

Višekomponentne reakcije s izocijanidima

Hribar, Sonia

Undergraduate thesis / Završni rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Science / Sveučilište u Zagrebu, Prirodoslovno-matematički fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:217:917563>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-05**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Science - University of Zagreb](#)





Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
Kemijski odsjek

Sonia Hribar

Studentica 3. godine Preddiplomskog sveučilišnog studija KEMIJA

VIŠEKOMPONENTNE REAKCIJE S IZOCIJANIDIMA

Završni rad

Rad je izrađen u Zavodu za organsku kemiju

Mentor rada: prof. dr. sc. Ines Primožič

Neposredni voditelj rada: Toni Divjak, mag. chem.

Zagreb, 2024.

Datum predaje prve verzije Završnog rada:

11. srpnja 2024.

Datum ocjenjivanja Završnog rada i polaganja Završnog ispita:

20. rujna 2024.

Mentor rada: prof. dr. sc. Ines Primožič

Potpis:

Sadržaj

§ SAŽETAK	IV
§ 1. UVOD	1
§ 2. PRIKAZ ODABRANE TEME.....	2
2.1. Povijesni razvoj višekomponentnih reakcija.....	2
2.2. Višekomponentne reakcije s izocijanidima	5
2.2.1. Izocijanidi.....	5
2.3. Passerinijeva reakcija	7
2.4. Ugijeva reakcija	10
2.4.1. Peptidi i peptoidi dobiveni Ugijevom reakcijom	13
2.4.2. Cikličke Ugijeve reakcije s bifunkcionalnim polaznim spojevima.....	15
2.5. Ostale vrste IMCR.....	17
2.6. IMCR u totalnoj sintezi prirodnih spojeva – primjena u otkrivanju lijekova	19
2.6.1. Primjena Passerinijeve reakcije u istraživanju bioloških aktivnih tvari.....	19
2.6.2. Primjena Ugijeve reakcije u istraživanju bioloških aktivnih tvari.....	20
§ 3. LITERATURNI IZVORI	21

§ Sažetak

Višekomponentne reakcije razlikuju se od klasičnih reakcija s dvije komponente zato što nije potrebno imati više koraka pri sintezi neke molekule. Sinteze se mogu provesti koristeći tri do sedam ili osam reaktanata, koji reagiraju u istoj reakcijskoj posudi. Neke od važnih višekomponentnih reakcija su npr. Streckerova, Hantschova i Mannichova reakcija.

Među višekomponentne reakcije spadaju i neke reakcije s izocijanidima. Najpoznatije višekomponentne reakcije s izocijanidima su Passerinijeva (P-3CR) i Ugijeva (U-4CR) reakcija. U Passerinijevoj reakciji reakcijom tri komponente – aldehida, izocijanida i karboksilne kiseline, nastaje α -aciloksikarboksamid. Uporabom različitih polaznih spojeva dobivaju se knjižnice raznovrsnih produkata. Moguće je koristiti i reaktant s dvije funkcijske skupine pri čemu se dobivaju ciklički spojevi. Ugijevom reakcijom se iz četiri komponente, karbonilnog spoja (aldehida ili ketona), amina, izocijanida i karboksilne kiseline, dobiva α -acilaminoamid. Kao i kod Passerinijeve reakcije, moguće su varijacije produkta korištenjem različitih polaznih spojeva. Ugijev produkt sadrži dvije amidne veze, te su razvijene metode sinteze peptidomimetika koristeći Ugijevu reakciju. Intenzivno se istražuje i korištenje višekomponentnih reakcija pri sintezi prirodnih spojeva i lijekova, budući da se sinteza provodi u jednom koraku, a dobiveni produkti su podložni i dodatnim modifikacijama.

§ 1. UVOD

Višekomponentne reakcije (engl. multi-component reaction, MCR) skupina su kemijskih reakcija u jednoj reakcijskoj posudi (tzv. *one-pot* reakcije) s tri ili više reaktanata koji rezultiraju jednim glavnim produktom.¹ U klasičnim kemijskim reakcijama najčešće reagiraju dvije tvari, te se često željeni produkt dobiva u više uzastopnih koraka pri čemu mogu nastati i brojni nusprodukti. Kod MCR-ova svi reaktanti su u istoj reakcijskoj posudi, dok u klasičnim reakcijama u svakom koraku reagiraju samo određeni reaktanti, a ne svi koji su potrebni za sintezu. U produktu MCR-ova ostaje većina atoma polaznih spojeva. Polazni spojevi za MCR-ove mogu biti različite tvari ili ista tvar s različitim funkcijskim skupinama.²

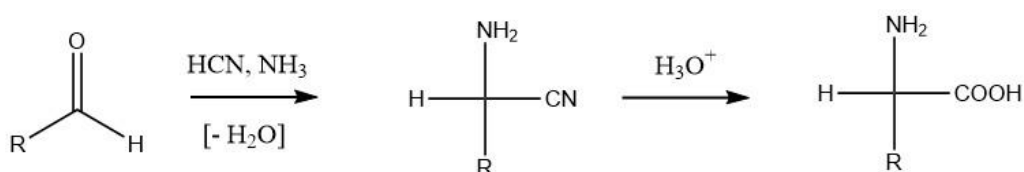
Prednosti MCR u odnosu na klasične reakcije ima mnogo, pri čemu su često olakšani koraci pročišćavanja i izolacije zbog toga što se produkt dobiva u jednom stupnju. Također se smanjuje vjerojatnost stvaranja toksičnih međuprodukata te broj nusprodukata.³ Iskorištenje MCR-a je u pravilu veće te ih je redovito lakše provesti nego klasičnu sintezu s puno koraka.²

Posebna skupina MCR-a koja uključuje izocijanide su višekomponentne reakcije s izocijanidima (IMCR). Prvu trokomponentnu IMCR proveo je M. Passerini, (nazvana je Passerinijeva reakcija), koju je kasnije doradio u četverokomponentnu I. Ugi, (Ugijeva reakcija). Reakcije s izocijanidima imaju više prednosti od do tada uobičajenih MCR. Izocijanidi su reaktivne vrste, a kao funkcijska skupina reagiraju s nukleofilima i elektrofilima na istom ugljikovom atomu. U IMCR nastaju stabilne ugljik-ugljik veze te su često kemo-, regio- i stereoselektivne reakcije.⁴ Područje istraživanja IMCR-a doživjelo je veliki rast, otkrivene su varijacije klasičnih Ugijevih i Passerinijevih reakcija, kombinacije različitih IMCR te su reakcije s izocijanidima korištene za sintezu raznih lijekova.⁵

§ 2. PRIKAZ ODABRANE TEME

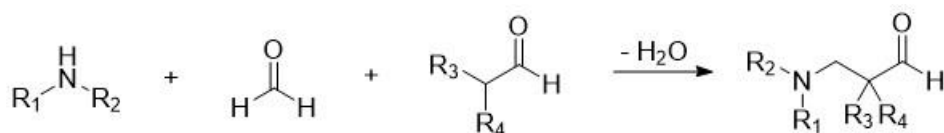
2.1. Povijesni razvoj višekomponentnih reakcija

Razvoj MCR započinje 1850. godine kada je A. Strecker sintetizirao α -cijanoamin, koji hidrolizom u kiselom daje α -aminokiselinu, iz trokomponentne kondenzacijske reakcije aldehida, amonijaka i cijanovodika (slika 1.).^{1,6}



Slika 1. Streckerova sinteza α -aminokiselina, odnosno α -cijanoamina iz aldehida, cijanovodika i amonijaka.⁶

Istraživanja u području MCR nastavlja A. T. Hantsch koji je 1890. godine sintetizirao pirol s pomoću trokomponentne kondenzacijske reakcije β -ketoestera, amonijaka i halogenketona, a par godina nakon, P. Bignelli sintetizira dihidropirimidinon trokomponentnom kondenzacijskom reakcijom β -ketoestera, aldehida i uree. Jedna od najpoznatijih MCR-a je Mannichova trokomponentna reakcija (M-3CR, slika 2.), čiji su β -aminometilirani produkti važni u sintezi alkaloida.^{1,2} Nastaju iz aldehida koji se ne mogu prevesti u enol, odnosno formaldehida, primarnog ili sekundarnog amina i enola karbonilnoga spoja (aldehida ili ketona).⁷



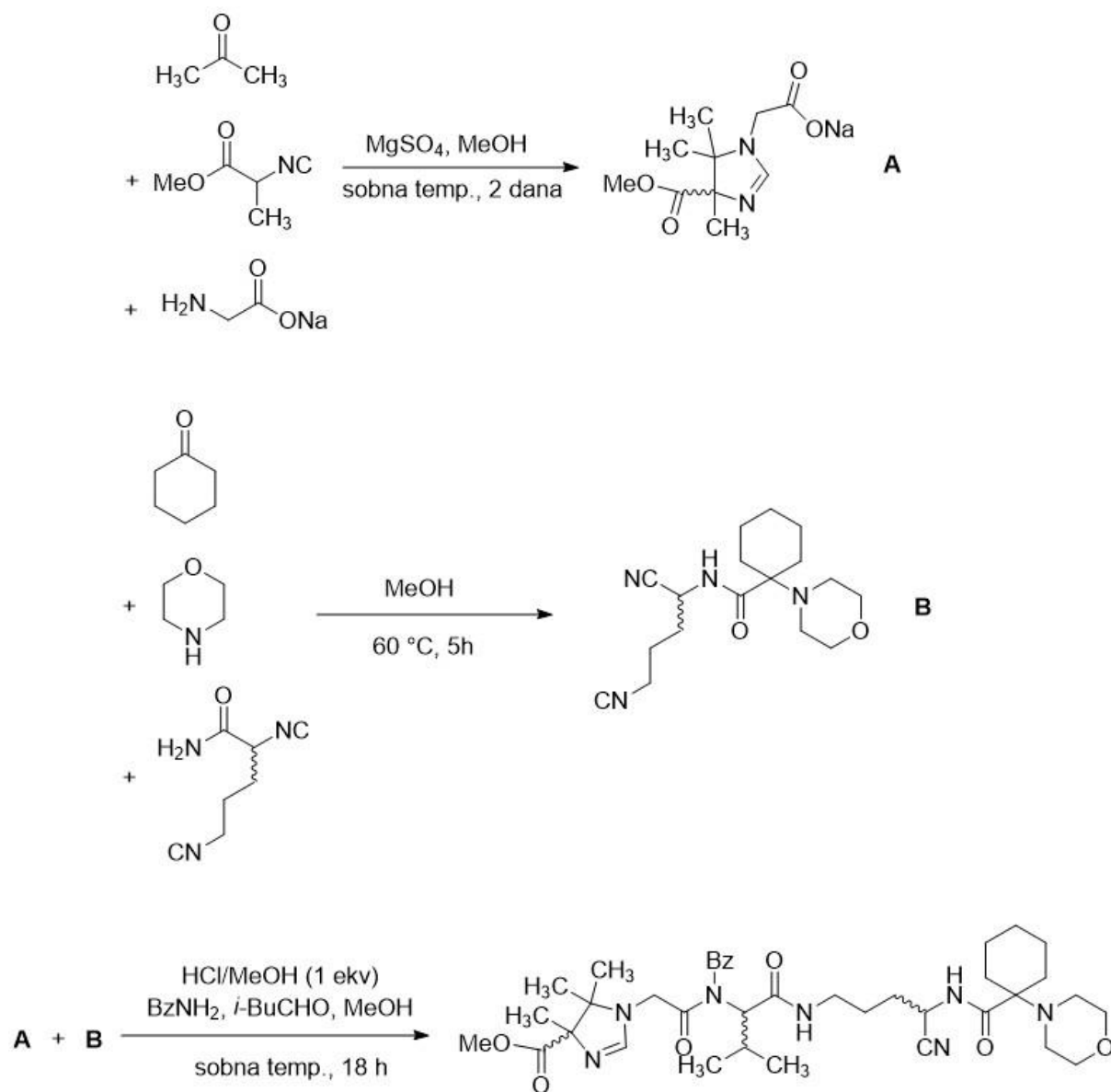
Slika 2. Mannichova reakcija s polaznim spojevima, navedeni s lijeva nadesno, primarni ili sekundarni amin, formaldehid te keton ili aldehyd, a produkt reakcije je β -aminometilirani karbonilni spoj.¹

M. Passerini je 1921. godine opisao trokomponentnu reakciju (P-3CR) u kojoj s izocijanidima reagiraju karboksilne kiseline te okso-spojevi. H. T. Bucherer i H. Bergs prvi su opisali

četverokomponentne kondenzacije 1934. godine. Zatim je W. Roelen sintetizirao aldehid u jednoj od najvažnijih reakcija hidroformilacije, iz alkena, ugljikova(II) oksida i elementarnoga vodika 1939. godine koja je industrijski vrlo značajna. Iste godine je W. Reppe sintetizirao propionsku kiselinu, a 1958. godine F. Asinger sintetizirao je tiazolidin. Iste godine kao i Asinger je I. Ugi istraživao izocijanide i reakcije s njima u trokomponentnim (U-3CR) i četverokomponentnim (U-4CR) reakcijama. Posljednja povijesno važna MCR je Pausen-Khandova reakcija u kojoj nastaju supstituirani ciklopentanoni.¹

Teoretski, MCR se mogu svrstati u tri kategorije: tip I, II i III. U realnom slučaju većina MCR-a kombinacija je dvaju tipova. Tipu I pripadaju MCR gdje su svi polazni spojevi, međuprodukti i produkt u ravnoteži. Kada je zadnji korak takve reakcije ireverzibilan, takve MCR pripadaju tipu II. MCR tipa III odnose se na reakcije sa svim ireverzibilnim koracima. Reakcije tog tipa nisu česte, npr. nalazimo ih u nekim biokemijskim procesima. Reakcije tipa I i II imaju svoje nedostatke, kod prvog tipa iskorištenja mogu biti između 0 i 100 %, produkt se može teško izolirati zbog međuprodukata u ravnoteži te redovito mogu nastati nusprodukti. Reakcije II tipa nemaju problem reakcija prvog tipa, zbog zadnjeg ireverzibilnog koraka koji pomiče sve ostale ravnoteže prema nastajanju produkta te se on u velikom iskorištenju izolira iz reakcijske smjese.²

Posebna podskupina MCR je tzv. kombinacija MCR, čiji su naziv uveli Dömling i Ugi kada su opisali kondenzaciju sa sedam komponenata. One nastaju kombiniranjem različitih vrsta MCR, sve u jednoj posudi. Trenutno je najviši stupanj kondenzacije, odnosno maksimalan broj polaznih spojeva, osmocomponentna reakcija (8CR) koja nastaje kombinacijom tri različita MCR (slika 3.).⁸ Postoji ograničenje koje MCR se mogu koristiti za kombinacije, no ona postoje samo za reverzibilne reakcije poput M-3CR, a ne za ireverzibilne poput U-4CR.¹

Slika 3. Primjer sinteze koristeći 8CR nastale kombinacijom tri MCR.⁸

2.2. Višekomponentne reakcije s izocijanidima

Povijesni razvoj IMCR i općenito izocijanida dijeli se u tri vremenska vala. U prvom su valu, tzv. konstituirajući val, otkriveni izocijanidi, određena im je struktura te kemijska svojstva.² Za otkriće, tj. sintezu, izocijanida zaslužan je W. Liecke. Reakcijom alil-jodida i kalijeva cijanida pokušao je dobiti krotonsku kiselinu, a zapravo je dobio izocijanid.⁹ Tada je Liecke mislio da je dobio nitril, tek je Gautier otkrio izomernu prirodu nitrila i izocijanida. Hoffman je otkrio novi način sinteze izocijanida iz primarnih amina, kloroforma i topljivih kalijevih soli. Passerini je obilježio drugi val otkrivši prvi IMCR. Dugi niz godina nije dolazilo do značajnog napretka, sve do trećeg vala koji i dalje traje. Otkriveni su nove IMCR, od kojih je najvažnija Ugijeva reakcija, te sintetizirani su mnogi biološki aktivni spojevi, poput heterocikličkih spojeva s izocijanidima, lijekova, itd.²

2.2.1. Izocijanidi

Izocijanidi su spojevi s izocijanidnom funkcijskom skupinom, koja se zbog svoje reaktivnosti razlikuje od ostalih funkcijskih skupina. Izocijanidi su jedina skupina organskih spojeva sa stabilnim dvovalentnim ugljikovim atomom. U prirodi se nalaze najviše kod morskih vrsta, a takvi prirodni izocijanidi imaju jako antibiotsko djelovanje. Kemija izocijanida karakteristična je zbog tri svojstva: kiselosti atoma vodika u α -položaju prema karbonilnim skupinama, adicija u α -položaj i svojstvo tvorbe radikala. Kiselosti atoma vodika u α -položaju prema karbonilnim skupinama povećava se elektron-odvlačecim supstituentima, npr. blizinom sulfonilne skupine. No sintetski najvažnije svojstvo je reaktivnost izocijanida, tj. izocijanidnog ugljikovoga atoma s elektrofilima i nukleofilima, gdje reakcijom adicije u α -položaj nukleofila i elektrofila nastaje odgovarajući međuprodukt.²

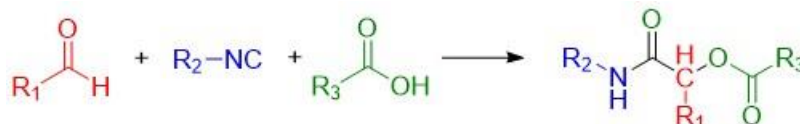
Postoji niz metoda pripreme izocijanida, no reakcija *N*-formamida, fozgena ($C=OCl_2$) ili drugih dehidracijskih sredstva te odgovarajuće baze (slika 3.) daje najveće iskorištenje, jeftina je te su polazni spojevi lako dostupni.²



Slika 3. Ugijeva sinteza *tert*-butilizocijanida iz *N*-(1,1-dimetiletil)formamida, fozgena i baze.²

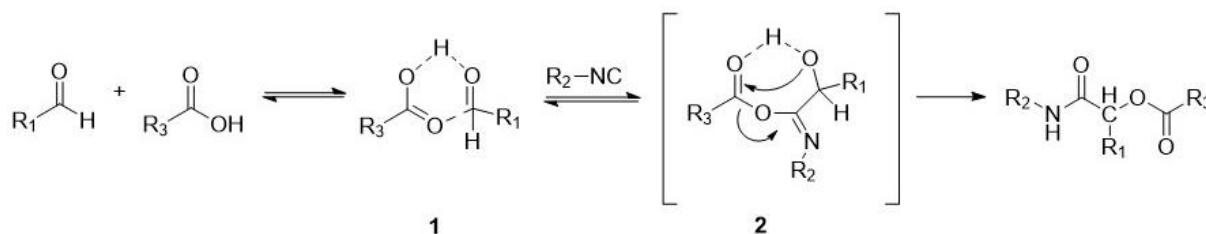
2.3. Passerinijeva reakcija

Godine 1921. Passerini je otkrio prvu IMCR, čiji su polazni spojevi aldehid, izocijanid i karboksilna kiselina.¹⁰ U jednom koraku dobiveni produkt je α -aciloksikarboksamid (reakcija je prikazana na slici 5.).



Slika 5. Reakcijska shema Passerinijeve reakcije, gdje polazni spoj crvene boje označava aldehid, plave izocijanid te zelene karboksilna kiselina. Nastali produkt je α -aciloksi karboksamid.¹⁰

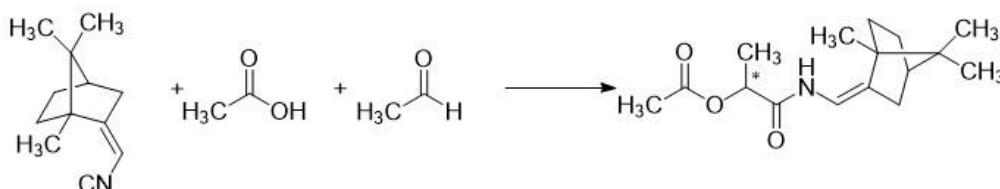
Passerini je kao međuprodukt predložio poluacetal, a jedan od mogućih mehanizma njegovoga nastanka prikazan je na slici 6. Reakcijom aldehida i karboksilne kiseline nastaje međuprodukt **1** povezan vodikovim vezama (H-vezama). Sljedeći je korak adicija elektrofilnog karbonilnog ugljikova atoma i nukleofilnog kisikova atoma karboksilne kiseline na izocijanidni ugljikov atom, pri čemu nastaje međuprodukt **2** nazvan " α -međuprodukt". Dolazi do intramolekulske transacilacije te nastaje α -aciloksikarboksamid,² a eksperimentalno je utvrđeno da je u ovom koraku potrebna dodatna molekula karboksilne kiseline koja služi kao katalizator.¹⁰



Slika 6. Mehanizam Passerini reakcije, gdje je **1** međuprodukt, povezan vodikovim vezama, dobiven iz aldehida i karboksilne kiseline, a **2** α -međuprodukt dobiven reakcijom međuprodukta **1** s izocijanidom.²

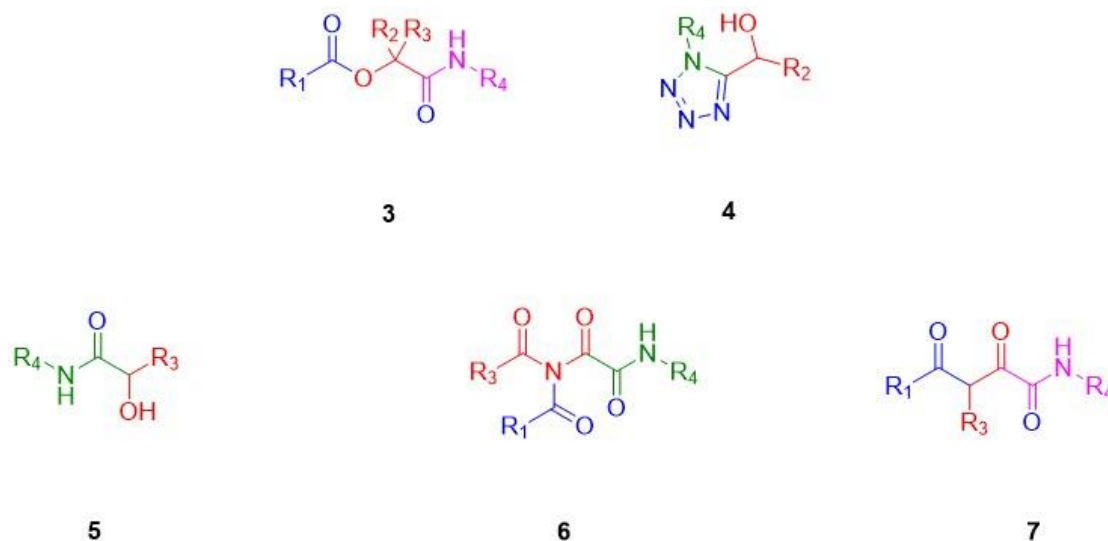
Passerinijeva reakcija provodi se pri sobnoj temperaturi ili pri nižim temperaturama, u aprotičnim otapalima i pri visokim koncentracijama polaznih spojeva. Ovisno o polaznom spoju postoje varijacije P-3CR. Umjesto aldehida, moguće je koristiti i ketone. No, ne mogu se koristiti α,β -nezasićeni ketoni te neki sterički ometani ketoni kao što su biciklički spojevi, npr. kamfor. Kao izocijanidna komponenta mogu se koristiti i Me_3SiCN , a kiralni izocijanidi ne utječu na stereokemiju produkta, no postoji iznimka: α,β -nezasićeni izocijanid koji potječe iz

kamfora. Uporabom takvog izocijanida dobiva se jedan diastereoizomer s 93 % diastereomernog viška, prikazano na slici 7. Također je moguće umjesto aldehida i ketona koristiti još jednu molekulu izocijanida.



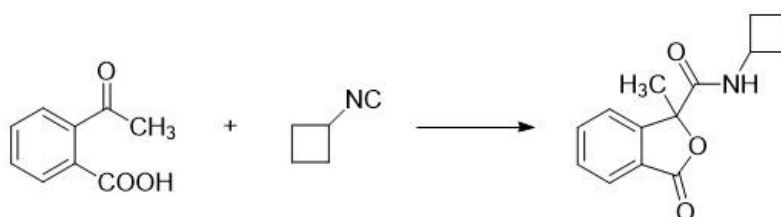
Slika 7. Stereoselektivnost α,β -nezasićenog izocijanida, koji potječe iz kamfora, u P-3CR s octenom kiselinom i acetaldehidom dobiven jedan diastereoizomer.²

Primjeri produkta koji se mogu dobiti s P-3CR i njihovih derivata prikazani su na slici 8. Spoj **3**, derivat fosfonske kiseline, dobiven je u jednom koraku koristeći Passerinijevu reakciju. Iz izocijanida, dušikovodične kiseline (HN_3) i okso-spojeva dobiven je spoj **4**, α -hidroksitetrazol u reakciji s korištenjem Lewisovih i Brønstedovih kiselina kao katalizatora. Uporabom kloriranih aldehida i ketona u P-3CR, dobiju se α -hidroksikarboksamidi među koje spada spoj **5**. Ako se umjesto aldehida ili ketona koristi izocijanid, dobiju se *N*-alkilni ili *N*-arilni *N',N'*-diaciloksamid, spoj **6**, a ako se koriste keten, dobiju se spojevi α,γ -dioksokarboksilamidi, slični spoju **7**.²



Slika 8. Produkti različitih varijacija P-3CR gdje plava boja označava kiseli komponentu, crvena komponentu koja potječe iz aldehida ili ketona, a zelena i ljubičasta izocijanidnu komponentu.²

Spoj **4**, α -hidroksitetrazol, primjer je cikličke varijacije P-3CR. Tetrazoli se mogu dobiti i iz manje reaktivnih aldehida i ketona, reakcijom izocijanida s HN_3 . Mogu se dobiti i različiti spojevi kao što su laktoni, α -epoksiamidi, oksazoli, itd. Laktoni se dobivaju iz izocijanida i bifunkcionalnog početnog spoja koji ima aldehidnu ili keto skupinu i karboksilnu skupinu (slika 9.). Iz α -klorketona, karboksilnih kiselina i izocijanida dobivaju se α -epoksiamidi, a ako se umjesto α -klorketona koristi α -oksoaldehid, dobiva se oksazol.²

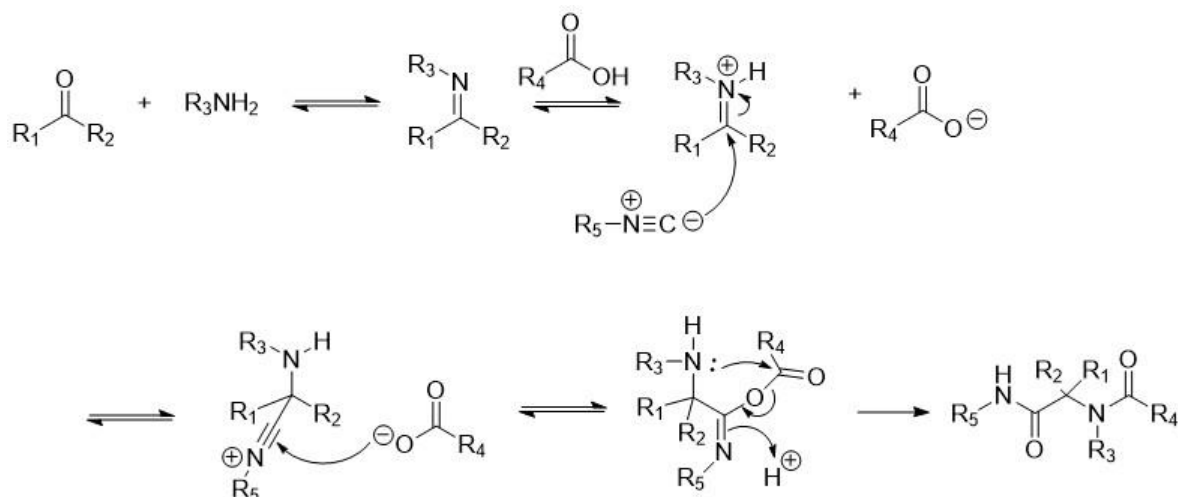


Slika 9. Tvorba laktona u cikličkoj varijaciji P-3CR iz izocijanida i bifunkcionalnog početnog s okso i karboksilnom skupinom.²

2.4. Ugijeva reakcija

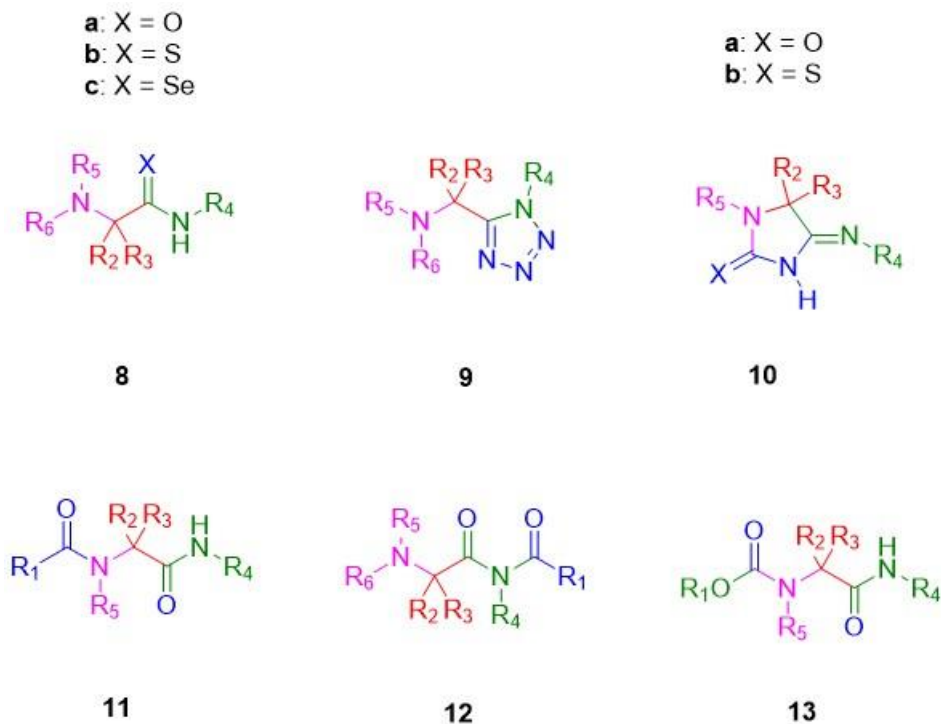
Ugijevu četverokomponentnu reakciju (U-4CR) opisali su 1959. I. Ugi i suradnici.² Reakcijom je moguće sintetizirati razne organske spojeve, od kojih su neki sintetski produkti, a drugi važni međuprodukti dušikovih spojeva. U usporedbi s drugim četverokomponentnim reakcijama ima važne prednosti kao što su visoka iskorištenja i malo koraka. Reakcija je egzotermna te se zato provodi pri reakcijskim uvjetima između 0 i 20 °C, no može se provoditi u širokom temperaturnom području od -80 do 80 °C. Odabir otapala je širok, a najčešće se Ugijeva reakcija provodi u metanolu, zbog dobre topljivosti reaktanta i slabije topljivosti Ugijevog produkta, što olakšava izolaciju Ugijevog produkta.¹¹ Najveći utjecaj na reaktivnost ima koncentracija polaznih spojeva.²

Karakteristika Ugijeve reakcije je α -adicija iminijevog iona i aniona kiseline HX na izocijanid nakon čega dolazi do pregrađivanja α -međuprodukta u derivat α -acilamino amida.¹¹ Iminijev ion nastaje iz karbonilnoga spoja (svih aldehida i ketona, osim diarilnih ketona) te primarnih i sekundarnih amina ili nekih drugih spojeva, poput amonijaka, hidrazina i derivata ili hidroksilamina, osim diarilamina koji ne sudjeluju u reakciji.^{2,11} Pri odabiru kisele komponente mogu se koristiti: karboksilne kiseline, HN_3 , cijanati i tiocijanati, monoesteri ugljične kiseline, sekundarni amini, voda, sumporovodična kiselina (H_2S), selenovodična kiselina (H_2Se). Nema ograničenja pri odabiru izocijanida, važno je samo da se koristi ugljikov-izocijanid.¹¹ Pojednostavljeni prijedlog mehanizma je prikazan na slici 10. U prvom koraku nastaje imin iz primarnog amina i karbonilnog spoja te dolazi do protoniranja, pri čemu se $\text{C}=\text{N}$ veza imina ponaša kao baza i prima proton od kisele komponente te postaje iminijev ion, odnosno elektrofil, a anionski ostatak kiseline nukleofil. Sada elektrofilni iminijev ion i nukleofilni anion kisele komponente reagiraju s ugljikovim atomom izocijanida u reakciji α -adicije, pri čemu nastaje α -međuprodukt. Dušikov atom, iz početnog spoja amina, postaje nukleofilni reakcijski partner elektrofilnog amidnog sustava *O*-acilkarboksilne kiseline u α -međuproduktu. Taj međuprodukt je analog kiselinskog anhidrida, a pošto su oni acilirajući reagensi, pa to svojstvo posjeduje i α -međuprodukt.² Dolazi do tzv. Mummovog pregrađivanja, odnosno intramolekularnog prijenosa acila koji pregrađuje acilimidat u acilamidni produkt, te nastaje Ugijev produkt.¹² Od svih koraka ove reakcije, samo je zadnji ireverzibilan, što pomiče reakciju prema nastanku produkta, tip II MCR, što je omogućeno oksidacijom izocijanidnog ugljikova(II) atoma u amidni ugljik(IV) atom.²



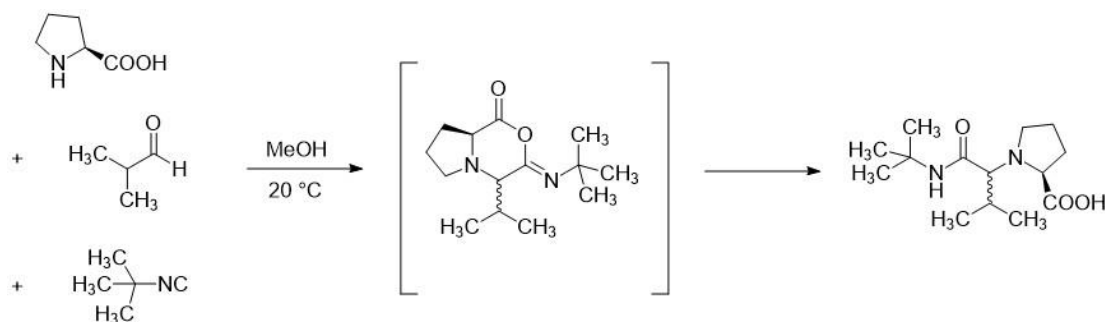
Slika 10. Pojednostavljeni mehanizam Ugijeve reakcije, gdje su polazni spojevi primarni amin, izocijanid, keton i kisela komponenta.⁴

Uporabom različitih amino i kiselih komponenti moguće su varijacije Ugijevih produkata (slika 11.). Kisela komponenta HX, odnosno H₂O, H₂S i H₂Se, daju redom α -aminokarboksamide **8a**, tioamide **8b** i selenoamide **8c**. Uporabom HN₃ kao kisele komponente dobivaju se tetrazoli, **9**. Primarni amini s kiselim komponentama cijanatom ili tiocijanatom daju hidantoinimide **10a** ili tiohidantoinimide **10b**. No najvažnija kisela komponente su karboksilne kiseline. Ako one reagiraju s primarnim aminima, dobiveni Ugijev produkti su α -acilamino amidi **11**, a sa sekundarnim amidima nastaju acilimini **12**, ako nema drugih nukelofila u reakcijskoj smjesi koji se mogu acilirati. Kada karbonatni ester, nastao reakcijom baze, ugljikova (IV) oksida i metanola, sudjeluje u reakciji kao peta komponenta, tada reakcija postaje U-5CR, nastaje uretan **13**.¹¹ Novo otkriće je uporaba uree kao aminske komponente u U-4CR, no tada ne dolazi do zadnjeg koraka pregrađivanja.²



Slika 11. Produkti različitih varijacija U-4CR gdje plava boja označava kiselu komponentu, crvena komponentu koja potječe iz aldehida ili ketona, izocijanidna komponenta je zelena, a amin je ljubičast.¹¹

Uz različite varijacije kiselih i amino komponenti, moguće je koristiti i bifunkcionalne karboksilne kiseline, kao što su α - i β -aminokiseline. Ako se u U-4CR koriste β -aminokiseline, dobiju se β -laktami. Međutim, ako se u U-4CR koriste α -aminokiselina, ne dolazi do očekivanog nastanka α -laktama, pri čemu su izolirani produkti derivati iminodikarboksilnih kiselina. Primjer jedne takve reakcije, prikazane na slici 12., je U-4CR između bilo koje proteogene ili neproteogene α -aminokiseline, osim cisteina, aldehida i izocijanida. Nastali produkt je stereozomer s visokom dijastereoselektivnosti.² No, moguće je dobiti α -laktame ako se koriste α -aminokiseline s nukleofilnim bočnim ograncima, poput lizina i ornitina.

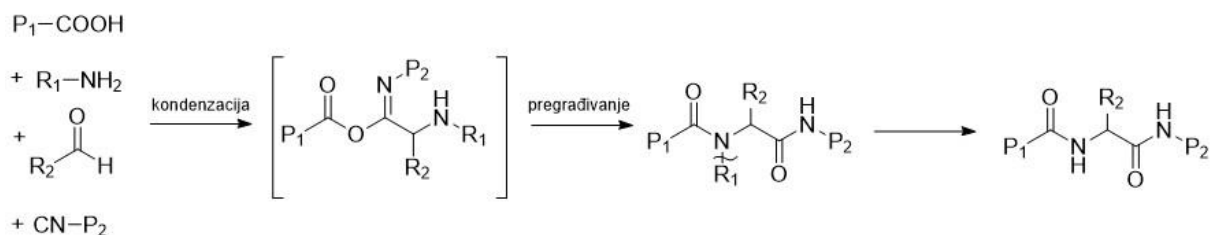


Slika 12. U-4CR koristeći bifunkcionalnu, α -aminokiselinu prolin, izobutilaldehid i tertbutilizocijanid, nastaje dijastereoizomer derivata iminodikarboksilne kiseline.²

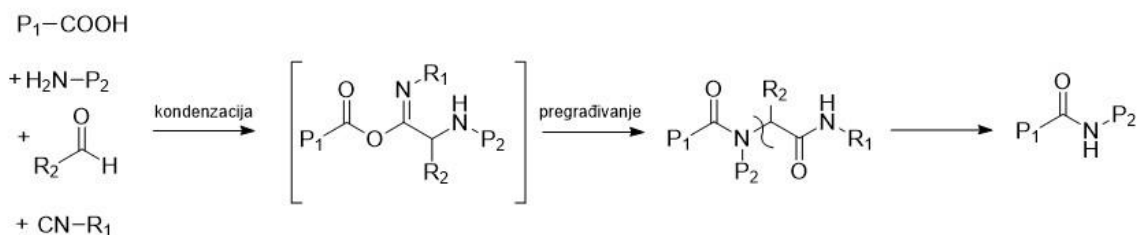
2.4.1. Peptidi i peptoidi dobiveni Ugijevom reakcijom

Reakcijom karbonilnog spoja, primarnog amina, karboksilne kiseline i izocijanida, U-4CR, nastaje spoj s dvije amidne veze, α -acilamino amid. Zbog nastanka amidnih veza prepoznata je mogućnost sinteze peptida Ugijevom reakcijom. Moguće su dvije strategije sinteze peptida shematski prikazane na slici 13.: spajanje segmenta peptida s U-4CR (4CC-SC) te sinteza fragmenata peptida stereoselektivnom U-4CR (4CC-SSS).¹³ U 4CC-SSS, **A**, sintetiziraju se derivati tripeptida iz amino- i izocijanidnog derivata karboksi-zaštićene aminokiseline ili peptida, aldehida i primarnog amina. Za ovu metodu potrebno je zadovoljiti odgovarajuće uvjete: sinteza izocijanidne komponente bez racemizacije, stereoselektivnost reakcije te lako cijepanje N-R₁ veze da bi se dobio željeni peptid. Svi polazni spojevi se nalaze u finalnom peptidu. U metodi 4CC-SC, spajanje fragmenata **B**, amino-zaštićena aminokiselina ili peptid spaja se s karboksi-zaštićenom aminokiselinom ili peptidom te se sintetizira peptid u kojem atomi aldehida i izocijanida nisu dio peptida, jer se u zadnjem koraku cijepa fragment s odgovarajućim atomima.¹⁴

A:

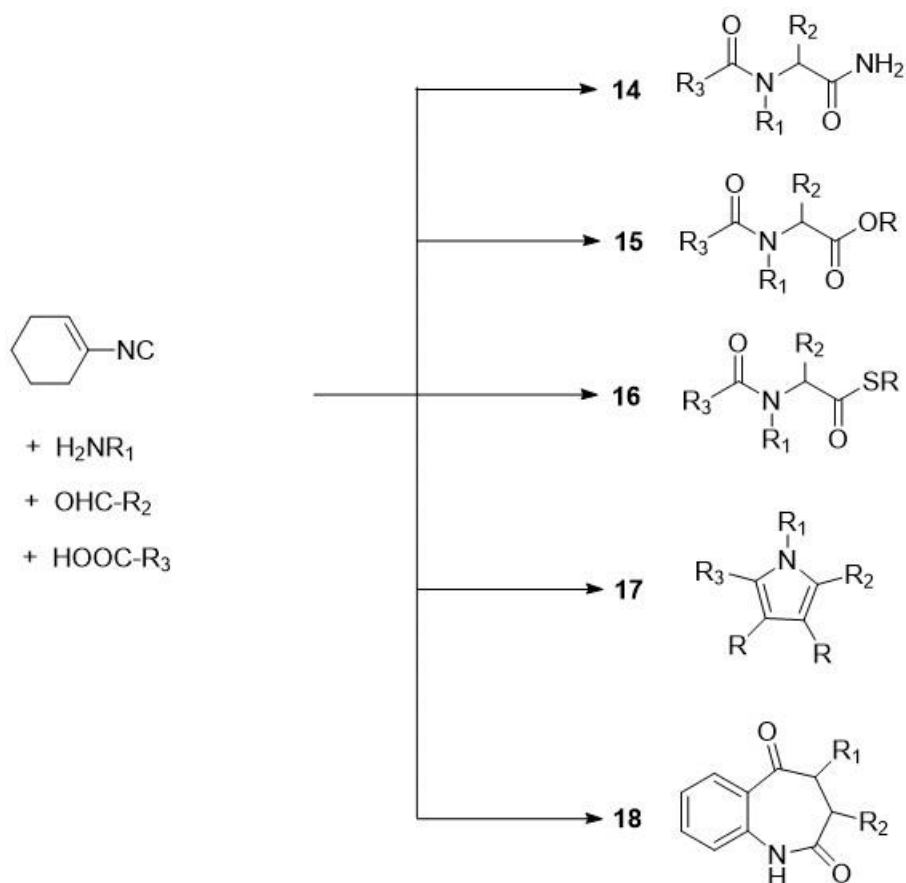


B:



Slika 13. Shematski prikaz sinteze peptida na dva moguća načina, gdje **A** predstavlja strategiju 4CC-SSS, a **B** 4CC-SC, R_1 , R_2 i R_3 = alkil ili aril, P_1 = peptid ili aminokiselina sa zaštićenim amino krajem, P_2 = peptid ili aminokiselina sa zaštićenim karboksilnim krajem.¹⁴

Nakon što je dobiven U-4CR produkt jednom od dviju metoda, kako bi se njime išlo u daljnje reakcije potrebno je dodati funkcijske skupine. Dodaju se na prethodno oblikovanim točkama cijepanja, a za to su potrebni cijepajući reagensi. Armstrong je uveo pojam univerzalnog izocijanida (1-cikloheksenilizocijanida). Koristeći univerzalni izocijanid kao cijepajući reagens na produkt U-4CR, α,β -nezasićene amide, nastaje niz sekundarnih produkata, kao što su sekundarni amidi **14**, esteri **15**, tioestri **16**, piroli **17** i benzodiazepini **18** (slika 14.).²

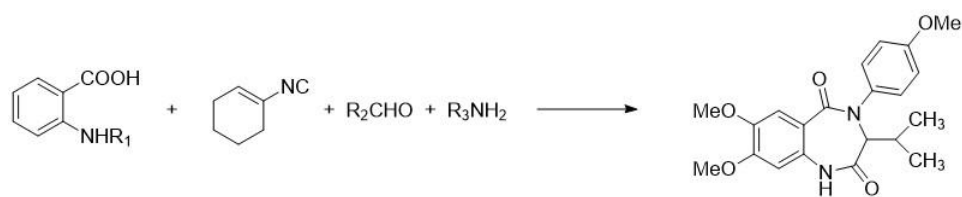


Slika 14. Univerzalni izocijanid (1-cikloheksenilizocijanid) u U-4CR daje α,β -nezasićene amide koji se mogu pretvoriti u niz sekundarnih produkta.²

2.4.2. Cikličke Ugi reakcije s bifunkcionalnim polaznim spojevima

Koristeći bifunkcionalne polazne spojeve u U-4CR dobivaju se ciklički produkti, koji često pokazuju poboljšana farmakološka svojstva te su bitni u razvoju lijekova. Neki od njih su ciklički imini, ω -oksokarboksilne, ω -aminokarboksilne i ω -izocijanokarboksilne kiseline.

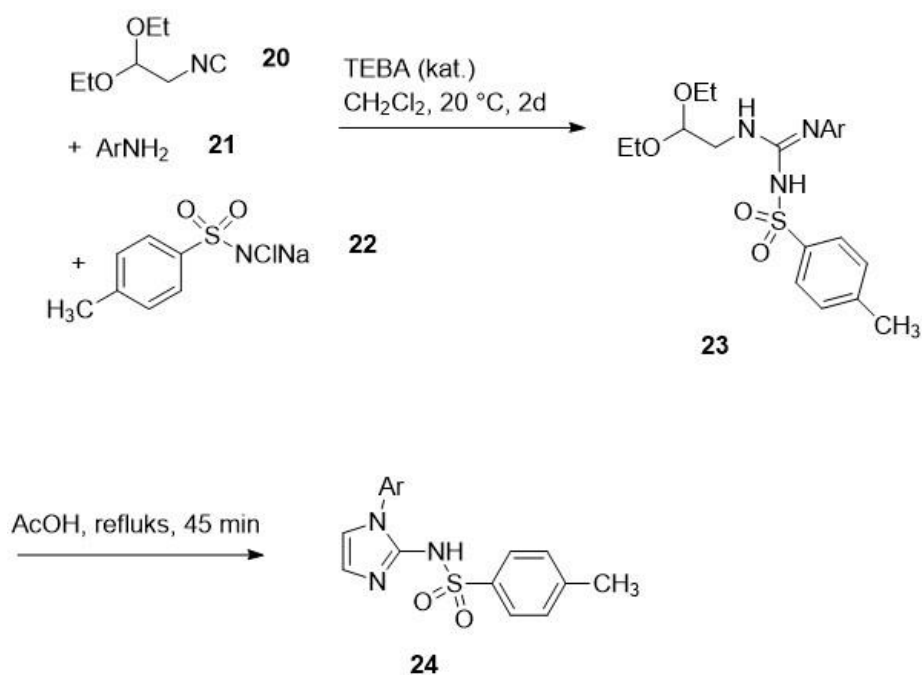
Najviše farmakoloških istraživanja se provodilo na benzodiazepinima, a Armstrong i suradnici prvi su opisali sintezu 1,4-benzodiazepin-2,5-diona, kao što je **19**, koristeći U-4CR prikazanu na slici 15. Iz gliksil-etil-etera mogu se pripremiti i drugi benzodiazepini. Kasnije su se razvile metode sinteze i drugih cikličkih spojeva, kao što su diokso-piperazini, piperazin, biciklički tetrazoli, 3-amino-imidazoli, derivati cikločkog dioksohidrazina, iminopirolidona, formamida, pirola, itd.²



Slika 15. Sinteza 1,4-benzodiazepin-2,5-diona u U-4CR koju su opisali Armstrong i suradnici.²

2.5. Ostale vrste IMCR

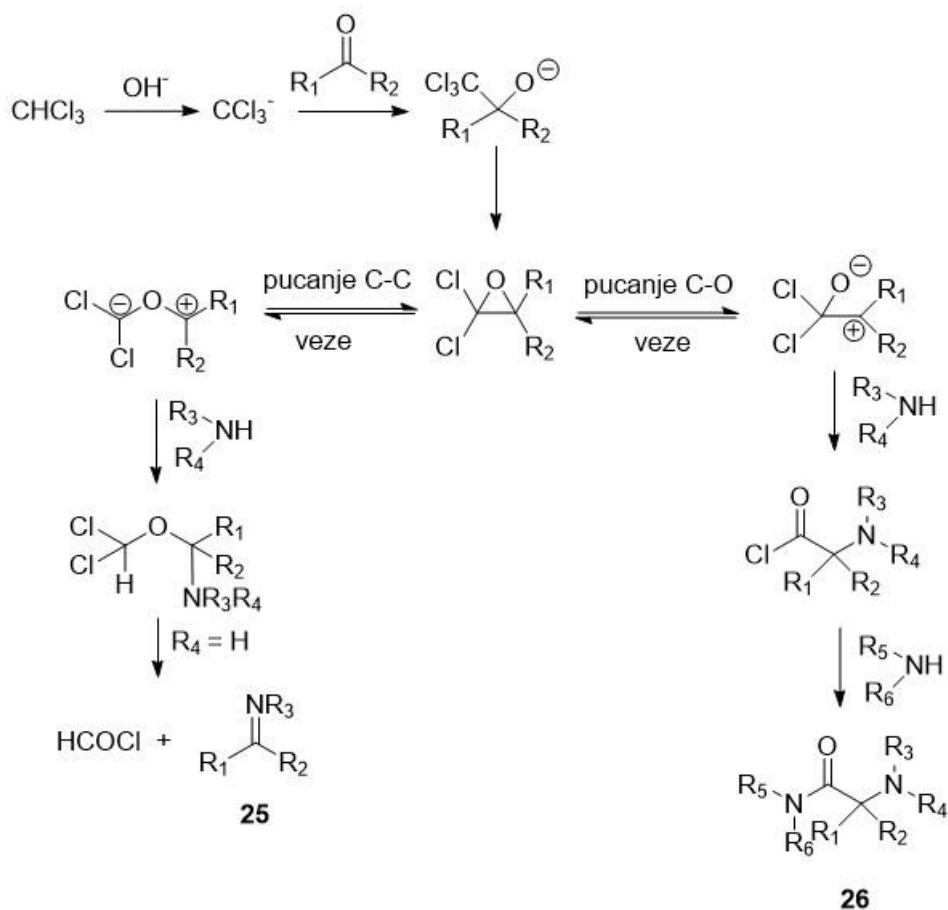
Neke MCR s izocijanidima se ne mogu svrstati pod P- ili U-MCR.² Primjer takvih reakcija su sinteze supstituiranih imidazola, kao što je prikazano na slici 16. U takvoj 3CR, polazni spojevi 2,2-dietoksi-1-izocijanoetan **20**, anilini **21** i kloramin T **22** daju *N*-tosilgvanidin **23**, koji zagrijavanjem s octenom kiselinom daje produkt **24**, 1-*Ar*-2-(*p*-tosilamino)-1*H*-imidazol.¹⁵



Slika 16. 3CR sinteze supstituiranog imidazola iz 2,2-dietoksi-1-izocijanoetana, anilina i kloramina, $\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_5$, $4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, $2\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $3\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $4\text{-ClC}_6\text{H}_4$, $2\text{-FC}_6\text{H}_4$, $3,4\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$, $3,5\text{-Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$, TEBA = trietilbenzilamonijev klorid.¹⁵

Većina α -aminoamida dobiva se U-3CR iz amina, karbonilnih spojeva te izocijanida u otopini anorganske kiseline. No, neki se α -amino amidi, **26**, dobivaju 4CR (slika 17.). Kloroform se tretira karbonilnim spojem te s dva primarna ili sekundarna amina u prisutnosti katalizatora faznoga prijenosa (engl. *phase-transfer*). Ako se umjesto acetona kao karbonilnog spoja, koriste drugi ketoni ili ako se koristi *O*-toluidin kao primarni amin, dobivaju se kao nusprodukti Schiffove baze (**25**). Oni nastaju zbog cijepanja ugljik-ugljik veze, umjesto ugljik-kisik veze u epoksidnom međuproduktu. Općenito, kidanje veze ugljik-kisik povoljnije je zbog bolje preraspodjele naboja, negativni naboj se nalazi na atomu kisika koji je elektronegativniji od ugljika te bolje stabilizira negativan naboj. No, kada su prisutni polazni spojevi s velikim

steričkim smetnjama, pucanje ugljik-ugljik veze postaje povoljnije jer ono smanjuje steričke interakcije među supstituentima na oksiranskim atomima ugljika i dolazećeg atoma dušika amina.^{2,16}



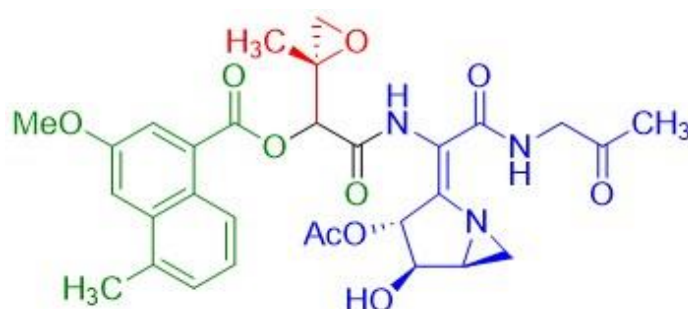
Slika 17. Mogući mehanizam 4CR primarnih ili sekundarnih amina, ketona i kloroforma u tvorbi nusprodukta i glavnog produkta, α -amino amida.¹⁶

2.6. IMCR u totalnoj sintezi prirodnih spojeva – primjena u istraživanju bioloških aktivnih tvari

IMCR se lako provode upotrebom lako dostupnih polaznih spojeva, toleriraju različite funkcijske skupine te omogućuju varijacije i transformacije. Zbog toga se koriste i u sintezi prirodnih spojeva i njihovih analoga te u sintezi lijekova.^{2,5}

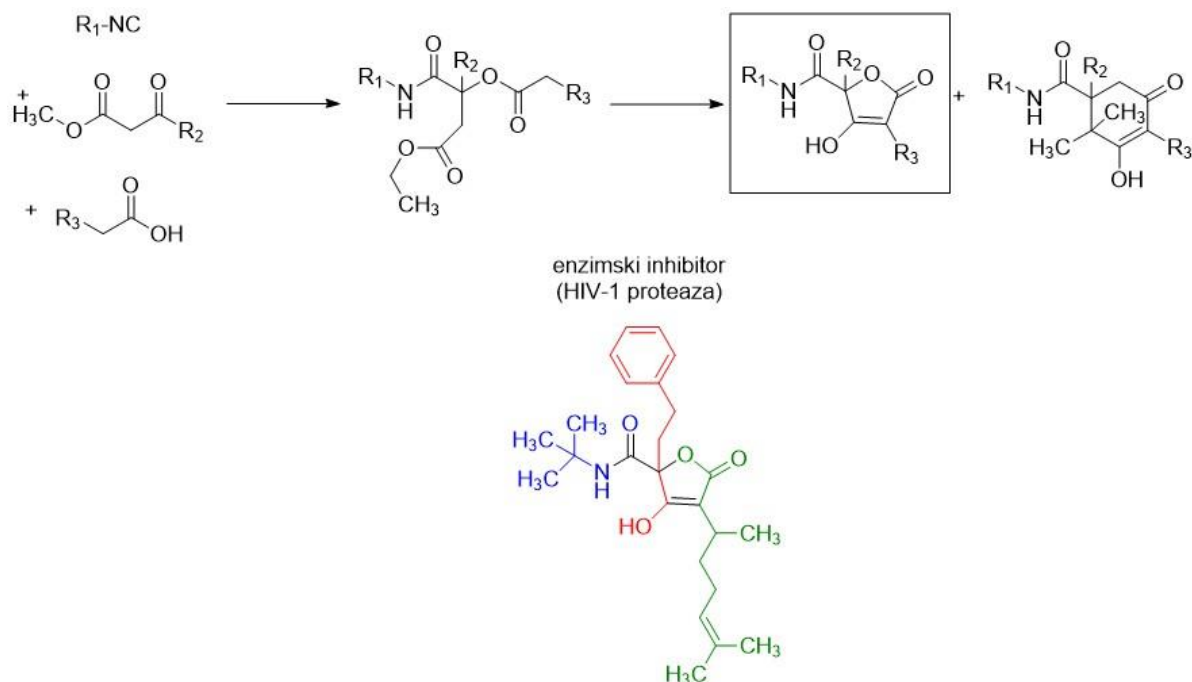
2.6.1. Primjena Passerinijeve reakcije u istraživanju bioloških aktivnih tvari

α -aciloksikarboksamid, produkt P-3CR, može se pronaći kao strukturni motiv u mnogim prirodnim spojevima, kao što je npr. azinomicin (slika 18.), DNA-vezujući i alkilirajući antibiotik. Armstrong i suradnici su prvi su uspješno sintetizirali azinomicin i njegove analoge iz α,β -nezasićenih izocijanida, aldehida i karboksilnih kiselina.^{2,17}



Slika 18. Strukturna formula azinomicin dobivenog P-3CR, gdje zelena boja označava atome koji potječu iz karboksilne kiseline, crvena iz aldehida, a plava izocijanida.¹⁷

Drugi je primjer sinteza enzimskih inhibitora HIV-proteaza koju su proveli Dömling i suradnici, dobivenih postkondenzacijskom modifikacijom Passerinijeva produkta, prikazano na slici 19. Ovaj pristup je poboljšanje sinteza HIV proteaza, koje su dugotrajne i imaju visoke troškove proizvodnje.⁵

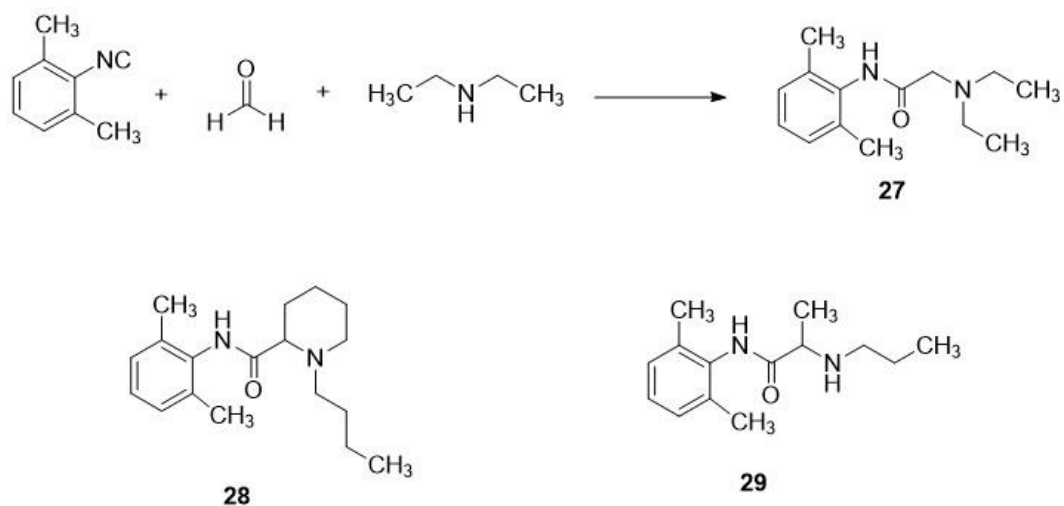


Slika 19. Shematski prikaz sinteze inhibitora HIV proteaza¹⁷ te strukturna formula inhibitora HIV-1 proteaze, gdje plava boja označava atome koji potječu iz izocijanida, crvena iz aldehida, a zelena karboksilne kiseline.⁵

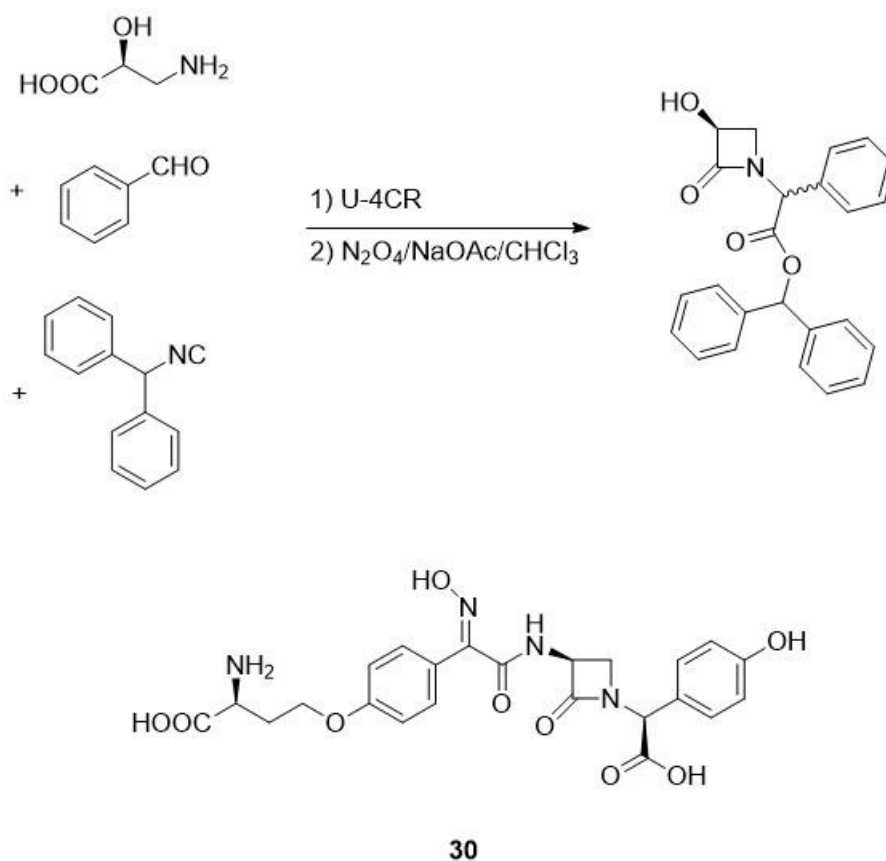
2.6.2. Primjena Ugijeve reakcije u istraživanju bioloških aktivnih tvari

Svestranost U-4CR potječe iz polaznih spojeva, ali i produkta sličnog peptidu. Sam Ugi je predvidio primjenu u otkrivanju lijekova te je sintetizirao lokalni anestetik lidokain **27** (slika 20.). Voda, nastala *in situ* nakon tvorbe imonijeva iona, reagira s nitrilijevim ionom te nastaje α -aminoamid. Varijacijom amina i karbonilnog spoja u sintezi dobivaju se i mnogi drugi lokalni anestetici, kao što su bupivakain **28** i prilokain **29**.¹⁷

Prvi sintetizirani monociklički β -laktam s antibakterijskim svojstvima bio je nokardicin A **30** (slika 21.). U reakciji se koristi kiralna β -aminokiselina, kako bi se osigurala točna konfiguracija laktama.^{2,17}



Slika 20. Shematski prikaz sinteze lokalnog anestetika lidokaina (**27**) te strukturne formule njegovih derivata, bupivakaina (**28**) i prilokaina (**29**).¹⁷



Slika 21. Shematski prikaz sinteze β -laktama te strukturna formula nokardicina A (**30**).¹⁷

§ 3. LITERATURNI IZVORI

1. I. Ugi, A. Dömling, W. Hörl, *Endeavour* **18** (1994) 115–122.
2. A. Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **39** (2000) 3168–3210.
3. B. Török, C. Schäfer, A. Kokel, *Heterogeneous Catalysis in Sustainable Synthesis*, Elsevier, Amsterdam, 2022, str. 443–489.
4. A. V. Ivachtchenko, Y. A. Ivanenkov, V. M. Kysil, M. Y. Krasavin, A. P. Ilyin, *Russ. Chem. Rev.* **79** (2010) 787–817.
5. I. Akritopoulou-Zanze, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **12** (2008) 324–331.
6. <https://www.masterorganicchemistry.com/reaction-guide/strecker-synthesis/> (datum pristupa 8. srpanja 2024.)
7. <https://www.organic-chemistry.org/namedreactions/mannich-reaction.shtml> (datum pristupa 8. srpanja 2024.)
8. T. Zarganes-Tzitzikas, A. L. Chandgude, A. Dömling, *Chem. Rec.* **15** (2015) 981–996.
9. F. Basoccu, F. Cuccu, F. Casti, R. Mocci, C. Fattuoni, A. Porcheddu, *Beilstein J. Org. Chem.* **18** (2022) 732–737.
10. R. Ramozzi, K. Morokuma, *J. Org. Chem.* **80** (2015) 5652–5657.
11. B. M. Trost, I. Fleming, *Comprehensive Organic Synthesis*, Elsevier, Amsterdam, 1991, str. 1083–1109.
12. C. Iacobucci, S. Reale, M. Aschi, J. Oomens, G. Berden, F. De Angelis, *Chem. - Eur. J.* **24** (2018) 7026–7032.
13. I. Ugi, D. Marquarding, R. Urban, u B. Weinstein (ur.) *Chemistry and Biochemistry of Aminoacids, Peptides, and Proteins*, Marcel Dekker, New York, 1982, str. 246–489.
14. M. Waki, J. Meienhofer, *J. Am. Chem. Soc.* **99** (1977) 6075–6082.
15. R. Bossio, S. Marcaccini, R. Pepino, T. Torroba, *J. Org. Chem.* **61** (1996) 2202–2203.
16. J. T. Lai, *J. Org. Chem.* **45** (1980) 3671–3673.
17. C. Hulme, u J. Zhu, H. Bienaymé (ur.) *Multicomponent Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, 2005, str. 311–341.