



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**SÍNTESIS DE DERIVADOS DE LA NICOTINA EN LAS POSICIONES C-2', C-5 Y
C-6**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

PRESENTA

Juan Luis Alva Retana



MÉXICO, D.F.

AÑO 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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: Eduardo Guillermo Ramón Marambio

VOCAL: Profesor: Ana Adela Sánchez Mendoza

SECRETARIO: Profesor: José Alfredo Vázquez Martínez

1er. SUPLENTE: Profesor: Simón Hernández Ortega

2° SUPLENTE: Profesor: Andrés Navarrete Castro

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

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

ASESOR DEL TEMA:

DR. JOSÉ ALFREDO VÁZQUEZ MARTÍNEZ

SUSTENTANTE:

JUAN LUIS ALVA RETANA

Índice de contenido

1.-Lista de acrónimos.....	i
2.-Introducción.....	1
3.-Antecedentes.....	4
3.1 Los compuestos orgánicos.....	4
3.2 Pirrolidina.....	9
3.3 Pirrolidona.....	10
3.4 La Piridina.....	12
3.5 Reacciones de acoplamiento cruzado.....	26
3.6 Reacciones de multicomponentes.....	28
3.7 Los alcaloides.....	31
4.-Planteamiento del problema.....	40
5.-Objetivos.....	42
5.1 Objetivos generales.....	42
5.2 Objetivos particulares.....	42
6.-Resultados y discusión.....	43
7.-Conclusiones.....	58
8.-Procedimientos experimentales.....	59
8.1 Procedimientos generales.....	59
8.2 Procedimiento general para la obtención de aductos de Ugi 205 y 214	63
8.3 Procedimientos generales de ciclación de aductos de Ugi e hidrogenación 206 y 215.....	64
9.-Anexo.....	69
10.-Bibliografía.....	79

1. Acrónimos

Binap	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
B ₂ pin ₂	bis(pinacolato)diboro
Cbz	Benciloxi carbamato
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano
DMA	<i>N,N</i> -dimetilformamida dimetilacetal
DMAP	4-dimetilaminopiridina
dtbpy	4,4'-di- <i>tert</i> -butil-2,2'-dipiridilo
HBBr ₂ •SMe ₂	Sulfuro de dimetildibromoborano
LiAlH ₄	Hidruro de litio aluminio
LiTMP	Tetrametilpiperidina de litio
<i>m</i> -CPBA	Ácido meta-cloroperoxibenzoico
<i>n</i> -BuLi-LiDMAE	Butilitio-litiodimetilaminoetanol
Pd(dba) ₂	Paladio(0) bis(dibencilidenacetona)
RuPhos	2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenil
SAMP	(<i>S</i>)-(-)-1-amino-2-(metoxymetil)pirrolidina
TBD	Triazabicyclodeceno
TBDMS	<i>t</i> -butildimetilsilil
T3P	Anhídrido propil fosfónico
XPhos	2-diciclohexilfosfino-2,4,6-triisopropilbifenilo

2. Introducción

La (S)-nicotina es un alcaloide presente en las plantas de la familia *Solanaceae*. Dentro de esta familia botánica podemos encontrar al tabaco, los tomates, papas y berenjenas; sin embargo, la cantidad de (S)-nicotina¹ es mayor en las hojas secas de la planta de tabaco de las especies *Nicotiana rustica* y *Nicotiana tabacum* llegando a ser del 2-8% de su peso. Pese a su descubrimiento en 1828,² no fue sino hasta el siglo pasado que el interés en la nicotina creció considerablemente debido al aumento de la exposición de la población a la nicotina para uso recreacional, produciendo tabaquismo sin precedentes. Debido a que la forma más frecuente de administración es por inhalación, la (S)-nicotina se absorbe a nivel bronquial, alcanzando niveles plasmáticos suficientemente elevados para atravesar la barrera hematoencefálica, llegando a la vía dopaminérgica en el sistema nervioso central (SNC), proporcionando una sensación placentera alrededor de los siete segundos. Al estimular la vía dopaminérgica, se estimulan regiones cerebrales relacionadas con la sensación de placer y la conducta de consumo se ve reforzada mediante la acción de neurotransmisores tales como la dopamina, que brinda la sensación de gratificación y cierra un ciclo adictivo.

Tal es la magnitud del problema de la adicción a la nicotina causada por el tabaquismo, que la Organización Mundial de la Salud (OMS) manifestó su preocupación en el *Convenio Marco de la OMS para el Control del Tabaquismo* (CMCT de la OMS) debido al incremento en la pandemia, fomentando iniciativas en 2008 denominadas “*MPOWER*” para contrarrestar el tabaquismo³ de forma conjunta en todos los países miembros. Las medidas denominadas *MPOWER* están orientadas principalmente a la vigilancia del consumo de tabaco y prevención, ofrecer ayuda para dejar el tabaquismo, proteger a la población del humo del tabaco, advertir de los peligros del consumo de tabaco, hacer cumplir las prohibiciones sobre la publicidad, patrocinio o promoción del

¹ *Merk Index*, 12th ed.; Merck Rahway, NJ, 1996.

² Rondahl, L. Ph.D. dissertation, Royal Institute of Technology, Stockholm, 1980.

³ Informe de la OMS sobre la epidemia mundial de tabaquismo, 2013. “*Hacer cumplir las prohibiciones sobre publicidad, promoción y patrocinio del tabaco*”.

tabaco y aumentar los impuestos al consumo de tabaco. El tabaquismo también es un problema de salud pública en nuestro país, tal como lo indica la Encuesta Nacional de Adicciones 2011, la cual muestra que más del 21% de la población mexicana entre 12-65 años son fumadores activos, y que en los últimos 10 años se ha observado un aumento en las cifras para ambos sexos en el mismo rango de edad.⁴

Por otro lado, en años recientes la nicotina ha atraído la atención alrededor del mundo debido a sus potentes efectos farmacológicos sobre el sistema nervioso central (SNC). En particular, la (S)-nicotina podría tener usos terapéuticos para el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Parkinson (PD), la enfermedad de Alzheimer (AD), el síndrome de Tourette, algunos tipos de esquizofrenia, desorden de hiperactividad y déficit de atención (ADHD), epilepsia y depresión.⁵ Debido a que los receptores neuronales nicotínicos de acetilcolina (nAChRs) juegan un papel importante en la regulación del SNC, representan atractivos receptores farmacológicos para el tratamiento de diversas enfermedades neurodegenerativas. Desafortunadamente, la nicotina, el agonista prototipo de los nAChRs, también activa todos los diferentes tipos de nAChRs. Es por ello, que el investigar rutas sintéticas para desarrollar diferentes derivados de la (S)-nicotina que estimulen de forma selectiva a los nAChRs permitiría generar aplicaciones terapéuticas y evadir sus efectos adversos,⁶ por lo que existe un interés creciente sobre métodos sintéticos para obtener derivados nicotínicos.

Se presentan una serie de procedimientos sintéticos para la funcionalización de la molécula de (S)-nicotina en las posiciones C-6, C-5 y C-2', de tal forma que las funcionalidades introducidas permitan el acoplamiento directo, o mediante un brazo espaciador, de la molécula de nicotina a una proteína acarreadora, contribuyendo de esta manera a la búsqueda de alternativas para enfrentar el problema de la adicción a la nicotina mediante la generación de vacunas.

⁴ Encuesta Nacional de Adicciones 2011 realizada por la Comisión Nacional contra las Adicciones.

⁵ *Neurotransmitters, Drugs and Brain Function*; Webster, R. A., Ed., 2001; pp 1-534; (b) Lloyd, G. K.; Williams, M. J. *Pharmacol. Exp. Ther.* **2000**, 292, 461-467; (c) Romanelli, M. N.; Gualtieri, F. *Med. Res. Rev.* **2003**, 60, 1119-1122.

⁶ Holladay, M. W.; Dart, M. J.; Lynch, J. K. *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 4169-4194.

3. Antecedentes

3.1 Los compuestos orgánicos

Para facilitar el estudio los compuestos orgánicos, estos se suelen clasificar de una forma jerarquizada en compuestos acíclicos y cíclicos; a su vez, los compuestos cíclicos se subclasifican en heterocíclicos y carbocíclicos. Finalmente, los compuestos heterocíclicos pueden ser divididos en aromáticos y no aromáticos (Figura 1).

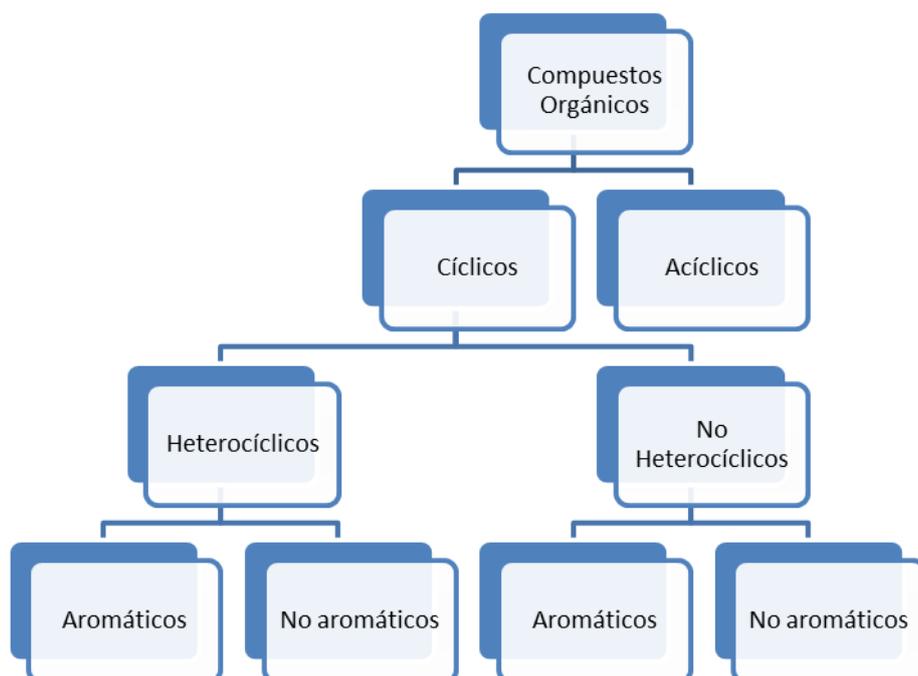


Figura 1. Clasificación jerarquizada de los compuestos orgánicos para su estudio.

Además de poseer átomos de carbono en su estructura, los compuestos heterocíclicos también poseen como mínimo un átomo de otro elemento diferente a C, el cual es denominado heteroátomo,⁷ siendo los más comunes nitrógeno, oxígeno y azufre.

Para seguir refiriéndonos a las clasificaciones posteriores de los compuestos heterocíclicos, se tiene que mencionar invariablemente la llamada *regla 4n+2 de Hückel*. En 1931, el físico alemán Erich Hückel ideó una teoría

⁷ Teophil E., Hauptmann S., *The chemistry of Heterocycles*, 2ª Ed. 2003.

en la cual explicaba que una molécula es aromática sólo si tiene un sistema de conjugación monocíclico plano y si contiene un total de $4n+2$ electrones π , donde n es un número entero ($n = 0,1,2,3, \dots$). En otras palabras, esta regla establece que sólo pueden ser aromáticas las moléculas con 2, 8, 12, 16,... electrones π . Una posible explicación a la estabilidad “inusual” que presentan los compuestos aromáticos que cumplen dicha regla, se fundamenta en la teoría del orbital molecular, ya que al calcular los niveles de energía de los orbitales moleculares de moléculas cíclicas conjugadas, resulta que siempre hay un único orbital molecular (OM) que yace como el de menor energía, sobre el cual los electrones entran en pares degenerados. Por tanto, cuando los electrones llenan los diversos orbitales moleculares, dos electrones, o un par, llenan el orbital que yace como el más bajo y cuatro electrones, o dos pares, llenan cada uno de los n niveles de energía subsiguientes; es decir, un total de $4n+2$ (Figura 2). Cualquier otro número dejaría un nivel de energía parcialmente lleno en los OM de *antienlace*.

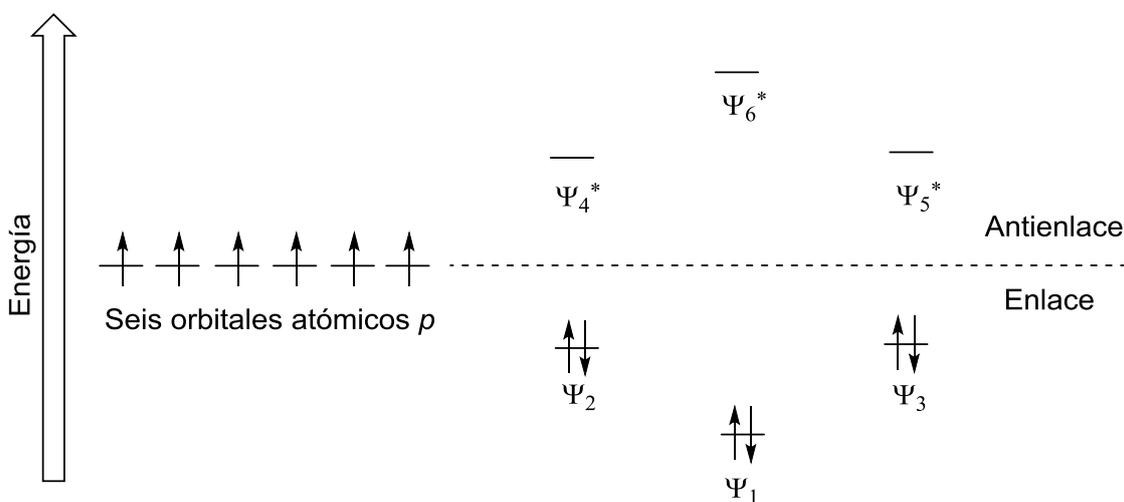


Figura 2. Representación de los niveles de energía de los seis OM π del benceno; hay sólo un orbital de energía más baja (Ψ_1) sobre el cual los OM entran en pares degenerados (Ψ_2 y Ψ_3). Los OM de *antienlace* se pueden distinguir por el asterisco localizado junto al número del OM.

Mencionado lo anterior, es razonable proponer una clasificación de los compuestos heterocíclicos con base a si estos son aromáticos o no aromáticos,

de tal forma que los heterociclos no aromáticos serán aquellos que no cumplen con la regla $4n+2$ de Hückel.

Los heterociclos no aromáticos poseen propiedades físicas y químicas relacionadas al heteroátomo que incorporan. Algunos ejemplos de este tipo de compuestos son los sistemas de óxido de etileno (4), 1,4-dioxano (5), dihidropirano (6), tetrahidrofurano (1), pirrolidina (2) y piperidina (3).

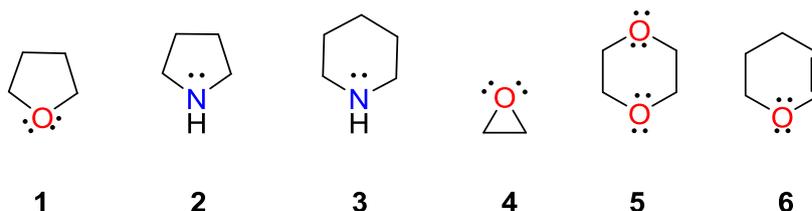


Figura 3. Estructuras de tetrahidrofurano (1), pirrolidina (2), piperidina (3), óxido de etileno (4), 1,4-dioxano (5) y dihidropirano (6).

Los heterociclos aromáticos son muy abundantes, por lo que se suelen subclasificar de acuerdo al número de átomos que forman el anillo y a su tamaño. Entre ellos podemos encontrar a los heterociclos de cinco y seis miembros, que son los que tienen relevancia para el presente trabajo. Sin embargo, existen sistemas heterocíclicos de tres hasta más de siete miembros. Entre los heterociclos aromáticos de cinco miembros, podemos mencionar a: pirroles, furanos y tiofenos como los sistemas monocíclicos más representativos, aunque estos compuestos pueden estar fusionados a un anillo de benceno para generar isoindoles e indoles (Figura 4).

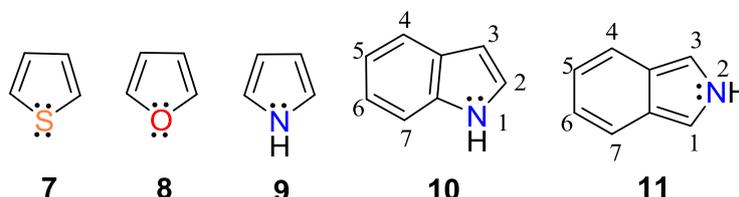


Figura 4. Estructuras correspondientes a: tiofeno (7), furano (8), pirrol (9), indol (10) e isoindol (11).

A continuación, se resumen algunos aspectos sobre la estructura y reactividad general de los furanos, tiofenos y pirrol.

La descripción electrónica del furano se basa en que todos los átomos del anillo que presentan una hibridación del tipo sp^2 se encuentran en un plano formando un pentágono ligeramente distorsionado, debido a que la longitud de enlace entre C-3 y C-4 es mayor que la de C-3 a C-2 y C-4 a C-5. El furano presenta un momento dipolar como resultado de un par electrónico no enlazado del oxígeno que está incluido en el sistema aromático y contribuye a la deslocalización de los electrones en el anillo. Las posiciones del furano pueden indicarse utilizando las letras del alfabeto griego α, α' y β, β' o bien números (Figura 5). El residuo univalente se denomina furilo.

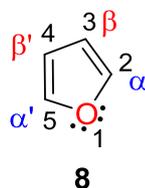
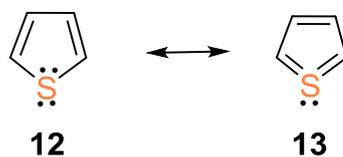


Figura 5. Numeración para el anillo de furano.

En el caso de los tiofenos, el radical univalente del tiofeno se denomina tiofenilo, y al igual que el furano, los átomos del anillo son coplanares, como el furano. Debido al amplio radio atómico del átomo de azufre, los enlaces entre el heteroátomo y los carbonos α son ligeramente más largos que los del furano.

Debido a la menor electronegatividad del azufre, en comparación al oxígeno, el momento dipolar es incluso menor que en el furano, y los pares electrónicos del azufre se incorporan más eficientemente al sistema conjugado, por lo que esta deslocalización produce una mayor energía. El tiofeno, al igual que el furano y el pirrol, es un compuesto aromático heterocíclico que se considera con un exceso de electrones π , ya que existen 6 electrones π distribuidos en 5 átomos. Debido a que el azufre es un elemento que por su tamaño puede expandir su octeto, los orbitales $3d$ pueden formar parte del

sistema conjugado lo cual puede ser demostrado por las estructuras resonantes que aparecen en el Esquema 1.



Esquema 1. Estructuras resonantes para el tiofeno.

Para el caso de los pirroles, el radical univalente formado a partir del pirrol se conoce como pirrolilo. El pirrol es un sistema aromático en el cual todos los átomos de la molécula se encuentran en un plano formando un anillo casi regular (Figura 6). En contraste con el furano y tiofeno, el pirrol presenta momento dipolar en el cual el heteroátomo se encuentra al final del dipolo. Esto se puede deber a que el pirrol posee solamente un par de electrones no enlazante, mientras que el tiofeno y furano tienen dos. Al igual que el tiofeno y el furano, el pirrol pertenece a los heterociclos con exceso de electrones π , porque la densidad electrónica en cada átomo del anillo es mayor a la unidad.

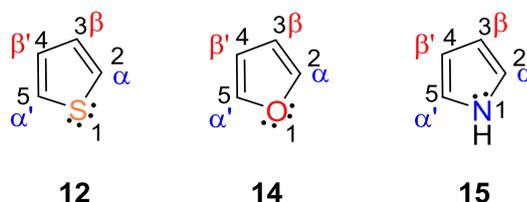


Figura 6. Estructura del tiofeno (7), furano (8) y pirrol (9) y sus posiciones numeradas.

Debido a que el trabajo de esta tesis se trata sobre la funcionalización de la (S)-nicotina en diferentes posiciones, se mencionarán aspectos de este compuesto heterocíclico formado por un anillo de piridina y uno de pirrolidina.

3.2 La pirrolidina

Los sistemas de pirrolidina y de pirrolina son sistemas pirrólicos no aromáticos, de tal forma que una molécula de pirrolidina es una molécula de pirrol en la que todos los enlaces dobles han sido saturados.

La molécula de pirrolidina no es plana, con baja tensión en su anillo y presenta movilidad conformacional. Se trata de un líquido transparente soluble en agua. Su punto de ebullición normal es de 89°C.

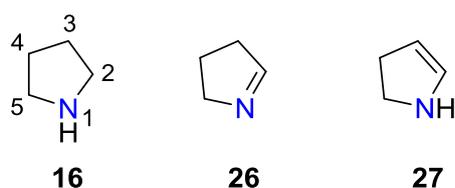
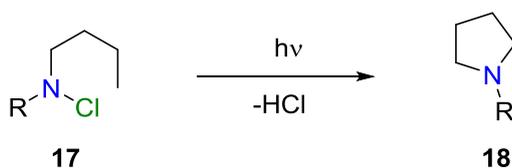


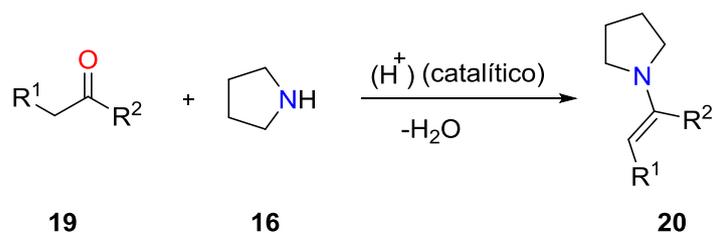
Figura 7. Molécula de pirrolidina (**16**), 2,3-pirrolina (**26**) y 3,4-pirrolina (**27**)

Las pirrolidinas y pirrolidinas *N*-sustituidas se pueden obtener mediante la transformación del anillo de tetrahydrofurano (THF) con amoníaco a 300°C y usando óxido de aluminio como catalizador. Otra alternativa es utilizar la fotodeshalogenación de *N*-alquil-*N*-cloroaminas para producir pirrolidinas *N*-sustituidas (Esquema 2).



Esquema 2. Fotodeshalogenación de *N*-alquil-*N*-cloroaminas o reacción de Hofmann-Löffler.

Las pirrolidinas y pirrolidinas *N*-sustituidas pueden sufrir reacciones típicas de alquilaminas secundarias y terciarias: se pueden alquilar, cuaternizar, acilar y nitrar. Debido a que su basicidad ($pK_a = 11.27$) y nucleofilicidad son mayores que las de la dietilamina ($pK_a = 10.49$), las pirrolidinas son utilizadas para producir enaminas a partir de compuestos carbonílicos (Esquema 3).



Esquema 3. Conversión de compuestos carbonílicos a enaminas utilizando pirrolidina.

El sistema de pirrolidina se encuentra en aminoácidos esenciales tales como la prolina (**21**) y en aminoácidos proteinogénicos tales como 4-hidroxi prolina (**22**), ambos componentes del colágeno. También se puede observar este sistema en principios activos como Piracetam (**23**) y Captopril (**24**). En síntesis orgánica los sistemas que contienen anillos del tipo pirrolidina tales como la (*R*)-prolina y (*S*)-prolina se han utilizado como fuentes para producir auxiliares quirales como SAMP (**25**) desarrollado por Enders, útiles para la síntesis asimétrica.

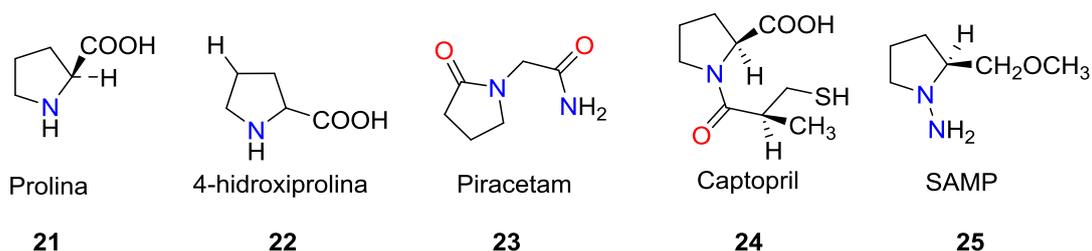


Figura 8. Ejemplos de compuestos con el anillo de pirrolidina en su estructura.

3.3 La pirrolina

El sistema denominado pirrolina hace alusión a un anillo similar al de pirrolidina, en el que se ha formado un enlace doble entre las posiciones C2-C3 o C4-C5 (Figura 9).

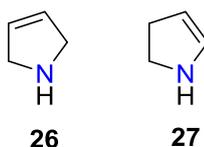
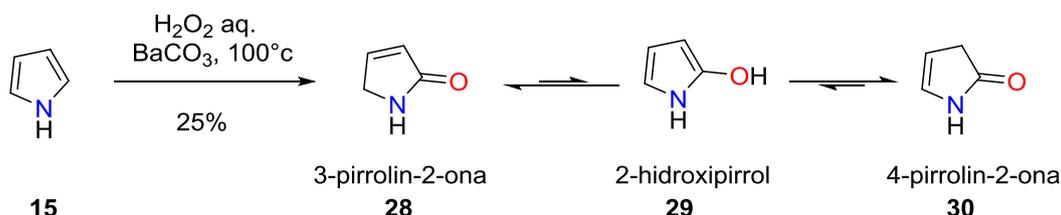


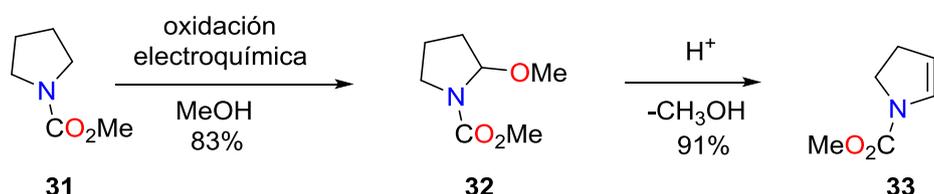
Figura 9. 3,4-pirrolina (**26**) y 2,3-pirrolina (**27**)

Existen varios métodos reportados para sintetizar pirrolinas, entre los cuales podemos mencionar la formación de 2-oxipirroles a partir de pirroles. En este tipo de reacciones, el hidroxipirrol presenta un equilibrio tautomérico para generar mezclas de 3-pirrolin-2-ona (**28**) y 4-pirrolin-2-ona (**30**) respectivamente (Esquema 4).



Esquema 4. Síntesis de pirrolinas a partir de pirroles.

De igual modo, la oxidación controlada de *N*-acil-piperidinas y *N*-pirrolidinas puede utilizarse para preparar derivados 2-alcoxi (**32**) o la enamida equivalente. Posteriormente, es posible realizar la sustitución nucleofílica catalizada por ácidos de Lewis, vía intermediarios tipo Mannich (Esquema 5) generando la pirrolina **33**.



Esquema 5. Síntesis de pirrolinas a partir de *N*-acilpirrolina.

3.4 La piridina

En el caso de los compuestos heterocíclicos aromáticos de seis miembros, podemos resaltar la importancia de la piridina. La piridina deriva de la estructura del benceno, en la cual un grupo *CH* ha sido sustituido por un átomo de *N*, por lo que a la piridina se le ha llamado azobenceno. En la Figura 8 se enumeran las posiciones del anillo de piridina a partir del átomo de

nitrógeno en sentido inverso a las manecillas del reloj. Las posiciones orto corresponden a α y α' , las meta a β y β' y para a γ .

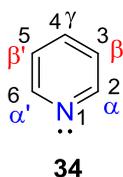
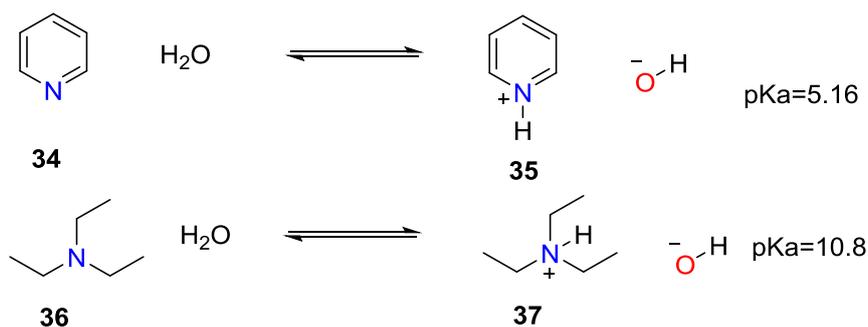


Figura 10. Molécula de piridina.

El anillo de piridina posee una deslocalización electrónica del tipo 6π -heteroareno con propiedades diamagnéticas. Debido a la presencia del átomo de nitrógeno en el anillo, cada átomo de carbono tiene diferente densidad electrónica. Los desplazamientos químicos de los protones de la piridina muestran que las posiciones α son las más desprotegidas, seguidas de las β mientras que la posición γ es la más protegida.

El nitrógeno de la piridina posee un par de electrones no enlazantes, lo cual le confiere características básicas y posee propiedades similares a las aminas terciarias. Sin embargo, pese a comportarse análogamente a una amina terciaria, la basicidad de la piridina es menor que éstas (Esquema 5). El pKa del ácido conjugado de la piridina es 5.16, mientras que para la mayoría de las aminas terciarias el pKa se encuentra entre 9 y 11.



Esquema 5. Basicidad de la piridina (**34**) comparada con la trietilamina (**36**).

El radical univalente de la piridina es conocido como piridilo y las posiciones del anillo de piridina se indican por las letras griegas α , β , γ ; así como por una numeración de los átomos que forman parte del anillo. Algunos

derivados notables de la piridina incluyen al ion piridinio, a la 2-piridona y 4-piridona (Figura 11).

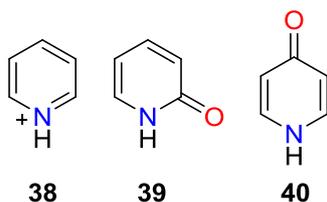
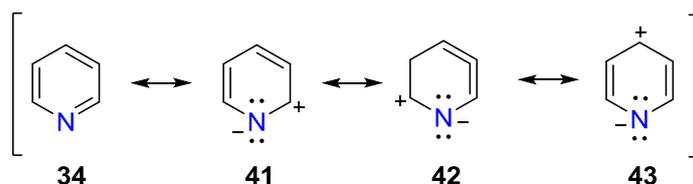


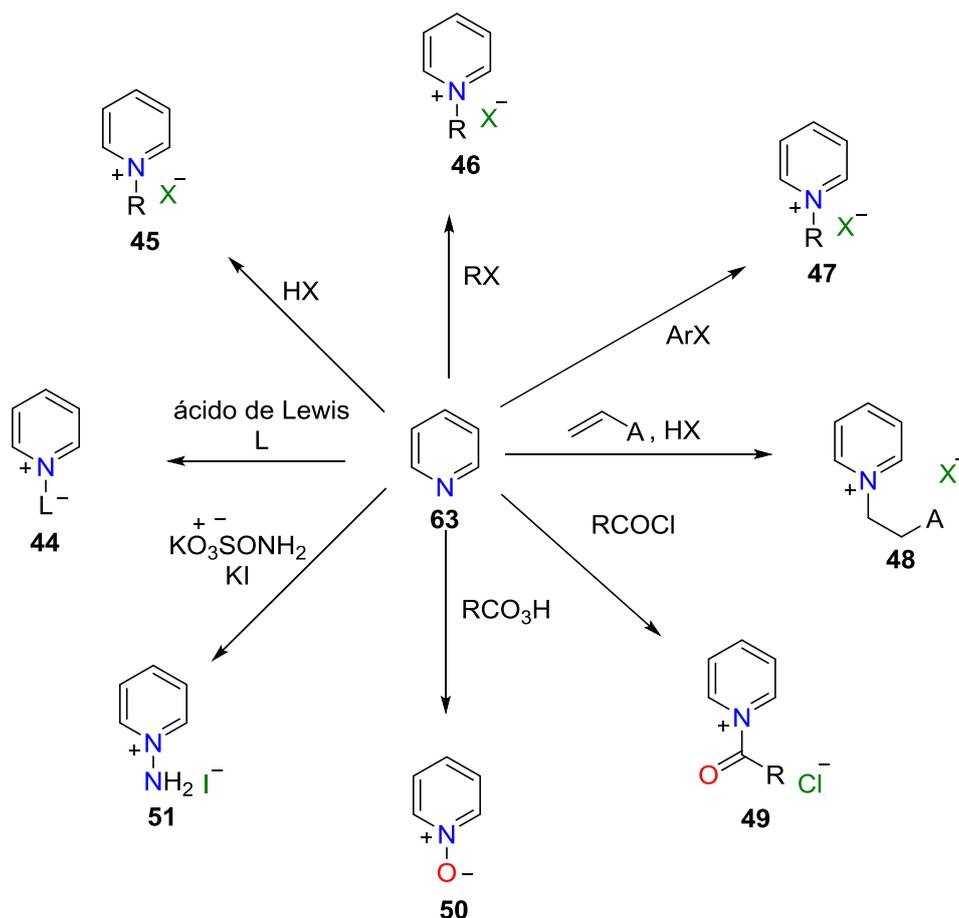
Figura 11. Representaciones de Ión piridinio (22), 2-piridona (23) y 4-piridona (24) .

La piridina puede ser descrita mesoméricamente mediante estructuras canónicas, en la cuales la densidad de los electrones π es menor en las posiciones C-2, C-4 y C-6 (Esquema 6).



Esquema 6. Estructuras canónicas de la pirdina.

Para el caso de la piridina, las siguientes reacciones se pueden predecir con base en su estructura electrónica: los reactivos electrofílicos atacarán preferentemente al átomo de nitrógeno y los carbonos β , mientras que los reactivos nucleofílicos lo harán sobre los carbonos α y γ .

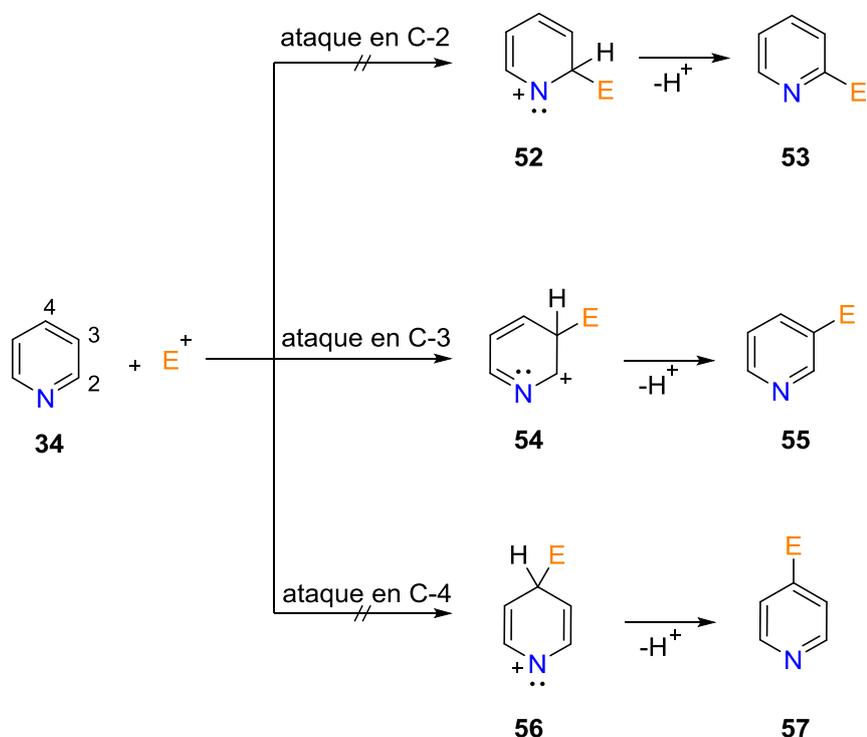


Esquema 7. Reactividad típica de la piridina.

Los ácidos de Lewis como AlCl_3 , SbCl_5 , SO_3 , etc., forman aductos estables con el átomo de N de la piridina del tipo **44**, mientras que los ácidos de Brønsted forman sales **45** con la piridina. Haluros de alquilo, tosilatos de alquilo o sulfatos de dialquilo producen la *N*-cuaternización de la piridina para dar sales de *N*-alquil piridinio **47**. Las *N*-alquilaciones también involucran la adición de Michel catalizada por ácido de piridina a derivados del ácido acrílico donde A puede ser CN , CO_2R . En presencia de cloruros de ácido y anhídridos de ácido, las piridinas generan sales de *N*-acilpiridinio **49**, las cuales son muy reactivas y sensibles a la hidrólisis. De forma menos general, las sales cuaternarias **45-48**; están involucradas en la acilación de alcoholes y aminas usando piridinas como disolvente. Los peróxidos ácidos reaccionan con piridinas para producir *N*-óxidos de piridina **50** por la transferencia de oxígeno. Algunos grupos funcionales pueden ser electrofílicamente transferidos al

nitrógeno de la piridina, por ejemplo, amina por sulfonato-*O*-hidroxilamina de potasio/KI a **51**.

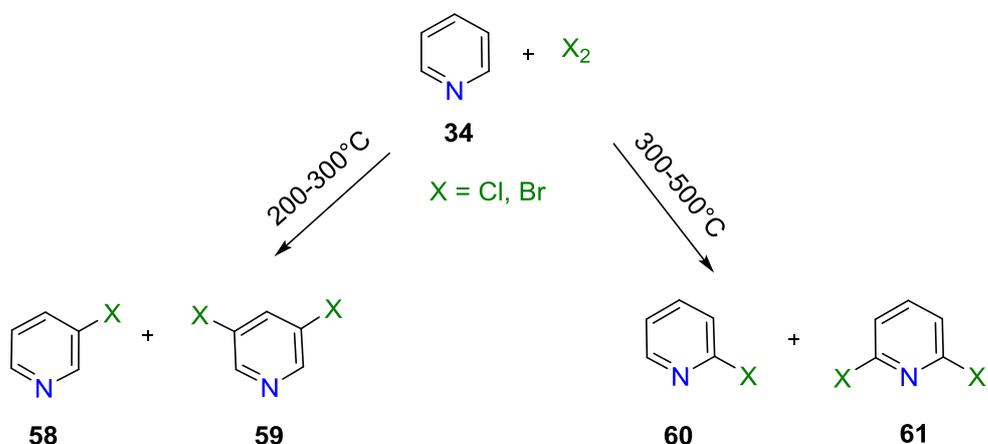
Las piridinas pueden experimentar reacciones de sustitución electrofílica aromática (S_{EAr}) con dificultad, pero las sustituciones nucleofílicas aromáticas (S_{NAr}) ocurren más fácilmente que en el benceno. Se ha observado que las S_{EAr} ocurren sobre la posición C-3, lo cual se puede explicar con base en que al construir las estructuras canónicas correspondientes, se puede observar que sólo en esta posición se logra evitar el elevado efecto energético de los complejos sigma en comparación a las posiciones C-2 y C-4. Con base en esta observación, se puede predecir que el ataque sobre la posición C-3 tendrá la estabilidad electrónica más favorable.



Esquema 8. Sustitución electrofílica aromática en piridina.

La halogenación de la piridina ocurre con cloro y bromo elemental a altas temperaturas, de tal modo que se pueden obtener sustituciones en la posición C-3 y se pueden obtener productos dihalogenados para la posición C-3 y C-5 los cuales se forman a 300 °C como resultado de un proceso iónico vía S_{EAr} . De igual modo, a temperaturas superiores a los 300 °C se pueden obtener

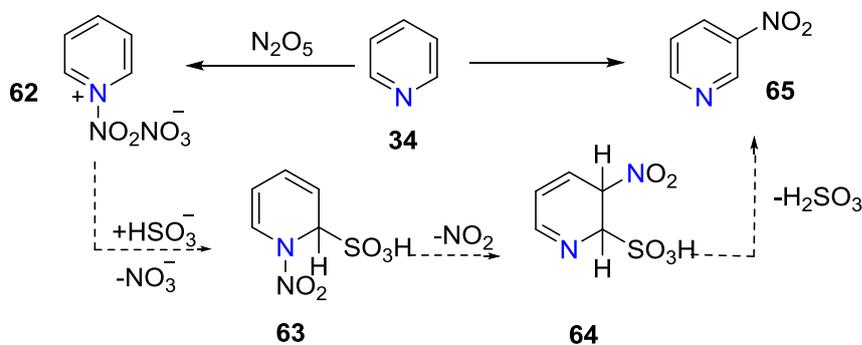
sustituciones en la posición C-2 y piridinas dihalogenadas para la posición C-2 y C-6, probablemente mediante un mecanismo que involucra la formación de radicales.



Esquema 9. Halogenación de piridina.

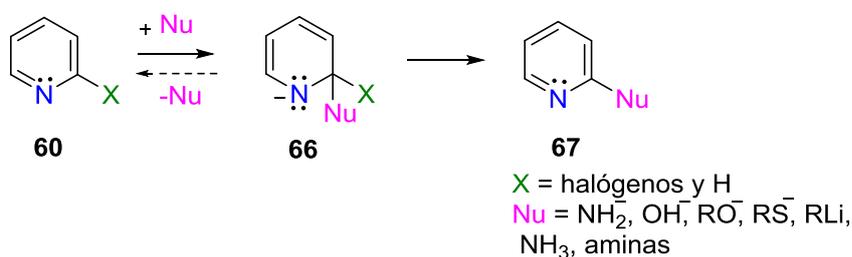
Las reacciones de alquilación no son usualmente posibles por el método de *Friedel-Crafts* sobre piridinas libres.

Las reacciones de nitración sobre el anillo de piridina se pueden llevar a cabo con HNO_3/H_2SO_4 bajo condiciones drásticas (alrededor de 300°C) pero con bajos rendimientos (no superiores al 15%) para la 3-nitropiridina usando N_2O_5 , pero este rendimiento puede ser mejorado empleando CH_3NO_2 o SO_2 . El mecanismo involucra el ataque sobre el N vía el intermediario **63** y una secuencia de adición/eliminación de SO_2 o HSO_3^- tal y como se puede observar en el Esquema 10.



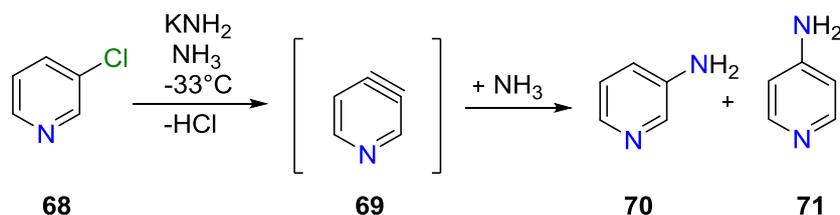
Esquema 10. Nitración de piridina.

Como era de esperarse, nucleófilos de N-, O-, S- y C- atacan el anillo de piridina. Las reacciones de adición de nucleófilos y la posterior eliminación de un sustituyente del anillo de piridina como grupo saliente ocurren en dos pasos. Las reacciones de S_NAr ocurren preferentemente en la posición C-2 y C-4 y con menor facilidad en la posición C-3. Los nucleófilos fuertes, tales como amidas, compuestos de organolitio e hidróxidos, reaccionan a altas temperaturas de acuerdo al siguiente esquema de S_NAr , incluso con piridinas no sustituidas, a pesar de que el ion hidruro es un mal grupo saliente.



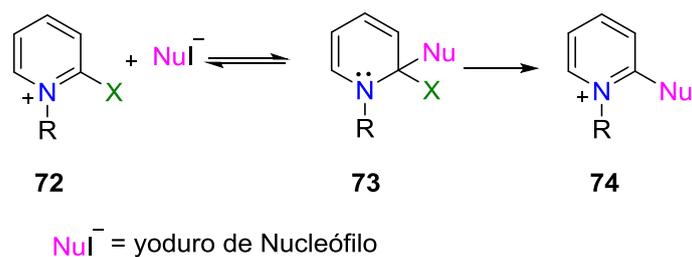
Esquema 11. Sustitución nucleofílica aromática en piridina.

Con 3-halopiridinas, la sustitución nucleofílica ocurre por un mecanismo vía piridino (análogo al benceno). Para ejemplificar, la reacción de 3-cloropiridina con KNH_2 en amoniaco líquido produce mezclas de C-3 y C-4 aminopiridinas, lo que indica que se produce el intermediario piridino **69** (Esquema 12).



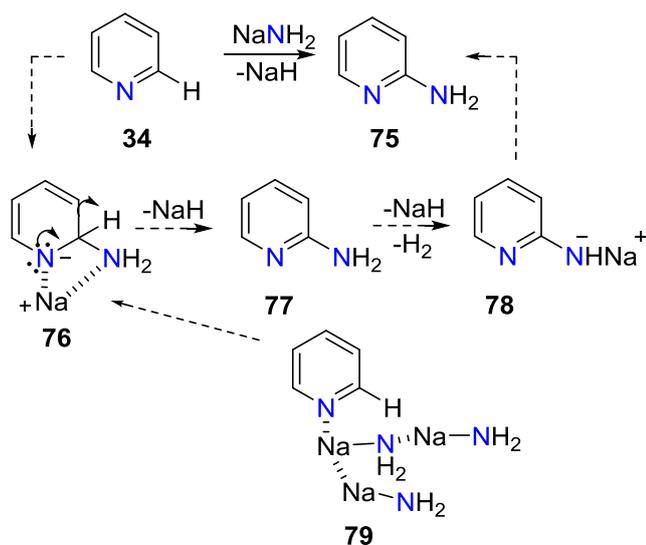
Esquema 12. Sustitución nucleofílica en 3-cloropiridinas.

Las reacciones del tipo S_NAr , en las que intervienen iones *N*-alquilpiridinio, proceden con mayor rapidez cuando los carbonos del anillo poseen grupos salientes. Esto aplica en especial para la posición C-2, de la siguiente manera:



Esquema 13. Sustitución nucleofílica aromática mediada por iones.

En un contexto histórico, la primera reacción del tipo S_NAr conocida para la piridina es la *reacción de Chichibabin*, la cual involucra la interacción entre amiduro de sodio en tolueno o dimetilanimilina con piridina para producir 2-aminopiridina **75** regioselectivamente.

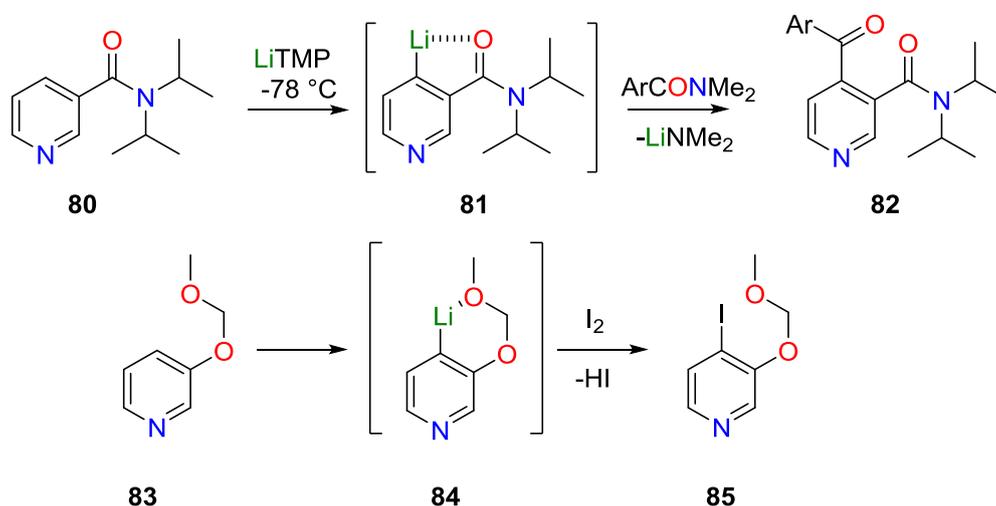


Esquema 14. Reacción de Chichibabin.

El mecanismo simplificado de esta reacción comienza con la pérdida del hidrógeno en posición C-2 como un ión hidruro, y el control de la regioselectividad se debe a la adición coordinada del sodio para generar el compuesto **76** con la consiguiente formación de un intermediario **77**. Sin

embargo, parece ser que la reacción es mucho más compleja⁸ y que inicia con la formación de **79**, permitiendo la transferencia de un solo electrón al heterociclo, por lo cual la posibilidad de su formación no debe ser descartada.

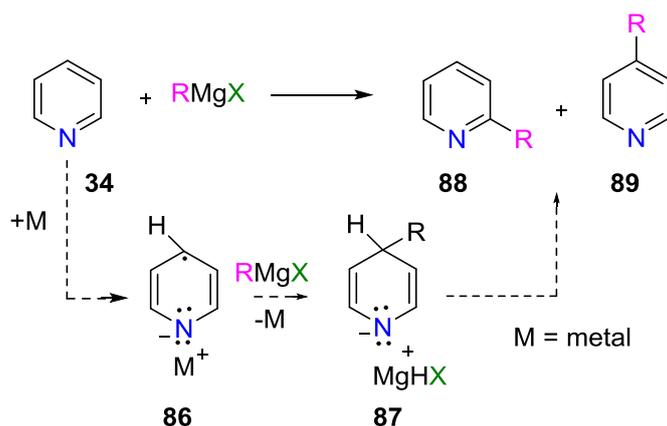
Los compuestos de organolitio también son capaces de reaccionar con piridinas vía metalación, mediante el intercambio de hidrógeno por un metal. Para lograr este tipo de reacciones, se deben buscar sustituyentes que asistan la litiación directa, los cuales favorezcan la desprotonación por efectos inductivos, como halógenos y por otro lado que estabilicen el compuesto piridil litio por efecto quelante, tales como amidas **80** o alcoxi **83**.



Esquema 15. Reacciones de litiación (metalación) sobre sistemas de piridina.

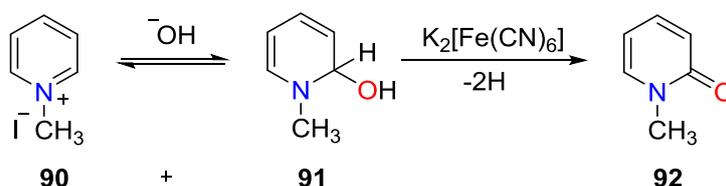
Las piridinas muestran un comportamiento complejo frente a los reactivos de *Grignard*, ya que se obtienen tanto los productos sustituidos en C-2 **88** y C-4 **89**; sin embargo, el producto C-2 es el mayoritario en una proporción 100:1 respectivamente. En presencia de un exceso de Mg, la proporción de **89** se incrementa a una relación 3:1.

⁸ A. F. Pozharski, A. M. Simonow, V. N. Doron'kin, *Russ, Chem. Rev.* (Engl. Trans.) **1978**, 47, 1042; C.K. McGill, A. Rappa, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1988**, 44, 1.



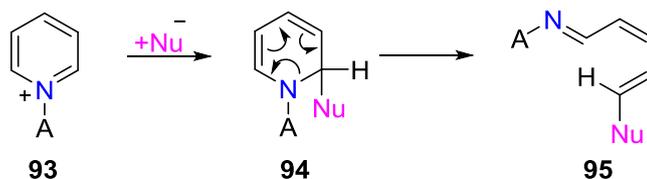
Esquema 16. Reacción de Grignard en piridinas.

Las sales de *N*-alquilpiridinio pueden incorporar iones hidróxido reversible y exclusivamente en la posición C-2, formando 2-hidroxi-1,2-dihidro-*N*-alquilpiridinas **91**, las cuales pueden ser oxidadas por agentes oxidantes suaves a *N*-alquil-2-piridonas **92** (Esquema 17).



Esquema 17. Oxidación de piridinas a 2-piridonas.

Las sales de piridinio **93** con sustituyentes aceptores de electrones en el N, pueden también adicionar *O*- y *N*-nucleófilos vía C-2 para generar el intermediario **94**, seguido de la apertura del anillo, probablemente debido a un proceso electrocíclico, resultando en la formación de 1-azatrienos **95**.

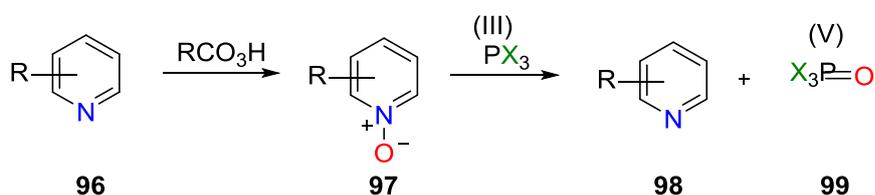


A = aceptor (CN, SO₃, 2,4-dinitrofenil)

Esquema 18. Reacciones de adición nucleofílica a sales de piridinio.

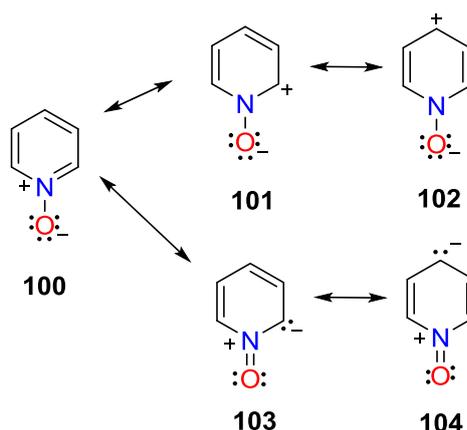
De igual manera, Las piridinas pueden oxidarse para generar los respectivos *N*-óxidos. Estas reacciones fueron descritas por Ochiai en 1943 y Den Hetgog⁹ en 1950, y son útiles debido a que permiten introducir ciertos grupos funcionales sobre el anillo de piridina que de otro modo no se podrían introducir.

La *N*-oxidación de piridinas se puede llevar a cabo con peróxidos ácidos y la desoxigenación para regenerar la piridina puede ser realizada por una reacción tipo redox con compuestos de fósforo (III) tales como PCl_3 ó $\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$:



Esquema 19. *N*-oxidación de piridina y *N*-reducción de *N*-óxidos de piridina.

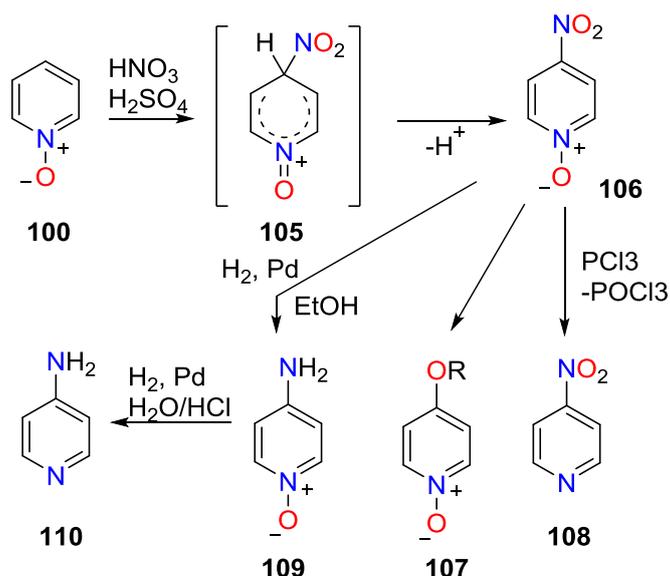
Los *N*-óxidos de piridina pueden experimentar tanto reacciones de sustitución electrofílica como nucleofílica en las posiciones C-2 y C-4 como era de esperarse debido a las estructuras resonantes mostradas en el Esquema 20.



Esquema 20. Estructuras resonantes de *N*-óxidos de piridina.

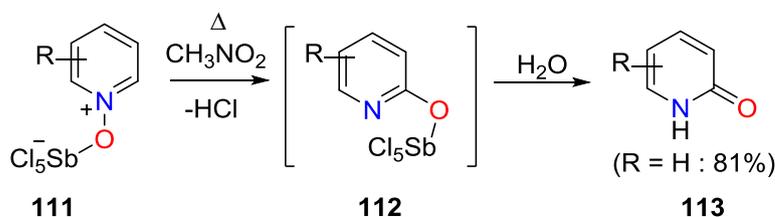
⁹ A. R. Katritzky, J. M. Logowki, *Heterocyclic N-Oxides*, Methuen, London **1971**; A. R. Katritzky, J. N. Lam, *Heterocycles* **1992**, 33, 1011.

Debido a la gran reactividad de los *N*-óxidos de piridina, la nitración puede realizarse en condiciones suaves. Por otro lado, las sustituciones nucleofílicas pueden ser llevadas a cabo sobre **106**, por ejemplo para dar 4-alcoxipiridin-1-óxidos **107**. La desoxigenación de **106** con PCl_3 suministra 4-nitropiridina **108**, y la reducción catalítica con $\text{H}_2/\text{Pd-C}$ produce 4-aminopiridina-1-óxido y finalmente 4-aminopiridina **109**. Las piridinas **108** y **110** no son accesibles por reacciones de sustitución directa sobre la piridina.



Esquema 21. Nitración de *N*-óxidos de piridina y reactividad de los productos de la nitración frente a sustituciones nucleofílicas, desoxigenaciones y reducciones.

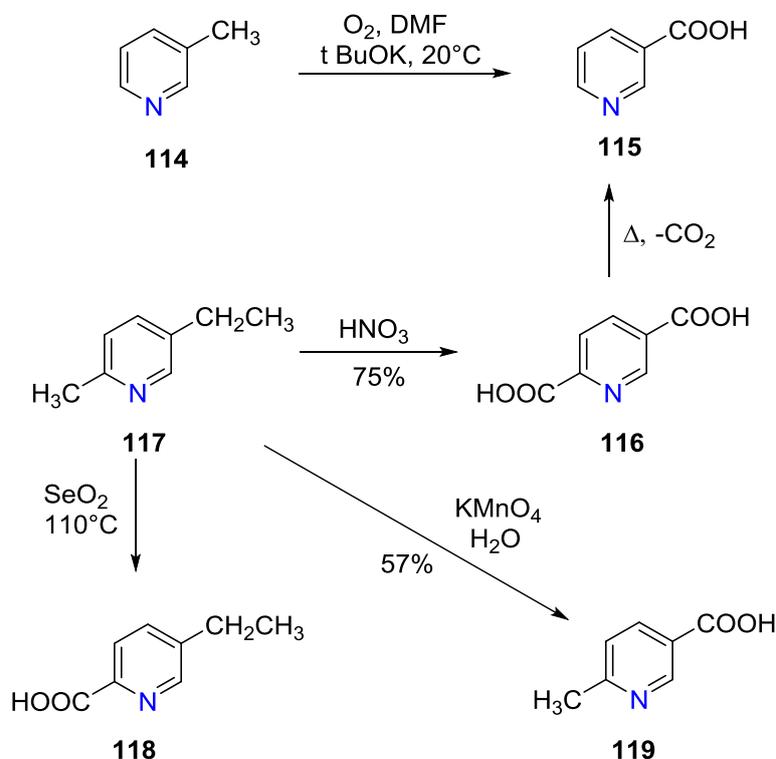
Además, los *N*-óxidos de piridina pueden formar complejos estables con ácidos de Lewis en proporciones 1:1. Los complejos de SbCl_5 **111**, pueden experimentar termólisis seguida por la hidrólisis, obteniendo 2-piridonas vía una transferencia regioselectiva de oxígeno a la posición α para formar **113**.



Esquema 22. Obtención de piridonas a partir de *N*-óxidos de piridina.

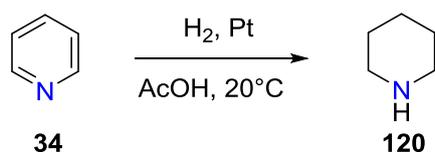
El anillo de piridina es muy estable frente a las oxidaciones; así, las piridinas sirven como disolvente para reacciones de oxidación, como por ejemplo en la reacción de Collins con CrO_3 . El KMnO_4 acuoso, preferentemente en medio básico, oxida piridinas a CO_2 mientras que los peróxidos ácidos producen la *N*-oxidación.

Las alquilpiridinas pueden ser oxidadas para generar los ácidos carboxílicos por una amplia gama de métodos. Por ejemplo, el ácido nicotínico **115** es producido comercialmente por la oxidación de 5-etil-2-metilpiridina (**117**) con HNO_3 , seguido de la descarboxilación termoselectiva del ácido dicarboxílico **116** (Esquema 23).



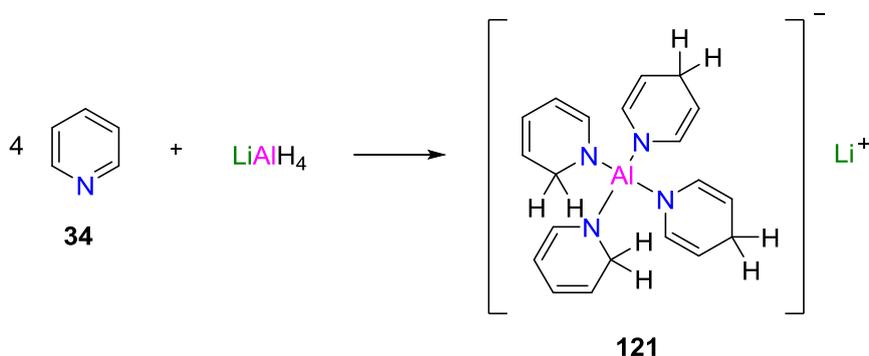
Esquema 23. Oxidación de alquilpiridinas.

Las piridinas son más fácilmente reducidos que los derivados de benceno. La hidrogenación catalítica, la cual requiere presión y temperaturas elevadas para el benceno, ocurre en la piridina a presiones atmosféricas y temperatura ambiente para producir cuantitativamente piperidinas (Esquema 24).



Esquema 24. Reducción de piridinas a piperidinas

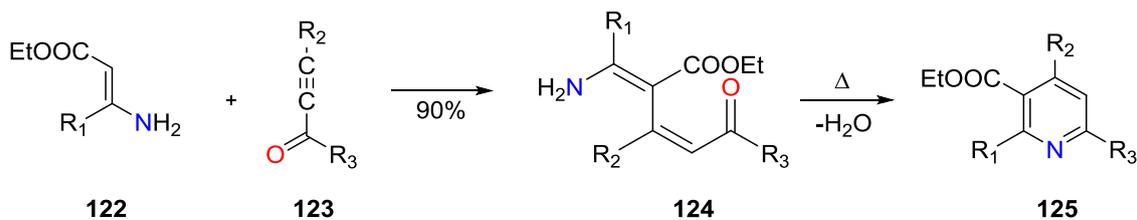
Las reacciones con complejos de hidruros metálicos no proceden uniformemente. Ejemplo de ello es el bajo rendimiento que se obtiene de la reacción entre la piridina y LiAlH_4 (Esquema 25).



Esquema 25. Reducción de piridina con LiAlH_4

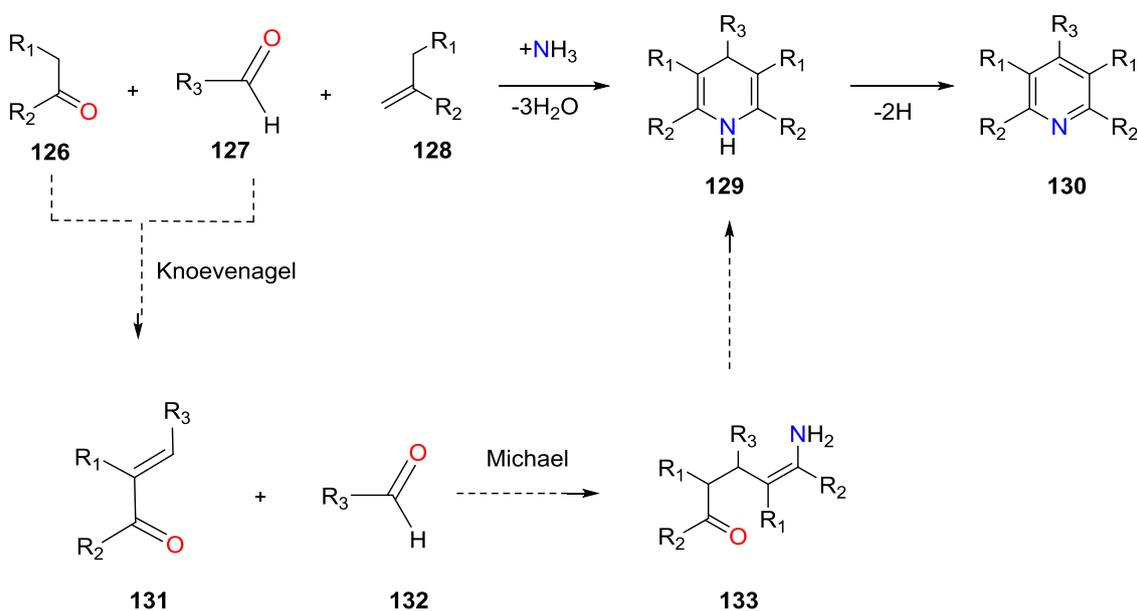
Por otro lado, la piridina no reacciona con NaBH_4 , a menos que el anillo de piridina contenga sustituyentes electro-atractivos.

Las piridinas se pueden sintetizar de muchas maneras diferentes; sin embargo, entre las formas más importantes podemos encontrar la síntesis vía ciclocondensación, en la cual a partir de 5-aminopentadienonas **124**, formadas por la adición de ésteres y nitrilos de ácido 3-aminobut-2-enoico a acetilenoaldehído o acetileno-cetonas, se ciclan térmicamente debido a su deshidratación formando derivados del ácido nicotínico **125** (Esquema 26).



Esquema 26. Síntesis de piridinas vía ciclocondensación.

También podemos encontrar a la síntesis de piridinas mediante la reacción de Hantzsch, en la cual se da la condensación de cuatro componentes. Dos moléculas de un compuesto β -carbonílico las que reaccionan con un aldehído y amoníaco para producir 1,4-dihidropiridinas **129**, las cuales pueden deshidrogenarse para formar piridinas **130**. O de manera muy similar, el aldehído y el compuesto dicarbonílico puede interactuar para producir una cetona α,β -insaturada **131** como resultado de una condensación tipo *Knoevenagel*; la cual puede sufrir una adición tipo *Michael* para generar la correspondiente enona **133**, seguida de la ciclocondensación (Esquema 27).



Esquema 27. Ejemplos de métodos de síntesis de piridinas.

3.5 Reacciones de acoplamiento cruzado

Las reacciones de acoplamiento cruzado de organohaluros (o triflatos) con reactivos organometálicos siguen un mecanismo general (Esquema 28). En este tipo de reacciones, una especie química en la cual se encuentra usualmente el paladio como $\text{Pd}^{(2+)}$ se une a ligandos específicos que lo reducen a $\text{Pd}^{(0)}$ comenzando así un ciclo catalítico. Inmediatamente después, el halogenuro o electrófilo se une al complejo de paladio, paso que se conoce como adición oxidativa, en donde el $\text{Pd}^{(0)}$ se óxida a $\text{Pd}^{(2+)}$. Después, el compuesto organometálico se incorpora al ciclo catalítico vía una transmetalación, paso en el cual el metal del compuesto organometálico intercambia al grupo R por el halogenuro proveniente del electrófilo y se genera una sal tipo MX como subproducto. Finalmente, el complejo resultante permite la formación de un enlace nuevo C-C mediante una eliminación reductiva, mientras que el paladio acoplado a los ligandos se reincorpora para iniciar el ciclo nuevamente.

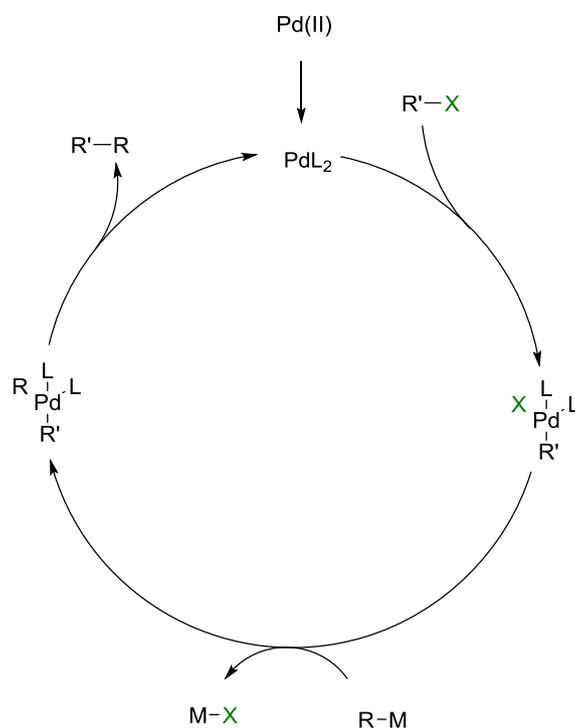
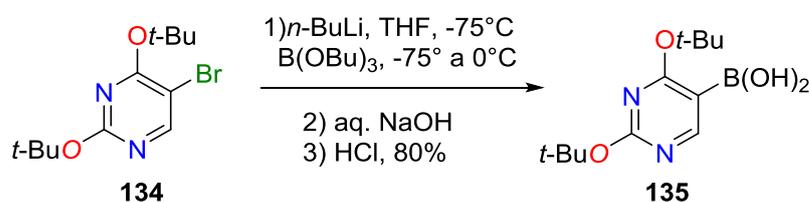


Figura 28. Ciclo catalítico general de las reacciones de acoplamiento cruzado

Existen diversos tipos de reacciones de este acoplamiento cruzado, como las reacciones de Heck y de Suzuki-Miyaura.

La reacción de acoplamiento cruzado de Suzuki-Miyaura ocurre entre reactivos organoboranos y organohaluros (o triflatos).^{10,11} Este tipo de acoplamientos permite utilizar haluros de heteroarilo y organoboranos. Debido a que el enlace C-B es 70% covalente, la transferencia del grupo orgánico durante la transmetalación de un grupo reactivo de organoboro no puede ocurrir sin la coordinación de una base cargada negativamente. Como consecuencia, la reacción de Suzuki normalmente necesita ser llevada a cabo en condiciones básicas.



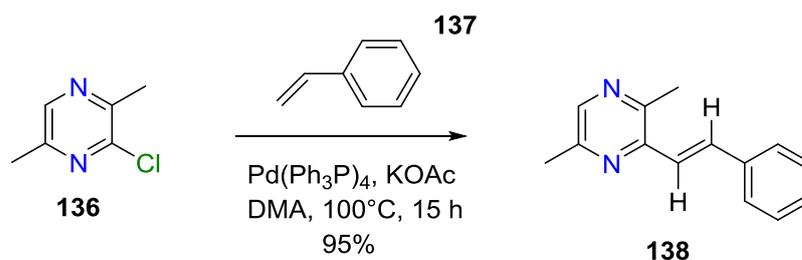
Esquema 11. Ejemplo de reacción de Suzuki-Miyaura

La reacción de Heck descrita por los grupos de Mori y Heck¹² al inicio de los años setenta, es una reacción que implica el acoplamiento de organohaluros (o triflatos) con olefinas catalizados por paladio. Mientras que la transmetalación es usualmente el paso determinante de las reacciones catalizadas por paladio, en la reacción de Heck usualmente es la adición oxidativa. Una particularidad de este tipo de reacciones es que la adición oxidativa de un cloruro de arilo a Pd⁽⁰⁾ procede lentamente, pero este proceso puede acelerarse en presencia de ligantes (fosfinas) ricos en densidad electrónica como triciclohexilfosfina.

¹⁰ Miyura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483.

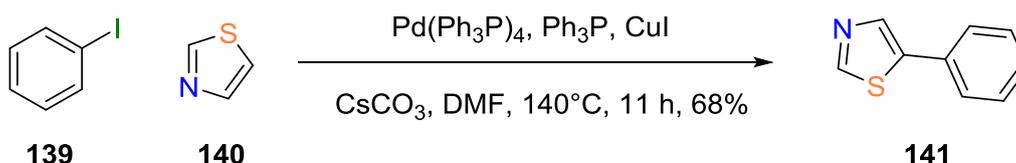
¹¹ Suzuki, A. in *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*; Diederich, F.; Stang, P. J. Eds. Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **1998**, chapter 2, 49-97.

¹² A. Orru, E. Ruijter, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6234-6246.



Esquema 29. Reacción tipo Heck empleando una fosfina como ligando

Un campo ampliamente investigado para este tipo de reacciones de acoplamiento cruzado es la utilización de diferentes compuestos heterocíclicos incluyendo tiofenos, furanos, tiazoles, oxazoles, imidazoles, pirroles e indoles. Para distinguir esta característica única de esta reacción, se puede definir a la reacción de Heck para heteroarilos como una reacción intermolecular o una intramolecular que ocurre sobre heteroarilos¹³ (Esquema 30).



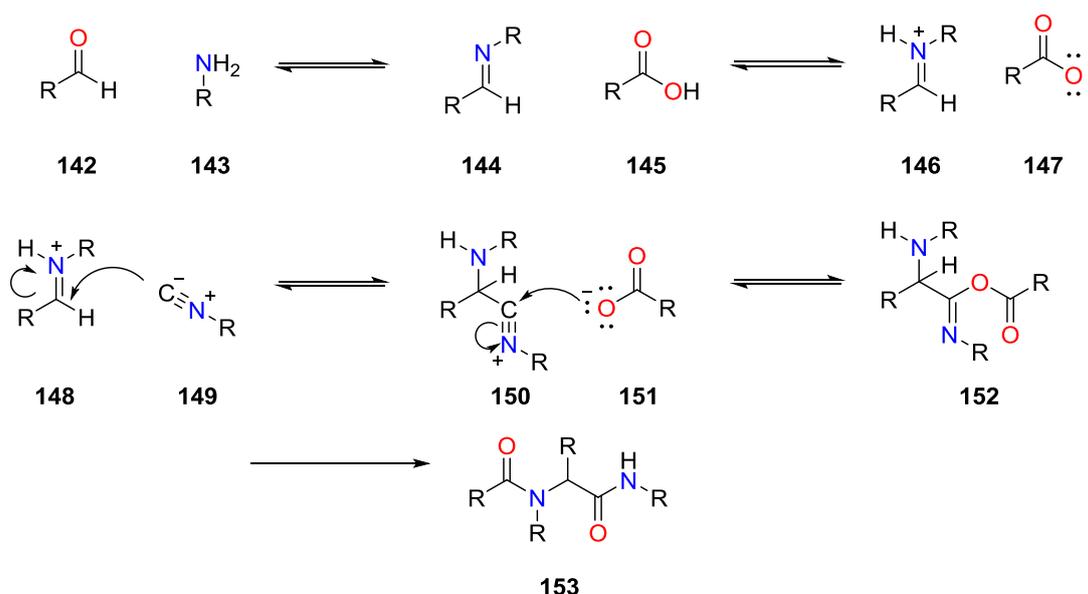
Esquema 30. Reacción de Heck para heteroarilos.

3.6 Reacciones de multicomponentes

Una reacción de multicomponentes (MCR por sus iniciales en inglés) se define como una reacción en la cual tres o más componentes reaccionan en una sola operación para formar un único producto que esencialmente contenga todos los átomos de las materias primas (con excepción de los productos de condensación tales como H₂O, HCl y MeOH). Aunque la colisión efectiva de tres moléculas diferentes es muy poco probable, las MCR involucran una serie de semireacciones que permiten la formación del producto deseado. En muchos casos, los intermediarios se generan mediante una secuencia de reacciones de equilibrio y sólo el último paso es un proceso irreversible, tal como la formación de un enlace C-C o un reordenamiento. La MCR más vieja

¹³ Kuroda, T., Suzuki, F. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6915-6918.

es la reacción de Strecker entre aminas, aldehídos y cianuro para generar alfa-aminonitrilos, aunque otro tipo de reacciones fueron descritas posteriormente por Ugi y Biginelli que tomaron gran importancia en la química combinatoria. Se cree que el mecanismo mediante el cual proceden las reacciones de Ugi involucra la protonación de la imina por un ácido débil, seguida de la adición nucleofílica del isocianuro al ión iminio (Esquema 31).

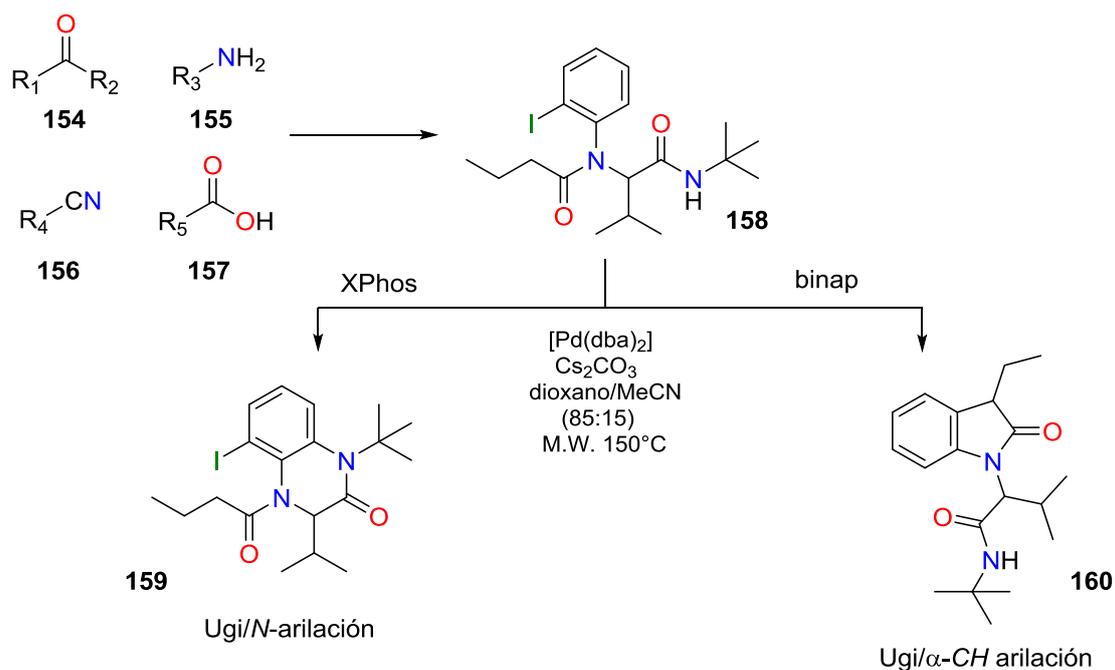


Esquema 31. Mecanismo general para la reacción de Ugi.

El grupo isonitrilo es subsecuentemente atacado por la base conjugada del ácido débil, la cual solo debe de ser un poco nucleofílica. Así, el ácido carboxílico típicamente utilizado en las reacciones de Ugi puede ser sustituido por una amplia gama de ácidos inorgánicos. Por ejemplo HOCN y HSCN.

Una estrategia muy efectiva para aumentar la cantidad de compuestos que se pueden sintetizar mediante reacciones de MCR es la combinación de éstas con reacciones generadoras de complejidad, tales como son las ciclaciones,¹⁴ aunque hay que resaltar que no es la única manera de aumentar la diversidad molecular generada por las MCRs, tales como las reacciones de secuencia modular, la divergencia en base a condiciones de reacción y la combinación de MCRs.

¹⁴ J. D. Sunderhause, S. F. Martin, *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 1300.



Esquema 32. Ejemplo de la utilización de MCRs para aumentar la diversidad molecular.

3.7 Los alcaloides

Como ya se mencionó anteriormente, la importancia de los compuestos heterocíclicos se hace evidente debido a que se encuentran presentes en la naturaleza, no únicamente en los pigmentos de plantas y animales, sino también en el campo de la bioquímica como son en las bases púricas y pirimídicas, las cuales componen el DNA en los seres vivos.

Los alcaloides son metabolitos secundarios de plantas que proceden generalmente de aminoácidos y la mayoría de los alcaloides poseen actividad biológica. Entre los más comunes podemos encontrar a la cafeína, cocaína, morfina, atropina, colchicina y (*S*)-nicotina (**161**).

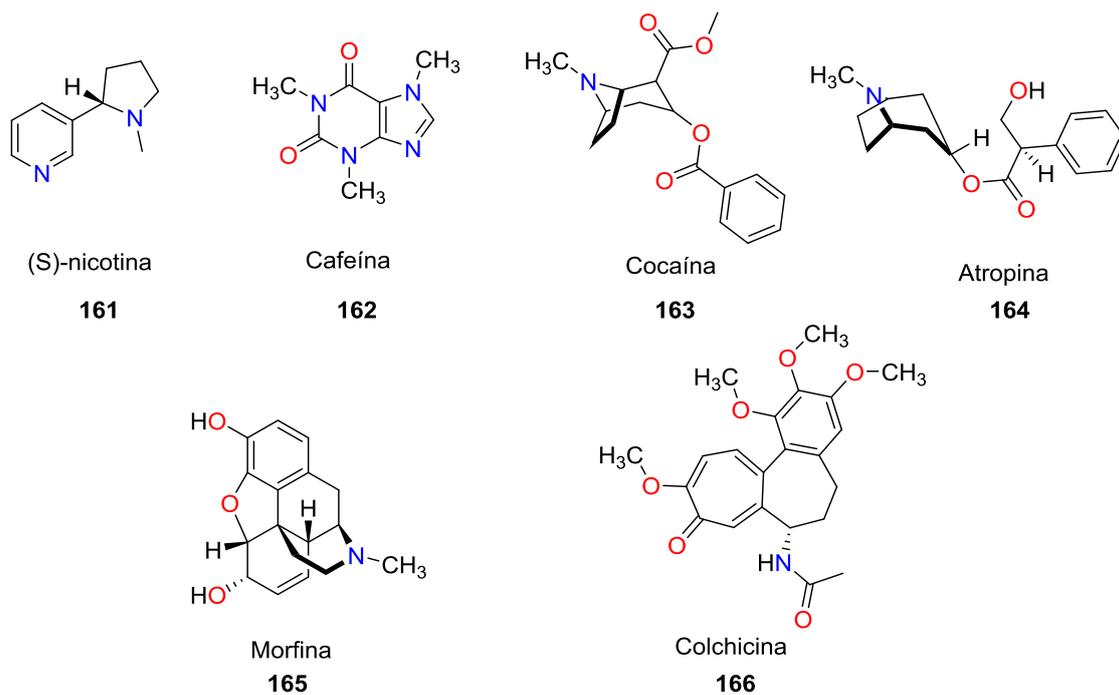


Figura 12. Alcaloides más comunes y sus estructuras.

Muchos de estos alcaloides poseen efectos psicoactivos, incluso a dosis bajas. De forma general, actúan en el sistema nervioso central (SNC). Por ejemplo, el efecto de la cocaína es impedir la recaptura de la dopamina de las terminales sinápticas, lo que sobre-estimula a los receptores dopaminérgicos, produciendo un efecto euforizante. Sin embargo, la actividad de los alcaloides es variada, tal como es el caso de la morfina, la cual presenta un efecto depresor del SNC.

La (S)-nicotina es un alcaloide presente en las plantas de la familia *Solanaceae*. Dentro de esta familia botánica podemos encontrar al tabaco, los tomates, papas y berenjenas. Sin embargo, la cantidad de (S)-nicotina es mayor en las hojas secas de la planta de tabaco de las especies *Nicotiana rustica* y *Nicotiana tabacum* llegando a ser del 2-8% de su peso.

Pese a que su aislamiento fue en 1828, no fue sino hasta el siglo pasado que el interés en la nicotina creció dramáticamente debido al aumento de la exposición de la población a la nicotina para uso recreacional, produciendo tabaquismo sin precedentes. El problema entre el tabaquismo y la (S)-nicotina

radica en que la elaboración de estos productos comerciales de tabaco, tales como cigarrillos, cigarrillos, y los productos de tabaco para pipas implican durante su elaboración el uso de hojas secas de tabaco y aditivos para dar sabor y hacer que el fumar sea más placentero, y el humo producto de la combustión del tabaco y de todos los aditivos contiene más de 4,000 sustancias químicas, de las cuales 51¹⁵ han sido clasificadas como cancerígenas. Además, algunas sustancias de esta misma mezcla compleja también causan enfermedades cardíacas y pulmonares. Sin embargo, el tabaquismo sigue considerándose una actividad legal, aunque hay una marcada tendencia a la regulación más estricta, debido a que su incidencia ha escalado a niveles preocupantes en todo el mundo. Tal es la magnitud del problema, que la Organización Mundial de la Salud (OMS) manifestó su preocupación en el *Convenio Marco de la OMS para el Control del Tabaquismo* (CMCT de la OMS) debido al incremento en la pandemia del tabaquismo, fomentando iniciativas en 2008 denominadas “*MPOWER*” para contrarrestar el tabaquismo de forma conjunta en todos los países miembros. Las medidas denominadas *MPOWER* están orientadas principalmente a la vigilancia del consumo de tabaco y prevención, ofrecer ayuda para dejar el tabaquismo, proteger a la población del humo del tabaco, advertir de los peligros del consumo de tabaco, hacer cumplir las prohibiciones sobre la publicidad, patrocinio o promoción del tabaco y aumentar los impuestos al consumo de tabaco. Dichas medidas de control no están sobrevaloradas, al ser el tabaquismo la causa de muerte prevenible número uno a nivel mundial. Los beneficios obtenidos con la implementación de estas medidas a doce años de su planteamiento han permitido que un tercio de la población mundial este protegida al menos con una de las seis medidas *MPOWER*, las cuales pueden ser aplicables en países desarrollados y en vías de desarrollo. Sin embargo, los retos siguen siendo muchos debido a que a el tabaco mata a casi 6 millones de personas cada año, la mayoría en países en vías de desarrollo. Para

¹⁵ Jacobs M. *From the first to the last ash: The history, economics & hazards of Tobacco* 1997.

ejemplificar lo anterior, esto significa que cada 6 segundos una persona muere debido al consumo de tabaco.¹⁶

En 2012 la *American Journal of Preventive Medicine (AJPM)* publicó una sección especial financiada por la *Food and Drug Administration (FDA)*, por sus siglas en inglés) que se concentra en los descubrimientos de un cambio preocupante en el panorama del consumo de tabaco entre los estudiantes de escuelas secundarias y preparatorias en Estados Unidos, que marcan un crecimiento en relación al consumo de tabaco en productos que no se limitan únicamente a cigarrillos, así como también el rol de adicción del consumo de tabaco entre los adolescentes de esa nación. Otras maneras en que la población adolescente es expuesta a los efectos de la nicotina son el *Narguile* y *cigarrillos electrónicos*, bajo la errónea creencia de que estas formas de consumo son menos nocivas que los cigarrillos y cigarros convencionales. Esto fue demostrado para el caso del Narguile, mediante un análisis toxicológico realizado por el *Observatorio Venezolano de Drogas*¹⁷ en donde se demostró que las muestras de Narguile analizadas poseían hasta cinco veces más concentración de (S)-nicotina que en la de los cigarros. Es decir, que mientras un cigarro contiene 10-20 mg de (S)-nicotina, las muestras de Narguile analizadas reportaron concentraciones de 75 ± 10 mg del mismo alcaloide.

Los Estados Unidos Mexicanos no están exentos de este problema, tal y como fue demostrado cuando la Comisión Nacional contra las Adicciones clasificó a la nicotina como la droga más adictiva superando a la *metanfetamina fumada* y al *crack*,¹⁸ con un aumento del 10% en su consumo a principios del 2014.¹⁹

La relación entre el tabaquismo y la adicción se puede entender explicando el mecanismo de acción de la (S)-nicotina. El efecto farmacológico de este

¹⁶ World Health Organization, *Report on the Global Tobacco Epidemic, 2013*, Country Profile Mexico.

¹⁷ *Pipas de Agua-"Narguiles" Análisis toxicológico y documenta*, Observatorio Venezolano de Drogas, Caracas 12/06/2012.

¹⁸ Encuesta Nacional de Adicciones 2011 realizada por la Comisión Nacional contra las Adicciones.

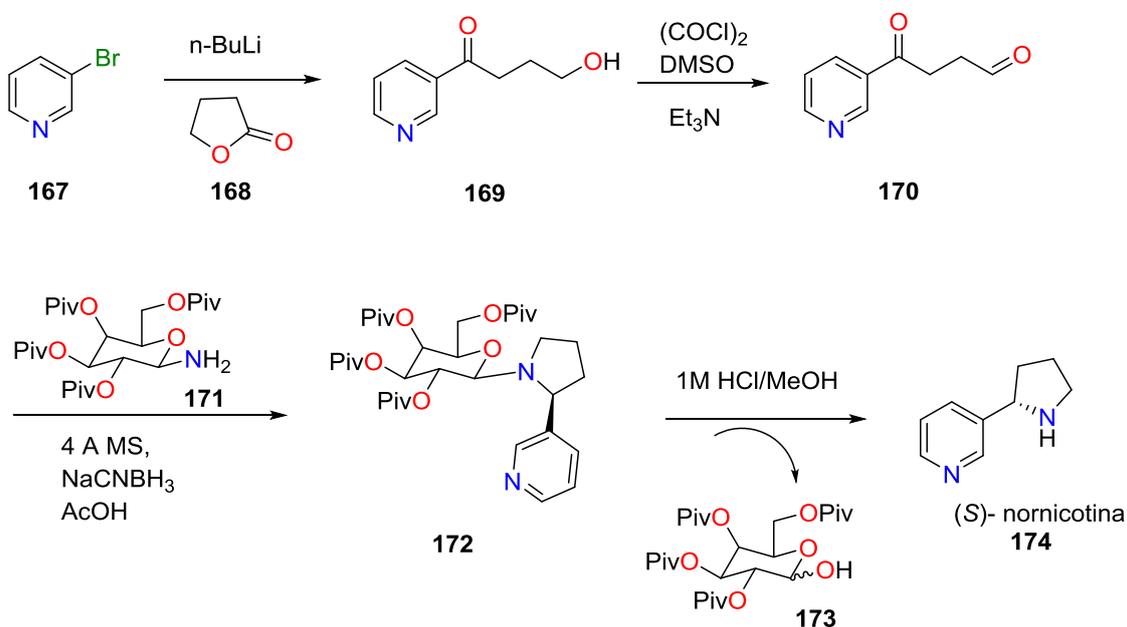
¹⁹ Fundación Interamericana del Corazón México, *Monitor ciudadano sobre el control del tabaco en México*.2013, 1ª edición.

alcaloide es tanto sedante como estimulante. La forma más frecuente de administración es la inhalación, pues a nivel bronquial se absorbe la (S)-nicotina alcanzando niveles plasmáticos suficientemente elevados para atravesar la barrera hematoencefálica, llegando a la vía dopaminérgica en el sistema nervioso central (SNC) en pocos segundos, lo que proporciona una sensación placentera alrededor de los siete segundos. Al estimular la vía dopaminérgica, se estimulan regiones cerebrales relacionados con la sensación de placer y la conducta de consumo se ve reforzada mediante la acción de neurotransmisores tales como la dopamina, que brinda la sensación de gratificación y cierra un ciclo adictivo. El tabaquismo, también es un problema de salud pública en nuestro país, tal como se demostró por la Encuesta Nacional de Adicciones 2011, la cual muestra que más del 21% de la población mexicana entre 12-65 años son fumadores activos y que en los últimos 10 años se ha observado un aumento en las cifras para ambos sexos en el mismo rango de edad. Sin embargo, a pesar de los efectos nocivos que la (S)-nicotina tiene sobre la salud, esta sustancia tiene múltiples posibilidades de uso. Una de las aplicaciones para la nicotina a gran escala ha sido como insecticida. Aproximadamente 2800 toneladas de (S)-nicotina son usadas para la protección de campos de cultivo cada año²⁰ en Estados Unidos de América y soluciones acuosas de nicotina y sulfato de nicotina se siguen usando a nivel mundial para dicho propósito. Por otro lado, debido a sus efectos farmacológicos sobre el SNC, actualmente se está investigando el uso de la nicotina en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Parkinson (PD), la enfermedad de Alzheimer (AD), el síndrome de Tourette, algunos tipos de esquizofrenia, desorden de hiperactividad y déficit de atención (ADHD), epilepsia y depresión. Estas aplicaciones representan un nuevo enfoque para el tratamiento de padecimientos que hasta el momento son incurables y van en aumento y se fundamentan en que los receptores neuronales nicotínicos de acetilcolina (nAChRs) juegan un papel importante en la regulación del SNC. Es por ello que estos receptores se han vuelto relevantes para el tratamiento de diversas enfermedades neurodegenerativas.

²⁰ Gorrod, J. W.; Jacob, P., III. *Analytical Determination of Nicotine and Related Compound and their Metabolites*; Elsevier: New York, NY, 1999; Chapter 1, pp1-9.

Desafortunadamente, la nicotina, el agonista prototipo de los nAChRs, también activa todos los diferentes tipos de nAChRs. Es por ello que el investigar rutas sintéticas para desarrollar diferentes derivados de la (*S*)-nicotina que estimulen de forma selectiva a los nAChRs permitiría generar aplicaciones terapéuticas y evitar sus efectos adversos.²¹

Debido al creciente interés en nuevos usos de la (*S*)-nicotina en química medicinal, se han reportado en la literatura química métodos sintéticos para obtener nicotina y análogos de este alcaloide, como por ejemplo la síntesis estereoselectiva de (*S*)-normicotina reportada por Loh y colaboradores,²² la cual consta de cuatro pasos partiendo de 3-bromopiridina (**167**) que es tratada con *n*-BuLi y la lactona **168** (Esquema 33) para producir la correspondiente hidroxiketona **169**. Una oxidación tipo Swern produce el aldehído **170** y la ciclación reductiva diastereoselectiva de amino con 2,3,4,6-tetra-*O*- pivaloil- β -D-galactosilamina (**171**) produce el compuesto **172**. Finalmente, el auxiliar quiral es liberado mediante hidrólisis ácida obteniéndose (*S*)-normicotina (**174**) con una pureza mayor al 98%.

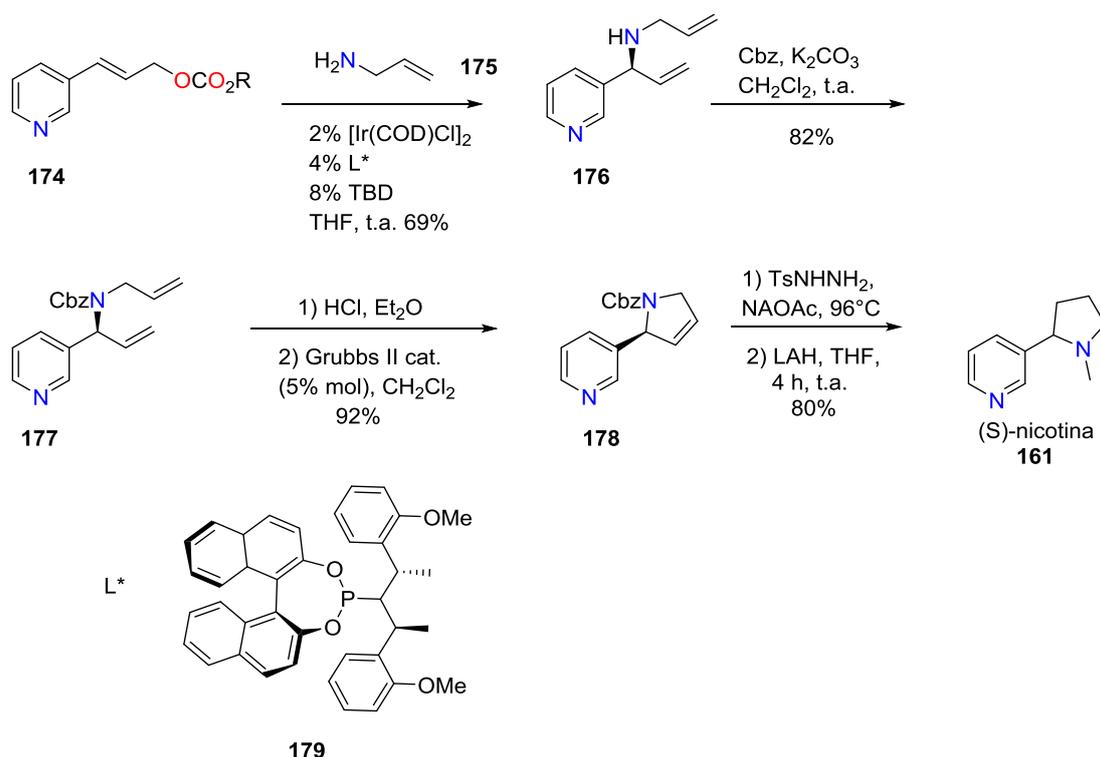


Esquema 33. Síntesis de Loh para (*S*)-normicotina usando 2,3,4,6-tetra-*O*-pivaloil- β -D-galactosilamina como auxiliar quiral.

²¹ Holladay, M. W.; Dart, M. J.; Lynch, J. K. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 4169-4194.

²² Loh, T.-P.; Zhou, J.-R.; Li, X.-R.; Sim, K.-Y. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7847-7850.

En 2005, Helmchen logró sintetizar de forma enantioselectiva (*R*)- y (*S*)-nicotina.²³ Dicho método consistió en la aminación alílica catalizada por iridio, seguida por una metatésis de cierre del anillo (Esquema 34). En el último paso, la reducción con LAH produjo (*S*)-nicotina de forma selectiva. Este procedimiento también demostró ser útil para producir (*R*)-nicotina cambiando el auxiliar quiral (*L*^{*}) por uno adecuado.



Esquema 34. Síntesis enantioselectiva de (*S*)-nicotina de Helmchen.

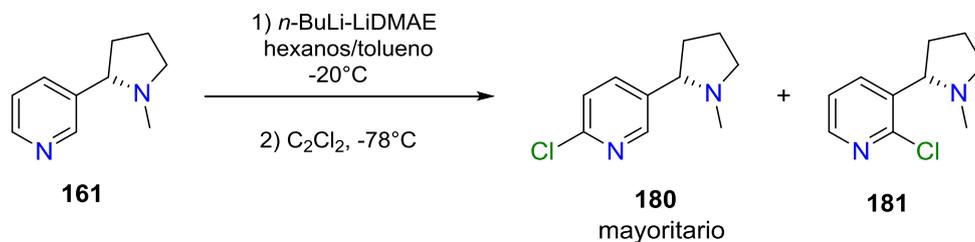
Cabe resaltar la importancia del trabajo realizado por Comins y colaboradores. Tal es el caso del método de síntesis reportado para la metalación del anillo de piridina de (*S*)-nicotina en las posiciones C-6 y C-2 por métodos de litiación dirigida.²⁴ Este grupo de investigación notó la importancia de la base empleada para formar el intermediario de litiopiridina deseado de forma regioselectiva. La reacción entre la piridina y *n*-BuLi-LiDMAE²⁵ resulta en

²³ Welter, C.; Moreno, R. M.; Streiff, S.; Helmchen, G. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3266-3268.

²⁴ Wagner, F. F.; Commins, D. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3562-3565.

²⁵ Seeman, J. I.; Chavdarian, C. G.; Kornfeld, R. A.; Naworal, J. D. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 595-602.

la desprotonación selectiva de la posición C-6 del anillo de piridina (Esquema 35) sobre la posición C-2 debido al impedimento estérico. La síntesis de 6-cloronicotina (**180**) se logró a una escala de 20 mmol. El protocolo desarrollado por Comins permitió la investigación de otras formas de metalación dirigida de nicotina y sus derivados.



Esquema 35. Síntesis de (S)-6-cloronicotina por litiación directa

Se reportan una serie de procedimientos para la funcionalización de la (S)-nicotina en las posiciones C-6, C-5 y C-2' de tal forma que los productos correspondientes obtenidos puedan ser acoplados a proteínas mediante un brazo espaciador y utilizados en el estudio de vacunas anti-nicotina.

4. Planteamiento del problema

La nicotina (**161**) es un alcaloide aislado principalmente de las plantas pertenecientes a la familia *Solanaceae*, como el tabaco (Figura 92). En el siglo XX, el consumo de tabaco fue el responsable de la muerte de 100 millones de personas y según la Organización Mundial de la Salud (OMS) se estima que esta es la causa directa o indirecta de la muerte de 4 millones de personas por año, de las cuales una tercera parte están en países desarrollados. Aunque se han realizado diferentes esfuerzos por erradicar dicha adicción, los métodos existentes como el uso de drogas agonistas/antagonistas no son lo suficientemente eficaces. Recientemente, un nuevo concepto denominado farmacoinmunoterapia ha ganado gran interés en la comunidad científica, ya que explora la posibilidad de desarrollar una vacuna con base en la generación

o administración de anticuerpos anti-nicotina capaces de unirse a la droga antes de que esta ejerza un efecto negativo sobre el SNC.

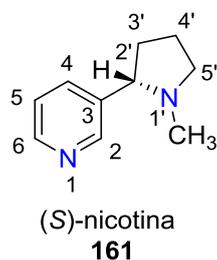


Figura 13. Estructura y numeración de la (S)-nicotina (**161**).

De manera específica, para el caso de la nicotina, la obtención de un prototipo de vacuna, consiste en unir dicha molécula a una proteína acarreadora mediante un brazo espaciador, el cual debe ser una cadena de entre 4 y 6 átomos de longitud y tener un centro reactivo (e.g. ácido carboxílico) capaz de ligarse con la proteína (Figura 13).

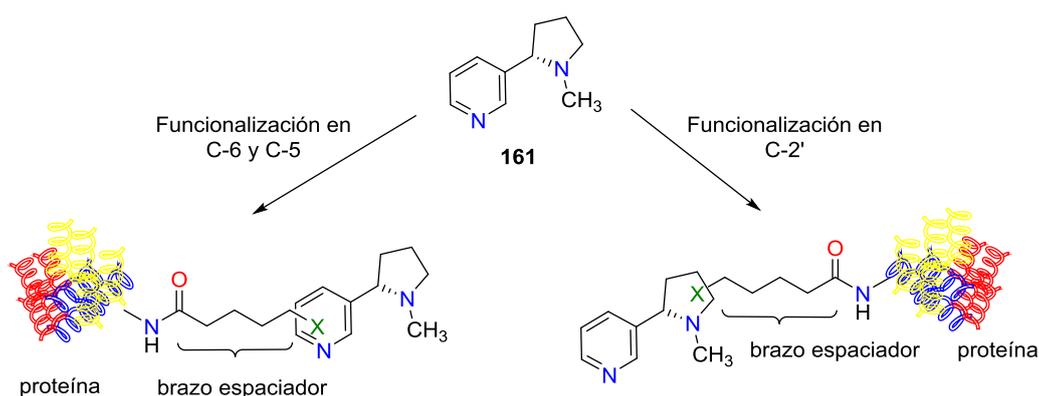


Figura 14. Funcionalización de (S)-nicotina para obtener compuestos útiles para la producción de vacunas anti-nicotina.

5. Objetivos

5.1 General

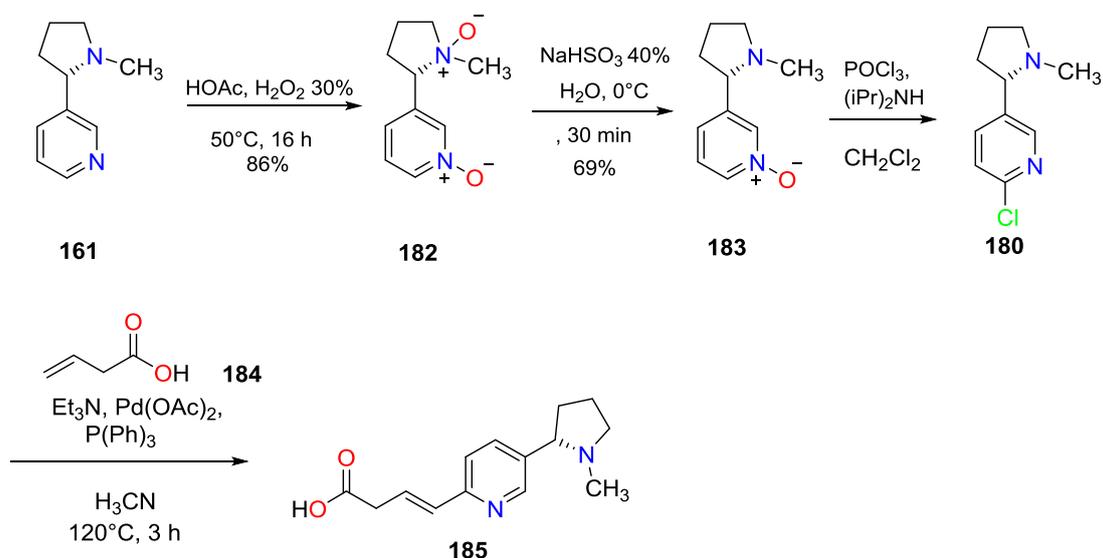
Llevar a cabo la funcionalización de la molécula de (S)-nicotina en las posiciones C-6, C-5 y C-2' para obtener compuestos que podrán ser utilizados en la preparación de vacunas anti-nicotina.

5.2 Particulares

- Utilizar reacciones de acoplamiento cruzado tipo Suzuki-Miyaura y Heck para la funcionalización de (*S*)-nicotina en la posición C-6.
- Utilizar reacciones de acoplamiento cruzado tipo Suzuki-Miyaura y Heck para la funcionalización de (*S*)-nicotina en la posición C-5.
- Utilizar reacciones de multicomponentes tipo Ugi para la funcionalización de la (*S*)-nicotina en la posición C-2'.
- Estandarizar la metodología para producir derivados nicotínicos en posiciones C-6, C-5 y C-2'.
- Caracterizar los compuestos generados mediante técnicas espectrométricas y espectroscópicas.

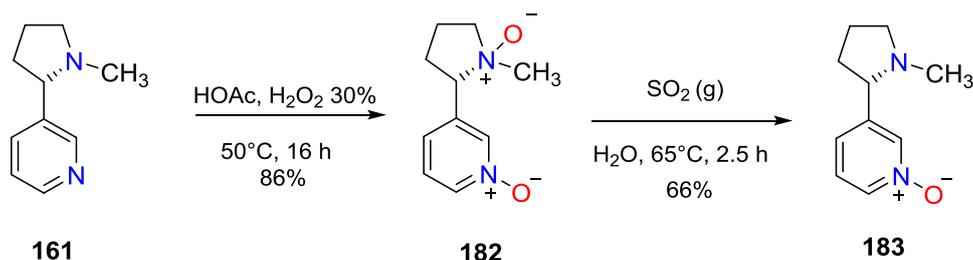
6. Resultados y discusión

Con la finalidad de obtener el producto funcionalizado en la posición C-6 a partir de (*S*)-nicotina (**161**), inicialmente se planteó la siguiente estrategia de síntesis:



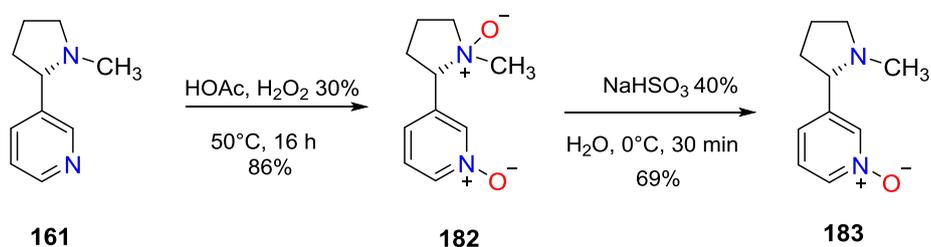
Esquema 36. Ruta sintética original para la obtención del producto funcionalizado en posición C-6 partiendo de (*S*)-nicotina.

Lo anterior se planteó con base en lo reportado en 1958 por el grupo de Taylor y Boyer, que lograron generar 1,1'-dióxido de nicotina (**182**) usando una mezcla de ácido acético glacial y peróxido de hidrógeno al 30% p/p²⁶ y posteriormente reducirlo selectivamente al 1-óxido de nicotina (**183**) a partir de nicotina (**161**) (Esquema 37).



Esquema 37. Ruta sintética para la obtención selectiva de 1-óxido de nicotina (**183**).

Posteriormente, dicha metodología fue adaptada por Schmidt, Neitemeier²⁷ y colaboradores reemplazando el SO₂ gaseoso por una solución de NaHSO₃ al 40% y a 0°C durante 30 minutos (Esquema 38).



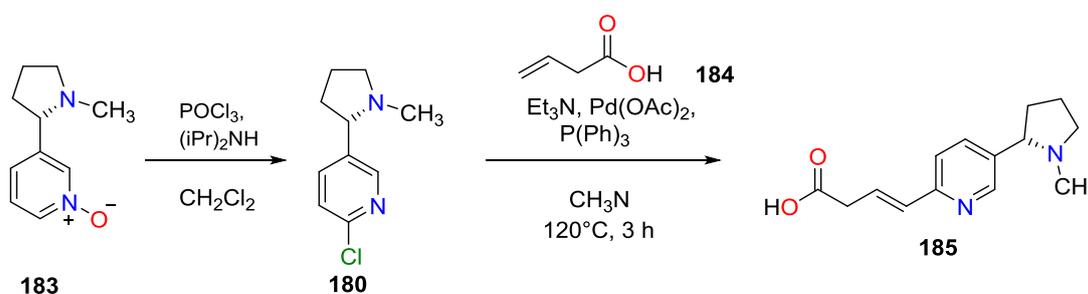
Esquema 38. Procedimiento mejorado para la obtención del monóxido **183**.

La reacción de oxidación para producir el *N*-dióxido **182** ocurrió según lo esperado, y se obtuvo un aceite rojizo en 79% de rendimiento. Debido a su inestabilidad, y a que se encontraba en mayor proporción, se usó de inmediato para producir el monóxido **183**.

²⁶ Taylor E., Boyer N., *J. Org. Chem.*, **1959**, *24*, 275-277.

²⁷ Schmidt, Neitemeier, et. al., *Synthesis*, **1998**, *1*, 42-44.

Con base en estas reacciones, se propuso la siguiente ruta sintética (Esquema 39) para producir el producto de sustitución en C-6, 6-cloronicotina (**68**) y posteriormente realizar un acoplamiento tipo Heck con ácido 4-(5-(1-metilpirrolidin-2-il)piridin-2-il)but-3-enoico (**184**) para obtener el alqueno **185**.



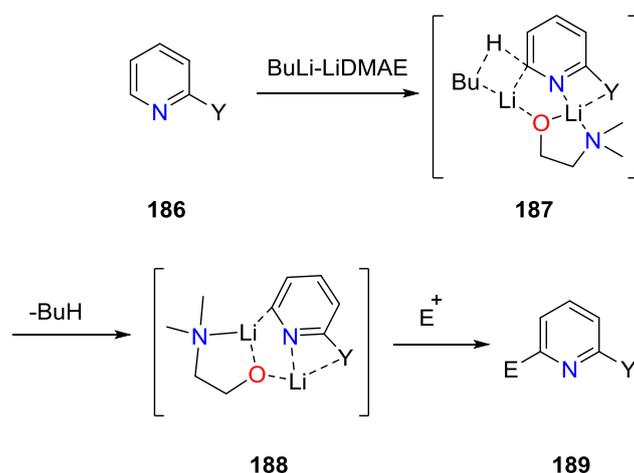
Esquema 39. Ruta sintética inicial para producir ácido 4-(5-(1-metilpirrolidin-2-il)piridin-2-il)but-3-enoico (**185**).

Al realizar el experimento para obtener el monóxido **183**, el espectro de RMN del crudo de reacción mostró que el producto mayoritario se trataba de nicotina (**161**) a excepción de dos grupos de señales a 8.26 ppm y 8.11 ppm que podrían corresponder a trazas del producto deseado. Con base a la evidencia experimental, se concluyó que la reducción ocurría más rápidamente de lo esperado bajo las condiciones empleadas, por lo que la reacción proseguía hasta reducir ambos óxidos nicotínicos.

Debido a los resultados anteriores, se buscaron alternativas a la ruta propuesta. Se conocía que Takeshita y colaboradores²⁸ lograron generar el monóxido **183** a partir de nicotina (**161**) empleado 1.0 eq de ácido meta-cloroperbenzoico (m-CPBA). Sin embargo, cuando se llevo a cabo este experimento, sólo se logró aislar el dióxido **182**, lo cual se puede deber a que los tiempos de reacción no se controlaron rigurosamente, y además de que se usó una menor escala en este experimento con respecto al reportado (1.5 mmol y 30.8 mmol respectivamente).

²⁸ ARKIVOC **2003** (viii) 211-219

Como no se lograron obtener resultados satisfactorios, se decidió cambiar la ruta de síntesis para obtener el derivado **180** utilizando la metodología reportada por Fort²⁹ y colaboradores, en la cual se usa la base BuLi-LiDMAE producida *in situ*. Esta base es capaz de dirigir la litiación a las posiciones C- α de los derivados de piridina, incluso cuando un grupo orientador orto está presente en el anillo heterocíclico (Esquema 40).



Esquema 40. Desprotonación del anillo de piridina en C-6 con BuLi-LiDMAE.

Usando las condiciones reportadas, se logró obtener la 6-cloronicotina³⁰ (**68**) en un 62%, aunque cabe mencionar que en un experimento se logró aislar el producto de sustitución en C-2 en muy bajo rendimiento.³¹ De esta manera, se pudieron realizar acoplamientos tipo Heck con el ácido **184** aislando en 63% de rendimiento el alqueno **185**.³² En el caso de la nicotina, es posible que la base formada *in situ* pueda abstraer tanto el protón de la posición C-2 como C-6 del anillo de piridina, pero que la posición C-2 se encuentre desfavorecida debido al impedimento estérico entre la base BuLi-LiDMAE y el anillo de pirrolidina ubicado en C-3. Por otro lado, se decidió tratar de halogenar la posición C-2 de la nicotina utilizando la metodología de Hartwig.³³ Así, se realizó un experimento (Esquema 41) para tratar de aislar 2-fluornicotina (**190**)

²⁹ Fort Y., Mathieu J., *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 234-237

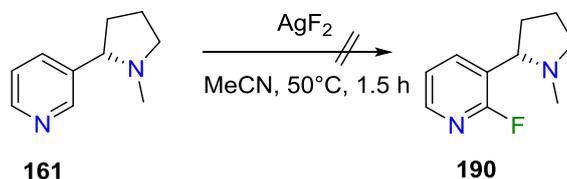
³⁰ Espectro 2, ver anexo

³¹ Espectro 3, ver anexo

³² Espectro 4, ver anexo

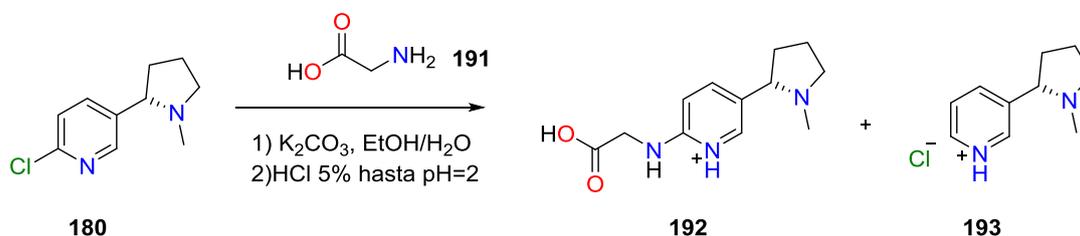
³³ Fier. P., Hartwig J., *Science*, **2013**, *342*, 956-960

a partir de nicotina (**161**), pero no se logró aislar el producto **190**, observando en el espectro de RMN subproductos provenientes de la nicotina que no se pudieron identificar.



Esquema 41. Fluoración de la nicotina.

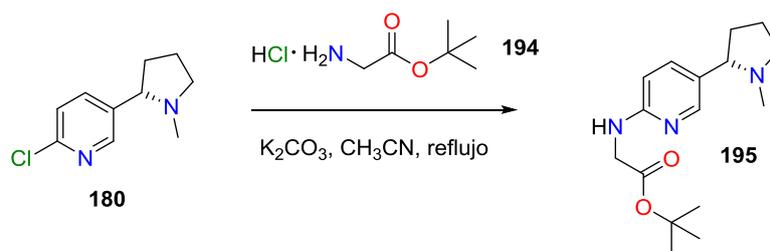
De forma paralela, se planteó la siguiente reacción para introducir un grupo carboxilo proveniente del aminoácido glicina (**191**) y lograr funcionalizar la posición C-6 mediante una reacción S_N2 obteniendo el compuesto **192**, con base en lo reportado por Smith³⁴ y colaboradores. Desafortunadamente, sólo se recuperó materia prima, pese a colocar la mezcla de reacción a reflujo y monitorearla durante 24 horas.



Esquema 42. Funcionalización de la nicotina en C-6 mediante la sustitución de 6-cloronicotina y glicina.

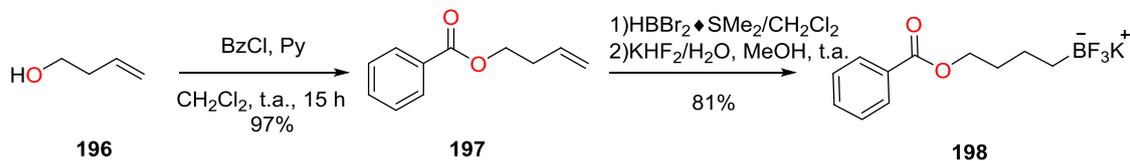
Se pensó que las diferencias de solubilidad de la glicina y la 6-cloronicotina (**180**) en cada uno de los disolventes utilizados en la mezcla de reacción pudo haber influido para que la reacción no ocurriera como era esperado, por lo que se decidió cambiar las condiciones de reacción y nucleófilo, optando por el éster *t*-butílico de glicina (**194**) y acetonitrilo como único disolvente, pero tampoco se aisló el producto de sustitución **195**.

³⁴ Smith D., Moody D., et. al. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1988**, 681-689



Esquema 43. Funcionalización en C-6 mediante la sustitución con glicina protegida con *tert*-butilo.

Debido a los resultados descritos anteriormente, se optó por realizar acoplamientos tipo Suzuki-Miyaura, ya que esta reportado en la literatura que los trifluoroboratos pueden sustituir a los ácidos borónicos, en este tipo de acoplamientos.³⁵ De esta manera, se propuso la siguiente estrategia de síntesis (Esquema 44) para producir un trifluoroborato **198** a partir del alcohol **196**, el cual es comercial. El uso del compuesto **198** permitiría incorporar una cadena alifática de cuatro carbonos al anillo de piridina, alcanzando el objetivo planteado.

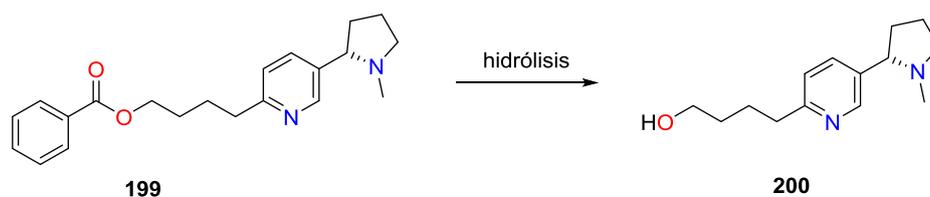


Esquema 44. Ruta sintética para la producción del trifluoroborato **198** a partir del alcohol comercial **196**.

Se logró aislar el trifluoroborato **198** en un 81% de rendimiento;³⁶ sin embargo, este compuesto no permitiría transformar el grupo benzoato a un grupo ácido carboxílico de forma directa. Es decir, al realizar la reacción de acoplamiento se obtendría el compuesto **199** y su posterior hidrólisis produciría el alcohol **200** (Esquema 45) el cual se podrá oxidar al ácido carboxílico correspondiente.

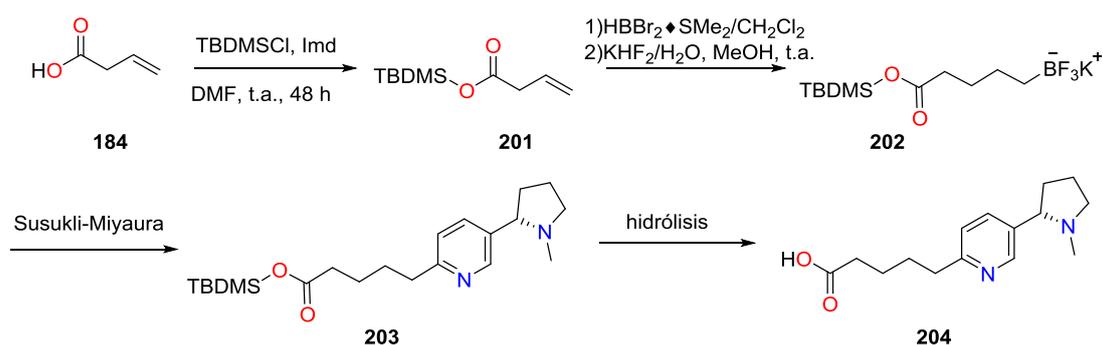
³⁵ Alonso M., *Diversidad molecular mediante reacciones de acoplamiento cruzado*, **2012**, Universidade da Coruña.

³⁶ Espectro 6, ver anexo



Esquema 45. Alcohol obtenido después de la hidrólisis del grupo benzoílo.

Adicionalmente, se decidió tratar de formar un trifluoroborato **202** proveniente del ácido vinilacético (**184**), para lo cual el grupo ácido sería protegido como éster de *tert*-butildimetilsililo (TBDMS) produciendo el alqueno **201** para transformarlo posteriormente al trifluoroborato **202**, de tal manera que la reacción de acoplamiento y la posterior remoción del grupo TBDMS permitiría obtener el ácido carboxílico terminal **204** (Esquema 46).



Esquema 46. Metodología a seguir para obtener la funcionalización deseada en C-6.

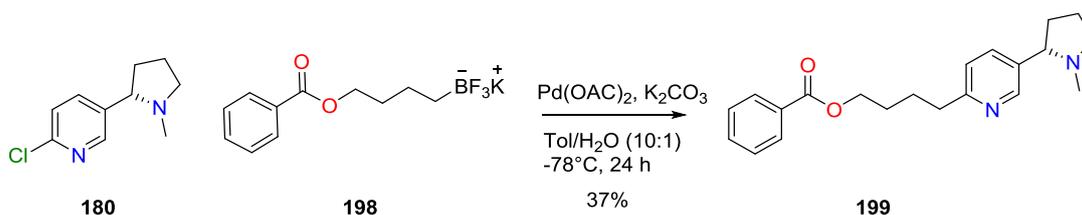
El ácido carboxílico protegido con TBDMS **201**³⁷ se obtuvo en un 83% de rendimiento. Desafortunadamente, después de varios intentos, no se pudo obtener el trifluoroborato **202**. A pesar de que se ha reportado³⁸ que la protección de grupos hidroxilo como éteres o ésteres *t*-butildimetilsililo se puede realizar en buenos rendimientos (>96%) y que dicho grupo protector puede sobrevivir a condiciones tales como la formación de reactivos de Grignard, la reacción de Wittig y la oxidación de Jones (CrO₃), es probable que

³⁷ Espectro 7, ver Anexo

³⁸ *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 6190

interfiriera en el proceso de la formación del trifluoroborato **202**, debido a que se observaron múltiples bandas en la cromatoplaaca y el espectro de RMN del crudo de reacción mostró señales variadas que no permitieron identificar a los diferentes productos presentes en la mezcla de reacción.

No obstante, se sabía que el trifluoroborato **198** permitía realizar acoplamientos tipo Suzuki-Miyaura con piridinas similares a **180** para obtener el éster **199** acercándonos al derivado nicotínico funcionalizado deseado (Esquema 47).

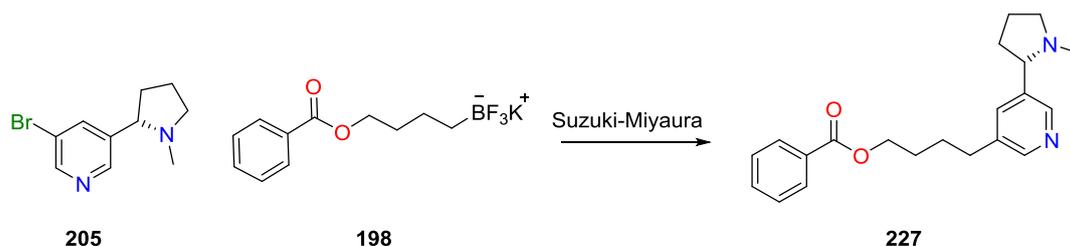


Esquema 47. Reacción de acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura para obtener el derivado nicotínico **199**.

Al caracterizar el derivado nicotínico **199**³⁹ se observó que durante el proceso de purificación el grupo éster era hidrolizado y se obtenía el alcohol desprotegido, lo cual no perjudicaba a la estrategia planteada, pues dicho grupo éster se iba a hidrolizar de todas formas.

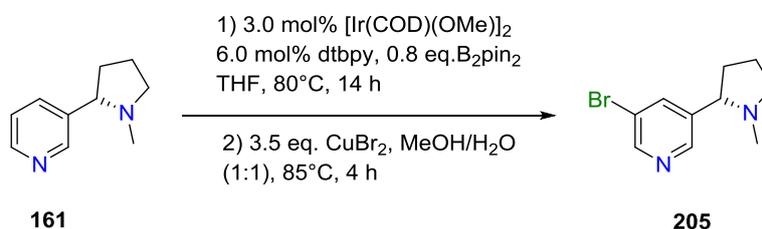
Para la funcionalización en C-5, se trató de seguir una metodología similar a la adoptada para la funcionalización en C-6. Esta se enfoca en bromar la posición C-5 del anillo de piridina de la nicotina obteniendo 5-bromonicotina (**205**) y posteriormente realizar un acoplamiento de Suzuki-Miyaura con el trifluoroborato **80** para obtener el correspondiente derivado nicotínico **227** (Esquema 48).

³⁹ Espectro 16 ver ,Anexo



Esquema 48. Reacción de acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura para la funcionalización en C-5.

Para sintetizar 5-bromonicotina (**205**) se empleó la metodología reportada por el grupo de investigación de Hartwig⁴⁰ a partir de (*S*)-nicotina (**161**), (Esquema 49), lo cual permitió generar 5-bromonicotina (**205**) en un 60% de rendimiento.⁴¹ Esta metodología consistió en colocar 3.0 mol% del catalizador de iridio, 6.0 mol% dtbpy, 0.8 eq. B₂pin₂, en un tubo sellado el cual se adaptó con atmósfera inerte de nitrógeno. Después se adicionó THF anhidro (0.2 M) y finalmente (*S*)-nicotina (1.2 mmol). La mezcla se agitó y calentó a 80°C por 14 horas. Transcurrido dicho periodo de tiempo, la mezcla se filtró con celita y concentró a sequedad obteniendo un aceite oscuro el cual se vuelve a hacer reaccionar con CuBr₂ (3.5 eq.) en una mezcla MeOH/H₂O (1:1) a 85°C por 4 horas. Transcurrido dicho periodo de tiempo, se evaporó el disolvente, se basificó con NH₄OH (aq) al 25% hasta pH = 12, se extrajo con AcOEt (3 x 30 mL). Se combinaron los extractos orgánicos, se lavaron con una solución saturada de NaCl (1 x 10 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a sequedad. El residuo se purificó empleando una columna cromatográfica flash (CH₂Cl₂/MeOH 95:5) obteniendo un aceite rojizo **205** (60%).



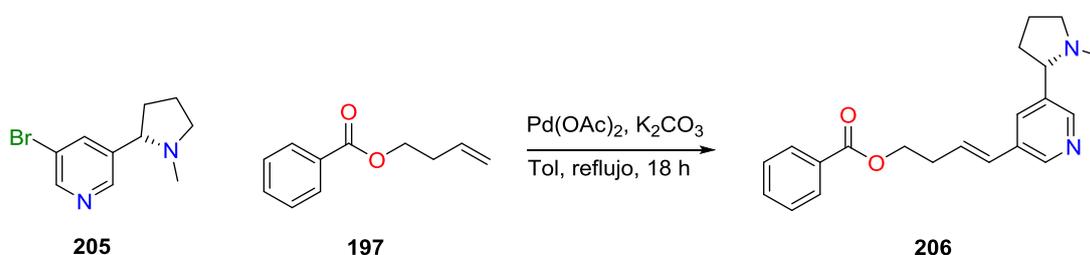
Esquema 49. Preparación de 5-bromonicotina (**205**).

⁴⁰ J. Murphy, J. Hartwig, *J. Am. Soc.*, **2007**, *129*, 15434-15435

⁴¹ Espectro 8, Anexo

Al utilizar la 5-bromonicotina (**205**) en la metodología sintética establecida en el Esquema 48, no se aisló el producto del acoplamiento **206**. El correspondiente espectro de RMN mostraba señales tanto de 5-bromonicotina (**205**) como del trifluoroborato mezcladas y algunas señales pequeñas que se podrían atribuir a los productos de degradación de la 5-bromonicotina (**205**) al calentar la mezcla a temperatura de 80-85°C por periodos prolongados (18 horas), pues está reportado que este derivado nicotínico debe almacenarse a bajas temperaturas, ya que, puede descomponerse a temperatura ambiente.

Debido a que no fue posible utilizar el acoplamiento de Suzuki-Miyaura planteado inicialmente, se decidió realizar un acoplamiento tipo Heck a partir del alqueno **197** y 5-bromonicotina (**205**) sintetizando el derivado nicotínico **206** (Esquema 50).

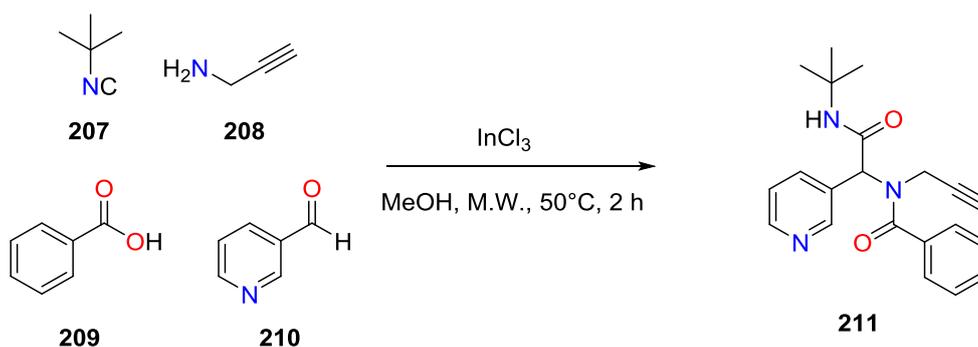


Esquema 50. Reacción de acoplamiento tipo Heck para funcionalizar la posición C-5.

Mediante la reacción de Heck se obtuvo el derivado nicotínico funcionalizado en la posición C-5 en un 32% el cual correspondía a un aceite amarillo claro.

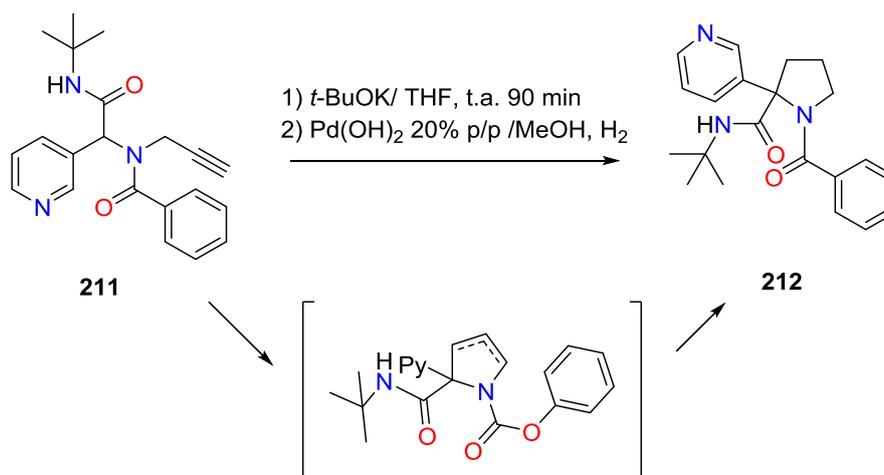
Para la funcionalización de la posición C-2', se planteó llevar a cabo reacciones de multicomponente de Ugi, ya que en nuestro grupo de investigación se tenía antecedentes de su uso mediante calentamiento con microondas⁴² para la formación de análogos nicotínicos. La ruta sintética planteada parte del 3-nicotinaldehído (**210**), ácido benzoico (**209**), propargilamina (**208**) y 2-isociano-2-metilpropano (**207**) en presencia de InCl₃ y MeOH como disolvente para obtener el aducto de Ugi **211** (Esquema 51).

⁴² L. Polindara, A. Vazquez, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 7068-7082



Esquema 51. Reacción de multicomponentes para obtener el aducto de Ugi **211** protegido con *tert*-butilo.

Al llevar a cabo la reacción anterior, se logró aislar el aducto **211** en 73% de rendimiento y el paso siguiente sería su ciclación con *t*-BuOK en THF. La hidrogenación de la mezcla de pirrolinas intermediarias con Pd(OH)₂ en MeOH permitió obtener el análogo nicotínico **212** en 78% de rendimiento.

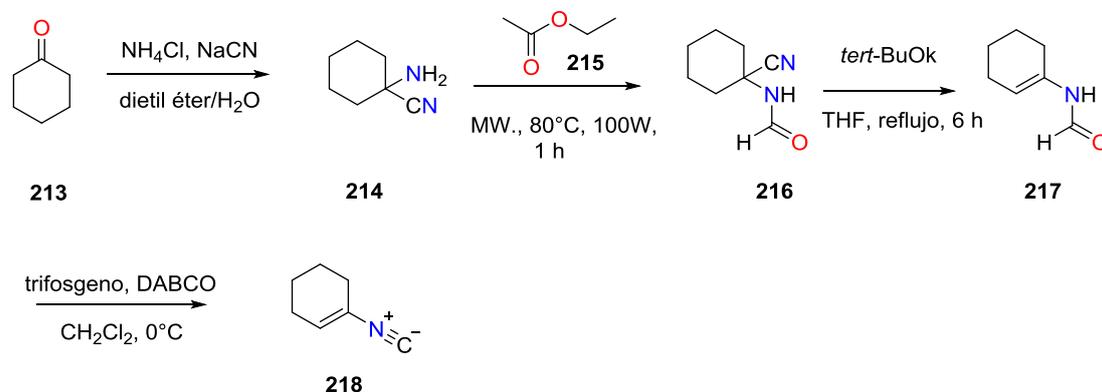


Esquema 52. Ciclación e hidrogenación del aducto de Ugi **211** para producir el análogo nicotínico **212**.

Para desproteger el ácido en C-2', se intentó remover el grupo *t*-butilo utilizando BF₃·2CH₃COOH;⁴⁶ sin embargo, no se logró removerlo lo cual impidió la utilización de esta ruta sintética para continuar con la funcionalización en C-2'. Como alternativa, se optó por sintetizar el isonitrilo convertible **218** siguiendo un procedimiento reportado⁴³ a partir de ciclohexanona (**213**), debido a su fácil remoción y a su olor menos desagradable, lo cual es una

⁴³ *J. Am. Chem. Soc.*, 118, 1996, 2581

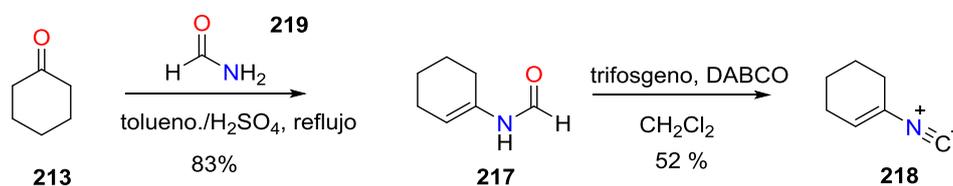
característica *sui generis* para este tipo de compuestos los cuales se han catalogado por esta razón como un arma química no letal (Esquema 53).



Esquema 53. Metodología sintética inicial para producir el isonitrilo **218**.

Para este experimento, se mezcló ciclohexanona y éter dietilético. Después se adicionó agua destilada y cianuro de sodio en presencia de un baño de hielo y se dejó reaccionar por 10 horas. Transcurrido dicho periodo de tiempo se acidificó el crudo de reacción, filtró y se extrajo con éter dietílico (3 x 10 mL) recuperando un aceite claro. Este aceite se hizo reaccionar con formiato de etilo (**215**). La reacción fue asistida por radiación de microondas a 80°C, 100 W, por 1 hora.

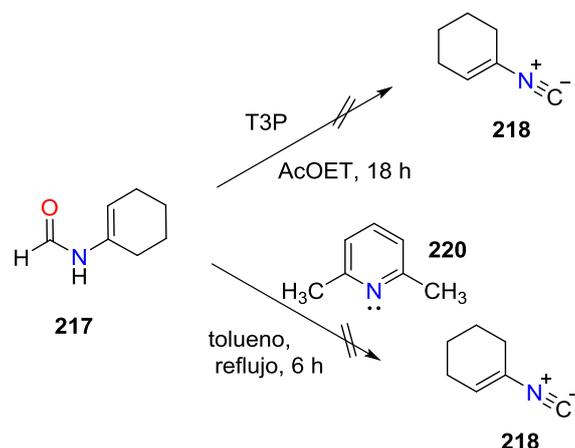
Sin embargo, no se pudo aislar la formamida **216**, debido probablemente a las diversas incongruencias encontradas en la metodología reportada. Esto nos obligó a que se reevaluara la ruta sintética, encontrando una forma de sintetizar la formamida **217** en un paso desde la ciclohexanona **213** (Esquema 54), permitiendo obtener el isonitrilo de la manera inicialmente planteada⁴⁴ en un 52% de rendimiento.



Esquema 54. Metodología seguida para producir el isonitrilo **218**.

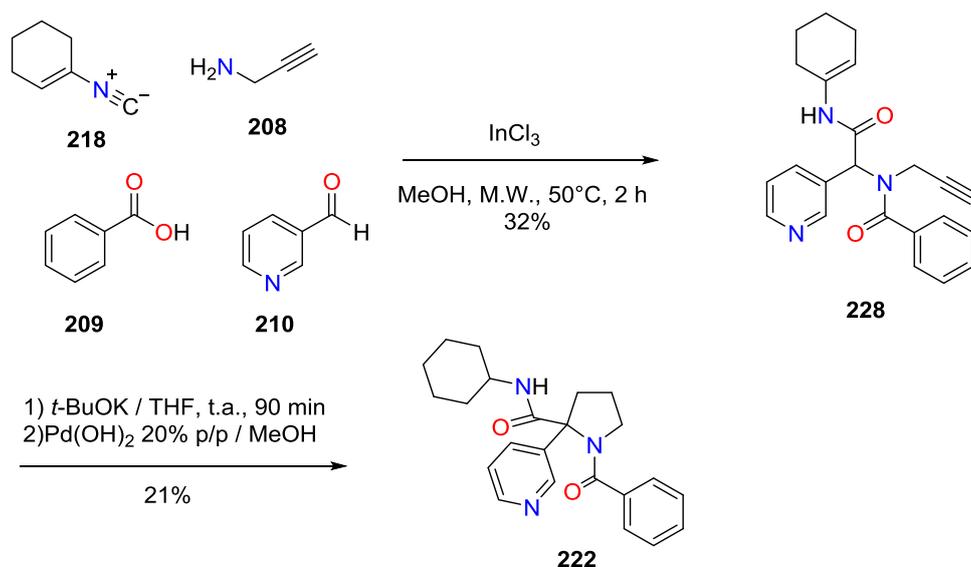
⁴⁴ Espectro 14, ver Anexo

Debido al rendimiento modesto, se trató de optimizar la formación del isonitrilo **218** utilizando anhídrido 1-propanofosónico (T3P) como agente deshidratante y en otro experimento sustituyendo DABCO por la base 2,6-lutidina pero no se logró aislar el isonitrilo en ninguno de estos experimentos (Esquema 55).



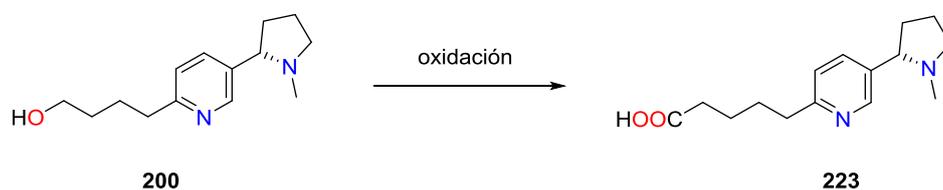
Esquema 55. Otras metodologías implementadas para la formación del isonitrilo **218** que no tuvieron éxito.

Debido a que no se logró obtener el isonitrilo **218** por una metodología diferente a la inicial, se continuó sin cambiar las condiciones utilizadas para producirlo y utilizarlo como materia prima para preparar el aducto de Ugi **214**. Dicho aducto se obtuvo con dificultad debido a la inestabilidad del isonitrilo **218** el cual se degrada a temperatura ambiente en cuestión de minutos (10 minutos aproximadamente) abatiendo el rendimiento (32%) que en general suele ser superior al 70%. Finalmente, se intentó ciclar e hidrogenar el aducto de Ugi **214** para obtener el análogo nicotínico **222** (Esquema 56) obteniéndolo en bajo rendimiento 21%.



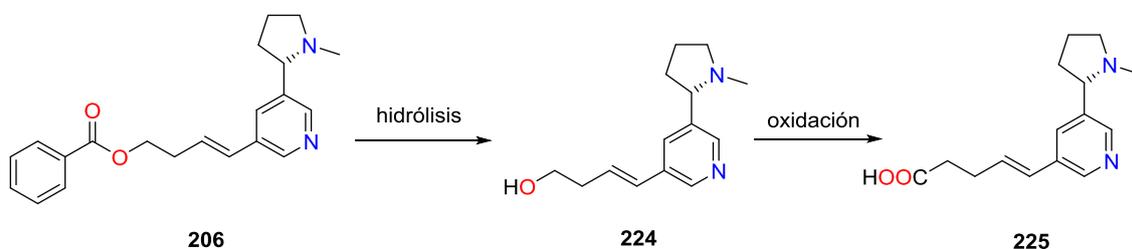
Esquema 56. Estrategia de síntesis para formar y ciclar el aducto de Ugi **214**.

En el trabajo a futuro, se deberá contemplar la oxidación del grupo hidroxilo al ácido carboxílico para obtener el derivado nicotínico que se puede unir a una proteína acarreadora.



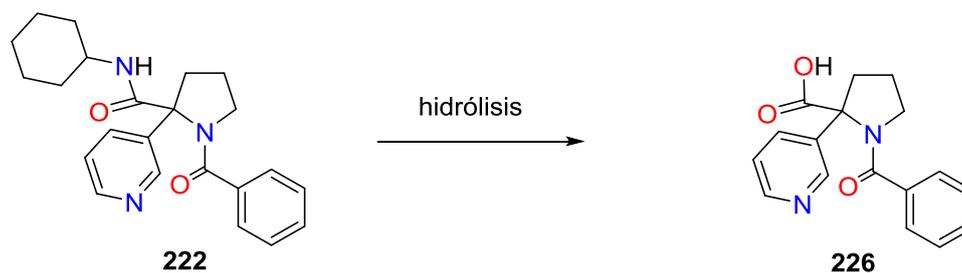
Esquema 57. Obtención de la molécula potencialmente bioactiva **223**.

De igual forma, se debe de hidrolizar el grupo éster de la molécula **206** para generar el correspondiente alcohol **224** y finalmente oxidar dicho grupo al ácido carboxílico **225** capaz de unirse a la proteína acarreadora.



Esquema 58. Obtención de la molécula potencialmente bioactiva **225**.

Finalmente, se debe lograr transformar el grupo amida en el grupo ácido carboxílico en la posición C-2' para obtener el último compuesto deseado.



Esquema 59. Obtención de la molécula potencialmente bioactiva **226**.

7. Conclusiones

Se logró sintetizar y aislar los derivados nicotínicos **199** y **185** funcionalizado la posición C-6 del anillo de piridina de la (S)-nicotina, mediante reacciones de Suzuki-Miyaura y Heck respectivamente, a partir del trifluoroborato **198** y del alqueno **197**; sin embargo, el compuesto **199** aún debe de ser transformado del grupo éster al ácido carboxílico correspondiente.

Aunque el derivado nicotínico obtenido en la posición C-5, **206** pudo ser sintetizado mediante la utilización de reacciones de acoplamiento cruzado tipo Heck, no fue posible prepararlo a pesar de múltiples intentos por obtenerlo mediante reacciones de acoplamiento tipo Suzuki-Miyaura con el trifluoroborato **198** variando tanto las condiciones de reacción (tiempo y la temperatura) como el ligante empleado.

El derivado de la nicotina funcionalizado en la posición C-2' **222**, pudo ser sintetizado empleando reacciones de multicomponentes de Ugi. El derivado del ácido carboxílico aún debe de ser hidrolizado correspondiente para obtener el compuesto deseado.

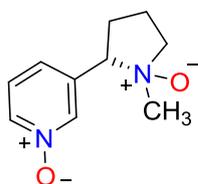
Todos los intermediarios y productos finales fueron caracterizados satisfactoriamente utilizando una combinación de métodos espectroscópicos.

Hasta donde se tiene conocimiento estos han sido los primeros procedimientos reportados para sintetizar los derivados nicotínicos **199**, **185** y **222**.

8. Procedimientos experimentales

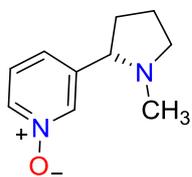
8.1 Procedimientos generales

Todos los reactivos y disolventes fueron obtenidos de Sigma-Aldrich y se usaron sin más purificación a menos que se indique lo contrario. El metanol fue secado sobre magnesio/yodo y almacenado sobre mallas moleculares de 4 Å; el THF se secó sobre benzofenona cetil sódica bajo atmosfera de N₂ previo al uso y el CH₂Cl₂ se secó sobre CaH₂ bajo atmosfera de N₂ y se destiló previo a su uso. El progreso de las reacciones fue monitoreado con TLC placas recubiertas con silica gel B25UV254 marca Macherey-Nagel, las bandas se visualizaron con luz UV (254 nm), o con ácido fosfomolibdico, o vainillina y permanganato de potasio al 1% p/v. Las reacciones asistidas por microondas fueron realizadas usando un equipo CEM Discover SynthesisTM (CEM corp., Matthews, NC.) con un sistema abierto monomodal. Los espectros se obtuvieron usando espectrómetros Agilent MR (400 MHz) y Agilent Unity Inova (300 MHz), empleando tetrametilsilano (TMS) como estándar interno. Los espectros de IR se obtuvieron con un equipo Perkin-Elmer Spectrum 400 FT-IR/FIR espectrómetro con ATR.



1-óxido de 1-metil-2-(1-oxidopiridin-3-il)pirrolidina (182). En un matraz bola de 10 mL se colocó nicotina (250 mg, 1.54 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL, 0.3 M) seguido de la adición en porciones de *m*-CPBA (559 mg, 3.23 mmol). La mezcla resultante se agito a 25°C por 16 h; transcurrido este tiempo,

se basificó con K_2CO_3 (4 g), se diluyó con agua destilada (3 mL) y se filtró. El filtrado se concentró a sequedad *in vacuo* y de inmediato se prosiguió con la reacción para obtener el monóxido **183**.



1-óxido de 3-(1-metilpirrolidin-2-il)piridina (183). El dióxido **182**,

en agua destilada (0.4 mL), se adicionó a un matraz bola de 5 mL, el cual que colocó en un baño de hielo-agua hasta alcanzar los $0^\circ C$. Entonces se adicionó $NaHSO_3$ al 40% (0.6 mL), seguidos de la adición lenta de ácido acético glacial (0.7 mL, 0.01mmol). La mezcla resultante fue agitada por 90 min a $0^\circ C$ y transcurrido dicho periodo de tiempo se concentró a sequedad, se basificó hasta $pH=9$ con Na_2CO_3 , se diluyó con agua y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 10mL). Los extractos orgánicos fueron combinados, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados a sequedad. El material crudo fue fraccionado por cromatografía flash (SiO_2 , $CH_2Cl_2/MeOH$ 8:2) obteniendo trazas del monóxido **183** deseado identificado en RMN y en mayor proporción el compuesto **182**.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, TMS, $25^\circ C$) δ : 8.15-8.20 (m, H-2), 8.12 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 3.16-3.27 (m, 1H), 3.09 (t, 1H, $J = 8$ Hz), 2.15-2.40 (m, 5H), 1.6-2.0 (m, 3H).

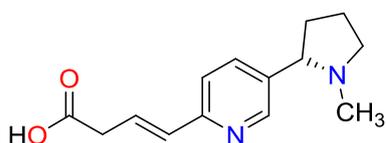


6-cloronicotina (180). En un matraz bola de 25 mL provisto

de un septum y adaptado con atmosfera inerte de N_2 , se adicionó *N,N*-dimetilaminoetanol (0.3 mL, 3 mmol) y hexano anhidro (0.02 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a $0^\circ C$ con un baño de hielo-agua; alcanzada la temperatura deseada se adicionó *n*-BuLi 1.3 M (4.5 mL) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó por 30 min. Transcurrido dicho periodo de tiempo, se enfrió la mezcla de reacción a $-20^\circ C$ con un baño de hielo-agua-sal, alcanzada la temperatura se adicionó **161** gota a gota (0.16 mL, 1 mmol). La mezcla se

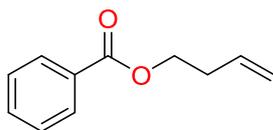
agitó por 1 h 20 min bajo dichas condiciones, para finalmente enfriarla a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ con un baño de hielo seco-acetona y adicionarle una solución de hexacloroetano (900 mg, 4 mmol) en hexano anhidro (4 mL). La reacción se dejó proseguir por 90 min, se adicionaron 4 mL de una solución saturada de NaHCO_3 , se extrajo con CH_2Cl_2 (10 mL x 3). Los extractos orgánicos fueron combinados, secados sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrados a sequedad. El material crudo fue fraccionado por cromatografía flash (SiO_2 , Hexanos/AcOEt 1:1) para producir un aceite rojizo **180** (62%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.30 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.68 (dd, $J = 8, 2$ Hz, 1 H), 7.29 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 3.24 (ddd, 10, 10 Hz, 1H), 3.09 (tap, 8 Hz) 1.90-1.78 (m, 1 H), 1.72-1.64 (m, 1 H).



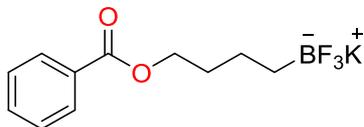
Ácido 4-(5-(1-metilpirrolidin-2-il)piridin-2-il)but-3-enoico (185). Se mezclaron **180** (50 mg, 0.25 mmol), ácido but-3-enoico (22 mg, 0.3mmol), Et_3N (47 mg, 0.47 mmol), trifenilfosfina (131 mg, 0.5 mmol) y $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5 mg, 0.025 mmol) en CH_3CN desgasificado con N_2 durante 10 min, agregados a contraflujo de una corriente de N_2 en un tubo sellado. El sistema, se purgo con N_2 y la mezcla de reacción se calentó en baño de aceite a $120\text{ }^{\circ}\text{C}$ por 3 h. Transcurrido dicho periodo de tiempo, se retiró el calentamiento y se esperó a que la mezcla alcanzó la temperatura ambiente; entonces se adicionó HCl 10 % v/v (10 mL), seguido de extracciones con CH_2Cl_2 (3 x 30 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron con Na_2SO_4 y se concentraron a sequedad. Se purificó por medio de una columna cromatográfica flash a gradiente (SiO_2 , Hexanos /AcOEt 9:1, 8:2, 7:3 y 1:1) obteniéndose un aceite incoloro (63%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.62 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 6.73 (m, 1H), 6.66 (d, $J = 15$ Hz, 1H), 3.24-2.42 (m, 2H), 3.08 (t, $J = 3$ Hz 1H), 2.57 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 2.46 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.08-1.82 (m, 2H). ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 177.5, 154.5, 148.6, 139.8, 132.1, 131.0, 130.6, 121.0, 71.5, 56.6, 41.5, 32.9.



Benzoato but-3-en-1-il (197). Una mezcla de 3-buten-1-ol (250 mg, 3.46 mmol), piridina (1.4 g, 17.3 mmol), cloruro de benzoilo (536 mg, 3.81 mmol) y una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) en CH_2Cl_2 (17 mL, 0.2 M) provista con un septum, adaptado con globo, se agitó a temperatura ambiente bajo atmosfera de N_2 por 15 h. Transcurrido dicho periodo de tiempo la reacción se concentró a sequedad, y el residuo fue fraccionado por cromatografía flash (SiO_2 , Hexanos/AcOEt 9:1) para producir 597 mg de un aceite incoloro de **197** (98%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ : 8.09-8.01 (m, 1H), 7.57-7.51 (m, 1H), 7.45-7.41 (m, 1H), 5.87 (m, 1H), 5.20 (m, 1H), 5.22-5.07 (m, 2H), 4.37 (t, 7 Hz, 2H), 2.60-2.45 (m, 2H).



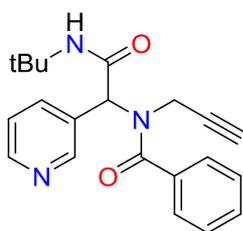
Trifluoroborato(4-(benzoiloxi)butil) de potasio (198). Se colocó el éster **197** (1 g, 4.56 mmol) en un matraz bola de 25 mL y se adaptó con atmosfera inerte de N_2 , seguido de la adición de CH_2Cl_2 anhidro (2.3 mL, 2 M) y $\text{HBBR}_2 \cdot \text{SMe}_2$ (4.56 mL, 1 M) gota a gota. Entonces la mezcla de reacción se calentó a reflujo por 4 h. Transcurrido dicho periodo de tiempo se enfrió la mezcla a 0°C con un baño de hielo-agua y se vertió en una mezcla a 0°C de agua destilada (12 mL) y acetato de etilo (40 mL). La mezcla bifásica se agitó por 30 min a t.a., se separaron las fases y la acuosa se extrajo con AcOEt (3 x 30 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a sequedad. El líquido obtenido fue disuelto en MeOH anhidro (1 mL), enfriado a 0°C y posteriormente se adicionó KH_2F (6.2 mL, 3 M) gota a gota. Finalizada la adición, se retiró el baño de hielo y se agitó la mezcla de reacción por 45 min. Transcurrido dicho periodo de tiempo, se concentra la mezcla de reacción, los sólidos residuales fueron triturados con

acetona caliente y dicha disolución se filtró y concentró *in vacuo*. El residuo se secó al vacío sobre pentóxido de fósforo toda la noche, obteniéndose **198** un sólido cristalino blanco (82%) el cual fue caracterizado sin más purificación.

^1H NMR (300 MHz, acetona) δ : 7.82-7.25 (m, 5H), 4.06 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.90-1.1 (m, 6H). ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 166.0, 133.0, 129.9, 129.8, 129.6, 64.5, 31.1, 24.7. Pf. 184- 185°C.

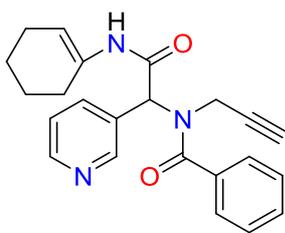
8.2 Procedimiento general para la obtención de aductos de Ugi 205 y 214.

La respectiva solución de ácido benzoico (1.0 eq.), 3-nicotinaldehído (1.0 eq.), propargilamina (1.0 eq.), 1-isocianociclohex-1-eno (1.0 eq.) y tricloruro de indio (2 mol%) en MeOH anhidro (0.33 M) se calentó a 50°C usando irradiación de microondas (100 W) por 2 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por columna cromatográfica flash.



***N*-(2-(*tert*-butilamino)-2-oxo-1-(piridin-3-il)etil)-*N*-(prop-2-in-1-il)benzamida (205)**. Usando el procedimiento general e isocianuro de *tert*-butilo (101 mg, 1.2 mmol), este compuesto fue obtenido como una espuma amarilla **205** (73%) a una escala de 1.2 mmol, purificándose en una columna flash (SiO_2 , Hexanos / AcOEt, 1:1).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 9.53$ (s, 1H), 8.74 (s, $J = 3$ Hz, 1H), 7.92-7.87 (m, $J = 6$ Hz, 2H), 7.68 (s, $J = 9$ Hz, 1H), 7.47 (t, $J = 6$ Hz, 4H), 7.26 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.10 (d, $J = 12$ Hz, 1H), 2.12 (s, 1H), 1.34 (s, 9H).



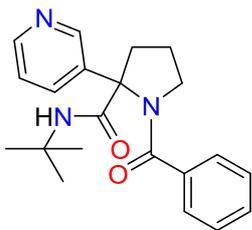
N-(2-(ciclohex-1-en-1-ilamino)-2-oxo-1-(piridin-3-il)etil)-

N-(prop-2-in-1-il)benzamida (214). Usando el procedimiento general y el isonitrilo **218** (40 mg, 0.5 mmol), este compuesto fue obtenido como un aceite rojo **214** (32%) a una escala de 1.2 mmol, purificándose en una columna flash a gradiente (SiO₂, Hexanos/ AcOEt, 8:2, 7:3, 1:1).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ: 10.2 (s, 1H), 8.60 (d, *J* = 3Hz, 1H), 8.37 (dap, *J* = 2 Hz, 1H), 7.87-7.81 (m, 3H), 7.51-35 (m, 3H), 5.82 (s, 1H), 5.02 (s, 1H), 3.95 (sa, 2H), 3.09-3.07 (d, *J* = 3Hz, 1H), 2.12 (dd, *J* = 3Hz, 3H), 1.78 (sa, 1H), 1.62 (sa, 4H). ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 171.3, 167.9, 148.9, 1.45.7, 144.2, 136.5, 136.1, 130.3, 128.4, 128.2, 128.1, 127.0, 110.5, 80.4, 77.4, 77.0, 76.7, 74.9, 62.6, 31.4, 29.1, 25.5, 25.5, 24.0.

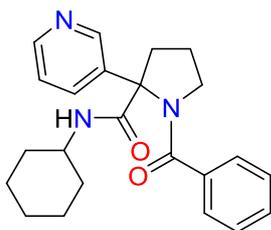
8.3 Procedimientos generales de ciclación de aductos de Ugi e hidrogenación 206 y 215.

Una mezcla del aducto de Ugi y *t*-BuOK (2.5 eq.) colocada en un matraz bola de 25 mL, se adaptó una atmosfera inerte de N₂ y posteriormente se adicionó THF anhidro (0.1 M). La mezcla se agitó por 1 hora a t.a. Transcurrido dicho periodo de tiempo, se concentró la mezcla de reacción a presión reducida, se redisolvió en MeOH anhidro y se agregó Pd(OH)₂ (20% p/p), y la mezcla se agitó bajo atmosfera de H₂ (globo) por 5 horas a t.a. Transcurrido dicho periodo de tiempo, se filtró el catalizador sobre celita, se evaporó el MeOH bajo presión reducida y el residuo se redisolvió en hexanos/AcOEt 1:1, se lavó con agua destilada y se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró a sequedad.



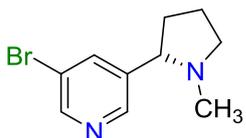
1-benzoyl-N-(tert-butyl)-2-(piridin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida (212). Usando el procedimiento general y el aducto de Ugi **211** (2.9 mmol) se obtuvo un aceite amarillo claro (78%), purificándose en una columna cromatográfica flash (SiO₂, Hexanos / AcOEt, 1:1).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.57 (d, 1H), 8.52-8.51 (dd, *J* = 6 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.68 (ddd, *J* = 9 Hz, 1H), 7.51-7.45 (m, 5H), 7.29 (tap, *J* = 6 Hz, 1H), 3.68 (ddd, *J* = 9 Hz, 9 Hz, 2H), 3.27-3.22 (m, 1H), 1.99-1.93 (m, 1H), 1.88-1.77 (m, 2H), 1.37 (s, 9H).



1-benzoyl-N-(ciclohex-1-en-1-il)-2-(piridin-3-il)pirrolidina-2-carboxamida (222). Usando el procedimiento general y el aducto de Ugi **214** (0.11 mmol) se obtuvo un aceite rojizo (21%), purificándose en una placa cromatográfica preparativa de silica gel (Hex / AcOEt, 8:2).

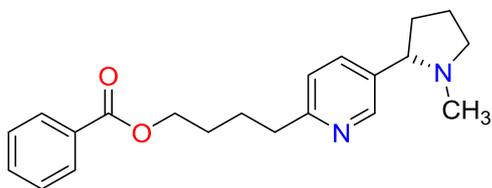
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.7 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 6 Hz, 2 H), 7.43 (d, *J* = 3 Hz, 5H), 3.54 (ddd, *J* = 9 Hz, 9 Hz, 2H), 2.72 (tap, *J* = 3 Hz, 1H), 2.15 (ddd, *J* = 9 Hz, 3H), 2.03-1.97 (m, *J* = 6 Hz, 9 Hz, 2H), 1.82 (dap, *J* = 9 Hz, 5H), 1.63 (s, 1H), 1.51 (sa, 1H).



3-bromo-5-(1-metilpirrolidin-2-il)piridina (198). Una mezcla de nicotina (**161**) (200 mg, 1.23 mmol), dtbpy (6 mol%), B₂pin₂ (250 mg, 0.9 mmol), [Ir(COD)(OMe)]₂ (3 mol%) y THF (12 mL, 0.2 M) en un tubo sellado bajo atmosfera de N₂ se calentó en un baño de aceite a reflujo por 14 horas.

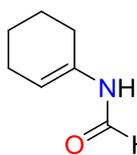
Transcurrido dicho periodo de tiempo, se evaporó el disolvente, se basificó con $\text{NH}_4\text{OH}(\text{aq})$ al 25% hasta $\text{pH} = 12$, se extrajo con AcOEt (3 x 30 mL). Se combinaron los extractos orgánicos, se lavaron con salmuera (1 x 10 mL), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó empleando una columna cromatográfica flash ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 95:5) obteniendo un aceite rojizo **198** (60%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ : 8.52 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J = 2.0$ Hz, 2 H), 7.84 (t, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 3.19 (m, 1H), 3.06 (m, 1H), 2.29 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 2.15 (s, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.60 (m, 1H).



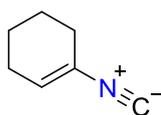
Fenil 4-(5-(1-metilpirrolidin-2-il)piridin-2-il)butanoato (197). Una mezcla del trifluoroborato **68** (213 mg, 1.5 mmol), RuPhos (35 mg, 0.15 mmol), K_2CO_3 (207 mg, 3 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10 mg, 0.1 mmol) una solución de tolueno/agua (10: 1) desgasificada (burbujeo de N_2 por 10 min) en un tubo sellado, se adicionó el aceite correspondiente a la nicotina halogenada **64** gota a gota. La mezcla de reacción se calentó a 78°C por 24 h. Transcurrido dicho periodo de tiempo, se dejó que la mezcla alcanzó la temperatura ambiente entonces se extrajo con AcOEt (3 x 10 mL), combinando los extractos orgánicos, secándolos sobre Na_2SO_4 y concentrando a presión reducida. El residuo se purificó empleando una columna cromatográfica flash (SiO_2 , Hexanos/ AcOEt 8:2) produciendo un aceite amarillo claro **197** (37%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.43 (s, 1H), 7.91 (dd, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 6$ Hz, 1H), 7.41-7.39 (m, 2H), 7.20 (t, $J = 3$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.81-2.77 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.87 (t, $J = 3$ Hz, 2H), 2.45-2.50 (m, 5H), 1.70 (m, 2H), 1.42-1.36 (m, 2H). ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 161.4, 156.8, 148.8, 135.2, 122.6, 107.4, 71.33, 68.7, 58.2, 40.3, 37.7, 34.9, 32.1, 22.5, 22.3, 13.5$.



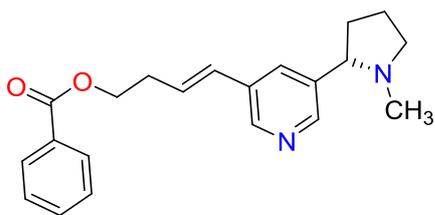
N-(ciclohex-1-en-il)formamida (218). Una mezcla de ciclohexanona (25 g, 258 mmol), formamida (12.62 g, 280 mmol), tolueno (128 mL, 2 M) y H₂SO₄ concentrado (62 mL), en un matraz bola de 500 mL se calentó a reflujo utilizando una trampa de Dean-Stark por 18 horas. Transcurrido este tiempo, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se lavó con solución saturada de NaCl (1x 20 mL), se concentró a sequedad y el residuo se cristalizó en hexanos produciendo un aceite amarillo **218** (87%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.36 (d, *J* = 11.5, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.26 (s, 2H), 6.12 (s, 1H), 5.30 (t, *J* = 3 Hz, 1H), 2.14-2.07 (m, 4H), 1.72--1.58 (m, 4H).



1-isocianociclohex-1-eno (212). Se disolvió trifosgeno (10 mg, 0.03 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (1.2 mL) en un matraz bola de 5 mL adaptado con atmosfera inerte de N₂. Dicha mezcla se adicionó gota a gota a una disolución a 0 °C de formamida **211** (40 mg, 0.32 mmol) y DABCO (108 mg, 0.96 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (2 mL) en un matraz bola de 5 mL adaptado con atmosfera inerte de N₂. La mezcla de reacción se agito por 45 min a 0°C. Transcurrido dicho periodo de tiempo, se vertió la mezcla de reacción en una solución de ácido cítrico 0.5 M (2.5 mL), se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro y fraccionaron usando una columna cromatográfica flash (SiO₂, Hexanos/AcOEt 9:1) inactivada con Et₃N obteniendo un aceite amarillo oloroso **212** (54%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 5.29 (s, 1H), 2.14-2.07 (m, 4H), 1.72-1.70 (m, 1H), 1.59-1.58 (m, 1H).



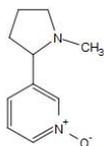
Ácido 4-(5-(1-metilpirrolidin-2-il)piridin-2-

il)but-3-enoico (206). Se mezclaron el derivado nicotínico (40 mg, 0.16 mmol), K_2CO_3 (70 mg, 0.5 mmol), alqueno 67 (32 mg, 0.18 mmol), $Pd(OAc)_2$ (7.5 mg, 0.03 mmol), trifenilfosfina (22 mg, 0.08 mmol) en un tubo sellado el cual se adaptó con atmosfera inerte de N_2 . Se adicionó a dicha mezcla tolueno anhidro (1 mL, 0.2 M) desgasificado con N_2 (10 min) vía cánula y se calentó a reflujo por 18 horas. Transcurrido dicho lapso de tiempo, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se filtró sobre celita. El filtrado se concentro al vacío y el residuo se fraccionó en una columna cromatográfica flash usando un gradiente (SiO_2 , Hexanos /AcOEt 9:1, 8:2, 7:3 y 1:1) obteniéndose un aceite amarillo **206** (32%).

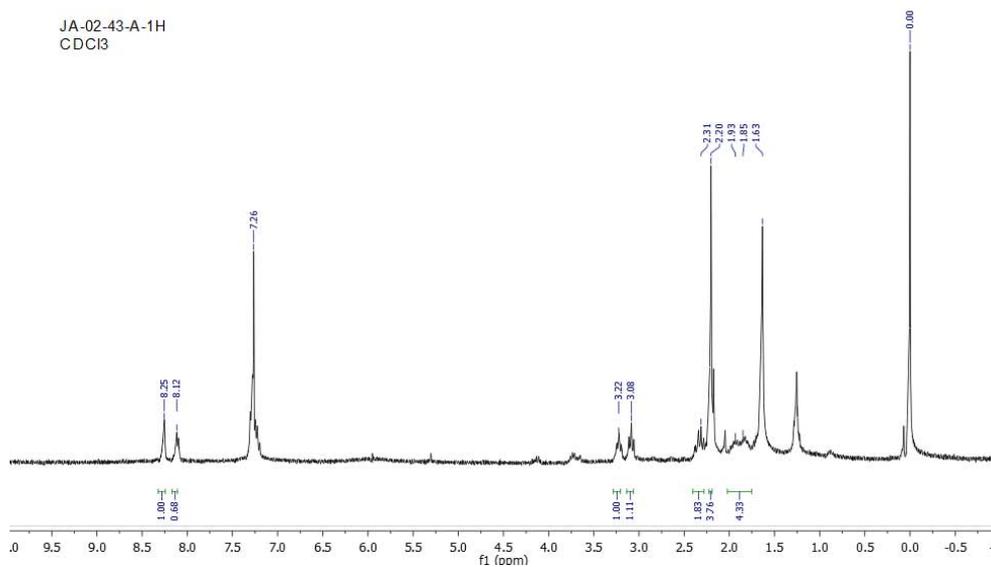
1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 8.80 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7.97-7.94 (m, 3H), 7.76 (s, 1H), 7.47-7.37 (m, 3H), 6.40 (d, $J = 15$ Hz, 1H), 5.68 (ddd, $J = 2$ Hz, 1H), 3.69 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 3.62 (t, $J = 6$ Hz, 1H), 2.42-2.25 (m, 4H), 2.02-1.98 (m, 4H), 1.79-1.63 (m, 3H) ^{13}C NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 167.0, 146.0, 142.5, 133.7, 133.0, 132.7, 132.6, 132.1, 130.2, 129.6, 128.6, 124.9, 71.3, 64.5, 56.2, 42.3, 34.0, 29.6, 23.2.

9. Anexo

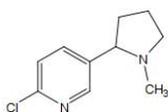
Espectro 1



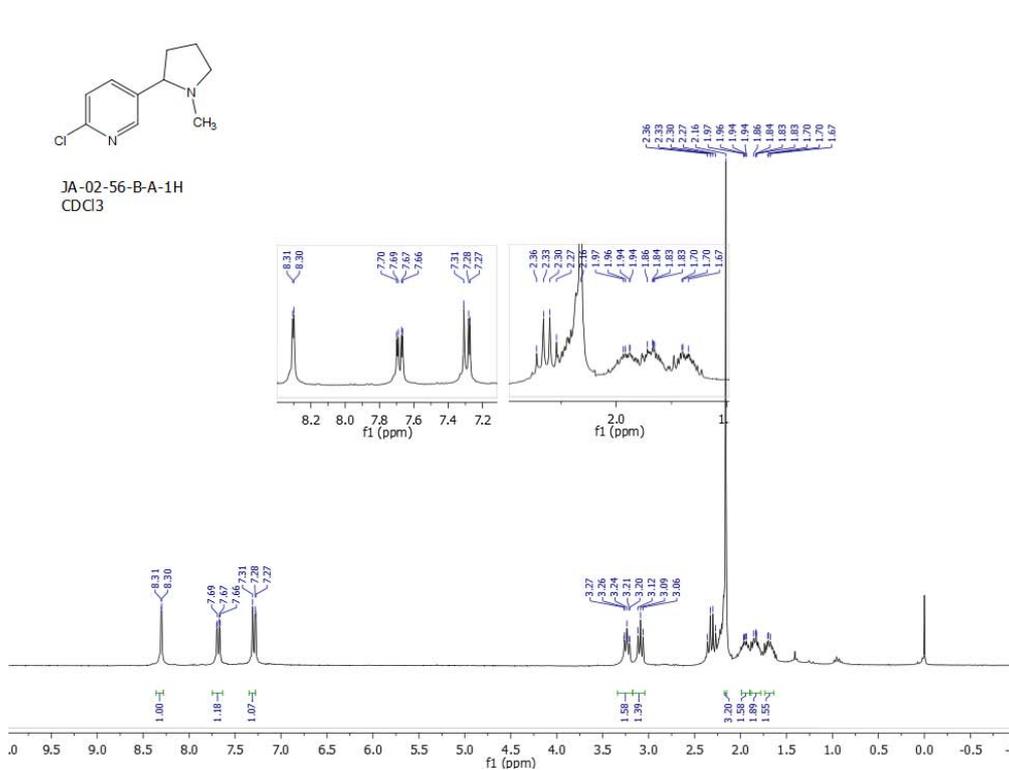
JA-02-43-A-1H
CDCl₃



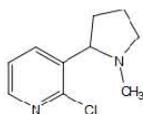
Espectro 2



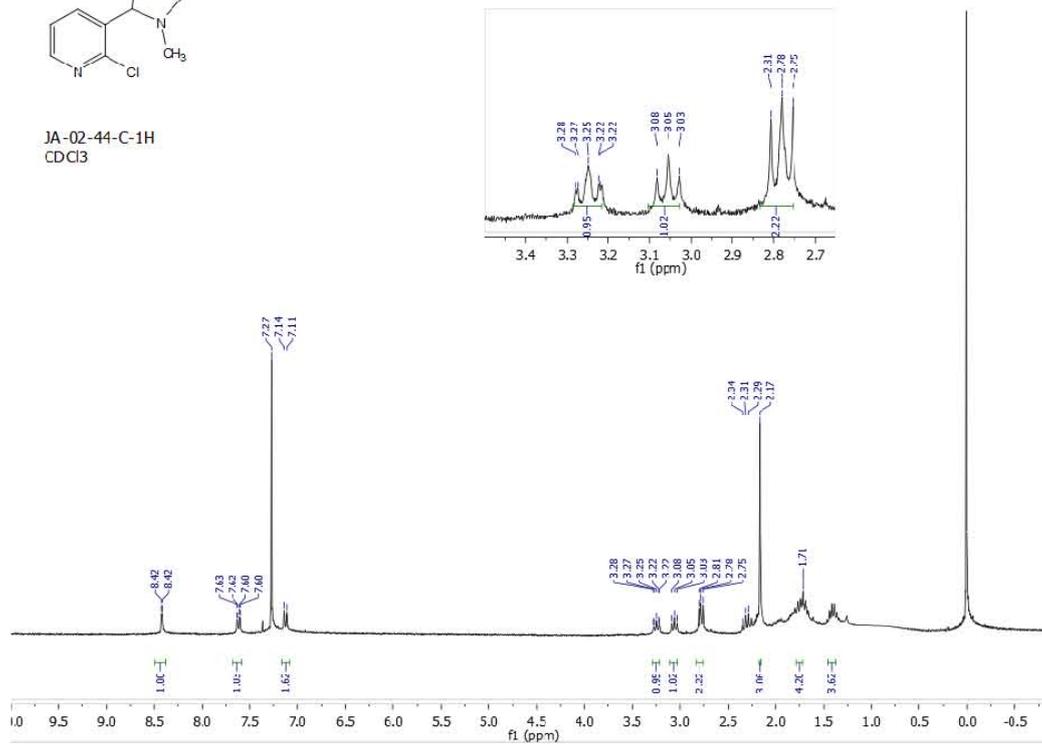
JA-02-56-B-A-1H
CDCl₃



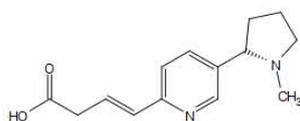
Espectro 3



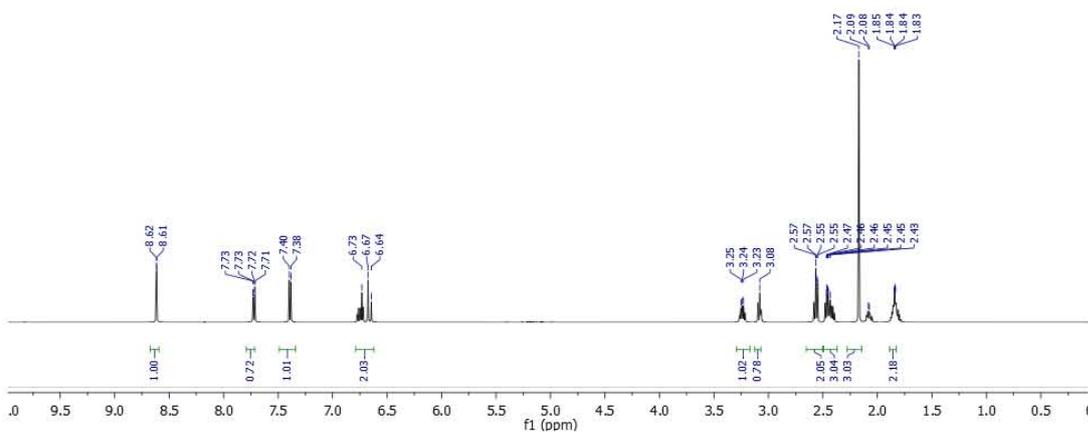
JA-02-44-C-1H
CDCl₃



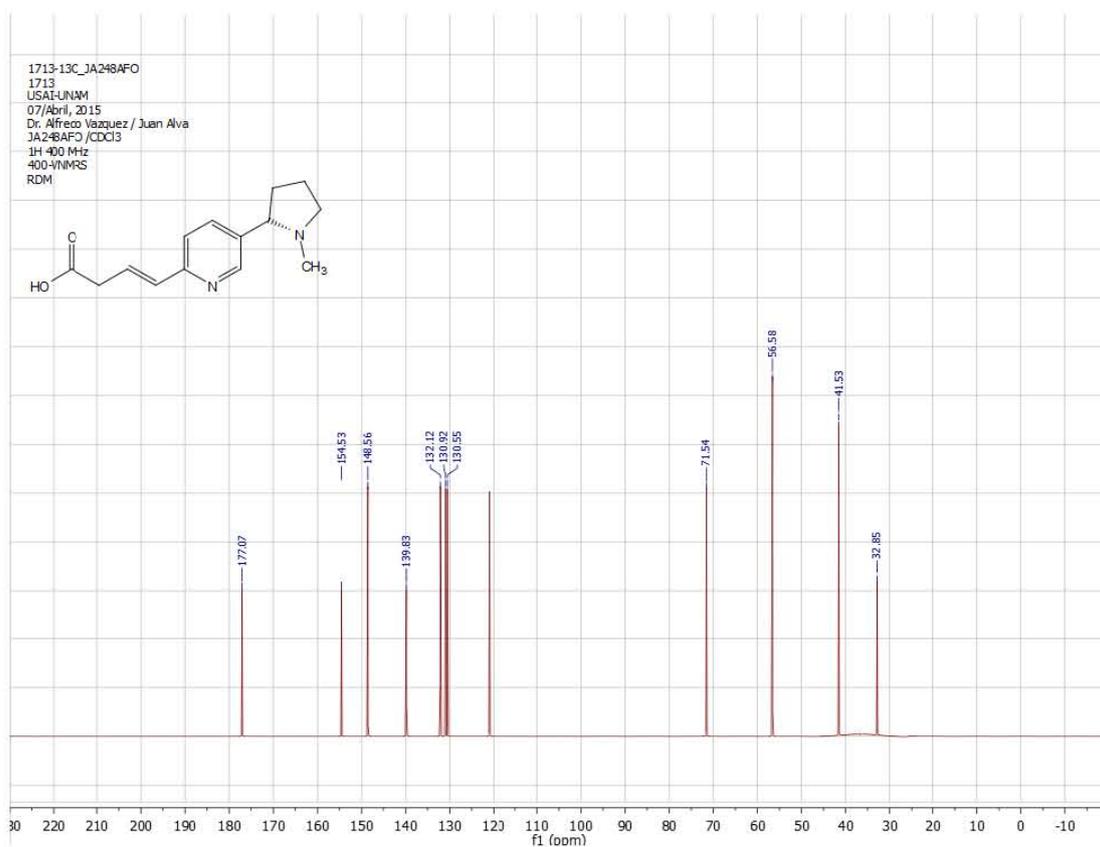
Espectro 4



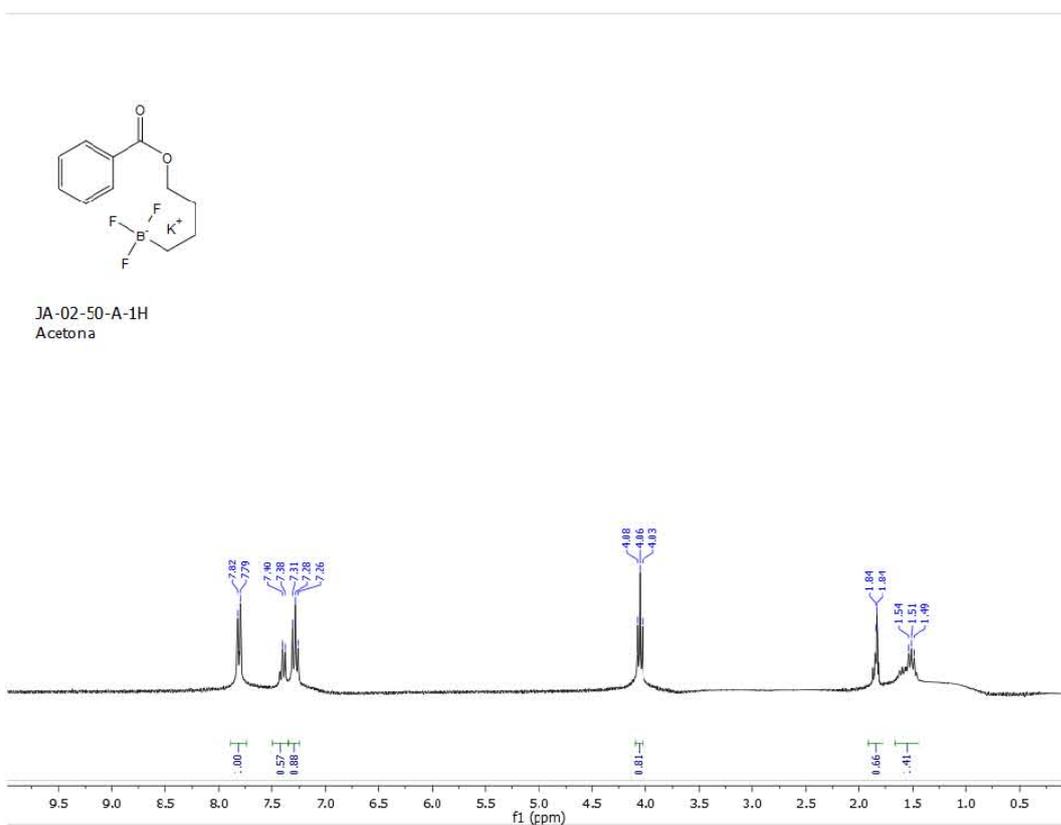
JA-02-48-A-FO-1H
CDCl₃



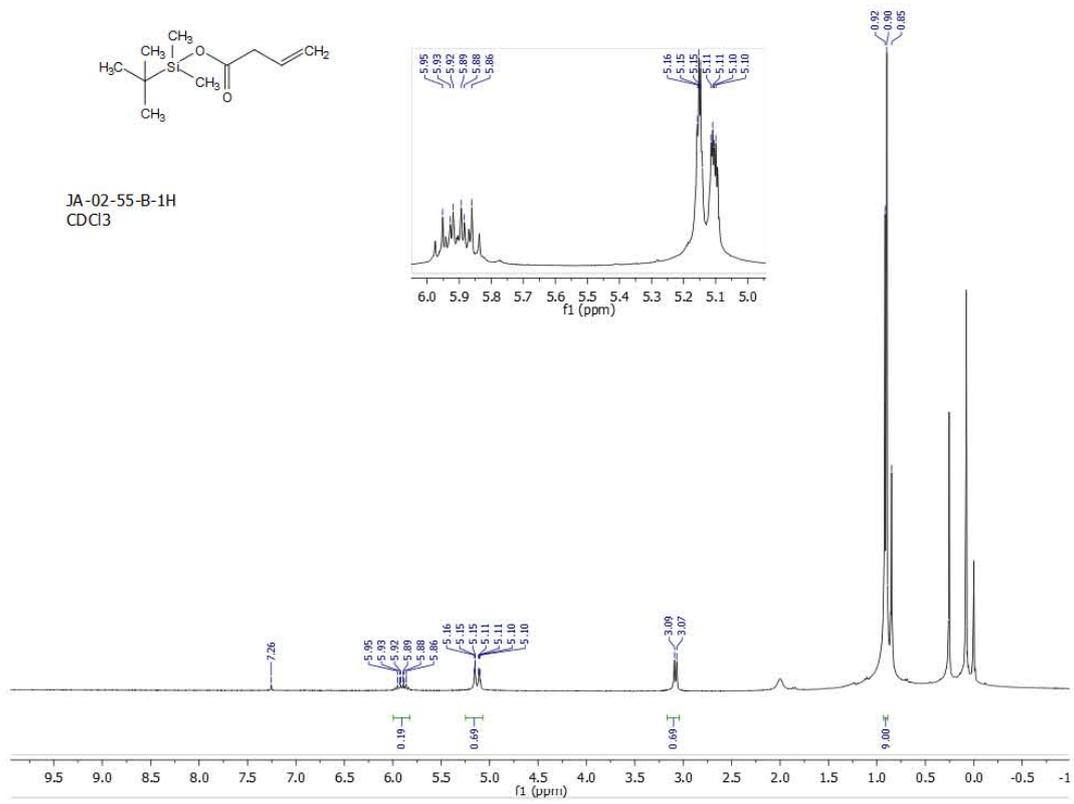
Espectro 5



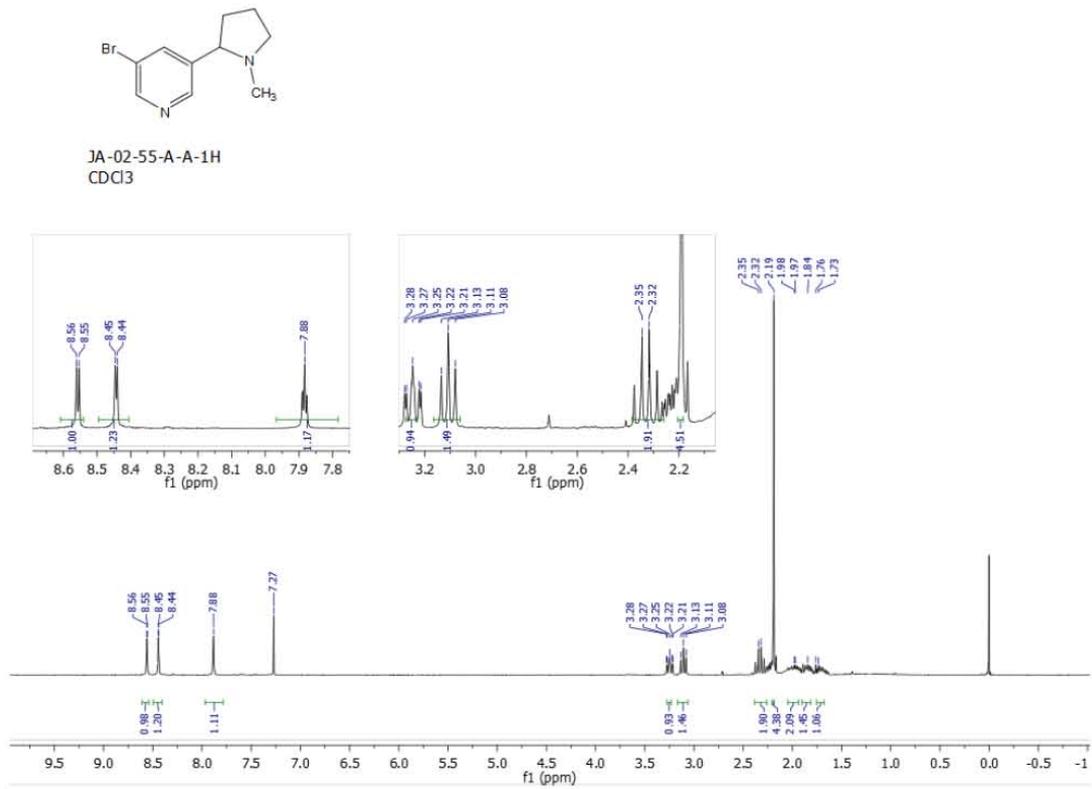
Espectro 6



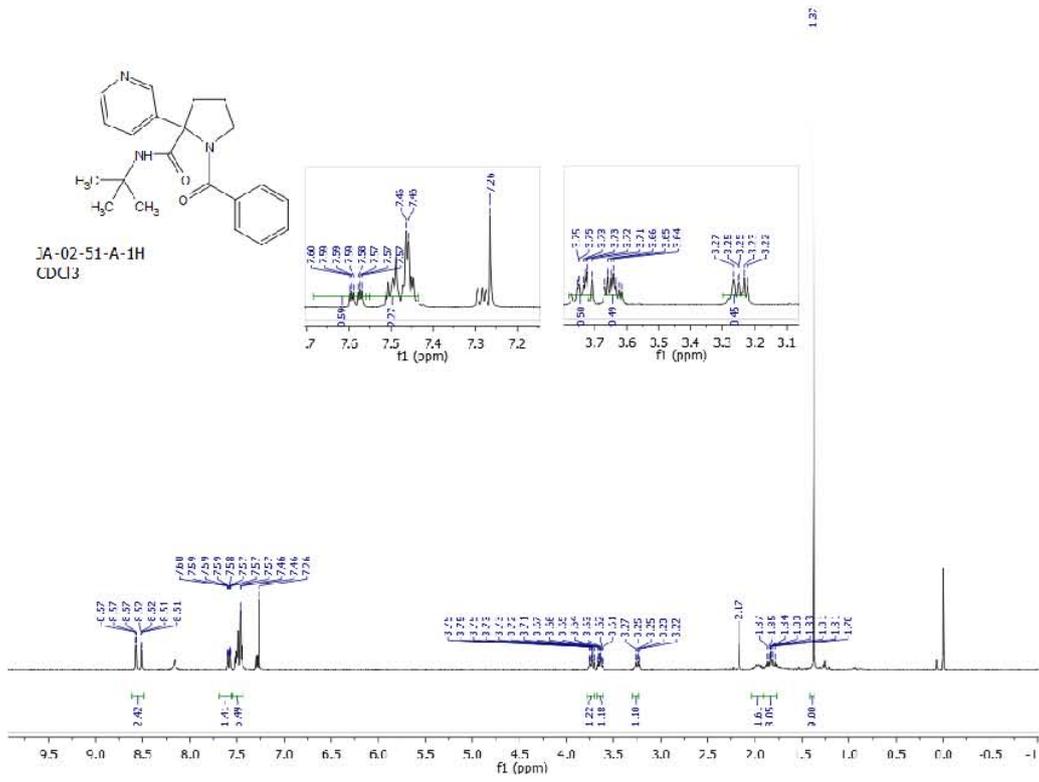
Espectro 7



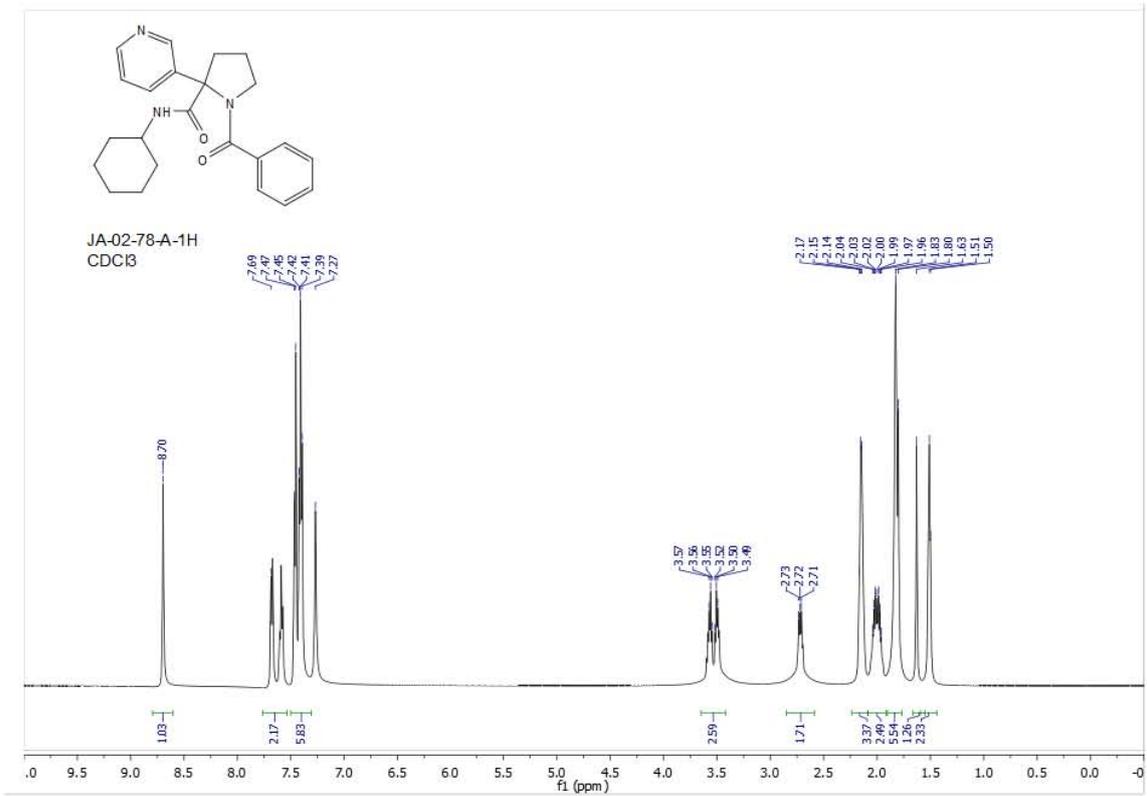
Espectro 8



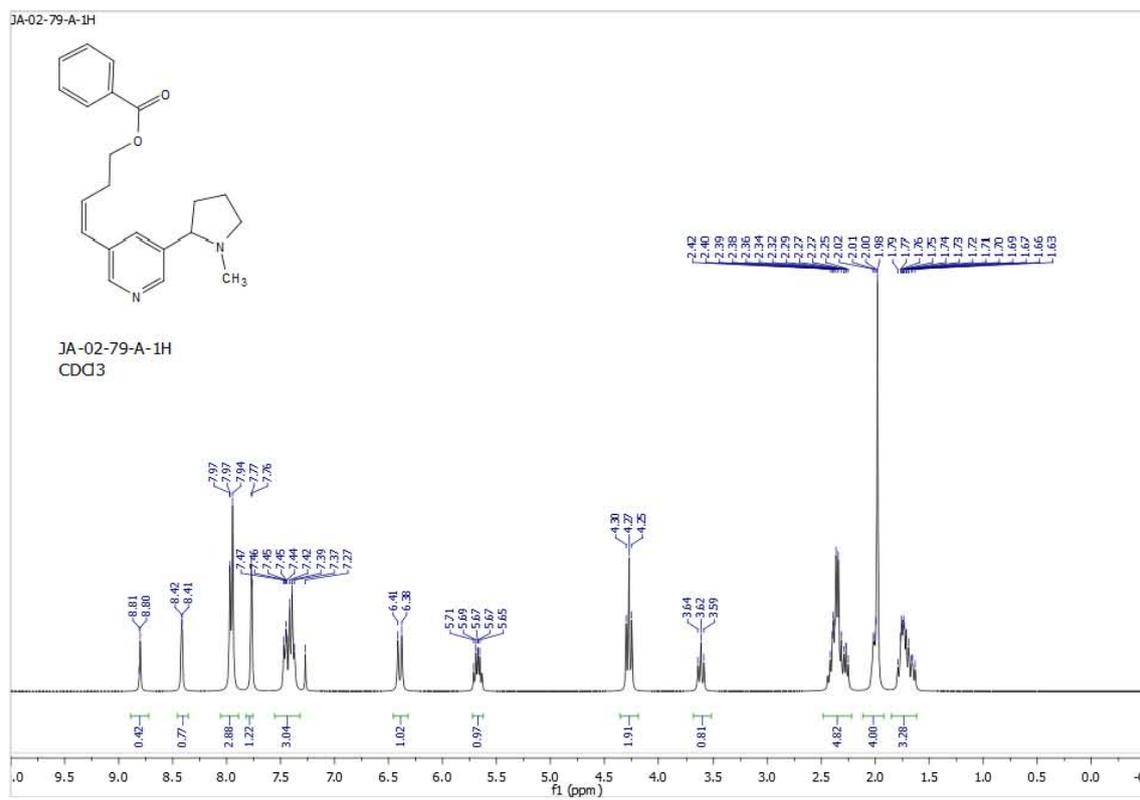
Espectro 9



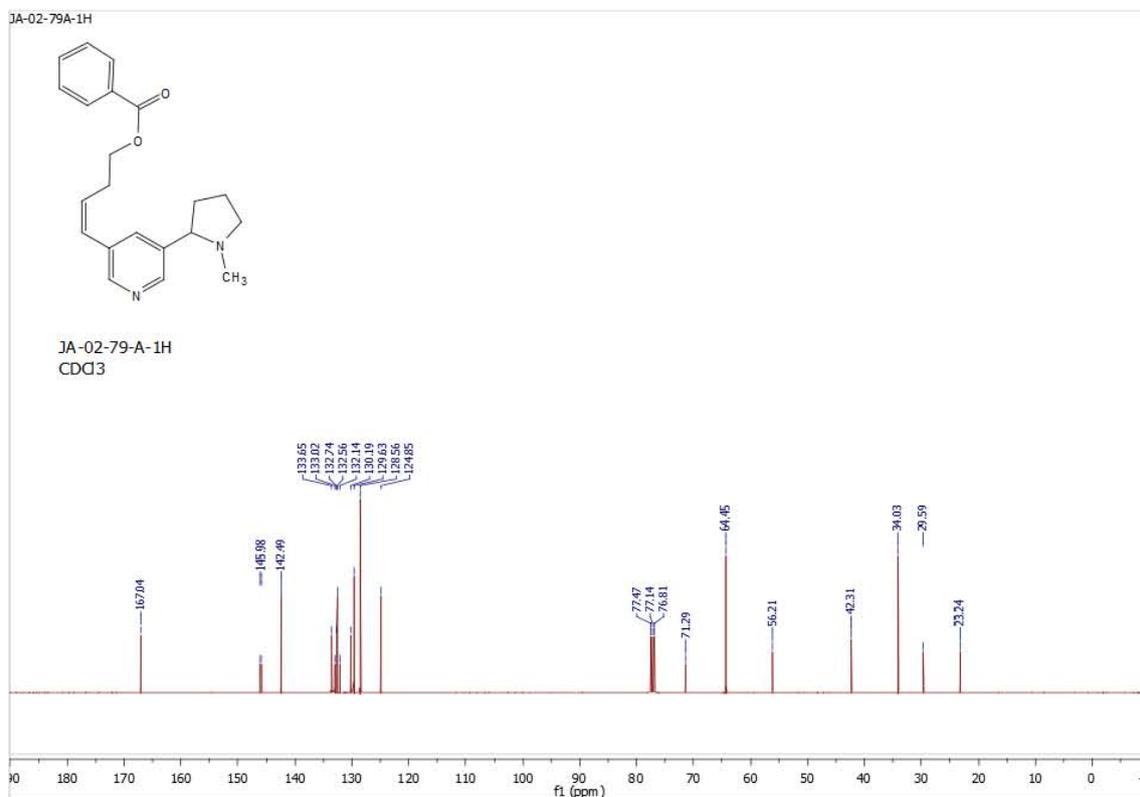
Espectro 10



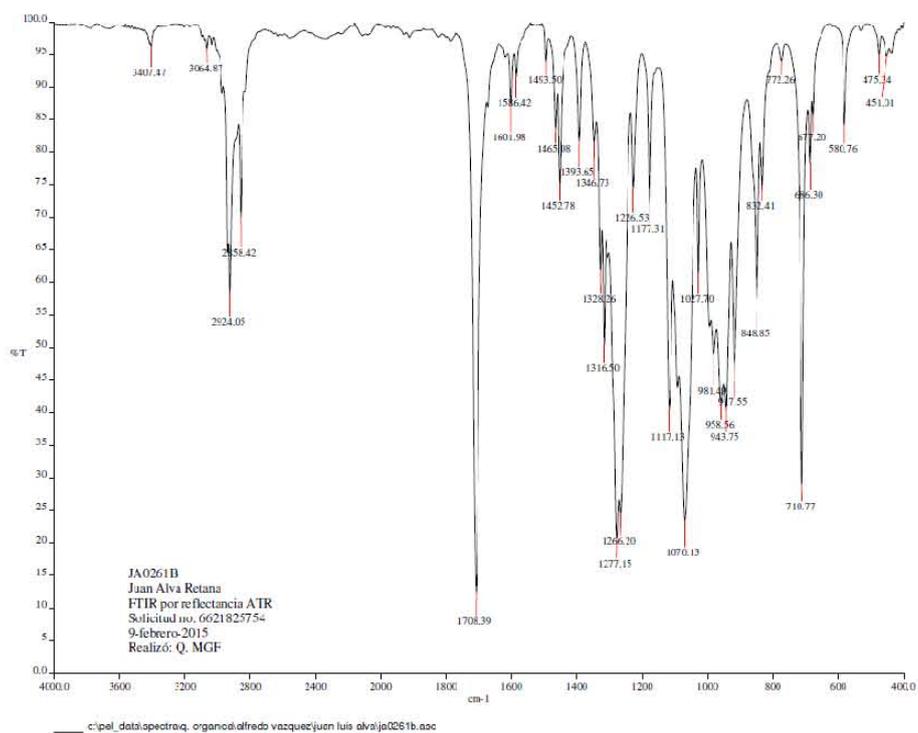
Espectro 11



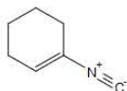
Espectro 12



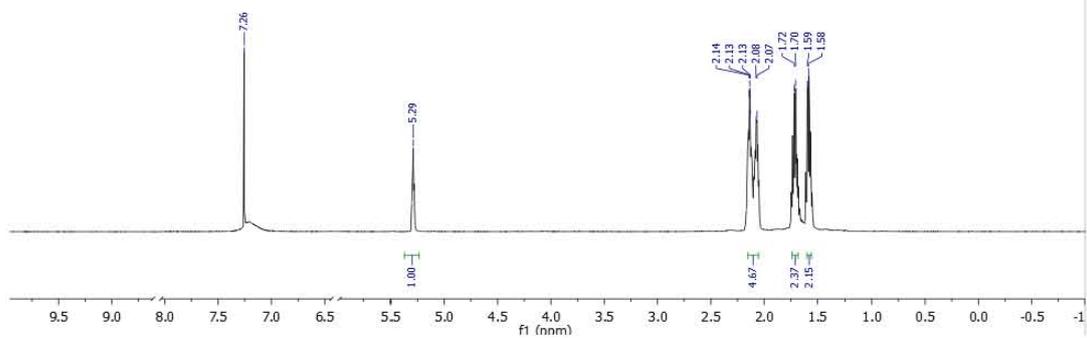
Espectro 13



Espectro 14

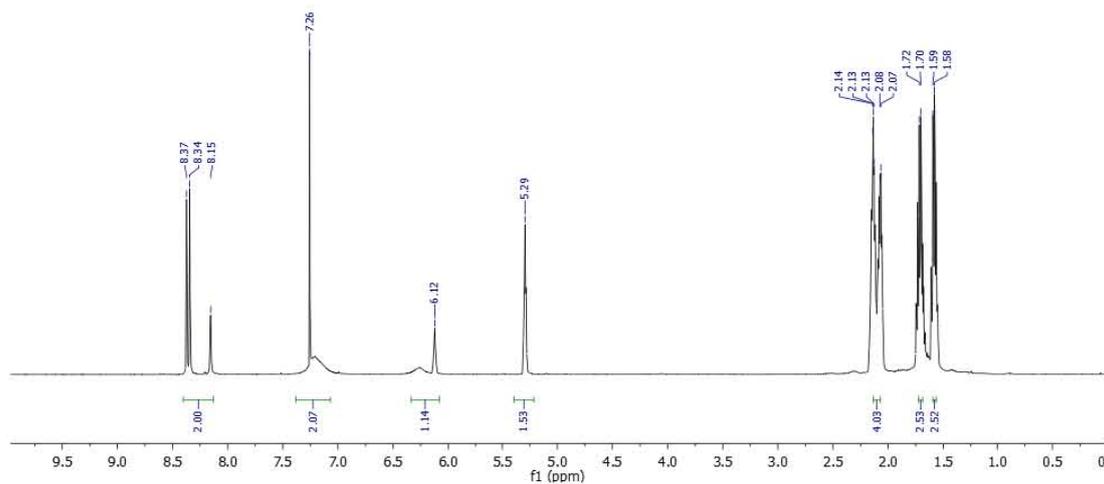
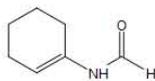


JA-02-87-B-1H
CDCl₃



Espectro 15

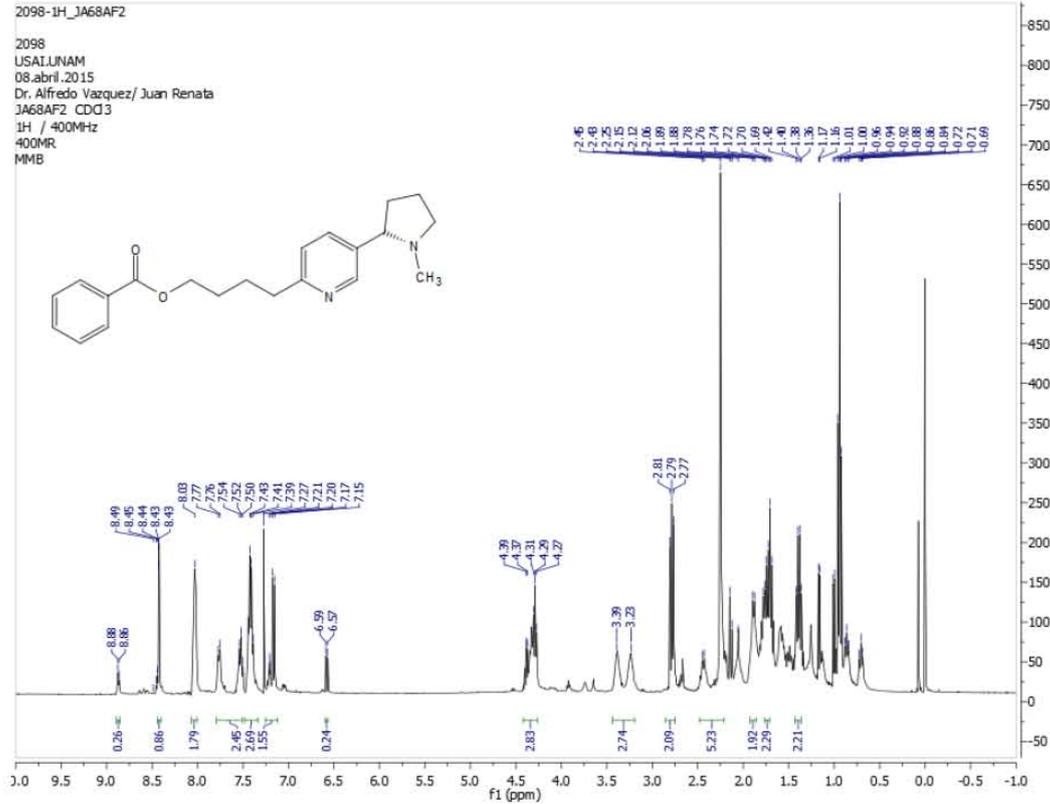
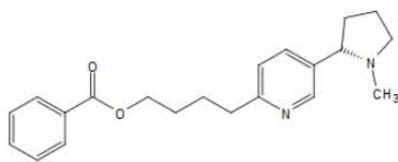
JA-02-69-1H
CDCl₃



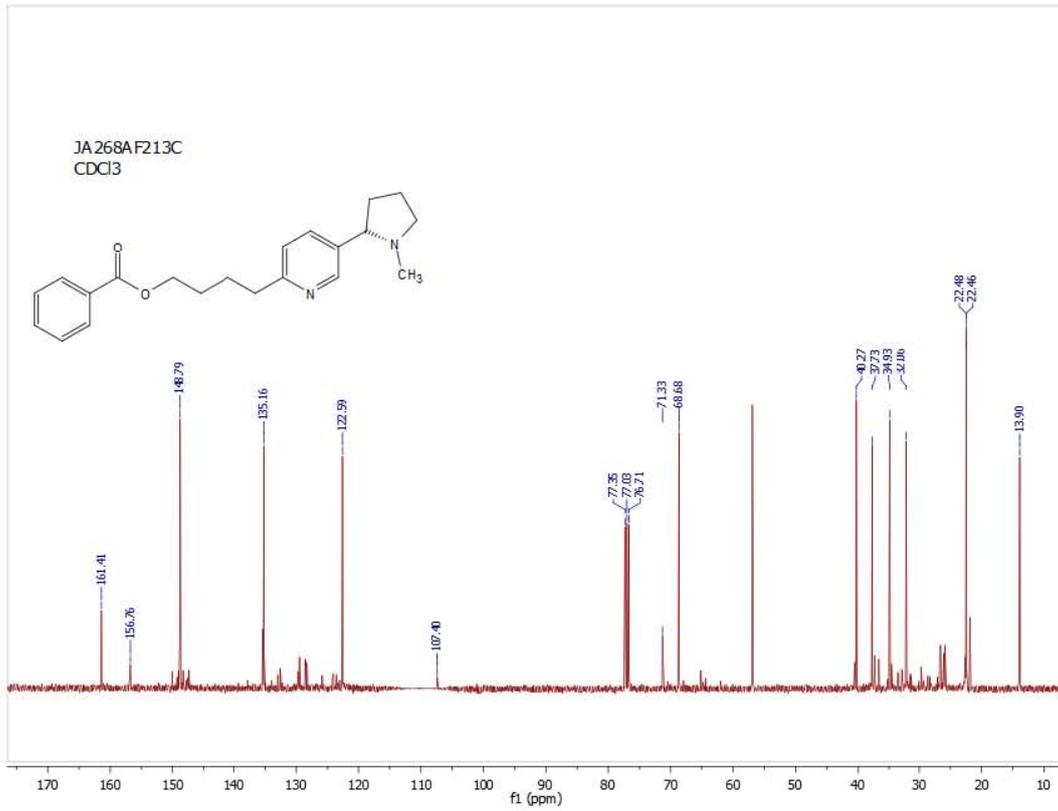
Espectro 16

2098-1H_JA68AF2

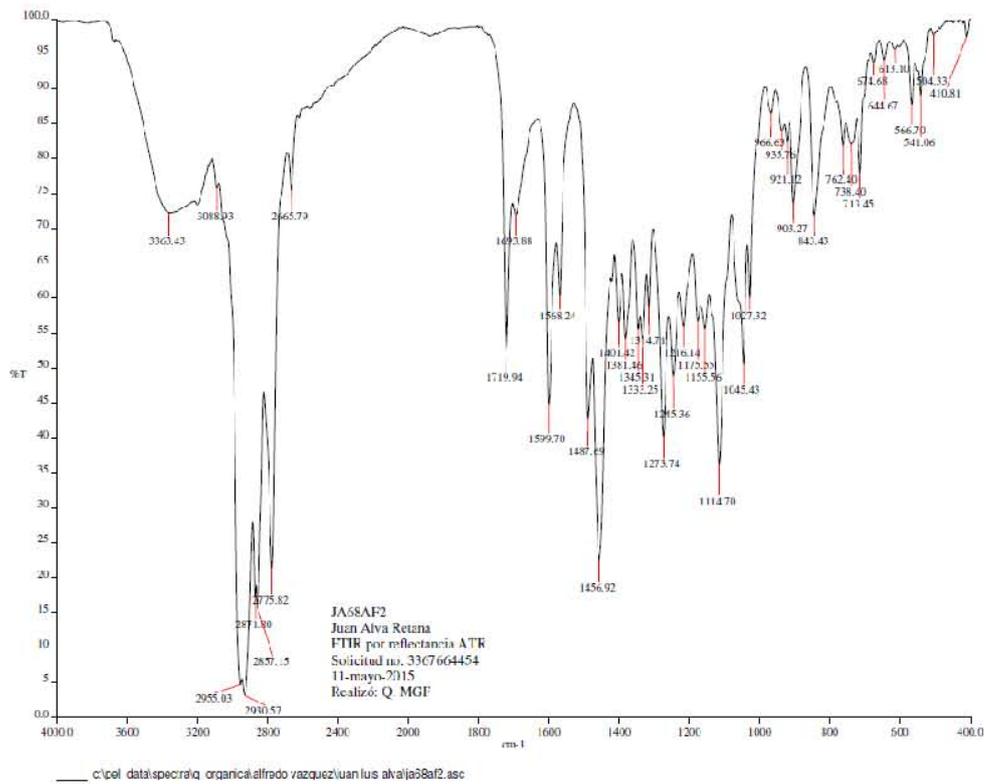
2098
USALUNAM
08.abril.2015
Dr. Alfredo Vazquez/ Juan Renata
JA68AF2 CDCl₃
1H / 400MHz
400MR
MMB



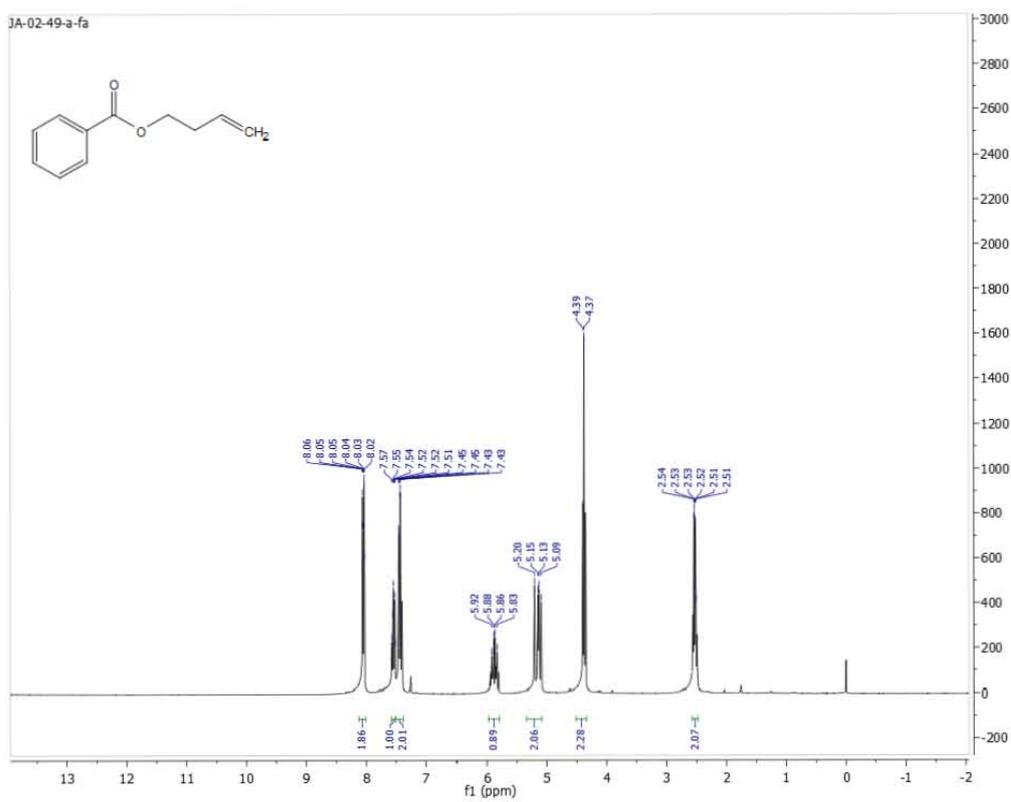
Espectro 17



Espectro 18



Espectro 19



10. Bibliografía

1. *Merk Index*, 12th ed.; Merck Rahway, NJ, 1996.
2. Rondahl, L. Ph.D. dissertation, Royal Institute of Technology, Stockholm, 1980.
3. Informe de la OMS sobre la epidemia mundial de tabaquismo, 2013. “*Hacer cumplir las prohibiciones sobre publicidad, promoción y patrocinio del tabaco*”.
4. Encuesta Nacional de Adicciones 2011 realizada por la Comisión Nacional contra las Adicciones.
5. *Neurotransmitters, Drugs and Brain Function*; Webster, R. A., Ed., 2001; pp 1-534; (b) Lloyd, G. K.; Williams, M. J. *Pharmacol. Exp. Ther.* **2000**, 292, 461-467; (c) Romanelli, M. N.; Gualtieri, F. *Med. Res. Rev.* **2003**, 60, 1119-1122.
6. Holladay, M. W.; Dart, M. J.; Lynch, J. K. *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 4169-4194.
7. Teophil E., Hauptmann S., *The chemistry of Heterocycles*, 2^a Ed. **2003**.
8. A. F. Pozharski, A. M. Simonow, V. N. Doron'kin, *Russ, Chem. Rev. (Engl. Trans.)* **1978**, 47, 1042; C.K. McGill, A. Rappa, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1988**, 44, 1.
9. A. R. Katritzky, J. M. Logowki, *Heterocyclic N-Oxides*, Methuen, London **1971**; A. R. Katritzky, J. N. Lam, *Heterocycles* **1992**, 33, 1011.
10. Miyura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457-2483.
11. Suzuki, A. in *Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions*; Diederich, F.; Stang, P. J. Eds. Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **1998**, chapter 2, 49-97.
12. A. Orru, E. Ruijter, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 6234-6246.
13. Kuroda, T., Suzuki, F. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6915-6918.
14. J. D. Sunderhouse, S. F. Martin, *Chem. Eur. J.*, **2009**, 15, 1300.
15. Jacobs M. *From the first to the last ash: The history, economics & hazards of Tobacco* **1997**.
16. *World Health Organization, Report on the Global Tobacco Epidemic*, **2013**, Country Profile Mexico.
17. *Pipas de Agua-“Narguiles” Análisis toxicológico y documental*, Observatorio Venezolano de Drogas, Caracas 12/06/2012.
18. Encuesta Nacional de Adicciones 2011 realizada por la Comisión Nacional contra las Adicciones.

19. Fundación InterAmericana del Corazón México, *Monitor ciudadano sobre el control del tabaco en México*. 2013, 1ª edición.
20. Gorrod, J. W.; Jacob, P., III. *Analytical Determination of Nicotine and Related Compound and their Metabolites*; Elsevier: New York, NY, 1999; Chapter 1, pp1-9.
21. Holladay, M. W.; Dart, M. J.; Lynch, J. K. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 4169-4194.
22. Loh, T.-P.; Zhou, J.-R.; Li, X.-R.; Sim, K.-Y. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7847-7850.
23. Welter, C.; Moreno, R. M.; Streiff, S.; Helmchen, G. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3266-3268.
24. Wagner, F. F.; Commins, D. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3562-3565.
25. Seeman, J. I.; Chavdarian, C. G.; Kornfeld, R. A.; Naworal, J. D. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 595-602.
26. Taylor E., Boyer N., *J. Org. Chem.*, **1959**, *24*, 275-277.
27. Schmidt, Neitemeier, et. al., *Synthesis*, **1998**, *1*, 42-44.
28. ARKIVOC **2003** (viii) 211-219
29. Fort Y., Mathieu J., *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 234-237
33. Fier. P., Hartwig J., *Science*, **2013**, *342*, 956-960
34. Smith D., Moody D., et. al. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1988**, 681-689
35. Alonso M., *Diversidad molecular mediante reacciones de acoplamiento cruzado*, **2012**, Universidade da Coruña
38. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 6190
40. J. Murphy, J. Hartwig, *J. Am. Soc.*, **2007**, *129*, 15434-15435
42. L. Polindara, A. Vazquez, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 7068-7082
43. *J. Am. Chem. Soc.*, *118*, **1996**, 2581
44. *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 3626-3631
45. M. Dawidowski et. al., *Tetrahedron*, *68*, **2012**, 82222-8230
46. Février C.; Smith D.; Comins L.; *Organic Letters*, **2005**, *7*, 5457-5460
47. C. Février, D. Smith, L. Comins, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5059
48. Miyaura, N.; Ishiyama, T.; Ishikawa, M.; Suzuki, A.; *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 6369

49. Miyaura, N.; Ishiyama, T.; Ishikawa, M.; Satoh, M.; Suzuki, A.; *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 314
50. Kataoka, N.; Shelby, Q.; Stambuli, J.P.; Hartwig, J. F. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5553
51. Sato, M.; Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Commun.* **2004**, 1922
52. Molander, G. A.; Figueroa, R. *Aldrichim. Acta* **2005**, *38*, 49
53. Stefani, H. A.; Cella, R.; Vieira, a. S. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3623
54. Molander, G. A.; Canturk, B. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2135
55. Molander, G. A.; Petrillo, D. E. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1795
56. Dreher, S. D.; Dormer, P. G.; Sandrock, D.L.; Molander, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9257
57. Karimi zarchi, M.A.; Zarei, A. *J. Chin. Chem. Soc.* **2005**, *52*, 309
58. Fersht, A. R.; Jencks, W. P. *J. Am Chem. Soc.* **1970**, *92*, 5432
59. Corey, E. J.; Nicolaou, K. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 5614
60. Corey, E. J.; Gilman, N. W.; Ganem, B. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5616
61. Nicolaou, K. C. *Tetrahedron* **1977**, *33*, 683
62. Olah, G. A.; Wang, Q.; Trivedi, N. J.; Prakash, G. K. S. *Synthesis* **1991**, *8*, 739
63. Morley, K. L.; Magloire, V. P.; Guerad, C; Kazlauskas, R. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3005
64. Rademann, J.; Smerdka, J. Jung, G.; Grosche, P.; Sebmid, D. *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 390
65. Moore, G.G.; Foglia, T. A.; Mc Gahan, T. J. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2425
66. Polshettiwar, V.; Kaushik, M. P. *Catalysis* **2005**, *6*, 191
67. Brown, H. C.; Campbell, J. B., Jr. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*,389
68. Bleicher, L. S.; Cosford, N. D. P.; Herbaut, A.; McCallum, j. S.; McDonald, I. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1109-1118
69. Felpin, F.-X.; Bertrnad, M.-J.; Lebreton, J. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7381
70. Smith E. D.; Février, F. C.; Comins, D. L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 179-182
71. Takagi, J.; Sato, K.; Hartwig, J. F.; Ishiyama, T.; Miyaura, N. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5649

72. Ishiyama, T.; Takagi, J.; Ishida, K.; Miyaura, N.; Anastasi, N.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 390
73. Iverson, C. N.; Smith, M. R., III, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7696
74. Matteson, D. S.; Kim, G. Y. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2153
75. P. Gros, Y. Fort, P. Caubere, *J. Chem Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, *20*, 3071-3080
76. S. Schröter, C. Stock, T. Bach *Tetrahedron* **2005**, *61*, 2245
77. Jensen, M. s.; Yang, C.; Hsiao, Y.; Rivera, N.; Wells, K. M.; Chung, J. Y. L.; Yasuda, N.; Hughes, D. L.; Reider, P. *J. Org. Lett.* **2000**, *2*, 1081-1084
78. Zhao, P.; Yin, Y.-W. *J. Heterocycl. Chem.* **2004**, *41*, 157-160
79. Kerins, F.O.; O'Shea, D. F. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4968-4971
80. Molander, G. A.; Biolatto, B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4302-4314