

ÜHISED VAATEPUNKTID KEEMIAS, MATEMAATIKAS JA ARVUTIMÕTLEMISES*

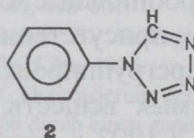
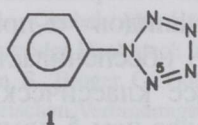
Prof. Ivar UGI

Müncheni Tehnikaülikool

SUUR ARENG KEEMIAS – I. UGI JA TEMA KOLLEEGIDE KOLM PÕHIMÕTTELISELT UUT PROJEKTI

I. Ugi uurimistööde algus – lähe kolmele uuele valdkonnale matemaatikale orienteeritud orgaanilises keemias

1954. a. ilmunud artiklis N-15 isotoobi suhtelise jaotumise kohta fenüüldiasooniumi ja nitritioonide reaktsiooniproduktides [1] näidati, et vaheühendiks reaktsioonil ei saa olla fenüülpentasool **1**. I. Ugi tõestas kohe, et saadud tulemusi oli interpreteeritud vääralt – vaheühendiks oli **1** koos fenüüldiasoosiidiga [2]. Ühend **1** eraldati ning tema tekkimine reaktsioonil tõestati. I. Ugi püüdis võrrelda **1** ühendiga **2**, mis tuli sünteesida fenüülsotsüaniidist **4** ($R=C_6H_5$).



Nimetatud uurimistöö pani aluse I. Ugi osavõtule kõigist järgnevatest projektidest keemias ja matemaatikas. Seejuures pani I. Ugi aluse kolmele täiesti uuele suunale keemias.

* Artikkel on varem ilmunud väljaandes: Eesti Keemia Selts 75. Tallinn, 1994, 29–45.

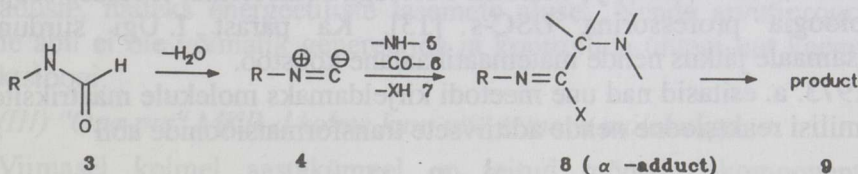
(I) Uus ajajärk isotsüaniidide keemias, nende rakendamisel preparatiivses sünteesis ja uurimises

1859. a. sünteesis W. Lieke esmakordselt allüülsüaniidi, alküleerides hõbetsüaniidi allüüljodiidiga [3]. 1867. a. näitas A. Gautier, et ka alküülsüaniidid on sünteesitavad üldiselt samal alküleerimismeetodil. Samal ajal avastati karbüülamiini meetodina tuntud isotsüaniidide süntees primaarsetest amiinidest kloroformi toimetel. Kumbki nendest meetoditest ei ole leidnud laialdast kasutamist, kuna nad ei võimalda saada puhtaid ühendeid ega ole rakendatavad suurte koguste isotsüaniidide tootmiseks.

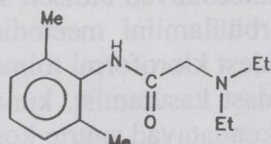
Kogu möödunud sajandi vältel olid isotsüaniidid keemias vähe levinud uurimisobjekt [3, 4]. Siiski avastati sajandi lõpul mõned uued isotsüaniidide reaktsioonid ning peale I maailmasõda avastas M. Passerini isotsüaniidide reaktsiooni oksühenditega kombinatsioonis karboksüülhapetega – nn. Passerini reaktsiooni.

I. Ugi ja tema kaastöötajad löid võimaluse isotsüaniidide valmistamiseks ja nende kasutamiseks preparatiivsete reagentidena, töötades välja selleks otstarbeks mitmeid meetodeid [3, 5]. Eriti viljakad on isotsüaniidide keemia arengu seisukohalt olnud kaks viimast aastakümnet. Paljud keemikud on mõistnud, et isotsüaniidide keemia erineb ülejäänud orgaanilisest keemiast, kuna isotsüaniidid on ainsad ühendid, milles formaalselt kahevalentne C^{II} muutub reaktsioonides neljavalentseks C^{IV} aatomiks. Sellealaste teaduslike uuringute tähtsus leidis lõpuks mõistmist: isotsüaniidid avavad suuri võimalusi väga paljudeks erinevateks reaktsioonideks ja preparatiivseteks meetoditeks orgaanilises keemias.

I. Ugi ja tema doktorandid R. Meyr ja C. Steinbrücker [5] juurutasid esimese üldise meetodi isotsüaniidide 4 saamiseks formüülamiinidest 3. Ka kõik hilisemad isotsüaniidide saamise meetodid on leitud I. Ugi ja tema endiste kaastöötajate poolt [3–6]. Nelja komponendi kondensatsioon [5] (tuntud ka Ugi reaktsioonina U-4CC [4]) on "one-pot" mitmekomponentne reaktsioon (MKR), milles produkt moodustub üle intermediaatse α -adukti 8 isotsüaniidist 4, ammoniaagist või tema derivaadist 5, karbonüülühendist 6 ja mingist hapest, mis on tasakaalus oma aniooniga 7. 1959. a. jaanuari esimeste nädalate jooksul selgitati välja kõik U-4CC produkti 9 võimalikud põhitüübid, mis on saadud üle 12 erinevat tüüpi vaheühendi 8. Pärast seda pole enam ühtki uut tüüpi α -adukti 8 leitud. Üldjuhul on U-4CC-d MKR-d, mis toimuvad pehmetel, füsioloogilistele lähedastel tingimustel ning võimaldavad saada erinevaidprodukte hea saagisega.



Esimeseks näiteks U-4CC praktilise rakendamise kohta on senini levinuima lokaalse anesteetiku *Xylocaine*^R **10** [3] süntees. U-4CC-d on laialdaselt kasutatud α -aminohapete, polüpeptiidide, β -laktaamsete antibiootikumide [6], alkaloidide ja nende analoogide saamiseks [4].



10 (Me=CH₃; Et=C₂H₅)

Aastail 1964–1967 uuriti U-4CC äärmiselt keerukat stereoselektiivset mehhanismi mudelreaktsiooni baasil [7]. Kuni 1962. a. töötati stereoselektiivse U-4CC baasil välja fundamentaalsed meetodid nii aminohapete ja peptiidide derivaatide kui ka β -laktaamide, sh. penitsilliini saamiseks [8]. Tunnustuse leidnud M. Bodanszky ja M. A. Ondetti raamatus "Peptiidide süntees" on U-4CC kohta öeldud [9]: "*Ugi süntees näitab, et inimese leidlikkusel ei ole piire, et peptiidide sünteesimeetodite areng ei ole veel lõppenud ja et palju ettearvamatuid võimalusi saab veel lähemal ajal tuntuks ja kasutatavaks.*"

I. Ugi ja tema kolleegid on mõistnud, et uuringud tsüaniidide keemias võtavad rohkem aega, kui nad varem arvasid, nimelt leidsid nad 1993. aastal, et peptiidide süntees stereoselektiivse U-4CC kaudu on üldiselt efektiivsem glükoosamiini derivaatide kasutamise korral, võrreldes varem eelistatud α -aminoalküül-ferrotseenderivaatidega [10].

(II) *Uute matemaatiliste ja formaalloomiliste teooriate arendamine keemias koos arenguga keemilises mõtlemises ja arvutiprogrammide koostamisel*

Enamikul juhtudel toimub matemaatikale orienteeritud areng keemias füüsika või füüsikalise keemia kaudu, nagu näiteks kvantkeemias või TMR-spektroskoopia metodoloogias. Siiski, kahel alal on matemaatiline lähenemine probleemile põhjustanud progressi ka otseselt keemias: graafide teooria [11] rakendamine molekulaarstruktuuride uurimisel ja permutatsioonilise algebra [12] rakendamine isomeeride kindlaksmääramisel.

Alates 1969. aastast kuni oma surmani aastal 1985 tegi James Dugundji viljakat koostööd I. Ugiga uue matemaatilise lähenemisviisi loomiseks keemias. J. Dugundji oli oma doktorantuuri järgsetel aastatel koos Albert Einsteini, Kurt Gödeli ja Marston Morsega Princetonis, töötades seejärel topoloogia professorina USC-s [13]. Ka pärast I. Ugi siirdumist Saksamaale jätkus nende matemaatikaalane koostöö.

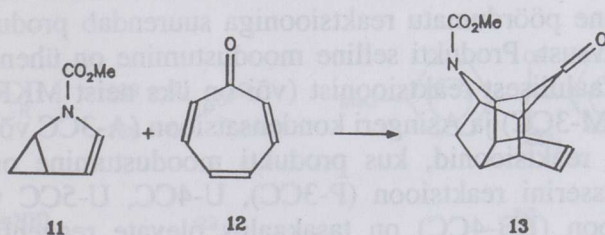
1973. a. esitasid nad uue meetodi kirjeldamiseks molekulide maatriksite ja keemilisi reaktsioone nende aditiivsete transformatsioonide abil

$$\mathbf{B} + \mathbf{R} = \mathbf{E}.$$

Lähtematerjalid **B** konserveeritakse produktideks **E** keemilise reaktsiooni **R** kaudu [14]. See algebraline teooria põhineb 18 teoreemil, mida

on sageli nimetatud DU-teooriaks või naljatamisi "piiblikks", sellega väites, et seda pole võimalik täiustada. Hiljuti viis elektron-delokaliseeritud keemiliste komplekside käsitlemine laiendatud DU-teooria abil modifitseeritud **XB**, **XE** ja **XR** teooria tekkimisele. On märkimisväärne, et samad teoreemid kehtivad ka laiendatud DU-teooria korral [15].

Molekulaarse stereokeemia käsitlemine loogika ja algebraliste meetoditega pani aluse kiraalsuse [16a] ja R,S-nomenklatuuri [16b] täiendatud kontseptsioonile. Samuti leiti uued viisid defineerimaks ja kirjeldamiseks stereokeemilisi reaktsioone ja nendest osavõtvaid molekule [16–18]. See formaalne lähenemisviis on olnud aluseks mitmetele arvutiprogrammidele kirjeldamiseks nii molekule, reaktsioone kui ka stereokeemiat [18]. Programmide IGOR ja RAIN abil on võimalik genereerida uusi keemilisi reaktsioone. I. Ugi endised kaastöötajad R. Herges ja D. Forstmeyer on nimetatud programmide abil leidnud ja eksperimentaalselt teostanud 12 uut reaktsiooni [18, 19]. Üks avastatud reaktsioonidest on järgmine: **11** + **12** → **13**. See reaktsioon pole formaalse keemilise sarnasuse astme järgi mis tahes aspektist üldsegi analoogne mõne tuntud keemilise reaktsiooniga [19].

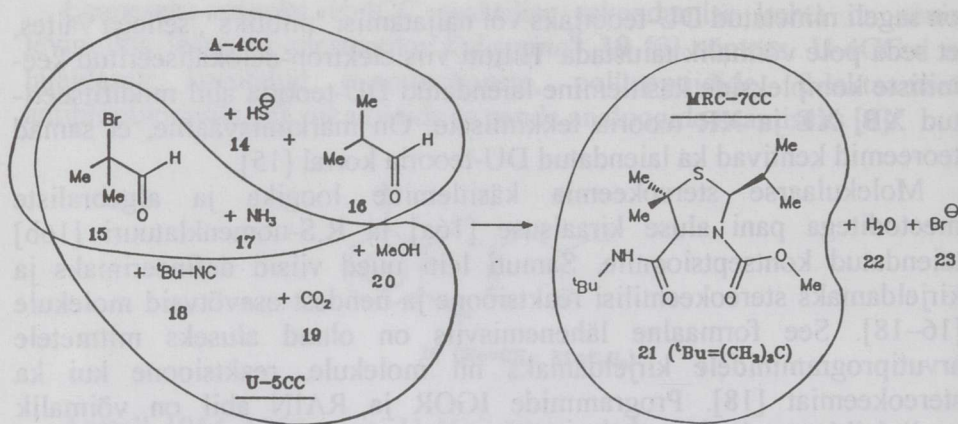


W. T. Wipke jt. [20] kontrollisid selle meetodi rakendatavust uute reaktsioonide genereerimisel ning leidsid samuti ühe uue reaktsiooni.

Peale IGORi ja RAINi pole tänaseni teisi programme, mille abil oleks võimalik luua uusi keemilisi reaktsioone. 1963. a. esitas Georg Vleduts sünteeside planeerimiseks kasutatavate arvutiprogrammide koostamise põhimõtted, võttes aluseks olemasolevad andmed molekulide ja reaktsioonide kohta [21]. Diskussioonidel väitis ta alati, et sellised programmid võimaldavad ainult permuteerida olemasolevaid andmeid või genereerida mõningaid analooge. Enamik keemiaalaseid arvutiprogramme ongi koostatud selle kontseptsiooni [18] või Stevensi jt. [22] idee baasil, kus reaktsioonide genereerimine toimub molekulide tuntud või arvutuslike omaduste, näiteks energeetiliste tasemete alusel. Nende arvutiprogrammide abil ei ole võimalik genereerida ja kontrollida ühtegi uut keemilist reaktsiooni.

(III) "One-pot" MKR-d kolme kuni viie erineva molekuliga

Viimasel kolmel aastakümnel on leitud mõned 5-komponentsed MKR-d. Need on tihedalt seotud U-4CC-ga. Varem kehtinud arusaamade kohaselt oli MKR-de piiiriks "one-pot" MKR seitsme komponendiga **14–20**, andes produkti **21** [23].



Selle tulemuse avaldamine kutsus esile sensatsiooni mitmes ajakirjas. Avalik huvi juhtis I. Ugi jt. [24] saadud tulemuste loogilisele läbitöötamisele ja nad jõudsid järeldusele, et saadud produkt esindab täiesti uut klassi MKR-e, milles produkti moodustumine toimub läbi kahe või enama eelistatud suunaga tasakaalulise reaktsiooni kolme või enama reagentiga ühe tasakaalu kohta. Nendest tasakaalulistest reaktsioonidest ühe asendamine pöördumatu reaktsiooniga suurendab produkti moodustumise efektiivsust. Produkti selline moodustumine on ühend kahest või enamast tasakaalulisest reaktsioonist (või on üks neist MKR). Mannichi konversioon (M-3CC) ja Asingeri kondensatsioon (A-3CC või A-4CC) on tasakaalulised reaktsioonid, kus produkti moodustumine on eelistatud, samas kui Passerini reaktsioon (P-3CC), U-4CC, U-5CC või Bucher-Bergi reaktsioon (BB-4CC) on tasakaalus olevate reagentide MKR-d, mille lõpp-produkt moodustub ühe pöördumatu reaktsiooni kaudu. Formaalselt pöördumatule lõpp-reaktsioonile vastavad vesiniktsüaniidi või isotsüaniidi C^{II} üleminekud C^{IV}-ks.

Nüüdseks on kindlaks tehtud, et on võimalik teostada mitmeid erinevat tüüpi seitsme komponendiga MKR-e, ning uuritakse mõningaid kaheksa, üheksa ja kaheteistkümmne komponendiga MKR-e.

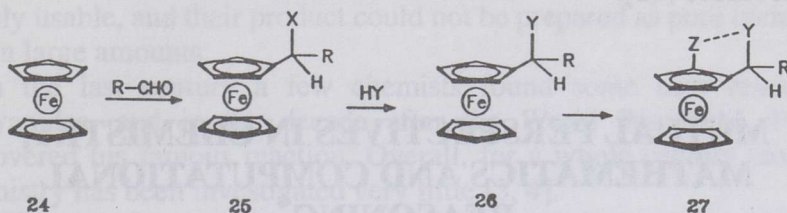
I. UGI PANUS MUUDESSE KEEMIA VALDKONDADESSE JA MEETODITESSE

Füüsik-teoreetik E. Ruch ja I. Ugi esitasid "stereokeemilise analoogia mudeli", mis võimaldas paremini mõista stereoisomeersete produktide teket kiraalsest süsteemist [25].

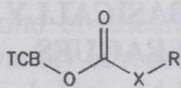
1961. a. määrasid I. Ugi ja F. Beck äärmiselt kiirete happekloriidide ja imidokloriidide hüdrolüüsi ja aminolüüsi reaktsioonide kiirusi, lähtudes oma töös uutest põhimõtetest elektritakistuse mõõtmisel ja leiutades uut tüüpi kiiretoimelise elektritakistuse mõõtmise aparadi. Edaspidi leidis see seade laialdast kasutamist füüsikalises keemias [26].

Konkureerivate produktiivsete ja destruktiivsete reaktsioonide selektiivsusefektid võeti kasutusele 1977. a. Stereoisomeersetes peptiidide derivaatides on võimalik puhastada väga selektiivselt [27]. Viimastel aastatel on seda lähenemist rakendatud ka Sharpless reaktsioonide korral [28].

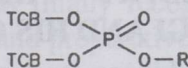
Ferrotseeni derivaatide sünteesi ja reagentidena kasutamise seisukohalt tuleb tähtsaks lugeda kiraalsete α -aminoalküülferrotseenderivaatide [16] kasutamist U-4CC-s kiraalsete α -aminohapete saamiseks alates 1968. a.



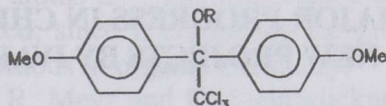
"One-pot" sünteesid $24 \rightarrow 25$, lähtudes aldehüüdidest [29], konfiguratsiooni säilitavad S_N1 asendusreaktsioonid $25 \rightarrow 26$ (X, Y : anioon) [30] ja stereoselektiivne metalliseerimine ($Y = NH_2$) Bu-Li-ga ja järgnev 27 alküleerimine ($Z = Li$) toimuvad kõik hästi [31].



28 (a: X=O; b: X=NH)

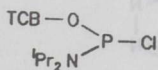


29

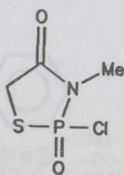


30

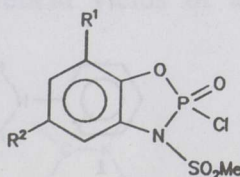
Peptiidide derivaatide, samuti ka DNA ja RNA sünteesil laialt kasutatavaid hüdroksü- [32] ja aminoderivaate [33] võib piisavalt kaitsta TCBOC (trikloro-tributüül-oksükarbonüül) rühmaga **28** [34]. Mõlemad on kaitstavad väga selektiivselt ning viimane ka deblokeeritav Co^I -ftalotsüaniin-aniooni abil. Nukleotiidide sünteesil on kaitserühmana laialt rakendatavad bis-TCB-fosfaadid **29**, DATE rühm **30** on aga spetsiifiline kaitserühm RNA derivaatide puhul [35].



31



32



33

Fosforiühendite TR (Turnstile Rotation [36, 37])/BPR (Berry's Pseudorotation [38]) stereokeemia formaalne käsitlemine viis terve rea uut tüüpi reagentide **31–33** saamiseni, mida kasutati reaktsioonides c-AMP-ga (**31**) [39] ning AMP ja DNA derivaatidega (**32** ja **33**) [40, 41].

Erinevalt enamikust teistest teadusharudest ei vaja keemia mitte ainult kontseptsioone, mudeleid ja teooriaid kui abstraktsioone, vaid ka formaalseid keeli keemilise informatsiooni edastamiseks ja mõistmiseks; keeli, millel on oma semantika ja süntaks. Vanim ja tähtsaim keemia keel on keemiliste valemite keel. Selle semantiline aspekt puudutab molekulaarsete struktuuride tõlkimist keemilistesse valemitesse ja tema süntaks on antud reeglina keemiliste süsteemide vaheliste seoste kohta, eriti reeglina nende vastastikustest muundumistest keemilistes reaktsioonides [42].

MUTUAL PERSPECTIVES IN CHEMISTRY, MATHEMATICS AND COMPUTATIONAL REASONING*

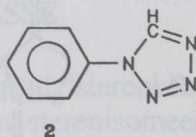
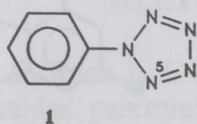
Prof. Ivar UGI

Technical University of Munich

MAJOR PROGRESS IN CHEMISTRY – THREE BASICALLY NEW PROJECTS BY IVAR UGI AND HIS COLLEAGUES

The start of I. Ugi's various research projects that led to three new areas of mathematically oriented organic chemistry

In 1954 an article had been published on the distribution of the relative amount of the nitrogen isotope N-15 in its products from phenyldiazonium and nitrite ions [1], indicating that it cannot undergo the intermediacy of phenylpentazole **1**. I. Ugi realized immediately, that this result was misinterpreted; in reality its intermediate was **1**, together with phenyldiazoazide [2]. The formation of **1** by such reactions was proven, and **1** was isolated. I. Ugi tried to compare it with **2**, which had to be prepared from phenylisocyanide **4** ($R=C_6H_5$)



This research project started all of I. Ugi's later participation in chemical and mathematical projects. I. Ugi has initiated three times with an approach of a completely new field of chemistry.

* Originally published in *Estonian Chemical Society* 75. Tallinn, 1994, 29–45.

(I) The new era of isocyanide chemistry in the development of their preparative reactions and their observations

In 1859 W. Lieke discovered the first preparation of allyl isocyanide [3] through an *alkylation reaction*, and in 1867 A. Gautier realized that alkyl isocyanides can thus be formed generally. At the same time the *carbylamine* method of preparing isocyanides from primary amines in the presence of chloroform was discovered.

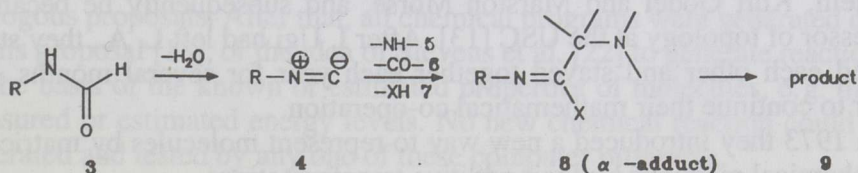
Neither one of these procedures of preparing isocyanides has been widely usable, and their product could not be prepared as pure compounds, nor in large amounts.

In the last century a few chemists found some new reactions of isocyanides, and in the decade after the World War I M. Passerini discovered his famous reaction. Overall, for a whole century isocyanide chemistry has been investigated very little [3, 4].

I. Ugi and his co-workers had realized the widely usable possibilities to prepare and to use isocyanides as preparative reagents; they developed various methods in this field [3, 5]. In the last two decades, this field has become extremely active. Many chemists have recognized, that the isocyanide chemistry is different from the rest of organic chemistry. They are the only compounds, that contain a formally divalent carbon atom C^{II} , undergoing transitions into tetravalent atoms C^{IV} . The importance of this kind of research was finally recognized, since it comprises the greatest variety of reactions and preparative methods in organic chemistry.

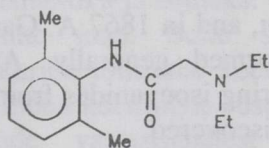
I. Ugi and his doctoral candidates R. Meyr and C. Steinbrückner [5] have introduced the first general method to prepare isocyanides **4** from formylamides **3**. All later general methods to produce isocyanides have also been found by I. Ugi and his former co-workers [3–6].

The Four Component Condensation [5] (also called the Ugi Reaction or the U-4CC [4]) is a *One-Pot* multicomponent reaction (MCR). During the first three weeks of January 1959 all basic types of products **9** via their 12 different types of intermediates **8** could be generated. No further types of intermediates α -adducts **8** have been formed since then. From the isocyanides **4**, ammonia or their derivatives **5**, carbonyl compounds **6** and many different acids **7**, that equilibrate with their anions, products **9** are obtained. Generally the U-4CCs are MCRs that take place under mild, almost physiological conditions, and excellent yields of a variety of products **9** are available.



The first practical example was the still most popular local anesthetic *Xylocaine*^R **10** [3]. The U-4CCs are also widely used in the preparations of

α -amino acids, polypeptides, β -lactam antibiotics [6], alkaloids and their analogous derivatives [4].



10 (Me=CH₃; Et=C₂H₅)

During the period 1964–67 the investigation of the extremely complex stereoselective mechanism of a U-4CC model reaction has been performed, as well as the first computer program for the synthesis of peptides and proteins [7].

Till 1962 the fundamental methods of stereoselective U-4CC of amino acids and peptide derivatives as well as the synthesis of some model compounds of β -lactams, including penicillin [8], have been carried out.

The widely accepted *Peptide Synthesis* book of M. Bodanszky and M. A. Ondetti contains the statement [9] about the U-4CC: *The Ugi synthesis shows that the human ingenuity knows no limits, that the development of peptide synthesis is not yet finished, and that many unexpected methods become known and available in short time.* Ugi et al. realized that this research took much longer time than it was expected then, namely till 1993 when it was recognized that stereoselective U-4CCs peptide synthesis using glucosamine derivatives are overall more efficient than the previously preferred α -aminoalkyl ferrocene derivatives [10].

(II) *The development of new mathematical and formal logical theories in chemistry, together with the progress in chemical reasoning and the development of computer programs.*

In most cases the mathematically oriented progress in chemistry proceeds via physics or physicochemistry like quantum physics or NMR methodology. However, in two fields mathematical approaches have produced progress in chemistry: the application of Graph Theory [11] to molecular structures and the enumeration of isomers by Permutational Algebra [12].

From 1969 on till his death in 1985 James Dugundji co-operated with I. Ugi intensely on new mathematical approaches to chemistry. J. Dugundji had spent his post-doctoral years at Princeton with Albert Einstein, Kurt Gödel and Marston Morse, and subsequently he became professor of topology at the USC [13]. After I. Ugi had left L. A., they still visited each other and stayed together each year for several months, in order to continue their mathematical co-operation.

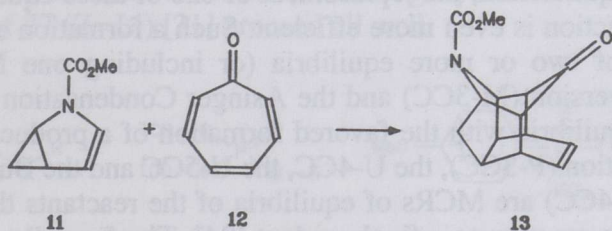
In 1973 they introduced a new way to represent molecules by matrices and chemical reactions by their additive transformations

$$\mathbf{B} + \mathbf{R} = \mathbf{E}.$$

The initial starting materials **B** are converted into the products **E** through the chemical reactions **R** [14]. This algebraic theory is based on 18 theorems. It is often called the DU-Theory, or *The Bible*, as a joke, referring to the statement, that it cannot be improved in any meaningful way. Recently the extended DU-Theory of electron delocalized chemical complexes with delocalized electrons led to a modified algebraic theory of the so-called **XB**, **XE** and **XR** matrices. It is very remarkable that the same theorems are still valid [15].

The logical and algebraic treatment of molecular stereochemistry led to an improved concept of chirality [16a] and its R,S-Nomenclature [16b]. Also new ways were found to define and represent the stereochemical behaviour of molecules and their reactions [16–18].

This formal representation has been used as a theoretical basis of a great variety of computer programs of chemistry, e.g. documentation of chemical molecules and their reactions as well as stereochemistry [18]. When the computer program IGOR or RAIN is combined with chemical reasoning, it can generate completely new chemical reactions; I. Ugi's former collaborators R. Herges and D. Forstmeier have produced 12 new experimentally confirmed reactions [18, 19]. One of the discovered reactions was **11** + **12** → **13**. It is not at all analogous to any aspect of a known chemical reaction according to a formal degree of chemical similarity [19].



W. T. Wipke et al. [20] have tested the ability of this method in order to generate chemical reactions, and they also found one.

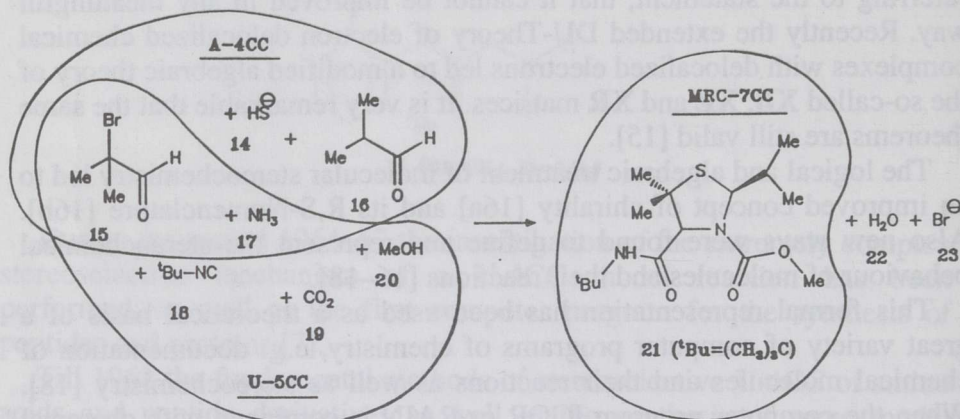
Up to now, no other computer program beside IGOR or RAIN has been able to create new chemical reactions.

In 1963 Georg Vleduts proposed the design of a computer program for the planning of syntheses on the basis of collected data of molecules and their chemical reactions [21]. In discussions he also stated, that such computer programs can only permute the collected data or generate some analogous proposals. After that, all chemical programs were generated due to this proposal [18], or the idea of Stevens et al. [22] to generate reactions on the basis of the known or estimated properties of molecules, e.g. their measured or estimated energy levels. No new chemical reaction could be generated and tested by any one of these computer programs.

(III) One-Pot MCRs of MCRs per three to five different molecules

In the last three decades some MCRs of five components had been observed. These are closely related to the U-4CCs.

Due to the then known MCR reasoning its upper limit was the *one-pot* MCR between seven different components **14–20** that yields **21** [23].



When this result was published, it was received by many journals as some kind of a sensation. This public interest led I. Ugi et al. [24] to some more thorough logical reasoning, and they came to the conclusion that the formation of this product is just a representative of a completely new class of MCRs through two or more favored equilibria of three or more reactants per equilibrium; the replacement of one of these equilibria by an irreversible reaction is even more efficient. Such a formation of a product is the union of two or more equilibria (or including one MCR). The Mannich Conversion (M-3CC) and the Asinger Condensation (A-3CC or A-4CC) are equilibria with the favored formation of a product, while the Passerini Reaction (P-3CC), the U-4CC, the U-5CC and the Bucher–Bergs Reaction (BB-4CC) are MCRs of equilibria of the reactants that undergo one irreversible reaction to a final product [24]. The formally irreversible final reaction correspond all to formal transitions of C^{II} into C^{IV} of hydrogen cyanide or an isocyanide.

It was now really found that many different types of MCR-7CCs could be carried out, and some MCR-8CCs and MCR-9CCs and one MCR-12CC will be studied now.

I. UGI'S INTRODUCTION OF SPECIAL FIELDS AND METHODS OF CHEMISTRY

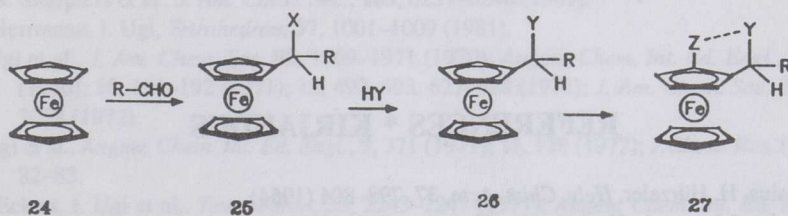
About the same time theoretical physicist E. Ruch and I. Ugi have represented together the *Stereochemical Analogy Model*, that helped to understand the selective formation stereoisomeric products from a chiral reference system [25].

In 1961 I. Ugi and F. Beck investigated the rate data of extremely fast hydrolyses and aminolyses of acid chlorides and imidochlorides with a new approach of electric resistance measurements, including the invention

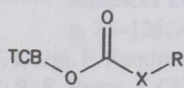
of a new kind of extremely fast electric resistance instrument, that was later widely used in physicochemistry [26].

The selectivity effects of competing productive and destructive chemical reactions were introduced in 1977. The products of stereoisomeric peptide derivatives could be purified very selectively [27]. In recent years this approach has also been applied to the Sharpless Reaction [28].

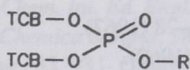
The development to prepare ferrocene derivatives as well as their use as chemical reagents began then to play an important role. Since the use of chiral [16] α -aminoalkyl ferrocene derivatives participate in U-4CCs to produce chiral α -aminoacid compounds.



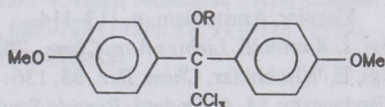
The *one-pot* syntheses **24** \rightarrow **25** from aldehydes [29], the retentive S_N1 exchange reactions **25** \rightarrow **26** (X,Y:anion) [30] derivatives, and the stereoselective metallation of **26** (Y=NMe₂) by Bu-Li and the following alkylation of **27** (Z=Li) [31] proceed all well.



28 (a:X=O; b:X=NH)

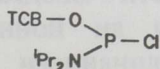


29

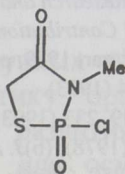


30

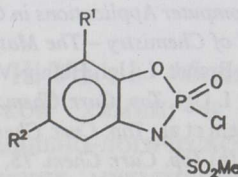
In syntheses of peptide derivatives, as well as DNA and RNA, widely usable hydroxy [32] and amino derivatives [33] can be sufficiently protected by the TCBOC (trichloro-tributyl-oxycarbonyl) group **28** [34]. They are very selectively protectable and the latter also deprotectable by the Co^I-phthalocyanine anion. In oligonucleotide syntheses the bis-TCB-phosphates **29** are widely acceptable, and the DATE group **30** is a specific protective groups in RNA derivatives [35].



31



32



33

The formal treatment of the TR (Turnstile Rotation [36, 37])/BPR (Berry's Pseudorotation [38]) stereochemistry of phosphorus compounds has led to new types of a variety of new reagents of reactions of c-AMP by 31 [39] AMP and DNA derivatives by 32 and 33 [40, 41].

In contrast to most other sciences, chemistry does not only need concepts, models and theories as abstract devices, it needs also formal languages for chemical reasoning and communication of chemical information, languages that are endowed with semantics and a syntax. The oldest and most important language of chemistry is the language of chemical formulas. Its semantic aspect concerns the translation of molecular structures into chemical formulas, and its syntax is given by the rules about relations between chemical systems, in particular their interconversions by chemical reactions [42].

REFERENCES * KIRJANDUS

1. K. Clusius, H. Hürzeler, *Helv. Chim. Acta*, **37**, 798–804 (1954).
2. I. Ugi, in: *Advance in Heterocyclic Chemistry*, Vol. 3, Ed.: A. R. Katritzky, Acad. Press, N. Y. 1964, p. 373–383.
3. I. Ugi, *Isonitrile Chemistry*, Academic Press, N. Y. 1971, p. 1–278.
4. I. Ugi et al., in: *Comprehensive Organic Synthesis: Selectivity for Synthetic Efficiency*, Vol. 2, Chapt. 4.6, Ed.: B. M. Trost, C. H. Heathcock, Pergamon, Oxford, 1991, p. 1083–1109.
5. I. Ugi et al. *Angew. Chem.*, **70**, 702–703 (1958); **71**, 386 (1959); **72**, 639 (1960); **74**, 9–22 (1962).
6. I. Ugi, H. Eckert, in: *Studies in Natural Product Chemistry*, Vol. 12, Ed.: Atta-ur-Rahman, Elsevier, Amsterdam, p. 113–114.
7. I. Ugi, I. Kaufhold, *Liebigs Ann. Chem.*, **709**, 11–28 (1967).
8. I. Ugi, E. Wischhöfer, *Chem. Ber.*, **95**, 136–140 (1962).
9. M. Bodanszky, M. A. Ondetti, *Peptide Synthesis*, Ed.: G. A. Olah, J. Wiley, N. Y., 1966, p. 127.
10. I. Ugi, A. Demharter et al., *J. Chem. Inf. and Comp. Sci.*, **30**, 485–489 (1990); *J. Prakt. Chem.*, **335**, 244–254 (1993); I. Ugi et al., *Synthesis of Peptides by Four-Component Condensation*, Vol. 6, Ed.: B. Weinstein, Marcel Dekker, N. Y. 1982, p. 245–289; M. Goebel, I. Ugi, *Synthesis*, **1991**, 1095–1098; Lehnhoff, Doctoral Thesis 1994, in preparation.
11. A. Cayley, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **8**, 172 (1875); *Chemical Applications of Graph Theory*, Ed.: A. T. Balaban, Academic Press, London 1976; *Chemical Applications of Topology and Graph Theory*, Ed.: R. B. King, Elsevier, Amsterdam 1983; V. Kvasnicka et al., *J. Math. Chem.*, **373**, 91, 161 (1989); 5309 (1990).
12. A. Polya, *Acta Math.*, **68**, 145 (1937); E. Ruch et al., *Croup Theoretical Methods in Physics*, Ed.: RF. T. Scharp, B. Kolman, Academic Press, London 1977; A. Kerber, K.-J. Thürling, *Symmetrieklassen von Funktionen und ihre Abzähltheorie*, Bayreuther Math. Schriften, Bayreuth 1983.
13. I. Ugi, in: *Computer Applications in Chemical Research and Education, A Global Mathematical Model of Chemistry – The Mathematical Contributions of James Dugundji to Chemistry*, Ed.: J. Brandt, I. Ugi, Hüthig-Verlag, Stuttgart 1989, p. 345–366.
14. J. Dugundji, I. Ugi, *Top. Curr. Chem.* **39**, 19–64 (1973).
15. I. Ugi, N. Stein et al., *Top. Curr. Chem.* **166**, 199–233 (1993).
16. I. Ugi et al., (a) *Top. Curr. Chem.* **75**, 165–180 (1978); (b) *J. Am. Chem. Soc.* **100**, 37–41 (1978); *Chimia* **33**, 183–191 (1979); **40**, 340–350 (1986); *Isr. J. Chem.* **20**, 20–35 (1980); *MATCH*, in press; see also: 29. V. Prelog et al., *Angew. Chem.*, **78**, 413- (1966); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **21**, 567- (1982).

17. I. Ugi, J. Dugundji, R. Kopp, D. Marquarding, *Perspectives in Theoretical Stereochemistry*, Lecture Note Series, Vol. 36, Heidelberg 1984, p. 1–265.
18. I. Ugi et al., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **32**, 201–227 (1993); *J. Chem. Inf. and Comp. Chemistry*, in press.
19. I. Ugi et al., *Chimia* **43**, 43–53 (1985); *Pure & Appl. Chem.*, **60**, 1573–1586 (1988).
20. W. T. Wipke et al., *J. Am. Chem. Soc.* **115**, 440–444 (1993).
21. G. Vleduts, *Inf. Storage Retr.*, **1963**, 117–129.
22. R. V. Stevens, T. R. Brownscombe, *Abstr. Int. B.* **34**(3), (1973), 1035.
23. A. Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **32**, 563–564 (1993).
24. I. Ugi et al., *Endeavour*, Pergamon Press, in press.
25. I. Ugi, *Z. Naturforschung*, **20b**, 405–409 (1965); E. Ruch, I. Ugi, in: *Topics in Stereochemistry*, Ed.: N. L. Allinger, E. L. Eliel, Wiley, N. Y. 1969, p. 99–125; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **12**, 16–20 (1973).
26. I. Ugi, F. Beck, *Chem. Ber.* **94**, 1839–1850 (1961); **95**, 126–135 (1961).
27. I. Ugi et al., *Tetrahedron*, **33**, 1353–1363 (1977).
28. K. B. Sharpless et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 6237–6240 (1981).
29. R. Herrmann, I. Ugi, *Tetrahedron*, **37**, 1001–1009 (1981).
30. I. Ugi et al., *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 1969–1971 (1970); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **9**, 64–65 (1970); **10**, 191–192 (1971); **15**, 492–493, 627–628 (1971); *J. Am. Chem. Soc.* **37**, 3052–3058 (1972).
31. I. Ugi et al., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **9**, 371 (1971); **11**, 138 (1972); *J. Chem. Res. (S)*, 1977, 82–83.
32. H. Eckert, I. Ugi et al., *Tetrahedron*, **33**, 2243–2247 (1977); *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **17**, 361–362 (1978).
33. I. Ugi et al., part of it together with J. Chattopadhyaya, *Z. Naturforsch.* **36B**, 1173–1175 (1983); **39B**, 968–971 (1984); *Tetrahedron*, **40**, 2207–2210 (1983); *Nucleosides and Nucleotides*, **4**, 169–171 (1985); *Acta Chem. Scand.*, **39**, 761–765 (1985).
34. I. Ugi et al., *Pure Appl. Chem.*, **51**, 1219–1233 (1979).
35. R. M. Karl, R. Klösel, I. Ugi, *Chem. Ber.*, in preparation.
36. I. Ugi, F. Ramirez et al., *Phosphorus*, **1**, 1–16 (1971); *Acc. Chem. Res.*, **4**, 288–296 (1971); in: *Advances in Physical Organic Chemistry*, Ed.: V. Gold, Academic Press, London 1971, p. 25–126; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **10**, 687–715 (1971); **12**, 917–118 (1973).
37. I. Ugi, F. Ramirez et al., *Chemica Scripta*, **28**, 451–464 (1988).
38. R. S. Berry, *J. Chem. Phys.*, **32**, 933– (1960).
39. I. Ugi et al., *Synthesis*, **1993**, 1–10; *Acta Chem. Scand.*, **47**, 125–130 (1993).
40. M. Strasser, I. Ugi, *Acta Chem. Scand.*, **47**, 125–130 (1993).
41. I. Ugi et al., *Synthesis*, **1993**, 1–10; *Advances in Natural v Product Chemistry*, Ed.: Atta-ur-Rahman, Harwood Academic Publishers, Reading 1992.
42. I. Ugi, N. Stein, B. Gruber, *Proc. Estonian Acad. Sci. Chem.*, **43**, **4**, 121–136 (1994).

ТОЧКИ СОПРИКОСНОВЕНИЯ ХИМИИ, МАТЕМАТИКИ И КОМПЬЮТЕРНОГО МЫШЛЕНИЯ

Ивар УГИ

Подведены итоги научных трудов И. Уги в области ориентированной на математику органической химии, в частности химии изоцианидов, и развития формально-логического математического языка химии для осуществления мультикомпонентных реакций.