



# **UNIVERSIDAD MICHUACANA DE SAN NICOLÁS DE HIDALGO**



## **FACULTAD DE QUÍMICO FARMACOBIOLOGÍA**

### **“SÍNTESIS DE COMPUESTOS PÉPTIDO-MIMÉTICOS DERIVADOS DEL PIRROL MEDIANTE RMC DE UGI”**

#### **TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:  
QUÍMICA FARMACOBIOLOGA**

**PRESENTA:**

**ERIKA RAFAELA RODRÍGUEZ BONAPARTE**

**DIRECTOR DE TESIS:**

**D.C. LUIS CHACÓN GARCÍA**

**CO-DIRECTOR DE TESIS:**

**D.Q. CARLOS JESÚS CORTÉS GARCÍA**

**MORELIA, MICH., JUNIO DE 2021.**



El presente trabajo fue desarrollado en el laboratorio de Diseño Molecular del Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, bajo la Dirección del D.C Luis Chacón García y la Co-Dirección del D.Q. Carlos Jesús Cortes García.

Con apoyo de la Coordinación de la Investigación Científica de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo (CIC-UMSNH). Proyecto 14646 “Síntesis orientada a la diversidad de derivados de benzofuranos vía reacciones de multicomponentes Ugi-azida y reacción de Schiff”. Así como el apoyo por parte de Programa para el Desarrollo Profesional Docente, para el Tipo Superior (PRODEP) con la clave PTC-404.

---

## **DEDICATORIA**

### **A mis padres:**

Maricela Bonaparte Baca y Sergio Rodríguez Martínez

### **A mis hermanos:**

Janetzy Alejandra Rodríguez, Ma. Guadalupe Rodríguez, Jessica Arlin Rodríguez, Dennys Jonathan Rodríguez y Sergio Rodríguez

### **A mis abuelitos, gran ejemplo de vida:**

Rafael Rodríguez Hernández, Herminda Baca Navarrete y Enrique Bonaparte Martínez

---

## AGRADECIMIENTOS

A mis padres, por todo el apoyo que me han brindado y darme la oportunidad de lograr esta meta. Mi papá por ser un ejemplo a seguir de trabajo, esfuerzo y dedicación. A mi mamá por su apoyo, su aliento y ánimos para seguir adelante en todo momento, gracias por todo su amor.

A mis hermanas, Arlin, Alejandra y Guadalupe por estar conmigo y ser un gran apoyo incondicional en cada etapa de mi vida. Mis hermanos, Sergio y Dennis por ser parte importante de mi vida.

A mi director de tesis, **D.C Luis Chacón García**, por aceptarme en su equipo de trabajo y darme la oportunidad de realizar esta meta. Gracias por su todo su apoyo y su conocimiento.

A mi Co-Director de tesis, **D.Q Carlos Jesús Cortés García**, por su paciencia, por compartir sus conocimientos dentro del laboratorio, su tiempo, sus consejos y todo el apoyo brindado.

A mis amigos, Javiana y Salvador que han sido parte importante en mi vida, gracias por tantos momentos agradables, experiencias, aventuras y múltiples consejos. Gudelia Valentínez, por ser una gran compañera y estar presente cuando lo necesito.

A mis compañeros de laboratorio, Ana Karen, Alexis, Meli, gracias por su apoyo y gran ayuda dentro del Instituto al otorgarme sus conocimientos.

## ÍNDICE GENERAL

|                                                                                                     |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| ÍNDICE GENERAL .....                                                                                | I   |
| ÍNDICE DE FIGURAS .....                                                                             | II  |
| ÍNDICE DE ESQUEMAS.....                                                                             | II  |
| ÍNDICE DE TABLAS.....                                                                               | II  |
| LISTA DE ABREVIATURAS.....                                                                          | III |
| COMPUESTOS SINTETIZADOS .....                                                                       | V   |
| RESUMEN .....                                                                                       | VI  |
| ABSTRACT .....                                                                                      | VII |
| 1.- INTRODUCCIÓN .....                                                                              | 1   |
| 2.- ANTECEDENTES.....                                                                               | 3   |
| 2.1- Pirrol: actividad biológica y farmacológica.....                                               | 3   |
| 2.1.2.- Otras aplicaciones del pirrol .....                                                         | 4   |
| 2.2.- Péptidos-miméticos .....                                                                      | 5   |
| 2.2.2.- Actividad biológica de los péptidos-miméticos.....                                          | 5   |
| 2.2.3.- Actividad farmacológica de péptidos-miméticos.....                                          | 7   |
| 3.- JUSTIFICACIÓN .....                                                                             | 9   |
| 4.-OBJETIVOS .....                                                                                  | 10  |
| 4.1.- Objetivo general .....                                                                        | 10  |
| 4.2.- Objetivos específicos.....                                                                    | 10  |
| 5.- ESTRATEGIA DE SÍNTESIS.....                                                                     | 11  |
| 6.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....                                                                     | 12  |
| CONCLUSIONES.....                                                                                   | 20  |
| 8.- PARTE EXPERIMENTAL .....                                                                        | 21  |
| 8.1- Reactivos, disolventes e instrumentación.....                                                  | 21  |
| 8.2.- Procedimiento general para la síntesis de ácido (L)- 3-fenil-3-pirrol propanoico (PG-1) ..... | 22  |
| 8.3.- Procedimiento general para la síntesis de péptidos-miméticos (PG-2) .....                     | 22  |
| BIBLIOGRAFÍA.....                                                                                   | 26  |
| ANEXOS .....                                                                                        | 28  |

## ÍNDICE DE FIGURAS

|                                                                                                                             |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Figura 1.</b> Esquema general de Reacciones de multicomponentes.....                                                     | 1  |
| <b>Figura 2.</b> Moléculas derivadas del pirrol con actividad biológica.....                                                | 3  |
| <b>Figura 3.</b> Fármacos que contienen en su estructura la molécula del pirrol. ....                                       | 4  |
| <b>Figura 4.</b> Ejemplos de péptidos y péptidos-miméticos de importancia biológica.....                                    | 7  |
| <b>Figura 5.</b> Ejemplos de compuestos péptido-miméticos en ensayos clínicos en etapa tardía o aprobados como fármaco..... | 8  |
| <b>Figura 6.-</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ del ácido ( <i>L</i> )-3-fenil-3-pirrol propanoico .....                  | 13 |
| <b>Figura 7.-</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ del compuesto péptido-mimético <b>28a</b> .....                           | 18 |
| <b>Figura 8.-</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ del compuesto péptido-mimético <b>28a</b> .....                        | 18 |
| <b>Figura 9.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de ácido ( <i>L</i> ) 3-fenil-3-pirrol propanoico <b>24</b> .....          | 28 |
| <b>Figura 10.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de péptido-mimético <b>28a</b> .....                                      | 29 |
| <b>Figura 11.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de péptido-mimético <b>28a</b> .....                                   | 29 |
| <b>Figura 12.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de péptido-mimético <b>28b</b> .....                                      | 30 |
| <b>Figura 13.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de péptido-mimético <b>28b</b> .....                                   | 30 |
| <b>Figura 14.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de péptido-mimético <b>28c</b> .....                                      | 31 |
| <b>Figura 15.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de péptido-mimético <b>28c</b> .....                                   | 31 |
| <b>Figura 16.</b> Espectro de RMN de $^1\text{H}$ de péptido-mimético <b>28d</b> .....                                      | 32 |
| <b>Figura 17.</b> Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ de péptido-mimético <b>28d</b> .....                                   | 32 |

## ÍNDICE DE ESQUEMAS

|                                                                                                                        |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Esquema 1.</b> Esquema general de síntesis para obtención de los compuestos péptido-miméticos <b>28a-d</b> .....    | 11 |
| <b>Esquema 2.</b> Mecanismo de reacción de Clauson-Kaas. ....                                                          | 14 |
| <b>Esquema 3.</b> Mecanismo de reacción de RMC Ugi-4CR para la obtención de las moléculas objetivo <b>28a-d</b> . .... | 19 |

## ÍNDICE DE TABLAS

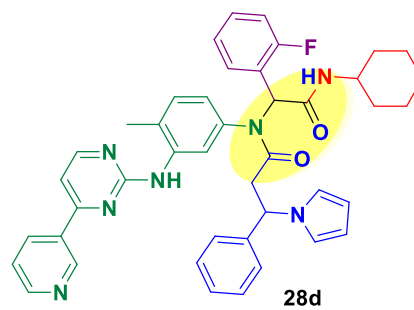
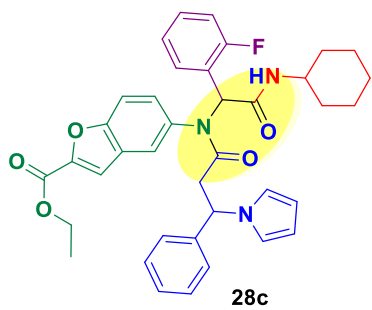
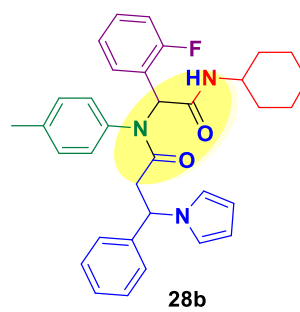
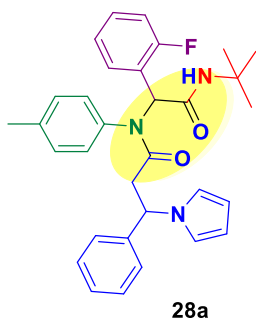
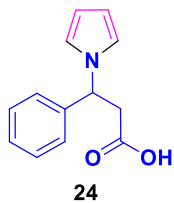
|                                                                                                                                               |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tabla 1.</b> Optimización de las condiciones de reacción para la síntesis del sistema pirrólico mediante la reacción de Clauson-Kaas ..... | 12 |
| <b>Tabla 2.</b> Síntesis de compuestos péptidos-miméticos <b>28a-d</b> .....                                                                  | 16 |

## LISTA DE ABREVIATURAS

|                                 |                                                                       |
|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| °C                              | Centígrados                                                           |
| μL                              | Microlitros                                                           |
| <sup>13</sup> C NMR             | Resonancia Magnética Nuclear de carbono 13                            |
| <sup>1</sup> H NMR              | Resonancia Magnética Nuclear de protón                                |
| AcOEt                           | Acetato de etilo                                                      |
| AGHD                            | Deficiencia de GH en el adulto, por sus siglas en inglés              |
| CCF                             | Cromatografía en capa fina                                            |
| CDCl                            | Cloroformo deuterado                                                  |
| d                               | Doblete                                                               |
| dd                              | Doble de dobletes                                                     |
| dt                              | Doble de tripletes                                                    |
| equiv                           | Equivalentes                                                          |
| FDA                             | Administración de alimentos y medicamentos (Por sus siglas en inglés) |
| HCl                             | Ácido clorhídrico                                                     |
| Hz                              | Hertz                                                                 |
| InCl <sub>3</sub>               | Tricloruro de indio                                                   |
| <i>J</i>                        | Constante de acoplamiento                                             |
| m                               | Multiplete                                                            |
| M                               | Molaridad                                                             |
| MeOH                            | Metanol                                                               |
| mg                              | Miligramos                                                            |
| MHz                             | Mega Hertz                                                            |
| mL                              | Mililitros                                                            |
| Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> | Sulfato de sodio                                                      |
| NaHCO <sub>3</sub>              | Bicarbonato de sodio                                                  |
| nm                              | Nanómetros                                                            |
| p.f.                            | Punto de fusión                                                       |
| ppm                             | Partes por millón                                                     |

|          |                                   |
|----------|-----------------------------------|
| qd       | Cuarteto de dobles                |
| $R_F$    | Factor de retención               |
| RMC      | Reacción de multicomponentes      |
| RMN      | Resonancia magnética nuclear      |
| s        | Singulete                         |
| sa       | Señal ancha                       |
| t        | Triplete                          |
| TMS      | Tetrametilsilano                  |
| U-4CR    | Ugi-4-components reaction         |
| UV       | Ultra violeta                     |
| v/v      | Relación volumen/volumen          |
| VHC      | Virus de hepatitis C              |
| VIH      | Virus de Inmunodeficiencia Humana |
| $\delta$ | Desplazamiento químico            |

COMPUESTOS SINTETIZADOS



## RESUMEN

En este trabajo se describe la síntesis de las moléculas péptido-miméticas **28a-d** que se obtuvieron en dos etapas de reacción en rendimientos bajos a moderados. La primera etapa consistió en la síntesis del ácido (*L*)-3-fenil-3-pirrol propanoico **24** a partir de la (*L*)- $\beta$ -fenilalanina mediante la reacción del Clauson-Kass. La segunda etapa consistió en la reacción de multicomponentes de Ugi utilizando aminas derivadas de anilina que contenían en su estructura el benzofurano y fenilaminopirimidina. Cabe resaltar que el componente (*L*)-3-fenil-3-pirrol propanoico **24** no ha sido utilizado en ningún proceso de multicomponentes y que al presentar el núcleo del pirrol se espera que estos péptido-miméticos sean de interés en química medicinal.

Palabra clave: Péptido-miméticos, Reacción de Ugi, Pirrol, acetoamidoamida, isonitrilos.

## ABSTRACT

In this thesis, the synthesis of peptidomimetic compounds **28a-d** that were obtained in two reaction steps in low to moderate yields is described. The first reaction step consisted of the synthesis of (*L*)-3-phenyl-3-pyrrole propanoic acid **24** from (*L*)-phenylalanine by the Clauson-Kass reaction. The second reaction step was a Ugi multicomponent reaction by using aniline-derived amines containing benzofuran and phenylaminopyrimidine in their structure. It should be noted that the (*L*)-3-phenyl-3-propane pyrrole component **24** has not been used in any multicomponent process and that by presenting the pyrrole nucleus it is expected that these peptidomimetics will be of interest in medicinal chemistry.

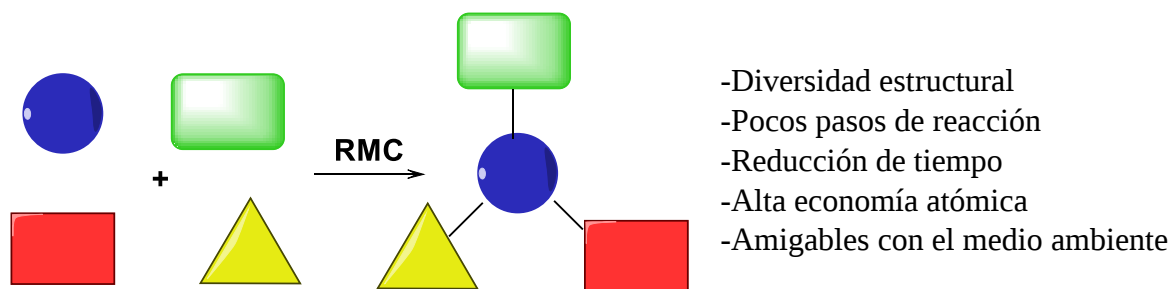
Keywords: Peptidomimetics, Ugi reaction, pyrrole, acetoamidoamide, isocyanide

## 1.- INTRODUCCIÓN

Los péptidos son polímeros de aminoácidos unidos covalentemente mediante enlaces amida denominado enlace peptídico. Son de gran relevancia biológica que funcionan como hormonas, neurotransmisores, inmunomoduladores, sustratos e inhibidores de enzimas, participan en el metabolismo, la defensa inmune, la digestión, la respiración, la sensibilidad al dolor, la reproducción, el comportamiento y la regulación de los niveles de electrolitos en el cuerpo humano.<sup>1</sup> Cabe mencionar que, en los últimos años varios péptidos se han sometido a ensayos clínicos, pero no todos llegan a comercializarse debido a problemas farmacocinéticos y farmacodinámicos como es la mala absorción, facilidad a metabolizarse produciendo metabolitos tóxicos y baja selectividad a la diana molecular.<sup>2</sup>

Por lo tanto, la química farmacéutica y sintética se ha enfocado en la búsqueda de moléculas que puedan presentar la misma o mejor actividad biológica que los péptidos, pero que estructuralmente no sean similares, a esta aproximación se le conoce como la síntesis de moléculas péptido-miméticas.<sup>3</sup>

Actualmente, una de las herramientas de síntesis de mayor relevancia para la obtención de moléculas péptido-miméticas son las reacciones de multicomponentes (RMC),<sup>4</sup> Una de estas metodologías son las reacciones de multicomponentes (RMC) que se definen como aquellas transformaciones en las que, en un mismo matraz de reacción, tres o más reactivos se combinan para generar un producto que contiene de manera proporcional todos los átomos de los materiales de partida, liberando una molécula pequeña (Figura 1).<sup>5</sup>



**Figura 1.** Esquema general de Reacciones de multicomponentes.

Existen dos tipos de RMC, las que utilizan isonitrilos (RMC-I) y las que no.<sup>6</sup> Las más importantes y descritas en la literatura son las que hacen uso de isonitrilos y de estas la de mayor relevancia sintética son las reacciones de Ugi de 4 componentes (U-4CR), conocida como reacción de Ugi clásica, que se describió por primera vez en 1959 por Ivak Karl Ugi. Esta consiste en obtener acetoamido amidas que son consideradas estructuras “cuasi” péptidas, haciendo reaccionar una amina, un aldehído, un isonitrilo y un ácido carboxílico a temperatura ambiente.<sup>7</sup>

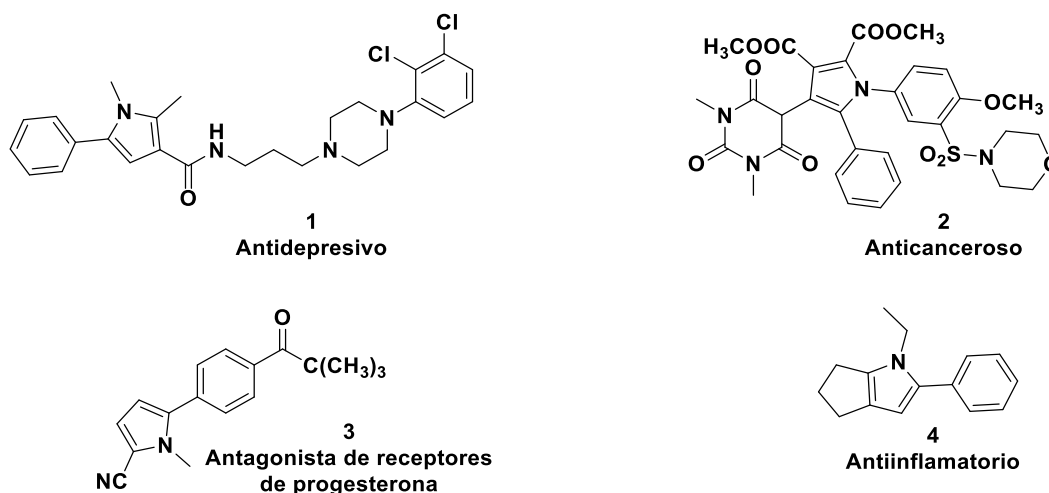
Es importante explorar la síntesis de nuevas moléculas péptido-miméticas vía reacciones de multicomponentes de Ugi clásica y partiendo de estructuras privilegiadas o previamente validadas biológicamente como el pirrol, el cual en el siguiente capítulo se describirá su relevancia biológica y farmacológica.

## 2.- ANTECEDENTES

### 2.1- Pirrol: actividad biológica y farmacológica

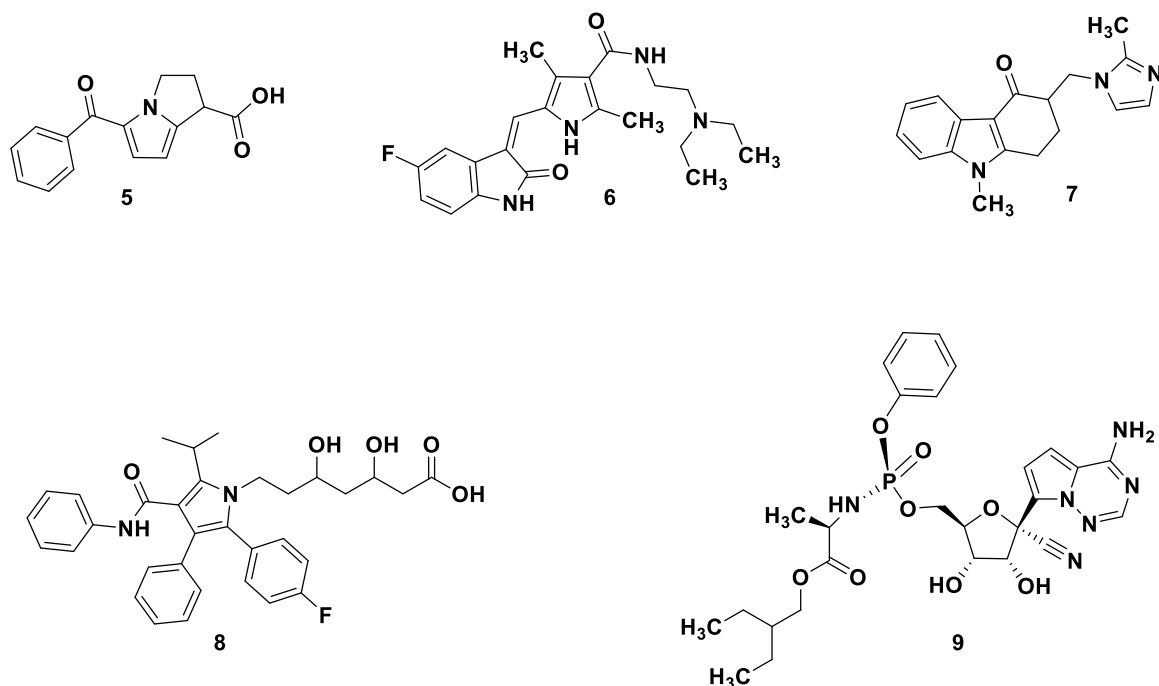
El pirrol es un compuesto heterociclo aromático conformado por cuatro átomos de carbono y un átomo de nitrógeno. Sus derivados se encuentran ampliamente distribuidos en cofactores y productos naturales.<sup>8</sup> Es componente de macrociclos complejos o biomoléculas como vitamina B12, pigmentos biliares como la bilirrubina y biliverdina, y las porfirinas de hemo, clorofila, clorhidratos, bacterioclorin y porfirinógenos.<sup>8</sup>

El pirrol y sus derivados polisustituídos se encuentran formando parte de varios fármacos y productos naturales, siendo considerado como núcleo privilegiado de interés en la química farmacéutica. Algunas de las actividades biológicas que se han descrito han sido como: antidepresivo, antibacteriano, antifúngico, antiinflamatorio, antiviral, antipalúdico, anticancerígeno y, antiparasitario. En la figura 2 se muestran algunas moléculas representativas de estas bioactividades.<sup>9</sup>



**Figura 2.** Moléculas derivadas del pirrol con actividad biológica.

Alguno de los fármacos aprobados por la FDA (Food and Drug Administration, por sus siglas en inglés) que presentan el núcleo base del pirrol se describe en la figura 3, como por ejemplo el Ketorolaco **5** que se utiliza como antiinflamatorio. El sunitinib **6** que se usa para el tratamiento de algunos tumores. El Ondansetron **7** que se sirve como antiemético, la Atorvastatina **8** que se utiliza para disminuir los niveles del colesterol.<sup>10</sup>



**Figura 3.** Fármacos que contienen en su estructura la molécula del pirrol.

### 2.1.2.- Otras aplicaciones del pirrol

Por otro lado, el pirrol se utiliza ampliamente como un intermediario sintético en la obtención de productos agroquímicos, tintes, productos químicos fotográficos, perfumes entre otros; como catalizadores para el proceso de polimerización, inhibidores de la corrosión, conservadores, disolventes para resinas y terpenos; estándar en un análisis cromatográfico, en el desarrollo de sensores y obtención de semiconductores.<sup>11</sup>

## 2.2.- Péptidos-miméticos

Los péptidos y proteínas cumplen un papel clave en muchas funciones biológicas y fisiológicas de los organismos vivos, siendo puntos de partida interesantes para el desarrollo de nuevos fármacos. Los péptidos pueden actuar como neurotransmisores, hormonas o anticuerpos y están involucrados dentro de la bioquímica de varias enfermedades.<sup>4</sup> Sin embargo, los péptidos naturales y proteínas presentan varias desventajas que los hacen menos adecuados como candidatos a fármacos. En primer lugar, el enlace de la amida es fácilmente degradado por proteasas y su carácter hidrófilo resulta en una baja permeabilidad, procesamiento metabólico rápido y excreción. Además, en los péptidos naturales a menudo se producen un conjunto de conformaciones reduciendo así su especificidad para objetivos biológicos que resultan en efectos secundarios no deseados.<sup>12, 4</sup> Así, los químicos sintéticos comenzaron a desarrollar la síntesis de péptidos-miméticos que son compuestos que imitan la acción o la conformación activa de un péptido mediante la incorporación de características estructurales y funcionales no peptídicas que imitan los péptidos primarios, pero con propiedades biológicas mejoradas. Durante las últimas décadas, se han descrito varias clases de péptidos-miméticos, como isómeros de unión de péptidos o imitaciones de restricciones conformacionales.<sup>13</sup>

### 2.2.2.- Actividad biológica de los péptidos-miméticos

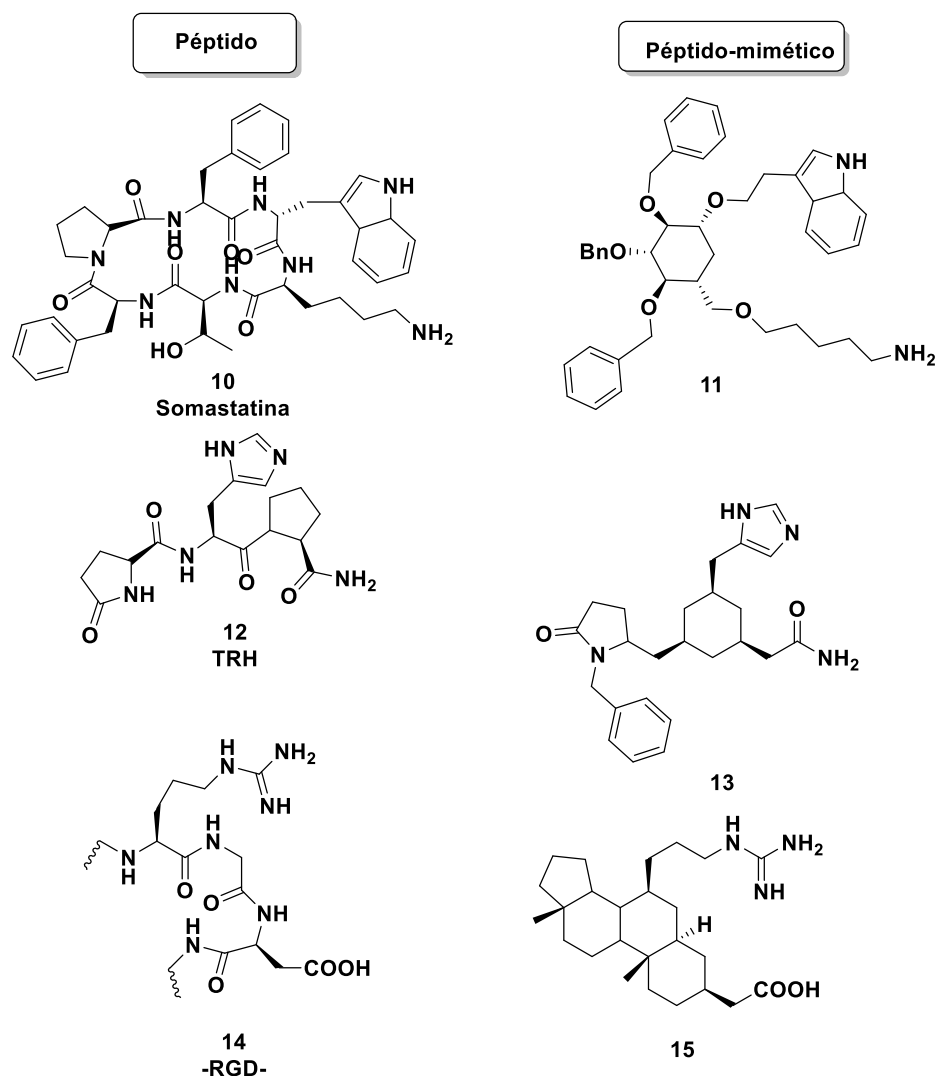
Los péptidos-miméticos se han diseñado para eludir las limitaciones que presentan los péptidos naturales bioactivos:<sup>14</sup>

- Estabilidad limitada hacia la proteólisis, lo que resulta en menor tiempo en el tracto gastrointestinal y en suero.
- Propiedades pobres de absorción y transporte, debido a la relativamente alta masa molecular y la falta de sistemas de transporte específicos, a menudo resultando en una rápida excreción.
- Interacción con múltiples objetivos, lo que resulta en una selectividad deficiente y efectos secundarios no deseados, debido a la flexibilidad intrínseca abordada por los enlaces rotacionales N-Cα y Cα-CO de cada aminoácido.

- Interacción con sitios de unión de anticuerpos, induciendo así la antigenicidad y una respuesta inmunitaria de un huésped competente de forma impredecible.

Algunos ejemplos de péptidos-miméticos vienen dados por los análogos de somastatina desarrollado por Hirschmann y Nicolaou, en el que el núcleo de  $\beta$ -D-glucosa presenta las cuatro cadenas laterales de la interacción en la misma orientación en que se encuentra en la estructura del péptido de somastatina nativo.<sup>14</sup>

La hormona liberadora de tirotropina (TRH) mimética desarrollada por Olson contiene un núcleo de ciclohexano que reemplaza el péptido troncal, al tiempo que se presentan los tres grupos farmacofóricos en la orientación correcta.<sup>14</sup> Así mismo, el núcleo esteroideal para imitar la estructura de  $\beta$ -giro tipo II de ciclopéptido RGDfV.<sup>15</sup> En la figura 4 se ilustran estos ejemplos:

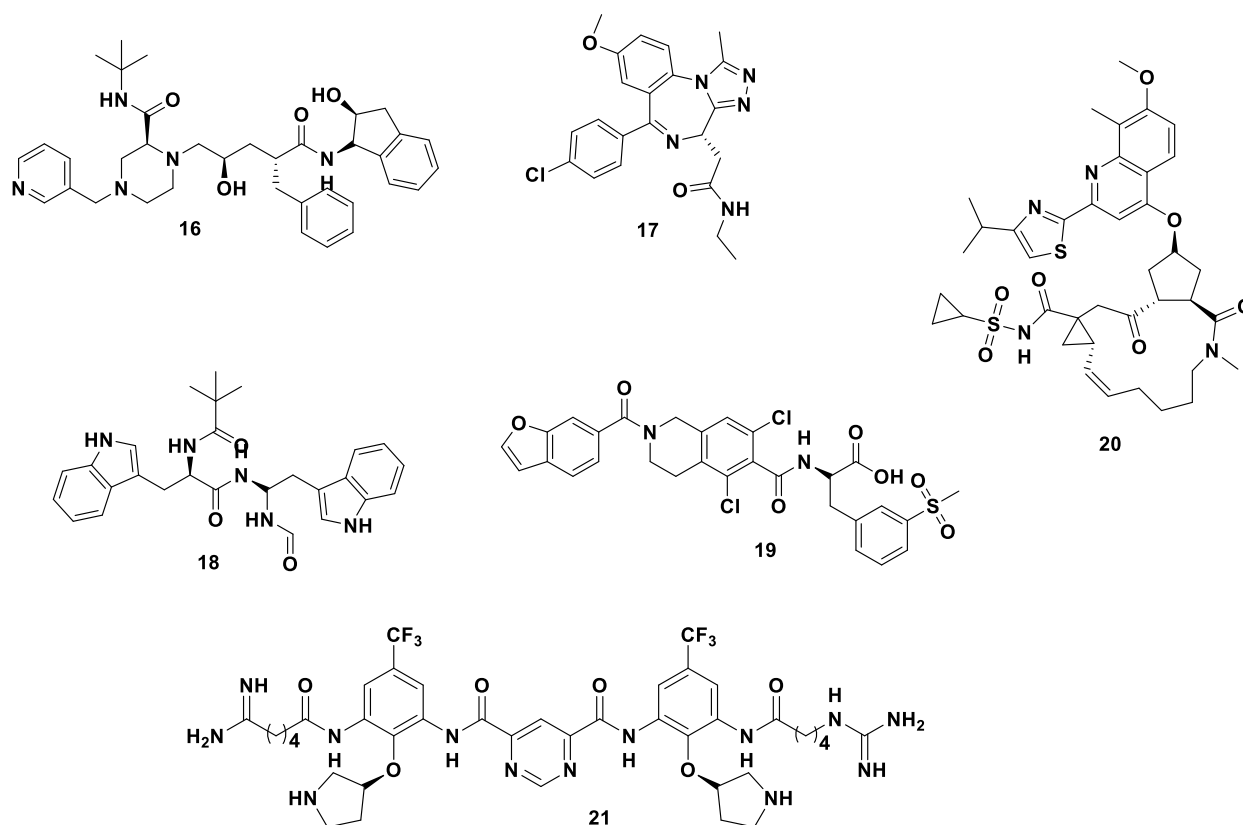


**Figura 4.** Ejemplos de péptidos y péptidos-miméticos de importancia biológica.<sup>15</sup>

### 2.2.3.- Actividad farmacológica de péptidos-miméticos

Existen varios compuestos péptido-miméticos que ya han sido aprobados como fármacos o se encuentran en fase tardía de ensayos clínicos, se han implementado para tratar diferentes patologías que van desde enfermedades infecciosas hasta enfermedades cancerígenas.<sup>14</sup> Como el Indinavir **16** inhibidor de la proteasa del VIH aprobado para el tratamiento de la infección por VIH. Molibresib **17** inhibidor de BRD y BET bajo investigación clínica para el tratamiento de NUT y carcinoma mamario.<sup>14</sup> Macimorelim **18**, mimético de grelina aprobado para el diagnóstico de la deficiencia de la hormona del crecimiento en adultos (AGHD)<sup>14</sup> Lifitegrast **19** inhibidor de interacción LFA1/CAM1 aprobado para el tratamiento del síndrome del ojo seco.<sup>14</sup> Simeprevir **20**

inhibidor de la proteasa NS3/NS4A aprobado para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC)<sup>14</sup> Brilacilin **21** peptido-mimético antimicrobiano de proteínas de defensa del huésped (HDP) bajo investigación clínica para el cuidado de la mucositis, estomatitis, enfermedades bucales y neoplasia de cabeza y cuello.<sup>14</sup> En la figura 5 se muestran las moléculas de estos fármacos.<sup>10</sup>



**Figura 5.** Ejemplos de compuestos péptido-miméticos en ensayos clínicos en etapa tardía o aprobados como fármaco.<sup>10</sup>

### 3.- JUSTIFICACIÓN

Una de las estrategias sintéticas que están adquiriendo popularidad entre los químicos orgánicos y medicinales para la obtención de moléculas altamente bioactivas, es la síntesis de moléculas péptido-miméticas. Actualmente, se busca que estos compuestos se preparen de una manera eficiente y en un mínimo de etapas, presentando un alto grado de funcionalización y que contengan dentro de su estructura núcleos privilegiados de interés en química medicinal. Una de las herramientas de síntesis que permite cumplir con estos requisitos, son las reacciones de multicomponentes de Ugi-4CR, el cual obtienen en una sola etapa acetoamidoamidas que son consideradas estructuras dipeptídicas. La obtención de compuestos por esta vía sintética permitirá ampliar las posibilidades de obtención de estructuras novedosas con alto potencial de actividad biológica.

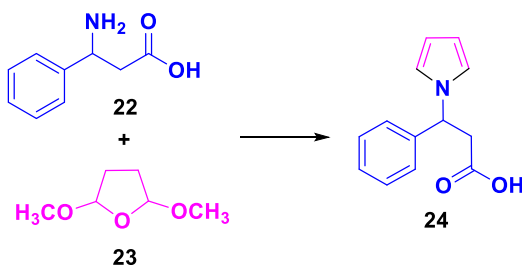
## 4.-OBJETIVOS

### 4.1.- Objetivo general

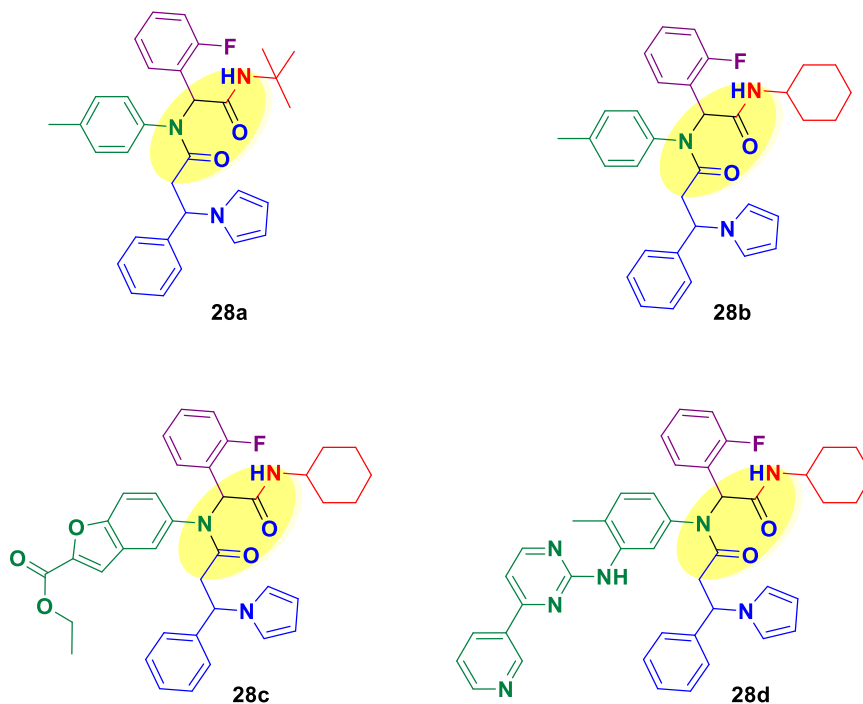
Sintetizar una serie de compuestos péptido-miméticos novedosos que contengan en su estructura el heterociclo pirrol utilizando las reacciones de multicomponentes de Ugi como reacción clave.

### 4.2.- Objetivos específicos

- a) Sintetizar el ácido (*L*)-3-fenil-3-pirrol propanoico **24** a partir de la (*L*)-β-fenilalanina mediante la reacción de Clauson-Kass.

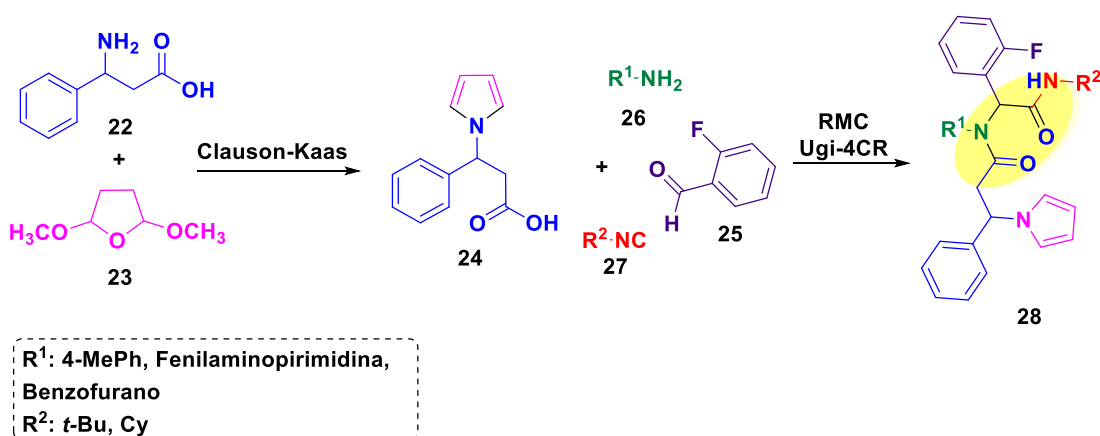


- b) Sintetizar la serie de compuestos péptido-miméticos **28a-d** mediante la RMC Ugi-4CR.



## 5.- ESTRATEGIA DE SÍNTESIS

La síntesis de los compuestos péptido-miméticos propuestos involucra dos etapas de reacción y se describe en el esquema 1. La primera etapa consiste en la síntesis del ácido (*L*)-3-fenil-3-pirrol propanoico **24** vía la reacción de Clauson-Kaas, que contiene el ácido carboxílico que servirá para llevar a cabo la segunda etapa de reacción, y que además contiene en su estructura el pirrol. La segunda etapa consiste en llevar a cabo la RMC de Ugi-4CR utilizando el 2-fluorobenzaldehído como componente carbonílico de aldehído, como isonitrilos el *ter*-butil y ciclohexil isonitrilos y aminas derivadas de anilinas de diferente naturaleza estereoelectrónica, esto con el fin de probar el alcance de la reacción.

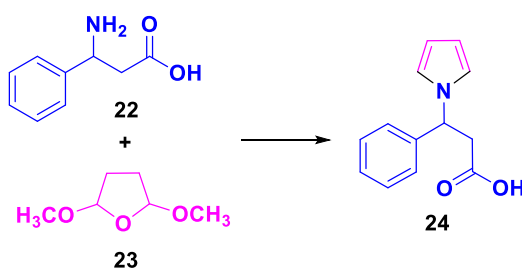


**Esquema 1.** Esquema general de síntesis para obtención de los compuestos péptido-miméticos **28a-d**.

## 6.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se comenzó con la primera etapa de reacción con base al esquema general de síntesis, que consiste en la obtención del ácido (*L*)-3-fenil-3-pirrol propanoico **24** mediante la reacción de Clauson-Kaas y así obtener el componente ácido para la reacción de multicomponentes. Primero se exploró la búsqueda de las condiciones óptimas de reacción, el cual se describe en la tabla 1 partiendo de lo reportado por el grupo de Dallemagne<sup>16</sup>, utilizando ácido acético como disolvente, dando un rendimiento del 38% después de la purificación por columna cromatográfica. En un segundo experimento se decidió cambiar el protocolo de la extracción debido a que los autores hacen uso de lavados con HCl y se observó que cierta parte del producto se quedaba en las fases acuosas, por lo que el utilizar un ácido fuerte como el HCl hace que el producto sea complicado de extraer. Por lo tanto, se decidió solo hacer lavados con agua destilada, obteniéndose un rendimiento del 63% después de la purificación. En un tercer experimento y con la finalidad de evaluar el efecto de la temperatura se aumentó a 70 °C y se mejoró ligeramente el rendimiento, siendo del 67%. Por lo que en un último experimento se decidió llevarlo a 80 °C, pero se obtuvo un rendimiento del 68%, concluyendo que más de 70°C no aumenta el rendimiento de la reacción.

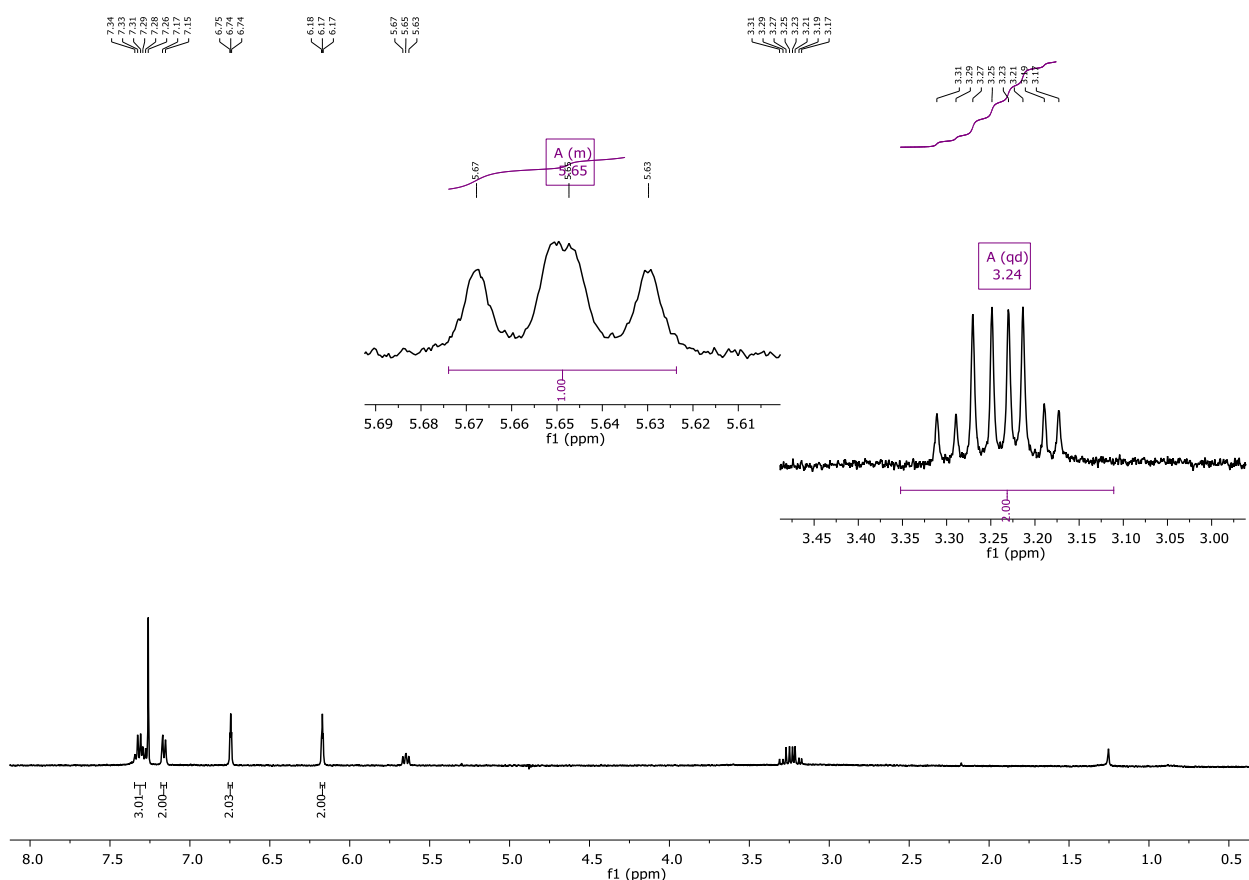
**Tabla 1.** Optimización de las condiciones de reacción para la síntesis del sistema pirrólico mediante la reacción de Clauson-Kaas



| Experimento | Temperatura | Rendimiento      |
|-------------|-------------|------------------|
| 1           | 60°C        | 38% <sup>a</sup> |
| 2           | 60°C        | 63% <sup>b</sup> |
| 3           | 70°C        | 67%              |
| 4           | 80°C        | 68%              |

<sup>a)</sup> El protocolo de extracción fue lavados con HCl 2M. <sup>b)</sup> Se utilizó solo agua. destilada en el protocolo de extracción

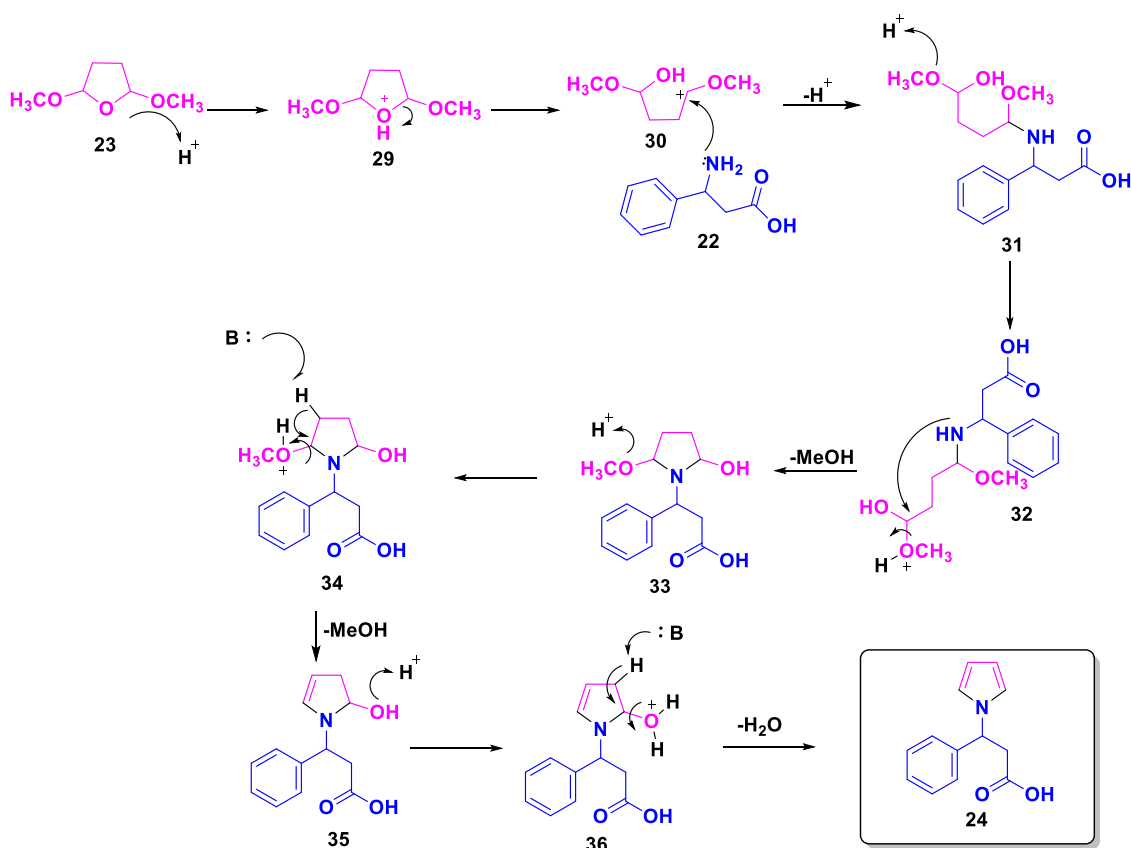
El ácido (*L*)-3-fenil-3-pirrol propanoico **24** se caracterizó por RMN de  $^1\text{H}$ . En el espectro de RMN de  $^1\text{H}$  se observan las dos señales características del anillo de pirrol que aparecen como aparentes tripletes, pero que en su expansión se aprecia que son señales dobles de dobles, debido a la no equivalencia magnética de los protones, con una constante de acoplamiento cercana a 2.2 Hz. Asimismo, se observan las señales del benzaldehído que integran para 5 protones y las del metino y metileno de las cuales se aprecia un sistema ABX en forma de tres señales dobles de dobles, y que se encuentran en 3.28, 3.2 y 5.6, ppm respectivamente con constantes de acoplamiento de 8 Hz entre todas ellas. (Figura 6).



**Figura 6.-** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del ácido (*L*)-3-fenil-3-pirrol propanoico

El mecanismo de reacción de Clauson-Kaas para la síntesis del ácido (*L*)-3-fenil-3-pirrol propanoico **24** se describe en el esquema 2 como fue descrito por Zerong Wang en su libro:

Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents.<sup>17</sup> Primero, el 2,5-dimetoxitetrahydrofurano se protona para dar lugar al ácido conjugado **29** el cual sufre una apertura de anillo para formar la molécula acíclica **30** que es atacada por la amina primaria de la β-fenilalanina **22** para que después de una desprotonación del aminoacetal forme el intermediario **31** donde el oxígeno del éter metílico del hemiacetal se protona para generar un buen grupo saliente que es atacado intramolecularmente por la amina secundaria para formar el derivado de la pirrolidina **33**. El Oxígeno del éter de la pirrolidina **33** se protona y sale como metanol debido a una reacción de eliminación tipo E2 con una base de Bronsted que hay en el medio de la reacción y así formar el derivado dihidro-1*H*-pirrol **35**, donde su grupo hidroxilo se protona para formar otro buen grupo saliente y que seguido de una segunda reacción de eliminación E2 se forme el ácido (*L*)-3-fenil-3-pirrol propanoico **24**.

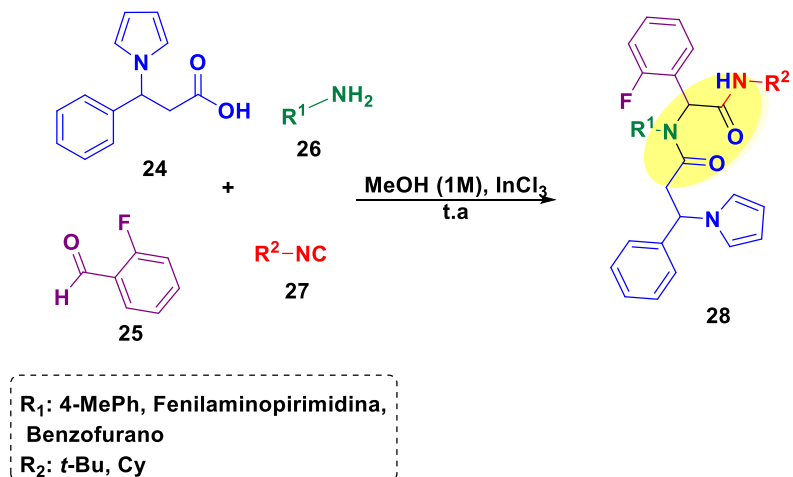


Esquema 2. Mecanismo de reacción de Clauson-Kaas.

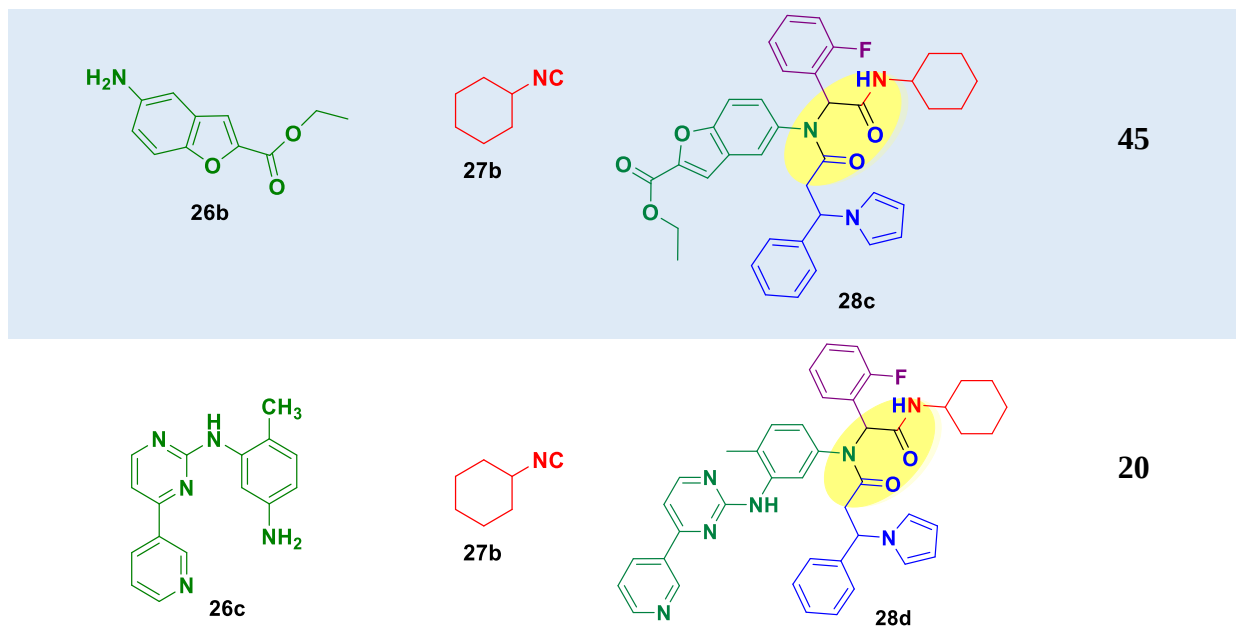
Una vez sintetizado el ácido (*L*)-3-fenil-3-pirrol propanoico, se llevó a cabo la segunda etapa de la síntesis que consistió en la reacción de multicomponentes de Ugi 4-CR, utilizando el 2-Fluorobenzaldehído. La elección de este reactivo específicamente fue porque es el aldehído de elección para explorar de inicio estas reacciones, ya que el átomo de flúor en la posición dos favorece la reacción de condensación de Schiff<sup>18</sup> para formar la imina que es uno de los intermediarios clave en las reacciones de Ugi. Así, solo se varió el componente amino e isonitrilo modificando su naturaleza estereoelectrónica. En este punto, no se llevó a cabo una búsqueda optima de las condiciones de reacción de Ugi 4-CR ya que esta se encuentra de una manera “estandarizada”, usando como disolvente MeOH y InCl<sub>3</sub> como catalizador, que se ha reportado ser uno de los más eficientes para este tipo de reacciones.<sup>19</sup> Muy pocos reportes se han descrito utilizando otras condiciones de reacción como microondas, sonicación y mecanoquímica o disolventes como trifluoroetanol.<sup>20</sup>

En la tabla 2 se presentan las moléculas **28a-d** que se sintetizaron y que son consideradas como péptido-miméticos, y que se obtuvieron en rendimientos moderados, pero que se consideran apropiados debido a la complejidad estructural que presentan las moléculas objetivo. Es importante mencionar que las moléculas péptido-miméticas **28c** y **28d** son compuestos híbridos, ya que contienen aparte del núcleo privilegiado del pirrol, el anillo del benzofurano (**28c**) y la fenilaminopiridina (**28d**) que se encuentran ambos en fármacos anticancerígenos aprobados por la FDA como Imatinib y Nilotinib.<sup>10</sup> Debido a las condiciones sanitarias por las que se atraviesa a nivel mundial, al momento de desarrollar estos experimentos, causadas por el virus del SARS-Cov-2, no fue posible mejorar los rendimientos de las reacciones o explorar nuevos sustratos para la reacción de multicomponentes; sin embargo, de acuerdo hasta lo aquí obtenido es claro que se abre una línea de investigación bastante interesante.

**Tabla 2.** Síntesis de compuestos péptidos-miméticos **28a-d**

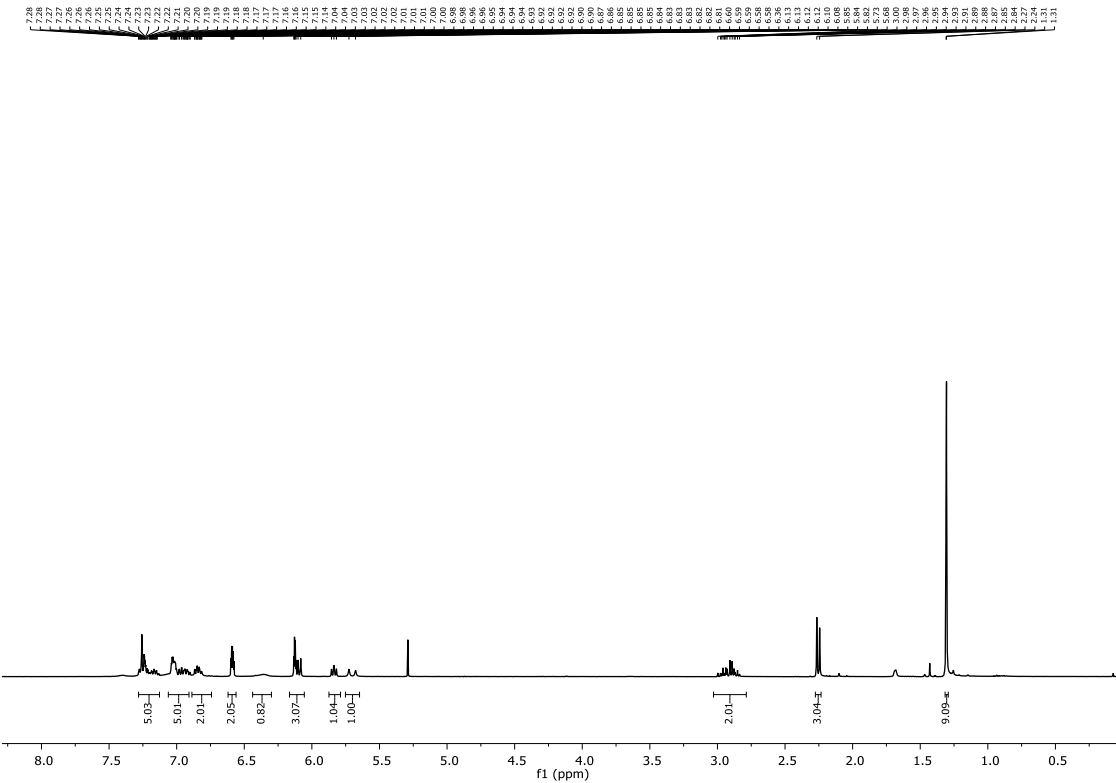


| Amina      | Isonitrilo | Péptido-mimético | Rendimiento (%) |
|------------|------------|------------------|-----------------|
| <p>26a</p> | <p>27a</p> | <p>28a</p>       | 20              |
| <p>26a</p> | <p>27b</p> | <p>28b</p>       | 52              |

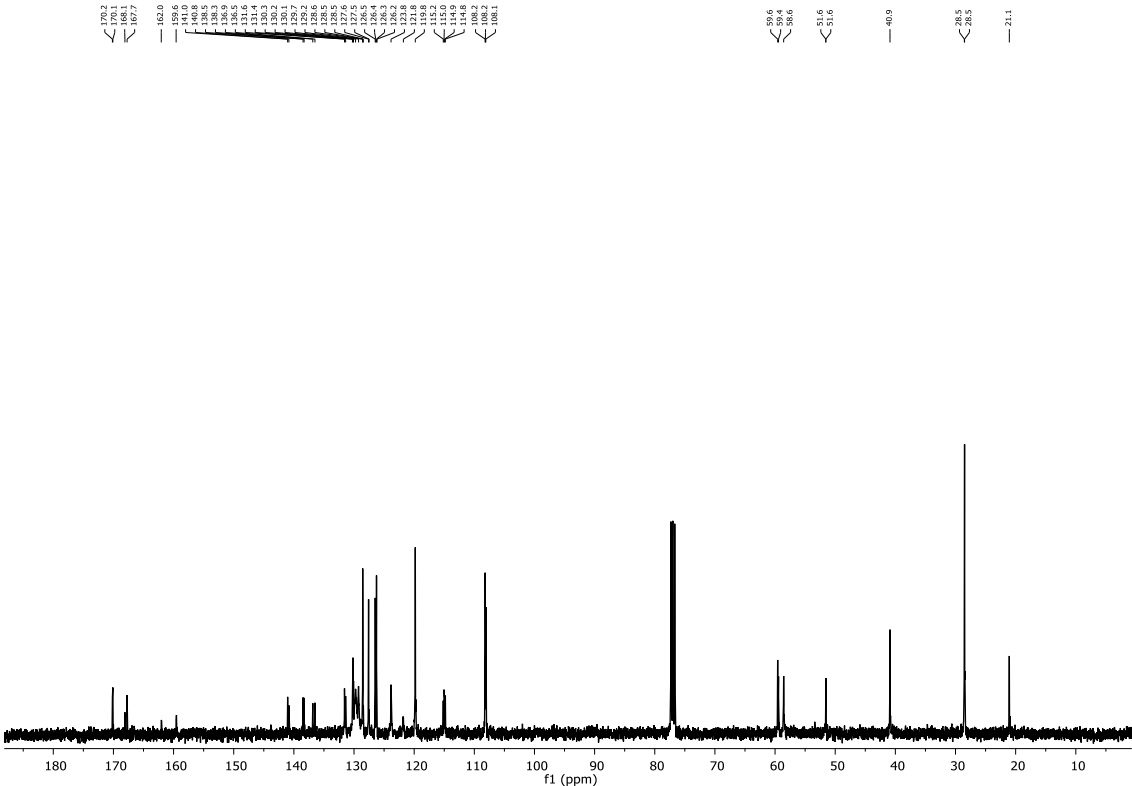


Las moléculas péptido-miméticas **28a-d** se caracterizaron por RMN de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ . Se presenta como ejemplo de caracterización la molécula **28a**, el cual en su espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 7) se observan las señales clave que permitió elucidar la molécula como son: a 5.70 ppm se observa una señal doble correspondiente al carbono del metino, que es el punto de convergencia de la reacción de Ugi, esta señal en un principio se esperaría una señal singulete, pero al ser un protón diasteromérico, hace que la señal se doble. A 6.36 ppm se observa la señal NH de la amida secundaria como una señal ancha, a 1.31 ppm se observa la señal correspondiente al grupo *ter*-butilo que integra a 9H y a 2.25 ppm una señal doble que integra a 3H que corresponde al metilo proveniente del componente amino. Asimismo, se observan todas las señales correspondientes a los protones aromáticos provenientes de la 4-metil anilina, 2-fluoro benzaldehído y del componente ácido (pirrol y benceno) que integran a 17H.

En el espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 8) se observan las señales claves como es a 170 y 168 ppm los carbonilos de la amida secundaria y terciaria, a 58.6 ppm el metino que es el centro de convergencia del producto de Ugi y a 28.5 ppm los carbonos metilos provenientes del grupo *ter*-butilo del isonitrilo.

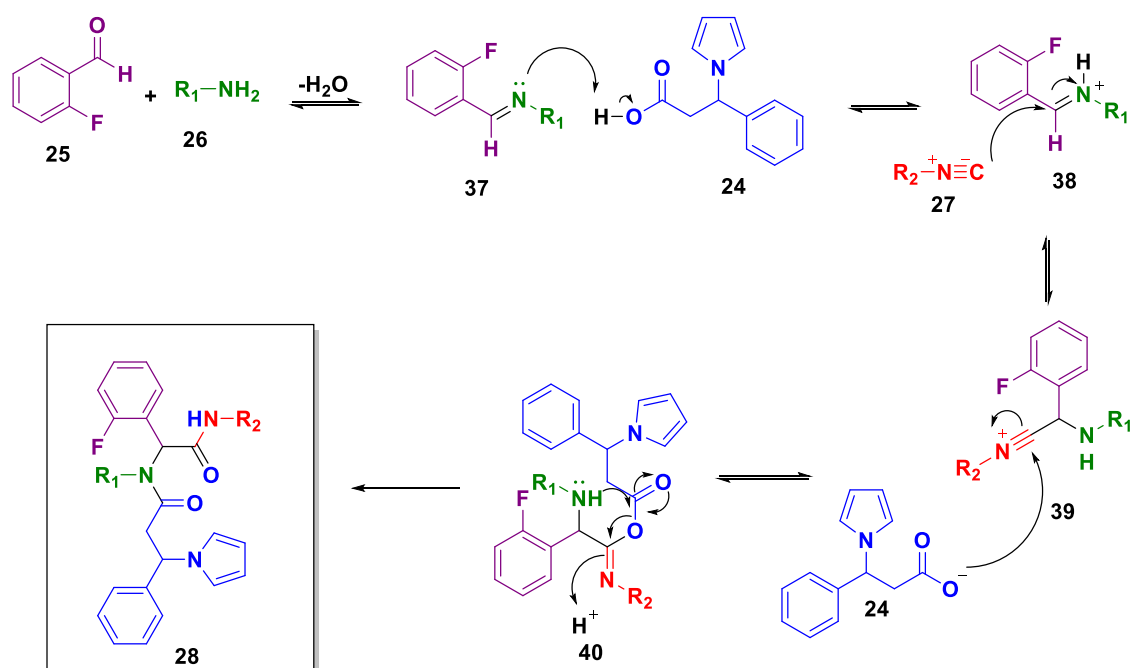


**Figura 7.-** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  del compuesto péptido-mimético **28a**.



**Figura 8.-** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  del compuesto péptido-mimético **28a**.

El mecanismo de reacción de las RMC de Ugi para la síntesis de los compuestos péptidomiméticos se muestra en el esquema 3. Inicia con la formación de la imina, lo cual se produce por una reacción de condensación de Schiff entre el aldehído **25** y la amina **26**. En este punto del mecanismo, el uso del  $\text{InCl}_3$  favorece esta reacción permitiendo que el equilibrio se desplace hacia la formación de la imina **37**. Una vez formada la imina, esta se protona con el ácido carboxílico para formar el ion iminio **38** que es atacado por el isonitrilo **27** para formar el ion nitrilio que es atacado por el carboxilato **24** para formar el intermediario imidato que mediante una transposición de Mumm que consiste en una reacción de transferencia de acilo se obtenga la  $\alpha$ -acilaminoamida **28**.



**Esquema 3.** Mecanismo de reacción de RMC Ugi-4CR para la obtención de las moléculas objetivo **28a-d**.

## CONCLUSIONES

Se demostró la factibilidad de sintetizar nuevos compuestos péptido-miméticos **28a-d** mediante una estrategia sencilla, aunque hasta los ensayos realizados estos se obtuvieron en rendimientos de bajos a moderados. Es interesante que, en estos compuestos péptido-miméticos, el grupo funcional amino se encuentra “enmascarado” en el heterociclo pirrónico. La plantilla molecular acetoamidoamida o  $\alpha$ -aciloxicarboxamida, podrían en conjunto mimetizar la conformación de un péptido, siendo de gran relevancia en química medicinal. Este trabajo aporta información importante a la química de las RMC de Ugi, ya que el componente ácido (*L*)-3-fenil-3-pirrol propanoico no ha sido utilizado en ningún proceso de este tipo, abriendo una ventana de posibilidades para llevar a cabo nuevas RMC-I.

## 8.- PARTE EXPERIMENTAL

### 8.1- Reactivos, disolventes e instrumentación

Los reactivos y disolventes procedentes de Sigma-Aldrich se utilizaron de grado reactivo (>98% de pureza) sin previa purificación. El avance de la reacción se monitoreó mediante cromatografía en capa fina (CCF) usando sílica gel 60 F254 de Merck y las manchas se visualizaron bajo luz UV a 254 o 365 nm. La cromatografía en columna se realizó utilizando sílica gel (malla 230-400). Los espectros de RMN se obtuvieron mediante un Mercury (400 MHz). El disolvente que se usó fue cloroformo deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) como referencia interna tetrametilsilano (TMS) a 0.0 ppm.

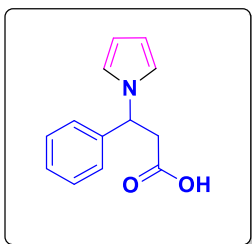
Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se reportaron en partes por millón (ppm), las constantes de acoplamiento se reportan en megahertz (MHz) y las multiplicidades se expresaron como: señal singulete (s), señal doblete (d), señal triplete (t), señal doble de doble (dd), señal ancha (sa), señal doble de triples (dt), cuarteto de dobles (qd), y señal multiplete (m).

Los espectros de RMN se analizaron utilizando el software MestreNova™ (versión 6.0.2-5475).

Los puntos de fusión se determinaron en un aparato de punto de fusión Fisher-Johns sin corrección. Los nombres y estructuras químicas se obtuvieron utilizando ChemDraw Professional (versión 15.0.0.106).

## 8.2.- Procedimiento general para la síntesis de ácido (*L*)-3-fenil-3-pirrol propanoico (PG-1)

En un matraz bola de 50 mL se disolvió en ácido acético glacial (0.125M), 2,5-dimetoxitetrahydrofurano (196µL, 1equiv) y ácido (*L*)-3-amino-3-fenil propiónico (245 mg, 1equiv). Se dejó en agitación durante una hora y media a 60 °C. Posteriormente, se añadió 5 mL de acetato de etilo y 3 mL de agua y se separaron las fases. La fase acuosa se volvió a extraer con 3 mL de acetato de etilo. Las fases orgánicas se juntaron y se lavaron con 5 ml de una solución



saturada de NaHCO<sub>3</sub> y dos veces con 3 mL de agua. La fase orgánica se secó con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentró a vacío. Finalmente, el crudo de la reacción se purificó en cromatografía en columna utilizando como fase móvil un sistema AcOEt-Hexano 8:2 para dar un sólido de color amarillo.

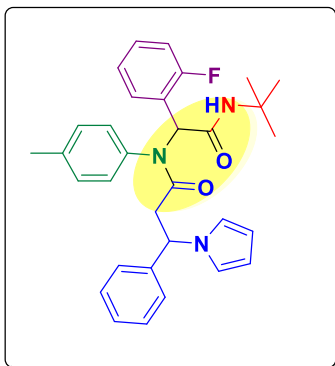
**Rendimiento** = 219 mg, 67.24%. **p.f**= 102-107 °C. **R<sub>f</sub>**= 0.39 (Acetato de etilo-Hexano 8:2 v/v).

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.34–7.28 (m, 3H), 7.16 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 6.74 (t, J = 2.2 Hz, 2H), 6.17 (t, J = 2.1 Hz, 2H), 5.67–5.63 (m, 1H), 3.24 (qd, J = 16.3, 7.6 Hz, 2H).

## 8.3.- Procedimiento general para la síntesis de péptidos-miméticos (PG-2)

En un matraz bola de 10 mL se disolvió en metanol (1M), la amina primaria (1equiv), 2-fluorobenzaldehído (1 equiv) y InCl<sub>3</sub> (0.05 equiv.) y se dejó en agitación durante 10 minutos a temperatura ambiente. Después, se añadió secuencialmente el ácido (*L*)-3-fenil-3-pirrol propanoico (1equiv) y el isonitrilo (1 equiv.) para así dejarlo reaccionar a temperatura ambiente por 24 h. La mezcla de reacción se evaporó a presión reducida y el crudo de reacción se purificó por cromatografía en columna utilizando como fase móvil un sistema de Hexano-AcOEt (7:3 Hex:AcOEt v/v) para obtener los compuestos péptido-miméticos **28a-d**.

- ***N*-(2-(*ter*butilamino)-1-(2-fluorofenil)-2-oxoetil)-3-fenil-3-(1*H*-pirrol-1-il)-*N*-(*p*-tolil) propanamida**

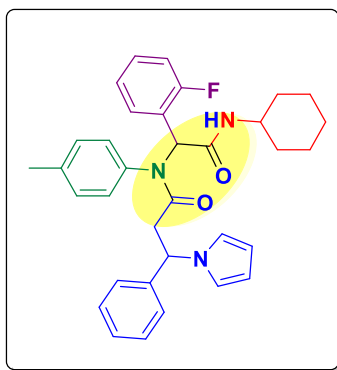


Con base a PG-2. Se utilizó ácido (*L*)-3-fenil-3-pirrol propanoico (48 mg), *p*-toluidina (23.89 mg), 2-fluorobenzaldehído (23.5  $\mu$ L), *ter*-butil isonitrilo (25.2  $\mu$ L), en 0.5 mL de metanol para obtener **28a** como un sólido de color blanco. **Rendimiento** = 22 mg, 20.23%. **p.f** = 150–155°C. **R<sub>f</sub>** = 0.71 (Hexano-Acetato de etilo 7:3 v/v).

**<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  7.28–7.14 (m, 5H), 7.04–6.90 (m, 5H), 6.87–6.81 (m, 2H), 6.60–6.58 (m, 2H), 6.36 (sa, 1H), 6.13–6.08 (m, 3H), 5.85–8.82 (m, 1H), 5.70 (d, *J* = 19.5 Hz, 1H), 3.00–2.84 (m, 2H), 2.25 (d, *J* = 8.5 Hz, 3H), 1.31 (d, *J* = 1.3 Hz, 9H).

**<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  170.1 (d, *J* = 7.6 Hz), 167.9 (d, *J* = 36.2 Hz), 160.8 (d, *J* = 248.5 Hz), 140.9 (d, *J* = 20.9 Hz), 138.4 (d, *J* = 17.4 Hz), 136.7 (d, *J* = 36.2 Hz), 131.5 (d, *J* = 18.5 Hz), 130.3, 129.7, 128.5 (d, *J* = 2.9 Hz), 127.6, 126.4 (d, *J* = 21.7 Hz), 123.8, 121.8, 119.8, 115.0 (dd, *J* = 22.0, 12.4 Hz), 108.1 (d, *J* = 11.1 Hz), 59.6, 59.4, 58.6, 51.6, 51.6, 40.9, 28.5, 28.5, 21.1.

- ***N*-(2-(ciclohexilamino)-1-(2-fluorofenil)-2-oxoetil)-3-fenil-3-(1*H*-pirrol-1-il)-*N*-(*p*-tolil) propanamida**



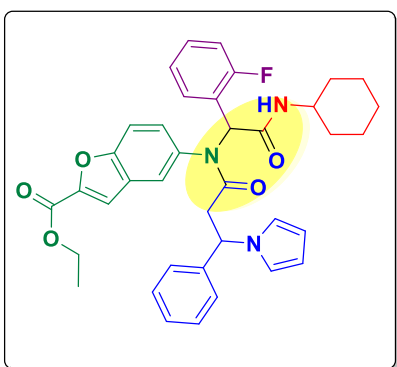
Con base a PG-2. Se utilizó ácido (*L*) 3-fenil-3-pirrol propanoico (50 mg), *p*-toluidina (24.9mg), 2-fluorobenzaldehído (24.4  $\mu$ L), ciclohexil isonitrilo (29  $\mu$ L), en 0.5 mL de metanol para obtener **28b** como un sólido de color blanco con apariencia cristalina. **Rendimiento** = 65 mg, 52.17 %. **p.f** = 62–66°C. **R<sub>f</sub>** = 0.72 (Hexano-Acetato de etilo 9:1 v/v).

**<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  7.27–6.99 (m, 8H), 6.97–6.90 (m, 2H), 6.87–6.80 (m, 2H), 6.58 (dt, *J* = 8.4, 2.2 Hz, 2H), 6.37 (sa, 1H), 6.19 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 6.13 (dt, *J* = 8.1, 2.2 Hz, 2H), 5.85–5.80 (m, 1H), 5.74

(t,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 3.82–3.74 (m, 1H), 3.00–2.83 (m, 2H), 2.25 (d,  $J = 5.6$  Hz, 3H), 1.82–0.96 (m, 10H).

$^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170.2 (d,  $J = 5.4$  Hz), 167.7 (d,  $J = 37.8$  Hz), 160.8 (dd,  $J = 248.6, 5.3$  Hz), 140.9 (d,  $J = 19.2$  Hz), 138.4 (d,  $J = 14.4$  Hz), 136.7 (d,  $J = 29.8$  Hz), 131.6 (dd,  $J = 9.5, 2.8$  Hz), 130.2 (t,  $J = 8.6$  Hz), 129.7, 129.1, 127.5, 126.3 (d,  $J = 23.3$  Hz), 123.8 (dd,  $J = 8.8, 3.5$  Hz), 121.8 (d,  $J = 13.6$  Hz), 119.8 (d,  $J = 4.7$  Hz), 115.0 (dd,  $J = 21.9, 10.7$  Hz), 108.2 (d,  $J = 14.2$  Hz), 59.5 (d,  $J = 22.5$  Hz), 58.5 (d,  $J = 10.5$  Hz), 48.7, 40.9, 32.6, 25.4, 24.7, 21.0.

- 5-(*N*-(2-(ciclohexilamino)-1-(2-fluorofenil)-2-oxoetil)-3-fenil3-(1*H*-pirrol-1-il)propanamido) benzofuran-2-carboxilato de etilo

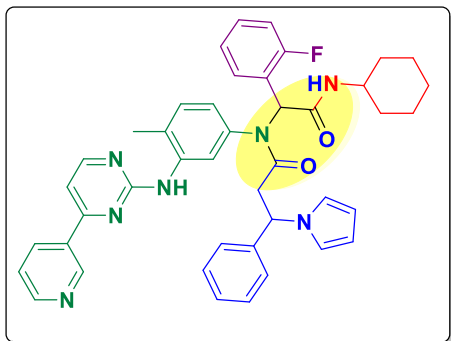


Con base a PG-2. Se utilizó ácido (*L*) 3-fenil-3-pirrol propanoico (50 mg), un derivado del benzofurano (47.6 mg), 2-fluorobelzaldehído (24.4  $\mu\text{L}$ ), ciclohexil isonitrilo (29  $\mu\text{L}$ ), en 0.5 mL de metanol para obtener **28c** como un sólido de color blanco ligeramente amarillento. **Rendimiento** = 66 mg, 44.77%. **p.f** = 95–100°C. **R<sub>f</sub>** = 0.53 (Hexano-Acetato de etilo 7:3 v/v).

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.45 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.28–7.09 (m, 6H), 7.04–6.99 (m, 2H), 6.95–6.87 (m, 2H), 6.81–6.73 (m, 1H), 6.61–6.40 (m, 3H), 6.34–6.23 (m, 1H), 6.14–6.11 (m, 2H), 5.85–5.73 (m, 2H), 4.46–4.38 (m, 2H), 3.87–3.77 (m, 1H), 2.98–2.81 (m, 2H), 1.95–0.95 (m, 13H).

$^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  170.2, 168.1, 167.7, 159.1, 154.5, 146.8, 131.3, 130.5, 129.8, 129.1, 128.8, 128.6, 128.5, 127.7, 126.6, 126.4, 126.3, 126.2, 125.2, 124.9, 124.0, 123.9, 119.8, 119.7, 115.0, 113.8, 113.5, 112.6, 112.4, 108.2, 108.1, 61.6, 59.6, 59.4, 48.9, 41.0, 32.7, 25.4, 24.8, 24.7, 14.2, 14.1.

- ***N*-(2-(ciclohexilamino)-1-(2-fluorofenil)-2-oxoetil)-*N*-(4-metil-3-((4-(piridinina-3-il) pirimidina-2-yl) amino) fenil)-3-fenil-3-(1*H*-pirrol-1-il) propanamida**



Con base a PG-2. Se utilizó ácido (*L*) 3-fenil-3-pirrol propanoico (60 mg), un análogo del fármaco Imatinib (77 mg), 2-fluorobenzaldehído (29.2  $\mu$ L), ciclohexil isonitrilo (31.4  $\mu$ L), en 0.5 mL de metanol para obtener **28d** como un sólido de color beige. **Rendimiento** = 38 mg, 19.840%. **p.f** = 109–114 °C. **R<sub>f</sub>** = 0.75 (Acetato de etilo).

**<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  9.18 (s, 1H), 8.71 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.41–8.37 (m, 2H), 7.42 (sa, 1H), 7.20–6.79 (m, 16H), 6.64 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 6.17–6.12 (m, 4H), 5.86–5.73 (m, 2H), 3.77 (sa, 1H), 3.11–3.01 (m, 2H), 6.64 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 1.89–0.90 (m, 10H).

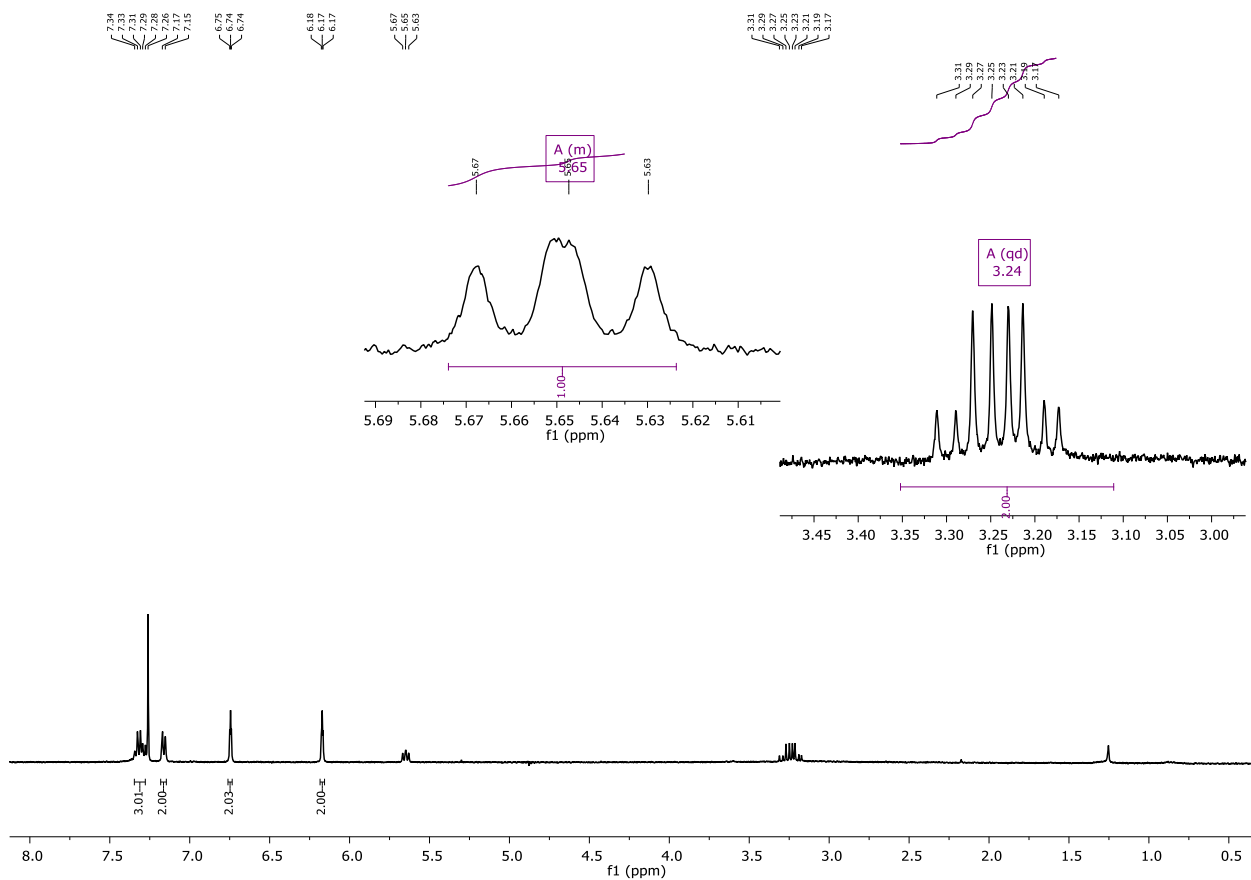
**<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  170.3, 167.8, 167.4, 162.8, 162.7, 159.6, 159.6, 158.8, 151.4, 148.2, 138.0, 138.0, 137.9, 134.9, 132.6, 131.5, 130.8, 130.2, 128.7, 128.5, 127.5, 126.4, 126.2, 123.9, 121.8, 119.9, 119.8, 119.7, 115.2, 114.9, 108.6, 108.4, 108.2, 108.1, 59.6, 59.4, 48.8, 41.0, 32.7, 32.6, 29.7, 29.2, 25.4, 24.8, 24.8, 17.8.

## BIBLIOGRAFÍA

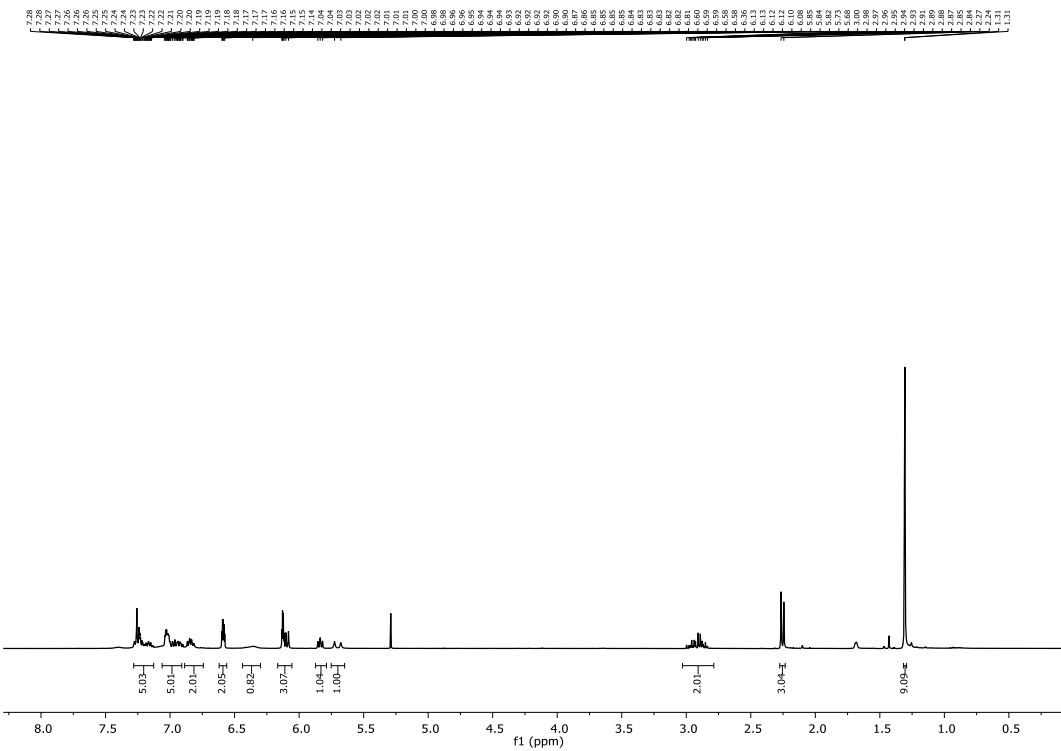
1. Kumar-Patak, M.; Jha, V.; Kumar-Jain, N.; Shrivastava, N.; Yadav, N.; Purukayastha, D. *Indo Am. j. pharm.* **2015**, *5*, 3859-3867.
2. Cudic, P.; Stawikowski, M. *Mini Rev Org Chem.* **2007**, *4*, 268-280.
3. Swathi, K.; Viswanath, B. A. *Mundo J Pharm Pharm Sci.* **2019**, *8*, 541-554.
4. Koopmanschap, G.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 544–598.
5. (a) Graebin, C. S.; Ribeiro, F. V.; Rogério, K. R.; Kummerle, A. E.; *Curr. Org. Synth.* **2019**, *16*, 855-899. (b) Dömling, A.; Wang, W.; Wang, K. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3083–3135.
6. (a) Nenajdenko, V. *Isocyanide Chemistry*. First Edition. Editorial Wiley-VCH. **2012**, Germany. (b) Berkel, S. S. V.; Bogels, B. G. M.; Wijdeven, M. A.; Westermann, B.; Rutjes, F. P. J. T. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 3543. (c) Domnling, A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17.
7. (a) Zhu, J.; Wang, Q.; Wang, M. *Multicomponent Reactions in Organic Synthesis*. Second Edition. Editorial Wiley-VCH. **2015**, Germany. (b) Zhu, J.; Bienaymé, H. *Multicomponent Reactions*. First Edition. Editorial Wiley-VCH. **2005**, France.
8. Diana Tzankova, D.; Vladimirova, S.; Peikova, L.; Georgieva, M. J. *Chem. Technol. Metall*, **2018**, *53*, 451-464.
9. Li-Petri, G.; Spano, V.; Spatola, R.; Holl, R.; Raimondi, M. V.; Barraja, P.; Montalbano, A. *Eur J Med Chem*, **2020**, *208*, 2-10.
10. Wishart, D.S.; Feunang, Y.D.; Guo, A.C.; Lo, E.J.; Marcu, A.; Grant, J.R.; Sajed, T.; Johnson, D.; Li, C.; Sayeeda, Z.; Assempour, N.; Iynkkaron, L.; Liu, Y.; Maciejewski, A.; Gale, N.; Wilson, A.; Chin, L.; Cummings, R.; Le, D.; Pon, A.; Knox, C.; Wilson, M. *Nucleic Acids Res.* **2018**, *46*, D1074-D1082.
11. Ma, Z.; Ma, Z.; Zhang, D. *Molecules*, **2018**, *23*, 1-16.
12. Ripka, A. S.; Rich, D. H. *Curr Opin Chem Biol*, **1998**, *2*, 441-452.
13. (a) Hill, D. J.; Mio, M. J.; Prince, R. B.; Hughes, T. S.; Moore, J. S. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3893–4011. (b) Gante, J. *Angew Chem Int Ed Engl.* **1994**, *33*, 1699-1720.
14. Lenci, E.; Trabocchi, A. *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 3262-3277.

15. Trabocchi, A.; Guarna, A. *Peptidomimetics in Organic and Medicinal Chemistry*. First Edition. Editorial Wiley. **2014**, India.
16. Jourdan, J. P.; Since, M.; Kihel, L. E.; Lecoutey, C.; Corvaisier, S.; Legay, R.; de Oliveira Santos, J. S.; Cresteil, T.; Malzert-Fréon, A.; Rochais, C.; Dallemagne, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *114*, 365-379.
17. Wang, Z. *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*. Editorial Wiley-Interscience. **2010**.
18. Aguilar, C. M.; Loera, D.; Contreras, C.; Cortés, C. J.; Chacón, L. *Synthetic Commun.* **2019**, *49*, 2086.
19. Freitas, R. H. C. N. *Synlett*, **2014**, *25*, 1939-1940.
20. (a) Ibarra, I. A.; Islas-Jácome, A.; González-Zamora, E. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *00*, 1-15. (b) Ishwar-Bhat, S. *Chemistry Select.* **2020**, *5*, 8040 –8061. (c) Pérez-Venegas, M.; Arbeloa, T.; Bañuelos, J.; López-Arbeloa, I.; Lozoya-Pérez, N. E.; Franco, B.; Mora-Montes, H. M.; Belmonte-Vázquez, J. L.; Bautista-Hernández, C. I.; Peña-Cabrera, E.; Juaristi, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *2021*, 253 –265.

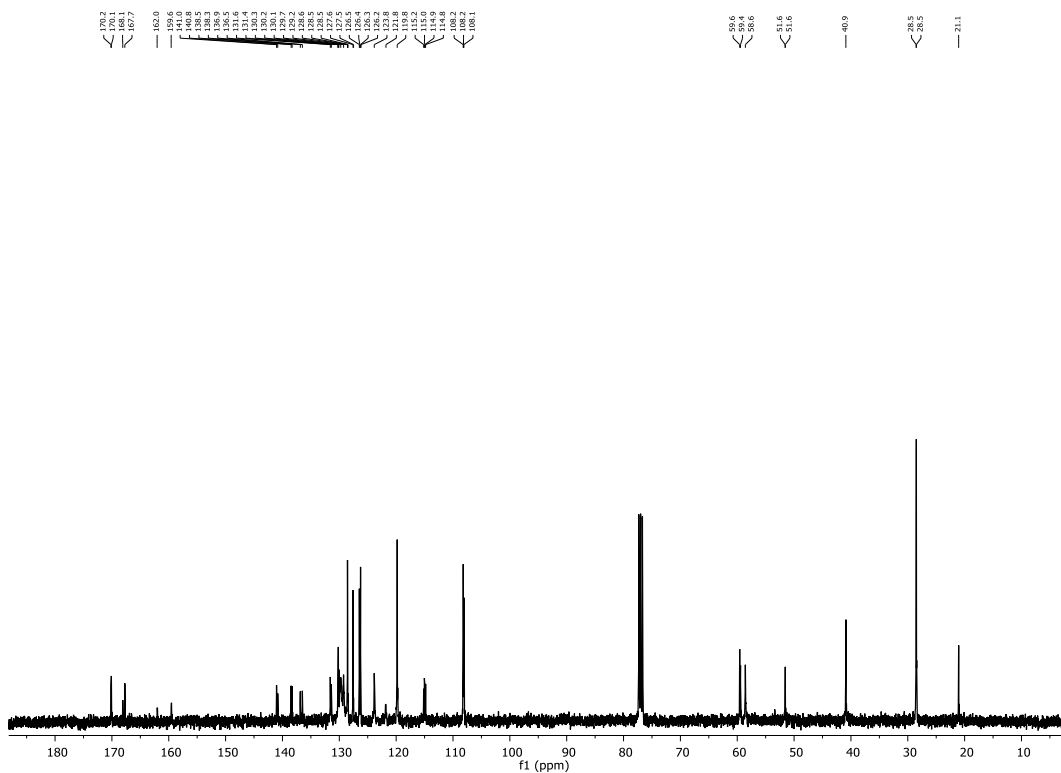
## ANEXOS



**Figura 9.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de ácido (*L*) 3-fenil-3-pirrol propanoico **24**



**Figura 10.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de péptido-mimético **28a**



**Figura 11.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de péptido-mimético **28a**

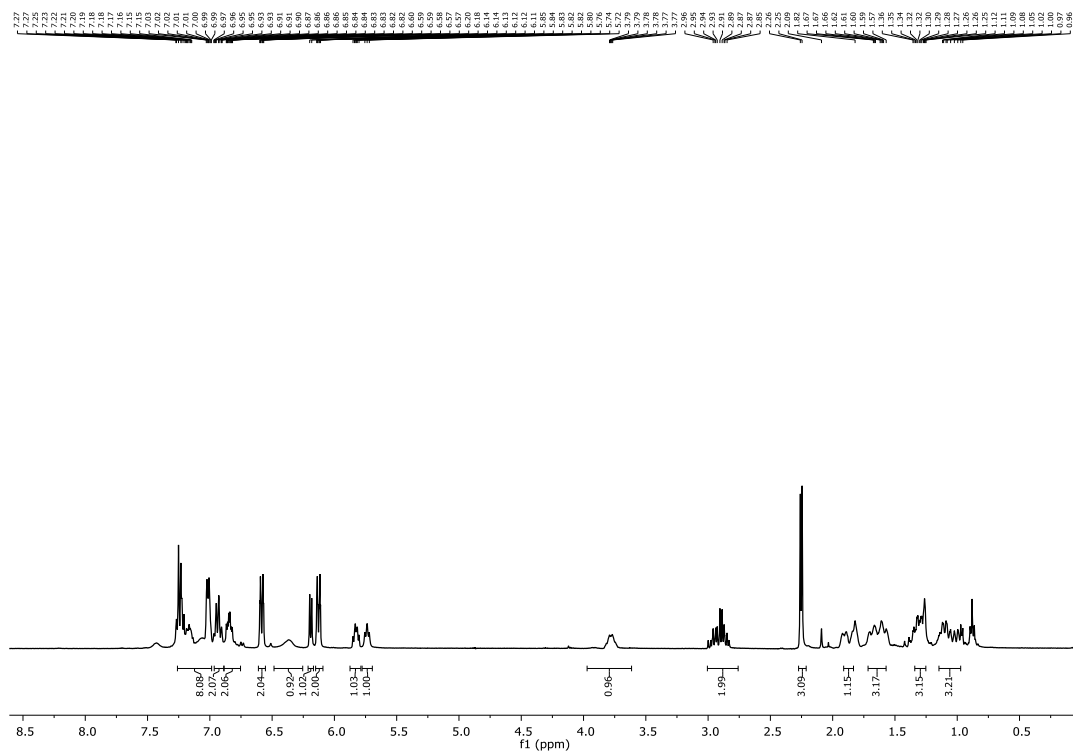


Figura 12. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de péptido-mimético **28b**

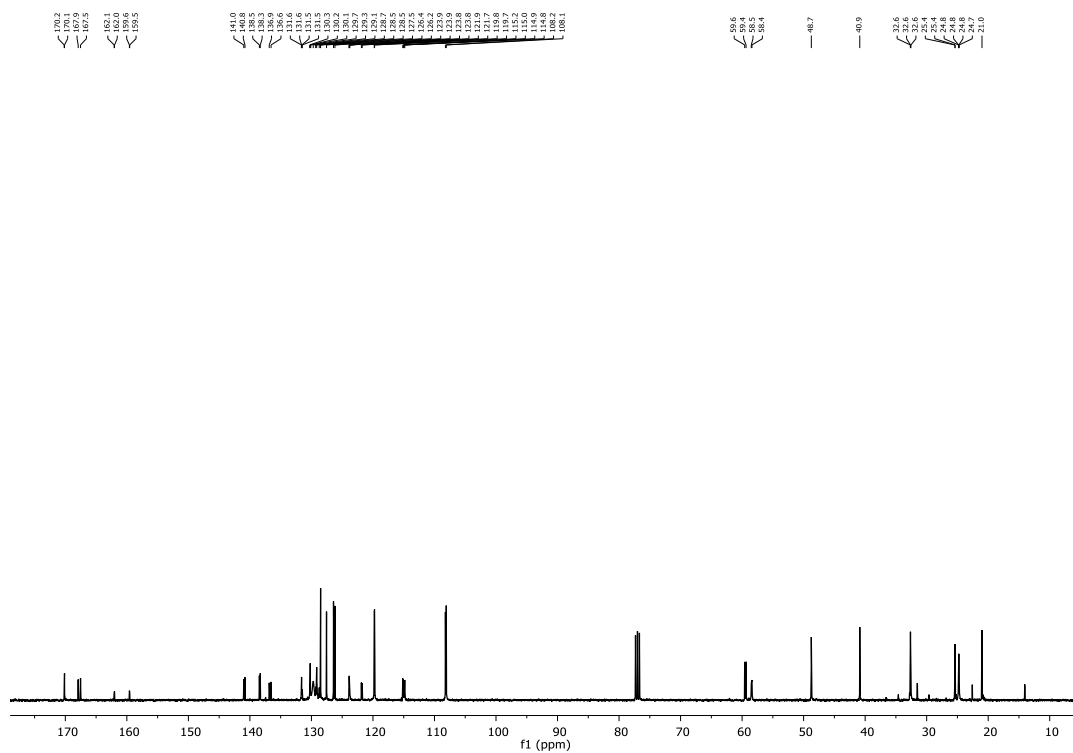
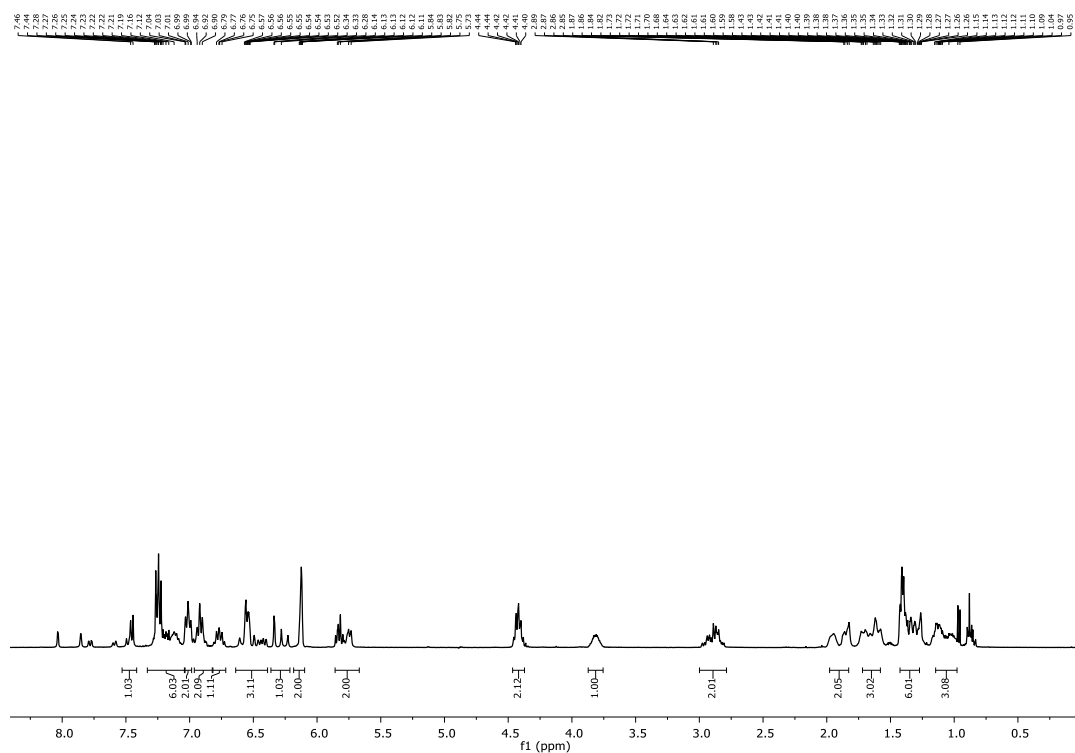
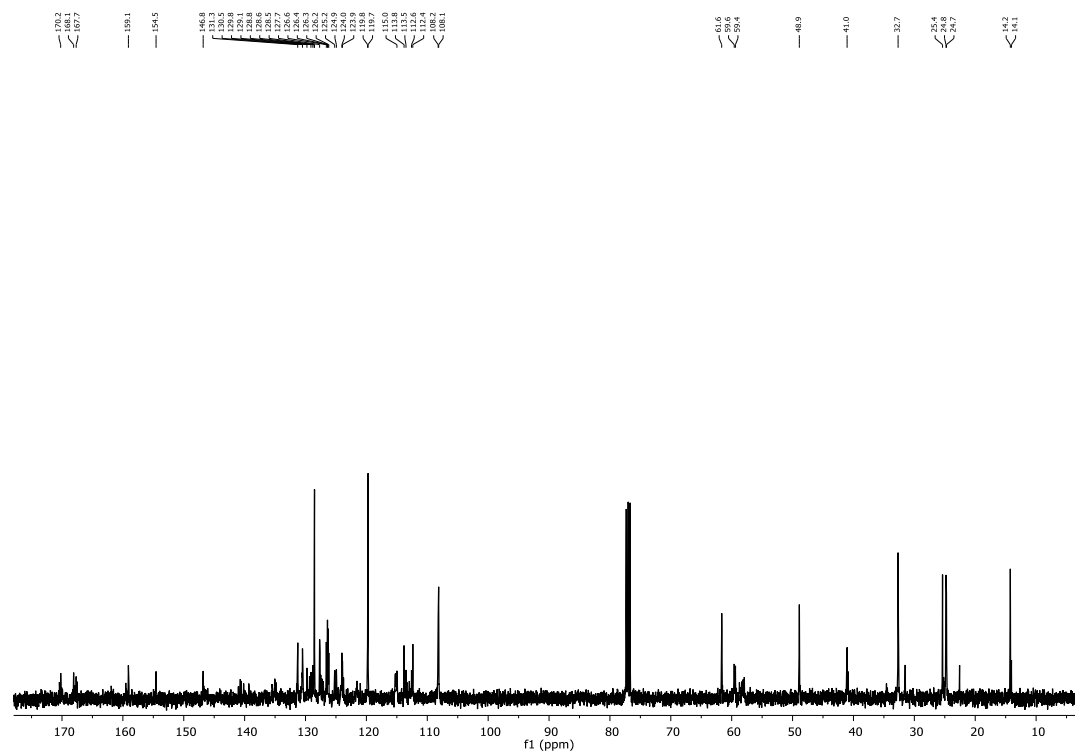


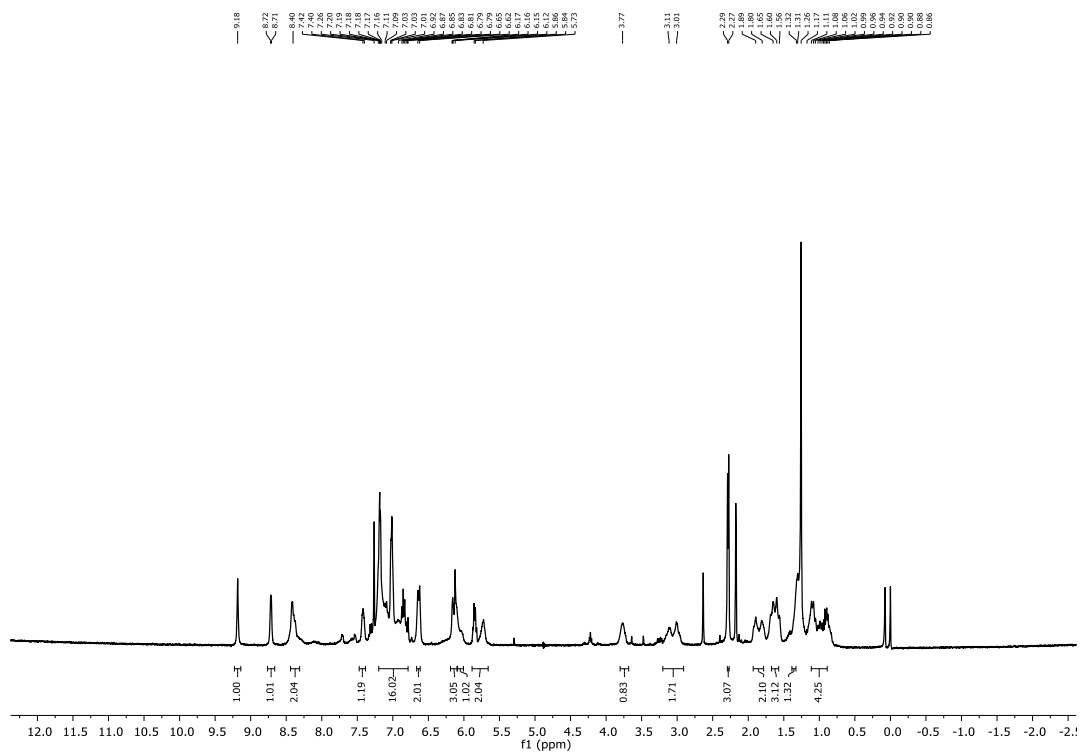
Figura 13. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de péptido-mimético **28b**



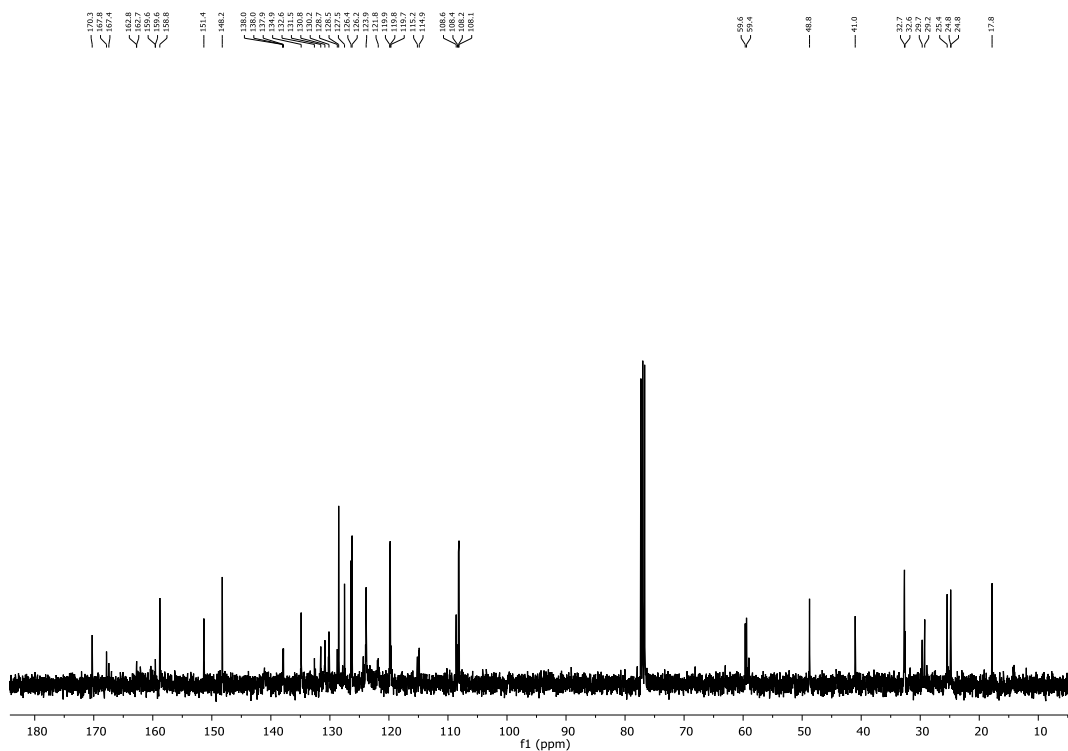
**Figura 14.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de péptido-mimético **28c**



**Figura 15.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de péptido-mimético **28c**



**Figura 16.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de péptido-mimético **28d**



**Figura 17.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de péptido-mimético **28d**