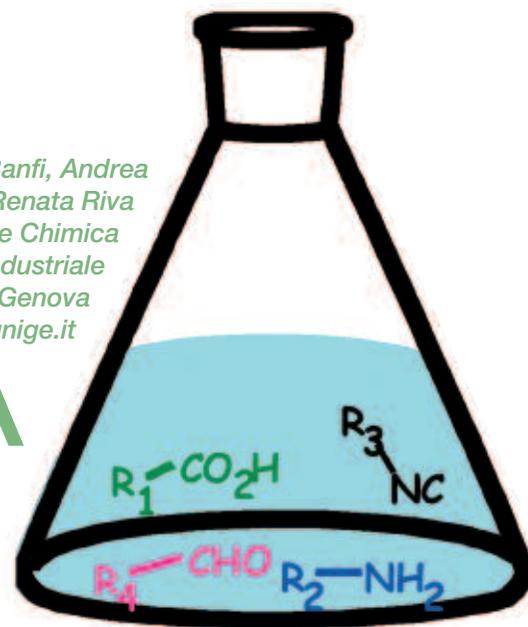


Giuseppe Guanti, Luca Banfi, Andrea
Basso, Renata Riva
Dipartimento di Chimica e Chimica
Industriale
Università di Genova
guanti@chimica.unige.it

SINTESI ORIENTATA ALLA DIVERSITÀ VIA REAZIONI MULTICOMPONENTE DI PASSERINI E DI UGI



Nuovi scaffold utili per la costruzione di librerie combinatoriali possono essere generati in maniera rapida ed efficiente attraverso una semplice strategia basata su reazioni multicomponente di Passerini e di Ugi modificate. Tali modifiche includono l'uso di building blocks non classici, di componenti bifunzionali o di trasformazioni secondarie.

Il notevole interesse dei chimici organici nei riguardi delle reazioni multicomponente è legato agli indubbi vantaggi che tali reazioni offrono rispetto alle sintesi lineari. Versatilità, semplicità, "atom and money economy", nonché possibilità di introdurre in un solo passaggio sintetico diversi elementi di diversità sono le caratteristiche principali di tali reazioni, che risultano quindi particolarmente adatte alla rapida

Al prof. Giuseppe Guanti è stata conferita la medaglia "Angelo Mangini" 2006 dalla Divisione di Chimica organica della SCI.

costruzione di librerie di sostanze di interesse soprattutto nel campo biologico e farmacologico.

Sebbene nuove reazioni a tre o più componenti continuano ad essere scoperte, nuove modifiche di vecchie reazioni vengono continuamente pubblicate, ampliando così la gamma di applicazioni di tali strategie.

Tra le "vecchie" reazioni multicomponente, le reazioni di Passerini e di Ugi, sebbene scoperte ormai da parecchi decenni, rispettivamente nel 1921 e nel 1959, sono tutt'oggi ancora oggetto di particolare interesse per i tipi di "molecular frameworks"

che forniscono: le α -acilossiammidi (depsi-peptidi) e le α -acilamminoammidi (peptidi) sono certamente sostanze di notevole interesse dal punto di vista applicativo soprattutto nel campo bio-farmaceutico. Il grande successo di tali reazioni risiede inoltre nel fatto che i componenti di partenza sono sostanze comuni e facilmente reperibili: aldeidi, chetoni, ammine, acidi carbossilici e isonitrili. Questi ultimi composti godono in generale di cattiva fama per il cattivo odore che il loro nome immediatamente ricorda: in realtà tale caratteristica è propria solo dei composti volatili a più basso peso molecolare. Al giorno d'oggi sono in

commercio più di 380 isonitrili e sono disponibili in letteratura diversi semplici ed efficienti metodi di preparazione per questa classe di composti.

Le versioni classiche di queste reazioni sono estremamente utili in chimica combinatoriale, in quanto permettono di ottenere librerie di deipeptidi e peptidi con tre o quattro punti di diversità in un unico passaggio sintetico. Recentemente si è cercato di ampliare il campo di impiego di tali reazioni sia creando nuovi scaffold, sia aumentando i fattori di diversità introducibili [1].

A tale scopo negli ultimi anni sono state effettuate numerose modifiche alle versioni originali di queste reazioni, che hanno permesso di ottenere in maniera convergente, sfruttando sempre i vantaggi delle reazioni multicomponente, nuovi scaffold generalmente caratterizzati da elevata complessità strutturale e numerosi punti di aggancio, per poter decorare lo scheletro base in diversa maniera, rendendo quindi le reazioni multicomponente adatte non solo per la sintesi combinatoriale classica ma anche per la più recentemente introdotta sintesi orientata alla diversità.

Le variazioni che possono essere apportate alle reazioni classiche vengono schema-

ticamente raggruppate in tre classi:

- reazioni che utilizzano componenti non classici
- reazioni intramolecolari
- reazioni di elaborazione post-condensazione.

Presso il nostro gruppo di ricerca negli ultimi anni abbiamo esaminato le problematiche inerenti tutti e tre questi aspetti, e alcuni dei risultati raccolti sono riportati nei paragrafi seguenti.

Impiego di idrossilammina

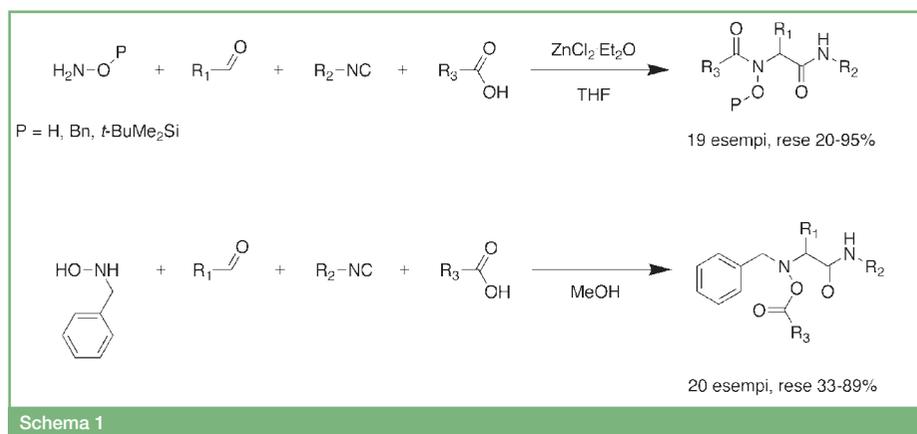
L'uso di idrossilammine diversamente sostituite come componente amminico nella reazione di Ugi è una variante concettualmente semplice da immaginare ma affascinante, in quanto potrebbe permettere di ottenere molecole dotate di un legame N-O, presente in diverse classi di composti di rilevanza farmacologica, quali ad esempio gli acidi idrossammici. Tuttavia, tutti i tentativi effettuati impiegando le classiche condizioni di Ugi, cioè mescolando un'aldeide, un'idrossilammina, un acido carbossilico ed un isonitrile, non porta alla formazione di alcun prodotto e ciò probabilmente a seguito della ridotta reattività delle idrossilammine rispetto alle ammine. Al contrario, utilizzando un solvente aprotico

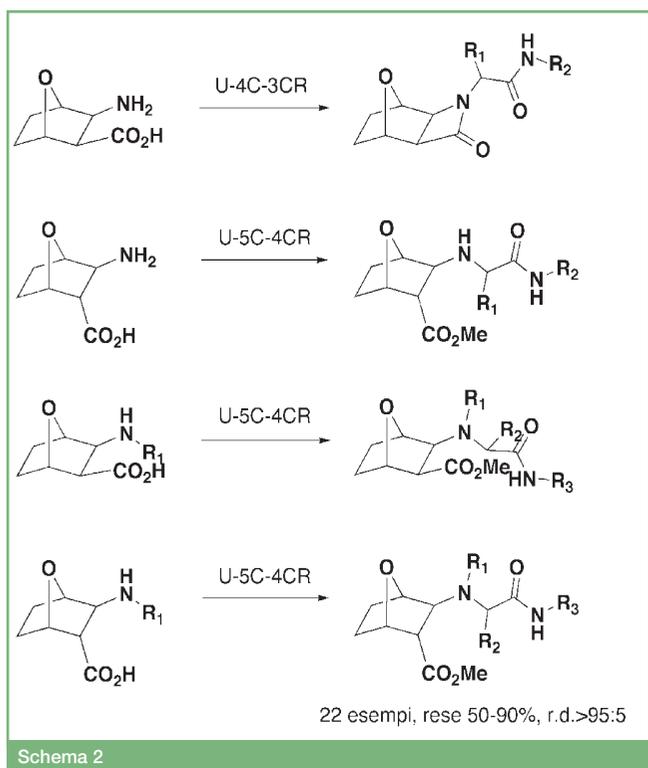
in presenza di un acido di Lewis in quantità stechiometrica, quale lo $ZnCl_2 \cdot Et_2O$, i quattro componenti sopracitati forniscono *N*-alcossipeptidi in buone rese (Schema 1, in alto) [2]. Rese migliori si ottengono quando l'idrossilammina utilizzata è *O*-alchilata, mentre l'idrossilammina libera o protetta all'ossigeno con un gruppo sileile fornisce conversioni inferiori; è stato altresì dimostrato che, nel caso in cui l'alchile sia un benzile, questo gruppo può essere selettivamente rimosso, lasciando inalterato il legame N-O, per idrogenolisi su Pd/BaSO₄, ottenendo acidi idrossammici interni o *N*-idrossipeptidi, sostanze di notevole interesse per il loro impiego come inibitori enzimatici.

Sempre in questo ambito è stato dimostrato che anche le idrossilammine *N*-alchilate reagiscono nella reazione di Ugi, con la differenza che in questo caso il nitrono generato dalla loro condensazione con un composto carbonilico è molto più reattivo e reagisce facilmente con un acido carbossilico ed un isonitrile senza l'ausilio di un acido di Lewis. Un'ulteriore differenza dal caso precedente è che la reazione non procede secondo il meccanismo classico di Ugi, cioè con la migrazione dell'acile sull'azoto idrossilamminico, essendo questo già trisostituito, ma sull'ossidrilico ad esso legato, fornendo una classe di composti diversi, le α -acilossiamminoammidi (Schema 1, in basso) [3]. Attualmente stiamo studiando la possibilità di trasformare ulteriormente questi composti, sfruttando l'elevata reattività del gruppo acile.

Reazioni intramolecolari

Quando due dei quattro gruppi funzionali coinvolti nella reazione di Ugi sono presenti sulla stessa molecola si ha la possibilità che avvengano reazioni intramolecolari,





che generalmente portano alla formazione di eterocicli. Ovviamente la stessa strategia quando viene utilizzata nel caso della reazione di Passerini è meno interessante in quanto la versione intramolecolare di tale reazione diventa una semplice reazione bicomponente.

Un caso molto interessante è quello in cui vengono utilizzati amminoacidi come componente bifunzionale. A seconda della distanza tra il gruppo amminico e quello carbossilico l'esito della reazione è diverso: se vengono utilizzati β - o γ -amminoacidi si ottengono i corrispondenti lattami ed il processo prende il nome di reazione a 4 centri e 3 componenti (U-4C-3CR). Se invece vengono utilizzati α -amminoacidi, nella reazione interviene anche una molecola di metanolo (utilizzato spesso come solvente) fornendo derivati aciclici attraverso una reazione a 5 centri e 4 componen-

ti (U-5C-4CR) [4].

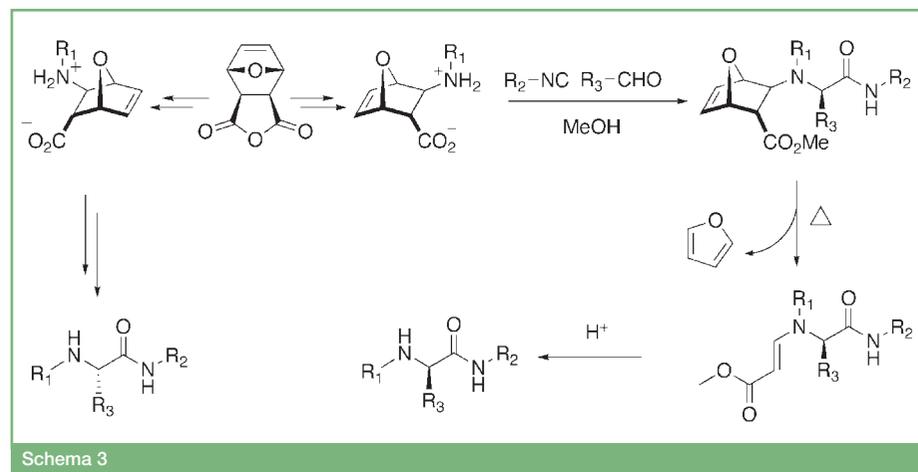
Allo scopo di studiare la capacità stereoduttrice di derivati amminoacidici rigidi, abbiamo sottoposto a varie condensazioni di Ugi diversi β -amminoacidi derivati del [2.2.1]-ossabicycloeptano, aventi diversa disposizione relativa dei gruppi carbossilico ed amminico e differente grado di alchilazione di quest'ultimo. Solo in un caso la reazione ha seguito l'andamento 4C-3CR, mentre negli altri casi, a causa dell'impossibilità a forma-

re il legame lattamico (Schema 2) [4].

dove, accanto a conversioni di reazione elevate, si è osservata una completa stereoaduzione, indipendentemente dal tipo di isonitrile ed aldeide utilizzati (Schema 2) [4]. Il derivato bicyclico è stato quindi leggermente modificato con l'introduzione di un'insaturazione e quindi preparato in ambedue le forme enantiomericamente pure. Tale derivato bicyclico è stato quindi utilizzato per la preparazione, via reazione di Ugi, di derivati α -amminoacidici in forma enantiomericamente pura di entrambe le serie steriche, utilizzando per lo sblocco dell'ausiliario chirale una reazione di *retro*-Diels-Alder seguita da idrolisi della risultante enammina (Schema 3) [5].

Introducendo poi dei sostituenti insaturi sul gruppo amminico e/o estereo è stato possibile sfruttare i derivati ossabicyclici ottenuti dopo la condensazione di Ugi per sintetizzare scaffold eterociclici a due o più anelli, sfruttando la tendenza dei derivati norbornenici a dare reazioni di apertura di anello tramite metatesi. Nel caso in cui il gruppo insaturo è un propargile, il prodotto di metatesi possiede un sistema dienico che può essere ulteriormente elaborato tramite una reazione di cicloadizione. Dal momento che tutti i processi sopraelencati

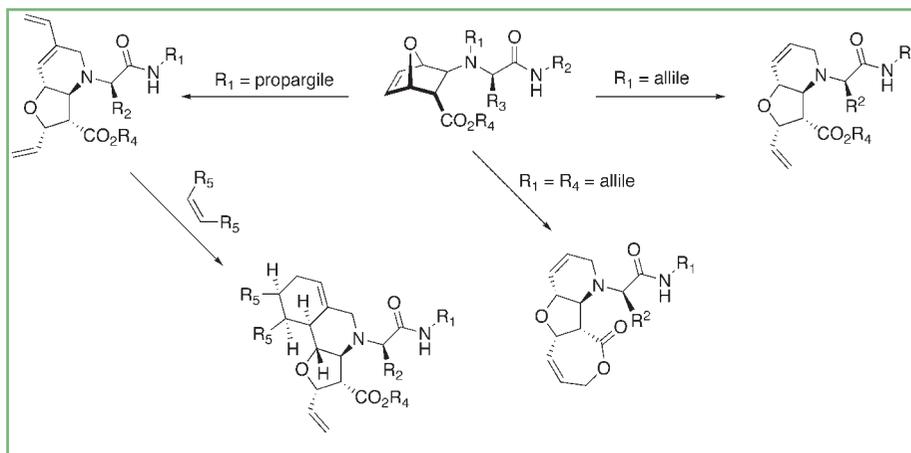
per la configurazione *trans* del sistema bicyclico e/o per la trisostituzione dell'atomo di azoto, la reazione ha seguito un meccanismo 5C-4CR, come nel caso degli α -amminoacidi. Particolarmente interessante è il caso del derivato *trans* *N*-alchilato con il gruppo carbossilico in *endo*



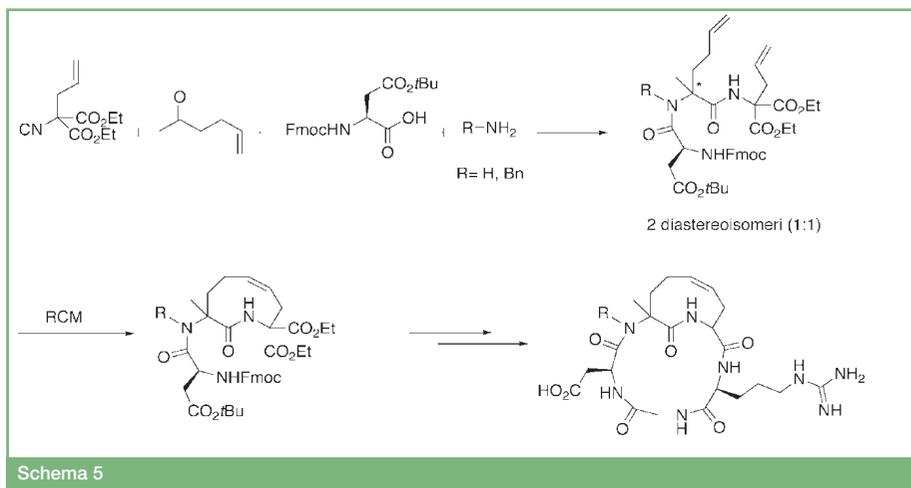
sono risultati stereospecifici, è stato possibile ottenere scaffold policiclici diastereo- ed enantiomericamente puri aventi fino a otto stereocentri (Schema 4) [6].

Reazioni di elaborazione post-condensazione

L'elaborazione dei sistemi norbornenici tramite reazioni di metatesi rientra nel terzo tipo di variazioni che possono essere apportate alle reazioni multicomponente, ossia alle trasformazioni post-condensazione; le reazioni di metatesi sono spesso sfruttate da questo punto di vista, grazie alla completa inerzia dei gruppi olefinici durante lo stadio multicomponente. Nei nostri laboratori abbiamo utilizzato questa strategia anche per preparare degli scaffold mesociclici a nove termini, che sono stati utilizzati come *reverse-turn inducers* nella preparazioni di peptidomimetici quali potenziali inibitori di alcune classi di integrine, in particolare quella denominata $\alpha_v\beta_3$. La strategia sintetica, preceduta da una dettagliata analisi conformazionale, ha previsto una condensazione di Ugi a quattro componenti con un isonitrile derivante dall'allil malonato, un chetone γ,δ -insaturo, un acido aspartico protetto ed un'ammina. La successiva separazione dei due diastereoisomeri ottenuti, la *ring-closing* metatesi a dare i precursori mesociclici e successive elaborazioni hanno fornito gli attesi RGD-mimetici (Schema 5) [7, 8]. È importante osservare che questa è stata la prima sintesi di lattami insaturi a nove termini tramite metatesi riportata in letteratura e che il



Schema 4



Schema 5

doppio legame generato durante il processo presenta la configurazione *cis*, a differenza di quanto succede per i corrispondenti lattami a dieci termini. Studi preliminari sull'attività biologica di questi composti hanno fornito risultati promettenti. Inoltre la possibilità di modificare la struttura dello scaffold in maniera altamente convergente

utilizzando componenti diversi nella reazione di Ugi per poterne modulare l'attività è sicuramente uno dei maggiori vantaggi di questa strategia sintetica.

Seguendo una strategia analoga ma basata su una reazione di lattonizzazione accoppiata ad una reazione di Ugi condotta su immine cicliche preformate ottica-

Diversity oriented synthesis via Passerini and Ugi multicomponent reactions

ABSTRACT

Passerini and Ugi multicomponent reactions continue to attract the attention of several academic and industrial researchers for their ability to generate fastly and efficiently large collections of peptidomimetic compounds. Moreover, the scope of these reactions can be dramatically increased by carrying out post-condensation transformations on MCR products or using non classical building blocks or bifunctional components as starting materials.

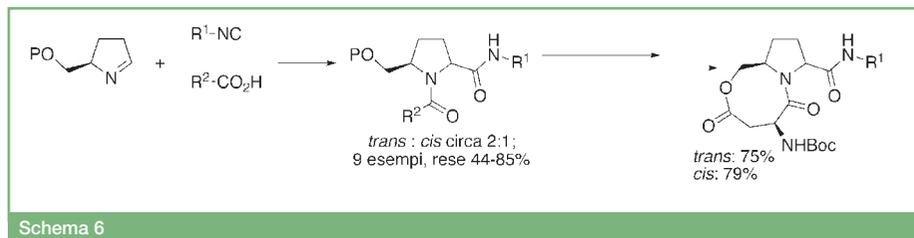
mente attive, sono stati preparati scaffold biciclici contenenti l'anello pirrolidinico [9] da utilizzare come scaffold esterni induttori di β -turn su sequenze RGD (Schema 6). Le modificazioni post-condensazione possono coinvolgere due gruppi funzionali che rimangono inalterati durante la reazione multicomponente, come nell'esempio appena mostrato, oppure possono interessare un solo gruppo funzionale addizionale, in grado di interagire successivamente con una delle funzioni formatesi durante tale processo. Questo è il caso della strategia PADAM (Passerini reaction, Amine Deprotection, Acyl Migration) messa a punto recentemente nei nostri laboratori [10]. In questo caso il prodotto di condensazione dalla reazione di Passerini, effettuata adoperando come componente carbonilico un α -amminoaldeide *N*-protetta, viene sbloccato alla funzione amminica con concomitante migrazione dell'acile dall'ossidrilico all'ammina, ottenendo così, in due soli passaggi sintetici, β -acilammino- α -idrossiammidi, noti inibitori di proteasi aspartiche. Tali composti possono essere ulteriormente elaborati, ad esempio ossidando la funzione alcolica secondaria a chetonica, per ottenere β -acilammino- α -ossoammidi, noti inibitori di proteasi seriniche e cisteiniche (Schema 7). Questa strategia è stata ampiamente sfruttata sia in soluzione, dove sono stati ottenuti inibitori di proteasi in alte rese e con un numero estremamente ridotto

di passaggi sintetici [11], sia in fase solida, dove sono state preparate librerie di composti utilizzando sia resine polistireniche con linker fotolabili [12] sia supporti macroscopici LanternTM con linker a sblocco acido [13]. Attualmente stiamo esaminando la possibilità di effettuare una seconda trasformazione a seguito della migrazione acilica, sfruttando il gruppo idrossilico in posizione α e dei gruppi funzionali addizionali sull'acido carbossilico.

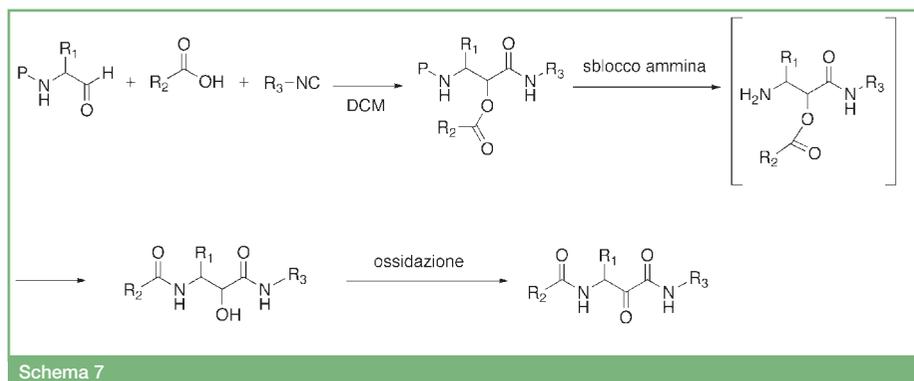
Conclusioni

La grande versatilità delle reazioni multicomponente basate sugli isonitrili permette

di introdurre una svariata serie di modifiche alle strutture classiche ottenute con le reazioni di Passerini ed Ugi, consentendo, attraverso una procedura altamente convergente ed efficiente, sia la sintesi di molecole con struttura del tutto originale sia la sintesi di composti complessi già noti. Il campo più promettente per il futuro è sicuramente quello delle modificazioni post-MCR dal momento che in principio una qualsiasi reazione organica può essere utilizzata a questo scopo e sinora solo un numero piuttosto limitato delle possibili applicazioni di tale strategia è stato effettivamente esplorato.



Schema 6



Schema 7

Riferimenti

- [1] A. Dömling, *Chem. Rev.*, 2006, **106**, 17.
- [2] A. Basso *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 2004, **45**, 6109.
- [3] A. Basso *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 2005, **46**, 8003.
- [4] A. Basso *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 2004, **45**, 587.
- [5] A. Basso *et al.*, *J. Org. Chem.*, 2005, **70**, 575.
- [6] A. Basso *et al.*, *Tetrahedron*, 2006, **62**, accepted for publication.
- [7] L. Banfi *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 2003, **44**, 7655.
- [8] S. Anthoine Dietrich *et al.*, *Org. Biomol. Chem.*, 2005, **3**, 97.
- [9] L. Banfi *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 2004, **45**, 6637.
- [10] L. Banfi *et al.*, *Chem. Comm.*, 2000, 985.
- [11] L. Banfi *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 2002, **43**, 4067.
- [12] L. Banfi *et al.*, *Mol. Div.*, 2003, **6**, 227.
- [13] A. Basso *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 2003, **44**, 2367.