

**NOWOCZESNE METODY POZYSKIWANIA  
SUBSTACJI BIOLOGICZNIE AKTYWNYCH  
PRZY ZASTOSOWANIU REAKCJI  
WIELOSKŁADNIKOWYCH ZE SZCZEGÓLNYM  
UWZGLĘDNINIEM REAKCJI UGI**

NEW METHODS OF RECEIVE BIOLOGICALLY ACTIVE  
SUBSTANCES IN MULTICOMPONENT REACTIONS  
WITH PARTICULAR FOCUS ON UGI REACTION

**Stanisław Ryng, Izabela Jęskowiak**

*Katedra i Zakład Chemii Organicznej, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich  
ul. Borowska 211 A, 50-556 Wrocław  
e-mail: izabela.jeskowiak@student.umed.wroc.pl*

---

Abstract

Wykaz stosowanych skrótów

Wprowadzenie

1. Charakterystyka reakcji wieloskładnikowych
2. Metody otrzymywania bibliotek substancji leczniczych
3. Reakcja Ugi
  - 3.1. Substraty i mechanizm przebiegu reakcji
  - 3.2. Środowisko prowadzenia reakcji
  - 3.3. Wybrane przykłady syntez Ugi

Podsumowanie

Piśmiennictwo cytowane

---



**Prof. dr hab. Stanisław Ryng** jest kierownikiem Katedry i Zakładu Chemii Organicznej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Absolwentem Wydziału Farmaceutycznego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Zajmuje się prowadzeniem syntez nowych związków o potencjalnej aktywności immunosupresyjnej, immunomodulującej, przeciwnowotworowej, przeciwzapalnej i przeciwwirusowej. Autor licznych publikacji i patentów. Organizator Sympozjum „Szkola Chemii Medycznej”.



**Mgr farm. Izabela Jęskowiak** jest doktorantką w Katedrze i Zakładzie Chemii Organicznej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Absolwentką Wydziału Farmaceutycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu. Ukończyła również studia magisterskie na Wydziale Biotechnologii Uniwersytetu Wrocławskiego, specjalność Biotechnologia medyczna. W pracy badawczej zajmuje się reakcjami wieloskładnikowymi.

## ABSTRACT

In the last decade a change of thought has taken place in the pharmaceutical industry which has led to a renaissance of the Multicomponent reactions (MCRs) [1]. Under the inspiration of diversity-oriented-synthesis (DOS), numerous efforts have been devoted to find powerful synthetic tools for rapidly accessing maximum molecular diversity with minimum cost. In the toolbox enabling DOS for generating molecular libraries, MCRs are now recognized as one of the most useful and powerful strategies [2], which provide the highest number of compounds for the least synthetic effort [3]. Following the rapid progress in the research area of MCRs, widespread application has been found in many different areas such as chemical biology, natural product synthesis, pharmaceuticals as well as agrochemistry [2].

The overall aim of a DOS is to generate a small-molecule collection with a high degree of structural, and thus functional, diversity that interrogates large areas of chemical space simultaneously [4]. In Targeted-Oriented Synthesis (TOS) a complex target is transformed into a sequence of progressively simpler structures by formally performing chemical reactions in the reverse-synthetic direction [3].

Special subclasses are isocyanide based MCRs (IMCRs). They are particularly interesting because they are more versatile and diverse than the remaining MCRs. Today most MCRs chemistry performed with isocyanides relates to the classical reactions of Passerini and Ugi (Scheme 1)[5].

In Ugi four-component reaction (U-4CR), carboxylic acids, primary amines and oxo components (aldehydes or ketones) react with isocyanides in polar solvents to obtain  $\alpha$ -amino carboxamides (Schemes 2 and 3). Occasionally however, selective conversion of amide groups into other functional groups is desirable for an increase of diversity of the IMCR-derived compounds [6].

In this reaction two substituted amide groups are formed under release of one equivalent of water. Thus, the U-4CR is an atom-economic and environmentally friendly reaction. It was also shown that water can be used as the solvent. This reaction is typically performed by stirring the components for approximately 1 day in small quantities of a protic solvent (e.g. methanol or trifluoroethanol) [7]. The examples of Ugi reactions are described in the Schemes 4–10.

Multicomponent reactions have become attractive tools in modern synthetic organic chemistry. Among their many advantages, they allow the creation of large chemical libraries of diverse, complex molecular structures, starting from simple materials within a short time frame. Not surprisingly, these particular features have made MCRs especially appealing to medicinal chemists [8].

**Keywords:** multicomponent reactions, Ugi reaction, diversity-oriented synthesis

**Słowa kluczowe:** reakcje wieloskładnikowe, reakcja Ugi, synteza ukierunkowana na różnorodność

---

---

## WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

DOS	– synteza ukierunkowana na różnorodność (ang. <i>diversity-oriented synthesis</i> )
DCM	– chlorek metylenu
HDAC	– deacetylazy histonowe (ang. <i>histone deacetylase</i> )
HTS	– wysoko wydajny skrining (ang. <i>high-throughput screening</i> )
IMCRs	– reakcje na bazie izocyjanku (ang. <i>isocyanide-based multicomponent reactions</i> )
MCR	– wieloskładnikowa reakcja (ang. <i>multicomponent reaction</i> )
MCRs	– wieloskładnikowe reakcje (ang. <i>multicomponent reactions</i> )
PAs	– poliaminy (ang. <i>polyamines</i> )
P-3CR	– trzyskładnikowa reakcja Passerini (ang. <i>Passerini three-component reaction</i> )
RCM	– reakcja cyklizacji metatetycznej (ang. <i>ring closing metathesis</i> )
TFA	– kwas trifluorooctowy
TFE	– trifluoroetanol
TLC	– cienkowarstwowa chromatografia cieczowa (ang. <i>thin layer chromatography</i> )
TNF	– tetrahydrofuran
TOS	– synteza ukierunkowana na cel (ang. <i>target-oriented synthesis</i> )
U-3CR	– trzyskładnikowa reakcja Ugi (ang. <i>Ugi three-component reaction</i> )
U-4CR	– czteroskładnikowa reakcja Ugi (ang. <i>Ugi four-component reaction</i> )
U-5CR	– pięcioskładnikowa reakcja Ugi (ang. <i>Ugi five-component reaction</i> )

## WPROWADZENIE

W ostatniej dekadzie zmiany przebiegające w przemyśle farmaceutycznym doprowadziły do odrodzenia zainteresowania reakcjami wieloskładnikowymi (ang. *multicomponent reactions*, MCRs) zmieniając obszar odkryć nowych leków przy zastosowaniu chemii kombinatorycznej, wysoko wydajnego skriningu (ang. *high-throughput screening*, HTS) oraz analiz genomu i proteomu. Kilka lat temu wydajność otrzymywania substancji w chemii medycznej była stosunkowo niska. Dzisiaj tysiące związków chemicznych może być produkowanych i charakteryzowanych każdego dnia [1].

W 1961 roku została wykazana przydatność MCRs dla tworzenia ogromnych bibliotek związków chemicznych w szczególności z powodu ich efektywności, łatwości automatyzacji, możliwości otrzymywania różnorodnych produktów, a także odkrywania nowych, aktywnych substancji w krótkim czasie [1, 8]. W wielu MCRs kolejność dodawania reagentów nie odgrywa żadnej roli w przeciwieństwie do reakcji dwuskładnikowych [9]. MCRs są jednym z najlepszych dostępnych narzędzi służących do przygotowania ogromnych bibliotek związków chemicznych [3], lecz ograniczonych przez uzyskanie jedno rdzeniowej struktury w kolekcji [5, 10]. Możliwość wprowadzenia wielu atomów reagentów do końcowego produktu oraz jednoczesny dodatek wszystkich składników, a także łatwa procedura oczyszczania sprawia, że ten rodzaj reakcji zasługuje na poświęcenie jemu szczególnej uwagi [3].

Ogólna zasada MCRs jest przedstawiona przez  $\alpha$ -aminoalkilację, w której składnik karbonylowy oraz pierwszo- lub drugorzędowa amina zostają poddane addycji elektrofilowej do pozycji bogatej w elektrony. Za pierwszą reakcję wieloskładnikową jest uznana opublikowana w 1850 roku synteza Strecker'a  $\alpha$ -aminokwasów z  $\alpha$ -aminocyjanek. Jednakże, dwanaście lat wcześniej w reakcji oleju z gorzkich migdałów i amoniaku Laurent oraz Gerhardt wyizolowali słabo rozpuszczalny produkt, który powstał w wyniku MCR. W przeprowadzonej syntezie Strecker'a otrzymano cyjanek amino benzylowy. Jest to metoda uzyskiwania  $\alpha$ -aminokwasów oparta na reakcji aldehydów z roztworem cyjanek amonu. W przedstawionej syntezie zastosowano kwas cyjanowodorowy, benzaldehyd oraz amoniak. Natomiast pierwszym istotnym przykładem wykorzystania MCRs w otrzymywaniu substancji naturalnych jest synteza Robisona alkaloidów tropanowych z dialdehydu bursztynowego, metylaminy i dimetyloacetonodikarboksylanu wykonana w 1917 roku [1]. MCRs znalazły również szerokie zastosowanie w syntezie produktów naturalnych [11] i innych ciekawych substancji [12, 13]. Jednakże, pomimo to, nie obserwuje się odpowiednio proporcjonalnego powiększenia rynku farmaceutycznego o nowe leki [14].

Pierwsze MCRs oparte na izocyjanekach zostały przeprowadzone przez Passerini'ego (P-3CR) i Ugi'ego (U-4CR) odpowiednio w 1921 i 1959. Później opisano wiele wariantów tych reakcji wykorzystujących wyjątkową reaktywność izonitryli [5]. W niniejszej pracy skupiono się głównie na opracowaniu wybranych przykła-

dów wieloskładnikowej reakcji Ugi, aby przedstawić tendencje w zakresie metodyki przeprowadzania tego typu syntez.

## 1. CHARAKTERYSTYKA REAKCJI WIELOSŁADNIKOWYCH

Reakcje wieloskładnikowe to jednoetapowe syntezy, w których stosuje się więcej niż dwa substraty, np. 3,4,7, gdzie większość atomów z początkowych substancji zostaje włączona do końcowego produktu. Wyróżnia się wiele podstawowych reakcji MCRs noszących nazwy ich twórców m.in. Ugi, Passerini, van Reusen, Strecker, Hantzsch, Biginelli i inne [15].

Dömling i Ugi dzielą reakcje MCRs na 3 typy według liczby odwracalnych etapów. W związku z tym, typ I MCRs jest charakteryzowany przez złożoną równowagę pomiędzy wszystkimi reagentami i produktami pośrednimi [3]. W większości przypadków produkty występują jako mieszanina zawierająca półprodukty i/lub początkowe substancje trudne do izolacji. Często, jeśli reakcja jest niepełna mogą wystąpić produkty uboczne prowadzące do dalszych zanieczyszczeń [1]. II wariant syntezy MCRs posiada jeden nieodwracalny etap prowadzący do powstania produktu [3]. Reakcje tego typu są najbardziej korzystne preparatywnie, ponieważ całkowita równowaga jest przesunięta w kierunku produktów w ostatnim etapie nieodwracalnym. Taki typ procesu ma miejsce na przykład w wyniku silnie egzotermicznej reakcji takiej jak  $C^{II} \rightarrow C^{IV}$  przebiegającej podczas konwersji izocyjanów oraz w reakcji zamknięcia pierścienia lub aromatyzacji [1]. W syntezie organicznej najbardziej wskazany jest II rodzaj MCRs, do którego należą reakcje Ugi, Passerini i Biginelli. MCRs typu III są sekwencją nieodwracalnych etapów tworzących zazwyczaj reakcje domino lub kaskady [3]. Rzadko występują w chemii preparatywnej. Głównie są to reakcje biochemiczne spowodowane zjawiskami termodynamicznymi lub połączeniem reakcji endotermicznej z egzotermiczną np. sprzężenie ATP. [1].

Za pomocą metody syntezy MCRs otrzymuje się proteazy m.in. serynowe/treoninowe, aspartyłowe, cysteinowe i metaloproteazy, a także kinazy, fosfatazy, inhibitory fosfataz, inne enzymy (np. inhibitory cyklooksygenazy, 3'5' fosfodiesterazy nukleotydowe), receptory sprzężone z białkiem G, kanały jonowe (transportery) [15].

## 2. METODY OTRZYMYWANIA BIBLIOTEK SUBSTANCJI LECZNICZYCH

Reakcje wieloskładnikowe nadały kierunek syntezie bibliotek związków organicznych przez wskazanie początkowych punktów odniesienia dla syntezy ukierunkowanej na różnorodność (ang. *diversity-oriented synthesis*, DOS) [3]. Plan strategii DOS znacznie się różni od tej stosowanej w tradycyjnych syntezach kombinatorycznych. Proste substraty początkowe ulegają przemianom, w nie więcej niż pięciu etapach syntezy, w kolekcję różniących się strukturalnie związków [16–20].

Biblioteki DOS są zazwyczaj mniejszych rozmiarów w porównaniu z komercyjnie dostępnymi bibliotekami. Otrzymane związki są zazwyczaj bardziej skomplikowane strukturalnie i posiadają większy zakres rdzeni szkieletów oraz bogatszą zmienność stereochemiczną [17, 21, 22]. Zatem rozmiar biblioteki to nie wszystko. Decydującym czynnikiem jest różnorodność biblioteki pod względem struktury cząsteczkowej oraz aktywności biologicznej związków [2, 23].

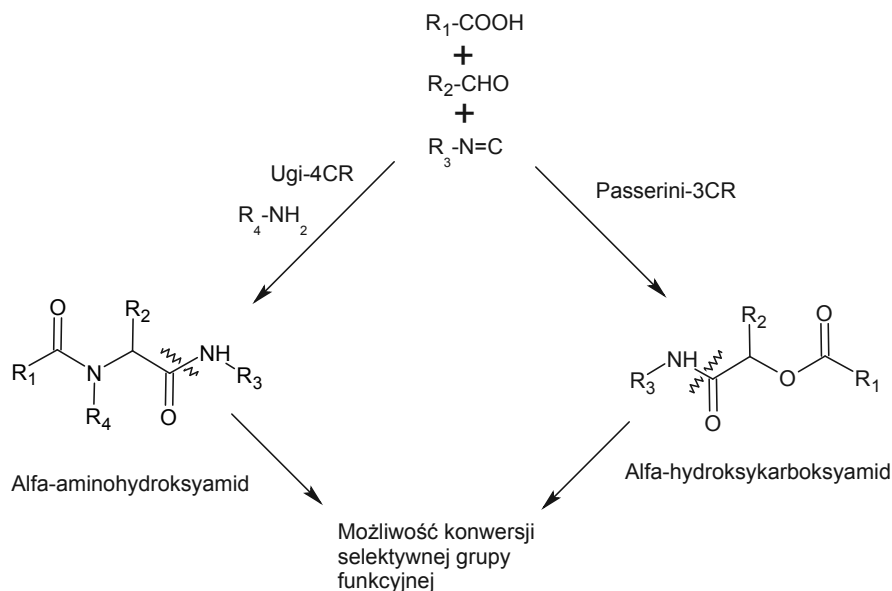
Różnorodność jest bezpośrednio związana z trójwymiarową przestrzenią chemiczną zajmowaną przez składniki kolekcji. Strukturalna różnorodność jest podzielona na cztery główne składowe: (1) uzupełniająca różnorodność – zmienność elementów strukturalnych otaczających główny szkielet (2) różnorodność grup funkcyjnych – zmienność w obecności grup funkcyjnych (3) stereochemiczna różnorodność – zmienność w orientacji potencjalnych makrocząsteczek odpowiadających za interakcje (4) różnorodność szkieletu – obecność wielu różnych szkieletów molekularnych [23, 24].

Wyróżnia się dwie metody tworzenia różnorodności szkieletów w DOS. Pierwsza z nich polega na użyciu powszechnie dostępnych substratów początkowych i różnych reagentów [16, 17], a w drugiej stosuje się różne substancje początkowe oraz uniwersalne warunki reakcji [16–18, 25, 26]. W DOS szczególnie przydatne są pary reakcji, w których produkt jednej reakcji jest substratem dla drugiego procesu [27, 28].

Synteza ukierunkowana na cel (ang. *target oriented synthesis*, TOS) umożliwia dostęp do precyzyjnego obszaru przestrzeni chemicznej, której granice są określane przez naturalną substancję o znanym zastosowaniu [29]. TOS posiada długą historię w chemii organicznej. Naturalne produkty są częstym celem syntezy na uniwersytetach, podczas gdy w firmach farmaceutycznych są to leki lub kandydaci na leki [27].

### 3. REAKCJA UGI

Wieloskładnikowe reakcje na bazie izocyjanku (ang. *isocyanide-based multi-component reactions*, IMCRs) odgrywają istotną rolę w chemii medycznej i kombinatorycznej. Najlepiej poznanymi IMCRs są 4-składnikowa reakcja Ugi (ang. *Ugi four-component reaction*, U-4CR) i 3-składnikowa reakcja Passerini (ang. *Passerini three-component reaction*, P-3CR). W U-4CR kwasy karboksylowe, pierwszorzędowe aminy i składniki karbonylowe (aldehydy lub ketony) reagują z izocyjankami w polarnych rozpuszczalnikach. W wyniku reakcji otrzymywane są  $\alpha$ -aminokarboksamidy jak prezentuje Schemat 1. Odmiennie, P-3CR preferuje rozpuszczalniki niepolarne, a w wyniku tej reakcji uzyskuje się  $\alpha$ -hydroksykarboksamidy. Podczas tworzenia dwóch stabilnych wiązań amidowych w trakcie U-4CR wybiórcze modyfikacje zachodzą tylko w łańcuchach bocznych ( $R_1$ - $R_4$ ). Natomiast selektywna konwersja grup amidowych w inne grupy funkcyjne przebiega sporadycznie, chociaż jest wskazana ze względu na zwiększoną różnorodność otrzymywanych pochodnych w IMCRs [6].



Schemat 1. Porównanie reakcji Ugi i Passerini [6]

Scheme 1. A comparison of the Ugi and Passerini reactions [6]

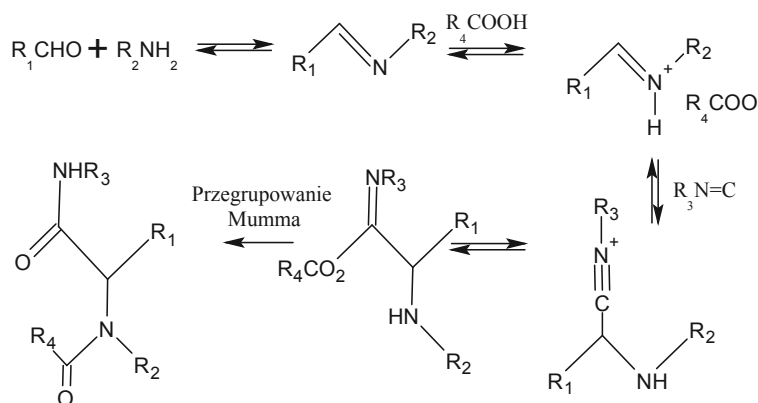
### 3.1. SUBSTRATY I MECHANIZM PRZEBIEGU REAKCJI

Przebieg reakcji Ugi jest w większości determinowany przez typ kwasu, a w mniejszym stopniu przez składnik aminowy. Czynniki decydującymi o różnorodności powstających związków chemicznych w tego typu reakcjach są kwasy z jedną bądź większą ilością grup karboksylowych, kwas węglowy, kwas tiowęglowy,  $\text{NH}_3$ ,  $\text{H}_2\text{S}$ ,  $\text{HNCO}$ ,  $\text{HNCS}$  i fenol, które prowadzą do powstania  $\alpha$ -acyloaminokarboksylamidów, karbaminianów,  $\alpha$ -acyloaminotiokarbaminianów, tetrazoli,  $\alpha$ -aminoamidów,  $\alpha$ -aminoamidów, hydantoin, tiohydantoin i  $\alpha$ -aminoaryloamidów [15].

W 1959 roku Ugi i współpracownicy opisali najważniejszy wariant kondensacji czteroskładnikowej, czyli U-4CR. Kwasy karboksylowe, kwas azotowodorowy, cyjaniany, tiocyjaniany, monoestry kwasu węglowego, sole drugorzędowych amin, woda, siarkowodór, jako  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  i selenowodór mogą być składnikiem kwasowym w reakcji U-4CR z ketonami lub aldehydami, a także pierwszo- i drugorzędowymi aminami, hydrazynami albo hydroksyloaminą będącymi składnikami aminowymi oraz *C*-izocyjaniami [1, 30]. Bardzo uproszczony mechanizm reakcji U-4CR z kwasem karboksylowym i składnikiem aminowym w pierwszym etapie polega na kondensacji składnika karbonylowego i aminy z iminą będącą zasadą Schiffa przez utworzenie hydroksyloaminy. Istnieje możliwość transformacji hydroksyloaminy bezpośrednio w przebiegu reakcji bez powstania zasady Schiffa. Iminy mogą być również traktowane, jako reagenty karbonylowe. Jak większość reakcji imin, podob-



nie U-4CR zachodzi lepiej podczas aktywacji w zasadę Schiffa, ponieważ składnik kwasowy protonuje atom azotu zasady Schiffa przez zwiększenie elektrofilowości wiązania C=N. Innym sposobem zwiększenia elektrofilowości imin jest dodatek kwasów Lewisa takich jak  $\text{TiCl}_4$  lub  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ . W zależności od rozpuszczalnika jony mogą występować oddzielnie lub w postaci soli. Elektrofilowy jon iminy i nukleofilowy anion kwasowy przyłączają się do atomu węgla izocyjanku. Utworzony produkt  $\alpha$ -addycji może być odbierany jako heteroanalog bezwodnika kwasowego, w którym zewnętrzny atom tlenu jest podstawiony przez grupę  $-\text{NR}$ . Bezwodnik kwasowy stanowi czynnik silnie acylujący, a najbliższym atomem ulegającym acylacji jest azot wyjściowej aminy. Po wewnątrzcząsteczkowej acylacji i podstawieniu hydroksyminy następuje przegrupowanie amidu w stabilny produkt Ugi. Ten typ wewnątrzcząsteczkowej acylacji po raz pierwszy opisano 1910 roku nadając nazwę przegrupowania Mumma [1]. Mechanizm reakcji Ugi przedstawia Schemat 2 [31]. Wszystkie podstawowe etapy tej sekwencji reakcji są w równowadze, jednakże ostatni etap przegrupowania do stabilnego  $\alpha$ -acyloaminoamidu jest przesunięty w dużym stopniu w kierunku produktów. Z tego względu ten typ II MCR znacznie różni się od pozostałych MCRs. Głównym etapem w sekwencji reakcji jest oksydacja atomu  $\text{C}^{\text{II}}$  izocyjanku do atomu  $\text{C}^{\text{IV}}$  amidu [1].



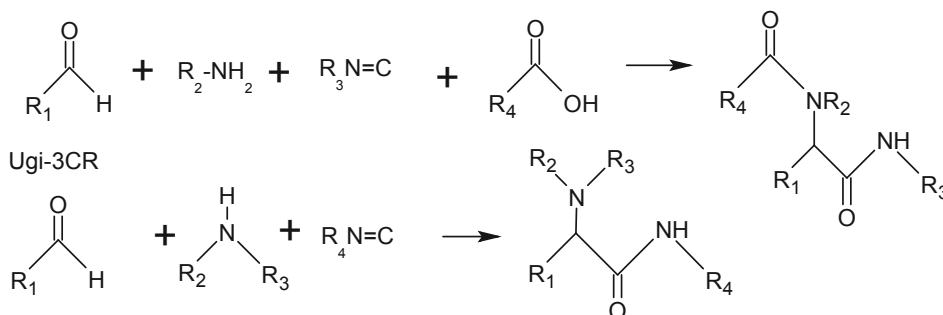
Schemat 2. Mechanizm reakcji Ugi [31]

Scheme 2. Mechanism of the Ugi reaction [31]

Podczas U-4CR można zaobserwować zmiany w nukleofilowości i elektrofilowości produktów pośrednich. W przebiegu poszczególnych etapów dochodzi kilkakrotnie do zmiany ładunku w centrum składnika kwasowego i imin. Po pierwsze, wiązanie C=N w iminie zachowuje się jak zasada w stosunku do składnika kwasowego. Następnie uprotonowana zasada Schiffa funkcjonuje jako elektrofili, a anion kwasu jako nukleofilowy komponent  $\alpha$ -addycji. W reakcji  $\alpha$ -addycji do izocyjanku, atom azotu aminy staje się nukleofilowym składnikiem w układzie amidu kwasu *O*-acylokarboksylowego. Podczas cykloaddycji i eliminacji dochodzi do zmiany znaku reaktywności [1].

Reakcja Ugi może być również prowadzona przy braku składnika kwasowego w modelu trzyskładnikowym jak obrazuje Schemat 3 [30]. Ponadto, wyróżnia się też U-5CR będące modyfikacją U-4CR, na której mieszaninę reakcyjną składają się: dwutlenek węgla, alkohol (zazwyczaj metanol), izocyjanek, aldehyd lub keton oraz pierwszorzędowa amina. Sehlinger i współpracownicy dzięki temu typowi reakcji uzyskali pochodne *N*-(alkoksykarbonylo)aminoamidów [32].

Ugi-4CR



Schemat 3. U-4CR i U-3CR [30]  
Scheme 3. U-4CR and U-3CR [30]

W konkurencyjnych eksperymentach dotyczących reakcji Ugi wykazano, iż głównie wpływ na reaktywność izocyjaneków wywierają efekty indukcyjne i mezo-mercyczne, a w mniejszym stopniu steryczne. Ponadto, stężenie składników reakcji jest dużo bardziej istotne dla reaktywności niż właściwości zastosowanego rozpuszczalnika [1].

### 3.2. ŚRODOWISKO PROWADZENIA REAKCJI

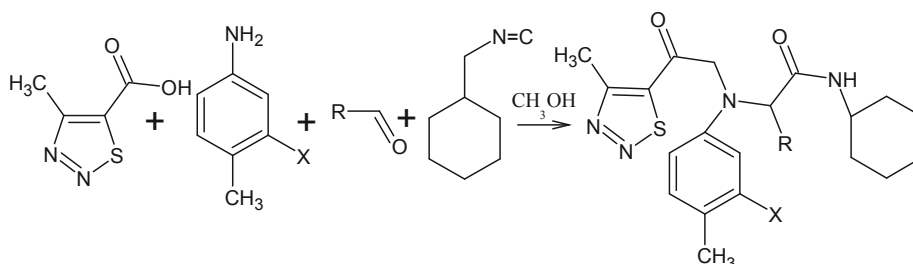
Różnorodność podstawowych struktur U-4CR jest przede wszystkim zależna od składników kwasowych oraz możliwości ich przegrupowań, ale także od struktury amin jak również ogromnej zmienności wewnątrzcząsteczkowej. Klasyczna U-4CR może być prowadzona w roztworze oraz w fazie stałej. Jako rozpuszczalnik mogą być stosowane alkohole niskocząsteczkowe takie jak metanol, etanol lub trifluoroetanol (TFE), ale także polarne rozpuszczalniki aprotyczne, do których należą dimetyloformamid (DMF), chloroform, dichlorometan, tetrahydrofuran (THF) bądź dioksan [1]. W dodatku, U-4CR może być wykonana w dwufazowej mieszaninie wodnego rozpuszczalnika [1, 7]. Zazwyczaj reakcja Ugi jest prowadzona przez jeden dzień w małych ilościach protycznego rozpuszczalnika (metanolu lub TFE). Oczekiwany produkt jest najczęściej otrzymywany ze średnią bądź wysoką wydajnością (40–90%) [7]. Egzotermiczna U-4CR zazwyczaj przebiega szybko, w czasie dwóch lub kilku minut w temperaturze pokojowej lub poniżej. Na ogół reakcja zachodzi lepiej, jeżeli reagenty występują w wysokich stężeniach od 0,5 do 2 molo-

wych. Prekondensacja aminy i składnika karbonylowego pozytywnie wpływa na wydajność. Korzystny wpływ na przebieg reakcji może wywierać dodatek kwasów Lewisa. Szczególnie dotyczy to przypadku bogatych w elektrony, słabo elektrofilowych zasad Schiffa [1]. Z powodu wysokiej tolerancji dla innych grup funkcyjnych w reakcji Ugi i spokrewnionych MCRs można stosować szerokie spektrum składników [7].

TiCl<sub>4</sub> służy, jako efektywny katalizator podczas reakcji prowadzonej w metanolu [33]. U-3CR może być katalizowana przez kwas fosfoniowy, podczas gdy nie są efektywne kwasy protonowe lub Lewisa [3], aczkolwiek reakcja Ugi może być katalizowana przez kwasy Brönsteda i Lewisa [30].

### 3.3. WYBRANE PRZYKŁADY SYNTEZ UGI

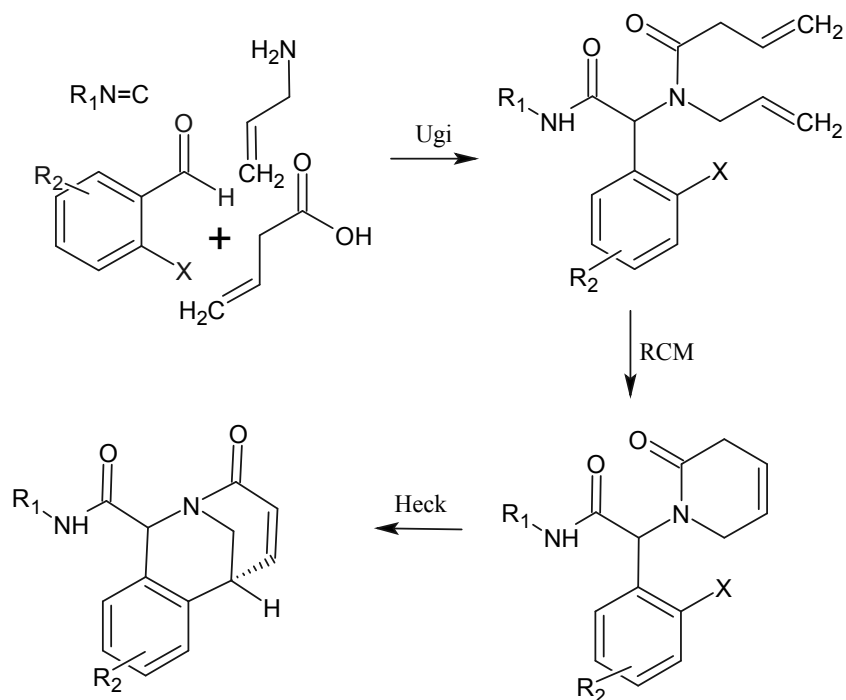
W tym eksperymencie Xiang Zuo i współpracownicy za pomocą reakcji Ugi syntetyzowali pochodne 4-metylo-1,2,3-tiadiazolo-5-karboksyamidowe o potencjalnych właściwościach grzybobójczych oraz przeciwwirusowych. Benzaldehyd został dodany do roztworu 3-chloro-4-metyloaminy w metanolu na łaźni lodowowodnej, po czym mieszano 6 godzin w temperaturze pokojowej. Następnie wprowadzono kwas 4-metylo-1,2,3-tiadiazolo-5-karboksyłowy, a po 5 minutach dodano na łaźni lodowej izocyjanek cykloheksylowy (Schemat 4). Naukowcy zauważyli, iż bardzo istotna w przypadku tego typu reakcji Ugi, jest kolejność dodawania poszczególnych składników mieszaniny reakcyjnej. Najpierw dodawano aminę i aldehyd, aby otrzymać pośrednią iminę. Potem wprowadzono kwas w określonym odstępie czasu przed izocyjankiem, który zazwyczaj jest niestabilny w kwaśnym środowisku, dlatego należy dodać go, jako ostatniego składnika do mieszaniny reakcyjnej. Niektóre produkty zawierające silnie polarne grupy takie jak nitrowa bądź hydroksylowa nie wytrącają się łatwo w temperaturze pokojowej. Taki proces wymaga kilku dni. Czasami wytrącenie produktu w postaci osadu występuje tylko po usunięciu większości rozpuszczalnika. Ponadto, zaobserwowano również, że reakcja Ugi na wybranych substratach przebiega najwydajniej w wysokich stężeniach substratów, więc stosowano możliwe najmniejsze ilości metanolu [34].



Schemat 4. Schemat syntezy związków uzyskanych przez Xang Zuo i współpracowników z zastosowaniem reakcji Ugi [34]

Scheme 4. Scheme of synthesis compound, which has been obtained by Xang Zuo et al. in the Ugi reaction [34]

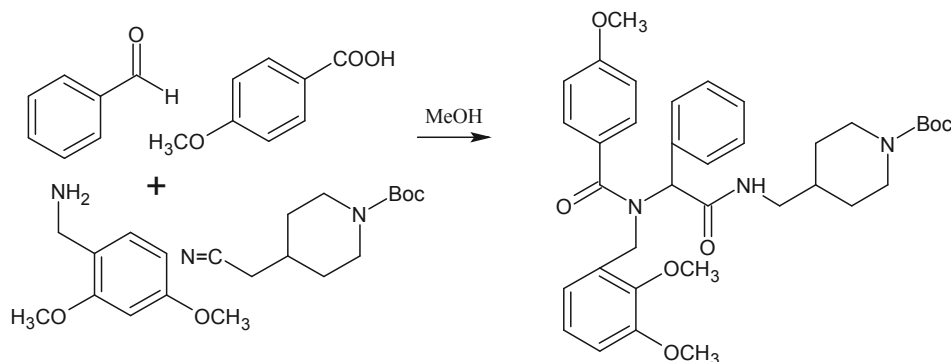
Przykładem chemicznej transformacji MCR w kierunku rzadkich typów szkieletów z niezwykłymi właściwościami fizykochemicznymi jest tworzenie biblioteki związków przez bicykliczne laktamy w sekwencyjnej syntezie Ugi/RCM/Heck. Uzyskane produkty trudno otrzymuje się innymi metodami chemicznymi, a także w znacznie mniejszej ilości oraz różnorodności [16]. Zespół Ribelin'a wykorzystał 4-składnikową reakcję Ugi, po której następuje metateza (w wyniku tej reakcji fragmenty reagujących cząsteczek „zamieniają się miejscami” w skoordynowany sposób inaczej reakcja podwójnej wymiany) zamknięcia pierścienia dla uzyskania nienasyconego laktamu posiadającego zdolność enzymatycznej hydrolizy peptydów. Przy pomocy wysoce diastereo-sektywnej sekwencji reakcji Ugi/RCM/Heck otrzymano bicykliczne laktamy mostkowe (Schemat 5) [9]. Zazwyczaj reakcje Ugi i RCM czyli reakcja cyklizacji metatetycznej (ang. *ring closing metathesis*, RCM), zapewniają tworzenie dienów [35, 36] i nienasyconych laktamów [37] odpowiednio od dobrej do znakomitej wydajności [9].



Schemat 5. Sekwencja reakcji Ugi/RCM/Heck prowadząca do otrzymania bicyklicznych laktamów [9]  
 Scheme 5. Sequence of the Ugi/RCM/Heck reactions leading to receive bicyclic lactams [9]

Sheehan i współpracownicy uzyskali izonitryl z *N*-tert-butoksykarbonylo-4-metyloaminopiperydyny, a następnie przeprowadzili 4-składnikową reakcję Ugi z aldehydami aromatycznymi, kwasem *p*-metoksybenzoesowym oraz 2,4-dimetyloksybenzyloaminą (Schemat 6). Otrzymano odwracalne inhibitory czynnika Xa

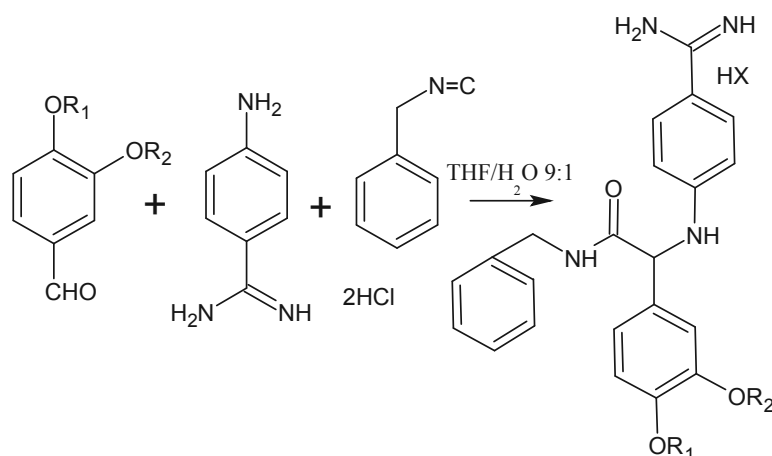
hamujące proces krzepnięcia krwi. Zauważono, że podstawienie w pozycji *orto* pierścienia fenylogowego jedną z grup wyciągających bądź dostarczających elektrony zapewni znaczne zwiększenie powinowactwa do wiązania [39].



Schemat 6. Uzyskanie inhibitorów czynnika Xa w reakcji Ugi [39]

Scheme 6. Obtainment of Factor Xa inhibitors in the Ugi reaction [39]

Inhibitory czynnika krzepnięcia VIIa w postaci amidów fenyloglicyny zostały zsyntetyzowane przez Groebke'go, Zbinden'ego i współpracowników [40]. Bibliotekę tych związków utworzono w oparciu o 3-składnikową reakcję Ugi przez użycie równomolowych ilości izonitrylu, benzaldehydu i aminy w metanolu jak obrazuje Schemat 7. Na przykład kondensację między benzyloizonitrylem, podstawionym benzaldehydem i amidyną prowadzono w THF/H<sub>2</sub>O. Natomiast ester fenyloglicynowy potrzebny do dalszej syntezy pochodnej otrzymano przez kondensację 4-benzylloksy-3-metoksybenzaldehydu, 4-aminobenzonitrylu i benzyloizonitrylu katalizowaną przez kwas Lewisa. Następnie pośredni iminoeter poddano hydrolizie przy nadmiarze wody do odpowiedniego estru fenyloglicynowego. Rozdzielenie chromatograficzne diastereoizomerów i konwersja nitrylu do amidyny doprowadziła do pożądanej pochodnej [40]. W środowisku wodnym bez zastosowania katalizatora przeprowadzono U-3CR. Mieszanina reakcyjna składała się z kwasu 6-aminoheksanowego, aromatycznych aldehydów i pochodnych izocyjanków. W wyniku syntezy w tych warunkach otrzymano *N*-alkilo-2-(2-oksazepan-1-yl)-2-aryloctanoamid [41].



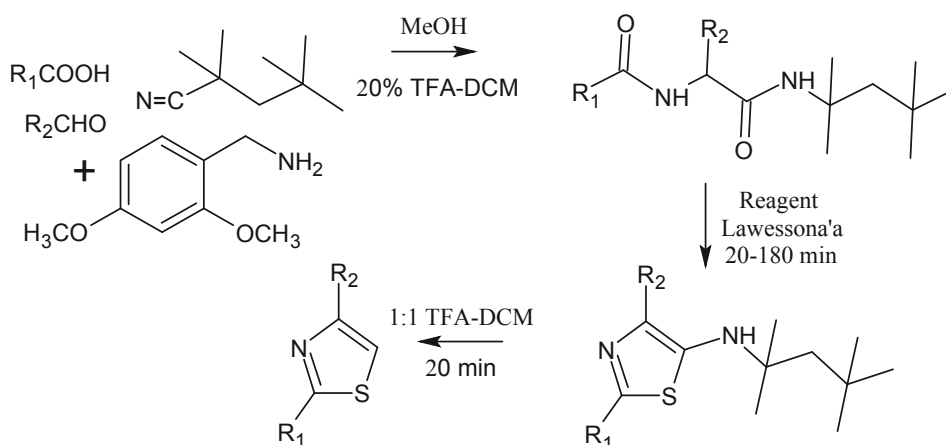
Schemat 7. Otrzymanie fenyloglicynoamidów o aktywności przeciwzakrzepowej [40]

Scheme 7. Preparation of phenylglycine amides about antithrombotic activity [40]

Filantotoksyna-12 została uzyskana przez Liu'ego i współpracowników za pomocą syntezy szkieletu  $\alpha$ -acyloaminoamidu w U-4CR prowadzonej bez rozpuszczalnika z usunięciem grup ochraniających po użyciu kwasu trifluorooctowego (TFA). Generalnie, U-4CR jest przeprowadzane w rozpuszczalnikach organicznych takich jak metanol czy tetrahydrofuran w temperaturze pokojowej przez 1 do 2 dni. Według klasycznych procedur, metanol jest najlepszym rozpuszczalnikiem dla U-4CR. W tym eksperymencie U-4CR z kwasem karboksylowym, aminą, aldehydem i izocyankiem prowadzono w różnych warunkach. Podczas reakcji U-4CR w temperaturze pokojowej w metanolu ze względu na zbyt długi czas oraz zastosowany rozpuszczalnik dochodzi do powstania produktów ubocznych. Ponadto, optymalną temperaturą dla prowadzenia tej reakcji było  $60^{\circ}\text{C}$ , a przy niższej temperaturze, na przykład  $50^{\circ}\text{C}$  występowała konieczność wydłużenia czasu reakcji. Kiedy temperatura mieszaniny reakcyjnej osiągnęła wartość powyżej  $60^{\circ}\text{C}$  to obserwowano niską wydajność reakcji [42].

Za pomocą reakcji Ugi mogą być również syntetyzowane  $\alpha$ -aminoacyloamidy będące inhibitorami deacetylaz histonowych (ang. *histone deacetylase*, HDAC), które wydają się być obiecujące w leczeniu nowotworów. Reakcję Ugi prowadzono w metanolu w stężeniu 2 M przez 48 godzin pod chłodnicą zwrotną z wydajnością 17–44%. Wykonano kilkanaście prób optymalizacji tej transformacji. Polegały one na zmianie temperatury, rozpuszczalnika (TFE), czasu reakcji (ponad 7 dni) i stosunków molowych reagentów biorących udział w reakcji wieloskładnikowej Ugi. [43]. Można też uzyskać anilidy fenyloglicynowe, będące inhibitorami deacetylazy histonu, przez hydrolizę estru i przyłączenie *N*-Boc-1,2-diaminobenzenu. Następnie otrzymany amid może być poddany reakcji Ugi z odpowiednim kwasem i 2,4-dimetyksybenzylami prowadząc do uzyskania pożądaných inhibitorów HDAC1 [44].

Dzięki reakcji Ugi, Thompson i współpracownicy uzyskali pochodne 5-aminotiazolowe podstawione w pozycji 2 i 4 pierścienia. Sporządzenie jednej z mieszanin reakcyjnych polegało na dodaniu 2,4-dimetoksybenzylaminy do roztworu tiofeno-2-karboksyaldehydu w metanolu, a po 30 minutowym mieszaniu wprowadzono kwas 4-fluorobenzoesowy w metanolu, a na końcu izocyjanek 1,1,3,3-tetrametylobutylowy (Schemat 8). Tak sporządzoną mieszaninę reakcyjną mieszano przez całą noc w temperaturze pokojowej [45].

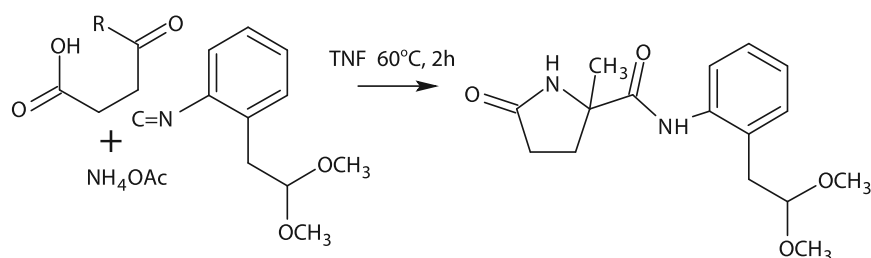


Schemat 8. Synteza pochodnych 5-aminotiazolowych [45]  
Scheme 8. Synthesis of 5-aminothiazoles derivatives [45]

Wieloskładnikowa reakcja Ugi może być stosowana do otrzymywania związków różnorodnych strukturalnie w pozycji 5 pierścienia pirymidyny 2'-deoksyurydyny o aktywności przeciw wirusowi krowianki i przeciw pasożytowi *Leishmania donovani*. Przygotowanie mieszaniny reakcyjnej w tym eksperymencie polegało na rozpuszczeniu 3',5'-di-O-acetylo-5-formylo-2'-deoksyurydyny w metanolu. Do tego roztworu dodano anilinę, przy czym roztwór stopniowo przybierał jasnożółtą barwę. Po 20 minutach dodano kwas benzoesowy i izocyjanek benzylowy. Mieszaninę reakcyjną mieszano w temperaturze pokojowej od 2 do 3 dni. Rozpuszczalnik usunięto pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość rozdzielono na kolumnie chromatograficznej [46].

Kwasy Lewisa mogą służyć do zwiększenia diastereoselektywności w reakcji Ugi. W celu zoptymalizowania diastereoselektywności otrzymywanych pochodnych tiazolowych Wang i współpracownicy zastosowali różne kwasy Lewisa. Pierwszym testowanym kwasem Lewisa był  $\text{ZnCl}_2$ , który nie doprowadził do uzyskania produktu. Natomiast użycie  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  wywołało powstanie małej ilości pożądanego, lecz zanieczyszczonego produktu. Zdecydowano o rozdzieleniu mieszaniny MCR 1:1 bez dodatku kwasu Lewisa, dzięki czemu otrzymano większą ilość obydwu enancjomerów naturalnego produktu [47].

Isaacson i współpracownicy uzyskali kwasy piroglutaminowe w reakcji Ugi. 2 mmole octanu amonu dodano do kwasu lewulonowego w TFE. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano w 60°C. Po 30 minutach dodano 1-izocyjano-2-(2,2-dimetoksyetylo)benzen kontynuując ogrzewanie w 60°C do momentu zaniku izocyjanku w TLC tj. około 2 godziny (Schemat 9). Następnie odparowano rozpuszczalnik, a pozostałość przemyto wodą, a potem octanem etylu. Przemyto solanką Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, a później jej stężonym roztworem [48].



Schemat 9. U-3CR prowadząca do kwasów piroglutaminowych [48]

Scheme 9. The U-3CR leading to obtain pyroglutamic acids [48]

Otrzymywanie niesymetrycznych poliamin (ang. *polyamines*, PAs) zazwyczaj jest problematyczne ze względu na długi proces syntezy i brak regioselektywności. Reakcja Ugi izocyjanku butylowego, *N,N*-dibenzyl-1,3-propandiaminy, paraformaldehydu i *N*-acetylo- $\beta$ -alaniny w metanolu pod chłodnicą zwrotną przez 16 godzin prowadzi do uzyskania pożądaných poliamidów [49].

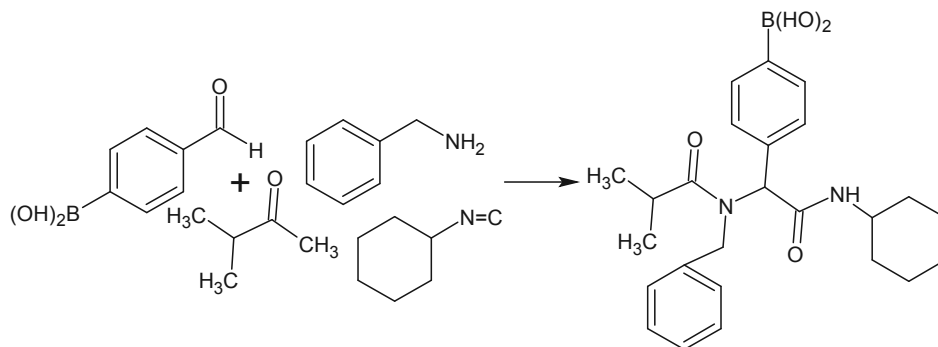
Opisano również efektywną i prostą syntezę tetrazolo-zabezpieczonych benzodiazepin i benzodiazepinonów obejmującą reakcję Ugi z użyciem azydku, który odgrywa rolę nukleofila. Do reakcji pobrano drugorzędowe aminy cykliczne i mrówczan metylu, a także azydek trimetylosilanu oraz izocyjanek. Rozpuszczalnikiem był TFE. Niska nukleofilowość TFE sprawia, że jest on polarnym, protycznym rozpuszczalnikiem odpowiednim dla reakcji Ugi, podczas gdy metanol nie jest zdolny do ataku pośredniej elektrofilowej zasady Schiffa. Reakcje prowadzono w temperaturze pokojowej przez 24 godziny [50].

Synteza dwucyklicznych 2,6-diketopiperazyn za pomocą 4-składnikowej reakcji Ugi polegała na mieszanii sporządzonego roztworu  $\alpha$ -aminokwasu i aromatycznego aldehydu w metanolu w obecności chlorku żelaza(III) i izocyjanku przez 24 godziny pod chłodnicą zwrotną. Diastereometryczna mieszanina została oczyszczona [51].

Schemat 10 obrazuje syntezę analogów kwasu aryloborowego w reakcji Ugi kwasu formylofenyloborowego, kwasu izomasłowego, benzyloaminy i izocyjanku cykloheksyloвого. Czas prowadzonej syntezy i jej wydajność różniły się w zależności od zastosowanego rozpuszczalnika. Na przykład w ciągu 1 godziny reakcja ta przebiegała z różną wydajnością dla rozpuszczalnika, którym była woda (20%), eter (49%), DCM (30%) i metanol (73%). Natomiast przy wydłużeniu czasu reakcji



w metanolu do 5 godzin wydajność (76%) nie różniła się znacząco od efektywności reakcji prowadzonej przez 1 godzinę (73%) w tym rozpuszczalniku [52].



Schemat 10. Schemat syntezy analogów kwasu aryloborowego [52]

Scheme 10. Scheme of arylboronic acid analogues [52]

## PODSUMOWANIE

Dwadzieścia lat temu chemia MCRs była niedoceniana i rozważano jej użycie tylko dla otrzymania specyficznej klasy substancji. Od niedawna jest powszechnie stosowana i pozwala na szybką oraz efektywną syntezę substancji z ogromną liczbą podstawników przypadających na podstawowy szkielet uzyskanych związków. Charakterystyka trójwymiarowego ułożenia grup chemicznych wspólnych dla związków aktywnych stanowi szczególną wartość dla odkryć nowych substancji bioaktywnych. Co więcej, w wyniku MCRs można pozyskać produkty enancjomeryczne. Chemia MCRs może być z korzyścią zastosowana do poszukiwania jak i produkcji nowych związków chemicznych [53]. Dowodem wielostronności MCRs, a zarazem uniwersalności jest wieloskładnikowa reakcja Ugi, której przykłady syntez przestawiono w niniejszej pracy.

Synteza organiczna, zwłaszcza synteza ukierunkowana na różnorodność prawdopodobnie odegra decydującą rolę w odkryciach leków w przyszłości [27]. Bardzo ważny do zaakcentowania jest fakt, że końcowy sukces każdej biblioteki jest determinowany przez biologiczne znaczenie uzyskanych substancji [14, 16, 17]. Jeżeli biblioteka powstała w wyniku MCRs nie wykazuje wypadkowej aktywności biologicznej, wtedy uznana jest za pustą, bez względu na to, jaką różnorodnością strukturalną charakteryzowałyby się otrzymane związki [16, 17, 23].

## PIŚMIENICTWO CYTOWANE

- [1] A. Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2000, **39**, 3168.
- [2] J. Wan, Y. Zhou, Y. Liu, Z. Fang, C. Wen, *Chin. J. Chem.*, 2014, **32**, 219.
- [3] J.E. Biggs-Houck, A. Younai, J.T. Shaw, *Chem. Biol.*, 2010, **14**, 371.
- [4] R.J. Spandl, A. Bender, D.R. Spring, *Org. Biomol. Chem.*, 2008, **6**, 1149.
- [5] A. Dömling, *Chem. Rev.*, 2006, **106**, 17.
- [6] O. Kreye, C. Trefzger, A. Sehlinger, M.A.R. Meier, *Macromol. Chem. Phys.*, 2014, **215**, 2207.
- [7] O. Kreye, O. Türüñ, A. Sehlinger, J. Rackwitz, M.A.R. Meier, *Chem. Eur. J.*, 2012, **18**, 5767.
- [8] M. Dawidowski, S. Sobczak, M. Wilczek, A. Kulesza, J. Turło, *Mol. Divers.*, 2014, **18**, 61.
- [9] T.P. Ribelin, A.S. Judd, I. Akritopoulou-Zanze, R.F. Henry, J.L. Cross, D.N. Whittern, S.W. Djuric, 2007, **9**, 5119.
- [10] S.L. Schreiber, *Nature*, 2009, **457**, 153.
- [11] B.B. Touré, D.G. Hall, *Chem. Rev.*, 2009, **109**, 4439.
- [12] A. Dondoni, A. Massi, *Acc. Chem. Res.*, 2006, **39**, 451.
- [13] L.A. Wessjohann, D.G. Rivera, O.E. Vercillo, *Chem. Rev.*, 2009, **109**, 796.
- [14] D.J. Newman, G.M. Cragg, *J. Nat. Prod.*, 2007, **70**, 461.
- [15] A. Dömling, W. Wang, K. Wang, *Chem. Rev.*, 2012, **112**, 3083.
- [16] W.R.J.D. Galloway, A. Bender, M. Welch, D.R. Spring, *Chem. Commun.*, 2009, 2446.
- [17] W.R.J.D. Galloway, D.R. Spring, *Exp. Opin. Drug Discov.*, 2009, **4**, 467.
- [18] M.D. Burke, S.L. Schreiber, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2004, **43**, 46.
- [19] D.R. Spring, *Org. Biomol. Chem.*, 2003, **1**, 3867.
- [20] M.D. Burke, G. Lalic, *Chem. Biol.*, 2002, **9**, 535.
- [21] S. Borman, *Chem. Eng. News: Sci. Technol.*, 2004, **82**, 32.
- [22] D. Lee, J.K. Sello, S.L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, **121**, 10648.
- [23] W.R.J.D. Galloway, A. Isidro-Llobet, D.R. Spring, *Nature Commun.*, 2010, **1**, 80.
- [24] C.J. O'Connor, H.S.G. Beckmann, D.R. Spring, *Chem. Soc. Rev.*, 2012, **41**, 4444.
- [25] M.D. Burke, E.M. Berger, S.L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, **126**, 14095.
- [26] H. Oguri, S.L. Schreiber, *Org. Lett.*, 2005, **7**, 47.
- [27] S. Schreiber, *Science*, 2000, **287**, 1964.
- [28] D.A. Heerding, D.T. Takata, C. Kwon, W.F. Huffman, J. Samanen, *Tetrahedron Lett.*, 1998, **39**, 6815.
- [29] C. Lipiski, A. Hopkins, *Nature*, 2004, **432**, 855.
- [30] W. Zhao, L. Huang, Y. Guan, W.D. Wulff, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2014, **53**, 3436.
- [31] H. Mehrabi, T. Saleki, *J. Che. Res.*, 2015, **39**, 195.
- [32] A. Sehlinger, R. Schneider, M.A.R. Meier, *Macromol. Rapid Commun.*, 2014, **35**, 1866.
- [33] T. Godet, Y. Bonvin, G. Vincent, D. Merle, A. Thozet, M.A. Ciufolin, *Org. Lett.*, 2004, **6**, 3281.
- [34] X. Zuo, N. Mi, Z. Fan, Q. Zheng, H. Zhang, H. Wang, Z. Yang, *J. Agric. Food Chem.*, 2010, **58**, 2755.
- [35] B. Beck, G. Larbig, B. Mejat, M. Magnin-Lachaux, A. Picard, E. Herdtweck, A. Dömling, *Org. Lett.*, 2003, **5**, 1047.
- [36] A. Basso, L. Banfi, R. Riva, G. Guanti, *Tetrahedron*, 2006, **62**, 8830.
- [37] J.D. Sunderhaus, C. Dockendorff, S.F. Martin, *Org. Lett.*, 2007, **9**, 4223.
- [38] K. Paulvannan, *Tetrahedron Lett.*, 1999, **40**, 1851.
- [39] S.M. Sheehan, J.J. Masters, M.R. Wiley, S.C. Young, J.W. Liebeschuetz, S.D. Jones, C.W. Murray, J.B. Franciskovich, D.B. Engel, W.W. Weber, J. Marimuthu, J.A. Kyle, J.K. Smallwood, M.W. Farmer, G.F. Smith, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2003, **13**, 2255.

- [40] K. Groebke Zbinden, D.W. Banner, J. Ackermann, A. D'Arcy, D. Kirchhofer, Y.H. Ji, T.B. Tschopp, S. Wallbaum, L. Weber, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2005, **15**, 817.
- [41] M.A. Rasouli, M. Mahammad, P.R. Ranjbar, M. Saeedi, A. Shafiee, A. Foroumadi, *Tetrahedron Lett.*, 2012, **53**, 7088.
- [42] N. Liu, S. Cao, J. Wu, J. Yu, L. Shen, X. Feng, X. Qian, *Tetrahedron*, 2008, **64**, 3966.
- [43] A.A. Grolla, V. Podestà, M.G. Chini, S. Di Micco, A. Vallario, A.A. Genazzani, P.L. Canonico, G. Bifulco, G.C. Tron, G. Sorba, T. Pirali, *J. Med. Chem.*, 2009, **52**, 2776.
- [44] J.L. Hubbs, H. Zhou, A.M. Kral, J.C. Fleming, W.K. Dahlberg, B.L. Hughes, R.E. Middleton, A.A. Szewczak, J.P. Secrist, T.A. Miller, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2008, **18**, 34.
- [45] M.J. Thompson, B. Chen, *Tetrahedron Lett.*, 2008, **49**, 5324.
- [46] X. Fan., X. Zhang, C. Bories, P.M. Loisean, *Bioorg. Chem.*, 2007, **35**, 121.
- [47] W. Wang, S. Joyher, K.A. Sameer Khoury, A. Dömling, *Org. Biomol. Chem.*, 2010, **8**, 529.
- [48] J. Isaacson, C.B. Gilley, Y. Kobayashi, *J. Org. Chem.*, 2007, **72**, 3913.
- [49] T. Pirali, G. Callipari, E. Ercolano, A.A. Genazzani, G.B. Giovenzana, G.C. Tron, *Org. Lett.*, 2008, **10**, 4199.
- [50] S. Gunawan, M. Ayaz, F. De Moliner, B. Frett, C. Kaiser, N. Patrick, Z. Xu, C. Hulme, *Tetrahedron*, 2012, **68**, 5606.
- [51] M. Dawidowski, F. Herold, M. Wilczek, J. Turło, A. Chodkowski, A. Gomółka, J. Kleps, *Tetrahedron*, 2012, **68**, 8222.
- [52] R.C. Lian, M.H. Lin, P.H. Liao, J.J. Fu, M.J. Wu, Y.C. Wu, Y. FR. Chang, C.C. Wu, P.S. Pan, *Tetrahedron*, 2014, **70**, 1800.
- [53] S.M. Bauer, R.W. Armstrong, *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, **121**, 6355.

Praca wpłynęła do Redakcji 12 stycznia 2017