

综合评述

Ugi 反应在环肽生物碱和小肽衍生物抗生素及
细胞毒素类等天然产物合成中的应用张 峰^a 方 正^a 李小林^a 何 伟^a 袁爱邦^b 郭 凯^{b*}(南京工业大学^a药学院;^b生物与制药工程学院 南京 211816)

摘 要 Ugi 反应是由 1 分子醛或酮、1 分子胺、1 分子异腈和 1 分子羧酸 4 个组分通过缩聚反应生成 α -酰氨基酰胺类化合物的反应。具有反应条件温和、产率高和原子经济性好等特点。该反应还可与 Suzuki、Heck 和 Smiles 等经典反应偶联,使得其在天然产物合成方面得到越来越多的关注。本文概括总结了近几十年来 Ugi 反应在一些天然产物合成中的应用。

关键词 Ugi 反应,天然产物,合成

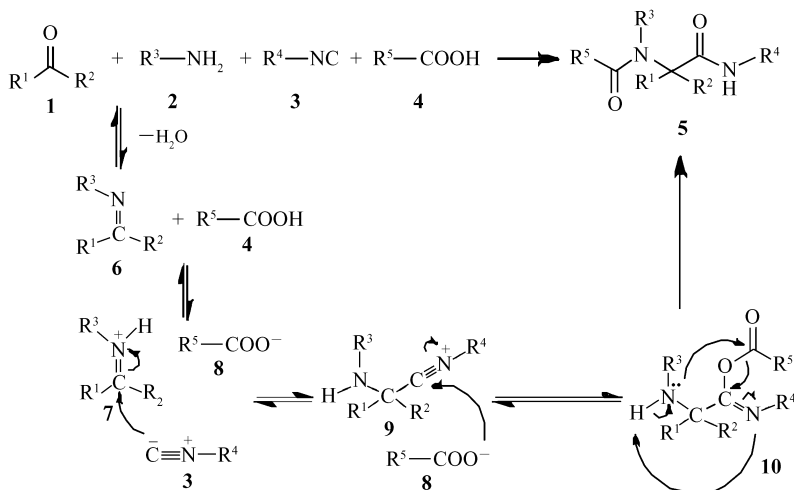
中图分类号:O621.3

文献标识码:A

文章编号:1000-0518(2013)11-1237-13

DOI:10.3724/SP.J.1095.2013.30002

Ugi 反应,又称乌吉反应,由德国化学家 Ivar Karl Ugi 于 1959 年首先发现报道。此反应由 1 分子醛或酮、1 分子胺、1 分子异腈以及 1 分子羧酸缩合生成 α -酰氨基酰胺的 4 组分反应(Ugi four component reaction, U-4CR)^[1-3]。其中,酸类可以是羧酸、叠氮酸、氰酸、硫氰酸、碳酸单酯、硫化氢和硒化氢等;胺类可以是伯胺、仲胺和羟胺。U-4CR 反应结构的多样性是由不同类型的酸和胺结构引起的。U-4CR 既可以用于液相反应,也可以用于固相合成。当其用于液相反应时,溶剂可以是低级醇类和非质子溶剂,如 *N,N*-二甲基甲酰胺、四氢呋喃、氯仿、二氯甲烷和二氧化六环等。其反应通式及机理如 Scheme 1 所示。



Scheme 1 The general formula and mechanism of U-4CR^[1-3]

首先醛/酮化合物 **1** 与胺 **2** 失水缩合为亚胺 **6**,亚胺 **6** 被羧酸 **4** 质子化为亚胺离子 **7**,异腈 **3** 对亚胺离子 **7** 发生亲核加成生成腈鎓离子 **9**,然后羧酸负离子 **8** 亲核进攻腈鎓离子 **9** 生成另一个亚胺中间体 **10**,中间体 **10** 发生 Mumm 重排,酰基转移生成最终产物 **5**^[4]。

2013-01-04 收稿,2013-04-19 修回

国家重点基础研究发展计划资助项目(973 计划,2012CB725204 和 2011CB710803);长江学者和创新团队发展计划资助项目(IRT1066)

通讯联系人:郭凯,教授;Tel/Fax:025-58139926;E-mail:kaiguo@nujt.edu.cn;研究方向:有机合成

Ugi 反应在发现后的 40 多年中有了很大的发展,其中各反应物的变化也越来越多,并由最初的 4 组分反应发展到 7 组分反应。此反应的条件温和,操作简单,收率较高,因而被应用到一些多肽和其它小分子库的固相及液相组合合成中^[5]。

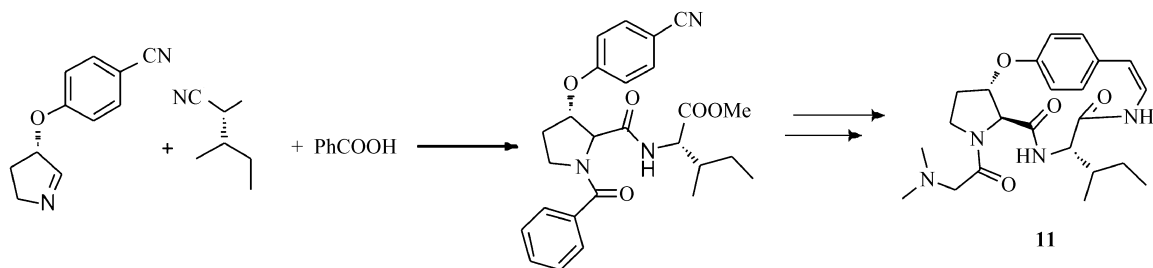
通过 Ugi 反应可以高产率地得到 α -氨基酸、多肽、 β -内酰胺、氨基甲酸酯、四唑和乙内酰脲等类化合物。由于 Ugi 反应的高效性和汇聚性,以及它的 4 种反应组分均可很方便地连接在树脂上,使其在组合化学和多样性导向合成中也有广泛应用前景^[6]。许多卡因类型的麻醉药,如利多卡因和布比卡因均可以通过该反应制取。抗 HIV 感染的药物茆地那韦也可由该反应来合成^[7]。

通过 Ugi 反应本身或与其他反应的串联,可合成多种杂环化合物。而许多天然产物分子中多含杂环,为此,本文将综述自 Ugi 反应被发现以来,该反应在某些环肽生物碱和小肽衍生物抗生素及细胞毒素类天然产物合成研究中的应用报道。

1 Ugi 反应在环肽生物碱及小肽衍生物中的应用

1.1 环肽生物碱 (Cyclopeptide alkaloid)

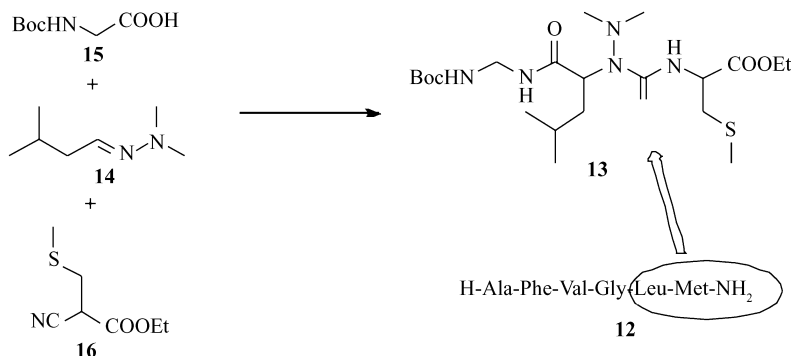
自从 1963 年第一次描述了环肽生物碱之后,吸引了众多学者对环肽生物碱合成的注意。这类具有对位或间位环酚结构单元和特征芳香醚键的大环分子通常是 13 ~ 15 元的大环。1989 年, Joullie 等^[8]以 4 组分 Ugi 反应 (U-4CR) 作为主要合成反应,全合成了 14 元环肽生物碱 **11** (Scheme 2)。



Scheme 2 The synthesis of compound **11** with U-4CR^[8]

1.2 Eleodoisin

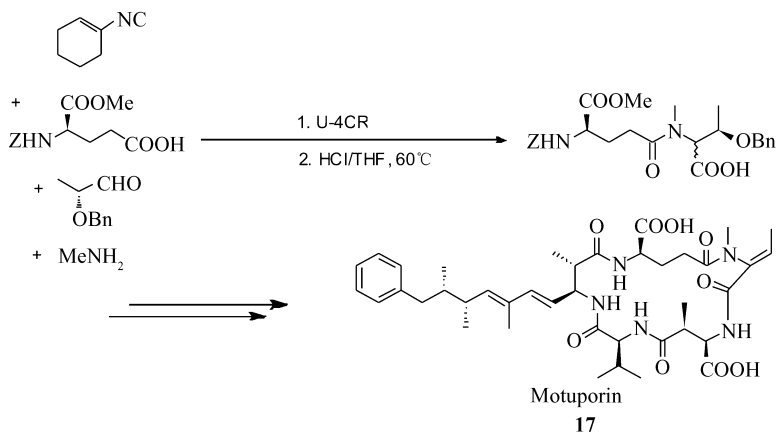
Eleodoisin **12** 是具有抗高血压作用的六肽,通过 U-4CR 反应可合成它的类似物 **13**,已对其进行了药物活性筛选^[9]。在类似物 **13** 的 U-4CR 合成反应中,二甲基联氨希夫碱 **14** 是它的胺组分,它与 *N*-保护的甘氨酸 **15** 及蛋氨酸异腈 **16** 反应 (Scheme 3)。



Scheme 3 Compound **13** could be synthesized by the reaction of dimethylhydrazone schiff base **14**, glycine **15** and methionine isonitrile **16** with U-4CR as the analogue of eleodoisin **12**^[9]

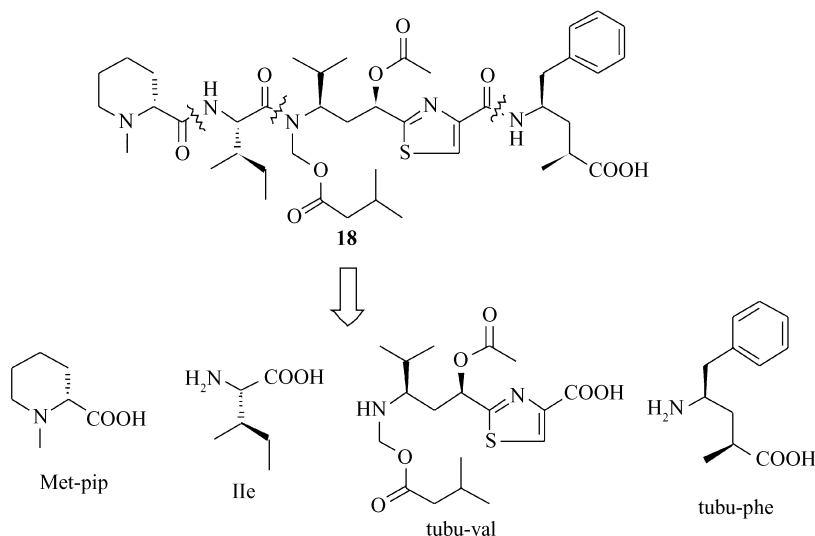
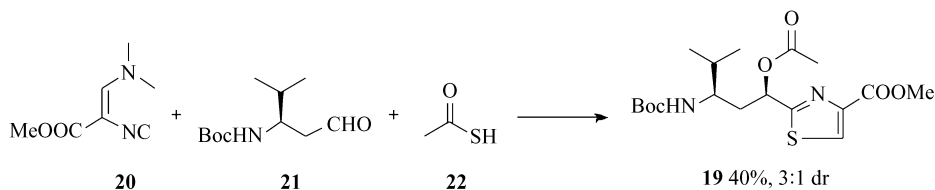
1.3 节球环藻素 (Motuporin)

1999 年, Bauer 等^[10]报道了复杂的蛋白磷酸酯酶 (PP) 抑制剂 Motuporin **17** 的全合成。这个环肽的部分结构是由 1 分子脱氢氨基酸、1 分子 α -氨基酸、2 分子 β -氨基酸和一分子 γ -氨基酸组成,这部分结构可通过 U-4CR 反应合成后再与 PP1 键全环化而成为 Motuporin **17** (Scheme 4)。

Scheme 4 Synthesis of an intermediate in the total synthesis of compound **17** with U-4CR^[10]

1.4 Tubulysin

Tubulysin D **18** 是一种极有潜力的抗血管生成的四肽。它由 Hofle 和 Reichenbach 在粘细菌的浓汤培养基中发现。其初拟的逆合成路线如图 1 所示。其中,合成 Tubulysin D **18** 必需的中间体 **19** (Scheme 5)就是通过由多功能的异腈 **20**、醛 **21** 和巯基乙酸 **22** 的 Ugi-四中心-3 组分反应 (U-4C-3CR) 缩合生成的。按 Scheme 5 合成中间体 **19** 的收率可达 40%^[11]。

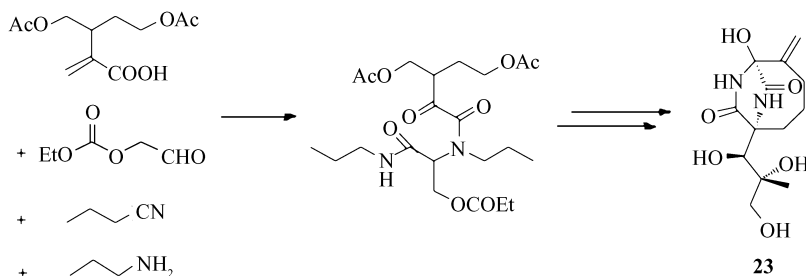
图 1 Tubulysin D 的初步逆合成分析^[11]Fig. 1 Preliminary retrosynthetic analysis of Tubulysin D^[11]Scheme 5 Compound **19**, an important intermediate of Tubulysin D **18**, is synthesized at the existence of multi-function isonitrile **20**, aldehyde **21** and thioglycolic acid **22** with U-4C-3CR^[11]

2 Ugi 反应在抗生素类合成中的应用

2.1 双环霉素 (bicyclomycin)

1972 年, Miyoshi 等^[12]从链霉菌 *Streptomyces sapporonensis* 中分离得到抗生素双环霉素 **23**, 它具有很

强的抗革兰氏阴性菌活性。Fukujama 等^[13]在其前体的关键合成步骤中,使用了 U-4CR 反应 (Scheme 6)。



Scheme 6 Synthesis of the precursor of compound **23**^[13]

2.2 Isowillardiin、Sinfugin、华光霉素 (Nikkomycin) 和多氧菌素 (Polyoxin)

日本的研究团队^[14-15],在以 20 g 规模合成天然抗代谢药物,Isowillardiine **24**、Nikkomycin **25** (图 2) 和 Sinfugin, U-4CR 反应是其合成的一个关键步骤。

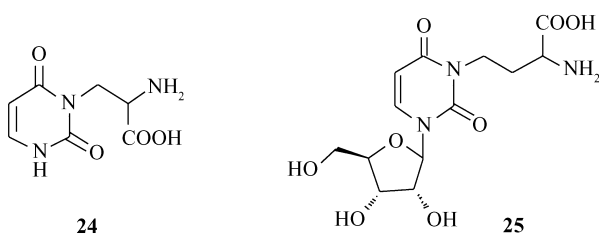


图 2 Isowillardiine **24** 及 Nikkomycin **25** 的结构式^[16]

Fig. 2 Structures of Isowillardiine **24** and Nikkomycin **25**^[16]

UDP-*N*-乙酰葡萄糖胺 (UDP GlcNAc) **26** 作为几丁质合成酶的一个底物,与 Nikkomycin **27** 和 Polyoxin **28**等化合物具有结构上的相似性 (图 3),正是这种相似性结构才使它们具有广谱抗真菌活性。

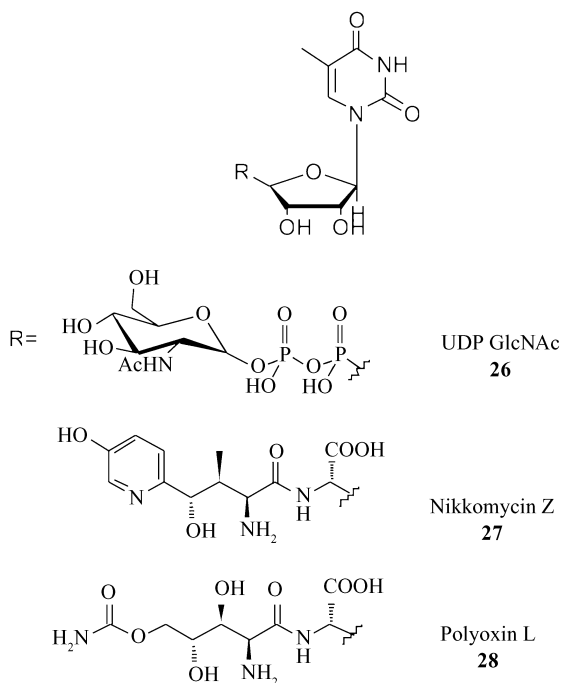
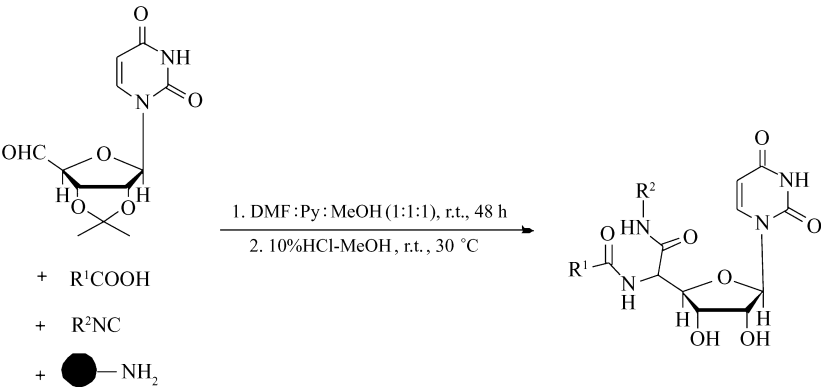


图 3 抗真菌底物 UDP GlcNAc 类似物的分类:Nikkomycins 和 Polyoxins^[17]

Fig. 3 The classification of UDP GlcNAc substrate analogue antifungals of Nikkomycin and Polyoxin^[17]

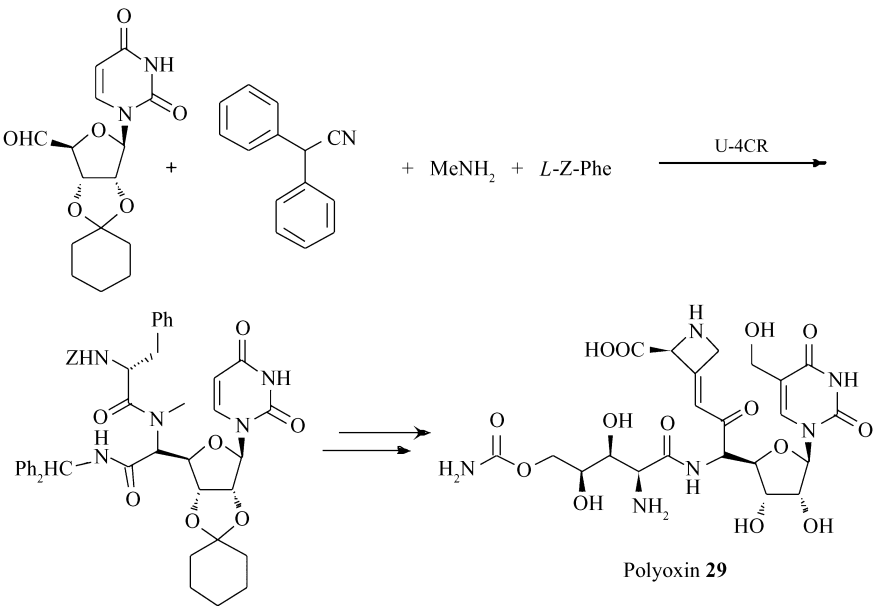
2001 年,罗氏公司的化学家^[18],采用 U-4CR 反应及固相合成技术,制备了 Nikkomycin 的类似物

(Scheme 7)。



Scheme 7 Synthesis of analogues of Nikkomycin with solid phase synthesis and U-4CR^[18]

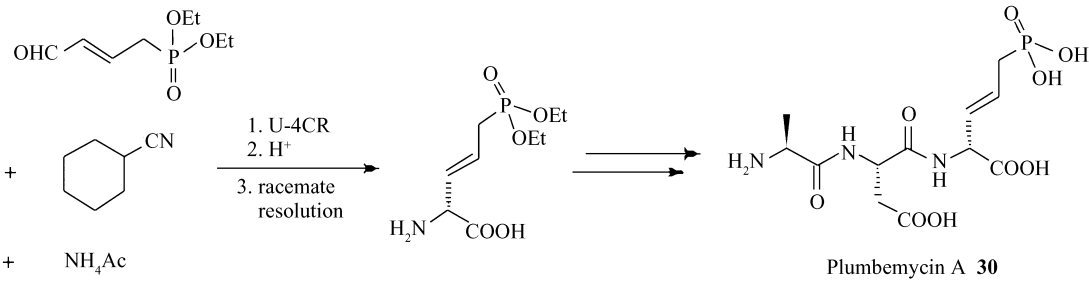
1986 年,Boechm 等^[19]将 U-4CR 反应用于 Polyoxin 29 全合成(Scheme 8)。



Scheme 8 The total synthesis of Polyoxin 29 with U-4CR^[19]

2.3 Plumbemycin

抗生素 Plumbemycin A 30 和 B,以及它们的类似物,也是经由 U-4CR 反应为关键步骤的合成路线制备的(Scheme 9),产率可达 80%。最后得到的外消旋物可通过酶法进行分离^[20]。

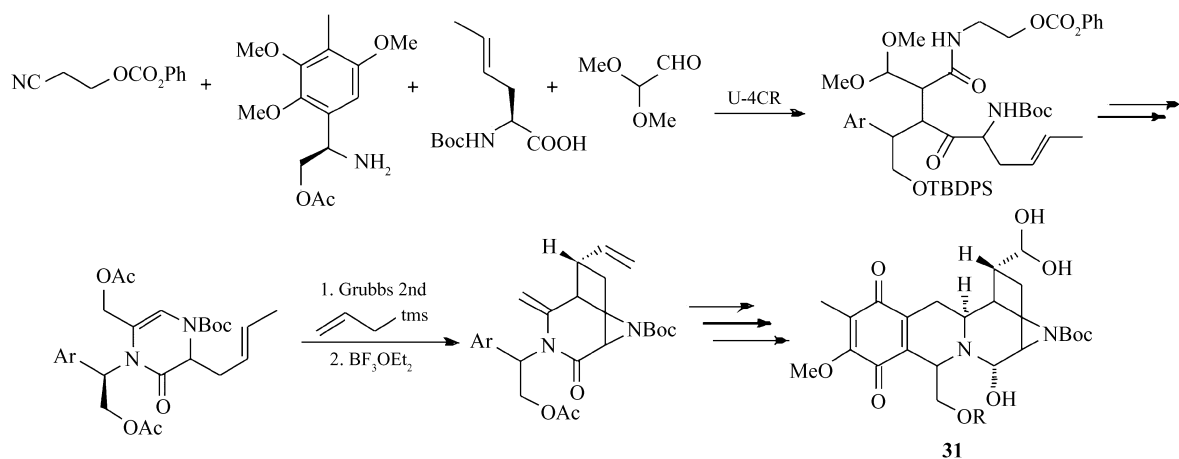


Scheme 9 Synthesis of Plumbemycin A 30 with U-4CR^[20]

2.4 蔡定霉素 [(-)-Lemonomycin]

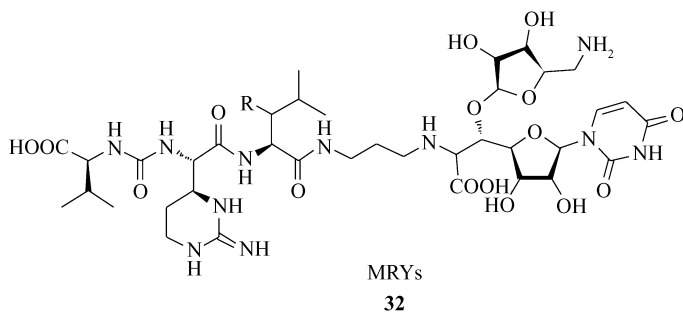
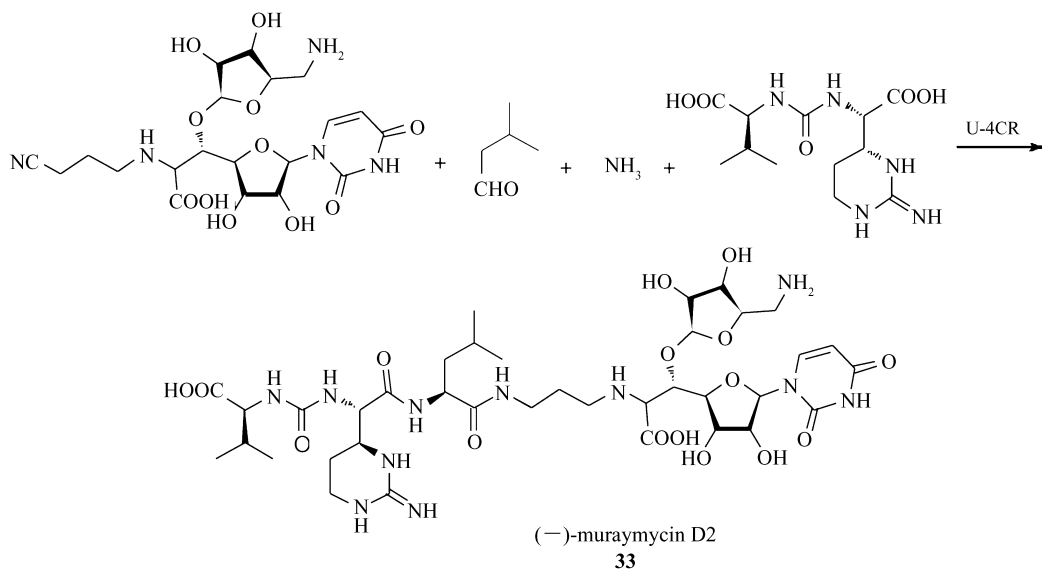
Mori 等^[21-22]先用 U-4CR 反应再串联区域选择性的二酮哌嗪形成反应,合成了蔡定霉素 31(Scheme

10)。

Scheme 10 Synthesis of compound **31** with U-4CR^[21-22]

2.5 Muraymycin

Muraymycins (MRYs) **32**, 来自链霉菌 (*Streptomyces sp.*) 的肉汤培养基, 是一类含 6'-*N*-烷基-5'- β -O-氨基核糖基-*C*-甘氨酸基尿苷骨架的抗生素 (图 4), 它具有优良的抗革兰氏阴性菌活性。Tanino 等^[23]于 2010 年报道了 U-4CR 辅助的 MRY-D2 **33** 及其差向异构体的全合成 (Scheme 11)。

图 4 MRYs 的通式^[23]Fig. 4 General formula of MRYs^[23]Scheme 11 The total synthesis of MRY-D2 **33** under the auxiliary of U-4CR^[23]

2.6 Massadine

Massadine **34** 最初是由 Nishimura 等^[24] 从 *Stylissa aff. Massa* 中分离出的一类具有吡咯并咪唑环结构的海洋生物碱。因其具有潜在的抗白色念珠菌活性,根据对其如图 5 的逆合成分析,Su 等^[25] 于 2008 年完成了对它的全合成。

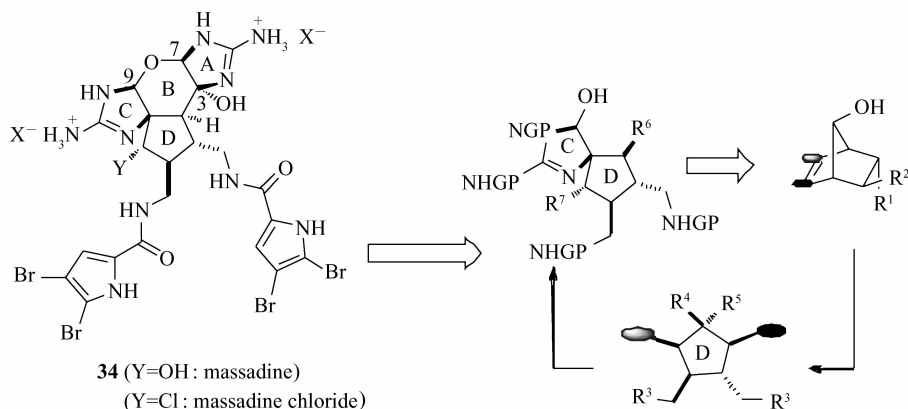
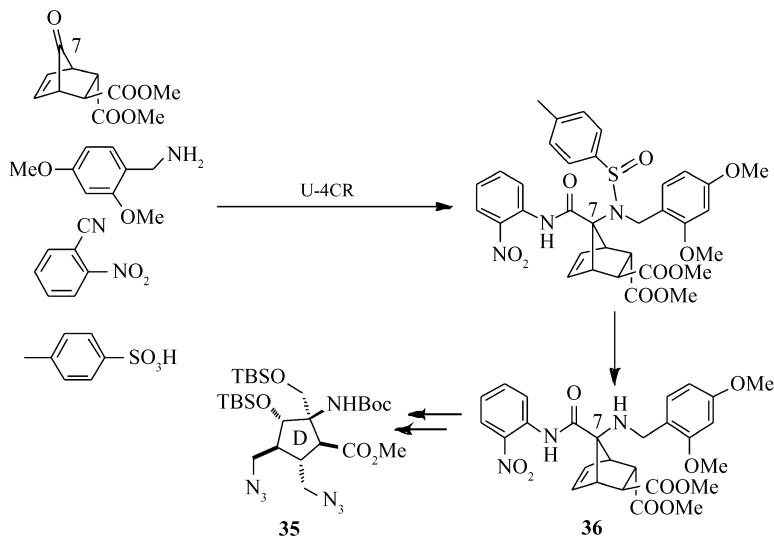


图 5 Massadine 及其氯代物的逆合成分析^[25]

Fig. 5 Retrosynthetic analysis of massadine and massadine chloride^[25]

2011 年,Brede 等^[26] 报道了 Massadine **34** 的 D 环亚结构 **35** 的新的合成方案,它的前体 **36** 也采用了 Ugi-4CR 反应(Scheme 12)。



Scheme 12 The synthesis of the precursor of compound **35**^[26]

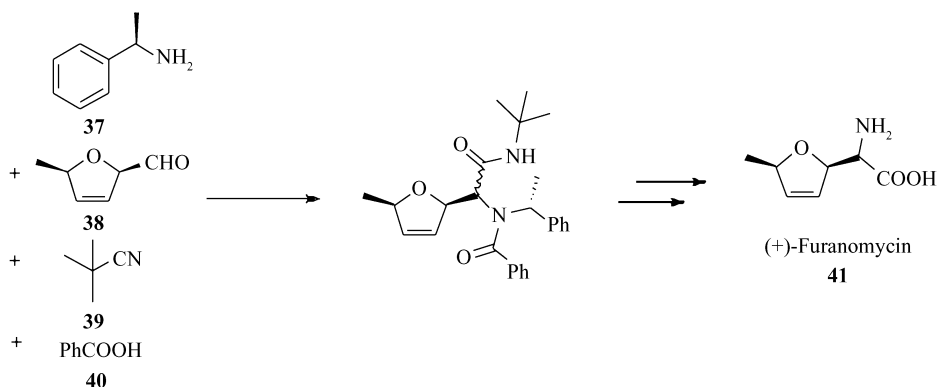
2.7 Furanomycin

Furanomycin 是一种亮氨酸拮抗剂,是 Katagiri 等^[27] 于 1967 年发现的一种新抗生素,它的分子是罕见的由 2 个醋酸酯和 1 个丙酸酯结构单元组成的 triketide。Semple 等^[28] 通过化合物 **37**、**38**、**39** 和 **40** 的 U4CR 缩合反应,完成了 (+)-Furanomycin **41** 及它的立体异构体的选择性合成(Scheme 13)。

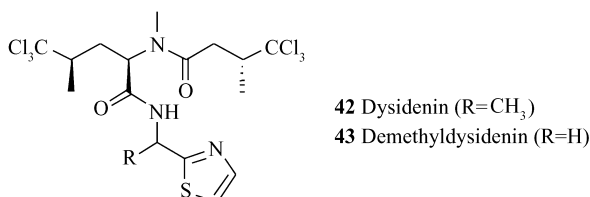
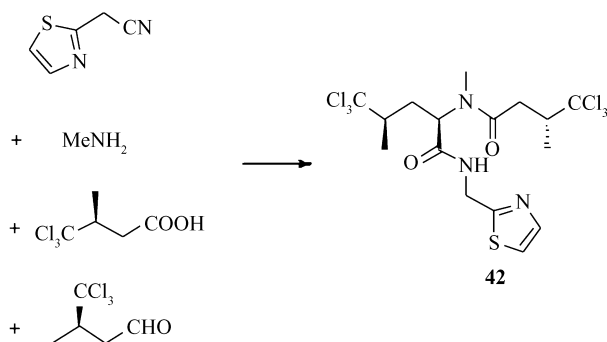
3 Ugi 反应在细胞毒素类合成中的应用

3.1 Dysidenin

Dysidenin **42** 是从海绵动物 *Dysidea herbacea* 体内分离出的一种高毒性氯化毒素。Williard 等^[29] 用适当原料,通过 U4CR 反应一步(Scheme 14)合成了 Dysidenin 的二甲基变体 **43**(图 6)的 2 个可能的对

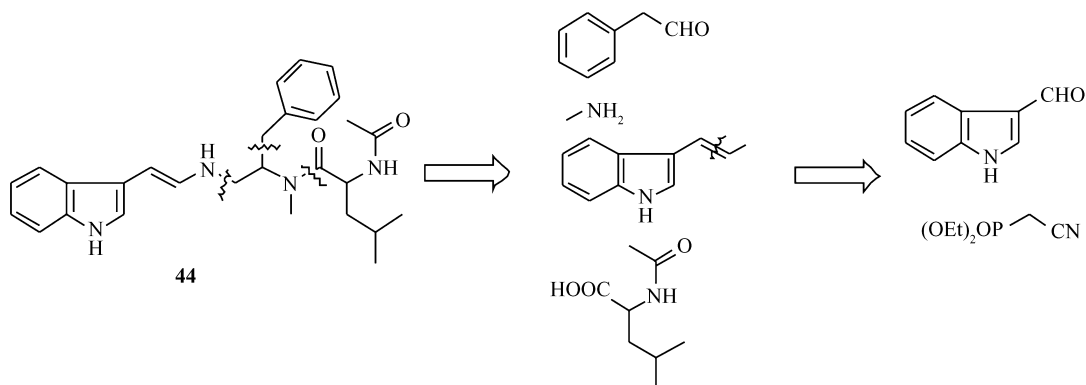
Scheme 13 The synthesis of (+)-furanomycin **41** with U-4CR^[28]

映异构体,其组成比例为 17:13,然后再通过手性柱层析可容易地进行分开。

图 6 Dysidenin 和 demethyldysidenin 的结构式^[29]Fig. 6 Structures of dysidenin and demethyldysidenin^[29]Scheme 14 The synthesis of dysidenin **42** with U-4CR^[29]

3.2 Aspergillamide

Aspergillamides 是 Toske 等^[30]从 Bahamas 地区的咸水湖中黑曲菌属 *Aspergillus spec* 中分离出的一种

图 7 Aspergillamide A **44** 的逆合成分析^[31]Fig. 7 The retrosynthetic analysis of Aspergillamide A **44**^[31]

细胞毒素。经活性研究发现它具有潜在的抗癌和抗生素活性。其后 Beck 等^[31]于 2000 年,根据对 **44** 的逆合成分析确定的路线(图 7),首次通过 U-4CR 反应一锅法合成了 aspergillamide A **44**。

3.3 Philanthotoxins

Philanthotoxins-433 (PhTX-433) **45**(图 8)是一种低分子的自然聚胺毒素,最初由黄蜂的毒液中分离出。它对哺乳动物和昆虫的中枢神经系统的不同类型的离子型受体(例如,离子型谷氨酸受体(iGluRs)和烟酸乙酰胆碱受体(nAChRs))显示潜在的非竞争性抑制作用。

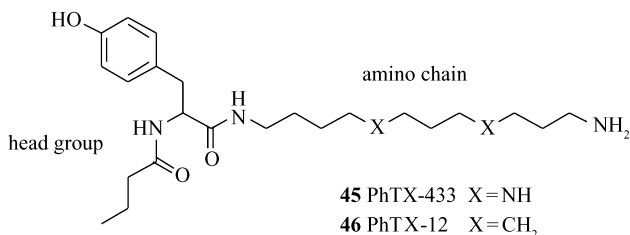
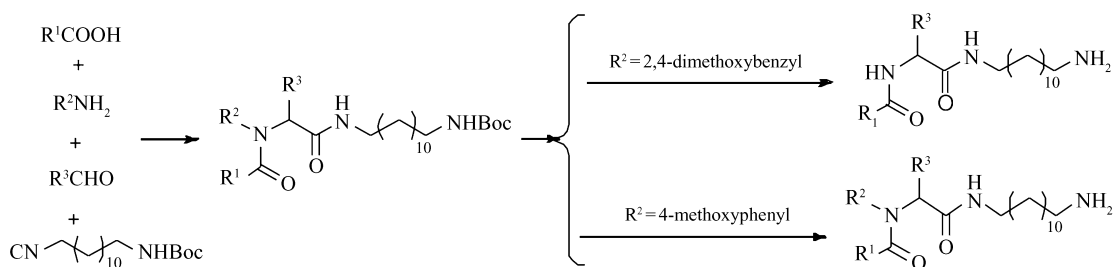


图 8 PhTX-433 和 PhTX-12 的结构式^[31]

Fig. 8 Structure of PhTX-433 and PhTX-12^[32]

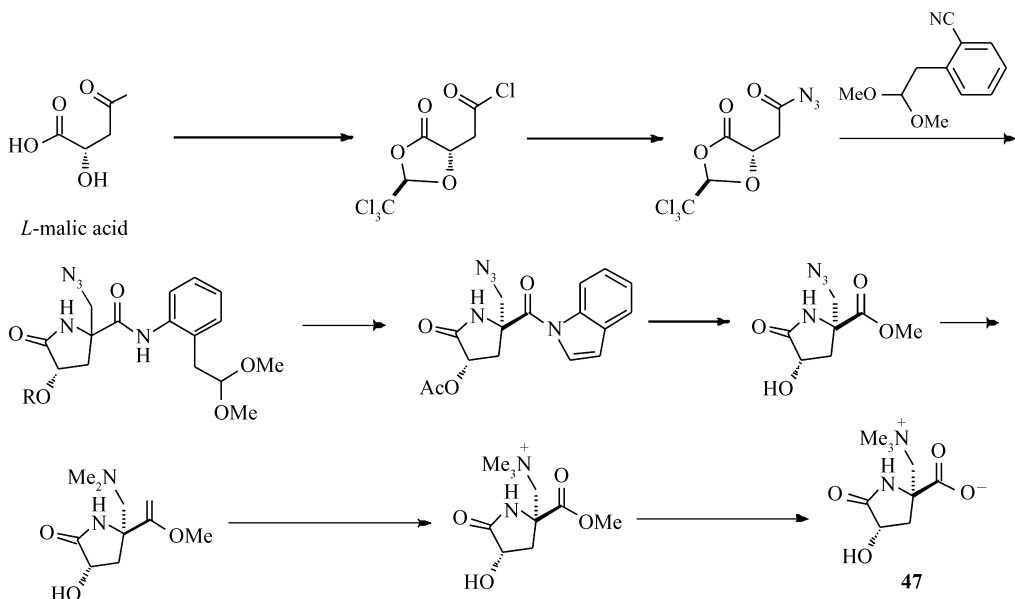
通过改变 PhTX-433 的聚胺骨架形成的类似物 PhTX-12(**46**),也能够选择性地与 nAChRs 作用。Liu 等^[32]于 2008 年报道了 PhTX-12 衍生物的无溶剂 U-4CR 反应合成(Scheme 15)。



Scheme 15 The solvent-free synthesis of derivatives of PhTX-12 with U-4CR^[32]

3.4 Dysibetaine

(-)-Dysibetaine **47** 是由 Sakai 等^[33]于 1990 年末从密克罗尼西亚海绵 *Dysidea herbacea* 中分离出的



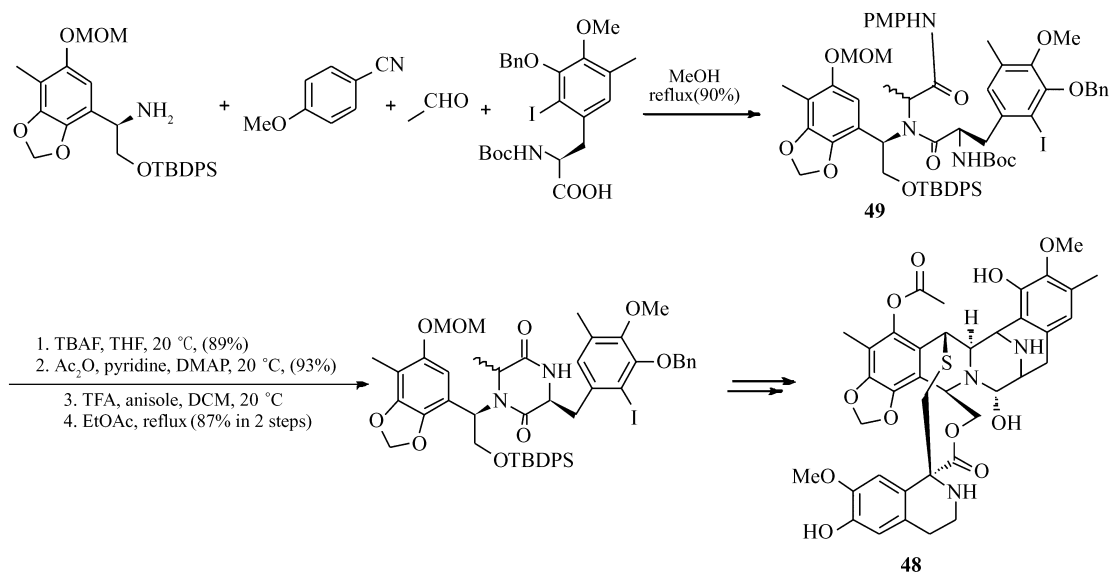
Scheme 16 The total synthesis of (-)-dysibetaine **47**^[34]

天然物季胺盐。由于它具有潜在的神经兴奋毒素活性, Kobayashi 等^[34]充分利用立体选择合成和 U4C-3CR 的反应条件, 以 *L*-苹果酸为原料, 经 11 步反应以总产率 11% 全合成了 (–)-Dysibetaine **47** (Scheme 16), 比他们在 2008 年报道的包括 U4C-3CR 反应的 16 步合成法有较大改进。

4 Ugi 反应在抗肿瘤类及其它天然产物合成中的应用

4.1 海鞘素 (Ecteinascidine)

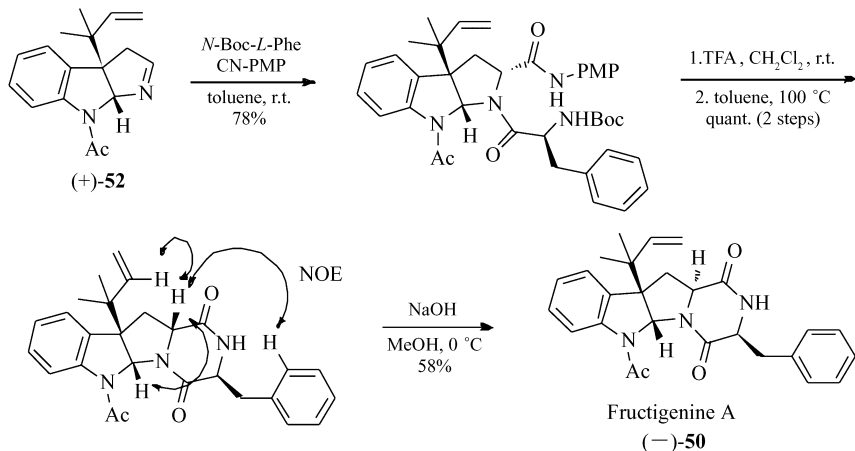
海鞘素 743 **48** 是一类从海洋被囊动物 *Ecteinascidia turbinata* 中分离出的具有潜在抗肿瘤活性的物质。Endo 等^[35]按 Scheme 17 完成了海鞘素 743 **48** 的全合成。其重要中间体 **49** 也是用 U-4CR 缩合反应完成的。



Scheme 17 The total synthesis of compound **48**^[35]

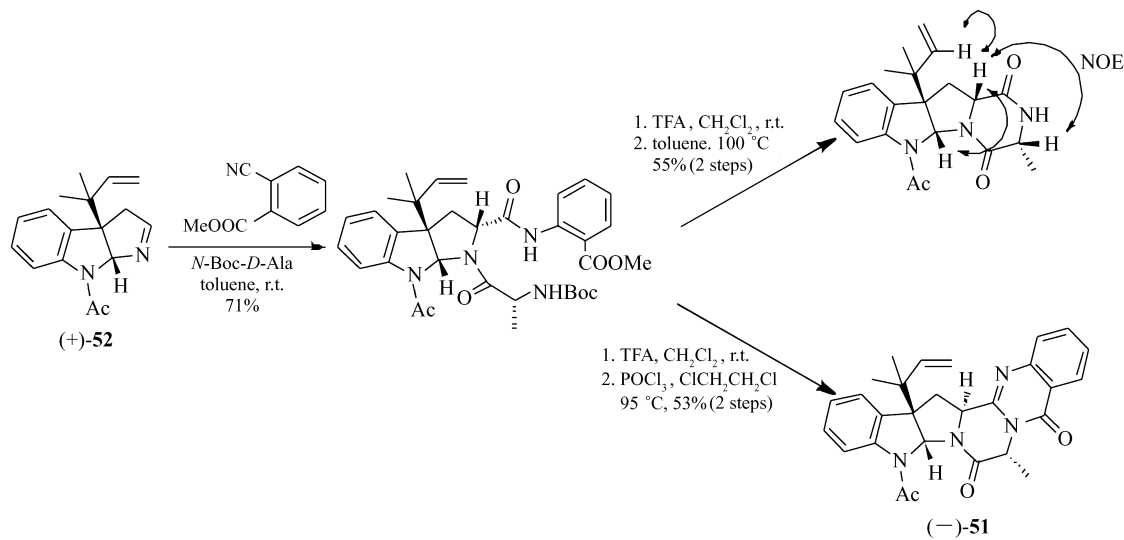
4.2 Fructigenine 和 5-*N*-Acetylardeemin

Fructigenine A **50** 是 Arai 等^[36]1989 年从 *Penicillium fructigenum* 中分离得到, 并发现它对燕麦胚芽鞘和白血病 *L*-5178Y 细胞具有生长抑制活性。5-*N*-acetylardeemin **51** 是真菌 *Aspergillus fischerii* 的代谢产物, 它是已知最具潜力的抗肿瘤试剂 (例如, 长春碱、紫杉醇及盐酸多柔比星) 多重耐药性的抑制剂之一^[37-38]。它们的这些令人感兴趣的生物活性, 促进了对其合成研究。Takiguchi 等^[39]通过关键亚胺中间体 (+)-**52** 的 U-3CR/环合反应, 完成了这 2 种吡嗪基-吡咯并咪唑生物碱的非对称全合成 (Scheme 18)



Scheme 18 The asymmetric total synthesis of fructigenine A **50**^[39]

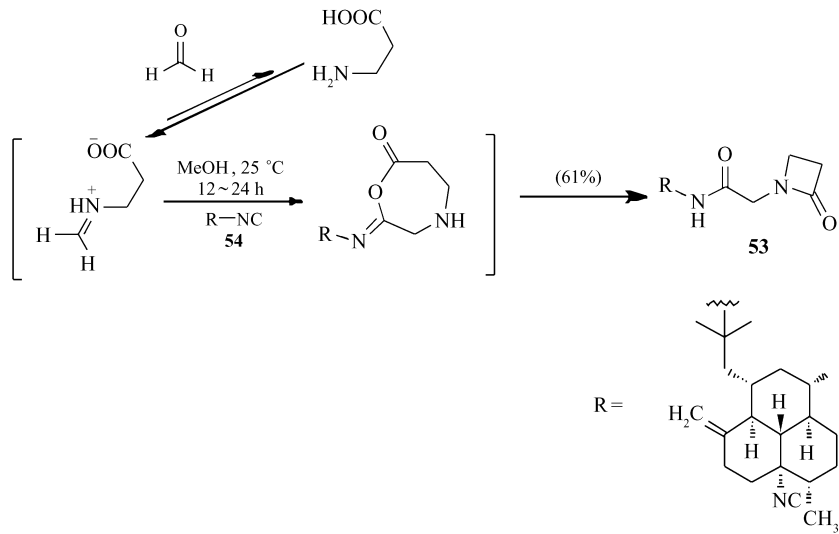
和 19)。



Scheme 19 The asymmetric total synthesis of 5-*N*-acetylardeemin **51** [39]

4.3 Monamphilectine A

Monamphilectine A **53** 是 Aviles 等 [40] 于 2006 ~ 2007 年从海绵 *Hymeniacidon* *sp* 体内分离出的一种新型二萜 β-内酰胺类生物碱,它具有潜在抗疟疾活性,后于 2010 年他们报道从前分离出的天然化合物 **54** 为异腈类底物,通过 Ugi-四中心-三组分的 Ugi-4C-3CR 反应半合成了 Monamphilectine A **53** (Scheme 20),产率 61%。



Scheme 20 The semisynthesis of monamphilectine A **53** with Ugi-4C-3CR [40]

5 结 论

从 30 年来 Ugi 反应在某些天然产物合成中的应用研究的介绍可以看出,由于 Ugi 反应具有反应条件温和、产率高和原子经济性好等特点,使其在环肽生物碱及含肽抗生素等天然产物的合成中发挥了重要作用。随着化学家们对 Ugi 反应的更深入研究,可期望随新型异腈、胺、酸和醛酮化合物的合成,通过 Ugi 反应将可合成全新骨架的缩合产物,而缩合产物的二级反应又可形成更多样性的化合物。将已知多组份缩合反应综合使用,将更促进 Ugi 反应在天然产物合成中的应用。

参 考 文 献

- [1] Ugi I, Meyr R, Fetzer U, *et al.* Studies on Isonitriles[J]. *Angew Chem*, 1959, **71**:386-388.
- [2] Ugi I, Steinbrückner C. Über ein Neues Kondensations-Prinzip[J]. *Angew Chem*, 1960, **72**(7/8):267-268.
- [3] Ugi I. The α -Addition of Immonium Ions and Anions to Isonitriles Accompanied by Secondary Reactions[J]. *Angew Chem Int Ed*, 1962, **1**(1):8-21.
- [4] Denmark S E, Fan Y. Catalytic, Enantioselective α -Additions of Isocyanides; Lewis Base Catalyzed Passerini-Type Reactions[J]. *J Org Chem*, 2005, **70**(24):9667-9676.
- [5] MA Ning, LI Zhengming, ZHAO Weiguang. Progress in Ugi Reaction[J]. *Prog Chem*, 2003, **15**(3):186-193 (in Chinese).
马宁, 李正名, 赵卫光. Ugi 反应的研究新进展[J]. *化学进展*, 2003, **15**(3):186-193.
- [6] Xiang Z, Luo T, Cui J, *et al.* Concise Synthesis of Isoquinoline *via* the Ugi and Heck Reactions[J]. *Org Lett*, 2004, **6**:3155-3158.
- [7] Rossen K, Pye P J, Dimichele L M, *et al.* An Efficient Asymmetric Hydrogenation Approach to the Synthesis of the Crixivan Piperazine Intermediate[J]. *Tetrahedron Lett*, 1998, **39**:6823-6826.
- [8] Bowers M M, Carroli P, Joullie M M. Model Studies Directed Toward the Total Synthesis of 14-Membered Cyclopeptide Alkaloids; Synthesis of Prolyl Peptides *via* a Four-component Condensation[J]. *J Chem Soc Perkin Trans*, 1989:857-865.
- [9] Immer H, Nelson V, Robinson W, *et al.* Anwendung der Ugi-Reaktion zur Synthese Modifizierter Eledoisin-Teilsequenzen [J]. *Liebigs Ann Chem*, 1973:1789-1796.
- [10] Bauer S M, Armstrong R W J. Total Synthesis of Motuporin(Nodularin-V)[J]. *J Am Chem Soc*, 1999, **121**:6355-6366.
- [11] Domling A, Beck B, Wessjohann L A, *et al.* Total Synthesis of Tubulysin U and V[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2006, **45**(43):7235-7239.
- [12] Miyoshi T, Miyairi N, Aoki H, *et al.* Bicyclomycin, a New Antibiotic: I. Taxonomy, Isolation and Characterization[J]. *J Antibiot* (Tokyo), 1972, **25**(10):569-575.
- [13] Fukujama T, Robins B D, Sachleben A. Synthetic Approach to Bicyclomycin; Synthesis of the Bicyclic System of Bicyclomycin[J]. *Tetrahedron Lett*, 1981, **22**(42):4155-4158.
- [14] Tsuchida K, Ikeda K, Mizuno Y. Studies on the Chemical Synthesis of Potential Antimetabolites; XXV. Synthesis of (+)-Isowillardine by Application of a Four-Component Condensation Involving 2-Picolylamine 1-Oxide and 2-Picolyl Isocyanide 1-Oxide[J]. *Chem Pharm Bull*, 1980, **28**:2748.
- [15] Tsuchida K, Mizuno Y, Ikeda K. Synthesis of 3-(3-Amino-3-carboxypropyl) uridine (A Modified Nucleoside in Certain RNAs) by Four Component Condensation[J]. *Heterocycles*, 1981, **15**:883.
- [16] Domling A, Ugi I. Multicomponent Reactions with Isocyanides[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2000, **39**:3168-3210.
- [17] Domling A. Recent Developments in Isocyanide Based Multicomponent Reactions in Applied Chemistry[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2006, **106**(1):17-89.
- [18] Suda A, Ohta A, Sudoh M, *et al.* Combinatorial Synthesis of Nikkomycin Analogues on Solid Support[J]. *Heterocycles*, 2001, **55**:1023.
- [19] Boehm J C, Kingsbury D. Rapid and Convenient Syntheses of Polyoxin Peptides Containing *N*-Methylated Peptide Bonds [J]. *J Org Chem*, 1986, **51**:2307.
- [20] Natchev I A. Total Synthesis, Enzyme-substrate Interactions and Herbicidal Activity of Plumbicin A and B(N-1409) [J]. *Tetrahedron*, 1988, **44**(5):1511-1522.
- [21] Mori K, Rikimaru K, Kan T, *et al.* Synthetic Studies on (+)-Naphthyridinomycin; Stereoselective Synthesis of the Tetracyclic Core Framework[J]. *Org Lett*, 2004, **6**(18):3095-3097.
- [22] Rikimaru K, Mori K, Kan T, *et al.* Synthetic Studies on (-)-Lemonomycin; Stereocontrolled Construction of the 3,8-Diazabicyclo[3.2.1] Skeleton[J]. *Chem Commun*, 2005, **46**(3):394-396.
- [23] Tanino T, Ichikawa S, Shiro M, *et al.* Total Synthesis of (-)-Muramycin D2 and Its Epimer[J]. *J Org Chem*, 2010, **75**:1366-1377.
- [24] Nishimura S, Matsunaga S, Shibasaki M, *et al.* Massadine, a Novel Geranylgeranyltransferase Type I Inhibitor from the Marine Sponge *Stylissa* aff. *Massa* [J]. *Org Lett*, 2003, **5**:2255-2257.
- [25] Su S, Seiple I B, Young I S, *et al.* Total Syntheses of (-)-Massadine and Massadine Chloride[J]. *J Am Chem Soc*, 2008, **130**:16490-16491.
- [26] Breder A, Chinigo G M, Waltman A W, *et al.* Towards the Synthesis of Massadine; A Unified Strategy for the Stereoselective Synthesis of the Carbocyclic C, D-Ring Subunit[J]. *Chem Eur J*, 2011, **17**:12405-12416.
- [27] Katagiri K, Tori K, Kimura Y, *et al.* A New Antibiotic; Furanomycin, an Isoleucine Antagonist[J]. *J Am Chem Soc*, 1967, **10**(6):1149-1154.

- [28] Semple J E, Wang P C, Lysenko Z, *et al.* Total Synthesis of (+)-Furanomycin and Stereoisomers[J]. *J Am Chem Soc*, 1980, **102**:7505.
- [29] De Laszlo S E, Williard P G. Total Synthesis of (+)-Demethyldysidenin and (-)-Demethylisodysidenin, Hexachlorinated Amino Acids from the Marine Sponge Dysidea Herbacea: Assignment of Absolute Stereochemistry[J]. *J Am Chem Soc*, 1985, **107**:199-203.
- [30] Toske S G, Jensen P R, Kauffman C A, *et al.* Aspergillamides A and B: Modified Cytotoxic Tripeptides Produced by a Marine Fungus of the Genus Aspergillus[J]. *Tetrahedron*, 1998, **54**:13459.
- [31] Beck B, Hess S, Domling A. One-Pot Synthesis and Biological Evaluation of Aspergillamides and Analogues[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2000, **10**:1701-1705.
- [32] Liu N J, Cao S, Wu J J, *et al.* Solvent-free Ugi Four-component Condensation: Application to Synthesis of Philanthotoxins-12 analogues[J]. *Tetrahedron Lett*, 2008, **64**:3966-3974.
- [33] Sakai R, Oiwa C, Takaishi K, *et al.* Dysibetaine: A New α, α -Disubstituted α -Amino Acid Derivative from the Marine Sponge Dysidea Herbacea[J]. *Tetrahedron Lett*, 1999, **40**(38):6941-6944.
- [34] Isaacson J, Kobayashi Y. An Ugi Reaction in the Total Synthesis of (-)-Dysibetaine[J]. *Angew Chem Int Ed*, 2009, **48**:1845-1848.
- [35] Endo A, Yanagisawa A, Abe M, *et al.* Total Synthesis of Ecteinascidin 743[J]. *J Am Chem Soc*, 2002, **124**:6552-6554.
- [36] Arai K, Kimura K, Mushiroda T, *et al.* Structures of Fructigenines A and B, New Alkaloid Isolated from *Penicillium Fructigenum* TAKEUCHI[J]. *Chem Pharm Bull*, 1989, **37**:2937.
- [37] Karwowski J P, Jackson M, Rasmussen R R, *et al.* 5-*N*-Acetylardeemin, a Novel Heterocyclic Compound Which Reverses Multiple Drug Resistance in Tumor Cells; I. Taxonomy and Fermentation of the Producing Organism and Biological Activity [J]. *J Antibiot*, 1993, **46**(3):374-379.
- [38] Chou t C, Depew K M, Zheng Y H, *et al.* Reversal of Anticancer Multidrug Resistance by the Ardeemins[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, **95**:8369-8374.
- [39] Takiguchi S, Iizuka T, Kumakura Y S, *et al.* Total Syntheses of (-)-Fructigenine A and (-)-5-*N*-Acetylardeemin[J]. *J Org Chem*, 2010, **75**:1126-1131.
- [40] Aviles E, Rodriguez A D, Monamphilectine A. A Potent Antimalarial-Lactam from Marine Sponge *Hymeniacidon* sp: Isolation, Structure, Semisynthesis, and Bioactivity[J]. *Org Lett*, 2010, **12**(22):5290-5293.

Applications of Ugi Reaction to the Synthesis of Cyclopeptide Alkaloids, Small Peptide Antibiotics and Cytotoxins Natural Products

ZHANG Feng^a, FANG Zheng^a, LI Xiaolin^a, HE Wei^a, YUAN Aibang^b, GUO Kai^{b*}

(^aCollege of Pharmaceutical Sciences; ^bCollege of Biotechnology and Pharmaceutical Engineering, Nanjing University of Technology, Nanjing 211816, China)

Abstract Ugi reaction is an important multicomponent reaction to yield polycondensation α -amido amide in which a molecule of aldehyde or ketone, an amine, an isocyanide and a carboxylic acid were involved. The reaction not only possesses the advantages of mild reaction condition, high yield and atom economy, but also can couple with some classical chemical reactions, for example, Suzuki, Heck and Smiles. Therefore it has attracted more and more research interest in the synthesis of natural products. The article generally summarizes the application of Ugi reaction in the synthesis of natural products in recent decades.

Keywords Ugi reaction, natural products, synthesis