

# VU Research Portal

## Off the Beaten Path:

Cioc, R.C.

2017

### **document version**

Publisher's PDF, also known as Version of record

[Link to publication in VU Research Portal](#)

### **citation for published version (APA)**

Cioc, R. C. (2017). *Off the Beaten Path: Atypical Products of Ugi and Passerini Reactions*. [PhD-Thesis - Research and graduation internal, Vrije Universiteit Amsterdam].

### **General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

### **Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

### **E-mail address:**

[vuresearchportal.ub@vu.nl](mailto:vuresearchportal.ub@vu.nl)

# Samenvatting

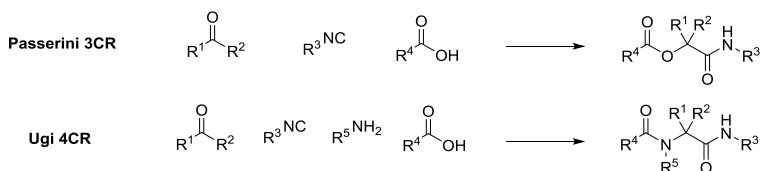
---

**Buiten de gebaande paden:**

Atypische Reactieproducten van Ugi en Passerini Chemie

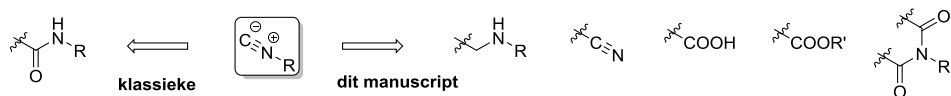
## Samenvatting

In 1921 voerde Mario Passerini de eerste reactie uit tussen aceton, azijnzuur en p-isocyanoozobenzeen, in wat uiteindelijk de eerste isocyanide-gebaseerde multicomponent reactie bleek te zijn. Bijna vier decennia later ontwikkelde Ivar Ugi deze reactie verder door er een vierde component aan toe te voegen, een amine. Tegenwoordig worden deze oude reacties (Schema 1) gezien als essentiële synthetisch gereedschap en worden ze veelvuldig gebruikt in combinatoriele en op diversiteit gerichte syntheses, natuurproduct synthese, polymeer wetenschap, etc.



**Schema 1.** Isocyanide-gebaseerde multicomponent reacties: Ugi en Passerini.

In dit onderzoek krijgen de klassieke Ugi en Passerini reacties een nieuw jasje: gebaseerd op rationeel ontwerp hebben we de reacties opnieuw tegen het licht gehouden om zo tot atypische producten te komen voor deze chemie. Uitgaande van verschillende ontwerp principes in het veld van multicomponent reacties hebben we toegang gekregen tot vaak onconventionele scaffolds: we hebben gebruik gemaakt van reactant vervanging, post-condensatie bewerkingen, bifunctionele inputs en converteerbare isocyanides. Gebaseerd op mechanistische overwegingen is bovendien het normale verloop van de Passerini 3CR en de Ugi 4CR gestuurd over verschillende reactiepaden door subtiel aangebrachte aanpassingen in reactiecondities en/of het isocyanide. Uiteindelijk was de primaire focus van dit onderzoek om af te wijken van de klassieke conversie van het isocyanide tot een primaire amide groep en om toegang te krijgen tot andere functionaliteiten zoals primaire amines, nitrilen, carbonzuren, esters, imides (Schema 2).

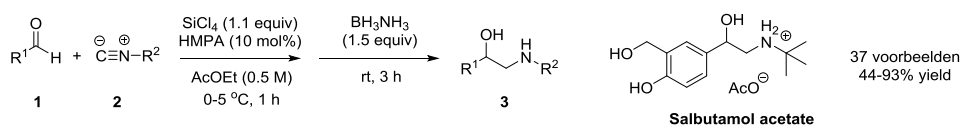


**Schema 2.** Conventionele en nieuwe conversies van isocyanides.

Na het introduceren van de begrippen en concepten van de klassieke Ugi en Passerini reacties in **Hoofdstuk 1**, licht dit manuscript in de daarop volgende hoofdstukken hoe de oude chemie heruitgevonden kan worden voor de synthese van waardevolle moleculen. **Hoofdstuk 2** beschrijft de combinatoriele synthese van medisch relevante  $\beta$ -amino alcoholen **3** vanuit aldehyden en isocyanides. Dit protocol combineert een Passerini-type

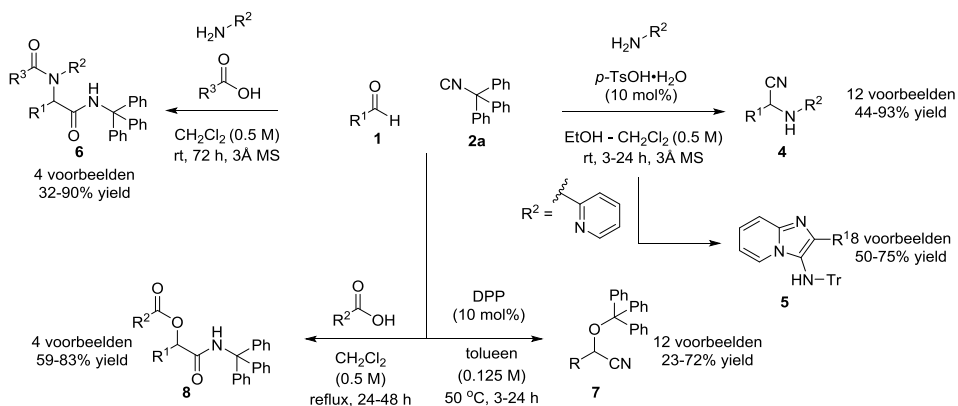
## Samenvatting

reactie (waarin het carbonzuur component vervangen is door silicium tetrachloride) met de een-pots ammoniak-boraan reductie om op een eenvoudige en algemene manier direct bioactieve verbindingen te verkrijgen. We hebben gedemonstreerd dat deze ongewone retrosynthetische disconnectie makkelijk toegang geeft tot targets die uitdagend zijn voor de conventionele benaderingen gebaseerd op substitutie: de reactie tolereert sterisch grote groepen, onverzadigde bindingen en verschillende andere functionele groepen. Van groter belang is echter dat het proces uitgebreid kan worden door de introductie van een chirale katalysator om de enantioselectieve synthese van  $\beta$ -amino alcoholen mogelijk te maken via isocyanide additie. Deze nieuwe methodologie werd gebruikt in de bereiding van het zeer belangrijke anti-astma medicijn Salbutamol.



**Scheme 3.** Synthese van  $\beta$ -amino alcoholen vanuit aldehyden en isocyanides.

Vervolgens is in **Hoofdstukken 3** en **4** de multicomponent chemie van triphenylmethyl (trityl) isocyanide **2a** voor de eerste keer onderzocht. Samen met de verwachte reactiviteit demonstreerde dit simpele isocyanide intrigerend en tamelijk bijzonder kenmerkend chemisch gedrag in interacties met imines of aldehyden en onder bepaalde condities konden zo atypische Ugi en Passerini producten worden verkregen. Trityl isocyanide kan dus gebruikt worden als cyanide donor in de Strecker reactie (product **4**) en cyanohydrine (**7**) synthese en kan ook dienst doen als geschikt converteerbaar isocyanide in Ugi, Passerini en Groebke-Blackburn-Bienaymé reacties (Schema 5).

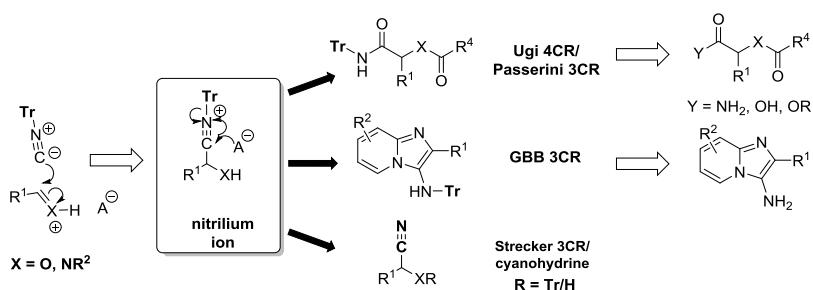


**Scheme 4.** Ugi en Passerini-type addities met trityl isocyanide.

## Samenvatting

Het mechanisme van de klassieke MCRs verlopen steeds via een gemeenschappelijk trityl nitrilium ion intermediair waarvan de voorspelbare reactiviteit vervolgens kon worden benut voor chemoselectieve vervolg transformaties. In de beschreven reactie kan fragmentatie (*Strecker* reactiepad), intramoleculaire additie (*Groebke-Blackburn-Bienaymé* reactiepad) of intermoleculaire additie (Ugi/Passerini reactiepaden) plaatsvinden zoals getoond wordt in Schema 5. Een grote variëteit van producten is zo dus toegankelijk vanuit simpele inputs op een divergente manier, voornamelijk aangezien het *N*-trityl amide derivaat verder omgezet kan worden in interessante scaffolds.

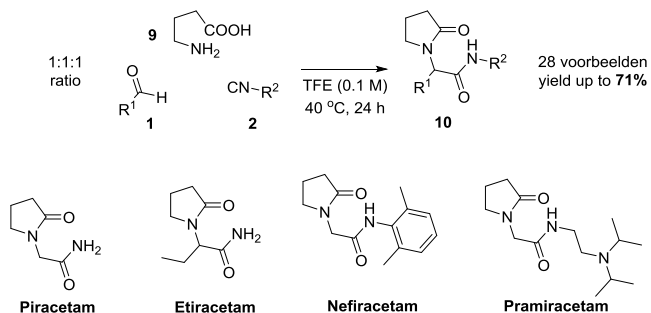
Dit unieke chemische gedrag van trityl isocyanide kan verder toegepast worden op vele andere manieren; enkele suggesties zijn voorgesteld in **Hoofdstuk 7**.



**Schema 5.** Reactiviteit van de *N*-trityl nitrilium ion.

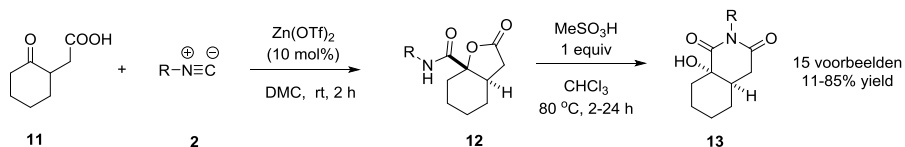
Voortgaande op het onderwerp van combinatorische synthese van bioactieve stoffen beschrijft **Hoofdstuk 5** de directe Ugi vier center-drie component reactie door gebruik te maken van  $\gamma$ -aminobutanzuur **9** naar racetam derivaten **10**. Deze componenten kunnen breed ingezet worden in de behandeling van verschillende medische aandoeningen en vertegenwoordigen daarom tal van relevante doelmoleculen voor organische synthese. Substantiële optimalisatie bleek nodig om selectieve vorming van de gewenste producten in deze ongewone Ugi reactie voor elkaar te krijgen. Gelukkig bleken de geoptimaliseerde condities breed toepasbaar te zijn. Deze methode biedt dus snelle toegang naar nieuwe racetam derivaten, waaronder commerciële verkrijgbare: niet minder dan vier klinisch belangrijke racetams zijn bereid met behulp van deze methode (Schema 6).

## Samenvatting



Scheme 6. Ugi reactie naar klinisch belangrijke racetams.

Tot slot keren we in de **Hoofdstuk 6** terug naar de Passerini reactie. In dit hoofdstuk beschrijven we onze inspanningen om een moeilijk probleem in isocyanide chemie aan te pakken, namelijk de stereocontrole van de isocyanide additie. We hebben een nieuw voorbeeld toegevoegd aan de korte lijst van diastereoselectieve Passerini reacties door gebruik te maken van een bifunctionele input, ketozuur **11**. *Trans*-gefuseerde bicyclische lactonen **12** kunnen gegenereerd worden met *dr* tot 90:10 en de isocyanide scope van deze intramoleculaire Passerini reactie is breed. Interessant te noemen is dat het gemaakte scaffold omgezet bleek te worden naar  $\alpha$ -hydroxy imide **13** onder zure condities, een omzetting nog niet eerder waargenomen in Passerini chemie.



Scheme 7. Diastereoselectieve intramoleculaire Passerini reactie.

Samengevat is het werk zoals beschreven in dit manuscript een poging om de zeer diverse chemie van isocyanides uit te breiden in nieuwe richtingen, en om voorbij de klassieke primaire amide producten te gaan. Voortbordurend op gevestigde concepten in isocyanide chemie en reactiemechanismes zijn nieuwe transformaties ontworpen om toegang te krijgen tot onconventionele producten. De nieuwe toevoegingen aan de lijst van Passerini en Ugi producten zijn de  $\beta$ -amino alcoholen,  $\alpha$ -amino nitrilen, *O*-trityl cyanohydrines, 2-pyrrolidone-1-acetamides en  $\alpha$ -hydroxy imides. De protocollen voor deze structuren bevatten over het algemeen aantrekkelijke kenmerken voor toepassingen in organische synthese: hoge atoomeconomie, hoge selectiviteit, milde reactiecondities, korte reactietijden, brede scope. Bovendien wijkt de chemie die hier is ontwikkeld af, in

## Samenvatting

---

die zin dat doorgaans gestuurd kan worden naar zowel de klassieke (*i.e.* Passerini en Ugi) als de nieuwe reactiviteit in hetzelfde systeem, afhankelijk van de condities.

Isocyanides zijn zeer veelzijdige bouwstoffen voor organische synthese. Het werk beschreven in dit proefschrift laat heel mooi zien dat ondanks de decennia van intense onderzoeken naar isocyanides, de mogelijkheden om met deze reagentia nieuwe chemie te ontwikkelen nog lang niet verzadigd zijn.