

УДК 547

ДЕЯКІ СИНТЕТИЧНІ ОБМЕЖЕННЯ ВИКОРИСТАННЯ СТЕРИЧНО УСКЛАДНЕНИХ АМІНІВ У РЕАКЦІЇ УГІ

В. Клименко, І. Піонтковський, М. Тупичак*, Н. Походило

Львівський національний університет імені Івана Франка,
вул. Кирила і Мефодія, 6, 79005 Львів, Україна
*e-mail: tupyhachmykola@gmail.com

Виявлено синтетичні обмеження реакції Угі щодо стерично ускладнених амінів. Показано, що введення *трет*-бутиламіну в реакцію Угі може призвести до альтернативного шляху реакції з утворенням амідів карбонових кислот.

Ключові слова: реакція Угі, *трет*-бутиламін, аміди, стеричний фактор.

DOI: <https://doi.org/10.30970/vch.6601.215>

1. Вступ

Мультикомпонентні реакції є потужними синтетичними інструментами, у яких більше двох вихідних компонентів реагують один з одним, утворюючи багатофункціональні сполуки в одній експериментальній процедурі. Нині це виняткова стратегія для синтезу багатьох фармацевтичних та лікарських сполук завдяки їхній економії атомів, високій ефективності та простій експериментальній процедурі. Мультикомпонентні реакції на основі ізонітрилів привернули увагу хіміків-органіків після першої розробки Маріо Пассеріні в 1921 році [1], яка відома як трикомпонентна реакція Пассеріні, де взаємодія між альдегідом, карбоною кислотою та ізонітрилом дає α -ацилоксикарбоксамід. У 1959 році почалася нова ера в хімії ізонітрилу, коли Івар Угі виявив, що реакція між первинним аміном, карбонільною сполукою (альдегідом або кетоном), карбоною кислотою та ізонітрилом утворює високозаміщені α -аміноациламіди [2]. Реакція Угі є екзотермічною і зазвичай завершується протягом декількох хвилин після додавання ізонітрилу. Вона має унікальні переваги в орієнтованому на різноманітність синтезі для конструювання великої кількості складних молекулярних структур. Можливість поєднання реакції Угі у тандемі з іншими хімічними перетвореннями відкриває простий шлях до створення бібліотек сполук для біологічного скринінгу [3]. Крім того, реакція Угі стає все більш ефективною у синтезі багатьох природних речовин і макроциклічних молекул [4, 5].

Останніми роками кількість наукових публікацій, що присвячені використанню реакції Угі в органічному синтезі, різко зростає, про що свідчать нещодавні огляди [3, 6–9]. В реакцію введено широке різноманіття прекурсорів різної природи. Варто зауважити, що деякі доволі прості реагенти мало описані у цій високоефективній реакції. Зокрема, успішне застосування *трет*-бутиламіну згадують лише в кількох публікаціях (табл. 1).

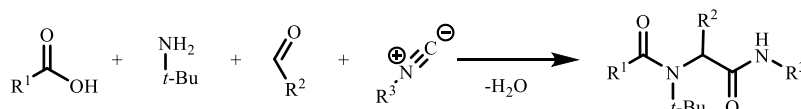
У праці [11] зазначено, що застосування стерично ускладнених *трет*-бутиламіну та орто-заміщених анілінів погіршує виходи продуктів реакції. Умови відомих прикладів проходження реакції Угі за участі *трет*-бутиламіну класичні: переважно реакція відбувається в метанолі за кімнатної температури протягом 24–48 год [10, 11], проте використання твердих гетероциклічних ізонітрilів потребує нагрівання [12, 13]. У випадку, коли ізонітрil генерують *in situ* з відповідного формаміду [14], ефективним є застосування дихлорметану як розчинника. Такий підхід усуває труднощі, які виникають під час виділення та використання ізонітрilів. Уведення в реакцію бромцтової кислоти за наявності карбонату цезію як основи веде до тандемної реакції Угі та нуклеофільної циклізації з утворенням азетидинових похідних [15]. Застосування 3-(2-формілфеніл)-1*H*-індол-2-карбонових кислот, які містять одночасно карбоксильну та карбонільну групи, привело до утворення бензо[5,6]азепіно[3,4-*b*]індолонів [16].

Мала кількість прикладів вдалого застосування третинних амінів та тривалий час конверсії свідчать про обмеження їх використання в реакції Угі. У цій статті ми зібрали приклади перетворень, у яких використання третинних амінів не приводить до чотирикомпонентної взаємодії з утворенням очікуваних адуктів Угі, а завершується утворенням амідів карбонових кислот.

Таблиця 1

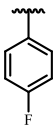
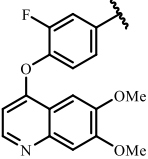
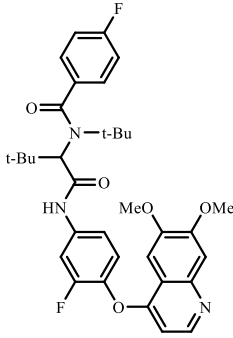
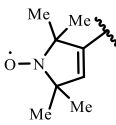
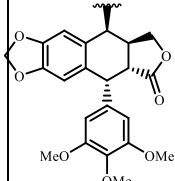
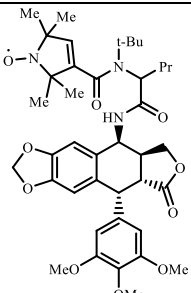
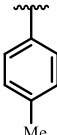
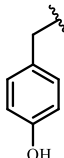
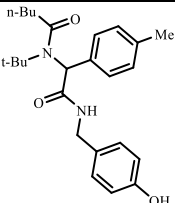
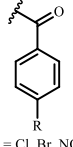
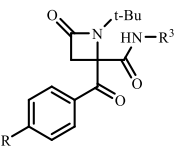
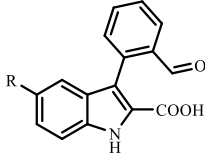
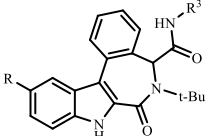
Використання *трет*-бутиламіну в реакції Угі

Table 1

Use of *tert*-butylamine in the Ugi reaction

R ¹	R ²	R ³	Розчинник, умови	Продукт	Вихід, %	Літера- тура
Me		циклогексил	MeOH, 24 год, 25 °C		65	[10]
		<i>n</i> -Bu, циклогексил	MeOH, 24–48 год, 25 °C		64– 68	[11]

Закінчення табл. 1

R1	R2	R3	Розчинник, умови	Продукт	Вихід, %	Літе- ратура
	<i>t</i> -Bu		MeOH, 24 год, 60 °C		71	[12]
	Pr		MeOH, 5 год, 65 °C		45	[13]
<i>n</i> -Bu			DCM, 24-48 год, 25 °C		49	[14]
CH ₂ Br	 R = Cl, Br, NO ₂ ;	<i>t</i> -Bu, циклогексил	MeOH, Cs ₂ CO ₃ , 12 год, 25 °C		77–93	[15]
 R = H, F, OBn;	Me, <i>n</i> -Bu, <i>t</i> -Bu, Bn, циклогексен, морфолін, CH ₂ COOMe;		MeOH, 24 год, 50 °C		32–78	[16]

2. Результати досліджень та їх обговорення

Раніше ми з'ясували, що 2-азидо-3-арилпропанові кислоти – це високореакційноздатні прекурсори в реакції Угі [17]. Зокрема, застосовуючи як амінокомпоненту пропаргіламін, тандемне поєднання реакції Угі з циклізацією Х'юзгна дає змогу отримувати заміщені 4,5-дигідро[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразин-6(7*H*)-они з високими виходами. Варто зазначити, що циклізація Х'юзгна пропаргіламідів 2-азидо-3-арилпропанових кислот з утворенням [1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразин-6(7*H*)-онів відбувається з низькими виходами [18], на відміну від циклізації адуктів Угі. Розширюючи це дослідження, ми спробували ввести в реакцію Угі з 2-азидо-3-арилпропановими кислотами 2-метилбут-3-ин-2-амін як стерично ускладнений аналог пропаргіламіну. Проте під час нагрівання в метанолі еквімолярної суміші 2-азидопропанової кислоти **1a**, 2-метилбут-3-ин-2-аміну **2**, *o*-бромбензальдегіду **3** та *трет*-бутилізонітрилу **4** при 50 °C протягом 24 год виділити з реакційної суміші очікуваний адукт Угі нам не вдалось; натомість основним продуктом реакції був амід **5** з помірним виходом (схема 1).

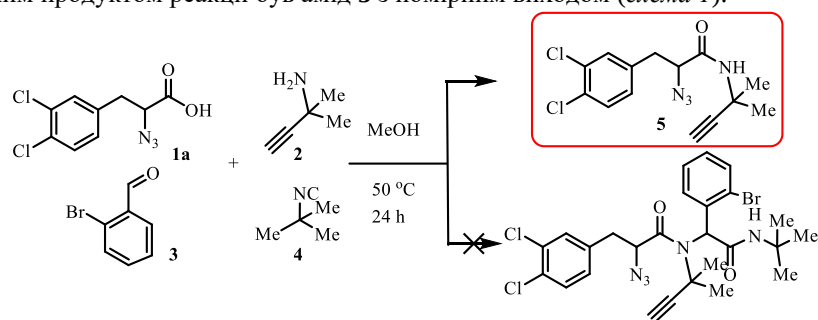


Схема 1. Синтез амиду **5**
Scheme 1. Synthesis of amide **5**

У цій самій статті [17] ми показали, що для альтернативного конструювання 5-дигідро[1,2,3]триазоло[1,5-*a*]піразин-6(7*H*)-онової системи в ролі попередника алкіну для циклізації Х'юзгна в реакції Угі може бути застосований (*Z*)-2-бромо-3-фенілакролеїн **7**. У випадку комбінації реагентів – 2-азидо-3-(4-етилфеніл)пропанова кислота **1b**, *трет*-бутиламін **6**, (*Z*)-2-бромо-3-фенілакролеїн **7** та циклогексилізонітрил **8** – отримати цільовий адукт Угі не вдалось. Перемішування реакційної суміші протягом 24 год при 50 °C також приводило до утворення амиду **9** з помірним виходом (схема 2).

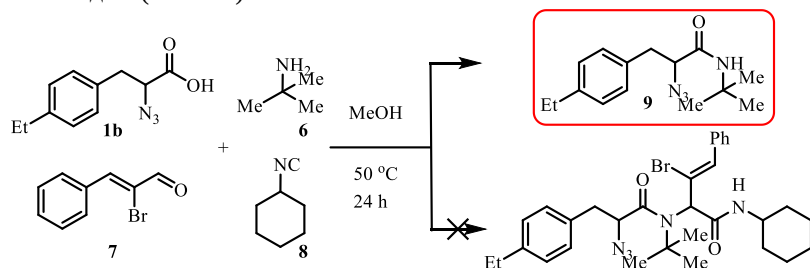


Схема 2. Синтез амиду **9**
Scheme 2. Synthesis of amide **9**

Подібний результат ми також спостерігали, ввівши в реакцію Угі еквімолярну суміш 2-(2-бромфеніл)циклопропан-1-карбонової кислоти **10**, *трет*-бутиламіну **6**, *n*-метоксibenзальдегіду **11** та *трет*-бутилізонітрилу **4**. Основним продуктом реакції був відповідний амід **12** (схема 3).

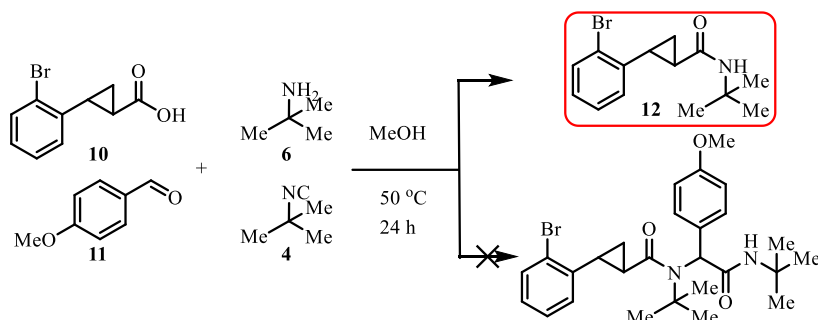


Схема 3. Синтез аміду **12**
Scheme 3. Synthesis of amide **12**

Іншим прикладом отримання *N-трет*-бутиламіду в умовах реакції Угі стала взаємодія 1-оксо-1*H*-ізотіохромен-3-карбонової кислоти **13**, *трет*-бутиламіну **6**, *n*-метилбензальдегіду **14** та *n*-толілізонітрилу **15** (схема 4). Утворення адукту Угі ми також не спостерігали; натомість з реакційної суміші вдалося виділити амід **16**.

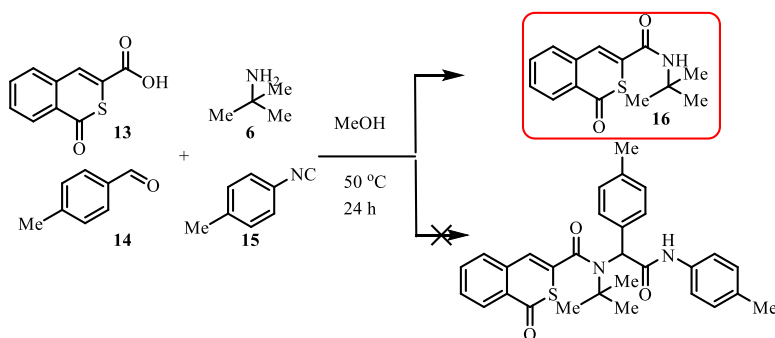


Схема 4. Синтез аміду **16**
Scheme 4. Synthesis of amide **16**

Утворення амідів як основних продуктів реакції простежувалось під час уведення у реакцію Угі карбонових кислот, альдегідів та ізонітрилів різної хімічної природи, що свідчить про вирішальну роль стерично ускладненого аміну в альтернативному перебігу реакції.

3. Висновки

Одержані результати дають можливість припустити, що стеричні фактори амінокомпоненти в реакції Угі можуть утруднювати її проходження та сприятимуть

альтернативному перебігу процесу реакції з утворенням амідів, які, очевидно, є продуктами взаємодії проміжних основ Шиффа з карбоновими кислотами. Ці результати не лише розкривають синтетичні обмеження реакції Угі, а й можуть бути використані для розробки синтетичного підходу до отримання амідів безпосередньо з карбонових кислот у м'яких умовах.

4. Матеріали та методика експерименту

Спектри ЯМР записували на приладі Bruker з робочою частотою 400 МГц та 500 МГц для ^1H і 100 МГц та 125 МГц для ^{13}C , розчинник $\text{DMSO-}d_6$. Хімічні зміщення (δ , м. ч.) наведено стосовно сигналу TMS. Мас-спектри записано на приладі Agilent 1100 серії LC/MSD з режимом іонізації API-ES/APCI.

Загальна методика одержання амідів 5, 9, 12, 16

Розчин відповідної карбонової кислоти (2 ммоль), аміну (2 ммоль), альдегіду (2 ммоль) та ізонітрилу (2 ммоль) в метанолі (5 мл) перемішують за температури 50 °C протягом 24 год. Після чого з реакційної суміші упарюють розчинник, а сухий залишок перекристалізують з суміші гексан–дихлорметан (1:1), отримуючи білу кристалічну речовину.

2-Азидо-3-(3,4-дихлорфеніл)-N-(2-метилбут-3-ин-2-іл)пропанамід 5.

Вихід 42 %. Білий порошок. $T_{\text{пл.}} = 116\text{--}118$ °C. Спектр ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.53 – 7.45 (м, 2H, 2H^{Ar}), 7.22 (д, $J = 8.3$ Гц, 1H, 1H^{Ar}), 3.86 (дд, $J = 8.8$, 4.8 Гц, 1H, CH), 3.50 (с, 1H, CH^{sp}), 3.02 (дд, $J = 14.1$, 4.7 Гц, 1H, CHN), 2.82 (дд, $J = 14.1$, 8.7 Гц, 1H, CHN), 1.46 (с, 6H, 2Me). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м. ч.: 171.63 (CO), 140.43, 131.55, 130.99, 130.56, 130.09, 129.25, 74.63 (C^{sp}), 64.68 (CH^{sp}), 51.04 (C), 46.56 (C), 37.11 (CH_2), 28.74 (Me), 27.64 (Me). Мас-спектр (CI), m/z : 325 [$\text{M}+\text{H}^+$]. Знайдено, %: C, 51.63; H, 4.44; N, 17.14. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}$. Обчислено, C, 51.71; H, 4.34; N, 17.23.

2-Азидо-N-(трет-бутил)-3-(4-етилфеніл)пропанамід 9.

Вихід 63 %. Білий порошок. $T_{\text{пл.}} = 149\text{--}151$ °C. Спектр ^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.17 (с, 1H, NH), 7.14–7.02 (м, 4H, 4H^{Ar}), 3.65 (дд, $J = 9.8$, 4.2 Гц, 1H, CH), 3.02 (дд, $J = 14.1$, 4.3 Гц, 1H, CHN), 2.72 (дд, $J = 14.0$, 9.7 Гц, 1H, CHN), 2.54 (кв, $J = 6.9$, 6.3 Гц, 2H, CH_2CH_3), 1.23 (с, 9H, $t\text{-Bu}$), 1.14 (т, $J = 7.6$ Гц, 3H, CH_2CH_3). Спектр ^{13}C ЯМР (101 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м. ч.: 163.36 (CO), 136.54, 129.41 (2C), 128.01 (2C), 115.68, 65.79 (CH), 51.12 (C), 37.88 (CH_2), 28.28 (CH_2CH_3), 27.69 (3C, $t\text{-Bu}$), 16.18 (CH_2CH_3). Мас-спектр (CI), m/z : 275 [$\text{M}+\text{H}^+$]. Знайдено, %: C, 65.55; H, 8.17; N, 20.29. $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}$. Обчислено, C, 65.67; H, 8.08; N, 20.42.

2-(2-Бромофеніл)-N-(трет-бутил)циклопропан-1-карбоксамід 12.

Вихід 61 %. Білий порошок. $T_{\text{пл.}} = 146\text{--}148$ °C. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 7.55 (ш.с, 1H, H^{Ar}), 7.25 (ш.с, 1H H^{Ar}), 7.09 (ш.с, 1H H^{Ar}), 6.97 (ш.с, 1H H^{Ar}), 2.42 (ш.с, 2H, CH_2), 1.55 (ш.с, 1H, CH), 1.22 (с, 9H, 3Me), 1.00 (ш.с, 1H, CH). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMSO-}d_6$), δ , м. ч.: 175.25 (CO), 141.13, 132.07, 127.74, 127.38, 126.31, 124.63, 49.67 ($t\text{-Bu}$), 27.89 (3C $t\text{-Bu}$), 27.06 (циклопропіл), 23.94 (циклопропіл), 15.50 (циклопропіл). Мас-спектр (CI), m/z : 296 [$\text{M}+\text{H}^+$]. Знайдено, %: C, 56.63; H, 6.24; N, 4.60. $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{BrNO}$. Обчислено, C, 56.77; H, 6.13; N, 4.73.

N-(трет-бутил)-1-оксо-1H-ізотіохромен-3-карбоксамід 16.

Вихід 54 %. Білий порошок. $T_{\text{пл.}} = 189\text{--}191$ °C. Спектр ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO-}d_6$) δ 8.28 (с, 1H, NH), 8.13 (д, $J = 8.1$ Гц, 1H), 7.89 (ш.с, 2H), 7.82 (т, $J = 7.7$ Гц,

1H), 7.64 (т, $J = 7.7$ Гц, 1H), 1.28 (с, 9H, *t*-Bu). Спектр ^{13}C ЯМР (126 МГц, $\text{DMCO-}d_6$), δ , м. ч.: 188.86 (COS), 163.74 (CO), 140.64, 137.57, 133.97, 131.46, 129.18, 127.91, 124.76, 122.07, 50.62 (CMe_3), 27.20 (3Me). Мас-спектр (CI), m/z : 262 $[\text{M}+\text{H}^+]$. Знайдено, %: С, 64.26; Н, 5.90; N, 5.22. $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$. Обчислено, С, 64.34; Н, 5.79; N, 5.36.

5. Подяка

Роботу підтримано фінансово Міністерством освіти і науки України та фондом Simons Foundation (SFI-PD-Ukraine-00014574).

1. *Passerini M., Simone L.* Sopra gli isonitrili (I). Composto del p-isonitril-azobenzolo con acetone ed acido acetico // *Gazz. Chim. Ital.* 1921. Vol. 51 (II). P. 126–129.
2. *Ugi I., Werner B., Domling A.* The chemistry of isocyanides, their multicomponent reactions and their libraries // *Molecules*. 2003. Vol. 8, Iss. 1. P. 53–66.
DOI: <https://doi.org/10.3390/80100053>
3. *Fouad M. A., Abdel-Hamid H., Ayoub M. S.* Two decades of recent advances of Ugi reactions: synthetic and pharmaceutical applications // *RSC Adv.* 2020. Vol.10, Iss. 70. P. 42644–42681. DOI: <https://doi.org/10.1039/D0RA07501A>
4. *Liu N., Cao S., Wu J. et al.* Solvent-free Ugi four-component condensation: application to synthesis of philanthotoxins-12 analogues // *Tetrahedron*. 2008. Vol. 64, Iss. 18. P. 3966–3974. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tet.2008.02.051>
5. *Toure B. B., Hall D. G.* Natural product synthesis using multicomponent reaction strategies // *Chem. Rev.* 2009. Vol. 109, Iss. 9. P. 4439–4486.
DOI: <https://doi.org/10.1021/cr800296p>
6. *Tripolitsiotis N. P., Thomaidi M., Neochoritis C. G.* The Ugi three-component reaction; a valuable tool in modern organic synthesis // *Eur. J. Org. Chem.* 2020. Vol. 2020, Iss. 42. P. 6525–6554. DOI: <https://doi.org/10.1002/ejoc.202001157>
7. *Nazeri M. T., Farhid H., Mohammadian R., Shaabani A.* Cyclic imines in Ugi and Ugi-type reactions // *ACS Comb. Sci.* 2020. Vol. 22, Iss. 8. P. 361–400.
DOI: <https://doi.org/10.1021/acscombsci.0c00046>.
8. *Rocha R. O., Rodrigues M. O., Neto B. A.* Review on the Ugi multicomponent reaction mechanism and the use of fluorescent derivatives as functional chromophores // *ACS Omega*. 2020. Vol. 5, Iss. 2. P. 972–979.
DOI: <https://doi.org/10.1021/acsomega.9b03684>
9. *Tang X., Song L.* Recent access to polycycles via post-Ugi reactions // *Processes*. 2023. Vol. 11, Iss. 3. 699. DOI: <https://doi.org/10.3390/pr11030699>
10. *Medrano-Uribe K., Miranda L. D.* Photo-induced coupling of tertiary amines with Ugi-derived dehydroalanines as a practical device in the synthesis to 2, 4-diaminobutyric acid derivatives // *Tetrahedron Lett.* 2019. Vol. 60, Iss. 42. 151152. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2019.151152>
11. *Zhong Y., Zhang H., Ding M. W.* Regioselective synthesis of 2-acylquinazolines and 3H-1,4-benzodiazepin-3-ones by a Ugi 4CC/Staudinger/aza-Wittig sequence // *J. Heterocycl. Chem.* 2015. Vol. 52, Iss. 2. P. 330–335.
DOI: <https://doi.org/10.1002/jhet.1953>

12. Nan X., Li H. J., Fang S. B. et al. Structure-based discovery of novel 4-(2-fluorophenoxy) quinoline derivatives as c-Met inhibitors using isocyanide-involved multicomponent reactions // *Eur. J. Med. Chem.* 2020. Vol. 193. 112241. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112241>
13. Kou L., Wang M. J., Wang L. T. et al. Toward synthesis of third-generation spin-labeled podophyllotoxin derivatives using isocyanide multicomponent reactions // *Eur. J. Med. Chem.* 2014. Vol. 75. P. 282–288. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.01.038>
14. Neochoritis C. G., Stotani S., Mishra B., Domling A. Efficient isocyanide-less isocyanide-based multicomponent reactions // *Org. Lett.* 2015. Vol. 17, Iss. 8. P. 2002–2005. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5b00759>
15. Zeng X. H., Wang H. M., Yan Y. M. et al. One-pot regioselective synthesis of β -lactams by a tandem Ugi 4CC/SN cyclization // *Tetrahedron*. 2014. Vol. 70, Iss. 23. P. 3647–3652. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tet.2014.04.033>
16. Beaumont S., Retailleau P., Dauban P., Dodd R. H. Synthesis of indolobenzazepinones by application of an isocyanide-based multicomponent reaction // *Eur. J. Org. Chem.* 2008. Vol. 2008, Iss. 30. P. 5162–5175. DOI: <https://doi.org/10.1002/ejoc.200800643>
17. Pokhodylo N. T., Tupychak M. A., Goreschnik E. A., Obushak M. D. The synthesis of novel 7-(substituted benzyl)-4,5-dihydro[1,2,3]triazolo[1,5-a]pyrazin-6(7H)-ones via tandem Ugi–Huisgen reactions // *Synthesis*. 2023. Vol. 55, Iss. 6. P. 977–988. DOI: <https://dx.doi.org/10.1055/s-0042-1751382>
18. Tupychak M., Pokhodylo N., Obushak M. 3-Aryl-2-azidopropanoic acids in cycloaddition reactions // *Visnyk Lviv Univ. Ser. Chem.* 2022. Iss. 63. P. 217–224. DOI: <http://dx.doi.org/10.30970/vch.6301.217>

SOME SYNTHETIC LIMITATIONS IN THE USE OF STERICALLY HINDERED AMINES IN THE UGI REACTION

V. Klymenko, I. Piontkovsky, M. Tupychak*, N. Pokhodylo

*Ivan Franko National University of Lviv,
Kyryla i Mefodiya Str., 6, 79005 Lviv, Ukraine
e-mail: tupychakmykola@gmail.com

Multicomponent reactions are powerful synthetic methods where multiple starting components combine to form multifunctional compounds in a single procedure. The four-component Ugi reaction, which includes a primary amine, carbonyl compound, carboxylic acid, and isonitrile, yields highly substituted α -aminoacyl amides, offering unique advantages for diversity-oriented synthesis. Recently, the literature on the Ugi reaction in organic synthesis has expanded significantly, introducing a variety of precursors. However, some simple reagents, like *tert*-butylamine, are underrepresented in studies, indicating limitations in their application. This article presents examples where tertiary amines fail to yield the expected Ugi adducts, instead forming carboxylic acid amides.

Previously, we established that 2-azido-3-arylpropanoic acids are highly reactive precursors in the Ugi reaction. However, attempts to introduce sterically hindered 2-methylbut-3-yn-2-amine and *tert*-butylamine into the Ugi reaction with 2-azido-3-arylpropanoic acids did not result in the formation of Ugi adducts; instead, the main product of the reaction was the corresponding amides with moderate yields.

We also observed similar results when introducing an equimolar mixture of 2-(2-bromophenyl)cyclopropan-1-carboxylic acid, *tert*-butylamine, *p*-methoxybenzaldehyde, and *tert*-butylisocyanide into the Ugi reaction. The main product of the reaction was an amide. Another example of obtaining *N*-*tert*-butylamide under Ugi reaction conditions was the interaction of 1-oxo-1*H*-isothiophen-3-carboxylic acid, *tert*-butylamine, *p*-methylbenzaldehyde, and *p*-tolyl isocyanide.

The obtained results suggest that the steric factors of the amine component in the Ugi reaction may hinder its progression and promote an alternative reaction pathway resulting in amides, which are apparently the products of the interaction of Schiff base intermediates with carboxylic acids. These results not only reveal synthetic limitations of the Ugi reaction but may also be applied to develop a synthetic approach for obtaining amides directly from carboxylic acids under mild conditions.

Keywords: Ugi reaction, *tert*-butylamine, amides, steric factor.

Стаття надійшла до редколегії 02.11.2024

Прийнята до друку 21.01.2025