



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS**

SÍNTESIS DE PROLINAMIDAS CON AMINOURACILOS MODIFICABLES POR  
MÓDULOS AUTOENSAMBLABLES Y SU APLICACIÓN EN  
ORGANOCATÁLISIS.

**TESIS**

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

**DOCTORA EN CIENCIAS**

PRESENTA

M. en C. KAREN MONTSERRAT RUÍZ PÉREZ

**TUTOR: DR. MARCOS HERNÁNDEZ RODRÍGUEZ  
INSTITUTO DE QUÍMICA**

CIUDAD DE MÉXICO, OCTUBRE; 2019



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# CONTENIDO

Contenido	i
Jurado	iii
Agradecimientos	iv
Presentaciones y Publicación	vi
Abreviaturas	vii
1. Introducción.	1
2. Antecedentes.	2
A. Organocatálisis asimétrica.	2
B. Clasificación de procesos organocatalíticos.	3
a. Clasificación por interacción sustrato-organocatalizador.	3
b. Clasificación por la naturaleza química del organocatalizador.	4
i. Organocatálisis por base y ácido de Lewis.	5
ii. Organocatálisis por base y ácido de Brønsted.	5
C. Organocatálisis covalente.	6
a. Catálisis por aminas: Aminocatálisis.	6
b. Catálisis vía enamina.	6
c. Catálisis vía ion iminio.	7
d. Funcionalización de compuestos carbonílicos.	8
D. Prolina.	9
a. Relación estructura-reactividad de prolina como aminocatalizador (AC).	10
i. Núcleo de pirrolidina.	10
ii. Inducción de quiralidad por enaminas derivadas de prolina.	10
b. Las reacciones de activación por vía enamina.	11
i. Reacción aldólica.	12
ii. Desarrollo de AC derivados de prolina.	15
E. Organocatálisis supramolecular.	16
a. Organocatalizadores diseñados modularmente (MDO).	16
i. MDO por autoensamblaje por mezcla de catalizadores.	17
ii. MDO compuesto por un catalizador y aditivo(s).	18
3. Hipótesis.	19
A. Desarrollo de aminocatalizadores.	19
B. Desarrollo de organocatalizadores modulares autoensamblables.	20
4. Objetivo general y objetivos particulares.	21
5. Resultados y discusión.	22
A. Síntesis de aminocatalizadores (ACs).	22
a. Síntesis de los ACs <b>1a-b</b> .	22
b. Síntesis del AC <b>2</b> .	22
c. Síntesis de los ACs <b>3a-3b</b> .	23
d. Síntesis del AC <b>4</b> .	26
e. Síntesis del AC <b>5</b> .	27
f. Síntesis del AC <b>7</b> .	27
g. Síntesis de los ACs <b>8a-c</b> .	28
h. Síntesis propuestas para los ACs <b>1c-d</b> y <b>6</b> .	31
B. Síntesis de módulos complementarios a uracilo.	41
a. Síntesis de diaminopiridinas.	41
b. Síntesis de diaminopirimidinas.	42
c. Síntesis de diaminopurinas.	43
C. Pruebas catalíticas – Reacción Aldólica.	44
a. Exploración en el desempeño del AC <b>1a</b> como base libre.	44
b. Exploración en el desempeño del AC <b>1b-TFA</b> .	48
c. Evaluación/optimización del AC <b>1b-TFA</b> en CHCl <sub>3</sub> -MeOH.	48
d. Evaluación/optimización de <b>1b-TFA</b> en DMF.	49

	e.	Evaluación de los ACs <b>1a-b</b> , <b>2</b> y <b>4</b> como bases libres y sales.	51
	f.	Exploración de la reactividad de los ACs sintetizados.	53
	g.	Exploración de la reactividad de los ACs <b>1b</b> y <b>2</b> con diferentes electrófilos.	54
	h.	Exploración de la reactividad de los ACs <b>1b</b> y <b>2</b> con diferentes nucleófilos.	55
	i.	Cetonas cíclicas.	55
	ii.	Nucleófilos acíclicos y/o enolizables.	55
	i.	Exploración de la reactividad del aminocatalizador <b>1b</b> como catalizador modular autoensamblable (CMA).	56
	j.	Exploración de la reactividad del aminocatalizador <b>2</b> como CMA.	58
	k.	Ciclos catalíticos para el AC <b>2</b> .	59
	l.	Estudio del autoensamblaje en DMSO- $d_6$ de los compuestos <b>11b</b> y <b>Py-a</b> .	60
	m.	Exploración de la reactividad de los ACs <b>8a-c</b> en la reacción aldólica como CMA.	63
	D.	Pruebas catalíticas – Reacción Michael.	64
	E.	Pruebas catalíticas – $\alpha$ -aminación.	65
6		Conclusiones.	66
7		Parte experimental.	68
	A.	Procedimiento general experimental.	68
	B.	Procedimiento y caracterización de los ACs.	69
	a.	Síntesis de prolinamida de 5-aminouracilo.	69
	b.	Síntesis de prolinamida de 6-aminouracilo.	72
	c.	Síntesis de prolinamida de 5,6-aminouracilo.	74
	d.	Síntesis de 1-(-2-pirrolidinil)metiluracilo.	78
	e.	Síntesis de N-metilpirrolidina de guanina.	83
	f.	Síntesis de fenilalaninamida de uracilo.	86
	g.	Síntesis de prolinamidas de piridinas.	88
	h.	Síntesis de prolintioamidas de 5-aminouracilo.	92
	C.	Procedimiento y caracterización de los módulos.	93
	D.	Descripción espectroscópica ( $^1\text{H}$ -RMN) y cromatográfica (CSP-HPLC) de los estereoisómeros generados en las pruebas catalíticas.	101
	a.	Procedimiento general para la reacción aldólica.	105
	b.	Procedimiento general para la reacción de Michael.	109
	c.	Procedimiento general para la reacción de $\alpha$ -aminación.	109
	E.	Curva de Job.	110
	F.	Experimentos $^1\text{H}$ -DOSY y radios hidrodinámicos.	110
8		Anexo Publicación.	114
9		Anexo RMN.	125
10		Anexo HPLC.	196

## JURADO

- Presidente** Dra. Rosa Luisa Santillán Baca. CINVESTAV, IPN.
- Vocal** Dr. Eduardo González Zamora. UAM-Iztapalapa.
- Vocal** Dr. Héctor García Ortega. Facultad de Química, UNAM.
- Vocal** Dra. María del Carmen Virginia Ortega Alfaro. Instituto de Ciencias Nucleares, UNAM.
- Secretario** Dr. Fernando León Cedeño. Facultad de Química, UNAM.



---

**Dr. Marcos Hernández Rodríguez**



---

**M. en C. Karen Montserrat Ruíz Pérez**

## AGRADECIMIENTOS

A la máxima casa de estudios **Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)** por permitirme realizar todos mis estudios profesionales.

Al **Posgrado en Ciencias Químicas** por el apoyo administrativo y al **Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT)** por la beca otorgada para los estudios de Doctorado, con el número de CVU/Becario: **478159/273441**.

A los miembros del jurado **Dra. Rosa Luisa Santillán Baca** (CINVESTAV, IPN), **Dr. Eduardo González Zamora** (UAM-Iztapalapa), **Dr. Héctor García Ortega** (Facultad de Química, UNAM), **Dra. María del Carmen Virginia Ortega Alfaro** (Instituto de Ciencias Nucleares, UNAM) y **Dr. Fernando León Cedeño** (Facultad de Química, UNAM) por los acertados comentarios hacia este trabajo.

Al **Dr. Marcos Hernández Rodríguez** por el darme la oportunidad de trabajar en su grupo de investigación y por la asignación de este hermoso proyecto. Asimismo, a los miembros del comité tutor **Dr. Norberto Farfán García** y **Dr. Eduardo González Zamora** por su apoyo y orientación semestral.

Al **Instituto de Química** por todas las facilidades y atenciones prestadas durante mi estancia, así como al valioso apoyo administrativo y académico. A los técnicos por la capacitación y asesorías brindadas en *Espectroscopia y Polarimetría*: **Q.F.B. Ma. Del Rocío Patiño Maya, Q. Ma. De la Paz Orta Pérez**; Cromatografía: **M. en C. Lucero M. Ríos Ruiz, Q. Eréndira García Ríos, M. en C. Lucía del Carmen Márquez Alonso**; *Espectrometría de masas*: **Dra. Ma. Del Carmen García González, I.Q. Luis Velasco Ibarra, Dr. Francisco Javier Pérez Flores**; *RMN*: **Q. Ma. De los Ángeles Peña González, M. en C. Elizabeth Huerta Salazar, M. en C. Héctor Ríos Olivares, Dr. Rubén Gaviño Ramírez**. A la **Dra. Beatriz Quiroz García** por los estudios DOSY realizados en el LURMN-IQ-UNAM, financiado por CONACYT (proyecto **0224747**).

A mis compañeros del Laboratorio 1-2 Diego Cruz, Howard Díaz, Hugo García, Ivanhoe Jiménez, Jaime Martínez, Josué Vázquez, Margarita Cantú y Wilmer Vallejo por su apreciable compañía y valioso apoyo durante este tiempo compartido. A Andrés Arroyo por compartir la suerte.

*Dedicado a María Luisa.  
Estás en cada florecita de arete y en cada cucharita de arroz rojo.*

## PRESENTACIONES Y PUBLICACIÓN

Este trabajo fue realizado en el laboratorio 1-2 del edificio A del Instituto de Química, UNAM. Con financiamiento de DGAPA-UNAM (proyecto **IN207318**) y/o CONACyT (proyecto **254014**).

Los resultados obtenidos en este trabajo de investigación fueron presentados en:

- i. Simposio interno del Instituto de Química, UNAM. “Síntesis de organocatalizadores modulares autoensamblables de aminouracilos”. Primer lugar nivel doctorado. Ciudad de México, México. **2015**.
- ii. Simposio interno del Instituto de Química, UNAM. “Síntesis y aplicación de prolinamidas de aminouracilos en organocatálisis.” Mención Honorífica. Ciudad de México, México. **2017**.

La publicación derivada del desarrollo de este proyecto:

- i. Ruíz-Pérez, K. M., Quiroz-García, B., Hernández-Rodríguez, M. “Prolinamides of Aminouracils, Organocatalyst Modifiable by Complementary Modules.” *Eur. J. Org. Chem.*, **2018**, 41, 5763–5772.

# ABREVIATURAS

5-AU	5-aminouracilo
6-AU	6-aminouracilo
A	Adenina
AC	Aminocatalizador
Ac	Acetilo
Ar	Aromático
BMS	Complejo borano-dimetilsulfuro
Bn	Bencilo
Boc	<i>ter</i> -Butiloxicarbonilo
br	Señal ancha
Bz	Benzoilo
°C	Grados Celsius
calc	calculado
CAN	Nitrato cérico de amonio
Cbz	Carbobenciloxi
cm	Centímetros
CMA	Catalizador modular autoensamblable
COSY	Espectroscopia de correlación
d	Señal doble
DART	Análisis directo en tiempo real
DCC	<i>N,N</i> -Diciclohexilcarbodiimida
DCE	Dicloroetano
DCM	Diclorometano
dd	Señal doble de doble
DFT	Teoría del funcional de la densidad
DGM	3,3-Dimetilglutaramida
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMSO	Sulfóxido de dimetilo
DP	Diaminopurina
dppp	1,3-Bis(difenilfosfino)propano
dr	Relación diastereomérica
ee	Exceso enantiomérico
er	Relación enantiomérica
EH	Enlace de hidrógeno
MS	Espectrometría de masas
ent-	Enantiómero
equiv	Equivalente
Et	Etilo
EWG	Grupo electroatractor
G	Guanina
g	Gramo
GEA	Grupo electroatractor
h	Hora
HOMO	Orbital Molecular de Mayor Energía Ocupado
HMBC	Correlación Heteronuclear a Múltiples Enlaces
HMDS	Hexametildisilazano
HPLC	Cromatografía de Líquidos de alta eficiencia
HSQC	Correlación Heteronuclear a un enlace
Hz	Hertz
<i>i</i> -Bu	Isobutilo

IBCF	Cloroformiato de isobutilo
IE	Impacto electrónico
<i>i</i> -Pr	Isopropilo
IR	Infrarrojo
J	Constante de acoplamiento
Lit	Literatura
LUMO	Orbital Molecular de Menor Energía Desocupado
M	Molar
m	Señal múltiple
may	Mayoritario
min	Minoritario
MDO	Organocatalizador Diseñado Modularmente
Me	Metilo
mg	Miligramo
min	Minutos
mL	Mililitros
mm	Milímetros
mmol	Milimol
Ms	Mesilo
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinamida
ND	No determinado
NMM	<i>N</i> -metilmorfolina
NMP	<i>N</i> -metil-2-pirrolidona
NOESY	Espectroscopía de efecto nuclear Overhauser
pf	Punto de fusión
Ph	Fenilo
ppm	Partes por millón
<i>p</i> -TsOH	Ácido <i>p</i> -toluensulfónico
Py, Pyr	Piridina
PYMD	Pirimidina
q	Señal cuádruple
$R_f$	Factor de retención
RL	Reactivo de Lawesson
$r_H$	Radio hidrodinámico
RMN	Resonancia magnética nuclear
s	Señal simple
SOMO	Orbital molecular individualmente ocupado
T	Temperatura
t	Señal triple
TBAI	Yoduro de tetrabutilamonio
<i>t</i> -Bu	<i>ter</i> -Butilo
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía de capa delgada
TMS	Tetrametilsilano
TOF	Tiempo de vuelo
TS	Estado de transición
Tr	Tritilo
U	Uracilo
$\tilde{\nu}$	Número de onda
$\alpha$	Rotación óptica
$\delta$	Desplazamiento químico
$\lambda$	Longitud de onda

---

## 1. Introducción

---

Si existe una correspondencia exacta en tamaño, forma y posición de las partes de un todo se dice que hay *simetría*. Detectar algo simétrico puede ser tan intuitivo como apreciar las alas de una mariposa. En cambio, si carece de estas características se dice que es asimétrico y se puede percibir observando un cangrejo violinista.



**Figura 1.** Simetría y asimetría en la naturaleza.

En la naturaleza hay casos que requieren de mayor atención para detectar *asimetría*. Por ejemplo, el caracol de jardín tiene un espiral que describe un giro hacia la derecha, en el sentido de las manecillas del reloj (*dextro*) y la probabilidad de encontrar una concha con un espiral en contra de las manecillas del reloj (*levo*) es de 1 en 20,000.<sup>1</sup>

Un sistema en el cual la imagen especular no es superponible con el sistema original se llama *quiral*, y a esta propiedad *quiralidad*. Nuestras manos son el mejor ejemplo, la mano derecha es la imagen especular de la mano izquierda y no son superponibles.

La quiralidad se puede detectar a nivel macroscópico en nuestra vida diaria, pero tiene implicaciones extraordinarias a nivel molecular. Los receptores olfativos están constituidos por proteínas formadas por L-aminoácidos, por lo que el olfato es muy sensible no sólo a la estructura química de las moléculas responsables del olor, sino también a su quiralidad.<sup>1</sup> Por ejemplo, percibir (*R*)-(+)-limoneno, nos dice que huele a naranja, mientras que (*S*)-(-)-limoneno a limón (**Figura 1**). Las implicaciones no solo son olfativas, sino también en sabor y muy importante en la reactividad de fármacos.

Debido a la importancia que tienen las moléculas quirales, se han desarrollado básicamente tres estrategias para crear material ópticamente puro. Estas son la *resolución cinética*, el *reservorio de quiralidad* y la *síntesis asimétrica*. Esta última se divide en *auxiliares quirales* y *catálisis asimétrica*, la cual involucra la biocatálisis, los metales con ligandos quirales y la organocatálisis.

1. Fernández, F. R. *Cuando las moléculas se miran en el espejo. Orígenes y consecuencias de la asimetría en el universo*. Editorial universidad de Sevilla. Sevilla, España, 2015, Vol. 72, pp 11–79.

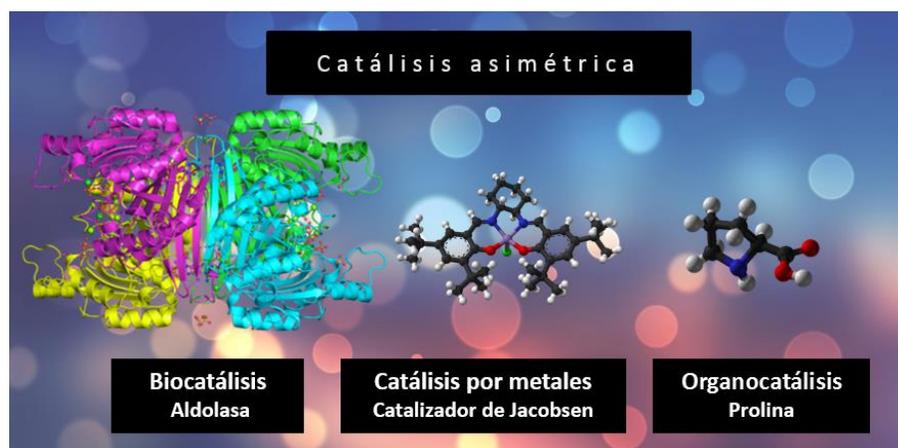
---

## 2. Antecedentes

---

### A. Organocatálisis asimétrica

La organocatálisis asimétrica es una herramienta de la catálisis estereoselectiva contemporánea. Consiste en el uso de moléculas orgánicas quirales de bajo peso molecular, presentes en cantidades subestequiométricas, que permiten llevar a cabo transformaciones químicas de forma estereocontrolada.<sup>2</sup>



**Figura 2.** Herramientas de catálisis asimétrica.

Junto a la biocatálisis y la catálisis por metales, la organocatálisis constituye un instrumento invaluable en la síntesis asimétrica (**Figura 2**). Los organocatalizadores son moléculas orgánicas estables a la oxidación, humedad del aire y la mayoría se pueden sintetizar a partir de materias primas disponibles, por lo que suelen ser económicos y de fácil preparación.<sup>3</sup>

En general los organocatalizadores se han desarrollado a partir de un esqueleto sencillo, al cual se le han hecho modificaciones estéricas o electrónicas con el fin de mejorar su eficiencia. Analizando los modos de activación ahora conocidos, es posible desarrollar un modelo mecanístico que ayude a racionalizar e incluso predecir la estereoquímica en la reacción catalizada. Los organocatalizadores tienen dos funciones principales:

1. Permitir la activación del electrófilo o el nucleófilo (o ambos si se trata de un catalizador bifuncional).
2. Crear un ambiente asimétrico que permita generar un producto quiral.

2. a) Rios, R. *Stereoselective Organocatalysis: Bond Formation Methodologies and Activation Modes*, John Wiley & Sons: New Jersey, 2013, pp 1–69.

b) Dalako, P. I., Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138–5175.

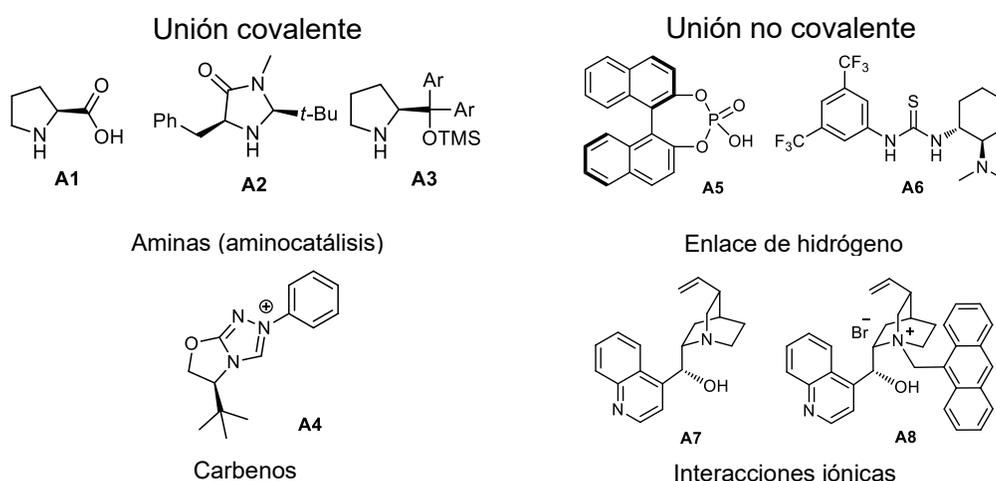
3. MacMillan, D. W. C. *Nature*, **2008**, *455*, 304–308.

## B. Clasificación de procesos organocatalíticos.

La organocatálisis se suele clasificar de acuerdo a la interacción sustrato-organocatalizador como *a. Covalente o no covalente*, o bien, por la naturaleza química del mismo como *b. Base o ácido de Lewis y base o ácido de Brønsted*.<sup>4,5</sup>

### a. Clasificación por interacción sustrato-organocatalizador.

De acuerdo al “modo de acción o activación” del organocatalizador con el sustrato, esta catálisis se divide en *covalente o no covalente* (**Figura 3**).



**Figura 3.** Clasificación general de los modos de activación en organocatálisis.

En la *catálisis covalente* se forma un enlace covalente entre el sustrato y el organocatalizador dando por resultado una unión fuerte entre ambos. En esta categoría están principalmente aminas (primarias y secundarias capaces de llevar a cabo *aminocatálisis*), *carbenos*, y en menor cantidad aminas terciarias, tioéteres, derivados quirales de la DMAP y fosfinas.

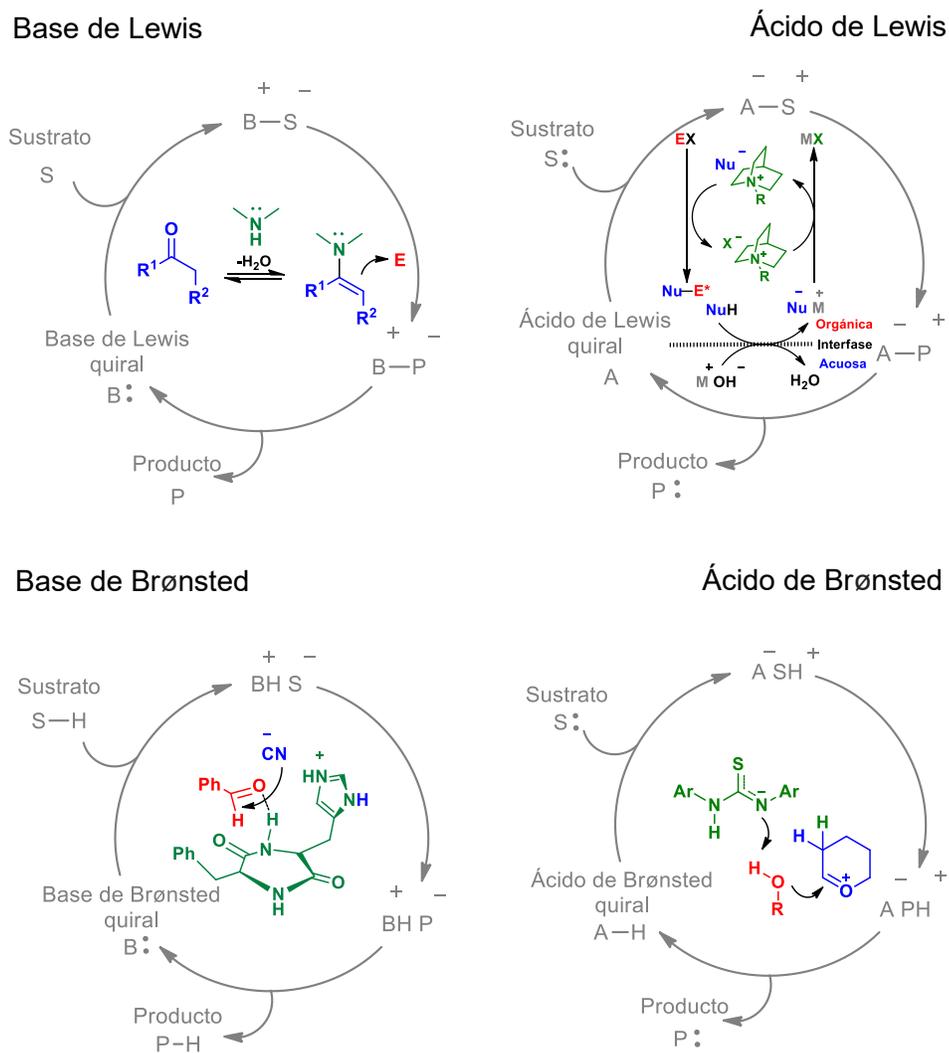
En la *catálisis no covalente*, las interacciones entre el sustrato y el organocatalizador se dan a través de fuerzas no covalentes (enlace de hidrógeno, iónicas, dipolo-dipolo,  $\pi$ - $\pi$ , etc.). En esta clasificación se encuentran las tioureas, escuaramidas, ácidos fosfóricos, fosforamidas, alcoholes, guanidinas, bases quirales derivadas de la cinchona, péptidos, oligonucleótidos, éteres corona, calixarenos y ciclodextrinas.

4. Alemán, J., Cabrera, S. *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, *42*, 774–793.

5. Vicario, J. L., Badía, D., Carrillo L., Reyes E. *Organocatalytic Enantioselective Conjugate Addition Reactions: A Powerful Tool for the Stereocontrolled Synthesis of Complex Molecules*, RSC Publishing, Cambridge, 2010, pp 5–11.

b. Clasificación por la naturaleza química del organocatalizador.

Un organocatalizador puede actuar sobre un sustrato donando o aceptando pares de electrones o protones, con lo cual se pueden clasificar como *i. base o ácido de Lewis*, y *ii. base o ácido de Brønsted*.<sup>6,7</sup>



**Figura 4.** Clasificación de acuerdo a la reactividad ácido-base del catalizador<sup>8-10</sup>.

- Seayad, J., List, B. *Org. Biomol. Chem.*, **2005**, 3, 719–724.
- Wood, P., Smith, A. *Supramolecular Chemistry: From Molecules to Nanomaterials*, J. Wiley & Sons, Ltd., 2012, pp 1–32.
- Sang-sup J., Hyeung-geun P. *Chem. Commun.*, **2009**, 7090–7103.
- Doyle, A. G., Jacobsen, E. N. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5713–5743.
- Madarász, A., Dósa, Z., Varga, S., Soós, T., Csámpai, A., Pápai, I. *ACS Catal.*, **2016**, 6, (7), 4379–4387.

### *i. Organocatálisis por base o ácido de Lewis.*

Una base de Lewis es una especie que dona un par de electrones y un ácido de Lewis una especie que puede aceptar un par de electrones. La *catálisis por base de Lewis* (o catálisis nucleofílica) se ilustra en la figura 4 (superior izquierda). El catalizador **B**: se une al sustrato **S** formando el aducto **B-S**, el cual se transforma al compuesto **B-P** y posteriormente se libera el producto **P**. Como ejemplo se muestra la amina secundaria en verde la cual se une al compuesto carbonílico y mediante la enamina incrementa la nucleofilicidad del compuesto. La *catálisis por ácido de Lewis* se ilustra en la figura 4 (superior derecha), el par de electrones del sustrato **S**: se une al ácido de Lewis **A** formando **A-S**, se transforma al compuesto **A-P** y se libera el compuesto **P**. Esta clasificación se ilustra con el nucleófilo negativo en azul, el cual se une con la sal de amonio por interacciones electrostáticas aumentando su reactividad. En ambos casos el catalizador no se consume o se altera en el curso de la reacción.

### *ii. Organocatálisis por base o ácido de Brønsted.*

Una base de Brønsted es una especie que acepta un protón y un ácido de Brønsted una especie que dona un protón. En la *catálisis por base de Brønsted*, el catalizador **B**: toma un protón del sustrato **SH**, se convierte al producto **BH<sup>+</sup>P<sup>-</sup>** y posteriormente se protona el producto regenerando el catalizador. Este tipo de catálisis se ejemplifica con la formación de cianhidrinas donde el imidazol del dipéptido verde tomó el protón del HCN para que este se adicione al aldehído. En la *catálisis por ácido de Brønsted* el catalizador **AH** dona un protón al sustrato formando el compuesto **A-SH<sup>+</sup>**, se forma el producto y posteriormente se libera reprotonando el ácido de Brønsted. Un ejemplo es la tiourea de Schreiner en verde, el cual protona el dihidropirano para formar el oxocarbenio que es atacado por el alcohol nucleofílico.

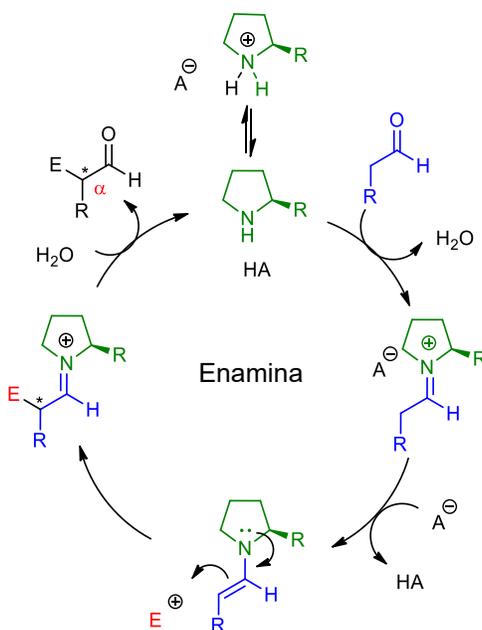
## C. Organocatálisis covalente

### a. Catálisis por aminas: Aminocatálisis.

Se da el término de aminocatálisis a las reacciones que son catalizadas por aminas primarias y secundarias permitiendo la funcionalización estereoselectiva de compuestos carbonílicos a través de modos de activación *vía enamina* e *iminio* principalmente, aunque podemos encontrar de otros tipos como SOMO y dienamina.<sup>11-12</sup>

### b. Catálisis *vía enamina*.

Este modo de activación permite la  $\alpha$ -funcionalización enantioselectiva de aldehídos y cetonas enolizables con una amplia variedad de electrófilos. Para promover la condensación entre el carbonilo y la amina,<sup>13</sup> se encuentra presente un ácido de Brønsted (HA) como co-catalizador que promueve la formación del ion iminio. La remoción de un protón  $\alpha$  al ion iminio por la base conjugada del ácido ( $A^-$ ) es importante para la formación de la enamina nucleofílica. La reacción con un electrófilo genera otro intermediario iminio, el cual se hidroliza liberando el producto, la amina y el co-catalizador. El co-catalizador puede ser un disolvente prótico (agua, alcoholes), un ácido externo o un grupo funcional presente en el catalizador como un ácido carboxílico (**Esquema 1**).<sup>11-12</sup>



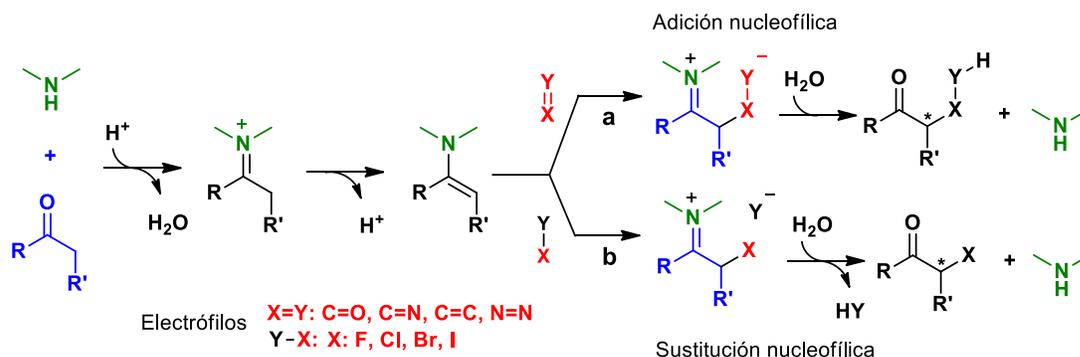
**Esquema 1.** Ciclos catalíticos *vía enamina*.

11. Pinko, P., M., Majander, I., Erkkilä, A. *Top Curr Chem*, **2010**, 291, 29–75.

12. Mukherjee, S., Yang J-W., Hoffmann, S., List, B. *Chem. Rev.*, **2007**, 107, 5471–5569.

13. Las enaminas de pirrolidinas resultan más nucleofílicas que las derivadas de aminas acíclicas o de piperidinas.

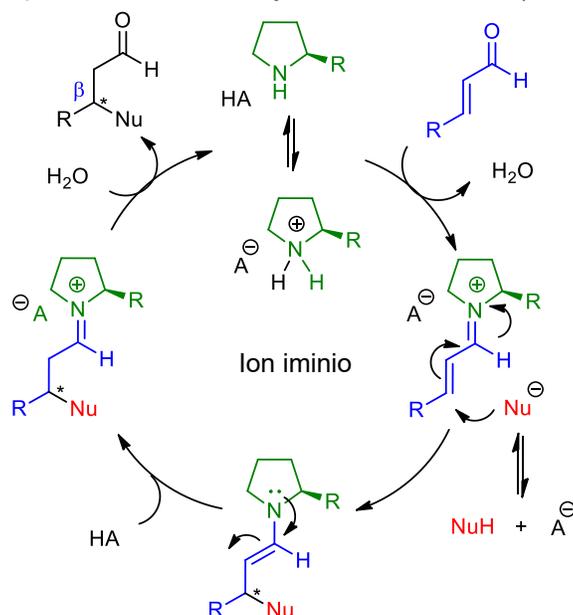
Hay dos modos en los que la enamina se adiciona, dependiendo del electrófilo utilizado. Por un lado, un electrófilo que contiene un doble enlace como aldehídos, iminas y aceptores de Michael son insertados en el enlace CH en posición  $\alpha$  al carbonilo mediante la adición nucleofílica de la enamina (**Esquema 2a**). Los electrófilos que contienen enlaces sencillos como haluros de alquilo reaccionan a través de una sustitución nucleofílica (**Esquema 2b**).<sup>12</sup>



**Esquema 2.** Modos de activación vía enamina.

### c. Catálisis vía ion iminio

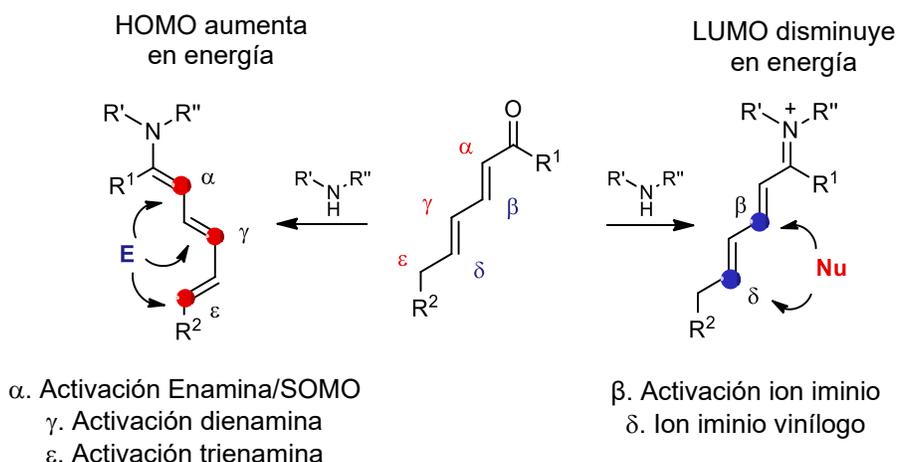
Este modo de activación permite la  $\beta$ -funcionalización de compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados a través de una adición conjugada de nucleófilos. La condensación del carbonilo y la amina es promovida por un ácido para formar un ion iminio insaturado. La adición de un nucleófilo en posición  $\beta$ , permite la formación de la enamina  $\beta$ -funcionalizada que se encuentra en equilibrio tautomérico con un segundo ion iminio. La hidrólisis del ion iminio saturado libera el producto, la amina y el co-catalizador (**Esquema 3**).<sup>11-12</sup>



**Esquema 3.** Ciclos catalíticos vía ion iminio.

#### d. Funcionalización de compuestos carbonílicos.

La activación HOMO y LUMO forman parte del concepto de reactividad catalítica por lo que se suele utilizar como una forma complementaria a la *clasificación en los modos de activación*, o bien, para *enfaticar la funcionalización* en compuestos carbonílicos.<sup>14</sup> Bajo un enfoque de activación por orbitales moleculares, un carbonilo enolizable se activa al reaccionar con una amina para formar un intermediario enamina (un nucleófilo suave), el cual *incrementa la energía* del orbital molecular de mayor energía ocupado (*HOMO*). Mientras que un compuesto carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado se condensa con una amina para formar un intermediario iminio (un electrófilo suave) y *disminuye la energía* en el orbital molecular de menor energía desocupado (*LUMO*). Además de la funcionalización en la posición  $\alpha$  y  $\beta$  al grupo carbonilo, la funcionalización se ha extendido hacia las posiciones  $\gamma$ ,  $\delta$  y  $\epsilon$  aprovechando la propagación en un sistema  $\pi$  conjugado en carbonilos poliinsaturados por el principio de vinilología y respetando el enfoque de activación por orbitales moleculares (**Esquema 4**).<sup>15-16</sup>



**Esquema 4.** Funcionalización de compuestos carbonílicos por aminocatálisis.

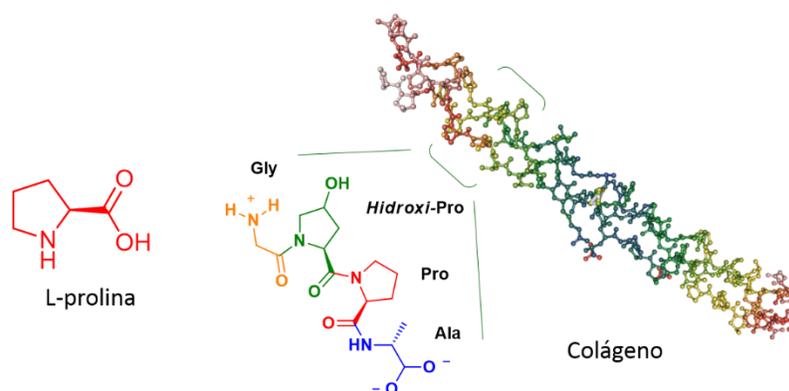
14. Jurberg, I., Chatterjee I., Tannert R., Melchiorre, P. *Chem. Commun.*, **2013**, *49*, 4869–4883.

15. Fleming, I. *Molecular Orbitals and Organic Chemical Reactions*. WILEY, United Kingdom, 2009, pp 109–110.

16. Fuson, R., C. *Chem. Rev.*, **1935**, *16*, (1), 1–27.

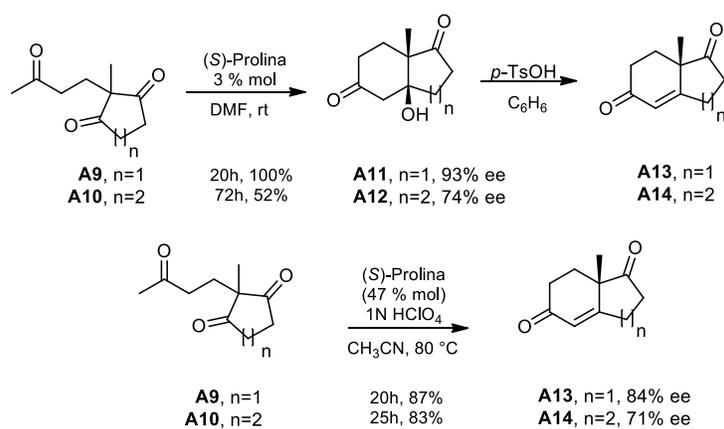
## D. Prolina.

La *prolina* es uno de los veinte L-aminoácidos proteínogénicos. Es el único aminoácido con un grupo amino secundario y cíclico; su nombre proviene de la contracción de *pirrolidina* el nombre del heterociclo que lo constituye. Como aminoácido es una molécula bifuncional ya que cuenta con un ácido carboxílico y un grupo amino; estos grupos pueden facilitar transformaciones químicas de forma similar a como lo haría una enzima catalítica.



**Figura 5.** La L-prolina se encuentra en abundancia en proteínas como el colágeno.

En la historia de la organocatálisis la prolina es, sin pensarlo, el aminocatalizador (**AC**) más importante, siendo el primer ejemplo de aminocatálisis asimétrica. La primera reacción donde se aplicó la prolina como catalizador fue en la condensación aldólica intramolecular. En esta reacción se forma la cetona de Wieland-Miescher (**A14**), la cual es un intermediario útil en la síntesis de esteroides, fue descubierta de manera independiente por Hajos-Parrish y Eder-Sauer-Wiechert. (**Esquema 5**).<sup>12, 17-19</sup>



**Esquema 5.** Reacción de Hajos-Parrish- Eder-Sauer-Wiechert catalizada por L-prolina.

17. List, B. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 5573–5590.

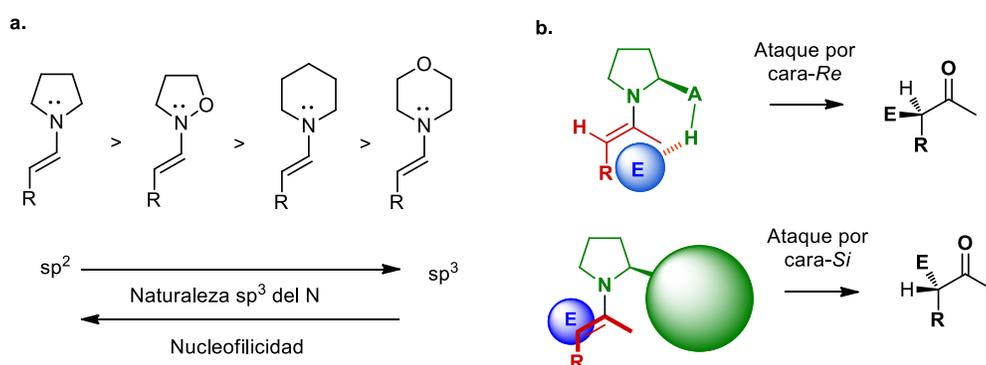
18. Hajos, Z., G., Parrish, D., R. *J. Org. Chem.*, **1974**, *39* (12), 1615–1621.

19. Eder, U., Sauer, G., Wiechert, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1971**, *10* (7), 496–497.

a. Relación Estructura-reactividad de la prolina como aminocatalizador (AC).

i. Núcleo de pirrolidina

La prolina y sus análogos son efectivos debido al anillo de pirrolidina. Este ciclo forma enaminas más nucleofílicas que otras aminas cíclicas como las piperidinas debido a una mejor deslocalización del par libre del nitrógeno en el sistema conjugado, debido a la superposición del enlace  $\pi$  del enlace C=C y el nitrógeno  $sp^2$  de la enamina, logrando un aplanamiento máximo.<sup>20</sup> El traslape incrementa la nucleofilicidad de la enamina y el orden de reactividad sigue el orden de derivados de pirrolidina > derivados de piperidinas. Los sustituyentes con oxígeno reducen la reactividad de las enaminas (**Figura 6a**).<sup>11</sup>



**Figura 6.** (a) Nucleofilicidad de enaminas. (b) Mecanismo de estereoinducción por enaminas derivadas de prolina.

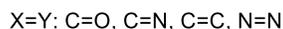
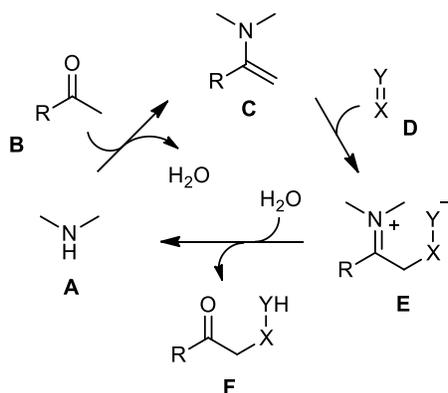
ii. Inducción de quiralidad por enaminas derivadas de prolina.

La enamina puede controlar la aproximación del electrófilo a través de dos mecanismos estereodivergentes: (i) Las pirrolidinas 2-sustituidas con un grupo capaz de donar un enlace de hidrógeno (carboxilo, amida o tioamida) consiguen activar y posicionar al electrófilo en la orientación adecuada para que se lleve a cabo un ataque nucleofílico intramolecular a través de un estado de transición cíclico (modelo de Houk-List). (ii) Cuando solo existe un sustituyente voluminoso en la posición 2 de la pirrolidina, el electrófilo solo se puede adicionar de manera opuesta a este grupo. Esta adición dirigida por impedimento estérico genera el estereoisómero contrario (**Figura 6b**).<sup>2, 11</sup>

20. Brown, H. C., Brewster, J. H., Shechter, H. J. *Am. Chem. Soc.*, **1954**, 76–467.

*b. Las reacciones de activación por vía enamina.*

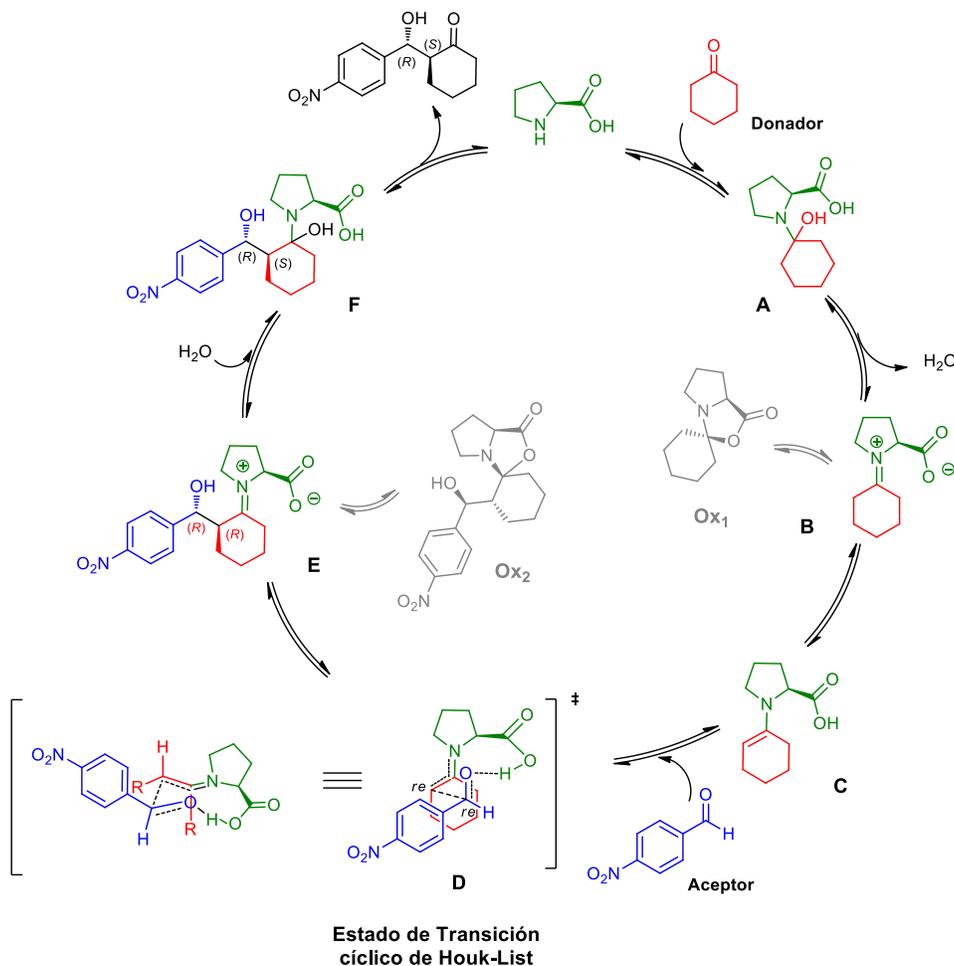
En el ciclo catalítico a través de una enamina, las reacciones involucradas se pueden resumir de la siguiente manera: el aminocatalizador (**A**) reacciona con un compuesto carbonílico (**B**), el cual se deshidrata y tautomeriza a la enamina (**C**). Esta especie nucleofílica reacciona con el electrófilo (**D**), el cual puede ser un aldehído, una imina, una olefina activada o un diazocarboxilato de alquilo para dar lugar a un compuesto  $\alpha$ -funcionalizado (**E**) mediante una reacción aldólica, Mannich, Michael o  $\alpha$ -aminación, respectivamente. Finalmente, la hidrólisis del iminio libera el compuesto carbonílico  $\alpha$ -funcionalizado (**F**) y el aminocatalizador para el siguiente ciclo catalítico (**Esquema 6**).<sup>17</sup>



**Esquema 6.** Catálisis vía enamina para reacción aldólica, Mannich, Michael y  $\alpha$ -aminación.

### i. Reacción Aldólica

La reacción entre un compuesto carbonílico enolizable y un aldehído o cetona forma una  $\beta$ -hidroxicetona, a la cual se le denomina aldol. En la reacción aldólica asimétrica promovida por aminas quirales, se forma un enlace carbono-carbono y la posibilidad de uno o dos estereocentros. La enamina formada será el *donador* y el carbonilo electrofílico el *aceptor*.

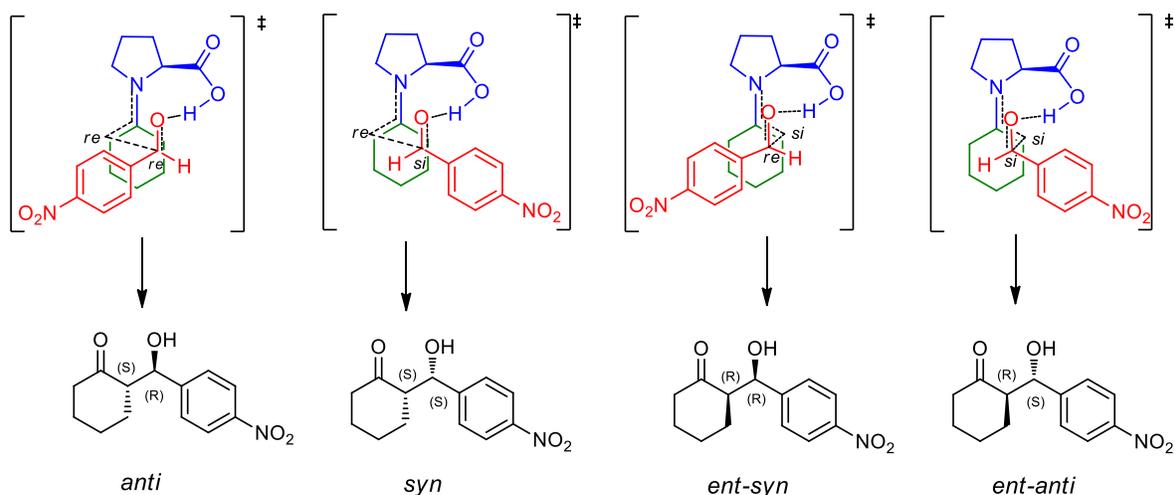


**Esquema 7.** Ciclo catalítico de L-prolina.

El desempeño de un AC se suele evaluar en la reacción aldólica modelo entre la ciclohexanona y el *p*-nitrobenzaldehído. Este aldehído se utiliza ya que no es enolizable y el carácter electroatractor del nitro lo hace más reactivo. Por otro lado, se utilizan comúnmente cetonas sobre aldehídos enolizables ya que son menos reactivos como electrófilos (no se forma el aldol de dos moléculas de cetona). Adicionalmente, una segunda reacción aldólica con el producto es más lenta. El mecanismo de esta reacción se ilustra en el esquema 7. El ciclo catalítico empieza con la prolina y la cetona formando el hemiaminal **A**, el cual se deshidrata al iminio **B**. Este compuesto tautomeriza a la enamina **C** para posteriormente formar el enlace C-C, controlando la selectividad por el estado de transición

cíclico Houk-List **D**. El iminio resultante **E** se hidroliza liberando el producto y el catalizador. Cabe mencionar que en los dos intermediarios iminio, el carboxilato de la prolina puede atacar al iminio formando las oxazolidinonas **Ox1** y **Ox2**, las cuales se consideran formas inactivas del catalizador, aunque hay propuestas que opinan lo contrario (**Esquema 7**).<sup>21</sup>

La reacción aldólica de enaminas de ciclohexanona con aldehídos puede producir cuatro estereoisómeros, que son los pares de diastereómeros *anti* y *syn* cada uno con su par de enantiómeros (**Esquema 8**).<sup>22</sup> El producto mayoritario es el compuesto *anti*, el cual proviene de un estado de transición semejante a la silla del Zimmerman-Traxler. El diastereómero *syn* se forma en menor proporción por colocar el sustituyente arilo en una posición pseudoaxial (si se compara al Zimmerman-Traxler tradicional). Por otro lado, los estereoisómeros *ent-syn* y *ent-anti* se asemejan a estados de transición en bote y por ello están desfavorecidos.



**Esquema 8.** Estados de transición ciclo de Houk-List para enaminas de ciclohexanona y *p*-nitrobenzaldehído.

21. Seebach, D., Beck, A. K., Badine, D. M., Limbach, M., Eschenmoser, A., Treasurywala, A. M., Hobi, R. Prikoszovich, W., Linder, B. *Helv. Chim. Acta*, **2007**, *90*, 425–471.

22. a) Armstrong, A., Boto, R., Dingwall, P., Contreras-García, J., Harvey, M., Masona, N., Rzepa, H. *Chem. Sci.*, **2014**, *5*, 2057–2071.

b) Bahmanyar, S., Houk, K. N., Martin, H. J., List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2475–2479.

Existen dos aspectos importantes de la prolina como catalizador:

- a) Termodinámicamente, la mayoría de las reacciones aldólicas son reversibles.
- En una reacción aldólica entre cetona y aldehído, el equilibrio se encuentra desplazado hacia los productos por un escaso margen. Debido a ello, se suele utilizar un exceso del donador.<sup>11, 23</sup>
  - En el caso de reacción aldólica entre cetonas, el equilibrio se encuentra desplazado hacia las materias primas.
  - La reacción con aldehídos aromáticos y  $\alpha$ -ramificados proporciona buenos rendimientos y excesos enantioméricos. En el primer caso por el carácter electroatractor y en el segundo porque se evita una segunda reacción aldólica.
- b) Reacciones secundarias, se suele observar la formación de:
- Productos insaturados debido a la deshidratación. (La reacción aldólica también se llama condensación aldólica, aunque estrictamente este último término sólo se aplica al compuesto  $\alpha,\beta$ -insaturado y no al aldol.)<sup>24</sup>
  - Formación de oxazolidinonas, por lo cual es necesario aumentar la carga catalítica de prolina debido a su inactivación (**Esquema 7, Ox<sub>1</sub> y Ox<sub>2</sub>**).<sup>25-26</sup>
  - La reacción entre aldehídos no ramificados en posición  $\alpha$  suelen dar productos homo-aldólicos o de condensación.

23. a) Guthrie, J. P. *Can. J. Chem.*, **1978**, *56*, 962–973.

b) Guthrie, J.P., Wang X-P. *Can. J. Chem.*, **1992**, *70*,1055–1068.

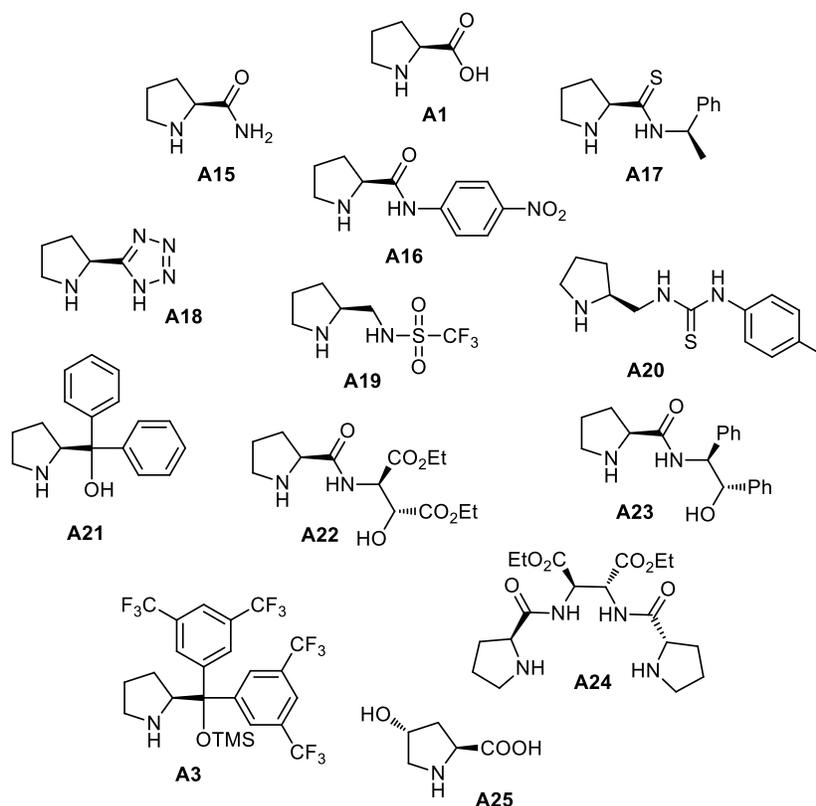
24. Smith, M. B., March, J., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and structure*, Sixth Edition, John Wiley & Sons: New Jersey, 2007, pp 1341.

25. List, B., Hoang L., Martin, J. *PNAS*, **2004**, *101* (16), 5839–5842.

26. Zotova, N., Franzke, A., Armstrong, A., Blackmond, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15100–15101.

## ii. Desarrollo de AC derivados de prolina.

Con los años se han diseñado catalizadores con mejor desempeño que la prolina (**A1**). El primer paso fue cambiar el grupo carboxilo por una amida (**A15**). Este grupo minimiza la generación de estados cíclicos que inactivan al catalizador y todavía puede ser un donador de enlace de hidrógeno. Se ha observado que las prolinamidas mejoran la actividad catalítica en reacciones aldólicas, en especial si en su estructura incorporan un NH con mayor acidez como es el caso de la estructura **A16** con *p*-nitrofenil. Otra manera es emplear otros grupos funcionales como la tioamida **A17**,<sup>27</sup> el tetrazol **A18**, la sulfonamida **A19** o la tiourea **A20**. Una estrategia diferente es aumentar el volumen estérico como es el diarilprolinol (**A21**).<sup>28</sup> Adicionalmente, se ha encontrado que un donador de enlaces de hidrógeno adicional en posición  $\beta$  aumenta la selectividad, como es el caso de los AC que incorporan aminoalcoholes **A22**, **A23** o la bis-prolinamida **A24**.<sup>29</sup> Con la hidroxiprolina **A25**, el hidroxilo ha servido como punto de unión a diversos soportes sólidos y formar así catalizadores heterogéneos recuperables. Por otro lado, Jørgensen establece que no es necesario tener un donador de enlace de hidrógeno para ciertas reacciones y con solo el impedimento estérico se logran buenas selectividades (**A3**).



**Figura 7.** Ejemplo de aminocatalizadores derivados de L-prolina.

27. Gryko, D., Lipinski, R. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1948–1952.

28. Lattanzi, A. *Chem. Commun.*, **2009**, 1452–1463.

29. Tang, Z., Jiang, F., Cui, X., Gong, L., Z., Mi, A. Q., Jiang, Y. Z., Wu Y. D. *PNAS*, **2004**, *101* (16), 5755–5760.

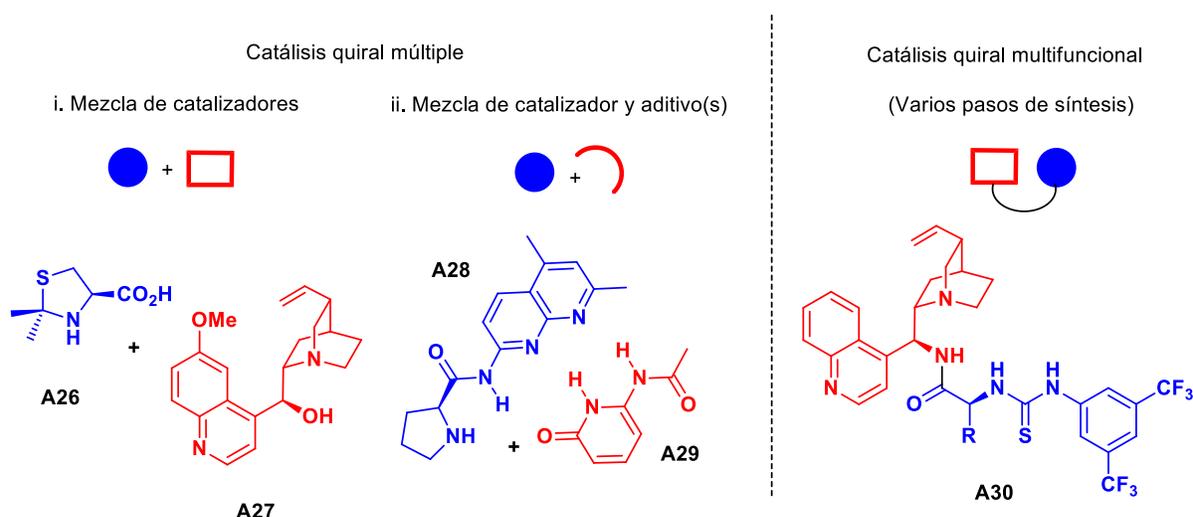
### E. Organocatálisis supramolecular.

Algunos autores han postulado que la catálisis es esencialmente un proceso de reconocimiento molecular.<sup>30a</sup> En este proceso supramolecular, el catalizador se encarga de “reconocer” un sustrato, lo “organiza” de cierta manera y permite “ensamblar” una nueva molécula. Se reserva el término catálisis supramolecular a interacciones supramoleculares que no forman parte de la reacción catalítica principal.<sup>30b</sup>

En resumen, la organocatálisis y la química supramolecular comparten el reconocimiento molecular basado en patrones establecidos de reactividad e interacciones comunes a la química supramolecular como enlaces de hidrógeno, interacciones iónicas, hidrofóbicas, apilamiento  $\pi$ , entre otras interacciones no covalentes.<sup>31</sup>

#### a. Organocatalizadores diseñados modularmente (MDO).

Como ejemplo de “organocatalizadores supramoleculares” se tienen a los organocatalizadores diseñados modularmente (MDO por sus siglas en inglés), término designado a supramoléculas catalíticamente activas, formadas *in situ*, compuestas por varios bloques moleculares complementarios, unidos por interacciones no covalentes. Estos catalizadores son parte de la catálisis múltiple y se pueden diferenciar en dos grupos: (i) *por mezcla de catalizadores*, o (ii) *por mezcla de un catalizador y un aditivo(s)*. Este tipo de catálisis es diferente a la catálisis quiral multifuncional, donde un catalizador contiene dos o más grupos funcionales, cada uno con actividad catalítica definida (**Figura 8**).<sup>32</sup>



**Figura 8.** Catálisis quiral múltiple y catálisis quiral multifuncional.

30 a) Williams, I. H. *Beil. J. Org. Chem.* **2010**, 6, 1026.

b) Raynal, M., Ballester, P., Vidal-Ferran, A., Leeuwena P. *Chem. Soc. Rev.*, **2014**, 43, 1660–1733.

31. Lehn, Jean-Marie, *Supramolecular Chemistry: From Molecules to Nanomaterials*, John Wiley & Sons, Ltd. 2012, pp 354.

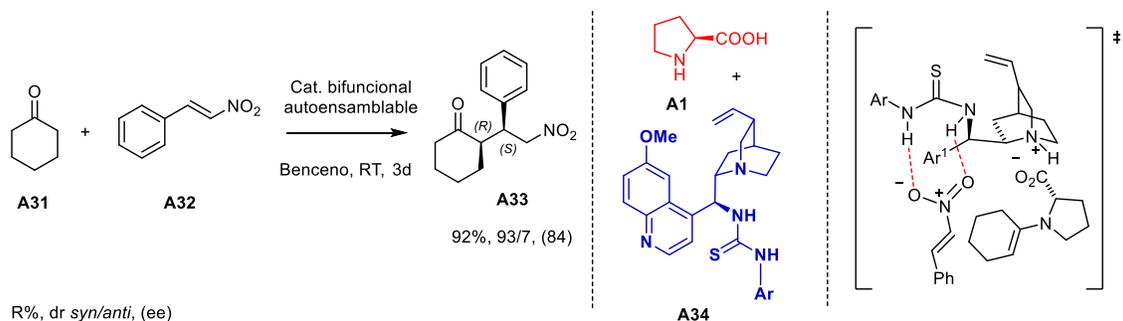
32. Piovesana, S., Scarpino, D. M. S., Bella, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 6216–6232.

En la tabla 1 se indican las diferencias entre la catálisis múltiple y la multifuncional.

Tabla 1. Diferencias entre catálisis múltiple y multifuncional. <sup>32</sup>		
Catálisis múltiple	Análisis del catalizador	Catálisis multifuncional
Combina dos o más catalizadores quirales (o aditivos) mediante enlaces no covalentes	<b>Definición</b>	Un catalizador con dos o más grupos funcionales que ejercen una activación múltiple.
Catálisis supramolecular.	<b>Enfoque</b>	Catálisis covalente tradicional.
Los catalizadores son comercialmente disponibles o de fácil preparación.	<b>Preparación</b>	La síntesis puede ser compleja y la manipulación de los grupos funcionales puede requerir de varios pasos.
Combinación de diferentes módulos, ofrece mayor oportunidad de nuevas reacciones.	<b>Alcance</b>	Catalizadores complejos muy estereoselectivos limitados a pocas reacciones.
Puede ser considerablemente menor.	<b>Costos</b>	Depende del número y tipo de reacciones.
Biblioteca de catalizadores.	<b>Número de catalizadores</b>	Elección rigurosa del catalizador a sintetizar.
Multidimensional o combinatoria.	<b>Optimización</b>	Con bases teóricas y empíricas

*i. MDO por autoensamblaje por mezcla de catalizadores.*

Zhao en el año 2008 pensó generar un nuevo tipo de sistemas catalíticos, los cuales denominó Organocatalizadores diseñados modularmente. Estos sistemas se mantienen unidos en disolventes no polares por la interacción electrostática de la sal formada por la reacción ácido-base entre el carboxilo del aminoácido y la amina terciaria. De esta manera, la tiourea por enlace de hidrógeno activa al electrófilo y el amino del aminoácido activa al nucleófilo vía enamina. De las combinaciones posibles encontró que la prolina (**A1**) y un catalizador bifuncional con quinina (**A34**) en su estructura, promovían la reacción eficientemente (**Esquema 9**).<sup>33</sup>

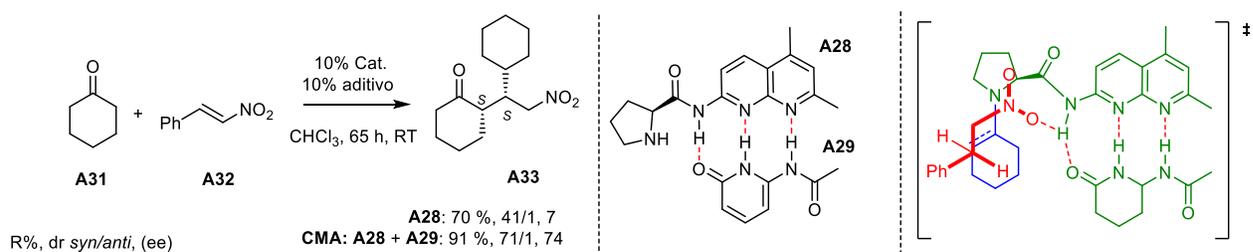


**Esquema 9.** Organocatalizador bifuncional supramolecular.

33. Mandal, T., Zhao C-G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7714-7717.

ii. MDO compuesto por un catalizador y aditivo(s).

Se han desarrollado algunos MDO que combinan un organocatalizador y un aditivo complementario (o varios) para mejorar la eficiencia catalítica. A este sistema se le denomina *catalizador modular autoensamblable*, CMA. El modo de acción del aditivo depende de cada sistema catalítico donde puede generar cambios. Un ejemplo de CMA, es el derivado de prolina unido covalentemente a un grupo amidonaftiridina (**A28**). Este aminocatalizador no es selectivo en la reacción de Michael entre la ciclohexanona (**A31**) y el  $\beta$ -nitroestireno (**A32**). Al adicionar un aditivo que presenta una unidad de piridinona, capaz de complementar el módulo (o motivo) de la amidonaftiridina (**A29**) mediante complementariedad por enlaces de hidrógeno (EH) activan al catalizador (**Esquema 10**).<sup>34</sup>



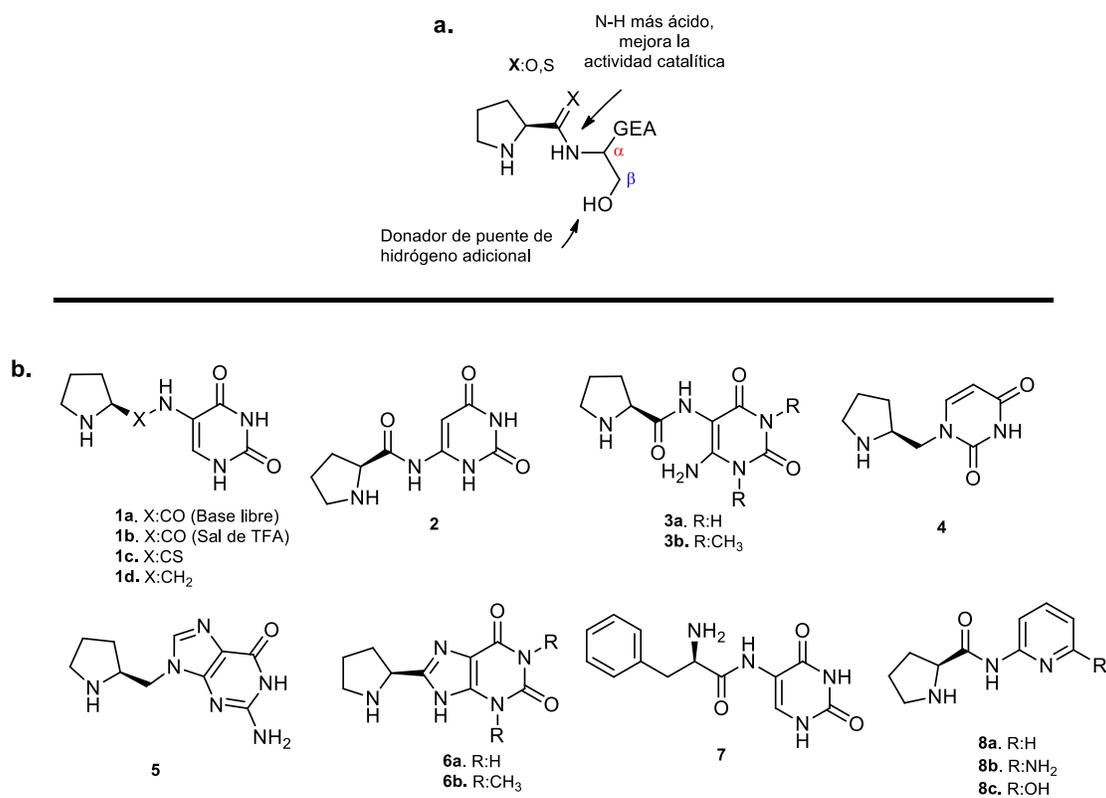
**Esquema 10.** Organocatalizador modular autoensamblable.

34. a) Clarke, M. L., Fuentes, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 930–933.  
b) Fuentes, J., Lebl, T., slawin A. M. Z., Clarke, M. L. *Chem. Sci.*, **2011**, *2*, 1997–2005.

### 3. Hipótesis.

#### A. Desarrollo de aminocatalizadores.

Un análisis minucioso de los catalizadores basados en prolinamidas aplicados en la reacción aldólica, conduce a las siguientes observaciones: (1) las prolinamidas con un N-H más ácido mejoran la actividad catalítica, esto se logra con un grupo electroatractor (GEA) en la posición  $\alpha$  del catalizador o generando una tioamida y (2) un grupo donador de enlace de hidrógeno en la posición  $\beta$  al NH logra una mayor estereoinducción (**Figura 9a**).



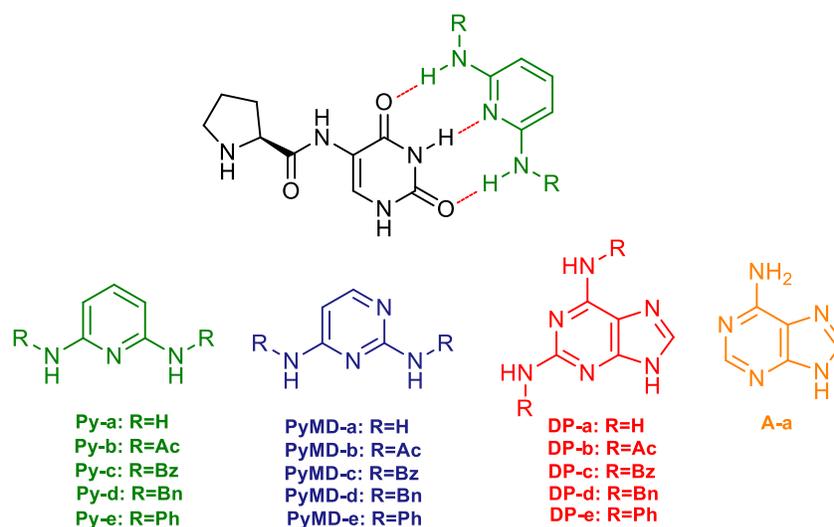
**Figura 9.** (a) Observaciones de prolinamidas reportadas. (b) Aminocatalizadores considerados en este estudio.

Basados en estos antecedentes, se propone la síntesis de organocatalizadores derivados de prolinamidas con bases nitrogenadas como: prolinamidas de 5-aminouracilo (**1a-b**), 6-aminouracilo (**2**) y 5,6-diaminouracilo (**3**). Con estos ACs se obtiene un N-H más ácido debido al carácter electroatractor del heterociclo y un donador de enlace de hidrógeno adicional en posición  $\alpha$  (**2**) o  $\beta$  (**3**) (**Figura 9b**). Otros sistemas que se plantean estudiar son la prolintioamida (**1c**) y la amina (**1d**) para evaluar efectos de mayor acidez y libertad

conformacional respectivamente. Los compuestos **4** y **5** no contienen en su estructura el N-H ácido capaz de formar el estado de transición cíclico Houk-List y así se podrá evaluar su importancia. También se pretende evaluar el efecto del aminocatalizador derivado de xantina (**6**) y el efecto de una amina primaria derivada de fenilalanina (**7**). Por último, se propone la síntesis de prolinamidas derivadas de piridina (**8a-c**).

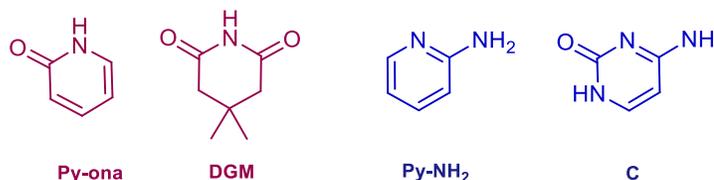
### B. Desarrollo de organocatalizadores modulares autoensamblables.

Cada uno de estos ACs (**1-7**) contiene en su estructura módulos que pueden ser modificables por apareamiento de Watson-Crick, lo que permitirá evaluar el efecto modular en la catálisis. Para esto se proponen los módulos derivados de diaminopiridina (**Py-a-e**), diaminopirimidina (**PyMD-a-e**), diaminopurina (**DP-a-e**) y adenina (**A-a**). En cada módulo se evaluará la estructura base del heterociclo, derivados acilo que aumentan la capacidad de donar enlaces de hidrógeno en los NH y sustituyentes arilo y bencilo que cambian el ambiente estérico cercano a la formación del aducto supramolecular (**Figura 10**).



**Figura 10.** Módulos complementarios para los AC 1-7.

Los AC (**8b-c**) pueden evaluarse con módulos complementarios como 2-piridona (**Py-ona**), 2-aminopiridina (**Py-NH<sub>2</sub>**), 3,3-dimetilglutaramida (**DGM**) y citosina (**C**), mientras que **7a** actuará como testigo (**Figura 11**).



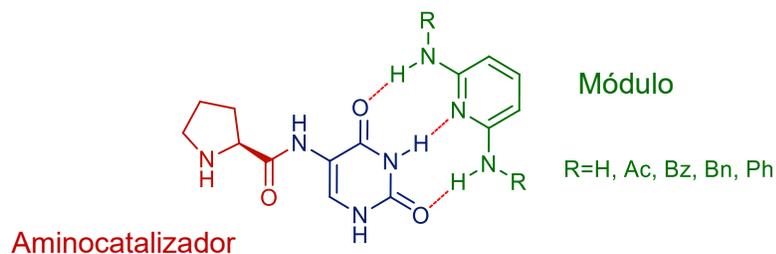
**Figura 11.** Módulos complementarios para los ACs **8b-c**.

---

#### 4. Objetivo General

---

Desarrollar catalizadores modulares que se autoensamblen en disolución a partir de prolinamidas con aminouracilo y moléculas pequeñas complementarias (módulos) y su aplicación en reacciones estereoselectivas.



**Figura 12.** Prolinamida autoensamblable de 5-aminouracilo.

#### Objetivos particulares

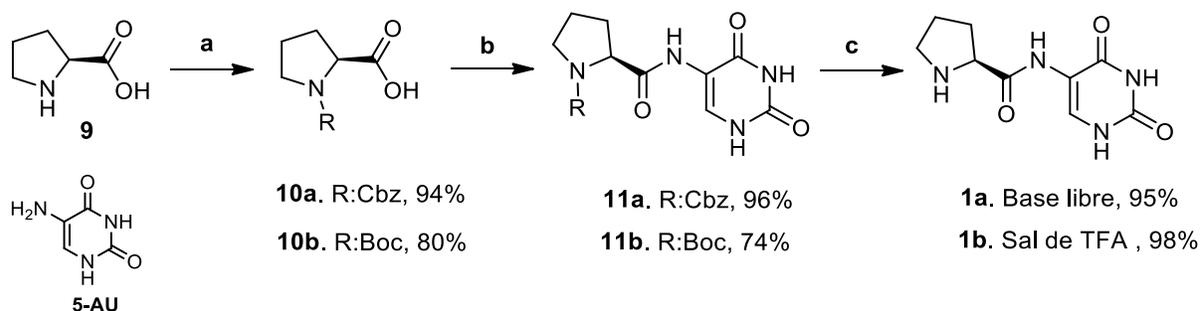
- i. Sintetizar prolinamidas con aminouracilos que contengan en la posición  $\alpha$  o  $\beta$ , grupos donadores de enlace de hidrógeno que permitan evaluar un efecto en la reacción estereoselectiva.
- ii. Comparar el efecto de acidez del NH entre una prolinamida y una prolintoamida, así como, contrastar el efecto de libertad conformacional entre una prolinamida y una prolinamina.
- iii. Sintetizar aminocatalizadores con bases nitrogenadas que debido a su estructura no permitan la formación del estado de transición de Houk-List responsable de la estereoselectividad.
- iv. Confrontar el efecto de la fenilalaninamida con aminouracilo como amina primaria y evaluar su efecto en la reacción estereoselectiva.
- v. Evaluar los aminocatalizadores sintetizados en reacciones modelo como reacción aldólica, reacción de Mannich y  $\alpha$ -aminación.
- vi. Estudiar el desempeño del aminocatalizador como catalizador modular autoensamblable en las reacciones modelo y determinar el alcance de la reacción con diferentes electrófilos y nucleófilos.
- vii. Sintetizar y evaluar prolinamidas con aminopiridinas bajo el mismo concepto modular.

## 5. Resultados y Discusión

### A. Síntesis de los aminocatalizadores (ACs).

#### a. Síntesis de los ACs **1a-b**.

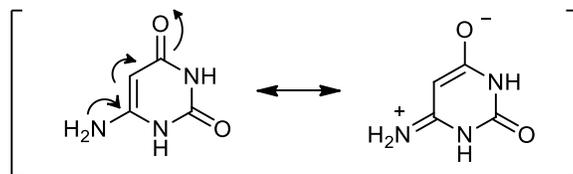
La síntesis comenzó con la protección de L-prolina formando **10a-b**. La activación de este compuesto mediante la formación del anhídrido mixto con cloroformiato de isobutilo permitió la adición del 5-aminouracilo (**5-AU**) generando la amida correspondiente **11a-b**. Finalmente, la eliminación del grupo protector condujo al catalizador en forma de base libre o como sal de TFA (**Esquema 11**).



**Esquema 11.** Síntesis de las prolinamidas **1a-b**. (a)  $\text{Boc}_2\text{O}$ ,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $0^\circ\text{C}$ , o bien con  $\text{Cbz-Cl}$ ,  $\text{NaOH}$ ,  $0^\circ\text{C}$ ; (b) i.  $\text{IBCF}$ ,  $\text{NMM}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ii. **5-AU**,  $\text{DMF}$ ; (c)  $\text{TFA}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , o con  $\text{H}_2$ ,  $\text{Pd/C}$ ,  $\text{MeOH}$ .

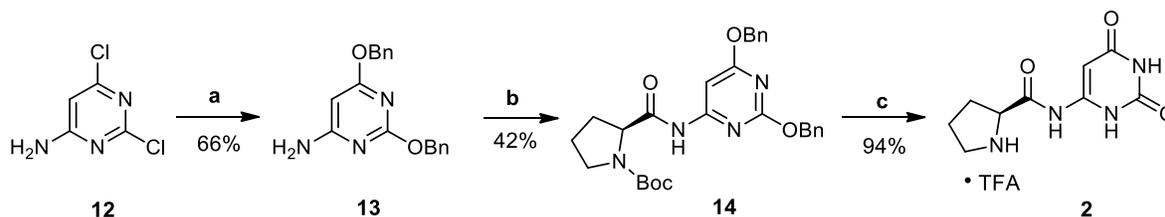
#### b. Síntesis del AC **2**.

El acoplamiento directo entre L-prolina *N*-protegida y 6-aminouracilo (**6-AU**) se intentó mediante la activación del grupo carboxilo con diferentes reactivos: anhídrido mixto, cloruro de ácido (con  $\text{SOCl}_2$  o  $(\text{COCl})_2$ ) y agentes de acoplamiento ( $\text{DCC/DMAP}$ ,  $\text{HBTU/HOBT}$  y  $\text{EEDQ}$ ), sin observarse progreso en la reacción. La baja reactividad del grupo amino del uracilo y la baja solubilidad en disolventes orgánicos son los dos factores que no permitieron la formación del producto. La reactividad menor se debe a que ahora el par libre está conjugado con el carbonilo de C4 del uracilo (**Esquema 12**).



**Esquema 12.** Estructura resonante de 6-aminouracilo.

Para resolver el problema de reactividad y solubilidad se consideró como solución la derivatización del uracilo en una pirimidina *O*-bencilada. A partir de la dicloropirimidina **12** y una sustitución con bencilóxido de sodio se obtuvo la pirimidina **13**. La activación del ácido **10b** mediante la formación del anhídrido mixto permitió la formación de la amida **14** y la desprotección genera el AC **2** (**Esquema 13**).

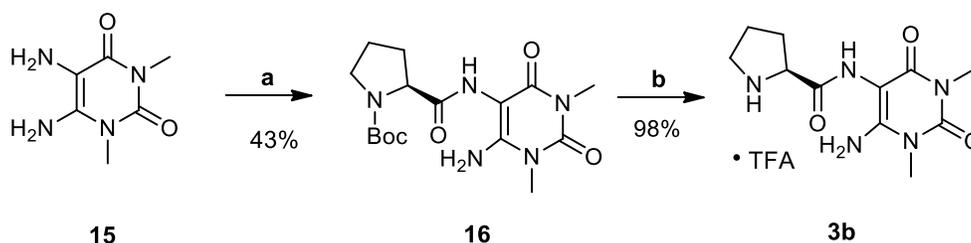


**Esquema 13.** Síntesis de la prolinamida **2**. (a) NaH, BnOH, Tolueno, calentamiento a reflujo; (b) **10b**, IBCF, NMM, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (c) i. TFA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ii. H<sub>2</sub>, Pd/C, MeOH.

Se buscaron otras alternativas para incrementar el rendimiento bajo esta metodología, se activó el ácido carboxílico formando el cloruro de ácido pero no se observó progreso en la reacción y los acoplamiento con DCC/ DMAP y HOBT/HBTU presentaron rendimientos menores al 5% en ambas reacciones; cabe mencionar que bajo las mismas condiciones no se observó acoplamiento entre *N*-Cbz-L-prolina (**10a**) y la pirimidina **13**.

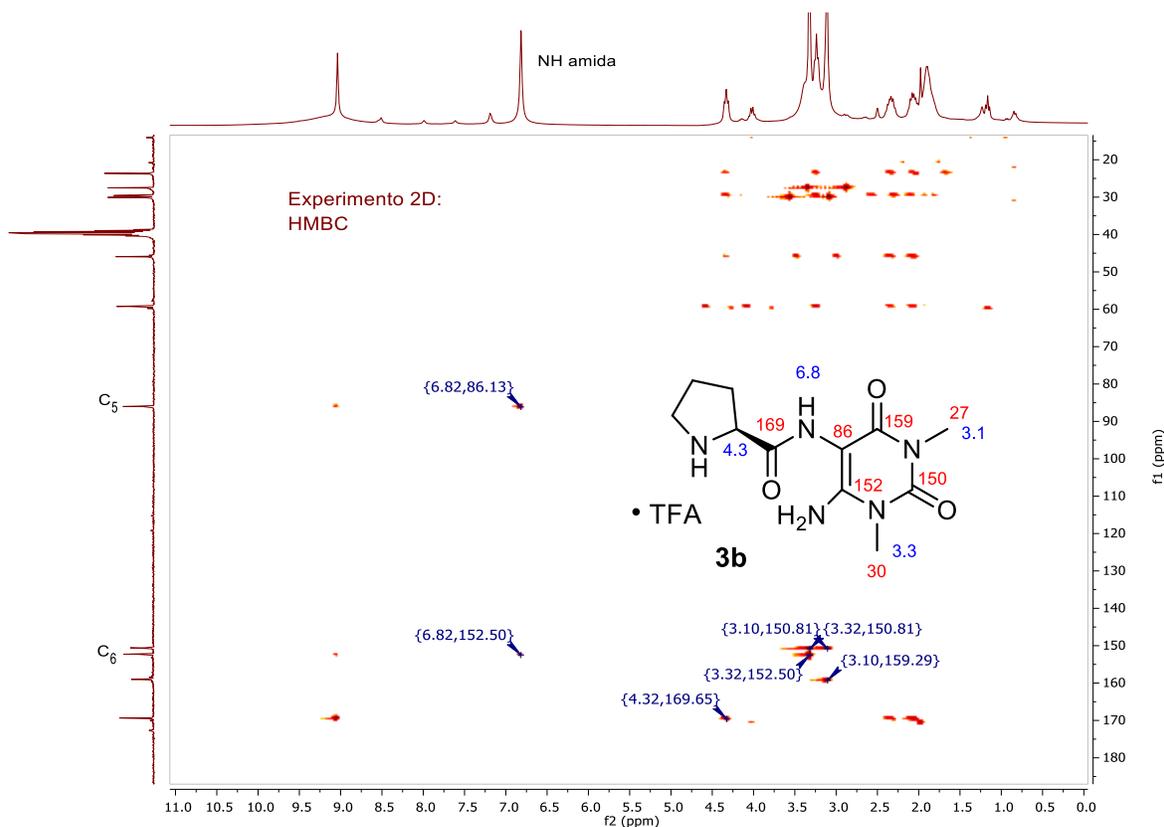
### c. Síntesis de los ACs **3a-3b**.

Empleando 1,3-dimetil-5,6-diaminouracilo (**15**) (comercialmente disponible) se acopló directamente con *N*-Boc-prolina (**10b**) generando la amida **16** en rendimiento moderado, llevándose a cabo la desprotección del grupo amino para obtener **3b** (**Esquema 14**).



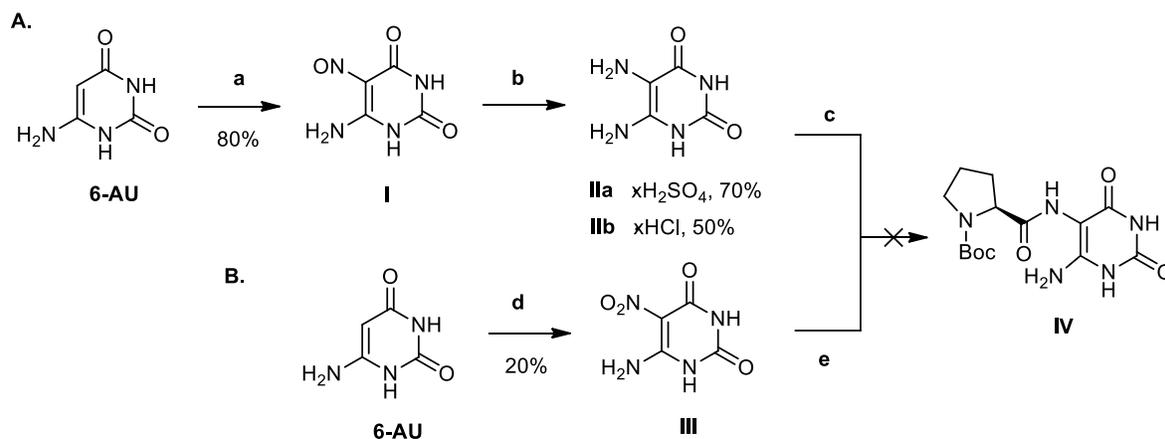
**Esquema 14.** Síntesis de la prolinamida **3b** (a) i. IBCF NMM, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ii. **10b**, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (b) TFA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Existe la posibilidad de unir la prolina por el grupo amino en la posición 5 o 6. Aunque los argumentos sobre la nucleofilicidad de cada grupo amino (*vide supra*) sugieren cual regioisómero se formó, se realizaron experimentos bidimensionales para confirmar la asignación. Entre ellos el HMBC donde se observó la correlación del NH de amida con C-5 y C-6 a dos y tres enlaces respectivamente (**Figura 13**). En ninguna de las aminoamidas protegidas **16** y **18** se detectó la formación de la amida conectada en C-6.



**Figura 13.** Espectro bidimensional HMBC del AC **3b**.

Para obtener el AC **3a** se tuvo que sintetizar el diaminouracilo, para ello se propusieron dos metodologías a partir de 6-aminouracilo (**6-AU**). La ruta **A** involucró una nitrosación y posterior reducción en condiciones ácidas para formar una sal. Sin embargo, en la reacción de acoplamiento del 5,6-diaminouracilo como sulfato (**IIa**) o clorhidrato (**IIb**) con *N*-Boc-prolina (**10b**), bajo condiciones de formación de anhídrido mixto no se observó avance en la reacción. Cabe mencionar que en el caso de los compuestos **IIa** y **IIb** fueron muy insolubles en disolventes orgánicos por su carácter de sales (se empleó un equivalente más de NMM para liberar el amino durante la reacción). Por otra parte, se intentó aislar el compuesto con el amino libre pero se obtenían compuestos coloridos que no correspondían al producto deseado. En la literatura esta descrito que esta diamina en presencia de oxígeno forma dímeros<sup>35</sup> con conjugación extendida y por lo tanto no se utiliza la amina libre. Por ello se planteó la ruta **B** donde se obtendría el amino libre por reducción del nitro y acilación *in situ* en atmósfera inerte. Partiendo del uracilo nitrado **III** se realizó la hidrogenación con éxito, aunque se observó avance en la reacción de acilación no hubo certeza en la formación del producto **IV** (**Esquema 15**).

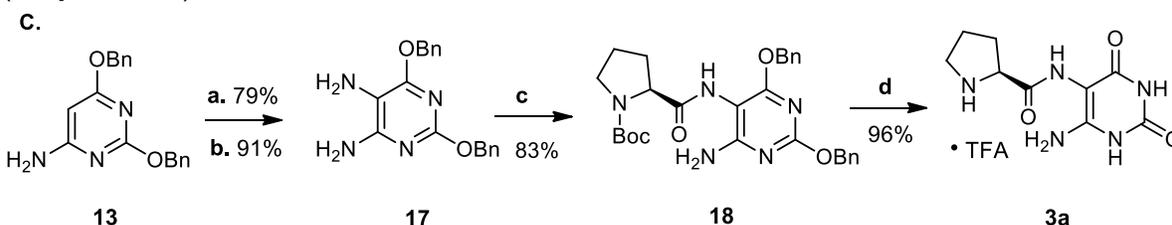


**Esquema 15.** Propuesta de síntesis para la prolinamida **IV**. (a)  $\text{NaNO}_2$ ,  $\text{AcOH-H}_2\text{O}$ , (b) i.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , ii.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  o  $\text{HCl}$ , (c) **10b**, IBCF, NMM,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . (d)  $\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ , (e) i.  $\text{H}_2$ ,  $\text{Pd/C}$ , DMF, ii. **10b**, IBCF, NMM,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{N}_2$ .

35. a) Taylor Jr., E.C., Loux, H. M., Falco, E. A., Hitchings, G. H. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 77, 2243–2248.

b) Procházková, E., Jansa, P., Březinová, A., Čechová, L., Mertlíková-Kaiserová, H., Holý, A., Dračinský, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22 (20), 6405–6409.

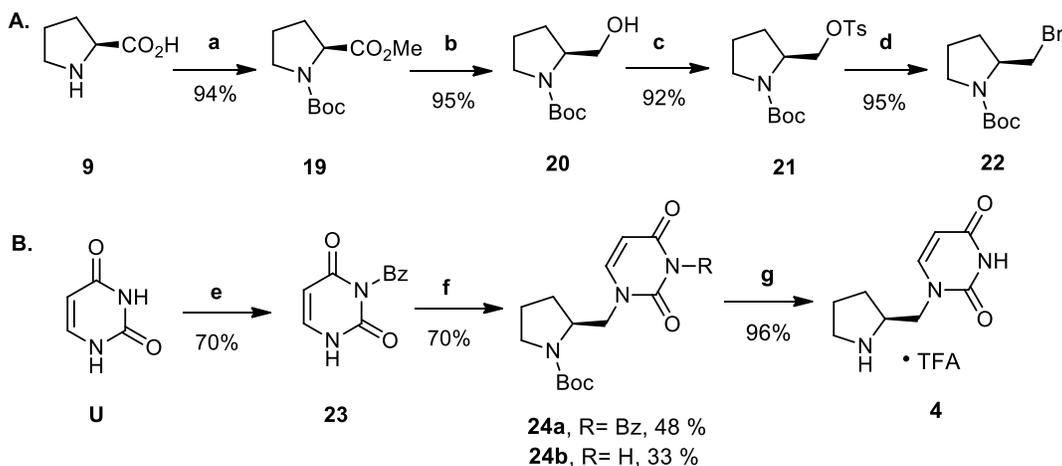
Una tercera ruta **C** se planteó a partir de la pirimidina **13**. La nitrosación y reducción condujo a la diaminopirimidina **17**, la cual sirvió como equivalente sintético del diaminouracilo. El acoplamiento de **10b** y **17** mediante la formación de un anhídrido mixto generó la amida **18**. Finalmente, la desprotección con ácido e hidrogenólisis formó el AC **3a** en buen rendimiento (**Esquema 16**).



**Esquema 16.** Síntesis de la prolinamida **3a**. (a) Nitrito de isoamilo, DMSO; (b) Zn, AcOH; (c) i. IBCF NMM, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ii. **10b**, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (d) i. TFA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ii. H<sub>2</sub>, Pd/C, MeOH; (e) TFA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

#### d. Síntesis del AC **4**.

Para el AC **4** se requiere una prolina reducida en el carboxilo con un grupo saliente. Para ello se obtuvo a la pirrolidina **22** mediante una serie de reacciones de esterificación, protección, reducción y formación del grupo saliente adecuado a partir de L-prolina (**9**) (**Esquema 17A**). Por otro lado, la protección con dos equivalentes de cloruro de benzoilo y la desprotección selectiva, permitió obtener el uracilo protegido en N<sup>3</sup> **23**.<sup>36</sup> La reacción de sustitución entre la pirrolidina **22** y el uracilo **23** en medio básico dio lugar a los uracilos **24a-b**. La posterior desprotección de **24b** permitió obtener el AC **4** (**Esquema 17B**).



**Esquema 17.** Síntesis del AC **4**. (a) i. SOCl<sub>2</sub>, MeOH, ii. Boc<sub>2</sub>O, Et<sub>3</sub>N, (b) NaBH<sub>4</sub>, LiCl, THF, EtOH, (c) TsCl, Pyr, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, (d) LiBr, acetona, (e) i. BzCl, CH<sub>3</sub>CN, Pyr, ii. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Dioxano, (f) **22**, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, TBAI, DMF, 70 °C; (g) con **24b**, TFA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

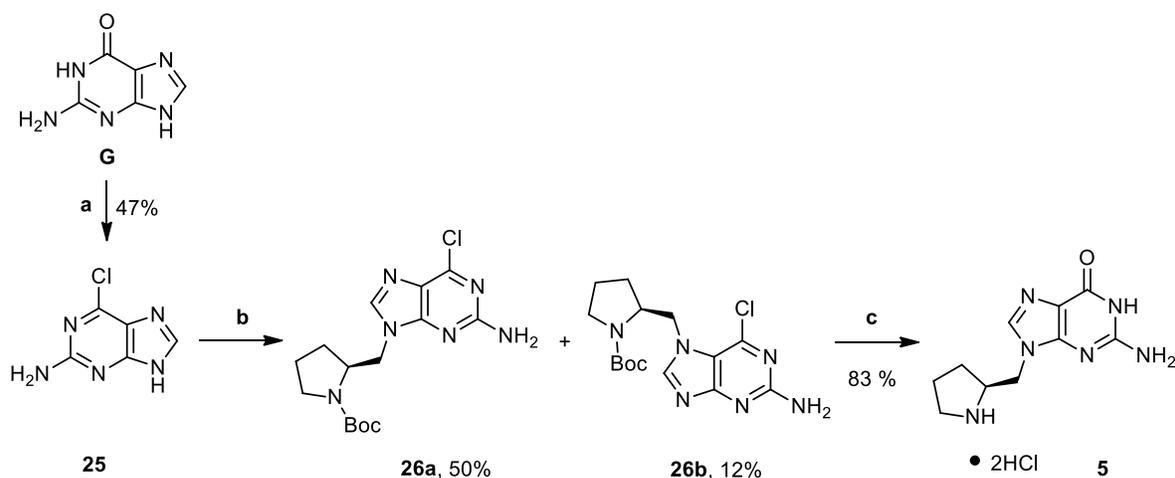
36. a) Frieden, M., Giraud, M., Reese, C., Song, Q. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1**, **1998**, *0*, 2827–2832.

b) Mejias, X., Feliu, L., Planas, M., Bardají, E. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8069–8071.

Se debe mencionar que la sustitución nucleofílica por uracilo (**U**) en los electrófilos **21** y **22** no es posible. Para mejorar la solubilidad del uracilo, así como garantizar la regioselectividad al *N*<sup>1</sup> fue necesaria una protección selectiva.

#### e. Síntesis del AC 5.

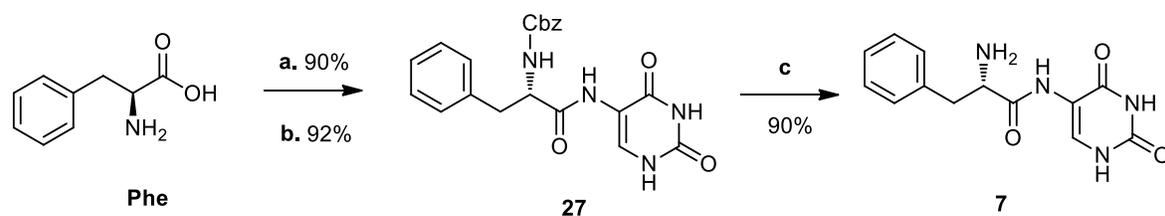
Para la síntesis del AC **5** se intentó la ruta directa por sustitución nucleofílica de guanina (**G**) y pirrolidina **22**, pero no hubo un avance en la reacción. Por ello se tomó una ruta alterna formando la cloropurina **25** con POCl<sub>3</sub>. La reacción de sustitución de **22** y **25** condujo a la formación de los regioisómeros **26a** y **26b**. El calentamiento a reflujo en medio ácido de **26a** permitió obtener el AC **5** (**Esquema 18**).



**Esquema 18.** Síntesis del AC **5**. (a) i. POCl<sub>3</sub>, DMF, ii. AcOH, 70 °C, iii. NaOH (b) **22**, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, 70-80 °C; (c) con **26a**, HCl 6M.

#### f. Síntesis del AC 7.

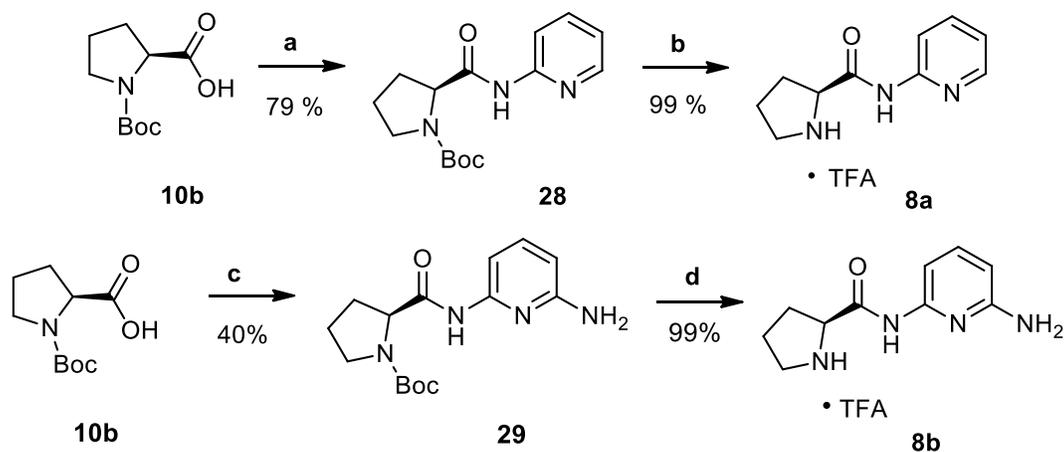
El AC **7** se sintetizó a partir del acoplamiento de *N*-Cbz-L-fenilalanina y 5-aminouracilo, formando la amida **27** la cual se desprotegió por hidrogenólisis (**Esquema 19**). La reacción de acoplamiento del análogo *N*-Boc-L-fenilalanina y 5-aminouracilo permite obtener el AC **7** con un rendimiento menor al 5%.



**Esquema 19.** Síntesis del AC **7**. (a) Cbz-Cl, NaOH, (b) i. NMM, IBCF, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ii. 5-aminouracilo, DMF, (c) H<sub>2</sub>, Pd/C, MeOH-DMF.

g. Síntesis de los ACs **8a-c**.

Fueron sintetizadas otras prolinamidas que contienen aminopiridinas como elementos de reconocimiento. La prolinamida **8a** se obtuvo mediante el acoplamiento de 2-aminopiridina (**Py-NH<sub>2</sub>**) y **10b** con DCC, de acuerdo al protocolo descrito con anterioridad.<sup>37</sup> Mientras que la prolinamida **8b**, que contiene 2,6-diaminopiridina (**Py-a**), se obtuvo a través de la formación de anhídrido mixto y la desprotección (**Esquema 20**).

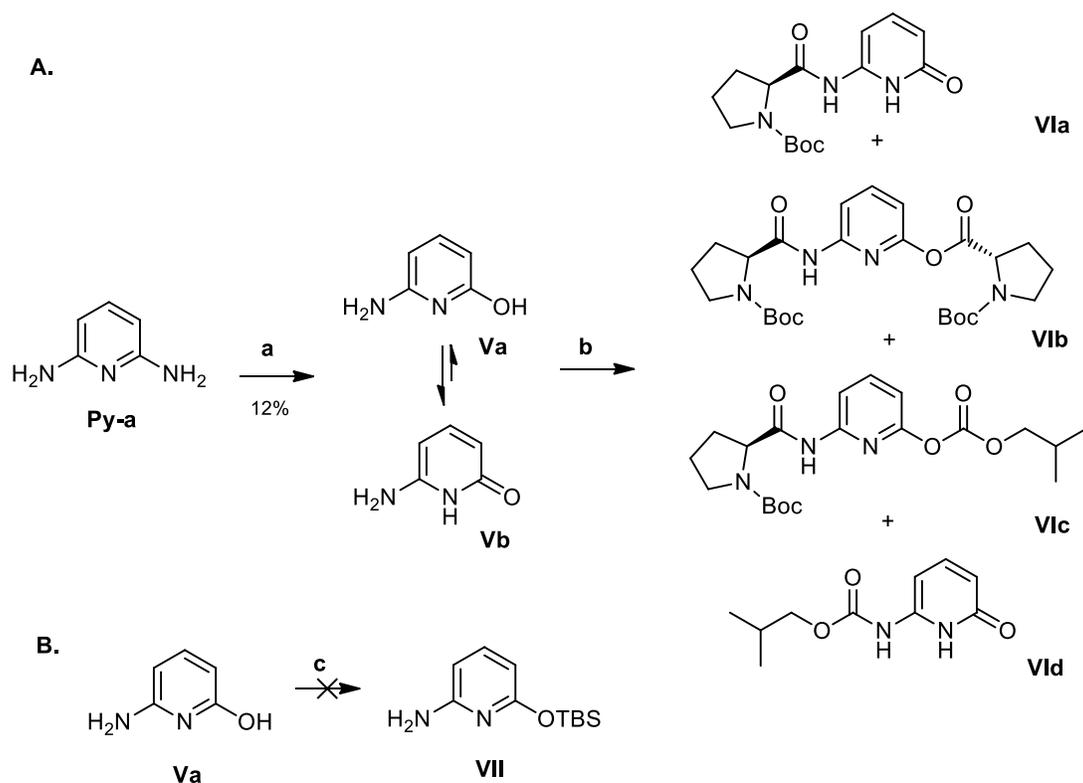


**Esquema 20.** Síntesis de las prolinamidas **8a-b**. (a) **Py-NH<sub>2</sub>**, DCC; (b) TFA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (c) i. NMM, IBCF, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ii. **Py-a**, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (d) TFA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

37. a) Zhan, Y., Wang, Y. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 3255–3258.

b) Orlandi, M., Benaglia, M., Raimondi, L., Celentano., G. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2346–2354.

El AC **8c** se intentó sintetizar a partir del aminopiridinol **Va**, el cual está reportado que tiene un equilibrio tautomérico desplazado a la piridona **Vb**.<sup>38</sup> Éste se hizo reaccionar con *N*-Boc-prolina (**10b**) que fue activada por anhídrido mixto y se obtuvo una mezcla compleja. Se aisló por cromatografía en columna una mezcla de los compuestos **Vla-d**, así como una fracción de **Vb** que no reaccionó (**Esquema 21a**). También se llevó a cabo la reacción con DCC, pero se obtuvo **Vla** con un rendimiento menor al 8 %.



**Esquema 21.** Propuestas de síntesis de la prolinamida **8c**. (a) i. HCl 10 % con calentamiento a reflujo, ii. NaOH 40 % (b) i. NMM, IBCF, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ii. **10b**, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, (c) TBSCl, imidazol, THF, o con TBSCl, TEA, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Al observar el doble acoplamiento y el bajo rendimiento con el que se obtuvo la prolinamida **Vla**, se recurrió a la protección del oxígeno de la piridina **Va** con TBSCl por dos metodologías establecidas sin lograr la protección (**Esquema 21b**).<sup>39</sup>

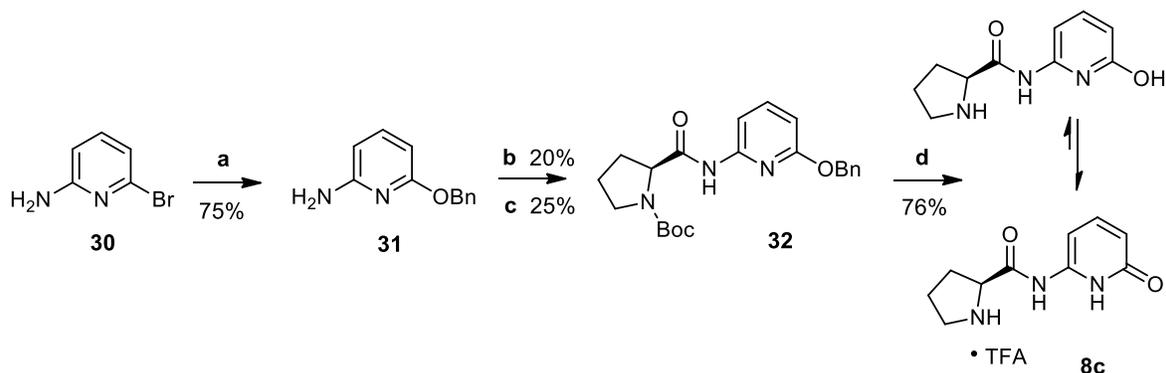
38. a) Beak, P., Covington, J. B., Smith, S. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, 98 (25), 8284–8286.

b) Turrel P., Hill A., Ibrahim S., Wright J., Pickett C. *Dalton Trans*; **2013**, 42, 8140–8146.

39. a) Schiaffino-Ortega, S. *Bioorg. Med. Chem.*, **2013**, 21, 7146–7154.

b) Petronijevic, F., Wipf, P. *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133 (20), 7704–7707.

Fue necesario realizar un cambio en la estrategia sintética para obtener un compuesto protegido en el OH de la piridina (**Va**), para que permitirá una reacción de acoplamiento con *N*-Boc-prolina (**10b**). A partir de la bromopiridina **30**, se llevó a cabo una S<sub>N</sub>Ar para formar la aminopiridina con OBn **31**. Este compuesto se acopló con **10b** por dos metodologías, obteniendo rendimientos similares en **32**. Finalmente, la desprotección por hidrogenólisis y medio ácido dio lugar al AC **8c** (**Esquema 22**).



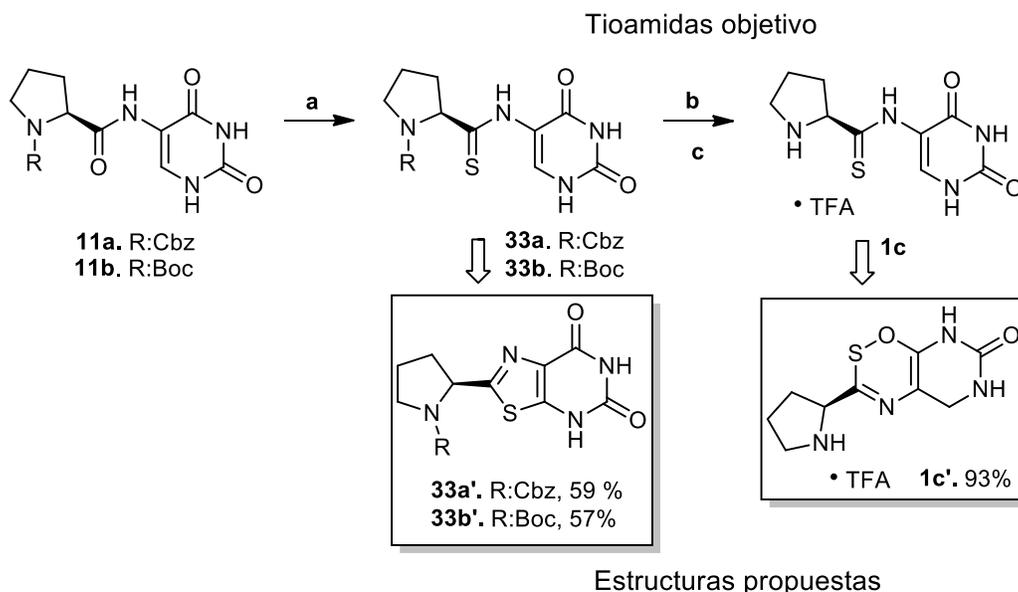
**Esquema 22.** Síntesis de la prolinamida **8c**. (a) BnOH, KOH, 18-corona-6, Tolueno, calentamiento a reflujo; (b) **10b**, NMM, IBCF, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; o bien con (c) **10b**, DCC, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, (d) i. H<sub>2</sub>, Pd/C, MeOH, ii. TFA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

### h. Síntesis propuestas para los ACs **1c-d** y **6**.

En esta sección se describen las metodologías sintéticas exploradas para obtener la tioamida **1c**, la amina **1d** y la xantina **6**.

#### Síntesis del AC **1c**.

Con el fin de evaluar el efecto de acidez del NH en la prolinamida de aminouracilo (**1b**) se buscó sintetizar la tioamida **1c**. La reacción de tionación de las amidas **11a-b** se realizó con el reactivo de Lawesson (RL) y se observó que dependiendo de su pureza se obtiene un producto con un rendimiento aceptable. De lo contrario, se genera una mezcla muy compleja con poco o nada de producto.<sup>40</sup> El uso de otro agente de tionación como P<sub>4</sub>S<sub>10</sub> también genera una mezcla compleja. Los crudos de reacción fueron fraccionados por cromatografía en columna y se analizaron por las técnicas de RMN y espectrometría de masas, con el fin de localizar el compuesto. La fracción mayoritaria donde se sospechó se encontraba el producto, se utilizó para la reacción de desprotección. La reacción de hidrogenólisis del compuesto considerado como **33a** no se consiguió, posiblemente por la desactivación del paladio por el azufre. Aun así, este compuesto sirvió para evaluar la síntesis del compuesto **1d** que se mencionará más adelante. Por otro lado, el compuesto pensado como **33b** se desprotegió en medio ácido (**Esquema 23**).



**Esquema 23.** Síntesis y propuesta estructural de las tioamidas **33a'-b'** y **1c'**. (a) RL, Tolueno, calentamiento a reflujo, (b) TFA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, o bien H<sub>2</sub>, Pd/C, MeOH.

40. a) El reactivo de Lawesson, ya sea comercial o por síntesis, tiene diferentes grados de pureza y debe cumplir con un punto de fusión de 228-230 °C para asegurar la reacción de tionación.

b) Thomsen, I., Clausen K., Scheibye S., Lawesson, S.-O. *Org. Synth.* **1984**, 62, 158.

El análisis por RMN y espectrometría de masas de la fracción mayoritaria del producto de la tiónación permitió proponer las estructuras de **33a'-b'**. En el espectro de RMN de ambos compuestos se observan impurezas que complican su análisis, pero pueden distinguirse señales propias del núcleo de pirrolidina y señales características del uracilo, aunque desplazadas de su valor típico. Adicionalmente, no se encontró el valor característico del tiocarbonilo (200 ppm) pero sí un valor distintivo del C2 del tiazol (153 ppm). En el análisis por espectrometría de masas se determinó que se perdieron 2 hidrógenos en la estructura. Con esta información se propusieron las estructuras **33a'-b'** (**Figura 68-70**, Anexo de RMN).

Debido a que la reactividad de estos compuestos se debe al núcleo de pirrolidina, aparentemente intacto, se decidió desproteger el compuesto **33b'**. El producto desprotegido **1c'** se obtuvo sin impurezas. El análisis por RMN permite observar que ya no existe el CH del uracilo (~8.0 ppm), sino un CH<sub>2</sub> alifático (4.51 ppm / 43.24 ppm) que correlaciona con el heterociclo según el análisis de HMBC. También hay un valor del tipo tiazol (153 ppm) que correlaciona con el núcleo de pirrolidina por HMBC. Además, el análisis de espectrometría de masas corresponde a la masa buscada (M+1: 241). Aunque la estructura propuesta **1c'** explica las señales obtenidas en RMN y la masa del compuesto es la indicada, hacen falta un cuidadoso análisis por otras técnicas o derivatizaciones que confirmen o desmientan su estructura.

Al observar que la estructura de la pirrolidina está completa en el compuesto **1c'**, se optó por estudiar su capacidad como catalizador. No obstante, no es posible evaluar la acidez del NH de la prolinamida (**1b**) y la tioamida (**1c**).

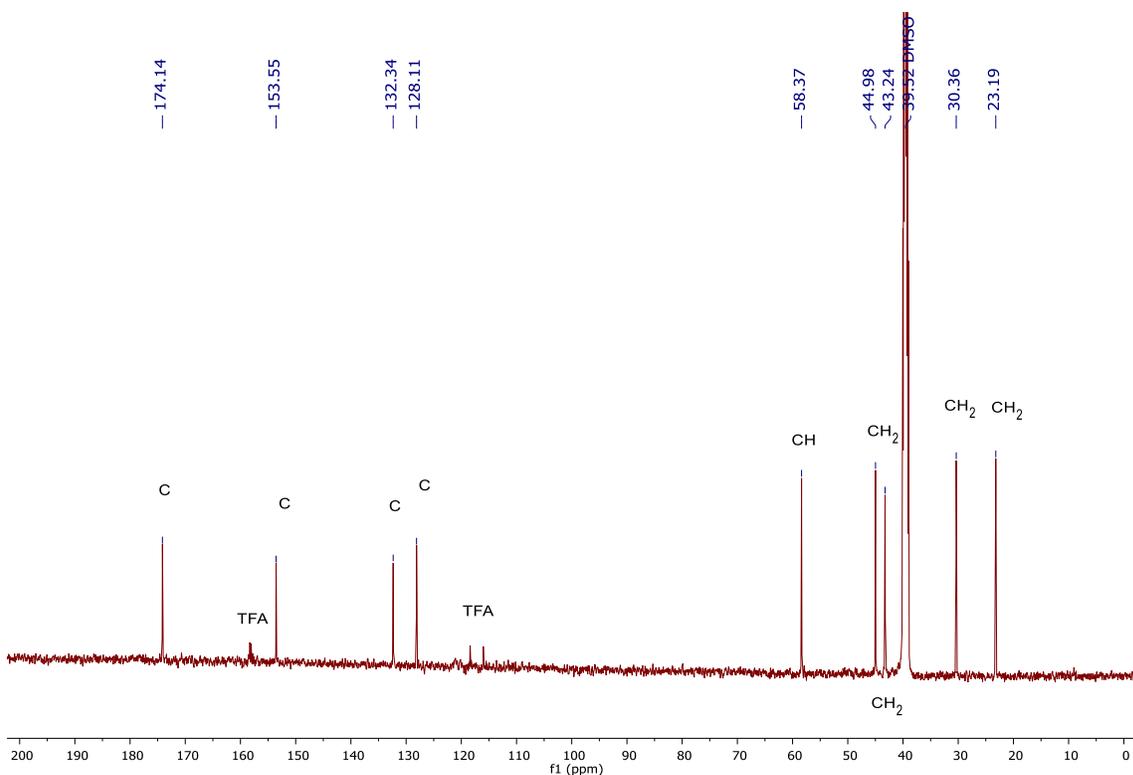
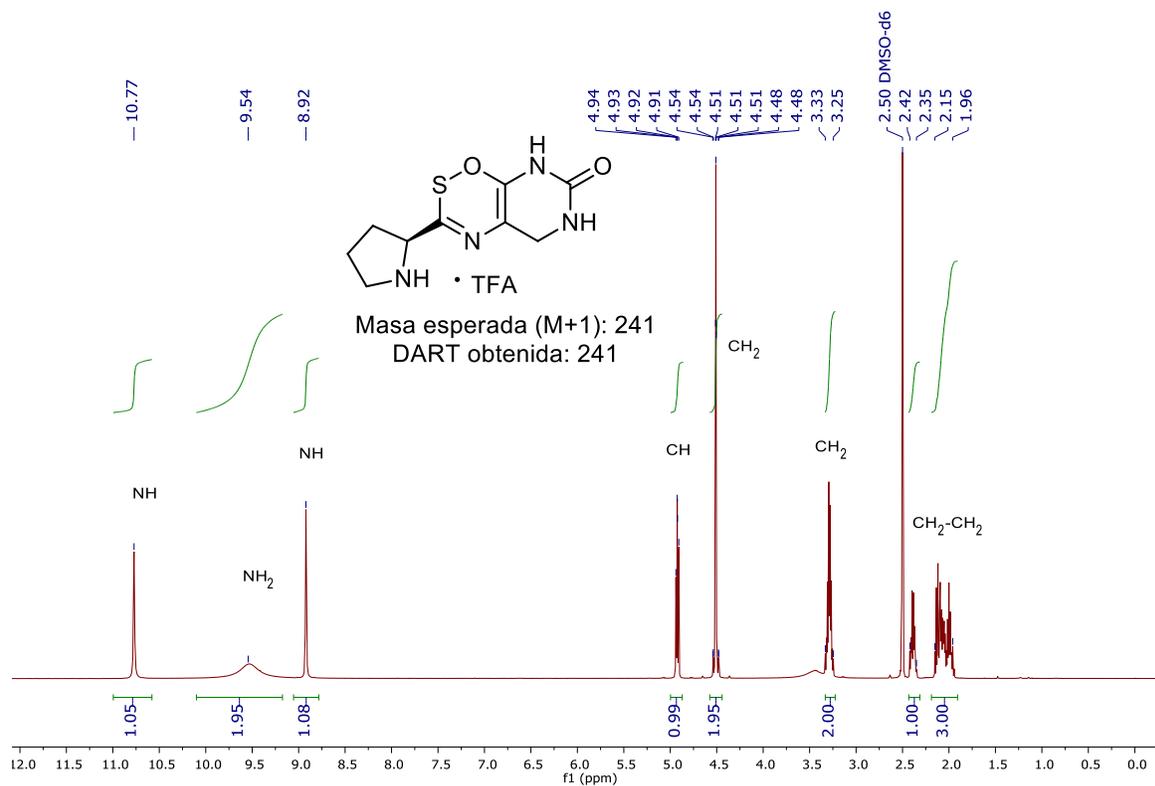


Figura. 14. Espectro de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C del compuesto propuesto como **1c'**.

### Síntesis del AC **1d**.

Se planteó sintetizar el compuesto **1d**, para tener un punto de comparación de un AC con mayor libertad conformacional y menor acidez del NH al no ser una amida. Para su obtención se estudiaron diferentes rutas de síntesis. En algunos casos se tiene evidencia de la formación del producto por espectrometría de masas, pero su aislamiento no se logró debido a la similitud en la polaridad de los otros subproductos. A continuación, se mencionan las rutas propuestas para esta prolinamina.

La primera ruta se planteó mediante una *sustitución nucleofílica* del aminouracilo (**5-AU**) y un electrófilo con OMs (**34**) o con Br (**22**) (condiciones **A** y **B** en verde, **Esquema 24**) en condiciones básicas. La reacción a temperatura ambiente o con calentamiento a reflujo sólo mostró trazas de otros productos por TLC.

La segunda aproximación engloba la *reducción del carbonilo* de las prolinamidas **11a-b**. Los experimentos con LiAlH<sub>4</sub> condujeron a la reducción del carbamato formando la *N*-metilpirrolidina,<sup>41</sup> la cual resultó insoluble en el medio de reacción (condiciones **C** y **D** en azul, **Esquema 24**). Debido a ello se cambió el grupo protector de Cbz a Boc, el cual es más resistente a las condiciones utilizadas, pero se observó el mismo comportamiento (**C**). En la reducción con borano (**E**) se observó un avance en la reacción por TLC y la separación por cromatografía en columna dio una fracción mayoritaria con impurezas, en donde se detectó la **1d-Boc** y **1d** por espectrometría de masas (**Figura 15**). También se propuso la reducción de la amida **11b** con BMS<sup>42</sup> (**F**), pero precipita después de 10 minutos de reacción, la mezcla se extrajo y se determinó que era materia prima (es posible que precipite el aducto borano-uracilo y por eso no avanza la reacción).

La tercera estrategia consistió en la *reducción de tioamidas e iminotioésteres*, estos grupos funcionales son más susceptibles a la reducción que las amidas (condiciones **H-L** en naranja, **Esquema 24**). Como los productos protegidos **33a-b** parecían coincidir con las estructuras propuestas se usaron para esta aproximación. Para llevar a cabo la desulfurización, se alquiló la tioamida **33a-b** con MeI seguido de una reducción con NaBH<sub>3</sub>CN (**H**) o con NaBH<sub>4</sub> (**J**). Sin embargo, en ambos casos se obtuvo el producto *S*-alquilado que se sospechó como **VIIa-b**.<sup>43</sup> La reducción de la tioamida **33a-b** en presencia del catalizador de Raney-Ni (**I** y **J**) generó las iminas propuestas como **IXa-b**, que se intentaron reducir sin éxito a 60 psi con H<sub>2</sub> y Pd/C.<sup>44</sup> También se probó la reducción con la presencia del reactivo de Meerwein seguido de una reducción con NaBH<sub>4</sub>, pero no se detectó el producto en el crudo de reacción (**K**).<sup>45</sup>

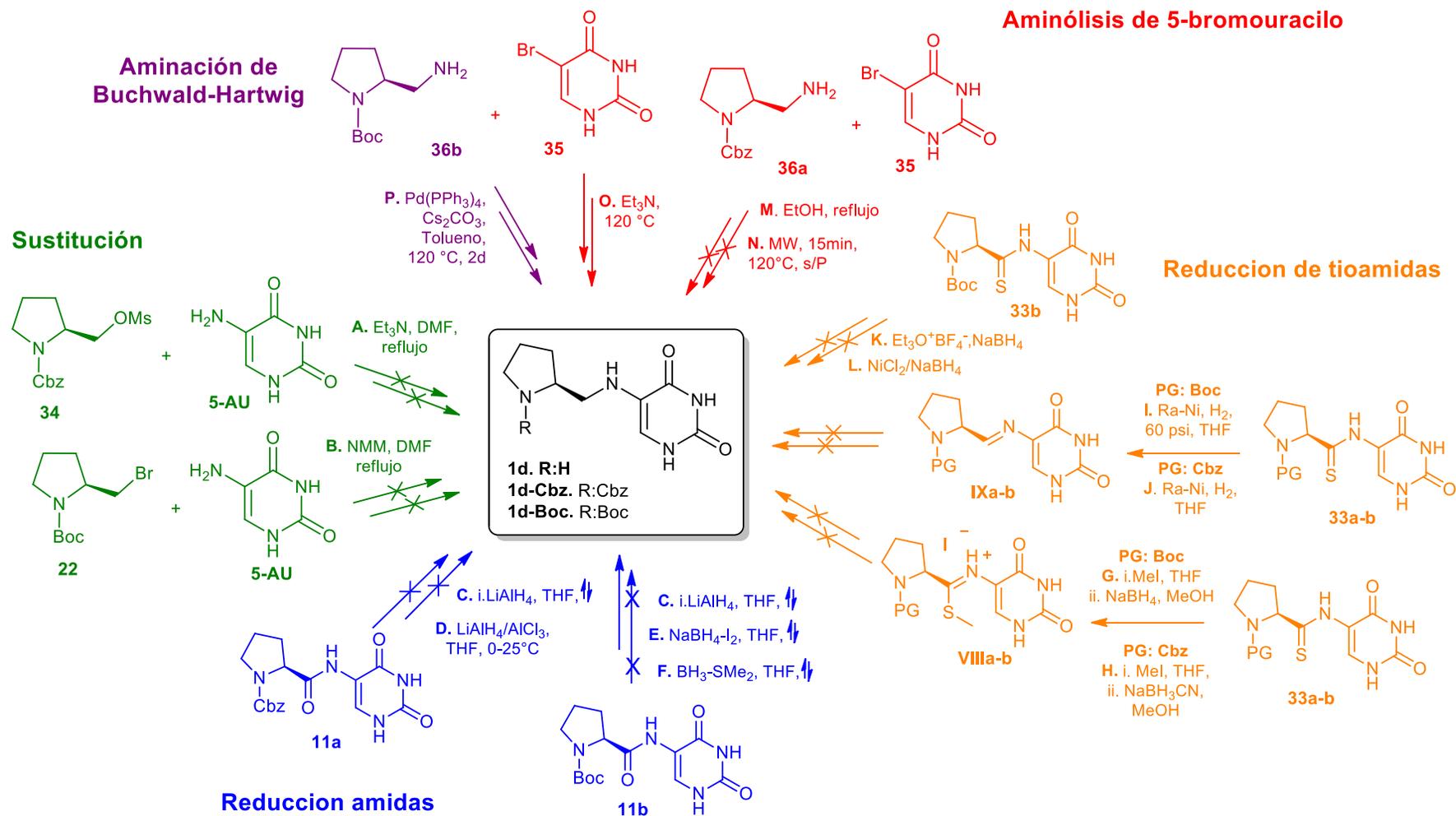
41. Herrmann, G., Bellus, D., Enders, D., Schaumann, E., Azov, V. A. *Science of synthesis: Houben-Weyl methods of molecular transformations. Category 5, Compounds with one saturated carbon-heteroatom bond. Vol. 40a, Amines and ammonium salts*, Stuttgart, Thieme, **2009**.

42. Prasad, B., Kant, B., Periasamy, M. *Tetrahedron*, **1992**, *48* (22), 4623–4628.

43. Isobe, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, *51* (3), 309–312.

44. Sundberg, J., Bloom, D. *J. Org. Chem.*, **1980**, *45* (17), 3383–3387.

45. Raucher, S., Klein, P. *Tetrahedron Letters*, **1980**, *21*, 4061–4064.

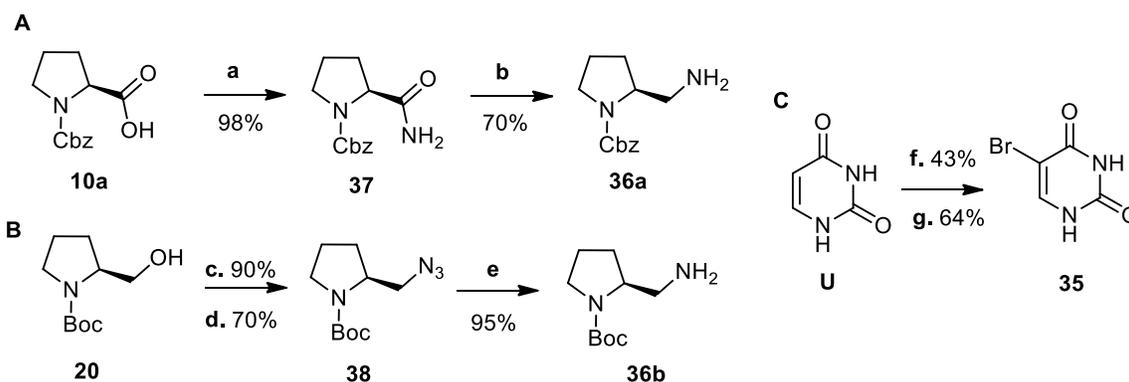


**Esquema 24.** Rutas propuestas para la síntesis de la amina **1d**. Sustituciones, reducciones amidas, reducción de tioamidas, aminólisis del 5-aminouracilo y aminación de Buchwald-Hartwig.

La última reacción con tioamidas involucró una reducción con NaBH<sub>4</sub>/ NiCl<sub>2</sub> (L), pero resultó un agente reductor muy fuerte, porque solo se detectaron compuestos muy polares que no absorben en UV.<sup>46</sup> Aunque finalmente se concluyó que no se trata de las tioamidas **33a-b**, se observaron cambios físicos en los productos, como el color y la polaridad. En los análisis por RMN y por espectrometría de masas aparecieron nuevas señales e iones moleculares.

Ya que la síntesis a partir de la desconexión C-N (aminouracilo-metilpirrolidina) no fue posible, se abordó otra síntesis a partir de la desconexión entre el nitrógeno y el uracilo (prolinamina-uracilo), donde se optó por analizar metodologías que involucraron *reacciones de aminación* (condiciones M-O y P, Esquema 24). Para ello fue necesario sintetizar las pirrolidinas (**36a-b**) y el 5-bromouracilo (**35**) de metodologías descritas en la literatura (Esquema 25). En un inicio se propuso la *aminólisis de 5-bromouracilo* con la pirrolidina **36a** en etanol con calentamiento a reflujo (M) y después en microondas (N), pero no se observó la formación del producto por estas rutas. Cambiando el grupo protector a Boc, se hizo reaccionar un exceso de la pirrolidina **36b** con el uracilo **35** en medio básico a 120 °C en una ampollita obteniendo el producto **1d-Boc** con un rendimiento menor al 5% (O).<sup>47-49</sup> También se analizó la posibilidad de una *aminación de Buchwald-Hartwig* entre los compuestos **36b** y **35**, donde igualmente se observó por TLC la formación del producto **1d-Boc** y otros compuestos.

Estas últimas propuestas de síntesis (O y P), arrojan la posibilidad de sintetizar la prolinamina **1d-Boc**, pero sería necesario explorar otras condiciones de reacción y reactivos (catalizador, ligando, base) para optimizarlas. Incluso la ruta E podría seguir explorándose si se cambia el grupo protector a uno que no se reduzca por este agente como son Bn o Tr.



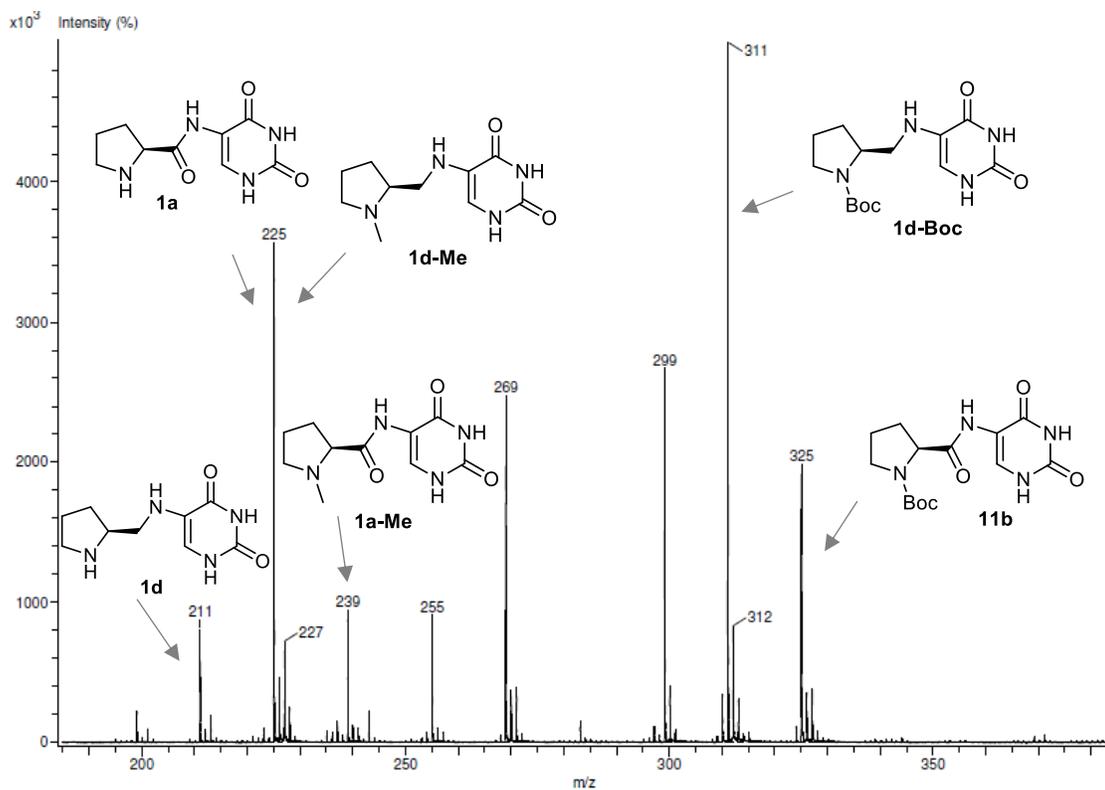
**Esquema 25.** Síntesis de las 2-aminometilpirrolidinas **36a-b** y el bromouracilo **35**. (a) IBCF, NMM, NH<sub>4</sub>OH concentrado; (b) NaBH<sub>4</sub>-I<sub>2</sub>, THF; (c) MsCl, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (d) NaN<sub>3</sub>, DMF, (e) Pd/C, H<sub>2</sub>, EtOH, (f) NBS, DMF o bien por (g) CAN, LiBr, DMF.

46. Jean, M., Le Roch, M., Renault, J., Uriac, P. *Org. Lett.*, **2005**, 7, 13

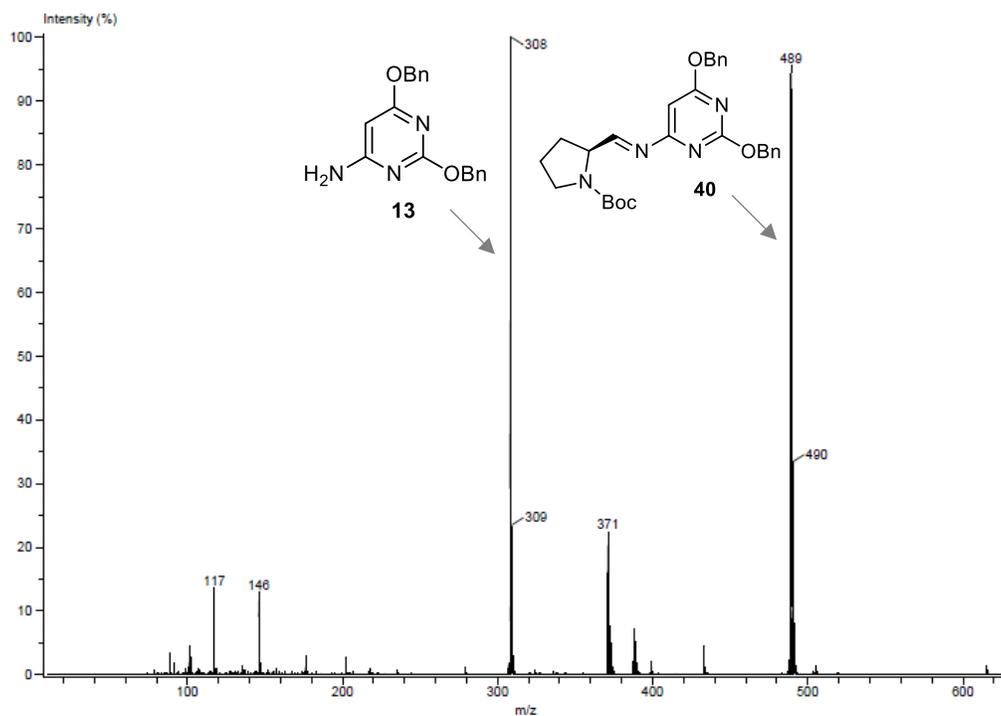
47. Boncel, S., Gondela, A., Maczka, M., Tuskiewicz, M., Grec, P., Hefczyk, B., Walczak, K. *Synthesis*, **2011**, 4, 603–610.

48. Woei-Ping F., Yuh-Tsy C., Yann-Ru C., Yie-Jia C. *Tetrahedron*, **2005**, 61, 3107–3113.

49. Nguyen, Ruda, Schipani, Kasinathan, Leal, Musso-Buendia, Kaiser, Brun, Ruiz-Pérez, Sahlberg, Johansson, González-Pacanoska, Gilbert, *J. Med. Chem.*, **2006**, 49 (14), 4183–4195.



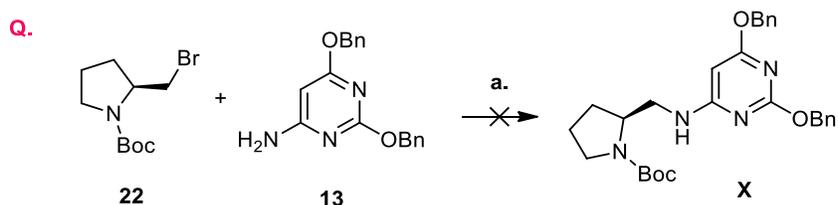
**Figura 15.** Espectrometría de masas (DART+) para la fracción mayoritaria que contiene el precursor de **1d** por reducción con borano (**E**).



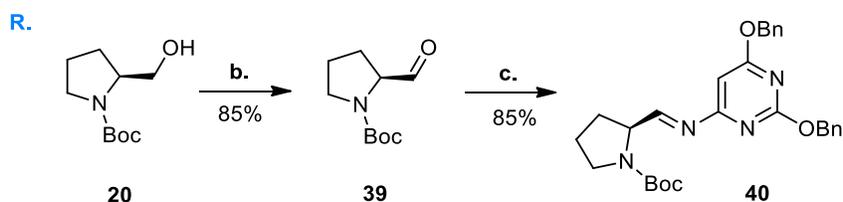
**Figura 16.** Espectrometría de masas (DART+) para la fracción que contiene la imina **40** (**R**).

En la síntesis de otros compuestos ayudó la derivatización del uracilo en una pirimidina O-bencilada (**13**), por lo que se propuso utilizarla en las siguientes aproximaciones. Continuando con el objetivo de formar una prolinamina con aminouracilo, se consideró evaluar la reacción entre la aminopirimidina **13** y la pirrolidina **22**, en presencia de una base fuerte para promover una *reacción de sustitución*; sin embargo, no se observó la formación del producto (**Ruta Q**). Finalmente, se intentó la *aminación reductiva* (**ruta R**) entre prolinal (**39**) y la aminopirimidina **13** en presencia de  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$  como reductor. Se obtuvo la imina **40** como producto mayoritario (**Figura 16 y Esquema 26**).<sup>50</sup>

### Sustitución



### Aminación reductiva

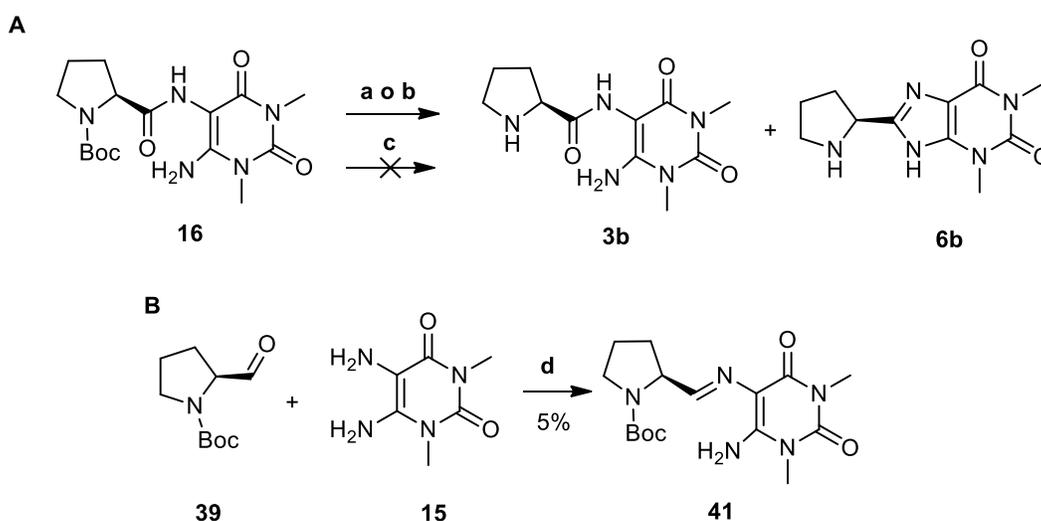


**Esquema 26.** Propuesta de síntesis para aminopirimidina **XI** y **40**. (a)  $\text{NaH}$ , DMF,  $110\text{ }^\circ\text{C}$ , (b)  $(\text{COCl})_2$ , DMSO, TEA, (c) **13**, DCE, AcOH,  $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ .

50. Coats, S. J., Zhang, Yue-Mei; Shu-Chen I., Li, I., Miskowski, T. A., Scott, D. L., Breslin, H., De Corte, B. L., Wei, H. Patent: US2011/105455; 2011.

## Síntesis de los ACs 6a-b

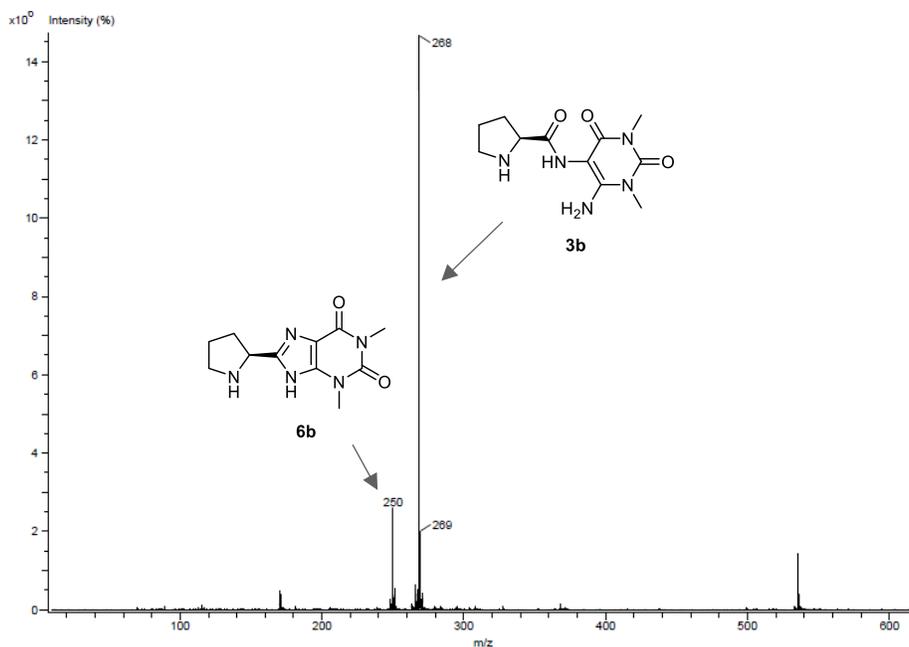
Otros ACs proyectados son las xantinas **6a-b**, las cuales ya no son amidas sino anillos de imidazol. Durante la desprotección de **16** con TFA y calentamiento moderado se observó la formación de la xantina **6b** como subproducto, pero fue difícil de separar por la alta polaridad de ambos compuestos (**Figura 17**). Se pensó en realizar la conversión completa a la xantina **6b** para emplearlo como AC. Sin embargo, el calentamiento a reflujo en condiciones ácidas (AcOH o TFA) no favoreció la formación de la xantina (**A, Esquema 27**).<sup>51</sup> De acuerdo a lo reportado en la literatura, otra opción era llevar a cabo esta reacción bajo condiciones básicas para lograr ciclar el anillo,<sup>52</sup> aunque el inconveniente sería la formación de un racemato. Aun así, no se detectó el producto por medio de un análisis de RMN del crudo de reacción. Se propuso la síntesis por ciclación oxidativa con FeCl<sub>3</sub> a partir de proinal (**39**) y el diaminouracilo **15**, pero sólo se detectó la formación de la imina **41** en un rendimiento menor al 5% (**B, Esquema 27**).<sup>53</sup>



**Esquema 27.** Propuestas de síntesis para la xantina **6b**. (a) AcOH, 60 °C, 24 h; (b) TFA, 24h, calentamiento a reflujo (c) KOH/EtOH, calentamiento a reflujo; (d) FeCl<sub>3</sub>, EtOH, calentamiento a reflujo.

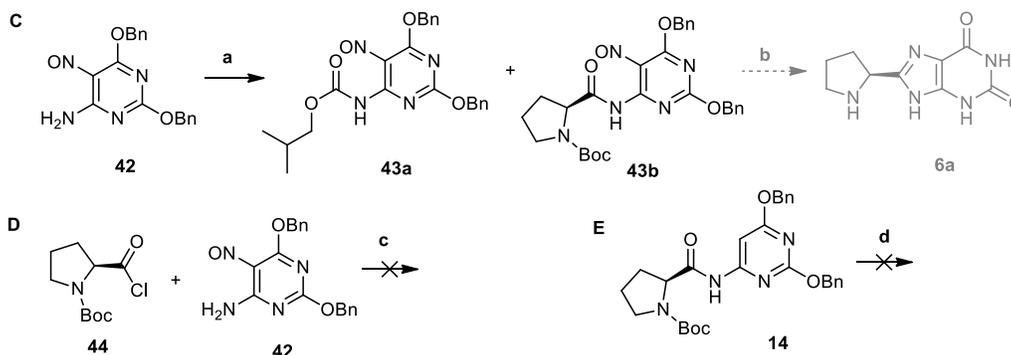
Una opción que puede probarse es calentar arriba de 80 °C la amida **16** en condiciones ácidas, pero en una ampollita. O bien, probar dos metodologías que han sido descritas con anterioridad, por ejemplo, formando una imina a través del reactivo de Meerwein<sup>52a</sup> o con HMDS<sup>52b</sup>.

51. a) Xu, M., Giacomo, F. D., Paterson, D., George, T. G. Vasella, A. *Chem. Commun.*, **2003**, 1452–1453.  
b) Peifer, M., Giacomo, F. D., Schandl, M., Vasella, A. *Helvetica Chimica Acta*, **2009**, 92,1134–1166.
52. a) Peet, Lentz, Dudley, Ogden, McCarty, Racke. *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 4015–4020.  
b) Weyler, S., Hayallah, A., Müller, C. *Tetrahedron*, **2003**, 59, 47–54.
53. Müller, C. E., Shi, D., Manning, M., Daly, J. W. *J. Med. Chem.* **1993**, 36, 3341–3349.



**Figura 17.** Espectrometría de masas de la amida **3b** y la xantina **6b**.

Para formar el anillo de imidazol se pensó en cambiar el tipo de química, empleando ahora iluros de fósforo, en una reacción tipo Wittig entre los grupos carbonilo de amida y nitroso del compuesto **43b** en presencia de  $\text{Ph}_3\text{P}$ . Al llevar a cabo la síntesis de la amida **43b** se obtuvo una mezcla compleja, en la cual se encontró la prolinamida **43b** y el carbamato **43a**. Al no lograr aislar el compuesto **43b** se decidió no proceder con el cierre del anillo suponiendo que aumentaría la complejidad de la mezcla (**C**, **Esquema 28**).<sup>51</sup> Incluso se buscaron dos alternativas más para formar la amida **43b**, con el fin de obtener menos subproductos. A partir de una reacción de sustitución entre el cloruro de ácido **44** y el nitroso **42** (**D**, **Esquema 28**) e intentando la nitrosación de la amida **14** (**E**, **Esquema 28**) pero no se obtuvieron resultados satisfactorios.

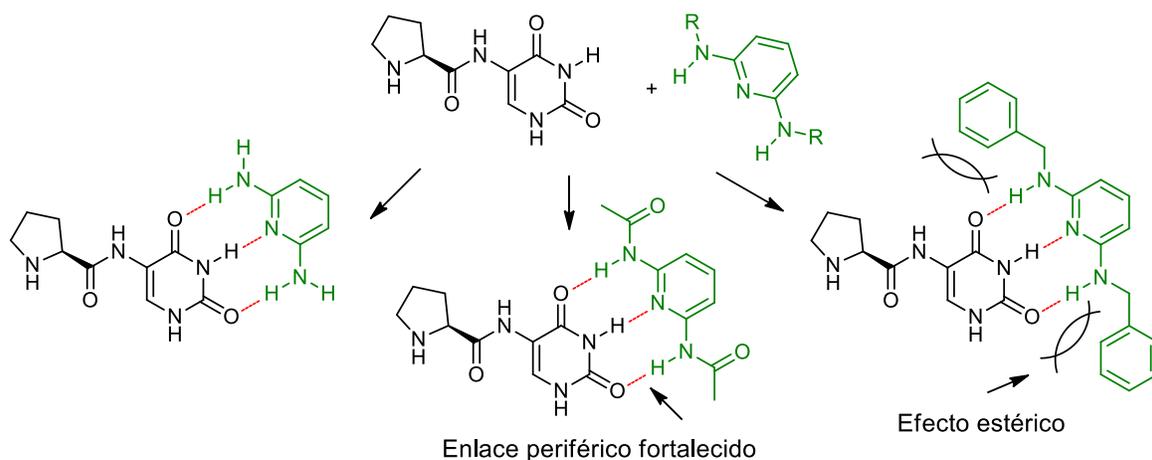


**Esquema 28.** Propuesta de síntesis para la obtención de la xantina **6a**. (a) **10b**, NMM, IBCF,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , (b) i.  $\text{Ph}_3\text{P}$ , xileno,  $120^\circ\text{C}$  ii. Desprotección, (c)  $\text{K}_2\text{CO}_3$  o bien con  $\text{Et}_3\text{N}$  en THF, (d) Nitrito de isoamilo, DMSO.

## B. Síntesis de módulos complementarios a uracilos.

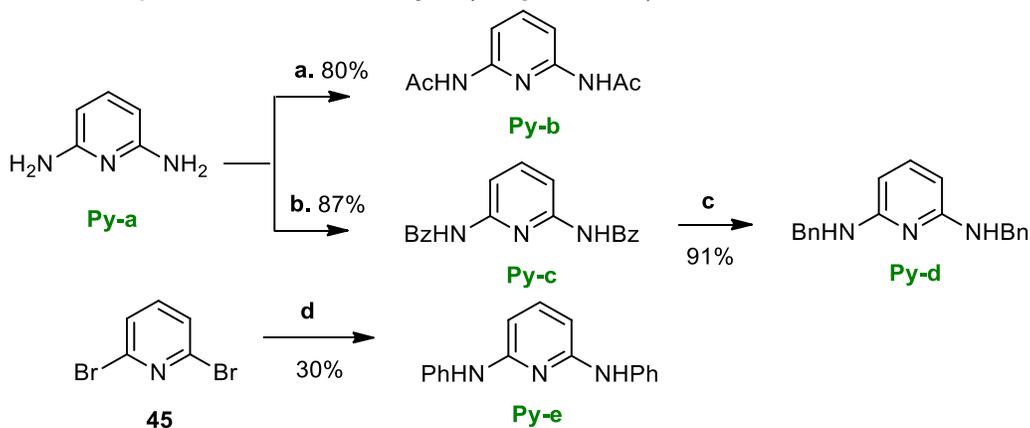
### a. Síntesis de diaminopiridinas.

Lo siguiente fue construir de manera sencilla los módulos que fueran complementarios al uracilo por enlaces de hidrógeno, es decir, que fueran una secuencia donador-aceptor-donador. Tomando como ejemplo la 2,6-diaminopiridina, esta formaría el enlace más fuerte con el NH del uracilo al ser el módulo más básico, cuando se añaden grupos acilo a los amino los enlaces de hidrógenos laterales se hacen más fuertes y cuando se añade un grupo R al amino se cambian las propiedades estéricas de este módulo (**Figura 18**).



**Figura 18.** Módulos complementarios a uracilo con diaminopiridinas.

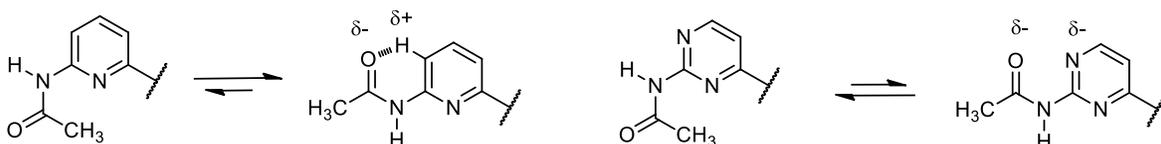
Las diaminopirimidinas **Py-b**, **Py-c** se sintetizaron a partir de la reacción con 2,6-diaminopiridina (**Py-a**) y el cloruro de ácido correspondiente, mientras que **Py-e** se obtuvo a partir de un acoplamiento de Buchwald-Hartwig. Estas piridinas se sintetizaron de acuerdo a metodologías ya descritas, con algunas adaptaciones. Por otro lado, la diaminopirimidina **Py-d** se obtuvo por la reducción de **Py-c** (**Esquema 29**).



**Esquema 29.** Síntesis de diaminopiridinas **Py-b-e** (a)  $\text{CH}_3\text{COCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , THF, (b)  $\text{BzCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , THF, (c)  $\text{LiAlH}_4$ , THF, (d) Anilina,  $t\text{-BuOK}$ ,  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , dppp, tolueno,  $90^\circ\text{C}$ ,  $\text{N}_2$ , (con 30 % del producto monosustituido).

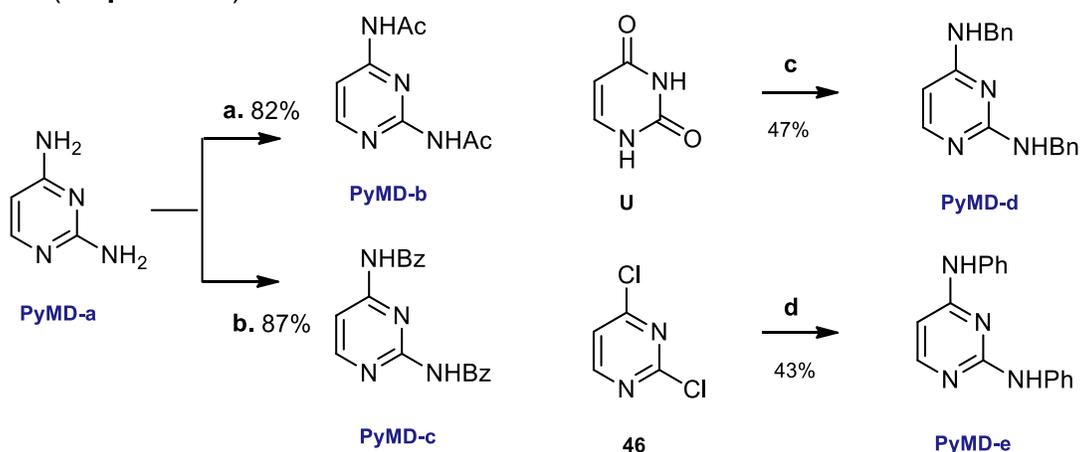
### b. Síntesis de diaminopirimidinas.

Con la 2,4-diaminopirimidina se afectan las propiedades electrónicas e incluso estéricas, ya que en algunos casos se cambia la conformación en las moléculas. Por ejemplo, en los compuestos diacilados la conformación del grupo acilo en el amino es diferente a la piridina ya que existe la repulsión electrostática entre el  $N^1$  y el carbonilo (**Esquema 30**).



**Esquema 30.** Conformación para unión por Watson-Crick.

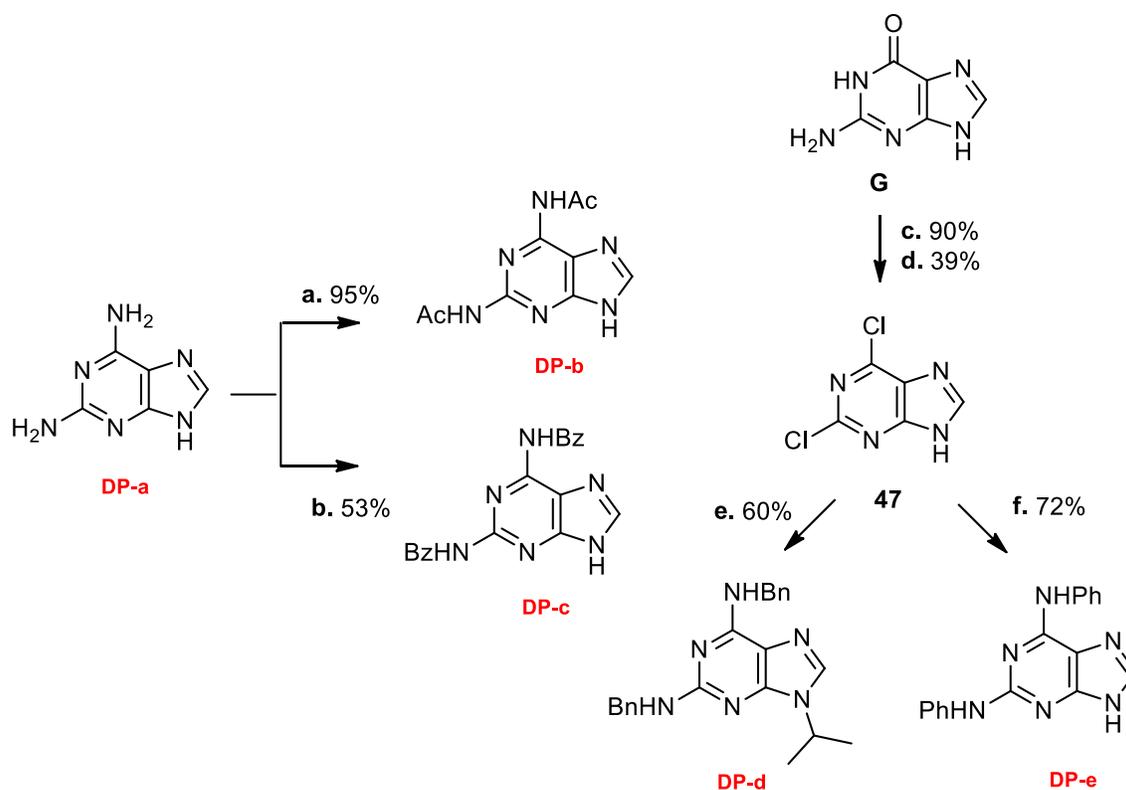
La reacción de cloruro de acetilo o anhídrido benzoico con la 2,4-diaminopirimidina (**PyMD-a**), permitió obtener **PyMD-b** y **PyMD-c**. La síntesis de la pirimidina bencilada **PyMD-d** se obtuvo por la siliación-aminación de uracilo, mientras que **PyMD-e** se llevó a cabo mediante 2,4-dicloropirimidina (**46**) por medio de la sustitución asistida por anilina en condiciones ácidas (**Esquema 31**).



**Esquema 31.** Síntesis de diaminopirimidinas **PyMD-b-e** (a)  $\text{CH}_3\text{COCl}$ , piridina, calentamiento a reflujo (b)  $\text{Bz}_2\text{O}$ ,  $200^\circ\text{C}$ , (c) Bencilamina, HMDS,  $p\text{-TsOH}$ ,  $120^\circ\text{C}$ , (d) Anilina, HCl,  $170^\circ\text{C}$ .

c. Síntesis de diaminopurinas.

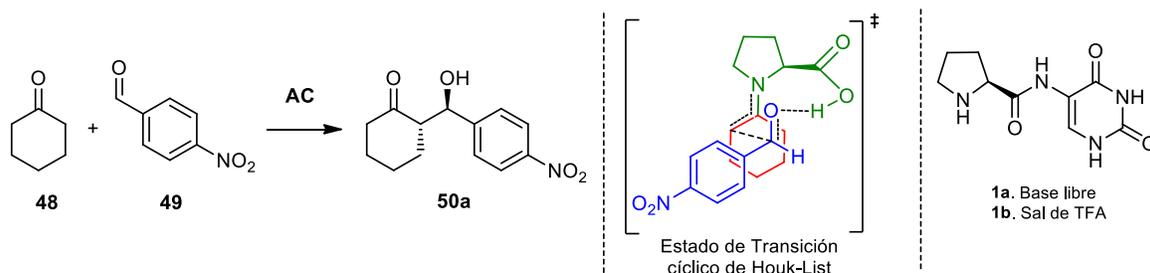
Las diaminopirimidinas **DP-b**, **DP-c** se obtuvieron a partir de la reacción con 2,6-diaminopurina (**DP-a**) y el anhídrido carboxílico correspondiente. Por último, las síntesis de **DP-d** y **DP-e** se describen a partir de 2,6-dicloropurina (**47**), obtenida por cloración de guanina, mediante la sustitución asistida por bencilamina y anilina, respectivamente (**Esquema 32**).



**Esquema 32.** Síntesis de diaminopurinas **DP-b-e** (a)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , piridina, calentamiento a reflujo (b)  $\text{Bz}_2\text{O}$ , piridina, calentamiento a reflujo, (c) i.  $\text{POCl}_3$ , DMF,  $80^\circ\text{C}$ , ii.  $\text{AcOH}$  ac, iii.  $\text{NaOH}$  ac,  $90^\circ\text{C}$ , (d)  $\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{HCl}$  conc.,  $\text{NaNO}_2$ , (e) i. Bencilamina,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $110 - 120^\circ\text{C}$ , ii. 2-Bromopropano,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , DMSO, iii. Bencilamina,  $160 - 170^\circ\text{C}$ , (f) i. Anilina, BuOH,  $130^\circ\text{C}$ , ii. Anilina, BuOH, TFA,  $150^\circ\text{C}$ .

### C. Pruebas catalíticas - Reacción aldólica.

El arquetipo de reacción para estudiar nuevos ACs con estructura de prolinamidas es la reacción aldólica entre cetonas y aldehídos.<sup>54</sup> Se eligió ciclohexanona (**48**) y *p*-nitrobenzaldehído (**49**) como reactivos para analizar la eficiencia de estos catalizadores y la hipótesis del autoensamble que los modifica. (**Esquema 33**).



**Esquema 33.** Reacción aldólica entre ciclohexanona y *p*-nitrobenzaldehído.

#### a. Exploración en el desempeño del AC **1a** como base libre.

Se empezó a estudiar **1a** debido a que su síntesis fue la más directa con respecto al resto de los catalizadores. De acuerdo a las condiciones estándar se eligió ciclohexanona (en exceso) como nucleófilo y *p*-nitrobenzaldehído como electrófilo, a una concentración de 0.5 M y 5 % mol de **1a**. Para la evaluación de estos catalizadores como CMA, que se unen por enlaces de hidrógeno (EH), sería deseable utilizar un disolvente no aceptor de EH, pero debido a la polaridad de estas moléculas no se pueden usar disolventes no polares como tolueno. Se empleó cloroformo, metanol y una mezcla de éstos, durante 72 h de reacción y monitoreando en TLC. Se observó que en un disolvente poco polar como cloroformo no es soluble el catalizador y por ello hay un bajo rendimiento. Debido a la estructura del uracilo se requieren disolventes polares y a partir de una proporción 2 a 1 de cloroformo-metanol se logró un buen rendimiento y selectividad (**Tabla 2**).

**Tabla 2.** Efecto del disolvente en la reacción entre ciclohexanona y *p*-nitrobenzaldehído con **1a**.<sup>[a]</sup>

Exp	Disolvente	R (%) <sup>[b]</sup>	dr <sup>RMN</sup> <i>anti/syn</i>	ee (%) <sup>[c]</sup>
1	— <sup>[d]</sup>	71	89:11	80
2	CHCl <sub>3</sub>	7	75:25	62
3	CHCl <sub>3</sub> :MeOH (2:1)	71	92:8	88
4	MeOH	73	95:5	82

<sup>[a]</sup> Condiciones de reacción: ciclohexanona (1.5 mmol), *p*-nitrobenzaldehído (0.3 mmol) y catalizador (5 mol%), 0.5 M, T amb, 72 h. <sup>[b]</sup> Rendimiento aislado. <sup>[c]</sup> Determinado por análisis de HPLC. <sup>[d]</sup> Ciclohexanona como disolvente.

54. List, B., Lerner, R. A., Barbas III. C. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 2395–2396.

Aunque se observaron resultados alentadores (**Exp 3-4, Tabla 2**), se detectaron diferencias entre los lotes de **1a** sintetizados. Los catalizadores mostraron diferencias en color, morfología, puntos de fusión, grado de solubilidad e incluso diferente capacidad de hidratación. Fue desconcertante que cada lote tuviera un resultado diferente al evaluarlo en la reacción modelo. Cabe mencionar que esto no se debe a error experimental en las cantidades de pesado, o calidad de los reactivos/disolventes ya que cada experimento individual fue reproducible (**Tabla 3**).

**Tabla 3.** Efecto del lote en la reacción entre ciclohexanona y *p*-nitrobenzaldehído con **1a**.<sup>[a]</sup>

Exp	Lote	R (%) <sup>[b]</sup>	dr <sup>RMN</sup> anti/syn	ee (%) <sup>[c]</sup>	Características del lote <sup>[d]</sup>
1	L1	70	90:10	82	160 – 161 °C, beige, espuma, soluble, higroscópico, 3 d / CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> -MeOH.
2	L2	62	80:20	72	250 °C, café claro, polvo fino, soluble, higroscópico, 3 d / CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> -MeOH.
3	L3	11	97:3	92	152 – 154 °C, beige, granulado, insoluble, higroscópico, 10 min / MeOH.
4	L4	25	96:4	92	165 – 170 °C, blanco, granulado, insoluble, no higroscópico, 10 min / MeOH.
5	L5	35	94:6	92	190 – 195 °C, blanco, granulado, insoluble, no higroscópico, 3 d / CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> -MeOH.

<sup>[a]</sup> Condiciones de reacción: ciclohexanona (1.5 mmol), *p*-nitrobenzaldehído (0.3 mmol) y catalizador (3.4 mol%), CHCl<sub>3</sub>:MeOH (2:1), 0.5 M, 72 h. <sup>[b]</sup> Rendimiento aislado. <sup>[c]</sup> Determinado por análisis de HPLC. <sup>[d]</sup> Características: pf, color, morfología, solubilidad, capacidad de hidratación, tiempo / sistema usado en la desprotección.

El producto obtenido por lote, al determinar su estructura por un análisis de RMN, mostró impurezas en diferentes proporciones e incluso descomposición (**L2**). Debido a estos problemas de estabilidad y otros asociados con el análisis de enantiómeros (*vide infra*), se dejó de estudiar **1a** como amina libre (**Figura 19 y Figuras 71a-b**, Anexo de RMN).

Adicionalmente, el análisis de la enantioselectividad en las Tablas 2-11 no representa en varios casos la enantioselectividad real de la reacción por lo cual es posible que no sea tan selectiva como parece. Esto se debe a que cuando se analizó por HPLC no se disolvió la totalidad de la muestra y la alícuota que se analizó representa solo una porción del total (**Figura 20**). Esto, que parecería trivial, tiene una consecuencia seria en el análisis. En una muestra enantioenriquecida hay dos posibilidades de cristalizar: (1) formar cristales homoquirales enantiomorfos (todos tienen la misma quiralidad *R* o *S*) y (2) formar cristales racémicos (en el cristal hay la misma cantidad de compuestos *R* que *S*). La proporción de cada uno depende de la sustancia y la relación de enantiómeros. Como estos cristales son diastereómericos, presentan distinta solubilidad de tal manera que al analizar una disolución parcialmente disuelta tiene muchas veces un exceso enantiomérico mayor al total de la muestra como lo ha demostrado Blackmond, ya que el enantiómero no deseado se queda en el cristal racémico, el cual es menos soluble.<sup>55</sup> Este error fue corregido posteriormente repitiendo todos los análisis subsecuentes. Por ello solo se muestra el ee de las Tablas 2-11 en ciertos casos para mostrar la tendencia, pero el valor de ee mostrado es seguramente superior al real de toda la muestra.

55. Blackmond, D. *Chem. Eur. J.*, **2007**, *13*, 3290–3295.

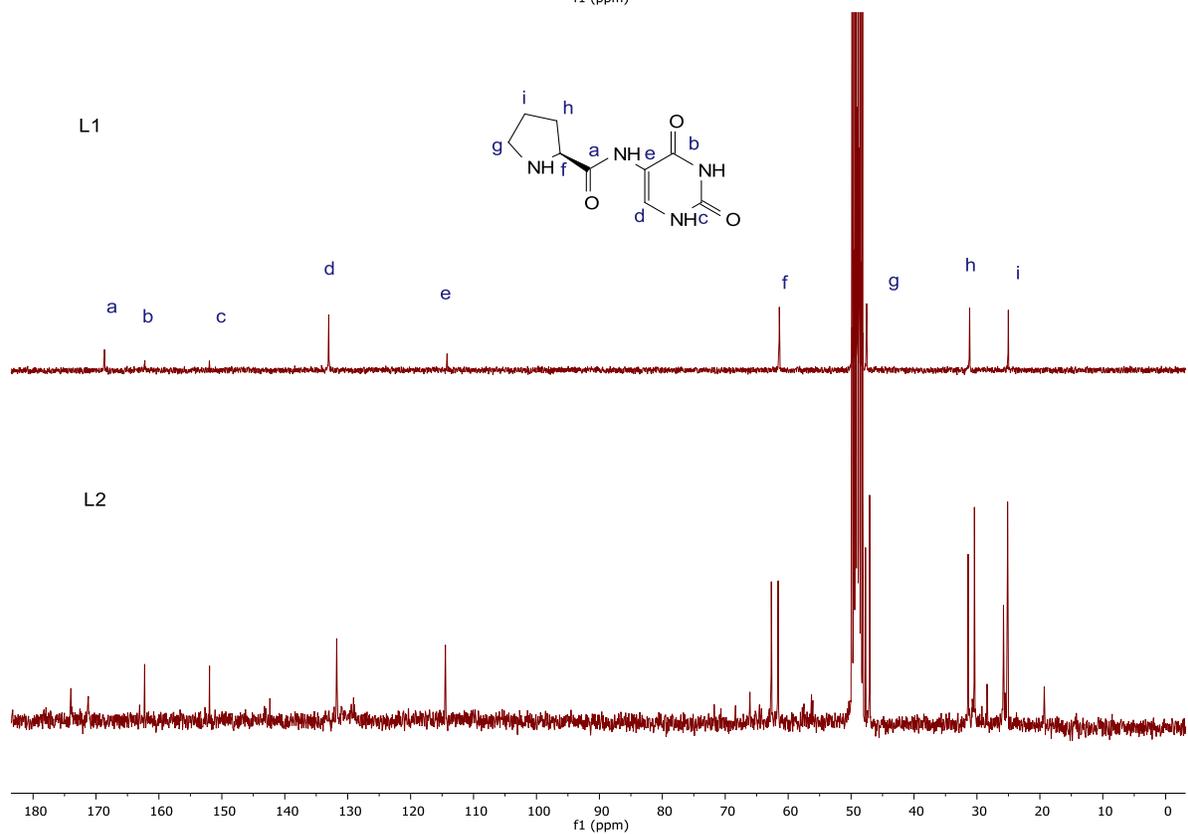
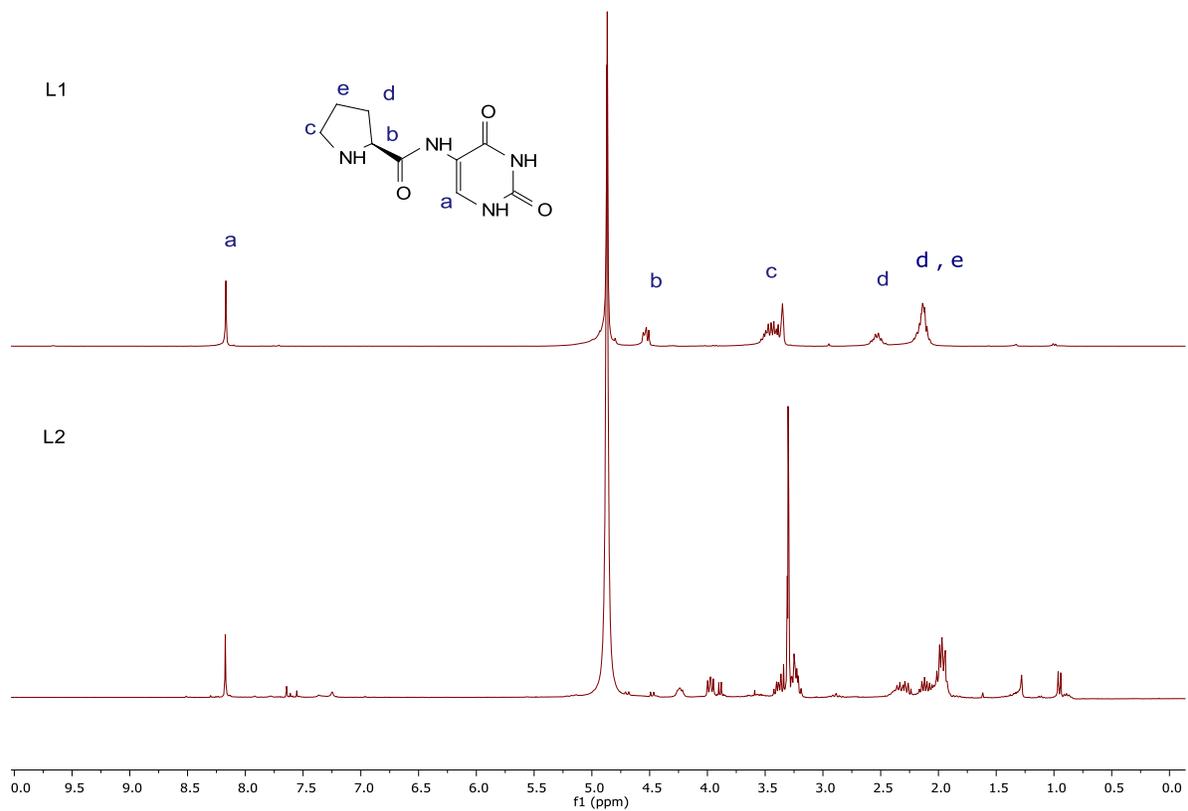
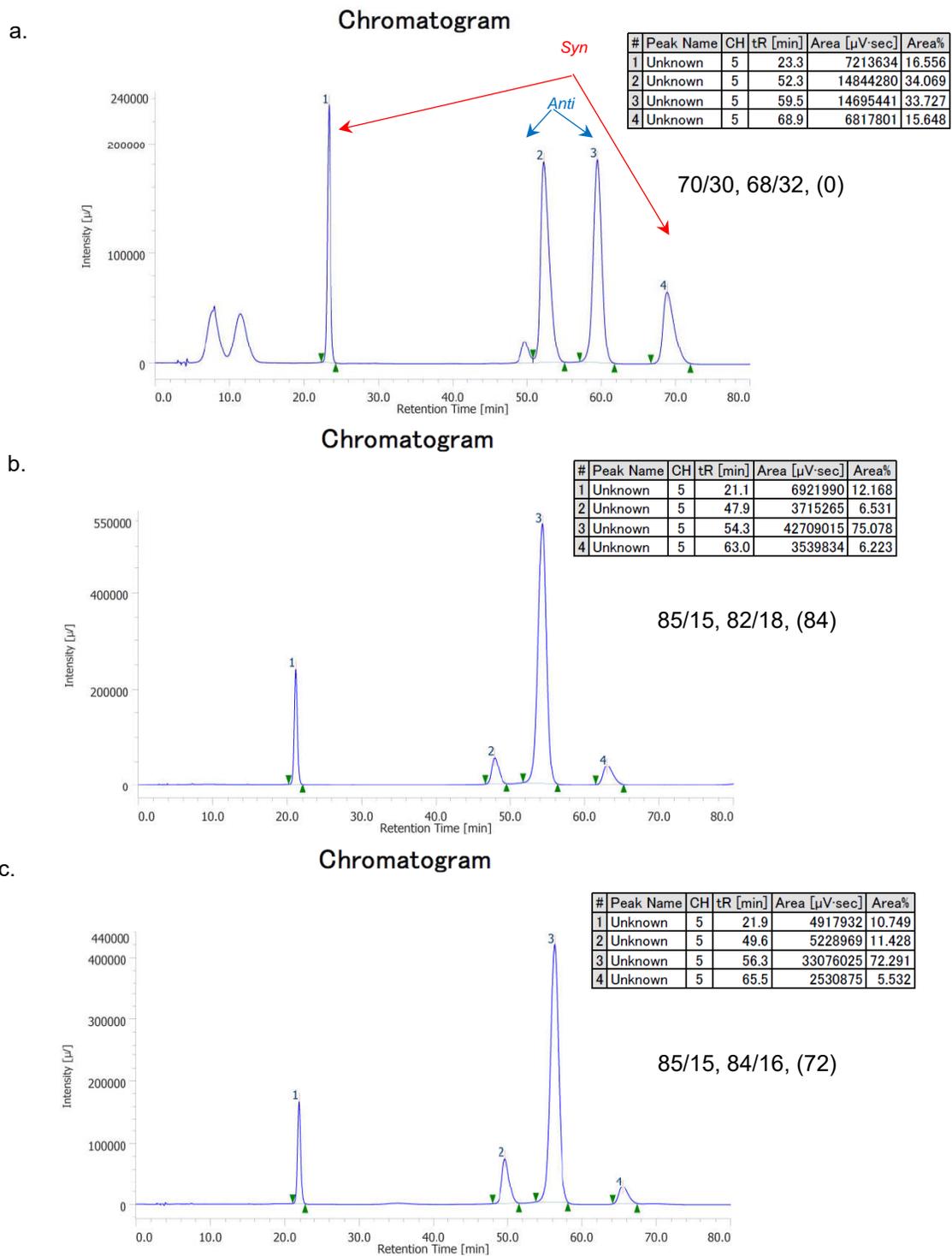


Figura 19. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  para el AC 1a del lote 1 y 2.



**Figura 20.** Cromatogramas de HPLC para el compuesto **50a**. (a) Muestra racémica, (b) muestra problema parcialmente disuelta, (c) muestra problema totalmente disuelta.

*b. Exploración en el desempeño del AC 1b·TFA.*

Debido a la variabilidad de **1a** como base libre, se evaluó la prolinamida como sal de trifluoroacetato (**1b**). Este compuesto resultó estable en disolución y con tiempos prolongados de almacenamiento. El catalizador fue poco soluble en estos disolventes y por ello se obtuvieron rendimientos en la reacción aldólica menores al 20%. Cabe mencionar que con cada lote independiente de **1b** se obtuvo un resultado semejante (**Tabla 4**).

**Tabla 4.** Efecto del disolvente en la reacción entre ciclohexanona y *p*-nitrobenzaldehído con **1b**.<sup>[a]</sup>

Exp	Disolvente	R (%) <sup>[b]</sup>	dr <sup>RMN</sup> <i>anti/syn</i>	ee (%) <sup>[c]</sup>
1	CHCl <sub>3</sub>	Trazas	-	-
2	CHCl <sub>3</sub> :MeOH (2:1)	11	97:3	92
3	MeOH	19	93:7	90
4	Dioxano	11	84:16	90
5	THF	9	84:16	98

<sup>[a]</sup> Condiciones de reacción: ciclohexanona (1.5 mmol), *p*-nitrobenzaldehído (0.3 mmol) y catalizador (3.4 mol%), 0.5 M, T amb, 72 h. <sup>[b]</sup> Rendimiento aislado. <sup>[c]</sup> Determinado por análisis de HPLC.

*c. Evaluación/optimización del AC 1b·TFA en CHCl<sub>3</sub>-MeOH.*

En una mezcla de *CHCl<sub>3</sub>-MeOH*, el catalizador no es totalmente soluble por lo que se queda suspendido en el medio de reacción. El catalizador sólido tiende a depositarse en las paredes del vial donde se lleva a cabo la reacción, por lo que es necesario volver a suspenderlo ocasionalmente en la mezcla de disolventes. La consecuencia de la baja solubilidad del AC se muestra en el **Exp. 3**, donde se observó que de 4 experimentos bajo las mismas condiciones se obtuvo la misma selectividad, pero en rendimientos del 14 al 40 % (**Tabla 5**).

**Tabla 5.** Efecto de la concentración en la reacción entre ciclohexanona y *p*-nitrobenzaldehído con **1b**.<sup>[a]</sup>

Exp	[M]	R (%) <sup>[b]</sup>	dr <sup>RMN</sup> <i>anti/syn</i>	ee (%) <sup>[c]</sup>
1	0.5	11	97:3	92
2	0.66	24	93:7	99
3	0.88	14-40	97:3	98
4	1.0	24	95:5	100
5	2.0	12	83:17	88

<sup>[a]</sup> Condiciones de reacción: ciclohexanona (1.5 mmol), *p*-nitrobenzaldehído (0.3 mmol) y catalizador (3.4 mol%), CHCl<sub>3</sub>:MeOH (2:1), 0.5 M, T amb, 72 h. <sup>[b]</sup> Rendimiento aislado. <sup>[c]</sup> Determinado por análisis de HPLC.

Al estudiar el porcentaje del catalizador en la reacción, no se encontró ningún efecto debido a que la cantidad máxima del catalizador está dada por su constante de solubilidad (máxima cantidad soluble del catalizador) (**Tabla 6**).

**Tabla 6.** Efecto del porcentaje de catalizador en la reacción entre ciclohexanona y *p*-nitrobenzaldehído con **1b**.<sup>[a]</sup>

Exp	AC (%)	R (%) <sup>[b]</sup>	dr <sup>RMN</sup> <i>anti/syn</i>	ee (%) <sup>[c]</sup>
1	0.7	11	98:2	98
2	3.4	11	97:3	92
3	6.6	11	99:1	99
4	13.2	17	98:2	100

<sup>[a]</sup> Condiciones de reacción: ciclohexanona (1.5 mmol), *p*-nitrobenzaldehído (0.3 mmol) y catalizador (3.4 mol%), CHCl<sub>3</sub>:MeOH (2:1), 0.5 M, T amb, 72 h. <sup>[b]</sup> Rendimiento aislado. <sup>[c]</sup> Determinado por análisis de HPLC.

Para mejorar la solubilidad se decidió aumentar la temperatura del medio de reacción y con ello se consiguió aumentar de manera progresiva el rendimiento, pero la selectividad disminuye con ella (**Tabla 7**).

**Tabla 7.** Efecto de la temperatura en la reacción entre ciclohexanona y *p*-nitrobenzaldehído con **1b**.<sup>[a]</sup>

Exp	T (°C)	R (%) <sup>[b]</sup>	dr <sup>RMN</sup> <i>anti/syn</i>	ee (%) <sup>[c]</sup>
1	-5	trazas	-	-
2	20	14	97:3	98
3	40 <sup>[d]</sup>	62	84:16	65
4	50 <sup>[d]</sup>	54	55:45	34
5	60 <sup>[d]</sup>	61	49:51	20

<sup>[a]</sup> Condiciones de reacción: ciclohexanona (1.5 mmol), *p*-nitrobenzaldehído (0.3 mmol) y catalizador (3.4 mol%), CHCl<sub>3</sub>:MeOH (2:1), 0.5 M, 72 h. <sup>[b]</sup> Rendimiento aislado. <sup>[c]</sup> Determinado por análisis de HPLC. <sup>[d]</sup> En ampolleta.

#### d. Evaluación/optimización de **1b**. TFA en DMF.

La eficiencia del catalizador y posible función como CMA depende de la capacidad de formar enlaces de hidrógeno. Por ello, primero se exploraron disolventes que no fueran muy polares y fuertes aceptores de enlace de hidrógeno. Sin embargo, ante el problema de la solubilidad se decidió evaluarlo en disolventes polares.

En este caso con los disolventes polares se logra un buen rendimiento en la reacción, aunque disminuye la dr. En DMF (**Exp. 2**) el catalizador es soluble y se tiene el mejor rendimiento. En otras pruebas en donde se intentó disminuir la cantidad de DMF o DMSO (**Exp. 4-8**), se determinó que no hay un efecto positivo en el rendimiento de la reacción (**Tabla 8**).

**Tabla 8.** Efecto del disolvente en la reacción entre ciclohexanona y *p*-nitrobenzaldehído con **1b**.<sup>[a]</sup>

Exp	Disolvente	R (%)	dr <sup>RMN</sup> <i>anti/syn</i>	ee (%) <sup>[c]</sup>
1	DMSO	59	84:16	70
2	DMF	82	85:15	68
3	NMP	59	81:19	78
4	CHCl <sub>3</sub> :DMSO (1 : 1)	76	81:19	82
5	CHCl <sub>3</sub> :DMSO (2 : 1)	60	83:17	80
6	CHCl <sub>3</sub> :MeOH (1 :1)	22	87:13	92
7	CHCl <sub>3</sub> :DMF <sub>gotas</sub>	15	89:11	78
8	CHCl <sub>3</sub> :DMF (2:1)	24	91:9	72

<sup>[a]</sup> Condiciones de reacción: ciclohexanona (1.5 mmol), *p*-nitrobenzaldehído (0.3 mmol) y catalizador (5 mol%), DMF, T amb, 0.88 M, 72 h. <sup>[b]</sup> Rendimiento aislado. <sup>[c]</sup> Determinado por análisis de HPLC.

Se ajustaron las condiciones de porcentaje de AC y concentración en el nuevo medio elegido. El AC mostró una tolerancia entre el 5-20 % del AC con respecto al rendimiento y a la *dr*. Hay que mencionar que a partir del 10% hay un exceso de catalizador que se observa en las paredes del vial y no alcanza a interactuar en el medio en la reacción. (**Tabla 9**). Para mantener la menor carga catalítica posible y la mejor *dr*, se mantuvo a 5% de AC para los experimentos subsecuentes.

**Tabla 9.** Efecto del porcentaje mol de catalizador en la reacción entre ciclohexanona y *p*-nitrobenzaldehído con **1b**.<sup>[a]</sup>

Exp	AC (%)	R (%) <sup>[b]</sup>	dr <sup>RMN</sup> <i>anti/syn</i>	ee (%) <sup>[c]</sup>
1	1	15	90:10	60
2	5	80	87:13	68
3	10	87	85:15	66
4	20	92	83:17	68

<sup>[a]</sup> Condiciones de reacción: ciclohexanona (1.5 mmol), *p*-nitrobenzaldehído (0.3 mmol), 0.5 M, DMF, T amb, 72 h.

<sup>[b]</sup> Rendimiento aislado. <sup>[c]</sup> Determinado por análisis de HPLC.

Se puede considerar el mismo comportamiento entre las concentraciones de 0.5-0.88 M. Se eligió 0.88 M por ser la concentración más alta a la cual se lleva la transformación y se encuentra totalmente soluble el AC (**Tabla 10**).

**Tabla 10.** Efecto de la concentración en la reacción entre ciclohexanona y *p*-nitrobenzaldehído con **1b**.<sup>[a]</sup>

Exp	[M]	R (%) <sup>[b]</sup>	dr <sup>RMN</sup> <i>anti/syn</i>	ee (%) <sup>[c]</sup>
1	0.1	11	88:12	72
2	0.5	80	87:13	68
3	0.66	83	86:14	68
4	0.88	82	83:17	70
5	2.0	76	85:15	60

<sup>[a]</sup> Condiciones de reacción: ciclohexanona (1.5 mmol), *p*-nitrobenzaldehído (0.3 mmol) y catalizador (5 mol%), DMF, T amb, 72 h. <sup>[b]</sup> Rendimiento aislado. <sup>[c]</sup> Determinado por análisis de HPLC.

Se analizó la posibilidad de estudiar **1b** en su forma neutra, al adicionar una base externa al medio de reacción. Sin embargo, en la mezcla CHCl<sub>3</sub>-MeOH o DMF no se mejoró la selectividad (**Tabla 11**). Esta es una primera evaluación del comportamiento del AC **1b** en presencia de una base, por lo que sería necesario reanudar el análisis para tener resultados concluyentes.

**Tabla 11.** Efecto de la base en la reacción entre ciclohexanona y *p*-nitrobenzaldehído con **1b**<sup>[a]</sup>

Exp	Base (%)	R (%) <sup>[b]</sup>	dr <sup>rmn</sup> anti/syn	ee (%) <sup>[c]</sup>
1	-	27	97:3	98
2	TEA (1.25%)	48	85:15	82
3	TEA (2.5%)	60	86:14	82
4	TEA (5 %)	67	77:23	64
5	TEA (10 %)	58	56:44	26
6	DIPEA (1.25%)	43	85:15	78
7	NMM (1.25%)	54	74:26	72
8	NaHCO <sub>3</sub> (20%)	36	81:19	66
9	- <sup>[d]</sup>	82	83:17	70
10	TEA <sup>[d, e]</sup>	8	39:61	0
11	TEA (1.25%) <sup>[d]</sup>	90	89:11	84
12	TEA (2.5%) <sup>[d]</sup>	91	87:13	90
13	TEA (5 %) <sup>[d]</sup>	95	91:9	68
14	TEA (10 %) <sup>[d]</sup>	15	53:47	36
15	TEA (20 %) <sup>[d]</sup>	18	50:50	14

<sup>[a]</sup> Condiciones de reacción: ciclohexanona (1.5 mmol), *p*-nitrobenzaldehído (0.3 mmol) y catalizador (5 mol%), CH<sub>3</sub>Cl-MeOH, T amb, 0.88 M, 72 h. <sup>[b]</sup> Rendimiento aislado. <sup>[c]</sup> Determinado por análisis de HPLC. <sup>[d]</sup> En DMF como disolvente.

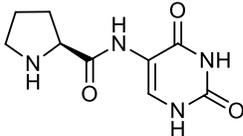
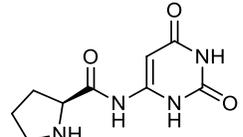
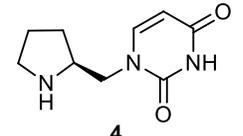
<sup>[e]</sup> Reacción en ausencia de **1b**·TFA y únicamente 10% de TEA.

#### e. Evaluación de los ACs **1a-b**, **2** y **4** como bases libres y sales.

Para evaluar el efecto del contraión del grupo amonio, se obtuvo el trifluoroacetato, clorhidrato y acetato a partir de la prolinamida con *N*-Boc **11b** y el ácido correspondiente. Mientras que la sal de benzoato se obtuvo de **1a** y la adición de BzOH en el medio de reacción. Comparando la actividad entre **1a** como base libre y las cuatro sales en CHCl<sub>3</sub>:MeOH como medio de reacción, se puede notar que la mejor selectividad se tiene con **1a** y **1b**·TFA aunque con un rendimiento muy bajo en el segundo caso (**Tabla 12, Exp 1, 3**). El catalizador con benzoato **1a**·BzOH tuvo buena selectividad, pero proviene de la protonación de **1a**, el cual como se ha mencionado tiene problemas de estabilidad con el tiempo (**Tabla 3**). Por otro lado, **1a**·AcOH generó una buena diastereoselectividad aunque con una baja enantioselectividad, este catalizador presenta otros subproductos que se observaron por TLC (**Tabla 12, Exp 6**). Con **1a**·HCl se suprimió la actividad catalítica, observando la formación de un gel en el medio de reacción (**Tabla 12, Exp 5**). Comparando solo **1a** y **1b** en DMF se observa que baja drásticamente la selectividad para el primero y mejora el rendimiento para el segundo (**Tabla 12, Exp 2,4**). El AC **2** como sal de TFA presentó una excelente selectividad, incluso en DMF como disolvente (**Tabla 12, Exp 8,9**). De acuerdo a la metodología diseñada para obtener el AC **2** no fue posible obtenerlo como

amina libre (**Esquema 13**), por lo que se neutralizó con NaHCO<sub>3</sub>, afectando notablemente en el desempeño del AC (**Tabla 12 10-11**). Adicionalmente, el espectro de RMN permitió determinar cierta descomposición del AC. Mientras que cuando se utiliza el AC **4** como base libre, baja el rendimiento, pero con la adición de un ácido se ayudó moderadamente en la selectividad (**Tabla 12, Exp 12-15**).

**Tabla 12.** Evaluación de los ACs **1a-b**, **2** y **4** como amina libre o sales.<sup>[a]</sup>

Exp	Catalizador	Ácido	R (%) <sup>[b]</sup>	dr <sup>RMN</sup> <i>anti/syn</i>	ee (%) <sup>[c]</sup>
1		----	70	90:10	88
2		---- <sup>[d]</sup>	28	47:53	42
3	 <b>1a.</b> Amina libre <b>1b.</b> Sal de TFA	TFA	30	97:3	92
4		TFA <sup>[d]</sup>	82	83:17	70
5		HCl <sup>[e]</sup>	3	75:25	78
6		AcOH <sup>[f]</sup>	43	84:16	42
7		BzOH <sup>[g]</sup>	44	93:7	86
8		TFA	55	91:9	96
9	 <b>2</b>	TFA <sup>[d]</sup>	98	88:12	94
10		---- <sup>[h]</sup>	31	69:31	26
11		BzOH <sup>[h]</sup>	18	66:34	26
12		TFA	71	72:28	66
13	 <b>4</b>	TFA <sup>[d]</sup>	67	72:28	54
14		---- <sup>[h]</sup>	46	75:25	50
15		BzOH <sup>[h]</sup>	32	76:26	66

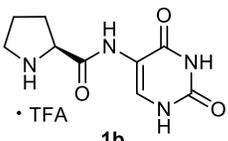
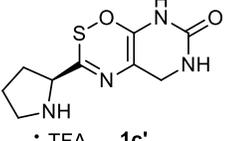
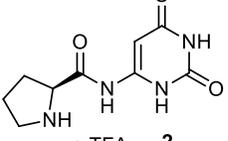
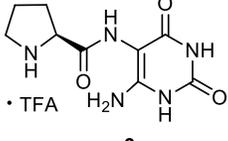
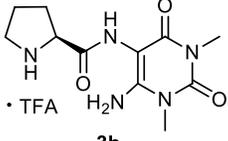
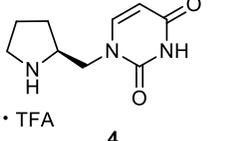
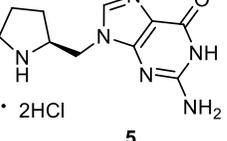
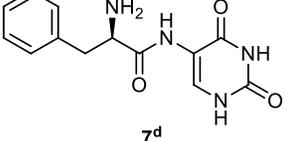
<sup>[a]</sup> Condiciones de reacción: ciclohexanona (1.5 mmol), *p*-nitrobenzaldehído (0.3 mmol) y catalizador (5 mol%), CHCl<sub>3</sub>:MeOH (2:1), T amb, 0.5 M, 72 h. <sup>[b]</sup> Rendimiento aislado. <sup>[c]</sup> Determinado por análisis de HPLC. <sup>[d]</sup> En DMF como disolvente. <sup>[e]</sup> Desprotección con HCl, se formó un gel. <sup>[f]</sup> Desprotección con AcOH, se observaron varios subproductos. <sup>[g]</sup> AC **1a** + BzOH (5 mol%). <sup>[h]</sup> La base libre se obtuvo de neutralización con NaHCO<sub>3</sub>.

f. Exploración de la reactividad de los ACs sintetizados.

Con base en los resultados obtenidos se decidió estudiar todos los catalizadores en DMF, ya que con este disolvente fue en el que se observó el mayor rendimiento y se garantiza que no habrá variaciones debido a la solubilidad.

Al evaluar los sistemas que son capaces de donar un enlace de hidrógeno adicional, el sistema **2** (con 6-aminouracilo) con el donador de enlace de hidrógeno adicional en posición  $\alpha$  fue muy selectivo. Por el contrario, los sistemas **3a** con donador de enlace de hidrógeno adicional en posición  $\beta$  como diaminouracilos **3a** y **3b** tuvieron menor rendimiento y selectividad. No fue sorprendente que el compuesto **4** no consiguiera una buena diastereoselectividad y enantioselectividad debido a la falta de un donador de enlace de hidrógeno. El AC **5** se encuentra como clorhidrato y no como trifluoroacetato por lo que suprimió la actividad catalítica. El AC **7** con fenilalanina, con una amina primaria en la estructura no presentó actividad catalítica.

**Tabla 13.** Evaluación de los nuevos ACs en la reacción aldólica entre ciclohexanona y *p*-nitrobenzaldehído.<sup>[a]</sup> Se muestra el rendimiento<sup>[b]</sup>, dr<sup>RMN</sup> y entre paréntesis ee<sup>[c]</sup> para cada experimento.

 • TFA <b>1b</b> 82 %, 83/17, (70)	 • TFA <b>1c'</b> 82 %, 71/29, (2)	 • TFA <b>2</b> 98 %, 88/12, (94)	 • TFA <b>3a</b> 46 %, 77/23, (66)
 • TFA <b>3b</b> 59 %, 82/18, (58)	 • TFA <b>4</b> 67 %, 72/28, (54)	 • 2HCl <b>5</b> Trazas	 <b>7d</b> 3 %, 43/57, (0)

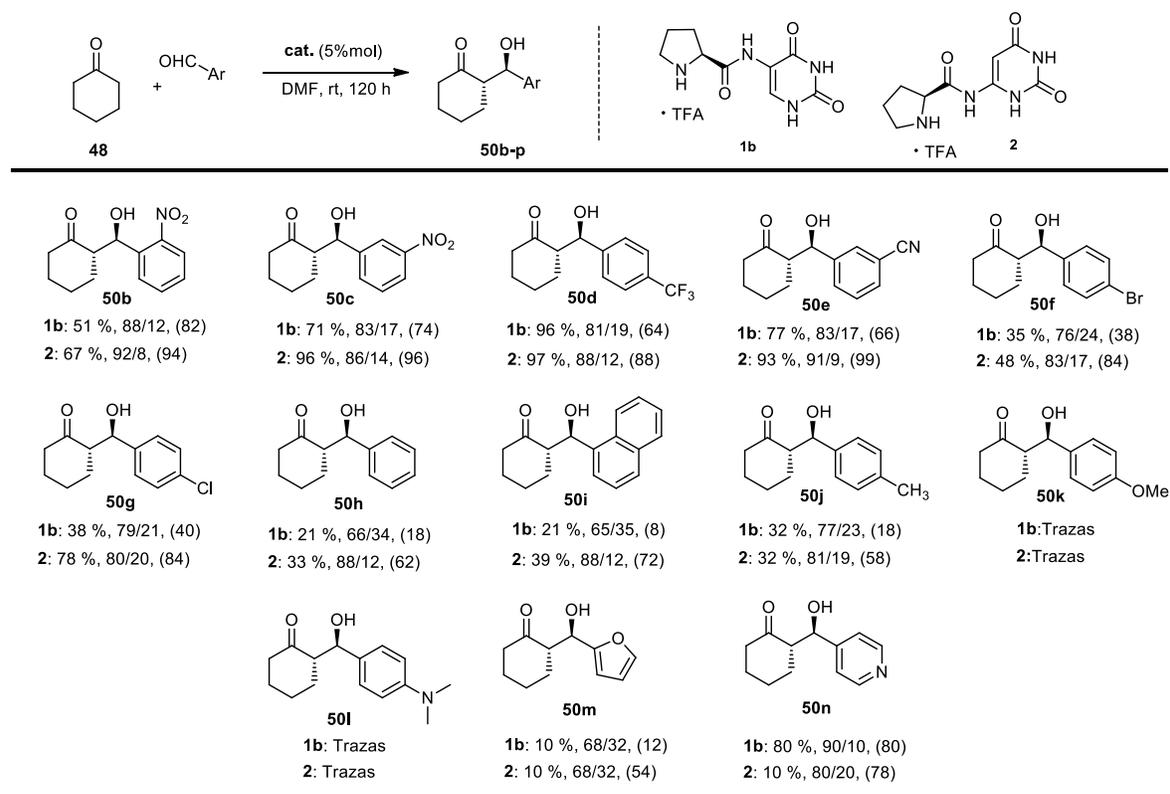
R %, dr *anti/syn*, (ee)

<sup>[a]</sup> Condiciones de reacción: ciclohexanona (1.5 mmol), *p*-nitrobenzaldehído (0.3 mmol) y catalizador (5 mol%), DMF, 0.88 M, 72 h. <sup>[b]</sup> rendimiento aislado. <sup>[c]</sup> Determinado por análisis de HPLC quiral. <sup>[d]</sup> Fue estudiado como amino libre y sal de TFA, ambos mostraron un rendimiento muy bajo.

g. Exploración de la reactividad de los ACs **1b** y **2** con diferentes electrófilos.

Se decidió evaluar los ACs **1b** y **2** con diferentes aldehídos, mostrando consistentemente el mejor desempeño del segundo catalizador sobre el primero. Se encontró una fuerte dependencia al carácter electrofílico del aldehído. Se obtuvieron buenos rendimientos y selectividades con aldehídos que tienen grupos electroattractores (**Tabla 14, 50b-g**). Para benzaldehído, 1-naftaldehído y *p*-tolualdehído se mostraron rendimientos y selectividades de moderadas a bajas (**Tabla 14, 50h-j**). Mientras que con aldehídos aromáticos con grupos electrodonadores no hubo formación del aldol (**Tabla 14, 50k-l**). Los aldehídos de anillos heterocíclicos también son dependientes del carácter del anillo. Por lo tanto, el aldehído que contiene al furano, rico en electrones, presentó una baja reactividad, mientras que con la piridina se obtuvo un comportamiento similar al fenilo con grupos electroattractores (**Tabla 14, 50m-n**).

**Tabla 14.** Alcance de los catalizadores **1b** y **2** con diferentes aldehídos aromáticos. <sup>[a]</sup> Se muestra el rendimiento<sup>[b]</sup>, dr<sup>RMN</sup> y entre paréntesis ee<sup>[c]</sup> para cada experimento.



R %, dr *anti/syn*, (ee)

<sup>[a]</sup> Condiciones de reacción: ciclohexanona (1.5 mmol), aldehído (0.3 mmol) y catalizador (5 mol%), DMF, 0.88 M, 120 h.

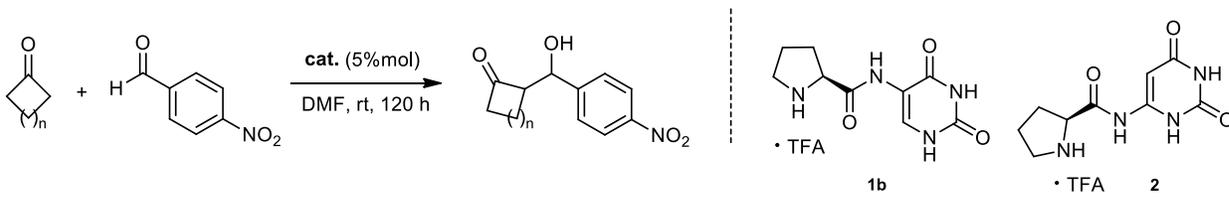
<sup>[b]</sup> Rendimiento aislado. <sup>[c]</sup> Determinado por análisis de HPLC quiral.

*h. Exploración de la reactividad de los ACs 1b y 2 con diferentes nucleófilos.*

*i. Cetonas cíclicas*

También se exploraron otras cetonas cíclicas. De nuevo, en todos los experimentos, el compuesto **2** supera al catalizador **1b**. Se puede notar que con la cetona cíclica de 4 miembros no hay diastereoselectividad, mientras que con la cetona de 5 miembros se favorece la diastereoselectividad *syn*. De manera significativa en las cetonas de 6 y 7 miembros se favorece la diastereoselectividad *anti* con alto ee empleando el AC **2** (Tabla 15).

**Tabla 15.** Evaluación de los ACs **1b** y **2** variando el tamaño del anillo de las cetonas. <sup>[a]</sup> Se muestra el rendimiento<sup>[b]</sup>, dr<sup>RMN</sup> y entre paréntesis ee<sup>[c]</sup> para cada experimento.



Product	Yield (%)	dr <sup>RMN</sup>	ee (%)
<b>51</b>	16%	56/44	(46) <i>anti</i> (28) <i>syn</i>
<b>52</b>	62%	31/69	(51) <i>anti</i> (44) <i>syn</i>
<b>50a</b>	82%	83/17	(70) <i>anti</i> (16) <i>syn</i>
<b>53</b>	84%	89/11	(74) <i>anti</i> (20) <i>syn</i>
<b>51</b>	50%	49/51	(80) <i>anti</i> (65) <i>syn</i>
<b>52</b>	60%	30/70	(77) <i>anti</i> (82) <i>syn</i>
<b>50a</b>	50%	88/12	(94) <i>anti</i> (4) <i>syn</i>
<b>53</b>	91%	86/14	(96) <i>anti</i> (40) <i>syn</i>

R %, r.d. *anti/syn*, (ee) *anti*  
(ee) *syn*

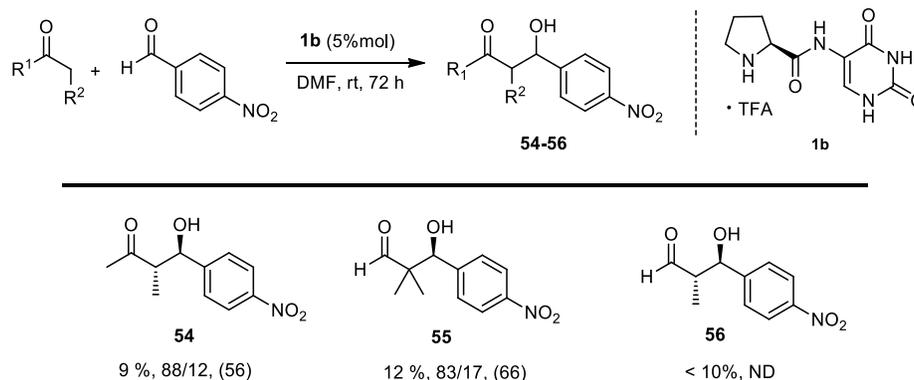
<sup>[a]</sup> Condiciones de reacción: ciclohexanona (1.5 mmol), aldehído (0.3 mmol) y catalizador (5 mol%), DMF, 0.88 M, 120 h.

<sup>[b]</sup> Rendimiento aislado. <sup>[c]</sup> Determinado por análisis de HPLC quiral.

*ii. Nucleófilos acíclicos y/o enolizables.*

Se encontró que, al emplear cetonas acíclicas, la reacción fue lenta y con aldehídos enolizables se presentaron reacciones aldólicas subsecuentes sobre el producto lo que evitó el aislamiento de estos compuestos como es el caso de **55** y **56** (Tabla 16).

**Tabla 16.** Evaluación de 2-butanona y aldehídos enolizables en la reacción aldólica promovida por **1b**.<sup>[a]</sup> Se muestra el rendimiento<sup>[b]</sup>, dr<sup>RMN</sup> o er<sup>HPLC</sup> y entre paréntesis ee<sup>[c]</sup> para cada experimento.



R %, dr *anti/syn*, (ee)

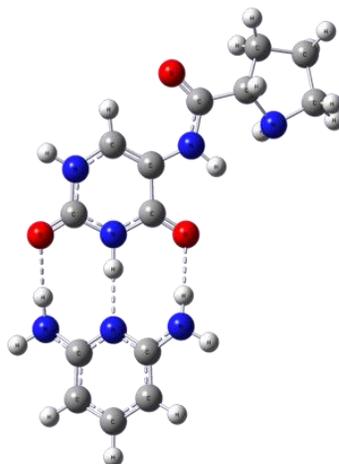
R %, er *ent-2/ent-1*, (ee)

<sup>[a]</sup> Condiciones de reacción: ciclohexanona (1.5 mmol), aldehído (0.3 mmol) y catalizador (5 mol%), DMF, 0.88 M.

<sup>[b]</sup> Rendimiento aislado. <sup>[c]</sup> Determinado por análisis de HPLC quiral.

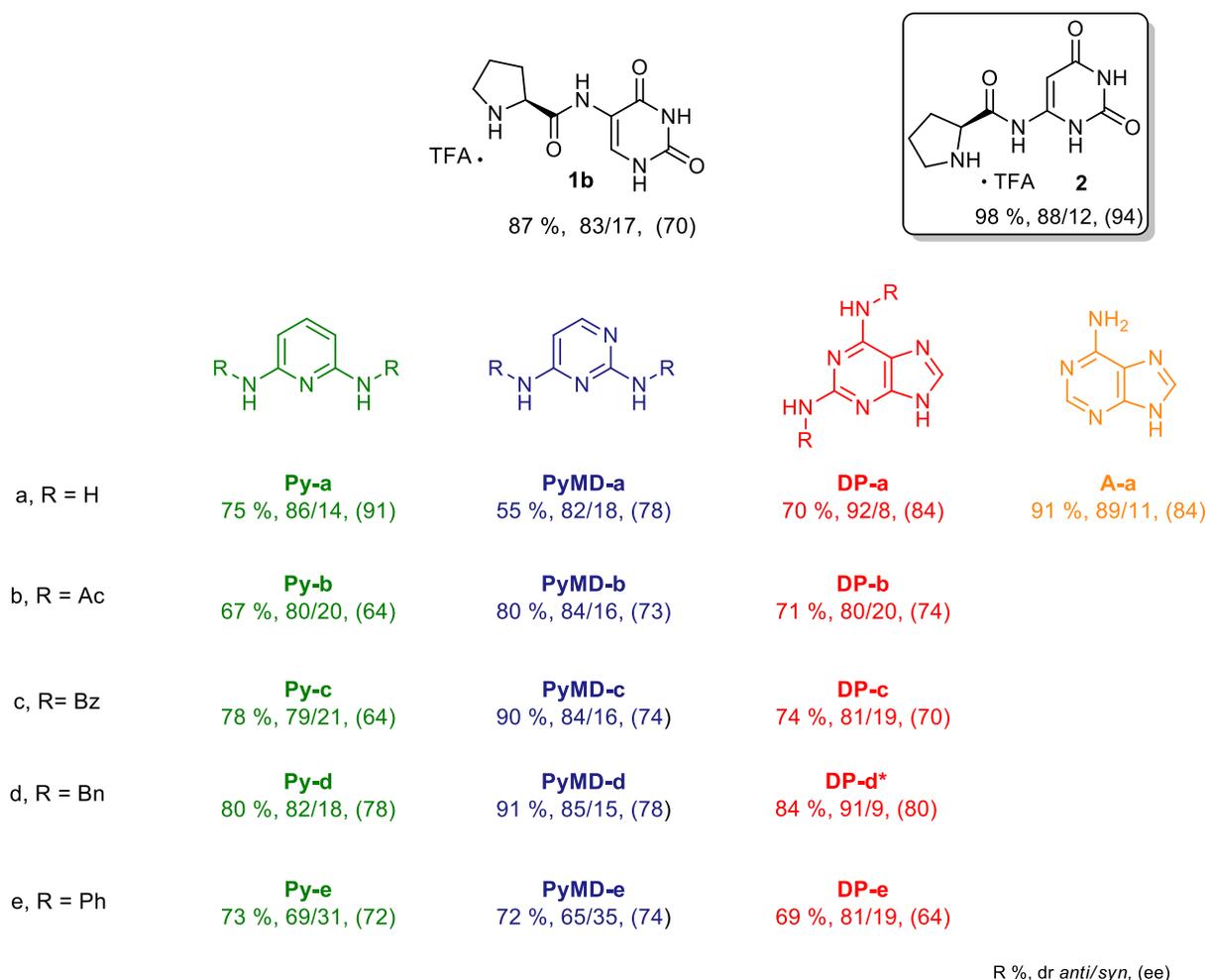
### *i. Exploración de la reactividad del aminocatalizador **1b** como catalizador modular autoensamblable (CMA).*

Se estudió el efecto de los módulos complementarios sobre el modelo de reacción empleado, ciclohexanona y *p*-nitrobenzaldehído. Se utilizó el catalizador **1b** debido a la posibilidad de mejorar la selectividad moderada en este sistema. Los módulos complementarios explorados que se unen a uracilo mediante el apareamiento Watson-Crick (alternando donador-aceptor, ADA-DAD, **Figura 21**) están disponibles comercialmente o fueron sintetizados de forma sencilla. Las 2,6-diaminopiridinas (**Py**), 2,4-diaminopirimidinas (**PyMD**), 2,6-diaminopurinas (**DP**) y adenina (**A**) se modificaron en el grupo amino con derivados de acilo para mejorar las propiedades de donador de enlace de hidrógeno NH, y con bencilo y fenilo para proporcionar un ambiente estérico diferente del módulo.



**Figura 21.** Interacción por enlaces de hidrógeno para **1b** y **Py-a**.

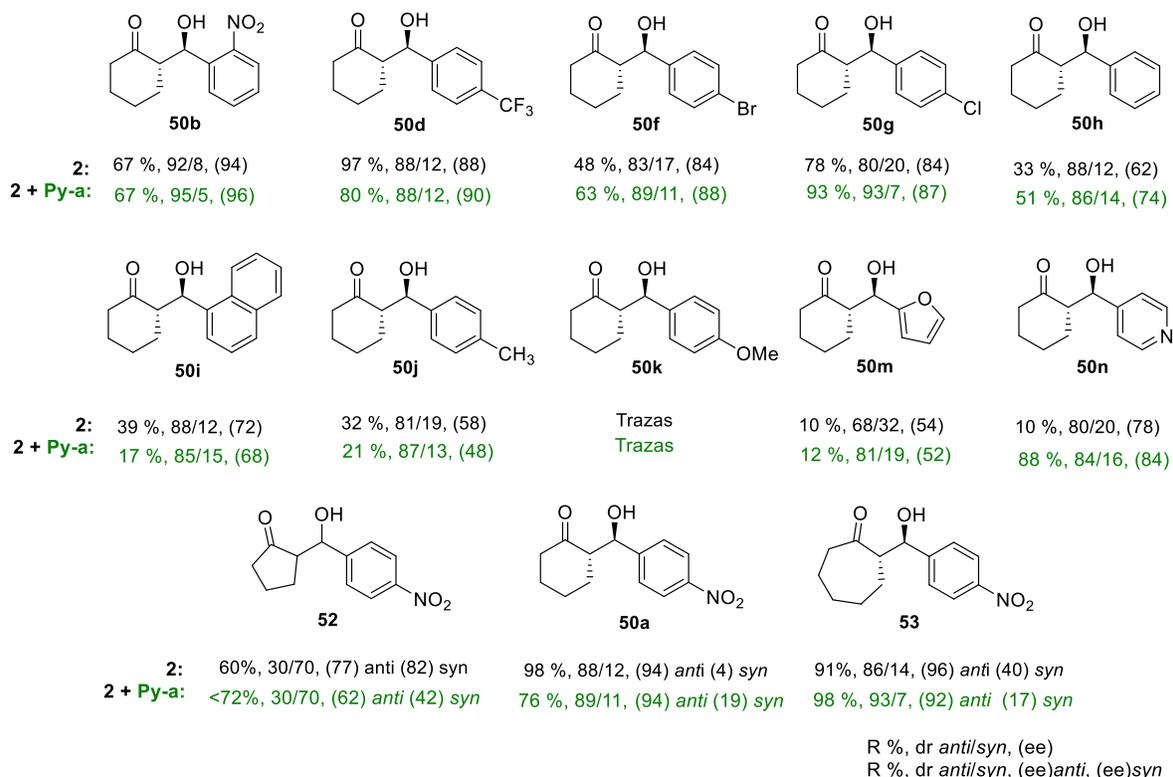
Comparando los resultados con los diversos aditivos y el blanco se comprobó en efecto el carácter modular de este catalizador. Ningún resultado con los módulos tiene el mismo rendimiento y selectividad que el blanco, algunos de los módulos ejercen selectividad semejante (e.g. **PyMD-b**, **DP-c**) otros fueron menos selectivos (como los acilados **Py-b**, **Py-d** o con fenilo **DP-e**) y los demás tienen una selectividad mayor al blanco. En particular los sistemas con purina sin sustituyentes **DP-a** y **A-a** aumentaron considerablemente la selectividad y el mejor de ellos la piridina **Py-a** con 91% de ee siendo casi tan selectivo como el catalizador **2**, esto puede atribuirse al carácter más básico de la pirimidina con respecto a las otras especies y por lo tanto forma el aducto supramolecular más fuerte (**Figura 22**).



**Figura 22.** Efecto de los módulos complementarios al catalizador **1b** en la reacción aldólica. Se muestra rendimiento, relación diastereomérica y entre paréntesis exceso enantiomérico.

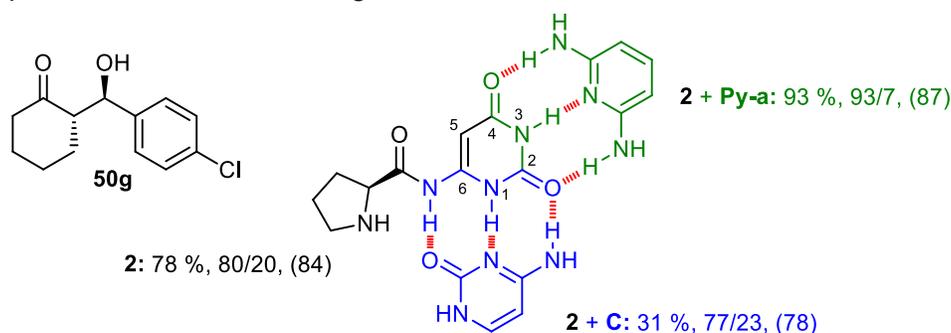
*j. Exploración de la reactividad del aminocatalizador 2 como CMA.*

Considerando que el aminocatalizador **2** es el más selectivo, se decidió estudiarlo como CMA con **Py-a** (**Figura 23**). Se encontró que en la mayoría de los casos el aducto supramolecular genera una mayor selectividad que el AC **2** solo. Aunque hay mencionar que el incremento es discreto.



**Figura 23.** Efecto del módulo complementario en la reacción aldólica empleando el catalizador **2** (1<sup>a</sup> fila, negro) y **2 + Py-a** (2<sup>a</sup> fila, verde). Se muestra rendimiento, relación diastereomérica y entre paréntesis exceso enantiomérico. Las condiciones de reacción son: ciclohexanona (1.5 mmol), aldehído (0.3 mmol) y catalizador (5 mol%), módulo (5 %), DMF, 0.88 M, 120 h.

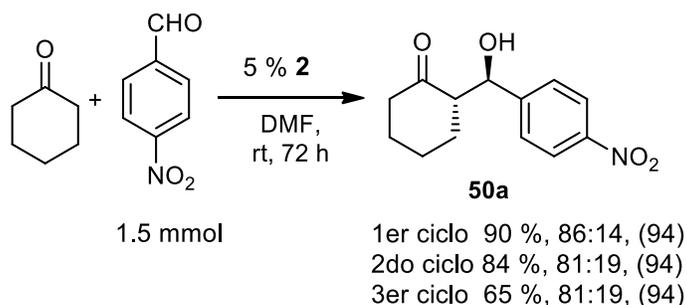
Las prolinamidas sintetizadas pueden ser modificadas por el autoensamble de moléculas. En el caso del catalizador **2**, la adición de **Py-a** es positivo para la selectividad. Por el contrario, con la adición de citosina (**C**) hay menor rendimiento y selectividad en el producto, porque la citosina se une al N-H de la prolinamida (así como a  $N^1H$  y  $C^2=O$ ) (**Esquema 34, azul**). Esta disminución en el rendimiento fue mayor con el aldol **52**, donde no hay reacción. La adición de citosina en el medio podría ser una estrategia para cambiar el N-H ácido de la amida del AC, de un donador de enlace de hidrógeno a uno que presente en principio efecto estérico. Este autoensamble evitaría sintetizar un nuevo catalizador, y formar nuevos catalizadores a partir de la formación de aductos supramoleculares con diferentes módulos (un ejemplo del uso de esta estrategia es en la reacción de Michael. Sección D, **Tabla 18**).



**Esquema 34.** Efecto de dos diferentes módulos complementarios en el rendimiento del AC **2**. Se muestra rendimiento, relación diastereomérica y entre paréntesis exceso enantiomérico. Las condiciones de reacción son: ciclohexanona (1.5 mmol), aldehído (0.3 mmol) y catalizador (5 mol%), módulo (5 %), DMF, 0.88 M, 120 h.

#### k. Ciclos catalíticos para el AC **2**.

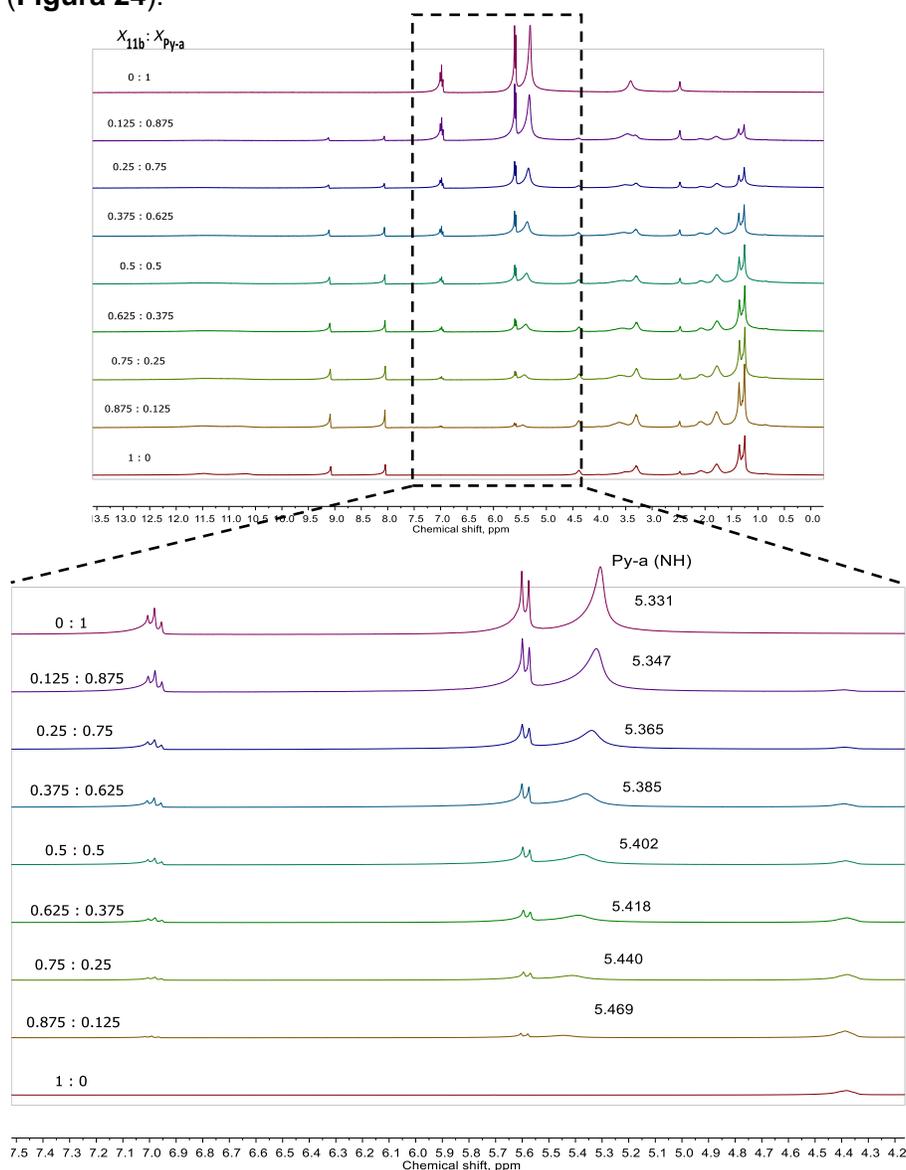
Una característica que se decidió explotar del catalizador **2** fue la baja solubilidad. En la reacción modelo empleando 1.5 mmol de aldehído y 5% de **2**, se llevó a cabo la reacción aldólica y al final el catalizador se precipitó con AcOEt, se recuperó y se usó en otra reacción. Se encontró que el catalizador recuperado se puede usar y recuperar en dos experimentos adicionales sin pérdida en la enantioselectividad, aunque con cierta disminución en el rendimiento (**Esquema 35**).



**Esquema 35.** Escalamiento y reciclaje del AC **2**. Se muestra rendimiento, relación diastereomérica y entre paréntesis exceso enantiomérico.

I. Estudio del autoensamblaje en DMSO- $d_6$  de los compuestos **11b** y **Py-a**.

Como se mostró en la figura 22, el autoensamblaje del catalizador **1b** y la diaminopiridina **Py-a** permitió aumentar la selectividad de la reacción. Es posible demostrar esta unión por dos técnicas que se realizan mediante un análisis de RMN. La primera técnica es a través de la estequiometría entre las especies y se determina mediante el método de variaciones continuas de Job.<sup>56</sup> Para este análisis, se trabajó con la amida protegida **11b**<sup>57</sup> y la piridina **Py-a** en DMSO- $d_6$  en diferentes relaciones molares obteniendo el siguiente apilado de espectros (Figura 24).

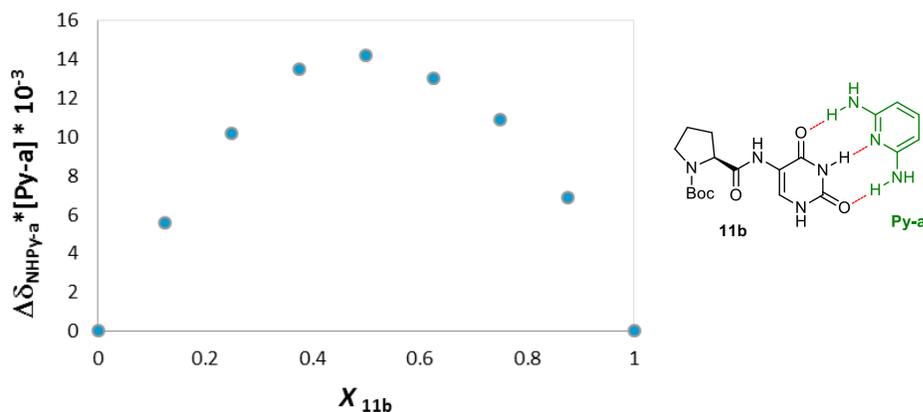


**Figura 24.** Diagrama apilado de los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN (300 MHz) para el estudio de autoensamblaje del compuesto **11b** y **Py-a** en diferentes concentraciones.

56. Fielding, L. *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 6151–6170.

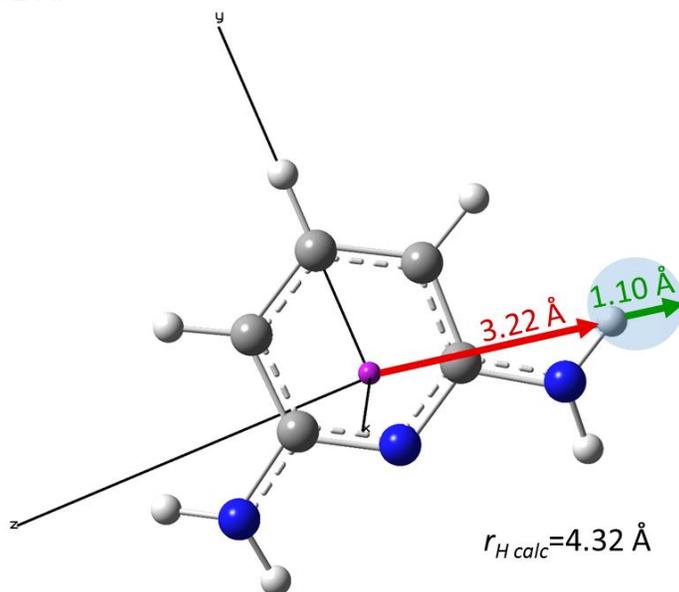
57. Fue necesario un medio polar porque la amida **11b** fue insoluble en cloroformo a la concentración requerida para el análisis (**1b** no fue soluble).

De acuerdo al método de Job, el máximo de este experimento ocurrió en 0.5 de fracción mol, lo que significa una relación de 1 a 1 como se anticipó con estos compuestos (**Figura 25**).



**Figura 25.** Curva de Job entre **11b** y **Py-a** (relación 1 : 1).

La segunda técnica para manifestar la unión entre especies es con experimentos  $^1\text{H}$ -DOSY y el cálculo del radio hidrodinámico ( $r_H$ ). Los experimentos fueron realizados en  $\text{DMSO-}d_6$  y se calcularon los radios hidrodinámicos teóricos y experimentales para los compuestos **11b**, **Py-a** y las mezclas de **11b** / **Py-a** (1 : 1 y 1 : 2).<sup>58a</sup> En la figura 26 se ilustra cómo se determinó el radio hidrodinámico teórico para la piridina **Py-a**. La estructura se calculó en DFT y se midió la distancia del centro de masa de la molécula al átomo más lejano (hidrógeno para esta estructura). A esta distancia se le sumó el radio de van der Waals del hidrógeno para obtener un  $r_H$  de 4.32 Å.<sup>58b-c</sup>



**Figura 26.** Radio hidrodinámico teórico para **Py-a**.

58 a) Los radios hidrodinámicos teóricos fueron calculados por el **Dr. Wilmen E. Vallejo Narváez** utilizando la estructura calculada en DFT {SMD-DMSO-M06-2x/6-31++G(d,p)} a partir del centro de masa y el átomo más alejado.

b) Mantina, M., Chamberli, A.C., Valero, R., Cramer, C. J., Truhlar, D. G., *J. Phys. Chem. A* **2009**, *113*, 5806–5812.

c) Batsanov, S. S., *Inorg. Mater.* **2001**, *37* (9), 871–885.

En el experimento  $^1\text{H}$ -DOSY de **Py-a** se incluyó TMS como referencia, los coeficientes de difusión ( $D$ ) de estas especies fueron  $D$  3.63 ( $10^{-10}$  m<sup>2</sup>/s) y  $D_{ref}$  5.98 ( $10^{-10}$  m<sup>2</sup>/s), respectivamente. De acuerdo a la fórmula descrita en la parte experimental para  $^1\text{H}$ -DOSY (Sección F) y con el valor reportado del radio hidrodinámico del TMS se obtuvo un  $r_H$  para **Py-a** de 4.07 Å. Estos valores, teórico y experimental, al ser cercanos validan esta aproximación para obtener radios hidrodinámicos (**Figura 28a-d y 29**, Sección F).

En la tabla 17 se muestran los radios hidrodinámicos calculados y experimentales para los compuestos estudiados. Las especies aisladas (**Py-a** y **11b**) presentan valores cercanos, sin embargo, en el aducto supramolecular (**11b/Py-a**) el valor teórico es un poco diferente al obtenido experimentalmente. En ambas determinaciones experimentales con diferente estequiometría, el radio hidrodinámico es mayor que la especie aislada. Este resultado indica que coexisten en equilibrio las especies asociadas y libres, bajo estas condiciones.

**Tabla 17.** Radios hidrodinámicos calculados y experimentales (Å).

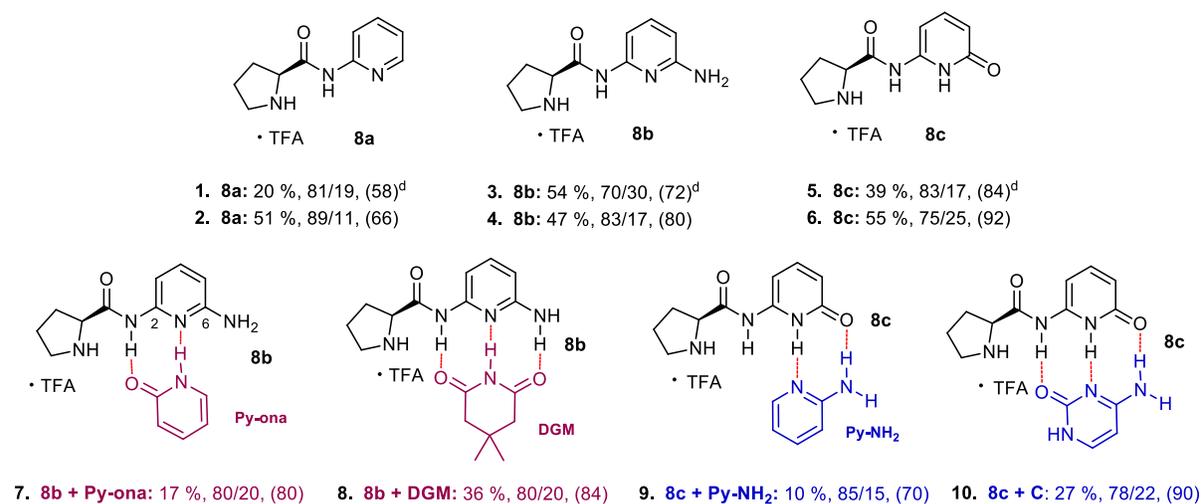
	Especie	$r_{H\text{ calc}}$	$r_{H\text{ exp}}$
1	<b>Py-a</b>	4.32	4.07
2	<b>11b</b>	7.31	7.24
3	<b>11b+Py-a</b>	7.93	7.45 (1 : 1)
4			7.57 (1 : 2)

m. Exploración de la reactividad de los ACs **8a-c** en la reacción aldólica como CMA.

Las prolinamidas con piridinas (**8a-c**) fueron probadas en las condiciones de reacción establecidas para la reacción aldólica con el AC **1b**. Cuando se evaluaron en DMF como disolvente (**Tabla 18, Exp. 1, 3 y 5**), el rendimiento y la selectividad fueron moderadas. Una ventaja de estos sistemas es que son solubles en cloroformo y su evaluación en este medio aumentó tanto la selectividad como el rendimiento (**Exp. 2, 4 y 6**). Nuevamente, la selectividad depende de la polaridad del disolvente y en el caso de **8c** se logró un 92% de ee. Comparando los tres ACs se observa que la selectividad se incrementó en el siguiente orden **8a, 8b y 8c**. En el caso del AC **8c** se cree que puede ser el más selectivo por tener un donador un enlace de hidrógeno adicional en la posición  $\alpha$  a la amida, como fue el AC **2** (6-aminouracilo). Los ACs **8b** y **8c** fueron analizados como posibles CMA, pero no se observó un efecto favorable en el rendimiento y la selectividad con estos módulos propuestos.

Al observar la estructura del compuesto **8b** se infiere que el N-H del grupo amida es un mejor donador de EH que el grupo amino de la posición 6. Por lo tanto, se espera que al unirse con una especie que tenga aceptor-donador de EH como la **Py-ona**, este N-H forme el aducto supramolecular (**Exp. 7**) y se vuelve incapaz de formar parte del estado de transición Houk-List responsable de la selectividad en la reacción aldólica (**Esquema 33**). Esta observación permite predecir que la formación de este aducto podría funcionar en la reacción de Michael donde es necesario bloquear el N-H de la amida para favorecer la selectividad (Ver sección D).

**Tabla 18.** Alcance de los catalizadores **8a-c** con ciclohexanona y *p*-nitrobenzaldehído.<sup>[a]</sup> Se muestra el rendimiento<sup>[b]</sup>, dr<sup>RMN</sup> y ee<sup>[c]</sup> en paréntesis para cada experimento.



**Exp. AC:** R %, dr *anti/syn*, (ee)

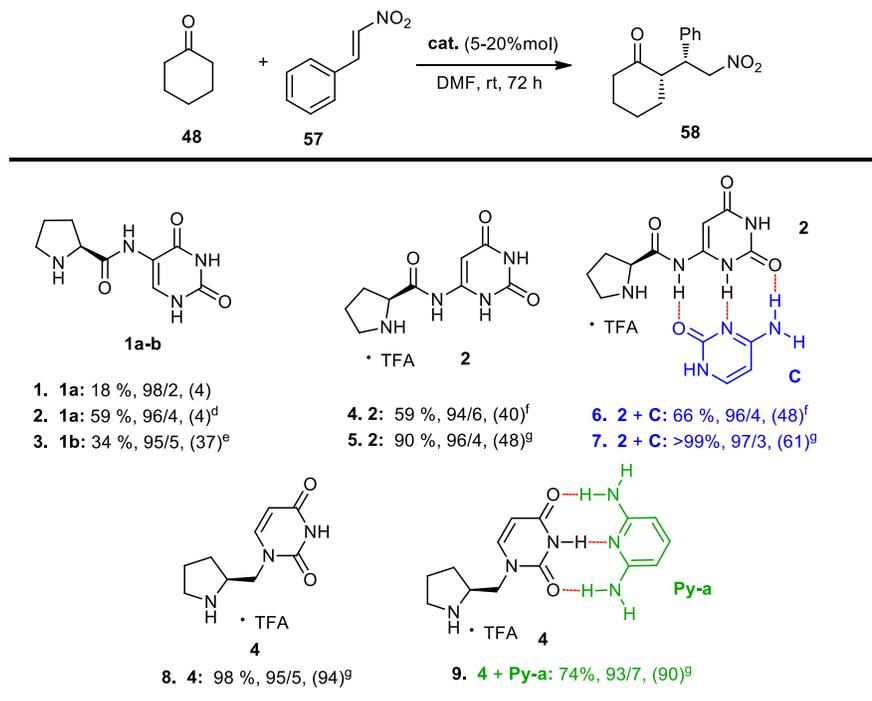
<sup>[a]</sup> Condiciones de reacción: ciclohexanona (1.5 mmol), *p*-nitrobenzaldehído (0.3 mmol) y catalizador (5 mol%), CHCl<sub>3</sub>, 0.88 M, 72 h. <sup>[b]</sup> Rendimiento aislado. <sup>[c]</sup> Determinado por análisis de HPLC quiral. <sup>[d]</sup> DMF.

## D. Pruebas catalíticas – Reacción Michael.

Otra reacción que es catalizada a través de una enamina, es la adición de Michael de ciclohexanona a  $\beta$ -nitroestireno. En esta reacción la prolina tiene un desempeño pobre con una selectividad de 23 % de ee.<sup>59</sup> En una breve exploración inicial de los catalizadores **1a**, **1b** y **2** se logró la adición en una buena diastereoselectividad, pero moderada enantioselectividad (**Tabla 19**).

En esta reacción se ha encontrado que los catalizadores sin el grupo N-H ácido de la prolinamida tienen una mayor selectividad en el producto.<sup>60</sup> Se realizó un experimento formando un CMA con el catalizador **2** y la citosina (**C**), en el cual ha quedado bloqueado el N-H de la amida debido al autoensamble y se hace notar que es un catalizador selectivo para esta reacción (**Exp. 6 y 7**). Como se puede observar en los resultados obtenidos, el efecto es positivo y aumenta tanto el rendimiento como la selectividad. Se requiere un estudio cuidadoso para valorar el alcance de esa aproximación. Por último, se evaluó el AC **4** obteniendo un rendimiento y una selectividad muy alta (**Exp. 8**), mientras que su evaluación como CMA no favoreció la reacción con el módulo **Py-a** (**Exp. 9**).

**Tabla 19.** Reacción de Michael entre ciclohexanona y  $\beta$ -nitroestireno promovida por los ACs **1a-b**, **2** y **4**.<sup>[a]</sup> Se muestra el rendimiento<sup>[b]</sup>, dr<sup>RMN</sup> y entre paréntesis ee<sup>[c]</sup> para cada experimento.



Exp. AC: R %, dr *syn/anti*, (ee)

<sup>[a]</sup> Condiciones de reacción: ciclohexanona (0.9 mmol),  $\beta$ -nitroestireno (0.3 mmol) y catalizador (5 mol%), CHCl<sub>3</sub>-MeOH (2:1), 0.5 M, 48 h. <sup>[b]</sup> Rendimiento aislado. <sup>[c]</sup> Determinado por análisis de HPLC. <sup>[d]</sup> Catalizador (20 mol%). <sup>[e]</sup> Catalizador (5 mol%) en DMF. <sup>[f]</sup> Ciclohexanona (1.5 mmol), aditivo (5 mol%) DMF, 0.88 M, 72 h. <sup>[g]</sup> Ciclohexanona (1.5 mmol), catalizador (10 mol%), y aditivo (50% para **C** y 30% para **Py-a**), DMF, 0.88 M, 72 h.

59. List, B., Pojarliev, P., Martin, H. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2423–2425.

60. Mase, N., Watanabe, K., Yoda, H., Takabe, K., Tanaka, F., Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 4966–4967.

### E. Pruebas catalíticas – $\alpha$ -aminación.

Otra reacción que se puede llevar a cabo por la activación a través de una enamina, es la  $\alpha$ -aminación.<sup>61</sup> Se realizó el estudio inicial con los ACs **1b**, **1c**, **2**, **3a** y **3b** empleando ciclohexanona y diazocarboxilato de etilo (**60a**) y bencilo (**60b**). Se observaron rendimientos modestos y bajas selectividades (**Tabla 20**), aunque resalta moderadamente el compuesto propuesto como **1c'** (**Exp. 3-4**). Cabe mencionar que esta baja selectividad, se atribuye a que existe una diferencia mínima en los estados de transición, donde por ejemplo los catalizadores **1b**, **2** y **3b** favorecen un enantiómero y los sistemas **1c** y **3a** favorecen el otro enantiómero, a pesar de estar constituido con prolina con la misma configuración.

Por otro lado, la reacción es sensible a los efectos estéricos en el diazocarboxilato, ya que la simple sustitución de un etilo a bencilo disminuye considerablemente el rendimiento de la reacción.

**Tabla 20.** Reacción de  $\alpha$ -aminación de ciclohexanona promovida por los ACs **1b-c'**, **2**, **3a-b**.<sup>[a]</sup> Se muestra rendimiento,<sup>[b]</sup> relación de enantiómeros y entre paréntesis exceso enantiomérico.<sup>[c]</sup>

$\text{48} + \text{59a, R= Et} \xrightarrow[\text{DMF, rt, 72 h}]{\text{cat. (5\%mol)}} \text{60a, R= Et}$   
 $\text{59b, R= Bn}$

	<b>1b</b>	<b>1c'</b>	<b>2</b>	<b>3a</b>	<b>3b</b>
<b>60a.</b>	<b>1.</b> 58 %, 46/54, (8)	<b>3.</b> 60 %, 72/28, (43)	<b>5.</b> 50 %, 45/55, (10)	<b>7.</b> 47 %, 56/44, (11)	<b>9.</b> 26 %, 42/58, (16)
<b>60b.</b>	<b>2.</b> 19 %, 43/57, (14)	<b>4.</b> 35 %, 65/35, (29)	<b>6.</b> 27 %, 40/60, (20)	<b>8.</b> 29 %, 47/53, (5)	<b>10.</b> 17 %, 49/51, (1)

Exp. R %, er *ent-2/ent-1* , (ee)

<sup>[a]</sup> Condiciones de reacción: ciclohexanona (1.5 mmol), diazocarboxilato de alquilo (0.3 mmol) y catalizador (5 mol%), DMF, 0.5 M, 72 h. <sup>[b]</sup> Rendimiento aislado. <sup>[c]</sup> Determinados por análisis de HPLC.

61. a) List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5656–5657.

b) Kumaragurubaran, N., Juhl, K., Zhuang, W., Bøgevig, A., Jørgensen, K. A., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6254–6255.

c) Hayashi, Y., Aratake, S., Imai, Y., Hibino, K., Chen, Q., Yamaguchi, J., Uchimaru, T., *Chem. Asian. J.*, **2008**, *3*, 225–232.

---

## 6. Conclusiones.

---

### *Conclusión general*

Los aminocatalizadores sintetizados de prolinamidas de 5-aminouracilo (**1b**) y 6-aminouracilo (**2**) promovieron la reacción aldólica en DMF. Empleando **1b** se evaluaron 16 módulos que se autoensamblaron en disolución con el uracilo, cada reacción tuvo diferente rendimiento y selectividad, lo cual comprobó, que cada aducto supramolecular fue un catalizador diferente. De los módulos evaluados, la 2,6-diaminopiridina (**Py-a**) fue la que incrementó significativamente la selectividad (de 70 a 91 de ee). Finalmente, se reportó la primera reacción aldólica promovida por catalizadores modulares autoensamblables (sólo se ha reportado en la reacción de Michael).

### *Conclusiones particulares*

- i. Para evaluar el efecto del enlace de hidrógeno adicional en los aminocatalizadores, se sintetizaron las prolinamidas de 5-aminouracilo (**1b**), 6-aminouracilo (**2**) y 5,6-diaminouracilo (**3a-b**). El primero fue el sistema de referencia, sin el enlace de hidrógeno adicional, y los dos siguientes con un donador de enlace de hidrógeno en la posición  $\alpha$  y  $\beta$  respectivamente.
- ii. En la reacción aldólica entre ciclohexanona y *p*-nitrobenzaldehído, el enlace de hidrógeno adicional en la posición  $\alpha$  del catalizador **2** ayudó a mejorar considerablemente la selectividad, en comparación con el catalizador **1b** (de 94 y 70 % de ee, respectivamente). Por el contrario, los catalizadores con un enlace de hidrógeno adicional en la posición  $\beta$  (**3a-b**) presentaron menor selectividad (de 66 y 58 % de ee) con respecto a la referencia **1b**.
- iii. Fueron propuestas varias rutas de síntesis para la amina **1d** y el producto buscado se detectó por espectrometría de masas dentro de una mezcla compleja y en un rendimiento muy bajo. También se planteó un esquema de síntesis para la tioamida **1c**, pero de acuerdo al análisis por RMN se obtuvo como producto mayoritario un compuesto cuya estructura se propone como **1c'**. Debido a esto, no es posible confrontar el efecto de libertad conformacional de la amina **1d** y el efecto de acidez del NH de la tioamida **1c** frente a la amida **1b**.
- iv. Se sintetizaron los catalizadores derivados de uracilo (**4**) y guanina (**5**), que no contienen en su estructura el N-H ácido que permite formar el estado de transición cíclico Houk-List. El catalizador **4** mostró un rendimiento y una selectividad moderada, concluyendo que es indispensable un N-H-ácido en la estructura. El catalizador **5**, no mostró reactividad debido a que el clorhidrato suprime la actividad catalítica.

- v. Al cambiar el aminoácido del catalizador de prolina (**1b**) a fenilalanina (**7**) no se presentó actividad catalítica, por lo que es necesario el anillo de pirrolidina para estos sistemas.
- vi. Los catalizadores **1b** y **2** resultaron exitosos en la reacción aldólica, siendo más selectivo el catalizador **2**. Su evaluación con diferentes electrófilos mostró fuerte dependencia al carácter electrofílico del aldehído, ya que la reacción es difícil o no ocurre con grupos donadores. La selectividad fue muy buena en cetonas de 6 y 7 miembros, en cetonas acíclicas la reacción fue muy lenta y con aldehídos se presentaron reacciones aldólicas subsecuentes.
- vii. Se sintetizaron las prolinamidas de piridina (**8a-c**) y se evaluaron en la reacción aldólica presentando rendimientos y selectividades moderadas en  $\text{CHCl}_3$ , siendo la más selectiva la aminopiridina **8c** (dr 75/25, 92% de ee). Estos catalizadores se evaluaron bajo el mismo concepto modular encontrando una pérdida en la actividad catalítica y ligera disminución en la selectividad.
- viii. En la reacción de Michael entre la ciclohexanona y el  $\beta$ -nitroestireno las prolinamidas **1b** y **2** tienen un ee del 40 por ciento, mientras que con el catalizador **4** es del 94 por ciento de ee (con rendimiento cuantitativo). Esto indicó que el NH de la prolinamida no promueve la selectividad. Empleando como electrófilos diazocarboxilatos de etilo o bencilo para llevar a cabo una  $\alpha$ -aminación a la ciclohexanona los rendimientos y las selectividades son muy bajas y solo el sistema **1c'** logró una selectividad moderada.
- ix. Los catalizadores **1b** y **2** fueron evaluados como catalizadores modulares autoensamblables en la reacción aldólica con diferentes módulos derivados de 2,6-diaminopiridinas (**Py**), 2,4-diaminopirimidinas (**PyMD**), 2,6-diaminopurinas (**DP**) y adenina (**A**). Se comprobó el carácter modular, ya que todos los resultados con cada módulo presentaron diferente rendimiento y selectividad, comparado con el blanco. El autoensamblaje se demostró mediante el método de variaciones continuas de Job (demostrando una asociación 1 : 1) y experimentos de  $^1\text{H-DOSY}$  calculando el radio hidrodinámico del complejo. Mientras que, en la reacción de Michael se hizo una exploración inicial del AC **2** y citosina (**C**) como catalizador modular autoensamblable. Se observó que el aducto supramolecular aumentó la selectividad de 48 a 61 % de ee, ya que se bloqueó el N-H ácido de la prolinamida por el autoensamble, favoreciendo esta reacción. Por el contrario, al aducto del AC **4** y **Py-a** mostró una ligera disminución en la selectividad.

---

## 7. Parte experimental.

---

### A. Procedimiento General Experimental.

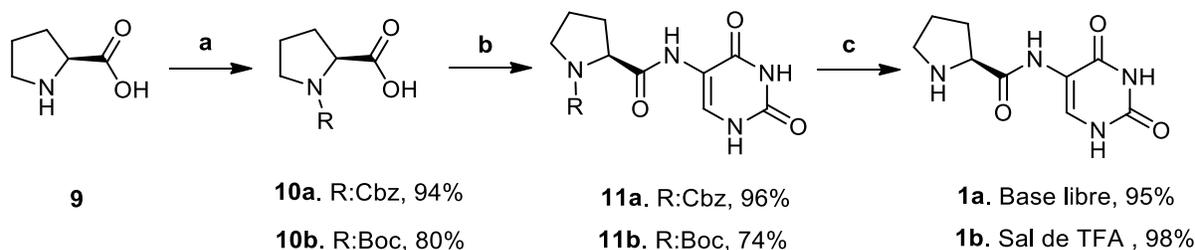
Todos los reactivos se obtuvieron comercialmente. El procedimiento de secado de disolventes fue realizado de acuerdo a lo reportado en la literatura.<sup>62</sup> Los productos fueron purificados por cromatografía en columna, empleando gel de sílice 60 (0.063-0.200 mm, 70-230 mesh ASTM). El curso de las reacciones fue seguido mediante cromatografía en capa delgada (TLC), usando placas TLC Silica gel 60 F<sub>254</sub>. Merck Millipore. Las placas cromatográficas fueron reveladas bajo lámpara UV-VIS, o bien reveladas con Seebach y calentadas hasta el desarrollo de color. Los puntos de fusión fueron determinados en un aparato de Fisher-Johns y se describen sin corregir. Los espectros de RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C se determinaron en los equipos de 300 MHz: Bruker-Avance, Bruker-Fourier y Jeol-Eclipse. Se utilizaron CDCl<sub>3</sub>, Metanol-d<sub>4</sub>, DMSO-d<sub>6</sub>, D<sub>2</sub>O para disolver las muestras y se referenció con base a la señal de TMS o el pico del disolvente residual no deuterado. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) son reportados en ppm y las constantes de acoplamiento en Hz. Se realizaron experimentos tipo DEPT-90 y DEPT-135 para la caracterización y la asignación de las señales de RMN se complementaron con técnicas de correlación homonuclear-heteronuclear 2D como COSY, NOESY, HSQC y HMBC. Los espectros fueron procesados empleando el programa MestreNova 9.0.

Los espectros de masas se adquirieron por la técnica de ionización DART, en el espectrómetro de masas Jeol, The AccuTOF JMS-T100LC. Los espectros de infrarrojo se realizaron en el espectrómetro FT-IR Bruker Tensor 27, en pastilla de KBr. La rotación óptica se midió a 25 °C en un polarímetro Perkin Elmer 343. La cromatografía líquida de alta eficiencia se realizó con la columna quiral descrita para cada compuesto en los cromatógrafos de líquidos Waters 1525 con detector UV-arreglo de diodos (UV-Vis Dual Waters 2487) y JASCO HPLC-Extrema con detector UV-arreglo de diodos (MD-4017-PDA Detector) y los cromatogramas fueron procesados con el software ChromNAV 2.0. Los disolventes grado HPLC utilizados fueron *n*-hexano 95 % HPLC, Fermont, Etanol HPLC, Fermont y alcohol isopropílico HPLC, Honeywell.

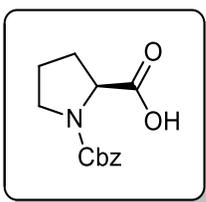
62. Armarego, W. L. F., Chai, C. L. L. Purification of Laboratory Chemistry, 5th edition, Butterworth-Heinemann, Burlington, USA, 2009.

## B. Procedimiento y caracterización de los ACs.

### a. Síntesis de L-prolinamida de 5-aminouracilo.

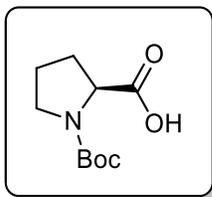


**Esquema 11.** Síntesis de las prolinamidas **1a-b**. (a)  $\text{Boc}_2\text{O}$ ,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , o bien con  $\text{Cbz-Cl}$ ,  $\text{NaOH}$ ,  $0\text{ }^\circ\text{C}$ ; (b) i.  $\text{IBCF}$ ,  $\text{NMM}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , ii. 5-aminouracilo,  $\text{DMF}$ ; (c)  $\text{TFA}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , o con  $\text{H}_2$ ,  $\text{Pd/C}$ ,  $\text{MeOH}$ .

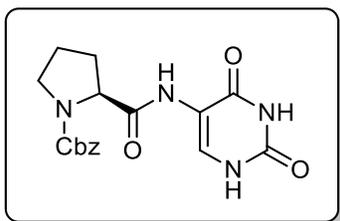


**N-(Benciloxicarbonil)-L-prolina (10a):** En un matraz redondo de tres bocas se colocó L-prolina (3.0 g, 26.0 mmol, 1.0 equiv), se disolvió en una disolución de  $\text{NaOH}$  1M (30 mL) y el matraz se colocó en un baño de hielo a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ . Con ayuda de una jeringa se adicionó lentamente cloroformiato de benzoilo (3.9 mL, 27.5 mmol, 1.1 equiv) y a la par suficiente disolución de  $\text{NaOH}$  1M para mantener el pH entre 10-12 (mediante un goteo constante utilizando un embudo de adición). La mezcla de reacción se mantuvo en agitación por 20 min a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  y 17 h a temperatura ambiente. La fase acuosa se acidificó hasta pH 3 con  $\text{HCl}$  concentrado, el producto se aisló por extracción líquido-líquido con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 75 mL), se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida con un rotavapor. Se obtuvo una goma incolora con un rendimiento del 94 % (6.1 g). El producto solidificó al mantenerse en refrigeración a  $0\text{ }^\circ\text{C}$ ,  $p_f$   $66 - 68\text{ }^\circ\text{C}$ ,  $\text{Lit}^{63}$ :  $72 - 73\text{ }^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_D^{25} = -20.7$  ( $c$  0.22,  $\text{MeOH}$ ),  $\text{Lit}^{63}$   $[\alpha]_D^{25} = -41.1$  ( $c$  1.0,  $\text{EtOH}$ ),  $R_f = 0.51$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 9:1).  **$^1\text{H NMR}$**  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , mezcla de rotámeros):  $\delta$  9.39 (br, 1H,  $\text{COOH}$ ), 7.36-7.26 (m, 5H, Ph-H), 5.18-5.09 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.45-4.36 (m, 1H,  $\text{C}^*\text{H}$ ), 3.63-3.43 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.31-1.87 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ) ppm.  **$^{13}\text{C NMR}$**  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , mezcla de rotámeros):  $\delta$  178.04/176.61 ( $\text{COOH}$ ), 155.80/154.59 ( $\text{NCO}_2\text{Bn}$ ), 136.55/136.45 (*ipso*-Ph), 128.59 (Ph), 128.49 (Ph), 128.19 (Ph), 128.01 (Ph), 127.74 (Ph), 67.56/67.26 (Ph $\text{CH}_2\text{O}$ ), 59.35/58.75 ( $\text{C}^*\text{H}$ ), 47.02/46.71 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 30.97/29.55 ( $\text{CH}_2\text{C}^*\text{HN}$ ), 24.36/23.54 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ) ppm. **IR** (KBr)  $\tilde{\nu} = 3003, 2975, 1751, 1642, 1435, 1183, 1120, 1084, 754, 700\text{ cm}^{-1}$ . **MS-DART** (Positivo):  $m/z$  (%) 250 (100)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ . **HRMS** (DART/TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{NO}_4$  250.1073; encontrado 250.1077.

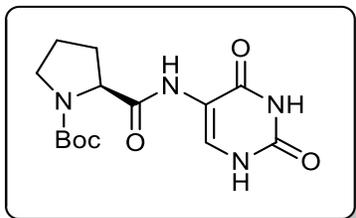
63. Yamada, K., Takeda, M., Twakuma, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1983**, 265–270.



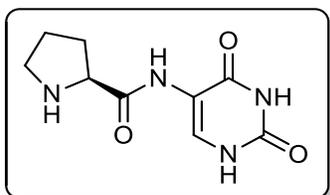
**N-(ter-butoxicarbonil)-L-prolina (10b):** Se disolvió L-prolina (4.0 g, 34.7 mmol, 1.0 equiv) en una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (50 mL). Se colocó en un baño de hielo y se adicionó lentamente una disolución de Boc<sub>2</sub>O (8.3 g, 38.2 mmol, 1.1 equiv) en THF (20 mL), se mantuvo en agitación a temperatura ambiente por 19 h. Se removió el THF por evaporación a presión reducida con un rotavapor y el residuo se colocó en un baño de hielo, el medio se acidificó hasta pH 2 con una disolución de HCl 3M. El producto se aisló por extracción líquido-líquido con AcOEt (4 x 60 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida con un rotavapor. Se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento del 80% (6.0 g), pf 130 - 132 °C, Lit<sup>63</sup> 134 - 136 °C, [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -43.5 (c 0.25, MeOH), Lit<sup>63</sup> [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -60.3 (c 0.21, AcOH), R<sub>f</sub> = 0.34 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 9:1). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> mezcla de rotámeros): δ 4.09-4.00 (m, 1H, C\*H), 3.38-3.23 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N), 2.25-2.07 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.90-1.74 (m, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.39-1.34 (m, 9H, CH<sub>3</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> mezcla de rotámeros): δ 174.30/173.89 (COOH), 153.50/153.08 (NCO<sub>2</sub>), 78.62/78.59 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 58.63/58.41 (C\*H), 46.25/46.07 (CH<sub>2</sub>N), 30.26/29.38 (CH<sub>2</sub>C\*HN) 28.12/27.93 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 23.86/23.12 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm. **IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 2973, 2894, 1735, 1632, 1424, 1211, 1159, 1127, 894, 851 cm<sup>-1</sup>. **MS-DART** (positivo): m/z (%) 216 (100) [M + H]<sup>+</sup>. **HRMS** (DART/TOF): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>4</sub> 216.1230; encontrado 216.1234.



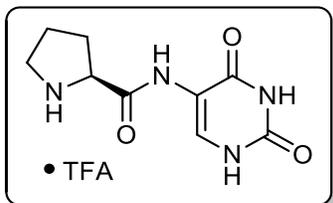
**(S)-1-Benciloxycarbonil-2-((2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropirimi-din-5-il)carbamoil)pirrolidina (11a):** Se disolvió N-Cbz-L-prolina **10a** (500 mg, 2.0 mmol, 1.0 equiv) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 ml) y se colocó en un baño de hielo a 0 °C con atmósfera de N<sub>2</sub>. A la disolución se le añadió NMM (0.3 mL, 2.6 mmol, 1.3 equiv) y 5 min después se le adicionó lentamente cloroformiato de isobutilo (0.31 mL, 2.4 mmol, 1.2 equiv). La mezcla de reacción se dejó en agitación por 1 h a 0°C. Se adicionó nuevamente NMM (0.29 mL, 2.6 mmol, 1.3 equiv) y una suspensión muy fina de 5-aminouracilo (254 mg, 2.0 mmol, 1.0 equiv) en DMF (10 ml). Se mantuvo a 0°C por 2 h más y a temperatura ambiente durante toda la noche. El disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida con un rotavapor y se purificó por cromatografía en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 100:0 a 97:3). Se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento del 96 % (688 mg), pf 105 - 107 °C, [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -55.0 (c 0.24, MeOH), R<sub>f</sub> = 0.45 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 9:1). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, mezcla de rotámeros): δ 11.48 (s, 1H, Ura-N<sup>3</sup>H), 10.65 (s, 1H, Ura-N<sup>1</sup>H), 9.28/9.24 (m, 1H, CONH), 8.07/7.99 (m, 1H, C\*H), 7.36-7.23 (m, 5H, Ph-H), 5.11-4.90 (m, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>), 4.60-4.53 (m, 1H, C\*H), 3.44-3.41 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N), 2.18-2.10 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.83 (m, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, mezcla de rotámeros): δ 171.48/171.04 (CONH), 160.58 (Ura-C<sup>4</sup>), 154.15/153.18 (NCO<sub>2</sub>Bn), 149.60 (Ura-C<sup>2</sup>), 136.99/136.86 (*ipso*-Ph), 129.11/128.92 (Ura-C<sup>6</sup>), 128.44 (Ph), 128.12 (Ph), 127.83 (Ph), 127.50 (Ph), 127.06 (Ph), 113.25/113.15 (Ura-C<sup>5</sup>), 65.98/65.84 (OCH<sub>2</sub>Ph), 59.84/59.28 (C\*H), 47.37/46.64 (CH<sub>2</sub>N), 31.31/30.12 (CH<sub>2</sub>C\*HN), 23.95/23.17 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm. **IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 1655, 1550, 1416, 1354, 1116, 695, 545, 511 cm<sup>-1</sup>. **MS-DART** (positivo): m/z (%) 359 (10) [M + H]<sup>+</sup>, 206 (100), 102 (75), 250 (65). **HRMS** (DART/TOF): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> 359.1350; encontrado 359.1367.



**(S)-1-*tert*-Butoxycarbonyl-2-((2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-il)carbamoyl)pirrolidina (11b):** Se disolvió *N*-Boc-L-prolina **10b** (500 mg, 2.32 mmol, 1.0 equiv) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 ml) a 0 °C con atmósfera de N<sub>2</sub>. Se adicionó NMM (0.32 mL, 3.0 mmol, 1.3 equiv) y 5 min después se adicionó lentamente cloroformiato de isobutilo (0.4 mL, 2.8 mmol, 1.2 equiv). La mezcla de reacción se dejó en agitación por 1 h a 0°C. Se adicionó nuevamente NMM (0.33 mL, 3.0 mmol, 1.3 equiv) y una suspensión muy fina de 5-aminouracilo (297 mg, 2.32 mmol, 1.0 equiv) en DMF (10 ml). Se mantuvo a 0°C por 2 h y temperatura ambiente durante 12 h. El disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida con un rotavapor y se purificó por cromatografía en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 97:3). Se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento del 74 % (557 mg), pf 145 - 150 °C, [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -74.8 (c 0.22, MeOH), *R*<sub>f</sub> = 0.48 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 9:1). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, mezcla de rotámetros): δ 11.45 (br, 1H, Ura-NH<sup>3</sup>), 10.61 (br, 1H, Ura-NH<sup>1</sup>), 9.06 (s, 1H, CONH), 8.06 (s, 1H, Ura-H<sup>6</sup>), 4.40 (br, 1H, C<sup>\*</sup>H), 3.41-3.24 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N), 2.17-1.68 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.39-1.29 (m, 9H, ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, mezcla de rotámetros): δ 171.76/171.07 (CONH), 160.52 (Ura-C<sup>4</sup>), 153.85/153.20 (CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 149.53 (Ura-C<sup>2</sup>), 128.78/128.33 (Ura-C<sup>6</sup>), 113.18 (Ura-C<sup>5</sup>), 78.88/78.64 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 59.62 (C<sup>\*</sup>H), 46.75/46.55 (CH<sub>2</sub>N), 30.87/28.76 (CH<sub>2</sub>C<sup>\*</sup>HNH), 28.09/27.92 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 23.89/23.30 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm. **IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3283, 2829, 1680, 1656, 1244, 1201, 1173, 1128, 833, 717, 555, 520, 435 cm<sup>-1</sup>. **MS-DART** (positivo): *m/z* (%) 325 (25) [M + H]<sup>+</sup>, 225(100), 269 (50). **HRMS** (DART/TOF): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> 325.1506; encontrado 325.1510.



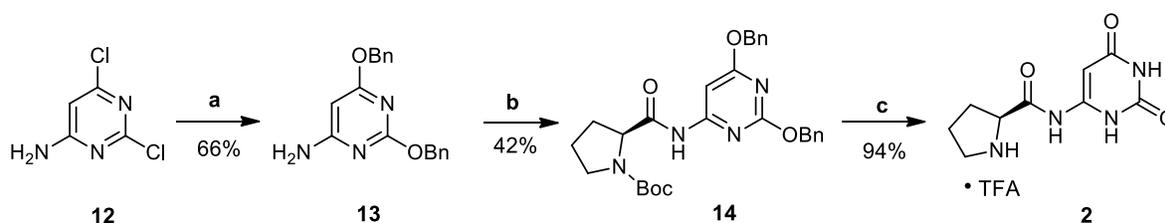
**(S)-*N*-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-il)prolinamida. (1a):** Se disolvió la amida **11a** (1.0 g, 2.8 mmol, 1.0 equiv) en MeOH (30 mL), se adicionó catalizador de Pd/C al 10 % (100 mg, 10% en peso), el sistema se purgo con N<sub>2</sub> y a continuación se colocó en atmósfera de H<sub>2</sub>. El avance de la reacción se siguió por TLC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 9:1). Al terminar la reacción se filtró sobre celita, se lavó con una mezcla 1:1 de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH (30 mL), el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida con un rotavapor y se lavó con AcOEt. Se obtuvo un sólido blanco (596 mg, 95 %), pf 152 - 154, 165 - 170, 190 - 195 °C (presentó polimorfismo), [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -71.8 (c 0.22, MeOH), *R*<sub>f</sub> = 0.39 (MeOH/*i*-PrOH/NH<sub>4</sub>OH, 3:7:1). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.76 (s, 1H, CONH), 8.13 (s, 1H, Ura-H<sup>6</sup>), 3.87-3.83 (s, 1H, C<sup>\*</sup>H), 3.02-2.95 (m, 1H, CH<sub>2</sub>NH), 2.87-2.80 (m, 1H, CH<sub>2</sub>NH), 2.11-2.01 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.81-1.61 (m, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 172.01 (CONH), 160.59 (Ura-C<sup>4</sup>), 149.54 (Ura-C<sup>2</sup>), 127.73 (Ura-C<sup>6</sup>), 112.89 (Ura-C<sup>5</sup>), 60.08 (C<sup>\*</sup>H), 46.48 (CH<sub>2</sub>NH), 30.14 (CH<sub>2</sub>C<sup>\*</sup>HNH), 25.51 (NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm. **IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3351-2830, 1761, 1643, 1533, 1469, 1433, 1232, 1114, 863, 548, 440 cm<sup>-1</sup>. **MS-DART** (positivo): *m/z* (%) 225 (100) [M + H]<sup>+</sup>. **HRMS** (DART/TOF): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> 225.0982; encontrado 225.0987.



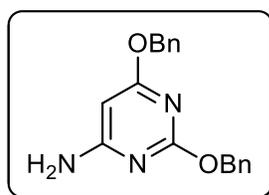
**Trifluoroacetato de (S)-N-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropirimidin-5-il)-prolinamida (1b):** A una disolución de la amida **1b** (765 mg, 2.3 mmol, 1.0 equiv) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL) se le adicionó ácido trifluoroacético (2.3 mL, 30.7 mmol, 13.0 equiv) y se dejó en agitación por 3 h. El disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida, el residuo se lavó con AcOEt

o éter, hasta promover la precipitación, se decantó y el disolvente restante se eliminó a presión reducida con un rotavapor. Se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento del 97 % (776 mg), pf 230 - 234 °C, [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -33.3 (c 0.20, MeOH), *R*<sub>f</sub> = 0.39 (MeOH/*i*-PrOH/NH<sub>4</sub>OH, 3:7:1). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11.49 (s, 1H, Ura-NH<sup>3</sup>), 10.88 (br, 1H, Ura-NH<sup>1</sup>), 9.90 (s, 1H, CONH), 9.18 (br, 2H, N<sup>+</sup>H<sub>2</sub>), 8.04 (s, 1H, Ura-H<sup>6</sup>) 4.49-4.45 (m, 1H, C<sup>\*</sup>H), 3.28-3.18 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NH), 2.37-2.29 (m, 1H, CH<sub>2</sub>C<sup>\*</sup>HNH), 1.98-1.72 (m, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 167.49 (CONH), 160.57 (Ura-C<sup>4</sup>), 158.56 (q, *J* = 31.3 Hz, F<sub>3</sub>CCO), 149.76 (Ura-C<sup>2</sup>), 131.41 (Ura-C<sup>6</sup>), 117.21 (q, *J* = 299.2 Hz, F<sub>3</sub>C), 112.33 (Ura-C<sup>5</sup>), 59.20 (C<sup>\*</sup>H), 45.87 (CH<sub>2</sub>NH), 29.90 (CH<sub>2</sub>C<sup>\*</sup>HNH), 23.58 (NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm. **IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3283-2829, 1651, 1556, 1201, 1173, 1128, 833, 717, 555, 520, 435 cm<sup>-1</sup>. **MS-DART** (positivo): *m/z* (%) 225 (35) [M + H]<sup>+</sup>, 115 (100), 116 (40). **HRMS** (DART/TOF): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> 225.0982; encontrada 225.0988.

### b. Síntesis de prolinamida de 6-aminouracilo.



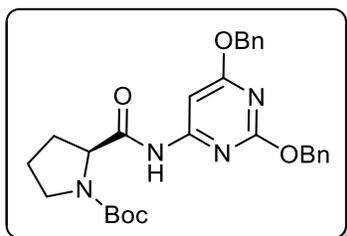
**Esquema 13.** Síntesis de la prolinamida **2**. (a) NaH, BnOH, Tolueno, calentamiento a reflujo; (b) **10b**, IBCF, NMM, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (c) i. TFA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ii. H<sub>2</sub>, Pd/C, MeOH.



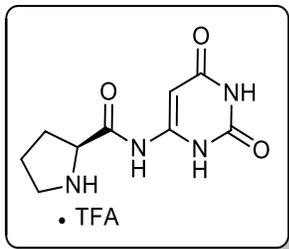
**4-amino-2,6-dibenzoyloxypyrimidina (13):** En un matraz redondo se colocó NaH (60 %, 460 mg, 11.64 mmol, 4.5 equiv) y se lavó con Et<sub>2</sub>O anhidro (2 x 30 mL) para remover el aceite mineral. El NaH se resuspendió en tolueno anhidro (30 mL) y se adicionó lentamente BnOH (2 mL, 19.0 mmol, 7.3 equiv), se observó la liberación de hidrógeno y se mantuvo en agitación con atmósfera

de N<sub>2</sub>. Cuando dejó de desprenderse el hidrógeno gas, se adicionó la dicloropirimidina **12** (800 mg, 2.6 mmol, 1.0 equiv) y se calentó a reflujo por 16 h. La mezcla de reacción se enfrió, se neutralizó con ácido acético y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida con un rotavapor. El producto se purificó por cromatografía en columna (Hexano/AcOEt, 4:1). Se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento del 66 % (995 mg), pf 95 - 96, Lit<sup>64</sup> 74 - 76 °C, *R*<sub>f</sub> = 0.23 (Hexano/AcOEt, 4:1 x2). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.47-7.31 (m, 10H, Ph-H), 5.51 (s, 1H, PyMD-H<sup>5</sup>), 5.37-5.36 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>Ph), 5.05 (br, 2H, NH<sub>2</sub>)

ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  171.32 (PyMD- $\text{C}^2$ ), 166.05 (PyMD- $\text{C}^6$ ), 164.59 (PyMD- $\text{C}^4$ ), 136.97 (*ipso*-Ph), 136.75 (*ipso*-Ph), 128.46 (Ph-H), 128.33 (Ph-H), 127.95 (Ph-H), 127.90 (Ph-H), 127.89 (Ph-H), 127.77 (Ph-H), 81.44 (PyMD- $\text{C}^5$ ), 68.51 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 67.81 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ) ppm. IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3480, 3291, 3156, 1629, 1566, 1407, 1344, 1202, 796, 739, 690  $\text{cm}^{-1}$ . MS-DART (positivo):  $m/z$  (%) 308 (100)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ . HRMS (DART/TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_2$  308.1393; encontrado 308.1399.



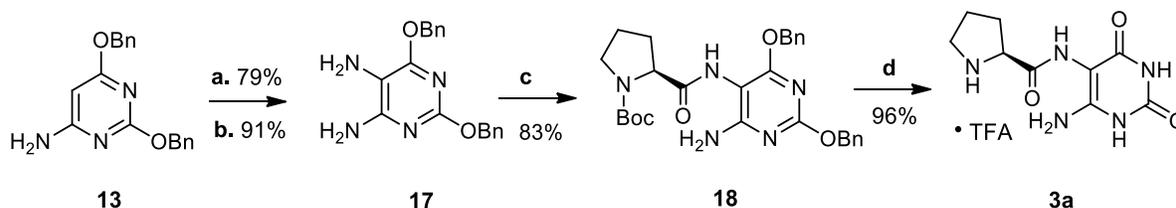
**(S)-1-ter-Butoxicarbonil-2-((2,6-bis(benzyloxy)pyrimidin-4-yl)carbamoyl)pyrrolidina (14):** En un matraz redondo se colocó *N*-Boc-L-prolina **10b** (400 mg, 1.3 mmol, 1.0 equiv) y se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml). El matraz se colocó en un baño de hielo a  $0^\circ\text{C}$  con atmósfera de  $\text{N}_2$ . Se adicionó NMM (0.4 mL, 3.64 mmol, 1.4 equiv) y 5 min después se adicionó lentamente cloroformato de isobutilo (0.4 mL, 3.0 mmol, 1.4 equiv). La mezcla de reacción se dejó en agitación por 1 h a  $0^\circ\text{C}$ . Se adicionó nuevamente NMM (0.4 mL, 3.6 mmol, 1.4 equiv) y una disolución de pirimidina **13** (400 mg, 1.3 mmol, 1.0 equiv) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml). Se mantuvo a  $0^\circ\text{C}$  por 2 h y a temperatura ambiente durante la noche. Esta reacción se hizo por cuadruplicado y se juntaron las fracciones. El disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida con un rotavapor y se purificó por cromatografía en columna (Hexano/AcOEt, 4:1). Se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento del 46 % (1215 mg), pf 53 - 55  $^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -33.2$  (c 0.34, MeOH),  $R_f = 0.32$  (Hexano/AcOEt, 4:1 x2) o  $R_f = 0.7$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 95:5).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mezcla de rotámeros):  $\delta$  9.38 (br, 0.5H, CONH), 8.39 (br, 0.5H, CONH), 7.45-7.30 (m, 11H, Ph-H, PyMD- $\text{H}^5$ ), 5.40 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 5.36 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.63-4.17 (m, 1H,  $\text{C}^*\text{H}$ ), 3.71-3.22 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.49-1.87 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.47 (m, 9H,  $(\text{CH}_3)_3$ ) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mezcla de rotámeros):  $\delta$  172.82 (PyMD- $\text{C}^2$ ), 172.02/171.52 (CONH), 163.82 (PyMD- $\text{C}^6$ ), 158.77 (PyMD- $\text{C}^4$ ), 156.25/154.50 ( $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 136.48 (*ipso*-Ph), 136.34 (*ipso*-Ph), 128.64 (Ph), 128.56 (Ph), 128.18 (Ph), 127.98 (Ph), 89.40 (PyMD- $\text{C}^5$ ), 81.26 ( $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 69.30 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 68.64 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 62.11/61.20 ( $\text{C}^*\text{H}$ ), 47.33 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 30.97/29.81 ( $\text{CH}_2\text{C}^*\text{HN}$ ), 28.44 ( $(\text{CH}_3)_3$ ), 24.59/24.10 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ) ppm. IR (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3332-2879, 1670, 1574, 1511, 1397, 1333, 1161, 1117, 736, 695  $\text{cm}^{-1}$ . MS-DART (positivo):  $m/z$  (%) 505 (48)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , (308) 100. HRMS (DART/TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calculado para  $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_5$  505.2445; encontrado 505.2456.



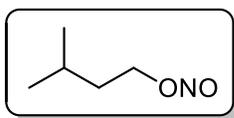
**Trifluoroacetato de (S)-N-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-6-il)-prolinamida (2):** Se disolvió la amida **14** (1200 mg, 2.38 mmol, 1 equiv) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4.5 mL), se adicionó ácido trifluoroacético (2 mL, 26.2 mmol, 11 equiv) y se mantuvo en agitación por 2 h. El producto desprotegido se redisolvió en MeOH (30 mL) y a la disolución se le adicionó Pd/C al 10% (90 mg, 10% en peso) con atmósfera de H<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se dejó en

agitación por 3h. La suspensión se filtró sobre celita y se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 1:1 (150 mL). El disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida, el residuo se lavó con AcOEt o éter, hasta promover la precipitación, se decantó y el disolvente restante se eliminó a presión reducida con un rotavapor. Se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento del 92 % (745 mg), *mp* 260 °C se descompone,  $[\alpha]_D^{25} = -16.1$  (*c* 0.23, MeOH), *R<sub>f</sub>* = 0.5 (MeOH/iPrOH/NH<sub>4</sub>OH, 3:7:1 x2). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.31 (br, 5H, NH), 5.84 (s, 1H, Ura-C<sup>5</sup>), 4.37-4.32 (m, 1H, C\*H), 3.25-3.20 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NH), 2.37-2.28 (m, 1H, CH<sub>2</sub>C\*HNH), 2.01-1.87 (m, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 169.27 (CONH), 164.53 (Ura-C<sup>4</sup>), 158.56 (q, *J* = 31.3 Hz, F<sub>3</sub>CCO), 150.32 (Ura-C<sup>2</sup>), 147.09 (Ura-C<sup>6</sup>), 117.21 (q, *J* = 299.2 Hz, F<sub>3</sub>C), 86.35 (Ura-C<sup>5</sup>), 60.01 (C\*H), 46.00 (CH<sub>2</sub>NH), 29.20 (CH<sub>2</sub>C\*HNH), 23.61 (NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm. IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 2966-2794, 1660, 1569, 1200, 1132, 832, 720, 535, 417$  cm<sup>-1</sup>. MS-DART (positivo): *m/z* (%) 225 (100) [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (DART/TOF): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> 225.0982; encontrado 225.0987.

### c. Síntesis de las prolinamidas de 5,6 diaminouracilo.



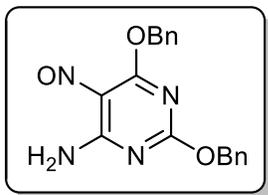
**Esquema 16.** Síntesis de la prolinamida **3a**. (a) Nitrito de isoamilo, DMSO; (b) Zn, AcOH; (c) i. IBCF NMM, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ii. **10b**, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (d) i. TFA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ii. H<sub>2</sub>, Pd/C, MeOH; (e) TFA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.



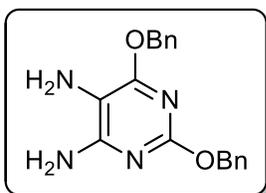
**Nitrito de isoamilo:** Una disolución de NaNO<sub>2</sub> (4.1 g, 60.1 mmol, 1.1 equiv) en agua (17 mL) fue adicionada a una disolución de agua (1.25 mL), H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado (1.55 mL), y alcohol isoamílico (5.0 g, 56.7 mmol, 1.0 equiv) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó en agitación

por 1.5 h a temperatura ambiente. El nitrito de isoamilo se separó de la fase acuosa, se lavó con una disolución de NaHCO<sub>3</sub>/NaCl (50/650 mg) en agua (2.5 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se filtró. Se obtuvo un líquido amarillo con un rendimiento del 78 % (10.5 g). El producto se mantiene estable en refrigeración a 0 °C por un periodo de 2-3 semanas.<sup>65</sup>

65. Canning, P., MacCrudden, K., Maskill, H.,J. Sexton, B. *Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1999**, 2735–2740.



**4-amino-2,6-bis(benzyloxy)-5-nitrosopyrimidina (42):** Se disolvió la pirimidina **13** (500 mg, 1.6 mmol, 1.0 equiv) en DMSO (4 mL) y se adicionó nitrito de isoamilo recién preparado (230 mg, 1.95 mmol, 1.2 equiv). La mezcla de reacción se dejó en agitación por 4 h. Se adicionó agua (8 mL) y la suspensión se agitó por 2 h más. Se observó la formación de un sólido azul, se filtró y se lavó con agua (20 mL). El sólido se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro, y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida con un rotavapor. El producto se purificó rápidamente por cromatografía en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 100:0). Se obtuvo un sólido azul con un rendimiento del 79 % (435 mg), pf 136-138 °C, Lit<sup>66</sup> 140 - 142 °C, *R<sub>f</sub>* = 0.5 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 97:3). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 10.13 (br, 1H, NH<sub>2</sub>), 7.55-7.32 (m, 10H, Ph-H), 6.04 (br, 1H, NH<sub>2</sub>), 5.76 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph), 5.45 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 173.30 (PyMD-C<sup>2</sup>), 165.90 (PyMD-C<sup>6</sup>), 149.76 (PyMD-C<sup>4</sup>), 140.82 (PyMD-C<sup>5</sup>), 135.54 (*ipso*-Ph), 135.49 (*ipso*-Ph), 128.77 (Ph), 128.63 (Ph), 128.58 (Ph), 128.36 (Ph), 128.29 (Ph), 70.53 (CH<sub>2</sub>), 70.10 (CH<sub>2</sub>) ppm. **IR** (KBr)  $\tilde{\nu}$  = 3359-2956, 1625, 1522, 1353, 1307, 1202, 1157, 955, 794, 744, 693, 661 cm<sup>-1</sup>. **MS-DART** (Positivo): *m/z* (%) 337 (100) [M + H]<sup>+</sup>. **HRMS** (DART/TOF): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> 337.1295; encontrado 337.1305.

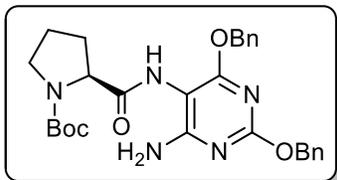


**4,5-diamine-2,6-bis(benzyloxy)pyrimidina (17):** Se adicionó polvo de zinc (193.4 mg, 2.95 mmol, 5.0 equiv) a una disolución de pirimidina **42** (200 mg, 0.6 mmol, 1.0 equiv) en ácido acético (4 mL). Se observó rápidamente el cambio de color de azul a amarillo y se dejó en agitación por 20 min.<sup>67</sup> La mezcla de reacción se filtró sobre celita, se lavó con AcOEt (40 mL) y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida con un rotavapor. El producto se purificó por cromatografía en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 95:5). Se obtuvo un sólido amarillo con un rendimiento del 91 % (175 mg), pf 78 - 80 °C, *R<sub>f</sub>* = 0.39 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 97:3). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.43-7-25 (m, 10H, Ph-H), 5.36 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.29 (s, 2H, CH<sub>2</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 160.75 (PyMD-C<sup>2</sup>), 158.50 (PyMD-C<sup>6</sup>), 158.40 (PyMD-C<sup>4</sup>), 137.43 (*ipso*-Ph), 137.04 (*ipso*-Ph), 128.61 (Ph), 128.41 (Ph), 128.15 (Ph), 127.98 (Ph), 127.78 (Ph), 102.53 (PyMD-C<sup>5</sup>), 68.63 (CH<sub>2</sub>), 68.30 (CH<sub>2</sub>) ppm. **IR** (KBr)  $\tilde{\nu}$  = 3325, 3174, 1654, 1582, 1451, 1405, 1340, 1322, 1200, 1030, 880, 739, 689, 589 cm<sup>-1</sup>. **MS-DART** (Positivo): *m/z* (%) 323 (100) [M + H]<sup>+</sup>. **HRMS** (DART/TOF): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> 323.1502; encontrado 323.1510.

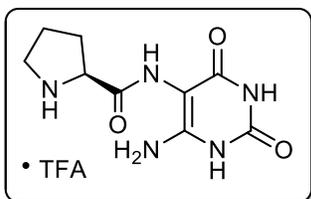
66. a) Marchal, A., Noguerras, M., Sánchez, A., Low, J., Naesens, L., De Clercq, E., Melguizo, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 20, 3823–3830.

b) Marchal, A., Melguizo, M., Noguerras, M., Sánchez, A., Low, J. *Synlett.*, **2002**, 2, 255–258.

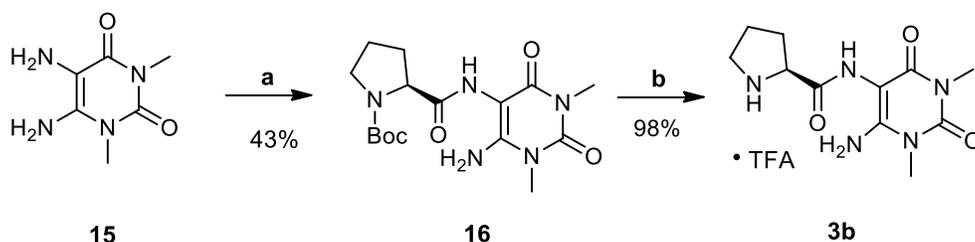
67. La técnica de reducción se tomó de: Carbain, B., Paterson, D., Anscombe, E., Campbell, A., Cano, C., Echalié, A., Endicott, J., Golding, B., Haggerty, K., Hardcastle, I., Jewsbury, P., Newell, D., Noble, M., Roche, C., Wang, L., Griffin, R. *J. Med. Chem.* **2014**, 57, 56–70.



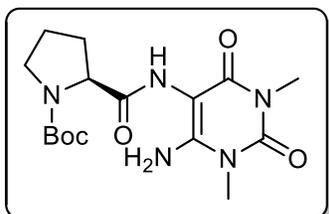
**(S)-1-ter-Butoxicarbonil-2-((4-amino-2,6-bisbenciloxi-pirimidil-5-il)carbamoil)pirrolidina (18):** Se disolvió *N*-Boc-L-Prolina (600 mg, 2.79 mmol, 1.0 equiv) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 ml), se colocó en un baño de hielo a 0°C y atmósfera de N<sub>2</sub>. Se adicionó NMM (0.6 mL, 5.45 mmol, 1.9 equiv) y 5 min después se adicionó lentamente cloroformiato de isobutilo (0.6 mL, 4.56 mmol, 1.6 equiv). La mezcla de reacción se dejó en agitación por 1 h a 0°C. Se adicionó nuevamente NMM (0.6 mL, 5.45 mmol, 1.95 equiv) y una disolución de diaminopirimidina **17** (900 mg, 2.79 mmol, 1.0 equiv) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL). Se mantuvo a 0 °C por 2 h y a temperatura ambiente durante 12 h. El disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida con un rotavapor y se purificó por cromatografía en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 97:3). Se obtuvo un sólido ligeramente amarillo con un rendimiento del 83 % (1200 mg), pf 64 - 65 °C, [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -47.4 (c 0.27, MeOH), *R*<sub>f</sub> = 0.4 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 95:5). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub> mezcla de rotámeros): δ 7.57-7.25 (m, 10H, Ph-H), 5.40-5.28 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>-Ph), 4.35-4.24 (m, 1H, C\*H), 3.45-3.34 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N), 2.26-1.56 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.42 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub> mezcla de rotámeros): δ 171.75 (CONH), 165.24 (PyMD-C<sup>2</sup>), 162.13 (PyMD-C<sup>6</sup>), 161.76 (PyMD-C<sup>4</sup>), 155.86 (CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 137.03 (*ipso*-Ph), 128.52 (Ph), 128.43 (Ph), 128.07 (Ph), 127.89 (Ph), 93.92 (PyMD-C<sup>5</sup>), 80.89 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 68.96/68.37 (OCH<sub>2</sub>Ph), 60.77 (C\*H), 47.31(CH<sub>2</sub>N), 29.79/29.30 (CH<sub>2</sub>C\*HN), 28.45 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 24.70 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) .ppm. **IR** (KBr)  $\tilde{\nu}$  = 3435, 3291, 3148, 2958, 1692, 1640, 1577, 1514, 1419, 1350, 1240, 1138, 1042, 961, 727, 692, 438 cm<sup>-1</sup>. **MS-DART** (Positivo): *m/z* (%) 520 (100) [M + H]<sup>+</sup>. **HRMS** (DART/TOF): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> 520.2554; encontrado 520.2552.



**Trifluoroacetato de (S)-2-((2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)carbamoil)pirrolidina (3a):** A una disolución de amida **18** (300 mg, 0.6 mmol, 1.0 equiv) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) se le adicionó ácido trifluoroacético (0.5 mL, 6.38 mmol, 11.0 equiv) y se dejó en agitación por 2 h. El disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida con un rotavapor, el producto se disolvió en MeOH (20 mL) y se adicionó Pd/C al 10% (25 mg, 10% en peso) con atmósfera de H<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se dejó en agitación por 3 h. El disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida con un rotavapor a temperatura ambiente, el residuo se lavó con AcOEt o éter, hasta promover la precipitación, se decantó y el disolvente restante se eliminó a presión reducida sin calentamiento. Se obtuvo un sólido amarillo pálido con un rendimiento del 95 % (195 mg), pf > 220°C se descompone, [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +1.11 (c 0.27, MeOH), *R*<sub>f</sub> = 0.2 (MeOH/*i*-PrOH/NH<sub>4</sub>OH, 3:7:1). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.51 (br, 1H, NH), 10.37 (s, 1H, NH), 9.20 (br, 1H, NH), 8.91 (s, 1H, NH), 6.40 (s, 1H, CONH), 4.28-4.23 (m, 1H, C\*H), 3.24-3.20 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NH), 2.39-2.28 (m, 1H, CH<sub>2</sub>C\*HNNH), 2.07-1.82 (m, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 168.85 (CONH), 161.18 (Ura-C<sup>4</sup>), 151.88 (Ura-C<sup>6</sup>), 149.82 (Ura-C<sup>2</sup>), 85.41 (Ura-C<sup>5</sup>), 59.24 (C\*H), 45.86 (CH<sub>2</sub>NH), 29.45 (CH<sub>2</sub>C\*HNNH), 23.64 (NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm. **IR** (KBr)  $\tilde{\nu}$  = 3174-2984, 1671, 1607, 1196, 1130, 798, 763, 720, 531 cm<sup>-1</sup>. **MS-DART** (Positivo): *m/z* (%) 240 (90) [M + H]<sup>+</sup>, 116 (100), 89 (60). **HRMS** (DART/TOF): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> 240.1091; encontrado 240.1099.

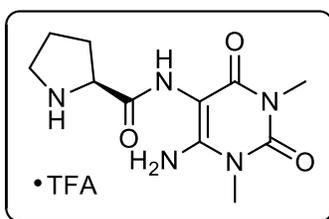


**Esquema 14.** Síntesis de la prolinamida **3b** (a) i. IBCF NMM, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ii. **10b**, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; (b) TFA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.



**(S)-1-ter-Butoxicarbonil-2-((2,4-dioxo-1,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)carbamoil)pirrolidina (16):** Se disolvió *N*-Boc-L-prolina (300 mg, 1.4 mmol, 1.0 equiv) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12 mL), se colocó en un baño de hielo a 0 °C con atmósfera de N<sub>2</sub>. Se adicionó NMM (0.2 mL, 1.82 mmol, 1.3 equiv) y 5 min después se adicionó lentamente clorofornato

de isobutilo (0.22 mL, 1.68 mmol, 1.2 equiv) manteniendo la agitación por 1 h a 0°C. Se adicionó nuevamente NMM (0.25 mL, 2.24 mmol, 1.6 equiv) y una disolución de diaminouracilo **15** (288mg, 1.4 mmol, 1.0 equiv) en DMF (5 ml). Se mantuvo a 0 °C por 2 h y a temperatura ambiente durante 12 h. El disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida con un rotavapor y se purificó por cromatografía en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 100:0 a 97:3). Se obtuvo una espuma ligeramente amarilla con un rendimiento del 43 % (388 mg), pf 130 - 133 °C,  $[\alpha]_D^{25} = -0.73$  (c 0.27, CHCl<sub>3</sub>),  $R_f = 0.5$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 9:1). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.44 (s, 1H, CONH), 5.75 (s, 2H, Ura-NH<sub>2</sub>), 4.24-4.20 (m, 1H, C\*H), 3.58-3.48(m, 2H, CH<sub>2</sub>N), 3.41 (s, 3H, Ura-N<sup>1</sup>CH<sub>3</sub>), 3.28 (s, 3H, Ura-N<sup>3</sup>CH<sub>3</sub>), 2.31-1.82 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.43 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 172.78 (CONH), 160.58 (Ura-C<sup>4</sup>), 155.68 (CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 151.33 (Ura-C<sup>6</sup>), 150.90 (Ura-C<sup>2</sup>), 88.37(Ura-C<sup>5</sup>), 80.84(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 61.20 (C\*H), 47.54 (CH<sub>2</sub>N), 30.22 (CH<sub>2</sub>C\*HN), 29.66 (Ura-N<sup>1</sup>CH<sub>3</sub>), 28.53((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 28.27 (Ura-N<sup>3</sup>CH<sub>3</sub>), 24.77 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm. **IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 3324-2881, 1622, 1588, 1504, 1403, 1160, 755, 495$  cm<sup>-1</sup>. **MS-DART** (Positivo):  $m/z$  (%) 368 (100) [M + H]<sup>+</sup>. **HRMS** (DART/TOF):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> 368.1928; encontrado 368.1938.

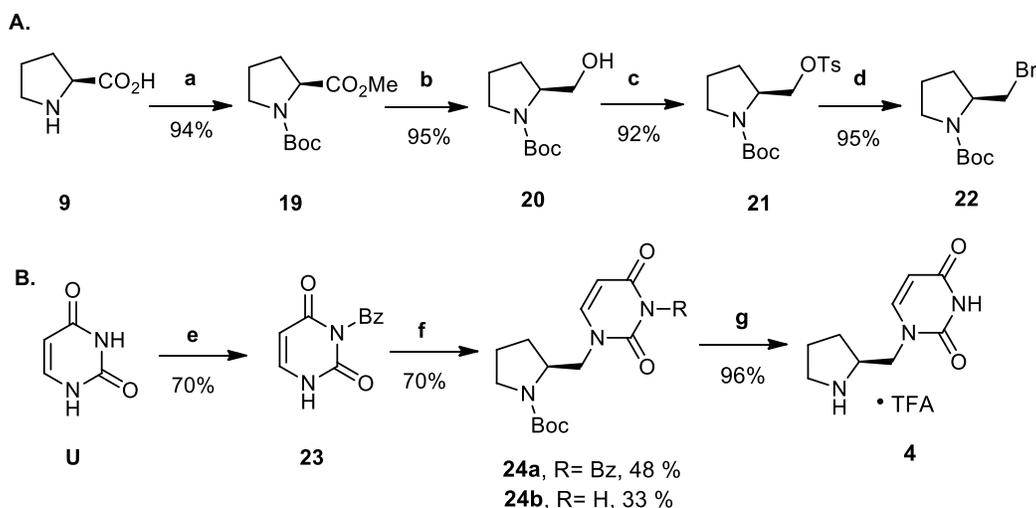


**Trifluoroacetato de (S)-2-((2,4-Dioxo-1,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-5-il)carbamoil)pirrolidina (3b):** A una disolución de amida **16** (300 mg, 0.8 mmol, 1 equiv) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) se le adicionó ácido trifluoroacético (0.7 mL, 9.0 mmol, 11.0 equiv) y se dejó en agitación por 2 h. El disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida a temperatura

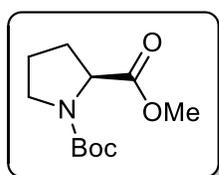
ambiente, el residuo se lavó con éter, hasta promover la precipitación, se decantó y el disolvente restante se eliminó a presión reducida con un rotavapor sin calentamiento. Se obtuvo un sólido beige con un rendimiento del 98 % (306 mg), pf 144 - 146 °C,  $[\alpha]_D^{25} = +1.21$  (c 0.66, MeOH),  $R_f = 0.3$  (MeOH/*i*PrOH/NH<sub>4</sub>OH, 3:7:1). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.04 (s, 2H, NH), 6.82 (s, 1H, CONH), 4.35-4.31 (m, 1H, C\*H), 3.32 (s, 3H, Ura-N<sup>1</sup>CH<sub>3</sub>), 3.26-3.22 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NH), 3.11 (s, 3H, Ura-N<sup>3</sup>CH<sub>3</sub>), 2.38-2.29 (m, 1H, CH<sub>2</sub>C\*HNH), 2.10-

1.90 (m, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 169.34 (CONH), 159.02 (Ura-C<sup>4</sup>), 152.28 (Ura-C<sup>6</sup>), 150.59 (Ura-C<sup>2</sup>), 86.02 (Ura-C<sup>5</sup>), 59.25 (C\*H), 45.92 (CH<sub>2</sub>NH), 30.08 (Ura-N<sup>1</sup>CH<sub>3</sub>), 29.58 (CH<sub>2</sub>C\*HNH), 27.52 (Ura-N<sup>3</sup>CH<sub>3</sub>), 23.62 (NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm. IR (KBr)  $\tilde{\nu}$  = 3195, 1672, 1589, 1507, 1196, 1176, 1125, 833, 799, 757, 719, 496 cm<sup>-1</sup>. MS-DART (Positivo): *m/z* (%) 268 (100) [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (DART/TOF): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> 268.1404; encontrado 268.1409.

d. Síntesis del 1-(2-pirrolidinil)metiluracilo.

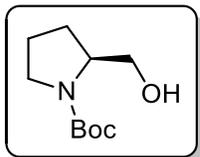


**Esquema 17.** Síntesis del AC **4**. (a) i. SOCl<sub>2</sub>, MeOH, ii. Boc<sub>2</sub>O, Et<sub>3</sub>N, (b) NaBH<sub>4</sub>, LiCl, THF, EtOH, (c) TsCl, Pyr, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, (d) LiBr, acetona, (e) i. BzCl, CH<sub>3</sub>CN, piridina, ii. K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Dioxano, (f) **22**, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, TBAI, DMF, 70 °C; (g) con **24b**, TFA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.



**(S)-1-(ter-Butoxycarbonyl)-2-(metoxycarbonyl)pirrolidina (19):** Una disolución de L-prolina (2.0 g, 17.4 mmol, 1.0 equiv) en MeOH (12 mL) se colocó a 0°C con atmósfera de N<sub>2</sub>. Se le adicionó lentamente SOCl<sub>2</sub> (1.4 mL, 19.14 mmol, 1.1 equiv), se retiró del hielo y se calentó a reflujo por 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida con un rotavapor, el residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (70 mL), se colocó en un baño de hielo y se adicionó lentamente Et<sub>3</sub>N (7.3 mL, 52.2 mmol, 3 equiv). Después de 1 h, se adicionó una disolución de Boc<sub>2</sub>O (3.91 g, 17.9 mmol, 1.03 equiv) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) y se dejó en agitación por 17 h. Se adicionó lentamente una disolución de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> saturado (40 mL) y se dejó en agitación por 4 h. Se separó la fase orgánica y se lavó la fase acuosa con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 50 mL), se juntaron las fracciones orgánicas, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida con un rotavapor. Se obtuvo un aceite incoloro con un rendimiento del 94% (3.74 g). [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -54.8 (c 0.54, CHCl<sub>3</sub>), Lit<sup>68</sup> [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -54.5 (c 1.1, DCM), *R*<sub>f</sub> = 0.37 (Hexano/AcOEt, 4:1). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mezcla de rotámetros): δ 4.33-4.19 (m, 1H, C\*H), 3.71 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.58-3.33 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N), 2.28-2.08 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.98-1.79 (m, 3H,

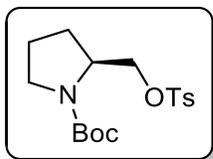
CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.45/1.40 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, mezcla de rotámeros): δ 173.92/173.67 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 153.93 (NCO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 79.98 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 59.23/58.84 (C\*H), 52.23/52.06 (CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 46.68/46.43 (NCH<sub>2</sub>), 31.00/30.05 (CH<sub>2</sub>C\*HN), 28.55/28.42 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 24.47/23.82 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm. **IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 2975, 2880, 1746, 1695, 1391, 1364, 1198, 1157, 1118, 1087, 887, 771 cm<sup>-1</sup>. **MS-DART** (Positivo): *m/z* (%) 230 (100) [M + H]<sup>+</sup>. **HRMS** (DART/TOF): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>4</sub> 230.1387; encontrado 230.1398.



**(S)-1-(ter-Butoxycarbonyl)-2-(hidroximetil)pirrolidina (20):** El éster **19** (3.94 g, 17.2 mmol, 1.0 equiv) se disolvió en THF (23 mL), se adicionó LiCl anhidro (1.51 g, 35.6 mmol, 2.0 equiv) y NaBH<sub>4</sub> (1.35 g, 35.6 mmol, 2.0 equiv) con atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se colocó en un baño de hielo a 0°C, y se adicionó gota a gota EtOH (45 mL) durante 30

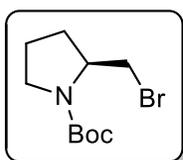
min, y la mezcla de reacción se agitó a 0°C por 1 h y a temperatura ambiente durante 12 h. Se observó la formación de una suspensión espesa que se enfrió a 0°C, se ajustó a pH 4 por adición de una disolución de ácido cítrico al 10% (20 mL) y el disolvente se elimina por evaporación a presión reducida hasta observar una pasta. Se adicionó agua (100 mL) y se extrajo con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 100 mL), la fase orgánica se lavó con una disolución saturada de NaCl (100 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida con un rotavapor. El producto se purificó por cromatografía en columna (Hexano/AcOEt, 4:1) Se obtuvo un sólido blanco en 95% (3.28 g), pf 46 - 48 °C, [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -36.8 (c 0.25, DCM), Lit<sup>69</sup> pf 56.1 - 57.4 °C y [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -50.6 (c 1.0, CHCl<sub>3</sub>), *R<sub>f</sub>* = 0.33 (Hexano/EtOAc, 4:1 x2). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 4.78 (br, 1H, OH), 3.95-3.80 (m, 1H, C\*H), 3.58-3.48 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.40-3.19 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.97-1.64 (m, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.58-1.45 (m, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.40/1.38 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 157.10 (NCO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 80.20 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 67.46 (CH<sub>2</sub>OH), 60.14 (C\*H), 47.56 (CH<sub>2</sub>N), 28.66 (CH<sub>2</sub>C\*HN), 28.48 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 24.06 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm. **IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3433, 2976, 2871, 1656, 1397, 1367, 1164, 1126, 1053, 907, 567 cm<sup>-1</sup>. **MS-DART** (positivo): *m/z* (%) 202 (100) [M + H]<sup>+</sup>. **HRMS** (DART/TOF): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>3</sub> 202.1437; encontrado 202.1439.

68. a) Confalone, P., Huie, E., Ko, S., Cole, G. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 482–487.  
 b) Saito, Y., Ouchi, H., Takahata, H. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 11599–11607
69. a) Mori, S., Ohno, T., Harada, H., Aoyama, T., Shioiri, T. *Tetrahedron* **1991**, *47* (27), 5051–5070.  
 b) Molnár, I., Holland, M., Danilius, C., Houk, G., Gilmour, R. *Synlett*, **2016**, *27* (7), 1051–1055.



**(S)-1-ter-Butoxicarbonil-2-[(4-metilfenil)sulfonil]oxi}metilpirrolidina (21):**

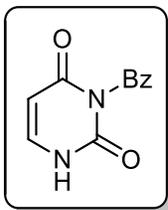
Una disolución de *N*-Boc-prolinol (3.53 g, 17.54 mmol, 1.0 equiv) en una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Piridina anhidra (50/15 mL) se enfrió a 0°C con un baño de hielo. Se adicionó lentamente TsCl (4.35 g, 22.82 mmol, 1.3 equiv) y se dejó en agitación a temperatura ambiente por 20 h. La mezcla de reacción fue diluida con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL), se lavó con agua (75 ml), HCl 0.3 M (2 x 50 mL), agua (3 x 50 ml) y una disolución saturada de NaCl (2 x 50 ml), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida con un rotavapor. El aceite amarillo se purificó por cromatografía en columna (Hexano/AcOEt, 9:1). Se obtuvo un aceite incoloro con un rendimiento del 92 % (5.72 g).  $[\alpha]_D^{25} = -36.5$  (c 0.25, CHCl<sub>3</sub>), Lit<sup>70</sup>  $[\alpha]_D^{25} = -43.5$  (c 0.74, DCM),  $R_f = 0.42$  (Hexano/AcOEt, 4:1). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub> mezcla de rotámeros):  $\delta$  7.74 (d,  $J = 8.08$ , 2H, Ph-H), 7.37-7.27 (m, 2H, Ph-H), 4.06-4.04 (m, 1H, C\*H), 3.93-3.86 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OTs), 3.27-3.23 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N), 2.41 (s, 3H, Ph-CH<sub>3</sub>), 1.88-1.77 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.37-1.33 (m, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub> mezcla de rotámeros):  $\delta$  154.51/154.00 (NCO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 144.97/144.81 (*ipso*-Ph), 132.92 (*ipso*-Ph), 129.94 (Ph), 127.90 (Ph), 79.92/79.59 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 70.01 (CH<sub>2</sub>OTs), 55.56 (C\*H), 46.95/46.49 (CH<sub>2</sub>N), 28.37 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.64 (CH<sub>2</sub>C\*HN), 23.84/22.88 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 21.66 (CH<sub>3</sub>) ppm. **IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 2976, 1694, 1395, 1365, 1176, 1098, 969$  cm<sup>-1</sup>. **MS-DART** (positivo):  $m/z$  (%) 356 (100) [M + H]<sup>+</sup>.



**(S)-1-ter-Butoxicarbonil-2-bromometilpirrolidina (22):** Una disolución del tosilo **21** (7.1 g, 20 mmol, 1.0 equiv) y LiBr (5.16 g, 30 mmol, 3.0 equiv) en acetona (40 mL) se calentó a reflujo por 6 h. Se observó la formación de un precipitado, la mezcla de reacción se dejó enfriar y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida con un rotavapor. El residuo se resuspendió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 mL), se lavó con agua (1 x 40 mL) y la fase acuosa se lavó nuevamente con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 30 mL). Se juntó la fase orgánica, se lavó con una disolución saturada de NaCl (1 x 30 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna (Hexano-AcOEt, 9:1). Se obtuvo un aceite incoloro con un rendimiento del 95 % (5.0 g).  $[\alpha]_D^{25} = -35.3$  (c 0.32, DCM), Lit<sup>71</sup>  $[\alpha]_D^{25} = -40.5$  (c 0.80, CHCl<sub>3</sub>),  $R_f = 0.66$  (Hexano/EtOAc, 4:1). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub> mezcla de rotámeros):  $\delta$  4.03-3.96 (m, 1H, C\*H), 3.65-3.52 (m, 1H, CH<sub>2</sub>N), 3.43-3.23 (m, 3H, CH<sub>2</sub>N, CH<sub>2</sub>Br), 1.98-1.77 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.45 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub> mezcla de rotámeros):  $\delta$  154.59 (NCO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 80.02/79.71 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 58.01/57.88 (C\*H), 47.45/46.99 (CH<sub>2</sub>N), 34.95 (CH<sub>2</sub>Br), 30.15/29.43 (CH<sub>2</sub>C\*HN), 28.58 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 23.65/22.87 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm. **IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 2973, 1757, 1689, 1386, 1167, 110, 771, 649, 549$  cm<sup>-1</sup>. **MS-DART** (positivo):  $m/z$  (%) 264 (54) [M + H]<sup>+</sup>, 266 (53), 206 (100), 207 (99). **HRMS** (DART/TOF):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>BrNO<sub>2</sub> 264.0593; encontrado 264.0595.

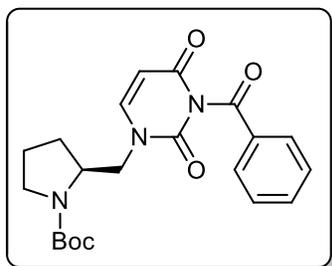
70. Bartoli, G., Bosco, M., Dalpozzo, R., Giuliani, A., Marcantoni, E., Mecozzi, T., Sambri, L., Torregiani, E. *J. Org. Chem.* **2002**, 67(25), 9111-9114.

71. Xu, D-Z. Liu, Y. Shi, S. Wang, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, 21, 2530-2534.



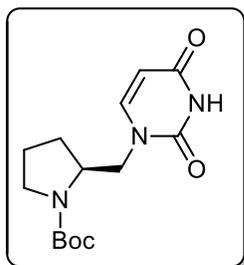
**3-Benzoiluracilo (23):** A una disolución de uracilo (500 mg, 4.5 mmol, 1.0 equiv) en una mezcla de acetonitrilo/piridina (4.5/1.8 mL) anhidra, se le adicionó cloruro de benzoilo (1.2 ml, 10.0 mmol, 1.2 equiv) y se dejó en agitación a temperatura ambiente por 24 h. Se eliminó el disolvente del crudo de reacción por evaporación a presión reducida, el crudo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 mL) y se lavó con agua (25 mL). Se concentró la fase orgánica y al residuo se le adicionó una disolución 0.5 M de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (5 mL) y dioxano (10 mL), después de 30 min, se ajustó el pH a 5 con la adición de ácido acético. El disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida y el crudo se dejó en agitación con una disolución saturada de Na<sub>2</sub>HCO<sub>3</sub> (25 mL). Después de 1 h, el producto se filtró y se lavó con agua fría (3 x 2.5 mL). El producto se recrystalizó de agua-acetona. Se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento del 70 %. (645 mg), pf 174 - 176 °C, Lit<sup>72</sup> 173.5 - 175.8 °C, *R<sub>f</sub>* = 0.46 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 9:1). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.63 (br, 1H, Ura-NH), 7.97 (m, 2H, Ph-H, Ura-C<sup>6</sup>), 7.78 (m, 1H, Ph-H) 7.67-7.58 (m, 3H, Ph-H), 5.74 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, Ura-C<sup>5</sup>) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 169.99 (COPh), 162.91 (Ura-C<sup>4</sup>), 150.05 (Ura-C<sup>2</sup>), 143.28 (Ura-C<sup>6</sup>), 135.36 (Ph), 131.33 (*ipso*-Ph), 130.17 (Ph), 129.47 (Ph), 100.07 (Ura-C<sup>5</sup>) ppm. **IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3271-2965, 1745, 1702, 1649, 1595, 1413, 1229, 1180, 932, 783, 677, 531, 450 cm<sup>-1</sup>. **MS-DART** (positivo): *m/z* (%) 217 (72) [M + H]<sup>+</sup>, 105 (100), 218 (10) **HRMS** (DART/TOF): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 217.0607; encontrado 217.0612.

Metilpirrolidinas de uracilo (**24a-b**): Una suspensión de pirrolidina **22** (1186 mg, 4.5 mmol, 0.8 equiv), uracilo **23** (1213 mg, 5.6 mmol, 1.0 equiv), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (775.3 mg, 5.6 mmol, 1.0 equiv) y TBAI (207 mg, 0.56 mmol, 0.1 equiv) en DMF anhidro (15 mL) se dejó en agitación a 70 - 80 °C por 24 h. Se eliminó el disolvente del crudo de reacción por evaporación a presión reducida. Se resuspendió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL), se lavó con agua (50 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida con un rotavapor. El producto se purificó utilizando dos columnas cromatográficas (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 95:5 y Hexano:AcOEt, 1:1). Se obtuvieron tanto el producto protegido **24a** como desprotegido **24b**.<sup>72-73</sup>

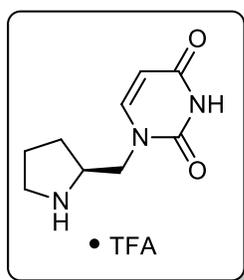


**(S)-1-ter-Butoxicarbonil-2-((3-benzoil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidin-1-il)metil)pirrolidina (24a):** Se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento del 48 % (859 mg), pf 165 °C, [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +61.6 (c 0.3, CHCl<sub>3</sub>) *R<sub>f</sub>* = 0.61 (AcOEt). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.25-7.52 (m, 6H, Ph-H, Ura-H<sup>6</sup>), 5.70 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, Ura-H<sup>5</sup>), 4.26-4.12 (m, 1H, C\*HN), 4.01-3.97 (m, 2H C\*HCH<sub>2</sub>N), 3.42-3.37 (m, 2H C\*HCH<sub>2</sub>N), 3.30-3.24 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N), 2.02-1.60 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.41-1.37 (m, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 170.14 (COPh), 162.69 (Ura-C<sup>4</sup>), 154.57 (CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 149.82 (Ura-C<sup>3</sup>), 147.15/146.63 (Ura-C<sup>6</sup>), 135.32 (Ph), 131.54 (*ipso*-Ph), 130.67(Ph), 129.08 (Ph), 99.70 (Ura-C<sup>5</sup>), 78.88(C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 53.66 (C\*H), 52.30 (C\*HCH<sub>2</sub>N), 46.16 (CH<sub>2</sub>N), 28.15 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.21 (C\*HCH<sub>2</sub>), 23.08 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm. **IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 2988, 2882, 1748, 1704, 1666, 1440, 1395, 1367, 1243, 1168, 995 cm<sup>-1</sup>. **MS-DART** (positivo): *m/z* (%) 400 (30) [M + H]<sup>+</sup>. 222

(65), 344 (100). **HRMS** (DART/TOF):  $m/z$   $[M+H]^+$  calculado para  $C_{21}H_{26}N_3O_5$  400.4476; encontrado 400.1886.



**(S)-1-ter-Butoxycarbonyl-2-((2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-1-yl)methyl)pyrrolidina (24b)**: Se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento del 33 % (440 mg), pf 95 - 96 °C,  $[\alpha]_D^{25} = +90.8$  ( $c$  0.25, MeOH)  $R_f = 0.6$  ( $CH_2Cl_2/MeOH$  95:5 x2),  $R_f = 0.33$  (AcOEt).  **$^1H$  NMR** (300 MHz, DMSO- $d_6$  mezcla de rotámeros):  $\delta$  11.18 (br, 1H, Ura-NH), 7.50-7.44 (m, 1H, Ura- $H^6$ ), 5.52-5.42 (m, 1H, Ura- $H^5$ ), 4.10 (m, 1H,  $C^*H$ ), 3.83-3.75 (m, 1H,  $CH_2N$ ), 3.43-3.36 (m, 1H,  $CH_2N$ ), 3.26-3.25 (m, 2H,  $C^*HCH_2N$ ), 1.98-1.55 (m, 4H,  $CH_2CH_2$ ) 1.31-1.29 (m, 9H,  $C(CH_3)_3$ ) ppm.  **$^{13}C$  NMR** (75 MHz, DMSO- $d_6$  mezcla de rotámeros):  $\delta$  163.99 (Ura- $C^4$ ), 153.97/153.70 ( $CO_2C(CH_3)_3$ ), 151.30/151.13 (Ura- $C^2$ ), 146.16/145.72 (Ura- $C^6$ ), 100.31 (Ura- $C^5$ ), 78.61/78.46 ( $C(CH_3)_3$ ), 55.05/54.35 ( $C^*H$ ), 50.55 ( $CH_2N$ ), 45.95/45.36 ( $C^*HCH_2N$ ), 28.05/27.91 ( $(CH_3)_3$ ), 27.35 ( $C^*HCH_2$ ), 23.05/22.00 ( $NCH_2CH_2$ ) ppm. **IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 3176-2879, 1749, 1669, 1389, 1168, 764, 548, 422$   $cm^{-1}$ . **MS-DART** (positivo):  $m/z$  (%) 296 (15)  $[M + H]^+$ , 240 (38), 88 (50), 196 (100). **HRMS** (DART/TOF):  $m/z$   $[M+H]^+$  calculado para  $C_{14}H_{22}N_3O_4$ ; 296.3416 encontrado 296.1604.

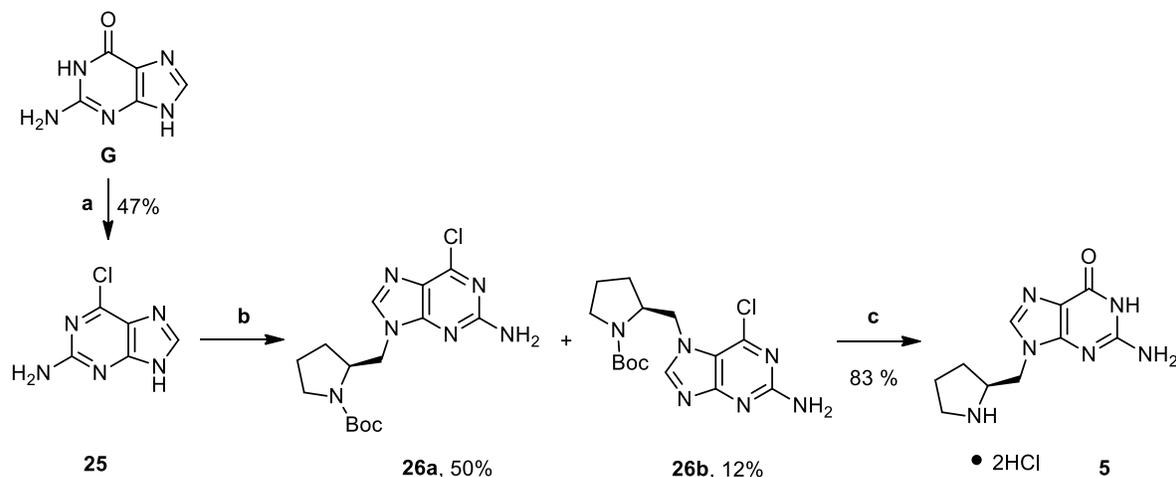


**Trifluoroacetato de (S)-1-(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-1-yl)methylpyrrolidina (4)**: A una disolución de uracilo **24b** (147 mg, 0.5 mmol, 1 equiv) en  $CH_2Cl_2$  (3.5 mL) se le adicionó ácido trifluoroacético (0.19 mL, 1.2 mmol, 1.3 equiv) y se dejó en agitación por 2 h. El disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida, el residuo se lavó con AcOEt o éter, hasta promover la precipitación, se decantó y el disolvente restante se eliminó a presión reducida con un rotavapor. Se obtuvo un sólido blanco en un rendimiento del 96% (148 mg), pf 180 - 182 °C,  $[\alpha]_D^{25} = -9.6$  ( $c$  0.23, MeOH),  $R_f = 0.3$  ( $MeOH/i-PrOH/NH_4OH$ , 3:7:1).  **$^1H$  NMR** (300 MHz, MeOH- $d_4$ ):  $\delta$  7.60 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, Ura- $C^6$ ), 5.69 (d,  $J = 7.9$  Hz, Ura- $C^5$ ), 4.17 (dd,  $J = 15.1, 8.8$  Hz, 1H,  $C^*HCH_2N$ ), 4.01 (dd,  $J = 15.1, 3.5$  Hz, 1H,  $C^*HCH_2N$ ), 3.85-3.76 (m, 1H,  $C^*H$ ), 3.45-3.36 (m, 1H,  $CH_2NH$ ), 3.30-3.21 (m, 1H,  $CH_2NH$ ), 2.30-2.20 (m, 1H,  $CH_2C^*H$ ), 2.13-1.97 (m, 2H,  $CH_2CH_2C^*H$ ), 1.83-1.70 (m, 1H,  $CH_2C^*H$ ).  **$^{13}C$  NMR** (75 MHz, MeOH- $d_4$ ):  $\delta$  166.42 (Ura- $C^4$ ), 153.68 (Ura- $C^2$ ), 146.87 (Ura- $C^6$ ), 103.16 (Ura- $C^5$ ), 61.75 ( $C^*H$ ), 50.31 ( $C^*HCH_2N$ ), 46.62 ( $CH_2NH$ ), 28.51 ( $CH_2C^*HNH$ ), 23.48 ( $NHCH_2CH_2$ ). **IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 3029, 1689, 1662, 1179, 1135, 834, 800, 719, 521, 423$   $cm^{-1}$ . **MS-DART** (positivo):  $m/z$  (%) 196 (100)  $[M + H]^+$ . **HRMS** (DART/TOF):  $m/z$   $[M+H]^+$  calculado para  $C_9H_{14}N_3O_2$  96.1080; encontrado 96.1085.

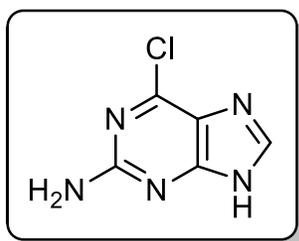
72. Frieden, M., Giraud, M., Reese, C., Song, Q. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 2827-2832.

73. Mejías, X., Feliu, L., Planas, M., Bardají, E. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 8069-8071.

e. Síntesis de la *N*-metilpirrolidina de guanina.



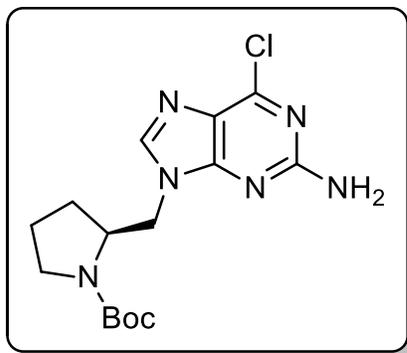
**Esquema 18.** Síntesis del AC **5**. (a) i. POCl<sub>3</sub>, DMF, ii. AcOH, 70 °C, iii. NaOH (b) **22**, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMF, 70-80 °C; (c) con **26a**, HCl 6M.



**2-amino-6-cloropurina (25):** Una disolución de 1,2 dicloroetano (25 mL), DMF (7.0 mL, 90.0 mmol, 6.0 equiv), POCl<sub>3</sub> (4.2 mL, 45.0 mmol, 3.0 equiv) y guanina (2.27 g, 15.0 mmol, 1.0 equiv) se mantuvo en agitación a 80 °C por 8 h. Después se enfrió a temperatura ambiente y se adicionó agua (60 mL). La mezcla de reacción se llevó a pH 5 con la adición de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8.8 g, 82.5 mmol), se dejó en agitación por 30 min y en reposo hasta observar separación de fases. A la fase acuosa se le adicionó lentamente NaOH (1.26 g, 3.15 mmol), el sólido amarillo precipitado se aisló por filtración al vacío y se lavó con agua. El filtrado se disolvió en una disolución de ácido acético-agua (26 mL, 12% v/v) y se agitó por 4.5 h a 70 °C. Se dejó enfriar a temperatura ambiente, el precipitado se aisló por filtración al vacío y lavó con agua. El producto se disolvió en una disolución acuosa de NaOH (10 mL, 10% p/p) y se agitó por 3h. La disolución se neutralizó con HCl conc., el precipitado se aisló por filtración al vacío, se lavó con agua y se secó sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Se obtuvo un sólido amarillo pálido en 47 % (1.2 g), *pf* > 290 °C, *Lit*<sup>74</sup> > 260 °C, *R<sub>f</sub>* = 0.55 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH, 9:1). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.86 (s, 1H, NH), 8.09 (s, 1H, CH) 6.71 (s, 2H, NH<sub>2</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 159.92 (Pur-C<sup>2</sup>), 155.03 (Pur-C<sup>6</sup>), 149.11 (Pur-C<sup>4</sup>), 141.41 (Pur-C<sup>8</sup>), 122.26 (Pur-C<sup>5</sup>) ppm. **IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3622, 3312, 3205, 3113, 2790, 1641, 1561, 1520, 1366, 1300, 1256, 914, 779, 630, 599, 564, 528 cm<sup>-1</sup>. **MS-DART** (positivo): *m/z* (%) 170 (100) [M + H]<sup>+</sup>. **HRMS** (DART/TOF): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>5</sub>H<sub>5</sub>ClN<sub>5</sub> 170.5791; encontrado 170.0236.

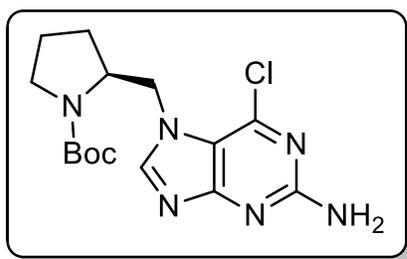
74. Steklov, M., Tararov, V., Romanov, G., Mikhailov, S. *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*, **2011**, *30*, 503–511.

**Metilpirrolidina de purina 26a-b:** Una suspensión de pirrolidina **22** (947 mg, 3.6 mmol, 2.0 equiv), purina **25** (300 mg, 1.8 mmol, 1 equiv) y  $K_2CO_3$  (746 mg, 5.4 mmol, 3 equiv) en DMF anhidra (30 mL) se calentó a 70 - 80 °C por 6 h. El producto se purificó por cromatografía en columna ( $CH_2Cl_2/MeOH$  100:0 a 99:1). Se obtuvieron los dos regioisómeros:



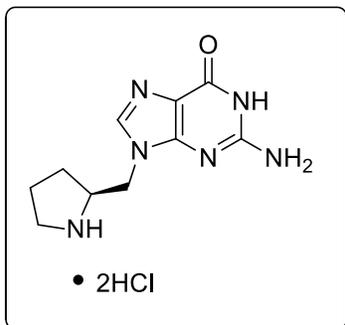
**(S)-1-tert-Butoxycarbonyl-2-(2-amino-6-cloropurin-9-yl) metilpirrolidina (26a):** Se obtuvo un sólido blanco (318 mg, 50 %), pf 75 - 78 °C,  $[\alpha]_D^{25} = -85.2$  (c, 0.27, DCM),  $R_f = 0.48$  ( $CH_2Cl_2/MeOH$  97:3 x2). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$  mezcla de rotámeros):  $\delta$  7.69 (s, 1H, Pur-H<sup>8</sup>), 5.25 (br, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.41-4.09 (m, 3H, C<sup>\*</sup>H, PurN<sup>9</sup>-CH<sub>2</sub>), 3.29-3.18 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N), 1.97-1.59 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.45 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz,  $CDCl_3$  mezcla de rotámeros):  $\delta$  159.29 (Pur-C<sup>2</sup>), 155.01 (CO), 154.40 (Pur-C<sup>6</sup>), 151.40 (Pur-C<sup>4</sup>), 143.17/142.70

(Pur-C<sup>8</sup>), 125.19 (Pur-C<sup>5</sup>), 80.23 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 57.25 (C<sup>\*</sup>H), 47.15/46.43 (NCH<sub>2</sub>), 45.16 (PurN<sup>9</sup>-CH<sub>2</sub>), 29.21 (C<sup>\*</sup>HCH<sub>2</sub>), 28.53 (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 23.67/22.92 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm. **IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 3325, 3208, 2972-2881, 1679, 1608, 1558, 1392, 1159, 1102, 908, 771$  cm<sup>-1</sup>. **MS-DART** (positivo):  $m/z$  (%) 353 (100) [M + H]<sup>+</sup>. **HRMS** (DART/TOF):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub> 353.1487; encontrado 353.1497.



**(S)-1-tert-Butoxycarbonyl-2-(2-amino-6-cloropurin-7-yl) metilpirrolidina (26b):** Se obtuvo un sólido amarillo pálido (78 mg, 12%), pf 214 - 215 °C,  $[\alpha]_D^{25} = -31.3$  (c 0.32,  $CHCl_3$ ),  $R_f = 0.41$  ( $CH_2Cl_2/MeOH$  97:3 x2). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$  mezcla de rotámeros):  $\delta$  7.88 (s, 1H, Pur-H<sup>8</sup>), 5.32 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.54-4.20 (m, 3H, PurN<sup>7</sup>-CH<sub>2</sub>, C<sup>\*</sup>H), 3.53-3.13 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N), 1.97-1.72 (m, 4H,

CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.40-1.22 (m, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz,  $CDCl_3$  mezcla de rotámeros):  $\delta$  164.19 (Pur-C<sup>4</sup>), 159.41 (Pur-C<sup>2</sup>), 154.98/154.56 (CO), 149.26 (Pur-C<sup>8</sup>), 143.27 (Pur-C<sup>6</sup>), 116.89 (Pur-C<sup>5</sup>), 80.30 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 57.71 (C<sup>\*</sup>H), 49.62/48.18 (PurN<sup>7</sup>-CH<sub>2</sub>), 47.12/46.86 (CH<sub>2</sub>N), 29.75 (C<sup>\*</sup>HCH<sub>2</sub>), 28.38 (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, 23.81/23.02 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm. **IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 3401, 3310, 3189, 2974, 1695, 1632, 1544, 1500, 1392, 1363, 1298, 1164$  cm<sup>-1</sup>. **MS-DART** (positivo):  $m/z$  (%) 353 (100) [M + H]<sup>+</sup>. **HRMS** (DART/TOF):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub> 353.1487; encontrado 353.1493.

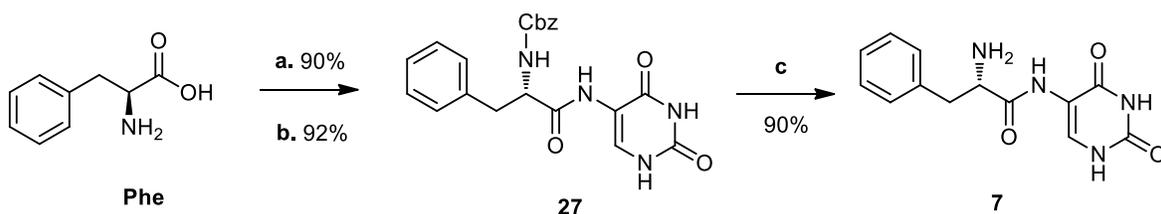


**Diclorhidrato de (S)-2-(2-amino-6-oxo-1H-purin-6(1H)-one-9-il) metilpirrolidina (5):** Una disolución de purina **26a** (300 mg, 0.8 mmol, 1.0 equiv) en HCl 6 M (1.5 mL) se calentó a 70 - 80 °C por 2 h.<sup>75</sup> El disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida, el residuo se lavó con AcOEt o éter, hasta promover la precipitación, se decantó y el disolvente restante se eliminó a presión reducida con un rotavapor. Se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento del 83 % (204 mg), pf 203 - 207 °C,  $[\alpha]_D^{25} = +31.9$  (c 0.37, MeOH),  $R_f = 0.33$

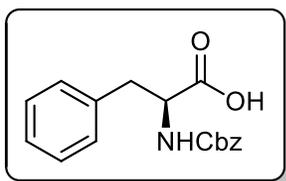
(MeOH/PrOH/NH<sub>4</sub>OH, 3:7:1 x2). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  11.91 (br, 1H, Pur-H<sup>1</sup>), 10.83 (br, 1H), 9.96 (br, 2H, N<sup>+</sup>H<sub>2</sub>), 9.22 (s, 1H, Pur-H<sup>8</sup>), 7.49 (br, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.73-4.65 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>C<sup>\*</sup>H), 4.49-4.43 (m, 1H, CH<sub>2</sub>C<sup>\*</sup>H), 3.98 (m, 1H, C<sup>\*</sup>H), 3.26-3.13 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NH), 2.14-1.66 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$ .155.69 (Pur-C<sup>6</sup>), 153.48 (Pur-C<sup>2</sup>), 149.90 (Pur-C<sup>4</sup>), 137.19 (Pur-C<sup>8</sup>), 108.29 (Pur-C<sup>5</sup>), 57.72 (C<sup>\*</sup>H), 44.86 (C<sup>\*</sup>HCH<sub>2</sub>N), 44.42 (CH<sub>2</sub>N), 27.57 (C<sup>\*</sup>HCH<sub>2</sub>), 22.84 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm. **IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 3335-2491, 1680, 1629, 1596, 1360, 1176, 1064, 843, 663, 543, 501$  cm<sup>-1</sup>. **MS-DART** (positivo):  $m/z$  (%) 235 (100) [M + H]<sup>+</sup>. **HRMS** (DART/TOF):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>N<sub>6</sub>O 235.1301; encontrado 235.1306.

75. Horhota, A. T., Szostak J. W., McLaughlin, L. W., *Org. Lett.*, **2006**, 8 (23), 5345–5347.

f. Síntesis de la fenilalaninamida de uracilo.

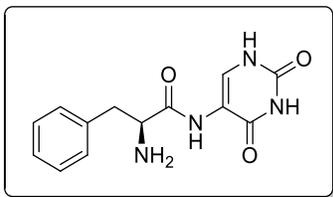


**Esquema 19.** Síntesis del AC 7. (a) Cbz-Cl, NaOH, (b) i. NMM, IBCF, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ii. 5-aminouracilo, DMF, (c) H<sub>2</sub>, Pd/C, MeOH-DMF.



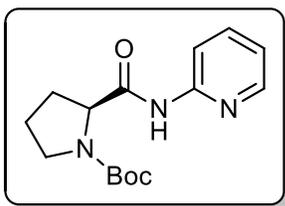
**N-(Benciloxycarbonil)-L-fenilalanina:** Se disolvió L-fenilalanina (2.0 g, 12.1 mmol, 1.0 equiv) en una disolución de NaOH 2 M (12 mL) y se colocó en un baño de hielo a 0°C. Se adicionó gota a gota cloroformiato de benzoilo (1.6 mL, 13.7 mmol, 1.1 equiv) y una disolución de NaOH 2 M (4.5 mL), dividido en cinco porciones y en intervalos de 10 min cada uno. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó por 1 h a 0°C y 5 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se lavó con Et<sub>2</sub>O (3 x 5 mL), la fase acuosa se acidificó hasta pH 2 por adición de HCl 6 M, el producto se aisló por extracción líquido-líquido con AcOEt (5 x 10 mL), se lavó con H<sub>2</sub>O (5 x 10 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida con un rotavapor. Al crudo se le adicionó hexano (50 mL), se agitó por 5 h y se dejó en refrigeración durante 12 h.<sup>76</sup> El producto fue aislado por filtración al vacío. Se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento del 82% (3.18 g), pf 70 - 74 °C, [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -6.36 (c 0.24, MeOH), *R*<sub>f</sub> = 0.48 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 97:3 x2). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.92 (br, 1H, COOH), 7.36-7.12 (m, 10H, Ph-H), 5.23-5.21 (m, 1H, NH), 5.09 (s, 2H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph), 4.73-4.66 (m, 1H, CHCOOH), 3.23-3.06 (2H, m, PhCH<sub>2</sub>CH) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 176.41 (COOH), 156.03 (HNCO<sub>2</sub>), 136.17 (*ipso*-Ph), 135.61 (*ipso*-Ph), 129.47 (Ph), 128.81 (Ph), 128.67 (Ph), 128.38 (Ph), 128.24 (Ph), 127.37 (Ph), 67.32 (CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph), 54.75 (CHNH), 37.87 (PhCH<sub>2</sub>CH) ppm. **IR** (KBr)  $\tilde{\nu}$  = 3320, 3029, 1692, 1526, 1256, 1225, 1055, 732, 696, 653, 558, 460 cm<sup>-1</sup>. **MS-DART** (Positivo): *m/z* (%) 300 (10) [M + H]<sup>+</sup>.

76. Rahman, M. M., Czaun, M., Takafuji, M., Hirota, I. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 1312–1321.



**(S)-N-(2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pirimidin-5-il)-2-amino - 3-fenilpropionamida (27):** Una disolución de *N*-Cbz-fenilalanina (1.0 g, 3.3 mmol, 1.0 equiv) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 ml) se enfrió a 0 °C con atmósfera de N<sub>2</sub>. Se adicionó NMM (0.5 mL, 4.3 mmol, 1.3 equiv) y después de 5 min se adicionó lentamente cloroformiato de isobutilo (0.52 mL, 4.0 mmol, 1.2 equiv) manteniendo la agitación por 1 h. Se hizo una segunda adición de NMM (0.6 mL, 5.3 mmol, 1.6 equiv) y una disolución del 5-aminouracilo (427 mg, 3.3 mmol, 1.0 equiv) en DMF (10 mL). Se mantuvo a 0 °C por 2 h más y a temperatura ambiente durante 12 h. El disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida con un rotavapor y el crudo de reacción se pasó por una columna cromatográfica (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 8:2). A la fracción con un *R<sub>f</sub>* = 0.34 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ MeOH 97:3 x2) se le eliminó el disolvente por evaporación a presión reducida. El sólido obtenido se disolvió en una mezcla de MeOH-DMF (40 mL, 1:1), se adicionó Pd/C al 10 % (98 mg, 10 % en peso) y se colocó en atmósfera de H<sub>2</sub>. Después de 24 h, la reacción se filtró sobre celita, se lavó con una mezcla CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH (30 mL, 1:1), el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida y el producto se recrystalizó de EtOH-MeOH. Se obtuvo un sólido beige con un rendimiento del 68 % (448 mg), *mp* > 270 °C, [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +66.3 (c 0.19, MeOH), *R<sub>f</sub>* = 0.55 (MeOH). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.46 (br, 1H, Ura-NH<sup>6</sup>), 10.89 (br, 1H, Ura-NH<sup>1</sup>), 9.82 (s, 1H, CONH), 8.48 (br, 2H, NH<sub>2</sub>), 8.02 (s, 1H, Ura-H<sup>6</sup>), 7.32-7.24 (m, 5H, Ph-H), 4.43-4.39 (m, 1H, C\*H), 3.16-3.02 (m, 2H, PhCH<sub>2</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 167.23 (CONH), 160.38 (Ura-C<sup>4</sup>), 149.55 (Ura-C<sup>2</sup>), 134.88 (*ipso*-Ph), 130.39 (Ura-C<sup>6</sup>), 129.57 (Ph), 128.45 (Ph), 127.12 (Ph), 112.36 (Ura-C<sup>5</sup>), 53.29 (C\*H), 37.03 (PhCH<sub>2</sub>) ppm. **IR** (KBr)  $\tilde{\nu}$  = 3320-2912, 1722, 1670, 1542, 1454, 1236, 833, 750, 702, 539 cm<sup>-1</sup>. **MS-DART** (positivo): *m/z* (%) 275 (100) [M + H]<sup>+</sup>, **HRMS** (DART/TOF): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> 375.1138; encontrado 275.1147.

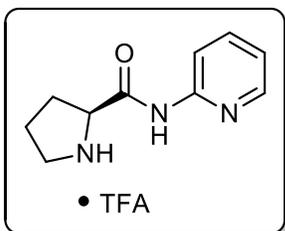
g. Síntesis de las prolinamidas de piridinas.



**(S)-1-ter-Butoxycarbonyl-2-(piridin-2-il)carbamoylpirrolidina**

**(28):** Una disolución de *N*-Boc-L-prolina **10b** (1000 mg, 4.6 mmol, 1.0 equiv) y 2-aminopiridina (437 mg, 4.6 mmol, 1.0 equiv) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) se colocó en un baño de hielo a 0 °C. A la mezcla de reacción se le adicionó una disolución de DCC (960 mg, 4.6 mmol, 1.0 equiv) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) y se dejó en agitación durante

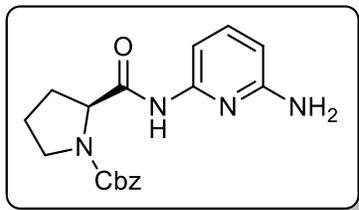
12 h. El precipitado blanco se filtró sobre Celita y se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL), el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida con un rotavapor y purificó en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH, 97:3). Se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento del 79 % (1068 mg), pf 149 - 150 °C, [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -73.6 (c 0.25, MeOH), [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -91.9 (c 0.21, CHCl<sub>3</sub>), Lit<sup>77</sup> [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -71 (c 0.25, CH<sub>3</sub>OH); *R*<sub>f</sub> = 0.64 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 9:1). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 10.12 (br, 1H, CONH), 8.30 (dd, *J* = 4.6, 1.3 Hz, 1H, Py-H<sup>6</sup>), 8.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, Py-H<sup>3</sup>), 7.78-7.72 (m, 1H, Py-H<sup>4</sup>), 7.07 (ddd, *J* = 7.3, 4.9, 0.8 Hz, 1H, Py-H<sup>5</sup>), 4.42 (dd, *J* = 8.3, 3.9 Hz, 1H, C\*H), 3.48-3.33 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N), 2.27-2.13 (m, 1H, NC\*HCH<sub>2</sub>), 1.97-1.83 (m, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.83 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 171.65 (CONH), 153.10 (CO<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 151.65 (Py-C<sup>2</sup>), 147.54 (Py-C<sup>6</sup>), 137.60 (Py-C<sup>4</sup>), 118.92 (Py-C<sup>5</sup>), 113.16 (Py-C<sup>3</sup>), 78.34 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 59.78 (C\*H), 46.35 (CH<sub>2</sub>N), 30.19 (NC\*HCH<sub>2</sub>), 27.72 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 23.18 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm. **IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 1685, 1578, 1532, 1432, 1381, 1293, 1181, 1153, 117, 797 cm<sup>-1</sup>. **MS-DART** (positivo): *m/z* (%) 292 (100) [M + H]<sup>+</sup>. **HRMS** (DART/TOF): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 292.1655 encontrado 292.1660.



**Trifluoroacetato de (S)-N-(piridin-2-il)pirrolidin-2-**

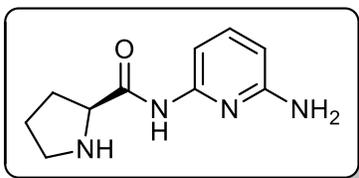
**carboxamida (8a):** A una disolución de amida **28** (291 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) se le adicionó ácido trifluoroacético (0.85 mL, 11.0 mmol, 11.0 equiv) y se dejó en agitación por 1 h. El disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida, el producto se precipitó con Et<sub>2</sub>O-Hexano, se decantó y el disolvente restante se eliminó a presión reducida con

un rotavapor. El producto se purificó por cromatografía en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 9:1). Se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento del 99 % (303 mg), pf 40 - 42 °C, [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -18.8 (c 0.40, MeOH), Lit<sup>77</sup>, [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -56.4 (c 0.5, CH<sub>3</sub>OH); *R*<sub>f</sub> = 0.33 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 9:1). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 11.11 (br, 1H, NH), 9.97 (br, 1H, NH), 8.70 (br, 1H, NH), 8.36-8.34 (m, 1H, Py-H<sup>6</sup>), 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, Py-H<sup>3</sup>), 7.86-7.80 (m, 1H, Py-H<sup>4</sup>), 7.19-7.15 (m, 1H, Py-H<sup>5</sup>), 5.64 (br, NH), 4.46 (br, 1H, C\*H), 3.30-3.28 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NH), 2.47-2.32 (m, 1H, NC\*HCH<sub>2</sub>), 2.00-1.89 (m, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 167.82 (CONH), 151.20 (Py-C<sup>2</sup>), 158.56 (q, *J* = 31.3 Hz, F<sub>3</sub>CCO), 148.19 (Py-C<sup>6</sup>), 138.59 (Py-C<sup>4</sup>), 120.27 (Py-C<sup>5</sup>), 117.21 (q, *J* = 299.2 Hz, F<sub>3</sub>C), 113.92 (Py-C<sup>3</sup>), 59.69 (C\*H), 45.85 (CH<sub>2</sub>NH), 29.71 (NHC\*HCH<sub>2</sub>), 23.60 (NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm. **IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 1713, 1650, 1583, 1419, 1344, 1151, 782, 703 cm<sup>-1</sup>. **MS-DART** (positivo): *m/z* (%) 192 (100) [M + H]<sup>+</sup>. **HRMS** (DART/TOF): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O 192.1131 encontrado 192.1140.



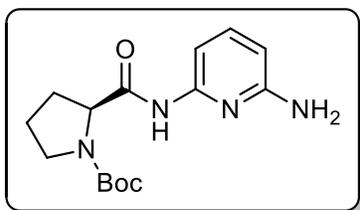
**(S)-1-Benciloxycarbonyl-2-((6-aminopiridin-2-il)carbamoil)-pirrolidina (28b):** Una disolución del *N*-Cbz-L-prolina (920 mg, 3.7 mmol, 1.0 equiv) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) se enfrió a 0 °C con atmósfera de N<sub>2</sub>. A la disolución se le adicionaron NMM (0.7 mL, 5.92 mmol, 1.6 equiv) y 5 min después cloroformiato de isobutilo (0.7 mL, 5.2 mmol, 1.4

equiv) manteniéndose en agitación a 0 °C por 1 h. Se adicionó nuevamente NMM (0.7 mL, 5.92 mmol, 1.6 equiv) y una disolución de 2,6-diaminopiridina (443 mg, 4.06 mmol, 1.1 equiv) en DMF (20 ml). La mezcla de reacción se mantuvo a 0 °C por 2 h y a temperatura ambiente por 12 h. Se eliminó el disolvente por evaporación a presión reducida sin calentamiento y se purificó por cromatografía en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 97:3). Se obtuvo un sólido amarillo claro con un rendimiento del 42 % (530 mg), pf 144 - 147 °C, [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -95.3 (c 0.21, CHCl<sub>3</sub>), *R*<sub>f</sub> = 0.3 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 97:3). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub> mezcla de rotámeros): δ 9.06 (br, 0.5 H, CONH), 8.16 (br, 0.5 H, CONH), 7.51-7.22 (m, 7H, Ph-H, Py-H<sup>3,5</sup>), 6.24-6.22 (m, 1H, Py-H<sup>4</sup>), 5.24-5.11 (m, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.47-4.36 (br, 3H, C\*H, NH<sub>2</sub>), 3.68-3.46 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N), 2.45-1.88 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub> mezcla de rotámeros): δ 170.31 (CONH), 157.21 (Py-C<sup>6</sup>), 156.41 (NCO<sub>2</sub>Bn), 149.59 (Py-C<sup>2</sup>), 140.20 (Py-C<sup>4</sup>), 136.38 (*ipso*-Ph), 128.59 (Ph), 128.16 (Ph), 128.05 (Ph), 104.62 (Py-C<sup>3</sup>), 103.33 (Py-C<sup>5</sup>), 67.64 (CH<sub>2</sub>Ph), 61.69 (C\*H), 47.75/47.33 (CH<sub>2</sub>N), 31.44/28.74 (CH<sub>2</sub>C\*HNH), 24.69/23.92 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm. **IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 1679, 1451, 1414, 1159, 1117, 791, 695 cm<sup>-1</sup>. **MS-DART** (positivo): *m/z* (%) 341 (100) [M + H]<sup>+</sup>, **HRMS** (DART/TOF): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> 341.1608 encontrado 341.1615



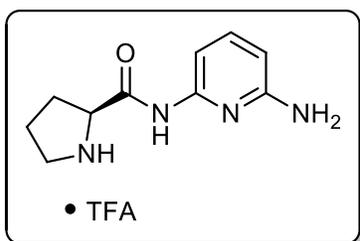
**(S)-N-(6-aminopiridin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida (8b base libre):** La amida **28b** (460 mg, 1.4 mmol, 1.0 equiv) se disolvió en MeOH (35 mL) y se adicionó catalizador de Pd/C al 10% (50 mg, 10 % en peso) con atmósfera de H<sub>2</sub>. El avance de la reacción se siguió por TLC, al terminar la

reacción se filtró sobre celita y se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH 1:1 (30 mL). El disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida, el residuo se lavó con AcOEt o éter, hasta promover la precipitación, se decantó y el disolvente restante se eliminó a presión reducida con un rotavapor. Se obtuvo un sólido amarillo paja con un rendimiento del 98% (285 mg), pf 135 - 137 °C, [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -53.7 (c 0.22, MeOH), *R*<sub>f</sub> = (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 9:1). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.22 (br, 1H, NH), 10.54 (br, 1H, NH), 8.70 (br, 1H, NH), 7.51 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, Py-H<sup>4</sup>), 7.05 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, Py-H<sup>5</sup>), 6.39 (d, *J* = 8.1 Hz, Py-H<sup>3</sup>), 4.51-4.36 (m, 1H, C\*H), 3.35-3.16 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NH), 2.44-2.36 (m, 1H, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.92 (m, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 167.64 (CONH), 157.13 (Py-C<sup>6</sup>), 147.43 (Py-C<sup>2</sup>), 140.64 (Py-C<sup>4</sup>), 105.17 (Py-C<sup>3</sup>), 100.83 (Py-C<sup>5</sup>), 59.33 (C\*H), 45.52 (CH<sub>2</sub>NH), 29.66 (CH<sub>2</sub>C\*HNH), 23.47 (NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm. **IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3324-2748, 1621, 1553, 1460, 1300, 793 cm<sup>-1</sup>. **MS-DART** (positivo): *m/z* (%) 207 (100) [M + H]<sup>+</sup>. **HRMS** (DART/TOF): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub>O 207.1240; encontrado 207.1252.



**(S)-1-ter-Butoxycarbonyl-2-((6-aminopiridin-2-il)carbamoil)-pirrolidina (29):** Una disolución *N*-Boc-L-prolina (970 mg, 4.5 mmol, 1.0 equiv) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) se enfrió a 0 °C con atmósfera de N<sub>2</sub>. Se adicionó NMM (0.8 mL, 7.2 mmol, 1.6 equiv) y 5 min después se adicionó lentamente cloroformiato de isobutilo (0.9 mL, 5.9 mmol, 1.3

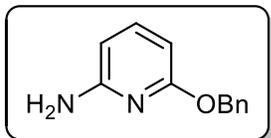
equiv) con agitación a 0 °C por 1 h. A la mezcla se le adicionaron NMM (0.8 mL, 7.2 mmol, 1.6 equiv) y una disolución de 2,6-diaminopiridina (982 mg, 9.0 mmol, 2.0 equiv) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) manteniéndose a 0 °C por 2 h y a temperatura ambiente por 12 h. El disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida con un rotavapor y se purificó por cromatografía en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 97:3 y Hexano/AcOEt, 3:2.). Se obtuvo un sólido amarillo claro con un rendimiento del 40 % (550 mg), *pf* 70 - 72 °C, Lit<sup>78</sup> [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>23</sup> -67.5 (*c* = 0.23 en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -71.4 (*c* 0.28, MeOH), *R*<sub>f</sub> = 0.4 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 97:3). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  9.83-9.79 (br, 1H, CONH), 7.34 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, Py-H<sup>4</sup>), 7.22 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, Py-H<sup>5</sup>), 6.17 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, Py-H<sup>3</sup>), 5.72 (br, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.38-4.30 (m, 1H, C<sup>\*</sup>H), 3.36-3.27 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N), 2.20-2.07 (m, 1H, NC<sup>\*</sup>HCH<sub>2</sub>) 1.87-1.71 (m, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.38 (s, 3H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.26 (s, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  171.77/171.25 (CONH), 158.49 (Py-C<sup>6</sup>), 153.74/153.25 (CO<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 150.31 (Py-C<sup>2</sup>), 138.90 (Py-C<sup>4</sup>), 103.45 (Py-C<sup>3</sup>), 100.80 (Py-C<sup>5</sup>), 78.69/78.52 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 60.05/59.78 (C<sup>\*</sup>H), 46.79/46.58 (CH<sub>2</sub>N), 30.95/30.01 (CH<sub>2</sub>C<sup>\*</sup>HNH), 28.14/27.96 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 23.93/23.35 (NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm. **IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3346, 2974, 1676, 1617, 1542, 1453, 1398, 1295, 1366, 1295, 1158, 1123, 792 cm<sup>-1</sup>. **MS-DART** (positivo): *m/z* (%) 307 (100) [M + H]<sup>+</sup>. **HRMS** (DART/TOF): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> 307.1764 encontrado 307.1768.



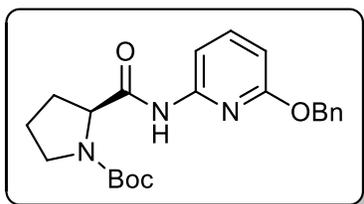
**Trifluoroacetato de (S)-N-(6-aminopiridin-2-il)pirrolidina-2-carboxamida (8b):** A una disolución de amida **29** (306 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.0 mL) se le adicionó ácido trifluoroacético (0.85 mL, 11.0 mmol, 11.0 equiv) y se dejó en agitación por 3 h. El disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida con un rotavapor y se precipitó con Et<sub>2</sub>O-Hexano, se decantó y el disolvente restante se eliminó a

presión reducida. Se obtuvo un líquido amarillo con un rendimiento del 99.6 % (319 mg), Lit<sup>76</sup> *pf.* 55 - 59 °C. Lit<sup>78</sup> [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>23</sup> = -35.5 (*c* = 0.27 en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), *pf* < 20 °C, [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -17.8 (*c* 0.67, MeOH), *R*<sub>f</sub> = 0.28 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 9:1). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  11.07 (br, 1H), 9.63 (br, 1H), 8.71 (br, 1H), 7.77 (br, NH), 7.55 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, Py-H<sup>4</sup>), 7.02 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, Py-H<sup>5</sup>), 6.39 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, Py-H<sup>3</sup>), 4.50-4.30 (m, 1H, C<sup>\*</sup>H), 3.27 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NH), 2.43-2.33 (m, 1H, NHC<sup>\*</sup>HCH<sub>2</sub>), 2.03-1.88 (m, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  167.81 (CONH), 158.56 (q, *J* = 31.3 Hz, F<sub>3</sub>CCO), 157.03 (Py-C<sup>6</sup>), 147.13 (Py-C<sup>2</sup>), 141.08 (Py-C<sup>4</sup>), 117.21 (q, *J* = 299.2 Hz, F<sub>3</sub>C), 105.43 (Py-C<sup>3</sup>), 101.01 (Py-C<sup>5</sup>), 59.71 (C<sup>\*</sup>H), 45.93 (CH<sub>2</sub>NH), 29.54 (NHC<sup>\*</sup>HCH<sub>2</sub>), 23.51 (NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm. **IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3333, 3112, 2995, 1772, 1664, 1614, 1165, 1130, 836, 794, 720, 703 cm<sup>-1</sup>. **MS-DART** (positivo): *m/z* (%) 207 (100) [M + H]<sup>+</sup>. **HRMS** (DART/TOF): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub>O 207.1240; encontrado 207.1252.

78. Orlandi, M., Benaglia M., Raimondi, L., Celentano, G., *Eur. J. Org. Chem.* 2013, 2346-2354.



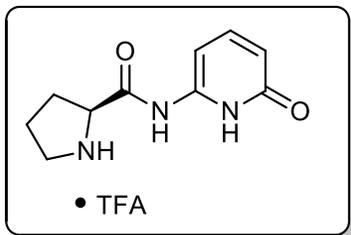
**2-amino-6-benciloxipiridina (31):** A una mezcla de 2-amino-6-bromopiridina (277 mg, 1.6 mmol, 1.6 equiv), KOH pulverizado (186 mg, 3.3 mmol, 3.3 equiv), 18-corona-6 (13.2 mg, 0.05 mmol, 0.05 equiv) en tolueno (2 mL) se le adicionó alcohol bencilico (108 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv) y se calentó a reflujo por 1 h con remoción azeotrópica de agua (trampa Dean-Stark).<sup>79</sup> La reacción se dejó enfriar temperatura ambiente, se adicionó agua (5 mL), el producto se aisló por extracción líquido-líquido con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL x 3), se lavó con disolución saturada de NaCl (20 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida con un rotavapor. El producto se purificó por cromatografía en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 100:0 a 97:3, o bien, con Hexano/AcOEt 9:1.). Se obtuvo un aceite amarillo con un rendimiento del 75 % (150 mg), *pf* < 20 °C, *R<sub>f</sub>* = 0.57 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 97:3), *R<sub>f</sub>* = 0.66 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> x2), *R<sub>f</sub>* = 0.4 (Hexano/AcOEt, 4:1), **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.44-7.23 (m, 6H, Ph-H, Py-H<sup>4</sup>), 6.15 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, Py-H, HSQC 99.30), 6.04 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, Py-H, HSQC 100.04), 5.27 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.19 (br, 2H, NH<sub>2</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 163.21 (Py-C<sup>6</sup>), 157.20 (Py-C<sup>2</sup>), 140.50 (Py-C<sup>4</sup>), 137.73 (*ipso*-Ph), 128.50 (Ph), 127.98 (Ph), 127.78 (Ph), 100.04 (Py-C), 99.30 (Py-C), 67.49 (CH<sub>2</sub>) ppm. **IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3480, 3384, 1609, 1573, 1440, 1337, 1250, 1109, 1011, 782, 731, 696 cm<sup>-1</sup>. **MS-DART** (positivo): *m/z* (%) 201 (100) [M + H]<sup>+</sup>. **HRMS** (DART/TOF): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O 201.1022; encontrado 201.1028.



**(S)-1-ter-Butoxicarbonil-2-(6-benciloxipiridin-2-il)carbamoilpirrolidina (32):** Una disolución de *N*-Boc-L-prolina (100 mg, 0.46 mmol, 1.0 equiv) y 2-aminopiridina (92 mg, 0.46 mmol, 1.0 equiv) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 mL) se colocó en un baño de hielo a 0 °C. A la mezcla de reacción se le adicionó una disolución de DCC (95 mg, 0.46 mmol, 1.0 equiv) en

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 mL) y se dejó en agitación durante la noche. El precipitado se filtró sobre celita, se lavó con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida con un rotavapor. El producto se purificó por cromatografía en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 97:3). Se obtuvo un sólido beige con un rendimiento del 25% (45.7 mg), *pf* 145 - 146 °C,  $[\alpha]_D^{25} = -58.3$  (c 0.39, CHCl<sub>3</sub>),  $[\alpha]_D^{25} = -27.4$  (c 0.35, MeOH), *R<sub>f</sub>* = 0.52 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 97:3), *R<sub>f</sub>* = 0.26 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> x2). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub> mezcla de rotámeros): δ 10.30 (br, 1H, CONH), 7.69 (br, 2H, Py-H<sup>3,4</sup>), 7.47-7.32 (m, 5H, Ph-H), 6.57-6.54 (m, 1H, Py-H<sup>5</sup>), 5.35 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph) 4.47-4.40 (m, 1H, C<sup>\*</sup>H), 3.45-3.37 (m, 2H, CH<sub>2</sub>N), 2.24-2.10 (m, 1H, NC<sup>\*</sup>HCH<sub>2</sub>), 1.94-1.74 (m, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.40 (s, 3.4H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.27 (s, 5.6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub> mezcla de rotámeros): δ 172.19/171.67 (CONH), 161.77 (Py-C<sup>6</sup>), 153.69/153.10 (CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 149.76 (Py-C<sup>2</sup>), 141.13 (Py-C<sup>4</sup>), 137.09 (*ipso*-Ph), 128.33 (Ph), 127.98 (Ph), 127.77 (Ph) 105.62 (Py-C<sup>3</sup>), 105.21 (Py-C<sup>5</sup>), 78.71/78.50 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 66.73 (CH<sub>2</sub>Ph), 59.92/59.64 (C<sup>\*</sup>H), 46.70/46.54 (CH<sub>2</sub>N), 30.88/29.95 (NC<sup>\*</sup>HCH<sub>2</sub>), 28.10/27.89 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 23.90/23.32 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm. **IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3257, 2967, 2926, 1676, 1577, 1438, 1392, 1245, 1150, 1027, 798, 734, 538 cm<sup>-1</sup>. **MS-DART** (positivo): *m/z* (%) 398 (100) [M + H]<sup>+</sup>, **HRMS** (DART/TOF): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 398.2074; encontrado 398.2085.

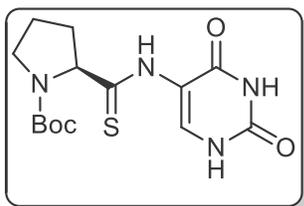
79. Poon, K. W. C., Dudley, G. B. J. *Org. Chem.* **2006**, *71*, 3923–3927.



**Trifluoroacetato de (S)-N-(6-hidroxipiridin-2-il)pirrolidin-2-carboxamida (8c):** A una disolución de amida **32** (220 mg, 0.55 mmol, 1.0 equiv) en MeOH (30 mL), se le adicionó Pd/C al 10% (25 mg, 10 % en peso) y se colocó en atmósfera de H<sub>2</sub>. Después de 3 h de reacción se filtró sobre celita, se lavó con MeOH (30 mL) y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida con un rotavapor. El residuo se disolvió en

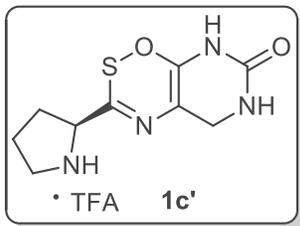
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL), se le adicionó ácido trifluoroacético (0.5 mL, 6.6 mmol, 11.0 equiv) y se dejó en agitación por 3 h. Cuando terminó la desprotección, se eliminó el disolvente por evaporación a presión reducida, se resuspendió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL), se lavó con agua (10 mL x 2) y la fase acuosa se lavó CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL x 2). La fase acuosa se eliminó a presión reducida. Se obtuvo una espuma café con un rendimiento del 76 % (87 mg), pf 58 - 60 °C,  $[\alpha]_D^{25} = -23.3$  (c 0.75, MeOH),  $R_f = 0.42$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 4:1). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  7.75-7.69 (m, 1H, Py-H<sup>4</sup>), 6.43 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H, Py-H<sup>5</sup>), 6.38 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H, Py-H<sup>3</sup>), 4.57 (dd,  $J = 8.7, 6.7$  Hz, 1H, C<sup>\*</sup>H), 3.57-3.41 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NH), 2.60-2.49 (m, 1H, NC<sup>\*</sup>HCH<sub>2</sub>), 2.25-2.03 (m, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  172.85 (CONH), 165.92 (Py-C<sup>6</sup>), 148.78 (Py-C<sup>4</sup>), 145.17 (Py-C<sup>2</sup>), 115.80 (Py-C<sup>5</sup>), 102.41 (Py-C<sup>3</sup>), 63.78 (C<sup>\*</sup>H), 50.10 (CH<sub>2</sub>NH), 32.85 (NHC<sup>\*</sup>HCH<sub>2</sub>), 27.14 (NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm. **IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 1657, 1572, 1450, 1274, 1151, 1126, 793, 718, 556, 511$  cm<sup>-1</sup>. **MS-DART** (positivo):  $m/z$  (%) 208 (100) [M + H]<sup>+</sup>, **HRMS** (DART/TOF):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 208.1080; encontrado 208.1089.

#### h. Síntesis de las prolintioamidas de 5-aminouracilo (compuestos desconocidos).



**N-(Boc)-L-prolntioamida de 5-aminouracilo (33b):** A una suspensión de reactivo de Lawesson (750 mg, 1.85 mmol, 2.0 equiv) en tolueno (20 mL) se le adicionó la amida **11b** (300 mg, 0.93 mmol, 1.0 equiv). El sistema se colocó en atmósfera de N<sub>2</sub> y se calentó a reflujo por 3 h. El disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida y se purificó por cromatografía

en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 99:1). Se obtuvo un sólido amarillo con un rendimiento del 57 % (179 mg), pf 105 - 108 °C,  $[\alpha]_D^{25} = -109.5$  (c 0.21, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>),  $R_f = 0.2$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 97:3). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> mezcla de rotámeros e impurezas):  $\delta$  5.17-5.02 (m, 1H, C<sup>\*</sup>H), 3.57-3.26 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NH), 2.48-1.79 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.52-1.14 (m, 9H, ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, mezcla de rotámeros e impurezas):  $\delta$  177.44/177.18/176.20/175.37(C), 172.86 (C), 153.97 (CO<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 140.16 (CH), 136.26 (C), 79.58 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 59.74/59.58 (C<sup>\*</sup>H), 46.90/46.66 (CH<sub>2</sub>N), 33.32/33.08/32.13/31.93 (CH<sub>2</sub>C<sup>\*</sup>HNH), 27.97 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 23.90/23.77/23.17/23.00 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm. **IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 2972-2881, 1694, 1385, 1359, 1246, 1160, 1114, 1059, 770$  cm<sup>-1</sup>. **MS-DART** (positivo):  $m/z$  (%) 339 (100), 340 (19), 341(10), 283 (15) [M + H]<sup>+</sup>.

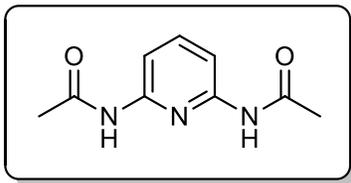


**L-prolintoamida de 5-aminouracilo (1c')**: A una disolución de amida **33b** (179 mg, 0.53 mmol, 1 equiv) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) se le adicionó ácido trifluoroacético (0.53 mL, 6.89 mmol, 13 equiv) y se dejó en agitación por 2 h. El disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida, el residuo se lavó con AcOEt o éter, hasta promover la precipitación, se decantó y el disolvente restante se eliminó a presión reducida con un rotavapor. Se

obtuvo un sólido blanco con un rendimiento del 93 % (118 mg), pf 165 - 168 °C,  $[\alpha]_D^{25} = -11.2$  (c 0.26, MeOH) y  $[\alpha]_D^{25} = -24.3$  (c 0.21, DMF),  $R_f = 0.44$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 9:1). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  10.77 (s, 1H, Ura-NH<sup>3</sup>), 9.54 (br, 2H, NH<sub>2</sub>), 8.92 (s, 1H, Ura-NH<sup>1</sup>), 4.92 (dd,  $J = 8.4, 7.3$  Hz, 1H, C\*H), 4.51 (t,  $J = 1.7$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.33-3.25 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NH), 2.42-2.35 (m, 1H, CH<sub>2</sub>C\*HNH), 1.15-1.96 (m, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  174.14 (Ura-C<sup>4</sup>), 158.56 (q,  $J = 31.3$  Hz, F<sub>3</sub>CCO), 153.55 (C, en HMBC se observa correlación con pirrolidina), 132.34 (Ura-C<sup>2</sup>), 128.11 (Ura-C<sup>5</sup>), 117.21 (q,  $J = 299.2$  Hz, F<sub>3</sub>C), 58.37 (C\*H), 44.98 (CH<sub>2</sub>NH), 43.24 (CH<sub>2</sub>, en HMBC se observa correlación con uracilo), 30.36 (CH<sub>2</sub>C\*HNH), 23.19 (NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm. **IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 3124-2982, 1678, 1581, 1499, 1208, 1171, 1127, 797, 720$  cm<sup>-1</sup>. **MS-DART** (positivo):  $m/z$  (%) 241 (100) [M + H]<sup>+</sup>. **HRMS** (DART/TOF):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S 241.07592; encontrada 241.0763.

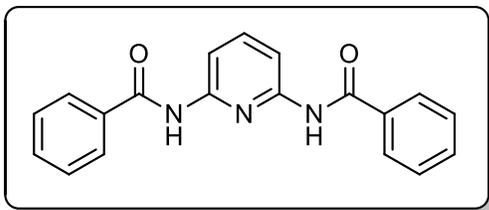
### C. Procedimiento y caracterización de los módulos.

#### a. Síntesis de diaminopiridinas.

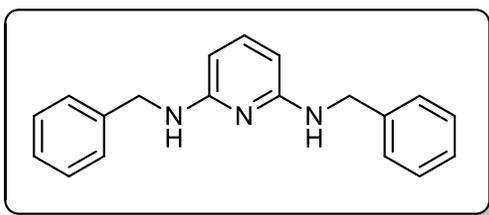


**2,6-bis(acetilamino)piridina (Py-b)**: A una suspensión de 2,6-diaminopiridina (2.0 g, 18.3 mmol, 1.0 equiv) en THF anhidro (32 mL) se le adicionó Et<sub>3</sub>N (5.2 mL, 37.6 mmol, 2.05 equiv) y se colocó a 0° C con atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla de reacción se completó con una disolución de cloruro de acetilo

(2.8 mL, 39.7 mmol, 2.2 equiv) en THF anhidro (13 mL) y se dejó en agitación por 12 h a temperatura ambiente. Después el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida con un rotavapor y el producto se purificó por cromatografía en columna (Hexano/AcOEt, 4:1). El producto se recristalizó de EtOH. Se obtuvieron cristales amarillo pálido con un rendimiento del 48 % (1.70 g), pf 205 - 206 °C, Lit<sup>80</sup> 205 - 206 °C,  $R_f = 0.3$  (Hexano/AcOEt, 4:1). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.94-7.80 (m, 2H, Py-H<sup>3,5</sup>), 7.72-7.52 (m, 3H, 2NH, Py-H<sup>4</sup>), 2.19 (s, 6H, CH<sub>3</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  168.60 (C=O), 149.53 (Py-C<sup>2,6</sup>), 141.24 (Py-C<sup>4</sup>), 109.57 (Py-C<sup>3,5</sup>), 24.89 (CH<sub>3</sub>) ppm. **IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 3301-2931, 1674, 1587, 1517, 1447, 1290, 1227, 803, 724, 542$  cm<sup>-1</sup>. **MS-DART** (positivo):  $m/z$  (%) 194 (100) [M + H]<sup>+</sup>, **HRMS** (DART/TOF):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 194.0924; encontrado 194.0927.



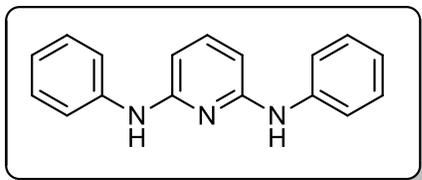
**2,6-bis(benzoacetyl)piridina (Py-c):** A una suspensión de 2,6-diaminopiridina (2.0 g, 18.3 mmol, 1.0 equiv) en THF anhidro (54 mL) se le adicionó Et<sub>3</sub>N (5.2 mL, 37.6 mmol, 2.0 equiv) y se enfrió a 0° C con atmósfera de N<sub>2</sub>. Se adicionó gota a gota cloruro de benzoilo (4.4 mL, 37.6 mmol, 2.0 equiv) y se dejó en agitación 12 h a temperatura ambiente. Se eliminó el disolvente de la mezcla de reacción por evaporación a presión reducida con un rotavapor y el residuo se disolvió en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL), se lavó con agua (3 x 30 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto se recrystalizó de EtOH. Se obtuvieron agujas de color amarillo pálido con un rendimiento del 26 % (1.52 g), pf 182 - 184°C, Lit<sup>81</sup> 176 - 178 °C, *R<sub>f</sub>* = 0.21 (Hexano/AcOEt, 4:1). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.33 (br, 2H, NH), 8.11 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, Py-H<sup>3,5</sup>), 7.89 (m, 4H, Ph-H<sup>2,6</sup>), 7.82 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H, Pyr-H<sup>4</sup>), 7.60-7.55 (m, 2H, Ph-H<sup>4</sup>), 7.52-7.47 (m, 4H, Ph-H<sup>3,5</sup>) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 165.58 (C=O), 149.85 (Py-C<sup>2,6</sup>), 141.16 (Py-C<sup>4</sup>), 134.27 (*ipso*-Ph), 132.47 (Ph-C<sup>4</sup>), 129.02/127.26 (Ph-C<sup>2,3,5,6</sup>), 110.01 (Pyr-C<sup>3,5</sup>) ppm. **IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3336, 1647, 1582, 1522, 1485, 1455, 1296, 1271, 792, 707, 686, 626, 576 cm<sup>-1</sup>. **MS-DART** (positivo): *m/z* (%) 318 (100) [M + H]<sup>+</sup>, **HRMS** (DART/TOF): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>19</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 318.1237; encontrado 318.1242.



**2,6-bis(bencilamino)piridina (Py-d):** Una disolución de **Py-c** (1.0 g, 3.1 mmol, 1.0 equiv) en THF anhidro (10 mL) se adicionó a una suspensión de LiAlH<sub>4</sub> (385 mg, 10.1 mmol, 3.2 equiv) en THF anhidro (10 mL) y se calentó a reflujo durante 12 h. Se adicionó THF húmedo a la mezcla de reacción, se dejó en agitación por 15 min, se filtró sobre Celita, y se lavó con AcOEt (20 mL). La fase orgánica se lavó con una disolución saturada de NaCl (30 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida con un rotavapor. El producto se purificó por cromatografía en columna (Hexano/AcOEt, 95:5 a 90:10). Se obtuvo un sólido ligeramente amarillo con un rendimiento del 91 % (832 mg), pf 57 - 58 °C, Lit<sup>82</sup> 73 - 74 °C. El producto se mantuvo en refrigeración a 4 °C. *R<sub>f</sub>* = 0.42 (Hexano/AcOEt, 4:1). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.34-7.15 (m, 11H, Ph, Py-H<sup>4</sup>), 5.71 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, Pyr-H<sup>3,5</sup>), 4.68 (br, 2H, NH), 4.43-4.41 (m, 4H, CH<sub>2</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 158.10 (Py-C<sup>2,6</sup>), 139.85 (Py-C<sup>4</sup>), 139.26 (*ipso*-Ph), 128.62 (Ph), 127.53(Ph), 127.14 (Ph), 95.26 (Py-C<sup>3,5</sup>), 46.42 (CH<sub>2</sub>) ppm. **IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3317, 1582, 1488, 1437, 772, 722, 692, 541 cm<sup>-1</sup>. **MS-DART** (positivo): *m/z* (%) 290 (100) [M + H]<sup>+</sup>, **HRMS** (DART/TOF): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub> 290.1651; encontrado 290.1659.

81. Glotzbach, C., Kauscher, U., Voskuhl, J., Kehr, N., Stuart, M., Fröhlich, R., Galla, H., Ravoo, B., Nagura, K., Saito, S., Yamaguchi, S., Würthwein, E. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4410–4418.

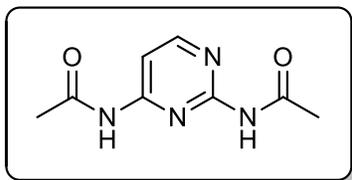
82. Martínez-Asencio, A., Ramón, D., Yus, M. *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 3140–3149.



**2,6-bis(anilino)piridina (Py-e):** En un tubo de Schlenk fueron colocados 2,6-dibromopiridina, (1.5 g, 6.5 mmol, 1.0 equiv), anilina (1.7 mL, 16.6 mmol, 2.8 equiv), Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (238 mg, 0.26 mmol, 0.04 equiv), dppp (412.44 mg, 0.52 mmol, 0.08 equiv), KO<sup>t</sup>Bu (2.42 g, 18.2 mmol, 2.8 equiv) y tolueno anhidro (13 mL), el

sistema se purgó con N<sub>2</sub> y se calentó en un baño de aceite a 90 °C durante 20 h. El crudo de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se adicionó AcOEt (50 mL) y se lavó con una disolución saturada de NaCl (3 x 40 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida con un rotavapor. El producto se purificó por cromatografía en columna (Hexano/AcOEt, 9:1). Se obtuvo el producto monosustituido (480 mg, 30 %) y el disustituido (512 mg, 30 %) como un sólido naranja después de refrigerarse a 4 °C, pf 82 - 84 °C, Lit<sup>83a-b</sup> 102 °C, R<sub>f</sub> = 0.46 (Hexano/EtOAc 4:1 x2) y 0.6 (monosustituido). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.33-7.24 (m, 9H, Ph-H<sup>2,3,5,6</sup>, Py-H<sup>4</sup>), 7.04-6.97 (m, 2H, Ph-H<sup>4</sup>), 6.56 (s, 2H, NH), 6.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H, Py-H<sup>3,5</sup>) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 155.15 (Py-C<sup>2,6</sup>), 140.74 (Py-C<sup>4</sup>), 139.46 (*ipso*-Ph), 129.21 (Ph-C<sup>3,5</sup>), 122.49 (Ph-C<sup>4</sup>), 120.42 (Ph-C<sup>2,6</sup>), 98.96 (Py-C<sup>3,5</sup>) ppm. **IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3403, 3262, 1591, 1579, 1504, 1446, 1305, 1158, 751, 691 cm<sup>-1</sup>. **MS-DART** (positivo): m/z (%) 262 (100) [M + H]<sup>+</sup>, **HRMS** (DART/TOF): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub> 262.1344 encontrado 262.1346.

#### b. Síntesis de diaminopirimidinas.



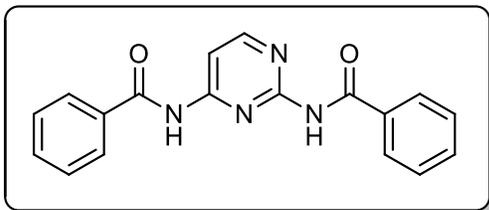
**2,4-bis(acetilamino)pirimidina (PyMD-b):** Una suspensión de 2,4-diaminopirimidina (300 mg, 2.7 mmol, 1.0 equiv) y cloruro de acetilo (556 mg, 7.1 mmol, 2.6 equiv) en piridina anhidra (5 mL) se calentó a reflujo por 12 h. El crudo se dejó enfriar a temperatura ambiente, se eliminó el disolvente por

evaporación a presión reducida y se adicionó una disolución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (30 mL). El producto se aisló por extracción líquido-líquido con CHCl<sub>3</sub> (3 x 30 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida. El producto se lavó con una mezcla Hexano-AcOEt (9:1), se decantó y se secó al alto vacío. Se obtuvo un sólido café con un rendimiento del 82 % (433 mg), pf 220 °C se descompone, Lit<sup>84</sup> 240 - 243 °C, R<sub>f</sub> = 0.64 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 9:1). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.73 (s, 1H, PyMD-NH<sup>4</sup>), 10.37 (s, 1H, PyMD-NH<sup>2</sup>), 8.46 (d, J = 5.7 Hz, 1H, PyMD-H<sup>6</sup>), 7.69 (d, J = 5.7 Hz, 1H, PyMD-H<sup>5</sup>), 2.20 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.14 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 170.78 (C=O), 169.55 (C=O), 159.35 (PyMD-C<sup>6</sup>), 158.43 (PyMD-C<sup>4</sup>), 157.30 (PyMD-C<sup>2</sup>), 104.73 (PyMD-C<sup>5</sup>), 24.73 (CH<sub>3</sub>), 24.27 (CH<sub>3</sub>) ppm. **IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 1668, 1584, 1497, 1375, 1290, 1240, 1012, 571 cm<sup>-1</sup>. **MS-DART** (positivo): m/z (%) 195 (100) [M + H]<sup>+</sup>, **HRMS** (DART/TOF): m/z [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> 195.0876; encontrado 195.0878.

83. a) Dörfner, J., Preuß, T., Schischko, A., Schmidtman, M., Doye, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 7918–7922.

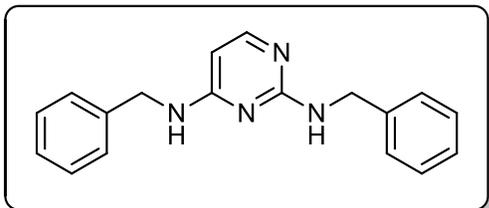
b) Wagaw, S., Buchwald, S. *J. Org. Chem.*, **1996**, 61 (21), 7240–7241.

84. Ośmiałowski, B., Kolehmainen, E., Ikonen, S., Valkonen, A., Kwiatkowski, A., Grela, I., Haapaniemi, E. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 9609–9619.



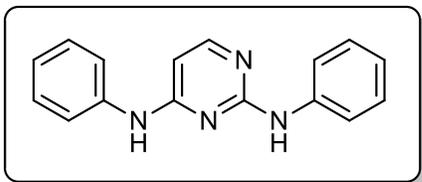
**2,4-bis(benzoylamino)pirimidina (PyMD-c):** En una ampollita se colocaron 2,4-diaminopirimidina (150 mg, 1.4 mmol, 1.0 equiv) y anhídrido benzoico (1.58 g, 7.0 mmol, 5.0 equiv). La ampollita sellada se calentó a 200 °C y se dejó en agitación durante 12 h. La mezcla de reacción se

enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con AcOEt (50 mL), se lavó con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida con un rotavapor. Se purificó por cromatografía en columna con un sistema hexano/AcOEt (90:10) para eliminar las primeras impurezas y a continuación con AcOEt (100) para obtener el producto. Se obtuvo un sólido beige claro con un rendimiento del 87 % (376 mg), pf 223 - 224 °C *R*<sub>f</sub> = 0.37 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 95:5). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 9.22 (br, 2H, NH), 8.38 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, PyMD-H<sup>6</sup>), 8.04 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, PyMD-H<sup>5</sup>), 7.93-7.87 (m, 4H Ph-H), 7.58-7.42 (m, 6H, Ph-H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 166.56 (C=O), 165.54 (C=O), 159.54 (PyMD-C<sup>6</sup>), 158.85 (PyMD-C<sup>4</sup>), 157.25 (PyMD-C<sup>2</sup>), 134.30 (*ipso*-Ph), 133.29 (*ipso*-Ph), 132.96 (Ph), 132.61 (Ph), 128.96 (Ph), 128.88 (Ph), 127.71 (Ph), 127.68 (Ph), 106.11 (PyMD-C<sup>5</sup>) ppm. **IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 1693, 1598, 1581, 1509, 1488, 1395, 1324, 1251, 707 cm<sup>-1</sup>. **MS-DART** (positivo): *m/z* (%) 319 (100) [M + H]<sup>+</sup>, **HRMS** (DART/TOF): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> 319.1189; encontrado 319.1189.



**2,4-bis(bencilamino)pirimidina (PyMD-d):** A una disolución de uracilo (600 mg, 5.3 mmol, 1.0 equiv) y ácido *p*-toluensulfónico monohidratado (132.4 mg, 0.7 mmol, 0.13 equiv) en HMDS (3 mL, 13.4 mmol, 2.5 equiv) se le adicionó bencilamina (1.5 mL, 13.4 mmol, 2.5 equiv) bajo atmósfera de N<sub>2</sub>.

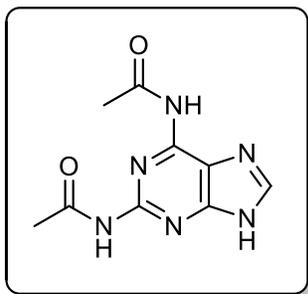
La mezcla de reacción se calentó a 120 °C por 29 h. Se eliminó el HMDS por evaporación a presión reducida con un rotavapor, se adicionó MeOH (8 mL) al residuo y se dejó en reposo durante 12 h. El disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 95:5). Se obtuvo un líquido denso naranja que solidificó a 4 °C, con un rendimiento del 47 % (725 mg), pf 48 - 50 °C, Lit<sup>85</sup> 62 - 64 °C, *R*<sub>f</sub> = 0.26 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 95:5). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 7.65 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H, PyMD-H<sup>6</sup>), 7.39 (br, 1H, NH), 7.29-7.16 (m, 10 H, Ph), 6.99 (br, 1H, NH), 5.78 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H, PyMD-H<sup>5</sup>), 4.47-4.42 (m, 4H, CH<sub>2</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ 162.57 (PyMD-C<sup>4</sup>), 162.06 (PyMD-C<sup>6</sup>), 155.16 (PyMD-C<sup>2</sup>), 140.99 (*ipso*-Ph), 140.16 (*ipso*-Ph), 128.19 (Ph), 127.99 (Ph), 127.33 (Ph), 127.16 (Ph), 126.59 (Ph), 126.24 (Ph), 95.22 (PyMD-C<sup>5</sup>), 43.93 (CH<sub>2</sub>), 43.11 (CH<sub>2</sub>) ppm. **IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3419, 3247, 1583, 1493, 1411, 1354, 1228, 794, 729, 695 cm<sup>-1</sup>. **MS-DART** (positivo): *m/z* (%) 291 (100) [M + H]<sup>+</sup>, **HRMS** (DART/TOF): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub> 291.1604 encontrado 291.1618.



**2,4-bis(anilino)pirimidina (PyMD-e):** Se adaptó al procedimiento descrito en la literatura.<sup>86</sup> A una suspensión de 2,4-dicloropirimidina (200 mg, 1.3 mmol, 1.0 equiv) en anilina (0.26 mL, 2.8 mmol, 2.1 equiv) se le adicionó una disolución de HCl 0.1 M (4.0 mL). La

mezcla de reacción se calentó a 165 - 170 °C por 6 h aproximadamente. Al crudo se le eliminó el disolvente por evaporación a presión reducida, se purificó por cromatografía en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 95:5) y por recristalización de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH. Se obtuvieron cristales transparentes con reflejos rojizos con un rendimiento del 43 % (152 mg), pf 155 - 156 °C, *R*<sub>f</sub> = 0.36 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 95:5). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>-CDCl<sub>3</sub>): δ 9.42 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H, PyMD-H<sup>6</sup>), 9.13-9.10 (m, 4H, Ph-H), 8.84-8.77 (m, 4H, Ph-H), 8.60-8.50 (m, 2H, Ph-H), 7.72-7.70 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, PyMD-H<sup>5</sup>) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>-CDCl<sub>3</sub>): δ 162.34 (PyMD-C<sup>4</sup>), 160.75 (PyMD-C<sup>2</sup>), 156.13 (PyMD-C<sup>6</sup>), 140.87 (*ipso*-Ph), 140.36 (*ipso*-Ph, 129.46 (Ph), 129.28 (Ph), 123.90 (Ph), 123.04 (Ph), 121.98 (Ph), 121.22 (Ph), 98.96 (PyMD-C<sup>5</sup>) ppm. **IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 1646, 1591, 1517, 1491, 1462, 745, 687, 472 cm<sup>-1</sup>. **MS-DART** (positivo): *m/z* (%) 263 (100) [M + H]<sup>+</sup>, **HRMS** (DART/TOF): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub> 263.1291; encontrado 263.1297.

### c. Síntesis de diaminopurinas.

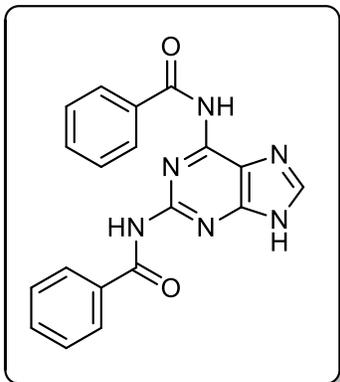


**2,6-bis(acetilmino)purina (Dp-b):** Una disolución de 2,6-diaminopurina (1.0 g, 6.7 mmol, 1.0 equiv) en una mezcla de piridina (15 mL) y anhídrido acético (2 mL) se calentó a reflujo por 3 h. El crudo de reacción se dejó enfriar por 12 h. El sólido se filtró al vacío, se lavó con piridina, EtOH, Et<sub>2</sub>O y se dejó secar. El sólido se resuspendió en una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (12 mL) y se colocó en agitación durante 35 min, se adicionó agua (12 mL) y se agitó por 10 min más. El producto se aisló por

filtración al vacío, se lavó con agua y se secó sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Se obtuvo un sólido beige con un rendimiento del 95 % (1.48 g), pf 297 - 298 °C, Lit<sup>87</sup> 293 - 295 °C, *R*<sub>f</sub> = 0.26 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 95:5). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 343 K): δ 10.52 (br, 1H, NH), 9.78 (br, 1H, NH), 8.28 (s, 1H, Pur-H<sup>8</sup>), 2.28 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.24 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 169.97 (C=O), 168.86 (C=O), 160.84, 151.65, 144.91, 144.66 (Pur-C<sup>8</sup>), 111.98 (Pur-C<sup>5</sup>), 23.84 (CH<sub>3</sub>), 23.41 (CH<sub>3</sub>) ppm. **IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3280, 3195, 3111, 3000, 1697, 1640, 1569, 1505, 1405, 1364, 1333, 1269, 1020, 794, 760, 598, 564, 504 cm<sup>-1</sup>. **MS-DART** (positivo): *m/z* (%) 235 (100) [M + H]<sup>+</sup>, **HRMS** (DART/TOF): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> 235.0938 encontrado 235.0929.

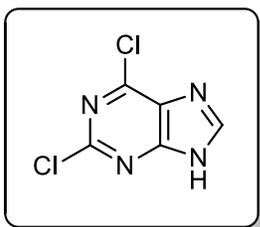
86. Lawrence, H. Martin, M. Luo, Y., Pireddu, R., Yang, H., Gevariya, H., Ozcan, S., Zhu, J., Kending, R., Rodríguez, M., Elias, R., Cheng, J., Senti, S., Schonbrunn, E., Lawrence, N. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 7392-7416.

87. Montgomery, J., Clayton, S., Shortnacy, A. *J. Heterocyclic Chem.*, **1979**, *16*, 157-160.



**2,6-bis(benzoylamino)purina (Dp-c):** Una disolución de 2,6-diaminopurina (1.0 g, 6.7 mmol, 1.0 equiv) en una mezcla de piridina (18 mL) y anhídrido benzoico (3.8 g, 16.7 mmol, 2.5 equiv) se calentó a reflujo por 12 h. El crudo de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, se aisló por filtración al vacío, se lavó con EtOH frío y se dejó secar. El sólido se resuspendió en una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (15 mL) con agitación por 35 min, se adicionó agua (15 mL) y se agitó por 10 min más. El producto se aisló por filtración al vacío, se lavó con agua, EtOH frío y se secó sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Se obtuvo un sólido amarillo con un rendimiento del 53 % (1.27 g), pf > 300

°C, Lit<sup>88</sup> 320 °C,  $R_f = 0.43$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 9:1). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.84 (br, 0.6H, NH), 10.86 (br, 1H, NH), 8.49 (s, 1H, Pur-H<sup>8</sup>), 8.16-8.01 (m, 4H, Ph-H), 7.68-7.49 (m, 10H, Ph-H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 166.60 (C=O), 165.86 (C=O), 151.65, 146.06, 134.30 (Pur-C<sup>8</sup>), 132.87 (*ipso*-Ph), 132.66 (*ipso*-Ph), 131.91 (Ph), 128.63 (Ph), 128.46 (Ph), 128.42 (Ph), 127.98 (Ph), 114.13 (Pur-C<sup>5</sup>) ppm. **IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 3359, 3262, 1681, 1648, 1564, 1512, 1386, 1367, 1283, 1141, 708, 593$  cm<sup>-1</sup>. **MS-DART** (positivo):  $m/z$  (%) 359 (100) [M + H]<sup>+</sup>, **HRMS** (DART/TOF):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub> 359.1251; encontrado 359.1247.

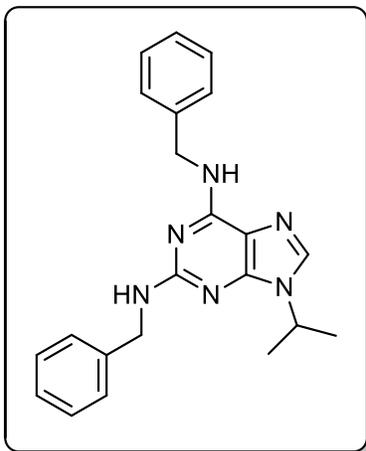


**2,6-dicloropurina (47):** Una disolución de ZnCl<sub>2</sub> (7.0 g, 51.7 mmol, 3.8 equiv) en HCl concentrado (9.2 mL) se enfrió a 0°C y se le adicionó la purina **25** (2.3 g, 13.6 mmol, 1.0 equiv). Se disminuyó la temperatura a -5 °C y se adicionó lentamente NaNO<sub>2</sub> (1.27 g, 18.4 mmol, 1.3 equiv) durante 30 min. La mezcla de reacción se dejó en agitación por 30 min más y fue diluida con agua (12 mL). El producto se aisló por extracción líquido-líquido con AcOEt (4 x 20 mL), se lavó

con agua (2 x 10 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y el disolvente se eliminó por evaporación a presión reducida con un rotavapor. El producto se recrystalizó de MeOH y se secó sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Se obtuvo un sólido amarillo con un rendimiento del 39 % (996 mg), pf 170 - 172 °C, Lit<sup>89</sup> 178 - 180 °C,  $R_f = 0.26$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 95:5). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.67 (s, 1H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 156.19, 150.92, 148.07, 147.55, 128.49 ppm. **IR** (KBr):  $\tilde{\nu} = 1704, 1609, 1558, 1385, 1354, 1228, 1166, 1024, 875, 772, 626, 541$  cm<sup>-1</sup>. **MS-DART** (positivo):  $m/z$  (%) 189 (100) [M + H]<sup>+</sup> 191 (60) **HRMS** (DART/TOF):  $m/z$  [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>5</sub>H<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub> 188.9729; encontrado 188.9735.

88. Zorbach, W., Tipson, R. *Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry. Vol. 1: Preparations of Purines, Pyrimidines, Nucleosides and Nucleotides*. Interscience Publishers, John Wiley & Sons Ltd., London-New York 1968, pp 249.

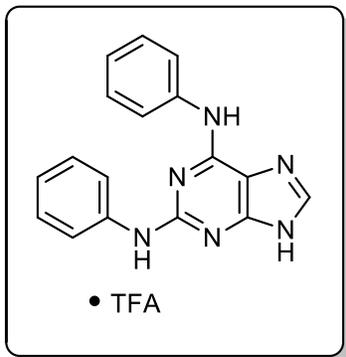
89. Steklov, M., Tararov, V., Romanov, G., Mikhailov, S. *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*, 2011, 30, 503-511.



**2,6-bis(bencilamino)-9-(isopropil)purina (Dp-d):** la técnica fue adaptada de la literatura.<sup>90</sup> En una ampollita de vidrio se colocaron 2,6-dicloropurina **47** (300 mg, 1.6 mmol, 1.0 equiv), *n*-BuOH (3 mL), bencilamina (0.2 mL, 1.92 mmol, 1.2 equiv) y Et<sub>3</sub>N (0.35 mL, 2.5 mmol, 1.6 equiv). La ampollita sellada se colocó en agitación y calentamiento por 3 h a 110 - 120 °C. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, el sólido se aisló por filtración al vacío, lavado con *n*-BuOH y secado al vacío. El sólido se redisolvió en DMSO (1.2 mL), se colocó en un baño de hielo y se adicionaron K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (400 mg, 2.88 mmol, 3 equiv) y 2-bromopropano (0.25 mL, 2.4 mmol, 2.5 equiv). Después de

5 h de agitación sobre un baño de agua fría, se realizó una segunda adición de 2-bromopropano (0.06 mL, 0.67 mmol, 0.7 equiv) y se mantuvo 5 h bajo las mismas condiciones. A la mezcla de reacción se le adicionó agua fría (2.5 mL), el producto se aisló por extracción líquido-líquido con AcOEt (3 x 3 mL), se lavó con disolución saturada de NaCl (3 x 3 mL), se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se eliminó el disolvente por evaporación a presión reducida con un rotavapor. El sólido blanco obtenido se lavó con 2-propanol (1 mL) y se aisló por filtración al vacío. El sólido filtrado (200 mg, 0.7 mmol, 1 equiv) y bencilamina (0.6 mL, 5.3 mmol, 8.0 equiv) fueron colocados en una ampollita de vidrio que fue sellada y se calentó a 160 – 170 °C durante 12 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y la bencilamina se eliminó por destilación al vacío. El producto se purificó por cromatografía en columna (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 99:1) y se recrystalizó de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH. Se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento del 60 % (147.5 mg), pf 193 - 196 °C, *R*<sub>f</sub> = 0.63 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 99:1 x2). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.41-7.08 (m, 12H, Ph-H, NH, Pur-H<sup>8</sup>), 7.08 (br, 1H, NH), 5.52-5.48 (m, 1H, CH), 4.82 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.68-4.66 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.49 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H, CH<sub>3</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 159.43, 154.98, 151.04, 140.51 (*ipso*-Ph), 139.66 (*ipso*-Ph), 134.48, 128.39 (Ph), 128.28 (Ph), 127.64 (Ph), 127.61 (Ph), 126.95 (Ph), 126.73 (Ph), 114.61 (Pur-C<sup>8</sup>), 46.05 (CH<sub>2</sub>), 45.95 (CH<sub>2</sub>), 44.02 (CH), 22.50 (CH<sub>3</sub>) ppm. **IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3260, 1626, 1597, 1546, 1388, 1351, 1249, 1213, 723, 696 cm<sup>-1</sup>. **MS-DART** (positivo): *m/z* (%) 373 (100) [M + H]<sup>+</sup>, **HRMS** (DART/TOF): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>6</sub> 373.2135; encontrado 373.2146.

90. Oumata, N., Ferandin, Y., Meijer, I., Galons, H. *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13*, 641–644.

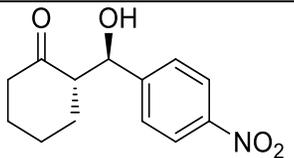
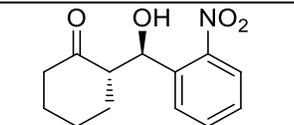
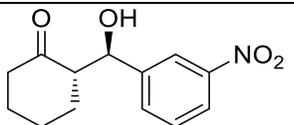
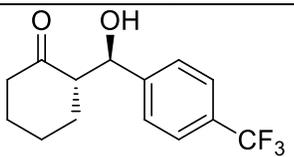


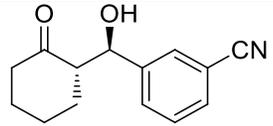
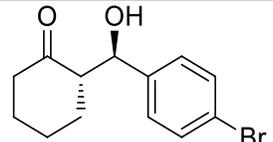
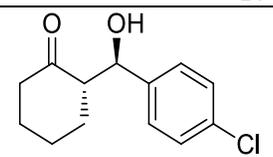
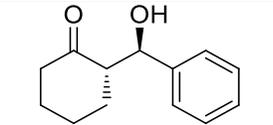
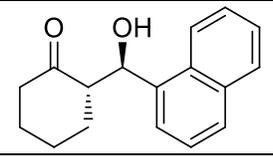
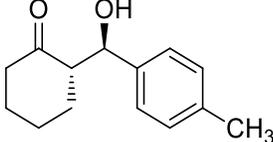
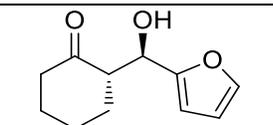
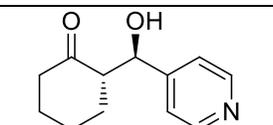
**2,6-dianilinpurine (Dp-e):** Una suspensión de 2,6-dicloropurina (378 mg, 2.0 mmol, 1.0 equiv) y anilina (0.9 mL, 10.0 mmol, 5.0 equiv) en BuOH (9 mL), se calentó a 130 °C bajo atmósfera de N<sub>2</sub> durante 12 h. El crudo de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente, el sólido se aisló por filtración al vacío y se cristalizó de MeOH. El sólido se resuspendió en BuOH (6 mL), anilina (5 mL) y TFA (0.15 mL), se calentó a 150 °C bajo atmósfera de N<sub>2</sub> durante 3 h. El producto se aisló por filtración al vacío y se recristalizó de DMF. Se obtuvo un sólido blanco con un rendimiento del 72

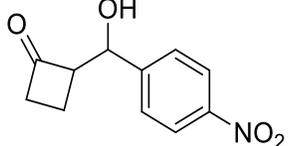
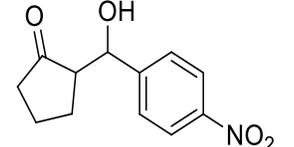
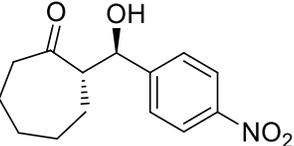
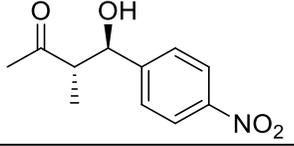
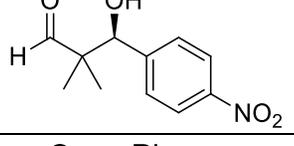
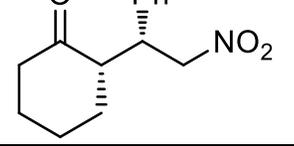
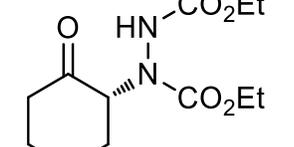
% (436 mg), pf 275 - 280 °C, Lit<sup>89</sup> > 270 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.83 (br, 1H, NH), 9.21 (s, 1H, NH), 8.28 (s, 1H, Pur-H<sup>8</sup>), 7.99 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, Ph-H), 7.78 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, Ph-H), 7.36- 7.24 (m, 5H, Ph-H, NH<sub>2</sub><sup>+</sup>), 7.08-7.01 (m, 2H, Ph-H, NH), 6.91 (m, 1H, Ph-H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 155.93, 151.57, 150.75, 140.82, 139.51, 137.93, 129.33, 128.46, 128.29, 122.71, 122.64, 121.08, 120.57, 119.23, 119.11, 111.41 ppm. **IR** (KBr):  $\tilde{\nu}$  = 3414, 3268, 3221, 3117, 3061, 2850, 1649, 1619, 1585, 1498, 1410, 1318, 1115, 750 cm<sup>-1</sup>. **MS-DART** (positive): *m/z* (%) 303 (100) [M + H]<sup>+</sup>, **HRMS** (DART/TOF): *m/z* [M+H]<sup>+</sup> calculado para C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>N<sub>6</sub> 303.1352; encontrado 303.1359.

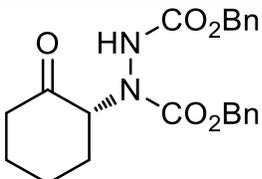
D. Descripción espectroscópica ( $^1\text{H-NMR}$ ) y cromatográfica (CSP-HPLC) de los estereoisómeros generados en las pruebas catalíticas.

**Tabla 21.** Recopilación de datos de compuestos aldólicos, adición de Michael y  $\alpha$ -aminación. La señal de RMN  $^1\text{H}$  para indicar proporción de diastereómeros corresponde al estereocentro  $\text{CHOHAr}$  y el HPLC muestra las condiciones, columna y tiempos de retención de cada uno.

Exp	Producto	$^1\text{H NMR}$ (300 Hz $\text{CDCl}_3$ )		Condiciones HPLC			<i>Syn</i>	<i>Anti</i>	Ref
		<i>syn</i>	<i>anti</i>	Columna	$\lambda$ (nm)	Hexano/EtOH Flujo (mL/min)	$t_R$ min/ $t_R$ may	$t_R$ min/ $t_R$ may	
1	 <b>50a</b>	5.49 (s)	4.91 (d, $J$ = 8.3 Hz)	Chiralpak IA	268	85:15 1.5	39.1/13.0	29.9/32.6	[92a, b]
2	 <b>50b</b>	5.96 (br)	5.45 (d, $J$ = 7.1 Hz)	Chiralpak IC-3	254	85:15 0.6	9.8/23.7	13.4/19.1	[92a, b]
3	 <b>50c</b>	5.48 (s)	4.91 (d, $J$ = 8.3 Hz)	Chiralpak IA	254	85:15 1.5	17.2/10.3	22.8/13.4	[92a, b]
4	 <b>50d</b>	5.42 (s)	4.83 (d, $J$ = 8.4 Hz)	Chiracel OD	220	95:5 0.5	15.1/13.8	21.7/17.3	[92b]

5		<b>50e</b>	5.36 (s)	4.80 (d, $J = 8.4$ Hz)	Chiralpak IA	220	90:10 1.0	14.4/35.8	29.4/21.6	[92c]
6		<b>50f</b>	5.32 (s)	4.74 (d, $J = 8.6$ 9Hz)	Chiralpak IA	220	90:10 1.0	11.7/24.5	23.7/29.1	[92a, b]
7		<b>50g</b>	5.37 (s)	4.78 (d, $J = 8.7$ Hz)	Chiralpak IA	220	90:10 1.0	21.8/ 10.9	20.7/ 24.7	[92a, b]
8		<b>50h</b>	5.39 (s)	4.78 (d, $J = 8.7$ Hz)	Chiralpak IA	220	90:10 1.0	20.8/10.1	15.3/16.5	[92a, b]
9		<b>50i</b>	6.25 (s)	5.58 (d, $J = 8.6$ Hz)	Chiralpak IA	280	90:10 1.0	9.6/8.8	14.5/16.2	[92a, f]
10		<b>50j</b>	5.35 (s)	4.75 (d, $J = 8.8$ Hz)	Chiracel OD	220	95:5 0.5	No hay resolución	20.4/15.1	[92a, b]
13		<b>50m</b>	5.27 (s)	4.85-4.81 (m)	Chiralpak IC-3	220	85:15 0.6	9.9/17.1	15.0/14.2	[92d, e]
14		<b>50n</b>	5.25 (s)	4.77 (d, $J = 7.9$ Hz)	Chiralpak IC-3	254	85:15 0.6	23.7/20.4	31.6/37.3	[92a, b]

15		<b>51</b>	4.99 (d, $J$ = 7.7 Hz)	5.28 (s)	Chiralpak IA	268	90:10 1.0	26.6/24.7	28.8/31.6	[92i]
16		<b>52</b>	4.84 (d, $J$ = 9.1 Hz)	5.41 (s)	Chiralpak IA	268	85:15 1.5	23.4/11.5	16.6/31.2	[92b, i]
17		<b>53</b>	5.45 (s)	4.87(d, $J$ = 8.5 Hz)	Chiralcel OD-H	268	90:10 0.7	16.7/14.4	20.3/15.9	[92j]
18		<b>54</b>	5.26 (d, $J$ = 4.5 Hz, 1H)	4.88 (d, $J$ = 7.8 Hz, 1H),	Chiralpak IA	280	Hexano/ <i>i</i> -PrOH 95:5 0.7	38.6/37.1	40.1/42.7	[92g]
19		<b>55</b>	-	-	Chiralpak IA	254	Hexano/ <i>i</i> -PrOH 90:10 1.0		13.6 (R)/ 12.0 (S)	[92h]
20		<b>58</b>	3.78 (td, $J$ = 10.0, 4.5 Hz, 1H)	4.02	Chiralpak IA	220	90:10 1.0	18.59/28.53	20.63/26.63	[92k]
21		<b>60a</b>	-	-	Chiralcel OD	220	Hexano/ <i>i</i> -PrOH 95:5 1.0		9.78 (S)/ 14.09 (R)	[92l]

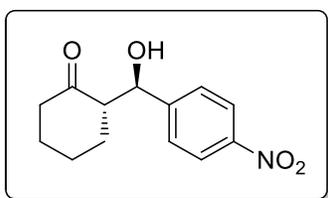
22		<b>60b</b>	-	-	Chiralpak IA	220 y 258	Hexano/ <i>i</i> - PrOH 90:10 1.5		28.97 (S)/ 31.55 (R)	[92m, n]
----	---	------------	---	---	-----------------	-----------------	--	--	-------------------------	-------------

92. a) Jia-Rong, C., Hai-Hua, L., Xin-Yong, L., Cheng, L., Wan, J., Wen-Jing, X. *Org. Lett.*, **2005**, 7 (20), 4543–4545.  
b) Hong-Wu, Z., Yuan-Yuan, Y., Hai-Long, L., Xiu-Qing, S., Zhi-Hui, S., Yang, Z., Meng, W., Yang, Z. *Synlett.*, **2013**, 24 (16), 2160–2164.  
c) Jingwei, W., Zhiwei, Z., Falu, W., Xuebing, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 26, 5755–5763.  
d) Bao-Lei, Z., Quan-Zhong, L., Chuan-Sheng, G., Xue-Lian, W., Long, H. *Org. Biomol. Chem.*, **2007**, 5, 2913–2915.  
e) Qian, Y., Zheng, X., Wang, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 19, 3672–3677.  
f) Zheng-Hao, T., Hung-Yao, C., Reddy, R., Ching-Ting, H., Chen, K. *Tetrahedron*, **2009**, 65, 2879–2888.  
g) Guillena, G., Hita, M., Nájera, C., Vióquez, S. *J. Org. Chem.*, **2008**, 73 (15), 5933–5943.  
h) Wang, W., Li, H., Wang, J. *Tetrahedron Letters*, **2005**, 46, 5077–5079.  
i) Cobb, A., Shaw, D., Longbottom, D., Gold, J., Ley, S. *Org. Biol. Chem.*, **2005**, 3, 84–96.  
j) Xu, J., Fu, X., Wu, C., Hu, X. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2011**, 22, 840–850.  
k) Mase, N., Watanabe, K., Yoda, H., Takabe, K., Tanaka, F., Barbas III, C. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 4966–4967.  
l) Kumaragurubaran, N., Juhl, K., Zhuang, W., Bøgevig, A., Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 6254–6255.  
m) Hayashi, Y., Aratake, S., Imai, Y., Hibino, K., Chen Q.-Y., Yamaguchi, J., Uchimaru, T. *Chem. Asian J.* **2008**, 3, 225–232.  
n) Thomassigny, C., Prim, D., Greck, C. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 1117–1119

### a. Procedimiento general para la reacción aldólica

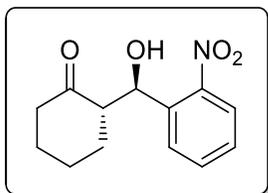
En un vial de rosca, se colocó el aminocatalizador (0,015 mmol, 0,05 equiv) y se disolvió en DMF (0,19 ml). Se adicionó ciclohexanona (0,15 ml, 1,5 mmol, 5 equiv) y se agitó durante 5 minutos. Se adicionó el aldehído (0,3 mmol, 1,0 equiv) y la mezcla de reacción se agitó durante 72 h (Tablas 13, 16, 17) o 120 h (Tablas 14, 15) a temperatura ambiente. Al crudo de la reacción se le eliminó el disolvente por evaporación a presión reducida con un rotavapor y se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 8:2).

Para la evaluación de módulos complementarios (Figura 22, 23) se adicionó el compuesto de diamino **Py**, **PyMD**, **Pur** o **A** (0,015 mmol, 0,05 equiv) y se agitó previamente durante 1 h a temperatura ambiente y a continuación se adicionó el aldehído.



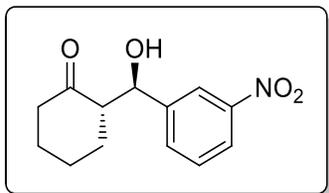
**2-[Hidroxi(4-nitrofenil)metil]ciclohexanona. (50a)** Sólido blanco.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ambos diastereoisómeros) 8.20 (d,  $J = 8.0$  Hz, Ph-H), 7.52 (d,  $J = 8.7$  Hz, Ph-H), 5.48 (s,  $\text{C}^*\text{HOH}$ , *syn*), 4.91 (d,  $J = 8.7$  Hz,  $\text{C}^*\text{HOH}$ , *anti*), 4.07 (s, OH, *anti*), 3.18 (s, OH, *syn*), 2.66-2.34 (m,  $\text{C}^*\text{H}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 2.15-2.09 (m,  $\text{CH}_2$ ), 1.85-1.50 (m,  $\text{CH}_2$ ), 1.44-1.25 (m,

$\text{CH}_2$ ) ppm. El exceso enantiomérico fue determinado por HPLC: Chiralpak IA,  $\lambda$  268 nm, *n*-hexano/EtOH 85:15, 1.5 mL/min, *syn*:  $t_R = 39.0$  (min),  $t_R = 13.1$  (may), *anti*:  $t_R = 30.0$  (min),  $t_R = 32.4$  (may).



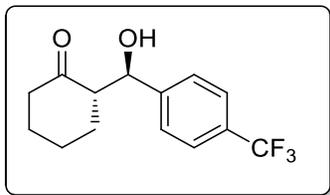
**2-[Hidroxi(2-nitrofenil)metil]ciclohexanona. (50b)** Sólido café.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ambos diastereoisómeros) 8.01-7.41 (m, Ph-H), 5.96 (s,  $\text{C}^*\text{HOH}$ , *syn*), 5.45 (d,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{C}^*\text{HOH}$ , *anti*), 3.94 (s, OH, *anti*), 3.66 (s, OH, *syn*), 2.81-2.73 (m,  $\text{C}^*\text{H}$ ), 2.48-2.29 (m,  $\text{CH}_2$ ), 2.13-2.08 (m,  $\text{CH}_2$ ), 1.86-1.56 (m,  $\text{CH}_2$ ) ppm. El exceso enantiomérico fue determinado por HPLC Chiralpak IC-3,  $\lambda$  254 nm,

*n*-hexano/EtOH 85:15, 0.6 mL/min, *syn*:  $t_R = 9.8$  (min),  $t_R = 23.7$  (may), *anti*:  $t_R = 13.4$  (min),  $t_R = 19.1$  (may).



**2-[Hidroxi(3-nitrofenil)metil]ciclohexanona. (50c)** Sólido amarillo claro.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ambos diastereoisómeros) 8.22-8.10 (m, Ph-H), 7.69-7.51 (m, Ph-H) 5.48 (s,  $\text{C}^*\text{HOH}$ , *syn*), 4.91 (d,  $J = 8.3$  Hz,  $\text{C}^*\text{HOH}$ , *anti*), 4.18 (s, OH, *anti*), 3.32 (s, OH, *syn*), 2.69-2.60 (m,  $\text{C}^*\text{H}$ ), 2.52-2.33 (m,  $\text{CH}_2$ ), 2.15-2.09 (m,  $\text{CH}_2$ ), 1.85-1.26 (m,  $\text{CH}_2$ ) ppm. El exceso enantiomérico fue determinado por HPLC Chiralpak IA,  $\lambda$  254 nm, *n*-hexano/EtOH 85:15,

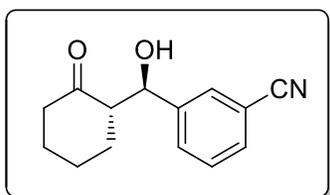
1.5 mL/min, *syn*:  $t_R = 17.2$  (min),  $t_R = 10.3$  (may), *anti*:  $t_R = 22.8$  (min),  $t_R = 13.4$  (may).



**2-[Hidroxi(4-trifluorometilfenil)metil]ciclohexanona. (50d)**

Sólido amarillo claro.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ambos diastereoisómeros) 7.59 (d,  $J = 8.1$ , Ph-H), 7.43 (d,  $J = 7.9$  Hz, Ph-H), 5.42 (s,  $\text{C}^*\text{HOH}$ , *syn*), 4.83 (d,  $J = 8.4$  Hz,  $\text{C}^*\text{HOH}$ , *anti*), 4.08 (s, OH, *anti*), 3.22 (s, OH, *syn*), 2.63-2.29 (m,  $\text{C}^*\text{H}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 2.12-2.05 (m,  $\text{CH}_2$ ), 1.81-1.46 (m,  $\text{CH}_2$ ), 1.37-1.24 (m,  $\text{CH}_2$ )

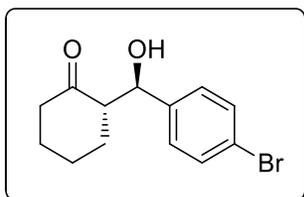
ppm. El exceso enantiomérico fue determinado por HPLC Chiralcel OD,  $\lambda$  220 nm, *n*-hexano/EtOH 95:5, 0.5 mL/min, *syn*:  $t_R = 15.2$  (min),  $t_R = 13.8$  (may), *anti*:  $t_R = 21.7$  (min),  $t_R = 17.3$  (may).



**2-[Hidroxi(3-cianofenil)metil]ciclohexanona. (50e)**

Sólido beige.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ambos diastereoisómeros) 7.61-7.40 (m, Ph-H), 5.36 (s,  $\text{C}^*\text{HOH}$ , *syn*), 4.79 (dd,  $J = 8.5$ , 2.4 Hz,  $\text{C}^*\text{HOH}$ , *anti*), 4.10 (s, OH, *anti*), 3.25 (s, OH, *syn*), 2.60-2.28 (m,  $\text{C}^*\text{H}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 2.10-2.00 (m,  $\text{CH}_2$ ), 1.80-1.22 (m,  $\text{CH}_2$ ) ppm.. El exceso enantiomérico fue determinado por HPLC

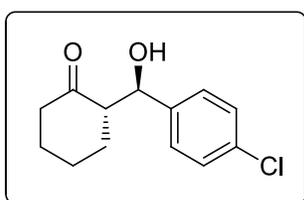
Chiralpak IA,  $\lambda$  220 nm, *n*-hexano/EtOH 90:10, 1.0 mL/min, *syn*:  $t_R = 14.4$  (min),  $t_R = 35.8$  (may), *anti*:  $t_R = 29.4$  (min),  $t_R = 21.6$  (may).



**2-[Hidroxi(4-bromofenil)metil]ciclohexanona. (50f)**

Sólido amarillo claro.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ambos diastereoisómeros) 7.46 (d,  $J = 8.2$  Hz, Ph-H), 7.19 (d,  $J = 8.2$  Hz, Ph-H), 5.39 (s,  $\text{C}^*\text{HOH}$ , *syn*), 4.74 (d,  $J = 8.6$  Hz,  $\text{C}^*\text{HOH}$ , *anti*), 4.00 (s, OH, *anti*), 3.09 (s, OH, *syn*), 2.59-2.28 (m,  $\text{C}^*\text{H}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 2.10-2.05 (m,  $\text{CH}_2$ ), 1.81-1.25 (m,  $\text{CH}_2$ ) ppm.. El exceso enantiomérico fue determinado por HPLC

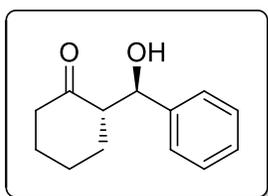
Chiralpak IA,  $\lambda$  220 nm, *n*-hexano/EtOH 90:10, 1.0 mL/min, *syn*:  $t_R = 11.5$  (min),  $t_R = 24.5$  (may), *anti*:  $t_R = 23.7$  (min),  $t_R = 29.1$  (may).



**2-[Hidroxi(4-clorofenil)metil]ciclohexanona. (50g)**

Sólido amarillo claro.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ambos diastereoisómeros) 7.35-7.27 (m, Ph-H), 5.37 (s,  $\text{C}^*\text{HOH}$ , *syn*), 4.78 (d,  $J = 8.7$  Hz,  $\text{C}^*\text{HOH}$ , *anti*), 4.04 (s, OH, *anti*), 3.14 (s, OH, *syn*), 2.62-2.31 (m,  $\text{C}^*\text{H}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 2.14-2.08 (m,  $\text{CH}_2$ ), 1.83-1.23 (m,  $\text{CH}_2$ ) ppm. El exceso enantiomérico fue determinado por HPLC

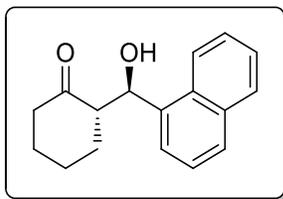
Chiralpak IA,  $\lambda$  220 nm, *n*-hexano/EtOH 90:10, 1.0 mL/min, *syn*:  $t_R = 21.8$  (min),  $t_R = 10.9$  (may), *anti*:  $t_R = 20.6$  (min),  $t_R = 24.5$  (may).



**2-[Hidroxi(fenil)metil]ciclohexanona. (50h)**

Sólido amarillo claro.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ambos diastereoisómeros) 7.34 (m, Ph-H), 5.39 (s,  $\text{C}^*\text{HOH}$ , *syn*), 4.78 (d,  $J = 8.7$  Hz,  $\text{C}^*\text{HOH}$ , *anti*), 3.97 (s, OH, *anti*), 3.05 (s, OH, *syn*), 2.66-2.30 (m,  $\text{C}^*\text{H}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 2.12-2.05 (m,  $\text{CH}_2$ ), 1.81-1.22 (m,  $\text{CH}_2$ ) ppm. El exceso enantiomérico fue determinado por HPLC

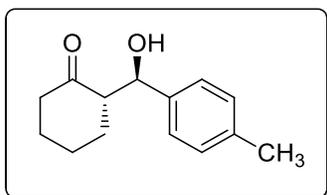
Chiralpak IA,  $\lambda$  220 nm, *n*-hexano/EtOH 90:10, 1.0 mL/min, *syn*:  $t_R = 20.7$  (min),  $t_R = 10.0$  (may), *anti*:  $t_R = 15.2$  (min),  $t_R = 16.2$  (may).



**2-[Hidroxi(1-naftil)metil]ciclohexanona. (50i)** Aceite amarillo.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ambos diastereoisómeros) 8.28-8.25 (m, Naph-H), 7.89-7.70 (m, Naph-H), 7.56-7.45 (m, Naph-H), 6.25 (s,  $\text{C}^*\text{HOH}$ , *syn*), 5.59 (d,  $J = 8.6$  Hz,  $\text{C}^*\text{HOH}$ , *anti*), 4.17 (s, OH, *anti*), 3.16 (s, OH, *syn*), 3.04-2.95 (m,  $\text{C}^*\text{H}$ ), 2.54-2.34 (m,  $\text{CH}_2$ ), 2.11-2.05 (m,  $\text{CH}_2$ ), 1.77-1.33 (m,  $\text{CH}_2$ ) ppm. El exceso

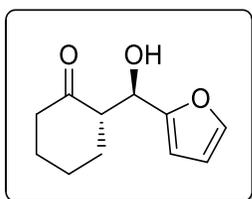
enantiomérico fue determinado por HPLC Chiralpak IA,  $\lambda$  280 nm, *n*-hexano/EtOH 90:10, 1.0 mL/min, *syn*:  $t_R = 9.6$  (min),  $t_R = 8.8$  (may), *anti*:  $t_R = 14.5$  (min),  $t_R = 16.2$  (may).



**2-[Hidroxi(p-tolil)metil]ciclohexanona. (50j)** Sólido beige.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ambos diastereoisómeros) 7.22-7-14 (m, Ph-H), 5.35 (s,  $\text{C}^*\text{HOH}$ , *syn*), 4.75 (d,  $J = 8.8$  Hz,  $\text{C}^*\text{HOH}$ , *anti*), 3.94 (s, OH, *anti*), 3.01 (s, OH, *syn*), 2.65-2.55 (m,  $\text{C}^*\text{H}$ ), 2.50-2.39 (m,  $\text{CH}_2$ ), 2.34 (s,  $\text{CH}_3$ ), 2.12-2.05 (m,  $\text{CH}_2$ ), 1.87-1.21 (m,  $\text{CH}_2$ ) ppm. El exceso enantiomérico fue

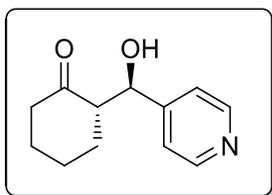
determinado por HPLC Chiralcel OD  $\lambda$  220 nm, *n*-hexano/EtOH 95:5, 0.5 mL/min, *syn*: no hay resolución *anti*:  $t_R = 20.4$  (min),  $t_R = 15.1$  (may).



**2-[Hidroxi(furan-2-il)metil]ciclohexanona. (50m)** Aceite café

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ambos diastereoisómeros) 7.38-7.26 (m, CH), 6.33-6.27 (m, CH), 5.27 (s,  $\text{C}^*\text{HOH}$ , *syn*), 4.85-4.81 (m,  $\text{C}^*\text{HOH}$ , *anti*), 3.89 (s, OH, *anti*), 3.02 (s, OH, *syn*), 2.95-2.80 (m,  $\text{C}^*\text{H}$ ), 2.44-2.32 (m,  $\text{CH}_2$ ), 2.17-1.60 (m,  $\text{CH}_2$ ) ppm. El exceso enantiomérico fue determinado por HPLC Chiralpak IC-3  $\lambda$  220 nm,

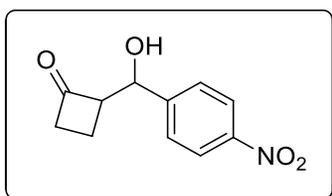
*n*-hexano/EtOH 85:15, 0.6 mL/min, *syn*:  $t_R = 9.0$  (min),  $t_R = 17.1$  (may), *anti*:  $t_R = 15.0$  (min),  $t_R = 14.2$  (may).



**2-[Hidroxi(piridin-4-il)metil]ciclohexanona. (50n)** Se purifico por

cromatografía en columna (AcOEt). Sólido beige.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ambos diastereoisómeros) 8.49 (d,  $J = 6.0$  Hz, Py-H), 7.21 (d,  $J = 4.7$  Hz, Py-H), 5.33 (s,  $\text{C}^*\text{HOH}$ , *syn*), 4.77 (d,  $J = 7.9$  Hz,  $\text{C}^*\text{HOH}$ , *anti*), 4.25 (s, OH, *anti*), 2.60-2.27 (m,  $\text{C}^*\text{H}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 2.07-1.99 (m,  $\text{CH}_2$ ), 1.79-1.20 (m,  $\text{CH}_2$ ) ppm. El exceso enantiomérico fue

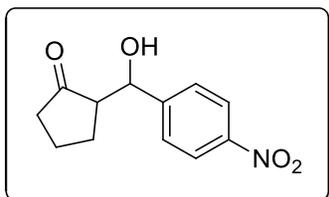
determinado por HPLC Chiralpak IC-3  $\lambda$  254 nm, *n*-hexano/EtOH 85:15, 0.6 mL/min, *syn*:  $t_R = 23.7$  (min),  $t_R = 20.4$  (may), *anti*:  $t_R = 31.6$  (min),  $t_R = 37.3$  (may).



**2-[Hidroxi(4-nitrofenil)metil]ciclobutanona. (51)** Sólido

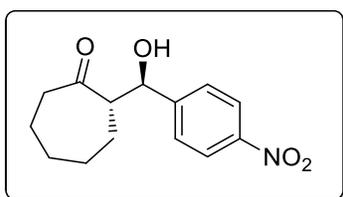
beige.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ambos diastereoisómeros) 7.25-8.18 (m, Ph-H), 7.56-7.50 (m, Ph-H), 5.28 (s,  $\text{C}^*\text{HOH}$ , *anti*), 4.99 (d,  $J = 7.7$  Hz,  $\text{CHOH}$ , *syn*), 3.69-3.56 (m), 3.24-2.87 (m), 2.71 (br, OH), 2.22-1.77 (m,  $\text{CH}_2$ ) ppm. El exceso enantiomérico fue determinado por HPLC Chiralpak

IA  $\lambda$  268 nm, *n*-hexano/EtOH 90:10, 1.0 mL/min, *syn*:  $t_R$  = 26.5 (min),  $t_R$  = 24.7 (may), *anti*:  $t_R$  = 28.8 (min),  $t_R$  = 31.6 (may).



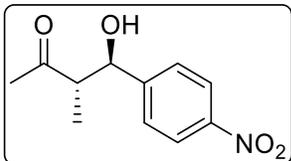
**2-[Hidroxi(4-nitrofenil)metil]ciclopentanona. (52)** Sólido café.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ambos diastereoisómeros ) 8.16-8.17 (m, Ph-H), 7.53-7.49 (m, Ph-H), 5.41 (s,  $\text{C}^*\text{HOH}$ , *anti*), 4.84 (d,  $J$  = 9.1 Hz,  $\text{C}^*\text{HOH}$ , *syn*), 4.77 (s, OH, *syn*), 2.92 (s, OH, *anti*), 2.49-2.55 (m,  $\text{CH}_2$ ), 2.23-1.90 (m, CH,  $\text{CH}_2$ ), 1.76-1.67 (m,  $\text{CH}_2$ ) ppm. El exceso enantiomérico fue determinado

por HPLC Chiralpak IA  $\lambda$  268 nm, *n*-hexano/EtOH 85:15, 1.5 mL/min, *syn*:  $t_R$  = 23.4 (min),  $t_R$  = 11.5 (may), *anti*:  $t_R$  = 16.6 (min),  $t_R$  = 31.2 (may).



**2-[Hidroxi(4-nitrofenil)metil]cicloheptanona. (53)** Sólido amarillo claro.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ambos diastereoisómeros ) 8.17 (d,  $J$  = 8.6 Hz, Ph-H), 7.48 (d,  $J$  = 8.6 Hz, Ph-H), 5.45 (s,  $\text{C}^*\text{HOH}$ , *syn*), 4.87 (d,  $J$  = 8.5 Hz,  $\text{C}^*\text{HOH}$ , *anti*), 4.10 (d,  $J$  = 2.8 Hz, OH, *anti*), 3.28 (s, OH, *syn*), 2.62-2.54 (m,  $\text{C}^*\text{H}$ ), 2.48-2.29 (m,  $\text{CH}_2$ ), 2.11-2.05 (m,  $\text{CH}_2$ ), 1.81-

1.22 (m,  $\text{CH}_2$ ) ppm. El exceso enantiomérico fue determinado por HPLC Chiralcel OD-H  $\lambda$  268 nm, *n*-hexano/EtOH 90:10, 1.5 mL/min, *syn*:  $t_R$  = 16.7 (min),  $t_R$  = 14.4 (may), *anti*:  $t_R$  = 20.3 (min),  $t_R$  = 15.9 (may).

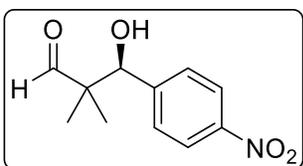


**4-Hidroxi-3-metil-4-(4-nitrofenil)butan-2-ona (54):**

Purificado por cromatografía en columna (Hexano/AcOEt, 70:30).

Aceite amarillo.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ambos diastereoisómeros) 8.23 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.52 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 4.88 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 3.27 (br, 1H), 2.97-2.81 (m, 1H), 2.22

(s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.03 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 3H) ppm. El exceso enantiomérico fue determinado por HPLC Chiralpak IA  $\lambda$  280 nm, *n*-Hexano/*i*-PrOH 95:5, 0.7 mL/min, *syn*:  $t_R$  = 38.6 (min),  $t_R$  = 37.1 (may), *anti*:  $t_R$  = 40.1 (min),  $t_R$  = 42.7 (may).



**3-Hidroxi-2,2-dimetil-3-(4-nitrofenil)propionaldehído (55).**

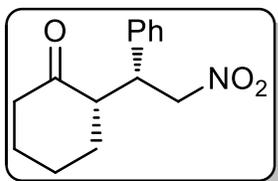
Purificado por cromatografía en columna (Hexano/AcOEt, 70:30). Aceite amarillo.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.61 (s, 1H,

CHO), 8.22 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.51 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 5.05 (s, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 2.87 (br, 1H, OH), 1.06 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.99 (s, 3H,

$\text{CH}_3$ ) ppm. El exceso enantiomérico fue determinado por HPLC Chiralpak IA  $\lambda$  254 nm, *n*-Hexano/*i*-PrOH 90:10, 1.0 mL/min,  $t_R$  = 13.6 (min),  $t_R$  = 12.0 (may).

b. Procedimiento general para la reacción de Michael.

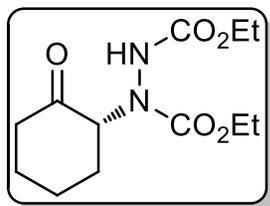
En un vial de rosca, se colocó el aminocatalizador (0,015 mmol, 0,05 equiv) y se disolvió en DMF (0,19 ml). Se adicionó ciclohexanona (0,15 ml, 1,5 mmol, 5 equiv) y se agitó durante 5 minutos. Se adicionó  $\beta$ -nitroestireno (0,3 mmol, 1,0 equiv) y la mezcla de reacción se agitó durante 72 h (Tabla 18) a temperatura ambiente. Al crudo de la reacción se le eliminó el disolvente por evaporación a presión reducida con un rotavapor y se purificó por cromatografía en columna (hexano/AcOEt, 8:2).



**(S)-2-((R)-2-nitro-1-feniletíl)ciclohexanona (58).** Purificado por cromatografía en columna (Hexano/AcOEt, 80:20). Sólido blanco.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.35–7.16 (m, 5H), 4.95 (dd,  $J = 12.5$ , 4.5 Hz, 1H), 4.63 (dd,  $J = 12.4$ , 10.0 Hz, 1H), 3.76 (td,  $J = 10.0$ , 4.5 Hz, 1H), 2.73–2.65 (m, 1H), 2.51–2.34 (m, 2H), 2.12–2.05 (m, 1H), 1.81–1.60 (m, 4H), 1.29–1.21 (m, 1H) ppm. El exceso enantiomérico fue determinado por HPLC Chiralpak IA  $\lambda$  220 nm, *n*-Hexano/EtOH 90:10, 1.0 mL/min, *syn*:  $t_R = 18.59$  (min),  $t_R = 28.53$  (may), *anti*:  $t_R = 20.63$  (min),  $t_R = 26.63$  (may).

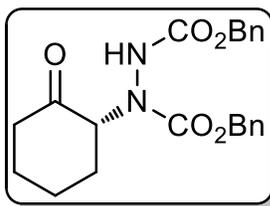
c. Procedimiento general para la reacción de  $\alpha$ -aminación.

En un vial de rosca, se colocó el aminocatalizador (0,015 mmol, 0,05 equiv) y se disolvió en DMF (0,6 ml). Se adicionó ciclohexanona (0,15 ml, 1,5 mmol, 5 equiv) y se agitó durante 5 minutos. Se adicionó el diazocarboxilato de alquilo (0,3 mmol, 1,0 equiv) y la mezcla de reacción se agitó durante 72 h (Tabla 19) a temperatura ambiente. Al crudo de la reacción se le eliminó el disolvente por evaporación a presión reducida con un rotavapor y se purificó por cromatografía en columna.



***N',N*-Bis(etoxicarbonil)-2-hidrazino-ciclohexanona (60a).**

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.71 (br, 1H), 4.87 (br, 1H), 4.17–4.10 (m, 4H), 2.48–1.52 (m, 8H), 1.24–1.20 (m, 6H) ppm. El exceso enantiomérico fue determinado por HPLC Chiralcel OD  $\lambda$  220 nm, *n*-Hexano/*i*-PrOH 95:5, 1.0 mL/min,  $t_R = 9.78$  (min),  $t_R = 14.09$  (may).

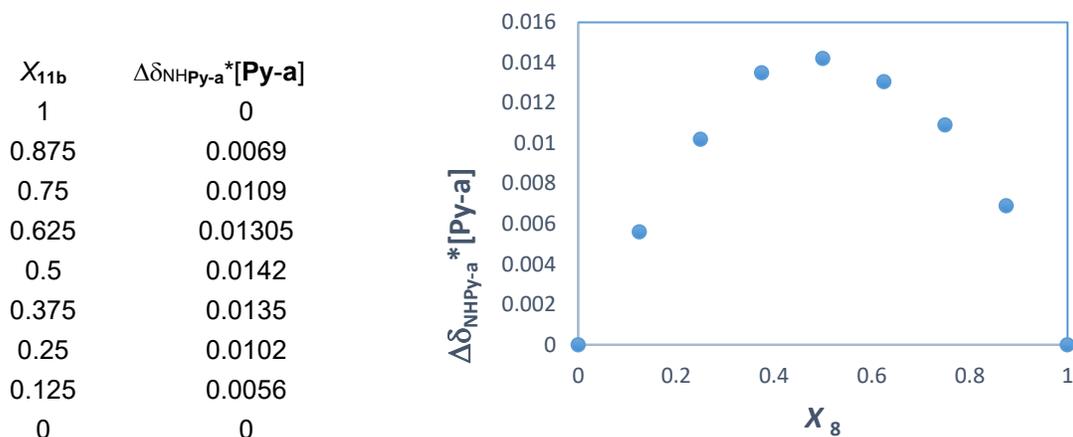


***N',N*-Bis(benciloxicarbonil)-2-hidrazino-ciclohexanona (60b).**

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.28 (m, 10H, Ph), 5.13–4.66 (m, 5H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ , 1H), 2.47–1.36 (m, 8H) ppm. El exceso enantiomérico fue determinado por HPLC Chiralpak IA  $\lambda$  220 y 258 nm, *n*-Hexano/*i*-PrOH 90:10, 1.5 mL/min,  $t_R = 28.97$  (min),  $t_R = 31.55$  (may).

### E. Curva de Job.

La curva de Job fue construida utilizando una disolución stock de 0.4 M en DMSO- $d_6$  de **11b** y fue adicionado a tubos de RMN de 5 mm en varias proporciones fracción mol (**11b**/**Py-a** = 1/0, 0.875/0.125, 0.75/0.25, 0.625/0.375, 0.5/0.5, 0.375/0.625, 0.25/0.75, 0.125/0.875, 0/1) para obtener un volumen total de 300  $\mu$ L de DMSO- $d_6$  en cada tubo. El espectro de  $^1\text{H}$  NMR se determinó para cada muestra. La posición del pico se registró y se presentó como  $\Delta\delta_{\text{NHPy-a}}^*[\text{Py-a}]$  versus  $X_{11b}$ .



**Figura 27.** Análisis para la curva de Job en la unión de **11b** y **Py-a** indicando una relación estequiométrica de 1 : 1.

### F. Experimentos $^1\text{H}$ -DOSY y radios hidrodinámicos.

Los experimentos de espectroscopia de difusión ordenada (Diffusion Ordered Spectroscopy,  $^1\text{H}$ -DOSY), permiten separar las señales de RMN de diferentes especies de acuerdo con su coeficiente de difusión.<sup>93</sup> Con este experimento se puede estimar el tamaño de un compuesto (radio hidrodinámico,  $r_H$ ) a partir del coeficiente de difusión,  $D$ , y teniendo como referencia una especie de la cual se conoce tanto el coeficiente de difusión ( $D_{ref}$ ) y su tamaño ( $r_{ref}$ ). Generalmente, uno de los compuestos de referencia es el trimetilsilano (TMS,  $r_H$  de 2.48 Å).<sup>94a</sup> Para ello se utiliza la siguiente relación:<sup>94b</sup>

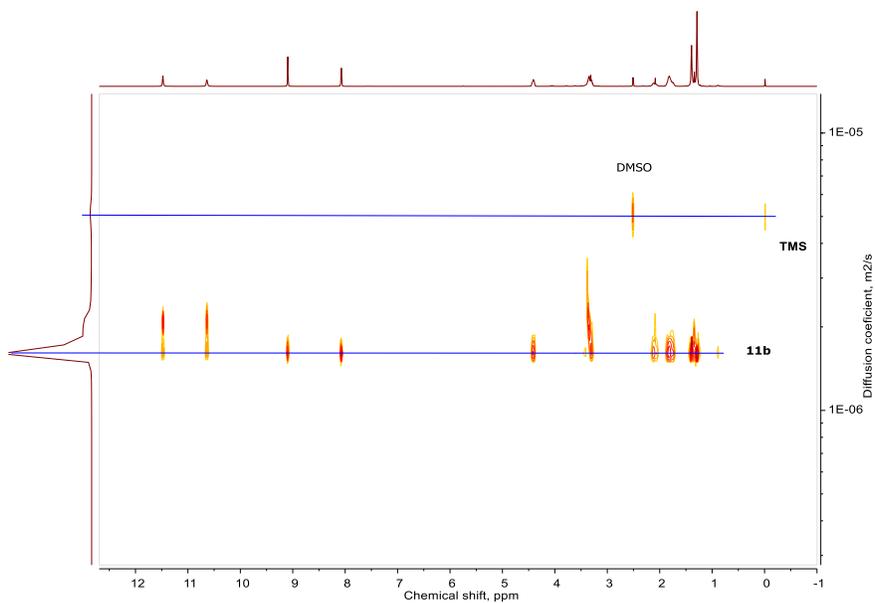
$$r_H = \frac{D_{ref}}{D} r_{ref},$$

Los experimentos  $^1\text{H}$  DOSY fueron realizadas en soluciones 0.25 M de **11b** y **Py-a** y mezclas de ellas en DMSO- $d_6$  y se adicionó TMS como estándar para obtener el radio hidrodinámico.

93. Morris, G. A. Diffusion-Ordered Spectroscopy. John Wiley & Sons, Ltd. Chichester, UK. 2009.

94. a) Reyes, E., Quiroz, B., Carpio, P., Jiménez, J., Cortés, F., Esturau, N., Cuevas G. *J. Mex. Chem. Soc.* **2017**, 61(3), 177–185.

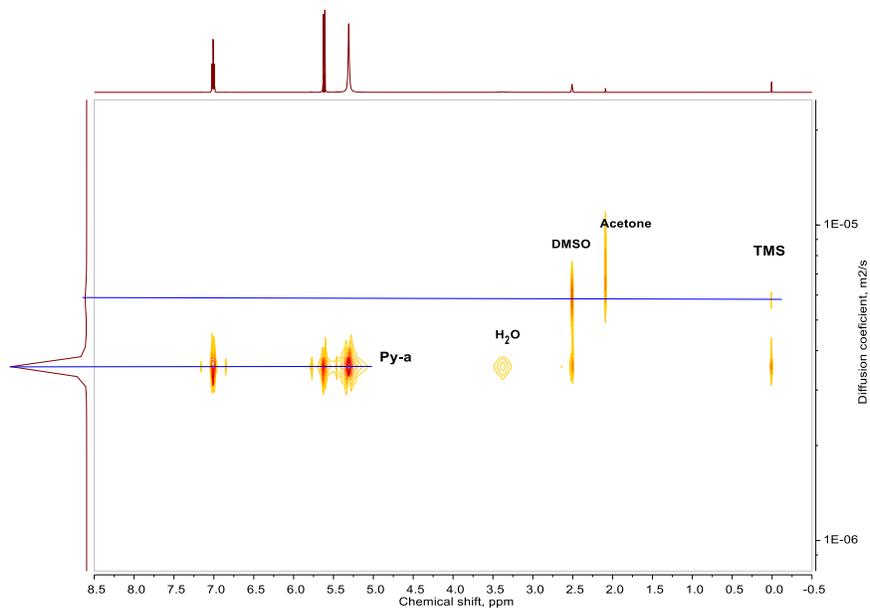
b) Cabrita, E. J.; Berger, S. *Magn. Reson. Chem.* 2001, 39 (S1), S142.



Concentración: 0.25 M

	<b>11b</b>	<b>TMS<sub>ref</sub></b>
Coefficientes de difusión ( $10^{-10}$ m <sup>2</sup> /s)	1.67	4.87
$r_H$ (Å)	7.24	2.48

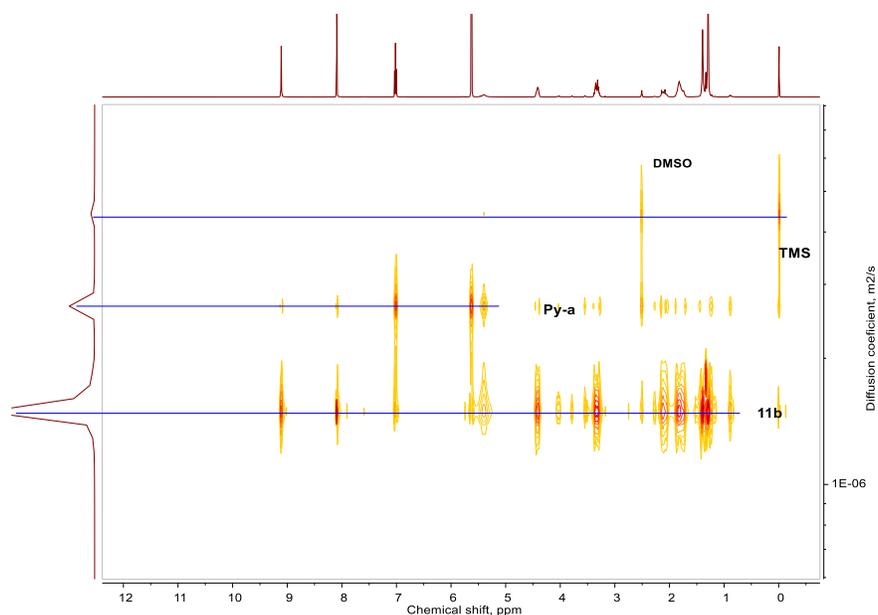
**Figura 28a.** Espectro <sup>1</sup>H-DOSY (500 MHz) en DMSO-*d*<sub>6</sub> a 25 °C de amida **11b**.



Concentración: 0.25 M

	<b>Py-a</b>	<b>TMS<sub>ref</sub></b>
Coefficientes de difusión ( $10^{-10}$ m <sup>2</sup> /s)	3.63	5.98
$r_H$ (Å)	4.07	2.48

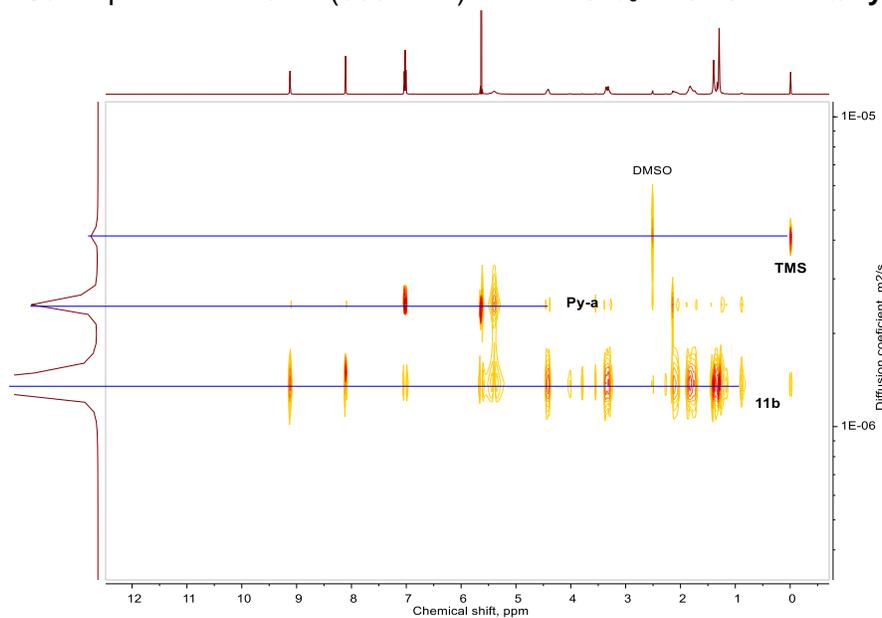
**Figura 28b.** Espectro <sup>1</sup>H-DOSY (500 MHz) en DMSO-*d*<sub>6</sub> a 25 °C de piridina **Py-a**.



Concentración: 0.25 M (1:1)

	<b>11b</b>	<b>Py-a</b>	<b>TMS<sub>ref</sub></b>
Coefficientes de difusión ( $10^{-10}$ m <sup>2</sup> /s)	1.535	2.71	4.61
$r_H$ (Å)	7.45	4.20	2.48

**Figura 28c.** Espectro <sup>1</sup>H-DOSY (500 MHz) en DMSO-*d*<sub>6</sub> a 25 °C de **11b/Py-a** (1:1).



Concentración: 0.25 M (1:2)

	<b>11b</b>	<b>Py-a</b>	<b>TMS<sub>ref</sub></b>
Coefficientes de difusión ( $10^{-10}$ m <sup>2</sup> /s)	1.399	2.61	4.27
$r_H$ (Å)	7.57	4.04	2.48

**Figura 28d.** Espectro <sup>1</sup>H-DOSY (500 MHz) en DMSO-*d*<sub>6</sub> a 25 °C de **11b/Py-a** (1:2).

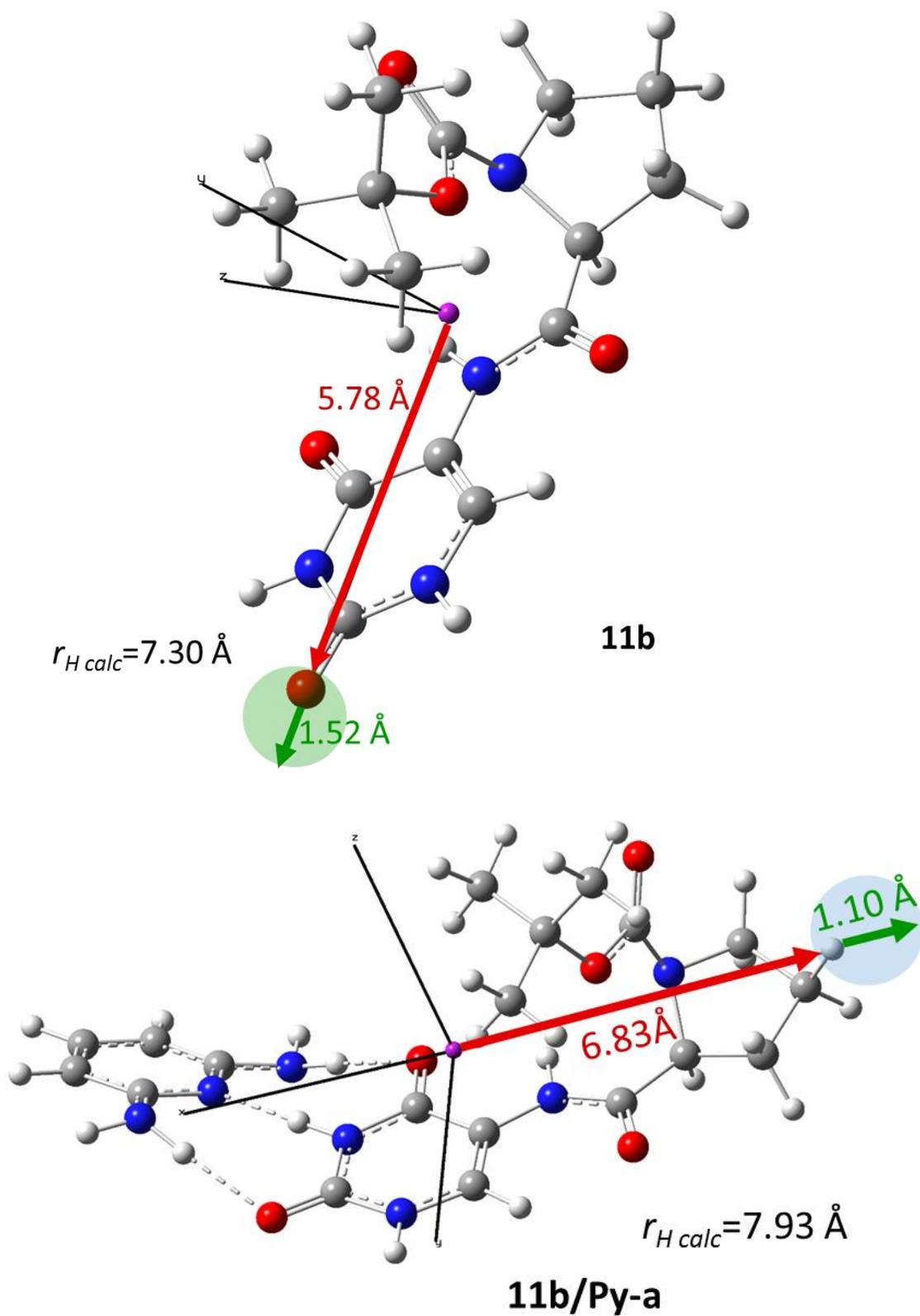


Figura 29. Radios hidrodinámicos teóricos para 11b y 11b/Py-a.

---

8. Anexo Publicación.

---



Full Paper

## Prolinamides of Aminouracils, Organocatalyst Modifiable by Complementary Modules

Karen M. Ruíz-Pérez, Beatriz Quiroz-García, Marcos Hernández-Rodríguez✉

First published: 19 September 2018 | <https://doi.org/10.1002/ejoc.201800886> | Cited by: 1



Volume 2018, Issue 41

November 8, 2018

Pages 5763-5772

## Supramolecular Catalyst

## Prolinamides of Aminouracils, Organocatalyst Modifiable by Complementary Modules

Karen M. Ruíz-Pérez,<sup>[a]</sup> Beatriz Quiroz-García,<sup>[a]</sup> and Marcos Hernández-Rodríguez\*<sup>[a]</sup>

**Abstract:** We report the synthesis and evaluation of prolinamide organocatalysts that incorporate aminouracils. The features of these catalysts are enhanced NH acidity of the amide because of the electron-withdrawing nature of the heterocycle, an additional hydrogen-bond donor at the  $\alpha$  or  $\beta$  positions of this functional group (using 6-aminouracil or 5,6-diaminouracil respectively), and it can be recovered due to its low solubility and

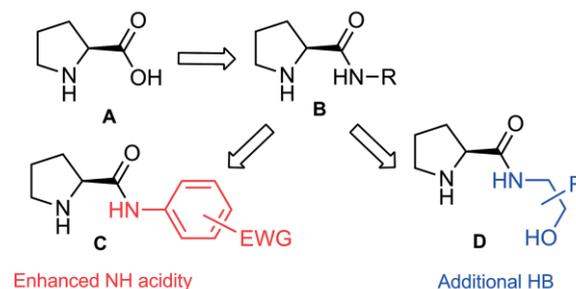
used again without decreasing the enantioselectivity. A unique feature of these systems is the self-assembly capability with complementary modules by Watson–Crick interactions. These supramolecular adducts behave differently from the catalyst alone, some of them have lower performance but others improve the selectivity of the product. Therefore, this approach avoids the synthesis of many catalysts.

## Introduction

Organocatalysis is an established toolkit to build chiral molecules.<sup>[1]</sup> Among these methods, aminocatalysis is used to activate aldehydes or ketones by primary or secondary amines through enamine or iminium species.<sup>[2]</sup> Prolinamide aminocatalysts induce enantioselectivity through the cyclic Houk–List model. Consequently, the hydrogen bonding properties of the NH donor of the amide is crucial in this TS.<sup>[3]</sup> The substitution of the carboxylic functional group of proline **A** to amide **B** allows a higher solubility of the catalyst, lower catalyst loading, avoid stationary resting states and overall higher selectivity. Studies with prolinamides have found that higher NH acidity or another hydrogen bond (HB) donor group, **C** and **D** respectively, enhance the selectivity of the catalyst.<sup>[4]</sup> In this manuscript, we studied prolinamides of aminouracils<sup>[5]</sup> under the hypothesis that the electron-withdrawing properties of the uracil in aminocatalyst **1** would provide good HB donor properties to the NH moiety. Besides, the substitution pattern in the uracil allows the possibility of an additional hydrogen-bond donor as shown in structures **2** and **3** at a different distance from the aforementioned NH. Another interesting feature of the proposed aminocatalyst (AC) is the possibility to self-assemble to other molecules by HB to form supramolecular adducts **E**. The different scaffolds that have been developed to pair with uracil<sup>[6]</sup> can be exploited to create with the developed systems diverse supramolecules. In principle, each adduct can be a catalyst with a different steric environment with the potential to improve the stereoselectivity.<sup>[7,8]</sup> This approach opens the option of a tun-

able system that avoids the synthesis of many catalysts<sup>[9]</sup> (Figure 1).

## Previous work



## This work

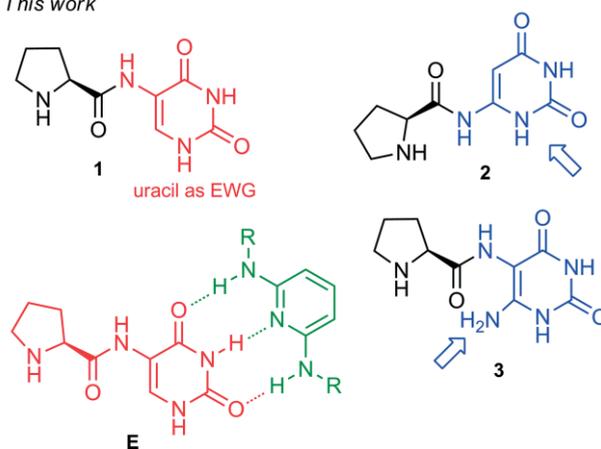


Figure 1. Hypothesis for the catalyst in this work.

## Results and Discussion

Besides catalyst **1** and **2** mentioned above, we studied diamino uracil **3a** and the dimethylated analog **3b**. Other systems that

[a] Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México. Circuito Exterior, Ciudad Universitaria, Del. Coyoacán, C.P. 04510 México, Cd. Mx., México. E-mail: marcosh@unam.mx  
<https://www.iquimica.unam.mx/departamentos/qorg/95-deps/qo/138-drmarcoshernandeziq-alias>

Supporting information and ORCID(s) from the author(s) for this article are available on the WWW under <https://doi.org/10.1002/ejoc.201800886>.

are not prolinamides but incorporate uracil or guanine, **4** and **5** respectively, were also aimed in this study and the phenylalanine amide **6** (Figure 2).

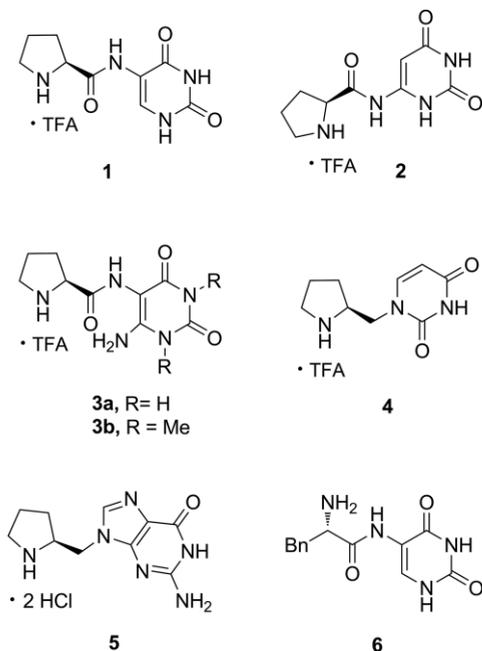
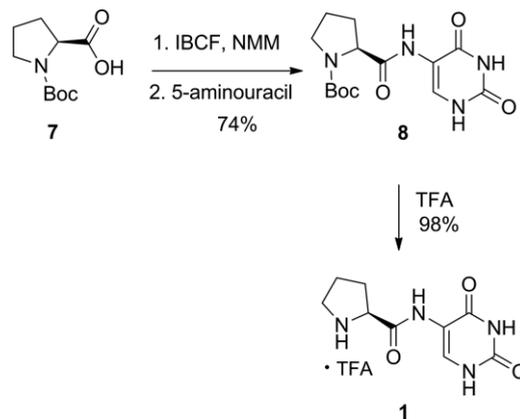


Figure 2. New catalyst examined in this work.

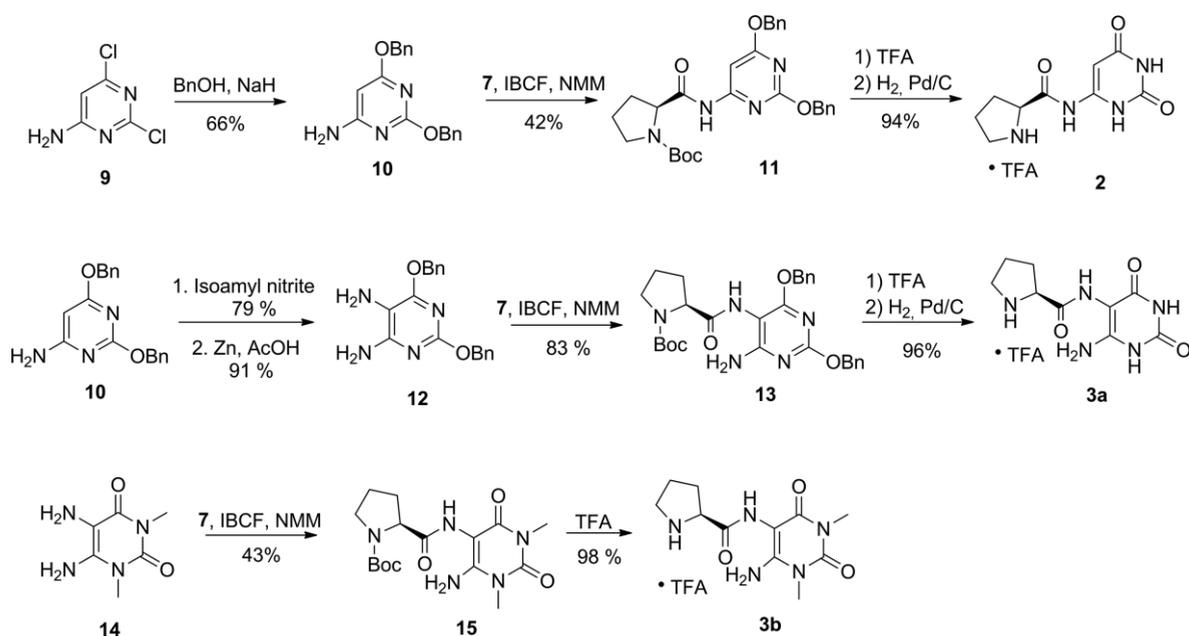
The overall synthetic approach to obtain the ACs was to couple *N*-Boc protected proline **7** activated by isobutyl chloroformate (IBCF) and add the corresponding commercially available aminouracil. With this method, 5-aminouracil was attached and obtained **8**, which after removal of the protecting group afforded **1** (Scheme 1). Compound **6** was made by the same procedure employing *N*-Cbz-phenylalanine as starting material (not shown).



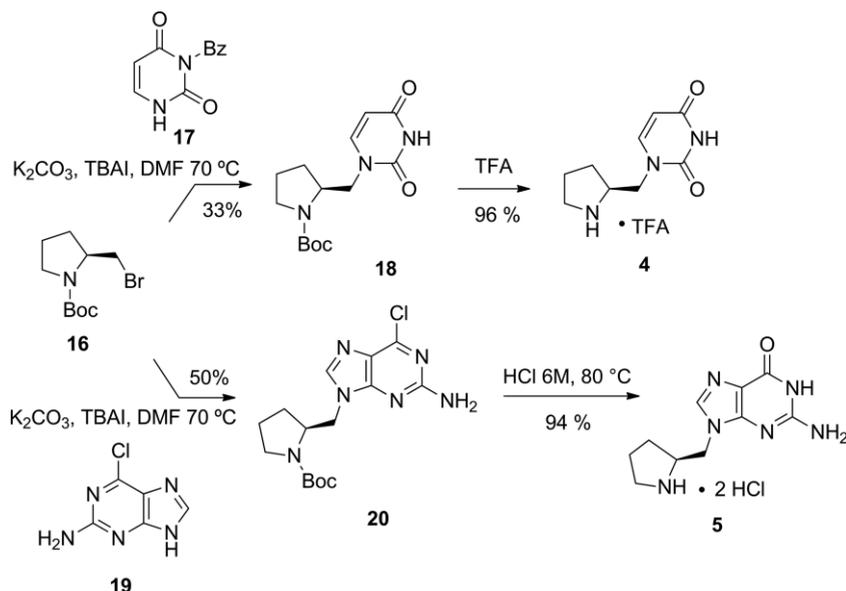
Scheme 1. Synthesis of AC **1**.

The 6-aminouracil showed lower reactivity and scarce solubility, so the prolinamide could not be obtained by a variety of activating agents and conditions. We solved this issue employing an oxygen protected analog (4-amino-2,6-dibenzoyloxypyrimidine, **10**) which reacted with the activated proline and after removal of protecting groups of **11** AC **2** was obtained. The 5,6-diaminouracil it is reported to be prone to dimerize by oxidation by air exposure.<sup>[10]</sup> Therefore, we used the same strategy employing pyrimidine **10** as starting material. The amino group was introduced by nitrosation and further reduced to the desired compound **12**. The coupling of diaminopyrimidine **12** with *N*-Boc-proline yielded **13** and the removal of protecting groups led us to catalyst **3a**. With commercially available 1,3-dimethyl-5,6-diaminouracil **14** was synthesized **3b** using the same conditions. In both cases, the connectivity to the 5-amino group was correlated through NMR experiments (Scheme 2).

To study catalysts without the NH of the amide, we considered other ACs with uracil and guanine **4** and **5** respectively.



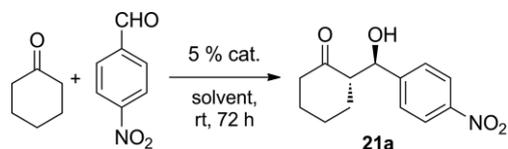
Scheme 2. Synthesis of AC **2**, **3a-b**.



Scheme 3. Synthesis of AC **4** and **5**.

We reduced the carboxyl group of proline and transformed to the bromoalkyl compound **16**. This compound reacted with *N*<sup>3</sup>-Bz uracil **17** to obtain compound **18** in 33 % along with the *N*<sup>3</sup>-Bz analog in 48 %. The removal of the Boc group, afforded AC **4**. The direct nucleophilic substitution of **16** with guanine failed. We employed chloropurine **19** as a substrate, and not only it was successfully attached, but also the desired regioisomer **20** was the major product. The acidic hydrolysis led to AC **5** (Scheme 3).

The aldol reaction between ketones and aldehydes is the archetypical reaction to study the new ACs.<sup>[11]</sup> We chose cyclohexanone and 4-nitrobenzaldehyde as reactants to examine the performance of these compounds (Scheme 4).



Scheme 4. Aldol reaction between cyclohexanone and 4-nitrobenzaldehyde.

Catalyst **1** was studied in common organic solvents. We observed that in non-polar media, such as chloroform, no product was found whereas increasing the polarity of the solvent some aldol compound was formed (Table 1, entries 1–4). If the reaction was done without solvent a similar result in yield was obtained (Table 1, entry 5). The reason for this low activity is the low solubility of the catalyst in common solvents. A mixture of chloroform/methanol at room temperature slightly increased the yield and at higher temperature moderate yield with loss of selectivity was the outcome (Table 1, entries 6–7). Next, we examined very polar solvents in which the catalyst was completely soluble. In DMF or DMSO (Table 1, entries 8–9) the aldol compound can be obtained. Particularly, in DMF a good yield and acceptable 85:15 enantiomeric ratio (70 % *ee*) was attained. With a mixture DMF/chloroform or NMP the product was obtained but lower yield compared to pure DMF (Table 1, entries

10–11). Other conditions for the reaction optimization can be found in the ESI.

Table 1. Screening of solvents of the model aldol reaction between cyclohexanone and 4-nitrobenzaldehyde with catalyst **1**.<sup>[a]</sup>

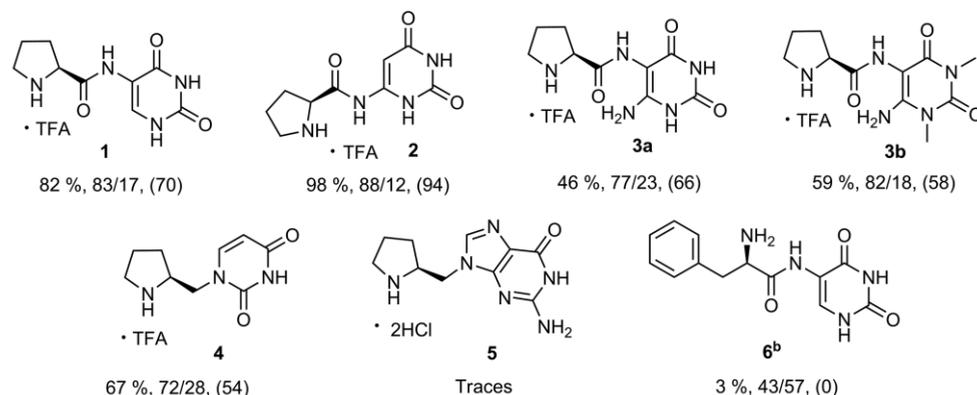
Entry	Solvent	Yield [%] <sup>[b]</sup>	<i>dr anti/syn</i>	<i>ee</i> [%] <sup>[c]</sup>
1	CHCl <sub>3</sub>	Traces	–	–
2	THF	9	84:16	50
3	Dioxane	11	84:16	56
4	MeOH	19	92:8	92
5	Neat	12	83:17	88
6	CHCl <sub>3</sub> /MeOH 2:1	30	88:12	84
7	CHCl <sub>3</sub> /MeOH 2:1 50 °C	54	55:45	34
8	DMF <sup>[d]</sup>	82	83:17	70
9	DMSO <sup>[d]</sup>	59	84:16	70
10	DMF/CHCl <sub>3</sub> 1:2 <sup>[d]</sup>	24	91:9	72
11	NMP <sup>[d]</sup>	59	81:19	78

[a] Reaction conditions: cyclohexanone (1.5 mmol), 4-nitrobenzaldehyde (0.3 mmol) and catalyst (5 mol-%), 0.5 M, room temperature, 72 h. [b] Isolated yield. [c] Determined by chiral HPLC analysis. [d] Concentration 0.88 M.

We choose DMF as the solvent to study all the catalysts so the solubility would not be an issue and therefore a clear evaluation of their features can be achieved. Table 2 shows the results with the synthesized catalysts. The 6-aminouracil in system **2** was the most stereoselective. Diaminouracils **3a** and **3b** with the hydrogen-bond donor in  $\beta$  position presented lower selectivity compared to **1** or **2**. It was not surprising that compound **4** could not get good diastereo- or enantioselectivity due to the lack of the hydrogen-bond donor. The ACs with guanine **5** or phenylalanine **6** instead of proline did not promote the reaction.

A further comparison between catalyst **1** and **2** with different aldehydes showed a better performance of the latter over the former. The reaction showed a strong dependence on the electrophilic character of the aldehyde. It was obtained good yield and selectivity with aromatic aldehydes with electron-with-

Table 2. Evaluation of the new AC in the aldol reaction between cyclohexanone and 4-nitrobenzaldehyde.<sup>[a]</sup> It is shown yield, *dr* and *ee* in parenthesis for each experiment.



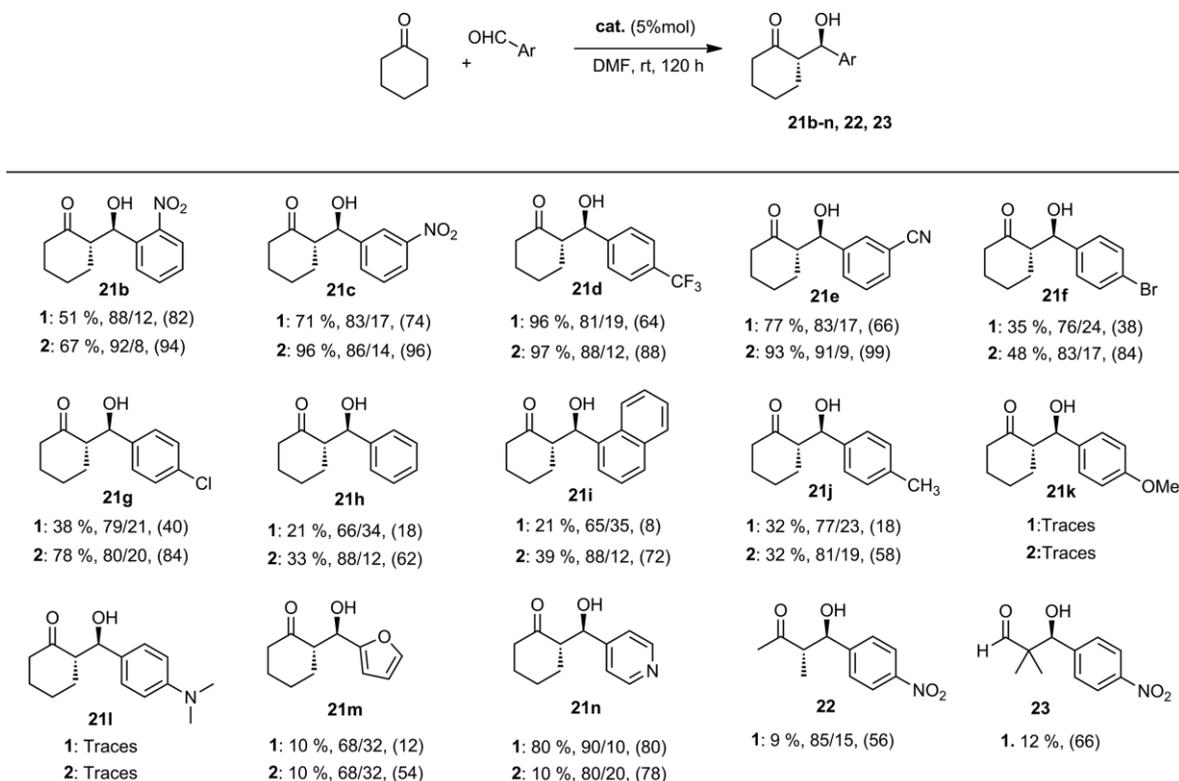
[a] Reaction conditions: cyclohexanone (1.5 mmol), 4-nitrobenzaldehyde (0.3 mmol) and catalyst (5 mol-%), DMF, 0.88 m, 72 h. [b] It was studied the free amino and the TFA salt, on both experiments little product was found.

drawing groups (Table 3, **21b–g**). Benzaldehyde, 1-naphthaldehyde and *p*-tolualdehyde showed moderate to low yield and selectivity (Table 3, **21h–j**). For aromatic aldehydes with electron-donating groups no reactivity was found (Table 3, **21k–l**). Aldehydes attached to heterocyclic rings have also a dependency on the ring character. Therefore, the aldehyde containing electron-rich furan a low reactivity was found whereas with pyridine a similar behavior as the phenyl with electron-withdrawing groups was obtained (Table 3, **21m–n**). It was found that

employing acyclic ketones the reaction was sluggish and with enolizable aldehydes, further condensation of the product prevents isolation in good yield like in the aldol **23**.

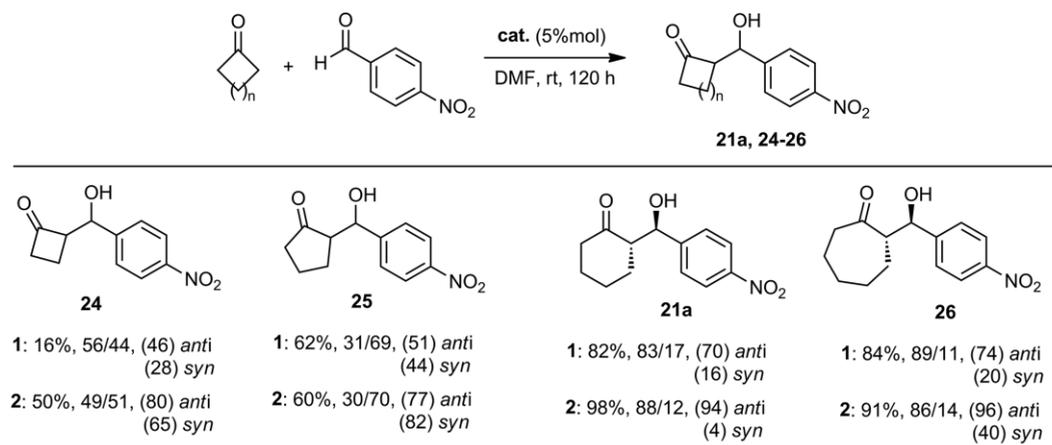
Other cyclic ketones were studied as pronucleophiles in the aldol reaction. Again, in all experiments compound **2** outperforms catalyst **1**. Four and five-membered ring ketones favor the *syn* diastereomer, whereas six and seven-membered cyclic ketones the *anti* diastereomer was obtained with high *ee* employing catalyst **2** (Table 4).

Table 3. Substrate scope of aldehydes with catalysts **1** and **2**.<sup>[a]</sup> It is shown yield, *dr* and *ee* in parenthesis for each experiment.



[a] Reaction conditions: cyclohexanone (1.5 mmol), aldehyde (0.3 mmol) and catalyst (5 mol-%), DMF, 0.88 m, 120 h.

Table 4. Substrate scope of cyclic ketones.<sup>a</sup> It is shown yield, *dr* and *ee* in parenthesis for each experiment.



[a] Reaction conditions: cyclohexanone (1.5 mmol), aldehyde (0.3 mmol) and catalyst (5 mol-%), DMF, 0.88 M, 120 h.

Next, we studied the effect of the complementary modules in the model reaction between cyclohexanone and 4-nitrobenzaldehyde. We first employed catalyst **1** due to the possibility to improve the moderate selectivity of this system. The examined complementary modules that bind to uracil by Watson–Crick pairing, some are commercially available or already reported the synthesis.

The 2,6-diaminopyridines (**Py**), 2,4-diaminopyrimidines (**PyMD**), 2,6-diaminopurines (**DP**) and adenine (**A**) were modified in the amino group with acyl derivatives to enhance the NH hydrogen-bond donor properties and with benzyl and phenyl to provide a different steric environment of the module. Comparing the results with and without additive we found the designed effect. Some of the examined molecules diminished

the *ee* (acyl derivatives) whereas the unsubstituted diaminopyridine (**Py-a**) notably improved the outcome of the reaction being almost as selective as catalyst **2**.<sup>[12]</sup> We also observed that unsubstituted diaminopyrimidine and adenine increased the selectivity of the reaction (Figure 3).

We also explored the effect of **Py-a** on the performance of catalyst **2** through the Watson–Crick pairing between these compounds (green, Figure 4). It was found that in all cases the supramolecular adduct showed a positive effect on the yield and selectivity of the reaction compared to the result with catalyst **2** solely.

We used cytosine to test the importance of the NH in the prolinamide on the reaction to obtain **21g**. The self-assembly hinders the prolinamide NH (together with *N*<sup>1</sup>H and *C*<sup>2</sup>=O) and

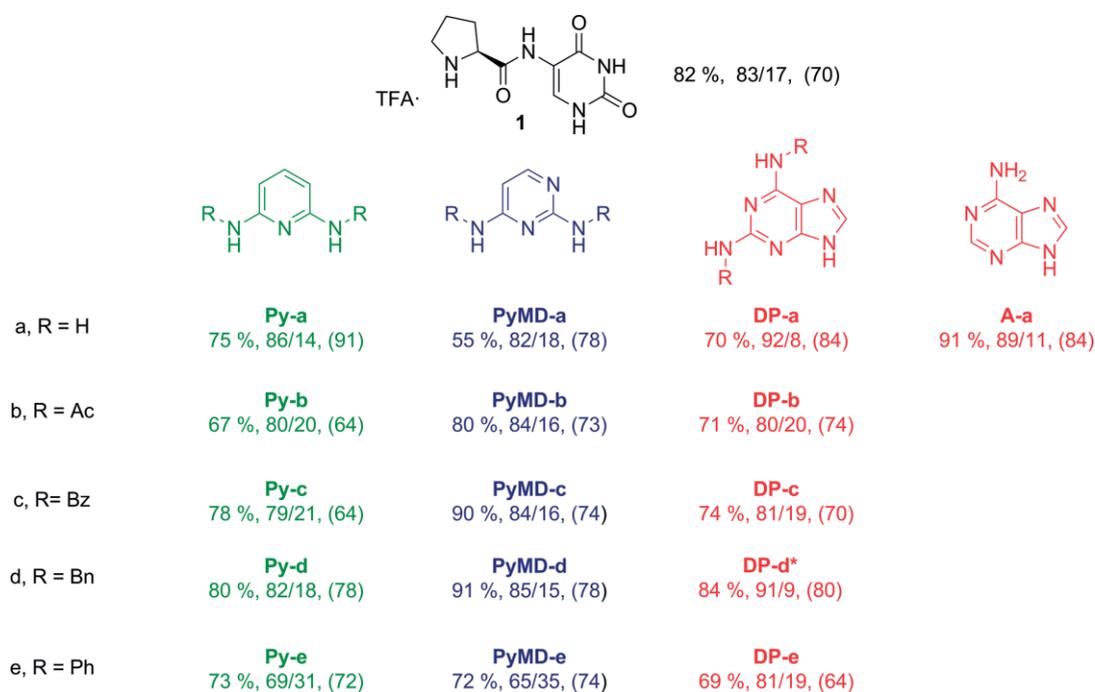


Figure 3. Effect of the complementary modules in the aldol reaction between cyclohexanone and 4-nitrobenzaldehyde with catalyst **1**. It is shown yield, *dr* (*ee*) of each experiment. \*With *i*Pr at *N*<sup>9</sup>. Reaction conditions: cyclohexanone (1.5 mmol), aldehyde (0.3 mmol), 5% **1**, 5% module, DMF, 0.88 M, 120 h.

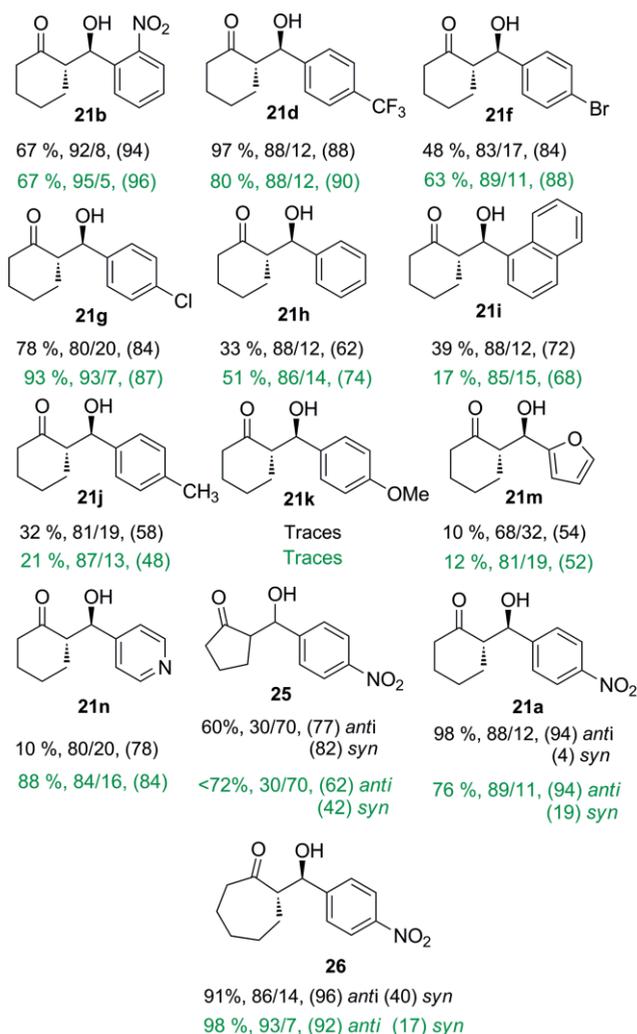
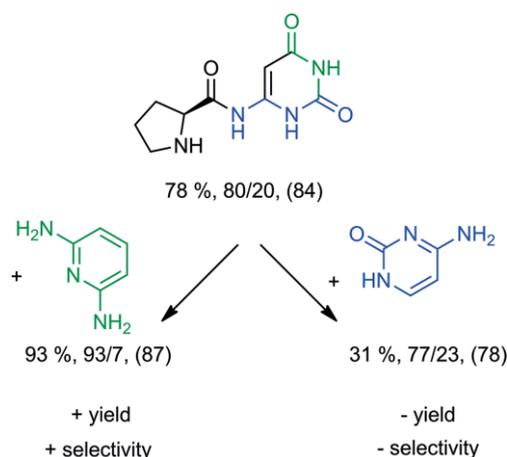


Figure 4. Effect of the complementary modules in the aldol reaction employing catalyst **2** (1<sup>st</sup> row, black) and **2** + **Py-a** (2<sup>nd</sup> row, green). It is shown yield, *dr* (*ee*) of each experiment. Reaction conditions: cyclohexanone (1.5 mmol), aldehyde (0.3 mmol), 5 % 1, 5 % module, DMF, 0.88 M, 120 h.

as expected a drop in the yield and selectivity (31 % yield) was found. This drop in yield was more pronounced with aldol **25** where no reaction occurs. The addition of cytosine could be a strategy to change the amino catalyst from a hydrogen-bond donor to only steric effect on the reaction without planning a new synthesis (Scheme 5).

We further provide insights on the binding between 5-aminouracil and **Py-a** by studying the stoichiometry and the binding between these compounds in a polar media with H-Bond acceptor capacity. The stoichiometry was addressed by Job's continuous variation method<sup>[13]</sup> using compound **8** and **Py-a** showed the expected 1:1 ratio between these species (Figure 5). We also used DOSY experiments in [D<sub>6</sub>]DMSO to study the hydrodynamic radius (*r<sub>H</sub>*) of these compounds and mixtures **8/Py-a** (1:1 and 1:2) (See Figures S3-S6 in the ESI). The experiment showed that there is dissociated species in equilibrium with associated species with an increment of the *r<sub>H</sub>* of the catalyst in the mixture of compounds.

On the other hand, the low solubility of catalyst **2** can be an advantage. In a 1.5 mmol scale of the model aldol reaction,



Scheme 5. Effect of two different complementary modules on the performance of catalyst **2**. It is shown yield, *dr* (*ee*) of each experiment. Reaction conditions: cyclohexanone (1.5 mmol), aldehyde (0.3 mmol), 5 % 1, 5 % module, DMF, 0.88 M, 120 h.

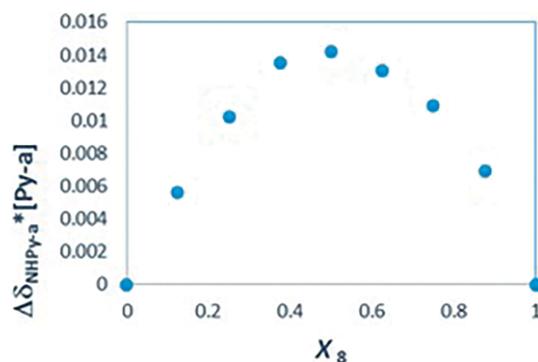
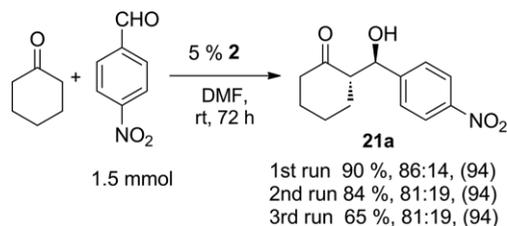


Figure 5. Job's plot analysis between **8** and **Py-a**.

once is finished the catalyst can be precipitated with EtOAc, recovered and used in another reaction. It was found that indeed the recovered catalyst can be used and recovered in two further experiments without loss in the enantioselectivity, albeit some erosion of the yield (Scheme 6).



Scheme 6. Scale up and recycling of catalyst **2**. It is shown yield, *dr* (*ee*) of each experiment.

## Conclusions

We found that aminocatalysts that incorporate aminouracils can promote the aldol reaction in polar media. Among them, catalyst **2** with 6-aminouracil was very selective with aldehydes with electron-withdrawing groups. It was also shown the possibility to have a variety of catalyst by the assembly of complementary

modules in solution through Watson–Crick pairing being the result with system **1** + **Py-a** almost as selective as catalyst **2**. Besides, the low solubility of the catalysts makes the recovery and recycling of the catalyst for 3 consecutive reactions.

## Experimental Section

**General:** All starting materials were purchased from Aldrich and used as received. THF, toluene, diethyl ether were distilled from sodium benzophenone ketyl. Flash column chromatography was carried out with silica gel 60 (70–230 mesh, 63–200  $\mu\text{m}$ ), TLC was performed with silica gel F254 plates. Melting points are uncorrected.  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  NMR were recorded at 300 MHz and 75 MHz respectively. Chemical shifts ( $\delta$ ) were reported in ppm downfield from TMS, and coupling constants were reported in Hertz. Mass spectra and HRMS (DART) were measured with a quadrupole and TOF mass spectrometers. CSP-HPLC analyses were performed using the indicated chiral column and UV detector. With hexane HPLC Fermont, EtOH-HPLC Fermont and 2-propanol-HPLC Fermont.

**General Procedure for Coupling of *N*-Boc-L-Proline with Aminouracils and Aminopyrimidines. Synthesis of Compounds **8**, **11**, **13**, **15**:** *N*-Boc-L-proline (500 mg, 2.32 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in 15 mL of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  under  $\text{N}_2$  atmosphere. It was cooled to 0  $^\circ\text{C}$  and added *N*-methylmorpholine (NMM) (0.33 mL, 3.0 mmol, 1.3 equiv.) and after 5 min, isobutyl chloroformate (0.4 mL, 2.8 mmol, 1.2 equiv.) was slowly added. The reaction mixture was stirred 1 h at 0  $^\circ\text{C}$ , then NMM (0.33 mL, 3.0 mmol, 1.3 equiv.) and a suspension of the corresponding aminouracil (2.32 mmol, 1.0 equiv.) in 10 mL of DMF were added. The reaction was kept at 0  $^\circ\text{C}$  for 2 h and at room temperature overnight. The solvent was evaporated and the residue purified by column chromatography with a mixture of solvents indicated in each compound.

**(S)-1-tert-Butoxycarbonyl-2-[(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidin-5-yl)carbamoyl]pyrrolidine (**8**):** Purified by column chromatography ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 97:3). Obtained (557 mg, 74 %) of **8** as a white solid, m.p. 145–150  $^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -74.8$  ( $c = 0.22$ , MeOH),  $R_f = 0.48$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 9:1).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ , mixture of rotamers):  $\delta = 11.45$  (br., 1 H, Ura-NH $^3$ ), 10.61 (br., 1 H, Ura-NH $^1$ ), 9.06 (s, 1 H, CONH), 8.06 (s, 1 H, Ura-H $^6$ ), 4.40 (br., 1 H, C $^*H$ ), 3.41–3.24 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.17–1.68 (m, 4 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.39–1.29 [m, 9 H,  $(\text{CH}_3)_3$ ] ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ , mixture of rotamers):  $\delta = 171.76/171.07$  (CONH), 160.52 (Ura-C $^4$ ), 153.85/153.20 [ $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 149.53 (Ura-C $^2$ ), 128.78/128.33 (Ura-C $^6$ ), 113.18 (Ura-C $^5$ ), 78.88/78.64 [ $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 59.62 (C $^*H$ ), 46.75/46.55 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 30.87/28.76 ( $\text{CH}_2\text{C}^*\text{HNH}$ ), 28.09/27.92 [ $(\text{CH}_3)_3$ ], 23.89/23.30 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ) ppm. IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3283$ , 2829, 1680, 1656, 1244, 1201, 1173, 1128, 833, 717, 555, 520, 435  $\text{cm}^{-1}$ . MS-DART (positive):  $m/z$  (%) 325 (25)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , 225(100), 269 (50). HRMS (DART/TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd. for  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_5$  325.1506, found 325.1510.

**(S)-1-tert-Butoxycarbonyl-2-[(2,6-bisbenzyloxypyrimidyl-4-yl)-carbamoyl]pyrrolidine (**11**):** A small modification of the general procedure. Pyrimidine **10** was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  instead of DMF. Purified by column chromatography (hexane/EtOAc, 4:1). Obtained (538 mg, 46 %) of **11** as a white solid, m.p. 53–55  $^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -33.2$  ( $c = 0.34$ , MeOH),  $R_f = 0.32$  [hexane/EtOAc (4:1)  $\times$  2].  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mixture of rotamers):  $\delta = 9.38$  (br., 0.5 H, CONH), 8.39 (br., 0.5 H, CONH), 7.45–7.30 (m, 11 H, Ph-H, PyMD-H $^5$ ), 5.40 (s, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 5.36 (s, 2 H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.63–4.17 (m, 1 H, C $^*H$ ), 3.71–3.22 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.49–1.87 (m, 4 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.47 [m, 9 H,  $(\text{CH}_3)_3$ ] ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mixture of rotamers):  $\delta = 172.82$  (PyMD-C $^2$ ), 172.02/171.52 (CONH), 163.82 (PyMD-C $^6$ ), 158.77 (PyMD-

C $^4$ ), 156.25/154.50 [ $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 136.48 (*ipso*-Ph), 136.34 (*ipso*-Ph), 128.64 (Ph), 128.56 (Ph), 128.18 (Ph), 127.98 (Ph), 89.40 (PyMD-C $^5$ ), 81.26 [ $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 69.30 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 68.64 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 62.11/61.20 (C $^*H$ ), 47.33 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 30.97/29.81 ( $\text{CH}_2\text{C}^*\text{HN}$ ), 28.44 [ $(\text{CH}_3)_3$ ], 24.59/24.10 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ) ppm. IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3332$ –2879, 1670, 1574, 1511, 1397, 1333, 1161, 1117, 736, 695  $\text{cm}^{-1}$ . MS-DART (positive):  $m/z$  (%) 505 (48)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ , (308) 100. HRMS (DART/TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd. for  $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{O}_5$  505.2445, found 505.2456.

**(S)-1-tert-Butoxycarbonyl-2-[(4-amino-2,6-bisbenzyloxypyrimidyl-5-yl)carbamoyl]pyrrolidine (**13**):** A small modification of the general procedure. Pyrimidine **12** was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  instead of DMF. Purified by column chromatography ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 97:3). Obtained (1000 mg, 83 %) of **13** as a pale yellow solid, m.p. 64–65  $^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -47.4$  ( $c = 0.27$ , MeOH),  $R_f = 0.4$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 95:5).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mixture of rotamers):  $\delta = 7.57$ –7.25 (m, 10 H, Ph-H), 5.40–5.28 (m, 4 H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.35–4.24 (m, 1 H, C $^*H$ ), 3.45–3.34 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.26–1.56 (m, 4 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.42 [s, 9 H,  $(\text{CH}_3)_3$ ] ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mixture of rotamers):  $\delta = 171.75$  (CONH), 165.24 (PyMD-C $^2$ ), 162.13 (PyMD-C $^6$ ), 161.76 (PyMD-C $^4$ ), 155.86 [ $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 137.03 (*ipso*-Ph), 128.52 (Ph), 128.43 (Ph), 128.07 (Ph), 127.89 (Ph), 93.92 (PyMD-C $^5$ ), 80.89 [ $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 68.96/68.37 ( $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 60.77 (C $^*H$ ), 47.31 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 29.79/29.30 ( $\text{CH}_2\text{C}^*\text{HN}$ ), 28.45 [ $(\text{CH}_3)_3$ ], 24.70 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ) ppm. IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3435$ , 3291, 3148, 2958, 1692, 1640, 1577, 1514, 1419, 1350, 1240, 1138, 1042, 961, 727, 692, 438  $\text{cm}^{-1}$ . MS-DART (Positive):  $m/z$  (%) 520 (100)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ . HRMS (DART/TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd. for  $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_5\text{O}_5$  520.2554, found 520.2552.

**(S)-1-tert-Butoxycarbonyl-2-[(2,4-dioxo-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidin-5-yl)carbamoyl]pyrrolidine (**15**):** Purified by column chromatography ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 100–0 to 97:3). Obtained (367 mg, 43 %) of **15** as a pale yellow foam, m.p. 130–133  $^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -0.73$  ( $c = 0.27$ ,  $\text{CHCl}_3$ ),  $R_f = 0.5$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 9:1).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 7.44$  (s, 1 H, CONH), 5.75 (s, 2 H, Ura-NH $^2$ ), 4.24–4.20 (m, 1 H, C $^*H$ ), 3.58–3.48 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 3.41 (s, 3 H, Ura-N $^3\text{CH}_3$ ), 3.28 (s, 3 H, Ura-N $^3\text{CH}_3$ ), 2.31–1.82 (m, 4 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.43 [s, 9 H,  $(\text{CH}_3)_3$ ] ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 172.78$  (CONH), 160.58 (Ura-C $^4$ ), 155.68 [ $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 151.33 (Ura-C $^6$ ), 150.90 (Ura-C $^2$ ), 88.37 (Ura-C $^5$ ), 80.84 [ $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ], 61.20 (C $^*H$ ), 47.54 ( $\text{CH}_2\text{N}$ ), 30.22 ( $\text{CH}_2\text{C}^*\text{HN}$ ), 29.66 (Ura-N $^1\text{CH}_3$ ), 28.53 [ $(\text{CH}_3)_3$ ], 28.27 (Ura-N $^3\text{CH}_3$ ), 24.77 ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ) ppm. IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3324$ –2881, 1622, 1588, 1504, 1403, 1160, 755, 495  $\text{cm}^{-1}$ . MS-DART (Positive):  $m/z$  (%) 368 (100)  $[\text{M} + \text{H}]^+$ . HRMS (DART/TOF):  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  calcd. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_5\text{O}_5$  368.1928, found 368.1938.

**General Procedure for the Boc Removal. Catalysts **1**, **3b** and **4**:** *N*-Boc-proline derivative (2.36 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in 4 mL of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and added 2.3 mL (30.1 mmol, 13 equiv.) of trifluoroacetic acid. The reaction was stirred for 2–3 h. The reaction mixture was concentrated and the solid washed with EtOAc to obtain the pure catalysts **1**, **3b**, **4**.

**(S)-N-(2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidin-5-yl)-prolinamide Trifluoroacetate (**1**):** Obtained (776 mg, 97 %) of **1** as a white solid, m.p. 230–234  $^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -33.3$  ( $c = 0.20$ , MeOH),  $R_f = 0.39$  [MeOH/*i*PrOH/ $\text{NH}_4\text{OH}$  (3:7:1)].  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ):  $\delta = 11.49$  (s, 1 H, Ura-NH $^3$ ), 10.88 (br., 1 H, Ura-NH $^1$ ), 9.90 (s, 1 H, CONH), 9.18 (br., 2 H, N $^+H_2$ ), 8.04 (s, 1 H, Ura-H $^6$ ), 4.49–4.45 (m, 1 H, C $^*H$ ), 3.28–3.18 (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 2.37–2.29 (m, 1 H,  $\text{CH}_2\text{C}^*\text{HNH}$ ), 1.98–1.72 (m, 3 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ):  $\delta = 167.49$  (CONH), 160.57 (Ura-C $^4$ ), 158.56 (q,  $J = 31.3$  Hz,  $\text{F}_3\text{CCO}$ ), 149.76 (Ura-C $^2$ ), 131.41 (Ura-C $^6$ ), 117.21 (q,  $J = 299.2$  Hz,  $\text{F}_3\text{C}$ ), 112.33 (Ura-C $^5$ ), 59.20 (C $^*H$ ), 45.87 ( $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 29.90 ( $\text{CH}_2\text{C}^*\text{HNH}$ ), 23.58 ( $\text{NHCH}_2\text{CH}_2$ ) ppm. IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3283$ –2829, 1651, 1556, 1201, 1173, 1128, 833, 717, 555, 520, 435  $\text{cm}^{-1}$ . MS-DART (positive):  $m/z$  (%) 225 (35)  $[\text{M} +$

H<sup>+</sup>, 115 (100), 116 (40). HRMS (DART/TOF): *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd. for C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> 225.0982, found 225.0988.

**(S)-2-[(2,4-Dioxo-1,3-dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidin-5-yl)carbamoyl]pyrrolidine Trifluoroacetate (3b):** Obtained (873 mg, 97 %) of **3b** as a beige solid, m.p. 144–146 °C, [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +1.21 (*c* = 0.66, MeOH), *R*<sub>f</sub> = 0.3 [MeOH/*i*PrOH/NH<sub>4</sub>OH (3:7:1)]. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, [D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 9.04 (s, 2 H, NH), 6.82 (s, 1 H, CONH), 4.35–4.31 (m, 1 H, C\*H), 3.32 (s, 3 H, Ura-N<sup>1</sup>CH<sub>3</sub>), 3.26–3.22 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>NH), 3.11 (s, 3 H, Ura-N<sup>3</sup>CH<sub>3</sub>), 2.38–2.29 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>C\*HNNH), 2.10–1.90 (m, 3 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, [D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 169.34 (CONH), 159.02 (Ura-C<sup>4</sup>), 152.28 (Ura-C<sup>6</sup>), 150.59 (Ura-C<sup>2</sup>), 86.02 (Ura-C<sup>5</sup>), 59.25 (C\*H), 45.92 (CH<sub>2</sub>NH), 30.08 (Ura-N<sup>1</sup>CH<sub>3</sub>), 29.58 (CH<sub>2</sub>C\*HNNH), 27.52 (Ura-N<sup>3</sup>CH<sub>3</sub>), 23.62 (NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm. IR (KBr): ν̄ = 3195, 1672, 1589, 1507, 1196, 1176, 1125, 833, 799, 757, 719, 496 cm<sup>-1</sup>. MS-DART (Positive): *m/z* (%) 268 (100) [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (DART/TOF): *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd. for C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> 268.1404, found 268.1409.

**(S)-1-(2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidin-1-yl)methylpyrrolidine Trifluoroacetate (4):** Obtained (864 mg, 96 %) of **4** as a white solid m.p. 180–182 °C, [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -9.6 (*c* = 0.23, MeOH), *R*<sub>f</sub> = 0.3 [MeOH/*i*PrOH/NH<sub>4</sub>OH (3:7:1)]. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, [D<sub>4</sub>]MeOH): δ = 7.60 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H, Ura-C<sup>6</sup>), 5.69 (d, *J* = 7.9 Hz, Ura-C<sup>5</sup>), 4.17 (dd, *J* = 15.1, 8.8 Hz, 1 H, C\*HCH<sub>2</sub>N), 4.01 (dd, *J* = 15.1, 3.5 Hz, 1 H, C\*HCH<sub>2</sub>N), 3.85–3.76 (m, 1 H, C\*H), 3.45–3.36 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>NH), 3.30–3.21 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>NH), 2.30–2.20 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>C\*H), 2.13–1.97 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C\*H), 1.83–1.70 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>C\*H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, [D<sub>4</sub>]MeOH): δ = 166.42 (Ura-C<sup>4</sup>), 153.68 (Ura-C<sup>2</sup>), 146.87 (Ura-C<sup>6</sup>), 103.16 (Ura-C<sup>5</sup>), 61.75 (C\*H), 50.31 (C\*HCH<sub>2</sub>N), 46.62 (CH<sub>2</sub>NH), 28.51 (CH<sub>2</sub>C\*HNNH), 23.48 (NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm. IR (KBr): ν̄ = 3029, 1689, 1662, 1179, 1135, 834, 800, 719, 521, 423 cm<sup>-1</sup>. MS-DART (positive): *m/z* (%) 196 (100) [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (DART/TOF): *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd. for C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 196.1080, found 196.1085.

**General Procedure for the Boc and OBn Removal. Catalysts 2 and 3a:** Prolinamide (2.38 mmol, 1 equiv.) was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4.5 mL). Trifluoroacetic acid (26.18 mmol, 11 equiv.) was added and the reaction was stirred for 2 h. The solvent was evaporated, and the solid was dissolved in MeOH (30 mL). It was added Pd/C (10 %) and the reaction was stirred for 3 h under H<sub>2</sub> atmosphere. The reaction mixture was filtered through Celite, washed with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (1:1) (150 mL) and the solvent was evaporated. The product was washed with EtOAc to obtain the pure catalysts **2, 3a**.

**(S)-N-(2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidin-6-yl)-prolinamide Trifluoroacetate (2):** Obtained (745 mg, 92 %) of **2** as a white solid, m.p. 260 °C decomp., [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -16.1 (*c* = 0.23, MeOH), *R*<sub>f</sub> = 0.5 [MeOH/*i*PrOH/NH<sub>4</sub>OH (3:7:1) × 2]. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, [D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 10.31 (br, 5 H, NH), 5.84 (s, 1 H, Ura-C<sup>5</sup>), 4.37–4.32 (m, 1 H, C\*H), 3.25–3.20 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>NH), 2.37–2.28 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>C\*HNNH), 2.01–1.87 (m, 3 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, [D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 169.27 (CONH), 164.53 (Ura-C<sup>4</sup>), 158.56 (q, *J* = 31.3 Hz, F<sub>3</sub>CCO), 150.32 (Ura-C<sup>2</sup>), 147.09 (Ura-C<sup>6</sup>), 117.21 (q, *J* = 299.2 Hz, F<sub>3</sub>C), 86.35 (Ura-C<sup>5</sup>), 60.01 (C\*H), 46.00 (CH<sub>2</sub>NH), 29.20 (CH<sub>2</sub>C\*HNNH), 23.61 (NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm. IR (KBr): ν̄ = 2966–2794, 1660, 1569, 1200, 1132, 832, 720, 535, 417 cm<sup>-1</sup>. MS-DART (positive): *m/z* (%) 225 (100) [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (DART/TOF): *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd. for C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> 225.0982, found 225.0987.

**(S)-2-[(2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidin-5-yl)carbamoyl]pyrrolidine Trifluoroacetate (3a):** Obtained (799 mg, 95 %) of **3a** as a white solid, m.p. 220 °C decomp., [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +1.11 (*c* = 0.27, MeOH), *R*<sub>f</sub> = 0.2 (MeOH/*i*PrOH/NH<sub>4</sub>OH, 3:7:1). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, [D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 10.51 (br, 1 H, NH), 10.37 (s, 1 H, NH), 9.20 (br, 1 H, NH), 8.91 (s, 1 H, NH), 6.40 (s, 1 H, CONH), 4.28–4.23 (m, 1 H, C\*H),

3.24–3.20 (m, 2 H, CH<sub>2</sub>NH), 2.39–2.28 (m, 1 H, CH<sub>2</sub>C\*HNNH), 2.07–1.82 (m, 3 H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, [D<sub>6</sub>]DMSO): δ = 168.85 (CONH), 161.18 (Ura-C<sup>4</sup>), 151.88 (Ura-C<sup>6</sup>), 149.82 (Ura-C<sup>2</sup>), 85.41 (Ura-C<sup>5</sup>), 59.24 (C\*H), 45.86 (CH<sub>2</sub>NH), 29.45 (CH<sub>2</sub>C\*HNNH), 23.64 (NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ppm. IR (KBr): ν̄ = 3174–2984, 1671, 1607, 1196, 1130, 798, 763, 720, 531 cm<sup>-1</sup>. MS-DART (Positive): *m/z* (%) 240 (90) [M + H]<sup>+</sup>, 116 (100), 89 (60). HRMS (DART/TOF): *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd. for C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> 240.1091, found 240.1099.

**Synthesis of Pyrimidines 10 and 12. 4-Amino-2,6-dibenzyloxy-pyrimidine (10):** A suspension of 460 mg (11.6 mmol, 4.5 equiv.) of sodium hydride (60 % wt, previously washed with anhydrous Et<sub>2</sub>O) in 30 mL of anhydrous toluene was slowly added 2 mL (19.0 mmol, 7.3 equiv.) of benzyl alcohol. When the hydrogen evolution stopped, it was added 800 mg (2.6 mmol, 1.0 equiv.) of 6-amino-2,4-dichloropyrimidine (**9**). The reaction mixture was refluxed for 16 h under nitrogen atmosphere. It was cooled to room temperature, neutralized with AcOH and the solvent was evaporated. The product was purified by column chromatography (hexane/EtOAc, 4:1). A white solid was obtained (995 mg, 66 %), m.p. 95–96, lit.<sup>[14]</sup> 74–76 °C, *R*<sub>f</sub> = 0.23 [hexane/EtOAc (4:1) × 2]. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.47–7.31 (m, 10 H, Ph-H), 5.51 (s, 1 H, PyMD-H<sup>5</sup>), 5.37–5.36 (m, 4 H, OCH<sub>2</sub>Ph), 5.05 (br, 2 H, NH<sub>2</sub>) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 171.32 (PyMD-C<sup>2</sup>), 166.05 (PyMD-C<sup>6</sup>), 164.59 (PyMD-C<sup>4</sup>), 136.97 (*ipso*-Ph), 136.75 (*ipso*-Ph), 128.46 (Ph-H), 128.33 (Ph-H), 127.95 (Ph-H), 127.90 (Ph-H), 127.89 (Ph-H), 127.77 (Ph-H), 81.44 (PyMD-C<sup>5</sup>), 68.51 (OCH<sub>2</sub>Ph), 67.81 (OCH<sub>2</sub>Ph) ppm. IR (KBr): ν̄ = 3480, 3291, 3156, 1629, 1566, 1407, 1344, 1202, 796, 739, 690 cm<sup>-1</sup>. MS-DART (positive): *m/z* (%) 308 (100) [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (DART/TOF): *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd. for C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> 308.1393, found 308.1399.

**4,5-Diamino-2,6-bis(benzyloxy)pyrimidine (12):** Pyrimidine **10** (500 mg, 1.63 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in DMSO (4 mL) and isoamyl nitrite<sup>[15]</sup> (230 mg, 1.95 mmol, 1.2 equiv.) was added. The reaction mixture was stirred for 4 h. Water (8 mL) was added and the suspension was stirred for a further 2 h. The blue solid was filtered and washed with water. It was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and concentrated to dryness. The 4-amino-2,6-bisbenzyloxy-5-nitrosopyrimidine was purified by column chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). A blue solid was obtained (435 mg, 79 %), m.p. 136–138 °C, lit.<sup>[16]</sup> 140–142 °C, *R*<sub>f</sub> = 0.5 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 97:3). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 10.13 (br, 1 H, NH<sub>2</sub>), 7.55–7.32 (m, 10 H, Ph-H), 6.04 (br, 1 H, NH<sub>2</sub>), 5.76 (s, 2 H, OCH<sub>2</sub>Ph), 5.45 (s, 2 H, OCH<sub>2</sub>Ph) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 173.30 (PyMD-C<sup>2</sup>), 165.90 (PyMD-C<sup>6</sup>), 149.76 (PyMD-C<sup>4</sup>), 140.82 (PyMD-C<sup>5</sup>), 135.54 (*ipso*-Ph), 135.49 (*ipso*-Ph), 128.77 (Ph), 128.63 (Ph), 128.58 (Ph), 128.36 (Ph), 128.29 (Ph), 70.53 (CH<sub>2</sub>), 70.10 (CH<sub>2</sub>) ppm. IR (KBr): ν̄ = 3359–2956, 1625, 1522, 1353, 1307, 1202, 1157, 955, 794, 744, 693, 661 cm<sup>-1</sup>. MS-DART (Positive): *m/z* (%) 337 (100) [M + H]<sup>+</sup>. HRMS (DART/TOF): *m/z* [M + H]<sup>+</sup> calcd. for C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> 337.1295, found 337.1305. The nitroso compound was reduced adapting a literature procedure.<sup>[17]</sup> Zinc powder (193.4 mg, 2.95 mmol, 5.0 equiv.) was added to a solution of 4-amino-2,6-bisbenzyloxy-5-nitrosopyrimidine (200 mg, 0.59 mmol, 1.0 equiv.) in acetic acid (4 mL), the suspension was stirred for 20 min. A change in color from blue to yellow was observed. The reaction mixture was filtered through Celite and washed with EtOAc (20 mL). The product was concentrated to dryness and purified by column chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 95:5). A yellow solid was obtained (175 mg, 91 %), m.p. 78–80 °C, *R*<sub>f</sub> = 0.39 (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH, 97:3). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 7.43–7.25 (m, 10 H, Ph-H), 5.36 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>), 5.29 (s, 2 H, CH<sub>2</sub>) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 160.75 (PyMD-C<sup>2</sup>), 158.50 (PyMD-C<sup>6</sup>), 158.40 (PyMD-C<sup>4</sup>), 137.43 (*ipso*-Ph), 137.04 (*ipso*-Ph), 128.61 (Ph), 128.41 (Ph), 128.15 (Ph), 127.98 (Ph), 127.78 (Ph), 102.53 (PyMD-C<sup>5</sup>), 68.63 (CH<sub>2</sub>), 68.30 (CH<sub>2</sub>) ppm. IR (KBr): ν̄ = 3325, 3174, 1654, 1582, 1451,

1405, 1340, 1322, 1200, 1030, 880, 739, 689, 589  $\text{cm}^{-1}$ . MS-DART (Positive):  $m/z$  (%) 323 (100)  $[M + H]^+$ . HRMS (DART/TOF):  $m/z$   $[M + H]^+$  calcd. for  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_2$  323.1502, found 323.1510.

**Synthesis of Precursor 18. (S)-1-tert-Butoxycarbonyl-2-bromo-methyl-pyrrolidine (16):** *N*-Boc-OTs prolinol (7.1 g, 20 mmol, 1 equiv.) and LiBr (5.16 g, 30 mmol, 3.0 equiv.) were dissolved in 40 mL of acetone. The reaction mixture was refluxed for 6 h (it was observed the formation of a precipitate). It was cooled and concentrated. The residue was dissolved in 40 mL of DCM and 40 mL of water and the aqueous phase was washed with DCM (30 mL  $\times$  2). The combined organic layers were washed with brine (30 mL), dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhydrous) and concentrated. The product was purified by column chromatography by a mixture hexane/EtOAc (9:1) obtaining 5.0 g (95 % yield) of a colorless oil,  $[\alpha]_D^{25} = -35.3$  ( $c = 0.32$ , DCM), lit.<sup>[18]</sup>  $[\alpha]_D^{25} = -40.5$  ( $c = 0.80$ ,  $\text{CHCl}_3$ ),  $R_f = 0.66$  (hexane/EtOAc, 4:1).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mixture of rotamers):  $\delta = 4.03$ – $3.96$  (m, 1 H, C\*H),  $3.65$ – $3.52$  (m, 1 H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ),  $3.43$ – $3.23$  (m, 3 H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{Br}$ ),  $1.98$ – $1.77$  (m, 4 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ),  $1.45$  [s, 9 H,  $(\text{CH}_3)_3$ ] ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mixture of rotamers):  $\delta = 154.59$  [ $\text{NCO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ],  $80.02/79.71$  [ $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ],  $58.01/57.88$  (C\*H),  $47.45/46.99$  ( $\text{CH}_2\text{N}$ ),  $34.95$  ( $\text{CH}_2\text{Br}$ ),  $30.15/29.43$  ( $\text{CH}_2\text{C}^*\text{HN}$ ),  $28.58$  [ $(\text{CH}_3)_3$ ],  $23.65/22.87$  ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ) ppm. IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 2973, 1757, 1689, 1386, 1167, 110, 771, 649, 549$   $\text{cm}^{-1}$ . MS-DART (positive):  $m/z$  (%) 264 (54)  $[M + H]^+$ , 266 (53), 206 (100), 207 (99). HRMS (DART/TOF):  $m/z$   $[M + H]^+$  calcd. for  $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{BrNO}_2$  264.0593, found 264.0595.

**3-Benzoyluracil (17):** Uracil (500 mg, 4.46 mmol, 1 equiv.), benzoyl chloride (1.2 mL, 10.3 mmol, 2.3 equiv.), dry acetonitrile (4.5 mL, 86 mmol, 19.3 equiv.) and dry pyridine (1.78 mL, 22.1 mmol, 5.0 equiv.) were stirred together at room temperature. After 24 h, the solvent was evaporated and the residue was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (25 mL) and water (25 mL) was added. The organic layer was separated and the solvents evaporated. The residue was dissolved in a mixture of aqueous  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.5 M, 5 mL) and dioxane (10 mL). After 30 min, the pH is adjusted to 5 with addition of acetic acid. The solvent was evaporated and the residue was allowed to stir with saturated solution  $\text{NaHCO}_3$  (25 mL). After 1 h, the product was filtered and washed with cold water (2.5 mL  $\times$  3). The product was recrystallized from water-acetone. A white solid was obtained (645 mg, 70 %), m.p.  $174$ – $176$   $^\circ\text{C}$ , lit.<sup>[19]</sup>  $173.5$ – $175.8$   $^\circ\text{C}$ ,  $R_f = 0.46$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 9:1).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ):  $\delta = 11.63$  (br, 1 H, Ura-NH),  $7.97$  (m, 2 H, Ph-H, Ura-C<sup>6</sup>),  $7.78$  (m, 1 H, Ph-H)  $7.67$ – $7.58$  (m, 3 H, Ph-H),  $5.74$  (d,  $J = 7.7$  Hz, 1 H, Ura-C<sup>5</sup>) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ):  $\delta = 169.99$  (COPh),  $162.91$  (Ura-C<sup>4</sup>),  $150.05$  (Ura-C<sup>2</sup>),  $143.28$  (Ura-C<sup>6</sup>),  $135.36$  (Ph),  $131.33$  (*ipso*-Ph),  $130.17$  (Ph),  $129.47$  (Ph),  $100.07$  (Ura-C<sup>5</sup>) ppm. IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3271$ – $2965, 1745, 1702, 1649, 1595, 1413, 1229, 1180, 932, 783, 677, 531, 450$   $\text{cm}^{-1}$ . MS-DART (positive):  $m/z$  (%) 217 (72)  $[M + H]^+$ , 105 (100), 218 (10). HRMS (DART/TOF):  $m/z$   $[M + H]^+$  calcd. for  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_3$  217.0607, found 217.0612.

**(S)-1-tert-Butoxycarbonyl-2-[(2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidin-1-yl)methyl]pyrrolidine (18):** It was adapted from a literature procedure.<sup>[20]</sup> Pyrrolidine **16** (1186 mg, 4.48 mmol, 0.8 equiv.), uracil **17** (1213 mg, 5.61 mmol, 1.0 equiv.),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (775.3 mg, 5.61 mmol, 1.0 equiv.) and TBAI (207 mg, 0.56 mmol, 0.1 equiv.) were dissolved in dry DMF (15 mL). The reaction mixture was allowed to stir at  $70$ – $80$   $^\circ\text{C}$  for 24 h. The reaction crude was concentrate to dryness. The product was purified by two column chromatographies ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 95:5 and hexane/EtOAc, 1:1). The unprotected product **18** (440 mg, 33 %) and the protected product **30** (859 mg, 48 %) were obtained as white solid. m.p.  $95$ – $96$   $^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_D^{25} = +90.8$  ( $c = 0.25$ , MeOH)  $R_f = 0.6$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 95:5  $\times$  2) or 0.33 (EtOAc).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $[\text{D}_6]\text{DMSO}$  mixture of rotamers):  $\delta =$

$11.18$  (br., 1 H, Ura-NH),  $7.50$ – $7.44$  (m, 1 H, Ura-H<sup>6</sup>),  $5.52$ – $5.42$  (m, 1 H, Ura-H<sup>5</sup>),  $4.10$  (m, 1 H, C\*H),  $3.83$ – $3.75$  (m, 1 H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ),  $3.43$ – $3.36$  (m, 1 H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ),  $3.26$ – $3.25$  (m, 2 H, C\*H $\text{CH}_2\text{N}$ ),  $1.98$ – $1.55$  (m, 4 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ )  $1.31$ – $1.29$  [m, 9 H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ] ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $[\text{D}_6]\text{DMSO}$  mixture of rotamers):  $\delta = 163.99$  (Ura-C<sup>4</sup>),  $153.97/153.70$  [ $\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ],  $151.30/151.13$  (Ura-C<sup>2</sup>),  $146.16/145.72$  (Ura-C<sup>6</sup>),  $100.31$  (Ura-C<sup>5</sup>),  $78.61/78.46$  [ $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ],  $55.05/54.35$  (C\*H),  $50.55$  ( $\text{CH}_2\text{N}$ ),  $45.95/45.36$  (C\*H $\text{CH}_2\text{N}$ ),  $28.05/27.91$  [ $(\text{CH}_3)_3$ ],  $27.35$  (C\*H $\text{CH}_2$ ),  $23.05/22.00$  ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ) ppm. IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3176$ – $2879, 1749, 1669, 1389, 1168, 764, 548, 422$   $\text{cm}^{-1}$ . MS-DART (positive):  $m/z$  (%) 296 (15)  $[M + H]^+$ , 240 (38), 88 (50), 196 (100). HRMS (DART/TOF):  $m/z$   $[M + H]^+$  calcd. for  $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_4$  296.3416 found 296.1604.

**Synthesis of AC 5. (S)-1-tert-Butoxycarbonyl-2-(2-amino-6-chloro-purine-9-yl)methylpyrrolidine (20):** The bromopyrrolidine **16** (947 mg, 3.6 mmol, 2 equiv.) was dissolved in anhydrous DMF (30 mL). It was added 2-amino-6-chloropurine **19** (300 mg, 1.8 mmol, 1 equiv.) and  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (746 mg, 5.4 mmol, 3 equiv.). The reaction mixture was stirred at  $70$ – $80$   $^\circ\text{C}$  for 6 h. The reaction crude was concentrate to dryness and was dissolved in DCM (100 mL), washed with water (40 mL), dried with  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated. The product was purified by column chromatography ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ , 100:0 to 99:1). A white solid was obtained (318 mg, 50 %), m.p.  $75$ – $78$   $^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_D^{25} = -85.2$  ( $c = 0.27$ , DCM),  $R_f = 0.48$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (97:3)  $\times$  2).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mixture of rotamers):  $\delta = 7.69$  (s, 1 H, Pur-H<sup>8</sup>),  $5.25$  (br., 2 H,  $\text{NH}_2$ ),  $4.41$ – $4.09$  (m, 3 H, C\*H, PurN<sup>9</sup>- $\text{CH}_2$ ),  $3.29$ – $3.18$  (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ),  $1.97$ – $1.59$  (m, 4 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ),  $1.45$  [s, 9 H,  $(\text{CH}_3)_3$ ] ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$  mixture of rotamers):  $\delta = 159.29$  (Pur-C<sup>2</sup>),  $155.01$  (CO),  $154.40$  (Pur-C<sup>6</sup>),  $151.40$  (Pur-C<sup>4</sup>),  $143.17/142.70$  (Pur-C<sup>8</sup>),  $125.19$  (Pur-C<sup>5</sup>),  $80.23$  [ $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ],  $57.25$  (C\*H),  $47.15/46.43$  ( $\text{NCH}_2$ ),  $45.16$  (PurN<sup>9</sup>- $\text{CH}_2$ ),  $29.21$  (C\*H $\text{CH}_2$ ),  $28.53$  [ $(\text{CH}_3)_3$ ],  $23.67/22.92$  ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ) ppm. IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3325, 3208, 2972$ – $2881, 1679, 1608, 1558, 1392, 1159, 1102, 908, 771$   $\text{cm}^{-1}$ . MS-DART (positive):  $m/z$  (%) 353 (100)  $[M + H]^+$ . HRMS (DART/TOF):  $m/z$   $[M + H]^+$  calcd. for  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{ClN}_6\text{O}_2$  353.1487, found 353.1497.

**(S)-2-[2-Amino-6-oxo-1H-purin-6(1H)-one-9-yl]methylpyrrolidine Hydrochloride (5):** Compound **20** (300 mg, 0.8 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in 6 M HCl (1.5 mL) and heated to  $70$ – $80$   $^\circ\text{C}$  with stirring for 2 h. The solvent was evaporated and the residue was washed with EtOAc. The hydrochloride salt was obtained as a white solid (204 mg, 83 %), m.p.  $203$ – $207$   $^\circ\text{C}$ ,  $[\alpha]_D^{25} = +31.9$  ( $c = 0.37$ , MeOH),  $R_f = 0.33$  [ $\text{MeOH}/i\text{PrOH}/\text{NH}_4\text{OH}$  (3:7:1)  $\times$  2].  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ):  $\delta = 11.91$  (br., 1 H, Pur-H<sup>1</sup>),  $10.83$  (br., 1 H),  $9.96$  (br., 2 H, N<sup>9</sup>- $\text{H}_2$ ),  $9.22$  (s, 1 H, Pur-H<sup>8</sup>),  $7.49$  (br., 2 H,  $\text{NH}_2$ ),  $4.73$ – $4.65$  (m, 1 H,  $\text{NCH}_2\text{C}^*\text{H}$ ),  $4.49$ – $4.43$  (m, 1 H,  $\text{CH}_2\text{C}^*\text{H}$ ),  $3.98$  (m, 1 H, C\*H),  $3.26$ – $3.13$  (m, 2 H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ),  $2.14$ – $1.66$  (m, 4 H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ ):  $\delta = 155.69$  (Pur-C<sup>6</sup>),  $153.48$  (Pur-C<sup>2</sup>),  $149.90$  (Pur-C<sup>4</sup>),  $137.19$  (Pur-C<sup>8</sup>),  $108.29$  (Pur-C<sup>5</sup>),  $57.72$  (C\*H),  $44.86$  (C\*H $\text{CH}_2\text{N}$ ),  $44.42$  ( $\text{CH}_2\text{N}$ ),  $27.57$  (C\*H $\text{CH}_2$ ),  $22.84$  ( $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ) ppm. IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3335$ – $2491, 1680, 1629, 1596, 1360, 1176, 1064, 843, 663, 543, 501$   $\text{cm}^{-1}$ . MS-DART (positive):  $m/z$  (%) 235 (100)  $[M + H]^+$ . HRMS (DART/TOF):  $m/z$   $[M + H]^+$  calcd. for  $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_6\text{O}$  235.1301, found 235.1306.

**Synthesis of AC 6. (S)-N-(2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydro-pyrimidin-5-yl)-2-amino-3-phenylpropionamide (6):** *N*-Cbz-L-phenylalanine (1.0 g, 3.34 mmol, 1.0 equiv.) was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (30 mL) at  $0$   $^\circ\text{C}$  under  $\text{N}_2$  atmosphere. NMM (0.5 mL, 4.35 mmol, 1.3 equiv.) was added, and after 5 min, isobutyl chloroformate (0.52 mL, 4.0 mmol, 1.2 equiv.) was slowly added. The reaction mixture was stirred for 1 h at  $0$   $^\circ\text{C}$ . Again, NMM (0.6 mL, 5.3 mmol, 1.6 equiv.) and a suspension of uracil (427 mg, 3.34 mmol, 1.0 equiv.) in DMF (10 mL) were added. The reaction was stirred at  $0$   $^\circ\text{C}$  for 2 h and at room temperature overnight. The solvent was

evaporated and filtered through a short silica column with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (8:2). The fraction with  $R_f = 0.34$  [CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (97:3) × 2] was concentrated and used in the next reaction. The coupled product was dissolved in MeOH/DMF 1:1 (40 mL), 10 percent Pd/C (98 mg) was added. The reaction was stirred at room temperature under hydrogen atmosphere. After 24 h, the reaction mixture was filtered through Celite, washed with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (1:1) (30 mL), and concentrated under vacuum. The product was recrystallized of EtOH/MeOH. A beige solid was obtained (68 %, 448 mg), m.p. > 270 °C,  $[\alpha]_D^{25} = +66.3$  ( $c = 0.19$ , MeOH),  $R_f = 0.55$  (MeOH). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, [D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta = 11.46$  (br., 1 H, Ura-NH<sup>6</sup>), 10.89 (br., 1 H, Ura-NH<sup>1</sup>), 9.82 (s, 1 H, CONH), 8.48 (br., 2 H, NH<sub>2</sub>), 8.02 (s, 1 H, Ura-H<sup>6</sup>), 7.32–7.24 (m, 5 H, Ph-H), 4.43–4.39 (m, 1 H, C\*H), 3.16–3.02 (m, 2 H, PhCH<sub>2</sub>) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, [D<sub>6</sub>]DMSO):  $\delta = 167.23$  (CONH), 160.38 (Ura-C<sup>4</sup>), 149.55 (Ura-C<sup>2</sup>), 134.88 (*ipso*-Ph), 130.39 (Ura-C<sup>6</sup>), 129.57 (Ph), 128.45 (Ph), 127.12 (Ph), 112.36 (Ura-C<sup>5</sup>), 53.29 (C\*H), 37.03 (PhCH<sub>2</sub>) ppm. IR (KBr):  $\tilde{\nu} = 3320$ –2912, 1722, 1670, 1542, 1454, 1236, 833, 750, 702, 539 cm<sup>-1</sup>. MS-DART (positive):  $m/z$  (%) 275 (100) [M + H]<sup>+</sup>, HRMS (DART/TOF):  $m/z$  [M + H]<sup>+</sup> calcd. for C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> 275.1138, found 275.1147.

**General Procedures for the Aldol Reaction:** In a screw-thread vial catalyst (0.015 mmol, 0.05 equiv.) was dissolved in DMF (0.19 mL). It was added cyclohexanone (0.15 mL, 1.5 mmol, 5 equiv.) and stirred 5 min. Aldehyde (0.3 mmol, 1.0 equiv.) was added and the reaction mixture was stirred 72 h (Table 1- Table 2, Figure 3 and Scheme 6) or 120 h (Table 3- Table 4, Figure 4 and Scheme 5) at room temperature. It was concentrated to dryness and purified by column chromatography hexane/EtOAc (8:2). For the complementary modules evaluation it was added the diaminocompound **Py**, **PyMD**, **Pur** or **A** (0.015 mmol, 0.05 equiv.) and stirred 1 h prior the addition of the aldehyde.

## Acknowledgments

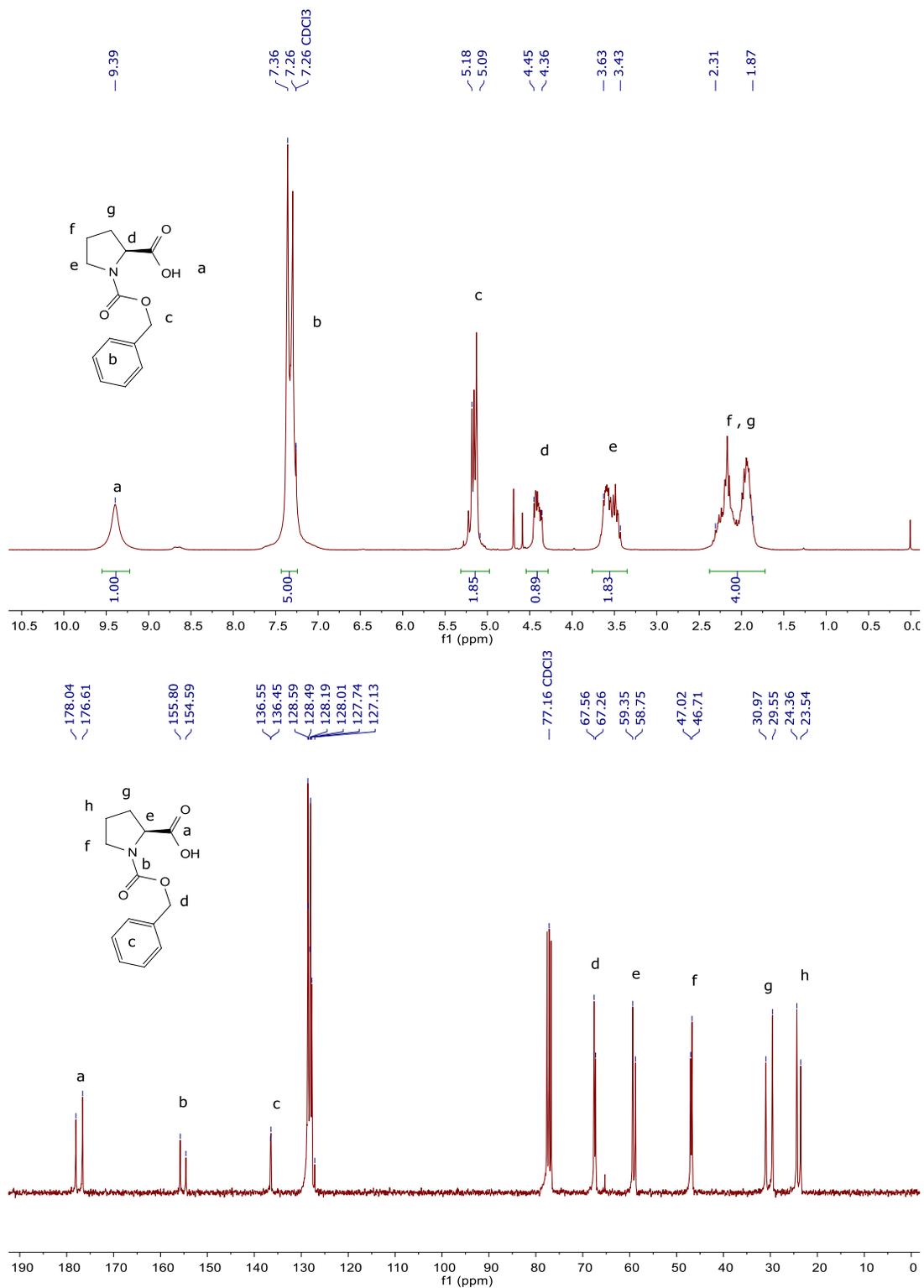
We thank DGAPA-UNAM (grant IN207318) and CONACyT (grant 254014) for financial support. K. M. R.-P. gratefully acknowledge CONACyT/México for Ph.D. scholarship (No. 273441). We also thank L. C Márquez, E. García and L. M. Ríos for HPLC analysis, F. J. Pérez, L. Velasco, M. C. García for mass analysis and, M. A. Peña, E. Huerta, H. Ríos, R. Gaviño for recording NMR experiments, R. Patiño and M. P. Orta for IR and optical rotation measurements. DOSY studies made use of UNAM's NMR lab: LURMN at IQ-UNAM, which is funded by CONACyT Mexico (Project: 0224747), and UNAM.

**Keywords:** Organocatalysis · Self-assembly · Aldol reactions · Supramolecular chemistry · Nitrogen heterocycles

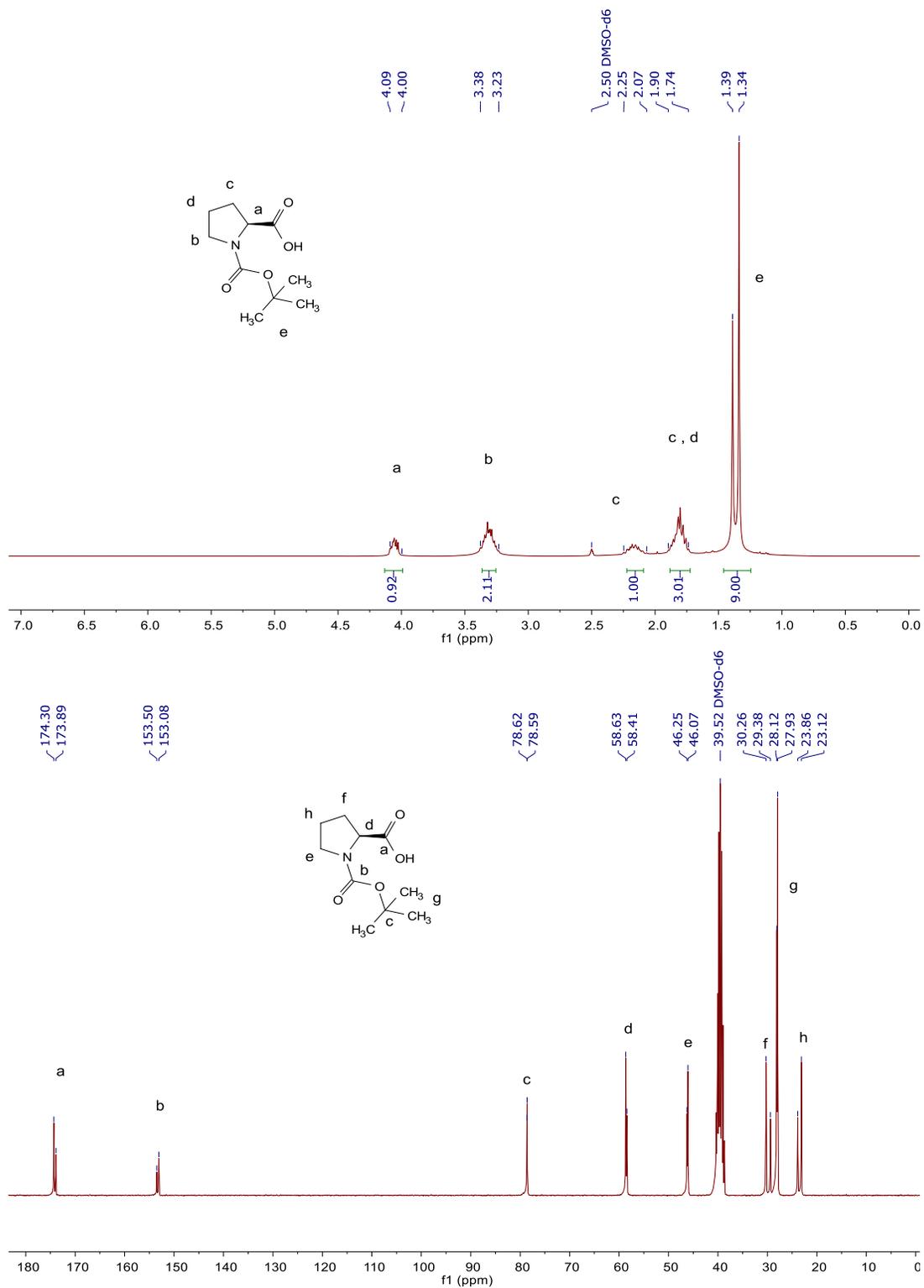
- [1] D. W. C. MacMillan, *Nature* **2008**, *455*, 304–308.
- [2] M. Nielsen, D. Worgull, T. Zweifel, B. Gschwend, S. Bertelsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 632–649.
- [3] a) A. Armstrong, R. A. Boto, P. Dingwall, J. Contreras-García, M. J. Harvey, N. J. Mason, H. S. Rzepa, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 2057–2071; b) S. Bahmanyar, K. N. Houk, H. J. Martin, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2475–2479.
- [4] R. Rios, *Stereoselective Organocatalysis: Bond Formation Methodologies and Activation Modes*, John Wiley & Sons: New Jersey, **2013**.
- [5] a) G. K. Mittapalli, Y. M. Osornio, M. A. Guerrero, K. R. Reddy, R. Krishnamurthy, A. Eschenmoser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2478–2484; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 2530; b) M. Hernández-Rodríguez, J. Xie, Y. M. Osornio, R. Krishnamurthy, *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 1252–1262.
- [6] a) J. Chiba, M. Inouye, *Chem. Biodiversity* **2010**, *7*, 259–282; b) R. Krishnamurthy, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 2035–2044.
- [7] a) M. L. Clarke, J. A. Fuentes, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 930–933; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 948; b) T. Mandal, C.-G. Zhao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7714–7717; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 7828; c) A. Demir, S. Eymur, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 112–115; d) J. A. Fuentes, T. Lebl, A. M. Z. Slawin, M. L. Clarke, *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 1997–2005; e) S. Muramulla, C.-G. Zhao, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3905–3908; f) N. K. Rana, H. Huang, J. C.-G. Zhao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7619–7623; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 7749.
- [8] a) M. Vaquero, L. Rovira, A. Vidal-Feran, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 11038–11051; b) L. Hong, W. Sun, D. Yang, G. Li, R. Wang, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 4006–4123.
- [9] S. Piovesana, D. M. Scarpino, M. Bella, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6216–6232; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 6340.
- [10] a) Jr. E. C. Taylor, H. M. Loux, E. A. Falco, G. H. Hitchings, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 2243–2248; b) E. Procházková, P. Jansa, A. Březinová, L. Čechová, H. Mertlíková-Kaiserová, A. Holý, M. Dračinský, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 6405–6409.
- [11] a) M. Orlandi, M. Benaglia, L. Raimondi, G. Celentano, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2346–2354; b) L. Zheng-Yi, C. Yuan, Z. Chong-Quian, Y. Yue, W. Liang, S. Xiao-Qiang, *Tetrahedron* **2017**, *73*, 78–85; c) B. Trost, C. Brindle, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1600–1632; d) T. Naresh, T. Pavan, K. Haribabu, S. Chandrasekhar, *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, *25*, 1340–1345.
- [12] This may be attributable to the more basic character of pyrimidine than the others species.
- [13] L. Fielding, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 6151.
- [14] A. Marchal, M. Noguera, A. Sánchez, J. Low, L. Naesens, E. De Clercq, M. Melguizo, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 3823–3830.
- [15] Isoamyl nitrite was synthesized following the methodology described by P. Canning, K. McCrudden, H. Maskill, B. Sexton, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1999**, 2735–2740.
- [16] A. Marchal, M. Melguizo, M. Noguera, A. Sánchez, J. Low, *Synlett* **2002**, *2*, 255–258.
- [17] B. Carbain, D. Paterson, E. Ancombe, A. Campbell, C. Cano, A. Echaliar, J. Endicott, B. Golding, K. Haggerty, I. Hardcastle, P. Jewsbury, D. Newell, M. Noble, C. Roche, L. Wang, R. Griffin, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 56–70.
- [18] D.-Z. Xu, Y. Liu, S. Shi, Y. Wang, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2530–2534.
- [19] M. Frieden, M. Giraud, C. Reese, Q. Song, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, *0*, 2827–2832.
- [20] X. Mejias, L. Feliu, M. Planas, E. Bardají, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8069–8071.

Received: June 6, 2018

## 9. Anexo RMN.



**Figura 30** RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C de **10a**, (CDCl<sub>3</sub>, 300/75 MHz mezcla de rotámeros).



**Figura 31.** RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C de **10b**, (DMSO-d<sub>6</sub>, 300/75 MHz mezcla de rotámeros).

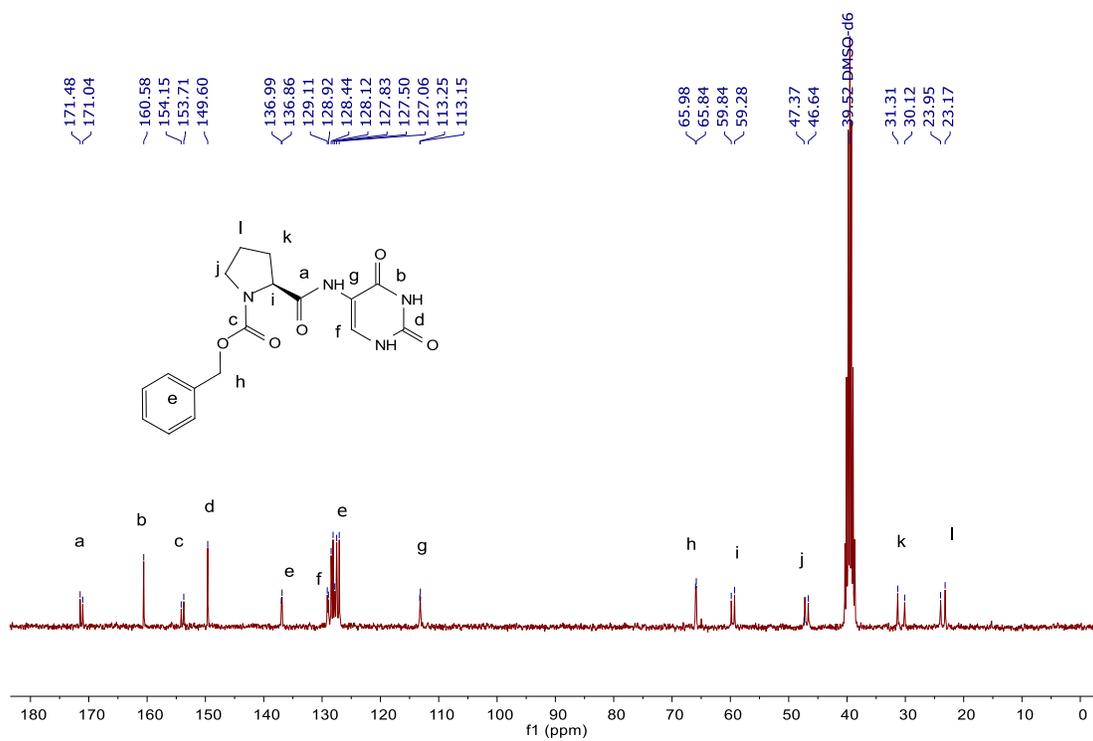
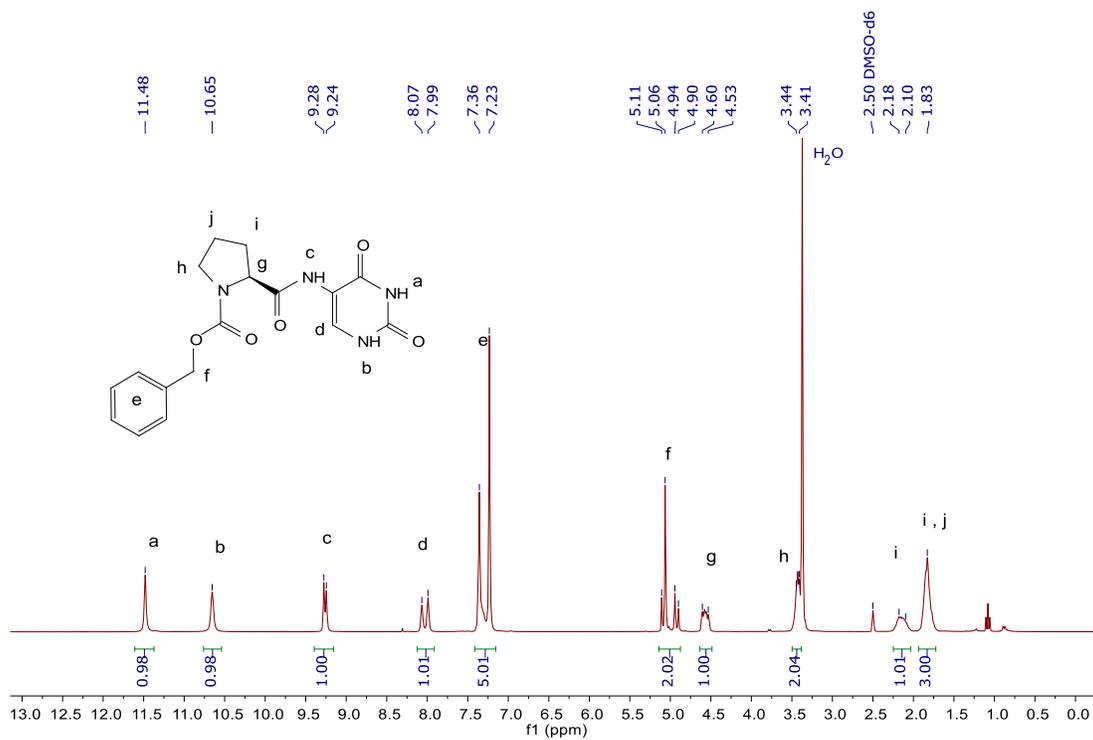


Figura 32. RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C de 11a, (DMSO-d<sub>6</sub>, 300/75 MHz mezcla de rotámeros).

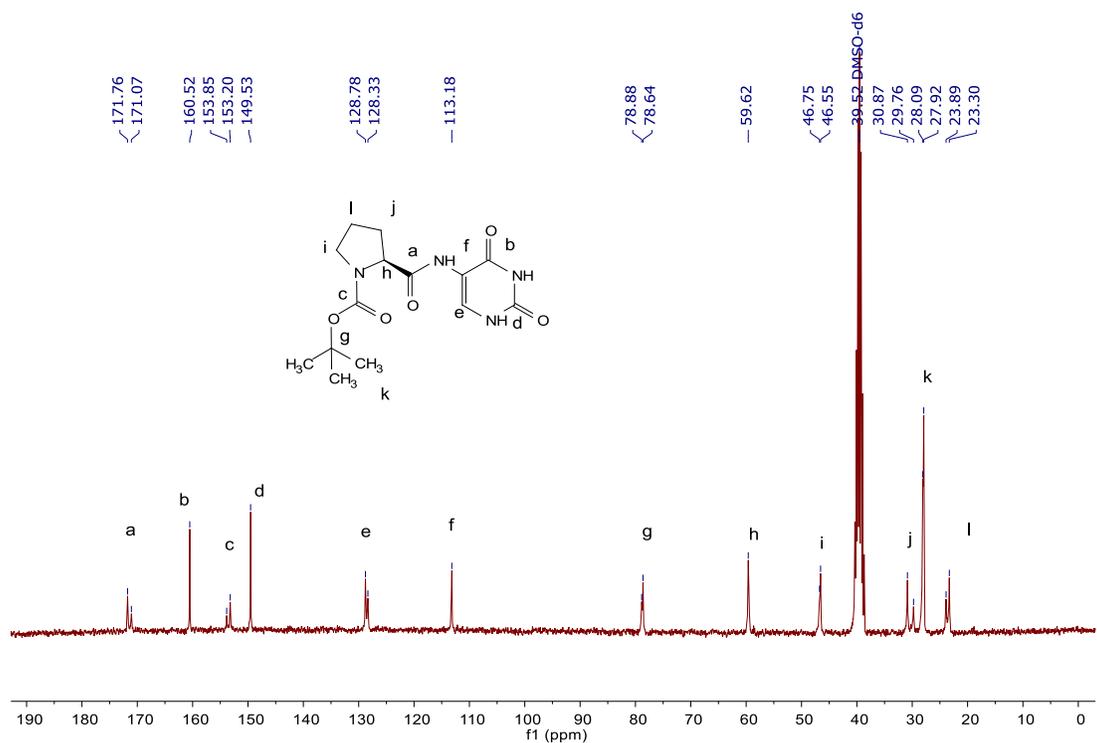
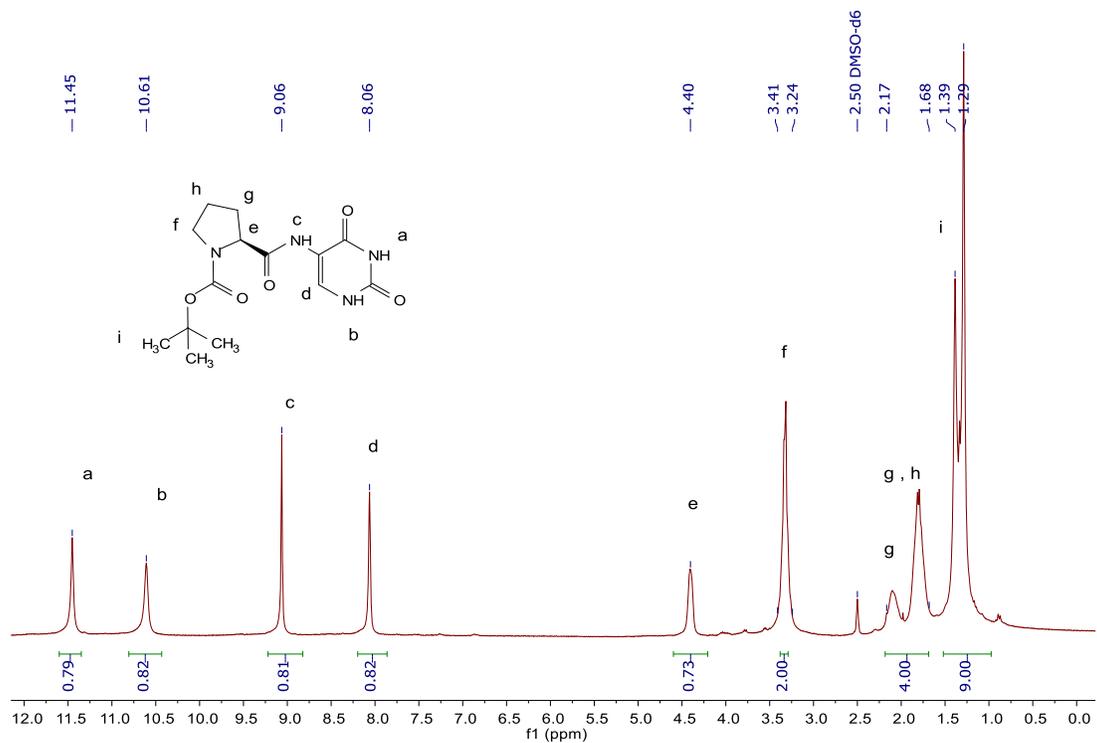


Figura 33. RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C de **11b**, (DMSO-d<sub>6</sub>, 300/75 MHz mezcla de rotámeros).

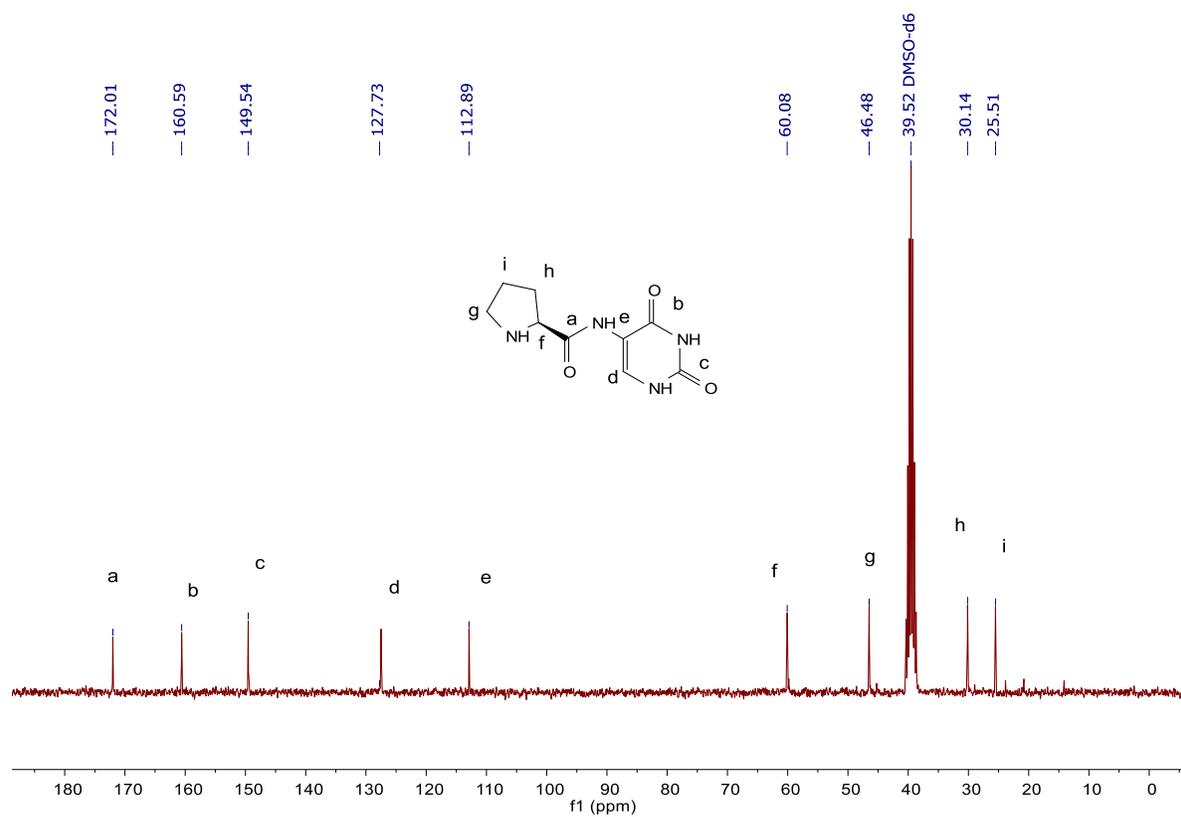
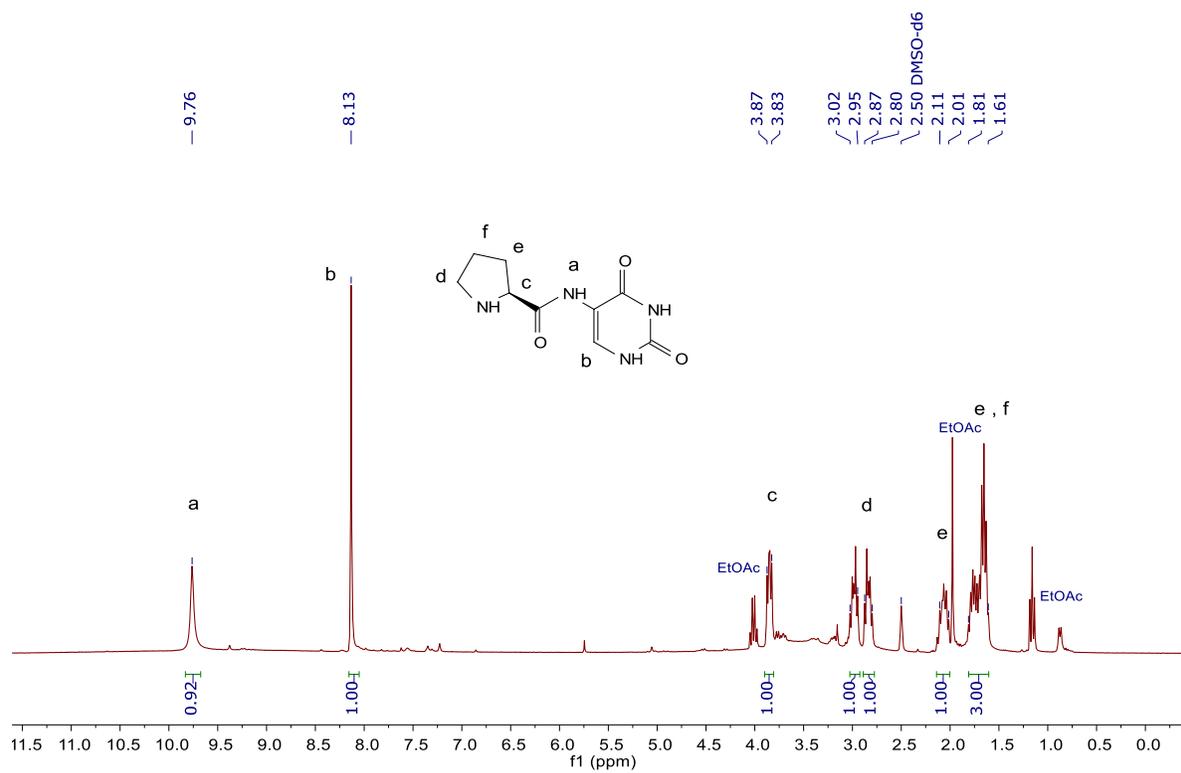


Figura 34. RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de **1a**, (DMSO- $d_6$ , 300/75 MHz).

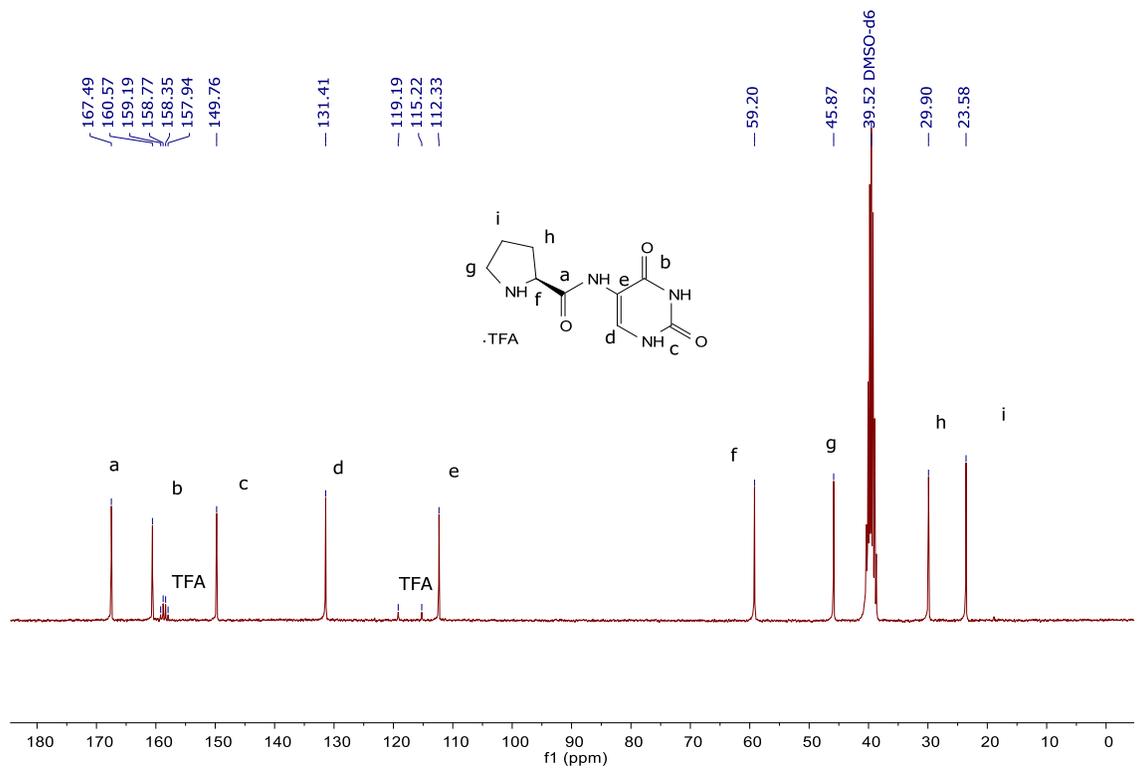
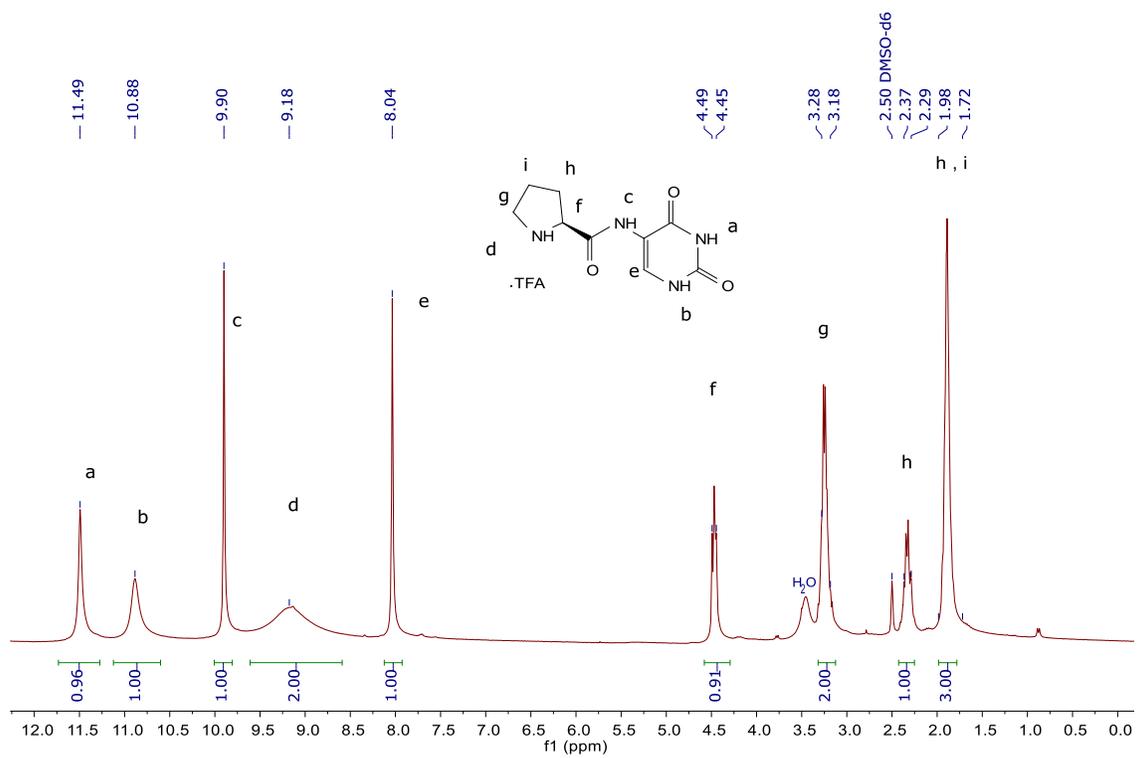


Figura 35. RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de **1b**, (DMSO- $d_6$ , 300/75 MHz).

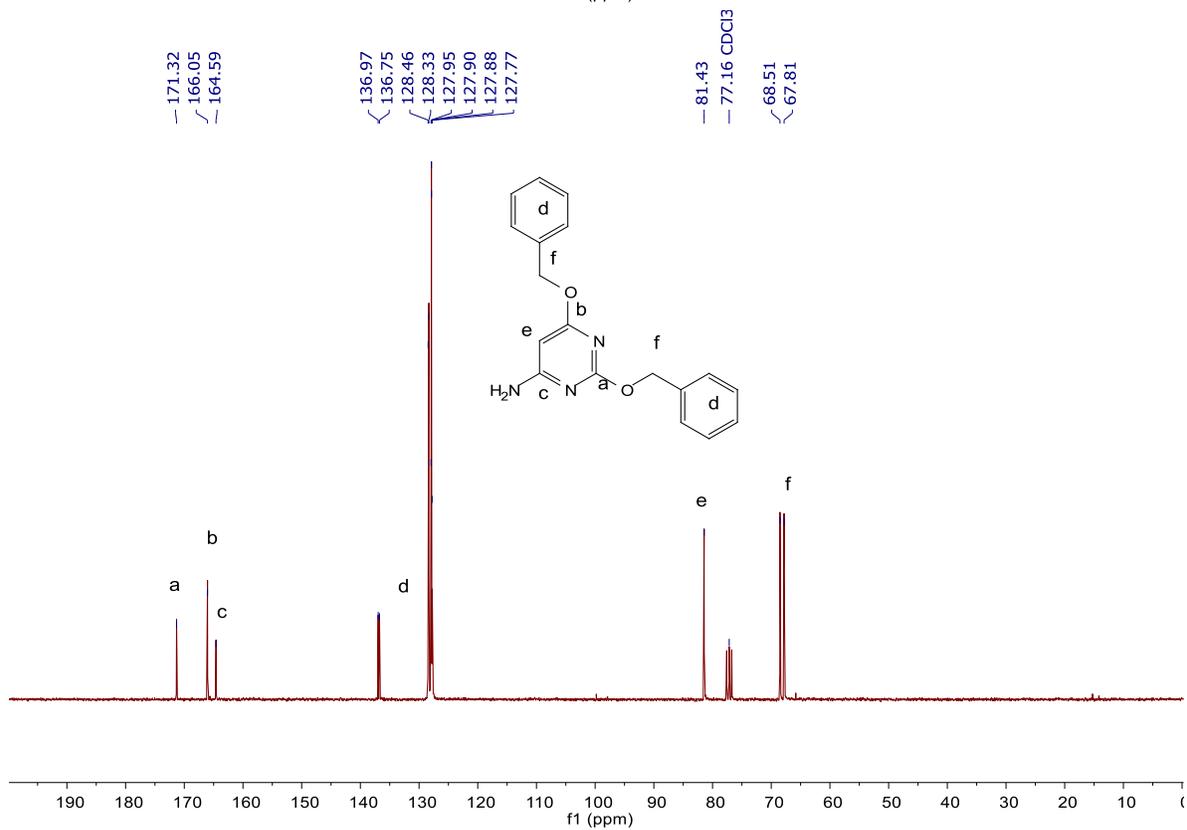
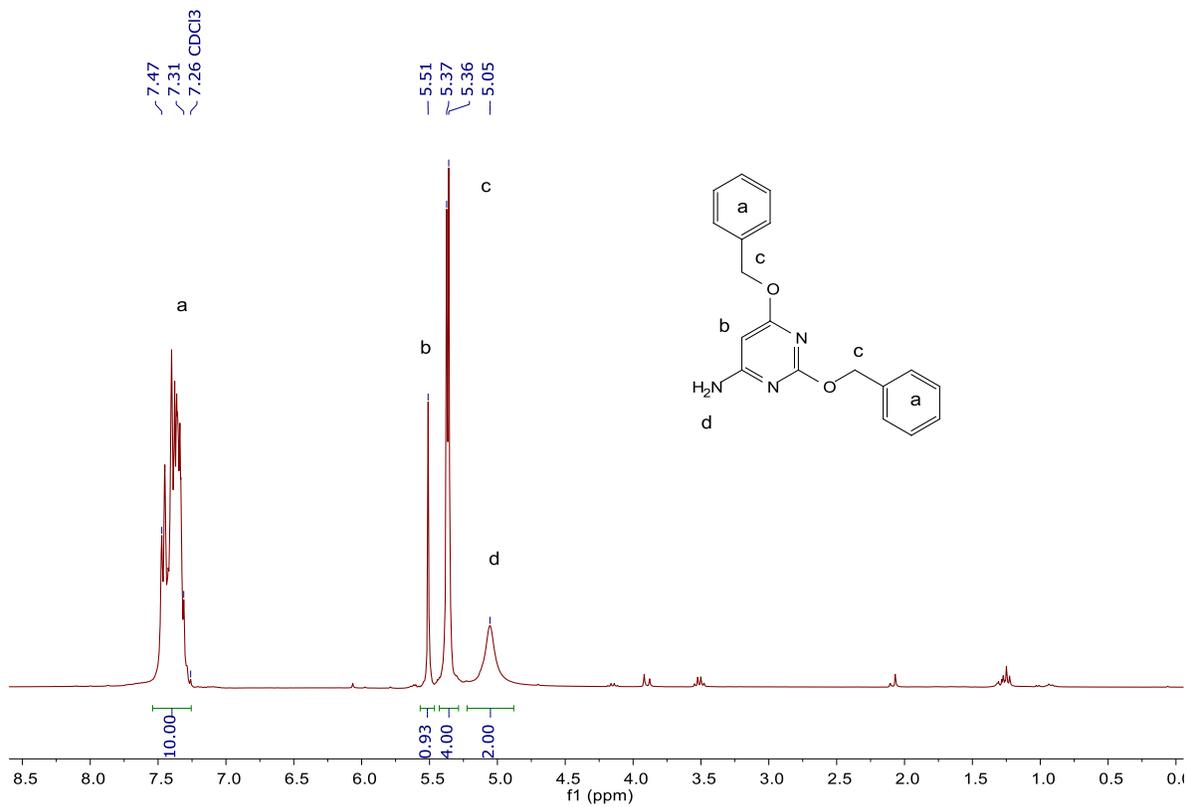


Figura 36. RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de 13, (CDCl<sub>3</sub>, 300/75 MHz).

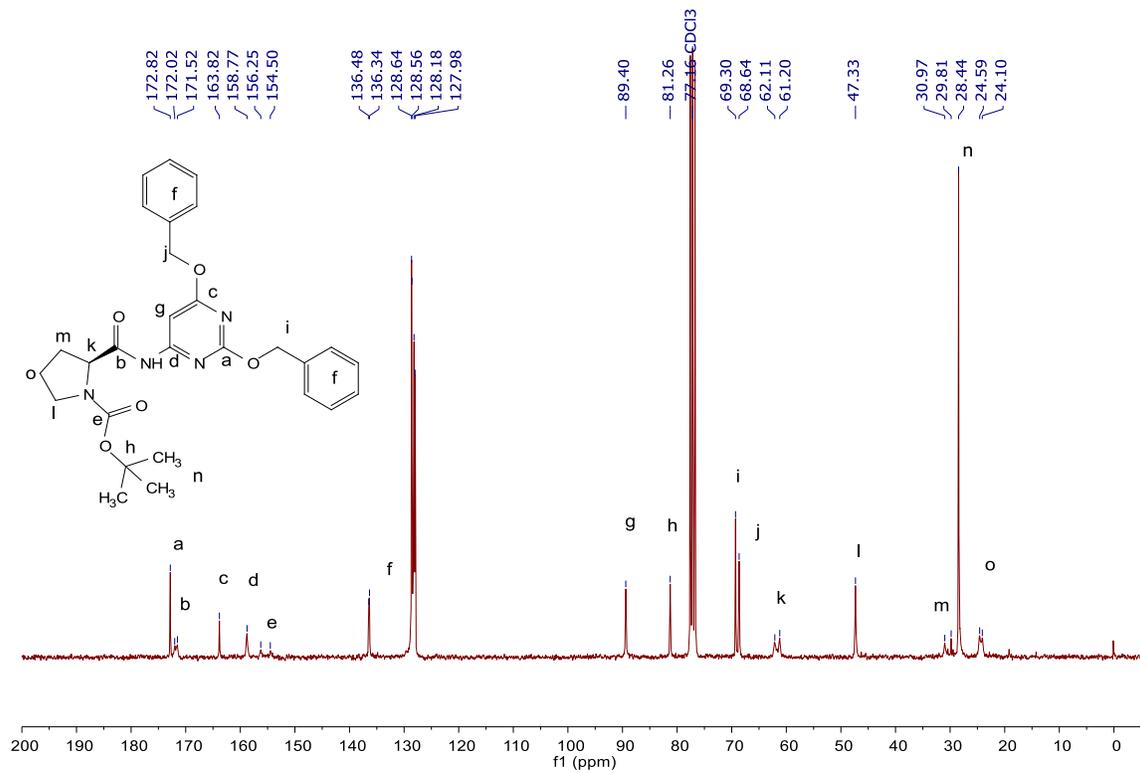
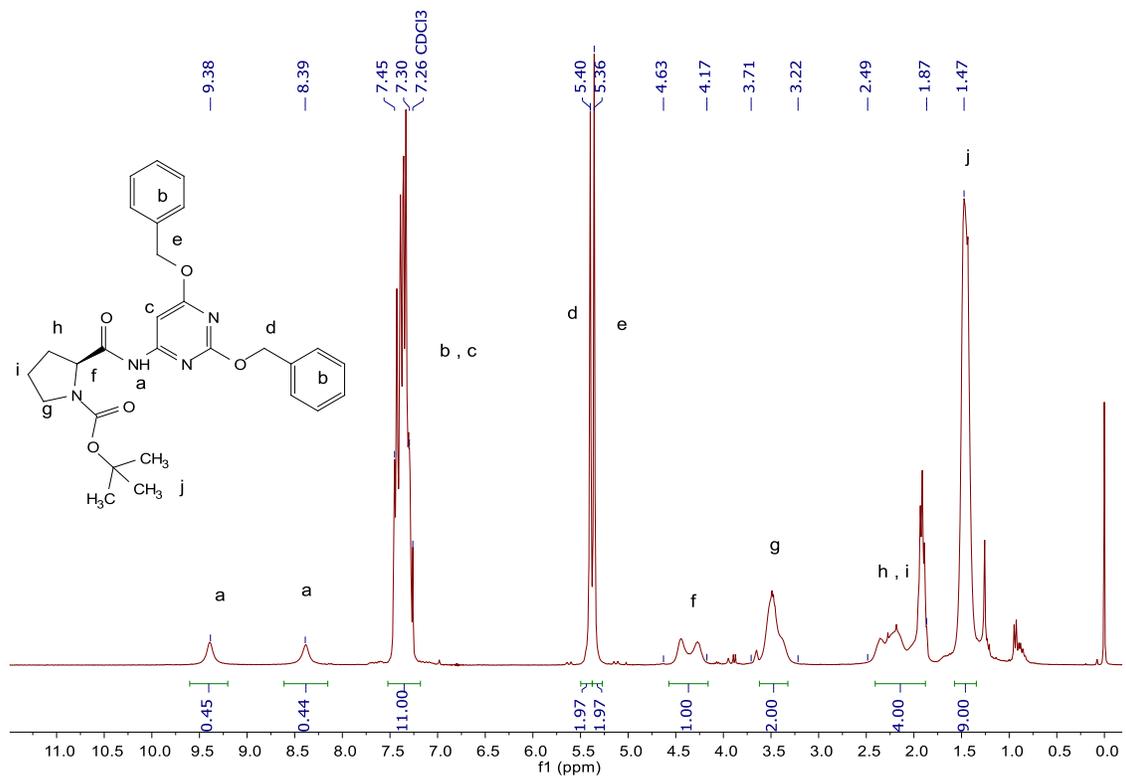
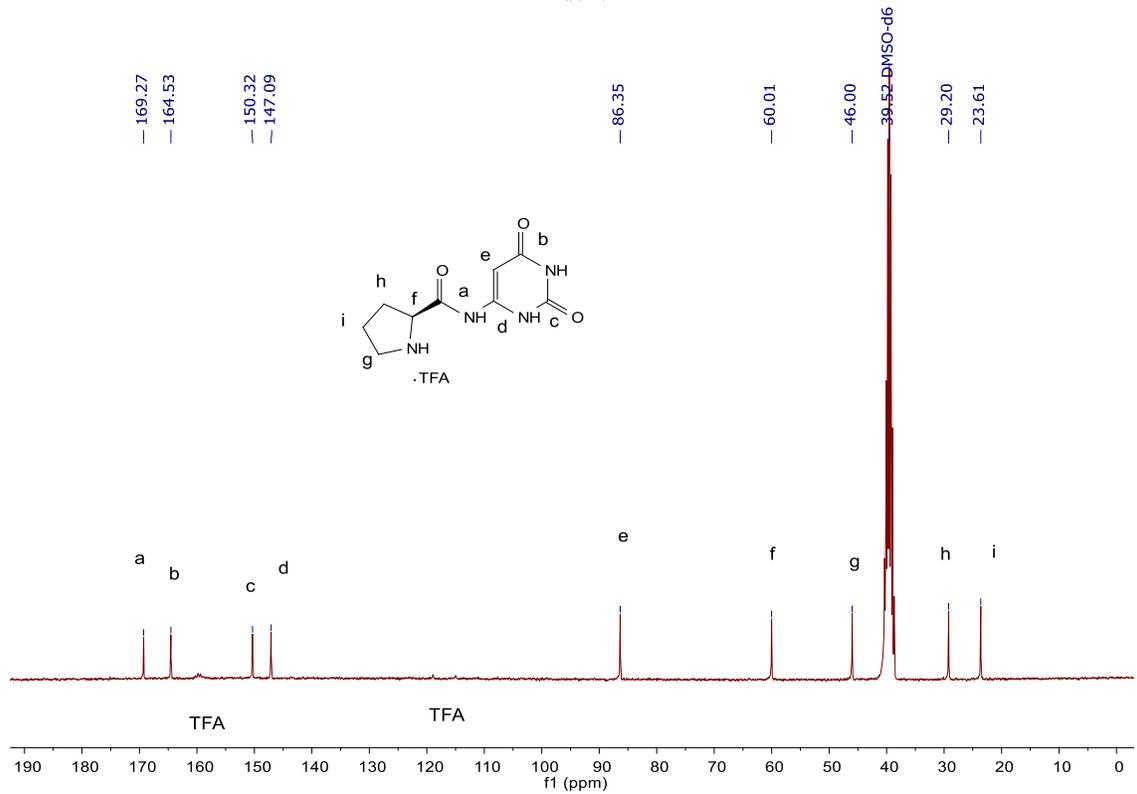
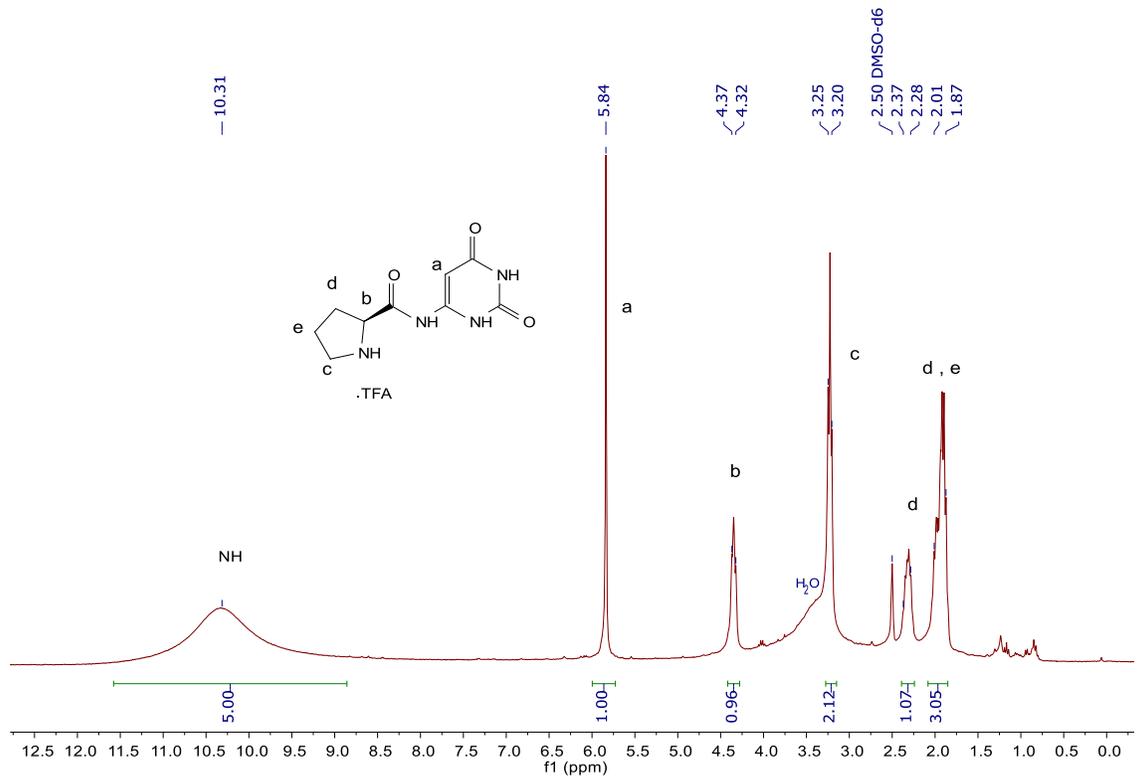


Figura 37. RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C de 14, (CDCl<sub>3</sub>, 300/75 MHz mezcla de rotámeros).



**Figura 38.** RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de **2**, (DMSO-d<sub>6</sub>, 300/75 MHz).

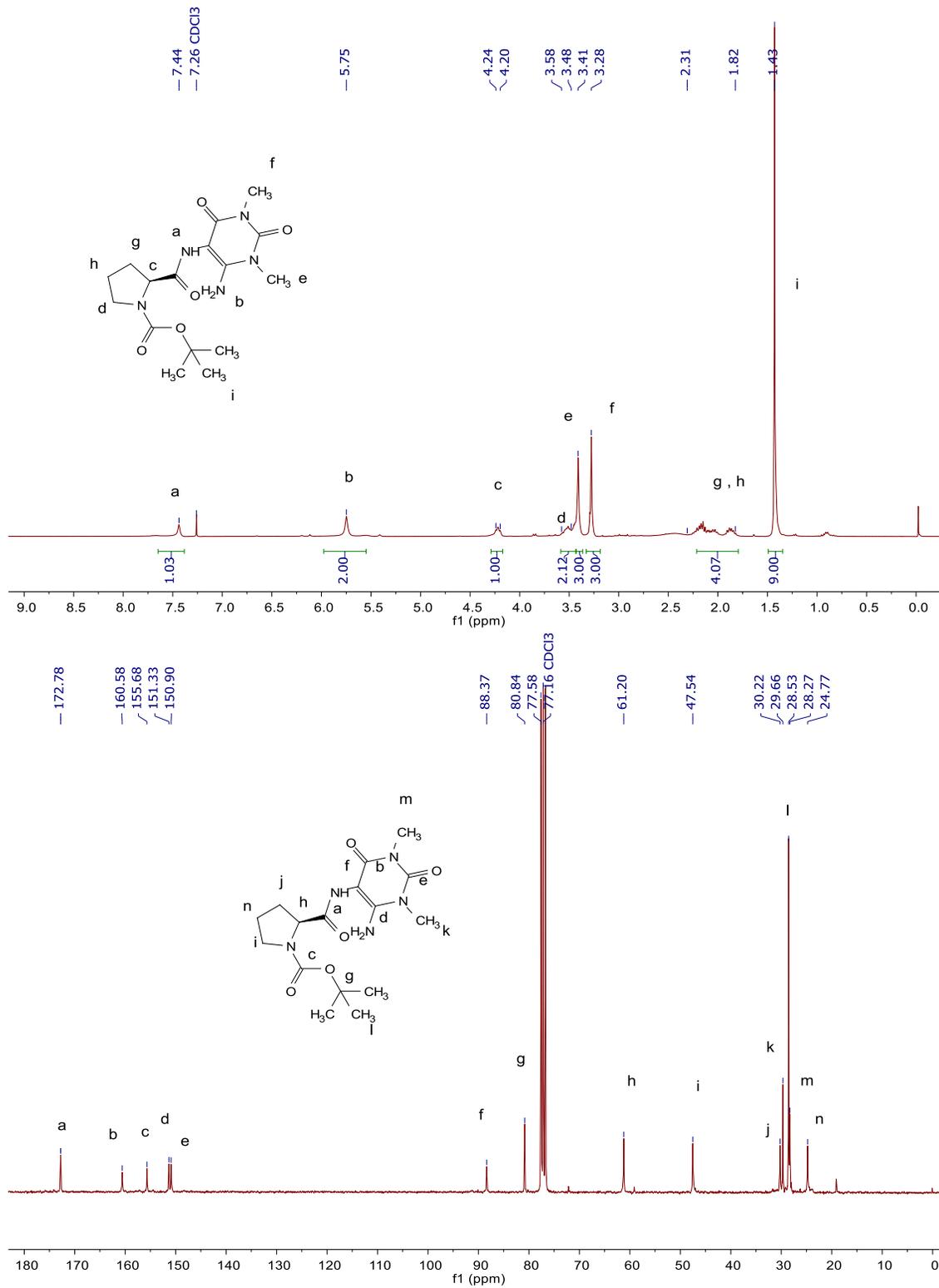


Figura 39. RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C de 16, (CDCl<sub>3</sub>, 300/75 MHz).

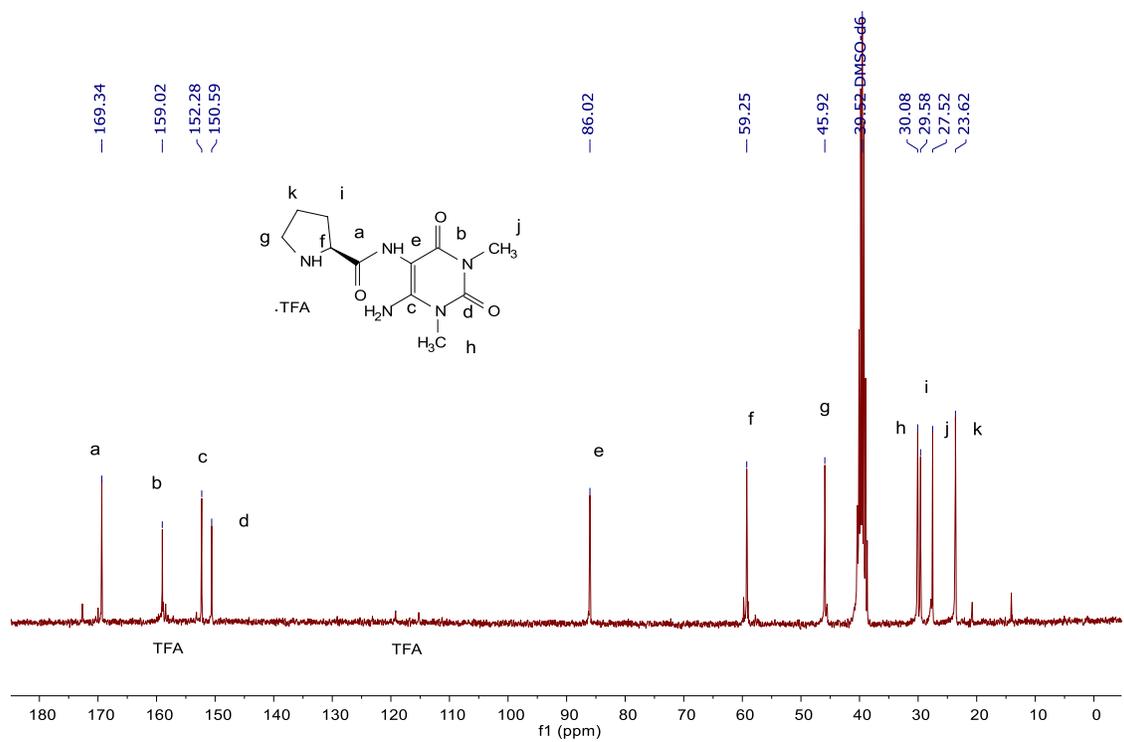
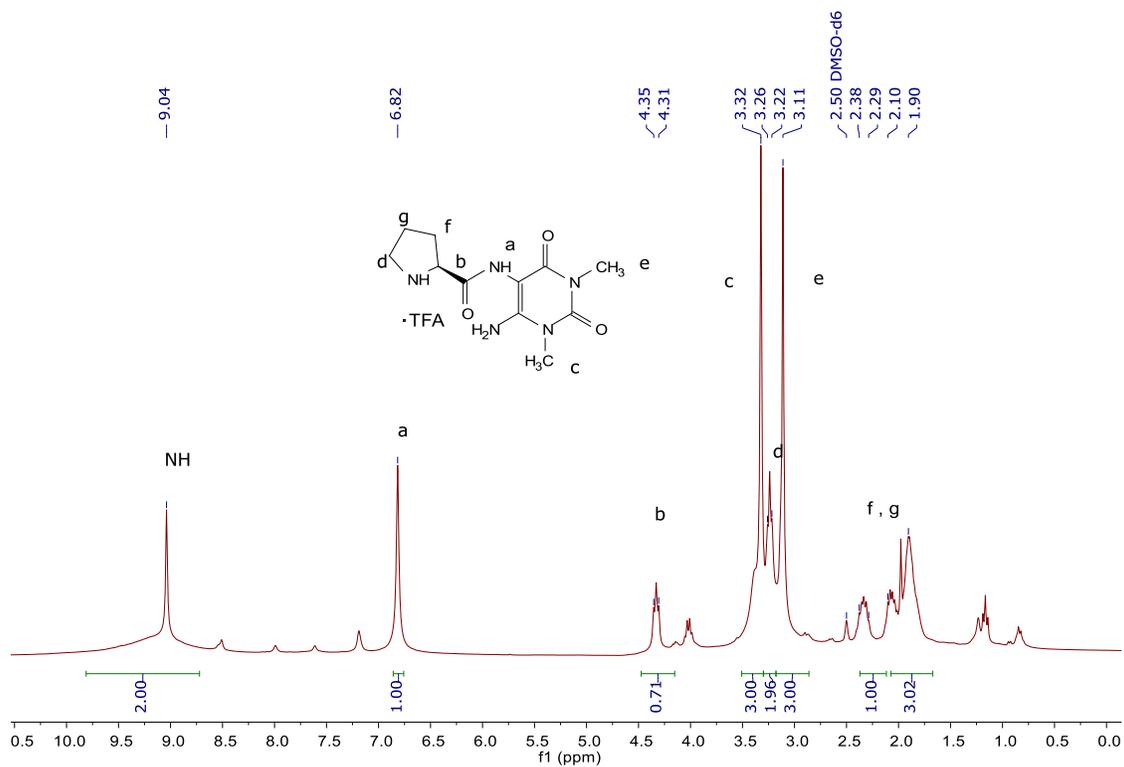


Figura 40. RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de **3b**, (DMSO- $d_6$ , 300/75 MHz).

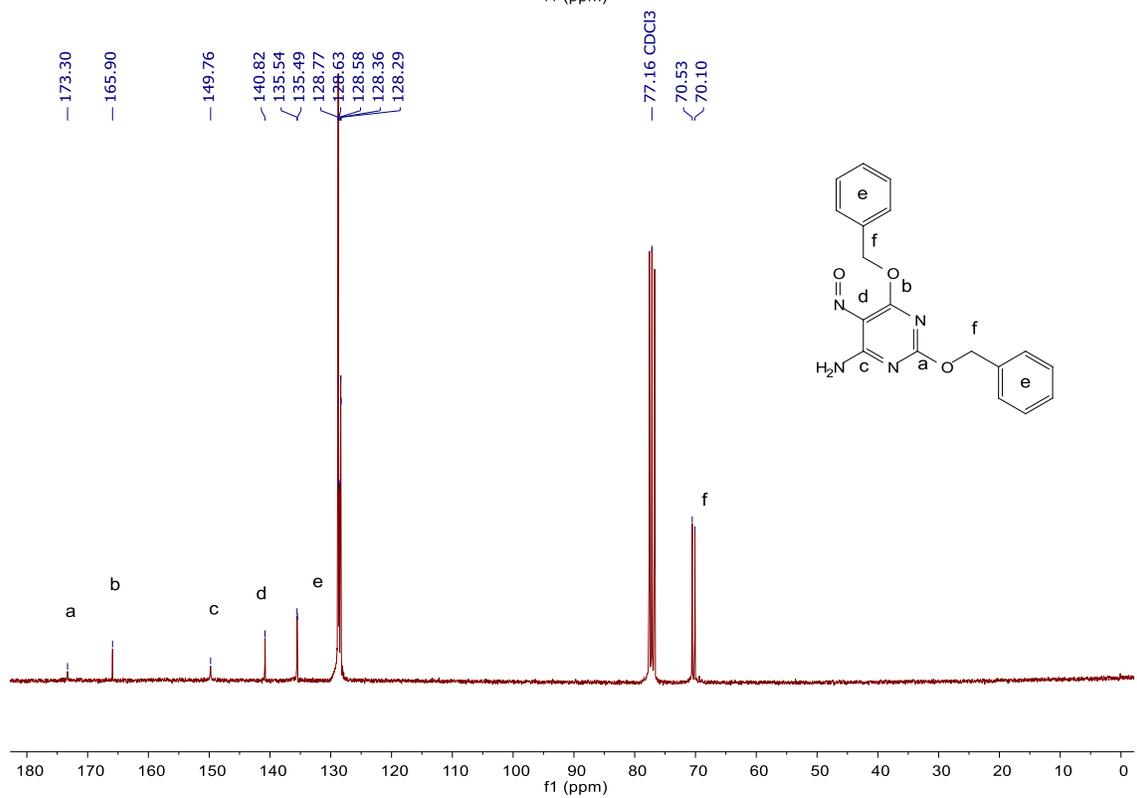
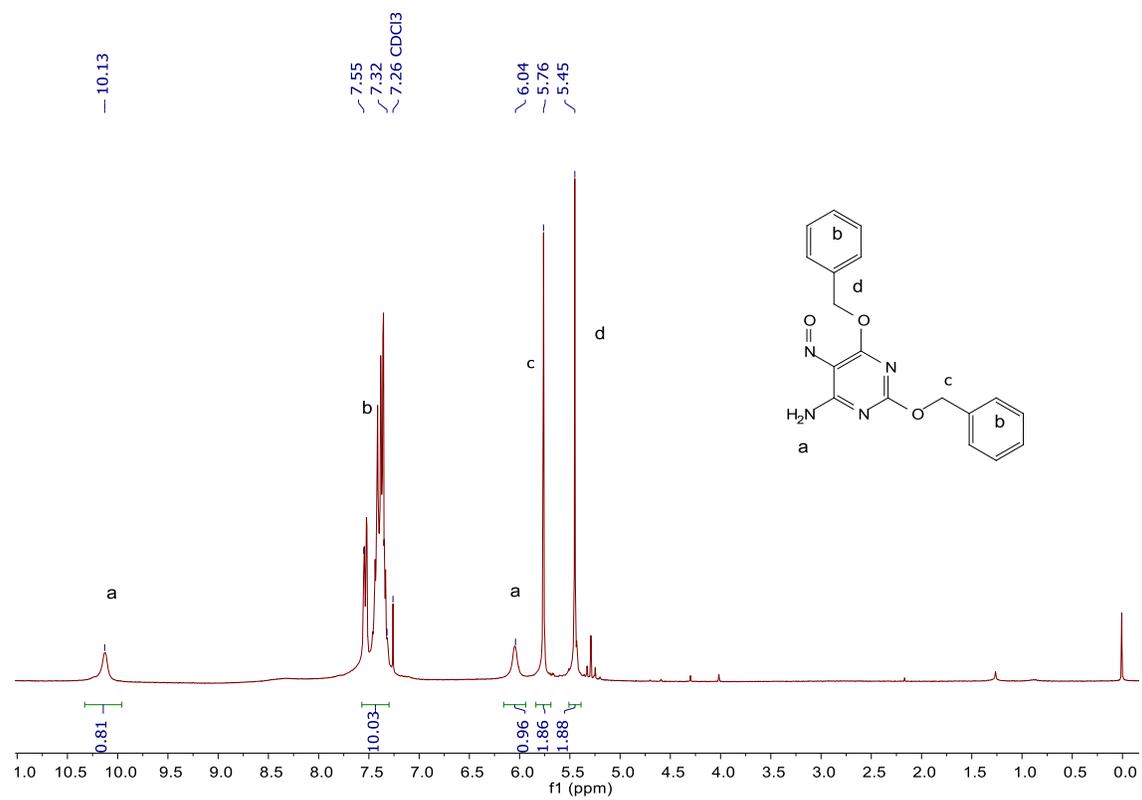


Figura 41. RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de 42, ( $\text{CDCl}_3$ , 300/75 MHz).

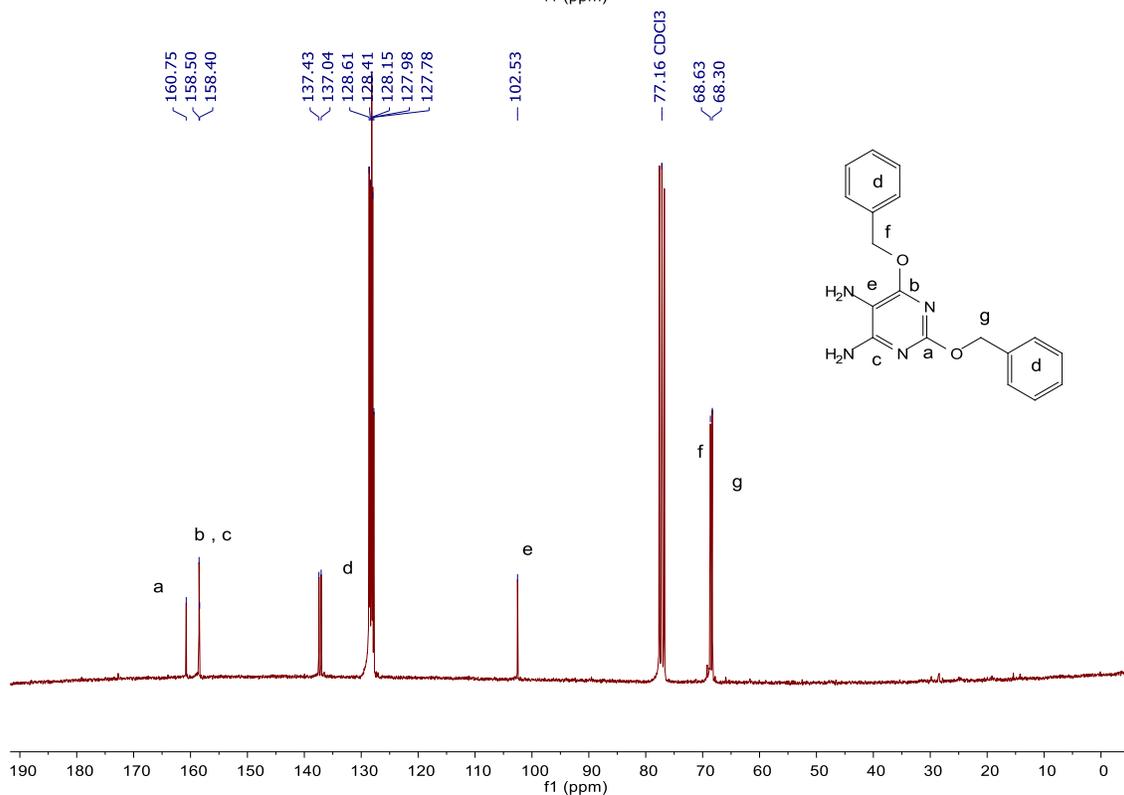
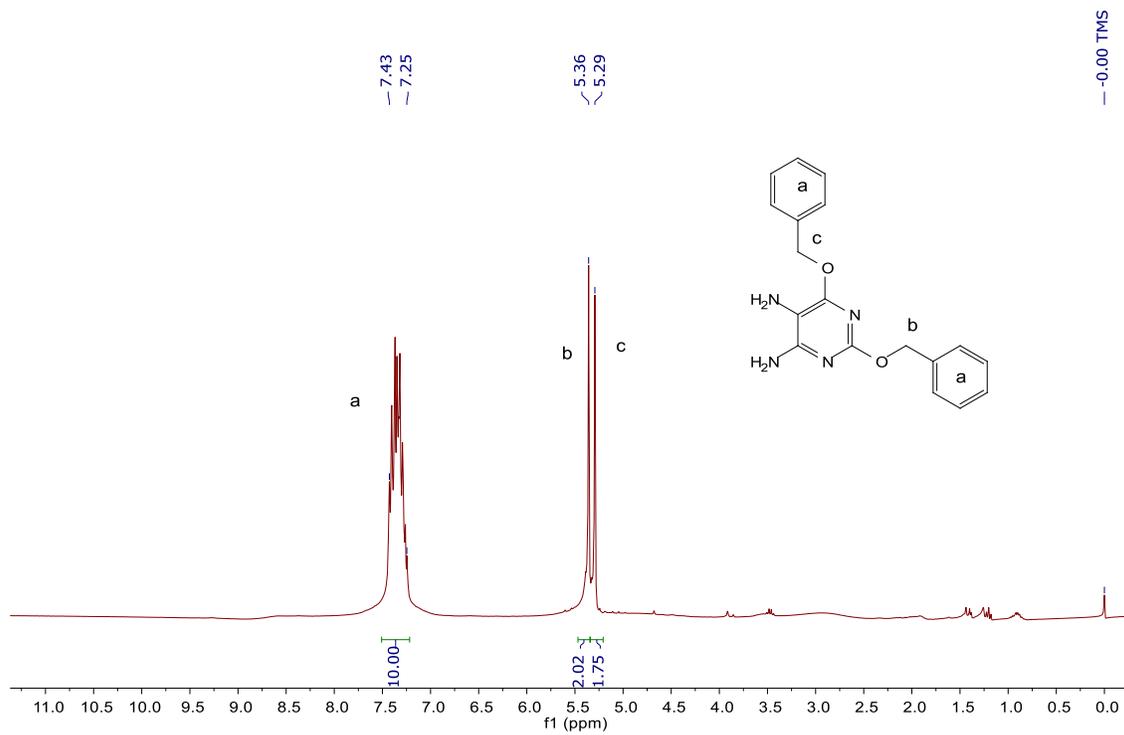
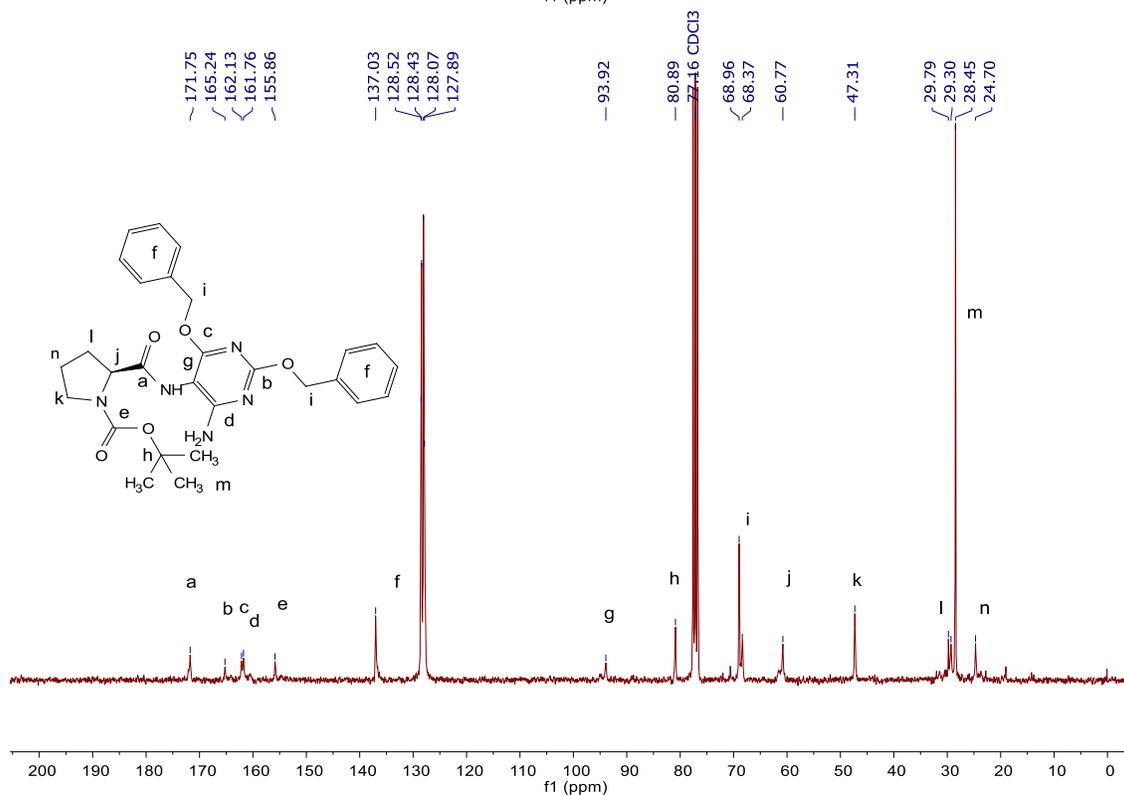
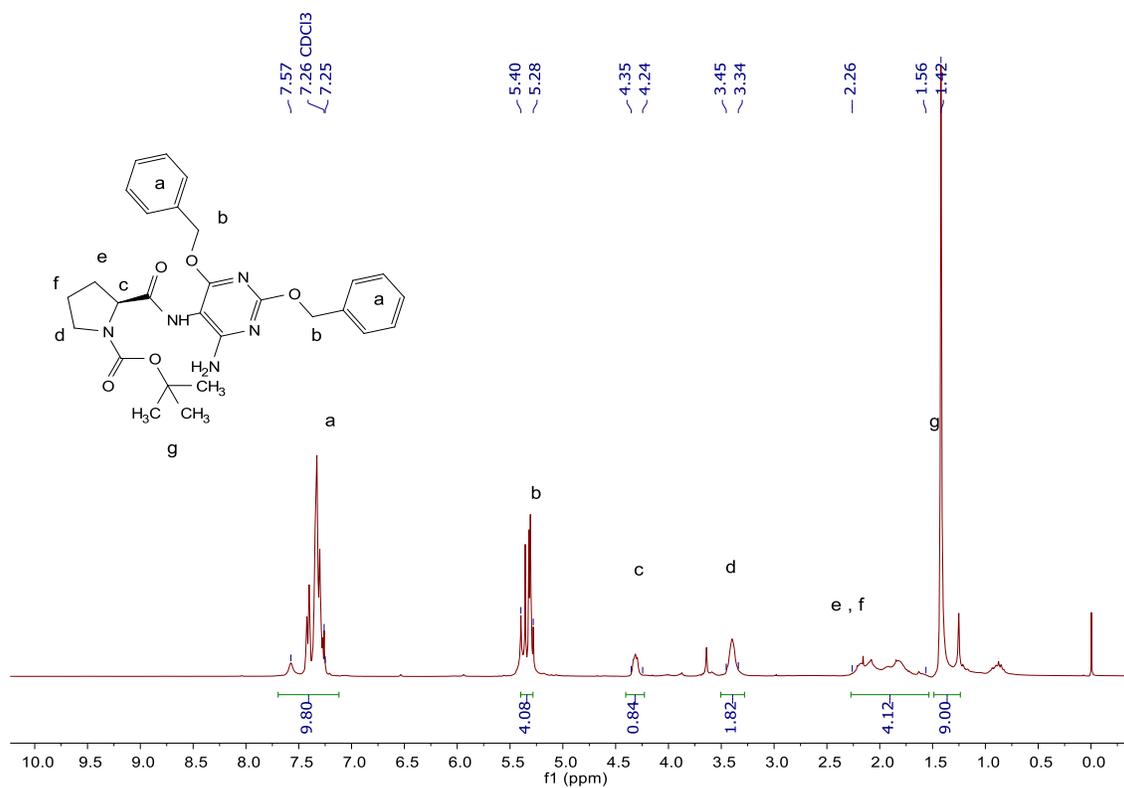


Figura 42. RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de 17, (CDCl<sub>3</sub>, 300/75 MHz).



**Figura 43.** RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C de **18**, (CDCl<sub>3</sub>, 300/75 MHz, mezcla de rotámeros).

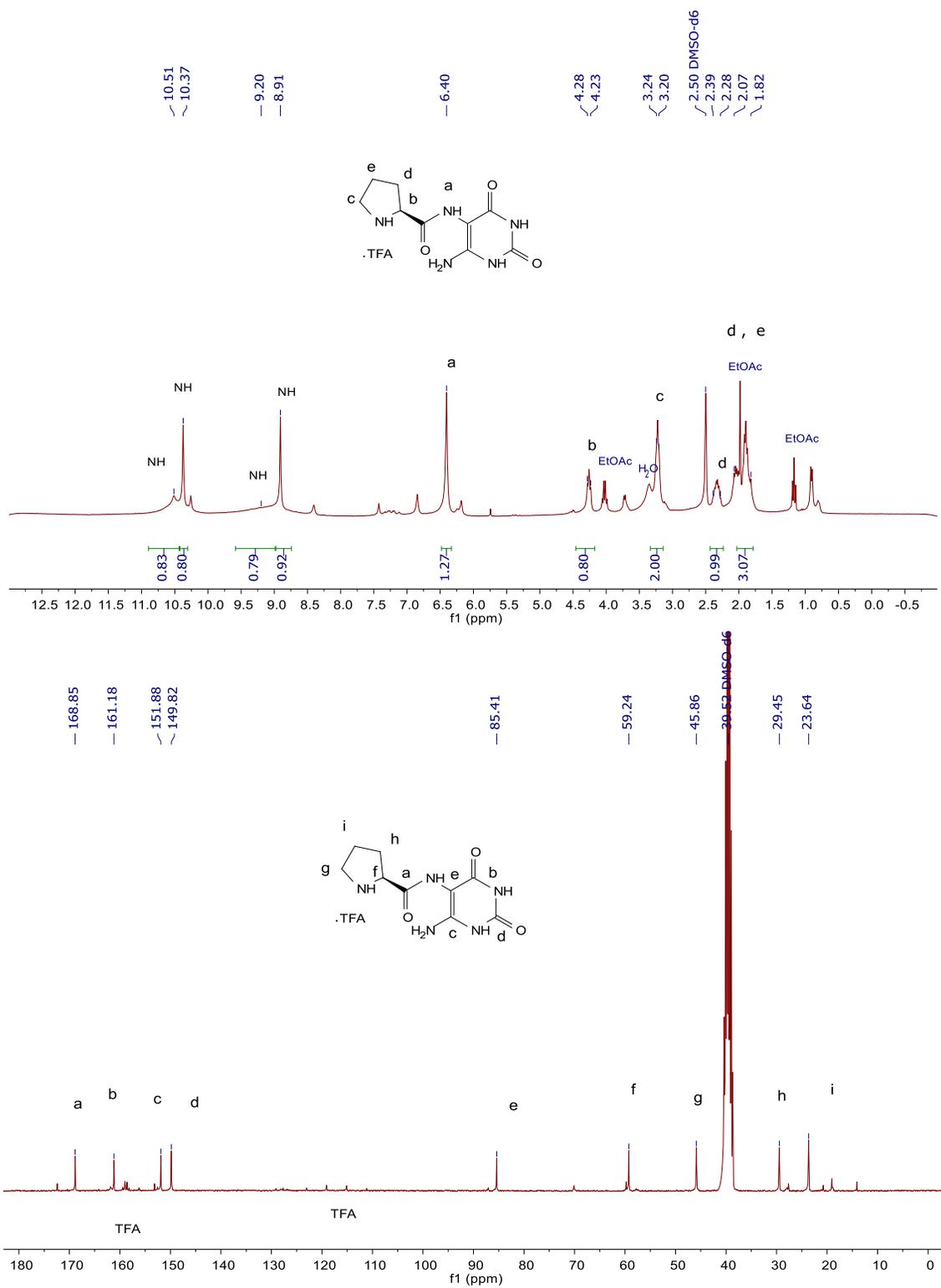
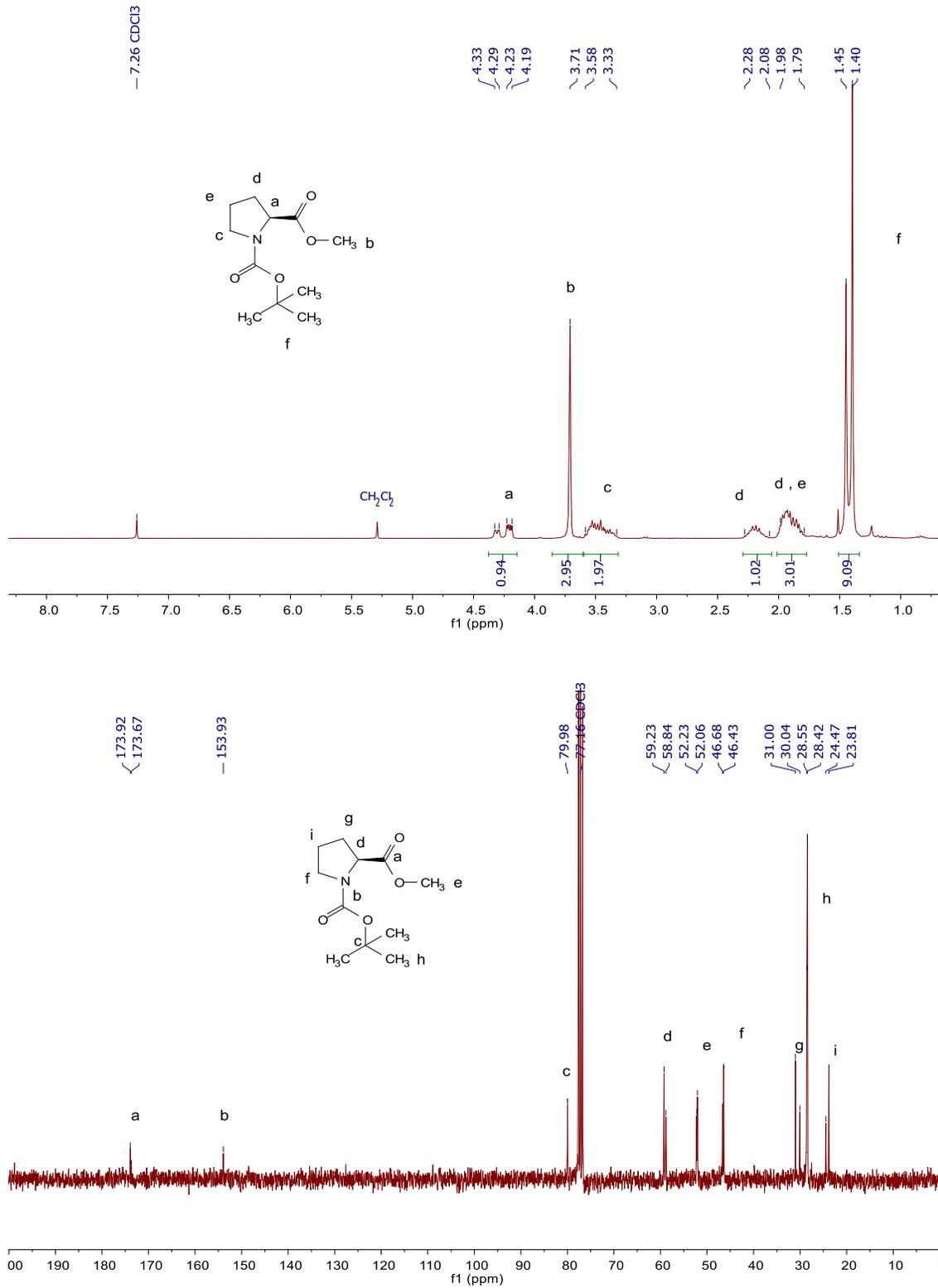


Figura 44. RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C de **3a**, (DMSO-d<sub>6</sub>, 300/75 MHz).



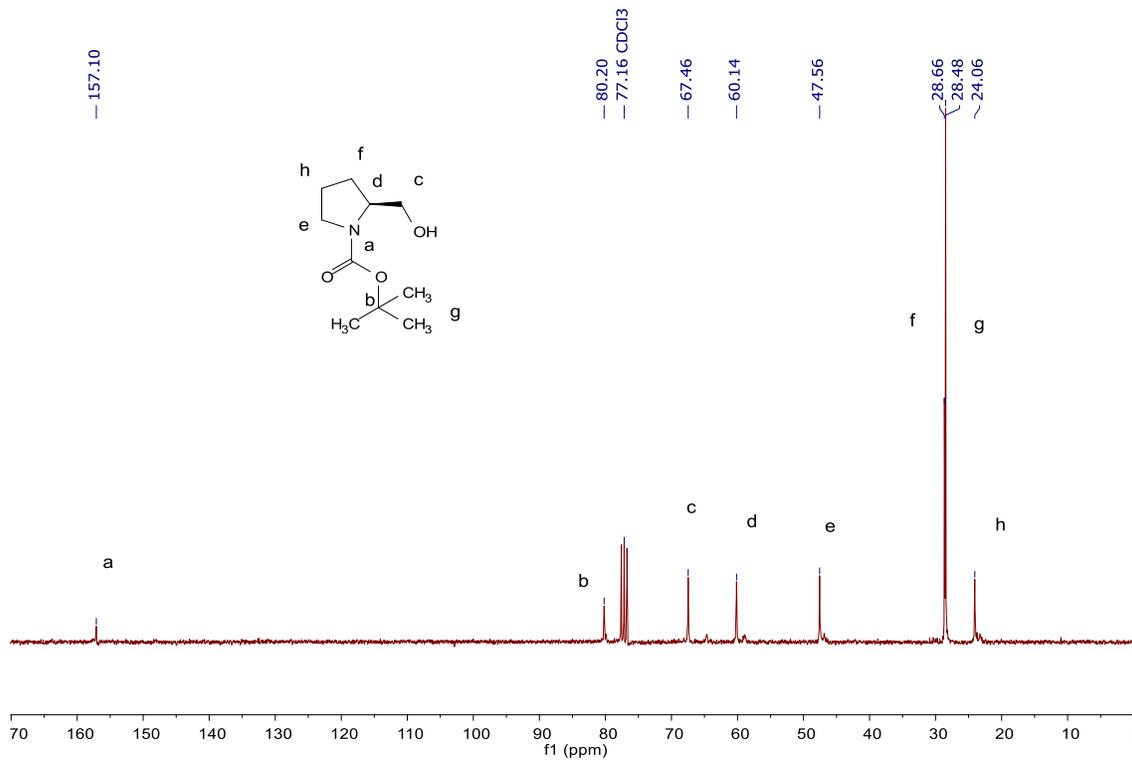
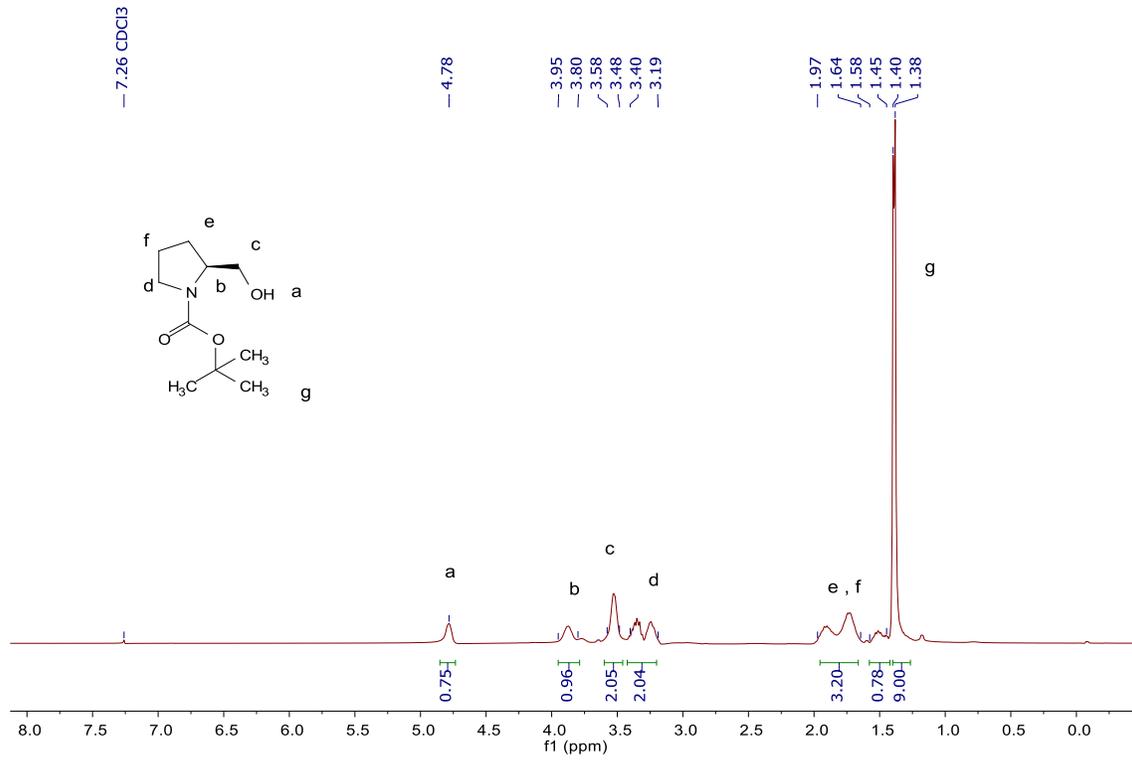


Figura 46. RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C de 20, (CDCl<sub>3</sub>, 300/75 MHz).

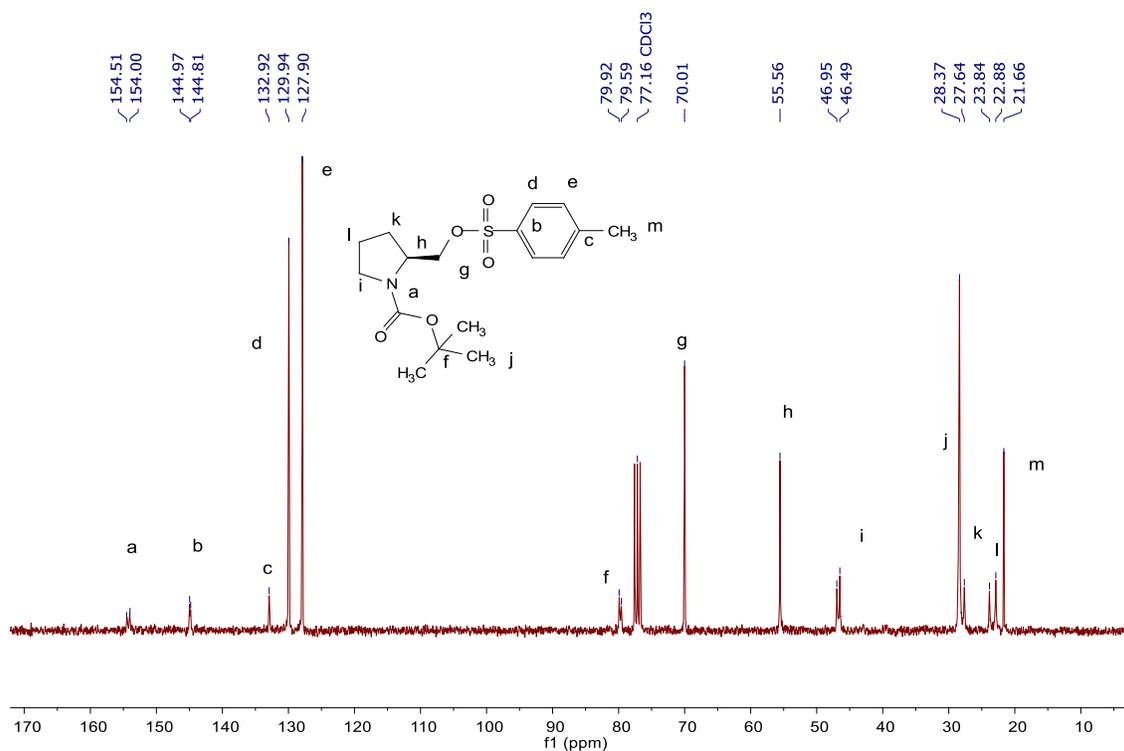
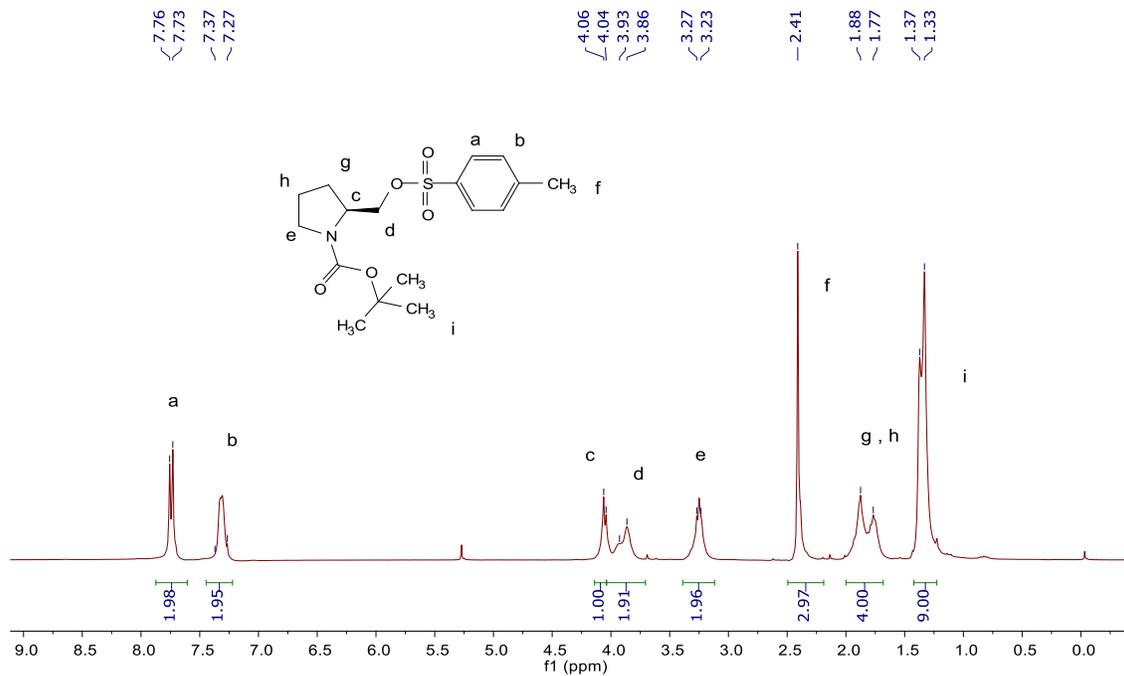
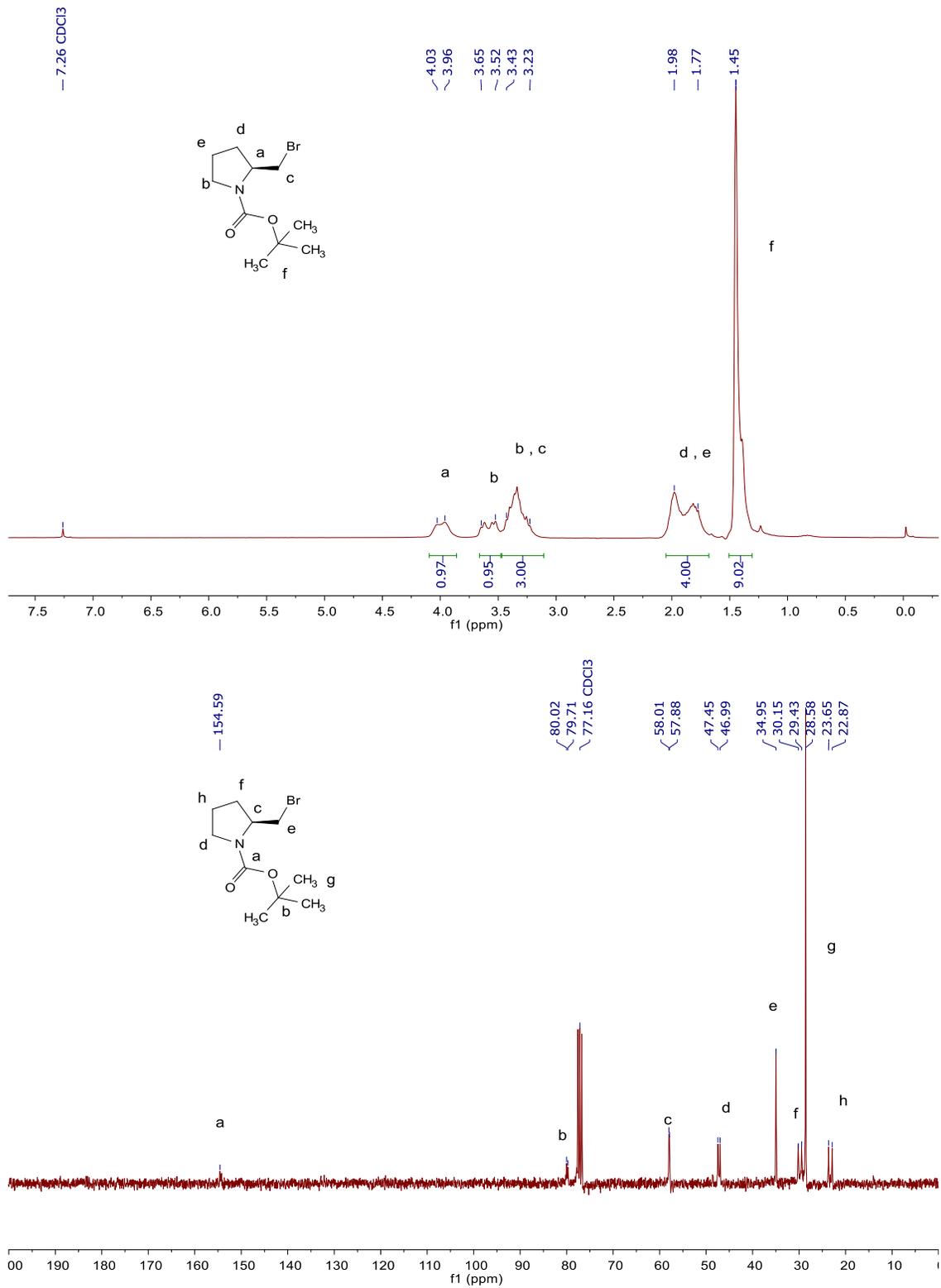


Figura 47. RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C de **21**, (CDCl<sub>3</sub>, 300/75 MHz, mezcla de rotámeros).



**Figura 48.** RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C de **22**, (CDCl<sub>3</sub>, 300/75 MHz, mezcla de rotámeros).

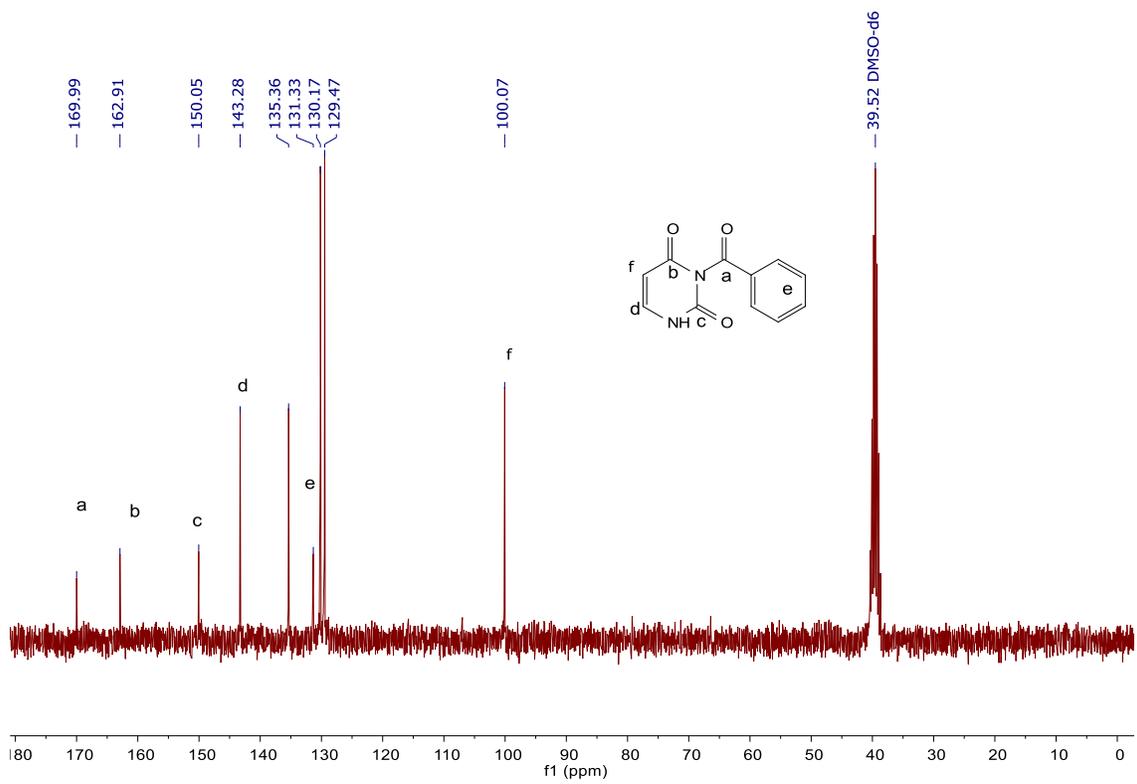
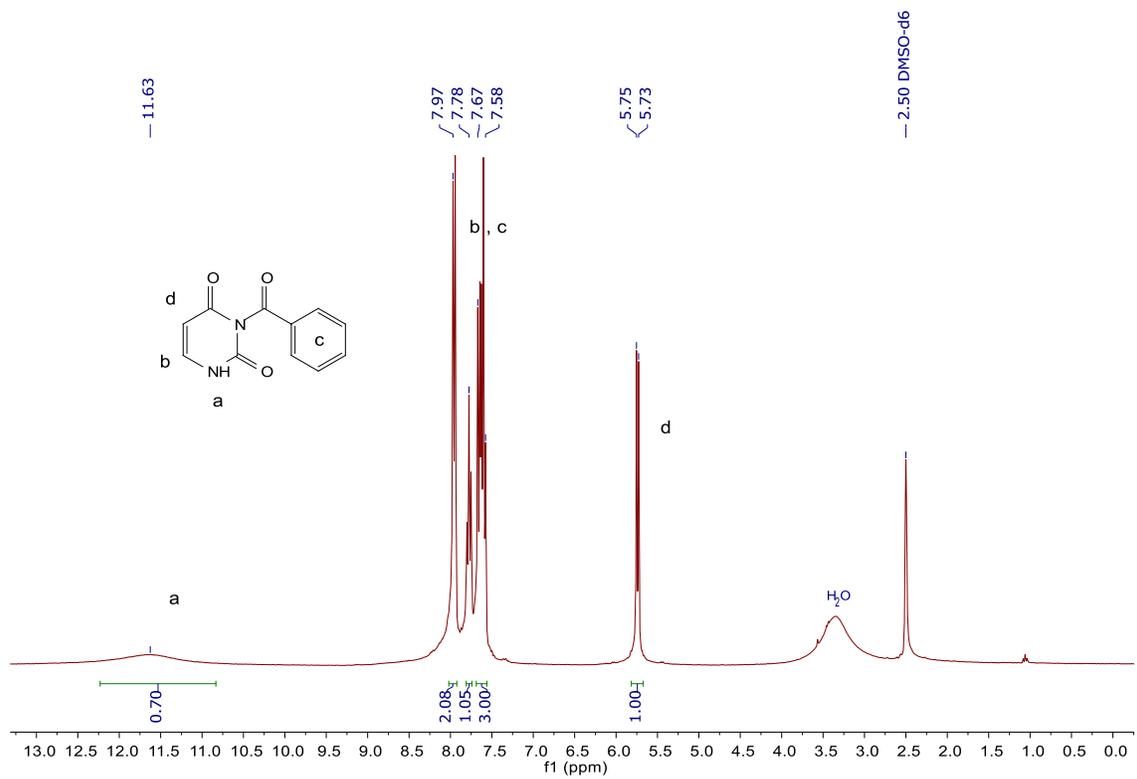


Figura 49. RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de **23**, (DMSO- $d_6$ , 300/75 MHz).

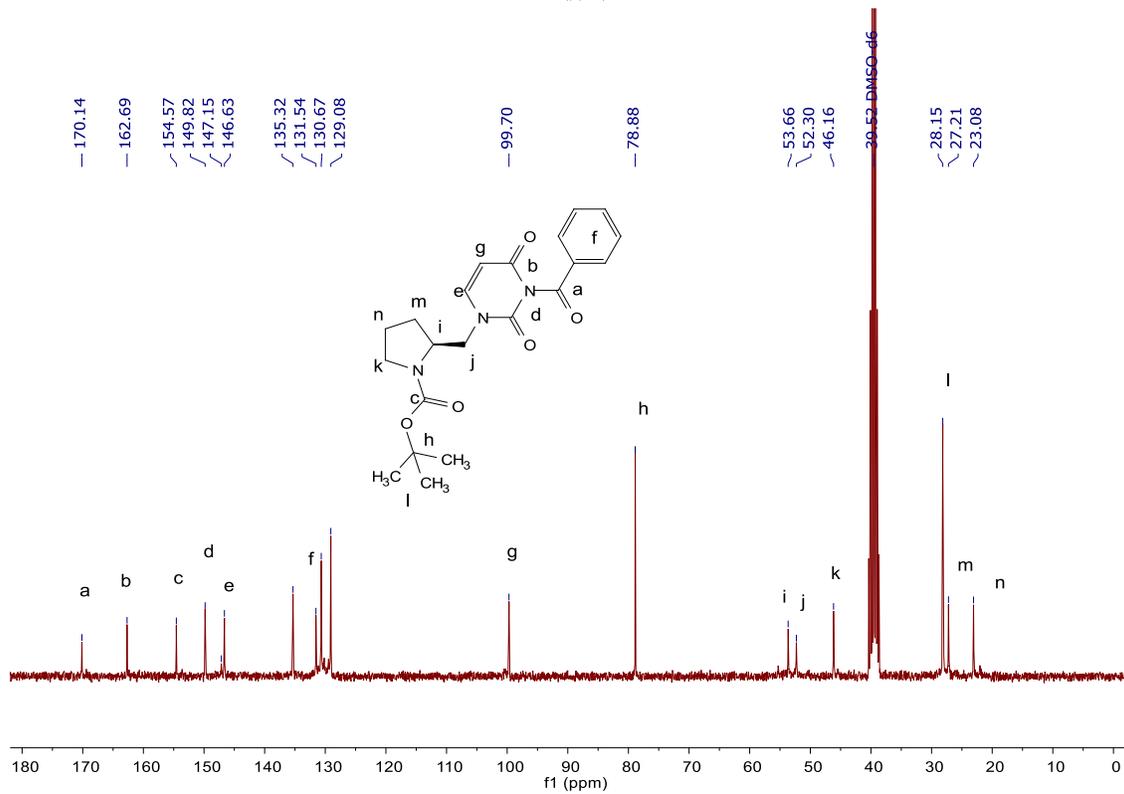
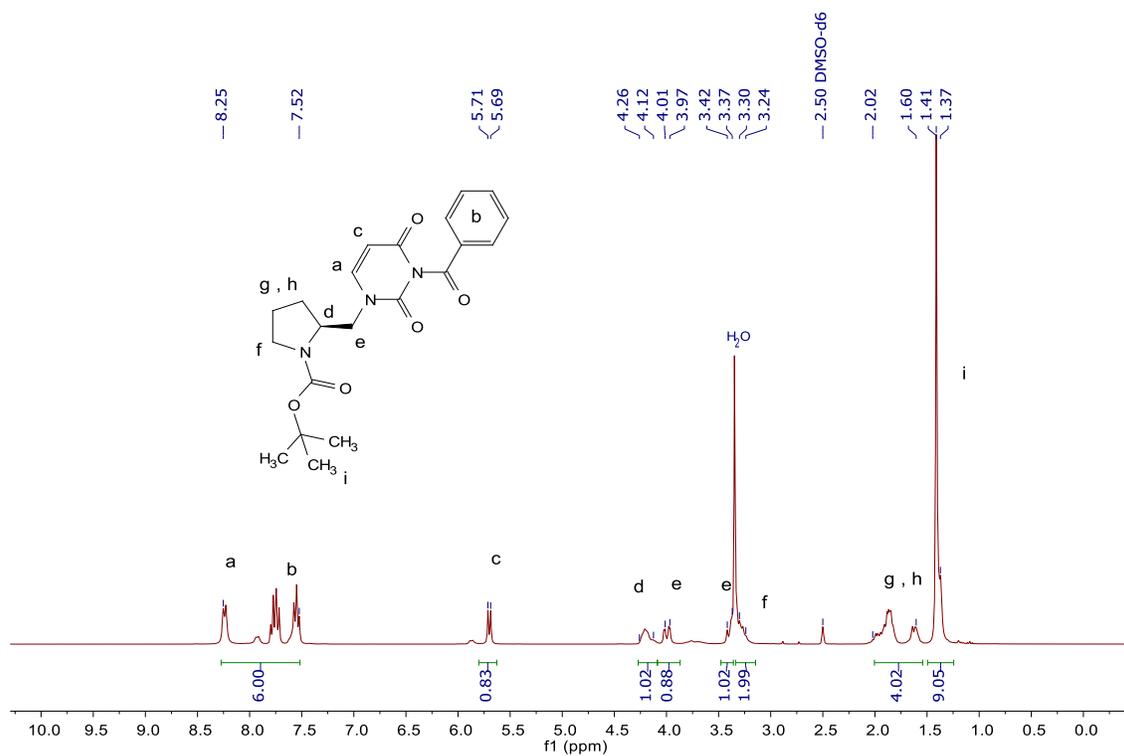


Figura 50. RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de 24a, (DMSO-d<sub>6</sub>, 300/75 MHz).

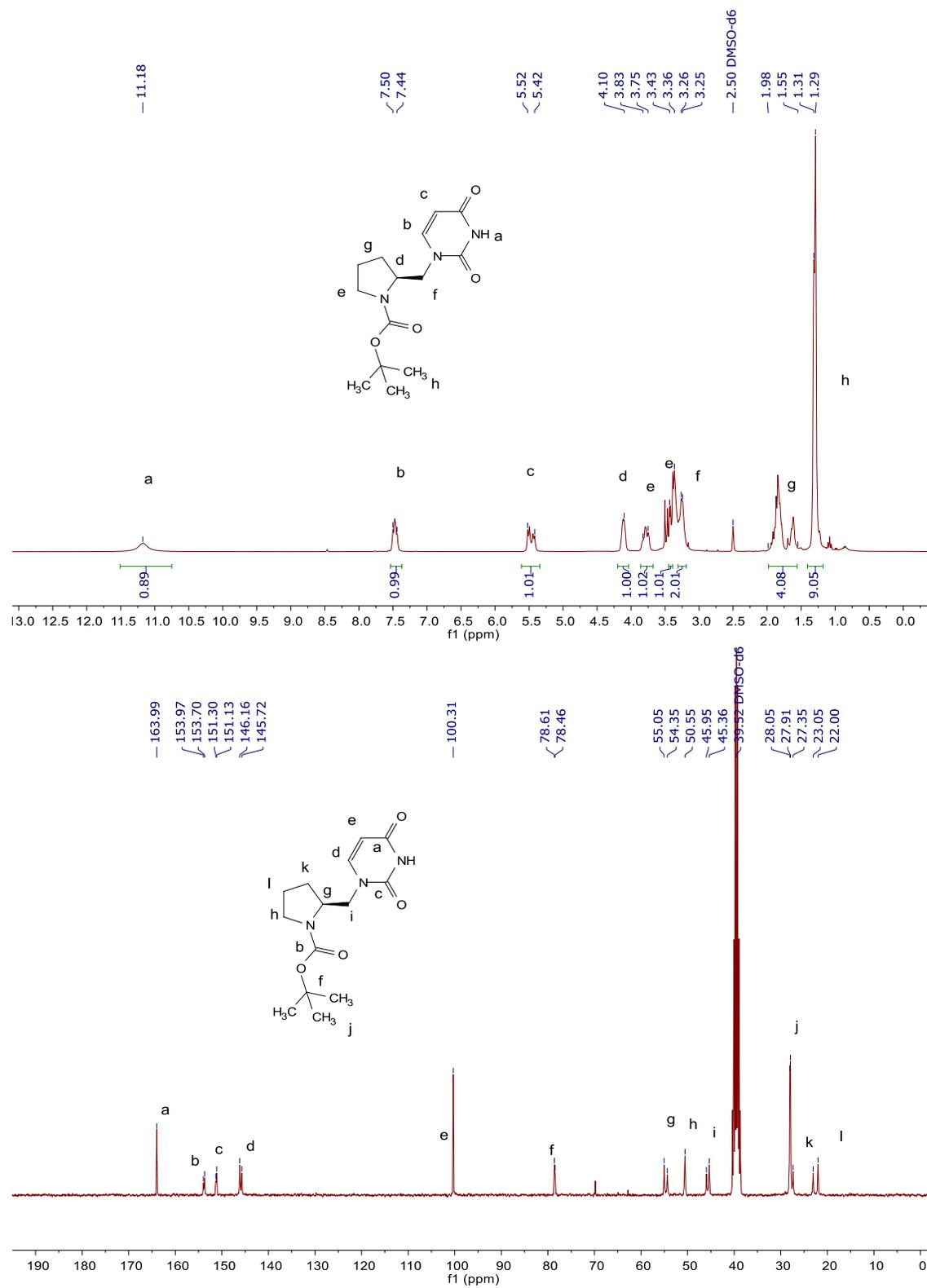


Figura 51. RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C de **24a**, (DMSO-d<sub>6</sub>, 300/75 MHz, mezcla de rotámeros).

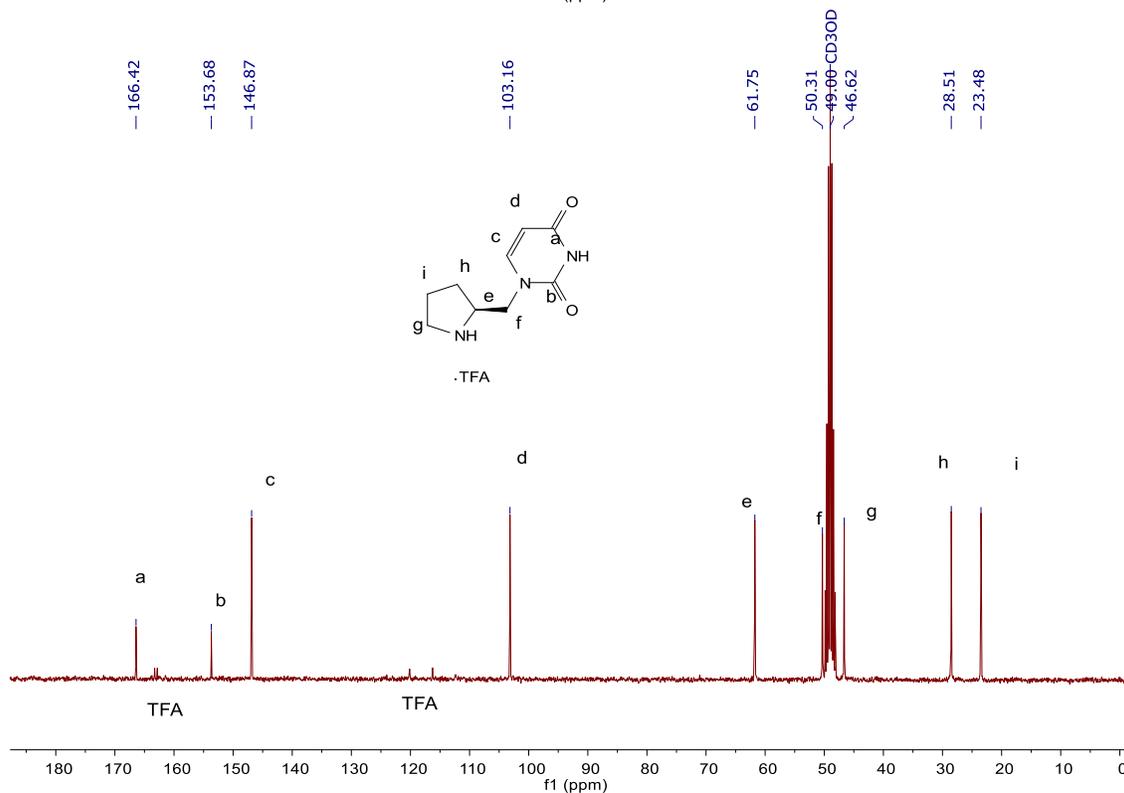
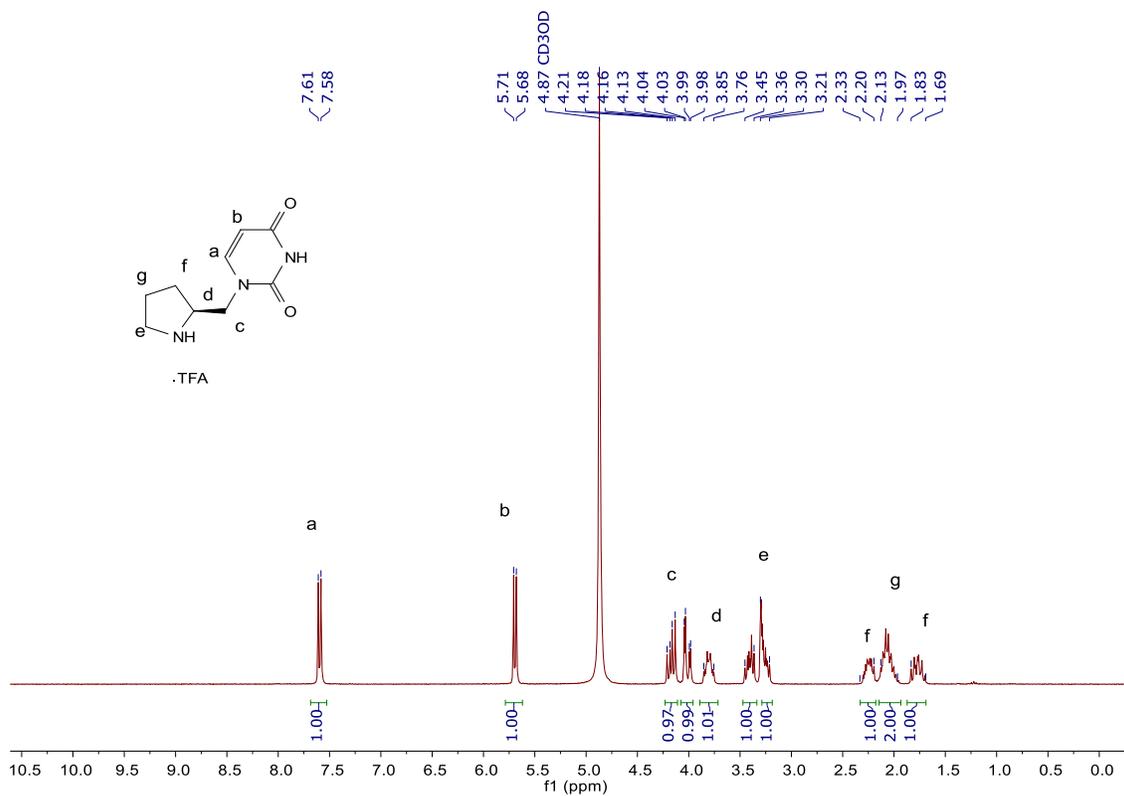


Figura 52. RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de **4**, (MeOH- $d_4$ , 300/75 MHz).

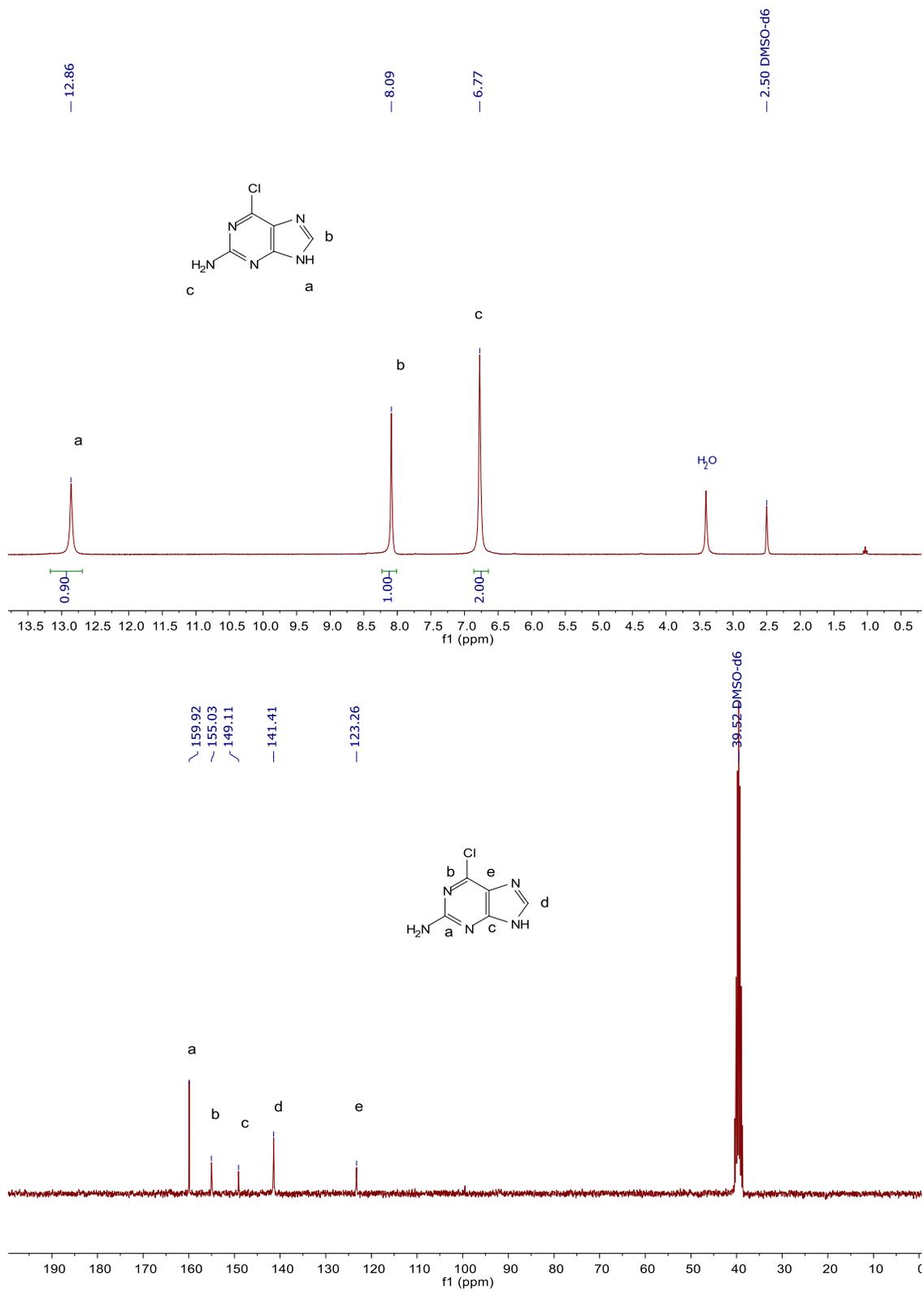
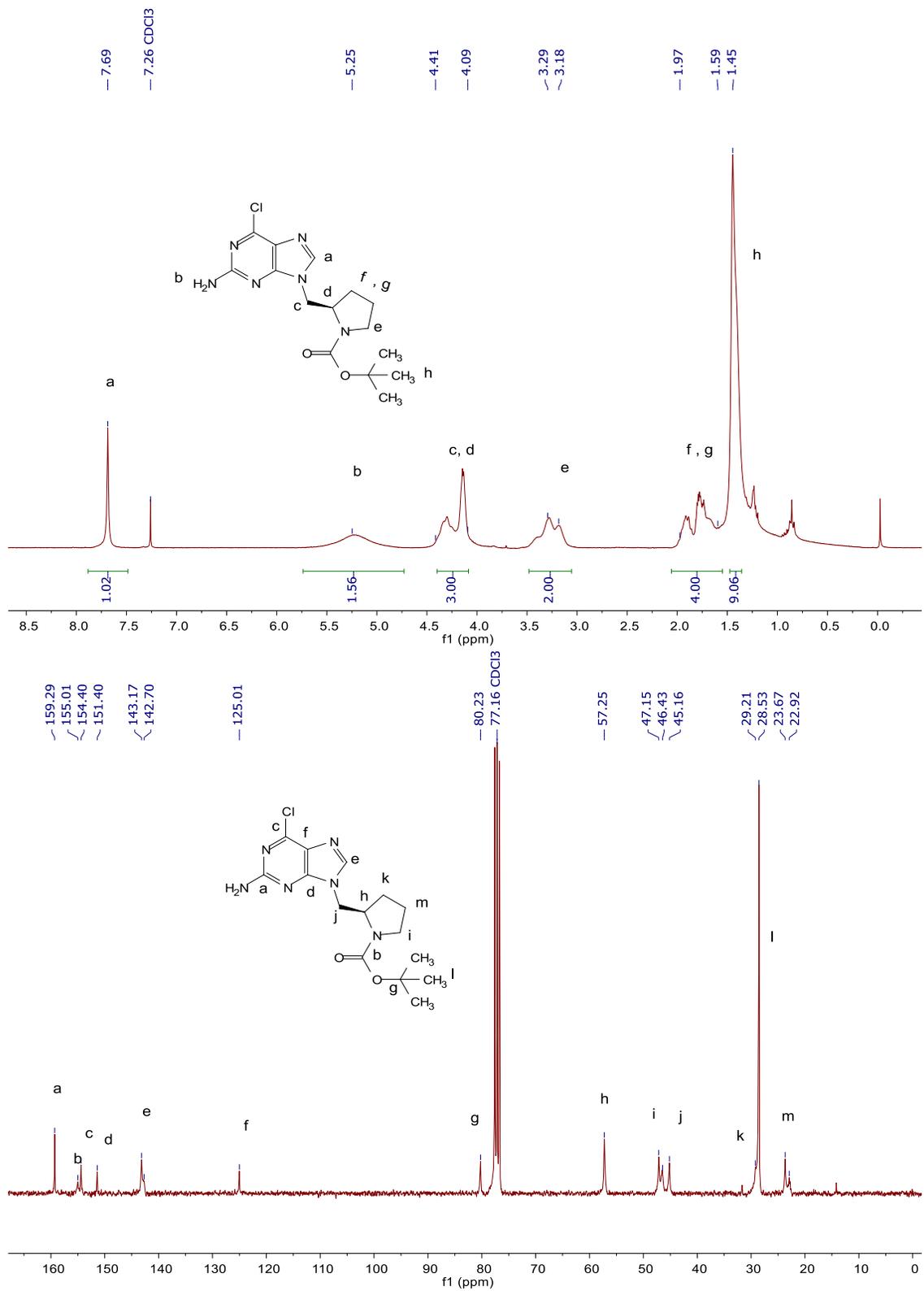


Figura 53. RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de **25**, (DMSO- $d_6$ , 300/75 MHz).



**Figura 54.** RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de **26a**, ( $\text{CDCl}_3$ , 300/75 MHz, mezcla de rotámeros).

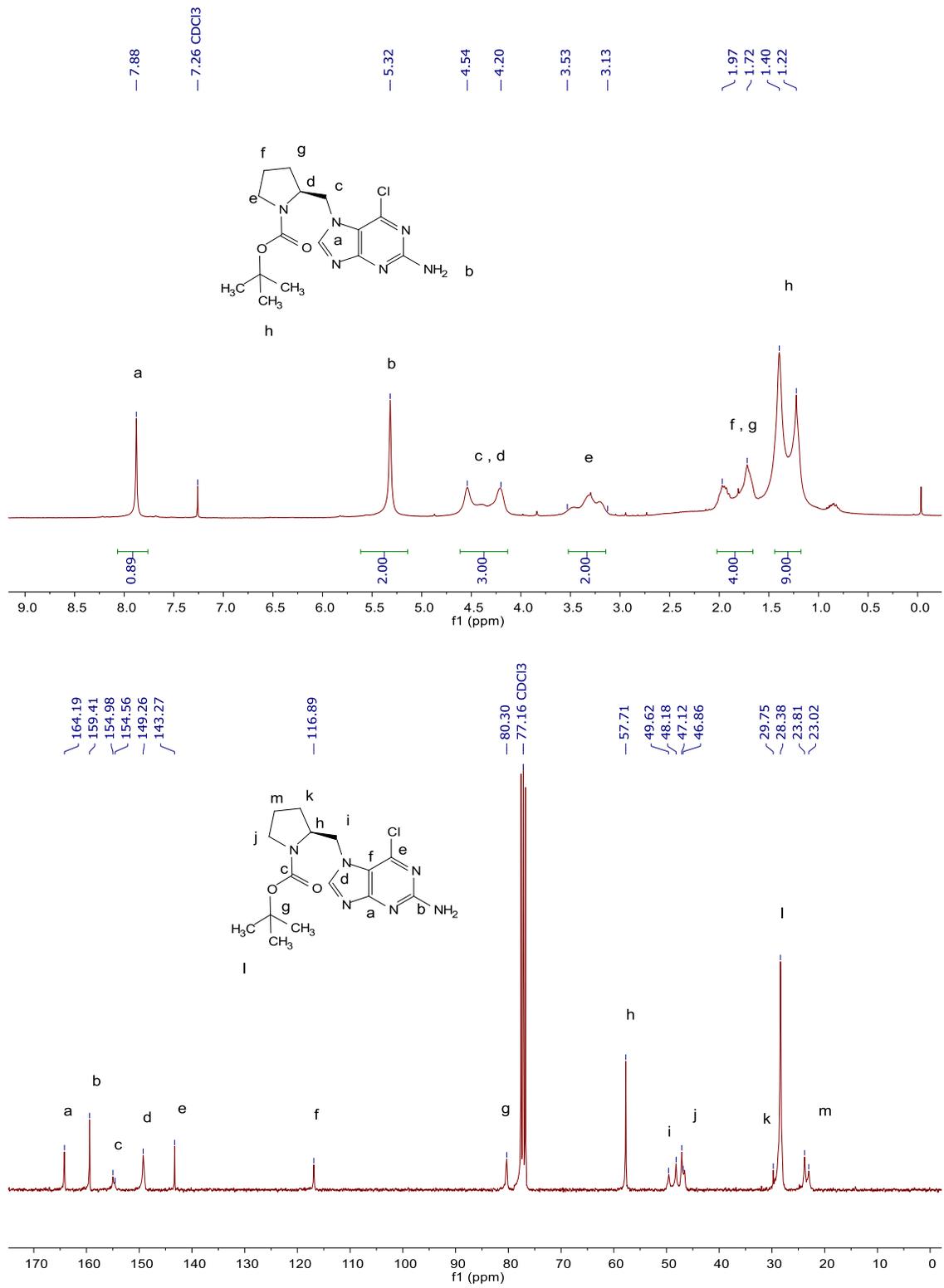


Figura 55. RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C de **26b**, (CDCl<sub>3</sub>, 300/75 MHz).

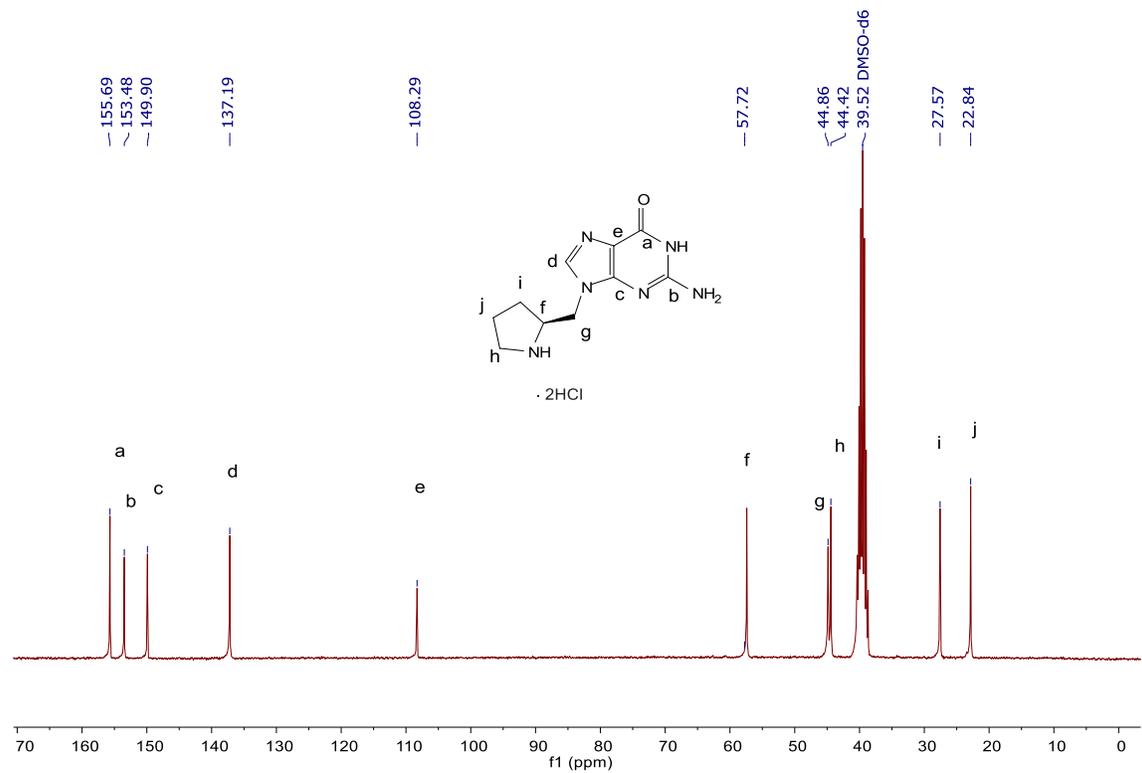
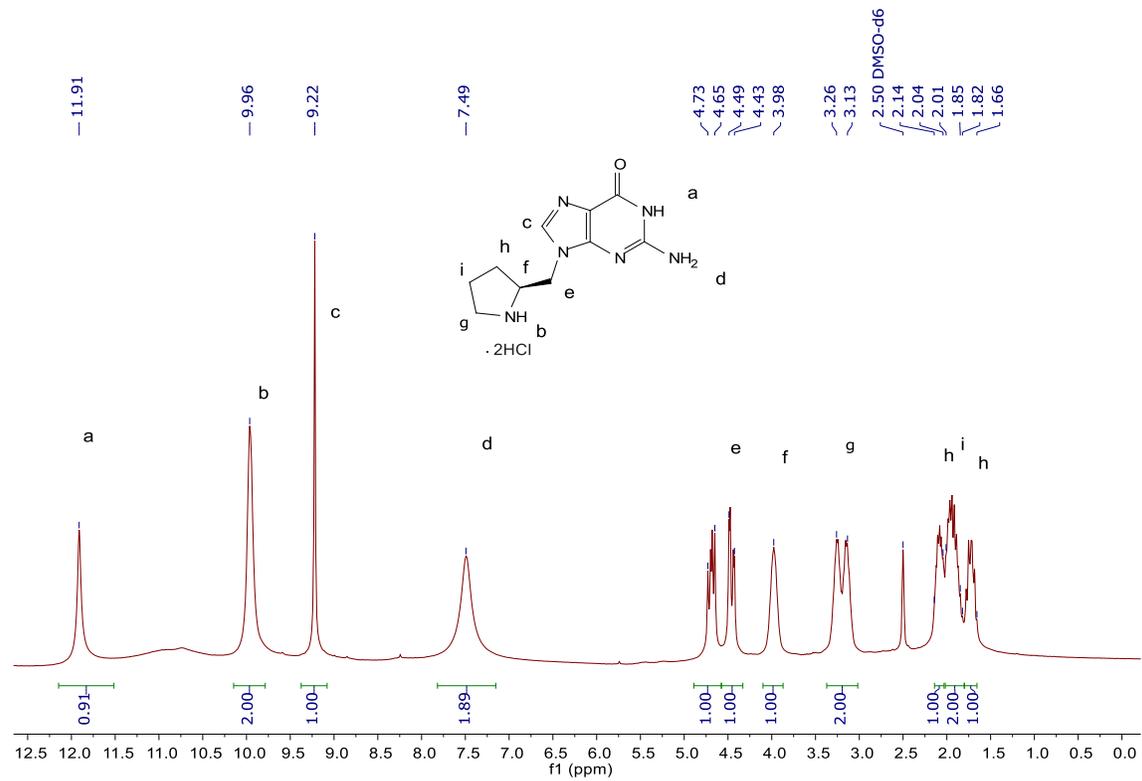


Figura 56. RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C de **5**, (DMSO-d<sub>6</sub>, 300/75 MHz).

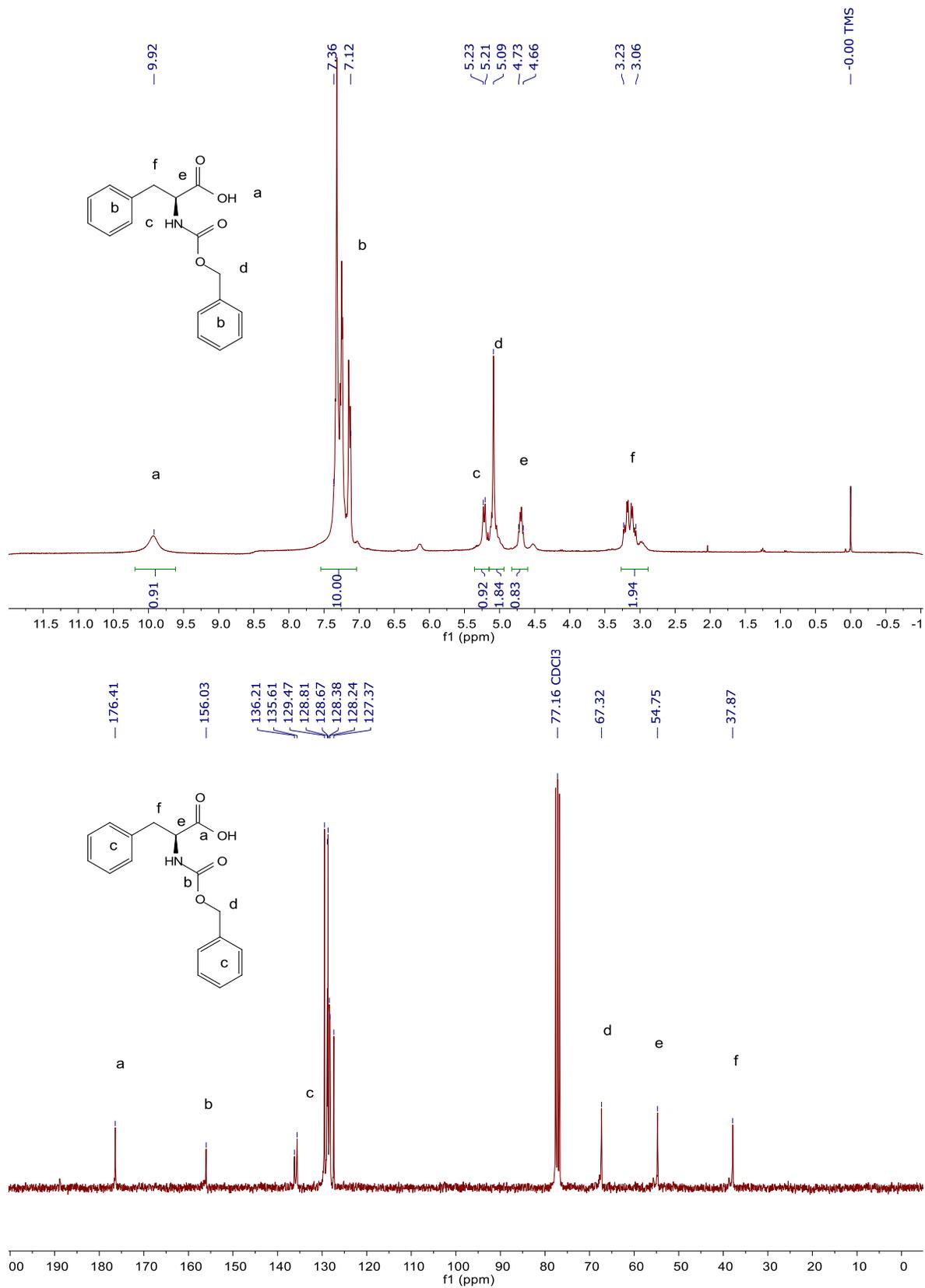


Figura 57. RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C de Phe-Cbz, (CDCl<sub>3</sub>, 300/75 MHz).

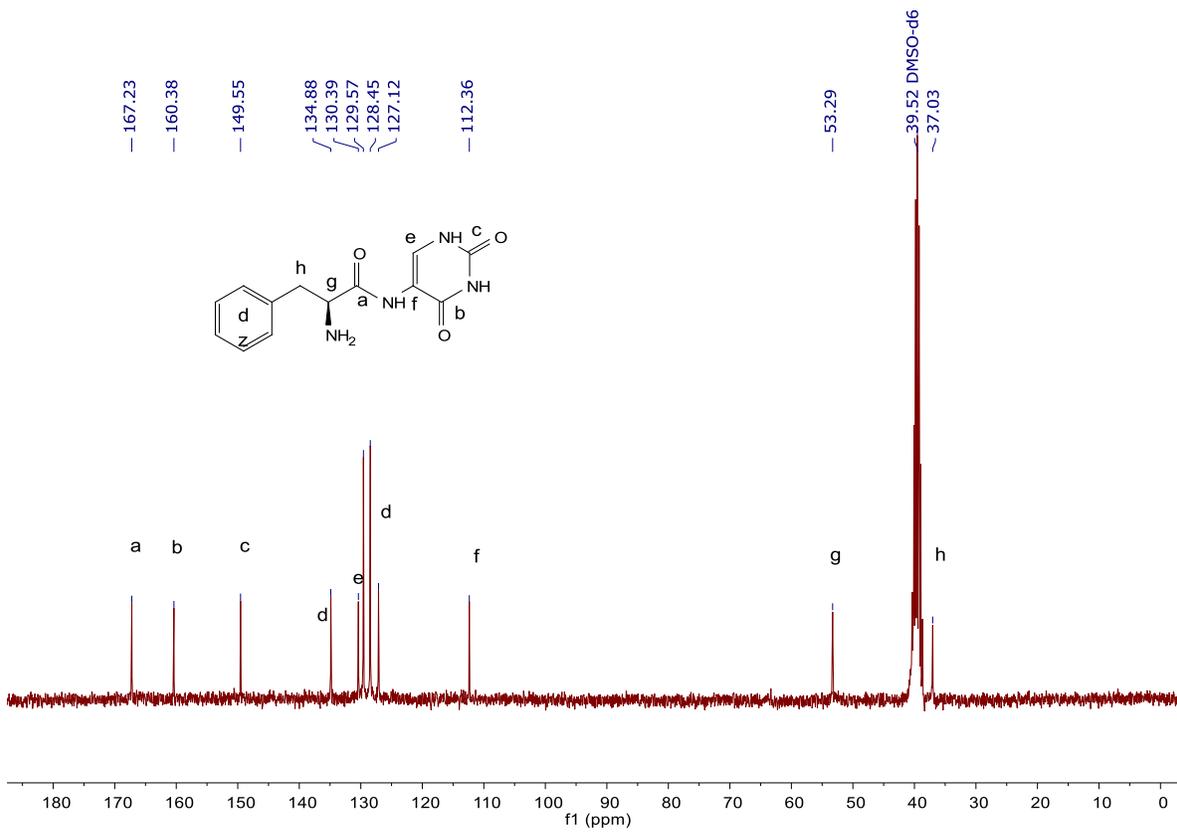
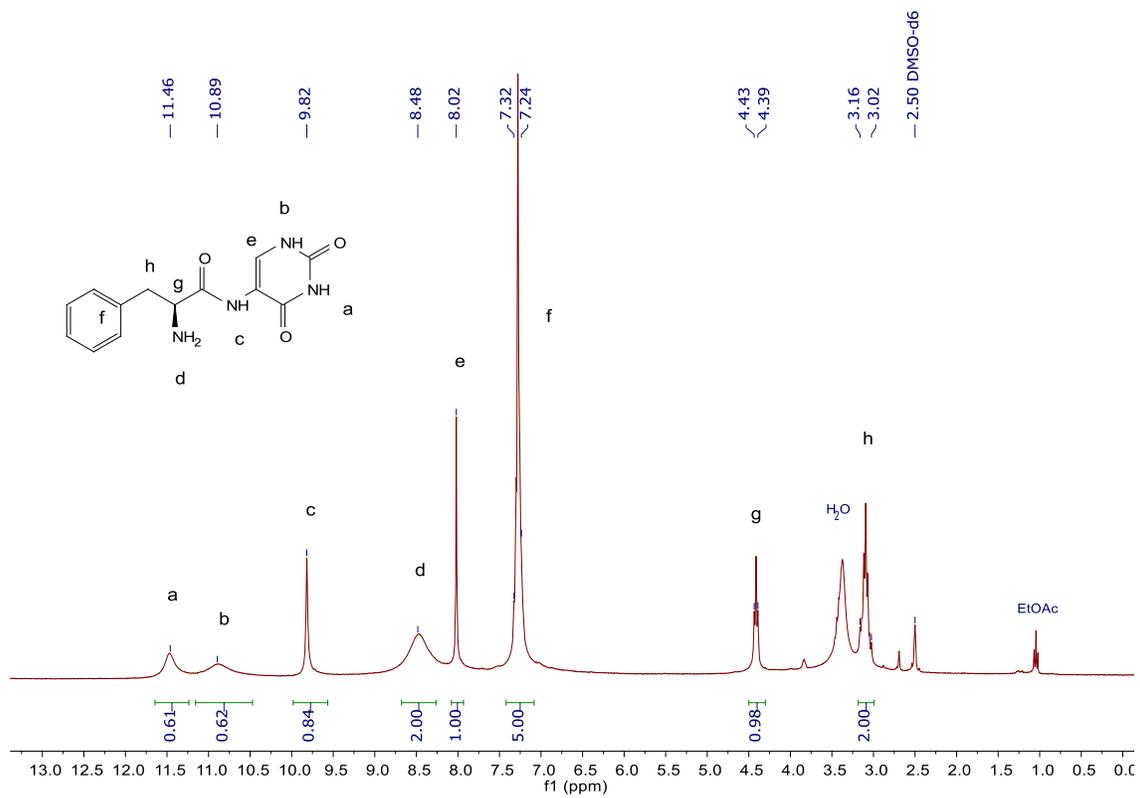
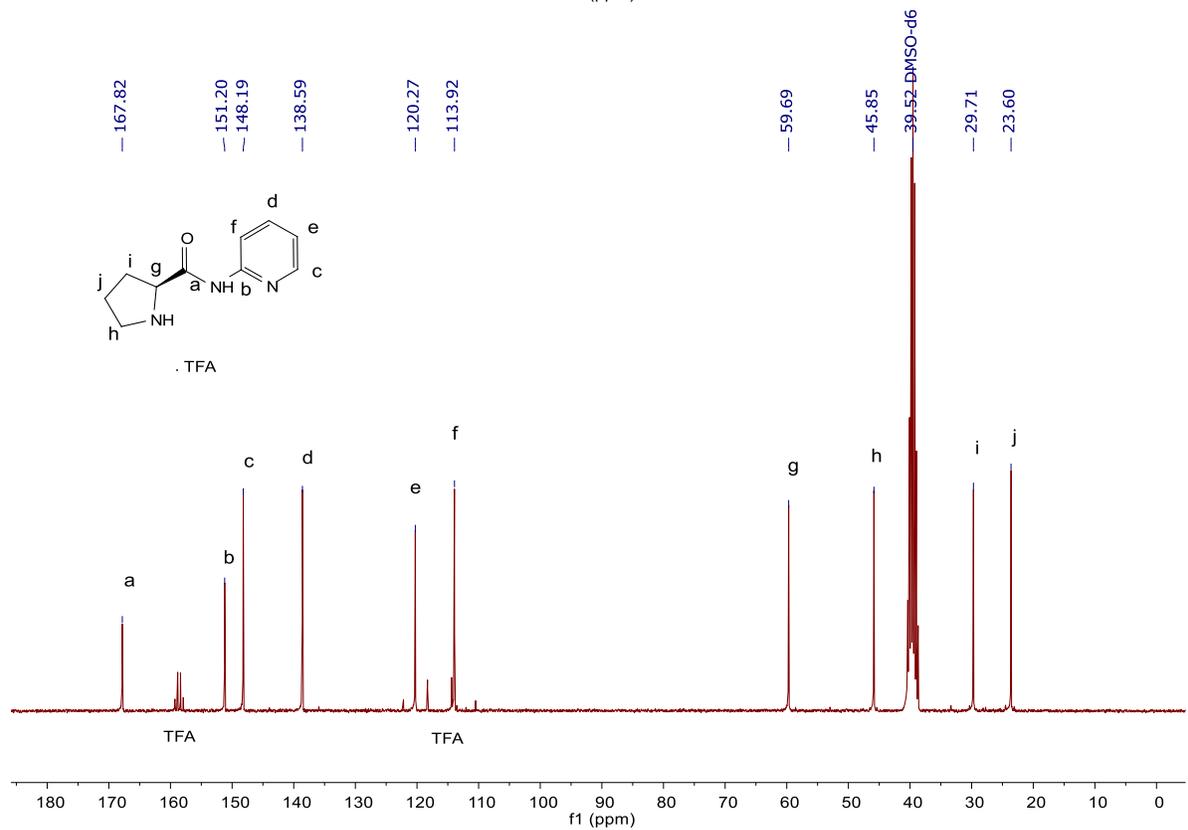
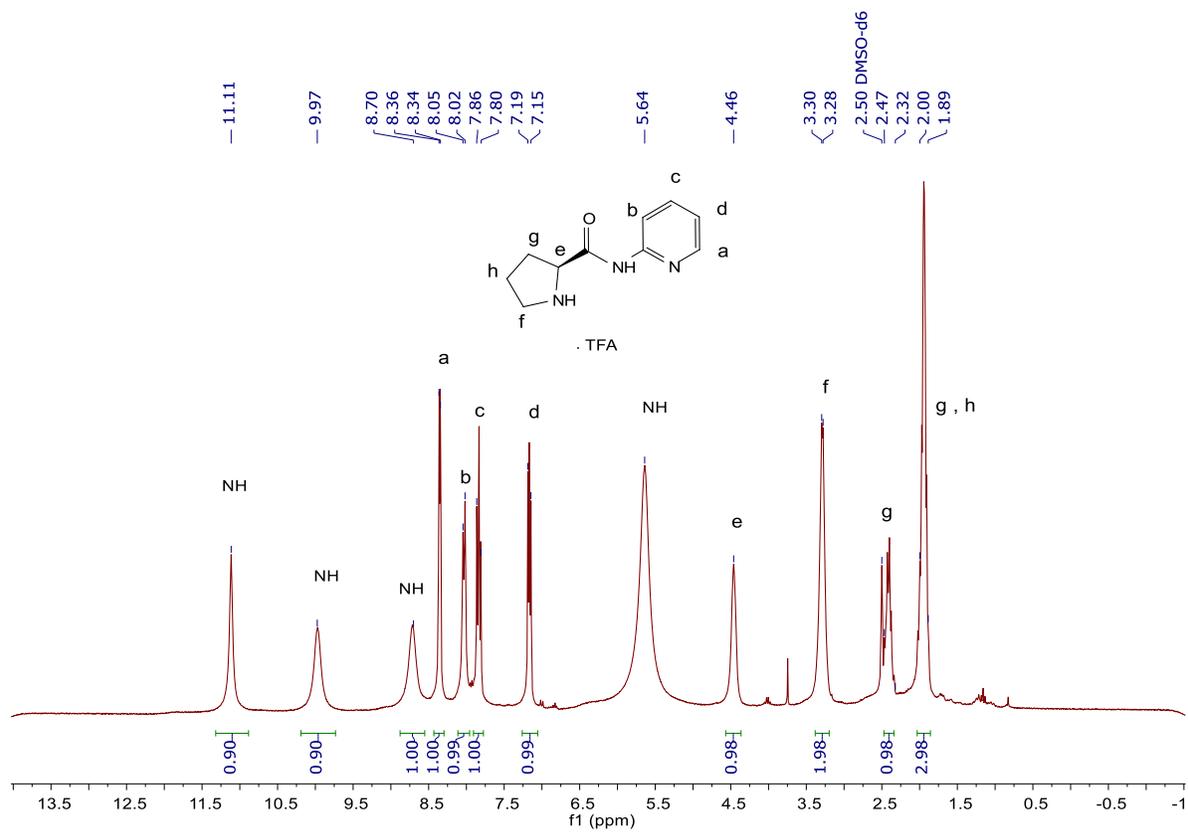


Figura 58. RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de 7, (DMSO-d<sub>6</sub>, 300/75 MHz).





**Figura 60.** RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de **8a**, (DMSO- $d_6$ , 300/75 MHz).

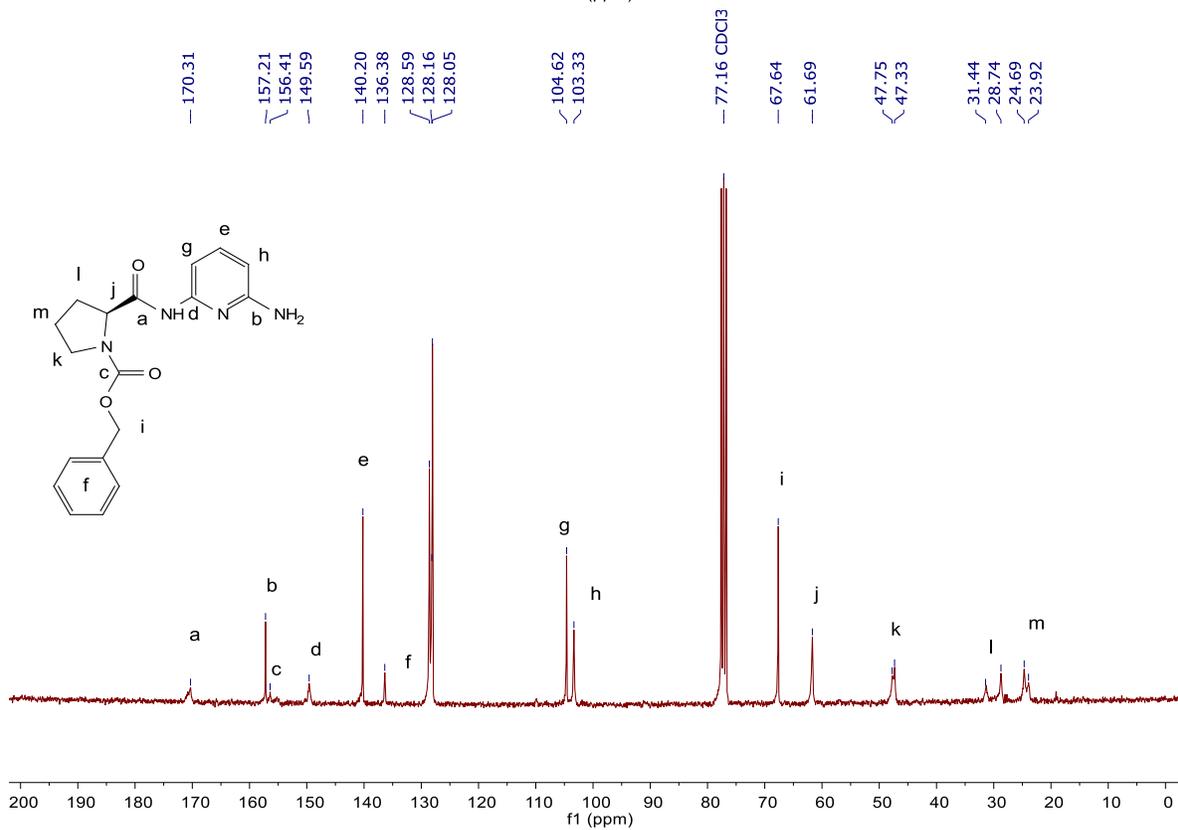
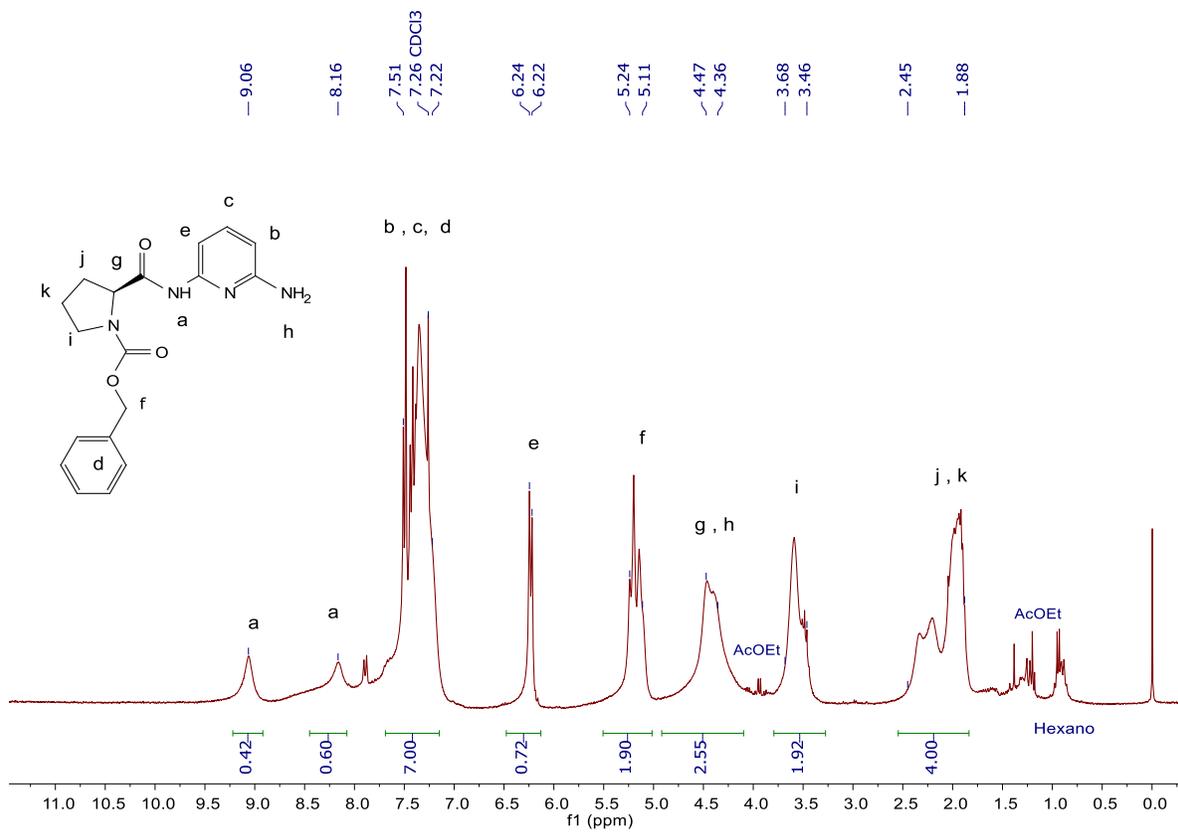
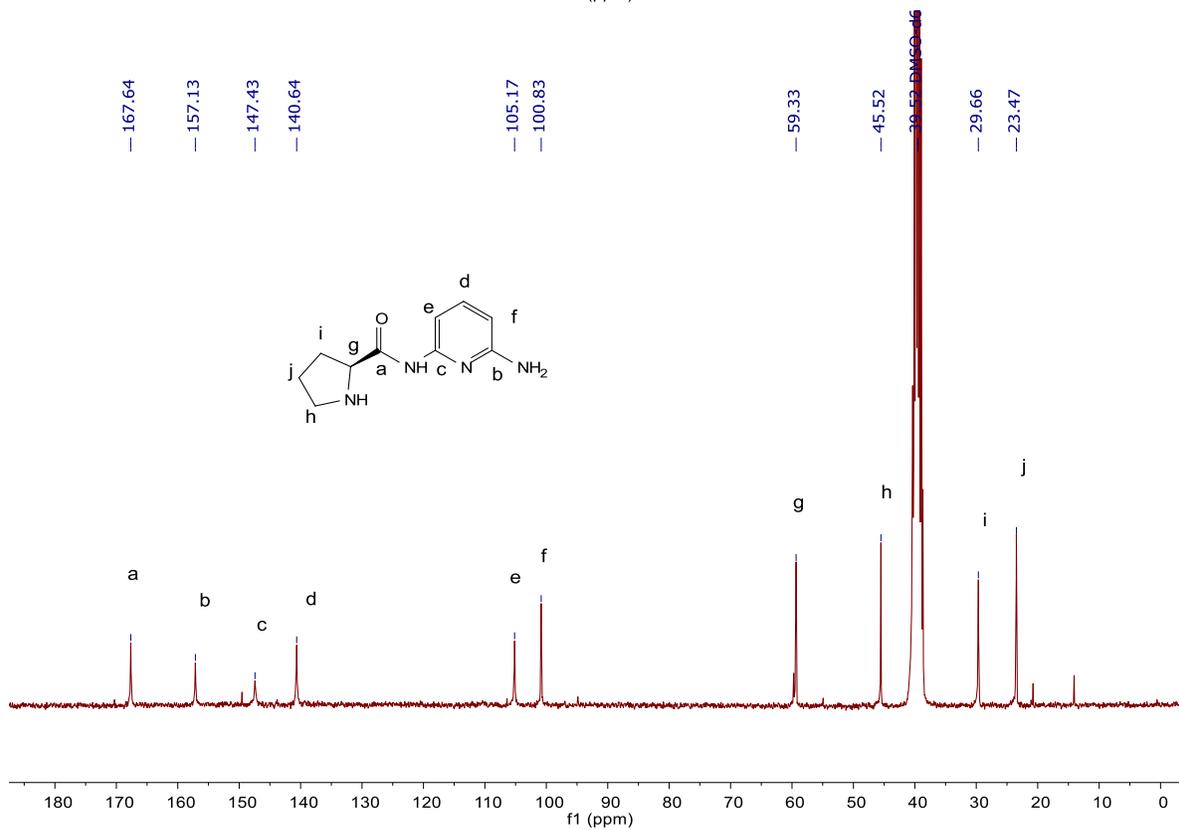
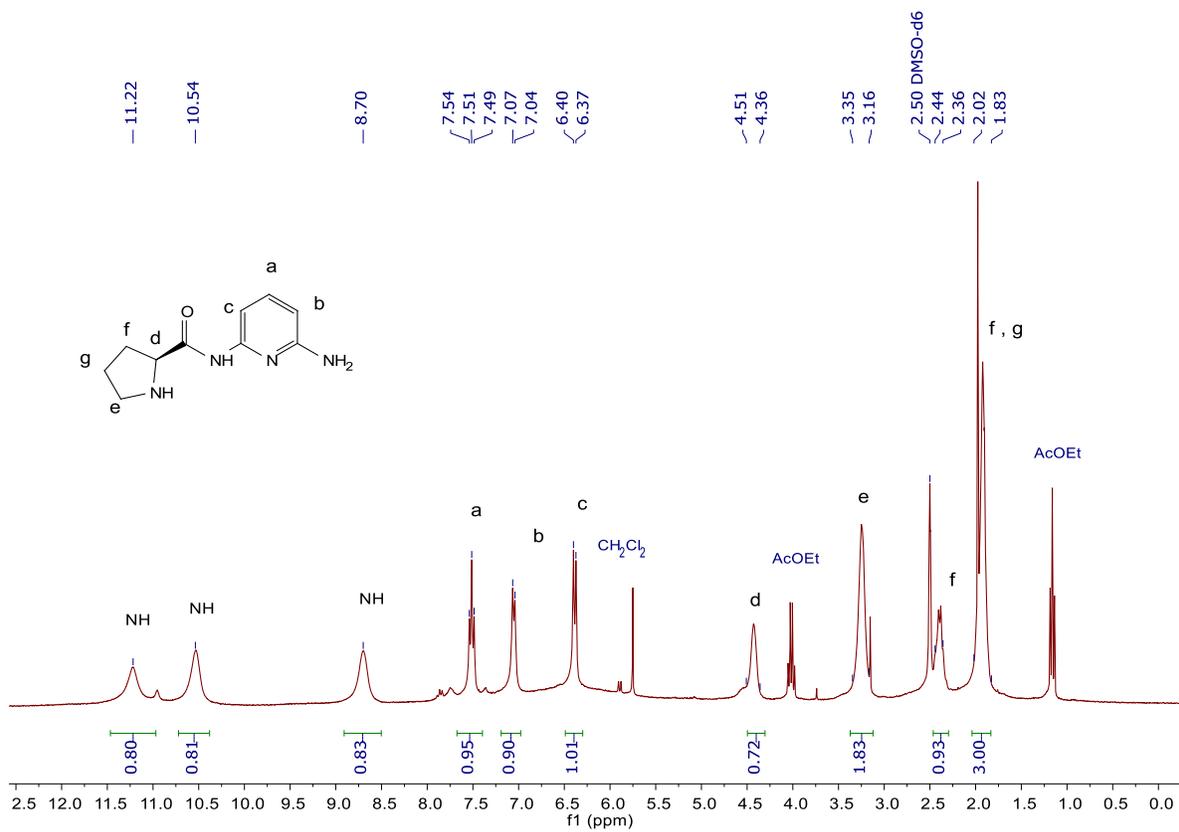
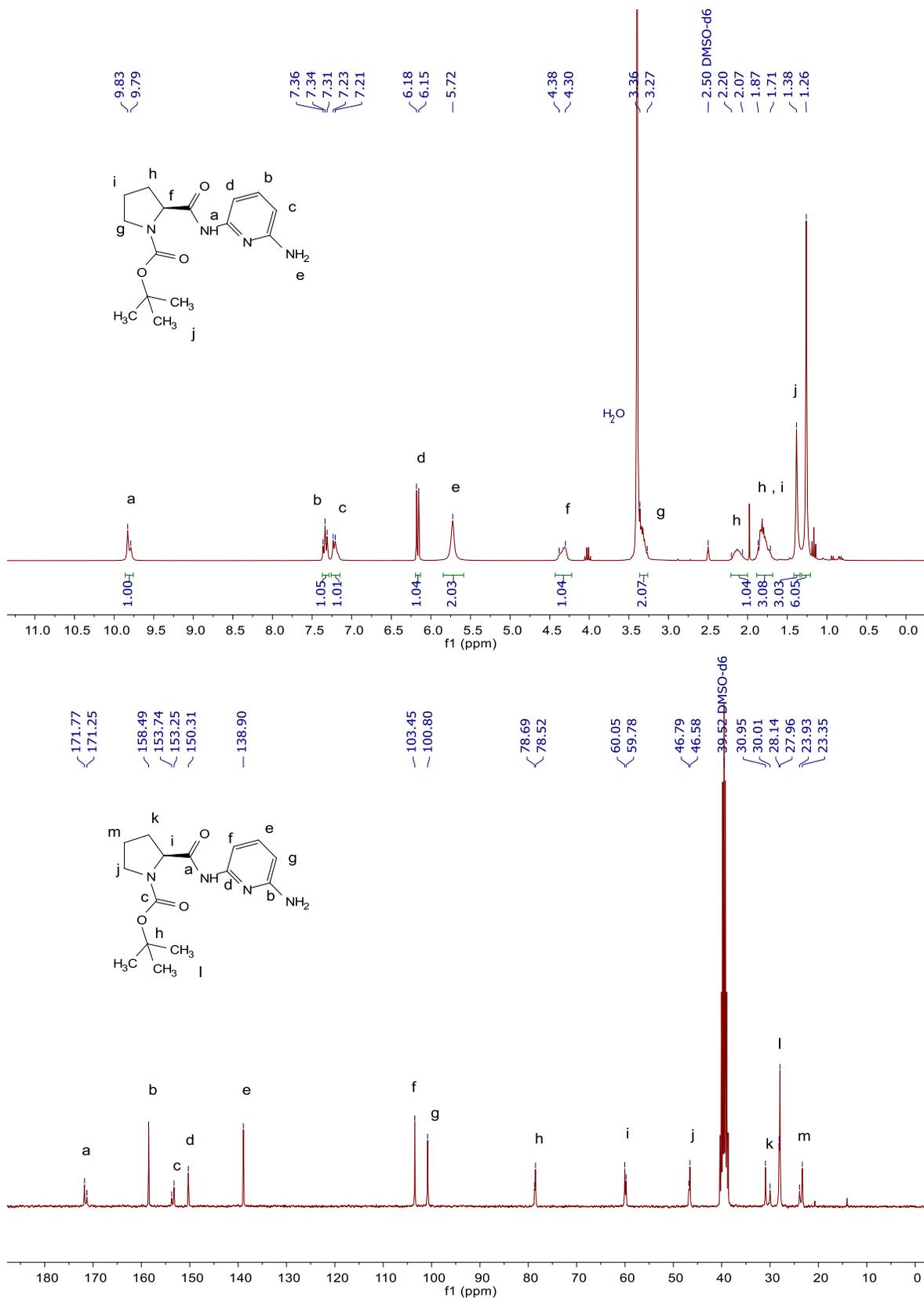


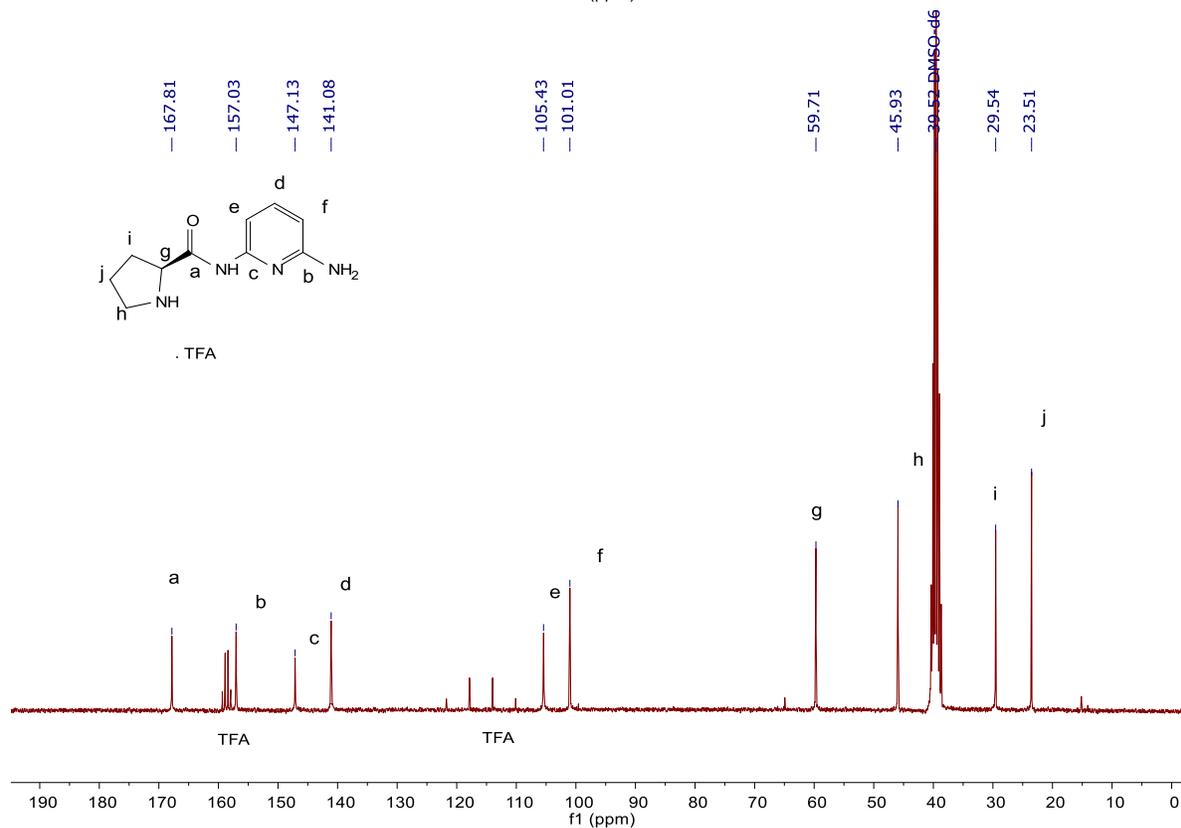
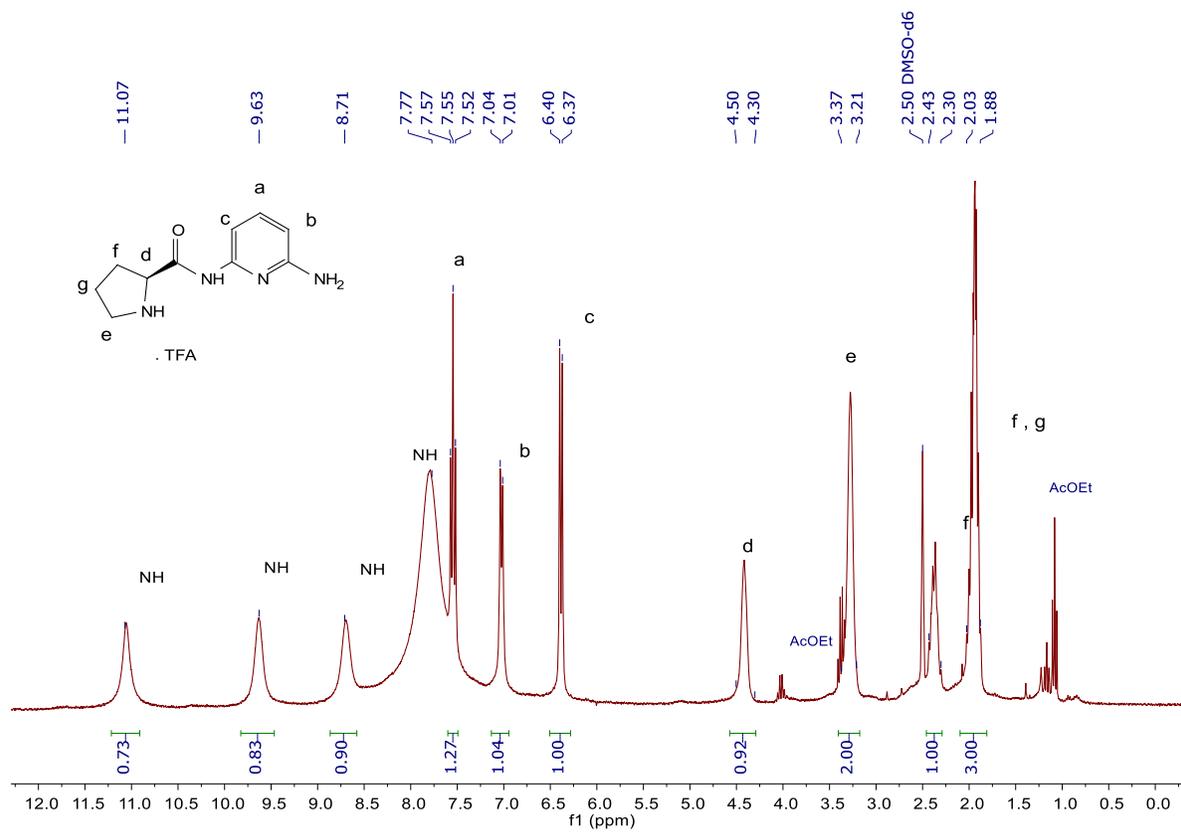
Figura 61. RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C de 28b, (DMSO-d<sub>6</sub>, 300/75 MHz).



**Figura 62.** RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C de **8b** base libre, (DMSO-d<sub>6</sub>, 300/75 MHz).



**Figura 63.** RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C de **29**, (DMSO-d<sub>6</sub>, 300/75 MHz, mezcla de rotámeros).



**Figura 64.** RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C de **8b**, (DMSO-d<sub>6</sub>, 300/75 MHz).

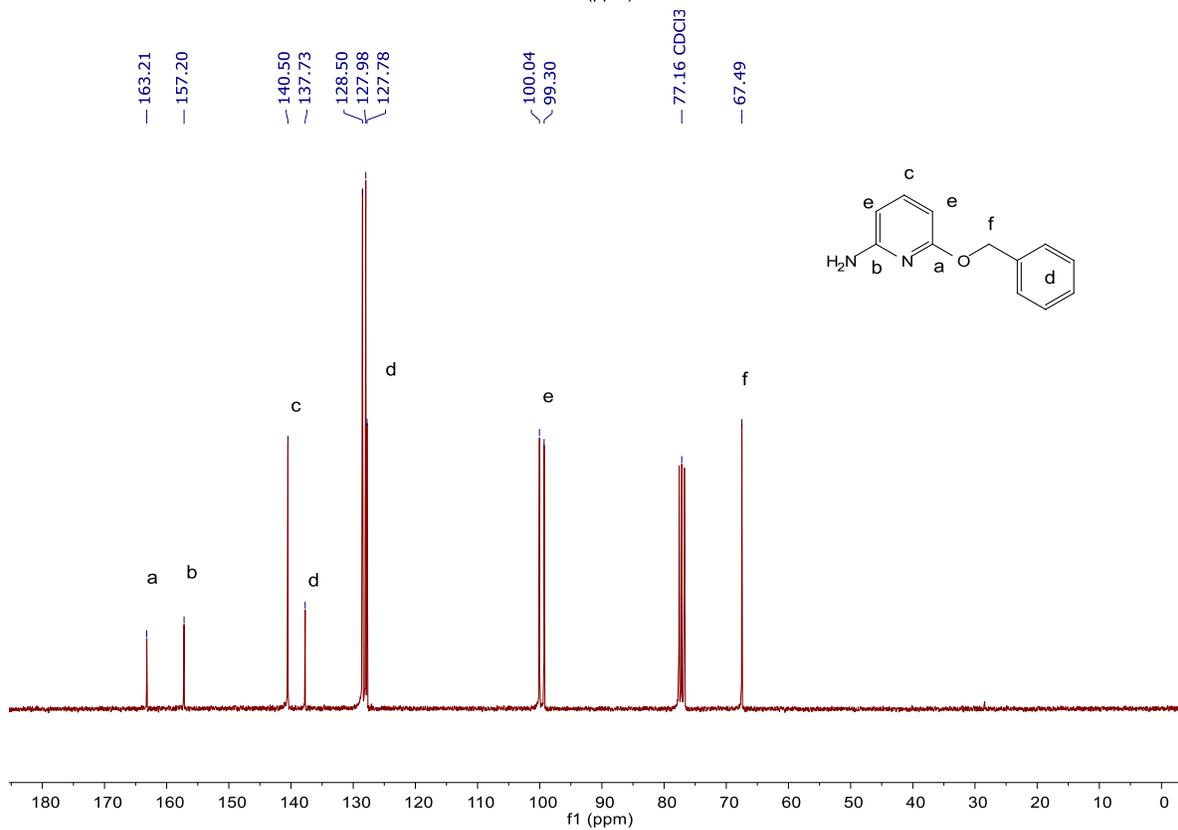
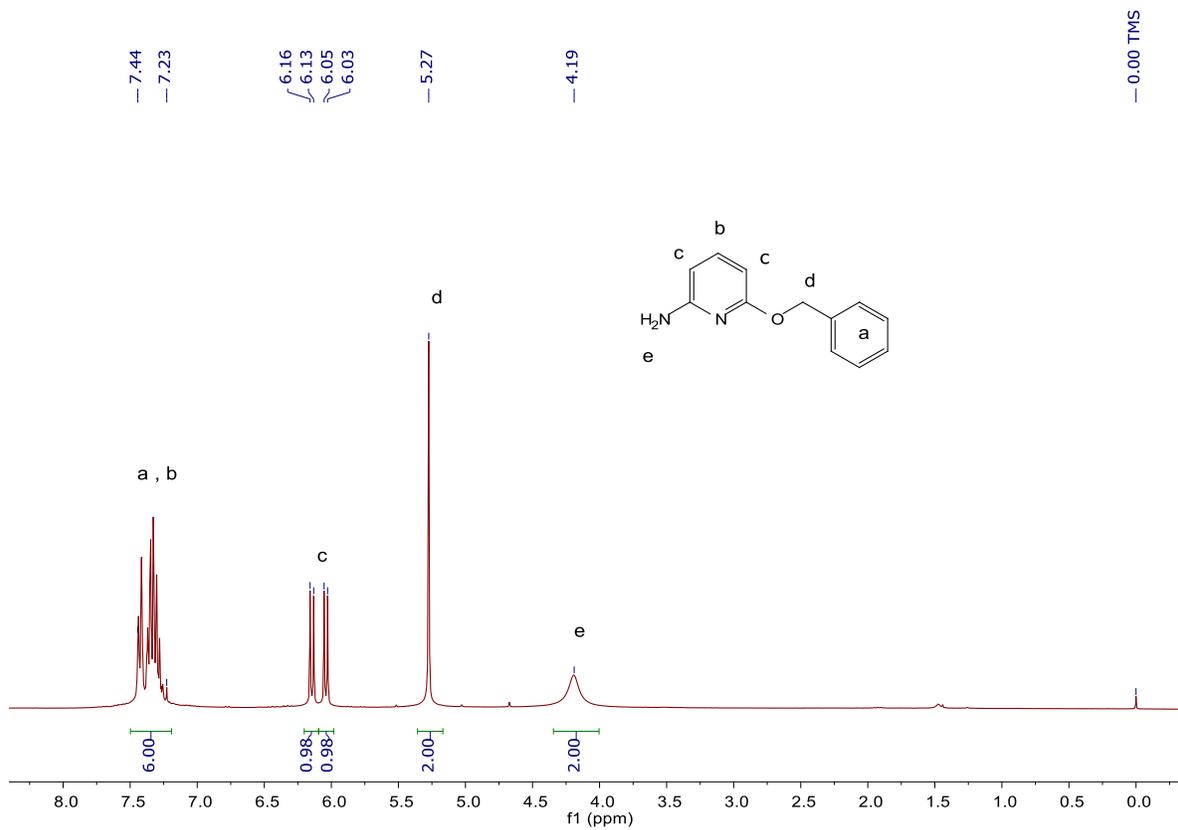


Figura 65. RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C de **31**, (CDCl<sub>3</sub>, 300/75 MHz).

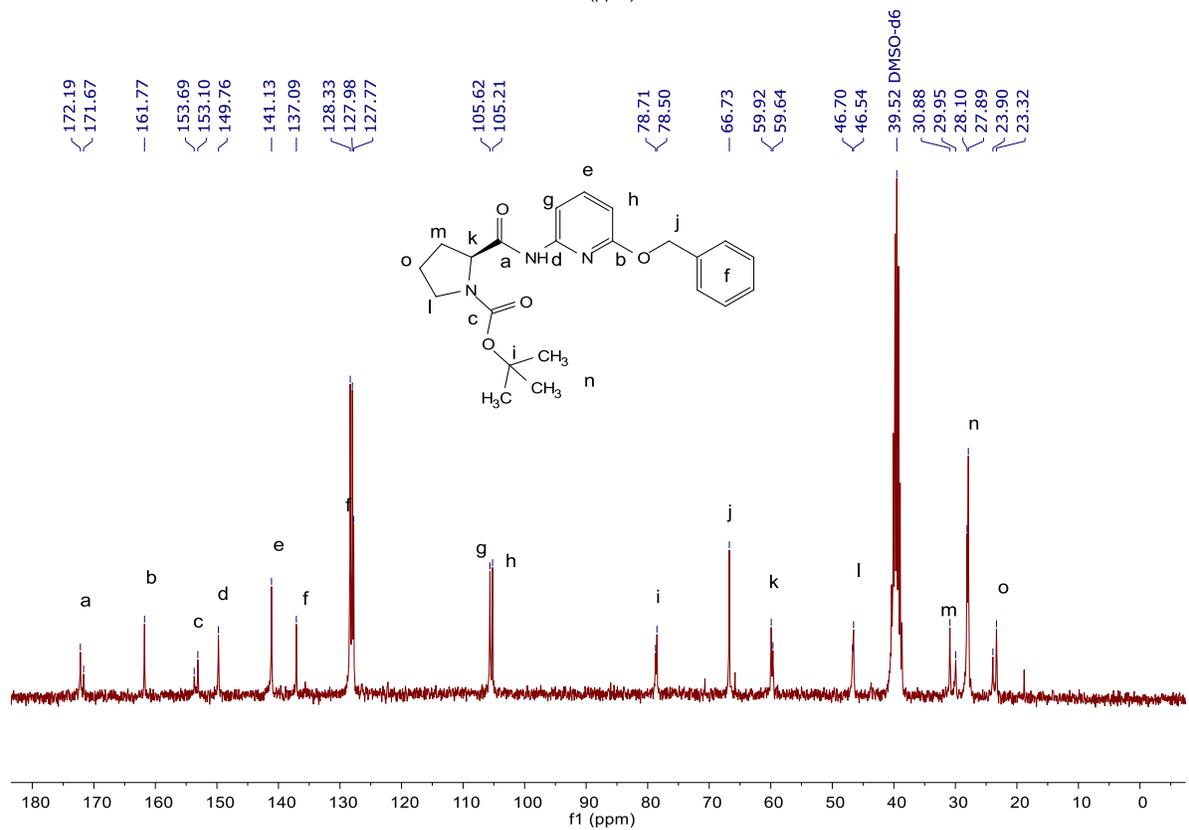
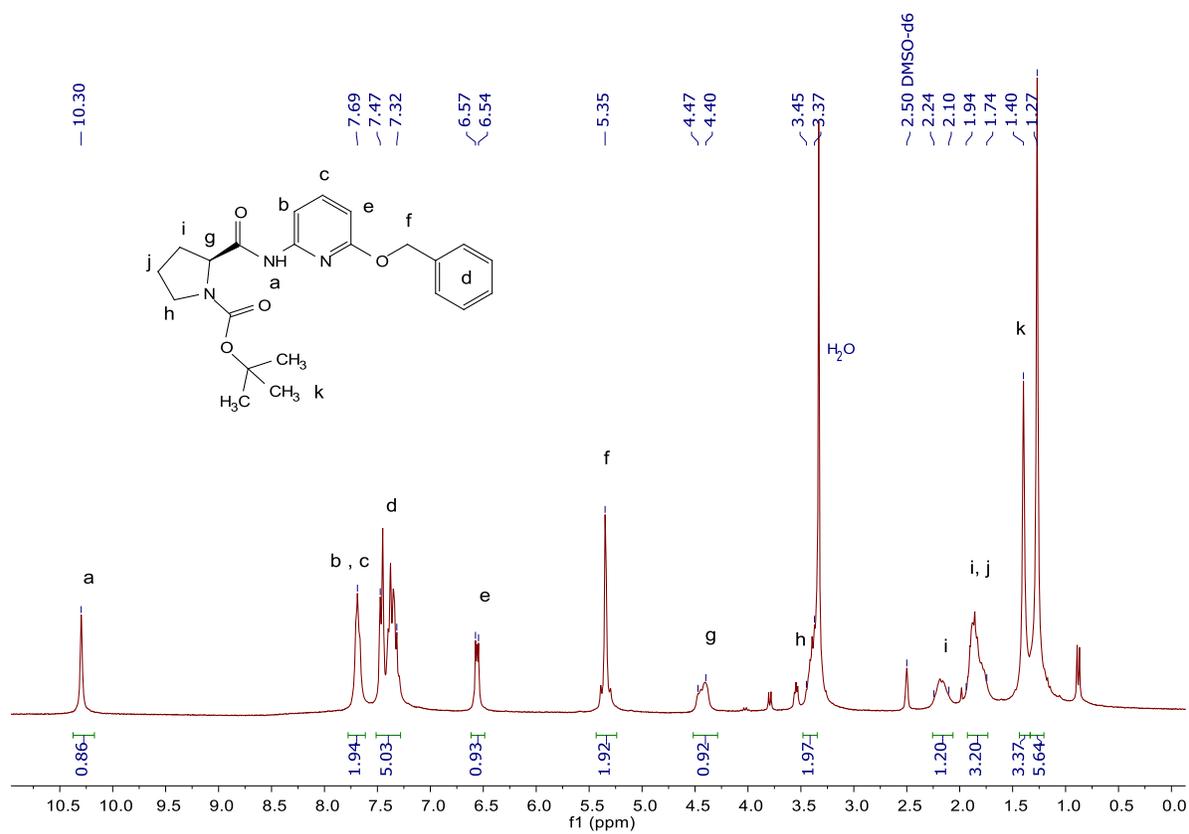
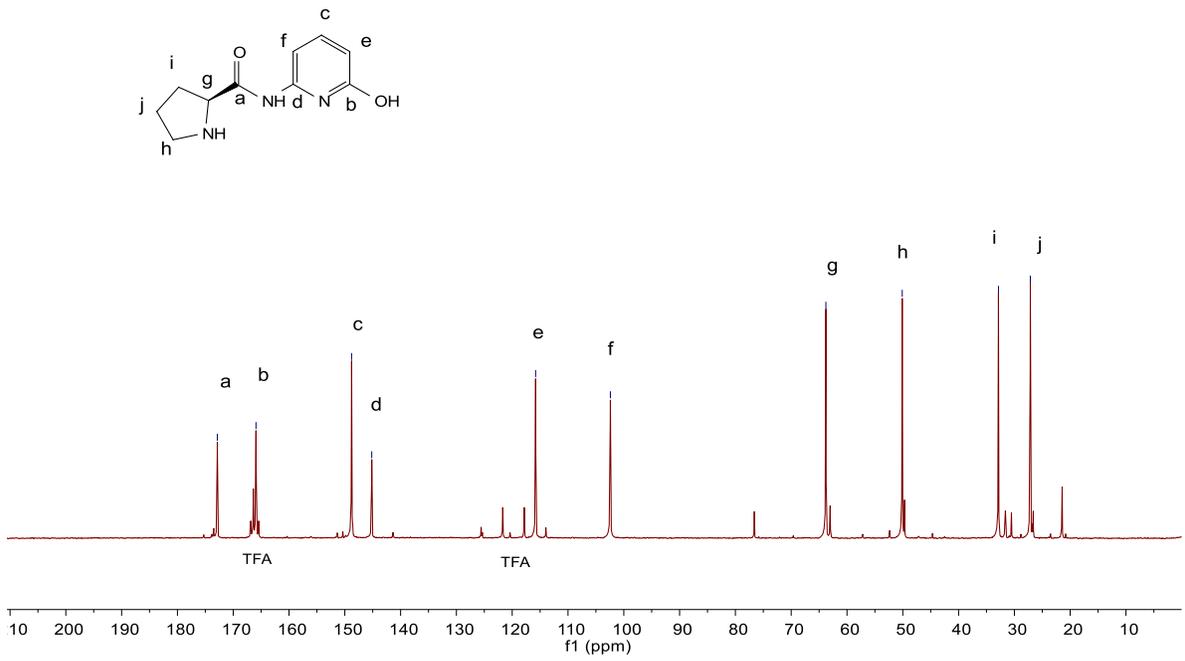
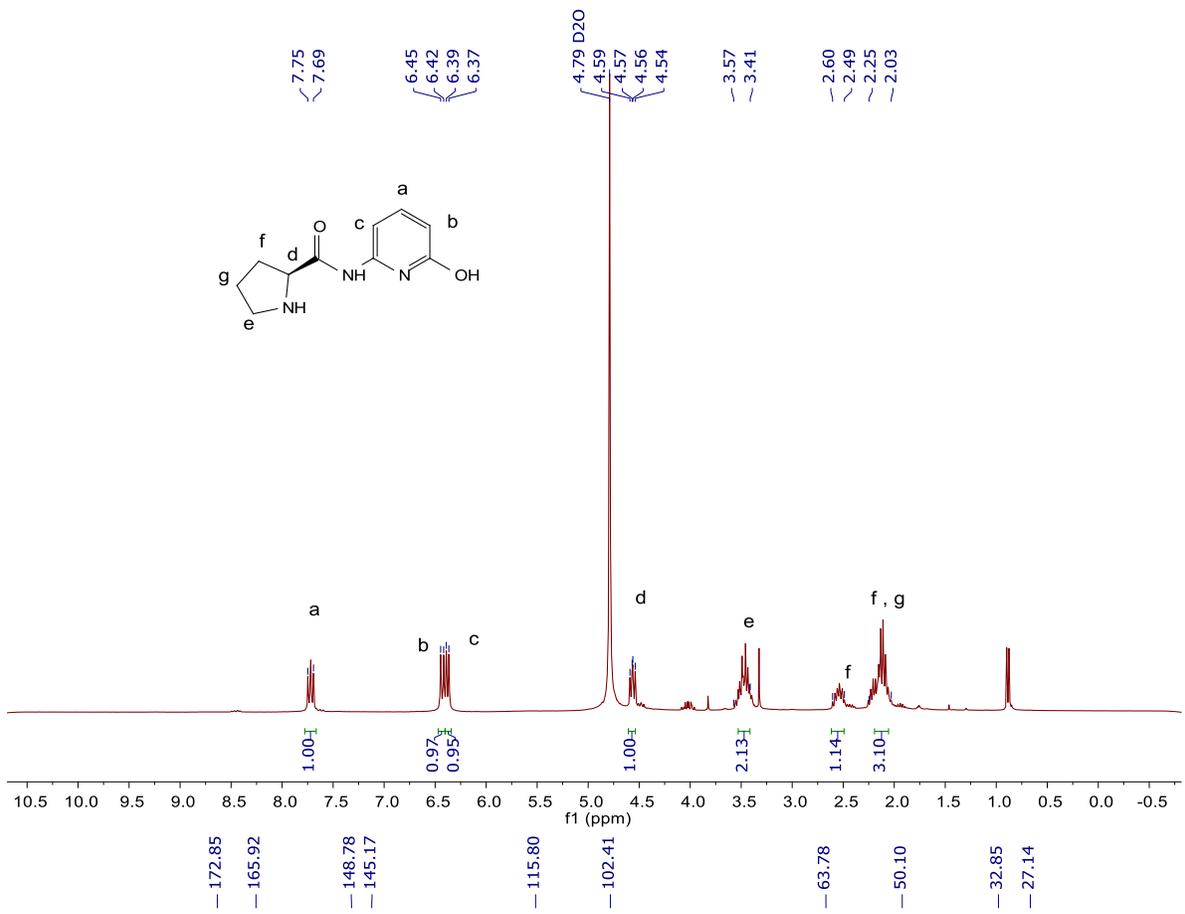


Figura 66. RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de 32, (DMSO- $d_6$ , 300/75 MHz).



**Figura 67.** RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C de **8c**, (D<sub>2</sub>O, 300/75 MHz).



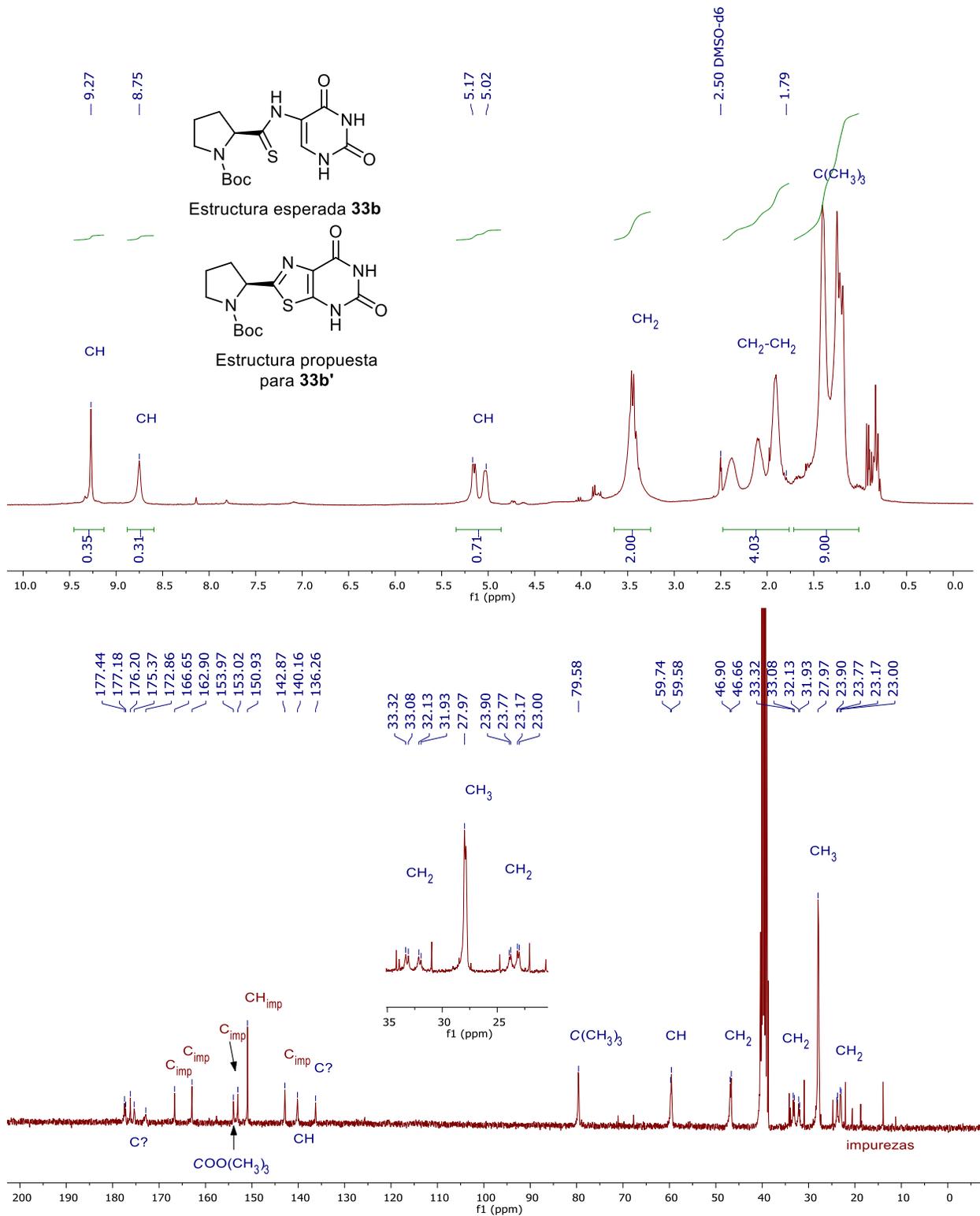


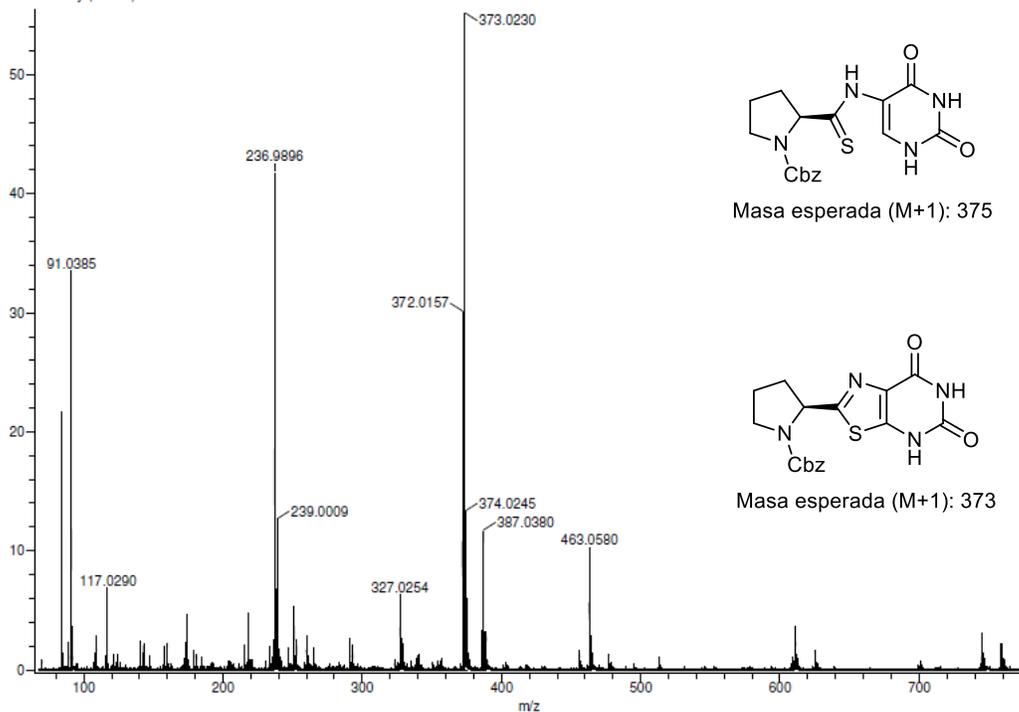
Figura 69. RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C de 33b', (DMSO-d<sub>6</sub>, 300/75 MHz).

Experiment Title: -  
Creation Parameters: Average(MS[1] Time:0.67..0.83)  
Comment: Dr Hernandez Marcos

Acq. Data Name: 3484 KR-43aa

Experiment Date/Time: 12/3/2014 8:41:36 AM

x10<sup>3</sup> Intensity (55180)



Experiment Date/Time: 11/9/2016 8:10:02 AM  
Creation Parameters: Average(MS[1] Time:0.23..0.25)  
Dr Hernandez Marcos/ Carmen Garcia-Javier Perez

Acq. Data Name: 3849 KR-T5Boc  
Ionization Mode:DART + :  
Instituto de Quimica-UNAM:

Operator Name: Carmen Garcia-Javier Perez: AccuTOF  
Instrument: JEOL The AccuTOF: JMS-T100LC

Intensity (%)

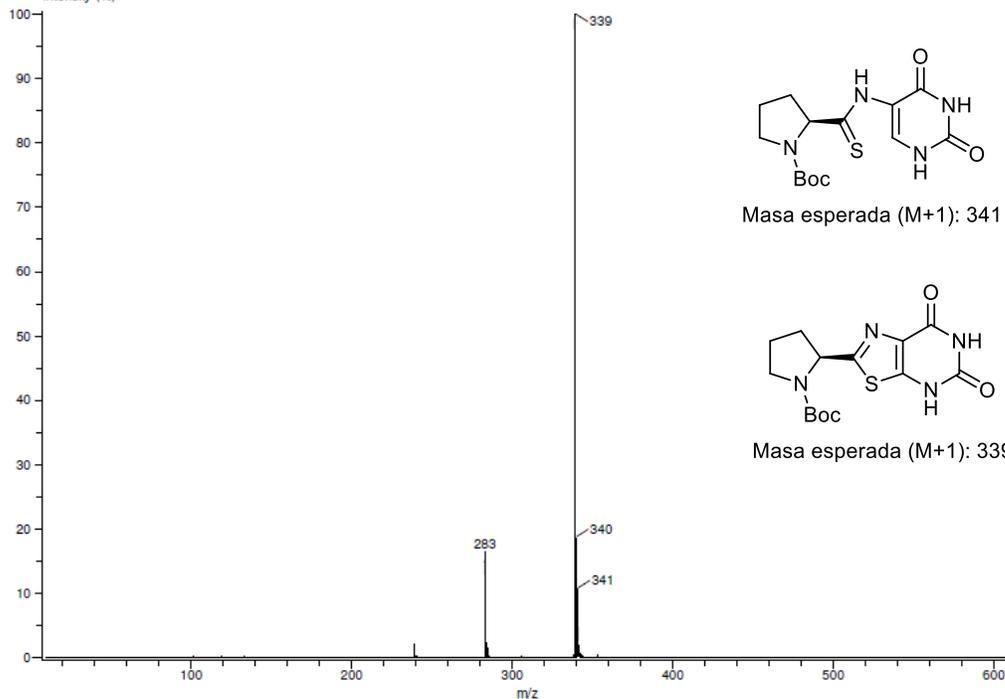


Figura 70. Espectrometría de masas de los compuestos **33a'-b'**.

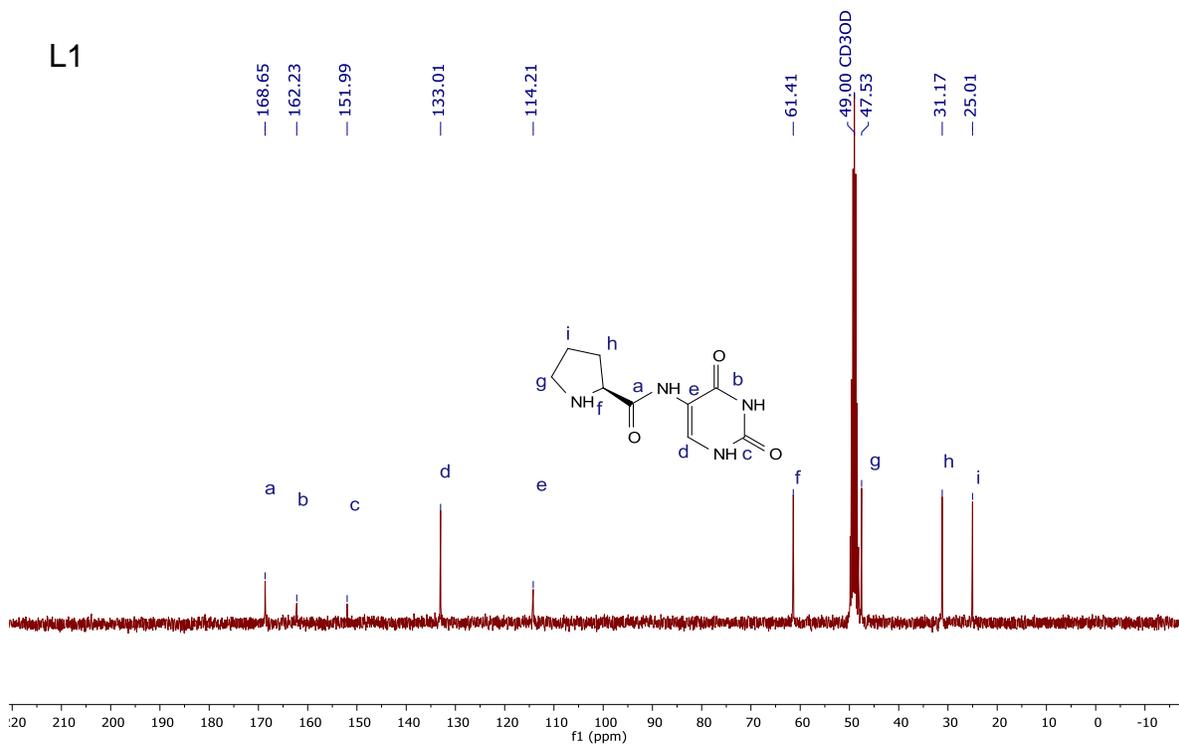
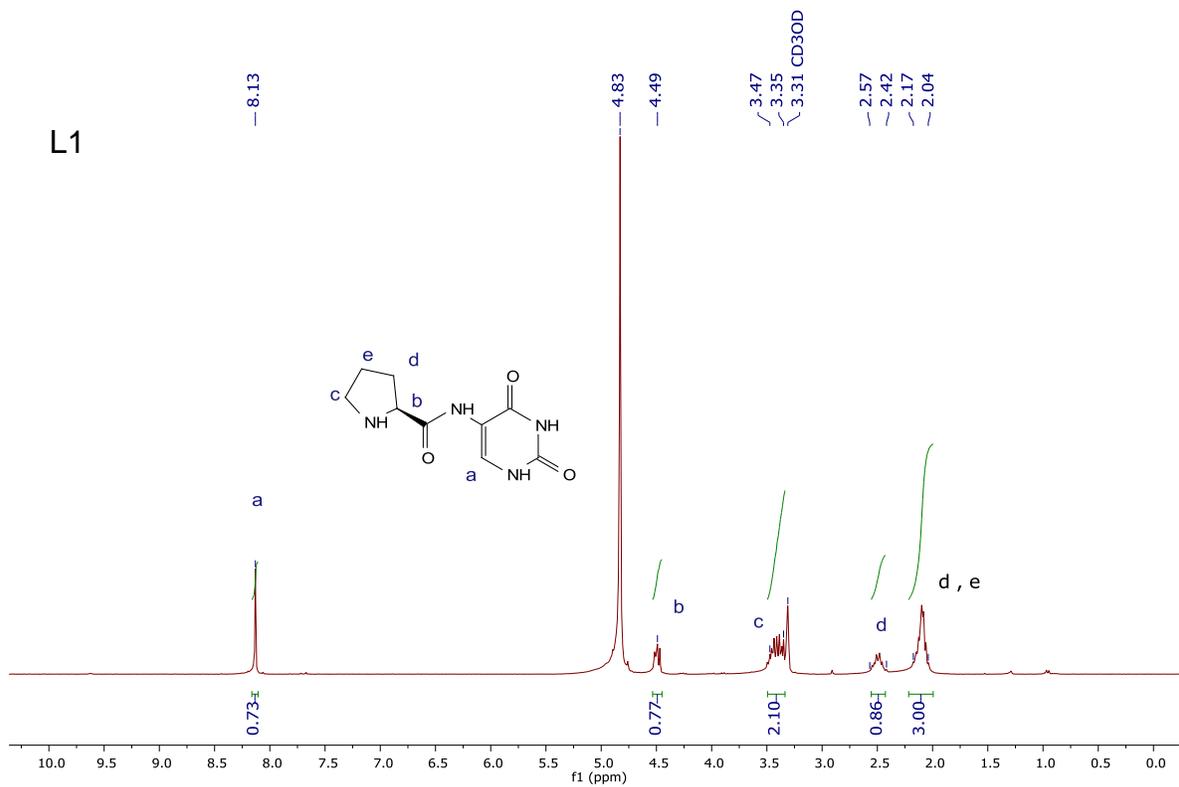


Figura 71a. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  para el AC 1a de los lotes 1 y 2.

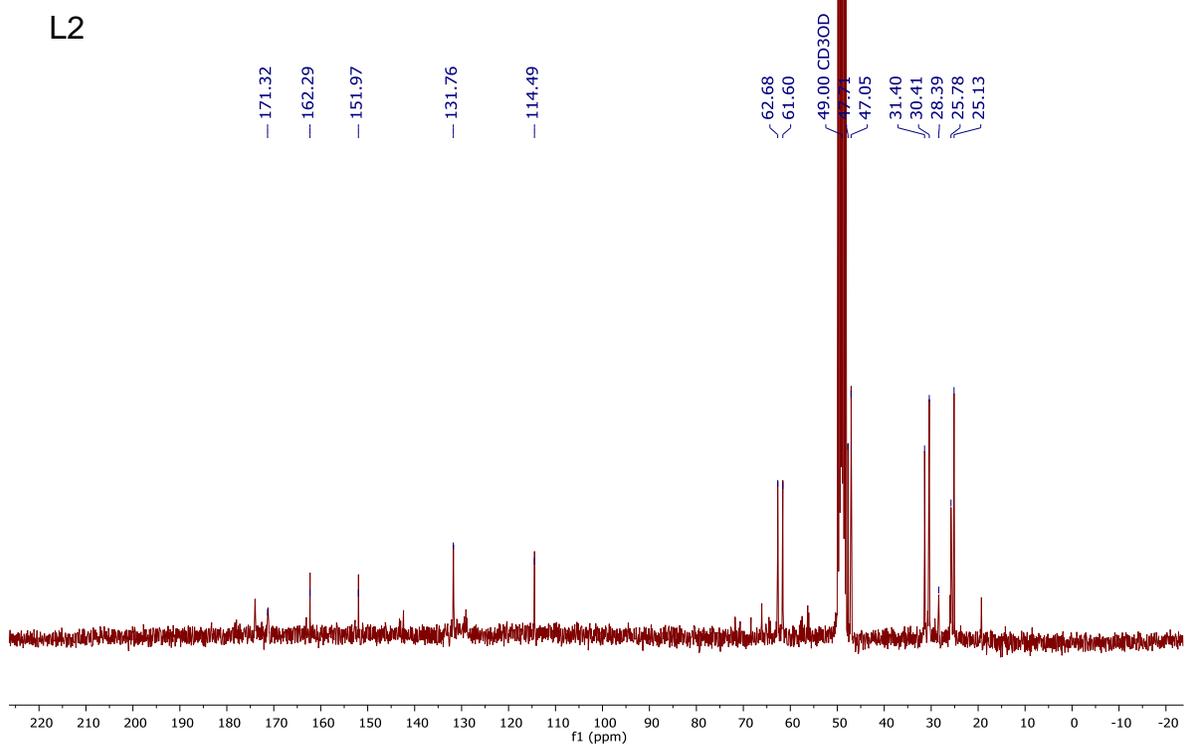
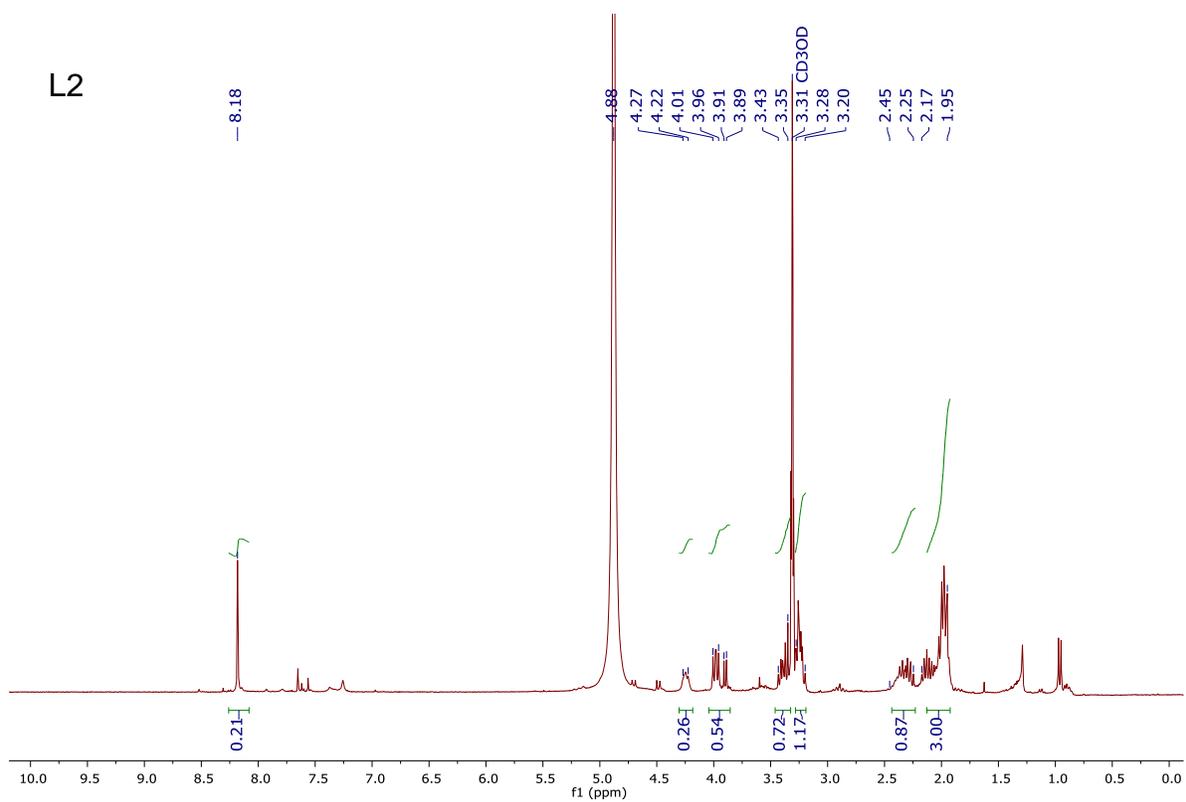


Figura 71b. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  para el AC **1a** de los lotes 1 y 2.

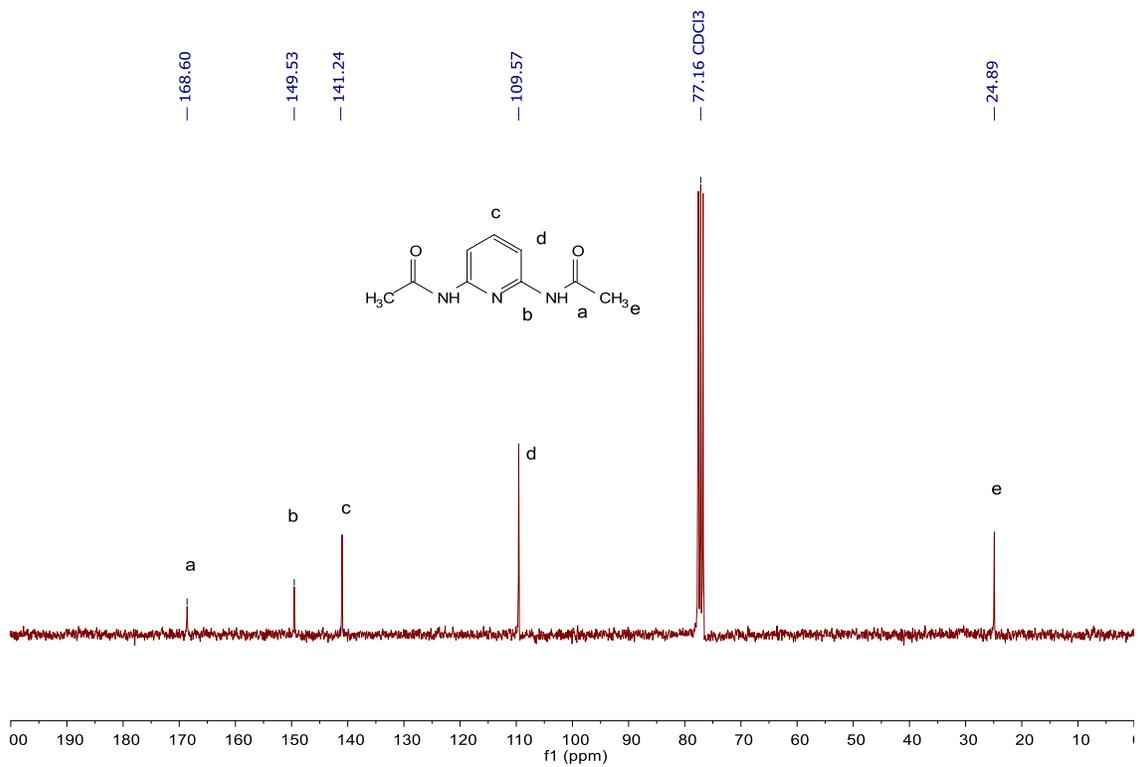
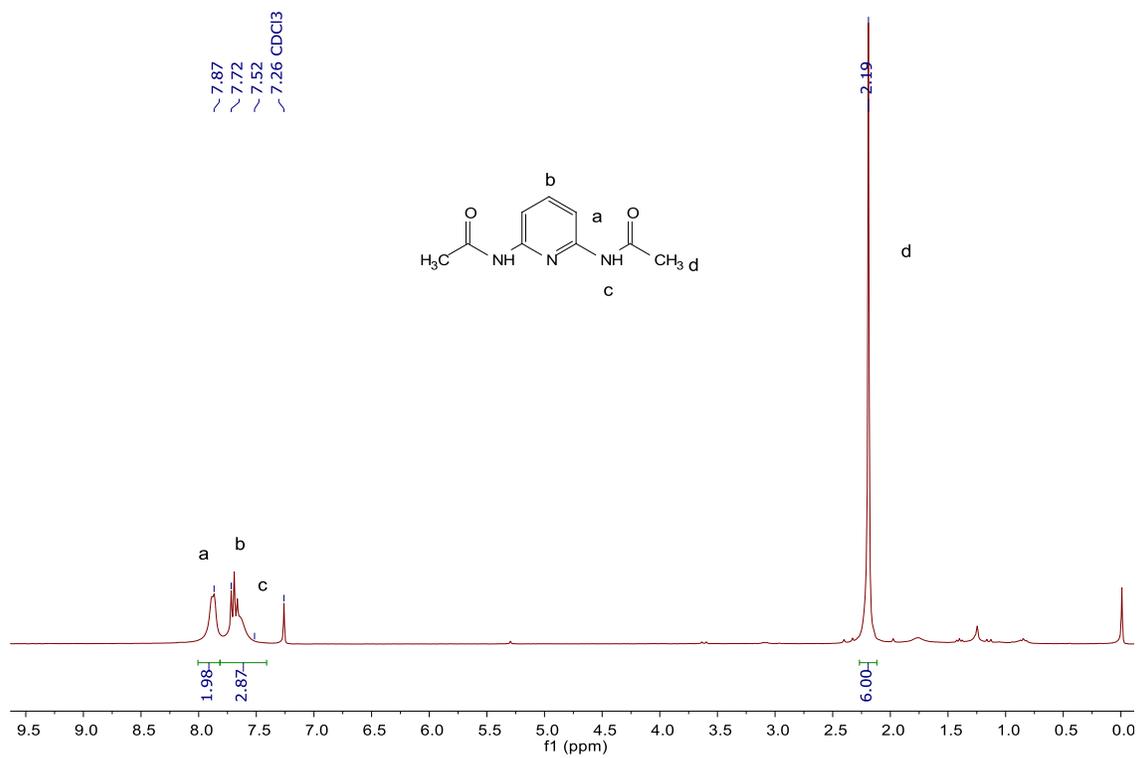


Figura 72. RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de **Py-b** (CDCl<sub>3</sub>, 300/75 MHz).

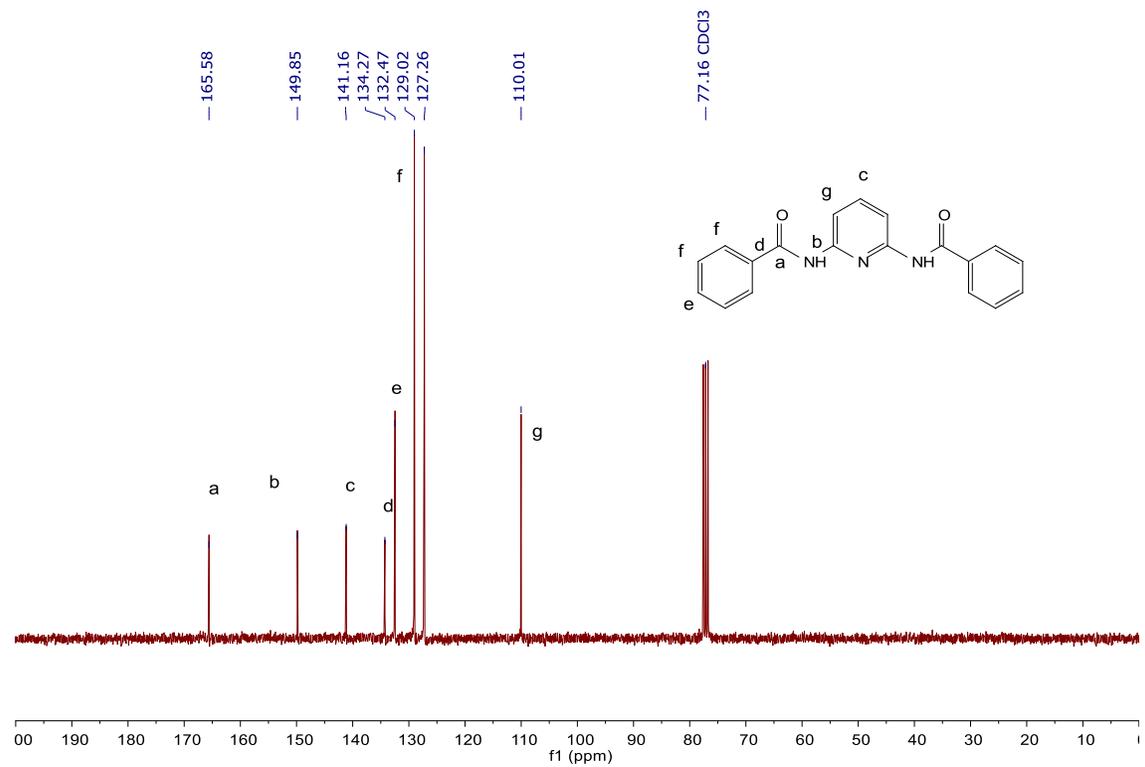
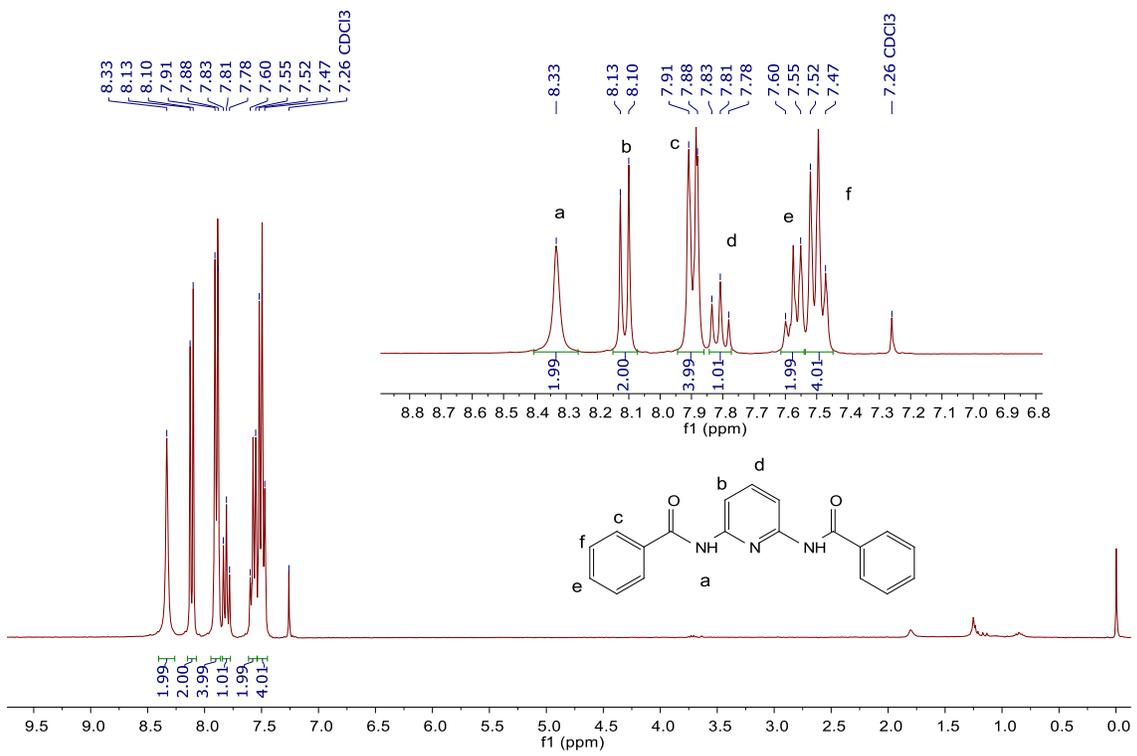


Figura 73. RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C de Py-c (CDCl<sub>3</sub>, 300/75 MHz).

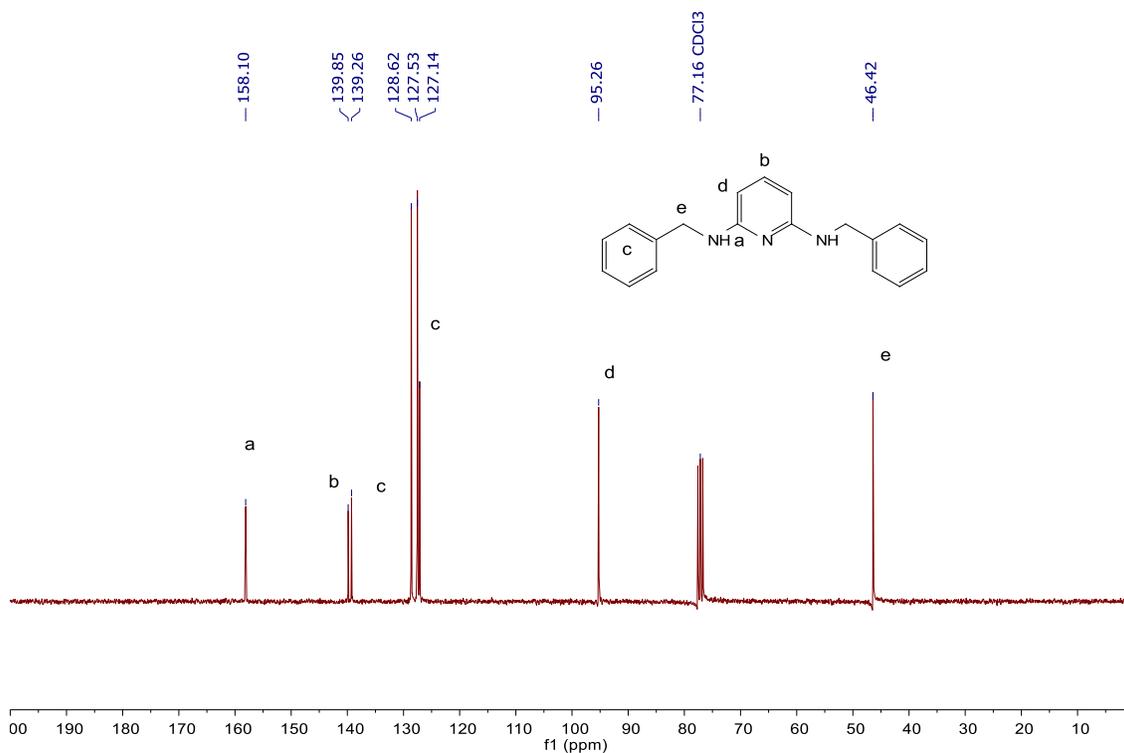
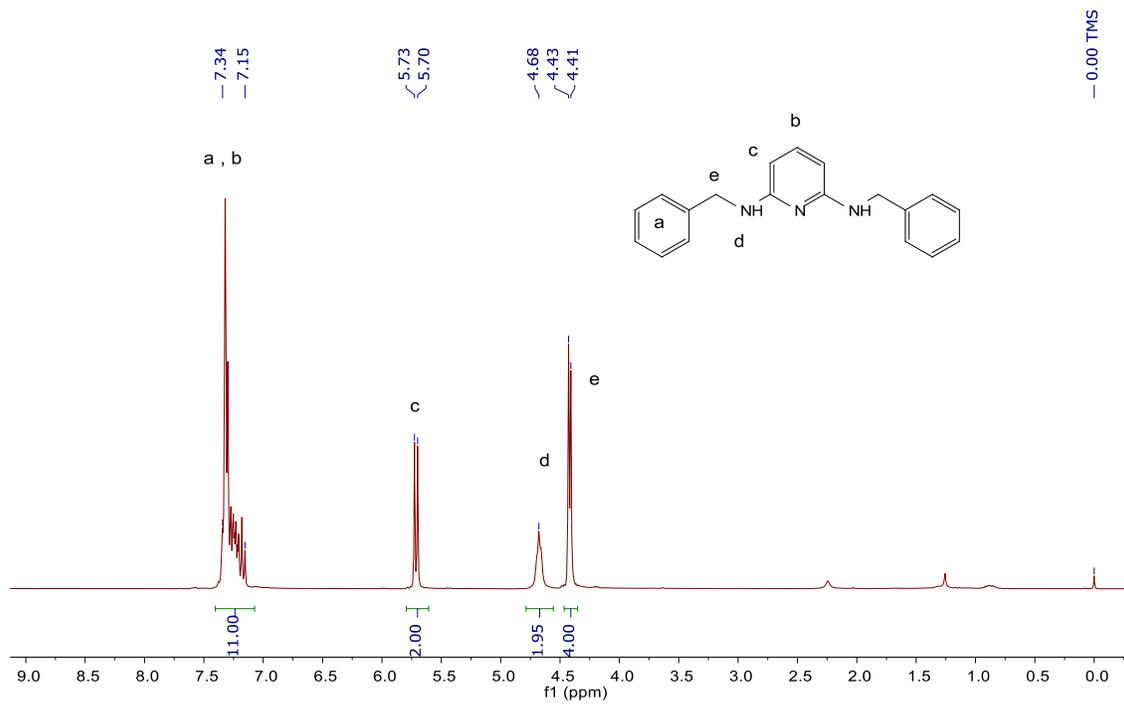


Figura 74. RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C de Py-d (CDCl<sub>3</sub>, 300/75 MHz).

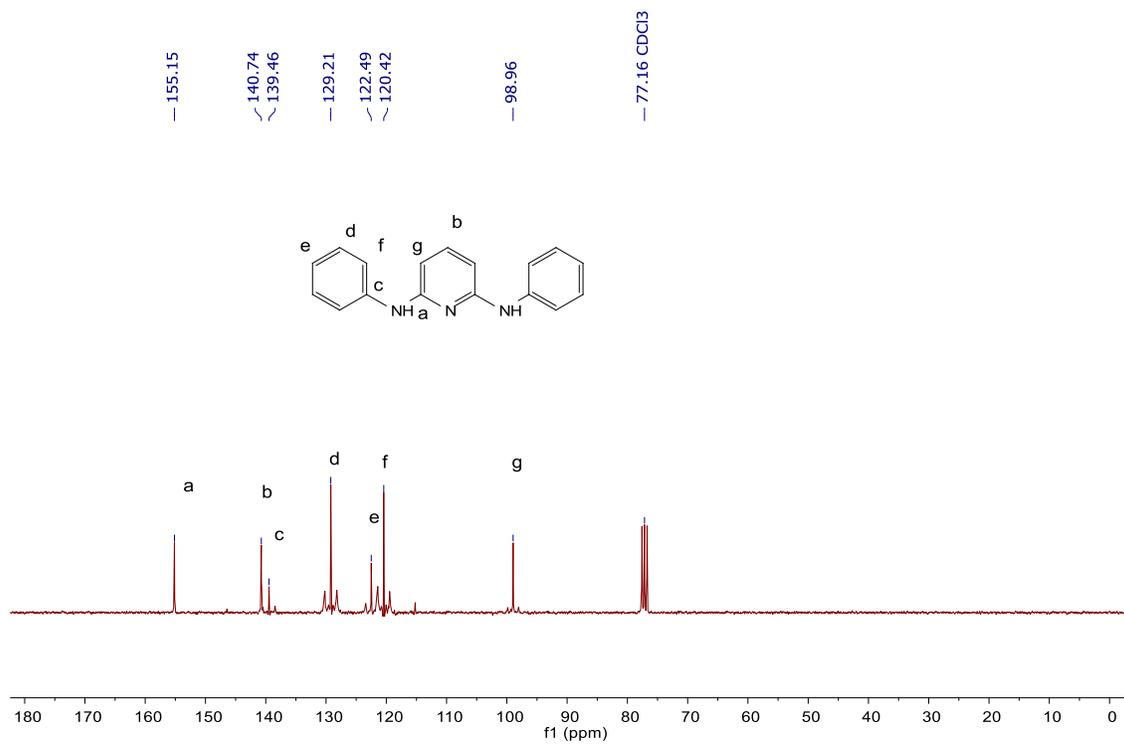
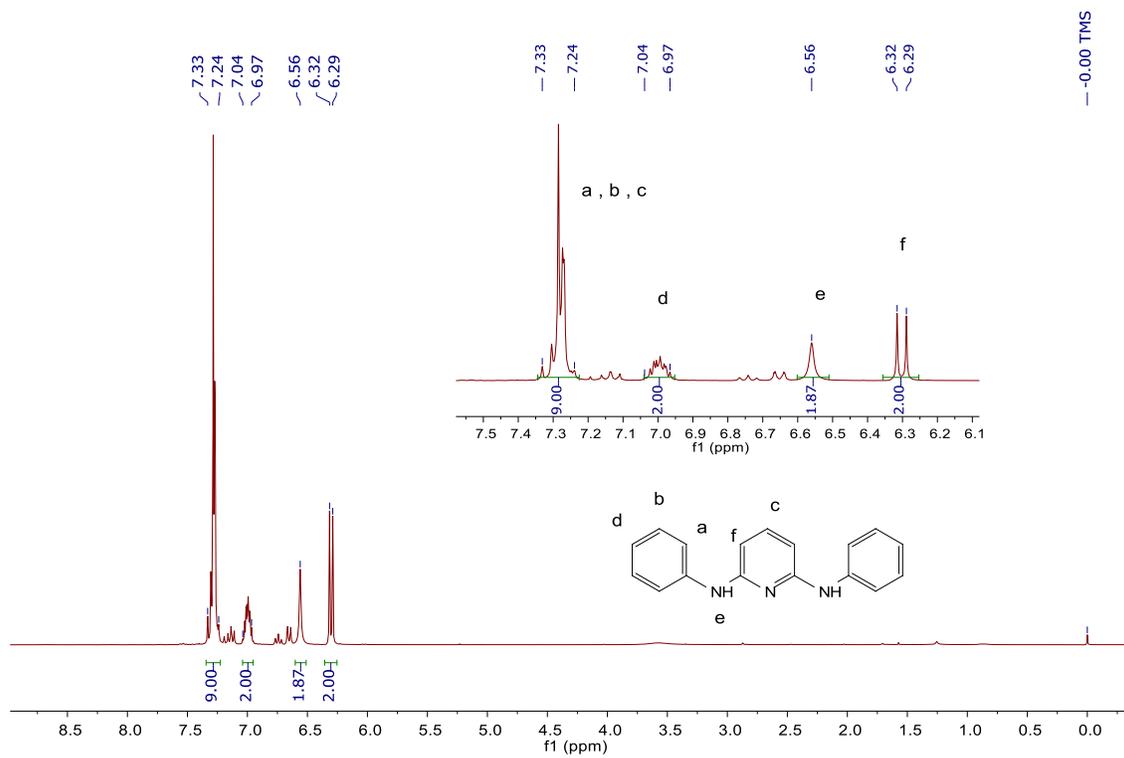


Figura 75. RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de Py-e ( $\text{CDCl}_3$ , 300/75 MHz).

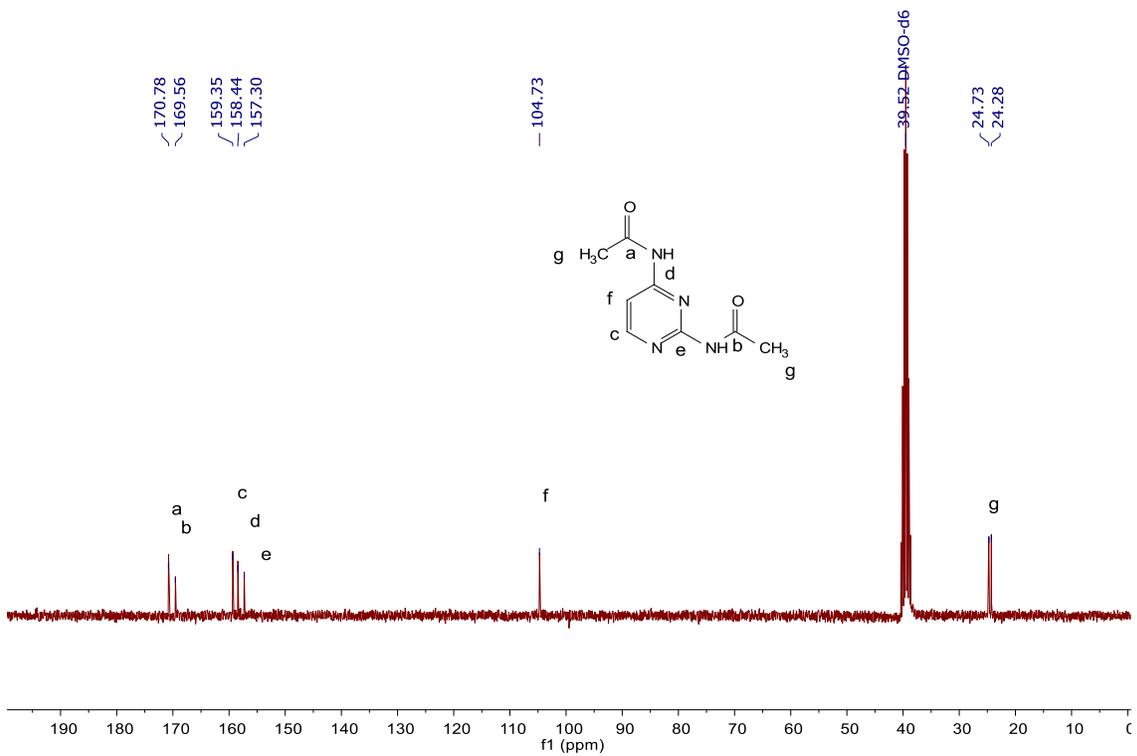
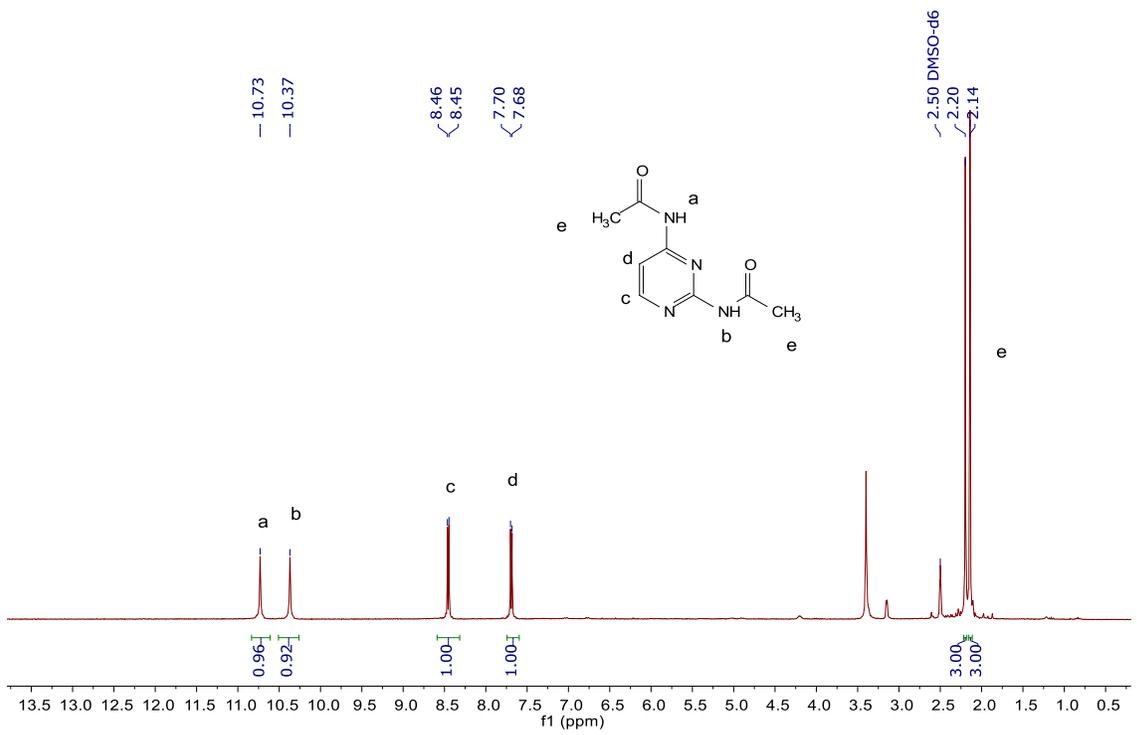


Figura 76. RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de PyMD-b (DMSO- $\text{d}_6$ , 300/75 MHz).

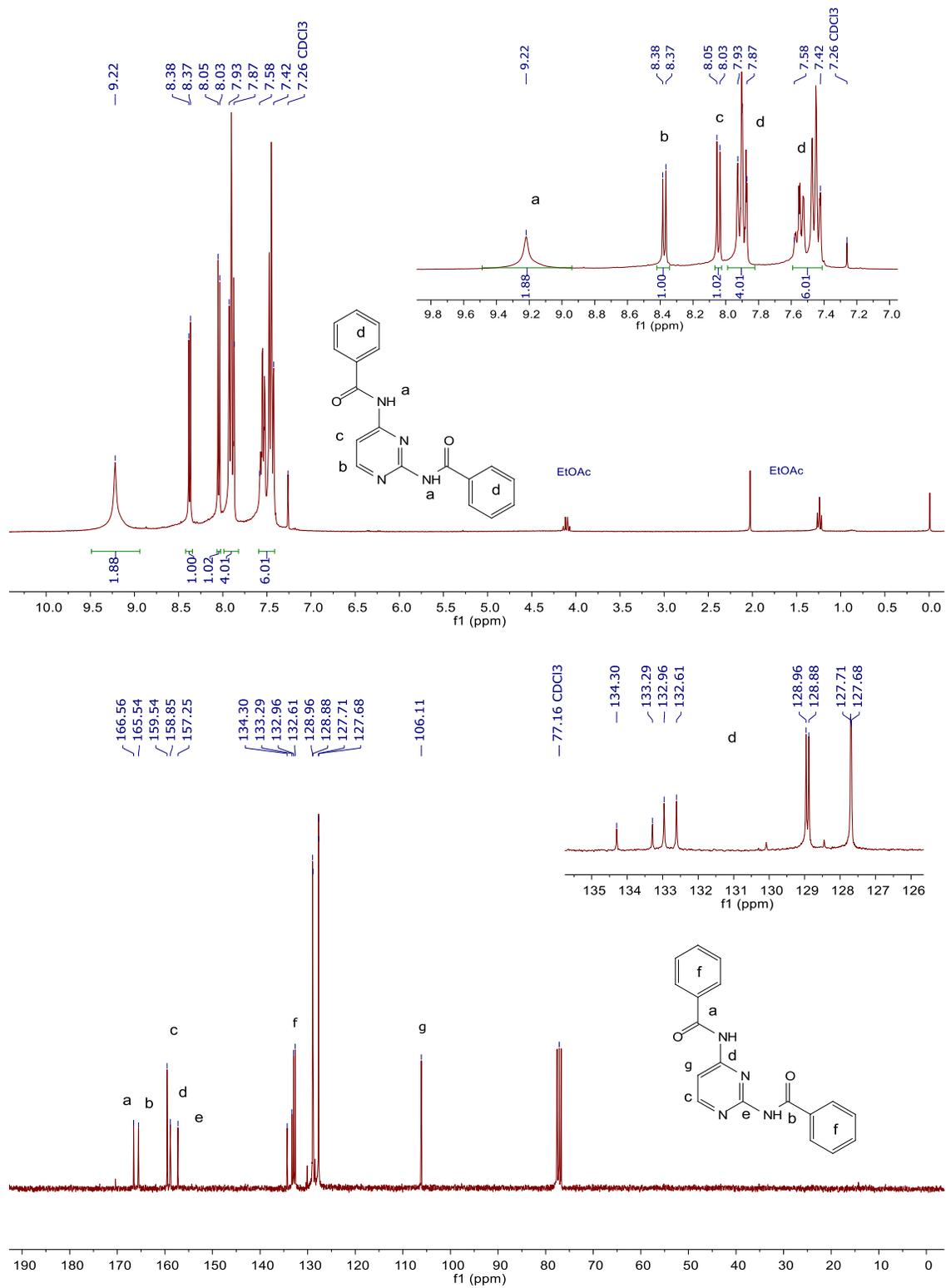


Figura 77. RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C de PyMD-c, (CDCl<sub>3</sub>, 300/75 MHz).

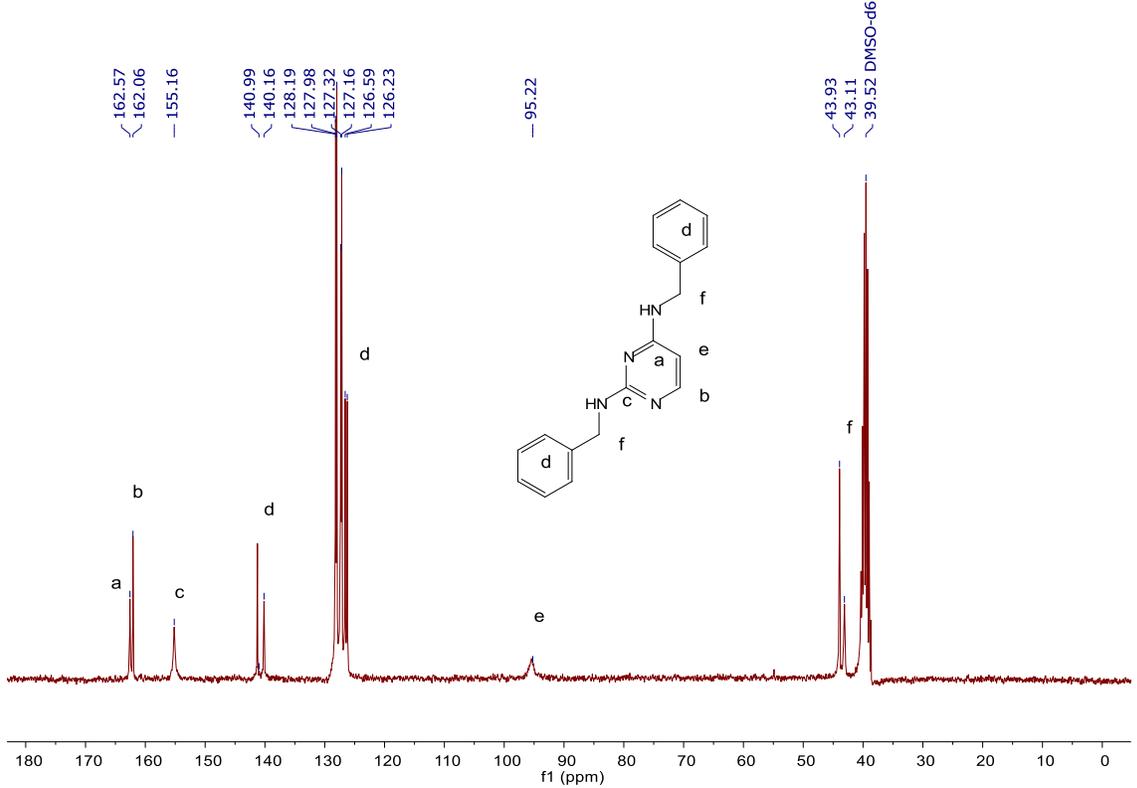
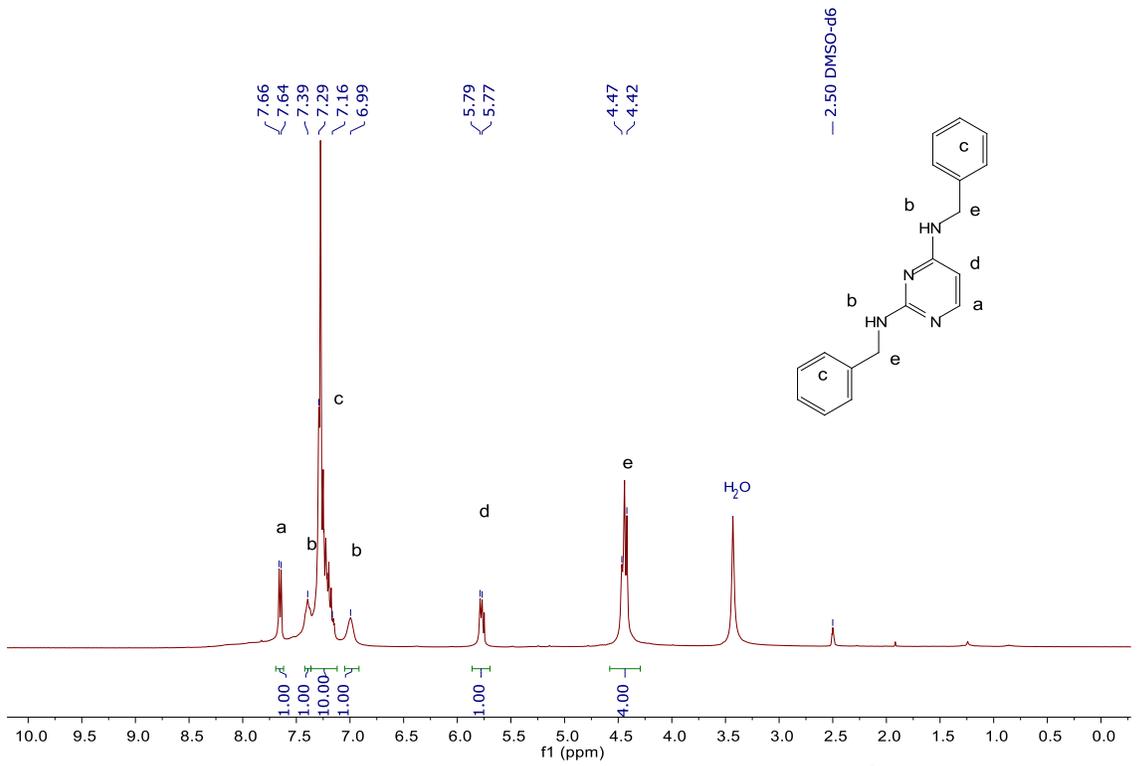


Figura 78. RMN de <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C de PyMD-d, (DMSO-d<sub>6</sub>, 300/75 MHz).

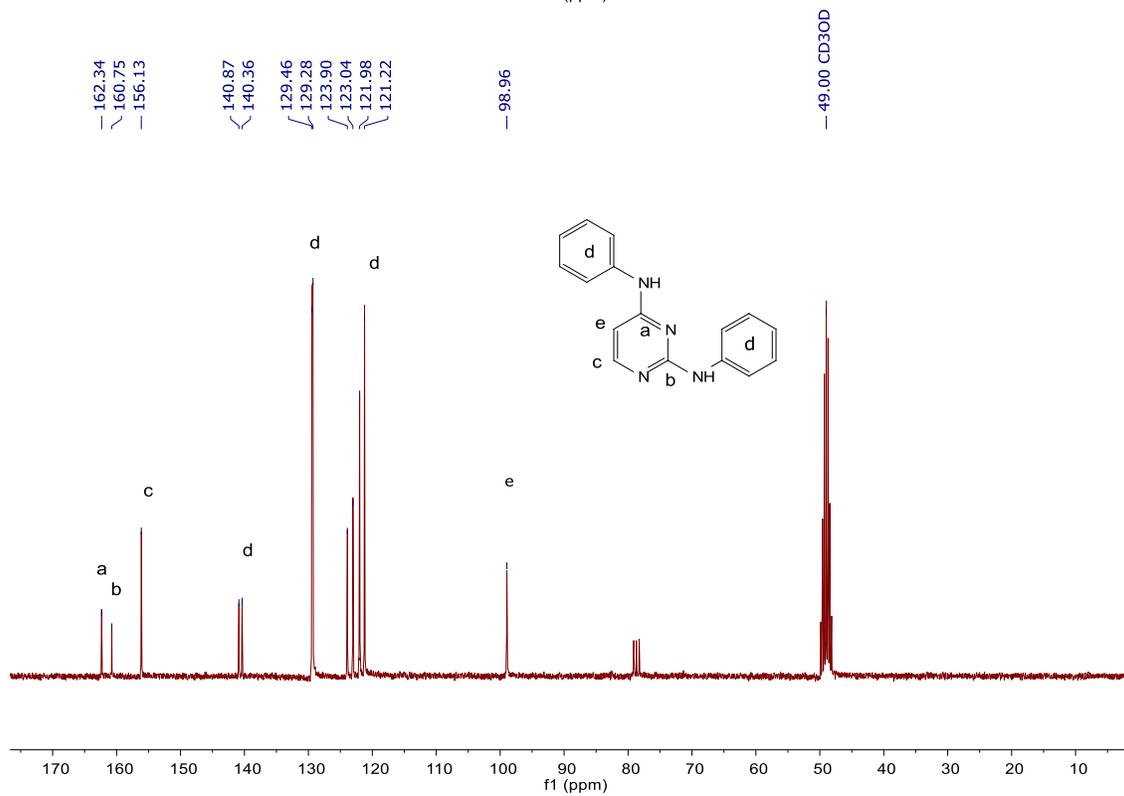
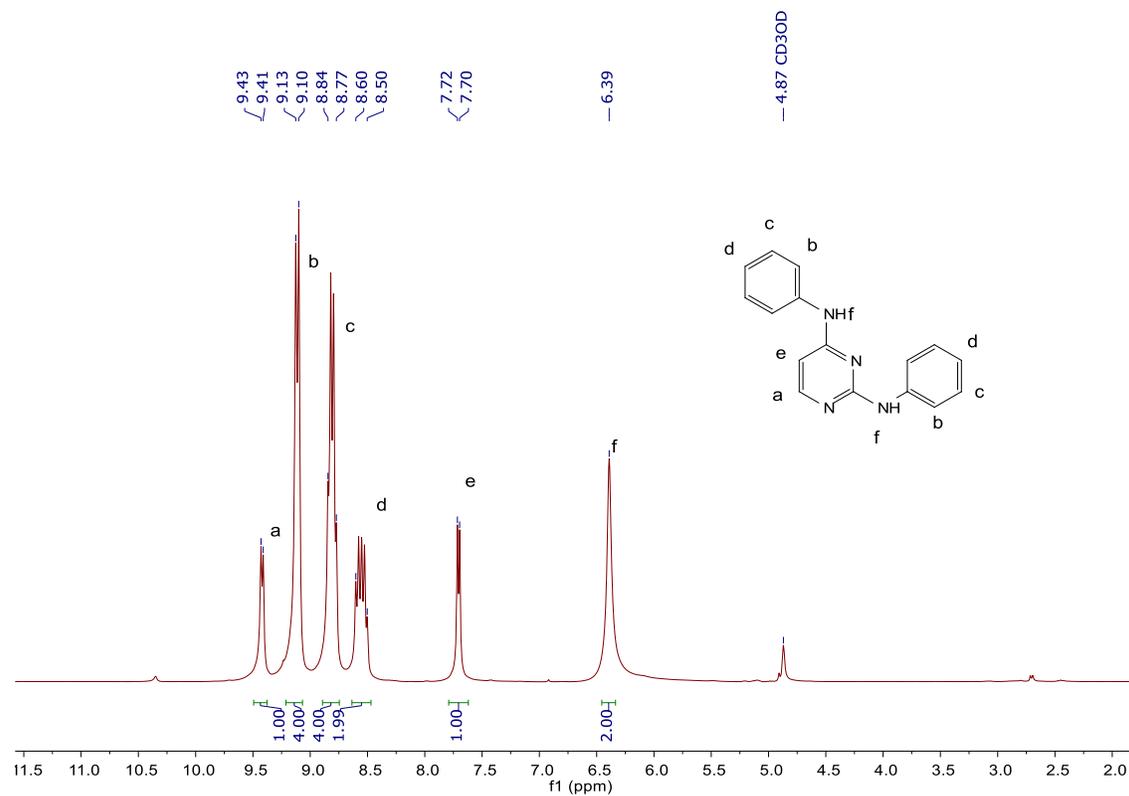


Figura 79. RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de PyMD-e, (MeOH- $d_4$ /CDCl<sub>3</sub> 300/75 MHz).

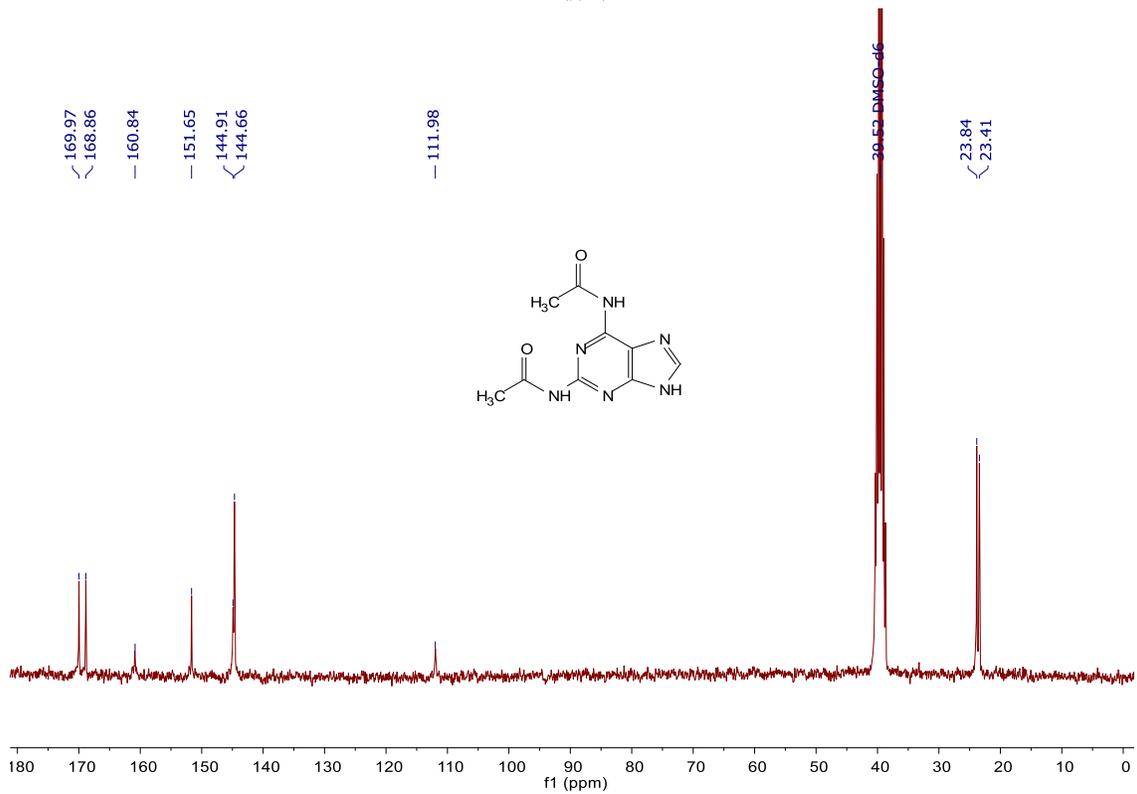
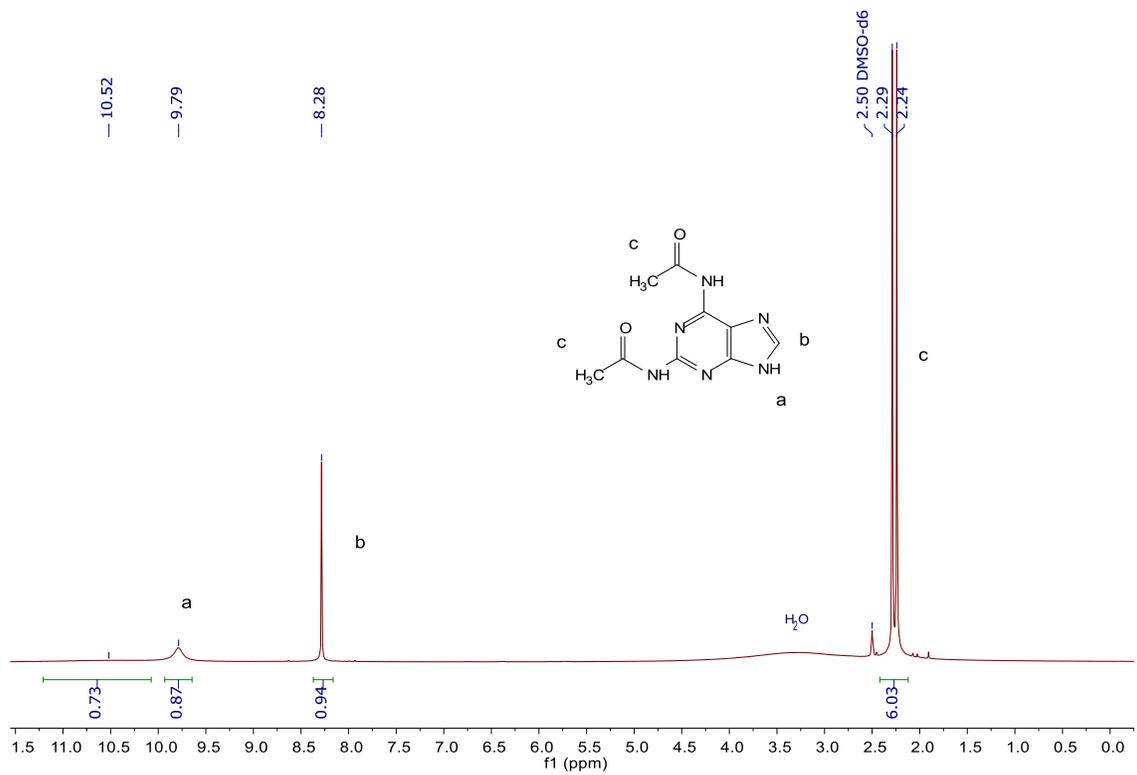


Figura 80. RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de Pur-b, (DMSO- $d_6$ 300/75 MHz).

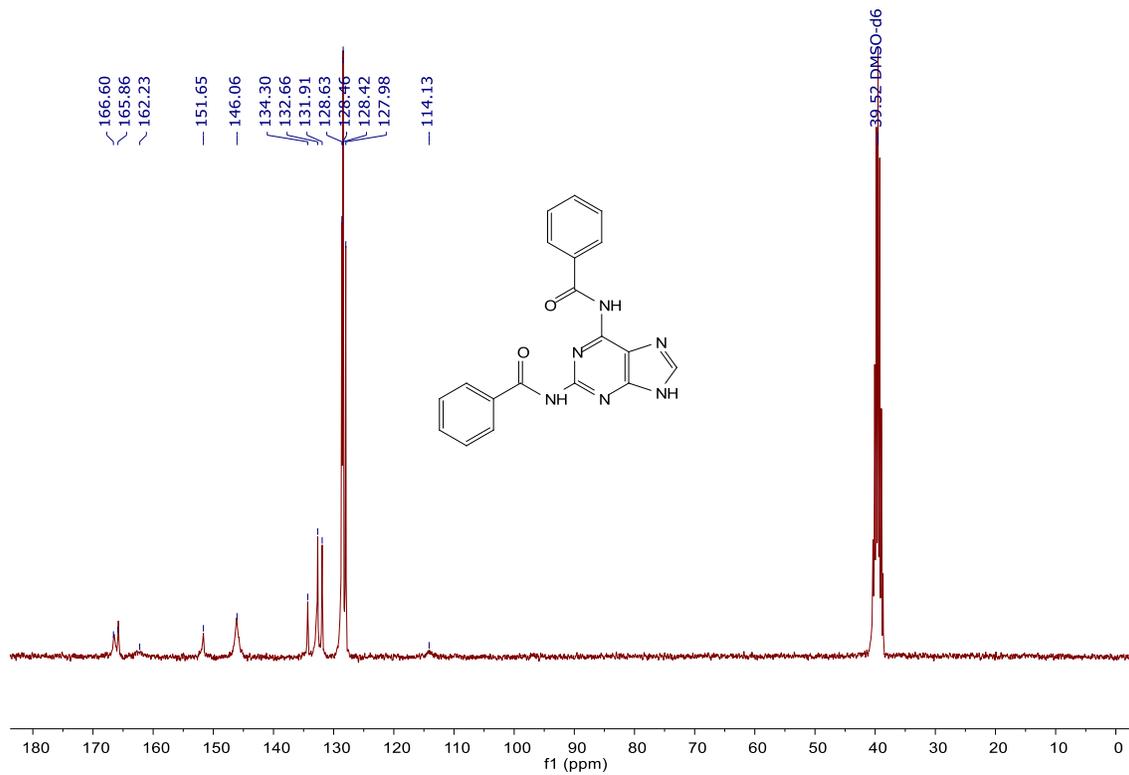
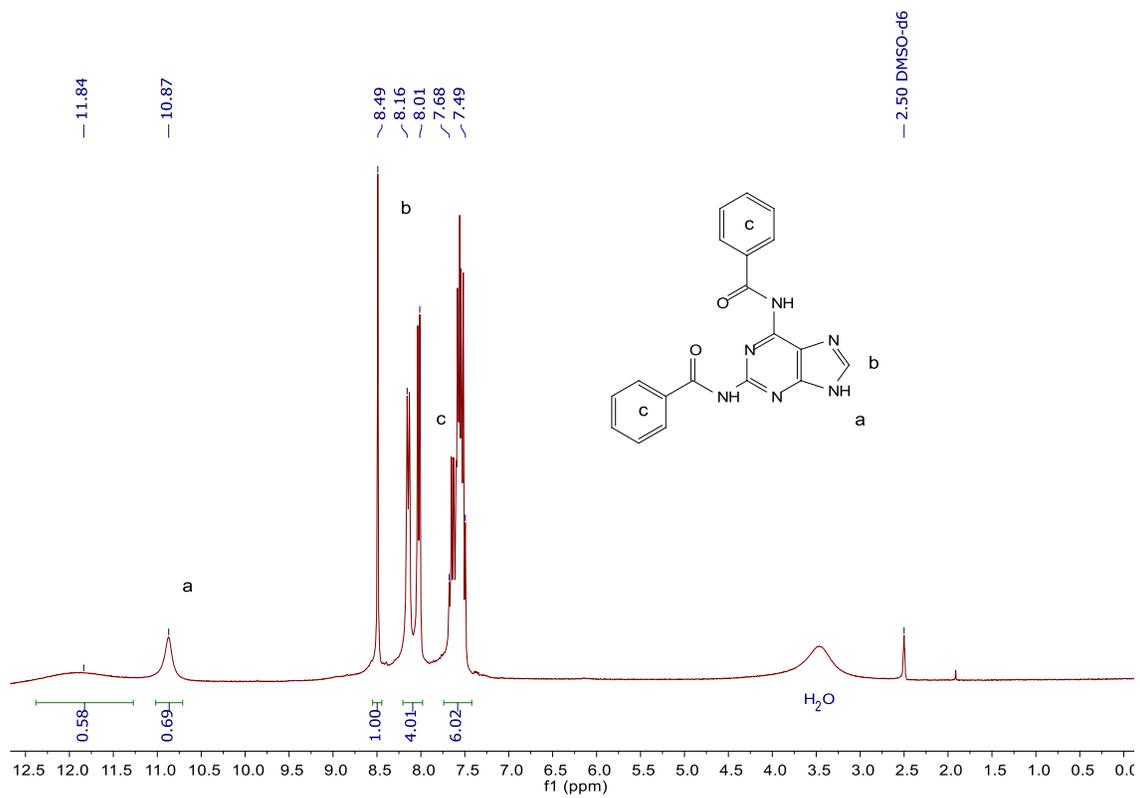


Figura 81. RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de Pur-c, (DMSO- $d_6$ , 300/75 MHz).

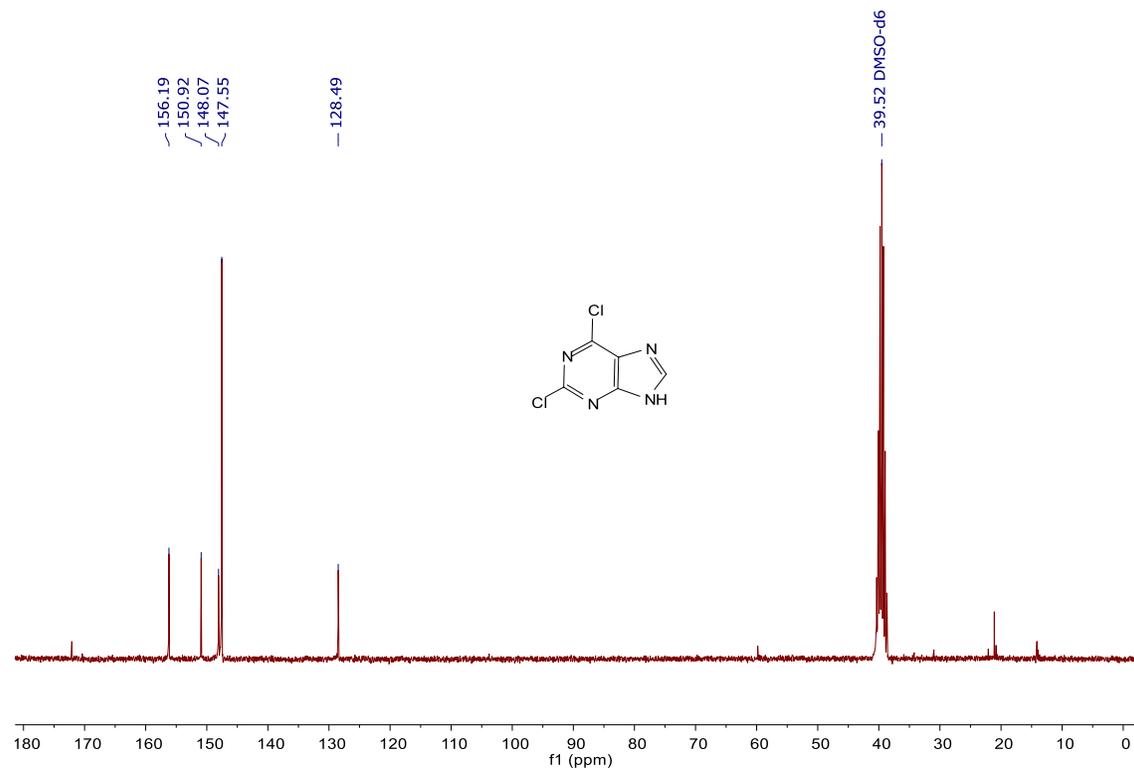
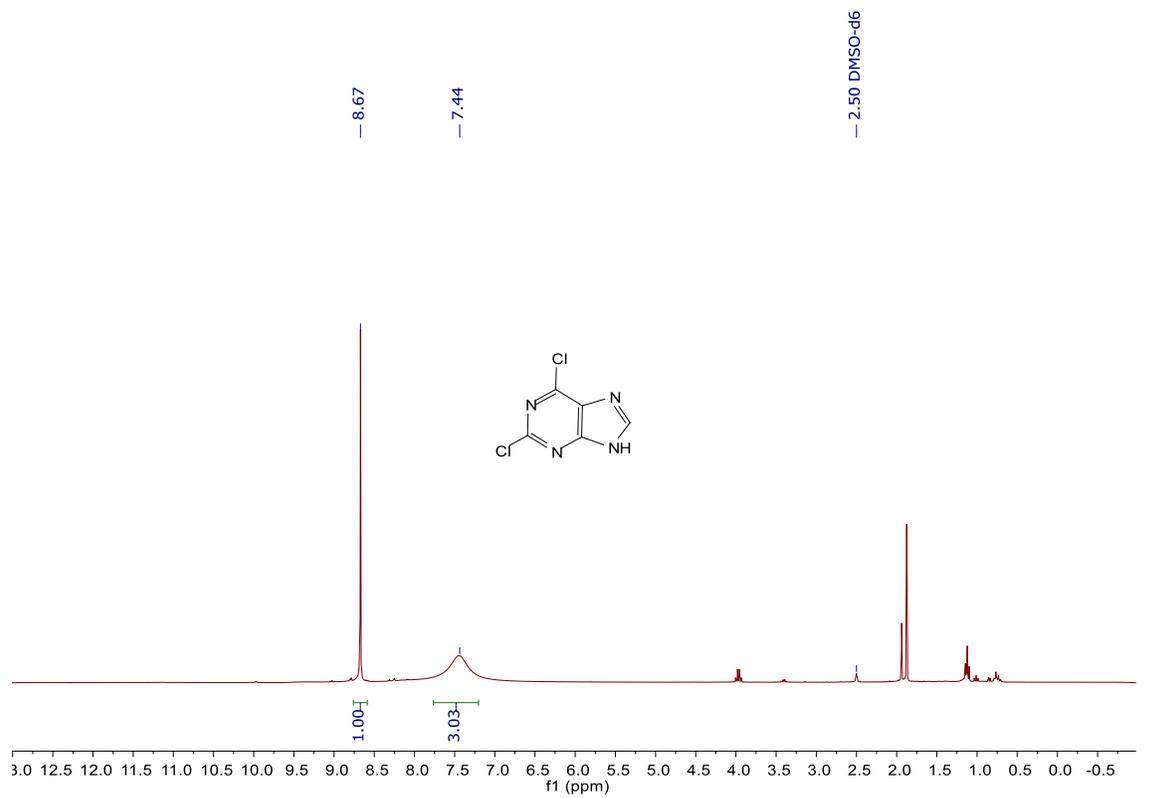


Figura 82. RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de 47, (DMSO- $d_6$ , 300/75 MHz).

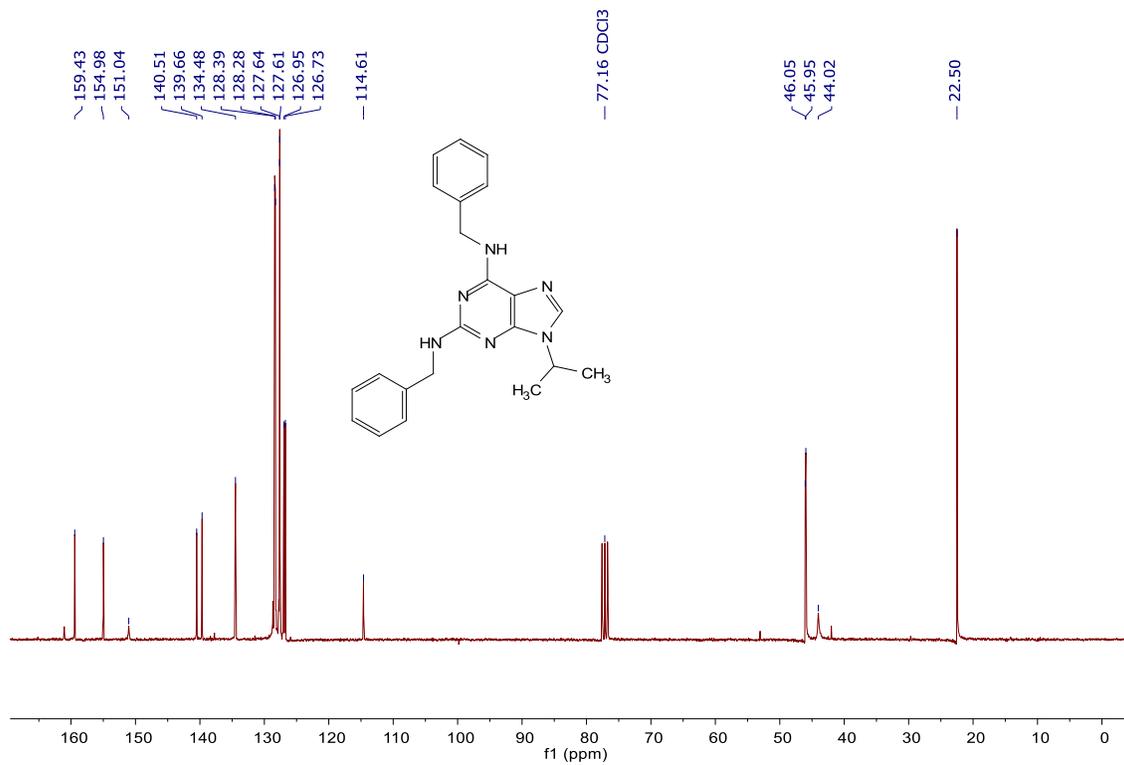
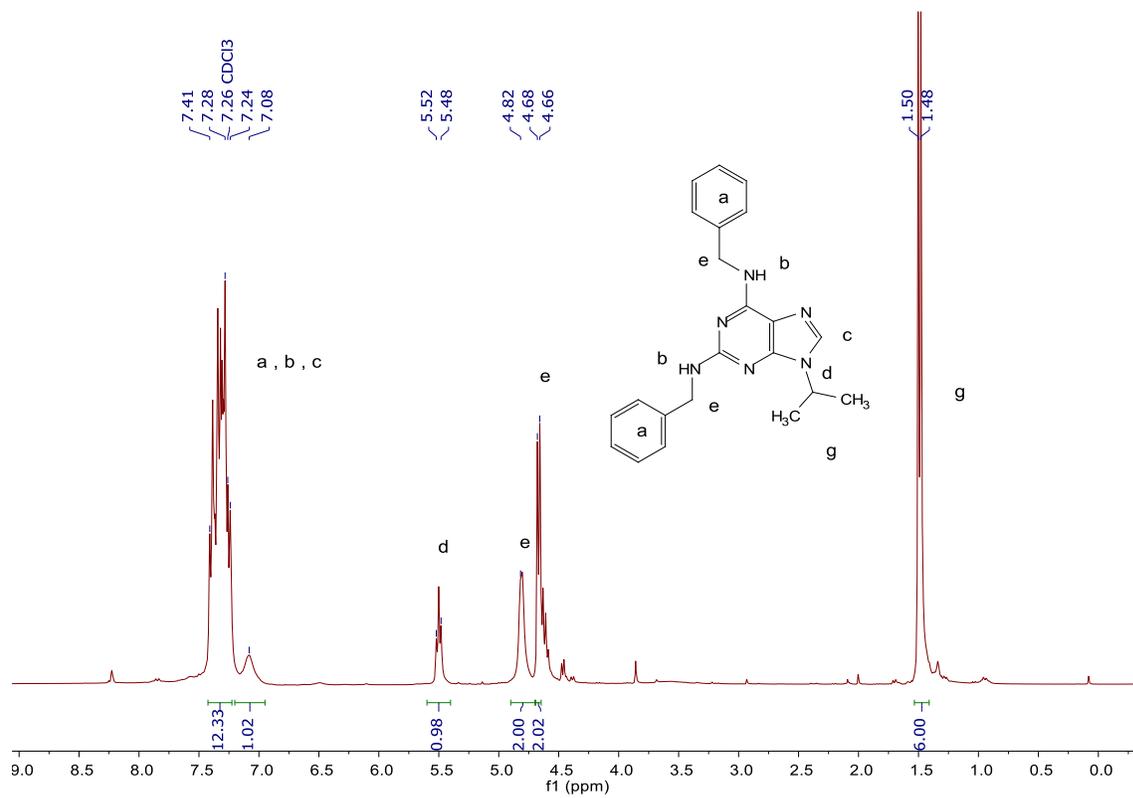


Figura 83. RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de Pur-d, ( $\text{CDCl}_3$ , 300/75 MHz).

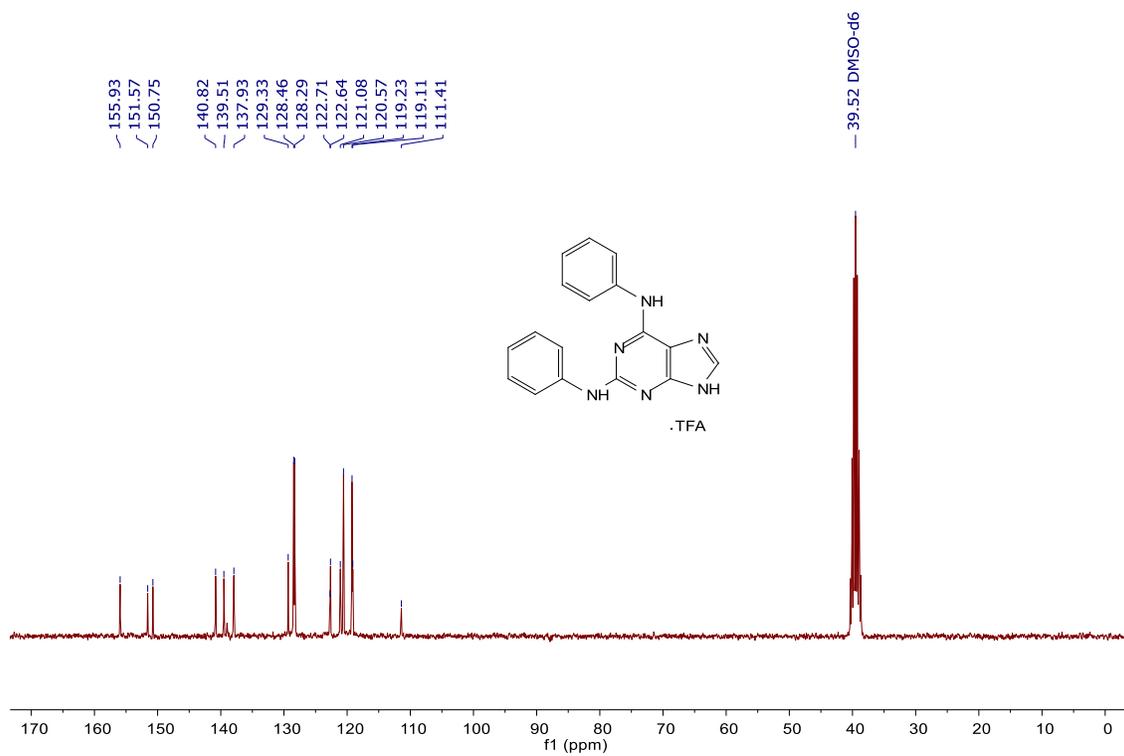
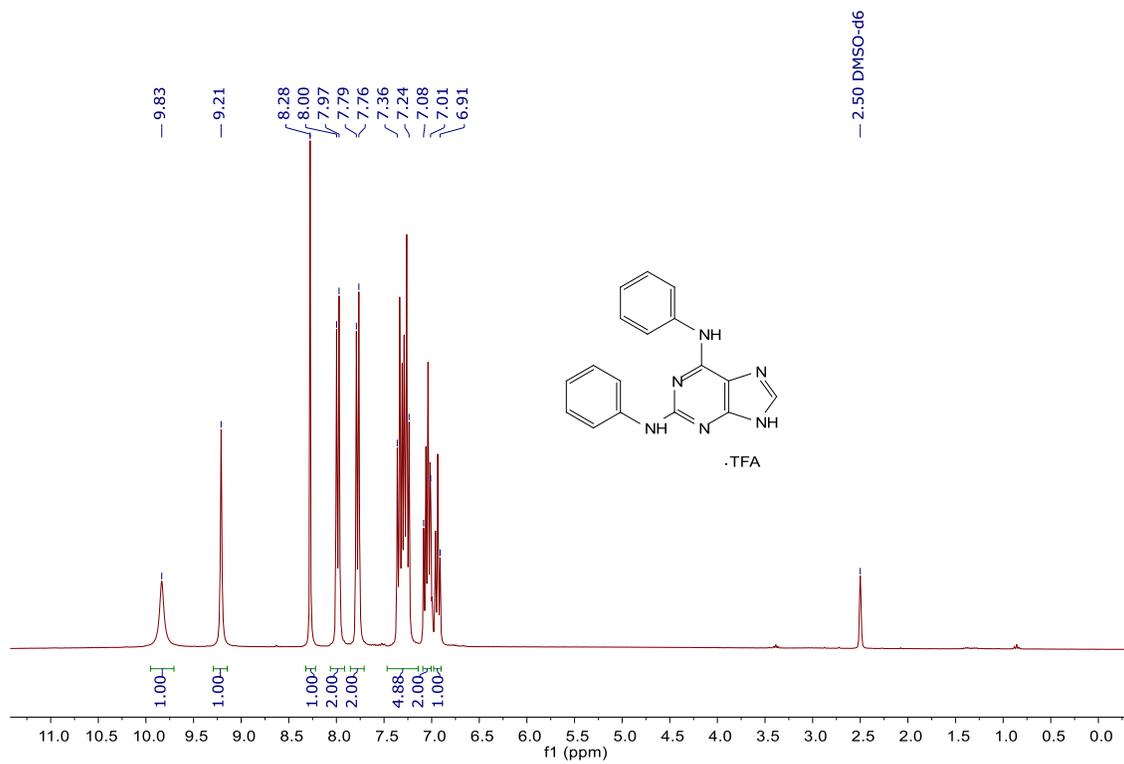


Figura 84. RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  de Pur-e, (DMSO- $\text{d}_6$ , 300/75 MHz).

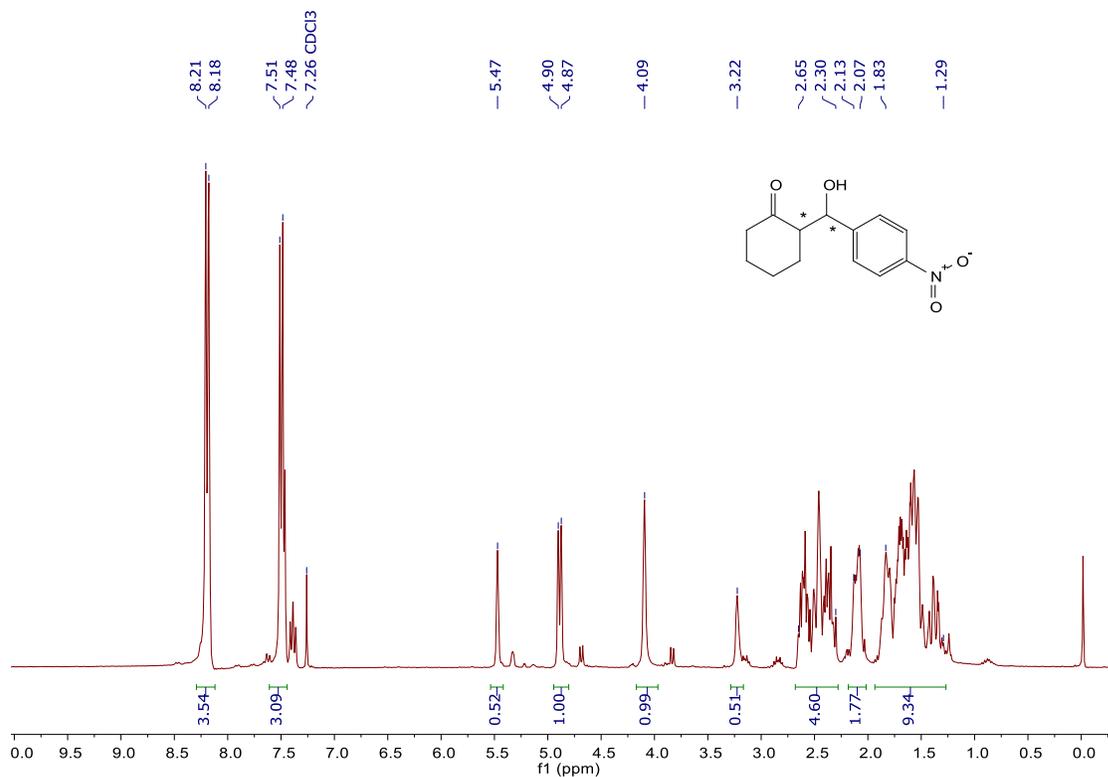


Figura 85. RMN de  $^1\text{H}$  de **50a**, ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, mezcla de diastereómeros, racemica, **Tabla 13**).

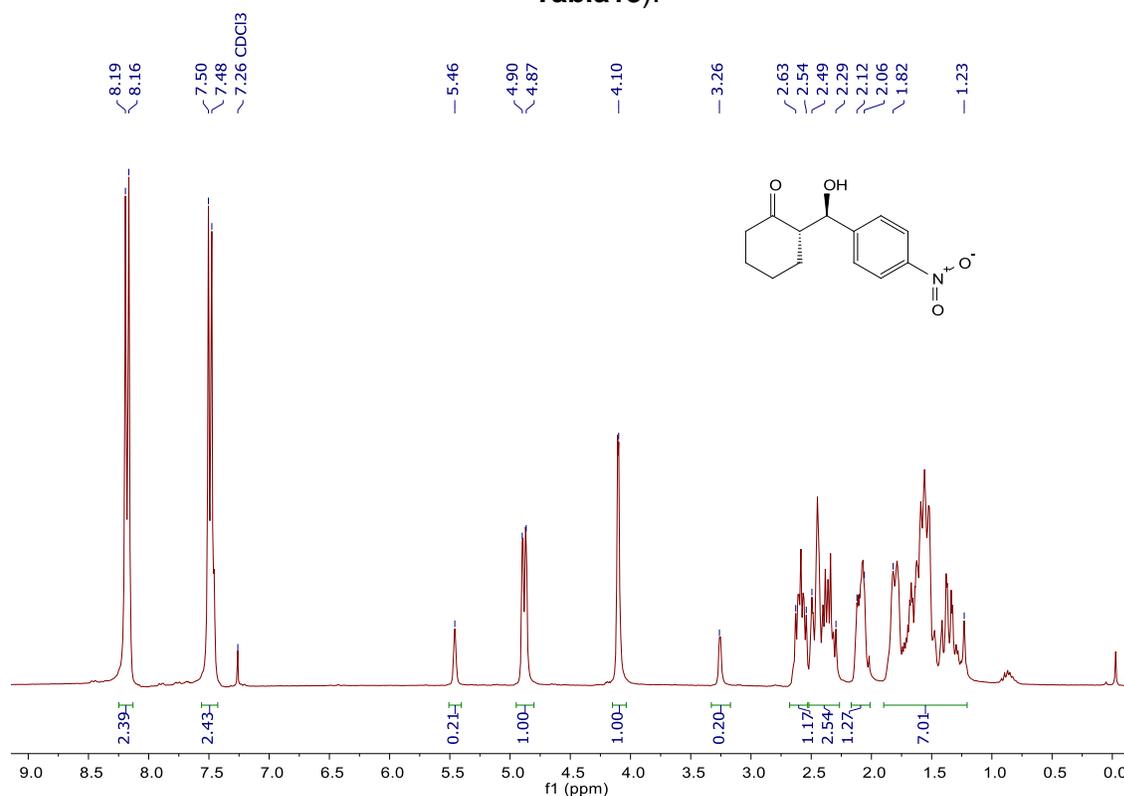
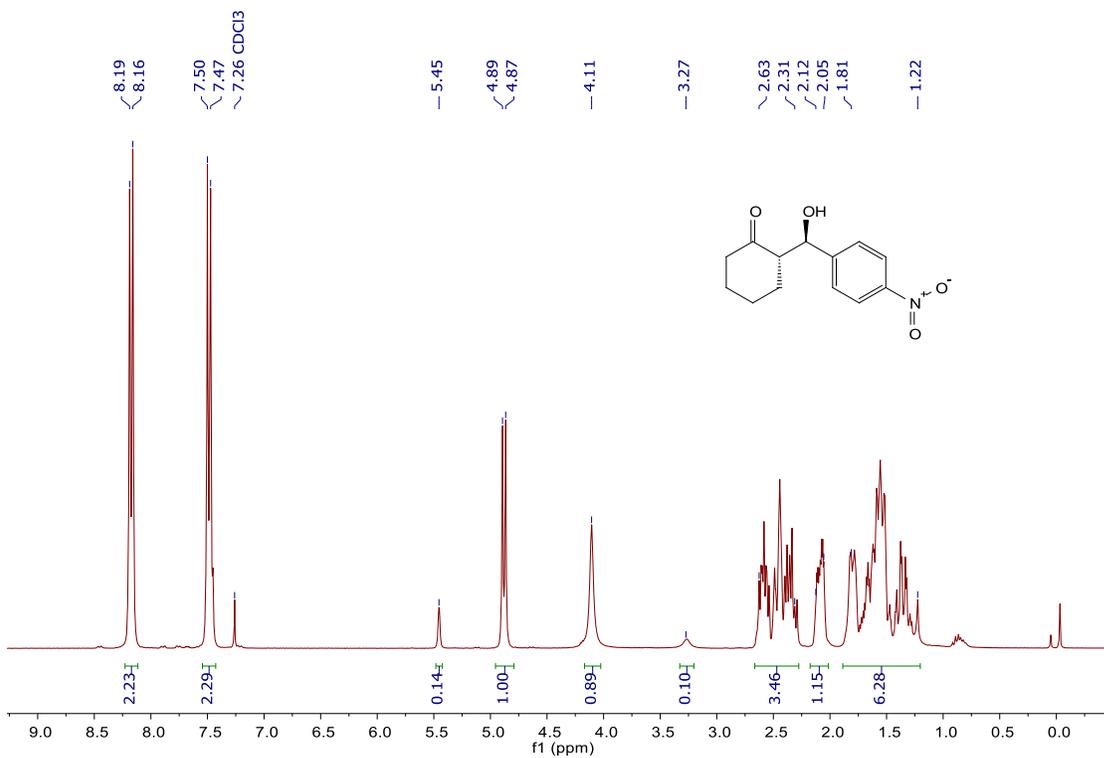
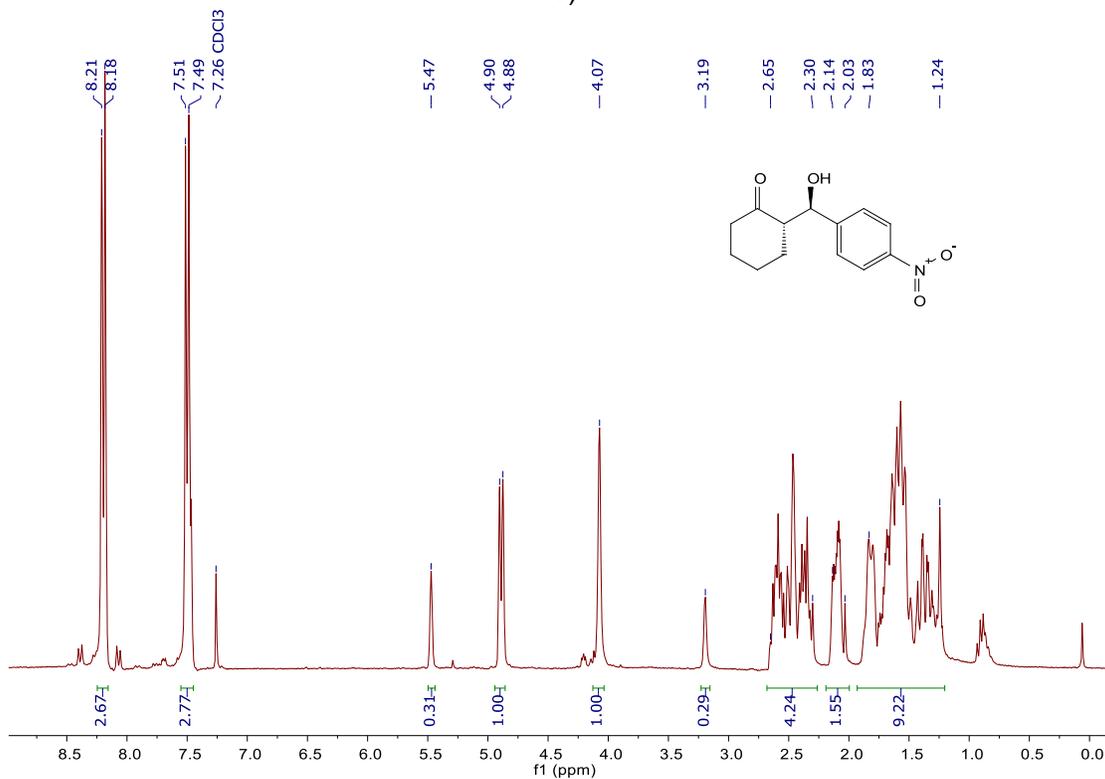


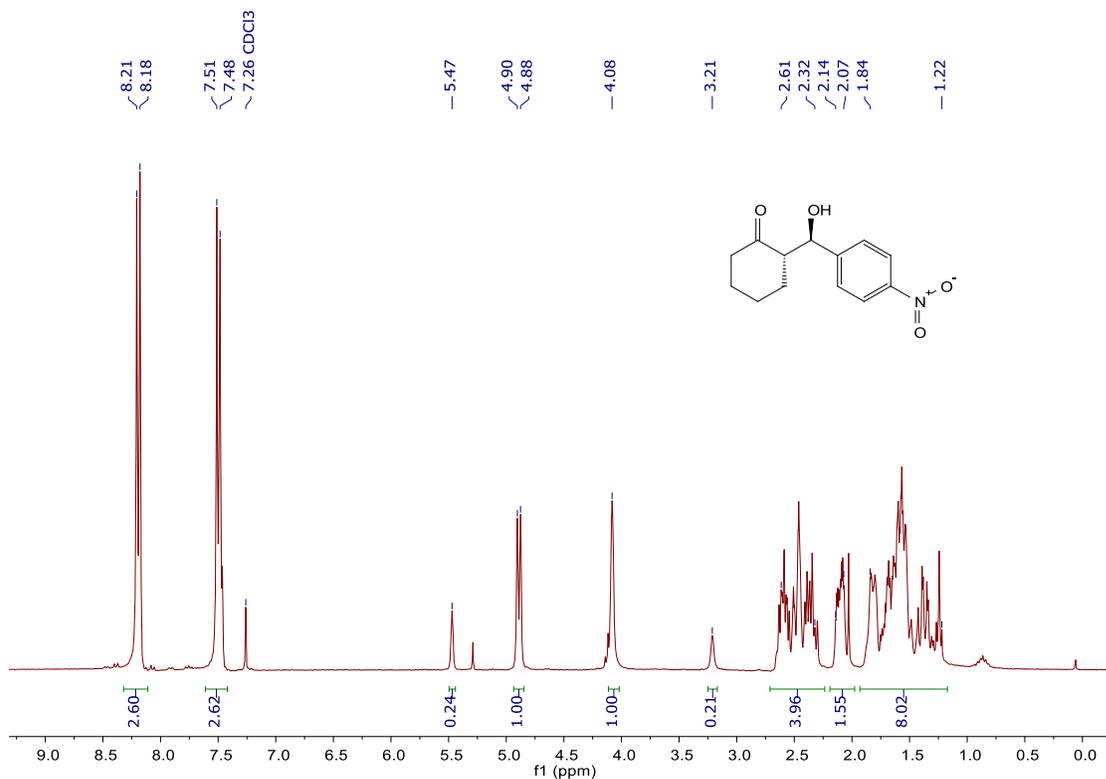
Figura 86. RMN de  $^1\text{H}$  de **50a**, **AC 1b** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, mezcla de diastereómeros, **Tabla 13**).



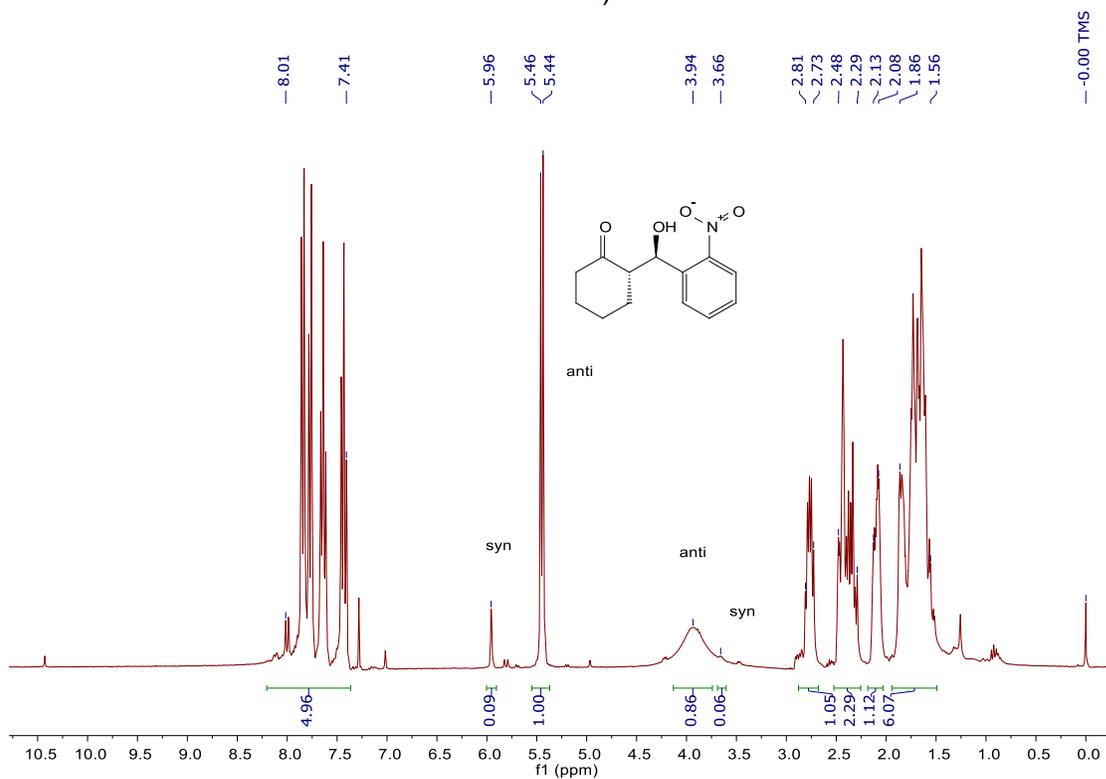
**Figura 87.** RMN de  $^1\text{H}$  de **50a**, AC **2** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, mezcla de diastereómeros, **Tabla 13**).



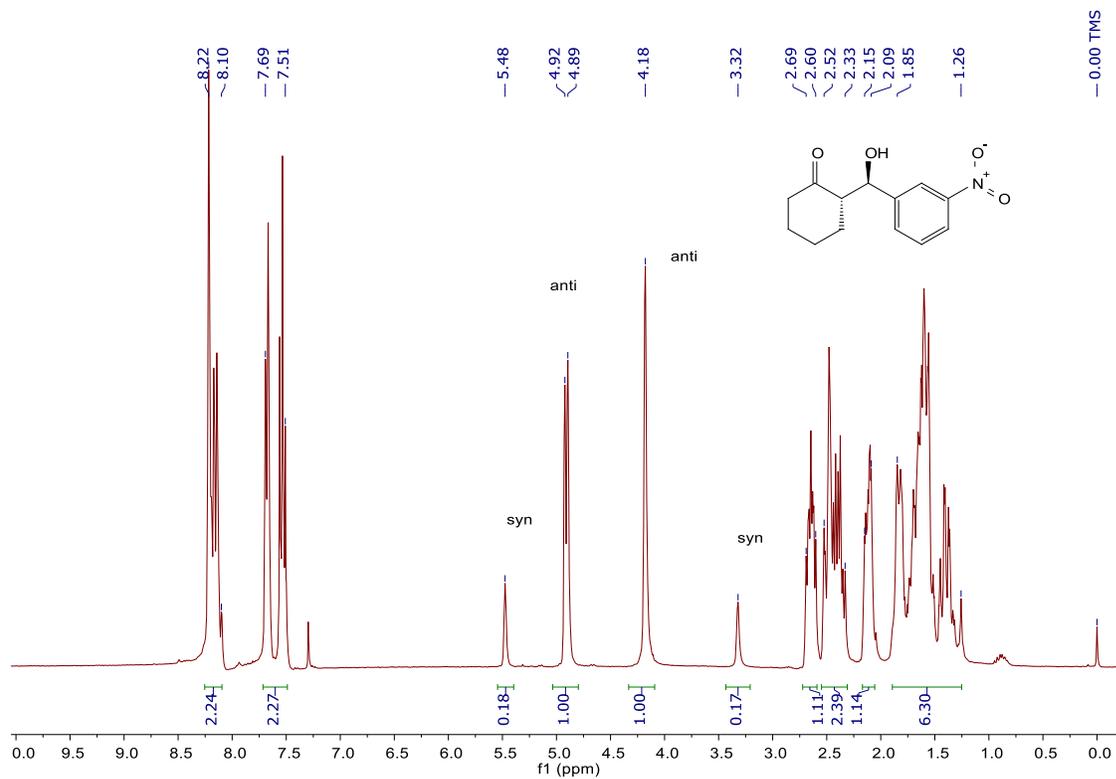
**Figura 88.** RMN de  $^1\text{H}$  de **50a**, AC **3a** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, mezcla de diastereómeros, **Tabla 13**).



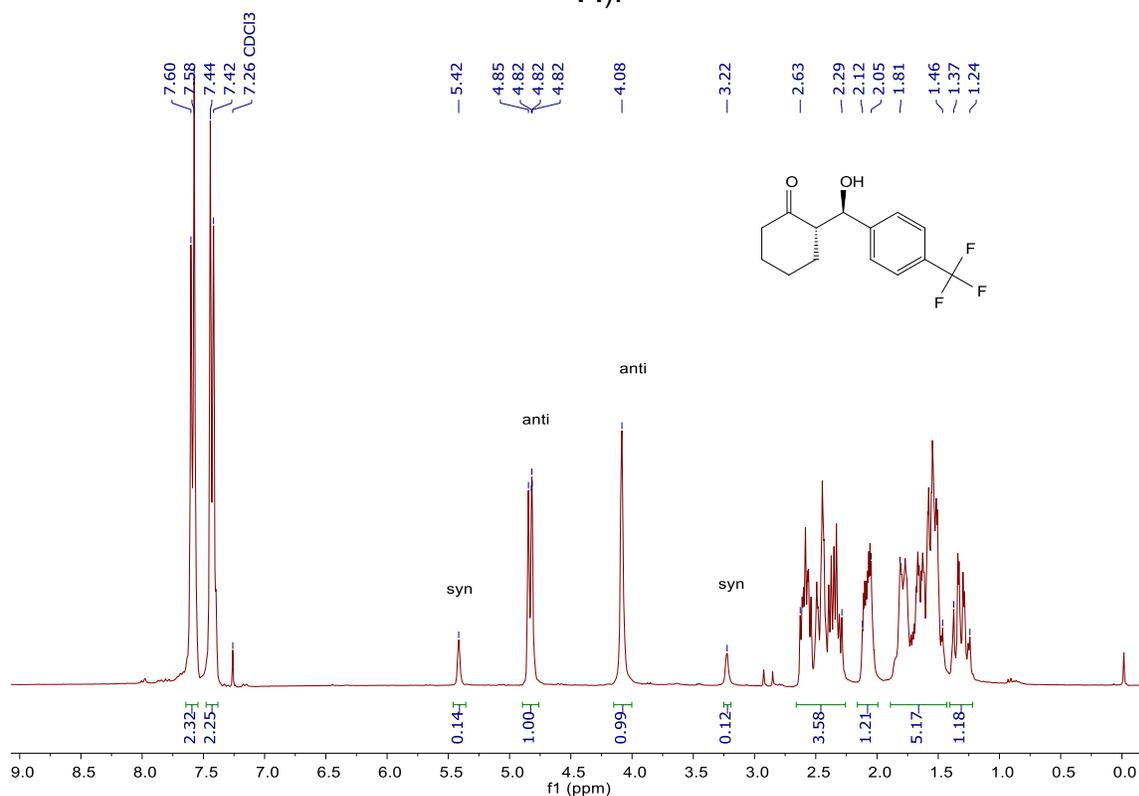
**Figura 89.** RMN de  $^1\text{H}$  de **50a**, AC **3b** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, mezcla de diastereómeros, **Tabla 13**).



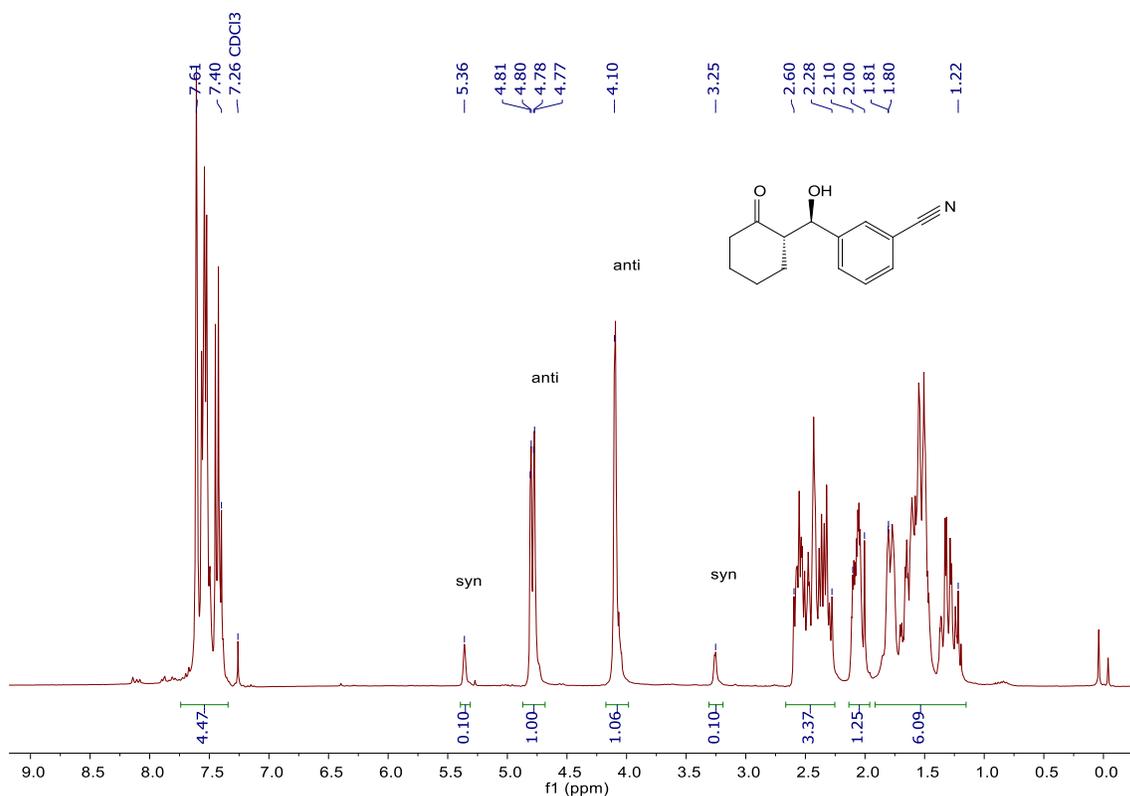
**Figura 90.** RMN de  $^1\text{H}$  de **50b**, AC **2** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, mezcla de diastereómeros, **Tabla 14**).



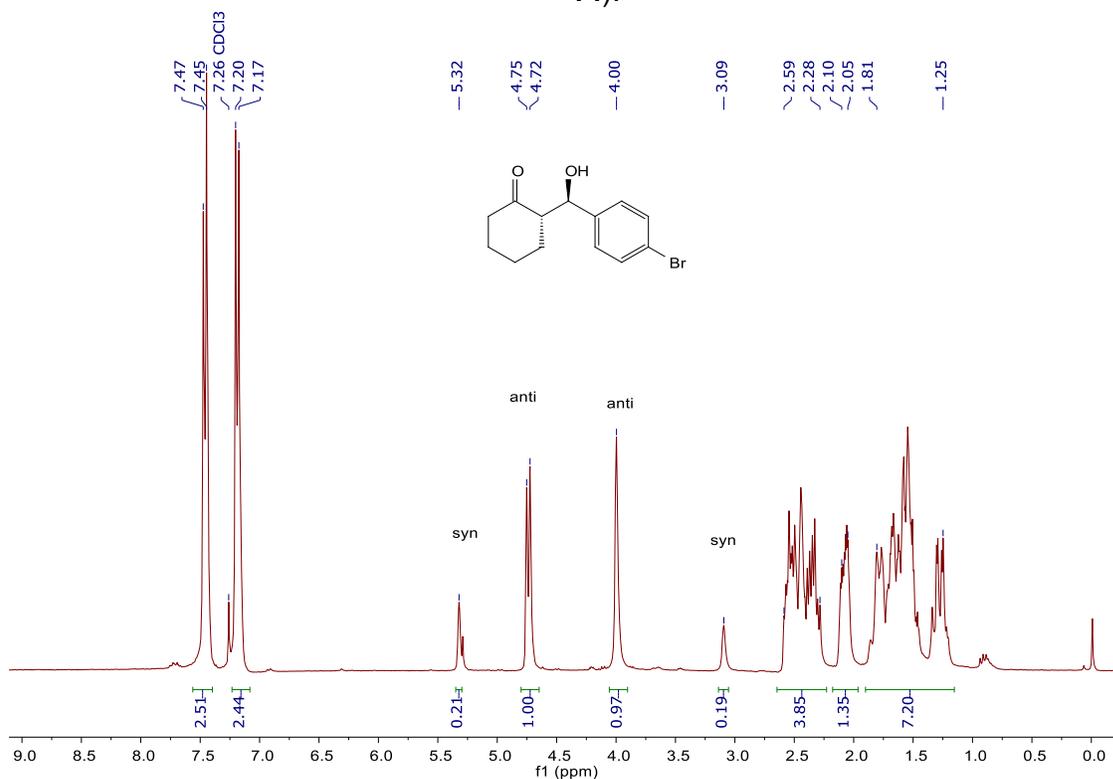
**Figura 91.** RMN de  $^1\text{H}$  de **50c**, AC 2 ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, mezcla de diastereómeros, **Tabla 14**).



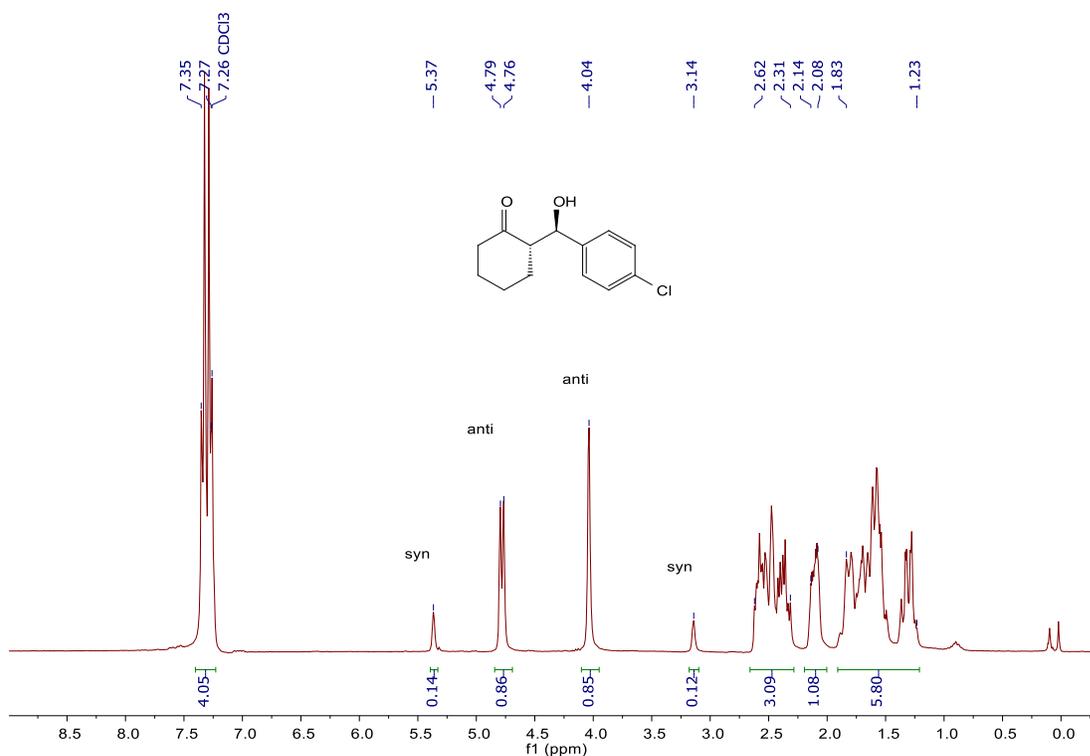
**Figura 92.** RMN de  $^1\text{H}$  de **50d**, AC 2 ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, mezcla de diastereómeros, **Tabla 14**).



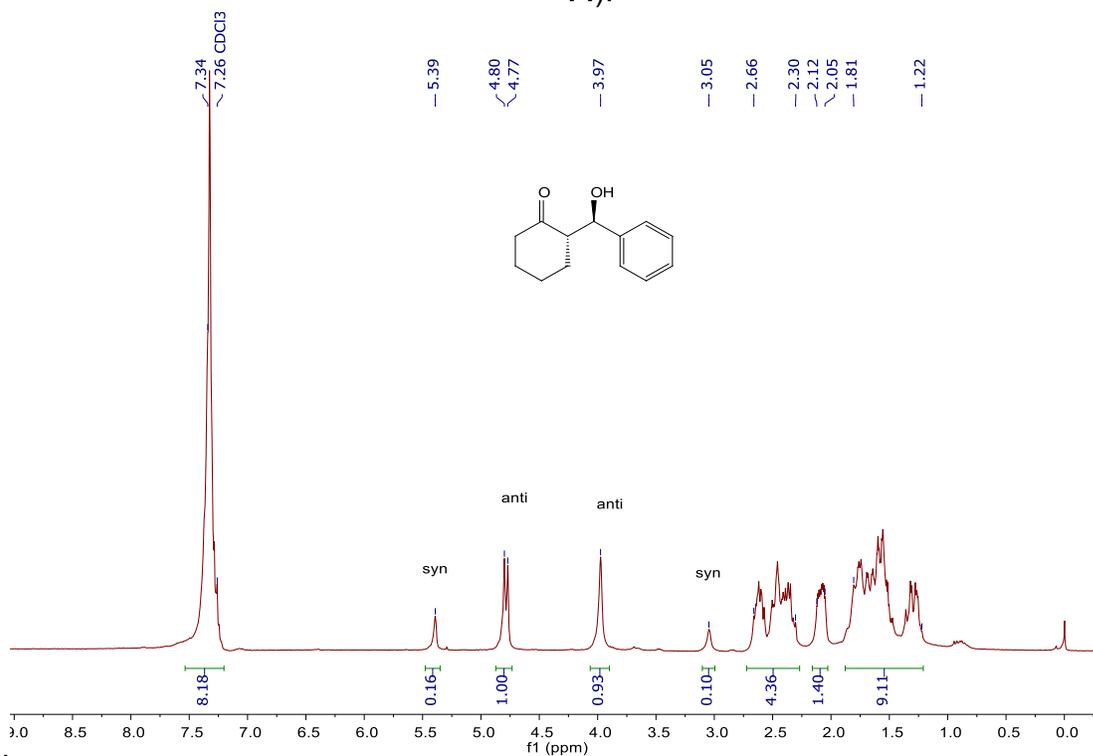
**Figura 93.** RMN de  $^1\text{H}$  de **50e**, AC 2 ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, mezcla de diastereómeros, **Tabla 14**).



**Figura 94.** RMN de  $^1\text{H}$  de **50f**, AC 2 ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, mezcla de diastereómeros, **Tabla 14**).



**Figura 95.** RMN de <sup>1</sup>H de 50g, AC 2 (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, mezcla de diastereómeros, **Tabla 14**).



**Figura 96.** RMN de <sup>1</sup>H de 50h, AC 2 (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, mezcla de diastereómeros, **Tabla 14**).

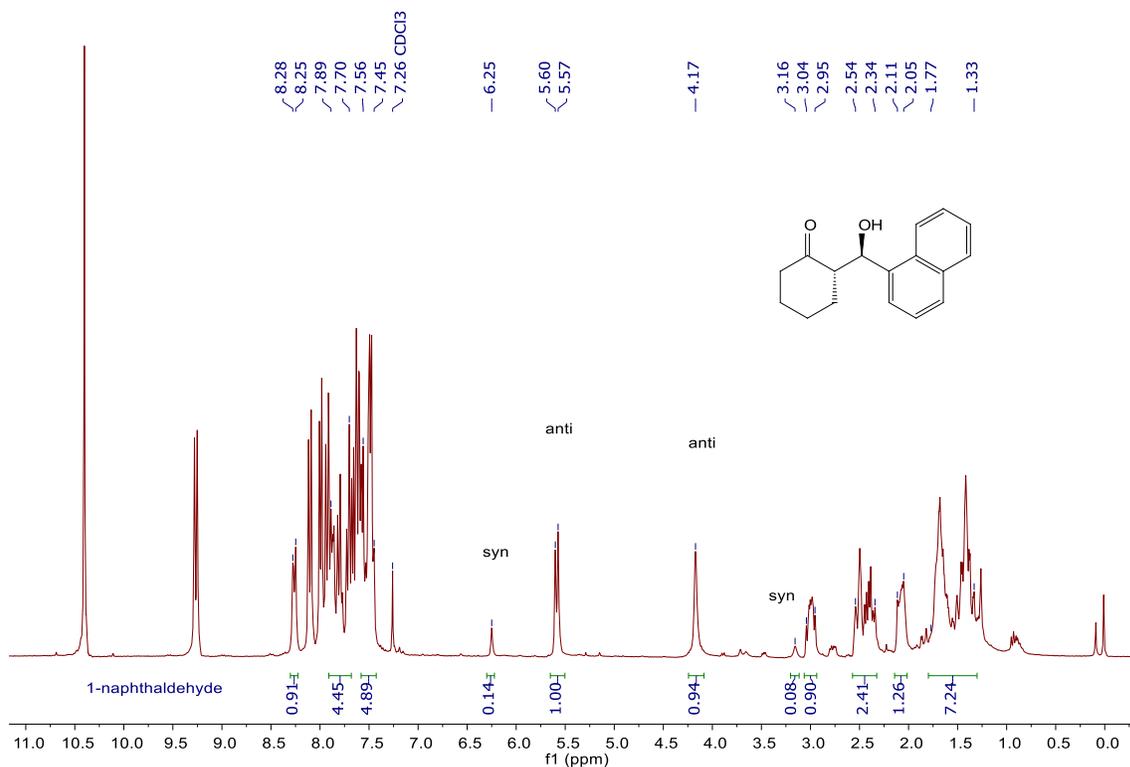


Figura 97. RMN de <sup>1</sup>H de 50i, AC 2 (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, mezcla de diastereómeros, Tabla 14).

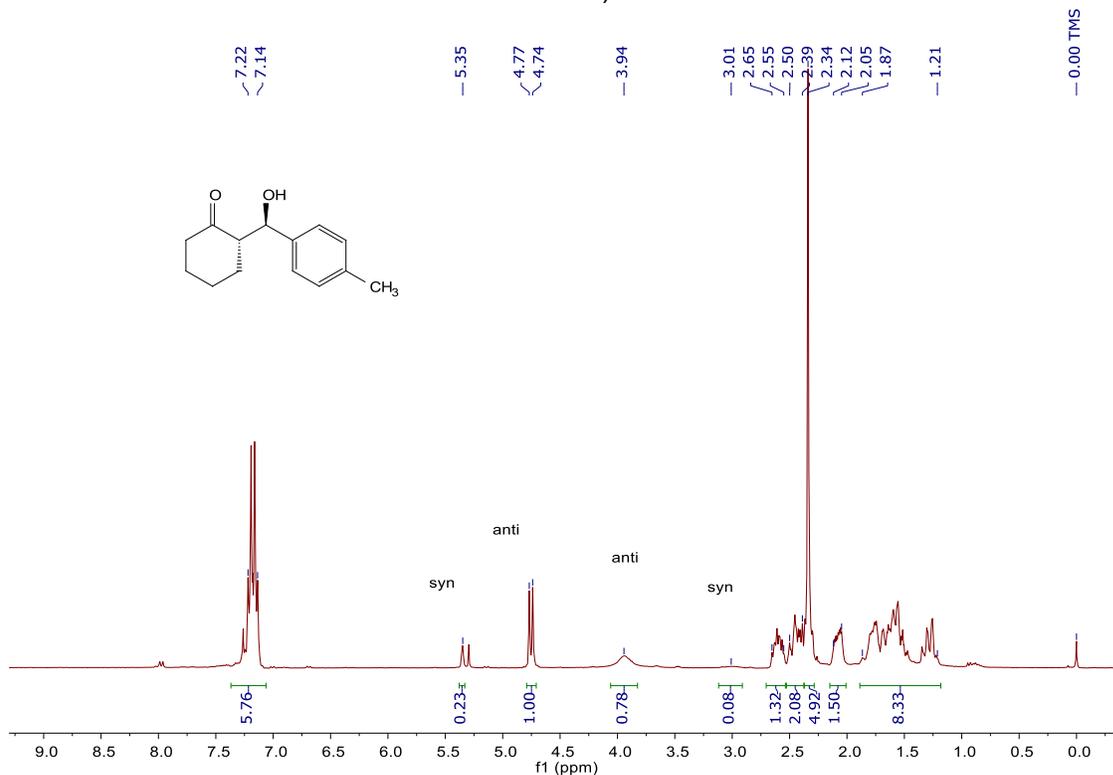


Figura 98. RMN de <sup>1</sup>H de 50j, AC 2 (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, mezcla de diastereómeros, Tabla 14).

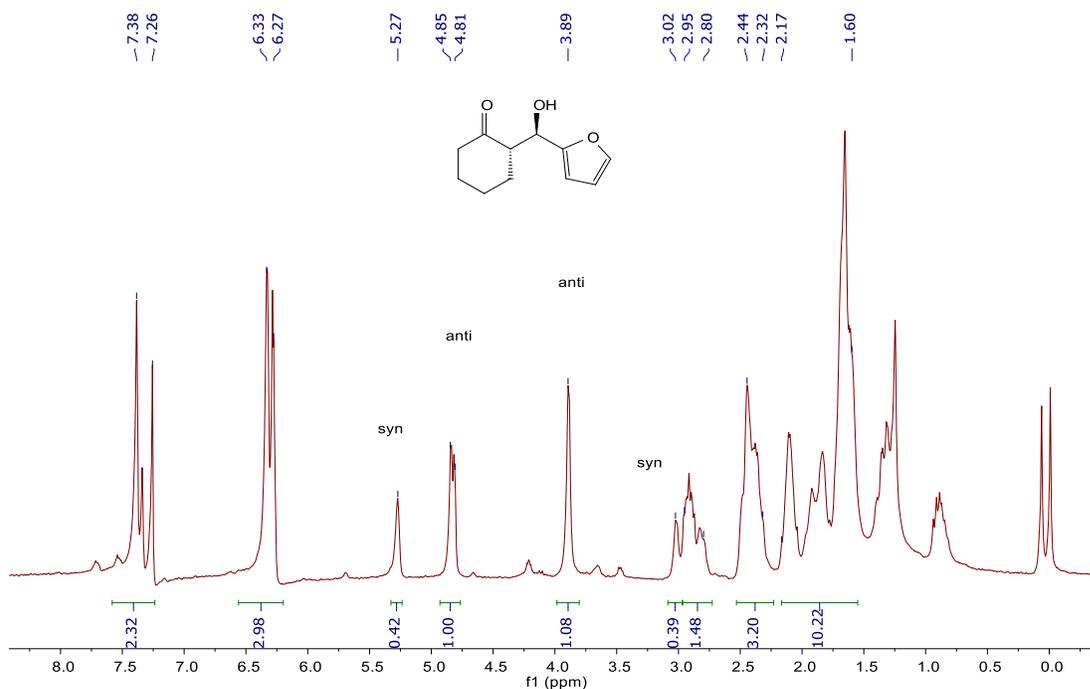


Figura 99. RMN de  $^1\text{H}$  de **50m**, AC **2** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, mezcla de diastereómeros, **Tabla 14**).

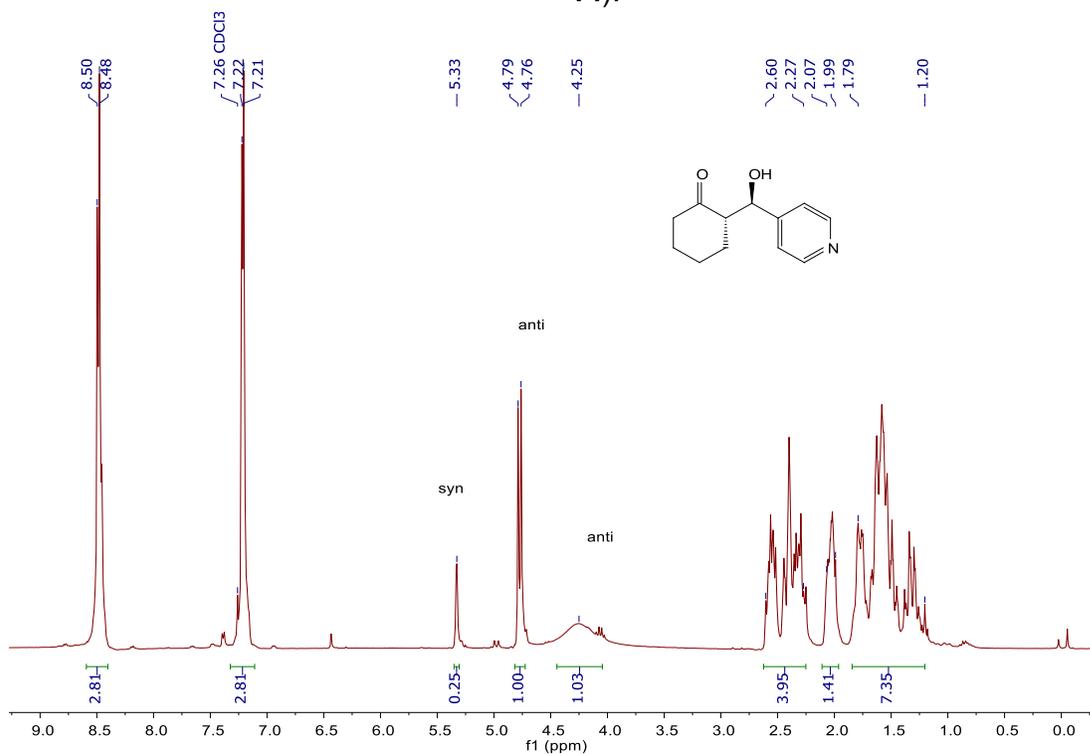


Figura 100. RMN de  $^1\text{H}$  de **50n**, AC **2** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, mezcla de diastereómeros, **Tabla 14**).

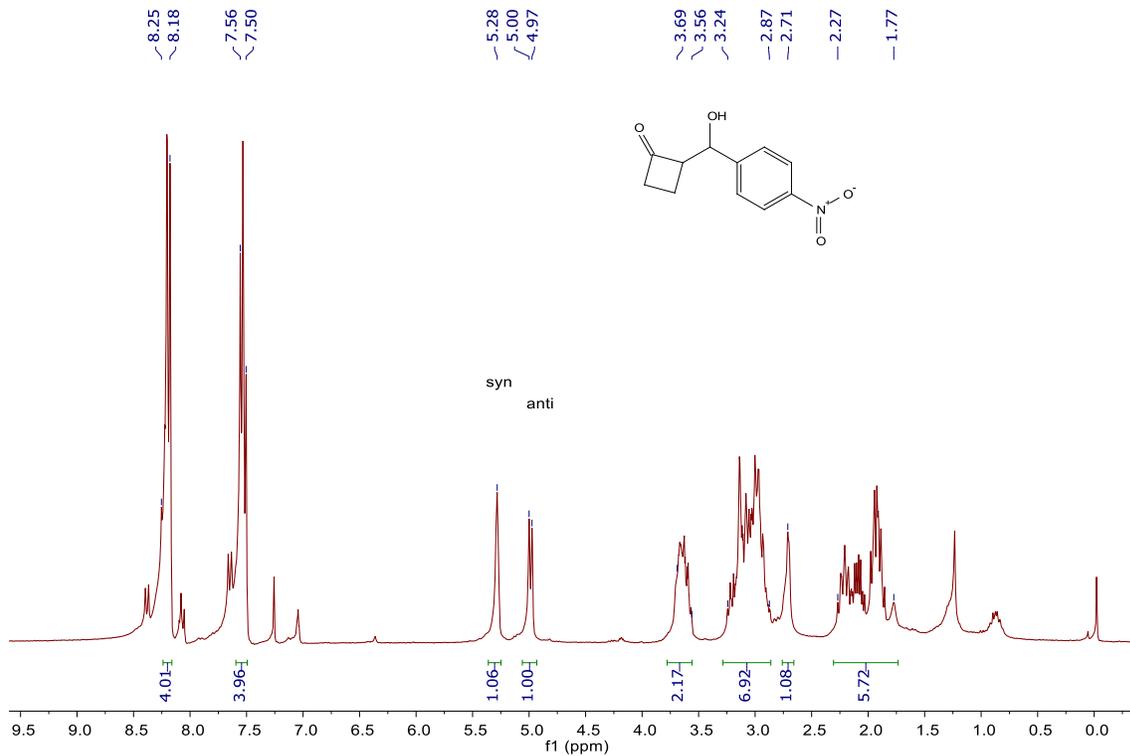


Figura 101. RMN de  $^1\text{H}$  de **51**, AC 2 ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, mezcla de diastereómeros, **Tabla 15**).

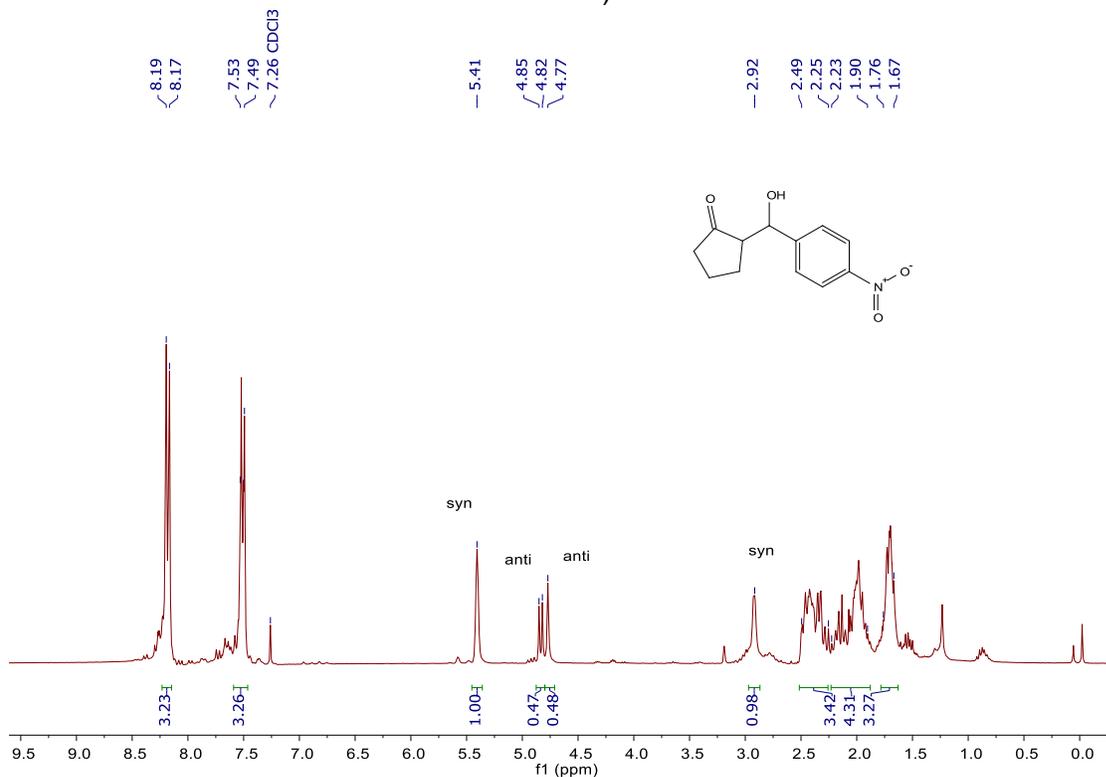


Figura 102. RMN de  $^1\text{H}$  de **52**, AC 2 ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, mezcla de diastereómeros, **Tabla 15**).

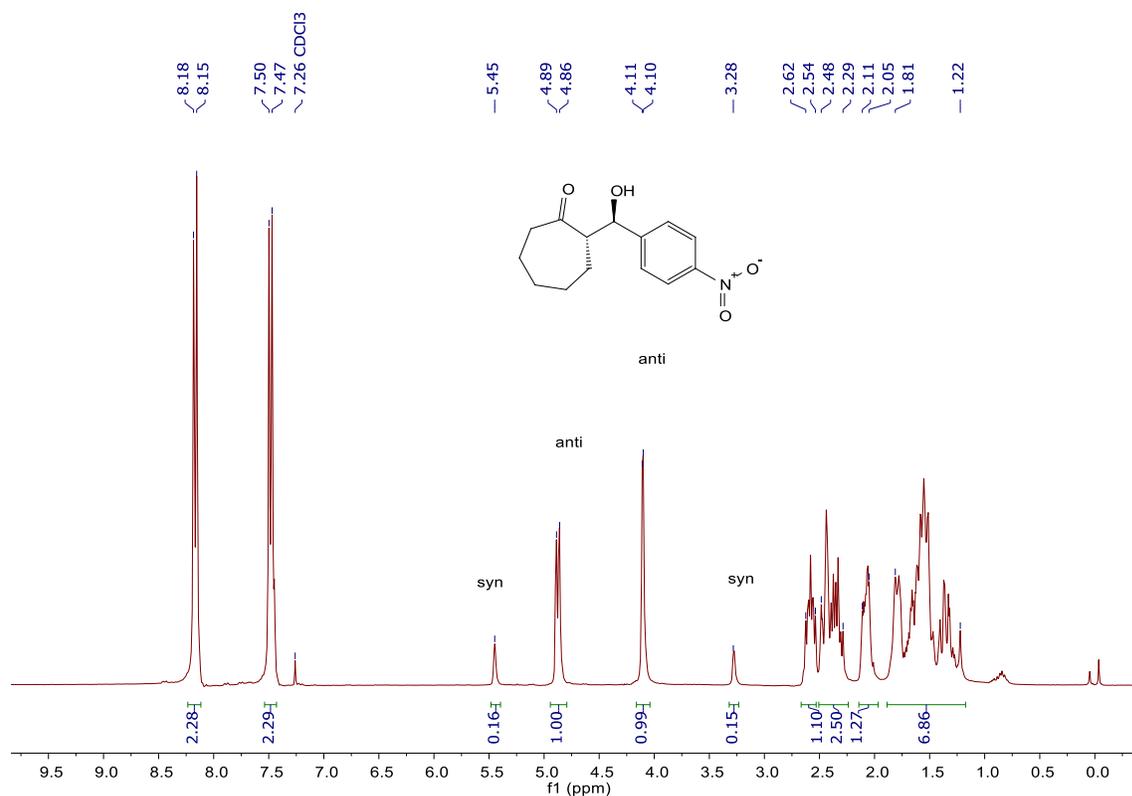


Figura 103. RMN de  $^1\text{H}$  de **53**, AC 2 ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, mezcla de diastereómeros, Tabla 15).

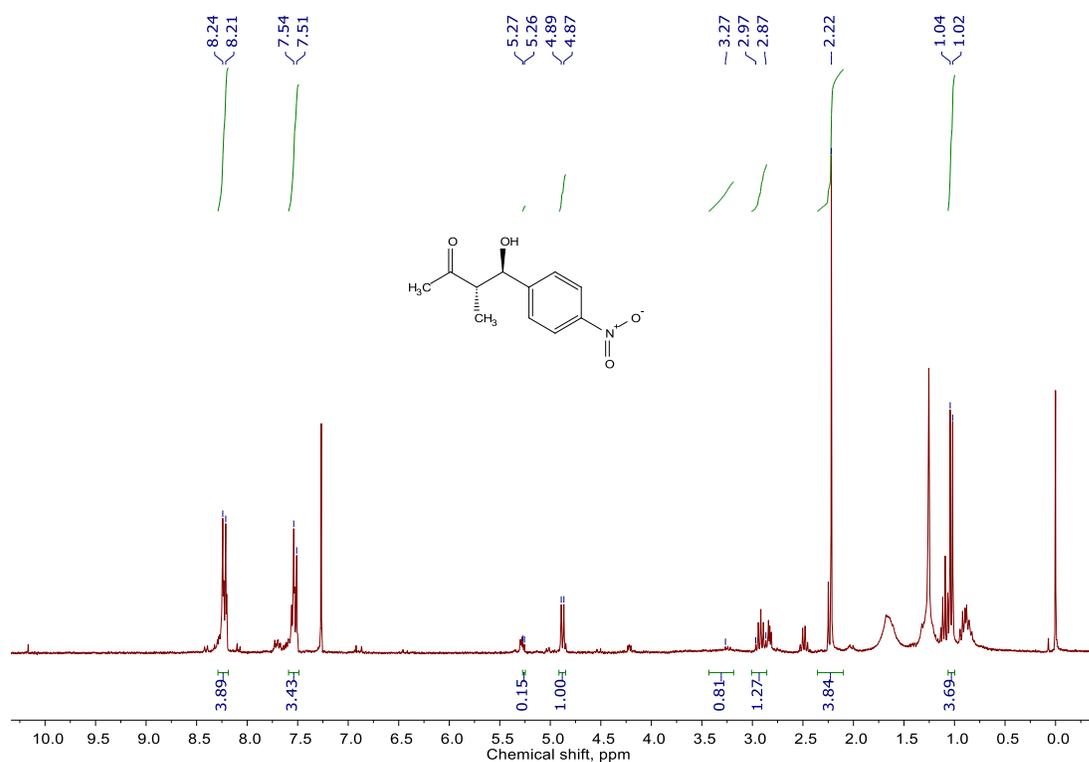
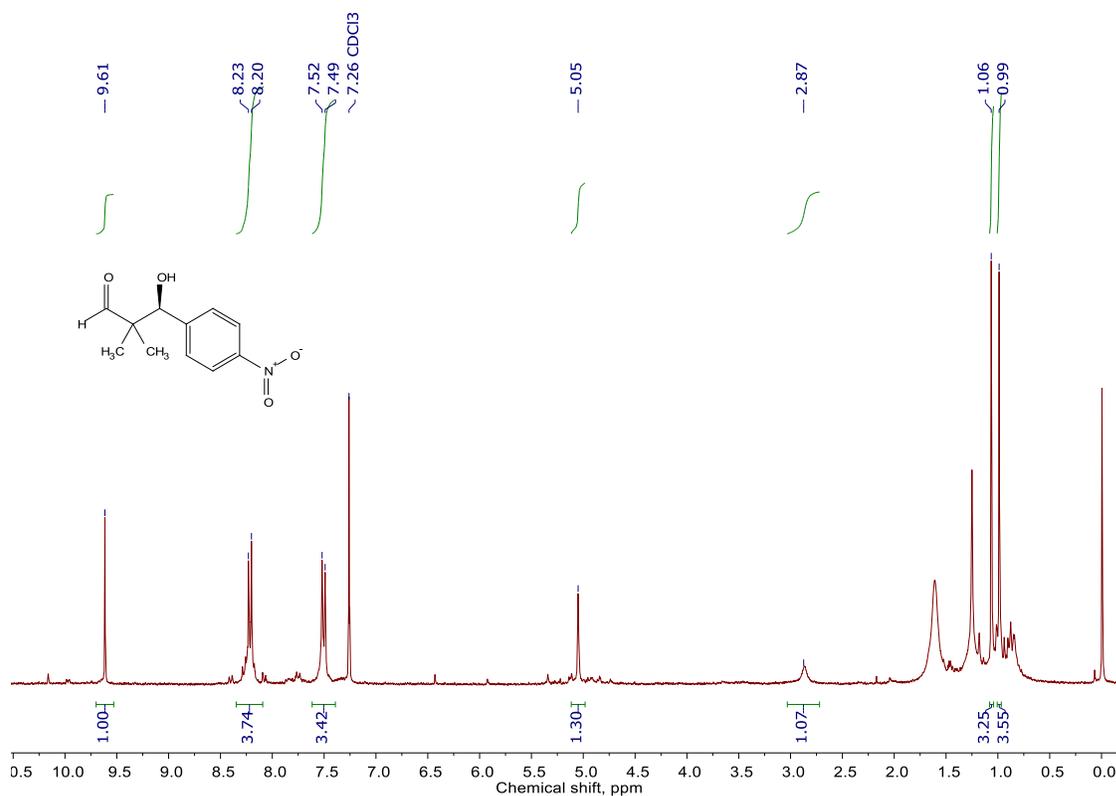
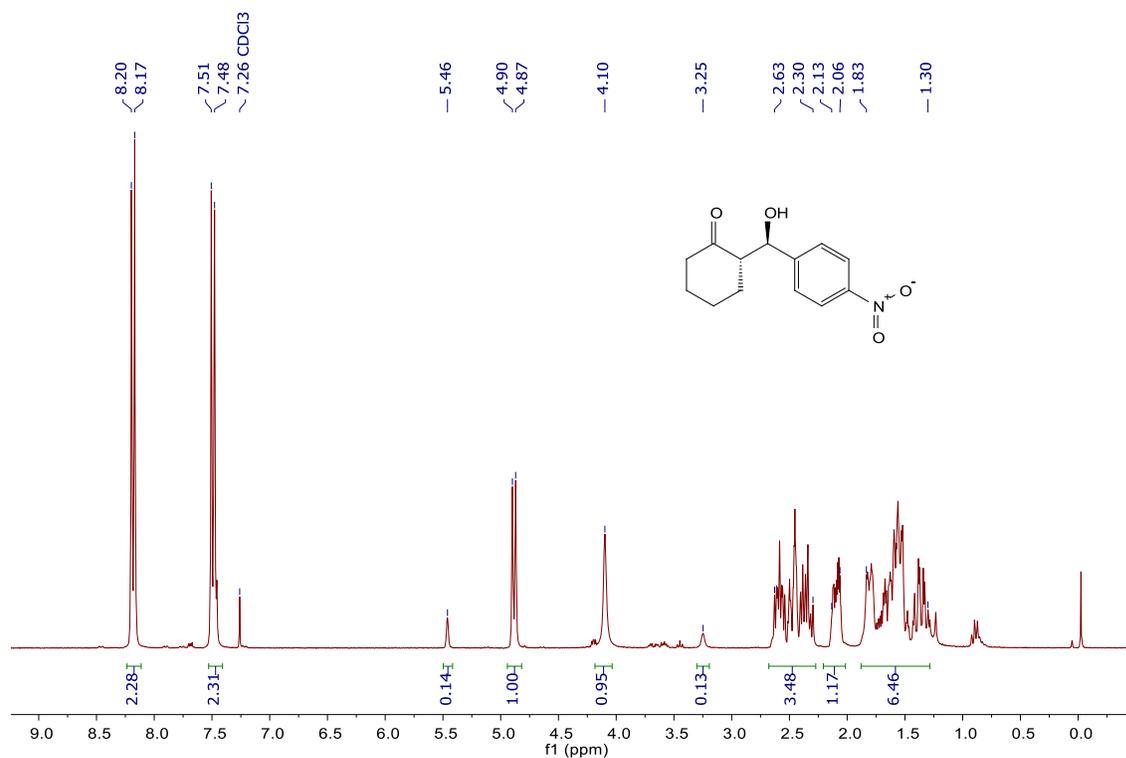


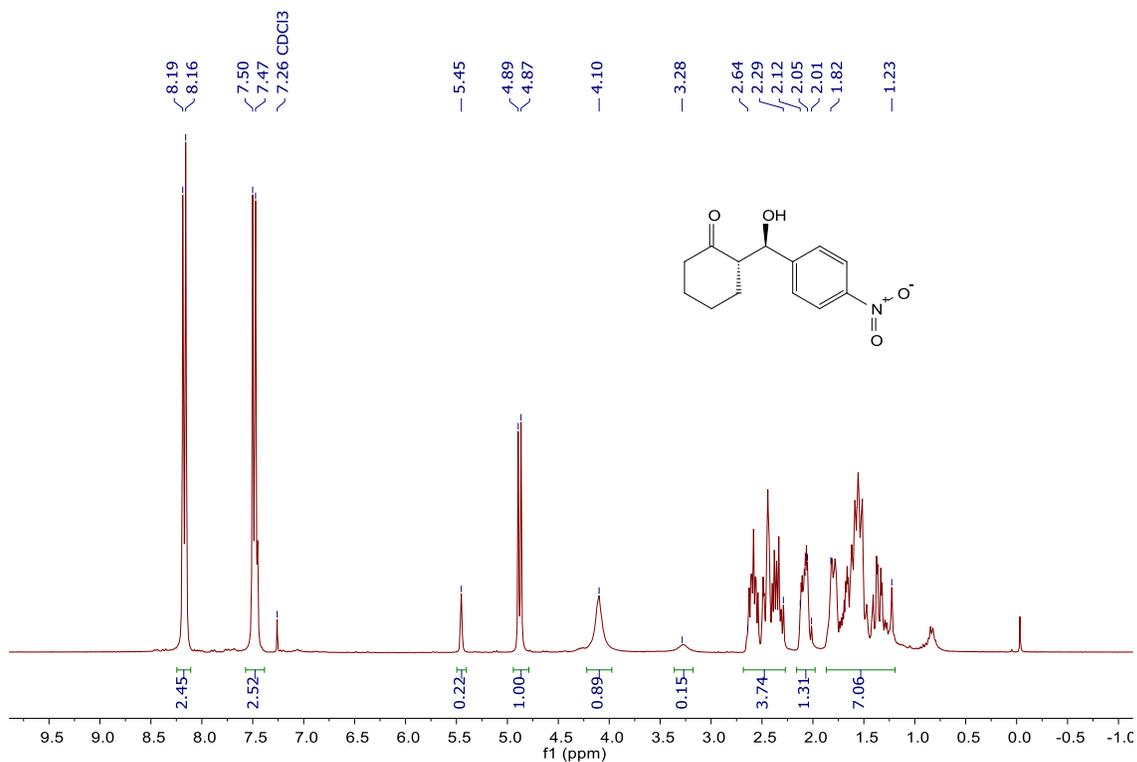
Figura 104. RMN de  $^1\text{H}$  de **54**, AC 1 ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, mezcla de diastereómeros, Tabla 15).



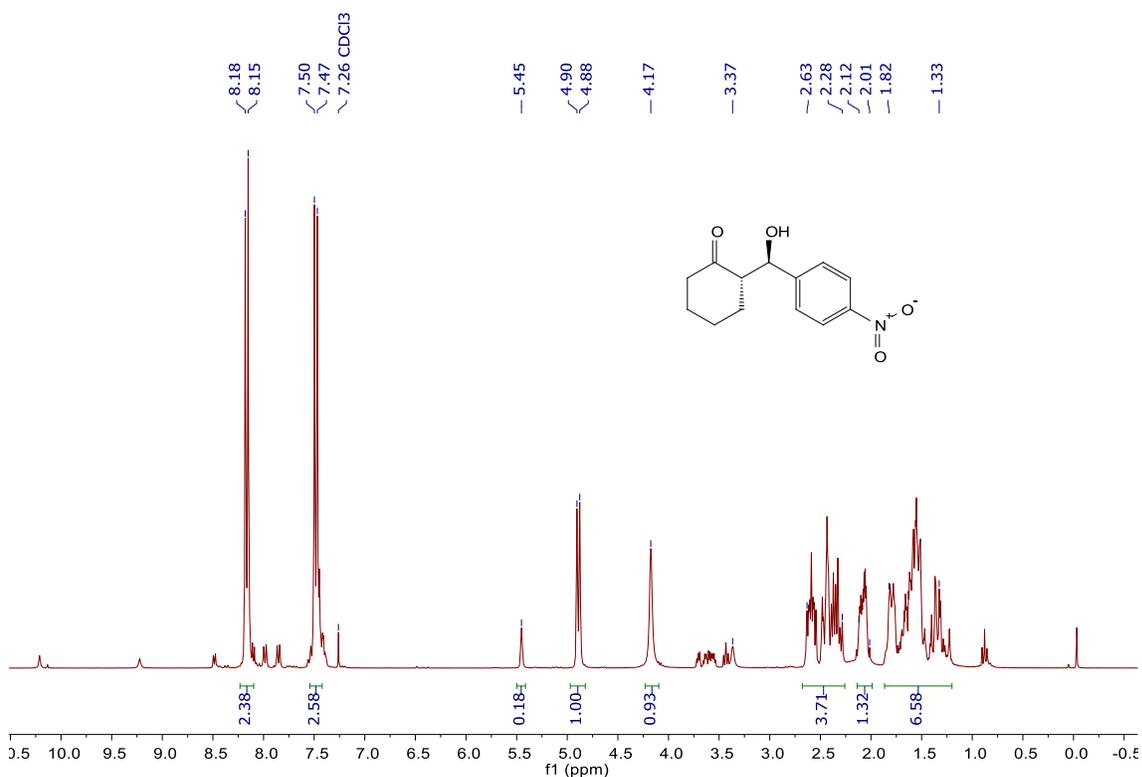
**Figura 105.** RMN de  $^1\text{H}$  de **55**, AC 1 ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, mezcla de diastereómeros, **Tabla 15**).



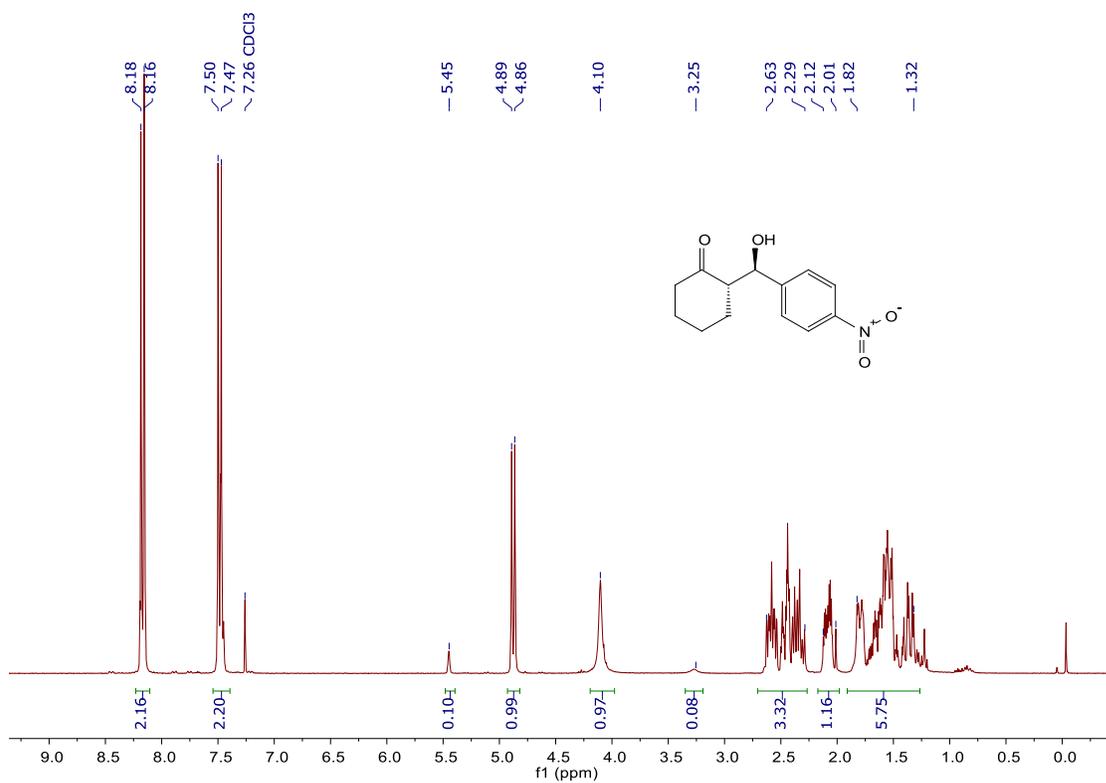
**Figura 106.** RMN de  $^1\text{H}$  de **50a**, **1 + Py-a** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, mezcla de diastereómeros, **Figura 22**).



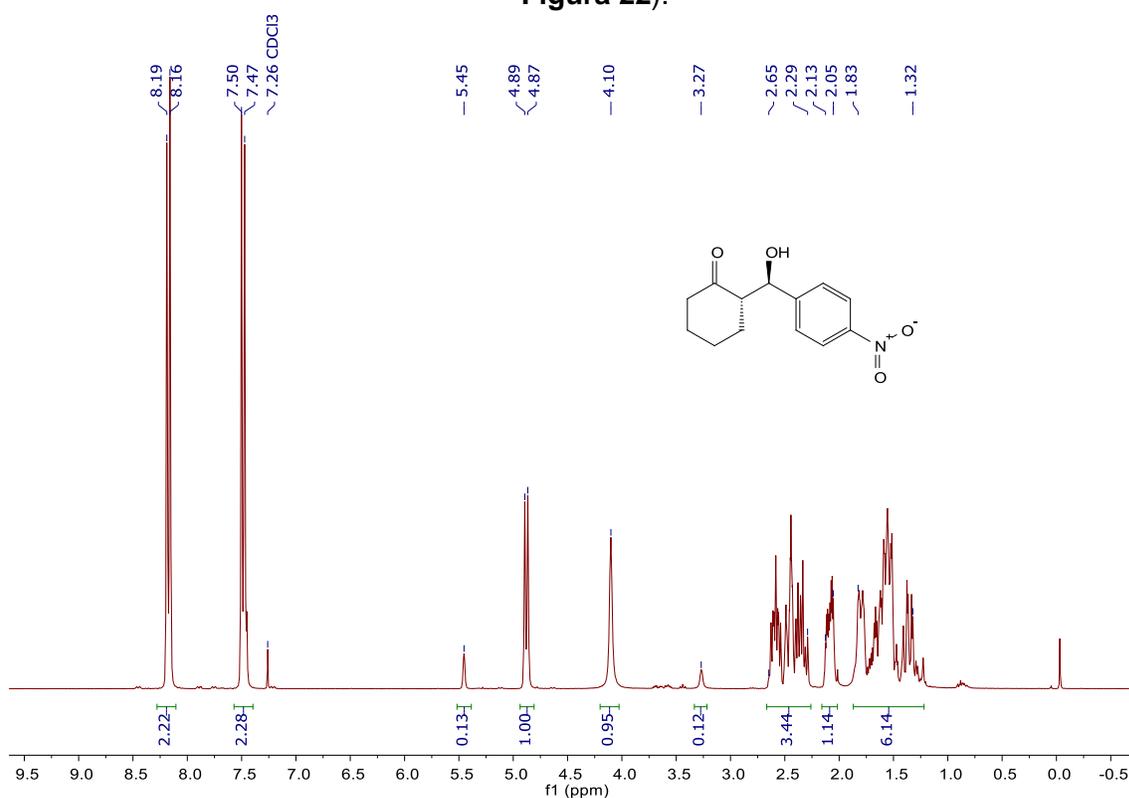
**Figura 107.** RMN de <sup>1</sup>H de 50a, 1 + Py-d (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, mezcla de diastereómeros, Figura 22).



**Figura 108.** RMN de <sup>1</sup>H de 50a, 1 + PyMD-d (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, mezcla de diastereómeros, Figura 22).



**Figura 109.** RMN de  $^1\text{H}$  de **50a, 1 + Pur-d** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, mezcla de diastereómeros, Figura 22).



**Figura 110.** RMN de  $^1\text{H}$  de **50a, 1 + A-a** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz, mezcla de diastereómeros, Figura 22).

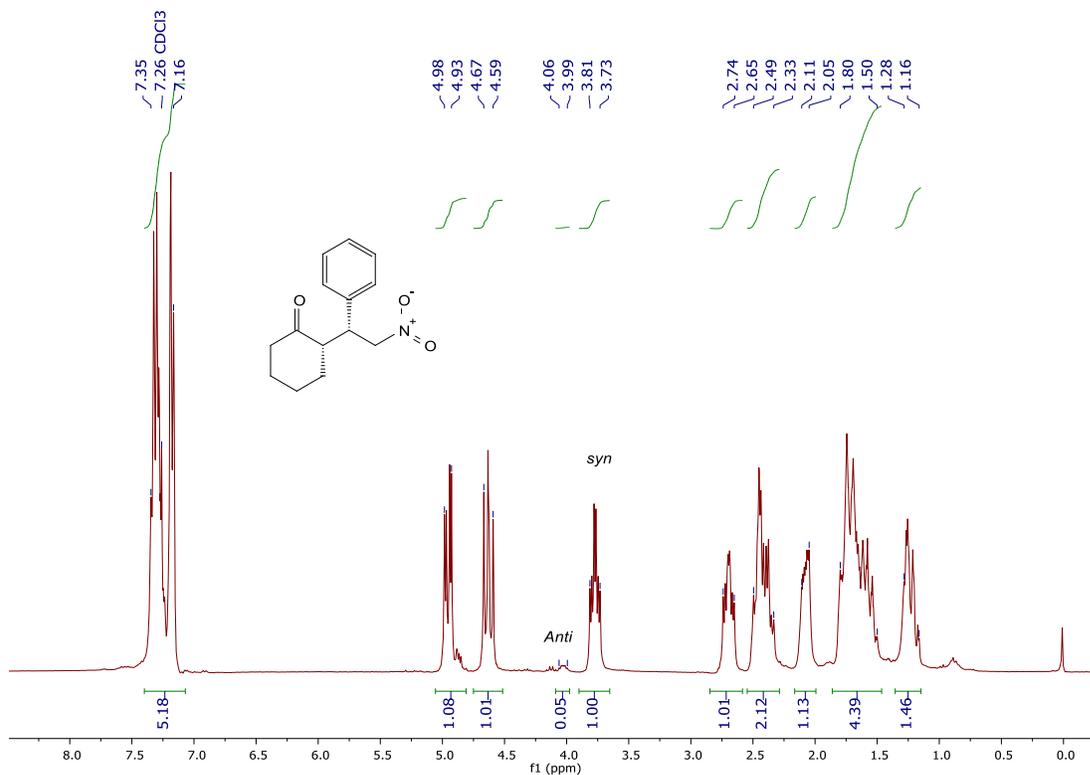


Figura 111. RMN de <sup>1</sup>H de 58, AC 4 (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, mezcla de diastereómeros, Tabla 19).

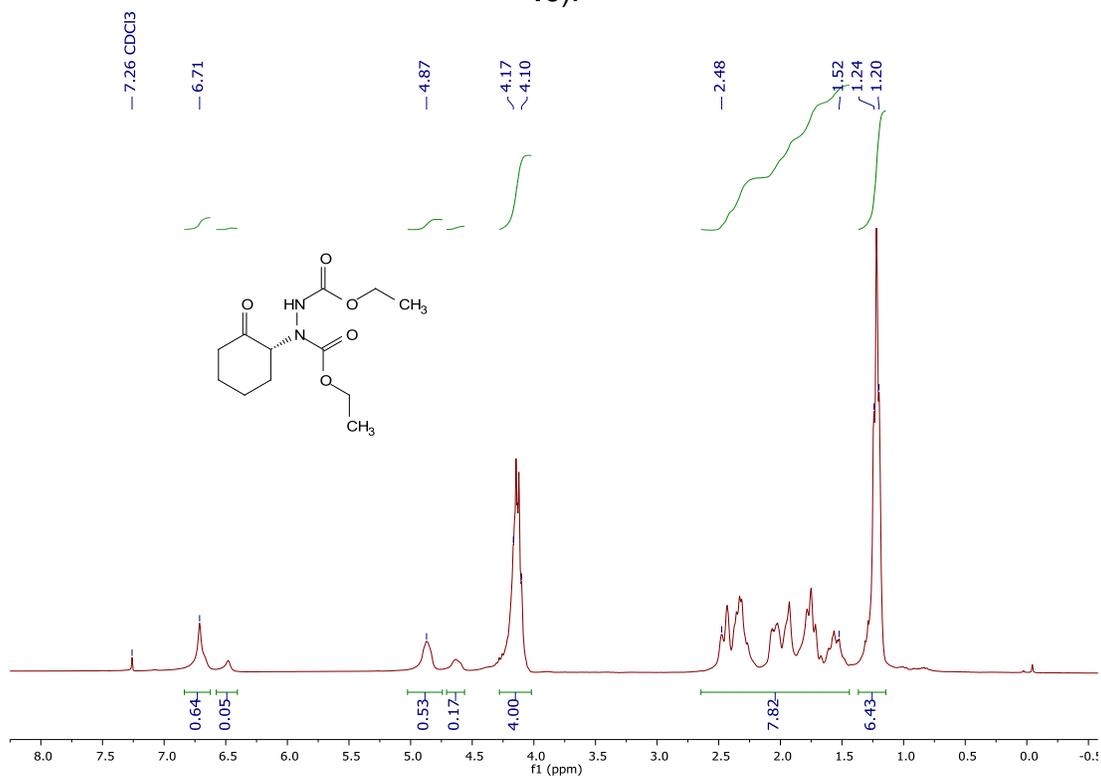


Figura 112. RMN de <sup>1</sup>H de 60a, AC 1c' (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, Tabla 20).

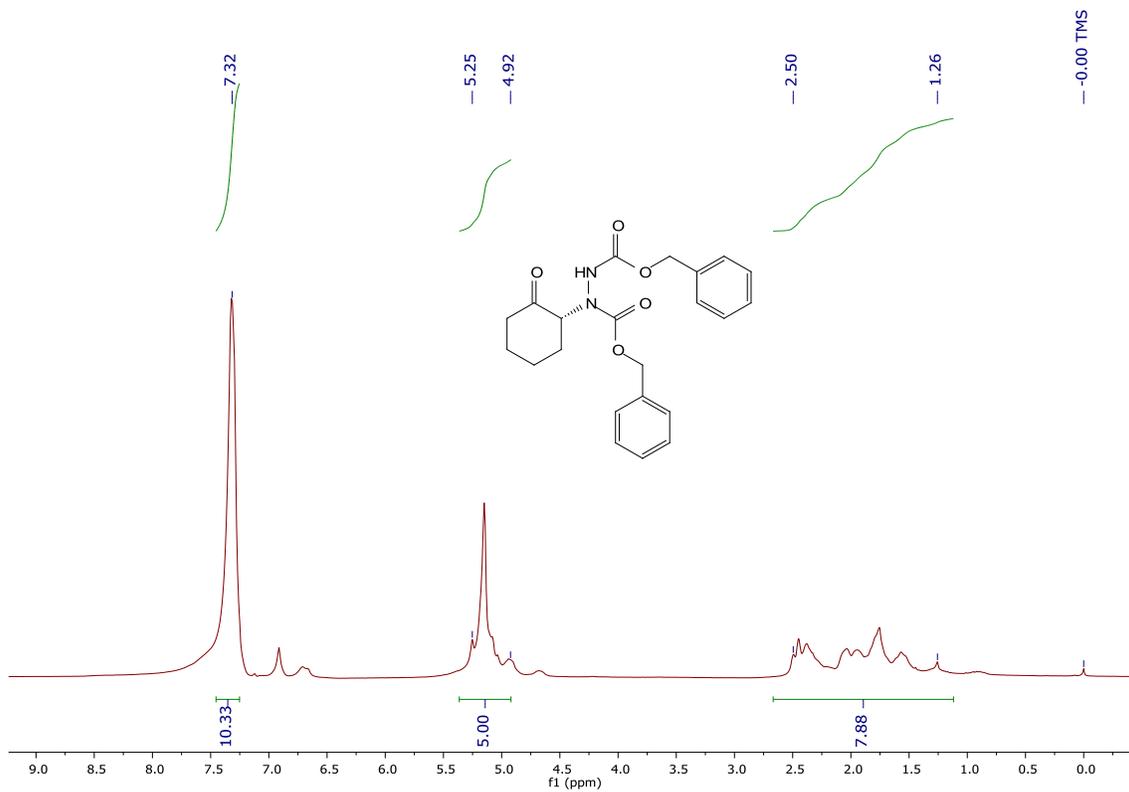
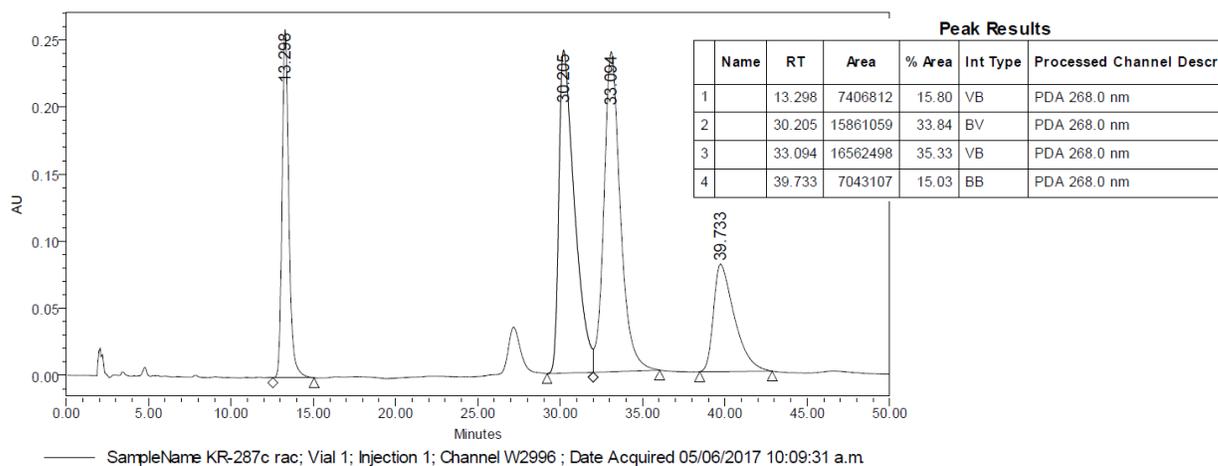
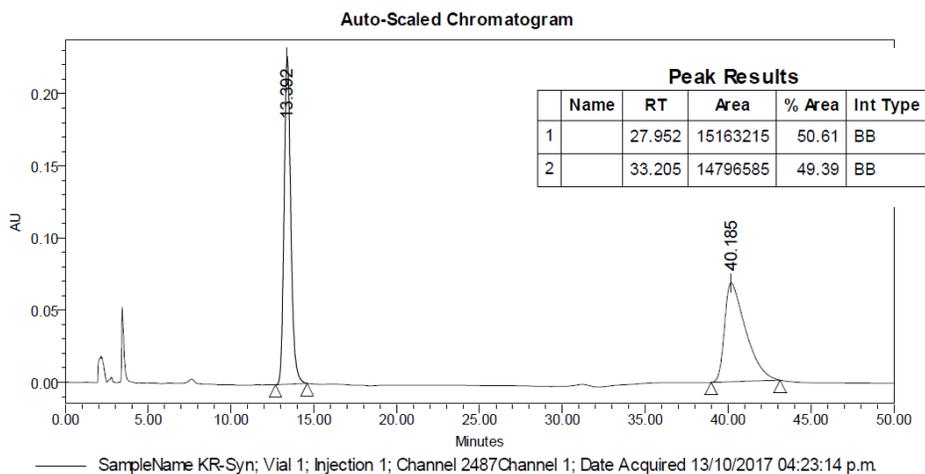


Figura 113. RMN de <sup>1</sup>H de 60b, AC 1c' (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz, Tabla 20).

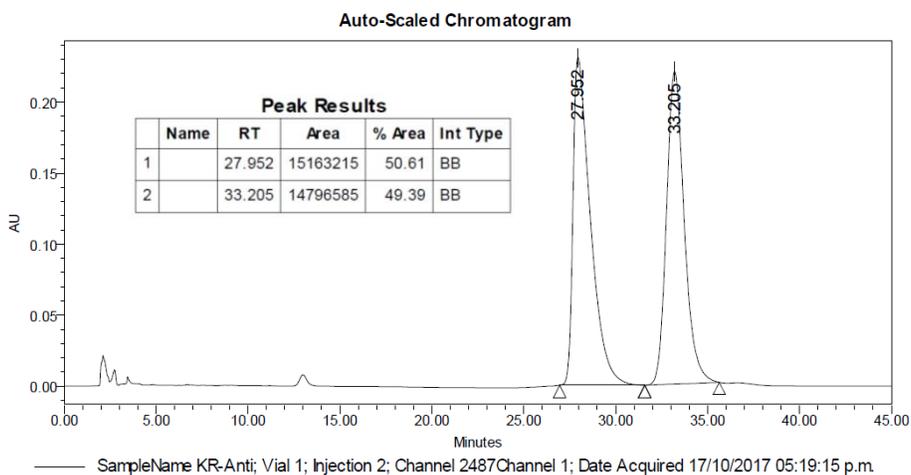
## 9. ANEXO HPLC.



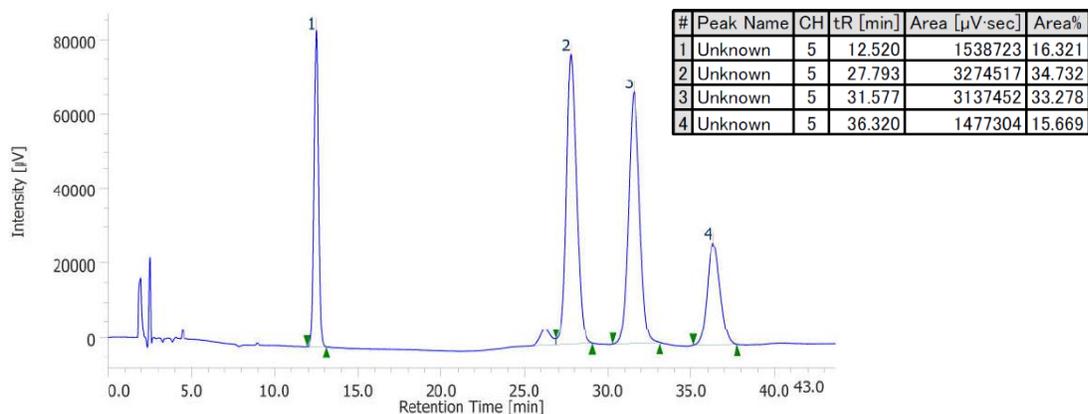
Compuesto **50a**, racémico.



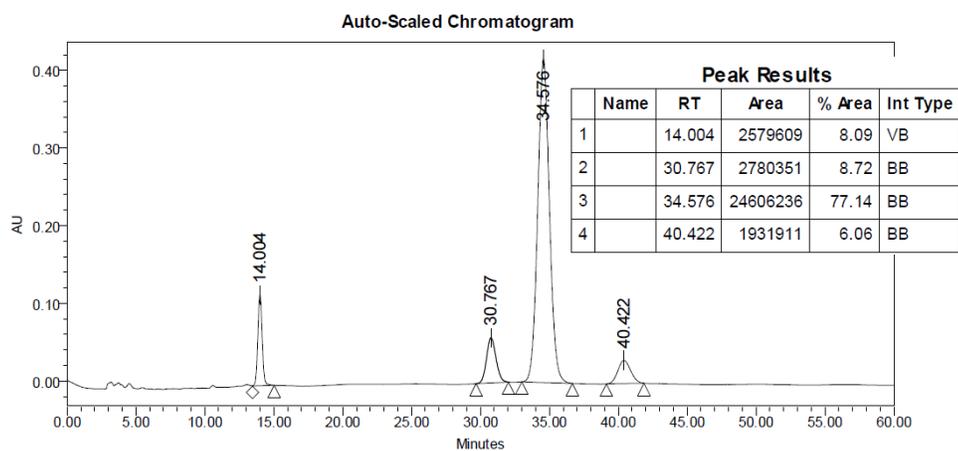
Compuesto **50a**, par de enantiómeros *syn*.



Compuesto **50a**, par de enantiómeros *anti*.

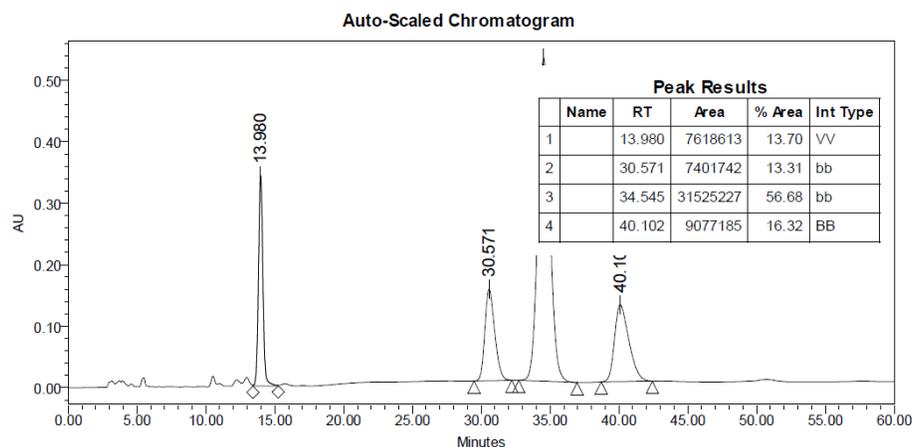


Compuesto 50a, racémico.



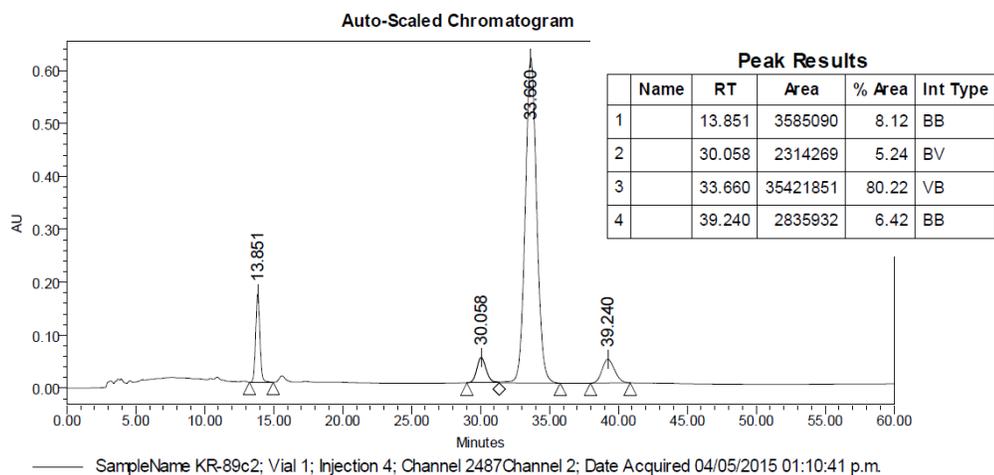
SampleName KR-89a2; Vial 1; Injection 2; Channel 2487Channel 2; Date Acquired 04/05/2015 10:54:40 a.m.

Compuesto 50a, catalizador 1a (Exp. 1, Tabla 2).

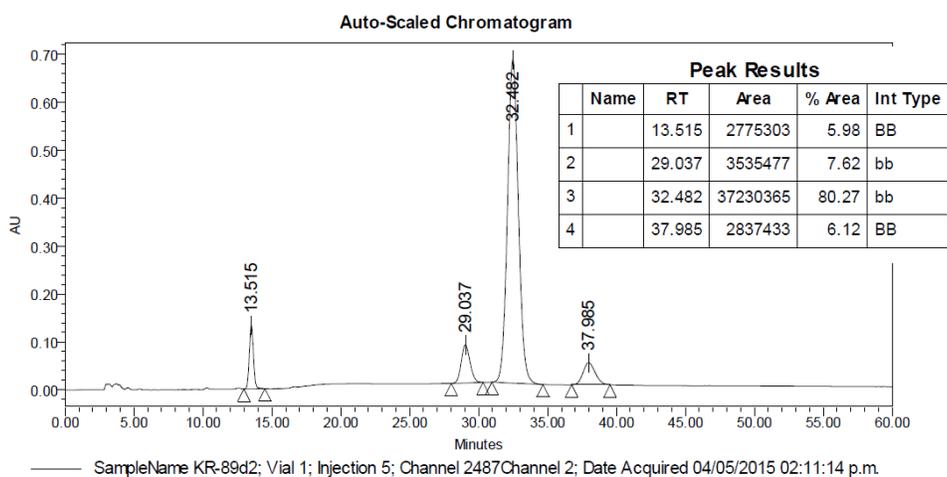


SampleName KR-89b2; Vial 1; Injection 3; Channel 2487Channel 2; Date Acquired 04/05/2015 11:55:11 a.m.

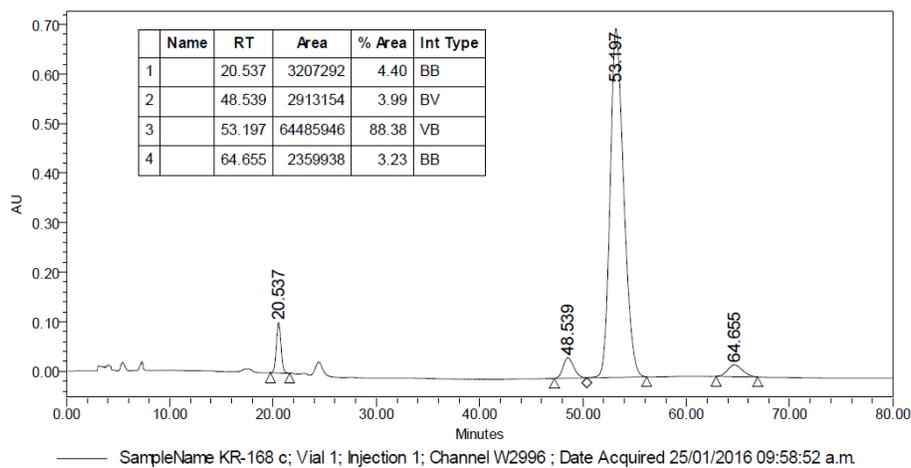
Compuesto 50a, catalizador 1a (Exp. 2, Tabla 2).



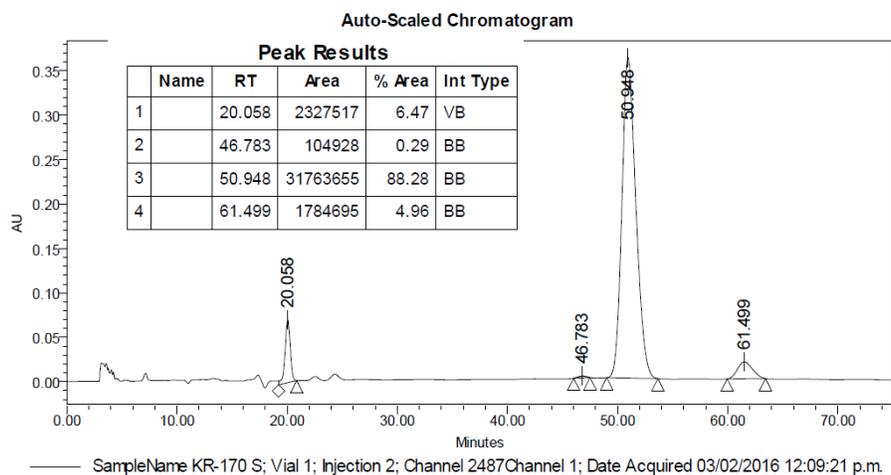
**Compuesto 50a, catalizador 1a (Exp. 3, Tabla 2).**



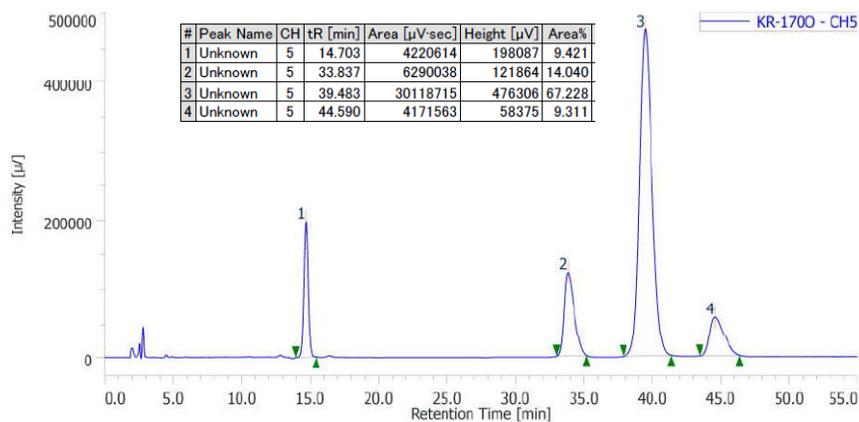
**Compuesto 50a, catalizador 1a (Exp. 4, Tabla 2).**



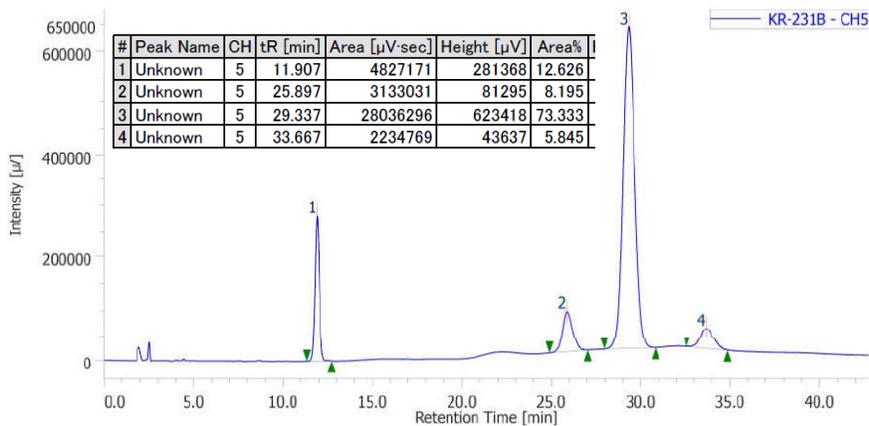
**Compuesto 50a, catalizador 1b (Exp. 3, Tabla 3).**



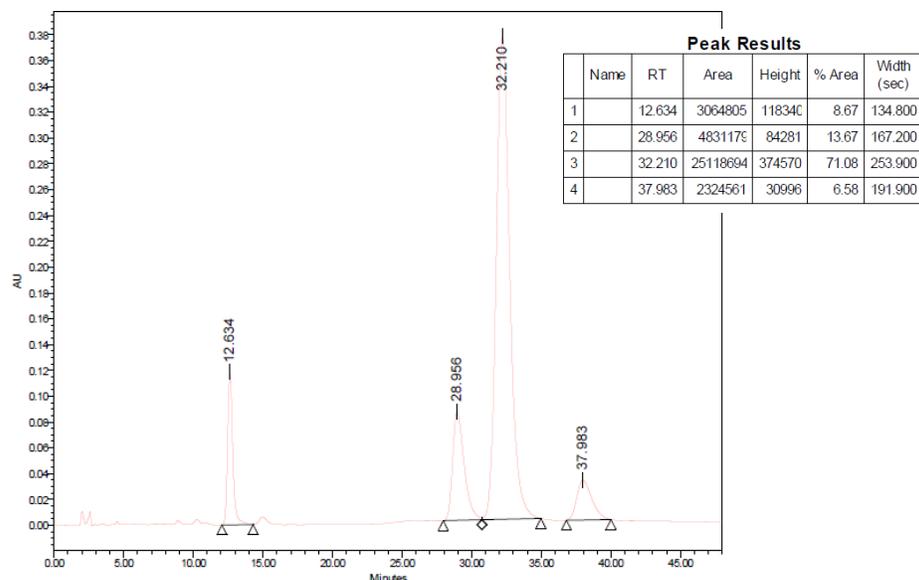
**Compuesto 50a, catalizador 1b (Exp. 3, Tabla 5).**



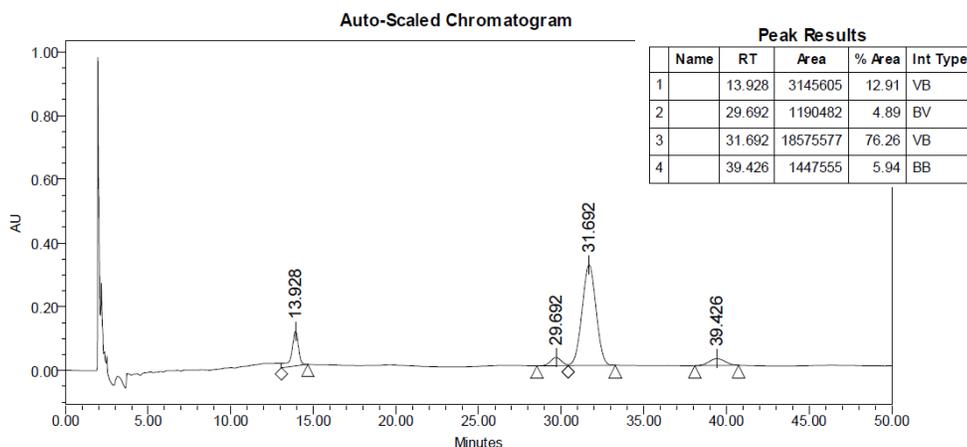
**Compuesto 50a, catalizador 1b (Exp. 3, Tabla 7).**



**Compuesto 50a, catalizador 1b (Exp. 2, Tabla 8).**

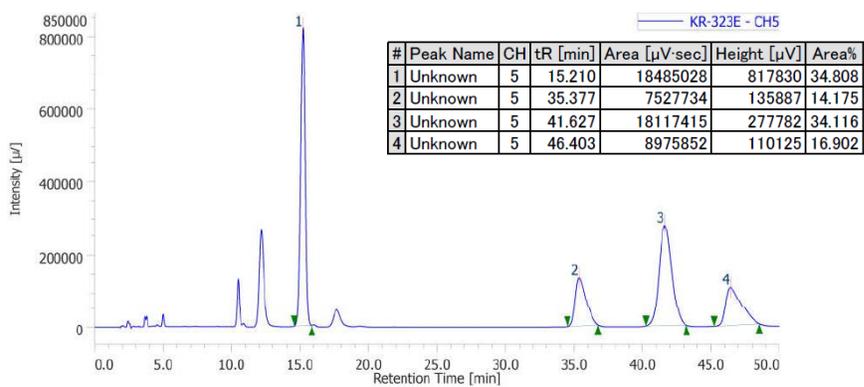


Compuesto 50a, catalizador 1b (Exp. 2, Tabla 9).

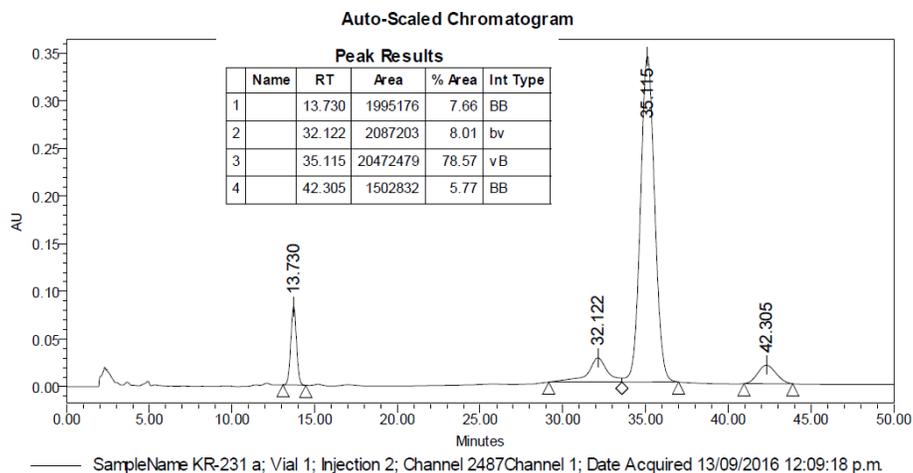


SampleName KR-187e; Vial 1; Injection 7; Channel 2487Channel 1; Date Acquired 29/03/2016 05:21:48 p.m.

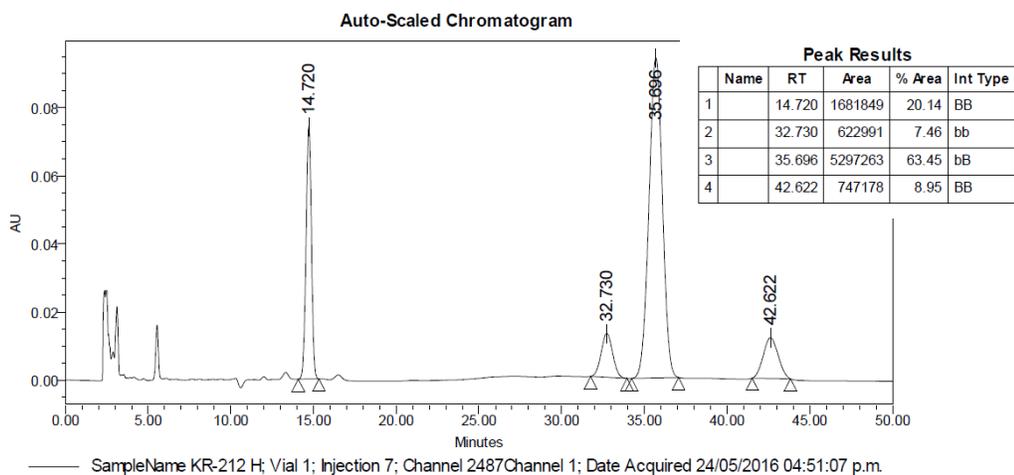
Compuesto 50a, catalizador 1a (Exp. 1, Tabla 12).



Compuesto 50a, catalizador 1a (Exp. 2, Tabla 12).

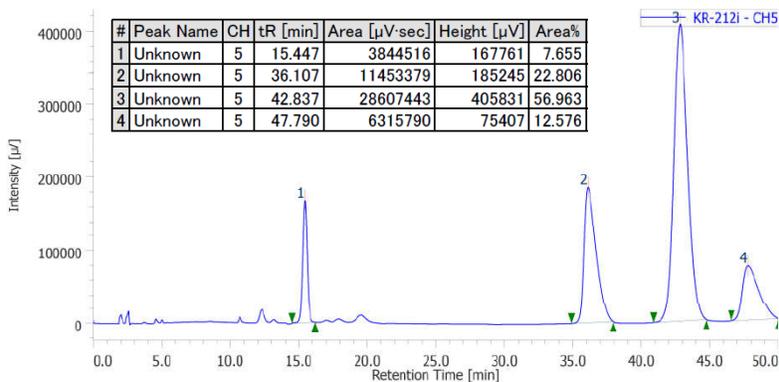


**Compuesto 50a, catalizador 1b (Exp. 3, Tabla 12).**

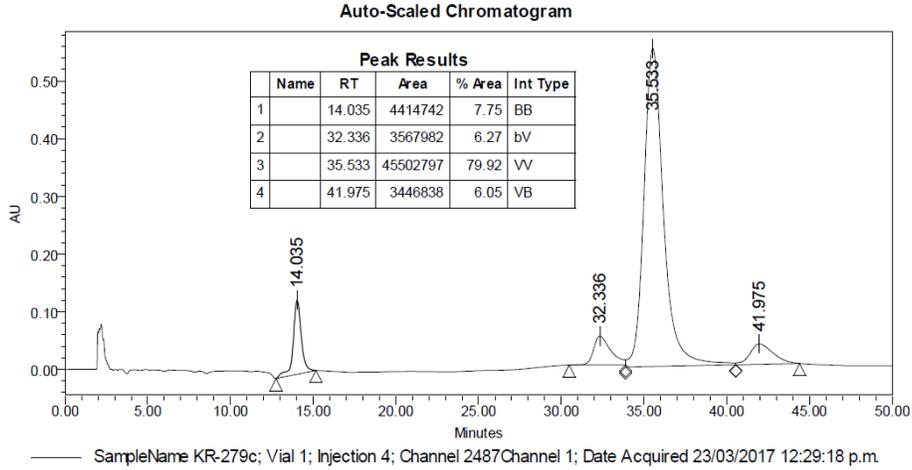


**Compuesto 50a, catalizador 1-HCl (Exp. 5, Tabla 12).**

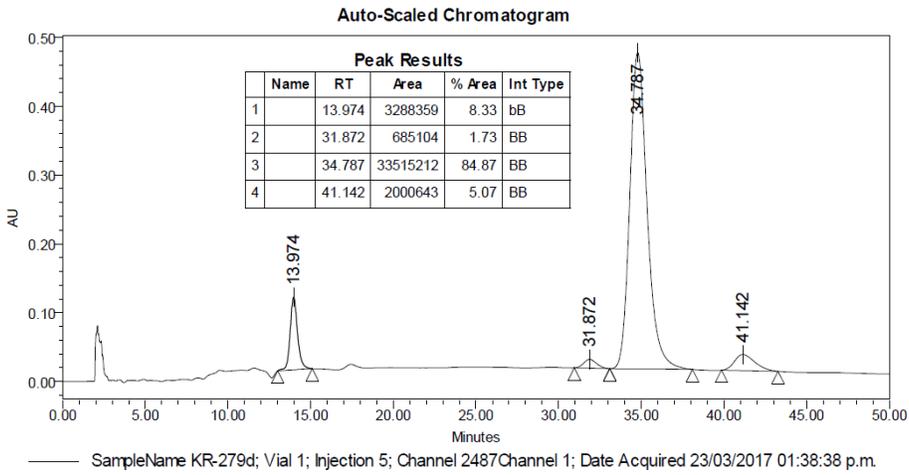
**Chromatogram**



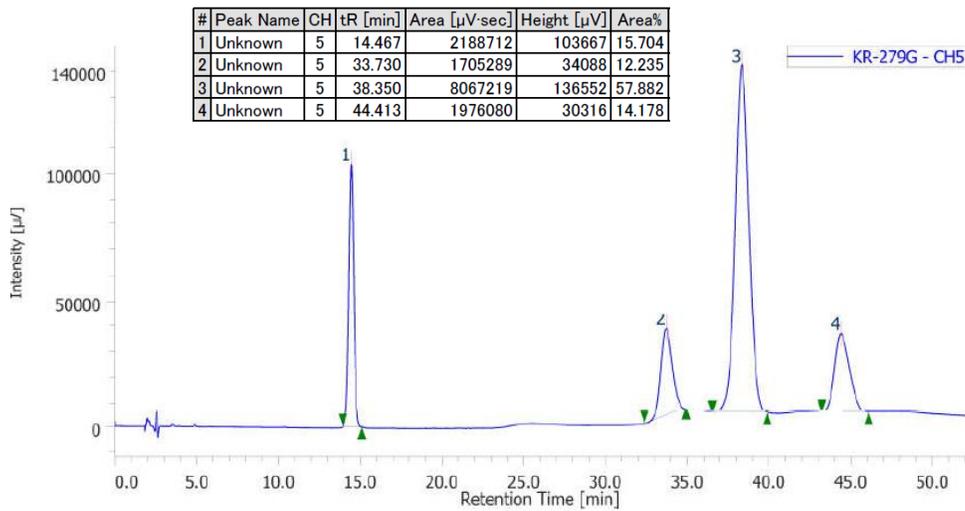
**Compuesto 50a, catalizador 1-AcOH (Exp. 6, Tabla 12).**



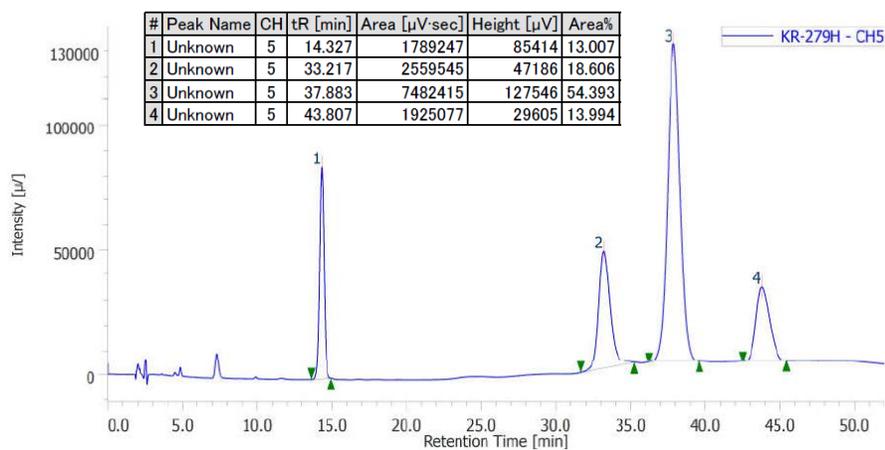
**Compuesto 50a, catalizador 1a+BzOH (Exp. 7, Tabla 12).**



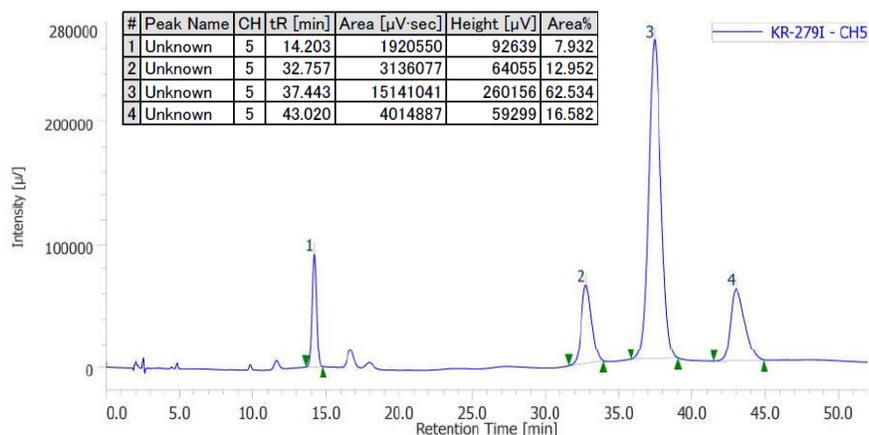
**Compuesto 50a, catalizador 2 (Exp. 8, Tabla 12).**



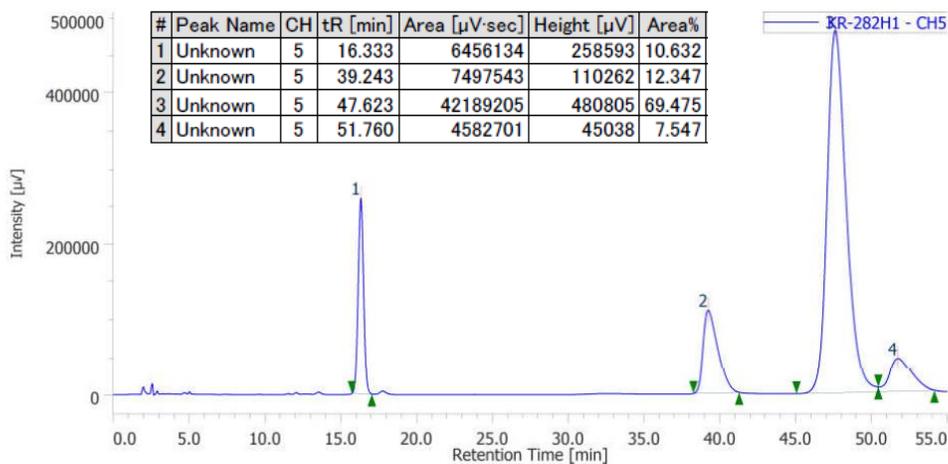
**Compuesto 50a, catalizador 4 (Exp. 12, Tabla 12).**



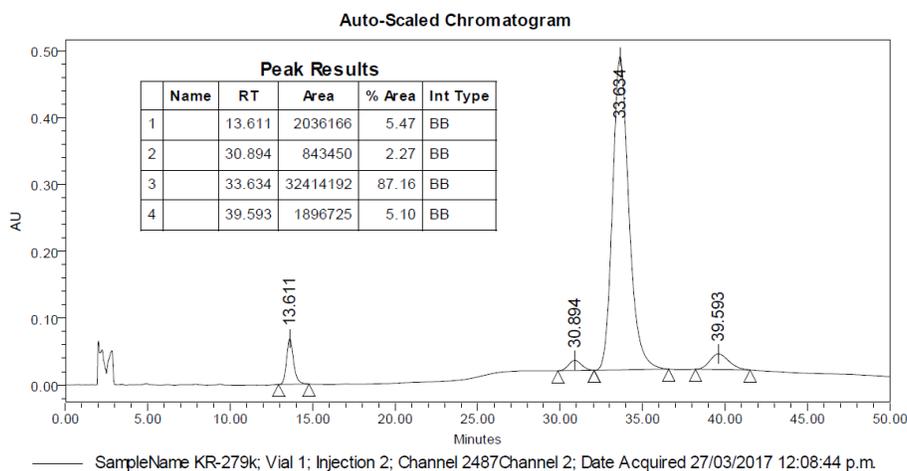
Compuesto **50a**, catalizador **4** (Exp. 14, Tabla 12).



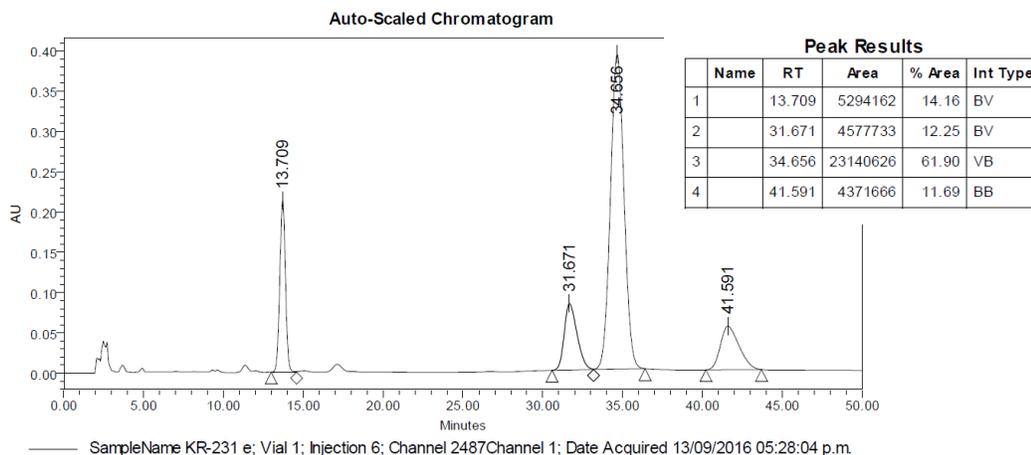
Compuesto **50a**, catalizador **4** (Exp. 15, Tabla 12).



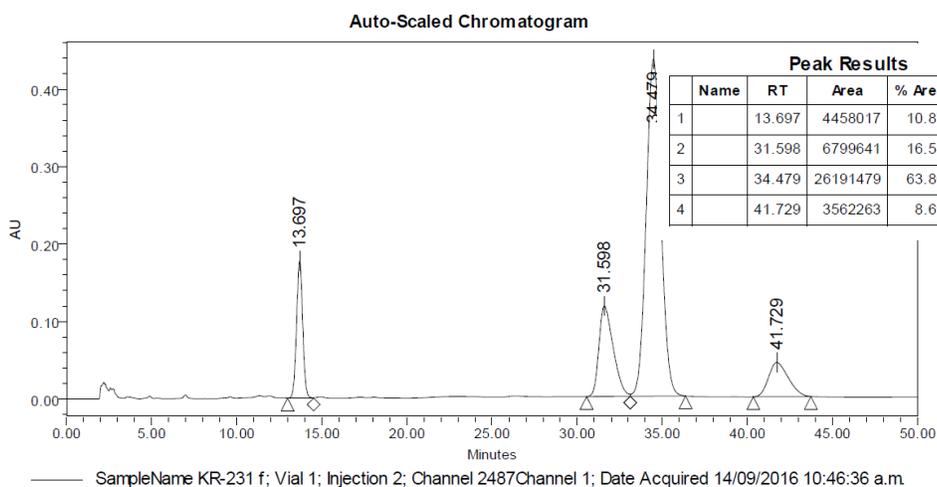
Compuesto **50a**, catalizador **1b** (Tabla 13)



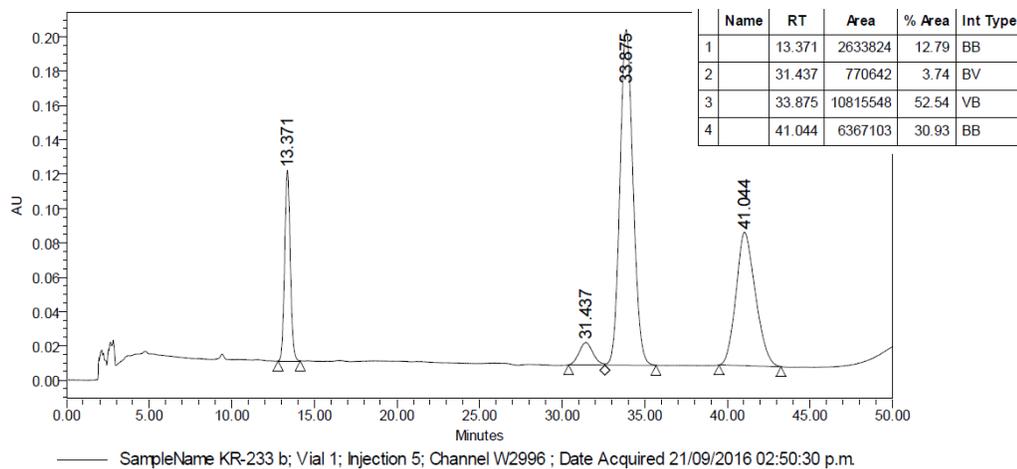
**Compuesto 50a, catalizador 2 (Tabla 13)**



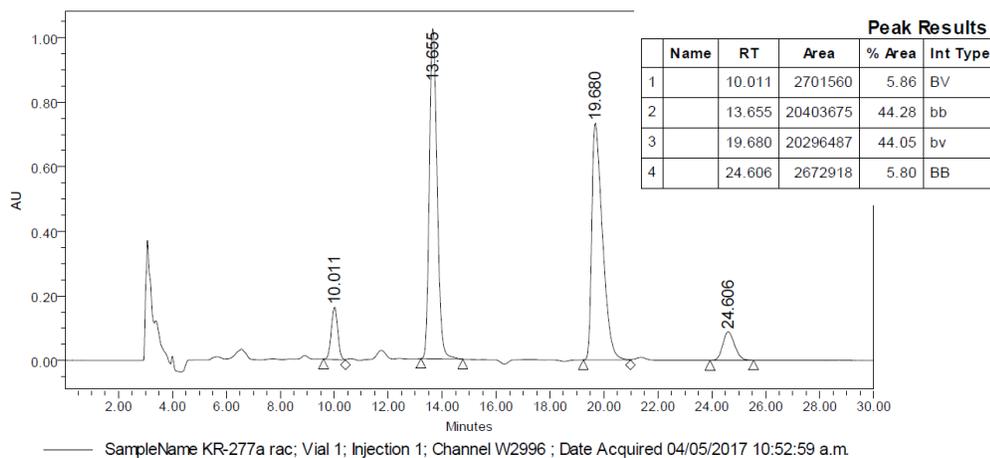
**Compuesto 50a, catalizador 3a (Tabla 13)**



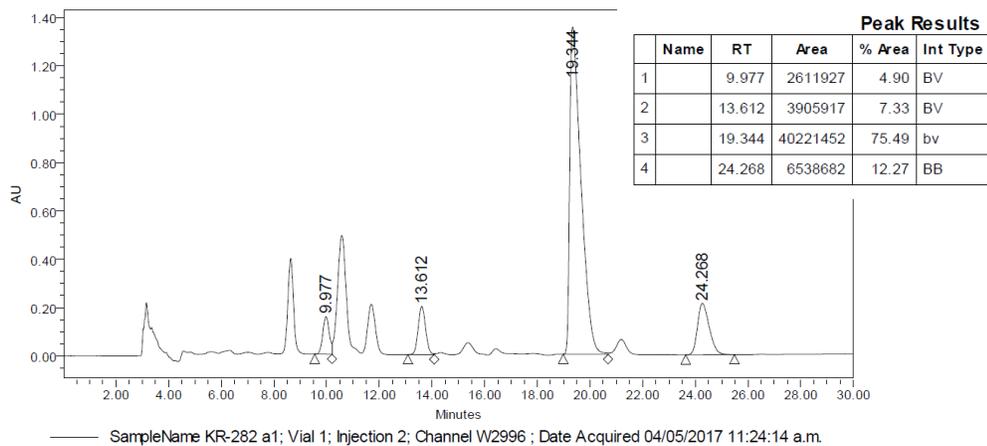
**Compuesto 50a, catalizador 3b (Tabla 13)**



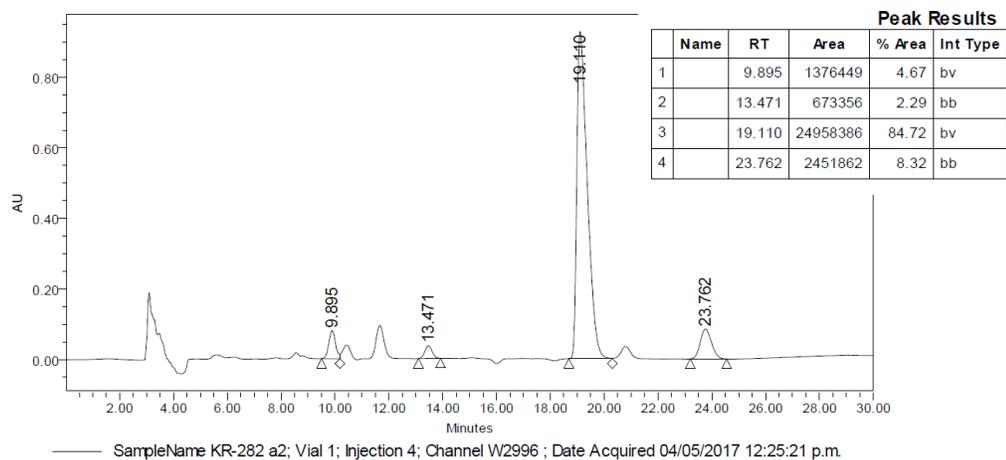
**Compuesto 50a, catalizador 4 (Tabla 13)**



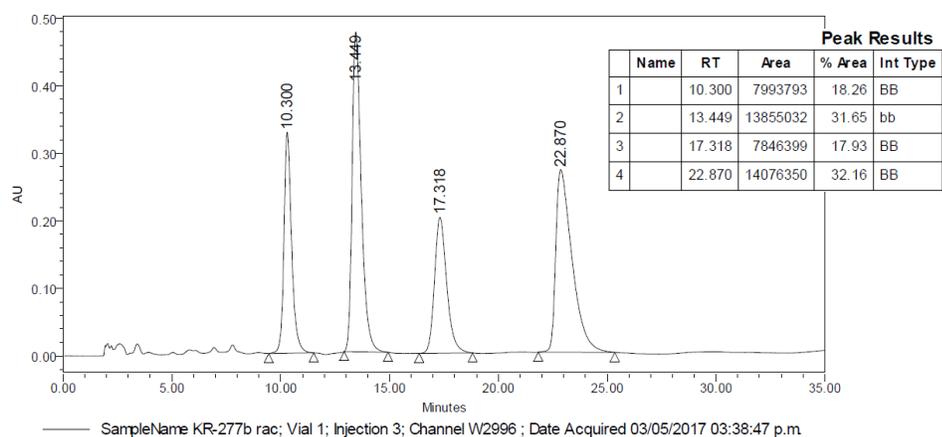
**Compuesto 50b, racémico (Tabla 14)**



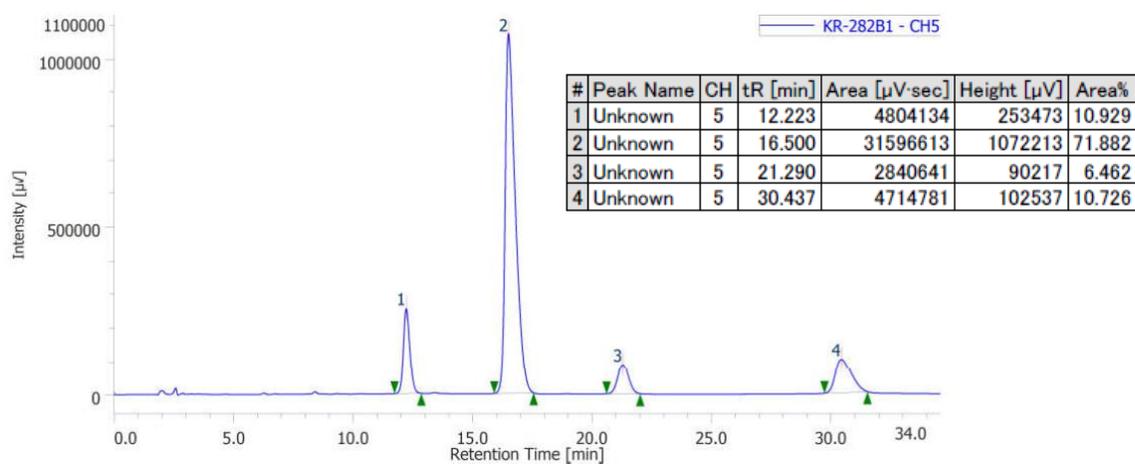
**Compuesto 50b, catalizador 1 (Tabla 13)**



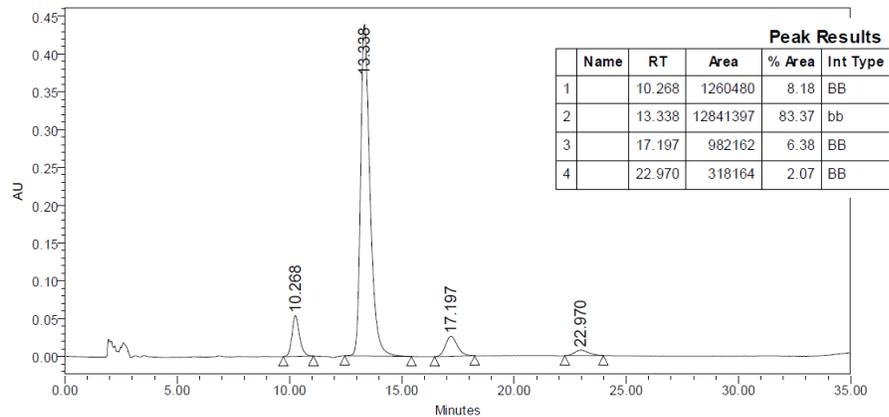
Compuesto 50b, catalizador 2 (Tabla 13)



Compuesto 50c, racémico (Tabla 13)

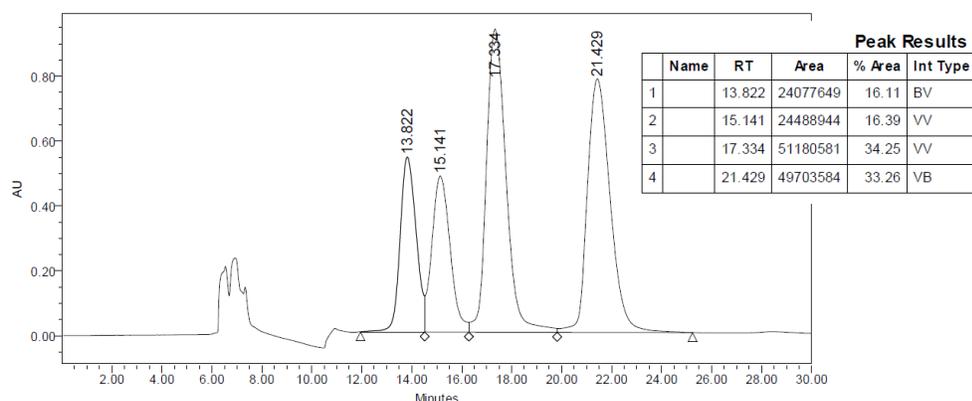


Compuesto 50c, catalizador 1 (Tabla 13)



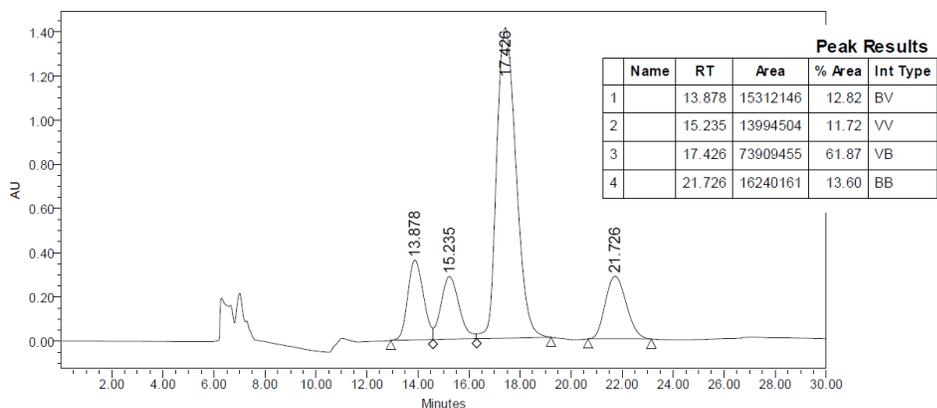
SampleName KR-282 b2; Vial 1; Injection 5; Channel W2996; Date Acquired 03/05/2017 04:52:48 p.m.

**Compuesto 50c, catalizador 2 (Tabla 13)**



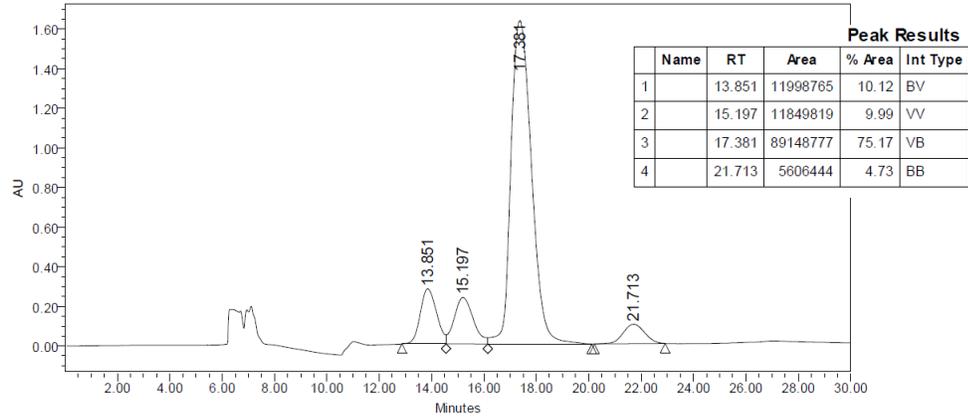
SampleName KR-277c rac; Vial 1; Injection 5; Channel W2996; Date Acquired 02/05/2017 02:50:11 p.m.

**Compuesto 50d, racémico (Tabla 13)**



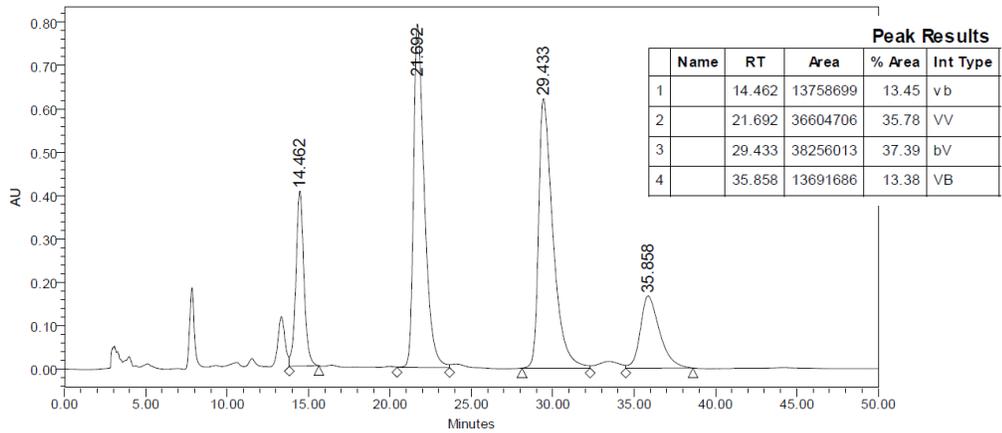
SampleName KR-282 c1; Vial 1; Injection 6; Channel W2996; Date Acquired 02/05/2017 03:21:13 p.m.

**Compuesto 50d, catalizador 1 (Tabla 13)**



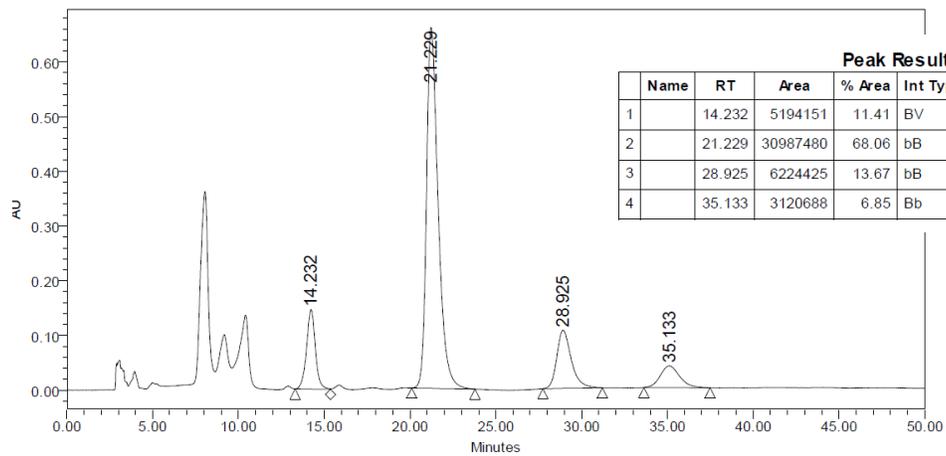
SampleName KR-282 c2; Vial 1; Injection 7; Channel W2996; Date Acquired 02/05/2017 03:53:52 p.m

**Compuesto 50d, catalizador 2 (Tabla 13)**



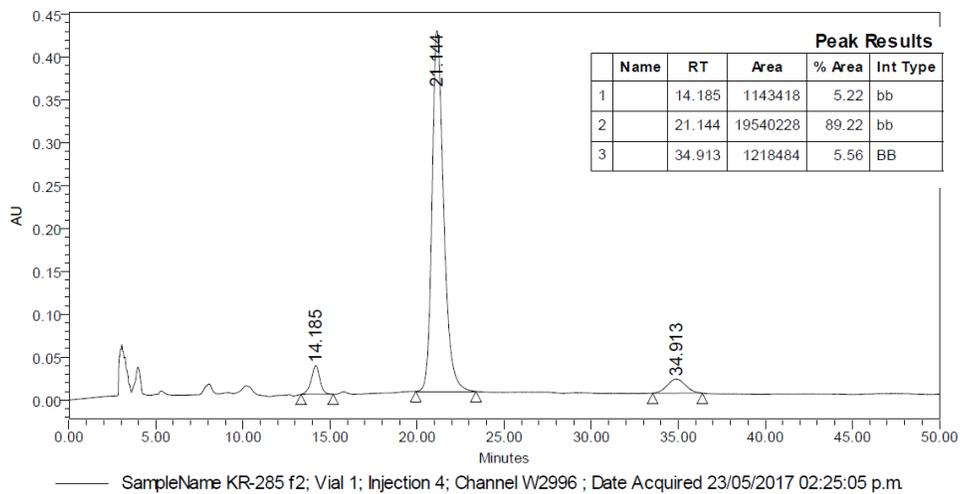
SampleName KR-277q rac; Vial 1; Injection 2; Channel W2996; Date Acquired 23/05/2017 11:52:21 a.m

**Compuesto 50e, racémico (Tabla 13)**

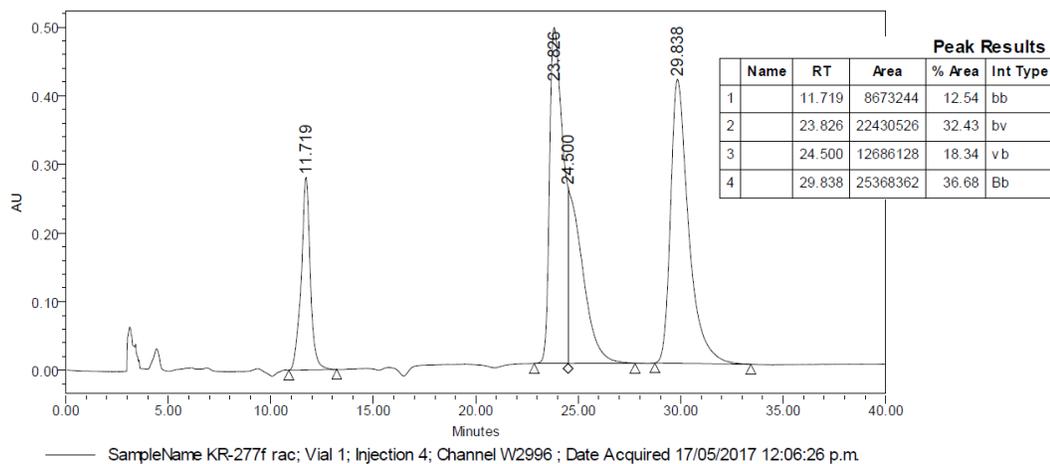


SampleName KR-285 f1; Vial 1; Injection 3; Channel W2996; Date Acquired 23/05/2017 01:32:08 p.m

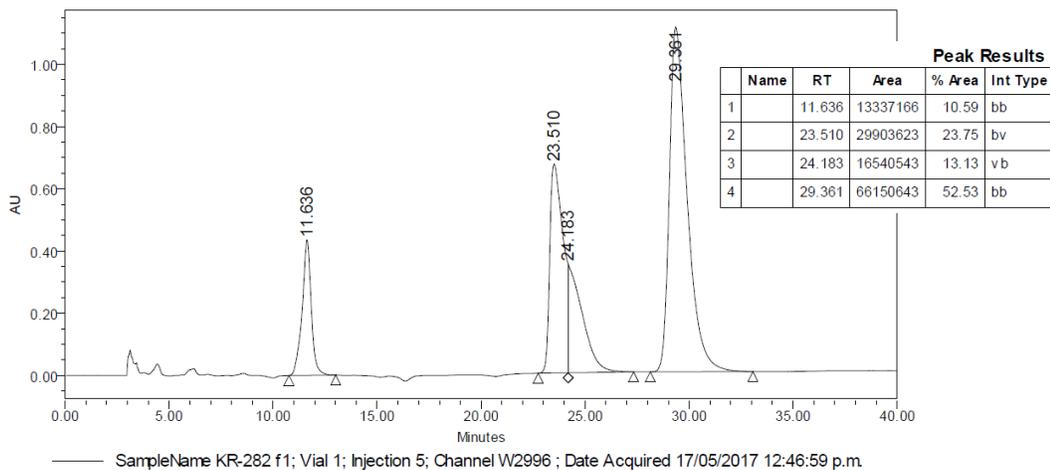
**Compuesto 50e, catalizador 1 (Tabla 13)**



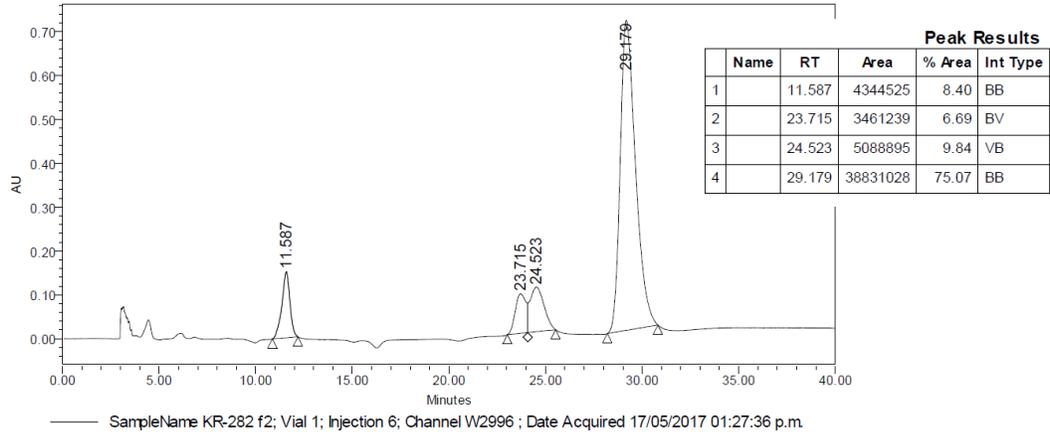
**Compuesto 50e, catalizador 2 (Tabla 13)**



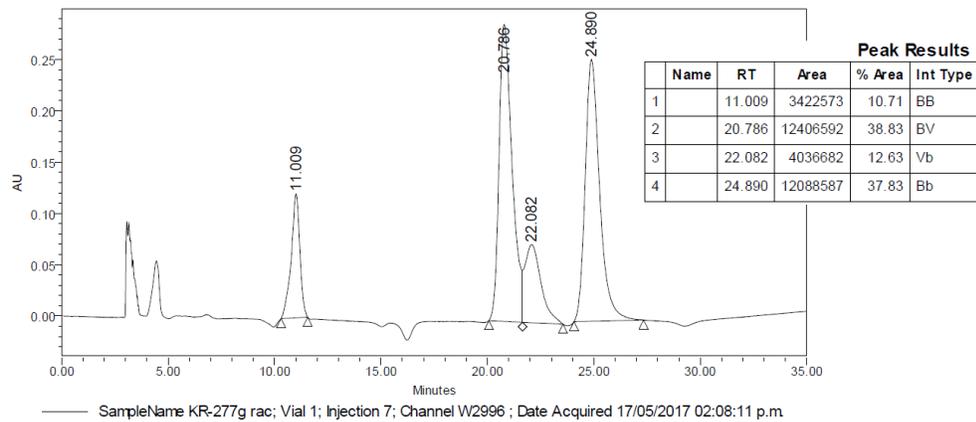
**Compuesto 50f, racémico (Tabla 13)**



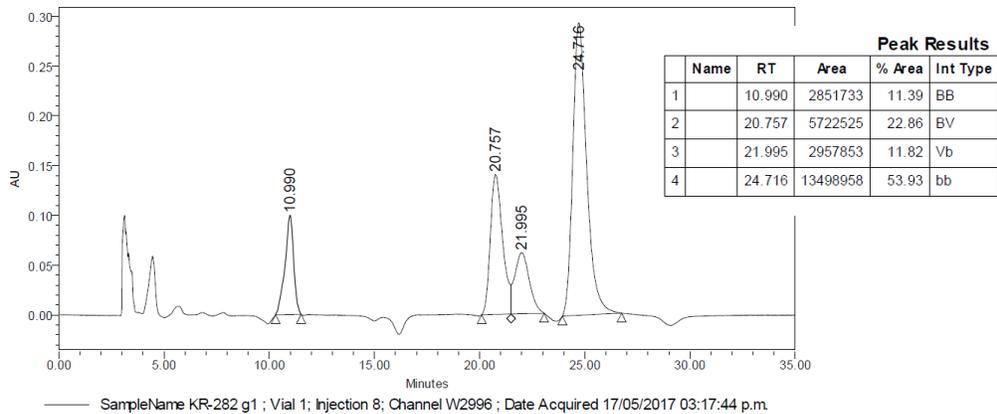
**Compuesto 50f, catalizador 1 (Tabla 13)**



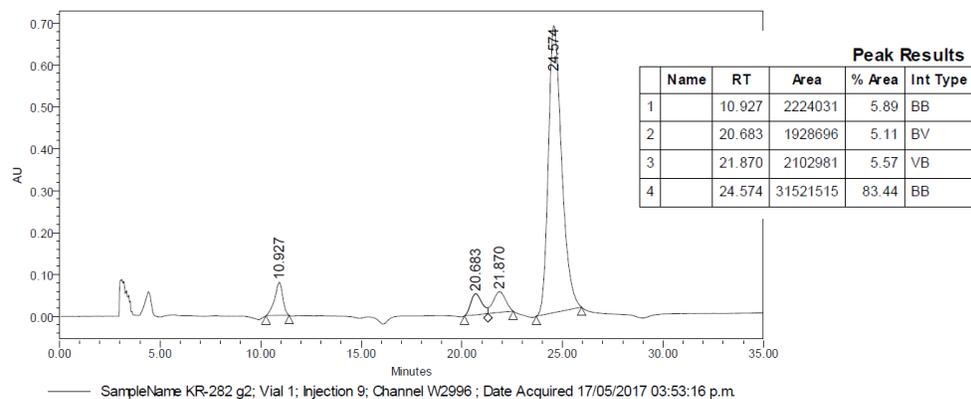
Compuesto **50f**, catalizador **2** (Tabla 13)



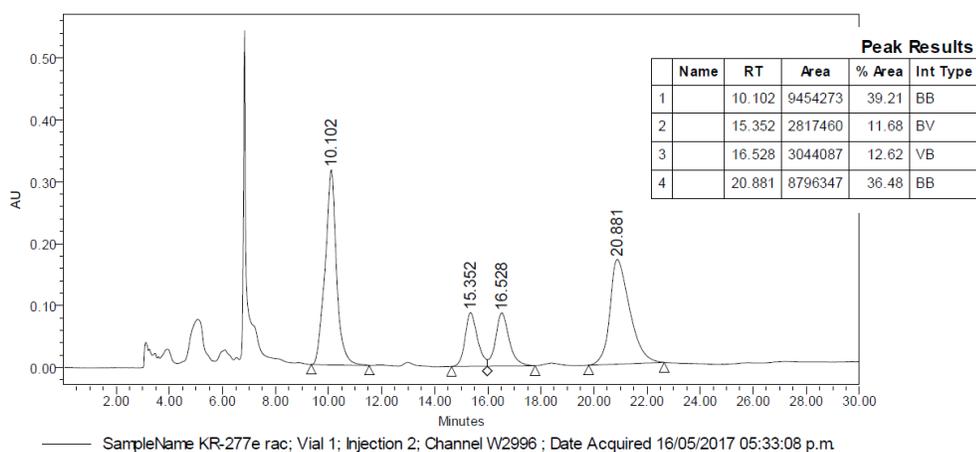
Compuesto **50g**, racémico (Tabla 13)



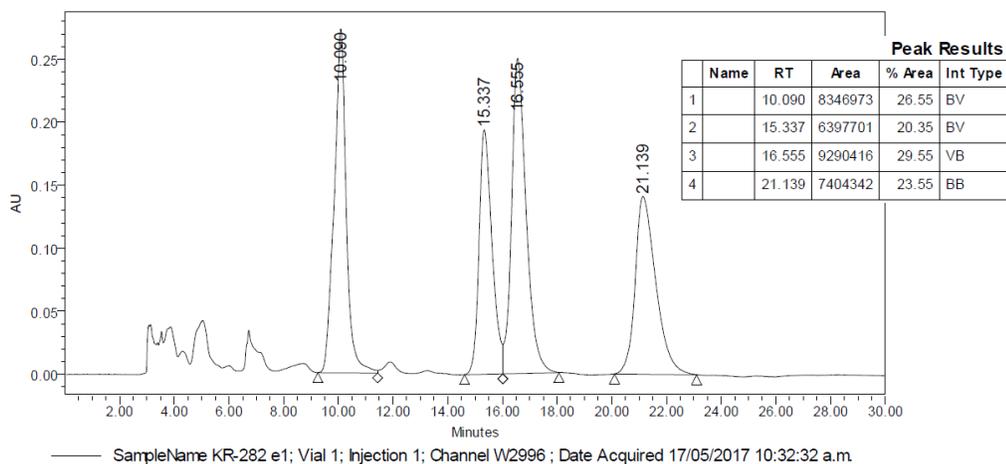
Compuesto **50g**, catalizador **1** (Tabla 13)



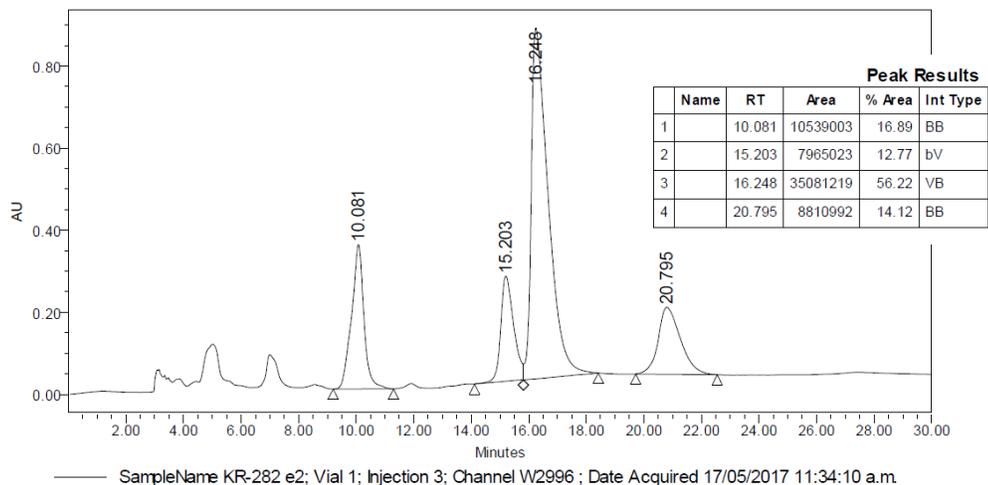
**Compuesto 50g, catalizador 2 (Tabla 13)**



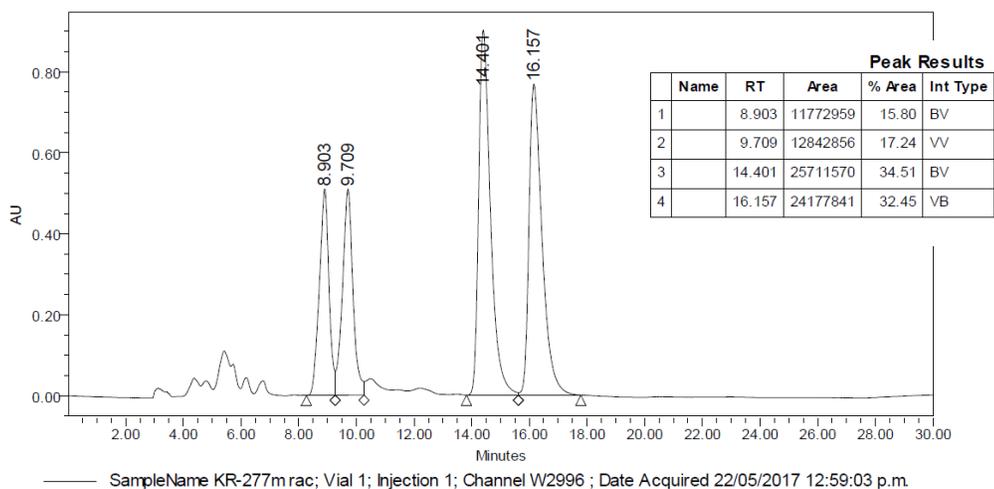
**Compuesto 50h, racémico (Tabla 13)**



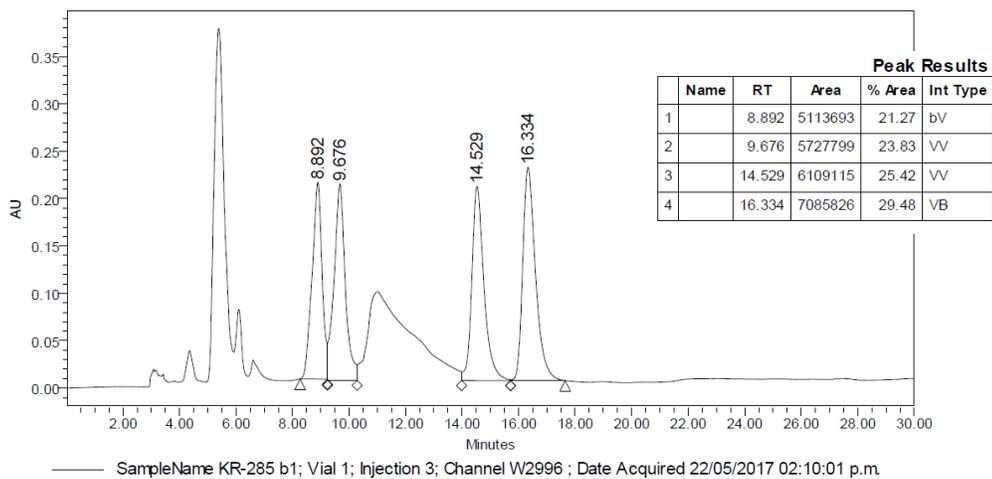
**Compuesto 50h, catalizador 1 (Tabla 13)**



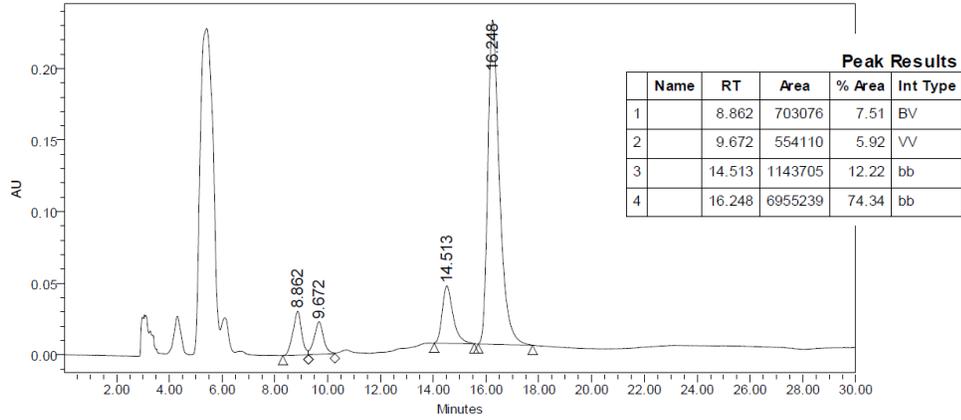
**Compuesto 50h, catalizador 2 (Tabla 13)**



**Compuesto 50i, racémico (Tabla 13)**

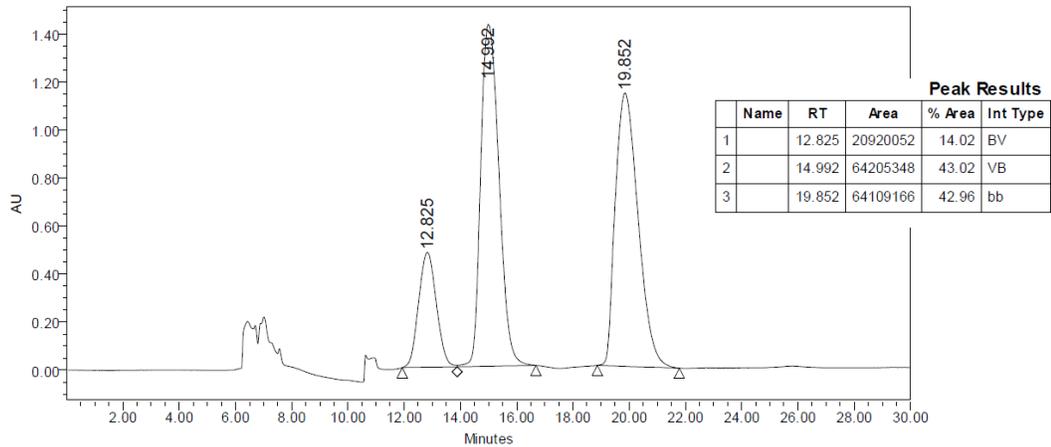


**Compuesto 50i, catalizador 1 (Tabla 13)**



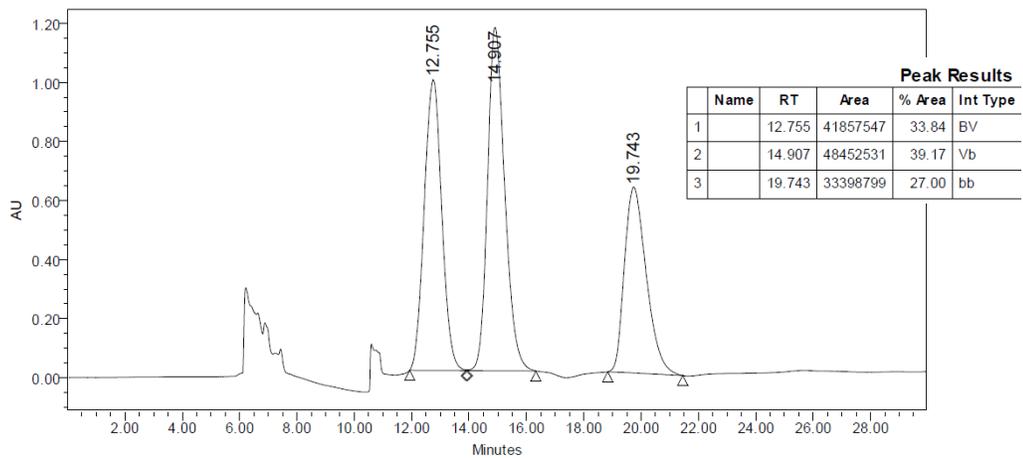
SampleName KR-285 b2; Vial 1; Injection 5; Channel W2996 ; Date Acquired 22/05/2017 03:51:44 p.m.

**Compuesto 50i, catalizador 2 (Tabla 13)**



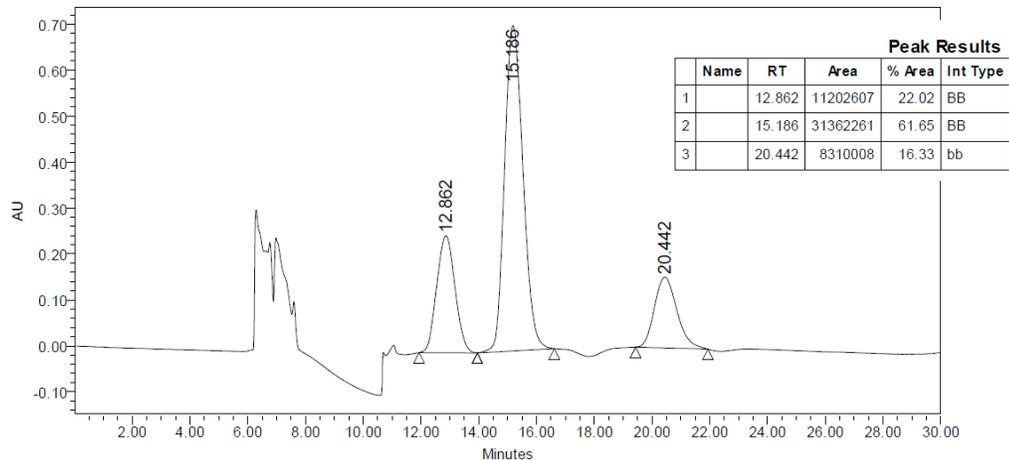
SampleName KR-277d rac; Vial 1; Injection 8; Channel W2996 ; Date Acquired 02/05/2017 04:29:21 p.m.

**Compuesto 50j, racémico (Tabla 13)**



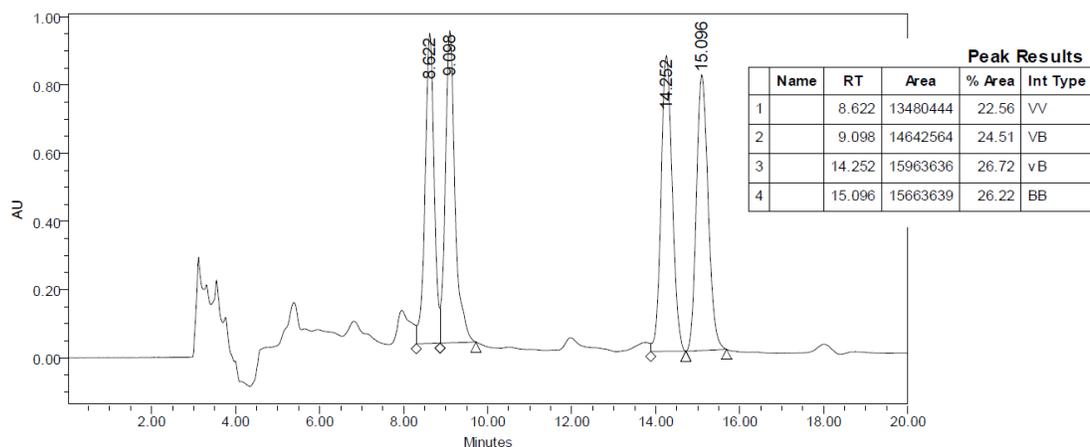
SampleName KR-282 d1; Vial 1; Injection 10; Channel W2996 ; Date Acquired 02/05/2017 05:31:09 p.m.

**Compuesto 50j, catalizador 1 (Tabla 13)**



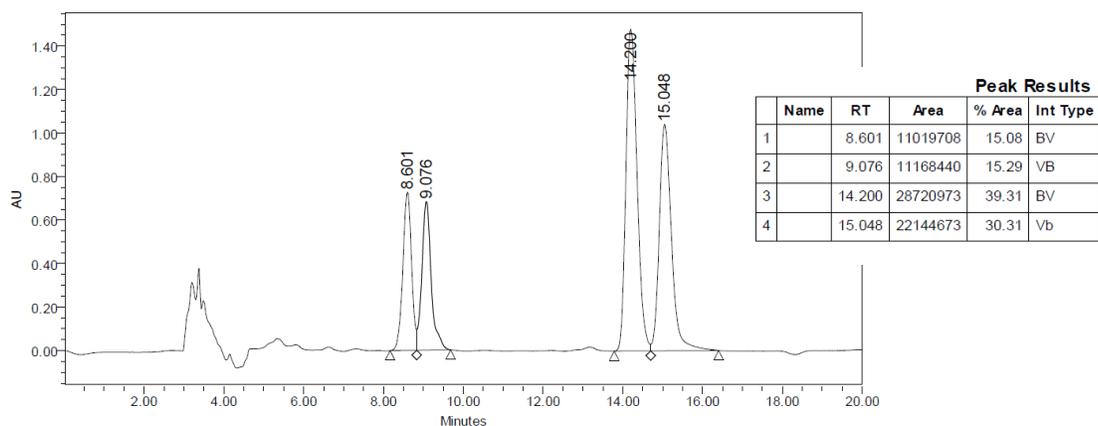
SampleName KR-282 d2; Vial 1; Injection 1; Channel W2996 ; Date Acquired 03/05/2017 10:25:41 a.m.

### Compuesto 50j, catalizador 2 (Tabla 13)



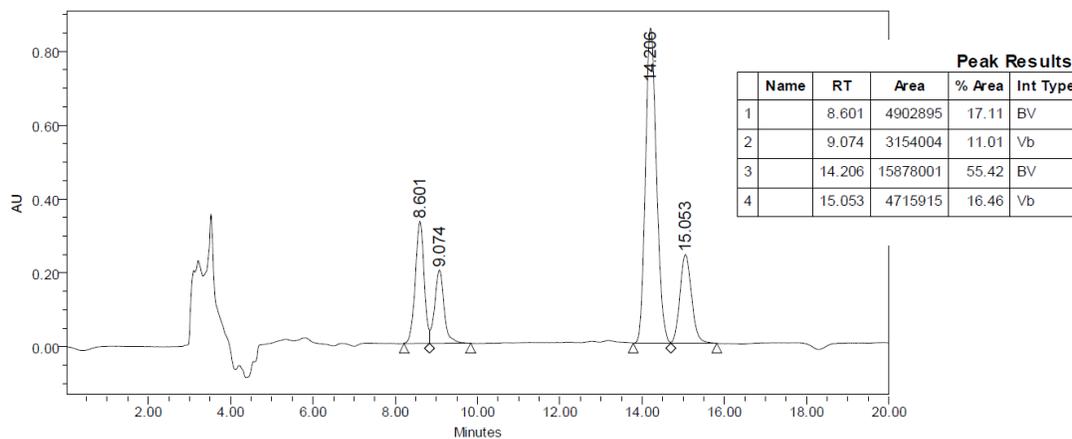
SampleName KR-277k rac; Vial 1; Injection 5; Channel W2996 ; Date Acquired 25/05/2017 01:38:43 p.m.

### Compuesto 50m, racémico (Tabla 13)



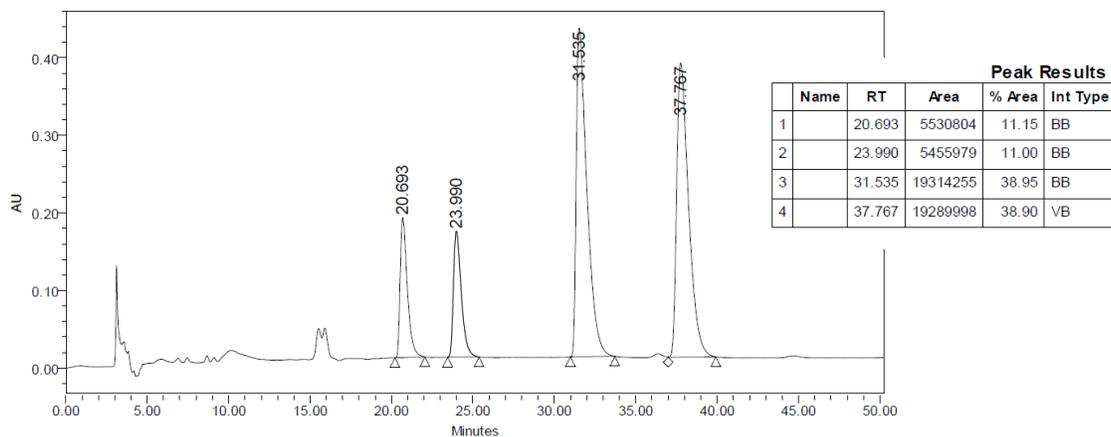
SampleName KR-285 a1; Vial 1; Injection 6; Channel W2996 ; Date Acquired 25/05/2017 02:00:18 p.m.

### Compuesto 50m, catalizador 1 (Tabla 13)



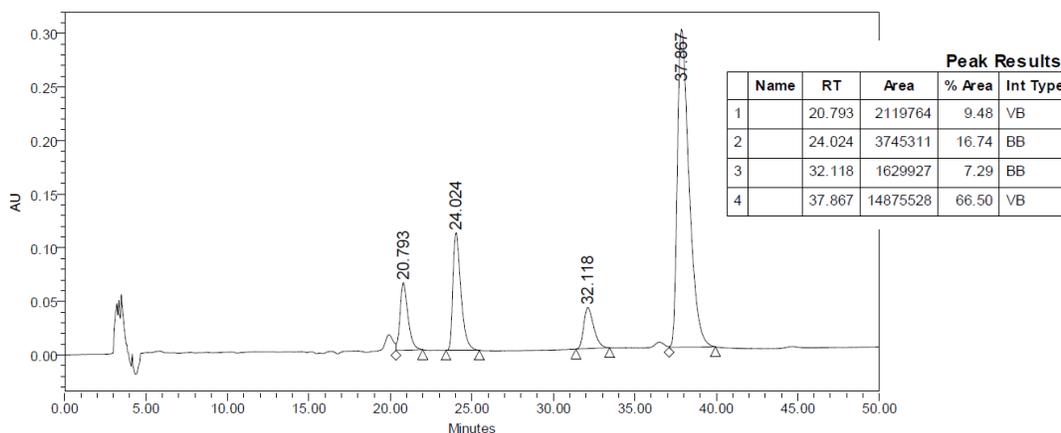
SampleName KR-285 a2; Vial 1; Injection 8; Channel W2996 ; Date Acquired 25/05/2017 02:42:34 p.m.

### Compuesto 50m, catalizador 2 (Tabla 13)



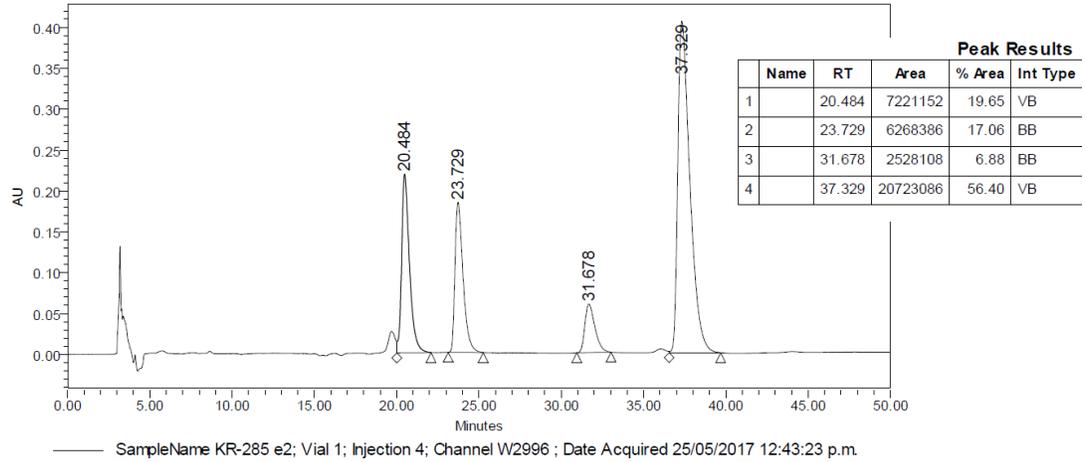
SampleName KR-277p rac; Vial 1; Injection 2; Channel W2996 ; Date Acquired 25/05/2017 10:57:29 a.m.

### Compuesto 50n, racémico (Tabla 13)

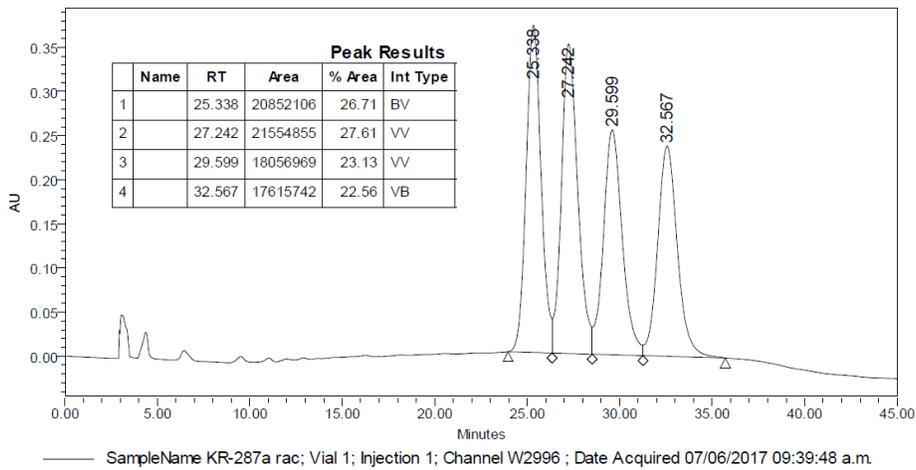


SampleName KR-285 e1; Vial 1; Injection 3; Channel W2996 ; Date Acquired 25/05/2017 11:49:36 a.m.

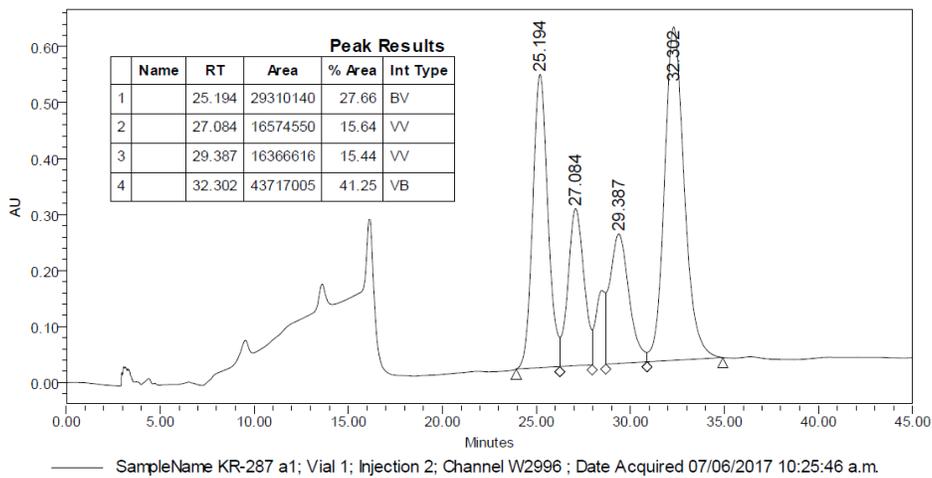
### Compuesto 50n, catalizador 1 (Tabla 13)



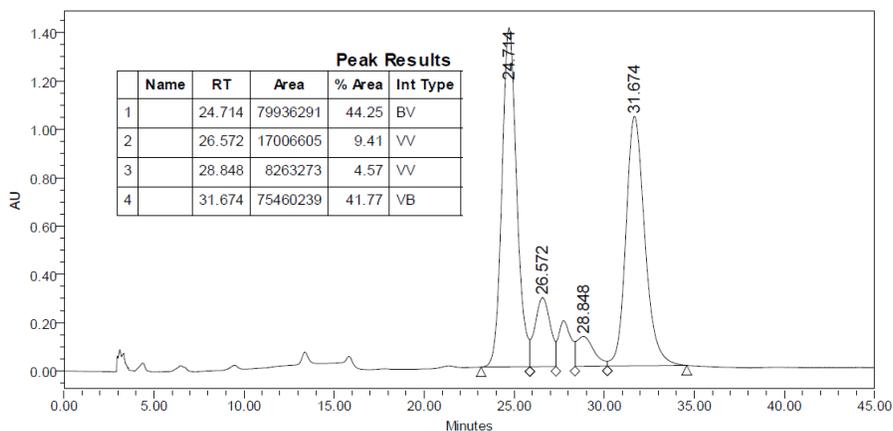
**Compuesto 50n, catalizador 2 (Tabla 13)**



**Compuesto 51, racémico (Tabla 15)**

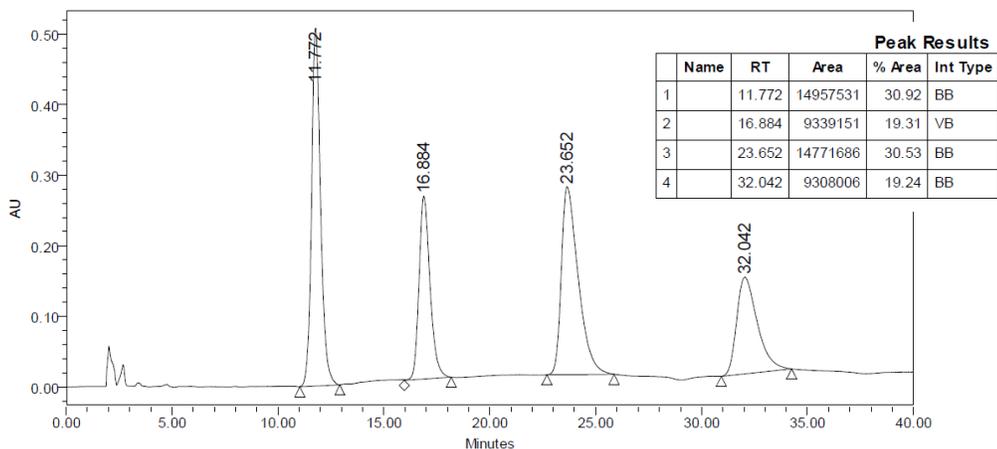


**Compuesto 51, catalizador 1 (Tabla 15)**



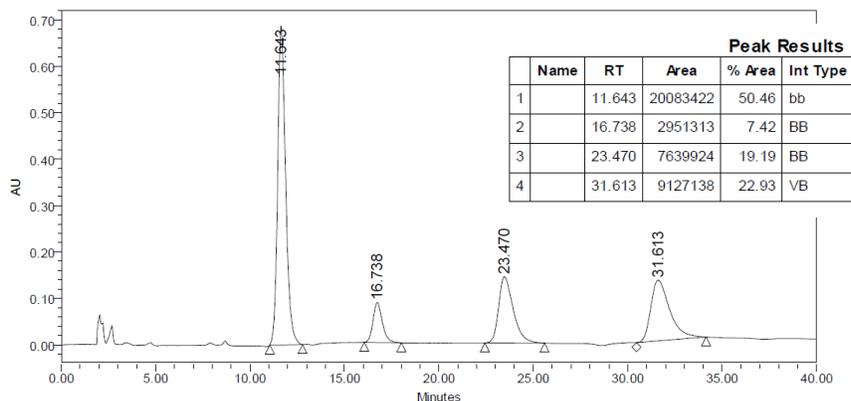
SampleName KR-287 a2; Vial 1; Injection 4; Channel W2996 ; Date Acquired 07/06/2017 12:01:30 p.m.

**Compuesto 51, catalizador 2 (Tabla 15)**



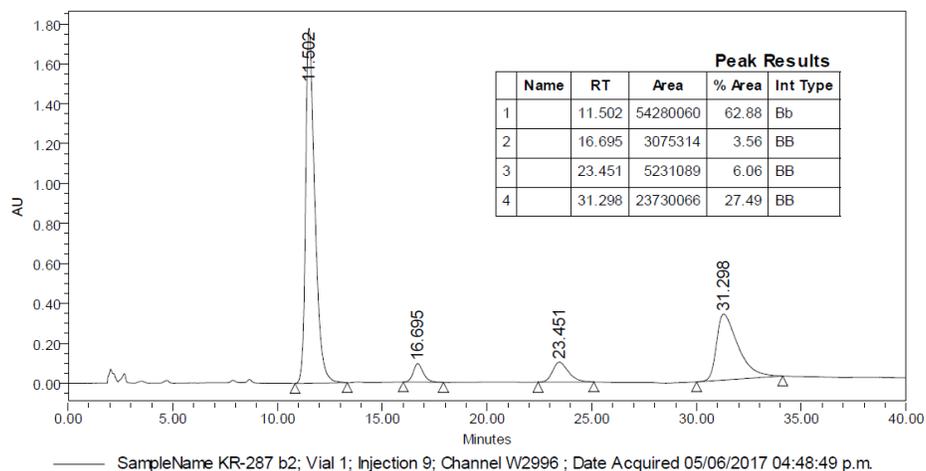
SampleName KR-287b rac; Vial 1; Injection 7; Channel W2996 ; Date Acquired 05/06/2017 03:26:47 p.m.

**Compuesto 52, racémico (Tabla 15)**

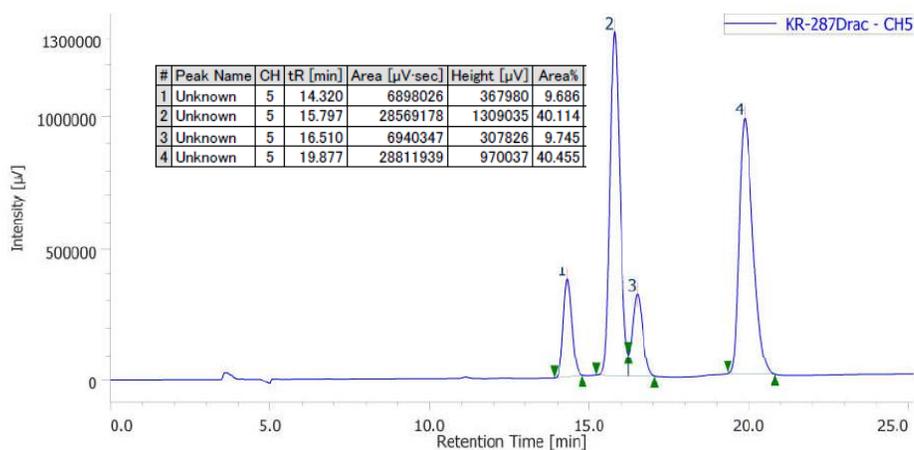


SampleName KR-287 b1; Vial 1; Injection 8; Channel W2996 ; Date Acquired 05/06/2017 04:08:16 p.m.

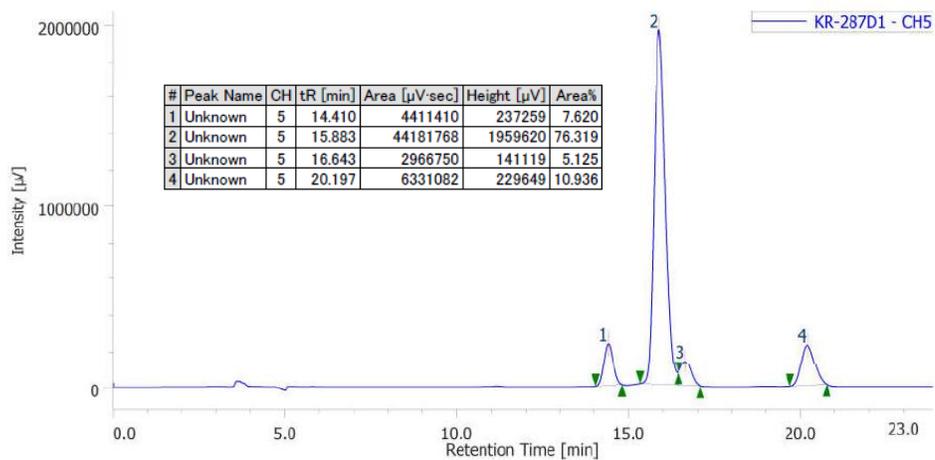
**Compuesto 52, catalizador 1 (Tabla 15)**



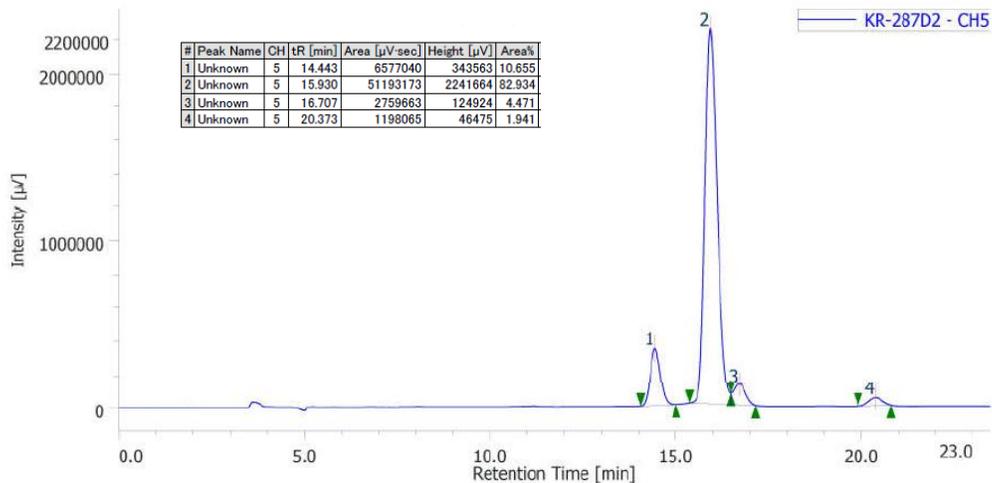
Compuesto 52, catalizador 2 (Tabla 15)



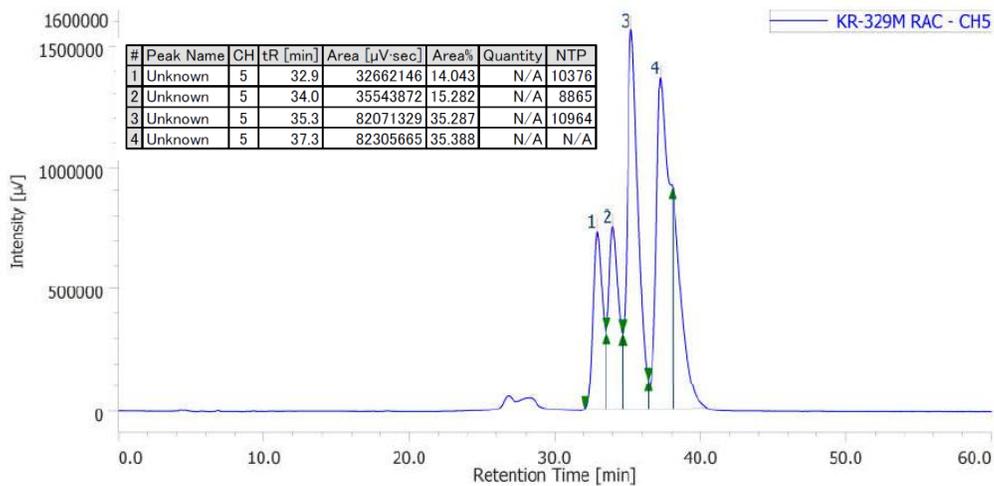
Compuesto 53, racémico (Tabla 15)



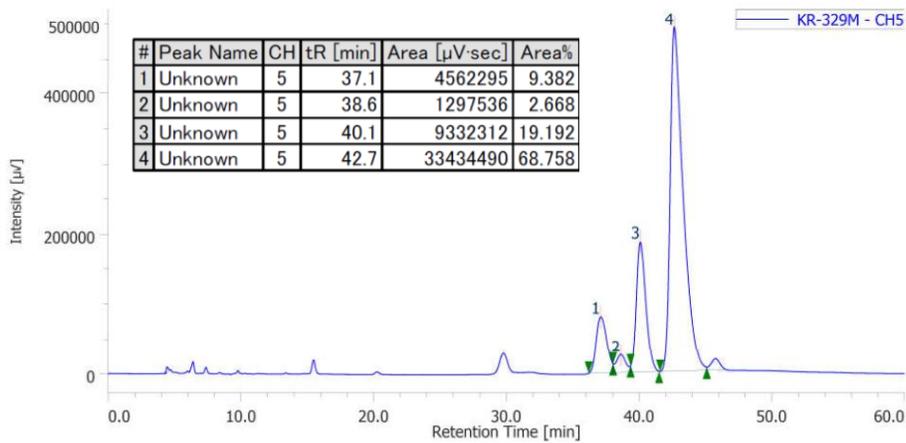
Compuesto 53, catalizador 1 (Tabla 15)



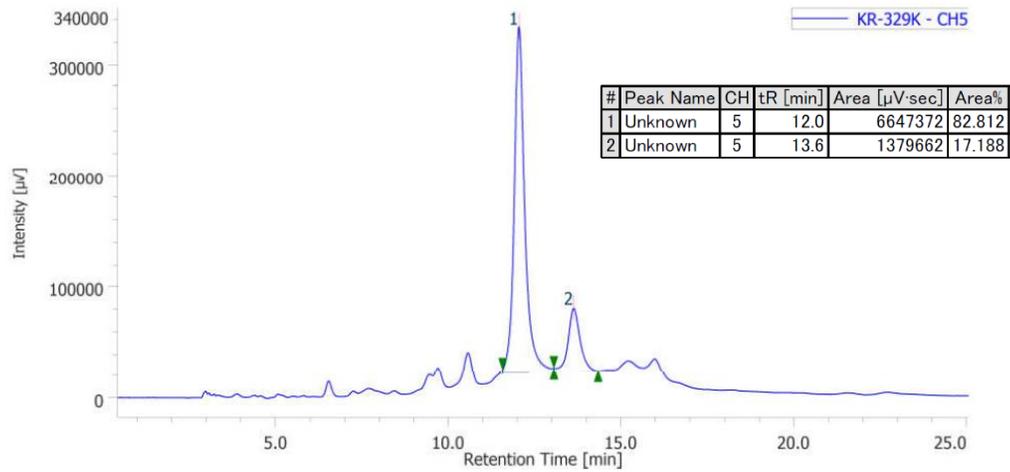
Compuesto 53, catalizador 2 (Tabla 15)



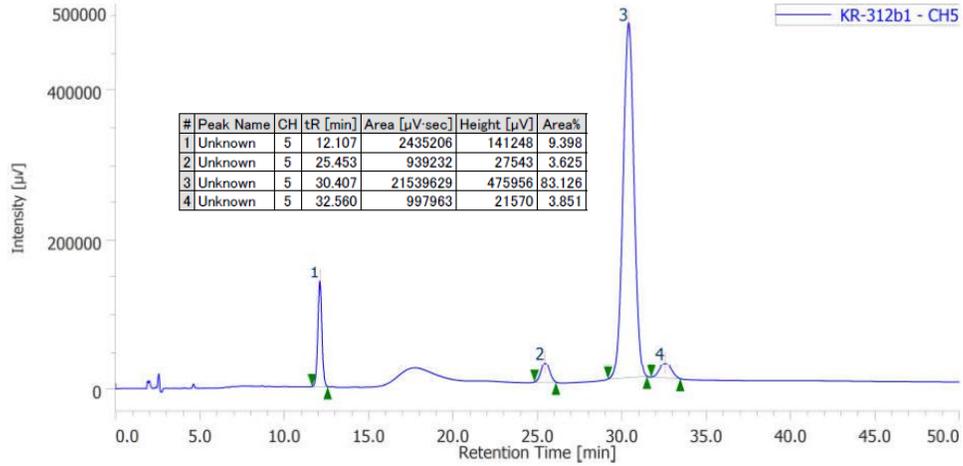
Compuesto 54, racémico (Tabla 16)



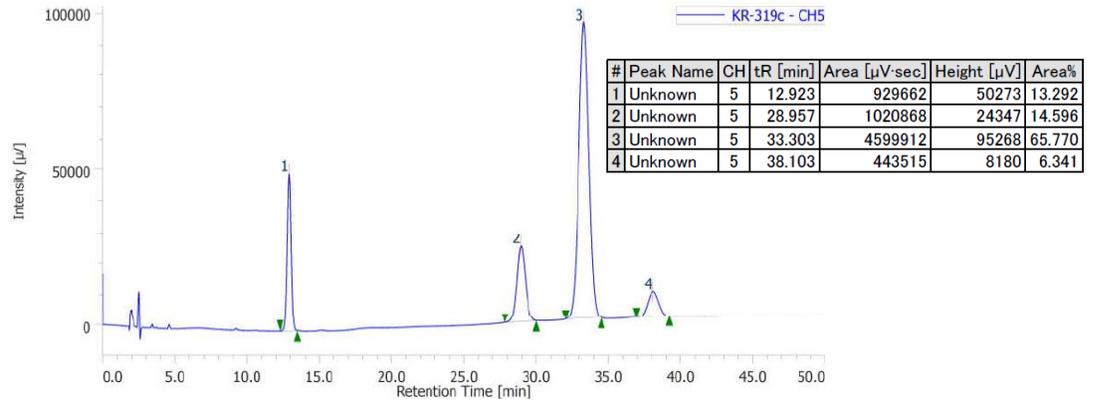
Compuesto 54, catalizador 1 (Tabla 16)



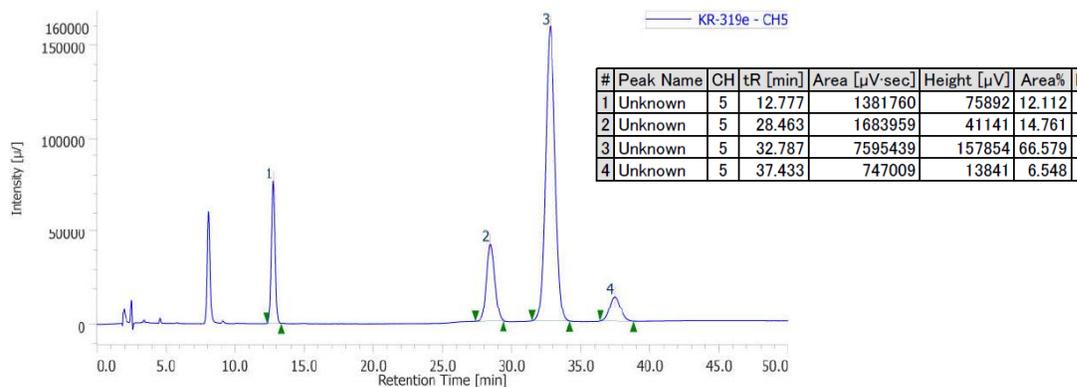
Compuesto 55, catalizador 1 (Tabla 16)



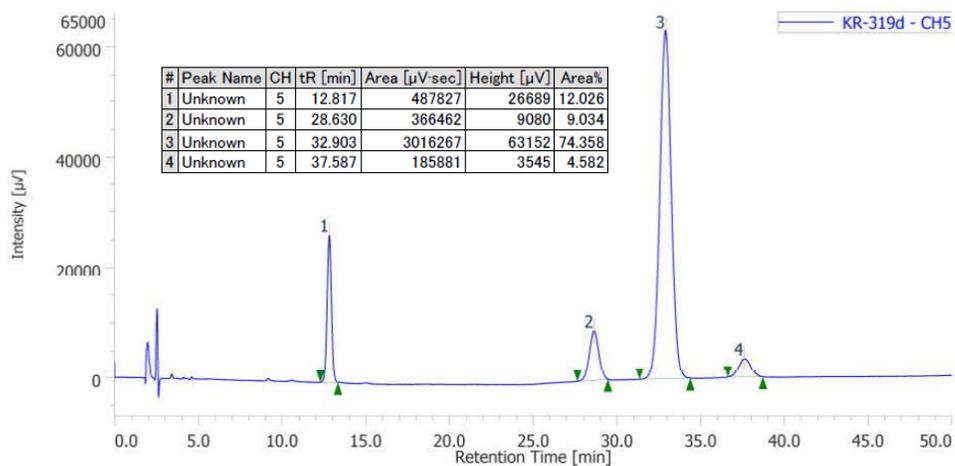
Compuesto 50a, catalizador 1b + Py-a (Figura 22)



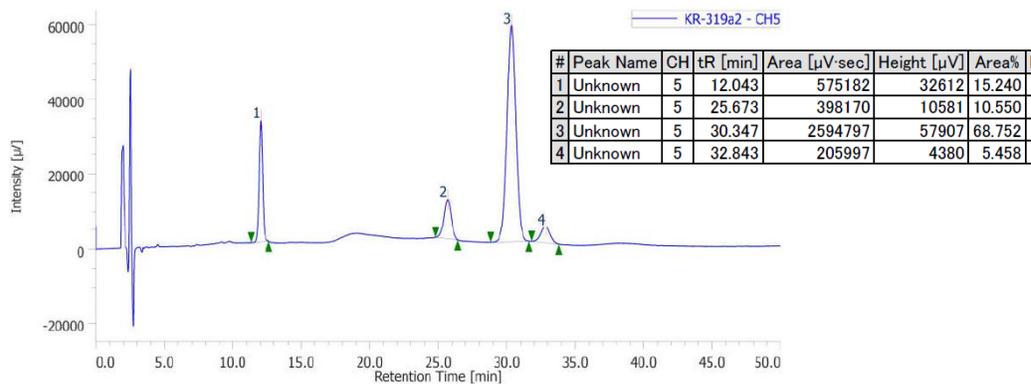
Compuesto 50a, catalizador 1b + Py-b (Figura 22)



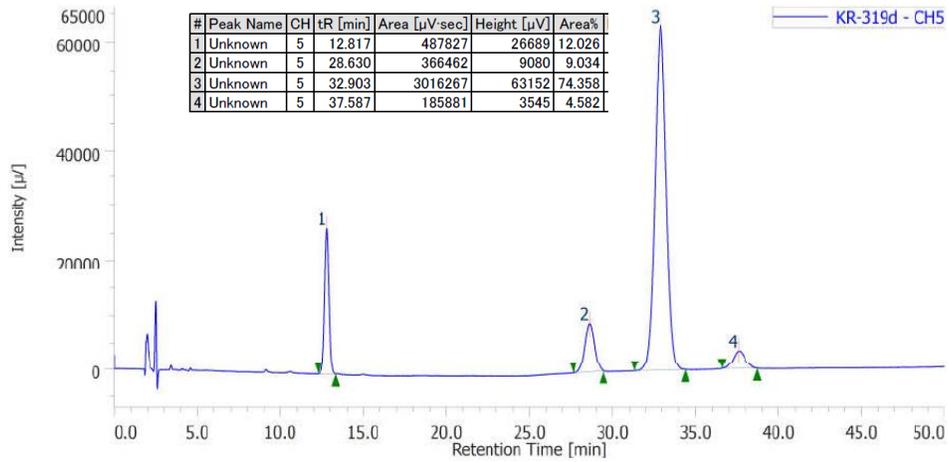
Compuesto 50a, catalizador 1b + Py-c (Figura 22)



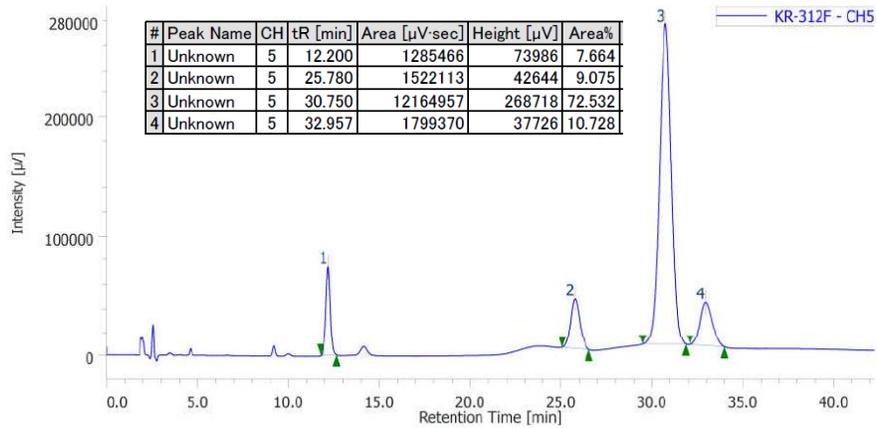
Compuesto 50a, catalizador 1b + Py-d (Figura 22)



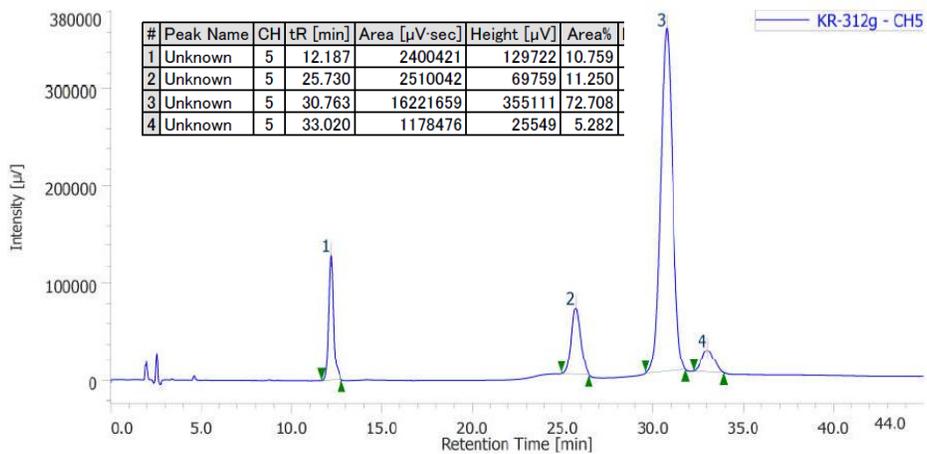
Compuesto 50a, catalizador 1b + Py-d (Figura 22)



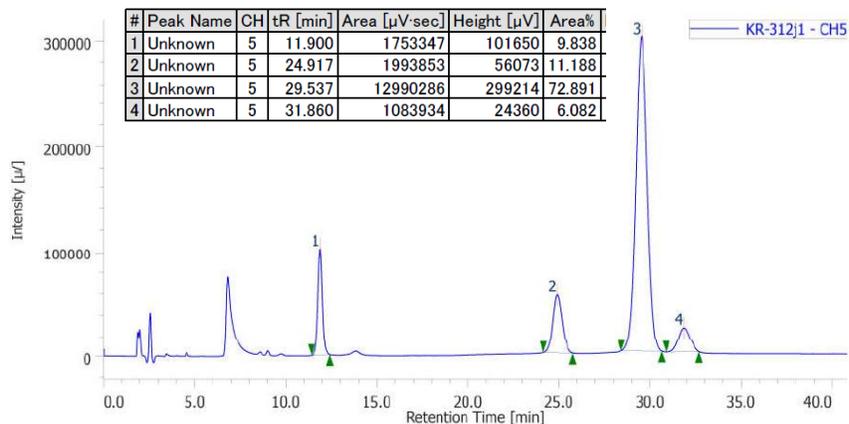
Compuesto 50a, catalizador 1b + Py-e (Figura 22)



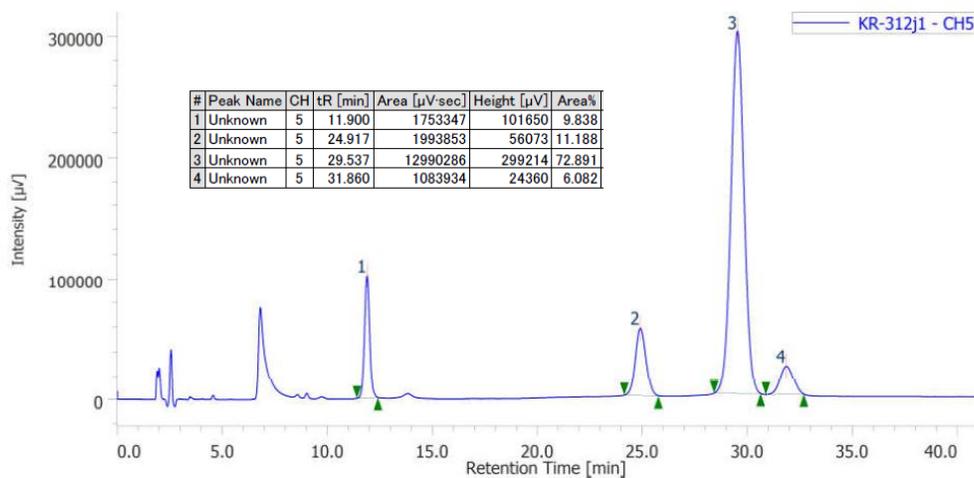
Compuesto 50a, catalizador 1b + PyMD-a (Figura 22)



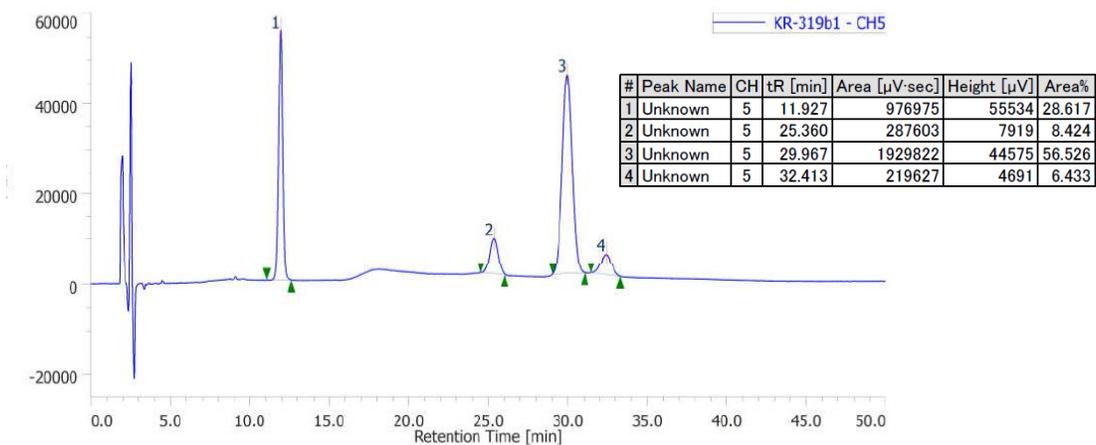
Compuesto 50a, catalizador 1b + PyMD-b (Figura 22)



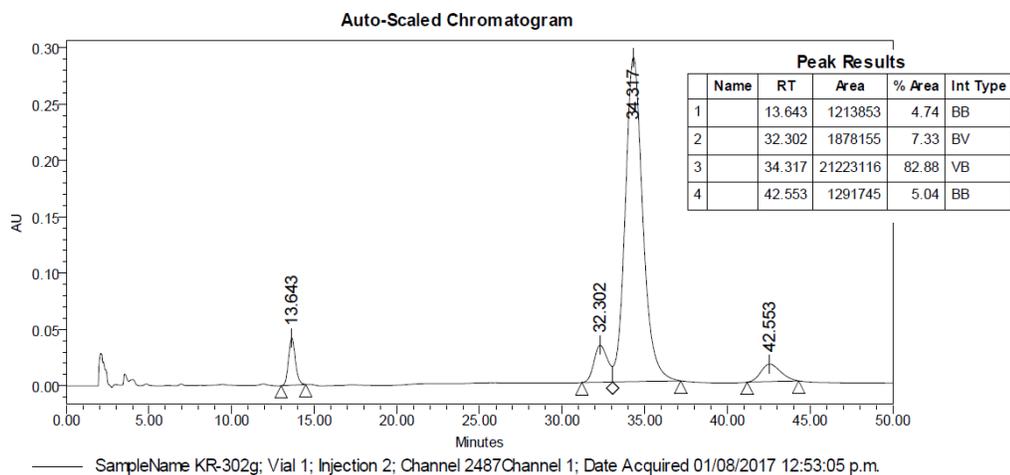
Compuesto 50a, catalizador 1b + PyMD-c (Figura 22)



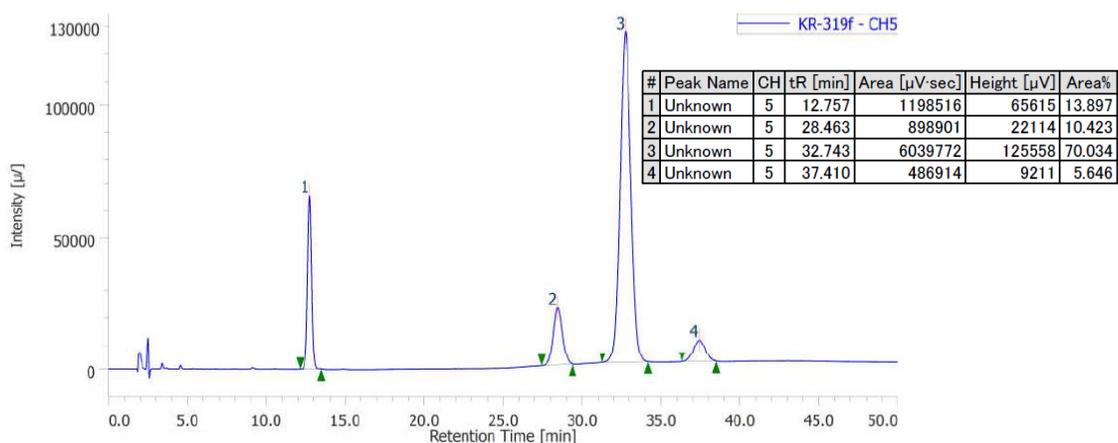
Compuesto 50a, catalizador 1b + PyMD-d (Figura 22)



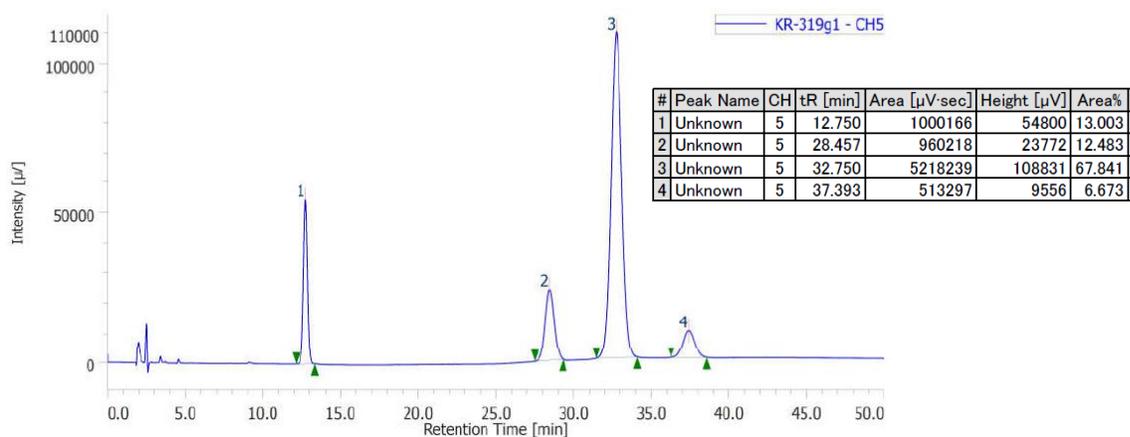
Compuesto 50a, catalizador 1b + PyMD-e (Figura 22)



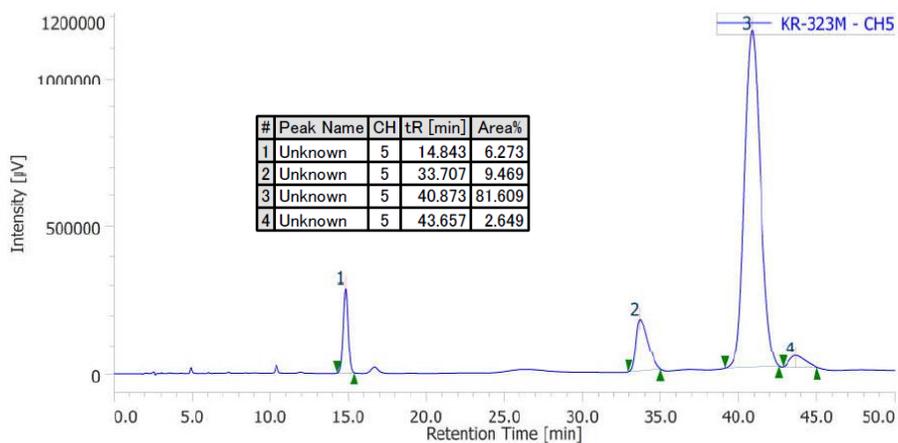
**Compuesto 50a, catalizador 1b + Dp-a (Figura 22)**



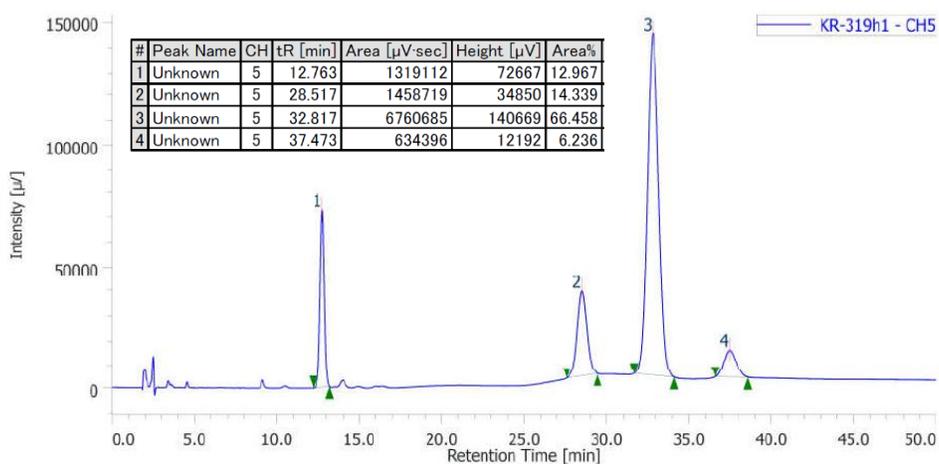
**Compuesto 50a, catalizador 1b + Dp-b (Figura 22)**



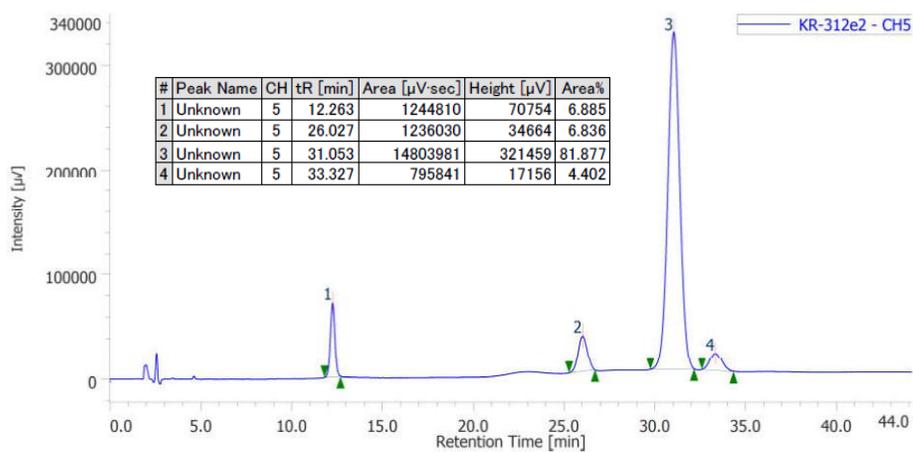
**Compuesto 50a, catalizador 1b + Dp-c (Figura 22)**



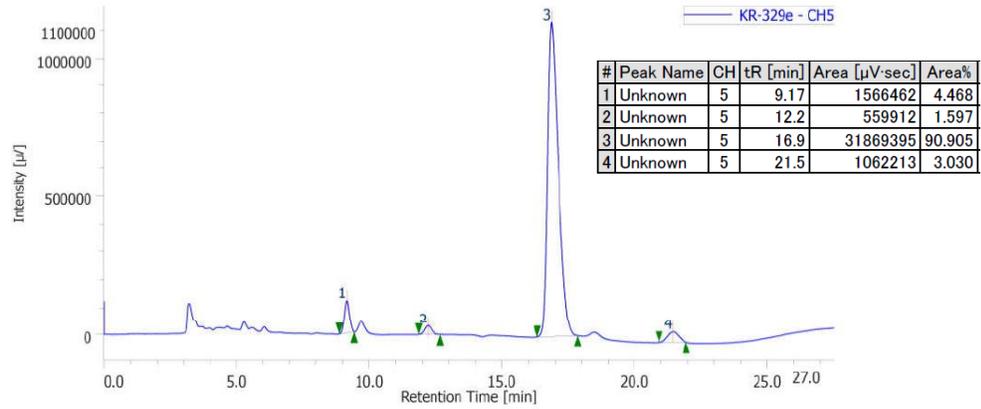
Compuesto 50a, catalizador 1b + Dp-d (Figura 22)



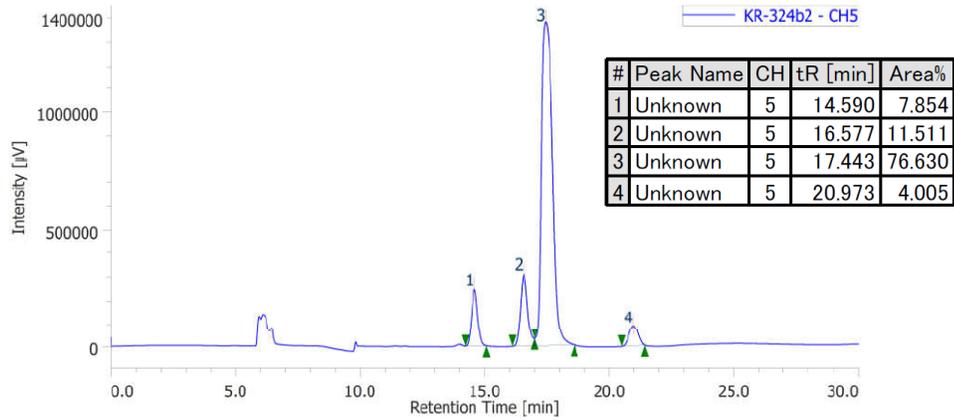
Compuesto 50a, catalizador 1b + Dp-e (Figura 22)



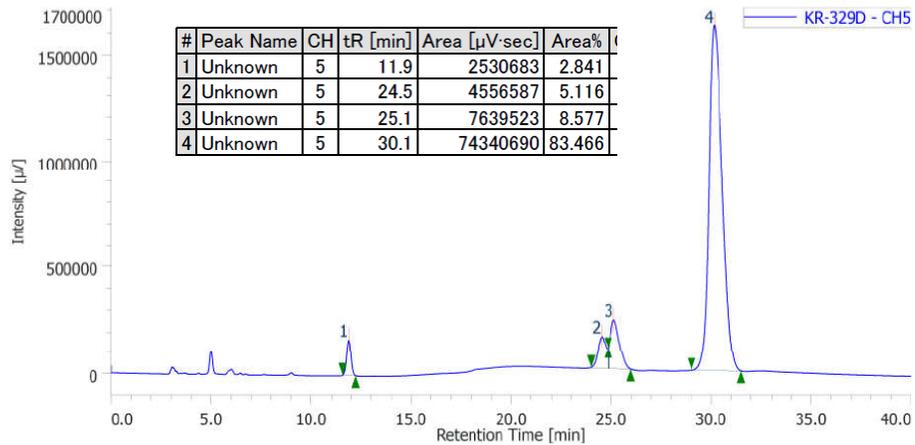
Compuesto 50a, catalizador 1b + A-a(Figura 22)



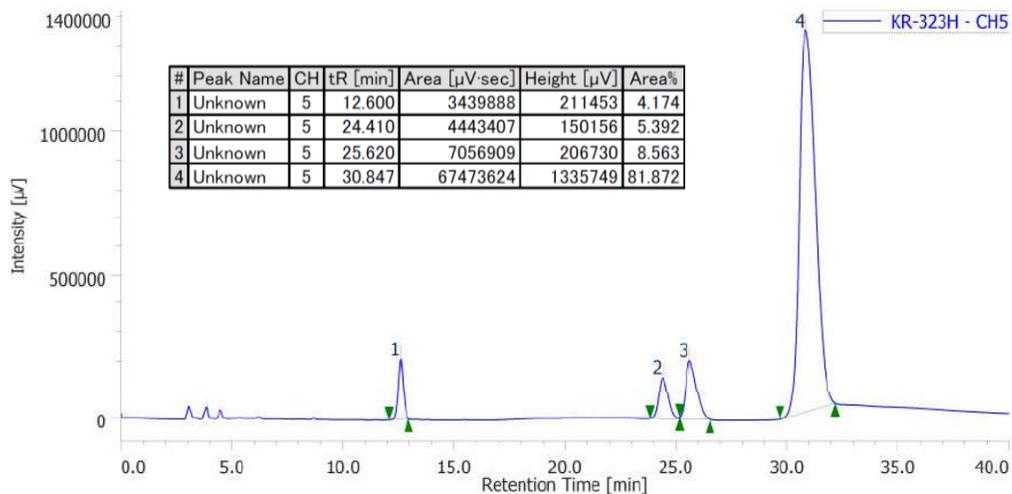
Compuesto 50b, catalizador 2 + Py-a (Figura 23)



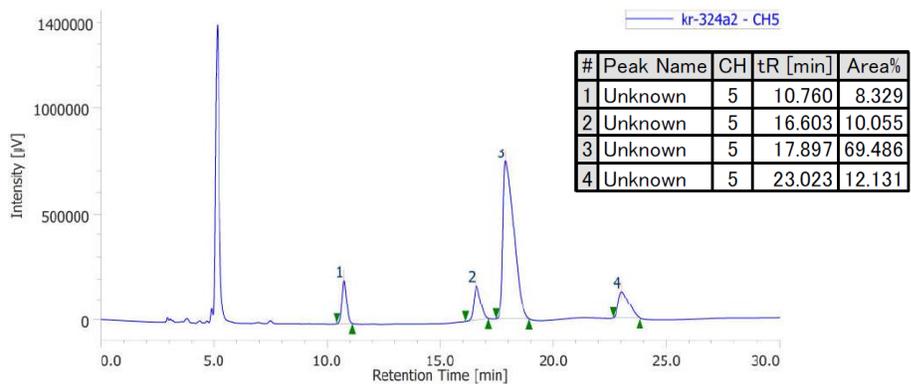
Compuesto 50d, catalizador 2 + Py-a (Figura 23)



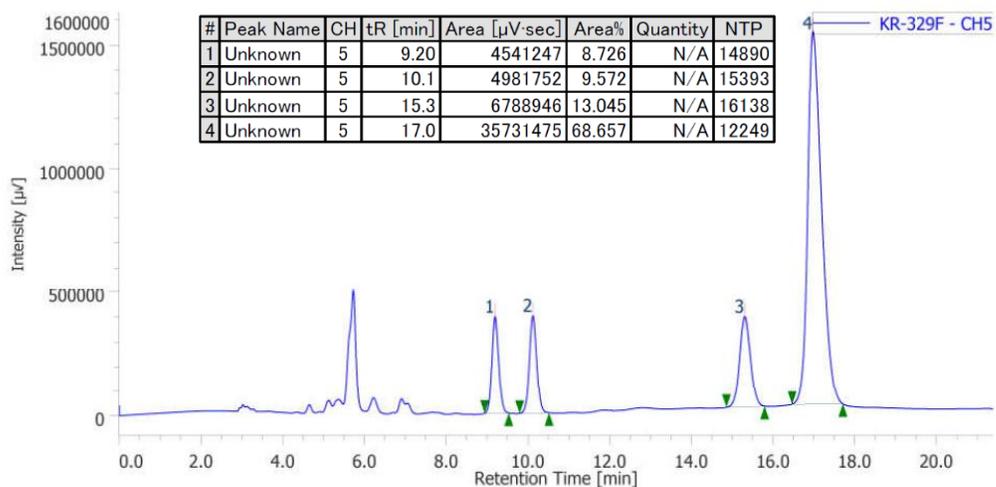
Compuesto 50f, catalizador 2 + Py-a (Figura 23)



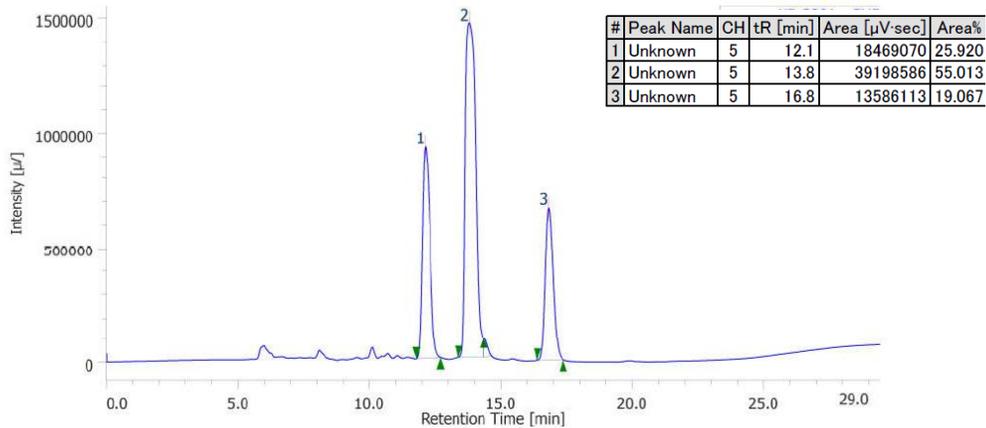
Compuesto 50g, catalizador 2 + Py-a (Figura 23)



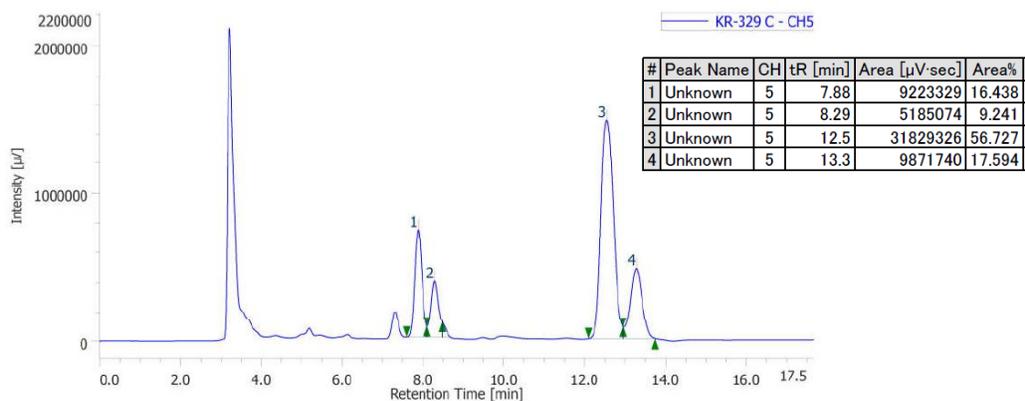
Compuesto 50h, catalizador 2 + Py-a (Figura 23)



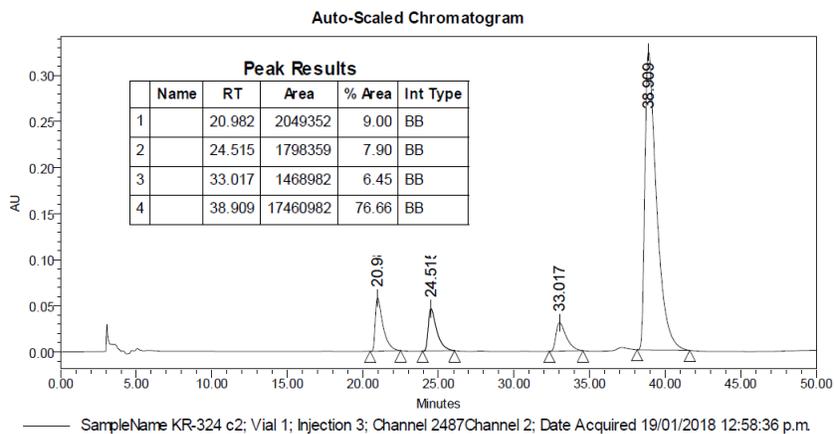
Compuesto 50i, catalizador 2 + Py-a (Figura 23)



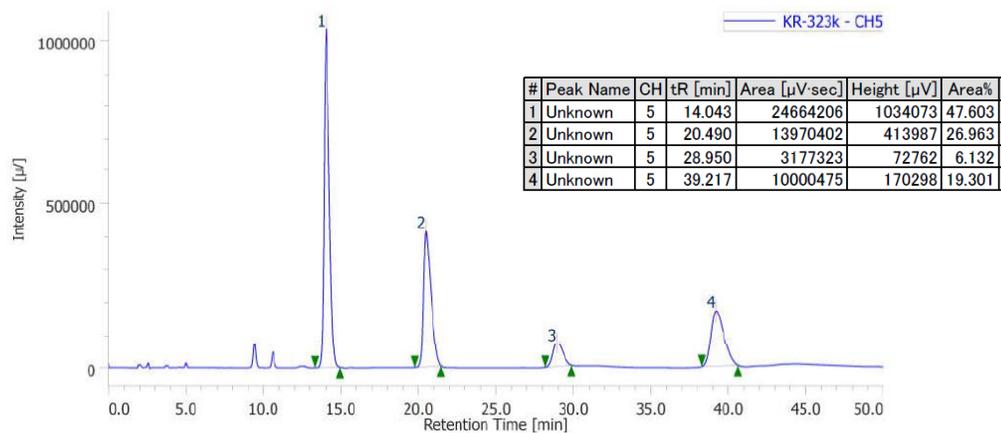
Compuesto 50j, catalizador 2 + Py-a (Figura 23)



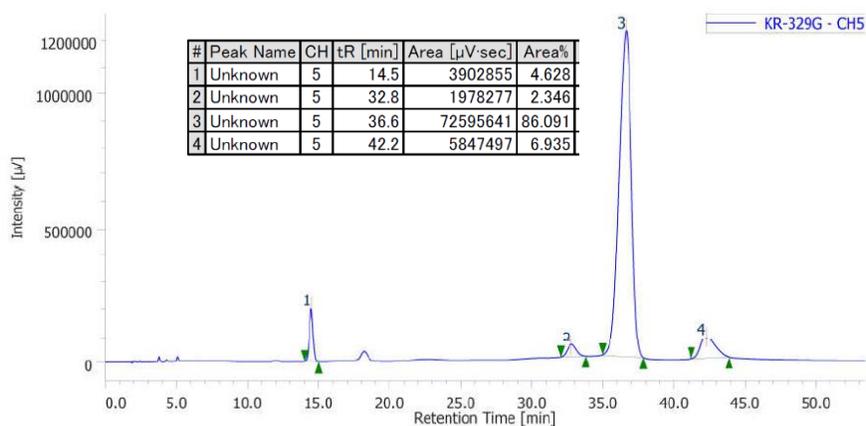
Compuesto 50m, catalizador 2 + Py-a (Figura 23)



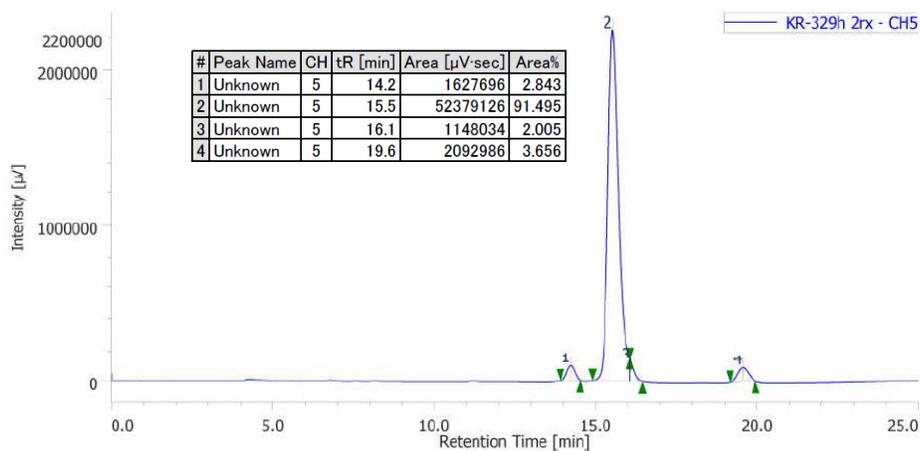
Compuesto 50n, catalizador 2 + Py-a (Figura 23)



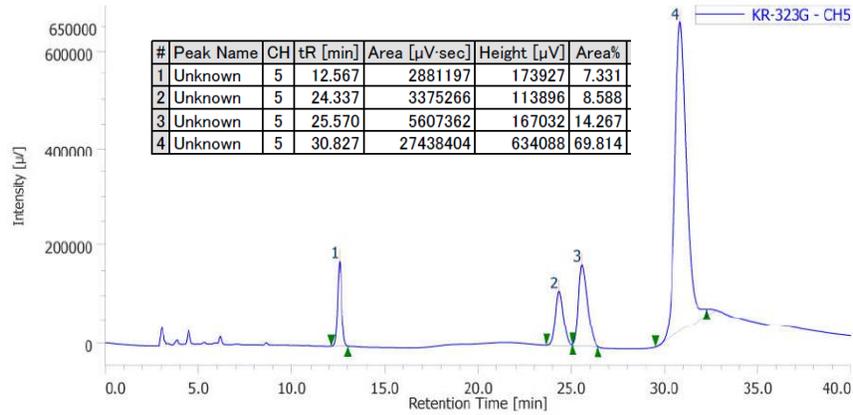
Compuesto 52, catalizador 2 + Py-a (Figura 23)



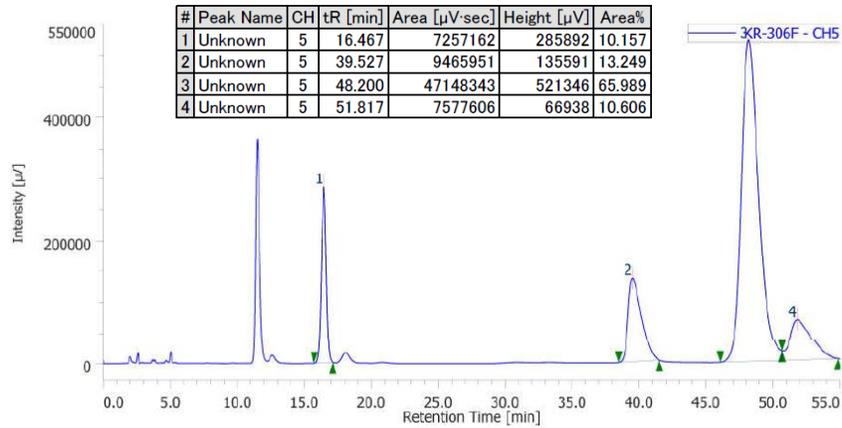
Compuesto 50a, catalizador 2 + Py-a (Figura 23)



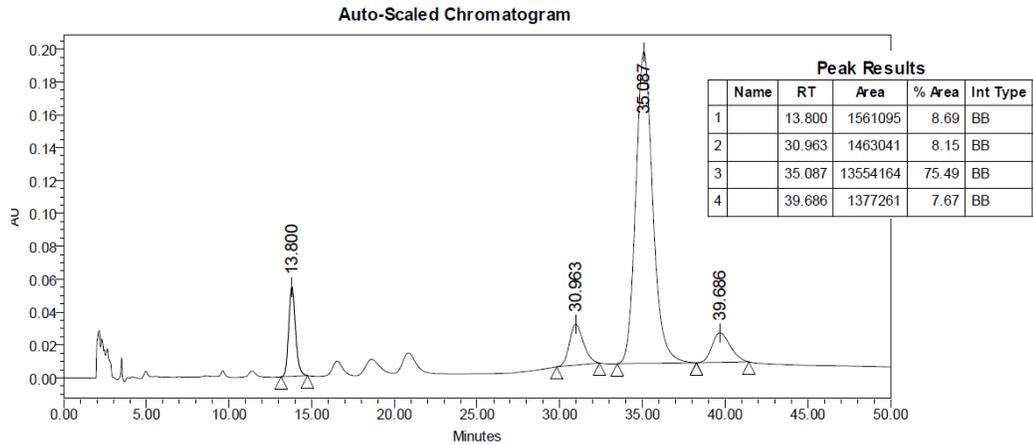
Compuesto 53, catalizador 2 + Py-a (Figura 23)



Compuesto 50g, catalizador 2 + C (Esquema 34)

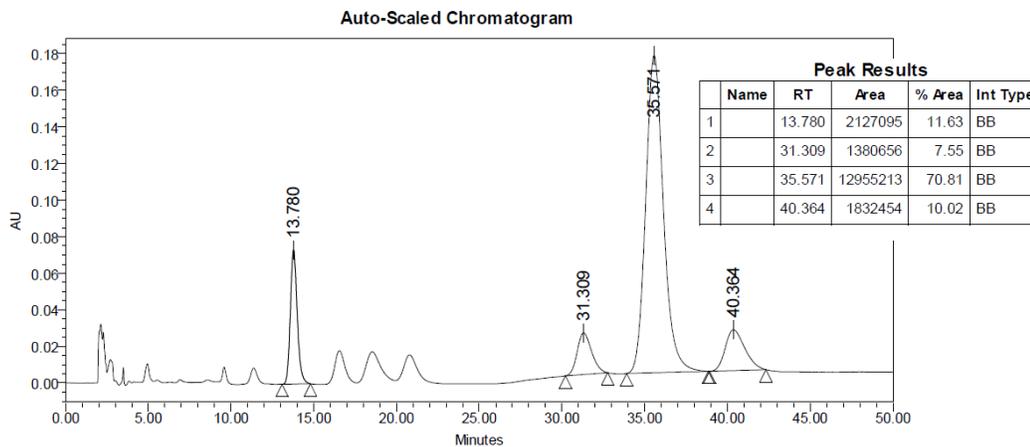


Compuesto 50a, catalizador 8a (Exp. 2, Tabla 18)



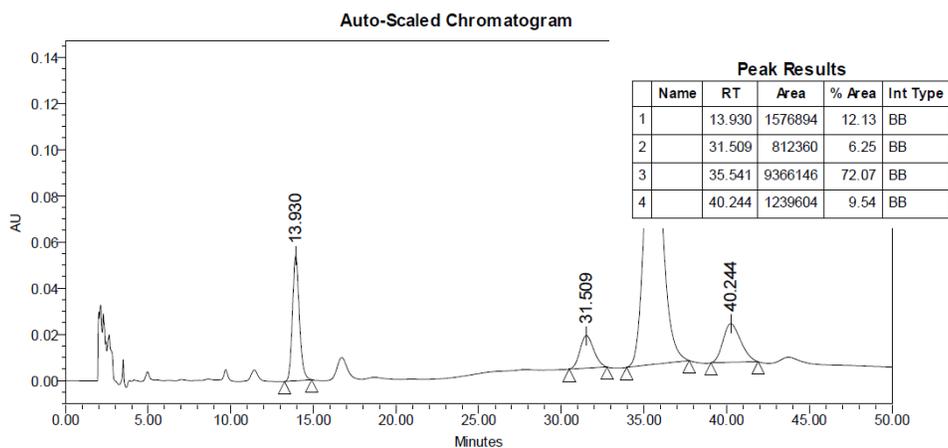
SampleName KR-306 c; Vial 1; Injection 5; Channel 2487Channel 1; Date Acquired 21/08/2017 03:22:31 p.m.

Compuesto 50a, catalizador 8b (Exp. 4, Tabla 18)



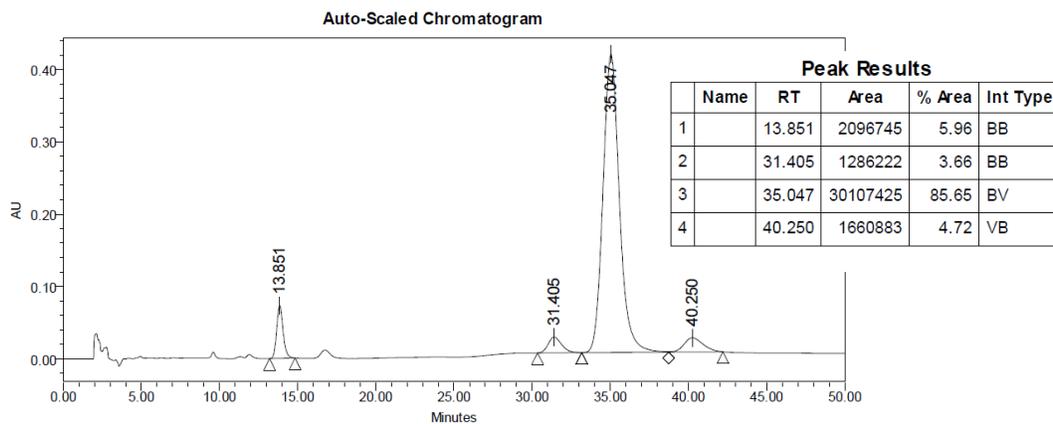
SampleName KR-306 d; Vial 1; Injection 6; Channel 2487Channel 1; Date Acquired 21/08/2017 04:13:14 p.m.

**Compuesto 50a, catalizador 8b + Py-ona (Exp. 5, Tabla 18)**



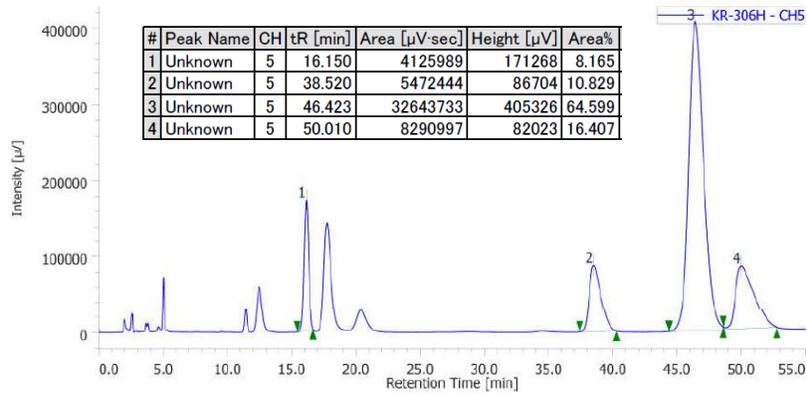
SampleName KR-306 e; Vial 1; Injection 7; Channel 2487Channel 1; Date Acquired 21/08/2017 05:08:35 p.m.

**Compuesto 50a, catalizador 8b + DGM (Exp. 6, Tabla 18)**

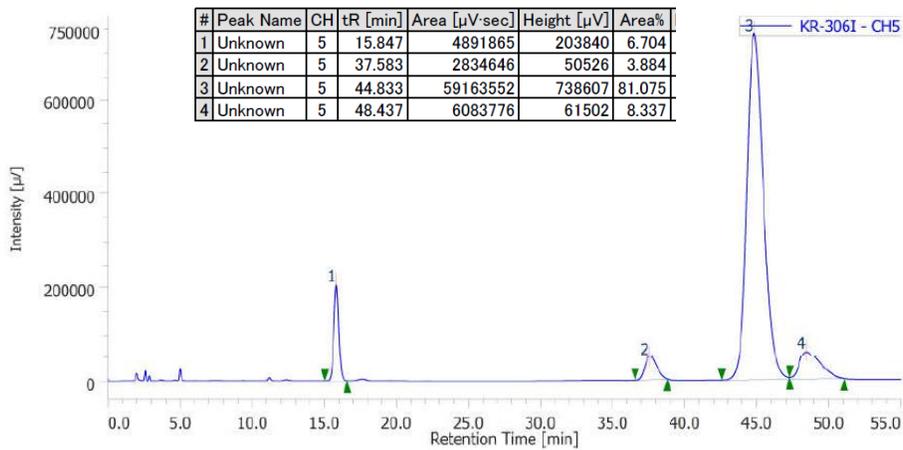


SampleName KR-306 g; Vial 1; Injection 2; Channel 2487Channel 1; Date Acquired 23/08/2017 10:49:44 a.m.

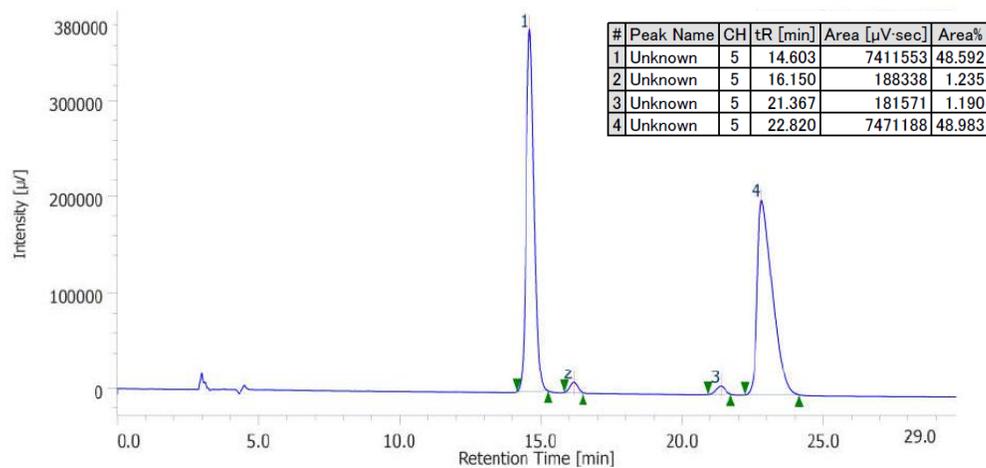
**Compuesto 50a, catalizador 8c (Exp. 8, Tabla 18)**



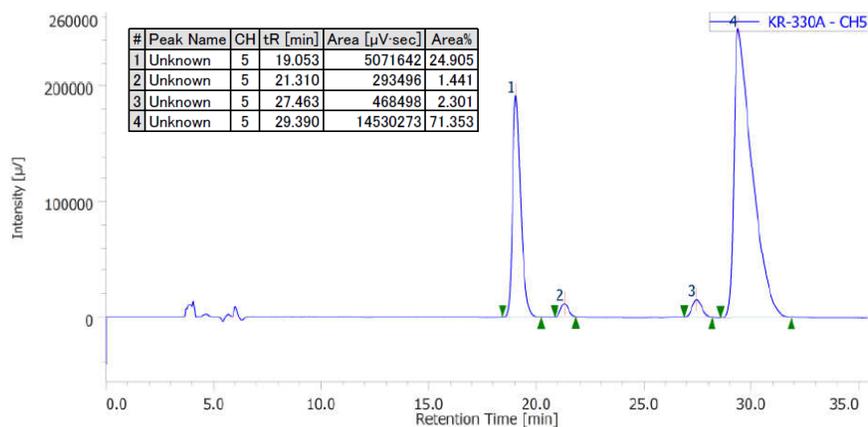
Compuesto **50a**, catalizador **8c** + Py-NH<sub>2</sub> (Exp. 9, Tabla 18)



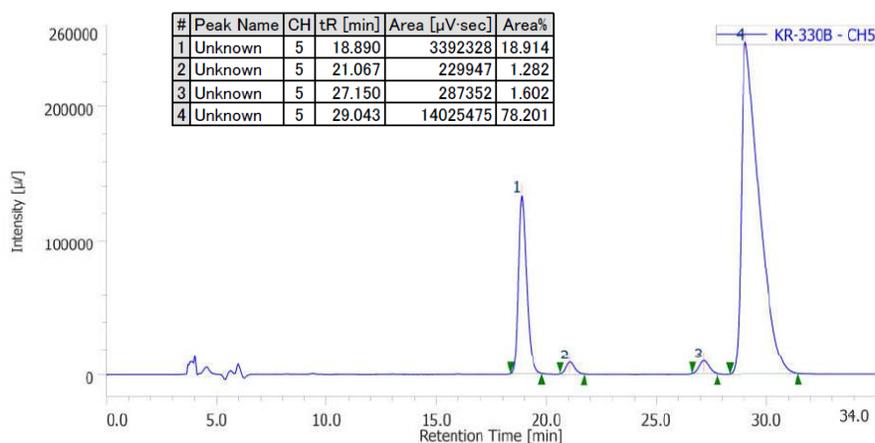
Compuesto **50a**, catalizador **8c** + C (Exp. 10, Tabla 18)



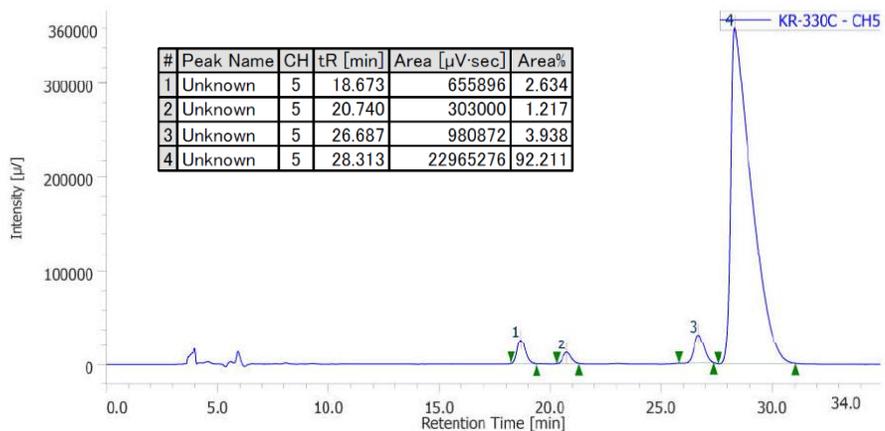
Compuesto **58**, racémico (Tabla 19)



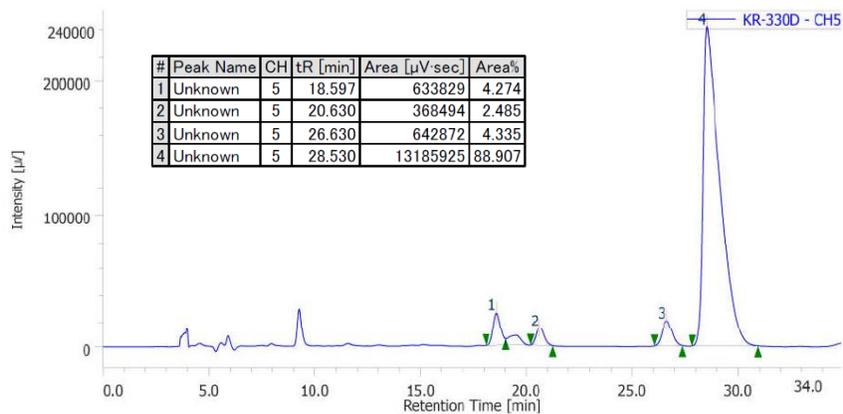
Compuesto 58, catalizador 2 (Exp. 6, Tabla 19)



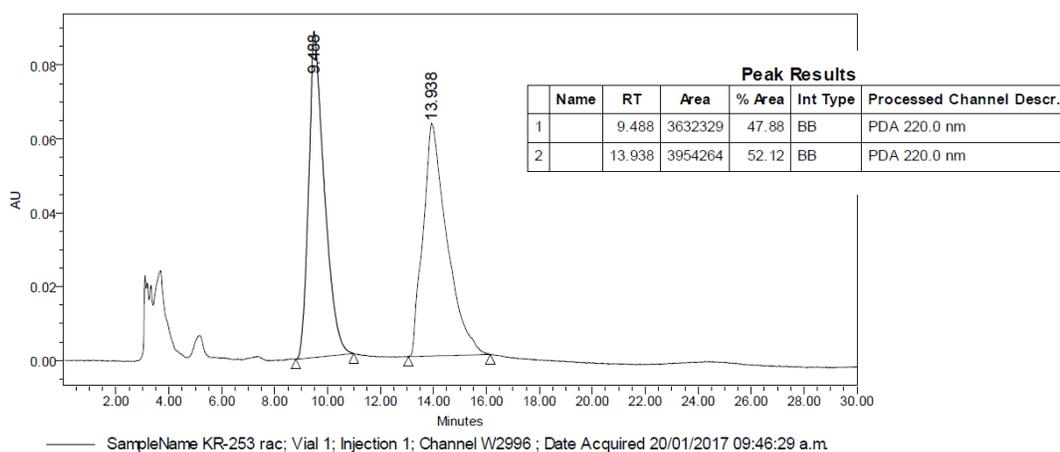
Compuesto 58, catalizador 2 + C (Exp. 7, Tabla 19)



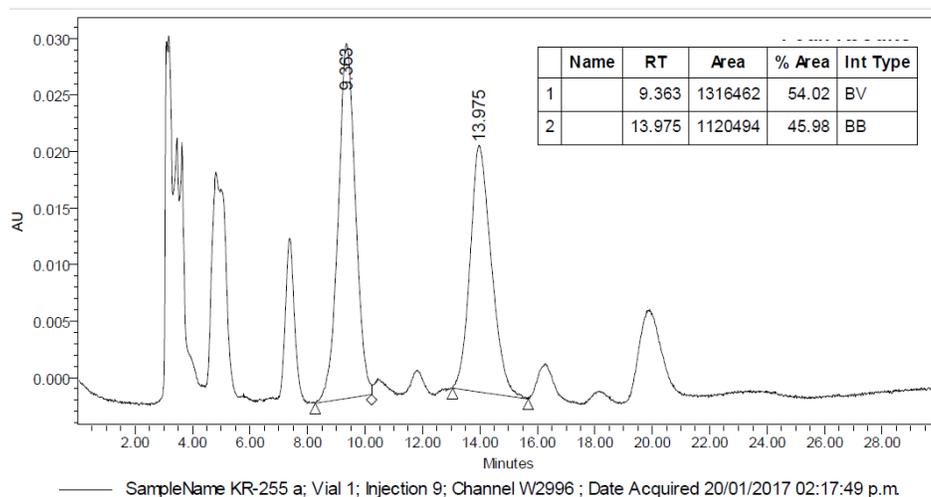
Compuesto 58, catalizador 4 (Exp. 8, Tabla 19)



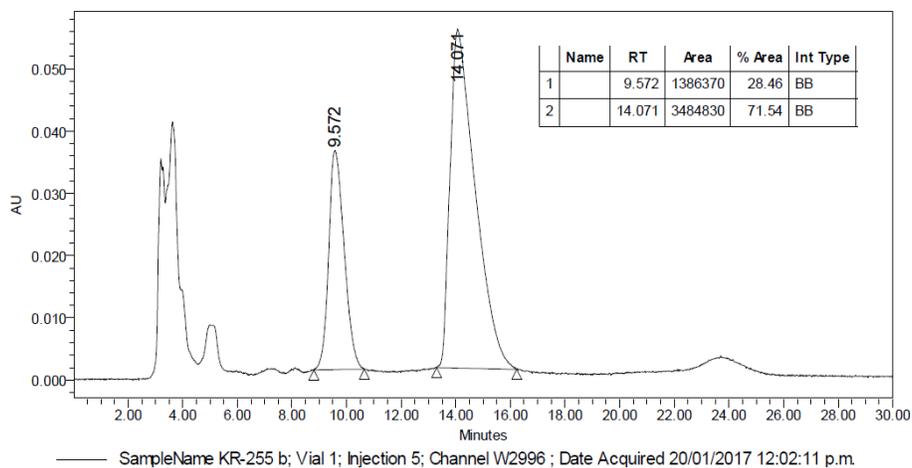
Compuesto **58**, catalizador **4** + Py-a(Exp. 9, Tabla 19)



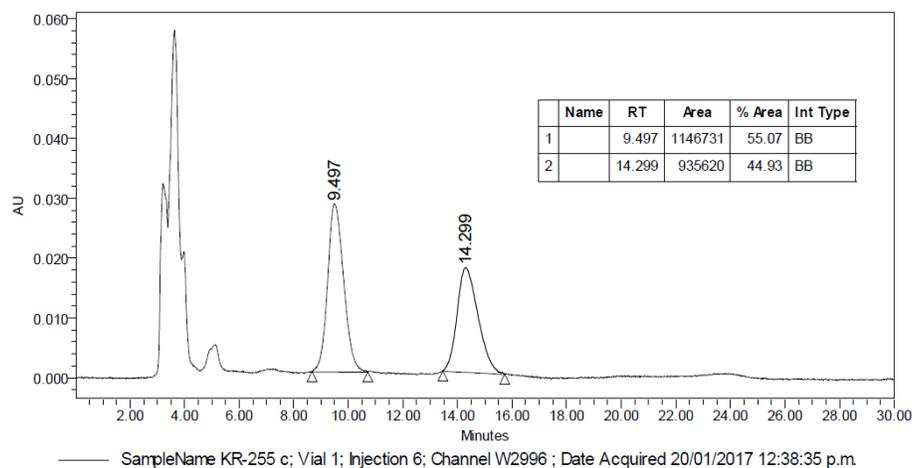
Compuesto **60a**, racémico (Tabla 19)



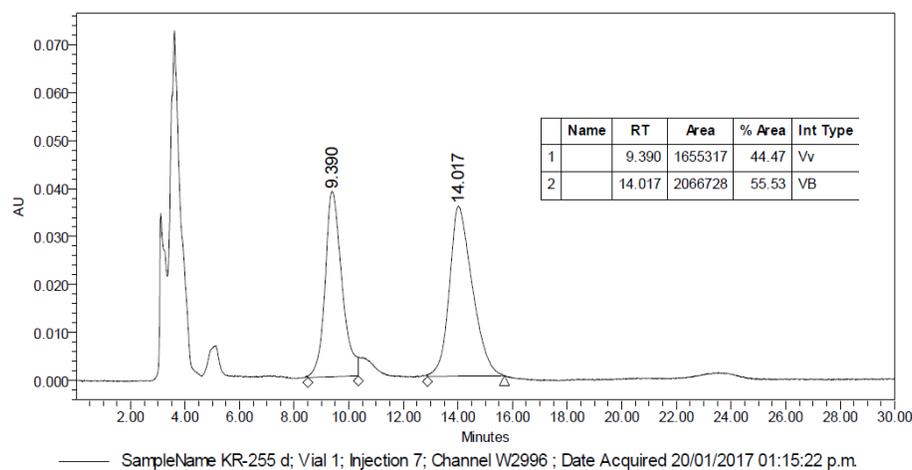
Compuesto **60a**, catalizador **1b** (Tabla 20).



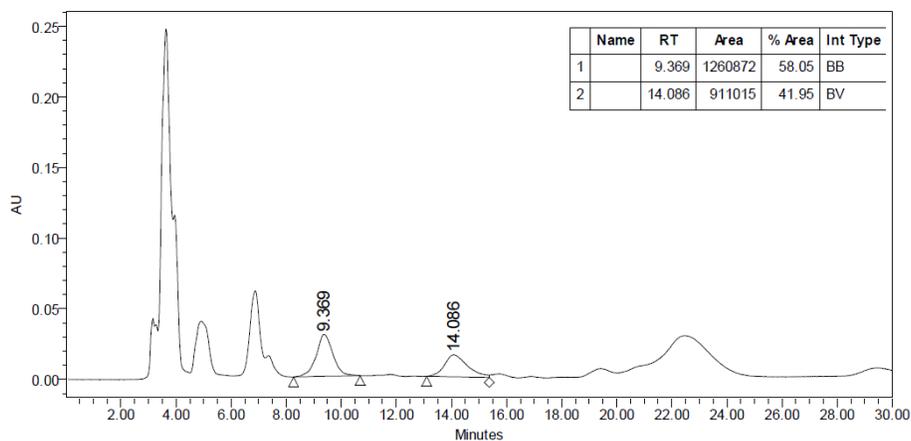
Compuesto **60a**, catalizador **1c** (Tabla 20).



Compuesto **60a**, catalizador **2** (Tabla 20).

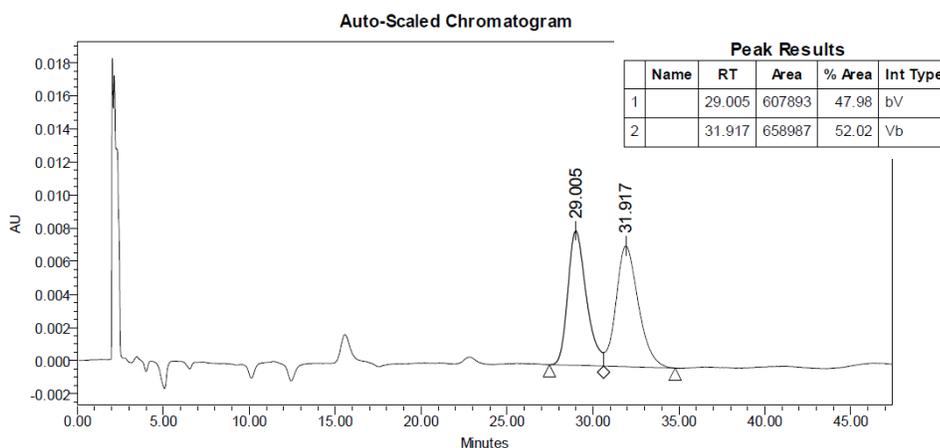


Compuesto **60a**, catalizador **3a** (Tabla 20).



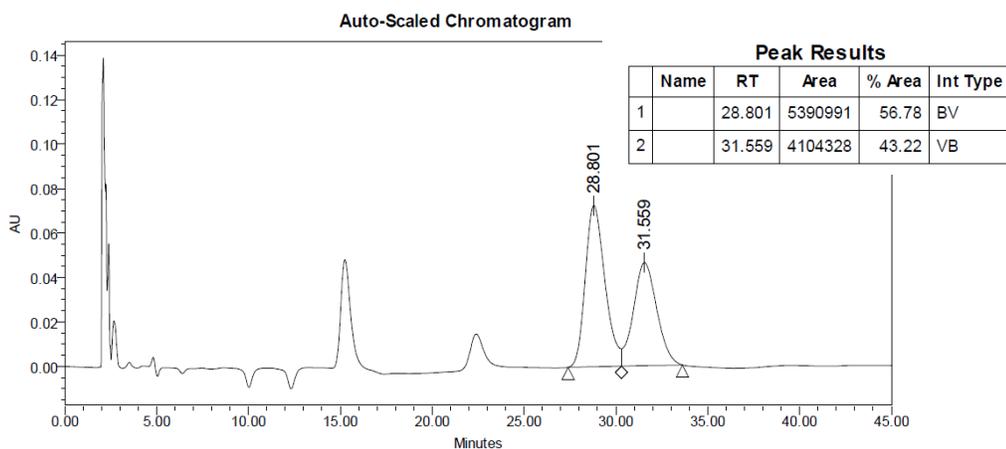
SampleName KR-255 e; Vial 1; Injection 8; Channel W2996 ; Date Acquired 20/01/2017 01:47:20 p.m.

**Compuesto 60a, catalizador 3b (Tabla 20).**



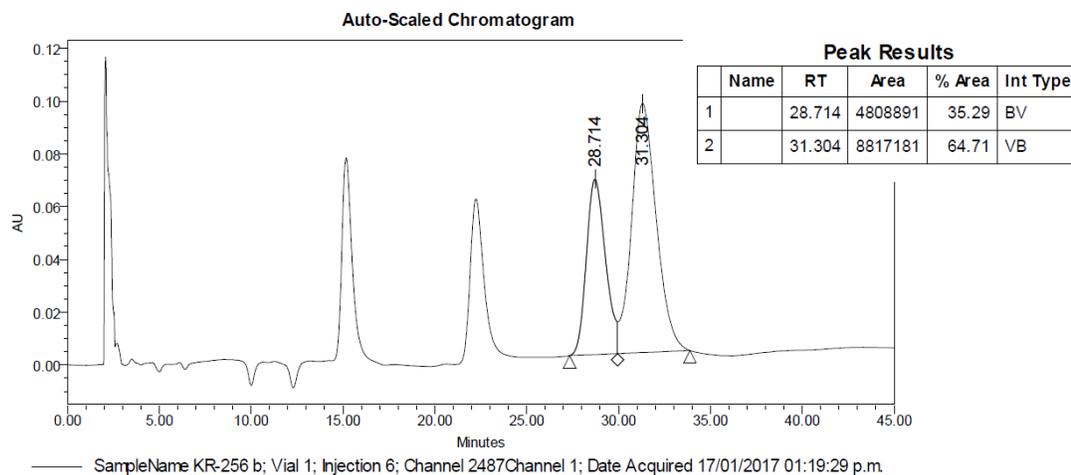
SampleName KR-254 rac; Vial 1; Injection 9; Channel 2487Channel 2; Date Acquired 16/01/2017 04:52:58 p.m.

**Compuesto 60b, racémico (Tabla 20)**

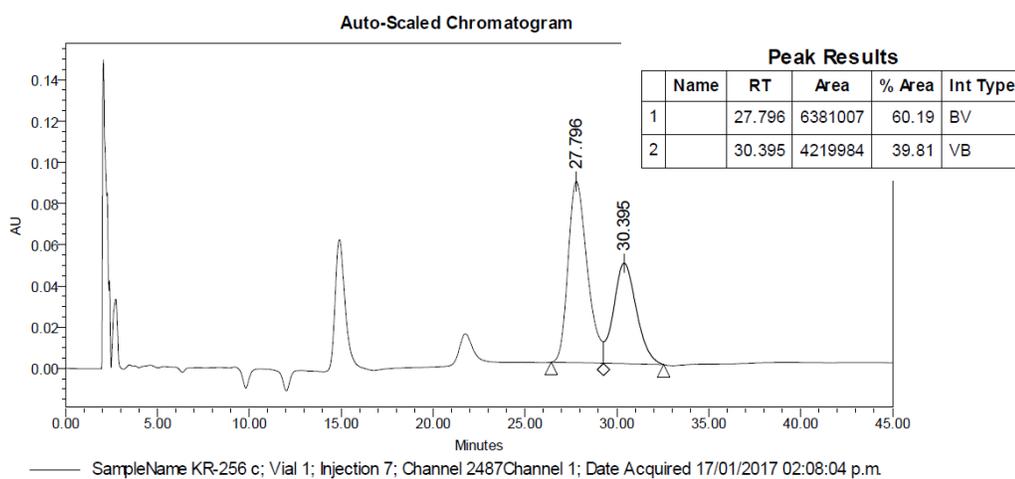


SampleName KR-256 a; Vial 1; Injection 5; Channel 2487Channel 1; Date Acquired 17/01/2017 12:34:00 p.m.

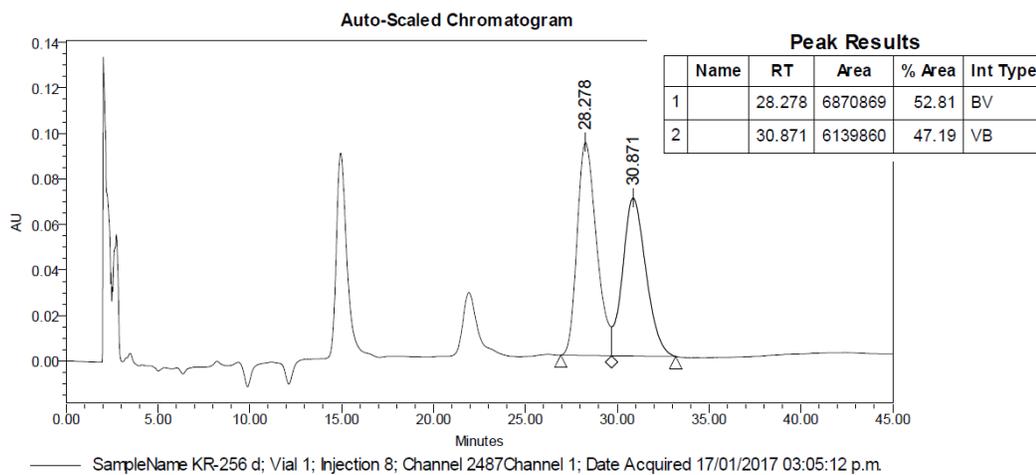
**Compuesto 60b, catalizador 1b (Tabla 20).**



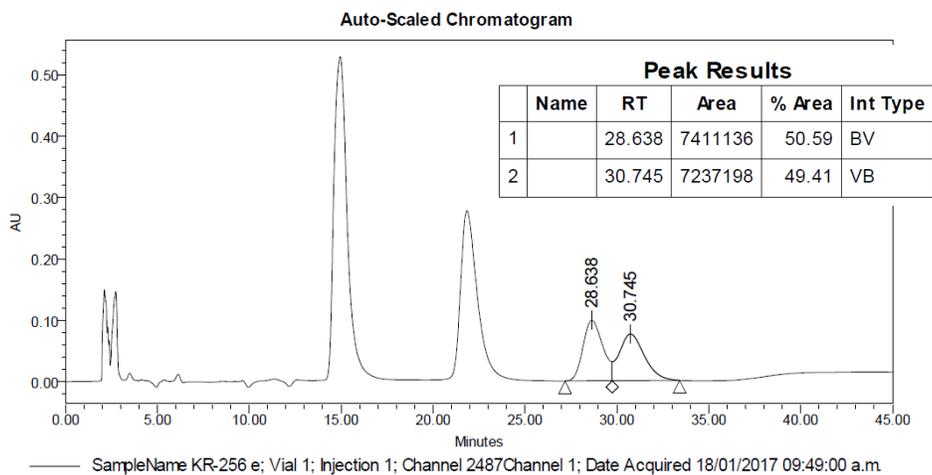
**Compuesto 60b, catalizador 1c (Tabla 20).**



**Compuesto 60b, catalizador 2 (Tabla 20).**



**Compuesto 60b, catalizador 3a (Tabla 20).**



Compuesto **60b**, catalizador **3b** (Tabla 20).