

بررسی واکنش‌های چند جزئی مرتبه بالا و کاربردهای بیولوژیکی محصولات آن‌ها

بررسی واکنش‌های چند جزئی مرتبه بالا و کاربردهای بیولوژیکی محصولات آن‌ها

جواد صفایی قمی<sup>۱</sup>، سیما کلهر<sup>۲</sup>، زهرا کلهر<sup>۳</sup>

دانشکده شیمی، دانشگاه کاشان، کاشان، ایران

Email: [safaei@kashanu.ac.ir](mailto:safaei@kashanu.ac.ir)

۱ گروه شیمی، واحد قم، دانشگاه آزاد اسلامی، قم، ایران

۲ باشگاه پژوهشگران جوان و نخبگان، واحد قم، دانشگاه آزاد اسلامی، قم، ایران

۳ گروه زیست‌شناسی، واحد قم، دانشگاه آزاد اسلامی، قم، ایران

## چکیده

واکنش‌های چندجزئی یکی از موفق‌ترین روش‌ها در زمینه افزایش تنوع ساختاری و پیچیدگی مولکولی با استفاده از یک فرایند ساده است. این روش به‌عنوان فرایندی در حال توسعه برای تهیه ترکیبات دارویی، امکان گسترش بسیاری از ترکیبات شیمیایی را، با تنوع ساختاری بیشتر می‌دهد؛ بنابراین این واکنش‌ها که باعث تغییر و تحول اساسی در سنتز همه محصولات طبیعی شده؛ با سرعت زیادی در طول چند دهه گذشته گسترش یافته است. تا امروز بسیاری از واکنش‌های جدید سه و چهار-جزئی معرفی شده‌اند؛ در صورتی که نمونه‌هایی از واکنش‌های "مرتبه بالاتر" که در آن پنج یا حتی تعداد اجزاء بیشتری در ظرف واکنش باهم ترکیب می‌شوند، به شکل قابل‌ملاحظه‌ای کمتر بررسی شده است. در پایان قرن بیستم با افزایش مزیت‌های "مولکول‌های بیولوژیک فعال"، بررسی کاربرد این واکنش‌ها برای تهیه "مولکول‌های کوچک شبه دارویی" در صنایع و دانشگاه‌ها افزایش یافته است. از مزیت‌های این روش نسبت به روش‌های دیگر، استفاده از مواد اولیه در دسترس، کم‌هزینه بودن، روش کار ساده، طیف گسترده کالا، ایجاد تنوع بالا در چند مرحله، سهولت اتوماسیون و... می‌باشد. هدف از این بررسی، توصیف تحولات ایجاد شده در سال‌های اخیر، ایده‌ها، چالش‌ها و ارائه پیشنهادهایی برای پیشرفت در این زمینه می‌باشد.

## کلمات کلیدی:

واکنش چند جزئی، بیولوژی، واکنش تک ظرف، واکنش متوالی، واکنش چند جزئی مرتبه بالا

به واکنش‌هایی که در آن‌ها سه یا چند جزء در یک ظرف، ترکیب و منجر به تولید یک محصول می‌شوند، واکنش چند جزئی گفته می‌شوند [۳-۱]. هرگونه تغییر در این واکنش‌ها باعث افزایش تنوع ساختاری و پیچیدگی مولکولی می‌شود. طراحی واکنش‌های چند جزئی، به علت تهیه ترکیبات جدید و تحولات مهم در سنتز ترکیبات طبیعی، پیشرفت زیادی داشته است. واکنش‌های سه و چهارجزئی بسیار متنوع‌اند؛ در صورتی که پنج جزء یا بیشتر، تنوع کمتری دارند.

### تاریخچه

اولین بار گرهارد و لائورنت در سال ۱۸۳۸ از مخلوط کردن روغن بادام تلخ با آمونیاک برای سنتز سیانوهیدرین ایمین‌ها، از این واکنش‌ها استفاده کردند [۴]. مهم‌ترین این واکنش‌ها که بعدها گزارش شدند عبارت‌اند از: هانچ<sup>۱</sup> سه‌جزئی (کاربرد در سنتز مشتقات پیرول (۱۸۸۱)، هانچ چهارجزئی (کاربرد در سنتز دی‌هیدروپیریدین ۱۸۹۰)، بیجینیلی<sup>۲</sup> سه‌جزئی (دی‌هیدرو پیریمیدین ۱۸۹۳)، مانیخ<sup>۳</sup> سه‌جزئی (بتا آمینو کربونیل ۱۹۱۲)، پاسیرینی<sup>۴</sup> سه‌جزئی (دی‌پسی پتیدها ۱۹۲۱) یوگی<sup>۵</sup> چهار-جزئی (پپتوئیدها ۱۹۵۹) [۳-۱].

در این تحقیق با در نظر گرفتن کاربرد مواد اولیه و محصول، پرکاربردترین واکنش‌های چند جزئی مطرح شده‌اند. در بررسی‌های جامعی که زو<sup>۶</sup>، اورو<sup>۷</sup> و دوملینگ<sup>۸</sup> انجام دادند، اکثر پیشرفت‌های اخیر واکنش‌های چند جزئی، مربوط به واکنش‌های یوگی است [۲ و ۳ و ۷]؛ هرچند قدمت آن، به قرن نوزدهم می‌رسد. همان‌طور که در بالا شرح داده شد، توسعه واکنش‌های چندجزئی بیشتر مدیون مجموعی از راهکارهایی برای سنتز سریع و کارآمد محصولات دارویی و بیولوژیکی است. به‌طور کلی واکنش‌های چند جزئی، آرایش سه یا چند ترکیب در یک محصول چند استخلافی، در یک فرایند ناپیوسته تک ظرف<sup>۹</sup> است. از مزیت‌های واکنش‌های چند جزئی می‌توان به ایجاد پیوندهای جدید در یک مرحله، جداسازی حدواسط‌ها بدون ایجاد تغییر در واکنش یا افزایش تعداد مراحل، کاهش تعداد مراحل واکنش، تغییر در گروه‌های عاملی، پایداری اتم‌ها، سازگاری

<sup>1</sup> Hantzsch

<sup>2</sup> Biginelli

<sup>3</sup> Mannich

<sup>4</sup> Passerini

<sup>5</sup> Ugi

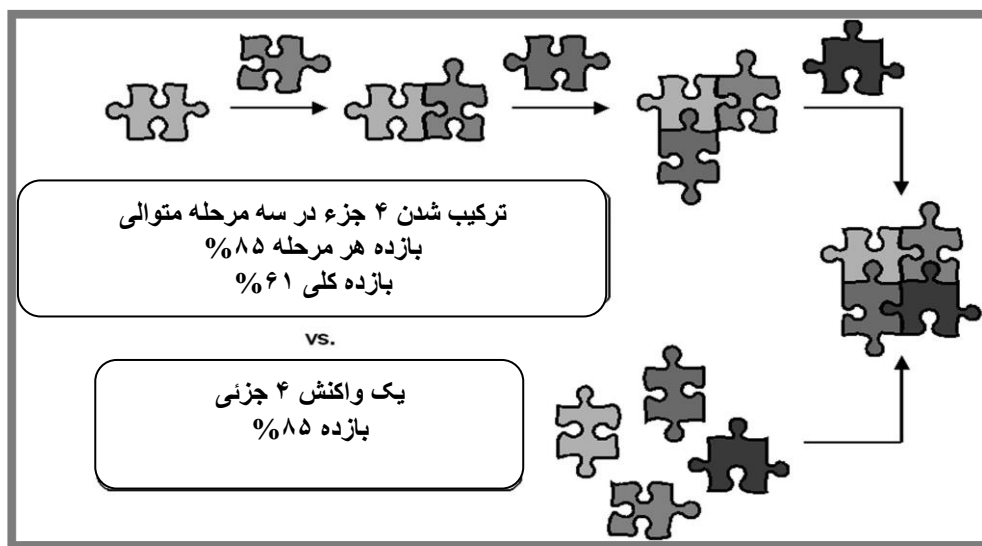
<sup>6</sup> Zhu

<sup>7</sup> Orru

<sup>8</sup> Do'mling

<sup>9</sup> one pot

زیست‌محیطی، بازده بالا و کاهش زمان و انرژی (عکس ۱) اشاره کرد [۵].



شکل ۱. تفاوت سنتز مرحله‌ای با واکنش‌های چند جزئی

#### علت طراحی واکنش‌های چند جزئی جدید

در پایان قرن بیستم، با توجه به علاقه پژوهشگران برای تهیه مولکول‌های کوچک زیست فعال، کاربرد واکنش‌های چند جزئی در تهیه این‌گونه ترکیبات افزایش یافته است. با توجه به نتیجه تحقیقات مداوم صنایع و دانشگاه‌ها در مورد ترکیبات دارویی و مزیت‌های این واکنش‌ها (استفاده از مواد اولیه در دسترس، کم هزینه بودن، روش ساده، گستردگی طیف محصولات، سهولت خودکارسازی یا مکانیزه سازی و ...) امروزه کاربرد این واکنش‌ها افزایش یافته است [۶]. اگرچه واکنش‌های چند جزئی در ایجاد طیف گسترده‌ای از ترکیبات دارویی مفید است، اما مکانیسم کلی آن‌ها یکسان است. برای رفع مشکل تنوع روش و گسترش محصولات آن‌ها، از سنتز تنوع‌گرا<sup>۱</sup> [۷] استفاده می‌شود. مسلماً با افزایش تعداد واکنش‌دهنده‌ها، تنوع ساختاری زیاد می‌شود. هدف از این تحقیق؛ ارائه روشی برای تولید ترکیبات بیولوژیکی با بیش از چهار ماده اولیه و ترکیب واکنش‌های دوجزئی (معمول) در یک ظرف (بدون اعمال تغییر بنیادی در شرایط واکنش) می‌باشد؛ که منجر به ایجاد یک واکنش چند جزئی با محصولات بیولوژیکی می‌شود.

<sup>۱</sup> diversity-oriented synthesis (DOS)

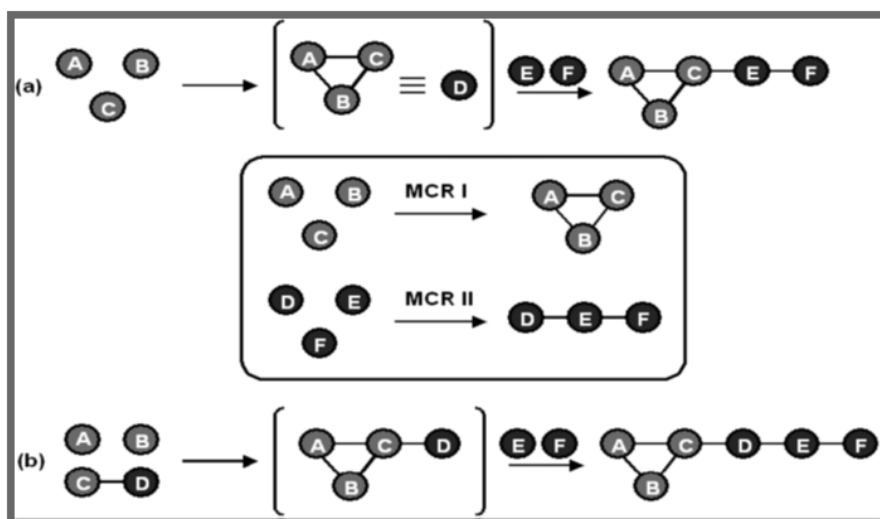
## مشکلات و محدودیت‌های ایجاد واکنش‌های چند جزئی جدید

به‌طور کلی اکثر واکنش‌های چند جزئی به صورت واکنش‌های دو مولکولی (دوجزئی) متوالی، در یک ظرف واکنش انجام می‌شود. به علت مشکلات تنظیم شرایط واکنش‌های دو مولکولی و مزایای واکنش‌های چندجزئی، تعداد نشریاتی که واکنش‌های چندجزئی جدید را بررسی کرده‌اند، در دو دهه گذشته افزایش یافته است [۸]. اکثر مقالات چاپ شده در چند دهه اخیر سه یا چهار جزئی هستند، در حالی که فقط ۱٪ آن‌ها مربوط به بیش از چهار جزء می‌شوند. کاملاً مشخص است که با افزایش تعداد اجزاء واکنش‌دهنده در واکنش چند جزئی، پیدا کردن شرایط مناسب برای واکنش مشکل است، از این‌رو؛ تعدادی واکنش دو مولکولی متوالی به شکل تک ظرف طراحی و انجام می‌شود.

توسعه واکنش‌های چند جزئی جدید (بیش از چهار جزء)

### ترکیب واکنش‌های چند جزئی

با ترکیب تک‌ظرف دو یا چند واکنش چندجزئی، امکان دسترسی به واکنش‌های چندجزئی مرتبه بالای جدید بیشتر می‌شود. اما به علت وجود حلال‌های نامناسب، نیاز به دقت بالا و تنوع ساختاری کم، این رویکرد محدود شده است [۹]. روش‌های ترکیب شدن دو یا چند واکنش چند جزئی، برای گسترش واکنش‌های چند جزئی بالاتر از چهار جزء، دو دسته هستند، که در ادامه به آن‌ها اشاره خواهیم کرد (شکل ۲).



شکل ۲. نمای شماتیک ترکیب دو واکنش چند جزئی به روش (a) تولید حد واسط واکنش‌های چند جزئی متوالی (b) ترکیب

واکنش‌های چند جزئی به روش عمودی

۱) در واکنش چند جزئی اول (شکل ۳a)، حد واسط D تولید می‌شود؛ که به‌عنوان ماده اولیه در واکنش چند جزئی بعدی عمل کند. در نتیجه از ۵ ماده اولیه متفاوت یک محصول ساخته شده است.

۲) واکنش چند جزئی دوم (شکل ۳b)، با استفاده از ماده اولیه (با دو گروه واکنش‌دهنده مختلف)، دو واکنش چند جزئی، همزمان انجام می‌شوند.

### ایجاد واکنش‌های چند جزئی جدید، توسط حدواسط واکنش‌های چند جزئی قبل

اخیراً در یک مقاله از دومیلینگ و یوگی، یک واکنش هفت جزئی که با ترکیب شدن دو واکنش (اسینگر<sup>۱</sup> چهارجزئی و یوگی چهارجزئی) منجر به تولید مشتقات تیالوزیدین‌ها<sup>۲</sup> می‌شود، مطرح شده است [۱۰]. در این واکنش می‌توان سه جزء از هفت جزء را بدون محدودیت، تغییر داد. مصرف تیالوزیدین‌ها خطر ابتلا به سرطان کبد و روده بزرگ، در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو را به‌طور قابل توجهی کاهش می‌دهد [۱۱].

یکی دیگر از مثال‌های جذاب واکنش‌های چند جزئی جدید، که با ترکیب کردن واکنش‌ها انجام می‌شود، لاولا<sup>۳</sup> و همکارانش گزارش کردند. آن‌ها دو واکنش سه‌جزئی را به‌طور متوالی در یک ظرف ترکیب کردند. محصول این واکنش پنج جزئی جدید، مشتقات دی بنزو (۱، ۶) [c,h] نفتیریدین‌ها بودند [۱۲]. نکته قابل توجه اینکه، دی بنزونفتیریدین‌های استخلاف شده فعالیت ضد تومور و ضد سرطانی قوی دارند [۱۳].

اخیراً الکایم<sup>۴</sup> نیز، در رقابت با اورو<sup>۵</sup>، یک واکنش شش جزئی جدید را که منجر به تولید مشتقات پیریدین‌ها<sup>۶</sup> با بازده ۶۸٪ است، مطرح کرد [۱۴]. پیریدین‌ها کاربردهای گوناگونی دارند؛ برای مثال می‌توان به کاربرد آن‌ها بعنوان حلال، پاک‌کننده لکه‌های روغنی و ورنی کهنه، تهیه دارو، ویتامین، چسب، حشره‌کش و علف‌کش‌ها اشاره کرد [۱۵].

### ترکیب واکنش‌های چند جزئی

بهترین مزیت ترکیب کردن دو یا چند واکنش چند جزئی مختلف، استحکام ساختاری محصول جدید و کاربرد ترکیبات دوامی، در واکنش‌های چند جزئی اولیه است.

در سال ۲۰۰۷، گروه اورو یک واکنش شش جزئی بسیار انعطاف‌پذیر، را مطرح کرد که منجر به تولید مقدار ناچیزی از دپسی-پپتیدها<sup>۱</sup> شد. در این روش می‌توان، با آلکیلاسیون حدواسط تولیدشده، آن را در واکنش چهارجزئی یوگی بکار برد، تا دپسی

<sup>1</sup> Asinger

<sup>2</sup> thiazolidines

<sup>3</sup> Lavilla

<sup>4</sup> El Karim

<sup>5</sup> Orru

<sup>6</sup> pyridines

پپتیدها با بازده بهتری به دست بیایند [۱۶]. دپسی پپتیدها طیف متنوعی از کاربردهای بیولوژیکی از جمله حشره‌کش، ضد ویروس، ضد میکروب، ضد تومور، ضد التهاب، ضد اقدامات سرکوب‌کننده ایمنی و بیشترین پتانسیل را به‌عنوان عامل ضد سرطان و ضد میکروبی دارند [۱۷].

در سال‌های اخیر، یک واکنش هفت جزئی از ترکیب واکنش‌های یوگی - اسمیلز<sup>۲</sup> و یوگی - مام<sup>۳</sup> توسط وسترن<sup>۴</sup> و همکارانش همکارانش گزارش شده است [۱۸]. در این واکنش مشتقات گلیکوپپتیدها با بازده کلی ۱۲٪ تهیه شد. گلیکوپپتیدها در درمان سلول‌های سرطانی کاربرد دارند [۱۹].

### ساخت واکنش‌های دو مولکولی و درون‌مولکولی به شیوه متوالی

چالش عمده در واکنش‌های چندجزئی، طراحی جدید این واکنش‌ها (بیش از ۵ جز) به‌صورت واکنش‌های دو مولکولی و یا درون‌مولکولی یک مرحله‌ای است.

یک نمونه اخیر از ترکیب بیش از چهار جزء به‌وسیله واکنش‌های درون‌مولکولی و دو مولکولی متوالی توسط دکتر علیزاده و همکارانش انتشار یافته است [۲۰]. در این تحقیق نویسندگان تشکیل ۱۵- فسفانیلیدین بیس (۲،۵) دی اکسوترا هیدرو H-۱ پیرول ۳- کربوکسیلات) که کاربردهای بیولوژیکی زیادی دارد، را شرح داده‌اند.

همچنین به تازگی یک واکنش پنج جزئی توسعه یافته، برای تهیه ی (3E, 6Z) اکتادی‌انیل آمین‌ها و (3E, 7E, 10Z) دودیکترانیل آمین‌ها توسط کیمورا<sup>۵</sup> و همکارانش گزارش شد [۲۱]. نتیجه این واکنش را می‌توان، با تغییر گستره کئوردیناسیون کاتالیزگر نیکل در طول زمان واکنش، کنترل کرد. نویسندگان این مقاله باوجود تنوع ساختاری محدود (دو مورد تنوع: آلدئید و آمین) پیشنهاد کردند که این نوع واکنش چندجزئی ممکن است پتانسیل زیادی برای سنتز نامتقارن ترین‌ها و آنالوگ‌های آن‌ها داشته باشند. از کاربردهای اکتادی‌انیل آمین‌ها، حدواسط بودن آن‌ها برای تولید اکتیل آمین‌ها (نرم‌کننده پارچه)، آفت کش‌ها و بازدارندگی از خوردگی است [۲۲].

<sup>1</sup> depsipeptides

<sup>2</sup> Ugi-Smiles

<sup>3</sup> Ugi-Mumm

<sup>4</sup> Westermann

<sup>5</sup> Kimura

به تازگی یک واکنش پنج جزئی جدید و جالب دیگر نیز با کاتالیزگر پیشرفته توسط مینگلی<sup>۱</sup> و همکارانش گزارش شده است؛ که منجر به تولید اسپایروپیرولیدین‌ها می‌شود [۲۳]. اسپایروپیرولیدین‌ها از مشتقات پیرولیدین‌ها هستند و در داروهای ضد تشنج کاربرد گسترده‌ای دارند [۲۴].

علاوه بر واکنش‌های درون‌مولکولی و دو مولکولی مختلف، واکنش‌های چند جزئی که در واکنش‌های آبشاری متوالی بکار رفته نیز منجر به واکنش‌های چند جزئی نوع بالاتر جدید می‌شود. زو<sup>۲</sup> و همکارانش یک واکنش پنج‌جزئی جدید طراحی کردند؛ که منجر به تشکیل مشتقات پلی‌هتروسیکل‌ها را با بازده ۶۷٪-۳۲ می‌شود [۲۵]. از کاربردهای مشتقات هتروسیکل‌ها می‌توان به داروهای ضدالتهاب (پیروکسیکام)، کاهش فشارخون (پیناسیدیل‌ها) و آفت‌کش‌های گیاهی (پارکوات و دی‌کوات) اشاره کرد. از هتروسیکل‌های موجود در طبیعت نیز می‌توان به کینین (ضد مالاریا)، ویتامین B12 (هتروسیکل سه حلقه‌ای)، فولیک‌اسید (هتروسیکل نیتروژن دار - ضد کم‌خونی)، پنی‌سیلین (آنتی‌بیوتیک - هتروسیکل دو حلقه‌ای) و رسرپین (آلکالوئید طبیعی - آرام‌بخش و ضد فشارخون) اشاره کرد [۲۶].

در سال ۲۰۱۰ نیز یک پژوهش توسط گروه جیانگ<sup>۳</sup> منتشر شد؛ که در آن با استفاده از یک واکنش پنج جزئی، مشتقات متنوع تتراهیدروپیروپیریدین‌ها به شکل تک ظرف تهیه می‌شد [۲۷]. از کاربردهای مشتقات هیدروپیروپیریدین‌ها می‌توان به کاربرد آن‌ها در کاهش اختلالات حافظه اشاره کرد [۲۸].

در سال ۲۰۱۳ صفایی و همکارانش پیرانوپیرازول‌ها را که در گذشته با کاتالیزگرهای مختلفی سنتز شده بودند را با کاتالیزگر نانو با بازده بسیار خوب و با استفاده از واکنش‌های چند جزئی مرتبه بالا سنتز کردند. این روش به علت سازگاری با محیط زیست، تهیه آسان و قابلیت بازیافت کاتالیزگر، کاربرد زیادی دارد. پیرانوپیرازول‌ها کاربردهای گسترده‌ای از جمله تهیه ترکیبات دارویی ضد تومور، ضد سرطان، ضد باکتری، بازکننده عروق، ضد درد و ضدالتهاب دارند [۲۹].

### نتیجه‌گیری و چشم‌انداز آینده

طراحی واکنش‌های چند جزئی جدید که منجر به تهیه مولکول‌های کوچک با ساختار منحصر به فرد می‌شود، برای صنایع داروسازی و پیشرفت علم بیولوژی اهمیت فراوانی دارد. واکنش‌های چند جزئی کشف‌شده در گذشته، عمدتاً به دلیل روش‌های سنتز نامناسب، رها شدند؛ با این حال در حال حاضر مجدداً به این نوع واکنش‌ها در صنعت و دانشگاه علاقه نشان داده شده است. با وجود پیشرفت‌های اخیر در طراحی واکنش‌های چند جزئی، همچنان چالش‌های زیادی در ترکیب کردن دو یا تعداد بیشتری واکنش، به شکل متوالی باقی‌مانده است. ممکن است جداسازی جانبی برای جلوگیری از واکنش جانبی ناخواسته، این

<sup>1</sup> Ming Li

<sup>2</sup> Zhu

<sup>3</sup> Jiang

مشکل را حل کند [۳۰]. اخیراً دانشمندان موفق شدند مولکول‌های مختلف را با دندریتهای درونی و دیگر پلیمرهای پر شاخه، جداسازی کنند [۳۱]. علاوه بر این مشخص شده که این روش را می‌توان برای ترکیب کردن دیگر واکنش‌های تک ظرف نیز استفاده کرد [۳۲ و ۳۳].

بنابراین، به علت نیاز به ترکیبات فعال دارویی و همچنین محصولات زیست طبیعی، کاربرد این واکنش‌ها به دلیل دسترسی سریع، کارآمد و مقرون‌به‌صرفه افزایش یافته است. واضح است که واکنش‌های چند جزئی مرتبه بالا، هنوز در مراحل ابتدایی و هیجان‌انگیز آن است و همچنان در حال توسعه است. با توجه به پتانسیل بسیار زیاد واکنش‌های چند جزئی مرتبه بالا در ایجاد کمپلکس‌های مولکولی، می‌توان تحقیقات بیشتری در این زمینه انجام داد.

#### منابع

1. Ugi, I.; Dömling, A.; Hörl, W., Multicomponent reactions in organic chemistry. *Endeavour* **1994**, *18* (3), 115-122.
2. Zhu, J.; Bienaymé, H., *Multicomponent reactions*. John Wiley & Sons: 2006.
3. Dömling, A., Recent developments in isocyanide based multicomponent reactions in applied chemistry. *Chemical reviews* **2006**, *106* (1), 17-89.
4. Liebig, J., Über die Constitution der organischen Säuren. *Ann. Chem. Pharm* **1838**, *26*, 113.
5. Bienaymé, H.; Hulme, C.; Oddon, G.; Schmitt, P., Maximizing synthetic efficiency: Multi-component transformations lead the way. *Chemistry—A European Journal* **2000**, *6* (18), 3321-3329.
6. Ugi, I.; Goebel, M.; Gruber, B.; Heilingbrunner, M.; Heiß, C.; Hörl, W.; Kern, O.; Starnecker, M.; Dömling, A., Molecular libraries in liquid phase via Ugi-MCR. *Research on chemical intermediates* **1996**, *22* (7), 625-644.
7. Dow, M.; Fisher, M.; James, T.; Marchetti, F.; Nelson, A., Towards the systematic exploration of chemical space. *Organic & biomolecular chemistry* **2012**, *10* (1), 17-28.
8. Ruijter, E.; Scheffelaar, R.; Orru, R. V., Multicomponent reaction design in the quest for molecular complexity and diversity. *Angewandte Chemie International Edition* **2011**, *50* (28), 6234-6246.
9. Elders, N., D. vanderBorn, LJD Hendrickx, BJJ Timmer, A. Krause, E. Janssen, FJJ de Kanter, E. Ruijter, and RVA Orru. *Angew. Chem. Int. Ed* **2009**, *48*, 5856.
10. Dömling, A.; Ugi, I., the Seven-Component Reaction. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1993**, *32* (4), 563-564.



11. Aryanasab, F.; Shokri, A.; Saidi, M., A simple approach to the synthesis of 3-substituted rhodanines and thiazolidine-2, 4-diones. *Scientia Iranica. Transaction C, Chemistry, Chemical Engineering* **2013**, *20* (6), 1833.
12. Lavilla, R.; Carranco, I.; Díaz, J. L.; Bernabeu, M. C.; de la Rosa, G., Dihydropyridines in MCRs. Tandem processes leading to modular tetrahydroquinoline systems with up to 6 diversity elements. *Molecular diversity* **2003**, *6* (3-4), 171-175.
13. Kiselev, E.; Dexheimer, T. S.; Pommier, Y.; Cushman, M., Design, synthesis, and evaluation of dibenzo [c, h][1, 6] naphthyridines as topoisomerase I inhibitors and potential anticancer agents. *Journal of medicinal chemistry* **2010**, *53* (24), 8716-8726.
14. Coffinier, D.; El Kaim, L.; Grimaud, L.; Ruijter, E.; Orru, R. V., A new multicomponent reaction for the synthesis of pyridines via cycloaddition of azadienes and ketenimines. *Tetrahedron Letters* **2011**, *52* (23), 3023-3025.
15. Henry, G. D., De novo synthesis of substituted pyridines. *Tetrahedron* **2004**, *60* (29), 6043-6061.
16. Fustero, S.; Mateu, N.; Albert, L.; Aceña, J. L., Straightforward stereoselective access to cyclic peptidomimetics. *The Journal of organic chemistry* **2009**, *74* (11), 4429-4432.
17. Stawikowski, M.; Cudic, P., Depsipeptide synthesis. *Peptide characterization and application protocols* **2007**, 321-339.
18. Brauch, S.; Gabriel, L.; Westermann, B., Seven-component reactions by sequential chemoselective Ugi–Mumm/Ugi–Smiles reactions. *Chemical Communications* **2010**, *46* (19), 3387-3389.
19. Darbre, T.; Reymond, J.-L., Glycopeptide dendrimers for biomedical applications. *Current topics in medicinal chemistry* **2008**, *8* (14), 1286-1293.
20. Alizadeh, A.; Rostammia, S.; Zhu, L.-G., A novel pseudo-seven-component diastereoselective synthesis of  $\lambda$  5-phosphanylidene bis (2, 5-dioxotetrahydro-1H-pyrrole-3-carboxylates) via binucleophilic systems. *Tetrahedron Letters* **2010**, *51* (36), 4750-4754.
21. Kimura, M.; Togawa, M.; Tatsuyama, Y.; Matsufuji, K., Nickel-catalyzed multi-component coupling reaction of aldimine, alkyne, and dimethylzinc via dimerization of butadiene. *Tetrahedron Letters* **2009**, *50* (27), 3982-3984.
22. Karrer, F., N, n-diallyl-3, 7, 11-trimethyl-2, 6, 10-dodecatrienylamine. Google Patents: 1974.
23. Li, M.; Gong, F. M.; Wen, L. R.; Li, Z. R., Expedient Construction of Spiro-Pyrrolidines by an Autocatalytic One-Pot, Five-Component, 1, 3-Dipolar Cycloaddition of in situ Generated Azomethine Ylides and Olefinic Dipolarophiles. *European Journal of Organic Chemistry* **2011**, *2011* (19), 3482-3490.

24. Sommerville, R.; Rosenberg, H. E.; Crooks, P. A., Synthesis and pharmacological evaluation of aromatic dihydroxylated spiro [indan-1, 3'-pyrrolidine] and spiro [indan-2, 2'-pyrrolidine] derivatives. *Journal of pharmaceutical sciences* **1985**, *74* (5), 553-555.
25. Janvier, P.; Bienaymé, H.; Zhu, J., A Five-Component Synthesis of Hexasubstituted Benzene. *Angewandte Chemie* **2002**, *114* (22), 4467-4470.
26. Oh, S.; Park, S. B., A design strategy for drug-like polyheterocycles with privileged substructures for discovery of specific small-molecule modulators. *Chemical Communications* **2011**, *47* (48), 12754-12761.
27. Jiang, H.-F.; Li, J.-H.; Chen, Z.-W., l-Proline-catalyzed five-component domino reaction leading to multifunctionalized 1, 2, 3, 4-tetrahydropyridines. *Tetrahedron* **2010**, *66* (51), 9721-9728.
28. Janvier, P.; Sun, X.; Bienaymé, H.; Zhu, J., Ammonium chloride-promoted four-component synthesis of pyrrolo [3, 4-b] pyridin-5-one. *Journal of the American Chemical Society* **2002**, *124* (11), 2560-2567.
29. Safaei-Ghomi, J.; Ziarati, A.; Tamimi, M., A Novel Method for the One-pot Five-component Synthesis Highly Functionalized Pyranopyrazoles Catalyzed by CuI Nanoparticles. *Acta Chimica Slovenica* **2013**, *60* (2), 403-410.
30. Vriezema, D. M.; Garcia, P. M.; Sancho Oltra, N.; Hatzakis, N. S.; Kuiper, S. M.; Nolte, R. J.; Rowan, A. E.; van Hest, J., Positional assembly of enzymes in polymersome nanoreactors for cascade reactions. *Angewandte Chemie* **2007**, *119* (39), 7522-7526.
31. Hecht, S.; Fréchet, J. M., Dendritic encapsulation of function: applying nature's site isolation principle from biomimetics to materials science. *Angewandte Chemie International Edition* **2001**, *40* (1), 74-91.
32. Helms, B.; Guillaudeu, S. J.; Xie, Y.; McMurdo, M.; Hawker, C. J.; Fréchet, J. M., One-Pot Reaction Cascades Using Star Polymers with Core-Confined Catalysts. *Angewandte Chemie International Edition* **2005**, *44* (39), 6384-6387.
33. Chi, Y.; Scroggins, S. T.; Fréchet, J. M., One-pot multi-component asymmetric cascade reactions catalyzed by soluble star polymers with highly branched non-interpenetrating catalytic cores. *Journal of the American Chemical Society* **2008**, *130* (20), 6322-6323.

# Evaluation of higher-order multicomponent reactions and biological applications of their products

JAVAD SAFAEI-GHOMI<sup>1</sup>, SIMA KALHOR<sup>2</sup>

- 1) Department of Organic Chemistry, Faculty of Chemistry, University of Kashan, Kashan  
E-mail: [safaei@kashanu.ac.ir](mailto:safaei@kashanu.ac.ir)
- 2) Department of Chemistry, Islamic Azad University, Qom Branch, Qom, Iran  
Young Researchers and Elite Club, Qom Branch, Islamic Azad University, Qom, Iran  
E-mail: [simakalhor@ymail.com](mailto:simakalhor@ymail.com)
- 3) Department of Biology, Islamic Azad University, Qom Branch, Qom, Iran  
E-mail: [zahrakalhor766@ymail.com](mailto:zahrakalhor766@ymail.com)

## Abstract

Multicomponent reactions (MCRs) are by far the most successful class of reactions leading to high structural diversity and molecular complexity through a single transformation. As part of the ongoing search for pharmacologically active lead structures, the obtained structural diversity allows for the fast exploration of a large chemical space. Not surprisingly, the development of MCRs, leading to new structural frameworks or serving as key transformations in the total synthesis of natural products, has expanded rapidly over the last few decades. To date a multitude of new three- and four-component reactions have already been described; however, examples of “higher-order” MCRs where five or even more components are combined in a single reaction vessel are remarkably scarce. With the growing interest for biologically active small molecules at the end of the 20th century, the application of MCRs to create libraries of such small, drug-like molecules was investigated with a steadily increasing intensity by industry and academia as a result of its superiority over other approaches (i.e. the use of readily available starting materials, inexpensive and easy to carry out chemistry, broad product spectra, high diversity in few steps, ease of automation, etc). This tutorial review aims to critically describe the developments achieved in recent years, charting the ideas, challenges, and milestone reactions that were essential for the progress of this field.

## Keywords:

Multicomponent reactions, biological, one-pot reactions, tandem reactions, higher-order multicomponent reactions