Naturaleza y TECNOLOGÍA
Número Especial "Verano de la Investigación DCNE 2026"
ISSN 2007-672X
Universidad de Guanajuato

SÍNTESIS VERDE MULTICOMPONENTE DE MOLÉCULAS PEPTIDOMIMÉTICAS

Santiago Emilio Laguna Rubio,[a] Angel Martínez Guzmán,[a] Diana García-García,[a] Alejandro Corona-Díaz,[a] David Calderón-Rangel,[a] Rocío Gámez-Montaño[a*]

[a] Departamento de Química, Universidad de Guanajuato, Noria Alta S/N, Col. Noria Alta, Guanajuato 36050, México. email: rociogm@ugto.mx

Resumen

Las *bis*-amidas son compuestos orgánicos de interés en química medicinal por su capacidad de actuar como peptidomiméticos y a la diversidad de actividades biológicas que presentan. En este contexto, las reacciones multicomponentes basadas en isonitrilos (RMC-I) son herramientas eficientes, robustas, versátiles y sostenibles para la síntesis de compuestos nitrogenados. La reacción de Ugi de cuatro componentes (Ugi-4CR) permite la síntesis de *bis*-amidas lineales altamente funcionalizadas a partir de aldehídos o cetonas, aminas, ácidos carboxílicos e isonitrilos.

En el presente trabajo se desarrolló la síntesis de *bis*-amidas lineales vía Ugi-4CR, empleando condiciones suaves a temperatura ambiente y un solvente verde, con buenos rendimientos globales (68–74%). Las *bis*-amidas lineales sintetizadas constituyen plataformas sintéticas versátiles para reacciones de post-transformación, lo que permite incrementar la complejidad molecular.

Palabras clave: Reacción de Ugi de cuatro componentes (Ugi-4CR); peptidomiméticos; *bis*-amidas; *one-pot*, química verde

GREEN MULTICOMPONENT SYNTHESIS OF PEPTIDOMIMETIC MOLECULES

Abstract

Bis-amides are organic compounds of significant interest in medicinal chemistry due to their ability to act as peptidomimetics and exhibit diverse biological activities. Isocyanide-based multicomponent reactions (IMCR) represent efficient, robust, versatile, and sustainable synthetic tools for the synthesis of target

molecules nitrogen-containing compounds. Among them, the Ugi-4CR enables the synthesis of highly functionalized linear *bis*-amides from aldehydes or ketones, amines, carboxylic acids, and isocyanides.

Herein, one-pot synthesis of linear *bis*-amides via Ugi.4CR was developed under mild conditions at room temperature using a green solvent, affording good overall yields (68-74%). The synthesized linear *bis*-amides could serve as versatile synthetic platforms for further post-transformations, enabling increased molecular complexity.

Keywords: Four-component Ugi reaction (Ugi-4CR); peptidomimetics; *bis*-amides; one-pot synthesis, green chemistry

1. Introducción

1.1 Bis-amidas y su importancia.

Las *bis*-amidas son una familia de compuestos orgánicos caracterizados por la presencia de dos grupos funcionales amida, cuya estructura es de interés en química medicinal debido a la variedad de actividades biológicas que presentan. Principalmente, actúan como peptidomiméticos, es decir, imitan las propiedades y la disposición espacial de los péptidos, lo que les permite interactuar con diversos blancos biológicos y modular la actividad de proteínas involucradas en procesos fisiológicos y patológicos (Lenci y Trabocchi., 2020). Las *bis*-amidas han sido reportadas con actividad antiviral y antimicrobiana. Por ejemplo, Li y col., (2020) describieron la relevancia en el desarrollo de agentes con actividad inhibitoria frente al virus de la hepatitis C; J. P. Vacca y col., (1994) reportaron su capacidad para inhibir la replicación del VIH-1; y Dömling y col., (2007) describieron *bis*-amidas novedosas con actividad frente a *Mycobacterium tuberculosis* (Figura 1).

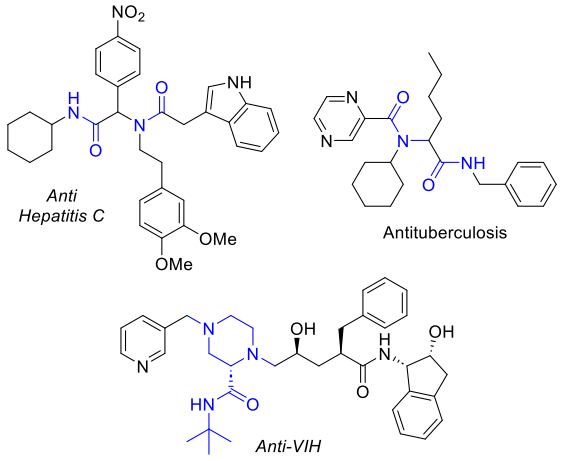


Figura 1. Moléculas de *bis*-amidas con actividad biológica.

El creciente interés por las *bis*-amidas ha impulsado el uso de las RMC-I como una estrategia eficiente para su síntesis y la generación de bibliotecas de compuestos con potencial aplicación farmacológica. Las

RMC, por definición, son procesos que involucran tres o más reactivos para formar un producto complejo en una etapa de reacción, incorporando en su estructura todos o la mayoría de los átomos de las materias primas (Zhu y col., 2014). Las principales ventajas de RMC son: eficiencia, elevada economía atómica, convergencia, minimización de residuos, simplicidad operacional, uso de materiales de partida disponibles comercialmente y reducción del tiempo de trabajo y del consumo de energía (Cioc y col., 2014). De particular interés para la síntesis de moléculas nitrogenadas se encuentran las reacciones multicomponentes basadas en isonitrilos (RMC-I), debido a la reactividad del grupo isonitrilo, que reacciona con electrófilos y nucleófilos en el mismo carbono.

1.2 Reacción de Ugi-4CR.

En 1959, Karl Ivar Ugi diseñó una RMC-I de cuatro componentes: compuesto carbonílico (aldehído y cetona), amina primaria, ácido carboxílico e isonitrilo para sintetizar *bis*-amidas lineales (α-aminoacil amidas; Figura 2). La reacción ocurre en condiciones suaves en una solución concentrada comúnmente utilizando disolventes polares próticos (metanol, etanol, trifluoroetanol), sin embargo, en algunas reacciones específicas se han obtenido buenos resultados en disolventes polares apróticos (THF, DMF, dioxano) (Rocha y col., 2020). Además, en muchos casos se evita el uso de grupos protectores o auxiliares, lo que reduce la generación de residuos y mejora la sostenibilidad del proceso. Por ello, la Ugi-4CR es una herramienta fundamental en la síntesis de bibliotecas moleculares de productos naturales y principios activos farmacéuticos (Cioc y col., 2014).

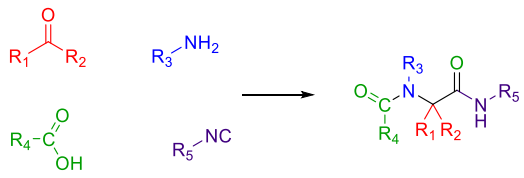


Figura 2. Esquema general de Ugi-4CR

El mecanismo de la Ugi-4CR inicia con la condensación entre el compuesto carbonílico y una amina primaria para formar la imina (base de Schiff), la cual es protonada por el ácido carboxílico dando lugar a un ion iminio. Este último es atacado por el isonitrilo, generando un intermedio nitrilo, que es atacado por el carboxilato. Posteriormente, el intermediario imidato a través de una transposición de Mumm genera la *bis*-amida como producto final de Ugi-4CR (Figura 3) (Rocha y col., 2020).

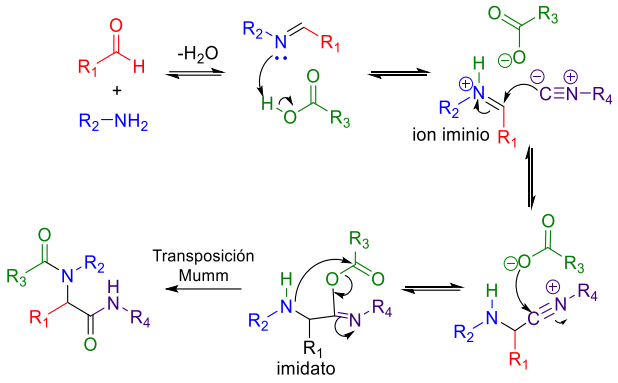


Figura 3. Mecanismo de Ugi-4CR

1.3 Síntesis de bis-amidas mediante Ugi-4CR.

Marcaccini y Torroba (2007) describieron una Ugi-4CR en metanol donde la precipitación de la *bis*-amida facilita su purificación, obteniendo un rendimiento superior al 75% (Figura 4). Para demostrar el alcance de la metodología, se utilizaron como componentes: 4-clorobenzaldehído, 4-clorobencilamina, ácido monocloroacético y ciclohexilisonitrilo, durante 30 h a temperatura ambiente.

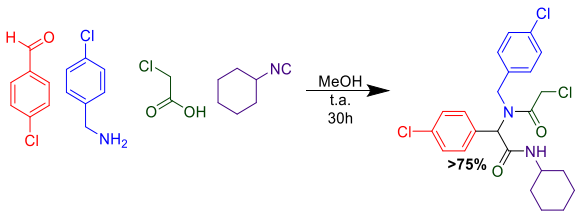


Figura 4. Esquema general formación de *bis*-amida lineal (Marcaccini y Torroba, 2007)

Akbarzadeh y col., (2010) sintetizaron una serie de *bis*-amidas ferrocenílicas mediante Ugi-4CR utilizando ferrocencarboxaldehído como componente carbonílico a temperatura ambiente en rendimientos de moderados a buenos (Figura 5a). Zhao y col. (2017), utilizaron ácido ferrocenocarboxílico en la Ugi-4CR a 45 °C, obteniendo altos rendimientos (Figura 5b).

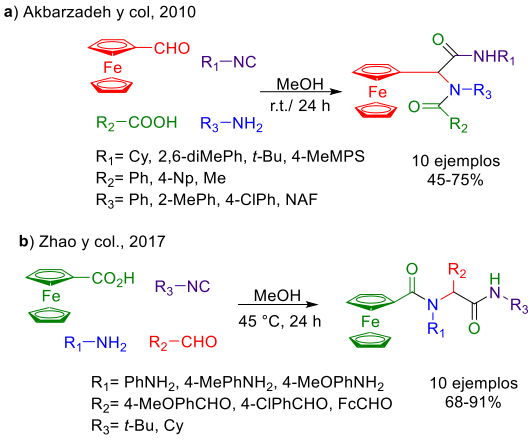


Figura 5. Síntesis de *bis*-amidas ferrocenílicas lineales vía Ugi-4CR.

Recientemente, Pharande y col., (2022) desarrollaron una versión mecanoquímica de la Ugi-4CR empleando condiciones libres de solvente y catalizador, donde se lograron tiempos de reacción de 3 minutos con rendimientos de hasta el 91% (Figura 6).

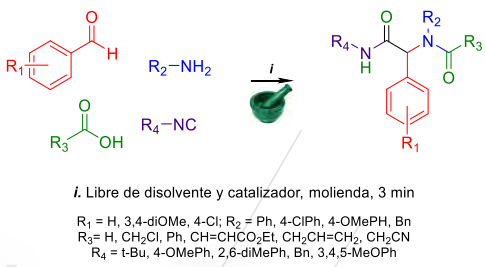


Figura 6. Síntesis mecanoquímica de *bis*-amidas lineales vía Ugi-4CR.

2. Materiales y métodos

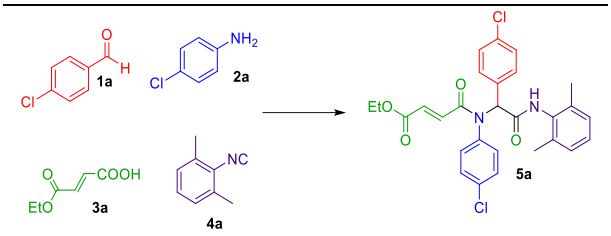
En un tubo de reacción se añadieron aldehído (1 eq), amina (1 eq), ácido carboxílico (1 eq) e isonitrilo (1 eq); se disolvieron en etanol (0.5 M). La mezcla se colocó en agitación convencional durante 20 horas a temperatura ambiente. Se monitoreó la reacción mediante cromatografía en capa fina. Una vez terminada la reacción, el producto se purificó mediante lavados con etanol.

3. Resultados y Discusión

Inicialmente, se optimizaron las condiciones de reacción de Ugi-4CR utilizando 4-clorobenzaldehído (**1a**), 4-cloroanilina (**2a**), monoetiléster de ácido fumárico (**3a**) y 2,6-dimetilfenil isonitrilo (**4a**) (Tabla 1). En condiciones libres de disolvente en agitación convencional a temperatura ambiente, no se observó la formación de la *bis*-amida lineal **5a** (entrada 1).

Los disolventes polares próticos favorecen la Ugi-4CR al facilitar la formación y estabilización de los intermediarios involucrados en el mecanismo. Por lo cual, se evaluaron disolventes polares próticos verdes (entradas 2-3). Utilizando agua, se obtuvieron trazas de la *bis*-amida lineal **5a**, debido a la baja solubilidad de los reactivos, mientras que el etanol proporcionó un incremento de la solubilidad de los componentes, calculándose un rendimiento global de 69%.

Tabla 1. Optimización de Ugi-4CR



Entrada	Solvente[b]	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Rendimiento (%)[c]
1	-	t.a.	8	NR
2	H_2O	t.a.	22	Trazas
3	**EtOH**	**t.a.**	**20**	**69**

[a] 4-clorobenzaldehído(1a, 1.0 equiv.), 4-cloroanilina (2a, 1.0 equiv.), monoetiléster de ácido fumárico (3a, 1.0 equiv.) y 2,6-dimetilfenil isonitrilo (4a, 1.0 equiv), [b] 0.5 M, [c] rendimientos obtenidos tras lavado con etanol. NR = No reacción. Letras negritas indican las mejores condiciones de reacción.

Una vez optimizadas las condiciones de reacción, se evaluó la versatilidad de la metodología variando los componentes aldehído, ácido carboxílico e isonitrilo (Figura 7). Los compuestos **5a–5d** se obtuvieron con buenos rendimientos (68–74%). En el caso de los compuestos **5c** y **5d**, el mayor rendimiento correspondió a **5d** debido al efecto electrodonador por resonancia del grupo metoxi en el isonitrilo. En contraste, en el compuesto **5c**, los grupos metilo presentes en el 2,6-dimetilfenil

isonitrilo incrementan el impedimento estérico, lo que disminuye su reactividad y el rendimiento.

Los compuestos derivados de ácido 2-cloroacético (**5c** y **5d**) mostraron rendimientos comparables a los obtenidos con monoetiléster del ácido fumárico (**5a** y **5b**), indicando que la naturaleza del ácido carboxílico tiene menor influencia en el rendimiento global que la ejercida por las características electrónicas y estéricas del aldehído y del isonitrilo.

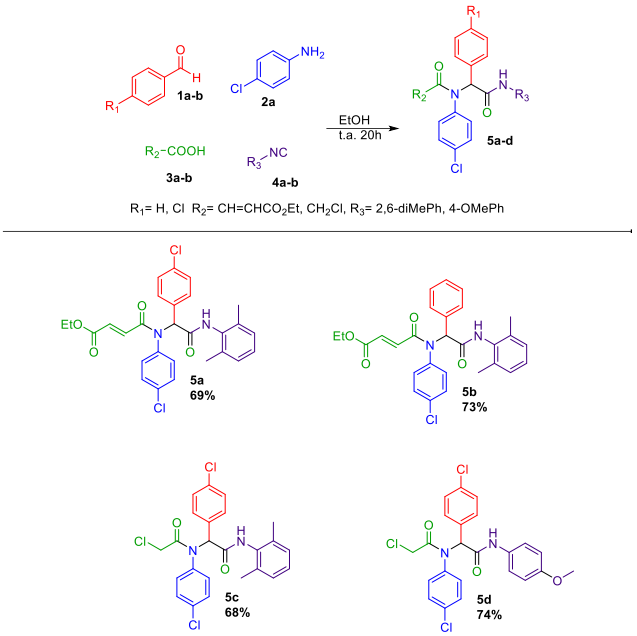


Figura 7. Alcance de Ugi-4CR.

Todos los compuestos fueron caracterizados mediante métodos espectroscópicos. En la figura 8, se muestra el espectro de resonancia magnética nuclear de protón correspondiente al compuesto **5b**.

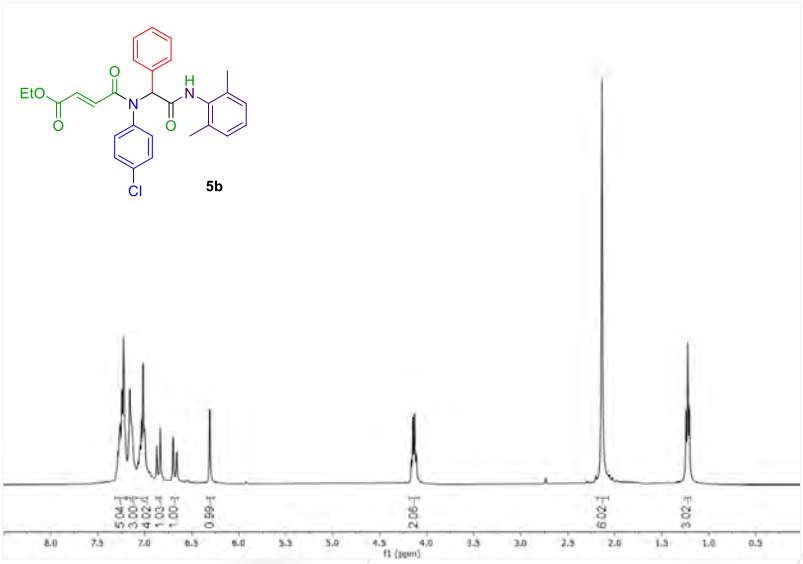


Figura 8. Espectro de RMN de ^{1}H del compuesto **5b**.

4. Conclusiones

La Ugi-4CR es una herramienta sintética eficiente y robusta para el diseño y síntesis de peptidomiméticos. Su simplicidad operacional, elevada economía atómica y capacidad para formar enlaces múltiples en una etapa de reacción la consolidan como una estrategia de gran interés dentro de la química verde y la síntesis sostenible de moléculas con potencial aplicación en química medicinal y en el desarrollo de compuestos bioactivos.

Referencias bibliográficas

Akbarzadeh, R., Mirzaei, P., Bazgir, A. (2010). A simple synthesis of ferrocenyl *bis*-amides by a Ugi four-component reaction. *Journal of Organometallic Chemistry*, 695(21), 2320-2324. https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2010.06.029

Cioc, R. C., Ruijter, E., Orru, R. V. A. (2014). Multicomponent reactions: advanced tools for sustainable organic synthesis. *Green Chemistry*, 16(6), 2958-2975. https://doi.org/10.1039/c4gc00013g

Dömling, A., Achatz, S., & Beck, B. (2007). Novel anti-tuberculosis agents from MCR libraries. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17(19), 5483-5486. https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2007.04.066

Lenci, E., Trabocchi, A. (2020). Peptidomimetic toolbox for drug discovery. *Chemical Society Reviews*, *49*(11), 3262-3277. https://doi.org/10.1039/d0cs00102c

Li, X., Han, J., Lee, H. W., Yoon, Y., Jin, Y., Khadka, D. B., Yang, S., Kim, M., & Cho, W. (2020). SAR study of *bis*amides as cyclophilin a inhibitors for the development of host-targeting therapy for hepatitis C virus infection. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 28(19), 115679. https://doi.org/10.1016/j.bmc.2020.115679

Marcaccini, S., Torroba, T. (2007). The use of the Ugi four-component condensation. *Nature Protocols*, 2(3), 632-639. https://doi.org/10.1038/nprot.2007.71

Pharande, S. G., Rentería-Gómez, M. A., Gámez-Montaño, R. (2022). Mechanochemical IMCR and IMCR-post transformation domino strategies: towards the sustainable DOS of dipeptide-like and heterocyclic peptidomimetics. *New Journal of Chemistry*, 46(19), 9298-9303. https://doi.org/10.1039/d1nj05994g

Rocha, R. O., Rodrigues, M. O., & Neto, B. A. D. (2020). Review on the Ugi Multicomponent Reaction Mechanism and the Use of Fluorescent Derivatives as Functional Chromophores. *ACS Omega*, *5*(2), 972-979. https://doi.org/10.1021/acsomega.9b03684

Vacca, J. P., Dorsey, B. D., Schleif, W. A., Levin, R. B., McDaniel, S. L., Darke, P. L., Zugay, J., Quintero, J. C., Blahy, O. M., & Roth, E. (1994). L-735,524: an orally bioavailable human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 91(9), 4096-4100. https://doi.org/10.1073/pnas.91.9.4096

Zhao, M., Shao, G., Huang, D., Lv, X., & Guo, D. (2017). Synthesis, Crystal Structures and Properties of Ferrocenyl *Bis*-Amide Derivatives Yielded via the Ugi Four-Component Reaction. *Molecules*, 22(5), 737. https://doi.org/10.3390/molecules22050737

Zhu, J., Wang, Q., y Wang, M. (2014). *Multicomponent reactions in organic synthesis.* Wiley-Vch