y aumenta la libertad rotacional en los enlaces. Esto se traduce en valores de  $\Delta\delta^{RS}$  más pequeños, que en muchos de los casos resultan menos confiables que los que se obtienen al tener un centro estereogénico en las posiciones  $\alpha$ .<sup>3</sup> Son pocos los trabajos que describen la asignación de la configuración absoluta en centros estereogénicos a mayor distancia, tanto en el RDQ como en el sustrato.

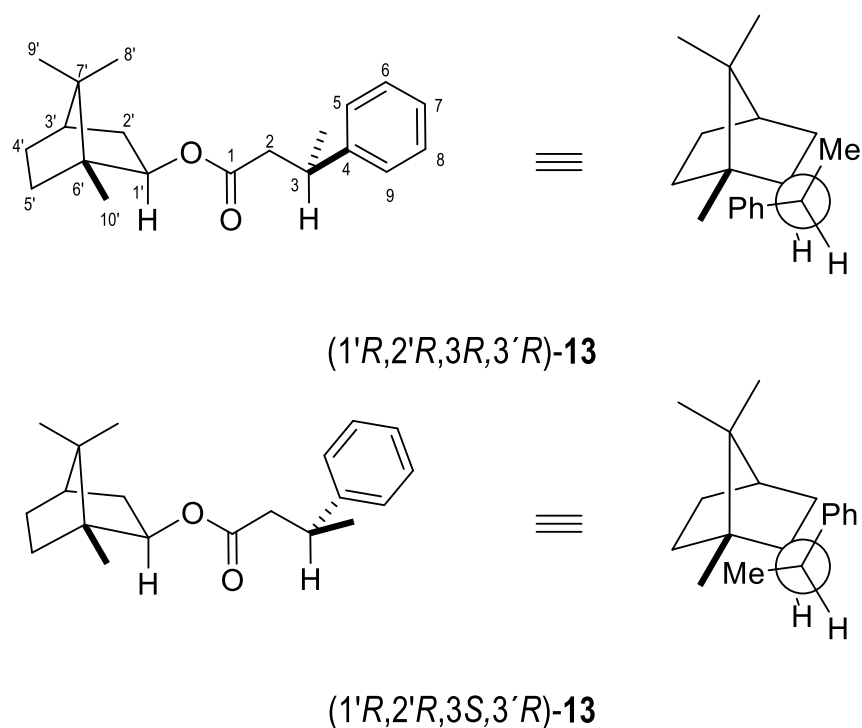
Como ejemplo Nadkarni y colaboradores<sup>3,4</sup> usaron el ácido 3-fenilbutírico (3-PBA, **11**) como reactivo de derivación quiral para la resolución y asignación de la configuración absoluta en alcoholes<sup>3</sup>. Así, los autores usaron los enantiómeros (*R*)-3-PBA y (*S*)-3-PBA con isoborneol (**12**) (Figura 5) para formar los ésteres correspondientes ( $1'R,2'R,3R,3'R$ )-**13** y ( $1'R,2'R,3S,3'R$ )-**13** (Figura 6), cuyos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  mostraron protección para la señal de Me $_{10'}$  en el fragmento isoborneol del éster derivado ( $1'R,2'R,3R,3'R$ )-**13** en comparación con la del éster ( $1'R,2'R,3S,3'R$ )-**13**.





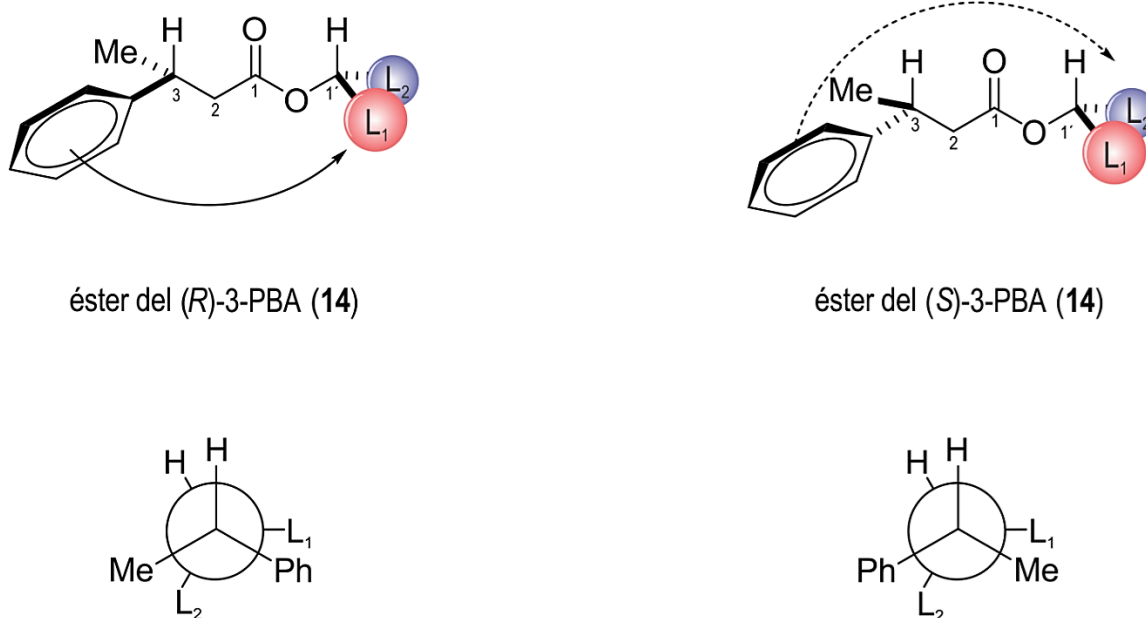
**Figura 5.** Ácido (R)- y (S)-3-PBA (11) e isborneol (12).

Este comportamiento resultó ser similar al observado para una serie de aductos análogos sintetizados, lo que dio lugar a proponer un modelo conformacional que permite correlacionar la configuración presente en el 3-PBA y determinar así la configuración absoluta en el fragmento alcohol de los diastereoisómeros **13** (Figura 6).



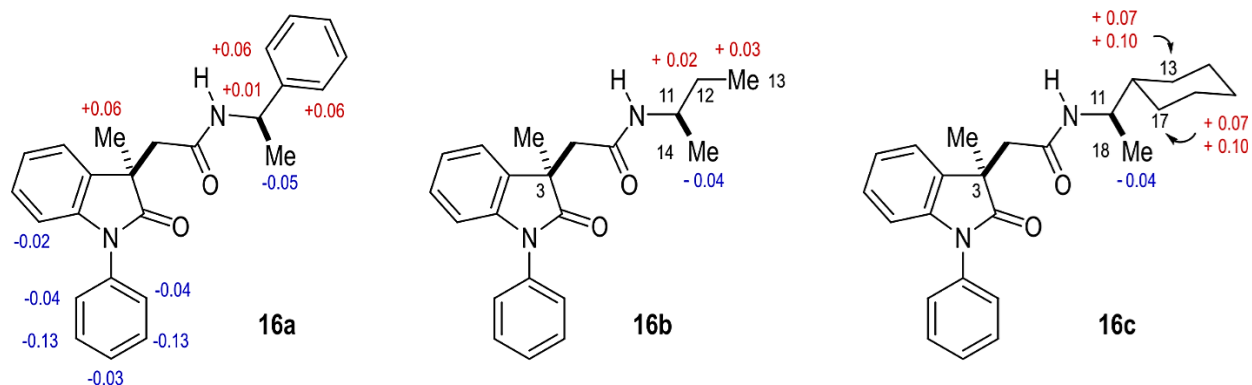
**Figura 6.** Efecto anisotrópico protector en el grupo Me<sub>10'</sub> para el diastereoisómero (1'R,2'R,3R,3'R)-13 en comparación con el (1'R,2'R,3S,3'R)-13.

Los autores asumen que el modelo conformacional más representativo de la derivación de alcoholes con 3-PBA es el que se muestra en la figura 7, en donde los protones en C3 y C1' se encuentran eclipsados con el carbonilo, de tal forma que para el éster representativo del (*R*)-3-PBA (**14**) el sustituyente L<sub>1</sub> se encuentra protegido, mientras que en el éster del (*S*)-3-PBA (**14**) el sustituyente L<sub>2</sub> es el protegido; obteniéndose valores de  $\Delta\delta^{RS}$  negativos para L<sub>1</sub> y positivos para L<sub>2</sub> (Figura 7)<sup>4</sup>.

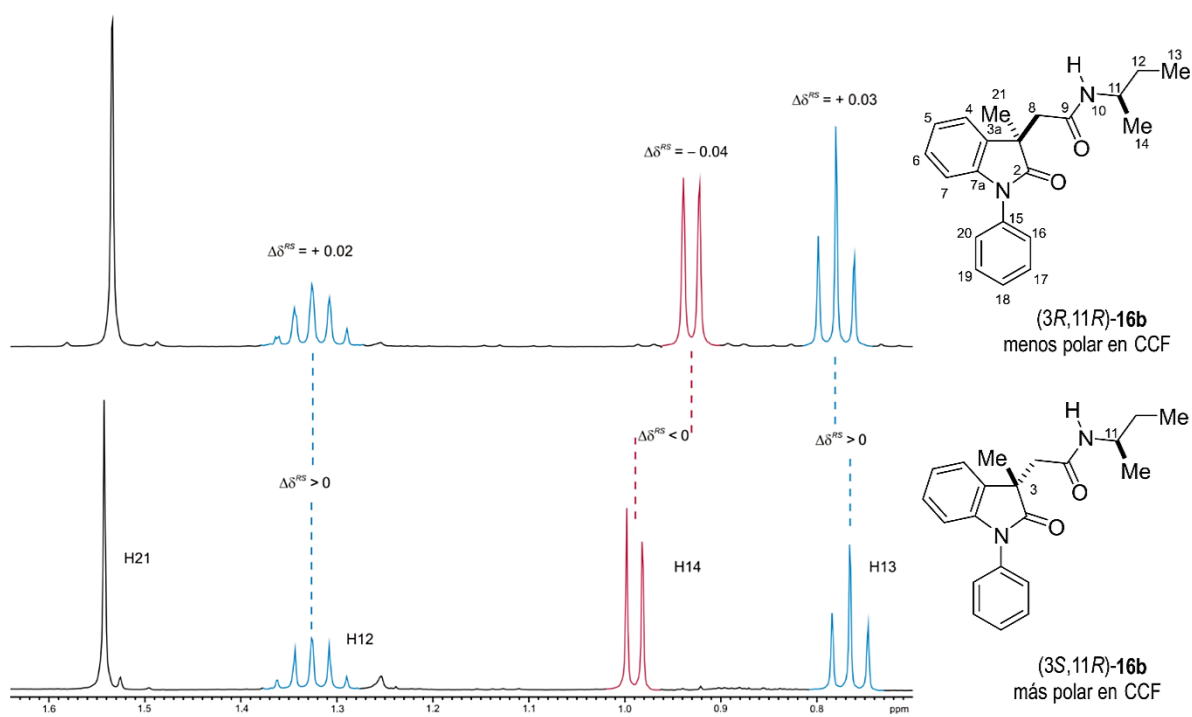
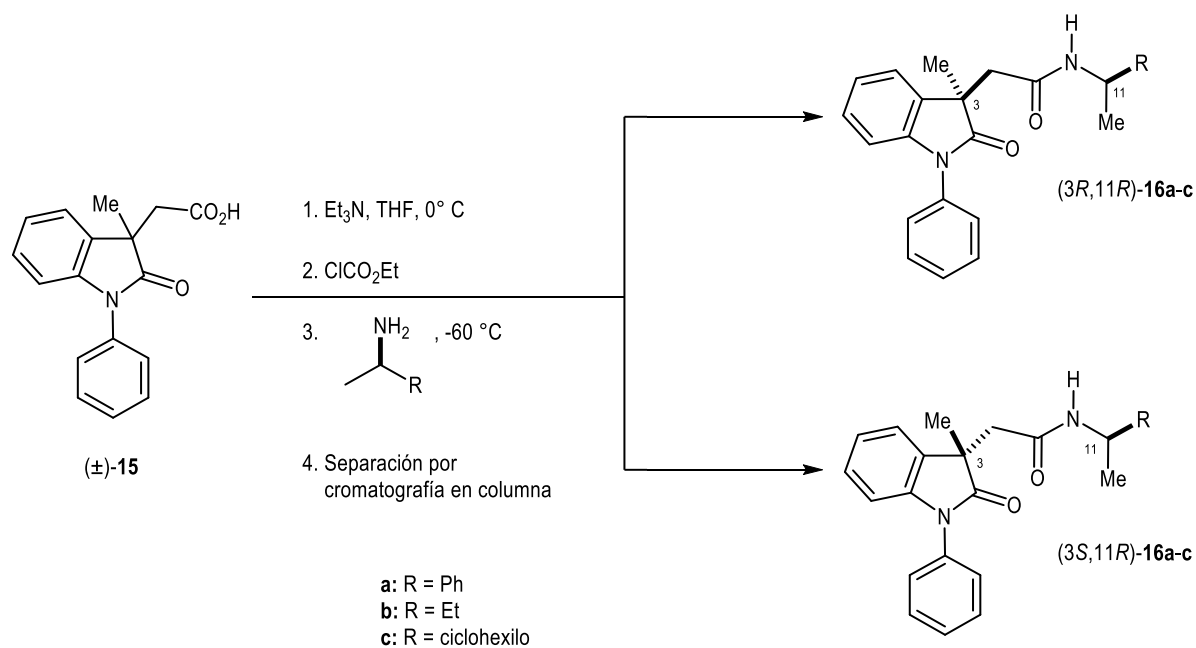


**Figura 7.** Efecto anisotrópico sobre los sustituyentes L<sub>1</sub> y L<sub>2</sub> en los ésteres del 3-PBA.

En nuestro grupo de investigación se llevó a cabo la síntesis del ácido ( $\pm$ )-2-(1-fenil-3-metil-2-oxindol-3-il)acético (**15**) que contiene un centro estereogénico en posición  $\beta$  y se exploró su uso como RDQ con buenos resultados en la asignación de la configuración absoluta de aminas primarias quirales.<sup>5</sup> Dicha metodología se muestra en el esquema 1 para las amidas **16a-c** y a manera de ejemplo se analizan los espectros de RMN del par de amidas diastereoisoméricas (3*R*,11*R*)- y (3*S*,11*R*)-**16b** para obtener los valores de  $\Delta\delta^{RS}$  originados por el efecto de protección selectiva de los anillos aromáticos del oxindol o del *N*-fenilo sobre los sustituyentes en cada diastereoisómero. Los pares de amidas diastereoisoméricas **16a-c** mostraron una sistematicidad en los signos de los parámetros  $\Delta\delta^{RS}$  en los sustituyentes del fragmento amina (Figura 8).



**Figura 8.** Diferencias de desplazamiento químico en ppm ( $\Delta\delta^{RS}$ ) para las amidas diastereoisoméricas (3*R*,11*R*)- y (3*S*,11*R*)-**16a-c**.



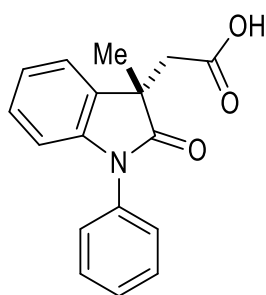
**Esquema 1.** Síntesis de los pares de amidas diastereoisoméricas (3R,11R)- y (3S,11R)-16a-c y obtención de los valores de  $\Delta\delta^{RS}$  del par de amidas diastereoisoméricas 16b.

De acuerdo con los resultados obtenidos, el ácido 2-(1-fenil-3-metil-2-oxoindol-3-il)acético (**15**) ha mostrado potencial como RDQ para la asignación de la configuración absoluta de aminas primarias quirales. Debido a esto, resultó interesante explorar su uso como RDQ para determinar la configuración absoluta de alcoholes secundarios quirales, lo cual dio origen a este trabajo de tesis.

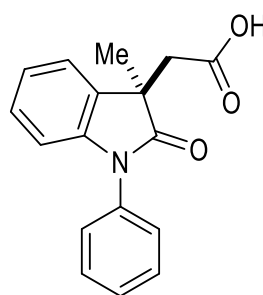
### 3. JUSTIFICACIÓN

Debido al continuo interés por el desarrollo de nuevas metodologías versátiles, eficientes y de fácil desarrollo para determinar la configuración absoluta de compuestos quirales, resulta importante encontrar compuestos que puedan ser usados como RDQ, que sean fáciles de preparar y que permitan determinar la configuración absoluta de diferentes tipos de compuestos orgánicos.

Contribuyendo en esta área, en estudios realizados en nuestro grupo de trabajo, el ácido 2-(1-fenil-3-metil-2-oxoindol-3-il)acético (**15**) mostró ser potencial RDQ para determinar la configuración absoluta en aminas primarias quirales. Debido a que los alcoholes son compuestos orgánicos ampliamente distribuidos en la naturaleza, de importancia biológica y de gran variedad estructural, resulta importante explorar si el ácido **15** puede también actuar como RDQ para determinar la configuración absoluta de alcoholes quirales.



(S)-15



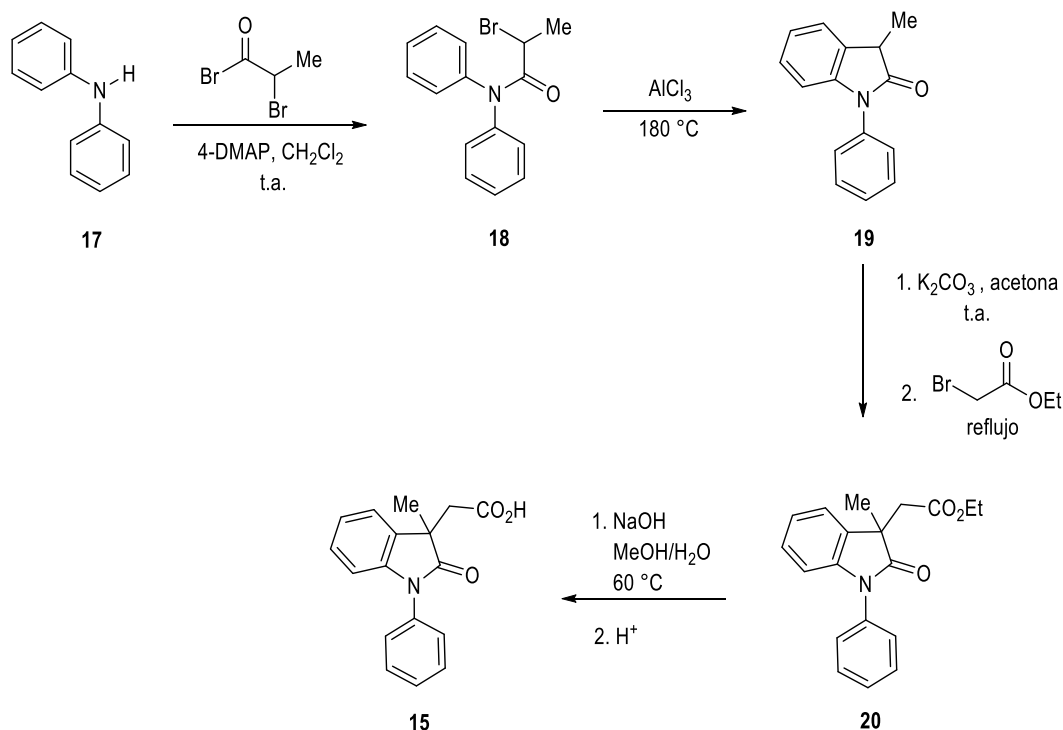
(R)-15

## 4. OBJETIVO

Evaluar el uso potencial del ácido (*R*)- y (*S*)-(1-fenil-3-metil-2-oxoindol-3-il)acético **15** para determinar la configuración absoluta de alcoholes secundarios quirales mediante RMN de  $^1\text{H}$ , vía la formación de ésteres.

## 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

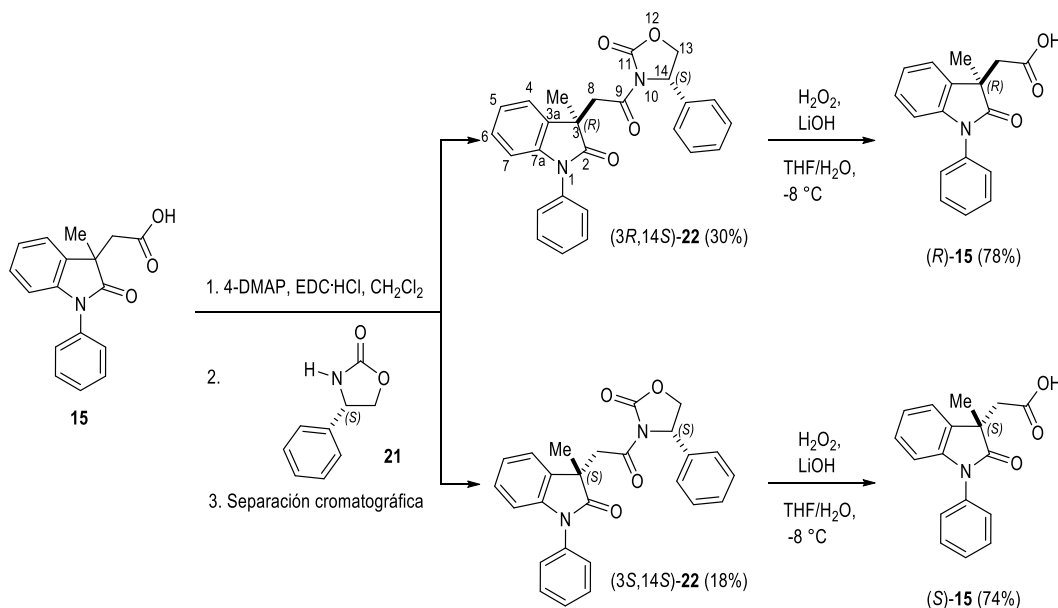
La síntesis del ácido ( $\pm$ )-2-(1-fenil-3-metil-2-oxoindol-3-il)acético (**15**) se llevó a cabo de acuerdo al esquema 2, siguiendo una metodología establecida en nuestro grupo de trabajo.<sup>5</sup> La difenilamina (**17**) se trató con bromuro de 2-bromopropanoilo y 4-DMAP en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  para formar la *N,N*-difenilamida del ácido 2-bromopropanoico (**18**) con 75% de rendimiento. La amida **18** se cicló en presencia de  $\text{AlCl}_3$  a  $180\text{ }^\circ\text{C}$  obteniéndose el oxindol **19** de forma cuantitativa, que se trató con  $\text{K}_2\text{CO}_3$  y bromoacetato de etilo para dar el éster C3 alquilsustituido ( $\pm$ )-**20** en 86% de rendimiento. Finalmente, el ácido **15** se obtuvo mediante la hidrólisis de **20** con solución acuosa de NaOH al 15% en MeOH y posterior acidificación con HCl 1M, en 89% de rendimiento (Esquema 2).



**Esquema 2.** Síntesis del ácido ( $\pm$ )-2-(1-fenil-3-metil-2-oxoindol-3-il)acético (**15**).



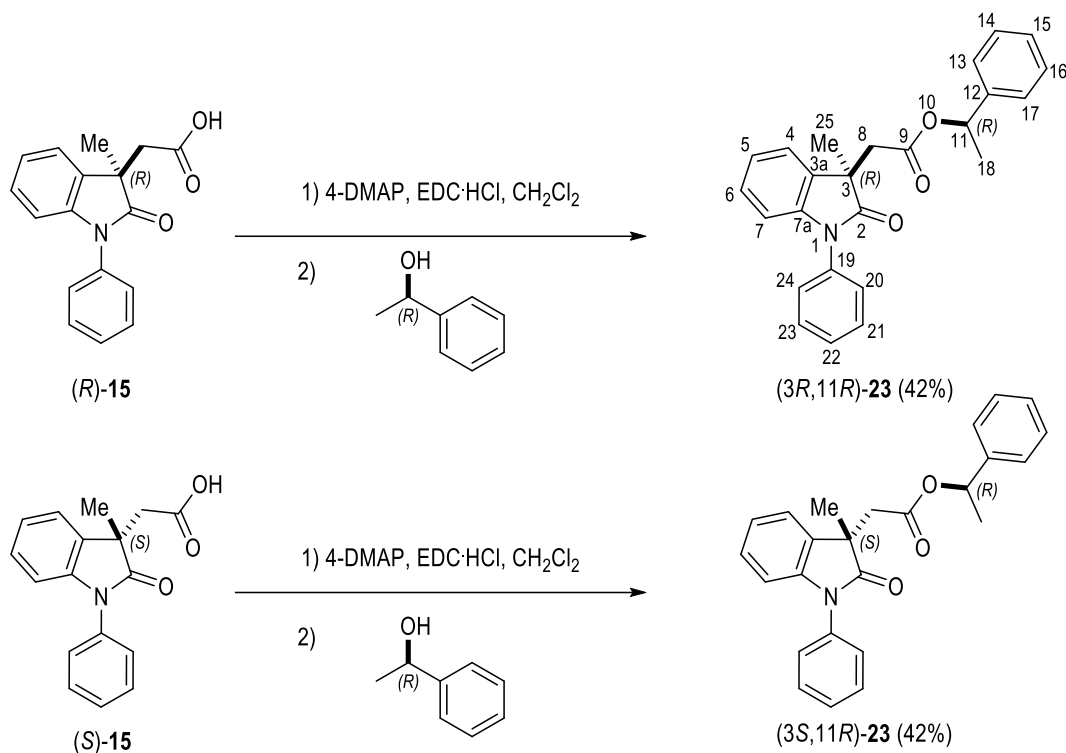
Para su resolución, el ácido ( $\pm$ )-**15** se trató con 4-DMAP, EDC·HCl y (*S*)-(+)-4-fenil-2-oxazolidinona (**21**) generando la mezcla de las imidas diastereoisoméricas (3*R*,14*S*)- y (3*S*,14*S*)-**22**, separadas mediante cromatografía en columna en 30% y 18% de rendimiento, respectivamente (Esquema 3). Una vez separadas, la configuración absoluta de cada imida se determinó mediante RMN de  $^1\text{H}$ , usando (*S*)-**21** como RDQ.<sup>5,6</sup> Posteriormente las imidas (3*R*,14*S*)- y (3*S*,14*S*)-**22** se hidrolizaron por separado con LiOH,  $\text{H}_2\text{O}_2$  en dioxano/ $\text{H}_2\text{O}$  obteniéndose los correspondientes ácidos enantioméricamente puros (*R*)- y (*S*)-**15** en 78% ( $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -14.67$ ) y 74% ( $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +14.84$ ) de rendimiento, respectivamente (Esquema 3).



**Esquema 3.** Resolución del ácido oxindólico **15**.

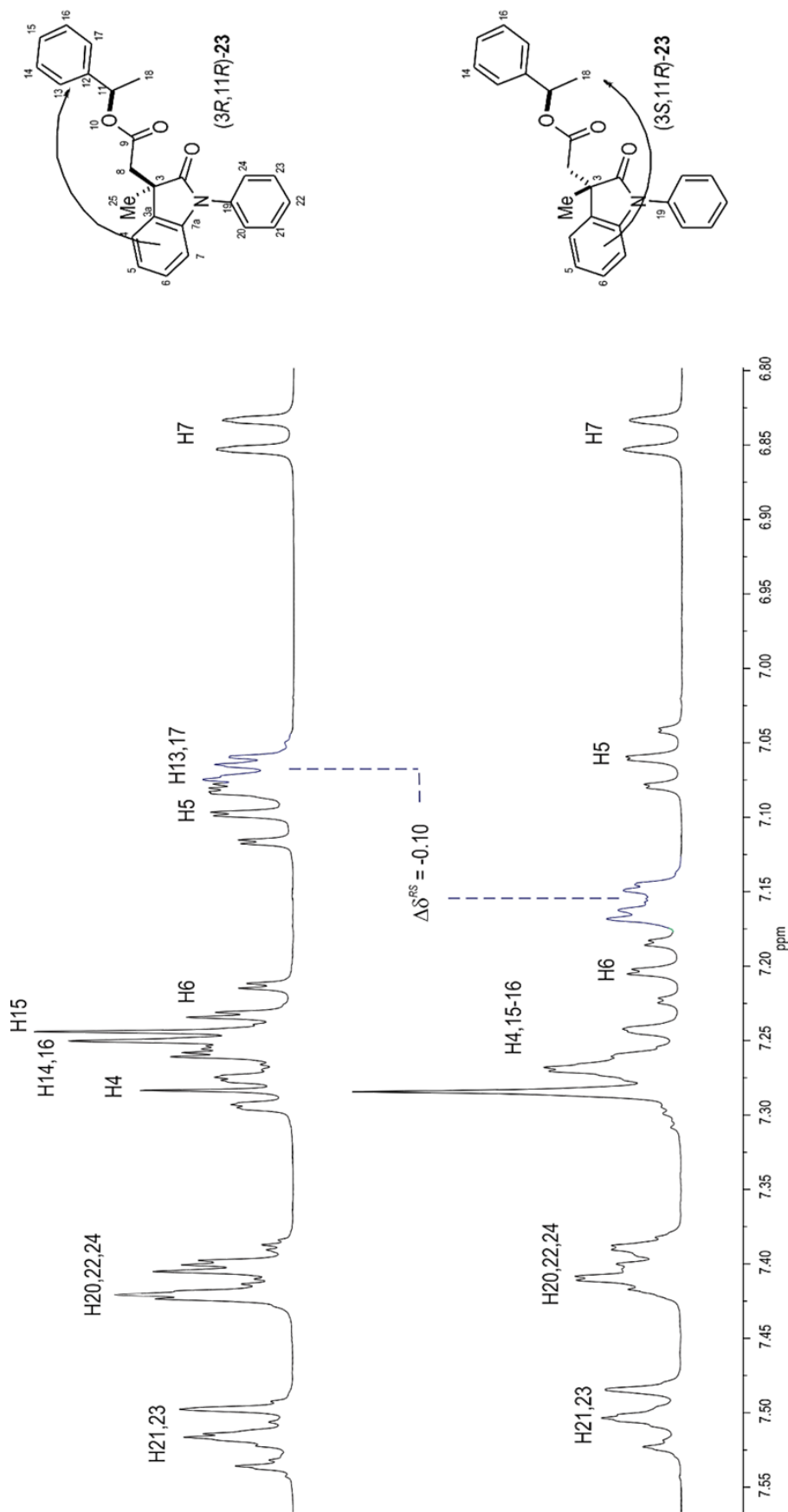
Para explorar el uso de **15** como RDQ de alcoholes quirales, sus antípodas se hicieron reaccionar por separado con el (*R*)-1-feniletanol para formar los correspondientes ésteres diastereoisoméricos (3*R*,11*S*)-**23** y (3*S*,11*S*)-**23**, los cuales se purificaron

mediante cromatografía en columna obteniéndose cada uno con 42% de rendimiento (Esquema 4).

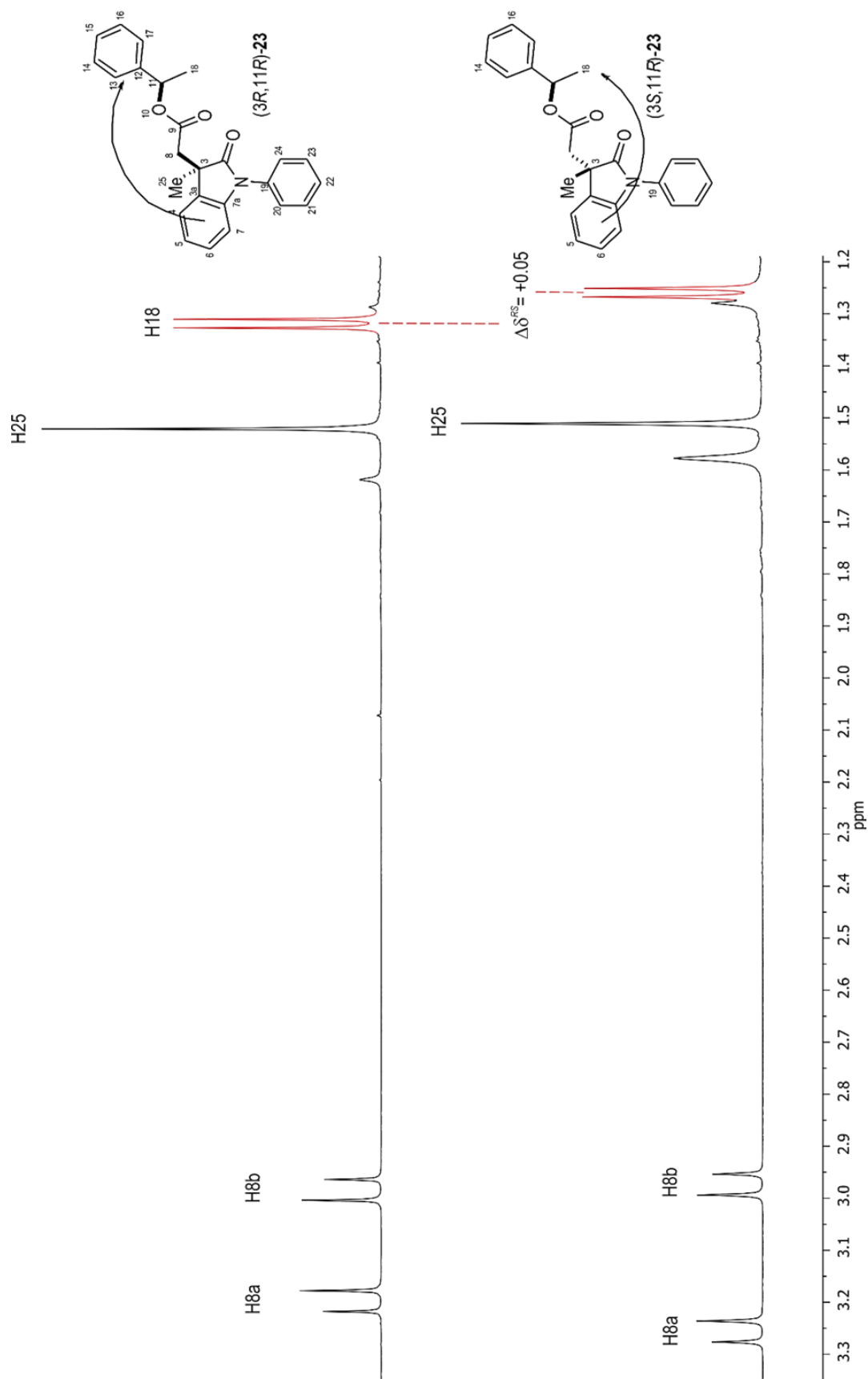


**Esquema 4.** Síntesis de los ésteres diastereoisoméricos (3*R*,11*R*)- y (3*S*,11*R*)-**23**.

Posteriormente se obtuvieron los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de cada diastereoisómero de **23**. Al comparar y analizar ambos espectros se observan diferencias de desplazamiento químico ( $\Delta\delta$ ) para las señales correspondientes a los protones aromáticos H4-7, H13-17 y H20-24 y los protones metílicos H18 (Figuras 9 y 10). Para el éster de configuración (3*R*,11*R*)-**23** las  $\Delta\delta$  de las señales de los protones aromáticos sugieren que el derivado oxindólico se posiciona frente al fenilo del fragmento alcohol afectándose mutuamente, mostrando que la señal de H13,17 del fragmento alcohol se encuentra protegida ( $\Delta\delta^{RS} = -0.10$  ppm), mientras que en el éster (3*S*,11*R*)-**23** el derivado oxindólico se posiciona frente a los protones metílicos H18 protegiendo su señal ( $\Delta\delta^{RS} = +0.05$  ppm) (Figuras 9 y 10).

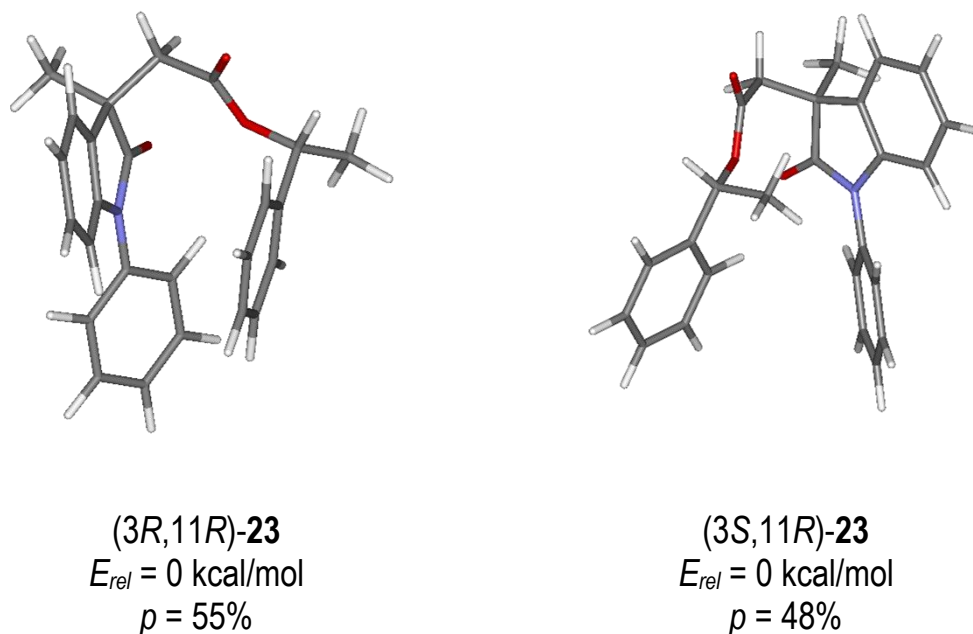


**Figura 9.** Porción aromática de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del par diastereoisomérico **23**.



**Figura 10.** Porción alifática de los espectros de RMN de <sup>1</sup>H a 400 MHz en CDCl<sub>3</sub> del par diastereoisomérico **23**.

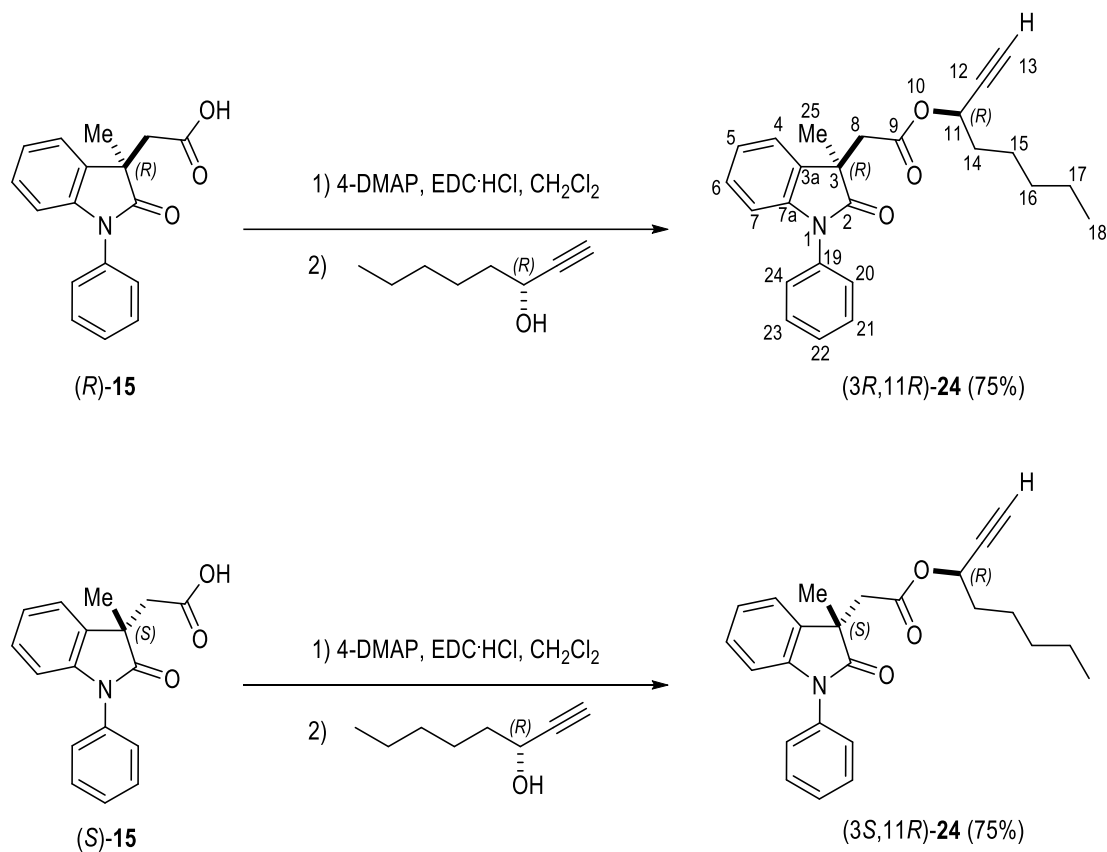
Así también, se llevó a cabo el modelado molecular sistemático de los ésteres (3*R*,11*R*)-y (3*S*,11*R*)-**23** mediante el método de Monte Carlo<sup>7</sup> a nivel de mecánica molecular con el campo de fuerza MMFF94<sup>8</sup> implementado en el programa SPARTAN08.<sup>9</sup> Para los ésteres (3*R*,11*R*)-**23** y (3*S*,11*R*)-**23** se obtuvieron respectivamente 13 y 15 conformeros con energías menores a 6.57 y con 7.58 kcal/mol con respecto al mínimo global.



**Figura 11.** Conformeros mayoritarios de los ésteres **23** a nivel de mecánica molecular.

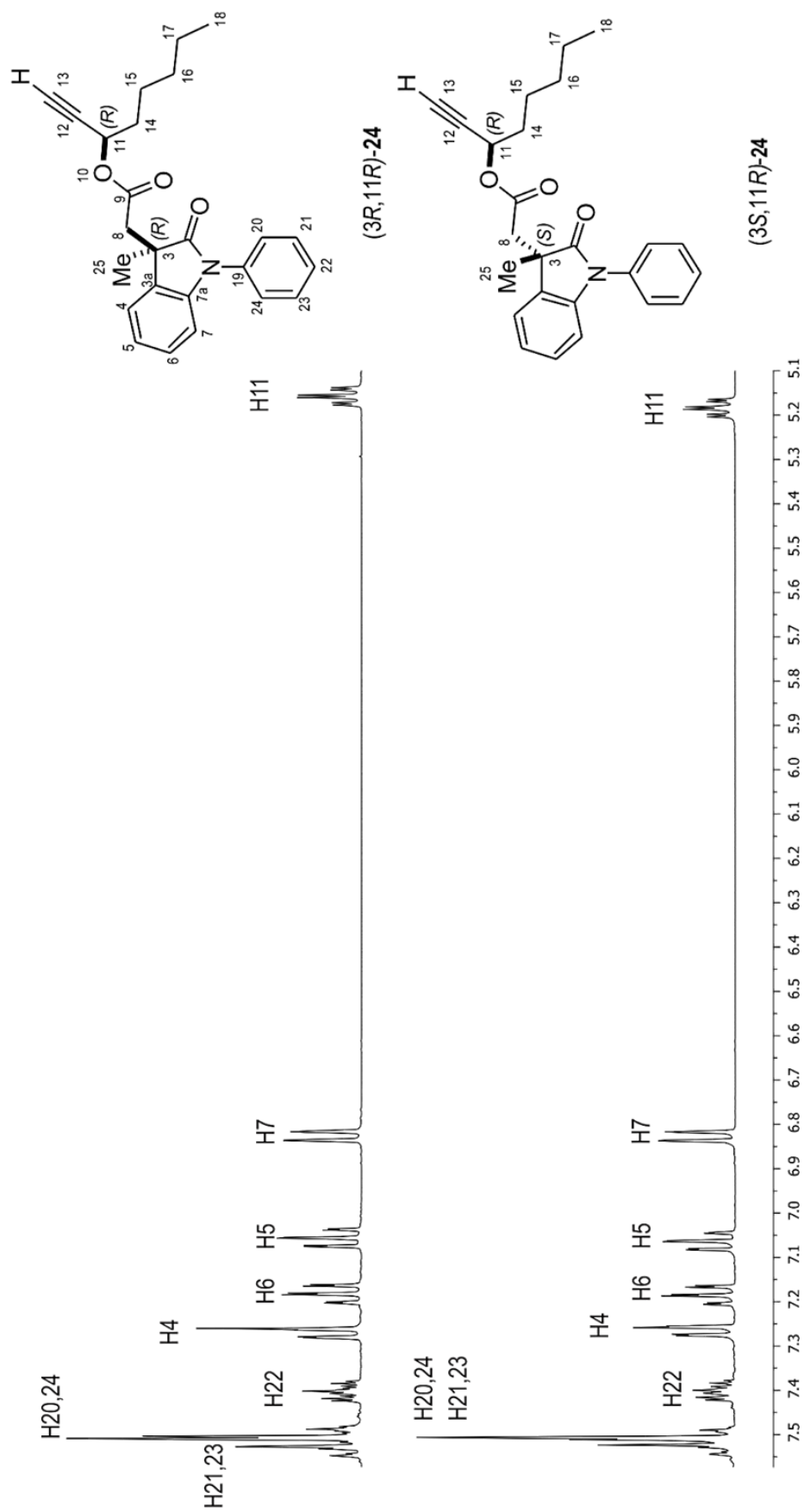
El conformero mayoritario para cada diastereoisómero se muestra en la figura 11, en donde se observa que en la estructura obtenida para el éster (3*R*,11*R*)-**23** el sistema oxindólico se posiciona frente al grupo fenilo del fragmento alcohol, mientras que en la del éster (3*S*,11*R*)-**23** el sistema oxindólico está frente al grupo metilo en C11, lo cual coincide con lo observado en RMN de <sup>1</sup>H.

Por otro lado, las antípodas de **15** se hicieron reaccionar por separado con el (*R*)-1-octin-3-ol para formar los correspondientes ésteres diastereoisoméricos (*3R,11R*)-**24** y (*3S,11R*)-**24** que se purificaron mediante cromatografía en columna obteniéndose cada uno en 75% de rendimiento, como se muestra en el esquema 5.

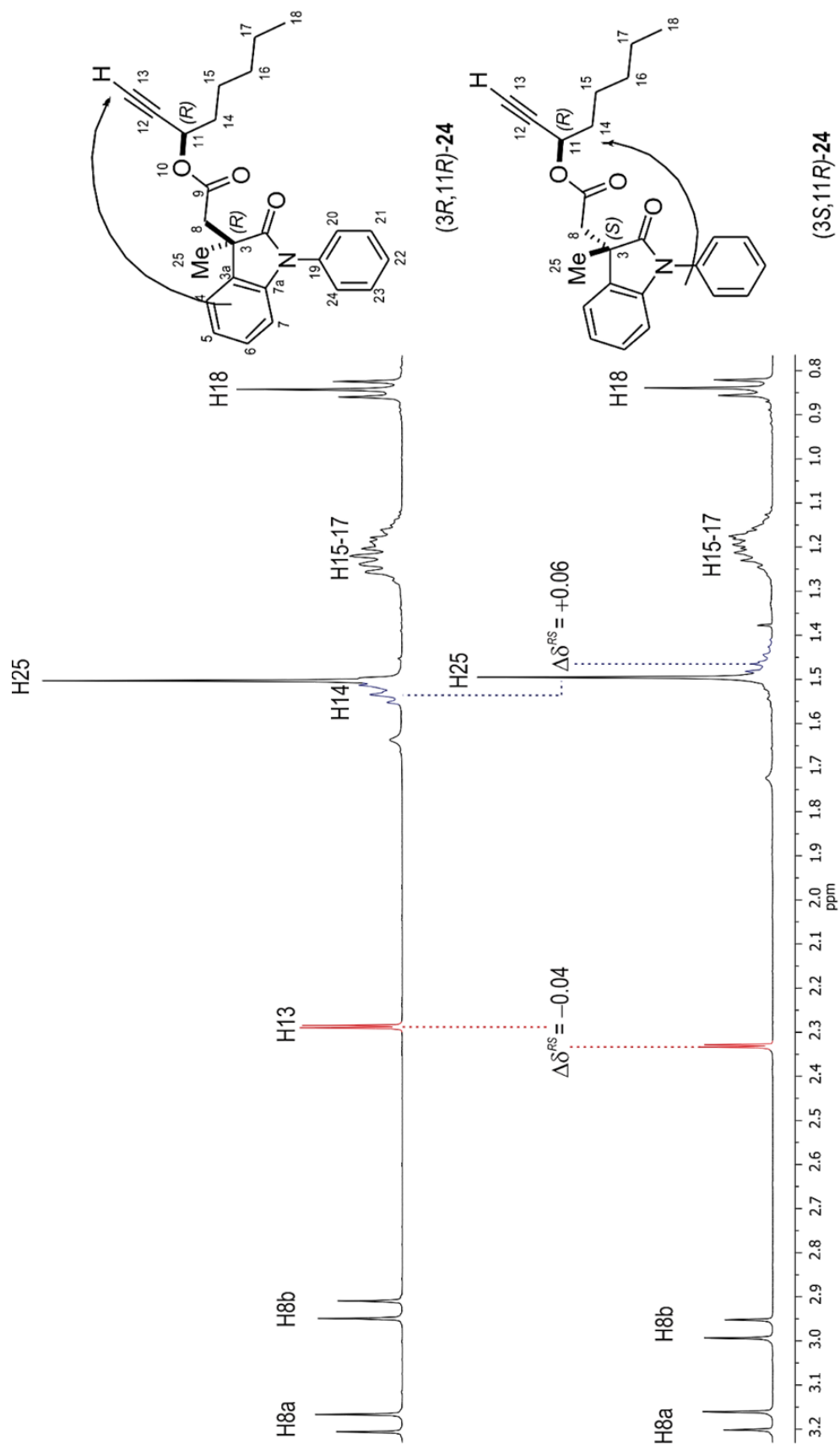


**Esquema 5.** Síntesis de los ésteres diastereoisoméricos (*3R,11R*)- y (*3S,11R*)-**24**.

Los espectros de RMN de <sup>1</sup>H de ambos diastereoisómeros de **24** se obtuvieron, analizaron y compararon, observándose  $\delta$  iguales para los protones aromáticos en ambos diastereoisómeros y valores significativos de  $\Delta\delta^{RS}$  para los protones H14 (+0.06 ppm) y H13 (−0.04 ppm) (Figuras 12 y 13).



**Figura 12.** Porción aromática de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del par diastereoisomérico **24**.



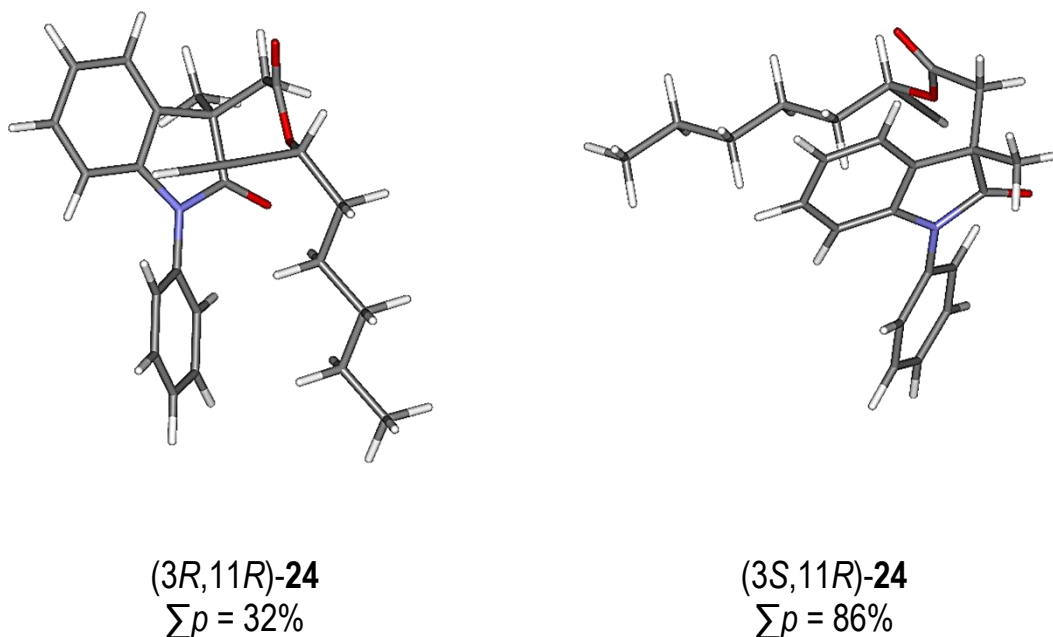
**Figura 13.** Porción alifática de los espectros de RMN de  $^1\text{H}$  a 400 MHz en  $\text{CDCl}_3$  del par diastereoisomérico **24**.



Estos resultados sugieren que en el diastereoisómero (3*R*,11*R*)-**24** el anillo indólico está orientado hacia el fragmento acetileno H13, mientras que en el diastereoisómero (3*S*,11*R*)-**24** lo está hacia H14 de la cadena hidrocarbonada.

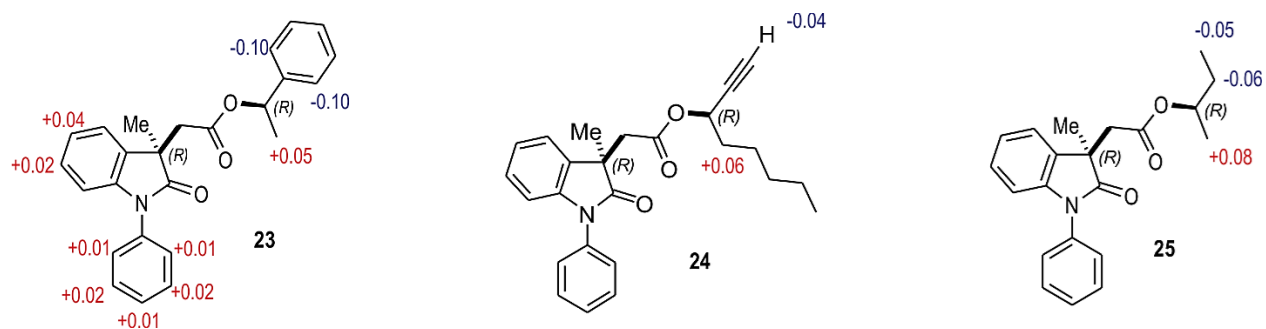
Posteriormente, se llevó a cabo el modelado molecular sistemático de los ésteres (3*R*,11*R*)- y (3*S*,11*R*)-**24** mediante el método de Monte Carlo<sup>7</sup> a nivel de mecánica molecular con el campo de fuerza MMFF94<sup>8</sup> implementado en el programa SPARTAN08.<sup>9</sup> Para los ésteres (3*R*,11*R*)-**24** y (3*S*,11*R*)-**24** se obtuvieron respectivamente 246 y 255 conformeros con energías menores a 9.78 y 9.96 kcal/mol con respecto al mínimo global.

Los conformeros más representativos en solución para cada diastereoisómero, sin considerar aquellos generados por rotación en la cadena hidrocarbonada C15–C18, se muestran en la figura 14, en donde se aprecia que en la estructura del éster (3*R*,11*R*)-**24** el sistema oxindólico está ubicado frente al protón acetilénico H13, mientras que en la del éster (3*S*,11*R*)-**24** se encuentran frente a la cadena hidrocarbonada, lo cual está de acuerdo con lo observado en RMN de <sup>1</sup>H.



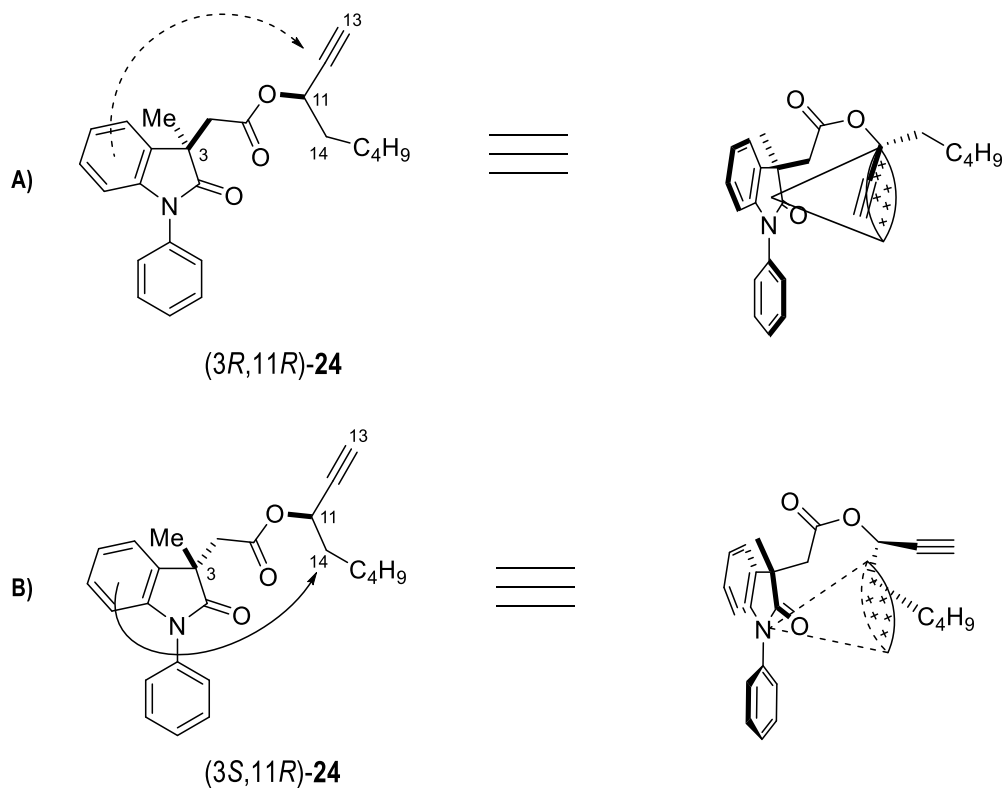
**Figura 14.** Confórmeros representativos de los ésteres **24** a nivel de mecánica molecular.

Los valores  $\Delta\delta^{RS}$  determinados para los ésteres diastereoisoméricos **23** y **24** mostraron ser consistentes con los obtenidos previamente en nuestro grupo de trabajo para el par de ésteres diastereoisoméricos análogos **25**<sup>5</sup> derivados del (*R*)-sec-butanol como se muestra en la figura 15, donde en los fragmentos alcohol se obtienen valores positivos de  $\Delta\delta^{RS}$  para los grupos metilo de **23** y **25** y la cadena hidrocarbonada de **24**, y valores de  $\Delta\delta^{RS}$  negativos para los correspondientes grupos fenilo, etilo y acetileno, lo cual sugiere que los pares de ésteres diastereoisoméricos adoptan conformaciones similares.



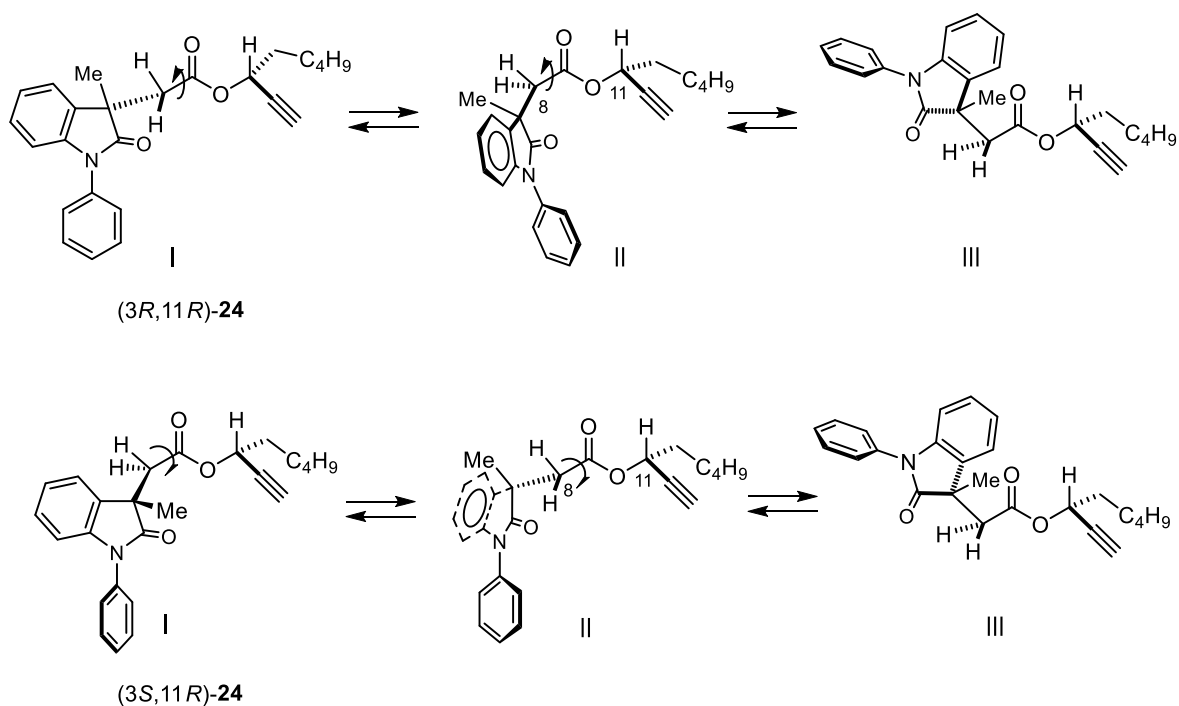
**Figura 15.** Valores de  $\Delta\delta^{RS}$  para los ésteres **23-25**.

Los modelos conformacionales propuestos para los ésteres del (*R*)-1-octin-3-ilo se muestran en la figura 16 y permiten evidenciar el efecto observado en RMN de  $^1\text{H}$ .<sup>6</sup>



**Figura 16.** Efecto anisotrópico del grupo fenilo del oxindol sobre el protón acetilénico H13 y uno de los protones metilénicos H14 en los ésteres (*3R,11R*)- y (*3S,11R*)-**24**, respectivamente.

Dichos modelos se propusieron con base en el modelo conformacional descrito por Nadkarni et al<sup>4</sup>, para los ésteres del 3-PBA (Antecedentes, pág. 21), en donde: (1) en los ésteres de alcoholes secundarios, el fragmento O=C9–O–C11–H se encuentra en disposición *syn*-periplanar preferentemente y (2) el rotámero predominante es el que muestra uno de los enlaces C8–H eclipsado con el grupo carbonilo (confórmero II), forzando al grupo oxindol a estar en posición *gauche* con el grupo carbonilo para evitar repulsiones estéricas (Figura 17).



**Figura 17.** Análisis conformacional para los ésteres diastereoisoméricos (3R,11R)- y (3S,11R)-24.

## 6. CONCLUSIONES

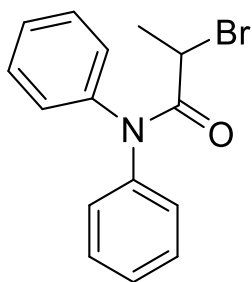
Los valores de  $\Delta\delta^{RS}$  obtenidos para los pares de ésteres diastereoisoméricos **23-25**, sugieren que éstos adoptan conformaciones similares ya que se obtuvieron valores negativos para el grupo de mayor prioridad del fragmento alcohol y valores positivos para el grupo de menor prioridad, lo cual vislumbra al ácido 2-(1-fenil-3-metil-2-oxoindol-3-il)acético (**15**) como potencial RDQ para asignar la configuración absoluta de alcoholes secundarios quirales.

En el modelo conformacional propuesto, para los ésteres de configuración (*R,R*) se muestra un efecto de protección diamagnética en el sustituyente de mayor prioridad, mientras que en los ésteres de configuración (*S,R*) dicho efecto recae en el sustituyente de menor prioridad. Lo anterior está de acuerdo con los confórmeros mayoritarios obtenidos para **23** y **24** mediante un estudio conformacional a nivel de mecánica molecular mediante el método de Monte Carlo<sup>7</sup> con el campo de fuerza MMFF94<sup>8</sup> implementado en el programa SPARTAN08.<sup>9</sup>

## 7. PARTE EXPERIMENTAL

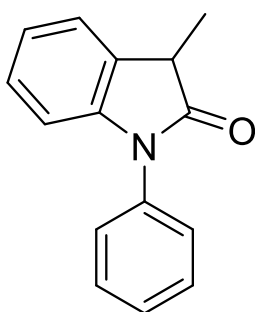
### Generalidades

Los compuestos sintetizados en este trabajo se purificaron a través de columna cromatográfica rápida (flash) utilizando sílica gel 60 de Aldrich de 230-400 mallas. La cromatografía analítica de capa fina se hizo 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). La rotación óptica fue medida en un polarímetro Perkin–Elmer 341. Los espectros de EMIE se determinaron en un espectrofotómetro Hewlett Packard 5989A. Los espectros de RMN de <sup>1</sup>H y de <sup>13</sup>C se obtuvieron a temperatura ambiente en los espectrómetros Varian VNMRS 400 y Bruker Advance III HD 400 trabajando a 400 y 100 MHz respectivamente empleando CDCl<sub>3</sub> o DMSO-*d*<sub>6</sub> como disolvente. Los desplazamientos químicos se dan en partes por millón (ppm) considerando como referencia el desplazamiento químico del TMS y las constantes de acoplamiento (*J*) se dan en Hz.



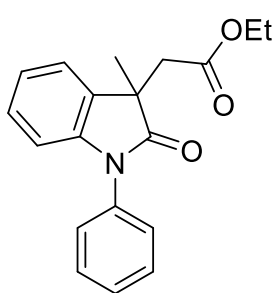
### Síntesis del 2-bromo-*N,N'*-difenilpropanamida (**18**).

A una solución de difenilamina (5.0 g, 30 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 mL) se adicionó 4-DMAP (0.72 g, 5.9 mmol) y bromuro de 2-bromopropanoílo (9.4 mL, 90 mmol). La mezcla se mantuvo en agitación durante 24 h. Posteriormente se lavó con solución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (9 x 20 mL). La solución acuosa de los lavados se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 x 20 mL). Las fases orgánicas se juntaron y la solución resultante se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. El disolvente se evaporó hasta la cuarta parte y la mezcla se colocó en un baño de hielo con lo cual la amida solidificó. El sólido resultante se filtró al vacío y el filtrado se recristalizó de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La amida **18** se obtuvo como un sólido blanco con aspecto cristalino (6.70 g, 75% de rendimiento), p.f.: 109-110 °C (Lit. p.f.: 110 °C)<sup>5</sup>.



### Síntesis del 1-fenil-3-metil-2-oxindol (**19**).

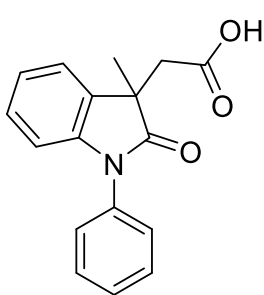
En un matraz balón se colocó 2-bromo-*N,N'*-difenilpropanamida (**18**) (1.5 g, 4.95 mmol) y  $\text{AlCl}_3$  (2.75 g, 21.14 mmol). Los sólidos se mezclaron durante un minuto. Posteriormente la mezcla se calentó en un baño de aceite a 180 °C durante 10 min con agitación constante y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Después, la mezcla se colocó en un baño de hielo, se adicionó una solución fría de HCl concentrado (2 mL) y la mezcla resultante se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40 mL) y se lavó con  $\text{H}_2\text{O}$  destilada (2 x 30 mL). La fase acuosa se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 30 mL). Las fases orgánicas se juntaron y la solución resultante se lavó con solución acuosa saturada de NaCl (2 x 30 mL), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía rápida en columna usando  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como eluyente. El oxindol **19** se obtuvo como un sólido amarillo con rendimiento cuantitativo.



### Síntesis del 2-(1-fenil-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il)acetato de etilo (**20**).

A una solución de 1-fenil-3-metil-2-oxindol (**19**) (2.0 g, 8.96 mmol) en acetona (70 mL) se adicionó  $K_2CO_3$  (12.4 g, 10 equiv.) y se dejó en agitación durante 30 min. Después se adicionó bromoacetato de etilo (3.2 mL, 28.86 mmol) y se calentó bajo reflujo durante 9 h. Posteriormente, la mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se colocó en baño de hielo y se agregó una solución acuosa saturada de  $NaHSO_4$  para neutralizar el exceso de bromoacetato de etilo, se filtró para remover el exceso de  $K_2CO_3$  y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se disolvió en 25 mL de AcOEt y se lavó con  $H_2O$  destilada (2 x 20 mL). La fase acusa se extrajo con AcOEt (2 x 20 mL). Las fases orgánicas se juntaron y la solución resultante se lavó con solución saturada acuosa de  $NaCl$  (2 x 20 mL), se secó sobre  $Na_2SO_4$  anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó a presión reducida. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna rápida eluyendo con hexano/AcOEt (6:1). El éster de etilo **20** se obtuvo como un sólido amarillo claro (2.86 g, 86% de rendimiento), p.f.: 70-71 °C (Lit. p.f.: 75-76 °C)<sup>5</sup>.



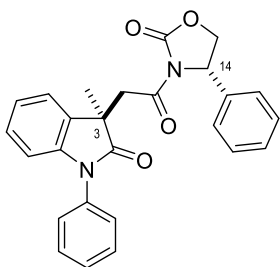


### Síntesis del ácido (±)-2-(1-fenil-3-metil-2-oxoindol-3-il)acético (15).

A una solución del éster de etilo **20** (1.0 g, 3.24 mmol) en MeOH (12 mL) se adicionó una solución de NaOH al 15% (1.2 mL, 5 equiv.). La mezcla se dejó en agitación a 60 °C durante 1.5 h, se dejó enfriar a temperatura ambiente, se colocó en un baño de hielo y se adicionó una solución de HCl 1 M hasta alcanzar pH = 1. Se adicionó AcOEt (20 mL) y se lavó con solución acuosa saturada de NaCl (2 x 20 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 obteniéndose un sólido cristalino blanco que se filtró y lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. El ácido **15** se cristalizó en MeOH obteniendo 0.81 g (89% de rendimiento), p.f.: 200-201 °C (Lit. p.f.: 229-230 °C)<sup>5</sup>.

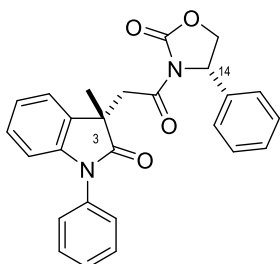
### Resolución del ácido (±)-(1-fenil-3-metil-2-oxoindol-3-il)acético (15).

A una solución de **15** (1 g, 3.55 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) se adicionó 4-DMAP (0.96 g, 7.86 mmol), EDC·HCl (0.82g, 4.28 mmol) y (S)-(+)-4-fenil-2-oxazolidinona (0.58g, 3.55 mmol). La mezcla se calentó bajo reflujo de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> durante 30 min, se enfrió a temperatura ambiente y se lavó con H<sub>2</sub>O (2 x 20 mL), con solución acuosa de HCl 1M (2 x 20 mL) y finalmente con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 20 mL). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y el disolvente se evaporó a sequedad. El residuo obtenido se separó mediante cromatografía en columna flash sobre silica gel eluyendo con hexano/AcOEt 2:1.



***N*-[(*R*)-1-fenil-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]acetil-  
(*S*)-4-fenil-2-oxazolidinona, (3*R*,14*S*)-22.**

Preparado a partir de **15** como cristales incoloros (0.47 g, 30% de rendimiento), p.f.: 168-169 °C (AcOEt/hexano) (Lit. p.f.: 168-169 °C).<sup>5</sup>

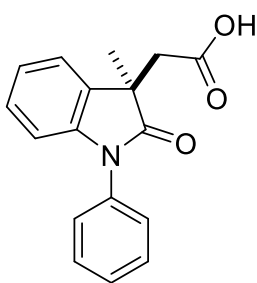


***N*-[(*S*)-1-fenil-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]acetil-  
(*S*)-4-fenil-2-oxazolidinona, (3*S*,14*S*)-22.**

Preparado a partir de **15** como cristales incoloros (0.28 g, 18%) p.f.: 168-169 °C (AcOEt/hexano) (Lit. p.f.: 168-169 °C).<sup>5</sup>

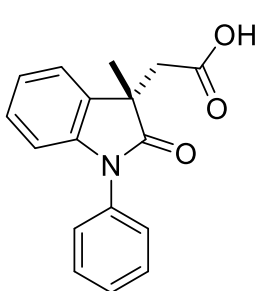
### Hidrólisis de las imidas diastereoisoméricas (3*R*,14*S*)- y (3*S*,14*S*)-22.

A una solución de la imida (3*R*,14*S*)- o (3*S*,14*S*)-**22** (0.1 g, 0.24 mmol) en 1 mL de dioxano se adicionó una solución de LiOH (0.012 g, 0.51 mmol) disuelto en H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (0.09 mL, 1.2 mmol) y H<sub>2</sub>O (0.5 mL) y se enfrió a 0°C durante 24 h. Transcurrido el tiempo de reacción la mezcla se extrajo con AcOEt (2 x 15 mL). La fase orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se evaporó a sequedad. La fase acuosa se trató con solución acuosa de HCl 1M hasta alcanzar un pH = 1 y se extrajo con AcOEt (3 x 5 mL). Las fases orgánicas se juntaron y la fase orgánica resultante se lavó con solución acuosa saturada de NaCl (2 x 5 mL), 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 cromatografía en columna rápida sobre silica gel eluyendo con hexano/AcOEt 2:1.



**Ácido (*R*)-(1-fenil-3-metil-2-oxoindol-3-il)acético, (*R*)-(-)-15.**

Preparado a partir de (*3R,14S*)-**22** como cristales incoloros (0.05 g, 78%). p.f.: 229-230 °C (AcOEt/hexano).  $[\alpha]_D^{20} = -14.67$  ( $c = 0.4$ , EtOH).<sup>5</sup>

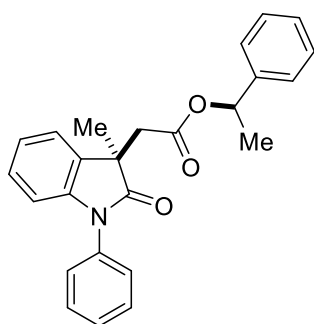


**Ácido (*S*)-(1-fenil-3-metil-2-oxoindol-3-il)acético (*S*)-(+)-15.**

Preparado a partir de (*3S,14S*)-**22** como cristales incoloros (0.049 g, 74%). p.f.: 229-230 °C (AcOEt/hexano).  $[\alpha]_D^{20} = +14.84$  ( $c = 0.4$ , EtOH).<sup>5</sup>

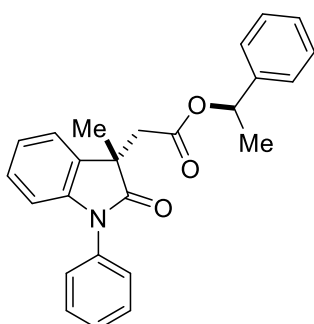
**Procedimiento general para la preparación de los ésteres diastereoméricos (*3R,11R*)- y (*3S,11R*)-**23** y (*3R,11R*)- y (*3S,11R*)-**24**.**

A una solución del ácido (*R*)- o (*S*)-**15** (0.1 g, 0.36 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 mL) se adicionó 4-DMAP (0.096 g, 0.79 mmol), EDC·HCl (0.082 g, 0.43 mmol) y el correspondiente alcohol (*R*)-feniletanol (0.04 mL, 0.36 mmol) o (*R*)-1-octin-3-ol (0.05 mL, 0.36 mmol). La mezcla se calentó bajo reflujo durante 1 h y posteriormente se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se lavó con H<sub>2</sub>O (2 x 20 mL), solución acuosa de HCl 1 M (2 x 20 mL), solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub> (2 x 20 mL), se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró a sequedad. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna rápida eluyendo con hexano/AcOEt 15:1.



**2-[(*R*)-1-fenil-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-  
acetato de (*R*)-1-feniletilo, (3*R*,11*R*)-23.**

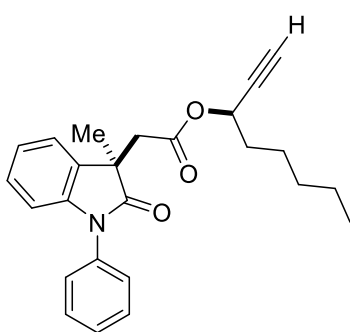
Preparado a partir de (*R*)-15 como aceite incoloro (0.05 g, 42%).  $[\alpha]_D^{20} = +63.3$  ( $c = 0.1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.52 (2H, ta,  $J = 7.5\text{Hz}$ , H21,23), 7.41 (2H, dd,  $J = 7.7, 1.4\text{ Hz}$ , H20,24), 7.40 (1H, tt,  $J = 7.2, 1.3\text{ Hz}$ , H22), 7.29 (1H, da,  $J = 7.4\text{Hz}$ , H4), 7.28–7.24 (3H, sobrepuestas, H14-16), 7.23 (1H, td,  $J = 7.8, 1.3\text{ Hz}$ , H6), 7.10 (1H, td,  $J = 7.3, 1.0\text{ Hz}$ , H5), 7.06 (2H, sobrepuestas, H13,17), 6.84 (1H, d,  $J = 7.8\text{ Hz}$ , H7), 5.72 (1H, c,  $J = 6.6\text{ Hz}$ , H11), 3.20 y 2.98 (2H, sistema AB,  $J = 16.0\text{ Hz}$ , H8), 1.52 (3H, s, H25), 1.32 (3H, d,  $J = 6.6\text{ Hz}$ , H18); RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  179.1 (C2), 169.0 (C9), 143.6 (C7a), 141.0 (C12), 134.8 (C19), 132.7 (C3a), 129.5 (C21,23), 128.4 (C14,16), 128.0 (C6), 127.7 (C15), 127.7 (C22), 126.6 (C20,24), 126.0 (C13,17), 122.8 (C5), 122.6 (C4), 109.5 (C7), 72.6 (C11), 45.8 (C3), 42.3 (C8), 25.0 (C25), 21.7 (C18); EMIE  $m/z$  (intensidad relativa) 385 ( $\text{M}^+$  67.9), 281 (26.1), 236 (100), 222 (34.6), 105 (69.9), 77 (22.5).



**2-[(*S*)-1-fenil-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-  
acetato de (*R*)-1-feniletilo, (3*S*,11*R*)-23.**

Preparado a partir de (*S*)-15 como aceite incoloro (0.05 g, 42%).  $[\alpha]_D^{20} = +58.4$  ( $c = 2.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.51 (2H, t,  $J = 7.5\text{ Hz}$ , H21,23), 7.41 (2H, da,  $J = 7.2\text{ Hz}$ , H20,24), 7.41 (1H, sobrepuesta, H22), 7.30–7.25 (4H, sobrepuestas, H14-16, H4), 7.21 (1H, t,  $J = 7.8\text{ Hz}$ , H6), 7.16 (2H, da,  $J = 7.8\text{ Hz}$ , H13,17), 7.07 (1H, t,  $J = 7.5$

Hz, H5), 6.85 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz, H7), 5.73 (1H, c,  $J = 6.6$  Hz, H11), 3.26 y 2.98 (2H, sistema AB,  $J = 16.1$  Hz, H8), 1.52 (3H, s, H25), 1.27 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz, H18); RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  179.3 (C2), 169.1 (C9), 143.6 (C7a), 141.0 (C12), 134.7 (C19), 132.7 (C3a), 129.5 (C21,23), 128.4 (C14,16), 128.0 (C6), 127.8 (C22), 127.7 (C15), 126.6 (C20,24), 126.0 (C13,17), 122.9 (C5), 122.6 (C4), 109.4 (C7), 72.4 (C11), 45.8 (C3), 42.4 (C8), 25.2 (C25), 21.5 (C18); EMIE  $m/z$  (intensidad relativa) 385 ( $\text{M}^+$  74.5), 281 (26.4), 236 (100), 222 (34.1), 105 (73.0), 77 (24.2).

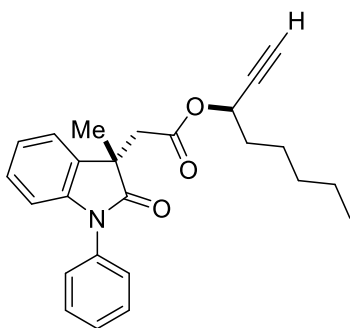


**2-[(*R*)-1-fenil-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-3-il]-  
acetato de (*R*)-1-octin-3-ilo, (3*R*,11*R*)-24.**

Preparado a partir de (*R*)-15 como aceite (0.07 g, 75%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +25.9$  ( $c = 0.1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.55–7.48 (4H, sobrepuestas, H20,21,23,24),

7.40 (1H, tt,  $J = 6.8, 2.1$  Hz, H22), 7.27 (1H, da,  $J = 7.2$  Hz, H4), 7.18 (1H, td,  $J = 7.8, 1.3$  Hz, H6), 7.06 (1H, td,  $J = 7.5, 1.0$  Hz, H5), 6.83 (1H, da,  $J = 7.5$  Hz, H7), 5.16 (1H, td,  $J = 6.8, 2.2$  Hz, H11), 3.19 y 2.93 (2H, sistema AB,  $J = 15.9$  Hz, H8), 2.29 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz, H13), 1.53 (1H, da, H14A), 1.50 (3H, s, H25), 1.28–1.10 (7H, sobrepuestas, H14B, H15-H17), 0.84 (3H, t,  $J = 7.1$  Hz, H18); RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  179.0 (C2), 168.7 (C9), 143.7 (C7a), 134.8 (C19), 132.3 (C3a), 129.5 (C21,23), 128.1 (C6), 127.9 (C22), 126.7 (C20,24), 122.8 (C5), 122.6 (C4), 109.5 (C7), 80.8 (C12), 73.5 (C13), 63.9 (C11), 45.8 (C3), 42.2 (C8), 34.3 (C14), 31.1 (C15), 24.8 (C25), 24.3 (C16), 22.4 (C17), 13.9 (C18); EMIE  $m/z$  (intensidad relativa) 389 ( $\text{M}^+$  61.8), 281 (17.1), 237 (19.5), 236 (100), 222 (50.0), 208 (13.4).



**2-[(S)-1-fenil-3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-3-il]-  
acetato de (R)-1-octin-3-ilo, (3S,11R)-24**

Preparado a partir de (S)-15 como aceite (0.07 g, 75%).

$[\alpha]_D^{20} = +17.9$  ( $c = 0.1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ). RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.55–7.48 (4H, sobrepuestas, H20,21,23,24),

7.40 (1H, m, H22), 7.27 (1H, dd,  $J = 7.4, 1.3$  Hz, H4), 7.19 (1H, td,  $J = 7.7, 1.3$  Hz, H6), 7.06 (1H, td,  $J = 7.4, 0.9$  Hz, H5), 6.83 (1H, t,  $J = 7.4, 0.9, 0.5$  Hz, H7), 5.19 (1H, td,  $J = 6.8, 2.2$  Hz, H11), 3.18 y 2.98 (2H, sistema AB,  $J = 16.4$  Hz, H8), 2.33 (1H, dd,  $J = 2.2, 0.4$  Hz, H13), 1.50 (3H, s, H25), 1.47 (1H, m, H14A), 1.27–1.10 (7H, sobrepuestas, H14B, H15-H17), 0.84 (3H, t,  $J = 7.0$  Hz, H18); RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  179.2 (C2), 168.7 (C9), 143.7 (C7a), 134.7 (C19), 132.6 (C3a), 129.5 (C21,23), 128.0 (C6), 127.9 (C22), 126.7 (C20,24), 122.9 (C5), 122.5 (C4), 109.4 (C7), 80.9 (C12), 73.6 (C13), 64.1 (C11), 45.6 (C3), 42.0 (C8), 34.3 (C14), 31.1 (C15), 25.0 (C25), 24.4 (C16), 22.3 (C17), 13.9 (C18); EMIE  $m/z$  (intensidad relativa) 389 ( $\text{M}^+$  77.1), 282 (14.6), 238 (22.1), 236 (100), 223 (48.3), 209 (13.7).

## 8. REFERENCIAS

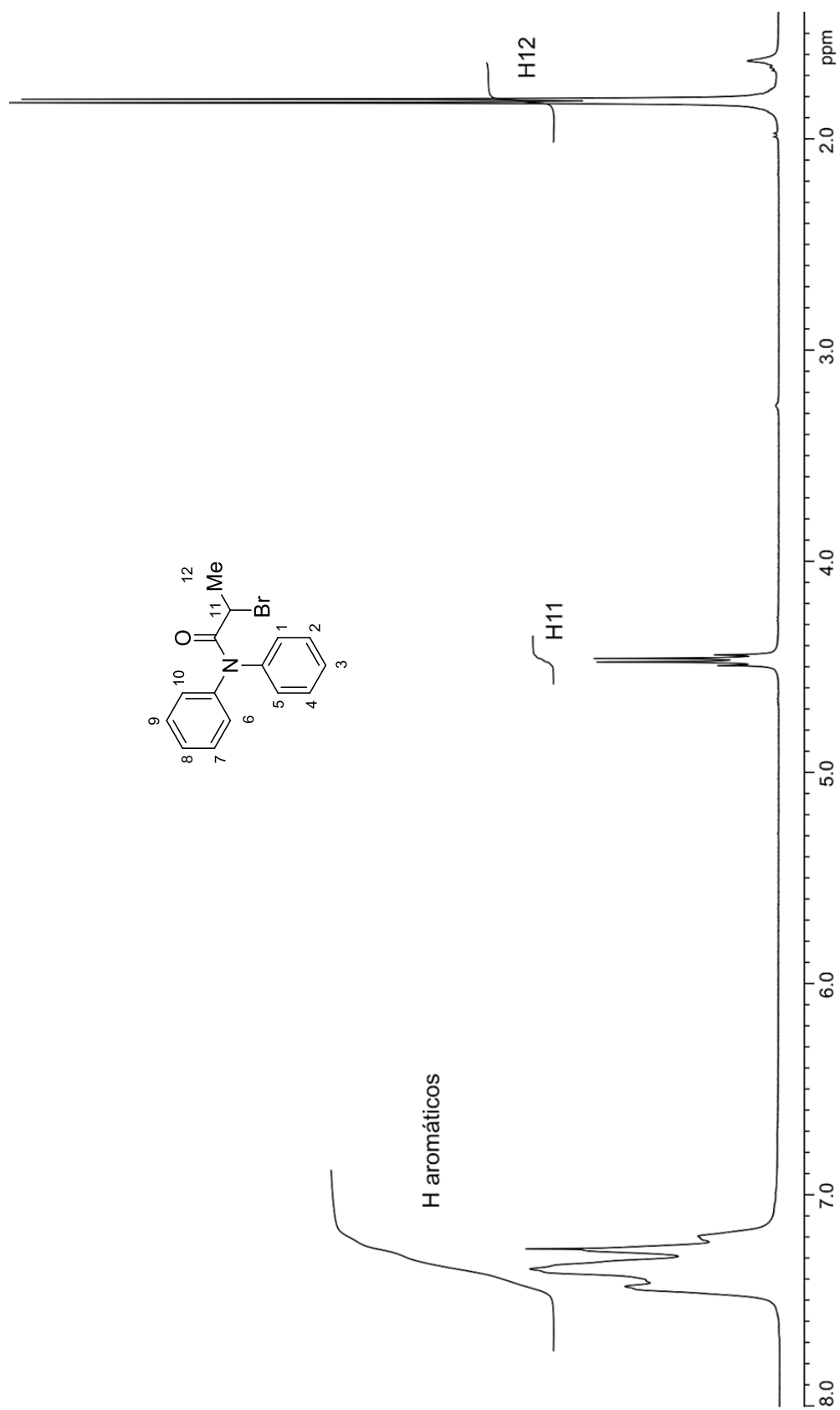
1. Halpern, J. y Trost, B., *Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A.*, **2004**, *101*, 5347.
2. (a) Kuppens, T., Bultinck, P. y Langenaeker, W., *Drug Discover Today*, **2004**, *1*, 269. (b) Batista, Jr. J. M., Batista, A. N. L., Mota, J. S., Cass, Q. B., Kato, M. J., Bolzani V. S., Freedman, T. B., López, S. N., Furlan, M. y Nafie, L. A., *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 2603.
3. Seco, J. M., Quiñoá, E. y Riguera, R., *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 17.
4. Nadkarni, P. J., Sawant, M. S. y Trivedi, G. K., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, *6*, 2001.
5. Zúñiga Estrada Erick Alfredo, Tesis de maestría. *Determinación de la configuración absoluta de aminas primarias y alcoholes secundarios quirales mediante RMN de protón con el uso del ácido 2-(1-fenil-3-metil-2-oxoindolin-3-il) acético*. Área Académica de Química, de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería. Mineral de la Reforma (2012).
6. (a) Suárez-Castillo, O. R., Meléndez-Rodríguez, M., Castelán-Duarte, L. E., Sánchez-Zavala, M., Rivera-Becerril, E., Morales-Ríos, M. S. y Joseph-Nathan, P., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2009**, *20*, 2374. (b) Castelán Duarte Luis Enrique, Tesis doctoral. *Asignación de la configuración absoluta de 1,3,3-trialquiloindoles mediante Resonancia Magnética Nuclear de protón con el uso de (R)-1-feniletilamina y (S)-4-fenil-2-oxazolidinona*. Área Académica de Química, de la Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo. Instituto de Ciencias Básicas e Ingeniería. Mineral de la Reforma (2010). (c) Suárez-Castillo, O. R., Meléndez-Rodríguez, M., Castelán-Duarte, L. E., Zúñiga-Estrada, E. A., Cruz-Borbolla, J.,

- 
- Morales-Ríos, M. S. y Joseph-Nathan, P., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2011**, *22*, 2085.
7. Chang, G., Guida, W. C.I, Still, W. C., *J. Am Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 4379.
8. (a) Halgren, T. A., *J. Comput. Chem.*, **1996**, *17*, 490. (b) Halgren, T. A., *J. Comput. Chem.*, **1996**, *17*, 520. (c) Halgren, T. A., *J. Comput. Chem.*, **1996**, *17*, 553. (d) Halgren, T. A., *J. Comput. Chem.*, **1996**, *17*, 587. (e) Halgren, T. A., *J. Comput. Chem.*, **1996**, *17*, 616.
9. Implementado en el software SPARTAN08, Windows v 1.0.1; Wavefunction Inc.: CA, USA, **2008**.

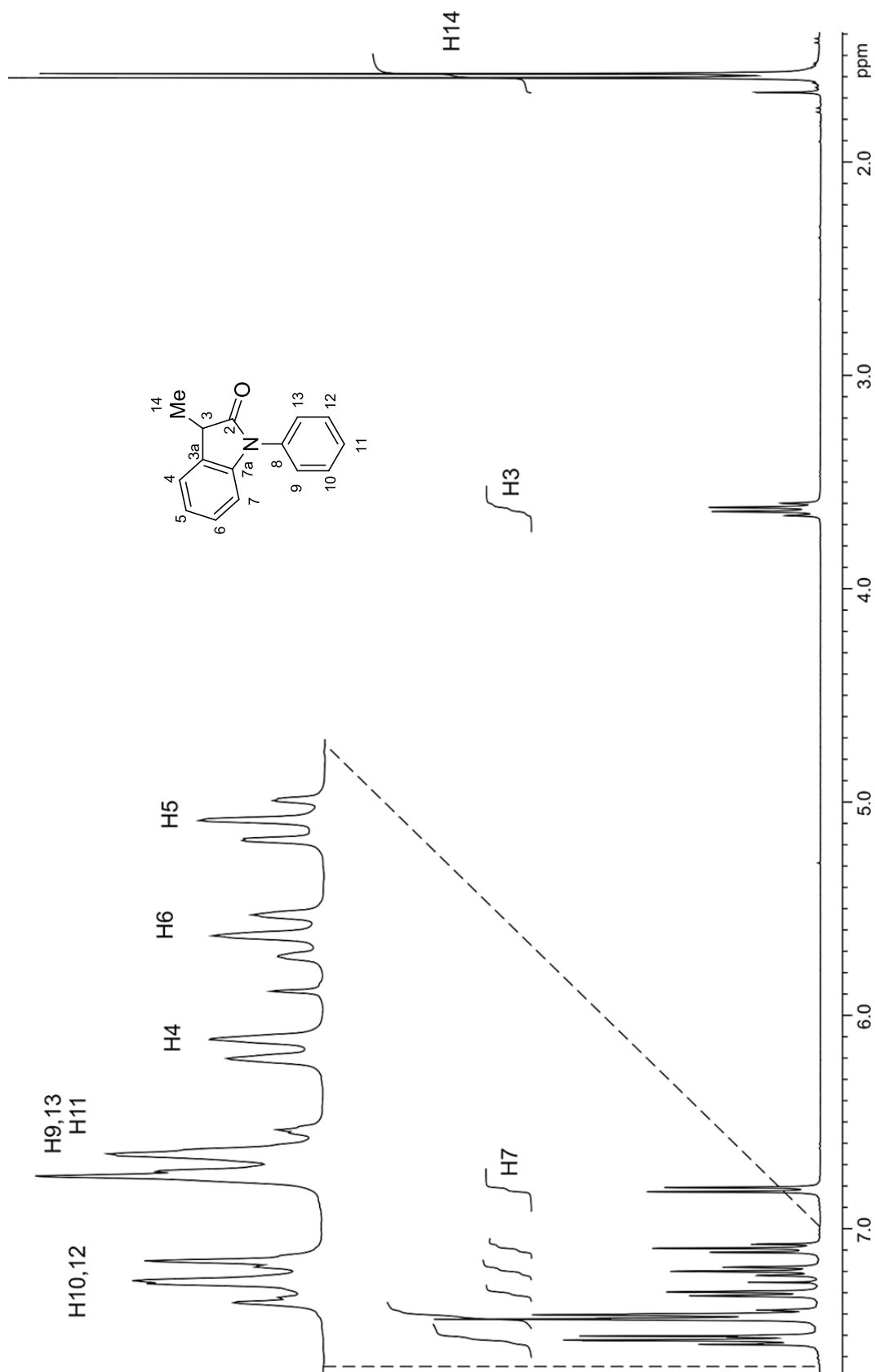


## 9. APÉNDICE

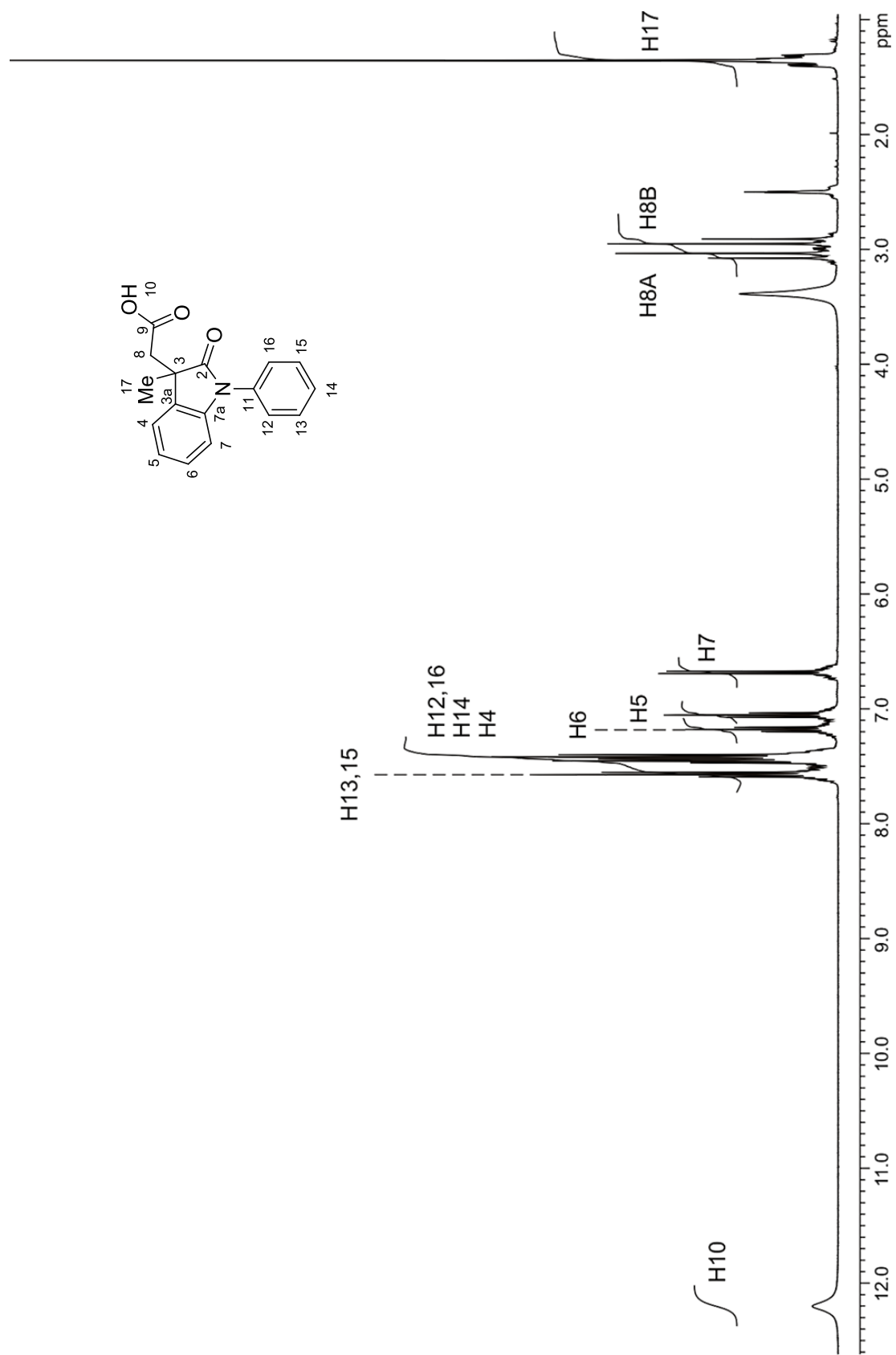
Espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de los compuestos **15**, **18**, **19**, **22**, **23**, **24** y de  $^{13}\text{C}$  de (3*R*,14*R*)-**23**, (3*S*,14*R*)-**23**, (3*R*,14*R*)-**24**, (3*S*,14*R*)-**24**, y diagramas de correlación  $^1\text{H}/^{13}\text{C}$  a un enlace (gHSQCAD) y dos o tres enlaces (gHMBCAD) para (3*R*,14*R*)-**23** y (3*R*,14*R*)-**24**.



**Figura 18.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **18** en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.



**Figura 19.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H de **19** en CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.



**Figura 20.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **15** en  $\text{DMSO-}d_6$  a 400 MHz.

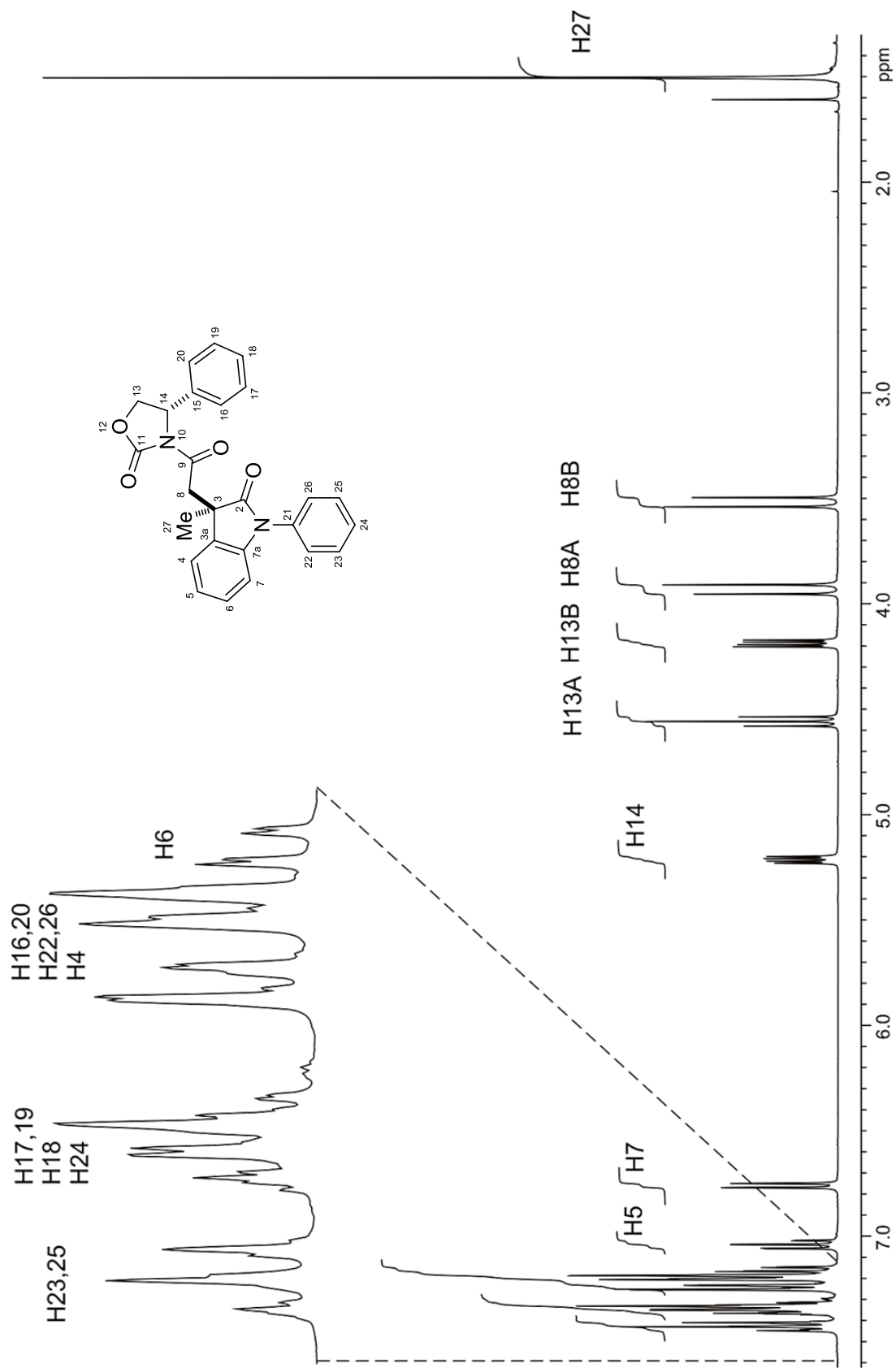


Figura 21. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de (3R,14S)-22 en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

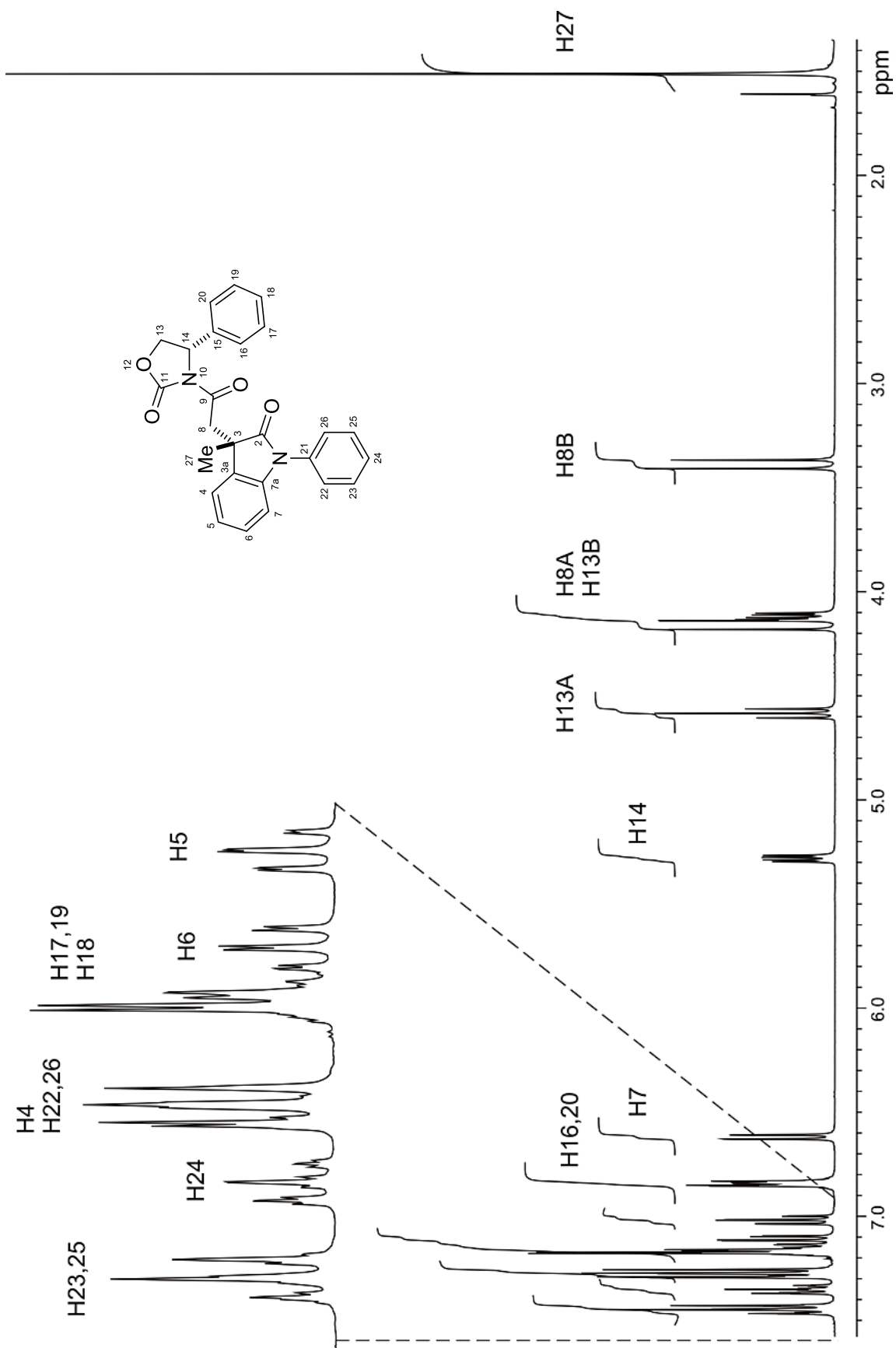


Figura 22. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de (3S,14S)-22 en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

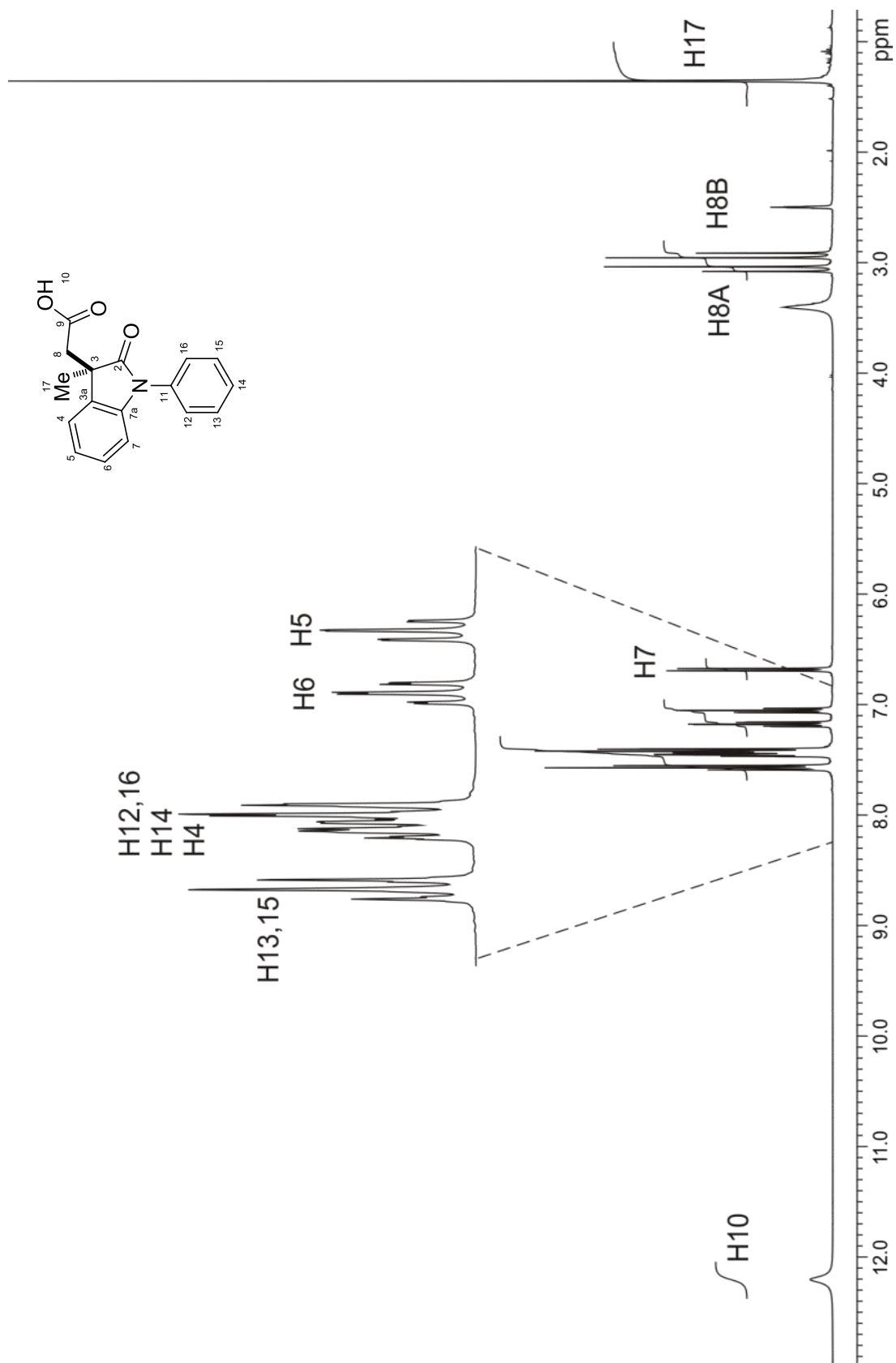


Figura 23. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de (R)-15 en  $\text{DMSO-}d_6$  a 400 MHz.

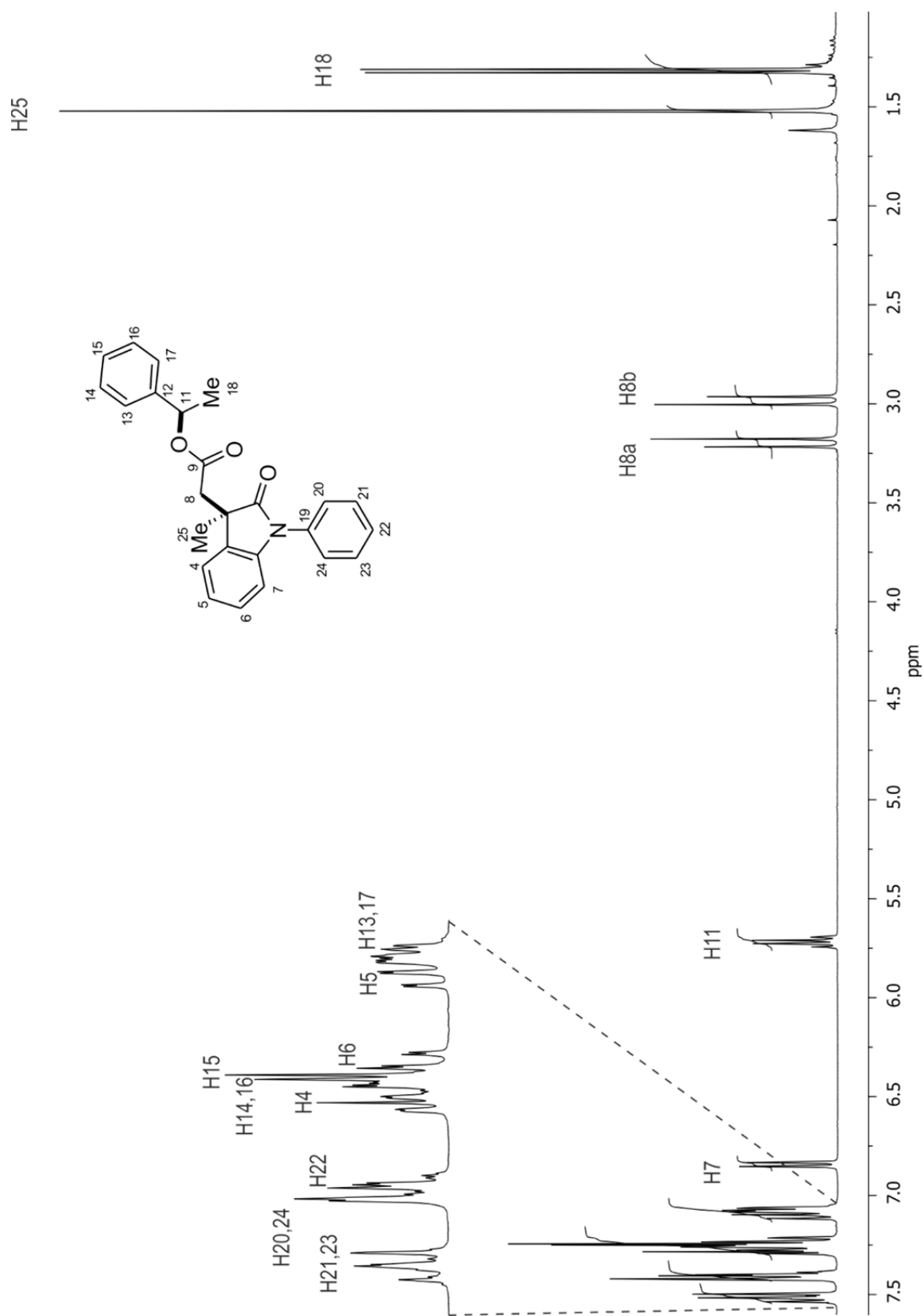


Figura 24: Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de **23** en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.



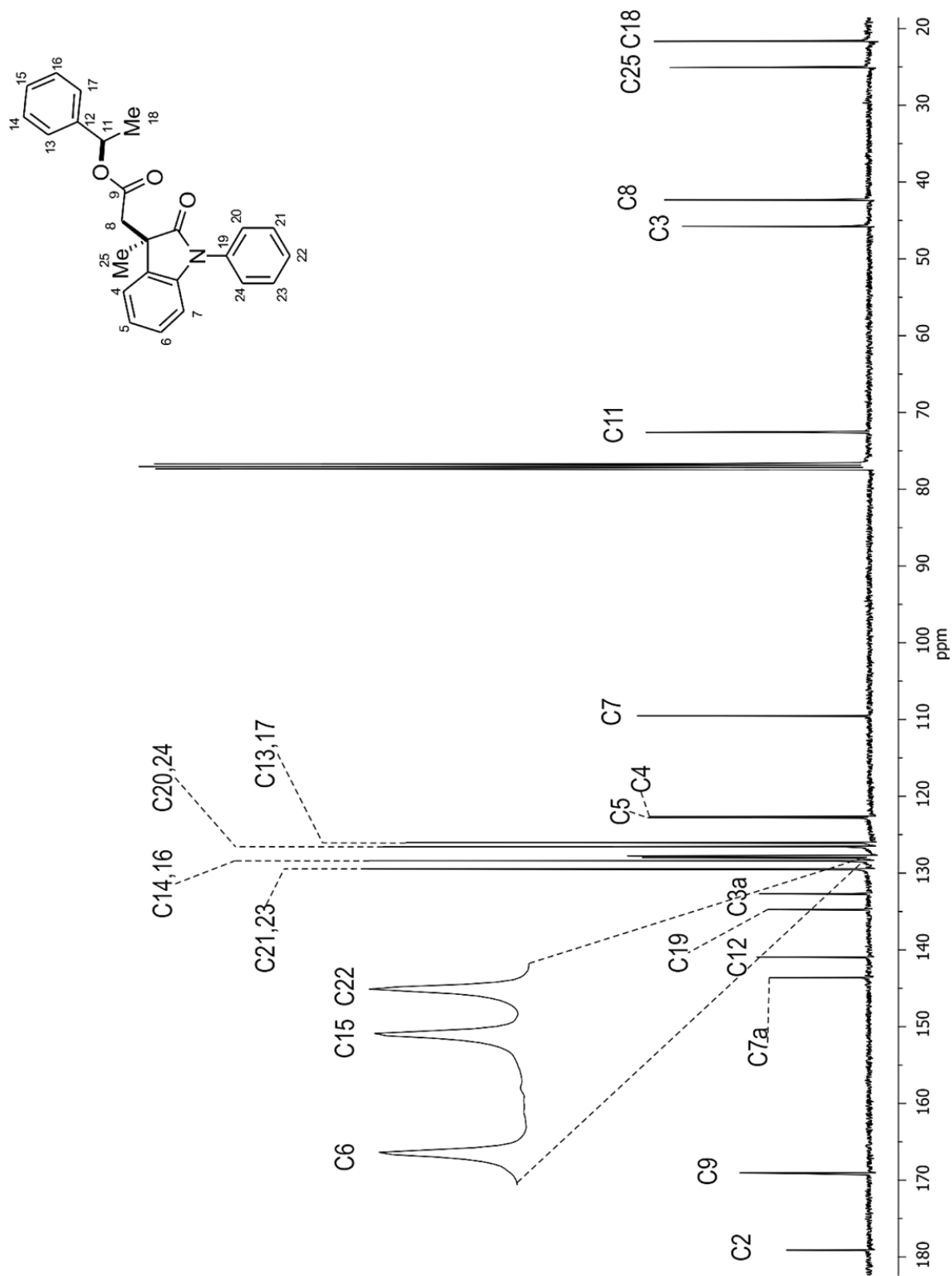


Figura 25. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C de (3R,11R)-23 en CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz.

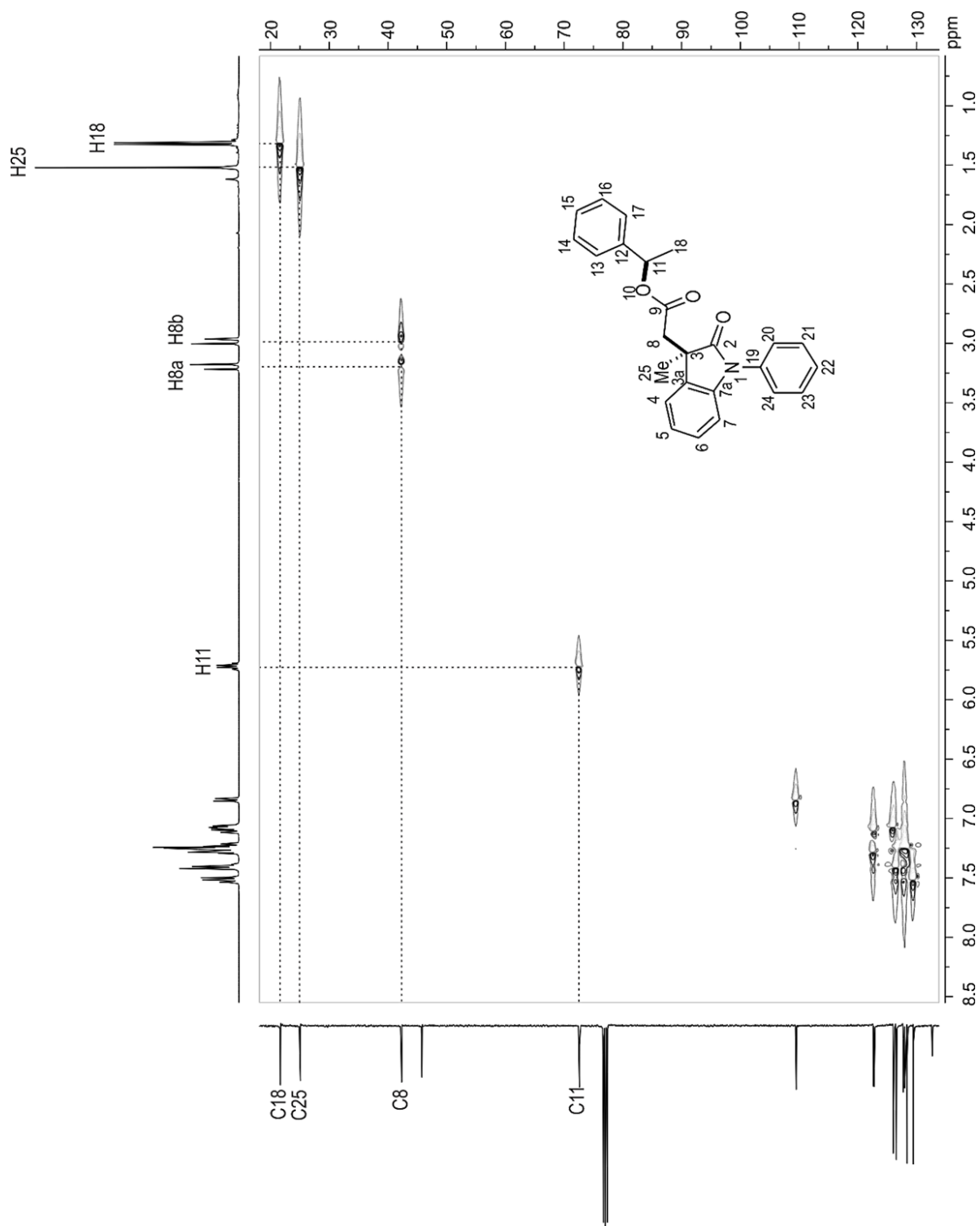


Figura 26. Fragmento del diagrama de correlación gHSQCAD  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  de **(3R,11R)-23** en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

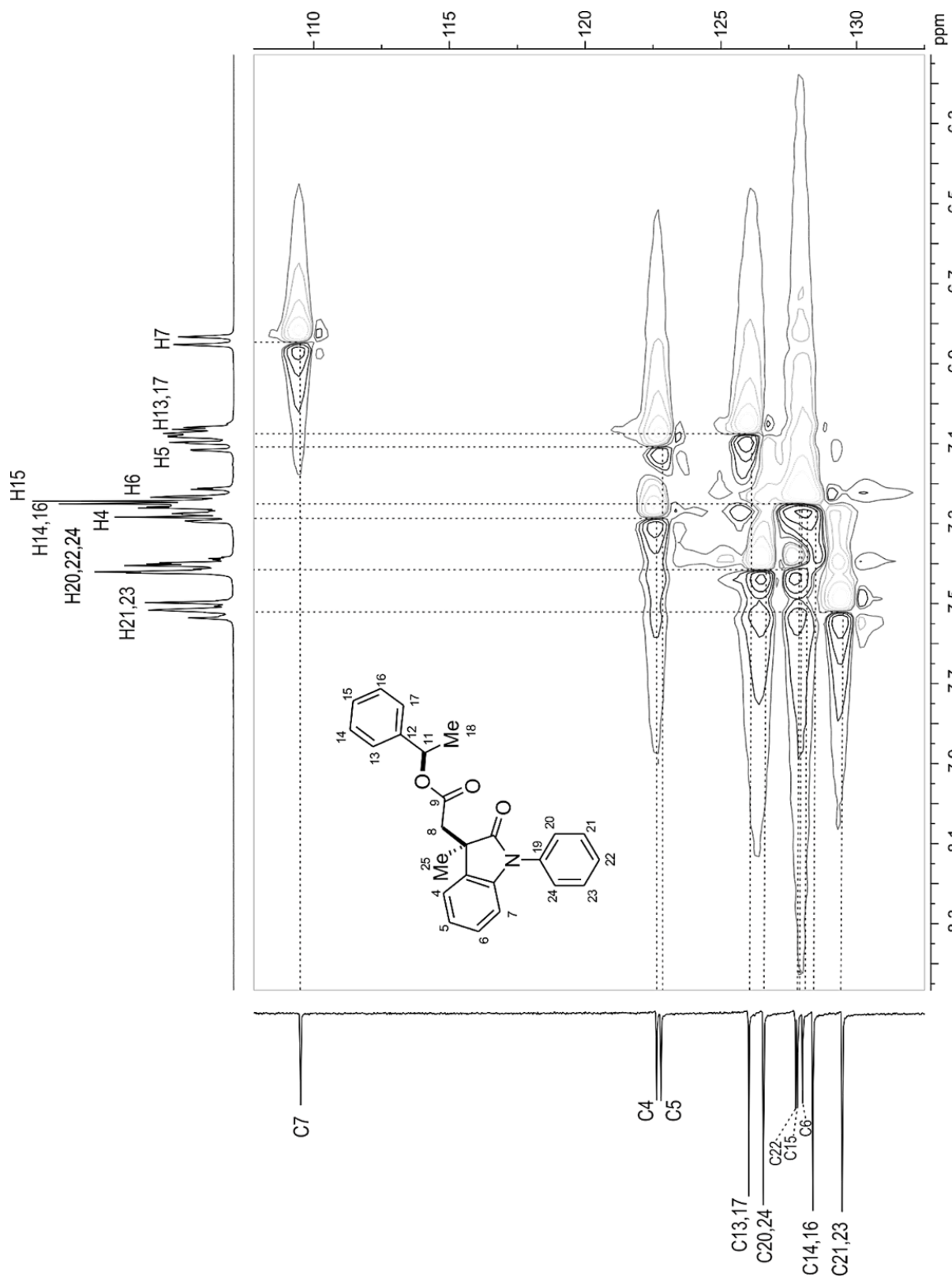


Figura 27. Fragmento del diagrama de correlación gHSQCAD  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  de (3R,11R)-23 en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

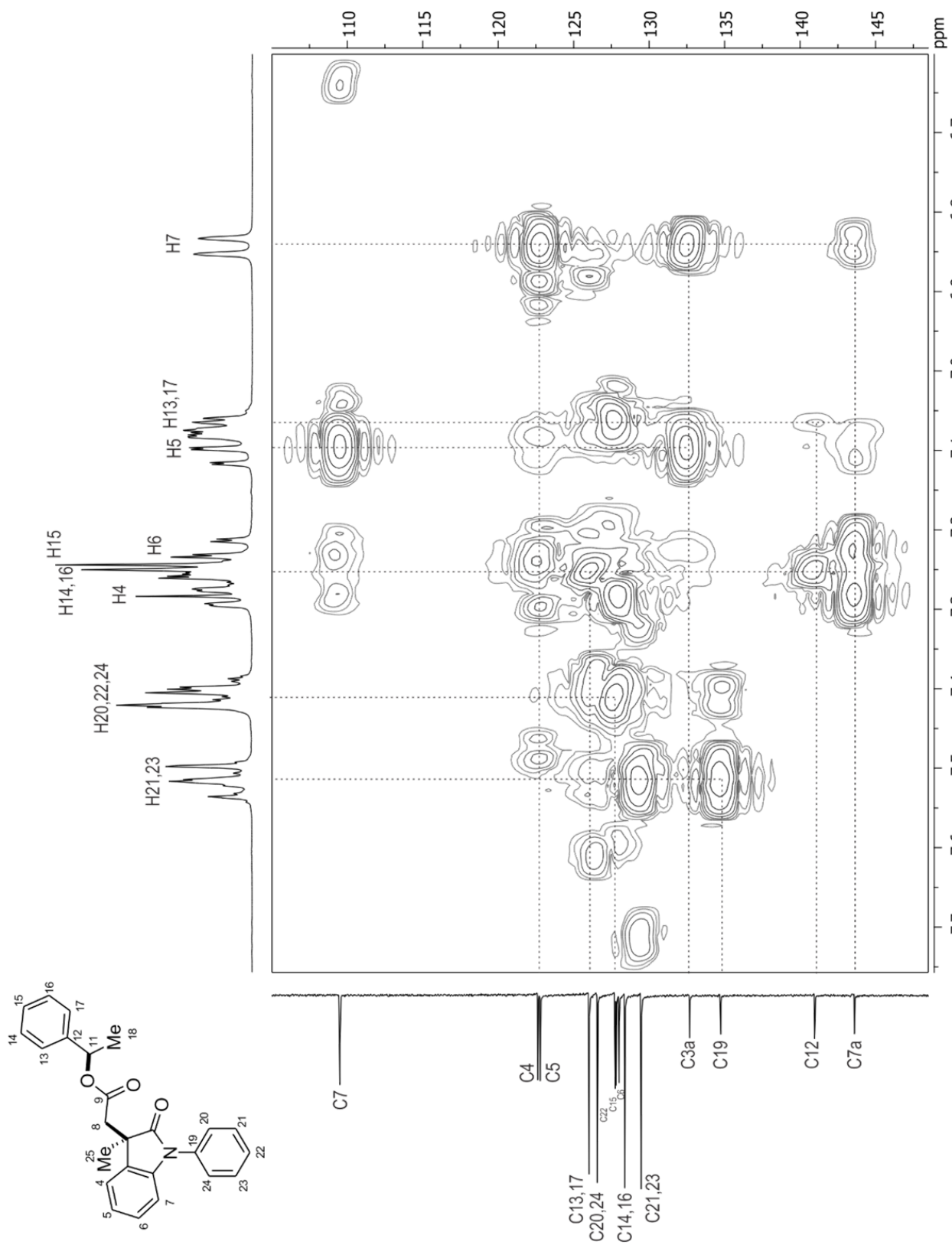


Figura 28. Fragmento del diagrama de correlación gHMBCAD  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  de (3R,11R)-23 en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

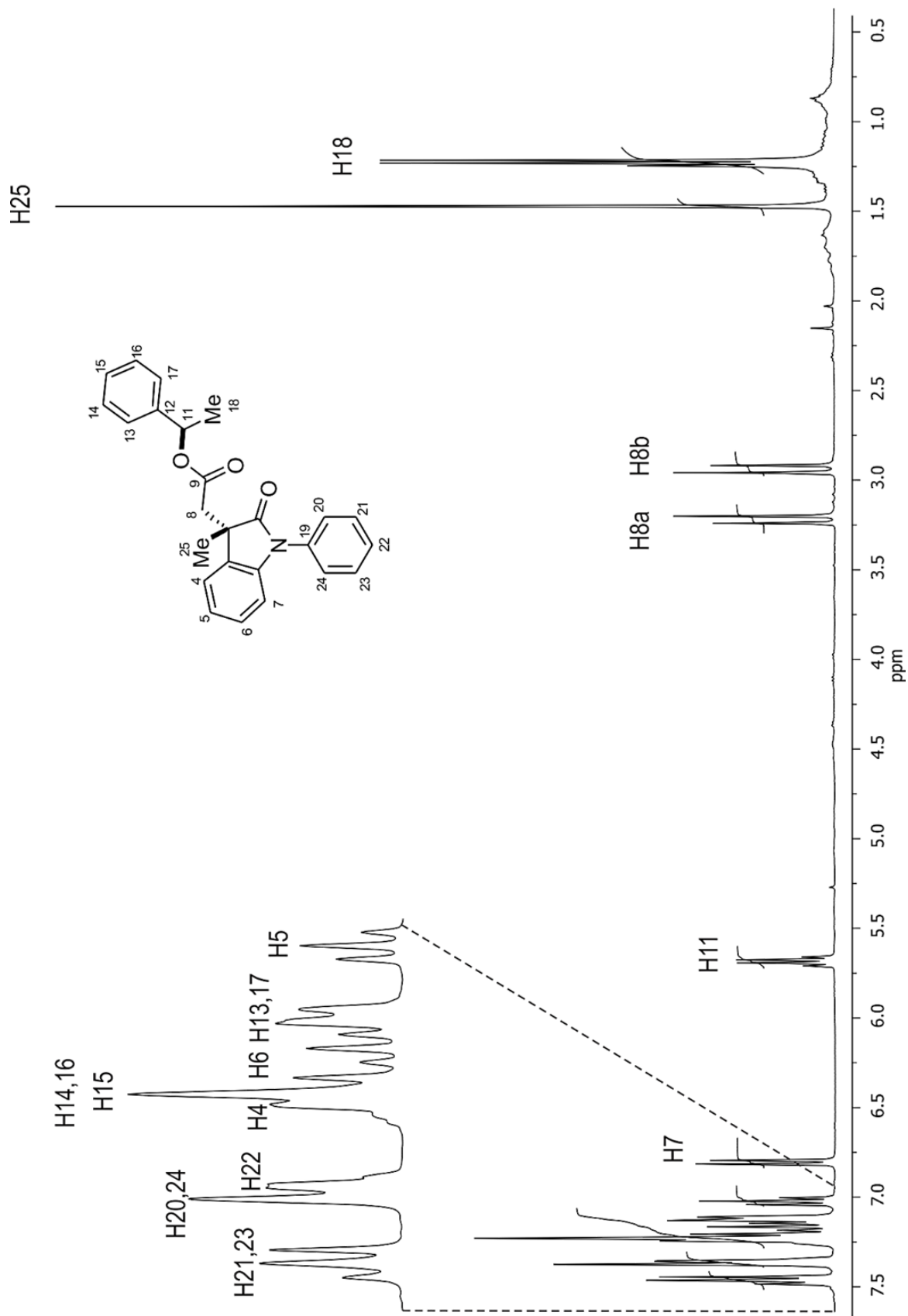


Figura 29. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de (3*S*,11*R*)-**23** en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

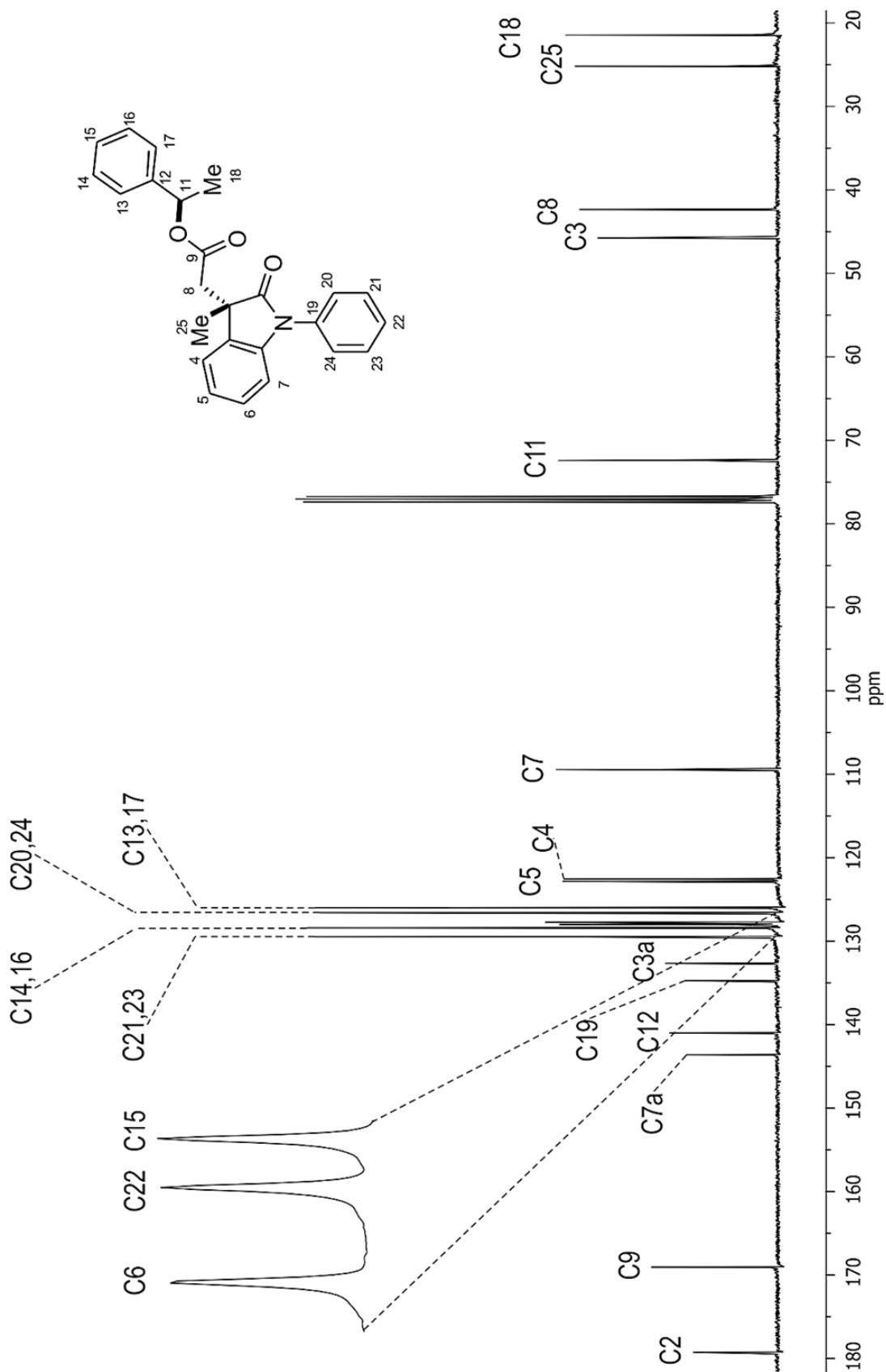


Figura 30. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de (3S,11R)-23 en  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.

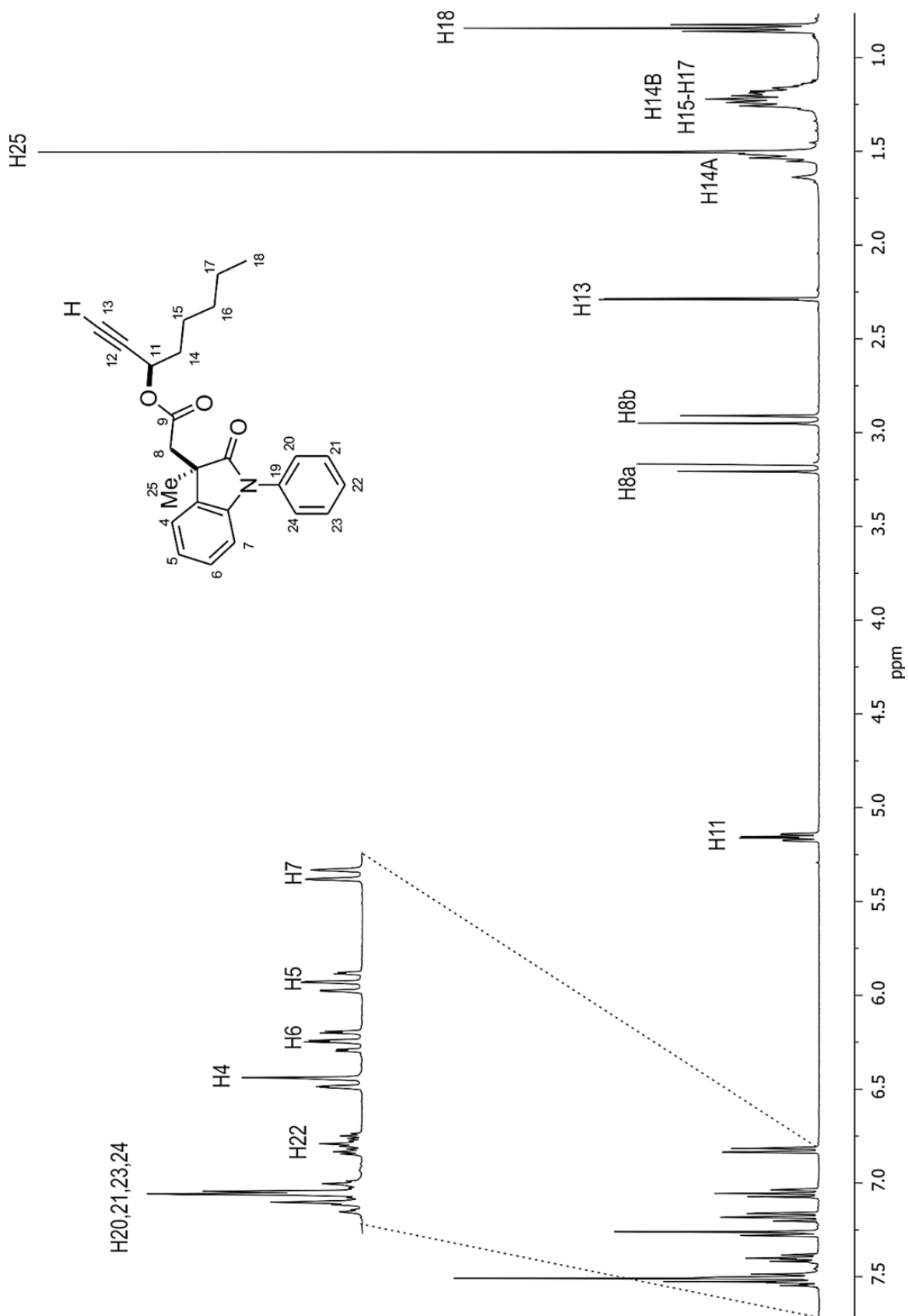


Figura 31. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de (3*R*,11*R*)-24 en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

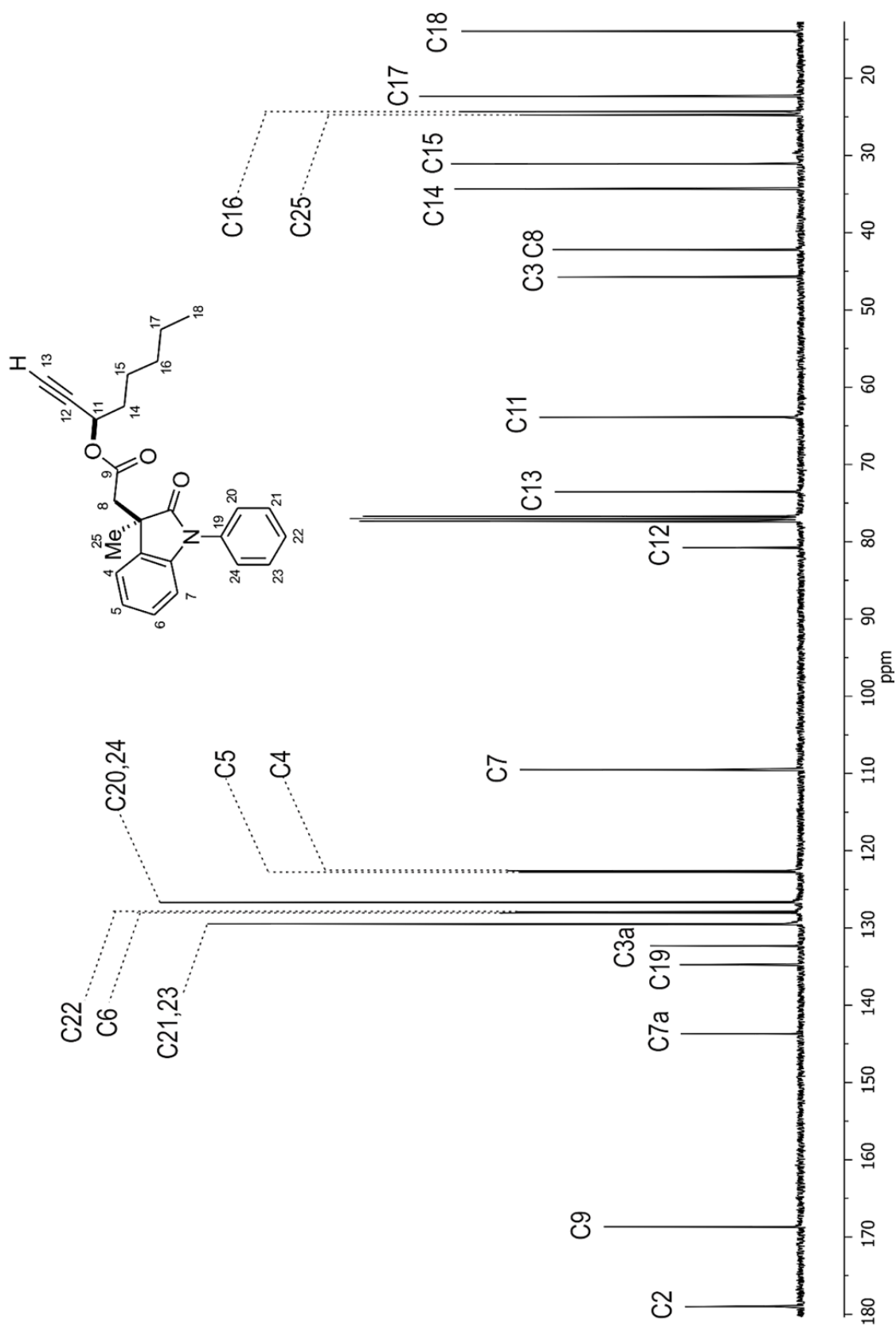
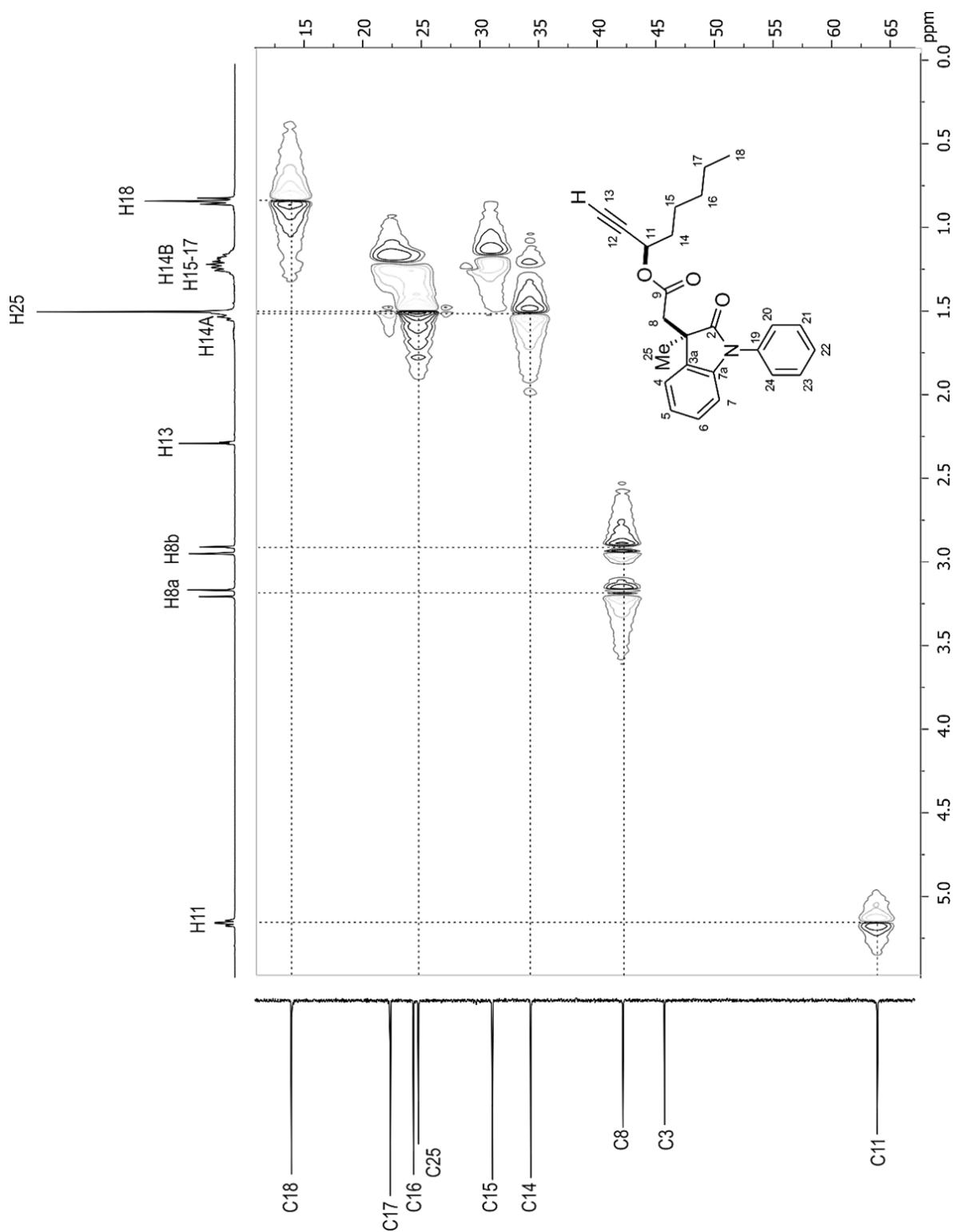


Figura 32. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de (3*R*,11*R*)-**24** en  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz.





**Figura 33.** Fragmento del diagrama de correlación gHSQCAD  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  de **(3R,11R)-24** en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

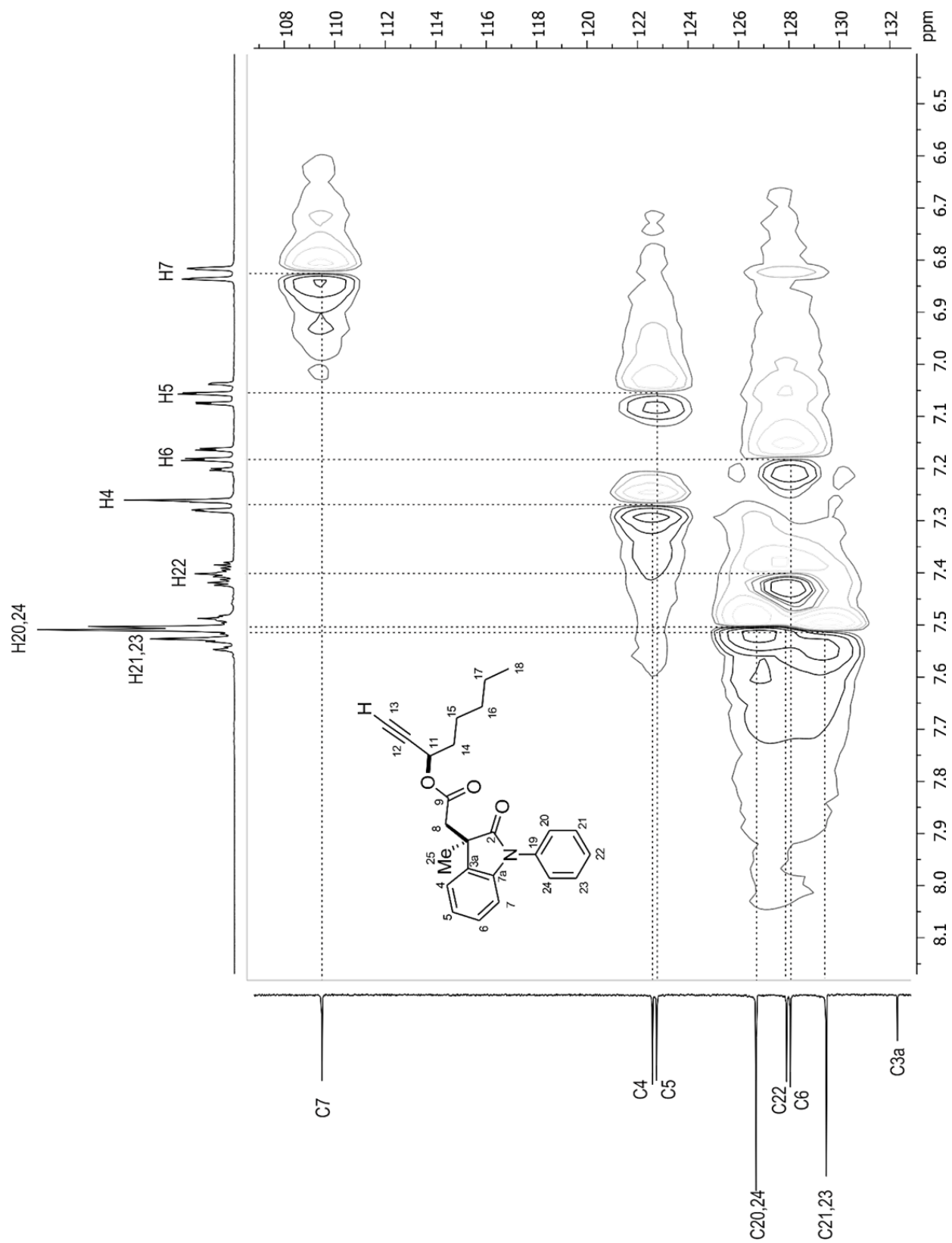


Figura 34. Fragmento del diagrama de correlación gHSQCAD  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  de (3R,11R)-24 en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

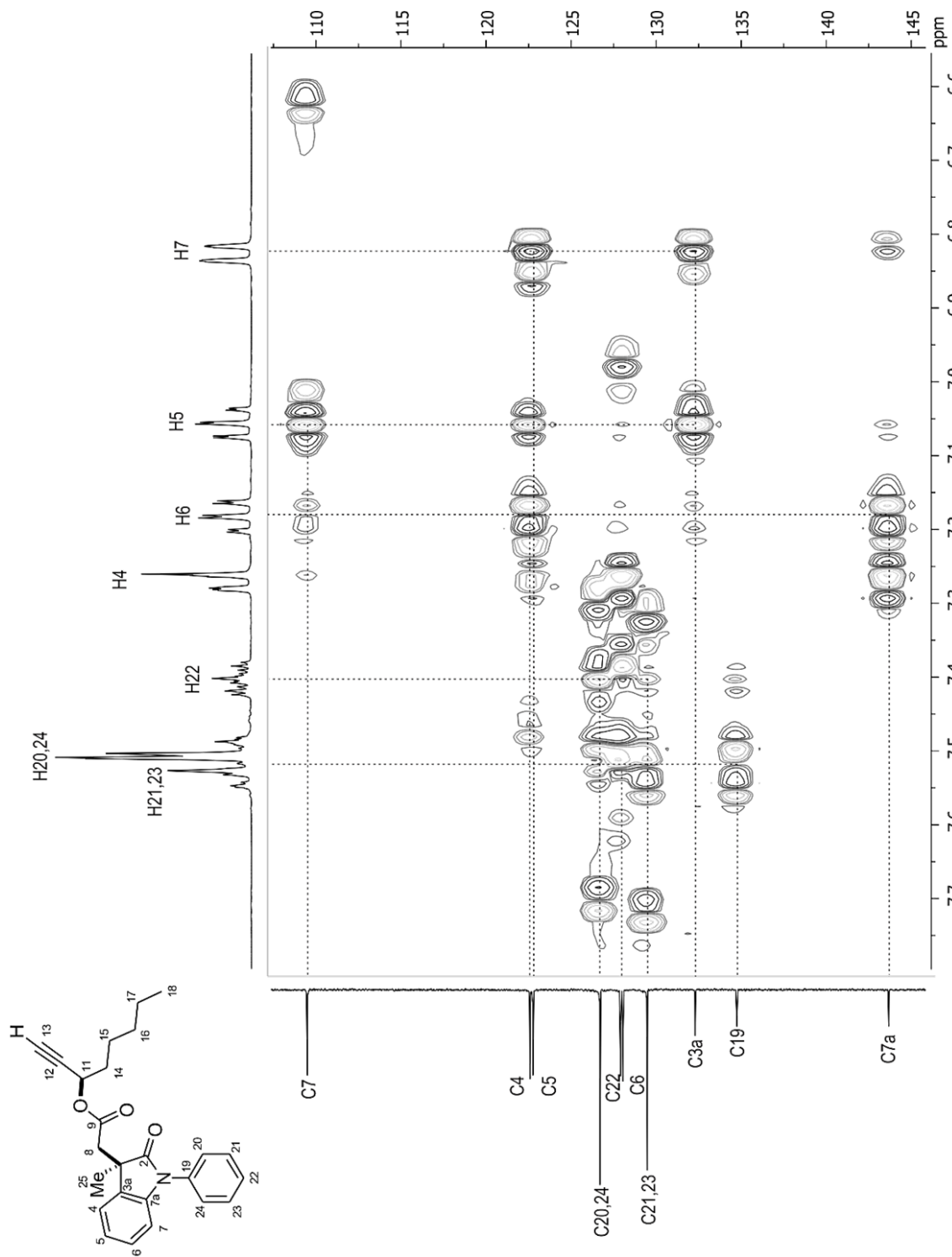


Figura 35. Fragmento del diagrama de correlación gHMBCAD <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C de (3R,11R)-24 en CDCl<sub>3</sub> a 400 MHz.

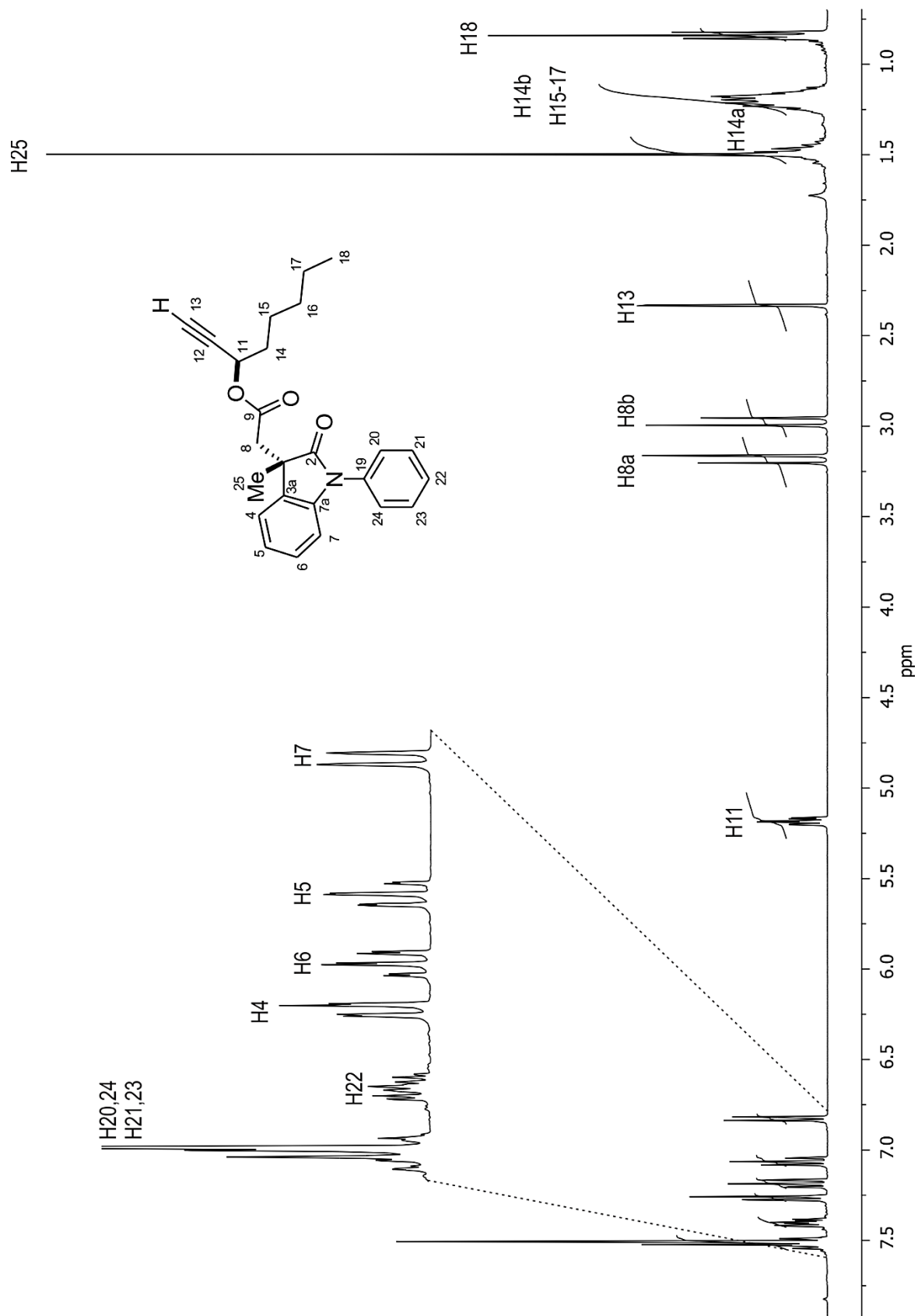


Figura 36. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de (3*S*,11*R*)-**24** en  $\text{CDCl}_3$  a 400 MHz.

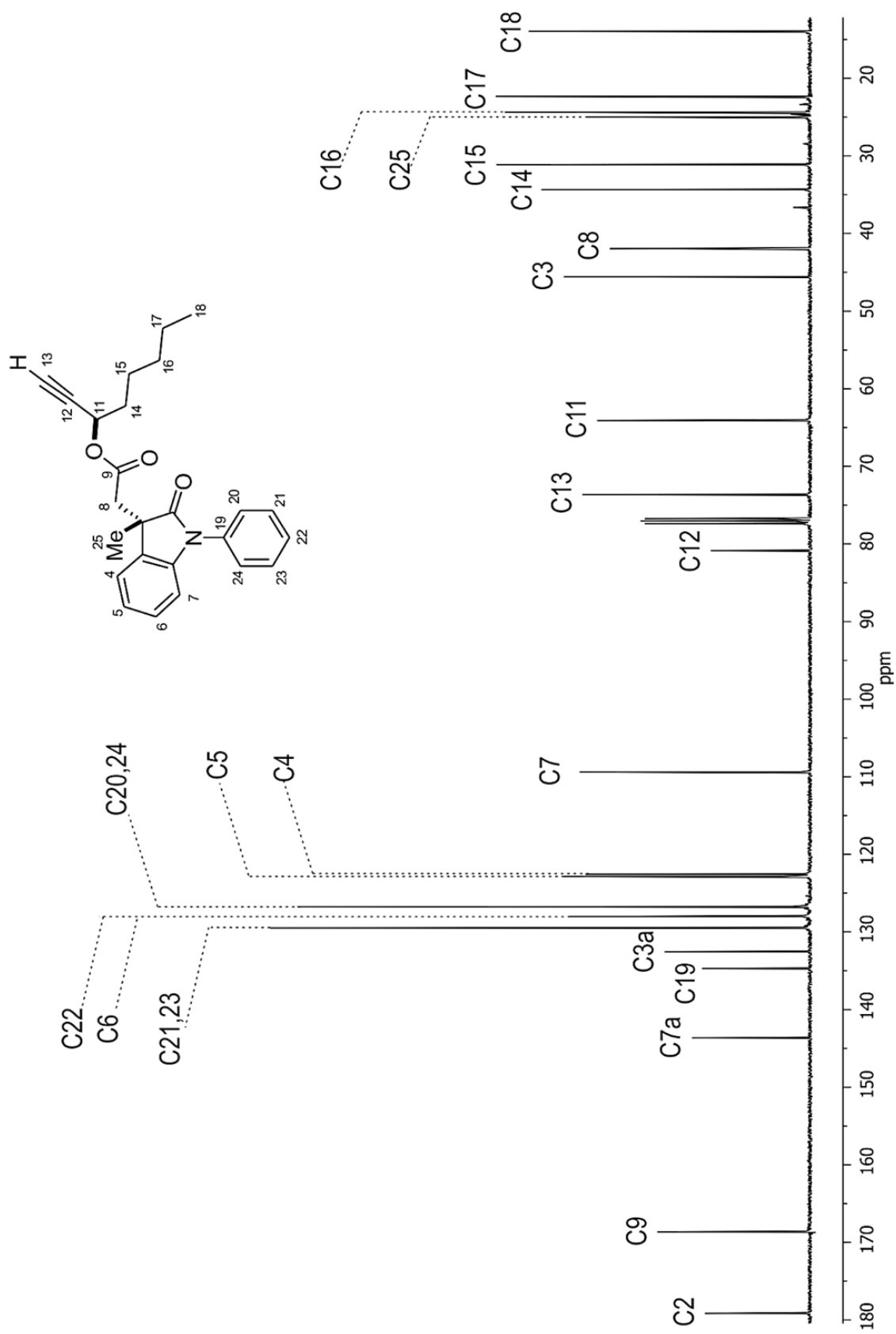


Figura 37. Espectro de RMN de <sup>13</sup>C de (3S,11R)-24 en CDCl<sub>3</sub> a 100 MHz.