



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

“Funcionalización C-H en aductos de Ugi catalizada por paladio(II) empleando picolinamida como grupo director”

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE

DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA

M. en C. Sebastián Martínez Flores

Dr. Luis Ángel Polindara García

Instituto de Química, UNAM

Ciudad de México, agosto 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS QUÍMICAS

“Funcionalización C-H en aductos de Ugi catalizada por paladio(II) empleando
picolinamida como grupo director”

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE DOCTOR EN CIENCIAS

PRESENTA

M. en C. Sebastián Martínez Flores

Dr. Luis Ángel Polindara García

Instituto de Química, UNAM



Ciudad de México, agosto 2022

AGRADECIMIENTOS

- Al CONACyT (No de CVU: 585699) por la beca otorgada para la realización de los estudios de doctorado.
- Al Dr. Luis Ángel Polindara García, así como a los miembros del comité tutorial: Dr. Marcos Hernández Rodríguez y el Dr. Rafael Castillo Bocanegra por el seguimiento y consejos sobre la realización del proyecto.
- A los miembros del H. jurado: Dr. José Alfredo Vásquez, Dra. Susana Porcel, Dr. José Gustavo Ávila Zárraga, Dr. Marcos Hernández Rodríguez y al Dr. Fernando Sartillo Piscil.
- Al Instituto de Química y a los técnicos que forman parte de esta institución: Elizabeth Huerta, Ma. De los Ángeles Peña, Beatriz Quiroz, Rocío Patiño Maya (Q.E.P.D), Simón Hernández Ortega, Virginia Gómez Vidales, Mayra León Santiago y Adriana Romo Pérez.

El presente trabajo doctoral fue realizado en el laboratorio 2-3 del Instituto de Química, UNAM, bajo la supervisión y dirección del Dr. Luis Ángel Polindara García, con el apoyo de la beca doctoral de CONACyT (No de CVU: 585699) y del proyecto PAPIIT IN205721. Los resultados de este trabajo se presentaron en los simposios anuales organizados por el Instituto de Química (2019 y 2021).

Como resultado de esta investigación, se publicó el siguiente artículo:

Martínez-Flores, S.; Mujica-Martínez, C.; Polindara-García, L.A. *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, e202101517. DOI: 10.1002/ejoc.202101517

ÍNDICE

Abreviaturas	9
Resumen	10
Abstract	11
1. Introducción	12
1. PARTE 1:	13
Funcionalización C(<i>sp</i> ²)-H de aductos de Ugi.....	13
2.1 Antecedentes	14
2.1.1 Funcionalización C-H	14
2.1.2 Inspiración en la madre naturaleza.....	14
2.1.3 Selectividad de funcionalizaciones de enlaces C-H.....	15
2.1.4 Mecanismos de activación C-H y su influencia sobre la selectividad	16
2.1.5 Versatilidad de los catalizadores de Pd.....	19
2.1.6 Funcionalización C(<i>sp</i> ²)-H catalizada por Pd(II) empleando grupos directores.....	20
2.1.7 Grupos directores bidentados	23
2.1.7 Síntesis de biarilos mediante funcionalización C-H catalizada por Pd(II) empleando grupos directores	25
2.1.8 <i>orto</i> -Arilación C(<i>sp</i> ²)-H asistida por un grupo director (GD) y catálisis por Pd	26
2.1.9 Arilación mediante funcionalización C(<i>sp</i> ²)-H de aminoácidos y sus derivados.....	34
2.1.10 Reacciones multicomponente basadas en isonitrilos: La reacción de Ugi-4C.....	36
2.1.11 Aplicaciones selectas de la reacción de Ugi-4C.....	37
2.1.12 Post-transformaciones a partir de aductos de Ugi empleando catálisis de Pd ...	38

2.1.12 Funcionalización C-H en aductos de Ugi-4C.....	40
2.1.13 Síntesis de diarilmetanos mediante doble funcionalización C-H.....	42
2.1.14 <i>orto</i> -Yodación mediante funcionalización C(<i>sp</i> ²)-H.....	44
2.1.15 Síntesis del núcleo de indolina mediante una funcionalización C(<i>sp</i> ²)-H.....	46
2.2 Planteamiento del problema	48
2.3 Objetivos	49
2.3.1 Objetivo general.....	49
2.3.2 Objetivos particulares	49
2.4. Resultados y Discusión.....	50
2.4.1 <i>orto</i> -Diarilación de aductos de Ugi-amoniaco	50
2.4.2 Funcionalización C-H de aductos de Ugi-amoniaco derivados de naftaldehídos	60
2.4.4 Escalamiento de las condiciones de doble funcionalización C-H.....	69
4.5 Transformaciones posteriores en los productos de activación	70
2.4.6 <i>orto</i> -Yodación en aductos de Ugi mediante un proceso de funcionalización C(<i>sp</i> ²)-H	73
2.4.7 Síntesis de indolinas a partir de un aducto de Ugi empleando funcionalización C(<i>sp</i> ²)-H.....	78
2.5 Conclusiones	81
3. PARTE 2:	82
Acetoxilación γ -C(<i>sp</i> ³)-H de aductos de Ugi-amoniaco mediante catálisis por Pd(II).....	82
3.1 Antecedentes	83
3.1.1 Formación de enlaces C-O mediante funcionalización C-H catalizada por metales de transición.....	83

3.1.2 Acetoxilación mediante funcionalización C(sp ³)-H catalizada por Pd(OAc) ₂	86
3.1.3 Mecanismo de reacción para la acetoxilación C(sp ³)-H	89
3.2 Planteamiento del problema	91
3.3 Objetivos	92
3.3.1 Objetivo general	92
3.3.2 Objetivos particulares	92
3.4 Resultados y discusión	93
3.5 Conclusiones	104
4. Procedimiento experimental	105
4.1. Procedimientos experimentales y datos espectroscópicos de la parte 1.....	106
4.1.1 Procedimiento general A: Síntesis de aductos de Ugi 186-186ag, 192, 193, 199, 202, 204p-204t.....	106
4.1.2 Procedimiento general B: Síntesis de los compuestos arilados 187a-187s, 187z, 200a-200e, 203.	125
4.1.3 Procedimiento general C: Síntesis de bifenil-diarilmetanos 205a-205r, 205u, 20w.	142
4.1.4 Procedimiento general D: Síntesis de bifenil-diarilmetano 205a a escala de 1.0 g.	153
4.1.5 Procedimiento general F: Síntesis del compuesto 207 a través de un acoplamiento de Suzuki-Miyaura.....	153
4.1.6 Procedimiento general E: Remoción del grupo director picolinamida del compuesto 205a.....	154
4.1.7 Procedimiento general G: Yodación C-H	155
4.1.8 Procedimiento general H: síntesis de la indolina 212.....	156
4.2 Procedimientos experimentales y datos espectroscópicos de la parte 2	157

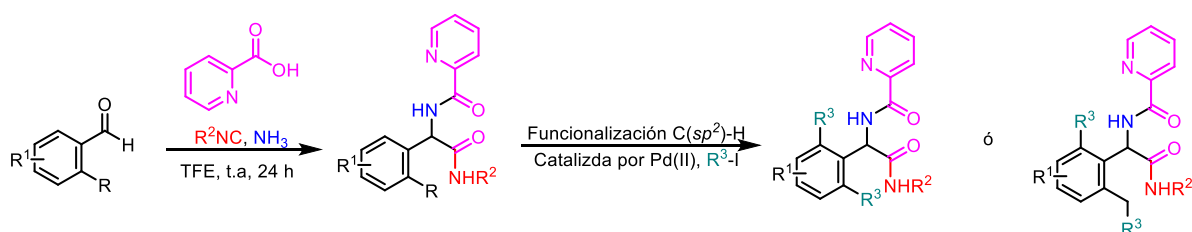
4.2.1 Procedimiento general I: Síntesis de aductos de Ugi-amoniaco 247a-247ab	157
4.2.2 Procedimiento general J: Acetoxilación de los aductos de Ugi-amoniaco 248a- 248p, 248x, 248y,	169
4.2.3 Procedimiento general K: Acetoxilación C-H del aducto 247a a escala de 1.0 g.	178
4.2.4 Procedimiento general L: Alcohólisis de 248a	178
5. RAYOS X	179

Abreviaturas

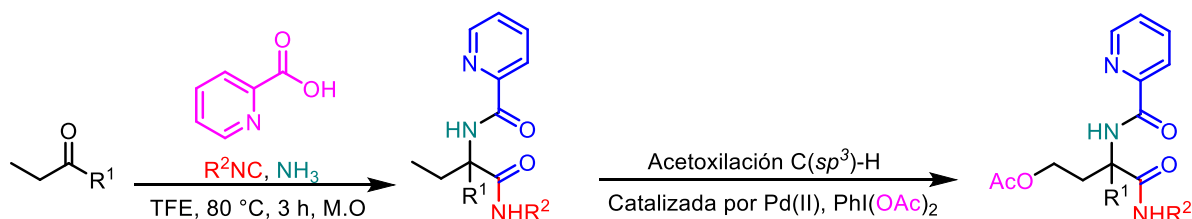
Abreviatura	Descripción
AcOEt	Acetato de etilo
AcO	Acetoxilo
CCF	Cromatografía en capa fina
CMD	Metalación-desprotonación concertada
CDCl₃	Cloroformo deuterado
GD	Grupo director
GEA	Grupo electrotractor
GED	Grupo electrodonador
Hex	Hexano
Hz	Hertz
HRMS	Espectrometría de masas de alta resolución
MCR	Reacción multicomponente
MeOH	Metanol
M.O	Microondas
PA	Picolinamida
ppm	Partes por millón

Resumen

El presente trabajo se divide en dos partes. La primera parte se titula: **“Funcionalización C(sp²)-H de aductos de Ugi”**, la cual consiste en la síntesis de α -arilglicinamidas empleando la reacción de Ugi-amoniaco y su posterior *ortho*-arilación C(sp²)-H y doble funcionalización C(sp²/sp³)-H catalizada por Pd(II) empleando picolinamida como grupo director.

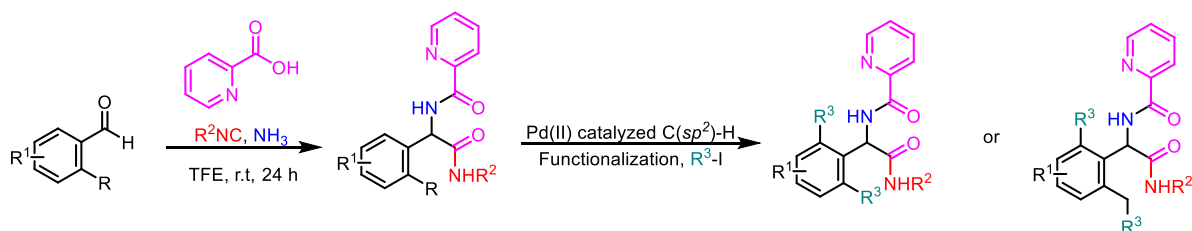


La segunda parte se titula: **“Acetoxilación γ -C(sp³)-H de aductos de Ugi-amoniaco mediante catálisis por Pd(II)”**, y consiste en la síntesis de aductos de Ugi-amoniaco a partir de etilcetonas y ácido 2-picolínico para su γ -acetoxilación catalizada por Pd(II) empleando picolinamida como grupo director.

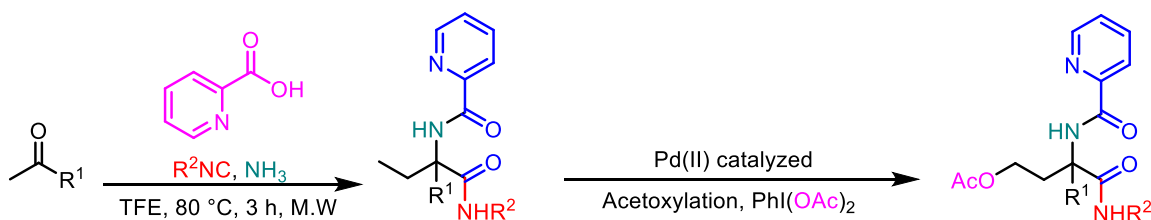


Abstract

This dissertation is divided in two sections. The first one is entitled: “**C-H functionalization of Ugi adducts**”, which describes the synthesis of arylglycinamides using the Ugi-ammonia reaction and its subsequent Pd(II) catalyzed C(sp^2)-H functionalization using picolinamide as directing group.



The second part entitled: “**Pd(II) catalyzed γ -C(sp^3)-H-acetoxylation of Ugi-Ammonia Adducts**”, describes the synthesis of Ugi-ammonia adducts from ethylketones and its subsequent Pd(II) catalyzed C(sp^3)-H γ C(sp^2)-H -acetoxylation using picolinamide as directing group.



1. Introducción

En la actualidad, las metodologías sintéticas de funcionalización C-H han surgido como una alternativa a la síntesis tradicional debido a que pueden reducir el número de pasos de síntesis mediante la ruptura selectiva de enlaces C-H. A pesar de que diariamente surgen un gran número de artículos que describen funcionalizaciones C-H catalizadas por metales de transición, las condiciones que se describen comúnmente son muy específicas para cada sustrato, por lo tanto, la investigación no solamente abarca nuevas condiciones de reacción sino nuevos sustratos.

En este contexto, la exploración de la funcionalización C-H de sistemas peptídicos ha ganado cierto interés debido a que la modificación de este tipo de sistemas podría resultar en mejoras o nuevas propiedades biológicas.

Una de las formas para obtener sistemas peptídicos con alta economía atómica y amplia variedad estructural es la reacción de Ugi, la cual se ha establecido como la reacción multicomponentes más usada en la búsqueda de compuestos con posible actividad biológica. En años recientes, esta reacción también ha surgido como una herramienta muy útil para la síntesis de sistemas peptídicos y su posterior funcionalización C-H catalizada por metales de transición.

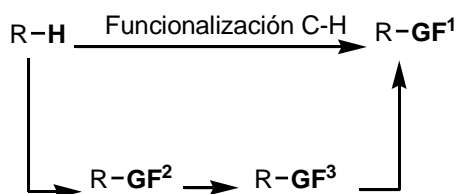
Teniendo en cuenta lo anterior, a continuación, se explora la utilidad de la reacción Ugi-amoniaco como plataforma sintética para el estudio de algunas reacciones de funcionalización C-H catalizadas por Pd(II).

1. PARTE 1:
Funcionalización C(sp^2)-H
de aductos de Ugi

2.1 Antecedentes

2.1.1 Funcionalización C-H

A pesar de todos los recursos sintéticos con los que se cuenta en la química orgánica, la interconversión de grupos funcionales tiene una desventaja importante: usualmente conlleva a procesos con grandes cantidades de desechos debido a que se requiere de muchos pasos para obtener compuestos altamente funcionalizados a partir de materias primas no funcionalizadas (**Esquema 1**).



Esquema 1. Comparación de síntesis por funcionalización C-H y síntesis tradicional.

Una solución que ha emergido en los últimos años como una forma atractiva de alcanzar nuevas funcionalidades es la activación de enlaces C-H. De esta forma, una síntesis que requiere varios pasos podría ser reemplazada por un proceso de un paso. Por lo tanto, se podría reducir los desechos que se generan y permitir a su vez una posterior funcionalización en etapas avanzadas de la síntesis.^{1,2,3}

2.1.2 Inspiración en la madre naturaleza

En la naturaleza se puede encontrar un gran número de funcionalizaciones de enlaces C-H altamente eficientes, las cuales son capaces de introducir diversos grupos funcionales en cualquier etapa de un proceso biosintético.⁴ Las funcionalizaciones C-H enzimáticas pueden ocurrir en cualquier etapa del proceso de biosíntesis y proceden sin importar que existan otros grupos funcionales más reactivos en las moléculas. Un ejemplo típico de esto es la síntesis de biotina (**2**), en

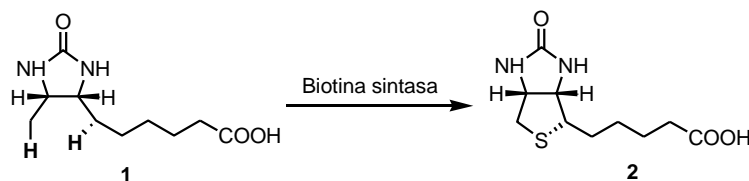
¹ Davies, H. M. L.; Du Bois, J.; Yu, J.-Q. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1855–1856.

² Potavathri, S.; Pereira, K. C.; Gorelsky, S. I.; Pike, A.; LeBris, A. P.; DeBoef, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14676–14681.

³ Ackermann, L.; Fenner, S. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6548–6551.

⁴ Bollinger Jr, J. M.; Broderick, J. B. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2009**, *13*, 51–57.

la cual dos enlaces C-H se rompen para formar un tioéter cíclico (**Esquema 2**). En este ejemplo, se puede notar que los grupos funcionales urea y ácido carboxílico en el sustrato **1** no se modifican, mientras que dos enlaces C-H fuertes se rompen.⁵



Esquema 2. Síntesis de biotina a través de una funcionalización C-H enzimática.

2.1.3 Selectividad de funcionalizaciones de enlaces C-H

A diferencia de la selectividad que se puede alcanzar con las funcionalizaciones C-H enzimáticas, los catalizadores para las activaciones C-H todavía tienen algunos problemas para alcanzar selectividades similares. Con energías de disociación de enlace (BDEs, por sus siglas en inglés) entre 96-105 kcal/mol, los enlaces C-H de hidrocarburos son los que se encuentran más ampliamente distribuidos en compuestos orgánicos, siendo además los más difíciles de romper (**Figura 1**). Si se compara la BDE de los enlaces Me-Cl y Me-Br, los cuales son fácilmente funcionalizados, éstos tienen valores de 83.7 y 72.1 kcal/mol, respectivamente. Adicionalmente, los enlaces C-H no poseen pares de electrones libres para coordinarse con el catalizador, lo que hace a la activación de enlaces C-H cinéticamente desafiante en comparación con la ruptura de enlaces carbono-halógeno.⁶

⁵ Booker, S. J. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2009**, 13, 58–73.

⁶ Blanksby, S. J.; Ellison, G. B. *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 255–263.

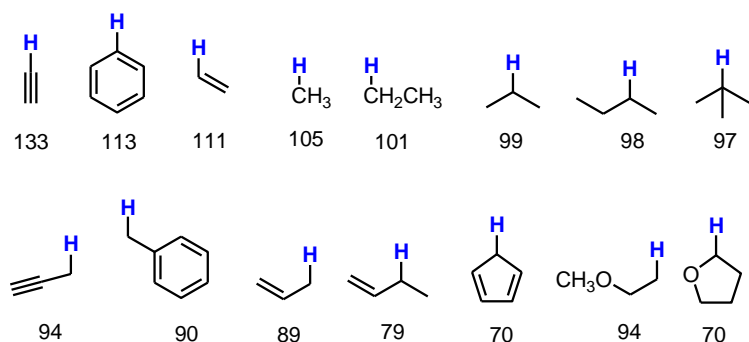


Figura 1. Energías de disociación de algunos enlaces C-H (Kcal/mol).

Para ser sintéticamente útiles, las metodologías de funcionalización de enlaces C-H no solamente debe romper enlaces fuertes y poco coordinantes, también los catalizadores adecuados para este tipo de transformaciones deben ser: a) estables en presencia de los oxidantes requeridos, b) no ser desactivados por coordinación con otros grupos funcionales en el producto o el disolvente, c) ser selectivos para un tipo específico de enlace C-H en una molécula y d) ser lentos en la sobreoxidación de los productos.⁷

2.1.4 Mecanismos de activación C-H y su influencia sobre la selectividad

Mecanísticamente hablando, la activación de enlaces C-H puede proceder a través de distintos mecanismos: **A)** abstracción de un átomo de H mediante funcionalización radicalaria, **B)** inserción directa al enlace C-H y **C)** activación C-H organometálica mediante un intermediario con un enlace Metal-Carbono (M-C).

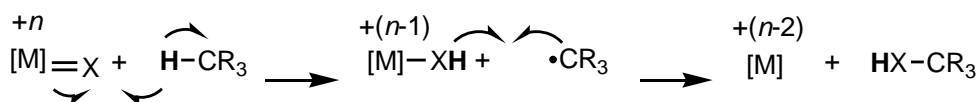
Los mecanismos de reacción radicalaria involucran frecuentemente catalizadores oxo-metálicos,⁸ pero también algunas funcionalizaciones proceden a través de nitrenoides metálicos.⁹ Dado que la formación de radicales intermediarios está involucrada, la selectividad por la funcionalización de enlaces C-H débiles es típica de este tipo de protocolos (**Esquema 3**).¹⁰

⁷ Arndtsen, B. A.; Bergman, R. G.; Mobley, T. A.; Peterson, T. H. *Acc. Chem. Res.* **1995**, *28*, 154–162.

⁸ Borovik, A. S. *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, *40*, 1870–1874.

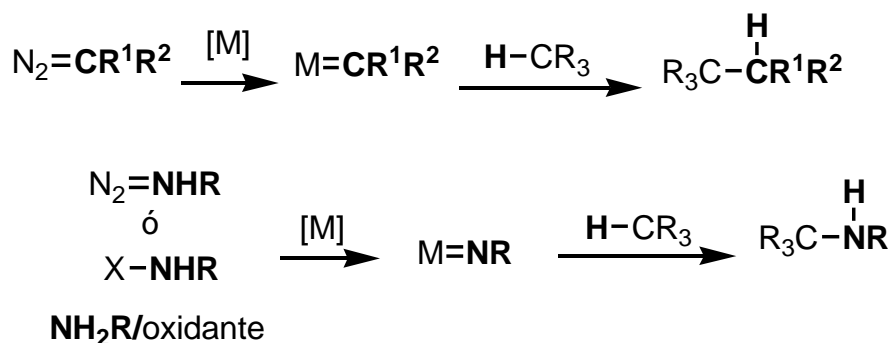
⁹ Barman, D. N.; Liu, P.; Houk, K. N.; Nicholas, K. M. *Organometallics* **2010**, *29*, 3404–3412.

¹⁰ Dai, H. X.; Stepan, A. F.; Plummer, M. S.; Zhang, Y. H.; Yu, J. Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 7222–7228.



Esquema 3. Funcionalización C-H a través de reenlace radicalario.

La inserción directa de enlaces C-H se ha postulado que procede a través de carbeno y nitrenos metálicos.^{11,12} En estos mecanismos, los intermediarios insaturados M=X atacan el enlace C-H y forman un producto de forma concertada (**Esquema 4**). Con frecuencia, se observa preferencia a la ruptura de enlaces C-H débiles; sin embargo, la funcionalización C-H de alcanos se propone que pudiese seguir lo que se conoce como inserción C-H.

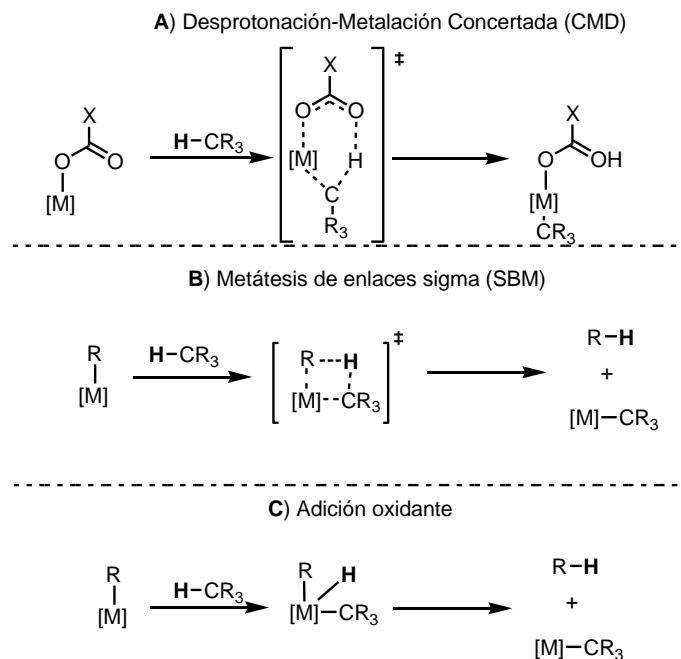


Esquema 4. Funcionalización C-H mediante inserción C-H.

La forma más común por la que proceden las funcionalizaciones C-H es mediante un intermediario organometálico de tipo M-C. En este caso, existen diferentes mecanismos para la ruptura de enlaces C-H: **a)** metátesis de enlaces sigma (SBM, por sus siglas en inglés), **b)** adición oxidante y **c)** metalación-desprotonación concertada (CMD, por sus siglas en inglés) a través de estados de transición de 4-6 miembros. El mecanismo que sigue la activación C-H depende de la identidad del metal, su estado de oxidación y los ligantes presentes (**Esquema 5**).

¹¹ Doyle, M. P.; Duffy, R.; Ratnikov, M.; Zhou, L. *Chem. Rev.* **2009**, *110*, 704–724.

¹² Díaz-Requejo, M. M.; Caballero, A.; Frutos, M.; Pérez, P. Alkane Catalytic Functionalization by Carbene or Nitrene Insertion Reactions. In *Alkane C—H. Activation by Single-Site Metal Catalysis*, Pérez, P. J., Ed.; Springer: Netherlands: **2012**; Vol. 38, 229–264.



Esquema 5. Funcionalización C-H a través de un intermediario organometálico. a) CMD, b) metátesis de enlaces sigma, c) adición oxidante.

Para llegar al producto de funcionalización C-H, los intermediarios organometálicos que se forman mediante activación C-H típicamente reaccionan con un oxidante y forman el producto a través de un proceso de eliminación reductiva; la secuencia de los últimos pasos del ciclo catalítico depende de la naturaleza del oxidante, el producto y el catalizador (**Esquema 6**).

2.1.6 Funcionalización C(sp²)-H catalizada por Pd(II) empleando grupos directores

En los arenos, las diferencias de reactividad en los diferentes enlaces C-H son menos pronunciadas, por lo que la ruptura selectiva de un enlace C(sp²)-H puede ser más difícil, incluso a pesar de que los sustituyentes en los arenos ejercen cierto efecto en la reactividad (**Figura 2**). Una de las formas para superar el problema de la selectividad es mediante el uso de grupos directores (GD), los cuales consisten en fragmentos coordinantes que dirigen al catalizador hacia un tipo de enlace C-H en específico en la molécula para que ocurra la funcionalización C(sp²)-H (**Figura 2**).¹⁷

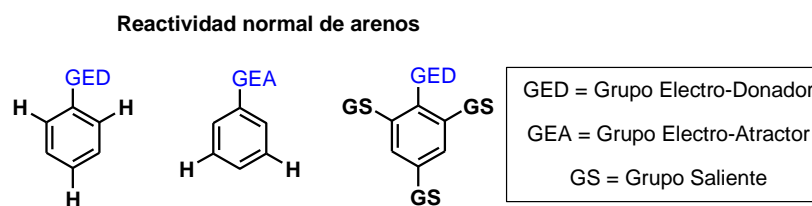


Figura 2. Reactividad normal de arenos en presencia de diferentes grupos funcionales en reacciones de sustitución electrofílica aromática y sustitución nucleofílica aromática.

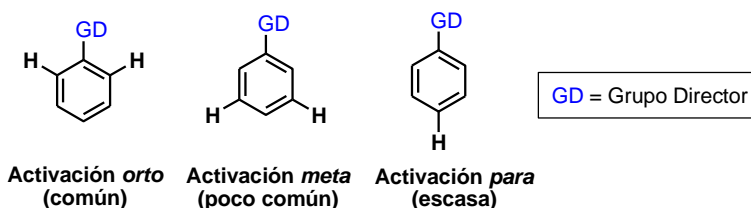


Figura 3. Diferentes posiciones que se pueden funcionalizar selectivamente usando un GD.

A diferencia de los acoplamientos más conocidos que ocurren entre haluros o pseudohaluros como los acoplamientos de Suzuki-Miyaura, Stille, Negishi e Hiyama; o los acoplamientos entre haluros y olefinas (Heck) o alquinos (Sonogashira), las funcionalizaciones C(sp²)-H pueden tener problemas de regioselectividad, lo cual

¹⁷ Chen, Z.; Wang, B.; Zhang, J.; Yu, W. *Org. Chem. Front.* **2015**, 2, 1107–1295.

hace que este tipo de reacciones aún no se haya establecido como recursos habituales en la síntesis orgánica.¹⁸

En el caso de las funcionalizaciones C-H, los mecanismos por los que ocurren estas reacciones pueden ser ligeramente diferentes a aquellos en los acoplamientos cruzados más conocidos. De igual manera, los aditivos para que las reacciones ocurran pueden llegar a ser complejos y muy específicos.

De forma resumida, se podría mencionar a continuación los componentes usuales de las condiciones de funcionalización C(sp²)-H; sin embargo, estos componentes podrían tener más de una función:

- a) **Oxidantes:** Comúnmente, se emplean sales de Cu [Cu(OAc)₂, CuBr₂, CuI], sales de Ag [AgOAc, Ag₂CO₃, AgTFA] y, en algunos casos sales de Mn [Mn(OAc)₃], los cuales se usan en cantidades estequiométricas o superestequiométricas. Otros oxidantes que se emplean en combinación con Ag o Cu son las benzoquinonas, peróxidos, O₂/aire, K₂S₂O₈ o compuestos de yodo hipervalente (diacetoxiyodobenceno).
- b) **Cantidades catalíticas de sales de Ag:** En el caso del uso de metales en forma de dímero, por ejemplo, el (RhCpCl₂)₂ se suele combinar con cantidades catalíticas de sales de Ag. En estos casos, el catión de Ag⁺ actúa como secuestrador del haluro, permitiendo la formación de la especie catiónica del catalizador.
- c) **Carboxilatos:** Los carboxilatos (acetatos, benzoatos, pivalatos, trifluoroacetatos, etc) son elementos muy comunes en los protocolos de funcionalización C-H. La función de estos aditivos se relaciona con su habilidad para desprotonar el enlace C-H, usualmente vía un mecanismo de Metalación-Desprotonación-Concertada (CMD, por sus siglas en inglés).
- d) **Ligantes:** No es muy común usar este tipo de aditivos. Sin embargo, algunos de éstos pueden ser fosfinas, carbenos y aminoácidos monoprottegidos

¹⁸ Li, H.; Johansson-Seechurn, C. C. C.; Colacot, T. J. *ACS Catal.* **2012**, 2, 1147-1164.

(MPAA, por sus siglas en inglés) y otros ligantes bidentados como 2-piridonas.¹⁹

- e) **Ácidos de Lewis:** Muchos de los aditivos mencionados con anterioridad podrían entrar dentro de esta categoría, entre ellos, las sales de Ag y Cu, aunque se podría mencionar adicionalmente algunas sales de Zn. El papel que desempeñan no es tan claro, pero en algunos casos podrían servir para la activación de cetonas o aldehídos. Estos aditivos pueden encontrarse en cantidades estequiométricas o catalíticas.
- f) **Bases:** Las funciones de las bases puede ser para neutralizar el ácido que se forma en la reacción o para facilitar la desprotonación de las materias primas u otros aditivos empleados. Usualmente se puede encontrar sales inorgánicas de Na, K o Li.²⁰

Los metales más usados para funcionalización C-H son Pd,²¹ Rh²² y Ru²³ a estos le siguen Ni,²⁴ Co,²⁵ Ir,²⁶ Cu,²⁷ Fe²⁸ y Mn.²⁹ La amplia variedad de catalizadores que se pueden utilizar hace que las transformaciones que se pueden llevar a cabo sean inmensas y los reportes muy amplios y constantes.

Los grupos directores (GD) pueden clasificarse en dos grandes grupos: a) monodentados y b) bidentados. La mayoría de los estudios de grupos directores se enfocan en aquellos que son bidentados debido a la facilidad con que se coordinan al catalizador y a que las propiedades coordinantes pueden ser modificadas, a diferencia de los GD monodentados. Sin importar a qué grupo pertenecen, los grupos directores deben cumplir ciertas características como: i) ser estables durante la

¹⁹ Niu, P.-P.; Liu, P.-Y.; Meng, Y.-N.; Yu, F.; He, Y.-P. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 3096-3106.

²⁰ Sambriago, C.; Schönbauer, D.; Blicke, R.; Dao-Huy, T.; Pototschnig, G.; Schaaf, P.; Wiesinger, T.; Zia, M. F.; Wencel-Delord, J.; Besset, T. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 6603–6743.

²¹ Váňa, J.; Hanusek, J.; Sedlák, M. *Dalton Trans.* **2018**, *47*, 1378–1382.

²² Song, G.; Li, X. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1007–1020.

²³ Huang, L.; Weix, D. J. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5432–5435.

²⁴ Misal-Castro, L. C.; Chatani, N. *Chem. Lett.* **2015**, *44*, 410–421.

²⁵ Moselage, M.; Li, J.; Ackermann, L. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 498–525.

²⁶ Gensch, T.; Hopkinson, M. N.; Glorius, F.; Wencel-Delord, J. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 2900–2936.

²⁷ Hirano, K.; Miura, M. *Chem. Lett.* **2015**, *44*, 868–873.

²⁸ Ilies, L. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2021**, *4*, 404–417.

²⁹ Liu, W.; Ackermann, L. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 3743–3752.

funcionalización C(sp²)-H, ii) se deben coordinar de forma reversible con el catalizador y iii) no deben participar en la reacción.

2.1.7 Grupos directores bidentados

Los grupos directores bidentados más importantes son aquellos provenientes de *N*-heterociclos de 5 ó 6 miembros, los cuales cumplen con las características anteriormente descritas y se caracterizan en que su reactividad puede ser modulada. Algunos de los *N*-heterociclos más usados son los grupos directores que poseen un átomo de N(sp²) coordinante como la quinolina, piridina, pirimidina, oxazol, pirazol y triazol. El otro sitio coordinante que ha sido muy estudiado es el grupo N-H, el cual funciona como un sitio aniónico coordinante tras su desprotonación. La coordinación de los átomos de N(sp²) y N(sp³) hacia el metal, hace que el grupo director bidentado *N,N*- sea una de las principales estrategias usadas en la funcionalización C(sp²)-H. En 2005, Daugulis introdujo a los grupos directores picolinamida (PA) y quinolinamida (QA),³⁰ los cuales fueron los primeros ejemplos del uso de grupos directores bidentados *N,N* y que hoy en día siguen siendo ampliamente estudiados. En la actualidad, se han desarrollado diversos grupos directores bidentados de tipo *N,N*-, entre ellos se puede mencionar a la 2-piridinsulfonamida,³¹ la 2-piridilmetilamina,³² la 2-piridiletilamina,³³ la 2-piridilisopropilamina,³⁴ la 2-hidrazinilpiridinamida,³⁵ la oxazolinamida,³⁶ la pirazolinamida, triazolamida,³⁷ metoxiiminoacilo¹⁹ y 5-metil-isoxazolcarboxilo (**Figura 4, A**).³⁸

³⁰ Zaitsev, V. G.; Shabashov, D.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13154–13155.

³¹ Rit, R. K.; Yadav, M. R.; Sahoo, A. K. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3724–3727.

³² Aihara, Y.; Chatani, N. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 664–670.

³³ Rit, R. K.; Yadav, M. R.; Ghosh, K.; Shankar, M.; Sahoo, A. K. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5258–5261.

³⁴ Zhang, Q.; Shi, B. F. *Acc. Chem. Res.* **2021**, *54*, 2750–2763.

³⁵ Dey, A.; Volla, C. M. R. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 5018–5023.

³⁶ Wang, H.-L.; Shang, M.; Sun, S.-Z.; Zhou, Z.-L.; Laforteza, B. N.; Dai, H.-X.; Yu, J.-Q. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1228–1231.

³⁷ Zhao, F.; Chen, Z.; Liu, Y.; Xie, K.; Jiang, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 5971–5979.

³⁸ Singh, P.; Dalal, A.; Babu, S. A. *Asian J. Org. Chem.* **2019**, *8*, 877–886.

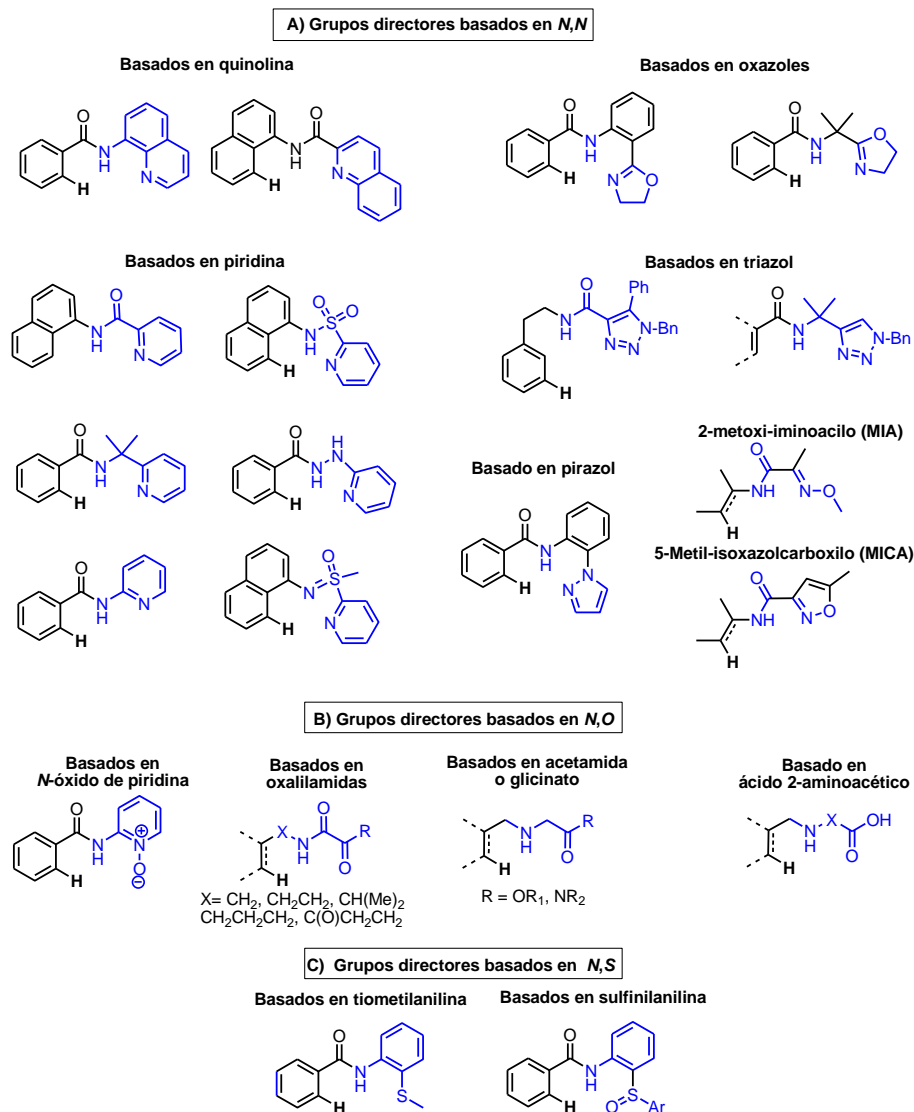


Figura 4. Grupos directores basados en A) *N,N*-, B) *N,O*- y C) *N,S*-.

Recientemente, se han diseñado otros grupos directores bidentados de tipo *N,O*, como los derivados del 1-óxido de las 2-aminopiridinas,³⁹ α -aminoácidos⁴⁰ y de oxalilamidas (**Figura 4, B**).⁴¹ Otro tipo de grupos directores bidentados son aquellos

³⁹ Hao, X.-Q.; Chen, L.-J.; Ren, B.; Li, L.-Y.; Yang, X.-Y.; Gong, J.-F.; Niu, J.-L.; Song, M.-P. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1104–1107.

⁴⁰ Li, S.; Zhu, W.; Gao, F.; Li, C.; Wang, J.; Liu, H. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 126–134.

⁴¹ Zhang, L.; Wang, C.; Han, J.; Huang, Z. Bin; Zhao, Y. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 5256–5262.

que tienen átomos de *N* y *S*, por ejemplo, se tiene los que están basados en tiometilanilina⁴² y derivados de sulfinilanilina (**Figura 4, C**).⁴³

2.1.7 Síntesis de biarilos mediante funcionalización C-H catalizada por Pd(II) empleando grupos directores

Los biarilos (**3-6**) se encuentran ampliamente distribuidos en diferentes áreas de la química tales como: rotores moleculares, agroquímicos, antifúngicos, anticancerígenos y antibióticos. Lo anterior hace que su obtención sea objetivo de estudio (**Figura 5**).⁴⁴

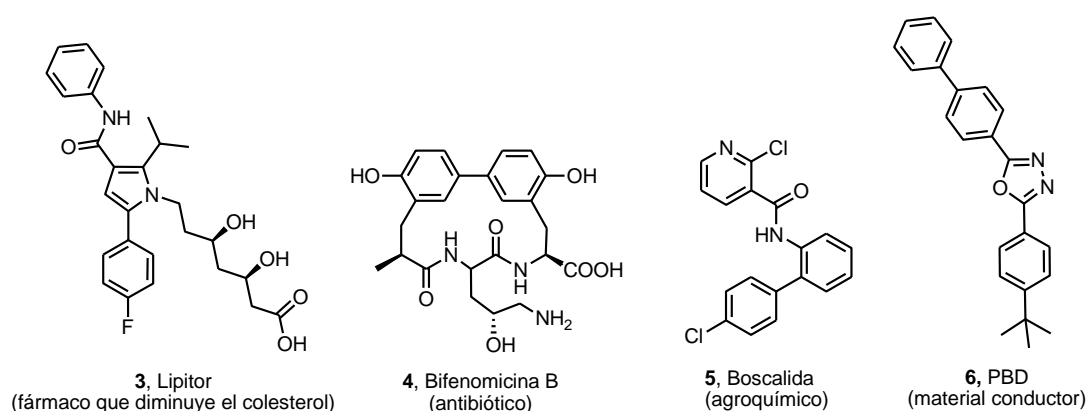


Figura 5. Ejemplos de moléculas bioactivas que contienen un grupo biarilo.

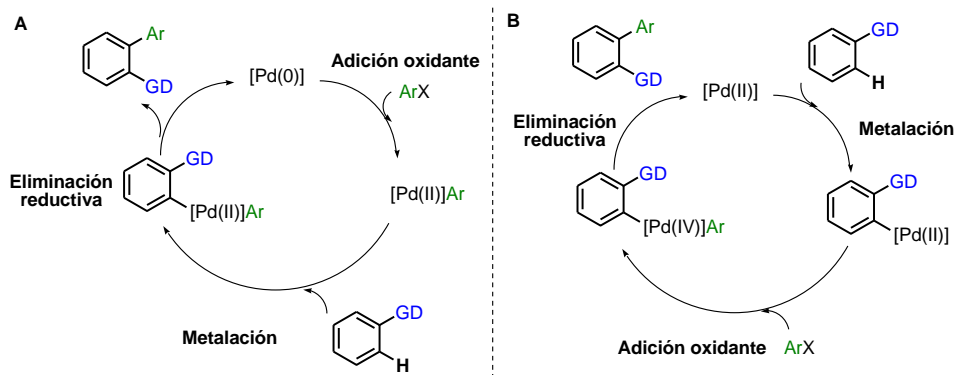
El método más común para la síntesis de biarilos es mediante la reacción de Ullman,⁴⁵ la cual emplea cantidades súper-estequiométricas de Cu. Sin embargo, para la síntesis regioselectiva de biarilos **9** se requiere de acoplamientos cruzados, los cuales involucran a una especie organometálica **7** y un haluro o pseudo-haluro de arilo **8** (**Esquema 8**).

⁴² Tran, L. D.; Daugulis, O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *124*, 5278–5281.

⁴³ Mu, D.; He, G.; Chen, G. *Chem. A. Asian J.* **2018**, *13*, 2423–2426.

⁴⁴ Hassan, J.; Sévignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359–1469.

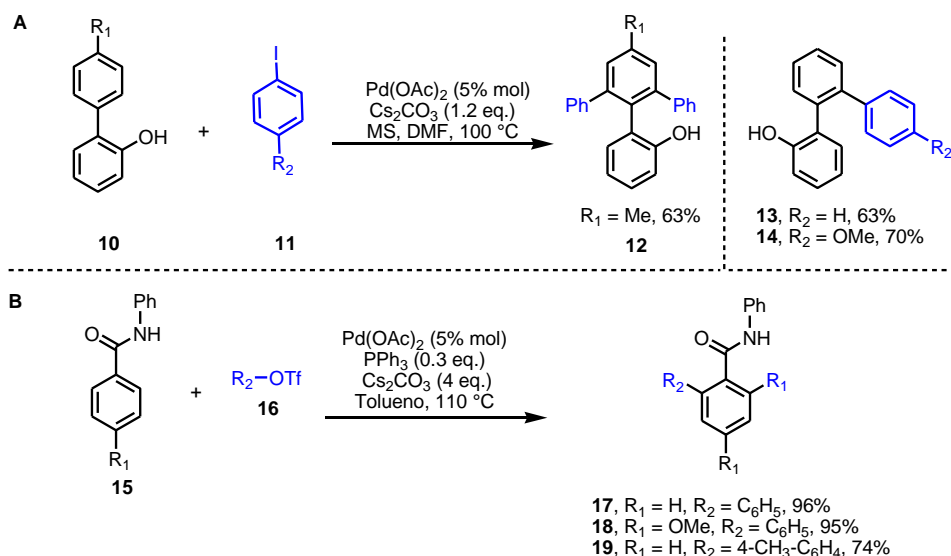
⁴⁵ Hassan, J.; Sevignon, M.; Gozzi, C.; Schulz, E.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2010**, *102*, 1359–1470.



Esquema 9. Mecanismos posibles para la arilación C-H catalizada por Pd empleando grupos directores: **A)** Pd(0)/Pd(II), **B)** Pd(II)/Pd(IV).

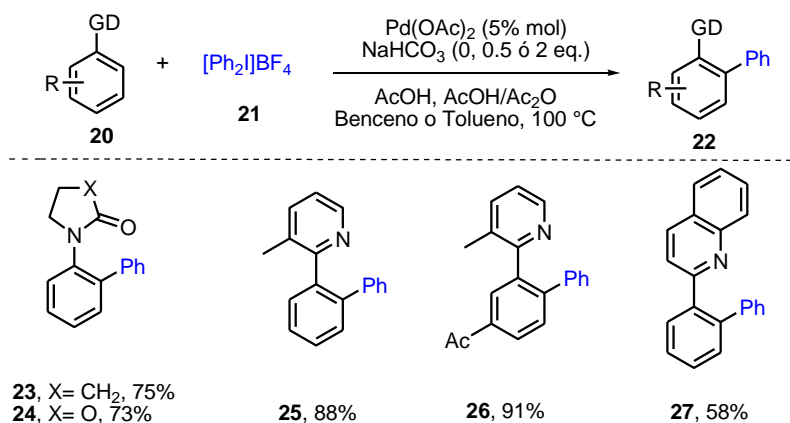
En 1997, el grupo de investigación de Miura describió los primeros ejemplos de arilación en posición *orto* asistida por un GD.⁴⁹ El acoplamiento de 2-aril-fenoles **10** con yodo arenos **11** se realizó en presencia de Pd(OAc)₂ y Cs₂CO₃ en DMF (**Esquema 10, A**). Por otro lado, la arilación de benzanilidas **15** con triflatos de arilo **16** se reportó en un sistema catalítico formado por Pd(OAc)₂, PPh₃, Cs₂CO₃ en tolueno (**Esquema 10, B**).⁵¹ A pesar de que ambas metodologías no tienen compatibilidad variada de sustratos y que la selectividad de la *mono*-arilación frente a la *di*-arilación se obtiene en pocos casos, éstas dos metodologías son pioneras en la síntesis de biarilos (**12-14**, **17-19**) empleando grupos directores.

⁵¹ Kametani, Y.; Satoh, T.; Miura, M.; Nomura, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 2655–2658.



Esquema 10. A) *ortho*-Arlación C-H empleando el grupo fenol como grupo director. **B)** *ortho*-Arlación C-H de benzamidas empleando triflatos de arilo.

Con base en el trabajo anterior, Sanford desarrolló una metodología que emplea especies de yodo hipervalente (III) **21** como fuente de arilo oxidantes (**Esquema 11**).⁵²



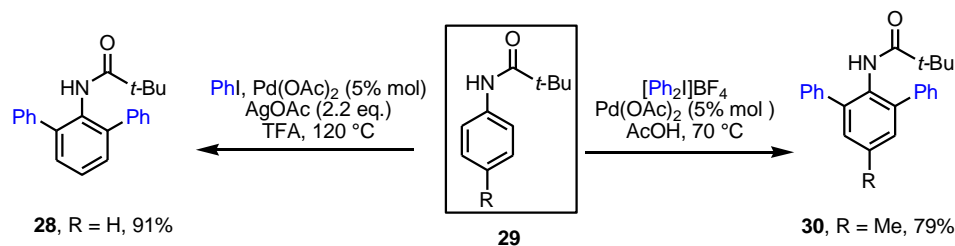
Esquema 11. *ortho*-Mono-arilación C-H empleando reactivos de yodo hipervalente.

En este trabajo, los autores detallan que el paso determinante del ciclo catalítico es la oxidación de un dímero de Pd(II) con la especie de bis(arilo)iodonio para formar

⁵² Deprez, N. R.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11234–11241.

un dímero de alto estado de oxidación de Pd, el cual puede ser visto como una especie dimérica de Pd(II)/Pd(IV) o como uno de Pd(III)/Pd(III) (**Esquema 11**).

Al mismo tiempo, el grupo de investigación de Daugulis desarrolló una metodología que utiliza pivalamidas **29** en el proceso de *orto*-diarilación, la cual puede realizarse empleando Ph₂I[PF₆] en ácido acético o con yoduros de arilo y AgOAc en ácido trifluoroacético (**Esquema 12**).⁵³

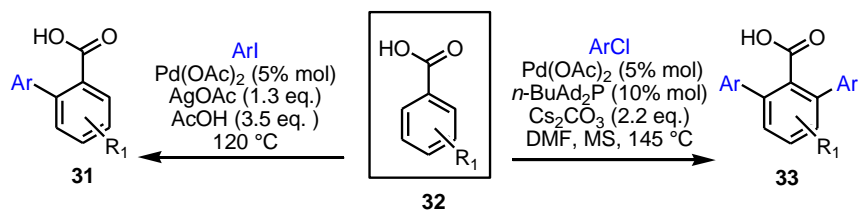


Esquema 12. *ortho*-Diarilación de pivalamidas usando yoduros de arilo y Ph₂I[PF₆].

Otro ejemplo representativo en este tipo de proceso es el trabajo de *ortho*-arilación directa de ácidos benzoicos **32** desarrollado por Daugulis en 2007. Su primera metodología empleó Pd(OAc)₂, cantidades estequiométricas de AgOAc, AcOH y yoduros de arilo. La segunda, consistió en el uso de Pd(OAc)₂, *n*-butil-di-1-adamantilfosfina, Cs₂CO₃ en DMF anhidra, esto, empleando cloruros de arilo como parejas de acoplamiento (**Esquema 13**).⁵⁴ Éste último presentó una amplia compatibilidad de sustratos, aunque la combinación de cloruros de arilo con grupos electro-donadores y ácido benzoicos con grupos electrodonadores resultó problemático debido a la descarboxilación de los productos y la reducción de los haluros de arilo (**Esquema 13**).

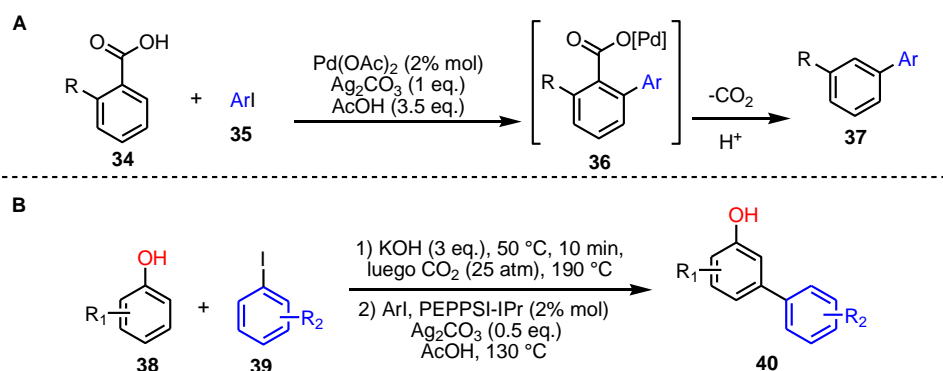
⁵³ Daugulis, O.; Zaitsev, V. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4046–4048.

⁵⁴ Chiong, H. A.; Pham, Q. N.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9879–9884.



Esquema 13. Arilación de ácidos carboxílicos empleando yoduros y cloruro de arilo.

Este último descubrimiento, inspiró al grupo de investigación de Larrosa en el desarrollo de la *orto*-arilación de ácidos benzóicos **34** empleando el grupo carboxilo como grupo director, seguido de un proceso descarboxilativo hasta el sistema *meta*-diarilado **37** (**Esquema 14, A**).⁵⁵ De manera paralela y teniendo en cuenta la capacidad de los fenoles para fijar CO₂ (Reacción de Kolbe-Schmitt), el mismo grupo reportó en otro trabajo la instalación un grupo carboxilo en la posición *orto* o *para* del grupo hidroxilo, seguido de un proceso de funcionalización C-H regioselectiva y la subsecuente descarboxilación para obtener los productos *meta*-diarilados **40** (**Esquema 14, B**).⁵⁶



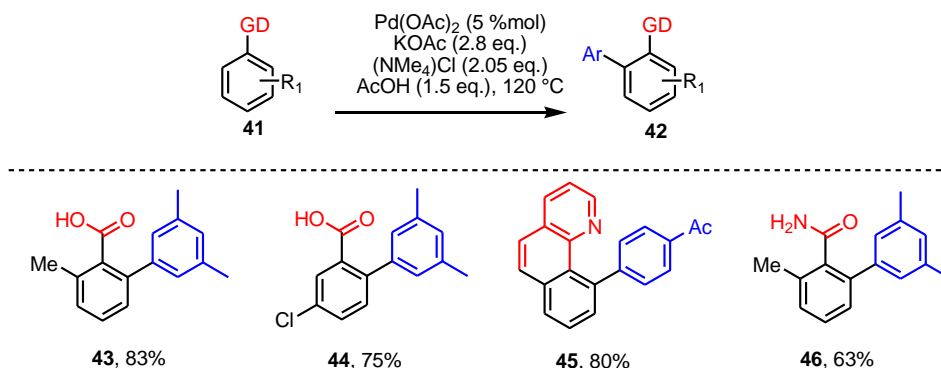
Esquema 14. Síntesis de sistemas *meta*-arilados mediante: **A)** Proceso de *orto*-Arilación/descarboxilación de ácidos carboxílicos. **B)** Proceso de *orto*-carboxilación/arilación/descarboxilación de fenoles.

El grupo de Larrosa también ha logrado establecer protocolos de arilación de ácidos benzóicos **41** y varios arenos con grupos directores con nitrógeno (**45-46**) empleando yoduros de arilo. Esto se logró teniendo en cuenta la baja solubilidad del (NMe)₄I y

⁵⁵ Cornella, J.; Righi, M.; Larrosa, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9429–9432.

⁵⁶ Luo, J.; Preciado, S.; Larrosa, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4109–4112.

la combinación correcta de KOAc, (NMe₄)Cl y ácido acético, en la cual, la formación *in situ* de (NMe₄)OAc es un paso clave en la regeneración del catalizador (**Esquema 15**).⁵⁷



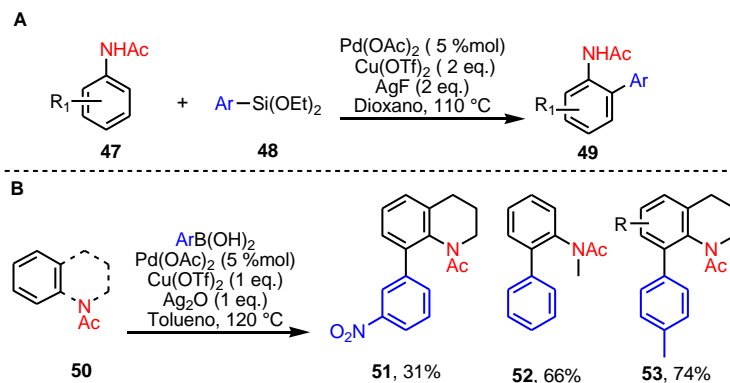
Esquema 15. Síntesis de biarilos empleando (NMe₄)Cl como secuestrador de yoduro.

Por otro lado, existen condiciones para arilación C-H que emplean parejas de acoplamiento organometálicas, las cuales proceden vía un mecanismo de Pd(II)/Pd(0). Uno de los primeros métodos de arilación C-H con especies organometálicas fue desarrollado por Shi y colaboradores. Su trabajo consistió en el acoplamiento de acetanilidas **47** con (trialquiloxi)arilsilanos **48** empleando Pd(OAc)₂, Cu(OTf)₂ y AgF en dioxano (**Esquema 16, A**).⁵⁸ Más tarde, el mismo grupo de investigación reportó otras condiciones para la arilación de *N*-alquilacetanilidas **50** empleando ácidos aril-borónicos (**Esquema 16, B**).⁵⁹

⁵⁷ Arroniz, C.; Denis, J. G.; Ironmonger, A.; Larrosa, I. *Chem. Sci.* **2014**, 5, 3509–3514.

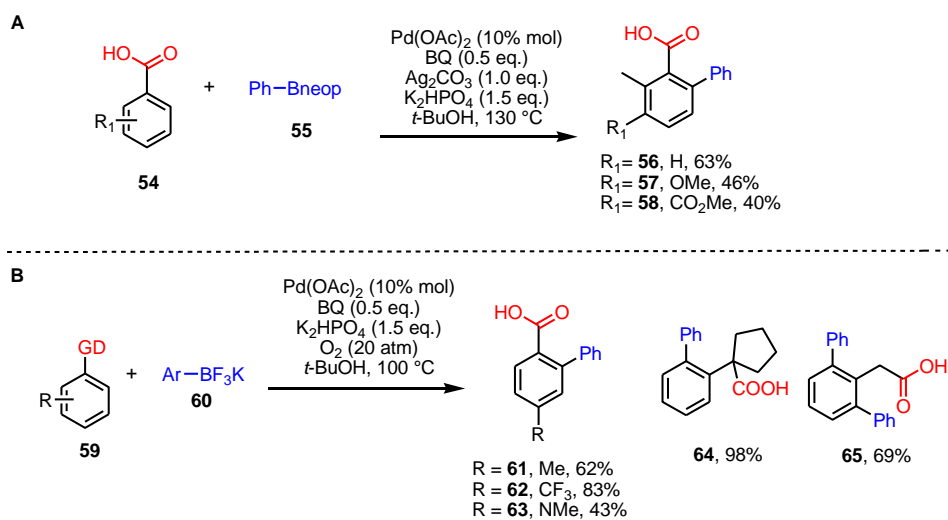
⁵⁸ Yang, S.; Li, B.; Wan, X.; Shi, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 6066–6067.

⁵⁹ Shi, Z.; Li, B.; Wan, X.; Cheng, J.; Fang, Z.; Cao, B.; Qin, C.; Wang, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 5554–5558.



Esquema 16. A) *ortho*-Arlación de acetamidas con aril-silanos. **B)** *ortho*-arilación de acetanilidas con ácidos aril-borónicos.

En 2007, Yu y colaboradores reportaron la arilación de ácidos carboxílicos **54** con fenilboronatos **55** usando un sistema catalítico formado por Pd(OAc)₂, 1,4-benzoquinona, Ag₂CO₃, KHPO₄ en *t*-BuOH (**Esquema 17, A**).⁶⁰

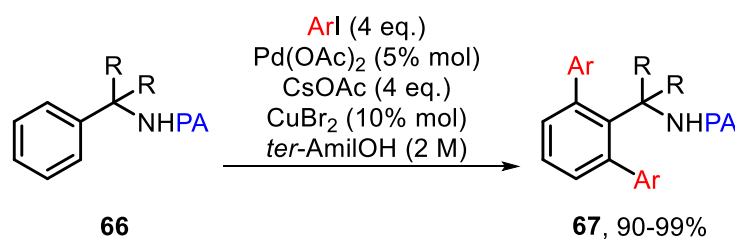


Esquema 17. ortho-Arlación de ácidos caboxílicos empleando: **A)** fenilboronatos, **B)** ariltrifluoroboratos.

El siguiente año, el mismo grupo de investigación reportó una metodología para la *ortho*-arilación de ácidos benzoicos **59** y ácidos arilacéticos con ariltrifluoroboratos de potasio (ArBF₃K) **60**, esto, empleando oxígeno como oxidante terminal (**Esquema**

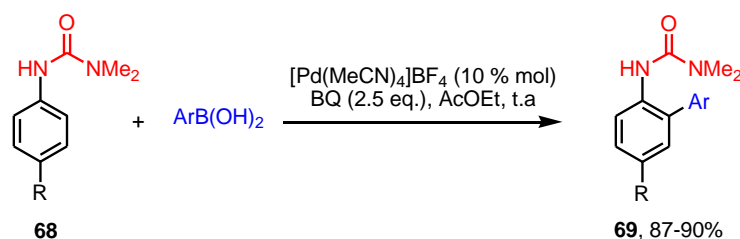
⁶⁰ Giri, R.; Mangel, N.; Li, J. J.; Wang, D. H.; Breazzano, S. P.; Saunders, L. B.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3510–3511.

17, B).⁶¹ En 2013, Daugulis y colaboradores reportaron el uso de la picolinamida (PA) como grupo director para la *orto*-diarilación C-H de bencilaminas **66** usando catálisis por Pd(II). Este ejemplo es bastante destacado debido a que las condiciones que se emplean no utilizan sales de plata y a que se emplea CuBr₂ como ácido de Lewis (**Esquema 18**).⁶²



Esquema 18. *ortho*-Arlación C-H de bencilaminas empleando PA como grupo director.

Por último, el grupo de Lipshutz reportó la *ortho*-arilación de aril-ureas **68** empleando ácidos fenilborónicos. Las condiciones desarrolladas por este grupo proceden vía un mecanismo similar de un acoplamiento de Suzuki, el cual usa un sistema formado por [Pd(MeCN)₄]BF₄ y BQ en acetato de etilo a temperatura ambiente (**Esquema 19**). De acuerdo con los autores, la gran efectividad de esta reacción se atribuye a que el complejo es muy electrofílico, por lo que facilita la reacción con el anillo aromático.⁶³



Esquema 19. *ortho*-Arlación de ureas mediante una especie catiónica de Pd(II) y ácidos arilborónicos como parejas de acoplamiento.

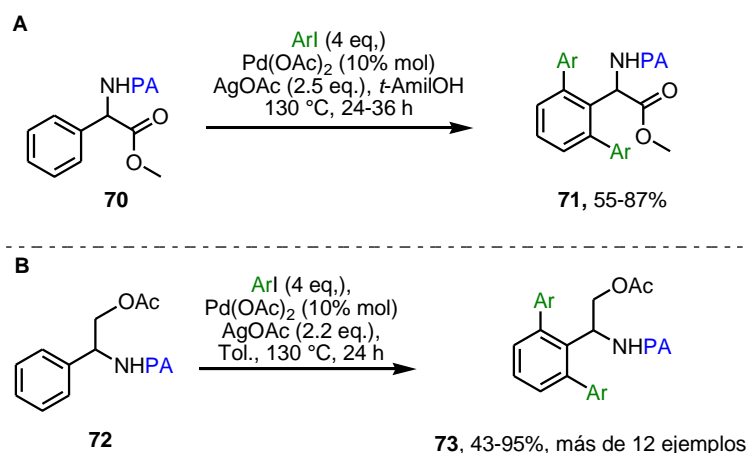
⁶¹ Wang, D.-H.; Mei, T.-S; Yu, J.-Q *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 17676–17677.

⁶² Nadres, E. T.; Franco-Santos, G. I.; Shabashov, D.; Daugulis O. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 9689-9714.

⁶³ Nishikata, T.; Abela, A. R.; Huang, S.; Lipshutz, B. H. *J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 1040–1064.

2.1.9 Arilación mediante funcionalización C(sp²)-H de aminoácidos y sus derivados.

Recientemente, se ha incrementado el uso aminoácidos y algunos de sus derivados para la síntesis de biarilos empleando funcionalización C-H catalizada por Pd(II). Se han obtenido diversos aminoácidos no naturales mediante funcionalización C-H que podrían tener propiedades biológicas importantes. Por ejemplo, se tiene la arilación de la α -fenilglicina **70** empleando PA como grupo director realizada por el grupo de Jiang (**Esquema 20, A**),⁶⁴ así como la arilación del glicinol **72** llevada a cabo por el grupo de Patel y colaboradores (**Esquema 20, B**).⁶⁵



Esquema 20. A) Síntesis de biarilos a partir de α -fenilglicina empleando PA como grupo director, **B)** *ortho*-arilación del α -fenilglicinol.

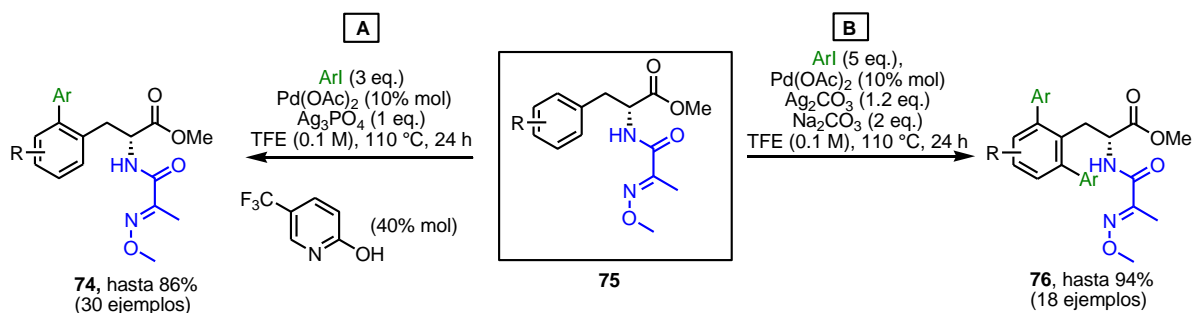
Por otro lado, el trabajo de He y colaboradores sobre la *mono*-arilación (**Esquema 21, A**)⁶⁶ y *di*-arilación (**Esquema 21, B**)⁶⁷ de la fenilalanina **75** empleando el grupo director 2-metoxi-iminoacilo (MIA), representan avances importantes en la arilación C-H de aminoácidos y sus derivados.

⁶⁴ Zeng, W.; Nukeyeva, M.; Wang, Q.; Jiang, C. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 598–608.

⁶⁵ Singh, P.; Arulananda B. S.; Aggarwal, Y.; Patel, P. *Asian J. Org. Chem.* **2021**, *10*, 180–185.

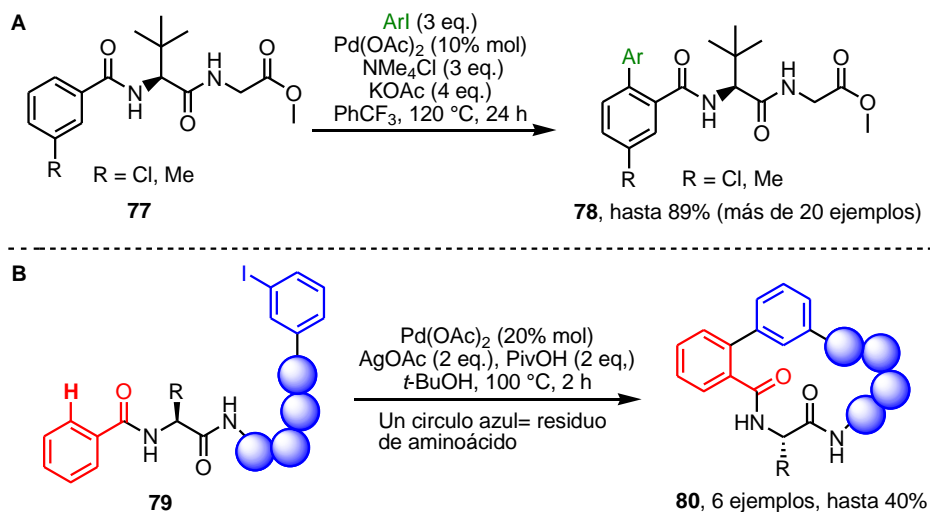
⁶⁶ Niu, P. P.; Liu, P. Y.; Meng, Y. N.; Yu, F.; He, Y. P. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 3096–3106.

⁶⁷ Tao, Q.; Li, Y. N.; Tang, W. J.; Liu, P. Y.; Yu, F.; He, Y. P. *Tetrahedron Lett.* **2021**, *74*, 153158.



Esquema 21. *Mono*-arilación y *di*-arilación del éster metílico de la *L*-Fenilalanina empleando el grupo director 2-metoxi-iminoacilo (MIA).

Dentro del avance en la funcionalización C(*sp*²)-H de pequeños péptidos, se destaca el proceso reportado por Wang de arilación de sistemas peptídicos. En este trabajo se utilizó el éster metílico de la glicina **77** como grupo director para sintetizar biarilos sencillos **78** y macrocíclicos de tamaño variable **80** (**Esquema 22, A-B**).⁶⁸



Esquema 22. Síntesis de biarilos sencillos y sistemas macrocíclicos a partir de péptidos pequeños.

⁶⁸ Bai, Q.; Bai, Z.; Wang, H. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 8225–8228.

2.1.10 Reacciones multicomponente basadas en isonitrilos: La reacción de Ugi-4C

En las reacciones multicomponente (MCRs) tres o más reactivos interactúan para formar un único producto denominado aducto, el cual contiene la mayoría de los átomos presentes en los reactivos. Esta característica hace que las MCRs tengan alta economía atómica y que se favorezca la reducción de subproductos en el proceso. La eficiencia de las reacciones multicomponente ha aumentado su popularidad en síntesis orgánica, ya que en la actualidad se están enfocando esfuerzos en diseñar procesos que cumplan los doce principios de la química verde.⁶⁹ Además, las MCRs se han establecido como recursos para construir moléculas con alta complejidad estructural, incluyendo heterociclos con actividad biológica (**Figura 6**).⁷⁰

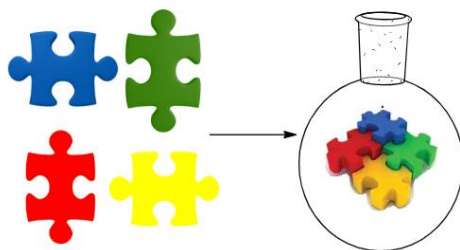


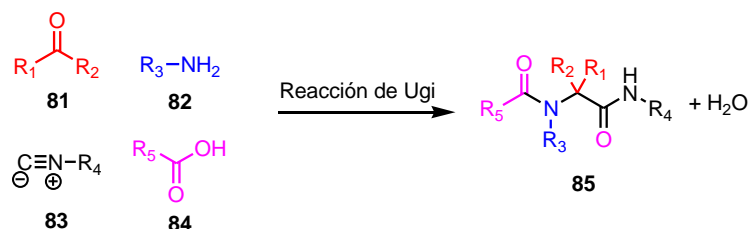
Figura 6. Representación de una reacción multicomponente.

Las reacciones multicomponente basadas en isonitrilos (IMCR, por sus siglas en inglés) son un grupo muy importante de reacciones multicomponente. De este tipo de procesos, la reacción más importante es la de Ugi-4C (**Esquema 23**), la cual emplea una cetona o aldehído, un ácido carboxílico, un isonitrilo y una amina para generar un aducto **85**. La reacción se puede llevar a cabo en metanol o 2,2,2-trifluoroetanol (TFE) en altas concentraciones de reactivos. El primer paso de la reacción es la formación de la imina entre la amina y el compuesto carbonílico. Posteriormente, el isonitrilo se adiciona a la imina, formando así un intermediario de nitrilio altamente reactivo. El nitrilio es enseguida atacado por el ácido carboxílico,

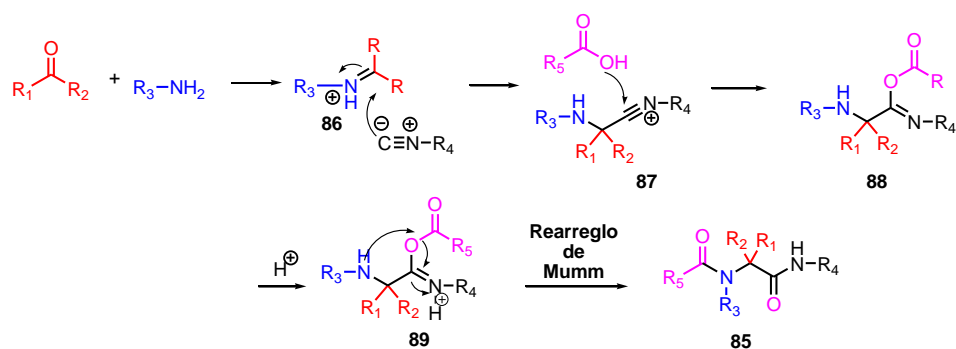
⁶⁹ Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, Oxford, **1998**, vol. 1.

⁷⁰ Ugi, I.; Werner, B.; Dömling, A., *Molecules* **2003**, 8, 53-66.

generando el intermediario **89**, el cual sufre un rearrreglo de Mumm para generar la bisamida central (aducto de Ugi) y una molécula de agua como subproducto (**Esquema 24**).⁷¹



Esquema 23. Reacción multicomponente de Ugi-4C.



Esquema 24. Mecanismo de la reacción de Ugi-4C.

2.1.11 Aplicaciones selectas de la reacción de Ugi-4C

La reacción de Ugi-4C ha encontrado una destacada aplicación en la síntesis de productos naturales de interés farmacéutico, por ejemplo, en la síntesis de Ecteinascidina 743 (**94**), un potente agente antitumoral aislado de un tunicato marino (**Esquema 25, A**).⁷² También ha encontrado utilidad en la síntesis de fármacos como la (*R*)-Lacosamida (**99**), un fármaco para el tratamiento de la epilepsia (**Esquema 25, B**)⁷³ e incluso en la obtención del producto natural Ustiloxina D (**103**) (**Esquema 25, C**).⁷⁴ Por último, la reacción de Ugi ha encontrado aplicación en la síntesis del

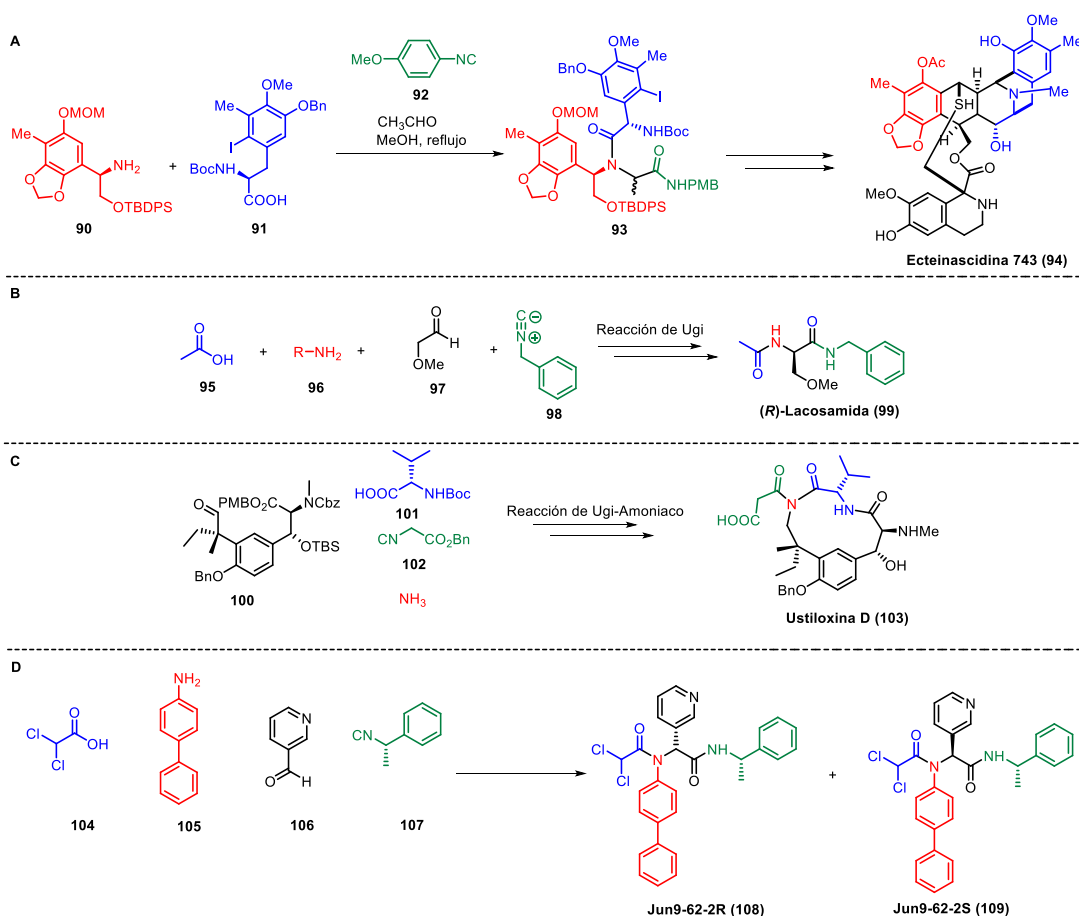
⁷¹ Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168–3210.

⁷² Endo, A.; Yanagisawa, A.; Abe, M.; Tohma, S.; Kan, T.; Fukuyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6552-6554

⁷³ Wehlan, H.; Oehme, J.; Schäfer, A.; Rossen, K. *Org. Process Res. Dev.* **2015**, *19*, 1980–1986.

⁷⁴ Brown, A. L.; Churches, Q. I.; Hutton, C. A. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 9831–9837.

fármaco líder Jun9-62-2R (**108**), el cual es un inhibidor de la Proteasa Principal (M^{pro}), una diana objetivo validada para SARS-CoV-2 (**Esquema 25, D**).⁷⁵



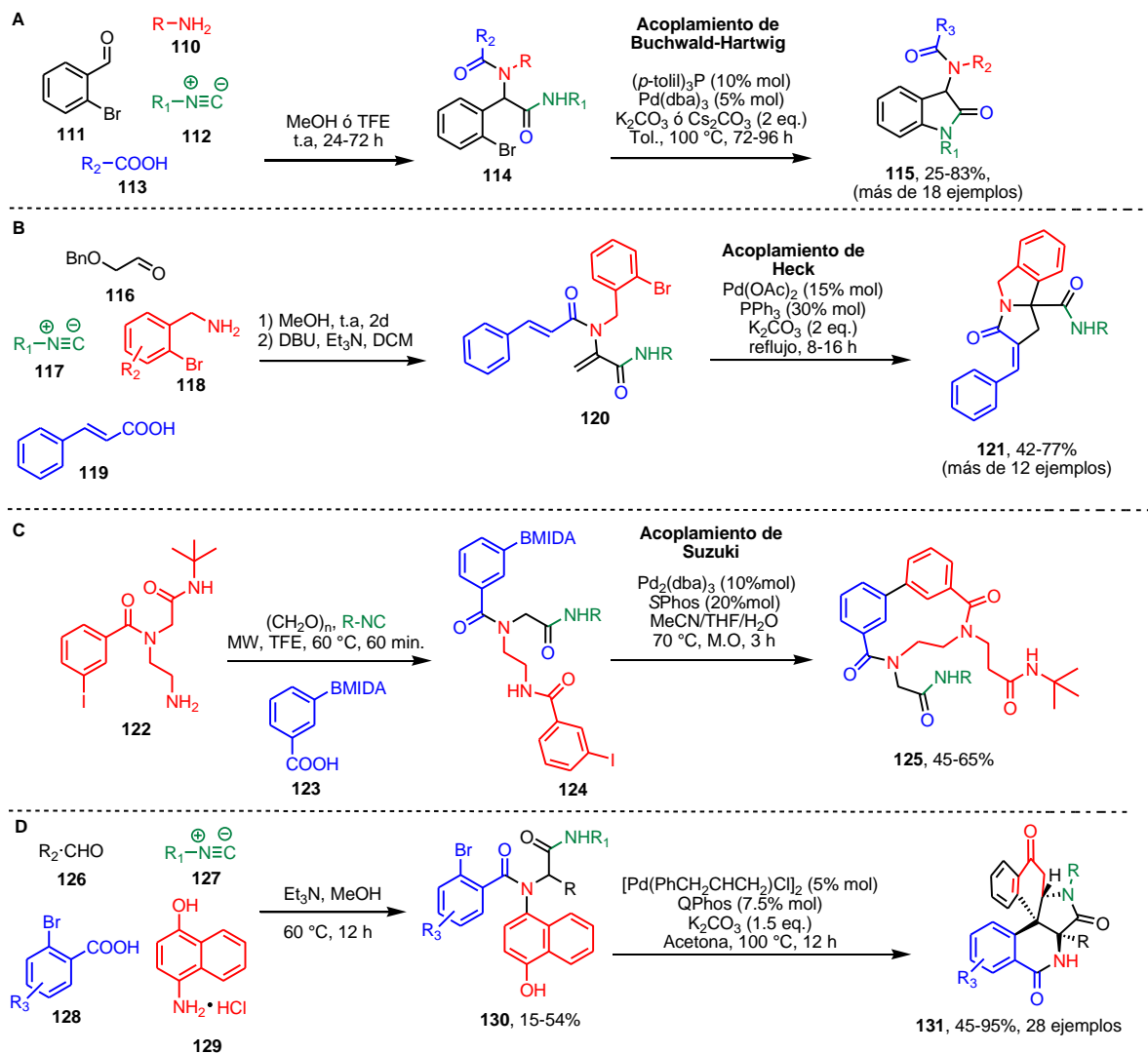
Esquema 25. Aplicaciones selectas de la reacción de Ugi en la: **A)** Síntesis de Ecteinascidina 743, **B)** Síntesis de la (*R*)-Lacosamida, **C)** Síntesis de la Ustiloxina D, **D)** Síntesis de Jun9-62-2R.

2.1.12 Post-transformaciones a partir de aductos de Ugi empleando catálisis de Pd

Una de las aplicaciones más importantes de la reacción de Ugi es la construcción de pequeños péptidos que incluyen grupos funcionales para su posterior funcionalización (**Esquema 26, A-D**).⁷⁶

⁷⁵ Ma, C.; Xia, Z.; Sacco, M. D.; Hu, Y.; Townsend, J. A.; Meng, X.; Choza, J.; Tan, H.; Jang, J.; Gongora, M. V.; Zhang, X.; Zhang, F.; Xiang, Y.; Marty, M. T.; Chen, Y.; Wang, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 20697-20709.

⁷⁶ White, C. J.; Yudin, A. K., *Nature Chem.* **2011**, *3*, 509-524.



Esquema 26. Post-transformaciones de aductos de Ugi que emplean catálisis con paladio.

Diversas post-transformaciones se han documentado empleando catálisis de Pd, como por ejemplo: **A)** acoplamiento de Buchwald-Hartwig,⁷⁷ **B)** acoplamiento de Heck⁷⁸, **C)** acoplamiento de Suzuk-Miyaura⁷⁹ y **D)** la dearomatización y la

⁷⁷ Kalinski, C.; Umkehrer, M.; Ross, G.; Kolb, J.; Burdack, C.; Hiller, W. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3423–3426.

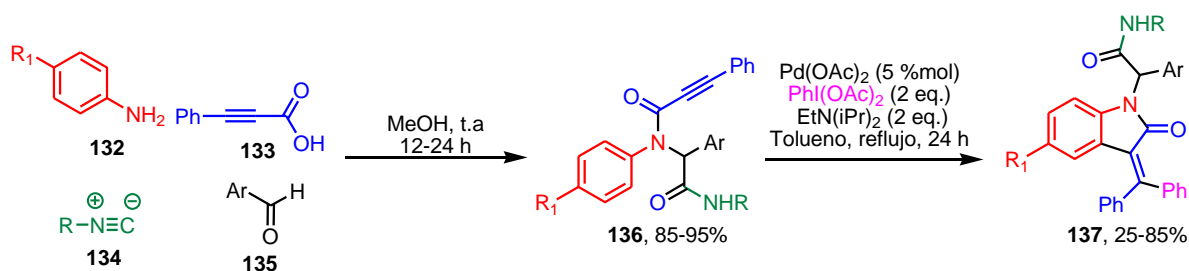
⁷⁸ Miranda, L. D.; Hernández-Vázquez, E. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 10611–10623.

⁷⁹ Pérez-Labrada, K.; Cruz-Mendoza, M. A.; Chávez-Riveros, A.; Hernández-Vázquez, E.; Torroba, T.; Miranda, L. D. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 2450–2458.

subsecuente aromatización/dearomatización/adición Aza-Michael (**Esquema 26, A-D**).⁸⁰

2.1.12 Funcionalización C-H en aductos de Ugi-4C

A pesar de que los aductos de Ugi se han empleado para formar enlaces nuevos con catálisis de Pd, el uso de estas moléculas como plataforma en procesos de funcionalización C-H comenzó recientemente. En 2014, Balalaie y colaboradores desarrollaron un protocolo para sintetizar las 3-(difenilmetiliden)-2,3-dihidro-1*H*-indol-2-onas **137** a partir de aductos de Ugi **136** mediante una funcionalización C(*sp*²)-H catalizada por Pd(OAc)₂ (**Esquema 27**).⁸¹



Esquema 27. Síntesis de las 3-(difenilmetiliden)-2,3-dihidro-1*H*-indol-2-onas **137** a partir de aductos de Ugi empleando un proceso de funcionalización C-H catalizado por Pd(II).

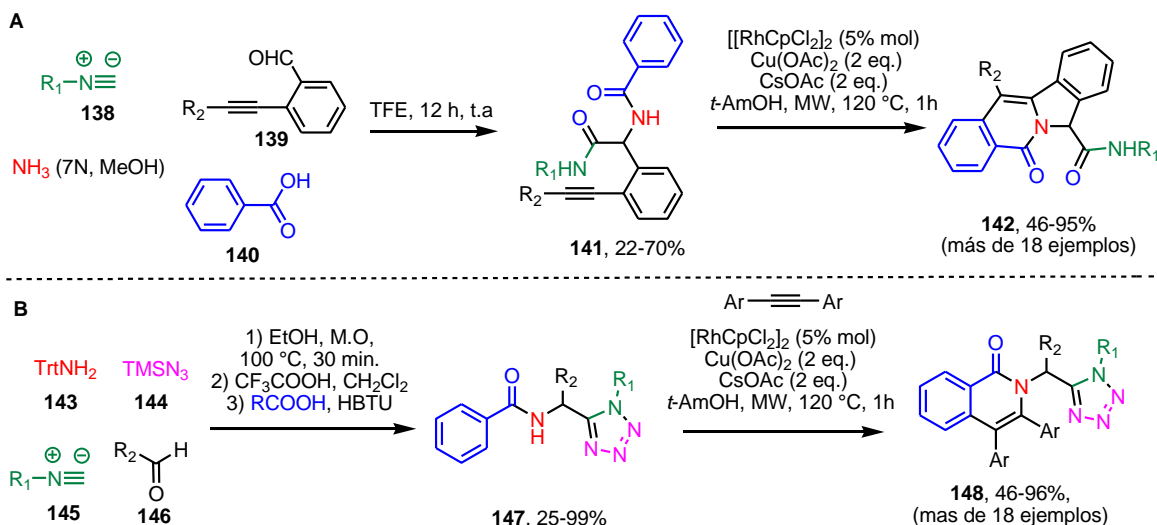
En 2019, el grupo de investigación de Van der Eycken utilizó aductos provenientes de la reacción Ugi-Amoniaco-4C **141** para sintetizar indolizinas **142** mediante funcionalización C-H catalizada por [RhCpCl₂]₂ (**Esquema 28, A**).⁸² Empleando un enfoque similar, este mismo grupo de investigación reportó la obtención de híbridos de tetrazol-isoquinolona/piridona **148** mediante la funcionalización C-H catalizada por [RhCpCl₂]₂ de aductos de Ugi-Azida **147** (**Esquema 28, B**).⁸³

⁸⁰ Liu, C.; Song, L.; Meervelt, L. V.; Peshkov, V. A.; Li, Z. *Org Lett.* **2021**, *23*, 5065-5070.

⁸¹ Ghabraie, E.; Balalaie, S. *Helv. Chim. Acta.* **2014**, *97*, 1555-1563.

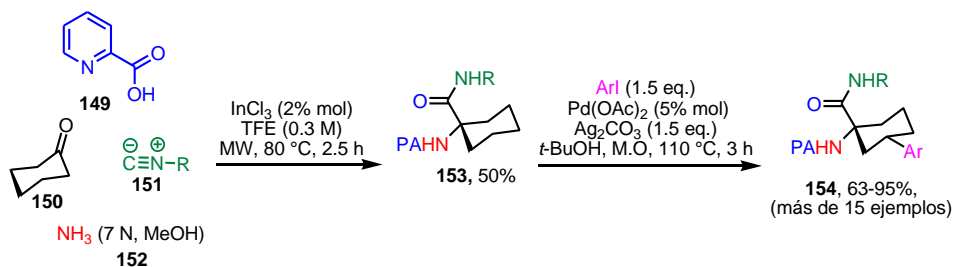
⁸² Song, L.; Tian, G.; Blanpain, A.; Van Meervelt, L.; Van der Eycken, E. V. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 4442-4447.

⁸³ Ojeda, G. M.; Ranjan, P.; Fedoseev, P.; Amable, L.; Sharma, U. K.; Rivera, D. G.; Van Der Eycken, E. V. *Beilstein J. Org. Chem.* **2019**, *15*, 2447-2457.



Esquema 28. Funcionalización C(*sp*²)-H de aductos de Ugi **141** y Ugi-Azida-Amoniacio **147** empleando catálisis por Rh(II).

En el mismo año, Polindara-García y colaboradores reportaron el uso de la reacción de Ugi-Amoniacio-4C en la síntesis de ciclohexanos arilados **154**. El protocolo permitió la introducción del grupo director PA en cetonas alifáticas lineales o cíclicas y su posterior funcionalización γ -C(*sp*³)-H catalizada por Pd(OAc)₂ con rendimientos de buenos a excelentes en tiempos cortos de reacción usando calentamiento por microondas (**Esquema 29**).⁸⁴



Esquema 29. Activación γ -C(*sp*³)-H de aductos de Ugi **153** empleando PA como grupo director.

⁸⁴ Alemán-Ponce De León, D.; Sánchez-Chávez, A. C.; Polindara-García, L. A. *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 12809–12834.

Éstos últimos avances han abierto la posibilidad de construir modelos peptídicos usando la reacción Ugi-Amoniacó-4C para la obtención de diversas funcionalidades mediante funcionalización C(sp²)-H.

2.1.13 Síntesis de diarilmetanos mediante doble funcionalización C-H

El proceso de doble activación C-H mediado por metales ha suscitado un interés renovado en la síntesis orgánica debido a que representa una oportunidad única para acceder a la complejidad molecular con una mayor economía de átomos y reducción de subproductos. Dichos procesos han permitido el acceso a moléculas de interés de tipo diarilmetanos como el trimetoprim **155**, la cetirizina **156** y el beclobrato **157** (Figura 7).⁸⁵

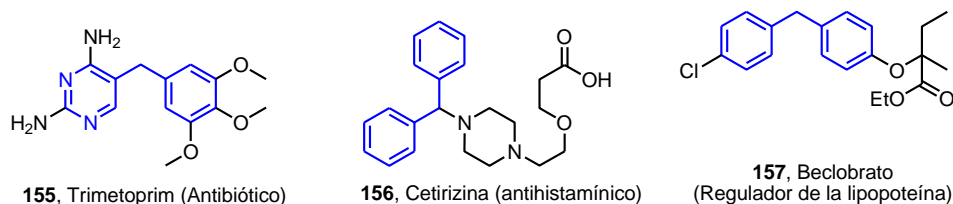


Figura 7. Fármacos que contienen la estructura diarilmetano.

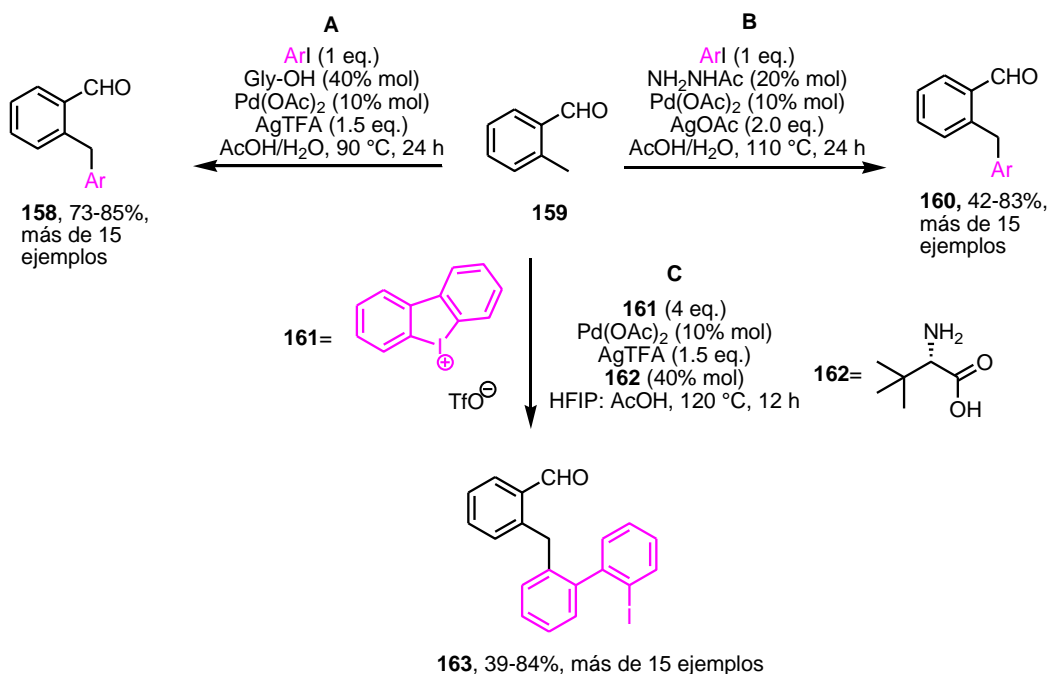
En cuanto a la síntesis de este tipo de compuestos mediante funcionalización C-H catalizada por Pd(II), se puede mencionar el trabajo desarrollado por Yu, en el que mediante un GD transitorio, logra la arilación de 2-metil-benzaldehído **159** (Esquema 30, A).⁸⁶ También se puede mencionar el trabajo de Hu, en el cual emplea acetilhidrazina como grupo director (Esquema 30, B).⁸⁷ Otro ejemplo destacado es realizado por Zhang, el cual emplea *ter*-leucina (Esquema 30, C).⁸⁸

⁸⁵ Gulati, U.; Gandhi, R.; Laha, J. K. *Chem. Asian J.* **2020**, *15*, 3135–3161.

⁸⁶ Zhang, F. L; Hong, K.; Li, T. L; Park, H.; Yu, J.-Q. *Science* **2016**, *351*, 252-256.

⁸⁷ Ma, F.; Lei, M.; Hu, L. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2708-2711.

⁸⁸ Ding, M.; Hua W.; Liu M.; Zhang, F. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 7419–7423.

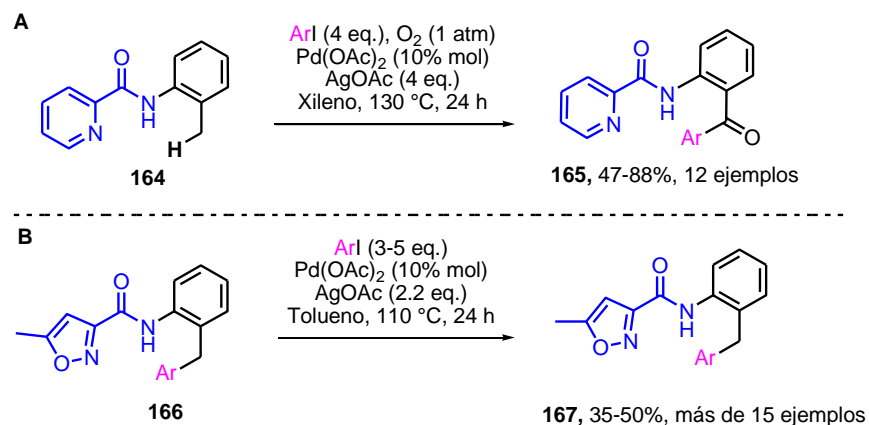


Esquema 30. Síntesis de diarilmetanos mediante el uso del GD transitorio: **A)** Gly-OH, **B)** acetilhidrazina, **C)** *tert*-leucina (**163**).

Por otro lado, también se ha logrado sintetizar este tipo de compuestos empleando grupos directores bidentados de tipo *N,N*-. Uno de estos avances fue desarrollado por Zhang empleando la PA como grupo director a partir de 2-metilánilinas **164** (**Esquema 31, A**).⁸⁹ Otro avance importante fue logrado por Babu y colaboradores empleando MICA;⁹⁰ en este caso, el protocolo emplea AgOAc como base y oxidante para lograr la formación del diarilmetano **167** (**Esquema 31, B**).

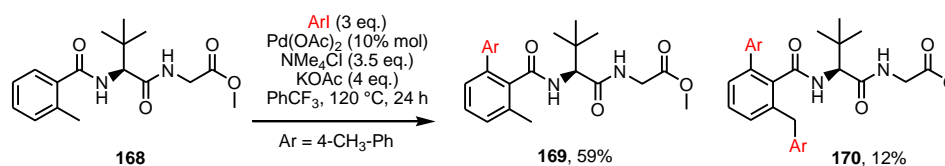
⁸⁹ Xie, Y.; Yang, Y.; Huang, L.; Zhang, X.; Zhang, Y. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 11238-1124.

⁹⁰ Singh, P.; Dalal, A.; Babu, S.A. *Asian J. Org. Chem.* **2019**, *8*, 877-886.



Esquema 31. Síntesis de diarilmetanos usando el GD: **A)** picolinamida (PA), **B)** 5-metil-isoxazolamida (MICA).

Desafortunadamente, las aplicaciones del concepto de doble activación del enlace $C(sp^2/sp^3)$ -H mediado por Pd mediante la ayuda de grupos directores bidentados están limitadas en la literatura, en especial, en la síntesis del núcleo de diarilmetano. Por ejemplo, el grupo de investigación de Wang informó de una doble activación sp^2/sp^3 inesperada en la posición *orto* y bencílica a partir de la 2-metil-*N*-benzamidias **168**, accediendo al bifeníl-diarilmetano **170** en un rendimiento solo del 12% (**Esquema 32**).⁴⁷



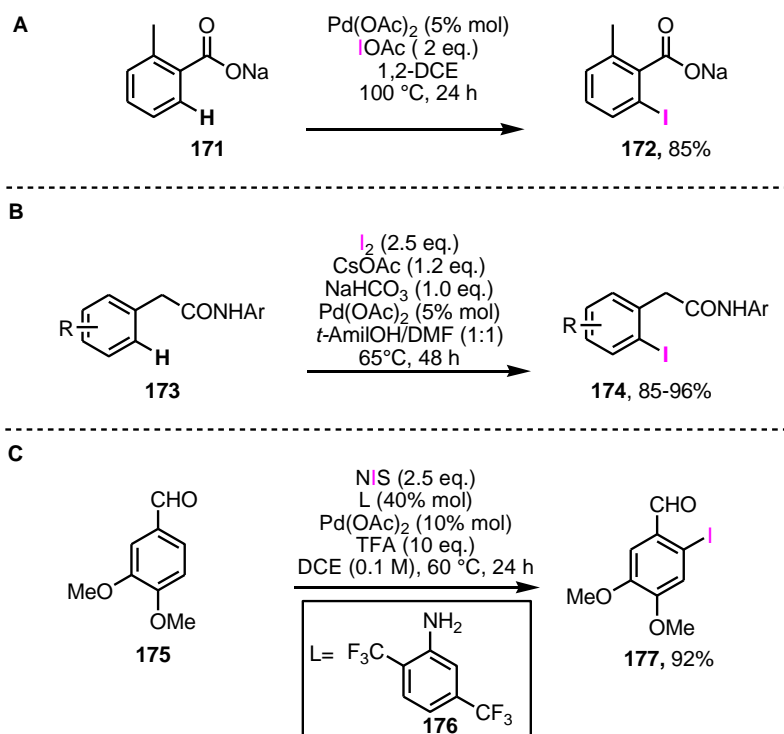
Esquema 32. Síntesis inesperada del núcleo de bifeníl-diarilmetano **170** mediante una doble activación $C(sp^2/sp^3)$ -H de la benzamida **168**.

2.1.14 *orto*-Yodación mediante funcionalización $C(sp^2)$ -H

En años recientes, ha aumentado la necesidad de metodologías que permitan formar enlaces $C(sp^2)$ -halógeno de forma fácil, ya sea para evaluar su efecto biológico o para llevar a cabo transformaciones posteriores. La forma clásica de introducir un átomo de halógeno en posición *orto* a anillos aromáticos es mediante *orto*-litiación y la subsecuente reacción con un reactivo electrofílico que contenga el átomo de

halógeno, por ejemplo, la *N*-halosuccinimidas, donde el halógeno puede ser Cl, Br o I.⁹¹ En la introducción de un átomo de yodo, además de usar *N*-iodosuccinimida, también es posible usar otros reactivos como ICl₂ o IOAc, éste último generado a partir de la reacción entre I₂ y AgOAc o PhI(OAc)₂.⁹²

En 2008, el grupo de investigación de Yu, reportó el uso de I₂ como única fuente de yodo en la yodación C-H catalizada por Pd de benzoatos **171** empleando IOAc como fuente de yodo (**Esquema 33, A**).⁹³



Esquema 33. *ortho*-Yodación mediada por Pd(II) de: **A**) ácidos benzoicos, **B**) ácidos fenilacéticos, **C**) benzaldehídos.

En 2013, el grupo de Yu reportó la yodación de amidas derivadas de ácidos fenilacéticos **173** (**Esquema 33, B**).⁹⁴ Recientemente Zhang y colaboradores ⁹⁵

⁹¹ Schröder, N.; Wencel-Delord, J.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8298–8301.

⁹² Nack, W. A.; He, G.; Zhang, S.; Lu, C.; Chen, G. *Org. Lett.* **2013**, *14*, 2944–2947.

⁹³ Mei, T.; Giri, R.; Maugel, N.; Yu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5215–5219.

⁹⁴ Wang, X.; Hu, Y.; Bonacorsi, S.; Hong, Y.; Burrell, R.; Yu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10326–10329.

⁹⁵ La, M.; Liu, D.; Chen, X.; Zhang, F.-L. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 9184–9188.

reportaron la *orto*-yodación catalizada por Pd(II) empleando 2,5-bis(trifluorometil)anilina **176** como grupo director transitorio (GDT) (**Esquema 33, C**).

2.1.15 Síntesis del núcleo de indolina mediante una funcionalización C(sp²)-H

Las indolinas se encuentran en muchos productos naturales, los cuales son de interés farmacéutico. Su síntesis ha sido ampliamente estudiada y una de las formas más comunes se basa en la formación del enlace C-N mediante acoplamientos cruzados.⁹⁶ Sin embargo, una alternativa para su síntesis puede ser mediante la formación de enlaces C-N usando una funcionalización C-H.⁹⁷

Algunos de los trabajos más destacados que emplean funcionalización C-H para la síntesis de indolinas se puede mencionar el trabajo realizados por Chen, en el que emplea el grupo director PA sobre fenetilaminas para obtener las correspondientes indolinas (**Esquema 34, A**), así como derivados de fenilalanina (**Esquema 34, B**).⁹⁸

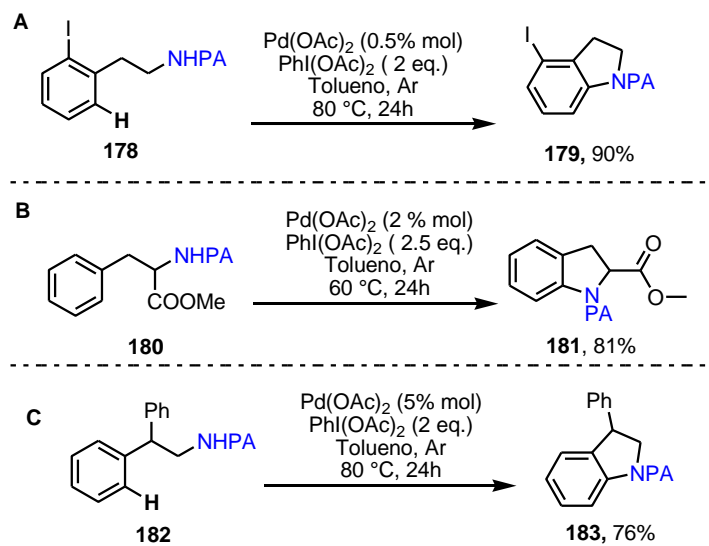
Por otro lado, el grupo de investigación de Daugulis también ha reportado la exploración de este tipo de transformación en derivados de fenetilaminas empleando PA como grupo director (**Esquema 34, C**).⁹⁹

⁹⁶ Ruiz-Castillo, P.; Buchwald, S. L. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 12564-12649.

⁹⁷ Park, Y.; Kim, Y.; Chang, S. *Chem Rev.* **2017**, *117*, 9247-9301.

⁹⁸ He, G.; Zhao, Y.; Zhang, S.; Lu, C.; Chen, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 3-6.

⁹⁹ Nadres E.T.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7-10.



Esquema 34. A-C) Síntesis de indolinas vía activación C-H empleando PA como grupo director.

2.2 Planteamiento del problema

En los últimos años, la funcionalización $C(sp^2/sp^3)$ -H catalizada por metales de transición asistida por grupos directores se ha convertido en un recurso muy útil en la modificación estructural de compuestos, que sería muy difícil llevar a cabo de otra forma. Este concepto ha impulsado el desarrollo de nuevas rutas sintéticas para la construcción de compuestos de interés farmacéutico, agroquímico y en el área de materiales.

Sin embargo, el acceso a materias primas que incluyan el grupo director picolinamida (PA) para su posterior funcionalización $C(sp^2)$ -H catalizada por Pd, se limita al acoplamiento del ácido 2-picolínico con las aminas comercialmente disponibles. Por lo que, la reacción de Ugi-4C podría ser una forma de introducir el grupo director picolinamida y a su vez, crear estructuras complejas que contengan anillos aromáticos mediante una posterior funcionalización $C(sp^2)$ -H catalizada por Pd.

Con base en lo anterior, se plantea el desarrollo de un procedimiento para la síntesis de α -(aminoacil)amidas que contengan el grupo director PA mediante la reacción Ugi-Amoniaco-4C para posteriormente llevar a cabo su funcionalización $C(sp^2/sp^3)$ -H catalizada por $Pd(OAc)_2$, para obtener diversas funcionalidades como biarilos y bifenil-diarilmetanos.

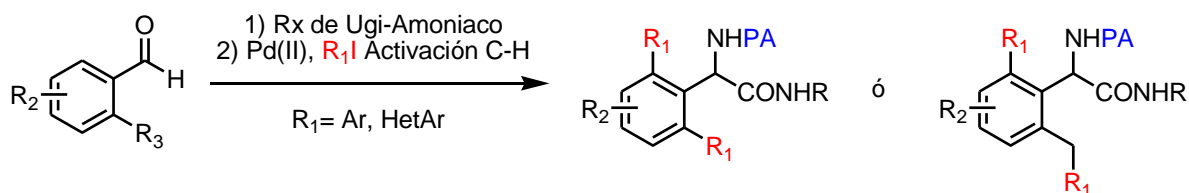
2.3 Objetivos

2.3.1 Objetivo general

- Implementar un protocolo para la síntesis de α -aril-glicinamidas que incluyan el grupo director PA mediante la reacción de Ugi-Amoniacó-4C y evaluar su posterior funcionalización C(sp^2)-H mediante catálisis por Pd(II) (**Esquema 35**).

2.3.2 Objetivos particulares

- Estandarizar la reacción Ugi-Amoniacó-4C empleando benzaldehído, ácido 2-picolínico, *tert*-butil isonitrilo y NH₃.
- Optimizar un proceso de arilación *orto*-C(sp^2)-H del aducto de Ugi modelo mediante catálisis por Pd(II) y evaluar el alcance de la metodología.
- Evaluar variaciones al modelo tales como el uso de otros benzaldehídos, isonitrilos y grupos directores bidentados.
- Llevar a cabo la remoción del grupo director en un ejemplo representativo.
- Realizar la elucidación estructural de todos los compuestos sintetizados mediante diferentes técnicas tales como resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas, espectroscopía de infrarrojo y difracción de rayos X.



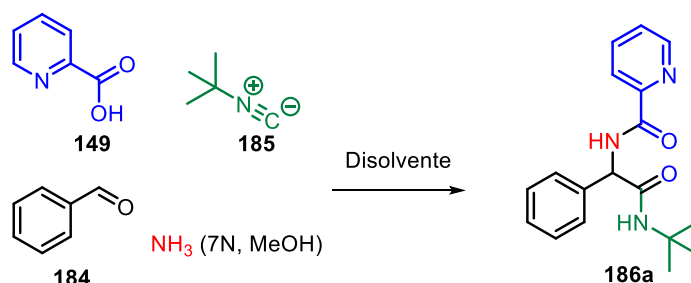
Esquema 35. Ruta general para la síntesis de biarilos mediante funcionalización C(sp^2/sp^3)-H a partir de aductos de Ugi

2.4. Resultados y Discusión

2.4.1 *orto*-Diarilación de aductos de Ugi-amoniaco

Inicialmente, se sintetizó el aducto de Ugi modelo **186a** a partir de benzaldehído **184**, ácido 2-picolínico **149**, *tert*-butil isonitrilo **185** y amoniaco (7 N, MeOH). Posteriormente, se evaluaron diversas condiciones que abordaron la variación de diferentes estequiometrías de los reactivos, tiempos de reacción y temperaturas (Entradas 1-13, **Tabla 1**).

Tabla 1. Síntesis del aducto de Ugi-amoniaco **186a**.



Entrada	Ácido 2-picolínico (eq.)	NH_3 (eq.)	<i>t</i> -BuNC (eq.)	Disolvente	Tiempo (h)	T (°C)	%Rto. 186a
1 ^{a,b}	1	35	1	TFE	0.5	100	33
2 ^b	1.1	17.5	1	TFE	24	t.a	30
3 ^a	1.2	10.5	1.2	TFE	3	80	30
4 ^{a,b}	1	7	1	TFE	30	100	13
5 ^b	1	35	1	TFE	24	75	Trazas
6 ^b	1	21	1	TFE	24	t.a	Trazas
7 ^b	1	21	1	-	24	t.a	-
8 ^b	1	17.5	1	TFE	24	70	-
9 ^b	1.5	17.5	1	TFE	5	t.a	32
10 ^b	1	1.4	1	TFE	5	t.a	33
11 ^c	1	1.4	1	TFE	24	t.a	56
12 ^b	1	1.4	1	MeOH	24	t.a	-
13^d	1	1.4	1	TFE	24	t.a	65

^aSe utilizó calentamiento por irradiación con microondas. ^bEscala de 0.5 mmol. ^cEscala de 2 mmol. t.a = temperatura ambiente. ^dEscala de 7.5 mmol.

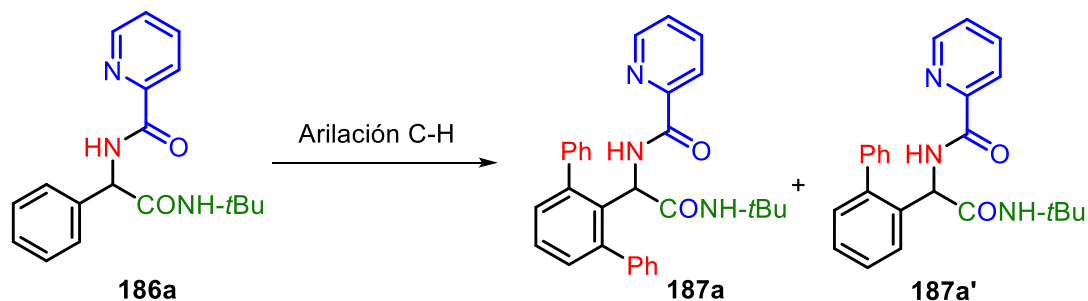
Luego de una extensa investigación, se encontraron que las condiciones adecuadas para la síntesis del aducto de Ugi-amoniaco fue al usar 1.4 eq. de NH_3 y cantidades equimolares del aldehído, ácido carboxílico e isonitrilo, mismo que fue obtenido en 56% de rendimiento a una escala de 2 mmol (Entrada 11, **Tabla 1**). La reacción no ocurrió en metanol (Entrada 12, **Tabla 1**). La reacción se pudo escalar exitosamente hasta 7.5 mmol en 65% de rendimiento (**Tabla 1**). De acuerdo con el estudio realizado, la reacción no procede mejor con un gran exceso de amoniaco, da descomposición al calentarse y no es posible usar metanol como disolvente.

Una vez obtenido el aducto de Ugi-amoniaco modelo **186a**, se inició con la evaluación del proceso de *orto*-arilación catalizada por $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ con base en los reportes en la literatura (**Tabla 2**). Inicialmente, se evaluó el uso de 2.5 equivalentes de AgOAc , 10% mol de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, 5 equivalentes de PhI bajo calentamiento a 110 °C por 24 h en 1,2-dicloroetano (1,2-DCE), lográndose obtener exclusivamente el producto diarilado **187a** en 82% de rendimiento (Entrada 1, **Tabla 2**).

Impulsados por los buenos resultados en el proceso de diarilación (**Tabla 2**), se continuó con la evaluación de otras condiciones con el objetivo de omitir el uso de sales de plata, las cuales tienen un alto costo en el mercado. Primero, se reemplazó AgOAc por KOAc , lo cual resultó en la obtención del producto deseado, pero en bajo rendimiento (Entrada 2, **Tabla 2**). Más adelante, se emplearon 2.5 equivalentes de KOAc , tolueno y 10% mol de CuBr_2 ; éste último compuesto ha sido reportado como un importante aditivo en las reacciones de *orto*-arilación, ya que es posible que actúe como ácido de Lewis para liberar el producto. Las condiciones anteriores resultaron en el incremento del rendimiento y la selectividad hacia el compuesto *orto*-diarilado (Entrada 3, **Tabla 2**), pero como una mezcla de los productos *mono* y *di*-arilado. También, se evaluaron otras bases como KHCO_3 (Entrada 3, **Tabla 2**) y $\text{KHCO}_3/\text{AgOAc}$, pero no generaron buenos resultados (Entradas 4 y 5, **Tabla 2**). Posteriormente, tras aumentar la cantidad de KOAc hasta 5 equivalentes, se obtuvo el producto **187a** en 85% de rendimiento (Entrada 6, **Tabla 2**). Adicionalmente, se evaluó el efecto del calentamiento por microondas, sin embargo, no se observó alguna reducción del tiempo de reacción o mejora en el rendimiento (Entrada 7,

Tabla 2). En otro experimento, se redujo la cantidad de Pd(OAc)₂ a 5% mol, lo cual derivó en un bajo rendimiento del producto esperado (Entrada 8, **Tabla 2**).

Tabla 2. Optimización de las condiciones de *orto*-arilación C(sp²)-H mediada por Pd(II).



Entrada	Pd(OAc) ₂ (% mol)	Base (eq)	Oxidante (% mol)	PhI (eq.)	Disolvente	%Rto. (187a:187a') ^b
1	10	AgOAc (2.5)	-	5	1,2-DCE	82 (1:0)
2	10	KOAc (2.5)	-	5	1,2-DCE	52 (1:1)
3	10	KOAc (2.5)	CuBr ₂	5	Tolueno	80 (6:4)
4	10	KHCO ₃ (2.5)	CuBr ₂	5	Tolueno	56 (6:4)
5	10	KHCO ₃ /AgOAc (1.5:1.0)	-	5	Tolueno	40 (9:1)
6	10	KOAc (5.0)	CuBr ₂	5	Tolueno	85 (1:0)
7 ^a	10	KOAc (5.0)	CuBr ₂	5	Tolueno	46 (2:1)
8	5	KOAc (5.0)	CuBr ₂	5	Tolueno	40 (1:0)
9	10	KOAc (5.0)	CuBr ₂	1.5	Tolueno	25 (1:1)
10	10	KOAc (5.0)	CuBr ₂	2.5	Tolueno	30 (1:1)
11	10	KOAc (5.0)	CuBr ₂	3	Tolueno	45 (1:1)
12	10	KOAc (5.0)	CuBr₂	4	Tolueno	85 (1:0)
13	10	NaOAc (5.0)	CuBr ₂	4	Tolueno	30 (2:1)
14	10	KOAc (4.0)	CuBr ₂	4	Tolueno	80 (2:1)
15	10	KOAc (5.0)	-	4	Tolueno	40 (1:1)
16	10	KOAc (5.0)	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	4	Tolueno	40 (1:0)
17	-	KOAc (5.0)	CuBr ₂	4	Tolueno	-

Nota: Todas las reacciones se llevaron a cabo a escala de 0.1 mmol a 110 °C empleando un baño de aceite durante 24 h. ^aSe empleó calentamiento por microondas (110 °C). ^bLa proporción de productos se determinó por RMN de ¹H mediante la relación de las integrales en las señales del grupo metino (sp³).

Por otro lado, se evaluó el uso de 1.5, 2.0 y 3.0 equivalentes de yodobenceno para verificar si era posible obtener exclusivamente el producto *mono*-arilado **187a'**. Desafortunadamente, en ninguno de estos casos, se obtuvo únicamente el compuesto esperado y los rendimientos y selectividades fueron inferiores a los previamente obtenidos (Entradas 9-11, **Tabla 2**). Afortunadamente, al disminuir la cantidad de yodobenceno de 5 a 4 equivalentes, el rendimiento de **187a** se fue igual que al usar 5 equivalentes (Entrada 12, **Tabla 2**).

El reemplazo de KOAc por NaOAc, no generó buenos resultados (Entrada 13, **Tabla 2**); indicando que el catión potasio desempeña un papel importante en el avance de la reacción. La disminución de 5.0 a 4.0 equivalentes de KOAc en el proceso, afectó el rendimiento y la selectividad, obteniendo una mezcla de los productos *mono*- y *di*-arilados (2:1) en 80% de rendimiento (Entrada 14, **Tabla 2**), lo cual sugiere que los 5 equivalentes de KOAc son estrictamente necesarios para alcanzar la selectividad deseada.

En otros experimentos, se verificó que la ausencia de CuBr₂ disminuye notablemente el rendimiento y la selectividad hacia el compuesto *orto*-diarilado (Entrada 15, **Tabla**). Además, se observó que su reemplazo por Cu(OAc)₂•H₂O generó valores bajos de selectividad y rendimiento (Entrada 16, **Tabla 2**). Por último, se verificó que el CuBr₂ no participa como especie catalítica activa en el proceso de activación C-H, sugiriendo una probable participación en procesos oxidativos del paladio (Entrada 17, **Tabla 2**).

Finalmente, las condiciones óptimas de *orto*-diarilación fueron las siguientes: 4 equivalentes de PhI, 5 equivalentes de KOAc, 10 % mol de Pd(OAc)₂, 10% mol de CuBr₂ en tolueno (110 °C, 24 h) a una concentración de 0.3 M (Entrada 12, **Tabla 2**).

En el espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno de **187a**, se observa en 1.26 ppm y 5.49 ppm las señales características del grupo *ter*-butilo (**25**, **26**, **27**) y del N-H del grupo *tert*-butilamida (**23**), respectivamente. Además, en 5.95 ppm se observa un doblete que corresponde al metino (**7**). También, a 8.37 y 8.30 ppm se encuentran las señales correspondientes al N-H de la picolinamida (**20**) y al metino (**32**) del anillo de piridinia, respectivamente (**Figura 8**). De igual manera, en 7.32,

8.00 y 7.73 ppm se distinguen señales que corresponden al anillo de piridina **35**, **34** y **33**, respectivamente. Adicionalmente, se evidencia una señal múltiple en 7.32 ppm que integra para 10H y que es atribuible a los hidrógenos de los grupos fenilo **10-14** y **15-9**. Finalmente, se observa entre 7.32 y 7.23 ppm las señales correspondientes a los metinos **2-4** del sistema aromático central (**Figura 8**).

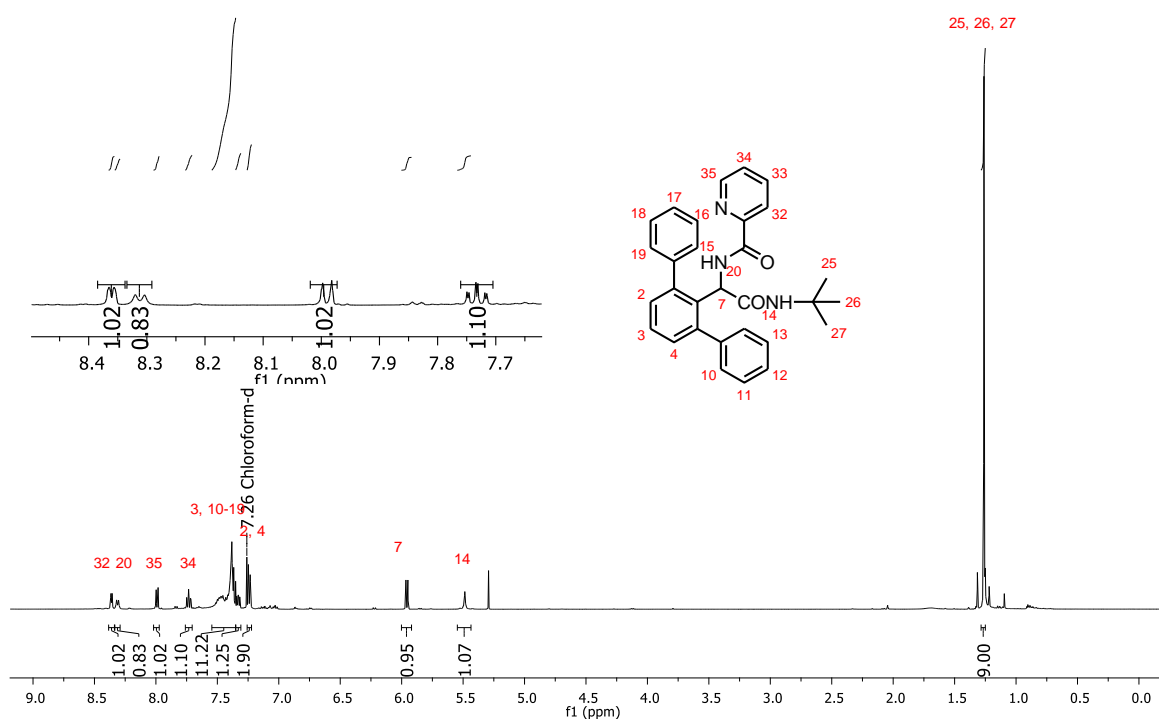


Figura 8. Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) del producto diarilado **187a**.

Con el propósito de verificar el alcance de las condiciones estándar de *orto*-arilación, se emplearon varios yoduros de arilo con grupos electroattractores como, 4-Cl, 3-Cl y 4-CO₂Me, generando una mezcla de los productos *mono* y *di*-arilados en rendimiento moderado [(**187c-187c'**)-(**187e-187e'**)]. Al evaluar el 4-Br-yodobenceno y el 4-CF₃O-yodobenceno, se obtuvo únicamente los productos diarilados **187b** y **187f** en 36% y 72% de rendimiento, respectivamente. El 4-CH₃O-yodobenceno generó exclusivamente el sistema *di*-arilado **187g** en 76% de rendimiento. La estructura de **187g** se determinó inequívocamente mediante el patrón de difracción por rayos X (**Tabla 3**).

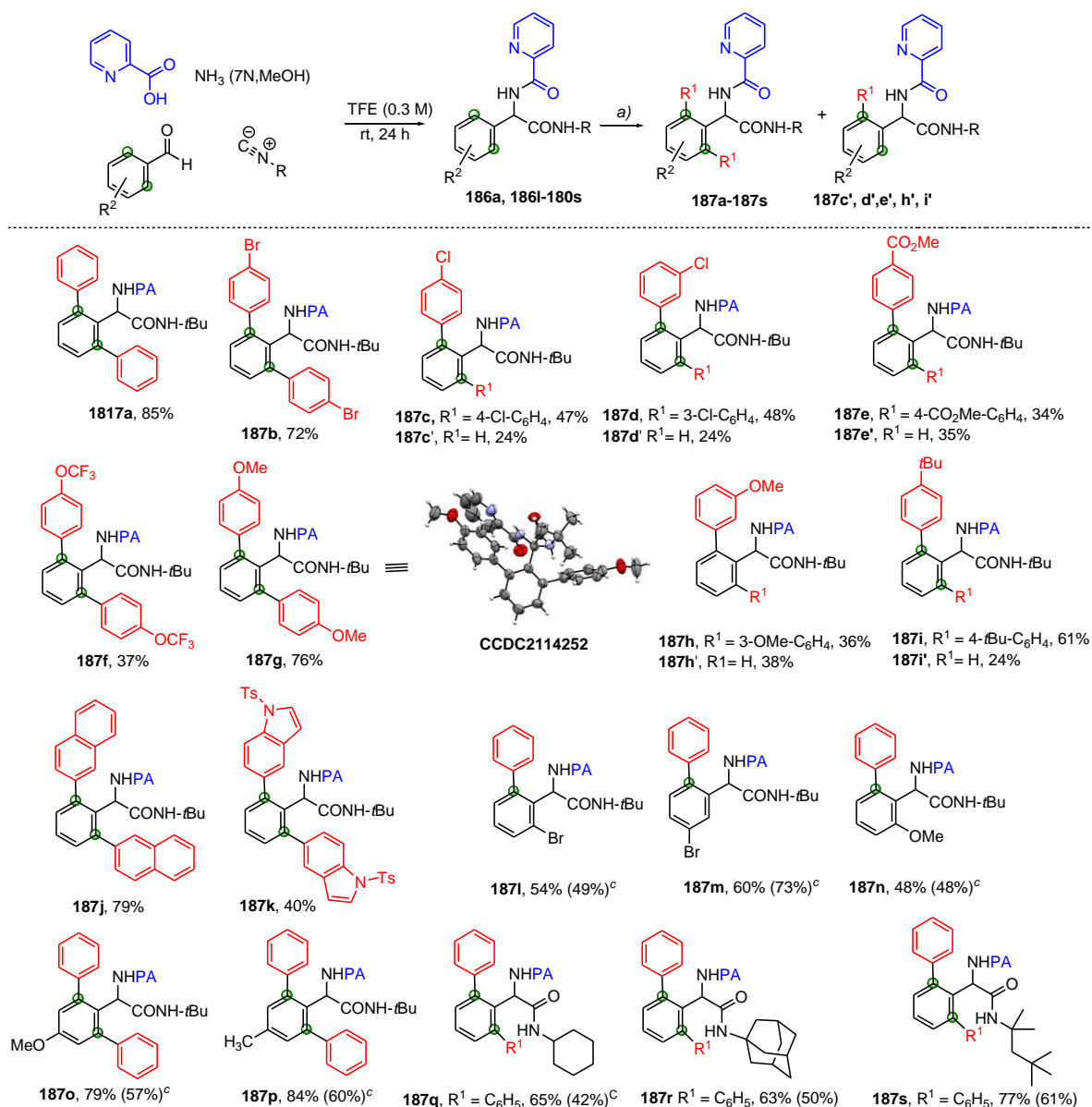
Por otro lado, el uso del 3-CH₃O- y 4-*tert*-butil yodobenceno dio buenos rendimientos, aunque se observó la mezcla de los compuestos *mono* y *di*-arilados [(**187h-187h'**)-(**187i-187i'**)].

Interesantemente, la evaluación del yoduro de 2-naftilo permitió la síntesis del sistema diarilado **187j** en 79% de rendimiento. En contraste, cuando se empleó yoduro de 1-naftilo no se observó la formación de algún producto; este resultado podría deberse a su impedimento estérico. Otro ejemplo interesante sintetizado en nuestra investigación fue el compuesto diarilado **187k**, el cual se logró obtener en rendimiento moderado (40%) al emplear el yoduro de 5-(1-tosil)indol (**Tabla 3**).

Gracias a la versatilidad del protocolo Ugi-Amoniaco-4C, se evaluaron otros sustratos derivados de benzaldehídos *mono*-sustituídos. Por ejemplo, los aductos de Ugi derivados del 2-bromo y 3-bromobenzaldehído **186l** y **186m**, debido a que bloquean una de las posiciones *orto*, permitieron la síntesis de los sistemas *mono*-arilados **187l** y **187m** en rendimientos moderados. De igual manera, la evaluación del sustrato con un grupo metoxilo en posición 2 (**186n**), permitió el aislamiento del sistema *mono*-arilado **187n** en 48% de rendimiento (**Tabla 3**). En el caso de los aductos **186o-p** de derivados de 4-OMe y 4-CH₃-benzaldehído, se logró obtener los sistemas diarilados **187o-p** en buenos rendimientos (79-84%) (**Tabla 3**).

Adicionalmente, se evaluó el efecto de otros isonitrilos en los aductos de Ugi-amoniaco (**186q-s**), observando que los grupos ciclohexilo, 1,1,3,3-tetrametilpropilo y 1-adamantilo permiten que la reacción de *orto*-arilación proceda adecuadamente hasta los derivados **187q-s**. Considerando que el efecto estérico de la amida proveniente del isonitrilo no parece tener un efecto negativo en la reacción, este protocolo podría explorarse a futuro en la obtención de sistemas peptídicos (**Tabla 3**).

Tabla 3. Alcance de la metodología de *orto*-arilación de aductos de Ugi-amoniaco empleando diferentes yoduros de arilo.



^a**Condiciones de reacción:** Una disolución del aducto de Ugi (0.1 mmol), yoduro de arilo (4 eq.), Pd(OAc)₂ (10% mol), KOAc (5 eq.), CuBr₂ (10% mol) en tolueno (0.3 M) se calentó en un vial para microondas usando un baño de aceite a 110 °C por 24 h. ^bRendimiento del producto aislado. ^cEl rendimiento de los aductos de Ugi se encuentra en paréntesis.

Con el propósito de ampliar el número de sustratos en la *orto*-arilación, se emplearon algunos aldehídos aromáticos comercialmente disponibles en el protocolo Ugi-Amoniaco-4C y su posterior evaluación en el proceso de activación C-H.

Los aductos de Ugi con grupos electroattractores en posición *para* como CN, Cl y Br no generaron los productos esperados (**187t-187v**), esto, debido a que dichos grupos dificultan la formación del complejo de 5 miembros, mismo que se encarga de llevar a cabo la adición oxidante por parte del yoduro de arilo correspondiente. También, se empleó el aducto de Ugi proveniente de 4-hidroxibenzaldehído, sin embargo, no se observó la formación del producto deseado **187w**. Esto puede deberse a que el grupo fenol puede reaccionar con la base presente el medio para generar un fenolato, el cual interacciona negativamente con el proceso de funcionalización C-H.

Por otro lado, los grupos *n*-butilo y bencilo derivados del isonitrilo, suprimen totalmente la reacción; éstos últimos resultados podrían deberse a que éstos dos grupos podrían coordinar el Pd(OAc)₂, impidiendo así que ocurra la funcionalización C-H (**Figura 9**). Desafortunadamente, las condiciones de *orto*-arilación no fueron compatibles con yodoarenos heteroaromáticos tales como: 3-yodotiofeno y 3-yodopiridina, ni con yoduros de arilo *orto*-sustituidos como el 2-MeO- y el 2-NO₂-yodobenceno; estos últimos resultados podrían deberse al impedimento estérico propio de sistemas aromáticos *orto*-sustituidos (**Figura 9**).

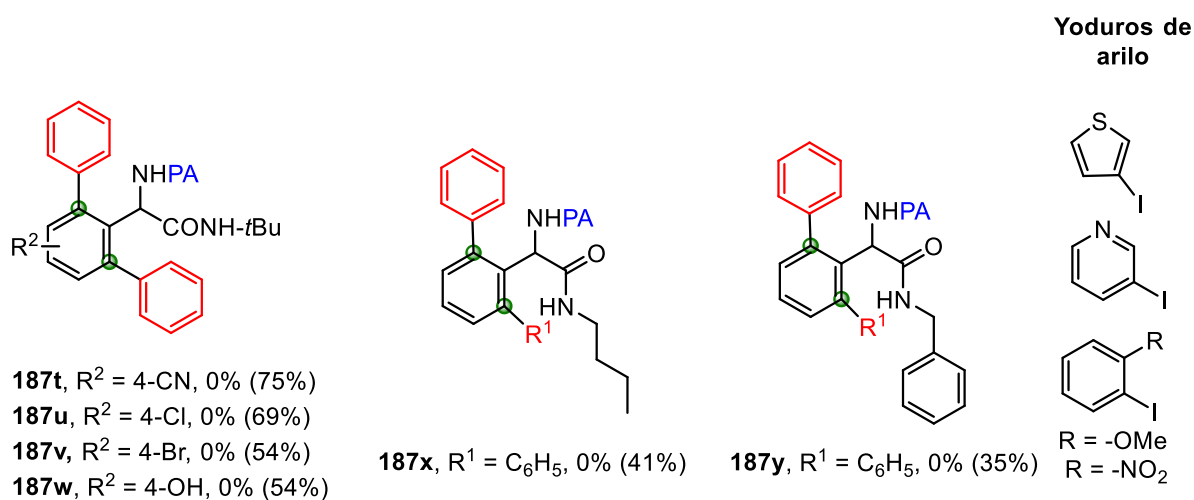
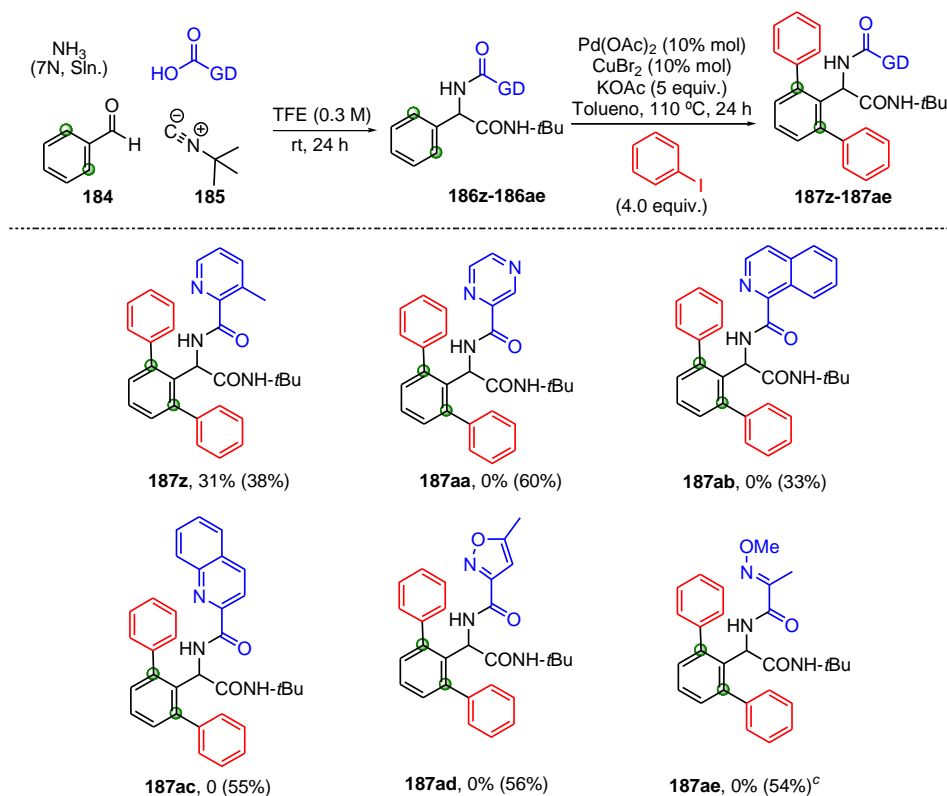


Figura 9. Sustratos incompatibles en la arilación C-H y algunos yoduros de arilo no activos en el acoplamiento. (**Nota:** El rendimiento de los aductos de Ugi se encuentra en paréntesis).

Adicionalmente, se sintetizaron varios aductos de Ugi-amoniaco que contienen otros grupos directores bidentados usando los correspondientes ácidos carboxílicos. De acuerdo con los resultados obtenidos, solo el aducto que posee el grupo director 3-metil-picolinamida permitió la síntesis del producto de *orto*-diarilación **187z** en 31% de rendimiento, mientras que otros aductos con grupos directores como la isoquinolinamida, la quinolinamida, la pirazinamida, el 5-metil-isoxazol-carboxamida y la 2-metoxi-iminoacetamida, no generaron los productos de arilación C-H esperados **187aa-ae** (Tabla 4).

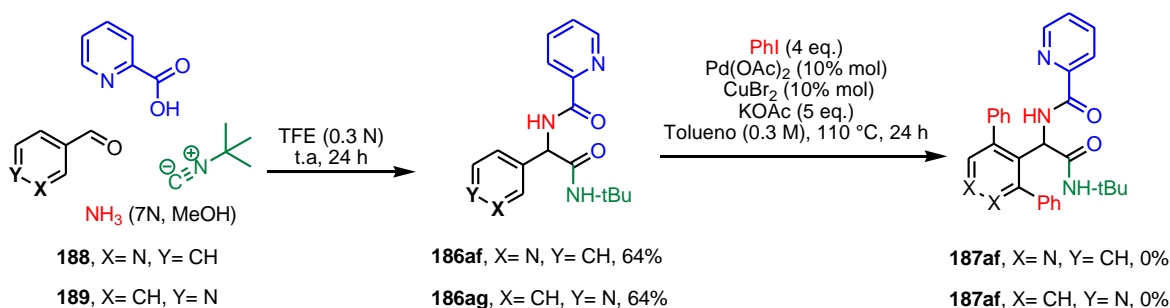
Tabla 4. Variaciones de grupo director en el modelo de arilación C-H.



(Nota: El rendimiento de los aductos de Ugi se encuentra en paréntesis).

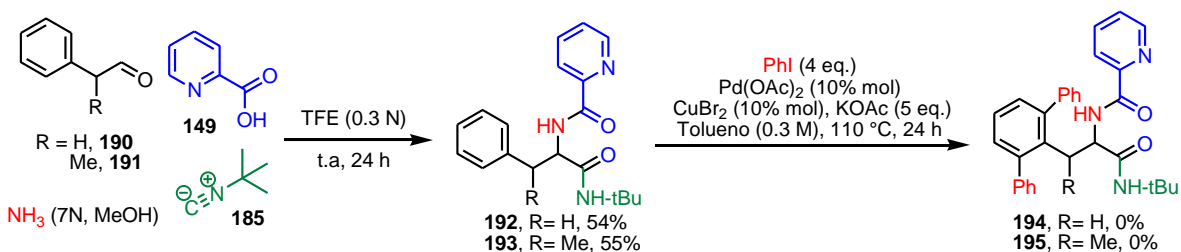
Con el objetivo de explorar las condiciones de *orto*-arilación en sistemas heteroaromáticos, se sintetizaron los aductos de Ugi derivados de piridin-carboxaldehídos **186af** y **186ag**. Si bien, los rendimientos de los aductos fueron buenos, las condiciones de *orto*-arilación no dieron los sistemas activados **187af** y

187ag. Esto podría deberse a la capacidad coordinante del anillo central de piridina, lo cual podría inhibir la funcionalización C-H por completo (**Esquema 36**).



Esquema 36. Síntesis de piridinas para su posterior arilación bajo las condiciones estándar.

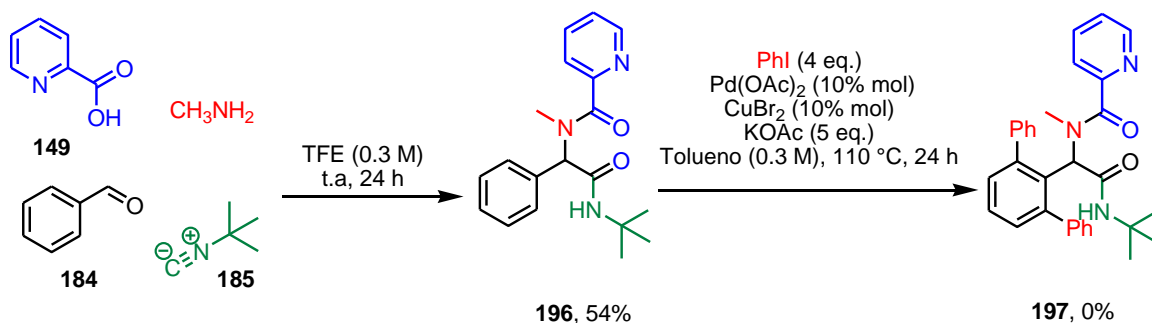
Finalmente, se sintetizaron los aductos de Ugi **192** y **193** derivados de fenil-acetaldehído (**190**) y 2-fenilpropionaldehído (**191**), respectivamente, teniendo en cuenta que podría ocurrir la *orto*-arilación bajo las condiciones estándar de arilación, debido a que el paladacilo que se podría formar es de 6 miembros. Desafortunadamente, en ninguno de los casos la *orto*-arilación ocurrió (**Esquema 37**).



Esquema 37. Síntesis de derivados de fenil-acetaldehído y su posterior intento de arilación C-H.

En nuestro grupo de investigación se ha observado que es necesaria la 2-picolinamida para llevar a cabo la reacción de funcionalización C-H y que el grupo *ter*-butilamida es incapaz de actuar como grupo director. Además, se ha observado que el enlace N-H de la picolinamida es crucial para que ocurra la funcionalización C-H y que su protección hace imposible el avance del proceso. Con el objetivo de demostrar lo anterior, se sintetizó el compuesto **186** empleando MeNH_2 en lugar de

amoniaco en la reacción de Ugi. De acuerdo con el resultado obtenido, la presencia del grupo metilo en lugar de hidrógeno impide la activación C-H del anillo de fenilo bajo las condiciones estándar. Este resultado sugiere que el hidrógeno presente en la picolinamida es clave en la activación C-H, ya que facilita la formación de un sistema intermediario bicíclico de Pd(II) (**Esquema 38**).



Esquema 38. Síntesis del aducto de Ugi empleando MeNH_2 y su evaluación en el proceso de activación.

2.4.2 Funcionalización C-H de aductos de Ugi-amoniaco derivados de naftaldehídos

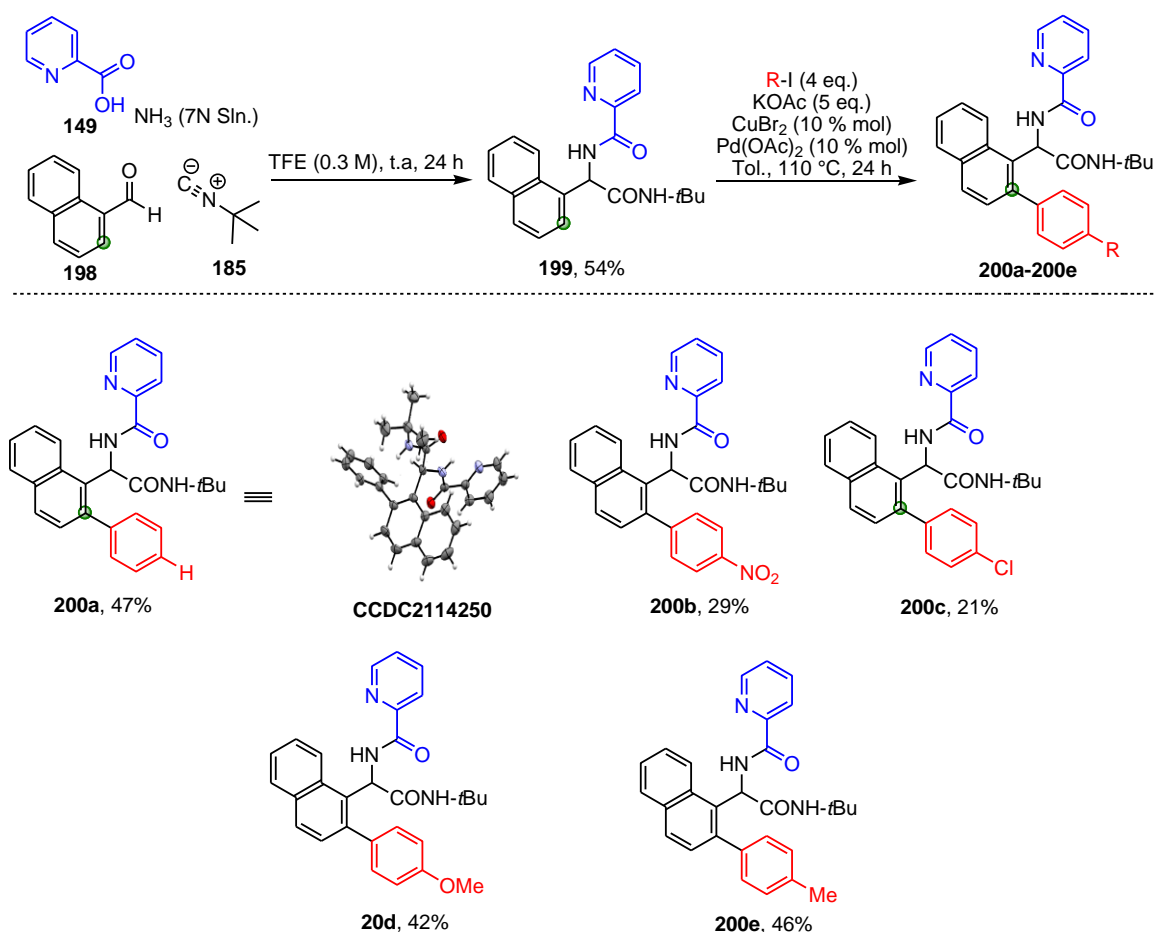
Debido a que el anillo de naftaleno es un fragmento importante para la construcción de estructuras policíclicas con aplicaciones tanto en compuestos con actividad biológica como en la síntesis de materiales,¹⁰⁰ se empleó 1-naftaldehído **198** en el protocolo Ugi-Amoniaco-4C. De esta manera, se obtuvo el aducto de Ugi **199** en 64% de rendimiento y se sometió a las condiciones de *orto*-arilación, generando el biarilo **200a** en 47% de rendimiento. Como se esperaba, la posición 2 del anillo de naftaleno fue la única que se funcionalizó, debido a que se forma un paladaciclo de 5 miembros, esto, a diferencia de la posible funcionalización en la posición 8 del anillo de naftaleno, la cual formaría un paladaciclo de 6 miembros. Se determinó inequívocamente la estructura de **200a** mediante difracción por rayos X (**Tabla 5**).

Se evaluaron algunos yoduros de arilo en el protocolo de activación del aducto **199** bajo condiciones estándar. Cuando se usó el 4-nitro-yodobenceno y el 4-cloro-

¹⁰⁰ Large, B.; Prim, D. *Synthesis* **2020**, 52, 2600–2612.

yodobenceno, se obtuvieron rendimientos bajos de **200b** y **200c**, respectivamente. El uso de 4-metoxi-yodobenceno y 4-metil-yodobenceno generó rendimientos moderados de **200d** y **200e**, respectivamente. En este caso en particular, parece funcionar mejor cuando se usan yoduros de arilo con grupos electrodonadores (**Tabla 5**).

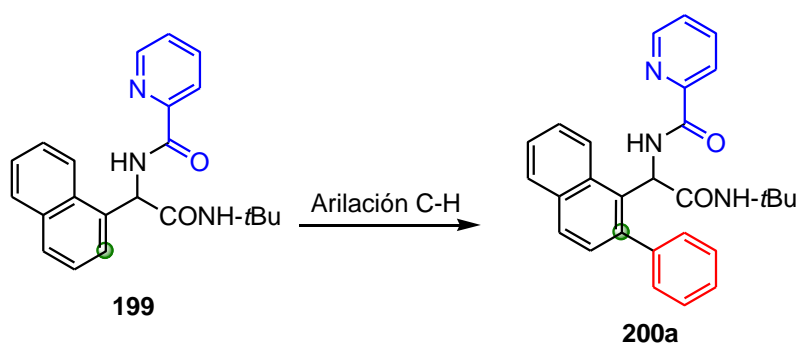
Tabla 5. Uso de diferentes yodoarenos para la arilación C-H del aducto de Ugi-amoniaco derivado del 1-naftaldehído (**198**).



Con el objetivo de aumentar el rendimiento de **200a**, se realizaron diversas modificaciones a las condiciones óptimas de *orto*-arilación (**Tabla 6**). De esta manera, se aumentó la cantidad de yoduro de fenilo a 5 equivalentes, pero no se obtuvo un aumento significativo en el rendimiento (Entrada 2, **Tabla 6**). El incremento de la cantidad de **KOAc** a 10 equivalentes, mostró un rendimiento inferior (Entrada 3, **Tabla 6**). Por otro lado, el incremento de **Pd(OAc)₂** a 20%, así como del tiempo de

calentamiento a 48 h, no modificaron significativamente el rendimiento (Entradas 4 y 5, **Tabla 6**). Desafortunadamente, el calentamiento por microondas no tuvo efecto positivo en el rendimiento ni en la selectividad (Entrada 6, **Tabla 6**). De igual manera, el aumento de la cantidad de PhI mejoró ligeramente el rendimiento, alcanzado el 50% (Entrada 7, **Tabla 6**). En este sustrato, se verificó que la ausencia de CuBr₂ resulta en la disminución del rendimiento, llegando al 22% (Entrada 8, **Tabla 6**). Finalmente, se demostró que, si se emplea AgOAc en dicloroetano a 110 °C por 24 h, la reacción no ocurre (Entrada 9, **Tabla 6**).

Tabla 6. Modificaciones a las condiciones óptimas de *orto*-arilación del aducto de Ugi **199**.

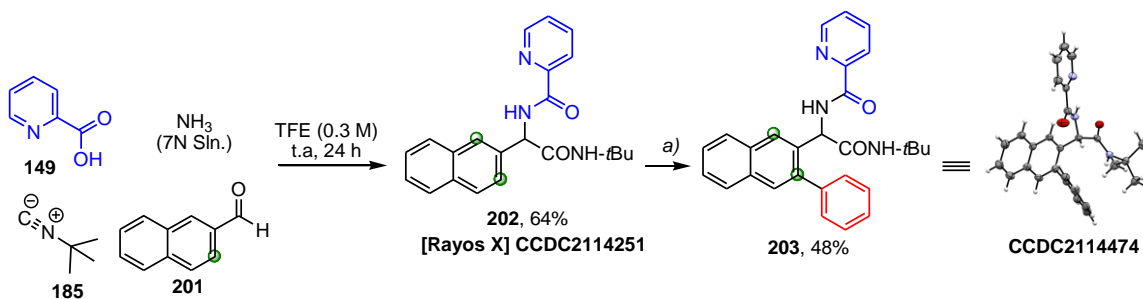


Entrada	Pd(OAc) ₂ (% mol)	KOAc (eq.)	PhI (eq.)	Tiempo (h)	CuBr ₂ (% mol)	%Rto. 200a
1	10	5	4	24	10	47
2	10	5	5	24	10	48
3	10	10	4	24	10	43
4	20	5	4	48	10	49
5	10	5	4	48	20	47
6 ^a	10	5	5	3	20	23
7	10	5	10	24	20	50
8	10	5	4	24	-	22
9 ^b	10	2.5	5	24	-	0

Todas las reacciones se llevaron a cabo a escala de 0.1 mmol a 110 °C usando un baño de aceite.
^aSe calentó por microondas a 110 °C por 3h. ^bSe empleó AgOAc en lugar de KOAc y DCE (0.3 M).

De forma complementaria, se sintetizó el aducto de Ugi **202** empleando 2-naftaldehído **201** bajo el protocolo Ugi-Amoniac-4C. Tras hacer la subsecuente *o*-

arilación de **202** usando las condiciones estándar, se observó la formación del sistema *mono*-arilado **203** en 48% de rendimiento (**Esquema 39**). La estructura del compuesto **203** fue determinada inequívocamente mediante su patrón de difracción de rayos X (**Esquema 39**).



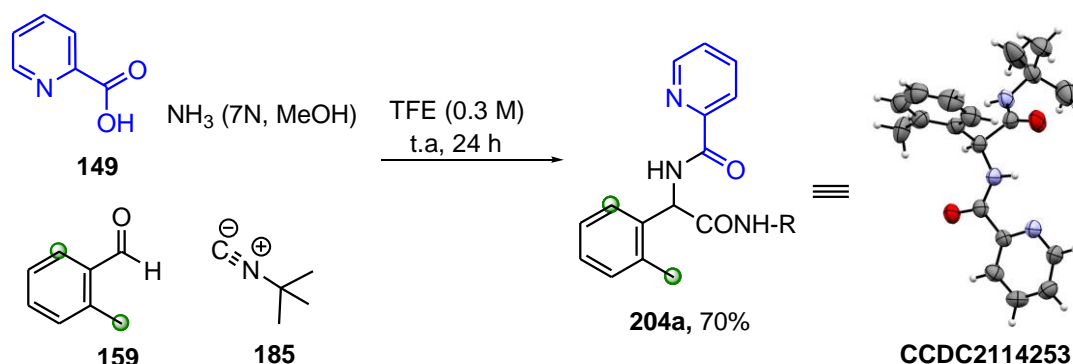
Esquema 39. Síntesis del aducto **202** y su posterior arilación C-H. [**Condiciones:** a) Una disolución del aducto de Ugi **202**, yoduro de arilo (4 eq.), Pd(OAc)₂ (10% mol), KOAc (5 eq.), CuBr₂ (10% mol) en tolueno (0.3 M) se calentó en un vial para microondas usando un baño de aceite a 110 °C por 24 h].

En conclusión, la funcionalización C-H de aductos de Ugi derivados de naftaldehídos son interesantes debido a que no existen reportes en la literatura de sistemas como **199** y **202**, lo cual demuestra que la combinación de reacciones multicomponentes y procesos de *orto*-arilación puede convertirse en una herramienta importante en la síntesis de sistema biarílicos con amplia diversidad estructural en pocos pasos de reacción.

2.4.3 Doble funcionalización C-H en aductos de Ugi-amoniaco derivados de 2-metil-benzaldehído

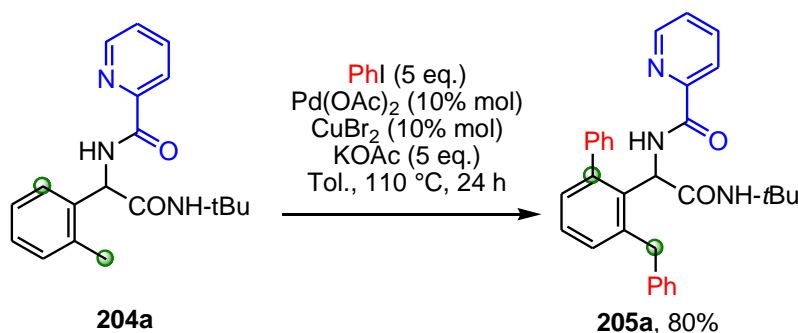
Teniendo en cuenta la doble funcionalización C-H de 2-metilbenzamidias reportada por Wang y colaboradores para la obtención de la funcionalidad bifenil-diarilmetano,⁶⁷ y al escaso número de ejemplos de este tipo de procesos, se planteó la posibilidad de activar la posición *orto*-C(*sp*²)-H y C(*sp*³)-H bencílica en el aducto de Ugi **204a** derivado del 2-metil-benzaldehído **159** mediante catálisis por Pd(II).

Inicialmente, se sintetizó el aducto **204a** en 70% de rendimiento a escala de 5 mmol usando la reacción de Ugi-amoniaco. Cabe mencionar que la estructura de **204a** se determinó inequívocamente mediante su patrón de difracción por rayos X (**Esquema 40**).



Esquema 40. Síntesis del aducto **204a** empleando las condiciones previamente desarrolladas para la reacción Ugi-Amoniaco-4C.

Posteriormente, se sometió al aducto **204a** a las condiciones estándar de arilación C-H, encontrando que el proceso de doble activación C-H se había llevado a cabo en la posición *orto* del grupo fenilo (sp^2) y en la posición bencílica (sp^3), obteniendo el bifenil-diarilmetano **205a** en 80% de rendimiento (**Esquema 41**).

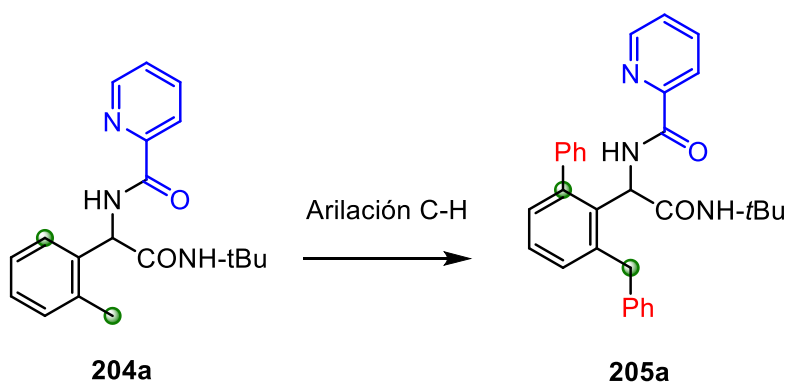


Esquema 41. Síntesis del bifenil-diarilmetano **205a** mediante una doble funcionalización C-H del aducto de Ugi **204a**.

Luego de una breve estandarización, se logró llevar a cabo la doble funcionalización $\text{C}(sp^2/sp^3)\text{-H}$ sobre el aducto **204a**, generando el compuesto biaril-diarilmetano **205a** en 90% de rendimiento después de aumentar la carga de yodobenceno a 5 equivalentes (Entrada 2, **Tabla 7**). En esta clase de funcionalización, también se

verificó que la reacción ocurre en ausencia de CuBr₂, pero el rendimiento disminuye a 62% (Entrada 3, **Tabla 7**). Finalmente, se verificó que la reacción no ocurre en ausencia de Pd(OAc)₂ (Entrada 4, **Tabla 7**).

Tabla 7. Modificaciones a las condiciones de doble funcionalización C-H del aducto de Ugi **204a**.



Entrada	Oxidante	PhI (eq.)	%Rto. 205a
1	CuBr ₂	4	80
2	CuBr ₂	5	90
3	-	5	62
4 ^a	CuBr ₂	5	0

Todas las reacciones se llevaron a cabo a escala de 0.1 mmol. ^aSin Pd(OAc)₂.

En el espectro de resonancia magnética nuclear de **205a**, se observa en 1.10 ppm un singlete que integra para 9H del grupo *tert*-butilo (29, 30, 31). Además, se observa a 4.15 y 4.66 ppm las señales atribuibles del metileno bencílico (9). Por otro lado, en 4.89 y 5.89 ppm se tiene al hidrógeno enlazado con el nitrógeno de la *tert*-butilamida (26) y al hidrógeno del estereocentro 7, respectivamente. En 7.11 ppm se encuentra una señal múltiple que integra para 3H de grupos metinos (3, 11 y 15). Entre 7.70 y 7.20 ppm se encuentran un grupo de señales que integran para un total de 11H de los grupos fenilo (12, 14 y 17-20), así como de los hidrógenos en 1, 2 y 34. En 8.97 se observa una señal simple ancha que integra para 1H y que corresponde al N-H de la picolinamida (21).

En 8.04, 8.47 y 7.76 ppm se observan las señales atribuibles a los metinos del anillo de piridina **36**, **33** y **35**, respectivamente (**Figura 11**).

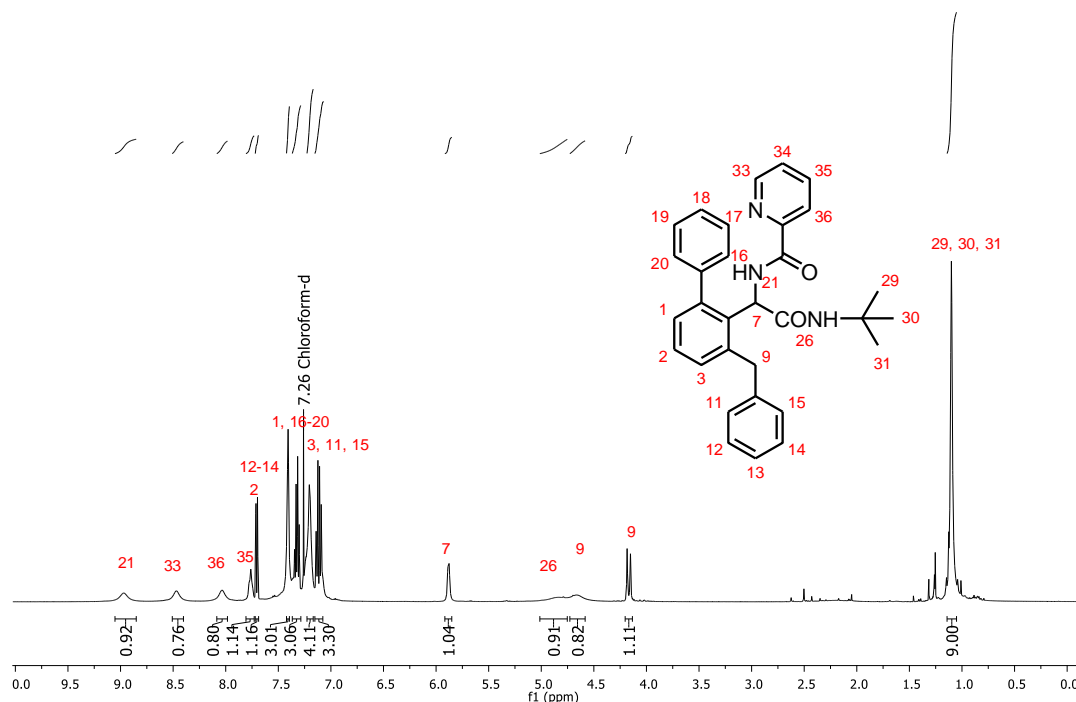
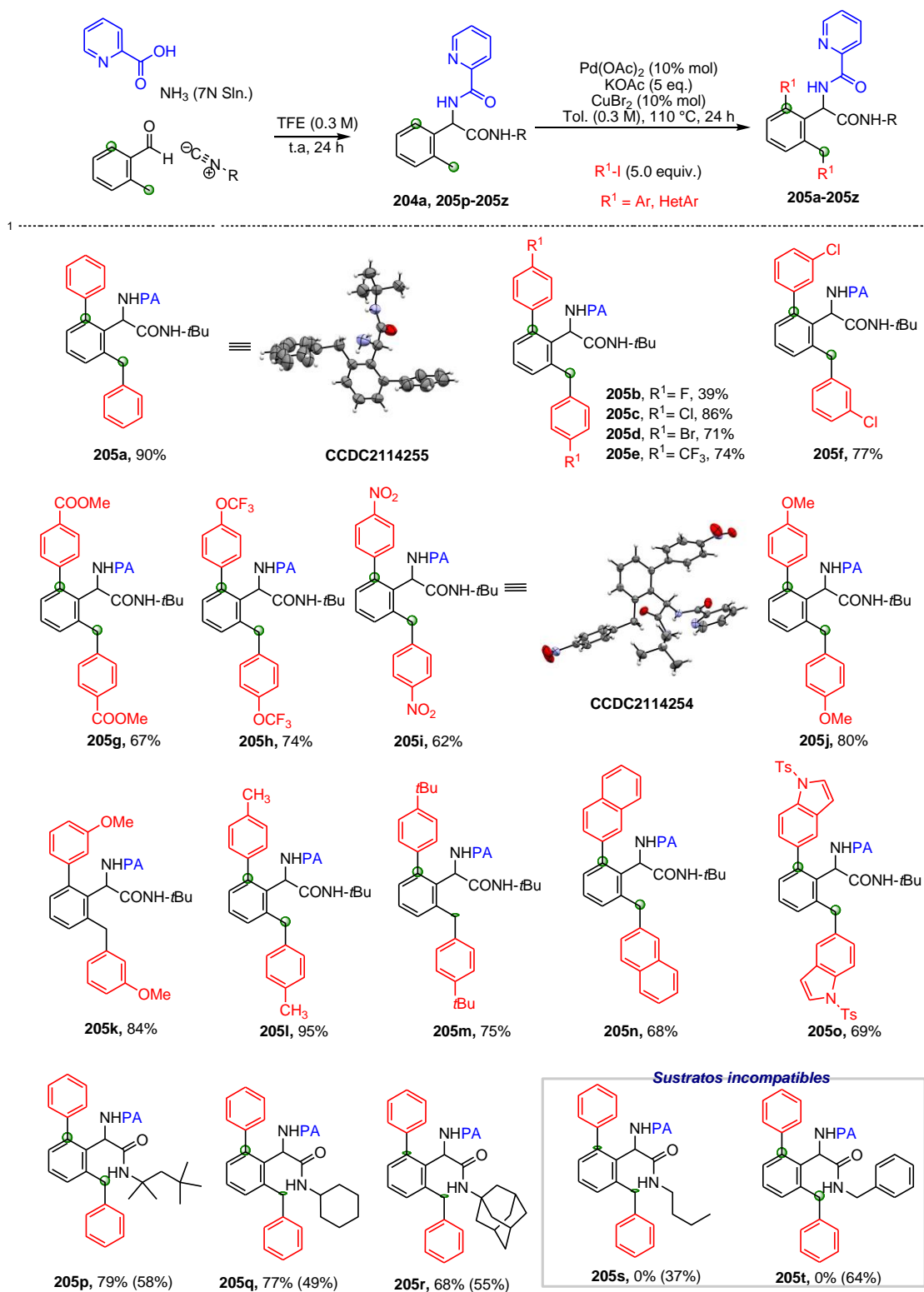


Figura 11. Espectro de RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) del bifenil-diarilmetano **205a**.

Posteriormente, se estudió la compatibilidad de la reacción de doble funcionalización C-H empleando yoduros de arilo con grupos electroattractores (4-Cl, 4-Br, 3-Cl, 4-CF₃, 4-CO₂Me, 4-NO₂, 4-OCF₃), así como con grupos electrodonadores (4-MeO, 3-OMe, 4-CH₃, 4-*ter*-Bu), obteniéndose los correspondientes bifenil-diarilmetanos **205b-205m** en rendimientos de moderados a excelentes (39-95%, **Tabla 8**). Adicionalmente, se obtuvieron los análogos que poseen anillos de naftaleno **205n** y de 5-*N*-tosil-indol **205o** en 68 y 69% de rendimiento, respectivamente (**Tabla 8**). De los ejemplos mencionados anteriormente, se determinó inequívocamente la estructura de **205a** y **205i** (**Tabla 8**).

Tabla 8. Alcance de la metodología de doble funcionalización C-H.



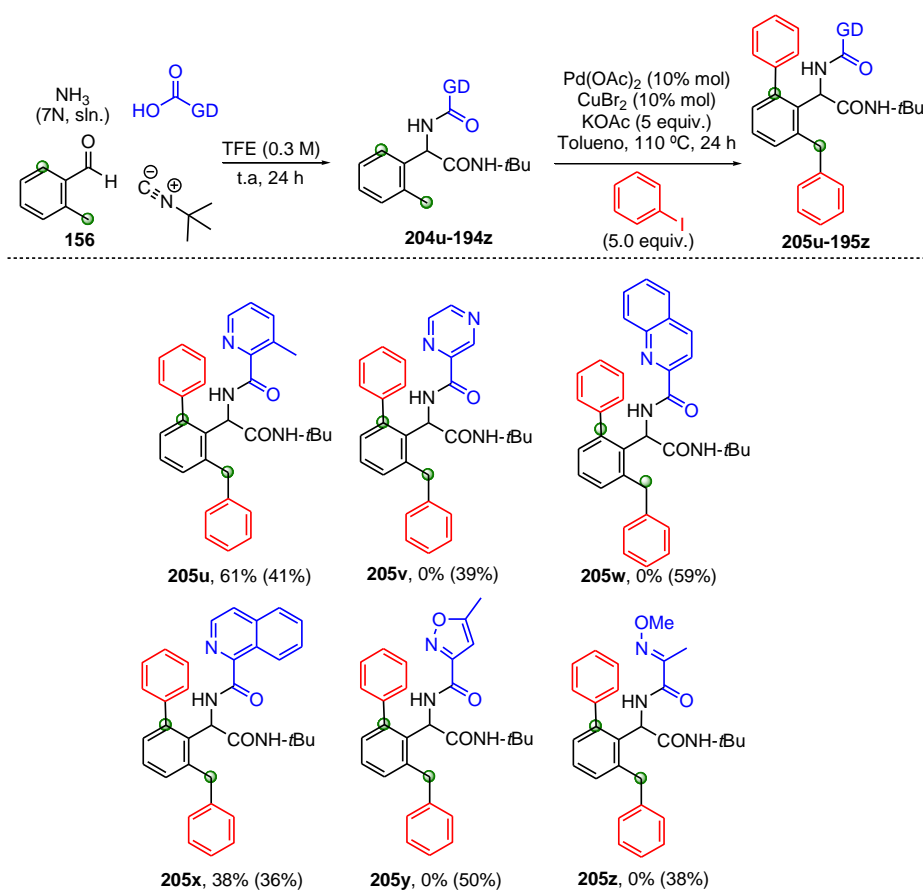
(Nota: El rendimiento de los aductos de Ugi se encuentra en paréntesis).

De igual manera, se sintetizaron otros aductos de Ugi-Amoniaco derivados de isonitrilos alifáticos **204p-t**, esto, con el propósito de evaluar la influencia de las cadenas alquílicas en el proceso de funcionalización C-H.

Los grupos 1,1,3,3-tetrametilpropilo, ciclohexilo y adamantilo dieron los correspondientes biaril-diarilmetanos **205p-205r** en buenos rendimientos (**Tabla 8**). En contraste, aquellos aductos derivados de isonitrilos con grupos lineales como *n*-butil y *n*-bencil no dieron los correspondientes productos **205s** y **205t** (**Tabla 8**).

Por otro lado, se evaluó el reemplazo de la PA por otros grupos directores bidentados en la reacción de doble funcionalización C(*sp*²/*sp*³)-H empleando la reacción de Ugi-amoniaco (**Tabla 9**).

Tabla 9. Doble Funcionalización C-H empleando diferentes grupos directores bidentados.



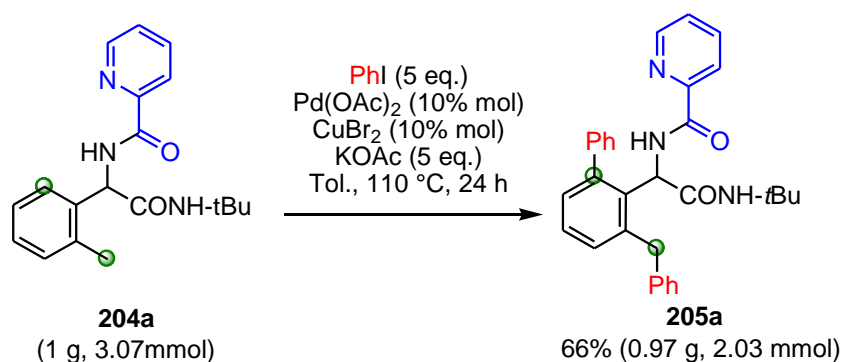
(Nota: El rendimiento de los aductos de Ugi se encuentra en paréntesis).

De esta manera, se observó la formación de los productos esperados **205u** y **205x** cuando se evaluó los aductos que poseen la 3-metil-picolinamida y la 2-quinolinamida bajo condiciones estándar. En el caso de otros grupos directores como pirazinamida, quinolinamida, 5-metilisoxazolamida y 2-metoxiiminoacilamida, no se observaron resultados positivos (**Tabla 9**). Por lo anterior, el mejor grupo director para la funcionalización C-H en los aductos de este trabajo siendo cual resulta conveniente debido a su alta estabilidad, fácil acceso y robustez.

En conclusión, estos resultados representan el primer reporte de una doble funcionalización C(sp^2/sp^3)-H catalizada por Pd(II) para acceder al núcleo de bifenil-diarilmetano a partir de un aducto de Ugi-Amoniaco-4C en alto rendimiento y con alta economía atómica.

2.4.4 Escalamiento de las condiciones de doble funcionalización C-H

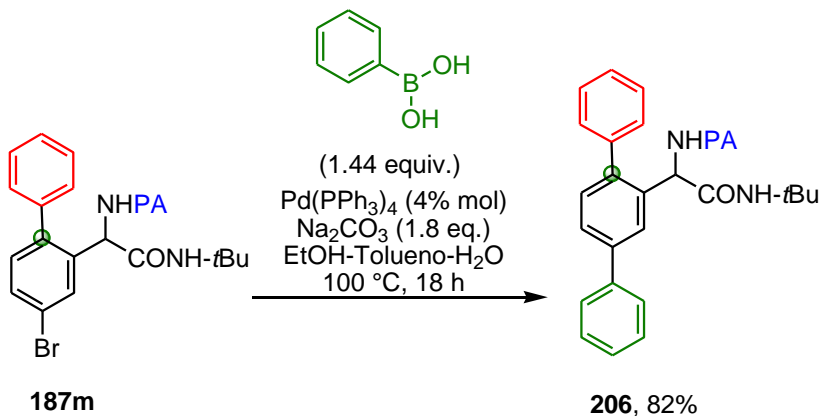
Antes de realizar el protocolo de doble funcionalización a escala de 1.0 g, se evaluó la reacción a escala de 0.2 mmol (65 mg), encontrando que la reacción finaliza con rendimiento promedio de dos experimentos de 69%. Posteriormente se llevó a cabo la reacción a escala de 1.0 g (3.07 mmol), logrando así un rendimiento de 66 % tras recristalizar el producto de etanol para eliminar las trazas de subproductos (**Esquema 42**). Cabe mencionar que la disminución en rendimiento de la reacción podría deberse a la precipitación de Pd⁰ o a cuestiones técnicas.



Esquema 42. Doble funcionalización C-H a escala de 1.0 gramo.

4.5 Transformaciones posteriores en los productos de activación

De forma complementaria, se llevó a cabo la reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura entre el compuesto *mono*-arilado **187m** y el ácido fenilborónico, obteniendo el sistema *p*-terfenilo **206** en 82 % de rendimiento (**Esquema 43**).¹⁰¹ Los sistemas *p*-terfenilo se encuentran ampliamente distribuidos en productos naturales, biosensores químicos y compuestos de interés farmacéutico.¹⁰²

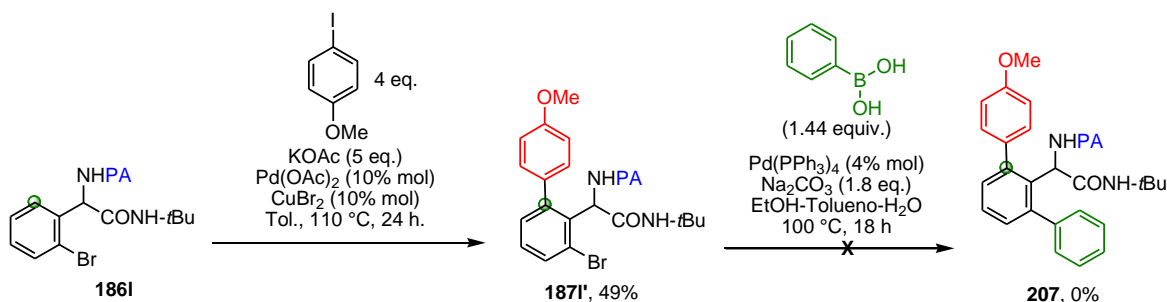


Esquema 43. Síntesis de sistema *p*-terfenilo **206** a partir del producto de *mono*-arilación **187m**.

Adicionalmente, con el propósito de sintetizar una clase de compuestos diarilados no-simétricos, se evaluó la reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura entre el compuesto **186l'** (obtenido de la *mono*-arilación usando el 4-yodo-anisol) y ácido fenilborónico. Sin embargo, luego de experimentación no se observó la formación del producto esperado **207** bajo condiciones típicas de acoplamiento (**Esquema 44**).

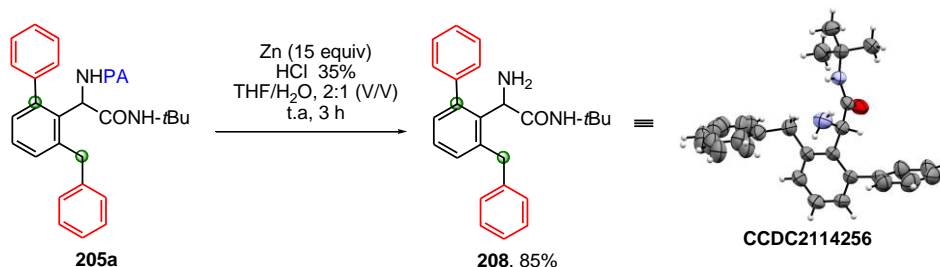
¹⁰¹ Li, X.; Fu, B.; Zhang, Q.; Yuan, X.; Zhang, Q.; Xiong T.; Zhang, Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 23056-23060.

¹⁰² Chang, M.-Y.; Chan, C.-K.; Wu, M.-H. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 7916-7924.



Esquema 44. Intento de síntesis del sistema *orto*-diarilado no-simétrico mediante el acoplamiento de Suzuki-Miyaura de **186I'** con ácido fenilborónico.

Finalmente, la remoción del grupo director PA del compuesto **205a** se realizó con zinc activado en medio ácido, logrando así un rendimiento del 82% de la amina libre **208**. La estructura de **208** se determinó inequívocamente mediante su patrón de difracción de rayos X (**Esquema 45**).



Esquema 45. Remoción del grupo director PA empleando Zn activado en medio ácido.

Mecanismo de reacción propuesto para la funcionalización C-H doble

Se propone que el primer paso del mecanismo de reacción involucra la desprotonación del grupo picolinamida en **204a**, dando lugar así al complejo de 5 miembros **A**. En seguida, ocurre la formación del complejo **B** mediante un proceso de desprotonación-metalación concertada (CMD, por siglas en inglés). Posteriormente, podría ocurrir la adición oxidativa del yoduro de arilo para formar el complejo de Pd(IV) **C**. En seguida, ocurriría la formación del complejo de Pd(II) **D** producto de una primera eliminación reductiva. Más adelante, ocurriría la funcionalización C(*sp*³)-H, dando lugar así a la formación de un paladaciclo de 6 miembros **E**. La adición oxidativa de yoduro de arilo al complejo **E** daría lugar a la

formación del complejo de Pd(IV) **F**, el cual, tras sufrir eliminación reductiva daría lugar al complejo de Pd(II) **G**. Por último, la protonación del complejo **G** daría lugar al producto **205a** (Figura 11).

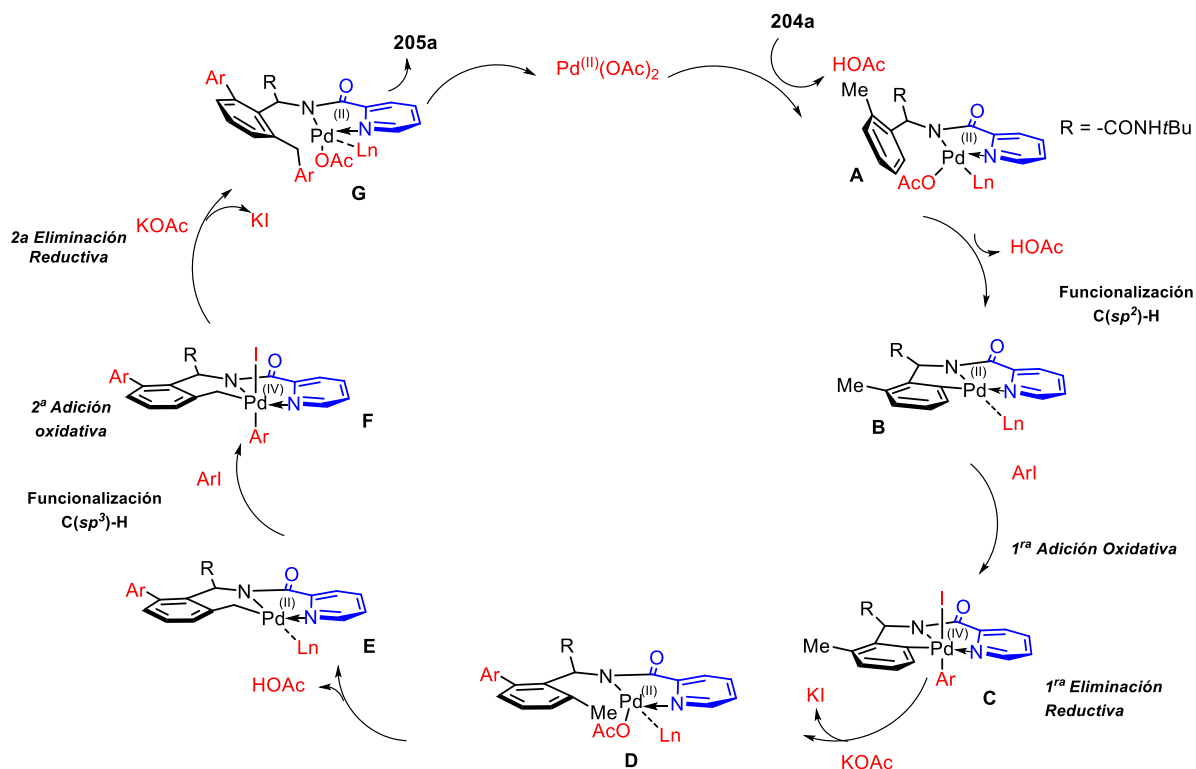


Figura 11. Mecanismo de reacción propuesto para la doble funcionalización C-H de **204a**.

2.4.6 *orto*-Yodación en aductos de Ugi mediante un proceso de funcionalización C(sp²)-H

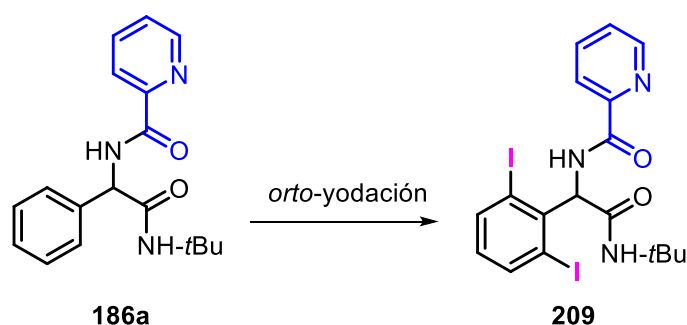
Como se mencionó en la sección de antecedentes, el desarrollo de nuevas metodologías que permitan la introducción de átomos de halógeno en posiciones claves de sistemas aromáticos usando grupos directores y catálisis metálica, ha ganado interés en años recientes. Dentro de este campo, resaltan los procesos de yodación, ya que son moléculas claves para acceder a compuestos de relevancia farmacológica a través de acoplamientos cruzados, siendo usados como electrófilos o como precursores de reactivos organometálicos.¹⁰³ Con esto en mente, decidimos abordar la exploración de la *orto*-yodación empleando como modelo el sustrato **186a**.

Inicialmente, se evaluaron las condiciones óptimas de *orto*-arilación C-H, excepto que, en lugar de emplear PhI, se usó yodo molecular, logrando identificar el producto de *orto*-yodación **209** en un rendimiento moderado (52%, entrada 1, **Tabla 10**). Luego de evaluar distintas condiciones que abordaron el uso de 5 equivalentes de I₂ (entrada 2), una mezcla de disolventes (entrada 3), la influencia del oxidante (entrada 4) y la presencia de bases (entradas 5-6, **Tabla 10**), se identificó que la reacción procede adecuadamente en ausencia CuBr₂, alcanzando el 71% de rendimiento (entrada 7, **Tabla 10**). Las mejores condiciones del sistema diyodado resultaron al usar 5 equivalentes de I₂, 10% mol de Pd(OAc)₂ y 5 equivalentes de KOAc en tolueno a 110 °C (80%, entrada 8, **Tabla 10**).

También, se realizaron otros experimentos evaluando la influencia de 5% mol de Pd(OAc)₂ en la reacción (entrada 9), así como calentamiento por irradiación por microondas (entrada 10) y la ausencia de Pd(OAc)₂ en el medio (entrada 11), observando en todos los casos un notorio descenso del rendimiento (**Tabla 10**). A pesar de que la carga catalítica de Pd(OAc)₂ es del 10% mol en las condiciones óptimas, cabe resaltar que la metodología emplea yodo molecular como fuente de halógeno y oxidante, además de KOAc como base, ambos de bajo costo.

¹⁰³ a) Hassan, J.; Sévignon, M.; Gozz, C.; Schulz, E.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359-1470.
b) Corbet, J.; Mignani, G. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 26541-2710.

Tabla 10. Estandarización del proceso de *orto*-yodación mediante una funcionalización C(sp²)-H.



Entrada	Oxidante	I ₂ (eq.)	%Rto. 209
1	CuBr ₂	4	52
2	CuBr ₂	5	53
3 ^a	-	5	trazas
4	CuBr ₂ , O ₂	5	46
5 ^b	-	5	31
6 ^c	CuBr ₂	5	27
7	-	4	71
8	-	5	80
9 ^d	-	5	44
10 ^e	-	5	53
11 ^f	-	5	0

Todas las reacciones se realizaron a escala de 0.1 mmol empleando 10 % mol Pd(OAc)₂ en tolueno a 110 °C por 24 h. ^aTolueno/DMF 1:1 (0.1 M), ^bK₂CO₃ (3 eq.), ^cCS₂CO₃ (2 eq.), ^dPd(OAc)₂ (5% mol), ^eCalentamiento por M.O, ^fSin Pd(OAc)₂.

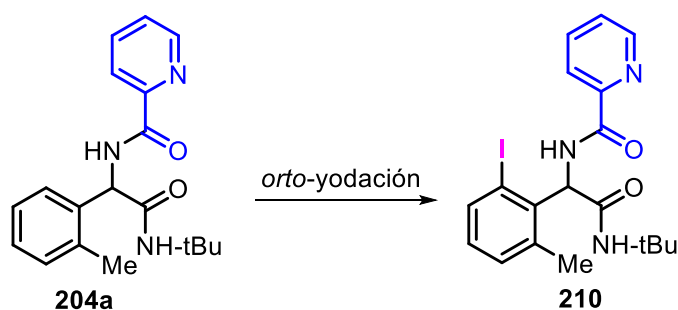
Posteriormente, se realizó la *orto*-yodación del aducto de Ugi **204a** derivado del 2-metil benzaldehído empleando las condiciones desarrolladas, obteniendo el sistema *mono*-yodado **210** en 78% de rendimiento (Entrada 1, **Tabla 11**).

Con el objetivo de optimizar las condiciones de *mono*-yodación, se evaluó la reducción de la cantidad de yodo a 2.5 y 3.0 equivalentes, sin embargo, también disminuyó el rendimiento a 55% y 71%, respectivamente (Entradas 2-3, **Tabla 11**). También se evaluó el uso de otra fuente de yodo como la *N*-yodosuccinimida (3 eq.), obteniéndose un rendimiento inferior (45%) que al usar I₂ (78%). Debido al elevado costo de este agente yodante, se descartó su uso como reactivo para el

procedimiento desarrollado (Entrada 4, **Tabla 11**). El empleo de 4 equivalentes de I₂ no generó mejores resultados (Entrada 5, **Tabla 11**). Finalmente, se evaluó la adición de CuBr₂, observando un descenso en el rendimiento (Entrada 6, **Tabla 11**). De igual manera, la presencia de Pd(OAc)₂ es necesaria para que ocurra la transformación deseada (Entrada 7, **Tabla 11**).

El átomo de yodo introducido en el aducto de Ugi **204a** mediante funcionalización C(sp²)-H no tiene influencia suficiente para que el grupo *orto*-metilo sufra una posterior yodación bencílica mediante una funcionalización C(sp³)-H, tal como se observó en el caso del proceso de arilación.

Tabla 11. Estandarización de la *orto*-mono-yodación de **204a** mediante una funcionalización C(sp²)-H.

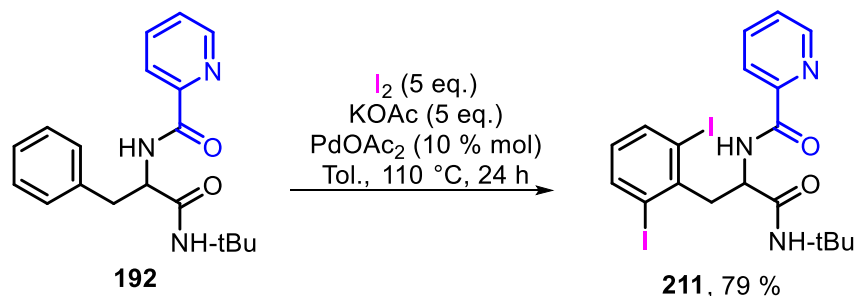


Entrada	I ₂ (eq.)	%Rto 210
1	5	78
2	2.5	55
3	3	71
4 ^a	3	45
5	4	71
6 ^b	5	61
7 ^c	5	-

Todas las reacciones se realizaron a escala de 0.1 mmol con 10 % mol de Pd(OAc)₂ y 5 equivalentes de KOAc en tolueno a 110 °C por 24 h. ^aSe empleó *N*-yodosuccinimida en lugar de I₂. ^bCuBr₂ (10% mol). ^cSe realizó sin Pd(OAc)₂.

También, se evaluó la *orto*-yodación del aducto de Ugi **192** derivado de fenilacetaldehído bajo las condiciones estándar, logrando así obtener el producto de *orto*-diyodación **211** en 79% de rendimiento. Este resultado es interesante debido a

que este aducto no pudo ser *orto*-arilado con las condiciones estándar desarrolladas previamente (Ver **Tabla 2**), pero sí reaccionó en bajo las condiciones de *orto*-yodación (**Esquema 46**).



Esquema 46. *ortho*-Diyodación del aducto de Ugi **192**.

En el espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno de **211** (**Figura 12**), se puede distinguir en 1.33 ppm la señal que corresponde a los hidrógenos del grupo *tert*-butilo **24-26**, así como las señales atribuibles a los hidrógenos del metileno en 3.60 y 3.74 ppm (**7**). Se observa en 5.03, 5.97 y 6.49 ppm las señales que corresponden al hidrógeno peptídico **8**, el N-*H* de la *tert*-butilamida (**22**) y al metino **2** del grupo fenilo, respectivamente. El desplazamiento de (**2**) a campo alto se debe a la influencia de los dos átomos de yodo sobre el sistema aromático (**Figura 12**).

A campo bajo, se observan las señales del grupo fenilo en 7.76 ppm (**1**, **3**), así como las señales del anillo de piridina en 7.42, 7.81, 8.0 y 8.58 ppm, correspondientes a **17**, **18**, **19** y **16**, respectivamente. Finalmente, a 8.58 ppm se evidencia la señal atribuible al N-*H* del grupo picolinamida **9** (**Figura 12**).

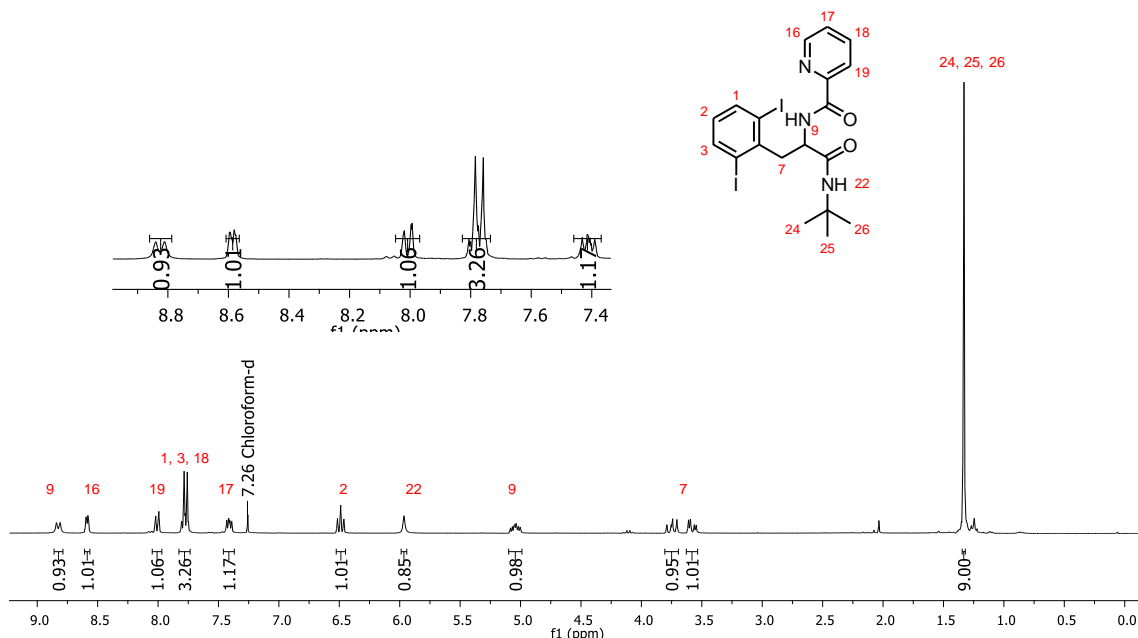


Figura 12. Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) del producto de *orto*-yodación **211**.

Propuesta mecanística para la *orto*-iodación $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$

Se acepta comúnmente que el proceso de halogenación mediante funcionalización C-H catalizado por $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ocurre mediante a través de un ciclo catalítico de $\text{Pd}(\text{II})/\text{Pd}(\text{IV})$.¹⁰⁴ En el caso de la iodación $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ asistida por PA, se puede proponer que el primer paso es la formación de un complejo **A**, resultado de la desprotonación de la picolinamida. Una vez formado el complejo **B**, ocurre la adición oxidativa de yodo, dando lugar así al complejo **C**. Posteriormente, ocurre la eliminación reductiva en la que se forma el enlace C-halógeno y, debido a la presencia de un exceso de KOAc , un yoduro de intercambia por un grupo acetato, formando el complejo **D**. El complejo **D** es capaz de realizar una segunda funcionalización $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$, generando el complejo **E**. El complejo **E** sufre una segunda adición oxidativa de yodo, dando lugar así al complejo de $\text{Pd}(\text{IV})$ **F**. La formación del enlace Carbono-halógeno en **G** resulta de la eliminación reductiva del

¹⁰⁴ Vigalok, A. *Acc. Chem Res.* **2015**, *48*, 238-247.

complejo **F**. Por último, la protonación del intermediario **F** resulta en la liberación del producto (**Figura 13**).

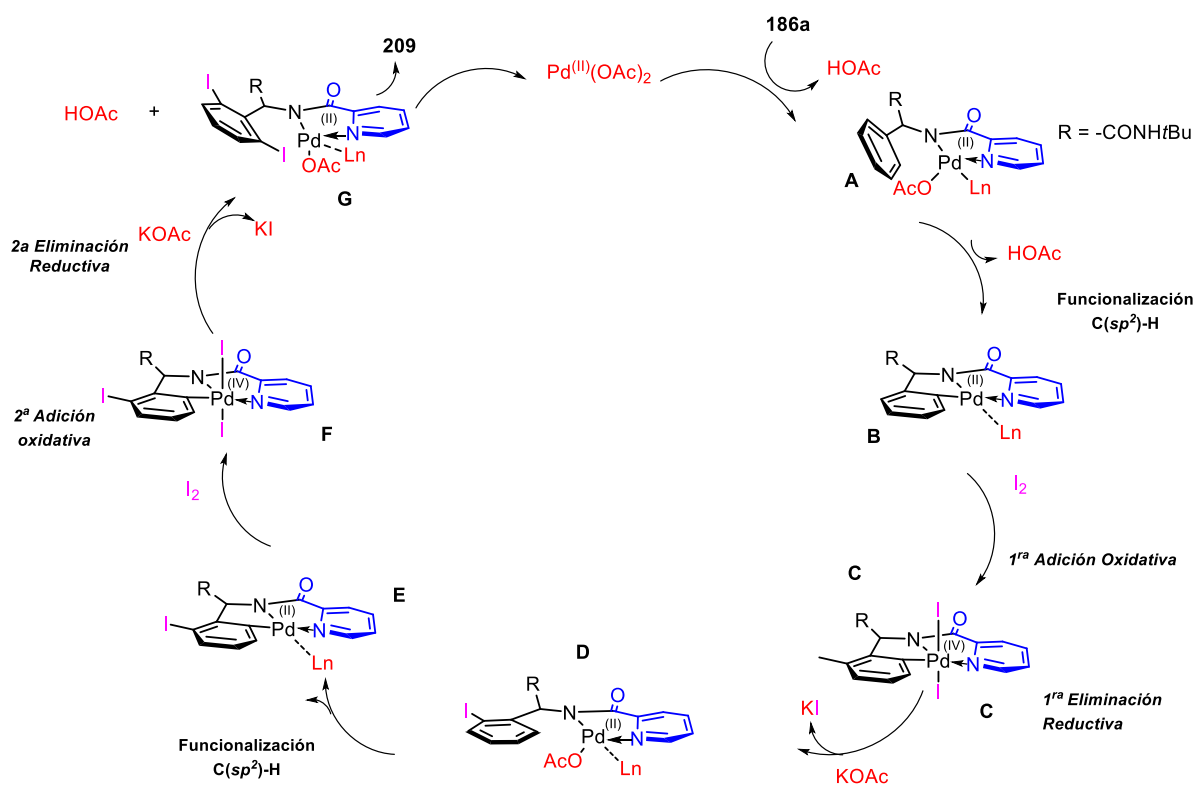


Figura 13. Mecanismo propuesto para la *ortho*-yodación de **186a**.

2.4.7 Síntesis de indolinas a partir de un aducto de Ugi empleando funcionalización $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$

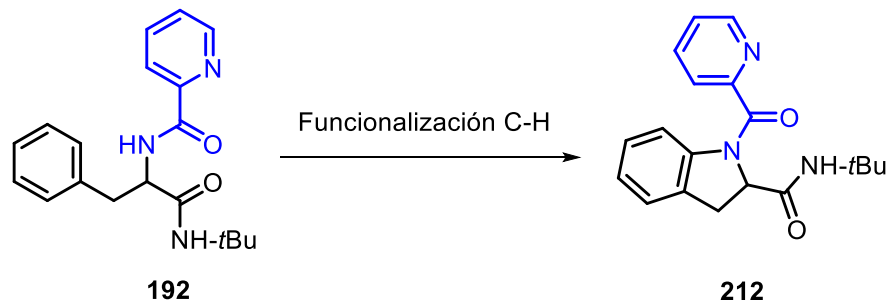
Las indolinas se encuentran en muchos productos naturales, los cuales son de interés farmacéutico. Una alternativa para su síntesis puede ser mediante la formación de enlaces C-N usando una funcionalización C-H.¹⁰⁵ Con base en el trabajo desarrollado por el grupo de investigación de Cheng respecto a la síntesis de indolinas a partir de fenetilamina y L-fenilalanina empleando PA como grupo director,¹⁰⁶ se exploraron condiciones para realizar la formación de enlace $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-N}$ mediante funcionalización C-H ocupando el aducto de Ugi **192**. Tras realizar una

¹⁰⁵ Park, Y.; Kim, Y.; Chang, S. *Chem Rev.* **2017**, *117*, 9247-9301.

¹⁰⁶ He, G.; Zhao, Y.; Zhang, S.; Lu, C.; Chen, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 3-6.

revisión extensa en la literatura, se evaluaron condiciones oxidativas empleando diacetoxioduro de fenilo (PIDA) y Pd(OAc)₂ bajo atmósfera de argón (**Tabla 12**).¹⁰⁷

Tabla 12. Optimización de la síntesis del núcleo de indolina **212**.



Entrada	Condiciones	%Rto. 212
1	Pd(OAc) ₂ (10 %), PIDA (2 eq.), Tolueno, 0.1 M, 110 °C, Argón, 24 h.	34
2	Pd(OAc) ₂ (10 %), PIDA (2 eq.), Cs ₂ CO ₃ (2 eq.), Tolueno, 0.1 M 110 °C Argón, 24 h.	34
3	Pd(OAc) ₂ (10 %), PIDA (2 eq.), Tolueno, 0.1 M, 110 °C, Argón, 3 h, M.O	-
4	Pd(OAc) ₂ (10 %), PIDA (4 eq.), Tolueno, 0.1 M, 110 °C, Argón, 24 h.	-
5	Pd(OAc) ₂ (10 %), PIDA (2 eq.), AcOH (1.5 eq.), Tolueno, 0.1 M, 110 °C, Argón, 48 h.	-

Nota: Todas las reacciones se llevaron a escala de 0.1 mmol. PIDA = diacetoxiodobenceno

Inicialmente, se logró aislar el producto deseado **212** en 34% de rendimiento usando 10% mol de Pd(OAc)₂, 2.0 equiv. de PIDA en tolueno a 110 °C durante 24 horas (Entrada 1, **Tabla 12**). Posteriormente, se empleó Cs₂CO₃ con la intención de remover el hidrógeno de la picolinamida con mayor facilidad, sin embargo, se obtuvo el mismo resultado (Entrada 2, **Tabla 12**). También, se evaluó la influencia de irradiación por microondas (entrada 3), así como el uso de 4.0 eq. de PIDA (entrada 4), pero esto resultó únicamente en descomposición de la materia prima **Tabla 12**). Por último, se realizó un experimento adicionando 1.5 eq. de AcOH y mayor tiempo

¹⁰⁷ Nadres, E. T.; Daugulis, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7–10.

de reacción, sin embargo, esto no benefició el avance de la reacción (Entrada 5, **Tabla 12**).

En el espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno de **212**, se puede observar en 1.23 ppm la señal que corresponde a los hidrógenos del grupo *ter*-butilo (**22**, **23** y **24**). En 3.49 y 3.38 ppm se observan las señales correspondientes a los hidrógenos del grupo metileno (**9**). La señal correspondiente al grupo metino alifático **8** se encuentra en 5.28 ppm. El grupo N-H de la *tert*-butilamida **19** se encuentra en 6.26 ppm. Las señales correspondientes al grupo fenilo se encuentra en 7.23 ppm (**1-3** y **6**), así como las señales del anillo de piridina a 7.42-8.57 ppm (**14-17**, **Figura 13**). La ausencia de la señal N-H propia del grupo picolinamida, evidencia que el proceso de ciclación se llevó a cabo de manera concluyente (**Figura 13**).

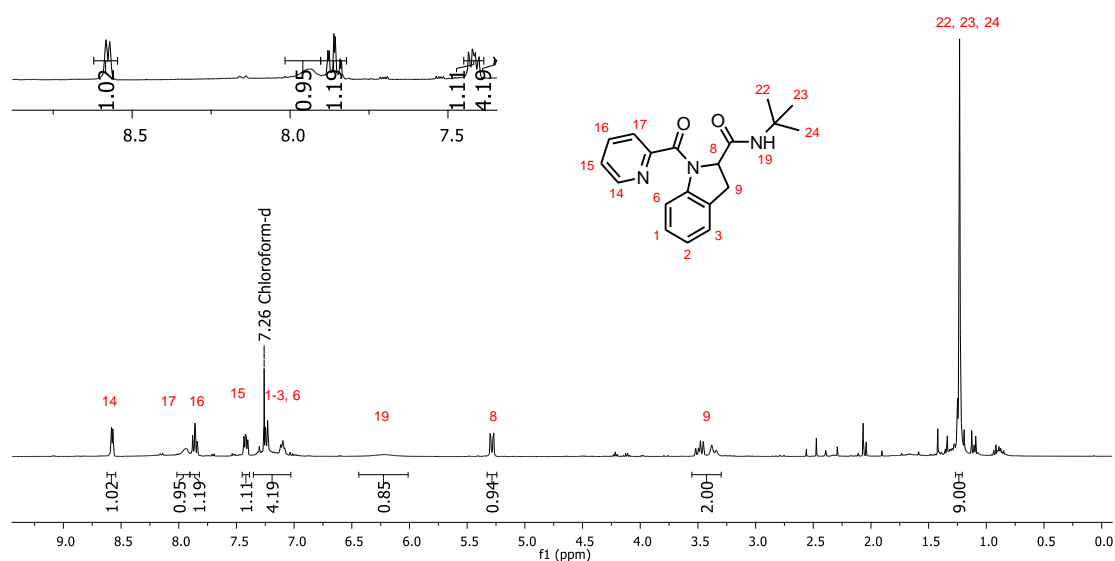


Figura 13. Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de la indolina **212**.

A pesar de los rendimientos de la indolina **212**, se continuarán buscando las condiciones óptimas para esta reacción, ya que este núcleo presenta una alta relevancia en síntesis orgánica.

2.5 Conclusiones

- Se logró establecer un protocolo que emplea aldehídos aromáticos para la reacción de Ugi-Amoniacó-4C en rendimientos de 30-75%.
- Se encontraron condiciones adecuadas para la funcionalización C(sp^2)-H de aductos de Ugi mediante catálisis por Pd(II), obteniendo compuestos biarílicos en rendimientos de 35-85%. Las condiciones desarrolladas ocupan KOAc y CuBr₂, ambos reactivos de bajo costo.
- Se reportó por primera vez la síntesis de bifenil-diarilmetanos mediante un proceso de doble activación C(sp^2 , sp^3)-H en rendimientos del 33-95% a partir de **204a**.
- El grupo director picolinamida presenta alta compatibilidad la funcionalización C(sp^2)-H de diversos aductos de Ugi; además. Además, el ácido carboxílico del cual proviene es de bajo costo. Sin embargo, su alta estabilidad podría dificultar su remoción.
- Se ha encontrado que es posible llevar a cabo otro tipo de funcionalizaciones a partir de los modelos construidos con la reacción Ugi-Amoniacó-4C como la *orto*-mono y *orto-di*-yodación, así como la síntesis del núcleo de indolina.
- Se demostró que la reacción de Ugi-Amoniacó-4C puede ser una plataforma sintética bastante útil para la introducción de PA como grupo director para la posterior funcionalización C(sp^2)-H catalizada por Pd(II).

3. PARTE 2:

Acetoxilación γ -C(sp³)-H
de aductos de Ugi-
amoniaco mediante
catálisis por Pd(II)

3.1 Antecedentes

3.1.1 Formación de enlaces C-O mediante funcionalización C-H catalizada por metales de transición

Los enlaces C-O están ampliamente distribuidos en fármacos, agroquímicos y productos naturales.^{108,109} Por esta razón, la formación de enlaces C-O es un paso clave para obtener productos naturales o compuestos con actividad biológica.¹¹⁰ La introducción de grupos acetoxilo en dichos compuestos podría ser una herramienta efectiva para la generación de bibliotecas químicas y para la modulación de sus actividades farmacológicas, tales como metabolismo y eficacia, así como la solubilidad y las propiedades fisicoquímicas.¹¹¹ Además, los acetatos orgánicos y otros ésteres puede servir como intermediarios para modificaciones químicas posteriores, dado que el grupo funcional C(sp³)-OCOR puede ser fácilmente hidrolizado o se puede reemplazar por otros reactivos nucleofílicos.¹¹² En este contexto, las reacciones que introducen enlaces C-O mediante la ruptura selectiva de enlaces C-H son particularmente atractivas, dado que si se pueden llevar a cabo de forma selectiva, este tipo de procesos podrían una de las formas más directas para obtener enlaces C-O.

Entre los ejemplos más importantes sobre la utilidad de la formación de enlaces C-O mediante funcionalización C-H, se puede mencionar el trabajo de Sandford y colaboradores,¹¹³ en el cual se ocupa O-metiloximas como grupo director para la activación de enlaces C-H (**Esquema 47, A**). En 2015, Baran y colaboradores¹¹⁴ reportaron el uso de una sal de Cu para realizar la derivatización de esteroides (**Esquema 47, B**). Otro ejemplo destacado, es el de la obtención de la (-)-Aflatoxina

¹⁰⁸ Qiu, Y.; Gao, S. *Nat. Prod. Rep.* **2016**, *33*, 562-581.

¹⁰⁹ Abrams, D. J.; Provencher, P. A.; Sorensen, E. *J. Chem Soc. Rev.* **2018**, *47*, 8925-8967.

¹¹⁰ Karimov, R. R.; Hartwig, J. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 4234-4241.

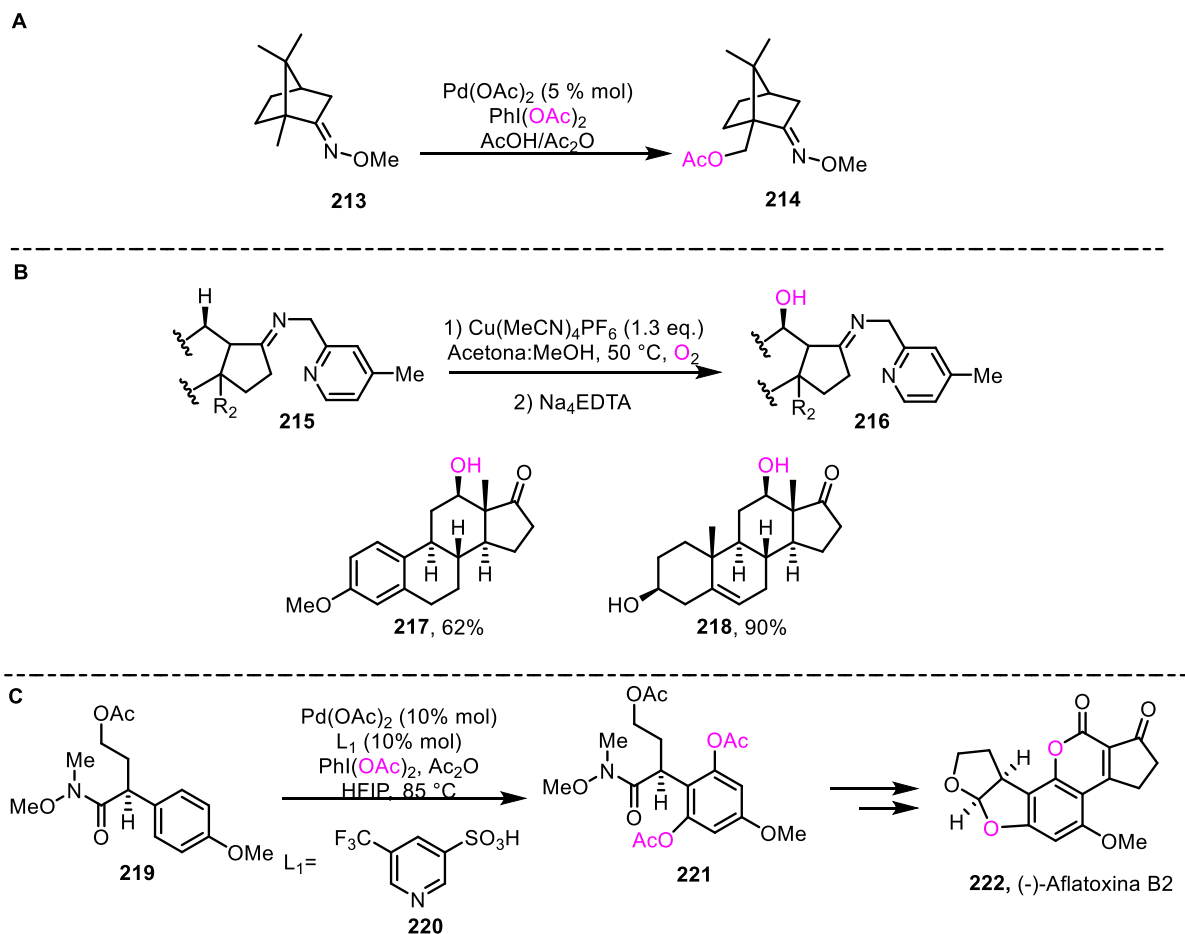
¹¹¹ a) Shugrue, C. R.; Miller, S. J. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 11894-11951. b) Hong, B.; Luo, T.; Lei, X. *ACS Cent. Sci.* **2020**, *6*, 622-635.

¹¹² Aliyenne, A.; Pin, F.; Nimbarte, V. D; Lawson, A. M.; Comesse, S.; Tognetti, V.; Sanselme, M.; Joubert, L.; Daich, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 3592-3602.

¹¹³ Desai, L. V.; Hull, K. L.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem.* **2004**, *126*, 9542-9543.

¹¹⁴ See, Y. Y.; Herrmann, A. T.; Aihara, Y.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 13776-13779.

B₂ (**222**) realizado por Sorensen y su equipo;¹¹⁵ en este caso se ocupan dos funcionalizaciones C-H para llegar al producto deseado, siendo la formación de un enlace C-O uno de los pasos clave (**Esquema 47, C**).



Esquema 47. A) Oxidación de derivados de alcanfor empleando *O*-metiloximas como GD. **B)** Uso de una sal de Cu para formar enlaces C-O mediante activación C-H. **C)** Síntesis total de la (-)-Aflatoxina B₂ (**222**).

Los principales sistemas catalíticos para formar enlaces C-O mediante activación C-H son:

¹¹⁵ Falcone, N. A.; Bosse A. T.; Park, H.; Yu, J.-Q.; Davies, M. L.; Sorensen, E. J. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 9393-9397.

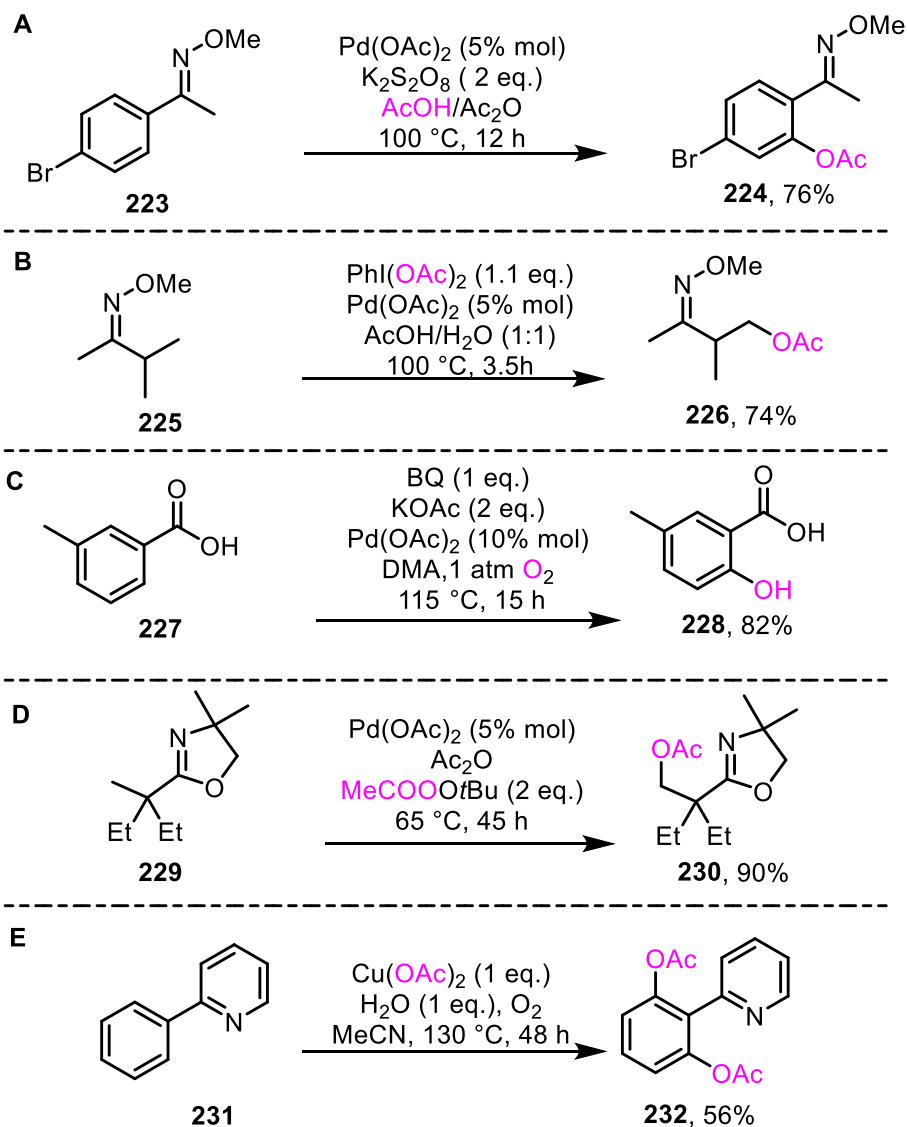
- Pd(II)/K₂S₂O₈: como ejemplo, se tiene la *orto*-acetoxilación de *O*-metiloximas de acetofenonas realizada por el grupo de investigación de Sanford (**Esquema 48, A**).¹¹⁶
- Pd(II)/PhI(OAc)₂: como ejemplo, se tiene la acetoxilación de *O*-metiloximas de cetonas alifáticas desarrollada por Sanford (**Esquema 48, B**).¹¹²
- Pd(II)/MeCOOtBu/Ac₂O: un ejemplo representativo del uso de estas condiciones es la metodología desarrollada Yu empleando oxazolinas como grupos directores (**Esquema 48, C**).¹¹⁷
- Pd(II)/O₂: como ejemplo del uso de este tipo de sistema catalítico se tiene la hidroxilación de ácido benzóicos realizada por Yu (**Esquema 48, D**).¹¹⁸
- Cu(II)/O₂: uno de los primeros ejemplos de este tipo de transformación empleando Cu(OAc)₂ fue reportado por el grupo de investigación de Yu partiendo del grupo piridilo (**Esquema 48, E**).¹¹⁹

¹¹⁶ Desai, L. V; Malik, H. A.; Sanford, M. S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2411-2513.

¹¹⁷ Giri, R.; Liang, J.; Lei, J.-L.; Li, J.-J.; Wang, D.-H.; Chen, X.; Naggar, I. C.; Guo, C.; Foxman, B. M.; Yu, J.-Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7420-7424.

¹¹⁸ Zhang, Y.-H; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem Soc.* **2009**, *131*, 14654-14655.

¹¹⁹ Chen, X.; Hao, X.-S.; Goodhue, C. E.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem Soc.* **2006**, *128*, 6790-6791.

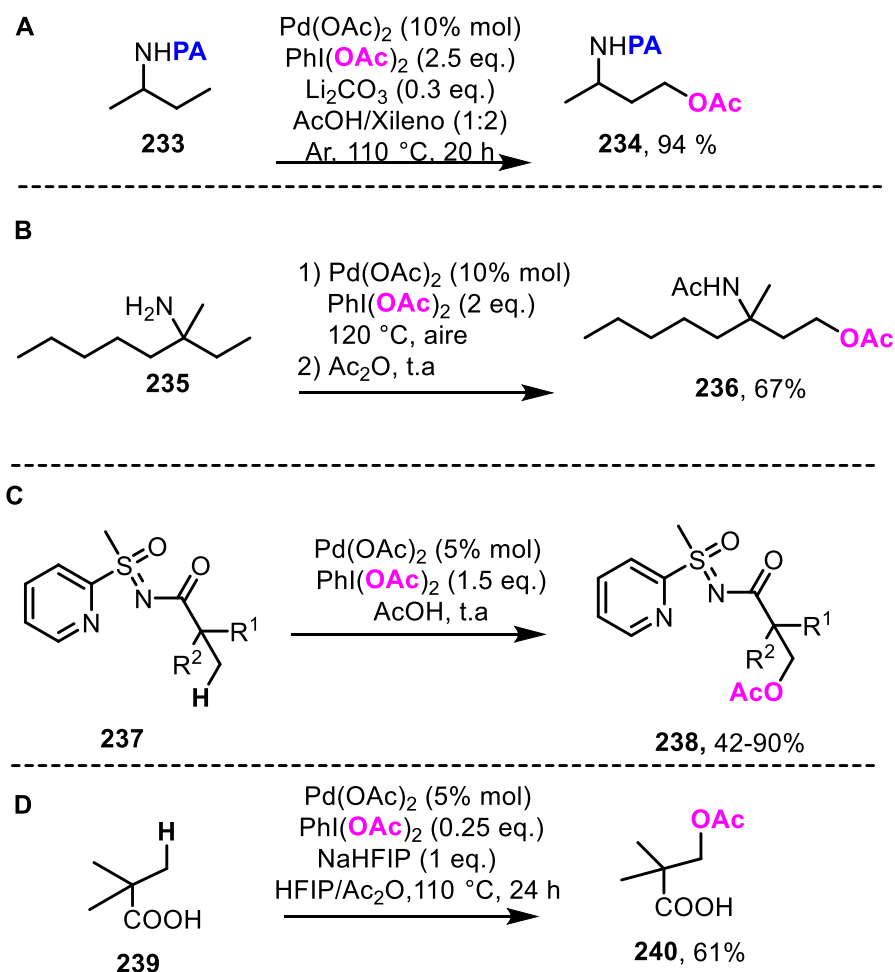


Esquema 48. Sistemas catalíticos para la formación de enlaces C-O. **A)** Pd(II)/K₂S₂O₈. **B)** Pd(II)/PhI(OAc)₂. **C)** Pd(II)/MeCOOtBu/Ac₂O. **D)** Pd(II)/O₂. **E)** Cu(II)/O₂.

3.1.2 Acetoxilación mediante funcionalización C(sp³)-H catalizada por Pd(OAc)₂

En años recientes, la oxidación de enlaces C(sp³)-H empleando catálisis de Pd(II) ha tenido un crecimiento importante. Este tipo de oxidación comúnmente emplea PhI(Ac), un agente oxidante de bajo costo, el cual sirve como fuente de grupos acetoxilo y como oxidante. Entre los ejemplos más destacados de este proceso, se

encuentra la acetoxilación de aminas empleando PA como grupo director (**Esquema 49, A**),¹²⁰ la acetoxilación directa de aminas primarias sin usar grupo director (**Esquema 49, B**),¹²¹ el uso de ácidos carboxílicos terciarios empleando S-metil-S-2-piridil-sulfoximina (MPyS) como grupo director (**Esquema 49, C**)¹⁵ y la acetoxilación directa de ácidos carboxílicos empleando cantidades sub-estequiométricas de PhI(OAc)₂ (**Esquema 49, D**).¹²² En todos estos casos, la posición *gamma* es la que se activa.



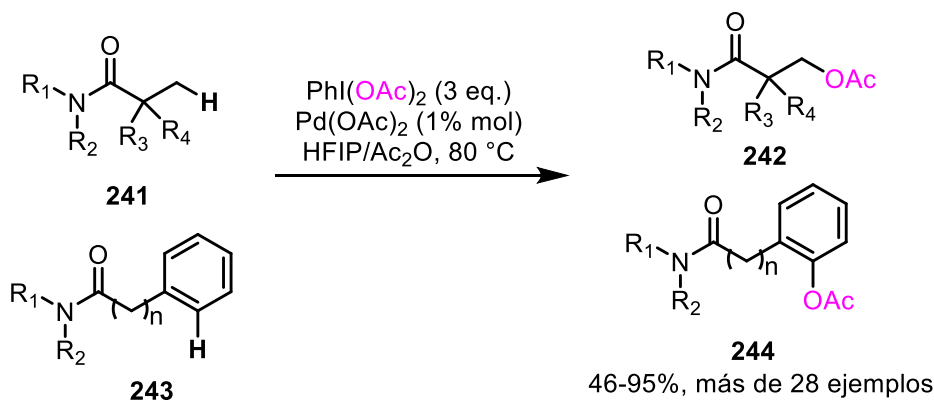
Esquema 49. A-D) Diversos procesos de acetoxilación catalizados por Pd(II).

¹²⁰ Li, Q.; Zhang, S.-Y. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1544–1548.

¹²¹ Chen, K.; Wang, D.; Li, Z. W.; Liu, Z.; Pan, F.; Zhang, Y. F.; Shi, Z. J. *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 2097–2101.

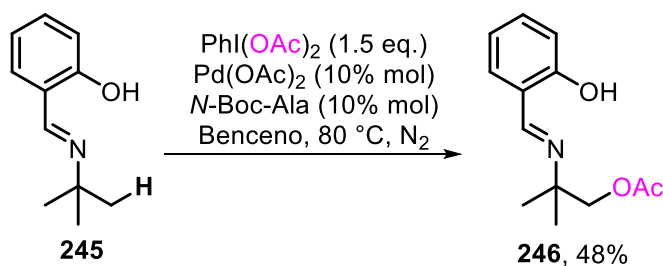
¹²² Ghosh, K. K.; Uttry, A.; Koldemir, A.; Ong, M.; Van Gemmeren, M. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 7154–7157.

Por otro lado, entre los avances más recientes sobre acetoxilación, se encuentra el trabajo realizado por Punji y colaboradores,¹²³ los cuales reportaron la acetoxilación de enlaces C(sp²)-H y C(sp³)-H en amidas terciarias bajo condiciones catalíticas excepcionales (**Esquema 50**).



Esquema 50. Acetoxilación de enlaces C(sp²)-H y C(sp³)-H en amidas terciarias.

En 2020, Hartwig y colaboradores reportaron la acetoxilación de enlaces C(sp³)-H de aminas primarias mediante la formación de una imina con salicilaldehído. La importancia de este trabajo radica en que se funcionaliza la posición *beta* y que esto ocurre a través de un paladaciclo de cuatro miembros (**Esquema 51**).¹²⁴



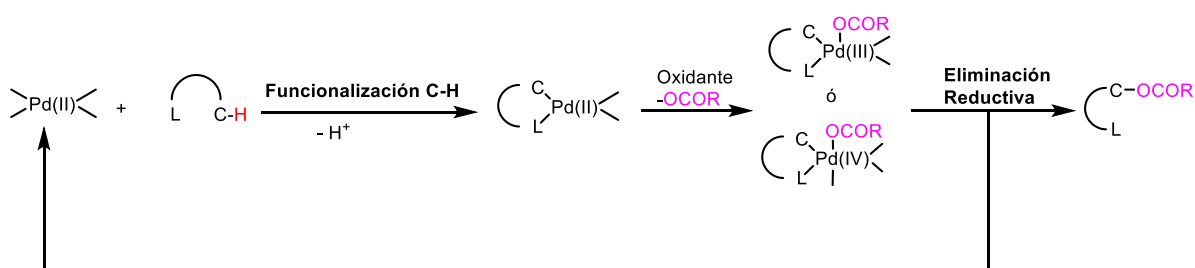
Esquema 51. Acetoxilación de enlaces C(sp³)-H de aminas primarias empleando salicilaldehído como auxiliar.

¹²³ Vijaykumar, M.; Punji, B. *J. Org. Chem.* **2021**, *86*, 8172-8181.

¹²⁴ Su, B.; Bunescu, A.; Qiu, Y.; Zuenud, S. J.; Ernst, M.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 7912-7919.

3.1.3 Mecanismo de reacción para la acetoxilación C(sp³)-H

La mayoría de los sistemas catalíticos para la acetoxilación C-H se basan en especies de Pd(II), sobre todo acetato de paladio. Generalmente, estas transformaciones ocurren a través de la funcionalización C-H vía un intermediario organometálico de Pd(II). Posteriormente, este intermediario es oxidado por diferentes oxidantes (PhI(OAc)₂, K₂S₂O₈, Oxone®, etc.) a una especie de paladio de alto estado de oxidación, como el Pd(III) o Pd(IV). En seguida, dicha especie sufre una eliminación reductiva, dando lugar así al enlace C-O (**Esquema 52**).¹²⁵

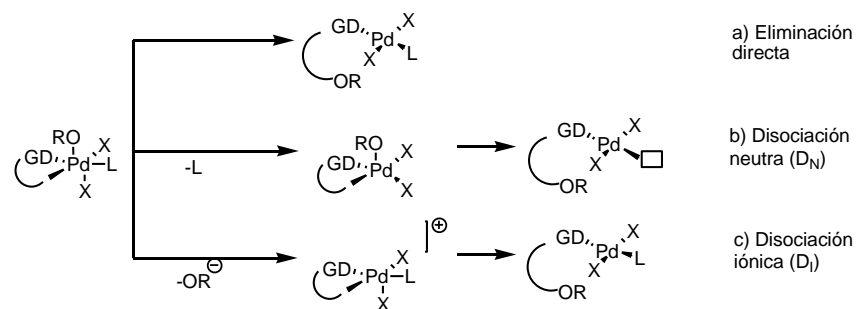


Esquema 52. Ciclo catalítico aceptado para la acetoxilación C(sp³)-H catalizada por Pd(II).

El grupo de investigación de Sanford ha realizado estudios respecto a la eliminación reductiva de especies de paladio de alto estado de oxidación en la acetoxilación C-H, planteando tres mecanismos probables por los cuales puede ocurrir la eliminación reductiva: 1) directamente sin pérdida de ligante, 2) disociación neutra (D_N), donde un ligante neutro se disocia para formar una especie de Pd(IV) pentacoordinada, la cual sufre eliminación reductiva y 3) ionización disociativa (D_I), donde un ligante aniónico se disocia del complejo de Pd(IV), dando lugar así a una especie de Pd(IV) pentacoordinada de carácter catiónico antes de la eliminación reductiva (**Esquema 53**).¹²⁶

¹²⁵ Antonov, A. A.; Bryliakov, K. P. *Appl. Organomet. Chem.* **2022**, *36*, 1-29.

¹²⁶ a) Dick, A. R.; Kampf J. W.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12790–12791. b) Racowski, J. M; Dick, A. R; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10974–10983.



Esquema 53. Posibles rutas mecanísticas para la eliminación reductiva en el ciclo catalítico de acetoxilación C-H.

Investigaciones posteriores y modelos teóricos basados en reacciones de acetoxilación C(*sp*³)-H usando intermediarios de Pd(IV), indican que el mecanismo de ionización disociativa es la ruta principal para la eliminación reductiva en la formación del enlace C-H.¹²⁷

¹²⁷ a) Camasso, N. M.; Perez-Temprano, M. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 12771–12775. b) Canty, A. J.; Ariafard, A.; Camasso, N. M.; Higgs, B. F.; Sanford, M.S. *Dalton Trans.* **2017**, *46*, 3742–3748.

3.2 Planteamiento del problema

Con base en la importancia de la formación de enlaces C-O en sistemas alifáticos a partir de funcionalización de enlaces C(sp^3)-H catalizada por Pd(II), se planteó el uso de la reacción de Ugi-amoniaco-4C como plataforma sintética para la obtención de sustratos capaces de ser acetoxilados mediante activación C(sp^3)-H catalizada por Pd(II) empleando PA como grupo director.

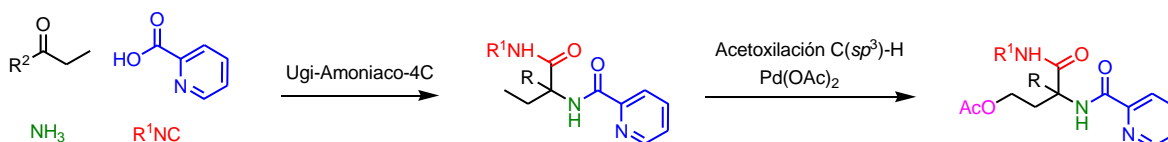
3.3 Objetivos

3.3.1 Objetivo general

- Desarrollar una metodología para la acetoxilación de aductos de Ugi-Ammoniac-4C mediante activación C(sp^3)-H catalizada por Pd(II) empleando la picolinamida (PA) como grupo director (**Esquema 54**).

3.3.2 Objetivos particulares

- Sintetizar un aducto de Ugi-amoniaco modelo empleando la 2-butanona para estudiar la reacción de acetoxilación C-H.
- Encontrar las mejores condiciones de acetoxilación mediante activación C(sp^3)-H catalizada por Pd(II).
- Sintetizar diversos aductos de Ugi-amoniaco y aplicar las mejores condiciones de acetoxilación.
- Realizar la reacción de acetoxilación a escala de 1.0 g con el sustrato modelo.
- Realizar la remoción del grupo acetilo del producto de activación.



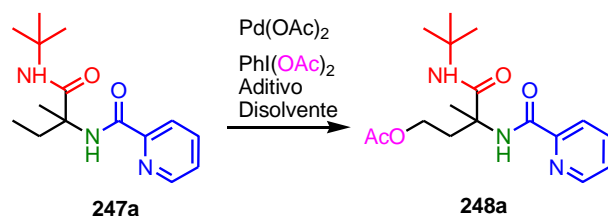
Esquema 54. Metodología para la acetoxilación C(sp^3)-H catalizada por Pd(II) de aductos de Ugi provenientes de etilcetonas.

3.4 Resultados y discusión

Inicialmente, se abordó la síntesis del compuesto modelo **247a**. Para esto, se hizo reaccionar 1.0 eq. 2-butanona, 1.2 eq. de ácido 2-picolínico, 1.2 eq. de *ter*-butil isonitrilo, 5.1 eq. de NH₃ (7 N, MeOH) y TFE (0.35 M) como disolvente bajo calentamiento por microondas a 80 °C por 4 h. El compuesto **247a** se obtuvo en 73% de rendimiento a escala de 6.8 mmol.

A continuación, se exploró el proceso de acetoxilación empleando PhI(OAc)₂ como agente oxidante y fuente del grupo acetoxilo, así como cantidades catalíticas de Pd(OAc)₂. El producto de acetoxilación se pudo aislar e identificar en 75% de rendimiento usando tolueno bajo calentamiento por microondas a 110 °C por 3 h (Entrada 1, **Tabla 13**).

Tabla 13. Estandarización de la γ -acetoxilación del aducto de Ugi **247a**.



Entrada	Pd(OAc) ₂ (% mol)	PhI(OAc) ₂ (eq.)	AcOH (eq.)	Disolvente	T (°C)	t (h)	%Rto 248a
1	10	2	AcOH (2)	Tolueno	110	3	75
2	10	2	AcOH (2)	Tolueno	120	3	83
3	10	2	AcOH (2)	<i>p</i> -xileno	120	3	66
4	5	2	AcOH (2)	Tolueno	120	3	69
5	10	2	AcOH (10)	Tolueno	120	3	60
6	10	1	AcOH (2)	Tolueno	120	3	60

Nota: Todas las reacciones se llevaron a cabo a escala de 0.1 mmol a una concentración de 0.3 M.

Posteriormente, se observó que, al aumentar la temperatura de reacción a 120 °C, el rendimiento alcanzó el 83% (Entrada 2, **Tabla 13**). Se reemplazó el tolueno por *p*-xileno, lamentablemente, esto disminuyó el rendimiento y se generaron algunos subproductos (Entrada 3, **Tabla 13**). Se evaluó la reacción con menor cantidad de Pd(OAc)₂, pero no se consiguió obtener un resultado comparable al obtenido

anteriormente (Entrada 4, **Tabla 13**). En este caso, el aumento de la cantidad de ácido acético a 10 eq. dio como resultado un descenso en el rendimiento (Entrada 5, **Tabla 13**). Por último, al reducir la cantidad de $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, no se logró observar mejoras en el rendimiento (Entrada 6, **Tabla 13**).

Tras la optimización de esta reacción, se encontraron las siguientes condiciones ideales de acetoxilación para el sustrato modelo **247a**: 2 eq. de $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, 2 eq. AcOH en tolueno a 120 °C mediante calentamiento por microondas (Entrada 2, **Tabla 13**).

En el espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno de **248a**, se observan a 1.36 ppm una singulete que integra para 9H y que corresponde a los hidrógenos del grupo *tert*-butilo (18-20). De igual manera, en 1.70 y 2.03 ppm se observan dos singuletes que integran para 3H cada uno y que son atribuibles al grupo metilo 16 y al acetilo 23, respectivamente. En 2.52 y 2.36 ppm, así como en 4.22 y 4.23 ppm se observan las señales que corresponden a los hidrógenos de los metilenos 1 y 9, respectivamente. De igual manera, en 6.49 ppm se observa un singulete ancho que integra para 1H y que es atribuible al N-H de la *ter*-butilamida (7). A campo bajo, se observan a 7.49, 7.89, 8.18 y 8.57 ppm las señales de los hidrógenos del anillo de piridina 13, 12, 11 y 14, respectivamente. Finalmente, a 9.03 ppm se observa un singulete ancho que integra para 1H y que corresponde al N-H de la picolinamida 3 (**Figura 14**).

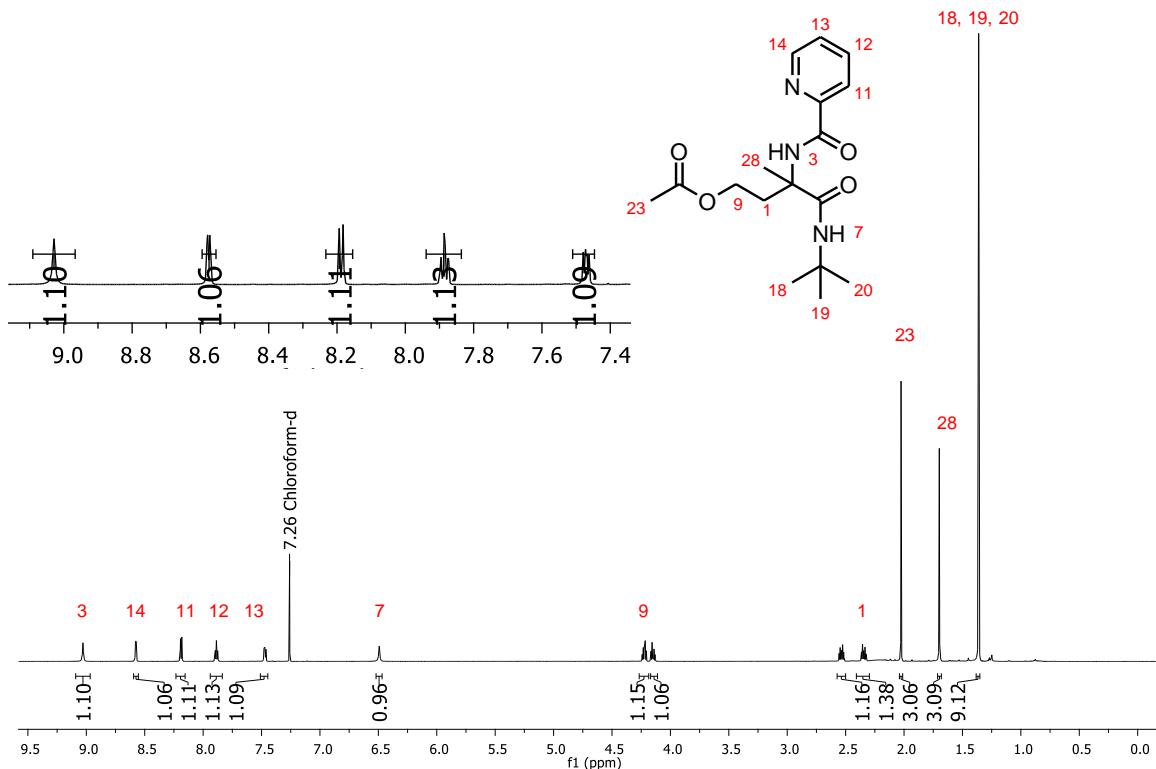


Figura 14. Espectro de RMN de ¹H (700 MHz, CDCl₃) del producto de acetoxilación **248a**.

Una vez estandarizado el proceso, se continuó con la síntesis de diversos aductos de Ugi-amoniaco **247b-247p** a partir de etil cetonas para evaluar el alcance de la metodología (**Tabla 14**).

Inicialmente, se evaluó en el proceso de activación el aducto de Ugi derivado de propionaldehído (**247b**), obteniendo el sistema acetoxilado con un 87% de rendimiento (**Tabla 14**). De manera interesante, el reemplazo de un grupo metilo por un grupo trifluorometilo en el aducto **247c**, permitió aislar el compuesto esperado en 77% de rendimiento (**Tabla 14**). Por otro lado, el aducto proveniente de **247d** dio únicamente el producto de diacetoxilación **248d**, aunque en bajo rendimiento (**Tabla 14**).

En los aductos de Ugi derivados de la etil propil (**247e**), etil butil (**247f**) y etil pentilcetona (**247g**), se observó que el tamaño de la cadena alifática tiene influencia notoria en el rendimiento, ya que a medida que se aumenta el número de carbonos

de la cadena alifática, tiende a disminuir el rendimiento del producto de acetoxilación. Tras los resultados anteriores, se decidió evaluar de nueva cuenta el calentamiento tradicional (baño de aceite, 72 h) para el aducto **247e**; lamentablemente, esto dio un rendimiento de 11%.

Por otro lado, también se evaluó el proceso de activación en aductos de Ugi derivados de la etil *iso*-butil (**247h**), etil *iso*-pentil (**247i**) y etil fenetil cetona (**247j**); en estos casos se observaron bajos rendimientos en el proceso catalítico (**248h-248j**, trazas-23%) (**Tabla 14**).

Con el objetivo de ampliar la diversidad estructural, se sintetizó el aducto de Ugi **247k** derivado del 2-oxobutanoato de etilo y se evaluó en la activación, observando la formación del sistema acetoxilado **248k** en 60% de rendimiento (**Tabla 14**). Afortunadamente, los aductos de Ugi derivados del propionilacetato de etilo (**247l**) y metilo (**247m**) permitieron la obtención de los acetoxilados **248l** y **248m** en 59% de rendimiento, respectivamente.

Otros aductos derivados del 4-oxohexanoato de metilo (**247n**) y de la 4-oxohexanamida de *N-ter*-butilo (**247o**) no arrojaron buenos rendimientos del producto esperado de activación **248n** (29%) y **248o** (22%). En el caso de **248n**, el descenso en el rendimiento pudo deberse a la baja solubilidad de la amida en el medio reacción. Por último, el aducto **247p** derivado de la *N*-Boc-piperidona, generó un rendimiento del 30% del acetoxilado **248p**. Este resultado es relevante, ya que la funcionalización de carbonos secundarios en sistemas cíclicos como las piperidinas, representan un reto sintético significativo (**Tabla 14**).

Se evaluaron otros aductos derivados de diversas cetonas, sin embargo, en varios casos, los resultados no fueron positivos. Por ejemplo, el aducto **247q** que posee un alcohol primario, no generó el producto deseado; este resultado podría deberse a la posible influencia negativa del grupo OH en el ciclo catalítico del Pd(OAc)₂ (**Figura 15**). También, los aductos **247r-247s** derivados de la ciclohexanona, 2-metil-3-pentanona y la 1-fenil-2-butanona, no pudieron ser acetoxilados usando las condiciones óptimas de reacción. Estos resultados indican que la presencia de grupos voluminosos cerca del grupo metilo terminal que puede ser activado, impiden la funcionalización C-H (**Figura 15**).

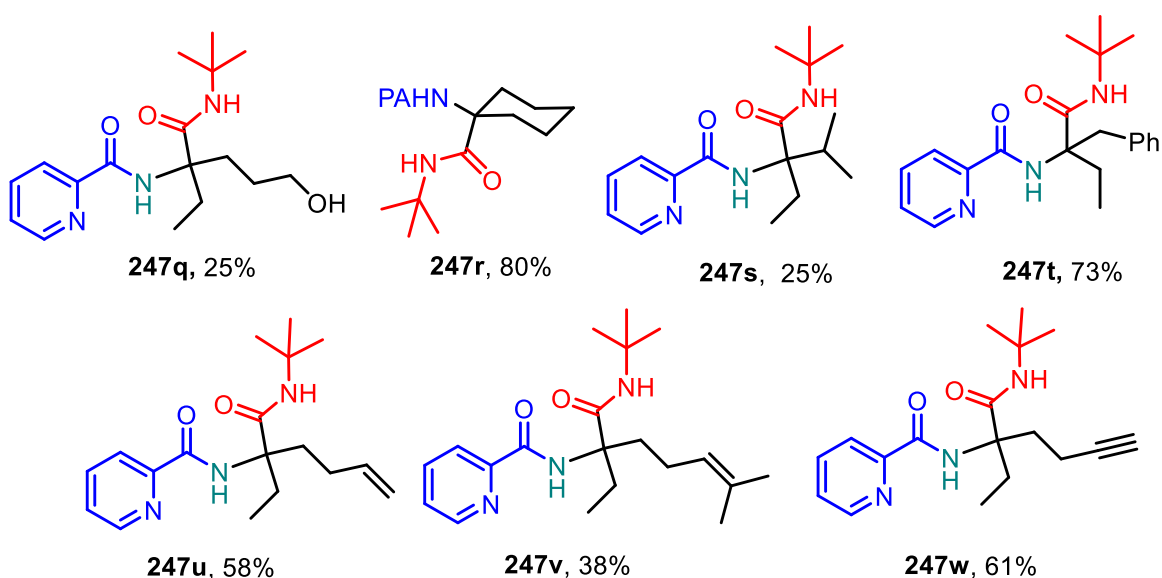
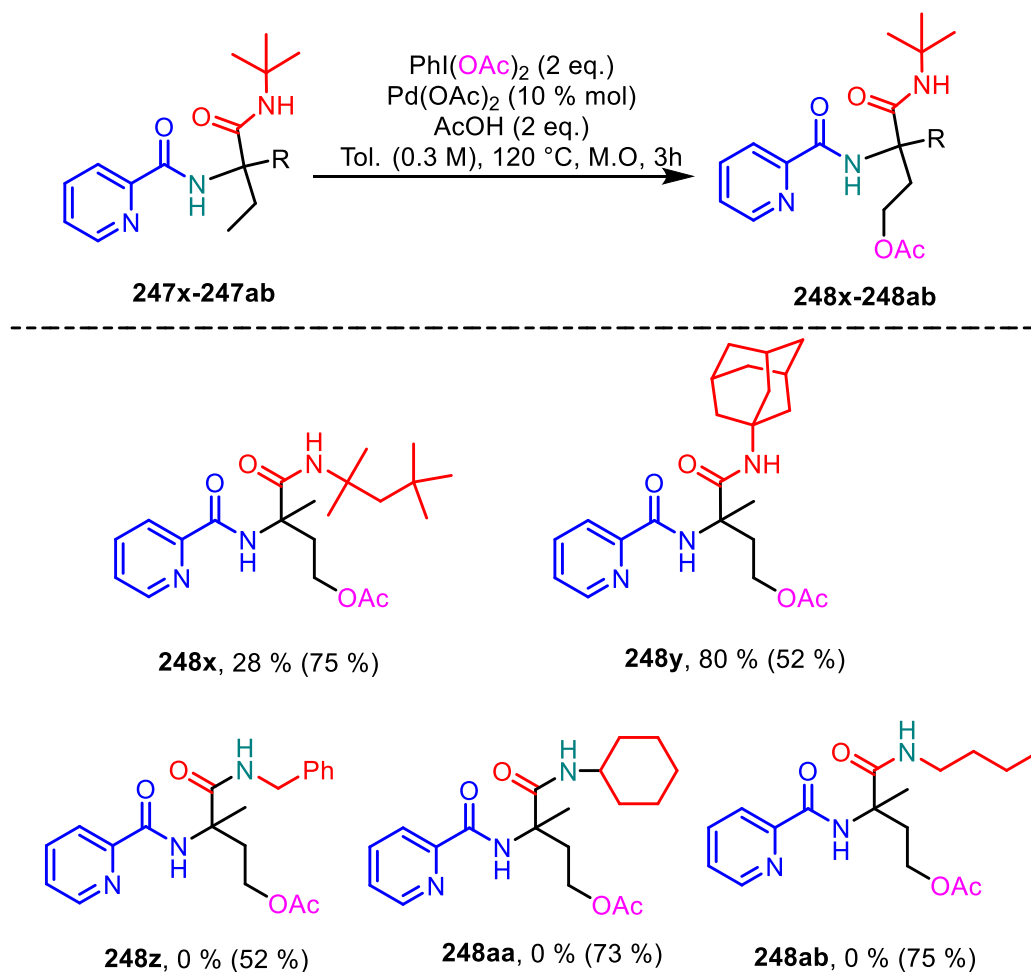


Figura 15. Sustratos incompatibles en el protocolo de acetoxilación C-H

En cuanto al uso de aductos de Ugi derivados de cetonas que poseen olefinas, se observó que la presencia de un alqueno terminal (**247u**) o del grupo homoprenilo (**247v**), inhiben la reacción de acetoxilación. De igual manera, el aducto de Ugi que posee un alquino terminal (**247w**), no permitió el avance del proceso de activación (**Figura 15**).

Por otro lado, se realizaron las correspondientes modificaciones del modelo inicial empleando distintos isonitrilos. De acuerdo con los resultados, únicamente aquellos aductos provenientes del *ter*-octil-isonitrilo (**248x**) y 1-adamantilisonitrilo (**248y**) dieron rendimientos de 28% y 80%, respectivamente (**Esquema 15**). Otros aductos derivados de *n*-butil, *n*-bencil y ciclohexil-isonitrilo, no permitieron la formación de los productos esperado. Probablemente, los grupos voluminosos orientan mejor al catalizador para llevar a cabo la activación C-H (**Tabla 15**).

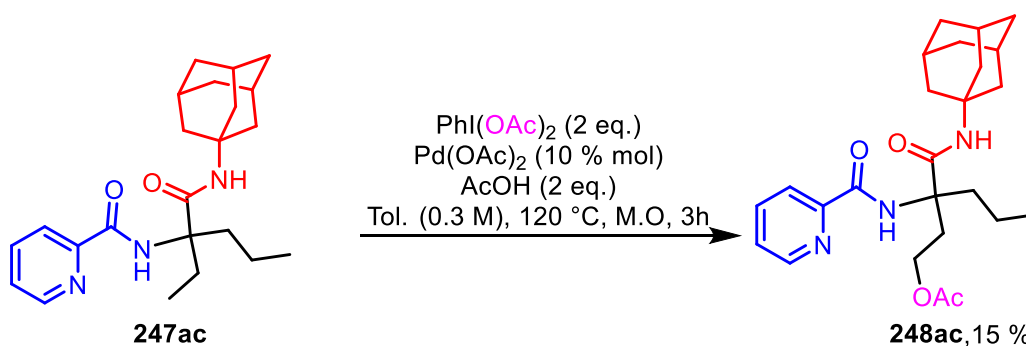
Tabla 15. Empleo de otros aductos de Ugi derivados de diversos isonitrilos en el protocolo de acetoxilación C-H.



Nota: En paréntesis se observan los rendimientos de los correspondientes aductos de Ugi-amoniaco.

Con base en los resultados anteriores, se decidió evaluar si el grupo adamantilo podría tener un efecto positivo en la acetoxilación de aductos con cadenas alifáticas

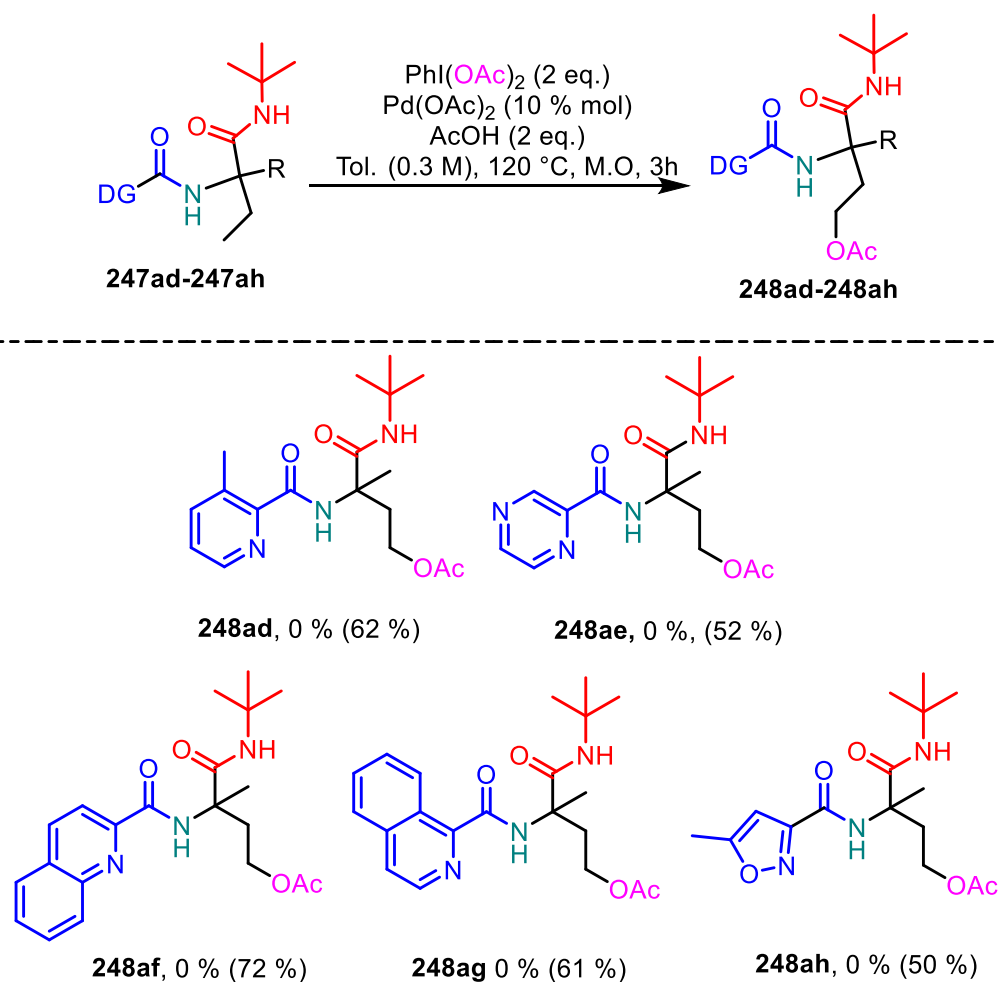
largas. Para esto, se sintetizó el aducto **248ac** y se sometió a las condiciones estándar de acetoxilación, lamentablemente, el rendimiento fue bajo (**Esquema 55**).



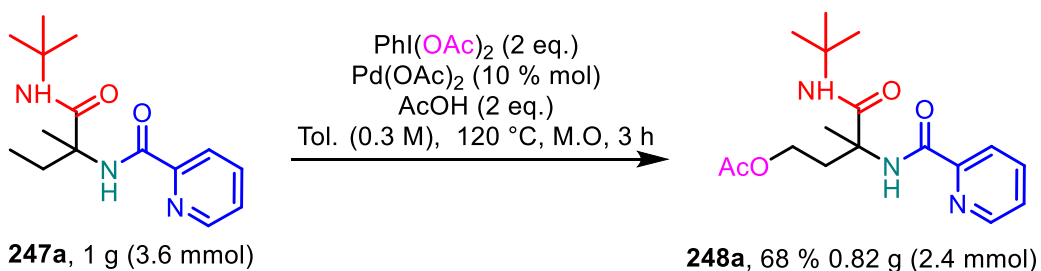
Esquema 55. Acetoxilación C-H del aducto **247ac**.

En cuanto al uso de otros grupos directores, se realizó el cambio de ácido carboxílico en la reacción de Ugi modelo (**Tabla 16**). De esta forma, se obtuvieron cinco aductos con grupos directores bidentados diversos **247ad-247ah**. Desafortunadamente, ninguno de estos grupos directores dio resultados positivos; observando que el uso de la PA es crucial para obtener este tipo de transformación (**Tabla 16**).

Tabla 16. Variación del grupo director en la reacción de Ugi-amoniaco modelo y su efecto en acetoxilación C-H.

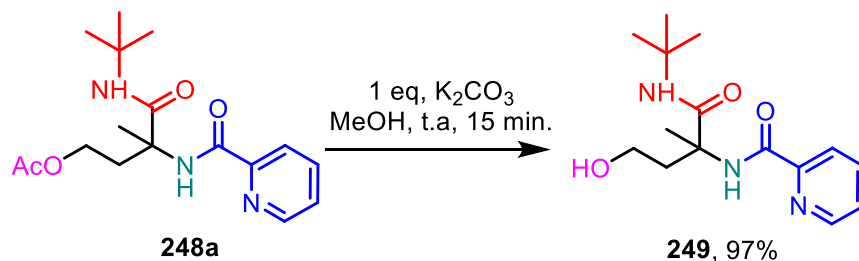


Nota: En paréntesis se observan los rendimientos de los correspondientes aductos de Ugi-amoniaco. Una vez que se tuvieron las condiciones óptimas de acetoxilación, se replicaron en el aducto **247a** a escala de 1.0 g, dando como resultado 68% de rendimiento de **248a**. Notoriamente, fue posible recuperar el 60% de la carga de PIDA mediante un proceso de cristalización a partir de la mezcla de reacción (**Esquema 56**).



Esquema 56. Acetoxilación C-H del aducto de Ugi **247a** a escala de 1.0 g.

Por último, se realizó la remoción del grupo acetilo mediante una transesterificación empleando 1.0 eq. de K_2CO_3 en metanol durante 10 minutos a temperatura ambiente, logrando el aislamiento del alcohol primario **249** en un 97% de rendimiento (**Esquema 59**).



Esquema 57. Alcohólisis del ester **248a**.

Propuesta mecanística para la acetoxilación $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$

Con base en lo expuesto anteriormente sobre el mecanismo de acetoxilación $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$, se plantea que el primer paso del mecanismo de reacción es la formación del complejo **A**, a partir de la desprotonación de la picolinamida en **247a**. En seguida, ocurre la metalación-desprotonación concertada para dar lugar el complejo **B**. Luego, el complejo **B** es oxidado por el $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, dando como resultado el intermediario de $\text{Pd}(\text{IV})$ **C**. Posteriormente, la especie **C** pierde un grupo acetoxilo, dando lugar así al complejo catiónico **D**, el cual, tras sufrir una eliminación reductiva, da como resultado el complejo **E**. Por último, la protonación de esta especie da como resultado la liberación del compuesto acetoxilado **248a** (**Figura 16**).

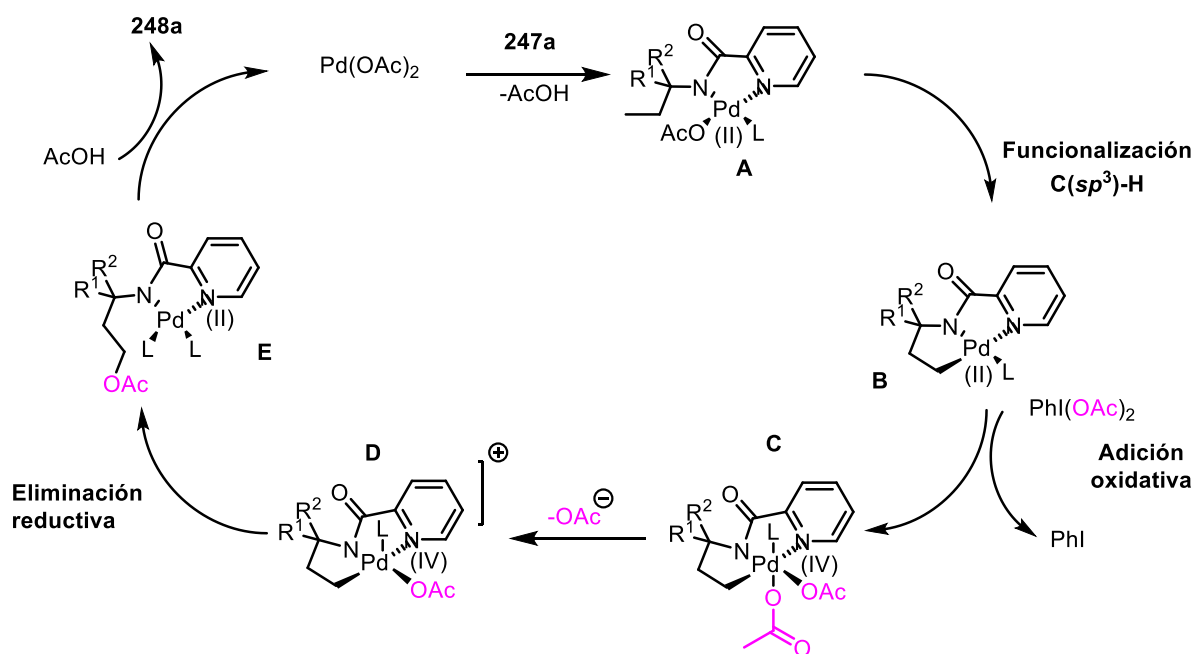


Figura 16. Mecanismo de reacción propuesto para la acetoxilación C(*sp*³)-H empleando PA como grupo director.

El protocolo desarrollado permite la obtención de sistemas peptídicos complejos. Además, el proceso de acetoxilación C(*sp*³)-H es bastante rápido al emplear calentamiento por microondas. Por último, la remoción del grupo acetilo deja libre un grupo alcohol, el cual puede servir para insertar otros grupos funcionales.¹¹¹

3.5 Conclusiones

- Se ha estudiado ampliamente la reacción Ugi-Amoniac-4C como plataforma sintética versátil para la obtención de sustratos que pueden ser acetoxilados mediante activación C(sp³)-H.
- Se encontró que el calentamiento por radiación de microondas hace muy eficiente el proceso de acetoxilación C-H en aductos de Ugi.
- Se logró completar un total de 17 ejemplos de la metodología de acetoxilación de aductos de Ugi a partir de etilcetonas (**248a-248p**) en rendimientos que van de bajos a moderados (23-83 %).
- Al aumentar el tamaño de los sustratos mediante la elongación de la cadena o la inserción de diversos grupos funcionales, el rendimiento es notoriamente afectado, lo cual limita el alcance de la metodología.
- En el caso del aducto de Ugi con un enlace doble terminal (**247u**), se podría revisar su utilidad para una reacción de Buchwald.
- Se pudo realizar la alcoholólisis de **248a** en excelente rendimiento.
- Se pudo cristalizar los compuestos **247a** y **248a**, así como la determinación de su estructura mediante el patrón de difracción de rayos X.

4. Procedimiento experimental

Todos los reactivos y disolventes fueron adquiridos de Sigma-Aldrich © y fueron utilizados sin purificación. El progreso de la reacción fue monitoreado por cromatografía en capa fina usando sílica gel 60 (ALUGRAM SIL G/UV); las placas fueron visualizadas bajo luz UV (254 nm) y/o reveladas con ácido fosfomolibdico, 2,4-dinitrofenilhidrazina y vainillina. La purificación de los crudos de reacción fue realizada por cromatografía en columna (CC) usando sílica gel 60 (230-400) Macherey-Nagel. Los espectros de RMN fueron colectados en equipos Bruker Avance (300 MHz), Bruker Avance III (400 MHz), Bruker (500 MHz) y Bruker Ascend (700 MHz) empleando tetrametilsilano (TMS) como estándar interno o el pico de disolvente residual propio de CDCl_3 a 7.26 ppm y CD_3OD a 4.80 ppm. Los disolventes orgánicos utilizados se destilaron antes de usarse, los disolventes anhidros se destilaron bajo atmósfera de Argón de la siguiente manera: el diclorometano se destiló sobre CaH_2 ; el metanol se secó sobre magnesio empleando yodo como indicador; el tolueno, el éter etílico y el tetrahidrofurano (THF) se secaron sobre CaH_2 y luego sodio metálico en presencia de benzofenona. El desplazamiento químico de RMN de ^1H y las constantes de acoplamiento fueron determinadas asumiendo un comportamiento de primer orden. La multiplicidad fue indicada por uno o más de las siguientes señales: s (singulete), br (señal ancha), d (doblete), t (tripleto), q (cuarteto), m (multiplete), etc. Las reacciones asistidas por microondas fueron realizadas utilizando un microondas de marca CEM Discover Synthesis TM unit (CEM corp., Mathews, NC). Los puntos de fusión (mp) fueron determinados en un instrumento Fisher-Johns y no están corregidos. Los espectros de masas de alta resolución se realizaron en un equipo JEOL SX-102a (DART+). Los espectros de IR fueron medidos en un espectrómetro Varian 640-IR FTIR con ATR usando el método de disolución. Los datos cristalográficos de Rayos X fueron colectados en un

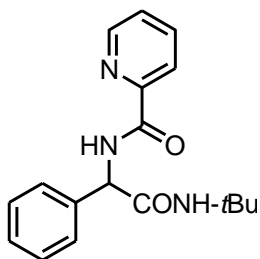
difractómetro Bruker Smart APEX II (detector CCD) con irradiación grafito-Mo-K monocromático.

4.1. Procedimientos experimentales y datos espectroscópicos de la parte 1

4.1.1 Procedimiento general A: Síntesis de aductos de Ugi 186-186ag, 192, 193, 199, 202, 204p-204t

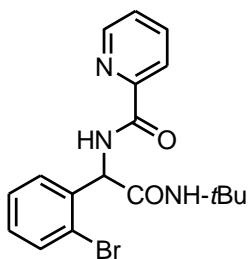
Una disolución del aldehído aromático (1.0 equiv), el ácido carboxílico (1.0 equiv), amoníaco (7 N MeOH, 1.4 equiv) y el isonitrilo (1.0 equiv) en TFE (0.3 M) se agitó a temperatura ambiente por 24 h. La mezcla de reacción se re-suspendió en EtOAc o CH₂Cl₂ y se lavó con agua y salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó hasta sequedad con vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna o por recristalización.

***N*-(1-(Fenil)-2-(*ter*-butilamino)-2-oxoetil)picolinamida (186a).**



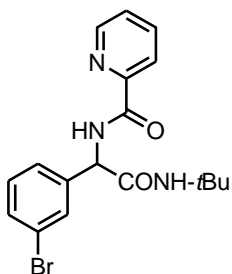
Usando el procedimiento general A, éste compuesto se obtuvo como un sólido blanco (1.5 g, 65%, escala de 7.5 mmol tras recristalización de metanol. *R_f*: 0.20 (30% AcOEt-Hexano); m.p: 220-221 °C. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.20 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.58 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.80 (td, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.44 – 7.28 (m, 4H), 5.56 (s, 1H), 5.53 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 1.32 (s, 9H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.1, 164.0, 149.7, 148.5, 138.6, 137.3, 129.2, 128.4, 127.6, 126.4, 122.3, 57.7, 52.0, 28.8. **IR ν (cm⁻¹)**: 3367, 3344, 2960, 2917, 2849, 1686, 1651, 1514, 1362, 1220, 655, 615, 532, 498. **HRMS (ESI-TOF) *m/z***: [M + H]⁺ calculado para C₁₈H₂₂N₃O₂ 312.1712, encontrado: 312.1700.

***N*-(1-(2-Bromofenil)-2-(*ter*-butilamino)-2-oxoetil)picolinamida (186l).**



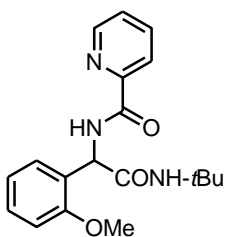
Usando el procedimiento general A, éste compuesto se obtuvo como un sólido blanco (95 mg, 49%, escala de 0.5 mmol) tras recristalización de metanol. *R*_f: 0.23 (30 % AcOEt-Hexano); m.p: 210-211 °C. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.38 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 8.67 – 8.55 (m, 1H), 8.09 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.80 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.44 – 7.38 (m, 1H), 7.29 (td, *J* = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.15 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 5.90 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 1.30 (s, 9H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 167.9, 163.9, 149.6, 148.5, 138.1, 137.3, 133.3, 129.8, 129.0, 128.4, 126.5, 123.2, 122.3, 77.2, 56.9, 52.0, 28.7. **IR ν (cm⁻¹)**: 3351, 3314, 2966, 2926, 1683, 1656, 1588, 1508, 1435, 1218, 1022, 823, 742, 676, 619, 540, 454. **HRMS (ESI-TOF) *m/z***: [M + H]⁺ calculado para C₁₈H₂₁BrN₃O₂ 390.0817, encontrado: 390.0819.

***N*-(1-(3-Bromofenil)-2-(*ter*-butilamino)-2-oxoetil)picolinamida (186m).**



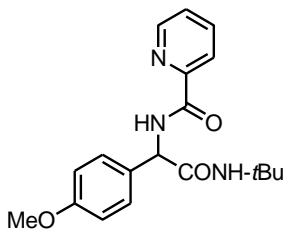
Usando el procedimiento general A, éste compuesto se obtuvo como un sólido blanco (141 mg, 73%, escala de 0.5 mmol) tras recristalización de metanol. *R*_f: 0.23 (30% AcOEt-Hexano); m.p: 228-230 °C. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.25 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 8.60 (dd, *J* = 4.7, 0.6 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.46 – 7.38 (m, 3H), 7.21 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 5.60 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.31 (s, 9H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 168.2, 163.9, 149.3, 148.4, 140.7, 137.3, 131.4, 130.5, 130.5, 126.5, 126.0, 122.9, 122.2, 77.4, 77.0, 76.7, 56.9, 52.0, 28.6. **IR ν (cm⁻¹)**: 3369, 3323, 3082, 2965, 1684, 1657, 1550, 1508, 1361, 1281, 1225, 998, 783, 747, 695, 620, 544, 466. **HRMS (ESI-TOF) *m/z***: [M + H]⁺ calculado para C₁₈H₂₁BrN₃O₂ 390.0817, encontrado: 390.0830.

***N*-(1-(2-Metoxifenil)-2-(*ter*-butilamino)-2-oxoetil)picolinamida (186n).**



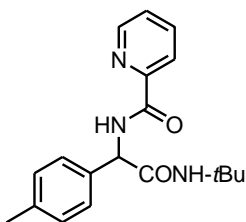
Usando el procedimiento general A, éste compuesto se obtuvo como un sólido blanco (81 mg, 48%, escala de 0.5 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (20% AcOEt-Hexano). *R_f*: 0.30 (30 % AcOEt-Hexano); m.p: 185-186 °C. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.42 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.62 (ddd, *J* = 4.8, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.11 (dt, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.80 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.41 (ddd, *J* = 7.6, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.29 – 7.23 (m, 1H), 6.97 – 6.92 (m, 2H), 6.26 (s, 1H), 5.88 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 1.27 (s, 9H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.1, 163.8, 156.2, 150.0, 148.6, 137.2, 129.2, 127.7, 127.4, 126.3, 122.3, 121.7, 111.2, 55.8, 52.2, 51.3, 28.8. **IR ν (cm⁻¹)**: 3329, 2972, 1668, 1657, 1509, 1454, 1358, 1325, 1358, 1325, 1253, 1221, 1163, 1111, 1029, 998, 824, 748, 670, 619, 522, 484. **HRMS (ESI-TOF) *m/z***: [M + H]⁺ calculado para C₁₈H₂₂N₃O₃ 342.1818, encontrado: 342.1814.

***N*-(1-(4-Metoxifenil)-2-(*ter*-butilamino)-2-oxoetil)picolinamida (186o).**



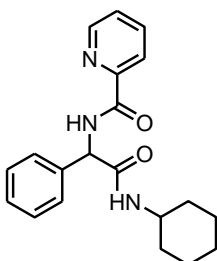
Usando el procedimiento general A, éste compuesto se obtuvo como un sólido blanco (97 mg, 57%, escala de 0.5 mmol) tras recristalización de AcOEt. *R_f*: 0.20 (30% AcOEt-Hexano); m.p: 220-221 °C. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.18 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.60 (ddd, *J* = 4.7, 1.4, 0.9 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.82 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.45 – 7.39 (m, 3H), 6.94 – 6.88 (m, 2H), 5.57 (s, 1H), 5.50 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 1.34 (s, 9H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz, CDCl₃): δ (ppm): 169.2, 163.9, 159.6, 149.8, 148.5, 137.3, 130.8, 128.9, 126.4, 122.3, 114.5, 77.2, 57.1, 55.4, 51.9, 28.8. **IR ν (cm⁻¹)**: 3375, 3315, 2965, 2922, 2852, 1651, 1508, 1250, 1026, 746, 620, 594, 529.3. **HRMS (ESI-TOF) *m/z***: [M + H]⁺ calculado para C₁₉H₂₄N₃O₃ 342.1818, encontrado: 342.1813.

***N*-1-(4-Metilfenil)-2-(*ter*-butilamino)-2-oxoetilpicolinamida (186p).**



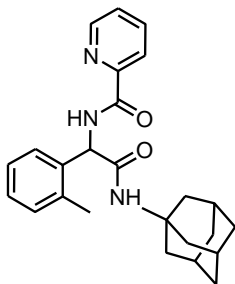
Usando el procedimiento general A, éste compuesto se obtuvo como un sólido blanco (97 mg, 60%, escala de 0.5 mmol) tras recristalización de AcOEt. *R*_f: 0.25 (30% AcOEt-Hexano); m.p: 225-226 °C. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.19 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.57 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.80 (td, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.40 (ddd, *J* = 7.8, 4.9, 1.1 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.21 – 7.10 (m, 2H), 5.71 – 5.59 (m, 1H), 5.51 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.31 (d, *J* = 4.6 Hz, 9H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.1, 163.8, 149.7, 148.4, 138.2, 137.3, 135.7, 129.8, 127.5, 126.3, 122.3, 57.5, 51.9, 28.7, 21.3. **IR ν (cm⁻¹)**: 3381, 3339, 2973, 1688, 1658, 1543, 1511, 1434, 1357, 1223, 1088, 999, 783, 747, 617, 589, 504. **HRMS (ESI-TOF) *m/z***: [M + H]⁺ calculado para C₁₉H₂₄N₃O₂ 326.1868, encontrado: 326.1863.

***N*-1-(Fenil)-2-(ciclohexilamino)-2-oxoetilpicolinamida (186q).**



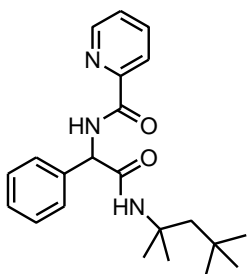
Usando el procedimiento general A, éste compuesto se obtuvo como un sólido blanco (71 mg, 42%, escala de 0.5) tras recristalización de AcOEt. *R*_f: 0.30 (30% AcOEt-Hexano); m.p: 207-208 °C. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.19 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 8.62 – 8.55 (m, 1H), 8.16 – 8.09 (m, 1H), 7.81 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.53 – 7.27 (m, 6H), 5.83 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.62 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.86 – 3.67 (m, 1H), 1.98 – 1.74 (m, 2H), 1.70 – 1.50 (m, 3H), 1.43 – 1.22 (m, 2H), 1.20 – 0.96 (m, 3H). **RMN ¹³C{¹H}** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 168.9, 164.1, 149.7, 148.5, 138.4, 137.3, 129.2, 128.5, 127.6, 126.5, 122.4, 57.6, 48.9, 33.0, 32.8, 25.6, 24.9, 24.8. **IR ν (cm⁻¹)**: 3371, 3303, 3061, 2935, 2854, 1677, 1655, 1547, 1501, 748, 696, 620, 532. **HRMS (ESI-TOF) *m/z***: [M + H]⁺ calculado para C₂₀H₂₄N₃O₂ 338.1868, encontrado: 338.1868.

N-(1-(Fenil)-2-(adamantilamino)-2-oxoetil)picolinamida (186r).



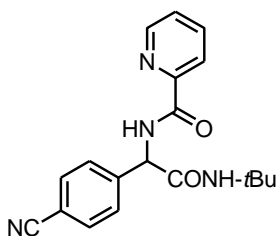
Usando el procedimiento general A, éste compuesto se obtuvo como un sólido blanco (97 mg, 50%, escala de 0.5 mmol) tras recristalización de AcOEt. R_f : 0.20 (30% AcOEt-Hexano); m.p.: 248-249 °C. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.21 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.58 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.80 (td, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.50 – 7.46 (m, 2H), 7.42 – 7.27 (m, 4H), 5.51 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.96 (s, 6H), 1.64 (s, 6H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 168.7, 164.0, 149.8, 148.5, 138.7, 137.3, 129.2, 128.4, 127.7, 126.4, 122.3, 77.2, 57.8, 52.7, 41.5, 36.4, 29.5. **IR ν (cm^{-1})**: 3362, 3326, 2905, 28514, 1683, 1652, 1546, 1512, 1099, 691, 652, 572, 524. **HRMS (ESI-TOF) m/z** : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$ 390.2181, encontrado: 390.2170.

N-(1-(Fenil)-2-(2,4,4-trimetilpentilamino)-2-oxoetil)picolinamida (186s).



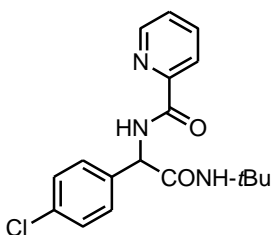
Usando el procedimiento general A, éste compuesto se obtuvo como un sólido blanco (111 mg, 61%, escala de 0.5 mmol) tras recristalización de AcOEt. R_f : 0.33 (30% AcOEt-Hexano); m.p.: 174-175 °C. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.27 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 8.59 (ddd, $J = 4.8, 1.7, 0.9$ Hz, 1H), 8.11 (dt, $J = 7.8, 1.1$ Hz, 1H), 7.80 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.49 – 7.29 (m, 6H), 5.60 (s, 1H), 5.48 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 1.64 (s, 1H), 1.63 (s, 1H), 1.37 (s, 6H), 0.84 (s, 9H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 168.4, 164.0, 149.8, 148.5, 138.5, 137.3, 129.2, 128.5, 127.7, 126.4, 122.3, 77.2, 58.1, 56.0, 52.5, 31.6, 31.4, 29.2, 28.6. **IR ν (cm^{-1})**: 3342, 2958, 1657, 1552, 1510, 1432, 1363, 1281, 1226, 1088, 998, 747, 695, 645, 612, 525. **HRMS (ESI-TOF) m/z** : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_2$ 368.2338, encontrado: 368.2343.

***N*-(1-(4-Cianofenil)-2-(*ter*-butilamino)-2-oxoetil)picolinamida (186t).**



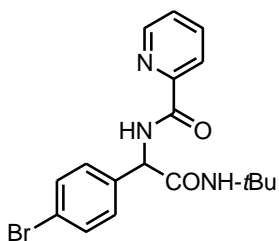
Usando el procedimiento general A, éste compuesto se obtuvo como un sólido amarillo (126 mg, 75%, escala de 0.5 mmol) tras recristalización de AcOEt. R_f : 0.25 (40 % AcOEt-Hexano); m.p: 134-135 °C. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.30 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.61 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.83 (tt, $J = 8.5, 4.3$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.9$ Hz, 4H), 7.45 (dd, $J = 6.8, 4.9$ Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.67 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 1.32 (s, 9H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 167.7, 164.2, 149.2, 148.7, 143.8, 137.5, 132.9, 128.2, 126.8, 122.3, 118.6, 112.3, 77.2, 57.3, 52.3, 28.7. **IR ν (cm^{-1})**: 3375, 3337, 3062, 2974, 2233, 1693, 1661, 1512, 1222, 998, 794, 748, 619, 586. **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_3$ 337.1664, encontrado: 337.1665.

***N*-(1-(4-Clorofenil)-2-(*ter*-butilamino)-2-oxoetil)picolinamida (186u).**



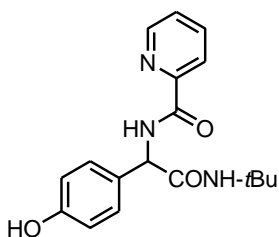
Usando el procedimiento general A, éste compuesto se obtuvo como un sólido blanco (119 mg, 69%, escala de 0.5 mmol) tras recristalización de AcOEt. R_f : 0.25 (30 % AcOEt-Hexano); m.p: 201-202 °C. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.24 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.59 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.80 (tt, $J = 7.6, 3.8$ Hz, 1H), 7.46 – 7.39 (m, 3H), 7.34 – 7.29 (m, 2H), 5.88 (s, 1H), 5.59 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 1.31 (s, 9H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 168.5, 164.1, 149.5, 148.6, 137.3, 137.2, 134.3, 129.3, 128.9, 126.6, 122.3, 57.0, 52.0, 28.7. **IR ν (cm^{-1})**: 3380, 3338, 2975, 2917, 2849, 1693, 1658, 1514, 1489, 1088, 792, 746, 613, 570, 468. **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ClN}_3\text{O}_2$ 346.1322, encontrado: 346.1321.

***N*-(1-(4-Bromofenil)-2-(*ter*-butilamino)-2-oxoetil)picolinamida (186v).**



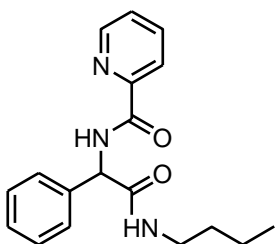
Usando el procedimiento general A, éste compuesto se obtuvo como un sólido blanco (105 mg, 54%, escala de 0.5 mmol) tras recristalización de AcOEt. R_f : 0.25 (30% AcOEt-Hexano). m.p: 215-216 °C. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.25 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.59 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.82 (td, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.43 (dd, $J = 6.8, 4.8$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.83 (s, 1H), 5.55 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 1.31 (s, 9H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 168.4, 164.0, 149.5, 148.5, 137.6, 137.4, 132.2, 129.3, 126.6, 122.5, 122.3, 57.1, 52.1, 28.7. **IR ν (cm^{-1})**: 3360, 3315, 3057, 2965, 2926, 1686, 1656, 1513, 1343, 1223, 1010, 792, 750, 628, 608, 564. **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{BrN}_3\text{O}_3$ 390.0817, encontrado: 390.0809.

***N*-(1-(4-Hidroxifenil)-2-(*ter*-butilamino)-2-oxoetil)picolinamida (186w).**



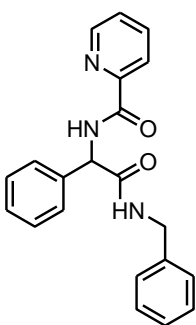
Usando el procedimiento general A, éste compuesto se obtuvo como un sólido ligeramente rojo (95 mg, 54%, escala de 0.5 mmol) tras recristalización de metanol. R_f : 0.20 (30% AcOEt-Hexano); m.p: 205-206 °C. **RMN ^1H** (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 8.67 – 8.58 (m, 1H), 8.07 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.94 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.54 (ddd, $J = 7.6, 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.38 – 7.25 (m, 2H), 6.85 – 6.72 (m, 2H), 5.51 (s, 1H), 1.32 (s, 9H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (101 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 171.6, 165.4, 158.6, 150.5, 149.9, 138.8, 130.4, 129.3, 128.0, 123.0, 116.5, 57.8, 52.3, 49.0, 28.8. **IR ν (cm^{-1})**: 3367, 3284, 2965, 1740, 1647, 1555, 1512, 1461, 1366, 1219, 1176, 997, 814, 750, 619, 530, 507. **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3$ 328.1661, encontrado: 328.1671.

***N*-(1-(Fenil)-2-(butilamino)-2-oxoetil)picolinamida (186x).**



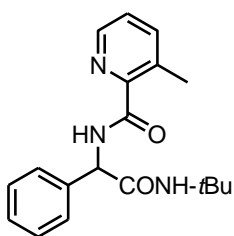
Usando el procedimiento general A, éste compuesto se obtuvo como un sólido amarillo (63 mg, 41%, escala de 0.5 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (50% AcOEt-Hexano). R_f : 0.23 (50% AcOEt-Hexano); m.p: 127-128 °C. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.03 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.57 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.45 – 6.87 (m, 7H), 6.26 (s, 1H), 5.52 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.00 (dd, $J = 12.4, 6.1$ Hz, 2H), 1.25 – 1.08 (m, 2H), 1.06 – 0.90 (m, 2H), 0.59 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 169.8, 164.1, 149.5, 148.5, 138.3, 137.3, 129.0, 128.4, 127.5, 126.5, 122.2, 57.4, 39.7, 31.5, 20.0, 13.8. **IR ν (cm^{-1})**: 3329, 2932, 1655, 1514, 1351, 1295, 1229, 1184, 1147, 1087, 998, 748, 699, 619, 532. **HRMS (ESI-TOF) m/z** : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2$ 312.1712, encontrado: 312.1716.

***N*-(1-(Fenil)-2-(bencilamino)-2-oxoetil)picolinamida (186y).**



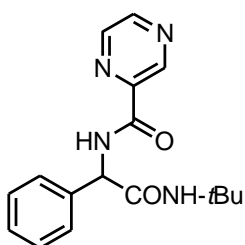
Usando el procedimiento general A, éste compuesto se obtuvo como un sólido naranja (60 mg, 35%, escala de 0.5 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (40% AcOEt-Hexano). R_f : 0.33 (50% AcOEt-Hexano); m.p: 171-172 °C. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.30 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 8.61 (ddd, $J = 4.8, 1.7, 0.9$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.76 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 2H), 7.43 (ddd, $J = 7.6, 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.40 – 7.31 (m, 4H), 7.30 – 7.22 (m, 4H), 7.20 – 7.16 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 5.89 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 169.9, 164.1, 149.4, 148.5, 138.1, 137.9, 137.3, 129.1, 128.7, 128.5, 127.8, 127.6, 127.5, 126.5, 122.2, 57.5, 43.9. **IR ν (cm^{-1})**: 3376, 3301, 1685, 1652, 1556, 1508, 1373, 1343, 1276, 1211, 1030, 996, 819, 742, 695, 618, 507. **HRMS (ESI-TOF) m/z** : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2$ 346.1555, encontrado: 346.1549.

***N*-(2-(*ter*-Butilamino)-2-oxo-1-feniletil)-3-metilpicolinamida (186z).**



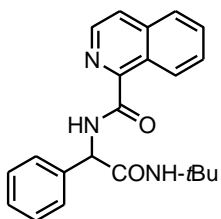
Usando el procedimiento general A, éste compuesto se obtuvo como un sólido amarillo (61 mg, 38%, escala de 0.5 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (30% AcOEt-Hexano). *R_f*: 0.33 (30% AcOEt-Hexano); m.p: 145-146 °C. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.26 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.41 (dd, *J* = 4.6, 1.1 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.50 – 7.45 (m, 2H), 7.38 – 7.26 (m, 4H), 5.62 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 5.49 (dd, *J* = 7.4, 3.2 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H), 1.30 (s, 9H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.2, 165.6, 147.0, 145.9, 140.7, 138.8, 135.5, 129.1, 128.3, 127.6, 125.9, 57.7, 51.9, 28.7, 20.6. **IR ν (cm⁻¹)**: 3354, 2972, 2933, 1685, 1649, 1530, 1506, 1454, 1363, 1331, 1218, 972, 819, 791, 691, 614, 533, 501. **HRMS (ESI-TOF) *m/z***: [M + H]⁺ calculado para C₁₉H₂₄N₃O₂ 326.1868, encontrado: 326.1860.

***N*-(2-(*ter*-Butilamino)-2-oxo-1-feniletil)pirazin-2-carboxamida (186aa).**



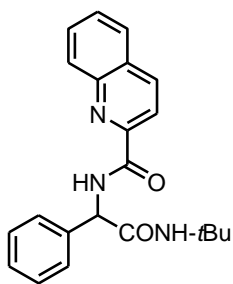
Usando el procedimiento general A, éste compuesto se obtuvo como un sólido amarillo (93 mg, 60%, escala de 0.5 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (50% AcOEt-Hexano). *R_f*: 0.26 (50% AcOEt-Hexano); m.p: 175-176 °C. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.31 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 9.07 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 8.72 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.56 (dd, *J* = 2.4, 1.5 Hz, 1H), 7.49 – 7.45 (m, 2H), 7.39 – 7.32 (m, 2H), 5.56 (s, 1H), 5.54 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 1.31 (s, 9H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 168.6, 162.5, 147.5, 144.4, 143.0, 138.3, 129.3, 128.6, 127.6, 57.5, 52.1, 28.7. **IR ν (cm⁻¹)**: 3348, 3008, 1661, 1551, 1514, 1453, 1453, 1391, 1357, 1222, 1019, 746, 696, 637, 609, 505, 437. **HRMS (ESI-TOF) *m/z***: [M + H]⁺ calculado para C₁₇H₂₁N₄O₂ 313.1664, encontrado: 313.1652.

***N*-(2-(*tert*-Butilamino)-2-oxo-1-feniletil)isoquinolin-1-carboxamida (186ab).**



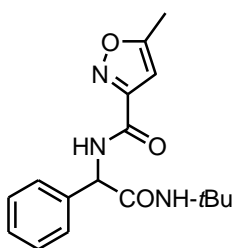
Usando el procedimiento general A, éste compuesto se obtuvo como un sólido blanco (59 mg, 33%, escala de 0.5 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (30% AcOEt-Hexano). R_f : 0.33 (30% AcOEt-Hexano); m.p: 172-173 °C. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.30 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 9.09 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.72 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.56 (dd, $J = 2.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.49 – 7.44 (m, 2H), 7.38 – 7.28 (m, 3H), 5.78 (d, $J = 20.0$ Hz, 1H), 5.59 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 168.6, 162.5, 147.4, 144.5, 144.3, 143.0, 138.3, 129.2, 128.6, 127.5, 57.4, 52.1, 28.7. **IR ν (cm^{-1})**: 3333, 2961, 1684, 1641, 1509, 1360, 1340, 1221, 1144, 1046, 833, 813, 693, 613, 566, 508, 465. **HRMS (ESI-TOF) m/z** : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_2$ 362.1868, encontrado: 362.1856.

***N*-(2-(*ter*-Butilamino)-2-oxo-1-feniletil)quinolin-2-carboxamida (186ac).**



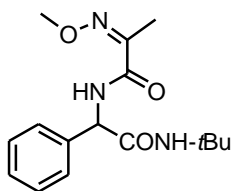
Usando el procedimiento general A, éste compuesto se obtuvo como un sólido amarillo (99 mg, 55%, escala de 0.5 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (30% AcOEt-Hexano). R_f : 0.26 (30% EtOAc-Hexano); m.p: 182-183 °C. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.42 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.32 – 8.16 (m, 4H), 7.85 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.79 – 7.73 (m, 1H), 7.64 – 7.57 (m, 1H), 7.56 – 7.51 (m, 2H), 7.40 – 7.28 (m, 4H), 5.73 (s, 1H), 5.64 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 1.34 (s, 9H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 169.0, 164.2, 149.5, 146.8, 138.7, 137.4, 130.2, 130.2, 129.5, 129.2, 128.4, 128.1, 127.7, 127.6, 118.9, 57.8, 52.0, 28.8. **IR ν (cm^{-1})**: 3368, 3346, 2965, 1656, 1543, 1518, 1497, 1364, 1214, 981, 842, 778, 697, 629, 538, 493, 419. **HRMS (ESI-TOF) m/z** : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_2$ 362.1868, encontrado: 362.1856.

***N*-(2-(*ter*-Butilamino)-2-oxo-1-fenetil)-5-metilisoxazol-3-carboxamida (186ad).**



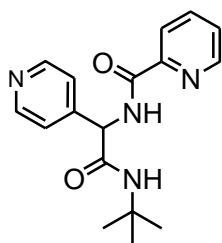
Usando el procedimiento general A, éste compuesto se obtuvo como un sólido amarillo (97 mg, 56%, escala de 0.5 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (30% AcOEt-Hexano). *R_f*: 0.26 (30% AcOEt-Hexano); m.p: 192-193 °C. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.08 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.44 – 7.39 (m, 2H), 7.38 – 7.29 (m, 4H), 6.34 (s, 1H), 5.61 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.48 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.29 (s, 9H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171.2, 168.3, 158.7, 158.5, 138.0, 129.2, 128.6, 127.5, 101.4, 57.4, 52.0, 28.7, 12.4. **IR ν (cm⁻¹)**: 3338, 3311, 3002, 1684, 1642, 1617, 1529, 1450, 1392, 1362, 1301, 1224, 1047, 940, 885, 730, 696, 630, 507, 408. **HRMS (ESI-TOF) *m/z***: [M + H]⁺ calculado para C₁₇H₂₂N₃O₃ 316.1661, encontrado: 316.1672.

(*Z*)-*N*-((*ter*-Butilcarbamoil)(fenil)metil)-2-metoxiiminopropanamida (186ae).



Usando el procedimiento general A, éste compuesto se obtuvo como un sólido amarillo (82 mg, 54%, escala de 0.5 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (20% AcOEt-Hexano). *R_f*: 0.43 (30% AcOEt-Hexano); m.p: 163-164 °C. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.04 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.43 – 7.26 (m, 5H), 5.73 (d, *J* = 23.0 Hz, 1H), 5.43 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.28 (s, 9H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 168.9, 162.6, 150.1, 138.6, 129.1, 128.4, 127.4, 63.1, 57.3, 51.9, 28.7, 9.8. **IR ν (cm⁻¹)**: 3340, 3279, 1685, 1640, 1544, 1455, 1399, 1355, 1233, 909, 852, 809, 723, 655, 531. **HRMS (ESI-TOF) *m/z***: [M + H]⁺ calculado para C₂₆H₂₄N₃O₃ 306.1818, encontrado: 306.1821.

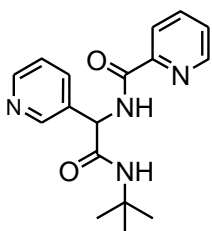
***N*-((*ter*-Butilcarbamoil)(piridin-4-*il*)metil)picolinamida (186af).**



Usando el procedimiento general A, éste compuesto se obtuvo como un sólido ligeramente amarillo (115 mg, 64%, escala de 0.5 mmol) tras recristalización de AcOEt. *R_f*: 0.20 (AcOEt); m.p: 202-203 °C. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.29 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.59 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.53 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H),

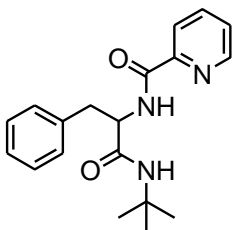
8.08 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.93 – 7.74 (m, 2H), 7.42 (dd, $J = 7.0, 5.2$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J = 8.2, 5.4$ Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.73 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 1.30 (s, 9H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 168.0, 164.1, 149.4, 149.3, 149.0, 148.7, 137.4, 135.1, 134.8, 126.6, 124.0, 122.2, 55.2, 52.1, 28.7. **IR ν (cm^{-1})**: 3336, 3058, 2969, 2917, 1657 1508, 1222, 712, 620. **HRMS (ESI-TOF) m/z** : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_2$: 313.1665, encontrado: 313.1662.

***N*-((*ter*-Butilcarbamoil)(piridin-3-*i*)metil)picolinamida (186ag).**



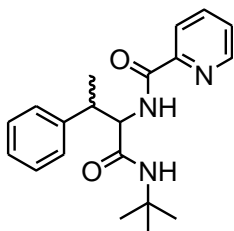
Usando el procedimiento general A, éste compuesto se obtuvo como un sólido ligeramente amarillo (115 mg, 64%, escala de 0.5 mmol) tras recristalización de AcOEt. R_f : 0.20 (AcOEt); m.p: 202-203 °C. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.31 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.61 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 8.54 (s, 2H), 8.08 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.83 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 13.4, 5.4$ Hz, 3H), 6.45 (s, 1H), 5.73 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 1.31 (s, 9H). **RMN ^{13}C** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 167.5, 164.3, 150.2, 149.2, 148.7, 147.6, 137.4, 126.8, 122.2, 56.6, 52.1, 28.7. **IR ν (cm^{-1})**: 3371, 3340, 2984, 2962, 1692, 1656, 1512, 1225, 753, 618, 532. **HRMS (ESI-TOF) m/z** : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_2$: 313.1665, encontrado: 313.1670.

***N*-(1-(*ter*-Butilcarbamoil)-2-feniletil)picolinamida (192).**



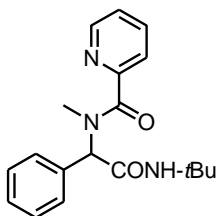
Usando el procedimiento general A, éste compuesto se obtuvo como un sólido blanco (88 mg, 54%, escala de 0.5 mmol) tras recristalización de MeOH. R_f : 0.20 (30% AcOEt-Hexano); m.p: 202-204 °C. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.69 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.57 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.83 (td, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.45 – 7.40 (m, 1H), 7.30 (d, $J = 4.3$ Hz, 4H), 7.26 – 7.21 (m, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.66 (td, $J = 8.5, 5.9$ Hz, 1H), 3.25 (dd, $J = 13.5, 5.8$ Hz, 1H), 3.06 (dd, $J = 13.5, 8.7$ Hz, 1H), 1.20 (s, 9H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 169.5, 164.2, 149.6, 148.5, 137.4, 137.3, 129.7, 128.8, 127.1, 126.5, 122.3, 55.6, 51.5, 39.2, 28.7. **IR ν (cm^{-1})**: 3271, 3064, 2973, 2919, 1643, 1532, 1436, 1224, 1090, 997, 742, 693, 659, 620, 505. **HRMS (ESI-TOF) m/z** : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_2$: 326.1869, encontrado: 326.1859.

***N*-(1-(*ter*-Butilcarbamoil)-2-fenilpropil)picolinamida (193).**



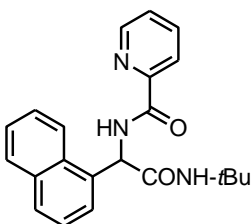
Usando el procedimiento general A, éste compuesto se obtuvo como un sólido blanco (94 mg, 55%, escala de 0.5 mmol) tras recristalización de MeOH. **RMN ¹H** (700 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.71 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 8.62 – 8.53 (m, 1H), 8.19 – 8.08 (m, 1H), 7.86 – 7.79 (m, 1H), 7.46 – 7.37 (m, 2H), 7.35 – 7.29 (m, 3H), 7.25 – 7.21 (m, 1H), 5.37 – 4.98 (m, 1H), 4.72 – 4.49 (m, 1H), 3.73 – 3.11 (m, 1H), 1.40 – 1.31 (m, 3H), 1.24 – 0.98 (m, 9H). **RMN ¹³C{¹H}** (176 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.4, 168.6, 164.5, 164.2, 149.6, 149.6, 148.5, 143.3, 142.1, 137.4, 137.3, 128.9, 128.7, 128.2, 128.0, 127.1, 126.4, 122.43, 122.2, 59.9, 59.5, 51.5, 51.2, 41.3, 28.7, 28.4, 18.4, 15.5 (mezcla de diastereoisómeros). **IR ν (cm⁻¹)**: 3315, 3062, 2969, 1649, 1523, 1455, 1361, 1225, 1088, 997, 748, 699, 619, 528. **HRMS (ESI-TOF) *m/z***: [M + H]⁺ calculado para C₂₀H₂₆N₃O₂ 340.2025, encontrado: 340.2034.

***N*-(1-(*ter*-Butilcarbamoil)(fenil)metil)-*N*-metilpicolinamida (196).**



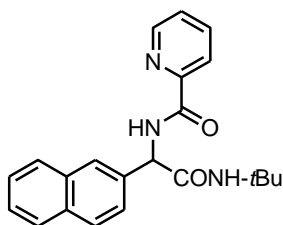
Usando el procedimiento general A, éste compuesto se obtuvo como un sólido blanco (88 mg, 54%, escala de 0.5 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (40% AcOEt-Hexano). *R_f*: 0.23 (40% AcOEt-Hexano); m.p: 110-111 °C. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.70 – 8.46 (m, 11H), 8.16 – 7.59 (m, 2H), 7.48 – 7.19 (m, 6H), 6.24 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 3.09 – 2.81 (m, 9H), 1.51 – 1.36 (m, 9H). **RMN ¹³C{¹H}** (76 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.0, 168.5, 168.0, 154.0, 153.8, 148.3, 147.3, 138.3, 137.5, 135.0, 129.8, 128.98, 128.518, 127.928, 125.3, 125.19, 124.8, 123.9, 64.4, 61.6, 51.9, 51.5, 34.7, 31.0, 28.8 (mezcla de rotámeros). **IR ν (cm⁻¹)**: 3290, 3065, 2972, 2927, 1649, 1622, 1153, 1452, 1360, 1074, 698, 625, 563, 505. **HRMS (ESI-TOF) *m/z***: [M + H]⁺ calculado para C₁₉H₂₄N₃O₂ 326.1869, encontrado: 326.1879.

***N*-(2-(*ter*-Butilamino)-1-(naftalen-1-*il*)-2-oxoetil)picolinamida (199).**



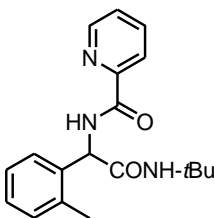
Usando el procedimiento general A, éste compuesto se obtuvo como un sólido blanco (974 mg, 54%, escala de 5.0 mmol) tras recristalización de 20 % AcOEt-Hexano. R_f : 0.20 (30% AcOEt-Hexano); m.p: 188-189 °C. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.20 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.85 (t, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.77 (td, $J = 7.7, 1.1$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.51 – 7.43 (m, 2H), 7.37 (dd, $J = 6.8, 5.0$ Hz, 1H), 6.22 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.57 (s, 1H), 1.28 (s, 9H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 169.4, 164.1, 149.5, 148.4, 137.3, 134.3, 134.0, 131.2, 129.4, 129.1, 127.2, 127.1, 126.4, 126.2, 125.6, 123.5, 122.3, 55.5, 52.0, 28.6. **IR ν (cm^{-1})**: 3322, 3059, 2968, 2932, 1687, 1656, 1523, 1219, 785, 646, 528. **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_2$ 362.1868, encontrado: 362.1884.

***N*-(2-(*ter*-Butilamino)-1-(naftalen-2-*il*)-2-oxoetil)picolinamida (202).**



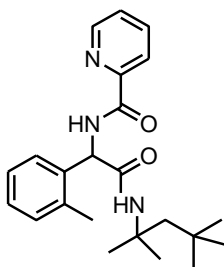
Usando el procedimiento general A, éste compuesto se obtuvo como un sólido ligeramente amarillo (115 mg, 64%, escala de 0.5 mmol) tras recristalización de MeOH. R_f : 0.20 (30% AcOEt-Hexano); m.p: 212-213 °C. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.39 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.59 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.10 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.88 – 7.74 (m, 4H), 7.59 (dd, $J = 8.6, 1.4$ Hz, 1H), 7.46 (dt, $J = 6.3, 3.3$ Hz, 2H), 7.39 (dd, $J = 7.0, 4.2$ Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.81 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 1.30 (s, 9H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 168.9, 164.0, 149.71, 148.51, 137.3, 136.1, 133.5, 133.2, 129.1, 128.3, 127.8, 127.1, 126.4, 124.9, 122.3, 57.8, 52.0, 28.7. **IR ν (cm^{-1})**: 3333, 3057, 2967, 2930, 1655, 1508, 1223, 748, 621, 477. **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_2$ 362.1868, encontrado: 362.1868.

***N*-(1-(*o*-Tolil)-2-(*ter*-butilamino)-2-oxoetil)picolinamida (204a).**



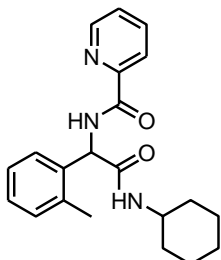
Usando el procedimiento general A, éste compuesto se obtuvo como un sólido blanco (1.1 g, 70%, escala de 5.0 mmol) tras recristalización de MeOH. R_f : 0.26 (30% AcOEt-Hexano); m.p: 252-253 °C. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.05 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 8.56 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.81 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.49 – 7.36 (m, 2H), 7.21 (m, 3H), 5.69 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.45 (s, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.31 (s, 9H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 169.3, 164.0, 149.6, 148.4, 137.40, 136.6, 136.4, 131.3, 128.5, 128.4, 126.8, 126.4, 122.4, 55.6, 51.9, 28.7, 19.7. **IR ν (cm^{-1})**: 3331, 2901, 1682, 1650, 1514, 1463, 1436, 1357, 1281, 1220, 1039, 998, 823, 735, 674, 619, 561, 517, 464. **HRMS (ESI-TOF) m/z** : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_2$ 326.1868, encontrado: 326.1854.

***N*-(1-(*o*-Tolil)-2-(2,3,3-trimetilpentilamino)-2-oxoetil)picolinamida (204p).**



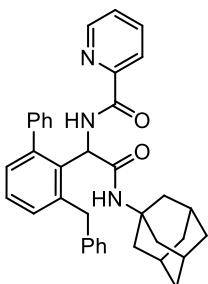
Usando el procedimiento general A, éste compuesto se obtuvo como un sólido blanco (112 mg, 59%, escala de 0.5 mmol) tras recristalización de MeOH. R_f : 0.33 (30% AcOEt-Hexano); m.p: 184-185 °C. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.16 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 8.58 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.80 (td, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.46 – 7.35 (m, 2H), 7.24 – 7.13 (m, 3H), 5.63 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 2.49 (s, 3H), 1.66 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 1.53 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 1.39 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H), 0.83 (s, 9H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 168.8, 164.1, 149.8, 148.5, 137.3, 136.5, 131.4, 128.7, 128.5, 126.9, 126.4, 122.3, 56.0, 55.9, 53.1, 31.6, 31.4, 29.1, 28.2, 19.7. **IR ν (cm^{-1})**: 3349, 3056, 2953, 1662, 1507, 1225, 747, 626, 479. **HRMS (ESI-TOF) m/z** : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_2$ 382.2494, encontrado: 382.2485.

***N*-(1-(*o*-Tolil)-2-(ciclohexilamino)-2-oxoetil)picolinamida (204q).**



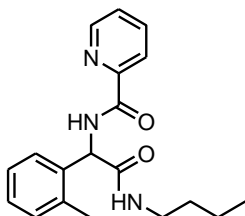
Usando el procedimiento general A, éste compuesto se obtuvo como un sólido blanco (86 mg, 49%, escala de 0.5 mmol) tras recristalización de MeOH. R_f : 0.33 (30% AcOEt-Hexano); m.p: 208-209 °C. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.99 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 8.57 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.81 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.48 – 7.38 (m, 2H), 7.25 – 7.17 (m, 3H), 5.75 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.54 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.89 – 3.72 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.86 (m, 2H), 1.67 – 1.52 (m, 3H), 1.44 – 1.26 (m, 2H), 1.21 – 0.94 (m, 3H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 169.1, 164.2, 149.6, 148.5, 137.4, 136.7, 136.2, 131.3, 128.6, 128.4, 126.9, 126.5, 122.4, 55.4, 48.8, 33.0, 32.9, 25.6, 24.9, 24.8, 19.7. **IR ν (cm^{-1})**: 3317, 3056, 3023, 2853, 1681, 1650, 1509, 821, 736, 679, 620. **HRMS (ESI-TOF) m/z** : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_2$ 352.2025, encontrado: 352.2009.

***N*-(1-(*o*-Tolil)-2-(adamantilamino)-2-oxoetil)picolinamida (204r).**



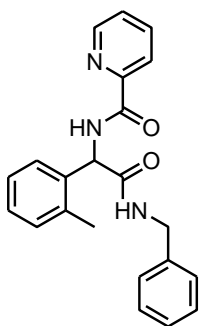
Usando el procedimiento general A, éste compuesto se obtuvo como un sólido blanco (111 mg, 55%, escala de 0.5 mmol) tras recristalización de 20% AcOEt-Hexano; R_f : 0.23 (30% AcOEt-Hexano); m.p: 270-271 °C. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.07 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.57 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.80 (td, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.46 – 7.37 (m, 2H), 7.24 – 7.018 (m, 3H), 5.66 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.23 (s, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.96 (s, 5H), 1.64 (s, 6H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 167.0, 164.1, 149.7, 148.5, 137.3, 136.6, 136.6, 131.3, 128.5, 126.8, 126.4, 122.3, 55.7, 52.6, 41.5, 36.4, 29.5, 19.7. **IR ν (cm^{-1})**: 3388, 3327, 3056, 2905, 2846, 1690, 1655, 1546, 1519, 998, 753, 603, 583, 512, 455. **HRMS (ESI-TOF) m/z** : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_2$ 404.2338, encontrado: 404.2331.

N-(1-(*o*-Tolil)-2-((butilamino)-2-oxoetil)picolinamida (204s).



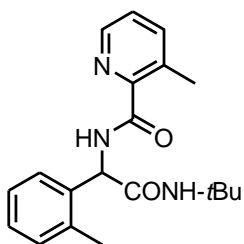
Usando el procedimiento general A, éste compuesto se obtuvo como un sólido blanco (60 mg, 37%, escala de 0.5 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (25% AcOEt-Hexano). R_f : 0.20 (40% AcOEt-Hexano). M.p: 193-194 °C. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.01 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.56 (dd, $J = 4.7, 0.8$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.80 (td, $J = 7.7, 0.9$ Hz, 1H), 7.48 – 7.36 (m, 2H), 7.25 – 7.16 (m, 3H), 5.91 – 5.72 (m, 2H), 3.34 – 3.19 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.48 – 1.39 (m, 2H), 1.29 – 1.20 (m, 3H), 0.86 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170.0, 164.2, 149.5, 148.5, 137.3, 136.7, 136.2, 131.2, 128.6, 128.3, 126.8, 126.5, 122.3, 55.2, 39.8, 31.6, 20.0, 19.7, 13.8. **IR ν (cm^{-1})**: 3344, 2924, 2854, 1683, 1653, 1517, 1464, 1434, 1348, 1295, 1162, 1087, 998, 818, 744, 615, 563, 509, 457. **HRMS (ESI-TOF) m/z** : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_2$ 326.1868, encontrado: 326.1870.

N-(1-(*o*-Tolil)-2-((bencilamino)-2-oxoetil)picolinamida (204t).



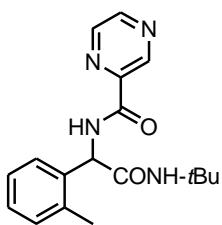
Usando el procedimiento general A, éste compuesto se obtuvo como un sólido blanco (115 mg, 64%, escala de 0.5 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (40% AcOEt-Hexano). R_f : 0.20 (40% AcOEt-Hexano); m.p: 194-195 °C. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.02 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 8.56 (ddd, $J = 4.8, 1.7, 0.9$ Hz, 1H), 8.10 – 8.05 (m, 1H), 7.80 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.47 – 7.39 (m, 2H), 7.29 – 7.18 (m, 8H), 6.19 (s, 1H), 5.87 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.48 (dd, $J = 10.2, 5.9$ Hz, 2H), 2.46 (s, 3H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170.2, 164.2, 149.4, 148.4, 137.9, 137.4, 136.7, 135.9, 131.3, 128.8, 128.7, 128.3, 127.7, 127.6, 126.9, 126.5, 122.4, 55.2, 43.9, 19.7. **IR ν (cm^{-1})**: 3307, 1681, 1650, 1557, 1512, 1403, 1278, 1213, 997, 820, 741, 698, 590, 510, 489, 457. **HRMS (ESI-TOF) m/z** : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2$ 360.1712, encontrado: 360.1720.

***N*-(2-(*ter*-Butilamino)-2-oxo-1-(*o*-tolil)etil)-3-metilpicolinamida (204u).**



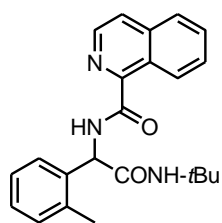
Usando el procedimiento general A, éste compuesto se obtuvo como un sólido blanco (69 mg, 41%, escala de 0.5 mmol) tras recristalización de MeOH. *R_f*: 0.30 (20% AcOEt-Hexano); m.p.: 157-158 °C. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.08 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.43 – 8.37 (m, 1H), 7.54 (ddd, *J* = 7.8, 1.6, 0.7 Hz, 1H), 7.47 – 7.37 (m, 1H), 7.32 – 7.27 (m, 1H), 7.25 – 7.17 (m, 3H), 5.65 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 2.69 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.32 (s, 9H). **RMN ¹³C{¹H}** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.6, 165.7, 147.0, 145.9, 140.8, 136.7, 136.6, 135.6, 131.3, 128.4, 126.8, 125.9, 55.6, 51.8, 28.7, 20.6, 19.7. **IR ν (cm⁻¹)**: 3548, 3483, 3406, 3319, 3068, 2964, 2931, 1678, 1650, 1547, 1500, 1222, 760, 574, 565, 450. **HRMS (ESI-TOF)** *m/z*: [M + H]⁺ calculado para C₂₃H₃₂N₃O₂ 340.2025, encontrado: 340.2011.

***N*-(2-(*ter*-Butilamino)-2-oxo-1-(*o*-tolil)etil)pirazin-2-carboxamida (204v).**



Usando el procedimiento general A, éste compuesto se obtuvo como un sólido blanco (63 mg, 39%, escala de 0.5 mmol) tras recristalización de MeOH. *R_f*: 0.20 (30% AcOEt-Hexano); m.p.: 169-170 °C. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.32 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.93 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 8.72 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.55 (dd, *J* = 2.4, 1.5 Hz, 1H), 7.45 – 7.37 (m, 1H), 7.24 – 7.19 (m, 2H), 5.65 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.31 (s, 9H). **RMN ¹³C{¹H}** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.0, 162.7, 147.5, 144.5, 142.9, 140.7, 136.5, 136.1, 131.5, 128.8, 128.6, 127.0, 55.6, 52.1, 28.7, 19.7. **IR ν (cm⁻¹)**: 3369, 3330, 3057, 2992, 2969, 2928, 1683, 1657, 1513, 731, 642, 443. **HRMS (ESI-TOF)** *m/z*: [M + H]⁺ calculado para C₁₈H₂₃N₄O₂ 327.1821, encontrado: 327.1829.

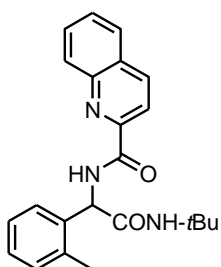
***N*-(2-(*ter*-Butilamino)-2-oxo-1-(*o*-tolil)etil)quinolin-2-carboxamida (204w).**



Usando el procedimiento general A, éste compuesto se obtuvo como un sólido amarillo (110 mg, 59%, escala de 0.5 mmol) tras recristalización de MeOH. *R_f*: 0.30 (30% AcOEt-Hexano); m.p.: 200-201 °C. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.28 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.28 (q, *J* = 8.5 Hz, 2H), 8.20 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* =

8.2 Hz, 1H), 7.81 – 7.75 (m, 1H), 7.66 – 7.60 (m, 1H), 7.57 – 7.51 (m, 1H), 7.31 – 7.22 (m, 3H), 5.80 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.54 (s, 1H), 2.55 (s, 3H), 1.37 (s, 9H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 169.4, 164.3, 149.4, 146.7, 137.5, 136.7, 136.5, 131.3, 130.2, 130.1, 129.5, 128.5, 128.4, 128.1, 127.7, 126.8, 118.9, 55.7, 51.9, 28.7, 19.7. **IR ν (cm^{-1})**: 3327, 2969, 1681, 1651, 1517, 1496, 1357, 1329, 1282, 1219, 980, 845, 774, 738, 634, 565, 497, 450. **HRMS (ESI-TOF) m/z** : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_2$ 376.2025, encontrado: 376.2015.

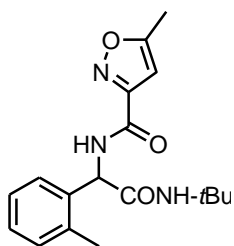
***N*-(2-(*ter*-Butilamino)-2-oxo-1-(*o*-tolil)etil)isoquinolin-1-carboxamida (204x).**



Usando el procedimiento general A, éste compuesto se obtuvo como un sólido amarillo (67 mg, 36%, escala de 0.5 mmol) tras recristalización de 20% AcOEt-Hexano. R_f : 0.33 (30% AcOEt-Hexano); m.p.: 200-201 °C. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.52 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 9.23 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.78 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.72 – 7.58 (m, 2H),

7.51 – 7.43 (m, 1H), 7.25 – 7.18 (m, 3H), 5.74 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 2.51 (s, 3H), 1.34 (s, 9H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 169.5, 165.8, 147.8, 140.7, 137.5, 136.7, 136.7, 131.4, 130.5, 128.7, 128.5, 127.8, 126.9, 126.9, 124.6, 55.9, 51.9, 28.8, 19.8. **IR ν (cm^{-1})**: 3339, 3059, 2964, 2929, 1682, 1648, 1509, 760, 660, 577, 517, 450. **HRMS (ESI-TOF) m/z** : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_2$ 376.2025, encontrado: 376.2027.

***N*-(2-(*ter*-Butilamino)-2-oxo-1-(*o*-tolil)etil)-5-metil-isoxazol-3-carboxamida (204y).**

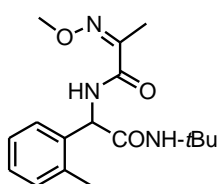


Usando el procedimiento general A, éste compuesto se obtuvo como un sólido amarillo (82 mg, 50%, escala de 0.5 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (30 % AcOEt-Hexano). R_f : 0.26 (30% AcOEt-Hexano); m.p.: 157-158 °C. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.90 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.39 – 7.34 (m, 1H), 7.28

– 7.15 (m, 4H), 6.35 (s, 1H), 5.59 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 2.44 (s, 6H), 1.29 (s, 9H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171.2, 168.6, 158.8, 158.4, 136.5, 135.8, 131.4, 128.8, 128.5, 126.9, 101.4, 55.5, 52.0, 28.7, 19.6, 12.5. **IR ν (cm^{-1})**:

3263, 3079, 2970, 1640, 1546, 1448, 1399, 1351, 1227, 1073, 1008, 923, 812, 743.
HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M + H]^+$ calculado para $C_{18}H_{24}N_3O_3$ 330.1818, encontrado: 330.1812.

(Z)-N-(2-(*ter*-Butilamino)-2-oxo-1-(*o*-tolil)etil)-2-(metoxiimino)propenamida (204z).

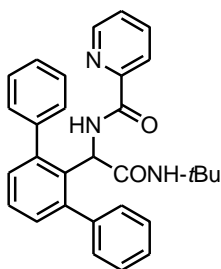


Usando el procedimiento general A, éste compuesto se obtuvo como un sólido blanco (61 mg, 38%, escala de 0.5 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (20% AcOEt-Hexano). R_f : 0.23 (20% EtOAc-Hexano); m.p: 130-131 °C. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.86 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.38 – 7.31 (m, 1H), 7.24 – 7.16 (m, 3H), 5.49 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.24 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.29 (s, 9H). **RMN $^{13}C\{^1H\}$** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 169.2, 162.8, 150.2, 136.5, 136.4, 131.4, 128.6, 128.4, 126.9, 63.1, 55.5, 51.9, 28.7, 19.6, 9.8. **IR ν (cm^{-1})**: 3007, 3057, 2969, 2936, 2823, 1680, 1637, 1614, 1529, 1362, 1221, 1048, 734, 627, 457. **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[M + H]^+$ calculado para $C_{17}H_{26}N_3O_3$ 320.1974, encontrado: 320.1968.

4.1.2 Procedimiento general B: Síntesis de los compuestos arilados 187a-187s, 187z, 200a-200e, 203.

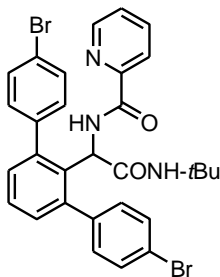
Una disolución de aducto de Ugi **187a-187s**, **187z**, **200a-200e** ó **203** (1.0 equiv), yoduro de arilo (4.0 equiv), KOAc (5.0 equiv), $Pd(OAc)_2$ (10% mol) y $CuBr_2$ (10% mol) en tolueno (0.3 M), se calentó en un vial para microondas sellado usando un baño de aceite a 110 °C por 24 h. El aire y la humedad no se excluyeron. La mezcla de reacción se filtró sobre Celita, se lavó con AcOEt y el filtrado se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna o por placa preparativa.

***N*-(1-([1,1':3',1''-Terfenil]-2'-il)-2-(*ter*-butilamino)-2-oxoetil)picolinamida (187a).**



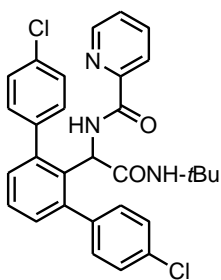
Usando el procedimiento general B, éste compuesto se obtuvo como un sólido verde (39 mg, 85%, escala de 0.1 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (20% AcOEt-Hexano). *R_f*: 0.25 (20% AcOEt-Hexano); m.p: 55-56 °C. **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.36 (ddd, *J* = 4.7, 1.5, 0.9 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.99 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.73 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.54 – 7.35 (m, 11H), 7.33 (ddd, *J* = 7.5, 4.7, 1.1 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 5.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 1.26 (s, 9H). **RMN ¹³C{¹H}** (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.4, 163.6, 149.5, 147.9, 141.5, 137.0, 133.6, 130.8, 129.7, 128.4, 127.6, 127.5, 126.1, 121.9, 77.2, 54.5, 51.7, 28.6. **IR ν (cm⁻¹)**: 3416, 3350, 3056, 2967, 1672, 1571, 1265, 998, 819, 761, 618. 470. **HRMS (ESI-TOF) *m/z***: [M + H]⁺ calculado para C₃₀H₃₀N₃O₂ 464.2338, encontrado: 464.2344.

***N*-(2-(*ter*-Butilamino)-1-(4,4''-dibromo-[1,1':3',1''-terfenil]-2'-il)-2-oxoetil)picolinamida (187b).**



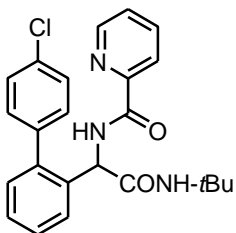
Usando el procedimiento general B, éste compuesto se obtuvo como un aceite ligeramente verde (44 mg, 72%, escala de 0.1 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (10% AcOEt-Hexano). *R_f*: 0.30 (30% AcOEt-Hexano). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.44 (dt, *J* = 4.7, 1.3 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.97 (dt, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.76 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.57 – 7.49 (m, 4H), 7.44 – 7.27 (m, 6H), 7.20 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 5.87 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 1.28 (s, 9H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.3, 163.6, 149.0, 148.2, 141.5, 140.3, 137.2, 133.5, 131.6, 131.3, 130.9, 127.7, 126.4, 122.0, 121.8, 54.5, 51.7, 28.6. **IR ν (cm⁻¹)**: 3416, 3355, 2967, 2930, 1670, 1505, 1490, 1010, 825, 734, 619, 524. **HRMS (ESI-TOF) *m/z***: [M + H]⁺ calculado para C₃₀H₂₇⁷⁹Br⁸¹BrN₃O₂ 621.0450, encontrado: 621.0463.

***N*-(2-(*ter*-Butilamino)-1-(4,4''-dicloro-[1,1':3',1''-terfenil]-2'-*il*)-2-oxoetil)-picolinamida (187c).**



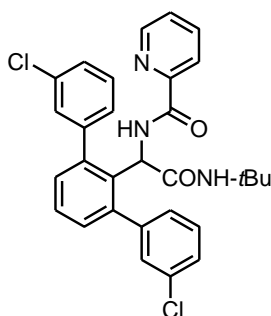
Usando el procedimiento general B, éste compuesto se obtuvo como un aceite ligeramente verde (25 mg, 47%, escala de 0.1 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (15% AcOEt-Hexano); *R_f*: 0.60 (30 % AcOEt-Hexano). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.43 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.77 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 11.9 Hz, 9H), 7.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 5.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 1.27 (s, 9). **RMN ¹³C{¹H}** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.3, 169.2, 141.5, 139.8, 137.3, 133.8, 131.0, 128.7, 127.7, 54.7, 51.7, 28.5. **IR ν (cm⁻¹)**: 3416, 3355, 2967, 2928, 1670, 1505, 1492, 1088, 830, 733, 619, 485. **HRMS (ESI-TOF) *m/z***: [M + H]⁺ calculado para C₃₀H₂₈Cl₂N₃O₂ 532.1559, encontrado: 532.1556.

***N*-(2-(*ter*-Butilamino)-1-(4'-cloro-[1,1'-bifenil]-2'-*il*)-2-oxoetil)picolinamida (187c').**



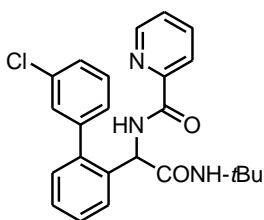
Usando el procedimiento general B, éste compuesto se obtuvo como un aceite ligeramente verde (10 mg, 24%, escala de 0.1 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (15% AcOEt-Hexano); *R_f*: 0.30 (30% AcOEt-Hexano). **RMN ¹H** (700 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.33 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.91 – 7.81 (m, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.56 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (t, *J* = 9.3 Hz, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.23 (dd, *J* = 7.4, 1.3 Hz, 1H), 5.66 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 5.04 (s, 1H), 1.17 (s, 9H). **RMN ¹³C{¹H}** (176 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 168.6, 167.9, 139.9, 139.2, 137.6, 136.4, 134.5, 134.2, 131.3, 130.5, 129.3, 128.9, 128.3, 126.6, 123.8, 54.6, 51.9, 28.7. **IR ν (cm⁻¹)**: 3407, 3369, 2966, 2928, 1729, 1667, 1503, 1218, 1090, 834, 752, 619, 547. **HRMS (ESI-TOF) *m/z***: [M + H]⁺ calculado para C₂₄H₂₅ClN₃O₂ 422.1635, encontrado: 422.1628.

***N*-(2-(*ter*-Butilamino)-1-(3,3''-dicloro-[1,1':3',1''-terfenil]-2'-*il*)-2-oxoetil)-picolinamida (187d).**



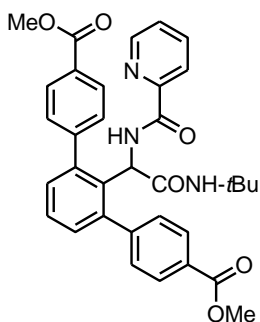
Usando el procedimiento general B, éste compuesto se obtuvo como un aceite ligeramente amarillo (25 mg, 48%, escala de 0.1 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (15% AcOEt-Hexano); R_f : 0.64 (30% AcOEt-Hexano). **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.46 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.76 (td, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1H), 7.52 – 7.29 (m, 9H), 7.23 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 5.84 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.53 (s, 1H), 1.28 (dd, $J = 7.7, 2.7$ Hz, 9H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 169.2, 163.7, 148.4, 143.0, 137.2, 134.4, 133.6, 130.9, 129.8, 127.9, 127.7, 126.3, 122.0, 77.2, 54.6, 51.8, 28.6. **IR ν (cm^{-1})**: 3416, 3355, 3057, 2967, 2929, 1670, 1501, 1219, 1081, 786, 735, 669, 620, 442. **HRMS (ESI-TOF) m/z** : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$ 532.1559, encontrado: 532.1533.

***N*-(2-(*ter*-Butilamino)-1-(3-cloro-[1,1':3',1''-terfenil]-2'-*il*)-2-oxoetil)picolinamida (187d').**



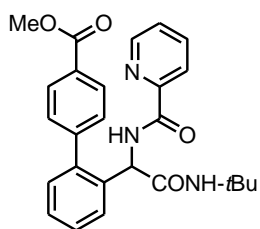
Usando el procedimiento general B, éste compuesto se obtuvo como un aceite ligeramente verde (10 mg, 24%, escala de 0.1 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (15% AcOEt-Hexano); R_f : 0.48 (30% AcOEt-Hexano). **RMN ^1H** (700 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.32 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 8.66 – 8.55 (m, 1H), 8.14 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.88 – 7.80 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.59 (dd, $J = 7.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.55 – 7.44 (m, 3H), 7.42 – 7.33 (m, 3H), 5.58 (m, 1H), 5.28 (m, 1H), 1.25 (m, 9H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (176 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 169.2, 168.6, 166.6, 163.5, 149.4, 148.2, 142.6, 139.7, 138.9, 137.8, 136.3, 134.8, 134.0, 131.8, 130.4, 130.3, 130.0, 129.2, 129.0, 128.7, 128.5, 128.2, 128.2, 128.0, 127.5, 127.3, 126.7, 126.6, 122.5, 57.8, 54.7, 52.1, 52.0, 51.8, 28.7, 28.7. **IR ν (cm^{-1})**: 3408, 3339, 2966, 2927, 1663, 1504, 1220, 754, 700, 620. **HRMS. (ESI-TOF) m/z** : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{ClN}_3\text{O}_2$ 422.1635, encontrado: 422.1651.

N-(2-(*ter*-Butilamino)-1-(4,4''-dimetoxicarbonil-[1,1':3',1''-terfenil]-2'-*il*)-2-oxoetil)picolinamida (187e).



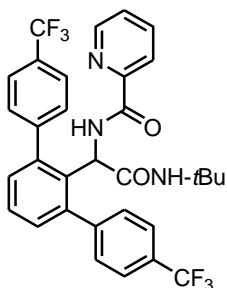
Usando el procedimiento general B, éste compuesto se obtuvo como un sólido blanco (20 mg, 34%, escala de 0.1 mmol) tras purificación por placa preparativa (20% AcOEt-Hexano). R_f : 0.21 (20 % AcOEt-Hexano x 3); m.p: 172-173 °C. **RMN ^1H** (700 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.30 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.21 – 8.16 (m, 1H), 8.07 (d, $J = 6.8$ Hz, 4H), 7.96 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.74 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.60 – 7.48 (m, 4H), 7.41 – 7.38 (m, 1H), 7.24 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 5.84 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 3.95 (s, 6H), 1.26 (s, 9H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (176 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 169.2, 167.1, 149.0, 148.1, 146.2, 137.2, 133.4, 130.8, 129.8, 129.2, 127.7, 127.7, 122.0, 52.3, 51.8, 28.6. **IR ν (cm^{-1})**: 3416, 3356, 3013, 2968, 1719, 1669, 1505, 1274, 1102, 767, 666, 538. **HRMS (ESI-TOF) m/z** : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_4$ 580.2448, encontrado: 580.2442.

N-(2-(*ter*-Butilamino)-1-(4-dimetoxicarbonil-[1,1':3',1''-terfenil]-2'-*il*)-2-oxoetil)picolinamida (187e').



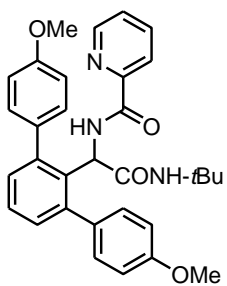
Usando el procedimiento general B, éste compuesto se obtuvo como un aceite traslúcido (10 mg, 22%, escala de 0.1 mmol) tras purificar por placa preparativa (20% AcOEt-Hexano x 3). R_f : 0.28 (20 % AcOEt-Hexano). **RMN ^1H** (700 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.31 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.19 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 8.11 (d, $J = 15.1$ Hz, 1H), 7.84 (t, $J = 13.3$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.57 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.51-7.42 (m, 1H), 7.41 – 7.34 (m, 3H), 5.64 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 1.16 (s, 9H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (176 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 168.6, 16.0, 145.5, 140.1, 137.5, 136.3, 130.3, 130.3, 130.1, 129.7, 129.1, 128.3, 126.7, 52.4, 51.9, 28.6. **IR ν (cm^{-1})**: 3407, 3370, 2964, 2926, 1722, 1668, 1503, 1277, 749, 619, 548. **HRMS (ESI-TOF) m/z** : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_4$ 446.2079, encontrado: 446.2064.

***N*-(1-(4,4"-bis(Trifluorometoxi)-[1,1':3',1"-terfenil]-2'-*il*)-2-(*ter*-butilamino)-2-oxoetil)picolinamida (187f).**



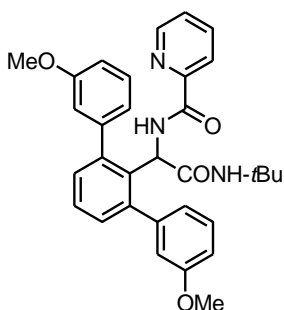
Usando el procedimiento general B, éste compuesto se obtuvo como un aceite transparente (23 mg, 37%, escala de 0.1 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (15% AcOEt-Hexano). R_f : 0.60 (30 % EtOAc-Hexano). **RMN ^1H** (700 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.32 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 8.62 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.88 – 7.82 (m, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.58 (dd, $J = 7.8$, 1.1 Hz, 1H), 7.45 (dt, $J = 13.7$, 6.8 Hz, 1H), 7.41 – 7.34 (m, 4H), 5.67 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 1.17 (s, 9H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (176 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 168.6, 163.8, 149.5, 149.0, 148.4, 139.7, 139.4, 137.7, 136.4, 131.5, 130.6, 129.0, 128.3, 126.7, 126.6, 122.4, 121.5, 54.6, 51.8, 28.6. **IR ν (cm^{-1})**: 3410, 3370, 2968, 2930, 1671, 1506, 1255, 1219, 117, 749, 620. **HRMS (ESI-TOF) m/z** : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{F}_6\text{N}_3\text{O}_4$ 632.1984, encontrado: 632.1981.

***N*-(2-(*ter*-Butilamino)-1-(4,4"-dimetoxi-[1,1':3',1"-terfenil]-2'-*il*)-2-oxoetil)picolinamida (187g).**



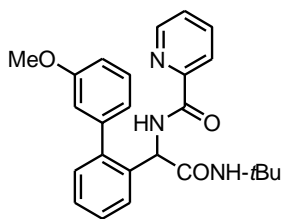
Usando el procedimiento general B, éste compuesto se obtuvo como un sólido blanco (40 mg, 76%, escala de 0.1 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (30% AcOEt-Hexano). R_f : 0.20 (30% AcOEt-Hexano); m.p.: 160-161 °C. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.38 (s, 2H), 7.99 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.74 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.55 – 7.27 (m, 7H), 7.20 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.92 (d, $J = 8.3$ Hz, 4H), 6.00 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.53 (s, 1H), 3.85 (s, 6H), 1.27 (s, 9H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 169.6, 159.2, 147.9, 142.4, 137.1, 134.1, 133.9, 130.9, 130.8, 127.4, 113.9, 55.4, 54.6, 51.6, 28.6. **IR ν (cm^{-1})**: 3423, 3356, 3069, 2963, 2931, 1838, 1686, 1673, 1510, 1240, 1184, 1026, 841, 634, 571. **HRMS (ESI-TOF) m/z** : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_4$ 524.2549, encontrado: 524.2543.

N-(2-(*ter*-butilamino)-1-(3,3''-dimetoxi-[1,1':3',1''-terfenil]-2'-*i*l)-2-oxoetil)-picolinamida (187h).



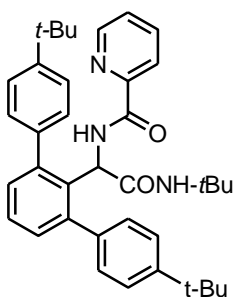
Usando el procedimiento general B, éste compuesto se obtuvo como un aceite transparente (19 mg, 36%, escala de 0.1 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (15% AcOEt-Hexano). *R_f*: 0.48 (30% AcOEt-Hexano). **RMN ¹H** (700 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.40 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.01 – 7.95 (m, 1H), 7.78 – 7.71 (m, 1H), 7.36 (dd, *J* = 13.3, 5.7 Hz, 2H), 7.33 – 7.26 (m, 2H), 7.23 (t, *J* = 13.6 Hz, 2H), 7.14 – 6.81 (m, 5H), 6.03 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 3.74 (s, 6H), 1.26 (s, 9H). **RMN ¹³C{¹H}** (176 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.4, 163.3, 159.6, 149.4, 148.0, 142.8, 137.2, 133.4, 130.6, 129.5, 127.4, 126.1, 122.1, 121.9, 114.8, 114.0, 55.3, 54.6, 51.7, 28.6. **IR ν (cm⁻¹)**: 3347, 2963, 2929, 1670, 1576, 1223, 1041, 748, 704, 620, 470. **HRMS (ESI-TOF) *m/z***: [M + H]⁺ calculado para C₂₅H₂₈N₃O₃ 524.2549, encontrado: 524.2549.

N-(2-(*ter*-Butilamino)-1-(3-metoxi-[1,1':3',1''-terfenil]-2'-*i*l)-2-oxoetil)-picolinamida (187h').



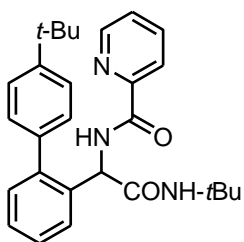
Usando el procedimiento general B, éste compuesto se obtuvo como un aceite transparente (16 mg, 38%, escala de 0.1 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (15% AcOEt-Hexano). *R_f*: 0.52 (30 % AcOEt-Hexano). **RMN ¹H** (700 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.37 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 8.63 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.87 – 7.82 (m, 1H), 7.58 – 7.55 (m, 1H), 7.46 – 7.41 (m, 2H), 7.34 (dtd, *J* = 14.5, 7.3, 1.6 Hz, 2H), 7.27 (dd, *J* = 7.3, 1.7 Hz, 1H), 6.99 – 6.95 (m, 1H), 5.82 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.07 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.15 (s, 9H). **RMN ¹³C{¹H}** (176 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 168.8, 163.5, 160.1, 149.7, 148.2, 142.1, 140.9, 137.7, 136.4, 130.3, 130.2, 128.6, 128.1, 126.4, 126.3, 122.4, 122.0, 55.6, 54.4, 51.7, 28.6. **IR ν (cm⁻¹)**: 3394, 2964, 1670, 1502, 1218, 1042, 748, 619, 497. **HRMS (ESI-TOF) *m/z***: [M + H]⁺ calculado para C₃₂H₃₄N₃O₄ 418.2131, encontrado: 418.2120.

N-(2-(*ter*-Butilamino)-1-(4,4''-di-*tert*-butil-[1,1':3',1''-terfenil]-2'-*il*)-2-oxoetil)-picolinamida (187i).



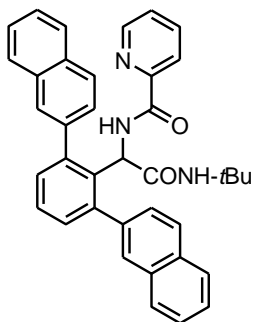
Usando el procedimiento general B, éste compuesto se obtuvo como un aceite ligeramente verde (35 mg, 61%, escala de 0.1 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (15% AcOEt-Hexano). *R_f*: 0.68 (30 % AcOEt-Hexano). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.34 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.23 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.79 – 7.69 (m, 1H), 7.43 – 7.30 (m, 9H), 7.23 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 6.03 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 1.36 (s, 18H), 1.27 (s, 9H). **RMN ¹³C{¹H}** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.4, 163.5, 150.3, 149.6, 147.9, 142.6, 138.6, 137.0, 133.7, 130.9, 129.1, 127.5, 125.9, 125.3, 121.9, 54.7, 51.6, 34.7, 31.6, 28.6. **IR ν (cm⁻¹)**: 3351, 3055, 2962, 2868, 1671, 1509, 1363, 1217, 749, 577, 475. **HRMS (ESI-TOF) *m/z***: [M + H]⁺ calculado para C₃₈H₄₆N₃O₂ 576.3590, encontrado: 576.3566.

N-(2-(*ter*-Butilamino)-1-(4,-*tert*-butil-[1,1':3',1''-terfenil]-2'-*il*)-2-oxoetil)-picolinamida (187i').



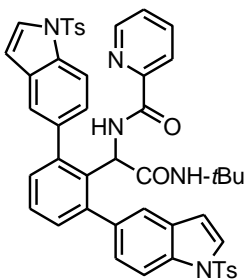
Usando el procedimiento general B, éste compuesto se obtuvo como un aceite transparente (15 mg, 33%, escala de 0.1 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (15% AcOEt-Hexano). *R_f*: 0.52 (30% AcOEt-Hexano). **RMN ¹H** (700 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.42 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 8.64 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.89 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 7.55 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.48 (dd, *J* = 6.8, 5.1 Hz, 1H), 7.37 – 7.30 (m, 2H), 5.86 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.13 (s, 9H). **RMN ¹³C{¹H}** (176 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 168.7, 163.2, 150.8, 149.4, 147.9, 141.0, 138.1, 137.7, 136.3, 130.5, 129.6, 128.4, 128.1, 126.6, 126.3, 126.1, 122.8, 54.5, 51.7, 34.8, 31.5, 28.6. **IR ν (cm⁻¹)**: 3995, 2963, 2928, 2868, 1670, 1504, 1218, 745, 619, 497. **HRMS (ESI-TOF) *m/z***: [M + H]⁺ calculado para C₂₈H₃₄N₃O₂ 444.2651, encontrado: 444.2632.

***N*-(2-(*ter*-Butilamino)-1-(2,6-di(naftalen-2-*il*))fenil)-2-oxoetil)picolinamida (187j).**



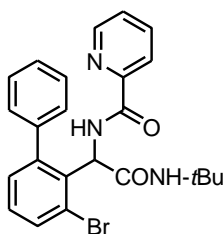
Usando el procedimiento general B, éste compuesto se obtuvo como un semisólido blanco (44 mg, 79%, escala de 0.1 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (15% AcOEt-Hexano). R_f : 0.36 (30% AcOEt-Hexano). **RMN ^1H** (700 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.10 – 7.60 (m, 13H), 7.58 – 7.50 (m, 4H), 7.49 – 7.45 (m, 1H), 7.41 (t, $J = 12.3$ Hz, 2H), 7.22 – 7.12 (m, 1H), 6.08 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.64 (s, 1H), 1.31 – 1.27 (m, 9H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (176 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 169.4, 163.4, 149.1, 147.7, 142.6, 139.2, 136.9, 133.9, 133.4, 132.8, 131.1, 128.5, 128.2, 127.9, 127.7, 127.6, 126.4, 126.2, 125.9, 121.6, 54.9, 51.6, 28.6. **IR ν (cm^{-1})**: 3413, 3347, 3054, 2967, 2929, 1670, 1504, 1265, 818, 732, 700, 619, 477. **HRMS (ESI-TOF) m/z** : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_4$ 564.2651, encontrado: 564.2634.

***N*-(1-(2,6-bis(1-Tosil-1*H*-indol-5-*il*))fenil)-2-(*ter*-butilamino)-2-oxoetil)picolinamida (187k).**



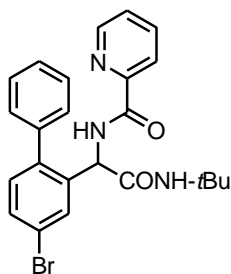
Usando el procedimiento general B, éste compuesto se obtuvo como un sólido naranja (34 mg, 40%, escala de 0.1 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (30% AcOEt-Hexano). R_f : 0.48 (30% AcOEt-Hexano); m.p.: 141-142 °C. **RMN ^1H** (700 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.09 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.05 – 7.94 (m, 2H), 7.90 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H), 7.69 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J = 3.4$ Hz, 2H), 7.32 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.1$ Hz, 4H), 7.21 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.72 – 6.53 (m, 2H), 5.91 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 2.34 (s, 6H), 1.20 (s, 9H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (176 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 169.6, 163.4, 149.0, 147.9, 145.1, 142.5, 137.1, 136.7, 135.6, 134.3, 134.0, 130.9, 130.1, 127.3, 127.1, 126.4, 122.5, 121.8, 113.5, 109.4, 54.8, 51.5, 28.6, 21.7. **IR ν (cm^{-1})**: 3345, 2965, 2926, 1671, 1505, 1365, 1164, 1129, 996, 812, 670, 573, 538. **HRMS (ESI-TOF) m/z** : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{48}\text{H}_{44}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_2$ 850.2733, encontrado: 850.2765.

***N*-(1-(3-Bromo-[1,1'-bifenil]-2-*il*)-2-(*ter*-butilamino)-2-oxoetil)picolinamida (187l).**



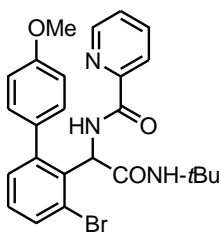
Usando el procedimiento general B, éste compuesto se obtuvo como un semisólido verde (25 mg, 54%, escala de 0.1 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (20% AcOEt-Hexano). *R_f*: 0.36 (30 % AcOEt-Hexano). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.38 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 8.64 (ddd, *J* = 4.8, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.12 (dt, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.84 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J* = 5.7, 3.3 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.54 (t, *J* = 7.9 Hz, 3H), 7.48 – 7.42 (m, 3H), 7.14 (d, *J* = 8.2 Hz, 3H), 5.73 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 1.14 (s, 9H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 167.9, 164.1, 149.5, 148.7, 139.8, 139.6, 138.6, 137.4, 132.1, 131.3, 129.8, 129.3, 129.1, 128.3, 126.6, 122.1, 54.0, 51.9, 28.6. **IR ν (cm⁻¹)**: 3393, 3225, 3002, 1667, 1589, 1500, 1431, 1367, 1299, 1272, 1120, 1075, 997, 822, 774, 753, 713, 621, 551, 509, 467. **HRMS (ESI-TOF) *m/z***: [M + H]⁺ calculado para C₂₄H₂₅BrN₃O₂ 466.1130, encontrado: 466.1110.

***N*-(1-(4-Bromo-[1,1'-bifenil]-2-*il*)-2-(*ter*-butilamino)-2-oxoetil)picolinamida (187m).**



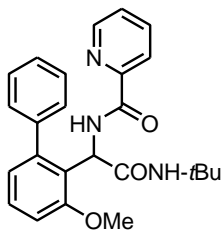
Usando el procedimiento general B, éste compuesto se obtuvo como un semisólido verde (139 mg, 60%, escala de 0.5 mmol, en 5 viales separados) tras purificar por cromatografía en columna (20 % AcOEt-Hexano). *R_f*: 0.23 (80% AcOEt-Hexano). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.38 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 8.64 (ddd, *J* = 4.8, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.12 (dt, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.84 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J* = 5.7, 3.3 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.54 (t, *J* = 7.9 Hz, 3H), 7.48 – 7.42 (m, 3H), 7.14 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.73 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.90 (s, 1H), 1.14 (s, 9H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 167.9, 164.1, 149.5, 148.4, 140.2, 137.3, 135.4, 133.4, 132.0, 130.3, 129.5, 129.2, 128.5, 128.0, 126.4, 122.4, 55.6, 51.8, 28.6. **IR ν (cm⁻¹)**: 3393, 3366, 1687, 1667, 1589, 1501, 1366, 1288, 1218, 1075, 997, 822, 773, 713, 621, 551, 508. **HRMS (ESI-TOF) *m/z***: [M + H]⁺ calculado para C₂₄H₂₅BrN₃O₂ 466.11301, encontrado: 466.1116.

***N*-(2-(*ter*-Butilamino)-1-(3-bromo-4'-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-*il*)-2-oxoetil)-picolinamida (187l').**



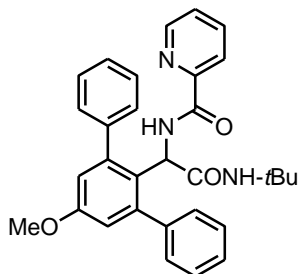
Usando el procedimiento general B, éste compuesto se obtuvo como un semisólido verde (121 mg, 49%, escala de 0.5 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (25% AcOEt-Hexano). *R_f*: 0.23 (25 % AcOEt-Hexano). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.30 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.78 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.45 – 7.31 (m, 3H), 7.23 – 7.14 (m, 2H), 6.97 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.12 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.65 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.32 (s, 9H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 168.1, 163.8, 159.4, 149.6, 148.5, 137.3, 135.6, 133.2, 132.6, 130.7, 129.1, 126.4, 122.4, 113, 55.7, 55.4, 51.8, 28.7. **HRMS (ESI-TOF)** *m/z*: [M + H]⁺ calculado para C₂₄H₂₇BrN₃O₃ 496.1236, encontrado: 496.1223.

***N*-(2-(*ter*-Butilamino)-1-(3-metoxi-[1,1'-bifenil]-2-*il*)-2-oxoetil)picolinamida (187n).**



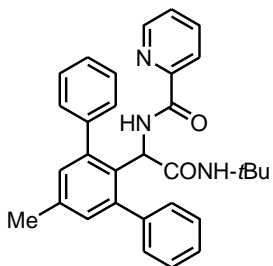
Usando el procedimiento general B, éste compuesto se obtuvo como un sólido blanco (20 mg, 48%, escala de 0.1 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (20% AcOEt-Hexano). *R_f*: 0.23 (30% AcOEt-Hexano). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.16 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.54 (ddd, *J* = 4.8, 1.5, 0.8 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.79 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.45 – 7.36 (m, 6H), 7.32 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.92 (dd, *J* = 7.7, 1.0 Hz, 1H), 5.94 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 1.28 (s, 9H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.7, 163.8, 158.0, 150.0, 148.4, 144.2, 140.5, 137.2, 129.6, 128.8, 128.4, 127.7, 126.2, 125.0, 123.5, 122.6, 110.7, 56.2, 52.6, 51.3, 28.8. **IR v (cm⁻¹)**: 3345, 2962, 2926, 1667, 1509, 1449, 1391, 1363, 1285, 1225, 1086, 998, 815, 700, 620, 559. **HRMS (ESI-TOF)** *m/z*: [M + H]⁺ calculado para C₂₅H₂₈N₃O₃ 418.2131, encontrado: 418.2140.

***N*-(2-(*ter*-Butilamino)-1-(5'-metoxi-[1,1':3',1''-terfenil]-2'-*i*l)-2-oxoetil)-picolinamida (187o).**



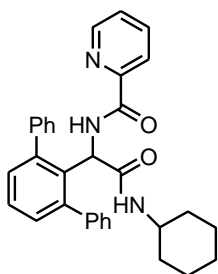
Usando el procedimiento general B, éste compuesto se obtuvo como un sólido blanco (39 mg, 7 %, escala de 0.1 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (25% AcOEt-Hexano). *R_f*: 0.25 (30% AcOEt-Hexano); m.p: 180-181 °C. **RMN ¹H** (700 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.38 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.25 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.98 (t, *J* = 12.4 Hz, 1H), 7.75 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.53 – 7.28 (m, 11H), 6.79 (s, 2H), 5.82 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.26 (s, 9H). **RMN ¹³C{¹H}** (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.5, 163.2, 158.1, 149.4, 147.8, 141.5, 137.3, 129.5, 128.4, 127.7, 126.1, 122.0, 55.5, 54.17, 51.6, 28.6. **IR ν (cm⁻¹)**: 3428, 332, 2969, 2926, 1676, 1492, 1224, 1010, 998, 701, 619, 489. **HRMS (ESI-TOF) *m/z***: [M + H]⁺ calculado para C₃₁H₃₂N₃O₃ 494.2444, encontrado: 494.2443.

***N*-(2-(*ter*-Butilamino)-1-(5'-metil-[1,1':3',1''-terfenil]-2'-*i*l)-2-oxoetil)-picolinamida (187p).**



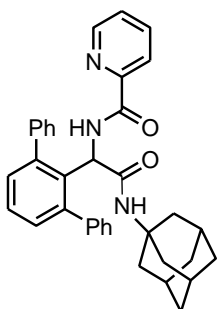
Usando el procedimiento general B, éste compuesto se obtuvo como un sólido blanco (40 mg, 84%, escala de 0.1 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (30% AcOEt-Hexano). *R_f*: 0.2 (30 % AcOEt-Hexano); m.p: 123-124 °C. **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃): 8.35 (ddd, *J* = 4.7, 1.6, 0.9 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.99 (dt, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.73 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.57 – 7.34 (m, 10H), 7.32 (ddd, *J* = 7.6, 4.7, 1.2 Hz, 1H), 7.06 (s, 2H), 5.90 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 2.36 (s, 6H), 1.26 (s, 9H). **RMN ¹³C{¹H}** (176 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.5, 163.5, 149.6, 148.0, 142.6, 141.6, 137.1, 137.0, 131.6, 130.7, 129.6, 128.4, 127.5, 126.0, 121.8, 54.3, 51.6, 28.6, 21.1. **IR ν (cm⁻¹)**: 3428, 3336, 2967, 2921, 1677, 1492, 1223, 998, 753, 700, 619, 488. **HRMS (ESI-TOF) *m/z***: [M + H]⁺ calculado C₃₁H₃₂N₃O₂ 478.2494, encontrado: 478.2480.

***N*-(1-([1,1':3',1''-Terfenil]-2'-*il*)-2-(ciclohexilamino)-2-oxoetil)picolinamida (187q).**



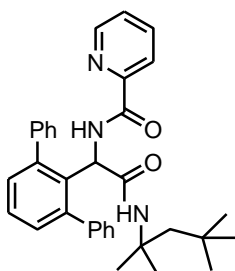
Usando el procedimiento general B, éste compuesto se obtuvo como un semisólido ligeramente verde (32 mg, 65%, escala de 0.1 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (20% AcOEt-Hexano). R_f : 0.28 (20% AcOEt-Hexano). **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.30 (ddd, $J = 4.7, 1.7, 0.9$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.94 – 7.88 (m, 1H), 7.66 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.47 – 7.22 (m, 12H), 7.19 – 7.13 (m, 2H), 5.96 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.43 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.65 – 3.49 (m, 1H), 1.83 – 1.65 (m, 2H), 1.61 – 1.41 (m, 3H), 1.32 – 1.13 (m, 2H), 1.10 – 0.73 (m, 3H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 169.6, 163.6, 149.4, 148.0, 142.9, 141.4, 137.1, 133.6, 130.7, 129.7, 128.4, 127.6, 127.4, 126.2, 122.1, 54.1, 48.8, 32.8, 32.7, 25.6, 24.8. **IR ν (cm^{-1})**: 3418, 3349, 3055, 3025, 2930, 2854, 1667, 1590, 1505, 998, 761, 670, 614, 505. **HRMS (ESI-TOF) m/z** : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_2$ 490.2494, encontrado: 490.2511.

***N*-(1-([1,1':3',1''-Terfenil]-2'-*il*)-2-(adamantilamino)-2-oxoetil)picolinamida (187r).**



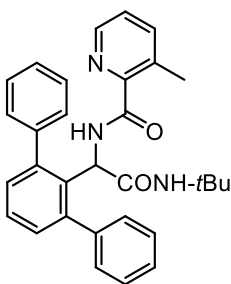
Usando el procedimiento general B, éste compuesto se obtuvo como un sólido blanco (34 mg, 63%, escala de 0.1 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (15% AcOEt-Hexano). R_f : 0.30 (20% AcOEt-Hexano); m.p: 205-206 °C. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.37 – 8.30 (m, 2H), 8.00 – 7.96 (m, 1H), 7.73 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.57 – 7.34 (m, 11H), 7.34 – 7.29 (m, 1H), 7.23 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 5.94 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.90 (d, $J = 2.3$ Hz, 6H), 1.64 (s, 6H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 167.0, 163.5, 149.5, 148.6, 147.9, 142.7, 141.4, 136.9, 133.7, 130.7, 129.7, 128.4, 127.5, 126.0, 121.8, 54.5, 52.3, 41.3, 36.4, 29.5. **IR ν (cm^{-1})**: 3364, 3054, 2906, 2850, 1672, 1505, 1455, 1440, 1292, 1089, 1000, 820, 759, 702, 617, 523, 482. **HRMS (ESI-TOF) m/z** : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{36}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_2$ 542.2807, encontrado: 542.2791.

N-(1-([1,1':3',1''-Terfenil]-2'-il)-2-oxo-2-((2,4,4-trimetilpentan-2-il)amino)etil)-picolinamida (187s).



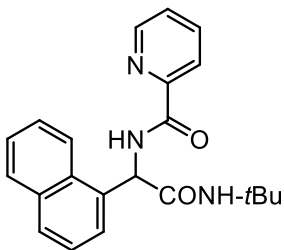
Usando el procedimiento general B, éste compuesto se obtuvo como un semisólido ligeramente verde (40 mg, 77%, escala de 0.1 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (15% AcOEt-Hexano). *R_f*: 0.30 (20% AcOEt-Hexano). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.34 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 7.98 (dd, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.77 – 7.69 (m, 1H), 7.54 – 7.28 (m, 13H), 7.25 – 7.21 (m, 1H), 5.98 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 1.61 (s, 1H), 1.56 (s, 1H), 1.34 (d, *J* = 4.3 Hz, 6H), 0.75 (s, 9H). **RMN ¹³C{¹H}** (76 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.1, 163.5, 149.4, 147.9, 141.5, 137.0, 133.4, 130.8, 129.7, 128.5, 127.6, 127.4, 126.1, 121.8, 55.6, 54.6, 52.1, 31.5, 31.3, 31.1, 28.8, 28.5. **IR ν (cm⁻¹)**: 3404, 3350, 3056, 2952, 2906, 2870, 1671, 1590, 1570, 1507, 1234, 747, 701, 617, 495. **HRMS (ESI-TOF)** *m/z*: [M + H]⁺ calculado para C₃₄H₃₈N₃O₂ 520.2964, encontrado: 520.2939.

N-(1-([1,1':3',1''-Terfenil]-2'-il)-2-(ter-butilamino)-2-oxoetil)-3-metilpicolinamida (187z).



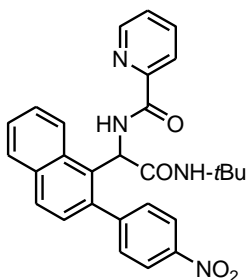
Usando el procedimiento general B, éste compuesto se obtuvo como un semisólido blanco (15 mg, 31%, escala de 0.1 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (20% AcOEt-Hexano). *R_f*: 0.30 (20% AcOEt-Hexano). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 8.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.17 (dd, *J* = 4.3, 1.3 Hz, 1H), 7.53 – 7.47 (m, 4H), 7.46 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.43 – 7.33 (m, 8H), 7.24 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 5.95 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.61 (s, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.24 (s, 9H). **RMN ¹³C{¹H}** (76 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 170.0, 165.1, 146.8, 145.2, 142.7, 141.6, 140.5, 135.2, 133.8, 130.7, 129.8, 128.4, 127.5, 127.3, 125.6, 54.4, 51.4, 28.6, 20.5. **IR ν (cm⁻¹)**: 3388, 3001, 1689, 1666, 1490, 1444, 1215, 981, 814, 783, 703, 609, 560, 492. **HRMS (ESI-TOF)** *m/z*: [M + H]⁺ calculado para C₃₁H₃₂N₃O₂ 478.2494, encontrado: 478.2505.

N-(2-(*ter*-Butilamino)-2-oxo-1-(2-fenilnaftalen-1-*il*)etil)picolinamida (200a).



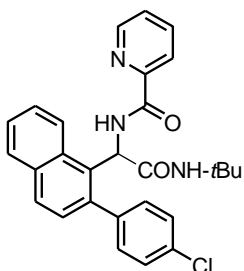
Usando el procedimiento general B, éste compuesto se obtuvo como un sólido blanco (21 mg, 47%, escala de 0.1 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (20% AcOEt-Hexano). R_f : 0.25 (20 % AcOEt-Hexano); m.p: 134-135 °C. **RMN ^1H** (700 MHz, CDCl_3): δ (ppm): 9.39 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.54 (dt, $J = 14.5, 7.3$ Hz, 1H), 8.25 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.08 (t, $J = 10.5$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.77 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.60 – 7.43 (m, 7H), 7.41 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.38 (ddd, $J = 7.5, 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 6.14 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 1.19 (s, 9H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 169.4, 163.6, 149.7, 148.1, 141.7, 141.5, 137.5, 134.0, 131.1, 130.8, 129.2, 129.0, 128.8, 128.5, 127.9, 127.3, 126.3, 126.0, 124.9, 122.4, 55.0, 51.8, 28.6. **IR ν (cm^{-1})**: 3402, 3349, 2964, 2927, 1687, 1666, 1494, 1216, 822, 750, 711, 641, 491. **HRMS (ESI-TOF) m/z** : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2$ 438.2181, encontrado: 438.2171.

N-(2-(*ter*-Butilamino)-1-(2-(4-nitrofenil)naftalen-1-*il*)-2-oxoetil)picolinamida (200b).



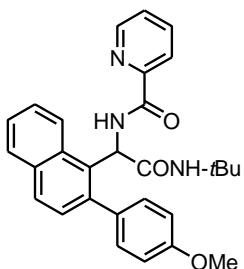
Usando el procedimiento general B, éste compuesto se obtuvo como un semisólido blanco (14 mg, 29%, escala de 0.1 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (20% AcOEt-Hexano). R_f : 0.25 (20% AcOEt-Hexano). **RMN ^1H** (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.30 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 8.20 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.91 (tt, $J = 12.7, 4.3$ Hz, 4H), 7.80 (td, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.62 (ddd, $J = 8.4, 6.9, 1.3$ Hz, 1H), 7.57 – 7.52 (m, 1H), 7.41 (dd, $J = 6.7, 4.9$ Hz, 1H), 7.35 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.04 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 5.64 (s, 1H), 1.25 (s, 9H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (126 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 169.1, 163.9, 149.2, 148.5, 148.2, 147.6, 139.3, 138.8, 137.7, 134.3, 131.0, 129.5, 127.9, 127.6, 126.7, 126.7, 125.0, 124.5, 123.9, 122.6, 54.9, 52.0, 28.6. **IR ν (cm^{-1})**: 3412, 3370, 2966, 2927, 1671, 1509, 1344, 821, 735, 701, 443. **HRMS (ESI-TOF) m/z** : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_4$ 483.20323, encontrado: 483.20341.

***N*-(2-(*ter*-Butilamino)-1-(2-(4-clorofenil)naftalen-1-*il*)-2-oxoetil)picolinamida (200c).**



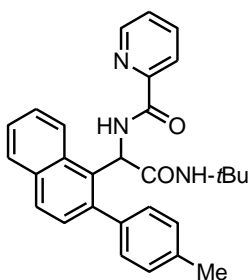
Usando el procedimiento general B, éste compuesto se obtuvo como un semisólido verde (10 mg, 21%, escala de 0.1 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (20% AcOEt-Hexano). *R_f*: 0.25 (20% AcOEt-Hexano). **RMN ¹H** (700 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.41 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.56 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.92 – 7.82 (m, 4H), 7.59 (ddd, *J* = 8.4, 5.0, 1.6 Hz, 1H), 7.52 – 7.47 (m, 4H), 7.45 (dd, *J* = 12.0, 5.4 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.12 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 5.60 (s, 1H), 1.23 (s, 9H). **RMN ¹³C{¹H}** (176 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.2, 163.2, 149.0, 147.5, 140.4, 140.1, 138.3, 134.1, 131.0, 130.8, 129.2, 129.2, 128.9, 128.3, 127.5, 126.6, 126.3, 124.8, 123.0, 55.1, 52.0, 28.6. IR *v* (cm⁻¹): 3411, 3354, 2964, 2924, 1672, 1500, 1215, 1091, 818, 735, 552, 444. **HRMS (ESI-TOF) *m/z***: [M + H]⁺ calculado para C₂₈H₂₇ClN₃O₃ 472.1792, encontrado: 472.1776.

***N*-(2-(*ter*-Butilamino)-1-(2-(4-metoxifenil)naftalen-1-*il*)-2-oxoetil)picolinamida (200d).**



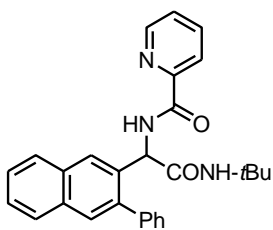
Usando el procedimiento general B, éste compuesto se obtuvo como un semisólido blanco (20 mg, 42%, escala de 0.1 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (20% AcOEt-Hexano). *R_f*: 0.25 (20% AcOEt-Hexano). **RMN ¹H** (700 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.40 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.55 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.25 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (td, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.59 – 7.52 (m, 2H), 7.49 – 7.47 (m, 1H), 7.43 – 7.36 (m, 3H), 7.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.19 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.19 (s, 9H). **RMN ¹³C{¹H}** (176 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.5, 163.6, 159.3, 149.6, 148.1, 141.2, 138.3, 137.6, 133.9, 131.1, 130.9, 129.1, 128.9, 128.9, 127.3, 126.3, 125.9, 124.9, 122.5, 114.2, 55.5, 51.8, 28.6, 14.3. IR *v* (cm⁻¹): 3401, 2960, 2927, 1671, 1502, 1244, 1177, 1302, 821, 748, 620, 566. **HRMS (ESI-TOF) *m/z***: [M + H]⁺ calculado para C₂₉H₃₀N₃O₃ 468.2287, encontrado: 468.2267.

***N*-2-(*ter*-butilamino)-1-(2-(4-metilfenil)naftalen-1-*il*)-2-oxoetil)picolinamida (200e).**



Usando el procedimiento general B, éste compuesto se obtuvo como un semisólido blanco (21 mg, 41%, escala de 0.1 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (20% AcOEt-Hexano). *R_f*: 0.25 (20% AcOEt-Hexano). **RMN ¹H** (700 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.39 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 8.54 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 8.28 – 8.20 (m, 1H), 8.08 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.87 (dd, *J* = 12.0, 4.6 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (qd, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.58 – 7.53 (m, 2H), 7.50 – 7.47 (m, 1H), 7.42 – 7.36 (m, 3H), 7.32 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.16 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.19 (s, 9H). **RMN ¹³C{¹H}** (176 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 169.5, 163.6, 149.7, 148.1, 141.6, 138.7, 137.6, 137.5, 134.0, 131.1, 130.8, 129.5, 129.1, 128.9, 128.7, 127.3, 126.3, 125.9, 124.9, 122.5, 55.0, 51.8, 28.6, 21.5. **IR ν (cm⁻¹)**: 3401, 3055, 2960, 2927, 1671, 1502, 1244, 1177, 1302, 821, 748, 620, 527. **HRMS (ESI-TOF) *m/z***: [M + H]⁺ calculado para C₂₉H₃₀N₃O₂ 452.2338, encontrado: 452.2341.

***N*-2-(*ter*-Butilamino)-2-oxo-1-(3-fenilnaftalen-2-*il*)etil)picolinamida (203).**

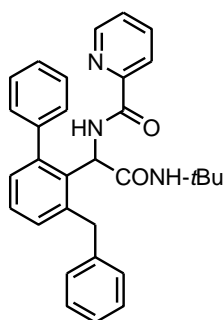


Usando el procedimiento general B, éste compuesto se obtuvo como un sólido blanco (21 mg, 48%, 0.1 escala de mmol) tras purificar por cromatografía en columna (20% AcOEt-Hexano). *R_f*: 0.25 (20% AcOEt-Hexano); m.p: 156-157 °C. **RMN ¹H** (700 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.53 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.67 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.85 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.83 – 7.72 (m, 4H), 7.57 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.49 – 7.43 (m, 4H), 5.91 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 1.13 (s, 9H). **RMN ¹³C{¹H}** (175 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 168.6, 163.7, 149.7, 148.3, 140.7, 138.9, 137.7, 134.8, 133.1, 133.0, 130.4, 129.7, 129.2, 128.2, 128.0, 127.7, 126.7, 126.5, 126.4, 125.8, 122.4, 54.6, 51.8, 28.6. **IR ν (cm⁻¹)**: 3398, 3365, 2967, 2928, 1671, 1504, 1221, 1089, 749, 620. **HRMS (ESI-TOF) *m/z***: [M + H]⁺ calculado para C₂₈H₂₈N₃O₂ 438.2181, encontrado: 438.2174.

4.1.3 Procedimiento general C: Síntesis de bifenil-diarilmetanos 205a-205r, 205u, 20w.

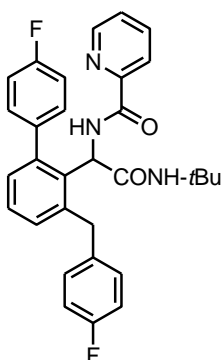
Una disolución del aducto **195a-195r**, **195u**, **195w** (1.0 equiv), yoduro de arilo (5.0 equiv), KOAc (5.0 equiv), Pd(OAc)₂ (10 mol%) y CuBr₂ (10 mol%) en tolueno (0.3 M) se calentó en un vial para microondas sellado usando un baño de aceite a 110 °C por 24 h. El aire y la humedad no se excluyeron. La mezcla de reacción se filtró sobre Celita, se enjuagó con AcOEt y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna.

***N*-(1-(3-Bencil-[1,1'-bifenil]-2-*il*)-2-(*ter*-butilamino)-2-oxoetil)picolinamida (205a).**



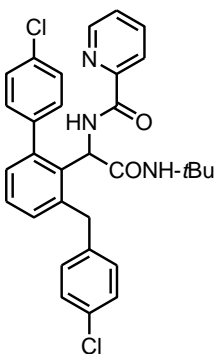
Usando el procedimiento general C, éste compuesto se obtuvo como un sólido blanco (43 mg, 90%, escala de 0.1 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (20% AcOEt-Hexano). *R_f*: 0.28 (20% AcOEt-Hexano); m.p: 123-124 °C. **RMN ¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.97 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.76 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.41 (s, 3H), 7.32 (dd, *J* = 14.8, 7.4 Hz, 3H), 7.20 (s, 4H), 7.12 (dd, *J* = 15.9, 8.1 Hz, 3H), 5.88 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.81 (d, *J* = 22.3 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 4.17 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 1.11 (d, *J* = 12.4 Hz, 9H). **RMN ¹³C{¹H}** (126 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 168.6, 163.7, 149.6, 148.2, 143.8, 141.2, 140.2, 137.6, 137.1, 134.4, 131.6, 130.3, 130.1, 129.0, 128.8, 128.2, 128.0, 127.7, 127.6, 126.2, 122.0, 54.1, 51.6, 39.6, 28.5. **IR ν (cm⁻¹)**: 3697, 3058, 3025, 2967, 2928, 1672, 1602, 1590, 1506, 1220, 998, 749, 703, 620, 461. **HRMS (ESI-TOF)** *m/z*: [M + H]⁺ calculado para C₃₁H₃₂N₃O₂ 478.2494, encontrado: 478.2475.

***N*-(2-(*ter*-Butilamino)-1-(4'-fluoro-3-(4-fluorobencil)-[1,1'-bifenil]-2-*il*)-2-oxoetil)picolinamida (205b).**



Usando el procedimiento general C, éste compuesto se obtuvo como un sólido blanco (20 mg, 39%, escala de 0.1 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (20% AcOEt-Hexano). *R_f*: 0.28 (20% AcOEt-Hexano); m.p: 123-124 °C. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.91 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.45 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 7.6 Hz, H), 7.76 (td, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.44 – 7.27 (m, 3H), 7.25 – 7.02 (m, 7H), 6.82 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 5.82 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.54 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 4.09 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 1.15 (s, 9H). **RMN ¹³C{¹H}** (76 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 168.6, 164.1, 163.8, 163.0, 160.8, 159.8, 149.5, 148.3, 142.9, 137.1, 134.7, 131.9, 130.3, 130.2, 128.2, 126.2, 122.0, 115.5, 115.2, 54.1, 51.8, 38.6, 28.6. **IR ν (cm⁻¹)**: 3388, 2960, 2925, 1671, 1609, 1507, 1246, 1107, 1031, 998, 836, 748, 619, 565. **HRMS (ESI-TOF) *m/z***: [M + H]⁺ calculado para C₃₁H₃₀F₂N₃O₂ 514.2306, encontrado: 514.2295.

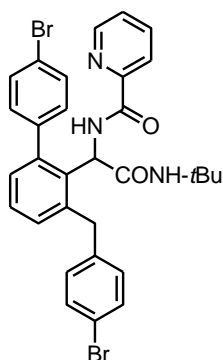
***N*-(2-(*ter*-Butilamino)-1-(4'-cloro-3-(4-clorobencil)-[1,1'-bifenil]-2-*il*)-2-oxoetil)picolinamida (205c).**



Usando el procedimiento general C, éste compuesto se obtuvo como un sólido blanco (47 mg, 86%, escala de 0.1 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (15% AcOEt-Hexano). *R_f*: 0.66 (30% AcOEt-Hexano); m.p: 182-183 °C. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.90 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.43 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.75 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.54 – 7.28 (m, 6H), 7.19 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 5.78 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.56 – 4.36 (m, 1H), 4.07 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 1.17 (s, 9H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 168.5, 163.8, 149.4, 148.2, 142.6, 139.7, 139.3, 137.0, 134.5, 133.9, 132.1, 131.8, 131.5, 130.1, 128.6, 128.2, 126.2, 121.8, 54.2, 51.8, 38.7, 28.5. **IR ν (cm⁻¹)**: 3405, 3363, 3057, 2968, 2930, 2871, 1667, 1591, 1570, 1504, 1491, 1216, 1091, 1015, 787, 734, 620, 483. **HRMS**

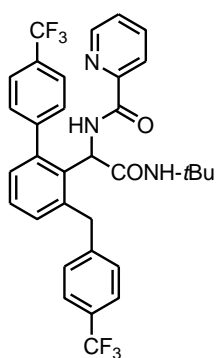
(ESI-TOF): m/z : $[M + H]^+$ calculado para $C_{31}H_{30}Cl_2N_3O_2$ 546.1715, encontrado: 546.1713.

***N*-(2-(*ter*-Butilamino)-1-(4'-bromo-3-(4-bromobencil)-[1,1'-bifenil]-2-*il*)-2-oxoetil)-picolinamida (205d).**



Usando el procedimiento general C, éste compuesto se obtuvo como un sólido blanco (45 mg, 71%, escala de 0.1 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (10% AcOEt-Hexano). R_f : 0.50 (20% AcOEt-Hexano); m.p: 190-191 °C. **RMN 1H** (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.90 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.76 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 7.9$ Hz, 3H), 7.40 – 7.35 (m, 1H), 7.32 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.24 – 7.14 (m, 4H), 7.12 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.97 (s, 2H), 5.76 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.04 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 1.17 (s, 7H). **RMN $^{13}C\{^1H\}$** (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 168.5, 163.8, 149.3, 148.2, 142.6, 140.2, 139.8, 139.2, 137.1, 134.4, 132.2, 131.6. **IR ν (cm^{-1}):** 3413, 3443, 1666, 1567, 1503, 1430, 1271, 1213, 1068, 1010, 823, 783, 754, 657, 620, 474. **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[M + H]^+$ calculado para $C_{31}H_{30}^{79}Br_2N_3O_2$ 634.0705, encontrado: 634.0733.

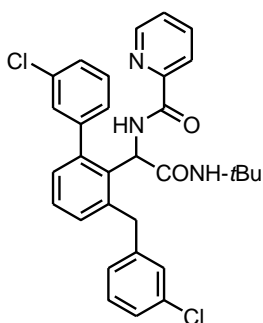
***N*-(2-(*ter*-Butilamino)-2-oxo-1-(4'-(trifluoro)-3-(4-(trifluoro)becil)-[1,1'-bifenil]-2-*il*)etil)picolinamida (205e).**



Usando el procedimiento general C, éste compuesto se obtuvo como un semisólido verde (45 mg, 74%, escala de 0.1 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (20 % AcOEt-Hexano). R_f : 0.3 (20 % AcOEt-Hexano). **RMN 1H** (400 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 8.89 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.76 – 7.67 (m, 4H), 7.37 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.34 – 7.29 (m, 3H), 7.26 – 7.13 (m, 5H), 5.72 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.55 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 4.16 (d, $J = 16.5$ Hz, 1H), 1.18 (s, 9H). **RMN $^{13}C\{^1H\}$** (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 168.5, 163.9, 149.1, 148.1, 145.1, 144.7, 142.5, 137.1, 134.5, 132.6, 130.0, 128.9, 128.4, 126.3, 125.5, 125.3, 121.7, 54.4, 51.9, 39.1, 28.5. **IR ν (cm^{-1}):** 3407, 3364, 2975, 1688, 1665, 1616, 1507, 1460, 1432, 1319, 1117, 1067, 1016,

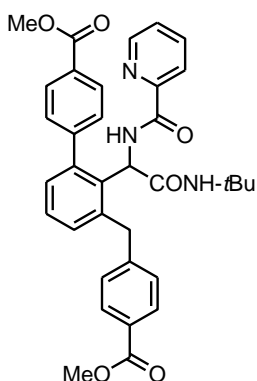
860, 819, 744, 650, 616, 494. **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[M + H]^+$ calculado para $C_{32}H_{30}F_6N_3O_6$: 614.22422, encontrado: 614.22327.

***N*-(2-(*ter*-Butilamino)-1-(3'-cloro-3-(3-clorobencil)-[1,1'-bifenil]-2-*il*)-2-oxoetil)-picolinamida (205f).**



Usando el procedimiento general C, éste compuesto se obtuvo como un semisólido verde (42 mg, 77%, escala de 0.1 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (15% AcOEt-Hexano). R_f : 0.33 (20% AcOEt-Hexano). **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.92 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.50 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.75 (td, $J = 7.8, 1.3$ Hz, 1H), 7.41 – 7.24 (m, 7H), 7.19 – 6.97 (m, 5H), 5.78 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.66 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 1.13 (s, 9H). **RMN $^{13}C\{^1H\}$** (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 168.3, 163.8, 149.4, 148.5, 143.2, 142.9, 142.5, 137.0, 134.6, 134.5, 134.2, 132.1, 130.1, 130.0, 129.6, 128.9, 128.5, 128.3, 128.0, 127.1, 126.4, 126.1, 121.9, 54.0, 51.7, 39.3, 28.5. **IR ν (cm^{-1})**: 3402, 3359, 3057, 2968, 2930, 1670, 1594, 1570, 1503, 1217, 998, 734, 620, 477. **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[M + H]^+$ calculado para $C_{31}H_{30}Cl_2N_3O_2$ 546.1715, found: 546.1701.

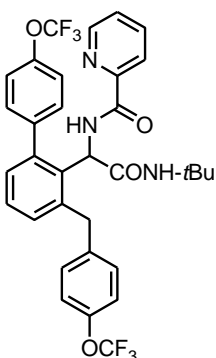
***N*-(2-(*ter*-Butilamino)-1-(4'-dimetoxicarbonil-3-(4-dimetoxicarbonilbencil)-[1,1'-bifenil]-2-*il*)-2-oxoetil)picolinamida (205).**



Usando el procedimiento general C, éste compuesto se obtuvo como un semisólido traslúcido (40 mg, 67%, escala de 0.1 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (25% AcOEt-Hexano). R_f : 0.18 (20% AcOEt-Hexano). **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.88 (s, 1H), 8.39 (d, $J = 4.2$ Hz, 2H), 8.11 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J = 7.7$ Hz, 4H), 7.82 – 7.63 (m, 3H), 7.40 – 7.25 (m, 4H), 7.24 – 7.10 (m, 4H), 5.75 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.57 (d, $J = 14.3$ Hz, 1H), 4.17 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 1.15 (s, 9H). **RMN $^{13}C\{^1H\}$** (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 168.5, 167.0, 167.0, 163.8, 149.4, 148.3, 146.3, 146.2, 142.9, 139.0, 137.0, 134.4, 132.4, 130.3, 130.0, 129.8, 129.6, 128.8, 128.3, 128.0, 126.1, 121.9, 54.3, 52.3, 52.1, 51.9,

39.4, 28.6. **IR ν (cm⁻¹):** 3406, 3362, 3057, 2952, 1718, 1670, 1609, 1590, 1570, 1433, 1274, 1103, 734, 620, 488. **HRMS (ESI-TOF) m/z :** [M + H]⁺ calculado para C₃₅H₃₆N₃O₆ 594.2604, encontrado: 594.2583.

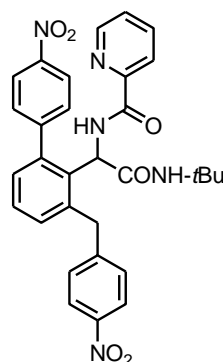
***N*-2-(*ter*-Butilamino)-2-oxo-1-(4'-(trifluorometoxi)-3-(4-(trifluorometoxi)-bencil)-[1,1'-bifenil]-2-*i*)etilpicolinamida (205h).**



Usando el procedimiento general C, éste compuesto se obtuvo como un sólido blanco (48 mg, 74%, escala de 0.1 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (10% AcOEt-Hexano). *R_f*: 0.46 (20% AcOEt-Hexano); m.p: 128-129 °C. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.91 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.75 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.39 – 7.26 (m, 5H), 7.24 – 7.08 (m, 5H), 6.96 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 5.80 (d, *J* =

6.2 Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.53 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.12 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 1.16 (s, 9H). **RMN ¹³C{¹H}** (76 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 168.6, 163.9, 149.3, 148.9, 148.2, 147.6, 142.4, 140.0, 139.5, 139.3, 137.2, 134.6, 132.2, 131.7, 130.2, 130.1, 128.3, 126.3, 121.9, 120.9, 120.8, 54.2, 51.9, 38.6, 28.5. **IR ν (cm⁻¹):** 3407, 3365, 3065, 2973, 2930, 1688, 1655, 1506, 1246, 1219, 1154, 743, 642, 620, 493. **HRMS (ESI-TOF) m/z :** [M + H]⁺ calculado para C₃₃H₃₀F₆N₃O₄ 646.2141, encontrado: 646.2139.

***N*-2-(*ter*-Butilamino)-1-(4'-nitro-3-(4-nitrobencil)-[1,1'-bifenil]-2-*i*)etil-2-oxoetilpicolinamida (205i).**

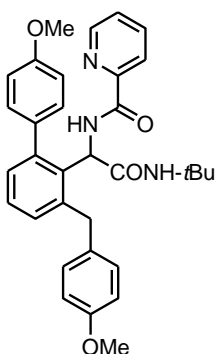


Usando el procedimiento general C, éste compuesto se obtuvo como un sólido blanco (35 mg, 62%, escala de 0.1 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (15% AcOEt-Hexano). *R_f*: 0.58 (30% AcOEt-Hexano); m.p: 233-234 °C. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.83 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.35 – 8.30 (m, 3H), 7.85 (dd, *J* = 8.3, 3.2 Hz, 3H), 7.69 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (ddd, *J* = 7.6, 4.7, 1.2 Hz, 1H), 7.25 – 7.16 (m,

4H), 5.63 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.52 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 4.18 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 1.21 (s, 9H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 168.3, 163.9, 149.0, 148.3, 148.2, 147.6, 146.2, 141.9, 137.9, 137.1, 134.5, 133.2, 131.1, 129.94, 129.2,

128.7, 126.40, 123.8, 123.6, 121.9, 54.5, 52.1, 39.0, 28.6. **IR v (cm⁻¹):** 3412, 333, 2965, 2925, 2854, 1672, 1599, 1516, 1346, 857, 704, 620, 473. **HRMS (ESI-TOF) m/z:** [M + H]⁺ calculado para C₃₁H₃₀N₅O₆ 568.2196, encontrado: 568.2190.

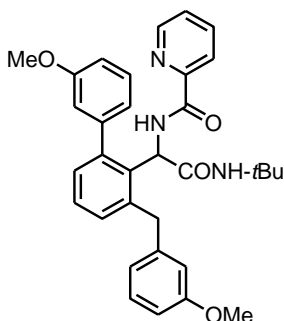
***N*-(2-(*ter*-Butilamino)-1-(4'-metoxi-3-(4-metoxibencil)-[1,1'-bifenil]-2-*il*)-2-oxoetil)picolinamida (205j).**



Usando el procedimiento general C, éste compuesto se obtuvo como un sólido blanco (43 mg, 80%, escala de 0.1 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (20% AcOEt-Hexano). *R_f*: 0.23 (20% AcOEt-Hexano); m.p: 161-162 °C. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.97 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.46 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.74 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.43 – 7.31 (m, 2H), 7.29 – 7.25 (m, 1H), 7.24 – 7.00 (m, 5H), 6.94 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H),

6.69 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 5.91 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.07 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 1.12 (s, 9H). **RMN ¹³C{¹H}** (76 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 168.8, 163.8, 159.1, 157.9, 149.8, 148.2, 143.5, 136.95, 134.8, 133.6, 133.2, 131.3, 130.3, 129.9, 128.0, 126.0, 121.9, 114.1, 113.7, 55.4, 55.2, 54.0, 51.6, 38.7, 28.5. **IR v (cm⁻¹):** 3409, 3354, 2959, 2930, 1732, 1665, 1610, 1508, 1456, 1430, 1241, 1176, 1108, 1033, 828, 793, 754, 646, 562, 501. **HRMS (ESI-TOF) m/z:** [M + H]⁺ calculado para C₃₃H₃₆N₅O₄ 538.2706, encontrado: 538.2715.

***N*-(2-(*ter*-Butilamino)-1-(3'-metoxi-3-(3-metoxibencil)-[1,1'-bifenil]-2-*il*)-2-oxoetil)picolinamida (205k).**

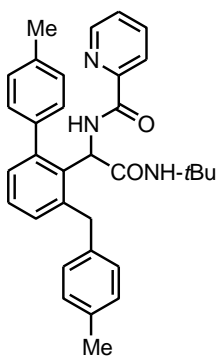


Usando el procedimiento general C, éste compuesto se obtuvo como un sólido blanco (45 mg, 84%, escala de 0.1 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (20% AcOEt-Hexano). *R_f*: 0.20 (20% AcOEt-Hexano); m.p: 124-125 °C. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.96 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.74 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.45 – 7.03

(m, 8H), 6.94 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 6.59 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.91 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.62 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.12 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 1.12 (s, 9H). **RMN ¹³C{¹H}** (76 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

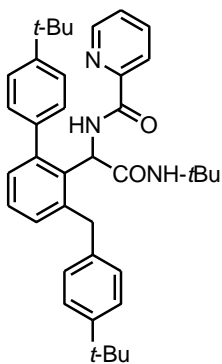
168.7, 163.7, 159.9, 159.4, 149.8, 148.2, 143.6, 142.7, 137.0, 134.4, 131.7, 129.8, 129.3, 128.0, 126.0, 122.4, 121.9, 121.3, 114.6, 111.6, 55.3, 55.1, 54.1, 51.6, 39.7, 28.5. **IR ν (cm⁻¹):** 3388, 2963, 1668, 1502, 1461, 1260, 1217, 1040, 997, 781, 746, 702, 619, 472. **HRMS (ESI-TOF) m/z :** [M + H]⁺ calculado para C₃₃H₃₆N₅O₄ 538.2706, encontrado: 538.2683.

***N*-(2-(*ter*-Butilamino)-1-(4'-metil-3-(4-metilbencil)-[1,1'-bifenil]-2-*il*)-2-oxoetil)-picolinamida (205l).**



Usando el procedimiento general C, éste compuesto se obtuvo como un sólido blanco (48 mg, 95%, escala de 0.1 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (20% AcOEt-Hexano). *R_f*: 0.63 (30% AcOEt-Hexano); m.p: 148-149 °C. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.97 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.77 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.43 – 7.16 (m, 7H), 7.15 – 6.90 (m, 5H), 5.90 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.59 (s, 1), 4.11 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 2.42 (d, *J* = 3.3 Hz, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.11 (s, 9H). **RMN ¹³C{¹H}** (76 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 168.7, 148.1, 143.9, 138.4, 138.1, 137.3, 137.0, 135.5, 134.5, 131.4, 130.0, 129.4, 129.0, 128.9, 127.9, 125.9, 122.0, 54.1, 51.6, 39.2, 28.5, 21.5, 21.0. **IR ν (cm⁻¹):** 3393, 3053, 2966, 2922, 2868, 1670, 1590, 1670, 1503, 1461, 1432, 1217, 998, 807, 734, 620, 479. **HRMS (ESI-TOF) m/z :** [M + H]⁺ calculado para C₃₃H₃₆N₃O₂ 506.2807, encontrado: 506.2798.

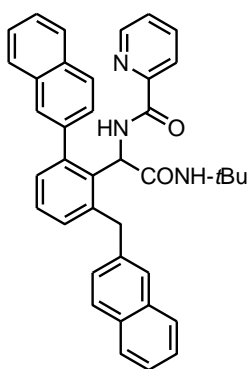
***N*-(2-(*ter*-Butilamino)-1-(4'-*tert*-butil-3-(4-*tert*-butilbencil)-[1,1'-bifenil]-2-*il*)-2-oxoetil)picolinamida (205m).**



Usando el procedimiento general C, éste compuesto se obtuvo como un sólido blanco (44 mg, 75%, escala de 0.1 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (10% AcOEt-Hexano). *R_f*: 0.50 (20% AcOEt-Hexano); m.p: 170-171 °C. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.97 (s, 1H), 8.48 – 8.41 (m, 1H), 8.02 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.73 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 7.36 – 7.27 (m, 3H), 7.23 – 7.08 (m, 6H), 5.93 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.54 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 4.12 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.23 (s, 9H),

1.11 (s, 9H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 168.8, 163.8, 150.4, 149.8, 148.7, 148.2, 143.6, 138.4, 137.9, 137.0, 134.5, 131.5, 130.0, 129.7, 128.6, 127.9, 125.9, 125.5, 125.2, 121.9, 54.2, 51.6, 39.0, 34.7, 34.4, 31.5, 31.5, 28.5. **IR ν (cm^{-1})**: 3391, 3353, 2962, 1673, 1502, 1363, 1270, 1215, 816, 752, 620, 561, 485. **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{39}\text{H}_{48}\text{N}_3\text{O}_2$ 590.3746, encontrado: 590.3756.

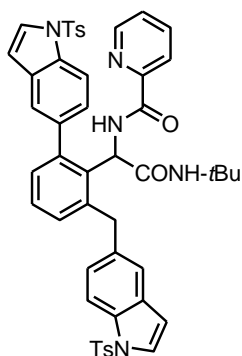
***N*-(2-(*ter*-Butilamino)-1-(2-(naftalen-1-*il*-metil)-6-(naftalen-2-*il*)fenil)-2-oxoetil)picolinamida (205n).**



Usando el procedimiento general C, éste compuesto se obtuvo como un sólido blanco (39 mg, 68%, escala de 0.1 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (10% AcOEt-Hexano). R_f : 0.30 (20% AcOEt-Hexano); m.p: 120-121 °C. **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.95 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.94 – 7.48 (m, 14H), 7.42 – 7.32 (m, 5H), 7.15 (s, 7H), 5.98 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.96 (s, H), 4.81 (s, 1H), 4.33 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 0.98 (s, 9H). **RMN**

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 168.6, 163.8, 149.4, 147.9, 143.8, 138.7, 136.6, 134.9, 133.7, 133.2, 132.8, 132.1, 130.4, 129.0, 128.3, 128.0, 127.8, 127.6, 127.4, 127.1, 126.5, 126.3, 126.1, 125.4, 121.6, 54.2, 51.5, 39.8, 28.4. **IR ν (cm^{-1})**: 2971, 1686, 1666, 1503, 1457, 1431, 1363, 1273, 1218, 998, 814, 742, 614, 477. **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{39}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_2$ 578.2807, encontrado: 578.2779.

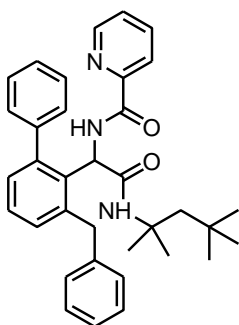
***N*-(2-(*ter*-Butilamino)-2-oxo-1-(2-(1-tosil-1*H*-indol-5-*il*)-6-((1-tosil-1*H*-indol-5-*il*)metil)phenil)etil)picolinamida (205o).**



Usando el procedimiento general C, éste compuesto se obtuvo como un sólido naranja (58 mg, 69%, escala de 0.1 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (25% AcOEt-Hexano). R_f : 0.25 (20% AcOEt-Hexano); m.p: 148-149 °C. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.82 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.87 – 7.65 (m, 6H), 7.59 (d, $J = 3.7$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H), 7.40 – 7.02 (m, 11H), 6.63 (s, 1H), 6.45 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H),

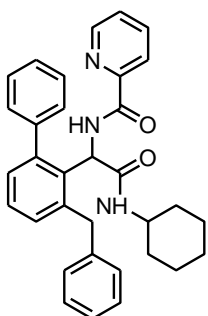
5.85 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.76 – 4.48 (m, 1H), 4.15 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 2.33 (s, 6H), 1.24 – 0.63 (m, 9H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 168.5, 163.7, 149.2, 148.0, 145.1, 145.0, 143.6, 136.6, 136.3, 135.5, 134.9, 134.3, 133.1, 131.9, 131.0, 130.8, 130.3, 130.1, 130.0, 127.9, 127.2, 127.0, 126.3, 125.9, 125.5, 123.0, 121.54, 121.1, 113.4, 109.4, 108.9, 54.0, 51.4, 39.3, 28.3, 21.7. **IR ν (cm^{-1})**: 3388, 3142, 3055, 2966, 2925, 2868, 1668, 1594, 1570, 1504, 1451, 1366, 1169, 1127, 996, 812, 724, 670, 579, 537. **HRMS (ESI-TOF) m/z** : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{49}\text{H}_{46}\text{N}_5\text{O}_6\text{S}_2$ 864.2890, encontrado: 864.2921.

***N*-(1-(3-Bencil-[1,1'-bifenil]-2-*i*l)-2-oxo-2-((2,4,4-trimetilpentan-2-*i*l)amino)-etil)picolinamida (205p).**



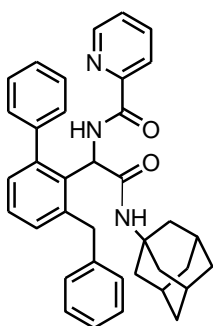
Usando el procedimiento general C, éste compuesto se obtuvo como un semisólido verde (42 mg, 79%, escala de 0.1 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (15% AcOEt-Hexano). R_f : 0.30 (20% AcOEt-Hexano). **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.01 (s, 1H), 8.41 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.72 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.51 – 7.23 (m, 7H), 7.15 (d, $J = 7.2$ Hz, 6H), 7.01 (s, 1H), 5.89 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.13 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 1.47 (s, 2H), 1.24 (d, $J = 11.8$ Hz, 6H), 0.75 (s, 9H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 168.3, 163.7, 149.7, 148.2, 143.6, 141.5, 140.7, 136.9, 134.2, 131.7, 130.2, 129.8, 129.0, 128.5, 127.7, 125.9, 121.9, 55.8, 54.4, 52.2, 39.3, 31.5, 31.3, 29.2, 28.2. **IR ν (cm^{-1})**: 3399, 3058, 3025, 2951, 2950, 2869, 1670, 1602, 1590, 1504, 998, 734, 701, 620. **HRMS (ESI-TOF) m/z** : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{35}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}_2$ 534.3120, encontrado: 534.3119.

***N*-(1-(3-Bencil-[1,1'-bifenil]-2-*i*l)-2-(ciclohexilamino)-2-oxoetil)picolinamida (205q).**



Usando el procedimiento general C, éste compuesto se obtuvo como un semisólido verde (39 mg, 77%, escala de 0.1 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (20% AcOEt-Hexano). *R_f*: 0.38 (20% AcOEt-Hexano). **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.92 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.46 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J* = 17.2, 7.7 Hz, 1H), 7.33 (m, 7H), 7.25 – 7.06 (m, 7H), 5.92 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.65 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 4.17 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 3.56 – 3.39 (m, 1H), 1.79 – 1.47 (m, 5H), 1.35 – 0.64 (m, 5H). **RMN ¹³C{¹H}** (76 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 168.7, 163.8, 149.7, 148.3, 144.0, 141.2, 140.2, 137.6, 137.0, 134.5, 131.5, 130.0, 129.1, 128.8, 128.2, 128.0, 127.7, 126.2, 126.0, 122.0, 53.6, 48.8, 39.7, 32.6, 25.6, 24.9, 24.7. **IR ν (cm⁻¹)**: 3389, 3057, 3025, 2929, 2853, 1667, 1602, 1590, 1502, 998, 733, 701, 619, 461. **HRMS (ESI-TOF) *m/z***: [M + H]⁺ calculado para C₃₃H₃₄N₃O₂ 504.2651, encontrado: 504.2646.

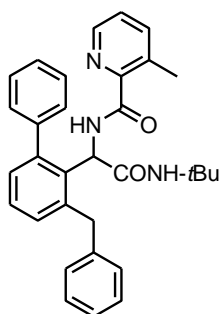
***N*-(1-(3-Bencil-[1,1'-bifenil]-2-*i*l)-2-(adamantilamino)-2-oxoetil)picolinamida (205r).**



Usando el procedimiento general C, éste compuesto se obtuvo como un sólido blanco (38 mg, 68%, escala de 0.1 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (15% AcOEt-Hexano). *R_f*: 0.36 (20% AcOEt-Hexano); m.p: 174-175 °C. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.98 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 8.44 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.73 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 16.4, 7.7 Hz, 5H), 7.33 – 7.27 (m, 2H), 7.23 – 7.00 (m, 7H), 5.86 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.62 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 4.16 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 1.99 (s, 2H), 1.73 (s, 6H), 1.65 – 1.62 (m, 1H), 1.59 (s, 5H). **RMN ¹³C{¹H}** (76 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 168.4, 163.8, 149.8, 148.3, 143.8, 141.3, 137.0, 134.5, 131.6, 130.2, 130.0, 129.0, 128.8, 128.3, 128.0, 127.7, 126.1, 126.0, 121.9, 54.1, 52.4, 41.2, 39.5, 36.3, 29.5. **IR ν (cm⁻¹)**: 3375, 3300, 2909, 2848, 1667, 1506, 1461, 1432, 1345, 1294, 997,

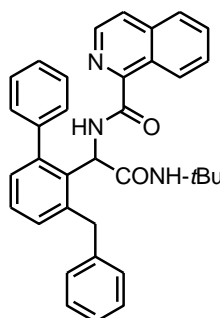
819, 745, 620, 481. **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[M + H]^+$ calculado para $C_{37}H_{38}N_3O_2$ 556.2964, encontrado: 556.2969.

***N*-(1-(3-Bencil-[1,1'-bifenil]-2-*il*)-2-(*ter*-butilamino)-2-oxoetil)-3-metil-picolinamida (205u).**



Usando el procedimiento general C, éste compuesto se obtuvo como un sólido blanco (30 mg, 61%, escala de 0.1 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (10% AcOEt-Hexano). R_f : 0.3 (20% AcOEt-Hexano); m.p: 143-144 °C. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) 8.92 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 8.29 (dd, $J = 4.5, 0.9$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 7.4, 5.9$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 2.9$ Hz, 3H), 7.30 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.25 – 7.17 (m, 6H), 7.13 (dd, $J = 9.2, 1.8$ Hz, 2H), 5.92 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.64 (d, $J = 15.0$ Hz, 1H), 4.18 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 1.11 (s, 9H). **RMN $^{13}C\{^1H\}$** (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 169.1, 165.3, 147.1, 145.5, 143.7, 141.4, 141.2, 140.5, 140.2, 135.1, 134.8, 131.5, 130.2, 130.00, 129.1, 128.7, 128.2, 127.8, 127.6, 126.1, 125.5, 77.2, 53.8, 51.5, 39.7, 28.5, 20.6. **IR ν (cm^{-1})**: 3388, 2988, 1689, 1666, 1490, 1444, 1215, 1129814, 783, 747, 703, 609, 585, 560, 492. **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[M + H]^+$ calculado para $C_{33}H_{34}N_3O_2$ 492.2651, encontrado: 492.2670.

***N*-(1-(3-Bencil-[1,1'-bifenil]-2-*il*)-2-(*ter*-butilamino)-2-oxoetil)isoquinolin-1-carboxamida (205w).**



Usando el procedimiento general C, éste compuesto se obtuvo como un sólido blanco (20 mg, 38%, escala de 0.1 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (10% AcOEt-Hexano). R_f : 0.36 (20% AcOEt-Hexano); m.p: 174-175 °C. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 9.47 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 9.06 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.74 – 7.58 (m, 5H), 7.41 (s, 4H), 7.33 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.24 – 7.04 (m, 7H), 6.96 (s, 1H), 5.98 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.68 (d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 4.19 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H), 1.14 (s, 9H). **RMN $^{13}C\{^1H\}$** (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 168.9, 165.3, 147.9, 143.8, 140.5, 137.3, 134.7, 131.6, 130.3, 130.2, 128.9, 128.7, 128.4, 128.3, 127.9, 127.7, 126.8,

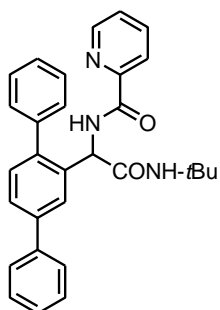
125.9, 124.1, 77.2, 54.1, 51.6, 39.6, 28.5. **IR ν (cm⁻¹):** 3359, 3062, 2964, 1686, 1659, 1488, 1381, 1362, 1299, 1271, 1028, 983, 837, 763, 748, 612, 508, 484. **HRMS (ESI-TOF) m/z :** [M + H]⁺ calculado para C₃₅H₃₄N₃O₂ 528.2651, encontrado: 528.2669.

4.1.4 Procedimiento general D: Síntesis de bifenil-diarilmetano **205a** a escala de 1.0 g.

Una disolución del aducto de Ugi **204a** (1.0 g, 3.07 mmol), iodobenceno (3.13 g, 15.35 mmol), KOAc (1.5 g, 15.35 mmol), Pd(OAc)₂ (68.9 mg, 0.307 mmol) and CuBr₂ (68.4 mg, 0.307 mmol) en 9.2 mL de tolueno (0.3 M) se calentó en un tubo Schlenk (baño de aceite) a 110 °C por 24 h. El aire y la humedad no se excluyeron. La mezcla de reacción se filtró sobre Celita y se lavó con 50 ml de tolueno. El filtrado se evaporó hasta sequedad y el residuo se purificó por cromatografía en columna (15% a 20 % AcOEt-Hexano). El sólido resultante se recrystalizó de etanol (10 mL) para obtener **205a** como cristales blancos (0.970 g, 66%, 2.03 mmol).

4.1.5 Procedimiento general F: Síntesis del compuesto **207** a través de un acoplamiento de Suzuki-Miyaura.¹²⁸

N-(1-([1,1':4',1''-Terfenil]-2'-*il*)-2-(*ter*-butilamino)-2-oxoetil)picolinamida (207**).**



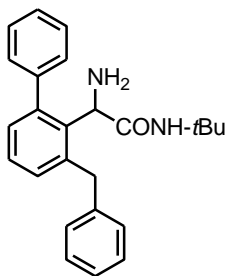
Un suspensión del aducto **181m** (0.1 mmol), Na₂CO₃ (19.2 mg, 1.8 mmol), PhB(OH)₂ (17.5 mg, 0.144 mmol), Pd(PPh₃)₄ (5.4 mg, 0.004 mmol) en EtOH-H₂O-Tolueno (1:1:1) (2.64 mL, 0.03 M), se calentó en un tubo Schlenk (baño de aceite) at 100 °C por 18 h bajo atmosfera de argón. Luego del tiempo de reacción, se agregó 3 ml de agua y se extrajo con AcOEt (2 mL x 3). La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se evaporó hasta sequedad. El compuesto **197** se obtuvo como un sólido blanco (38 mg, 82%) tras purificar por cromatografía en columna (20% EtOAc-Hexano) R_f: 0.33 (20% EtOAc-Hexano); m.p: 112-113 °C. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.44 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.62 (ddd, J = 4.7, 1.6, 0.9 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.81 (td, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.77

¹²⁸ Xiaohong, L.; Fu, B.; Zhang, Q.; Xiuping, Y.; Zhang, Q.; Xiong, T.; Zhang, Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 23056-23060.

– 7.70 (m, 3H), 7.61 – 7.53 (m, 5H), 7.48 – 7.39 (m, 4H), 7.38 – 7.30 (m, 2H), 5.83 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 1.16 (s, 9H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 168.7, 164.0, 149.8, 148.6, 141.4, 140.6, 140.5, 140.0, 137.3, 137.0, 131.0, 130.0, 129.2, 128.9, 128.0, 127.6, 127.4, 126.9, 126.4, 124.9, 122.1, 54.4, 51.7, 28.6. **IR ν (cm^{-1})**: 3397, 3373, 2963, 1688, 1667, 1502, 1432, 1365, 1288, 1220, 1074, 998. **HRMS (ESI-TOF) m/z** : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_2$ 464.2338, encontrado: 464.2341.

4.1.6 Procedimiento general E: Remoción del grupo director picolinamida del compuesto 205a.¹²⁹

2-Amino-2-(3-bencil-[1,1'-bifenil]-2-*il*)-*N*-(*ter*-butil)acetamida (208).



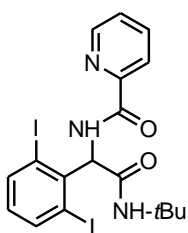
A una suspensión del compuesto **205a** (50 mg, 0.104 mmol) en una mezcla THF- H_2O (2:1, 3 mL) se agregó HCl 36 % (0.13 mL, 1.3 mmol). Tras 5 minutos de agitación magnética, se agregó Zinc activado (98 mg, 1.5 mmol, 14.4 equiv.) en dos porciones durante un periodo de 30 min. Luego de 3 horas de reacción, la mezcla se filtró sobre Celita, se lavó con 2 ml of H_2O and 10 ml of CH_2Cl_2 . El filtrado se basificó hasta pH 8. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se llevó hasta sequedad. La amina primaria **208** se obtuvo como un sólido blanco (32 mg, 85%) tras purificar por cromatografía en columna (20% AcOEt-Hexano). R_f : 0.28 (20% AcOEt-Hexano); m.p: 56-57 °C. **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.45 – 7.28 (m, 7H), 7.24 – 7.15 (m, 5H), 7.13 – 7.06 (m, 2H), 4.58 (s, 1H), 4.12 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 1.33 (s, 9H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 172.9, 143.3, 142.3, 141.1, 139.1, 138.7, 131.2, 129.7, 129.2, 128.7, 128.4, 127.2, 127.1, 126.3, 55.8, 50.8, 38.9, 28.8. **IR ν (cm^{-1})**: 3390, 3325, 3058, 3025, 2963, 2926, 1668, 1602, 1582, 1509, 1227, 763, 703. **HRMS (ESI-TOF) m/z** : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_2$ 373.2280, encontrado: 373.2261.

¹²⁹ Donovan, D. H.; De-Fusco, C.; Spring, D. R. *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 2962-2964.

4.1.7 Procedimiento general G: Yodación C-H

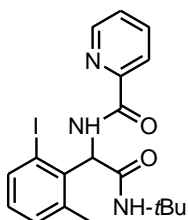
Una disolución del aducto de Ugi (0.1 mmol), KOAc (0.5 mmol), Pd(OAc)₂ (10 mol%) y I₂ (0.5 mmol) en tolueno (0.33 M), se calentó en un vial para microondas a 110 °C durante 24 h. No fue necesaria exclusión de aire o humedad. Luego de finalizada la reacción, el disolvente se evaporó hasta sequedad y el residuo se purificó por cromatografía en columna.

***N*-(1-(2,6-Diodofenil)-2-(*tert*-butilamino)-2-oxoetil)picolinamida (209).**



Usando el procedimiento general G, se obtuvo un sólido ligeramente café (45 mg, 80 %) tras purificar por cromatografía en columna (20% AcOEt:Hexano). R_f: 0.26 (20% EtOAc-Hexano x 2). m.p: 201-202 °C
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.71 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 8.63 (ddd, *J* = 4.8, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.16 – 8.10 (m, 1H), 7.99 – 7.88 (m, 2H), 7.80 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.42 (ddd, *J* = 7.6, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 6.63 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.32 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.32 (s, 1H), 1.36 (s, 9H). **RMN ¹³C{¹H}** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 166.35, 164.09, 149.47, 148.67, 141.06, 137.30, 131.22, 126.4, 122.4, 65.7, 52.2, 28.7. **IR ν (cm⁻¹)**: 3371, 3307, 3058, 2935, 2854, 1677, 1656, 1511, 1346, 748, 697, 621, 532. **HRMS (ESI-TOF) *m/z***: [M + H]⁺ calculado para C₁₈H₂₀I₂N₃O₂: 563.9645, encontrado: 563.9657.

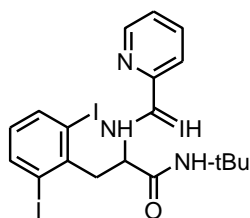
***N*-(1-(*tert*-Butilcarbamoil)(2-iodo-6-metilfenil)metil)picolinamida (210).**



Usando el procedimiento general G, se obtuvo un sólido ligeramente amarillo (35 mg, 78%) tras purificar por cromatografía en columna (20 % AcOEt-Hexano). R_f: 0.23 (20% EtOAc-Hexano x 2). m.p: 163-164 °C. **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.51 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.60 (ddd, *J* = 4.7, 1.6, 0.9 Hz, 1H), 8.13 – 8.06 (m, 1H), 7.84 – 7.72 (m, 2H), 7.41 (ddd, *J* = 7.6, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.87 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.14 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 2.50 (s, 3H), 1.33 (s, 9H). **RMN ¹³C{¹H}** (75 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 167.8, 164.2, 149.7, 148.6, 138.8, 138.5, 137.3, 129.9, 126.4, 122.3, 52.0, 28.7, 20.9. **IR ν (cm⁻¹)**: 3387, 2055, 3010, 2973, 2930, 2872, 1686, 1664, 1505, 820,

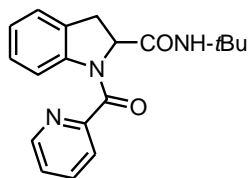
740, 599, 477. **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[M + H]^+$ calculado para $C_{19}H_{23}IN_3O_2$: 452.08349, encontrado: 452.08173.

***N*-1-(*ter*-Butilcarbamoil)-2-((2,6-diiodofenil)etil)picolinamida (211).**



Usando el procedimiento general G, se obtuvo un sólido ligeramente amarillo (45 mg, 78%) tras purificar por cromatografía en columna (20% AcOEt:Hexano). R_f : 0.23 (20% AcOEt:Hexano). m.p: 116-117 °C. **RMN 1H** (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.83 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.59 (ddd, $J = 4.7, 1.7, 0.9$ Hz, 1H), 8.05 – 7.97 (m, 1H), 7.83 – 7.74 (m, 3H), 7.46 – 7.37 (m, 1H), 6.49 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.05 (ddd, $J = 10.6, 9.0, 4.7$ Hz, 1H), 3.75 (dd, $J = 14.3, 10.7$ Hz, 1H), 3.58 (dd, $J = 14.4, 4.7$ Hz, 1H), 1.33 (s, 9H). **RMN $^{13}C\{^1H\}$** (75 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 169.5, 164.6, 149.2, 148.5, 141.7, 140.5, 137.4, 130.4, 126.5, 122.4, 100.7, 53.5, 51.7, 48.0, 28.9. **IR ν (cm^{-1})**: 3391, 3296, 1656, 1518, 1457, 1434, 1362, 1221, 981, 768, 740, 680, 620, 519. **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[M + H]^+$ calculado para $C_{19}H_{22}I_2N_3O_2$: 577.9801, encontrado: 577.9778.

4.1.8 Procedimiento general H: síntesis de la indolina 212.



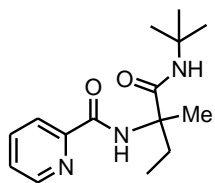
Una disolución del compuesto del aducto de Ugi **192** (0.1 mmol), PIDA (0.2 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (10 % mol) en tolueno (0.1 M), se calentó en un tubo Schlenk bajo atmósfera de argón a 110 °C durante 24 h. La mezcla resultante se concentró al vacío y el crudo se purificó por cromatografía en columna (40% AcOEt:Hexano), obteniendo un sólido ligeramente amarillo (10 mg, 32%). R_f : 0.23 (40% AcOEt-Hexano). m.p: 102-103°C. **RMN 1H** (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.58 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.86 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.42 (ddd, $J = 7.5, 4.8, 1.1$ Hz, 1H), 7.35 – 7.16 (m, 3H), 7.10 (t, $J = 6.7$ Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.29 (dd, $J = 10.0, 2.8$ Hz, 1H), 3.55 – 3.30 (m, 2H), 1.23 (s, 9H). **IR ν (cm^{-1})**: 3281, 3090, 2963, 2922, 1640, 1561, 1561, 1399, 1281, 1097, 997, 806, 742, 696, 599. **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[M + H]^+$ calculado para $C_{19}H_{22}N_3O_2$ 324.1712, encontrado: 324.1701.

4.2 Procedimientos experimentales y datos espectroscópicos de la parte 2

4.2.1 Procedimiento general I: Síntesis de aductos de Ugi-amoniaco 247a-247ab

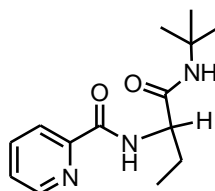
Una disolución de la correspondiente alquil etilcetona (1.0 equiv.), ácido 2-picolínico (1.2 equiv.), NH₃ (7N, MeOH) (5.1 equiv.) y el alquil isonitrilo (1.2 equiv.) en TFE (0.5 M), se calentó bajo radiación por microondas a 80 °C durante 3 h. Una vez finalizado el tiempo de reacción, la mezcla se resuspendió en AcOEt y se agregó H₂O. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna o se recrystalizó.

***N*-(2-(*ter*-Butilcarbamoil)butan-2-il)picolinamida (247a).**



Usando el procedimiento general I, se obtuvo un sólido blanco (1.4 g, 73%, escala de 0.69 mmol) tras recrystalización de 20% de MeOH-H₂O. R_f: 0.25 (30% AcOEt-Hexano). m.p.: 121-123 °C. **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.87 (s, 1H), 8.59 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.87 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.45 (ddd, *J* = 7.5, 4.8, 1.0 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 2.37 (dq, *J* = 14.9, 7.5 Hz, 1H), 1.87 (dq, *J* = 14.7, 7.4 Hz, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.36 (s, 9H), 0.89 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 172.9, 163.5, 150.1, 148.0, 137.9, 126.4, 122.2, 61.3, 51.4, 30.6, 28.8, 23.1, 8.4. **HRMS (ESI-TOF) *m/z***: [M + H]⁺ calculado para C₁₅H₂₄N₃O₂: 278.1869, encontrado: 278.1866.

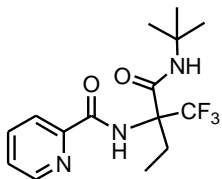
***N*-(1-(*ter*-Butilcarbamoil)propil)picolinamida (247b).**



Usando el procedimiento general I, se obtuvo un sólido blanco (94 mg, 52%, escala de 0.69 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (30% AcOEt-Hexano). R_f: 0.23 (30% AcOEt-Hexano). **RMN ¹H** (700 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.56 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 8.15 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.83 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 8.1, 4.2 Hz, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.48 – 4.42 (m, 1H), 2.02 – 1.95 (m, 1H), 1.81 – 1.74 (m, 1H), 1.34 (s, 9H),

0.97 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (176 MHz, CDCl_3) δ 170.5, 164.3, 149.6, 148.3, 137.5, 126.4, 122.3, 55.1, 51.5, 28.9, 26.0, 10.1.

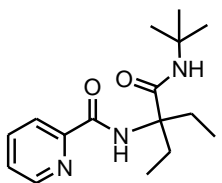
***N*-(2-(*ter*-Butilcarbamoil)-1,1,1-trifluorobutan-2-il)picolinamida (247c).**



Usando el procedimiento general I, se obtuvo un sólido blanco (156, 68%, escala de 0.69 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (30% AcOEt-Hexano). R_f : 0.3 (30% AcOEt-Hexano).

RMN ^1H (700 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.57 (s, 1H), 8.66 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.85 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 7.4, 4.8$ Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 3.39 (dq, $J = 14.7, 7.4$ Hz, 1H), 1.89 (dq, $J = 14.5, 7.3$ Hz, 1H), 1.41 (s, 9H), 0.89 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (176 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 164.0, 163.5, 150.0, 148.6, 137.5, 127.5, 126.6, 125.8, 124.2, 122.6, 122.2, 66.8, 66.7, 66.5, 66.4, 52.7, 28.6, 22.1, 7.5. **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{F}_3$: 332.1586, encontrado: 332.1583.

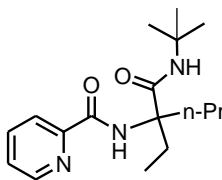
***N*-(3-(*ter*-Butilcarbamoil)pentan-3-il)picolinamida (247d).**



Usando el procedimiento general E, se obtuvo un sólido blanco (100 mg, 50%, escala de 0.69 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (30% AcOEt-Hexano). R_f : 0.25 (30% AcOEt-Hexano). **RMN ^1H** (700 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.31 (s, 1H),

8.62 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.83 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.41 (ddd, $J = 7.5, 4.8, 1.1$ Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 2.68 (dq, $J = 14.8, 7.4$ Hz, 2H), 1.62 (dq, $J = 14.6, 7.3$ Hz, 2H), 1.39 (s, 9H), 0.82 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (176 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 172.0, 163.0, 150.5, 148.3, 137.5, 126.1, 121.8, 65.1, 51.6, 29.2, 28.9, 8.3. **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_2$: 292.2025, encontrado: 292.2011.

***N*-(3-(*ter*-Butilcarbamoil)hexan-3-il)picolinamida (247e).**

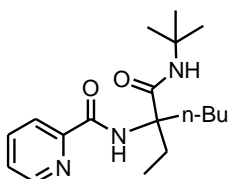


Usando el procedimiento general I, se obtuvo un sólido blanco (122 mg, 58%, escala de 0.69 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (30% AcOEt-Hexano). R_f : 0.25 (30% AcOEt-Hexano).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.30 (s, 1H), 8.66 – 8.58 (m,

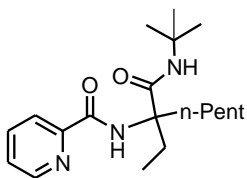
1H), 8.17 – 8.11 (m, 1H), 7.82 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.40 (ddd, $J = 7.5, 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 5.69 (s, 1H), 2.79 – 2.57 (m, 2H), 1.67 – 1.44 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.35 – 1.10 (m, 2H), 0.93 – 0.77 (m, 6H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 172.2, 163.2, 150.7, 148.5, 137.2, 126.1, 121.7, 64.6, 51.6, 38.8, 29.4, 28.9, 17.4, 14.3, 8.2.

***N*-(3-(*ter*-Butilcarbamoil)heptan-3-il)picolinamida (247f).**



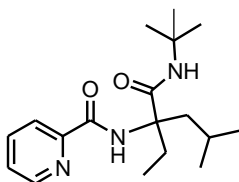
Usando el procedimiento general I, se obtuvo un sólido blanco (124 mg, 56%, escala de 0.69 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (30% AcOEt-Hexano). R_f : 0.25 (30% AcOEt-Hexano). **RMN ^1H** (700 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.34 (s, 1H), 8.62 (ddd, $J = 4.8, 1.7, 0.9$ Hz, 1H), 8.14 (dt, $J = 7.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.82 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.40 (ddd, $J = 7.6, 4.8, 1.2$ Hz, 2H), 5.68 (s, 1H), 2.80 – 2.64 (m, 2H), 1.73 – 1.45 (m, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.34 – 1.08 (m, 7H), 0.82 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (176 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 172.2, 163.2, 150.7, 148.5, 137.2, 126.0, 121.7, 64.6, 51.6, 36.5, 31.9, 29.5, 28.9, 23.6, 22.6, 14.1, 8.3.

***N*-(3-(*ter*-Butilcarbamoil)octan-3-il)picolinamida (247g).**



Usando el procedimiento general I, se obtuvo un sólido blanco (110 mg, 48%, escala de 0.69 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (30% AcOEt-Hexano). R_f : 0.25 (30% AcOEt-Hexano). **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.34 (s, 2H), 8.62 (ddd, $J = 4.8, 1.7, 0.9$ Hz, 1H), 8.14 (dt, $J = 7.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.82 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.40 (ddd, $J = 7.6, 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 5.68 (s, 1H), 2.80 – 2.64 (m, 2H), 1.73 – 1.45 (m, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.34 – 1.08 (m, 7H), 0.82 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 172.2, 163.2, 150.7, 148.5, 137.2, 126.0, 121.7, 64.6, 51.6, 36.5, 31.9, 29.5, 28.9, 23.6, 22.6, 14.1, 8.3.

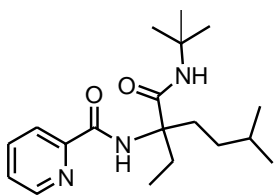
***N*-(3-(*ter*-Butilcarbamoil)-5-metilhexan-3-il)picolinamida (247h).**



Usando el procedimiento general I, se obtuvo un sólido blanco (104 mg, 48%, escala de 0.68 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (20% AcOEt-Hexano). R_f : 0.25 (20% AcOEt-Hexano). **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.55 (s, 1H),

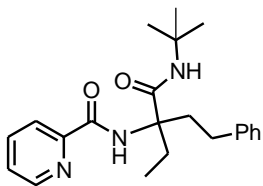
8.63 (dd, $J = 4.7, 0.8$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.87 – 7.76 (m, 1H), 7.44 – 7.36 (m, 1H), 5.56 (s, 1H), 2.86 – 2.63 (m, 2H), 1.74 – 1.60 (m, 2H), 1.56 – 1.47 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 0.87 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H), 0.78 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 172.5, 163.2, 150.8, 148.6, 137.2, 126.0, 121.7, 64.1, 51.8, 45.2, 30.6, 28.8, 25.1, 23.9, 23.8, 8.0. **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_2$ 320.2338, encontrado: 320.2345.

***N*-(3-(*ter*-Butilcarbamoil)-6-metilheptan-3-il)picolinamida (247i).**



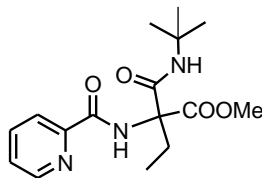
Usando el procedimiento general I, se obtuvo un sólido blanco (118 mg, 52%, escala de 0.68 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (20% AcOEt-Hexano). R_f 0.25 (20% AcOEt-Hexano). **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.34 (s, 1H), 8.62 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.82 (td, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J = 7.5, 4.8$ Hz, 1H), 5.66 (s, 1H), 2.81 – 2.62 (m, 2H), 1.62 – 1.47 (m, 3H), 1.42 (d, $J = 13.1$ Hz, 9H), 1.28 – 1.17 (m, 1H), 1.07 – 0.95 (m, 1H), 0.89 – 0.77 (m, 9H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 172.2, 163.2, 150.7, 148.6, 137.2, 126.1, 121.7, 64.6, 51.6, 34.3, 32.9, 29.5, 28.9, 28.1, 22.8, 22.5, 8.3. **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_2$ 334.2495, encontrado: 334.2490.

***N*-(3-(*ter*-Butilcarbamoil)-1-fenilpentan-3-il)picolinamida (247j).**



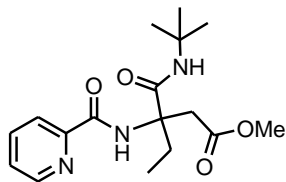
Usando el procedimiento general I, se obtuvo un sólido blanco (180 mg, 72%, escala de 0.68 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (20% AcOEt-Hexano). R_f 0.23 (20% AcOEt-Hexano). **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.43 (s, 1H), 8.63 (ddd, $J = 4.8, 1.6, 0.8$ Hz, 1H), 8.16 (dd, $J = 7.8, 0.9$ Hz, 1H), 7.82 (tt, $J = 14.7, 7.3$ Hz, 1H), 7.42 (ddd, $J = 7.6, 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J = 10.7, 3.9$ Hz, 2H), 7.15 – 7.08 (m, 3H), 5.75 (s, 1H), 3.16 – 3.01 (m, 1H), 2.86 – 2.57 (m, 2H), 2.44 (td, $J = 13.1, 4.3$ Hz, 1H), 1.87 – 1.75 (m, 1H), 1.62 (dd, $J = 14.4, 7.2$ Hz, 1H), 1.44 (s, 9H), 0.85 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171.9, 163.3, 150.6, 148.5, 141.7, 137.3, 128.5, 128.5, 126.1, 126.0, 121.7, 64.5, 51.8, 38.5, 30.6, 29.4, 28.9, 8.3. **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_2$ 368.2338, encontrado: 368.2325.

2-(*ter*-Butilcarbamoil)-2-(picolinamido)butanoato de metilo (247k).



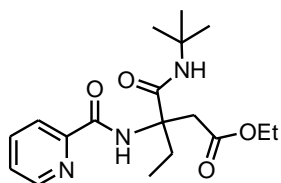
Usando el procedimiento general I, se obtuvo un sólido blanco (88 mg, 20%, escala de 1.38 mmol). Tras purificar por cromatografía en columna (30% AcOEt-Hexano). R_f : 0.2 (30% AcOEt-Hexano). **RMN ^1H** (700 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.44 (s, 1H), 8.63 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.86 – 7.82 (m, 1H), 7.44 (ddd, $J = 7.6, 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.65 (dq, $J = 15.0, 7.5$ Hz, 1H), 2.25 (dq, $J = 14.8, 7.4$ Hz, 1H), 1.35 (s, 9H), 0.84 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (175 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171.8, 165.5, 163.4, 149.6, 148.5, 137.5, 126.5, 122.2, 67.2, 53.5, 52.1, 28.7, 27.5, 7.9. **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_4$ 322.1767, encontrado: 322.1774.

3-(*ter*-Butilcarbamoil)-3-(picolinamido)pentanoato de metilo (247l).



Usando el procedimiento general I, se obtuvo un sólido blanco (93 mg, 20%, escala de 1.38 mmol). Tras purificar por cromatografía en columna (30% AcOEt-Hexano). R_f : 0.2 (30% AcOEt-Hexano). **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.36 (s, 1H), 8.61 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.83 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.48 – 7.35 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.29 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 3.08 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 2.56 – 2.39 (m, 1H), 2.12 – 1.97 (m, 1H), 1.36 (s, 9H), 0.87 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 172.4, 171.0, 164.1, 150.2, 148.6, 137.4, 126.3, 121.9, 62.3, 52.0, 51.5, 39.0, 28.7, 28.4, 8.2. **HRMS (ESI-TOF)** m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$: calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_4$: 336.1913, encontrado: 336.1923.

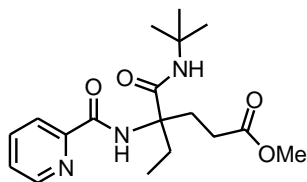
3-(*ter*-Butilcarbamoil)-3-(picolinamido)pentanoato de etilo (247m).



Usando el procedimiento general I, se obtuvo un sólido blanco (101 mg, 21%, escala de 1.38 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (30% AcOEt-Hexano). R_f : 0.2 (30% AcOEt-Hexano). **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.38 (s, 1H), 8.61 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J = 10.7, 4.6$ Hz, 1H), 7.45 – 7.40 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.11 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.28 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H),

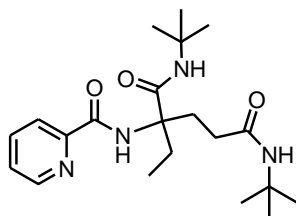
3.06 (d, $J = 16.1$ Hz, 1H), 2.49 (dq, $J = 14.7, 7.3$ Hz, 1H), 2.04 (dq, $J = 14.5, 7.3$ Hz, 1H), 1.36 (s, 9H), 1.18 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.87 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171.9, 171.0, 164.1, 150.3, 148.5, 137.4, 126.3, 121.9, 62.3, 61.0, 51.5, 39.3, 28.7, 28.3, 14.2, 8.2. **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4$ 350.2080, encontrado: 350.2068.

3-(*ter*-Butilcarbamoil)-3-(picolinamido)hexanoato de metilo (247n).



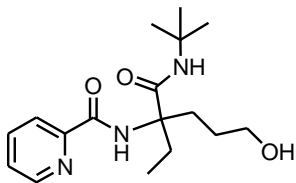
Usando el procedimiento general I, se obtuvo un sólido blanco (144 mg, 30%, escala de 1.38 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (30% AcOEt-Hexano). R_f : 0.25 (30% AcOEt-Hexano). **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.36 (s, 1H), 8.62 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.82 (td, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 6.6, 5.0$ Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.09 – 2.98 (m, 1H), 2.79 – 2.68 (m, 1H), 2.44 – 2.31 (m, 1H), 2.25 – 2.11 (m, 1H), 2.03 – 1.92 (m, 1H), 1.68 – 1.58 (m, 1H), 1.39 (s, 9H), 0.82 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 173.7, 171.4, 163.4, 150.4, 148.6, 137.3, 126.2, 121.8, 63.9, 51.9, 31.1, 29.4, 29.1, 28.8, 8.2. **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_4$ 350.2080, encontrado: 350.2071.

N-(1,3-bis(*ter*-Butilcarbamoil)pentan-3-il)picolinamida (247o).



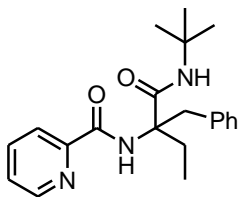
Usando el procedimiento general I, se obtuvo un sólido blanco (258 mg, 48%, escala de 1.38 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (40% AcOEt-Hexano). R_f : 0.25 (40% AcOEt-Hexano). **RMN ^1H** (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): δ 9.32 (d, $J = 18.7$ Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.01 (s, 3H), 7.60 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 2.68 – 2.43 (m, 4H), 1.95 – 1.86 (m, 2H), 1.77 – 1.59 (m, 2H), 1.30 (s, 9H), 1.15 (s, 9H), 0.59 (t, $J = 6.3$ Hz, 3H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 171.4, 170.9, 161.4, 150.3, 148.4, 137.8, 126.5, 121.3, 63.4, 50.9, 49.7, 30.6, 28.5, 27.1, 7.9. **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_4$ 391.2709, encontrado: 391.2698.

***N*-(3-(*ter*-Butilcarbamoil)-6-hidroxihexan-3-il)picolinamida (247q).**



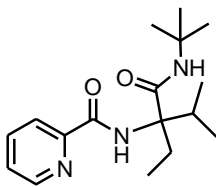
Usando el procedimiento general I, se obtuvo un sólido blanco (61 mg, 25%, escala de 0.68 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (10% Hexano-AcOEt). R_f : 0.25 (10% Hexano-AcOEt). **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.35 (s, 1H), 8.61 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.82 (td, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.46 – 7.37 (m, 1H), 5.85 (s, 1H), 3.67 – 3.52 (m, 2H), 2.77 – 2.60 (m, 2H), 1.92 (s, 1H), 1.81 – 1.53 (m, 4H), 1.39 (s, 9H), 0.82 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 172.0, 163.5, 150.5, 148.5, 137.3, 126.2, 121.7, 77.2, 64.4, 62.5, 51.7, 32.4, 29.7, 28.8, 27.3, 8.3. **HRMS (ESI-TOF) m/z** : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_3$ 322.2131, encontrado: 322.2135.

***N*-(2-(*ter*-Butilcarbamoil)-1-fenilbutan-2-il)picolinamida (247s).**



Usando el procedimiento general I, se obtuvo un sólido blanco (175 mg, 73%, escala de 0.68 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (20% AcOEt-Hexano). R_f : 0.23 (20% AcOEt-Hexano). **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.14 (s, 1H), 8.58 – 8.54 (m, 1H), 8.19 (dt, $J = 7.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.84 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.40 (ddd, $J = 7.6, 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.22 – 7.14 (m, 5H), 5.64 (s, 1H), 3.62 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 3.31 (d, $J = 14.0$ Hz, 1H), 2.70 (dq, $J = 14.8, 7.4$ Hz, 1H), 1.78 (dq, $J = 14.5, 7.3$ Hz, 1H), 1.33 (s, 9H), 0.88 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171.0, 163.7, 150.5, 148.5, 137.3, 136.5, 130.5, 128.2, 126.9, 126.2, 121.8, 65.0, 51.7, 41.3, 29.0, 28.8, 8.3. **HRMS (ESI-TOF) m/z** : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2$ 354.2182, encontrado: 354.2168.

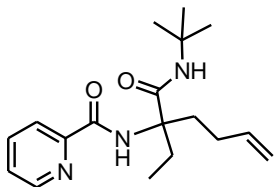
***N*-(3-(*ter*-Butilcarbamoil)-2-metilpentan-3-il)picolinamida (247t).**



Usando el procedimiento general I, se obtuvo un sólido blanco (108 mg, 52%, escala de 0.68 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (20% AcOEt-Hexano). R_f : 0.25 (20% AcOEt-Hexano). **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.37 (s, 1H), 8.63 (ddd, $J = 4.8, 1.6, 0.9$ Hz, 1H), 8.15 (dt, $J = 7.9, 1.0$ Hz, 1H), 7.82 (td, $J = 7.7,$

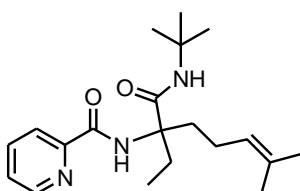
1.7 Hz, 1H), 7.40 (ddd, $J = 7.6, 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 5.90 (s, 1H), 2.87 (dq, $J = 14.7, 7.4$ Hz, 1H), 2.62 (dt, $J = 13.8, 6.9$ Hz, 1H), 1.74 (dt, $J = 14.5, 7.2$ Hz, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.04 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.98 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.86 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171.1, 163.4, 150.8, 148.5, 137.3, 126.0, 121.7, 68.2, 51.7, 34.2, 28.9, 25.6, 18.1, 17.9, 8.7.

***N*-(3-(*ter*-Butilcarbamoil)hept-6-en-3-il)picolinamida (247u)**



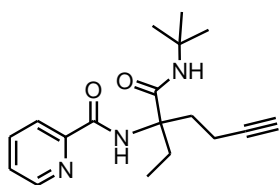
Usando el procedimiento general I, se obtuvo un sólido blanco (127 mg, 58%, escala de 0.68 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (20% AcOEt-Hexano). R_f 0.23 (20% AcOEt-Hexano). **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.37 (s, 1H), 8.67 – 8.58 (m, 1H), 8.14 (dt, $J = 7.8, 1.1$ Hz, 1H), 7.82 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.46 – 7.37 (m, 1H), 5.85 – 5.70 (m, 1H), 5.68 (s, 1H), 5.03 – 4.83 (m, 2H), 2.92 – 2.66 (m, 2H), 2.17 – 1.84 (m, 2H), 1.65 – 1.53 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 0.82 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171.9, 163.3, 150.6, 148.5, 137.9, 137.3, 126.1, 121.7, 115.0, 64.3, 51.7, 35.8, 29.5, 28.9, 28.5, 8.3. **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_2$ 322.2131, encontrado: 322.2135.

***N*-(3-(*ter*-Butilcarbamoil)-7-metiloct-6-en-3-il)picolinamida (247v)**



Usando el procedimiento general I, se obtuvo un sólido blanco (90 mg, 38%, escala de 0.68 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (20% AcOEt-Hexano). R_f 0.23 (20% AcOEt-Hexano). **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.37 (s, 2H), 8.62 (d, $J = 3.1$ Hz, 2H), 8.13 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.81 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.47 – 7.36 (m, 2H), 5.68 (s, 2H), 5.06 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.82 – 2.62 (m, 5H), 2.00 – 1.84 (m, 5H), 1.58 (s, 11H), 1.51 (s, 7H), 1.41 (s, 19H), 0.82 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 172.1, 163.3, 150.7, 148.5, 137.2, 126.1, 123.5, 121.7, 64.5, 51.7, 36.5, 29.5, 28.9, 25.8, 23.0, 17.7, 8.2. **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_2$ 346.2495, encontrado: 346.2486.

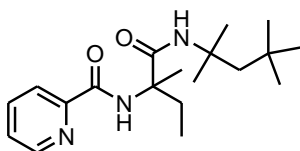
***N*-(3-(*ter*-Butilcarbamoil)hept-6-in-3-il)picolinamida (247w).**



Usando el procedimiento general I, se obtuvo un sólido blanco (131 mg, 61%, escala de 0.68 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (20% AcOEt-Hexano). R_f : 0.23 (20% AcOEt-Hexano). **RMN ^1H** (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

9.33 (s, 1H), 8.65 – 8.57 (m, 1H), 8.13 (dd, $J = 7.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.88 – 7.79 (m, 1H), 7.46 – 7.38 (m, 1H), 5.69 (d, $J = 34.8$ Hz, 1H), 3.08 – 2.87 (m, 1H), 2.84 – 2.62 (m, 1H), 2.29 – 2.17 (m, 1H), 2.13 – 1.98 (m, 1H), 1.95 – 1.79 (m, 2H), 1.69 – 1.56 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 0.82 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171.3, 163.4, 150.4, 148.5, 137.3, 126.2, 121.8, 83.7, 68.8, 64.0, 51.9, 35.3, 29.2, 28.8, 13.8, 8.2. **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_2$ 316.2025, encontrado: 316.2023.

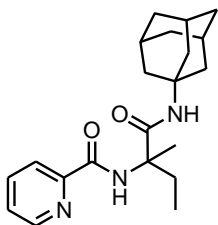
***N*-(2-(2,4,4-trimetilpentan-2-ilcarbamoil)butan-2-il)picolinamida (247x)**



Usando el procedimiento general I, se obtuvo un sólido blanco (170 mg, 75%, escala de 0.68 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (20% AcOEt-Hexano). R_f : 0.23 (20% AcOEt-Hexano). **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

8.85 (s, 1H), 8.57 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.83 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.41 (ddd, $J = 7.6, 4.8, 1.1$ Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 2.37 (dq, $J = 14.9, 7.5$ Hz, 1H), 1.87 (dq, $J = 14.7, 7.4$ Hz, 1H), 1.72 (s, 1H), 1.66 (s, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.43 (d, $J = 4.4$ Hz, 6H), 0.97 (s, 9H), 0.88 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 172.5, 163.9, 150.4, 148.3, 137.4, 126.3, 121.9, 61.3, 55.4, 52.9, 31.6, 30.4, 28.8, 23.1, 8.5. **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_2$ 334.2495, encontrado: 334.2484.

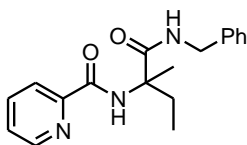
***N*-(2-(1-(Adamantil)carbamoil)butan-2-il)picolinamida (247y).**



Usando el procedimiento general I, se obtuvo un sólido blanco (126 mg, 52 %, escala de 0.68 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (20% AcOEt-Hexano). R_f : 0.23 (20% AcOEt-Hexano).

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.92 (s, 1H), 8.61 – 8.53 (m, 1H), 8.21 – 8.11 (m, 1H), 7.82 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.41 (ddd, $J = 7.6, 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 2.49 – 2.32 (m, 1H), 2.11 – 1.94 (m, 10H), 1.82 (t, $J = 3.4$ Hz, 1H), 1.65 (d, $J = 5.9$ Hz, 10), 0.87 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (75 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 172.7, 163.7, 150.4, 148.3, 137.4, 126.2, 121.9, 77.2, 61.1, 52.0, 41.6, 36.5, 30.5, 29.6, 23.3, 8.5. **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_2$ 356.2338, encontrado: 356.2348.

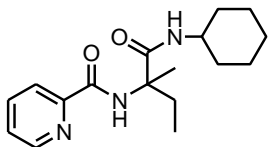
***N*-(2-(Bencilcarbamoil)butan-2-il)picolinamida (247z).**



Usando el procedimiento general I, se obtuvo un sólido blanco (110 mg, 52%, escala de 0.68 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (30% AcOEt-Hexano). R_f : 0.23 (30% AcOEt-Hexano).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.69 (s, 1H), 8.56 (ddd, $J = 4.8, 1.7, 0.9$ Hz, 1H), 8.14 (dt, $J = 7.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.83 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.43 (ddd, $J = 7.6, 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.32 – 7.21 (m, 5H), 7.01 (s, 1H), 4.49 (dd, $J = 5.6, 4.3$ Hz, 2H), 2.26 (dq, $J = 14.9, 7.5$ Hz, 1H), 2.06 (dq, $J = 14.8, 7.4$ Hz, 1H), 1.69 (s, 3H), 0.92 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 173.9, 164.2, 149.9, 148.3, 138.6, 137.5, 128.7, 127.7, 127.4, 126.5, 122.0, 61.1, 43.8, 30.5, 22.9, 8.4. **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2$ 312.1712, encontrado: 312.1702.

***N*-(2-(Ciclohexilcarbamoil)butan-2-il)picolinamida (247aa).**

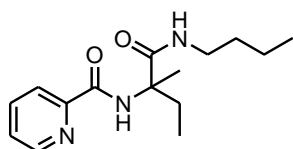


Usando el procedimiento general I, se obtuvo un sólido blanco (150 mg, 73%, escala de 0.68 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (20% AcOEt-Hexano). R_f : 0.23 (20% AcOEt-Hexano).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.75 (s, 1H), 8.57 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.84 (td, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.43 (ddd, $J = 7.5,$

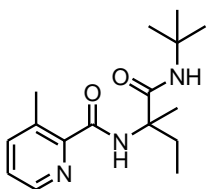
4.8, 0.9 Hz, 1H), 6.41 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 3.79 (qd, $J = 11.7, 3.8$ Hz, 1H), 2.30 (dq, $J = 14.9, 7.5$ Hz, 1H), 2.01 – 1.87 (m, 3H), 1.75 – 1.68 (m, 2H), 1.65 (s, 3H), 1.43 – 1.27 (m, 3H), 1.20 – 1.09 (m, 3H), 0.90 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 172.8, 164.0, 150.2, 148.3, 137.5, 126.4, 122.0, 61.0, 48.6, 33.1, 30.5, 25.7, 24.9, 23.0, 8.4. **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_2$ 304.2025, encontrado: 304.2017.

***N*-(2-(Butilcarbamoil)butan-2-il)picolinamida (247ab).**



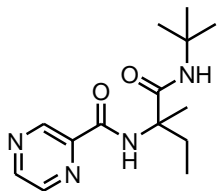
Usando el procedimiento general I, se obtuvo un sólido blanco (170 mg, 75%, escala de 0.68 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (30% AcOEt-Hexano). R_f : 0.23 (30% AcOEt-Hexano). **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.75 (s, 1H), 8.55 – 8.51 (m, 1H), 8.11 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.80 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.39 (ddd, $J = 7.6, 4.8, 1.1$ Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.25 (dd, $J = 12.9, 7.1$ Hz, 2H), 2.26 (dd, $J = 14.1, 7.4$ Hz, 1H), 1.96 (dq, $J = 14.7, 7.4$ Hz, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.52 – 1.41 (m, 2H), 1.38 – 1.22 (m, 2H), 0.86 (t, $J = 7.3$ Hz, 6H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 173.8, 164.0, 150.1, 148.2, 137.4, 126.3, 121.9, 61.0, 39.6, 31.7, 30.4, 22.9, 20.1, 13.8, 8.4. **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_2$ 278.1869, encontrado: 278.1874.

***N*-(2-(*tert*-Butilcarbamoil)butan-2-il)-3-metilpiridin-2-carboxamida (247ad).**



Usando el procedimiento general I, se obtuvo un sólido blanco (123 mg, 62%, escala de 0.68 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (20% AcOEt-Hexano). R_f : 0.23 (20% AcOEt-Hexano). **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.68 (s, 1H), 8.45 – 8.38 (m, 1H), 7.60 – 7.55 (m, 1H), 7.30 (dd, $J = 7.7, 4.6$ Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.27 (dq, $J = 14.9, 7.5$ Hz, 1H), 1.90 (dq, $J = 14.7, 7.4$ Hz, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.36 (s, 9H), 0.90 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 173.2, 165.9, 147.8, 145.7, 141.0, 135.3, 125.76, 61.2, 51.2, 30.6, 28.8, 23.0, 20.7, 8.4.

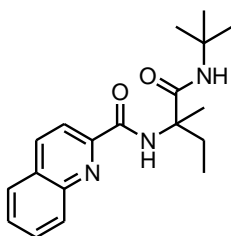
***N*-(2-(*ter*-Butilcarbamoil)butan-2-il)pirazin-2-carboxamida (247ae).**



Usando el procedimiento general I, se obtuvo un sólido blanco (98 mg, 52%, escala de 0.68 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (30% AcOEt-Hexano). R_f : 0.23 (30% AcOEt-Hexano).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.37 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.73 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 5.88 (s, 1H), 2.63 – 2.50 (m, 1H), 1.75 (dd, $J = 14.5$, 7.2 Hz, 1H), 1.68 (s, 3H), 1.38 (s, 9H), 0.85 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 172.2, 171.3, 159.3, 158.5, 101.3, 61.4, 51.6, 30.5, 28.8, 23.3, 12.5, 8.4.

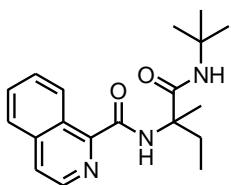
***N*-(2-(*ter*-Butilcarbamoil)butan-2-il)quinolin-2-carboxamida (247af)**



Usando el procedimiento general I, se obtuvo un sólido blanco (160 mg, 72%, escala de 0.68 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (20% AcOEt-Hexano). R_f : 0.23 (20% AcOEt-Hexano).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.98 (s, 1H), 8.29 (q, $J = 8.5$ Hz, 2H), 8.18 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.81 – 7.73 (m, 1H), 7.62 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 2.41 (dq, $J = 14.9$, 7.5 Hz, 1H), 1.94 (dq, $J = 14.6$, 7.4 Hz, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.38 (s, 9H), 0.94 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 173.0, 164.1, 150.1, 146.6, 137.6, 130.2, 130.1, 129.5, 128.1, 127.8, 118.6, 61.4, 51.4, 30.7, 28.9, 23.1, 8.5.

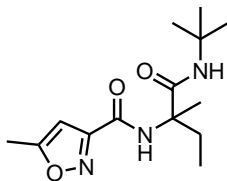
***N*-(2-(*ter*-Butilcarbamoil)butan-2-il)isoquinolin-1-carboxamida (247ag)**



Usando el procedimiento general I, se obtuvo un sólido blanco (136 mg, 61%, escala de 0.68 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (20% AcOEt-Hexano). R_f : 0.23 (20% AcOEt-Hexano).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.50 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.69 (dtd, $J = 16.8$, 6.8, 1.3 Hz, 2H), 6.30 (s, 1H), 2.37 (dq, $J = 14.9$, 7.5 Hz, 1H), 1.95 (dq, $J = 14.7$, 7.4 Hz, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.38 (s, 9H), 0.95 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 173.1, 165.9, 148.8, 140.5, 137.6, 130.6, 128.7, 127.8, 127.0, 124.5, 61.4, 51.3, 30.7, 28.9, 23.0, 8.5.

***N*-(2-(*ter*-Butilcarbamoil)butan-2-il)isoquinolin-1-carboxamida (247h)**



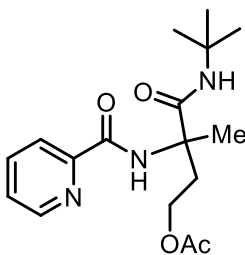
Usando el procedimiento general I, se obtuvo un sólido blanco (96 mg, 50%, escala de 0.68 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (20% AcOEt-Hexano). R_f : 0.23 (20% AcOEt-Hexano).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.70 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.85 (s, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.42 – 2.33 (m, 1H), 1.74 (dq, $J = 14.6, 7.4$ Hz, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.36 (s, 9H), 0.86 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 172.2, 171.3, 159.3, 158.5, 101.3, 61.4, 51.6, 30.5, 28.8, 23.3, 12.5, 8.4.

4.2.2 Procedimiento general J: Acetoxilación de los aductos de Ugi-amoniaco 248a-248p, 248x, 248y,

Una disolución del correspondiente aducto de Ugi (0.1 mmol), PIDA (0.2 mmol), AcOH (0.2 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10% mol) en tolueno (0.3 M), se calentó bajo radiación con microondas a 120 °C por 3 h. Una vez finalizado el tiempo de reacción, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el crudo se purificó por cromatografía en columna.

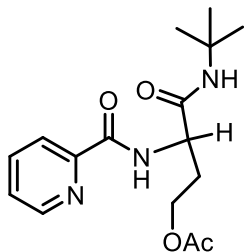
***N*-(2-(*ter*-Butilcarbamoil)-4-acetoxibutan-2-il)picolinamida (248a).**



Usando el procedimiento general J, se obtuvo un sólido blanco (28 mg, 83%, escala de 0.1 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (30% AcOEt-Hexano). R_f : 0.23 (30% AcOEt-Hexano).

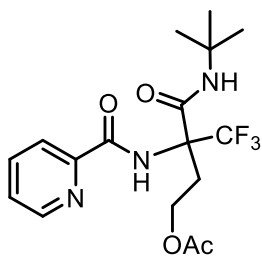
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.58 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.89 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 6.9, 4.9$ Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.27 – 4.19 (m, 1H), 4.17 – 4.11 (m, 1H), 2.54 (dt, $J = 14.7, 6.5$ Hz, 1H), 2.34 (dt, $J = 14.7, 6.4$ Hz, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.36 (s, 9H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 172.3, 171.0, 164.0, 149.9, 148.0, 137.9, 126.6, 122.4, 61.3, 60.1, 51.5, 35.9, 28.8, 23.8, 21.1. **HRMS (ESI-TOF) m/z** : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_4$ 336.1923, encontrado: 336.1923.

***N*-(1-(*ter*-Butilcarbamoil)-4-acetoxipropil)picolinamida (248b).**



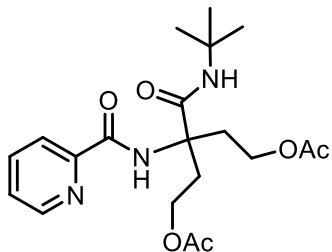
Usando el procedimiento general J, se obtuvo un sólido blanco (28 mg, 87%, escala de 0.1 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (30% AcOEt-Hexano). R_f 0.23 (30% AcOEt-Hexano). **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.62 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.57 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.85 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.45 (dd, $J = 7.4, 4.8$ Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.60 (dd, $J = 14.6, 7.2$ Hz, 1H), 4.28 – 4.13 (m, 1H), 2.29 – 2.22 (m, 1H), 2.19 – 2.12 (m, 1H), 2.07 (s, 3H), 1.35 (s, 9H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171.3, 169.7, 164.6, 149.4, 148.5, 137.5, 131.0, 128.9, 126.7, 122.4, 68.3, 61.5, 51.5, 38.9, 31.5, 28.8, 21.1. **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_4$ 322.1767, encontrado: 322.1754.

***N*-(2-(*ter*-Butilcarbamoil)-1,1,1-trifluoro-4-acetoxibutan-2-il)picolinamida (248c).**



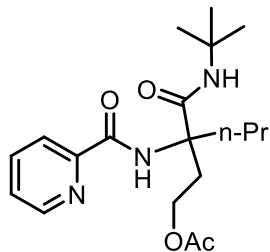
Usando el procedimiento general J, se obtuvo un sólido blanco (30 mg, 77%, escala de 0.1 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (10% AcOEt-Hexano). R_f 0.23 (10% AcOEt-Hexano). **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.58 (s, 1H), 8.64 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.86 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.46 (ddd, $J = 7.5, 4.8, 1.1$ Hz, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.19 (ddd, $J = 18.8, 15.4, 8.8$ Hz, 1H), 4.08 – 3.96 (m, 1H), 3.59 (ddd, $J = 13.9, 7.8, 5.8$ Hz, 1H), 2.35 (dt, $J = 14.4, 7.1$ Hz, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.43 (s, 9H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171.1, 163.9, 163.2, 149.6, 148.6, 137.5, 126.8, 122.3, 60.0, 53.0, 28.5, 27.5, 21.0. **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$ 390.1641, encontrado: 390.1635.

***N*-(1,5-diacetoxi-3-(*ter*-butilcarbamoil)pentan-3-il)picolinamida (248d).**



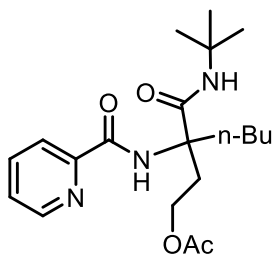
Usando el procedimiento general J, se obtuvo un sólido blanco (20 mg, 24%, escala de 0.2 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (40% AcOEt-Hexano). *R_f*: 0.23 (40 % AcOEt-Hexano). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.36 – 9.25 (m, 1H), 8.59 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 8.13 (t, *J* = 11.1 Hz, 1H), 7.93 – 7.77 (m, 1H), 7.48 – 7.38 (m, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.23 – 4.12 (m, 2H), 4.08 – 3.97 (m, 2H), 2.92 – 2.73 (m, 2H), 2.27 – 2.13 (m, 2H), 1.95 (s, 6H), 1.40 (s, 9H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171.1, 170.6, 164.2, 150.0, 148.5, 137.5, 126.6, 122.0, 61.5, 60.8, 52.0, 34.6, 28.7, 21.0. **HRMS (ESI-TOF)** *m/z*: [M + H]⁺ calculado para C₂₀H₃₀N₃O₆ 408.2135, encontrado: 408.2128.

***N*-(1-Acetoxi-3-(*ter*-butilcarbamoil)hexan-3-il)picolinamida (248e).**



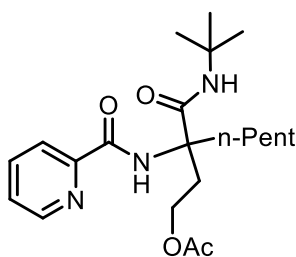
Usando el procedimiento general I, se obtuvo un sólido blanco (12 mg, 33%, escala de 0.1 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (30% AcOEt-Hexano). *R_f*: 0.23 (30 % AcOEt-Hexano). **RMN ¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.29 (s, 1H), 8.60 (ddd, *J* = 4.8, 1.7, 0.9 Hz, 1H), 8.14 (dt, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.83 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.42 (ddd, *J* = 7.6, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.20 – 4.10 (m, 1H), 4.05 – 3.97 (m, 1H), 2.92 (ddd, *J* = 14.0, 7.3, 6.4 Hz, 1H), 2.54 (ddd, *J* = 13.9, 12.2, 4.6 Hz, 1H), 2.16 – 2.05 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.70 – 1.60 (m, 3H), 1.40 (s, 8H), 0.89 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171.4, 171.2, 163.8, 150.5, 148.5, 137.4, 126.3, 121.9, 62.7, 61.1, 51.8, 39.0, 34.3, 28.8, 21.1, 17.1, 14.3.

***N*-(1-Acetoxi-3-(*ter*-butilcarbamoil)heptan-3-il)picolinamida (248f)**



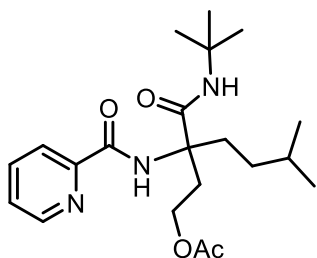
Usando el procedimiento general J, se obtuvo un sólido blanco (11 mg, 28%, escala de 0.1 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (30% AcOEt-Hexano). R_f : 0.23 (30 % AcOEt-Hexano). **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.29 (s, 1H), 8.62 – 8.56 (m, 1H), 8.14 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.83 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.42 (ddd, $J = 7.5, 4.8, 1.1$ Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.22 – 4.10 (m, 1H), 4.07 – 3.95 (m, 1H), 3.00 – 2.86 (m, 1H), 2.63 – 2.47 (m, 1H), 2.17 – 2.03 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.75 – 1.57 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.33 – 1.26 (m, 3H), 0.84 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171.5 171.2, 163.7, 150.3, 148.5, 137.4, 126.3, 121.9, 62.6, 61.1, 51.8, 36.5, 34.4, 28.8, 25.8, 22.8, 21.1, 14.1.0. **HRMS (ESI-TOF)** m/z $[\text{M} + \text{H}]^+$: calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_4$: 378.2393, encontrado: 378.2401.

***N*-(1-Acetoxi-3-(*ter*-butilcarbamoil)octan-3-il)picolinamida (248g)**



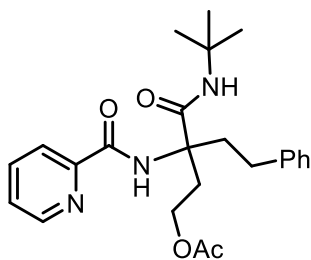
Usando el procedimiento general J, se obtuvo un sólido blanco (10 mg, 25%, escala de 0.1 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (30% AcOEt-Hexano). R_f : 0.23 (30 % AcOEt-Hexano). **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.29 (s, 1H), 8.61 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.84 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.45 – 7.39 (m, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.21 – 4.10 (m, 1H), 4.07 – 3.96 (m, 1H), 2.98 – 2.84 (m, 1H), 2.62 – 2.49 (m, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.67 – 1.60 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.25 (s, 6H), 0.82 (t, $J = 8.9$ Hz, 3H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171.5, 171.2, 163.8, 150.4, 148.5, 137.4, 126.3, 121.9, 62.6, 61.1, 51.8, 36.8, 34.4, 31.8, 29.9, 28.8, 23.3, 22.5, 21.1, 14.1. **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_4$ 392.2549, encontrado: 392.2532.

***N*-(1-Acetoxi-3-(*ter*-butilcarbamoil)-6-metilheptan-3-il)picolinamida (248i).**



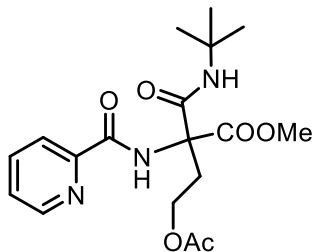
Usando el procedimiento general J, se obtuvo un sólido blanco (10 mg, 23%, escala de 0.1 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (30% AcOEt-Hexano). R_f : 0.23 (30 % AcOEt-Hexano). **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.29 (s, 1H), 8.61 (ddd, $J = 4.8, 1.7, 0.9$ Hz, 1H), 8.14 (dt, $J = 7.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.83 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.42 (ddd, $J = 7.6, 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.20 – 4.09 (m, 1H), 4.05 – 3.96 (m, 1H), 2.93 (ddd, $J = 14.0, 7.3, 6.4$ Hz, 1H), 2.60 (ddd, $J = 13.8, 12.7, 4.7$ Hz, 1H), 2.14 – 2.05 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.74 – 1.61 (m, 2H), 1.53 – 1.43 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.26 – 1.15 (m, 2H), 1.06 – 0.97 (m, 1H), 0.84 (d, $J = 4.1$ Hz, 3H), 0.83 (d, $J = 4.1$ Hz, 3H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171.5, 171.2, 163.7, 150.3, 148.5, 137.3, 126.3, 121.8, 62.6, 61.1, 51.8, 34.6, 34.4, 32.5, 28.8, 28.1, 22.8, 22.5, 21.1. **HRMS (ESI-TOF) m/z** : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_4$ 392.2549, encontrado: 392.2535.

***N*-(3-(*ter*-Butilcarbamoil)-1-fenil-5-acetoxipentan-3-il)picolinamida (248j).**



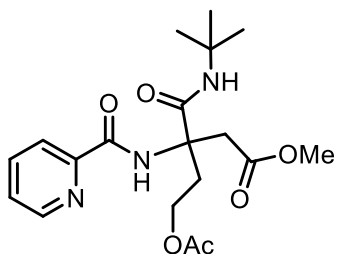
Usando el procedimiento general J, se obtuvo un sólido blanco (7 mg, 15%, escala de 0.1 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (30% AcOEt-Hexano). R_f : 0.23 (30 % AcOEt-Hexano). **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.39 (s, 1H), 8.61 (ddd, $J = 4.8, 1.7, 0.9$ Hz, 1H), 8.16 (dt, $J = 7.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.85 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.44 (ddd, $J = 7.6, 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.25 – 7.19 (m, 2H), 7.15 – 7.10 (m, 3H), 6.09 (s, 1H), 4.24 – 4.15 (m, 1H), 4.08 – 4.00 (m, 1H), 3.05 – 2.90 (m, 2H), 2.69 – 2.57 (m, 1H), 2.46 (td, $J = 13.0, 4.4$ Hz, 1H), 2.17 – 2.07 (m, 1H), 2.00 – 1.93 (m, 4H), 1.44 (s, 9H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171.2, 163.8, 150.2, 148.5, 141.3, 137.4, 128.6, 128.5, 126.4, 126.1, 121.9, 62.5, 61.0, 52.0, 38.7, 34.3, 30.3, 28.9, 21.1. **HRMS (ESI-TOF) m/z** : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_4$ 426.2393, encontrado: 426.2376.

2-(*ter*-Butilcarbamoil)-2-(picolinamido)-4-(acetoxi)butanoato de metilo (248k).



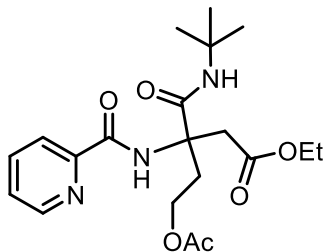
Usando el procedimiento general J, se obtuvo un sólido blanco (23 mg, 60%, escala de 0.1 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (30% AcOEt-Hexano). R_f : 0.23 (30% AcOEt-Hexano). **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.50 (s, 1H), 8.64 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.87 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 7.1, 4.8$ Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.18 – 4.12 (m, 1H), 4.06 – 4.01 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.94 (dt, $J = 14.9, 6.6$ Hz, 1H), 2.67 (dt, $J = 14.9, 6.4$ Hz, 1H), 1.93 (s, 3H), 1.36 (s, 9H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171.2, 170.8, 165.1, 163.7, 149.2, 148.4, 137.7, 126.8, 122.5, 65.3, 60.3, 53.7, 52.3, 32.5, 28.6. **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_6$ 380.1822, encontrado: 380.1820.

3-(*ter*-Butilcarbamoil)-2-(picolinamido)-5-(acetoxi)pentanoato de metilo (248l).



Usando el procedimiento general J, se obtuvo un sólido blanco (24 mg, 59%, escala de 0.1 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (30% AcOEt-Hexano). R_f : 0.23 (30% AcOEt-Hexano). **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.43 (s, 1H), 8.60 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.84 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.44 (ddd, $J = 7.5, 4.8, 1.0$ Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.23 – 4.05 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.40 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 3.08 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 2.81 – 2.72 (m, 1H), 2.51 – 2.43 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.36 (s, 9H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171.9, 170.9, 170.3, 164.4, 149.9, 148.5, 137.5, 126.5, 122.0, 60.7, 60.7, 52.1, 51.7, 39.5, 33.7, 28.6, 21.0. **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_6$ 394.1978, encontrado: 394.1963.

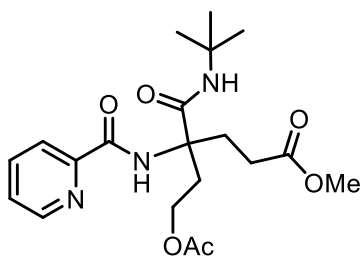
3-(*ter*-Butilcarbamoil)-2-(picolinamido)-5-(acetoxi)pentanoato de etilo (248m).



Usando el procedimiento general J, se obtuvo un sólido blanco (24 mg, 59%, escala de 0.1 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (40% AcOEt-Hexano). R_f : 0.23 (40% AcOEt-Hexano). **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

9.45 (s, 1H), 8.60 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.84 (td, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.44 (ddd, $J = 7.5, 4.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.21 – 4.05 (m, 4H), 3.40 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 3.05 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 2.78 (dt, $J = 13.6, 6.7$ Hz, 1H), 2.47 (dt, $J = 14.5, 6.4$ Hz, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.36 (s, 9H), 1.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171.5, 171.0, 170.4, 164.4, 150.0, 148.5, 137.4, 126.5, 122.0, 61.1, 60.8, 60.6, 51.7, 39.8, 33.6, 28.6, 21.0, 14.2. **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_6$ 408.2135, encontrado: 408.2114.

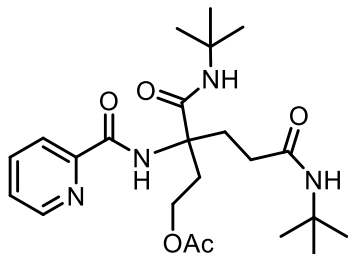
4-(*ter*-Butilcarbamoil)-2-(picolinamido)-6-(acetoxi)hexanoato de metilo (248n).



Usando el procedimiento general J, se obtuvo un sólido blanco (12 mg, 29%, escala de 0.1 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (40% AcOEt-Hexano). R_f :

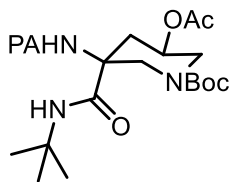
0.23 (40% AcOEt-Hexano). **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.35 (s, 1H), 8.60 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 8.13 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.84 (td, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.43 (ddd, $J = 7.5, 4.8, 0.9$ Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.20 – 4.09 (m, 1H), 4.03 – 3.95 (m, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.03 – 2.91 (m, 2H), 2.43 – 2.31 (m, 1H), 2.25 – 2.07 (m, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.39 (s, 9H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 173.5, 171.1, 170.7, 163.9, 150.1, 148.5, 137.4, 126.5, 121.9, 61.9, 60.8, 52.1, 51.9, 34.2, 31.4, 28.7, 21.0. **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_6$ 408.2135, encontrado: 408.2107.

***N*-(1-acetoxi-1,3-bis(*ter*-Butilcarbamoil)-pentan-3-il)picolinamida (248o).**



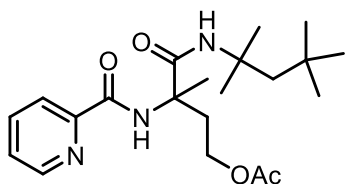
Usando el procedimiento general J, se obtuvo un sólido amarillo pálido (10 mg, 22%, escala de 0.1 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (40% AcOEt-Hexano). R_f : 0.2 (40% AcOEt-Hexano). **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.41 (s, 1H), 8.61 (ddd, $J = 4.8, 1.6, 0.9$ Hz, 1H), 8.15 – 8.11 (m, 1H), 7.84 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.43 (ddd, $J = 7.6, 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.15 – 4.07 (m, 1H), 4.03 – 3.96 (m, 1H), 2.93 (dd, $J = 15.3, 3.6$ Hz, 2H), 2.19 – 2.04 (m, 4H), 1.91 (s, 3H), 1.39 (s, 9H), 1.28 (s, 9H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171.3, 171.1, 163.8, 150.3, 148.6, 137.4, 126.4, 121.9, 62.2, 60.8, 52.1, 51.4, 34.5, 32.0, 31.8, 28.9, 28.7, 21.0. **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_4\text{O}_5$ 449.2764, encontrado: 449.2743.

3-(*ter*-Butilcarbamoil)-3-(picolinamida-5-(acetoxi)piperidina-1-carboxilato de *ter*-butilo (248p).



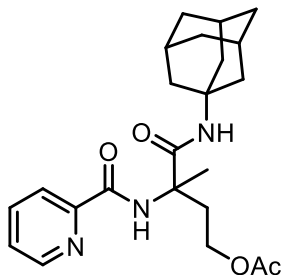
Usando el procedimiento general J, se obtuvo un sólido amarillo pálido (14 mg, 30%, escala de 0.1 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (40% AcOEt-Hexano). R_f : 0.23 (40% AcOEt-Hexano). **RMN ^1H** (700 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.71 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.18 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.87 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.9 (m, 1H), 4.85 – 4.14 (m, 3H), 3.33 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H), 3.06 (s, 1H), 2.83 (s, 1H), 2.17 (s, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.90 (s, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.31 (s, 9H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (175 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 170.3, 169.8, 164.8, 155.7, 149.2, 148.2, 137.8, 126.8, 122.5, 81.1, 66.2, 61.5, 51.4, 49.4, 48.1, 46.9, 28.7, 28.3, 21.1. **HRMS (ESI-TOF)** m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_6$ 463.2557, encontrado: 463.2576.

***N*-(2-(2,4,4-Trimetilpentan-2-ilcarbamoil)-4-acetoxi-butan-2-il)picolinamida (248x).**



Usando el procedimiento general J, se obtuvo un sólido amarillo pálido (11 mg, 28%, escala de 0.1 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (30% AcOEt-Hexano). R_f : 0.23 (30% AcOEt-Hexano). **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.00 (s, 1H), 8.56 (ddd, $J = 4.8, 1.6, 0.9$ Hz, 1H), 8.17 (dt, $J = 7.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.86 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.45 (ddd, $J = 7.6, 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.20 (dtd, $J = 18.4, 11.7, 6.6$ Hz, 2H), 2.57 – 2.44 (m, 1H), 2.36 (dt, $J = 14.8, 6.3$ Hz, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.68 (s, 1H), 1.62 (s, 1H), 1.43 (d, $J = 3.2$ Hz, 6H), 0.95 (s, 9H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171.8, 171.0, 164.4, 150.1, 148.2, 137.6, 126.5, 122.1, 61.4, 60.2, 55.6, 52.8, 36.0, 31.6, 28.8, 28.7, 23.7, 21.1. **HRMS (ESI-TOF) m/z** : $[\text{M} + \text{H}]^+$ calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_6$ 392.2549, encontrado: 392.2538.

***N*-(2-(1-(Adamantil)carbamoil)-4-acetoxi-butan-2-il)picolinamida (248y).**



Usando el procedimiento general J, se obtuvo un sólido amarillo pálido (32 mg, 80%, escala de 0.1 mmol) tras purificar por cromatografía en columna (30% AcOEt-Hexano). R_f : 0.23 (30% AcOEt-Hexano). **RMN ^1H** (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.06 (s, 1H), 8.56 (ddd, $J = 4.7, 1.6, 0.9$ Hz, 1H), 8.17 (dt, $J = 7.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.85 (td, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.44 (ddd, $J = 7.6, 4.8, 1.2$ Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.26 – 4.19 (m, 1H), 4.18 – 4.10 (m, 1H), 2.57 (dt, $J = 14.7, 6.5$ Hz, 1H), 2.30 (dt, $J = 13.9, 6.0$ Hz, 1H), 2.07 (s, 3H), 2.04 – 2.00 (m, 8), 1.70 (s, 3H), 1.66 (d, $J = 10.5$ Hz, 8H). **RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$** (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 172.0, 171.1, 164.2, 150.1, 148.3, 137.5, 126.5, 122.1, 61.3, 59.9, 52.2, 41.5, 36.5, 35.9, 29.6, 23.9, 21.1.

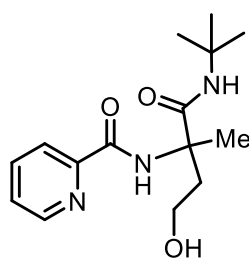
4.2.3 Procedimiento general K: Acetoxilación C-H del aducto **247a** a escala de 1.0 g.

Una disolución del aducto de Ugi **247a** (1.0 g, 3.6 mmol), Pd(OAc)₂ (80.8 mg, 0.36 mmol), PhI(OAc)₂ (2.30 g, 7.2 mmol) y AcOH (432 mg, 7.2 mmol) en tolueno (0.3 M), se calentó bajo radiación por microondas usando un sistema abierto (reflujo) a 120 °C por 3 h. Posteriormente, la mezcla de reacción se enfrió y se filtró el sólido cristalizado (PIDA), lavándolo con tolueno. El filtrado se evaporó hasta sequedad y el crudo se purificó por cromatografía en columna (30% AcOEt-Hexano), obteniendo 0.82 g (68%) del producto acetoxilado **248a** como un sólido blanco.

4.2.4 Procedimiento general L: Alcohólisis de **248a**

A una disolución del producto acetoxilado **248a** (1.5 mmol) en 5.0 ml de MeOH, se le adicionó K₂CO₃ (, 1.5 mmol). La reacción se mantuvo bajo agitación magnética durante 10 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente, la mezcla se filtró sobre Celita y se enjuagó con 3 ml de metanol. El disolvente de evaporó hasta sequedad, obteniendo el alcohol libre **249** (426 mg, 97%) como un sólido blanco.

N-(2-(*ter*-Butilcarbamoil)-4-hidroxitbutan-2-il)picolinamida (**239**).



RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.18 (s, 1H), 8.58 (ddd, *J* = 4.7, 1.5, 0.8 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.84 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.43 (ddd, *J* = 7.6, 4.8, 1.2 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 3.90 – 3.77 (m, 2H), 2.64 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 2.44 – 2.34 (m, 1H), 2.20 – 2.12 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.35 (s, 9H). **RMN ¹³C{¹H}** (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 173.6, 164.4, 150.2, 148.4, 137.5, 126.4, 122.1, 60.4, 59.3, 51.5, 40.5, 28.7, 23.7. **HRMS (ESI-TOF)** *m/z*: [M + H]⁺ calculado para C₁₅H₂₄N₃O₂ 294.1818, encontrado: 294.1822.

5. RAYOS X

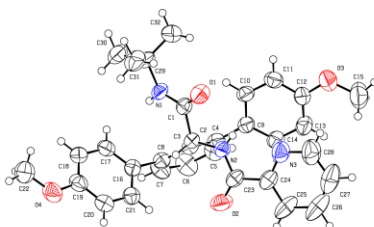


Figura 17. Estructura molecular del compuesto **187g**, los elipsoides térmicos se dibujan con un 50 % de probabilidad para todos los átomos excepto hidrógeno.

Tabla 17. Datos cristalográficos de **187g** (CCDC2114252).

Compuesto	<i>N</i> -(2-(<i>ter</i> -Butilamino)-1-(4,4''-dimetoxi-[1,1':3',1''-terfenil]-2'- <i>il</i>)-2-oxoetil)-picolinamida
Fórmula química	C ₃₂ H ₃₃ N ₃ O ₄
Masa molecular	523.61
Temperatura	298(2) K
Longitud de onda	1.54178 Å
Sistema cristalino, grupo espacial	Ortorómbico, P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
a, b, c (Å)	a = 10.05330(10), b = 12.5076(2), c = 23.0375(3)
Volumen (Å ³)	2896.80(7)
Z	4
Coefficiente de absorción (mm ⁻¹)	0.640
Tamaño de cristal	0.408 x 0.366 x 0.140 mm
Número de reflexiones	Medidas: 16948, Independientes: 5310
Difractómetro	Bruker D8 Venture\k-geometry diffractometer 208039-01
Número de parámetros	364
$\Delta\rho_{\max}$, $\Delta\rho_{\min}$ (e.Å ⁻³)	0.184 and -0.183

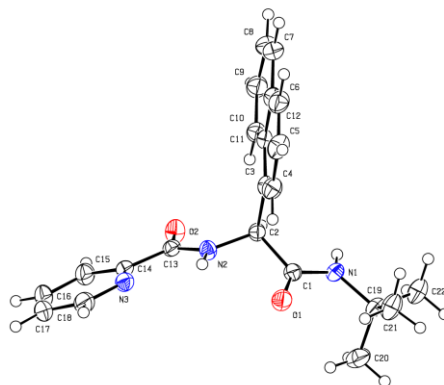


Figura 18. Estructura molecular para el compuesto **199**, los elipsoides térmicos se dibujan con 50 % de probabilidad para todos los átomos, excepto.

Tabla 18. Datos cristalográficos de **199** (CCDC2114253).

Compuesto	<i>N</i> -(2-(<i>ter</i> -Butilamino)-1-(naftalen-1- <i>il</i>)-2-oxoetil)picolinamida
Fórmula química	C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₂
Masa molecular	361.43
Temperatura	150(2) K
Longitud de onda	1.54178 Å
Sistema cristalino, grupo espacial	Ortorómbico, Pbc _a
a, b, c (Å)	a = 12.0408, b = 17.6055(3), c = 17.9501(3)
Volumen (Å ³)	3805.14(11)
Z	8
Coefficiente de absorción	0.656 mm ⁻¹
Tamaño de cristal	0.337 x 0.329 x 0.272 mm
Número de reflexiones	Medidas: 24578, Independientes: 3484
Difractómetro	Bruker D8 Venture\k-geometry diffractometer 208039-01
Número de parámetros	253
$\Delta\rho_{\max}$, $\Delta\rho_{\min}$ (e.Å ⁻³)	0.255 and -0.161

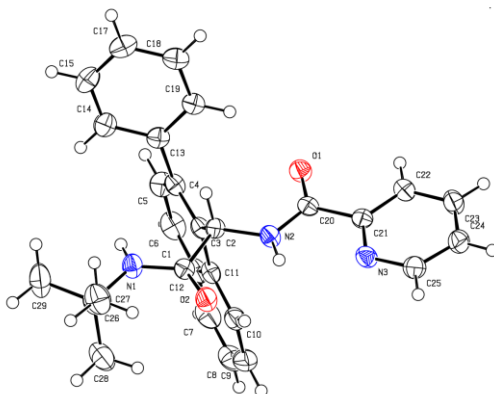


Figura 19. Estructura molecular para el compuesto **200a**, los elipsoides térmicos se dibujan con 50 % de probabilidad para todos los átomos, excepto hidrógeno.

Tabla 19. Datos cristalográficos de **200a** (CCDC2114250).

Compuesto	<i>N</i> -(2-(<i>tert</i> -Butilamino)-2-oxo-1-(2-fenilnaftalen-1- <i>i</i>)etil)picolinamida
Fórmula química	C ₂₈ H ₂₇ N ₃ O ₂
Masa molecular	437.52
Temperatura	150(2) K
Longitud de onda	1.54178 Å
Sistema cristalino, grupo espacial	Monocíclico, P2 ₁ /c
a, b, c (Å)	<i>a</i> = 19.1260(6), <i>b</i> = 10.6008(3), <i>c</i> = 12.4697(4)
Volumen (Å³)	2392.83(13)
Z	4
Coefficiente de absorción	0.612 mm ⁻¹
Tamaño de cristal	0.367 x 0.248 x 0.104 mm
Número de reflexiones	Medidas: 17744, Indirectas: 4376
Difractómetro	Bruker D8 Venture\k-geometry diffractometer 208039-01
Número de parámetros	307
Δρ_{max}, Δρ_{min} (e.Å⁻³)	0.234 and -0.239 e.Å ⁻³

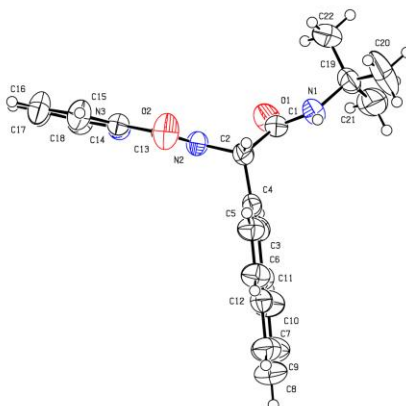


Figura 20. Estructura molecular para el compuesto **192**, los elipsoides térmicos se dibujan con 50 % de probabilidad para todos los átomos, excepto hidrógeno.

Table 20. Datos cristalográficos de **202 (CCDC2114251)**.

Compuesto	<i>N</i> -(2-(<i>ter</i> -Butilamino)-1-(naftalen-2- <i>il</i>)-2-oxoetil)picolinamida
Fórmula química	C ₂₂ H ₂₃ N ₃ O ₂
Masa molecular	361.43
Temperatura	298(2) K
Longitud de onda	1.54178 Å
Sistema cristalino, grupo espacial	Monocíclico, P2 ₁ /n
a, b, c (Å)	a = 9.3621(2), b = 17.7266(5), c = 12.1528(3)
Volumen (Å ³)	1936.59(9) Å ³
Z	4
Coefficiente de absorción	0.644 mm ⁻¹
Tamaño de cristal	0.451 x 0.248 x 0.122 mm
Número de reflexiones	22403, 3553
<i>Difractómetro</i>	Bruker D8 Venture/k-geometry diffractometer 208039-01
Número de parámetros	253
Δρ _{max} , Δρ _{min} (e.Å ⁻³)	0.232 and -0.175 e.Å ⁻³

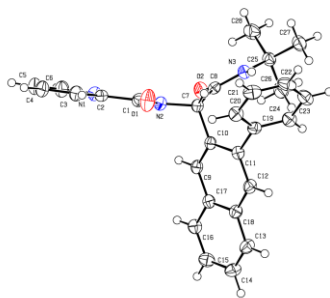


Figura 21. Estructura molecular para el compuesto **203**, los elipsoides térmicos se dibujan con 50 % de probabilidad para todos los átomos, excepto hidrógeno.

Tabla 21. Datos cristalográficos de **203** (CCDC2114474).

Compuesto	<i>N</i> -(2-(<i>ter</i> -Butilamino)-2-oxo-1-(3-fenilnaftalen-2- <i>il</i>)etil)picolinamida
Fórmula química	C ₂₈ H ₂₇ N ₃ O ₂
Masa molecular	437.52
Temperatura	150(2) K
Longitud de onda	1.54178 Å
Sistema cristalino, grupo espacial	Triciclíco, P-1
a, b, c (Å)	<i>a</i> = 9.13530(10), <i>b</i> = 11.6006(2), <i>c</i> = 12.5068(2)
Volumen (Å³)	1168.98(3)
Z	2
Coefficiente de absorción	0.627 mm ⁻¹
Tamaño de cristal	0.399 x 0.214 x 0.206 mm
Número de reflexiones	Medidas: 14884, Independientes: 4257
Difractómetro	Bruker D8 Venture\k-geometry diffractometer 208039-01
Número de parámetros	307
Δρ_{max}, Δρ_{min} (e.Å⁻³)	0.183 and -0.203 e.Å ⁻³

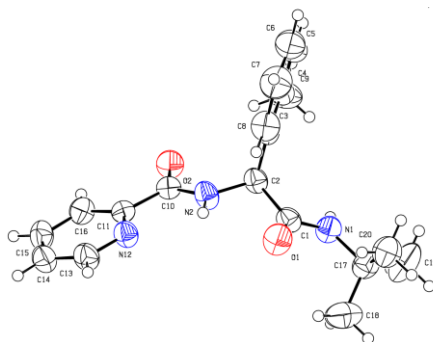


Figura 22. Estructura molecular para el compuesto **204a**, los elipsoides térmicos se dibujan con 50 % de probabilidad para todos los átomos, excepto hidrógeno.

Table 22. Datos cristalográficos de **204a** (CCDC2114473).

Compuesto	<i>N</i> -(2-(<i>ter</i> -Butilamino)-2-oxo-1-(<i>o</i> -tolil)-etil)picolinamida
Fórmula química	C ₁₉ H ₂₃ N ₃ O ₂
Masa molecular	325.40
Temperatura	298(2) K
Longitud de onda	1.54178 Å
Sistema cristalino, grupo espacial	Monocíclico, P2 ₁ /n
<i>a</i> , <i>b</i> , <i>c</i> (Å)	<i>a</i> = 12.5697(2), <i>b</i> = 10.2960(2), <i>c</i> = 13.7525(2)
Volumen (Å ³)	1778.05(5)
<i>Z</i>	4
Coefficiente de absorción	0.641 mm ⁻¹
Tamaño de cristal	0.368 x 0.217 x 0.104 mm
Número de reflexiones	13477, 3247
Difractómetro	Bruker D8 Venture\k-geometry diffractometer 208039-01
Número de parámetros	3247 / 0 / 227
Δρ _{max} , Δρ _{min} (e.Å ⁻³)	0.139 and -0.137

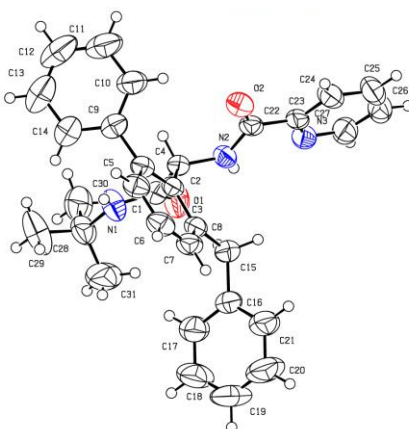


Figura 23. Estructura molecular para el compuesto **205a**, los elipsoides térmicos se dibujan con 50 % de probabilidad para todos los átomos, excepto hidrógeno.

Table 23. Datos cristalográficos de **205a** (CCDC2114255).

Compuesto	<i>N</i> -(1-(3-bencil-[1,1'-bifenil]-2- <i>il</i>)-2-(<i>ter</i> -butilamino)-2-oxoetil)picolinamida
Fórmula química	C ₃₁ H ₃₁ N ₃ O ₂
Masa molecular	477.59
Temperatura	298(2) K
Longitud de onda	1.54178 Å
Sistema cristalino, grupo espacial	Monoclinico, P2 ₁ /c
a, b, c (Å)	a = 12.5441(3), b = 10.8479(2), c = 20.3730(5)
Volumen (Å ³)	2669.18(10)
Z	4
Coefficiente de absorción	0.590 mm ⁻¹
Tamaño de cristal	0.464 x 0.398 x 0.368 mm
Número de reflexiones	Medidas: 16818, Independientes: 4846
Difractómetro	Bruker D8 Venture\k-geometry diffractometer 208039-01
Número de parámetros	334
Δp _{max} , Δp _{min} (e.Å ⁻³)	0.268 and -0.165

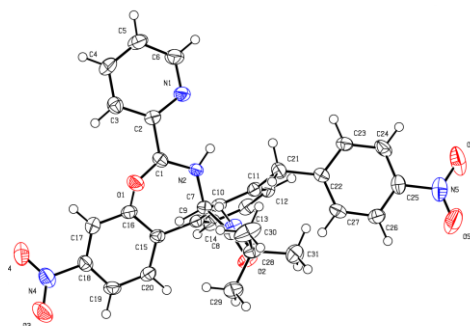


Figura 23. Estructura molecular para el compuesto **205i**, los elipsoides térmicos se dibujan con 50 % de probabilidad para todos los átomos, excepto hidrógeno.

Table 23. Datos cristalográficos de **205i** (CCDC2114254).

Compuesto	<i>N</i> -(2-(<i>ter</i> -Butilamino)-1-(4'-nitro-3-(4-nitrobencil)-[1,1'-bifenil]-2- <i>il</i>)-2-oxoetil)picolinamida
Fórmula química	C ₃₁ H ₂₉ N ₅ O ₆
Masa molecular	567.59
Temperatura	150(2) K
Longitud de onda	1.54178 Å
Sistema cristalino, grupo espacial	Monocíclico, P2 ₁ /n
a, b, c (Å)	a = 11.5508(2), b = 19.1541(3), c = 12.8213(2)
Volumen (Å ³)	2772.00(8)
Z	4
Coefficiente de absorción	0.793 mm ⁻¹
Tamaño de cristal	0.348 x 0.281 x 0.214 mm
Número de reflexiones	Medidas: 21532, Independientes: 5070
Difractómetro	Bruker D8 Venturek-geometry diffractometer 208039-01
Número de parámetros	388
Δpmax, Δpmin (e.Å ⁻³)	0.412 and -0.265 e.Å ⁻³

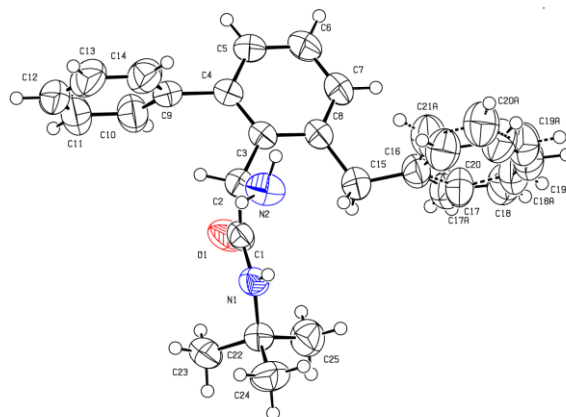


Figura 24. Estructura molecular para el compuesto **208**, los elipsoides térmicos se dibujan con 50 % de probabilidad para todos los átomos, excepto hidrógeno.

Tabla 24. Datos cristalográficos de **208** (CCDC2114256).

Compuesto	2-amino-2-(3-bencil-[1,1'-bifenil]-2- i)-N-(<i>ter</i> -butil)acetamida
Fórmula química	C ₂₅ H ₂₈ N ₂ O
Masa molecular	372.49
Temperatura	298(2) K
Longitud de onda	1.54178 Å
Sistema cristalino, grupo espacial	Monoclinic, P2 ₁ /n
a, b, c (Å)	a = 19.7621(3), b = 5.71660(10), c = 20.7229(3)
Volumen (Å ³)	2147.46(6)
Z	4
Coefficiente de absorción	0.543 mm ⁻¹
Tamaño de cristal	0.365 x 0.142 x 0.119 mm
Número de reflexiones	Medidas: 17533, Independientes: 3913
Difractómetro	Bruker D8 Venture\k-geometry diffractometer 208039-01
Número de parámetros	311
Δpmax, Δpmin (e.Å ⁻³)	0.340 and -0.224 e.Å ⁻³

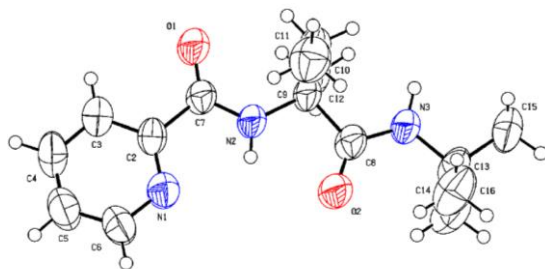


Figura 25. Estructura molecular para el compuesto **247a**, los elipsoides términos se dibujan con 50 % de probabilidad para todos los átomos, excepto hidrógeno.

Tabla 25. Datos cristalográficos de **247a**.

Compuesto	<i>N</i> -(2-(<i>ter</i> -Butilcarbamoyl)butan-2-yl)picolinamida
Fórmula química	C ₁₅ H ₂₃ N ₂ O ₂
Masa molecular	277.36
Temperatura	298(2) K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino, grupo espacial	
a, b, c (Å)	a = 9.842(2), b = 10.656(10), c = 16.025(4)
Volumen (Å ³)	1680.6(7)
Z	4
Coefficiente de absorción	0.074 mm ⁻¹
Número de reflexiones	Medidas: 1533, Independientes: 3412
Difractómetro	Bruker D8 Venture\k-geometry diffractometer 208039-01
Número de parámetros	192

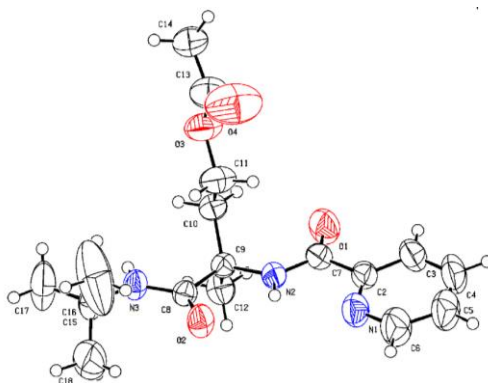


Figura 26. Estructura molecular para el compuesto **248a**, los elipsoides térmicos se dibujan con 50 % de probabilidad para todos los átomos, excepto hidrógeno (disuelto en MeOH).

Tabla 26. Datos cristalográficos de **248a**.

Compuesto	<i>N</i> -(2-(<i>ter</i> -Butilcarbamoyl)-4-acetoxi-butan-2-il)picolinamida
Fórmula química	C ₁₇ H ₂₈ N ₃ O ₄
Masa molecular	372.49
Temperatura	298(2) K
Longitud de onda	0.71073 Å
Sistema cristalino, grupo espacial	
a, b, c (Å)	a = 19.2439(3), b = 16.3283(10), c = 22.6926(3)
Volumen (Å ³)	3795.7(4)
Z	8
Coefficiente de absorción	0.084 mm ⁻¹
Número de reflexiones	Medidas: 4036, Independientes: 4028
Difractómetro	Bruker D8 Venture\k-geometry diffractometer 208039-01
Número de parámetros	222

Palladium-Catalyzed $C(sp^2/sp^3)$ -H Arylation of Aryl Glycinamide Derivatives Using Picolinamide as Directing Group

Sebastián Martínez-Flores,^[a] Cesar A. Mujica-Martinez,^[b] and Luis A. Polindara-García*^[a]

A Pd(II)-catalyzed $C(sp^2/sp^3)$ -H bond arylation protocol has been developed to access *ortho*-diaryl, *ortho*-mono-aryl, and biaryl-diarylmethane-glycinamide derivatives bearing picolinamide as

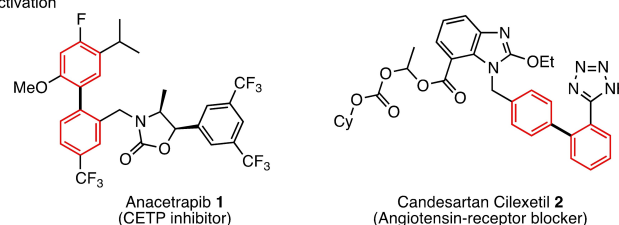
directing group. Mechanistic details of the process have been obtained by computational modelling of the activation reaction through DFT calculations.

Introduction

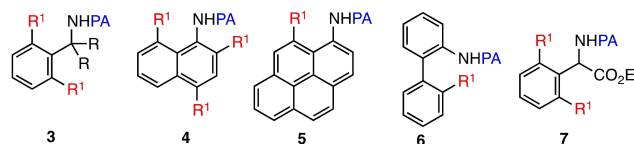
Applications of $C(sp^2/sp^3)$ -H activation processes to access new bonds have gained considerable relevance in organic synthesis.^[1] These protocols have driven vertiginous progress in the field, offering a manifold of opportunities, such as eliminating additional steps, improving atom-economy, and allowing access to previously unavailable relevant positions of molecules with applications in medicinal chemistry, for example, in the synthesis of biaryl-containing drugs^[2] such as anacetrapib **1**^[3] and candesartan Cilexetil **2**^[4] (A, Scheme 1). In connection, the bidentate directing group picolinamide (PA) has positioned as an excellent auxiliary. Diverse studies forming $C(sp^2)$ - $C(sp^3/sp^2)$, $C(sp^2)$ -N, $C(sp^2)$ -S, $C(sp^2)$ -O, and $C(sp^2)$ -I bonds in benzylamines **3**,⁵ naphthylamines **4**,^[6] 1-aminopyrenes **5**,^[7] biaryl amines **6**,^[8] and amino acid derivatives **7**^[9] can be found in the literature. Due to its chemical stability, high performance, robustness, and commercial availability, the picolinamide remains a relevant directing group (DG) in C-H bond activation processes (B, Scheme 1).

The seminal work by Daugulis in 2013 of $C(sp^2)$ -H *ortho*-diarylation of α -dimethyl-benzylamines bearing PA through Pd(II)/Pd(IV) catalysis, led to important advances in the field.^[5a] For example, Jiang and co-workers reported the *ortho*-diarylation process through Pd(II)/Pd(IV) catalysis of phenyl glycine substrates bearing PA as directing group, demonstrating the impact of the C-H activation in amino acid derivatives.^[9]

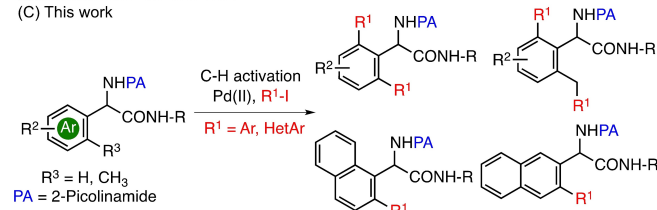
(A) Biaryl-containing drug molecules synthesized through metal-mediated $C(sp^2)$ -H activation



(B) Relevance of PA as DG in metal-mediated $C(sp^2)$ -H activation



(C) This work



Scheme 1. Biaryl-containing bioactive molecules (A), Relevance of PA as directing group (B), This work (C).

However, a continuous challenge of this chemistry is the way to introduce the DG into the substrates, relying on classical reactions (amide coupling), which limit the nature of the starting materials (primary amines) and, therefore, restricts the chemical space. These constraints require the development of innovative modes for introducing the DG to achieve $C(sp^2)$ -H bond activation of arenes, especially those that can combine multicomponent reactions^[10] and the activation process.

Derived our continuous interest in isocyanide-based multicomponent reactions,^[11] we hypothesized that the readily accessible aryl-glycinamide derivatives bearing picolinamide as directing group would serve as an efficient platform to afford arylated systems by C-H bond activation. Herein, we report a novel Pd(II)-catalyzed protocol to access *ortho*-di-aryl, *ortho*-mono-aryl, and biaryl-diarylmethane-glycinamide derivatives (C,

[a] S. Martínez-Flores, Prof. Dr. L. A. Polindara-García
Instituto de Química
Universidad Nacional Autónoma de México
Ciudad Universitaria, 04510, México, D.F., México
E-mail: lpolindara@iquimica.unam.mx
https://www.iquimica.unam.mx/dr-luis-angel-polindara-garcia

[b] Prof. Dr. C. A. Mujica-Martinez
GIFBA, Departamento de Química
Universidad de Nariño
520002 San Juan de Pasto, Nariño, Colombia

Supporting information for this article is available on the WWW under
https://doi.org/10.1002/ejoc.202101517

Part of the "Organic and Supramolecular Chemistry in Latin America" Special Collection.

Scheme 1). In order to gain insights into the mechanistic details of the activation process,^[12] results of computational calculations at DFT level are also presented.

Results and Discussion

Pd-mediated C(sp²)-H bond activation: Synthesis of *ortho*-diarylated glycinamide derivatives. Initially, the phenyl-glycinamide **12a** was obtained in 65% yield from the reaction between 2-picolinic acid **8**, ammonia **9**, benzaldehyde **10**, and *tert*-butyl isocyanide **11** in TFE (0.3 M) at room temperature for 24 h (Table 1).

We previously detected after short screening conditions that diarylated compound **14a** can be synthesized in 82% yield using Pd(OAc)₂ (10 mol%), iodobenzene **13** (5 equiv.), and AgOAc as oxidant/base (2.5 equiv.) in 1,2-dichloroethane at 110 °C for 24 h (Table 1, entry 1). Pursuing a silver-free arylation protocol, we evaluated the replacement of AgOAc by KOAc, a less expensive salt, leading, unfortunately, to an inseparable mixture of **14a** and **14a'** in 52% yield (ratio 1:1) (Table 1, entry 2). The ratio was determined by ¹H NMR integration of the *t*-Bu signals in the purified mixture.

However, the use of 2.5 equivalents of KOAc in the presence of CuBr₂ (10% mol) as the oxidant in toluene allowed a slight improvement in selectivity towards the *ortho*-diarylated compound **14a** (Table 1, entry 3). The influence of other bases as KHCO₃ as well as the mixture KHCO₃/AgOAc (1.5:1.0) did not

improve the C(sp²)-H activation process (Table 1, entries 4–5). Interestingly, the use of 5.0 equivalents of KOAc under similar conditions to entry 3 led exclusively to the *ortho*-diarylated compound **14a** in 85% yield (Table 1, entry 6).

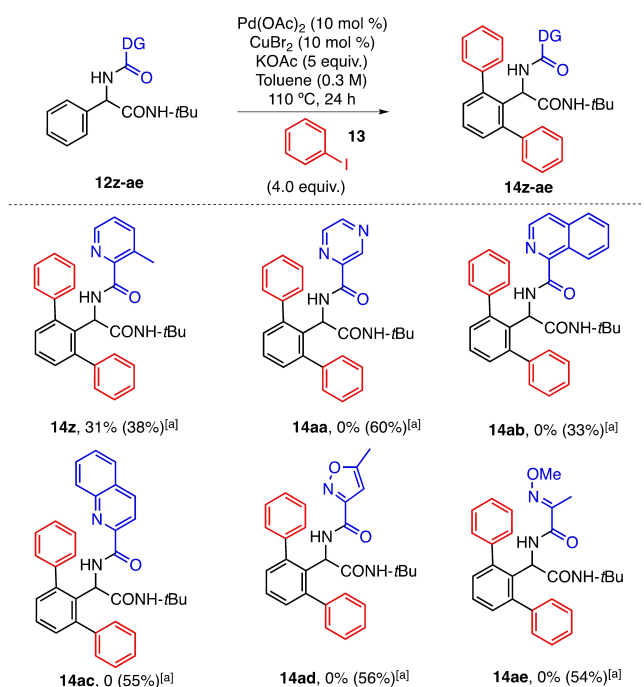
Other conditions such as microwave irradiation heating (Table 1, entry 7), 5 mol% of Pd(OAc)₂ (Table 1, entry 8) as well as 1.5, 2.5, and 3.0 equivalents of iodobenzene **13** (Table 1, entries 9–11), did not allow better results in the activation process. Notably, the optimal conditions resulted using 4.0 equivalents of iodobenzene **13**, Pd(OAc)₂ (10 mol%), CuBr₂ (10 mol%) in toluene at 110 °C for 24 h, affording the *ortho*-diarylated compound **14a** in 85% yield (Table 1, entry 12). Further investigation of the influence of NaOAc as the base (Table 1, entry 13), the use of 4.0 equiv. of KOAc (Table 1, entry 14), the absence of CuBr₂ (Table 1, entry 15), as well as the effect of Cu(OAc)₂·H₂O as an alternative oxidant (Table 1, entry 16) were carried out, evidencing that employing 5.0 equivalents of KOAc and the presence of copper(II) bromide in the catalytic cycle are determinant factors in the reaction progress and selectivity (Table 1). Interestingly, the absence of Pd(OAc)₂ inhibits the reaction (Table 1, entry 17), indicating that CuBr₂ does not play a role as active catalytic species in the activation process through PA coordination.^[13]

With the optimal conditions in hand, we evaluated the scope of the Pd(II)-mediated *ortho*-C(sp²)-H arylation in phenyl-glycinamides **12a** and **12l–y** with several aryl iodides (Scheme 2). When testing the activation of model **12a** with aryl iodides bearing electron-withdrawing groups such as 4-Cl, 3-Cl,

Table 1. Optimization of the *ortho*-diarylation process of phenyl-glycinamide **12a** with iodobenzene **13**.^[a]

Entry	Pd [mol%]	Base [equiv.]	[O] [10 mol%]	C ₆ H ₅ -I [equiv.]	Solvent	Yield [%] (14a : 14a') ^[b,c]
1	10	AgOAc (2.5)	–	5	1,2-DCE	82 (1:0)
2	10	KOAc (2.5)	–	5	1,2-DCE	52 (1:1)
3	10	KOAc (2.5)	CuBr ₂	5	Toluene	80 (6:4)
4	10	KHCO ₃ (2.5)	CuBr ₂	5	Toluene	56 (6:4)
5	10	KHCO ₃ /AgOAc (1.5:1.0)	–	5	Toluene	40 (9:1)
6	10	KOAc (5.0)	CuBr ₂	5	Toluene	85 (1:0)
7 ^[d]	10	KOAc (5.0)	CuBr ₂	5	Toluene	46 (2:1)
8	5	KOAc (5.0)	CuBr ₂	5	Toluene	40 (1:0)
9	10	KOAc (5.0)	CuBr ₂	1.5	Toluene	30 (1:1)
10	10	KOAc (5.0)	CuBr ₂	2.5	Toluene	25 (1:1)
11	10	KOAc (2.5)	CuBr ₂	3	Toluene	20 (1:1)
12	10	KOAc (5.0)	CuBr ₂	4	Toluene	85 (1:0)
13	10	NaOAc (5.0)	CuBr ₂	4	Toluene	30 (1:2)
14	10	KOAc (4.0)	CuBr ₂	4	Toluene	80 (2:1)
15	10	KOAc (5.0)	–	4	Toluene	40 (1:1)
16	10	KOAc (5.0)	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	4	Toluene	40 (1:0)
17	–	KOAc (5.0)	CuBr ₂	4	Toluene	–

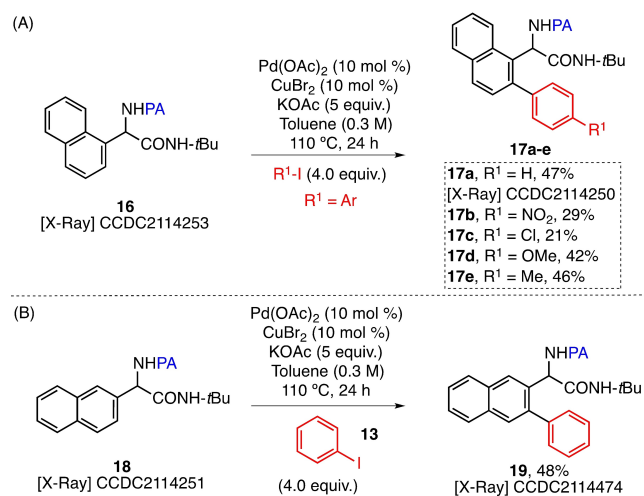
[a] Reaction conditions: A solution of phenyl-glycinamide **12a** (0.1 mmol), iodobenzene **13**, Pd(OAc)₂, base, oxidant in solvent (0.3 M) was heated in a sealed microwave vial under conventional heating conditions (oil bath) at 110 °C for 24 h. [b] Isolated yield. [c] The ratio was determined by ¹H NMR integration of the *t*-Bu signals in the purified mixture. [d] It was used microwave irradiation. PA=2-Picolinamide, TFE=2,2,2-trifluoroethanol, 1,2-DCE=1,2-dichloroethane.



Scheme 3. Influence of diverse bidentate directing groups in the *ortho*-diarylation process. [a] In parenthesis, yield of the corresponding phenyl-glycinamide substrate.

commercially available 1-naphthaldehyde. To our delight, the optimized activation conditions using a set of aryl iodides (4-H, 4-NO₂, 4-Cl, 4-OMe, 4-Me) allowed the access to the expected 2-*mono*-arylated systems **17a–e** in low to moderated yield (21–47%) (A, Scheme 4).

Notably, the 2-naphthyl-glycinamide **18** derived from less common 2-naphthaldehyde led, in a regioselective manner, the 3-*mono*-arylated derivative **19** in 48% yield (B, Scheme 4). The structure of compounds **14g**, **16**, **17a**, **18**, and **19** were



Scheme 4. Scope of the *ortho*-C(*sp*²)-H activation process in naphthyl-glycinamides **16** and **18**. PA = 2-Picolinamide.

unequivocally determined using single-crystal X-ray diffraction data (for details, see Supporting Information).^[19]

Even though the activation yields were moderate to low in the Pd(II)-mediated protocol, these results represent the first example of *ortho*-arylation in naphthyl-glycinamides (**16**, **18**), evidencing that the developed protocol has a broad versatility. Further investigation to improve yields is ongoing in our research group.

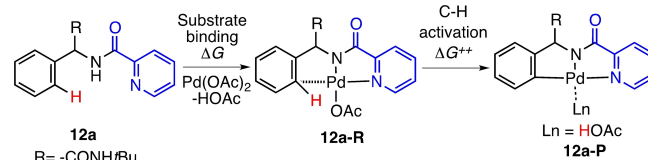
Computational results for the Pd-mediated *ortho*-C(*sp*²)-H bond activation

In order to gain mechanistic insights into the C(*sp*²)-H activation reaction the phenyl-glycinamide **12a** has been used (Scheme 5).^[20] First, **12a** coordinates to the Pd(II) metal center to form a square-planar C–H preactivated intermediate **12a-R** (reactant complex) from which the C–H bond is cleaved resulting in the product complex **12a-P** that undergoes subsequent reactions leading finally to the *ortho*-mono-arylated compound **14a'** (A, Scheme 6). In order to obtain the *ortho*-diarylated compound **14a**, it is assumed that the same mechanism of complexation-activation occurs for **14a'** (B, Scheme 5).

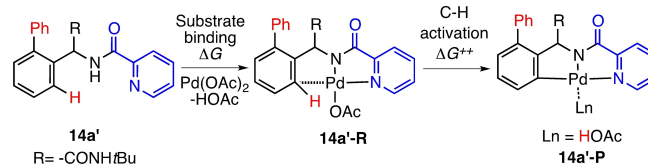
The free energy change ΔG associated with the formation of the reactant complex measures the easiness for substrate (Ugi adduct or monoarylated compound) binding, while the easiness of the C–H bond cleavage is measured by the C–H activation free energy ΔG^\ddagger . Therefore, the ΔG and ΔG^\ddagger values allow us to evaluate the thermodynamics and kinetics of the C(*sp*²)-H activation reaction (Table 2).

The results in Table 2 indicate that, in both cases, the substrate binding is an exergonic process. However, the phenyl glycinamide **12a** binds more easily than the *ortho*-monoarylated compound **14a'**, probably due to the intramolecular repulsion of the -CONH-*t*Bu group and the phenyl substituent of the latter. This results in a 0.038 Å increase of the C(*sp*²)-Pd distance in the reactant complex derived from **14a'** with respect to **12a** (Figure 1).

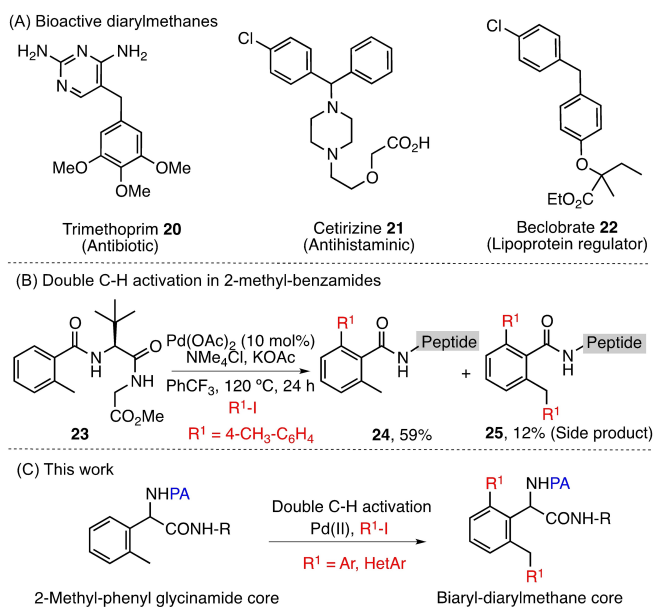
(A) First *ortho*-C(*sp*²)-H activation



(B) Second *ortho*-C(*sp*²)-H activation



Scheme 5. Reaction model for the successive Pd(II)-mediated *ortho*-C(*sp*²)-H bond activation.



Scheme 6. Bioactive diarylmethanes **20–22** (A), Double C–H activation in 2-methyl-benzamide **23** (B), and This work (C). PA = 2-Picolinamide.

Table 2. Calculated free energy changes for substrate binding and C(sp²)–H bond cleavage.^[a]

Free energy change [kJ/mol]	12a	14a'
ΔG	–39.61	–38.31
ΔG^\ddagger	56.20	47.68
$\Delta G_{R\rightarrow P}^{[b]}$	–24.16	–27.39

[a] Details of the computational methodology are given in the Experimental Section. [b] $\Delta G_{R\rightarrow P}$ is the total free energy change when going from the reactant complex to the product complex.

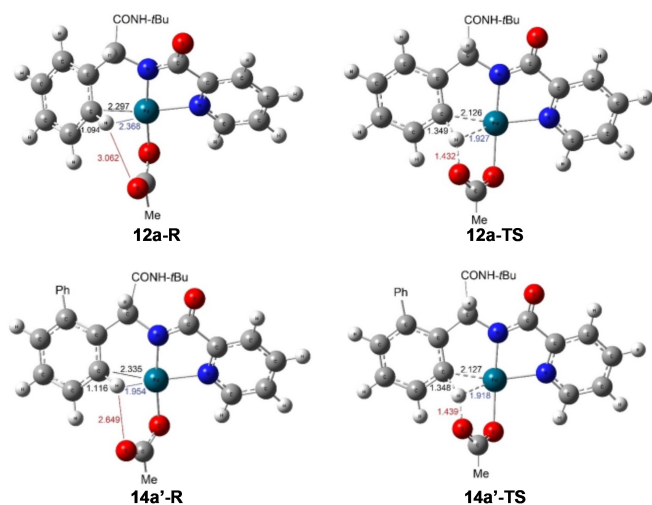


Figure 1. Optimized geometries around the Pd-center for the *ortho*-C(sp²)-H bond activation of **12a** and **14a'**. Distances in Å. R = reactant, TS = transition state. For clarity, the groups –CONH-tBu, Me of the acetate, and phenyl in **14a'** have been omitted. Colors: carbon in grey, hydrogen in white, oxygen in red, nitrogen in blue, and palladium in deep sea blue.

Besides the larger C–Pd distance, the C–H distance is also larger by 0.022 Å in **14a'** with respect to **12a**, but the Pd–H and O–H distances are *smaller* by 0.414 and 0.413 Å, respectively. These geometric features indicate that a smaller rearrangement is required in **14a'** to reach the transition state when compared to **12a**. In order to monitor bond changes, Wiberg bond indices^[21] were determined for the reactants, transition states, and products and the corresponding evolution percentage calculated^[22] (Table 3, for details see Supporting Information).

The Wiberg bond indices can be interpreted as a quantification of the electron population between two atoms, with an index of 1 when the two atoms share a pair of electrons. The results indicate that the Wiberg bond indices for the C–Pd and O–H bonds increase when going from the reactant complex to the product complex, while the opposite is observed for the C–H bond. A 0.2213 value for the C–Pd bond index for **12a** (and 0.2097 for **14a'**) indicates an interaction between the two atoms in the reactant complex, with the smaller value for **14a'** due to the larger C–Pd distance. On the other hand, the O–H bond index goes from 0.0003 to 0.6743 for **12a** and from 0.0016 to 0.6741 for **14a'** indicating that a completely new bond is being formed. The larger O–H bond index for **14a'** as compared to **12a** is related to the smaller O–H distance of the former. The decrease in the C–H bond index indicates that the bond is being broken. The calculated evolution percentage for the C–Pd, O–H, and C–H bonds is 42.24%, 33.46%, and 49.06%, respectively for **12a** and 42.93%, 32.86%, and 44.97% for **14a'** (Table 3, for details see Supporting Information). Overall, these results indicate that, at the transition state, the *most* advanced process is the breaking of the C–H bond, while the *least* advanced process is the formation of the O–H bond.

It is also worth to note the behavior of the Pd–H bond index in both **12a** and **14a'** which is small for the reactant complex, increases to a maximum for the transition state, and then, becomes small again for the product complex. The reactant complex larger index for **14a'** as compared to **12a** reflects the smaller Pd–H distance of the former (Figure 1). The behavior of the Pd–H bond index explains the evolution percentages and the role of Pd in the C–H activation reaction:

Table 3. Calculated parameters associated with the chemical bonds involved in the Pd(II)-mediated *ortho*-C(sp²)-H bond activation of **12a** and **14a'**.

Parameters ^[a]		C–Pd	C–H	O–H	Pd–H	
12a	B_i	R	0.2213	0.8674	0.0003	0.0265
		TS	0.4334	0.4453	0.2258	0.1017
		P	0.7234	0.0070	0.6743	0.0352
	δB_{av}		0.419			
	S_y		0.944			
	$k(T)$ [s ^{–1}]		$1.74 \times 10^{+5}$			
14a'	B_i	R	0.2097	0.8056	0.0016	0.0743
		TS	0.4317	0.4468	0.2226	0.1044
		P	0.7268	0.0077	0.6741	0.0343
	δB_{av}		0.422			
	S_y		0.942			
	$k(T)$ [s ^{–1}]		$2.52 \times 10^{+6}$			

[a] Parameters: Wiberg bond indices (B_i), average value of the bond indices (δB_{av}), absolute synchronicity (S_y), and first-order rate constants $k(T)$. R = reactant, TS = transition state, P = product.

at the transition state, the Pd–H interaction is maximal, which facilitates the breaking of the C–H bond, rendering it as the most advanced process. As the reaction evolves along the reaction coordinate, the Pd–H interaction decreases, the C–H bond is completely broken, and the O–H bond is formed.

The bond indices allow us to calculate the degree of advancement of the transition state as well as the absolute synchronicity (S_y) (Table 3, for details see Supporting Information). Values of 0.419 and 0.944, respectively are obtained for **12a** and of 0.422 and 0.942 for **14a'**. Taking everything into account, the C–H bond cleavage reaction can be characterized as a highly synchronous processes ($S_y > 0.9$) with an early transition state ($\delta B_{av} < 0.5$). These results can be rationalized in terms of the Hammond postulate^[23] in which an early transition state (resembling the reactant) is expected for an exergonic process, as is the case of the C–H bond cleavage reaction for **12a** and **14a'** (Table 2).

On the other hand, when comparing the C–H activation free energy of both compounds, a kinetic easiness for the second activation is found due to the smaller activation barrier for the C–H bond cleavage in **14a'** (Table 2). Considering that the C–H activation reaction follows a first-order reaction kinetics, it is possible to determine the rate constants for the C–H bond cleavage within the formalism of classical transition state theory. The resulting rate constants are $1.74 \times 10^5 \text{ s}^{-1}$ and $2.52 \times 10^6 \text{ s}^{-1}$ for substrates **12a** and **14a'**, respectively (Table 3, for details see Supporting Information). These results are consistent with the optimized geometries around the Pd-center for the reactant complexes derived from **12a** and **14a'** (Figure 1).

Pd-mediated double $C(sp^2/sp^3)$ –H bond activation: Synthesis of biphenyl-diarylmethane-glycinamide derivatives

The Pd-mediated C–H activation at the benzylic position has recently gained considerable attention because it has served as a platform to access relevant molecules.^[24] Diverse protocols for constructing C–C, C–O, and C–S bonds assisted by DGs using palladium(II) catalysis have been reported.^[25] The diarylmethane core is present in diverse bioactive molecules such as trimethoprim **20**, cetirizine **21**, and beclorate **22** (A, Scheme 6).^[26] Due to its relevant structural properties this motif possesses a high interest in the pharmaceutical industry.^[27]

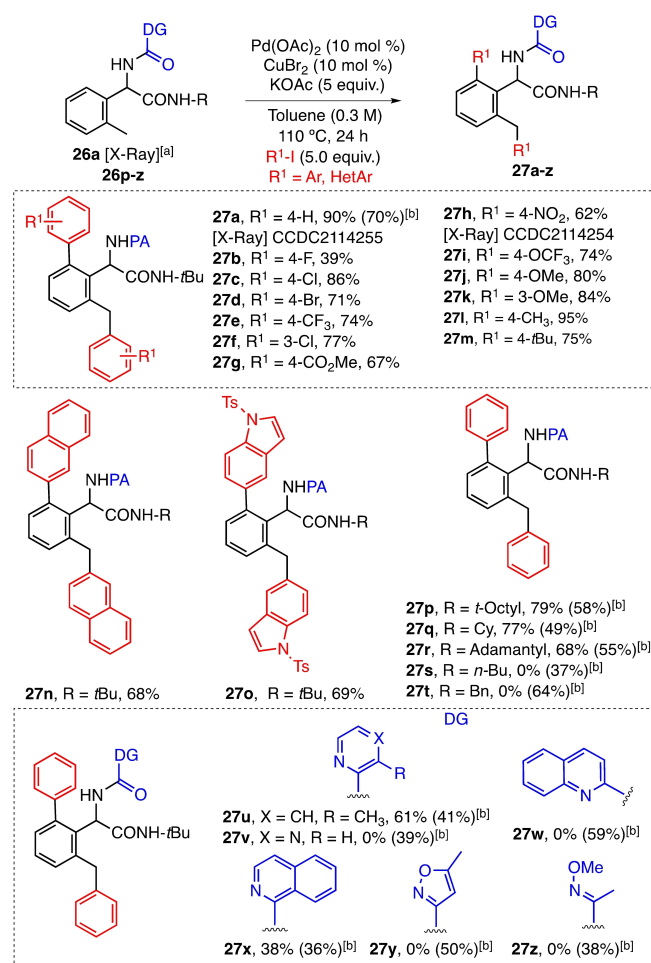
In connection, the metal-mediated double C–H bond activation process has elicited a renewed interest in organic synthesis given the unique opportunity to access molecular complexity with enhanced atom-economy and by-products reduction.^[28] Unfortunately, applications of this concept in the Pd-mediated $C(sp^2/sp^3)$ –H bond activation by the assistance of bidentate directing groups is limited in the literature.^[29] For example, Wang's research group reported an unexpected double sp^2/sp^3 at *ortho* and benzylic position in 2-methyl-*N*-benzamide **23** to access the unexpected biaryl-diarylmethane **25** in 12% yield (B, Scheme 6).^[30] With this in mind, we hypothesized that it is possible to activate the *ortho*- $C(sp^2)$ –H

and benzylic $C(sp^3)$ –H position in the same process using the 2-methyl-phenyl glycinamide core (C, Scheme 6).

To our delight, after synthesizing **26a** in 70% yield and being subjected to the standard C–H arylation conditions, we found that both the *ortho*- $C(sp^2)$ –H and $C(sp^3)$ –H benzylic positions were successfully activated. The double $C(sp^2/sp^3)$ –H activation achieves compound **27a** in 90% yield after increasing the loading of iodobenzene **13** to 5 equivalents. To the best of our knowledge, this represents the first report of a Pd-catalyzed double $C(sp^2/sp^3)$ –H activation to access the biaryl-diarylmethane-glycinamide core in high yield (Scheme 7).

With optimal conditions in hand, we investigated the generality of the double $C(sp^2/sp^3)$ –H activation (Scheme 7). The survey of diverse aryl iodides bearing electron-withdrawing (4-F, 4-Cl, 4-Br, 3-Cl, 4-CF₃, 4-CO₂Me, 4-NO₂, 4-OCF₃) and electron-donating (4-OMe, 3-OMe, 4-CH₃, 4-*t*Bu) groups afforded exclusively the expected biaryl-diarylmethane-glycinamide analogs **27b–m** in moderate to excellent yields (39–95%).

The synthesis of activated products **27n** and **27o** possessing 2-naphthalene and 5-*N*-Ts-indole was successful, reaching 68 and 69% yield, respectively. Notably, the 2-methyl-phenyl-



Scheme 7. Scope of the double $C(sp^2/sp^3)$ –H bond activation in 2-methyl-phenyl glycinamides **26a** and **26p–z**. [a] CCDC2114473. [b] In parenthesis, yield of the corresponding 2-methyl-phenyl glycinamide substrate. PA = 2-Picolinamide.

glycinamides derived from 2,2,4,4-tetramethyl butyl (*t*-octyl) **26p**, cyclohexyl **26q**, and adamantly isocyanide **26r** furnished diarylation in good yields (**27p–r**, 68–79%). The substrates **26s** and **26t** synthesized from butyl- and benzyl isocyanide, respectively, did not generate the expected biphenyl-diaryl-methane-glycinamide derivatives **27s–t** (Scheme 7). This behavior was similar to the discussed series of *ortho*-diarylation in compounds **12x** and **12y** (See Scheme 2).

We also decided to examine the effects of PA replacement with other bidentate directing groups in the performance of the Pd-mediated double $C(sp^2/sp^3)$ -H activation. In these experiments, only the phenyl-glycinamides possessing 3-methylpicolinamide **26u** and 1-isoquinolinamide **26x** furnished the desired products **27u** and **27x** in 61 and 38% yield, respectively. Other substrates bearing DG such as 2-piperazinamide **26v**, 2-quinolinamide **26w**, 5-methylisoxazole-3-carboxamide (MICA)^[16] **26y**, and 2-methoxyiminoacetamide (MIA)^[17] **26z** were inefficient auxiliaries in the transformation (Scheme 7).

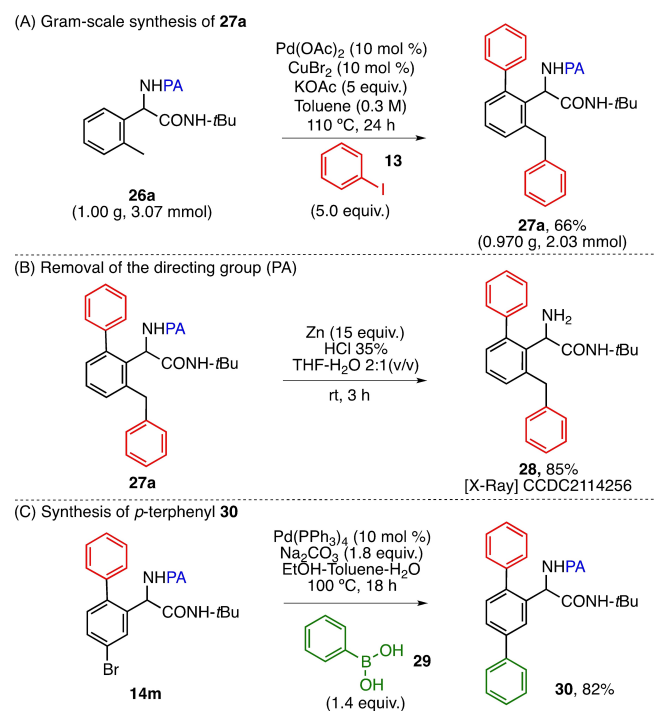
This double $C(sp^2/sp^3)$ -H activation protocol can be scaled out to a 1.0 g scale yielding the biaryl-diarylmethane-glycinamide **27a** in 66% yield after purification through a recrystallization process (A, Scheme 8). In connection, cleavage of the picolinamide DG in **27a** was carried out using zinc dust in acidic media to obtain the free amine **28** in 85% yield (B, Scheme 8).^[11] Finally, to demonstrate the synthetic versatility of the protocol, we subjected the *mono*-arylated compound **20m** to Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction with phenylboronic acid **29**, affording *p*-terphenyl derivative **30** in 82% yield (C,

Scheme 8).^[31] The structure of compounds **26a**, **27a**, **27h**, and **28** was unequivocally determined by single-crystal X-ray diffraction data (for details, see Supporting Information).^[19]

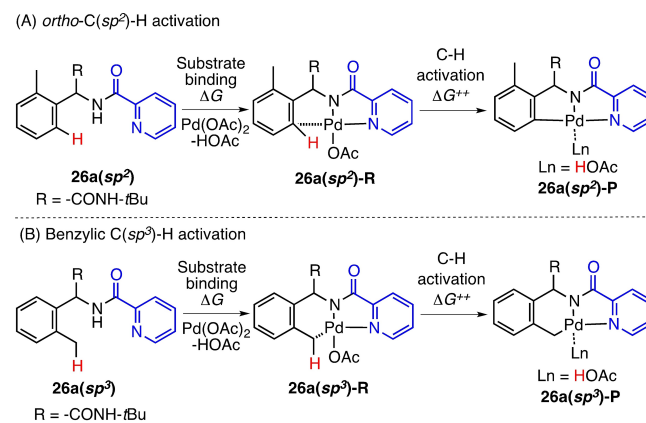
Computational results for the Pd(II)-mediated double $C(sp^2/sp^3)$ -H bond activation

Similar to the case of the $C(sp^3)$ -H activation reaction, a simple model consisting of a complexation-activation mechanism of the Ugi adduct **26a** has been used, resulting in the cleavage of either, the $C(sp^2)$ -H bond (A, Scheme 9) or the $C(sp^3)$ -H bond (B, Scheme 9).

Calculated energy and entropy changes for the $C(sp^2/sp^3)$ -H activation reaction are shown in Table 4. The results indicate that the substrate binding is an exergonic process. However, the reactant complex is most stable when the $C(sp^2)$ of the substrate is oriented toward the Pd atom. This allows us to conclude that the five-membered metallacycle resulting from the $C(sp^2)$ -Pd interaction is preferred over the six-membered one formed by the $C(sp^3)$ -Pd interaction. Here, the entropic contribution plays a relevant role: in both cases the entropy change is negative but, the interaction $C(sp^2)$ -Pd results in the least negative entropy change, stabilizing the corresponding complex. Therefore, according to our results, the $C(sp^2)$ -H activation occurs first, driven by thermodynamic aspects (Table 4).



Scheme 8. Gram-scale synthesis of diarylated system **27a** (A), Removal of the directing group PA in **27a** (B), and Synthesis of *p*-terphenyl derivative **30** from the *mono*-arylated compound **14m** (C). PA = 2-Picolinamide.



Scheme 9. Reaction model for the Pd(II)-mediated $C(sp^2/sp^3)$ -H bond activation.

Table 4. Calculated energy and entropy changes for substrate binding and $C(sp^2/sp^3)$ -H bond cleavage.^[a]

Property change	sp^2	sp^3
$\Delta S^{[b]}$ (kJ/mol·K)	−0.021	−0.032
ΔG (kJ/mol)	−35.21	−0.44
ΔG^\ddagger (kJ/mol)	50.17	32.55
$\Delta G_{R-P}^{[c]}$ (kJ/mol)	−31.83	−40.65

[a] Details of the computational methodology are given in the Experimental Section. [b] Entropy change associated with the formation of the reactant complex. [c] ΔG_{R-P} is the total free energy change when going from the reactant complex to the product complex.

Our results are consistent with recent computational results reported by Kozłowski^[32] on Pd-catalyzed benzylic vs arene C–H bond activation using toluene as model substrate, where they found, by using a distortion-interaction energy analysis, that the hindered Pd(II) reacts more favorably with the less hindered sp^2 carbon which also forms a stronger bond to the metal. In our case, the steric hindrance around the carbon atom is evidenced by the 0.131 Å larger C(sp^3)–Pd distance in the reactant complex with respect to the corresponding C(sp^2)–Pd distance. This same tendency is also observed in the transition state, where the C–Pd distance difference is 0.109 Å. In general, longer C–Pd and C–H and shorter Pd–H and O–H distances are observed for both, the reactant and the transition state, of the C(sp^3) complex with respect the C(sp^2) complex (Figure 2).

These geometric features are also captured in the behavior the Wiberg bond indices that increase the C–Pd and O–H bonds and decrease the C–H bond when going from the

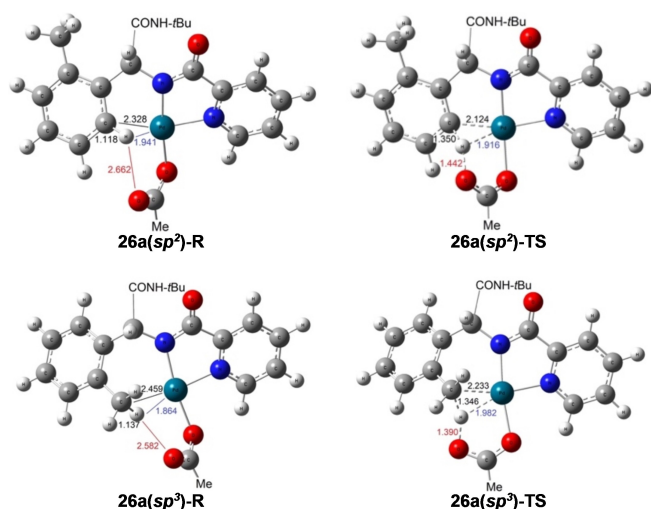


Figure 2. Optimized geometries around the Pd-center for the C(sp^2/sp^3)–H bond activation of **26a**. Distances in Å. R=reactant, TS=transition state. For clarity, the groups –CONH-*t*Bu and Me of the acetate have been omitted. Colors: carbon in grey, hydrogen in white, oxygen in red, nitrogen in blue, and palladium in deep sea blue.

Table 5. Calculated parameters associated with the chemical bonds involved in the Pd-mediated double C(sp^2/sp^3)–H bond activation of **26a**.

Parameters ^[a]		C–Pd	C–H	O–H	Pd–H	
C(sp^2)	B_i	R	0.2170	0.8026	0.0016	0.0772
		TS	0.4403	0.4441	0.2223	0.1054
		P	0.7338	0.0070	0.6749	0.0338
	δB_{av}		0.421			
C(sp^3)	S_y		0.941			
	$k(T)$ [s^{-1}]		$1.15 \times 10^{+6}$			
	B_i	R	0.1550	0.8034	0.0010	0.0967
		TS	0.3491	0.4599	0.2437	0.0914
	P	0.6894	0.0044	0.6767	0.0414	
δB_{av}		0.398				
S_y		0.958				
$k(T)$ [s^{-1}]		$2.91 \times 10^{+8}$				

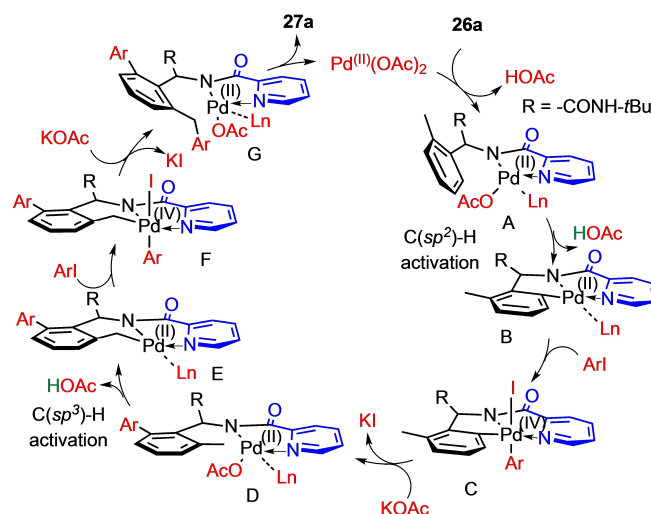
[a] Parameters: Wiberg bond indices (B_i), average value of the bond indices (δB_{av}), absolute synchronicity (S_y), and first-order rate constants $k(T)$. R=reactant, TS=transition state, P=product.

reactant complex the product complex (Table 5, for details see Supporting Information).

The evolution percentage for the C–Pd, O–H, and C–H bonds is 43.21%, 32.78%, and 45.06%, respectively the C(sp^2) complex and 36.32%, 35.92%, and 42.99% for the C(sp^3) complex. As before, these results indicate that the breaking the C–H bond and the formation of the O–H bond are the most and the least advanced processes at the transition state, respectively. However, when comparing the progress of transformation of the same bonds in the C(sp^2) complex and the C(sp^3) complex, it is found that there is a lesser progress in the C–Pd bond formation and the C–H bond breaking of the C(sp^3) complex. Overall, these results reflect the more hindered nature of the sp^3 carbon. The degree of advancement of the transition state indicates a transition state for the C(sp^3)–H bond cleavage earlier than the corresponding one the C(sp^2)–H bond (Table 5).

On the other hand, the much smaller C(sp^3)–H activation energy renders its corresponding product faster (by two-orders of magnitude, Table 5). The obtained results allow us to characterize the C(sp^2/sp^3)–H bond cleavage reaction as a highly synchronous processes with an early transition state.

Based on the obtained results, a plausible mechanism for double C–H activation is proposed (Scheme 10). First, Pd(OAc)₂ coordinates to PA directing group present in **26a** and release acetic acid to afford species A. Subsequently, C–H activation takes place by a concerted metalation-deprotonation (CMD)^[33] process that furnishes the five-membered palladacycle B, followed by the oxidative addition of the aryl iodide to afford the Pd(IV) complex C.^[34] After a reductive elimination process, the *ortho*-methyl group suffers an activation by a CMD process by the effect of Pd(II) intermediate D, affording the six-membered palladacycle E.^[35] The species E undergoes oxidative addition of the aryl iodide to afford the Pd(IV) complex F, generating biaryl-diarylmethane-glycinamide complex G after a reductive elimination process. Finally, the product **27a** is generated after a protonation event. At this point, the effect of CuBr₂ on the catalytic cycle is unknown, although, probably



Scheme 10. Proposed catalytic cycle.

plays a role as a re-oxidant of inactive palladium species (Scheme 10).^[13]

Conclusions

In summary, we have developed a Pd(II)-catalyzed C(sp²/sp³)-H bond arylation protocol to access ortho-diaryl (**14a-k**, **14o-s**, **14z**, **14ac**, 34–85%), ortho-mono-aryl (**14c'-e'**, **14h'-i'**, **14l-n**, **17a-e**, **19x**, 21–48%), and biaryl-diarylmethane-glycinamide (**27a-u**, **27x**, 20–95%) derivatives bearing picolinamide as directing group in good yields. The study demonstrates that picolinamide operates efficiently as auxiliary in the presence of readily accessible copper(II) bromide and KOAc. Other DG as 2-piperazinamide, 1-isoquinolinamide, 2-quinolinamide, 5-methylisoxazole-3-carboxamide (MICA), and 2-methoxyiminoacetamide (MIA), did not offer competitive results in the C-H bond activation.

The phenyl glycinamides possessing electron-withdrawing groups **12t-v** and a hydroxyl group **12w** at the *para* position, and those derived from butyl (**12x**, **26s**) and benzyl isocyanide (**12y**, **26t**) failed in the activation. It was tested the versatility of the method by a gram-scale synthesis of the diarylated system **27a**. Finally, the removal of PA to access amino-glycinamide **28** and the synthesis of *p*-terphenyl derivative **30** (82%) using a Suzuki-Miyaura cross-coupling was also possible. To the best of our knowledge, the synthesis of novel biaryl-diarylmethane-glycinamide core represents the first report of double C(sp²/sp³)-H bond activation in this type of substrates. The structure of products **14g**, **16**, **17a**, **18**, **19**, **26a**, **27a**, **27h**, and **28** were unequivocally determined by single-crystal X-ray diffraction data.

On the other hand, computational evaluation of the C(sp²/sp³)-H bond activation indicates a highly synchronous processes with an early transition state. The Pd(II)-mediated C-H activation occurs first on the sp² carbon driven by thermodynamic effects, which allowed us to propose a catalytic cycle for double C-H activation. When evaluating successive C(sp²)-H bond activation, a kinetic easiness for the second activation was found. Further extensions of this work are currently under development in our research group.

Experimental Section

General procedure A: Synthesis of phenyl-glycinamides [**12a**, **12l-ae**], naphthyl-glycinamides [**16**, **18**], and 2-methyl-phenyl glycinamides **26a**, and **26p-z**

A solution of aromatic aldehyde (1.0 equiv), carboxylic acid (1.0 equiv), ammonia solution (7 N in methanol, 1.4 equiv), and isocyanide (1.0 equiv) in TFE (0.3 M) was stirred at room temperature for 24 h. The reaction mixture was diluted with EtOAc or CH₂Cl₂ and washed with water and brine. The organic extracts were combined, dried over anhydrous Na₂SO₄, and concentrated in vacuo. The residue was purified by recrystallization or by flash column chromatography.

General procedure B: Synthesis of the arylated compounds **14a-ae**, **17a-e**, and **19**

A solution of aryl-glycinamides **12a**, **12l-ae**, **16**, or **18** (1.0 equiv), aryl iodide (4.0 equiv), KOAc (5.0 equiv), Pd(OAc)₂ (10 mol%), and CuBr₂ (10 mol%) in toluene (0.3 M) was heated in a sealed microwave vial under conventional heating (oil bath) at 110 °C for 24 h. Air and moisture were not strictly excluded. Reaction mixture was filtered through a Celite pad, washed with EtOAc, and the filtrate concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography or by preparative TLC.

General Procedure C: Synthesis of the biaryl-diarylmethane-glycinamide derivatives **27a-z**

A solution of 2-methyl-phenyl-glycinamides **26a**, or **26p-z** (1.0 equiv), aryl iodide (5.0 equiv), KOAc (5.0 equiv), Pd(OAc)₂ (10 mol%), and CuBr₂ (10 mol%) in toluene (0.3 M) was heated in a sealed microwave vial under conventional heating (oil bath) at 110 °C for 24 h. Air and moisture were not strictly excluded. Reaction mixture was filtered through a Celite pad, washed with EtOAc, and the filtrate concentrated under reduced pressure. The residue was purified by flash column chromatography.

General procedure D: Synthesis of biaryl-diarylmethane-glycinamide **27a at Gram Scale.** A solution of 2-methyl-phenyl glycinamide **26a** (1.0 g, 3.07 mmol), iodobenzene **13** (3.13 g, 15.35 mmol), KOAc (1.5 g, 15.35 mmol), Pd(OAc)₂ (68.9 mg, 0.307 mmol), and CuBr₂ (68.4 mg, 0.307 mmol) in 9.2 mL of toluene (0.3 M) was heated in a Schlenk tube under conventional heating (oil bath) at 110 °C for 24 h. Air and moisture were not strictly excluded. The reaction mixture was filtered through a Celite pad and washed with 50 mL of hot toluene. The filtrate was evaporated until dryness, and the residue passed through a short column of silica gel using 15% to 20% EtOAc-Hexane as mobile phase. The resulting solid was recrystallized from ethanol (10 mL) to obtain **27a** as white crystals (0.970 g, 66%, 2.03 mmol).

Computational methodology. Computational results were obtained by using the hybrid functional M06^[36] with the D3 Grimme dispersion correction^[37] as implemented in Gaussian 16.^[38] The SDD basis set with ECP for Pd and the 6-311++G(d,p) basis set for other atoms were used. In all cases, calculations were carried out under the same arylation experimental conditions, i.e., a temperature of 110 °C in toluene, the latter was described using the SMD continuum solvation model.^[39] Vibrational analysis was performed to verify the nature of the calculated stationary points and to obtain thermal energy corrections. Intrinsic reaction coordinate calculations were performed on transition states in order to verify that they connect the corresponding reactants and products. Natural Bond Orbital analysis, that provided mechanistic details of the activation reaction, was performed by using the NBO Version 3.1^[40] implemented in Gaussian 16. Bond properties were determined according to the formalism of Valentí.^[22] Rate constants were determined according to the formalism of classical transition state theory.

Additional computational details are provided in the Supporting Information.

Acknowledgments

We thank DGAPA-UNAM for financial support (Grant PAPIIT IN205721) and CONACyT for graduate scholarship to S. M.-F (Grant N° = 585699). We also thank M. León, M. Reyes, E. Tapia

(LANCIC-IQ-UNAM), Mary Paz Orta, Rocío Patiño (RIP), Adriana Romo Pérez, María A. Peña, Elizabeth Huerta, María C. García, Francisco Pérez, Beatriz Quiroz (LURMN-IQ-UNAM), Nuria Esturau (LURMN-IQ-UNAM), Lucía C. Márquez, Eréndira García, Lucero Ríos, Simón Hernández-Ortega (X-ray crystallography studies) from “Instituto de Química-UNAM” for technical assistance.

Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest.

Data Availability Statement

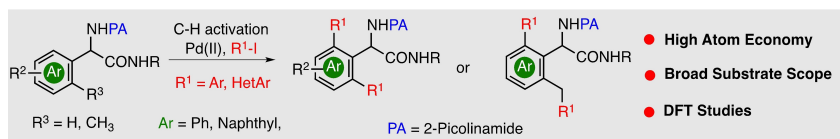
The data that support the findings of this study are available in the supplementary material of this article.

Keywords: C–H activation · Glycinamides · Multicomponent reactions · Picolinamide · Ugi-ammonia reaction

- [1] a) C. Sambiasi, D. Schönbauer, R. Blicek, T. Dao-Huy, G. Pototschnig, P. Schaaf, T. Wiesinger, M. F. Zia, J. Wencel-Delord, T. Besset, B. U. W. Maes, M. A. Schnürch, *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 6603–6743; b) S. Rej, Y. An, N. Chatani, *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 1788–1887.
- [2] S. Yuan, J. Chang, B. Yu, *Top. Curr. Chem.* **2020**, *378*, 23.
- [3] S. G. Ouellet, A. Roy, C. Molinaro, R. Angelaud, J.-F. Marcoux, P. D. O’Shea, I. W. Davies, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1436–1439.
- [4] M. Seki, *ACS Catal.* **2004**, *4*, 4047–4050.
- [5] Selected reports, see: a) E. T. Nadres, G. I. Franco-Santos, D. Shabashov, O. Daugulis, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 9689–9714; b) Y. Zhao, G. He, W. A. Nack, G. Chen, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2948–2959; c) U. Karmakar, R. Samanta, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 2850–2861.
- [6] Selected reports, see: a) X. Yu, F. Yang, Y. Wu, Y. Wu, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 1726–1729; b) L. Huang, X. Sun, Q. Li, C. Qi, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 6720–6725; c) J.-M. Li, Y.-H. Wang, Y. Yu, R.-B. Wu, J. Weng, G. Lu, *ACS Catal.* **2017**, *7*, 2661–2667.
- [7] Selected reports, see: a) R. Odani, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 11045–11052; b) A. Dalal, S. A. Babu, *Synthesis* **2021**, *53*, 3307–3324.
- [8] A. Baccalini, S. Vergura, P. Dolui, S. Maiti, S. Dutta, S. Maity, F. F. Khan, G. Zanon, D. Maiti, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 8842–8846.
- [9] W. Zeng, M. Nukeyeva, Q. Wang, C. Jiang, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 598–608.
- [10] a) A. Dömling, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17–89; b) E. Ruitjer, R. Scheffelaar, R. V. A. Orru, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6234–6246; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 6358–6371.
- [11] D. Alemán-Ponce de León, A. C. Sánchez-Chávez, L. A. Polindara-García, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 12809–12834.
- [12] Y.-F. Yang, Y. She, *Int. J. Quantum Chem.* **2018**, *118*, e25723.
- [13] C. E. Coomber, L. Benhamou, D. K. Bučar, P. D. Smith, M. J. Porter, T. D. Sheppard, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 2495–2503.
- [14] M. Ohsumi, N. Nishikawa, *ACS Omega* **2017**, *2*, 7767–7771.
- [15] a) S. I. Gorelsky, D. Lapointe, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10848–10849; b) G.-D. Roiban, E. Serrano, T. Soler, G. Aullón, I. Grosu, C. Cativiela, M. Martínez, E. P. Urriolabeitia, *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 8132–8143.
- [16] a) K. K. Pasunooti, B. Banerjee, T. Yap, Y. Jiang, C.-F. Liu, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 6094–6097; b) K. K. Pasunooti, R. Yang, B. Banerjee, T. Yap, C.-F. Liu, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2696–2699.
- [17] M. Fan, D. Ma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12152–12155; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 12374–12377.
- [18] B. Large, D. Prim, *Synthesis* **2020**, *52*, 2600–2612.
- [19] Deposition Numbers 2114252 (for **14g**), 2114253 (for **16**), 2114250 (for **17a**), 2114251 (for **18**), 2114474 (for **19**), 2114473 (for **26a**), 2114255 (for **27a**), 2114254 (for **27h**), and 2114256 (for **28**) contain the supplementary crystallographic data for this paper. These data are provided free of charge by the joint Cambridge Crystallographic Data Centre and Fachinformationszentrum Karlsruhe Access Structures service www.ccdc.cam.ac.uk/structures.
- [20] a) H. Tang, B. Zhou, X.-R. Huang, C. Wang, J. Yao, H. Chen, *ACS Catal.* **2014**, *4*, 649–656; b) H. Tang, X.-R. Huang, J. Yao, H. Chen, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 4672–4682.
- [21] K. B. Wiberg, *Tetrahedron* **1968**, *24*, 1083–1096.
- [22] A. Moyano, M. A. Pericàs, E. A. Valentí, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 573–582.
- [23] G. S. Hammond, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 334–338.
- [24] R. Yazaki, T. Ohshima, *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 151225.
- [25] a) F. Zhang, K. Hong, T.-J. Li, H. Park, J.-Q. Yu, *Science* **2016**, *351*, 252–256; b) F. Ma, M. Lei, L. Hu, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2708–2711; c) F. Wen, Z. Li, *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *362*, 133–138; d) M. Ding, W. Hua, M. Liu, F. Zhang, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 7419–7423; e) M. Tang, Q. Yu, Z. Wang, C. Zhang, B. Sun, Y. Yi, F.-L. Zhang, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 7620–7623; f) Y. Xie, Y. Yang, L. Huang, X. Zhang, Y. Zhang, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 11238–11241; g) L. Ju, J. Yao, Z. Wu, Z. Liu, Y. Zhang, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10821–10831; h) D. Li, M. Yu, J. Zhang, Z. Liu, Y. Zhang, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5300–5303; i) K. Wang, J. Hou, C. Zhang, K. Cheng, R. Bai, Y. Xie, *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 2947–2952; j) P. Singh, A. Dalal, S. A. Babu, *Asian J. Org. Chem.* **2019**, *8*, 877–886.
- [26] U. Gulati, R. Gandhi, J. K. Laha, *Chem. Asian J.* **2020**, *15*, 3135–3161.
- [27] D. Ameen, T. J. Snape, *MedChemComm* **2013**, *4*, 893–907.
- [28] a) R. Samanta, A. P. Antonchick, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5217–5220; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 5323–5326; b) H. Park, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 16552–16556; c) D. Wang, M. Li, X. Chen, M. Wang, Y. Liang, Y. Zhao, K. N. Houk, Z. Shi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 7066–7071.
- [29] Q. He, N. Chatani, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 5189–5192; *Angew. Chem.* **2021**, *133*, 5249–5252.
- [30] Q. Bai, Z. Bai, H. Wang, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 8225–8228.
- [31] X. Li, B. Fu, Q. Zhang, X. Yuan, Q. Zhang, T. Xiong, Q. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 23056–23060; *Angew. Chem.* **2020**, *132*, 23256–23260.
- [32] P. Amadeo, B. Bhaskararao, Y.-F. Yang, M. C. Kozłowski, *Organometallics* **2021**, *40*, 2290–2294.
- [33] D. L. Davies, S. M. A. Donald, S. A. Mcgregor, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13754–13755.
- [34] a) K. Muñoz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9412–9423; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 9576–9588; b) P. Sehna, R. J. K. Taylor, I. J. S. Fairlamb, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 824–889; c) W. G. Whitehurst, M. J. Gaunt, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 14169–14177.
- [35] J.-W. Xu, Z.-Z. Zhang, W.-H. Rao, B.-F. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 10750–10753.
- [36] Y. Zhao, D. G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.* **2008**, *120*, 215–241.
- [37] S. Grimme, J. Antony, S. Ehrlich, H. Krieg, *J. Chem. Phys.* **2010**, *132*, 154104.
- [38] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. V. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, Jr., J. A. Montgomery, J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. J. Bearpark, J. J. Heyd, E. N. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. A. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. P. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman, D. J. Fox, Gaussian 16, Revision B.01. Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2016**.
- [39] N. A. V. Marenich, C. J. Cramer, D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. B.* **2009**, *113*, 6378–6396.
- [40] E. D. Glendening, A. E. Reed, J. E. Carpenter, F. Weinhold, NBO Version 3.1.

Manuscript received: December 15, 2021
Revised manuscript received: February 24, 2022
Accepted manuscript online: February 28, 2022

RESEARCH ARTICLE



An efficient protocol to access a set of arylated glycinamide derivatives through a C(*sp*²/*sp*³)-H activation assisted by the directing group picoli-

namide and Pd(OAc)₂ has been developed. The methodology has a high atom economy and broad substrate scope.

S. Martínez-Flores, Prof. Dr. C. A. Mujica-Martínez, Prof. Dr. L. A. Polindara-García*

1 – 11

Palladium-Catalyzed C(*sp*²/*sp*³)-H Arylation of Aryl Glycinamide Derivatives Using Picolinamide as Directing Group

