



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

USO DE LA REACCIÓN MULTICOMPONENTE DE UGI PARA LA
SÍNTESIS DE DERIVADOS DE LA COTININA

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO

PRESENTA

DARÍO MONTESINOS MIGUEL



CIUDAD DE MÉXICO

AÑO 2017



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.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: Profesor: JOSÉ MANUEL MÉNDEZ STIVALET
VOCAL: Profesor: JOSÉ ALFREDO VÁZQUEZ MARTÍNEZ
SECRETARIO: Profesor: JACINTO EDUARDO MENDOZA PÉREZ
1er. SUPLENTE: Profesor: NORMA CASTILLO RANGEL
2° SUPLENTE: Profesor: JOSÉ OSCAR HUMBERTO PÉREZ DÍAZ

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA, LABORATORIO 207, FACULTAD DE QUÍMICA. UNAM

ASESOR DEL TEMA:

DR. JOSÉ ALFREDO VÁZQUEZ MARTÍNEZ

SUPERVISOR TÉCNICO:

DR. LUIS ÁNGEL POLINDARA GARCÍA

SUSTENTANTE:

DARÍO MONTESINOS MIGUEL

Agradecimiento

Agradezco a DGPA-UNAM por la beca otorgada a través del proyecto PAPIIT IN-212513.

Contenido

- 1. Abreviaturas**
- 2. Introducción**
- 3. Antecedentes**
 - 3.1 Cotinina: un metabolito de la nicotina**
 - 3.2 Importancia biológica de la cotinina.**
 - 3.3 Síntesis reportadas para cotinina y derivados.**
 - 3.4 Reacciones multicomponente**
 - 3.5 Reacción multicomponente de Ugi**
 - 3.6 Uso de la reacción de Ugi en la síntesis de compuestos heterocíclicos**
- 4. Objetivos**
- 5. Estrategia de Síntesis**
- 6. Resultados y Discusión**
 - 6.1 Síntesis del aducto de Ugi modelo.**
 - 6.2 Ciclación de aducto de Ugi modelo.**
 - 6.3 Espectroscopía del aducto de Ugi y el producto ciclado.**
 - 6.4 Síntesis de diferentes aductos de Ugi y su posterior ciclación.**
 - 6.5 Intermediario en la reacción de ciclación del aducto de Ugi modelo.**
 - 6.6 Mecanismo de la reacción de ciclación del aducto de Ugi modelo.**
- 7. Conclusiones**
- 8. Sección Experimental**
 - 8.1 Información General**

8.2 Datos espectroscópicos de los aductos de Ugi.

Síntesis de los aductos de Ugi 74a-r.

8.3 Datos espectroscópicos de los análogos de cotinina.

Síntesis de los análogos de cotinina 75a-r.

9. Anexos

9.1 Espectros de los aductos de Ugi.

9.2 Espectros de los análogos de cotinina.

9.3 Artículo publicado en *Organic & Biomolecular Chemistry*,

DOI: 10.1039/c5ob01170a.

1. Abreviaturas

AcOEt	Acetato de etilo
AIBN	Azobisisobutironitrilo
AO	Aldehído oxidasa
Ar	Grupo arilo
Boc	<i>t</i> -Butoxicarbonilo
CDCl ₃	Cloroformo deuterado
COT	Ácido 4-Oxo-4-[[6-[(5S)-2-oxo-5-(3-piridinil)-1-pirrolidinil]]-hexil]amino]-butanoico
d	Doblete
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
dd	Doble de dobles
ddd	Doble de doble de dobles
dddd	Doble de doble de doble de dobles
DIPEA	Diisopropiletilamina
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
EDTA	Ácido etilendiaminotetracético
EM	Espectrometría de masas
EMAR	Espectrometría de Masas De Alta Resolución
EMBR	Espectrometría de Masas de Baja Resolución
eq	Equivalentes
FAB	Bombardeo con átomos acelerados (Fast-Atom Bombardment)
Hapteno	Sustancia química de pequeño peso molecular (menos de 10.000 daltones) que no induce por sí misma la formación de anticuerpos pero al unirse a una proteína transportadora como la albúmina estimula una respuesta inmunitaria.
HBTU	2-(1- <i>H</i> -Benzotriazol-il)-1,1,3,3-tetrametiluronium hexafluorofosfato
HMPA	Hexametilfosforamida
Hz	Hertz
IE	Impacto electrónico

IR	Espectrofotometría de Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
LDA	Diisopropilamido de litio
<i>m</i>	multiplete
MeOH	Metanol
MO	Radiación de microondas
pH	Potencial de hidrógeno
pKa	Logaritmo negativo de la constante de acidez
Py	Piridina
<i>q</i>	Quarteto
<i>R_f</i>	Frente de referencia
RMC	Reacción de Multicomponente
RMN ¹³ C	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono-13
RMN ¹ H	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno-1
<i>s</i>	Singulete
S _N 2	Sustitución nucleofílica bimolecular
SNC	Sistema nervioso central
<i>t</i>	Triplete
ta	Temperatura ambiente
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía en capa fina (Thin-layer chromatography en inglés, abreviado como c.c.f. en español)
TMS	Tetrametilsilano
W	Watt

2. Introducción

La nicotina es una de las drogas adictivas más utilizada en el mundo. Al ser un alcaloide que se obtiene de las hojas del tabaco, la nicotina también está presente en una variedad de productos que utilizan tabaco como materia prima.

Una vez que entra al organismo, la nicotina es metabolizada a una variedad de compuestos, dentro de los cuales el más importante es la cotinina. La cotinina tiene un tiempo de vida media dentro del organismo más grande que el de la nicotina (alrededor de 16 h para la cotinina y de 2 h para la nicotina), pero a diferencia de este último compuesto, se ha demostrado que no tiene efectos adictivos o cardiovasculares en los humanos. Por otro lado, existe evidencia preclínica sobre los efectos estimulantes que la cotinina tiene para mejorar ciertas funciones y capacidades cerebrales en modelos animales de condiciones psiquiátricas como los modelos murinos de la enfermedad de Alzheimer, del desorden de estrés postraumático o la esquizofrenia, abriendo con ello la posibilidad de desarrollar terapias a base de cotinina para el control de algunos síntomas de tales enfermedades en seres humanos. En cuanto a terapias que combaten el hábito de fumar, algunos compuestos estructuralmente relacionados a la cotinina están siendo evaluados para desarrollar estrategias de tipo inmunológico dentro del campo de la farmacoinmunoterapia.

Por lo tanto, la cotinina es importante porque tiene un perfil biológico relativamente seguro comparado con la nicotina y a su potencial de aplicación en el desarrollo de terapias que combatan el tabaquismo o que mitiguen los síntomas de otras enfermedades que también afectan el sistema nervioso central (SNC). Sin embargo, son pocos los métodos de síntesis eficientes reportados en la literatura que permiten la obtención de la cotinina y de sus derivados de una manera rápida que partan de reactivos comerciales de fácil acceso y sin utilizar reactivos altamente tóxicos.

Una alternativa para la obtención de cotinina y de algunos de sus derivados, consiste en el uso de reacciones multicomponente (RMC), herramienta poderosa que permite obtener arreglos estructurales de alta complejidad a partir de materiales de partida de fácil acceso. De entre las reacciones multicomponente destaca la reacción de Ugi (Ugi-4CR), puesto que los productos que se obtienen de esta transformación (aductos de Ugi) pueden experimentar una amplia gama de transformaciones posteriores.

En los últimos años, se ha explorado la reactividad de la posición peptídica de los aductos de Ugi como centro reactivo para la síntesis de varios arreglos moleculares incluyendo los que presentan centros cuaternarios.

A continuación, se describe el desarrollo y la aplicación de una metodología de síntesis para la obtención de análogos estructurales de la cotinina que consiste de una reacción de multicomponente de Ugi (Ugi-4CR) seguida de una reacción de ciclación mediada por una base. Se presenta la caracterización estructural de los intermediarios y productos obtenidos, así como una propuesta mecanística que explica la ciclación de los aductos de Ugi.

3. Antecedentes

3.1 Cotinina: un metabolito de la nicotina.

La (S)-nicotina, (1, Figura 1), es un alcaloide constituido por un anillo de piridina y uno de pirrolidina, presente en las hojas de tabaco en donde actúa como un insecticida natural.¹

Es el principal alcaloide encontrado en los cigarrillos comerciales, comprendiendo alrededor del 95% de su contenido alcaloideo. Un cigarrillo en promedio contiene entre 10 y 14 mg de nicotina y en promedio entre 1 y 1.5 mg de esa nicotina es absorbida cuando se fuma un cigarrillo.

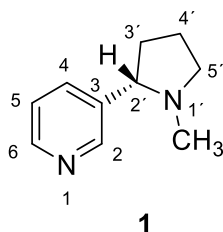


Figura 1. Estructura y numeración de la (S)-nicotina.

La absorción de la nicotina a través de las membranas biológicas depende del pH. La nicotina es una base débil con un pKa de 8.0; a un pH alcalino, cuando no está en su forma protonada, se facilita su absorción.

La rápida absorción de la nicotina a través de los pulmones cuando se fuma un cigarrillo presumiblemente se debe a la enorme área superficial de los alvéolos pulmonares, donde tiene lugar el intercambio gaseoso entre el aire inspirado y la sangre, y al pH de los fluidos pulmonares de 7.4, un medio relativamente alcalino. Esa rápida absorción de la nicotina se traduce en un rápido incremento de los niveles de nicotina en sangre que finalmente alcanzan el cerebro en un lapso de 10 a 20 segundos después de comenzar a fumar.²

La nicotina se enlaza a los tejidos cerebrales con alta afinidad, a nivel neuronal a través de ciertas proteínas receptoras neuronales conocidas como receptores nicotínicos

¹ Andersson, C.; Wennström, P.; Gry, J. *Nicotine alkaloids in Solanaceous food plants*; Nordic Council of Ministers: Copenhagen, 2003; pp 13-16.

² Benowitz, L. N.; Hukkanen, J.; Jacob, P. III. Nicotine Chemistry, Metabolism, Kinetics and Biomarkers. In *Handbook of Experimental Pharmacology*; Henninfield, J. E.; London, E.D.; Pogun, S.; Springer: Berlin, 2009; Vol. 192, pp 29–60.

colinérgicos. Ya en el sistema nervioso central (SNC) uniéndose a estos receptores nicotínicos desencadena sus efectos farmacológicos.

En el hígado, la nicotina es metabolizada casi en su totalidad a un número de compuestos (metabolitos). Cuantitativamente, el metabolito más importante en la mayoría de especies mamíferas es el derivado lactámico, la (S)-cotinina (**2**, Figura 2).

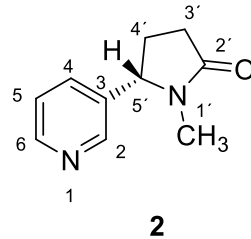
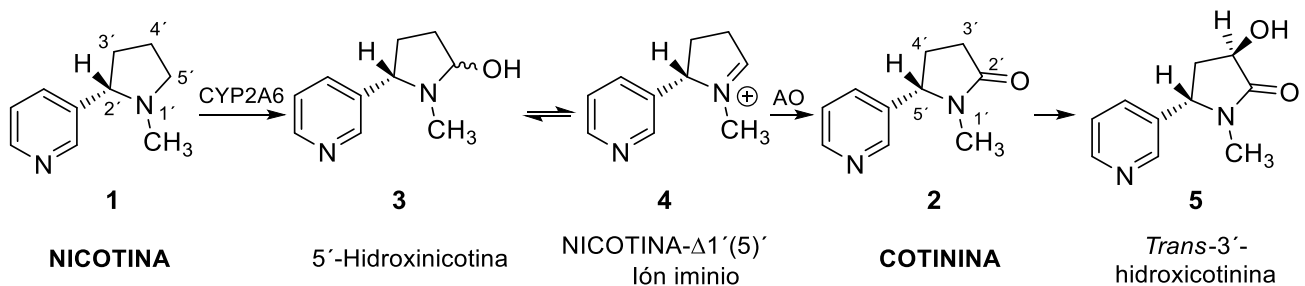


Figura 2. Estructura y numeración de la (S)-cotinina.

En los humanos, alrededor del 70-80% de la nicotina es convertida a cotinina (Esquema 1). Esta transformación involucra dos pasos. El primero es mediado por la proteína enzimática CYP2A6 para producir el ión iminio nicotínico (**4**) en equilibrio con la 5'-hidroxinicotina (**3**). El segundo paso está catalizado por la enzima aldehído oxidasa (AO) citoplasmática.



Esquema 1. Principal ruta metabólica de la nicotina.

El tiempo de vida media de la nicotina en el plasma sanguíneo es de alrededor de 2 h, mientras que el de la cotinina es de alrededor de 16 h. La cotinina a su vez es convertida a otros productos metabólicos como la *trans*-3'-hidroxicotinina (**5**) (entre un 33 y 40%), pero estos procesos metabólicos son más lentos.

3.2 Importancia biológica de la cotinina.

La cotinina se utiliza como un buen indicador (biomarcador) a corto plazo de la exposición a la nicotina ya sea por el hábito de fumar, por ser un fumador pasivo o al consumir otros productos con nicotina, dejando a un lado medidas imprecisas como la cantidad de cigarrillos fumados al día, por ejemplo.

Se ha demostrado que la cotinina a pesar de tener un tiempo de vida media dentro del organismo más grande que la cotinina no tiene efectos adictivos o cardiovasculares en los humanos.³

Existe evidencia preclínica obtenida a partir del estudio en modelos animales de ciertas condiciones psiquiátricas como la enfermedad de Alzheimer, el desorden de estrés postraumático o la esquizofrenia de que la cotinina reduce la ansiedad, facilita la eliminación de recuerdos traumáticos (fear memories) además de tener efectos nootrópicos como el de mejorar la atención y el funcionamiento de la memoria, abriendo con ello la posibilidad de desarrollar terapias a base de cotinina para el control de los síntomas de tales enfermedades en los humanos.⁴

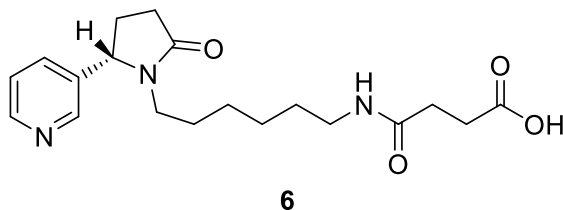


Figura 3. Compuesto COT, utilizado en farmacoinmunoterapia.

Algunos derivados sintéticos de la cotinina como el compuesto denominado COT (**6**, Figura 3) están siendo estudiados como haptenos dentro del campo de la farmacoinmunoterapia para desarrollar un método alternativo totalmente nuevo enfocado a atacar el problema de adicción a la nicotina.⁵

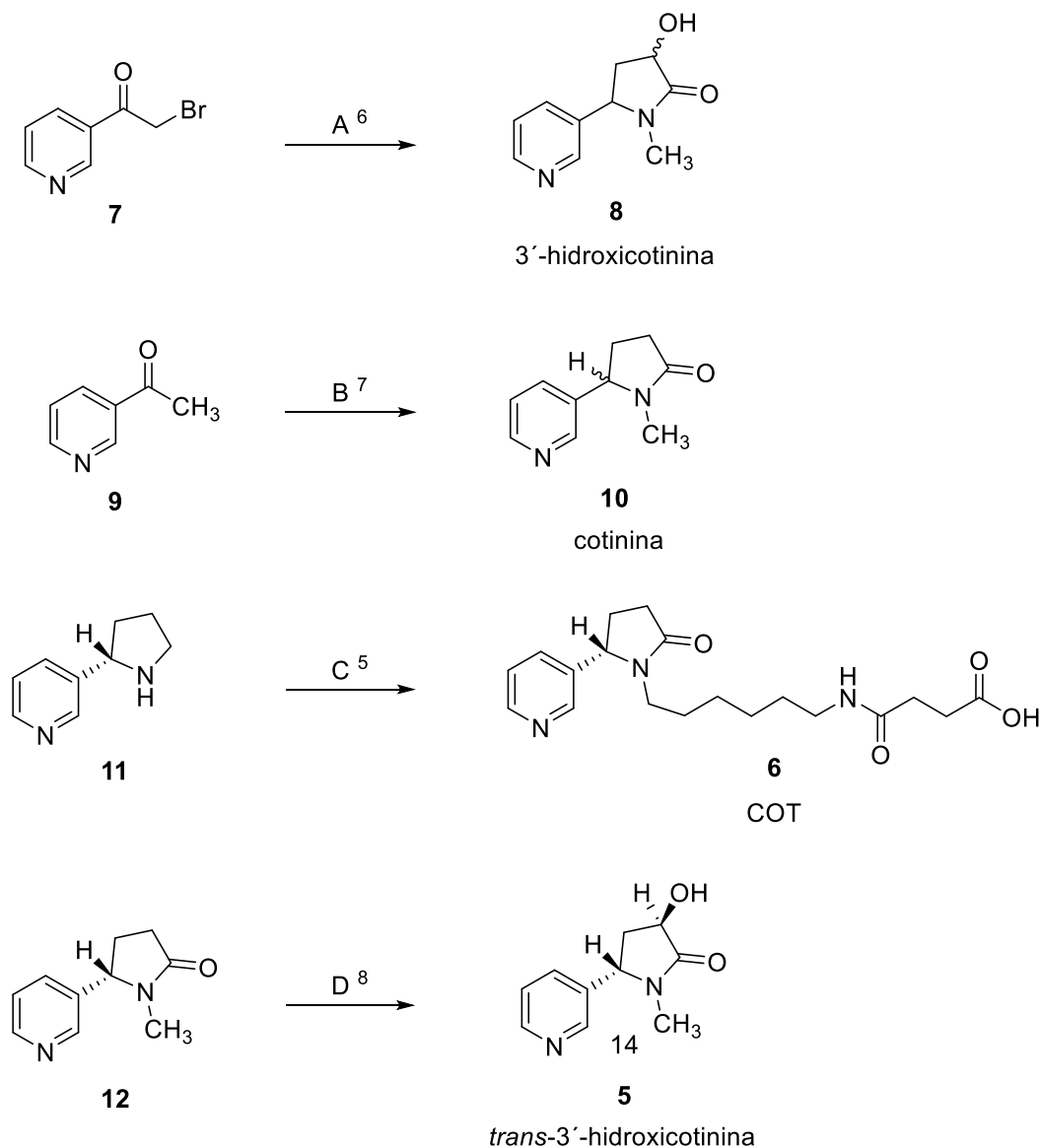
³ Benowitz, N. L.; Kuyt, F.; Jacob, P. III; Reese, J. T.; Latif, A. O. Cotinine disposition and effects. *Clin. Pharmacol. Ther.* **1983**, *34*, 604–611.

⁴ Echeverria, V. M. Cotinine: beyond that expected, more than a biomarker of tobacco consumption. *Front. Pharma-col.* **2012**, *3*, 1-9.

⁵ Isomura, S.; Wirsching, P.; Janda, K. D. An Immunotherapeutic Program for the Treatment of Nicotine Addiction: Hapten Design and Synthesis. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4115–4121.

3.3 Síntesis reportadas para cotinina y derivados.

Son pocos los métodos reportados en la literatura para la síntesis de la cotinina o de derivados cotinínicos de importancia biológica que sean eficientes, que partan de reactivos comerciales fácilmente disponibles o que involucren pocos pasos. Algunos ejemplos de síntesis reportados para tales compuestos se describen en el Esquema 2.



Esquema 2. Síntesis de cotinina y derivados reportados en la literatura. **A:** *i*) $\text{CH}_3\text{CONCH}(\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5)_2$, Na, EtOH, *ii*) NaOH 1N; AcOH, *iii*) MeOH, CH_3NH_2 , H_2 , Ni Raney, *iv*) HCl 5N; NaOH, *v*) H_2SO_4 2N, NaNO_2 ; NaOH; **B:** *i*) Tolueno, CH_3NH_2 , Cl_2CHCOCl , *ii*) PhSH, Na, EtOH, *iii*) $(\text{Bu}_3\text{SnH}$, AIBN, tolueno) $\times 3$; **C:** *i*) $\text{I}(\text{CH}_2)_6\text{NH Boc}$, DIPEA, CH_3CN , *ii*) $\text{Hg}(\text{OAc})_2$, EDTA aq, pH 9, dioxano, reflujo, *iii*) TFA, CH_2Cl_2 ; HBTU, N-metilmorfolina, DMF, *iv*) H_2 , Pd/C, MeOH; **D:** *i*) LDA, THF; MoOPH, *ii*) $(\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CO})_2\text{O}$, Py; recristalización, *iii*) *n*-butilamina, reflujo.

3.4 Reacciones de multicomponentes.

Las reacciones de multicomponentes (RMCs en español ó MCRs del inglés multicomponent reactions) generalmente se definen como reacciones donde más de dos reactivos se combinan, esencialmente en un paso, para formar un producto que de manera ideal incorpora la totalidad de los átomos de los reactivos involucrados.⁹

Las reacciones de multicomponentes están asociados con una metodología one-pot, en el sentido de que todas las transformaciones ocurren en el mismo matraz de reacción y sin un cambio de las condiciones de reacción inicialmente elegidas.

Existen diferentes esquemas de clasificación de las RMCs de acuerdo, por ejemplo, al mecanismo de reacción o por los reactivos involucrados.¹⁰

3.5 Reacción multicomponente de Ugi.

La reacción de Ugi fue reportada por primera vez en 1959 por Ivar Karl Ugi. Junto con la reacción de Passerini se clasifica como una reacción de multicomponente basada en isocianuro (Esquema 3).¹¹

⁶ McKennis, H., Jr.; Turnbull, L. B.; Bowman, E. R.; Tamaki, E. The Synthesis of Hydroxycotinine and Studies on Its Structure. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 383–387.

⁷ Sato, T.; Chono, N.; Ishibashi, H.; Ikeda, M. Synthesis of pyrrolidin-2-ones by 5-endo-trigonal radical cyclisation of N-vinyl-2,2-bis(phenylsulfanyl)acetamides. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* **1995**, *9*, 1115–1120.

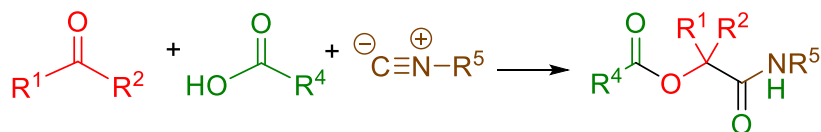
⁸ Jacob, P., III; Shulgin, A. T.; Benowitz, N. L. Synthesis of (3'R,5'S)-trans-3'-Hydroxycotinine, a Major Metabolite of Nicotine. Metabolic Formation of 3'-Hydroxycotinine in Humans Is Highly Stereoselective. *J. Med. Chem.*, **1990**, *33*, 1888–1891.

⁹ Dömling, A. Recent Developments in Isocyanide Based Multicomponent Reactions in Applied Chemistry. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17–89.

¹⁰ Herrera, P. R.; Marqués, E. L. *Multicomponent reactions: Concepts and Applications for Design and Synthesis*; Wiley: 2015; pp 254-258.

¹¹ Zhu, J.; Bienaymé, H. *Multicomponent Reactions*; Wiley-VCH: 2006; pp 33-38.

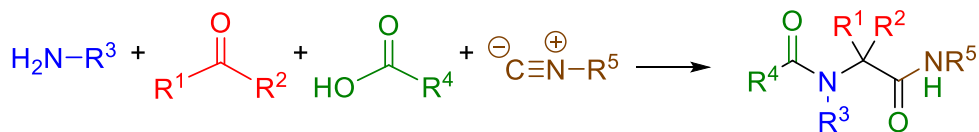
Reacción de Passerini



13

α -Aciloxicarboxamida

Reacción de Ugi



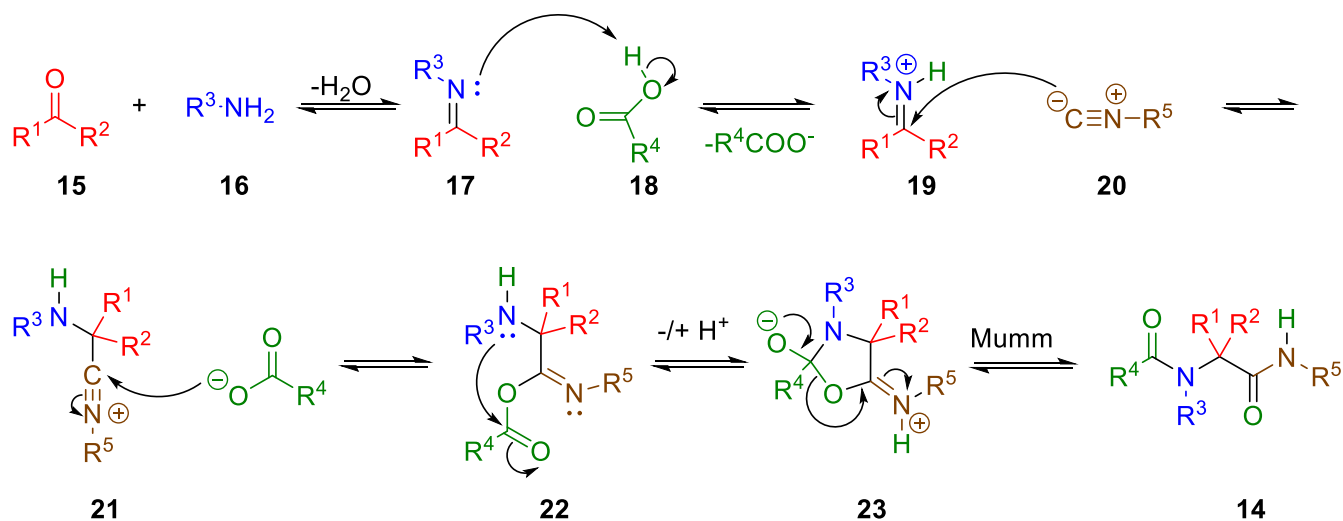
14

α -Acilaminocarboxamida

Esquema 3. Reacciones de Ugi y Passerini.

En su versión original, la reacción de Ugi, además del isocianuro, utiliza una amina, un aldehído o cetona y un ácido carboxílico. Al utilizar cuatro componentes la reacción de Ugi también está referida como la reacción Ugi-4CR.

El metanol generalmente es el disolvente utilizado pero muchos otros disolventes pueden ser empleados. Cuando se usan disolventes no polares ó cuando los reactivos son voluminosos, la reacción de Passerini puede ocurrir como una reacción colateral conduciendo a la formación de α -aciloxicarboxamidas.¹²



Esquema 4. Mecanismo plausible para la reacción de Ugi.

¹² Ugi, I.; Lohberger, S.; Karl, R. The Passerini and Ugi Reactions. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B.; Fleming, I.; Pergamon Press: Oxford, 1991; Vol. 2, pp 1083–1109.

En cuanto al mecanismo de la reacción de Ugi, Esquema 4, los pasos involucrados son: reacción entre un aldehído o cetona **15** y una amina **16** para formar una imina **17**; protonación de la imina **17** por el ácido carboxílico **18**; ataque nucleofílico del isocianuro **20** a la imina protonada **19**; ataque nucleofílico del carboxilato al carbono con hibridación *sp* del intermediario **21**; ataque nucleofílico intramolecular en **22** desde el nitrógeno de la parte amino al grupo carbonilo formando un intermediario cíclico de 5 miembros **23**; eliminación de la amida del intermediario cíclico **23**, paso conocido como rearreglo de Mumm, para dar **14**. El rearreglo de Mumm implica una transferencia del grupo acilo de la parte éster hacia el nitrógeno de la parte amino en el intermediario **22**.^{13,14}

Como se ilustra en el mecanismo de la reacción, el único subproducto es una molécula de agua que se genera en la formación de la imina.

En la reacción de Ugi generalmente se emplea un ácido carboxílico, pero otros nucleófilos pueden ser utilizados como el ácido tiocarboxílico, ácido hidrazoico, cianatos, tiocianatos, monoésteres de ácido carbónico, sales de aminas secundarias, agua, sulfuro de hidrógeno y selenuro de hidrógeno. En el caso de aldehídos y cetonas poco reactivas, es aconsejable pre-condensar el compuesto carbonilo y la amina para formar la imina o en todo caso el nitrógeno de la amina debe ser lo suficientemente nucleofílica. Se puede utilizar amoníaco, aminas primarias, hidracina y derivados, diaziridinas, así como hidroxilamina.

3.6 Uso de la reacción de Ugi en la síntesis de compuestos heterocíclicos

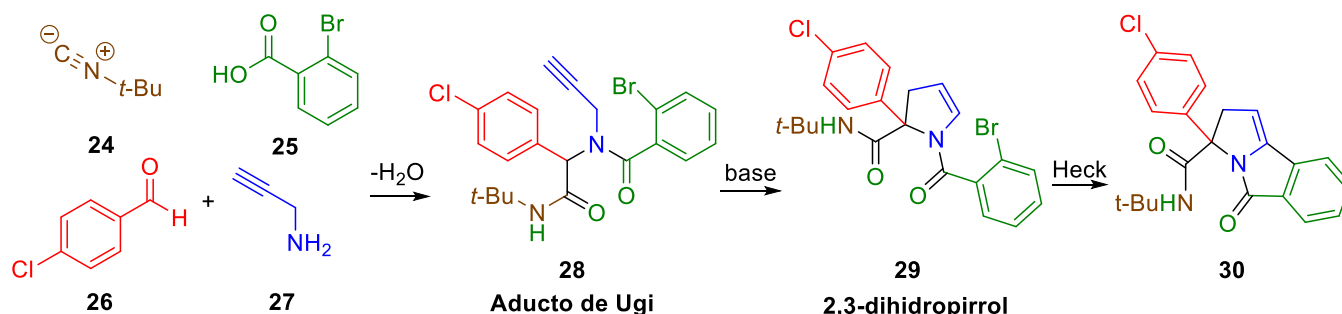
Muchos otros grupos funcionales pueden ser incorporados en el producto de la reacción de Ugi o aducto de Ugi (el termino aducto se llega a utilizar para productos de una reacción de adición)¹⁵ si ya se encuentran presentes en los reactivos que lo forman. Además, se pueden realizar transformaciones posteriores del aducto de Ugi dando lugar a una variedad de compuestos que pueden llegar a tener una alta complejidad molecular y que no es fácil de anticipar simplemente al observar los reactivos iniciales.

¹³ Kürti, L.; Czakó, B. *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*; Elsevier Academic Press: 2005; pp 462, 463.

¹⁴ Jack, L. J. *Name Reactions: A Collection of Detailed Mechanisms and Synthetic Applications*; Springer: 2003; pp 416, 417.

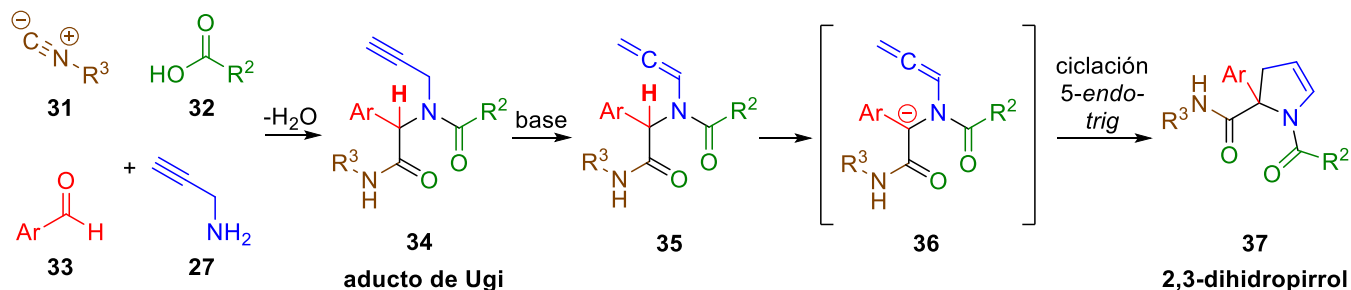
¹⁵ IUPAC *Compendium of Chemical Terminology*, Electronic version, <http://goldbook.iupac.org/A00138.html> (accessed Mar 23, 2016).

Un ejemplo de lo anterior se encuentra dentro de una forma de sintetizar 2,3-dihidropirroles, donde la amina utilizada en la reacción de Ugi es la propargilamina **27** (Esquema 5).¹⁶



Esquema 5. Uso de la reacción de Ugi y transformación posterior en la formación de un compuesto poliheterocíclico.

En este caso, la transformación inmediata al aducto de Ugi para la formación del 2,3-dihidropirrol se basa en la isomerización de la parte propargilamina del aducto de Ugi a una alenamida mediada por una base. Bajo las mismas condiciones básicas ocurre la desprotonación del carbono α al nitrógeno de la parte alenamida y una subsecuente ciclación 5-*endo-trig* (Esquema 6).

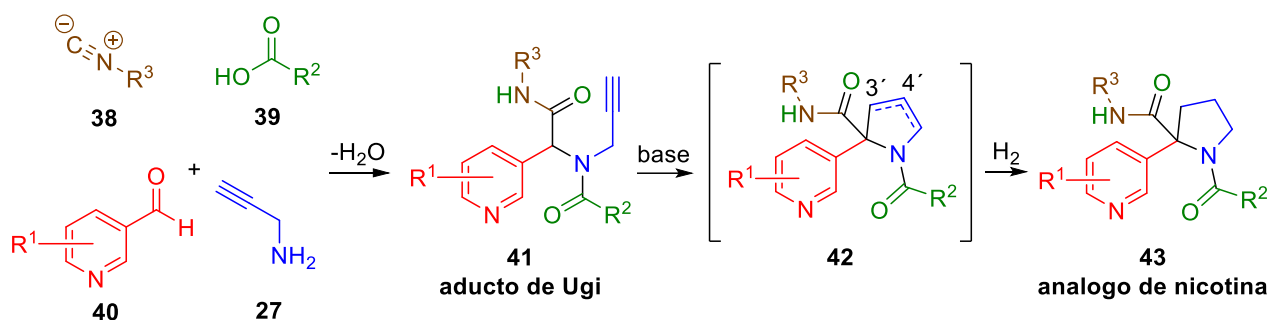


Esquema 6. Estrategia de síntesis para la formación de 2,3-dihidropirroles a partir de aductos de Ugi.

En el producto final del Esquema 6, el 2,3-dihidropirrol **37**, la parte arilo proviene del aldehído **32**. Si el grupo Ar fuera el 3-piridincarboxialdehído y además se redujera el enlace doble, se obtendrían análogos de nicotina. Esta fue la idea para desarrollar una metodología

¹⁶ Polindara-García, L. A.; Miranda, L. D. Two-Step Synthesis of 2,3-Dihydropyrroles via a Formal 5-*endo*-Cycloisomerization of Ugi 4-CR/Propargyl Adducts. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5408–5411.

para la síntesis de derivados nicotínicos también a partir de una reacción de Ugi (Esquema 7).¹⁷



Esquema 7. Estrategia para la síntesis de análogos de nicotina utilizando la reacción de Ugi.

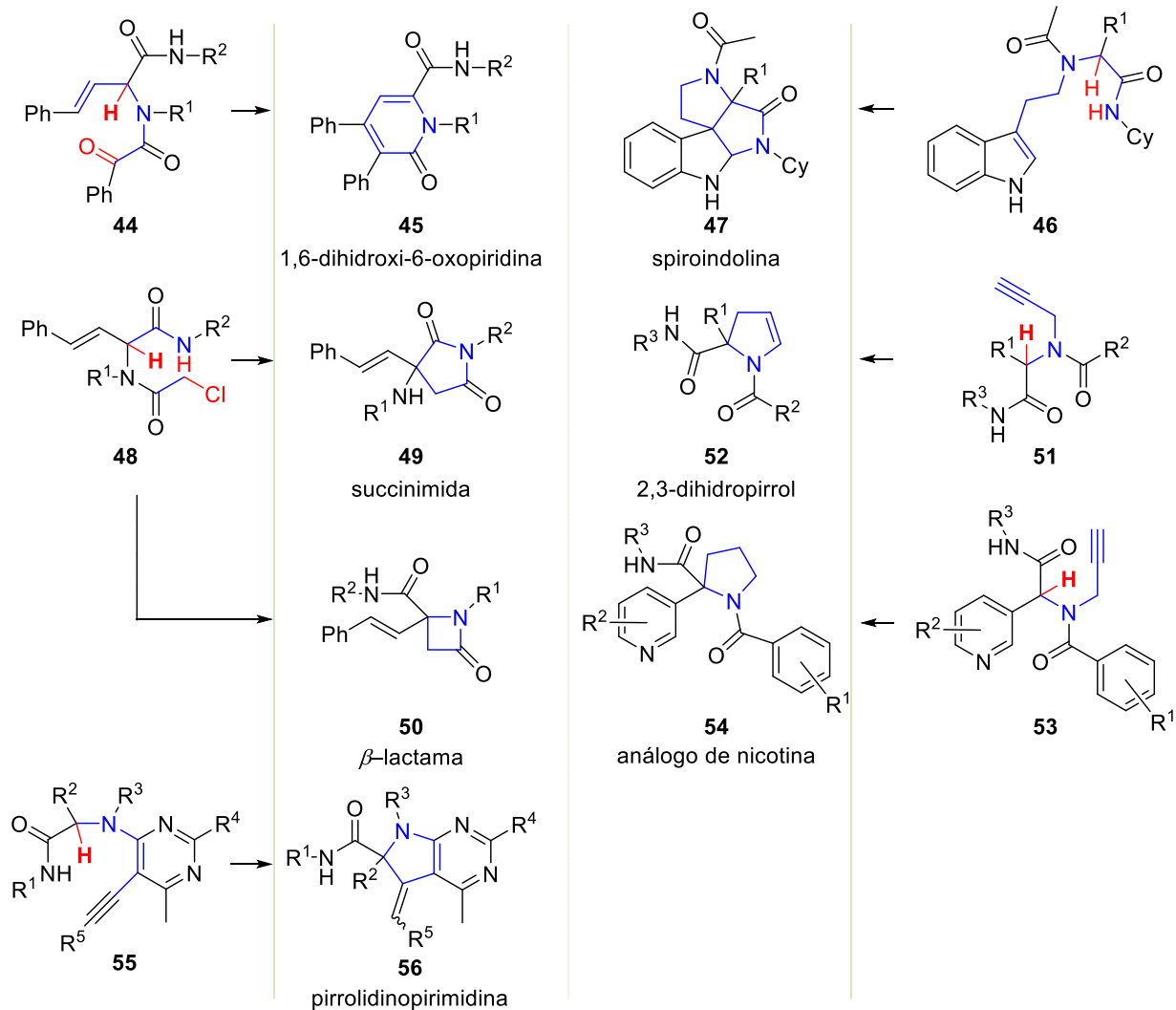
Los dos últimos ejemplos pueden incluirse dentro de una lista de reacciones, Esquema 8, en donde se aprovecha la reactividad de la posición peptídica (el carbono α al grupo carboxamida) del aducto de Ugi, una vez que este sitio es desprotonado por una base, para llevar a cabo transformaciones posteriores.^{18,19,20}

¹⁷ Polindara-García, L. A.; Vázquez, A. Combinatorial synthesis of nicotine analogs using an Ugi 4-CR/cyclization-reduction strategy. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 7068-7082.

¹⁸ Bossio, R.; Marcos, C.F.; Marcaccini, S.; Pepino, R. Studies on Isocyanides and Related Compounds. A Novel Synthetic Route to 1,6-dihydro-6-oxopyridine-2-carboxylic Acid Derivates. *Heterocycles.* **1997**, *45*, 1589–1592.

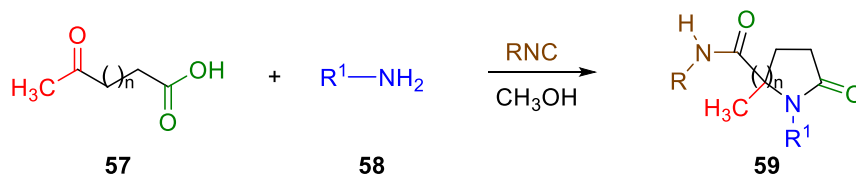
¹⁹ Bossio, R.; Marcos, C.F.; Marcaccini, S.; Pepino, R. Studies on Isocyanides and Related Compounds. An Unusual Synthesis of Functionalized Succinimides. *Synthesis.* **1997**, *12*, 1389–1390.

²⁰ Marcaccini, S.; Pepino, R.; A facile synthesis of 2,5-diketopiperazines based on isocyanide chemistry. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2727–2728.



Esquema 8. Ciclación en aductos de Ugi desde su posición peptídica.

Además de la formación de β -lactamas **50**, en un reporte se indica la obtención de lactamas de 5 a 8 miembros mediante una reacción Ugi-4C-3CR (reacción de Ugi de tres componentes–cuatro centros), una modificación a la reacción de Ugi, en este caso, donde la función ceto y ácido carboxílico están en un mismo reactivo, es decir, se emplean cetoácidos **57** (Esquema 9).²¹



Esquema 9. Obtención de lactamas empleando una reacción de Ugi.

²¹ Harriman, C. G. Synthesis of Small and Medium Sized 2,2-disubstituted Lactamas Via the ‘intramolecular’ Three Component Ugi Reaction. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5591–5594.

4. Objetivos

General.

Desarrollar y optimizar una metodología de síntesis para la obtención de análogos estructurales de la cotinina, a partir de reactivos de fácil acceso y con un mínimo de etapas empleando como reacción clave la reacción multicomponente de Ugi.

Específicos.

1.- Obtener mediante la reacción de multicomponentes de Ugi un compuesto que sirva como reactivo en una transformación posterior hacia la obtención de un análogo de cotinina.

2.- Encontrar las condiciones óptimas de reacción para la transformación del aducto de Ugi sintetizado del objetivo 1, en un análogo de cotinina.

3.- Sintetizar diferentes aductos de Ugi y someterlos a las condiciones óptimas encontradas para su transformación posterior a fin de evaluar el alcance de la metodología.

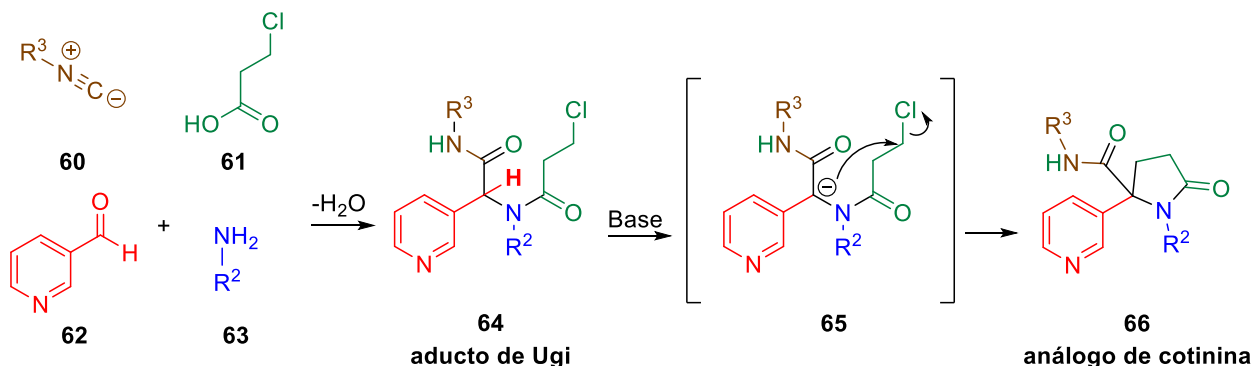
4.- Llevar a cabo la caracterización estructural de los productos y posibles intermediarios obtenidos mediante métodos espectroscópicos (RMN, IR) y espectrométricos (EM)

5. Estrategia de síntesis.

En los ejemplos ya mostrados se hace uso de la posición α al grupo carboxamida del aducto de la reacción de Ugi-4CR. Una vez que este sitio es desprotonado, puede actuar como nucleófilo y atacar ciertas posiciones electrofílicas en la formación de compuestos heterocíclicos.

De especial interés es la formación del anillo de γ -lactama. Si el aducto de Ugi tuviera un sitio electrofílico tal que al ser atacado por el anión de la posición α al grupo carboxamida, se propiciará la reacción de lactamización, con la ventaja de que el aducto de Ugi ya incorpora el anillo de piridina. De manera semejante a los aductos de Ugi sintetizados en la metodología para la síntesis de análogos de nicotina, se obtendrá entonces un análogo estructural a la cotinina.

Un buen sitio pensado para llevar a cabo el ataque nucleofílico podría ser un carbono (sp^3) primario unido a un átomo de halógeno como grupo saliente, como lo sería la parte en el aducto de Ugi proveniente del ácido 3-cloropropanoico. El ácido sería indispensable que fuese de tres carbonos para la formación final del ciclo de 5 miembros lactámico. En el Esquema 10 se plantea la estrategia de síntesis a utilizar en la formación de análogos de cotinina mediante una reacción de Ugi-4CR.



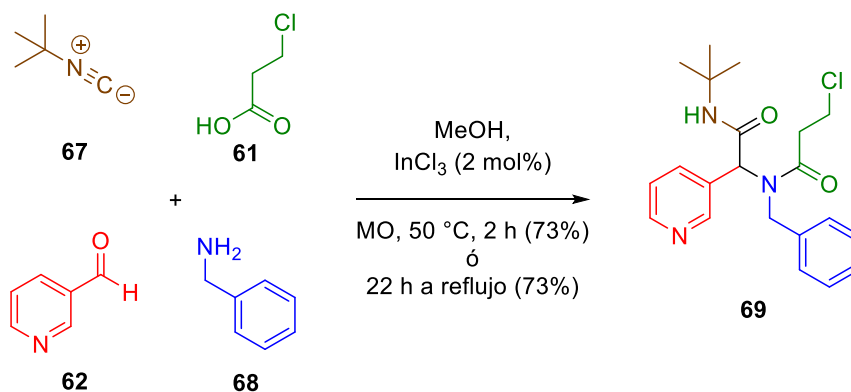
Esquema 10. Estrategia propuesta para la síntesis de análogos de cotinina.

6. Resultados y discusión

6.1 Síntesis del aducto de Ugi modelo.

De acuerdo con el esquema de síntesis planteado para la obtención de análogos de cotinina, el primer paso consistió en la obtención de los aductos de Ugi correspondientes. Para tal fin, en la reacción Ugi-4CR, además del ácido 3-cloropropanoico **61** y del 3-piridincarboxialdehído **62**, se empleó *t*-butilisocianuro **67**, un isocianuro sencillo y comercialmente disponible y bencilamina **68** como la amina primaria. Se utilizó un eq de cada uno de los reactivos en cantidades calculadas para una escala 1 milimolar.

Se utilizó metanol como disolvente al ser ya indicado como un disolvente comúnmente empleado en la síntesis de aductos de Ugi, además de cantidades catalíticas de InCl_3 , de acuerdo con el mecanismo de una reacción típica de Ugi, ayudaría en la formación de la imina, el primer paso del mecanismo y el uso de radiación por microondas (MO) como fuente de calentamiento Esquema 11.



Esquema 11. Síntesis del aducto de Ugi modelo.

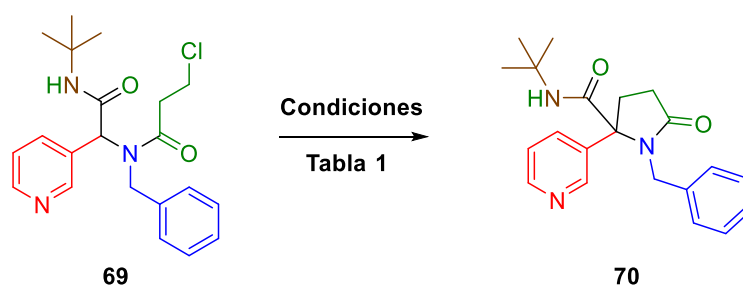
En esta primera síntesis se obtuvo el aducto de Ugi, referenciado de aquí en adelante como el aducto de Ugi modelo **69**, con un buen rendimiento.

Para comprobar la efectividad del calentamiento por microondas se realizó un experimento empleando en su lugar un calentamiento a reflujo mediante un baño de aceite, obteniendo un rendimiento también del 73% aunque después de 22 horas de calentamiento.

6.2 Ciclación de aducto de Ugi modelo.

Una vez obtenido el aducto de Ugi modelo, se exploró un conjunto de disolventes, bases, fuentes de calentamiento y tiempos de reacción para encontrar las mejores condiciones para la reacción de ciclación u obtención del anillo de γ -lactama cuyos resultados se encuentran reportados en la Tabla 1.

Tabla 1. Condiciones para la reacción de ciclación del aducto de Ugi modelo.



Entrada	Disolvente	Base (eq)	T (°C), fuente de calentamiento	Tiempo (h)	Rendimiento %
1	THF	Cs ₂ CO ₃ (10)	50, MO	0.5	-
2	THF	<i>t</i> -BuOK (1.0)	25, ta	1.0	-
3	THF	<i>t</i> -BuOK (2.5)	25, ta	1.5	30
4	CH ₃ CN	<i>t</i> -BuOK (2.0)	110, MO	1.0	66
5	CH ₃ CN	<i>t</i> -BuOK (2.0)	110, MO	2.0	78
6	CH ₃ CN	DBU (2.0)	110, MO	1.0	50
7	CH ₃ CN	DBU (2.0)	110, MO	3.0	47
8	DMF	DBU (1.0)	110, MO	1.0	66
9	DMF	DBU (2.0)	110, MO	2.0	76
10	DMF	DBU (2.0)	110, MO	3.0	77

De acuerdo con la estrategia de síntesis, Esquema 10, inicialmente se pensó en un posible mecanismo polar tipo S_N2 para la reacción de ciclación entre la posición α al grupo carboxamida, una vez desprotonada, y el carbono (sp^3) primario enlazado al cloro.

De ahí el empleo de disolventes apróticos de mediana a moderada polaridad (THF, CH_3CN y DMF) en condiciones anhidras para resaltar el carácter nucleofílico de la posición α al grupo carboxamida, una vez desprotonada, y el empleo de bases fuertes no nucleofílicas (Cs_2CO_3 , t -BuOK, DBU) para desprotonar esa posición y al mismo tiempo impedir su participación como nucleófilo en el mecanismo S_N2 .

En los experimentos iniciales se probó Cs_2CO_3 (10 eq) y t -BuOK (1.0 eq) en THF (Tabla 1, entrada 1 y 2). Sin embargo, la reacción de ciclación no ocurrió. Sorprendentemente al incrementar el número de equivalentes de t -BuOK a 2.5 se generó el análogo de cotinina esperado a temperatura ambiente aunque con bajo rendimiento (30%, entrada 3). Cuando se utilizó t -BuOK (2.0 eq) en CH_3CN a 110 °C (MO) se obtuvo el producto deseado con 66% de rendimiento (entrada 4). Consecuentemente, al incrementar el tiempo de reacción bajo las mismas condiciones produjo mejores rendimientos (78%, entrada 5). De manera similar, la base DBU fue evaluada en CH_3CN aunque probó ser menos efectiva para la transformación deseada (entradas 6 y 7). El uso de DMF como disolvente y de DBU como la base (entradas 8-10) generó resultados similares a aquellos obtenidos en las entradas 4 y 5.

Con estos resultados se decidió utilizar t -BuOK en CH_3CN como las condiciones estándar (Tabla 1, entrada 5) para aplicarlos en diferentes aductos de Ugi sintetizados posteriormente. Además de que en este caso se obtiene el mejor rendimiento para la reacción de ciclación, fue más fácil durante el proceso de purificación evaporar el disolvente CH_3CN de la mezcla de reacción que eliminar la DMF.

6.3 Espectroscopia del aducto de Ugi y el producto ciclado.

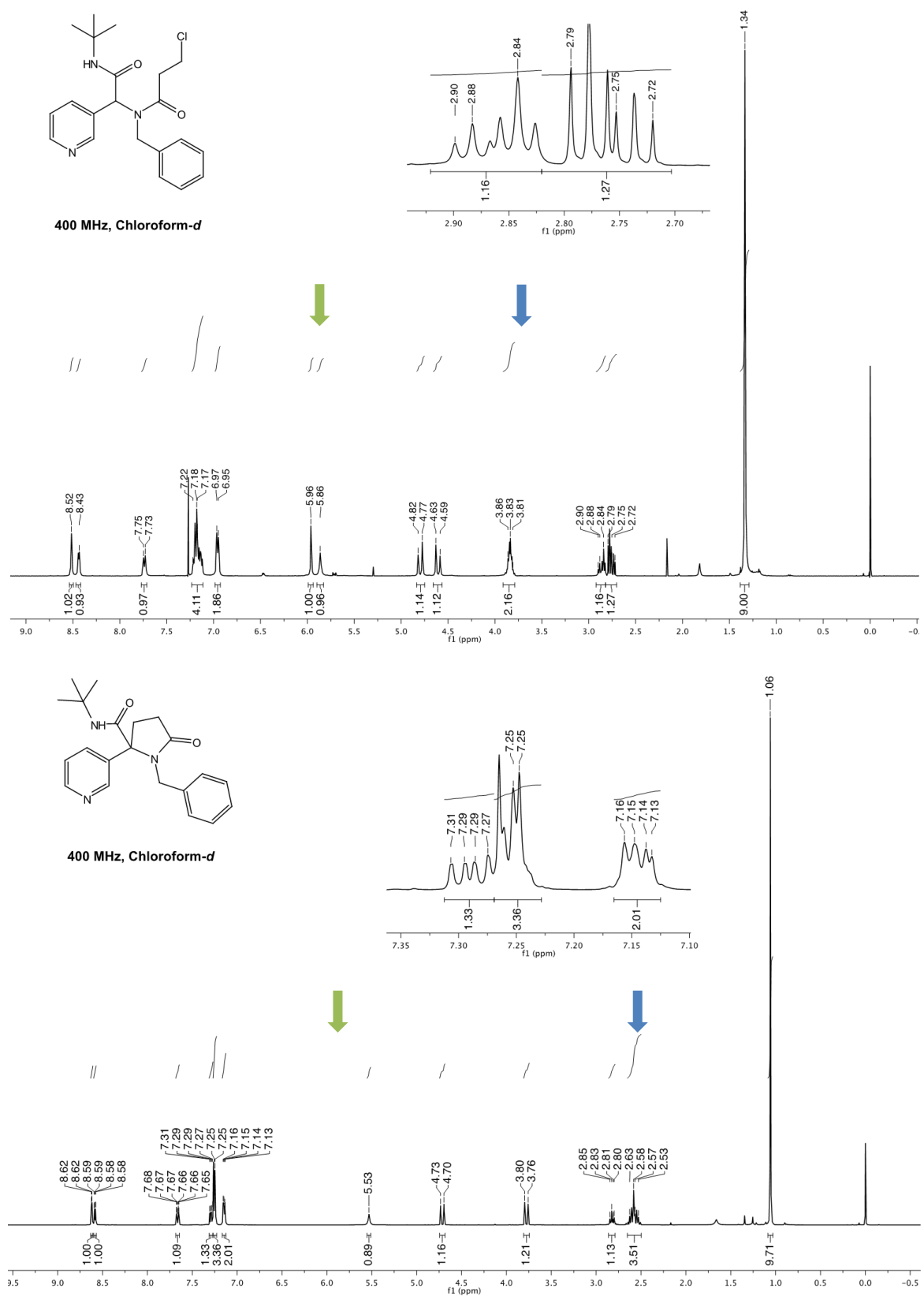


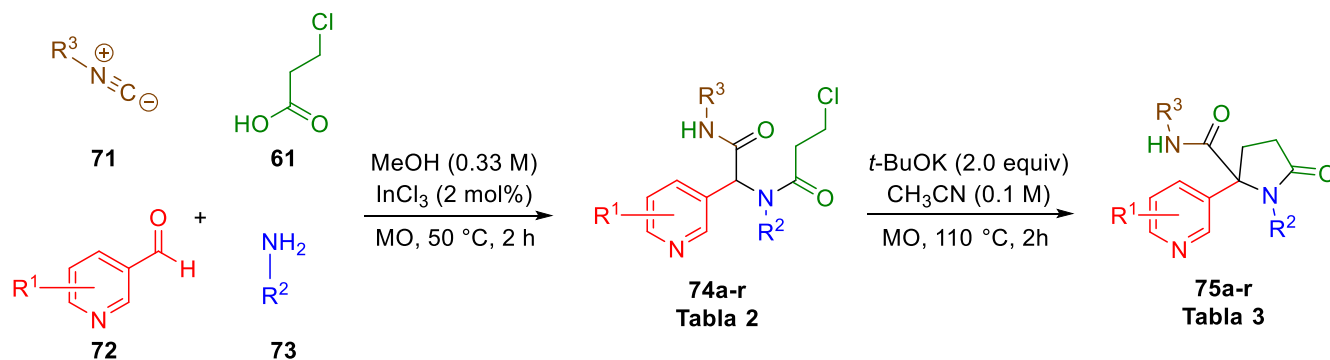
Figura 4. Espectros de RMN ^1H para el aducto de Ugi **70** y el correspondiente producto ciclado.

El espectro de RMN ^1H para el aducto de Ugi modelo muestra una señal a 1.34 ppm que integra para nueve protones y corresponde al grupo *t*-butilo. Un par de multipletes en 2.90-2.83 ppm y en 2.79-2.72 ppm que integran para un protón cada uno y que corresponden a los dos protones del grupo metileno β al átomo de cloro. Un multiplete en 3.87-3.81 que integra para 2 protones que corresponden al grupo metileno α al átomo de cloro. Un par de dobletes en 4.80 y 4.61 ppm que integran para un protón cada uno y que corresponden al grupo metileno unido al grupo fenilo. Una señal en 5.86 ppm que integra para un protón que corresponde al protón unido al nitrógeno de la parte *t*-butilamino. Una señal a 5.96 ppm que integra para un protón y que corresponde al único protón enlazado al carbono de la posición α al grupo carboxamida. También, se observan las señales correspondientes a los sistemas aromáticos derivados del grupo fenilo y del anillo de piridina.

Al hacer una comparación con el espectro de RMN ^1H del correspondiente producto ciclado, los cambios más importantes que se observan son la desaparición de la señal para el protón de la posición α al grupo carboxamida (flecha verde) y el corrimiento a valores bajos de desplazamiento químico para las señales de los protones que anteriormente estaban en el carbono α al átomo de cloro (flecha azul).

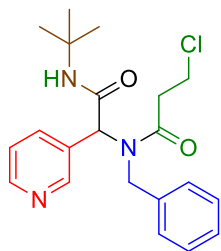
6.4 Síntesis de diferentes aductos de Ugi y su posterior ciclación.

Después de obtener el aducto de Ugi modelo y de tener optimizadas las condiciones para su posterior reacción de ciclación, se aplicaron tales condiciones con diferentes 3-piridin-carboxialdehidos **72**, aminas **73** e isonitrilos **71** sustituidos y ácido 3-cloropropanoico **61** en todos los casos, tratando de cumplir con el objetivo de analizar el efecto que tendrían diferentes sustituyentes dentro de las condiciones óptimas de la metodología propuesta (Esquema 12).

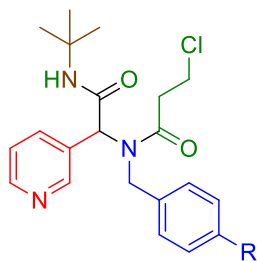


Esquema 12. Esquema de reacción utilizado para la síntesis de diferentes aductos de Ugi y su posterior reacción de ciclación.

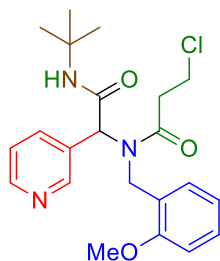
Tabla 2. Aductos de Ugi sintetizados.



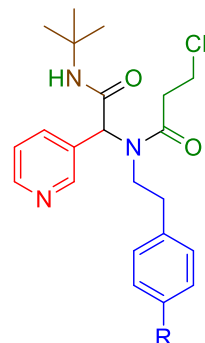
74a, 73%



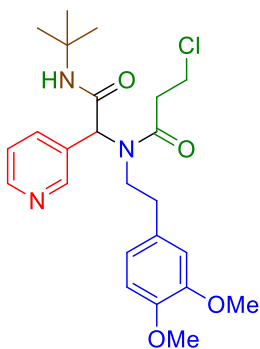
74b, R= Cl, 75%
74c, R= OMe, 68%



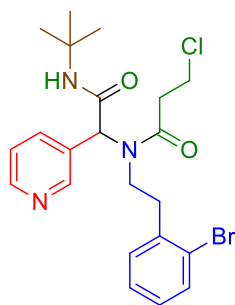
74d, 59%



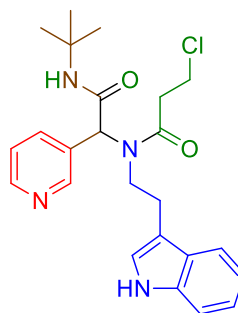
74e, R= H, 40%
74f, R= Cl, 52%



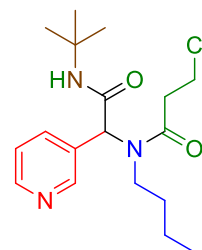
74g, 63%



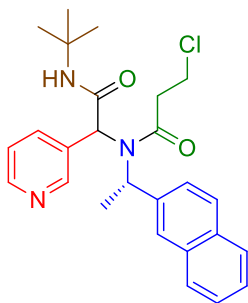
74h, 55%



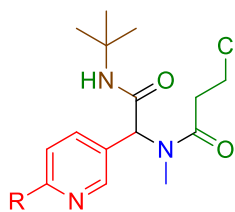
74i, 57%



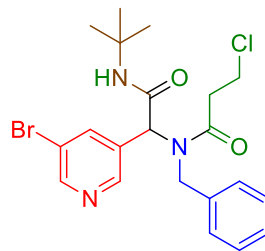
74j, 85%



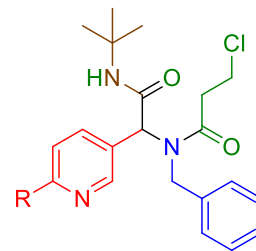
74k, 40%



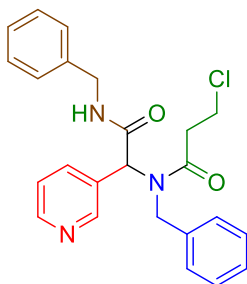
74l, R=H, 62%
74m, R=Cl, 36%



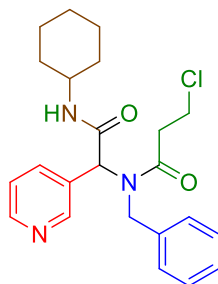
74n, 50%



74o, R= OMe, 67%
74p, R= Cl, 57%

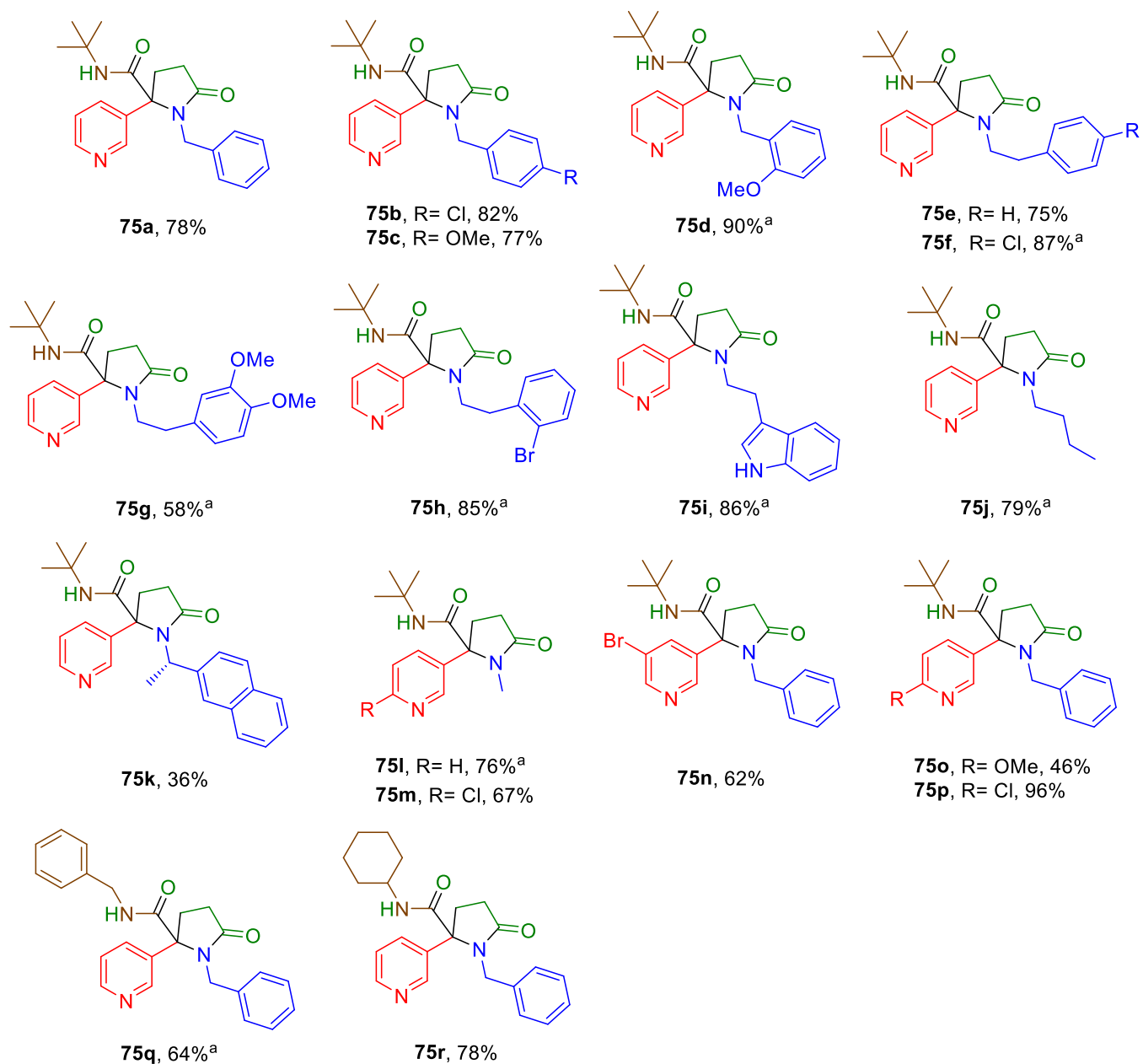


74q, 66%



74r, 78%

Tabla 3. Aductos de Ugi ciclados (análogos de cotinina).



^a Tiempo de reacción para la ciclación: 10 min.

Inicialmente, la naturaleza de la amina fue evaluada encontrando que varios aductos de Ugi derivados de bencilaminas (**74 a-d**) y de feniletilaminas (**74 e-h**) dieron los correspondientes análogos de cotinina (**75 a-h**) con rendimientos de buenos a excelentes (59-90%). De manera similar, los aductos de Ugi que soportan una amina heteroaromática o alifática tal como la triptamina **74i** y n-butilamina **74j** dieron los productos de ciclación exitosamente, **75i** y **75j** (86 y 79 % respectivamente).

El uso de una amina ópticamente activa (S)-(—)-1-(2-naftil)etilamina para el aducto **74k** resultó en una mezcla diastereomérica (1:1.8) del producto **75k** (36% de rendimiento).

Esta metodología también permite introducir el grupo N-metilo en el correspondiente análogo de manera rápida. Los aductos **74l** y **74m** derivados de la metilamina dieron los correspondientes análogos **75l** y **75m** con buen rendimiento (76 y 67 % respectivamente).

Con respecto a la parte heteroaromática de los aductos de Ugi **74n-p**, se encontró que grupos donadores de electrones (6-OMe) y grupos sustractores de electrones (5-Br, 6-Cl) tiene una fuerte influencia en la formación del núcleo de γ -lactama. El rendimiento para el producto ciclado es mayor con grupos sustractores de electrones **75n** y **75p** que con donadores **75o** (62, 96 y 46% respectivamente). El efecto sustractor de electrones ayudaría estabilizando el anión formado en la posición α al grupo carboxamida cuando este sitio se desprotona.

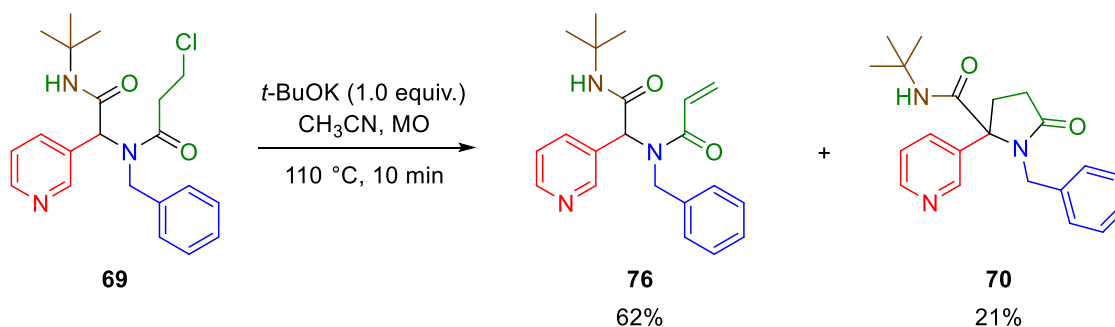
Además, otros isocianuros tales como el bencil y ciclohexilisocianuro, **74q** y **74r**, también fueron probados en esta metodología dando buenos resultados, **75q** y **75r**, (64 y 78 % respectivamente).

En algunos casos durante la reacción de ciclación de los diferentes aductos de Ugi, al terminar el tiempo de 2 h de reacción en microondas, después de analizar por cromatografía en capa fina la mezcla de reacción antes de comenzar el proceso de purificación, se observó una gran cantidad de productos de reacción comparándolos con los otros casos en los que generalmente se observaba además del producto principal uno o dos subproductos más. En tales casos lo que se hizo fue reducir el tiempo de reacción a 10 min. enfocándose después en aislar y purificar el producto mayoritario.

6.5 Intermediario en la reacción de ciclación del aducto de Ugi modelo.

Durante los experimentos para optimizar las condiciones de ciclación del aducto de Ugi modelo, al realizar un seguimiento por cromatografía en capa fina de la mezcla de reacción, se observó que una señal para uno de los productos de reacción, R_f 0.16 (AcOEt-hexano 8:2), disminuía su intensidad al aumentar los tiempos de reacción.

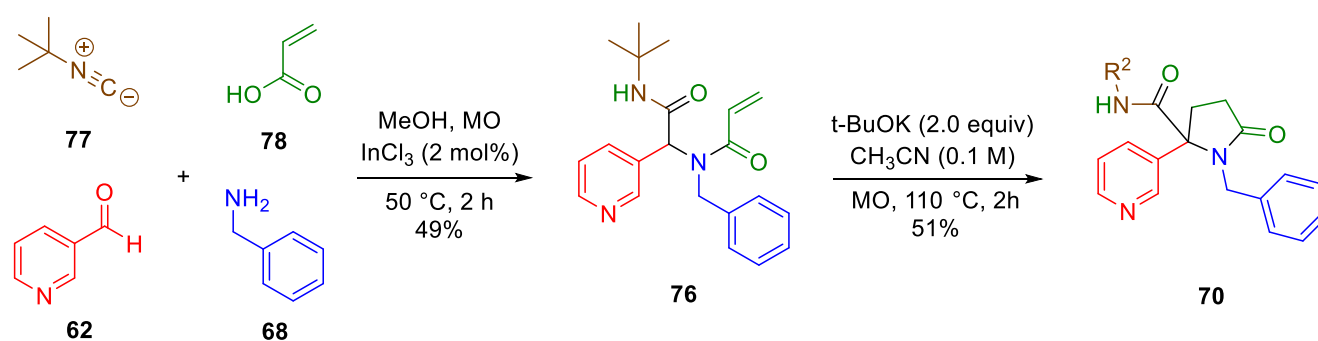
Para tratar de identificar tal producto, se llevó a cabo un experimento para la reacción de ciclación del aducto de Ugi modelo aplicando un menor tiempo de reacción (10 min.) y un eq de *t*-BuOK. En estas condiciones después de purificar y caracterizar tal producto, este correspondió al indicado como **76** del Esquema 13.



Esquema 13. Condiciones para la reacción de ciclación para aislar un posible intermediario.

El producto encontrado **76** se deriva al parecer de una β -eliminación de HCl del aducto de Ugi modelo. Junto con la información de que la intensidad de su mancha en c.c.f. disminuye al aumentar el tiempo de reacción, se pensó en que este producto podría estarse convirtiendo después en el producto ciclado dentro del medio de reacción, es decir, estaría actuando como un intermediario en la reacción de ciclación.

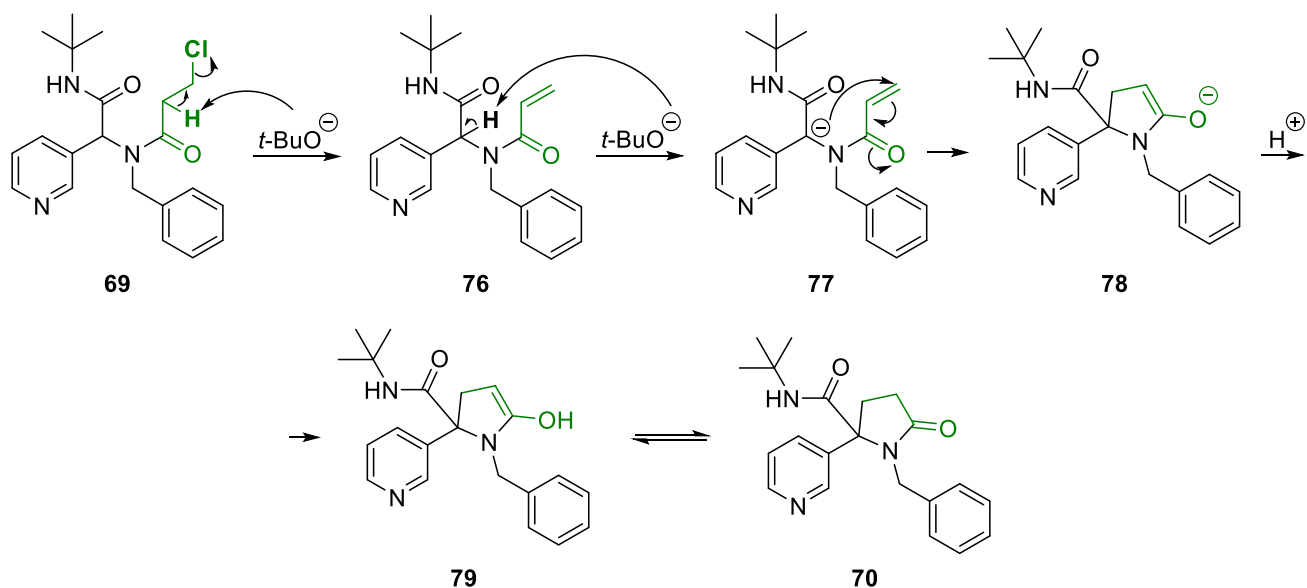
Para tratar de comprobar esta hipótesis se planteó una reacción de ciclación para **76**. El compuesto **76** también puede sintetizarse como un aducto de Ugi al utilizar el ácido 2,3-propenoico **78**. El resultado final resultó ser positivo (Esquema 14), es decir, el producto **76** también da el mismo producto ciclado del aducto de Ugi modelo **70** y participa entonces como un intermediario en la reacción de ciclación.



Esquema 14. Síntesis de **76** mediante una reacción de Ugi y su posterior reacción de ciclación.

6.6 Mecanismo de la reacción de ciclación del aducto de Ugi modelo.

Además del posible mecanismo S_N2 planteado originalmente en el esquema de síntesis para la reacción de ciclación del aducto de Ugi (Esquema 10), otro mecanismo para esta reacción que tiene en cuenta al compuesto **76** actuando como un intermediario en este proceso se ilustra en la Esquema 15.



Esquema 15. Mecanismo plausible para la reacción de ciclación del aducto de Ugi modelo.

El proceso para pasar desde la forma alqueno del aducto de Ugi **76** a su forma de lactama **70** puede ser descrito rápidamente como una cicloisomerización 5-*endo-trig* mediada por una base.

En el mecanismo del Esquema 15, primero ocurre una β-eliminación de HCl para formar el alqueno, bajo las mismas condiciones básicas ocurre la desprotonación de la posición α al grupo carboxamida y el ataque desde esa posición hacia el alqueno, el carbono β al grupo carbonilo (este paso es visto como una adición de Michael) para dar después de la protonación y tautomería del enol, el producto deseado.

7. Conclusiones

Se desarrolló una metodología de síntesis que se aplicó en la obtención de compuestos estructuralmente análogos a la cotinina. Dicha metodología involucra dos etapas de reacción: una reacción de multicomponentes de Ugi-4CR y una posterior reacción de ciclación mediada por una base.

La metodología propuesta para la síntesis de tales análogos es rápida, eficiente y parte de reactivos comerciales de fácil acceso.

En la primera etapa de síntesis que consiste en la reacción de multicomponentes Ugi-4CR aunque está limitada al uso del ácido 3-cloropropanoico, diferentes sustituyentes pueden ser incorporados en el aducto de Ugi a partir de los otros tres reactivos ya sea el aldehído, la amina o el isocianuro. El subproducto en esta reacción es únicamente un eq de H₂O por cada eq de aducto de Ugi obtenido. Los rendimientos van desde moderados a buenos (36 - 85%).

En la segunda etapa de síntesis se explota la reactividad de la posición α al grupo carboxamida del aducto de Ugi una vez que este sitio es desprotonado por una base para después llevar a cabo una reacción de ciclación. Los rendimientos en esta parte van desde el 36 al 96%.

Durante la reacción de ciclación del aducto de Ugi se logró el aislamiento y caracterización de un compuesto que actúa como intermediario dando lugar a la descripción de un mecanismo plausible de reacción para esta parte de la síntesis.

Los resultados obtenidos en esta tesis formaron parte una publicación reportada en la revista *Organic & Biomolecular Chemistry*, DOI: 10.1039/c5ob01170a.

8. Sección experimental

8.1 Información general.

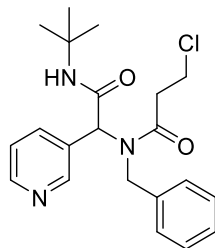
Todos los reactivos y disolventes fueron obtenidos de Sigma Aldrich y utilizados sin una purificación. Los disolventes CH₃CN y DMF fueron secados con CaH₂ y almacenados sobre malla molecular de 4 Å; el THF fue secado sobre sodio metálico en presencia de benzofenona bajo atmósfera de N₂. El MeOH sobre magnesio/yodo y almacenado sobre malla molecular de 4 Å. El progreso de las reacciones fue monitoreado por c.c.f. sobre placas de silica gel Kieselgel 60 F254. Los compuestos fueron detectados por visualización bajo lámpara de luz ultravioleta (254 nm) o usando reveladores de vainillina y ácido fosfomolibdico. La cromatografía en columna flash fue llevada a cabo utilizando silica gel 60 (230-400 mesh) Macherey-Nagel. Los espectros de RMN fueron adquiridos en los espectrómetros Agilent MR (400 MHz) y Agilent Unity Inova (300 MHz) utilizando TMS como estándar interno. Las constantes de acoplamiento en RMN ¹H fueron determinadas asumiendo un comportamiento de primer orden. Las reacciones asistidas por microondas fueron realizadas utilizando un equipo CEM Discover SynthesisTM Unit (CEM Corp., Matthews, NC) usando un sistema monomodal de matraz abierto. Los puntos de fusión (p.f.) fueron determinados en un instrumento de Fisher-Johns y no fueron corregidos. Los espectros de masas de alta resolución fueron tomados en un equipo Jeol SX-102A. Los espectros de infrarrojo fueron tomados en un espectrómetro Perkin-Elmer Spectrum 400 FT-IR/FIR con la técnica de ATR.

8.2 Datos espectroscópicos de los aductos de Ugi.

Procedimiento general: Síntesis de los aductos de Ugi 74a-r.

Una solución de ácido 3-cloropropanoico (1.0 eq.), 3-piridincarboxialdehído (1.0 eq.), una amina (1.0 eq.), un isocianuro (1.0 eq.) y cloruro de Indio (III) (2 mol%) en MeOH anhidro (0.33M) fue calentada en un vial a 50 °C bajo radiación de microondas (100 W) por 2 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna flash.

***N*-bencil-*N*-(2-(*tert*-butilamino)-2-oxo-1-(piridin-3-il)etil)-3-cloropropanamida**



74a

Usando el procedimiento general, este compuesto fue obtenido como un sólido de color blanco (73% de rendimiento) en escala 1.0 mmol después de su purificación por cromatografía en columna flash (AcOEt), R_f 0.40 (AcOEt), p.f.: 136-138 °C.

IR ν (cm⁻¹): 3278, 2967, 1669, 1628, 1547, 1146, 1422, 1407, 1360, 1218, 940, 796, 711, 693, 597.

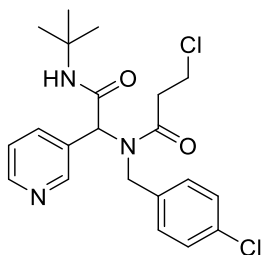
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.52 (s, 1H), 8.44 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.23-7.10 (m, 4H), 6.96 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 5.96 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.80 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 3.87-3.81 (m, 2H), 2.90-2.83 (m, 1H), 2.79-2.72 (m, 1H), 1.34 (s, 9H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171.9, 167.8, 151.0, 149.7, 137.2, 136.6, 130.9, 128.8, 127.5, 126.0, 123.4, 60.8, 52.1, 49.9, 40.2, 36.9, 28.7.

EMBR (IE): 252 (28), 251 (32), 197 (52), 192 (16), 161 (34), 107 (38), 91 (100).

EMAR (FAB⁺, M⁺) calculado para C₂₁H₂₇ClN₃O₂: [M+1] 388.1792, encontrado: 388.1798.

***N*-(2-(*tert*-butilamino)-2-oxo-1-(piridin-3-il)etil)-3-cloro-*N*-(4-clorobencil)-propanamida**



74b

Usando el procedimiento general, este compuesto fue obtenido como un sólido de color blanco (75% de rendimiento) en escala 1.0 mmol después de su purificación por cromatografía en columna flash (AcOEt-hexano 1:1), R_f 0.30 (AcOEt-hexano 1:1), p.f.: 124-126 °C.

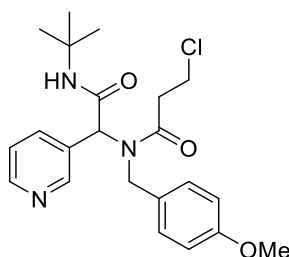
IR ν (cm⁻¹): 3224, 3052, 2964, 1677, 1646, 1555, 1424, 1364, 1222, 1197, 1090, 1014, 798, 714.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.55 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.73 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.18-7.16 (m, 3H), 6.90 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.01 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.77 (d, J = 18.1 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 18.1 Hz, 1H), 3.89-3.78 (m, 2H), 2.86-2.78 (m, 1H), 2.75-2.67 (m, 1H), 1.34 (s, 9H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171.8, 167.7, 150.8, 149.8, 137.2, 135.3, 133.3, 130.9, 128.9, 127.3, 123.5, 60.4, 52.2, 49.2, 40.1, 36.9, 28.7.

EMAR (FAB⁺, M⁺) calculado para C₂₁H₂₆Cl₂N₃O₂: [M+1] 422.1402, encontrado: 422.1396.

***N*-(2-(*tert*-butilamino)-2-oxo-1-(piridin-3-il)etil)-3-cloro-*N*-(4-metoxibencil)-propanamida**



74c

Usando el procedimiento general, este compuesto fue obtenido como un sólido de color amarillo (68% de rendimiento) en escala 1.0 mmol después de su purificación por cromatografía en columna flash (AcOEt-hexano 8:2), R_f 0.35 (AcOEt), p.f.: 122-124 °C.

IR ν (cm⁻¹): 3249, 3225, 3055, 2962, 1674, 1643, 1611, 1563, 1514, 1423, 1255, 1199, 1174, 1029, 821, 719, 547.

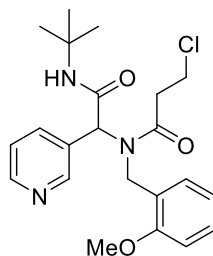
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.51 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 7.9, 4.7 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.73 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.86 (s, 2H), 4.71 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 3.86-3.80 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.89-2.82 (m, 1H), 2.80-2.73 (m, 1H), 1.32 (s, 9H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171.8, 167.8, 159.0, 150.8, 149.5, 137.3, 131.2, 128.4, 127.4, 123.4, 114.3, 61.1, 55.4, 52.0, 49.7, 40.2, 37.0, 28.7.

EMBR (IE): 227 (6), 192 (24), 190 (20), 161 (10), 136 (23), 121 (100), 107 (17).

EMAR (FAB⁺, M⁺) calculado para C₂₁H₂₉ClN₃O₃: [M+1] 418.1897, encontrado: 418.1887.

***N*-(2-(*tert*-butilamino)-2-oxo-1-(piridin-3-il)etil)-3-cloro-*N*-(2-metoxibencil)propanamida**



74d

Usando el procedimiento general, este compuesto fue obtenido como un sólido de color amarillo palido (59% de rendimiento) en escala 1.0 mmol después de su purificación por cromatografía en columna flash (AcOEt-hexano 6:4), R_f 0.30 (AcOEt-hexano 6:4), p.f.: 120-122 °C.

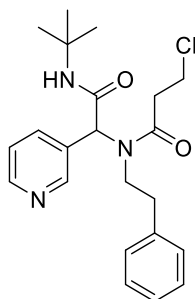
IR ν (cm⁻¹): 3253, 3227, 3052, 2965, 1648, 1641, 1554, 1466, 1418, 1364, 1281, 1247, 1193, 1106, 1029, 943, 801, 752, 714, 549.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.45 (s, 1H), 8.42 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (td, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 6.84 (td, J = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 4.69 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 3.92-3.80 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.91 (td, J = 6.4, 1.5 Hz, 2H), 1.30 (s, 9H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171.5, 167.7, 156.7, 150.7, 149.4, 137.2, 131.2, 129.1, 128.1, 124.1, 123.2, 120.7, 110.3, 61.9, 55.3, 51.8, 46.6, 40.2, 36.7, 28.7.

EMAR (FAB⁺, M⁺) calculado para C₂₂H₂₉ClN₃O₃: [M+1] 418.1897, encontrado: 418.1902.

***N*-(2-(*tert*-butilamino)-2-oxo-1-(piridin-3-il)etil)-3-cloro-*N*-feniletilpropanamida**



74e

Usando el procedimiento general, este compuesto fue obtenido como un sólido de color blanco (40% de rendimiento) en escala 1.0 mmol después de su purificación por

cromatografía en columna flash (AcOEt-CH₂Cl₂ 1:1), *R_f* 0.55 (AcOEt-CH₂Cl₂ 1:1), p.f.: 118-120 °C.

IR ν (cm⁻¹): 3310, 3064, 2967, 1682, 1652, 1639, 1549, 1422, 1363, 1295, 1259, 1218, 1164, 1027, 959, 755, 709, 699, 550, 502.

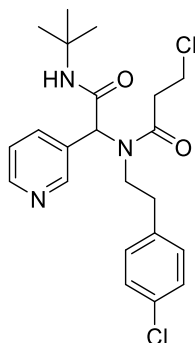
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.65 (s, 1H), 8.62 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 7.27-7.17 (m, 3H), 6.96 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 6.03 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 3.86 (td, *J* = 6.4, 2.4 Hz, 2H), 3.56 (ddd, *J* = 10.2, 6.4, 3.6 Hz, 2H), 2.90 (dt, *J* = 16.0, 6.5 Hz, 1H), 2.84-2.70 (m, 2H), 2.33 (ddd, *J* = 13.4, 9.8, 6.4 Hz, 1H), 1.36 (s, 9H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171.1, 167.9, 150.9, 149.8, 137.6, 137.1, 131.5, 128.9, 128.6, 127.0, 123.7, 60.8, 52.0, 48.5, 40.4, 36.4, 36.4, 28.7.

EMBR (IE): 401 (2), 302 (14), 265 (40), 220 (28), 211 (100), 175 (74), 121 (24), 105 (54), 92 (18), 55 (30).

EMAR (FAB⁺, M⁺) calculado para C₂₂H₂₉ClN₃O₂: [M+1] 402.1948, encontrado: 402.1940.

***N*-(2-(*tert*-butilamino)-2-oxo-1-(piridin-3-il)etil)-3-cloro-*N*-(4-clorofenilet)-propanamida**



74f

Usando el procedimiento general, este compuesto fue obtenido como un sólido de color blanco (52% de rendimiento) en escala 1.0 mmol después de su purificación por cromatografía en columna flash (AcOEt-hexano 6:4), *R_f* 0.35 (AcOEt-hexano 6:4), p.f.: 154-156 °C.

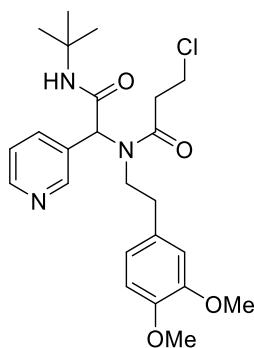
IR ν (cm⁻¹): 3311, 2965, 1652, 1638, 1547, 1478, 1454, 1423, 1367, 1254, 1225, 1163, 1027, 847, 810, 711, 517, 425.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.65 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.63 (dd, *J* = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 7.86 (dt, *J* = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 7.35 (ddd, *J* = 7.9, 4.8, 0.9 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.90 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.00 (s, 1H), 5.95 (s, 1H), 3.88 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.57-3.44 (m, 2H), 2.98-2.66 (m, 3H), 2.38-2.24 (m, 1H), 1.36 (s, 9H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171.0, 167.9, 150.9, 149.9, 137.0, 136.1, 132.8, 131.4, 130.0, 129.0, 123.7, 60.6, 52.1, 48.2, 40.3, 36.4, 35.8, 28.7.

EMAR (FAB⁺, M⁺) calculado para C₂₂H₂₈Cl₂N₃O₂: [M+1] 436.1559, encontrado: 436.1560.

***N*-(2-(*tert*-butilamino)-2-oxo-1-(piridin-3-il)etil)-3-cloro-*N*-(3,4-dimetoxifeniletil)-propanamida**



74g

Usando el procedimiento general, este compuesto fue obtenido como un sólido de color blanco (63% de rendimiento) en escala 1.0 mmol después de su purificación por cromatografía en columna flash (AcOEt-hexano 8:2), *R_f* 0.30 (AcOEt-hexano 6:4), p.f.: 121-123 °C.

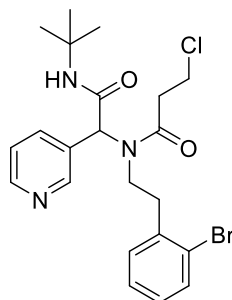
IR ν (cm⁻¹): 3320, 2966, 2936, 1647, 1635, 1545, 1516, 1422, 1259, 1233, 1158, 1139, 1028, 941, 802, 713, 623, 550.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.66 (s, 1H), 8.62 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.87 (dt, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.35 (ddd, *J* = 8.1, 4.8, 0.9 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.53 (dd, *J* = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 3.86 (td, *J* = 6.5, 2.1 Hz, 2H), 3.83 (s, 6H), 3.61-3.47 (m, 2H), 2.93-2.65 (m, 3H), 2.31 (ddd, *J* = 13.7, 9.7, 6.2 Hz, 1H), 1.36 (s, 9H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171.1, 168.0, 150.9, 149.8, 149.2, 148.0, 137.1, 131.5, 130.2, 123.6, 120.6, 112.0, 111.6, 61.0, 56.1, 52.0, 48.7, 40.4, 36.4, 36.0, 28.7.

EMAR (FAB⁺, M⁺) calculado para C₂₄H₃₃ClN₃O₄: [M+1] 462.2160, encontrado: 462.2155.

***N*-(2-bromofeniletíl)-*N*-(2-(*tert*-butilamino)-2-oxo-1-(piridin-3-il)etil)-3-cloropropanamida**



74h

Usando el procedimiento general, este compuesto fue obtenido como un sólido de color naranja pálido (55% de rendimiento) en escala 1.0 mmol después de su purificación por cromatografía en columna flash (AcOEt-hexano 4:6), R_f 0.30 (AcOEt-hexano 4:6), p.f.: 114-116 °C.

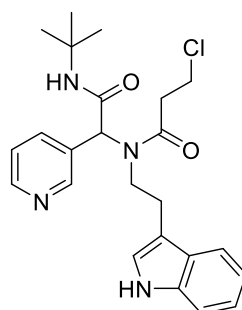
IR ν (cm⁻¹): 3299, 2970, 1654, 1643, 1555, 1471, 1421, 1364, 1261, 1220, 1166, 1027, 959, 755, 709, 659, 552, 444.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.68 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.63 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.36 (ddd, J = 8.0, 4.8, 0.8 Hz, 1H), 7.19 (td, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.07 (td, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 3.92-3.85 (m, 2H), 3.65-3.47 (m, 2H), 3.09-2.87 (m, 3H), 2.52 (ddd, J = 13.2, 10.7, 5.7 Hz, 1H), 1.37 (s, 9H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171.4, 168.0, 150.8, 149.7, 137.3, 137.2, 133.0, 131.5, 131.1, 128.8, 128.1, 124.2, 123.7, 60.8, 52.0, 46.6, 40.4, 36.7, 36.4, 28.7.

EMAR (FAB⁺, M⁺) calculado para C₂₂H₂₈BrClN₃O₂: [M+1] 480.1053, encontrado: 480.1049.

***N*-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-*N*-(2-(*tert*-butilamino)-2-oxo-1-(piridin-3-il)etil)-3-cloropropanamida**



74i

Usando el procedimiento general, este compuesto fue obtenido como un sólido de color blanco (57% de rendimiento) en escala 1.0 mmol después de su purificación por cromatografía en columna flash (AcOEt-hexano 85:15), R_f 0.30 (AcOEt-hexano 8:2), p.f.: 174-176 °C.

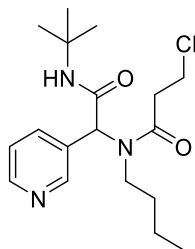
IR ν (cm⁻¹): 3309, 2216, 2966, 1651, 1637, 1550, 1452, 1425, 1359, 1259, 1224, 1167, 1126, 1029, 819, 736, 708, 668, 567.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.66 (s, 1H), 8.60 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.36-7.29 (m, 2H), 7.18 (dd, J = 8.3, 6.9 Hz, 1H), 7.11 (td, J = 7.4, 6.8, 1.1 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 3.86 (td, J = 6.4, 2.7 Hz, 2H), 3.74-3.59 (m, 2H), 2.97-2.78 (m, 3H), 2.59 (ddd, J = 15.1, 10.1, 5.8 Hz, 1H), 1.36 (s, 9H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171.3, 168.1, 150.9, 149.7, 137.1, 136.3, 131.6, 127.0, 123.7, 122.5, 122.2, 119.8, 118.4, 112.0, 111.5, 61.4, 52.0, 47.8, 40.5, 36.4, 28.8, 26.0.

EMAR (FAB⁺, M⁺) calculado para C₂₄H₃₀ClN₄O₂: [M+1] 441.2057, encontrado: 441.2054.

***N*-butil-*N*-(2-(*tert*-butilamino)-2-oxo-1-(piridin-3-il)etil)-3-cloropropanamida**



74j

Usando el procedimiento general, este compuesto fue obtenido como un sólido de color blanco (85% de rendimiento) en escala 1.0 mmol después de su purificación por cromatografía en columna flash (AcOEt-hexano 7:3), R_f 0.30 (AcOEt-hexano 7:3), p.f.: 95-97 °C.

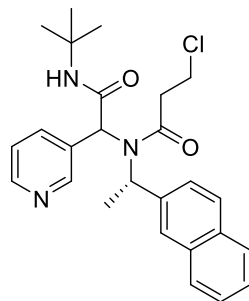
IR ν (cm⁻¹): 3296, 2961, 2932, 1647, 1625, 1549, 1460, 1417, 1222, 1123, 723, 713, 656, 609.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.59 (s, 2H), 7.84 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 3.89 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.34 (ddd, J = 9.7, 6.1, 3.0 Hz, 2H), 3.01-2.78 (m, 2H), 1.60-1.40 (m, 1H), 1.35 (s, 9H), 1.26-0.96 (m, 3H), 0.79 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171.0, 168.1, 150.5, 149.5, 137.0, 131.6, 123.6, 61.2, 51.9, 47.1, 40.4, 36.4, 32.0, 28.7, 20.1, 13.6.

EMAR (FAB⁺, M⁺) calculado para C₁₈H₂₉ClN₃O₂: [M+1] 354.1948, encontrado: 354.1939.

***N*-(2-(*tert*-butilamino)-2-oxo-1-(piridin-3-il)etil)-3-cloro-*N*-((*S*)-1-(naftalen-2-il)etil)propanamida**



74k

Usando el procedimiento general, este compuesto fue obtenido como un sólido de color blanco (40% de rendimiento) en escala 1.0 mmol después de su purificación por cromatografía en columna flash (AcOEt-hexano 1:1), *R_f* 0.25 (AcOEt-hexano 1:1), p.f.: 72-74 °C.

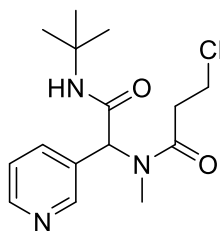
IR ν (cm⁻¹): 3426, 3212, 3049, 2969, 1677, 1634, 1509, 1450, 1423, 1364, 1221, 1150, 803, 780, 708.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.97 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.76-7.61 (m, 4H), 7.53-7.28 (m, 4H), 7.20 (dt, *J* = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 6.61 (dd, *J* = 7.9, 4.7 Hz, 1H), 5.89 (q, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.39 (s, 1H), 4.15 (ddd, *J* = 16.2, 10.2, 7.0 Hz, 1H), 3.98 (dt, *J* = 11.4, 5.9 Hz, 1H), 3.50 (dt, *J* = 16.3, 7.0 Hz, 1H), 3.23 (dt, *J* = 16.4, 6.0 Hz, 1H), 1.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.41-1.32 (m, 3H), 1.22 (s, 9H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170.0, 168.1, 149.3, 148.4, 135.9, 133.7, 133.6, 132.0, 131.6, 130.0, 129.0, 126.7, 126.0, 125.7, 125.0, 122.7, 122.5, 62.6, 53.6, 51.7, 40.2, 36.8, 28.6, 18.1.

EMAR (FAB⁺, M⁺) calculado para C₂₆H₃₁ClN₃O₂: [M+1] 452.2105, encontrado: 452.2114.

***N*-(2-(*tert*-butilamino)-2-oxo-1-(piridin-3-il)etil)-3-cloro-*N*-metilpropanamida**



74l

Usando el procedimiento general, este compuesto fue obtenido como un sólido de color amarillo pálido (62% de rendimiento) en escala 1.0 mmol después de su purificación por cromatografía en columna flash (AcOEt-hexano 6:4), R_f 0.30 (AcOEt-hexano 6:4), p.f.: 119-121 °C.

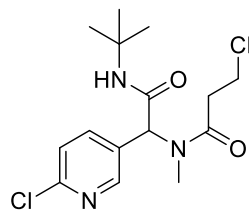
IR ν (cm^{-1}): 3213, 3042, 2962, 1685 1629, 1561, 1478, 1424, 1405, 1361, 1317, 1223, 1121, 800, 711, 644, 593, 555.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.59 (dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz, 1H), 8.56 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.74 (dddd, $J = 8.0, 2.4, 1.7, 0.7$ Hz, 1H), 7.33 (ddd, $J = 8.0, 4.8, 0.9$ Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 3.87 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.99-2.80 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 1.37 (s, 9H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171.1, 167.7, 150.5, 149.7, 136.9, 131.2, 123.6, 58.5, 52.1, 40.0, 36.5, 32.6, 28.8.

EMAR (FAB $^+$, M $^+$) calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{ClN}_3\text{O}_2$: [M+1] 312.1479, encontrado: 312.1482.

***N*-(2-(*tert*-butilamino)-1-(6-cloropiridin-3-il)-2-oxoetil)-3-cloro-*N*-metil-propanamida**



74m

Usando el procedimiento general, este compuesto fue obtenido como un sólido de color blanco (36% de rendimiento) en escala 1.0 mmol después de su purificación por cromatografía en columna flash (AcOEt-hexano 4:6), R_f 0.30 (AcOEt-hexano 4:6), p.f.: 114-116 °C.

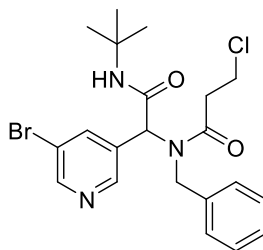
IR ν (cm^{-1}): 3300, 2975, 2952, 1687, 1627, 1585, 1548, 1459, 1418, 1402, 1386, 1361, 1329, 1268, 1221, 1103, 956, 941, 808, 672, 630.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.35 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.73 (ddd, $J = 8.4, 2.7, 0.7$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 8.4, 0.8$ Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 3.87 (td, $J = 6.6, 1.6$ Hz, 2H), 2.98-2.81 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 1.37 (s, 9H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171.3, 167.3, 151.6, 150.4, 139.8, 130.1, 124.4, 57.8, 52.2, 40.1, 36.5, 32.6, 28.8.

EMAR (FAB $^+$, M $^+$) calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$: [M+1] 346.1089, encontrado: 346.1083.

***N*-bencil-*N*-(1-(5-bromopiridin-3-il)-2-(*tert*-butilamino)-2-oxoetil)-3-cloro-propanamida**



74n

Usando el procedimiento general, este compuesto fue obtenido como un sólido de color blanco (50% de rendimiento) en escala 1.0 mmol después de su purificación por cromatografía en columna flash (AcOEt-hexano 8:2), R_f 0.40 (AcOEt-hexano 8:2), p.f.: 172-173 °C.

IR ν (cm⁻¹): 3287, 3053, 2964, 1670, 1627, 1549, 1449, 1433, 1413, 1359, 1235, 1216, 1102, 1019, 745, 736, 723, 695, 651, 630, 516.

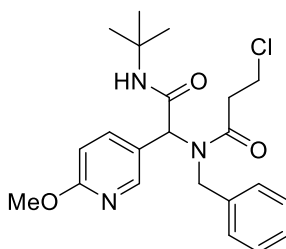
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.48 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.87 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.27-7.17 (m, 3H), 6.99 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 5.91 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.82 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 3.93-3.80 (m, 2H), 2.93-2.77 (m, 2H), 1.34 (s, 9H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171.8, 167.1, 150.7, 148.8, 139.9, 136.3, 132.6, 128.9, 127.8, 126.1, 120.6, 60.3, 52.2, 50.1, 40.3, 36.8, 28.7.

EMBR (IE): 368 (6), 367 (5), 277 (46), 275 (44), 272 (12), 241 (26), 239 (27), 187 (18), 185 (20), 91 (100).

EMAR (FAB⁺, M⁺) calculado para C₂₁H₂₆ BrClN₃O₂: [M+1] 466.0897, encontrado: 466.0903.

***N*-bencil-*N*-(2-(*tert*-butilamino)-1-(6-metoxipiridin-3-il)-2-oxoetil)-3-cloro-propanamida**



74o

Usando el procedimiento general, este compuesto fue obtenido como un sólido de color blanco (67% de rendimiento) en escala 1.0 mmol después de su purificación por cromatografía en columna flash (AcOEt-hexano 1:1), R_f 0.30 (AcOEt-hexano 1:1), p.f.: 146-147 °C.

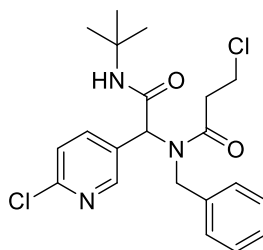
IR ν (cm⁻¹): 3283, 3061, 2959, 2972, 1667, 1632, 1607, 1546, 1496, 1448, 1393, 1358, 1280, 1234, 1165, 1018, 537, 826, 727, 694, 591, 524.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.07 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 7.25-7.11 (m, 3H), 6.97 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 6.57 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.77 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 3.90-3.77 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.89-2.81 (m, 1H), 2.76-2.69 (m, 1H), 1.33 (s, 9H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171.8, 168.3, 164.2, 148.5, 140.0, 137.0, 128.7, 127.4, 126.1, 123.5, 110.9, 60.4, 53.7, 52.0, 49.7, 40.2, 37.0, 28.7.

EMAR (FAB⁺, M⁺) calculado para C₂₂H₂₉ClN₃O₃: [M+1] 418.1897, encontrado: 418.1891.

***N*-bencil-*N*-(2-(*tert*-butilamino)-1-(6-cloropiridin-3-il)-2-oxoetil)-3-cloropropanamida**



74p

Usando el procedimiento general, este compuesto fue obtenido como un sólido de color blanco (57% de rendimiento) en escala 1.0 mmol después de su purificación por cromatografía en columna flash (AcOEt-hexano 3:7), R_f 0.45 (AcOEt-hexano 3:7), p.f.: 140-142 °C.

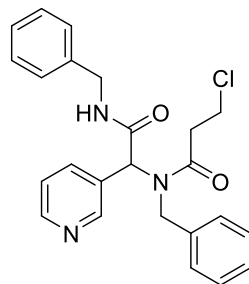
IR ν (cm⁻¹): 3273, 3066, 2968, 2968, 2919, 1671, 1632, 1554, 1447, 1434, 1414, 1221, 1232, 1105, 720, 695.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.29 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.3, 2.6 Hz, 1H), 7.26-7.20 (m, 3H), 7.15 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 7.0, 2.2 Hz, 2H), 5.88 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.79 (d, J = 17.6 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 3.92-3.79 (m, 2H), 2.92-2.74 (m, 2H), 1.33 (s, 9H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171.7, 167.2, 151.4, 150.7, 139.9, 136.2, 129.8, 128.8, 127.7, 126.0, 123.9, 60.1, 52.0, 50.0, 40.1, 36.7, 28.5.

EMAR (FAB⁺, M⁺) calculado para C₂₁H₂₆Cl₂N₃O₂: [M+1] 422,1402, encontrado: 422.1403.

***N*-bencil-*N*-(2-(bencilamino)-2-oxo-1-(piridin-3-il)etil)-3-cloropropanamida**



74q

Usando el procedimiento general, este compuesto fue obtenido como un sólido de color blanco (66% de rendimiento) en escala 1.0 mmol después de su purificación por cromatografía en columna flash (AcOEt-hexano 6:4), R_f 0.30 (AcOEt-hexano 6:4), p.f.: 80-82 °C. (Debido a efectos dinámicos el espectro de RMN ^1H para este compuesto fue obtenido como una mezcla de rotámeros. Aún realizando experimentos a temperaturas variables estos condujeron a resultados insatisfactorios, por ello los desplazamientos químicos de este compuesto están reportados como intervalos).

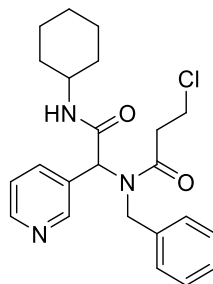
IR ν (cm^{-1}): 3210, 3029, 2927, 1645, 1527, 1496, 1452, 1423, 1359, 1234, 1200, 1081, 1028, 730, 696, 624, 604.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , 25 °C) δ (ppm): 9.51-8.32 (m, 3H) 8.13-6.24 (m, 11H), 6.07-5.49 (m, 1H), 5.08-4.19 (m, 5H), 3.86-2.68 (m, 4H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171.9, 168.5, 150.9, 149.6, 137.7, 137.5, 136.3, 130.7, 128.8, 128.6, 128.1, 127.9, 127.6, 126.1, 123.5, 60.7, 50.2, 43.9, 40.1, 36.9.

EMAR (FAB $^+$, M $^+$) calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{ClN}_3\text{O}_2$: [M+1] 422.1635, encontrado: 422.1645.

***N*-bencil-3-cloro-*N*-(2-(ciclohexilamino)-2-oxo-1-(piridin-3-il)etil)propanamida**



74r

Usando el procedimiento general, este compuesto fue obtenido como un sólido de color blanco (78% de rendimiento) en escala 1.0 mmol después de su purificación por

cromatografía en columna flash (AcOEt-hexano 7:3), R_f 0.40 (AcOEt-hexano 7:3), p.f.: 108-110 °C.

IR ν (cm⁻¹): 3269, 3085, 2963, 2853, 1639, 1560, 1419, 1363, 1196, 947, 715, 567, 536.

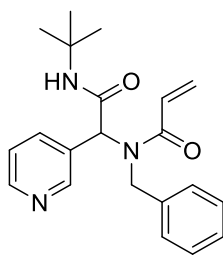
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.51 (s, 1H), 8.44 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.25-7.11 (m, 4H), 6.98 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 5.96 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.78 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 3.83 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.80-3.72 (m, 1H), 2.92-2.67 (m, 2H), 1.94-1.80 (m, 2H), 1.70-1.57 (m, 3H), 1.38-1.27 (m, 2H), 1.18-1.03 (m, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171.7, 167.3, 150.7, 149.4, 137.3, 136.3, 130.8, 128.7, 127.4, 125.9, 123.3, 60.6, 50.0, 48.8, 40.1, 36.8, 32.8, 32.7, 25.4, 24.7, 24.7.

EMBR (IE): 251 (32), 218 (24), 197 (42), 161 (24), 107 (28), 91 (100), 55 (25).

EMAR (FAB⁺, M⁺) calculado para C₂₃H₂₉ClN₃O₂: [M+1] 414.1948, encontrado: 414.1960.

***N*-bencil-*N*-(2-(*tert*-butilamino)-2-oxo-1-(piridin-3-il)etil)acrilamida**



76

Una solución de ácido acrílico (1.0 eq.), 3-piridincarboxialdehído (1.0 eq.), bencilamina (1.0 eq.), *t*-butilisocianuro (1.0 eq.) y cloruro de Indio (III), (2 mol%), en MeOH anhidro (0.33 M) fue calentada en un vial a 50 °C bajo radiación de microondas (100 W) por 2h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna flash para dar un sólido de color amarillo palido con un rendimiento del 49% en escala 1.0 mmol, (AcOEt-hexano 8:2), R_f 0.16 (AcOEt-hexano 8:2), p.f.: 55-57 °C.

IR ν (cm⁻¹): 3315, 3060, 2966, 2919, 1680, 1644, 1604, 1546, 1452, 1420, 1362, 1256, 1220, 1196, 1028, 977, 943, 797, 729, 712, 695, 624, 570, 458.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.52 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25-7.07 (m, 4H), 6.96 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 6.47 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.03 (s, 2H), 5.76-5.67 (m, 1H), 4.86 (d, J = 17.9 Hz, 1H), 4.68 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 1.32 (s, 9H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 168.0, 150.9, 149.5, 137.3, 137.1, 131.1, 130.2, 128.7, 127.9, 127.4, 126.1, 123.3, 60.6, 52.0, 49.8, 28.7.

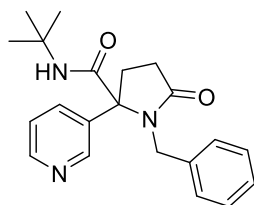
EMAR (FAB⁺, M⁺) calculado para C₂₁H₂₆N₃O₂: [M+1] 352.2025, encontrado: 352.2025.

9.3 Datos espectroscópicos de los análogos de cotinina.

Procedimiento general: Síntesis de los análogos de cotinina 75a-r.

A una solución del correspondiente aducto de Ugi 74 a-r (1.0 eq.) en CH₃CN (0.1 M) se le añadió *t*-BuOK (2.0 eq.). La mezcla resultante fue calentada en un vial a 110 °C bajo radiación de microondas (100 W) por 2h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura de ambiente y se concentró bajo presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía en columna flash.

1-bencil-*N*-(*tert*-butil)-5-oxo-2-(piridin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida



75a

Usando el procedimiento general, este compuesto fue obtenido como un sólido de color blanco (78% de rendimiento) en escala 0.1 mmol después de su purificación por cromatografía en columna flash (AcOEt), *R_f* 0.16 (AcOEt), p.f.: 130-132 °C.

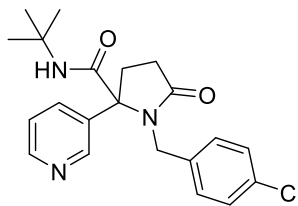
IR ν (cm⁻¹): 3299, 3039, 2967, 1669, 1528, 1435, 1406, 1275, 1218, 1153, 1087, 970, 836, 781, 713, 698, 668.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.62 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.59 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.67 (ddd, *J* = 8.2, 2.5, 1.6 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 8.3, 4.6 Hz, 1H), 7.27-7.24 (m, 3H), 7.14 (dd, *J* = 6.8, 2.9 Hz, 2H), 5.53 (s, 1H), 4.71 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 3.78 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 2.90-2.76 (m, 1H), 2.66-2.47 (m, 3H), 1.06 (s, 9H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 176.6, 169.9, 150.0, 149.7, 137.5, 136.1, 134.6, 129.3, 128.8, 128.2, 123.4, 73.6, 51.9, 45.8, 35.6, 29.5, 28.1.

EMAR (FAB⁺, M⁺) calculado para C₂₁H₂₆N₃O₂: [M+1] 352.2025, encontrado: 352.2034.

***N*-(*tert*-butil)-1-(4-clorobencil)-5-oxo-2-(piridin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida**



75b

Usando el procedimiento general, este compuesto fue obtenido como un sólido de color amarillo palido (82% de rendimiento) en escala 0.1 mmol después de su purificación por cromatografía en columna flash (AcOEt), R_f 0.30 (AcOEt), p.f.: 144-146 °C.

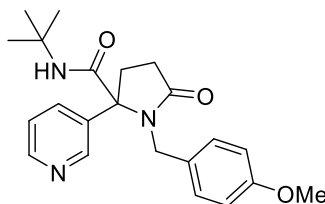
IR ν (cm⁻¹): 3340, 2959, 2924, 1687, 1667, 1519, 1492, 1389, 1277, 1227, 1148, 1088, 1016, 965, 889, 836, 810, 797, 711, 616.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.61-8.56 (m, 2H), 7.61 (ddd, J = 8.1, 2.5, 1.6 Hz, 1H), 7.30-7.23 (m, 1H), 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.47 (s, 1H), 4.54 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 2.85-2.77 (m, 1H), 2.64-2.50 (m, 3H), 1.16 (s, 9H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 176.4, 169.7, 149.8, 149.8, 135.9, 134.4, 133.8, 129.9, 129.1, 123.5, 73.3, 52.2, 45.2, 34.9, 29.4, 28.3.

EMAR (FAB⁺, M⁺) calculado for C₂₁H₂₅ClN₃O₂: [M+1] 386.1635, encontrado 386.1634.

***N*-(*tert*-butil)-1-(4-metoxibencil)-5-oxo-2-(piridin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida**



75c

Usando el procedimiento general, este compuesto fue obtenido como un sólido de color blanco (77% de rendimiento) en escala 0.1 mmol después de su purificación por cromatografía en columna flash (AcOEt), R_f 0.20 (AcOEt), p.f.: 108-110 °C.

IR ν (cm⁻¹): 3397, 3321, 2967, 2837, 1670, 1511, 1455, 1391, 1244, 1175, 1028, 834, 812, 749, 712, 665, 514.

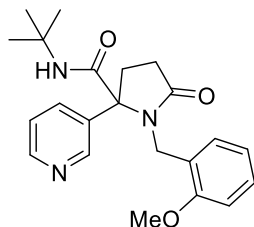
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.61 (s, 1H), 8.58 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.66 (ddd, J = 8.1, 2.5, 1.6 Hz, 1H), 7.30 (ddd, J = 8.2, 4.7, 0.8 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.58 (s, 1H), 4.65 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.64 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 2.84-2.76 (m, 1H), 2.61-2.49 (m, 3H), 1.07 (s, 9H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 176.6, 170.0, 159.6, 150.0, 149.6, 136.2, 134.6, 130.3, 129.5, 123.5, 114.6, 73.6, 55.5, 51.8, 45.1, 35.8, 29.6, 28.2.

EMBR (IE): 381 (2), 281 (30), 121 (100).

EMAR (FAB⁺, M⁺) calculado para C₂₂H₂₈N₃O₃: [M+1] 382.2131, encontrado: 382.2122.

***N*-(*tert*-butil)-1-(2-metoxibencil)-5-oxo-2-(piridin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida**



75d

Usando el procedimiento general (tiempo de reacción de ciclación: 10 min.), este compuesto fue obtenido como un sólido de color amarillo palido (90% de rendimiento) en escala 0.2 mmol después de su purificación por cromatografía en columna flash (AcOEt), *R_f* 0.25 (AcOEt), p.f.: 74-76 °C.

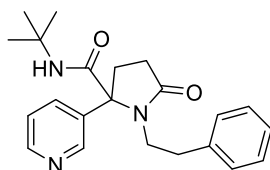
IR ν (cm⁻¹): 3306, 2972, 2928, 1688, 1523, 1493, 1462, 1420, 1387, 1361, 1280, 1242, 1218, 1170, 1113, 1027, 808, 753, 722, 580.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.65 (dd, *J* = 2.6, 0.9 Hz, 1H), 8.57 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.71 (ddd, *J* = 8.1, 2.5, 1.6 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.32-7.26 (m, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 6.92 (td, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.66 (s, 1H), 4.67 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 3.96 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.96-2.79 (m, 1H), 2.71-2.38 (m, 3H), 1.02 (s, 9H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 176.9, 169.7, 157.0, 150.0, 149.3, 136.1, 135.1, 130.9, 129.5, 125.3, 123.0, 121.4, 110.5, 73.6, 55.0, 51.6, 39.3, 36.2, 29.6, 28.0.

EMAR (FAB⁺, M⁺) calculado para C₂₂H₂₈N₃O₃: [M+1] 382.2131, encontrado: 382.2127.

***N*-(*tert*-butil)-5-oxo-1-feniletil-2-(piridin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida**



75e

Usando el procedimiento general, este compuesto fue obtenido como un sólido de color amarillo palido (75% de rendimiento) en escala 0.1 mmol después de su purificación por cromatografía en columna flash (AcOEt), R_f 0.25 (AcOEt), p.f.: 74-76 °C.

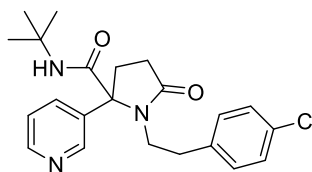
IR ν (cm^{-1}): 3325, 3159, 2973, 1686, 1652, 1516, 1392, 1357, 1222, 1150, 1001, 758, 715, 704, 645, 581, 464.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): δ 8.66 (s, 2H), 7.68 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.26–7.13 (m, 3H), 6.98 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 5.60 (s, 1H), 3.41 (ddd, $J = 13.3, 11.8, 5.1$ Hz, 1H), 3.24 (ddd, $J = 13.5, 11.8, 5.2$ Hz, 1H), 2.88–2.77 (m, 2H), 2.60–2.46 (m, 3H), 2.38 (td, $J = 12.2, 5.2$ Hz, 1H), 1.40 (s, 9H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 175.5, 170.1, 149.7, 149.5, 138.4, 135.7, 135.4, 128.8, 128.7, 126.7, 123.7, 73.2, 52.6, 45.0, 34.5, 33.8, 29.7, 28.8.

EMAR (FAB $^+$, M $^+$) calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2$: [M+1] 366.2182, encontrado: 366.2181.

***N*-(*tert*-butil)-1-(4-clorofeniletil)-5-oxo-2-(piridin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida**



75f

Usando el procedimiento general (tiempo de reacción de ciclación: 10 min.), este compuesto fue obtenido como un sólido de color blanco (87% de rendimiento), en escala 0.2 mmol, después de su purificación por cromatografía en columna flash (AcOEt), R_f 0.20 (AcOEt), p.f.: 159-161 °C.

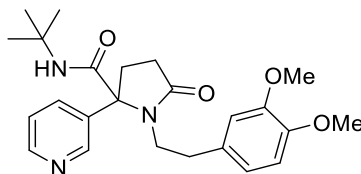
IR ν (cm^{-1}): 3354, 2972, 2934, 1685, 1656, 1492, 1508, 1389, 1366, 1359, 1329, 1222, 1151, 1091, 1017, 850, 812, 727, 717, 621, 516.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.67-8.62 (m, 2H), 7.64 (ddd, $J = 8.1, 2.5, 1.6$ Hz, 1H), 7.36 (ddd, $J = 8.0, 4.8, 0.8$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.55 (s, 1H), 3.40 (ddd, $J = 13.5, 11.4, 5.1$ Hz, 1H), 3.21 (ddd, $J = 13.5, 11.3, 5.5$ Hz, 1H), 2.89-2.67 (m, 2H), 2.62-2.44 (m, 3H), 2.43-2.27 (m, 1H), 1.40 (s, 9H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 175.5, 170.0, 150.0, 149.5, 136.8, 135.4, 135.2, 132.4, 130.1, 128.8, 123.7, 73.0, 52.6, 44.7, 33.8, 33.6, 29.6, 28.8.

EMAR (FAB $^+$, M $^+$) calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{ClN}_3\text{O}_2$: [M+1] 400.1792, encontrado: 400.1795.

***N*-(*tert*-butil)-1-(3,4-dimetoxifeniletil)-5-oxo-2-(piridin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida**



75g

Usando el procedimiento general (tiempo de reacción de ciclación: 10 min.), este compuesto fue obtenido como un sólido de color amarillo palido (58% de rendimiento), en escala 0.2 mmol, después de su purificación por cromatografía en columna flash (AcOEt), R_f 0.20 (AcOEt), p.f.: 86-88 °C.

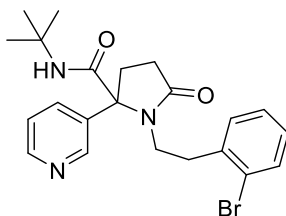
IR ν (cm⁻¹): 3412, 3316, 3103, 2998, 2979, 1688, 1654, 1538, 1515, 1456, 1389, 1349, 1259, 1234, 1147, 1022, 858, 827, 712, 634, 620, 565, 456.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.68-8.65 (m, 1H), 8.64 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.67 (ddd, J = 8.1, 2.6, 1.6 Hz, 1H), 7.35 (ddd, J = 8.1, 4.8, 0.8 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.49 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.41 (ddd, J = 13.5, 11.4, 5.2 Hz, 1H), 3.21 (ddd, J = 13.6, 11.5, 5.3 Hz, 1H), 2.89-2.71 (m, 2H), 2.63-2.46 (m, 3H), 2.39-2.27 (m, 1H), 1.40 (s, 9H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 175.5, 170.1, 149.8, 149.7, 149.1, 147.8, 135.6, 135.2, 131.0, 123.6, 120.6, 112.0, 111.4, 73.2, 56.0, 56.0, 52.5, 45.1, 34.1, 33.7, 29.7, 28.8.

EMAR (FAB⁺, M⁺) calculado para C₂₄H₃₂N₃O₄: [M+1] 426.2393, encontrado: 426.2397.

1-(2-bromofeniletil)-*N*-(*tert*-butil)-5-oxo-2-(piridin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida



75h

Usando el procedimiento general (tiempo de reacción de ciclación: 10 min.), este compuesto fue obtenido como un sólido de color amarillo palido (85% de rendimiento), en escala 0.1 mmol, después de su purificación por cromatografía en columna flash (AcOEt), R_f 0.25 (AcOEt), p.f.: 151-153 °C.

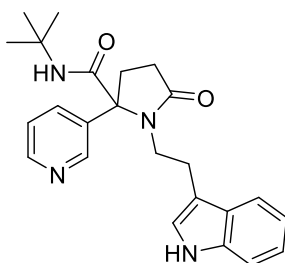
IR ν (cm⁻¹): 3565, 3320, 2971, 2934, 1688, 1644, 1520, 1452, 1396, 1357, 1219, 1151, 1122, 1025, 819, 760, 712, 639, 448.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.66 (dd, *J* = 2.6, 0.8 Hz, 1H), 8.62 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.68 (ddd, *J* = 8.1, 2.6, 1.6 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.33 (ddd, *J* = 8.1, 4.8, 0.8 Hz, 1H), 7.23-7.11 (m, 2H), 7.04 (ddd, *J* = 7.9, 7.0, 2.1 Hz, 1H), 5.63 (s, 1H), 3.45 (ddd, *J* = 13.3, 11.0, 4.7 Hz, 1H), 3.20 (ddd, *J* = 13.2, 10.9, 5.8 Hz, 1H), 2.98 (ddd, *J* = 12.7, 10.9, 4.7 Hz, 1H), 2.83-2.69 (m, 1H), 2.69-2.50 (m, 4H), 1.41 (s, 9H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 175.7, 170.3, 149.8, 138.0, 135.9, 134.8, 132.9, 131.1, 128.5, 127.8, 124.4, 123.7, 73.2, 52.6, 42.9, 34.6, 34.2, 29.8, 28.8.

EMAR (FAB⁺, M⁺) calculado para C₂₂H₂₇BrN₃O₂: [M+1] 444.1287, encontrado: 444.1293.

1-(2-(1*H*-indol-3-il)etil)-*N*-(*tert*-butil)-5-oxo-2-(piridin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida



75i

Usando el procedimiento general (tiempo de reacción de ciclación: 10 min.), este compuesto fue obtenido como un sólido de color amarillo palido (86% de rendimiento), en escala 0.1 mmol, después de su purificación por cromatografía en columna flash (MeOH-AcOEt 5:95), *R_f* 0.35 (MeOH-AcOEt 5:95), p.f.: 214-216 °C.

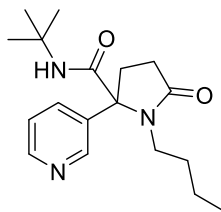
IR ν (cm⁻¹): 3308, 2964, 2927, 1689, 1649, 1523, 1450, 1391, 1361, 1222, 1232, 1152, 1143, 1096, 1009, 835, 757, 748, 712, 638, 611, 557, 427.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.71-8.68 (m, 1H), 8.62 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.68 (ddd, *J* = 8.1, 2.6, 1.6 Hz, 1H), 7.37-7.28 (m, 3H), 7.15 (ddd, *J* = 8.3, 7.0, 1.2 Hz, 1H), 7.06 (ddd, *J* = 7.9, 7.0, 1.1 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 3.51-3.32 (m, 2H), 3.04-2.92 (m, 1H), 2.85-2.74 (m, 1H), 2.66-2.50 (m, 4H), 1.33 (s, 9H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 175.8, 170.4, 149.8, 149.7, 136.3, 135.8, 135.1, 127.2, 123.5, 122.3, 122.0, 119.6, 118.9, 112.6, 111.2, 73.3, 52.4, 43.7, 34.2, 29.8, 28.7, 24.2.

EMAR (FAB⁺, M⁺) calculado para C₂₄H₂₉N₄O₂: [M+1] 405.2291, encontrado: 405.2290.

***N*-(*tert*-butil)-1-butil-5-oxo-2-(piridin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida**



75j

Usando el procedimiento general (tiempo de reacción de ciclación: 10 min.), este compuesto fue obtenido como un sólido de color amarillo pálido (79% de rendimiento), en escala 0.2 mmol, después de su purificación por cromatografía en columna flash (AcOEt), R_f 0.20 (AcOEt), p.f.: 54-56 °C.

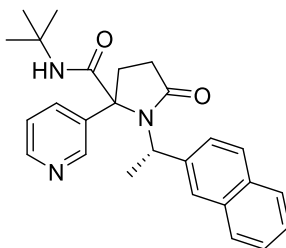
IR ν (cm⁻¹): 3299, 3323, 2964, 2933, 1661, 1534, 1454, 1393, 1365, 1276, 1219, 1132, 1025, 714, 682, 625, 565, 493.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.63-8.59 (m, 2H), 7.66 (ddd, J = 8.1, 2.5, 1.6 Hz, 1H), 7.35 (ddd, J = 8.1, 4.8, 0.9 Hz, 1H), 5.62 (s, 1H), 3.23-3.01 (m, 2H), 2.90-2.78 (m, 1H), 2.58-2.33 (m, 3H), 1.47-1.32 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.20-1.10 (m, 2H), 0.82-0.72 (m, 3H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 175.6, 170.0, 149.8, 149.5, 135.5, 123.5, 73.2, 52.5, 43.1, 34.0, 30.5, 29.6, 28.7, 20.5, 13.7.

EMAR (FAB⁺, M⁺) calculado para C₁₈H₂₈N₃O₂: [M+1] 318.2182, encontrado: 318.2184.

***N*-(*tert*-butil)-1-((*S*)-1-(naftalen-2-il)etil)-5-oxo-2-(piridin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida**



75k

Usando el procedimiento general, este compuesto fue obtenido como un aceite de color amarillo pálido (36% de rendimiento) en escala 0.2 mmol después de su purificación por cromatografía en columna flash (AcOEt), R_f 0.30 (AcOEt).

IR ν (cm⁻¹): 3566, 3391, 3058, 2969, 1967, 1655, 1655, 1597, 1577, 1511, 1446, 1317, 1275, 1175, 1150, 941, 919, 778, 763, 696, 637.

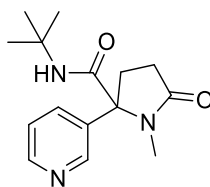
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): (Mezcla diastereomérica) 8.85 (dd, J = 2.7, 0.8 Hz, 1H), 8.71 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.44 (dd, J = 2.7, 0.9 Hz, 1H), 8.39 (dd, J = 7.3, 1.2 Hz, 1H),

7.94 (dd, $J = 4.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.88 (tdd, $J = 5.9, 2.8, 1.3$ Hz, 2H), 7.83 -7.78 (m, 12H), 7.76-7.72 (m, 1H), 7.66 (ddd, $J = 7.5, 4.2, 1.1$ Hz, 1H), 7.62-7.55 (m, 6H), 7.52-7.44 (m, 15H), 7.36 (dddd, $J = 9.2, 6.8, 5.1, 2.2$ Hz, 2H), 7.30 (ddd, $J = 8.1, 2.6, 1.6$ Hz, 1H), 6.56 (ddd, $J = 8.2, 4.8, 0.9$ Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.26 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.83 (q, $J = 7.1$ Hz, 1H), 2.89 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.84-2.60 (m, 7H), 1.88 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.60 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.34 (s, 6H), 0.56 (s, 9H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 196.9, 177.5, 176.6, 170.5, 170.1, 150.2, 150.0, 149.8, 148.8, 139.0, 138.6, 137.8, 136.5, 136.4, 135.9, 134.1, 133.4, 132.5, 130.3, 130.2, 129.7, 129.5, 129.1, 128.9, 128.4, 128.0, 127.1, 126.8, 126.6, 126.5, 126.1, 125.6, 125.5, 125.4, 123.5, 122.0, 121.7, 121.6, 77.4, 75.8, 74.8, 52.4, 51.8, 51.2, 36.5, 35.6, 35.0, 31.4, 31.2, 28.7, 27.5, 23.4, 21.0, 20.2.

EMAR (FAB $^+$, M $^+$) calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_2$: [M+1] 416.2338, encontrado: 416.2345.

***N*-(*tert*-butil)-1-metil-5-oxo-2-(piridin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida**



75I

Usando el procedimiento general (tiempo de reacción de ciclación: 10 min.), este compuesto fue obtenido como un sólido de color blanco (76% de rendimiento), en escala 0.2 mmol, después de su purificación por cromatografía en columna flash (AcOEt), R_f 0.20 (AcOEt), p.f.: 92-94 °C.

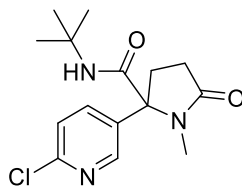
IR ν (cm^{-1}): 3297, 2965, 2997, 9663, 1535, 1452, 1420, 1384, 1360, 1277, 1255, 1218, 1160, 1120, 1025, 930, 834, 780, 714, 650, 650, 618, 551, 463.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.65-8.56 (m, 2H), 7.67 (ddd, $J = 8.1, 2.5, 1.6$ Hz, 1H), 7.36 (ddd, $J = 8.1, 4.8, 0.8$ Hz, 1H), 5.59 (s, 1H), 2.82 (ddd, $J = 12.8, 8.9, 6.3$ Hz, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.53 (dddd, $J = 11.8, 8.8, 6.7, 0.8$ Hz, 2H), 2.45-2.29 (m, 1H), 1.40 (s, 9H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 175.7, 169.5, 149.7, 148.9, 135.2, 134.9, 123.6, 72.7, 52.4, 34.2, 29.6, 28.8, 28.2.

EMAR (FAB $^+$, M $^+$) calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2$: [M+1] 276.1712, encontrado: 276.1714.

***N*-(*tert*-butil)-2-(6-cloropiridin-3-il)-1-metil-5-oxopirrolidina-2-carboxamida**



75m

Usando el procedimiento general, este compuesto fue obtenido como un sólido de color blanco (67% de rendimiento), en escala 0.2 mmol, después de su purificación por cromatografía en columna flash (AcOEt-hexano 1:1), R_f 0.15 (AcOEt-hexano 1:1), p.f.: 145-147 °C.

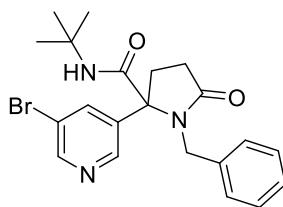
IR ν (cm⁻¹): 3285, 3057, 2967, 2928, 2928, 1693, 1665, 1537, 1384, 1363, 1282, 1219, 1155, 1119, 1103, 1014, 951, 840, 821, 764, 668, 573, 455.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.35 (dd, J = 2.8, 0.8 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.4, 0.7 Hz, 1H), 5.63 (s, 1H), 2.83-2.76 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.61-2.43 (m, 2H), 2.31 (ddd, J = 13.1, 9.0, 7.0 Hz, 1H), 1.40 (s, 9H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 175.6, 169.2, 151.6, 148.9, 138.3, 133.9, 124.4, 72.1, 52.5, 34.7, 29.5, 28.8, 28.2.

EMAR (FAB⁺, M⁺) calculado para C₁₅H₂₁ClN₃O₂: [M+1] 310.1322, encontrado: 310.1319.

1-bencil-2-(5-bromopiridin-3-il)-*N*-(*tert*-butil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida



75n

Usando el procedimiento general, este compuesto fue obtenido como un sólido de color blanco (62% de rendimiento), en escala 0.1 mmol, después de su purificación por cromatografía en columna flash (AcOEt-hexano 8:2), R_f 0.40 (AcOEt-hexano 8:2), p.f.: 182-184 °C.

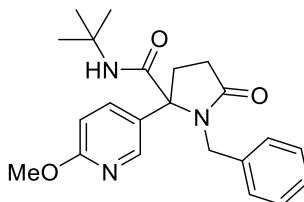
IR ν (cm⁻¹): 3312, 3035, 2975, 2965, 2918, 1671, 1523, 1405, 1366, 1348, 1348, 1269, 1215, 1154, 1115, 973, 887, 792, 774, 739, 702, 642, 593, 463.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.62 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.32-7.24 (m, 3H), 7.13 (dd, *J* = 6.8, 2.8 Hz, 2H), 5.56 (s, 1H), 4.64 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 3.92 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 2.83-2.73 (m, 1H), 2.65-2.56 (m, 2H), 2.56-2.45 (m, 1H), 1.09 (s, 9H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 176.4, 169.3, 150.7, 147.9, 138.9, 137.3, 129.3, 128.7, 128.3, 120.9, 73.0, 52.1, 46.0, 35.7, 29.4, 28.2.

EMAR (FAB⁺, M⁺) calculado para C₂₁H₂₅BrN₃O₂: [M+1] 430.1130, encontrado: 430.1139.

1-bencil-*N*-(*tert*-butil)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida



75o

Usando el procedimiento general, este compuesto fue obtenido como un sólido de color amarillo palido (46% de rendimiento), en escala 0.1 mmol, después de su purificación por cromatografía en columna flash (AcOEt-hexano 1:1), *R_f* 0.15 (AcOEt-hexano 1:1), p.f.: 114-116 °C.

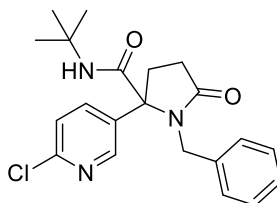
IR ν (cm⁻¹): 3419, 2970, 2936, 1691, 1660, 1604, 1515, 1493, 1455, 1377, 1364, 1327, 1291, 1233, 1218, 1137, 1023, 847, 704, 680, 533.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.15 (dd, *J* = 2.8, 0.7 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 7.27-7.22 (m, 3H), 7.19-7.14 (m, 2H), 6.71 (dd, *J* = 8.7, 0.7 Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.66 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.83 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 2.81-2.73 (m, 1H), 2.60-2.46 (m, 3H), 1.06 (s, 9H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 176.5, 170.2, 164.0, 147.2, 138.8, 137.7, 129.2, 128.8, 128.0, 127.0, 111.1, 73.3, 53.8, 51.8, 45.6, 35.3, 29.6, 28.2.

EMAR (FAB⁺, M⁺) calculado para C₂₁H₂₈N₃O₃: [M+1] 382.2131, encontrado: 382.2127.

1-bencil-*N*-(*tert*-butil)-2-(6-cloropiridin-3-il)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida



75p

Usando el procedimiento general, este compuesto fue obtenido como un sólido de color amarillo palido (96% de rendimiento), en escala 0.1 mmol, después de su purificación por cromatografía en columna flash (AcOEt-hexano 8:2), R_f 0.15 (AcOEt-hexano 7:3), p.f.: 118-120 °C.

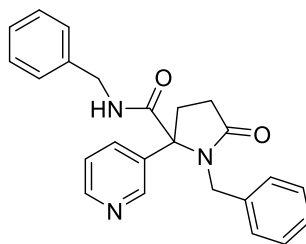
IR ν (cm⁻¹): 3313, 3032, 2972, 2923, 1668, 1528, 1454, 1403, 1366, 1342, 1277, 1217, 1150, 1108, 786, 693, 669, 628, 491, 477, 507.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.38 (dd, J = 2.7, 0.7 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 7.30-7.25 (m, 4H), 7.16-7.11 (m, 2H), 5.55 (s, 1H), 4.67 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.84-2.73 (m, 1H), 2.63-2.46 (m, 3H), 1.06 (s, 9H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 176.5, 169.5, 151.6, 150.0, 139.0, 137.4, 133.6, 129.3, 128.7, 128.3, 124.1, 72.9, 52.0, 45.9, 35.8, 29.4, 28.1.

EMAR (FAB⁺, M⁺) calculado para C₂₁H₂₅ClN₃O₂: [M+1] 386.1635, encontrado: 386.1645.

***N*,1-dibencil-5-oxo-2-(piridin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida**



75q

Usando el procedimiento general (tiempo de reacción de ciclación: 10 min.), este compuesto fue obtenido como un sólido de color blanco (64% de rendimiento), en escala 0.1 mmol, después de su purificación por cromatografía en columna flash (AcOEt), R_f 0.25 (AcOEt), p.f.: 168-170 °C.

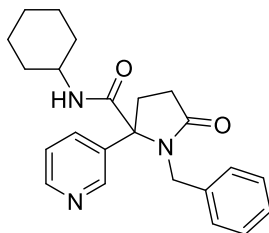
IR ν (cm⁻¹): 3296, 3067, 3029, 2914, 1675, 1654, 1547, 1396, 1347, 1279, 1266, 1150, 1023, 771, 731, 699, 668.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.56 (dd, J = 2.6, 0.8 Hz, 1H), 8.54 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.59 (ddd, J = 8.1, 2.6, 1.6 Hz, 1H), 7.33-7.26 (m, 3H), 7.23 (ddd, J = 8.1, 4.8, 0.9 Hz, 1H), 7.17-7.12 (m, 3H), 7.06-6.98 (m, 4H), 6.09 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.23 (dd, J = 14.5, 6.0 Hz, 1H), 4.05 (dd, J = 14.5, 5.5 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 2.88 (ddd, J = 11.7, 7.3, 4.3 Hz, 1H), 2.61-2.46 (m, 3H).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 176.3, 170.5, 149.7, 149.7, 137.2, 137.1, 135.8, 134.2, 129.0, 128.9, 128.2, 128.0, 127.9, 127.9, 123.4, 73.2, 45.8, 44.2, 35.1, 29.4.

EMAR (FAB⁺, M⁺) calculado para C₂₄H₂₄N₃O₂: [M+1] 386.1869, encontrado: 386.1866.

1-bencil-N-ciclohexil-5-oxo-2-(piridin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida



75r

Usando el procedimiento general, este compuesto fue obtenido como un sólido de color blanco (78% de rendimiento), en escala 0.1 mmol, después de su purificación por cromatografía en columna flash (MeOH-EtOAc 1:9), *R_f* 0.325 (MeOH-EtOAc 1:9), p.f.: 146-148 °C.

IR ν (cm⁻¹): 3360, 2941, 2919, 2853, 1698, 1654, 1510, 1495, 1447, 1392, 1361, 1255, 1237, 1114, 1059, 1018, 884, 816, 746, 708, 583.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.52-8.50 (m, 2H), 7.56 (ddd, *J* = 8.1, 2.6, 1.6 Hz, 1H), 7.24-7.16 (m, 4H), 7.07-7.01 (m, 2H), 5.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 3.72 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 3.58-3.48 (m, 1H), 2.80 (ddd, *J* = 10.8, 7.1, 3.2 Hz, 1H), 2.59-2.41 (m, 3H), 1.63-1.42 (m, 5H), 1.25-1.06 (m, 2H), 0.99-0.83 (m, 1H), 0.67-0.47 (m, 1H), 0.52-0.38 (m, 1H).

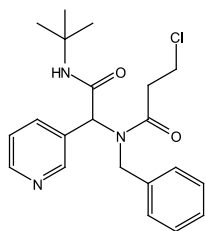
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 176.6, 169.7, 149.9, 149.7, 137.5, 136.0, 134.4, 129.3, 128.7, 128.1, 123.5, 73.5, 49.0, 45.7, 35.5, 32.4, 29.5, 25.4, 25.0, 24.9.

EMAR (FAB⁺, M⁺) calculado para C₂₃H₂₈N₃O₂: [M+1] 378.2182, encontrado: 378.2184.

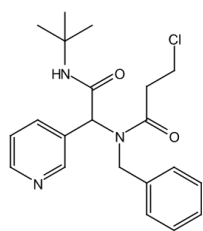
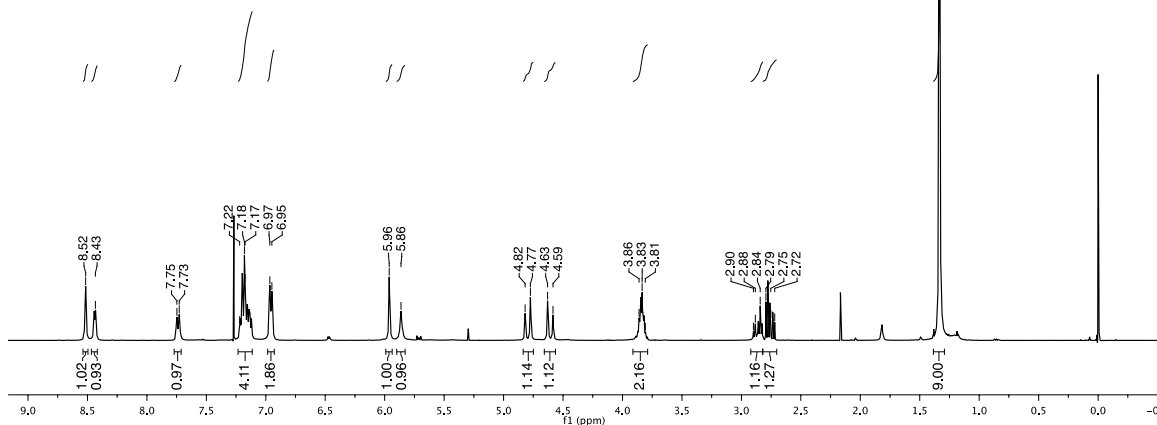
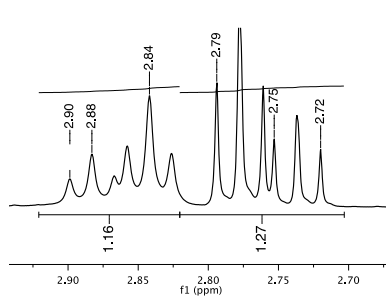
9. Anexos

9.1 Espectros de los aductos de Ugi.

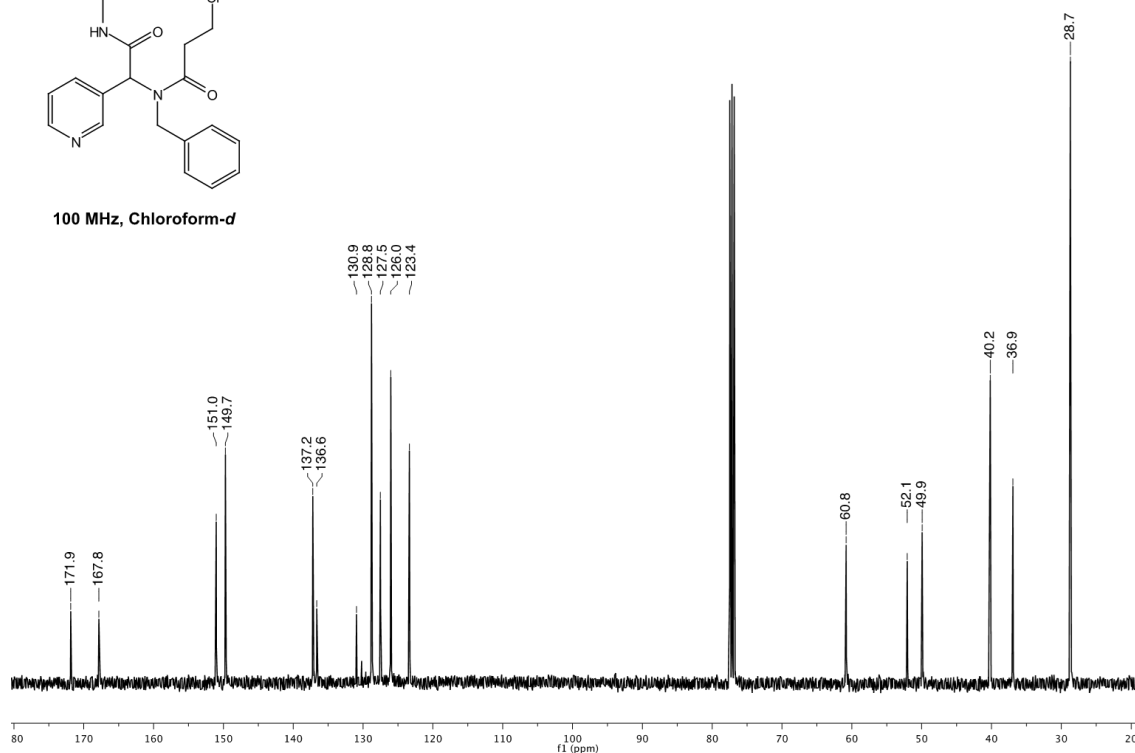
N-bencil-*N*-(2-(*tert*-butylamino)-2-oxo-1-(piridin-3-il)etil)-3-cloropropanamida (74a).



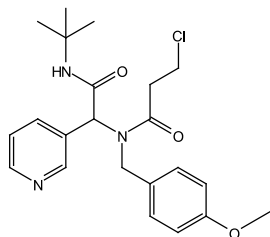
400 MHz, Chloroform-*d*



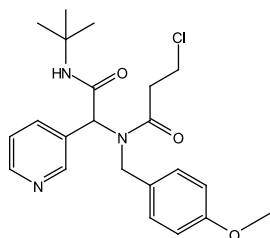
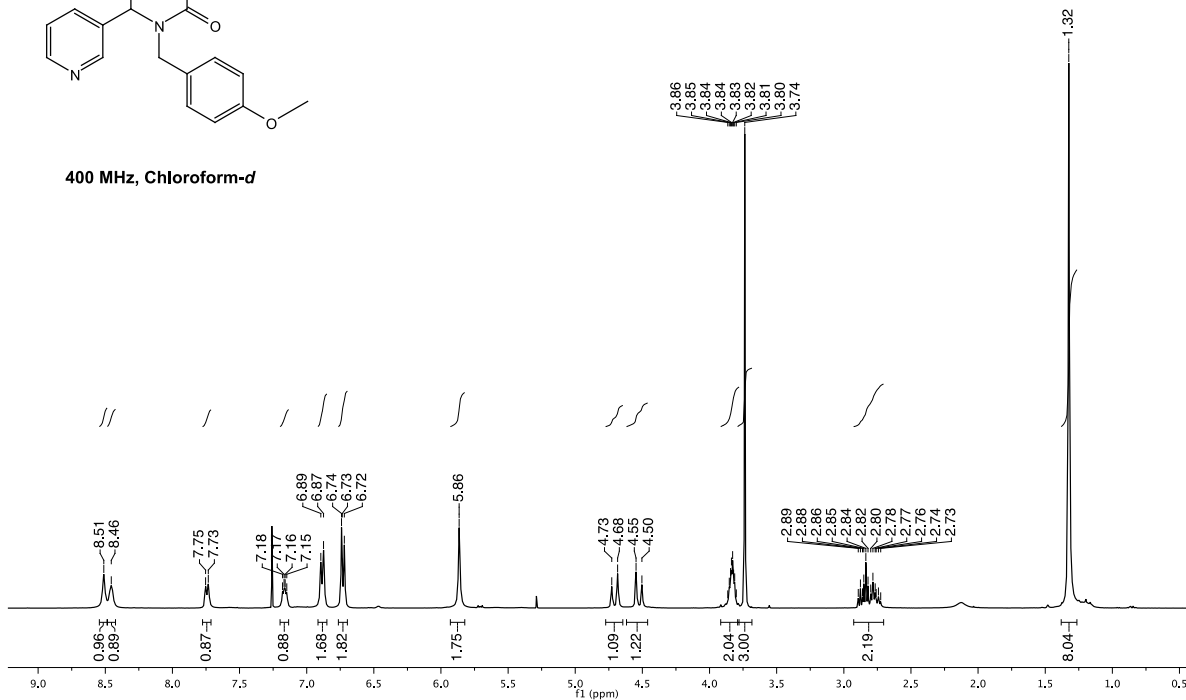
100 MHz, Chloroform-*d*



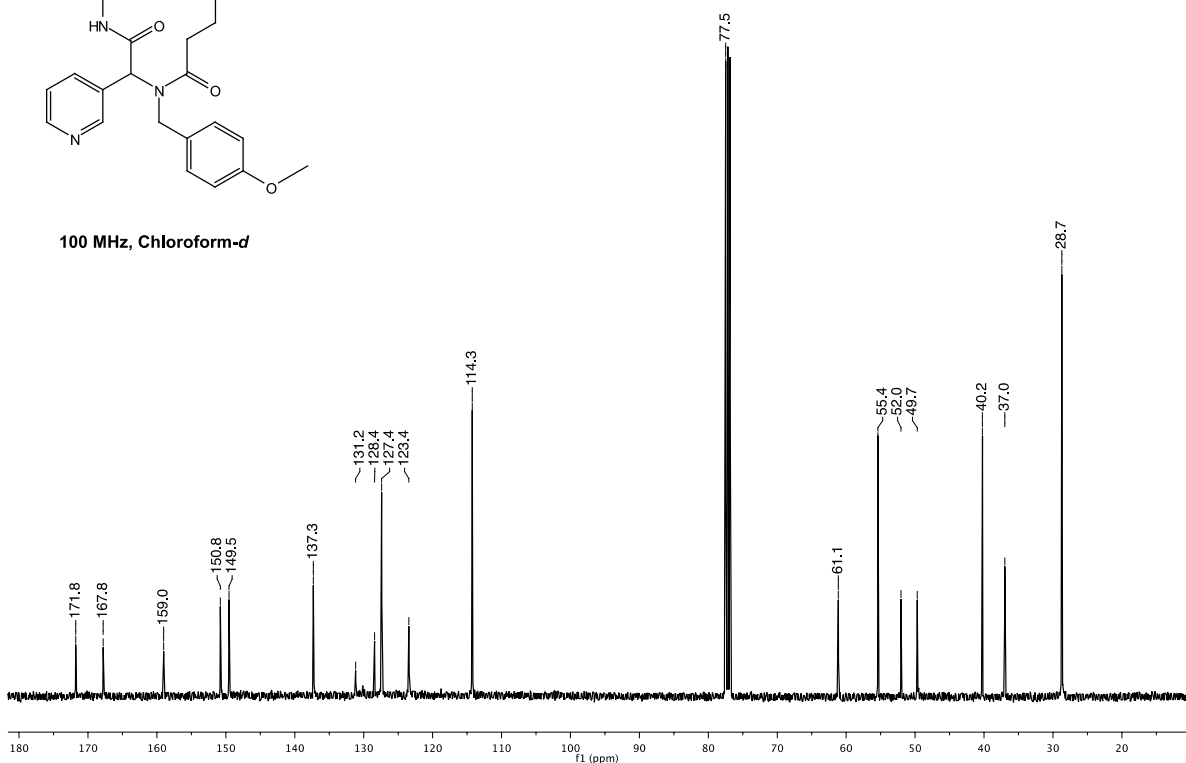
***N*-(2-(*tert*-butylamino)-2-oxo-1-(piridin-3-il)etil)-3-cloro-*N*-(4-metoxibencil)-propanamida (74c).**



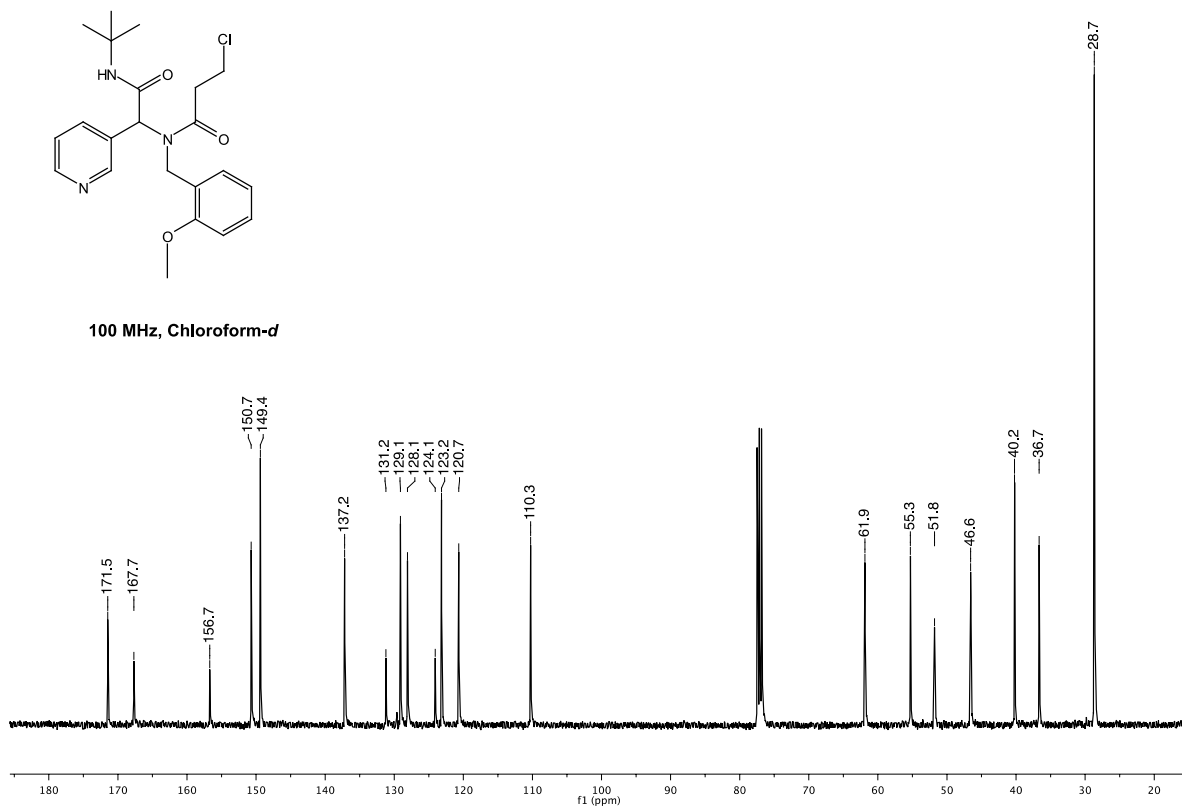
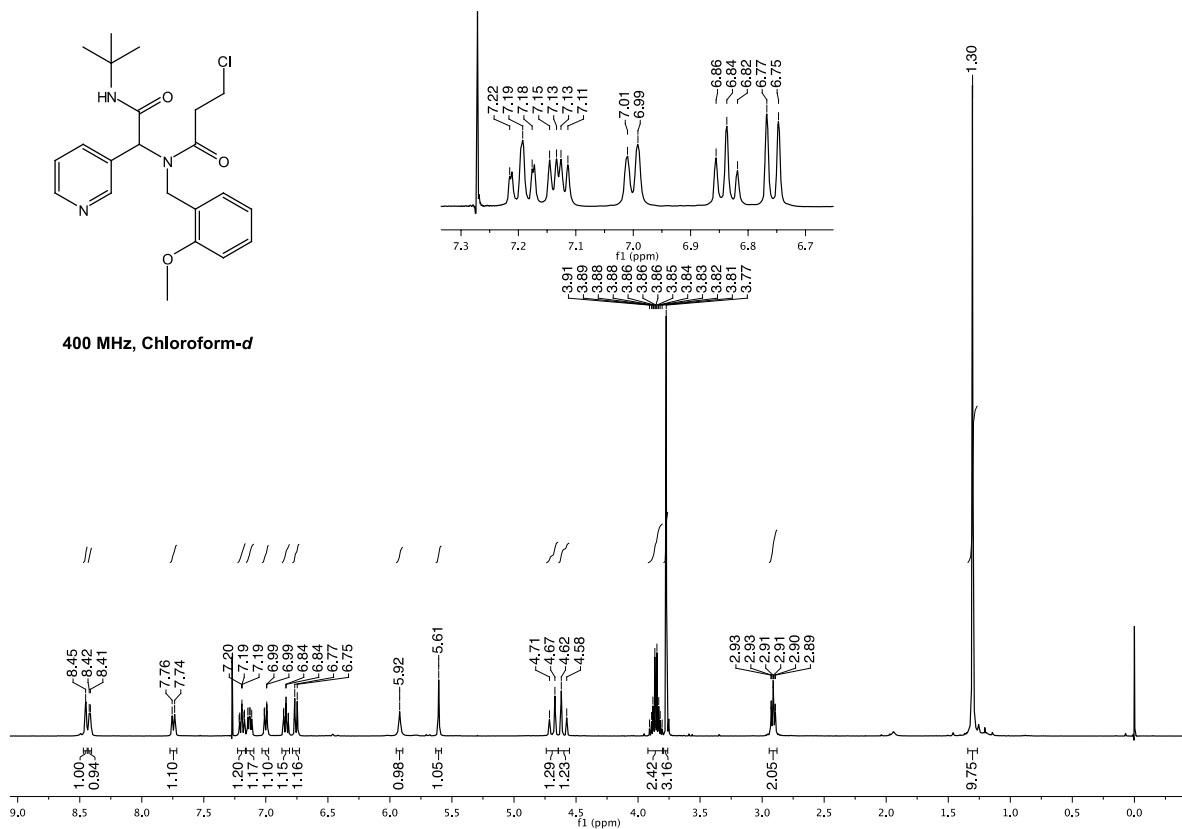
400 MHz, Chloroform-*d*



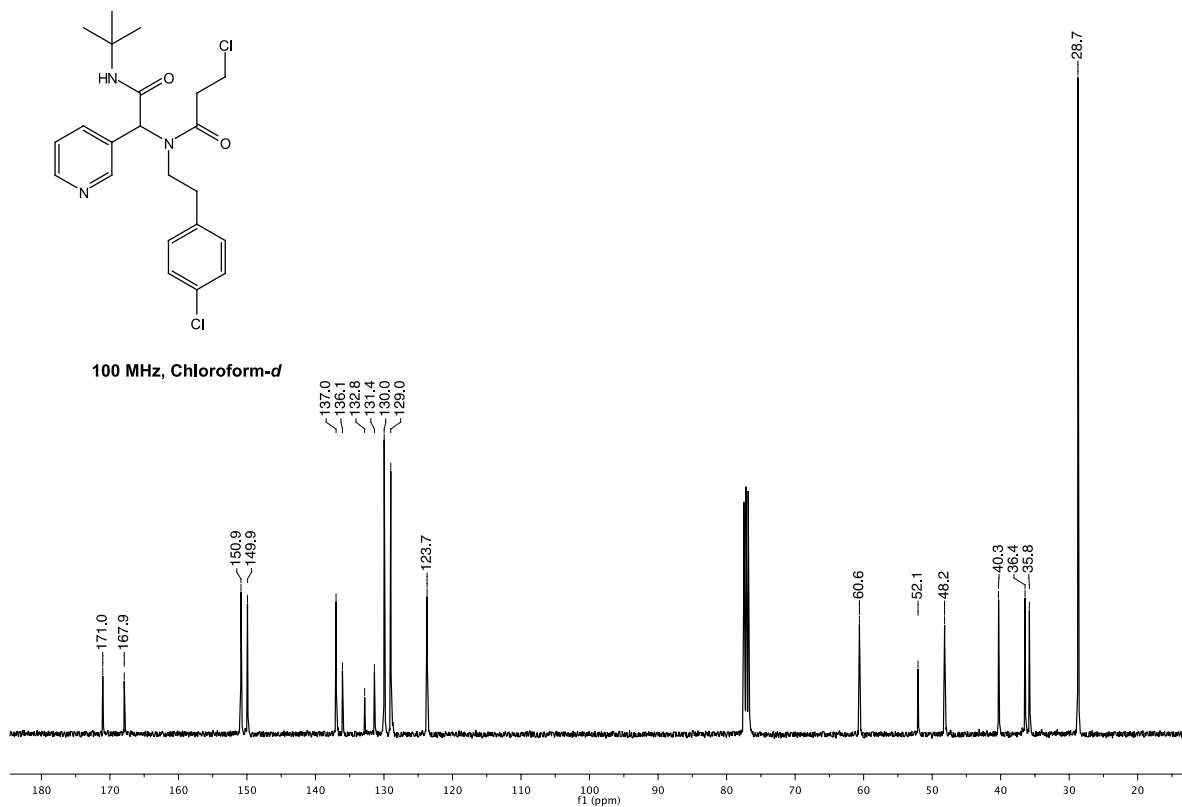
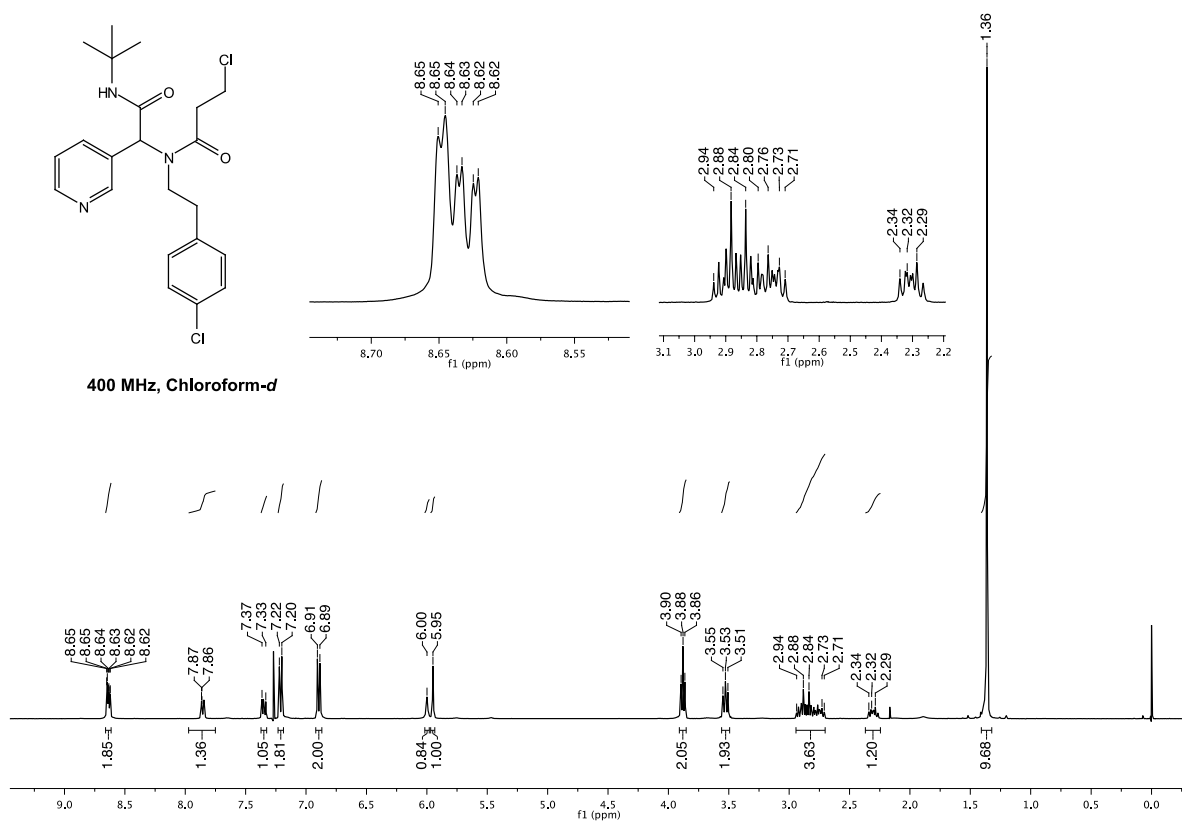
100 MHz, Chloroform-*d*



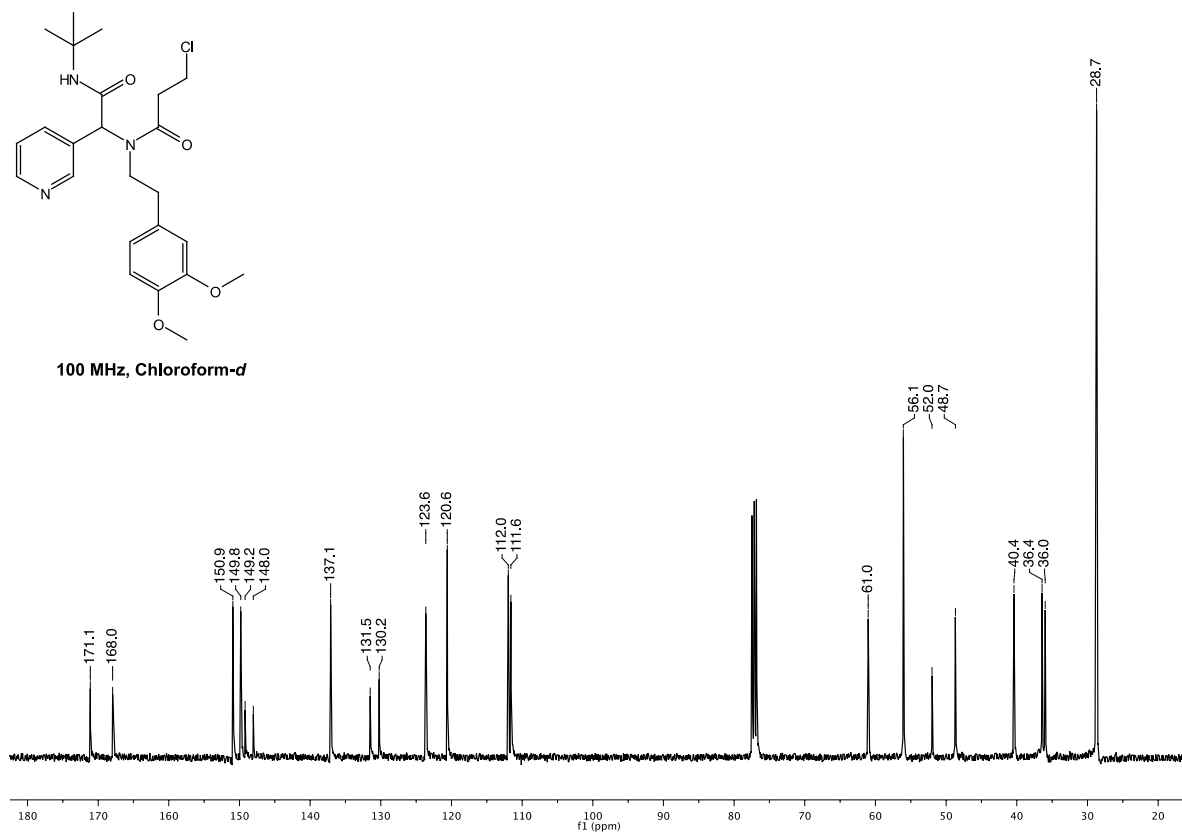
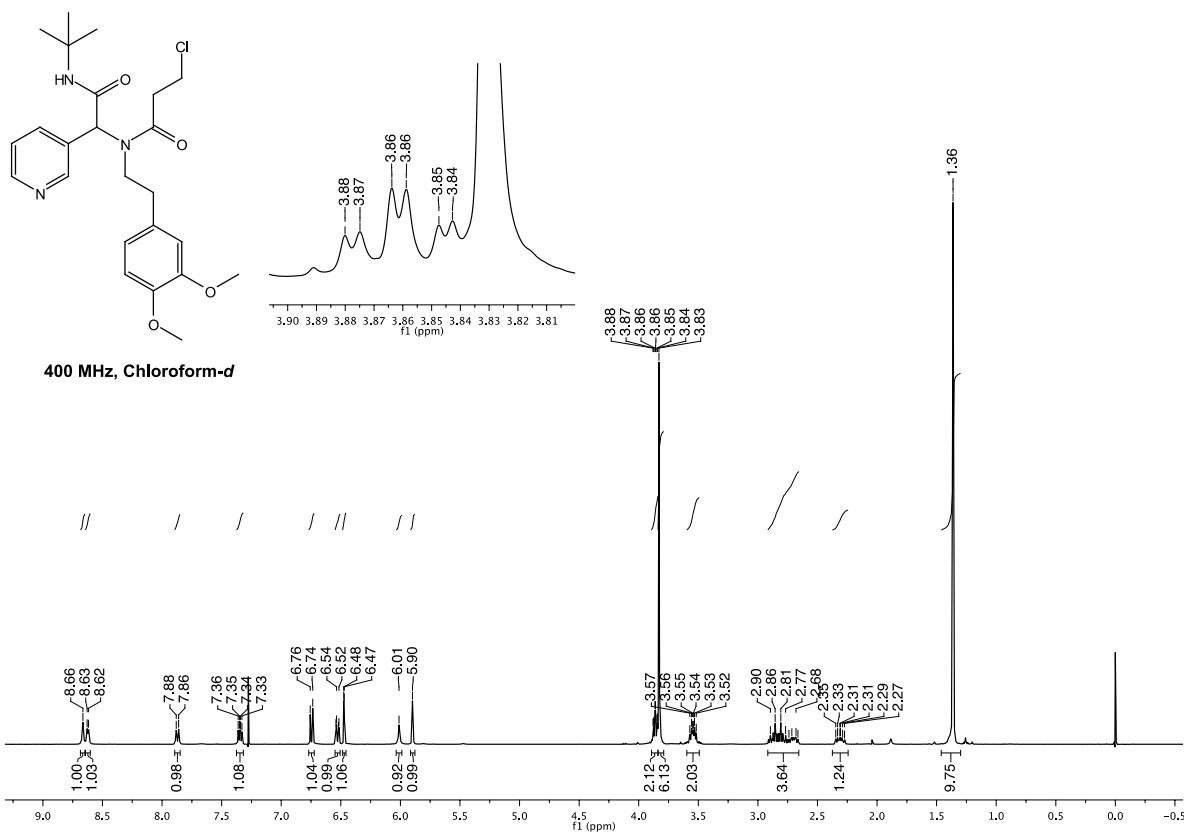
***N*-[2-(*tert*-butylamino)-2-oxo-1-(pyridin-3-yl)ethyl]-3-chloro-*N*-(2-methoxybenzyl)propanamida (74d).**



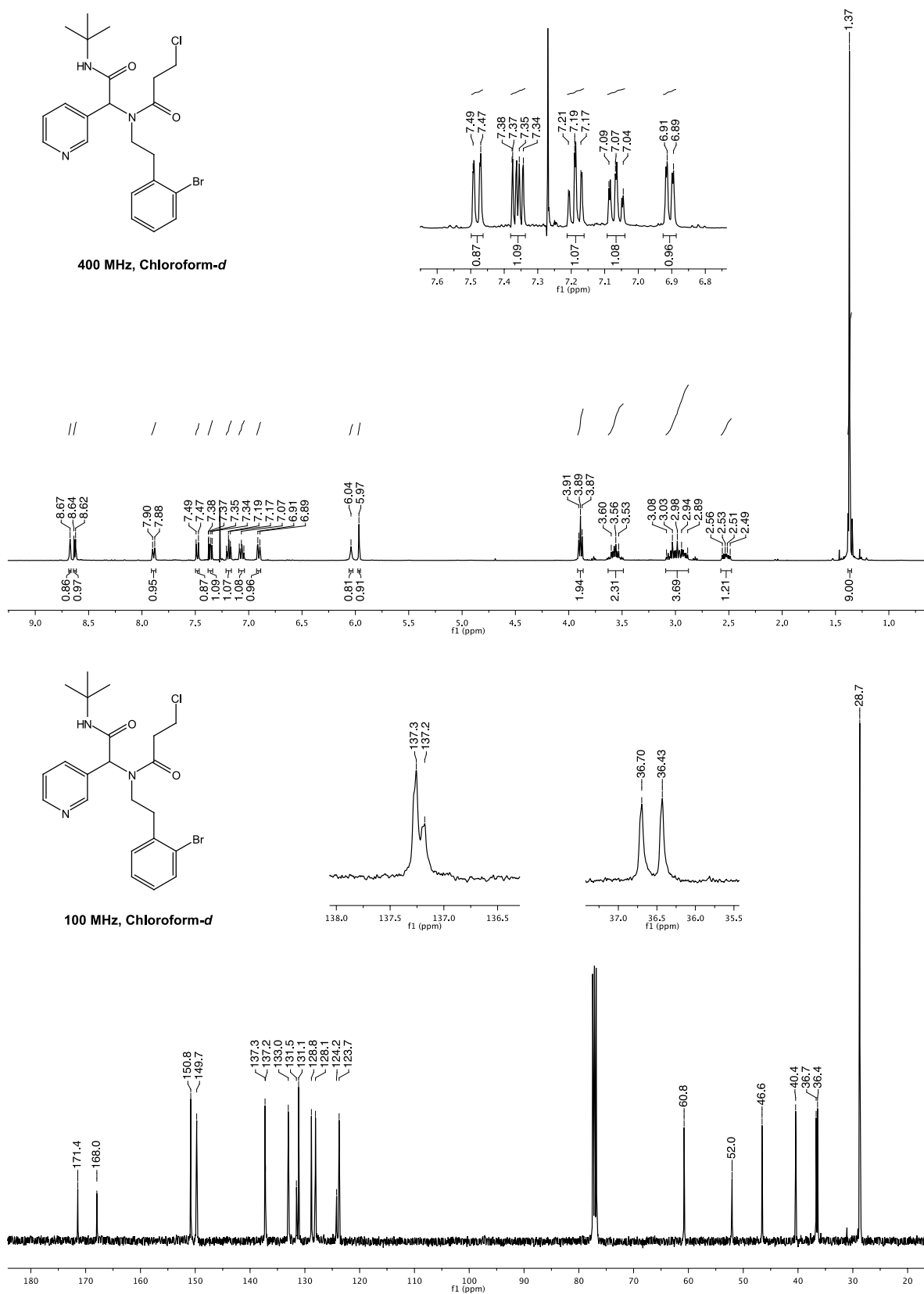
***N*-[2-(*tert*-butylamino)-2-oxo-1-(piridin-3-il)etil]-3-cloro-*N*-(4-clorofeniletil)-propanamida
(74f).**



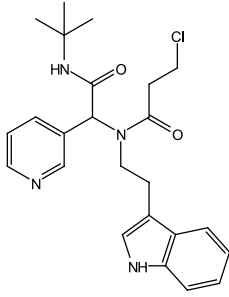
N-(2-(*tert*-butylamino)-2-oxo-1-(piridin-3-il)etil)-3-cloro-N(3,4-dimetoxifenilet)propanamida (74g).



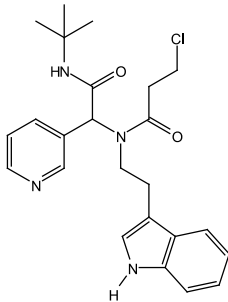
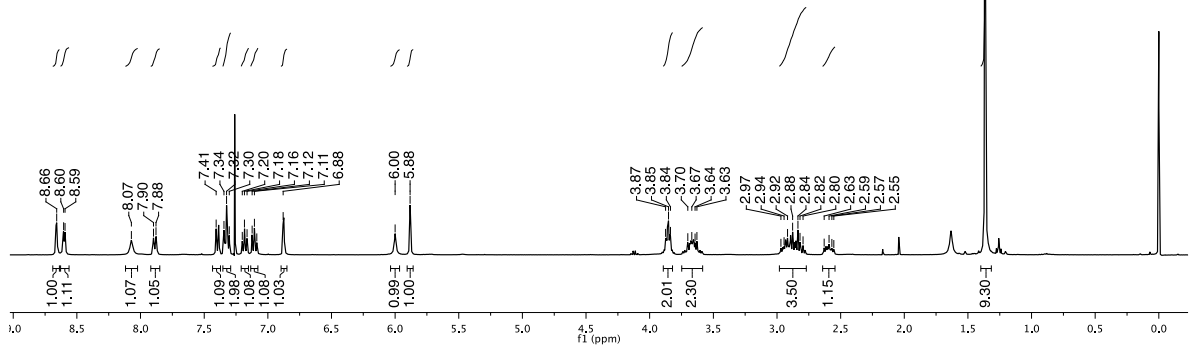
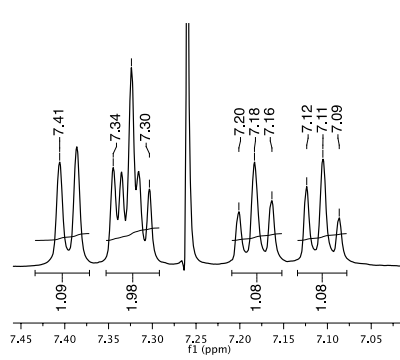
***N*-(2-bromofeniletil)-*N*-(2-(*tert*-butilamino)-2-oxo-1-(piridin-3-il)etil)-3-cloropropanamida (74h)**



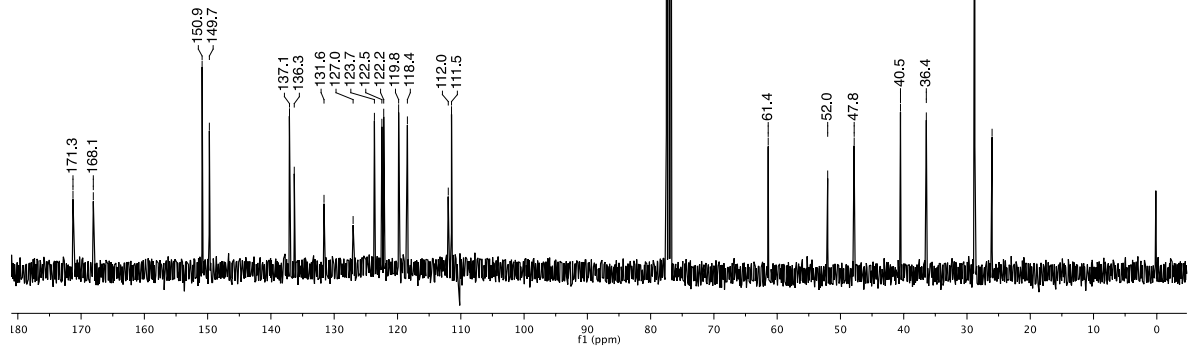
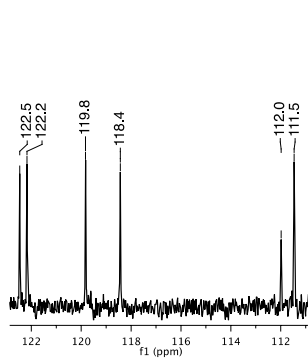
***N*-(2-(1*H*-indol-3-yl)etil)-*N*-(2-(*tert*-butilamino)-2-oxo-1-(piridin-3-yl)etil)-3-cloropropanamida (74i)**



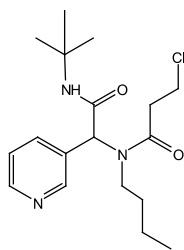
400 MHz, Chloroform-*d*



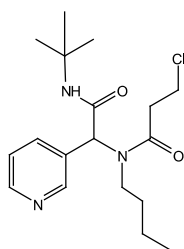
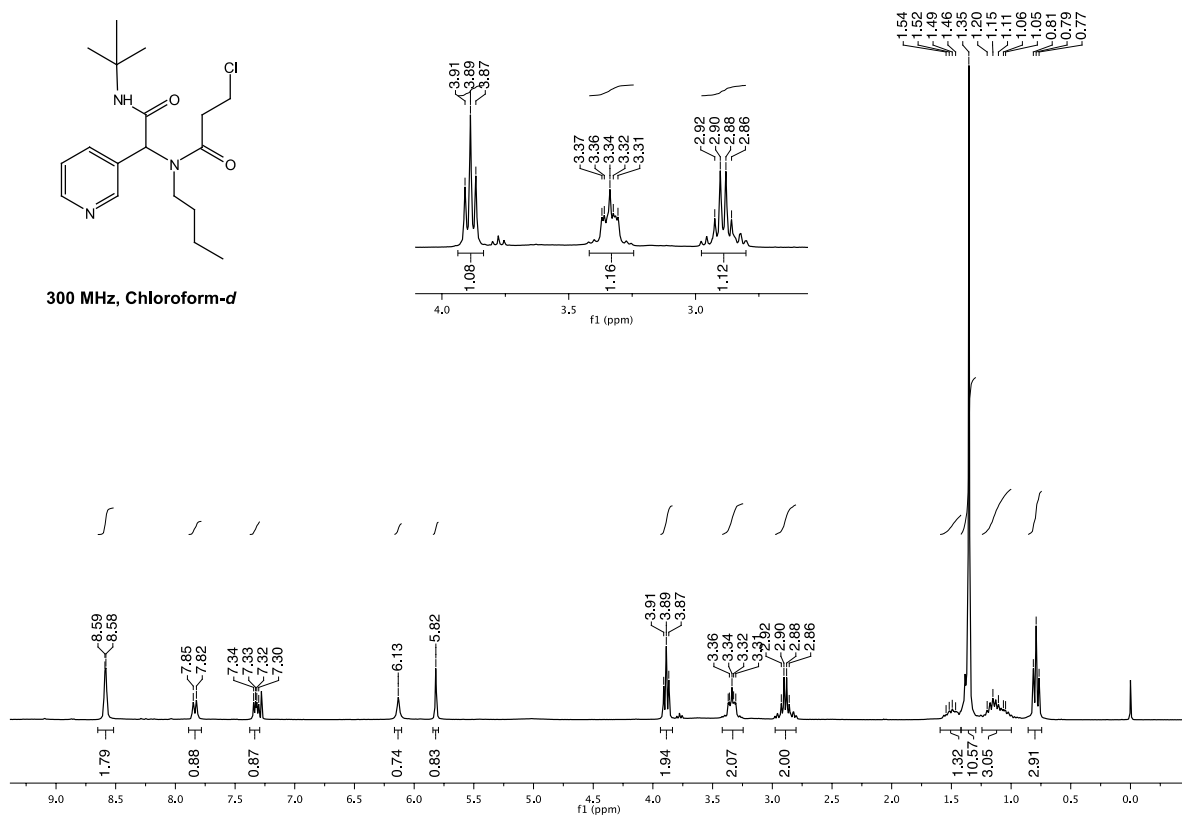
100 MHz, Chloroform-*d*



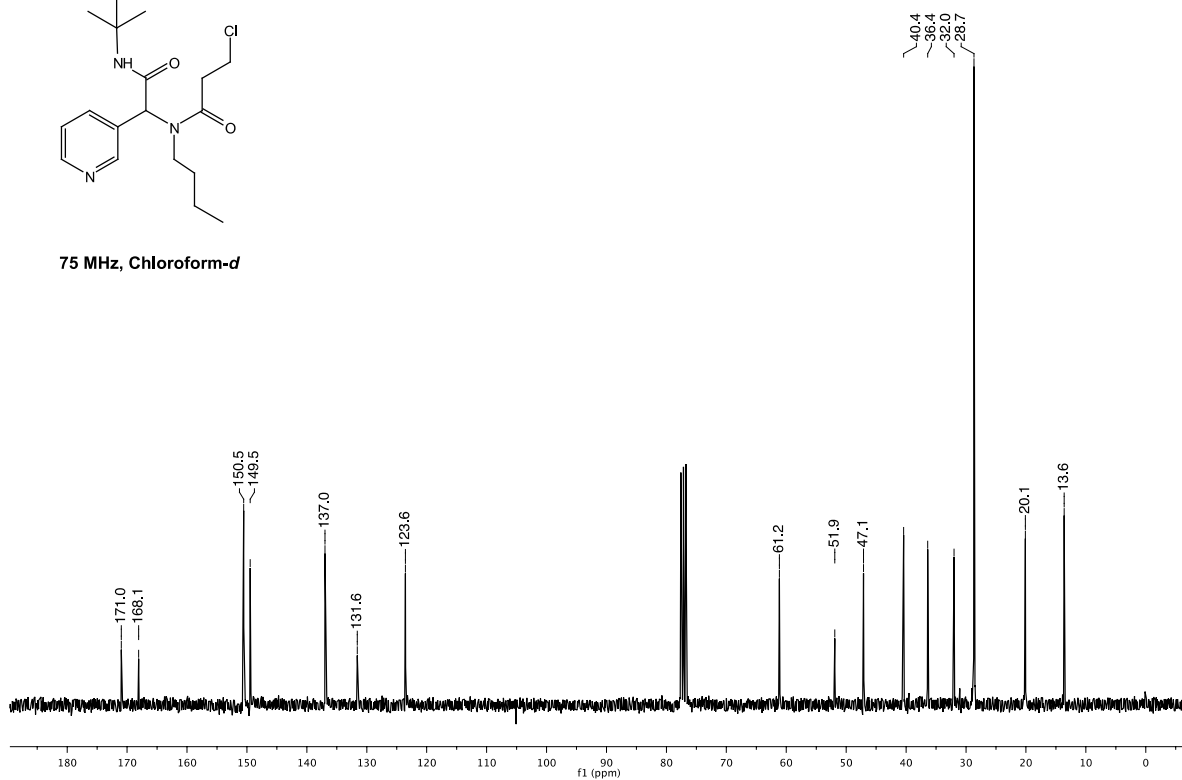
N-butyl-N-(2-(tert-butylamino)-2-oxo-1-(piridin-3-il)etil)-3-cloropropanamida (74j)



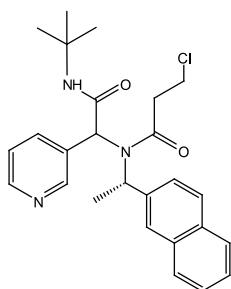
300 MHz, Chloroform-d



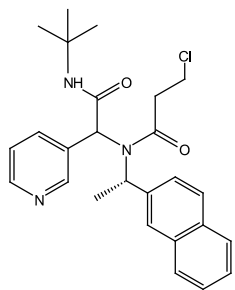
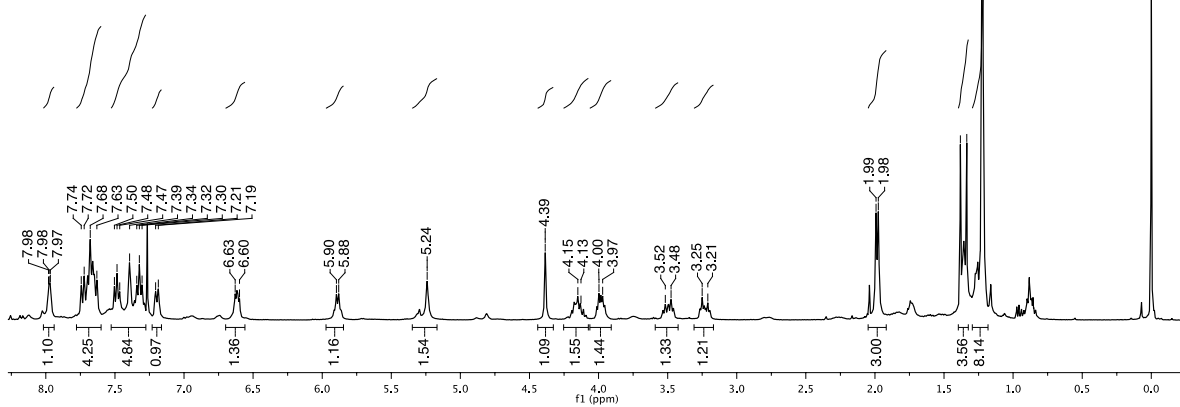
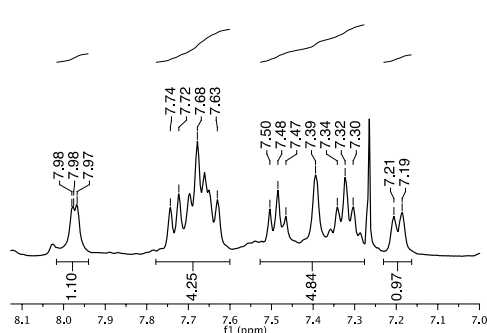
75 MHz, Chloroform-d



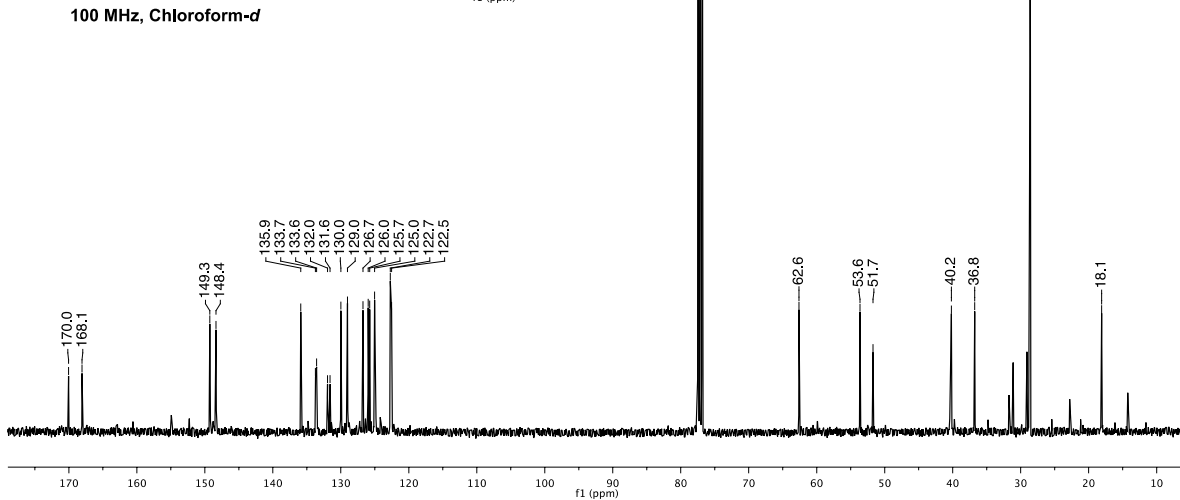
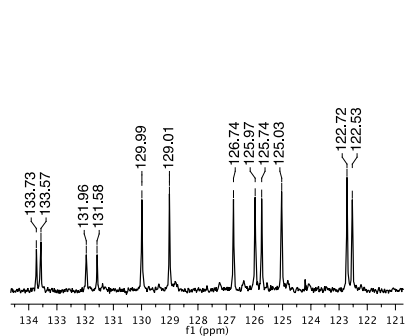
***N*-(2-(*tert*-butilamino)-2-oxo-1-(piridin-3-il)etil)-3-cloro-*N*-((*S*)-1-(naftalen-2-il)etil)propanamida (74k)**



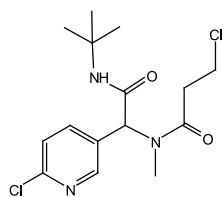
400 MHz, Chloroform-*d*



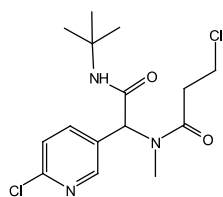
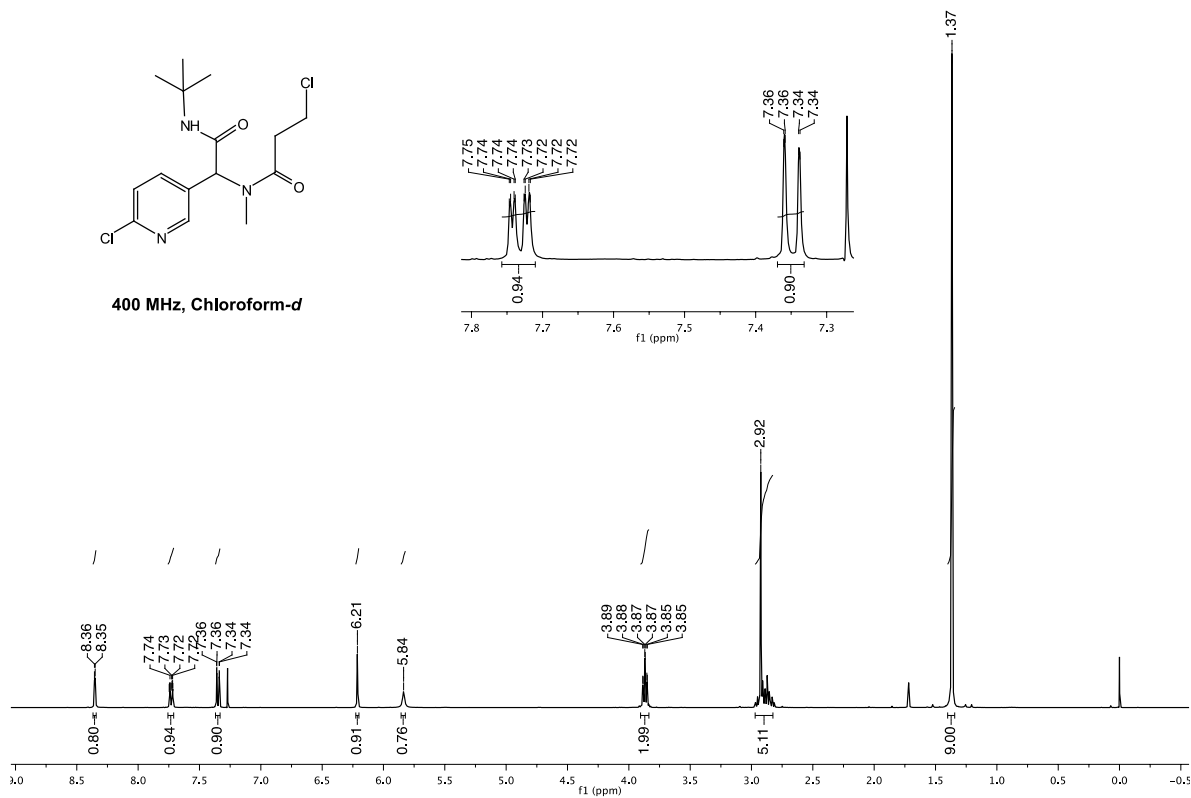
100 MHz, Chloroform-*d*



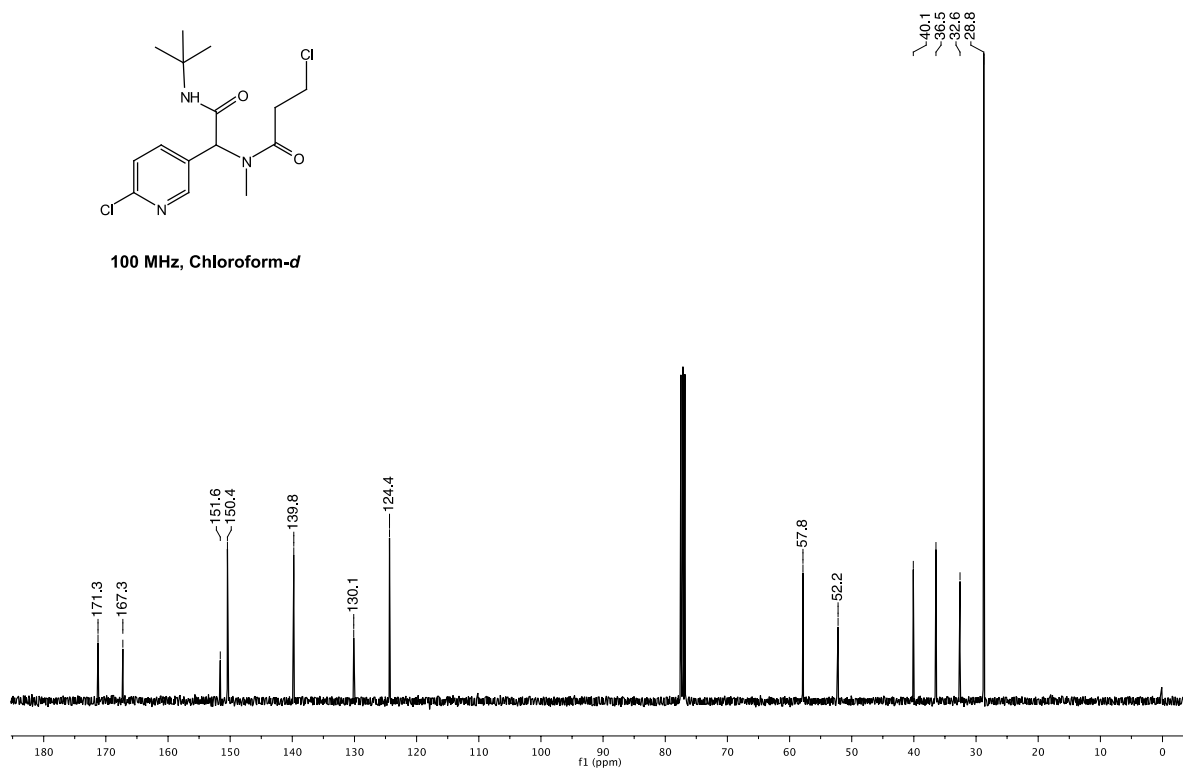
N-(2-(*tert*-butylamino)-1-(6-chloropiridin-3-il)-2-oxoetil)-3-cloro-*N*-metil-propanamida (74m)



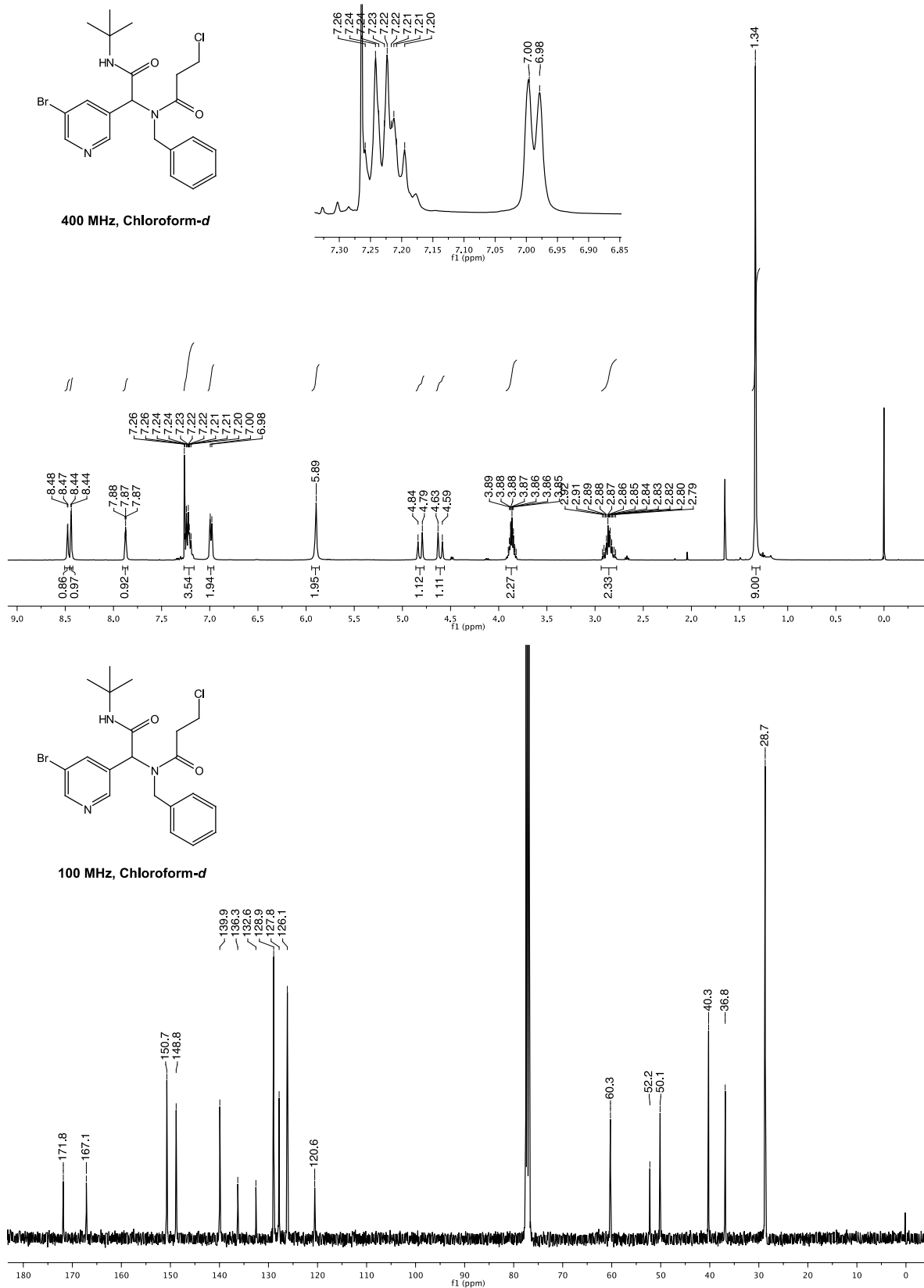
400 MHz, Chloroform-*d*



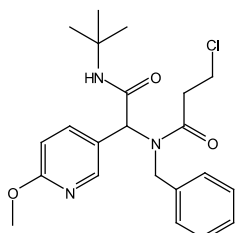
100 MHz, Chloroform-*d*



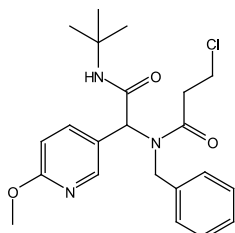
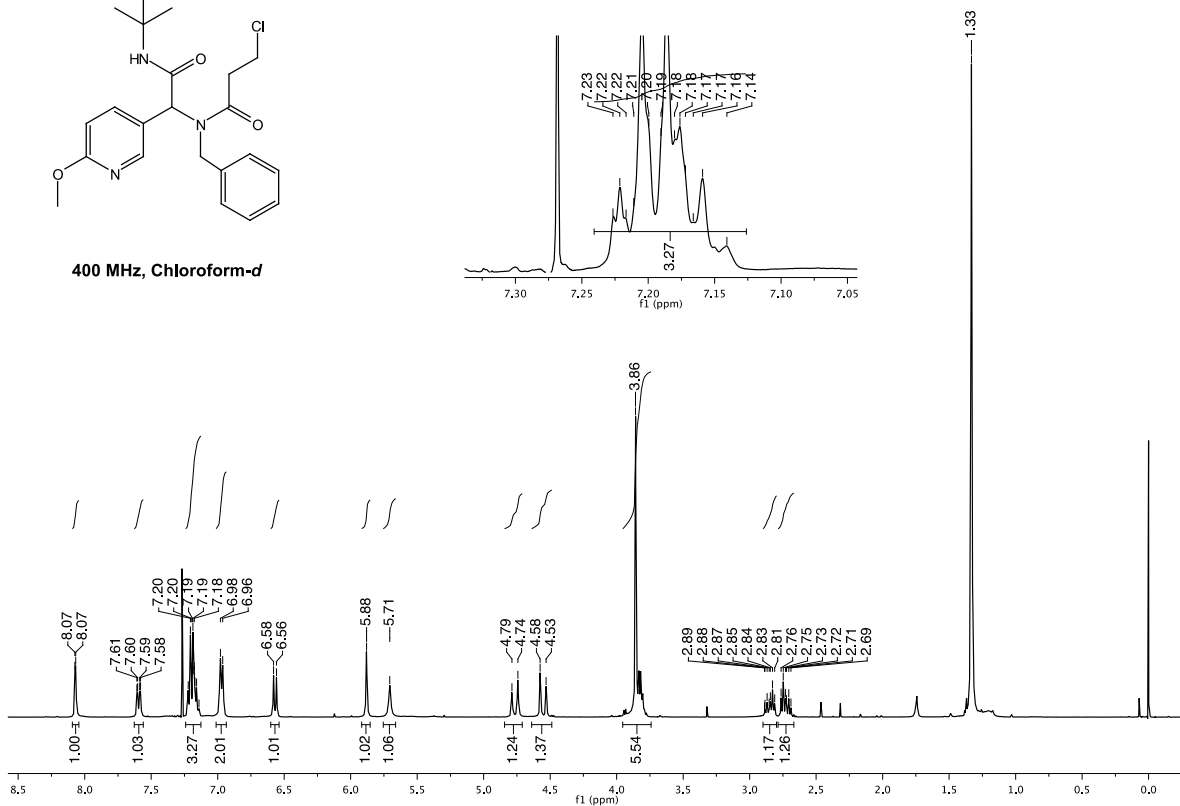
N3-bencil-N-(1-(5-bromopiridin-3-il)-2-(tert-butilamino)-2-oxoetil)-3-cloro-propanamida (74n)



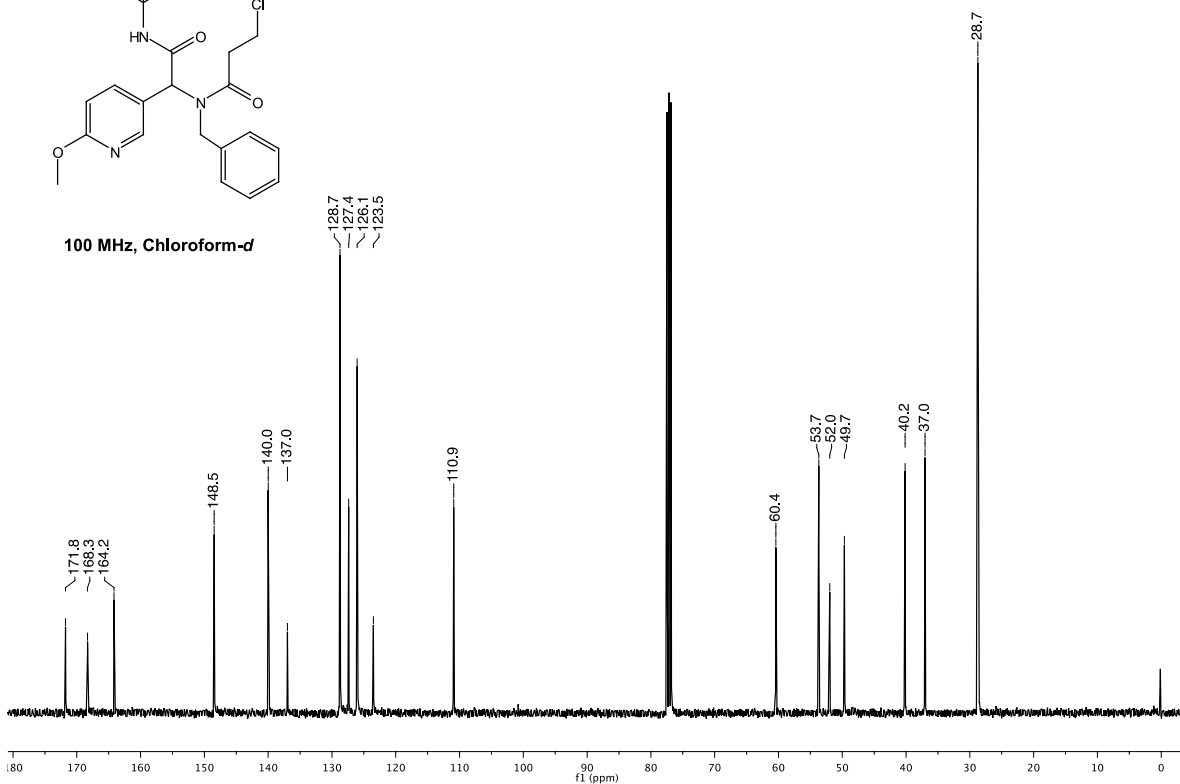
***N*-bencil-*N*-(2-(*tert*-butylamino)-1-(6-metoxipiridin-3-il)-2-oxoetil)-3-cloro-propanamida
(74o)**



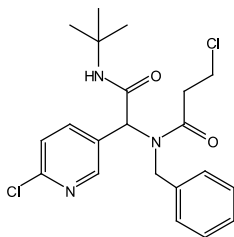
400 MHz, Chloroform-*d*



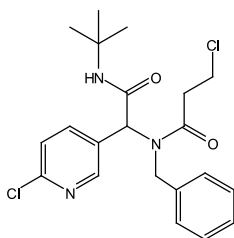
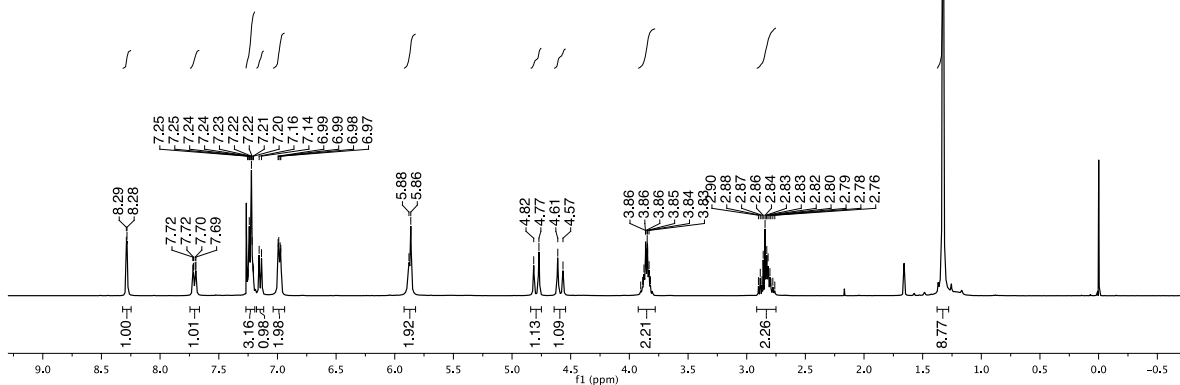
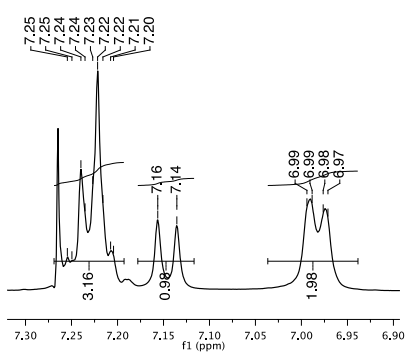
100 MHz, Chloroform-*d*



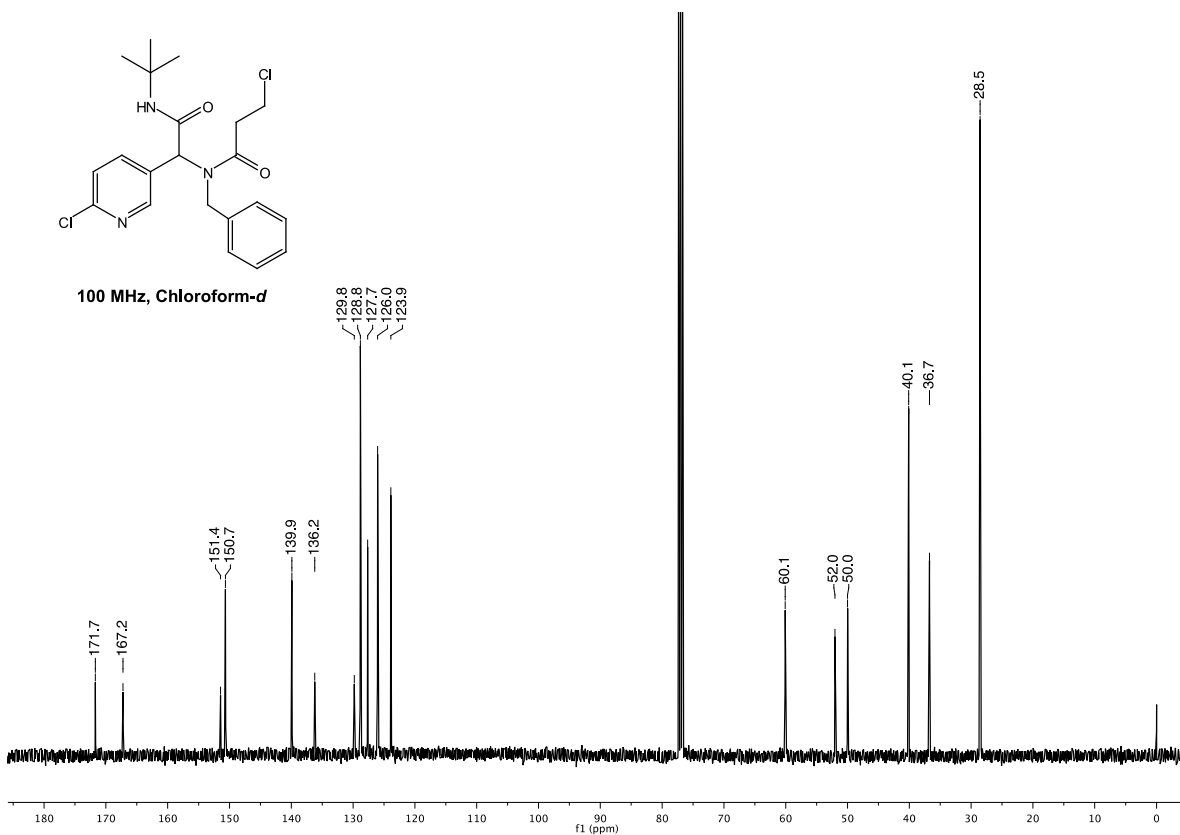
***N*-bencil-*N*-(2-(*tert*-butylamino)-1-(6-chloropyridin-3-yl)-2-oxoetil)-3-chloropropanamida (74p)**



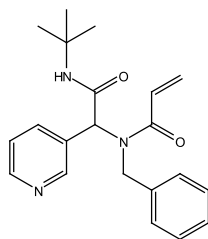
400 MHz, Chloroform-*d*



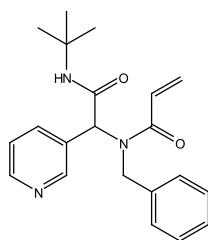
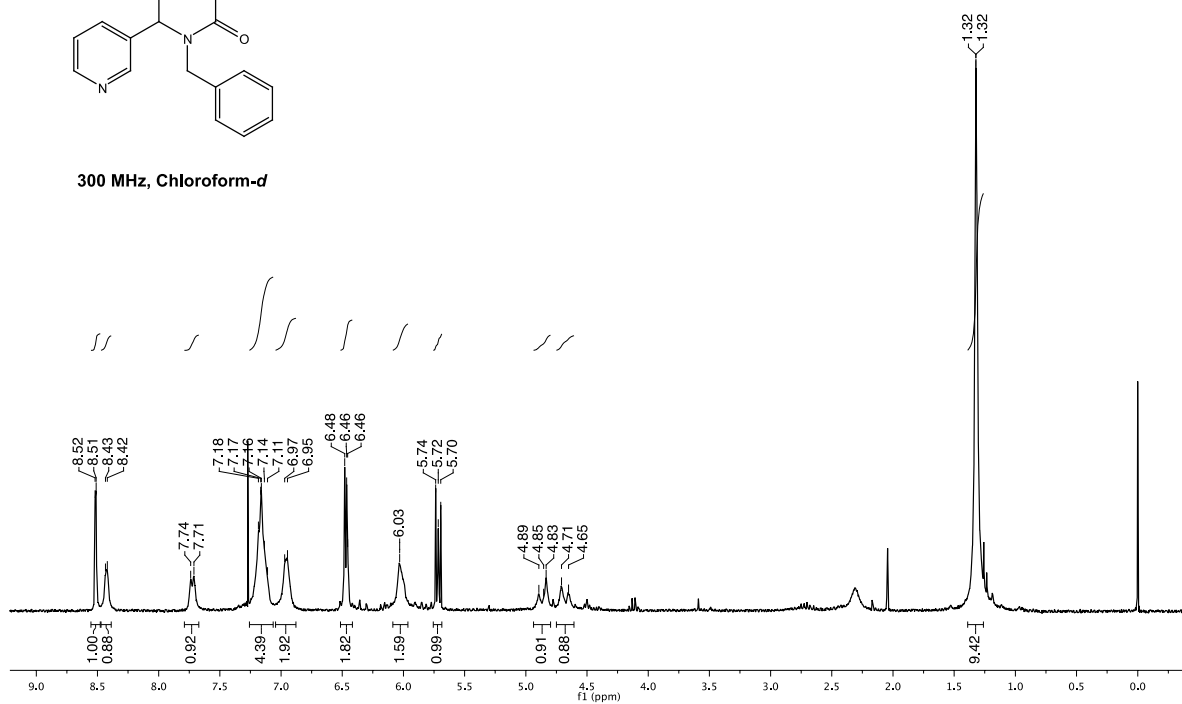
100 MHz, Chloroform-*d*



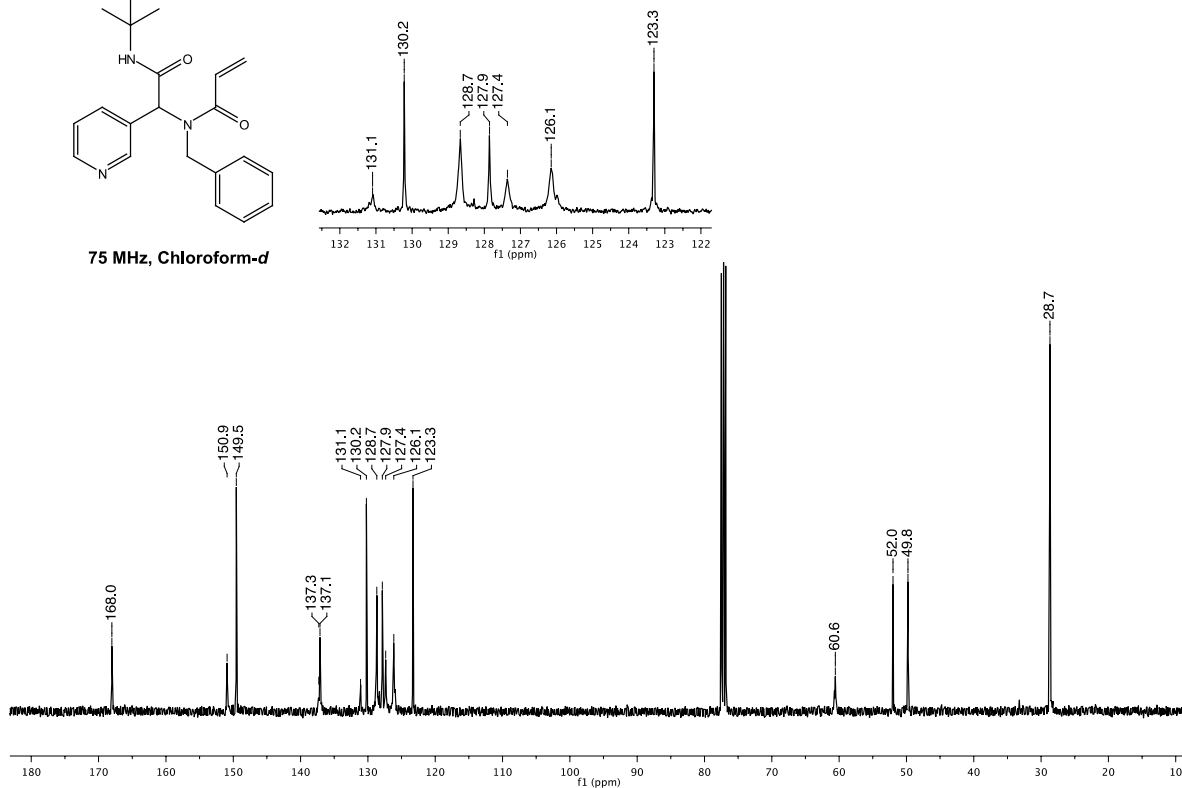
N-bencil-N-(2-(*tert*-butilamino)-2-oxo-1-(piridin-3-il)etil)acrilamida (76)



300 MHz, Chloroform-*d*

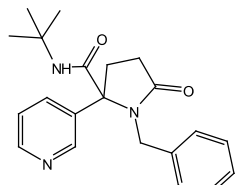


75 MHz, Chloroform-*d*

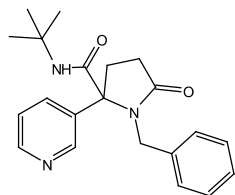
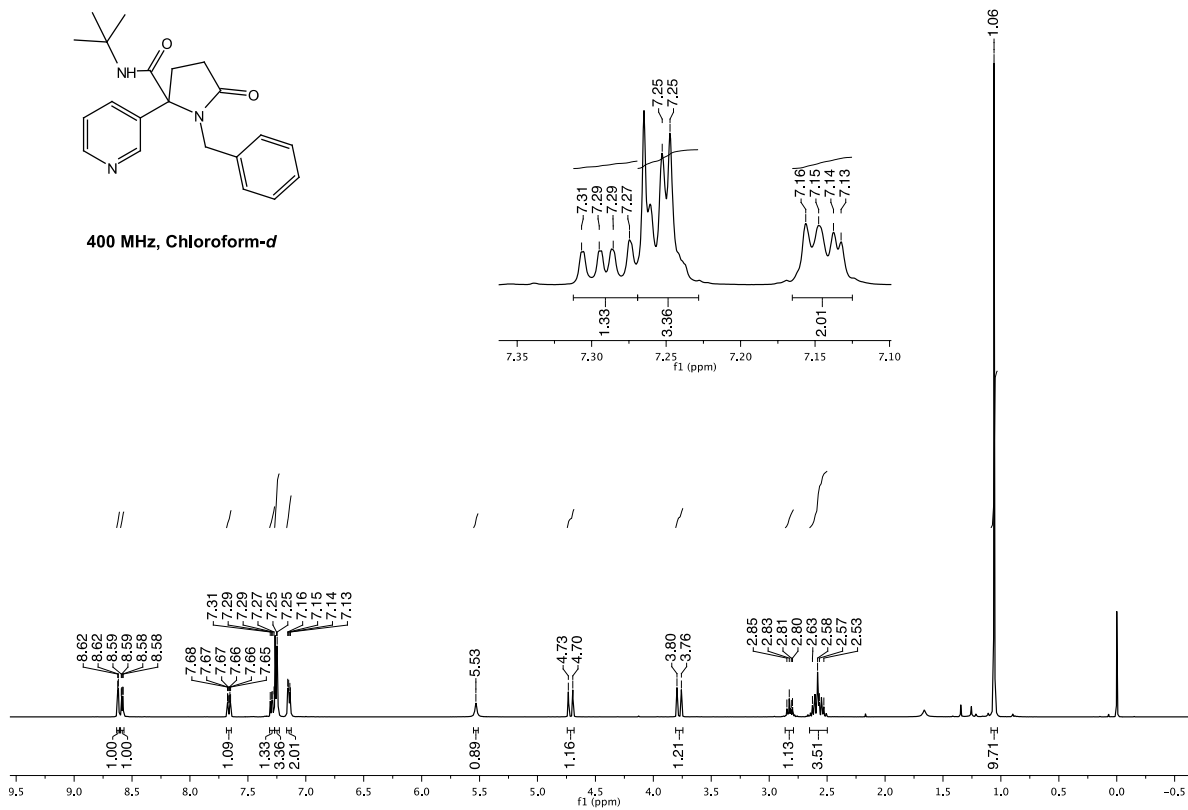


9.2 Espectros de los análogos de cotinina.

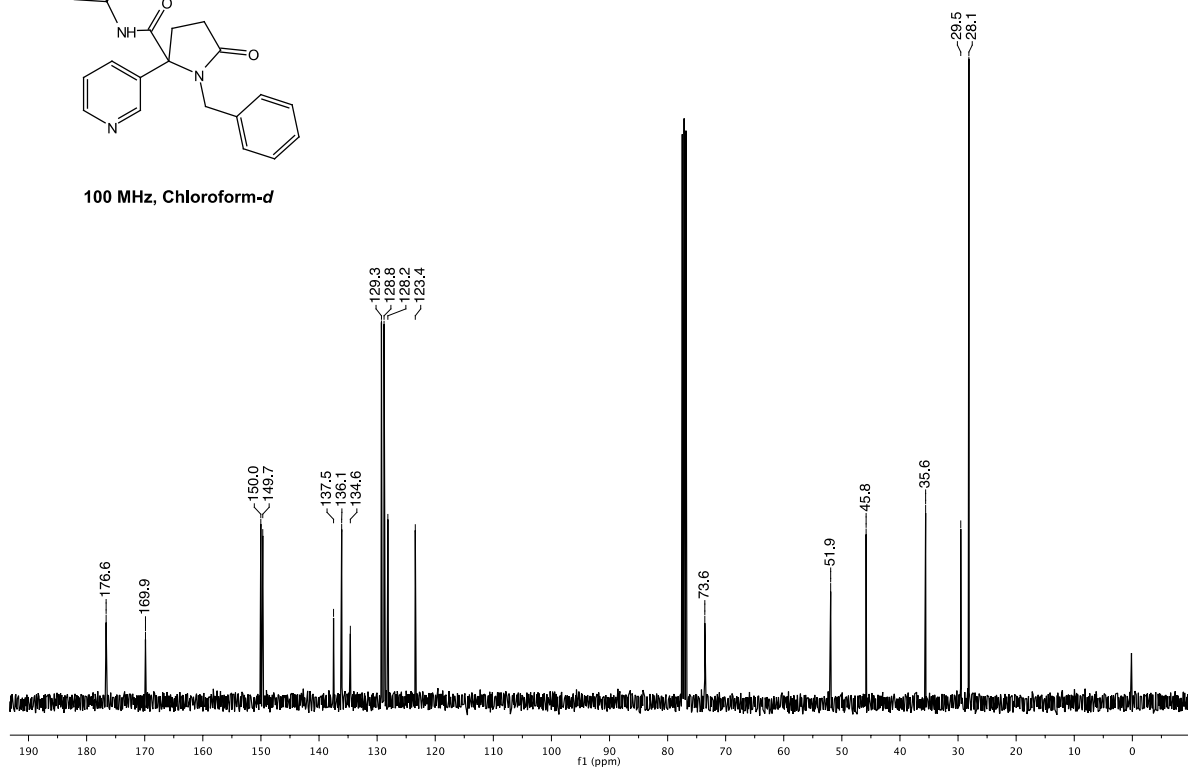
1-bencil-N-(*tert*-butil)-5-oxo-2-(piridin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida (75a)



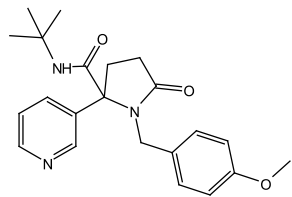
400 MHz, Chloroform-*d*



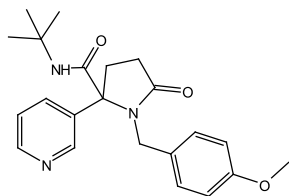
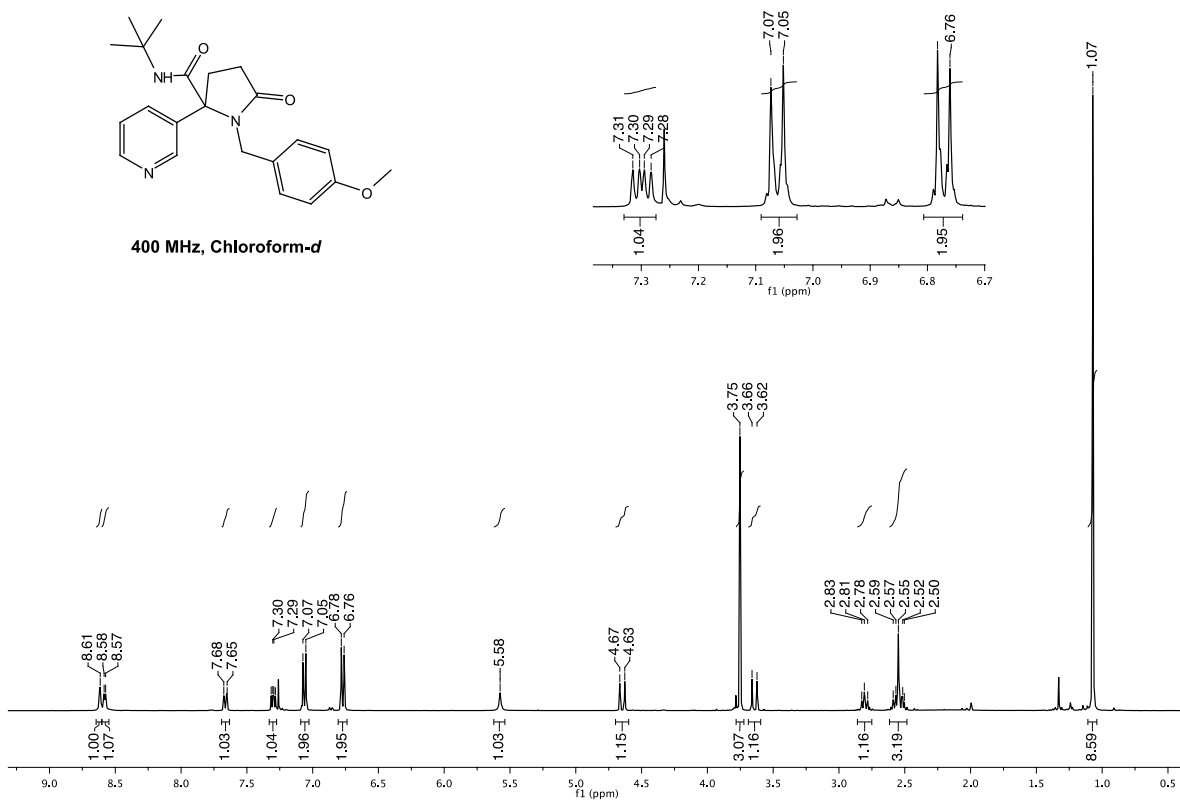
100 MHz, Chloroform-*d*



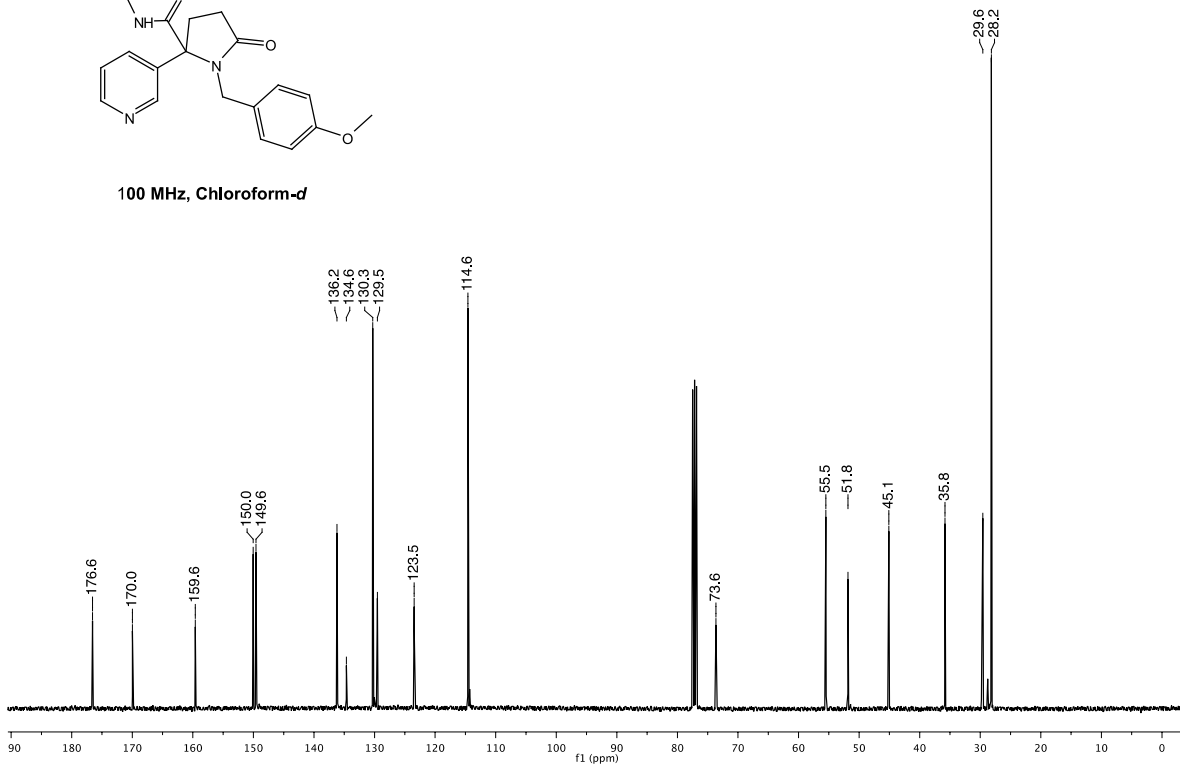
N-(*tert*-butyl)-1-(4-metoxibencil)-5-oxo-2-(piridin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida (75c)



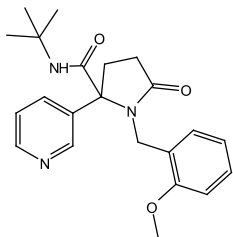
400 MHz, Chloroform-*d*



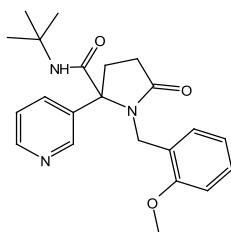
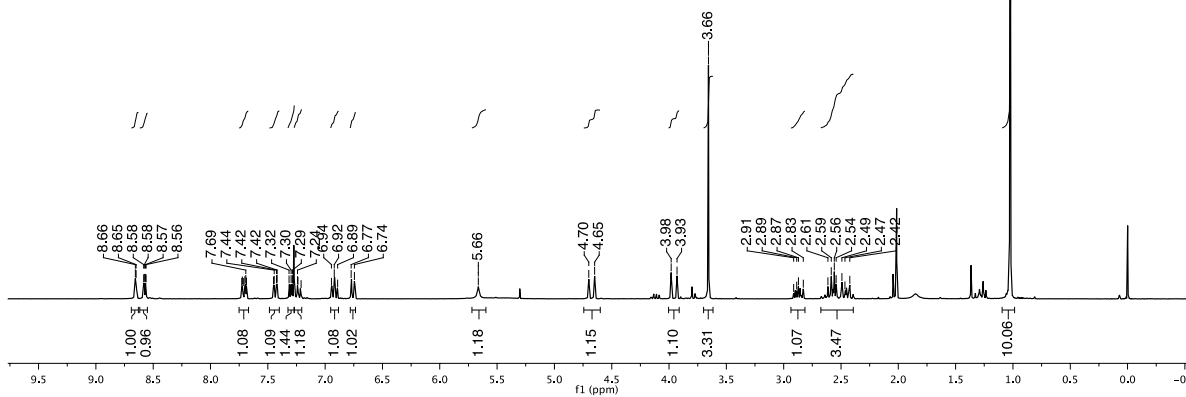
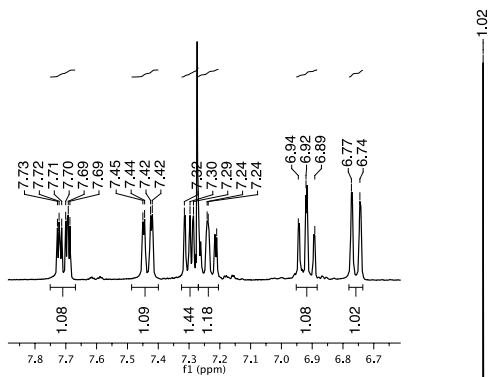
100 MHz, Chloroform-*d*



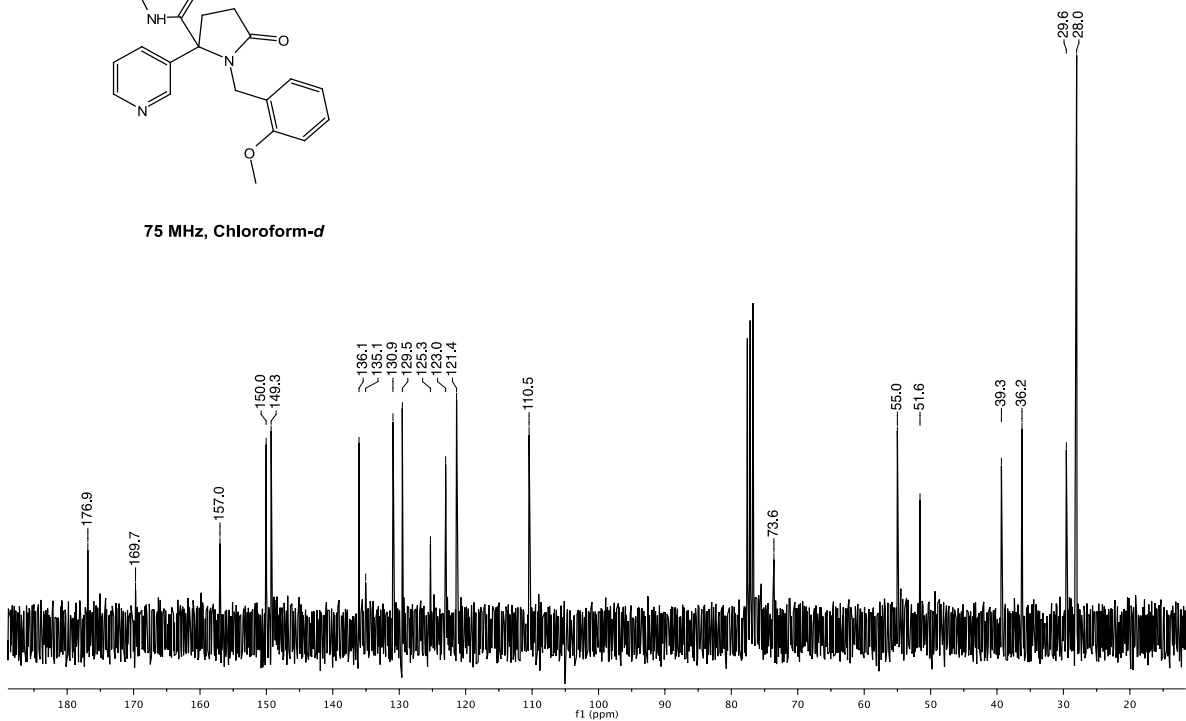
***N*-(*tert*-butyl)-1-(2-metoxibencil)-5-oxo-2-(piridin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida (75d)**



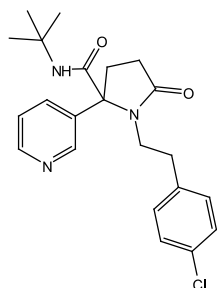
300 MHz, Chloroform-*d*



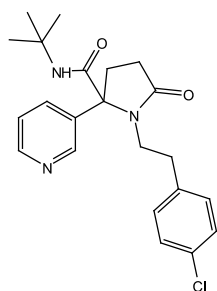
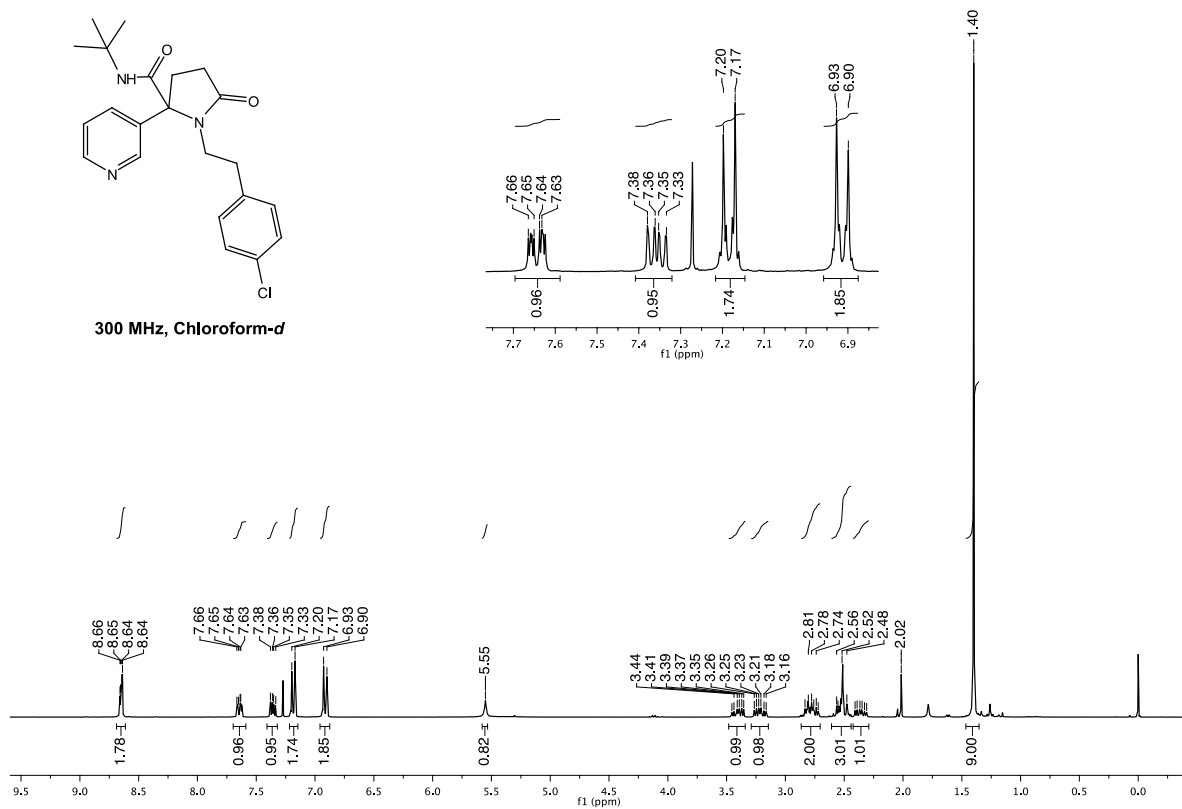
75 MHz, Chloroform-*d*



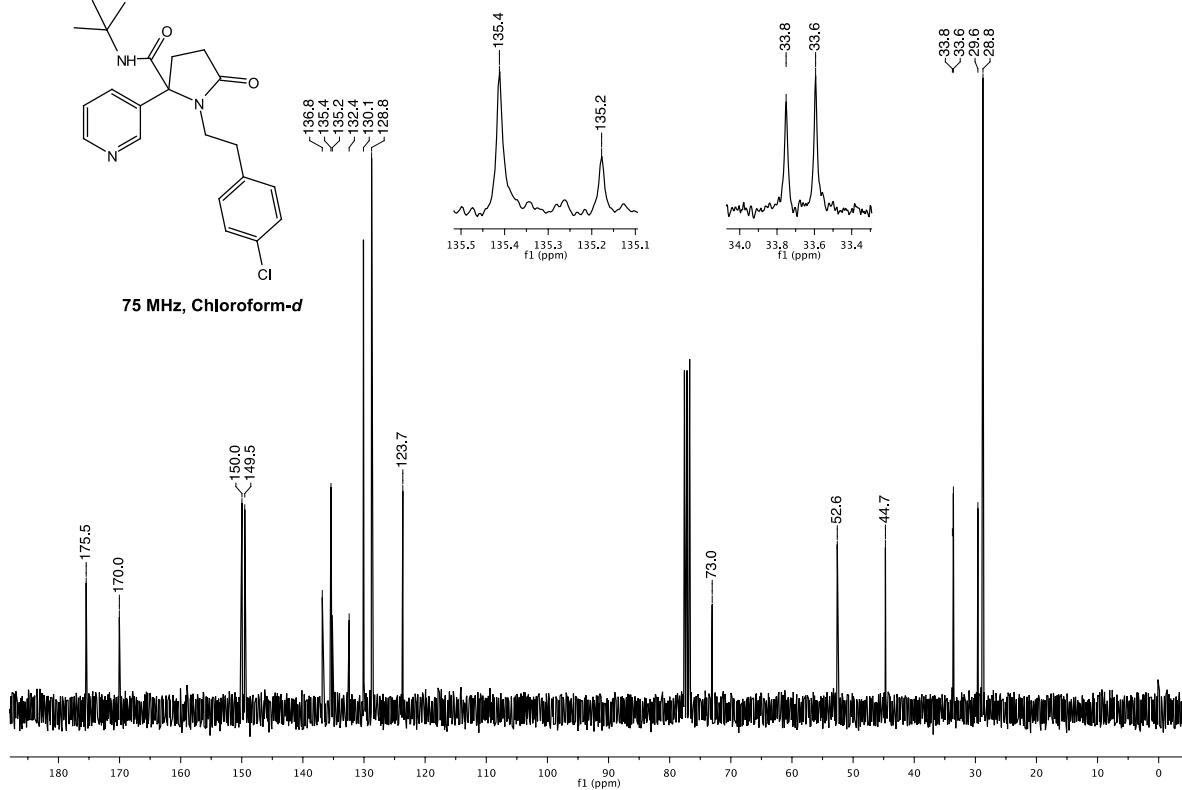
***N*-(*tert*-butyl)-1-(4-clorofeniletil)-5-oxo-2-(piridin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida (75f)**



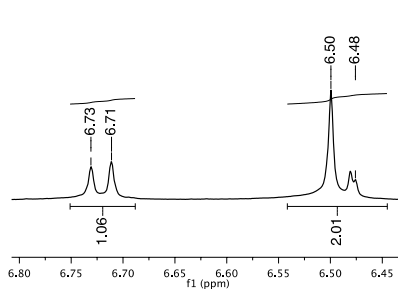
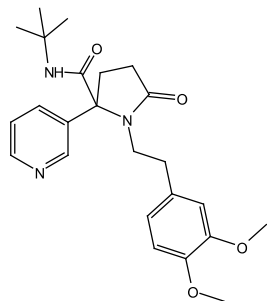
300 MHz, Chloroform-*d*



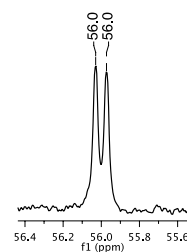
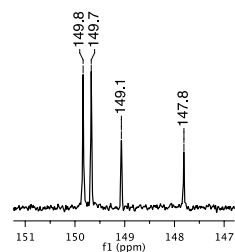
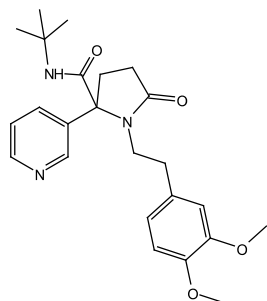
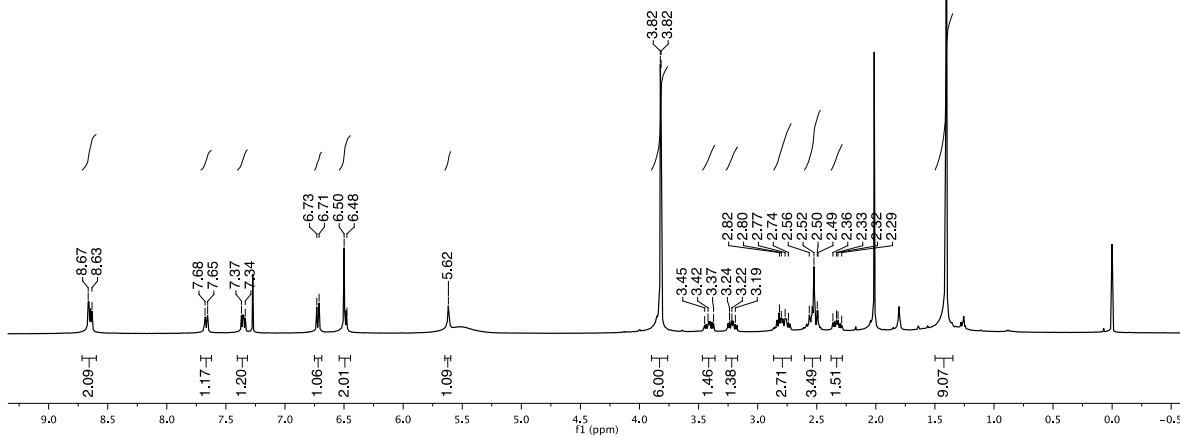
75 MHz, Chloroform-*d*



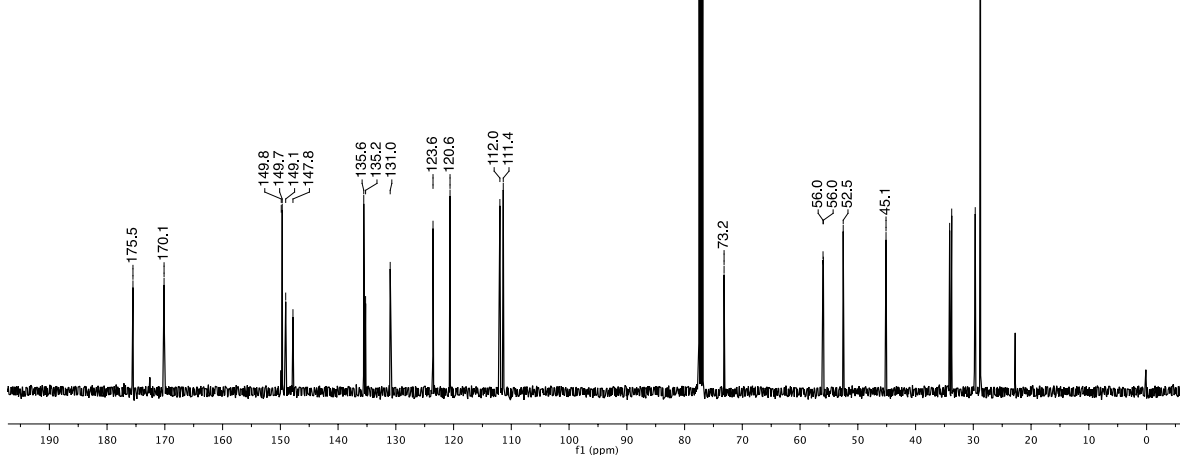
***N*-(*tert*-butyl)-1-(3,4-dimetoxifenilettil)-5-oxo-2-(piridin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida (75g)**



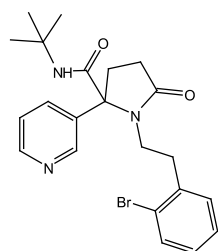
400 MHz, Chloroform-*d*



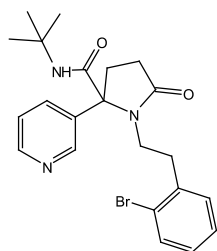
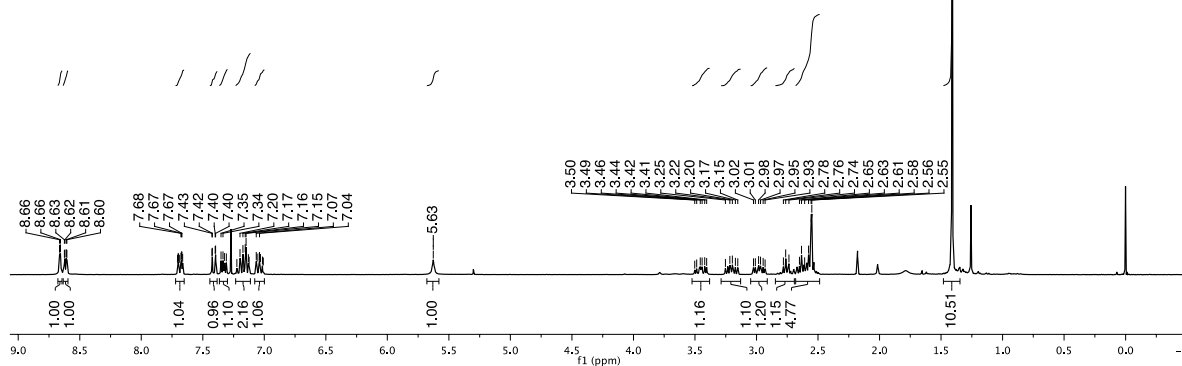
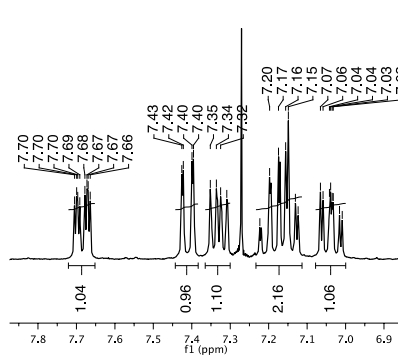
100 MHz, Chloroform-*d*



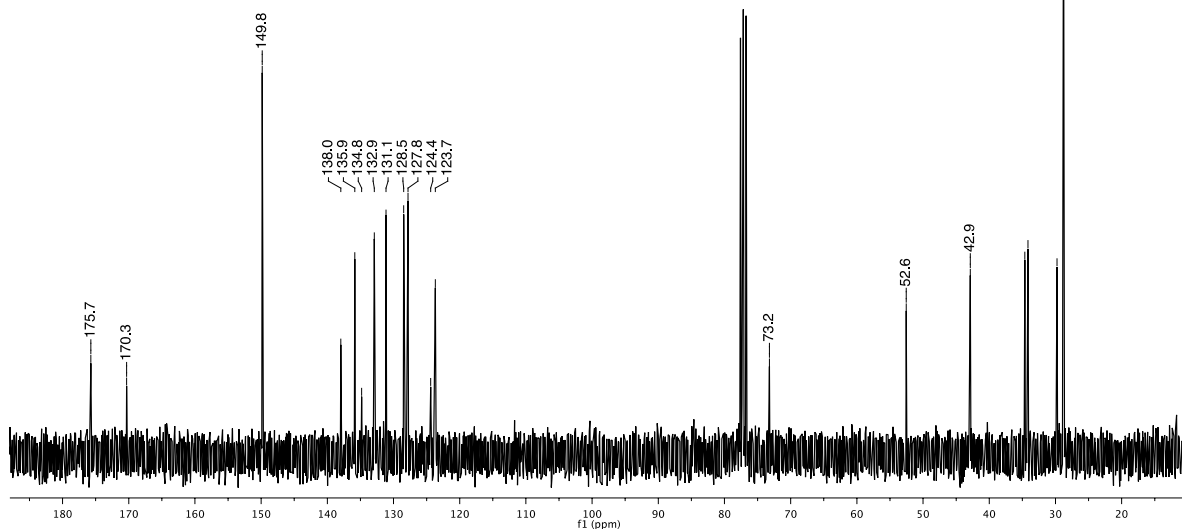
1-(2-bromofeniletil)-*N*-(*tert*-butil)-5-oxo-2-(piridin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida (75h)



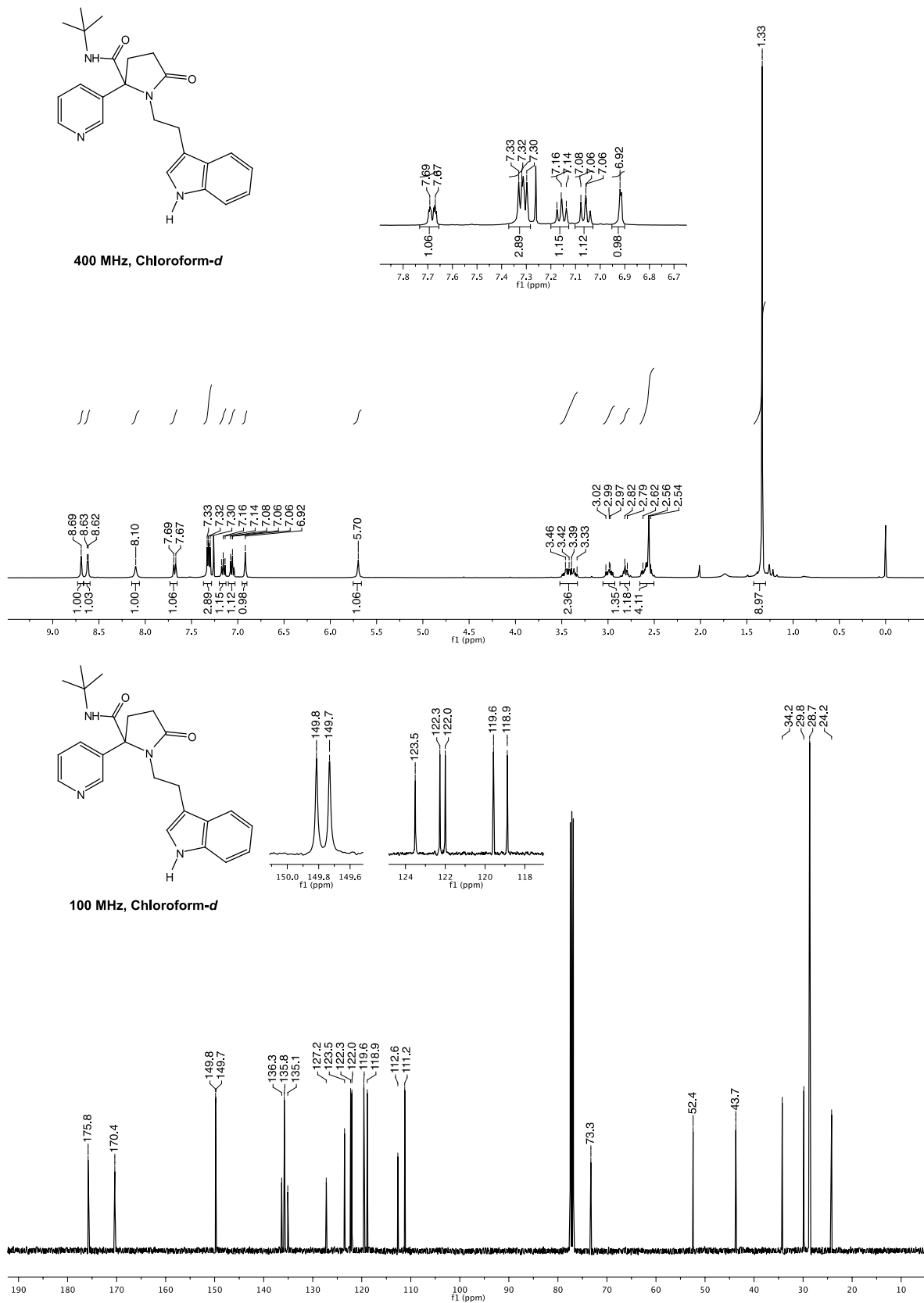
300 MHz, Chloroform-*d*



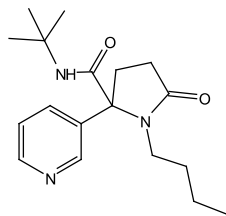
75 MHz, Chloroform-*d*



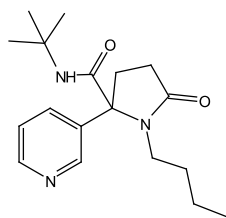
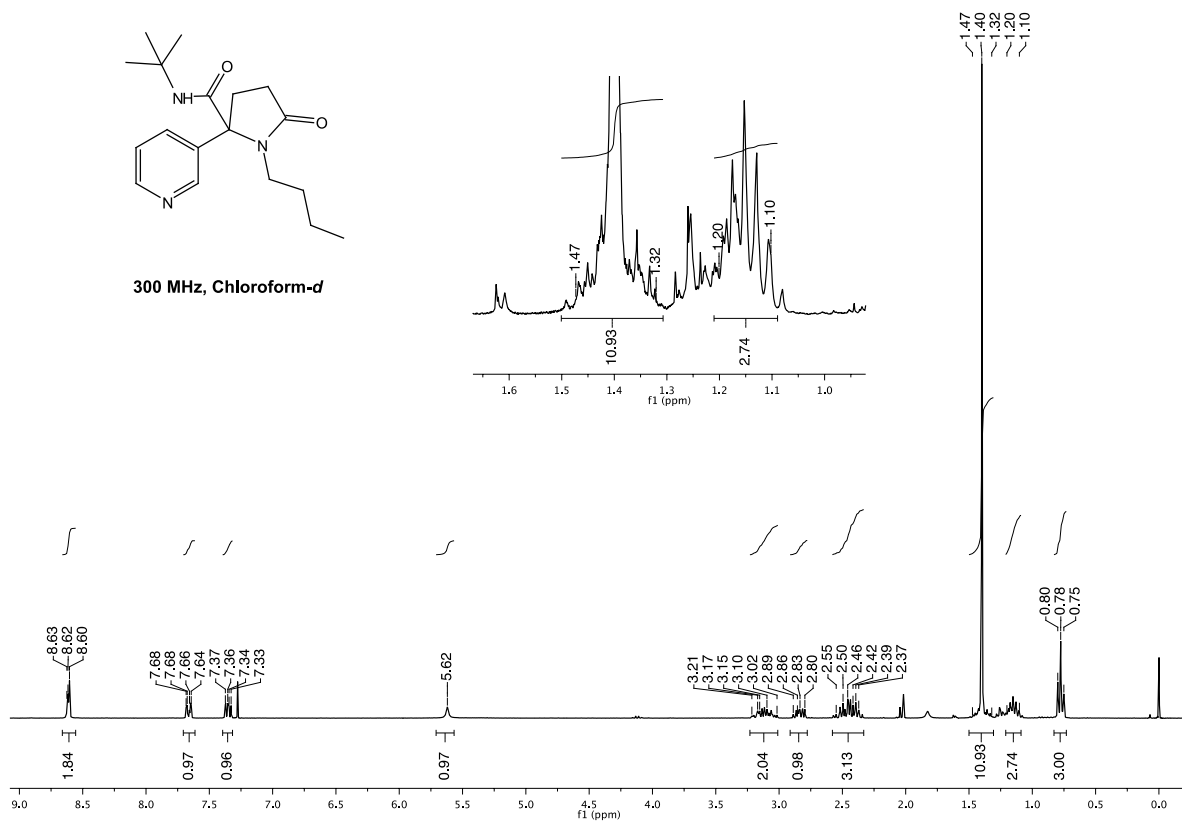
1-(2-(1*H*-indol-3-yl)etil)-*N*-(*tert*-butil)-5-oxo-2-(piridin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida (75i)



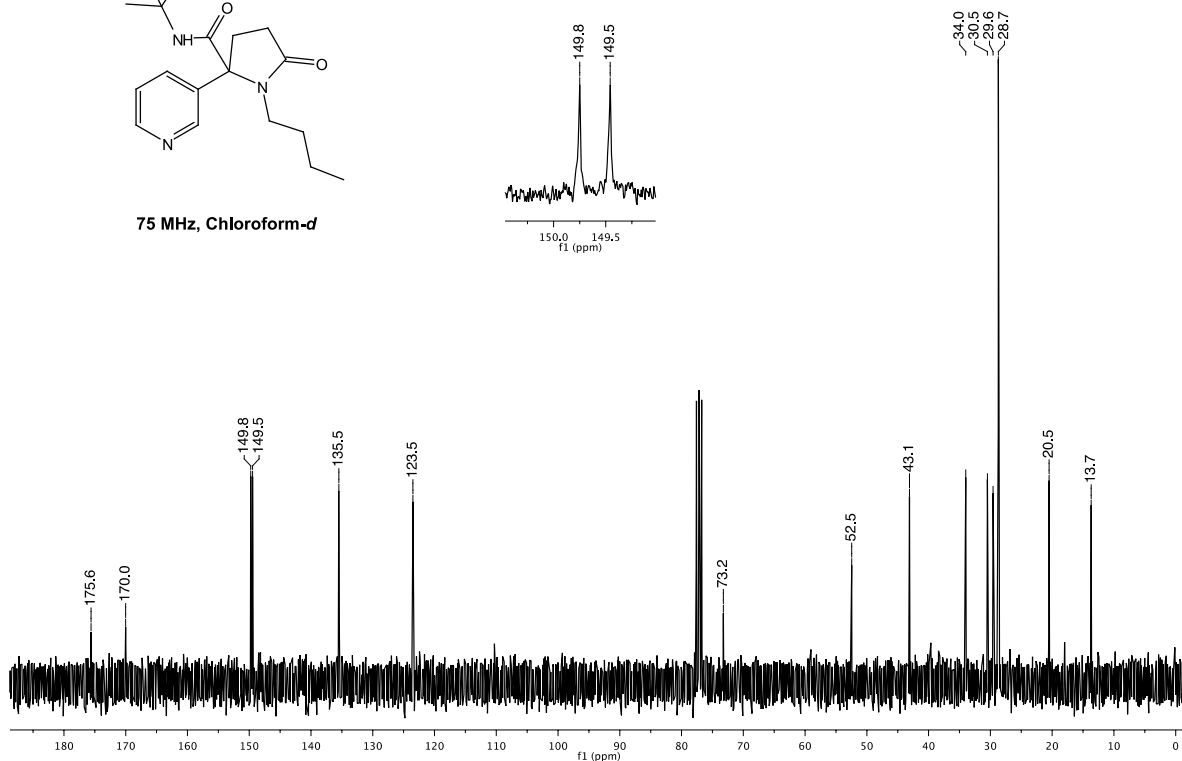
***N*-(*tert*-butil)-1-butil-5-oxo-2-(piridin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida (75j)**



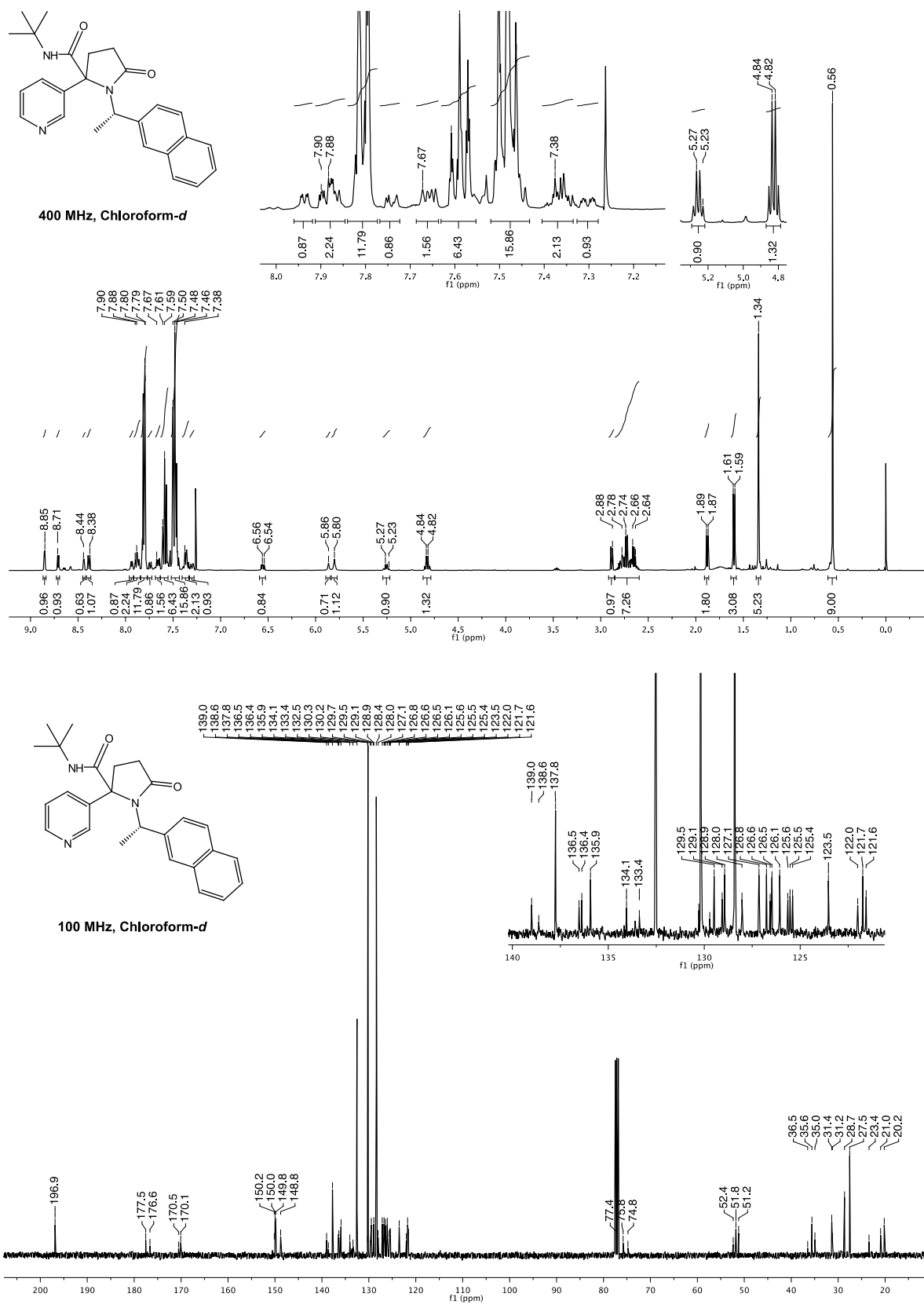
300 MHz, Chloroform-*d*



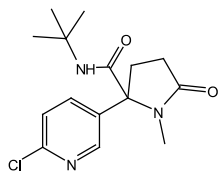
75 MHz, Chloroform-*d*



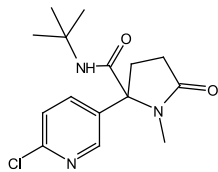
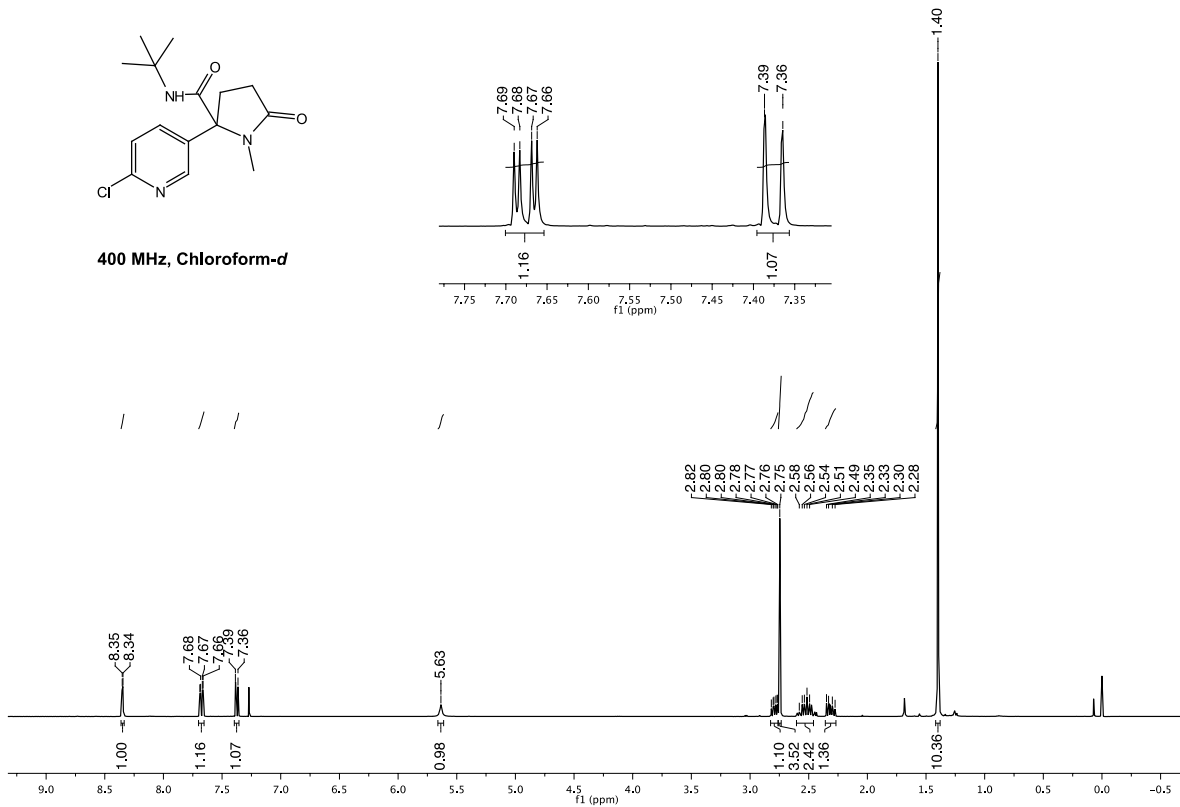
***N*-(*tert*-butyl)-1-((*S*)-1-(naftalen-2-il)etil)-5-oxo-2-(piridin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida (75k)**



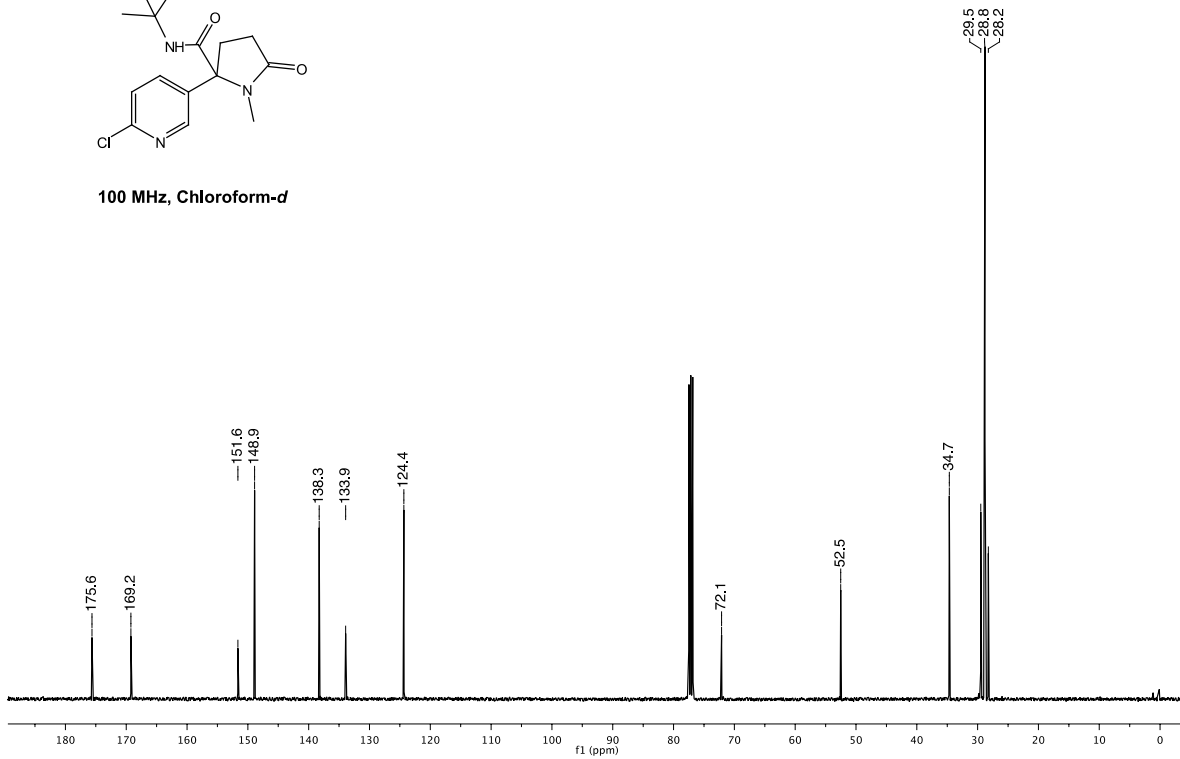
N-(*tert*-butyl)-2-(6-cloropiridin-3-il)-1-metil-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (75m)



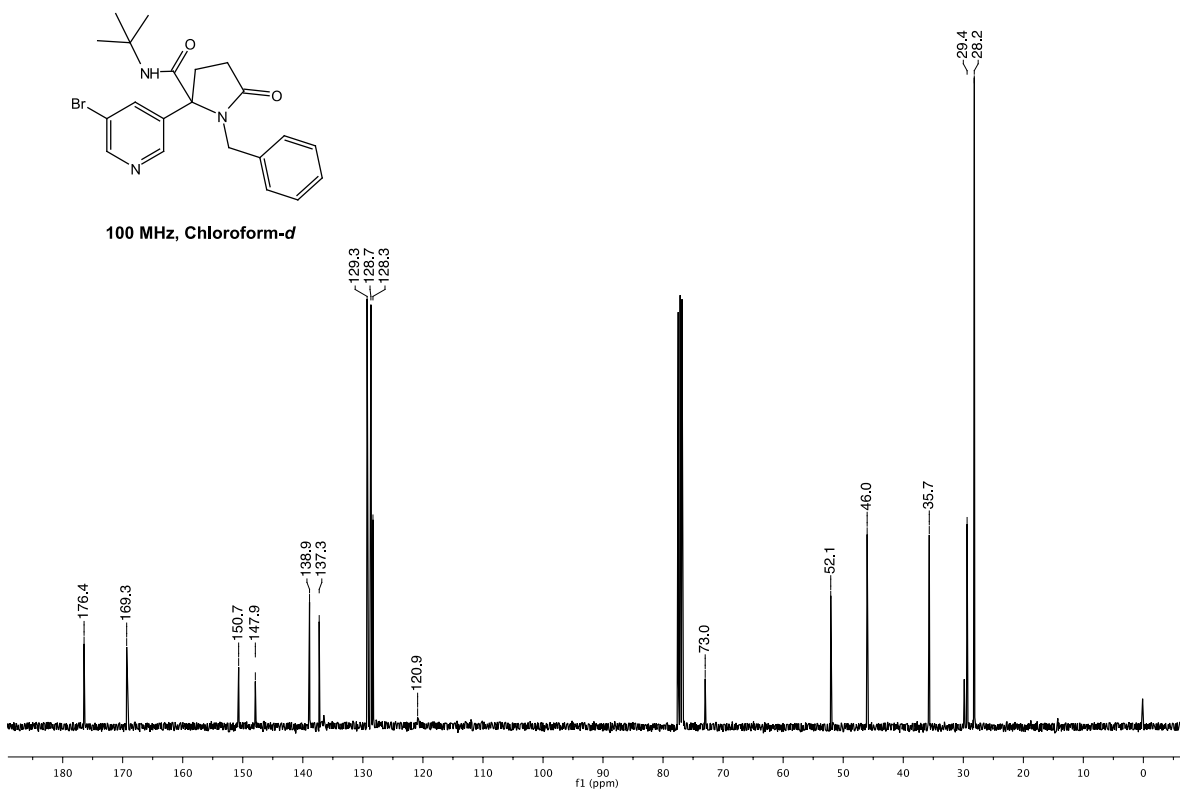
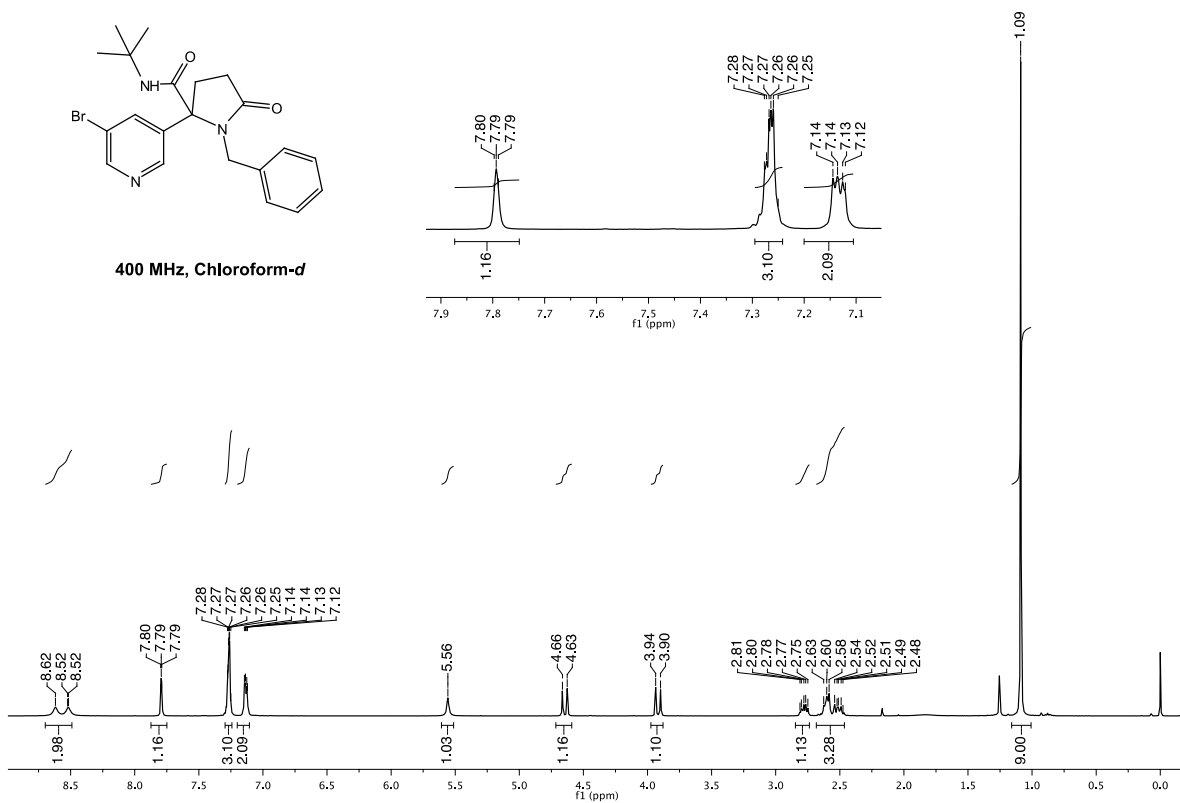
400 MHz, Chloroform-*d*



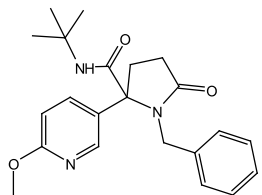
100 MHz, Chloroform-*d*



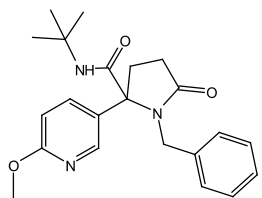
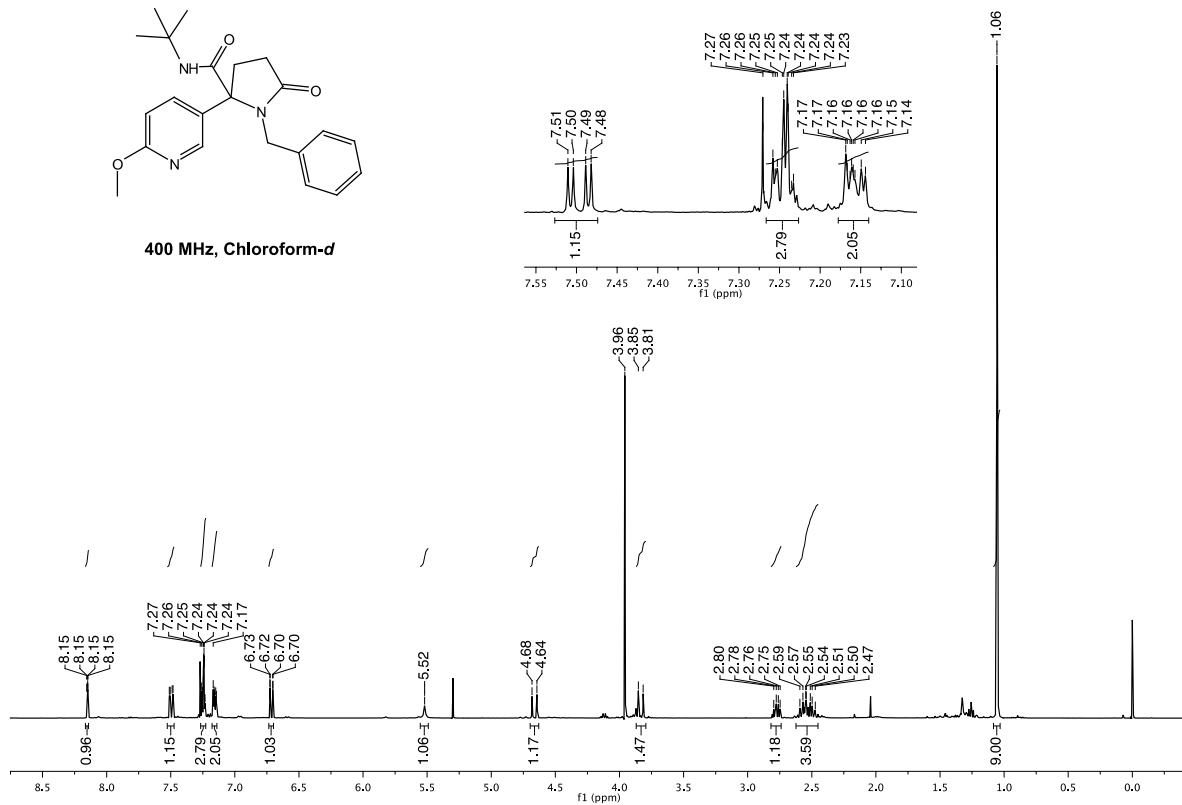
1-bencil-2-(5-bromopiridin-3-il)-N-(tert-butil)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (75n)



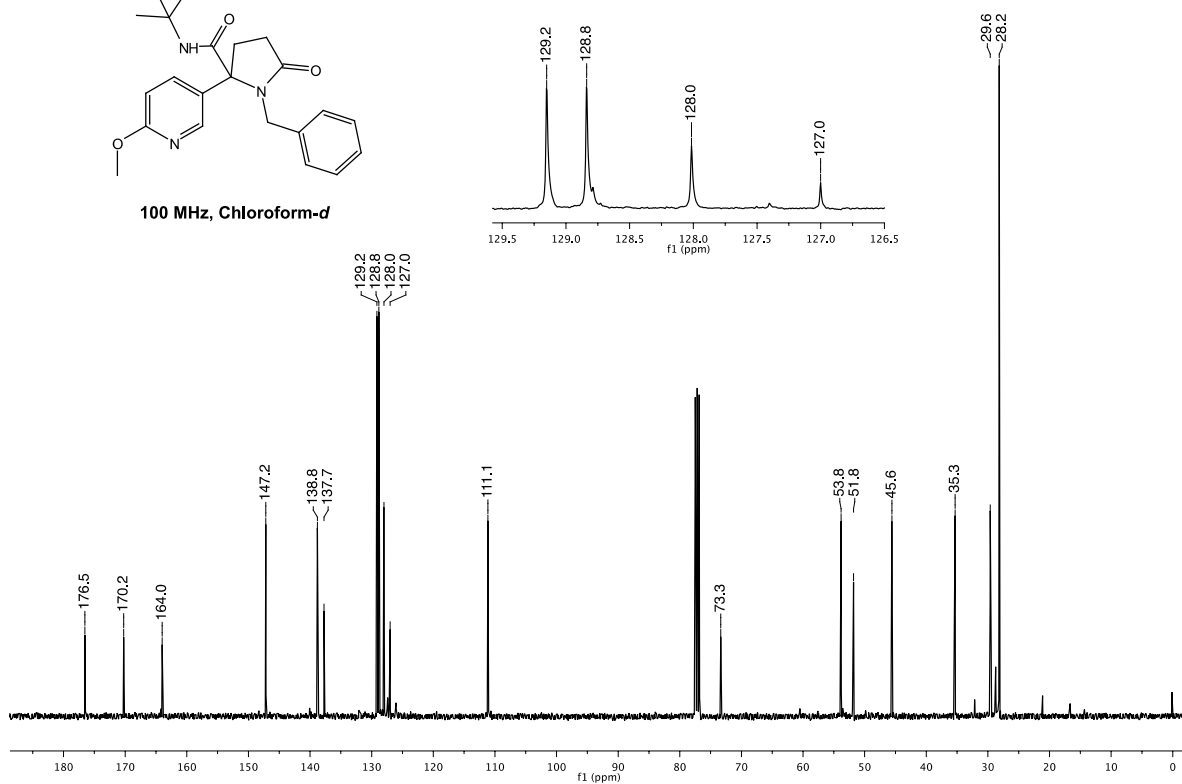
1-bencil-*N*-(*tert*-butyl)-2-(6-metoxipiridin-3-il)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (75o)



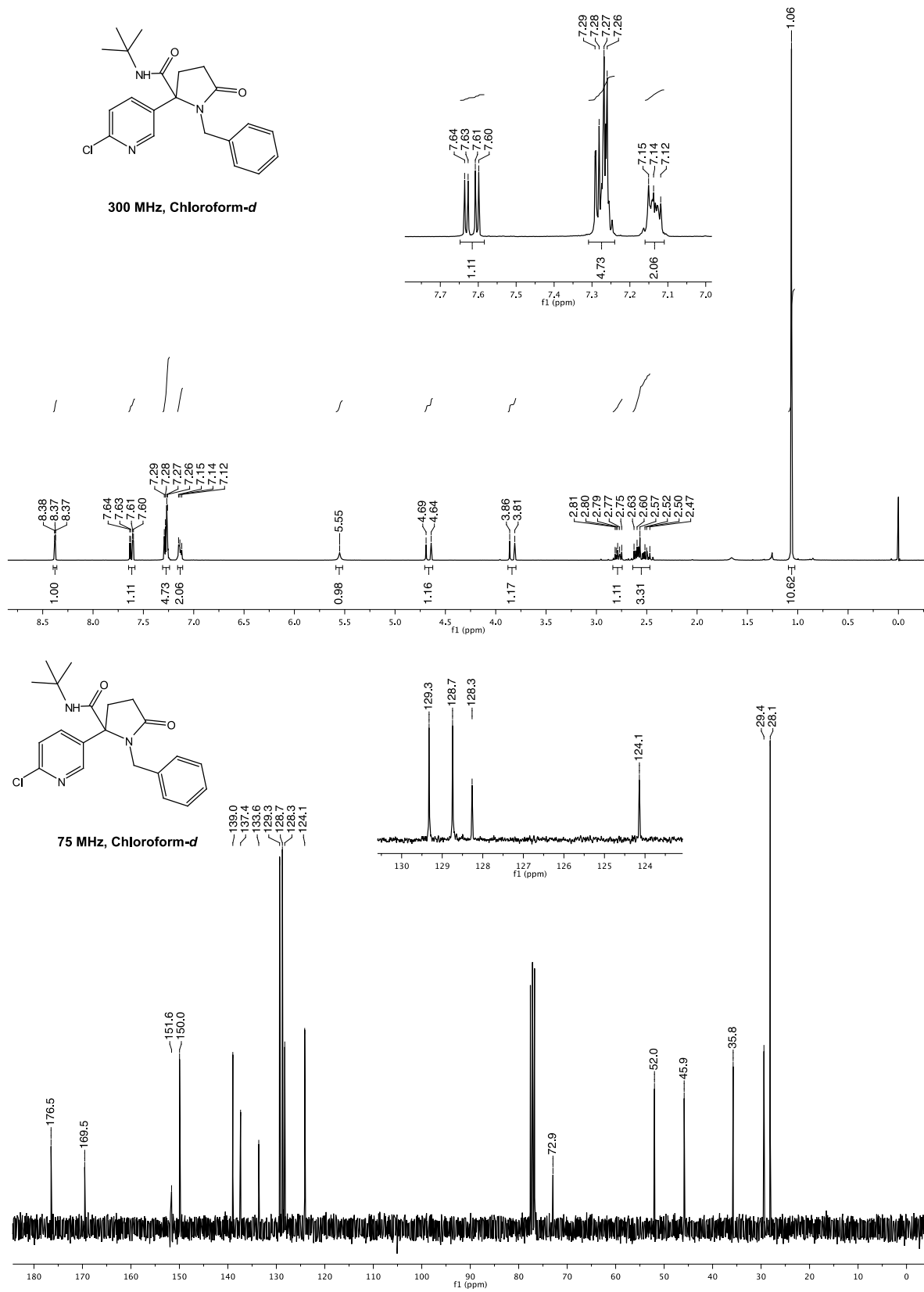
400 MHz, Chloroform-*d*



100 MHz, Chloroform-*d*



1-bencil-N-(tert-butyl)-2-(6-cloropiridin-3-il)-5-oxopirrolidina-2-carboxamida (75p)





Cite this: DOI: 10.1039/c5ob01170a

An efficient microwave-assisted synthesis of cotinine and iso-cotinine analogs from an Ugi-4CR approach†

Luis A. Polindara-García, Dario Montesinos-Miguel and Alfredo Vazquez*

Received 10th June 2015,
Accepted 13th July 2015
DOI: 10.1039/c5ob01170a
www.rsc.org/obc

A convenient base-mediated two-step synthesis of cotinine analogs and a one-pot base-free synthesis of iso-cotinine derivatives featuring an Ugi-4CR/cyclization protocol are reported. These approaches exploit the reactivity of the peptidyl position present in the Ugi adducts, allowing the facile construction of the γ -lactam core, as well as the introduction of a *N*-substituted methyl group into the analogs in a straightforward manner. A plausible mechanism for the cyclization step is discussed.

Introduction

The nocive side effects that tobacco consumption has on human health continue to be the subject of numerous studies to expand the understanding of the relationship between nicotine (1) and its secondary metabolites with the central nervous system (CNS).¹ In humans, and in most mammalian species, 80–85% of consumed nicotine is converted in the liver into cotinine (2) [(5*S*)-1-methyl-5-(3-pyridyl)-pyrrolidin-2-one] mainly by cytochrome P450 2A6 (CYP2A6) (Fig. 1A).² Research conducted in 1962 by Borzelleca *et al.*,³ and Bowman *et al.*,⁴

on the effects of cotinine in humans, showed that this compound has a relatively safe pharmacological profile, which opened the door for further studies in this area and revealed this molecule as an important biological target.⁵ Cotinine (2) has proved to be 100 times less toxic than nicotine (1) with a longer plasma half-life of 19–24 h with respect to nicotine (2–3 h), apart from not having addictive or cardiovascular effects on humans, despite its structural similarity to nicotine (1).⁶

Pre-clinical studies have shown that cotinine facilitates the elimination of fear memories and improves attention and working memory in a mouse model for Alzheimer disease (AD),⁷ reduces fear and anxiety in a mouse model of post-traumatic stress disorder (PTSD),⁸ as well as antipsychotic drug-like properties.⁹ Cotinine itself has been used by Janda for the preparation of haptens used in the generation of cotinine-specific-antibodies.¹⁰ Presumably, cotinine also stimulates nicotinic cholinergic receptors¹¹ and could influence the release of neurotransmitters, along with the inhibition of androgen biosynthesis, and perhaps contributes to lower blood pressure of smokers.¹²

Despite the outstanding biological profile of cotinine (2), there is a lack of efficient synthetic methods that allow the preparation of this molecule and its derivatives, and the known procedures for their construction rely mainly on the C–H oxidation at C-2 from the corresponding nicotine analogs using highly toxic oxidants.^{10,13} In addition, the combinatorial synthesis of cotinine and iso-cotinine analogs from simple starting materials that would contribute to expand the chemical space remains unexplored. Some commercially available cotinine analogs are depicted in Fig. 1B¹⁴ and exemplify the need to develop new strategies that would allow the preparation of this important core (5-heteroaryl- γ -lactam) as well as the synthesis of novel cotinine isomers (iso-cotinine) with the pyrrolidinone ring at a nonnatural position in a fast, simple and economical fashion.

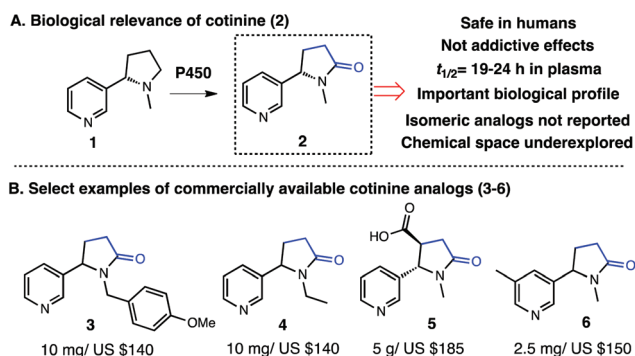


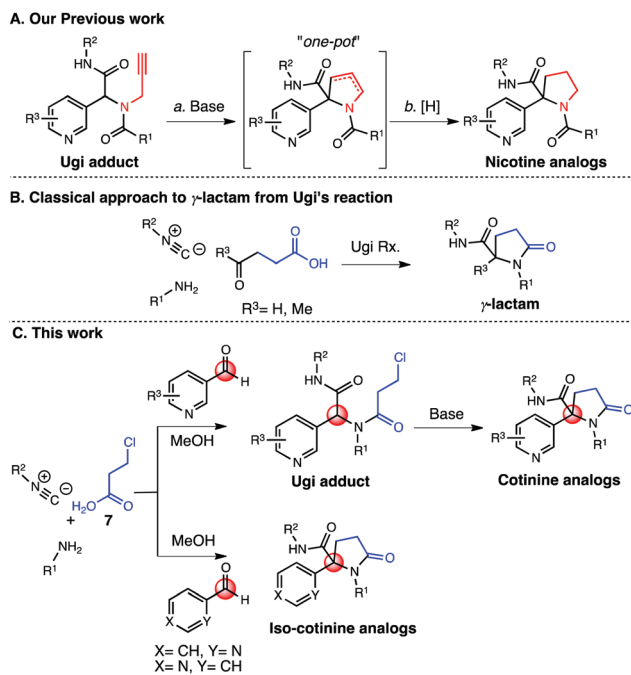
Fig. 1 (A) Biological relevance of cotinine (2). (B) Select examples of commercially available cotinine analogs 3–6.

Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, 04510 México, D.F., México.

E-mail: joseavm@unam.mx

† Electronic supplementary information (ESI) available: Copies of the ¹H and ¹³C NMR spectra for all the products and X-ray crystallographic data for 12f. CCDC 1405639. For ESI and crystallographic data in CIF or other electronic format see DOI: 10.1039/c5ob01170a

On the other hand, isocyanide-based multicomponent reactions (IMCRs) have become a powerful tool for the synthesis of different scaffolds with notable molecular complexity.¹⁵ Among these transformations, the Ugi reaction (Ugi-4CR) plays a central role, due to its high atom economy as well as the versatility of the Ugi adducts to undergo further transformations.¹⁶ Under the Ugi protocol, a set of four components (an aldehyde, an amine, a carboxylic acid and an isocyanide) are assembled into a peptide-like adduct, with the release of a molecule of H₂O. In recent years, there has been an emerging and increasing interest in the exploration of the peptidyl position as the alternative reactive center in Ugi adducts for the synthesis of various molecular arrangements, some possessing quaternary centers.¹⁷ Recently, we developed a synthetic protocol for the rapid access to nicotine analogs from Ugi-4CR through a 5-*endo* cycloisomerization–reduction process, where an intramolecular cyclization between an allenamide group¹⁸ and an enolate generated in the peptidyl position is performed (Scheme 1A).¹⁹ With this precedent, and the fact that several syntheses of 5-substituted γ -lactams using the Ugi reaction are restricted, in most cases, to reagents with a tethered combination of an acid and a ketone/aldehyde, along with the other components usually employed in this transformation (Ugi-4C-3CR, Scheme 1B),^{20,16b} we envisioned the possibility of building the γ -lactam nuclei (cotinine and iso-cotinine analogs) by exploiting the reactivity of the peptidyl position of Ugi adducts bearing a 3-chloropropionic moiety (Scheme 1C). Herein, we disclose the results of the synthetic strategy depicted in Scheme 1C.



Scheme 1 State of the art: (A) our previous work on nicotine analogs. (B) Classical approach to γ -lactam nuclei from Ugi Rx. (C) Proposal toward the construction of cotinine and iso-cotinine analogs.

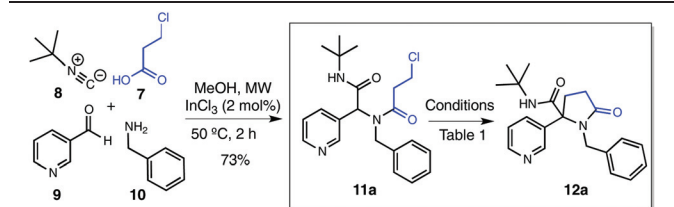
Results and discussion

Cotinine analogs

Initially, the Ugi adduct model **11a** was synthesized in 73% yield by the equimolar reaction of 3-chloropropionic acid **7**, *tert*-butylisocyanide **8**, 3-pyridinecarboxaldehyde **9** and benzylamine **10**, in methanol under microwave heating conditions [50 °C, 100 W, 2 h, 2 mol% InCl₃]. With the model substrate **11a** in hand, we initiated the screening of a set of bases, solvents and temperatures to find the best cyclization conditions (Table 1).

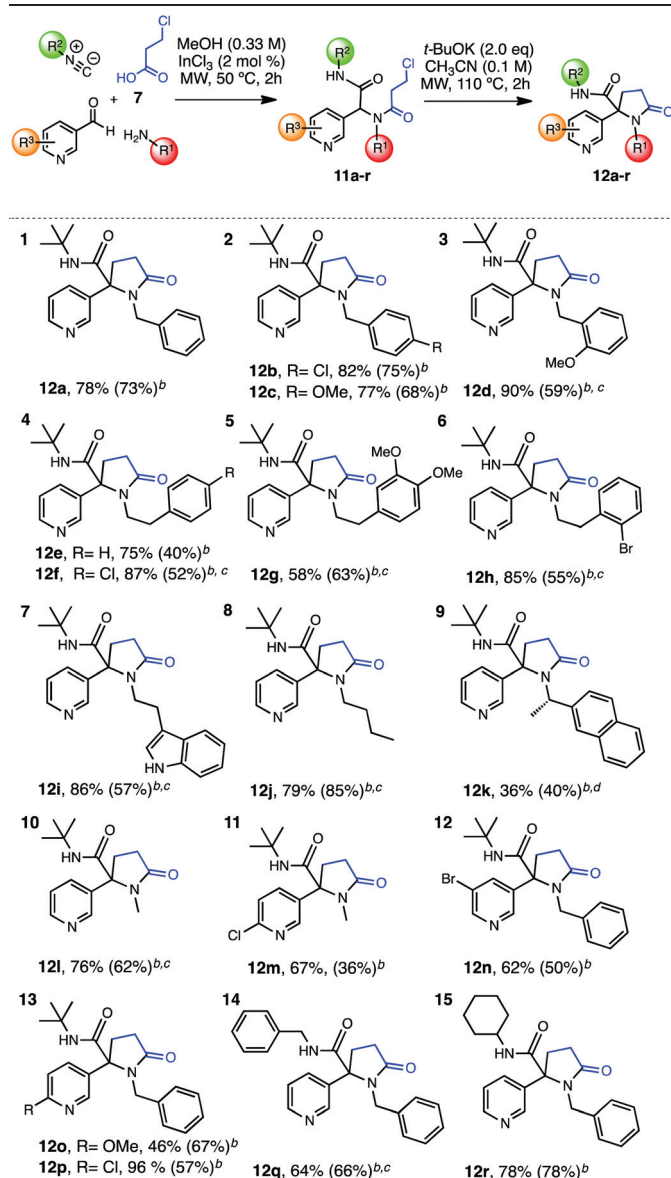
In the initial experiments, we tested the use of Cs₂CO₃ (10 eq.) and *t*-BuOK (1.0 eq.) in THF (Table 1, entries 1 and 2); however, the cyclization reaction did not occur whatsoever. Interestingly, increasing the number of equivalents of *t*-BuOK to 2.5 generated the expected cotinine analog **12a** at room temperature, although in low yield (30%, entry 3). To our delight, when *t*-BuOK (2.0 eq.) in CH₃CN at 110 °C (MW) was used, the reaction proceeded smoothly, affording the desired cyclization product in 66% yield (entry 4). Consequently, the variation in reaction time under the same conditions produced better yields (78%, entry 5). Similarly, the organic base DBU was evaluated in CH₃CN, albeit proved to be less effective for the desired transformation (entries 5–7). The use of DMF as the solvent and DBU as the base (entries 8–10), generated similar results to those obtained in entries 4 and 5. With these results, we decided to use *t*-BuOK in CH₃CN as the standard conditions to facilitate the purification process (Table 1, entry 5). The methodology was then applied to a series of Ugi adducts **11b–r** obtained in a similar way to **11a** [MeOH, 50 °C, 100 W, 2 h, 2 mol% InCl₃], using different amines, 3-pyridinecarboxaldehydes, isocyanides and 3-chloropropionic acid (**7**) as model reagents (Table 2).

Table 1 Optimization of cyclization conditions



Entry ^a	Solvent	Base	T (°C), source	Time (h)	Yield ^b (%)
1	THF	Cs ₂ CO ₃ (10)	50, MW	0.5	—
2	THF	<i>t</i> -BuOK (1.0)	25, RT	1.0	—
3	THF	<i>t</i> -BuOK (2.5)	25, RT	1.5	30
4	CH ₃ CN	<i>t</i> -BuOK (2.0)	110, MW	1.0	66
5	CH ₃ CN	<i>t</i> -BuOK (2.0)	110, MW	2.0	78
6	CH ₃ CN	DBU (2.0)	110, MW	1.0	50
7	CH ₃ CN	DBU (2.0)	110, MW	3.0	47
8	DMF	DBU (1.0)	110, MW	1.0	66
9	DMF	DBU (2.0)	110, MW	2.0	76
10	DMF	DBU (2.0)	110, MW	3.0	77

^a All reactions were carried out on a 0.1 mmol scale (0.1 M). ^b Yield of isolated products. MW = microwave.

Table 2 Scope of the methodology (cotinine analogs)^a

^a Isolated products. ^b In parenthesis, yields of the corresponding Ugi adduct. ^c Reaction time for cyclization: 10 minutes. ^d A 1:1.8 diastereomeric ratio was measured by ¹H NMR for **12k**.

Initially, the nature of the amine was evaluated finding that several Ugi adducts derived from benzylamines (H, 4-Cl, 4-OMe, 2-OMe, **11a–d**) and phenethylamines (H, 4-Cl, 3,4-diMeO, 2-Br, **11e–h**) afforded the corresponding cotinine analogs **12a–h** in good to excellent overall yields (58–90%, entries 1–6, Table 2). Similarly, Ugi adducts **11i–j** bearing a heteroaromatic or aliphatic amine, such as tryptamine and *n*-butylamine, afforded the cyclization products **12i–j** successfully (86 and 79% respectively, entries 7 and 8). The use of an optically active amine (*S*)-(-)-1-(2-naphthyl)ethylamine for adduct **11k** resulted in a 1:1.8 diastereoisomeric mixture of

the γ -lactam nucleus **12k** in low yield (36%) and with evidence of a slight diastereoselectivity (entry 9). Interestingly, this methodology provides the possibility of introducing the *N*-methyl group into the corresponding analogue rapidly. Thus, Ugi adducts **11l–m** derived from methylamine (40 wt% in H₂O) afforded the corresponding cotinine analogs **12l–m** in good yield (67–76%, entries 10 and 11).

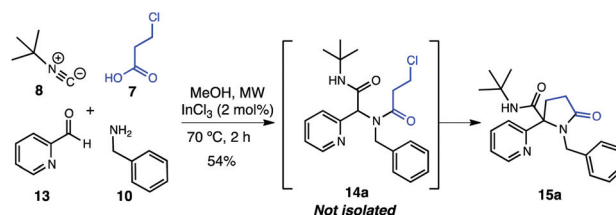
With respect to the heteroaromatic moiety in the Ugi adducts **11n–p**, we found that electron-donating (6-OMe) and electron-withdrawing (5-Br, 6-Cl) groups have a strong influence on the γ -lactam formation (46, 62 and 96% yield, respectively, entries 12 and 13). In addition, other isocyanides such as benzyl and cyclohexylisocyanide were also tested in the methodology, providing good results (64–78%, entries 14 and 15). In some cases, shorter reaction times were necessary due to the sensitivity of the corresponding Ugi adducts, requiring only 10 minutes for the cyclization to be completed (Table 2, **12d**, **12f–j**, **12l**, **12q**).

Iso-cotinine analogs

In 2010, Che and Yang *et al.*²¹ reported the synthesis of chromeno[3,4-*c*]pyrrole-3,4-diones through a base-free Ugi-4CR/Michael addition protocol. In this approach, a highly reactive enol species, formed at the peptidyl position of the Ugi adducts derived from 2- and 4-pyridinecarboxaldehyde, was the key to perform the one-pot intramolecular cyclization with the Michael acceptor. Based on this precedent, we envisioned the possibility of performing the synthesis of iso-cotinine analogs from these isomeric aldehydes *via* an intramolecular nucleophilic substitution (*S_N2*) between the enol tautomer and the 3-chloropropionic moieties present in the corresponding Ugi adduct by means of a related strategy. Thus, an experiment using a similar set of reagents and conditions [MeOH, MW, 70 °C, 100 W, 2 h, 2 mol% InCl₃] used for the synthesis of the Ugi adduct model **11a** (Table 1), except for the aldehyde component (2-pyridinecarboxaldehyde **13**) and the reaction temperature was conducted.

To our delight, the γ -lactam nucleus **15a** (iso-cotinine analog) was obtained in good yield (54%) through a remarkably efficient base-free one-pot process, without the need to isolate the transient Ugi adduct **14a** (Scheme 2).

In order to explore the scope of this transformation displaying high atom economy, a survey of different amines and isocyanides along with 2- and 4-pyridinecarboxaldehyde and 3-chloropropionic acid **7** as model reagents was conducted. In

Scheme 2 One-pot synthesis of iso-cotinine analog **15a**.

the case of 2-pyridinecarboxaldehyde, diverse γ -lactams **15a–e** derived from benzylamines (H, 4-MeO), tryptamine, 4-chlorophenethylamine and methylamine (40 wt% in H₂O) were obtained in good yields (54–75%, entries 1–5, Table 3). Also, the use of cyclohexylisocyanide afforded the iso-cotinine analog **15f** in 72% yield (entry 6). In the case of 4-pyridinecarboxaldehyde, a similar behavior during the cyclization step was observed when benzyl and 4-chlorobenzylamine were evaluated (**15g–h**, 50–57%, entries 7 and 8). Likewise, other amines such as phenethylamine, *n*-butylamine and methylamine (40 wt% in H₂O) afforded the γ -lactam core **15i–k** in good overall yield (40–74%, entries 9–11, Table 3). Consistently, the use of a different isocyanide also generated the expected γ -lactam nucleus **15l** (68%, entry 12, Table 3).

On the other hand, the structure of the cotinine analog **12f** was demonstrated by X-ray crystallography (see the ESI†) (Fig. 2).²²

During the initial experiments, the course of the reactions was monitored by thin-layer chromatography (TLC), which allowed us to isolate and identify a key intermediate in the cyclization process of **11a**. In order to gain further mechanistic insights, a cyclization control experiment for **11a** was conducted under the same conditions (CH₃CN, MW, 110 °C) although using 1.0 eq. of *t*-BuOK and a shorter reaction time (10 min). Interestingly, the Ugi-elimination adduct **16** was iso-

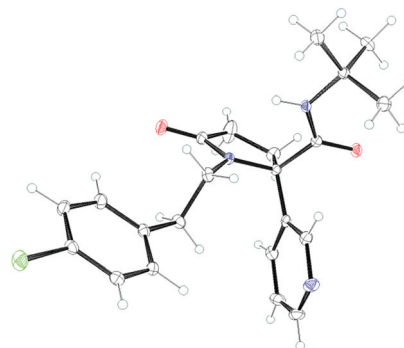
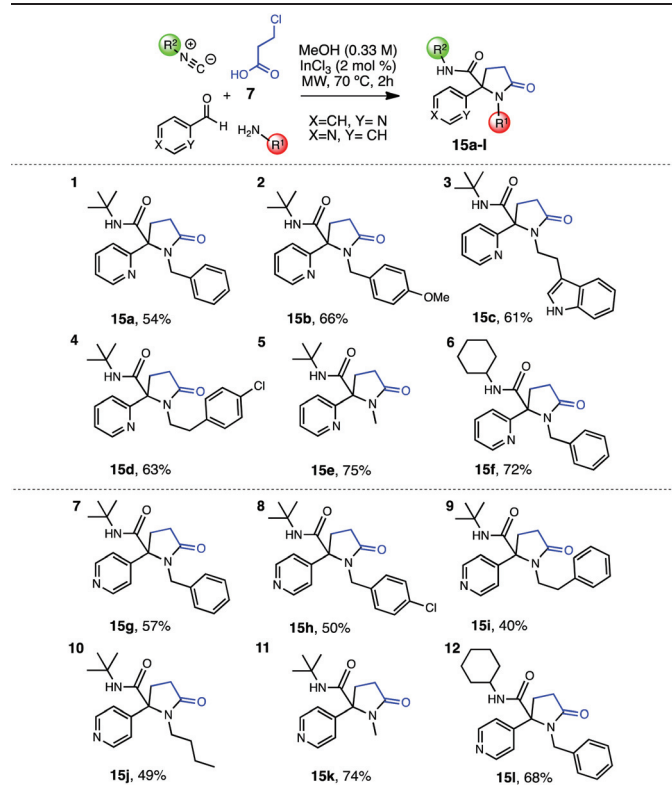


Fig. 2 X-ray crystallographic structure of **12f**, thermal ellipsoids are drawn at 30% probability for all atoms except for hydrogen.

Table 3 Scope of the methodology (iso-cotinine analogs)^a

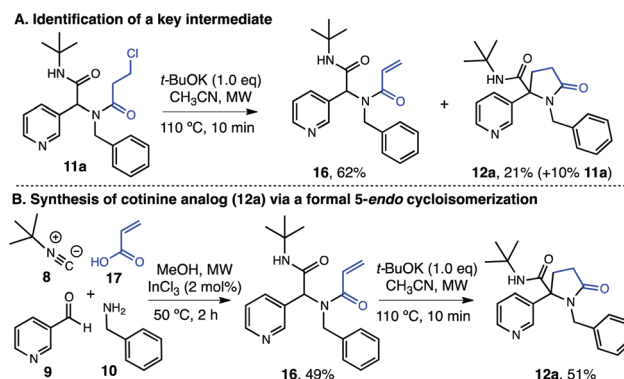


^a Isolated products.

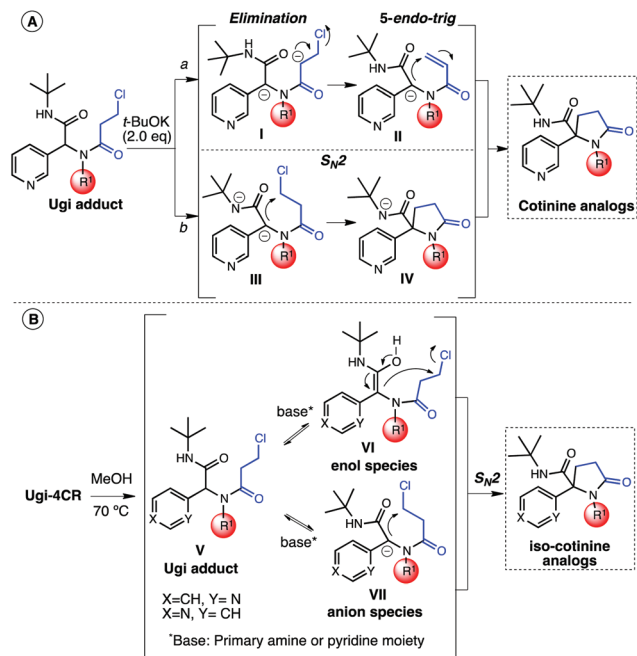
lated after purification by flash column chromatography, along with the cotinine analog **12a** and some starting material **11a** in 62, 21 and 10% yields, respectively (Scheme 3A). These observations suggest that an elimination process and subsequent intramolecular Michael addition onto the α,β -unsaturated amide represents the main route for cyclization, over the nucleophilic substitution reaction pathway. To further confirm this hypothesis, the Ugi adduct **16** derived from acrylic acid **17** was synthesized similar to **11a** and subjected to the conditions previously described (Scheme 3A), providing the corresponding cotinine analog **12a** in 51% yield via a formal 5-*endo-trig* cycloisomerization²³ (Scheme 3B).

This observation is worth mentioning, because unactivated α,β -unsaturated amides are considered poor Michael acceptors and information about this behavior in reactions involving Ugi adducts is scarce.^{24,17p,q} During the course of our research, Shiri and co-workers reported the base-mediated functionalization of the peptidyl position in Ugi adducts to generate indolyl γ -lactam derivatives from 3-chloropropionic acid **7**. Although no evidence of an elimination/Michael addition process was suggested, we believe that a closely related mechanism could be operating as well.²⁵

A plausible mechanism for the synthesis of cotinine and iso-cotinine analogs is shown in Scheme 4. In the case of the



Scheme 3 Mechanistic insights for the formation of **12a**.



Scheme 4 Plausible mechanisms for cyclizations.

cotinine analogs, two possible pathways can be considered for cyclization: (a) base-mediated formation of the dianionic species^{26,17f,18a,19} **I** and subsequent elimination (E_2) would generate the α,β -unsaturated amide **II**, which undergoes an intramolecular nucleophilic attack/Michael addition to form the γ -lactam nuclei *via* a formal 5-endo-trig cycloisomerization, and (b) initial formation of the dianionic intermediate **III** and concomitant bimolecular nucleophilic substitution (S_N2) to afford the cotinine analog after protonation of **IV** (Scheme 4A). In the case of iso-cotinine analogs, as opposed to cotinine derivatives, construction of the pyrrolidinone ring without the addition of an external base can be envisaged *via* the formation of enol **VI** or anion **VII** and subsequent intramolecular nucleophilic substitution (S_N2). Presumably, the higher acidity of the peptidyl proton²⁷ in the Ugi adducts derived from 2- and 4-pyridinecarboxaldehydes and a base already present in the reaction media (*e.g.* primary amine, pyridine moiety), facilitate the formation of **VI** or **VII** (Scheme 4B). Anion **VII** is further stabilized by resonance, leaving a negative charge on the N atom of the pyridine ring in one of the contributing canonical forms.

Conclusions

In summary, we have developed a practical and efficient methodology for the two-step combinatorial synthesis of cotinine analogs (**12a-r**, 43–96%) featuring an Ugi-4CR/cyclization approach. This protocol exploits the reactivity of the peptidyl position as well as the dual function of the base ($t\text{-BuOK}$) as a promoter of reactive intermediate species. The evidence sup-

ports a plausible base-mediated elimination/Michael addition process as the primary pathway for this transformation. In addition, a novel one-pot base-free process for the construction of iso-cotinine analogs (**15a-l**, 40–75%) through a simple operational process with high atom economy is reported. We strongly believe that our methodology can have some impact on the investigation of new drug candidates based on the cotinine structural motif.

Efforts toward the synthesis of (+/–)-cotinine (**2**) from convertible isocyanides are currently underway and will be published in due course.

Acknowledgements

We thank DGAPA-UNAM for financial support (Grant IN 212513) and a postgraduate scholarship for L. A. Polindara-García. We also thank Marisela Gutierrez, Rosa I. del Villar (F.Q. UNAM), IQ Luis Velasco Ibarra and Dr F. Javier Pérez Florez (Instituto de Química, UNAM) for technical assistance and Dr Oscar Perez-Diaz and Dr Rafael Arcos-Ramos for interpretation of X-ray crystallographic data.

Notes and references

- (a) N. L. Benowitz, J. Tukkanen and P. Jacob III, *Handb. Exp. Pharmacol.*, 2009, **192**, 29–60; (b) P. A. Crooks and L. P. Dwoskin, *Biochem. Pharmacol.*, 1997, **54**, 743–753; (c) N. L. Benowitz, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1996, **36**, 597–613; (d) A. Charlton, *J. Fam. Pract.*, 1994, **38**, 267–277; (e) M. T. Zenzes, *Hum. Reprod. Update*, 2000, **6**, 122–131.
- (a) P. Jacob III, T. Alexander, A. T. Shulgin and N. L. Benowitz, *J. Med. Chem.*, 1990, **33**, 1888–1891; (b) R. F. Tyndale and E. M. Sellers, *Ther. Drug Monit.*, 2002, **24**, 163–171; (c) R. F. Tyndale and E. M. Sellers, *Drug Metab. Dispos.*, 2001, **29**, 548–552; (d) O. Pelkonen, A. Rautio, H. Raunio and M. Pasanen, *Toxicology*, 2000, **144**, 139–147; (e) J. C. Mwenifumbo and R. F. Tyndale, *Pharmacogenomics*, 2007, **8**, 1385–1402; (f) C. Xu, S. Goodz, E. M. Sellers and R. F. Tyndale, *Adv. Drug Delivery Rev.*, 2002, **54**, 1245–1256; (g) H. Raunio, A. Rautio, H. Gullsten and O. Pelkonen, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2001, **52**, 357–263.
- J. F. Borzelleca, E. R. Bowman and K. H. Mc Jr., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1962, **137**, 313–318.
- E. R. Bowman and K. H. Mc Jr., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1962, **135**, 306–311.
- (a) N. L. Benowitz, F. Kuyt, P. Jacob III, R. T. Jones and A. L. Osman, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1983, **34**, 604–611; (b) D. Hatsukami, P. R. Pentel, J. Jensen, D. Nelson, S. S. Allen, A. Goldman and D. Rafael, *Psychopharmacology*, 1998, **135**, 141–150; (c) D. K. Hatsukami, M. Grillo, P. R. Pentel, C. Oncken and R. Bliss, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1997, **57**, 643–650.
- V. Echeverria, *Front. Pharmacol.*, 2012, **3**, 173.

- 7 (a) V. Echeverria, R. Zeitlin, S. Burgess, S. Patel, A. Barman, G. Thakur, M. Mamcarz, L. Wang, D. B. Sattelle, D. A. Kirschner, T. Mori, R. M. Leblanc, R. Prabhakar and G. W. Arendash, *Int. J. Alzheimer's Dis.*, 2011, **24**, 817–835; (b) J. Gao, B.-L. Adam and A. V. Terry Jr., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2014, **24**, 1472–1478; (c) V. Echeverria and R. Zeitlin, *CNS Neurosci. Ther.*, 2012, **18**, 517–523; (d) G. E. Barreto, A. Iarkov and V. Echeverria, *Front. Aging Neurosci.*, 2014, **6**, 340.
- 8 J. A. Grizzell, A. Iarkov, R. Holmes, T. Mori and V. Echeverria, *Behav. Brain Res.*, 2014, **268**, 55–65.
- 9 (a) A. V. Terry Jr., C. Hernandez, E. J. Hohnadel, K. P. Bouchard and J. J. Buccafusco, *CNS Drug Rev.*, 2005, **11**, 229–252; (b) J. J. Buccafusco and A. V. Terry Jr., *Life Sci.*, 2003, **72**, 2931–2942.
- 10 S. Isomura, P. Wirsching and K. D. Janda, *J. Org. Chem.*, 2001, **66**, 4115–4121.
- 11 (a) J. J. Buccafusco, J. W. Beach and A. V. Terry Jr., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2009, **328**, 364–370; (b) A. V. Terry Jr., P. M. Callahan and D. Bertrand, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2015, **352**, 405–418.
- 12 (a) L. P. Dvoskin, L. Teng, S. T. Buxton and P. A. Crooks, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1999, **288**, 905–911; (b) N. L. Benowitz and D. S. Sharp, *Circulation*, 1989, **80**, 1309–1312; (c) J. Yeh, R. L. Barbieri and A. J. Friedman, *J. Steroid Biochem.*, 1989, **33**, 627–630; (d) K. Fuxe, B. J. Everitt and T. Hokfelt, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 1979, **10**, 671–677.
- 13 (a) H. McKennis Jr., L. B. Turnbull, E. R. Bowman and E. Tamaki, *J. Org. Chem.*, 1963, **28**, 383–387; (b) T. Sato, N. Chono, H. Ishibashi and M. Ikeda, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1995, 1115–1120; (c) F. Yilmaz, F. A. Kartal, M. Ulgen and J. W. Gorrod, *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.*, 2004, **29**, 249–256; (d) T. Sato, N. Machigashira, H. Ishibashi and M. Ikeda, *Heterocycles*, 1992, **33**, 139–142; (e) H. Moehrle and J. Berlitz, *Pharmazie*, 2008, **63**, 7–13; (f) M. Wojciechowska-Nowak, W. Boczon, B. Warzajtis, U. Rychlewska and B. Jasiewick, *J. Mol. Struct.*, 2011, **989**, 51–59; (g) O. Tamuro, A. Kanoh, M. Yashita and H. Ishibashi, *Tetrahedron*, 2004, **60**, 9997–10003; (h) P. Merino, S. Anoro, F. Merchan and T. Tejero, *Heterocycles*, 2000, **53**, 861–876.
- 14 Select examples of commercially available cotinine analogs can be found at <http://www.trc-canada.com>.
- 15 (a) A. Dömling and I. Ugi, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2000, **39**, 3168–3210; (b) I. Ugi, A. Dömling and B. Werner, *J. Heterocycl. Chem.*, 2000, **37**, 647–658; (c) A. Dömling, *Chem. Rev.*, 2006, **106**, 17–89.
- 16 (a) A. Endo, A. Yanagisawa, M. Abe, S. Tohma, T. Kan and T. Fukuyama, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 6552–6554; (b) C. B. Gilley, M. J. Buller and Y. Kobayashi, *Org. Lett.*, 2007, **9**, 3631–3634; (c) D. Lee, J. K. Sello and S. L. Schreiber, *Org. Lett.*, 2000, **2**, 709–712; (d) A. Znabet, M. M. Polak, E. Janssen, F. J. J. de Kanter, N. J. Turner, R. V. A. Orru and E. Ruijter, *Chem. Commun.*, 2010, **46**, 7918–7920; (e) M.-A. Cano-Herrera and L. D. Miranda, *Chem. Commun.*, 2011, **47**, 10770–10772; (f) S. G. Modha, A. Kumar, D. D. Vachhan, J. Jacobs, S. K. Sharma, V. S. Parmar, L. Van Meervelt and E. V. Van der Eycken, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2012, **51**, 9572–9575; (g) U. K. Sharma, N. Sharma, D. D. Vachhani and E. V. Van der Eycken, *Chem. Soc. Rev.*, 2015, **44**, 1836–1860.
- 17 (a) R. Bossio, C. F. Marcos, S. Marcaccini and R. Pepino, *Heterocycles*, 1997, **45**, 1589–1592; (b) R. Bossio, C. F. Marcos, S. Marcaccini and R. Pepino, *Synthesis*, 1997, 1389–1390; (c) S. Marcaccini, R. Pepino and M. C. Pozo, *Tetrahedron Lett.*, 2001, **42**, 2727–2728; (d) L. El Kaïm, L. Grimaud and S. Wagschal, *J. Org. Chem.*, 2010, **75**, 5343–5346; (e) L. El Kaïm, L. Grimaud, X.-F. Le Goff, M. Menes-Arzate and L. D. Miranda, *Chem. Commun.*, 2011, **47**, 8145–8147; (f) L. El Kaïm, L. Grimaud and S. Wagschal, *Org. Biomol. Chem.*, 2013, **11**, 6883–6885; (g) L. El Kaïm, L. Grimaud, X.-F. Le Goff and A. Schiltz, *Org. Lett.*, 2011, **13**, 534–536; (h) L. El Kaïm, R. Gamez-Montaño, L. Grimaud and T. Ibarra-Rivera, *Chem. Commun.*, 2008, 1350–1352; (i) L. Zhang, F. Zhao, M. Zheng, Y. Zhai and H. Liu, *Chem. Commun.*, 2013, **49**, 2894–2896; (j) A. A. Peshkov, V. A. Peshkov, Z. Li, O. P. Pereshivko and E. V. Van der Eycken, *Eur. J. Org. Chem.*, 2014, 6390–6393; (k) H. H. Butani, D. D. Vachhani, U. E. Bhoya, A. K. Shah and E. V. Van der Eycken, *Eur. J. Org. Chem.*, 2014, 6634–6638; (l) V. Tyagi, S. Khan and P. M. S. Chauhan, *Tetrahedron Lett.*, 2013, **54**, 1279–1284; (m) T. T. T. Trang, A. A. Peshkov, J. Jacobs, L. Van Meervelt, V. A. Peshkov and E. V. Van der Eycken, *Tetrahedron Lett.*, 2015, **56**, 2882–2856; (n) X.-H. Zeng, Y.-M. Yan, L. Wu and M.-W. Ding, *Tetrahedron*, 2014, **70**, 3647–3652; (o) A. B. Abdessalem, R. Abderrahim, A. Agrebie, A. Dos Santos, L. El Kaïm and A. Komesky, *Chem. Commun.*, 2015, **51**, 1116–1119; (p) N. Sharma, Z. Li, U. Sharma and E. V. Van der Eycken, *Org. Lett.*, 2014, **16**, 3884–3887; (q) E. Ghabraie, S. Balalaie, S. Mehrparvar and F. Rominger, *J. Org. Chem.*, 2014, **79**, 7926–7934.
- 18 (a) L. A. Polindara-García and L. D. Miranda, *Org. Lett.*, 2012, **14**, 5408–5411; (b) T. Lu, Z. Lu, Z.-X. Ma, Y. Zhang and R. P. Hsung, *Chem. Rev.*, 2013, **113**, 4862–4904.
- 19 L. A. Polindara-García and A. Vazquez, *Org. Biomol. Chem.*, 2014, **12**, 7068–7082.
- 20 (a) G. C. B. Harriman, *Tetrahedron Lett.*, 1997, **38**, 5591–5594; (b) C. Hanush-Kompa and I. Ugi, *Tetrahedron Lett.*, 1998, **39**, 2725–2728; (c) J. Zhang, A. Jacobson, J. R. Rusche and W. Herlihy, *J. Org. Chem.*, 1999, **64**, 1074–1076; (d) H. Tye and M. Whittaker, *Org. Biomol. Chem.*, 2004, **2**, 813–815; (e) M. Jida, S. Malaquin, R. Deprez-Poulain, G. Laconde and B. Deprez, *Tetrahedron Lett.*, 2010, **51**, 5109–5111; (f) S. Gunaman, J. Petit and C. Hulme, *ACS Comb. Sci.*, 2012, **14**, 160–163; (g) Z. Xu, M. Ayaz, A. A. Capelli and C. Hulme, *ACS Comb. Sci.*, 2012, **14**, 460–464.
- 21 C. Che, S. Li, X. Jiang, J. Quan, S. Lin and Z. Yang, *Org. Lett.*, 2010, **12**, 4682–4685.

- 22 CDC1405639 (**12f**) contains the supplementary crystallography data for this paper.
- 23 (a) B. M. Trost, *Acc. Chem. Res.*, 2002, **35**, 695–705; (b) B. M. Trost, *Acc. Chem. Res.*, 1990, **23**, 34–42.
- 24 (a) S. Santra and P. R. Andreana, *Org. Lett.*, 2007, **9**, 5035–5038; (b) S. Santra and P. R. Andreana, *J. Org. Chem.*, 2011, **76**, 2261–2264.
- 25 M. Shiri, S. Z. Mirpour-Marzon, Z. Bozorgpour-Savadjani, B. Soleymanifard and H. G. Kruger, *Monatsh. Chem.*, 2014, **145**, 1947–1952.
- 26 P. Langer and W. Freiberg, *Chem. Rev.*, 2004, **104**, 4125–4149.
- 27 O. F. Beumel, W. N. Smith and B. Rybalka, *Synthesis*, 1974, 43.