
***Synthèse d'indoles par cascade de couplages
Ugi-Smiles Heck***

L'ensemble de ce travail a fait l'objet de deux publications :

- a) Oble, J.; El Kaïm, L.; Gizzi, M.; Grimaud, L. *Heterocycles* **2007**, 73, 503-517.
- b) El Kaïm, L.; Gizzi, M.; Grimaud, L. *Org. Lett.* **2008**, 10, 3417-3419.

III.1) Introduction

L'un des moyens d'augmenter la diversité ainsi que la complexité structurale des composés accessibles par une réaction multicomposant donnée est de transformer les produits qu'elle fournit par le biais d'une autre réaction.

Ainsi, de nombreuses post-condensations réalisées sur les adduits de Ugi ont été développées depuis la description initiale du couplage éponyme. De façon analogue, la mise au point de synthèses d'hétérocycles par la transformation des produits issus du couplage de Ugi-Smiles a été l'une des principales thématiques de recherche de notre laboratoire au cours de ces cinq dernières années.

Dans le cadre de ce travail de thèse, une nouvelle synthèse d'indole par une cascade de couplages Ugi-Smiles / Heck a été développée, et fait l'objet du présent chapitre.

Dans un premier temps, nous allons procéder à une brève introduction autour de la réaction de Heck, pour ensuite nous focaliser sur le tandem Ugi / Heck. Après cela, nous nous intéresserons aux diverses valorisations des adduits de Ugi-Smiles qui ont été réalisées au laboratoire.

Dans un deuxième temps, nous allons, à la suite d'une introduction relative aux propriétés et aux voies de synthèse du noyau indolique, exposer notre travail à proprement parler. Cette présentation s'articulera en trois parties : la première portera sur le couplage de Ugi-Smiles des phénols halogénés, la deuxième sur la mise en œuvre de la réaction de Heck sur les adduits qui en résultent, et la dernière sur l'extension de la synthèse d'indoles par le tandem Ugi-Smiles / Heck précédant à des phénols hétérocycliques.

III.2) Présentation de la réaction de Heck

La réaction de Heck, développée simultanément par Heck⁷⁹ et Mizoroki⁸⁰, correspond à l'arylation ou l'alkylation catalysée au palladium(0) d'une oléfine (schéma III.1).

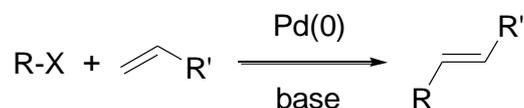


Schéma III.1 : La réaction de Heck

1°) Considérations mécanistiques

Le cycle catalytique généralement proposé est le suivant :

⁷⁹ Heck, R. F.; Nolley, J. P. *J. Org. Chem.* **1972**, *14*, 2320-2322.

⁸⁰ Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581-581.

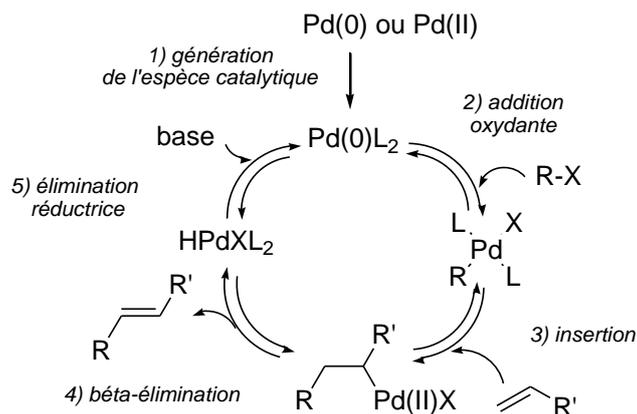


Schéma III.2 : Cycle catalytique de Heck

- *Génération du catalyseur*

On représente usuellement l'espèce catalytique sous la forme $\text{Pd}(0)\text{L}_2$, où L peut désigner une molécule de solvant ou un ligand « classique » de type phosphine. Elle peut être générée aussi bien à partir de Pd(0) que de Pd(II). Dans ce dernier cas, le Pd(0) est généré *in situ* à partir d'une source de Pd(II) stable et commerciale, en général en présence d'une phosphine, qui joue le rôle de réducteur.

- *Formation de l'espèce organopalladiée*

Sous la forme $\text{Pd}(0)\text{L}_2$, le Pd est riche en électrons, nucléophile, et possède des sites de coordination vacants. Il n'est dès lors pas surprenant qu'il réagisse avec des espèces électrophiles de type R-X *via* une addition oxydante. Dans la réaction de Heck, elle constitue l'étape cinétiquement limitante (schéma III.3).



Schéma III.3 : Formation de l'espèce organopalladiée par addition oxydante

Ces réactions sont limitées aux composés RX de type vinyl, aryl, et benzyl, car si le groupement R présente un hydrogène en β du Pd après l'addition oxydante, le complexe n'est pas stable et conduit au produit de β -élimination.

Pour ce qui est du groupement X, il a été montré l'ordre de réactivité suivant : $\text{I} > \text{Br} \gg \text{Cl}$.

Toutefois, de nouveaux catalyseurs qui permettent d'utiliser les dérivés chlorés, beaucoup moins onéreux que leurs analogues iodés et bromés, ont été développés. Ainsi, pour les aromatiques chlorés, Fu⁸¹ préconise les

⁸¹ Littke, A. F.; Fu, G. C. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 10-11.

conditions suivantes : 1.5% Pd₂(dba)₃, 5% P(t-Bu)₃, 1.1 éq. Cs₂CO₃, le tout dans le dioxane.

- *Transformation de l'espèce organopalladiée*

Elle commence par la coordination de l'oléfine, qui s'accompagne inévitablement de la perte d'un ligand. S'en suit la syn-insertion qui conduit à un σ-alkyl palladium instable, qui subit donc une syn-β-élimination formant le produit *trans* (schéma III.4).

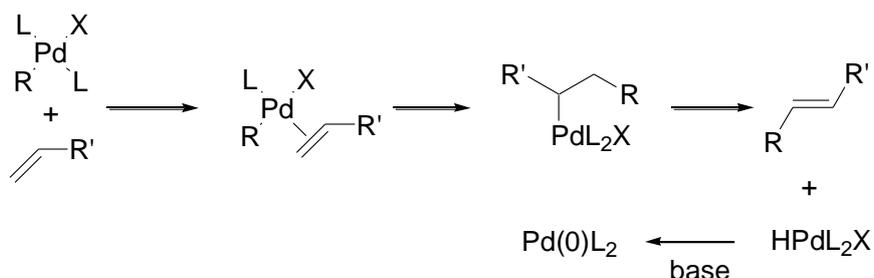


Schéma III.4 : Etape d'insertion

Deux mécanismes sont envisageables, selon que le ligand qui quitte le complexe pour permettre la coordination de l'oléfine est un ligand L ou X-. Dans le premier cas, le complexe généré est neutre. C'est le mécanisme généralement admis pour les réactions de Heck « classiques » qui mettent en jeu des halogénures (X = I, Br, éventuellement Cl). Dans le second cas, le complexe est cationique. Ce type de mécanisme est prépondérant lorsque l'on utilise de triflates (X = OTf), la liaison Pd-X étant alors nettement plus labile.

- *Régénération du catalyseur et formation du produit*

La dernière étape du cycle consiste en la libération du produit par β-élimination, qui s'accompagne de la régénération de l'espèce catalytique par élimination réductrice sur le complexe HPdXL₂ à l'aide d'une base (schéma III.5).

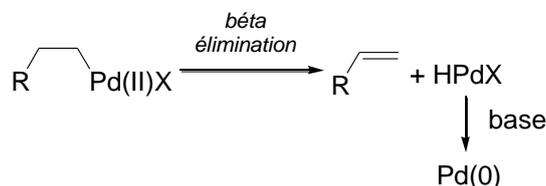


Schéma III.5 : Régénération du catalyseur et libération du produit

2°) Un vaste champ d'application

Si de manière classique le couplage de Heck consiste en la réaction inter ou intramoléculaire d'un halogénure vinylique ou aromatique avec une oléfine pauvre en électrons dans le DMF ou l'acétonitrile, de nombreuses

alternatives ont été développées, faisant de cette réaction un outil synthétique aussi adaptable que puissant⁸².

En ce qui concerne le solvant et les conditions réactionnelles, les possibilités sont multiples⁸³ : la réaction de Heck peut aussi bien avoir lieu dans l'eau, que dans des liquides ioniques, des fluides supercritiques, sur support solide, et ce avec (ou sans) activation par micro-ondes, haute pression, ultra-son, etc.

Pour ce qui est des substrats, les halogénures sont les plus couramment utilisés, mais d'autres groupes partants sont envisageables, comme les diazoniums. En série aromatique, des substituants donneurs d'une part et accepteurs d'autre part sont tolérés sur le noyau, et ce sur toutes les positions.

Concernant les oléfines, celles appauvries par un groupement électroattracteur restent les plus largement employées. Il est néanmoins possible de coupler une oléfine riche en électrons si les conditions de la réaction favorisent le mécanisme cationique (utilisation de triflates, ou d'halogénures en présence de sels d'argent ou de thallium), l'attaque se faisant alors en α du groupement donneur de manière préférentielle.

De nouveaux et divers systèmes catalytiques ont par ailleurs fait leur apparition, mais un inventaire exhaustif dépasserait largement le cadre de cet exposé (le lecteur pourra se reporter aux revues de Beletskaya pour de plus amples informations). Nous nous contenterons ici de mentionner les systèmes biphasiques, particulièrement intéressants en cela qu'ils permettent le recyclage du catalyseur.

Pour finir, nous allons nous intéresser à la version asymétrique de la réaction de Heck, qui a connu un véritable essor depuis les premiers exemples reportés en 1989 par Overmann⁸⁴ et Shibasaki⁸⁵. Lorsque l'on considère l'équation bilan de ce couplage palladocatalysé, qui consiste formellement en une vinylation, les aspects relevant de la stéréochimie n'apparaissent pas immédiatement. Toutefois, il existe certains cas de figure dans lesquels la réaction de Heck peut aboutir à la formation d'un seul stéréoisomère parmi plusieurs possibles (schéma III.6). Lorsque la réaction d'insertion génère un carbone asymétrique, plusieurs configurations peuvent permettre de le conserver dans la suite du processus:

- l'atome de carbone sur lequel le groupement alkyl a été inséré possède un atome d'hydrogène, mais, pour des raisons électroniques ou stériques, il se peut que ce ne soit pas celui-ci qui subisse la β -élimination (cas 1).

- le carbone asymétrique créé est quaternaire, et la β -élimination ne peut donc se faire qu'à l'opposé de la réaction d'insertion (cas 2).

⁸² a) Campagne, J-M ; Prim, D. *Les complexes de palladium en synthèse organique* ; CNRS Editions, Paris, 2001. b) *Revue*: Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3009-3066.

⁸³ *Revue*: Alonso, F.; Beletskaya, I. P.; Yus, M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11771-11835.

⁸⁴ Carpenter, N. E.; Kucera, D. J.; Overman, L. E. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5846-5848.

⁸⁵ Satō, Y.; Sodeoka, M.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4738-4739.

- le carbone asymétrique créé est quaternaire, et aucun atome d'hydrogène ne se trouve en β du palladium. On est alors en présence d'un « organopalladate vivant », qui peut ensuite évoluer selon une réaction tandem (cas 3).

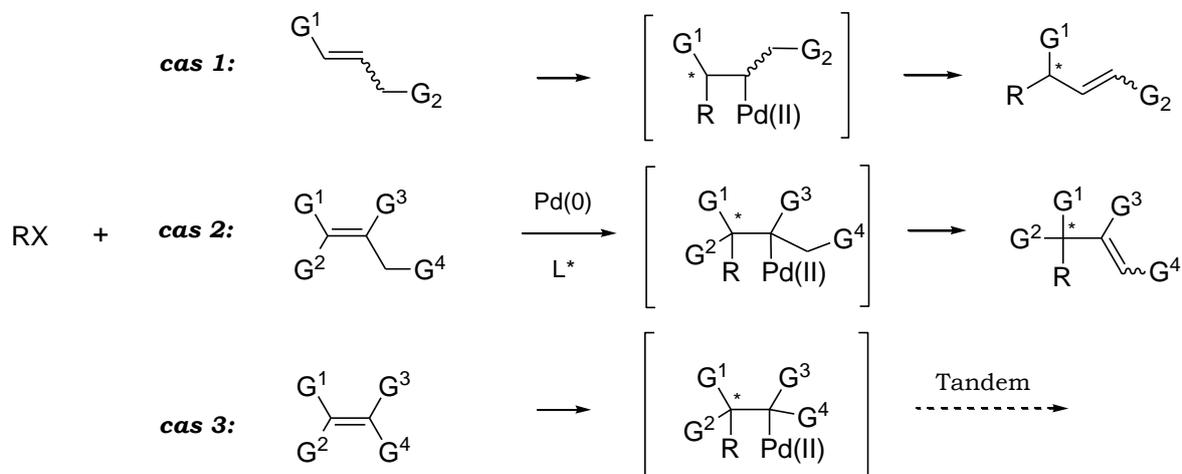


Schéma III.6 : réaction de Heck asymétrique

Nous avons d'ores et déjà souligné la puissance synthétique du couplage de Heck, mais la possibilité supplémentaire qui a émergé ces dernières années d'en contrôler les aspects stéréochimiques contribue à en faire l'un des outils de prédilection pour la création de liaison C-C en synthèse totale⁸⁶.

III.3) Tandem Ugi / Heck

1°) Les réactions de post-condensation

Comme nous l'avons déjà précisé dans le chapitre I, les réactions multicomposant, et notamment le U-4CR, constituent une voie d'accès extrêmement rapide et efficace à des molécules d'une grande complexité. Les produits ainsi obtenus peuvent à leur tour subir une transformation, appelée post-condensation, permettant la synthèse d'une grande variété de composés à la complexité encore accrue. Le plus souvent, les post-condensations consistent en une cyclisation, dont résulte la formation d'un hétérocycle. Cette famille de composés compte parmi les plus importantes en chimie organique, en cela qu'elle est largement représentée au sein des produits biologiquement actifs. Cela explique le grand intérêt que les réactions dites de post-condensation ont suscité, et l'abondance des publications sur le sujet^{1, 29a, 87}.

Étant donné le nombre considérable de post-condensations qui ont été réalisées sur les produits du U-4CR, nous nous cantonnerons ici à la

⁸⁶ Revue: Dounay, A. B.; Overman, L. E. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2945-2963.

⁸⁷ Revue: Akritopoulou-Zanze, I.; Djuric, S. W. *Heterocycles* **2007**, *73*, 125-147.

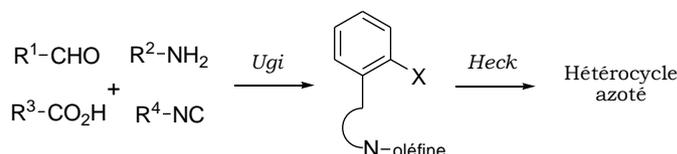
description du tandem Ugi / Heck. Ensuite, nous nous intéresserons aux transformations des adduits de Ugi-Smiles.

2°) Le tandem Ugi-Heck

Le couplage de Ugi autorise une grande souplesse quant aux fonctionnalités présentes sur les réactifs. Il est dès lors possible d'obtenir un α -amidoamide comportant à la fois un halogénure de vinyle ou d'aryle et une oléfine, qui peut donc subir une réaction de Heck intramoléculaire pour former un hétérocycle azoté. Il convient de souligner que ce tandem permet d'accéder à des structures diverses, selon les réactifs que l'on choisit pour porter les fonctionnalités nécessaires au couplage organométallique.

La première synthèse d'hétérocycle azoté par un tel tandem a été réalisée en 2004 par Gracias⁸⁸ (schéma III.7).

- **Stratégie générale:**



- **Application:**

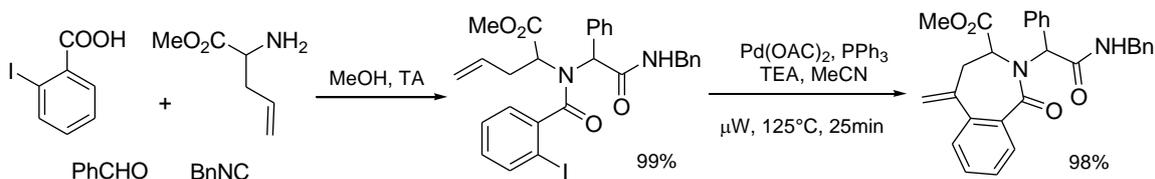


Schéma III.7 : Synthèse d'hétérocycles azotés par un tandem Ugi-Heck

Les premiers adduits de Ugi qui ont été étudiés résultaient de la condensation d'un acide carboxylique α,β -insaturé qui faisait office d'oléfine, de l'*o*-bromobenzaldéhyde en tant qu'halogénure d'aryle, d'une benzylamine et d'un benzylisonitrile. La cyclisation de Heck réalisée sur ses composés a permis de préparer plusieurs cycles à 6, y compris des structures de type spiro, avec d'excellents rendements (91 à 97% de rendement pour la seconde étape). En outre, il est à noter que le couplage organométallique a été effectué à l'aide de micro-ondes, ce qui a permis de réduire considérablement les temps de réaction par rapport à ceux requis en voie thermique (2 h contre 18 h pour les composés spiro).

D'autres hétérocycles azotés ont pu être préparés par cette méthode, en variant simplement la nature des réactifs. Entre autres exemples, l'utilisation de l'ester méthylique de l'allylglycine et de l'*o*-iodobenzaldéhyde comme réactifs pour le couplage de Heck s'est concrétisée par l'obtention de 7-lactames (schéma III.7).

⁸⁸ Gracias, V.; Moore, J. D.; Djuric, S. W. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 47, 417-420.

Simultanément, Yang a mis au point une synthèse d'isoquinolines en deux étapes, également par un tandem Ugi-Heck⁸⁹. Selon le réactif qui porte le groupement halogéné, deux types de structures peuvent être obtenus. En effet, si un acide carboxylique iodé est utilisé, le couplage avec l'allylamine fournit une première famille d'isoquinolines, notée A. En revanche, si l'atome d'iode se trouve initialement sur l'aldéhyde, les isoquinolines qui résultent du tandem ont un squelette différent, que l'on appelle B (schéma III.8).

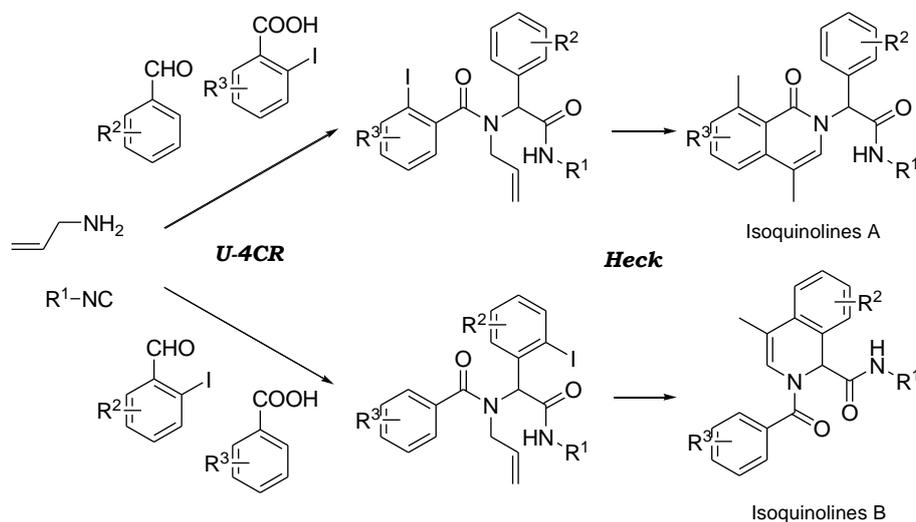


Schéma III.8 : Synthèse d'isoquinolines

A titre d'exemple, la préparation d'une isoquinoline de type A est illustrée dans le schéma III.9 ci-après. Le tandem Ugi-Heck réalisé avec l'allylamine, le *tert*-butylisonitrile, le *para*-méthoxybenzaldéhyde et l'acide *ortho*-iodobenzoïque fournit, après isomérisation du produit *exo*-méthylène résultant de la cyclisation pallado-catalysée, l'isoquinoline attendue (schéma III.9).

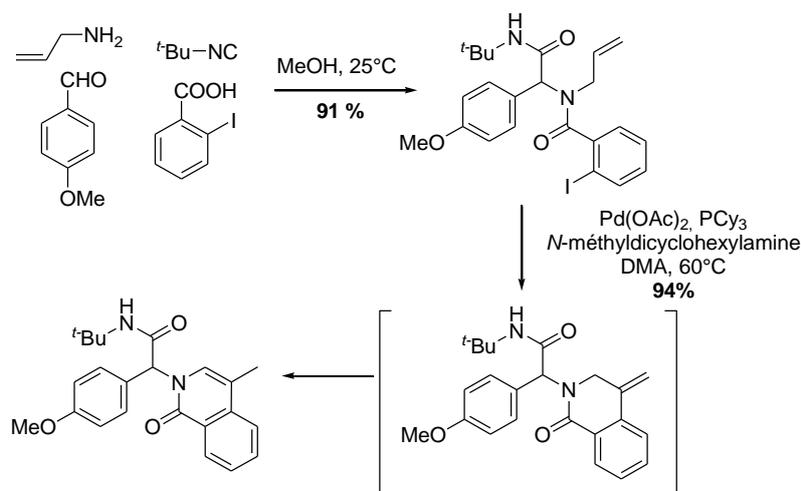


Schéma III.9 : Synthèse d'isoquinolines

⁸⁹ Xiang, Z.; Luo, T.; Lu, K.; Cui, J.; Shi, X.; Fathi, R.; Chen, J.; Yang, Z. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3155-3158.

La même équipe a appliqué une méthodologie tout à fait similaire pour obtenir deux sortes de quinolines⁹⁰ à partir d'un isonitrile et d'une aniline couplés soit avec un aldéhyde iodé et un acide carboxylique, soit avec un acide iodé et un aldéhyde.

Umkehrer et Kalinski ont pour leur part développé des synthèses *one-pot* d'indol-2-ones 1,3-disubstituées⁹¹ et de 1*H*-indoles⁹², toujours *via* un tandem Ugi-Heck.

Les premières sont obtenues directement par la réaction de l'*ortho*-bromoaniline et d'un acide acrylique avec un aldéhyde et un isonitrile (schéma III.10).

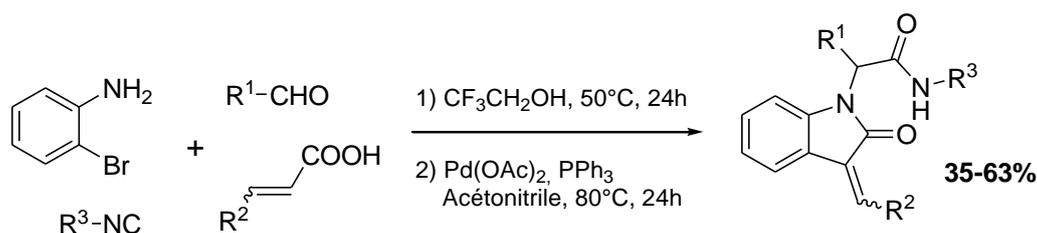


Schéma III.10 : Synthèse d'indol-2-ones

Les indoles résultent quant à eux du clivage du groupement formique présent sur le produit du tandem appliqué à une *ortho*-bromoaniline, le cinnamaldéhyde, un isonitrile, et l'acide formique (schéma III.11).

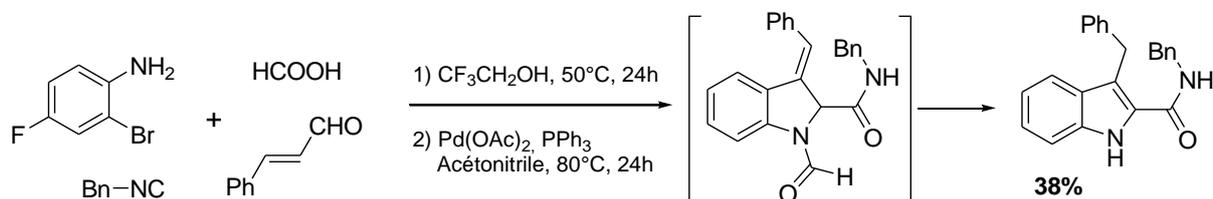


Schéma III.11 : Synthèse d'un 1*H*-indole

En effet, le produit issu d'une post-condensation sur un adduit de Ugi est bien évidemment lui-même susceptible d'être à nouveau transformé. Ainsi, Zanze et Djuric ont réalisé une synthèse diastéréosélective de lactames bicycliques pontés par une séquence Ugi / métathèse cyclisante / Heck particulièrement efficace⁹³.

De manière encore plus spectaculaire, Balalaie⁹⁴ a mis en œuvre une réaction à six composants qui consiste en une cascade *one-pot* Ugi / Heck / Sonogashira / addition nucléophile permettant d'obtenir des 3-arylidène-2-

⁹⁰ Ma, Z.; Xiang, Z.; Luo, T.; Lu, K.; Xu, Z.; Chen, J.; Yang, Z. *J. Comb. Chem.* **2006**, *8*, 696-704.

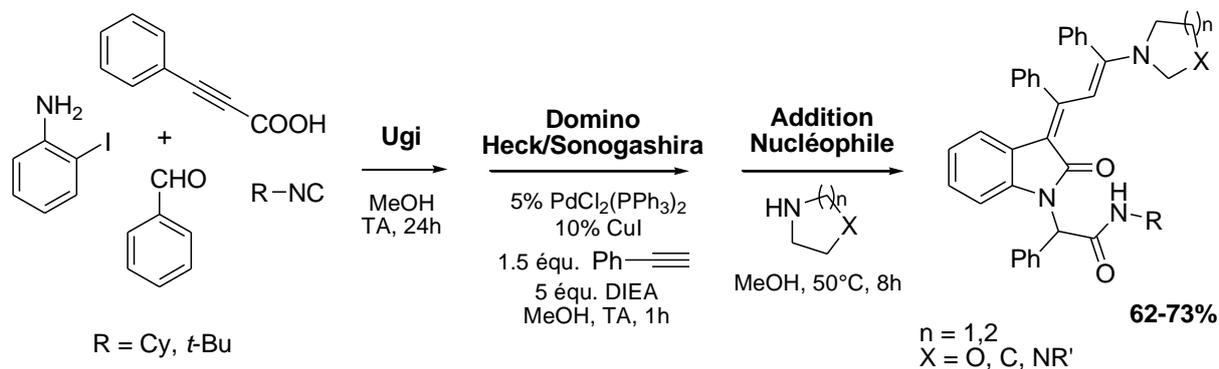
⁹¹ Umkehrer, M.; Kalinski, C.; Kolb, J.; Burdack, C. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2391-2393.

⁹² Kalinski, C.; Umkehrer, M.; Schmidt, J.; Ross, G.; Kolb, J.; Burdack, C.; Hiller, W.; Hoffman, S. D. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4683-4686.

⁹³ Ribelin, T. P.; Judd, A. S.; Akritopoulou-Zanze, I.; Henry, R. F.; Cross, J. L.; Whittern, D. N.; Djuric, S. W.; *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5119-5122.

⁹⁴ Bararjanian, M.; Balalaie, S.; Rominger, F.; Movassagh, B.; Bijanzadeh, H. R. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2806-2812.

oxindoles avec un très bon rendement et qui plus est de manière stéréosélective (schéma III.12).



Nous allons à présent nous intéresser aux post-condensations qui ont été réalisées à la suite du couplage de Ugi-Smiles.

III.4) Couplage de Ugi-Smiles et réactions de post-condensations

A l'instar des post-condensations qui ont été développées sur les adduits de Ugi, des recherches ont été menées dans notre laboratoire sur les possibilités qu'offraient les *N*-arylamino-carboxamides obtenus par le couplage de Ugi-Smiles, dans le but de développer de nouvelles synthèses d'hétérocycles et ainsi d'augmenter le potentiel synthétique de cette MCR.

Nous présentons ci-après une courte synthèse des résultats qui ont été obtenus.

1°) Synthèses de 3,4-dihydroquinoxalines...

i) ...par une séquence hydrogénolyse / cyclisation acide⁹⁵

Une nouvelle synthèse de 3,4-dihydroquinoxalines a été mise au point selon la stratégie suivante : les adduits de Ugi-Smiles issus de l'*ortho*-nitrophénol peuvent être réduits de façon à obtenir une aniline, qui peut alors cycliser sur l'amide en milieu acide (schéma III.13).

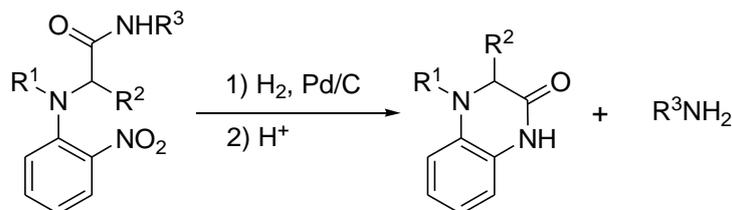


Schéma III.13 : Séquence hydrogénolyse / cyclisation sur un adduit de Ugi-Smiles

⁹⁵ Oble, J. ; El Kaïm, L.; Gizzi, M.; Grimaud, L. *Heterocycles* **2007**, 73, 503-517.

Ainsi, lorsque l'adduit de Ugi-Smiles préparé à partir du cyclohexylisonitrile, de la *p*-chlorobenzylamine, du propionaldéhyde et de l'*ortho*-nitrophénol est placé en solution dans le méthanol sous atmosphère d'hydrogène en présence d'une quantité catalytique de Pd/C (10%) et à température ambiante, l'aniline correspondante est isolée après 12 h. Cette dernière est alors traitée par une quantité catalytique d'acide *para*-toluène sulfonique (10%) dans le méthanol pendant 24 h à température ambiante. La cyclisation acide engendre bel et bien la 3,4-dihydroquinoxalin-2-(1*H*)-one attendue avec un rendement de 67% sur deux étapes (schéma III.14).

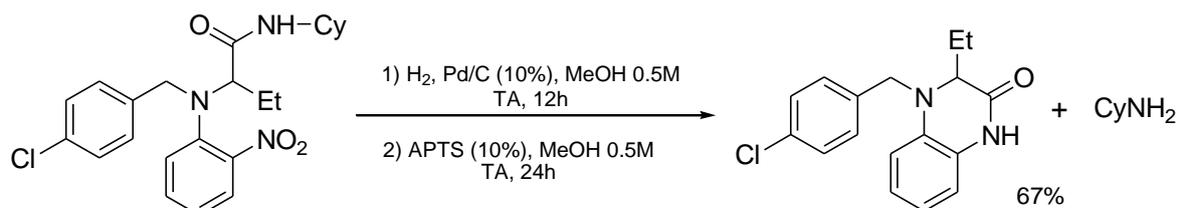


Schéma III.14 : Synthèse de la 3-éthyl-4-(2-méthoxyéthyl)-3,4-dihydroquinoxalin-2(1*H*)-one

Si la méthode a pu être étendue à divers aldéhydes et amines, il est à noter que les adduits issus du *tert*-butylisonitrile n'ont pas réagi de la manière escomptée. Il semblerait que l'encombrement du groupe *tert*-butyle interdise la cyclisation de l'aniline sur l'amide. La même stratégie appliquée à la 2-hydroxy-3-nitropyridine constitue une nouvelle synthèse de pyrido-pipérazones.

L'ensemble de ces hétérocycles a par ailleurs pu être obtenu par un procédé *one-pot*, *i.e* sans isoler l'adduit de Ugi-Smiles (schéma III.15).

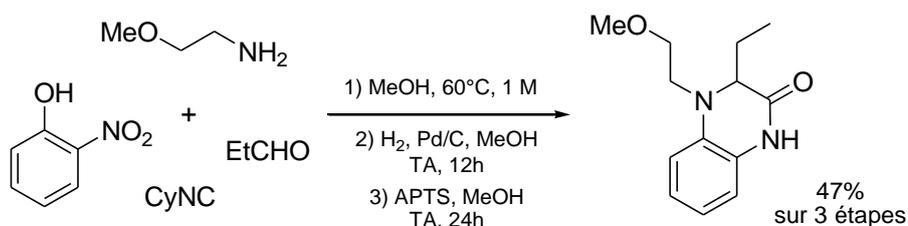


Schéma III.15 : Synthèse *one-pot* de la 3-éthyl-4-(2-méthoxyéthyl)-3,4-dihydroquinoxalin-2(1*H*)-one

On remarque que dans la synthèse précédente, le fragment correspondant à l'isonitrile employé dans le couplage de Ugi-Smiles est *in fine* éliminé. Il s'agit donc d'une synthèse non pas à 4, mais à 3 composants, et qui offre par conséquent une diversité structurelle moindre comparativement au couplage de Ugi-Smiles simple. Une autre voie de synthèse a donc été envisagée.

ii) ...N-arylation intramolécule⁹⁵

De fait, les quinoxalinones peuvent également résulter d'une N-arylation intramolécule de l'amide sur le noyau aromatique si ce dernier est convenablement fonctionnalisé (schéma III.16).

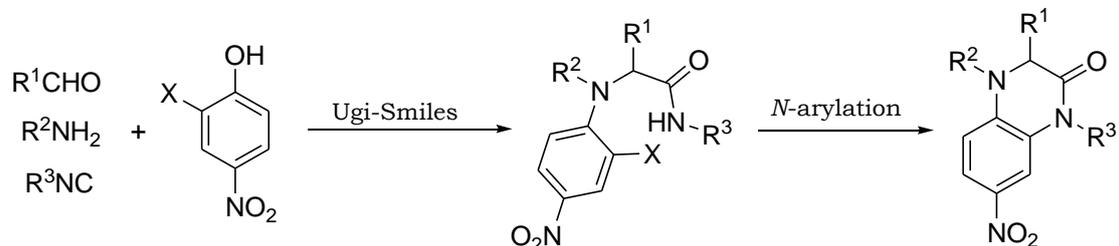


Schéma III.16 : Voie de synthèse alternative pour la préparation de quinoxalinones

Il est ressorti de la littérature que les N-arylations peuvent être facilement mises en œuvre sur des aromatiques substitués par un atome d'iode ou de brome. Très souvent, ces réactions reposent sur l'utilisation de l'iodure de cuivre accompagné d'un ligand diamine, et sont en outre favorisées par une température élevée, ainsi qu'un solvant polaire.

Les adduits de Ugi-Smiles issus de la condensation d'un o-iodonitrophénol se sont avérés être de bons substrats pour réaliser un tel couplage⁹⁶. La quinoxalinone représentée dans le schéma suivant a ainsi pu être préparée avec un bon rendement dans des conditions classiques (10% CuI, 20% L-proline, dans l'acétonitrile à 80°C) à partir du composé issu du couplage du 2-iodo-4-nitrophénol avec l'allylamine, l'isovaléraldéhyde, et le *p*-chlorobenzylisonitrile (schéma III.17).

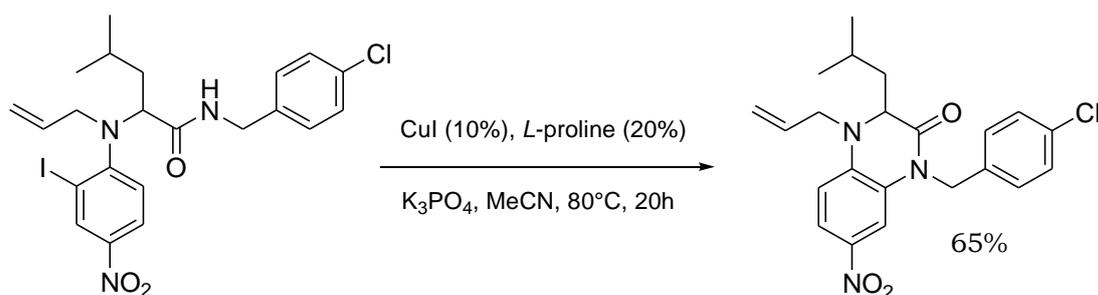


Schéma III.17 : N-arylation d'amide sur un adduit de Ugi-Smiles

Cette stratégie de synthèse alternative a pu être appliquée à la préparation de plusieurs quinoxalinones, avec des rendements s'échelonnant de 45 à 65%. Une version *one-pot* a par ailleurs été développée, qui permet d'obtenir l'hétérocycle désiré en deux étapes directement à partir des réactifs du couplage de Ugi-Smiles sans isoler l'adduit résultant de ce dernier. Ce procédé a notamment permis d'obtenir la quinoxalinone précédente avec un rendement de 25%.

⁹⁶ La mise au point des conditions expérimentales pour ce couplage sera détaillée plus loin dans ce chapitre.

2°) Synthèse de benzotriazoles et benzimidazoles à partir d'*ortho*-phénylènediamines issues du couplage de Ugi-Smiles⁷⁷

Les benzotriazoles et benzimidazoles sont des familles de composés qui se distinguent par leur haut potentiel en chimie médicinale⁹⁷. En tant que telles, elles ont fait l'objet de l'attention de nombreux groupes de recherche, qui ont travaillé à l'élaboration de nouvelles voies d'accès.

Les dérivés de type *ortho*-phénylènediamine s'avèrent être des substrats de choix pour la synthèse de ces composés. Or, ces derniers peuvent être directement préparés par réduction du groupement nitro des adduits de Ugi-Smiles issus d'un couplage avec l'*ortho*-nitrophénol et l'ammoniac⁹⁸. Cette réduction a de fait été réalisée par une hydrogénation catalytique en flux continu, et l'*ortho*-phénylènediamine ainsi obtenue a ensuite été convertie sans être préalablement isolée.

Ainsi, les benzotriazoles proviennent de son traitement par de l'acide acétique et du nitrite de sodium, comme indiqué sur le schéma III.18.

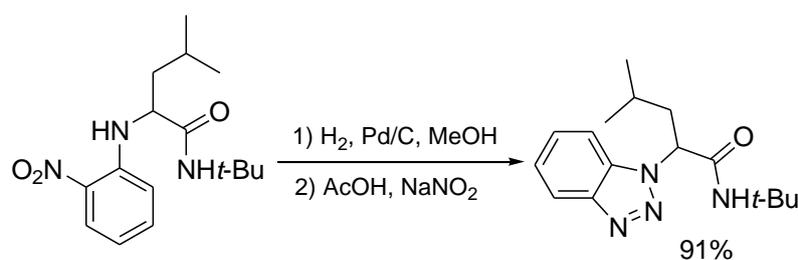


Schéma III.18 : Synthèse de benzotriazoles

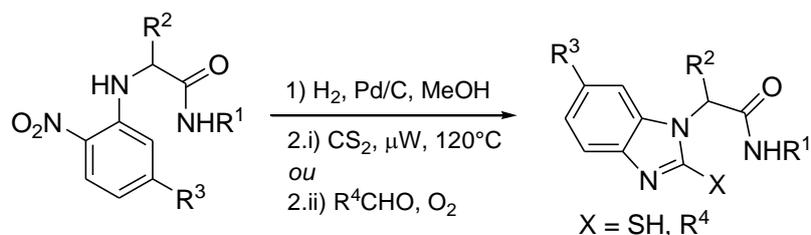
Deux familles différentes de benzimidazoles sont par ailleurs accessibles en appliquant des méthodologie similaires (schéma III.19).

Si la phénylènediamine est mise en solution dans l'éthanol (0.3 M) en présence d'un excès de disulfure de carbone (3 éq.) et chauffée à 120°C sous micro-ondes, le mercaptobenzimidazole souhaité est obtenu au bout de 15 minutes (étape 2.i sur le schéma III.19).

La réaction pallado-catalysée avec un aldéhyde aromatique réalisée dans le DMF en présence d'air permet quant à elle d'accéder à des 2-arylbenzimidazoles (étape 2.ii).

⁹⁷ a) Horton, D. A.; Bourne, G. T.; Smythe, M. L. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 893–930. b) Kopanska, K.; Najda, A.; Zebrowska, J.; Chomicz, L.; Piekarczyk, J.; Myjak, P.; Bretner, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 2617–2624. c) He, F. Q.; Liu, X. H.; Wang, B. L.; Li, Z. M. *J. Chem. Res.* **2006**, 809–811.

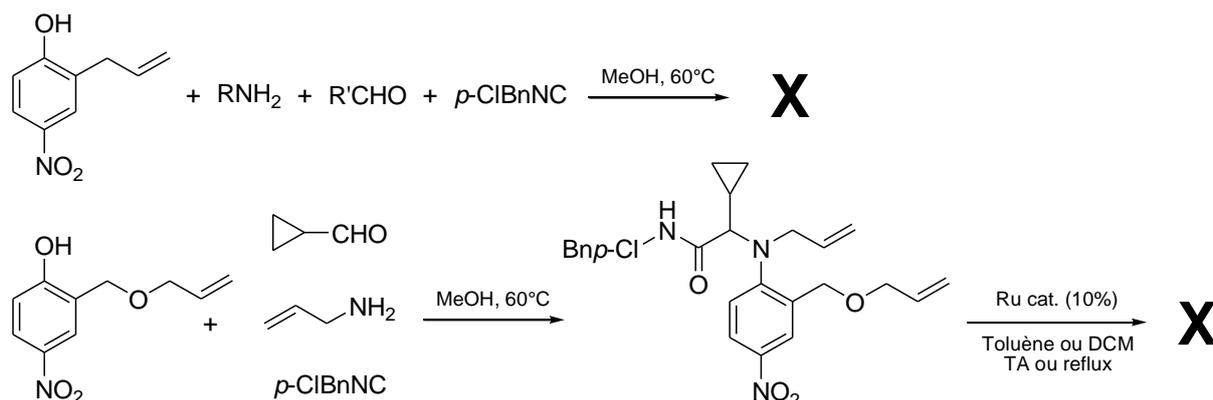
⁹⁸ Dans les travaux que nous citons ici, l'ammoniac avait été introduit sous la forme protégée d'une allylamine. (cf chap. II, § II.2.5)


Schéma III.19: Synthèse de benzimidazoles

3°) Synthèse de pyrimido-azépines par un tandem Ugi-Smiles / RCM⁹⁹

Il a été envisagé de réaliser un tandem analogue au U-4CR / RCM, moyennant l'introduction d'une oléfine sur le phénol de départ.

Cependant, le 2-allyl-4-nitrophénol n'a pas pu être couplé. Une solution a été trouvée en utilisant un phénol *O*-allylé, puisque la présence d'un hétéroatome en *ortho* de l'hydroxy du phénol facilite le couplage de Ugi-Smiles. Mais c'est alors la réaction de métathèse cyclisante qui s'est avérée inefficace (schéma III.20).


Schéma III.20 : Essai de tandem Ugi-Smiles / RCM

Le tandem a, en revanche, pu être réalisé sur des composés de type 4-hydroxypyrimidines substituées par une oléfine, donnant ainsi accès de manière rapide et efficace à des dérivés de type pyrimido-azépine.

En effet, les 5-allyl et 5-homoallyl-4-hydroxypyrimidines fournissent avec un bon rendement les adduits attendus, dans les conditions expérimentales habituellement utilisées lorsque une hydroxypyrimidine est engagée dans le couplage de Ugi-Smiles (toluène, 110°C, 3 M, pendant plusieurs jours) (schéma III.21).

⁹⁹ El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Oble, J.; *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5835-5838.

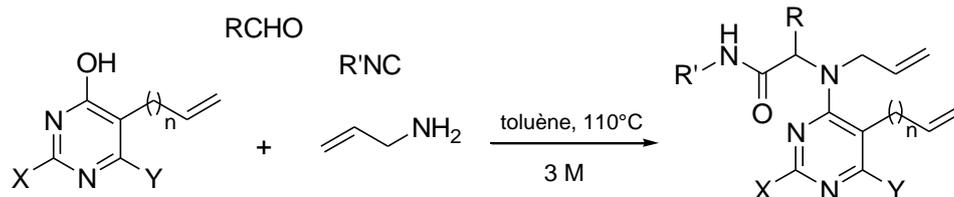


Schéma III.21 : Couplage de Ugi-Smiles avec les 5-allyl et 5-homoallyl-4-hydroxypyrimidines

Lorsque les produits de Ugi-Smiles issus des pyrimidines sont placés en solution dans le toluène en présence du catalyseur de seconde génération d'Hoveyda-Grubbs, les produits de simple cyclisation ou de cyclisation suivie d'une isomérisation de la double liaison sont obtenus. L'isomérisation a lieu pour des températures plus élevées et une durée de réaction plus grande (schéma III.22).

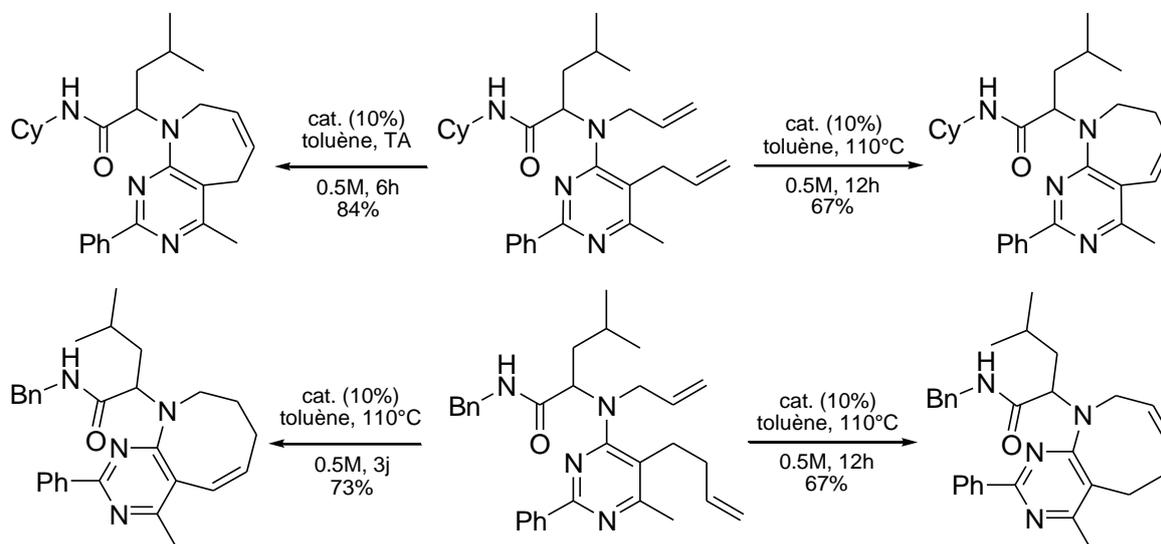
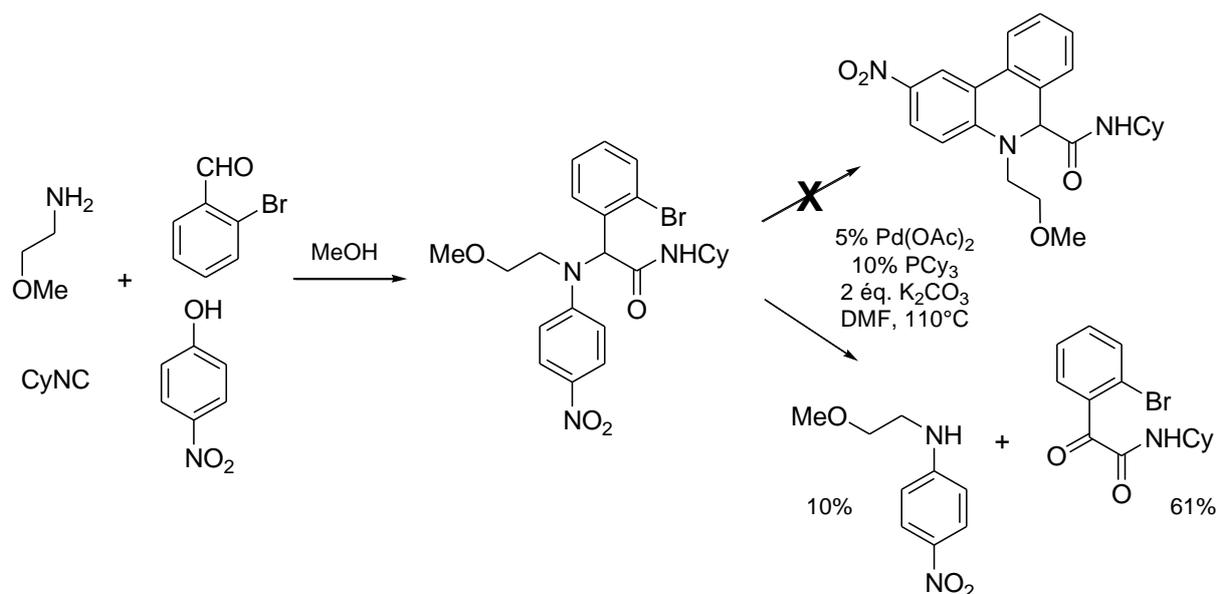


Schéma III.22 : Métathèse cyclisante de 4-aminopyrimidines allylées

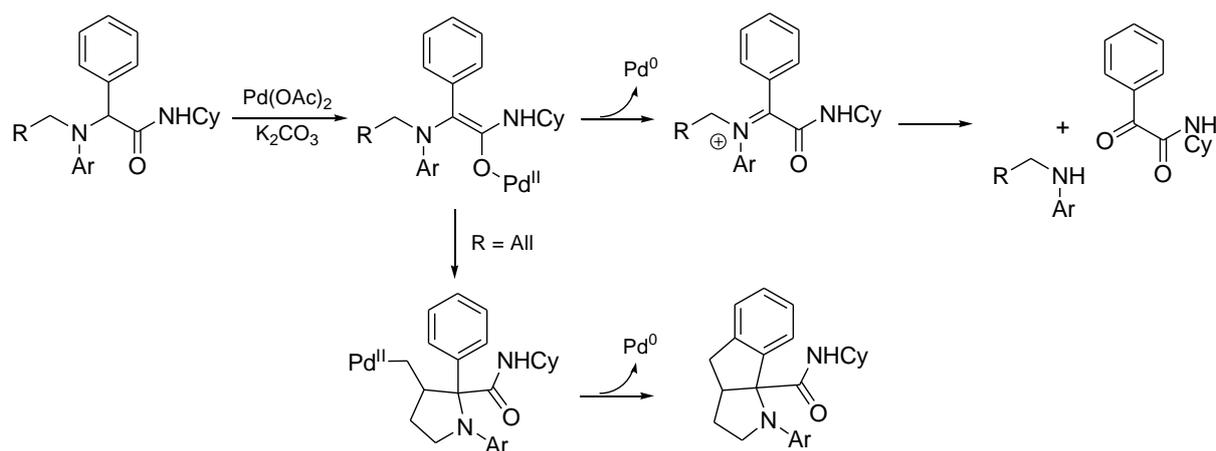
4°) Clivages oxydatifs et cyclisations intramoléculaires d'adduits de Ugi-Smiles par catalyse au palladium¹⁰⁰

Lorsque l'adduit de Ugi-Smiles résultant du couplage de l'*o*-bromobenzaldéhyde, du *p*-nitrophénol, de la 2-méthoxyéthanamine et du cyclohexylisonitrile a été soumis à des conditions classiques pour la réaction de Heck (5% Pd(OAc)₂, 10% PCy₃, 2 éq. K₂CO₃, DMF, 110°C), ce n'est pas le produit de cyclisation escompté qui a été isolé, mais un α -cétamide et une amine issus d'un clivage oxydatif (schéma III.23).

¹⁰⁰ El Kaïm, L.; Gamez-Montaño, R.; Grimaud, L.; Ibarra-Rivera, T. *Chem. Commun.* **2008**, 1350-1352.


Schéma III.23 : Clivage oxydatif palladocatalysé

L'hypothèse qui a alors été émise est que ce clivage palladocatalysé était dû à la lente introduction d'oxygène dans le milieu réactionnel. Cette supposition s'est avérée correcte, puisque la réaction est beaucoup plus rapide lorsqu'elle est réalisée à l'air libre. Divers adduits de Ugi-Smiles ont pu être clivés, mais la présence d'un atome d'hydrogène acide au sein de la molécule est apparue indispensable. En effet, seuls les α -arylamino amides issus du couplage d'un aldéhyde aromatique donnent lieu à la réaction de fragmentation. Cela donne à penser qu'elle débute par la formation d'un énolate de palladium, qui peut ensuite évoluer en iminium, ce dernier conduisant à l'amide observé après hydrolyse (schéma III.24).


Schéma III.24 : Mécanisme proposé

Une preuve supplémentaire de la formation de l'anion stabilisé a été fournie par son piégeage intramoléculaire. Ainsi, des produits polycycliques ont pu être obtenus par une cascade palladocatalysée mise en œuvre sur des adduits de Ugi-Smiles dérivés de l'homoallylamine (schéma III.24).

Une nouvelle post-condensation sur les adduits de Ugi-Smiles a été développée au cours de ce travail de thèse. La fonctionnalisation du phénol par l'introduction d'un halogène a en effet ouvert la porte à la mise au point d'une nouvelle synthèse d'indoles, famille de composés à laquelle nous allons à présent nous intéresser.

III.5) Indoles

1°) Activité biologique

Le noyau indolique est sans aucun doute l'un des hétérocycles les plus répandus dans la nature. On le trouve donc présent au sein d'une multitude de composés présentant des structures et des propriétés biologiques différentes¹⁰¹.

Le tryptophane, par exemple, est un acide aminé indolique, qui, dans sa configuration lévogyre, est l'un des vingt acides aminés constituant des protéines. Outre son utilisation dans la biosynthèse des protéines, il est le précurseur d'autres composés qui jouent un rôle fondamental dans les règnes animal et végétal. Ainsi, au niveau du cerveau, le tryptophane est hydroxylé par une enzyme et transformé en 5-hydroxytryptophane, qui est à son tour décarboxylé (en présence de vitamine B6) pour donner la sérotonine (3-(2-aminoethyl)-5-hydroxyindole). Cette dernière joue dans le cerveau le rôle de neurotransmetteur, mais on la retrouve par ailleurs dans le système digestif. Elle est impliquée dans la régulation de fonctions telles que la thermorégulation, les comportements alimentaires et sexuels, le cycle veille-sommeil, la douleur, l'anxiété ou le contrôle moteur.

La mélatonine, qui est l'hormone centrale de régulation des rythmes chronobiologiques et de pratiquement l'ensemble des sécrétions hormonales, chez l'homme, chez tous les mammifères et semble-t-il chez la plupart des espèces animales complexes, est synthétisée à partir de la sérotonine (schéma III.25).

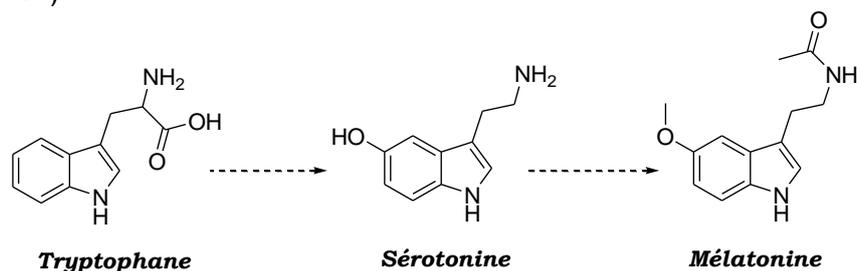


Schéma III.25

Le motif indolique est aussi présent dans de nombreux produits naturels de type alcaloïdes ou métabolites issus de microorganismes et d'algues.

¹⁰¹ a) Kawasaki, T.; Higuchi, K. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 761-793. b) Somei, M.; Yamada, F. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 278-311.

Etant données les nombreuses occurrences du noyau indole dans les structures de composés biologiquement actifs, on comprend que le nombre de dérivés indoliques ayant trouvé une application thérapeutique soit très élevé. Parmi ceux-ci, on peut citer l'indométhacine, un agent anti-inflammatoire non stéroïdien, le sumatriptan, utilisé dans le traitement des migraines, et le pindolol, un agent β -bloquant (schéma III.26).

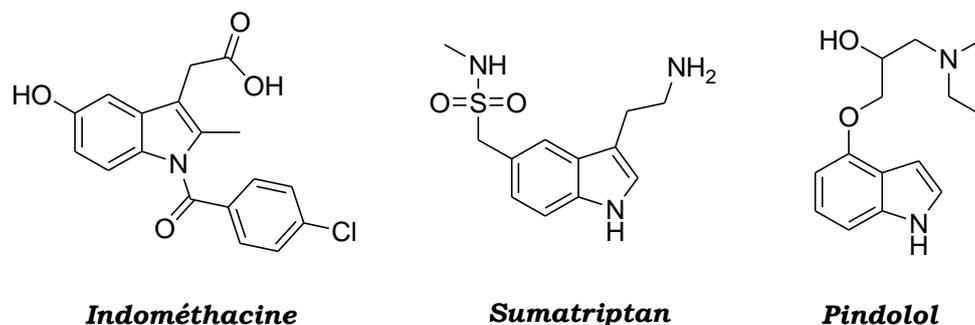


Schéma III.26

Plusieurs composés indoliques d'origine naturelle sont d'une importance thérapeutique majeure, notamment dans le traitement de certains cancers. Ainsi, la vinblastine et la vincristine, qui sont des vinca-alcaloïdes directement extraits de pervenches tropicales (*Catharanthus roseus* et *Vinca rosea*), ont été parmi les premiers agents chimiothérapeutiques de type antimitotique utilisés en clinique. Les mitomycines et les dérivés de l'ellipticine sont d'autres exemples de composés possédant une activité antitumorale (schéma III.27).

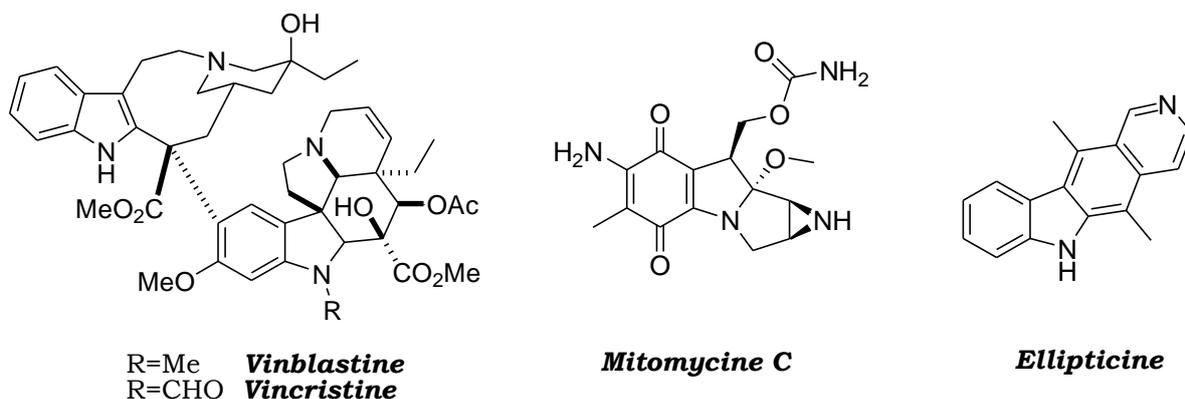


Schéma III.27

Dès lors, on comprend aisément que les dérivés indoliques suscitent un réel engouement scientifique, et que par conséquent, leur synthèse et leur réactivité fassent l'objet de recherches intensives depuis plus d'un siècle.

2°) Méthodes de synthèse

La première synthèse d'indole a été mise au point en 1883 par Fischer¹⁰² (schéma III.28), et, depuis, la synthèse ainsi que la fonctionnalisation de ces composés ont fait l'objet de nombreux efforts de recherche¹⁰³.

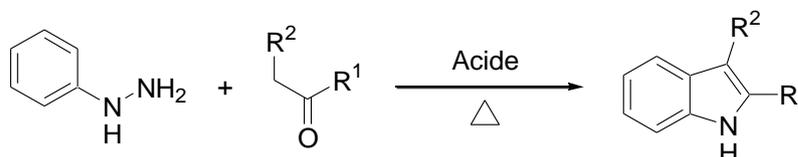


Schéma III.28 : Synthèse d'indole par Fischer

Les isonitriles et leur réactivité si particulière se sont avérés être des outils de choix pour la formation du noyau indole par cyclisation¹⁰⁴.

Ceci étant, c'est le développement des transformations catalysées au palladium qui a eu l'impact le plus notable sur les stratégies de synthèse de composés indoliques. En effet, de multiples méthodes qui permettent l'obtention d'indoles fonctionnalisés en s'appuyant sur une catalyse au palladium ont été développées¹⁰⁵. Ce succès s'explique par les nombreux avantages que présentent les synthèses pallado-catalysées. En effet, ces dernières se distinguent par leur tolérance vis-à-vis d'une grande variété de groupements fonctionnels, la douceur des conditions réactionnelles requises, leur régiosélectivité, et pour finir, les très bons rendements obtenus.

On peut distinguer deux types d'approches différentes : la première opte pour la construction de la structure indolique à partir de précurseurs benzéniques qui subissent des réactions de cyclisations, et la seconde se contente de fonctionnaliser un indole préformé.

La plupart des réactions cyclisantes consistent en la formation du noyau pyrrole fonctionnalisé sur le squelette benzénique. Cette méthode repose sur l'assemblage d'un fragment contenant un atome d'azote nucléophile, et d'un autre qui peut être soit un alcyne, soit un alcène. Dans les deux cas, le procédé peut aussi bien être inter- qu'intra-moléculaire.

▪ A partir d'alcyne :

Comme le montre le schéma III.29, qui n'a pas la prétention d'être exhaustif, il existe diverses stratégies de formation du cycle pyrrolique basées sur la réaction d'une fonction alcyne.

¹⁰² Fischer, E.; Jourdan, F. *Chemische Berichte* **1883**, *16*, 2241-2245.

¹⁰³ *Revue*: a) Gribble, G. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **2000**, 1045-1075. b) Humphrey, G. R.; Kuethé, J. T. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2875-2911.

¹⁰⁴ *Revue*: Campo, J.; Garcia-Valverde, M.; Marcaccini, S.; Rojo, M. J.; Torroba, T. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 757-765.

¹⁰⁵ *Revue*: Cacchi, S.; Fabrizi, G. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2873-2920.

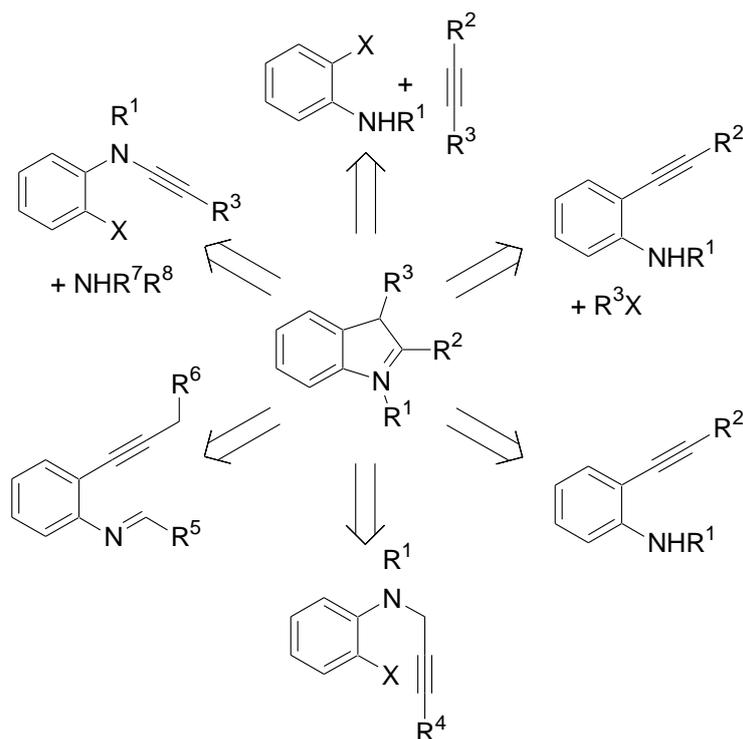


Schéma III.29 : Exemples de stratégies de synthèses d'indoles à partir d'alcynes

L'annulation de Larock d'*o*-haloanilines ou des dérivés *N*-méthyl, *N*-acétyl, et *N*-tosyl correspondants figure sans aucun doute parmi les plus puissantes méthodes synthétiques développées pour la formation d'indoles¹⁰⁶.

En traitant l'*o*-iodoaniline avec un excès d'alcyne, en présence de carbonate de potassium ou de sodium, d'un équivalent de chlorure de lithium ou de chlorure de tétrabutylammonium, avec ou sans triphénylphosphine, à 100°C dans le DMF, les indoles 2,3-disubstitués sont obtenus de manière régiosélective avec d'excellents rendements (schéma III.30).

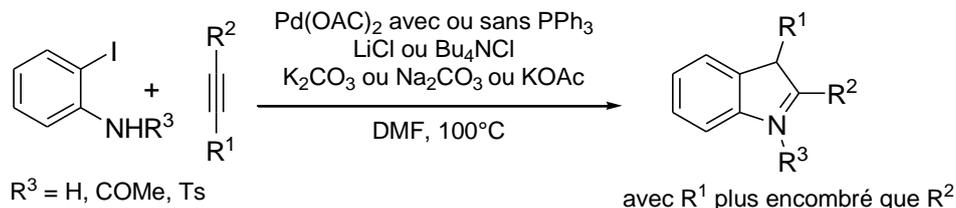


Schéma III.30 : Annulation de Larock

¹⁰⁶ a) Roesch, K. R.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 412-420. b) Roesch, K. R.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1551-1553. c) Larock, R. C.; Yum, E. K.; Refvik, M. D. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7652-7662. d) Larock, R. C.; Yum, E. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6689-6690.

▪ A partir d'alcènes :

Comme nous l'avons d'ores et déjà précisé, des méthodes analogues reposant sur des alcènes existent (schéma III.31).

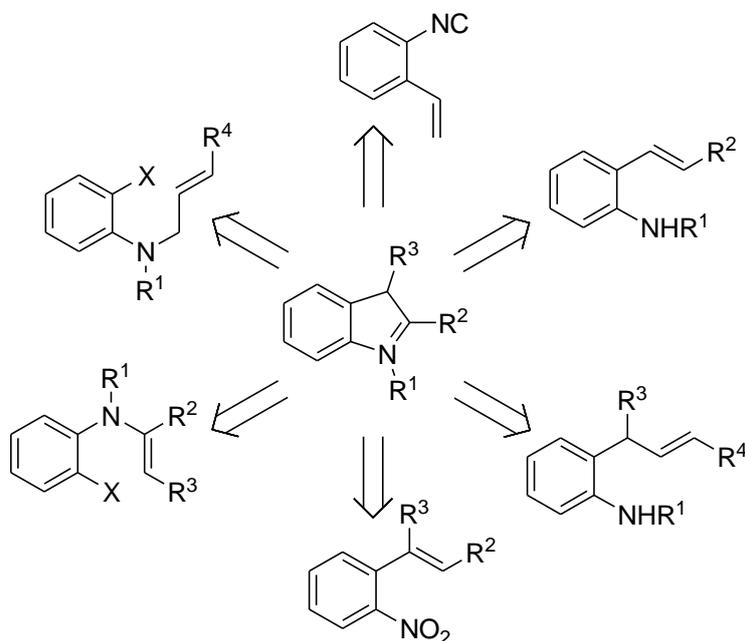


Schéma III.31 : Exemples de stratégies de synthèses d'indoles à partir d'alcènes

Nous pouvons entre autres mentionner la réaction de Heck intramoléculaire mettant en jeu une cyclisation 5-*exo* suivie d'une isomérisation de la double liaison (schéma III.32), qui a largement été utilisée pour la synthèse d'indoles substitués depuis les premières descriptions de Mori¹⁰⁷ et Hegedus¹⁰⁸.

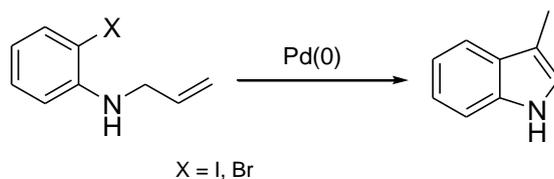


Schéma III.32 : Synthèse d'indole par réaction de Heck intramoléculaire

De même, les cyclisations d'*ortho*-haloanilino énamines initialement décrites par Kibayashi¹⁰⁹ ont été considérablement développées depuis. En règle générale, l'énamine est stabilisée par conjugaison avec un groupement carbonyle voisin, et est synthétisée lors d'une étape préliminaire.

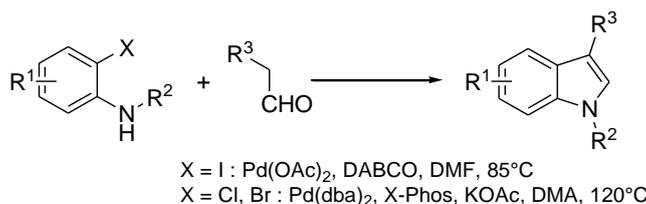
Le procédé d'annulation *one-pot* d'*ortho*-haloanilines et d'aldéhydes mis au point par Zhu fait partie intégrante de cette famille de synthèses d'indoles¹¹⁰ (schéma III.33).

¹⁰⁷ Mori, M.; Chiba, K.; Ban, Y. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 1037-1040.

¹⁰⁸ Odle, R.; Blevins, B.; Radcliff, M.; Hegedus, L. S. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 2709-2710.

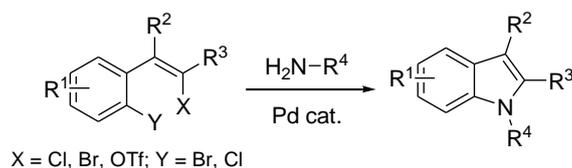
¹⁰⁹ Lida, H.; Yuasa, Y.; Kibayashi, C. *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, 2938-2942.

¹¹⁰ Jia, Y.; Zhu, J. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 7826-7834.

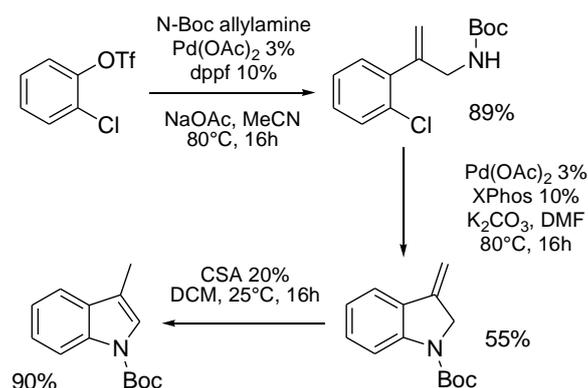

Schéma III.33 : Annulation *one-pot* d'*ortho*-haloanilines et d'aldéhydes

Comme nous l'avons vu, dans la plupart des synthèses d'indoles l'atome d'azote constitutif du noyau est initialement présent dans un réactif de type aniline. Ceci étant, d'autres stratégies sont envisageables, le motif indolique pouvant, de fait, provenir de l'amination d'un benzène convenablement substitué.

Ainsi, Willis a travaillé sur la double amination pallado-catalysée d'un styrène bis-activé par une amine primaire¹¹¹ (schéma III.34). La préparation des précurseurs nécessaires peut toutefois s'avérer être délicate.


Schéma III.34 : Synthèse d'indole par double amination d'un dérivé du styrène

Baxter et Cleator ont quant à eux mis au point une nouvelle synthèse de 3-méthylindoles qui consiste en une réaction de Heck régiosélective entre une allylamine protégée et un chlorotriflate, suivie d'une cyclisation par un couplage carbamate / chlorure d'aryle, et qui s'achève par une isomérisation de la double liaison¹¹² (schéma III.35).


Schéma III.35 : Synthèse de 3-méthylindole par une séquence Heck / Cyclisation / Isomérisation

¹¹¹ a) Willis, M. C.; Brace, G. N.; Holmes, I. P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2005**, *44*, 403-406. b) Fletcher, A. J.; Bax, M. N.; Willis, M. C. *Chem. Commun.* **2007**, 4764-4766. c) Hodgkinson, R. C.; Schulz, J.; Willis, M. C. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8940-8949.

¹¹² Baxter, C. A.; Cleator, E.; Alam, M.; Davies, A. J.; Goodyear, A.; O'Hagan, M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 668-671.

Ce processus tolère aussi bien des groupements donneurs qu'accepteurs sur le triflate, et le groupement protecteur Boc peut être retiré pour fournir *in fine* un 1*H*-indole.

▪ *Par réactions multicomposant :*

Ces dernières années, les réactions multi composants ont fait leur apparition dans les stratégies de synthèses d'indoles. Comme nous l'avons déjà précisé, les MCRs sont des outils de choix pour la création de chimiothèques destinées au criblage à haut débit. Puisque l'hétérocycle indolique intéresse fortement les industries pharmaceutiques, on comprend la pertinence de synthèses multicomposant de ce dernier.

De nombreux exemples ont été publiés récemment. Ainsi, Lebel a mis au point une synthèse d'indoles *one-pot* multicomposant à partir de l'acide 2-iodobenzoïque¹¹³. Ce premier subit tout d'abord un réarrangement de Curtius, puis l'indole est formé par un procédé catalysé au palladium (schéma III.36).

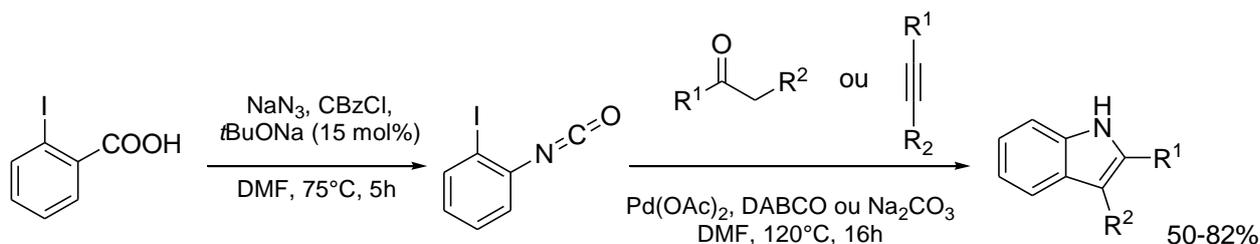


Schéma III.36 : Synthèse d'indole par une cascade one-pot Réarrangement de Curtius/Indolisation catalysée au palladium

Barluenga a quant à lui développée une synthèse à trois composants catalysée au palladium¹¹⁴. L'indole est obtenu à partir d'une amine primaire, d'un bromoalcène, et d'un dihalobenzène par la cascade d'une *N*-oléfination, *C*-arylation, et d'une *N*-arylation intramoléculaire (schéma III.37).

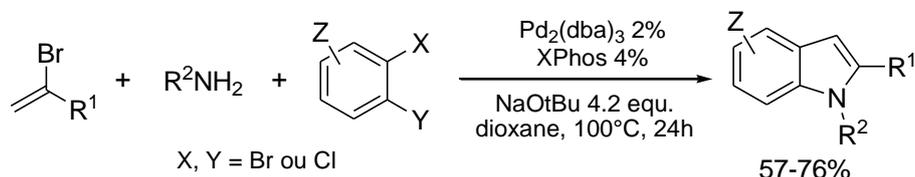


Schéma III.37 : Synthèse d'indole à trois composants

¹¹³ Leogane, O.; Lebel, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 350-352.

¹¹⁴ Barluenga, J.; Jimenez-Aquino, A.; Valdes, C.; Aznar, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1529-1532.

Nous terminerons cette partie par une autre synthèse *one-pot* à trois composants palladocatalysée mise au point par Larock¹¹⁵. Elle consiste en un couplage de type Sonogashira entre une *N,N*-disubstituée 2-iodoaniline et un alcyne terminal, suivi de l'addition d'acétonitrile et d'un iodure d'aryle (schéma III.38).

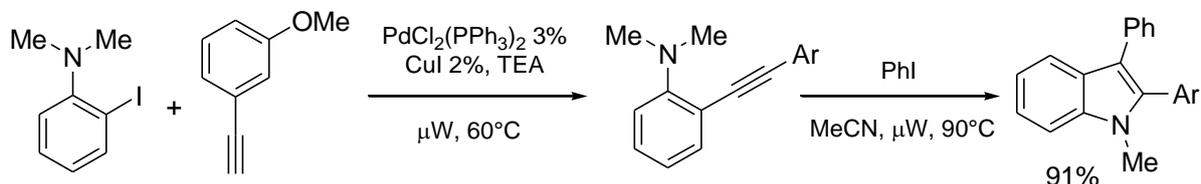


Schéma III.38 : Synthèse d'indole à trois composants

En ce qui nous concerne, nous avons développé une synthèse d'indole par une cascade MCR / réaction de post-condensation, dont la description fait l'objet de la suite de ce chapitre.

III.6) Couplage de Ugi-Smiles avec un phénol halogéné

1°) Elaboration de la stratégie de synthèse d'indoles

Le tandem Ugi-Smiles permet de réaliser le couplage d'un composé carbonylé, d'une amine primaire, d'un isonitrile, et d'un phénol pauvre en électrons. Si l'amine utilisée est l'allylamine, et si le phénol est substitué par un halogène en position 2, on peut envisager la formation d'un indole par une réaction de post-condensation de type Heck (schéma III.39).

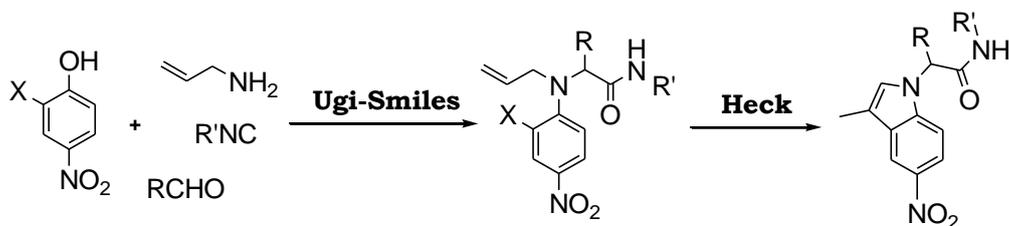


Schéma III.39 : Stratégie de synthèse d'indole

Le choix de positionner l'halogène sur le phénol s'explique par deux raisons distinctes.

Tout d'abord, il permet d'exploiter directement la spécificité du couplage de Ugi-Smiles, qui introduit un phénol en lieu et place de l'acide carboxylique du couplage de Ugi classique. En effet, la mise en œuvre d'une cyclisation de Heck sur un adduit de Ugi-Smiles dont l'halogène serait porté par un autre composé que le phénol de départ n'aurait pas constitué une réelle innovation par rapport aux travaux semblables réalisés sur les adduits de Ugi. Rappelons à ce sujet la synthèse d'indole par un tandem Ugi-Heck de Umkehrer, qui a d'ores et déjà été présentée dans ce chapitre.

¹¹⁵ Chen, Y.; Markina, N. A.; Larock, R. C. *Tetrahedron* **2009**, 65, 8908-8915.

Par ailleurs, des recherches menées en parallèle au laboratoire sur les clivages oxydatifs des adduits de Ugi-Smiles ont exclu la possibilité d'utiliser un benzaldéhyde comme précurseur du noyau indolique. Rappelons en effet que si un benzaldéhyde est engagé dans le couplage, l'hydrogène situé au pied de ce dernier dans le produit alors obtenu présente un léger caractère acide, et, lorsque l'on soumet ce type de composé à des conditions usuelles pour réaliser un couplage de Heck, il se forme un énolate de palladium¹⁰⁰.

Comme le couplage de Ugi-Smiles du 2-chloro-4-nitrophénol avait déjà été réalisé avec succès au laboratoire, nous avons initialement testé notre stratégie sur des composés chlorés. Le 2-chloro-4-nitrophénol réagit avec l'allylamine, un aldéhyde aliphatique, et un isonitrile pour fournir le *N*-allyl,*N*-arylamino-carboxamide attendu. La réaction est réalisée sous irradiation aux micro-ondes (80°C, 10 bars, 50 W), et au bout de seulement 20 minutes, un rendement de plus de 80 % est atteint (schéma III.40).

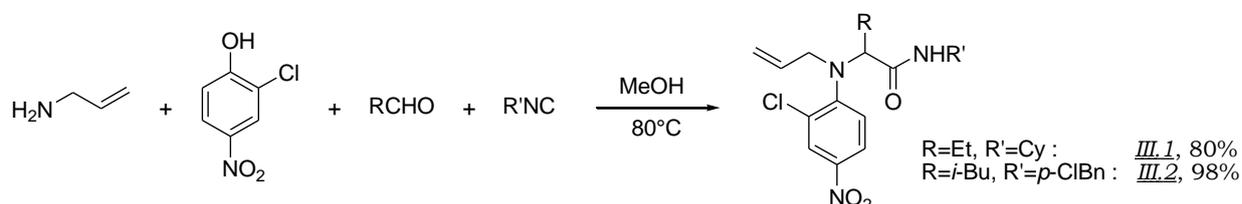


Schéma III.40 : Couplage Ugi-Smiles avec le 2-chloro-4-nitrophénol

Les premiers essais de réaction de Heck sur le produit de couplage ne se sont cependant pas avérés très encourageants. En effet, même dans les conditions optimisées par Fu pour les couplages d'aryles chlorés (1.5% Pd₂(dba)₃, 6% P(*t*-Bu)₃, 1.1 éq. Cs₂CO₃)¹¹⁶, la formation du produit de cyclisation n'a pas été observée (schéma III.41).

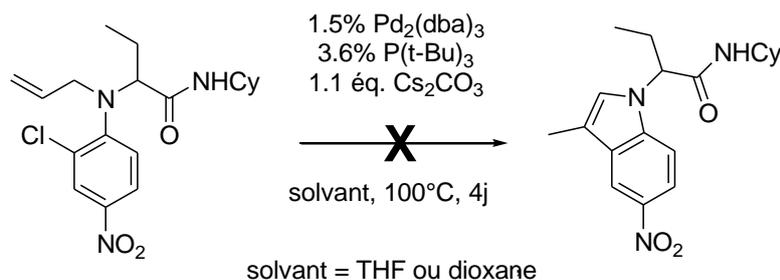


Schéma III.41 : Echec de la réaction de Heck avec un aryle chloré

Les quantités de palladium et de phosphine ont été augmentées à 5 et 10% respectivement, en vain. Divers systèmes catalytiques ont alors été testés : différentes sources de palladium, à savoir Pd₂(dba)₃ et Pd(OAc)₂, ont été associées à plusieurs phosphines (tri-*t*-butylphosphine, dppf, tricyclohexylphosphine, et XPhos) en présence de Cs₂CO₃ dans le THF ou le 1,4-dioxane, mais aucune de ces conditions n'a permis l'obtention du produit cyclique attendu.

¹¹⁶ Littke, A. F.; Fu, G. C. J. Org. Chem. 1999, 64, 10-11.

2°) Préparation des phénols halogénés

Plutôt que de travailler avec des phénols chlorés, nous avons donc décidé d'utiliser leurs analogues iodés. En effet, la réaction de Heck est connue pour être plus difficile avec des composés chlorés que des composés iodés et bromés. D'après les informations disponibles dans la littérature, il semblait plus compliqué de synthétiser des 2-bromo phénols que des 2-iodo phénols, et notre choix s'est par conséquent porté sur ces derniers. Il est à noter que peu de références existent sur le sujet, ce qui peut sembler paradoxal étant donné la simplicité apparente de ces réactions. Cela s'explique, sans doute, par le fait qu'il est difficile de s'arrêter à la réaction de mono-halogénéation. En outre, il ressort de la littérature que la iodation des phénols déficients en électrons est encore plus délicate¹¹⁷.

Nous avons donc préparé le 2-iodo-4-nitrophénol en suivant la procédure décrite par Sun et al¹¹⁸. Le produit désiré a été isolé avec un rendement de 80% (schéma III.42).

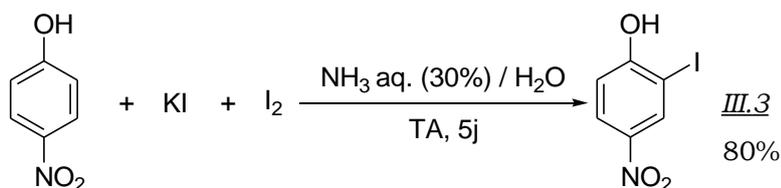


Schéma III.42: Préparation du 2-iodo-4-nitrophénol

Nous avons été amenés à synthétiser ce composé de nombreuses fois, et avons été confrontés à des problèmes de reproductibilité. En effet, à plusieurs reprises, nous avons pu constater l'obtention du produit diiodé. Si nous avons remarqué que la réaction était extrêmement sensible à la concentration de l'ammoniaque, et donc au pH de la solution, nous ne sommes néanmoins pas parvenus à rationaliser complètement la non reproductibilité de cette iodation.

Une nouvelle méthode de iodation des phénols déficients en électrons, en particulier des phénols fluorés, a récemment été décrite par Waldvogel¹¹⁹. Etant données les similarités des conditions employées (I₂, KI, NaOH, H₂O), elle constitue peut-être une alternative plus fiable que la méthode que nous avons utilisée. Nous n'avons toutefois à ce jour pas eu l'occasion de le vérifier.

Nous avons également synthétisé le 2-chloro-6-iodo-4-nitrophénol, avec un rendement de 90%, en portant une solution aqueuse de diode, de 2-

¹¹⁷ Stavber, S.; Jereb, M.; Zupan, M. *Synthesis* 2008, 10, 1487-1513.

¹¹⁸ Sun, M.; Cowart, M. J. *Méd. Chem.* 2005, 48, 6482-6490.

¹¹⁹ Francke, R.; Schnakenburg, G.; Waldvogel, S. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2357-2362.

iodo-4-nitrophénol, et d'hydroxyde de sodium à reflux pendant une nuit¹²⁰ (schéma III.43).

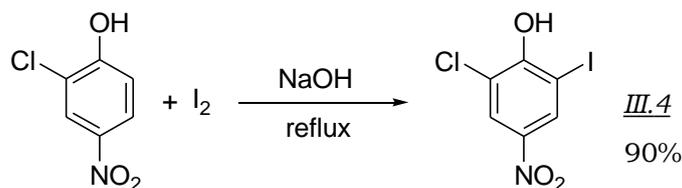


Schéma III.43 : Préparation du 2-chloro-6-iodo-4-nitrophénol

De manière assez surprenante, la préparation du 2-iodo-6-méthoxy-4-nitrophénol à partir du 2-méthoxy-4-nitrophénol s'est avérée impossible dans ces conditions. Nous ne sommes pas non plus parvenus à ioder le salicylate de méthyle, et l'hydroxyquinoléine (schéma III.44).

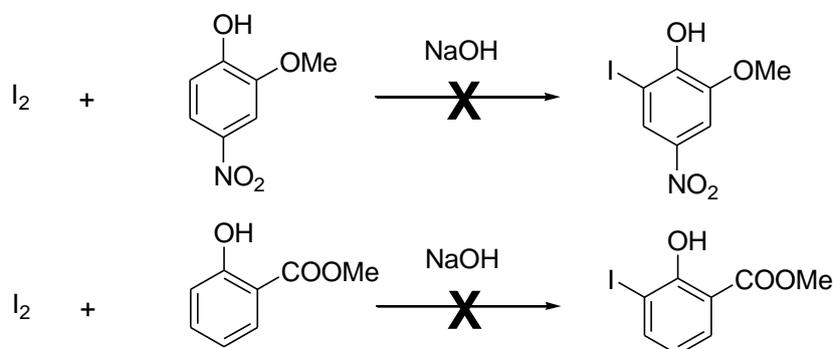


Schéma III.44

3°) Optimisation des conditions du couplage Ugi-Smiles avec un phénol halogéné

Les premiers essais ont été effectués avec les réactifs qui fournissent le meilleur rendement pour le couplage de Ugi-Smiles du *para*-nitrophénol, à savoir le benzyisonitrile et l'isovaléraldéhyde (schéma III.45).

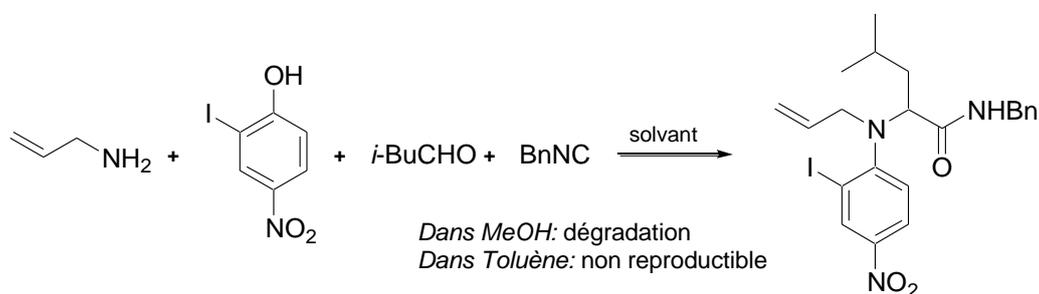
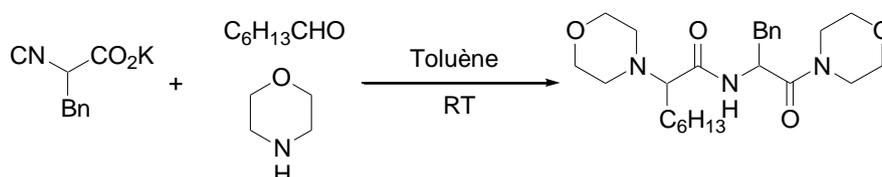


Schéma III.45 : Couplage de Ugi-Smiles avec le 2-iodo-4-nitrophénol

¹²⁰ Ellingboe, J. W.; Collini, M. D.; Quagliato, D.; Chen, J.; Antane, M.; Schmid, J.; Hartupee, D.; White, V.; Park, C. H.; Tanikella, T.; Bagli, J. F. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 4251-4260.

Dans les conditions habituelles, le couplage s'est montré inefficace. En effet, lorsque la réaction est réalisée dans le méthanol à 60°C, aucun produit n'a pu être isolé, et si l'adduit désiré est obtenu comme produit majoritaire dans le toluène, la réaction ne présente cependant pas une bonne reproductibilité. En effet, lorsque le toluène n'est pas distillé, le rendement est de 55%, alors qu'il n'est que de 35% si le toluène est distillé. Si l'on utilise comme solvant un mélange toluène distillé / eau dans un rapport volumétrique de 9 : 1, on retrouve un rendement du même ordre que celui obtenu dans le toluène non distillé, à savoir 47%. La présence d'eau dans le solvant semble donc importante.

Un rendement de 50% n'étant cependant pas pleinement satisfaisant, nous avons poursuivi l'optimisation des conditions expérimentales. Zhu a montré que l'ajout de chlorure d'ammonium permettait d'augmenter considérablement le rendement de la variante de la U-4CC suivante :



En effet, avec NH_4Cl , le rendement est de 90%, alors que sans, il chute à 17%¹²¹.

Inspirés par ces travaux, nous avons étudié l'effet de l'ajout de chlorure d'ammonium dans le milieu réactionnel. Aucune amélioration de l'efficacité de la transformation n'a été notée lorsque la réaction est conduite dans le toluène distillé avec 1.0 équivalent de NH_4Cl . En revanche, dans un mélange toluène / eau, le même ajout permet d'obtenir un rendement de 95%.

Toluène non distillé, 110°C	55%
Toluène distillé, 110°C	35%
MeOH, 60°C (avec ou sans μW)	X*
Toluène- H_2O (9:1), 110°C	47%
Toluène distillé, NH_4Cl (1 Eq.), 110°C	49%
Toluène-H_2O (9:1), NH_4Cl (1 Eq.), 110°C**	95%

* mélange complexe

** le bain est chauffé à 110°C, mais la température effective du mélange réactionnel est probablement voisine de celle de l'hétéroazéotrope du système toluène-eau, qui est de 84°C.

Tableau III.1 : Optimisation des conditions expérimentales

Nous avons ainsi établi que le rendement du couplage de Ugi-Smiles avec le 2-iodo-4-nitrophénol est optimal lorsque le solvant consiste en un mélange toluène / eau (9 : 1) et qu'un équivalent de chlorure d'ammonium est ajouté au mélange réactionnel⁹⁵ (schéma III.46).

¹²¹ Bonne, D.; Dekhane, M.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2004**, 4771-4774.

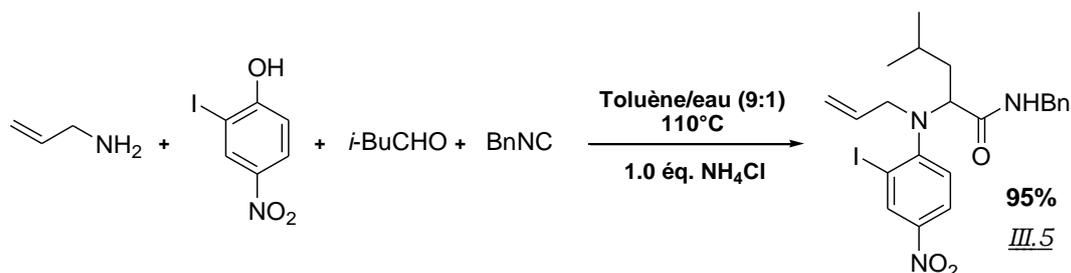


Schéma III.46 : Couplage de Ugi-Smiles avec le 2-iodo-4-nitrophénol optimisé

4°) Résultats du couplage Ugi-Smiles avec un phénol halogéné

▪ Variations autour du phénol :

Comme nous l'avons déjà souligné, la préparation de différents iodophénols s'est avérée délicate. Nous avons, par conséquent, été considérablement limités dans le choix du phénol. La plupart des expériences ont ainsi été réalisées avec le 2-iodo-4-nitrophénol (tableau III.2, entrées 1-4).

Lors de l'utilisation du 2-chloro-6-iodo-4-nitrophénol (entrée 5), nous avons constaté l'obtention d'atropoisomères. En effet, tous les pics en RMN du proton et du carbone sont dédoublés, et, par ailleurs, une réaction de post-condensation de Heck aboutit à la formation d'un unique produit, ce qui indique bien que l'échantillon de départ n'est constitué que d'un seul composé. L'obtention d'atropoisomères, qui n'est pas observée avec le 2-iodo-4-nitrophénol, s'explique par l'encombrement induit par l'ajout d'un atome de chlore en position 2.

Enfin, nous avons réalisé des essais avec le 2,6-diiodo-4-nitrophénol, commercial, mais l'adduit attendu n'a été isolé qu'en très petites quantités.

▪ Variations autour de l'amine :

Le but de ces travaux étant de réaliser après le couplage de Ugi-Smiles une réaction de Heck, nous nous sommes limités à l'utilisation de l'allylamine et la 2-méthyl-allylamine.

▪ Variations autour de l'aldéhyde :

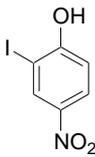
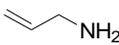
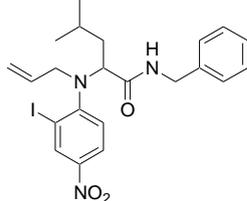
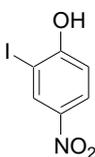
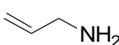
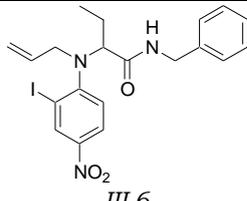
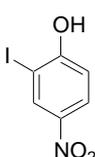
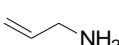
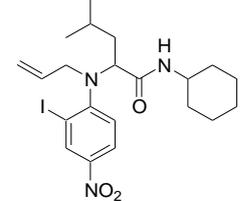
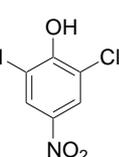
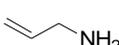
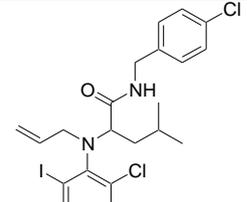
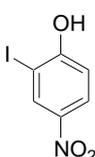
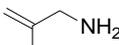
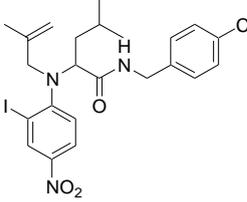
Les meilleurs résultats ont été obtenus avec l'isovaléraldéhyde. De manière assez surprenante, on note une baisse de rendement de 30% lorsque l'on utilise le propionaldéhyde (entrées 1 et 3).

▪ Variations autour de l'isonitrile :

De très bons résultats sont obtenus avec le benzylnitrile et le *para*-chlorobenzylisonitrile (entrées 1,3,4, et 5). L'emploi du cyclohexylisonitrile se traduit par une diminution radicale du rendement (de 95 à 32%), et le

produit attendu n'a pas pu être isolé avec le *tert*-butylisonitrile. On obtient, en effet, dans ce dernier cas, un mélange du produit de Ugi-Smiles et du produit de Passerini-Smiles¹²².

Les différents résultats obtenus sont résumés dans le tableau III.2 ci-après.

Entrée	Phénol	Aldéhyde	Amine	Isonitrile	Produit	Rdt
1				BnNC	 <u>III.5</u>	95%
2				BnNC	 <u>III.6</u>	65%
3				CyNC	 <u>III.7</u>	32%
4				<i>p</i> -ClBnNC	 <u>III.8</u>	73%
5				<i>p</i> -ClBnNC	 <u>III.9</u>	49%

L'ensemble de ces réactions ont été réalisées dans un mélange toluène / eau (9 : 1) à 110°C, en présence d'un équivalent de NH₄Cl, pendant environ 20 h.

Tableau III.2 : Couplage de Ugi-Smiles de phénols halogénés

¹²² El Kaïm, L.; Gizolme, M.; Grimaud, L. *Org. Lett.* **2006**, 8, 5021-5023.

III.7) Synthèse d'indole par un couplage de Heck sur un adduit de Ugi-Smiles

1°) Mise au point de la réaction de Heck

Dans un premier temps, nous avons voulu vérifier que la réaction de Heck pouvait être effectuée sur les produits de couplages Ugi-Smiles. Nous avons donc soumis ces composés préalablement purifiés à des conditions opératoires classiques pour une réaction de Heck, à savoir 5% de Pd(OAc)₂, 1.6 équivalent de TEA, le tout dans le DMF à 60°C (schéma III.47).

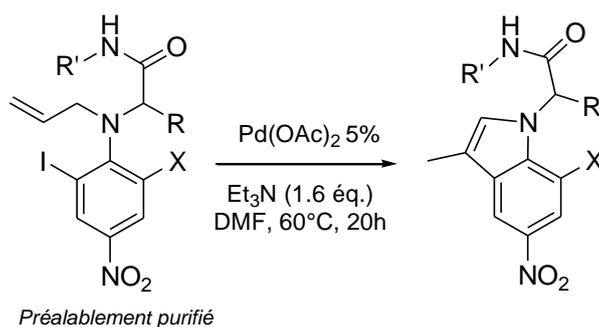


Schéma III.47 : Réaction de Heck dans le DMF

Nous avons eu le plaisir de constater sur 3 exemples différents la formation de l'indole avec des rendements voisins de 70% (tableau III.3).

Entrée	Ugi-Smiles	Heck	Rdt
1			70%
2			64%
3			74%

Tableau III.3 : Synthèse d'indoles par couplage de Heck

Nous avons ensuite réalisé la réaction de Heck dans les mêmes conditions, mais sur le brut réactionnel du couplage de l'allylamine, du 2-iodo-4-nitrophénol, de l'isovaléraldéhyde, et du *p*-chlorobenzylisonitrile. L'hétérocycle attendu a bel et bien été isolé au bout de 24 h, mais avec le rendement décevant de 35%. Comme le suivi par CCM indiquait qu'une partie de l'adduit de Ugi-Smiles n'avait pas réagi, nous avons reproduit cet essai. Sans surprise, la réaction n'était toujours pas complète au bout de 24 h, mais nous avons pu en outre constater qu'elle n'évoluait pas plus si l'on chauffait le mélange réactionnel 24 h supplémentaires. Nous avons alors émis l'hypothèse que les résidus d'isonitrile présents dans le brut réactionnel du couplage de Ugi-Smiles se coordonnaient au complexe de palladium, et empêchaient par conséquent ce dernier de remplir son rôle de catalyseur pour la réaction de Heck. Afin de neutraliser l'isonitrile résiduel, 0.2 équivalents d'acide trifluoroacétique ont été ajoutés au mélange réactionnel, ainsi qu'une quantité d'acétate de palladium(II) égale à celle qui avait été initialement introduite. Au bout de 20 h supplémentaires, l'indole désiré a été obtenu avec un rendement de 70%. Ce résultat a été confirmé en renouvelant l'expérience de la manière suivante: une fois le couplage de Ugi-Smiles terminé (l'avancement de la réaction est suivi par CCM), le solvant a été évaporé sous pression réduite, puis le brut réactionnel solubilisé dans le DMF. 0.2 éq. de TFA ont alors été ajoutés, et après 10 min d'agitation, la TEA et le catalyseur au palladium ont finalement été introduits. L'indole a pu être isolée après 20 h à 60°C (schéma III.48).

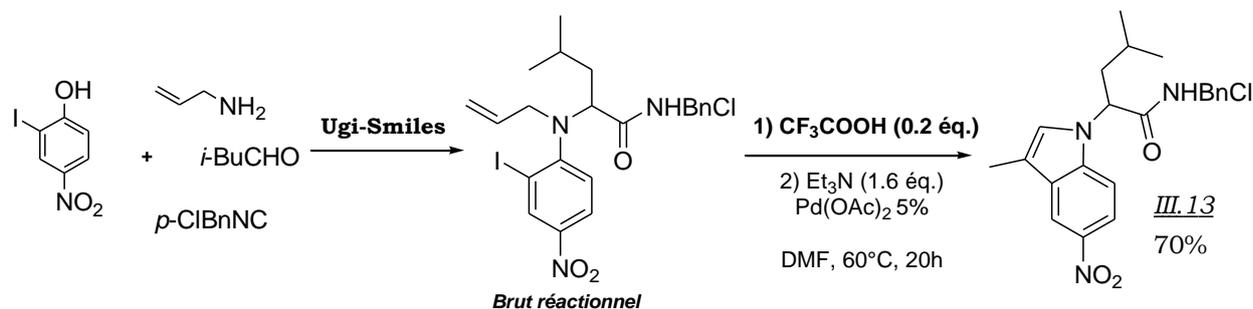


Schéma III.48 : Tandem couplage de Ugi-Smiles / Réaction de Heck

L'ajout d'acide trifluoroacétique a été motivé par les travaux de Danishefsky sur la réaction des isonitriles avec les acides carboxyliques¹²³. En présence d'acide trifluoroacétique, l'isonitrile résiduel se protone sur le carbone terminal générant ainsi un nitrilium électrophile, qui est ensuite attaqué par l'anion carboxylate. L'adduit qui en résulte peut alors soit subir une *N*-acylation intramoléculaire, soit, en présence d'eau, être hydrolysé en formamide (schéma III.49).

¹²³ a) Li, X.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5446-5448 b) Li, X.; Danishefsky, S. J. *Nat. Protocols* **2008**, *3*, 1666. c) Wu, X.; Li, X.; Danishefsky, S. J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1523-1525.

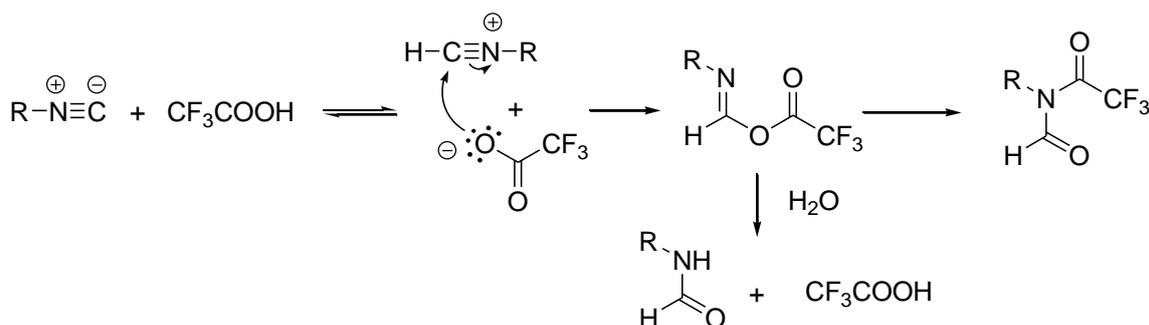


Schéma III.49 : Réaction d'un isonitrile avec l'acide trifluoroacétique

Suite à cette mise au point concluante de la réaction de Heck sur le brut réactionnel du couplage de Ugi-Smiles, nous avons alors entrepris la synthèse de l'indole *one-pot* par le tandem Ugi-Smiles / Heck.

2°) Version *one-pot* de la cascade Ugi-Smiles / Heck

Le toluène est loin d'être un solvant classique pour la réaction de Heck. Nous avons cependant trouvé quelques références dans la littérature, et nous sommes inspirés de l'une d'elles pour mettre au point les conditions suivantes¹²⁴ : 0.2 équivalents de CF₃COOH sont introduits dans un premier temps pour neutraliser l'isonitrile résiduel, puis 15% de Pd(OAc)₂ et 30% de PPh₃, le tout dans un mélange TEA / Toluène dans un rapport 1 : 1.

Ces conditions se sont avérées efficaces, puisqu'elles nous ont permis de réaliser la version *one-pot* de la cascade couplage de Ugi-Smiles / réaction de Heck (schéma III.50).

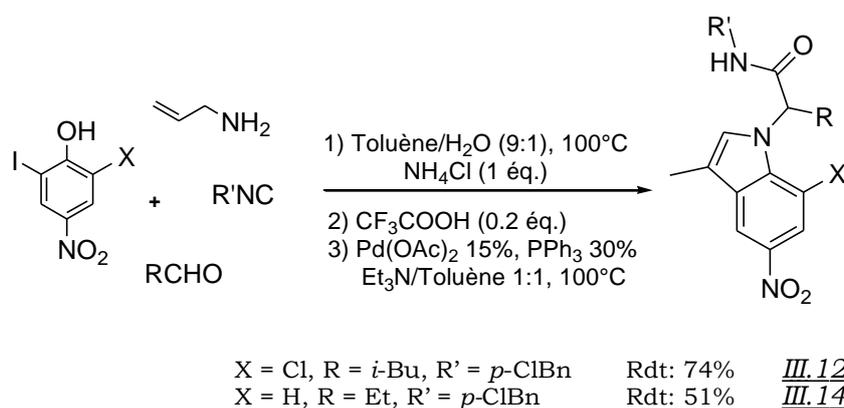


Schéma III.50: Version *one-pot* du tandem Couplage Ugi-Smiles / Réaction de Heck

Les rendements obtenus de cette façon sont du même ordre que ceux auxquels on parvient en effectuant une étape de purification intermédiaire. Pour le composé III.12 par exemple, on obtient un rendement de 74% que l'on purifie le produit de couplage de Ugi-Smiles, ou non.

¹²⁴ Trost, B. M.; Dumas, J.; Villa, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9836-9845.

III.8) Applications aux phénols hétérocycliques

Une fois le procédé *one-pot* mis au point, nous avons cherché à rendre d'autres familles d'hétérocycles accessibles par cette cascade de façon à en étendre le potentiel synthétique.

Nous avons donc préparé les dérivés iodés de pyrimidin-4-ols et pyridin-2-ols. Les premières sont mises en solution dans le THF en présence de diiode et de carbonate de potassium¹²⁵. Le mélange réactionnel est porté à reflux toute une nuit pour obtenir le composé souhaité. Une procédure analogue réalisée dans le DMF fournit le 3-iodo-5-nitropyridin-2-ol¹²⁶ (schéma III.51).

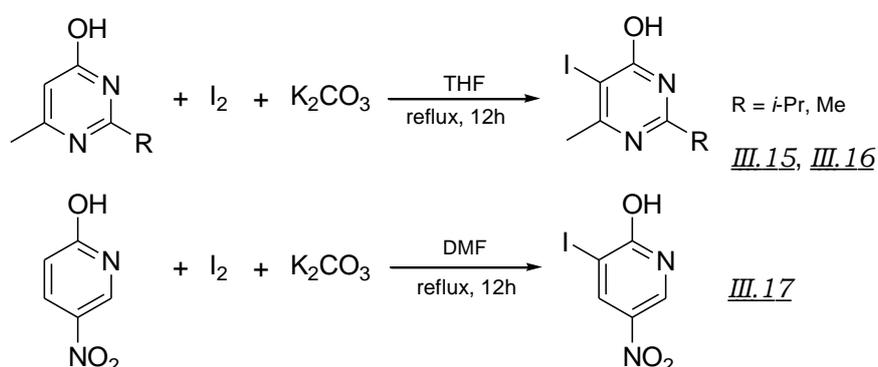


Schéma III.51 : Iodation de phénols hétérocycliques

Ces hétérocycles iodés réagissent dans les conditions classiques du couplage de Ugi-Smiles (méthanol à 60°C ou toluène à 80°C) pour fournir les adduits attendus en quelques heures pour la pyridine, et au bout de 3 jours pour les pyrimidines. Ces temps de réactions sont similaires à ceux requis pour les hétérocycles non halogénés (schéma III.52).

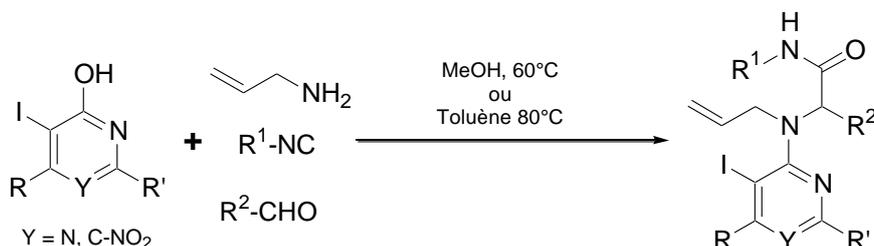


Schéma III.52 : Couplage de Ugi-Smiles de phénols hétérocycliques iodés

Les différents résultats obtenus sont résumés dans le tableau III.4 ci-après.

¹²⁵ Elokdah, H. M.; Friedrichs, G. S.; Chai, S.-Y.; Harrison, B. L.; Primeau, J.; Chlenov, M.; Crandall, D. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1967-1971.

¹²⁶ Brown, L. L.; Kulkarni, S.; Pavlova, O. A.; Koren, A. O.; Mukhin, A. G.; Newman, A. H.; Horti A. G. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2841-2849.

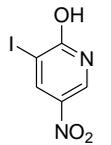
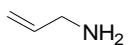
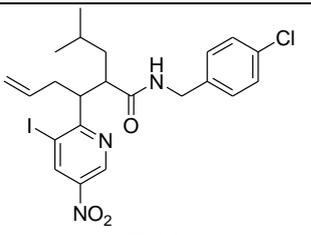
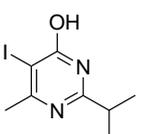
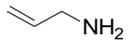
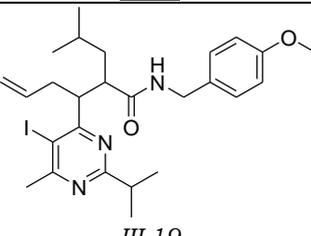
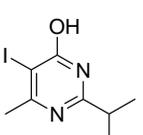
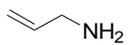
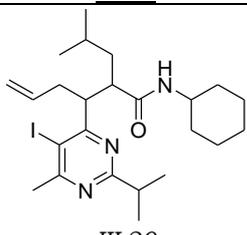
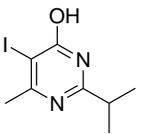
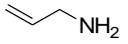
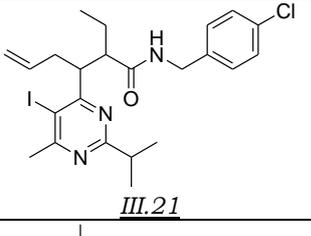
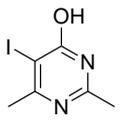
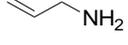
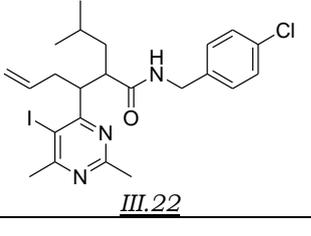
Entrée	Phénol	Aldéhyde	Amine	Isonitrile	Produit	Rdt
1				<i>p</i> -ClBnNC	 <i>III.18</i>	54%
2				<i>p</i> -MeOBnNC	 <i>III.19</i>	70%
3				CyNC	 <i>III.20</i>	47%
4				<i>p</i> -ClBnNC	 <i>III.21</i>	63%
5				<i>p</i> -ClBnNC	 <i>III.22</i>	85%

Tableau III.4 : Couplage de Ugi-Smiles de iodophénols hétérocycliques

Les premiers essais de la réaction de Heck ont été effectués dans les mêmes conditions que celles utilisées pour les phénols simples, soit dans le toluène. Le couplage s'est alors avéré très lent, et si une RMN ^1H du brut réactionnel atteste clairement que le produit désiré a été formé, elle montre aussi la présence de nombreuses impuretés, voire sous-produits. En revanche, dans le méthanol à 60°C, l'indole attendu est obtenu au bout de 12 heures. C'est plus précisément un mélange de l'indolopyrimidine et du produit *exo*-méthylène correspondant dans un rapport allant de 1 : 1 à 1 : 3 qui est obtenu, ce qui suggère que le milieu n'est pas suffisamment acide pour que se produise l'isomérisation de la double liaison. Ceci étant, en traitant l'indolopyrimidine non isomérisée par 1.0 équivalent d'acide trifluoroacétique dans le méthanol à 60°C pendant une nuit, on obtient exclusivement l'indolopyrimidine désirée (schéma III.53).

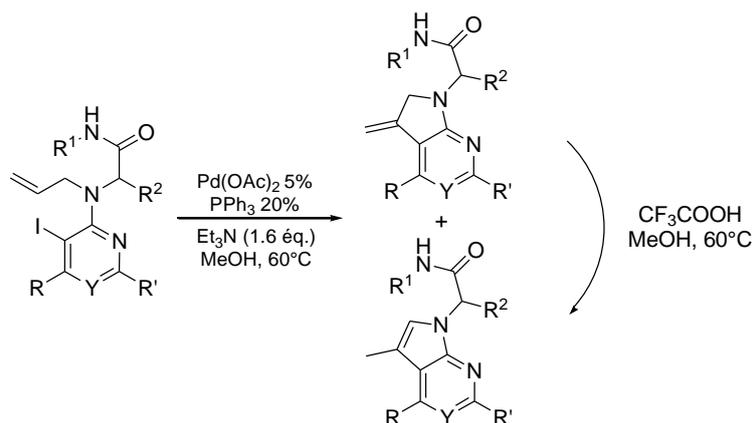


Schéma III.53 : Couplage de Heck sur les adduits de Ugi-Smiles issus d'hétérocycles

Entrée	Ugi-Smiles	Heck	Rdt
1			80%
2			69%
3			89%
4			83%

Tableau III.5 : Couplage de Heck sur les adduits de Ugi-Smiles issus d'hétérocycles

Puisque le couplage de Ugi-Smiles se déroule tout aussi bien dans le toluène et le méthanol, la cascade Ugi-Smiles / Heck / Isomérisation peut être mise en œuvre *one-pot* dans le méthanol (schéma III.54).

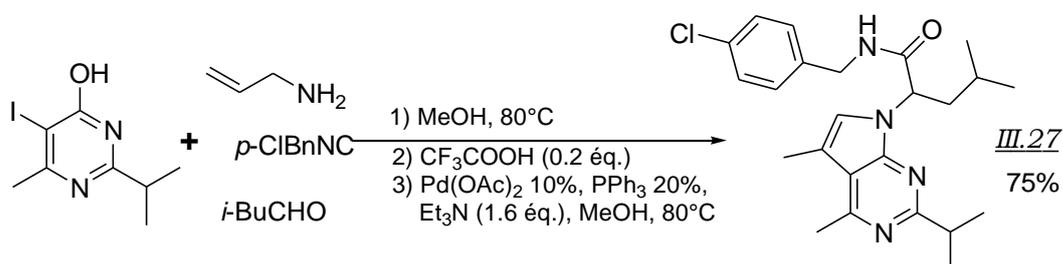


Schéma III.54 : Version *one-pot* du tandem Couplage Ugi-Smiles / Réaction de Heck

III.9) Conclusion

La fonctionnalisation du phénol utilisé lors du couplage Ugi-Smiles par l'introduction d'un halogène nous a permis de développer une nouvelle séquence Ugi-Smiles/post-condensation. Nous avons ainsi mis au point une nouvelle synthèse d'indole hautement fonctionnalisé par un tandem *one-pot* Couplage Multicomposant / Réaction de Heck très efficace. Son extension à des phénols hétéroaromatiques, à savoir des pyrimidin-4-ols et pyridin-2-ols, en fait un moyen puissant d'obtention de structures hétérocycliques variées.