



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

Funcionalización $C(sp^3)$ -H en aductos de Ugi mediante el uso de catálisis con Pd(II) y grupos directores

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. DIEGO ALEMÁN PONCE DE LEÓN

ASESOR

Dr. Luis Ángel Polindara García

Instituto de Química

Ciudad de México, Noviembre, 2019



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

Funcionalización C(sp³)-H en aductos de Ugi mediante el uso de catálisis con Pd(II) y grupos directores

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA

Q. DIEGO ALEMÁN PONCE DE LEÓN



Ciudad de México, Noviembre de 2019

Honorable Jurado

Presidente	Dr. Luis Demetrio Miranda Gutiérrez	Instituto de Química, UNAM
Vocal	Dr. José Guadalupe López Cortés	Instituto de Química, UNAM
Vocal	Dr. Fernando Sartillo Piscil	Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
Vocal	Dr. Alejandro Cordero Vargas	Instituto de Química, UNAM
Secretario	Dr. Marcos Hernández Rodríguez	Instituto de Química, UNAM

El presente trabajo se desarrolló en el laboratorio 2-3, perteneciente al departamento de Química Orgánica del Instituto de Química de la UNAM bajo la asesoría del **Dr. Luis Ángel Polindara García** y con el apoyo económico otorgado por la DGAPA al proyecto PAPIIT (IA200817) y CONACyT (No. Becario/CVU **629350/773963**). Fue presentado en el 53° Congreso Mexicano de Química, 37° Congreso Nacional de Educación Química y La Expo Química 2018. CDMX, México. Se publicó en la revista **The Journal of Organic Chemistry** con la cita: Diego Alemán-Ponce de León, Anahí C. Sánchez-Chávez, Luis A. Polindara-García*, "**Pd-Mediated γ -C(sp³)-H Bond Activation in Ammonia-Ugi 4-CR Adducts by Using Picolinamide as Directing Group**". *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 20, 12809-12834. DOI: [10.1021/acs.joc.9b01436](https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b01436). En la edición especial **C-H Bond Funcionalization**.

Agradecimientos

Al **Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología** (CONACyT), por el apoyo económico a mis estudios de maestría No. Becario/CVU **629350/773963**.

A la **DGAPA-UNAM** por el apoyo financiero otorgado al proyecto **PAPIIT IA200817** y permitir la realización del presente proyecto.

Al **Instituto de Química** por brindarme acceso a sus instalaciones y servicios para llevar a cabo éste trabajo.

Al **Dr. Luis Ángel Polindara García** por brindarme la oportunidad de trabajar en su laboratorio, así mismo por todos sus conocimientos, apoyo y asesorías durante éste proyecto.

A la **Dra. Anahí C. Sánchez Chávez** por su valiosa contribución, enseñanzas, consejos y apoyo para este proyecto.

Al **Honorable Jurado** que me fue asignado, por sus valiosas correcciones y aportaciones a este trabajo.

Al grupo de **técnicos académicos del Instituto de Química** por siempre contar con la mejor disposición para brindarme sus servicios relacionados con las técnicas espectroscópicas. Especialmente a la Dra. Marisol Reyes Lezama, Dra. Nuria Esturau Escofet, Dra. Beatriz Quiroz García, Dra. María del Carmen García González, M.C. Simón Hernández Ortega, M.C. Elizabeth Huerta Salazar, Q.F.B. María del Rocío Patiño Maya, Q. María de los Ángeles Peña y M.C. Lucero Mayra Ríos Ruiz.

A mi Alma Máter, la **Universidad Nacional Autónoma de México** por la formación que me ha brindado y permitirme llegar hasta este punto de mi desarrollo profesional.

A mis compañeros del laboratorio 2-3: **Andrés Borja, Gemma Flores, Fabiola Valencia, Rodolfo Martínez, Nathalia Delgado y Jennifer Muñoz** por hacer de mi estancia en el laboratorio tan agradable, por todo su apoyo, consejos y su valiosa amistad.

A mi **Familia**, que sin ellos nada de esto podría haber sido posible, por el apoyo incondicional que siempre me han brindado y motivarme a seguir adelante.

A **Ricardo Cosio** por el enorme cariño y apoyo que me has brindado, por motivarme en cada momento, haciendo de esta etapa de mí vida tan especial, pero sobre todo, por siempre creer en mí.

A mis amigos **Karla Aguilar, Gabriela López, Guadalupe Luna y Adrián Pérez**, por todo su apoyo, compañía y ser parte fundamental en cada etapa de mí vida.

ÍNDICE

LISTA DE ACRÓNIMOS.....	I
1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. ANTECEDENTES.....	3
2.1. Reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio.....	3
2.2. Mecanismo de la reacción de acoplamiento catalizada por paladio.....	5
2.3. Reacción de Heck-Mizoroki.....	6
2.4. Reacción de Suzuki-Miyaura.....	8
2.5. Reacción de Sonogashira.....	10
2.6. Reacciones de activación C-H mediante catálisis por paladio.....	12
2.7. Especies de Paladio (IV).....	14
2.8. Efectos de los ligantes en las reacciones de acoplamiento.....	16
2.9. Desarrollo del concepto de grupo director en la activación de enlaces C-H mediante la catálisis metálica.....	18
2.10. Uso de grupos directores en la activación C(sp ³)-H mediante catálisis de Pd(II)/Pd(IV).....	20
2.11. Uso de la picolinamida como grupo director en activaciones γ -C(sp ³)-H mediante catálisis de paladio.....	23
2.12. Formas de introducir la picolinamida a los sustratos de partida.....	28
2.13. Reacción multicomponente de Ugi (Ugi-4C).....	29
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	33
4. OBJETIVOS.....	34
4.1. Objetivo general.....	34
4.2. Objetivos particulares.....	34
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	35
5.1. Síntesis y caracterización del aducto de Ugi modelo 190a	35
5.2. Estudios de activación γ -C(sp ³)-H en el aducto de Ugi 190a	44
5.3. Influencia de la introducción de diversos isonitrilos en el aducto de Ugi sobre la activación γ -C(sp ³)-H.....	52
5.4. Estudio de la introducción de diversos grupos directores en la ciclohexanona usando la reacción Ugi-Amoníaco-4C y su evaluación en la activación γ -C(sp ³)-H.....	55
5.5. Proceso de activación γ -C(sp ³)-H en distintos aductos de Ugi-Amoníaco-4C sintetizados a partir de cetonas lineales.....	57
5.6. Activación γ -C(sp ³)-H en aductos de Ugi derivados de la <i>N</i> -Boc-3-piperidona.....	60

5.7.	Remoción del grupo director picolinamida y conversión del grupo <i>ter</i> -butil amida en el ácido correspondiente.....	73
5.8.	Mecanismo probable para la activación del enlace γ -C(<i>sp</i> ³)-H.....	78
6.	CONCLUSIONES.....	80
7.	BIBLIOGRAFÍA.....	81
8.	PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL.....	90
8.1.	Metodología general.....	90
8.2.	Procedimiento general A: Síntesis de los aductos de Ugi 190a-o y 196a-g	90
8.3.	Procedimiento general B: Síntesis de los aductos de Ugi 205a-g	99
8.4.	Procedimiento general C: Síntesis de los compuestos arilados 191a-q , 192a-c , 193a-e y 197aa-gc'	102
8.5.	Procedimiento general D: Síntesis de los compuestos arilados 206a-q y 207a-e	125
8.6.	Procedimiento general E: Remoción del grupo director picolinamida.....	135
8.7.	Procedimiento general F: Hidrólisis del grupo <i>ter</i> -butil amida.....	136
8.8.	Procedimiento general G: Obtención de derivado ácido del compuesto 212	137
8.9.	Difracción de rayos X y datos cristalográficos anexos.....	138
9.	PUBLICACIÓN.....	144

LISTA DE ACRÓNIMOS

Acrónimo	Significado	Acrónimo	Significado
Δ	Calentamiento	HOBt	Hidroxibenzotriazol
$^{\circ}\text{C}$	Grados celsius	HSQC*	Experimento de correlación de un simple enlace heteronuclear
2,6-DiCIBQ	2,6-Diclorobenzoquinona	IR	Infrarrojo
8-AQ	8-Aminoquinolina	L	Ligante
Å	Ángstrom	<i>m/z</i>	Masa/carga
AcO	Acetato	MeOH	Metanol
AcOH	Ácido acético	MHz	Megahercios
Ar	Arilo	mM	Milimolar
Ar-BIAN	Bis(arilimino)acenafteno	MW	Microondas
ATR*	Reflexión total atenuada	<i>nBu</i>₃N	Tributilamina
bipy	2,2'-Bipiridina	ORTEP*	Programa de trazado térmico-elipsoidal de Oak Ridge
Boc	<i>ter</i> -Butiloxicarbonilo	OTf	Triflato
BQ	Benzoquinona	P.M.	Peso molecular
cat.	Catalizador	PA	Picolinamida
COSY*	Experimento de correlación ¹ H- ¹ H	Pd(OAc)₂	Acetato de paladio (II)
DART+*	Análisis directo en tiempo real	PhI(OAc)₂	(Diacetoxiyodo)benceno
DCE	Dicloroetano	PPh₃	Trifenilfosfina
DCM	Diclorometano	ppm	Partes por millón
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina	RMC	Reacción multicomponente
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida	RMN	Resonancia magnética nuclear
dppt	Bis(difenilfosfino)ferroceno	t.a.	Temperatura ambiente
EDCI	1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida	<i>ter</i>-AmOH	Alcohol <i>ter</i> -amílico
eq.	Equivalentes	<i>ter</i>-BuOH	<i>ter</i> -Butanol
Et₃N	Trietilamina	TFA	Ácido trifluoroacético
ESI-TOF*	Ionización por Electro spray- Tiempo de vuelo	TFE	2,2,2-Trifluoroetanol
GD	Grupo director	THF	Tetrahidrofurano
HFIP	Hexafluoroisopropanol	UV-Vis	Ultravioleta-Visible
HMBC*	Experimento de correlación de enlace múltiple heteronuclear	α-AA	α -Aminoácidos
HMPA	Hexametilfosforamida	*Por sus siglas en ingles.	

1. INTRODUCCIÓN

En los últimos 50 años, las reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio para la formación de enlaces carbono-carbono o carbono-heteroátomo, han sido de gran importancia para la generación de nuevas rutas sintéticas orientadas a la construcción de moléculas de importancia biológica, por ejemplo: los productos naturales. Algunos ejemplos relevantes son las reacciones de Heck, Sonogashira, Stille y Negishi, las cuales consisten en la funcionalización de un halogenuro de arilo ($C(sp^2)-X$) vía la introducción de diversos grupos de naturaleza variada como los sistemas aromáticos o alifáticos a través de catálisis por paladio, generalmente del tipo Pd(0)/Pd(II). Este proceso catalítico ocurre en varias etapas conocidas como precatálisis, adición oxidativa, transmetalación (en algunos casos) y eliminación reductiva.

En años posteriores al descubrimiento de estas reacciones, se ha estudiado exhaustivamente cada etapa del ciclo catalítico del paladio, logrando un mejor entendimiento de estos procesos y su aplicación en diferentes sistemas, los cuales han sido orientados principalmente a la reacción de activación regioselectiva de enlaces carbono-halógeno (C-X). Sin embargo, la prefuncionalización necesaria de las materias primas y el control regioselectivo, ha hecho que estos métodos presenten desventajas respecto a otras aproximaciones modernas como la funcionalización de enlaces inertes $C(sp^2)-H$ o $C(sp^3)-H$, en donde la regioselectividad es un factor de suma importancia.

El interés por la manipulación en la reactividad de cierto tipo de enlaces $C(sp^3, sp^2$ o $sp)-H$ mediante grupos electronegativos, conllevó al desarrollo del concepto denominado "grupo director", el cual fue concebido como un sistema que tiene la capacidad de modificar la reactividad de cierto tipo de enlaces inertes, además de orientar la catálisis por medio de interacciones con el metal a través de los intermediarios formados durante el ciclo catalítico. Los grupos directores están conformados por estructuras que presentan átomos con propiedades coordinantes con el metal, permitiendo que se puedan llevar a cabo reacciones de activación C-H de manera regioselectiva para la formación de enlaces carbono-carbono y carbono-heteroátomo.

De esta manera, se ha avanzado considerablemente en la búsqueda de nuevos grupos directores que faciliten el proceso de activación C-H, destacando los sistemas bidentados como la picolinamida y la quinolinamida, los cuales operan eficientemente mediante catálisis por paladio. Sin embargo, una de las mayores desventajas del uso de este tipo de grupos directores radica en la necesidad de emplear reacciones adicionales para su introducción y posterior

remoción. Así, uno de los retos que actualmente enfrenta esta importante área, se centra en el desarrollo de nuevas metodologías que permitan la introducción del grupo director al sustrato de interés de manera rápida y que pueda ser extrapolable a diversos sistemas.

Por lo anterior, el presente trabajo aborda el desarrollo de una metodología para la fácil introducción del grupo director picolinamida a cetonas alifáticas empleando la reacción de 4-componentes Ugi-amoníaco y su posterior aplicación en el proceso de activación C(sp³)-H catalizado por paladio (II).

2. ANTECEDENTES

2.1. Reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio.

En los últimos 50 años, la química de los organopaladatos ha sido minuciosamente estudiada, gracias a la capacidad que presentan para realizar diversas transformaciones químicas, las cuales no se podrían lograr mediante técnicas clásicas. Cabe mencionar que estas reacciones se pueden llevar a cabo generalmente bajo condiciones suaves y con una alta tolerancia a diversos grupos funcionales. Por lo tanto, el uso de catalizadores de paladio para la síntesis de compuestos que presentan propiedades biológicas, se ha consolidado como un área de investigación muy importante en la actualidad.¹

Durante los estudios sobre la catálisis por paladio, se ha descubierto que este metal es eficiente para las reacciones de homo-acoplamiento y acoplamiento cruzado a partir de haluros de arilo, debido a varios factores: 1) la electronegatividad que presenta el paladio, permite fortalecer relativamente los enlaces Pd-H y Pd-C, para que el paso de adición oxidativa sea favorecido, 2) puede generar un enlace Pd-X polarizado, facilitando el acceso a los estados de oxidación Pd(0) y Pd(II), esenciales para el proceso de adición oxidativo, transmetalación y la eliminación reductiva que se llevan a cabo durante el ciclo catalítico, 3) se pueden llevar a cabo acoplamientos con cargas del catalizador de paladio tan bajas como 0.1 % mol.^{2,3}

La catálisis por paladio puede presentar diversos estados de oxidación Pd (0, II o IV), siendo relevante la especie de Pd(IV), la cual ha sido propuesta en diversos mecanismos relacionados con procesos de activación C-H. Sin embargo, su participación en el ciclo catalítico y propiedades físicas-químicas, continúa siendo un tema de interés que requiere ser tratado con cautela. Algunos ejemplos de reacciones de acoplamiento se muestran en la figura 1.⁴⁻⁷

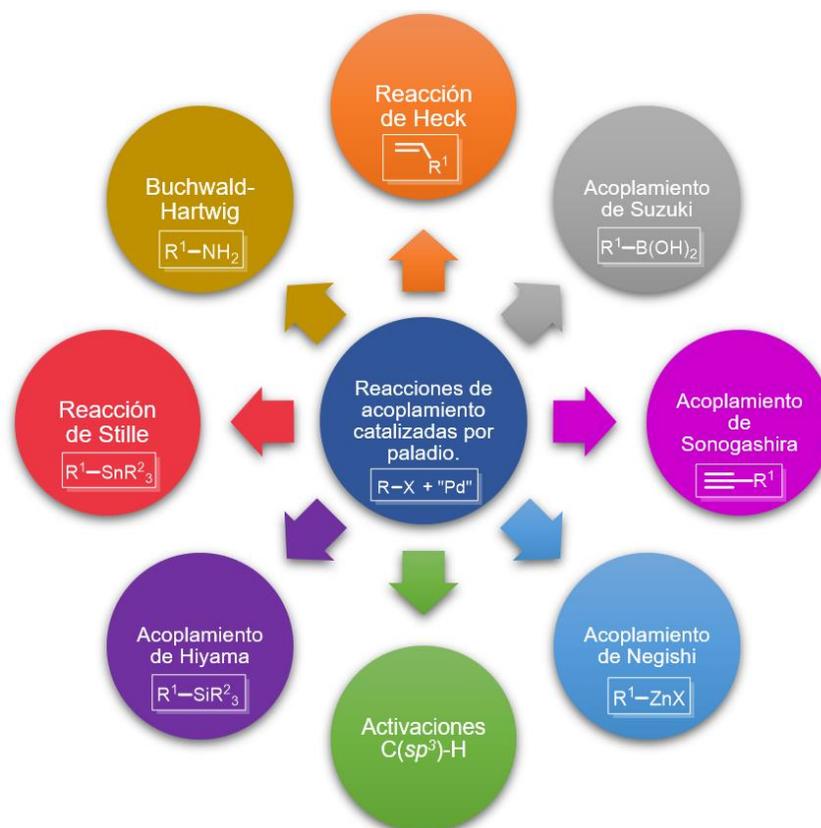


Figura 1. Ejemplos de reacciones de acoplamiento utilizando catálisis por paladio.

Las reacciones de acoplamiento mediante catálisis por paladio comenzaron a ser estudiadas desde 1970, logrando consolidarse en corto tiempo como una importante herramienta para la química. En 1972, el químico Richard Heck⁸ reportó la reacción de acoplamiento entre yoduros de arilo y dobles ligaduras (estireno, acrilato de metilo) en presencia de cantidades estequiométricas o catalíticas de paladio (II), promoviendo la formación de enlaces $C(sp^2)-C(sp^2)$. Esta publicación seminal permitió subsecuentemente el desarrollo de otras reacciones de acoplamiento C-C de gran importancia en la actualidad, como es el caso de las reacciones de Negishi y Suzuki-Miyaura. En 2010, Richard Heck, Akira Suzuki⁹ y Eiichi Negishi,¹⁰ fueron galardonados con el Premio Nobel de Química, gracias al alto impacto que este avance tecnológico ha tenido en la construcción de enlaces C-C y en la química en general.^{11,12}

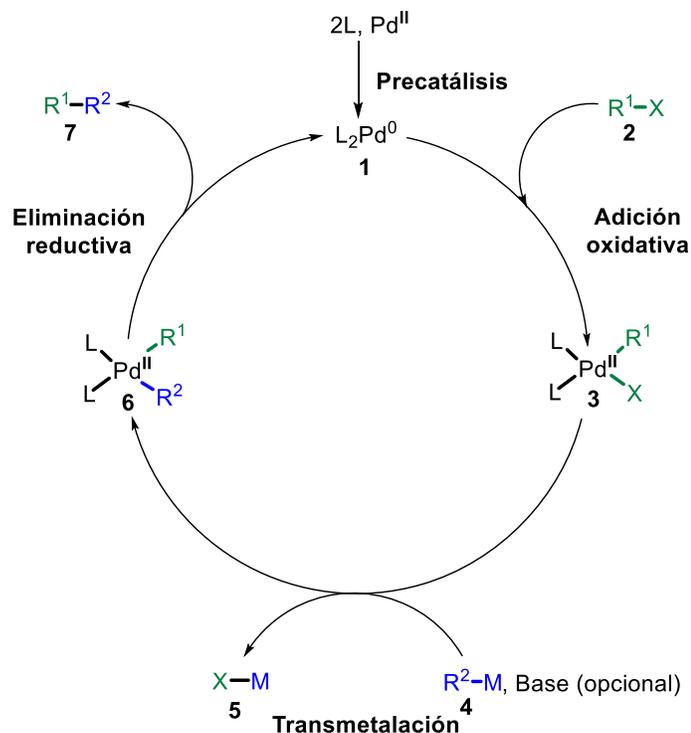
En años posteriores, fueron reportadas otras reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por metales de transición, como la reacción de Sonogashira, el acoplamiento de Stille, el acoplamiento de Hiyama, la reacción de Kumada y la reacción de acoplamiento carbononitrógeno de Buchwald-Hartwig, entre otras. Por lo anterior, las reacciones de acoplamiento han permitido a lo largo de los años el acceso a una amplia serie de transformaciones

extremadamente valiosas y confiables, por ejemplo, en la síntesis de productos naturales complejos, así como en el área de farmacia, agroquímica y materiales.¹³

2.2. Mecanismo de la reacción de acoplamiento catalizada por paladio.

Debido a la relevancia de estas reacciones, se han llevado a cabo estudios mecanísticos para identificar de manera más precisa cómo procede el ciclo catalítico de paladio. Se identificó que, a pesar de utilizar distintos sustratos, aditivos, ligantes y condiciones en general, todas ellas presentan el mismo ciclo, difiriendo solamente por algunos detalles y radicando en 4 etapas principales (Esquema 1):

- **Precatálisis:** Generalmente se utilizan complejos de Pd(II) debido a que son mucho más estables que los de Pd(0). Sin embargo, la especie de Pd(II) debe ser reducida a la especie activa de Pd(0) **1** antes de que se introduzca al ciclo catalítico. Esto sucede mediante múltiples equilibrios de intercambio de ligantes, comúnmente asistidos por fosfinas o nucleófilos en ciclos catalíticos alternos.
- **Adición Oxidativa:** Es un proceso básico de la química organometálica en el cual se genera una especie de Pd(II) **3** luego de la interacción entre la especie catalítica de Pd(0) y un halogenuro de arilo. Aunque esta etapa es similar al paso de adición-eliminación en el mecanismo para la sustitución nucleofílica aromática o vinílica, difiere con respecto a que la adición oxidativa es menos sensible a los sustituyentes de los sistemas insaturados, pero más sensible a aquellos sustratos con carácter nucleofílico y por la fuerza de los enlaces R¹-Pd y Pd-X que se formen durante esta etapa. El orden de reactividad comúnmente es I>>OTf>Br>>Cl.
- **Transmetalación:** Es el proceso de alquilación del complejo de Pd (II) formado durante la adición oxidativa, es decir, cuando existe la presencia de compuestos organometálicos alternos (R²-M **4**, M = Mg, Zn, B, Al, Sn, Si, Hg) y sean reactivos frente al complejo de Pd(II) **3**, se va a llevar a cabo la transferencia del grupo orgánico R² al Pd, sustituyendo en el proceso al grupo X, para la formación del complejo de paladio (II) **6**. La fuerza motriz de la transmetalación se atribuye a la diferencia de electronegatividad entre los metales, donde el metal del compuesto organometálico debe ser más electropositivo que el Pd para que ocurra la reacción.¹⁴
- **Eliminación Reductiva:** Es la etapa donde los enlaces de Pd-C en la especie transiente **6** se rompen para formar el enlace C-C presente en el producto final **7**, permitiendo que la especie de Pd(0) **1** se regenere y comience nuevamente el ciclo catalítico.^{13,15}

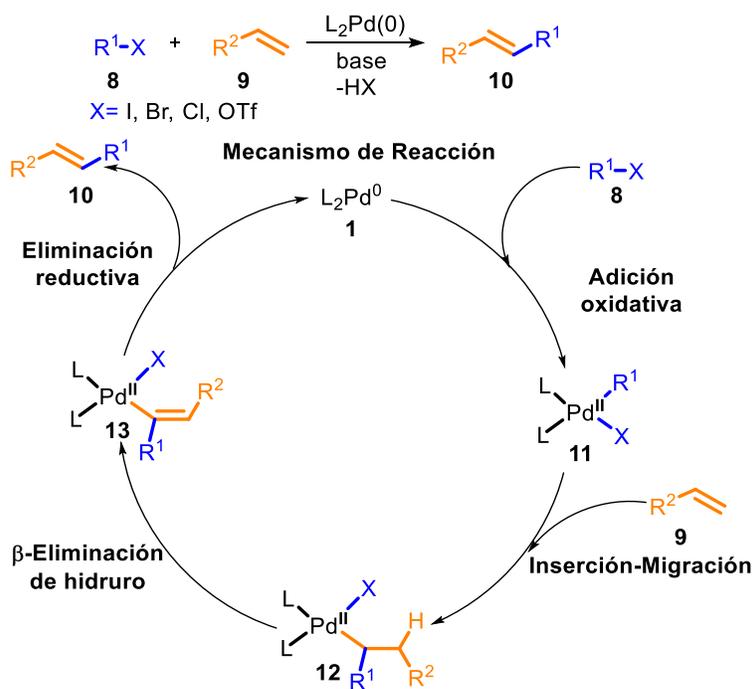


Esquema 1. Ciclo catalítico general para las reacciones de acoplamiento.

2.3. Reacción de Heck-Mizoroki.

Como se mencionó anteriormente, la reacción de Heck o también llamada Heck-Mizoroki fue una de las primeras reacciones que involucró la catálisis con paladio para la formación de enlaces carbono-carbono. Este proceso emplea un halogenuro (I, Br, Cl) o pseudohalogenuro (OTf) de arilo o de vinilo **8**, un alqueno activado por un grupo electroattractor **9**, además de bases como la trietilamina, carbonato de potasio o acetato de sodio. La reacción de Heck fue la primera en promover la formación de olefinas disustituidas **10** mediante el ciclo catalítico de Pd(0)/Pd(II), lo cual impulsó el uso de catalizadores a base de paladio como el tetrakis-(trifenilfosfina)paladio (0) $[Pd(PPh_3)_4]$, cloruro de paladio (II) $[PdCl_2]$ o acetato de paladio (II) $[Pd(OAc)_2]$ como catalizadores (Esquema 2).¹⁶

La reacción de Heck-Mizoroki difiere mecanísticamente de la mayoría de las reacciones de acoplamiento en un punto crucial: la falta de una especie organometálica y del paso de transmetalación. En su lugar, existe una migración-inserción en donde el nuevo enlace C-C es formado, seguido de una β -eliminación de hidruro, para continuar con la eliminación reductiva y obtener la olefina sustituida **10**, permitiendo el desarrollo de variantes donde se puede controlar la regio- y estereoselectividad (Esquema 2).¹³

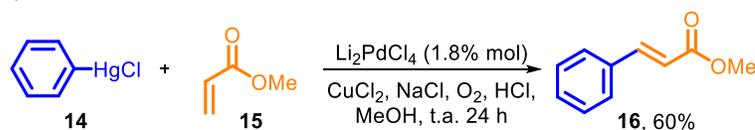


Esquema 2. Reacción de Heck.

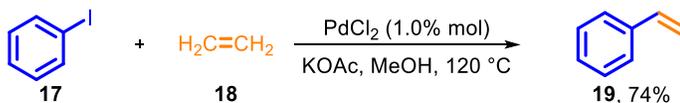
La reacción de Heck-Mizoroki fue el resultado de la búsqueda de métodos alternativos para el uso de compuestos organomercurados **14** en las reacciones de acoplamiento cruzado C-C. En 1968, Richard Heck descubrió que dichos organomercurados **14** podían acoplarse con alquenos **15** en presencia de cantidades catalíticas de $\text{Li}_2[\text{PdCl}_4]$ para generar los sistemas insaturados **16**. Sin embargo, este método careció de posibilidades sintéticas debido a la alta toxicidad del mercurio (Esquema 3, **A**).¹⁷

En 1968, Fitton y colaboradores encontraron una posible solución al problema de los organomercurados, ya que lograron caracterizar el primer producto de adición oxidativa entre un catalizador de paladio $[\text{Pd}^0(\text{PPh}_3)_4]$ y un halogenuro de arilo.¹⁸ Lo anterior conllevó posteriormente al descubrimiento de las reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio por Mizoroki (1971)¹⁹ y Heck (1972)⁸ (Esquema 3, **B**). En décadas posteriores, diversos grupos de investigación han explotado extensivamente el uso de este tipo de reacciones en la construcción de diversos sistemas, convirtiendo de esta manera al paladio en uno de los metales más importantes en la catálisis química.¹³

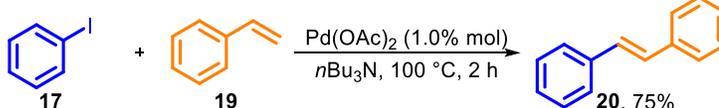
A) Heck, 1968



B) Mizoroki, 1971



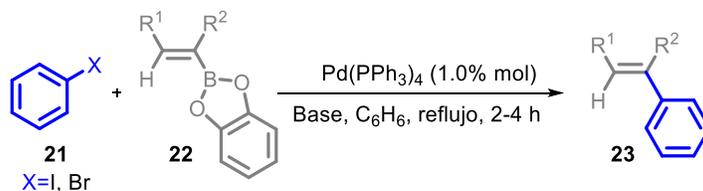
Heck, 1972



Esquema 3. Las primeras reacciones de acoplamiento C-C empleando Pd (II) como catalizador.

2.4. Reacción de Suzuki-Miyaura.

En 1979, Akira Suzuki y Norio Miyaura reportaron la síntesis estereoselectiva de (*E*)-alquenos arilados **23** mediante la reacción de acoplamiento C(*sp*²)-C(*sp*²) entre halogenuros de arilo **21** (halógeno = I, Br) y organoboranos **22**, lo anterior, catalizado por tetrakis(trifenilfosfina) de paladio (0) [Pd⁰(PPh₃)₄] en presencia de una base (Esquema 4).²⁰



Esquema 4. Reacción de Suzuki-Miyaura.

No obstante, parte de la diversidad que tiene la reacción de Suzuki-Miyaura se debe a los múltiples compuestos organoboranos con enlaces C(*sp*²)-B y C(*sp*³)-B que puede formar y a su capacidad de acoplarse con electrófilos orgánicos para dar selectivamente el producto de acoplamiento con altos rendimientos. Por ejemplo, en 1995 Soderquist y colaboradores reportaron que diversos acetiluros metálicos (C(*sp*)-X, X=Li, Na, K) en presencia de un complejo de boro pueden formar un intermediario reactivo denominado alquinilborano (C(*sp*)-B), el cual puede reaccionar de la misma manera con el halogenuro de arilo **21** para proporcionar los productos de acoplamiento esperados.²¹

Uno de los defectos de esta reacción radica en que es esencial el uso de bases para que el proceso pueda proceder, generando problemas con aquellos compuestos orgánicos altamente

sensibles a la degradación en medio básico. Por lo tanto, es necesario hacer una buena elección de un sistema adecuado de disolvente-base para cada sustrato y poder así obtener el producto de acoplamiento con un buen rendimiento.²²

Esta reacción tiene un gran éxito debido a las condiciones generalmente suaves que requiere y a la versatilidad de especies de boro que pueden usar como precursores, como por ejemplo:

- **Para acoplamientos con C(sp²):** Ácidos borónicos [RB(OH)₂] o ésteres borónicos [RBO₂R'] (R=(het)-arilo, alqueno)
- **Para acoplamientos con C(sp³):** Principalmente se utilizan compuestos derivados del B-alquil-9-borabicyclo[3.3.1]nonanos (B-alquil-9-BBN).
- **Para acoplamientos con C(sp):** Se emplea el 9-metoxi-9-BBN, o alqueniltrifluoroboratos de potasio.²³

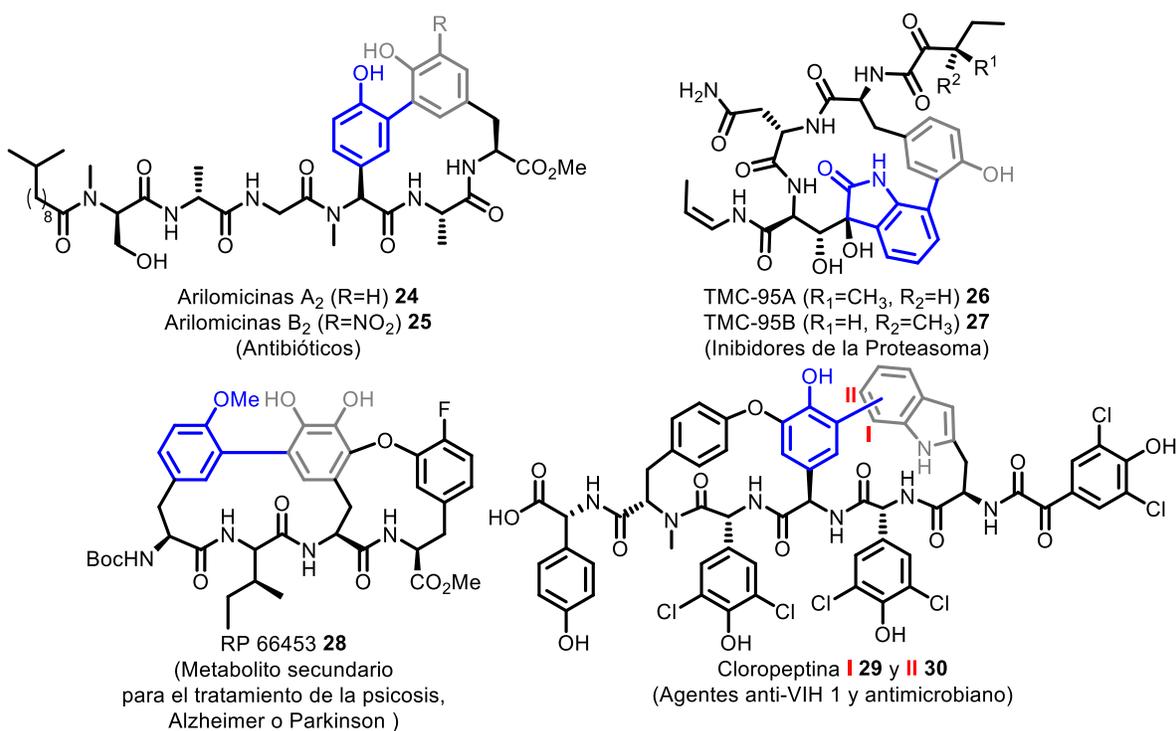


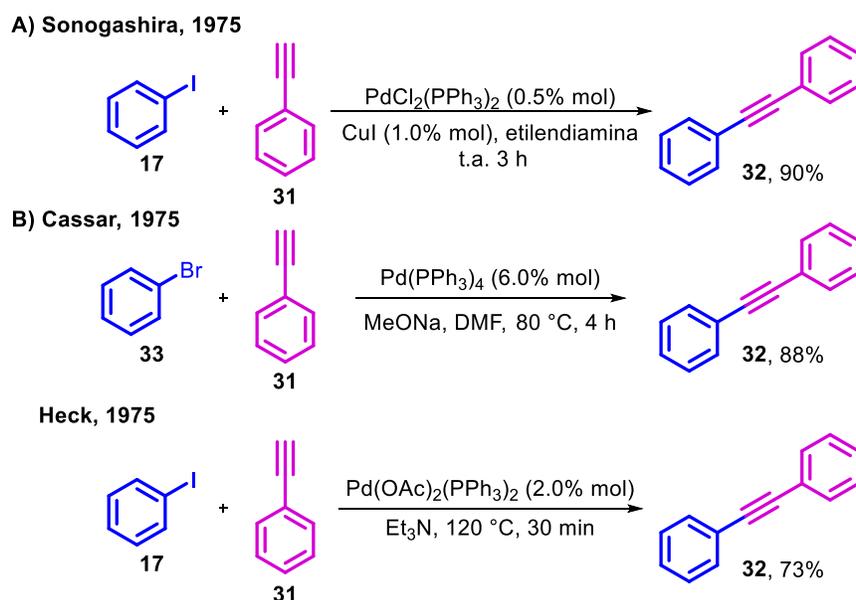
Figura 2. Compuestos con actividad biológica obtenidos mediante la reacción de Suzuki-Miyaura.

En comparación con otras reacciones del mismo tipo, este proceso tiene la ventaja de presentar una alta tolerancia a grupos funcionales, amplia disponibilidad comercial de los reactivos y compatibilidad con medios acuosos. La reacción ha sido ampliamente utilizada para la obtención de moléculas complejas. Por ejemplo, se ha utilizado dicho proceso en la síntesis de las arilomycinas A₂ **24** y B₂ **25**, las cuales tienen propiedades antibióticas contra el *Staphylococcus epidermidis*, así como en la construcción de las TMC-95A **26** y TMC-95B **27**, que se caracterizan

por tener propiedades inhibitorias de la proteasoma. También, se ha reportado la síntesis de algunos fármacos como la RP 664553 (**28**), el cual se usa para el tratamiento de la psicosis, Alzheimer o Parkinson, además de la síntesis de las Cloropeptinas I (**29**) y II (**30**), las cuales tienen propiedades antimicrobianas y anti-VIH 1 (Figura 2).²⁴⁻²⁹

2.5. Reacción de Sonogashira.

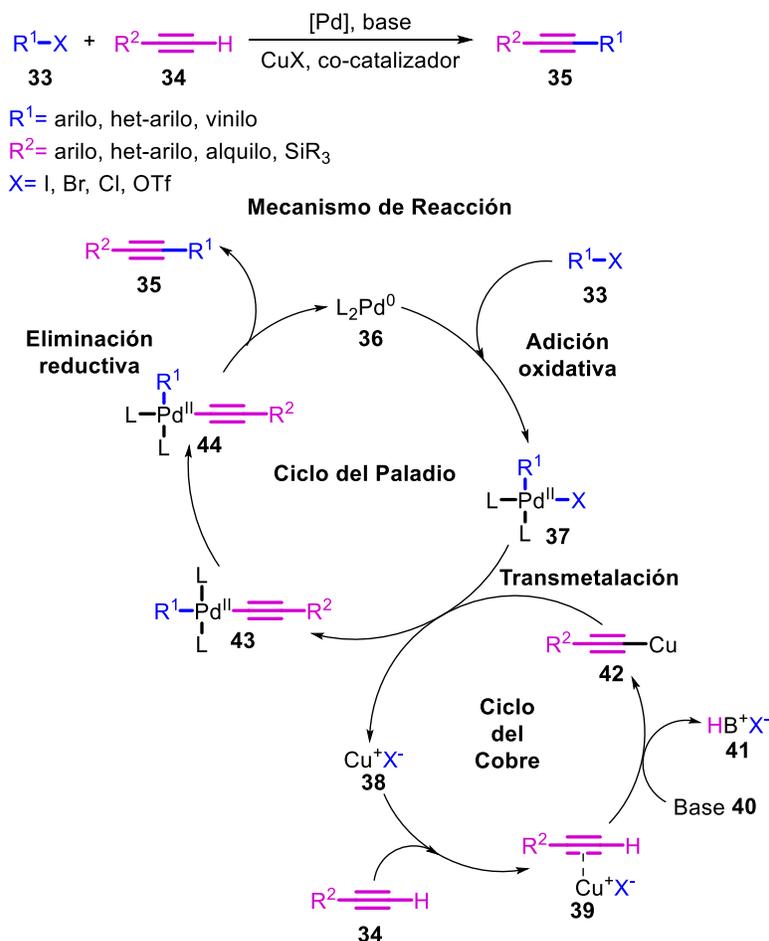
En 1975, Kenkichi Sonogashira desarrolló un método para la construcción de acetilenos disustituídos mediante el acoplamiento $C(sp)-C(sp^2)$ entre alquinos terminales y halogenuros de arilo, heteroarilo o alquenilo. Este proceso, resultó ser altamente eficiente debido a que sólo utilizaba cantidades catalíticas de $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ y de yoduro de cobre en dietilamina, en condiciones de reacción suaves (Esquema 5, **A**). A inicios del mismo año, Cassar y Heck habían reportado procesos similares de acoplamiento mediados por Pd (Esquema 5, **B**); sin embargo, las condiciones de Sonogashira resultaron ser más adecuadas, ya que la presencia del yoduro de cobre como co-catalizador permitió la síntesis directa de acetilenos disustituídos **32** a partir de fenilacetilenos a temperatura ambiente.³⁰⁻³²



Esquema 5. Reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio entre el fenilacetileno **31** y halogenuros de arilo.

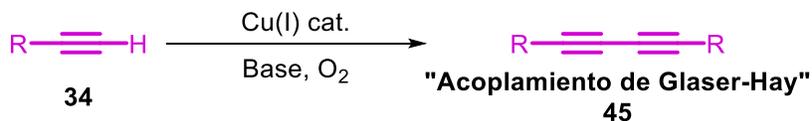
En los últimos años, la reacción de Sonogashira ha generado gran interés en la comunidad científica, debido al amplio rango de posibilidades sintéticas que permite el acoplamiento de alquinos terminales y halogenuros de arilo.

A diferencia de las reacciones de acoplamiento de Heck y Suzuki-Miyaura, esta reacción procede mediante un ciclo catalítico alterno al de paladio, con la formación de un acetiluro de cobre (I) **42** luego de la interacción entre el alquino terminal **34**, la base **40** y la sal de cobre (I) **38** como co-catalizador. Posteriormente, la especie de cobre (I) **42** sufre un proceso de transmetalación con la especie de paladio transiente **37** generada por la reacción entre el yoduro de arilo **33** y el Pd(0). La “*eliminación reductiva*”, permite finalmente la generación del enlace C(sp)-C(sp²) presente en **35** (Esquema 6).³³



Esquema 6. Reacción de Sonogashira.

También, se ha propuesto la formación intermedia de acetiluros de cobre (I) tras la desprotonación del alquino **34** y la coordinación del acetiluro resultante al Pd. En consecuencia, la reacción se vuelve sensible al aire y promueve otras reacciones no deseadas, como el homoacoplamiento del alquino correspondiente denominado “*acoplamiento de Glaser-Hay*” (Esquema 8).³⁴ En la actualidad, se han desarrollado otras variantes para este acoplamiento, destacando aquellas que operan sin la necesidad de co-catalizadores de cobre.³⁵



Esquema 7. Reacción de Glaser-Hay

2.6. Reacciones de activación C-H mediante catálisis por paladio.

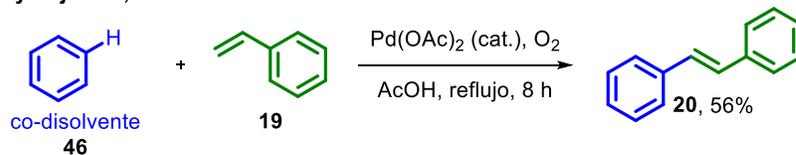
Tomando en cuenta las características que se han mencionado y las variables que presenta la reacción de acoplamiento tradicional (Heck, Suzuki-Miyaura, Negishi, etc.), se han podido desarrollar nuevas estrategias para llevar a cabo transformaciones que mejoren las etapas catalíticas, la economía atómica de los procesos existentes y que introduzcan nuevos e innovadores métodos para la construcción de moléculas complejas.

En años recientes, el estudio del concepto de activación C-H empleando metales de transición ha tenido un incremento sustancial, esto debido a la simplicidad conceptual que aborda el no uso de ciertos pre-requisitos sobre los materiales de partida para su funcionalización. En este extenso campo, el empleo de paladio como catalizador se ha posicionado como el metal de transición por elección, dada su disponibilidad, reactividad y versatilidad en la funcionalización de enlaces inertes del tipo C(sp^3 , sp^2 o sp)-H.

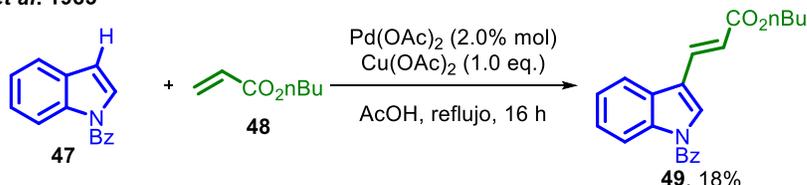
En 1967, Moritani y Fujiwara reportaron la activación del enlace C(sp^2)-H en el anillo de benceno **46** mediante el uso de Pd(OAc)₂ y su posterior acoplamiento con el estireno **17** para generar el areno sustituido **20** (Esquema 8), demostrando la impresionante reactividad del paladio bajo condiciones suaves de reacción. La poca regioselectividad cuando se utilizaban anillos monosustituídos y la alta cantidad de sustrato necesario para la reacción (incluso como disolvente), llevó al uso de anillos enriquecidos electrónicamente para aumentar la regioselectividad y fomentar a que la reacción proceda mediante un mecanismo del tipo sustitución electrofílica aromática (S_EAr).³⁶

En 1983, se comenzó a reportar el uso de sales de Ag(I) o Cu(II), así como oxígeno molecular como oxidantes, permitiendo la extrapolación del proceso de activación C(sp^2)-H sobre sistemas heteroatómicos (**47**, **50**) de manera regioselectiva, además de la posibilidad de síntesis de sistemas de importancia biológica como las tetrahidroisoquinolinas **54** (Esquema 8).³⁷⁻³⁹

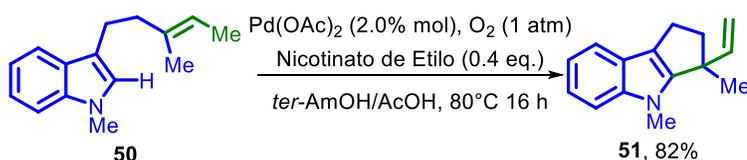
Moritani y Fujiwara, 1967



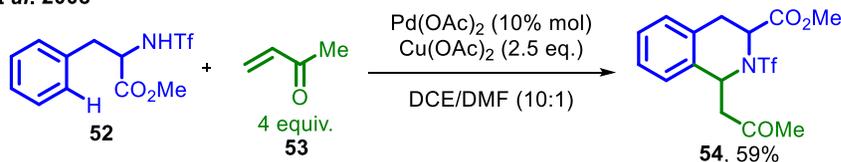
Itahara *et al.* 1983



Ferreira y Stoltz, 2003

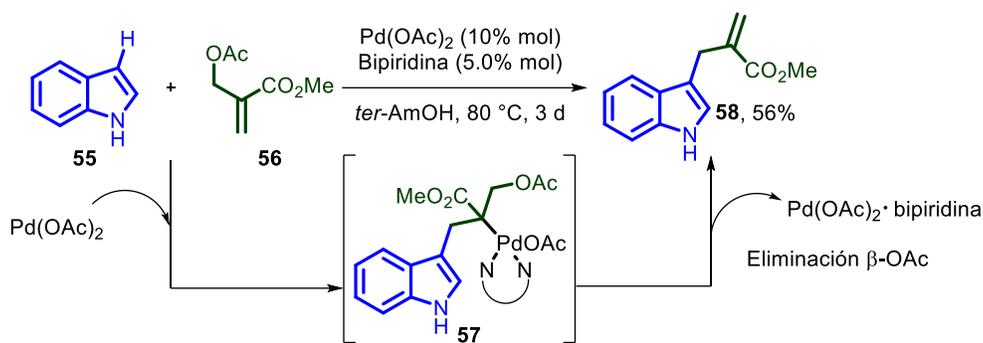


Yu *et al.* 2008



Esquema 8. Activación C(sp²)-H mediante catálisis de paladio.

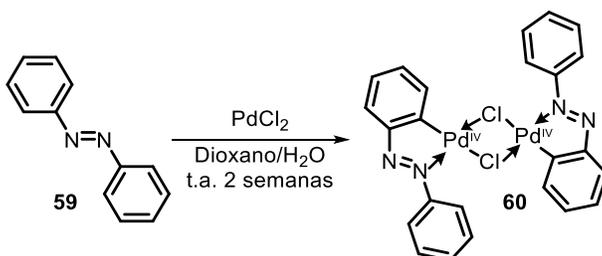
En 2004, Ma y Yu reportaron la funcionalización regioselectiva de indoles en la posición 3 empleando alquenos electrónicamente deficientes mediante el uso de acetato de paladio [Pd(OAc)₂] y biperidina como ligante (Esquema 9). De manera interesante, dicho proceso de activación C(sp²)-H permite que un acoplamiento alílico genere el intermediario **57**, el cual sufre una subsecuente β-eliminación del grupo OAc, para regenerar al catalizador inicial de Pd(II) sin la reducción formal a Pd(0), evitando esto, utilizar algún agente oxidante. Esta observación demostró que es posible utilizar Pd(II) como estado de oxidación inicial durante el ciclo catalítico en la reacción de acoplamiento sin la necesidad de precatálisis, la cual es una etapa común en la reacción de acoplamiento tradicional. En conclusión, la catálisis de Pd(0)/Pd(II) es sumamente versátil debido a que ha permitido el desarrollo de nuevas reacciones catalíticas en diferentes tipos de sustratos con ciertas limitantes estructurales (Esquema 9).⁴⁰



Esquema 9. Activación C(sp^2)-H del indol en posición 3 mediante catálisis de Pd(II) bajo condiciones neutras.

2.7. Especies de Paladio (IV).

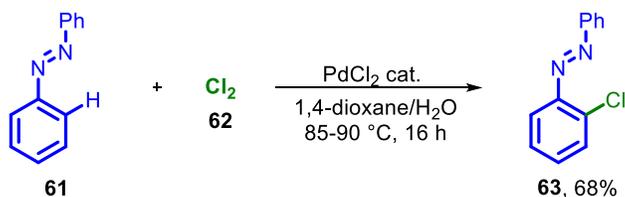
En 1965, Cope y Siekman⁴¹ reportaron el aislamiento de un complejo dimérico de paladio (IV) **60** obtenido a partir de la reacción entre azobencenos **59** y dicloruro de paladio (II), en donde se propuso por primera vez la formación de un enlace C(sp^2)-Pd en un sistema aromático para generar un paladaciclo de 5-miembros (Esquema 10). Este trabajo resultó ser un parteaguas en investigaciones reportadas posteriormente por otros grupos, despertando discusiones mecanísticas respecto a las diferentes especies de paladio, así como a la influencia de los diversos ligantes sobre el núcleo metálico (Esquema 10).



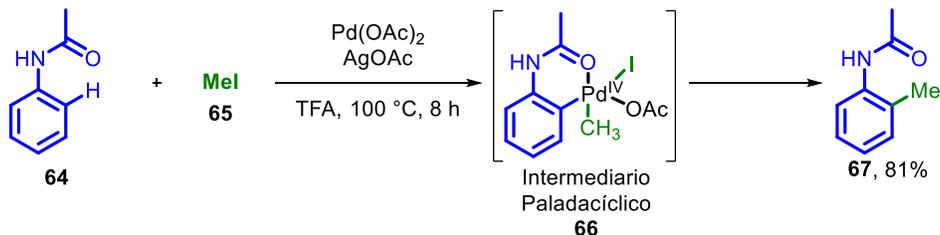
Esquema 10. Paladaciclo **60** aislado por Cope y Siekman.

En 1970, Fahey⁴² reportó que este tipo de complejos metálicos **60** podían reaccionar con Cl₂ gaseoso para generar un proceso de halogenación del sistema aromático en posición *orto*, siendo los inicios de lo que hoy conocemos como la activación C(sp^2)-H. El mismo autor exploró de manera detallada en 1971, procesos relacionados de bromación e interacciones de dichos complejos con trifetilfosfina, además de brindar información relevante con respecto a la identidad de los complejos de paladio mediante espectroscopia de infrarrojo.⁴³ A pesar de este importante avance, no se había considerado hasta ese momento la presencia de una especie de paladio (IV) como posible intermediario organometálico (Esquema 11).

Fahey, 1971



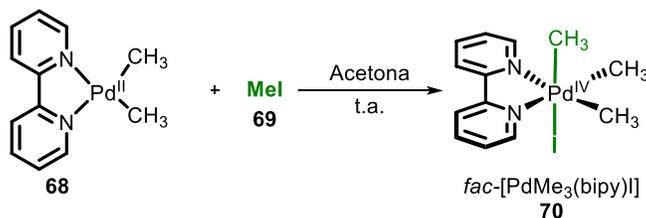
Tremont *et al.* 1984



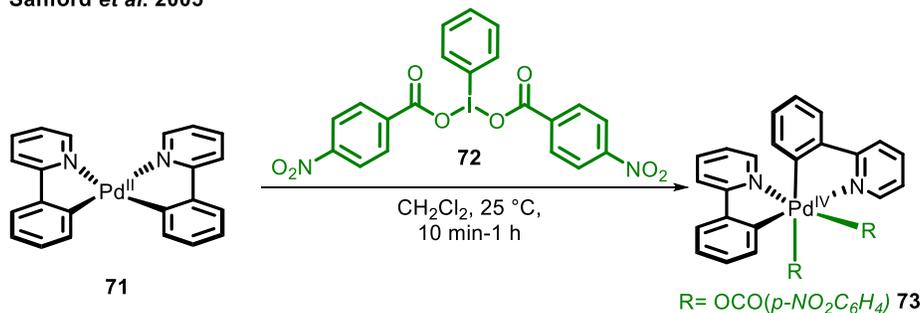
Esquema 11. Activación $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ mediante catálisis $\text{Pd}(\text{II})/\text{Pd}(\text{IV})$.

En 1984, Tremont y colaboradores reportaron la activación de enlaces $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ en posición *orto* de acetanilidas **64** mediante catálisis por paladio y un halogenuro de alquilo **65** (Esquema 11).⁴⁴ En dichos experimentos, Tremont propuso un mecanismo probable en donde un intermediario paladacíclico de 5-miembros **66** se podría estabilizar mediante un estado de oxidación (IV) del paladio durante el ciclo catalítico de $\text{Pd}(\text{II})/\text{Pd}(\text{IV})$, dando acceso a la formación de enlaces del tipo $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-C}(\text{sp}^3)$. Dicha propuesta mecanística fue soportada años más tarde cuando Canty logró el aislamiento y caracterización estructural mediante difracción de rayos X del compuesto *fac*- $[\text{PdMe}_3(\text{bipy})\text{I}]$ **70**, el cual presentaba una especie de $\text{Pd}(\text{IV})$.^{45,46} En 2005, Sanford y colaboradores lograron demostrar nuevamente la existencia de otro complejo de $\text{Pd}(\text{IV})$ mediante difracción de rayos X. Esto, en estudios orientados en la formación de enlaces C-O . Cabe mencionar que el aislamiento de estas especies soporta su existencia en procesos catalíticos de activación C-H , sin embargo, se requieren estudios mecanísticos más detallados para elucidar fehacientemente la naturaleza de estos procesos (Esquema 12).⁴⁷

Canty, 1992



Sanford *et al.* 2005



Esquema 12. Compuestos de Pd(IV) obtenidos por Canty y Sanford.

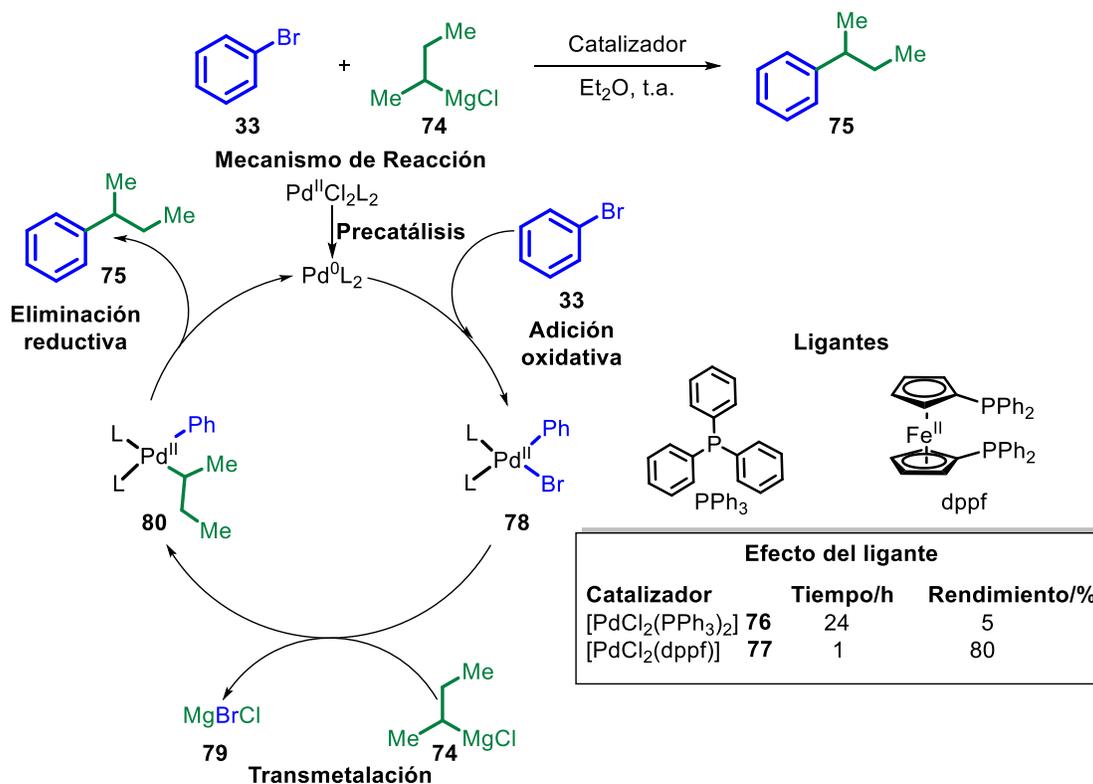
Desde el punto de vista sintético, tales reacciones ofrecen no sólo reactividad complementaria, sino que también representan desconexiones sintéticas novedosas cuando la introducción selectiva de haluros o grupos alquílicos en sistemas aromáticos no es sencilla. La versatilidad, la practicidad, la eficiencia catalítica, el alcance de los sustratos y los costos operacionales, son características que han hecho que este tipo de reacciones sean exploradas cada vez más.⁴⁸

2.8. Efectos de los ligantes en las reacciones de acoplamiento.

Hasta el momento, poco hemos mencionado sobre la importancia que tienen los ligantes sobre el centro metálico de un catalizador, en una reacción de acoplamiento cruzado. Sin embargo, gracias a la fuerte influencia que presentan los mismos en el ciclo catalítico (adición oxidativa, transmetalación y eliminación reductiva), los ha convertido en una de las variables más importantes dentro de la investigación de este tipo de reacciones.

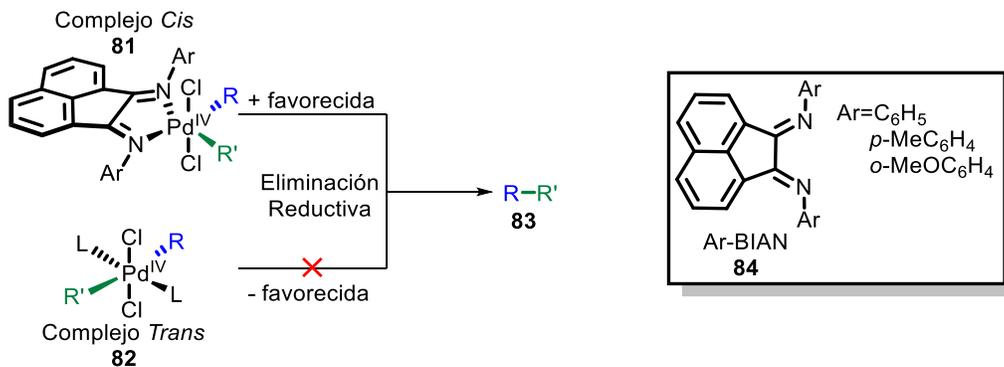
Los efectos que generan los ligantes sobre el centro metálico durante la reacción, son principalmente estéricos y electrónicos. En 1979, Kumada reportó la alquilación de sistemas aromáticos mediante un acoplamiento cruzado entre el cloruro de *sec*-butilmagnesio **74** y el bromuro de arilo **33**, usando el complejo de diclorobis(trifenilfosfina) paladio (II) [Pd(PPh₃)₂Cl₂] como catalizador. En este estudio, Kumada demostró que la influencia de los ligantes bidentados presentan un papel primordial en múltiples aspectos sobre el catalizador de paladio, ya que al cambiar los dos ligantes de trifenilfosfina por uno bidentado de bis(difenilfosfino)ferroceno [Pd(PPh₃)₂(dppf)] en el catalizador, se logró un aumento en la velocidad y rendimiento de la reacción, alcanzando en sólo 1 h. el 80% de rendimiento. Esta remarcable mejora se debe a la

aceleración de la etapa clave en la eliminación reductiva, propuesta en el ciclo catalítico (Esquema 13).⁴⁹



Esquema 13. Efecto del intercambio de la trifenilfosfina (PPh₃) por bis(difenilfosfino)ferroceno (dppe) en la reacción de Kumada.

Posteriormente, diversos grupos de investigación se enfocaron en evaluar una gran variedad de ligantes bidentados que contenían átomos coordinantes diferentes del fósforo como arsénico o nitrógeno. Este último, empezó a tomar importancia en la catálisis del paladio sobre la reacción de acoplamiento, debido a las propiedades electrónicas y estéricas que le infieren al centro metálico durante las etapas de la adición oxidativa y la eliminación reductiva. Por ejemplo, Elsevier y Asselt demostraron en 1994 que el ligante bis(arilimino)acenafteno **84** (Ar-BIAN) podía estabilizar bajos y altos estados de oxidación del núcleo metálico, debido a las buenas propiedades σ -donador y π -aceptor del sistema iminio de la molécula. De igual manera, la rigidez conferida por el sistema aromático permitió que al coordinarse el sistema bisimino con el paladio, los grupos orgánicos se orientaran de manera *cis* (PdCl₂(R)(R')-(Ar-BIAN) **81**), favoreciendo de esta manera la eliminación reductiva (Esquema 14).^{50,51}



Esquema 14. Complejo *Cis* de paladio (IV) **81** con Ar-BIAN para promover la eliminación reductiva.

Estas características fueron extrapoladas posteriormente a diferentes sistemas y grupos funcionales.⁵² No obstante, una de las mayores desventajas de la reacción de acoplamiento continúa siendo el control de la regioselectividad, el uso de ligantes y la necesidad de prefuncionalización de las materias primas, es decir, se requiere usualmente el uso de halogenuros o pseudohalogenuros (OTf) de arilo. Por lo tanto, la búsqueda de nuevas estrategias sintéticas para la construcción de enlaces C-C, C-N, C-O etc, mediante rutas económicas y ecológicas, se ha vuelto relevante para la química. Una alternativa viable a estos problemas, es la introducción de grupos directores en las materias primas que permitan controlar de manera eficiente la regioselectividad y su posterior manipulación una vez se haya efectuado la reacción. A continuación, se abordará de manera breve el desarrollo del concepto de “*grupo director*” y su uso en la activación C-H mediante catálisis con metales.

2.9. Desarrollo del concepto de grupo director en la activación de enlaces C-H mediante la catálisis metálica.

Uno de los problemas asociados a la activación C-H mediante catálisis metálica se debe a la poca diferencia en la reactividad intrínseca de los enlaces C-H contenidos en un arilo o un compuesto alifático. Una forma muy práctica que se ha escogido para afrontar este problema, es el uso de grupos directores (GD). Este concepto de alta importancia para la química actual, consiste en que un grupo quelante (“*ligante interno*”) pueda dirigir al catalizador metálico hacia un enlace C-H específico de la molécula. Esto por medio del efecto de proximidad inducido por el complejo (por sus siglas en inglés: CIPE), un término acuñado por Beak y Snieckus. Este efecto ocasiona una mayor estabilidad termodinámica de los intermediarios formados durante el ciclo catalítico. Esto cuando se emplean grupos directores que contengan átomos de azufre, fósforo o nitrógeno en su estructura. Lo anterior, debido a su capacidad de coordinarse

fuertemente con el metal y a sus propiedades σ -donador y π -aceptor, los cuales dirigen la activación C-H al formar metalaciclos estables y bien definidos.⁵³

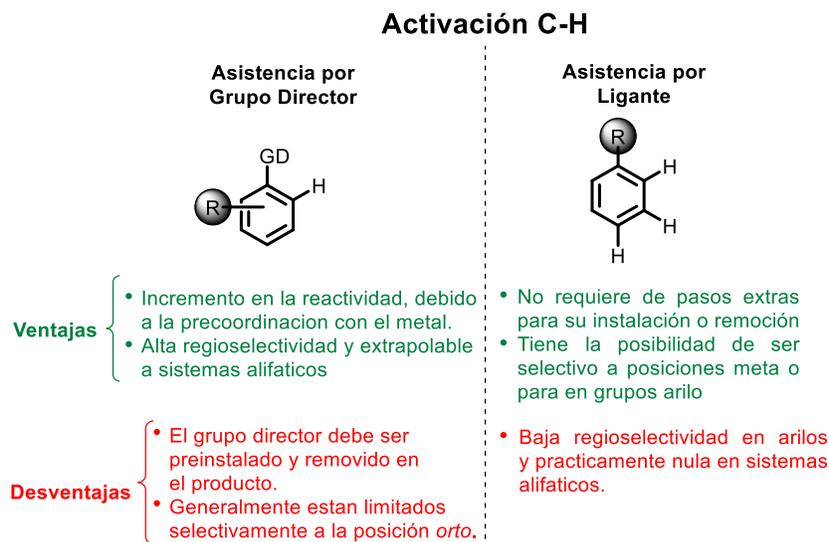
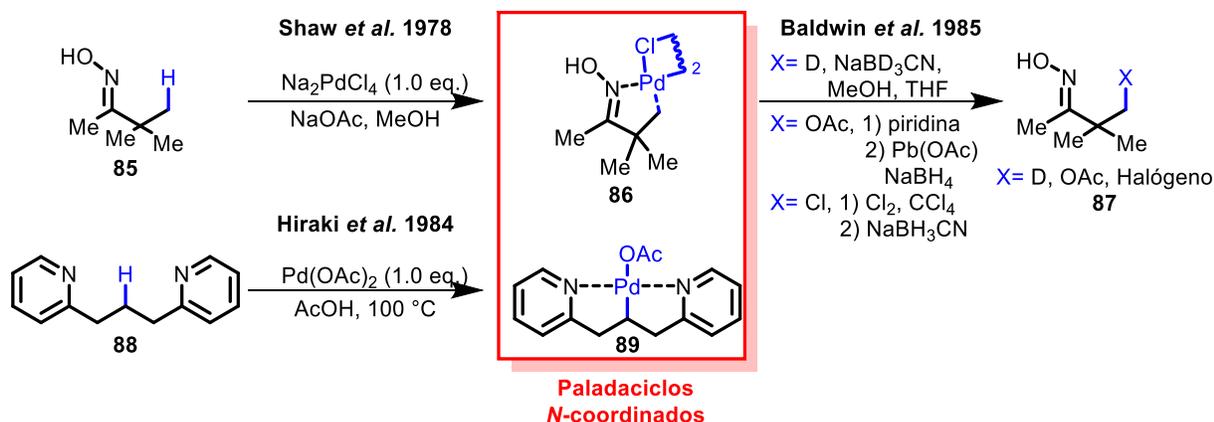


Figura 3. Comparación entre grupos directores y ligantes en la reacción de activación C-H.

La reactividad y la regioselectividad del catalizador al utilizar un grupo director es mayor, puesto que también aumenta la concentración efectiva en el sitio de interés. A pesar de mantener características similares con respecto a los ligantes bidentados, el uso de grupos directores tiene ciertas limitaciones (Figura 3). En su mayoría, la funcionalización en compuestos arílicos ocurre sólo en el enlace C-H *orto* con respecto al GD, restringiendo así la diversidad estructural del proceso. Sin embargo, en la actualidad se están desarrollando grupos directores que permiten activaciones C-H en posiciones *meta* y *para* de sistemas aromáticos.⁵⁴ También, los GD requieren de pasos sintéticos adicionales tanto para su introducción en el sustrato de interés, como para su remoción posterior a la funcionalización C-H. No obstante, se debe tener en cuenta que muchos grupos directores, especialmente los derivados de ácidos carboxílicos, amidas, piridinas, o acetanilidas, han demostrado ser versátiles para futuras transformaciones o simples reacciones de eliminación.⁵⁵⁻⁵⁸ Así mismo, estos grupos directores pueden ser empleados para la activación C(sp^3)-H selectiva en sistemas alifáticos, dando acceso a una enorme variedad de compuestos, en contraste con los ligantes bidentados donde su regioselectividad está limitada prácticamente a sistemas aromáticos.⁵⁹

Algunos ejemplos sobre la función de un grupo director para la activación C(sp^2)-H, se mostraron en la sección 2.9 con los reportes de Fahey y Tremont, los cuales emplearon azobenceno y acetanilida para la activación *orto* C-H del anillo de benceno.

En 1978, Shaw y colaboradores fueron los primeros en reportar el uso de oximas como un GD efectivo para la activación C(sp^3)-H, proponiendo la formación de un paladaciclo del tipo **86**. Este reporte se convirtió en pieza fundamental de trabajos posteriores de activación C(sp^3)-H mediante catálisis con paladio.⁶⁰ Por ejemplo, Hiraki reportó en 1984 el aislamiento de un complejo ciclopaladado doblemente quelado de 1,3-bis(2-piridil)propano **89**, en donde participó un proceso de activación C(sp^3)-H, permitiendo subsecuentemente el desarrollo de nuevos tipos de grupos directores a base del núcleo de piridina.^{61,62} De igual manera, Baldwin y colaboradores reportaron en 1985 la formación de enlaces C(sp^3)-halógeno, C(sp^3)-acetoxilo y C(sp^3)-D a partir del paladaciclo de Shaw [C(sp^3)-Pd] bajo condiciones suaves de reacción. En conclusión, gracias a los trabajos pioneros de estos autores en el uso de oximas y piridinas en el concepto de activación, se desarrollaron nuevos grupos directores con capacidad de ser fácilmente modificables o removibles; además de que presentara buenas propiedades coordinantes con el paladio para su aplicación en síntesis de moléculas complejas y componentes químicos importantes. (Esquema 15).⁶³



Esquema 15. Paladaciclos utilizando grupos directores a base de nitrógeno.

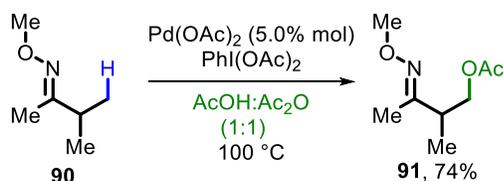
2.10. Uso de grupos directores en la activación C(sp^3)-H mediante catálisis de Pd(II)/Pd(IV).

A pesar de los progresos en la activación C(sp^2)-H, continúa siendo un desafío importante el desarrollo de nuevas metodologías que permitan la funcionalización de enlaces C(sp^3)-H presentes en sistemas alifáticos. Como se mencionó anteriormente, la activación de estos enlaces se ha logrado mediante grupos directores que contienen principalmente átomos de nitrógeno, sin embargo, algunos sustratos que son fuertemente quelantes pueden proporcionar intermediarios termodinámicamente estables y a su vez, menos reactivos en etapas posteriores a la funcionalización. Esta condición puede limitar la reactividad de los nucleófilos y electrófilos

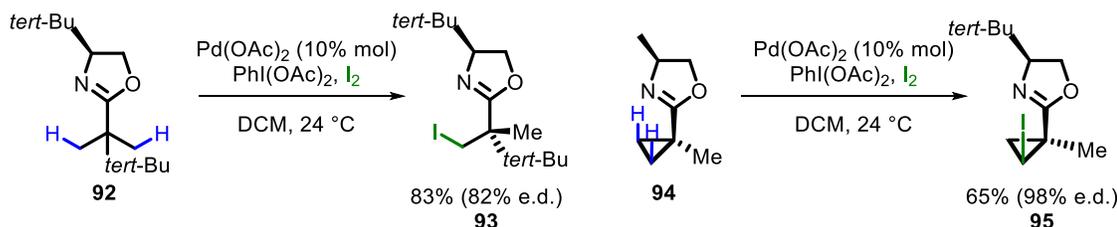
que pueden ser introducidos a la molécula. Una forma de evitar este problema radica en el uso de agentes altamente electrofílicos que puedan oxidar el núcleo metálico de Pd(II) a la especie de alta energía de Pd(IV). Dicha especie es propensa a sufrir un proceso de eliminación reductiva acelerada para regenerar la especie de Pd(II), junto con la subsecuente liberación del producto de funcionalización.⁶⁴

En 2004, Sanford y colaboradores reportaron un proceso regio- y quimioselectivo de β -acetoxilación de cadenas alquílicas usando las funcionalidades oxima y piridina como grupos directores y el PhI(OAc)₂ como oxidante. Lo anterior, empleando la dupla de Pd(II)/Pd(IV) (Esquema 16, **A**). En 2005, Yu y colaboradores informaron del uso de un grupo director quiral de oxazolina en la yodación asimétrica de enlaces C(sp³)-H en metilos terminales **92** y metilenos **94** (Esquema 16, **B**). Un año más tarde, Che y colaboradores también reportaron el uso de derivados de oximas **96** para la amidación o aminosulfonación de enlaces C(sp³)-H mediante catálisis de paladio (Esquema 16, **C**).⁶⁵⁻⁶⁷

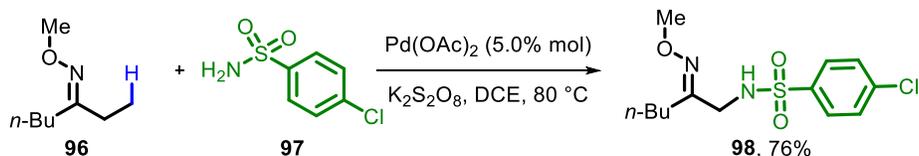
A) Sanford et al. 2004



B) Yu et al. 2005



C) Che et al. 2006

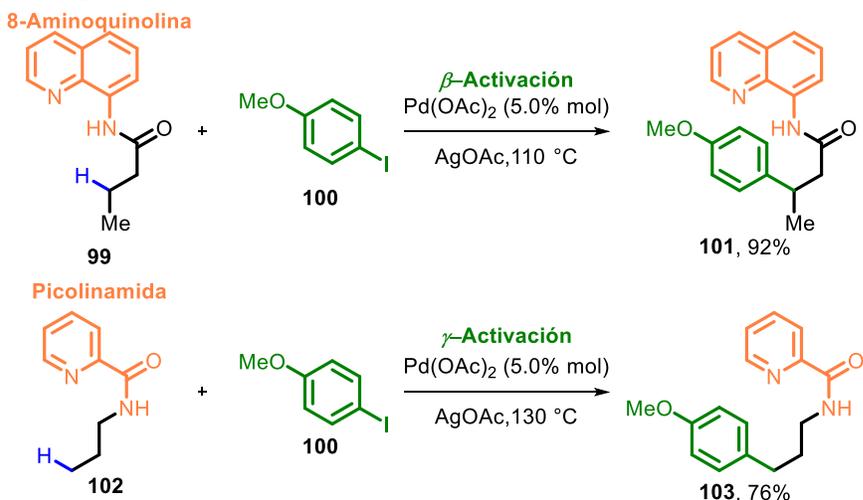


Esquema 16. Activaciones β -C(sp³)-H mediante catálisis de Pd(II) con distintos grupos directores.

De igual manera, Daugulis y colaboradores reportaron en 2005 la arilación de sistemas alifáticos en posición β - y γ -, mediante el uso de la 8-aminoquinolina **99** (8-AQ) y la picolinamida **102** (PA) como GD, respectivamente. Características relevantes de estos grupos como su fácil introducción/remoción, estabilidad química, robustez y fácil acceso de las materias primas, ha

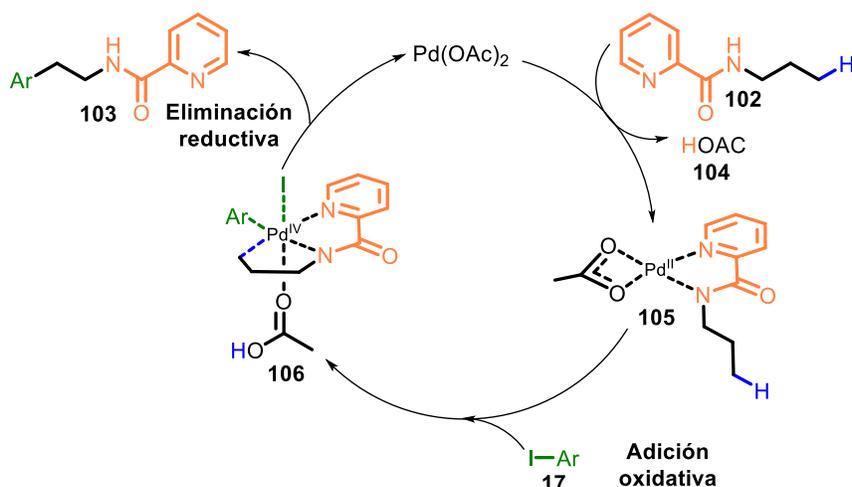
permitido que estos GD sean ampliamente estudiados en la actualidad, encontrando aplicación por ejemplo, en la síntesis de productos naturales, moléculas de interés biológico y de nuevos materiales (Esquema 17).⁶⁸

Daugulis *et al.* 2005



Esquema 17. Activaciones β - y γ -C(sp^3)-H en sistemas alquílicos usando quinolinamida (QA) y picolinamida (PA) como grupos directores.

A diferencia de los otros grupos directores, los autores proponen un mecanismo alternativo que implica la formación de un paladaciclo hexacoordinado **106** de Pd(IV) luego de la activación C(sp^3)-H y de la adición oxidativa del yoduro de arilo **17**. Dicho paladaciclo sufre una eliminación reductiva para la obtención del enlace C(sp^3)-C(sp^2) hasta **103**. En este proceso, se requiere de un agente en cantidades estequiométricas (AgOAc) para la abstracción del yoduro como AgI y la posterior regeneración de la especie catalítica de Pd (II) (Esquema 18).⁶⁸



Esquema 18. Ciclo catalítico de Pd(II)/Pd(IV) propuesto para la activación de enlaces γ -C(sp^3)-H utilizando como grupo director la picolinamida.

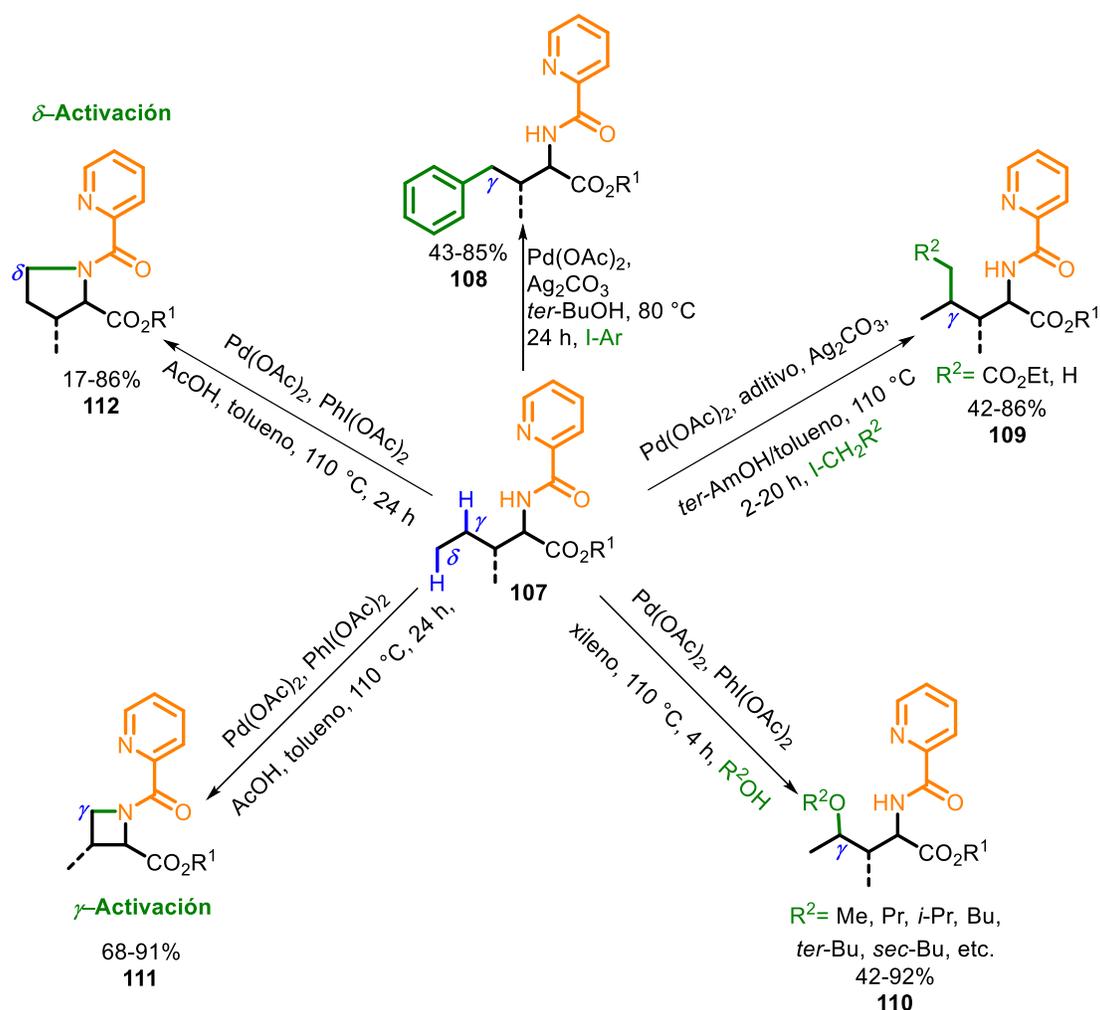
Por lo tanto, el uso de picolinamida y la 8-aminoquinolina ha proporcionado un poderoso método sintético para la obtención de estructuras complejas, además de proveer soluciones sencillas y operacionalmente económicas en la síntesis orientada a la diversidad estructural de compuestos orgánicos vía la funcionalización regioselectiva de enlaces C(sp³)-H. A continuación, abordaremos de manera resumida el uso de la picolinamida como GD en procesos de activación C-H.⁶⁸

2.11. Uso de la picolinamida como grupo director en activaciones γ -C(sp³)-H mediante catálisis de paladio.

A partir del descubrimiento de la picolinamida como grupo director, diversas moléculas de interés en química medicinal y ciencia de materiales han podido ser sintetizadas a partir de sistemas alifáticos. Generalmente, las condiciones que se emplean para la activación del enlace C(sp³)-H dirigida por la PA consiste en utilizar Pd(OAc)₂ como catalizador, agentes derivados de la plata como AgOAc o Ag₂CO₃ y la presencia de algunos aditivos. También, se requieren de temperaturas que van de los 100 a 140 °C y tiempos de reacción entre 18 a 48 horas. Estas condiciones podrían considerarse suaves en comparación con otras reacciones de acoplamiento donde se requieren condiciones más rigurosas y específicas.

Algunas de las aplicaciones más relevantes de la picolinamida nacieron de la necesidad de funcionalizar α -aminoácidos **107** (α -AAs). Por ejemplo, Gong Chen *et al.* fueron los primeros en describir la funcionalización de α -aminoácidos **107** (α -AAs) empleando la picolinamida como GD y logrando la introducción de diversos arilos **108**, alquilos **109** y alcóxidos **110** en posiciones γ - y δ - de estos sustratos (Esquema 19).⁶⁹⁻⁷³

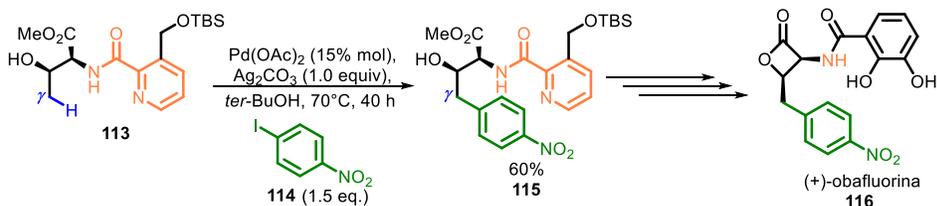
También, destacan el desarrollo de nuevas metodologías para la obtención de sistemas cíclicos alifáticos como las azetidinas, pirrolidinas e indolinas mediante la aminación intramolecular dirigida por la picolinamida, presumiblemente vía el mismo proceso catalizado por Pd(II)/Pd(IV) (Esquema 19).



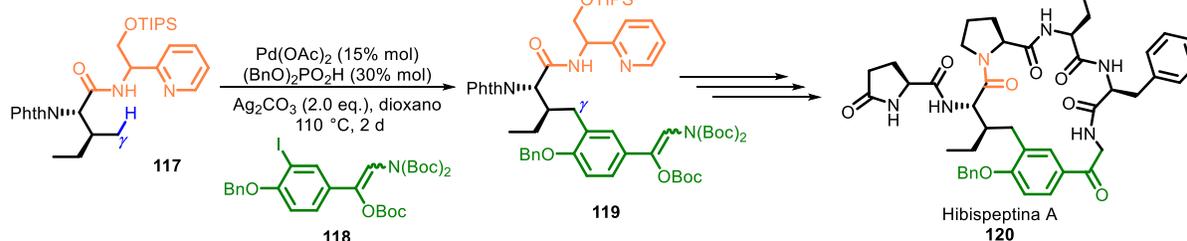
Esquema 19. Funcionalización C(sp^3)-H en α -AAs utilizando PA y catálisis por Pd(II).

En 2011, Chen y colaboradores reportaron la síntesis formal de la (+)-obafluorina **116** empleando como paso clave la funcionalización γ -C(sp^3)-H remota (Esquema 20, **A**). El mismo autor en 2014, reportó la síntesis total de la hisispeptina A (**120**), un pseudodipéptido con propiedades biológicas (Esquema 20, **B**). Recientemente, Chen utilizó la picolinamida para dirigir la macrociclización de péptidos mediante la catálisis de paladio (II) a través de la arilación intramolecular γ -C(sp^3)-H usando como disolvente un sistema bifásico (HFIP-agua) en condiciones de alta dilución (Esquema 20, **C**).^{70,74,75}

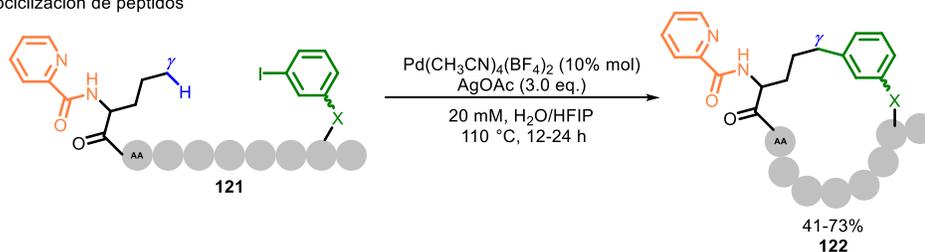
A) Síntesis formal de la (+)-obafluorina



B) Síntesis total de las Hibispeptina A



C) Macro ciclización de péptidos



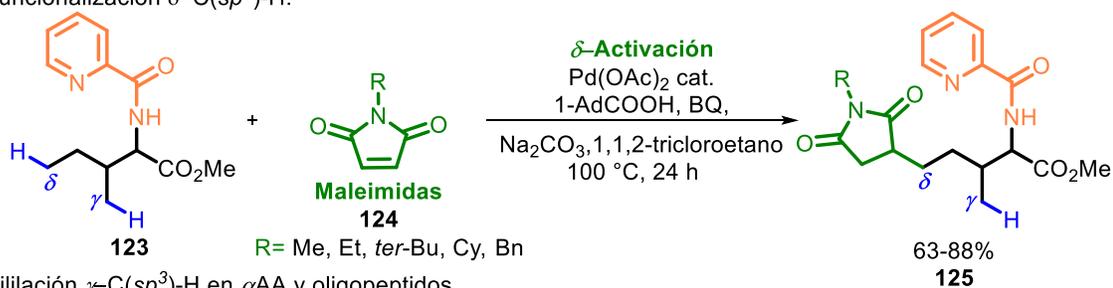
Esquema 20. Síntesis de sistemas complejos empleando la PA como grupo director.

Como se mencionó anteriormente, la picolinamida presenta la posibilidad de mediar activaciones a larga distancia por medio de paladacilos que pueden estar formados por núcleos de 6 miembros, es decir, que se puede realizar una tri-coordinación del paladio en la posición $\delta\text{-C}(sp^3)\text{-H}$ junto con el grupo director. Pese a esta alternativa, la formación de este tipo de intermediarios está desfavorecida cinéticamente con respecto a los paladacilos de 5 miembros cuando se presenta una competencia regioselectiva entre los mismos.

En conexión, Shi y colaboradores desarrollaron una metodología que permite la formación de un paladacilo de 6 miembros y por consiguiente la alquilación de enlaces $\delta\text{-C}(sp^3)\text{-H}$ usando maleimidias y la PA como grupo director. Este proceso se llevó a cabo utilizando como catalizador $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, como ligante y oxidante la benzoquinona (BQ), un aditivo, una base y 1,1,2-tricloroetano como disolvente, obteniendo el producto δ -funcionalizado **125** en buenos a excelentes rendimientos (Esquema 21, **A**).⁷⁶

El mismo autor propuso una variante para la obtención de γ -silyl- α -AAs u oligopéptidos **127** a través del mismo concepto. En este trabajo se argumenta que la presencia de enlaces C-Si pueden tener un efecto positivo tanto en el aumento de la permeabilidad de estos compuestos en la membrana celular, como en su estabilidad proteolítica (Esquema 21, **B**).⁷⁷

A) Funcionalización δ -C(sp^3)-H.

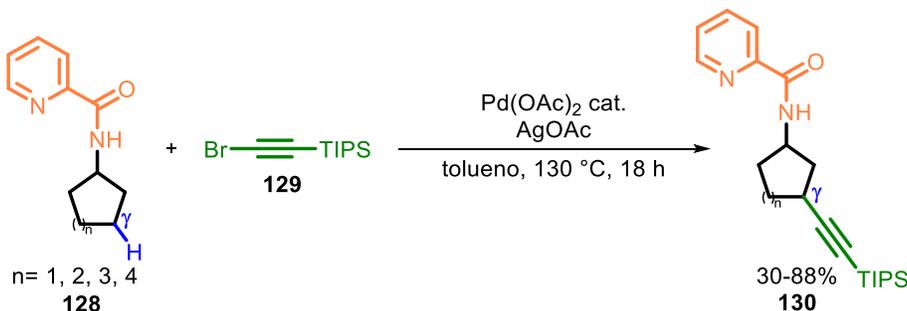


B) Sililación γ -C(sp^3)-H en α AA y oligopeptidos.



Esquema 21. Funcionalización γ - y δ -C(sp^3)-H mediante catálisis de paladio (II) descritas por Shi y colaboradores.

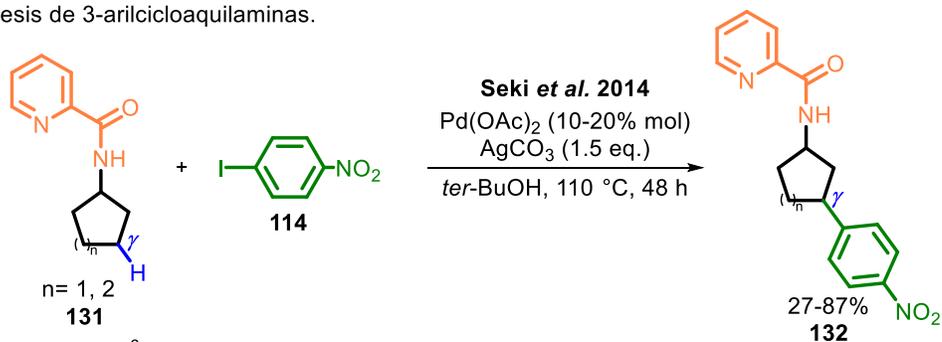
En 2018, Balaraman y colaboradores reportaron un novedoso proceso de alquínilación usando el bromuro de (trisisopropil)etinilo **129** sobre sistemas alifáticos cíclicos que poseían el GD picolinamida **128**. Este trabajo es de alta importancia, ya que los alquinos son un grupo de moléculas que se han empleado en la industria química para la construcción de fármacos y materiales, además de sus múltiples usos en la reacción de Sonogashira (Esquema 22).⁷⁸



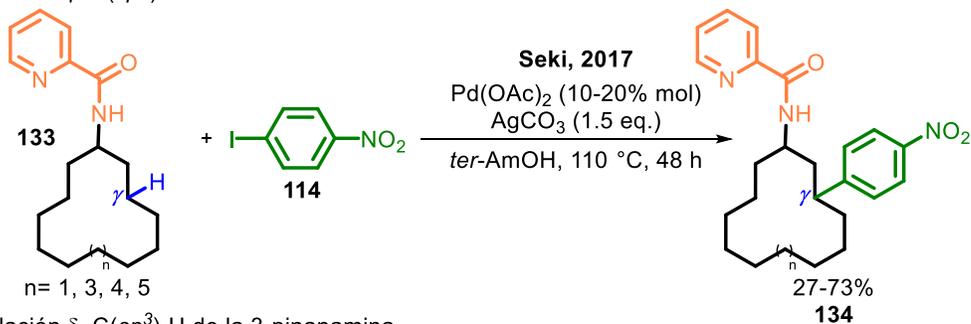
Esquema 22. Alquínilación γ -C(sp^3)-H mediante catálisis de paladio (II) utilizando PA como grupo director.

Otras aplicaciones de gran importancia que se han desarrollado para la PA en distintos grupos de investigación son: la arilación de enlaces γ -C(sp^3)-H en sistemas (macro)cíclicos desde 5 hasta 16 miembros (**132** y **134**) propuestos por Seki *et al.* (Esquema 23, **A-B**).^{79,80}

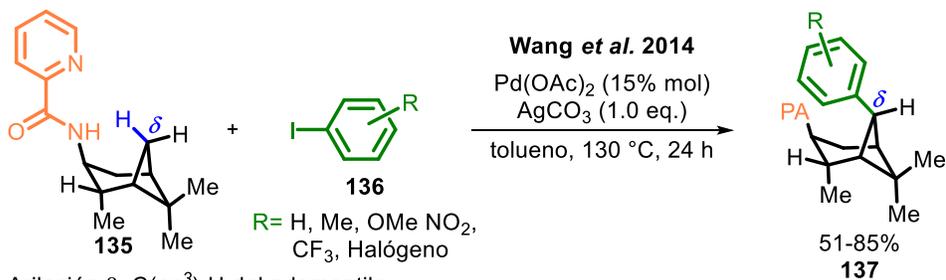
A) Síntesis de 3-arilcicloaquilaminas.



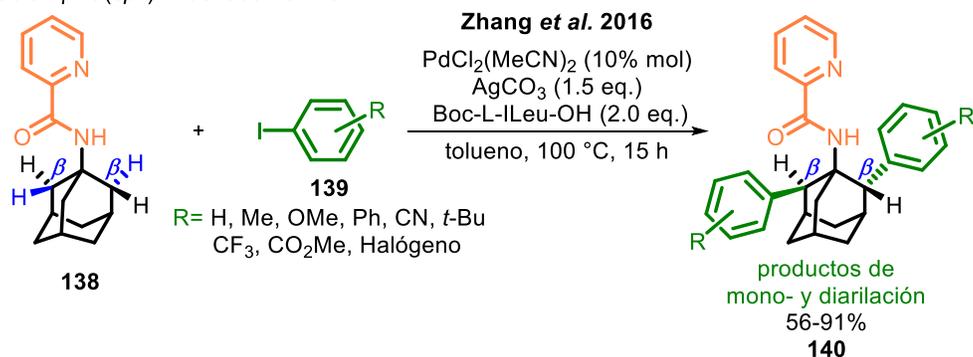
B) Arilación γ -C(sp³)-H de macrociclos.



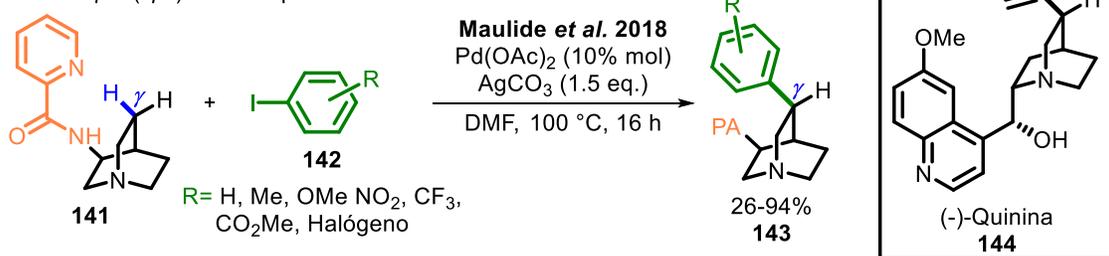
C) Arilación δ -C(sp³)-H de la 3-pinanimina.



D) Arilación β -C(sp³)-H del adamantilo.



E) Arilación γ -C(sp³)-H de la quinuclidina.



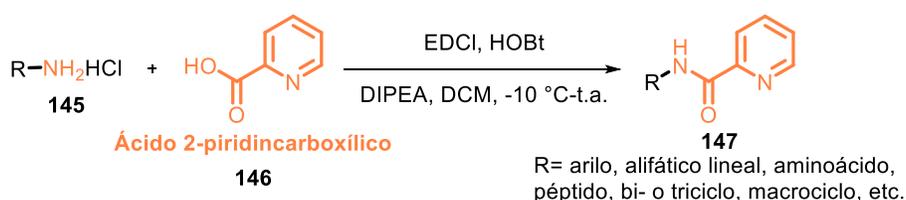
Esquema 23. Activación C(sp³)-H en sistemas alifáticos utilizando la picolinamida como grupo director.

En este contexto, Wang *et al.* (2014) y Zhang *et al.* (2016) reportaron la activación remota de enlaces δ - y β -C(sp^3)-H en sistemas bi- **135** y tricíclicos **138**, los cuales fungen como componentes químicos esenciales en distintos productos naturales con actividad contra la influenza, Alzheimer o diabetes (Esquema 23, **C**, **D**).^{81,82} En 2018, el grupo de Maulide reportó la funcionalización del enlace γ -C(sp^3)-H en derivados de la quinuclidina **141** para la síntesis total de la (-)-quinina **144**, un importante agente con actividad biológica contra cepas resistentes de la malaria (Esquema 23, **E**).⁸³

Con base en los ejemplos anteriores, se puede concluir que el uso de la picolinamida como grupo director para la activación de enlaces C(sp^3)-H se ha convertido en una herramienta muy útil en la construcción de compuestos químicos estructuralmente complejos.

2.12. Formas de introducir la picolinamida a los sustratos de partida.

Desde que Daugulis reportó por primera vez la picolinamida como grupo director en la reacción de activación C-H,⁶⁸ muchos grupos de investigación comenzaron a emplearlo en múltiples reacciones con la finalidad de formar enlaces C-C o C-Het. Sin embargo, la forma de introducción de la picolinamida a las materias de partida se encuentra limitada a la reacción de amidación, que consiste en acoplar una amina primaria presente en el sustrato de interés **145** con el ácido 2-piridincarboxílico **146** o el correspondiente cloruro de ácido. Por consiguiente, el acceso a aminas no comercialmente disponibles requiere de pasos sintéticos adicionales, lo que limita a su vez la exploración del espacio químico y su aplicación en el estudio de nuevos sistemas (Esquema 24).⁸⁴



Esquema 24. Reacción general para la introducción de la picolinamida en el sustrato de interés.

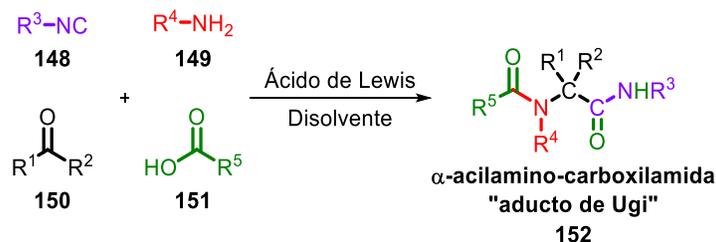
Por lo anterior, es de vital importancia el desarrollo de nuevas metodologías sintéticas que permitan la introducción del grupo director PA en sistemas alifáticos de alta disponibilidad comercial como las cetonas alquílicas, usando por ejemplo, reacciones multicomponente.

A continuación, se abordará de manera breve la definición de reacción multicomponente y la importancia que poseen en la química orgánica actual.

2.13. Reacción multicomponente de Ugi (Ugi-4C).

Las reacciones multicomponente son procesos en donde 3 o más componentes reaccionan en una sola operación, generando un producto conocido comúnmente como “aducto”. Estas reacciones poseen una alta economía atómica, ya que la mayoría de los átomos presentes en los reactivos forman parte del producto final. Además, permite la generación de nuevos enlaces mediante condiciones simples de reacción, reduciendo considerablemente los subproductos no deseados y el gasto energético. Estas características hacen que las reacciones multicomponente (RMC) encajen perfectamente dentro de los preceptos de la “Química Verde”.⁸⁵

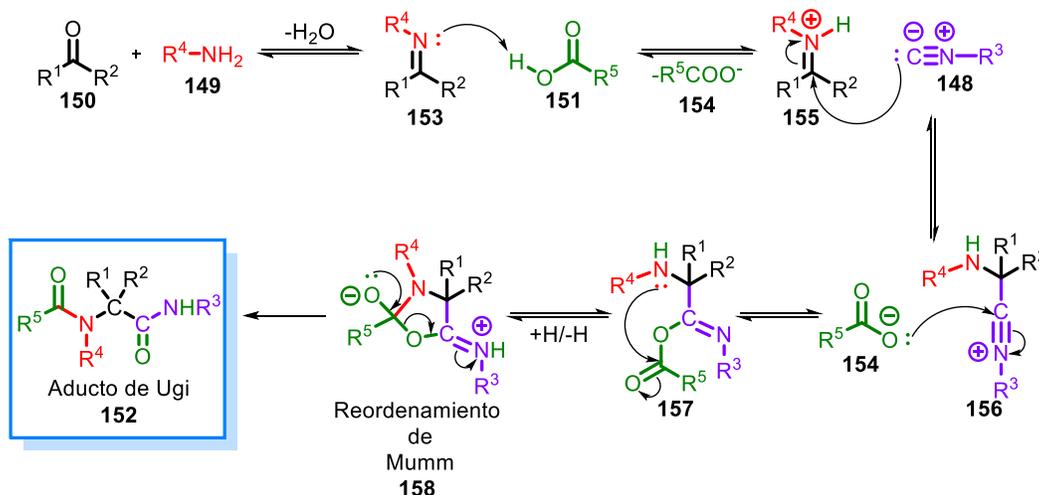
Un ejemplo muy representativo de las RMC que ha sido ampliamente estudiada desde su descubrimiento por Ivar Ugi hace casi 60 años, es la reacción de 4-componentes de Ugi (Esquema 25).^{86,87}



Esquema 25. Reacción de 4 componentes de Ugi.

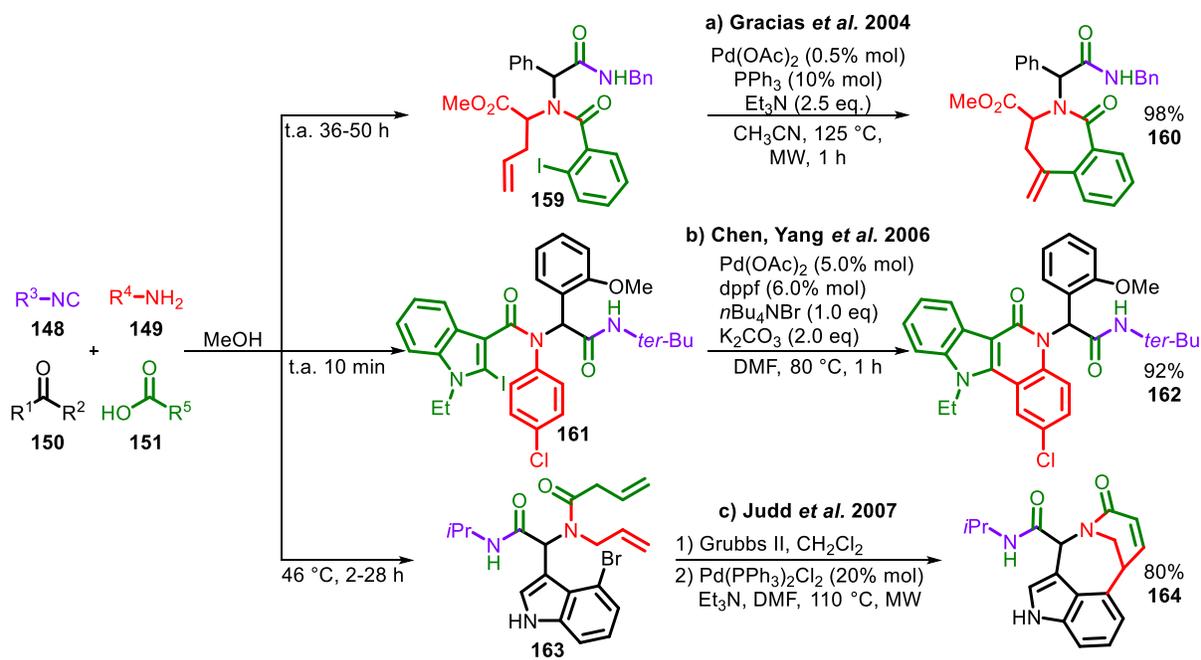
La reacción de Ugi-4C consiste en la condensación entre un isonitrilo **148**, una amina **149**, un aldehído o cetona **150** y un ácido carboxílico **151**, para generar una α -acilamino-carboxilamida **152** o también conocido como “aducto de Ugi”.

Esta reacción procede inicialmente vía la condensación entre un aldehído o cetona **150** y la amina primaria **149**, para generar la correspondiente imina **153**. Esta especie es protonada por el ácido carboxílico **151** hasta la formación del ion iminio correspondiente **155**, el cual sufre un ataque nucleofílico por parte del isonitrilo **148** para generar la especie transiente **156**. A su vez, esta especie sufre un ataque nucleofílico de parte del carboxilato **154**, generando el intermediario **157**, el cual sufre un reordenamiento de Mumm hasta el aducto final **152** (Esquema 26).^{12,87,88}



Esquema 26. Mecanismo probable para la reacción de Ugi-4C.

Cabe destacar que la reacción de Ugi-4C, es una de las reacciones multicomponente más empleadas desde su descubrimiento, debido a la gran versatilidad y eficiencia de la misma para la obtención de moléculas complejas. Sin embargo, su uso en conjunto con la catálisis mediada por paladio no ha sido explorado exhaustivamente con respecto a diversas áreas de la química organometálica o en la química de radicales libres.⁸⁹



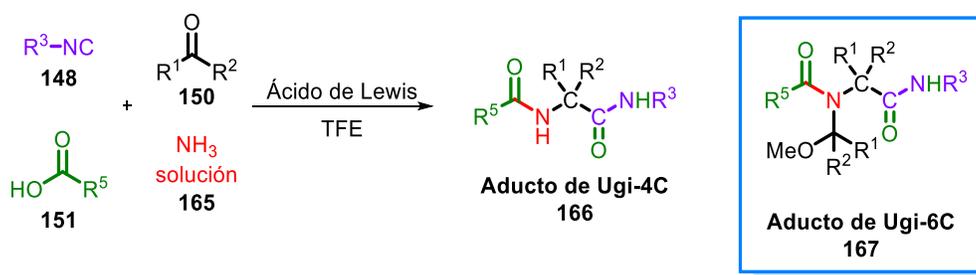
Esquema 27. Aplicación de la catálisis mediada por Pd(II) en aductos de Ugi-4C.

En 2004, Gracías y colaboradores reportaron la ciclación intramolecular del aducto de Ugi-4C **159** por medio de la reacción de Heck para la formación de δ - y ϵ -lactamas (Esquema 27, **A**).⁹⁰

Posteriormente, Yang *et al.* desarrollaron la arilación intramolecular del enlace C(sp²)-H en los aductos de Ugi-4C **161** para la construcción de quinolinas (Esquema 27, **B**).⁹¹ En 2007, Judd *et al.* propusieron la construcción concisa de lactamas bicíclicas a través de una secuencia de reacciones que consiste en aplicar la reacción de metátesis de Grubbs y la reacción de Heck en los aductos de Ugi 4-C **163** (Esquema 27, **C**).⁹²

Dichos reportes se desarrollaron con la finalidad de obtener de manera eficiente y reduciendo las etapas sintéticas, compuestos para su posterior derivación en productos con aplicaciones principalmente medicinales. Sin embargo, aunque la reacción de Ugi-4C es sumamente útil y aplicable, presenta problemas de bajos rendimientos o mezclas de productos cuando se emplea amoníaco **165** en disolventes altamente polares como el MeOH, debido a una serie de posibles reacciones secundarias que se han caracterizado mediante estudios alternos. Se determinó que además del aducto de Ugi **166**, se obtiene frecuentemente un subproducto resultado del acoplamiento de 6 componentes **167** (6-C) cuando se emplea amoníaco en la reacción. Este fenómeno se atribuyó a la alta nucleofilicidad del metanol usado en el proceso. Una solución a este problema radicó en el cambio del disolvente por uno menos nucleofílico como el 2,2,2-trifluoroetanol (TFE), logrando de esta manera la eliminación de dicho compuesto y mejorando el rendimiento del aducto final en relación 1:9 (MeOH/TFE).^{93,94}

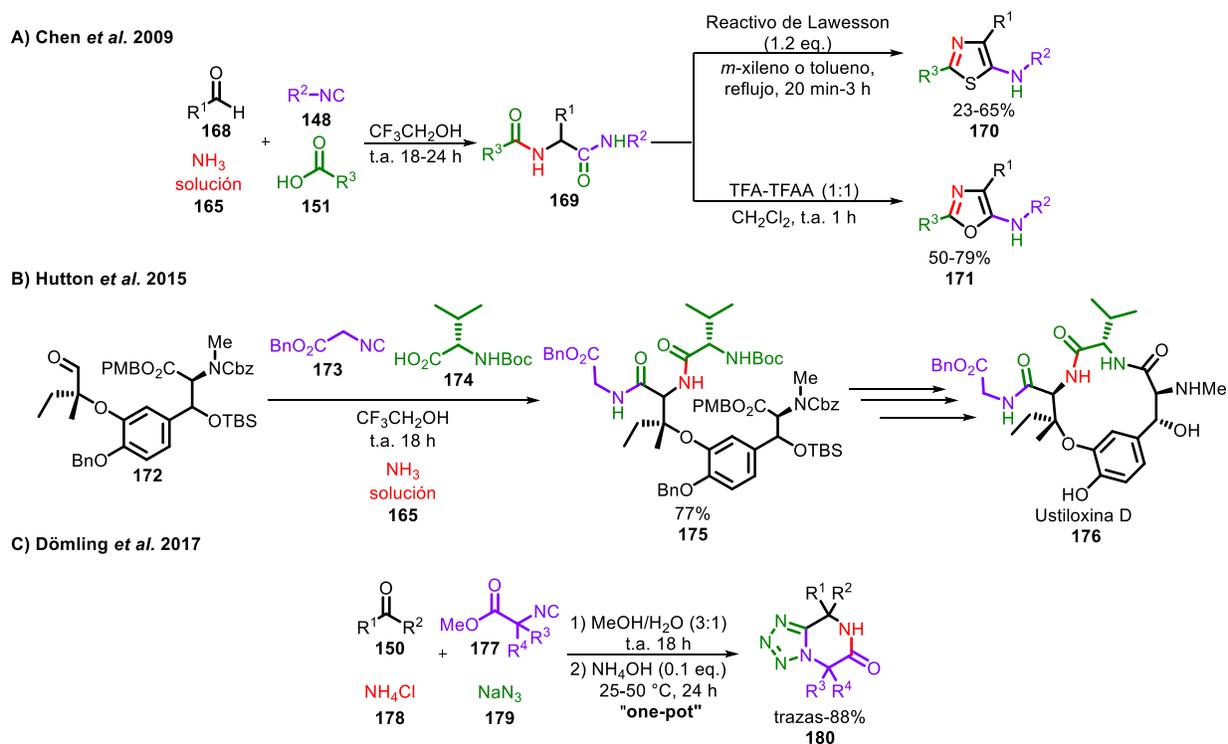
Con base en lo anterior, se logró posteriormente la consolidación de la reacción de 4 componentes Ugi-amoníaco, la cual permite la introducción de amidas de forma simple y versátil a una gran variedad de sistemas carbonílicos (Esquema 28).



Esquema 28. Reacción de 4 componentes de Ugi-amoníaco.

Por ejemplo, en 2009 Chen *et al.* emplearon esta reacción para la síntesis de derivados de 5-aminotiazoles **170** y de oxazoles **171** utilizando el reactivo de Lawesson y una mezcla de ácido trifluoroacético/anhídrido trifluoroacético (TFA/TFAA) (Esquema 29, **A**).⁹⁵ De igual manera, en 2015 Hutton *et al.* reportó la síntesis total del producto natural ustiloxina D **176** (antimicótico) empleando la reacción de Ugi-Amoníaco como paso clave para la introducción de una amida primaria (Esquema 29, **B**).⁹⁶ Recientemente, Dömling *et al.* desarrollaron la síntesis “one-pot” de

70 tetrazolopiperidonas **180** utilizando como plataforma la reacción de Ugi-amoniaco-azida (Esquema 29, C).⁹⁷



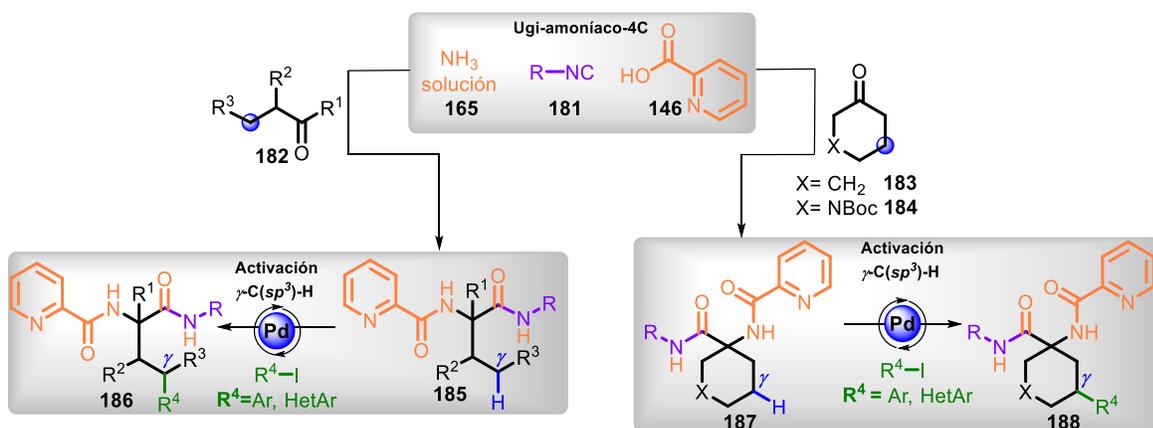
Esquema 29. Distintas aplicaciones de la reacción de 4 componentes de Ugi-Amoniaco.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Como se mencionó anteriormente, las reacciones de acoplamiento cruzado se han convertido en una herramienta fundamental en química orgánica dada su amplia aplicación en la síntesis de moléculas complejas. Derivado de este avance, el descubrimiento de nuevos procesos que permitan la activación de enlaces inertes ha sido de interés en años recientes, como la activación de enlaces $C(sp^3)$ -H asistida por un grupo director (picolinamida) mediante catálisis con Pd(II)/Pd(IV). La elevada versatilidad, eficiencia y regioselectividad para introducir distintos grupos funcionales (alquilo, arilo) en sistemas poco reactivos, ha permitido desarrollar variadas rutas sintéticas para la construcción de moléculas de interés en el área de farmacia, agroquímica y materiales.

Sin embargo, uno de los mayores retos que presenta la funcionalización de enlaces $C(sp^3)$ -H son las limitadas formas en que se puede introducir el grupo director al sistema de interés, por ejemplo, para la introducción de la PA se requiere de disponibilidad de aminas primarias en todos los casos. En este punto, el uso de las reacciones multicomponente para la introducción de diversos grupos directores se hace una estrategia relevante y con amplio potencial.

Con base en lo anterior, se plantea el desarrollo de un nuevo método de introducción de la picolinamida en cetonas cíclicas y alicíclicas, por medio de la reacción Ugi-amoniaco-4C, para posteriormente llevar a cabo la funcionalización del enlace γ - $C(sp^3)$ -H respectivo mediante catálisis con paladio (Esquema 30).



Esquema 30. Planteamiento general para introducción de la picolinamida en distintos sistemas cetónicos.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo General.

Desarrollar un nuevo método de introducción del grupo director picolinamida en cetonas alifáticas y evaluar subsecuentemente el proceso de activación γ -C(sp^3)-H mediante catálisis por Pd(II), lo anterior, empleando la reacción de Ugi-amoníaco-4C como plataforma.

4.2. Objetivos Particulares.

- Estandarizar la introducción del grupo director picolinamida en los aductos de Ugi con ciclohexanona usando la reacción de Ugi-amoníaco-4C.
- Optimizar el proceso de activación γ -C(sp^3)-H mediante catálisis por Pd(II) en el aducto de Ugi modelo y posteriormente, expandir el alcance de la metodología mediante la síntesis de diversos compuestos arilados.
- Explorar los efectos que ocasiona la variación de los componentes en la reacción de Ugi-amoníaco-4C con respecto a la funcionalización γ -C(sp^3)-H, como por ejemplo, la influencia de diversos isonitrilos y grupos directores bidentados.
- Extrapolar la metodología para la funcionalización γ -C(sp^3)-H en otras cetonas alifáticas lineales y en la piperidina.
- Llevar a cabo la remoción del grupo director picolinamida en los sustratos obtenidos
- Llevar a cabo la elucidación estructural de todas las moléculas sintetizadas mediante diferentes técnicas como: Resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, Infrarrojo y difracción de rayos X.

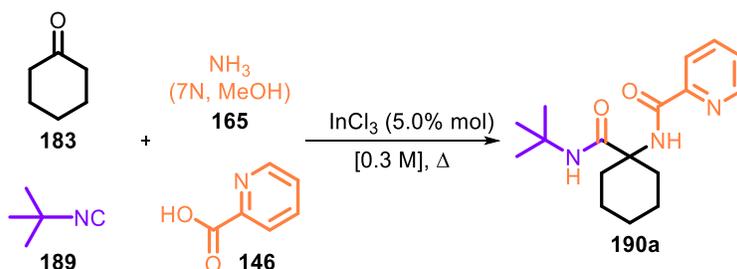
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

A continuación, se describen los resultados obtenidos en la investigación que abordó el desarrollo de un nuevo método de introducción del grupo director picolinamida en cetonas alifáticas cíclicas y acíclicas mediante la reacción de Ugi-amoniaco-4C.

5.1. Síntesis y caracterización del aducto de Ugi modelo 190a.

Inicialmente, se hizo reaccionar cantidades equimolares de la ciclohexanona **183**, *ter*-butil isonitrilo **189**, ácido 2-picolínico **146** y un exceso de amoníaco **165** (7N en MeOH) en 2,2,2-trifluoroetanol, bajo condiciones de calentamiento en microondas [MW, 2 h, 70 °C, InCl₃ (5% mol)], logrando obtener el aducto esperado **190a** con un rendimiento de 45% (Tabla 1, experimento 1).^{98,99}

Tabla 1. Optimización de la reacción de Ugi-Amoniaco-4C.^a



Experimento	Disolvente [0.3 M]	Amoniaco (eq.)	Calentamiento	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Rendimiento 190a (%)
1	TFE	10.2	MW	70	2	45
2	TFE	10.2	MW	80	3	50
3	MeOH	10.2	MW	80	3	45
4	TFE	6.8	MW	80	3	55
5	TFE	6.8	reflujo	74	48	41

^aTodos los experimentos se realizaron a una escala de 1.08 mmol.

Al aumentar la temperatura de reacción a 80 °C y aumentar el tiempo de reacción a tres horas, se observó un leve aumento en el rendimiento del aducto, alcanzando el 50% (Tabla 1, exp. 2). La evaluación de otro disolvente polar como el MeOH, generó resultados negativos, ya que se observó un decaimiento del 5 % con respecto al TFE (Tabla 1, exp. 3).⁹³

La evaluación de la influencia de los equivalentes de amoniaco fue llevada a cabo, encontrando que el uso de 6.8 equivalentes generaba un aumento del rendimiento, alcanzando hasta el 55 % luego de 3 horas de calentamiento en microondas (Tabla 1, exp. 4).

Finalmente, se evaluó el efecto de otros modos de calentamiento, como por ejemplo en baño de aceite. Desafortunadamente, estas condiciones requieren largos tiempos de reacción (48 h), además de posible pérdida de reactivos por evaporación, lo cual, no genera rendimientos superiores al 41% (Tabla 1, exp. 5). Por lo anterior, las condiciones óptimas para la síntesis del aducto de Ugi modelo **190a**, fueron cuando se usó un calentamiento por MW a 80 °C durante 3 horas usando 6.8 equivalentes de amoníaco en TFE (0.3 M) (Tabla 1, exp. 4).

Para confirmar la obtención del aducto de Ugi **190a**, se llevó a cabo su elucidación estructural empleando RMN de ¹H, ¹³C, infrarrojo y espectrometría de masas de alta resolución.

En el espectro de RMN de ¹H, se observó a 1.32 ppm una señal simple que integra para 9 hidrógenos y que corresponde a los 3 metilos del grupo *ter*-butilo **1**. En la región comprendida entre 1.38 y 2.26 ppm, se observaron cuatro señales (3 multipletes y un triple de dobles) que integran para 2, 2, 4 y 2 hidrógenos, respectivamente, y las cuales son atribuibles a los metilenos del ciclohexilo **6-8**. Así mismo, a 7.13 ppm se observó una señal simple ancha que integra para 1 hidrógeno y que fue asignado al *NH* de la *ter*-butil amida **3**, mientras que la señal doble de dobles a 7.46 ppm (1H) se asignó al hidrógeno **14** del anillo de piridina. A 7.87 y 8.19 ppm se observó una señal triple de dobles atribuida al hidrógeno **12** y una doble de triples para el hidrógeno **13** del sistema heteroaromático, respectivamente. En 8.57 ppm se observó un doble de dobles que integra para 1 hidrógeno y que corresponde al **H-15**. Finalmente, en 8.23 ppm se observó una señal simple ancha que integra para 1 hidrógeno y que es atribuible al **H-9** base de nitrógeno del anillo de piridina (Figura 4). Cabe destacar que las asignaciones para los hidrógenos del anillo de piridina fueron realizadas mediante el análisis de las constantes de acoplamiento mostradas en la tabla 2.

Tabla 2. Constantes de acoplamiento teórico y experimental de los hidrógenos del anillo de piridina en **190a**.

Hidrógeno (Desplazamiento químico)	Constante de acoplamiento Teórica (J_{Teo})	Constante de acoplamiento Experimental (J_{Exp})
H-12 (8.19 ppm)	$J_{Teo} = 7.6 \text{ Hz}, 1.6 \text{ Hz}$	$J_{Exp} = 7.8 \text{ Hz}, 1.1 \text{ Hz}$
H-13 (7.87 ppm)	$J_{Teo} = 7.6 \text{ Hz}, 1.9 \text{ Hz}$	$J_{Exp} = 7.7 \text{ Hz}, 1.7 \text{ Hz}$
H-14 (7.46 ppm)	$J_{Teo} = 7.6 \text{ Hz}, 6.0 \text{ Hz}, 1.6 \text{ Hz}$	$J_{Exp} = 7.6 \text{ Hz}, 4.8 \text{ Hz}, 1.2 \text{ Hz}$
H-15 (8.57 ppm)	$J_{Teo} = 6.0 \text{ Hz}, 1.9 \text{ Hz}, 0.9 \text{ Hz}$	$J_{Exp} = 4.7 \text{ Hz}, 1.5 \text{ Hz}, 0.7 \text{ Hz}$

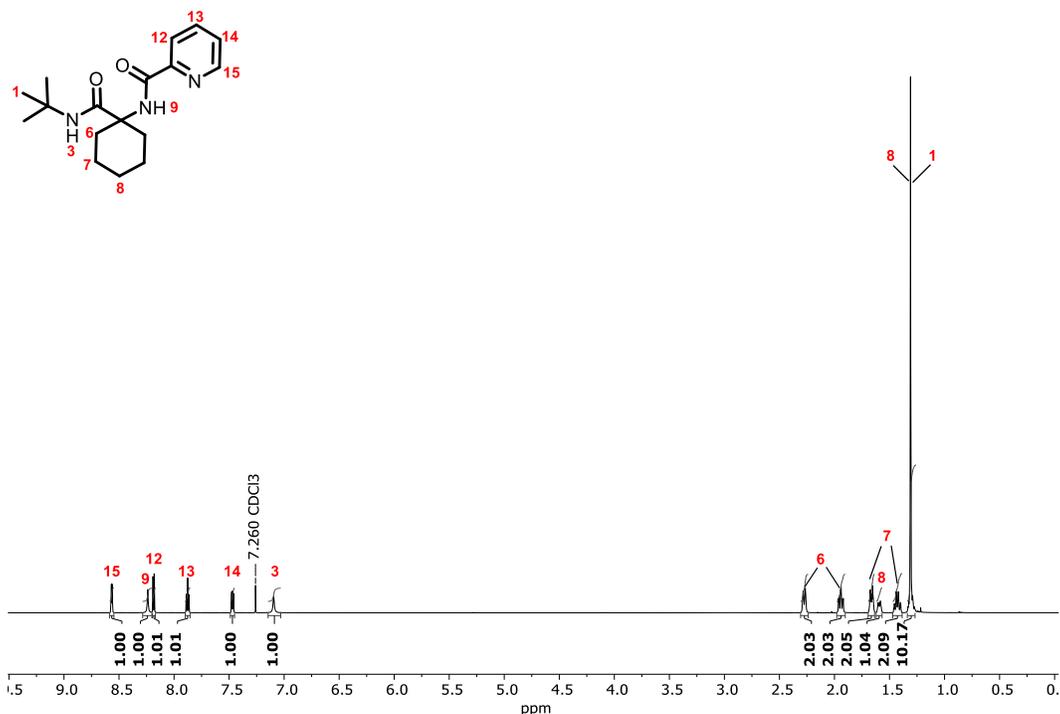


Figura 4. Espectro de RMN de ^1H del aducto de Ugi **190a** (700 MHz, CDCl_3).

En contexto con las asignaciones de los hidrogenos del anillo de piridina, se procedio a confirmarlas por medio del analisis del espectro de dos dimensiones RMN-COSY, el cual muestra el acoplamiento escalar ^1H - ^1H a 3 o 4 enlaces de distancia y su correlación con respecto a la magnitud de la constante de acoplamiento observada en el espectro de RMN ^1H (Figura 5).

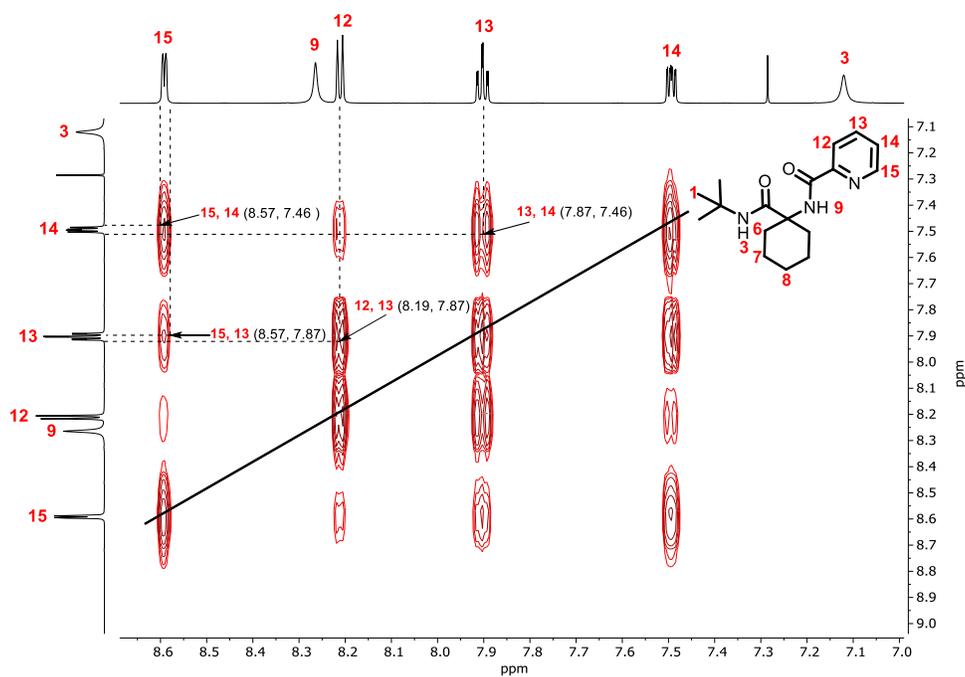


Figura 5. Ampliación del espectro de RMN-COSY del aducto de Ugi **190a** (700 MHz, CDCl_3).

En el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 6) se observó a 21.8, 25.4 y 32.3 ppm las señales correspondientes a los carbonos de los metilenos **7**, **8** y **6** del ciclohexilo respectivamente, mientras que a 61.0 ppm se observó la señal atribuible al carbono cuaternario **5**. Así mismo, a 28.8 y 50.9 ppm se observaron las señales asignadas a los metilos del grupo *ter*-butilo **1** y al carbono cuaternario **2** del mismo grupo, respectivamente. En 149.8 ppm se observó la presencia de una señal que corresponde al carbono cuaternario base de nitrógeno **11**. Finalmente, las señales a 164.2 y 173.4 ppm fueron asignadas a los carbonilos presentes en la molécula **10** y **4**, respectivamente (Figura 6).

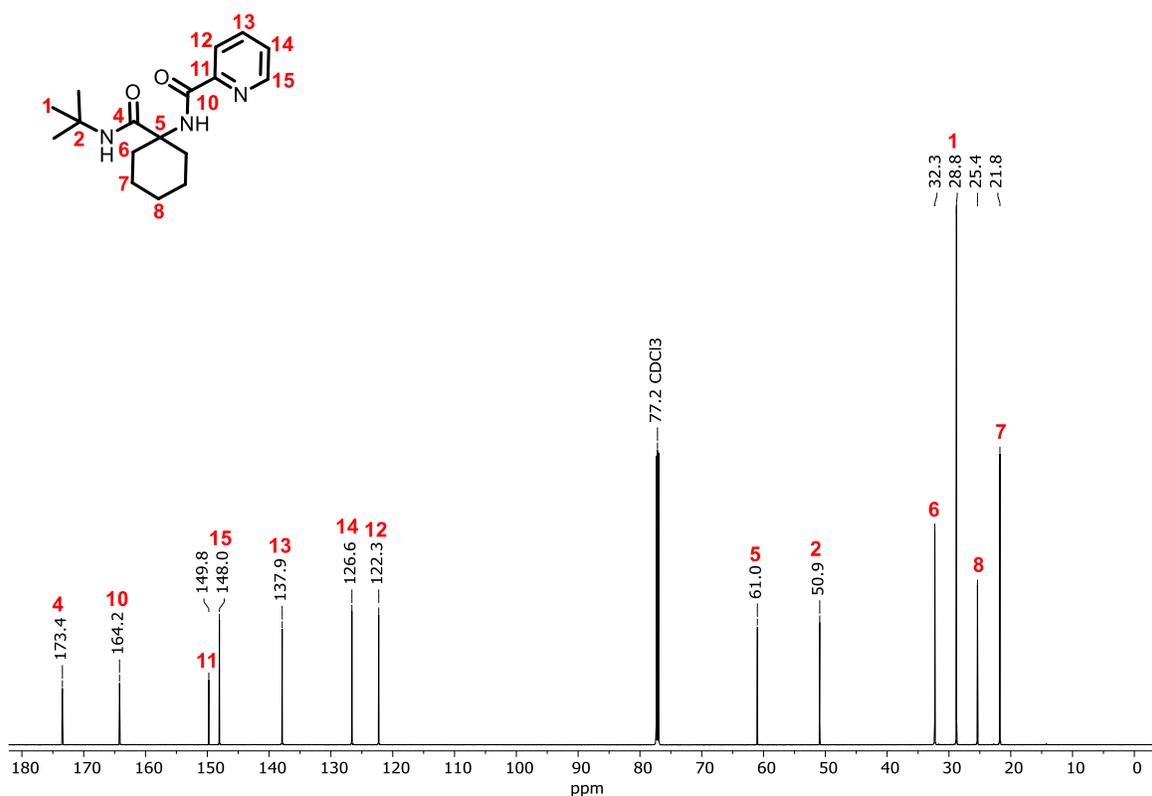


Figura 6. Espectro de RMN de ^{13}C del aducto de Ugi **190a** (176 MHz, CDCl_3).

Mediante el espectro de dos dimensiones RMN-HSQC, el cual muestra el acoplamiento escalar ^1H - ^{13}C a un enlace de distancia, se realizaron las asignaciones de las señales de ^1H y ^{13}C del compuesto **190a**. En la primera ampliación del espectro de HSQC, comprendida entre 17-36 ppm en ^{13}C y entre 1.25-2.35 ppm en ^1H (Figura 7), se observan las coordenadas que contribuyeron a la determinación de las señales correspondientes al grupo ciclohexilo. Para este caso, las señales de los metilenos **6-8** presentan dos correlaciones cada una, por ejemplo, las interacciones entre los hidrógenos y carbonos de los metilenos **6** se encuentran en (1.94 ppm H, 31.3 ppm C) y (2.37 ppm H, 31.3 ppm C), lo cual se debe a la distribución axial-ecuatorial y el

entorno electrónico en el que se encuentran los hidrógenos de los metilenos. Debido a estas características, este tipo de hidrógenos se catalogan como diastereotópicos y por consiguiente las dos señales respectivas para cada uno se acoplan con la misma señal en ^{13}C .

Por otra parte, para los metilos **1** del grupo *ter*-butilo se tiene claramente la relación de las señales en (1.31 ppm H, 28.8 ppm C) (Figura 7)

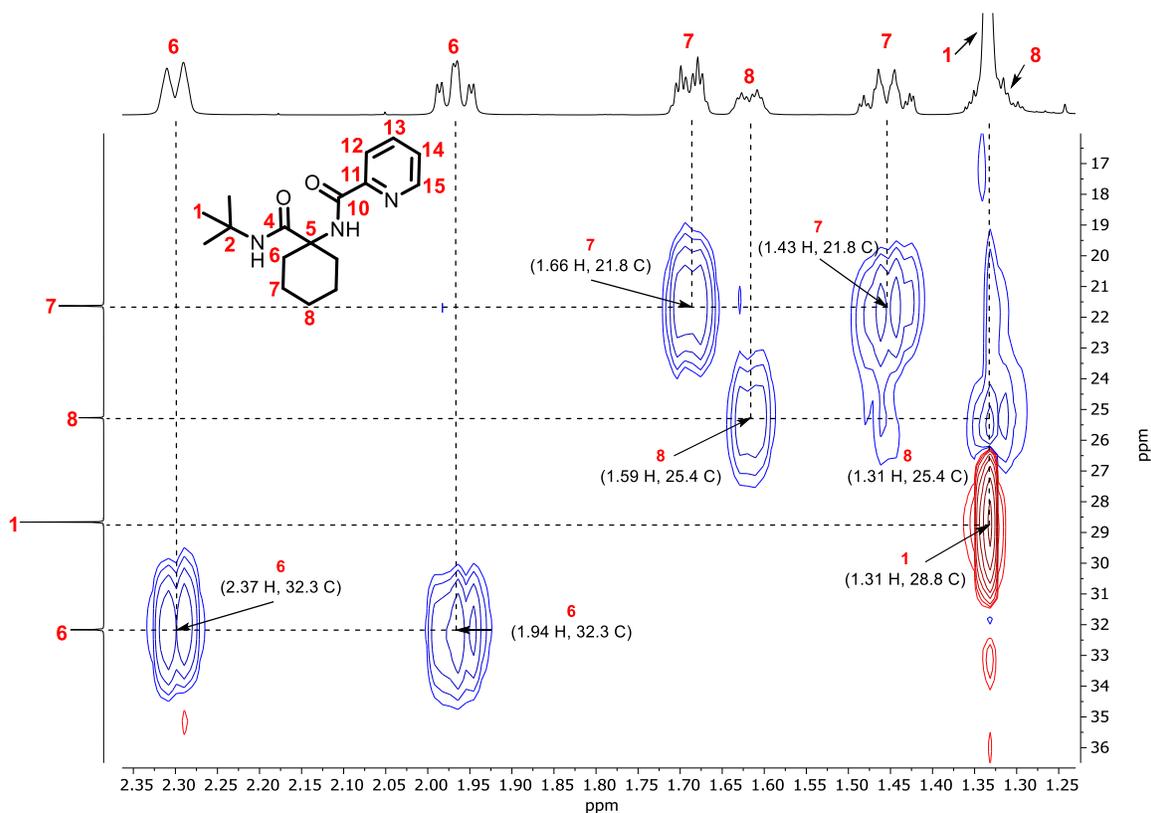


Figura 7. Primera ampliación del espectro de RMN-HSQC del aducto de Ugi **190a**.

En la segunda ampliación del espectro de HSQC, comprendida entre 116-152 ppm en ^{13}C y 7.45-8.65 ppm en ^1H (Figura 8), se determinó las señales correspondientes al anillo de piridina. Por ejemplo, en las coordenadas (8.19 ppm H, 137.9 ppm C) se tiene una correlación del hidrógeno del grupo metino **12**, con su correspondiente carbono sp^2 . Así mismo se les atribuyeron sus respectivas señales a los carbonos **13-15** del sistema heteroaromático en el espectro de RMN ^{13}C (Figura 8).

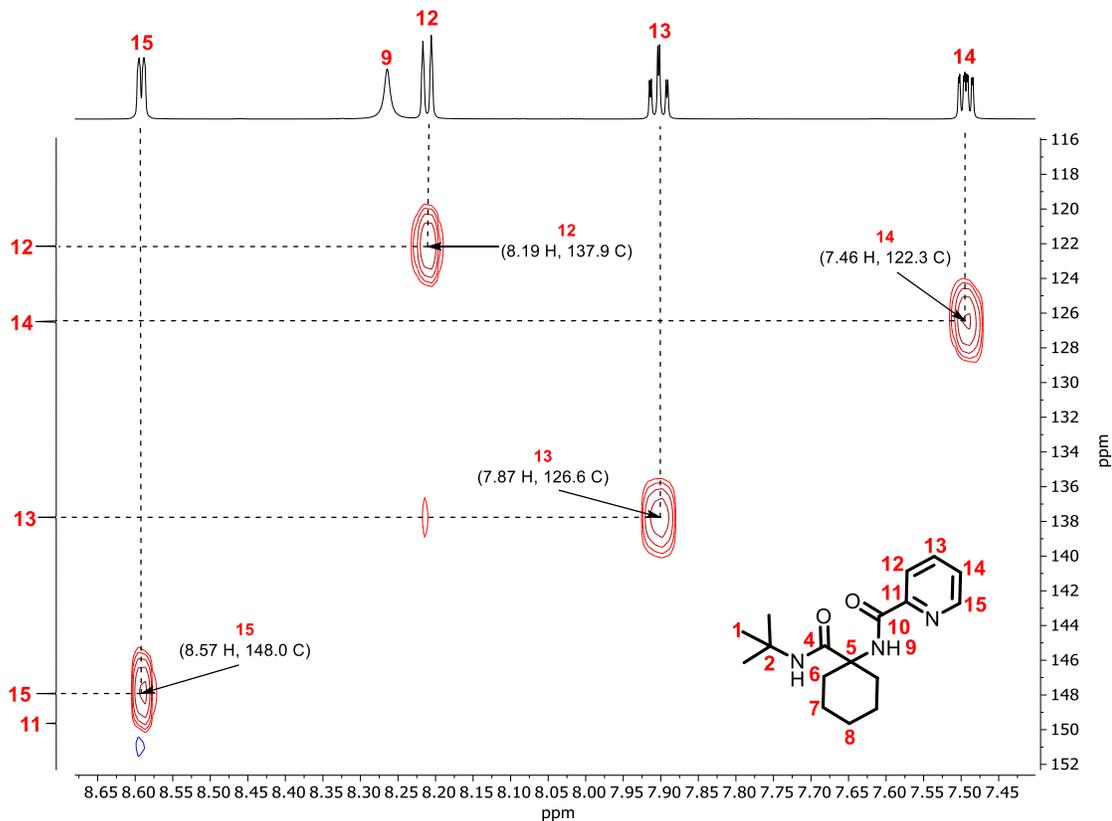


Figura 8. Segunda ampliación del espectro de RMN-HSQC del aducto de Ugi **190a**.

Así mismo, a través del espectro de RMN-HMBC, que muestra el acoplamiento escalar ^1H - ^{13}C a dos o tres enlaces de distancia. Permitió, determinar la correlación de átomos de hidrogeno y carbonos vecinales en el compuesto **190a**, en conjunto con la correcta asignación de las señales de los grupos amidas, carbonos cuaternarios y del carbono *ipso* del anillo de piridina.

Inicialmente se observó que la correlación entre los metilos **1** con el hidrogeno **3** base de nitrógeno en (7.09 ppm H, 28.8 ppm C), confirma que las señales a (7.09 ppm H, 50.9 ppm C) y (7.09 ppm H, 173.4 ppm C) corresponden al carbono cuaternario **2** del *ter*-butilo y al carbonilo **4**, respectivamente. En consecuencia, la señal **5** a 61.0 ppm en ^{13}C se le atribuye al carbono cuaternario del ciclohexilo, que a su vez presenta interacciones con las señales de los metilenos **6-8**. Por ende, la señal a 8.23 ppm en ^1H corresponde al hidrógeno **9** base de nitrógeno, la cual presenta interacciones con las señales **10** y **11**. Sin embargo, la señal **11** tiene una fuerte interacción en (7.46 ppm H, 149.8 ppm C) con el hidrógeno **14** del sistema heteroaromático, determinando que las señales a 164.2 ppm y 148.8 ppm corresponden al carbonilo **10** y al carbono *ipso* **11** del anillo de piridina, respectivamente (Figura 9).

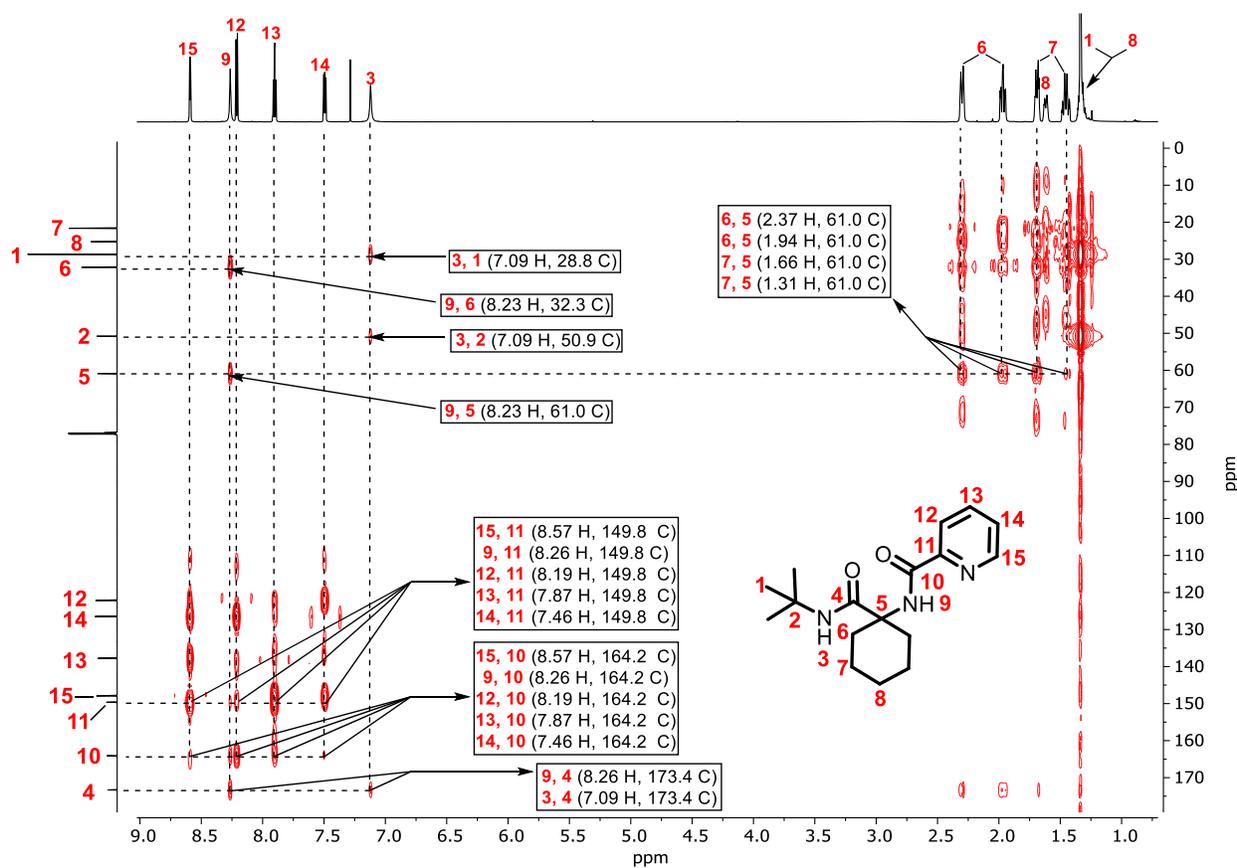


Figura 9. Espectro de RMN-HMBC del aducto de Ugi 190a.

En el espectro de infrarrojo (ATR) (Figura 10), se observaron a 3352 y 3327 cm^{-1} las bandas de estiramiento N-H pertenecientes a las amidas secundarias del compuesto, seguido de las bandas de baja intensidad a 3059 cm^{-1} correspondientes a los sobretonos de las amidas. En la región de 3000 y 2853 cm^{-1} se observaron tres bandas de estiramiento C-H en el sistema alifáticos. Mientras que la banda de alta intensidad a 1661 cm^{-1} , se le atribuyó a los grupos carbonilos contenidos en el aducto de Ugi, seguido de la banda de flexión (σ) N-H a 1515 cm^{-1} . Así mismo, a 1515 cm^{-1} y 754 cm^{-1} se localizan la banda de estiramiento C=C y la banda de mediana intensidad atribuible a la flexión =C-H fuera del plano en el sistema heteroaromático. Finalmente, se observó a 603 cm^{-1} una banda correspondiente a la torsión N-H de los grupos amidas.

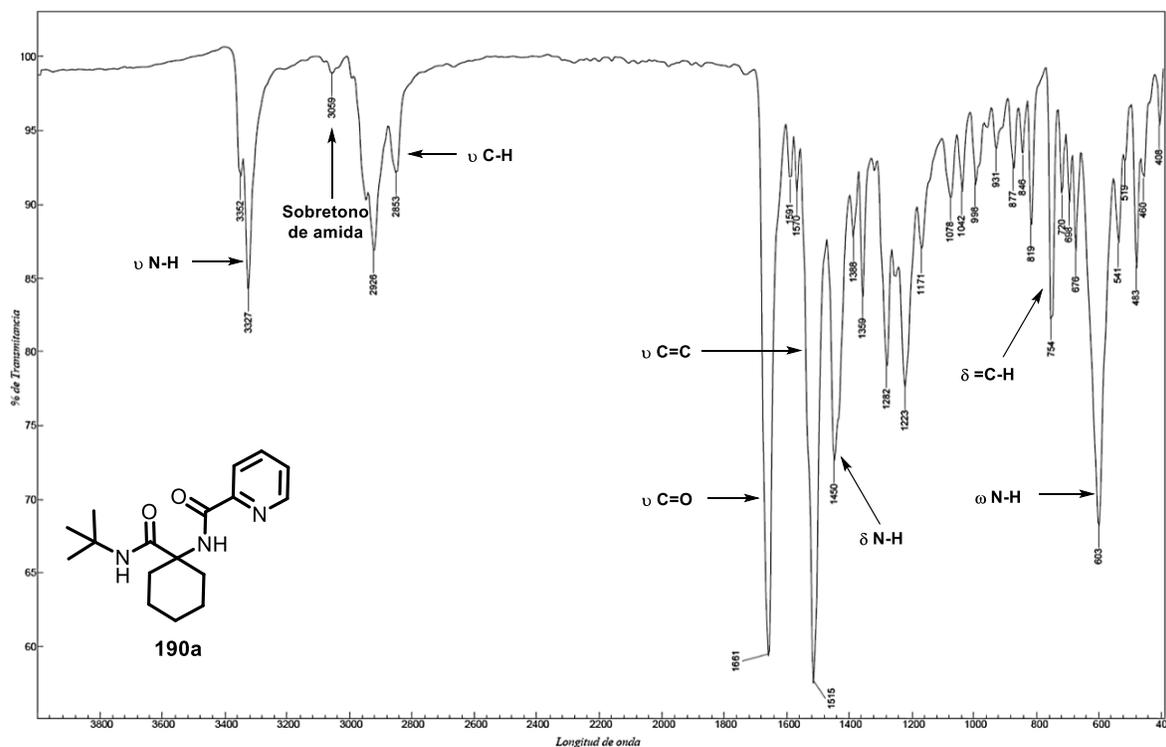
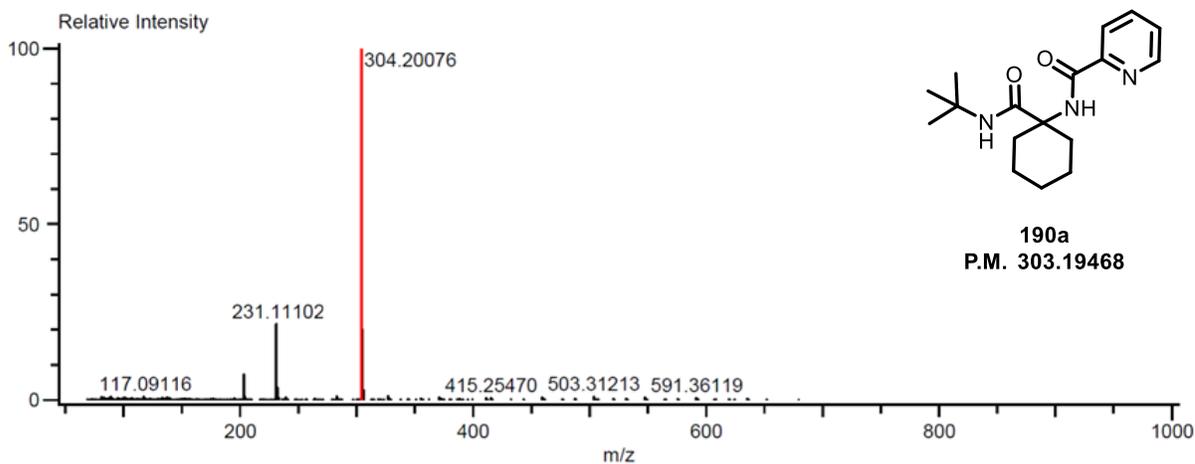


Figura 10. Espectro de infrarrojo del aducto de Ugi **190a** (ATR).

En el espectro de masas de alta resolución (DART⁺, ESI-TOF) se observó un pico con relación m/z a 304.20076, que correlaciona con el ion molecular [M+1] del aducto **190a** y con la fórmula molecular condensada C₁₇H₂₆N₃O₂, Con lo cual se confirmó la obtención del compuesto **190a** (Figura 11).



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula
304.20076	438139.39	304.20250	-1.74	-5.73	¹² C ₁₇ ¹ H ₂₆ ¹⁴ N ₃ ¹⁶ O ₂

Figura 11. Espectrometría de masas de alta resolución del aducto de Ugi **190a** (DART⁺-ESI-TOF).

Mediante difracción de rayos X de monocristal (obtenido por cristalización lenta por difusión en una mezcla CH₂Cl₂-MeOH), se reconfirmo la identidad del aducto de Ugi **190a** (Figura 12). Observando que el grupo director se encuentra en posición axial, por lo que una vez coordinado con el Pd los hidrógenos axiales quedarían cerca del metal para su respectiva activación. Así mismo, el cristal analizado presentó un sistema cristalino hexagonal con grupo espacial P 6(1) y los datos cristalográficos que se muestran en la tabla 3.

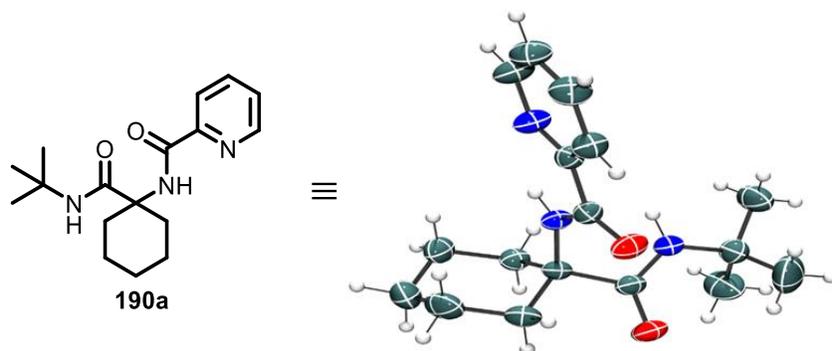


Figura 12. Proyección tipo ORTEP del aducto de Ugi **190a**. Los elipsoides térmicos se dibujaron con una probabilidad del 45% para todos los átomos excepto para los hidrógenos.

Tabla 3. Datos cristalográficos del aducto de Ugi **190a**; Código de identificación CCDC1917411 (Disuelto en: Diclorometano/Metanol).

Datos cristalográficos del aducto de Ugi 190a	
Compuesto	<i>N</i> -(1-(<i>ter</i> -butilcarbamoyl)ciclohexil)picolinamida
Formula química	C ₁₇ H ₂₅ N ₃ O ₂
Masa Molecular	303.40
Temperatura (K)	298
Sistema cristalino, grupo espacial	Hexagonal. P 6(1)
a, b, c (Å)	a = 10.6027(2), b = 10.6027(2), c = 26.4100(5)
Volumen (Å ³)	2571.18(11)
Tipo de radiación	Cu
Z	6
Coefficiente de absorción (mm ⁻¹)	0.623
Tamaño del cristal (mm)	0.378 x 0.216 x 0.196
Difractómetro	Bruker D8 Venture λ -geometry diffractometer 208039-01
Número de reflexiones	Medidas: 30983 Independientes: 3129 Observadas: 2950
R _{int}	0.1279
Número de parametros	202
$\Delta\rho_{\max}$, $\Delta\rho_{\min}$ (e Å ⁻³)	0.166 and -0.170

5.2. Estudios de activación γ -C(sp^3)-H en el aducto de Ugi 190a.

Una vez caracterizado el aducto de Ugi **190a**, se dio inicio al proceso de activación γ -C(sp^3)-H evaluando como punto de partida la catálisis por paladio (II), una sal de plata y yodobenceno, bajo condiciones de calentamiento tradicionales e irradiación con microondas (Tabla 4).

Inicialmente, se evaluó el proceso de arilación usando 20 mol % de Pd(OAc)₂, 2.0 equivalentes de AgOAc, 4.0 equivalentes de yodobenceno en condiciones libres de disolvente, sin embargo, no se observó la formación del producto esperado después de llevar a cabo un calentamiento en baño de aceite durante 24 horas (Tabla 4, exp. 1). El uso del *ter*-AmOH como disolvente y Ag₂CO₃ generó resultados negativos, ya que solo se logró obtener el sistema arilado en 13 % (Tabla 4, exp. 2-3). Afortunadamente, el uso de *ter*-BuOH permitió la obtención del producto arilado esperado **191a** en un 60 % de rendimiento, luego de 18 horas de calentamiento usando 20 mol% de Pd(OAc)₂ y 1.0 equivalente de Ag₂CO₃ (Tabla 4, exp. 4).

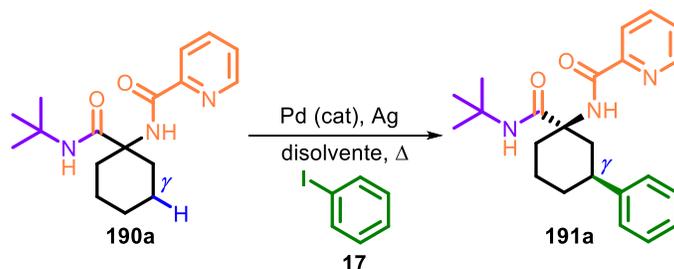
Se evaluó la disminución de la carga del catalizador, obteniendo un ligero aumento en el rendimiento al emplear 10 mol % de Pd(OAc)₂ (Tabla 4, exp. 5). Por otra parte, se encontró que el uso de 1.5 y 3.0 equivalentes de Ag₂CO₃ aumentó significativamente el rendimiento hasta el 84%, sin embargo, al no existir una diferencia significativa entre los experimentos en cuestión, se mantuvo los equivalentes de la sal de plata en 1.5 para las posteriores evaluaciones (Tabla 4, exp. 6-7). El aumento en la cantidad de yodobenceno de 2.0 a 3.0 equivalentes no generó resultados favorables, ya que se observó una disminución del rendimiento del producto arilado **191a** pasando de 85 a 67 %, respectivamente (Tabla 4, exp. 8 y 9). Interesantemente, el uso de una menor carga del catalizador por debajo de 10 mol % generó resultados similares en el rendimiento, alcanzando por ejemplo, 83% del sistema **191a** con 5.0 mol% de Pd(OAc)₂ (Tabla 4, exp. 10-11). La evaluación de AgCO₂CF₃ como alternativa a las sales de plata convencionales, no ofreció resultados positivos en el proceso (Tabla 4, exp. 12).

Una vez analizadas las variaciones cuantitativas en los reactivos utilizados para la reacción de funcionalización en el sustrato **191a**, se comenzó a modificar el medio con el cual se lleva a cabo la reacción como el disolvente y el tipo de calentamiento. Para ello, se evaluó el uso de un disolvente prótico polar no nucleofílico como el HFIP y uno aprótico no polar como el tolueno, sin embargo, no se obtuvieron resultados satisfactorios (Tabla 4, exp. 13-14).¹⁰⁰

Afortunadamente, cuando se evaluó la reacción bajo calentamiento por irradiación con microondas (MW), se observó que la activación puede proceder entre 2 y 4 horas de calentamiento con buenos a excelentes rendimientos (76-85 %) (Tabla 4, entradas 15-17).

Finalmente, se determinó que las condiciones óptimas para la reacción de funcionalización γ -C(sp³)-H en el aducto **190a**, son la que se aplicaron en el experimento 16. Cabe mencionar que dichas condiciones fueron replicadas usando una escala de 1.0026 g del aducto **190a**, logrando obtener 1.0052 g del sistema arilado **191a** (80 %) (Tabla 4).

Tabla 4. Exploración de la activación γ -C(sp³)-H en el aducto de Ugi **191a**.



Experimento	Pd (% mol)	Ag ₂ CO ₃ (eq.)	C ₆ H ₅ -I (eq.)	Disolvente (0.2 M)	Δ (110 °C) ^d	Tiempo (horas)	Rendimiento 191a (%)
1 ^a	20	2.0	4.0	-	BA	24	0
2	20	1.5	2.0	<i>ter</i> -AmOH	BA ^b	48	0
3	20	1.0	1.5	<i>ter</i> -AmOH	BA	18	13
4	20	1.0	1.5	<i>ter</i> -BuOH	BA	18	60
5	10	1.0	1.5	<i>ter</i> -BuOH	BA	18	65
6	10	1.5	1.5	<i>ter</i> -BuOH	BA	18	83
7	10	3.0	1.5	<i>ter</i> -BuOH	BA	18	84
8	10	1.5	2.0	<i>ter</i> -BuOH	BA	18	85
9	10	1.5	3.0	<i>ter</i> -BuOH	BA	18	67
10	7	1.5	1.5	<i>ter</i> -BuOH	BA	18	81
11	5	1.5	1.5	<i>ter</i> -BuOH	BA	18	83
12 ^c	5	1.5	1.5	<i>ter</i> -BuOH	BA	18	8
13	5	1.5	1.5	HFIP	BA	18	0
14	10	1.5	1.5	Tolueno	BA	18	13
15	5	1.5	1.5	<i>ter</i> -BuOH	MW	2	76
16^e	5	1.5	1.5	<i>ter</i>-BuOH	MW	3	85
17	5	1.5	1.5	<i>ter</i> -BuOH	MW	4	85

Condiciones de reacción: Una solución del aducto de Ugi **190a** (0.1 mmol), yodobenceno **17**, Pd(OAc)₂, y Ag₂CO₃ en disolución (0.2 M), fue calentada en un baño de aceite (BA) o bajo irradiación con microondas (MW) durante el tiempo (h) y temperatura (°C) indicada. ^aAgOAc (2.0 eq.), 140 °C, ^b120 °C, ^cAgCO₂CF₃ (1.5 eq.). ^dSe realizó en sistemas cerrado. ^eEscala de 1.026 g (80% de rendimiento). BA = Baño de aceite, MW = Microondas, HFIP = 1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-propanol.

Para confirmar la obtención del compuesto γ -arilado **191a**, se llevó a cabo su elucidación estructural empleando RMN de ^1H , ^{13}C , infrarrojo y espectrometría de masas de alta resolución.

En el espectro de RMN de ^1H (Figura 13) se observó una señal simple a 1.37 ppm correspondiente a los metilos de grupo *ter*-butilo **1**. Mientras que los multipletes que se encuentran entre 1.46 y 1.94 ppm con integración para 3 hidrógenos cada una, se asignaron a los metilenos **6**, **7**, **8**. Así mismo, a 2.94 ppm se localizó un multiplete asignado al metileno **10** y el multiplete a 3.03 ppm se le atribuyó al metino **9** del ciclohexilo.

A campo bajo, se observó un grupo de multipletes entre 7.14 y 7.32 ppm que integran para 5-H y son atribuibles a los hidrógenos del grupo arilo **19-21**. En 7.41 y 7.83 ppm se observó una señal doble de dobles de dobles y una triple de dobles, asignadas a los hidrógenos **16** y **15** del anillo de piridina, respectivamente. De igual manera, en 8.13 y 8.50 ppm se observaron las señales correspondientes los hidrógenos **14** y **17** del mismo sistema, respectivamente. Finalmente, se evidenció la presencia de dos señales anchas a 7.65 y 8.17 ppm, atribuibles a los NH de tipo amida **3** y **11** (Figura 13).

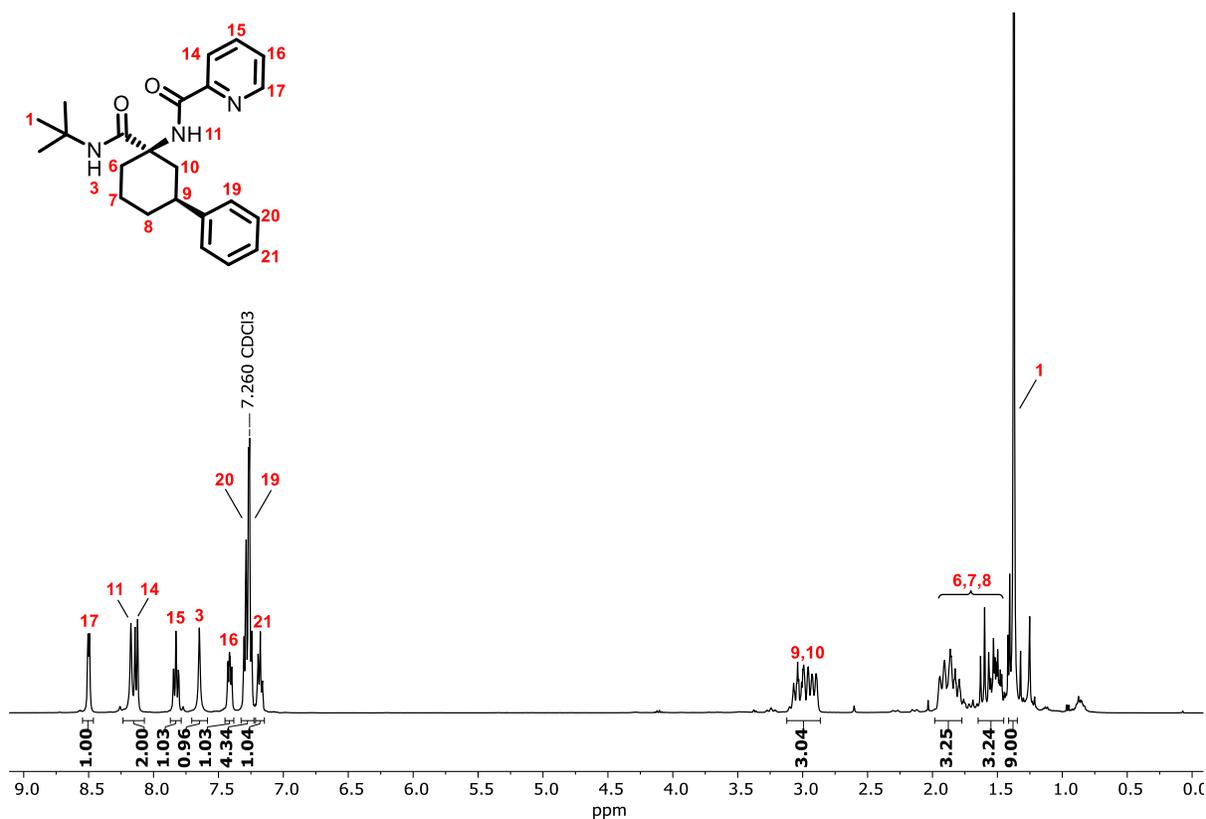


Figura 13. Espectro de RMN ^1H de la γ -aril-ciclohexilamida **191a** (400 MHz, CDCl₃).

En el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 14), se observó a 28.9 y 51.0 ppm dos señales pertenecientes a los carbonos del grupo *ter*-butilo **1** y **2**. De igual manera, en 23.0, 32.9, 34.7 y 40.3 ppm se evidenció las señales atribuibles a los metilenos **7**, **6**, **8** y **10** del ciclohexilo, mientras que a 42.6 y 61.1 ppm, se observó las señales correspondientes al metino **5** y el carbono cuaternario **9**, respectivamente. A campo bajo, se observó a 122.0, 126.5, 137.6, 148.1 y 149.8 ppm la presencia las señales atribuidas a los carbonos **14**, **16**, **15**, **17** y **13** en el anillo de piridina, respectivamente. Así mismo, a 126.3, 127.0, 128.5 y 146.3 ppm se observaron las señales correspondientes al grupo arilo **18-21**. Finalmente, a 164.1 y 171.3 ppm se observó las señales atribuibles a los carbonilos presentes en el compuesto **191a** (Figura 14).

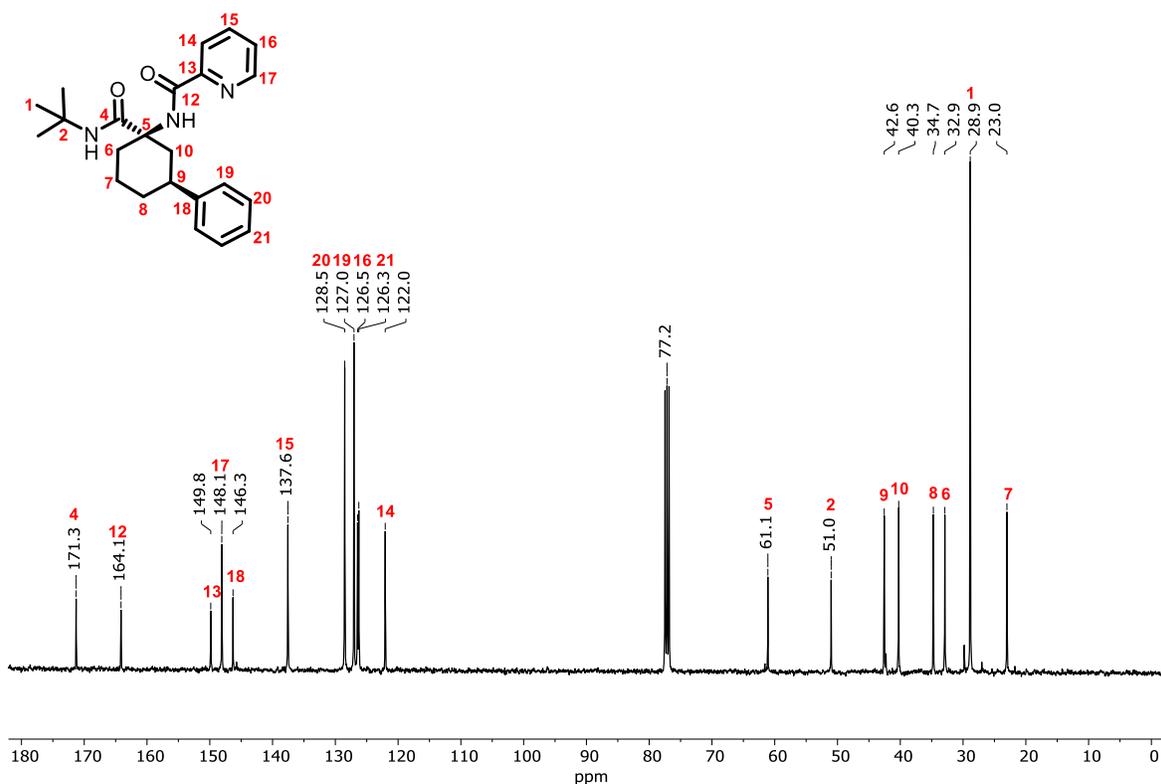


Figura 14. Espectro de RMN ^{13}C de la γ -aril-ciclohexilamida **191a** (100 MHz, CDCl_3).

En el espectro de infrarrojo (ATR) (Figura 15), se observó una banda ancha de estiramiento N-H a 3325 cm^{-1} perteneciente a las amidas secundarias del compuesto **191a**, así como la presencia de bandas de baja intensidad entre 3100 y 3029 cm^{-1} correspondientes a los sobretonos de los grupos amidas. En la región comprendida entre 2990 y 2852 cm^{-1} , se observó dos bandas atribuibles a procesos de estiramiento C-H del sistema alifático. En 1673 cm^{-1} se observó una banda de alta intensidad atribuida a los grupos carbonilos contenidos en el sistema γ -aril-ciclohexilo, seguido de la banda de estiramiento C=C a 1516 cm^{-1} y la banda de flexión (δ) N-H a 1452 cm^{-1} . Así mismo, a 752 y 700 cm^{-1} se observaron dos bandas de alta intensidad

correspondientes a la flexión C-H fuera del plano en los sistemas (hetero)aromáticos. Finalmente, a 645 y 621 cm^{-1} se observaron dos bandas de torsión N-H de los grupos amidas (Figura 15).

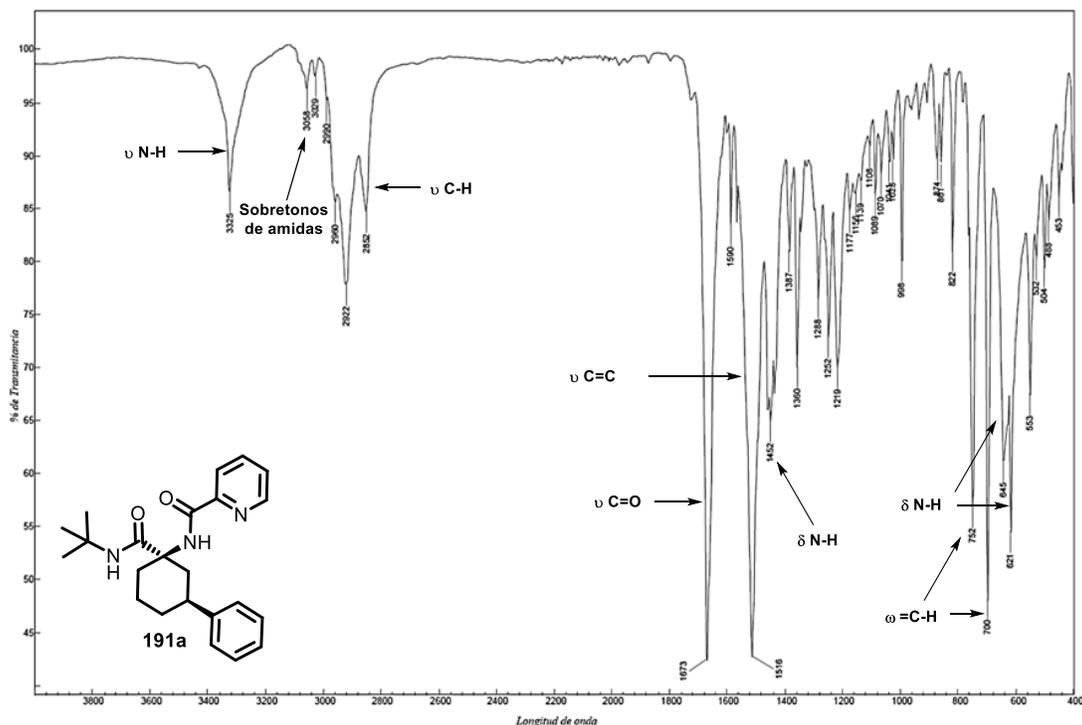


Figura 15. Espectro de Infrarrojo de la γ -aril-ciclohexilamida **191a** (ATR).

En el espectro de masas de alta resolución (DART⁺, ESI-TOF), se observó la presencia de un pico con relación m/z de 380.23200, lo cual correlaciona con el ion molecular $[M+1]$ del compuesto y la fórmula molecular condensada $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_2$. Lo anterior, confirma la obtención del compuesto **191a** (Figura 16).

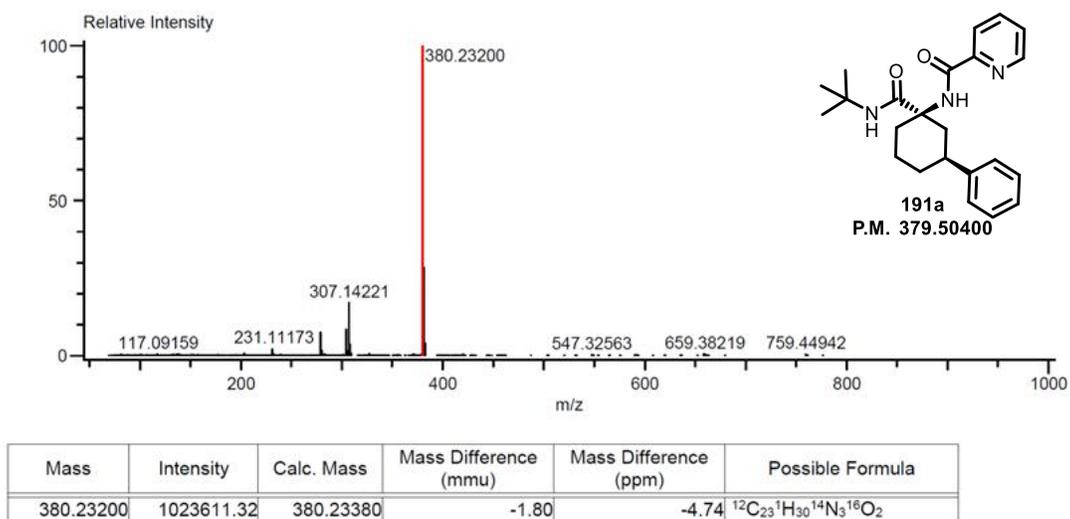
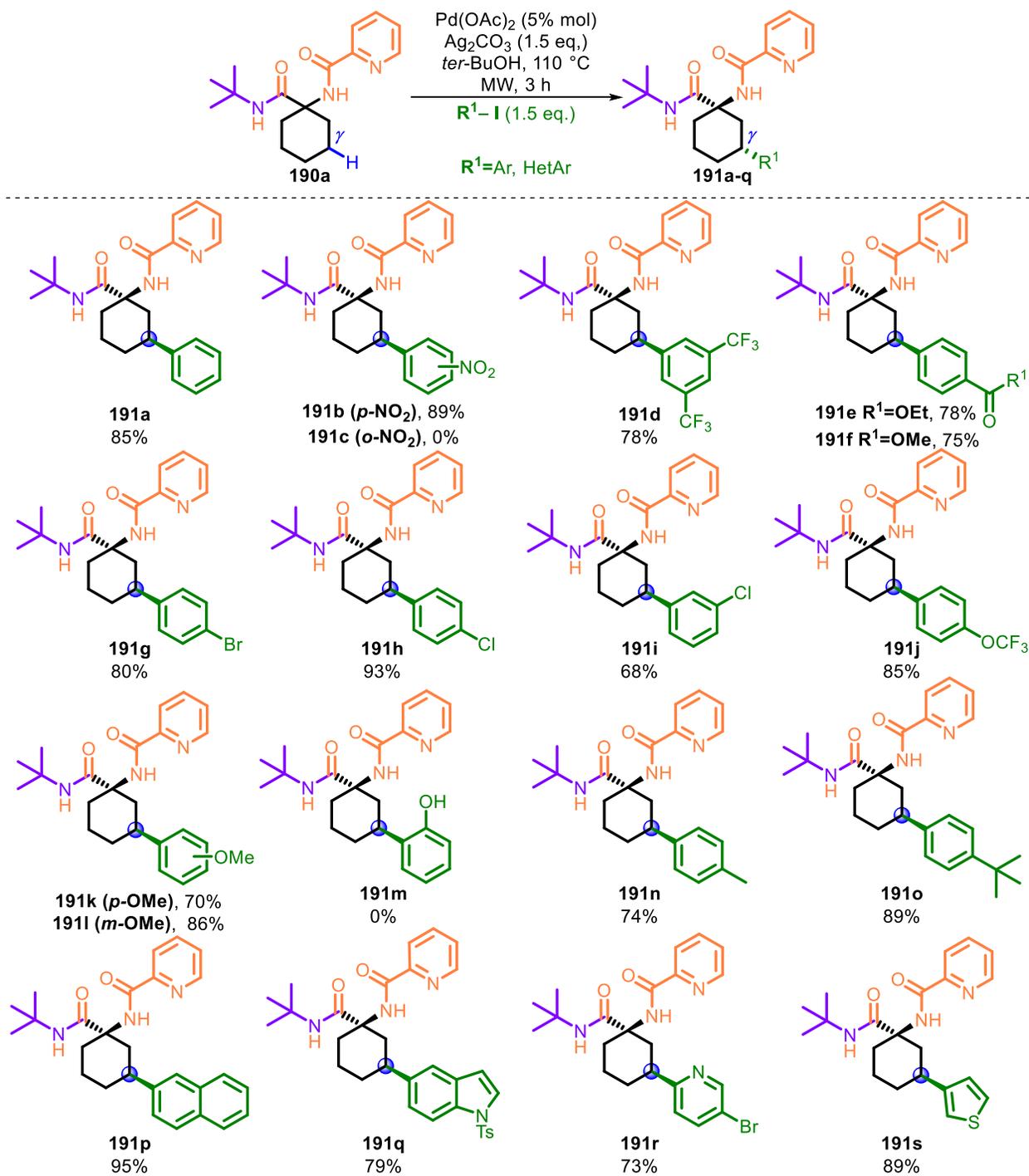


Figura 16. Espectrometría de masas de alta resolución de la γ -aril-ciclohexilamida **191a** (DART⁺-ESI-TOF).

Una vez establecidas las condiciones para llevar a cabo la funcionalización del aducto de Ugi modelo **190a** y caracterizado el respectivo producto **191a**, se llevó a cabo la evaluación del alcance de la metodología mediante la introducción de diferentes yoduros de (Hetero)arilos en el aducto de Ugi principal (Tabla 5).

Tabla 5. Alcance de la metodología: Síntesis de diversos γ -aril-ciclohexilamidas **191a-s**.



Inicialmente, se evaluó el uso de diferentes yoduros de arilo con grupos fuertemente electro-atractores, como el *p*-NO₂, *o*-NO₂, y el 3,5-bisCF₃, los cuales generaron los productos **191b** y **191d** en buenos rendimientos (78-89 %). Al emplear yoduros de arilo con grupos electro-atractores moderados como el *p*-CO₂Et, *p*-CO₂Me, *p*-Br, *p*-Cl y *o*-Cl, se obtuvieron resultados consistentes en la funcionalización γ -C(*sp*³)-H con rendimientos que van del 68 al 93% (**191e-i**).

La introducción de yoduros de arilos que presentan grupos electro-donadores como el *p*-OCF₃, *p*-OMe, *o*-OMe, *o*-OH, *p*-CH₃ y *p*-C(CH₃)₃, generó buenos resultados de los productos γ -arilados **191j-o**, alcanzando rendimientos del 89%. Sin embargo, se observó una completa inhibición de la reacción, cuando el sustituyente se encontraba en la posición *orto* (**191c, m**), debido a probables factores estéricos o probablemente por la coordinación con el Pd. Un factor importante en la evaluación, fue la sencilla introducción de arilos poliaromáticos a partir del 2-yodonaftaleno y de yoduros heteroaromáticos como el 1-tosil-5-yodoindol, 5-bromo-2-yodopiridina, 3-yodotiofeno en el ciclohexano, permitiendo el aislamiento de los productos esperados **191p-s** entre buenos y excelentes rendimientos (73-95%) (Tabla 5).

Con base en lo anterior, se logró la síntesis de 17 diferentes γ -aril-ciclohexilamidas (**191a-s**) con rendimientos de buenos a excelentes (68-95%). Por lo tanto, se logró desarrollar un método de activación γ -C(*sp*³)-H bajo condiciones suaves de reacción y que son aplicables para la introducción de diferentes sistemas aromáticos al ciclohexano de manera regioselectiva y diastereoselectiva de manera *cis* con respecto al grupo director, debido al intermediario formado de Pd(IV) durante el ciclo catalítico.⁵¹ En este punto, no se observó en ningún caso el proceso de γ , γ -diarilación.

Se logró la obtención de cristales del compuesto **191b**, por cristalización lenta por difusión en una mezcla CH₂Cl₂-MeOH, con la calidad necesaria para difracción de rayos X, con la cual, se confirmó de manera inequívoca la identidad de la molécula, así como la presencia de enlaces de hidrogeno (N-H...O) entre el N-H de la picolinamida (N átomo donador) y el átomo de oxígeno de carbonilo en la *ter*-butil amida (O átomo aceptor). Esto, con una distancia de enlace H...O de 2.114 Å y un ángulo (N-H-O) de 153°, lo cual indica una reducción en el ángulo axial-ecuatorial de 109.19° con respecto a los 111.20° del aducto de Ugi **190a** (Figura 17). Así mismo, se observó que el grupo arilo presenta una conformación relativa *cis* con respecto al grupo director, demostrando de esta manera que la reacción es diastereoselectiva. Además, se logró determinar que el cristal presenta un sistema monoclinico con grupo espacial P 21/n en conjunto con los datos cristalográficos que se presentan en la tabla 6.

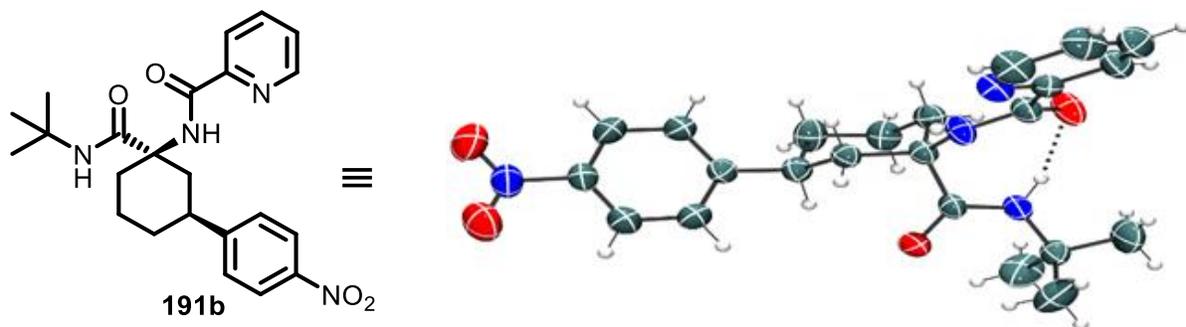


Figura 17. Proyección tipo ORTEP del aducto de Ugi **191b**. Los elipsoides térmicos se dibujaron con una probabilidad del 40% para todos los átomos excepto para los hidrógenos.

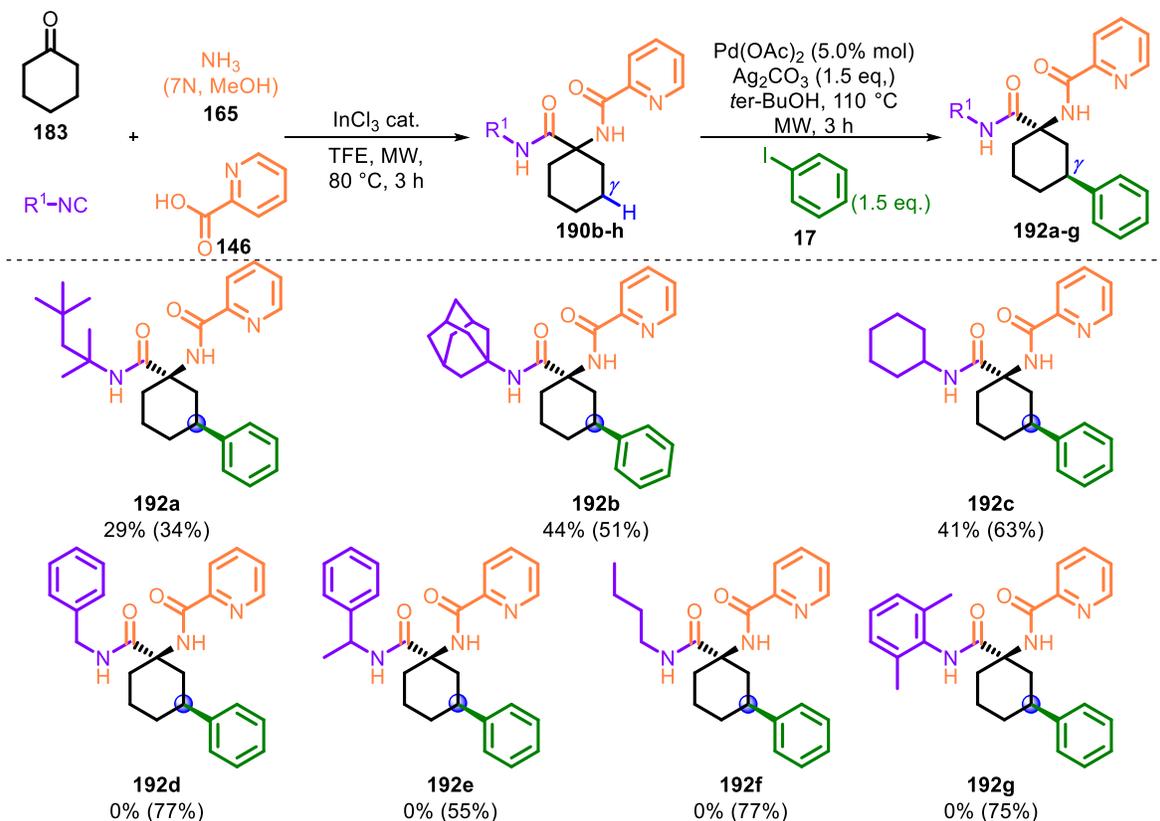
Tabla 6. Datos cristalográficos del aducto de Ugi **191b**. Código de identificación CCDC1917412 (Disuelto en: Diclorometano/Metanol).

Datos cristalográficos del aducto de Ugi 191b	
Compuesto	<i>N</i> -1-(<i>ter</i> -butilcarbamoil)-3-(4-nitrofenil)ciclohexil)-picolinamida
Formula química	C ₂₃ H ₂₈ N ₄ O ₄
Masa Molecular	424.29
Temperatura (K)	298
Sistema cristalino, grupo espacial	Monoclínico. P21/n
a, b, c (Å)	a = 10.286(3), b = 16.253(6), c = 13.955(5)
Volumen (Å ³)	2296.7(14)
Tipo de radiación	Cu
Z	4
Coefficiente de absorción (mm ⁻¹)	0.696
Tamaño del cristal (mm)	0.391 x 0.184 x 0.042
Difractómetro	Bruker D8 Venture \k-geometry diffractometer 208039-01
Número de reflexiones	Medidas: 15369 Independientes: 4180 Observadas: 2048
R _{int}	0.0786
Número de parámetros	289
Δρ _{max} , Δρ _{min} (e Å ⁻³)	0.225 and -0.146

5.3. Influencia de la introducción de diversos isonitrilos en el aducto de Ugi sobre la activación γ -C(sp³)-H.

Se investigó la influencia que podría tener sobre el proceso de activación C-H la introducción de diversos isonitrilos alifáticos y aromáticos en el aducto de Ugi-amoniaco-4C, en especial el efecto estérico asociado a estos grupos (Tabla 7).

Tabla 7. Activación C-H en aductos de Ugi-amoniaco-4C **190b-h** derivados de diversos isonitrilos.



Nota: En paréntesis se muestra el rendimiento del aducto de Ugi correspondiente.

Inicialmente, se evaluó el proceso de activación sobre aductos de Ugi-amoniaco-4C (**190b-d**) sintetizados a partir de isonitrilos alifáticos como el 1,1,3,3-tetrametil, 1-adamantil y ciclohexil isonitrilo, observando la formación de los productos arilados esperados (**192a-c**), aunque con una clara disminución en el rendimiento (29-41%) (Tabla 7). Desafortunadamente, cuando se emplearon aductos de Ugi derivados de isonitrilos alifáticos lineales como el *n*-butil, bencil, α -metilbencil y aromáticos como el 2,6-dimetilfenil isonitrilo (**190e-h**), se observó una completa supresión de la reacción de activación. Este comportamiento puede ser atribuido a factores estéricos conformacionales y a posibles efectos inductivos del grupo amida en el aducto de Ugi (Tabla 7).

Se realizó una comparación de los espectros de RMN de ^1H de los aductos de Ugi-amoniaco-4C (**190a-h**) en CDCl_3 , logrando observar una relación entre el desplazamiento químico de la señal ancha correspondiente al *NH* de la amida (proveniente del grupo isonitrilo) con el avance o supresión de la reacción de activación C-H (Figura 19). De esta manera, cuando se presenta un desplazamiento químico del *NH* de la amida menor a 7.26 ppm (CDCl_3 como referencia), la reacción procede (**190a-c**). En contraste, cuando el *NH* de amida presenta un desplazamiento químico mayor a 7.26 ppm, la reacción no procede (**190e-h**).

Por lo tanto, se puede proponer que el desplazamiento químico de dicho protón puede ser un indicador para determinar, si el grupo amida se encuentra inactivo para participar en una posible interacción con la especie de Pd. Lo anterior, se puede comparar con el trabajo realizado por Wenjun Lu *et al.* en 2018, donde demostraron la capacidad de las amidas alifáticas para llevar a cabo una activación $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ por medio de la posible formación de un intermediario de 5 miembros con el paladio coordinado por medio del oxígeno del grupo amida y estabilizado por el efecto Thorpe-Ingold, por lo cual, es necesario realizar estudios cinético-teóricos, para la determinación de la influencia del sistema amida, además de qué átomo (N, O) interacciona con el Pd durante el proceso de activación $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ en los aductos de Ugi obtenidos (Figura 18).¹⁰¹

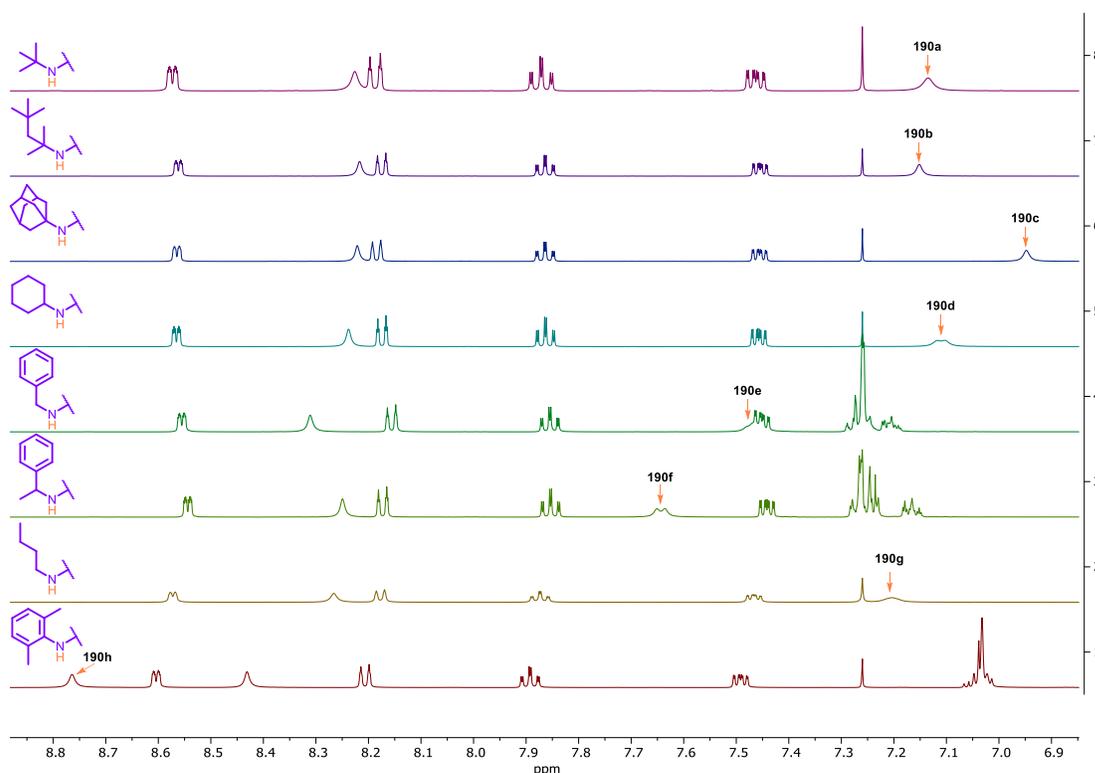


Figura 18. Comparación de los espectros de RMN de ^1H entre los aductos de Ugi **190a-h** (CDCl_3).

De igual manera, los efectos estéricos son un factor clave para que dicha activación proceda. Por ejemplo, cuando se usó el aducto de Ugi derivado del *n*-butil isonitrilo (**190g**), la reacción no funcionó (Tabla 7). Por consiguiente, se puede plantear que la falta de demanda estérica en la amida causa una evidente inestabilidad en el intermediario bicíclico formado por el grupo director PA, ocasionando una completa supresión de la reacción, debido a los posibles arreglos conformacionales que podría optar el ciclohexilo (Figura 19). Donde la conformación **A** permite que se lleve a cabo el efecto agostico entre el enlace C-H y el Pd, con la formación del intermediario bicíclico de la PA con el paladio (II) por lo tanto el proceso de activación procedería en contraste cuando se optan las conformaciones **B** y **C** (Figura 19)

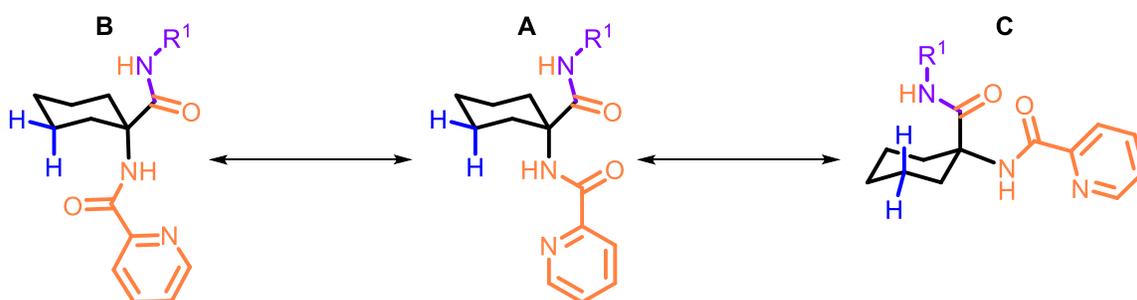
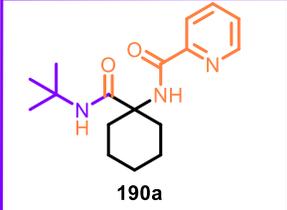
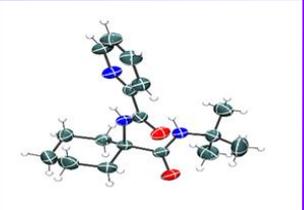
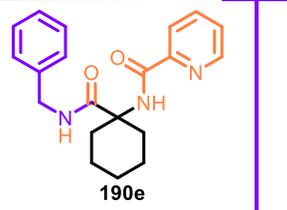
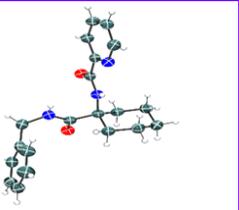
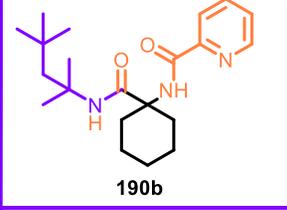
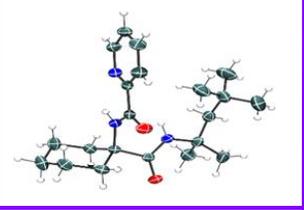
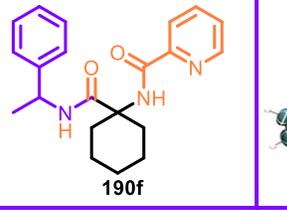
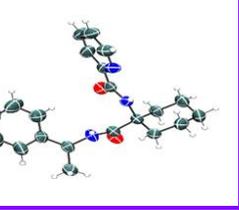
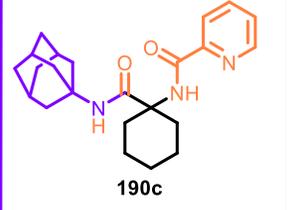
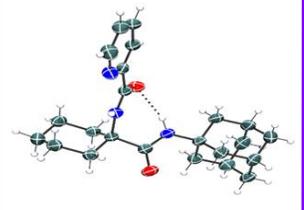
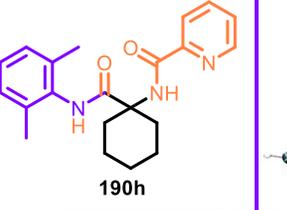
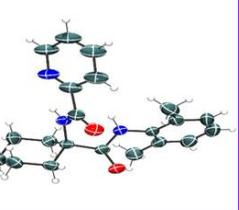
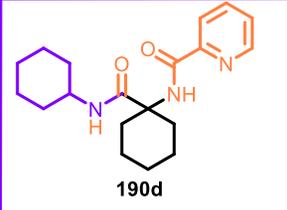
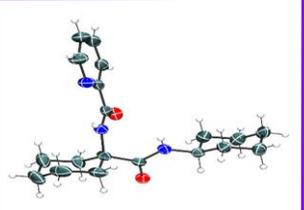


Figura 19. Estados conformacionales de los aductos de Ugi.

Por ello, se llevó a cabo un análisis entre los dos sustituyentes unidos al ciclohexilo en la difracción de rayos X obtenidas para los aductos de Ugi **190a-d, f-h** (Tabla 8). Logrando observar que la inhibición de la reacción se puede atribuir al efecto Thorpe-Ingold, el cual promovería la conformación **A** y **C** en los casos **190a-d** debido a que el volumen de los grupos *ter*-butilo, tetrametilbutilo, 1-adamantilo y ciclohexilo, permitirían su estabilización, justificando los bajos rendimientos de los productos arilados **192a-c**. Lo anterior permitiría explicar parte de la supresión del proceso de activación cuando se presentan grupos como el *n*-butil, bencil, α -metilbencil o el 2,6-dimetilfenil (**190f-h**), los cuales, al no ser voluminosos, se genera una mayor libertad de movimiento en el sistema permitiendo que se lleguen a optar las conformaciones **B** y **C** (Tabla 8).¹⁰²⁻¹⁰⁴

Tabla 8. Difracción de rayos X de los aductos de Ugi **190a-d, f-h**.

Aducto de Ugi	Difracción de Rayos X	Aducto de Ugi	Difracción de Rayos X
 190a		 190e	
 190b		 190f	
 190c		 190h	
 190d			

Por consiguiente, se puede afirmar que existen dos efectos relevantes en la reacción de activación a partir de este tipo de aductos, los cuales son el efecto estérico Thorpe-Ingold y el efecto inductivo procedentes del grupo amida en cuestión.

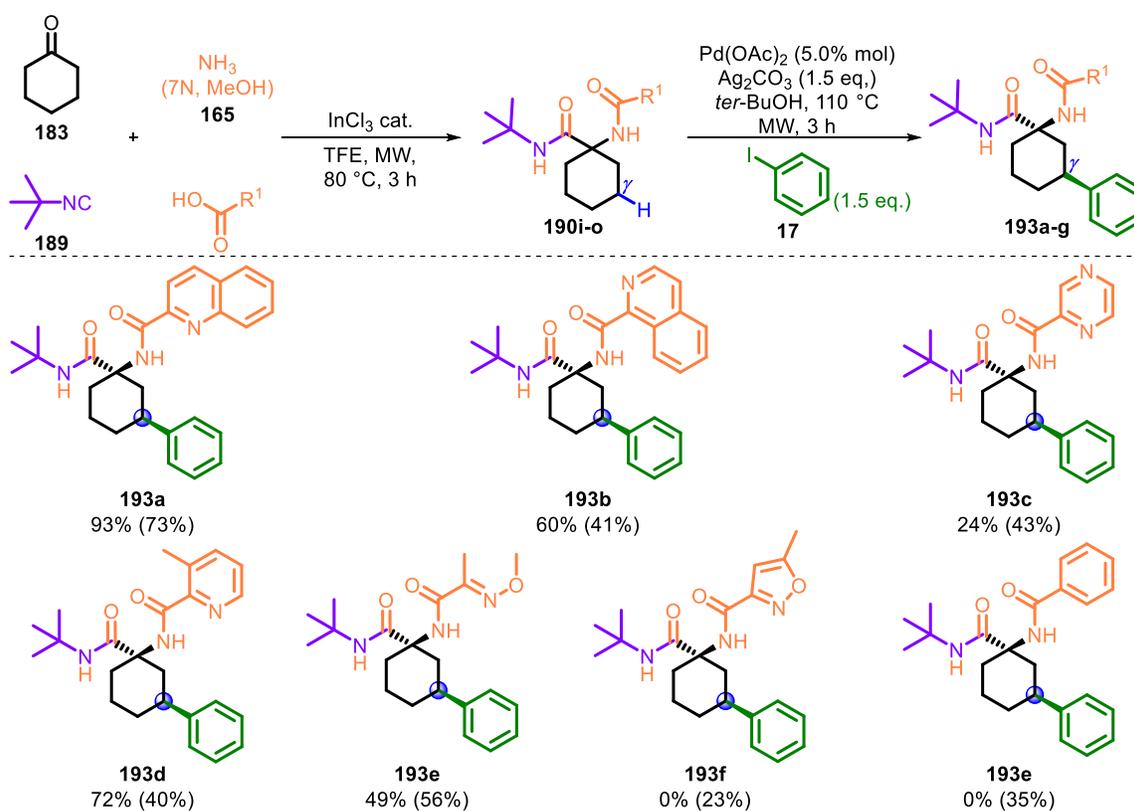
5.4. Estudio de la introducción de diversos grupos directores en la ciclohexanona usando la reacción Ugi-Amoníaco-4C y su evaluación en la activación γ -C(sp^3)-H.

Debido a la importancia del método desarrollado para la introducción de la PA en cetonas alifáticas mediante la reacción de Ugi-Amoníaco-4C, se decidió abordar la posibilidad de sintetizar aductos de Ugi con otros grupos directores anclados al ácido carboxílico y su posterior evaluación en el proceso de activación (Tabla 9). Se determinó que la arilación en el aducto de Ugi **190i** obtenido partir del ácido 2-quinolincarboxílico presentó la mejor conversión (93%), con respecto al uso del ácido picolínico (85%) usado anteriormente, así como para los correspondientes derivados de la 1-isoquinolina **193b** (60%), 2-pirazina **193c** (24%) y 3-metil-2-piridina **193d** (72%). Este comportamiento puede ser atribuido a las diferentes propiedades σ -

donador, π -aceptor, además de posibles efectos por la basicidad que presentan los sistemas heteroaromático al coordinarse con el Pd(II) durante el ciclo catalítico.

Por otra parte, el uso del grupo director 2-(metoxiimino)propanamida (MIA) en el aducto de Ugi **190m**, proporcionó de manera satisfactoria el correspondiente producto arilado **193e** (49%).¹⁰⁵ Este grupo director desarrollado por Ma y colaboradores, se caracteriza por su robustez, economía y fácil remoción. En contraste, cuando se utilizó el ácido 5-metilisoxazol-3-carboxílico (MICA) como GD, no se observó el producto de arilación **193f**.¹⁰⁶ Con el objetivo de determinar la importancia de la presencia del GD en el aducto de Ugi, se sintetizó el aducto **190o** derivado del ácido benzoico ($R^1=Ph$) y se evaluó en el proceso de activación. Como era esperado, la reacción no procede en ausencia del sistema bidentado, reafirmando la necesidad del mismo en la reacción (Tabla 9). Por lo anterior, el método desarrollado permite la introducción de diversos grupos directores a la ciclohexanona anclados a ácidos carboxílicos en sólo una etapa de reacción. Este novedoso proceso representa el primer ejemplo de introducción/activación de cetonas cíclicas empleando una reacción multicomponente a base de isonitrilo y el grupo director PA (Tabla 9).

Tabla 9. Activación C-H en aductos de Ugi **190i-o** con diversos grupos directores.



Nota: En paréntesis se muestra el rendimiento del aducto de Ugi correspondiente.

5.5. Proceso de activación γ -C(sp³)-H en distintos aductos de Ugi-Amoníaco-4C sintetizados a partir de cetonas lineales.

En las últimas décadas, se ha incrementado los estudios de funcionalización de α -aminoácidos (α -AA) de manera selectiva, ya que son un grupo importante de moléculas con destacada versatilidad para la química y biología. En este campo, la activación de enlaces C(sp³)-H de cadenas laterales de α -AA se ha convertido en una estrategia notoria, ya que permite la transformación de estos compuestos mediante rutas directas y con una alta economía atómica. Sin embargo, uno de los mayores retos que presenta dicha estrategia, es la baja reactividad de los enlaces C(sp³)-H y la dificultad de controlar la regioselectividad, sin embargo, el uso de grupos directores bidentados han servido como plataforma fundamental para mejorar dichos procesos. La funcionalización de α -AA puede tener un alto impacto en dichos sistemas como por ejemplo, en la mejora de la lipofilia, la biodisponibilidad oral y la estabilidad metabólica, como ha demostrado recientemente el grupo de investigación de Gong Chen.⁶⁹

Es por ello, que se planteó la introducción del grupo director PA en cetonas alicíclicas y la posterior síntesis de diversas γ -aril-C ^{α} -alquil del tipo homo-fenilalaninas vía la activación γ -C(sp³)-H. Dichos amino ácidos no proteínogénicos se encuentran presentes en diversas moléculas con propiedades biológicas como enalapril **194** (antihipertensivo) y carfilzomib **195** (anticancerígeno) (Figura 20).¹⁰⁷

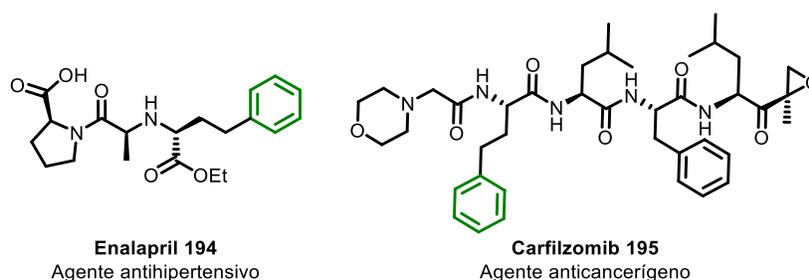
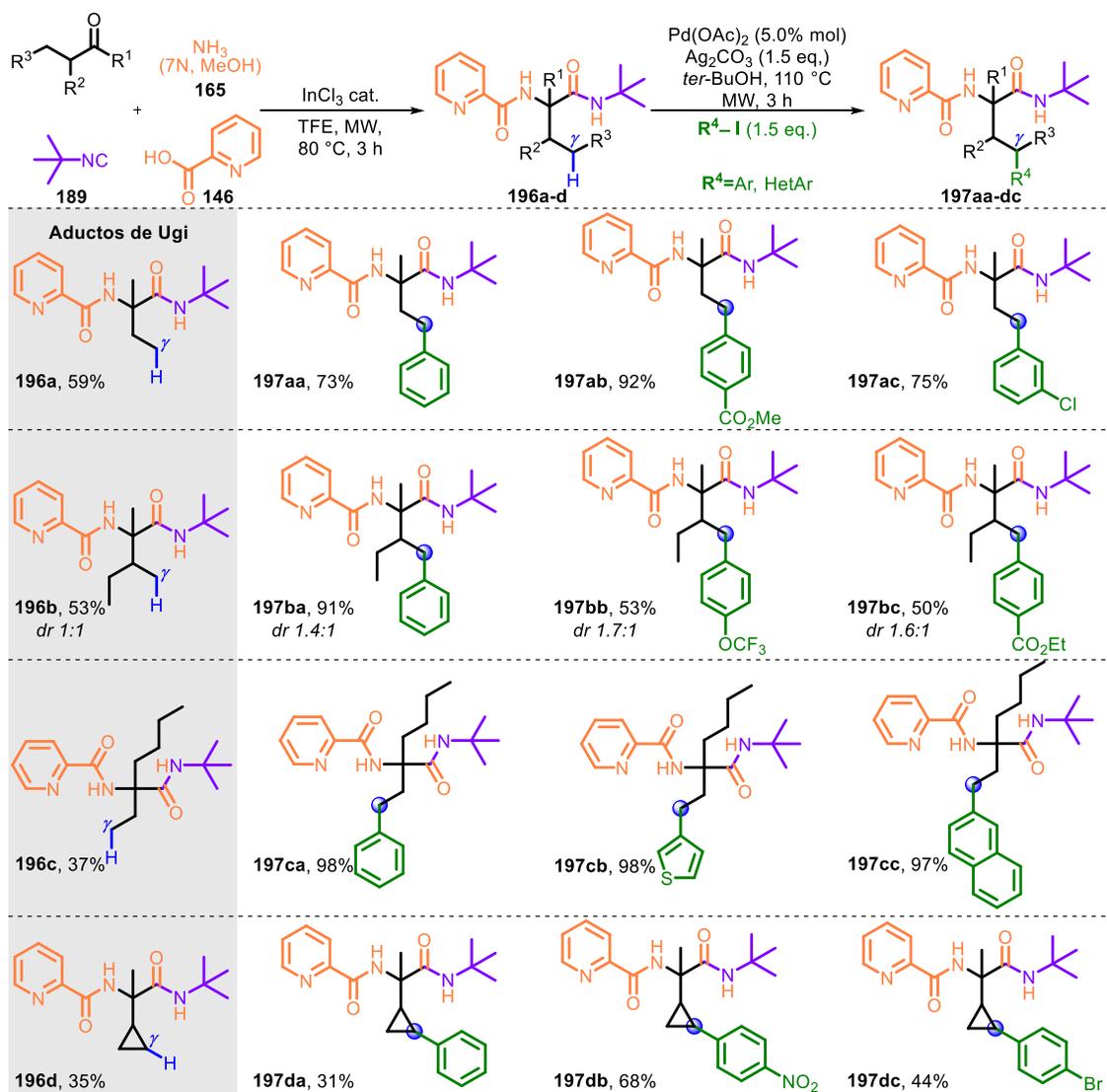


Figura 20. Moléculas de importancia biológica que poseen el aminoácido no proteogénico homofenilalanina.

El estudio inició con la síntesis y caracterización de los aductos de Ugi derivados de la 2-butanona **196a**, 3-metil-2-pentanona **196b** y 3-heptanona **196c** y metil ciclopropil cetona **196d** (Ver parte experimental). Dichos sistemas que poseen el grupo director PA se evaluaron usando las condiciones previamente estandarizadas de activación empleando diversos yoduros de arilo con grupos electrodonadores y electroattractores. De manera relevante, se logró la obtención de diversas γ -aril(hetero)-C ^{α} alquil-homofenilalanin-amidas **197aa-cc** con rendimientos de buenos a excelentes (50-98%). La alta eficiencia en la activación el aducto de Ugi **196b** (98%), se puede

atribuir a la disminución del ángulo de compresión entre el GD y el metilo terminal en el estado de transición. Esto, gracias al aumento en la demanda estérica del grupo butilo (efecto Thorpe-Ingold) (ver sec. 5.3). Sin embargo, no se observó evidencia de un enriquecimiento diastereomérico derivado del proceso de activación en el aducto **196c**, debido a que las proporciones diastereoméricas (*dr*) de los productos de arilación **197ca-cc** permanecieron sin un cambio evidente (*dr* = 1:1) con respecto al aducto de Ugi inicial **196c**, los cuales, fueron obtenidos respectivamente a través de la RMN ¹H de los crudos de reacción (Tabla 10).

Tabla 10. Proceso de activación γ -C(sp³)-H en aductos de Ugi derivados de cetonas alicíclicas.

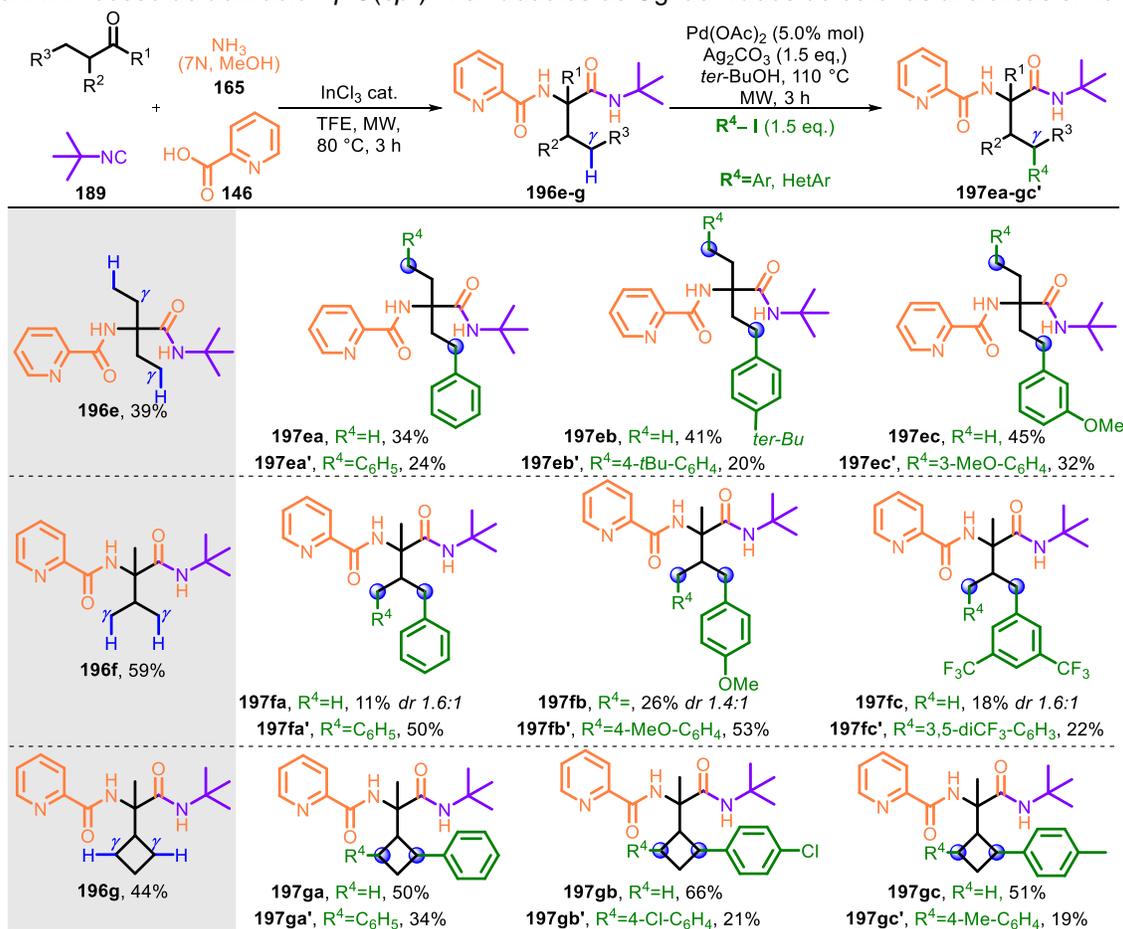


Nota: La proporción diastereoisomerica, se obtuvo a través de la RMN ¹H del crudo de la reacción

De manera interesante, la activación del grupo γ -metileno en el aducto **196d** procedió de manera aceptable, generando los compuestos monoarilados **197da-dc** con rendimientos que van desde

31 al 68% y observando por RMN la obtención de sólo 2 de los 8 diastereoisómeros posibles, a pesar de que Charette y Roman ya habían informado sobre la formación del compuesto diarilado durante este proceso en ciclopropanos, utilizando picolinamida como grupo director y la catálisis de paladio.¹⁰⁸ No obstante, en este caso se observó una disminución notoria del rendimiento en comparación con **197ca-cc**, pero se documentó para la obtención de **197da** y **197dc**, la recuperación de la materia prima en ambos casos, lo que indica que la molécula adquiere una conformación desfavorable para la activación del enlace C(sp³)-H bajo las condiciones estándar, además de influencias estéricas y electrónicas que presenta este ciclo tensionado. Dicha observación fue hecha por Sanford *et al.* en 2011,¹⁰⁹ quien comenta que a pesar de que los carbonos del ciclopropilo tienen teóricamente un carácter más de tipo sp², este ciclo debería presentar mayor reactividad en el proceso de activación. Lo anterior refuerza la hipótesis de que el aumento del impedimento estérico en la posición α de las aminoamidas que poseen el anillo de ciclopropano tiene un efecto opuesto al observado, por ejemplo, en sistemas alifáticos lineales (Tabla 10).

Tabla 11. Proceso de activación γ -C(sp³)-H en aductos de Ugi derivados de cetonas alicíclicas simétricas.



Nota: La proporción diastereoisomérica, se obtuvo a través de la RMN ¹H del crudo de la reacción

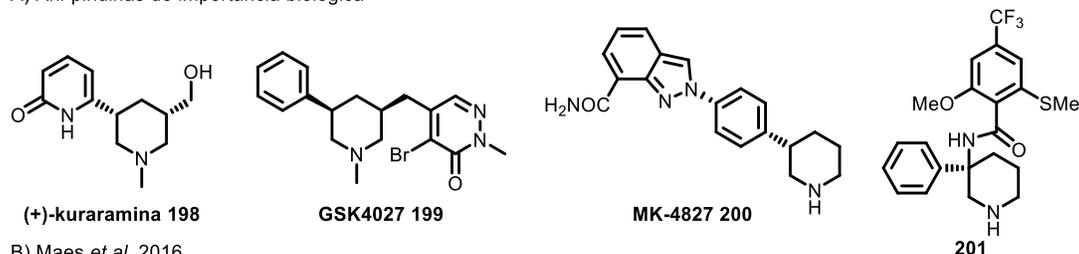
Continuando con la evaluación de los aductos de Ugi derivados de la 3-pentanona **196e**, 3-metil-2-butanona **196f** y ciclobutil metil cetona **196g**, las cuales presentan dos posiciones activas para que se genere el proceso de activación, generaron una mezcla separable de los compuestos mono y diarilados **197ea-gc'** con rendimientos de moderados a buenos (40-87% total mono/di). Cabe mencionar que todos los compuestos obtenidos durante esta evaluación, fueron caracterizados por espectroscopía de RMN, IR y espectrometría de masas (Tabla 11).

En conclusión, se puede destacar que este protocolo permitirá desarrollar nuevas rutas sintéticas para la obtención de aminoácidos no proteínogénicos con un carbono cuaternario, los cuales, son de gran importancia por su aplicación en la síntesis de péptidos conformacionalmente restringidos de interés biológico (Tabla 11).

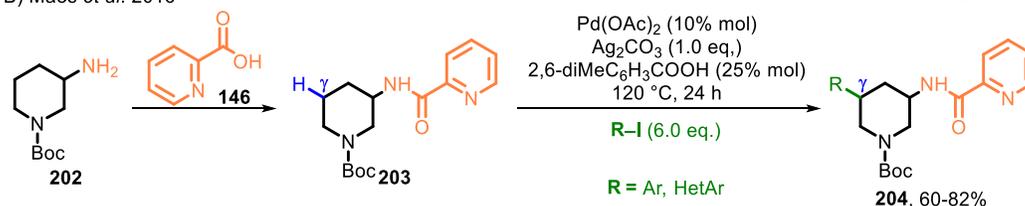
5.6. Activación γ -C(sp^3)-H en aductos de Ugi derivados de la *N*-Boc-3-piperidona.

El desarrollo de nuevos métodos sintéticos para la funcionalización de compuestos heterocíclicos como el núcleo de la piperidina, es de gran importancia para la síntesis orgánica, ya que este núcleo se encuentra ampliamente distribuido en diversos productos naturales como la (+)-kuraramina (**198**), así como en las moléculas de origen no natural como la GSK4027 (**199**), la MK-4827 (**200**) y piperidina 3,3-disustituida (**201**), las cuales tienen propiedades biológicas como sondas químicas para el bromodominio de la poli(ADP-ribosa)-polimerasa (PARP), como inhibidor de la PCAF/GCN5 e inhibidor de la GlyT1, respectivamente (Esquema 31, **A**).^{110, 111}

A) Aril-piridinas de importancia biológica



B) Maes *et al.* 2016



Esquema 31. A) Ejemplos de aril-piridinas de importancia biológica. B) Trabajo reportado por el grupo de Maes.

En los últimos años ha surgido un interés creciente para el desarrollo de nuevos métodos sintéticos para acceder a este tipo de moléculas por medio de la activación C(sp^3)-H. En 2016,

Maes y colaboradores reportaron el desarrollo de una metodología de arilación en posición 5 del núcleo de la piperidina **203** usando catálisis por Pd(II) (Esquema 31, **B**).¹¹²

Cabe mencionar que para el desarrollo, la síntesis y caracterización de los compuestos marcados (*) de esta sección, se realizó en colaboración con la Dra. Anahí Carolina Sánchez Chávez.

Debido a lo anterior, se planteó la posibilidad de introducir el grupo director PA en la *N*-Boc-3-piperidona vía la reacción de Ugi-amoníaco-4C, con el objeto de aplicar el concepto de activación γ -C(sp^3)-H en el mismo. Inicialmente, se evaluó la síntesis del aducto **205a** a partir de la reacción equimolar entre la *N*-Boc-3-piperidona **184**, el *ter*-butil isonitrilo **189**, el ácido 2-picolínico **146**, con un exceso de amoníaco en solución (**165**), en TFE usando calentamiento por microondas (3 h) (Tabla 12, exp. 1). Desafortunadamente, se observó un bajo rendimiento de producto esperado (37%). Por lo anterior, se optó por cambiar la forma de calentamiento a uno convencional (70 °C por 24 horas), lográndose mejorar el rendimiento del aducto **205a** (79%) (Tabla 12, exp. 2).

Tabla 12. Obtención del aducto de Ugi **205a**.^a



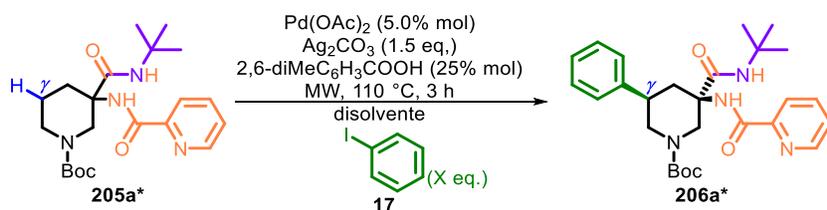
Experimento	Técnica	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Rendimiento 205a (%)
1	MW	80	3	37
2	BA	70	24	79

^aTodos los experimentos se realizaron a una escala de 1.00 mmol.

Una vez obtenido el aducto de Ugi **205a**, se procedió a realizar su funcionalización empleando las condiciones empleadas anteriormente, sin embargo, solo se logró obtener el producto arilado en 13 % de rendimiento (Tabla 13, exp. 1). Lo anterior, conllevó a la reoptimización del proceso, empleando como punto de partida las condiciones de activación reportadas por Maes y colaboradores, en donde reportan el uso de 25% mol del ácido 2,6-dimetilbenzóico como aditivo para favorecer el progreso de la reacción, debido a que se sabe, desempeña un papel clave en el paso concertado “paladación-desprotonación” para la activación del enlace C-H a través de una interacción agóstica de tres centros, 2 electrones.¹¹³

Inicialmente, se evaluó el uso 6.0 equivalentes de yodobenceno para evitar el uso de disolvente bajo calentamiento por microondas (MW, 110 °C, 3 h), obteniendo el producto de arilación **206a** con un excelente rendimiento (98%) (Tabla 13, exp. 2). Al evaluar disolventes próticos polares como el 1-butanol y 1-pentanol, se observó una disminución en el porcentaje de rendimiento de la 5-aryl-piperidina esperada **206a** (Tabla 13, exp. 3-4). En contraste, cuando se emplearon disolventes apróticos como el *p*-xileno y tolueno en la reacción, se obtuvo el compuesto 5-arilado **206a** con rendimientos del 69 y 89 %, respectivamente (Tabla 13, exp. 5-6). Se descubrió que al mantener el tolueno como disolvente y disminuir la cantidad del yodobenceno a 1.5 equivalentes, la reacción procede con un excelente rendimiento (93%). Por lo anterior, se eligieron estas condiciones como las óptimas para la funcionalización γ -C(sp^3)-H del aducto **205a** (Tabla 13, exp. 7).

Tabla 13. Optimización de la reacción de activación C(sp^3)-H en el aducto **206a**.



Experimento	Disolvente (0.6 M)	C ₆ H ₅ -I (eq.)	Rendimiento 206a (%)
1 ^a	<i>ter</i> -BuOH	1.5	13
2	-	6.0	98
3	1-Butanol	3.0	25
4	1-Pentanol	3.0	13
5	<i>p</i> -Xileno	3.0	69
6	Tolueno	3.0	89
7	Tolueno	1.5	93

Condiciones de reacción: ^aPd(OAc)₂ (5.0% mol), yodobenceno (1.5 eq.), Ag₂CO₃, *ter*-BuOH (0.2 M), sin aditivo, 3 horas en MW a 110 °C.

Ambos compuestos (aducto **205a** y la 5-aryl-piperidina **206a**) fueron caracterizados mediante diferentes técnicas espectroscópicas como RMN, IR y espectrometría de masas, de las cuales a continuación se muestra la elucidación estructural para confirmar la obtención de la 5-aryl-piperidina **206a**.

En el espectro de RMN de ^1H , se observó a 1.38 y 1.49 ppm dos señales simples que integran para 9 hidrógenos cada una y que corresponden a los metilos de los grupos *ter*-butilos **1** y **11** respectivamente. En la región comprendida entre 2.18 y 4.98 ppm, se observaron seis señales anchas que integran para un hidrógeno, respectivamente, y las cuales son atribuibles a los metilenos **6**, **8**, **12** y el metino **7** de la piperidina. Así mismo, a 7.19 ppm se observó una señal simple ancha que integra para 1 hidrógeno y que fue asignado al *NH* de la *ter*-butil amida **3**, mientras que en la región comprendida de 7.14 a 7.29 ppm se encuentran dos multipletes con integración de 1 y 4 hidrógenos, asignados al grupo arilo **21-23**. Seguido de los multipletes a 7.41, 7.82, 8.10 y 8.48 ppm, pertenecientes a los hidrógenos **15**, **12**, y **13** del anillo de piridina. Finalmente, en 8.39 ppm se observó un multiplete que integra para 1 hidrógeno y que es atribuible al **H-9** base de nitrógeno de la picolinamida (Figura 21).

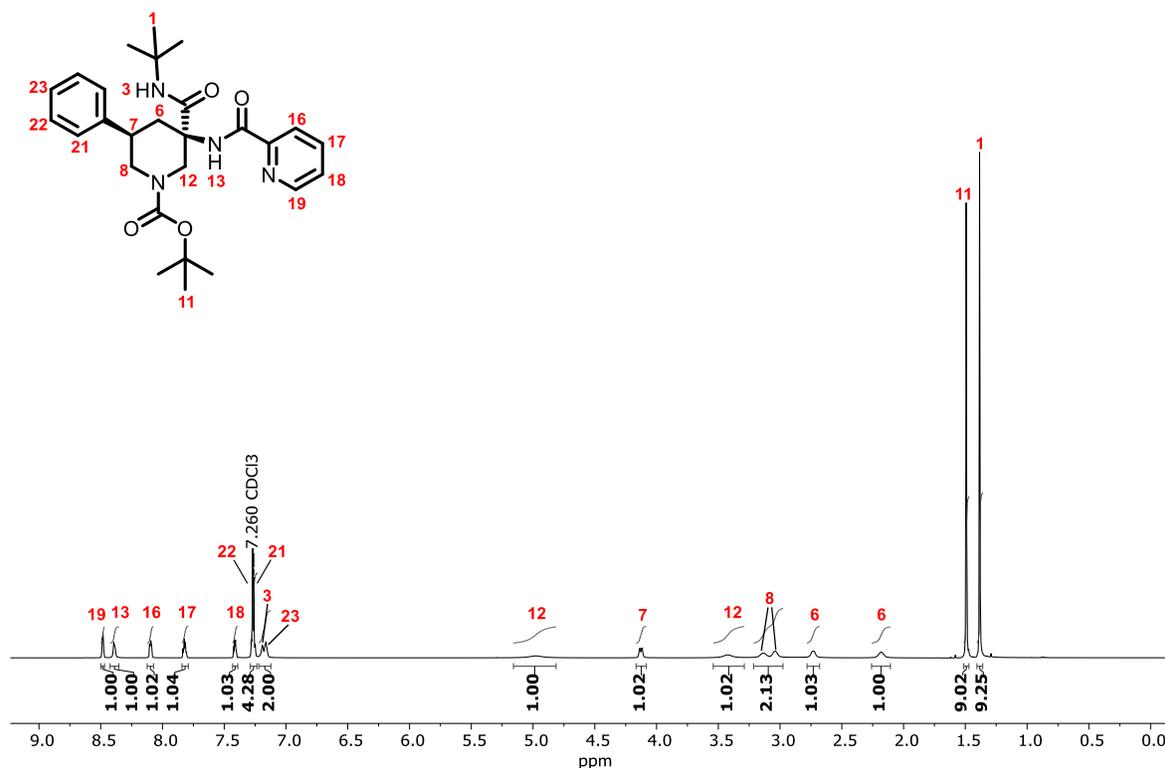


Figura 21. Espectro de RMN ^1H de la piperidina 5-arilada **206a** (700 MHz, CDCl_3).

En contexto con las asignaciones de los hidrogenos del compuesto 5-arilado **206a**, se procedio a confirmar las señales correspondientes de la piperidina, lo cual se realizo, por medio del analisis del espectro de dos dimensiones RMN-COSY. Se observó las correlaciones del hidrógeno **7** con las señales **6** y **8**, cuya señalización demostró la perdida de acoplamiento por el efecto cuadrupolar del nitrógeno presente en el ciclo y por consiguiente, se corroboró los

desplazamiento químicos del metileno **12** al no presentar algún acoplamiento con el resto de las señales observadas (Figura 22).

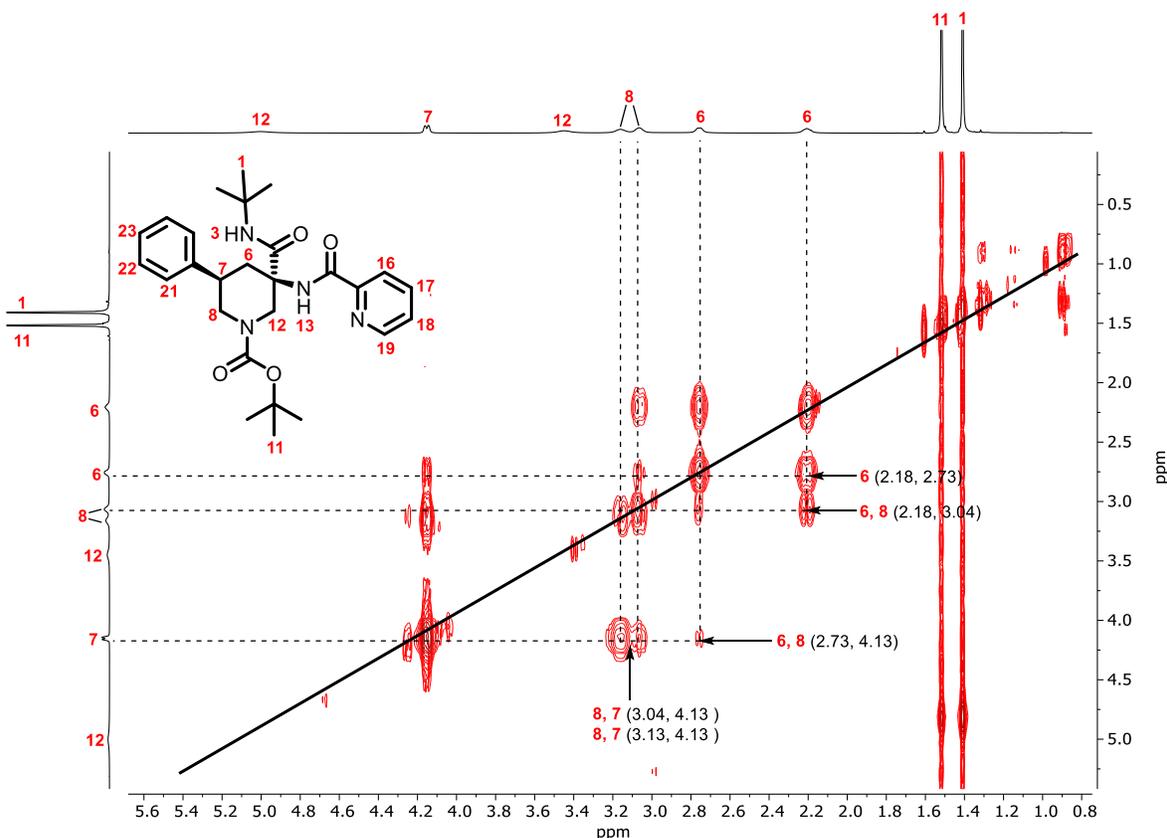


Figura 22. Ampliación del espectro de RMN COSY de la piperidina 5-arilada **206a** (700 MHz, CDCl_3).

En el espectro de RMN de ^{13}C (Figura 23), se observó a 28.6, 28.8, 58.9 y 80.7 las señales asignadas a los metilos **1**, **11** y a los carbonos cuaternarios **5**, **10** de los grupo *ter*-butilos respectivamente. Así mismo, a 38.9, 39.7, 48.3 y 49.3 ppm se observaron las señales correspondientes a los carbonos de los metilenos **8**, **6**, **12** y **7** del ciclohexilo, respectivamente; mientras que a 61.0 ppm se observó la señal atribuible al carbono cuaternario **5**.

A campo bajo se observó a 122.3, 126.9, 137.7, 147.8 y 149.5 ppm la presencia las señales atribuidas a los carbonos **16**, **18**, **17**, **19** y **15** en el anillo de piridina, respectivamente. Así mismo, a 126.5, 127.3, 128.6 y 141.8 ppm se observaron las señales correspondientes al grupo arilo **20-23**. Finalmente, a 154.7, 163.9 y 169.9 ppm se observó las señales atribuibles a los carbonilos presentes en el compuesto **206a** (Figura 23).

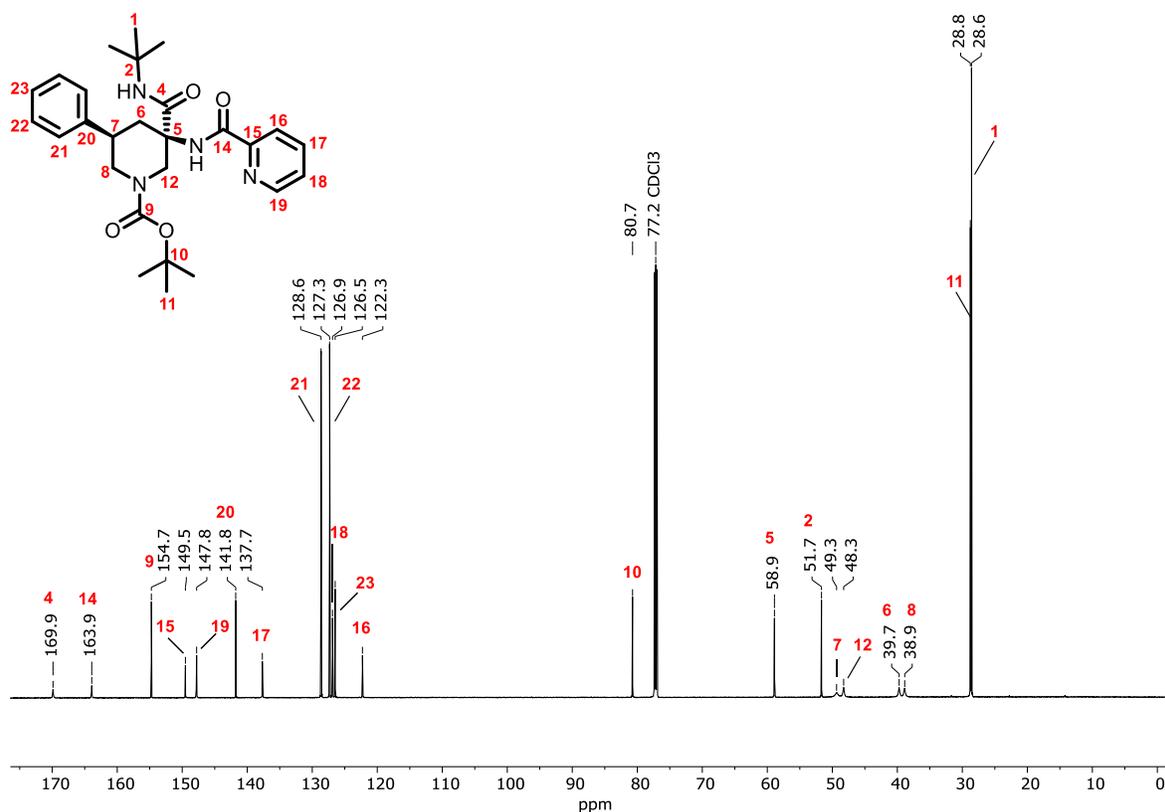


Figura 23. Espectro de RMN de ^{13}C de la piperidina 5-arlada **206a** (176 MHz, CDCl_3).

Mediante el espectro de dos dimensiones RMN-HSQC, se realizaron las asignaciones de las señales de ^1H y ^{13}C del compuesto **206a**, que se mostraron previamente. Por lo tanto, en la ampliación del espectro de HSQC, comprendida entre 0 ppm y 65 ppm en ^{13}C y 2.1 ppm a 5.1 ppm en ^1H (Figura 24), se observan las coordenadas que contribuyeron a la determinación de las señales correspondientes de la piperidina. Para este caso, las señales de los metilenos **6-8**, **12** en ^1H presentan dos correlaciones cada una con la misma señal en ^{13}C , por ejemplo, las interacciones entre los hidrógenos y carbonos de los metilenos **8** se encuentran en (2.18 ppm H, 39.7 ppm C) y (2.73 ppm H, 39.7 ppm C), debido a su comportamiento diastereotópicos y por consiguiente las dos señales respectivas para cada hidrogeno se acoplan con la misma señal en ^{13}C . Por otra parte, para el metino **7** tiene claramente una señal en (3.42 ppm H, 48.3 ppm C) lo cual confirma la asignación determinada previamente para cada hidrógeno de la piperidina (Figura 24).

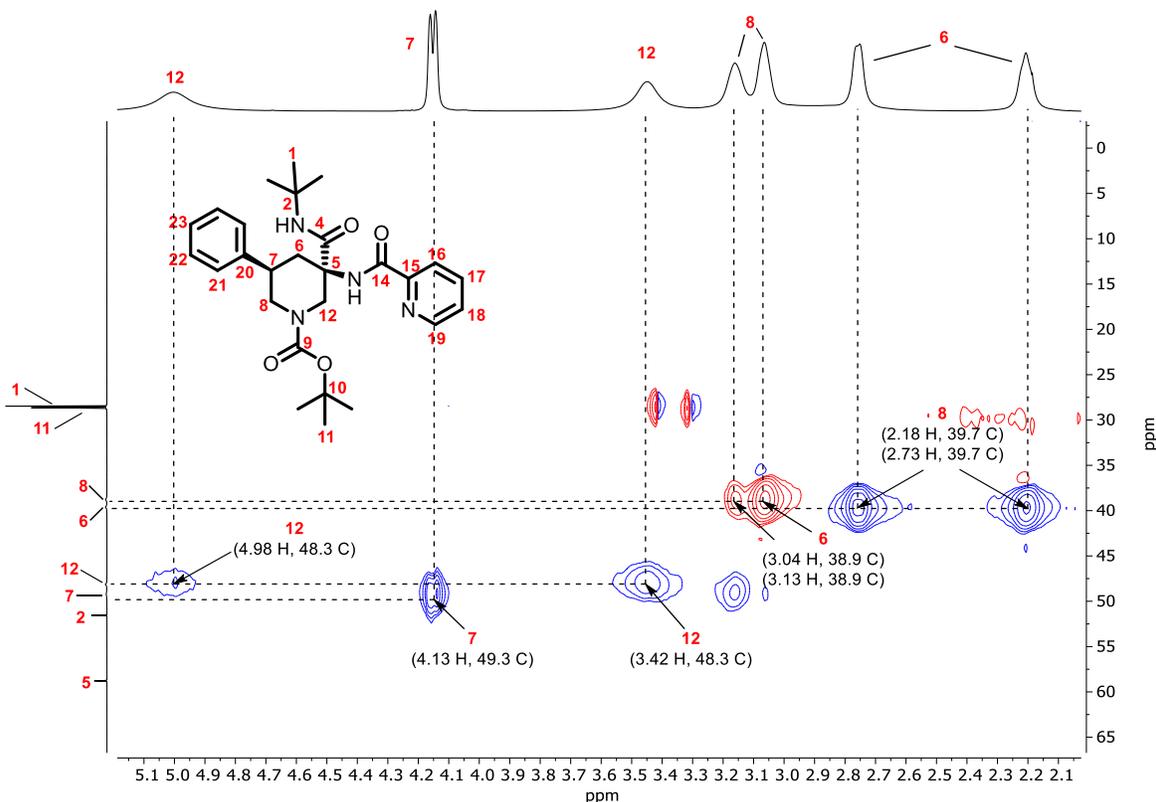


Figura 24. Primera ampliación del espectro de RMN-HSQC de la piperidina 5-arilada **206a**.

Así mismo, el espectro de RMN-HMBC permitió determinar la correlación de átomos de hidrógeno y carbono vecinales en el compuesto **206a**, en conjunto con la correcta asignación de la señal del metino **7** (Figura 25).

Inicialmente se observó que las correlaciones entre los metilenos **6**, **8** y **12** con el hidrógeno del metino **7**, por ejemplo, en (4.13 ppm H, 48.3 ppm C) se localiza la señal correspondiente al acoplamiento entre el metino **7** con el metileno **12**. Así mismo, se observó que la señal a 4.13 ppm, es la única que presenta acoplamientos con los hidrógenos del grupo arilo en (7.27 H, 49.3 C) y por consiguiente se logró confirmar que dicha señal a 4.13 ppm corresponde al metino **7** de la piperidina (Figura 25).

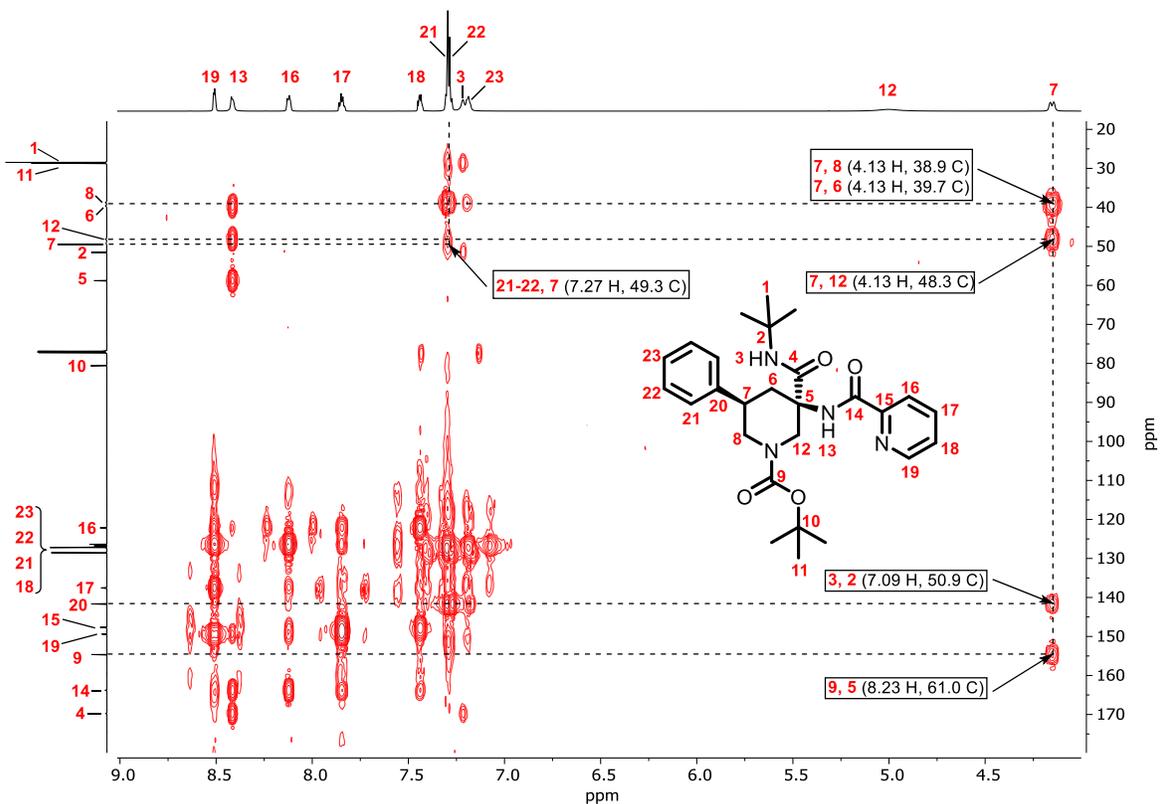


Figura 25. Espectro de RMN-HMBC de la piperidina 5-arilada **206a**.

En el espectro de infrarrojo (ATR) (Figura 26), se observaron a 3404 y 3303 cm^{-1} las bandas de estiramiento N-H pertenecientes a las amidas secundarias del compuesto, seguido de las bandas de baja intensidad a 3063 cm^{-1} correspondientes a los sobretonos de las amidas. En la región de 2963 y 2852 cm^{-1} se observaron tres bandas de estiramiento C-H en el sistema alifáticos. Mientras que las bandas de alta intensidad a 1680 y 1664 cm^{-1} , se les atribuyó a los grupos carbonilos contenidos en la 5-arilpiperidina, seguido de la banda de flexión (σ) N-H a 1425 cm^{-1} . Así mismo, a 1517 cm^{-1} y 751 cm^{-1} se localizan la banda de estiramiento C=C y la banda de mediana intensidad atribuible a la flexión =C-H fuera del plano en el sistema heteroaromático. Finalmente, para el grupo éster se observaron dos bandas de estiramiento a 1268 cm^{-1} para C-O-C y 1148 cm^{-1} para C-O.

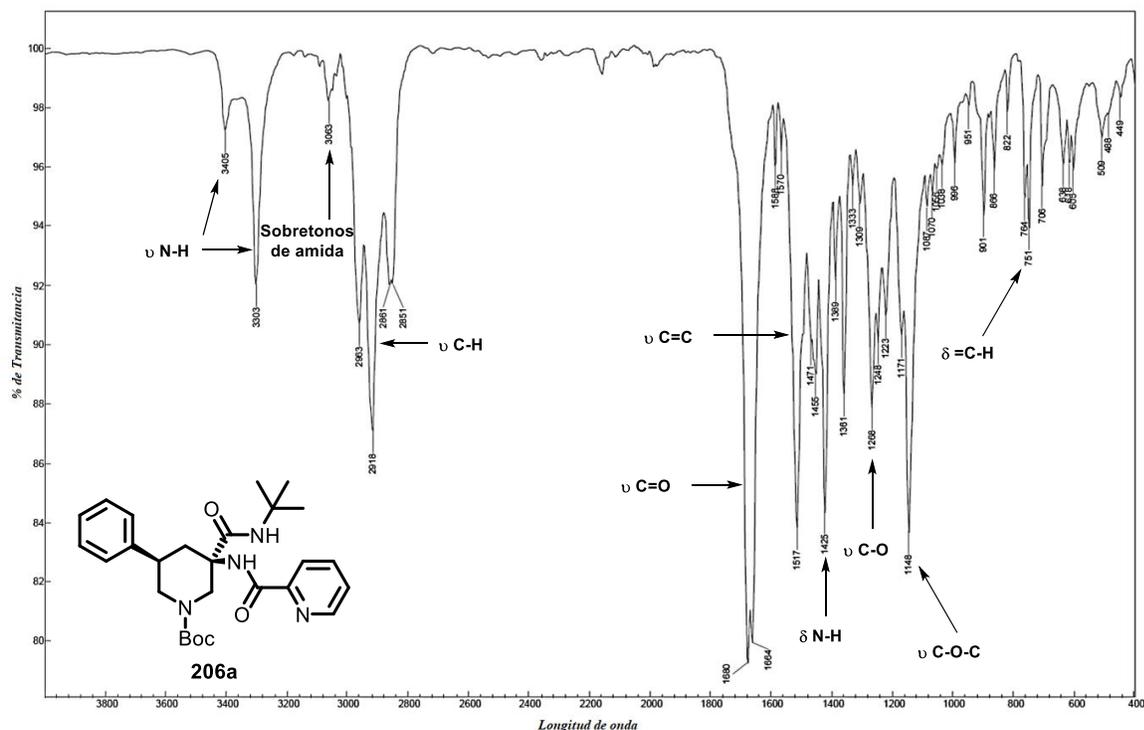
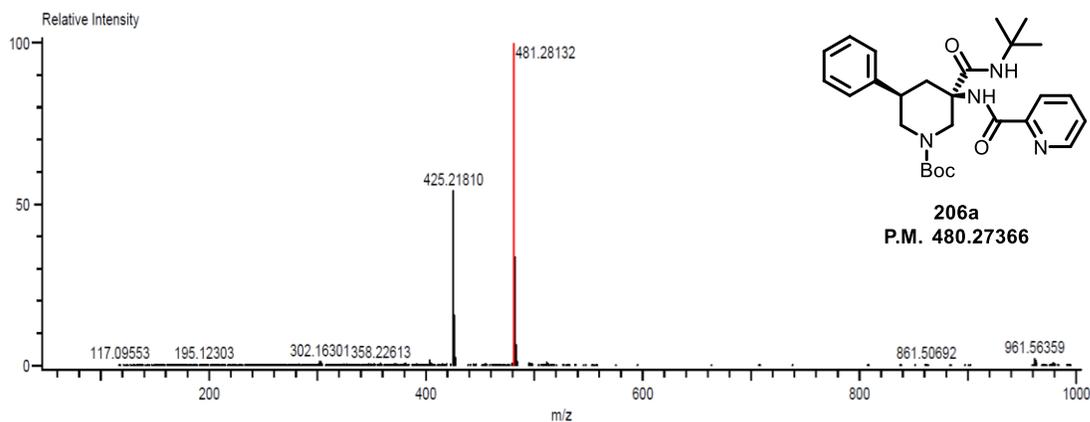


Figura 26. Espectro de infrarrojo del aducto de la piperidina 5-arilada **206a** (ATR).

En el espectro de masas de alta resolución (DART⁺, ESI-TOF) se observó un pico con relación m/z a 481.28132, que correlaciona con el ion molecular [M+1] del aducto **206a** y con la fórmula molecular condensada C₂₇H₃₇N₄O₄, con lo cual se confirmó la obtención del compuesto **206a** (Figura 27).



Mass	Intensity	Calc. Mass	Mass Difference (mmu)	Mass Difference (ppm)	Possible Formula	Unsaturation Number
481.28132	1462160.90	481.28148	-0.16	-0.33	¹² C ₂₇ ¹ H ₃₇ ¹⁴ N ₄ ¹⁶ O ₄	11.5

Figura 27. Espectrometría de masas de alta resolución de la piperidina 5-arilada **206a** (DART⁺-ESI-TOF).

Se logró determinar inequívocamente la estructura del sistema arilado **206a** mediante difracción de rayos X (Figura 28). Así mismo, se determinó que la estructura presenta un sistema cristalino triclinico con grupo espacial P-1, determinando que el ángulo axial-ecuatorial conformado entre la picolinamida y la *ter*-butil amida es de 108.91°, además de que la estructura muestra una conformación relativa *cis* entre el grupo arilo y la PA en conjunto con los datos cristalográficos que se presentan en la tabla 14.

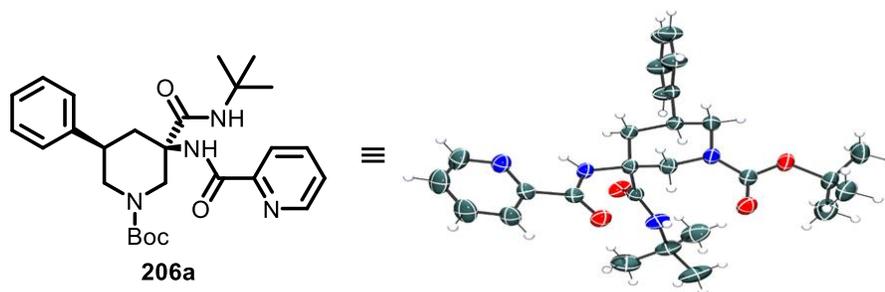


Figura 28. Proyección tipo ORTEP de la piperidina 5-arilada **206a**. Los elipsoides térmicos se dibujaron con una probabilidad del 40% para todos los átomos excepto para los hidrógenos.

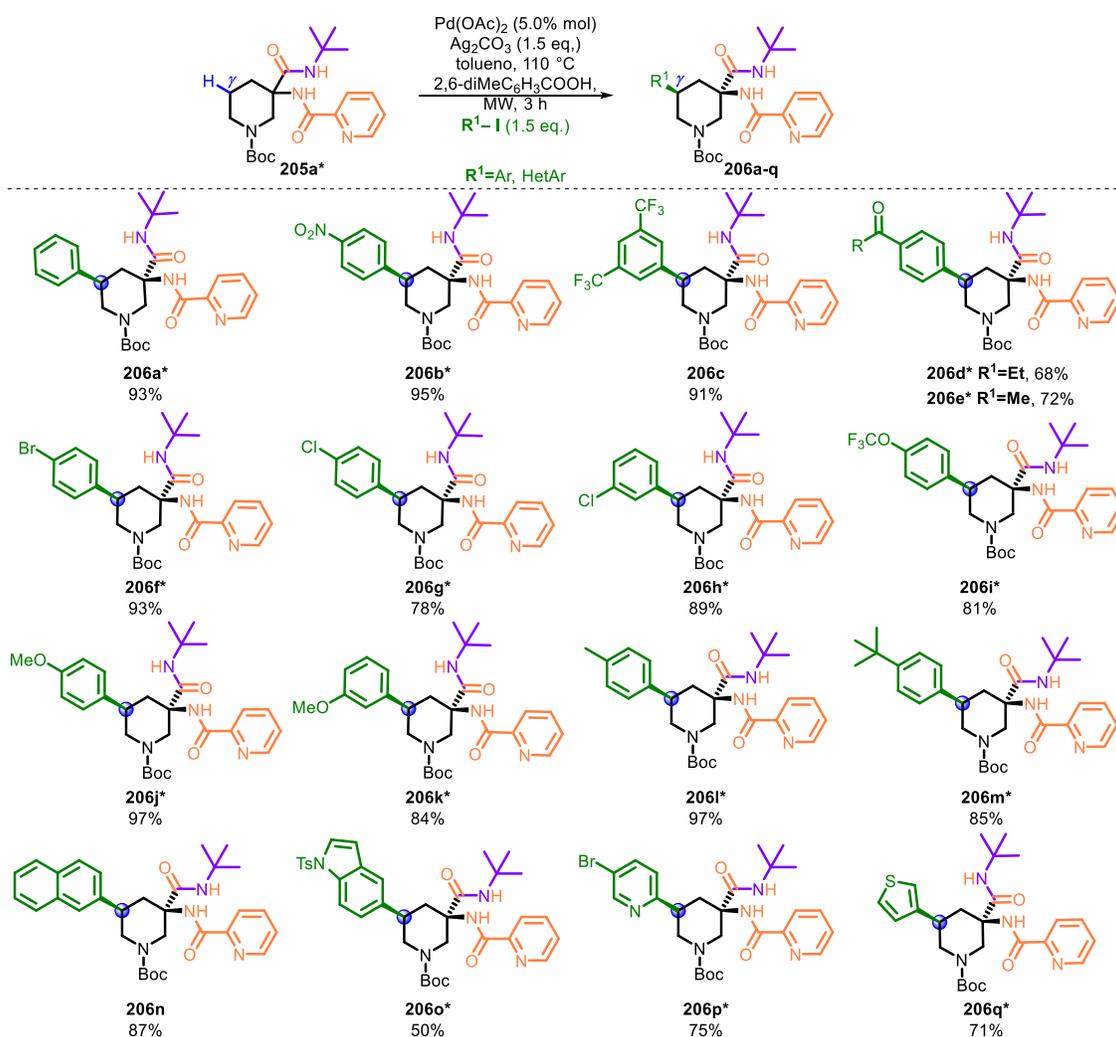
Tabla 14. Datos cristalográficos del aducto de Ugi **206a**. Código de identificación CCDC1917413 (Disuelto en: Acetato de Etilo/Hexano)

Datos cristalográficos la piperidina 5-arilada 206a	
Compuesto	3-(<i>ter</i> -butilcarbamoil)-5-fenil-3-(picolinamido)-piperidin-1-carboxilato de <i>ter</i> -Butilo
Formula química	C ₂₇ H ₃₆ N ₄ O ₄
Masa Molecular	480.60
Temperatura (K)	298
Sistema cristalino, grupo espacial	Triclinico, P-1
a, b, c (Å)	a = 9.2453(2), b = 12.0977(2), c = 13.4707(5)
Volumen (Å ³)	1357(4)
Tipo de radiación	Cu
Z	4
Coefficiente de absorción (mm ⁻¹)	0.642
Tamaño del cristal (mm)	0.449 x 0.383 x 0.224
Difractómetro	Bruker D8 Venture \k-geometry diffractometer 208039-01
Número de reflexiones	Medidas: 18288 Independientes: 4951 Observadas: 4444
R _{int}	0.0205
Número de parámetros	322
Δρ _{max} , Δρ _{min} (e Å ⁻³)	0.181 and -0.160

Con el fin de determinar el alcance y la eficiencia de la metodología de activación en este aducto, se evaluó la introducción de diversos yoduros de (het)arilo hasta las correspondientes 5-aril-piperidina **206a-q** (Tabla 15).

Las condiciones implementadas para el aducto **205a** permiten la introducción de una gran variedad de yodobencenos sustituidos con grupos electroattractores (*p*-NO₂, 3,6-bisCF₃, *p*-CO₂Et, *p*-CO₂Me, *p*-Br, *p*-Cl y *o*-Cl) y electrodonadores (*p*-OCF₃, *p*-OMe, *o*-OMe, *o*-OH, *p*-CH₃ y *p*-C(CH₃)₃) de manera eficiente con rendimientos que van del 68 al 97% (**206a-m**). De igual manera, la metodología permite la introducción de yoduros poliaromáticos como el 2-yodonaftaleno y heteroaromáticos como el 1-tosil-5-yodoindol, la 5-bromo-2-yodopiridina y el 3-yodotiofeno, generando de manera favorable los productos de arilación (**206n-q**) con rendimientos de 50-87% (Tabla 15).

Tabla 15. Síntesis de diversas 5-aril-piperidinas **206a-q** mediante activación C-H.



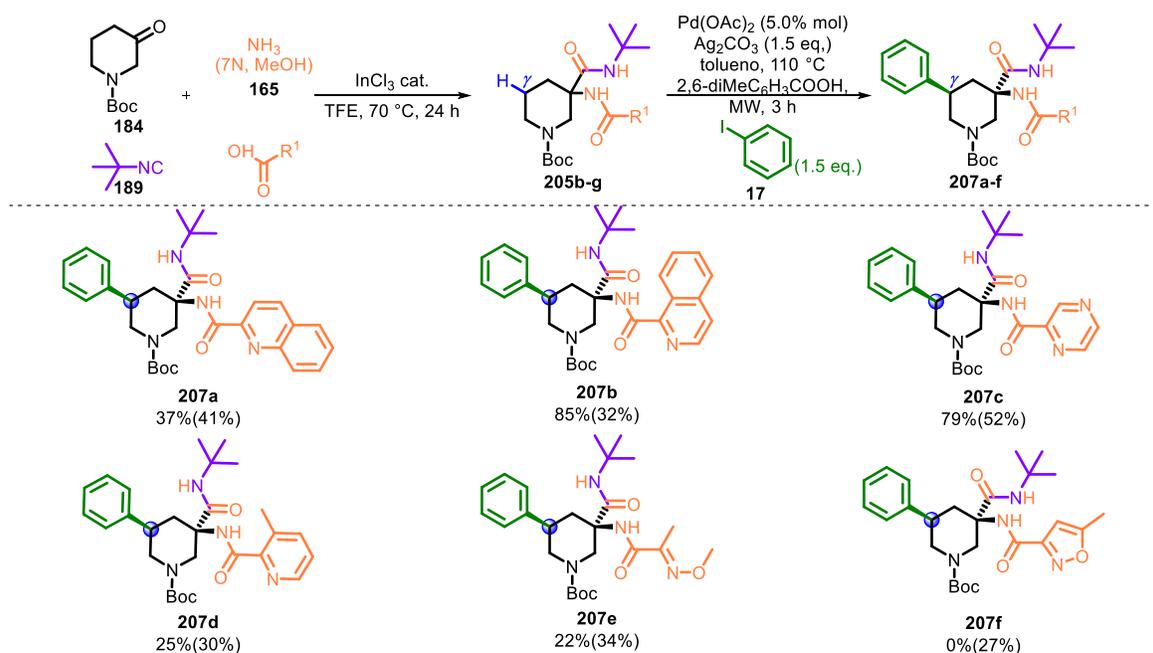
Cabe destacar que la implementación de calentamiento por radiación con microondas a 110 °C permitió una notable reducción en el tiempo de reacción (3 horas) con respecto a las condiciones de calentamiento previamente reportadas por Maes y colaboradores, las cuales fueron de 24 horas a 120 °C (Tabla 15).¹¹²

Una vez explorado el alcance de la metodología, se procedió a evaluar la influencia de diversos grupos directores dentro de este sistema siguiendo el mismo protocolo de introducción usado en la tabla 12 (Tabla 16).

De esta forma, se sintetizaron en rendimientos de aceptables a buenos (27-79%) diversos aductos de Ugi con otros grupos directores diferentes a la PA (Ver parte experimental). Posteriormente, se evaluó el proceso de activación C-H usando las condiciones previamente estandarizadas, observando rendimientos de bajos a moderados en el proceso con el aducto derivado del ácido 2-quinolincarboxílico **205b** (37%). En contraste, el uso de los ácidos 1-isoquinolin- y 2-piperazincarboxílico en los aductos, permitieron la generación de las piperidinas 5-arilada **207b** (85 %) y **207c** (79 %), respectivamente (Tabla 16), observando que presenta una tendencia contraria con respecto a los resultados obtenidos en la tabla 9.

De manera interesante, el aducto de Ugi derivado del ácido 3-metilpicolínico **205e** generó bajos rendimientos del producto de activación (25%, **207d**), tal vez, por efecto del aumento de la demanda estérica propia del grupo metilo en la posición 3 del anillo de piridina. El mismo comportamiento fue observado para el aducto de Ugi derivado de ácido 2-(metoxiimino)propanoico (MIA) **205f** (22%). Desafortunadamente, cuando se estudió el aducto de Ugi **205g** derivado del ácido 5-metilsoxazol-3-carboxílico (MICA), no se observó su respectivo producto de activación **207f** (0%), presentando un comportamiento similar con respecto al sustrato **193f** (Tabla 9). El grupo de Liu *et. al* reportó el mismo comportamiento en un proceso de activación, sin embargo, lograron revertir este efecto al utilizar AgOAc en lugar de Ag₂CO₃.¹⁰⁶ En general, los resultados obtenidos en esta sección, demuestran amplia versatilidad de la metodología con respecto a la rápida introducción de diversos grupos directores en cetonas cíclicas y lineales usando ácidos carboxílicos, además de su uso en el proceso de activación del enlace C(sp³)-H (Tabla 16). Cabe mencionar que todos los compuestos obtenidos durante esta evaluación, se caracterizaron por espectroscopía de RMN, IR, espectrometría de masas (Ver parte experimental).

Tabla 16. Evaluación de diversos grupos directores en el proceso de activación C(sp³)-H en piperidinas.



Nota: En paréntesis se muestra el rendimiento del aducto de Ugi correspondiente.

Se logró determinar inequívocamente la estructura de la 5-aryl-piperidina **207e** mediante difracción de rayos X (Figura 29, Tabla 17). Este compuesto presentó un sistema cristalino monoclinico con grupo espacial P2-1/, además de la presencia de un ángulo axial-ecuatorial entre el grupo director MIA y la *ter*-butil amida de 106.49, esto, acompañado de un puente de hidrogeno (N-H··O) entre el N-H de la *ter*-butil amida (N átomo donador) y el oxígeno de carbonilo en el Boc (O átomo aceptor) con una distancia de enlace H··O de 2.27 Å y un ángulo (N-H-O) de 149° y mostrando que de igual manera una conformación relativa *cis* entre el grupo arilo y el grupo director MIA (Figura 29).

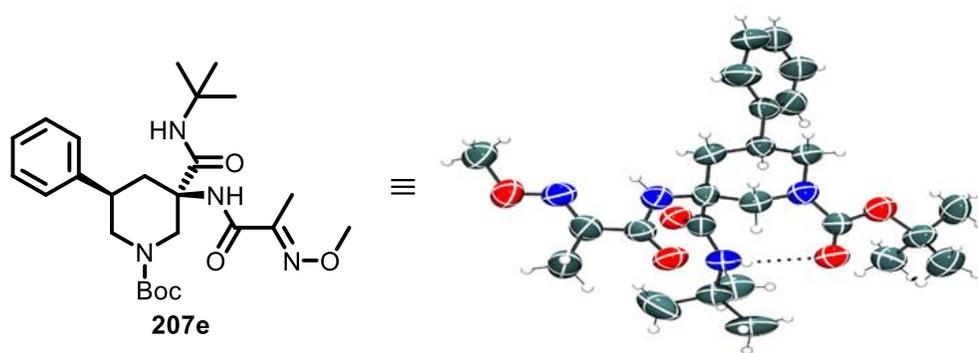


Figura 29. Proyección tipo ORTEP de la piperidina 5-arlada **207e**. Los elipsoides térmicos se dibujaron con una probabilidad del 25% para todos los átomos excepto para los hidrógenos.

Tabla 17. Datos cristalográficos del aducto de Ugi **207e**. Código de identificación CCDC1917424 (Disuelto en: Acetato de Etilo/Hexano).

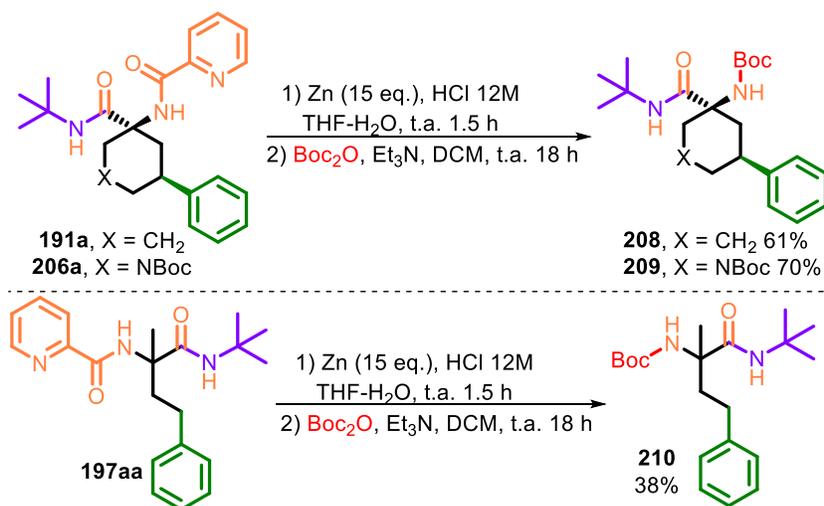
Datos cristalográficos la piperidina 5-arilada 207e	
Compuesto	3-(<i>ter</i> -butilcarbamoil)-3-(2-(metoxiimino)propanamido)-5-fenilpiperidine-1-carboxilato de <i>ter</i> -Butilo
Formula química	C ₂₅ H ₃₈ N ₄ O ₅
Masa Molecular	474.59
Temperatura (K)	250
Sistema cristalino, grupo espacial	Monoclínico. P21/c
a, b, c (Å)	a = 81333(3) Å, b = 12.2075(5) Å, c = 26.8063(11) Å
Volumen (Å ³)	2726.93(19)
Tipo de radiación	Cu
Z	4
Coefficiente de absorción (mm ⁻¹)	0.658
Tamaño del cristal (mm)	0.338 x 0.139 x 0.077
Difractómetro	Bruker D8 Venture \k-geometry diffractometer 208039-01
Número de reflexiones	Medidas: 22914 Independientes: 4869 Observadas: 2608
R _{int}	0.1415
Número de parametros	328
Δρ _{max} , Δρ _{min} (e Å ⁻³)	0.030 and -0.026

5.7. Remoción del grupo director picolinamida y conversión del grupo *ter*-butil amida en el ácido correspondiente.

Un tema importante en el uso de los grupos directores ha sido la exploración de metodologías para su posterior remoción. Por ejemplo, en el caso de la PA se han empleado diversas condiciones como el uso de BF₃·Et₂O en etanol a 140 °C por 30 horas, o bien, hidróxido de sodio en isopropanol a 82 °C por 18 horas.^{107,112} Así mismo, se han empleado condiciones más específicas como el uso de anhídrido Boc, 4-dimetilaminopiridina (DMAP), hidróxido de litio y H₂O₂, Zn/HCl en THF a temperatura ambiente.^{78,108}

Debido a lo anterior, se evaluó la hidrólisis en la PA bajo condiciones ácidas previamente reportadas en la literatura. Así, el correspondiente producto arilado (**191a**) se disolvió en una mezcla de THF-H₂O (0.05 M) y HCl (12 M), Posteriormente, se adicionó zinc activado (polvo) (15

eq.) a temperatura ambiente y se dejó en agitación durante 1.5 horas. Luego, la amina primaria resultante se protegió con el grupo Boc para generar la ciclohexilamina arilada *N*-Boc protegida **208** (Esquema 32). El mismo proceso se utilizó para los sistemas arilados **206a** y **197aa**, logrando el aislamiento de las aminas *N*-Boc protegidas **209** (70 %) y **210** (38 %), respectivamente (Esquema 32).



Esquema 32. Proceso de remoción del grupo director PA en los compuestos arilados **191a**, **206a** y **197aa**.

En el espectro de RMN de ¹H de la amina *N*-Boc protegida **208**, se observó a 1.37 y 1.41 ppm dos señales simples correspondientes a los metilos del grupos *ter*-butilo **1** y **14**. En la región comprendida entre 1.39 a 2.95 ppm, se observó la presencia de diversos multipletes atribuidos a los metilenos **6**, **7**, **8**, **10**, y el metino **9** del ciclohexilo. En 4.66 y 6.99 ppm, se observó dos señales simples anchos que integran para 1 hidrógeno y que son atribuidas a los *NH* de las amidas **11** y **3**. Finalmente, en la región comprendida entre 7.14 y 7.32 ppm, se observó un grupo de señales múltiples asociadas con los hidrógenos **15-17** del anillo de benceno (Figura 30).

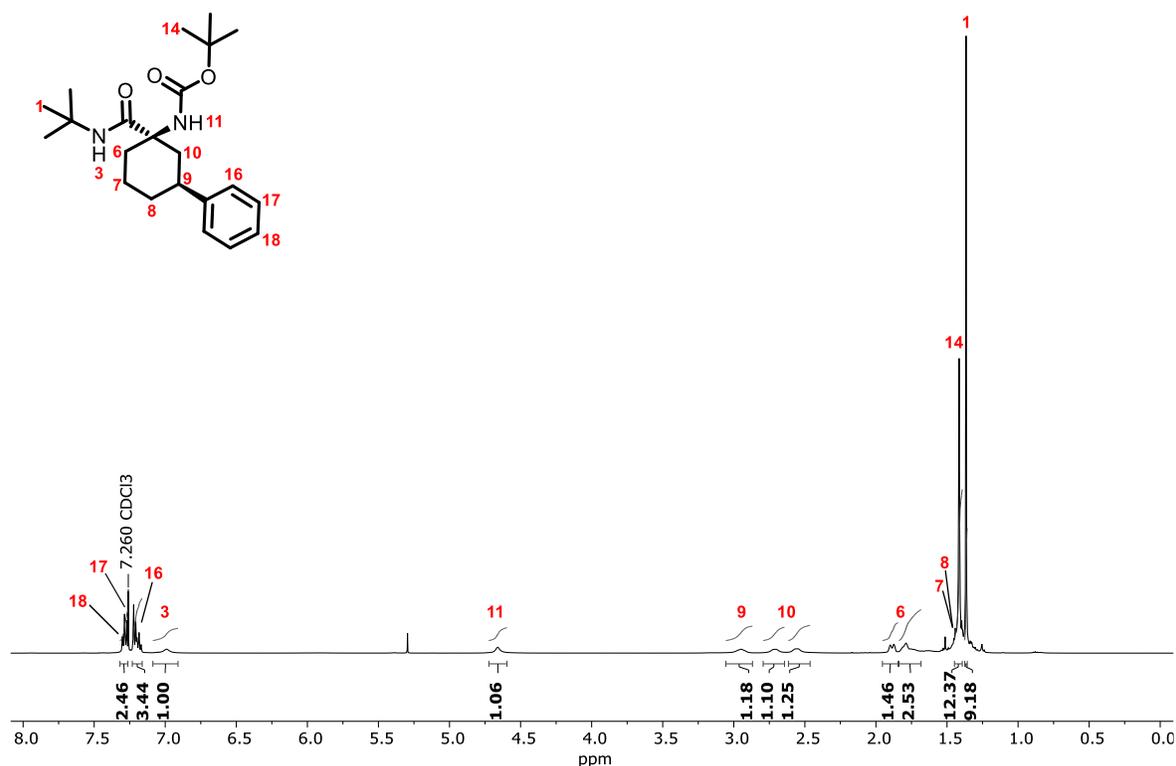


Figura 30. Espectro de RMN ¹H de la amina N-Boc protegida **208** (500 MHz, CDCl₃).

En el espectro de RMN de ¹³C de **208**, se observó a 28.4, 28.9, 50.9 y 80.2 ppm, las señales correspondientes a los carbonos de los metilos de los grupos *ter*-butilos **1**, **14** y los carbonos cuaternarios **2** y **13**, respectivamente. Así mismo, se observó las señales asignadas para los metilenos **7**, **6**, **8**, **10**, en 23.0, 33.0, 35.0, 40.3 ppm, seguido de la señal del metino **9** y el carbono cuaternario **5** a 42.7 y 60.0 ppm respectivamente (Figura 31).

A campo bajo se observó en 126.3, 127.0, 128.5 y 146.4 ppm, se observó las señales correspondientes a los carbonos **18**, **16**, **17** y **15**, respectivamente. Finalmente, en 155.0 y 172.1 ppm se observaron las señales pertenecientes a los carbonilos **4** y **12** (Figura 31).

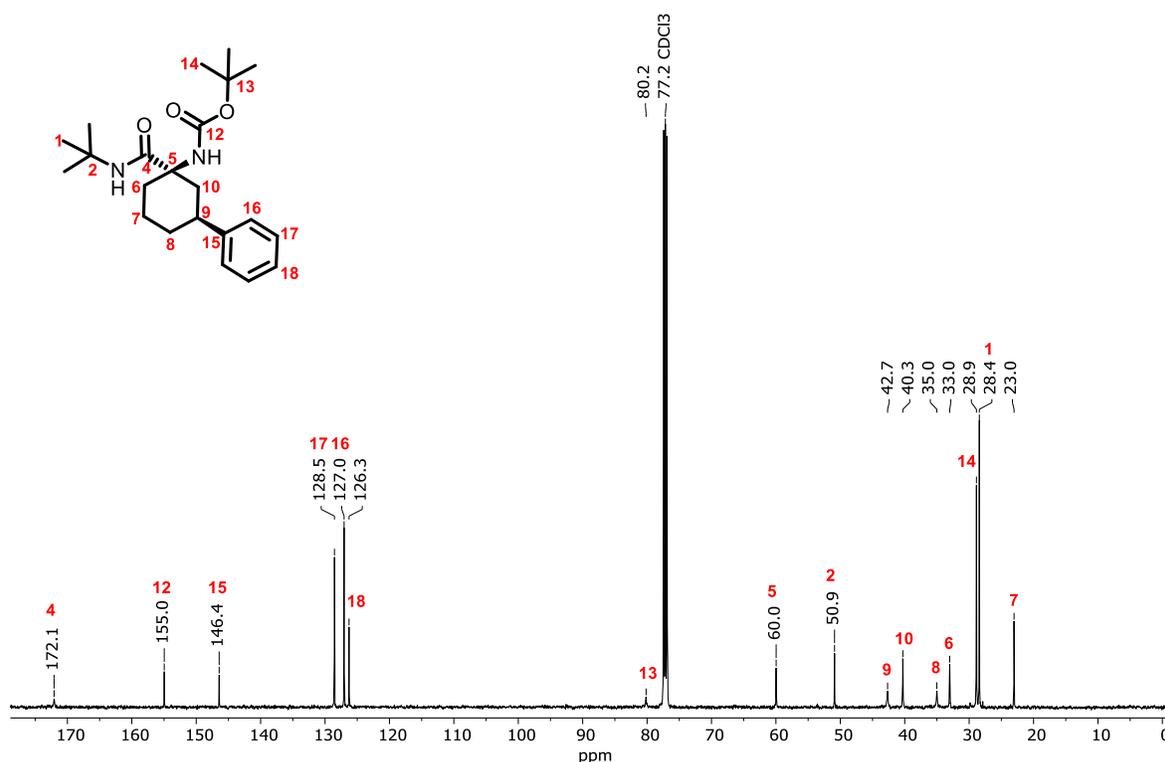
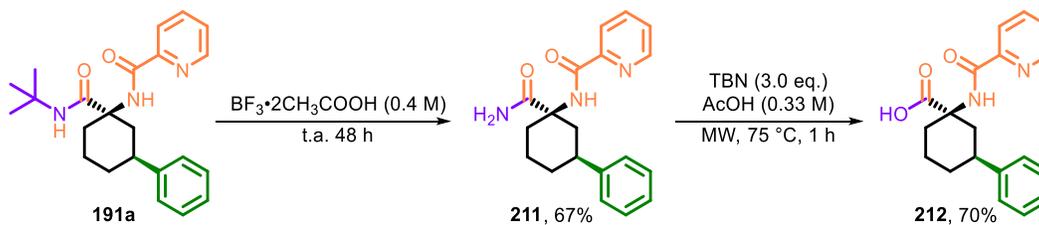


Figura 31. Espectro de RMN ^{13}C de la amina *N*-Boc protegida **208** (125 MHz, CDCl_3).

Con la obtención de las aminas *N*-Boc protegidas, se proyectó la funcionalización del grupo *N*-*ter*-butil amida. Inicialmente, se realizó la hidrólisis del grupo *ter*-butilo el complejo de $\text{BF}_3 \cdot 2\text{CH}_3\text{COOH}$ a temperatura ambiente con agitación vigorosa por 48 h. Esta metodología generó la amida primaria correspondiente **211** con un 67% de rendimiento. Posteriormente, dicha amida se sometió a un proceso de hidrólisis usando *ter*-butil-nitrito en ácido acético, usando condiciones de calentamiento por MW a 75 °C por 1 hora bajo atmósfera inerte. Dicho proceso permitió la obtención del correspondiente ácido carboxílico **212** en un 70% de rendimiento (Esquema 33).^{114,115}



Esquema 33. Síntesis del ácido carboxílico **212** vía hidrólisis del grupo *ter*-butil amida.

En la figura 32, se presenta una comparación entre los espectros de RMN ^1H de los compuestos **191a**, **211** y **212**. En dicha comparación, se puede observar la ausencia de la señal simple a 1.37 ppm del grupo *ter*-butilo en el espectro de la amida primaria **211** y del ácido carboxílico **212**. Esto, acompañado de un mayor desdoblamiento de las señales asignadas a los metilenos y metino del ciclohexilo, los cuales se localizan en la región entre 2.75 y 3.13 ppm. En el espectro de la amida primaria **211**, se observa la presencia de dos señales anchas a 5.51 y 7.53 ppm pertenecientes a los protones base de nitrógeno de la amida libre. Sin embargo, dichas señales no se observan en el espectro para el ácido **212**, confirmando de esta manera en conjunto con las demás técnicas espectroscópicas la obtención del ácido carboxílico propuesto **212** (Figura 32).

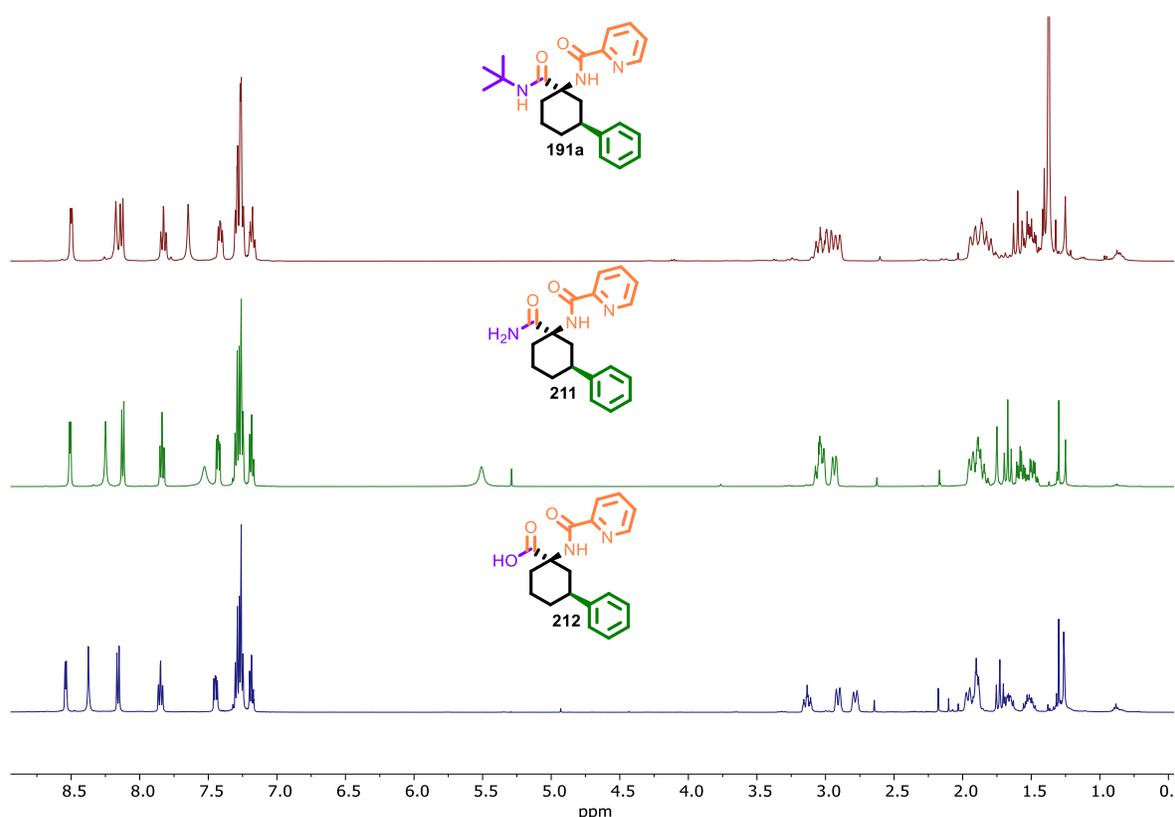
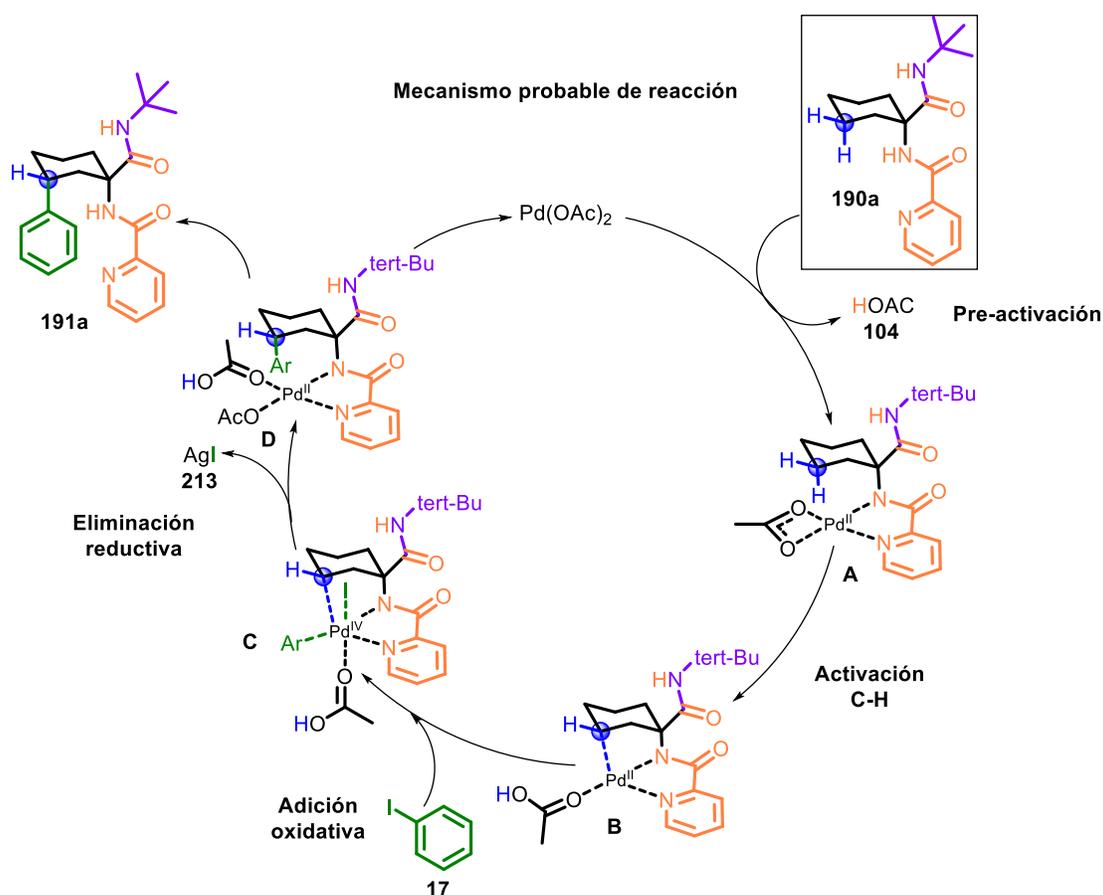


Figura 32. Comparación de los espectros de RMN de ^1H de los compuestos **191a**, **211** y **212** (500 CDCl_3).

Las metodologías presentadas de remoción del grupo director PA y la funcionalización al derivado ácido carboxílico del grupo *ter*-butil amida, pueden abrir la puerta para la síntesis de novedoso α -aminoácidos con un carbono congestionado y su aplicación en el desarrollo de peptidomiméticos.^{114,115}

5.8. Mecanismo probable para la activación del enlace γ -C(sp^3)-H.

A continuación, se describe el mecanismo probable para la activación del enlace γ -C(sp^3)-H del aducto de Ugi **190a**. Inicialmente, el catalizador de Pd(OAc)₂ se coordina con el grupo bidentado picolinamida, donde uno de los acetatos del catalizador abstrae el protón de la amida para proporcionar la especie **A** de Pd(II). Posteriormente, por medio de un paso concertado de paladación/desprotonación vía una interacción agóstica, se lleva a cabo la activación del enlace C-H (paso lento), permitiendo la formación del intermediario **B**,¹¹³ que sufre una adición oxidativa con el yodoareno **17** para proporcionar el complejo de paladio (IV) **C**, en donde el sistema alquilo junto con el halogenuro de arilo, forman el medio oxidante requerido para la oxidación del paladio, además de que el grupo director le proporciona la densidad electrónica necesaria para su estabilización.^{116,117} Por consiguiente dicho intermediario procede a la etapa de eliminación reductiva (paso rápido), en la cual, es necesario la presencia de la sal de plata como captador de yoduro y formarse el compuesto arilado **191a** en conjunto con la regeneración concomitante del catalizador Pd(II) activo (Esquema 34).^{5,6}



Esquema 34. Mecanismo probable para la activación del enlace γ -C(sp^3)-H de aducto de Ugi **191a** mediante el ciclo catalítico de Pd(II)/Pd(IV).

Sin embargo debido a que solo existen reportes teóricos y algunas evidencias experimentales, para soportar el mecanismo previamente mostrado, es necesario el continuo estudio de la reacción de activación C(sp³)-H para la elucidación fehaciente del ciclo catalítico, sin descartar la posibilidad de la participación de otros sistemas como el de Pd(0)/Pd(II), Pd(II)/Pd(I),¹¹⁸ para que pueda llevarse a cabo este proceso. Pero los recientes hallazgos, orientan a que el ciclo catalítico procede mediante las especies de Pd(II)/Pd(IV).

Por lo anterior es necesario realizar los análisis pertinentes, para la comprensión del proceso de activación en los sistemas empleados durante este trabajo. Pero debido a que se logró desarrollar una metodología aplicable en diversos sistemas alifáticos con buenos a excelentes rendimientos, es posible su uso para el diseño de nuevas rutas sintéticas para la obtención de α -aminoácidos no proteogénicos, mediante condiciones suaves de reacción y una reducida cantidad de etapas sintéticas para su elaboración.

Con base en los resultados mostrados anteriormente, el presente trabajo ha sido publicado en la revista **The Journal of Organic Chemistry** con la siguiente cita: Diego Alemán-Ponce de León, Anahí C. Sánchez-Chávez, Luis A. Polindara-García*, "**Pd-Mediated γ -C(sp³)-H Bond Activation in Ammonia-Ugi 4-CR Adducts by Using Picolinamide as Directing Group**". *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 20, 12809-12834. DOI: [10.1021/acs.joc.9b01436](https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b01436).

6. CONCLUSIONES

Se logró desarrollar por primera vez una metodología para la introducción del grupo director picolinamida en diversas cetonas empleando una reacción multicomponente a base de isonitrilo y amoníaco en solución.

La metodología desarrollada, permite la posterior funcionalización de diversos enlaces γ -C(sp^3)-H de forma estratégica en condiciones suaves de reacción, para la obtención de 58 ejemplos con rendimientos de hasta 98%.

El protocolo se extrapoló a un sistema heteroatómico cíclico con ligeras modificaciones a las condiciones establecidas, logrando incluso una eficiencia mayor con respecto a la metodología inicial, para el proceso de funcionalización del enlace en cuestión.

Se demostró que la metodología propuesta permite la introducción de diversos grupos directores a diversos sistemas alifáticos cíclicos anclados a ácidos carboxílicos en sólo una etapa de reacción.

Se demostró, en 3 casos principales, que puede ser removido el grupo director de la molécula arilada mediante condiciones suaves de reacción, para así obtener la amina primaria protegida (*N*-Boc) correspondiente.

Se logró obtener el derivado ácido del producto arilado **191a**, por medio de la hidrólisis de la *tert*-butil amida para funcionalizar la parte procedente del isonitrilo en el aducto de Ugi.

Con base en la eficiencia de la metodología desarrollada se puede aplicar dicho proceso en la búsqueda de estrategias sintéticas para la obtención de compuestos con interés biológico.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Wolfe, J. P.; Li, J. J. Chapter 1 An introduction to palladium catalysis. in *Palladium in Heterocyclic Chemistry: A Guide for the Synthetic Chemist*, Elsevier. **2007**, 26, 1–35.
2. Sahu, M.; Sapkale, P. A Review on Palladium Catalyzed Coupling Reactions. *Int. J. Pharm. Chem. Sci. Issn.* **2013**, 2, 1159–1170.
3. Crabtree, R. H. Chapter 3: Metal Alkyls, Aryls and Hydrides and Related σ -Bonded Ligands. in *The Organometallic Chemistry of Metals*, John Wiley & Sons Ltd. **2005**, 79–82.
4. Xu, L.; M.; Li, B. J.; Yang, Z.; Shi, Z. J. Organopalladium(IV) chemistry. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 712–733.
5. Sehnal, P.; Taylor, R. J. K.; Fairlamb, L. J. S. Emergence of palladium(IV) chemistry in synthesis and catalysis. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 824–889.
6. Muñiz, K. High-oxidation-state palladium catalysis: New reactivity for organic synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 9412–9423.
7. Lyons, T. W.; Sanford, M. S. Palladium-Catalyzed Ligand-Directed C - H Functionalization Reactions. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 1147–1169.
8. Nolley, J. P.; Heck, R. F. Palladium-Catalyzed Vinylic Hydrogen Substitution Reactions with Aryl, Benzyl, and Styryl Halides. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 2320–2322.
9. Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. A new stereospecific cross-coupling by the palladium-catalyzed reaction of 1-alkenylboranes with 1-alkenyl or 1-alkynyl halides. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 3437–3440.
10. Negishi, E.; Anthony, O. K.; Okukado, N. Selective carbon-carbon bond formation via transition metal catalysis. 3. A highly selective synthesis of unsymmetrical biaryls and diarylmethanes by the nickel- or palladium-catalyzed reaction of aryl- and benzylzinc derivatives with aryl halides. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1821–1823.
11. The Nobel Prize in Chemistry 2010. NobelPrize.org. Nobel Media AB 2019. Sept 3, 2019. <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2010/summary/>
12. Kürti, L.; Czako, B. *Strategic application of Named Reactions in Organic Synthesis*. Elsevier. **2005**.
13. Johansson S.; C. C. C.; Kitching, M. O.; Colacot, T. J.; Snieckus, V. Palladium-catalyzed cross-coupling: A historical contextual perspective to the 2010 nobel prize. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 5062–5085.
14. Tsuji, J. *Palladium Reagents and Catalysts New Perspectives for the 21st Century*. (2^{da} ed.), John Wiley & Sons Ltd, **2004**, 6–26.

15. Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. The Heck Reaction as a Sharpening Stone of Palladium Catalysis. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009–3066.
16. Heravi, M. M.; Moradi, R.; Malmir, M. Recent Advances in the Application of the Heck Reaction in the Synthesis of Heterocyclic Compounds: An Update. *Curr. Org. Chem.* **2018**, *22*, 165–198.
17. Johnson, M. P.; McKeon, J. E.; Fitton, P. Oxidative additions to palladium(0). *Chem. Commun. (London)*. **1968**, 6–7.
18. Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. Arylation of Olefin with Aryl Iodide Catalyzed by Palladium. *Short Commun.* **1971**, *44*, 581.
19. Heck, R. F. Arylation, Methylation, and Carboxyalkylation of Olefins by Group VIII Metal Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5518–5526.
20. Miyaura, N. A. S. Stereoselective Synthesis of Arylated (E)-Alkenes by the Reaction of Alk-1-enylboranes with Aryl Halides in the Presence of Palladium Catalyst. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1979**, 866–867.
21. Soderquist, J. A.; Matos, K.; Rane, A.; Ramos, J. Alkynylboranes in the Suzuki-Miyaura coupling. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2401–2402.
22. Suzuki, A. Cross-coupling reactions of organoboranes: An easy way to construct C-C bonds (Nobel Lecture). *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6723–6733.
23. Molander, G. A.; Katona, B. W.; Machrouhi, F. Development of the Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction: Use of air-stable potassium alkynyltrifluoro-borates in aryl alkynylations. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8416–8423.
24. Willemse, T.; Schepens, W.; Van Vlijmen, H. W. T.; Maes, B. U. W.; Ballet, S. The Suzuki-Miyaura cross-coupling as a versatile tool for peptide diversification and cyclization. *Catalysts*. **2017**, *7*, 1–32.
25. Dufour, J.; Neuville, L.; Zhu, J. Intramolecular suzuki-miyaura reaction for the total synthesis of signal peptidase inhibitors, arylomycins A2 and B2. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 10523–10534.
26. Lin, S.; Danishefsky, S. J. The Total Synthesis of Proteasome Inhibitors TMC-95A and TMC-95B: Discovery of a New Method to Generate cis-Propenyl Amides. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 512–515.
27. Boisnard, S.; Carbonnelle, A. C.; Zhu, J. Studies on the Total Synthesis of RP 66453: Synthesis of Fully Functionalized 15-Membered Biaryl-Containing Macrocyclic. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2061–2064.

28. Jia, Y.; Bois-Choussy, M.; Zhu, J. Synthesis of diastereomers of complestatin and chloropeptin I: Substrate-dependent atropstereoselectivity of the intramolecular Suzuki-Miyaura reaction. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4167–4172.
29. Wang, Z.; Bois-Choussy, M.; Jia, Y.; Zhu, J. Total synthesis of complestatin (chloropeptin II). *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2018–2022.
30. Hagihara, N.; Tohda, Y.; Sonogashira, K. A convenient synthesis of acetylenes: catalytic substitutions of acetylenic hydrogen with bromoalkenes, iodoarenes and bromopyridines. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467–4470.
31. Cassar, L. Synthesis of aryl- and vinyl-substituted acetylene derivatives by the use of nickel and palladium complexes. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 253–257.
32. Dieck, H. A.; Heck, F. R. Palladium catalyzed synthesis of aryl, heterocyclic and vinylic acetylene derivatives. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *93*, 259–263.
33. Chinchilla, R.; Nájera, C. Recent advances in Sonogashira reactions. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5084–5121.
34. Siemsen, P.; Livingston, R. C.; Diederich, F. Acetylenic coupling: A powerful tool in molecular construction. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2632–2657.
35. Biffis, A.; Centomo, P.; Del Zotto, A.; Zecca, M. Pd Metal Catalysts for Cross-Couplings and Related Reactions in the 21st Century: A Critical Review. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 2249–2295.
36. Moritani, I.; Fujiwara, Y. Aromatic substitution of styrene-palladium Chloride Complex. *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 1119–1122.
37. Ikeda, M.; Sakakibara, T.; Itahara, T. Alkenylation of 1-acylindoles with olefins bearing electron-withdrawing substituents and palladium acetate. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1.* **1983**, 1361–1363.
38. Ferreira, E. M.; Stoltz, B. M. Catalytic C-H bond functionalization with palladium(II): Aerobic oxidative annulations of indoles. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9578–9579.
39. Li, J. J.; Mei, T. S.; Yu, J. Q. Synthesis of indolines and tetrahydroisoquinolines from aryethylamines by Pd^{II}-catalyzed C-H activation reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *120*, 6452–6455.
40. Ma, S.; Yu, S. Palladium-catalyzed functionalization of indoles with 2-acetoxymethyl substituted electron-deficient alkenes. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8419–8422.
41. Cope, A. C.; Siekman, R. W. Formation of Covalent Bonds from Platinum or Palladium to Carbon by Direct Substitution. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3272–3273.
42. Fahey, D. R. The homogeneous palladium-catalysed ortho-chlorination of azobenzene. *J. Chem. Soc. D.* **1970**, 417.

43. Fahey, D. The coordination-catalyzed ortho-halogenation of azobenzene. *J. Organomet. Chem.* **1971**, *27*, 283–292.
44. Rahman, H. U.; Tremont, S. J. Ortho-Alkylation of Acetanilides Using Alkyl Halides and Palladium Acetate. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5760–5162.
45. Byers, P. K.; Canty, A. J.; Skelton, B. W.; White, A. H. The oxidative addition of iodomethane to [PdMe₂(bpy)] and the X-Ray structure of the organopalladium(IV) product fac-[PdMe₃(bpy)] (bpy = 2,2'-bipyridyl). *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1986**, 1722–1724.
46. Canty, A. J. Development of Organopalladium(IV) Chemistry: Fundamental Aspects and Systems for Studies of Mechanism in Organometallic Chemistry and Catalysis. *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 83–90.
47. Dick, A. R.; Kampf, J. W.; Sanford, M. S. Unusually Stable Palladium(IV) Complexes: Detailed Mechanistic Investigation of C-O Bond-Forming Reductive Elimination. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12790–12791.
48. Chen, X.; Engle, K. M.; Wang, D. H.; Jin-Quan, Y. Palladium(II)-catalyzed C-H activation/C-C cross-coupling reactions: Versatility and practicality. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5094–5115.
49. Hayashi, T.; Konishi, M.; Kumada, M. Dichloro[1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene]-palladium(II): an effective catalyst for cross-coupling reaction of a secondary alkyl grignard reagent with organic halides. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *106*, 1871–1874.
50. Van Asselt, R.; Elsevier, C. J. On the Mechanism of Formation of Homocoupled Products in the Carbon–Carbon Cross-Coupling Reaction Catalyzed by Palladium Complexes Containing Rigid Bidentate Nitrogen Ligands: Evidence for the Exchange of Organic Groups between Palladium and the Transmetalating Reagent. *Organometallics* **1994**, *13*, 1972–1980.
51. Asse, R. Van; Elsevier, C. J. Palladium Bidentate Complexes Containing Rigid for Nitrogen Ligands as Catalysts Bond Formation. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 323–334.
52. Engle, K. M.; Yu, J. Q. Developing ligands for palladium(II)-catalyzed C-H functionalization: Intimate dialogue between ligand and substrate. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8927–8955.
53. Whisler, M. C.; MacNeil, S.; Snieckus, V.; Beak, P. Beyond thermodynamic acidity: A perspective on the complex-induced proximity effect (CIPE) in deprotonation reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2206–2225.
54. Schnürch, M. *et al.* A comprehensive overview of directing groups applied in metal-catalysed C-H functionalisation chemistry. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 6603–6743.

55. Modak, A.; Mondal, A.; Watile, R.; Mukherjee, S.; Maiti, D. Remote meta C-H bond functionalization of 2-phenethylsulphonic acid and 3-phenylpropanoic acid derivatives. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 13916–13919.
56. Maity, S.; Hoque, E.; Dhawa, U.; Maiti, D. Palladium catalyzed selective distal C-H olefination of biaryl systems. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 14003–14006.
57. Yang, L.; Fu, L.; Li, G. Incorporation of Carbon Dioxide into Carbamate Directing Groups: Palladium-Catalyzed meta-C–H Olefination and Acetoxylation of Aniline Derivatives. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 2235–2240.
58. Reddy, M. D.; Blanton, A. N.; Watkins, E. B. Palladium-Catalyzed, *N*-(2-Aminophenyl)-acetamide-Assisted Ortho-Arylation of Substituted Benzamides: Application to the Synthesis of Urolithins B, M6, and M7. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 5080–5095.
59. Kuhl, N.; Hopkinson, M. N.; Wencel-Delord, J.; Glorius, F. Beyond directing groups: Transition-metal-catalyzed C-H activation of simple arenes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *51*, 2–21.
60. Constable, A. G.; McDonald, W. S.; Sawkins, L. C.; Shaw, B. L. Palladation of dimethylhydrazones, oximes, and oxime O-allyl ethers: Crystal structure of [Pd₃(ON = CPrⁱPh)₆]. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1978**, 1061–1062.
61. Fuchita, Y.; Uchiyama, T.; Hiraki, K. Metallation of aliphatic carbon atoms. Part 1. Synthesis and characterization of the cyclopalladated complexes of 2-neopentylpyridine. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1983**, 897–899.
62. Fuchita, Y.; Matsumoto, Y.; Hiraki, K. Doubly-Chelated Cyclopalladated Complexes of 1,3-Bis(2-Pyridyl)Propane. *Chem. Lett.* **1984**, *13*, 1947–1948.
63. Jones, R. H.; Najera, C.; Yus, M.; Baldwin, J. E. Functionalisation of unactivated methyl groups through cyclopalladation reactions. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 699–711.
64. He, J.; Wasa, M.; Chan, K. S. L.; Shao, Q.; Yu, J. Q. Palladium-Catalyzed Transformations of Alkyl C-H Bonds. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8754–8786.
65. Desai, L. V.; Hull, K. L.; Sanford, M. S. Palladium-catalyzed oxygenation of unactivated *sp*³ C-H bonds. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9542–9543.
66. Giri, R.; Chen, X.; Yu, J. Q. Palladium-catalyzed asymmetric iodination of unactivated C-H bonds under mild conditions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2112–2115.
67. Thu, H.; Yu, W.; Che, C. Intermolecular Amidation of Unactivated *sp*² and *sp*³ C-H Bonds via Palladium-Catalyzed Cascade C-H Activation/Nitrene Insertion Hung-Yat. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9048–9049.

68. Zaitsev, V. G.; Shabashov, D.; Daugulis, O. Highly regioselective arylation of sp^3 C-H bonds catalyzed by palladium acetate. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13154–13155.
69. He, G.; Wang, B.; Nack, W. A.; Chen, G. Syntheses and Transformations of α -Amino Acids via Palladium-Catalyzed Auxiliary-Directed sp^3 C-H Functionalization. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 635–645.
70. He, G.; Chen, G. A practical strategy for the structural diversification of aliphatic scaffolds through the palladium-catalyzed picolinamide-directed remote functionalization of unactivated C(sp^3)-H bonds. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5192–5196.
71. Chen, G. *et al.* Palladium-catalyzed picolinamide-directed alkylation of unactivated C(sp^3)-H bonds with alkyl iodides. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2124–2127.
72. Chen, G. *et al.* Efficient alkyl ether synthesis via palladium-catalyzed, picolinamide-directed alkoxylation of unactivated C(sp^3)-H and C(sp^2)-H bonds at remote positions. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7313–7316.
73. He, G.; Zhao, Y.; Zhang, S.; Lu, C.; Chen, G. Highly efficient syntheses of azetidines, pyrrolidines, and indolines via palladium catalyzed intramolecular amination of C(sp^3)-H and C(sp^2)-H bonds at γ and δ positions. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 3–6.
74. Chen, G. *et al.* Total synthesis of hibispeptin A via Pd-catalyzed C(sp^3)-H arylation with sterically hindered aryl iodides. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6488–6491.
75. Chen, G. *et al.* Construction of Natural-Product-Like Cyclophane-Braced Peptide Macrocycles via sp^3 C-H Arylation. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 9401–9407.
76. Shi, B. F. *et al.* Site-Selective δ -C(sp^3)-H Alkylation of Amino Acids and Peptides with Maleimides via a Six-Membered Palladacycle. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *57*, 5858–5862.
77. Zhan, B. B.; Fan, J.; Jin, L.; Shi, B. F. Divergent Synthesis of Silicon-Containing Peptides via Pd-Catalyzed Post-Assembly γ -C(sp^3)-H Silylation. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 3298–3303.
78. Landge, V. G.; Parveen, A.; Nandakumar, A.; Balaraman, E. Pd(II)-Catalyzed gamma-C(sp^3)-H alkylation of amides: Selective functionalization of R chains of amides R1C(O)NHR. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 7483–7486.
79. Takahashi, Y.; Miyake, T.; Seki, A. Synthesis of cis-3-arylated cycloalkylamines through palladium-catalyzed methylene sp^3 carbon-hydrogen bond activation. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 2838–2841.
80. Seki, A. Trans-selective γ -arylation of macrocyclic *N*-picolinoylcycloalkylamines through palladium-catalyzed methylene sp^3 carbon–hydrogen bond activation. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 4232–4235.

81. Wang, H. *et al.* Palladium-catalyzed remote C(sp³)-H arylation of 3-pinamine. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4288–4291.
82. Fan, Z.; Shu, S.; Ni, J.; Yao, Q.; Zhang, A. Ligand-Promoted Pd(II)-Catalyzed Functionalization of Unactivated C(sp³)-H Bond: Regio- and Stereoselective Synthesis of Arylated Rimantadine Derivatives. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 769–774.
83. Maulide, N. *et al.* C–H Activation Enables a Concise Total Synthesis of Quinine and Analogues with Enhanced Antimalarial Activity. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 10737–10741.
84. Revisar la información suplementaria de los artículos 68-83.
85. Eghbali, N.; Anastas, P. Green chemistry: Principles and practice. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 301–312.
86. Ugi, I.; Dömling, A.; Hörl, W. Multicomponent reactions in organic chemistry. *Endeavour* **1994**, *18*, 115–122.
87. Ruijter, E.; Scheffelaar, R.; Orru, R. V. A. Multicomponent reaction design in the quest for molecular complexity and diversity. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6234–6246.
88. Sunderhaus, J. D.; Martin, S. F. Applications of multicomponent reactions to the synthesis of diverse heterocyclic scaffolds. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 1300–1308.
89. Mumm, O. Umsetzung von Säureimidchloriden mit Salzen organischer Säuren und mit Cyankalium. *Berichte der Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, *43*, 886–893.
90. Moore, J. D.; Djuric, S. W.; Gracias, V. Sequential Ugi/Heck cyclization strategies for the facile construction of highly functionalized *N*-heterocyclic scaffolds. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 417–420.
91. Chen, J.; Yang, Z.; *et al.* Synthesis of functionalized quinolines via Ugi and Pd-catalyzed intramolecular arylation reactions. *J. Comb. Chem.* **2006**, *8*, 696–704.
92. Judd, A. S. *et al.* Concise construction of novel bridged bicyclic lactams by sequenced Ugi/RCM/Heck reactions. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5119–5122.
93. Hebach, C.; Kazmaier, U. Peptide syntheses via Ugi reactions with ammonia. *Synlett.* **2003**, 1591–1594.
94. Pick, R.; Bauer, M.; Hebach, C.; Kazmaier, U. Ammonia in Ugi reactions Four-component versus six-component couplings. *Synlett.* **2005**, 757–760.
95. Thompson, M. J.; Chen, B. Ugi reactions with ammonia offer rapid access to a wide range of 5-aminothiazole and oxazole derivatives. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7084–7093.
96. Brown, A. L.; Churches, Q. I.; Hutton, C. A. Total Synthesis of Ustiloxin D Utilizing an Ammonia-Ugi Reaction. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 9831–9837.

97. Patil, P.; Kurpiewska, K.; Kalinowska-Tłuścik, J.; Dömling, A. Ammonia-Promoted One-Pot Tetrazolopiperidinone Synthesis by Ugi Reaction. *ACS Comb. Sci.* **2017**, *19*, 343–350.
98. Flores-Constante, G.; Sánchez-Chávez, A. C.; Polindara-García, L. A. A Convenient Synthesis of 1,2-Disubstituted-cis-3,4-Dihydropyrrolidines via an Ugi-Four-Component-Reaction/ Cycloisomerization/Dihydroxylation Protocol. *European J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 4586–4591.
99. Borja-Miranda, A.; Sánchez-Chávez, A. C.; Polindara-García, L. A. Ammonium Persulfate Promotes Radical Cyclization of 1,3-Dicarbonyl-Ugi 4-CR Adducts: Synthesis of Polysubstituted γ -Lactams in Aqueous Media. *European J. Org. Chem.* **2019**, *2019*, 2453–2471.
100. Sinha, S. K.; Bhattacharya, T.; Maiti, D. Role of hexafluoroisopropanol in C-H activation. *React. Chem. Eng.* **2019**, *4*, 244–253.
101. Zhao, R.; Lu, W. Palladium-Catalyzed β -Arylation of Amide via Primary sp^3 C-H Activation. *Organometallics* **2018**, *37*, 2188–2192.
102. Wasa, M.; Yu, J. Synthesis of β -, γ -, and δ -Lactams via Pd(II)-Catalyzed C-H Activation Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14058–14059.
103. Hamada, Y. *et al.* Novel method for synthesizing spiro[4.5]cyclohexadienones through a Pd-catalyzed intramolecular ipso-Friedel-Crafts allylic alkylation of phenols. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5020–5023.
104. Yang, M.; Jiang, X.; Shi, W.; Zhu, Q.; Shi, Z. Direct Lactonization of 2-Arylacetic Acids through Pd(II)-Catalyzed C-H Activation/C-O Formation. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 690–693.
105. Fan, M.; Ma, D. Palladium-catalyzed direct functionalization of 2-aminobutanoic acid derivatives: Application of a convenient and versatile auxiliary. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12152–12155.
106. Pasunooti, K. K.; Banerjee, B.; Yap, T.; Jiang, Y.; Liu, C. F. Auxiliary-Directed Pd-Catalyzed γ -C(sp^3)-H Bond Activation of α -Aminobutanoic Acid Derivatives. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 6094–6097.
107. Das, S.; Bairy, G.; Jana, R. Ligand-Promoted γ -C(sp^3)-H Arylation and Unsymmetrical Diarylation to Access Unnatural Amino Acid Derivatives. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2667–2671.
108. Roman, D. S.; Charette, A. B. C-H functionalization of cyclopropanes: A practical approach employing a picolinamide auxiliary. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4394–4397.
109. Kubota, A.; Sanford, M. S. Palladium-catalyzed ligand-directed oxidative functionalization of cyclopropanes. *Synthesis*. **2011**, 2579–2589.

110. Cochrane, E. J.; Leonori, D.; Hassall, L. A.; Coldham, I. Synthesis and kinetic resolution of *N*-Boc-2-arylpiperidines. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 9910–9913.
111. Pinard, E. *et al.* 3-amido-3-aryl-piperidines: A novel class of potent, selective, and orally active GlyT1 inhibitors. *ACS Med. Chem. Lett.* **2014**, *5*, 428–433.
112. Van Steijvoort, B. F.; Kaval, N.; Kulago, A. A.; Maes, B. U. W. Remote Functionalization: Palladium-Catalyzed C5(*sp*³)-H Arylation of 1-Boc-3-aminopiperidine through the Use of a Bidentate Directing Group. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 4486–4490.
113. Feng, Y., Wang, Y., Landgraf, B., Liu, S. & Chen, G. Facile benzo-ring construction via palladium-catalyzed functionalization of unactivated *sp*³ C-H bonds under mild reaction conditions. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3414–3417.
114. Polindara-García, L. A.; Vazquez, A. Combinatorial synthesis of nicotine analogs using an Ugi 4-CR/cyclization-reduction strategy. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 7068–7082.
115. Chaudhary, P.; Gupta, S.; Muniyappan, N.; Sabiah, S.; Kandasamy, J. An efficient synthesis of: *N*-nitrosamines under solvent, metal and acid free conditions using *ter*-butyl nitrite. *Green Chem.* **2016**, *18*, 2323–2330.
116. Johansson Seechurn, C. C. C., Sperger, T., Scrase, T. G., Schoenebeck, F. & Colacot, T. J. Understanding the Unusual Reduction Mechanism of Pd(II) to Pd(I): Uncovering Hidden Species and Implications in Catalytic Cross-Coupling Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 5194–5200.
117. Davies, D. L., Donald, S. M. A. & Macgregor, S. A. Computational study of the mechanism of cyclometalation by palladium acetate. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13754–13755.
118. F. Schoenebeck., Colacot, T. J., *et al.* Understanding the Unusual Reduction Mechanism of Pd(II) to Pd(I): Uncovering Hidden Species and Implications in Catalytic Cross-Coupling Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 5194–5200.

8. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

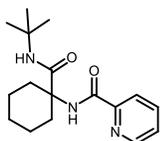
8.1. Metodología general.

El progreso de la reacción se monitoreo mediante TLC pre-recubierta con gel de sílice 60 (ALUGRAM® SIL G/UV), reveladas con una lampara de UV (254 nm), o con ácido fosfomolibdico y vainillina. La purificación se realizó por medio de una columna cromatográfica, usando gel de sílice Macherey-Nagel 60 (malla 230-400). Los espectros de RMN ^1H y ^{13}C se obtuvieron en un espectrofotómetro Jeol (300 MHz) y Bruker Avance (400 MHz), empleando como patrón interno tetrametilsilano (TMS). Los desplazamientos químicos en RMN ^1H y las constantes de acoplamiento fueron determinadas al asumir un comportamiento de primer orden. La multiplicidad es indicada por uno o más de las siguientes abreviaturas. s (simple), br (señal ancha), d (doble), t (triple), q (cuádruple), m (multiplete). Las reacciones asistidas por microondas se realizaron usando una unidad de CEM Discover Synthesis™ (CEM corp., Matthews, NC) acoplado con un sistema mono-modal de vaso abierto. Los puntos de fusión (pf) se determinaron con un instrumento Fisher-Jonhs y no están corregidos. Los espectros de masa de alta resolución se obtuvieron con un instrumento JEOL SX-102A (DART⁺), JEOL GCmate (EI⁺, 70 Ev, referencia interna: PFK) y Agilent G1969A ESI-TOF. Los espectros de IR se midieron en un espectrofotómetro Brucker Tensor 27 FT-IR con ATR. Los espectros de HPLC quiral fueron recolectados mediante un Cromatógrafo de Líquidos Waters 1525 acoplado a un arreglo de diodos UV-Vis. Los datos cristalográficos de rayos X se adquirieron en un difractómetro Bruker Smart APEX II CCD con irradiación de Mo K α monocromática de grafito.

8.2. Procedimiento general A: Síntesis de los aductos de Ugi 190a-o y 196a-g.

En un tubo para microondas, se disolvió la cetona (1.0 eq.) en trifluoroetanol (0.3 M), posteriormente se le adicionaron 1 mL de amoníaco (6.8 eq, solución de metanol, 7 N), el ácido 2-picolínico (1.0 eq.), el *ter*-butil isonitrilo (1.0 eq.) y 5.0 mol % de InCl₃. La disolución se calentó a 80 °C por 3 horas en un reactor de M.W. (marca CEM) con agitación vigorosa. Al término del tiempo de reacción, se concentró la disolución a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna, obteniéndose el aducto de Ugi correspondiente.

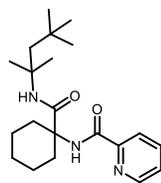
***N*-(1-(*ter*-Butylcarbamoyl)ciclohexil)picolinamida (190a).**



Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido blanco en 55% de rendimiento (1.08 mmol), después de la purificación por CC (15% AcOEt-Hexano), R_f : 0.5 (30% AcOEt-Hexano), desc. >160°C.

RMN ^1H (700 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.57 (ddd, $J = 4.8, 1.7, 0.9$ Hz, 1H), 8.23 (br s, 1H), 8.19 (dt, $J = 7.8, 1.1$ Hz, 1H), 7.87 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.46 (ddd, $J = 7.6, 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.13 (br s, 1H), 2.36 – 2.23 (m, 2H), 1.95 (td, $J = 6.2, 2$ Hz, 2H), 1.74 – 1.55 (m, 4H), 1.51 – 1.38 (m, 2H), 1.32 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (175 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 173.5, 164.4, 149.9, 148.2, 137.7, 126.6, 122.1, 61.0, 50.9, 32.3(2), 28.8(3), 25.4, 21.8(2). **IR** ν (cm^{-1}): 3352, 3327, 3059, 2926, 2853, 1661, 1515, 1450, 1282, 1223, 603. **HRMS (DART, M^+)**: calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 304.20250, encontrado 304.20076.

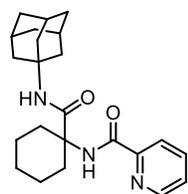
***N*-(1-((2,4,4-Trimetilpentan-2-il)carbamoyl)ciclohexil)-picolinamida (190b).**



Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido blanco en 34% de rendimiento (1.08 mmol), después de la purificación por CC (15% AcOEt-Hexano), R_f : 0.4 (20% AcOEt-Hexano), pf: 102-103°C.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.56 (ddd, $J = 4.7, 1.7, 0.9$ Hz, 1H), 8.22 (br s, 1H), 8.17 (dt, $J = 7.8, 1.1$ Hz, 1H), 7.86 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.45 (ddd, $J = 7.5, 4.8, 1.3$ Hz, 1H), 7.15 (br s, 1H), 2.30 (d, $J = 13.3$ Hz, 2H), 1.93 (td, $J = 13.4, 3.9$ Hz, 2H), 1.71 – 1.56 (m, 5H), 1.48 – 1.40 (m, 2H), 1.38 (s, 6H), 1.31 (ddt, $J = 15.9, 12.0, 3.6$ Hz, 1H), 0.91 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 172.9, 164.4, 149.9, 148.2, 137.7, 126.5, 122.0, 61.1, 54.9, 52.2, 32.2(2), 31.7, 31.5(3), 29.1(2), 25.4, 21.7(2). **IR** ν (cm^{-1}): 3442, 3347, 3088, 3059, 2946, 2859, 1671, 1524, 1502, 1227, 998, 822, 757, 651, 507. **HRMS (DART, M^+)**: calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 360.26510, encontrado 360.26419.

***N*-(1-(Adamantan-1-il)carbamoyl)ciclohexil)picolinamida (190c).**

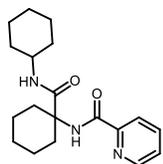


Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido blanco en 51% de rendimiento (1.08 mmol), después de la purificación por CC (15% AcOEt-Hexano), R_f : 0.4 (20% AcOEt-Hexano), pf: 125-126°C. **RMN ^1H** (500

MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.56 (dt, $J = 4.7, 1.3$ Hz, 1H), 8.22 (br s, 1H), 8.18 (dt, $J = 7.8, 1.1$ Hz, 1H), 7.86 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.46 (ddd, $J = 7.6, 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 6.95 (br s, 1H), 2.31 – 2.24 (m, 2H), 2.06 – 2.01 (m, 3H), 2.00 – 1.90 (m, 8H), 1.70 – 1.56 (m, 9H), 1.43 (tdd, $J = 12.7, 10.5, 3.5$ Hz, 2H), 1.30 (qt, $J = 12.1, 3.7$ Hz, 1H). **RMN ^{13}C** (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

173.2, 164.3, 149.9, 148.2, 137.7, 126.5, 122.1, 60.9, 51.6, 41.6(3), 36.6(3), 32.4(2), 29.6(3), 25.4, 21.8(2). **IR** ν (cm^{-1}): 3355, 3279, 2209, 2850, 1664, 1540, 1524, 1452, 1296, 1098, 996, 817, 749, 649. **HRMS (DART, M⁺)**: calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 382.24945, encontrado 382.24900.

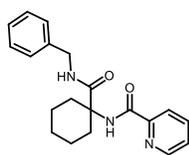
N-(1-(Ciclohexilcarbamoil)ciclohexil)picolinamida (190d).



Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido blanco en 63% de rendimiento (1.08 mmol), después de la purificación por CC (15% AcOEt-Hexano), R_f : 0.4 (20% AcOEt-Hexano), pf: 154-155°C.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.57 (dt, $J = 4.8, 1.4$ Hz, 1H), 8.24 (br s, 1H), 8.17 (dt, $J = 7.8, 1.1$ Hz, 1H), 7.86 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.46 (ddd, $J = 7.6, 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.11 (br d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.74 (tdt, $J = 10.2, 7.9, 3.9$ Hz, 1H), 2.30 (dt, $J = 13.7, 3.6$ Hz, 2H), 1.97 (td, $J = 13.2, 3.9$ Hz, 2H), 1.90 – 1.81 (m, 2H), 1.72 – 1.50 (m, 6H), 1.50 – 1.39 (m, 2H), 1.39 – 1.27 (m, 3H), 1.22 – 1.09 (m, 3H). **RMN ¹³C** (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 173.3, 164.4, 149.8, 148.2, 137.7, 126.6, 122.1, 60.6, 48.2, 32.9(2), 32.3(2), 25.8, 25.4, 24.8(2), 21.7(2). **IR** ν (cm^{-1}): 3395, 3273, 2912, 1684, 1644, 1504, 1319, 1282, 750, 690, 550. **HRMS (DART, M⁺)**: calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 330.21815, encontrado 330.21686.

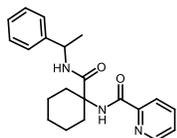
N-(1-(Bencilcarbamoil)ciclohexil)picolinamida (190e).



Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido blanco en 77% de rendimiento (1.08 mmol), después de la purificación por CC (15% AcOEt-Hexano), R_f : 0.5 (20% AcOEt-Hexano), pf: 135-136°C. **RMN ¹H**

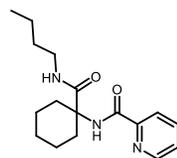
(500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.56 (dt, $J = 4.8, 1.3$ Hz, 1H), 8.31 (br s, 1H), 8.16 (dt, $J = 7.9, 1.1$ Hz, 1H), 7.85 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.47 (br d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.45 (ddd, $J = 7.6, 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.30 – 7.18 (m, 5H), 4.46 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.37 (dt, $J = 13.6, 3.5$ Hz, 2H), 2.02 (td, $J = 13.3, 3.9$ Hz, 2H), 1.70 (dt, $J = 13.7, 3.8$ Hz, 2H), 1.64 (dt, $J = 12.6, 3.8$ Hz, 1H), 1.47 (qt, $J = 12.9, 3.4$ Hz, 2H), 1.39 – 1.28 (m, 1H). **RMN ¹³C** (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 174.4, 164.6, 149.7, 148.3, 138.8, 137.7, 128.6(2), 127.5(2), 127.2, 126.7, 122.2, 60.6, 43.6, 32.3(2), 25.3, 21.6(2). **IR** ν (cm^{-1}): 3348, 3063, 3031, 2939, 2919, 1662, 1512, 1437, 1286, 1174, 992, 750, 697, 614. **HRMS (DART, M⁺)**: calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 338.18685, encontrado 338.18519.

***N*-1-((1-Feniletil)carbamoil)ciclohexil)picolinamida (190f).**



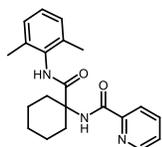
Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido blanco en 55% de rendimiento (1.08 mmol), después de la purificación por CC (15% AcOEt-Hexano), R_f : 0.5 (20% AcOEt-Hexano), pf: 129-130°C. **RMN ^1H** (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.56 (ddd, $J = 4.8, 1.7, 0.9$ Hz, 1H), 8.26 (br s, 1H), 8.19 (dt, $J = 7.8, 1.1$ Hz, 1H), 7.87 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.66 (br d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.46 (ddd, $J = 7.6, 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.26 (s, 4H), 7.20 – 7.15 (m, 1H), 5.07 (p, $J = 7.1$ Hz, 1H), 2.40 – 2.27 (m, 2H), 1.97 (dddd, $J = 36.4, 13.9, 12.5, 3.9$ Hz, 2H), 1.74 – 1.56 (m, 3H), 1.51 – 1.39 (m, 5H), 1.36 – 1.22 (m, 1H). **RMN ^{13}C** (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 173.4, 164.7, 149.7, 148.3, 144.0, 137.7, 128.6(2), 127.0, 126.6, 126.1(2), 122.1, 60.6, 49.0, 32.4, 32.2, 25.4, 22.5, 21.7(2). **IR** ν (cm^{-1}): 3295, 2922, 2855, 1662, 1638, 1513, 1454, 1433, 1247, 747, 698, 618. **HRMS (DART, M^+)**: calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 352.20250, encontrado 352.20157.

***N*-1-(Butilcarbamoil)ciclohexil)picolinamida (190g).**



Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido blanco en 77% de rendimiento (1.08 mmol), después de la purificación por CC (15% AcOEt-Hexano), R_f : 0.4 (20% AcOEt-Hexano), pf: 109-110°C. **RMN ^1H** (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.57 (dt, $J = 4.7, 1.2$ Hz, 1H), 8.27 (br s, 1H), 8.18 (dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.87 (td, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.47 (ddd, $J = 7.6, 4.7, 1.3$ Hz, 1H), 7.20 (br s, 1H), 3.24 (td, $J = 7.2, 5.6$ Hz, 2H), 2.36 – 2.28 (m, 2H), 1.98 (td, $J = 13.3, 3.9$ Hz, 2H), 1.74 – 1.58 (m, 3H), 1.51 – 1.40 (m, 4H), 1.37 – 1.26 (m, 3H), 0.88 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 174.3, 164.6, 149.8, 148.3, 137.7, 126.6, 122.1, 60.6, 39.5, 32.4(2), 31.7, 25.4, 21.7(2), 20.2, 13.9. **IR** ν (cm^{-1}): 3339, 2939, 2923, 2856, 1680, 1637, 1502, 1435, 1290, 1242, 998, 755, 600. **HRMS (DART, M^+)**: calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 304.20250, encontrado 304.20156.

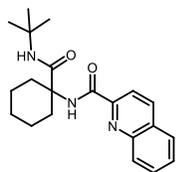
***N*-1-((2,6-Dimetilfenil)carbamoil)ciclohexil)picolinamida (190h).**



Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido blanco en 75% de rendimiento (1.08 mmol), después de la purificación por CC (15% AcOEt-Hexano), R_f : 0.5 (20% AcOEt-Hexano), pf: 151-153°C. **RMN ^1H** (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.76 (br s, 1H), 8.60 (ddd, $J = 4.8, 1.7, 1.0$ Hz, 1H), 8.43 (br s, 1H), 8.21 (dt, $J = 7.9, 1.1$ Hz, 1H), 7.89 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.49 (ddd, $J = 7.6, 4.7, 1.2$ Hz, 1H), 7.07 – 7.00 (m, 3H), 2.52 (d, $J = 13.8$ Hz, 2H), 2.19 (s, 6H), 2.12 (td, $J = 13.3, 3.9$ Hz, 2H),

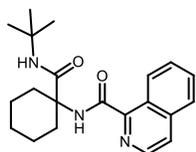
1.76 (dp, $J = 11.9, 4.0$ Hz, 2H), 1.67 (dt, $J = 12.4, 4.3$ Hz, 1H), 1.59 – 1.48 (m, 2H), 1.38 (dtt, $J = 15.5, 11.0, 3.6$ Hz, 1H). **RMN** ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 172.7, 165.0, 149.6, 148.4, 137.8, 135.5, 134.3, 128.2, 126.9(2), 126.8, 122.1, 61.2, 32.4(2), 25.4, 21.7(2), 18.5(2). **IR** ν (cm^{-1}): 3381, 3269, 2922, 2856, 1684, 1659, 1504, 1362, 1287, 1168, 998, 772, 597. **HRMS** (**DART**, M^+): calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 352.20250, encontrado 352.20115.

***N*-(1-(*ter*-Butilcarbamoil)ciclohexil)quinolin-2-carboxamida (190i).**



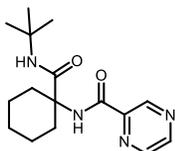
Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido blanco en 73% de rendimiento (1.08 mmol), después de la purificación por CC (15% AcOEt-Hexano), R_f : 0.5 (25% AcOEt-Hexano), pf: 114-116°C. **RMN** ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.47 (br s, 1H), 8.36 – 8.26 (m, 2H), 8.14 (dd, $J = 8.5, 1.1$ Hz, 1H), 7.92 – 7.87 (m, 1H), 7.79 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.4$ Hz, 1H), 7.64 (ddd, $J = 8.2, 6.9, 1.2$ Hz, 1H), 7.15 (br s, 1H), 2.39 – 2.29 (m, 2H), 2.01 (td, $J = 13.2, 3.9$ Hz, 2H), 1.77 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 1.71 (dq, $J = 12.1, 4.0$ Hz, 2H), 1.62 (dp, $J = 11.6, 3.6$ Hz, 1H), 1.55 – 1.44 (m, 2H), 1.33 (s, 9H). **RMN** ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 173.5, 164.5, 149.7, 146.5, 137.9, 130.4, 129.9, 129.6, 128.3, 127.9, 118.6, 61.0, 50.0, 32.3(2), 28.8(3), 25.4, 21.8(2). **IR** ν (cm^{-1}): 3345, 2924, 2855, 1668, 1651, 1517, 1496, 1445, 1231, 1171, 848, 775, 605. **HRMS** (**DART**, M^+): calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 354.21815, encontrado 354.21804.

***N*-(1-(*ter*-Butilcarbamoil)ciclohexil)isoquinolin-1-carboxamida (190j).**



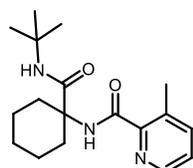
Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido amarillo en 41% de rendimiento (1.08 mmol), después de la purificación por CC (15% AcOEt-Hexano), R_f : 0.5 (25% AcOEt-Hexano), pf: 160-161°C. **RMN** ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.50 (dt, $J = 8.5, 1.1$ Hz, 1H), 8.47 (dd, $J = 5.6, 1.2$ Hz, 1H), 8.37 (br s, 1H), 7.88 – 7.80 (m, 2H), 7.75 – 7.64 (m, 2H), 7.04 (br s, 1H), 2.32 (d, $J = 13.7$ Hz, 2H), 1.98 (td, $J = 13.3, 3.9$ Hz, 2H), 1.70 (dt, $J = 13.5, 3.9$ Hz, 2H), 1.63 (dt, $J = 12.8, 3.6$ Hz, 1H), 1.55 – 1.44 (m, 2H), 1.34 (s, 9H), 1.33 – 1.28 (m, 1H). **RMN** ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 173.7, 166.2, 148.3, 140.3, 137.6, 130.7, 128.9, 127.7, 127.0, 127.0, 124.7, 61.1, 50.9, 32.3(2), 28.8(3), 25.4, 21.8(2). **IR** ν (cm^{-1}): 3394, 3253, 2948, 2929, 2161, 2023, 1666, 1657, 1517, 1287, 1161, 838, 757, 580. **HRMS** (**DART**, M^+): calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 354.21815, encontrado 354.21957.

***N*-(1-(*ter*-Butilcarbamoil)ciclohexil)pirazin-2-carboxamida (190k).**



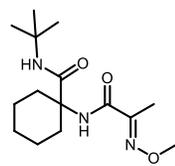
Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido blanco en 43% de rendimiento (1.08 mmol), después de la purificación por CC (15% AcOEt-Hexano), R_f : 0.4 (30% AcOEt-Hexano), desc. >180°C. **RMN ^1H** (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.39 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.78 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.54 (dd, $J = 2.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.89 (br s, 1H), 6.96 (br s, 1H), 2.33 – 2.20 (m, 2H), 1.95 (td, $J = 13.6, 13.1, 3.9$ Hz, 2H), 1.85 – 1.55 (m, 4H), 1.47 – 1.36 (m, 2H), 1.32 (s, 9H). **^{13}C RMN** (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 172.9, 163.1, 147.7, 144.4, 144.4, 142.6, 61.1, 51.1, 32.4(2), 28.8(3), 25.3, 21.8(2). **IR** ν (cm^{-1}): 3362, 3336, 2932, 2163, 2039, 1960, 1661, 1519, 1452, 1291, 1019, 876, 779, 599. **HRMS (DART, M^+)**: calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 305.19775, encontrado 305.19808.

***N*-(1-(*ter*-Butilcarbamoil)ciclohexil)-3-metilpicolinamida (190l).**



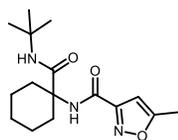
Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido blanco en 40% de rendimiento (1.08 mmol), después de la purificación por CC (15% AcOEt-Hexano), R_f : 0.5 (25% AcOEt-Hexano), pf: 94-95°C. **RMN ^1H** (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.41 – 8.37 (m, 1H), 8.25 (br s, 1H), 7.60 (dq, $J = 7.7, 0.9$ Hz, 1H), 7.33 (ddd, $J = 7.7, 4.7, 1.0$ Hz, 1H), 7.09 (br s, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.25 (dd, $J = 13.5, 3.9$ Hz, 2H), 1.92 (td, $J = 13.3, 3.8$ Hz, 2H), 1.71 – 1.57 (m, 3H), 1.51 – 1.39 (m, 2H), 1.32 (s, 9H), 1.34 – 1.27 (m, 1H). **RMN ^{13}C** (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 173.9, 166.2, 147.5, 145.7, 141.1, 135.6, 126.0, 60.9, 50.8, 32.3(2), 28.8(3), 25.5, 21.8(2), 20.7. **IR** ν (cm^{-1}): 3429, 3388, 2942, 2928, 1668, 1486, 1446, 1279, 1226, 1105, 877, 799, 661. **HRMS (DART, M^+)**: calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 318.21815, encontrado 318.21770.

***N*-(*ter*-Butil)-1-(2-(metoxiimino)propanamido)ciclohexan-1-carboxamida (190m).**



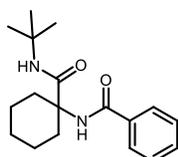
Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido blanco en 56% de rendimiento (1.08 mmol), después de la purificación por CC (15% AcOEt-Hexano), R_f : 0.5 (25% AcOEt-Hexano), pf: 108-109°C. **RMN ^1H** (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.80 (br s, 1H), 6.78 (br s, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.15 – 2.08 (m, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.87 (ddd, $J = 13.8, 11.8, 3.6$ Hz, 2H), 1.62 (tq, $J = 16.0, 5.2, 4.3$ Hz, 3H), 1.40 – 1.23 (m, 3H), 1.31 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 173.2, 163.1, 150.9, 63.1, 60.8, 50.9, 32.3(2), 28.8(3), 25.4, 21.7(2), 9.7. **IR** ν (cm^{-1}): 3336, 2935, 2856, 1663, 1515, 1450, 1047, 874, 603. **HRMS (DART, M^+)**: calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 298.21307, encontrado 298.21236.

***N*-(1-(*ter*-Butilcarbamoil)ciclohexil)-5-metilisoxazol-3-carboxamida (190n).**



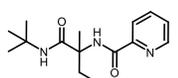
Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido blanco en 23% de rendimiento (1.08 mmol), después de la purificación por CC (15% AcOEt-Hexano), R_f : 0.4 (25% AcOEt-Hexano), pf: 129-130°C. **RMN ^1H** (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.72 (br s, 1H), 6.66 (br s, 1H), 6.42 (q, $J = 0.9$ Hz, 1H), 2.48 (d, $J = 1.0$ Hz, 3H), 2.19 – 2.13 (m, 2H), 1.92 (ddd, $J = 14.0, 12.3, 3.9$ Hz, 2H), 1.64 (ddq, $J = 23.7, 12.8, 4.1$ Hz, 3H), 1.46 – 1.36 (m, 2H), 1.31 (s, 9H), 1.34 – 1.28 (m, 1H). **RMN ^{13}C** (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 172.7, 171.7, 159.2, 158.9, 101.5, 61.3, 51.1, 32.3(2), 28.8(3), 25.3, 21.7(2) 12.5. **IR** ν (cm^{-1}): 3427, 3283, 2928, 2850, 1663, 1534, 1514, 1450, 1216, 1004, 908, 610. **HRMS (DART, M^+)**: calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_3$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 308.19742, encontrado 308.19895.

***N*-(1-(*ter*-Butilcarbamoil)ciclohexil)benzamida (190o).**



Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido amarillo en 35% de rendimiento (1.08 mmol), después de la purificación por CC (20% AcOEt-Hexano), R_f : 0.5 (30 % AcOEt-Hexano). pf: 179-180°C. **RMN ^1H** (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.78 – 7.74 (m, 2H), 7.54 – 7.50 (m, 1H), 7.47 – 7.42 (m, 2H), 7.18 (br s, 1H), 6.05 (br s, 1H), 2.23 (dt, $J = 13.7, 4.0$ Hz, 2H), 1.94 (ddd, $J = 14.1, 12.0, 3.8$ Hz, 2H), 1.72 – 1.59 (m, 3H), 1.50 – 1.40 (m, 2H), 1.38 – 1.32 (m, 10H). **RMN ^{13}C** (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 173.3, 168.1, 135.0, 131.9, 128.9(2), 127.0(2), 61.4, 51.0, 32.5, 28.8(3), 25.4, 21.9. **IR** ν (cm^{-1}): 3370, 3303, 2930, 2854, 1650, 1518, 1448, 1301, 1229, 1027, 927, 712, 641, 537. **HRMS (DART, M^+)**: calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 303.20725, encontrado 303.20580.

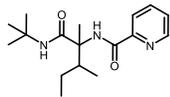
***N*-(1-(*ter*-Butilamino)-2-metil-1-oxobutan-2-il)picolinamida (196a).**



Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido blanco en 59% de rendimiento (1.39 mmol), después de la purificación por CC (15% AcOEt-Hexano), R_f : 0.4 (30% AcOEt-Hexano), pf: 121-123°C.

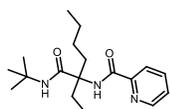
RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.86 (br s, 1H), 8.58 (ddd, $J = 4.8, 1.8, 0.9$ Hz, 1H), 8.15 (dt, $J = 7.8, 1.1$ Hz, 1H), 7.83 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.42 (ddd, $J = 7.6, 4.7, 1.2$ Hz, 1H), 6.25 (br s, 1H), 2.38 (dq, $J = 14.0, 7.5$ Hz, 1H), 1.85 (dq, $J = 14.7, 7.4$ Hz, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.36 (s, 9H), 0.88 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 173.0, 163.8, 150.3, 148.3, 137.4, 126.3, 121.9, 61.2, 51.4, 30.5, 28.8(3), 23.2, 8.4. **IR** ν (cm^{-1}): 3366, 3299, 2968, 2932, 1994, 1674, 1645, 1503, 1455, 1225, 997, 752, 597. **HRMS (DART, M^+)**: calc. para $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 278.18685, encontrado 278.18699.

***N*-(1-(*ter*-Butilamino)-2,3-dimetil-1-oxopentan-2-il)picolinamida (196b).**



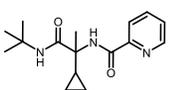
Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido blanco en 53% de rendimiento (1.00 mmol), después de la purificación por CC (15% AcOEt-Hexano), R_f : 0.4 (25% AcOEt-Hexano), pf: 82-84°C. "Mezcla diastereoisomérica (1:1)": **RMN ^1H** (700 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.56 (ddd, $J = 4.8, 1.7, 0.9$ Hz, 1H), 8.45 (br s, 1H), 8.16 (ddt, $J = 7.8, 2.0, 1.1$ Hz, 1H), 7.85 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.43 (ddd, $J = 7.6, 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.18 (br s, 1H), 2.45 (ddqd, $J = 20.1, 10.8, 6.8, 2.5$ Hz, 1H), 1.57 (dddd, $J = 17.6, 15.1, 8.8, 5.1$ Hz, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.34 (s, 9H), 1.13 – 1.01 (m, 1H), 0.98 – 0.92 (m, 6H). **RMN ^{13}C** (176 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 172.5, 172.5, 164.2, 164.1, 150.0, 149.9, 148.1, 148.1, 137.5, 126.3, 126.3, 121.9, 121.9, 65.2, 65.0, 51.0, 51.0, 40.0, 39.9, 28.7(3), 28.6(3), 24.1, 24.0, 18.4, 18.4, 13.4, 13.3, 12.8, 12.6. **IR** ν (cm^{-1}): 3363, 3320, 2966, 2927, 1673, 1660, 1514, 1222, 997, 753, 622, 567. **HRMS (DART, M^+)**: calc. para $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 306.21815, encontrado 306.21802.

***N*-(3-(*ter*-Butilcarbamoil)heptan-3-il)picolinamida (196c).**



Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido blanco en 37% de rendimiento (0.87 mmol), después de la purificación por CC (15% AcOEt-Hexano), R_f : 0.4 (25% AcOEt-Hexano), pf: 166-168°C. **RMN ^1H** (700 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.33 (br s, 1H), 8.61 (ddd, $J = 4.8, 1.8, 0.9$ Hz, 1H), 8.13 (dt, $J = 7.8, 1.1$ Hz, 1H), 7.81 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.40 (ddd, $J = 7.5, 4.7, 1.2$ Hz, 1H), 5.69 (br s, 1H), 2.75 – 2.63 (m, 2H), 1.60 (dq, $J = 14.6, 7.3$ Hz, 1H), 1.53 (ddd, $J = 14.2, 11.4, 4.4$ Hz, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.33 – 1.23 (m, 3H), 1.15 – 1.07 (m, 1H), 0.84 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 0.81 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (176 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 172.2, 163.2, 150.7, 148.5, 137.2, 126.0, 121.7, 64.6, 51.6, 36.2, 29.5, 28.9(3), 26.2, 22.8, 14.1, 8.3. **IR** ν (cm^{-1}): 3372, 3316, 2967, 2924, 1652, 1504, 1458, 1219, 997, 689. **HRMS (DART, M^+)**: calc. para $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 320.23380, encontrado 320.23439.

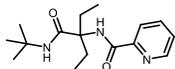
***N*-(1-(*ter*-Butilamino)-2-ciclopropil-1-oxopropan-2-il)picolinamida (196d).**



Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido blanco en 35% de rendimiento (1.20 mmol), después de la purificación por CC (15% AcOEt-Hexano), R_f : 0.4 (30% AcOEt-Hexano), pf: 107-109°C. **RMN ^1H** (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.58 (br s, 1H), 8.56 (ddd, $J = 4.8, 1.7, 0.9$ Hz, 1H), 8.16 (dt, $J = 7.8, 1.1$ Hz, 1H), 7.83 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.42 (ddd, $J = 7.6, 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 6.36 (br s, 1H), 1.56 – 1.49 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.35 (s, 9H), 0.67 – 0.50 (m, 4H). **RMN ^{13}C** (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

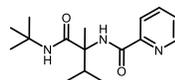
172.2, 163.9, 150.3, 148.2, 137.5, 126.3, 122.1, 60.4, 51.3, 28.8(3), 19.8, 18.9, 2.6, 1.8. **IR** ν (cm^{-1}): 3371, 3324, 2970, 1664, 1511, 1458, 1225, 750, 620, 586. **HRMS (DART, M⁺)**: calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 290.18685, encontrado 290.18796.

***N*-(3-(*ter*-Butilcarbamoil)pentan-3-il)picolinamida (196e).**



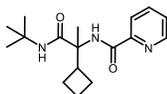
Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido blanco en 39% de rendimiento (1.16 mmol), después de la purificación por CC (15% AcOEt-Hexano), R_f : 0.4 (30% AcOEt-Hexano), desc. $>160^\circ\text{C}$. **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.32 (br s, 1H), 8.61 (ddd, $J = 4.8, 1.8, 0.9$ Hz, 1H), 8.13 (dt, $J = 7.8, 1.1$ Hz, 1H), 7.81 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.40 (ddd, $J = 7.6, 4.8, 1.3$ Hz, 1H), 5.69 (br s, 1H), 2.70 (dq, $J = 14.9, 7.5$ Hz, 2H), 1.60 (dq, $J = 14.5, 7.3$ Hz, 2H), 1.39 (s, 9H), 0.82 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H). **RMN ¹³C** (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 172.0, 163.2, 150.7, 148.5, 137.2, 126.1, 121.6, 65.1, 51.6, 29.3(2), 28.9(3), 8.3. **IR** ν (cm^{-1}): 3361, 3310, 2962, 1651, 1504, 1455, 1432, 1275, 1138, 949, 745, 691, 593. **HRMS (DART, M⁺)**: calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 292.20250, encontrado 292.20259.

***N*-(1-(*ter*-Butilamino)-2,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)picolinamida (196f).**



Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido blanco en 59% de rendimiento (1.16 mmol), después de la purificación por CC (15% AcOEt-Hexano), R_f : 0.4 (25% AcOEt-Hexano), pf: 110-111 $^\circ\text{C}$. **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.56 (ddd, $J = 4.8, 1.8, 0.9$ Hz, 1H), 8.49 (br s, 1H), 8.17 (dt, $J = 7.8, 1.1$ Hz, 1H), 7.85 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.44 (ddd, $J = 7.6, 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.02 (br s, 1H), 2.72 (hept, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.34 (s, 9H), 0.98 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H), 0.97 (d, $J = 4.6$ Hz, 3H). **RMN ¹³C** (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 172.5, 164.3, 150.1, 148.2, 137.6, 126.4, 122.1, 64.8, 51.2, 33.4, 28.8(3), 18.2, 17.3, 17.2. **IR** ν (cm^{-1}): 3365, 3328, 2971, 1673, 1662, 1516, 1459, 1434, 1229, 751, 570. **HRMS (DART, M⁺)**: calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 292.20250, encontrado 292.20173.

***N*-(1-(*ter*-Butilamino)-2-ciclobutil-1-oxopropan-2-il)picolinamida (196g).**



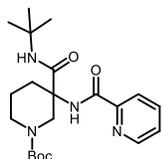
Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido blanco en 44% de rendimiento (1.02 mmol), después de la purificación por CC (15% AcOEt-Hexano), R_f : 0.4 (30% AcOEt-Hexano), pf: 91-92 $^\circ\text{C}$.

RMN ¹H (700 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.57 (ddd, *J* = 4.7, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 8.53 (br s, 1H), 8.17 (dt, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.85 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.44 (ddd, *J* = 7.6, 4.8, 1.3 Hz, 1H), 6.33 (br s, 1H), 3.04 (pd, *J* = 8.7, 8.3, 0.9 Hz, 1H), 2.05 – 1.97 (m, 3H), 1.97 – 1.92 (m, 1H), 1.85 (dtt, *J* = 11.0, 9.9, 8.4 Hz, 1H), 1.79 – 1.74 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.32 (s, 9H). **RMN ¹³C** (176 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171.8, 164.1, 150.2, 148.2, 137.6, 126.4, 121.1, 61.9, 51.2, 42.9, 28.8(3), 23.8, 23.5, 19.1, 17.1. **IR** ν (cm⁻¹): 3360, 3328, 2962, 1664, 1511, 1434, 1221, 998, 753, 577. **HRMS (DART, M⁺)**: calc. para C₁₇H₂₆N₃O₂ [M+H]⁺ 304.20250, encontrado 304.20275.

8.3. Procedimiento general B: Síntesis de los aductos de Ugi 205a-g.

En un tubo para microondas, se disolvió la cetona (1.0 eq.) en trifluoroetanol (0.3 M), posteriormente se le adicionaron 1 mL de amoníaco (6.8eq, solución de metanol, 7 N), el ácido 2-picolínico (1.0 eq.), el *ter*-butil isonitrilo (1.0 eq.) y 5 % mol de InCl₃. La disolución se calentó a 70 °C por 48 horas en un baño de aceite con agitación vigorosa. Al término del tiempo de reacción, se concentró la disolución a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna, obteniéndose el aducto de Ugi correspondiente.

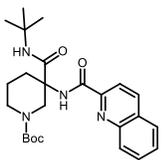
3-(*ter*-Butilcarbamoil)-3-(picolinamido)piperidin-1-carboxilato de *ter*-Butilo (205a).



Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido blanco en 79% de rendimiento (1.00 mmol), después de la purificación por CC (20% AcOEt-Hexano), *R_f*: 0.5 (5% CH₂Cl₂-Acetona), pf: 100-101°C.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.68 – 8.35 (m, 2H), 8.16 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.85 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 7.12 (br s, 1H), 4.41 (br d, *J* = 20.0 Hz, 1H), 4.19 – 3.82 (m, 1H), 3.35 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 2.97 – 2.63 (m, 2H), 2.13 – 1.83 (m, 1H), 1.63 – 1.51 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.31 (s, 9H). **RMN ¹³C** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171.4, 164.8, 154.9, 149.5, 148.2, 137.6, 126.6, 122.2, 80.2, 59.8, 51.1, 49.6, 44.7, 43.5, 28.7(3), 28.4(3), 21.1. **IR** ν (cm⁻¹): 3394, 3325, 2968, 2931, 1676, 1508, 1427, 1364, 1244, 1151, 998, 863, 748. **HRMS (DART, M⁺)**: calc. para C₂₁H₃₃N₄O₄ [M+H]⁺ 405.25018, encontrado 405.25033.

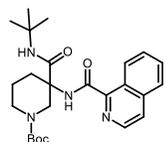
3-(*ter*-Butilcarbamoil)-3-(quinolin-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de *ter*-Butilo (226b).



Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido amarillo en 41% de rendimiento (1.00 mmol), después de la purificación por CC (20% AcOEt-Hexano), *R_f*: 0.5 (5% CH₂Cl₂-Acetona), pf: 134-135°C. **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.93 – 8.40 (m, 1H), 8.32 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.27 (d, *J* = 8.5

H_z, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.88 (dd, *J* = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.77 (ddd, *J* = 8.5, 6.9, 1.5 Hz, 1H), 7.63 (ddd, *J* = 8.1, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 6.94 (br s, 1H), 4.47 (br s, 1H), 4.00 (br s, 1H), 3.43 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 2.87 (br s, 1H), 2.71 (br s, 1H), 2.08 (br s, 1H), 1.82 (br s, 1H), 1.60 (br s, 1H), 1.39 (s, 9H), 1.33 (s, 9H). **RMN ¹³C** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171.4, 165.0, 155.4, 149.4, 146.5, 137.8, 130.3, 130.0, 129.5, 128.3, 127.8, 118.6, 80.2, 60.2, 51.3, 49.6, 44.6, 43.5, 28.8(3), 28.5(3), 21.3. **IR** ν (cm⁻¹): 3366, 3344, 2972, 2862, 2232, 1691, 1669, 1652, 1520, 1429, 1363, 1164, 1155, 924, 727, 642. **HRMS (DART, M⁺)**: calc. para C₂₅H₃₅N₄O₄ [M+H]⁺ 455.26583, encontrado 455.26661.

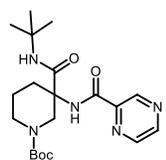
3-(*ter*-Butilcarbamoil)-3-(isoquinolin-1-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de *ter*-Butilo (205c).



Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido amarillo en 32% de rendimiento (1.00 mmol), después de la purificación por CC (20% AcOEt-Hexano), *R_f*: 0.5 (5% CH₂Cl₂-Acetona), pf: 70-71°C.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.48 (br s, 1H), 8.67 (br s, 1H), 8.44 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.74 – 7.64 (m, 2H), 6.98 (br s, 1H), 4.44 (br s, 1H), 4.22 – 3.88 (m, 1H), 3.35 (br d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 2.76 (br s, 2H), 2.02 (br s, 1H), 1.60 (br s, 2H), 1.37 (br s, 9H), 1.34 (s, 9H). **RMN ¹³C** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171.5, 166.6, 155.1, 147.9, 140.3, 137.5, 130.7, 129.0, 127.6, 127.0, 127.0, 124.8, 80.3, 60.1, 51.2, 49.8, 44.9, 43.7, 28.8(3), 28.4(3), 21.2. **IR** ν (cm⁻¹): 3394, 3253, 2948, 2929, 1666, 1657, 1517, 1450, 1361, 1287, 1257, 1161, 1079, 838, 757, 580. **HRMS (DART, M⁺)**: calc. para C₂₅H₃₅N₄O₄ [M+H]⁺ 455.26583, encontrado 455.26509.

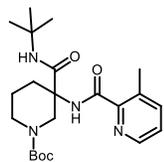
3-(*ter*-Butilcarbamoil)-3-(pirazin-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de *ter*-Butilo (205d).



Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido amarillo en 52% de rendimiento (1.00 mmol), después de la purificación por CC (20% AcOEt-Hexano), *R_f*: 0.4 (5% CH₂Cl₂-Acetona), pf: 148-149°C. **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.35 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.27 (br s, 1H), 6.94 (br s, 1H), 4.32 (br d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 3.95 (br s, 1H), 3.36 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 2.84 (br s, 1H), 2.69 (br d, *J* = 14.0 Hz, 1H), 1.97 (br s, 1H), 1.58 – 1.47 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.29 (s, 9H). **RMN ¹³C** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170.8, 163.5, 155.3, 147.7, 144.3, 144.2, 142.6, 80.4, 60.2, 51.3, 49.6, 44.5, 43.6, 28.7(3), 28.4(3), 21.2. **IR** ν (cm⁻¹): 3400, 3335, 2953, 2182, 2037, 1672, 1517,

1429, 1366, 1163, 1019, 911, 858, 775, 637. **HRMS (DART, M⁺):** calc. para C₂₀H₃₂N₅O₄ [M+H]⁺ 406.24543, encontrado 406.24625.

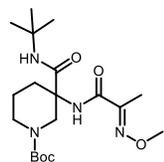
3-(*ter*-Butilcarbamoil)-3-(3-metilpicolinamido)piperidin-1-carboxilato de *ter*-Butilo (205e).



Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un aceite amarillo en 30% de rendimiento (1.00 mmol), después de la purificación por CC (20% AcOEt-Hexano), *R_f*: 0.5 (5% CH₂Cl₂-Acetona).

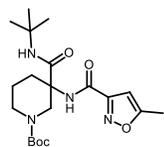
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.52 (br s, 1H), 8.35 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 7.8, 4.6 Hz, 1H), 7.02 (br s, 1H), 4.36 (br s, 1H), 3.98 (s, 1H), 3.39 – 3.23 (m, 1H), 2.78 (s, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.67 (br s, 1H), 2.09 – 1.86 (m, 1H), 1.57 (s, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.32 (s, 9H). **RMN ¹³C** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171.8, 166.7, 155.3, 147.1, 145.7, 141.0, 135.6, 126.1, 80.2, 59.6, 51.1, 49.8, 44.7, 43.6, 28.8(3), 28.5(3), 21.2, 20.6. **IR** ν (cm⁻¹): 3353, 2970, 2929, 1673, 1503, 1424, 1272, 1159, 1085, 973, 862, 750, 663. **HRMS (DART, M⁺):** calc. para C₂₂H₃₅N₄O₄ [M+H]⁺ 419.26583, encontrado 419.26572.

3-(*ter*-Butilcarbamoil)-3-(2-(metoxiimino)-propanamido)piperidin-1-carboxilato de *ter*-Butilo (205f).



Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido amarillo en 34% de rendimiento (1.00 mmol), después de la purificación por CC (20% AcOEt-Hexano), *R_f*: 0.5 (5% CH₂Cl₂-Acetona), *pf*: 145-147°C. **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.06 (br s, 1H), 6.62 (br s, 1H), 4.11 (br s, 1H), 3.93 (s, 3H), 4.01 – 3.76 (m, 1H), 3.25 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 2.79 (br s, 1H), 2.40 (br s, 1H), 1.94 (s, 3H), 2.02 – 1.83 (m, 1H), 1.57 – 1.44 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.26 (s, 9H). **RMN ¹³C** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171.0, 163.3, 155.4, 150.5, 80.2, 63.0, 59.7, 51.1, 49.5, 44.6, 43.4, 28.6(3), 28.4(3), 21.1, 9.6. **IR** ν (cm⁻¹): 3423, 3356, 2968, 2927, 1669, 1507, 1427, 1363, 1159, 1059, 911, 730. **HRMS (DART, M⁺):** calc. para C₁₉H₃₅N₄O₅ [M+H]⁺ 399.26074, encontrado 399.25894.

3-(*ter*-Butilcarbamoil)-3-(5-metilisoxazol-3-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de *ter*-Butilo (205g).



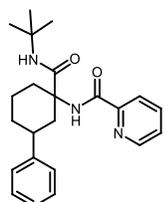
Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido amarillo en 27% de rendimiento (1.00 mmol), después de la purificación por CC (20% AcOEt-Hexano), *R_f*: 0.4 (5% CH₂Cl₂-Acetona), *pf*: 140-141°C. **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.28 (br s, 1H), 6.77 (br s, 1H), 6.40 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 4.25 (br s, 1H), 4.14 – 3.78 (m, 1H), 3.37 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 2.86 (br s, 1H), 2.64 – 2.55 (m, 1H),

2.47 (s, 3H), 2.00 (br s, 1H), 1.57 (br s, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.32 (s, 9H). **RMN ¹³C** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171.7, 170.7 159.7, 158.5(2), 101.3, 80.9, 60.6, 51.4, 49.7, 44.9, 43.8, 28.7(3), 28.4(3), 21.2, 12.5. **IR** ν (cm⁻¹): 3380, 3121, 2978, 2917, 1693, 1660, 1520, 1457, 1424, 1354, 1279, 1160, 975, 922, 875, 769, 651. **HRMS (DART, M⁺)**: calc. para C₂₀H₃₃N₄O₅ [M+H]⁺ 409.24509, encontrado 409.24620.

8.4. Procedimiento general C: Síntesis de los compuestos arilados 191a-q, 192a-c, 193a-e y 197aa-gc'.

En un tubo para microondas, se colocó el aducto de Ugi (1.0 eq.), carbonato de plata (1.5 eq.), yoduro de arilo (1.5 eq.) y 5.0 mol % de acetato de paladio (II), suspendiéndolo en *ter*-butanol (0.2 M). La suspensión se calentó en un baño de aceite a 110 °C por 3 horas en MW (CEM) con agitación vigorosa. Finalizado el tiempo de reacción se procedió a filtrar al vacío la mezcla de reacción, recuperando las aguas madres, de las cuales se evaporó el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna obteniéndose el compuesto arilado correspondiente.

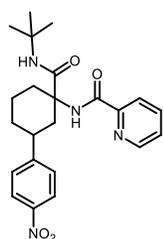
N-1-(*ter*-Butilcarbamoil)-3-fenilciclohexil)picolinamida (191a).



Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un aceite amarillo en 85% de rendimiento (0.13 mmol), después de la purificación por CC (20% AcOEt-Hexano), *R_f*: 0.6 (30 % AcOEt-Hexano). pf: 95-97°C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.50 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.17 (br s, 1H), 8.13 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.83 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.65 (br s, 1H), 7.41 (ddd, *J* = 7.6, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.32 – 7.23 (m, 4H), 7.22 – 7.14 (m, 1H), 3.12 – 2.84 (m, 3H), 1.99 – 1.74 (m, 3H), 1.65 – 1.46 (m, 3H), 1.37 (s, 9H). **RMN ¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171.3, 164.1, 149.8, 148.1, 146.3, 137.6, 128.5(2), 127.0(2), 126.5, 126.3, 122.0, 61.1, 51.0, 42.6, 40.3, 34.7, 32.9, 28.9(3), 23.0. **IR** ν (cm⁻¹): 3325, 3058, 3029, 2922, 2852, 1673, 1516, 1452, 1360, 1219, 998, 700. **HRMS (DART, M⁺)**: calc. para C₂₃H₃₀N₃O₂ [M+H]⁺ 380.23380, encontrado 380.23200.

N-1-(*ter*-Butilcarbamoil)-3-(4-nitrofenil)ciclohexil)picolinamida (191b).

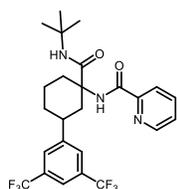


Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido blanco en 89% de rendimiento (0.13 mmol), después de la purificación por CC (20% AcOEt-Hexano), *R_f*: 0.4 (30 % AcOEt-Hexano). pf: 209-210°C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.50 (ddd, *J* = 4.7, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.18 (br s, 1H), 8.16 – 8.10 (m, 3H), 7.84 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.60 (br s, 1H), 7.47 – 7.39

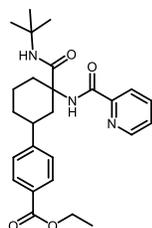
(m, 3H), 3.30 (tt, $J = 12.2, 3.5$ Hz, 1H), 2.99 – 2.88 (m, 2H), 1.92 (ddq, $J = 14.1, 7.0, 3.5, 2.9$ Hz, 2H), 1.77 (qt, $J = 13.6, 3.6$ Hz, 1H), 1.64 – 1.47 (m, 3H), 1.36 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171.2, 164.3, 153.9, 149.6, 148.1, 146.6, 137.7, 128.0(2), 126.6, 123.8(2), 122.1, 60.8, 51.1, 41.6, 40.2, 34.8, 32.5, 28.9(3), 22.6. **IR** ν (cm^{-1}): 3328, 3307, 3076, 2917, 2849, 1672, 1515, 1341, 1226, 998, 847, 751. **HRMS (DART, M^+)**: calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_4\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 425.21888, encontrado 425.21934.

***N*-3-(3,5-bis(Trifluorometil)fenil)-1-(*ter*-butilcarbamoil)ciclohexil)-picolinamida (191c).**



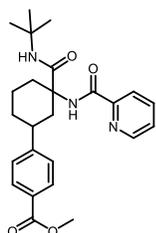
Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido blanco en 78% de rendimiento (0.13 mmol), después de la purificación por CC (20% AcOEt-Hexano), R_f : 0.4 (30 % AcOEt-Hexano). pf: 106-108°C. **RMN ^1H** (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.51 (ddd, $J = 4.7, 1.7, 0.9$ Hz, 1H), 8.20 (br s, 1H), 8.14 (dt, $J = 7.8, 1.1$ Hz, 1H), 7.85 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 1.7$ Hz, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.44 (ddd, $J = 7.6, 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 3.40 (tt, $J = 12.3, 3.5$ Hz, 1H), 2.95 (ddt, $J = 12.8, 5.9, 3.5$ Hz, 2H), 1.99 – 1.89 (m, 2H), 1.80 – 1.69 (m, 1H), 1.65 – 1.47 (m, 3H), 1.37 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171.3, 164.3, 149.6, 148.7, 148.2, 137.7, 131.7, 127.4(2), 126.7, 123.6, 122.2, 120.3, 60.8, 51.1, 41.8, 40.1, 34.9, 32.5, 28.8(3), 22.5. **IR** ν (cm^{-1}): 3306, 3051, 2959, 2930, 2868, 2560, 2229, 2003, 1667, 1653, 1524, 1367, 1278, 1171, 1129, 1115, 905, 737, 648. **HRMS (DART, M^+)**: calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 516.20857, encontrado 516.21093.

4-(3-(*ter*-Butilcarbamoil)-3-(picolinamido)ciclohexil)benzoato de Etilo (191d).



Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido blanco en 78% de rendimiento (0.13 mmol), después de la purificación por CC (20% AcOEt-Hexano), R_f : 0.5 (30 % AcOEt-Hexano). pf: 131-133°C. **RMN ^1H** (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.50 (ddd, $J = 4.7, 1.7, 0.9$ Hz, 1H), 8.17 (br s, 1H), 8.13 (dt, $J = 7.8, 1.1$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.84 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.64 (br s, 1H), 7.42 (ddd, $J = 7.6, 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 4.36 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.17 (tt, $J = 12.3, 3.4$ Hz, 1H), 2.99 – 2.89 (m, 2H), 1.91 (dddd, $J = 20.3, 10.7, 5.4, 2.7$ Hz, 2H), 1.78 (qt, $J = 13.5, 3.7$ Hz, 1H), 1.64 – 1.57 (m, 1H), 1.56 – 1.44 (m, 2H), 1.41 – 1.35 (m, 12H). **RMN ^{13}C** (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171.3, 166.8, 164.2, 151.5, 149.8, 148.1, 137.6, 129.9(2), 128.6, 127.1(2), 126.5, 122.1, 61.0, 51.1, 42.0, 40.3, 34.8, 32.7, 29.8, 28.9(3), 22.8, 14.5. **IR** ν (cm^{-1}): 3322, 3286, 2972, 2918, 2849, 1709, 1669, 1512, 1267, 1102, 751, 666. **HRMS (DART, M^+)**: calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 452.25493, encontrado 452.25321.

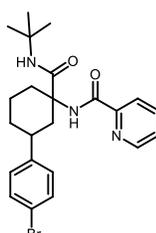
4-(3-(*ter*-Butilcarbamoil)-3-(picolinamido)ciclohexil)benzoato de Metil (191e).



Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido blanco en 75% de rendimiento (0.13 mmol), después de la purificación por CC (20% AcOEt-Hexano), R_f : 0.5 (30 % AcOEt-Hexano). pf: 90-92°C.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.50 (ddd, $J = 4.7, 1.7, 0.9$ Hz, 1H), 8.18 (br s, 1H), 8.13 (dt, $J = 7.9, 1.1$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.84 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.64 (br s, 1H), 7.43 (ddd, $J = 7.6, 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.17 (tt, $J = 12.4, 3.4$ Hz, 1H), 2.94 (ddt, $J = 13.6, 10.0, 2.6$ Hz, 2H), 1.97 – 1.86 (m, 2H), 1.84 – 1.72 (m, 1H), 1.63 – 1.45 (m, 3H), 1.37 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171.2, 167.2, 164.2, 151.7, 149.8, 148.1, 137.6, 129.9(2), 128.2, 127.1(2), 126.5, 122.1, 61.0, 52.1, 51.1, 42.0, 40.3, 34.8, 32.6, 28.9(3), 22.8. **IR** ν (cm^{-1}): 3586, 3420, 3314, 2917, 2849 1718, 1670, 1517, 1272, 1103, 753, 620. **HRMS (DART, M^+)**: calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 438.23928, encontrado 438.23765.

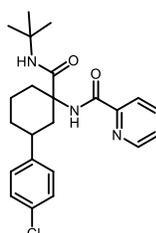
N-3-(4-bromofenil)-1-(*ter*-butilcarbamoil)ciclohexil)picolinamida (191f).



Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido blanco en 80% de rendimiento (0.13 mmol), después de la purificación por CC (20% AcOEt-Hexano), R_f : 0.6 (30 % AcOEt-Hexano). pf: 155-156°C.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.51 (ddd, $J = 4.7, 1.7, 0.9$ Hz, 1H), 8.16 (br s, 1H), 8.13 (dt, $J = 7.8, 1.1$ Hz, 1H), 7.84 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.63 (br s, 1H), 7.43 (ddd, $J = 7.6, 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.06 (tt, $J = 12.3, 3.4$ Hz, 1H), 2.91 (dtd, $J = 13.3, 4.2, 2.5$ Hz, 2H), 1.95 – 1.84 (m, 2H), 1.76 (qt, $J = 13.8, 3.7$ Hz, 1H), 1.60 – 1.50 (m, 2H), 1.44 (qd, $J = 12.7, 4.2$ Hz, 1H), 1.36 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171.3, 164.2, 149.8, 148.1, 145.3, 137.6, 131.5(2), 128.9(2), 126.5, 122.1, 119.9, 61.0, 51.1, 42.2, 39.7, 34.7, 32.8, 28.9(3), 22.8. **IR** ν (cm^{-1}): 3334, 3283, 3061, 2965, 2918, 2849, 1674, 1518, 1218, 998, 821, 756, 619. **HRMS (DART, M^+)**: calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{BrN}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 460.14227, encontrado 460.14202.

N-1-(*ter*-Butilcarbamoil)-3-(4-clorofenil)ciclohexil)picolinamida (191g).

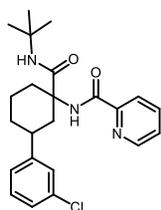


Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido blanco en 93% de rendimiento (0.13 mmol), después de la purificación por CC (20% AcOEt-Hexano), R_f : 0.6 (30 % AcOEt-Hexano). pf: 162-163°C.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.51 (ddd, $J = 4.7, 1.8, 0.9$ Hz, 1H), 8.17 (br s, 1H), 8.13 (dt, $J = 7.8, 1.1$ Hz, 1H), 7.84 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.64 (br s, 1H),

7.43 (ddd, $J = 7.6, 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.26 – 7.23 (m, 2H), 7.21 – 7.16 (m, 2H), 3.07 (tt, $J = 12.3, 3.4$ Hz, 1H), 2.95 – 2.87 (m, 2H), 1.89 (ddt, $J = 17.2, 10.6, 3.4$ Hz, 2H), 1.77 (dddd, $J = 16.5, 13.5, 9.0, 3.6$ Hz, 1H), 1.59 – 1.50 (m, 2H), 1.44 (qd, $J = 13.6, 13.0, 4.3$ Hz, 1H), 1.36 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171.3, 164.2, 149.8, 148.1, 144.8, 137.6, 131.8, 128.6(2), 128.4(2), 126.5, 122.1, 61.0, 51.1, 42.3, 39.6, 34.7, 32.8, 28.9(3), 22.8. **IR** ν (cm^{-1}): 3328, 3067, 2917, 2849, 1672, 1524, 1226, 1087, 750, 651. **HRMS (DART, M^+)**: calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{ClN}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 414.19483, encontrado 414.19404.

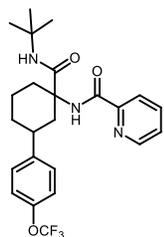
N-1-(ter-Butilcarbamoil)-3-(3-clorofenil)ciclohexil)picolinamida (191h).



Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido blanco en 68% de rendimiento (0.13 mmol), después de la purificación por CC (20% AcOEt-Hexano), R_f : 0.6 (30 % AcOEt-Hexano). pf: 164-165°C.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.51 (ddd, $J = 4.7, 1.7, 0.9$ Hz, 1H), 8.18 (br s, 1H), 8.14 (dt, $J = 7.9, 1.1$ Hz, 1H), 7.84 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.65 (br s, 1H), 7.43 (ddd, $J = 7.6, 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.24 (q, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.18 – 7.12 (m, 2H), 3.09 (tt, $J = 12.3, 3.4$ Hz, 1H), 2.93 (dddd, $J = 14.1, 8.3, 4.3, 1.9$ Hz, 2H), 1.90 (dddd, $J = 20.3, 10.6, 5.2, 2.5$ Hz, 2H), 1.77 (tdd, $J = 13.4, 8.5, 4.5$ Hz, 1H), 1.59 – 1.40 (m, 3H), 1.37 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171.2, 164.2, 149.8, 148.4, 148.1, 137.6, 134.3, 129.8, 127.2, 126.5, 126.4, 125.5, 122.1, 61.0, 51.1, 42.2, 40.0, 34.8, 32.7, 28.9(3), 22.8. **IR** ν (cm^{-1}): 3418, 3305, 3055, 2917, 2849, 1670, 1500, 1224, 997, 753, 678. **HRMS (DART, M^+)**: calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{ClN}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 414,19483 encontrado 414.19505.

N-1-(ter-Butilcarbamoil)-3-(4-(trifluorometil)fenil)ciclohexil)-picolinamida (191i).

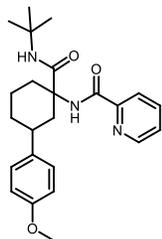


Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido blanco en 85% de rendimiento (0.13 mmol), después de la purificación por CC (20% AcOEt-Hexano), R_f : 0.4 (30 % AcOEt-Hexano). pf: 100-102°C.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.51 (ddd, $J = 4.9, 1.8, 0.9$ Hz, 1H), 8.20 (br s, 1H), 8.14 (dt, $J = 7.9, 1.1$ Hz, 1H), 7.85 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.63 (br s, 1H), 7.44 (ddd, $J = 7.6, 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.29 – 7.25 (m, 2H), 7.15 – 7.10 (m, 2H), 3.11 (tt, $J = 12.5, 3.4$ Hz, 1H), 2.93 (dddd, $J = 18.5, 12.0, 5.7, 2.9$ Hz, 2H), 1.90 (ddq, $J = 15.7, 10.7, 3.5, 2.9$ Hz, 2H), 1.78 (qt, $J = 13.7, 3.7$ Hz, 1H), 1.59 – 1.51 (m, 2H), 1.50 – 1.41 (m, 1H), 1.37 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171.3, 164.1, 149.7, 148.0, 147.6, 145.1, 137.8, 128.3(2), 126.6, 122.2, 121.1(2), 120.6, 61.0, 51.1, 42.5, 39.7, 34.8, 32.8, 28.9(3), 22.9. **RMN ^{19}F** (471 MHz,

CDCl₃) δ (ppm): -57.9. **IR** ν (cm⁻¹): 332, 3062, 2918, 2862, 2849, 1670, 1523, 1253, 1220, 1163, 750, 638. **HRMS (DART, M⁺)**: calc. para C₂₄H₂₉F₃N₃O₃ [M+H]⁺ 464.21610, encontrado 464.21707.

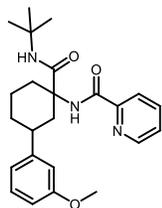
***N*-1-(*ter*-Butilcarbamoil)-3-(4-metoxifenil)ciclohexil)picolinamida (191j).**



Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un aceite amarillo en 70% de rendimiento (0.13 mmol), después de la purificación por CC (20% AcOEt-Hexano), *R_f*: 0.5 (30 % AcOEt-Hexano).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.50 (ddd, *J* = 4.8, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.17 (br s, 1H), 8.13 (dt, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.83 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.63 (br s, 1H), 7.42 (ddd, *J* = 7.6, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.19 – 7.15 (m, 2H), 6.86 – 6.81 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.99 (tt, *J* = 12.3, 3.4 Hz, 1H), 2.96 – 2.86 (m, 2H), 1.89 (dddd, *J* = 22.2, 11.0, 5.4, 2.8 Hz, 2H), 1.83 – 1.73 (m, 1H), 1.60 – 1.42 (m, 3H), 1.37 (s, 9H). **RMN ¹³C** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171.3, 164.1, 158.0, 149.8, 148.0, 138.6, 137.6, 127.9(2), 126.5, 122.1, 113.9(2), 61.1, 55.4, 51.0, 42.8, 39.4, 34.7, 33.1, 28.8(3), 23.0. **IR** ν (cm⁻¹): 3330, 3293, 2956, 2922, 2851, 1672, 1513, 1449, 1236, 1037, 825, 755, 639, 618, 552. **HRMS (DART, M⁺)**: calc. para C₂₄H₃₂N₃O₃ [M+H]⁺ 410.24437, encontrado 410.24582.

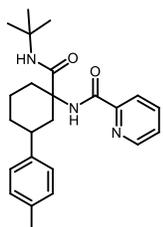
***N*-1-(*ter*-Butilcarbamoil)-3-(3-metoxifenil)ciclohexil)picolinamida (191k).**



Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un aceite amarillo en 86% de rendimiento (0.13 mmol), después de la purificación por CC (20% AcOEt-Hexano), *R_f*: 0.5 (30 % AcOEt-Hexano).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.51 (ddd, *J* = 4.8, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.17 (br s, 1H), 8.14 (dt, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.84 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.65 (br s, 1H), 7.42 (ddd, *J* = 7.6, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.86 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 6.81 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.73 (ddd, *J* = 8.2, 2.6, 1.0 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.03 (tt, *J* = 12.3, 3.5 Hz, 1H), 2.99 – 2.87 (m, 2H), 1.97 – 1.90 (m, 1H), 1.90 – 1.73 (m, 2H), 1.59 (t, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.51 (dtd, *J* = 16.7, 12.7, 4.2 Hz, 2H), 1.37 (s, 9H). **RMN ¹³C** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171.3, 164.2, 159.8, 149.9, 148.1, 148.1, 137.6, 129.5, 126.5, 122.1, 119.5, 112.9, 111.5, 61.1, 55.3, 51.0, 42.5, 40.3, 34.8, 32.9, 28.9(3), 23.0. **IR** ν (cm⁻¹): 3340, 3060, 2959, 2930, 2863, 2245, 1673, 1514, 1256, 1224, 911, 730, 698. **HRMS (DART, M⁺)**: calc. para C₂₄H₃₂N₃O₃ [M+H]⁺ 410.24437, encontrado 410.24581.

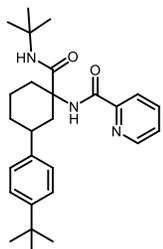
***N*-1-(*ter*-Butilcarbamoil)-3-(*p*-tolil)ciclohexil)picolinamida (191l).**



Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido blanco en 74% de rendimiento (0.13 mmol), después de la purificación por CC (20% AcOEt-Hexano), R_f : 0.6 (30 % AcOEt-Hexano). pf: 141-143°C.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.51 (ddd, $J = 4.7, 1.7, 0.9$ Hz, 1H), 8.17 (br s, 1H), 8.14 (dt, $J = 7.8, 1.1$ Hz, 1H), 7.83 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.65 (br s, 1H), 7.42 (ddd, $J = 7.6, 4.7, 1.2$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 3.05 – 2.87 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.95 – 1.74 (m, 3H), 1.59 (t, $J = 12.4$ Hz, 1H), 1.50 (dtd, $J = 18.9, 12.6, 4.2$ Hz, 2H), 1.37 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171.3, 164.1, 149.9, 148.1, 143.4, 137.6, 135.7, 129.9(2), 126.9(2), 126.4, 122.1, 61.1, 51.0, 42.6, 39.8, 34.7, 33.1, 28.9(3), 23.0, 21.1. **IR** ν (cm^{-1}): 3332, 3287, 3057, 2959, 2918, 2850, 1673, 1516, 1218, 998, 755, 644. **HRMS (DART, M^+)**: calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 394.24945, encontrado 394.24827.

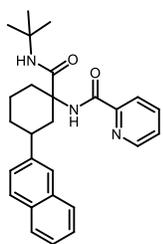
***N*-3-(4-(*ter*-Butil)fenil)-1-(*ter*-butilcarbamoil)ciclohexil)-picolinamida (191m).**



Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido blanco en 89% de rendimiento (0.13 mmol), después de la purificación por CC (20% AcOEt-Hexano), R_f : 0.6 (30 % AcOEt-Hexano). pf: 179-180°C.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.50 (ddd, $J = 4.8, 1.7, 0.9$ Hz, 1H), 8.17 (br s, 1H), 8.14 (dt, $J = 7.8, 1.1$ Hz, 1H), 7.83 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.66 (br s, 1H), 7.42 (ddd, $J = 7.6, 4.7, 1.2$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 3.04 – 2.86 (m, 3H), 1.97 – 1.76 (m, 3H), 1.63 – 1.55 (m, 1H), 1.55 – 1.44 (m, 2H), 1.37 (s, 9H), 1.31 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171.4, 164.1, 149.9, 149.0, 148.1, 143.3, 137.6, 126.7(2), 126.4, 125.4(2), 122.1, 61.1, 51.0, 42.8, 39.7, 34.8, 34.5, 32.9, 31.5(3), 28.9(3), 23.1. **IR** ν (cm^{-1}): 3433, 3353, 2960, 2920, 2862, 1679, 1502, 1224, 825, 755, 623. **HRMS (DART, M^+)**: calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 436.29640, encontrado 436.29478.

***N*-1-(*ter*-Butilcarbamoil)-3-(naftalen-2-il)ciclohexil)picolinamida (191n).**

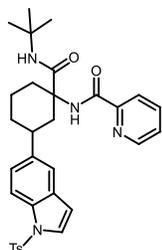


Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido blanco en 95% de rendimiento (0.13 mmol), después de la purificación por CC (20% AcOEt-Hexano), R_f : 0.6 (30 % AcOEt-Hexano). pf: 99-101°C.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.47 (ddd, $J = 4.9, 1.7, 0.9$ Hz, 1H), 8.20 (br s, 1H), 8.13 (dt, $J = 7.8, 1.1$ Hz, 1H), 7.83 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.81 – 7.75 (m, 3H), 7.71 – 7.68 (m, 1H), 7.67 (br s, 1H), 7.46 – 7.39 (m, 4H), 3.25 (tt, $J = 12.2, 3.6$ Hz, 1H), 3.04 (dt, $J = 14.3, 2.4$ Hz, 1H), 2.99 – 2.92 (m, 1H), 2.06 – 1.99 (m, 1H), 1.94 (dp, $J = 14.8, 3.7$ Hz,

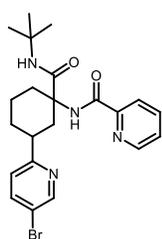
1H), 1.90 – 1.79 (m, 1H), 1.73 (t, $J = 12.5$ Hz, 1H), 1.66 – 1.57 (m, 2H), 1.40 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171.4, 164.2, 149.8, 148.1, 143.8, 137.6, 133.8, 132.4, 128.0, 127.8, 127.7, 126.5, 126.2, 126.0, 125.3, 124.9, 122.1, 61.2, 51.0, 42.3, 40.2, 34.8, 32.8, 28.9(3), 23.0. **IR** ν (cm^{-1}): 3341, 3055, 2962, 2928, 2245m 2996, 1673, 1511, 1452, 1223, 998, 817, 729, 619. **HRMS (DART, M^+)**: calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 430.24945, encontrado 430.24797.

***N*-(1-(*ter*-Butilcarbamoil)-3-(1-tosil-1H-indol-5-il)ciclohexil)-picolinamida (191o).**



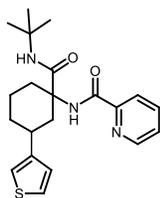
Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido naranja en 79% de rendimiento (0.13 mmol), después de la purificación por CC (20% AcOEt-Hexano), R_f : 0.4 (30 % AcOEt-Hexano). pf: 188-189°C. **RMN ^1H** (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.47 (ddd, $J = 4.9, 1.8, 1.0$ Hz, 1H), 8.16 (br s, 1H), 8.11 (dd, $J = 7.8, 1.3$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.82 (tt, $J = 7.9, 1.4$ Hz, 1H), 7.76 – 7.72 (m, 2H), 7.62 (br s, 1H), 7.51 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 7.43 – 7.37 (m, 2H), 7.21 (dt, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 3H), 6.57 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 3.10 (tt, $J = 12.3, 3.4$ Hz, 1H), 2.99 – 2.85 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.95 – 1.85 (m, 2H), 1.85 – 1.75 (m, 1H), 1.60 (t, $J = 12.5$ Hz, 1H), 1.57 – 1.48 (m, 2H), 1.37 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171.3, 164.1, 149.7, 148.1, 144.9, 141.5, 137.6, 135.5, 133.6, 131.0, 130.0(2), 126.9(9), 126.5, 126.5, 124.2, 122.0, 119.2, 113.5, 109.2, 61.2, 51.0, 42.8, 40.0, 34.7, 33.1, 28.9(3), 23.0, 21.7. **IR** ν (cm^{-1}): 3327, 3060, 2924, 2860, 1673, 1517, 1368, 1170, 1127, 678, 583, 537. **HRMS (DART, M^+)**: calc. para $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 573.25355, encontrado 573.25087.

***N*-(3-(5-Bromopiridin-2-il)-1-(*ter*-butilcarbamoil)ciclohexil)-picolinamida (191p).**



Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido café en 73% de rendimiento (0.13 mmol), después de la purificación por CC (20% AcOEt-Hexano), R_f : 0.6 (25 % AcOEt-Hexano). pf: 105-108°C. **RMN ^1H** (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.58 (br s, 1H), 8.50 (dd, $J = 4.7, 1.7$ Hz, 1H), 8.43 (br s, 1H), 8.11 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.82 (td, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 1H), 7.46 – 7.38 (m, 2H), 7.15 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.35 (dt, $J = 11.5, 5.8$ Hz, 1H), 2.86 – 2.76 (m, 2H), 1.95 – 1.86 (m, 2H), 1.82 (q, $J = 4.7$ Hz, 1H), 1.66 (h, $J = 10.9, 9.8$ Hz, 3H), 1.33 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171.7, 164.2, 163.3, 149.9, 149.8, 148.1, 139.5, 137.5, 126.5, 124.1, 122.1, 118.2, 60.7, 51.0, 41.3, 39.2, 34.2, 31.6, 28.8(3), 21.9. **IR** ν (cm^{-1}): 3349, 2922, 2856, 1666, 1512, 1434, 1359, 1224, 1007, 756, 621. **HRMS (DART, M^+)**: calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{BrN}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 459.13956, encontrado 459.14057.

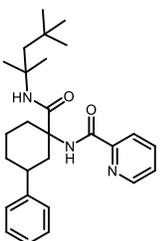
***N*-(1-(*ter*-Butilcarbamoil)-3-(tiofen-3-il)ciclohexil)picolinamida (191q).**



Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un aceite amarillo en 89% de rendimiento (0.13 mmol), después de la purificación por CC (20% AcOEt-Hexano), R_f : 0.6 (30 % AcOEt-Hexano).

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.51 (ddd, $J = 4.7, 1.7, 0.9$ Hz, 1H), 8.17 (br s, 1H), 8.14 (dt, $J = 7.9, 1.1$ Hz, 1H), 7.84 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.43 (ddd, $J = 7.6, 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J = 5.0, 2.9$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J = 5.0, 1.4$ Hz, 1H), 6.99 (dt, $J = 3.0, 1.1$ Hz, 1H), 3.19 (tt, $J = 11.8, 3.6$ Hz, 1H), 3.06 – 2.97 (m, 1H), 2.93 – 2.83 (m, 1H), 2.01 (dtd, $J = 12.7, 3.7, 2.0$ Hz, 1H), 1.86 (dp, $J = 13.8, 3.8$ Hz, 1H), 1.81 – 1.70 (m, 1H), 1.61 – 1.51 (m, 2H), 1.50 – 1.40 (m, 1H), 1.36 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171.4, 164.2, 149.8, 148.1, 147.4, 137.6, 127.1, 126.5, 125.3, 122.1, 119.0, 60.9, 51.0, 42.0, 35.6, 34.7, 32.9, 28.9(3), 22.6. **IR** ν (cm^{-1}): 3339, 3062, 2960, 2922, 2853, 1672, 1512, 1222, 997, 777, 617. **HRMS (DART, M^+)**: calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_1$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 386.18178, encontrado 386.18090.

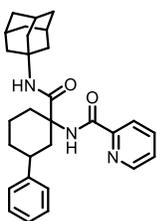
***N*-(3-Fenil-1-((2,4,4-trimetilpentan-2-il)carbamoil)ciclohexil)-picolinamida (192a).**



Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un aceite translucido en 29% de rendimiento (0.12 mmol), después de la purificación por CC (20% AcOEt-Hexano), R_f : 0.5 (20 % AcOEt-Hexano).

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.50 (ddd, $J = 4.7, 1.7, 0.9$ Hz, 1H), 8.17 (br s, 1H), 8.13 (dt, $J = 7.9, 1.1$ Hz, 1H), 7.83 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.64 (br s, 1H), 7.42 (ddd, $J = 7.5, 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.26 (s, 4H), 7.20 – 7.15 (m, 1H), 3.05 (tt, $J = 12.3, 3.5$ Hz, 1H), 3.01 – 2.89 (m, 2H), 1.96 – 1.79 (m, 3H), 1.74 (d, $J = 1.0$ Hz, 2H), 1.62 (t, $J = 12.5$ Hz, 1H), 1.57 – 1.46 (m, 2H), 1.43 (d, $J = 6.1$ Hz, 6H), 0.93 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170.9, 164.2, 149.9, 148.1, 146.3, 137.6, 128.5(2), 127.1(2), 126.4, 126.3, 122.0, 61.3, 55.1, 52.2, 42.5, 40.3, 34.7, 33.1, 31.6, 31.5(3), 29.2, 29.1, 23.0. **IR** ν (cm^{-1}): 3342, 3060, 2947, 1674, 1515, 1463, 1225, 998, 750, 698, 620. **HRMS (DART, M^+)**: calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 436.29640, encontrado 436.29547.

***N*-(1-((Adamantan-1-il)carbamoil)-3-fenilciclohexil)picolinamida (192b).**

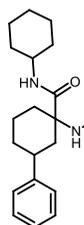


Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido blanco en 44% de rendimiento (0.10 mmol), después de la purificación por CC (15% AcOEt-Hexano), R_f : 0.5 (20% AcOEt-Hexano), pf: 125-126°C.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.51 (dt, $J = 4.8, 1.3$ Hz, 1H), 8.18 (br s, 1H), 8.14 (dt, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.84 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.48 (br s, 1H), 7.42 (ddd, $J = 7.5, 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.31 – 7.25 (m, 4H), 7.20 – 7.16 (m, 1H), 3.06 (tt, $J = 12.5, 3.5$ Hz,

1H), 2.99 – 2.87 (m, 2H), 2.08 – 2.06 (m, 2H), 2.05 – 2.03 (m, 6H), 1.96 – 1.90 (m, 1H), 1.88 – 1.76 (m, 2H), 1.70 – 1.63 (m, 7H), 1.59 (t, $J = 12.6$ Hz, 1H), 1.50 (dtd, $J = 24.9, 12.6, 4.3$ Hz, 2H). **RMN ^{13}C** (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171.2, 164.1, 149.9, 148.1, 146.4, 137.6, 128.5(2), 127.1, 126.5, 126.3, 122.1, 61.1, 51.8, 42.6 41.7(3), 40.3, 36.6(3), 34.8, 32.9, 29.6(3), 23.0. **IR** ν (cm^{-1}): 3321, 2908, 2851, 1671, 1518, 1454, 1358, 1286, 1092, 997, 820, 756, 700, 640. **HRMS (DART, M^+)**: calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 458.28075, encontrado 458.28005.

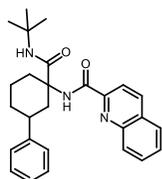
***N*-(1-(Ciclohexilcarbamoil)-3-fenilciclohexil)picolinamida (192c).**



Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido blanco en 41% de rendimiento (0.12 mmol), después de la purificación por CC (20% AcOEt-Hexano), R_f : 0.5 (20 % AcOEt-Hexano). pf: 143-144°C.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.50 (dd, $J = 4.9, 1.5$ Hz, 1H), 8.19 (br s, 1H), 8.13 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.83 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.66 (br d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.42 (ddd, $J = 7.7, 4.7, 1.2$ Hz, 1H), 7.31 – 7.23 (m, 4H), 7.19 (td, $J = 7.0, 1.6$ Hz, 1H), 3.81 (dddd, $J = 14.2, 10.2, 7.9, 3.9$ Hz, 1H), 3.10 – 2.91 (m, 3H), 1.90 (dtd, $J = 16.8, 7.1, 3.4$ Hz, 4H), 1.81 (qt, $J = 13.6, 3.8$ Hz, 1H), 1.69 (dt, $J = 13.4, 4.3$ Hz, 2H), 1.63 (t, $J = 12.9$ Hz, 1H), 1.57 (dd, $J = 12.9, 4.2$ Hz, 1H), 1.54 – 1.47 (m, 1H), 1.36 (dddt, $J = 14.0, 11.0, 6.6, 3.3$ Hz, 2H), 1.26 – 1.18 (m, 4H). **RMN ^{13}C** (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171.3, 164.3, 149.8, 148.1, 146.3, 137.6, 128.6(2), 127.0(2), 126.5, 126.3, 122.1, 60.6, 48.3, 42.5, 40.3, 34.6, 33.0, 33.0, 32.9, 25.8, 24.9(2), 23.1. **IR** ν (cm^{-1}): 3331, 2922, 2851, 1668, 1514, 1447, 1248, 1087, 755, 700, 624, 533. **HRMS (DART, M^+)**: calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 406.24945, encontrado 406.25098.

***N*-(1-(*ter*-Butilcarbamoil)-3-fenilciclohexil)quinolin-2-carboxamida (193a).**

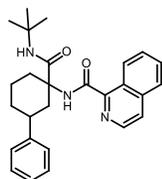


Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un aceite amarillo en 93% de rendimiento (0.11 mmol), después de la purificación por CC (20% AcOEt-Hexano), R_f : 0.6 (25% AcOEt-Hexano).

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.24 (dq, $J = 8.6, 1.1$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 8.07 (br s, 1H), 7.59 (dd, $J = 7.8, 1.3$ Hz, 1H), 7.55 – 7.52 (m, 1H), 7.43 (dddd, $J = 23.2, 8.4, 6.8, 1.4$ Hz, 2H), 7.26 (br s, 1H), 7.08 – 7.00 (m, 4H), 6.93 (ddd, $J = 8.6, 5.9, 2.3$ Hz, 1H), 2.85 (tt, $J = 12.4, 3.5$ Hz, 1H), 2.80 – 2.73 (m, 1H), 2.71 – 2.63 (m, 1H), 1.74 – 1.59 (m, 3H), 1.41 (t, $J = 12.6$ Hz, 1H), 1.38 – 1.22 (m, 2H), 1.16 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171.6, 166.1, 148.1, 146.4, 140.2, 137.6, 130.7, 128.9, 128.5(2), 127.7, 127.1(3), 127.0, 126.3, 124.7, 61.2, 51.1, 42.6, 40.3, 34.9, 33.0, 28.9(3), 23.0. **IR** ν (cm^{-1}): 3342, 3060, 2962, 2928, 2248, 1673,

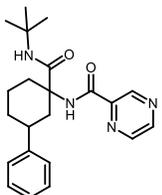
1521, 1497, 1362, 1223, 908, 730, 698. **HRMS (DART, M⁺):** calc. para C₂₇H₃₂N₃O₂ [M+H]⁺ 430.24945, encontrado 430.24851.

***N*-(1-(*ter*-Butilcarbamoil)-3-fenilciclohexil)isoquinolin-1-carboxamida (193b).**



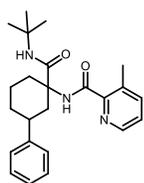
Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido amarillo en 60% de rendimiento (0.11 mmol), después de la purificación por CC (20% AcOEt-Hexano), *R_f*: 0.6 (25% AcOEt-Hexano), pf: 130-132°C. **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.40 (br s, 1H), 8.32 – 8.23 (m, 2H), 8.08 (dd, *J* = 8.5, 1.0 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.77 (ddd, *J* = 8.4, 6.9, 1.4 Hz, 1H), 7.67 (br s, 1H), 7.62 (ddd, *J* = 8.0, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 7.35 – 7.28 (m, 4H), 7.23 – 7.19 (m, 1H), 3.14 – 2.97 (m, 3H), 1.99 – 1.88 (m, 2H), 1.84 (tt, *J* = 13.7, 3.6 Hz, 1H), 1.68 (t, *J* = 12.3 Hz, 1H), 1.65 – 1.57 (m, 1H), 1.56 – 1.49 (m, 1H), 1.40 (s, 9H). **RMN ¹³C** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171.3, 164.3, 149.6, 146.4, 137.7, 130.4, 130.3, 129.8, 129.4, 128.5(2), 128.2, 127.8, 127.1(2), 126.3, 118.5, 61.2, 51.1, 42.7, 40.3, 34.7, 32.8, 28.9(3), 23.1. **IR** ν (cm⁻¹): 3319, 2960, 2927, 1664, 1508, 1448, 1361, 1254, 1144, 881, 741, 699. **HRMS (DART, M⁺):** calc. para C₂₇H₃₂N₃O₂ [M+H]⁺ 430.24945, encontrado 430.24892.

***N*-(1-(*ter*-Butilcarbamoil)-3-fenilciclohexil)pirazin-2-carboxamida (193c).**



Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido amarillo en 24% de rendimiento (0.13 mmol), después de la purificación por CC (20% AcOEt-Hexano), *R_f*: 0.5 (30% AcOEt-Hexano), pf: 149-150°C. **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.35 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.75 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.48 (dd, *J* = 2.5, 1.5 Hz, 1H), 7.86 (br s, 1H), 7.48 (br s, 1H), 7.30 (dd, *J* = 8.4, 6.5 Hz, 2H), 7.26 – 7.24 (m, 2H), 7.19 (ddt, *J* = 8.6, 6.6, 1.5 Hz, 1H), 3.05 – 2.87 (m, 3H), 1.97 – 1.87 (m, 2H), 1.84 – 1.74 (m, 1H), 1.62 (t, *J* = 12.3 Hz, 2H), 1.53 (tdd, *J* = 12.2, 10.2, 3.9 Hz, 2H), 1.39 (s, 9H). **RMN ¹³C** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170.7, 162.9, 147.6, 146.0, 144.5, 144.3, 142.5, 128.6(2), 127.0(2), 126.4, 61.4, 51.2, 42.4, 40.2, 34.6, 32.8, 28.9(3), 23.0. **IR** ν (cm⁻¹): 3410, 3370, 2935, 2850, 2038, 1671, 1498, 1448, 1222, 1020, 700, 579. **HRMS (DART, M⁺):** calc. para C₂₂H₂₉N₄O₂ [M+H]⁺ 381.22905, encontrado 381.23032.

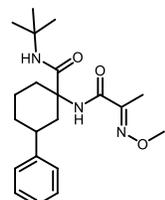
***N*-(1-(*ter*-Butilcarbamoil)-3-fenilciclohexil)-3-metilpicolinamida (193d).**



Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un aceite naranja en 72% de rendimiento (0.13 mmol), después de la purificación por CC (20% AcOEt-Hexano), R_f : 0.6 (25% AcOEt-Hexano).

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.36 – 8.32 (m, 1H), 8.20 (br s, 1H), 7.56 (ddd, $J = 7.8, 1.7, 0.9$ Hz, 2H), 7.31 – 7.25 (m, 5H), 7.20 – 7.16 (m, 1H), 3.06 (tt, $J = 12.4, 3.5$ Hz, 1H), 2.95 (dtd, $J = 12.7, 3.1, 1.8$ Hz, 1H), 2.90 – 2.83 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 1.92 (dtd, $J = 14.2, 6.7, 2.4$ Hz, 1H), 1.88 – 1.78 (m, 2H), 1.59 (t, $J = 12.6$ Hz, 1H), 1.56 – 1.45 (m, 2H), 1.40 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171.8, 166.0, 147.3, 146.5, 145.5, 141.1, 135.5, 128.5(2), 127.1(2), 126.2, 125.9, 61.0, 50.9, 42.6, 40.3, 34.8, 32.9, 28.9(3), 23.0, 20.7. **IR** ν (cm^{-1}): 3326, 3060, 2962, 2928, 1672, 1507, 1447, 1362, 1225, 1117, 1030, 910, 787, 730, 699. **HRMS (DART, M^+)**: calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 394.24945, encontrado 394.24821.

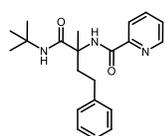
***N*-(*ter*-Butil)-1-(2-(metoxiimino)propanamido)-3-fenilciclohexan-1-carboxamida (193e).**



Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido amarillo en 49% de rendimiento (0.13 mmol), después de la purificación por CC (20% AcOEt-Hexano), R_f : 0.6 (25% AcOEt-Hexano), pf: 133-134°C. **RMN ^1H** (500

MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.32 – 7.27 (m, 3H), 7.26 – 7.22 (m, 2H), 7.21 – 7.17 (m, 1H), 6.77 (br s, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.97 (tt, $J = 12.4, 3.4$ Hz, 1H), 2.85 – 2.75 (m, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.90 (ddq, $J = 10.6, 3.5, 1.7$ Hz, 1H), 1.84 (dtd, $J = 8.5, 6.1, 5.0, 2.5$ Hz, 1H), 1.73 (qt, $J = 13.6, 3.5$ Hz, 1H), 1.49 (td, $J = 12.7, 4.0$ Hz, 2H), 1.45 – 1.39 (m, 1H), 1.37 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171.0, 162.9, 150.7, 146.2, 128.6(2), 127.0(2), 126.4, 63.0, 61.0, 51.1, 42.6, 40.3, 34.7, 32.7, 28.8(3), 23.0, 9.6. **IR** ν (cm^{-1}): 3346, 3292, 3027, 2920, 2855, 2078, 1659, 1625, 1519, 1450, 1360, 1258, 1040, 698. **HRMS (DART, M^+)**: calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_3$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 374.24437, encontrado 374.24325.

***N*-(1-(*ter*-Butilamino)-2-metil-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)picolinamida (197aa).**

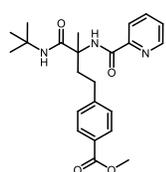


Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido blanco en 73% de rendimiento (0.14 mmol), después de la purificación por CC (20% AcOEt-Hexano), R_f : 0.5 (30% AcOEt-Hexano), pf: 156-158°C.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.99 (br s, 1H), 8.58 (ddd, $J = 4.7, 1.8, 0.9$ Hz, 1H), 8.16 (dt, $J = 7.8, 1.1$ Hz, 1H), 7.83 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.42 (ddd, $J = 7.6, 4.7, 1.2$ Hz, 1H), 7.26 – 7.21 (m, 2H), 7.18 – 7.11 (m, 3H), 6.32 (br s, 1H), 2.76 (ddd, $J = 13.8, 12.2, 5.2$ Hz, 1H), 2.65 (ddd, $J = 13.6, 11.9, 5.1$ Hz, 1H), 2.53 (ddd, $J = 13.6, 12.2, 4.6$ Hz, 1H), 2.10 (ddd, $J = 13.8, 11.9, 4.7$ Hz,

1H), 1.72 (s, 3H), 1.39 (s, 9H). **RMN ¹³C** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 172.8, 163.8, 150.2, 148.3, 141.5, 137.4, 128.5(2), 128.5(2), 126.3, 126.0, 121.9, 60.7, 51.5, 39.4, 30.7, 28.8(3), 23.6. **IR** ν (cm⁻¹): 3379, 3298, 2965, 2932, 2360, 1674, 1651, 1501, 1458, 1273, 997, 748, 692, 497. **HRMS (DART, M⁺)**: calc. para C₂₁H₂₈N₃O₂ [M+H]⁺ 354.21815, encontrado 354.21811.

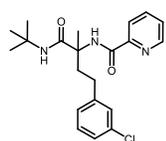
4-(4-(*ter*-butilamino)-3-metil-4-oxo-3-(picolinamido)butil)benzoato de Metilo (197ab).



Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido blanco en 92% de rendimiento (0.14 mmol), después de la purificación por CC (20% AcOEt-Hexano), *R_f*: 0.5 (30% AcOEt-Hexano), pf: 128-129°C.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.96 (br s, 1H), 8.55 (ddd, *J* = 4.8, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.12 (dt, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.89 – 7.84 (m, 2H), 7.81 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.40 (ddd, *J* = 7.6, 4.7, 1.2 Hz, 1H), 7.22 – 7.17 (m, 2H), 6.32 (br s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.77 (ddd, *J* = 13.7, 11.7, 5.4 Hz, 1H), 2.68 (ddd, *J* = 13.7, 11.3, 5.4 Hz, 1H), 2.56 (ddd, *J* = 13.7, 11.6, 4.8 Hz, 1H), 2.11 (ddd, *J* = 13.7, 11.3, 4.8 Hz, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.38 (s, 9H). **RMN ¹³C** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 172.7, 167.1, 163.8, 150.1, 148.3, 147.0, 137.4, 129.8(2), 128.5(2), 127.9, 126.3, 121.9, 60.6, 52.0, 51.5, 38.5, 30.8, 28.8(3), 23.7. **IR** ν (cm⁻¹): 3379, 3326, 2970, 2163, 1701, 1660, 1500, 1429, 1287, 1177, 1114, 911, 672. **HRMS (DART, M⁺)**: calc. para C₂₃H₃₀N₃O₄ [M+H]⁺ 412.22363, encontrado 412.22414.

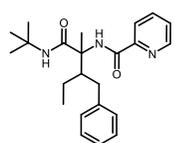
N-(1-(*ter*-Butilamino)-4-(3-clorofenil)-2-metil-1-oxobutan-2-il)-picolinamida (197ac).



Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido amarillo en 75% de rendimiento (0.14 mmol), después de la purificación por CC (20% AcOEt-Hexano), *R_f*: 0.6 (30% AcOEt-Hexano), pf: 123-124°C. **RMN ¹H** (500

MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.09 (br s, 1H), 8.70 (ddd, *J* = 4.8, 1.8, 0.9 Hz, 1H), 8.27 (dt, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.96 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.55 (ddd, *J* = 7.6, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.28 – 7.24 (m, 2H), 7.20 (dt, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.15 (dt, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 6.44 (br s, 1H), 2.87 (ddd, *J* = 13.8, 11.9, 5.3 Hz, 1H), 2.74 (ddd, *J* = 13.8, 11.5, 5.3 Hz, 1H), 2.62 (ddd, *J* = 13.8, 11.9, 4.8 Hz, 1H), 2.22 (ddd, *J* = 13.8, 11.6, 4.8 Hz, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.51 (s, 9H). **RMN ¹³C** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 172.6, 163.8, 150.1, 148.3, 143.5, 137.4, 134.2, 129.7, 128.6, 126.7, 126.3, 126.2, 121.9, 60.6, 51.5, 38.8, 30.4, 28.8(3), 23.7. **IR** ν (cm⁻¹): 3382, 3303, 2969, 2932, 1674, 1652, 1500, 1458, 1364, 1271, 1216, 997, 781, 685. **HRMS (DART, M⁺)**: calc. para C₂₁H₂₇ClN₃O₂ [M+H]⁺ 388.17918, encontrado 388.17908.

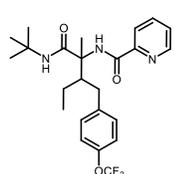
***N*-(1-(*ter*-Butilamino)-2-metil-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)picolinamida (197ba).**



Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido blanco en 91% de rendimiento (0.13 mmol), después de la purificación por CC (15% AcOEt-Hexano), R_f : 0.5 (25% AcOEt-Hexano).

Mezcla diastereoisomerica *dr.* 1.4:1. **RMN ^1H** (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.57 – 8.50 (m, 2H), 8.33 (br s, 1H), 8.19 – 8.07 (m, 2H), 7.89 – 7.81 (m, 2H), 7.77 (br s, 1H), 7.50 – 7.41 (m, 3H), 7.30 – 6.99 (m, 12H), 2.98 – 2.82 (m, 4H), 2.53 – 2.37 (m, 2H), 1.63 – 1.57 (m, 6H), 1.57 – 1.49 (m, 2H), 1.42 – 1.34 (m, 18H), 1.34 – 1.31 (m, 2H), 0.80 – 0.59 (m, 6H). **RMN ^{13}C** (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 172.6, 172.5, 164.4, 150.0, 149.7, 148.2, 148.0, 141.5, 141.3, 137.7, 137.6, 129.4, 129.2, 128.4, 128.4, 126.5, 125.9, 125.8, 122.1, 122.1, 65.9, 65.7, 51.3, 51.2, 46.3, 46.1, 37.3, 37.2, 28.8(3), 28.8(3), 23.9, 23.6, 19.3, 19.1, 14.0, 13.8. **IR** ν (cm^{-1}): 3340, 2962, 2874, 1670, 1520, 1454, 1363, 1224, 1180, 1087, 998, 908, 747, 698, 621. **HRMS (DART, M^+)**: calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 382.24945, encontrado 382.24857.

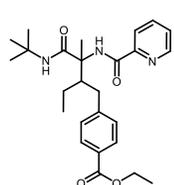
***N*-(1-(*ter*-Butilamino)-2-metil-1-oxo-3-(4-(trifluorometoxi)bencil)-pentan-2-il)-picolinamida (197bb).**



Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un aceite amarillo en 53% de rendimiento (0.13 mmol), después de la purificación por CC (15% AcOEt-Hexano), R_f : 0.5 (25% AcOEt-Hexano).

Mezcla diastereoisomerica *dr.* 1.7:1. **RMN ^1H** (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.56 – 8.48 (m, 1H), 8.29 (br s, 1H), 8.10 (dt, $J = 7.8, 1.1$ Hz, 1H), 7.91 – 7.81 (m, 2H), 7.43 (ddd, $J = 7.6, 4.7, 1.2$ Hz, 1H), 7.26 – 7.20 (m, 2H), 7.03 – 6.95 (m, 2H), 3.00 – 2.90 (m, 1H), 2.82 (dd, $J = 13.9, 4.4$ Hz, 1H), 2.50 (dd, $J = 13.9, 8.6$ Hz, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.34 (s, 9H), 1.32 – 1.25 (m, 2H), 0.74 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 172.3, 164.5, 149.5, 148.0, 147.4, 140.0, 137.5, 130.4, 126.4, 121.9, 120.6, 120.4, 65.8, 51.1, 45.7, 36.4, 28.6(3), 23.5, 19.0, 13.8. **IR** ν (cm^{-1}): 3341, 3299, 2964, 2933, 1672, 1522, 1507, 1462, 1364, 1255, 1220, 1159, 998, 818, 749, 620. **HRMS (DART, M^+)**: calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 466.23175, encontrado 466.23227.

(4-(*ter*-Butilamino)-2-etil-3-metil-4-oxo-3-(picolinamido)butil)-benzoato de Etilo (197bc).

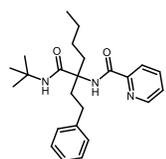


Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un aceite translucido en 50% de rendimiento (0.13 mmol), después de la purificación por CC (15% AcOEt-Hexano), R_f : 0.4 (30% AcOEt-Hexano).

Mezcla diastereoisomerica *dr.* 1.6:1. **RMN ^1H** (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.58 – 8.44 (m, 1H), 8.27 – 7.91 (m, 2H), 7.90 – 7.67 (m, 3H), 7.45 – 7.19 (m, 4H), 4.40 – 4.26 (m, 2H),

3.06 – 2.82 (m, 2H), 2.64 – 2.47 (m, 1H), 1.63 – 1.56 (m, 3H), 1.40 – 1.33 (m, 12H), 1.32 – 1.26 (m, 1H), 0.91 – 0.80 (m, 1H), 0.78 – 0.65 (m, 3H). **RMN ¹³C** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 172.4, 172.3, 166.7, 166.6, 164.5, 164.3, 149.9, 149.5, 148.2, 147.9, 147.1, 146.9, 137.6, 129.7, 129.7, 129.3, 129.1, 128.3, 128.1, 126.5, 121.9, 122.1, 122.1, 66.0, 65.6, 60.9, 60.8, 51.4, 51.2, 46.2, 45.7, 37.4, 37.3, 29.8, 28.9(3), 28.8(3), 24.1, 23.7, 19.6, 19.1, 14.5, 14.0, 13.8. **IR** ν (cm⁻¹): 3339, 3298, 2962, 2929, 1714, 1672, 1610, 1522, 1462, 1364, 1273, 1178, 1106, 1021, 998, 855, 749, 699, 653. **HRMS (DART, M⁺)**: calc. para C₂₆H₃₆N₃O₄ [M+H]⁺ 454.27058, encontrado 454.26840.

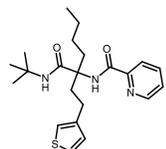
***N*-(3-(*ter*-Butilcarbamoil)-1-fenilheptan-3-il)picolinamida (197ca).**



Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un aceite amarillo en 98% de rendimiento (0.12 mmol), después de la purificación por CC (20% AcOEt-Hexano), *R_f*: 0.4 (20% AcOEt-Hexano).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.43 (br s, 1H), 8.63 (ddd, *J* = 4.7, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.15 (dt, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.82 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.41 (ddd, *J* = 7.6, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.24 – 7.19 (m, 2H), 7.14 – 7.10 (m, 3H), 5.79 (br s, 1H), 3.13 – 3.05 (m, 1H), 2.72 (ddd, *J* = 14.1, 12.1, 4.1 Hz, 1H), 2.64 (ddd, *J* = 13.8, 12.1, 5.3 Hz, 1H), 2.43 (ddd, *J* = 13.7, 12.4, 4.3 Hz, 1H), 1.83 (ddd, *J* = 14.1, 12.1, 4.4 Hz, 1H), 1.62 – 1.53 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.36 – 1.26 (m, 3H), 1.18 – 1.09 (m, 1H), 0.84 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 172.1, 163.2, 150.6, 148.5, 141.7, 137.2, 128.5(2), 128.4(2), 126.1, 125.9, 121.7, 64.0, 51.7, 38.5, 36.2, 30.5, 28.9(3), 26.1, 22.8, 14.1. **IR** ν (cm⁻¹): 3326, 2959, 2924, 2860, 2247, 2161, 1652, 1498, 1456, 1431, 1364, 1218, 908, 694. **HRMS (DART, M⁺)**: calc. para C₂₄H₃₄N₃O₂ [M+H]⁺ 396.26510, encontrado 396.26513.

***N*-(3-(*ter*-Butilcarbamoil)-1-(tiofen-3-il)heptan-3-il)picolinamida (197cb).**

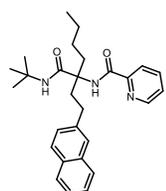


Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido blanco en 98% de rendimiento (0.12 mmol), después de la purificación por CC (20% AcOEt-Hexano), *R_f*: 0.5 (25% AcOEt-Hexano), pf: 96-97°C.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.39 (br s, 1H), 8.62 (ddd, *J* = 5.0, 1.7, 1.0 Hz, 1H), 8.13 (dt, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.82 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.41 (ddd, *J* = 7.7, 4.8, 1.3 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 4.8, 3.0 Hz, 1H), 6.91 – 6.86 (m, 2H), 5.77 (br s, 1H), 3.09 (ddd, *J* = 14.0, 12.2, 5.2 Hz, 1H), 2.73 (ddd, *J* = 14.1, 12.2, 4.2 Hz, 1H), 2.68 – 2.60 (m, 1H), 2.49 (ddd, *J* = 14.5, 12.2, 4.4 Hz, 1H), 1.87 (ddd, *J* = 14.0, 11.9, 4.5 Hz, 1H), 1.58 (ddd, *J* = 14.2, 11.5, 4.4 Hz, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.36 – 1.27 (m, 3H), 1.13 (dddd, *J* = 16.8, 11.2, 8.4, 4.4 Hz, 1H), 0.84 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 172.0, 163.2, 150.5, 148.5, 141.8, 137.3, 128.2, 126.1, 125.5, 121.8, 120.1,

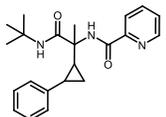
64.0, 51.7, 37.2, 36.2, 28.9(3), 26.0, 24.9, 22.8, 14.1. **IR** ν (cm^{-1}): 3354, 3090, 2958, 2856, 1670, 1641, 1497, 1460, 1364, 1214, 1214, 1088, 996, 908, 795, 748, 669. **HRMS (DART, M⁺)**: calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 402.22152, encontrado 402.22054.

***N*-(3-(*ter*-Butilcarbamoil)-1-(naftalen-2-il)heptan-3-il)picolinamida (197cc).**



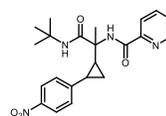
Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido amarillo en 97% de rendimiento (0.12 mmol), después de la purificación por CC (20% AcOEt-Hexano), R_f : 0.5 (25% AcOEt-Hexano), pf: 145-146°C. **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.43 (br s, 1H), 8.59 (ddd, $J = 4.7, 1.8, 0.9$ Hz, 1H), 8.13 (dt, $J = 7.8, 1.1$ Hz, 1H), 7.80 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.75 – 7.68 (m, 3H), 7.56 (s, 1H), 7.43 – 7.35 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 5.81 (br s, 1H), 3.18 (ddd, $J = 14.1, 12.0, 5.6$ Hz, 1H), 2.77 (dddd, $J = 26.4, 14.2, 11.9, 5.0$ Hz, 2H), 2.65 – 2.57 (m, 1H), 1.91 (ddd, $J = 14.1, 11.6, 4.5$ Hz, 1H), 1.59 (ddd, $J = 14.1, 11.4, 4.2$ Hz, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.39 – 1.26 (m, 3H), 1.20 – 1.10 (m, 1H), 0.85 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). **RMN ¹³C** (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 172.2, 163.3, 150.5, 148.4, 139.2, 137.2, 133.7, 132.1, 128.0, 127.7, 127.5, 127.3, 126.4, 126.1, 126.0, 125.2, 121.7, 64.1, 51.8, 38.2, 36.3, 30.8, 29.0(3), 26.1, 22.8, 14.1. **IR** ν (cm^{-1}): 3378, 3330, 2956, 2870, 2165, 1731, 1677, 1647, 1498, 1457, 1273, 818, 745, 685, 478. **HRMS (DART, M⁺)**: calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 446.28075, encontrado 446.27894.

***N*-(1-(*ter*-Butilamino)-1-oxo-2-(2-fenilciclopropil)propan-2-il)picolinamida (197da).**



Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido amarillo en 31% de rendimiento (0.13 mmol), después de la purificación por CC (20% AcOEt-Hexano), R_f : 0.5 (30% AcOEt-Hexano), pf: 153-155°C. **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.48 (ddd, $J = 4.7, 1.7, 0.9$ Hz, 1H), 8.12 (dt, $J = 7.8, 1.1$ Hz, 1H), 8.01 (br s, 1H), 7.82 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.41 (ddd, $J = 7.6, 4.7, 1.2$ Hz, 1H), 7.29 (ddt, $J = 6.8, 2.3, 1.0$ Hz, 2H), 7.17 – 7.09 (m, 3H), 6.46 (br s, 1H), 2.32 (td, $J = 8.9, 6.8$ Hz, 1H), 2.07 (td, $J = 9.2, 6.7$ Hz, 1H), 1.33 (s, 9H), 1.29 (s, 3H), 1.28 – 1.22 (m, 2H). **RMN ¹³C** (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 173.2, 164.0, 150.0, 147.9, 137.4, 130.3(2), 128.3(2), 126.5, 126.2, 122.0, 61.1, 51.2, 28.7(3), 25.4, 22.4, 21.3, 7.0. **IR** ν (cm^{-1}): 3362, 3279, 2965, 2922, 1654, 1512, 1451, 1219, 906, 741, 685, 614. **HRMS (DART, M⁺)**: calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 366.21815, encontrado 366.21886.

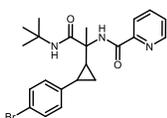
***N*-(1-(*ter*-Butilamino)-2-(2-(4-nitrofenil)ciclopropil)-1-oxopropan-2-il)picolinamida (197db).**



Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido amarillo en 68% de rendimiento (0.13 mmol), después de la purificación por CC

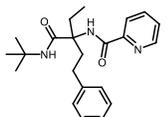
(20% AcOEt-Hexano), R_f : 0.4 (30% AcOEt-Hexano), pf: 159-161°C. **RMN ^1H** (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.37 (ddd, $J = 4.7, 1.8, 0.9$ Hz, 1H), 8.09 (dt, $J = 7.8, 1.1$ Hz, 1H), 7.95 (br s, 1H), 7.94 – 7.90 (m, 2H), 7.82 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.40 (ddd, $J = 7.7, 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.39 – 7.35 (m, 2H), 6.41 (br s, 1H), 2.36 – 2.29 (m, 1H), 2.08 (td, $J = 9.3, 6.7$ Hz, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.43 – 1.38 (m, 1H), 1.34 (s, 10H). **RMN ^{13}C** (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 172.9, 163.9, 149.6, 147.9, 146.5, 145.9, 137.5, 130.9(2), 126.6, 123.3(2), 122.0, 60.6, 51.5, 28.7(3), 26.9, 23.4, 21.3, 8.0. **IR** ν (cm^{-1}): 3364, 2973, 2163, 1682, 1644, 1506, 1339, 1214, 1083, 856, 616. **HRMS (DART, M^+)**: calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 411.20323, encontrado 411.20494.

***N*-(2-(2-(4-Bromofenil)ciclopropil)-1-(*ter*-butilamino)-1-oxopropan-2-il)picolinamida (197dc).**



Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido amarillo en 44% de rendimiento (0.13 mmol), después de la purificación por CC (20% AcOEt-Hexano), R_f : 0.5 (30% AcOEt-Hexano), pf: 126-128°C. **RMN ^1H** (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.47 (ddd, $J = 4.7, 1.7, 0.9$ Hz, 1H), 8.10 (dt, $J = 7.8, 1.1$ Hz, 1H), 7.93 (br s, 1H), 7.82 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.44 – 7.40 (m, 1H), 7.25 – 7.21 (m, 2H), 7.16 – 7.11 (m, 2H), 6.48 (br s, 1H), 2.26 – 2.19 (m, 1H), 2.04 (td, $J = 9.0, 6.9$ Hz, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.34 (s, 9H), 1.26 – 1.20 (m, 2H). **RMN ^{13}C** (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 173.2, 164.0, 149.8, 148.0, 137.4, 136.7, 132.0(2), 131.3(2), 126.4, 122.0, 120.3, 61.0, 51.3, 28.7(3), 25.6, 22.9, 20.7, 7.2. **IR** ν (cm^{-1}): 3346, 2969, 2244, 1659, 1505, 1460, 1219, 911, 729, 490. **HRMS (DART, M^+)**: calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{BrN}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 444.12866, encontrado 444.12691.

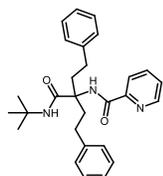
***N*-(3-(*ter*-Butilcarbamoil)-1-fenilpentan-3-il)picolinamida (197ea).**



Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido blanco en 34% de rendimiento (0.10 mmol), después de la purificación por CC (5% Acetona-Hexano), R_f : 0.5 (30% AcOEt-Hexano), pf: 150-151°C. **RMN ^1H** (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.43 (br s, 1H), 8.63 (ddd, $J = 4.7, 1.8, 0.9$ Hz, 1H), 8.16 (dt, $J = 7.8, 1.1$ Hz, 1H), 7.83 (td, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.42 (ddd, $J = 7.6, 4.8, 1.3$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.16 – 7.10 (m, 3H), 5.75 (br s, 1H), 3.09 (ddd, $J = 14.1, 12.4, 5.3$ Hz, 1H), 2.77 (dq, $J = 14.9, 7.5$ Hz, 1H), 2.65 (ddd, $J = 13.7, 12.0, 5.3$ Hz, 1H), 2.48 – 2.40 (m, 1H), 1.82 (ddd, $J = 14.1, 12.0, 4.3$ Hz, 1H), 1.62 (dq, $J = 14.7, 7.4$ Hz, 1H), 1.44 (s, 9H), 0.86 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171.9, 163.3, 150.6, 148.5, 141.7, 137.2, 128.5(2), 128.4(2), 126.1, 126.0, 121.7, 64.5, 51.8, 38.5, 30.6, 29.4, 28.9(3), 8.3. **IR** ν (cm^{-1}): 3366, 2973, 2919, 1670,

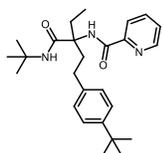
1645, 1496, 1430, 1213, 997, 751, 702, 648. **HRMS (DART, M⁺)**: calc. para C₂₂H₃₀N₃O₂ [M+H]⁺ 368.23380, encontrado 368.23325.

***N*-(3-(*ter*-Butilcarbamoil)-1,5-difenilpentan-3-il)picolinamida (197ea’).**



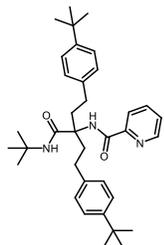
Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido blanco en 24% rendimiento (0.10 mmol), después de la purificación por CC (5% Acetona-Hexano), *R_f*: 0.6 (30% AcOEt-Hexano), pf: 142-144°C. **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.50 (br s, 1H), 8.64 (ddd, *J* = 4.8, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.17 (dt, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.84 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.43 (ddd, *J* = 7.6, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.25 – 7.20 (m, 4H), 7.16 – 7.11 (m, 6H), 5.83 (br s, 1H), 3.13 (ddd, *J* = 14.1, 12.3, 5.3 Hz, 2H), 2.68 (ddd, *J* = 13.7, 11.9, 5.3 Hz, 2H), 2.47 (ddd, *J* = 13.7, 12.4, 4.3 Hz, 2H), 1.85 (ddd, *J* = 14.1, 12.0, 4.4 Hz, 2H), 1.47 (s, 9H). **RMN ¹³C** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171.7, 163.2, 150.4, 148.4, 141.4(2), 137.1, 128.4(4), 128.3(4), 126.1, 125.9(2), 121.7, 63.8, 51.8, 38.3(2), 30.4(2), 28.9(3). **IR** ν (cm⁻¹): 3440, 3312, 2919, 2850, 1656, 1497, 1453, 1220, 1124, 998, 904, 742, 685, 479. **HRMS (DART, M⁺)**: calc. para C₂₈H₃₄N₃O₂ [M+H]⁺ 444.26510, encontrado 444.26570.

***N*-(1-(4-(*ter*-Butil)fenil)-3-(*ter*-butilcarbamoil)pentan-3-il)picolinamida (197eb).**



Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido blanco en 41% de rendimiento (0.10 mmol), después de la purificación por CC (20% AcOEt-Hexano), *R_f*: 0.5 (30% AcOEt-Hexano), pf: 84-86°C. **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.43 (br s, 1H), 8.63 (ddd, *J* = 4.7, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.15 (dt, *J* = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.83 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.41 (ddd, *J* = 7.6, 4.7, 1.2 Hz, 1H), 7.27 – 7.23 (m, 2H), 7.09 – 7.05 (m, 2H), 5.74 (br s, 1H), 3.10 (ddd, *J* = 14.2, 12.4, 5.3 Hz, 1H), 2.77 (dq, *J* = 14.8, 7.4 Hz, 1H), 2.62 (ddd, *J* = 13.9, 12.0, 5.2 Hz, 1H), 2.42 (ddd, *J* = 13.9, 12.4, 4.3 Hz, 1H), 1.81 (ddd, *J* = 14.0, 12.0, 4.4 Hz, 1H), 1.63 (dp, *J* = 14.5, 7.6 Hz, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.27 (s, 9H), 0.85 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 172.0, 163.2, 150.6, 148.8, 148.5, 138.6, 137.2, 128.1(2), 126.1, 125.4(2), 121.7, 64.5, 51.7, 38.3, 34.4, 31.5(3), 30.0, 29.4, 28.9(3), 8.3. **IR** ν (cm⁻¹): 3325, 2962, 2920, 1676, 1652, 1501, 1460, 1363, 1269, 1221, 997, 826, 746, 688. **HRMS (DART, M⁺)**: calc. para C₂₆H₃₈N₃O₂ [M+H]⁺ 424.29640, encontrado 424.29784.

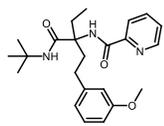
***N*-(1,5-bis(4-(*ter*-Butil)fenil)-3-(*ter*-butilcarbamoil)pentan-3-il)-picolinamida (197eb').**



Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido blanco en 20% de rendimiento (0.10 mmol), después de la purificación por CC (20% AcOEt-Hexano), R_f : 0.6 (30% AcOEt-Hexano), pf: 154-155°C.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.50 (br s, 1H), 8.65 (ddd, $J = 4.7, 1.7, 0.9$ Hz, 1H), 8.17 (dt, $J = 7.9, 1.1$ Hz, 1H), 7.84 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.42 (ddd, $J = 7.6, 4.7, 1.2$ Hz, 1H), 7.28 – 7.24 (m, 4H), 7.10 – 7.06 (m, 4H), 5.81 (br s, 1H), 3.14 (ddd, $J = 14.0, 12.3, 5.3$ Hz, 2H), 2.65 (ddd, $J = 13.9, 11.9, 5.3$ Hz, 2H), 2.45 (ddd, $J = 13.9, 12.3, 4.3$ Hz, 2H), 1.84 (ddd, $J = 14.1, 11.9, 4.4$ Hz, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.28 (s, 18H). **RMN ^{13}C** (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171.9, 163.2, 150.6, 148.9(2), 148.5, 138.4(2), 137.2, 128.1(4), 126.1, 125.4(4), 121.8, 64.0, 51.9, 38.2(2), 34.5(2), 31.5(6), 29.9(2), 29.0(3). **IR** ν (cm^{-1}): 3366, 2962, 2865, 1676, 1643, 1502, 1461, 1271, 1215, 997, 820, 746, 613. **HRMS (DART, M^+)**: calc. para $\text{C}_{36}\text{H}_{50}\text{N}_3\text{O}_2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 556.39030, encontrado 556.38772.

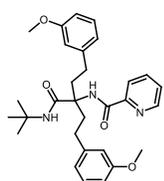
***N*-(3-(*ter*-Butilcarbamoil)-1-(3-metoxifenil)pentan-3-il)picolinamida (197ec).**



Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un aceite amarillo en 45% de rendimiento (0.10 mmol), después de la purificación por CC (20% AcOEt-Hexano), R_f : 0.5 (30% AcOEt-Hexano).

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.40 (br s, 1H), 8.63 (ddd, $J = 4.8, 1.7, 0.9$ Hz, 1H), 8.15 (dt, $J = 7.8, 1.1$ Hz, 1H), 7.83 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.41 (ddd, $J = 7.6, 4.8, 1.3$ Hz, 1H), 7.13 (td, $J = 7.5, 1.1$ Hz, 1H), 6.72 (dt, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 6.66 (dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 2H), 5.75 (br s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.08 (ddd, $J = 14.1, 12.3, 5.5$ Hz, 1H), 2.76 (dq, $J = 14.8, 7.4$ Hz, 1H), 2.66 – 2.58 (m, 1H), 2.42 (ddd, $J = 13.7, 12.2, 4.3$ Hz, 1H), 1.82 (ddd, $J = 14.0, 11.9, 4.3$ Hz, 1H), 1.62 (dq, $J = 14.5, 7.2$ Hz, 1H), 1.43 (s, 9H), 0.85 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171.9, 163.3, 159.7, 150.6, 148.5, 143.3, 137.2, 129.5, 126.1, 121.7, 120.8, 114.2, 111.3, 64.5, 55.3, 51.8, 38.2, 30.7, 29.4, 28.9(3), 8.3. **IR** ν (cm^{-1}): 3328, 2961, 2928, 1654, 1585, 1490, 1455, 1256, 1151, 1042, 911, 778, 692. **HRMS (DART, M^+)**: calc. para $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_3$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 398.24437, encontrado 398.24289.

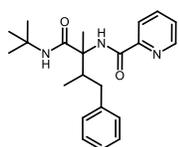
***N*-(3-(*ter*-Butilcarbamoil)-1,5-bis(3-metoxifenil)pentan-3-il)-picolinamida (197ec').**



Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido amarillo en 32% de rendimiento (0.10 mmol), después de la purificación por CC (20% AcOEt-Hexano), R_f : 0.5 (30% AcOEt-Hexano), pf: 147-149°C. **RMN ^1H** (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.46 (br s, 1H), 8.63 (ddd, $J = 4.7, 1.7, 0.9$ Hz, 1H), 8.16 (dt,

$J = 7.8, 1.1 \text{ Hz, 1H}$), 7.84 (td, $J = 7.7, 1.8 \text{ Hz, 1H}$), 7.43 (ddd, $J = 7.6, 4.7, 1.2 \text{ Hz, 1H}$), 7.16 – 7.11 (m, 2H), 6.72 (dt, $J = 7.5, 1.3 \text{ Hz, 2H}$), 6.69 – 6.63 (m, 4H), 5.80 (br s, 1H), 3.76 (s, 6H), 3.13 (ddd, $J = 14.1, 12.1, 5.4 \text{ Hz, 2H}$), 2.65 (ddd, $J = 13.8, 11.7, 5.6 \text{ Hz, 2H}$), 2.45 (ddd, $J = 13.7, 12.1, 4.3 \text{ Hz, 2H}$), 1.84 (ddd, $J = 14.1, 11.8, 4.4 \text{ Hz, 2H}$), 1.46 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171.8, 163.3, 159.8(2), 150.5, 148.5, 143.2(2), 137.3, 129.5(2), 126.2, 121.8, 120.8(2), 114.2(2), 111.4(2), 64.0, 55.3(2), 51.9, 38.2(2), 30.6(2), 29.0(3). **IR** ν (cm^{-1}): 3327, 2966, 1651, 1587, 1501, 1459, 1363, 1258, 1152, 1043, 997, 912, 731, 691. **HRMS (DART, M^+)**: calc. para $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 504.28623, encontrado 504.28626.

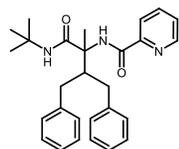
***N*-(1-(*ter*-Butilamino)-2,3-dimetil-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-picolinamida (197fa).**



Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido blanco en 11% de rendimiento (0.11 mmol), después de la purificación por CC (10% Acetona-Hexano), R_f : 0.5 (25% AcOEt-Hexano), pf: 104-105°C. Mezcla diastereoisomérica *dr*. 1.6:1. **RMN ^1H** (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.58 (ddd, $J = 4.8,$

1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.48 (br s, 1H), 8.23 (dt, $J = 7.9, 1.1 \text{ Hz, 1H}$), 7.89 (td, $J = 7.7, 1.7 \text{ Hz, 1H}$), 7.63 (br s, 1H), 7.47 (ddd, $J = 7.6, 4.8, 1.2 \text{ Hz, 1H}$), 7.26 (s, 2H), 7.20 – 7.14 (m, 3H), 2.99 (dq, $J = 11.1, 6.9, 2.7 \text{ Hz, 1H}$), 2.89 (dd, $J = 13.0, 2.6 \text{ Hz, 1H}$), 2.22 (dd, $J = 13.1, 11.1 \text{ Hz, 1H}$), 1.58 (s, 3H), 1.35 (s, 9H), 0.87 (d, $J = 7.0 \text{ Hz, 3H}$). **RMN ^{13}C** (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 172.5, 164.7, 149.9, 148.2, 140.9, 137.7, 129.5, 128.4, 126.6, 126.1, 122.2, 65.6, 51.2, 40.1, 38.0, 28.8(3), 18.5, 13.7. **IR** ν (cm^{-1}): 3436, 3339, 2969, 1670, 1527, 1459, 1365, 1236, 1190, 1090, 999, 908. **HRMS (DART, M^+)**: calc. para $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 368.23380, encontrado 368.23356.

***N*-(3-Bencil-1-(*ter*-butilamino)-2-metil-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)-picolinamida (197fa').**



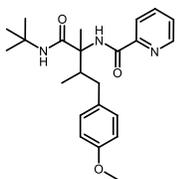
Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un aceite translucido en 50% de rendimiento (0.11 mmol), después de la purificación por CC (10% Acetona-Hexano), R_f : 0.5 (25% AcOEt-Hexano). **RMN ^1H** (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.41 (ddd, $J = 4.8, 1.7, 0.9 \text{ Hz, 1H}$), 8.29 (br s, 1H), 7.98 (dt, $J =$

7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.77 (td, $J = 7.7, 1.7 \text{ Hz, 2H}$), 7.37 (ddd, $J = 7.6, 4.8, 1.2 \text{ Hz, 1H}$), 7.19 – 7.14 (m, 2H), 7.13 – 7.06 (m, 3H), 7.00 – 6.93 (m, 4H), 6.82 (tt, $J = 6.4, 2.0 \text{ Hz, 1H}$), 3.43 (dtd, $J = 9.2, 6.5, 3.8 \text{ Hz, 1H}$), 2.96 (dd, $J = 14.0, 3.8 \text{ Hz, 1H}$), 2.79 (dd, $J = 14.2, 6.6 \text{ Hz, 1H}$), 2.69 – 2.61 (m, 1H), 2.46 (dd, $J = 14.1, 9.2 \text{ Hz, 1H}$), 1.68 (s, 3H), 1.36 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 172.2, 164.3, 149.5, 147.7, 140.9, 140.4, 137.3, 129.2(2), 129.2(2), 128.4(2), 128.2(2), 126.2, 126.0, 125.5, 122.0, 65.6, 51.3, 46.1, 37.0, 36.5, 28.8(3), 19.2. **IR** ν (cm^{-1}): 3320, 3059,

2960, 2854, 1669, 1561, 1528, 1454, 1363, 1281, 1224, 1075, 998, 911, 748, 697, 655, 621, 507.

HRMS (DART, M⁺): calc. para C₂₈H₃₄N₃O₂ [M+H]⁺ 444.26510, encontrado 444.26316.

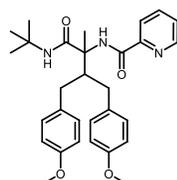
***N*-(1-(*ter*-Butilamino)-4-(4-metoxifenil)-2,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)-picolinamida (197fb).**



Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido blanco en 26% de rendimiento (0.11 mmol), después de la purificación por CC (10% Acetona-Hexano), *R_f*: 0.5 (25% AcOEt-Hexano), pf: 110-111°C.

Mezcla diastereoisomérica *dr*. 1.4:1. **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.57 (ddd, *J* = 4.7, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.45 (br s, 1H), 8.22 (dt, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.88 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.46 (ddd, *J* = 7.6, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.12 – 7.08 (m, 2H), 6.82 – 6.78 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 2.94 (dq, *J* = 10.8, 6.8, 2.7 Hz, 1H), 2.83 (dd, *J* = 13.1, 2.7 Hz, 1H), 2.17 (dd, *J* = 13.2, 10.9 Hz, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.34 (s, 9H), 0.86 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). **RMN ¹³C** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 172.5, 164.6, 158.0, 150.0, 148.2, 137.7, 132.9, 130.3, 126.6, 122.1, 113.9, 65.6, 55.4, 51.2, 40.2, 37.1, 28.8(3), 18.5, 13.7. **IR** ν (cm⁻¹): 3340, 3291, 2965, 2930, 1665, 1510, 1460, 1246, 1177, 1036, 998, 818, 748, 657. **HRMS (DART, M⁺):** calc. para C₂₃H₃₂N₃O₃ [M+H]⁺ 398.24437, encontrado 398.24384.

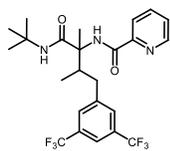
***N*-(1-(*ter*-Butilamino)-3-(4-metoxibencil)-4-(4-metoxifenil)-2-metil-1-oxobutan-2-il)picolinamida (197fb').**



Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un aceite amarillo en 53% de rendimiento (0.11 mmol), después de la purificación por CC (10% Acetona-Hexano), *R_f*: 0.5 (25% AcOEt-Hexano).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.40 (ddd, *J* = 4.7, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.24 (br s, 1H), 7.96 (dt, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.76 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.36 (ddd, *J* = 7.5, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.05 – 7.00 (m, 2H), 6.92 – 6.87 (m, 2H), 6.75 – 6.70 (m, 2H), 6.54 – 6.49 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.32 – 3.25 (m, 1H), 2.86 (dd, *J* = 14.1, 3.7 Hz, 1H), 2.73 – 2.57 (m, 2H), 2.37 (dd, *J* = 14.2, 9.3 Hz, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.36 (s, 9H). **RMN ¹³C** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 172.2, 164.2, 157.9, 157.6, 149.6, 147.7, 137.2, 133.0, 132.7, 130.1(4), 126.1, 121.8, 113.8(2), 113.5(2), 65.5, 55.3, 55.1, 51.2, 46.3, 36.0, 35.4, 28.8(3), 19.1. **IR** ν (cm⁻¹): 3336, 2959, 2932, 1672, 1611, 1509, 1462, 1363, 1244, 1176, 1034, 819, 749, 621. **HRMS (DART, M⁺):** calc. para C₃₀H₃₈N₃O₄ [M+H]⁺ 504.28623, encontrado 504.28428.

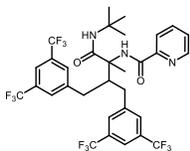
***N*-(4-(3,5-bis(Trifluorometil)fenil)-1-(*ter*-butilamino)-2,3-dimetil-1-oxobutan-2-il)-picolinamida (197fc).**



Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido blanco en 18% de rendimiento (0.11 mmol), después de la purificación por CC (10% Acetona-Hexano), R_f : 0.4 (25% AcOEt-Hexano), pf: 130-131°C.

Mezcla diastereoisomerica *dr*. 1.6:1. **RMN ^1H** (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.56 (ddd, $J = 4.8, 1.7, 0.9$ Hz, 1H), 8.42 (br s, 1H), 8.21 (dt, $J = 7.8, 1.1$ Hz, 1H), 7.91 – 7.87 (m, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.65 (br s, 1H), 7.64 – 7.61 (m, 2H), 7.50 – 7.46 (m, 1H), 3.08 (tq, $J = 9.8, 3.3, 2.8$ Hz, 1H), 2.98 (dd, $J = 13.3, 3.1$ Hz, 1H), 2.41 (dd, $J = 13.3, 10.5$ Hz, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.35 (s, 9H), 0.91 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C** (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 172.0, 164.7, 149.5, 148.1, 143.4, 137.7, 131.5(2), 129.4(2), 126.6, 123.4(2), 122.1, 120.1, 65.3, 51.2, 39.5, 37.9, 28.6(3), 18.7, 13.8. **IR** ν (cm^{-1}): 3319, 3061, 2977, 2939, 1672, 1659, 1526, 1463, 1378, 1276, 1172, 1120, 998, 892, 755, 675. **HRMS (DART, M^+)**: calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 504.20857, encontrado 504.20758.

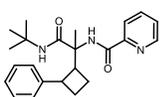
***N*-(3-(3,5-bis(Trifluorometil)encil)-4-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)-1-(*ter*-butilamino)-2-metil-1-oxobutan-2-il)picolinamida (197fc').**



Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido blanco en 22% de rendimiento (0.11 mmol), después de la purificación por CC (10% Acetona-Hexano), R_f : 0.4 (25% AcOEt-Hexano), pf: 158-159°C. **RMN ^1H**

(500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.54 (ddd, $J = 4.7, 1.7, 0.9$ Hz, 1H), 8.45 (br s, 1H), 8.22 – 8.14 (m, 2H), 7.88 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.50 (br s, 1H), 7.48 (ddd, $J = 7.6, 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.38 – 7.34 (m, 3H), 7.30 (br s, 2H), 3.86 – 3.76 (m, 1H), 3.15 (dt, $J = 14.5, 1.6$ Hz, 1H), 3.06 (dd, $J = 14.3, 3.7$ Hz, 1H), 2.65 – 2.52 (m, 2H), 1.70 (s, 3H), 1.40 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171.8, 165.2, 149.0, 148.3, 142.7, 142.3, 137.9, 131.6(2), 131.4(2), 128.9(2), 128.7(2), 127.0, 123.2(2), 123.1(2), 122.3, 120.3, 120.1, 65.7, 51.6, 45.4, 37.1, 37.0, 28.8(3), 19.2. **IR** ν (cm^{-1}): 3331, 3260, 3063, 2965, 2927, 1733, 1669, 1566, 1528, 1463, 1376, 1276, 1167, 1124, 999, 895, 759, 681. **HRMS (DART, M^+)**: calc. para $\text{C}_{32}\text{H}_{30}\text{F}_{12}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 716.21464, encontrado 716.21168.

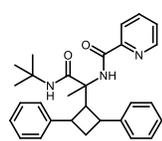
***N*-(1-(*ter*-Butilamino)-1-oxo-2-(2-fenilciclobutil)propan-2-il)-3picolinamida (197ga).**



Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido amarillo en 50% de rendimiento (0.13 mmol), después de la purificación por CC (15% AcOEt-Hexano), R_f : 0.5 (30% AcOEt-Hexano), pf: 124-125°C. **RMN ^1H** (500

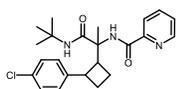
MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.51 (ddd, $J = 4.7, 1.8, 0.9$ Hz, 1H), 8.06 (dt, $J = 7.8, 1.1$ Hz, 1H), 8.00 (br s, 1H), 7.80 (td, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.42 (ddd, $J = 7.6, 4.7, 1.2$ Hz, 1H), 7.36 (dt, $J = 8.2, 1.0$ Hz, 2H), 7.17 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.06 – 7.02 (m, 1H), 6.97 (br s, 1H), 3.92 (td, $J = 8.9, 3.7$ Hz, 1H), 3.69 – 3.62 (m, 1H), 2.39 – 2.30 (m, 3H), 2.24 – 2.19 (m, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.30 (s, 9H). **RMN ¹³C** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 172.8, 164.7, 149.9, 147.8, 140.6, 137.3, 128.9(2), 128.5(2), 126.3, 121.2, 63.2, 50.9, 45.7, 43.2, 28.8(3), 22.9, 22.0, 21.0. **IR** ν (cm⁻¹): 3322, 3271, 2954, 1665, 1657, 1562, 1525, 1451, 1288, 1228, 745, 697, 639, 498. **HRMS (DART, M⁺)**: calc. para C₂₃H₃₀N₃O₂ [M+H]⁺ 380.23380, encontrado 380.23295.

***N*-(1-(*ter*-Butilamino)-2-(2,4-difenilciclobutil)-1-oxopropan-2-il)-picolinamida (197ga').**



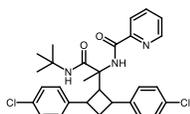
Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido amarillo en 34% de rendimiento (0.13 mmol), después de la purificación por CC (15% AcOEt-Hexano), R_f : 0.6 (30% AcOEt-Hexano), pf: 125-126°C. **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.73 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 8.44 (br s, 1H), 8.07 (dt, $J = 7.8, 1.1$ Hz, 1H), 7.88 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.56 – 7.50 (m, 3H), 7.35 (dd, $J = 7.3, 1.8$ Hz, 2H), 7.12 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.08 – 7.02 (m, 4H), 6.62 (br s, 1H), 4.30 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 4.22 – 4.12 (m, 2H), 3.48 (q, $J = 11.8$ Hz, 1H), 2.48 (dtd, $J = 10.9, 8.0, 2.7$ Hz, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.10 (s, 9H). **RMN ¹³C** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 172.5, 164.0, 150.0, 147.9, 139.5, 139.0, 137.6, 129.2, 129.2, 128.1, 127.9, 126.6, 126.3, 126.1, 122.1, 64.4, 52.5, 50.7, 39.3, 39.0, 28.5(3), 28.4, 22.4. **IR** ν (cm⁻¹): 3368, 2963, 2923, 2163, 1667, 1520, 1449, 1224, 1044, 751, 697, 610. **HRMS (DART, M⁺)**: calc. para C₂₉H₃₄N₃O₂ [M+H]⁺ 456.26510, encontrado 456.26304.

***N*-(1-(*ter*-Butilamino)-2-(2-(4-clorofenil)ciclobutil)-1-oxopropan-2-il)picolinamida (197gb).**



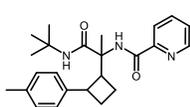
Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un aceite amarillo en 66% de rendimiento (0.13 mmol), después de la purificación por CC (15% AcOEt-Hexano), R_f : 0.6 (30% AcOEt-Hexano). **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.50 (ddd, $J = 4.7, 1.7, 0.9$ Hz, 1H), 8.06 (dt, $J = 7.8, 1.1$ Hz, 1H), 7.93 (br s, 1H), 7.81 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.43 (ddd, $J = 7.6, 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.26 (s, 2H), 7.13 – 7.10 (m, 2H), 7.08 (br s, 1H), 3.89 (ddd, $J = 10.1, 6.6, 2.8$ Hz, 1H), 3.61 (q, $J = 8.9$ Hz, 1H), 2.39 – 2.17 (m, 4H), 1.47 (s, 3H), 1.30 (s, 9H). **RMN ¹³C** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 172.9, 164.8, 149.8, 147.9, 139.1, 137.4, 131.9, 130.2(2), 128.5(2), 126.4, 121.9, 63.1, 51.0, 45.8, 42.6, 28.7(3), 22.9, 21.8, 21.3. **IR** ν (cm⁻¹): 3332, 3060, 2966, 1665, 1510, 1493, 1432, 1223, 1091, 823, 730, 618. **HRMS (DART, M⁺)**: calc. para C₂₃H₂₉ClN₃O₂ [M+H]⁺ 414.19483, encontrado 414.19457.

***N*-(2-(2,4-bis(4-Clorofenil)ciclobutil)-1-(*ter*-butilamino)-1-oxopropan-2-il)picolinamida (197gb').**



Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido blanco en 21% de rendimiento (0.13 mmol), después de la purificación por CC (15% AcOEt-Hexano), R_f : 0.6 (30% AcOEt-Hexano), pf: 158-160°C. **RMN ^1H** (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.71 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 8.35 (br s, 1H), 8.10 (dt, $J = 7.8, 1.1$ Hz, 1H), 7.91 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.55 (ddd, $J = 7.6, 4.7, 1.2$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.26 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.85 (br s, 1H), 4.33 – 4.23 (m, 1H), 4.11 (dtd, $J = 12.1, 8.4, 3.8$ Hz, 2H), 3.36 (q, $J = 11.7$ Hz, 1H), 2.50 (dtd, $J = 10.9, 8.0, 2.7$ Hz, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.12 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 172.4, 164.0, 149.7, 148.0, 137.9, 137.9, 137.3, 132.4, 132.1, 130.6(2), 130.4(2), 128.2(2), 128.1(2), 126.7, 122.3, 64.2, 52.5, 50.9, 38.6, 38.5, 28.8, 28.5(3), 22.5. **IR** ν (cm^{-1}): 3389, 3344, 3066, 2964, 2027, 1663, 1516, 1492, 1461, 1225, 1093, 1014, 822, 754, 600. **HRMS (DART, M^+)**: calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 524.18716, encontrado 524.18511.

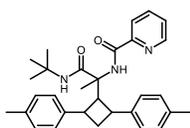
***N*-(1-(*ter*-Butilamino)-1-oxo-2-(2-(*p*-tolil)ciclobutil)propan-2-il)-picolinamida (197gc).**



Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un aceite amarillo en 51% de rendimiento (0.13 mmol), después de la purificación por CC (15% AcOEt-Hexano), R_f : 0.5 (30% AcOEt-Hexano).

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.50 (ddd, $J = 4.8, 1.8, 0.9$ Hz, 1H), 8.06 (dt, $J = 7.8, 1.1$ Hz, 1H), 8.00 (br s, 1H), 7.81 (tt, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 1H), 7.43 – 7.40 (m, 1H), 7.22 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.91 (br s, 1H), 3.87 (dtd, $J = 8.5, 5.5, 2.1$ Hz, 1H), 3.64 – 3.56 (m, 1H), 2.37 – 2.29 (m, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.39 – 1.35 (m, 1H), 1.30 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 172.9, 164.6, 150.0, 147.7, 137.4, 137.3, 135.6, 129.2(2), 128.8(2), 126.2, 121.9, 63.2, 51.0, 45.6, 42.8, 28.7(3), 23.0, 22.1, 21.1, 20.9. **IR** ν (cm^{-1}): 3330, 2966, 2245, 2161, 1664, 1509, 1460, 1224, 911, 818, 730. **HRMS (DART, M^+)**: calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 394.24945, encontrado 394.24834.

***N*-(1-(*ter*-Butilamino)-2-(2,4-di-*p*-tolilciclobutil)-1-oxopropan-2-il)-picolinamida (197gc').**



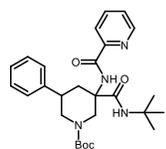
Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido amarillo en 19% de rendimiento (0.13 mmol), después de la purificación por CC (15% AcOEt-Hexano), R_f : 0.6 (30% AcOEt-Hexano), pf: 148-150°C. **RMN ^1H** (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.73 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.46 (br s, 1H), 8.09 (dt, $J = 7.9, 1.1$ Hz, 1H), 7.89 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.52 (ddd, $J = 7.6, 4.7, 1.2$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J =$

7.4 Hz, 2H), 6.91 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 6.85 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.57 (br s, 1H), 4.29 – 4.18 (m, 1H), 4.10 (dt, $J = 11.4, 8.6$ Hz, 2H), 3.42 (q, $J = 11.7$ Hz, 1H), 2.45 (dtd, $J = 11.0, 7.9, 2.8$ Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.10 (s, 9H). **RMN** ^{13}C (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 172.4, 163.9, 150.1, 147.9, 137.6, 136.6, 136.0, 136.0, 135.5, 129.1(2), 129.0(2), 128.8(2), 128.7(2), 126.3, 122.1, 64.2, 52.5, 50.7, 39.0, 38.7, 29.8, 28.7, 28.5(3), 21.1, 21.1. **IR** ν (cm^{-1}): 3383, 2858, 2921, 2037, 1685, 1661, 1514, 1441, 1222, 999, 817, 619. **HRMS** (**DART**, M^+): calc. para $\text{C}_{31}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 484.29640, encontrado 484.29623.

8.5. Procedimiento general D: Síntesis de los compuestos arilados 206a-q y 207a-e.

En un tubo para microondas, se colocó el aducto de Ugi (1.0 eq.), carbonato de plata (1.5 eq.), yoduro de arilo (1.5 eq.), ácido 2,6-dimetilbenzóico y 5 mol % de acetato de paladio (II), suspendiéndolo en tolueno (0.6 M). La suspensión se calentó sobre baño de aceite a 110 °C por 3 horas en MW (CEM) con agitación vigorosa. Finalizado el tiempo de reacción se procedió a filtrar al vacío la mezcla de reacción, recuperando las aguas madres, dichas aguas se evaporó el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna obteniéndose el compuesto arilado correspondiente.

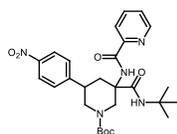
3-(*ter*-Butilcarbamoil)-5-fenil-3-(picolinamido)piperidin-1-carboxilato de *ter*-Butilo (206a).



Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido blanco en 93% de rendimiento (0.13 mmol), después de la purificación por CC (2% Acetona- CH_2Cl_2), R_f : 0.6 (5% Acetona- CH_2Cl_2), pf: 147-149°C.

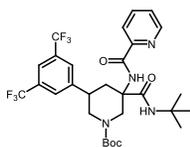
RMN ^1H (700 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.47 (ddd, $J = 4.7, 1.6, 0.9$ Hz, 1H), 8.34 (br s, 1H), 8.07 (dt, $J = 7.8, 1.1$ Hz, 1H), 7.79 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.38 (ddd, $J = 7.6, 4.7, 1.2$ Hz, 1H), 7.29 – 7.23 (m, 4H), 7.19 (br s, 1H), 7.15 (tt, $J = 6.1, 2.4$ Hz, 1H), 4.95 (br s, 1H), 4.11 (dd, $J = 13.0, 4.1$ Hz, 1H), 3.43 (br s, 1H), 3.24 – 2.95 (m, 2H), 2.71 (br d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 2.24 – 2.09 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.37 (s, 9H). **RMN** ^{13}C (175 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 169.9, 164.2, 154.8, 149.7, 148.0, 141.8, 137.4, 128.6(2), 127.3(2), 126.9, 126.4, 122.1, 80.7, 58.8, 51.7, 49.2, 48.3, 39.7, 38.9, 28.8(3), 28.6(3). **IR** ν (cm^{-1}): 3405, 3303, 2963, 2918, 1680, 1664, 1517, 1425, 1361, 1268, 1148, 1087, 996, 901, 751, 638. **HRMS** (**DART**, M^+): calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{37}\text{N}_4\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 481.28148, encontrado 481.28132.

3-(*ter*-Butilcarbamoil)-5-(4-nitrofenil)-3-(picolinamido)piperidin-1-carboxilato de *ter*-Butilo (206b).



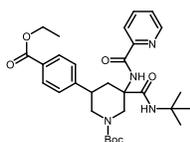
Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido blanco en 95% de rendimiento (0.13 mmol), después de la purificación por CC (2% Acetona-CH₂Cl₂), *R_f*: 0.5 (5% Acetona-CH₂Cl₂), pf: 157-159°C. **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.37 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.15 (br s, 1H), 7.97 – 7.84 (m, 3H), 7.71 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.46 – 7.41 (m, 2H), 7.35 (ddd, *J* = 7.6, 4.7, 1.2 Hz, 1H), 7.26 (br s, 1H), 4.37 (br s, 1H), 3.77 (br s, 3H), 3.21 (br s, 1H), 2.83 – 2.42 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.33 (s, 9H). **RMN ¹³C** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.9, 164.3, 154.6, 149.5, 148.8, 147.8, 146.3, 137.3, 128.5(2), 126.7, 123.5(2), 121.9, 81.1, 58.8, 51.5, 49.5, 47.1, 37.7, 36.9, 28.7(3), 28.5(3). **IR** ν (cm⁻¹): 3366, 3319, 2973, 2920, 1684, 1668, 1518, 1427, 1345, 1149, 919, 731, 645. **HRMS (DART, M⁺)**: calc. para C₂₇H₃₆N₅O₆ [M+H]⁺ 526.26656, encontrado 526.26480.

5-(3,5-bis(Trifluorometil)fenil)-3-(*ter*-butilcarbamoil)-3-(picolinamido)piperidin-1-carboxilato de *ter*-Butilo (206c).



Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido blanco en 91% de rendimiento (0.13 mmol), después de la purificación por CC (2% Acetona-CH₂Cl₂), *R_f*: 0.4 (5% Acetona-CH₂Cl₂), pf: 88-90°C. **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.37 (br d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.11 (br s, 1H), 7.93 (br d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.79 – 7.72 (m, 3H), 7.53 – 7.39 (m, 1H), 7.37 (ddd, *J* = 7.6, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.22 (br s, 1H), 4.38 (br s, 1H), 4.08 – 3.47 (m, 3H), 3.34 – 3.20 (m, 1H), 2.97 – 2.48 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.34 (s, 9H). **RMN ¹³C** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.9, 164.2, 154.6, 148.7, 148.0, 144.4, 137.4, 131.6(2), 127.6(2), 126.6, 123.4(2), 122.0, 120.2, 80.8, 58.8, 51.6, 49.8, 47.2, 37.5, 36.8, 28.7(3), 28.5(3). **IR** ν (cm⁻¹): 3589, 3358, 2975, 2922, 2549, 2339, 1683, 1655, 1517, 1425, 1274, 1170, 1152, 1126958, 892, 750, 681. **HRMS (DART, M⁺)**: calc. para C₂₉H₃₅F₆N₄O₄ [M+H]⁺ 617.25625, encontrado 617.25391.

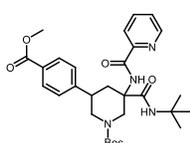
3-(*ter*-Butilcarbamoil)-5-(4-(etoxicarbonil)fenil)-3-(picolinamido)-piperidin-1-carboxilato de *ter*-Butilo (206d).



Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido amarillo en 68% de rendimiento (0.13 mmol), después de la purificación por CC (2% Acetona-CH₂Cl₂), *R_f*: 0.4 (5% Acetona-CH₂Cl₂), pf: 93-95°C. **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.46 – 8.41 (m, 1H), 8.25 (br s, 1H), 8.00 (br d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.85 (br d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.76 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.37 (ddd, *J* = 7.6, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.35 – 7.31 (m,

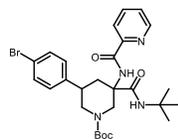
2H), 7.22 (br s, 1H), 4.73 (br s, 1H), 4.33 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.96 (br d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 3.66 – 3.52 (m, 1H), 3.40 (br s, 1H), 3.14 (br s, 1H), 2.80 – 2.66 (m, 1H), 2.42 – 2.27 (m, 1H), 1.51 (s, 9H), 1.38 – 1.34 (m, 12H). **RMN ^{13}C** (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 169.9, 166.4, 164.3, 154.7, 149.3, 148.0, 147.0, 137.3, 129.8(2), 128.9, 127.3(2), 126.5, 122.1, 80.9, 60.9, 58.9, 51.6, 48.8, 48.3, 38.4(2), 28.7(3), 28.6(3) 14.5. **IR** ν (cm^{-1}): 3363, 3319, 2971, 2927, 1710, 1680, 1661, 1519, 1454, 1430, 1364, 1277, 1171, 1151, 1107, 1021, 902, 869, 770, 735, 646. **HRMS (DART, M^+)**: calc. para $\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{N}_4\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 553.30261, encontrado 553.30025.

3-(*ter*-Butilcarbamoil)-5-(4-(metoxicarbonil)fenil)-3-(picolinamido)-piperidin-1-carboxilato de *ter*-Butilo (206e).



Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido amarillo en 72% de rendimiento (0.13 mmol), después de la purificación por CC (2% Acetona- CH_2Cl_2), R_f : 0.4 (5% Acetona- CH_2Cl_2), pf: 93-95°C. **RMN ^1H** (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.42 (br d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.25 (br s, 1H), 7.99 (br d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.84 (br d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.75 (td, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.39 – 7.32 (m, 3H), 7.22 (br s, 1H), 4.71 (br s, 1H), 3.96 (br d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 3.86 (br s, 3H), 3.58 (br s, 1H), 3.40 (br s, 1H), 3.13 (br s, 1H), 2.70 (br d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 2.34 (br s, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.36 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 169.9, 166.9, 164.2, 154.7, 149.3, 147.9, 147.1, 137.3, 129.8(2), 128.5, 127.4(2), 126.4, 122.0, 80.9, 58.8, 52.1, 51.6, 48.8, 48.2, 38.4, 38.3, 28.7(3), 28.5(3). **IR** ν (cm^{-1}): 33369, 3321, 2973, 2923, 2253, 1717, 1679, 1659, 1520, 1429, 1364, 1283, 1179, 1152, 1108, 1019, 918, 901, 772, 733. **HRMS (DART, M^+)**: calc. para $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{N}_4\text{O}_6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 539.28696, encontrado 539.28724.

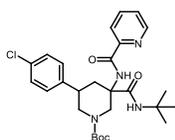
5-(4-Bromofenil)-3-(*ter*-butilcarbamoil)-3-(picolinamido)piperidin-1-carboxilato de *ter*-Butilo (206f).



Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido blanco en 93% de rendimiento (0.13 mmol), después de la purificación por CC (2% Acetona- CH_2Cl_2), R_f : 0.5 (5% Acetona- CH_2Cl_2), pf: 86-88°C. **RMN ^1H** (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.44 (ddd, $J = 4.7, 1.7, 0.9$ Hz, 1H), 8.24 (br s, 1H), 8.00 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.79 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.39 (ddd, $J = 7.6, 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.31 – 7.25 (m, 2H), 7.22 (br s, 1H), 7.16 – 7.11 (m, 2H), 4.65 (br s, 1H), 3.89 (br s, 1H), 3.76 – 3.51 (m, 1H), 3.40 (br s, 1H), 3.03 (br s, 1H), 2.76 – 2.57 (m, 1H), 2.31 (br s, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.34 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 169.9, 164.3, 154.6, 149.3, 147.9, 140.8, 137.4, 131.5(2), 129.1(2), 126.5, 122.0, 120.4, 80.8, 58.9, 51.6, 48.7, 48.1, 38.3, 37.7, 28.7(3), 28.5(3). **IR** ν (cm^{-1}): 3370, 3337,

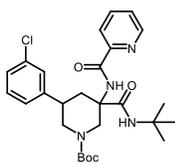
2971, 2929, 1683, 1660, 1521, 1428, 1365, 1281, 1148, 1009, 918, 818, 733, 583. **HRMS (DART, M⁺):** calc. para C₂₇H₃₆BrN₄O₄ [M+H]⁺ 559.19199, encontrado 559.19297.

3-(*ter*-Butilcarbamoil)-5-(4-clorofenil)-3-(picolinamido)piperidin-1-carboxilato de *ter*-Butilo (206g).



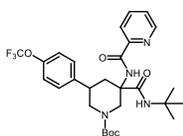
Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido blanco en 78% de rendimiento (0.13 mmol), después de la purificación por CC (2% Acetona-CH₂Cl₂), *R_f*: 0.5 (5% Acetona-CH₂Cl₂), pf: 132-133°C. **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.45 (ddd, *J* = 4.7, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.25 (br s, 1H), 8.01 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.80 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.39 (ddd, *J* = 7.6, 4.7, 1.2 Hz, 1H), 7.25 – 7.18 (m, 3H), 7.14 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.69 (br s, 1H), 3.92 (br s, 1H), 3.77 – 3.19 (m, 2H), 3.05 (br s, 1H), 2.82 – 2.54 (m, 1H), 2.30 (br s, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.35 (s, 9H). **RMN ¹³C** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170.0, 164.3, 154.7, 149.3, 147.9, 140.3, 137.4, 132.4, 128.7(2), 128.6(2), 126.5, 122.0, 80.8, 58.9, 51.6, 48.7, 48.2, 38.6, 37.7, 28.7(3), 28.5(3). **IR** ν (cm⁻¹): 3373, 3333, 2973, 2924, 2250, 1683, 1660, 1522, 1428, 1365, 1148, 1088, 918, 733, 581. **HRMS (DART, M⁺):** calc. para C₂₇H₃₆ClN₄O₄ [M+H]⁺ 515.24251, encontrado 515.24171.

4-(*ter*-Butilcarbamoil)-5-(3-clorofenil)-3-(picolinamido)piperidin-1-carboxilato de *ter*-Butilo (206h).



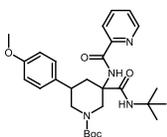
Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido blanco en 89% de rendimiento (0.13 mmol), después de la purificación por CC (2% Acetona-CH₂Cl₂), *R_f*: 0.5 (5% Acetona-CH₂Cl₂), pf: 116-117°C. **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.46 (ddd, *J* = 4.8, 1.8, 1.0 Hz, 1H), 8.27 (br s, 1H), 8.04 (dt, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.79 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.40 (ddd, *J* = 7.6, 4.7, 1.2 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.19 (br s, 1H), 7.17 – 7.12 (m, 2H), 7.04 (dq, *J* = 6.8, 4.0, 2.3 Hz, 1H), 4.72 (br s, 1H), 3.96 (br d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 3.73 – 3.23 (m, 2H), 3.06 (br s, 1H), 2.70 (br d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 2.41 – 2.21 (m, 1H), 1.51 (s, 9H), 1.36 (s, 9H). **RMN ¹³C** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.9, 164.2, 154.7, 149.4, 148.1, 143.9, 137.3, 134.5, 129.8, 127.4, 126.8, 126.5, 125.8, 122.0, 81.0, 58.8, 51.6, 48.7, 48.4, 38.5, 38.2, 28.7(3), 28.6(3). **IR** ν (cm⁻¹): 3377, 3329, 2969, 2918, 2249, 2249, 1680, 1661, 1521, 1427, 1365, 1144, 1081, 919, 733, 578. **HRMS (DART, M⁺):** calc. para C₂₇H₃₆ClN₄O₄ [M+H]⁺ 515.24251, encontrado 515.24375.

3-(*ter*-Butilcarbamoil)-3-(picolinamido)-5-(4-(trifluorometoxi)fenil)-piperidin-1-carboxilato de *ter*-Butilo (206i).



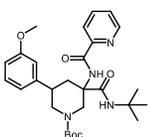
Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido blanco en 81% de rendimiento (0.13 mmol), después de la purificación por CC (2% Acetona-CH₂Cl₂), *R_f*: 0.4 (5% Acetona-CH₂Cl₂), pf: 115-117°C. **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.46 (dt, *J* = 4.6, 1.4 Hz, 1H), 8.30 (br s, 1H), 8.04 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.80 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.40 (ddd, *J* = 7.6, 4.8, 1.3 Hz, 1H), 7.33 – 7.28 (m, 2H), 7.27 – 7.24 (m, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.81 (br s, 1H), 4.01 (br d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 3.49 (br s, 1H), 3.29 (br s, 1H), 3.09 (br s, 1H), 2.69 (br d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.44 – 2.12 (m, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.37 (s, 9H). **RMN ¹³C** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.9, 164.3, 154.7, 149.4, 148.0, 140.6, 137.5, 128.7(2), 127.3(2), 126.5, 122.0, 120.9, 120.5, 80.9, 58.9, 51.6, 48.7, 48.3, 39.1, 38.0, 28.7(3), 28.6(3). **IR** ν (cm⁻¹): 3377, 3327, 2973, 2919, 1680, 1662, 1514, 1366, 1266, 1219, 1147, 1019, 901, 970, 746, 621. **HRMS (DART, M⁺)**: calc. para C₂₈H₃₆F₃N₄O₅ [M+H]⁺ 565.26378, encontrado 565.26225.

3-(*ter*-Butilcarbamoil)-5-(4-metoxifenil)-3-(picolinamido)piperidin-1-carboxilato de *ter*-Butilo (206j).



Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido blanco en 97% de rendimiento (0.13 mmol), después de la purificación por CC (2% Acetona-CH₂Cl₂), *R_f*: 0.5 (8% Acetona-CH₂Cl₂), pf: 71-72°C. **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.47 (dd, *J* = 4.5, 1.5 Hz, 1H), 8.33 (br s, 1H), 8.07 (br d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.80 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.39 (ddd, *J* = 7.5, 4.7, 1.2 Hz, 1H), 7.23 – 7.16 (m, 3H), 6.82 – 6.76 (m, 2H), 4.90 (br s, 1H), 4.05 (br d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.46 (br s, 1H), 3.15 (br s, 1H), 2.99 (br s, 1H), 2.68 (br d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 2.24 – 2.11 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.36 (s, 9H). **RMN ¹³C** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170.0, 164.2, 158.4, 154.8, 149.7, 148.0, 137.4, 133.9, 128.3, 126.4, 122.0, 114.0, 80.7, 58.9, 55.3, 51.6, 49.5, 48.3, 39.7, 37.9, 28.8(3), 28.6(3). **IR** ν (cm⁻¹): 3359, 3306, 2974, 2919, 2249, 1681, 1661, 1512, 1431, 1364, 1243, 1150, 1030, 921, 898, 828, 733, 646. **HRMS (DART, M⁺)**: calc. para C₂₈H₃₉N₄O₅ [M+H]⁺ 511.29204, encontrado 511.29286.

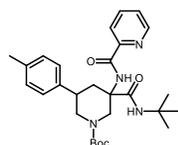
3-(*ter*-Butilcarbamoil)-5-(3-metoxifenil)-3-(picolinamido)piperidin-1-carboxilato de *ter*-Butilo (206k).



Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido amarillo en 84% de rendimiento (0.13 mmol), después de la purificación por CC (2% Acetona-CH₂Cl₂), *R_f*: 0.4 (8% Acetona-CH₂Cl₂), pf: 147-148°C.

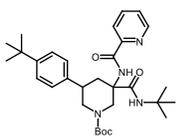
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.47 – 8.42 (m, 1H), 8.29 (br s, 1H), 8.09 – 8.04 (m, 1H), 7.78 (tt, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.38 (ddt, *J* = 7.3, 4.9, 1.2 Hz, 1H), 7.16 (br t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.88 – 6.81 (m, 2H), 6.67 (dd, *J* = 8.2, 2.4 Hz, 1H), 4.86 (br s, 1H), 4.03 (br d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.49 (br s, 1H), 3.26 (br s, 1H), 3.03 (br s, 1H), 2.71 (br d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 2.32 – 2.11 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.34 (s, 9H). **RMN ¹³C** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170.0, 164.1, 159.8, 154.7, 149.5, 148.0, 143.4, 137.3, 129.6, 126.4, 122.0, 119.6, 113.0, 112.2, 80.7, 58.8, 55.3, 51.6, 48.7, 48.4, 39.5, 38.5, 28.7(3), 28.5(3). **IR** ν (cm⁻¹): 3372, 3305, 2966, 2918, 1680, 1664, 1518, 1429, 1361, 1256, 1228, 1154, 1039, 996, 904, 895, 779, 743, 645. **HRMS (DART, M⁺)**: calc. para C₂₈H₃₉N₄O₅ [M+H]⁺ 511.29204, encontrado 511.28942.

3-(ter-Butilcarbamoil)-3-(picolinamido)-5-(p-tolil)piperidin-1-carboxilato de ter-Butilo (206l).



Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido blanco en 97% de rendimiento (0.13 mmol), después de la purificación por CC (2% Acetona-CH₂Cl₂), *R_f*: 0.4 (5% Acetona-CH₂Cl₂), pf: 76-78°C. **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.49 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.38 (br s, 1H), 8.09 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.82 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.19 (br s, 1H), 7.18 – 7.14 (m, 2H), 7.06 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 4.93 (br s, 1H), 4.08 (br d, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.54 – 3.36 (m, 1H), 3.15 (br s, 1H), 3.00 (br s, 1H), 2.70 (br d, *J* = 12.9 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.23 – 2.12 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.38 (s, 9H). **RMN ¹³C** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170.0, 164.0, 154.8, 149.6, 147.8, 138.8, 137.6, 136.4, 129.3(2), 127.2(2), 126.4, 122.2, 80.7, 58.9, 51.7, 49.4, 48.3, 39.6, 38.4, 28.8(3), 28.6(3), 21.1. **IR** ν (cm⁻¹): 3405, 3303, 2963, 2918, 1680, 1664, 1517, 1425, 1361, 1268, 1148 1087, 996, 901, 751, 706, 638. **HRMS (DART, M⁺)**: calc. para C₂₈H₃₉N₄O₄ [M+H]⁺ 495.29713, encontrado 495.29556.

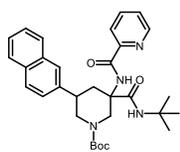
3-(ter-Butilcarbamoil)-3-(picolinamido)-5-(p-tolil)piperidin-1-carboxilato de ter-Butilo (206m).



Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido blanco en 85% de rendimiento (0.13 mmol), después de la purificación por CC (2% Acetona-CH₂Cl₂), *R_f*: 0.4 (5% Acetona-CH₂Cl₂), desc. >210°C. **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.49 (ddd, *J* = 4.8, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.38 (br s, 1H), 8.09 (dt, *J* = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.80 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.40 (ddd, *J* = 7.6, 4.7, 1.2 Hz, 1H), 7.32 – 7.27 (m, 2H), 7.25 – 7.18 (m, 3H), 5.00 (br s, 1H), 4.15 (br dd, *J* = 13.1, 4.2 Hz, 1H), 3.41 (br s, 1H), 3.21 – 3.07 (m, 1H), 3.01 (br s, 1H), 2.71 (br d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 2.15 (br s, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.38 (s, 9H),

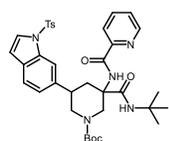
1.28 (s, 9H). **RMN ¹³C** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.9, 164.1, 154.8, 149.8(2), 148.1, 138.8, 137.4, 127.0(2), 126.4, 125.5(2), 122.0, 80.7, 58.8, 51.7, 49.4, 48.2, 40.0. 38.4, 34.5, 31.5(3), 28.8(3), 28.6(3). **IR** ν (cm⁻¹): 3320, 3270, 2963, 2849, 1692, 1675, 1515, 1409, 1363, 1277, 1252, 1228, 1173, 1148, 997, 905, 878, 831, 750, 679. **HRMS (DART, M⁺)**: calc. para C₃₁H₄₅N₄O₄ [M+H]⁺ 537.34408, encontrado 537.34218.

3-(*ter*-butilcarbamoil)-5-(naftalen-2-il)-3-(picolinamido)piperidin-1-carboxilato de *ter*-Butilo (206n).



Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido amarillo en 87% de rendimiento (0.13 mmol), después de la purificación por CC (2% Acetona-CH₂Cl₂), *R_f*: 0.4 (5% Acetona-CH₂Cl₂), pf: 103-105°C. **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.37 – 8.00 (m, 2H), 7.93 (br d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.77 (br s, 1H), 7.75 – 7.68 (m, 3H), 7.68 – 7.61 (m, 1H), 7.43 – 7.36 (m, 3H), 7.25 – 7.09 (m, 2H), 4.99 – 4.33 (m, 1H), 4.00 (br s, 1H), 3.91 – 3.39 (m, 2H), 3.25 (br s, 1H), 2.76 (br s, 1H), 2.60 – 2.36 (m, 1H), 1.51 (s, 9H), 1.38 (s, 9H). **RMN ¹³C** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170.2, 164.2, 154.8, 149.2, 147.7, 139.2, 137.1, 133.7, 132.3, 128.2, 127.9, 127.6, 126.3, 126.1, 126.1, 125.6(2), 121.8, 80.7, 59.0, 51.6, 48.6(2), 38.6, 38.4, 28.8(3), 28.6(3). **IR** ν (cm⁻¹): 3384, 3347, 3014, 2975, 1682, 1662, 1552, 1426, 1365, 1282, 1144, 996, 893, 827, 749, 665, 574. **HRMS (DART, M⁺)**: calc. para C₃₁H₃₉N₄O₄ [M+H]⁺ 531.29713, encontrado 531.29616.

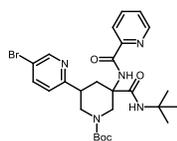
3-(*ter*-Butilcarbamoil)-3-(picolinamido)-5-(1-tosil-1H-indol-6-il)-piperidine-1-carboxilato de *ter*-Butilo (206o).



Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un aceite amarillo en 50% de rendimiento (0.13 mmol), después de la purificación por CC (2% Acetona-CH₂Cl₂), *R_f*: 0.4 (5% Acetona-CH₂Cl₂).

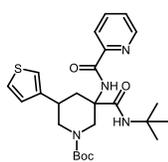
RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.32 (br s, 1H), 8.24 (br s, 1H), 7.98 – 7.91 (m, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.74 – 7.69 (m, 3H), 7.46 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 7.45 – 7.41 (m, 1H), 7.32 (ddd, *J* = 7.6, 4.7, 1.2 Hz, 1H), 7.24 – 7.16 (m, 4H), 6.51 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.92 – 4.41 (m, 1H), 3.95 (br s, 1H), 3.62 (br s, 1H), 3.50 – 3.26 (m, 1H), 3.11 (br s, 1H), 2.77 – 2.63 (m, 1H), 2.43 – 2.26 (m, 4H), 1.51 (s, 9H), 1.36 (s, 9H). **RMN ¹³C** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170.1, 164.2, 154.8, 149.2, 147.8, 145.1, 137.2, 137.0, 135.4, 133.6, 131.0, 130.0(2), 126.9(2), 126.6, 126.4, 124.3, 121.9, 119.8, 113.5, 109.1, 80.8, 58.9, 51.6, 49.0, 48.6, 39.1, 38.1, 28.7(3), 28.5(3), 21.7. **IR** ν (cm⁻¹): 3348, 2972, 2920, 1679, 1511, 1460, 1365, 1273, 1169, 1149, 1091, 997, 814, 750, 672, 581. **HRMS (DART, M⁺)**: calc. para C₃₆H₄₄N₅O₆S [M+H]⁺ 674.30123, encontrado 674.29963.

5-(5-Bromopiridin-2-il)-3-(*ter*-butilcarbamoil)-3-(picolinamido)-piperidin-1-carboxilato de *ter*-Butilo (206p).



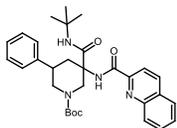
Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido blanco en 75% de rendimiento (0.13 mmol), después de la purificación por CC (2% Acetona-CH₂Cl₂), *R_f*: 0.4 (10% Acetona-CH₂Cl₂), pf: 143-144°C. **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.47 (br s, 1H), 8.62 (br s, 1H), 8.50 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.81 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 7.6, 4.6 Hz, 1H), 7.31 – 7.17 (m, 1H), 6.90 (br s, 1H), 4.76 – 3.43 (m, 4H), 3.24 (br s, 1H), 2.87 – 2.37 (m, 2H), 1.32 (s, 9H), 1.27 (br s, 9H). **RMN ¹³C** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170.8, 164.3, 160.2, 154.7, 150.0, 149.8, 148.0, 139.2, 137.4, 126.5, 124.2, 122.3, 118.6, 80.2, 58.4, 51.3, 48.1, 47.4, 39.8, 36.3, 28.7(3), 28.2(3). **IR** ν (cm⁻¹): 3422, 3353, 2971, 2928, 2246, 1675, 1508, 1464, 1426, 1363, 1280, 1165, 1147, 1093, 1004, 907, 729, 645. **HRMS (DART, M⁺)**: calc. para C₂₆H₃₅BrN₅O₄ [M+H]⁺ 560.18724, encontrado 560.18450.

3-(*ter*-Butilcarbamoil)-3-(picolinamido)-5-(tiofen-3-il)piperidin-1-carboxilato de *ter*-Butilo (206q).



Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido naranja en 71% de rendimiento (0.13 mmol), después de la purificación por CC (2% Acetona-CH₂Cl₂), *R_f*: 0.4 (5% Acetona-CH₂Cl₂), pf: 68-69°C. **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.46 – 8.41 (m, 1H), 8.25 (br s, 1H), 8.04 (br d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.78 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.38 (ddd, *J* = 7.6, 4.8, 1.3 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 4.9, 2.9 Hz, 1H), 7.16 – 7.03 (m, 2H), 7.02 (dd, *J* = 5.0, 1.5 Hz, 1H), 5.03 – 4.17 (m, 1H), 4.07 – 3.44 (m, 3H), 3.15 (br s, 1H), 2.68 (br s, 1H), 2.46 – 2.20 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.34 (s, 9H). **RMN ¹³C** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170.2, 164.2, 154.8, 149.5, 147.9, 142.6, 137.3, 127.1, 126.4, 125.8, 122.0, 120.5, 80.6, 58.8, 53.9, 51.5, 48.6, 38.5, 34.3, 28.7(3), 28.5(3). **IR** ν (cm⁻¹): 3333, 3094, 2972, 2928, 1676, 1510, 1462, 1428, 1364, 1969, 1428, 1269, 1150, 1087, 998, 906, 777, 730, 644. **HRMS (DART, M⁺)**: calc. para C₂₅H₃₅N₄O₄S [M+H]⁺ 487.23790, encontrado 487.23612.

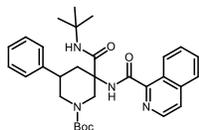
3-(*ter*-Butilcarbamoil)-5-fenil-3-(quinolin-2-carboxamido)-piperidin-1-carboxilato de *ter*-Butilo (207a).



Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido amarillo en 37% de rendimiento (1.00 mmol), después de la purificación por CC (2% Acetona-CH₂Cl₂), *R_f*: 0.6 (5% Acetona-CH₂Cl₂), pf: 125-127°C. **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.51 (br s, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.07 (dd,

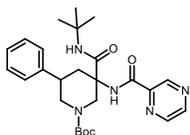
$J = 8.6, 1.1$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J = 8.3, 1.4$ Hz, 1H), 7.75 (ddd, $J = 8.4, 6.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.61 (ddd, $J = 8.1, 6.9, 1.2$ Hz, 1H), 7.32 – 7.26 (m, 4H), 7.23 (br s, 1H), 7.19 – 7.14 (m, 1H), 5.21 – 5.03 (m, 1H), 4.18 (dd, $J = 12.5, 3.7$ Hz, 1H), 3.43 (br d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.20 – 3.00 (m, 2H), 2.84 (br d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 2.19 (br t, $J = 11.8$ Hz, 1H), 1.51 (s, 9H), 1.41 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 169.8, 164.3, 154.8, 149.5, 146.4, 141.9, 137.6, 130.3, 129.9, 129.5, 128.7(2), 128.2, 127.8, 127.3(2), 126.9, 118.6, 80.8, 59.0, 51.7, 49.5, 48.4, 40.0, 39.0, 28.8(3), 28.6(3). **IR** ν (cm^{-1}): 3356, 2972, 2925, 2246, 1680, 1496, 1426, 1364, 1272, 1148, 909, 846, 773, 730, 598. **HRMS (DART, M^+)**: calc. para $\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{N}_4\text{O}_4$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 531.29713, encontrado 531.29601.

3-(*ter*-Butilcarbamoil)-3-(isoquinolin-1-carboxamido)-5-fenilpiperidin-1-carboxilato de *ter*-Butilo (207b).



Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido blanco en 85% de rendimiento (1.00 mmol), después de la purificación por CC (2% Acetona- CH_2Cl_2), R_f : 0.6 (5% Acetona- CH_2Cl_2), pf: 196-197°C. **RMN ^1H** (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.47 (br dq, $J = 8.5, 1.0$ Hz, 1H), 8.48 (br s, 1H), 8.38 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J = 5.5, 0.8$ Hz, 1H), 7.72 – 7.63 (m, 2H), 7.32 – 7.28 (m, 2H), 7.25 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.20 (br s, 1H), 7.14 – 7.10 (m, 1H), 5.05 (br s, 1H), 4.18 – 4.09 (m, 1H), 3.50 (br s, 1H), 3.28 – 3.01 (m, 2H), 2.80 (br d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 2.26 – 2.14 (m, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.42 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170.1, 166.0, 154.8, 147.8, 141.9, 140.1, 137.5, 130.6, 128.8, 128.7(2), 127.8, 127.3(2), 127.0, 126.9, 126.8, 124.6, 80.7, 59.1, 51.7, 49.3, 48.3, 39.8, 38.9, 28.8(3), 28.6(3). **IR** ν (cm^{-1}): 3410, 3354, 2974, 2917, 2162, 1979, 1677, 1489, 1427, 1362, 1271, 1227, 1148, 1087, 901, 840, 767, 707, 515. **HRMS (DART, M^+)**: calc. para $\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{N}_4\text{O}_4$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 531.29713, encontrado 531.29567.

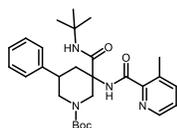
3-(*ter*-Butilcarbamoil)-5-fenil-3-(pirazin-2-carboxamido)piperidin-1-carboxilato de *ter*-Butilo (207c).



Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido blanco en 79% de rendimiento (1.00 mmol), después de la purificación por CC (2% Acetona- CH_2Cl_2), R_f : 0.5 (8% Acetona- CH_2Cl_2), pf: 180-182°C. **RMN ^1H** (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.27 (br d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 8.72 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.45 (dd, $J = 2.5, 1.5$ Hz, 1H), 8.12 (br s, 1H), 7.29 – 7.23 (m, 4H), 7.16 – 7.10 (m, 2H), 4.82 (br s, 1H), 4.09 (dd, $J = 13.3, 4.2$ Hz, 1H), 3.57 (br s, 1H), 3.26 (br s, 1H), 2.99 (br t, $J = 9.4$ Hz, 1H), 2.67 (br d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 2.39 – 2.26 (m, 1H), 1.51 (s, 9H), 1.40 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 169.7, 162.8, 154.8, 147.4, 144.2, 142.4, 141.5, 128.6, 127.2, 126.9, 81.0, 59.0, 51.8, 49.0, 48.0,

39.1, 38.7, 28.7(3), 28.6(3). **IR** ν (cm^{-1}): 3331, 2974, 2163, 2040, 1682, 1658, 1522, 1434, 1367, 1272, 1150, 1020, 898, 868, 704, 596. **HRMS (DART, M⁺)**: calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_5\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 482.27673, encontrado 482.27608.

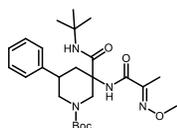
3-(*ter*-Butilcarbamoil)-3-(3-metilpicolinamido)-5-fenilpiperidin-1-carboxilato de *ter*-Butilo (207d).



Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un aceite amarillo en 25% de rendimiento (1.00 mmol), después de la purificación por CC (2% Acetona- CH_2Cl_2), R_f : 0.6 (5% Acetona- CH_2Cl_2).

RMN ¹H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.41 – 8.26 (m, 2H), 7.55 (br d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.31 – 7.23 (m, 5H), 7.22 – 7.11 (m, 2H), 4.94 (br s, 1H), 4.15 – 4.01 (m, 1H), 3.44 (br s, 1H), 3.18 (br s, 1H), 3.06 (br s, 1H), 2.76 – 2.68 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.17 (br s, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.38 (s, 9H). **RMN ¹³C** (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170.3, 165.7, 154.8, 146.9, 145.2, 142.0, 141.1, 135.7, 128.6, 127.4, 126.8, 125.9, 80.6, 58.9, 51.6, 49.3, 48.4, 39.6, 38.8, 28.8(3), 28.6(3), 20.6. **IR** ν (cm^{-1}): 3355, 2971, 2928, 1678, 1500, 1426, 1364, 1271, 1147, 1099, 950, 870, 753, 700, 664. **HRMS (DART, M⁺)**: calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{N}_4\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 495.29713, encontrado 495.29659.

3-(*ter*-Butilcarbamoil)-3-(2-(metoxiimino)-propanamido)-5-fenil-piperidin-1-carboxilato de *ter*-Butilo (207e).



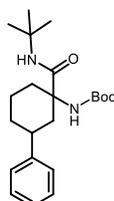
Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido amarillo en 22% de rendimiento (1.00 mmol), después de la purificación por CC (2% Acetona- CH_2Cl_2), R_f : 0.6 (5% Acetona- CH_2Cl_2), pf: 147-149°C. **RMN ¹H** (700 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.30 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.27 – 7.24 (m, 2H), 7.22 (td, $J = 7.1, 1.4$ Hz, 1H), 7.04-6.88 (m, 2H), 4.85 (br s, 1H), 4.11 (dd, $J = 13.2, 4.3$ Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.30 (br s, 1H), 3.11 (br t, $J = 11.7$ Hz, 1H), 2.99 – 2.88 (m, 1H), 2.67 – 2.57 (m, 1H), 2.08 – 1.98 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.37 (s, 9H). **RMN ¹³C** (176 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 169.8, 162.8, 154.8, 150.4, 141.7, 128.7(2), 127.3(2), 127.0, 80.8, 63.0, 58.7, 51.7, 49.2, 48.1, 39.8, 38.9, 28.7(3), 28.6(3), 9.5. **IR** ν (cm^{-1}): 3339, 3270, 2977, 2922, 1664, 1659, 1512, 1425, 1364, 1270, 1149, 1045, 899, 760, 702, 520. **HRMS (DART, M⁺)**: calc. para $\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{N}_4\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 475.29204, encontrado 475.29108.

8.6. Procedimiento general E: Remoción del grupo director picolinamida.

En una suspensión del compuesto arilado correspondiente (1.0 eq.) en una mezcla de THF/ H_2O (1:1, 0.05 M) fue adicionado 0.26 mL de HCl (12 M) a temperatura ambiente. Después de 5

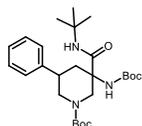
minutos, se adicionó a la mezcla de reacción 3 porciones de polvo de zinc (15 eq.) en intervalos de 10 minutos. La reacción se dejó en agitación por 1.5 horas, para posteriormente filtrarla sobre una capa de celita y subsecuente tratamiento con 5 mL de una solución de NaOH (2 M), se extrajo con DCM (3 x 10 mL). La fase orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrado bajo presión reducida. El crudo de la reacción se disolvió en DCM (0.05 M) y se adicionó Et₃N (2.0 eq.) y Boc₂O (2.0 e1.). La disolución se mantuvo en agitación por 18 horas a temperatura ambiente y terminado el tiempo de reacción se concentró a presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna para obtener el compuesto correspondiente.

(1-(*ter*-Butilcarbamoil)-3-fenilciclohexil)carbamato de *ter*-Butilo (208).



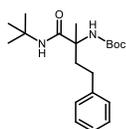
Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido blanco en 61% de rendimiento (0.10 mmol), después de la purificación por cromatografía en capa fina (5% Acetona-Hexano), *R_f*: 0.6 (20% AcOEt-Hexano). pf: 156-157°C. **RMN** ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.29 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.23 – 7.16 (m, 3H), 6.99 (br s, 1H), 4.66 (br s, 1H), 2.95 (br s, 1H), 2.71 (br s, 1H), 2.56 (br s, 1H), 1.95 – 1.84 (m, 1H), 1.84 – 1.68 (m, 2H), 1.45 – 1.39 (m, 12H), 1.37 (s, 9H). **RMN** ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 172.1, 155.0, 146.4, 128.5(2), 127.0(2), 126.3, 80.2, 60.0, 50.9, 42.7, 40.3, 35.0, 33.0, 28.9(3), 28.4(3), 23.0. **IR** ν (cm⁻¹): 3271, 2990, 2963, 2916, 2869, 1684, 1657, 1551, 1523, 1455, 1363, 1290, 1251, 1167, 1014, 878, 754, 698, 651. **HRMS (DART, M⁺)**: calc. para C₂₂H₃₅N₂O₃ [M+H]⁺ 375.26477, encontrado 375.26378.

3-((*ter*-Butoxicarbonil)amino)-3-(*ter*-butilcarbamoil)-5-fenilpiperidin-1-carboxilato de *ter*-Butilo (209).



Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido blanco en 70% de rendimiento (1.00 mmol), después de la purificación por CC (5% Acetona-Hexano), *R_f*: 0.5 (30% AcOEt-Hexano). pf:184-185°C. **RMN** ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.37 – 7.31 (m, 2H), 7.28 – 7.22 (m, 3H), 6.93 (br s, 1H), 5.04 – 4.79 (m, 2H), 4.21 – 4.10 (m, 1H), 3.20 (br s, 1H), 3.03 – 2.87 (m, 2H), 2.58 (br d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.83 (br s, 1H), 1.51 (s, 9H), 1.43 (s, 9H), 1.39 (s, 9H). **RMN** ¹³C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170.3, 154.8, 154.6, 141.9, 128.8(2), 127.2(2), 127.0, 80.7, 80.0, 58.3, 51.6, 49.7, 48.3, 40.1, 30.1, 28.7(3), 28.6(3), 28.4(3). **IR** ν (cm⁻¹): 3424, 3282, 2981, 2927, 2856, 1702, 1666, 1516, 1419, 1362, 1281, 1147, 987, 880, 760, 703, 511. **HRMS (DART, M⁺)**: calc. para C₂₆H₄₂N₃O₅ [M+H]⁺ 476.31245, encontrado 476.31117.

(1-(*ter*-Butilamino)-2-metil-1-oxo-4-fenilbutan-2-il)carbamato de *ter*-Butilo (210).



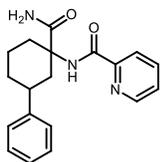
Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido blanco en 38% de rendimiento (0.10 mmol), después de la purificación por CC (5% Acetona-Hexano), R_f : 0.6 (20% AcOEt-Hexano), pf: 104-105°C.

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.29 – 7.25 (m, 2H), 7.21 – 7.12 (m, 3H), 6.12 (br s, 1H), 5.30 (br s, 1H), 2.60 (td, $J = 13.0, 5.0$ Hz, 1H), 2.49 (td, $J = 12.8, 4.6$ Hz, 1H), 2.34 (br s, 1H), 1.98 (td, $J = 13.2, 4.6$ Hz, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.36 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 173.1, 154.7, 141.7, 128.6(2), 128.5(2), 126.1, 79.8, 59.9, 51.2, 39.9, 30.6, 28.8(3), 28.5(3), 23.7. **IR** ν (cm^{-1}): 3418, 3323, 2969, 2922, 1709, 1659, 1505, 1452, 1363, 1272, 1250, 1056, 962, 886, 738, 700, 587. **HRMS (DART, M^+)**: calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 349.24912, encontrado 349.24939.

8.7. Procedimiento general F: Hidrólisis del grupo *ter*-butil amida.

En una disolución de **191a** (1.0 eq.) en $\text{BF}_3 \cdot 2\text{CH}_3\text{COOH}$ (0.4 M) se mantuvo en agitación por 48 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se finalizó al adicionar 10 mL de agua-hielo y basificar hasta pH 11 con amoníaco (solución de metanol, 7 N), extrayendo con CH_2Cl_2 (3 \times 10 mL). La fase orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 anhidro y concentrado bajo presión reducida. El crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna.

N-(1-carbamoil-3-fenilciclohexil)picolinamida (211).



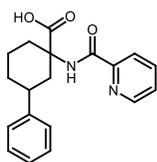
Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido blanco en 67% de rendimiento (0.13 mmol), después de la purificación por CC (10% Acetona- CH_2Cl_2), R_f : 0.4 (20 % Acetona- CH_2Cl_2). pf: 184-185°C. **RMN ^1H**

(500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.51 (dt, $J = 4.8, 1.3$ Hz, 1H), 8.25 (br s, 1H), 8.15 – 8.09 (m, 1H), 7.84 (td, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.53 (br s, 1H), 7.43 (ddd, $J = 7.6, 4.8, 1.3$ Hz, 1H), 7.31 – 7.24 (m, 4H), 7.21 – 7.16 (m, 1H), 5.51 (br s, 1H), 3.09 – 2.99 (m, 2H), 2.97 – 2.90 (m, 1H), 1.98 – 1.80 (m, 3H), 1.67 (t, $J = 12.8$ Hz, 1H), 1.58 (td, $J = 12.7, 5.1$ Hz, 1H), 1.49 (qd, $J = 12.3, 4.7$ Hz, 1H). **RMN ^{13}C** (125 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 174.7, 164.4, 149.6, 148.1, 146.1, 137.7, 128.6(2), 127.0(2), 126.6, 126.3, 122.1, 60.5, 42.1, 40.1, 34.5, 33.0, 23.0. **IR** ν (cm^{-1}): 3407, 3361, 3147, 2939, 1667, 1510, 1405, 1259, 1107, 999, 819, 695, 613, 527. **HRMS (DART, M^+)**: calc. para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 324.17120, encontrado 324.17116.

8.8. Procedimiento general G: Obtención de derivado ácido del compuesto 212.

Una solución de la amida **211** (1.0 eq.) en ácido acético (0.33 M), fue adicionado lentamente el *ter*-butil nitrito (3.0 eq.) bajo atmosfera de argón. La reacción fue calentada en un tubo a 75 °C en microondas (CEM) por 1 hora. Posteriormente se extrajo la mezcla de reacción con EtOAc (3 × 5 mL). La fase orgánica, fue secada sobre Na₂SO₄ anhidro y concentrado bajo presión reducida. El crudo de reacción se purificó al filtrarlo sobre una corta columna cromatográfica.

Ácido 3-Fenil-1-(picolinamido)ciclohexan-1-carboxílico (**212**).



Utilizando el procedimiento general, se obtuvo este compuesto como un sólido amarillo en 70% de rendimiento (0.15 mmol), después de la purificación por CC (20% Acetona-CH₂Cl₂), *R_f*: 0.4 (20 % Acetona-CH₂Cl₂). pf: 206-208°C. **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.54 (dt, *J* = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 8.37 (br s, 1H), 8.18 – 8.14 (m, 1H), 7.85 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.45 (ddd, *J* = 7.7, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.31 – 7.24 (m, 4H), 7.21 – 7.16 (m, 1H), 3.13 (tt, *J* = 12.5, 3.6 Hz, 1H), 2.91 (ddt, *J* = 13.0, 4.0, 2.0 Hz, 1H), 2.82 – 2.75 (m, 1H), 1.99 – 1.85 (m, 3H), 1.74 (t, *J* = 12.8 Hz, 1H), 1.70 – 1.63 (m, 1H), 1.56 – 1.47 (m, 1H). **RMN ¹³C** (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 175.1, 164.9, 149.0, 148.2, 145.8, 137.7, 128.6(2), 127.0(2), 126.8, 126.4, 122.6, 60.3, 41.6, 39.8, 34.1, 32.9, 22.7. **IR** ν (cm⁻¹): 3368, 2927, 2933, 1710, 1665, 1509, 1434, 1245, 1140, 996, 750, 699, 583. **HRMS (DART, M⁺)**: calc. para C₁₉H₂₁N₂O₃ [M+H]⁺ 325.15522, encontrado 325.15448.

8.9. Difracción de rayos X y datos cristalográficos

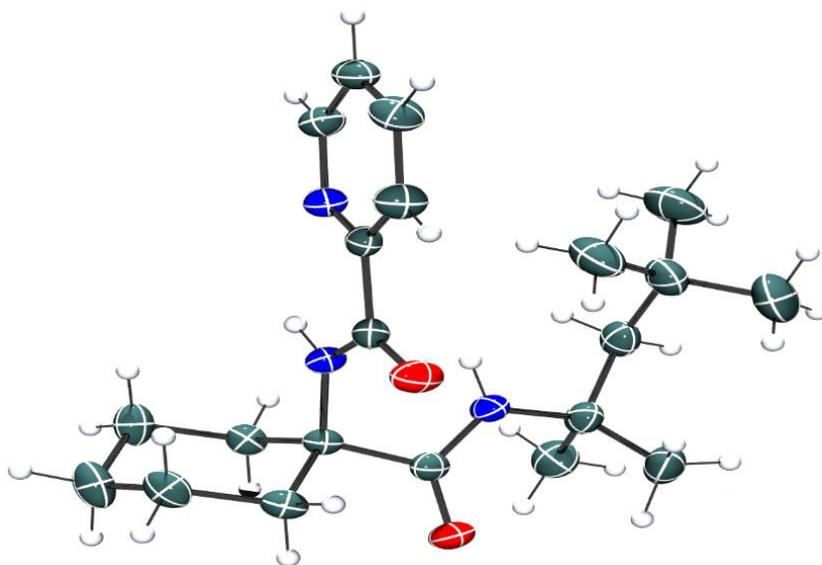


Figura 33. Proyección tipo ORTEP para el compuesto **190b**, los elipsoides térmicos se dibujan con un 60% de probabilidad para todos los átomos excepto para el hidrógeno. (Disuelto con: diclorometano/metanol).

Tabla 18. Datos cristalográficos del aducto de Ugi **190b**.

Datos cristalográficos del aducto de Ugi 190b	
Compuesto	<i>N</i> -(1-((2,4,4-Trimetilpentan-2-il)carbamoil)ciclohexil)-picolinamida
Formula química	C ₂₁ H ₃₃ N ₃ O ₂
Masa Molecular	359.50
Temperatura (K)	150
Sistema cristalino, grupo espacial	Ortorrómbico, P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
a, b, c (Å)	a = 6.03900(10), b = 16.1909(3), c = 21.1394(4)
Volumen (Å ³)	2066.94(6)
Tipo de radiación	Cu
Z	4
Coefficiente de absorción (mm ⁻¹)	0.588
Tamaño del cristal (mm)	0.373 x 0.298 x 0.179
Difractómetro	Bruker D8 Venture λ -geometry diffractometer 208039-01
Número de reflexiones	Medidas: 12394 Independientes: 3778 Observadas: 3704
R _{int}	0.0177
Número de parametros	240
$\Delta\rho_{\max}$, $\Delta\rho_{\min}$ (e Å ⁻³)	0.185 and -0.166

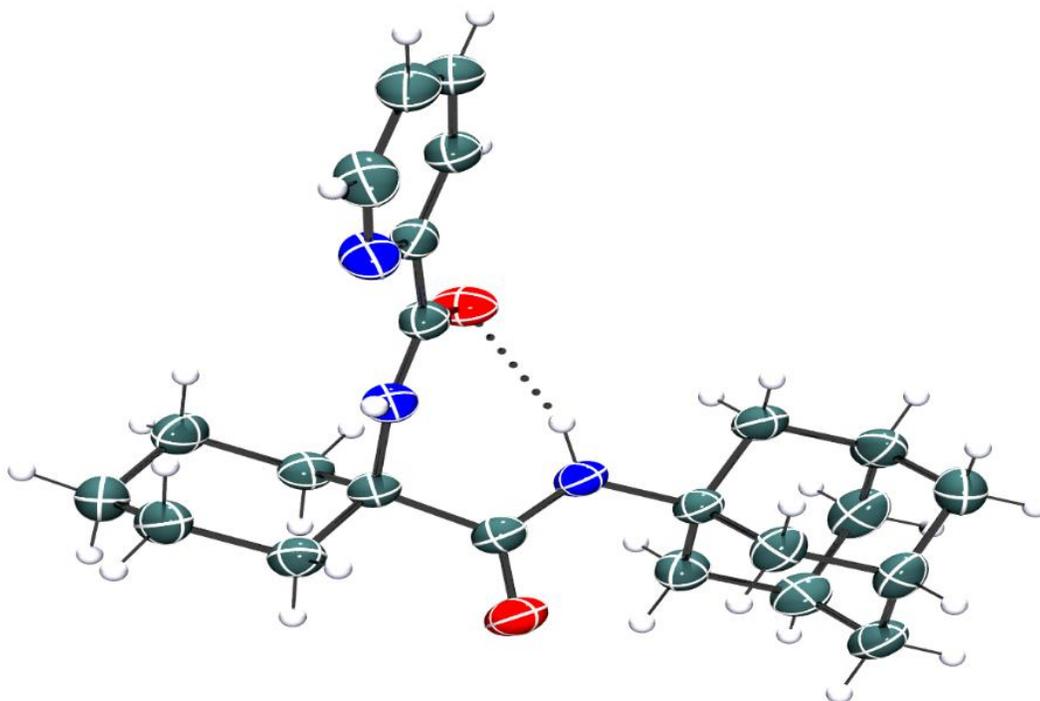


Figura 34. Estructura molecular para el compuesto **190c**, los elipsoides térmicos se dibujan con un 50% de probabilidad para todos los átomos excepto para el hidrógeno. (Disuelto con: diclorometano/ metanol).

Tabla 19. Datos cristalográficos del aducto de Ugi **190c**.

Datos cristalográficos del aducto de Ugi 190c	
Compuesto	<i>N</i> -(1-((Adamantan-1-il)carbamoil)ciclohexil)picolinamida
Formula química	C ₂₃ H ₃₁ N ₃ O ₂
Masa Molecular	381.51
Temperatura (K)	273
Sistema cristalino, grupo espacial	Triclinico, P-1
a, b, c (Å)	<i>a</i> = 6.5684(4), <i>b</i> = 11.0884(7), <i>c</i> = 14.9700(11)
Volumen (Å³)	1013.76(11)
Tipo de radiación	Cu
Z	2
Coefficiente de absorción (mm⁻¹)	0.634
Tamaño del cristal (mm)	0.464 x 0.159 x 0.072
Difractómetro	Bruker D8 Venture λ -geometry diffractometer 208039-01
Número de reflexiones	Medidas: 12369 Independientes: 3702 Observadas: 2961
R_{int}	0.0315
Número de parámetros	254
$\Delta\rho_{\max}$, $\Delta\rho_{\min}$ (e Å⁻³)	0.162 and -0.188

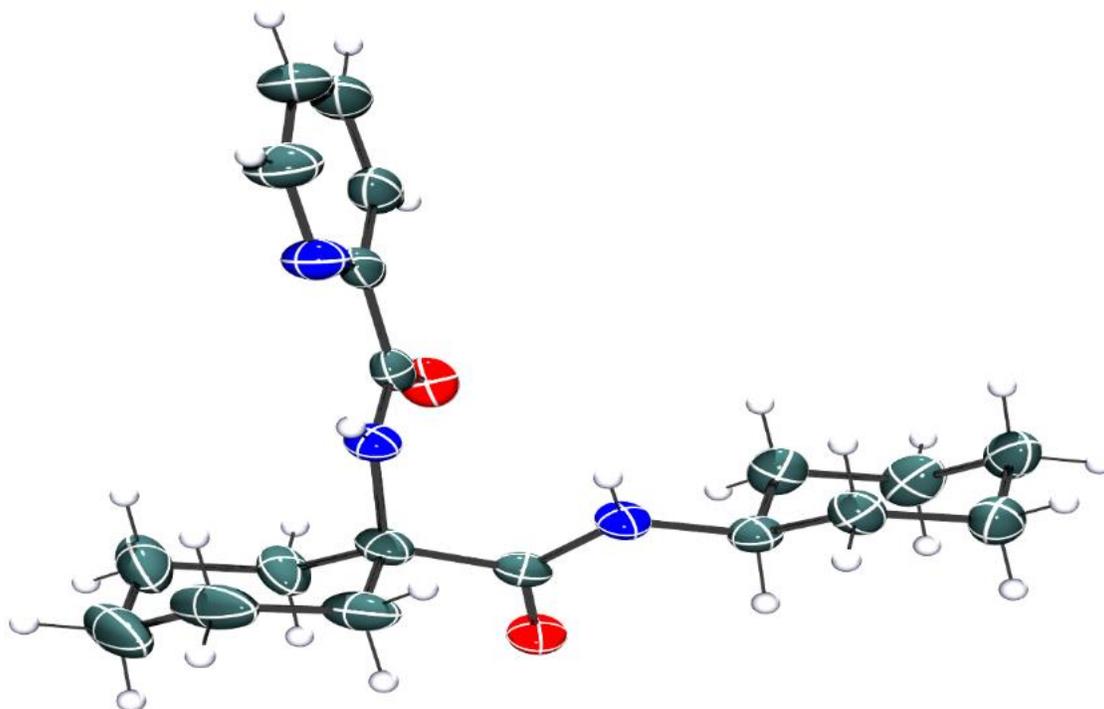


Figura 35. Estructura molecular para el compuesto **190d**, los elipsoides térmicos se dibujan con un 60% de probabilidad para todos los átomos excepto para el hidrógeno. (Disuelto con: diclorometano/ metanol).

Tabla 20. Datos cristalográficos del aducto de Ugi **190d**.

Datos cristalográficos del aducto de Ugi 190d	
Compuesto	<i>N</i> -(1-(Ciclohexilcarbamoil)ciclohexil)picolinamida
Formula química	C ₁₉ H ₂₅ N ₃ O ₂
Masa Molecular	327.42
Temperatura (K)	150
Sistema cristalino, grupo espacial	Ortorrómbico, Pbc _a
a, b, c (Å)	a = 10.4942(2), b = 10.0055(2), c = 34.4541(6)
Volumen (Å ³)	3617.67(6)
Tipo de radiación	Cu
Z	8
Coefficiente de absorción (mm ⁻¹)	0.631
Tamaño del cristal (mm)	0.445 x 0.146 x 0.142
Difractómetro	Bruker D8 Venture λ -geometry diffractometer 208039-01
Número de reflexiones	Medidas: 22648 Independientes: 3315 Observadas: 2950
R _{int}	0.0231
Número de parámetros	217
$\Delta\rho_{\max}$, $\Delta\rho_{\min}$ (e Å ⁻³)	0.260 and -0.236

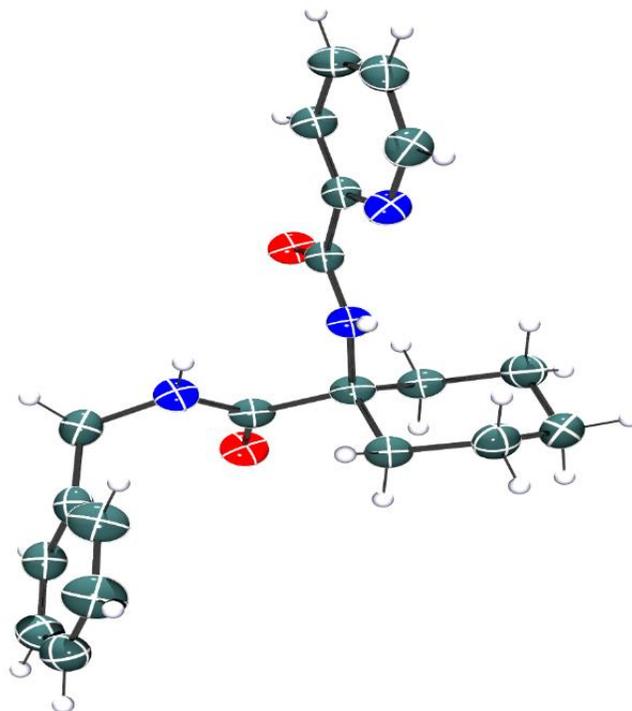


Figura 36. Estructura molecular para el compuesto **190e**, los elipsoides térmicos se dibujan con un 55% de probabilidad para todos los átomos excepto para el hidrógeno. (Disuelto con: diclorometano/ metanol).

Tabla 21. Datos cristalográficos del aducto de Ugi **190e**.

Datos cristalográficos del aducto de Ugi 190e	
Compuesto	<i>N</i> -(1-(Bencilcarbamoyl)ciclohexil)picolinamida
Formula química	C ₂₀ H ₂₃ N ₃ O ₂
Masa Molecular	337.17
Temperatura (K)	150
Sistema cristalino, grupo espacial	Triclínico, P-1
a, b, c (Å)	a = 8.9824(6), b = 10.5933(7), c = 19.1391(14)
Volumen (Å ³)	1781.00(2)
Tipo de radiación	Cu
Z	2
Coefficiente de absorción (mm ⁻¹)	0.660
Tamaño del cristal (mm)	0.420 x 0.206 x 0.174
Difractómetro	Bruker D8 Venture \k-geometry diffractometer 208039-01
Número de reflexiones	Medidas: 21813 Independientes: 6366 Observadas: 5749
R _{int}	0.0461
Número de parámetros	451
$\Delta\rho_{\max}$, $\Delta\rho_{\min}$ (e Å ⁻³)	0.768 and -0.336

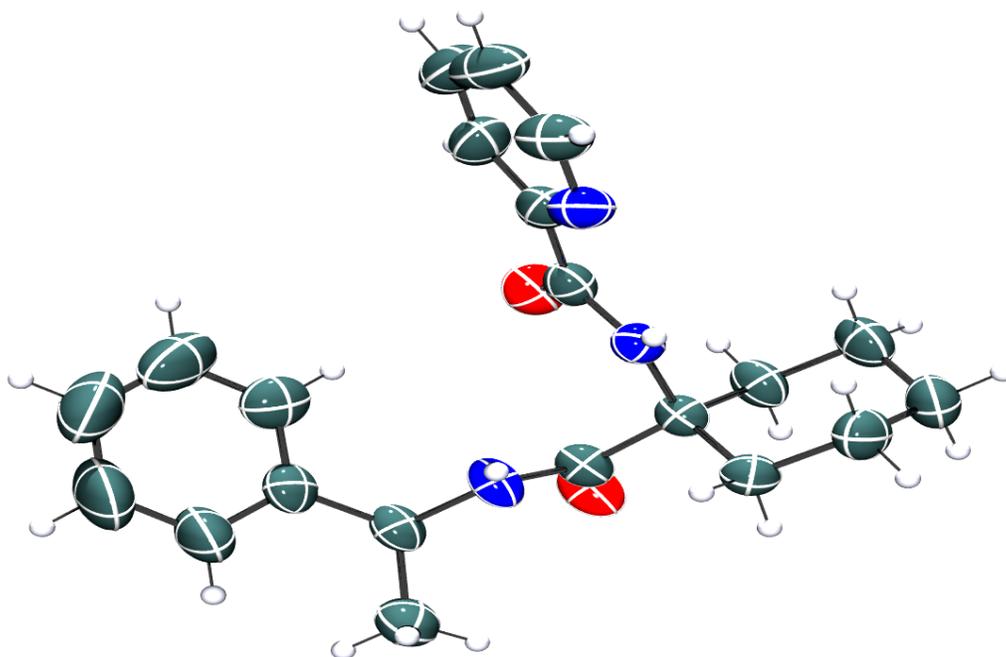


Figura 37. Estructura molecular para el compuesto **190f**, los elipsoides térmicos se dibujan con un 45% de probabilidad para todos los átomos excepto para el hidrógeno. (Disuelto con: diclorometano/ metanol).

Tabla 22. Datos cristalográficos del aducto de Ugi **190f**.

Datos cristalográficos del aducto de Ugi 190f	
Compuesto	<i>N</i> -(1-((1-Feniletil)carbamoil)ciclohexil)picolinamida
Formula química	C ₂₁ H ₂₅ N ₃ O ₂
Masa Molecular	351.19
Temperatura (K)	149
Sistema cristalino, grupo espacial	Monoclínico, P2 ₁
a, b, c (Å)	a = 9.58890(10), b = 19.2745(2), c = 10.8678(5)
Volumen (Å³)	2001.98(5)
Tipo de radiación	Cu
Z	2
Coefficiente de absorción (mm⁻¹)	0.606
Tamaño del cristal (mm)	0.398 x 0.275 x 0.098
Difractómetro	Bruker D8 Venture \k-geometry diffractometer 208039-01
Número de reflexiones	Medidas: 21573 Independientes: 7277 Observadas: 6157
R_{int}	0.0294
Número de parámetros	484
Δρ_{max}, Δρ_{min} (e Å⁻³)	0.159 and -0.129

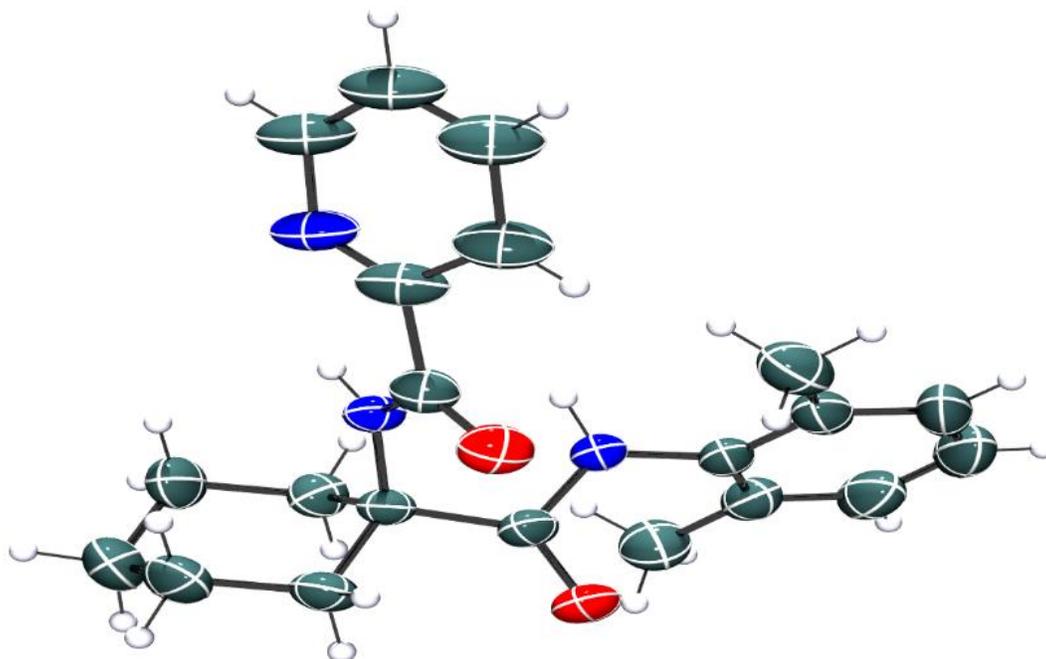


Figura 38. Estructura molecular para el compuesto **190h**, los elipsoides térmicos se dibujan con un 30% de probabilidad para todos los átomos excepto para el hidrógeno. (Disuelto con: diclorometano/ metanol).

Tabla 23. Datos cristalográficos del aducto de Ugi **190h**.

Datos cristalográficos del aducto de Ugi 190h	
Compuesto	<i>N</i> -(1-((2,6-Dimetilfenil)carbamoyl)ciclohexil)picolinamida
Formula química	C ₂₁ H ₂₅ N ₃ O ₂
Masa Molecular	351.19
Temperatura (K)	280
Sistema cristalino, grupo espacial	Ortorrómbico, Pna2 ₁
a, b, c (Å)	a = 18.507(4), b = 19.029(4), c = 11.518(2)
Volumen (Å ³)	4056.4(14)
Tipo de radiación	Cu
Z	1
Coeficiente de absorción (mm ⁻¹)	0.598
Tamaño del cristal (mm)	0.400 x 0.140 x 0.100
Difractómetro	Bruker D8 Venture λ -geometry diffractometer 208039-01
Número de reflexiones	Medidas: 22814 Independientes: 7068 Observadas: 5634
R _{int}	0.0332
Número de parámetros	607
$\Delta\rho_{\max}$, $\Delta\rho_{\min}$ (e Å ⁻³)	0.111 and -0.115

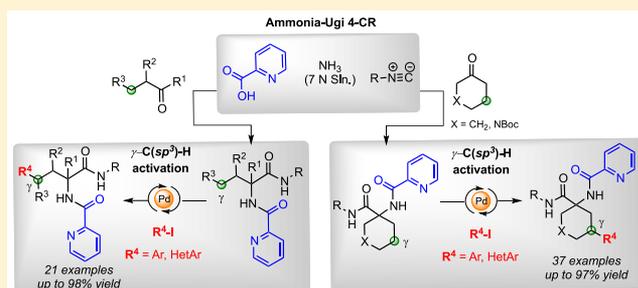
Pd-Mediated γ -C(sp³)–H Bond Activation in Ammonia–Ugi 4-CR Adducts by Using Picolinamide as Directing Group

Diego Alemán-Ponce de León, Anahí C. Sánchez-Chávez,^{1b} and Luis A. Polindara-García*^{1b}

Instituto de Química, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, Ciudad de México 04510, México

Supporting Information

ABSTRACT: The development of a novel protocol for the fast introduction of the picolinamide directing group in aliphatic ketones by using the ammonia–Ugi 4-CR reaction and the subsequent evaluation of the Pd-mediated γ -C(sp³)–H bond activation is described. The methodology allows the efficient construction of a series of γ -arylated α -aminoamides bearing a congested carbon in two steps.



INTRODUCTION

The design of new methodologies that allows the functionalization of inert C(sp³/sp²)–H bonds by using directing groups (DG) has gained attention in last 20 years due to the extensive synthetic possibilities that this approach offers.¹ In this arena, Pd-catalyzed C(sp³)–H bond activation has been considered as a valuable alternative for the formation of relevant bonds in organic chemistry by using diverse bidentate DGs which operate under different catalytic modes such as Pd^{II}/Pd⁰, Pd^{II}/Pd^{IV}, Pd⁰/Pd^{II}/Pd^{IV}, and Pd⁰/Pd^{II} (Scheme 1, A).²

In conjunction with these ideas, Daugulis reported in 2005 the use of the 8-aminoquinolinamide and the 2-picolinamide as efficient directing groups for the remote C(sp³)–H bond activation process by palladium catalysis via a 5-membered palladacycle that envelops a couple of Pd(II)/Pd(IV) (Scheme 1, B).³ This technological advance in the activation subsequently led Chen and co-workers to develop a practical regio- and stereoselective strategy of arylation and alkenylation of γ -C(sp³)–H bonds in cyclohexanes mediated by 2-picolinamide (PA) and palladium acetate (Scheme 1, C).⁴ Specifically, the DG picolinamide has been extensively studied for accessing C(sp³/sp²)–C(sp³/sp²), C(sp³/sp²)–O, C(sp³/sp²)–B, C(sp³)–Si, C(sp²)–S, C(sp²)–X (X = Br, I, Cl), and C(sp³/sp²)–N bonds from substrates derived, for example, from (a) alkylamines and alkylamides,⁵ (b) arylamines,⁶ (c) α -amino acids,⁷ (d) peptides,⁸ (e) 3–7-membered rings,⁹ (f) macrocycles,¹⁰ and (g) bi- and tricyclic systems,¹¹ offering a new entry to the functionalization of molecules of interest in medicinal chemistry and materials science. It is important to note that one of the unsolved challenges of these processes continues to be the lack of methodologies that allow rapid and economical access to the starting materials that possess the DG. For example, the use of primary amines is mandatory in this field for the installation of the 2-picolinamide (PA) under conventional conditions of amide coupling from the 2-

pyridinecarboxylic acid or from the corresponding acyl chloride (Scheme 1, C). The access to noncommercially available congested primary amines usually requires diverse synthetic steps and long reaction times from carbonyl compounds such as ketones, limiting, in turn, the exploration of chemical space in new activation processes from these systems.¹² Despite the recent advances in the Pd-mediated C(sp³)–H bond activation in ketones such as their use in transient directing groups,¹³ the development of new methods for the installation of bidentate directing groups such as PA in ketones under readily performed conditions, especially by using multicomponent strategies, continues to be a desirable issue in organic chemistry. In this context, the isocyanide-based multicomponent reactions (IMCRs) have emerged as valuable tools for rapid access to molecular diversity under the philosophical precepts of green chemistry.¹⁴ In these reactions, the most important transformation is denoted as the Ugi 4-CR reaction, which plays a central role due to its high atom economy.¹⁵

Based on the necessity of developing new and practical methods to introduce the 2-picolinamide (PA) in relevant building blocks such as the carbonyl compounds and our ongoing interest in the isocyanide-based multicomponent reactions (IMCRs),¹⁶ herein, we report the use of the ammonia–Ugi 4-CR reaction¹⁷ for the one-step introduction of PA in cyclic and acyclic ketones and their use as DG in the γ -C(sp³)–H bond activation process (Scheme 1, D).

RESULTS AND DISCUSSION

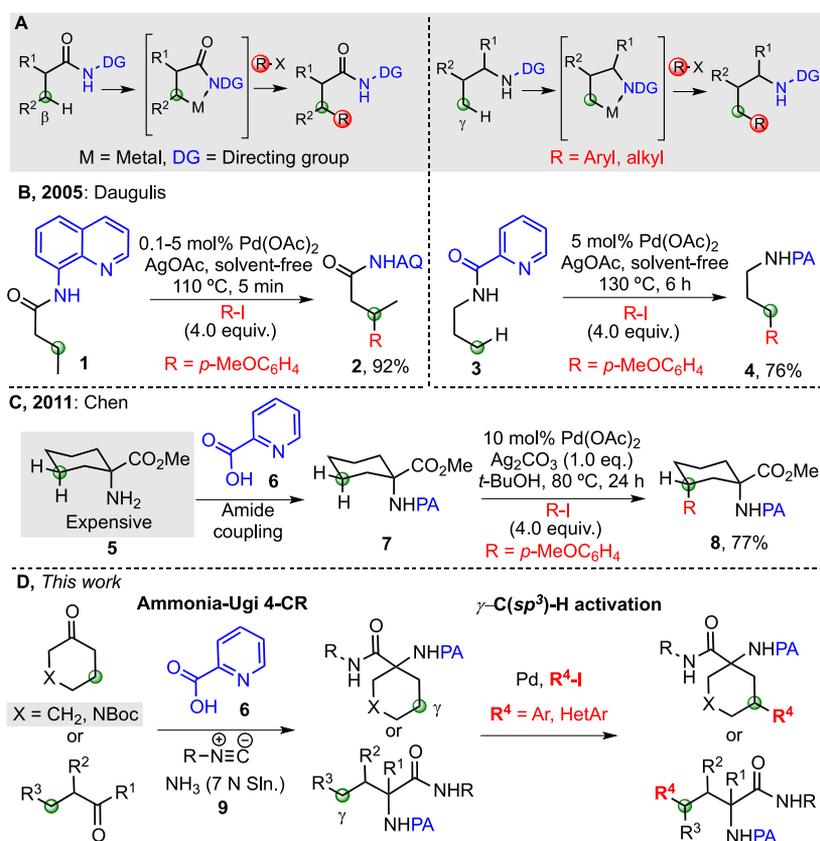
Synthesis of 3-Aryl-1,1-disubstituted Cyclohexanes.

Initially, the Ugi adduct model 12a was readily obtained in

Special Issue: C-H Bond Functionalization

Received: May 31, 2019

Published: August 6, 2019

Scheme 1. (A) Main Activation Modes by Using Diverse DG, (B, C) γ -C(sp³)-H Bond Activation in Aliphatic Systems, and (D) This Work

55% yield by reacting equimolar quantities of 2-pyridinecarboxylic acid **6**, *tert*-butyl isocyanide **10**, and cyclohexanone **11** with an excess of ammonia solution (7 N in MeOH) **9** in TFE under microwave heating conditions. Thereafter, we evaluated a set of conditions in the Pd-mediated γ -C(sp³)-H bond activation step. First, the evaluation of 20 mol % of Pd(OAc)₂ and oxidants such as AgOAc and Ag₂CO₃ in net conditions and *t*-AmOH, respectively, led to negative results after 24, 48, and 18 h under conventional heating (entries 1–3). To our delight, switching the solvent to *t*-BuOH accompanied by a decrease in the equivalents of oxidant and iodoarene **13** led to the γ -monoarylated compound **14a** in a stereoselective (*cis*) manner (60%), without evidence of the γ,γ -diarylation process (entry 4). Reduction of the load catalysts to 10 mol % afforded a slight increase in yield (65%, entry 5). Interestingly, the use of 1.5 and 3.0 equiv of Ag₂CO₃ in activation led to better results, affording **14a** in up to 84% yield (entries 6–7). A survey of the influence of iodoarene (entries 7–8) as well as the decrease in catalyst load (entries 10 and 11) did not afford superior results in conversion, although it is important to note that the use of 5 mol % of catalyst offers competitive results in conversion as compared to 10 mol %.

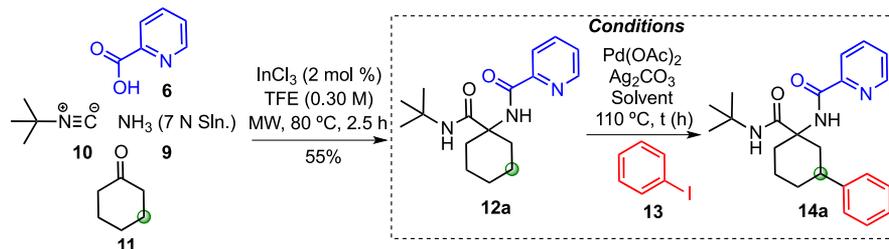
When we replaced Ag₂CO₃ by AgCO₂CF₃ as oxidant as well as HFIP and toluene by *t*-BuOH, the reaction lost efficiency (entries 12–14). Notably, an important reduction in reaction time was observed when we evaluated microwave heating conditions¹⁸ (entries 15–17), affording the expected aryalted product **14a** in 85% yield in only 3 h at 110 °C (entry 16, Table 1).

With the optimized conditions in hand, a set of 3-arylated cyclohexanes (**14a–t**) was obtained by using diverse aryl-

(hetero) iodides (Scheme 2). Initially, we found that iodobenzenes bearing strong electron-withdrawing groups such as *p*-NO₂ and 3,5-diCF₃ led to derivatives **14b–c** in good yields (78–89%). On the other hand, moderate and weak electron-withdrawing groups such as 4-CO₂Et, 4-CO₂Me, 4-Br, 4-Cl, and 3-Cl showed consistent results in the γ -C(sp³)-H bond activation (**14d–h**) with yields of up to 93%. Similarly, the use of electron-donating groups in the iodoarene such as 4-OCF₃, 4-OMe, 3-OMe, 4-CH₃, and 4-(CH₃)₃C– demonstrated good behavior in the Pd-mediated reaction furnished the aryalted products **14i–m** in good yields (70–89%). The easy introduction of other polyaromatic (2-iodonaphthalene) and heteroaromatic iodides (1-tosyl-5-iodoindole, 5-bromo-2-iodopyridine, 3-iodothiophene) in the cyclohexane ring was exemplified by the synthesis of the 3-arylated(hetero) products **14n–q** (73–95% yield) (Scheme 2).

Interestingly, the use of the *tert*-butyl isocyanide **10** in Ugi adducts proved to be a crucial factor to achieve good results in the activation, since when bulkier isocyanides were tested in the adducts such as 1,1,3,3-tetramethylbutyl, adamantyl, and cyclohexyl isocyanide the performance was reduced considerably (**14r–t**, 29–44% yield).

We evaluated the compatibility of diverse Ugi adducts derived from isocyanides bearing aliphatic and aromatic motifs such as benzyl **14u**, α -methylbenzyl **14v**, butyl **14w**, and 2,6-dimethylphenyl isocyanide **14x** as well as *ortho*-substituted iodoarenes such as 1-iodo-2-nitrobenzene and 2-iodophenol in the process (**14y**, **14z**). However, a complete suppression of the reaction was observed in all cases, probably attributed to steric factors (Scheme 2).

Table 1. Optimization of the γ -C(sp³)-H Bond Activation in Ugi Adduct 12a^a

entry	Pd (mol %)	Ag ₂ CO ₃ (equiv)	Ar-I (equiv)	solvent	Δ	time (h)	yield 14a ^b (%)
1 ^c	20	2	4		OB	24	0
2	20	1.5	2	<i>t</i> -AmOH	OB	48	0
3	20	1	1.5	<i>t</i> -AmOH	OB	18	13
4	20	1	1.5	<i>t</i> -BuOH	OB	18	60
5	10	1	1.5	<i>t</i> -BuOH	OB	18	65
6	10	1.5	1.5	<i>t</i> -BuOH	OB	18	83
7	10	3	1.5	<i>t</i> -BuOH	OB	18	84
8	10	1.5	2	<i>t</i> -BuOH	OB	18	85
9	10	1.5	3	<i>t</i> -BuOH	OB	18	67
10	7	1.5	1.5	<i>t</i> -BuOH	OB	18	81
11	5	1.5	1.5	<i>t</i> -BuOH	OB	18	83
12 ^d	5	1.5	1.5	<i>t</i> -BuOH	OB	18	8
13	5	1.5	1.5	HFIP	OB	18	0
14	10	1.5	1.5	toluene	OB	18	13
15	5	1.5	1.5	<i>t</i> -BuOH	MW	2	76
16	5	1.5	1.5	<i>t</i> -BuOH	MW	3	85
17	5	1.5	1.5	<i>t</i> -BuOH	MW	4	85

^aReaction conditions: A solution of Ugi adduct 12a (0.1 mmol), iodobenzene 13, Pd(OAc)₂, and Ag₂CO₃ in solvent (0.2 M) was heated in an oil bath (OB) or under microwave irradiation during the indicated time (h) and temperature (°C). ^bIsolated yield. ^cAgOAc (2 equiv) was used. ^dAgCO₂CF₃ (1.5 equiv). OB = oil bath, MW = microwave, TFE = 2,2,2-trifluoroethanol, HFIP = 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol.

We examined the effects of introduction of other bidentate directing groups by simply changing the carboxylic acid pool in the multicomponent reaction and then studying the subsequent γ -C(sp³)-H bond activation (Scheme 3). In the case of the Ugi adducts derived from 2-quinolinecarboxylic acid, the arylated product 16a showed the best conversion (93%) with respect to the use of 1-isoquinoline- (16b, 60%),¹⁹ 2-pyrazine- (24%, 16c), and 3-methyl-2-pyridinecarboxylic acid (16d, 72%) as the multicomponent partner.^{4,9c} Interestingly, the installation of the easily removable MIA-directing group²⁰ was accomplished satisfactorily under the standardized conditions, affording the corresponding arylated compound 16e in acceptable yield (49%) after reaction. To our surprise, the activation by using 5-methylisoxazole-3-carboxylic acid (MICA) as DG led to negative results in the activation process (16f, 0%) (Scheme 3).²¹

In order to demonstrate the importance of the bidentate system in the starting material, the monodentate Ugi adduct 15g was synthesized from benzoic acid and then subjected to the activation process under standard conditions. In this case, no evidence of the expected arylated product 16g was observed, indicating the need for the bidentate system in the adduct to achieve good results in the Pd-mediated activation (Scheme 3).

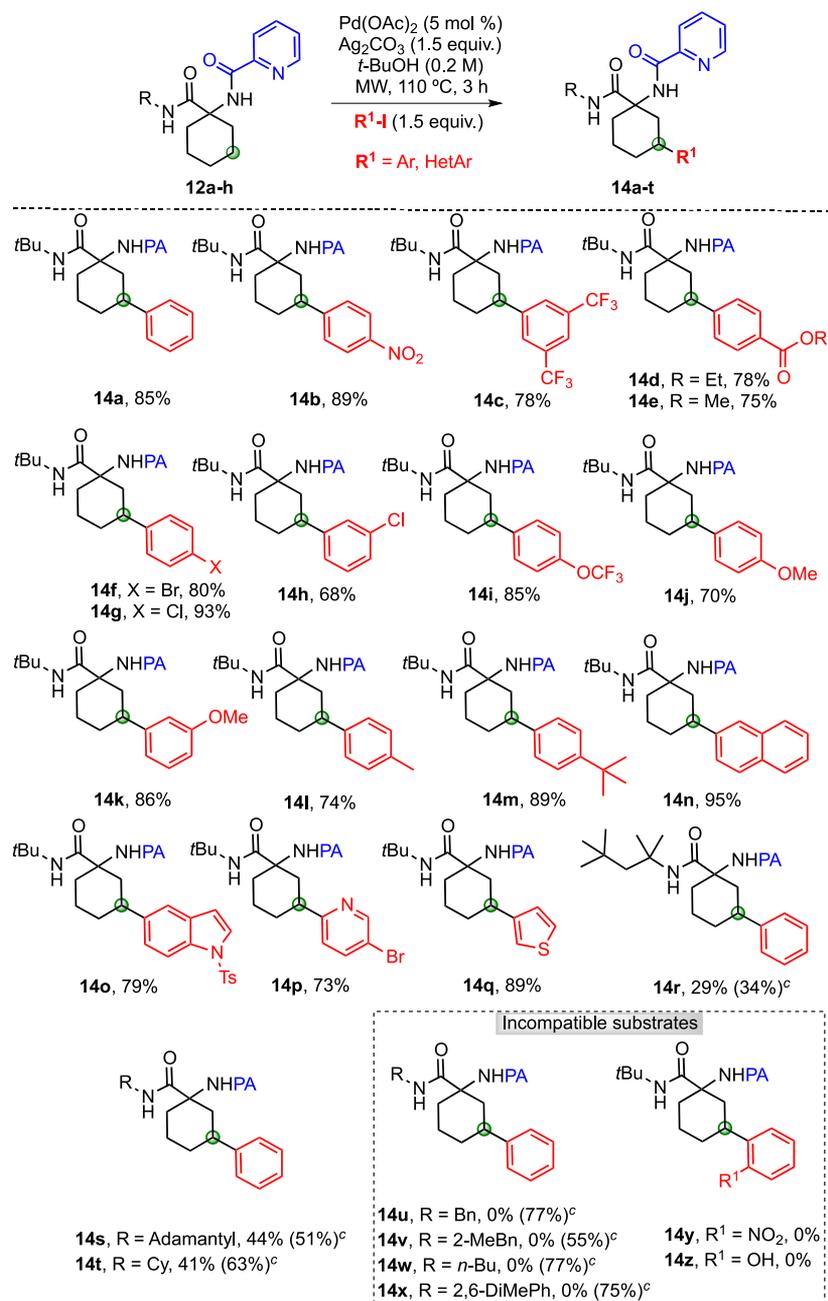
In summary, picolinamide continues to be an excellent directing group in the C-H bond activation process with evident advantages with respect to other groups, mainly due to remarkable properties such as (1) low cost, (2) high performance, (3) exceptional stability, and (4) robustness,

which will allow a long life to this DG in the field of C-H bond activation.

Synthesis of γ -Aryl-C ^{α} -alkyl α -Aminoamides from Alicyclic Ketones. The activation of terminal γ -C(sp³)-H by DG in linear aliphatic systems represents a challenge due to their inherent conformational flexibility. In this context, the use of bidentate directing groups in α -AA has served as a fundamental platform to achieve structural diversity,⁷ as recently demonstrated in peptides.⁸ The strategy of implementing local restrictions on backbone conformation in peptides such as the C ^{α} -functionalization (alkylation) in α -AA has been studied in this area to improve lipophilicity, oral bioavailability, and metabolic stability.²²

However, despite the recent progress in the Pd-mediated activation processes, the synthesis of derivatives of unnatural C ^{α} -alkylated α -amino acids such as the homophenylalanine amide continues to be a synthetic challenge. Encouraged by the results of the ammonia-Ugi 4-CR/C-H bond activation protocol in cyclohexanone, we devised the introduction of the PA-directing group in alicyclic ketones and the subsequent synthesis of diverse γ -aryl-C ^{α} -alkyl α -aminoamides 18-(a,aa,aaa)-(g,gg,ggg) via a terminal γ -C(sp³)-H bond activation, which serve as building blocks in diverse molecules with biological properties such as enalapril and carfilzomib (Scheme 4).²³

Initially, Ugi adducts derived from 2-butanone 17a, 3-methyl-2-pentanone 17b, and 3-heptanone 17c were tested under standard conditions, affording the expected γ -aryl-(hetero)-C ^{α} -alkyl homophenylalanine amide derivatives 18-(a,aa,aaa)-(c,cc,ccc), featuring diverse substitution patterns

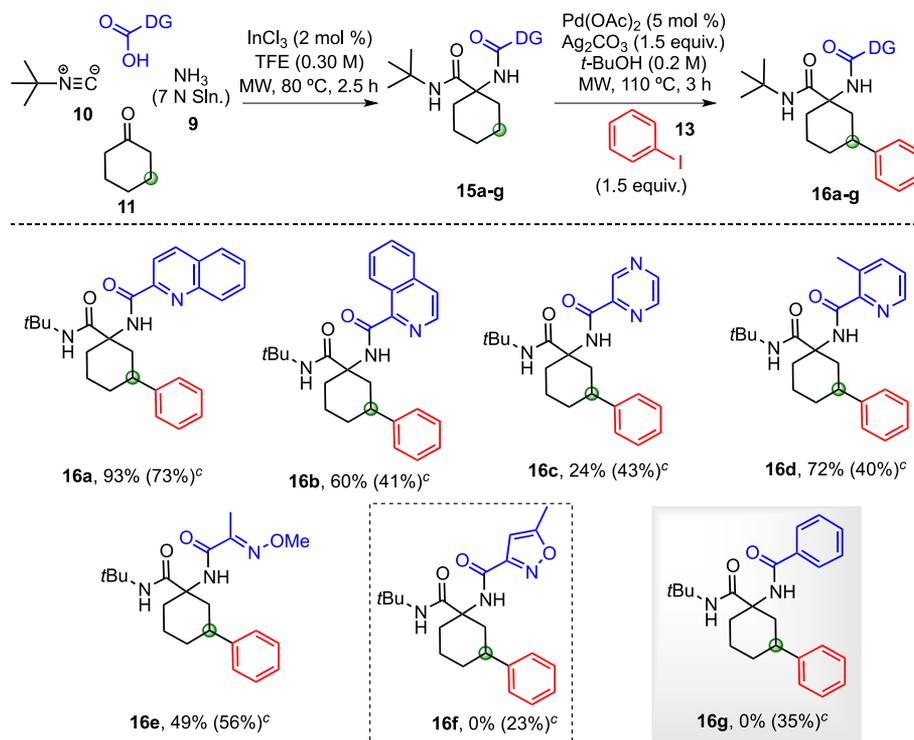
Scheme 2. Scope of the γ -C(sp³)-H Bond Activation in Ugi Adducts 12a–h Bearing PA as DG^{a,b}

^aReaction conditions: A solution of Ugi adduct 12a–h (0.1 mmol), iodoaryl (0.15 mmol), Pd(OAc)₂ (5 mol %), and Ag₂CO₃ (0.15 mmol) in *t*-BuOH (0.2 M) was heated under microwave irradiation at 110 °C during 3 h. ^bIsolated yield. ^cYields of the corresponding Ugi adducts are shown in parentheses. MW = microwave.

in good to excellent yields (50–98%) (Scheme 4). The diastereomeric mixture of the Ugi adduct 17b (dr 1.0:1.0) afforded the corresponding arylated compounds 18b (91%, dr 1.4:1.0), 18bb (53%, dr 1.7:1.0), and 18bbb (50%, dr 1.6:1.0), which were isolated as a diastereomeric mixture with the exception of 18bb, which was isolated as single diastereoisomer.

A notable high yield of the activation process from Ugi adduct 17c was consistently observed (up to 98% yield). This behavior can be attributed to the *gem*-dialkyl effect (“Thorpe–Ingold effect”) which promotes an angle compression in the palladacycle intermediate due to the increase of the steric impedance at the α -position.²⁴

The activation of the γ -methylene group in adducts bearing the strained cyclopropyl group 17d led to the exclusive isolation of the monoarylated compounds 18d, 18dd, and 18ddd in low to acceptable yields (31–68%). Interestingly, nonevidence of the diarylated compounds was observed, even though this process had already been reported by Charette and Roman in cyclopropanes by using picolinamide as directing group and palladium catalysis.^{9a} In the experiments to access to 18d and 18ddd, the recovery of the starting material was documented in both cases, indicating that the molecule acquires a unfavorable conformation for the C–H bond activation under the standard conditions. This observation reinforces the hypothesis that the increased in the steric

Scheme 3. Scope of the γ -C(sp³)-H Bond Activation in Ugi Adducts 15a–g Bearing Other Directing Groups^{a,b}

^aReaction conditions: A solution of Ugi adduct 15a–g (0.1 mmol), iodoaryl (0.15 mmol), Pd(OAc)₂ (5 mol %), and Ag₂CO₃ (0.15 mmol) in *t*-BuOH (0.2 M) was heated under microwave irradiation at 110 °C during 3 h. ^bIsolated yield. ^cYields of the corresponding Ugi adducts are shown in parentheses. MW = microwave, TFE = 2,2,2-trifluoroethanol.

impedance at the α position of the aminoamides possessing the cyclopropane ring has an opposite effect respect to the observed, for example, in linear aliphatic systems (18c, 18cc, 18ccc). Further experiments to understand this behavior are currently under investigation.

Ugi adducts bearing two activated positions synthesized from 3-pentanone 17e, 3-methyl-2-butanone 17f, and cyclo-butyl methyl ketone 17g afforded a separable mixture of the mono- and diarylated compounds 18(e,ee,eee)–(g,gg,ggg) in moderate to good yields (Scheme 4). In the case of the activation process from the Ugi adduct 17f, the monoarylated compounds 18f (11%, dr 1.6:1.0), 18ff (26%, dr 1.4:1.0), and 18fff (18%, dr 1.6:1.0) were isolated as a diastereomeric mixture in lower yield respect to the diarylated molecules 18f' (50%), 18ff' (53%), and 18fff' (22%).

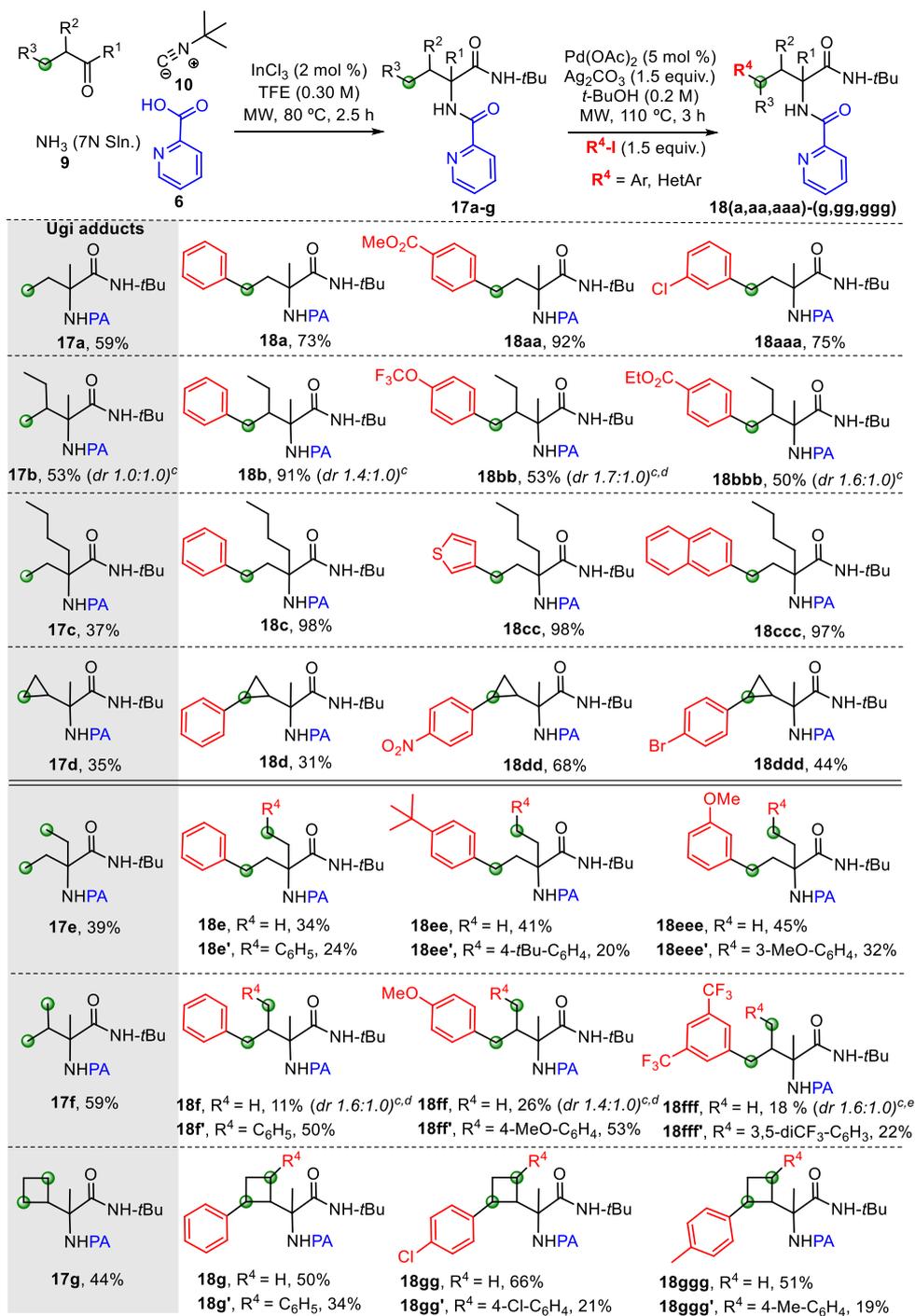
For the adduct 17g, a consistent increase in the overall yield of the activation was observed [up to 87%, 18gg (mono-arylated), 18ggg (diarylated)], probably attributed to a decrease in the ring strain respect to cyclopropyl group (Scheme 4).

It is important to note that this protocol will open the door for new avenues toward the synthesis of nonproteinogenic amino acids and allow their use as building blocks to access conformationally restricted peptides of interest in medicinal chemistry.²⁵

Synthesis of 3,3-Disubstituted 5-Aryl-*N*-Boc-piperidines. The development of new synthetic methods for functionalization of privileged heterocyclic scaffolds such as the piperidine core continues to be an important issue in organic synthesis.²⁶ This motif is widely found in diverse natural products such as (+)-kuraramine 19²⁷ as well as in non-natural molecules 20–22 (Scheme 5). Specifically, the

arylpiperidines have played a relevant role in drug discovery due to the recently reported biological properties for this type of heterocycle, for example, as chemical probes for the PCAF/GCNS bromodomain (20),²⁸ poly(ADP-ribose)-polymerase (PARP) inhibitor (21),²⁹ and GlyT₁ inhibitor (22)³⁰ (Scheme 5, A). Due to the relevance of this arylated scaffold, a growing interest for developing new synthetic methods to access these types of molecule by using the C(sp³)-H bond activation process has gained strength during recent years.³¹ In this context, Maes and co-workers reported a process for accessing functionalized piperidines 25 via the 5-arylation of 1-Boc-3-picolinamide-piperidine 24 by means of a Pd(II)-mediated C–H bond activation (Scheme 5, B).^{9c}

Inspired by this success, we envisioned the use of the commercially available *N*-Boc-3-piperidone 26 as a building block in the ammonia–Ugi 4-CR/C–H bond activation protocol. To our delight, the synthesis of the corresponding Ugi adduct 27 under solution-based conditions (79% yield) and the subsequent palladium-mediated C–H bond activation was fruitful, affording in a stereoselective (*cis*) manner the 3,3-disubstituted 5-aryl-*N*-Boc-piperidine 28a after a short screening of conditions based on Maes's report (Table 2).^{9c} Initially, the use of 6 equiv of iodobenzene 13 under neat conditions afforded the expected product in 98% yield after 3 h of microwave heating at 110 °C, demonstrating the beneficial effects of the use of 2,6-dimethylbenzoic acid as additive and the microwave irradiation in the progress of the reaction (entry 1). Use of other solvents such as 1-butanol and 1-pentanol using 3.0 equiv of iodoarene was detrimental (entries 2 and 3). Interestingly, the use of toluene and *p*-xylene under the same conditions afforded good yields of the 5-aryl-*N*-Boc-piperidine 28a (69–89%, entries 4 and 5). To our delight, the decrease of

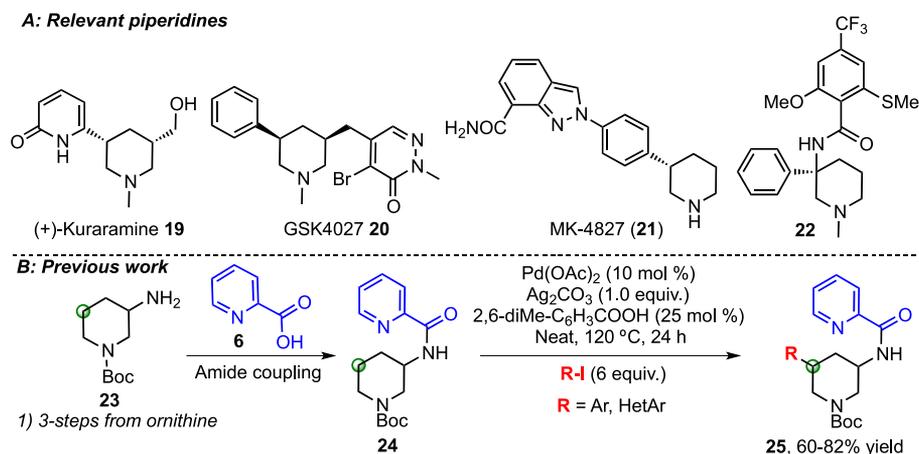
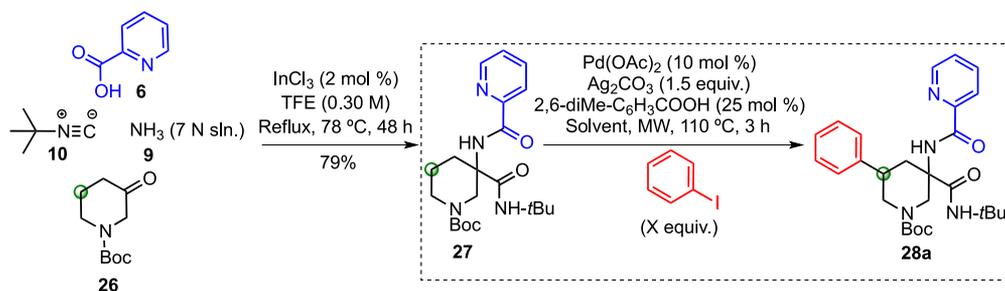
Scheme 4. Scope of the γ -C(sp³)-H Bond Activation in Ugi Adducts 17a–g Bearing PA as DG^{a,b}

^aReaction conditions: A solution of Ugi adduct 17a–g (0.1 mmol), iodoaryl (0.15 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5 mol %), and Ag_2CO_3 (0.15 mmol) in *t*-BuOH (0.2 M) was heated under microwave irradiation at 110 °C during 3 h. ^bIsolated yield. ^cThe diastereomeric ratio was determined by ¹H NMR integration of the *t*-BuNH (broad singlet), CH_3CH_2 - (triplet), CH_3CH (doublet) or $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ - (singlet) signals in the crude reaction mixture. ^dIsolated as single diastereoisomer after preparative thin-layer chromatography. ^eIsolated as an enriched mixture of the major diastereoisomer (dr 3.9:1.0) after preparative thin-layer chromatography. MW = microwave, TFE = 2,2,2-trifluoroethanol.

iodoarene to 1.5 equiv in toluene allowed the synthesis of the new 5-aryl-3,3-disubstituted piperidine 28a derivative in 93% yield (entry 6, Table 2).

With the optimal reaction conditions established, we evaluated the scope of activation in the piperidine scaffold (Scheme 6).

As shown in Scheme 6, the process allows the introduction of a variety of iodobenzenes bearing electron-withdrawing and donating groups with yields up to 97% (28b–m). Similarly, when polyaromatic (2-iodonaphthalene) and heteroaromatic iodides (1-tosyl-5-iodoindole, 5-bromo-2-iodopyridine, 3-iodothiophene) were tested in the activation, a set of 5-aryl(hetero) products (28n–q) were efficiently synthesized

Scheme 5. (A) Relevant Molecules Bearing the Piperidine Nucleus. (B) γ -C(sp³)-H Bond Activation in PiperidinesTable 2. Optimization of the γ -C(sp³)-H Bond Activation in the Piperidine Scaffold 27^a

entry	C ₆ H ₅ -I (equiv)	solvent	yield of 28a ^b (%)
1	6		98
2	3	1-butanol	25
3	3	1-pentanol	13
4	3	toluene	89
5	3	<i>p</i> -xylene	69
6	1.5	toluene	93

^aReaction conditions: A solution of Ugi adduct 27 (0.1 mmol), iodobenzene 13 (equiv), Pd(OAc)₂ (10 mol %), Ag₂CO₃ (0.15 mmol), 2,6-diMe-C₆H₃COOH (25 mol %) in solvent (0.6 M) was heated under microwave irradiation during 3 h at 110 °C. ^bIsolated yield. MW = Microwave, TFE = 2,2,2-trifluoroethanol, 2,6-diMe-C₆H₃COOH = 2,6-dimethylbenzoic acid.

with yields up to 87%. It is worth noting that the implementation of microwave irradiation allowed a dramatic reduction in the reaction time (3 h) with respect to the previously reported heating conditions (24 h) (Scheme 6).^{9c}

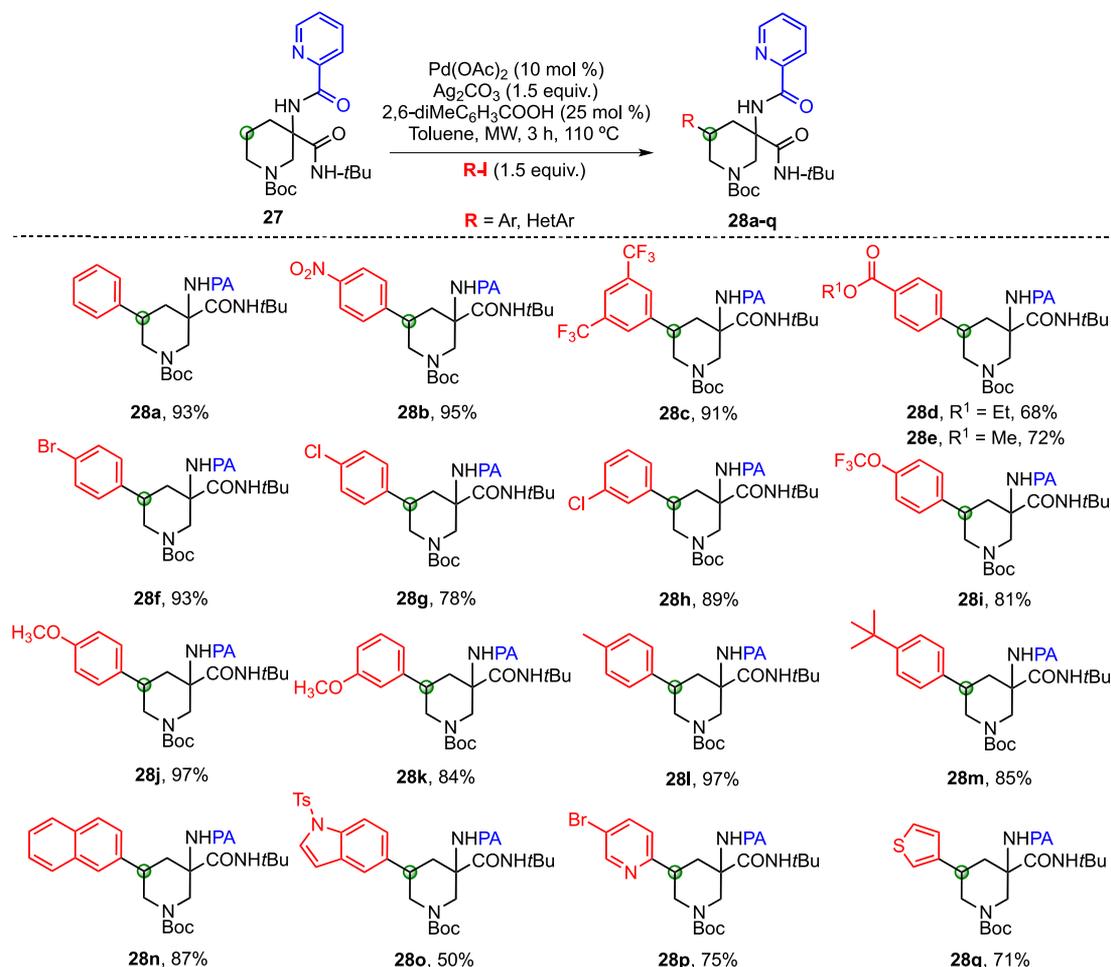
Similar to the cyclohexanone series (Scheme 3), we evaluated the influence of a variety of bidentate directing groups in the γ -C(sp³)-H activation process on the piperidine ring (Scheme 7). In these experiments, the Ugi adduct synthesized from 2-quinolinecarboxylic acid 29a afforded the arylated product 30a in low conversion (37%) with respect to the use of 1-isoquinoline- (85%, 30b) and 2-piperazinecarboxylic acid (79%, 30c), showing an opposite behavior in comparison to the activation in the cyclohexanone set (16a-f, Scheme 3). The implementation of 2-methylpicolinic acid and MIA as DG in the process led to low yields of the arylated compounds 30d (25%) and 30e (22%). Unfortunately, when we evaluated the Ugi adduct 29f bearing the MICA-directing group, the expected arylated compound 30f was not observed under standardized conditions, evidencing a similar behavior with respect to substrate 15f (Scheme 3).^{4,9c,19-21}

In this series, the influence of 25 mol % of 2,6-dimethylbenzoic acid as additive was a crucial factor in the

Pd-mediated activation process. This effect was previously reported by Chen and co-workers, which demonstrated that the presence of bulky electron-donating groups at *ortho* position of benzoic acids can reduce significantly the energy barrier in the plausible mechanism that includes a concerted palladation-deprotonation C-H step, which is believed to proceed via a three-center agostic interaction.³²

In general, these results demonstrate the versatility of the methodology with respect to the fast introduction of diverse DG anchored to carboxylic acids on ketones and their use in the C-H bond activation process (Scheme 7).

To our delight, the gram-scale synthesis of the arylated compound 14a was carried out without significant loss in efficiency under the same reaction conditions (1.0052 g, 2.64 mmol, 80% yield) (Scheme 8, A). Experiments to remove the directing group PA in the representative arylated compounds 14a, 28a, and 18a were carried out by using activated zinc dust in acidic media at room temperature for 1.5 h, affording the corresponding primary amines which were isolated as the *N*-Boc derivatives 31, 32, and 33 in moderate to good yields (38-70%) (Scheme 8, B, C).^{7f,9c}

Scheme 6. Scope of the γ -C(sp³)-H Bond Activation in the Piperidine Scaffold 27^{a,b}

^aReaction conditions: A solution of Ugi adduct **27** (0.1 mmol), iodoaryl (0.15 mmol), Pd(OAc)₂ (10 mol %), Ag₂CO₃ (0.15 mmol), and 2,6-diMe-C₆H₃COOH (25 mol %) in toluene (0.6 M) was heated under microwave irradiation at 110 °C during 3 h. ^bIsolated yield. MW = microwave, 2,6-diMe-C₆H₃COOH = 2,6-dimethylbenzoic acid.

In order to demonstrate the possibility of further functionalizing the *t*-BuNH group in the activated motifs, we subjected the arylated substrate **14a** to an initial *N*-dealkylation of the *tert*-butyl group by using boron trifluoride acetic acid complex (BF₃·2CH₃COOH),³³ affording the primary amide **34** in 67% yield after 48 h at room temperature. Thereafter, the hydrolysis of the amide employing *tert*-butyl nitrite (TBN)³⁴ in acetic acid allowed the synthesis of the corresponding carboxylic acid **35** in 70% yield (Scheme 9).

The structure of the Ugi adduct **12a** and the arylated derivatives **14b** and **28a** was unequivocally determined based on single-crystal X-ray diffraction data (for details, see the Supporting Information).³⁵

A plausible mechanism for the γ -C(sp³)-H bond activation from Ugi adduct **12a** is outlined in Scheme 10.

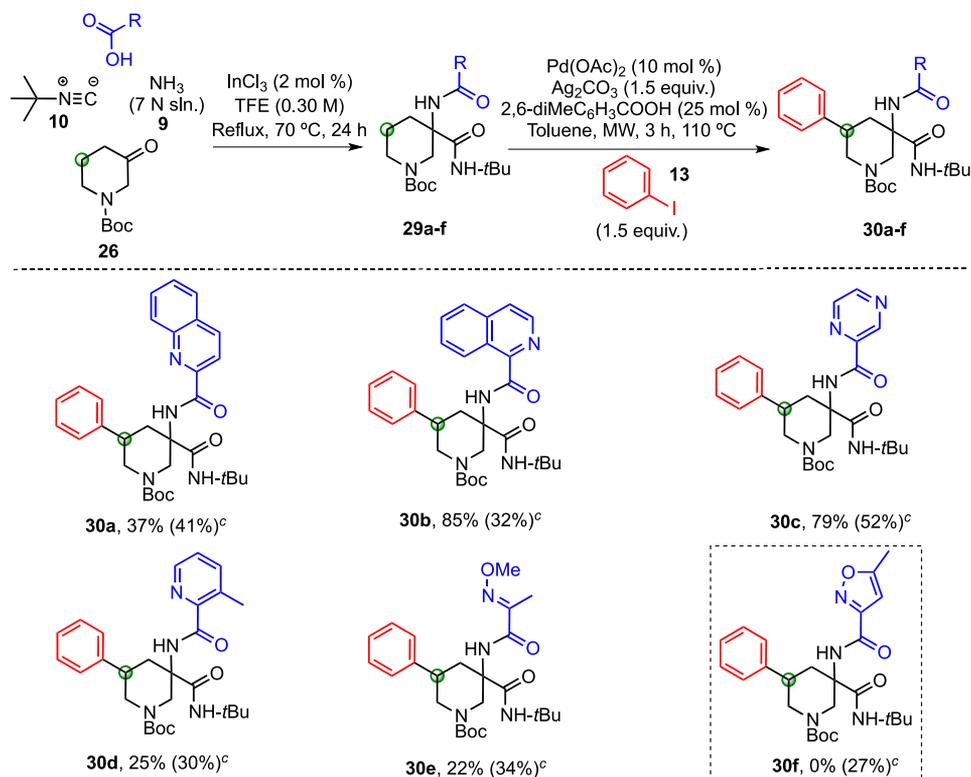
Initially, Pd(OAc)₂ catalyst is coordinated to the bidentate group PA to afford the Pd(II) species **A**. Subsequently, a cyclometalation event allows the formation of the intermediate **B**, which undergoes an oxidative addition of the iodoarene **13** to afford the palladium(IV) complex **C**.³⁶ After a reductive elimination process by using the silver salt as iodide scavenger, the arylated compound **14a** is obtained with concomitant regeneration of the active Pd(II) catalyst (Scheme 10).

CONCLUSIONS

In conclusion, we have developed a novel protocol to access diverse γ -arylated α -aminoamides **14a–t**, **16a–e**, **18-(a,aa,aaa)-(g,gg,ggg)**, **28a–q**, and **30a–e** in good to excellent yields (up to 98% yield in the activation) through a two-step synthetic route that includes (1) the fast introduction of the bidentate directing group picolinamide in cyclic and alicyclic ketones by using an ammonia–Ugi 4-CR reaction and (2) the subsequent Pd-mediated γ -C(sp³)-H bond activation. The practical installation of another DG anchored to carboxylic acids in cyclic ketones was documented, demonstrating the generality and flexibility of the method. Interestingly, this strategy represents the first example of a γ -C(sp³)-H bond activation process using as the platform an isocyanide-based multicomponent reaction (IMCR) and PA as the directing group.

EXPERIMENTAL SECTION

General Information. All reagents and solvents were obtained from Sigma-Aldrich and were used without further purification. The reaction progress was monitored by TLC using precoated silica gel 60 (ALUGRAM SIL G/UV); the spots were visualized under UV light (254 nm) or with phosphomolibdic acid and vanillin. Flash column chromatography (FCC) was performed using Macherey-Nagel silica

Scheme 7. Evaluation of Diverse Directing Groups (DG) in the Piperidine Scaffolds 29a–f^{a,b}

^aReaction conditions: A solution of Ugi adduct 29a–f (0.1 mmol), iodobenzene 13 (0.15 mmol), Pd(OAc)₂ (10 mol %), Ag₂CO₃ (0.15 mmol), 2,6-diMe-C₆H₃COOH (25 mol %) in toluene (0.6 M) was heated under microwave irradiation at 110 °C during 3 h. ^bIsolated yield. ^cYields of the corresponding Ugi adducts are shown in parentheses. MW = microwave, TFE = 2,2,2-trifluoroethanol, 2,6-diMe-C₆H₃COOH = 2,6-dimethylbenzoic acid.

gel 60 (230–400 mesh). NMR spectra were collected on JEOL Eclipse (300 MHz) and Bruker Avance III (400 MHz) spectrometers, using tetramethylsilane (TMS) as internal standard. The ¹H NMR chemical shifts and coupling constants were determined assuming first-order behavior. Multiplicity is indicated by one or more of the following: s (singlet), br s (broad singlet), d (doublet), t (triplet), q (quartet), m (multiplet). Microwave-assisted reactions were performed using a CEM Discover Synthesis™ unit (CEM Corp., Matthews, NC) with monomodal open-vessel system (External surface sensor). Melting points (mp) were determined on a Fisher-Johns instrument and are uncorrected. High-resolution mass spectra were recorded on a JEOL SX-102A (DART+), JEOL GCmate (EI+, 70 Ev, Internal reference: PFK), and Agilent G1969A ESI-TOF instruments. IR spectra were measured on a Bruker Tensor 27 FT-IR spectrometer with ATR using KBr pellets and dissolution methods. Chiral HPLC spectra were recorded at Waters 1525 Liquid Chromatograph with a UV–vis diode array detector (Waters 2996). X-ray crystallographic data were collected on a Bruker Smart APEX II CCD diffractometer with graphite-monochromatic Mo K α irradiation.

General Procedure A: Synthesis of the Ugi Adducts 12a–h, 15a–f, and 17a–g. A solution of cyclohexanone (1.0 equiv), ammonia solution (7 N, methanol, 6.8 equiv), 2-picolinic acid (1.0 equiv), *tert*-butyl isocyanide (1.0 equiv), and indium(III) chloride (5 mol %) in TFE (0.3 M) was heated in a sealed vial to 80 °C under microwave irradiation (100 W) for 3 h. The reaction mixture was cooled to room temperature and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography.

N-(1-(*tert*-Butylcarbamoyl)cyclohexyl)picolinamide (12a). Using the general procedure, this compound was obtained as a white solid in 55% yield (1.08 mmol scale) after purification by flash column chromatography (15% EtOAc–hexane). *R*_f: 0.5 (30% EtOAc–hexane). Mp: dec >160 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.57 (ddd, *J* = 4.8, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.23 (br s, 1H), 8.19 (dt,

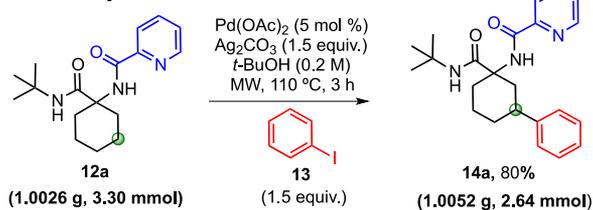
J = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.87 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.46 (ddd, *J* = 7.6, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.13 (br s, 1H), 2.36–2.23 (m, 2H), 1.95 (td, *J* = 6.2, 2 Hz, 2H), 1.74–1.55 (m, 4H), 1.51–1.38 (m, 2H), 1.32 (s, 9H). ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 173.5, 164.4, 149.9, 148.2, 137.7, 126.6, 122.1, 61.0, 50.9, 32.3(2), 28.8(3), 25.4, 21.8(2). IR ν (cm⁻¹): 3352, 3327, 3059, 2926, 2853, 1661, 1515, 1450, 1282, 1223, 603. HRMS (ESI-TOF): calcd for C₁₇H₂₆N₃O₂ [M + H]⁺ 304.2025, found 304.2008.

N-(1-(2,4,4-Trimethylpentan-2-yl)carbamoyl)cyclohexyl)picolinamide (12b). Using the general procedure, this compound was obtained as a white solid in 34% yield (1.08 mmol scale) after purification by flash column chromatography (15% EtOAc–hexane). *R*_f: 0.4 (20% EtOAc–hexane). Mp: 102–103 °C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.56 (ddd, *J* = 4.7, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.22 (br s, 1H), 8.17 (dt, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.86 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.45 (ddd, *J* = 7.5, 4.8, 1.3 Hz, 1H), 7.15 (br s, 1H), 2.30 (d, *J* = 13.3 Hz, 2H), 1.93 (td, *J* = 13.4, 3.9 Hz, 2H), 1.71–1.56 (m, 5H), 1.48–1.40 (m, 2H), 1.38 (s, 6H), 1.31 (ddt, *J* = 15.9, 12.0, 3.6 Hz, 1H), 0.91 (s, 9H). ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 172.9, 164.4, 149.9, 148.2, 137.7, 126.5, 122.0, 61.1, 54.9, 52.2, 32.2(2), 31.7, 31.5(3), 29.1(2), 25.4, 21.7(2). IR ν (cm⁻¹): 3442, 3347, 3088, 3059, 2946, 2859, 1671, 1524, 1502, 1227, 998, 822, 757, 651, 507. HRMS (ESI-TOF): calcd for C₂₁H₃₄N₃O₂ [M + H]⁺ 360.2651, found 360.2642.

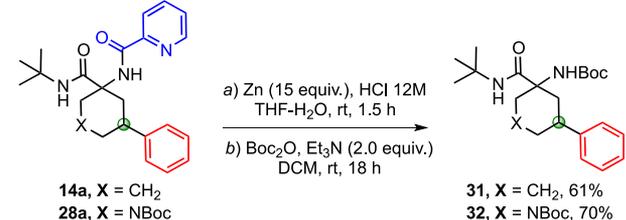
N-(1-(Adamantan-1-yl)carbamoyl)cyclohexyl)picolinamide (12c). Using the general procedure, this compound was obtained as a white solid in 51% yield (1.08 mmol scale) after purification by flash column chromatography (15% EtOAc–hexane). *R*_f: 0.4 (20% EtOAc–hexane). Mp: 125–126 °C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.56 (dt, *J* = 4.7, 1.3 Hz, 1H), 8.22 (br s, 1H), 8.18 (dt, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.86 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.46 (ddd, *J* = 7.6, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 6.95 (br s, 1H), 2.31–2.24 (m, 2H), 2.06–2.01 (m, 3H), 2.00–1.90 (m, 8H), 1.70–1.56 (m, 9H), 1.43 (tdd, *J* = 12.7, 10.5, 3.5

Scheme 8. (A) Gram-Scale Synthesis of 14a, (B, C) Removal of the Directing Group (PA) in Representative Arylated Compounds 14a, 28a, and 18a^{a,b}

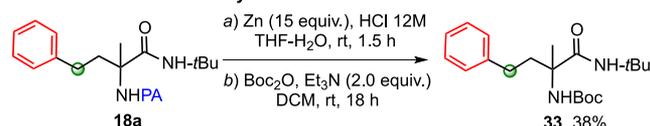
A: Gram scale synthesis



B: Removal of PA in cyclic systems



C: Removal of PA in linear systems

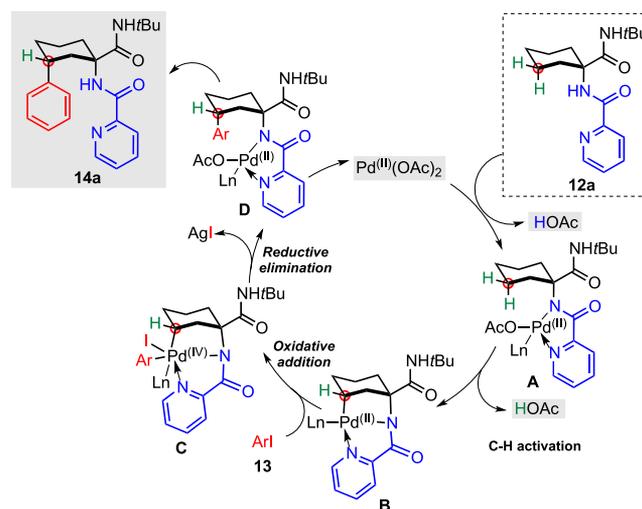


^aReaction conditions for the removal of PA: (a) **14a**, **28a**, or **18a** (0.1 mmol), zinc dust (1.5 mmol), HCl (12 M), THF–H₂O 1:1 (v/v) (0.05 M), rt, 1.5 h, then (b) Boc₂O, Et₃N, DCM, rt, 18 h. ^bIsolated yield.

H₂, 2H), 1.30 (qt, *J* = 12.1, 3.7 Hz, 1H). ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 173.2, 164.3, 149.9, 148.2, 137.7, 126.5, 122.1, 60.9, 51.6, 41.6(3), 36.6(3), 32.4(2), 29.6(3), 25.4, 21.8(2). IR ν (cm⁻¹): 3355, 3279, 2209, 2850, 1664, 1540, 1524, 1452, 1296, 1098, 996, 817, 749, 649. HRMS (ESI-TOF): calcd for C₂₃H₃₂N₃O₂ [M + H]⁺ 382.2494, found 382.2490.

N-(1-(Cyclohexylcarbamoyl)cyclohexyl)picolinamide (**12d**). Using the general procedure, this compound was obtained as a white solid in 63% yield (1.08 mmol scale) after purification by flash column chromatography (15% EtOAc–hexane). *R*_f: 0.4 (20% EtOAc–hexane). Mp: 154–155 °C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.57 (dt, *J* = 4.8, 1.4 Hz, 1H), 8.24 (br s, 1H), 8.17 (dt, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.86 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.46 (ddd, *J* = 7.6, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.11 (br d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.74 (tdt, *J* = 10.2, 7.9, 3.9 Hz, 1H), 2.30 (dt, *J* = 13.7, 3.6 Hz, 2H), 1.97 (td, *J* = 13.2, 3.9 Hz, 2H), 1.90–1.81 (m, 2H), 1.72–1.50 (m, 6H), 1.50–1.39 (m, 2H), 1.39–1.27 (m, 3H), 1.22–1.09 (m, 3H). ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 173.3, 164.4, 149.8, 148.2, 137.7, 126.6, 122.1, 60.6, 48.2, 32.9(2), 32.3(2), 25.8, 25.4, 24.8(2), 21.7(2). IR ν (cm⁻¹): 3395, 3273, 2912, 1684, 1644, 1504, 1319, 1282, 750, 690, 550.

Scheme 10. Proposed Catalytic Cycle

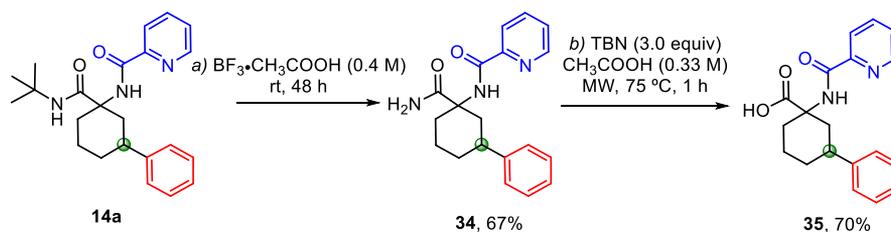


HRMS (ESI-TOF): calcd for C₁₉H₂₈N₃O₂ [M + H]⁺ 330.2181, found 330.2169.

N-(1-(Benzylcarbamoyl)cyclohexyl)picolinamide (**12e**). Using the general procedure, this compound was obtained as a white solid in 77% yield (1.08 mmol scale) after purification by flash column chromatography (15% EtOAc–hexane). *R*_f: 0.5 (20% EtOAc–hexane). Mp: 135–136 °C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.56 (dt, *J* = 4.8, 1.3 Hz, 1H), 8.31 (br s, 1H), 8.16 (dt, *J* = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.85 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.47 (br d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.45 (ddd, *J* = 7.6, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.30–7.18 (m, 5H), 4.46 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.37 (dt, *J* = 13.6, 3.5 Hz, 2H), 2.02 (td, *J* = 13.3, 3.9 Hz, 2H), 1.70 (dt, *J* = 13.7, 3.8 Hz, 2H), 1.64 (dt, *J* = 12.6, 3.8 Hz, 1H), 1.47 (qt, *J* = 12.9, 3.4 Hz, 2H), 1.39–1.28 (m, 1H). ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 174.4, 164.6, 149.7, 148.3, 138.8, 137.7, 128.6(2), 127.5(2), 127.2, 126.7, 122.2, 60.6, 43.6, 32.3(2), 25.3, 21.6(2). IR ν (cm⁻¹): 3348, 3063, 3031, 2939, 2919, 1662, 1512, 1437, 1286, 1174, 992, 750, 697, 614. HRMS (ESI-TOF): calcd for C₂₀H₂₄N₃O₂ [M + H]⁺ 338.1868, found 338.1852.

N-(1-(1-Phenylethyl)carbamoyl)cyclohexyl)picolinamide (**12f**). Using the general procedure, this compound was obtained as a white solid in 55% yield (1.08 mmol scale) after purification by flash column chromatography (15% EtOAc–hexane). *R*_f: 0.5 (20% EtOAc–hexane). Mp: 129–130 °C. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.56 (ddd, *J* = 4.8, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.26 (br s, 1H), 8.19 (dt, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.87 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.66 (br d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (ddd, *J* = 7.6, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.26 (s, 4H), 7.20–7.15 (m, 1H), 5.07 (p, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.40–2.27 (m, 2H), 1.97 (dddd, *J* = 36.4, 13.9, 12.5, 3.9 Hz, 2H), 1.74–1.56 (m, 3H), 1.51–1.39 (m, 5H), 1.36–1.22 (m, 1H). ¹³C{¹H} NMR (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 173.4, 164.7, 149.7, 148.3, 144.0, 137.7, 128.6(2), 127.0, 126.6, 126.1(2), 122.1, 60.6, 49.0, 32.4, 32.2, 25.4, 22.5, 21.7(2). IR ν (cm⁻¹): 3295, 2922, 2855, 1662, 1638, 1513, 1454,

Scheme 9. Synthesis of the Carboxylic Acid 35 via an *N*-Dealkylation/Hydrolysis Process of the *t*-BuNH Group^{a,b}



^aReaction conditions: (a) BF₃·2CH₃COOH (0.4 M), rt, 48 h, 67%; (b) *tert*-butyl nitrite (TBN) (3.0 equiv), CH₃COOH (0.33 M), MW, 75 °C, 1 h, 70%. ^bIsolated yield.