
« Couplage de Ugi-Smiles et Ammoniac »

L'ensemble de ce travail a fait l'objet d'une publication :
Barthelon, A.; El Kaïm, L.; Gizzi, M.; Grimaud, L. *Synlett* **2010**, 2784-2788.

II.1) Les dérivés *N*-arylés en chimie médicinale

Au cours du premier chapitre, nous avons présenté le couplage de Ugi-Smiles, qui constitue une voie d'accès rapide et efficace à des composés de type *N*-aryl carboxamides, ainsi qu'à leurs équivalents hétérocycliques.

Dans la littérature, il ressort que la plupart des dérivés *N*-arylés ou *N*-hétéroarylés qui ont trouvé une application thérapeutique possèdent une fonction N-H, ce qui élève les NH-pyridines ou NH-pyrimidines au rang de familles de composés à haut potentiel pharmacologique.

A titre d'exemple, nous pouvons mentionner les études menées indépendamment par Doherty⁵⁷ et Porter⁵⁸ sur l'intégrine VLA-4, qui s'exprime à la surface de nombreux leucocytes. Il a été montré que l'adhésion de cette molécule à certains ligands portés par les cellules endothéliales joue un rôle clé dans certains processus inflammatoires, notamment ceux impliqués dans l'asthme, ou l'arthrite rhumatoïde. Ainsi, la conception d'inhibiteurs de l'intégrine VLA-4 était au cœur des préoccupations de l'industrie pharmaceutique ces dernières années. Doherty d'une part, et Porter d'autre part, ont mis en évidence les intéressantes propriétés de dérivés de NH-pyridines et NH-pyrimidines à cet égard (schéma II.1). Ils ont en outre prouvé que ces dérivés *N*-hétéroarylés présentent une meilleure activité en tant qu'inhibiteurs de VLA-4 que leurs analogues *N*-arylés.

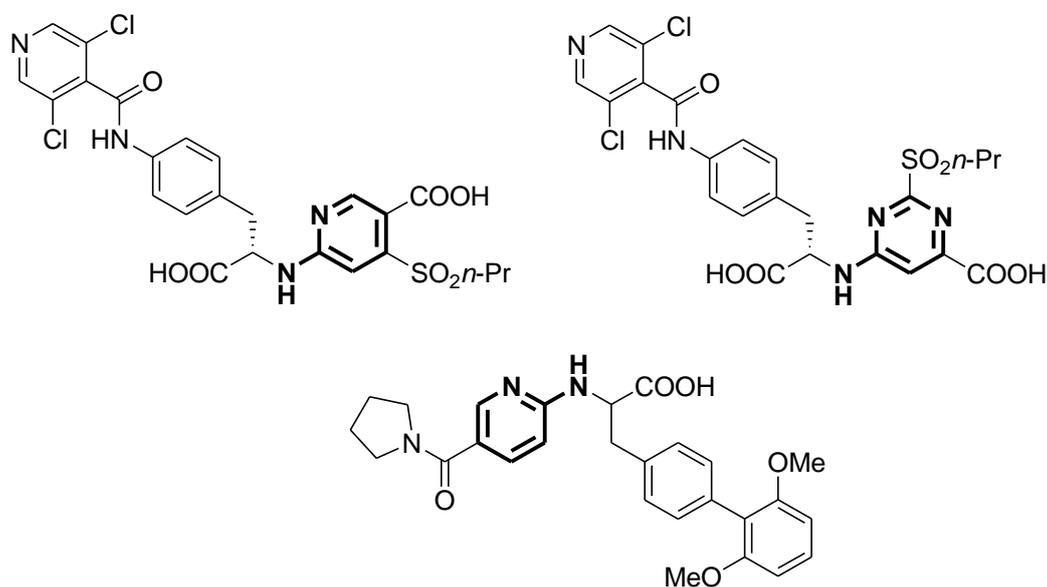


Schéma II.1 : Des dérivés NH-pyridines et NH-pyrimidines inhibiteurs de l'intégrine VLA-4

Une autre NH-pyrimidine, dont la structure est radicalement différente de celles présentées précédemment, mais qui possède également un potentiel

⁵⁷ Doherty, G. A.; Kamenecka, T.; McCauley, E.; Van Riper, G.; Mumford, R. A.; Tong, S.; Hagmann W. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 729-731.

⁵⁸ Porter, J. R.; Archibald, S. C.; Brown, J. A.; Childs, K.; Critchley, D.; Head, J. C.; Hutchinson, B.; Parton, T. A. H.; Robinson, M. K.; Shock, A.; Warrellow, G. J.; Zomaya, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 1595-1598.

thérapeutique dans le traitement de l'asthme et l'arthrite rhumatoïde, a été découverte par Purandare⁵⁹. Cette molécule intervient comme antagoniste des récepteurs CCR4 de chimiokines, groupe de petits peptides cytokiniques qui régulent le trafic cellulaire de plusieurs types de leucocytes. Elle présente en outre une activité contre le psoriasis (schéma II.2).

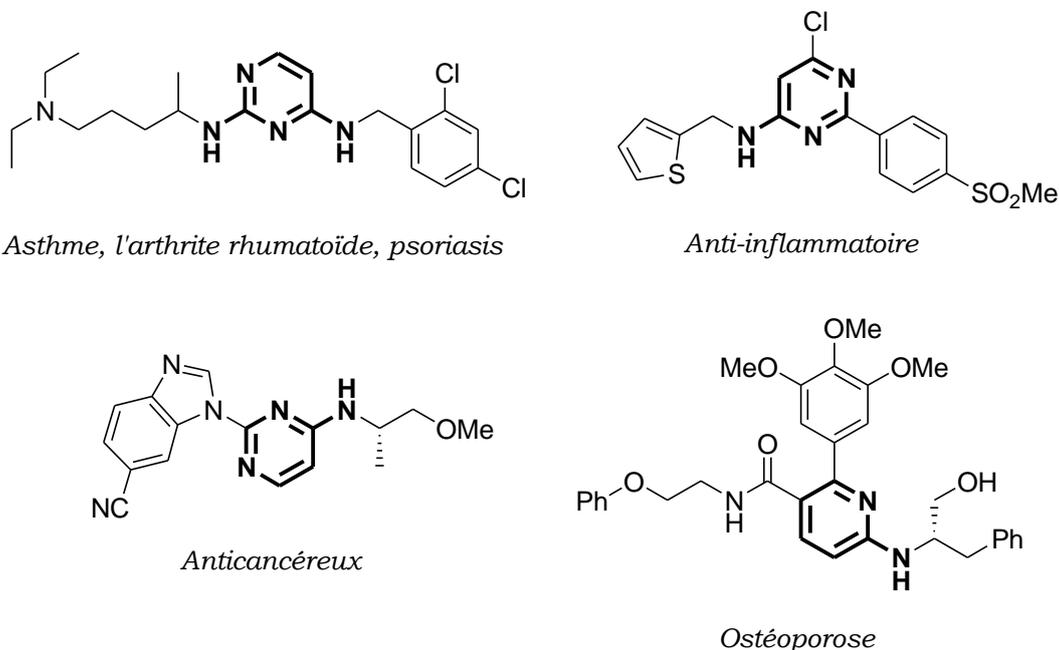


Schéma II.2 : Applications thérapeutiques des NH-pyridines et NH-pyrimidines

Sur ce même schéma figure également la structure d'une nouvelle classe d'anti-inflammatoires⁶⁰, qui agit par inhibition de l'enzyme cyclooxygénase 2 (COX-2), dont la surexpression entraîne une activité inflammatoire. Ces composés se distinguent des anti-inflammatoires non stéroïdiens classiques, qui inhibent aussi bien COX-1 que COX-2, et se sont avérés être de potentiels facteurs déclencheurs d'ulcères. Ils constituent par ailleurs une alternative à toute une gamme d'inhibiteurs plus récents, sélectifs de COX-2, qui engendreraient une augmentation des risques cardiovasculaires. Le Rofécoxib, commercialisé par Merck sous le nom de Vioxx, avait été retiré du marché en 2004 pour cette raison, alors même qu'il avait généré 2,5 milliard de dollars de revenus l'année précédente.

D'autres dérivés NH-hétéroarylés ont encore été décrits comme permettant de lutter contre l'ostéoporose⁶¹, ou présentant un caractère anticancéreux⁶² (schéma II.2).

⁵⁹ Purandare, A. V.; Gao, A.; Wan, H.; Somerville, J.; Burke, C.; Seachord, C.; Vaccaro, W.; Wityak, J.; Poss, M. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2669-2672.

⁶⁰ Orjales, A.; Mosquera, R.; López, B.; Olivera, R.; Labeaga, L.; Núñez, M. T. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 2183-2199.

⁶¹ Yang, W.; Ruan, Z.; Wang, Y.; Van Kirk, K.; Ma, Z.; Arey, B. J.; Cooper, C. B.; Seethala, R.; Feyen, J. H. M.; Dickson, J. K. Jr. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 1204-1208.

⁶² Chén, J. J.; Thakur, K. D.; Clark, M. P.; Laughlin, S. K.; George, K. M.; Bookland, R. G.; Davis, J. R.; Cabrera, E. J.; Easwaran, V.; De, B.; Zhang Y. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 5633-5638.

II.2) De la difficulté d'utiliser l'ammoniac dans un couplage de Ugi ou de Ugi-Smiles

Comme nous l'avons constaté précédemment, les dérivés *N*-arylés qui présentent un intérêt d'un point de vue thérapeutique appartiennent le plus souvent à la famille des NH-pyridines, ou NH-pyrimidines.

Or, il apparaît que ces molécules sont potentiellement accessibles par un couplage de Ugi-Smiles dont le partenaire amine serait l'ammoniac, au lieu de l'amine primaire usuelle (schéma II.3).

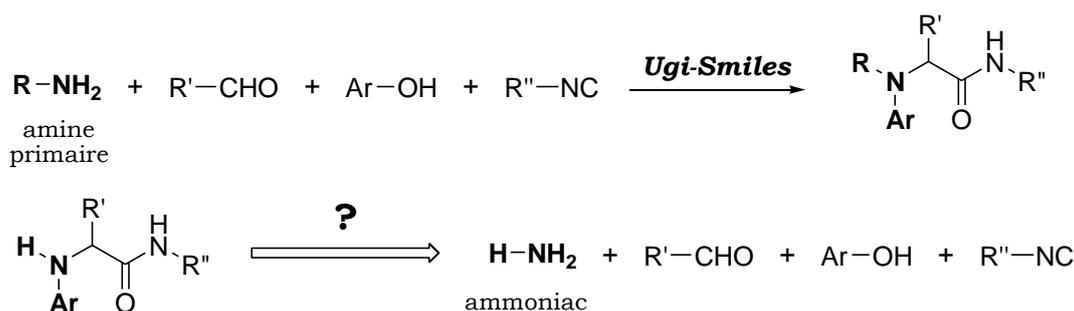


Schéma II.3 : Les dérivées NH-arylés pourraient résulter d'un couplage de Ugi-Smiles

1°) L'ammoniac et la réaction de Ugi

Toutefois, comme l'a souligné Kazmaier en 2003, rares sont les exemples de réaction de Ugi classique réalisés avec l'ammoniac.

Au cours de son travail sur la variante à 5 composants du couplage de Ugi, qui utilise un alcool et le dioxyde de carbone en lieu et place de l'acide carboxylique, Armstrong est parvenu à synthétiser plusieurs aminoamides protégés par une fonction carbamate à l'aide de l'U-5CC qui utilise l'ammoniac comme amine⁶³. Selon les exemples, l'ammoniac a soit été introduit avec le dioxyde de carbone sous la forme d'un carbamate d'ammonium ([H₂NCO₂]⁻[NH₄]⁺), soit mis à buller dans le solvant. Cependant, la spécificité de ces adduits, qui possèdent une liaison NH « libre », n'a pas fait l'objet d'un intérêt particulier.

De son côté, Kazmaier s'est intéressé à la réaction de Ugi, en tant qu'outil particulièrement puissant pour la synthèse de fragments peptidiques contenant des acides aminés non protéinogènes. Ces derniers sont largement répandus au sein des peptides ou cyclopeptides produits par des organismes et microorganismes marins⁶⁴, et une grande partie de ces structures présentent un haut potentiel pharmacologique⁶⁵. Ceci étant, les quantités de produit qui peuvent être isolées de ces ressources naturelles sont souvent plus que modestes, et dès lors, pour que des études de

⁶³ Keating, T. A.; Armstrong, R. W. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 867-871.

⁶⁴ a) Wagner, I.; Musso, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1983**, 95, 827-833. b) Faulkner, D. *J. Nat. Prod. Rep.* **2002**, 19, 1-48.

⁶⁵ Gräfe, U. *Biochemie der Antibiotika*; Spektrum: Heidelberg, **1992**.

corrélation structure-activité puissent être menées, ou des applications thérapeutiques envisagées, il devient impératif de mettre au point des synthèses de ces composés. C'est alors que les réactions multicomposant entrent en piste.

Lorsqu'une amine primaire est engagée dans le couplage de Ugi, le peptide obtenu est *N*-alkylé. L'utilisation de l'ammoniac permet d'accéder à des peptides contenant une fonction amide secondaire analogues à ceux que l'on peut trouver dans la nature, et c'est pour cette raison que Kazmaier a travaillé à son développement⁶⁶.

Ses premiers essais ont été effectués en 2003 avec l'isobutyraldéhyde, l'isocyanoglycinate de méthyle, et les sels d'ammonium de divers acides carboxyliques mis en solution dans le méthanol dans des proportions équimolaires. L'utilisation de sels d'acides forts comme l'acide trifluoroacétique, l'acide *p*-toluènesulfonique, ou l'acide pentafluorobenzoïque s'est soldée par un échec, puisqu'aucun adduit n'a pu être isolé. En revanche, le produit de Ugi a été observé lorsque le benzoate d'ammonium a été engagé dans le couplage, mais seulement à l'état de trace (5%) (schéma II.4, composé U tel que R = *i*-Pr). En effet, le produit majoritaire de la réaction est un produit secondaire, SP1 (R = *i*-Pr, R^s = Me, 33%), dans lequel deux molécules d'aldéhyde, ainsi qu'une molécule de solvant, ont été incorporées. Il semblerait donc que, dans ces conditions, un couplage à 6 composants soit plus favorisé que le U-4CR attendu. Dans un premier temps, la réaction a été reproduite avec deux équivalents d'aldéhyde pour tenter d'augmenter le rendement de cette transformation inattendue, mais de manière surprenante, c'est une molécule cyclique, SP2, qui a alors été obtenue (68%). Dans un deuxième temps, un solvant moins nucléophile que le méthanol, à savoir le trifluoroéthanol, a été employé de façon à empêcher l'insertion d'une molécule de solvant dans l'adduit final. Dans ces conditions (R = *i*-Pr, R^s = CF₃CH₂), la formation du produit secondaire SP1 a été évitée, et le produit de Ugi U désiré a été isolé avec un rendement satisfaisant de 45%.

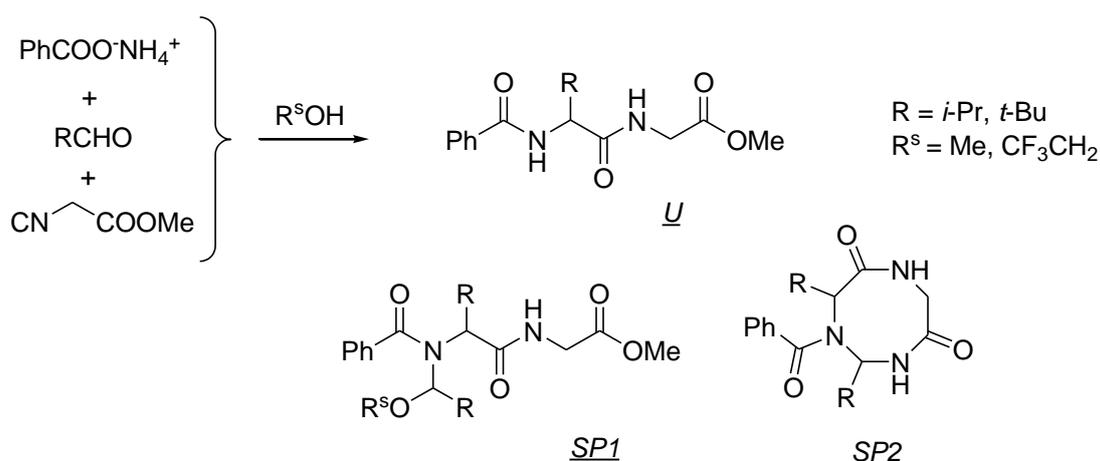


Schéma II.4 : Obtention de produits secondaires lorsque l'ammoniac est engagé dans le couplage de Ugi

⁶⁶ a) Kazmaier, U.; Hebach, C. *Synlett* **2003**, 1591-1594. b) Pick, R.; Bauer, M.; Kazmaier, U.; Hebach, C. *Synlett* **2005**, 757-760.

En ce qui concerne les mécanismes réactionnels d'obtention des sous-produits 1 et 2, l'imine qui résulte de la condensation de l'ammoniac et de l'isobutyraldéhyde subit vraisemblablement l'attaque nucléophile non pas de l'isonitrile comme le voudrait la réaction de Ugi classique, mais du méthanol, ou de l'ammoniac. Les deux adduits envisageables réagissent alors avec une autre molécule d'aldéhyde, pour former deux intermédiaires distincts sur lesquels vont finalement s'additionner l'isonitrile et le carboxylate. Comme dans le couplage de Ugi classique, c'est alors un réarrangement de Mumm qui a lieu, pour aboutir dans un cas au composé SP1, et dans l'autre au cycle à 7 SP2, après une étape de cyclisation supplémentaire (schéma II.5).

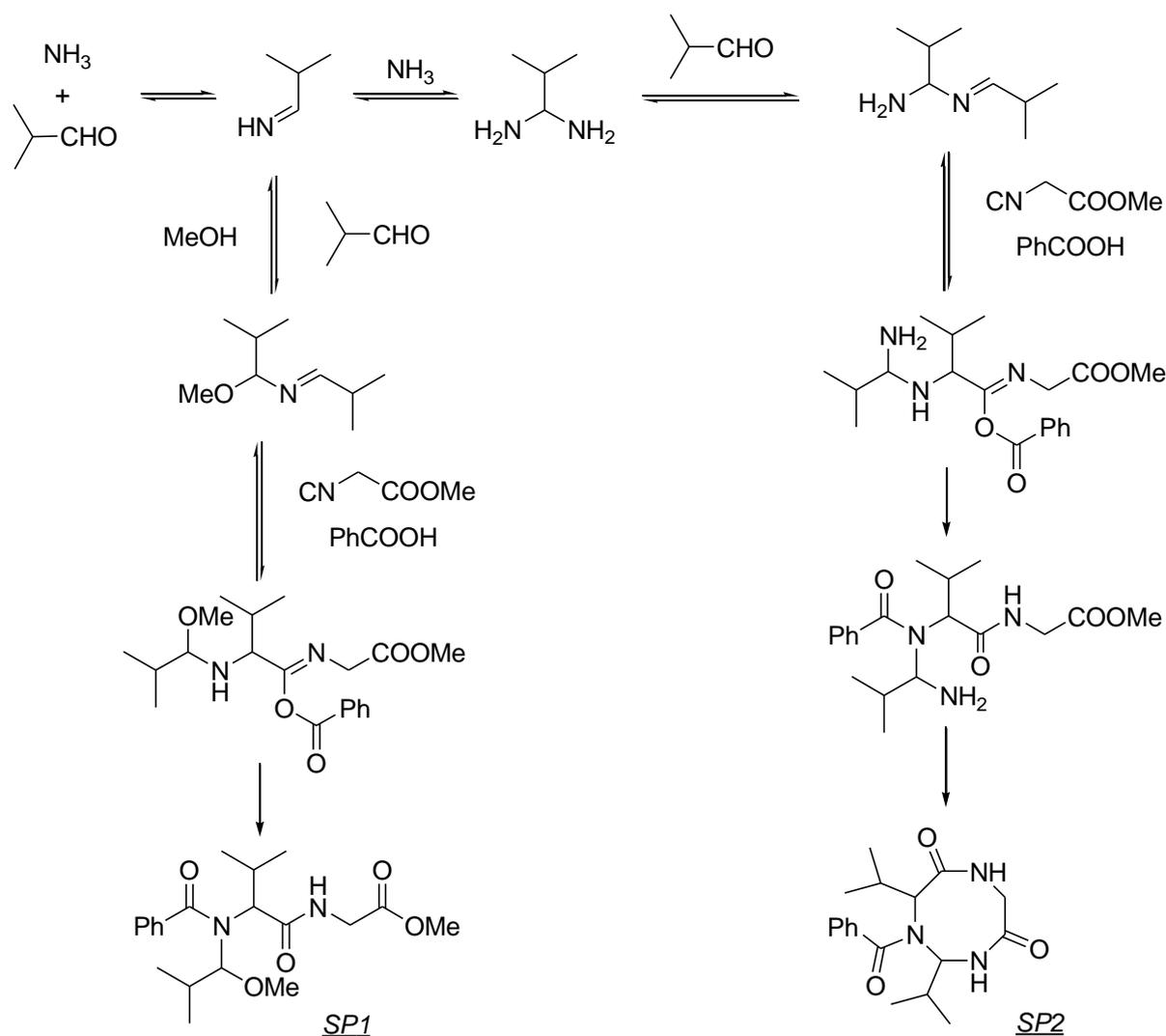


Schéma II.5 : Mécanisme de formation des produits secondaires

Ayant fait l'hypothèse de tels mécanismes, Kazmaier a supposé que l'emploi d'un aldéhyde plus encombré permettrait de prévenir la formation des produits secondaires. Cette hypothèse s'est avérée correcte, puisque lorsque le pivalaldéhyde est engagé dans le couplage, l'adduit de Ugi est obtenu avec un excellent rendement, toutefois non précisé dans la publication (schéma II.4, R = *t*-Bu). Il est à noter que Whittaker avait déjà

souligné en 1998 que l'encombrement de l'aldéhyde était crucial pour la bonne marche du couplage de Ugi de l'ammoniac⁶⁷.

Ce travail a trouvé son aboutissement dans la synthèse de peptides par le couplage de Ugi d'amino-acides protégés, et de dipeptides en tant que partenaires acides.

Deux années plus tard, la même équipe s'est intéressée à l'importante diversité moléculaire présentée par les composés résultant du couplage à 6 composants, et a donc cherché à mettre au point des conditions qui permettraient d'accéder majoritairement à ces produits. Comme cela a déjà été dit précédemment, un moyen simple de favoriser la réaction à 6 composants est d'augmenter le ratio en aldéhyde. Le rendement en SP2 croît effectivement lorsqu'une plus grande quantité d'aldéhyde est introduite, mais un autre adduit à 6 composants, SP3, dans lequel deux molécules d'aldéhyde et d'acide carboxylique ont été incorporées, a par ailleurs été observé. Sous certaines conditions (isonitrile, benzoate d'ammonium, aldéhyde introduits dans un rapport 1 : 2 : 4.4), il s'agit du seul sous-produit isolé (schéma II.6).

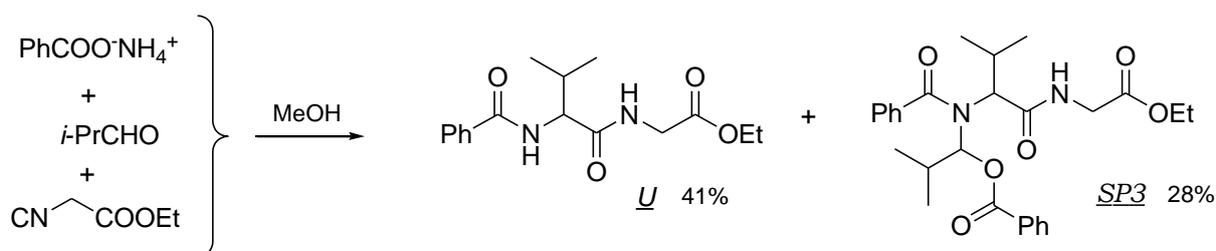


Schéma II.6 : Un autre sous-produit issu d'un couplage à 6 composants

En ce qui concerne le mécanisme de formation de SP3, il est tout à fait similaire à ceux de SP1 et SP2, à ceci près que le nucléophile qui attaque l'imine formée dans la première étape est une molécule d'acide carboxylique. Cette addition nucléophile étant déterminante pour l'obtention de SP3, le ratio U / SP3 dépend fortement de la nature de l'acide. Ainsi, si le noyau aromatique porte un substituant donneur, aucun sous-produit n'est formé, alors que la présence d'un substituant attracteur tel qu'un groupement nitro permet d'obtenir SP3 à l'exclusion de tout autre composé. De surcroît, il est possible d'engager des acides aliphatiques dans le couplage.

Outre leur complexité moléculaire, les adduits de type SP3 présentent un intérêt tout autre. En effet, la fonction aminoacylal peut être hydrolysée à l'aide de *p*-toluènesulfonate de pyridinium, entraînant la formation du produit de Ugi. Cette hydrolyse peut être réalisée *one-pot* directement après le couplage, ce qui constitue une autre façon d'obtenir les peptides NH originellement ciblés, qui plus est avec un meilleur rendement (84% contre 41% dans l'exemple donné schéma II.6) (schéma II.7).

⁶⁷ Floyd, C. D.; Harnett, L. A.; Miller, A.; Patel, S.; Saroglou, L.; Whittaker, M. *Synlett* **1998**, 637-639.

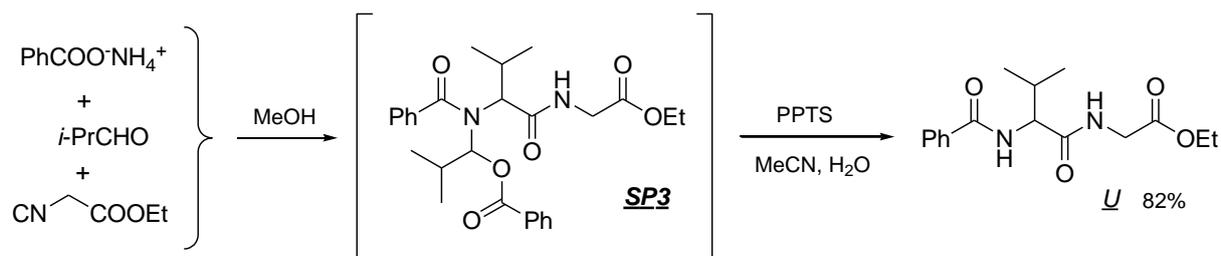


Schéma II.7 : Obtention de l'adduit de Ugi en deux étapes

2°) Stratégies palliatives : utilisation d'amines primaires convertibles dans le couplage de Ugi

Etant donné la difficulté que représente le contrôle de la formation des sous-produits du U-4CR avec l'ammoniac, plusieurs équipes ont tenté de contourner ce problème par l'utilisation d'amines primaires « convertibles », c'est-à-dire que l'on peut cliver une fois le couplage « classique » réalisé (schéma II.8). Le pionnier en la matière a été une fois de plus Ugi lui-même⁶⁸. Ainsi, Meienhofer, qui n'est pas parvenu à coupler l'ammoniaque directement pour une synthèse de peptide, et ce même en l'utilisant comme solvant, s'est inspiré des travaux de Ugi et a pu mener à bien sa synthèse en ayant recours à un équivalent d'ammoniac (en l'occurrence une benzylamine)⁶⁹.

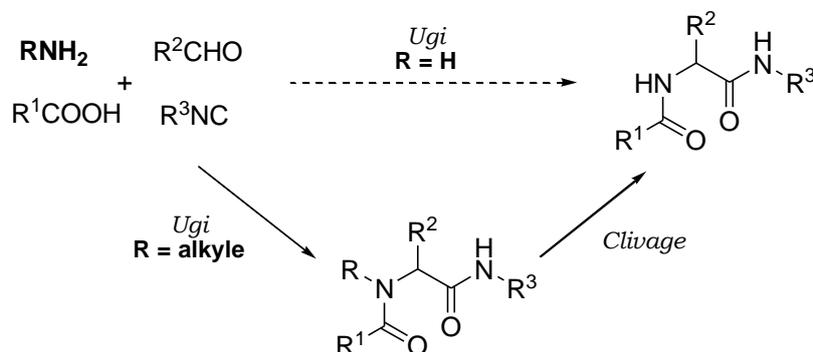


Schéma II.8 : Stratégie en deux temps pour l'obtention des adduits NH

L'une des amines primaires les plus efficaces qui a été utilisée dans cette optique est un hydrate de carbone qui comporte un groupement amino en position anomérique⁷⁰. En effet, une fois le U-4CR réalisé, l'amide tertiaire peut être « désalkylé » facilement dans des conditions acides. L'emploi de ces aminopyranoses présente par ailleurs l'intérêt de permettre le développement d'une version diastéréosélective (ou énantiométrique après clivage) de la réaction de Ugi, tant et si bien que l'amine convertible est ici un équivalent

⁶⁸ a) Ugi, I.; Offermann, K. *Chem. Ber.* **1964**, *97*, 2996-3007. b) Costa, S. P. G.; Maia, H. I. S.; Pereira-Lima, S. M. M. A. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 1475-1479. c) Urban, R.; Ugi, I. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1975**, *87*, 61. d) Siglmüller, F.; Herrmann, R.; Ugi, I. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 5931-5940.

⁶⁹ Waki, M.; Meienhofer, J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1977**, *99*, 6075-6082.

⁷⁰ a) Kunz, H.; Pfrenge, W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 651-652. b) Oertel, K.; Zech, G.; Kunz, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1431-1433.

« d'ammoniac asymétrique ». Cette méthode possède cependant un inconvénient de taille, à savoir que la préparation de l'aminosucré nécessite plusieurs étapes.

Mjalli⁷¹ a quant à lui synthétisé des dérivés de l'acide cinnamique par un couplage de Ugi dont l'amine est la résine de Rink⁷². L'adduit escompté est obtenu attaché au polymère, dont il peut être séparé par un traitement à l'acide trifluoroacétique (schéma II.9). Dans ce travail, la résine de Rink fait donc office à la fois d'équivalent d'ammoniac et de support solide pour la réaction. Les composés ainsi préparés ont été décrits comme étant des inhibiteurs d'une protéine tyrosine phosphatase spécifiques des cellules hématopoïétiques, dont la surexpression a été reliée à des cas de leucémie aigue.

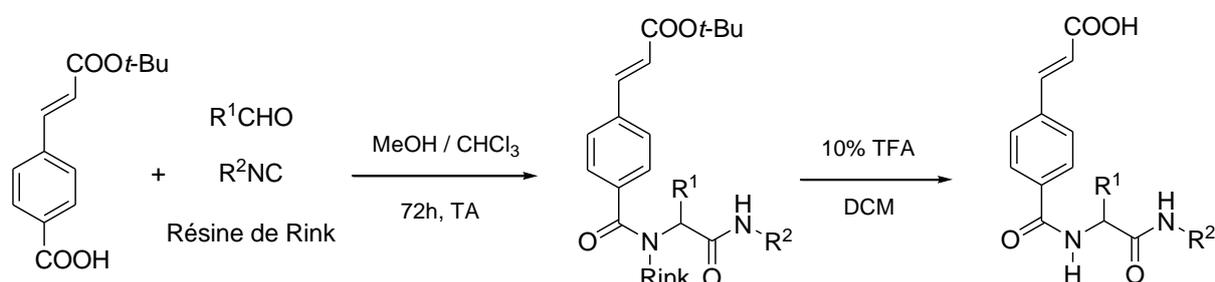


Schéma II.9 : Synthèse de NH-acyl- α -aminoamides sur une résine de Rink

Plus récemment, Sung a mis au point un mode opératoire permettant d'utiliser la 2-nitrobenzylamine comme équivalent d'ammoniac⁷³. Dans un premier temps, le couplage de Ugi classique est réalisé, en agitant l'aldéhyde, l'acide carboxylique, l'isonitrile et la 2-nitrobenzylamine dans le méthanol à température ambiante. Une fois la conversion achevée, le produit brut est irradié à $\lambda = 254$ nm pendant 6 à 13 heures, ce qui entraîne le clivage du groupement benzylique (schéma II.10).

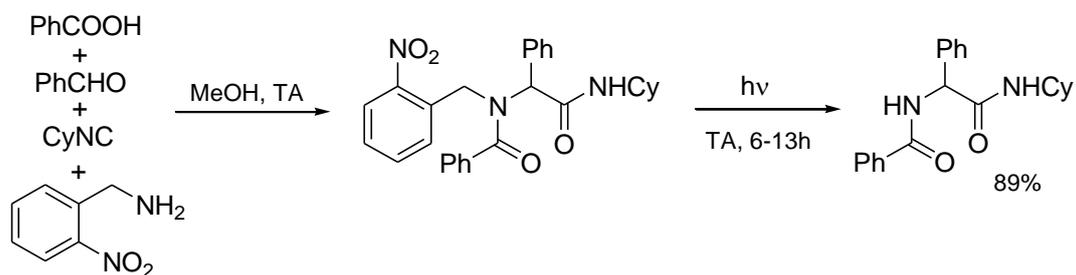


Schéma II.10 : La 2-nitrobenzylamine comme équivalent d'ammoniac

⁷¹ Cao, X.; Moran, E. J.; Lio, A.; Ohashi, C.; Mjalli, A. M. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 2953-2958.

⁷² Rink, H. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3787-3790.

⁷³ Sung, K.; Chen, F.-L.; Huang, P.-C. *Synlett* **2006**, 2667-2668.

La portée de cette méthodologie est tout à fait générale, puisque divers adduits NH résultant du couplage de composés aussi bien aromatiques qu'aliphatiques ont pu être préparés de la sorte.

Une autre benzylamine, à savoir la 2,4-diméthoxybenzylamine (DMB), a séduit plusieurs groupes de recherche, de par la facilité avec laquelle elle peut être clivée en milieu acide⁷⁴. Elle a notamment été utilisée en tant qu'amine convertible par Ichikawa et Matsuda dans un U-4CR qui constitue l'étape finale d'assemblage de plusieurs fragments lors de la synthèse totale de la (-)-muraymycin D2 et de son épimère⁷⁵. Les muraymycins sont des antibiotiques naturels de la famille des 6'-N-alkyl-5'-β-O-aminoribosyl-C-glycyluridine, et leurs propriétés biologiques prometteuses conjuguées à leur structure originale font de ces molécules des cibles synthétiques doublement intéressantes.

Ichikawa et Matsuda avaient pour ambition affichée d'étudier les relations structure-activité au sein des muraymycins, ce qui les a amenés à songer à une rétrosynthèse qui s'achèverait par une réaction multicomposant. En effet, nous avons déjà souligné l'intérêt de ces réactions en chimie combinatoire, en cela qu'elles permettent d'accéder rapidement à une large gamme de molécules dont on peut *in fine* étudier les propriétés, simplement en variant l'un ou plusieurs des réactifs.

Le couplage de Ugi envisagé nécessitait l'utilisation de l'ammoniac comme amine, que les auteurs ont choisi d'introduire sous la forme protégée de la 2,4-diméthoxybenzylamine. Le U-4CR a donc été mis en œuvre entre cette amine, l'isovaléraldéhyde, ainsi qu'un acide carboxylique et un isonitrile relativement complexes préalablement synthétisés (schéma II.11). La réaction a été réalisée sans solvant à température ambiante, et l'adduit attendu a été obtenu au bout de 72 h avec un rendement de 54% sous la forme de deux épimères dans un rapport 1 : 1. Deux étapes quantitatives de déprotection fournissent ensuite la muraymycin désirée.

⁷⁴ a) Plant, A.; Thompson, P.; Williams, D. M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4870-4873. b) Scheffelaar, R.; Nijenhuis, R. A. K.; Paravidino, M.; Lutz, M.; Spek, A. L.; Ehlers, A. W.; De Kanter, F. J. J.; Groen, M. B.; Orru, R. V. A.; Rujiter, E. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 660-668.

⁷⁵ Tanino, T.; Ichikawa, S.; Shiro, M.; Matsuda, A. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1366-1377.

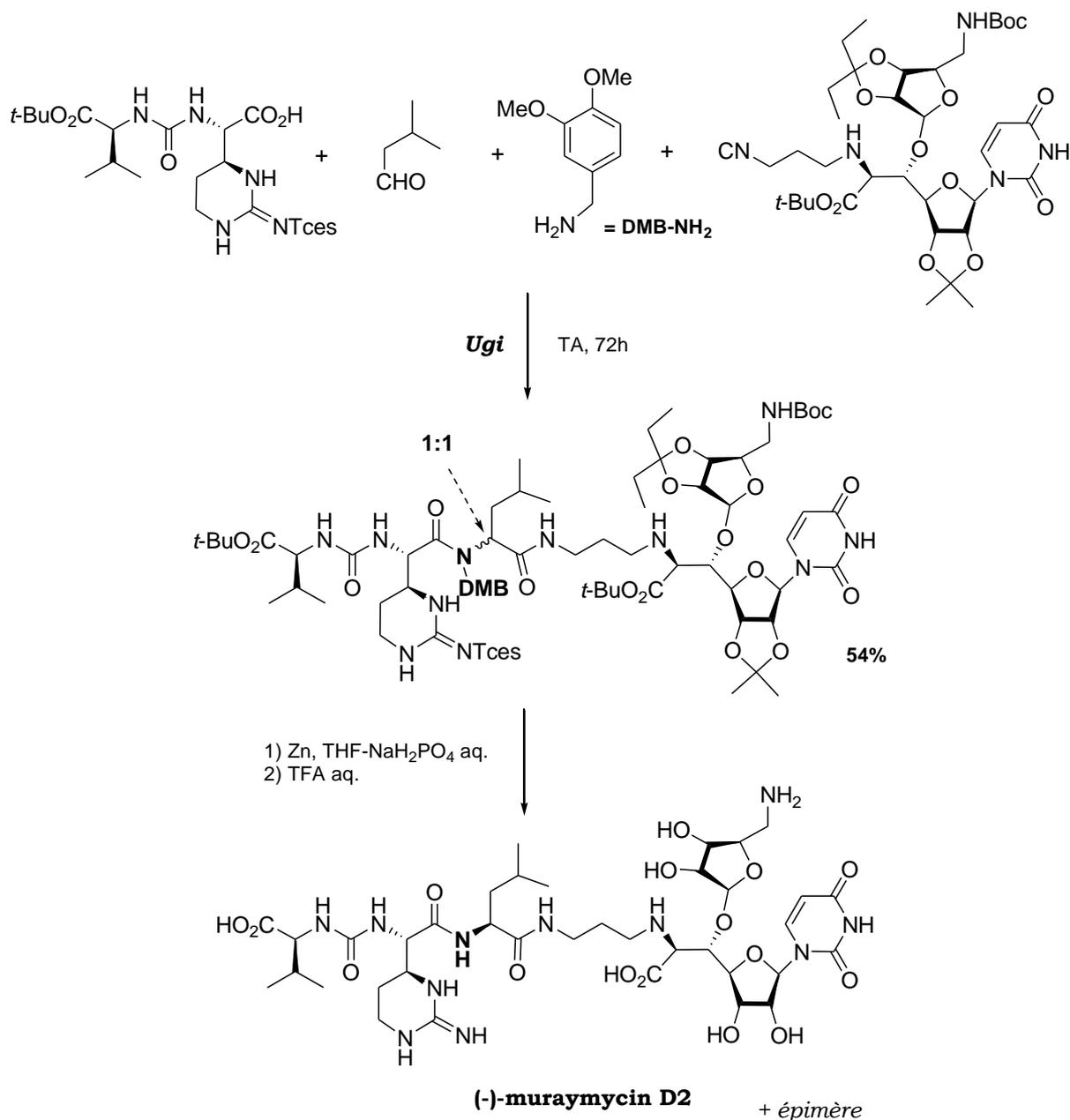


Schéma II.11 : Synthèse de la (-)-muraymycin D2

3°) Retour sur le couplage de Ugi de l'ammoniac : utilisation du 2,2,2-trifluoroéthanol

Aussi efficaces que soient les méthodologies qui reposent sur l'utilisation d'un équivalent d'ammoniac, il n'en demeure pas moins que la solution idéale reste de pouvoir engager directement l'ammoniac dans le couplage de Ugi. En effet, de manière générale, on préfère minimiser le nombre d'étapes constituant une voie de synthèse, et donc éviter autant que faire se peut les stratégies ayant recours à un groupement protecteur.

En s'appuyant sur les recherches de Kazmaier, qui préconisait l'utilisation de solvants moins nucléophiles que le méthanol pour limiter la

formation de produits secondaires, Chen⁷⁶ a mis au point un protocole qui permet d'utiliser l'ammoniac comme amine dans la réaction de Ugi. Il a conservé l'emploi du 2,2,2-trifluoroéthanol comme solvant, mais a modifié la source d'ammoniac, puisque Kazmaier n'obtenait de bons rendements qu'avec des aldéhydes encombrés. L'utilisation d'une solution aqueuse d'ammoniaque à 30% a permis à Chen de coupler une grande variété d'acides, d'aldéhydes et d'isonitriles avec de bons rendements, qu'il a comparés à ceux obtenus en deux étapes, lorsque la 2,4-diméthoxybenzylamine fait office d'équivalent d'ammoniac. Il en ressort que les résultats de la méthode directe sont toujours au moins aussi bons, et souvent meilleurs.

Par ailleurs, les adduits de Ugi NH ainsi préparés ont été ensuite transformés avec succès soit en 5-aminothiazoles, soit en oxazoles, l'ensemble du processus constituant donc une synthèse particulièrement efficace de ces dérivés hétérocycliques (schéma II.12).

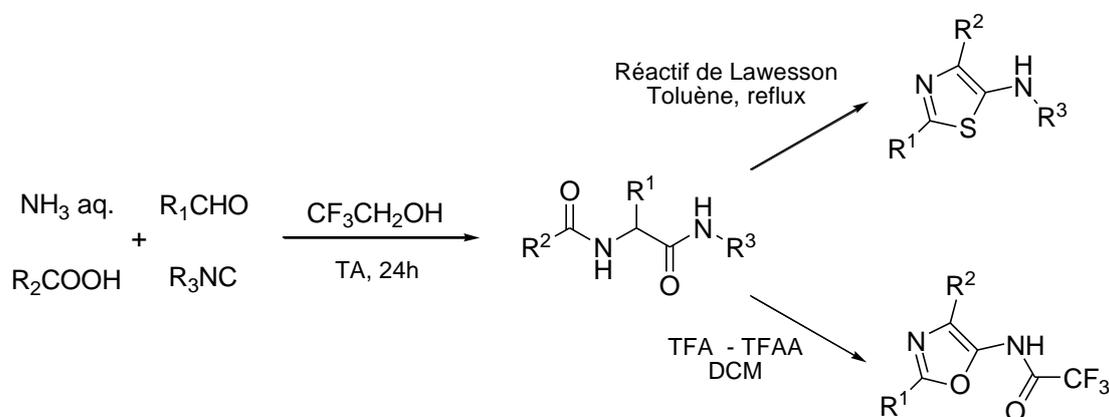


Schéma II.12 : Application du couplage de Ugi-Smiles de NH₃ à la synthèse de 5-aminothiazoles et oxazoles

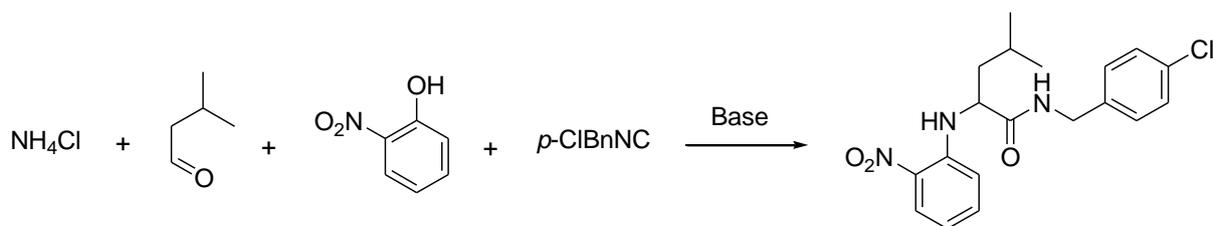
4°) Premiers essais de couplage de Ugi-Smiles avec l'ammoniaque

Plusieurs essais de couplage de Ugi-Smiles à partir de diverses sources d'ammoniac ont été réalisés au laboratoire:

i) A partir de chlorure d'ammonium en milieu basique

Une première série d'essais a été réalisée avec le chlorure d'ammonium associé à une base permettant de libérer l'espèce nucléophile NH₃. Les partenaires qui ont été choisis, le 2-nitrophénol, l'isovaléraldéhyde, et le *p*-chlorobenzylisonitrile fournissent habituellement de bons résultats pour la réaction de Ugi-Smiles (schéma II.13).

⁷⁶ Thompson, M. J.; Chen, B. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 7084-7093.

**Schéma II.13 : Essais de couplage à partir du chlorure d'ammonium**

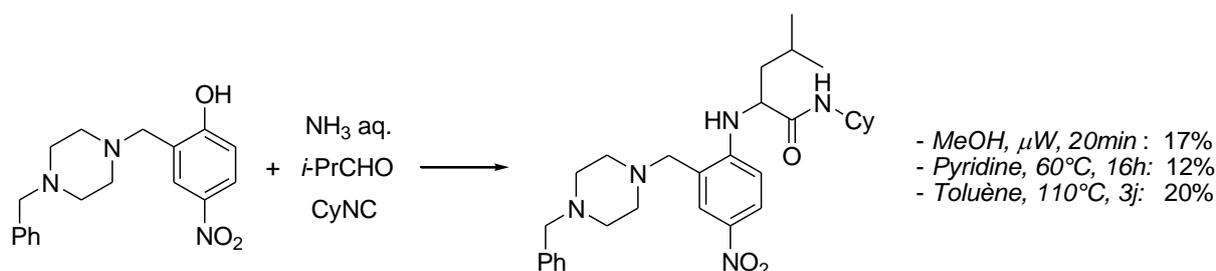
Différentes combinaisons de bases et solvants ont été testés avec ou sans irradiation aux micro-ondes, mais, le plus souvent, l'adduit désiré a été obtenu sous la forme d'un mélange avec le produit de Passerini-Smiles (noté PS), le rendement global de la transformation n'excédant jamais 48% (tableau II.1).

Base	Conditions	Ratio PS/US	Rdt global
TEA distillée	MeOH, 50°C, 5 j	0:1	31%
TEA distillée	MeOH, μ W	0:1	37%
TEA distillée	CH ₃ CN	1:3	15%
TEA distillée	Toluène, 110°C, 4 j	1:1	22%
TEA distillée	Toluène, μ W	-	0%
TEA distillée	Pyridine, 80°C, 4 j	0:1	20%
K ₂ CO ₃	MeOH, μ W	1:4	20%
<i>t</i> -BuOK	MeOH, 50°C, 5 j	1:5	48%
DBU	MeOH, 50°C, 5 j	1:14	47%

Tableau II.1: Essais de couplage à partir du chlorure d'ammonium

ii) A partir d'une solution aqueuse d'ammoniaque

Suite à ces résultats, une autre source a été évaluée, à savoir une solution aqueuse d'ammoniaque à 20%. Le choix du phénol qui a été utilisé pour ces essais, une base de Mannich représentée dans le schéma II.9, a été motivé par l'hypothèse que la formation de liaisons hydrogène entre l'un des atomes d'azote de la pipérazine et le NH de l'aniline qui constituent l'adduit désiré pourrait favoriser la formation de ce dernier. Par ailleurs, ce phénol fournit d'excellents résultats pour le couplage de Ugi-Smiles des amines primaires (sa réaction avec le propionaldéhyde, la *p*-chlorobenzylamine et le cyclohexylisonitrile conduit au *N*-arylaminoamide avec un rendement de 88%). Le méthanol, la pyridine, et le toluène ont été testés comme solvant, mais aucun n'a permis de dépasser les 20% de rendement (schéma II.14).

**Schéma II.14 : Essais de couplage à partir d'une solution aqueuse d'ammoniaque**

iii) A partir de la bis(triméthyl)silylamine

Une dernière série d'essais a été effectuée avec la bis(triméthylsilyl)amine (ou HMDS, hexaméthylidisilazane), mais ces tentatives se sont également soldées par un échec (schéma II.15).

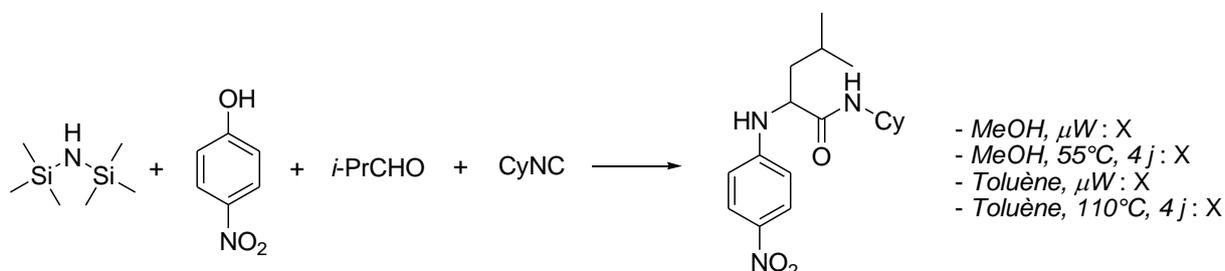


Schéma II.15 : Essais de couplage à partir de la bis(triméthylsilyl)amine

5°) Stratégies palliatives : utilisation d'amines primaires convertibles dans le couplage de Ugi-Smiles

Suite à ces tentatives infructueuses, une stratégie en deux temps pour accéder aux adduits NH-arylés désirés a été élaborée au sein de notre groupe⁷⁷.

Sur le modèle de ce qui a été réalisé autour de la réaction de Ugi, diverses benzylamines (*p*-chlorobenzylamine, 3,4-diméthoxybenzylamine, etc.) ont tout d'abord été évaluées comme potentiel équivalent d'ammoniac. Plusieurs tentatives de déprotection ont été effectuées, que ce soit par hydrogénation catalytique en flux continu (Pd/C, Pd(OH)₂), ou en milieu acide fort (TFA, APTS), mais toutes ont échoué.

C'est donc l'allylamine qui a été retenue, pour la facilité de la déallylation correspondante. Classiquement, ces déprotections se font à l'aide d'une catalyse au palladium, et le résidu allyle qui est alors généré est capté soit par le solvant, soit par un nucléophile ajouté dans le milieu réactionnel à cet effet. C'est un système Pd/C – acide sulfonique qui a été sélectionné au laboratoire, car en plus d'activer l'amine, il permet de détruire les traces d'isonitrile résiduelles. Ainsi, une fois le couplage de Ugi-Smiles achevé, le brut réactionnel a été traité par un équivalent d'acide *p*-toluènesulfonique, suivi de l'ajout de 10% de palladium sur charbon. Les anilines secondaires attendues ont pu être isolées avec de bons rendements au bout de 24 h d'agitation à 60°C dans le méthanol (schéma II.16).

⁷⁷ Coffinier, D.; El Kaim, L.; Grimaud, L. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 995-997.

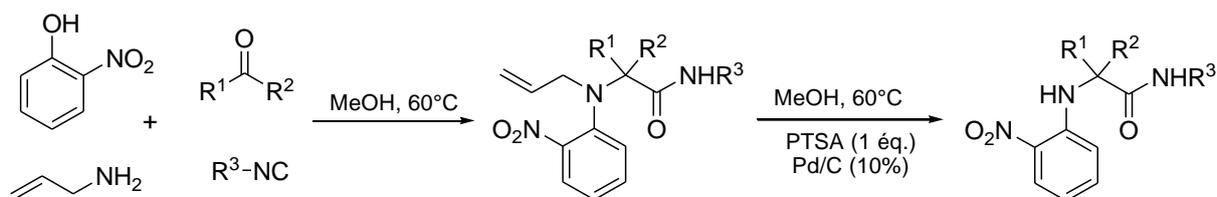


Schéma II.16 : L'allylamine comme équivalent d'ammoniac dans le couplage de Ugi-Smiles

Cette méthodologie a pu être appliquée à des aldéhydes aliphatiques ou aromatiques (rendements compris entre 55 et 88%), ainsi qu'à des cétones, ces dernières nécessitant un temps de réaction plus important pour la réaction multicomposant (10 jours contre 24 h pour un aldéhyde). En revanche, elle comporte une limitation drastique sur le phénol, puisque seuls des *o*-nitrophénols ont pu être employés. En effet, tous les essais de déprotection des adduits de Ugi-Smiles issus du *p*-nitrophénol ont échoué.

Les anilines obtenues ont ensuite été soumises à des transformations ultérieures, mais ces réactions dites de post-condensation seront abordées au chapitre III.

II.3) Mise au point du couplage de Ugi-Smiles de l'ammoniaque...

1°) ...dans le 2,2,2-trifluoroéthanol

Inspirés par les travaux publiés par Chen sur la réaction de Ugi, nous avons tenté de développer le couplage de Ugi-Smiles de l'ammoniaque.

i) Optimisation des conditions du couplage

Le premier essai de couplage dans le 2,2,2-trifluoroéthanol a été réalisé entre le 2-nitrophénol, l'isovaléraldéhyde, le cyclohexylisonitrile et l'ammoniaque stoechiométriques, ce dernier étant introduit sous la forme d'une solution aqueuse à 30% (schéma II.17). Dans un premier temps, l'avancement de la réaction à température ambiante a été suivi par chromatographie sur couche mince. Nous avons été très surpris de constater au bout de 72 h la formation de l'adduit attendu, ce même dans des quantités très modestes, puisque le couplage de Ugi-Smiles nécessite usuellement une température de 60°C pour avoir lieu. Nous avons ensuite reproduit cette expérience, mais en chauffant à 60°C. Si le rendement après 72 h de réaction passe de 17 à 41%, il apparaît clairement par CCM que tout le phénol de départ n'a pas été consommé.

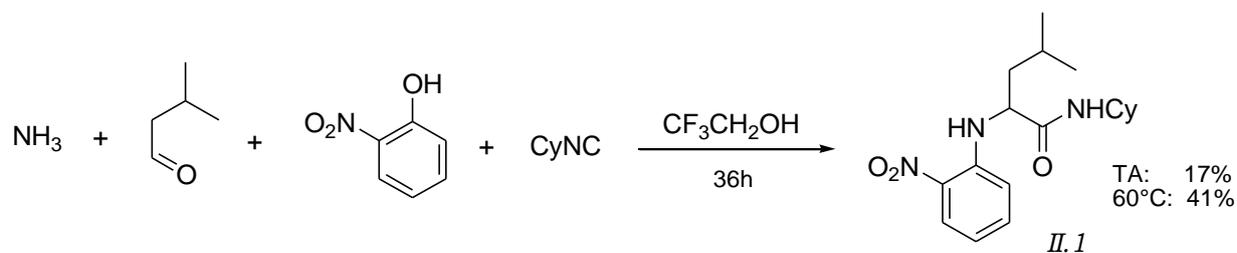


Schéma II.17 : Premier essai de couplage de Ugi-Smiles de l'ammoniac dans CF_3CH_2OH

Nous avons donc procédé à un autre essai avec un isonitrile plus réactif, à savoir le *p*-chlorobenzylisonitrile. Outre le produit de Ugi-Smiles, qui a été obtenu avec un rendement de 53%, nous avons isolé un autre composé, un *N*-arylcarboxamide dans lequel ont été incorporés deux équivalents d'isonitrile (schéma II.18).

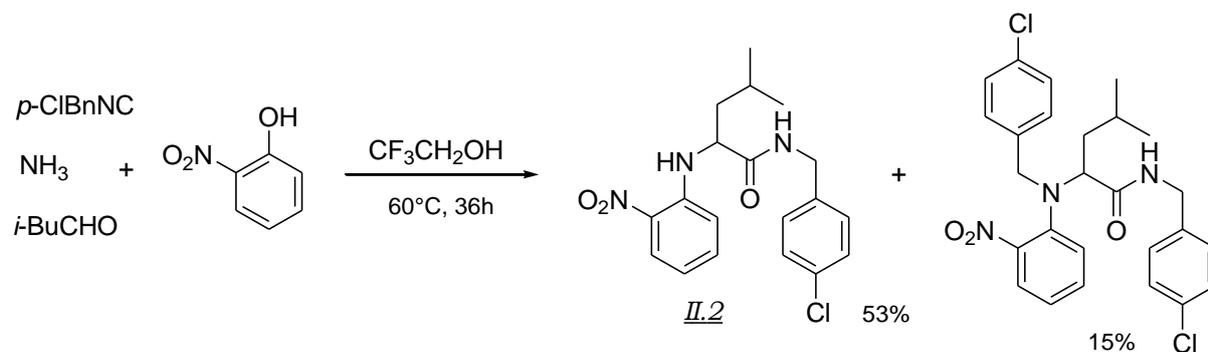


Schéma II.18 : Obtention d'un sous-produit

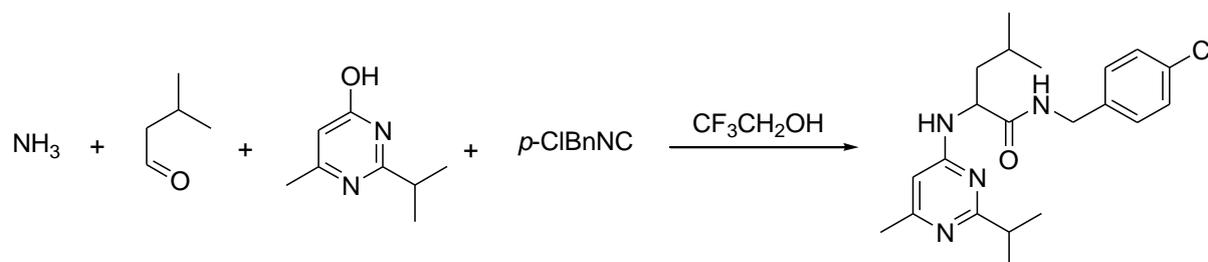
La formation de ce type de sous-produits avait déjà été reportée par Dai⁷⁸, qui avait constaté la formation d'adduits de Ugi (respectivement Ugi-Smiles) dans les conditions du couplage de Passerini (respectivement Passerini-Smiles), c'est-à-dire en l'absence d'amine. Le mécanisme proposé par les auteurs implique la transformation partielle de l'isonitrile en amine, qui peut ensuite réagir avec les trois autres partenaires (les composés carbonyle et acide, et une autre molécule d'isonitrile).

Dans notre cas, l'obtention de ce sous-produit résulte d'une compétition entre l'ammoniac et l'amine issue de l'isonitrile. Par conséquent, pour limiter la formation de ce dernier, nous avons par la suite travaillé avec 1.5 équivalents d'ammoniac, ce qui a effectivement permis d'augmenter le rendement de l'exemple à 58%, et d'empêcher l'apparition du sous-produit.

Nous nous sommes rapidement intéressés au couplage des phénols hétérocycliques, qui permettent d'accéder aux composés *N*-hétéroarylés, autrement plus intéressants en termes d'applications thérapeutiques. Les

⁷⁸ Dai, W.-M.; Li, H. *Tetrahedron* **2007**, 63, 12866-12876.

premiers essais ont été réalisés avec le 2-isopropyl-6-méthylpyrimidin-4-ol dans les mêmes conditions que précédemment, c'est-à-dire en chauffant le mélange réactionnel à 60°C (tableau II.2, entrées 1-3). Nous avons pu constater que le rendement au bout de 12 h était le même qu'après 36 h, et que l'ajout d'un équivalent de chlorure d'ammonium n'avait aucun impact. Les résultats obtenus de cette façon n'étant pas satisfaisants, nous avons eu l'idée de recourir à une irradiation aux micro-ondes. Nous avons eu le plaisir de constater qu'une telle activation permettait d'augmenter le rendement du couplage de 27 à 49% (tableau II.2, entrées 4-6).



Entrée	Conditions	Durée	Rdt	Entrée	Conditions	Durée	Rdt
1	Thermique, 60°C	12 h	27%	4	μW, 130°C, 100 W, 13 bars	15 min	X
2	Thermique, 60°C	36 h	28%	5	μW, 130°C, 100 W, 13 bars	90 min	49%
3	Thermique, 60°C 1 éq. NH ₄ Cl	12 h	29%	6	μW, 130°C, 100 W, 13 bars	3 h	43%

Tableau II.2 : Optimisation des conditions expérimentales

Il est à noter que l'adduit de Ugi-Smiles a été obtenu après purification sur silice sous la forme d'un mélange avec l'hétérocycle de départ, dans un rapport allant de 1 : 3 à 1 : 1. La pyrimidine peut toutefois être éliminée en ayant recours à un lavage basique au carbonate de potassium.

L'irradiation aux micro-ondes a également permis d'améliorer très légèrement les résultats obtenus avec le 2-nitrophénol, puisque le *N*-(4-chlorobenzyl)-4-méthyl-2-(2-nitrophénylamino)pentanamide a pu être ainsi préparé avec un rendement de 65%, à comparer aux 58% obtenus par un chauffage thermique. Si un écart de 7% entre ces deux rendements peut relever de l'erreur expérimentale, il n'en demeure pas moins que les micro-ondes permettent de réduire le temps de réaction de 12 h à 90 min, ce qui est extrêmement appréciable.

ii) Résultats

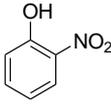
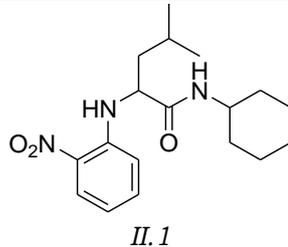
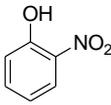
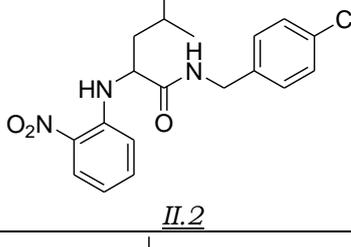
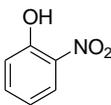
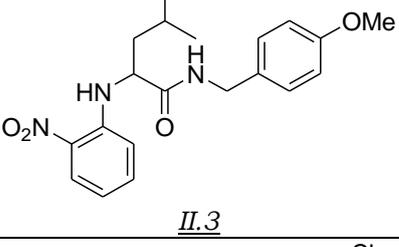
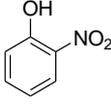
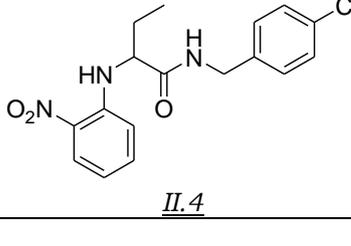
Dans ces conditions optimisées (1.5 éq. de NH₃, μW, 130°C, 100 W, 13 bars, 90 min), nous avons pu synthétiser divers adduits de Ugi-Smiles (tableau II.3).

Plusieurs isonitriles ont été engagés avec succès dans le couplage, mais une limitation apparaît au niveau du composé carbonylé, puisque seuls des aldéhydes aliphatiques ont réagi dans ces conditions. Les tentatives de

couplage du *p*-chlorobenzaldéhyde ont en effet échoué, alors que ce réactif donne de bons résultats avec des amines primaires.

Les variations les plus intéressantes ont été réalisées autour du phénol. Pour ce qui est des phénols ordinaires, les rendements obtenus avec le 2-nitrophénol sont plus élevés que ceux obtenus avec le 4-nitrophénol. (entrées 1-4 *versus* entrée 5). Comme cela a été observé dans le couplage de Ugi-Smiles, la présence d'un hétéroatome en *ortho* de l'hydroxy fournit de meilleurs résultats (entrée 6 *vs* 5).

Des phénols hétérocycliques variés ont par ailleurs été couplés avec des rendements convenables, ce qui a permis de synthétiser des NH-pyridines et NH-pyrimidines à haut potentiel pharmacologique (entrées 7-9). En revanche le 5-nitropyridin-2-ol n'a pas réagi dans les conditions mises au point.

Entrée	Phénol	Aldéhyde	Isonitrile	Ugi-Smiles	Rdt
1			CyNC	 <u>II.1</u>	41%
2			<i>p</i> -ClBnNC	 <u>II.2</u>	65%
3			<i>p</i> -MeOBnNC	 <u>II.3</u>	60%
4			<i>p</i> -ClBnNC	 <u>II.4</u>	45%

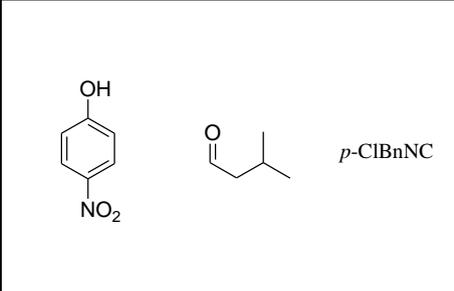
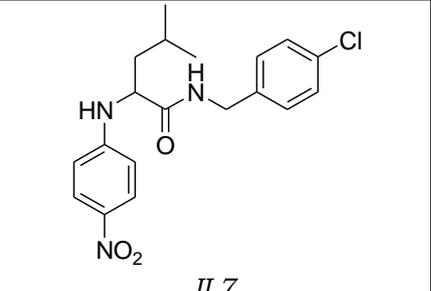
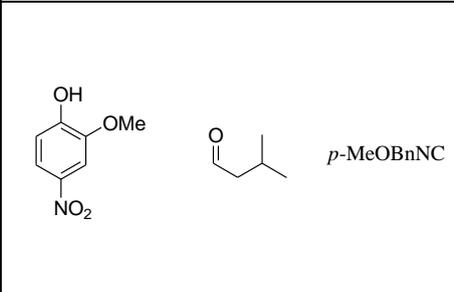
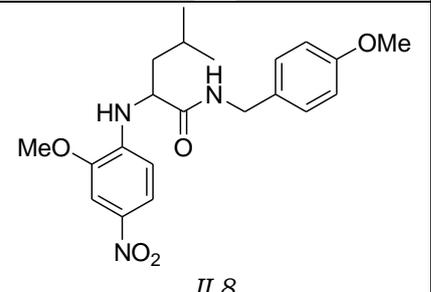
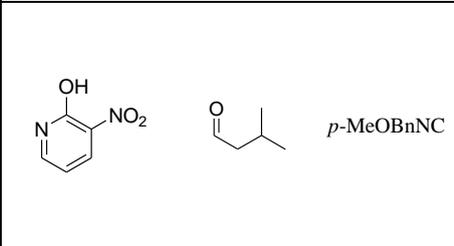
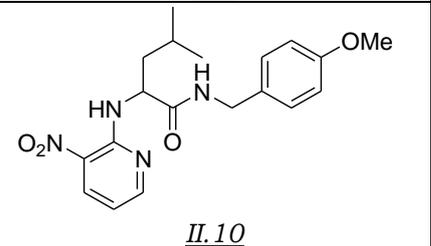
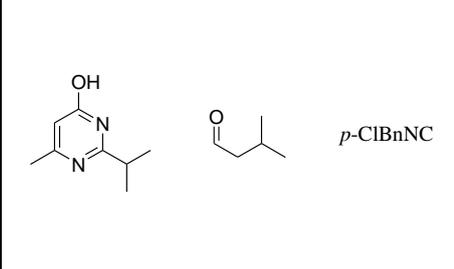
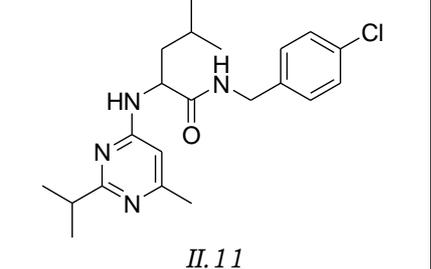
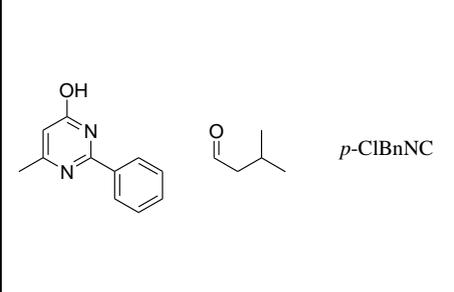
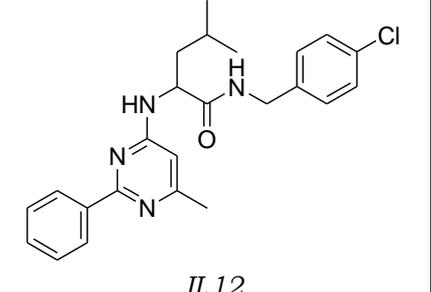
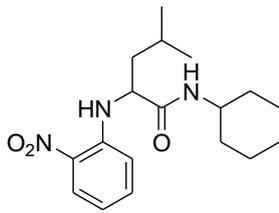
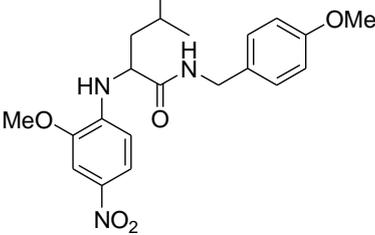
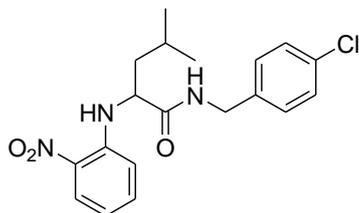
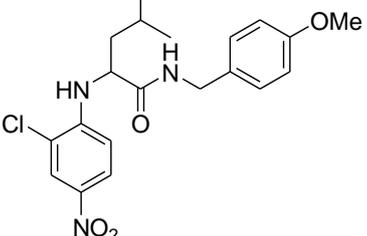
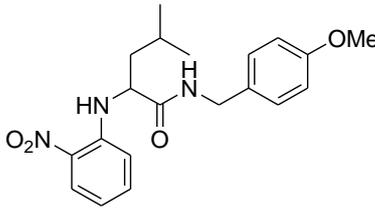
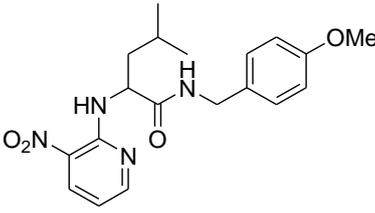
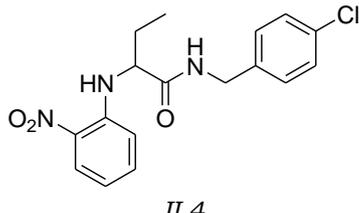
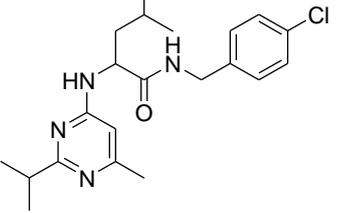
5		 II.7	24%
6		 II.8	30%
7		 II.10	57%
8		 II.11	49%
9		 II.12	40%

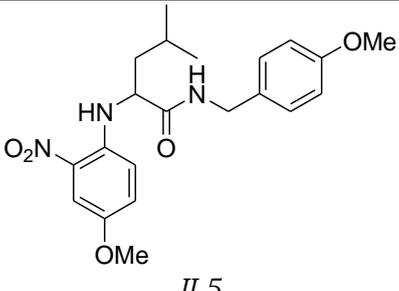
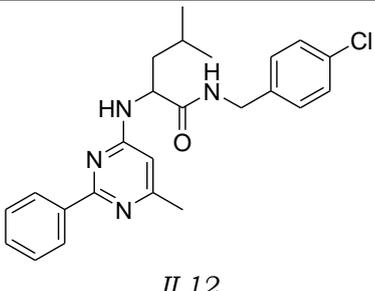
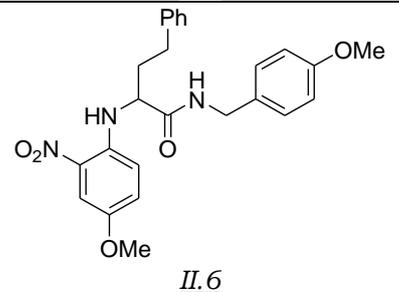
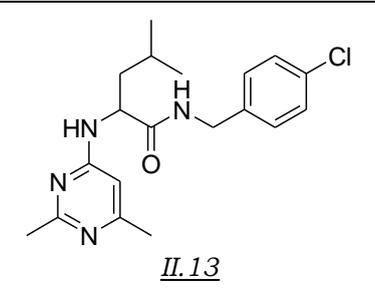
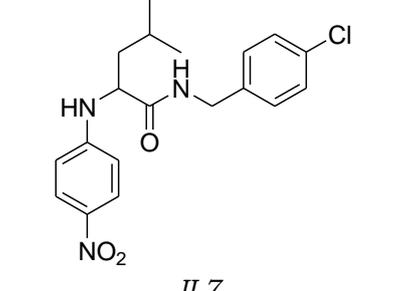
Tableau II.3 : Couplage de Ugi-Smiles avec NH₃ dans CF₃CH₂OH2°) ...dans le méthanol

Suite aux résultats obtenus dans le 2,2,2-trifluoroéthanol, nous avons, par acquis de conscience, vérifié si le couplage ne pouvait pas se produire dans les mêmes conditions que précédemment (1.5 éq. de NH₃, μW, 130°C, 90 min), mais avec le méthanol comme solvant. Nous avons eu le plaisir de constater que d'une part la réaction de Ugi-Smiles avec l'ammoniaque se produit dans ce solvant beaucoup moins coûteux, et d'autre part que les

rendements obtenus de la sorte sont, dans la plupart des cas, bien meilleurs.

Nous avons en effet reproduit la totalité des exemples qui avaient été effectués dans le 2,2,2-trifluoroéthanol à titre de comparaison, et mis à part le 3-nitropyridin-2-ol et le 2-isopropyl-6-méthylpyrimidin-4-ol qui fournissent des résultats légèrement moins bons, les rendements augmentent considérablement lorsque le couplage est réalisé dans le méthanol. Ainsi, le composé II.2 a été synthétisé avec un rendement de 90% contre 65% dans le trifluoroéthanol, et la NH-pyrimidine II.12 avec un rendement de 74% , contre 40% précédemment (tableau II.4, entrées 2 et 12 respectivement). Si de meilleurs résultats ont pu être ainsi obtenus avec le *p*-nitrophénol (42%, entrée 7), on constate à nouveau que la présence d'un hétéroatome en *ortho* permet de faciliter le couplage (53% avec OMe, entrée 8, 68% avec Cl, entrée 9). En outre, de nouveaux adduits ont été préparés (entrées 5, 6, 9 et 13), ce qui atteste de la généralité de la méthode, notamment pour la synthèse des dérivés NH-hétéroarylés .

Ent	Ugi-Smiles	Rdt	Ent	Ugi-Smiles	Rdt
1	 <u>II.1</u>	44% (41%)	8	 <u>II.8</u>	53% (30%)
2	 <u>II.2</u>	90% (65%)	9	 <u>II.9</u>	68%
3	 <u>II.3</u>	89% (60%)	10	 <u>II.10</u>	47% (57%)
4	 <u>II.4</u>	55% (45%)	11	 <u>II.11</u>	42% (49%)

5	 <p style="text-align: center;"><u>II.5</u></p>	69%	12	 <p style="text-align: center;"><u>II.12</u></p>	74% (40%)
6	 <p style="text-align: center;"><u>II.6</u></p>	23%	13	 <p style="text-align: center;"><u>II.13</u></p>	57%
7	 <p style="text-align: center;"><u>II.7</u></p>	42% (24%)			

Les résultats indiqués entre parenthèses sont un rappel de ceux obtenus dans le 2,2,2-trifluoroéthanol. En gras a été mis en évidence le meilleur rendement obtenu pour un exemple donné.

Tableau II.4 : Couplage de Ugi-Smiles avec NH₃ dans MeOH

3°) Application au couplage de Ugi

La méthodologie développée pour le couplage de Ugi-Smiles a en outre pu être appliquée à la réaction de Ugi (schéma II.19).

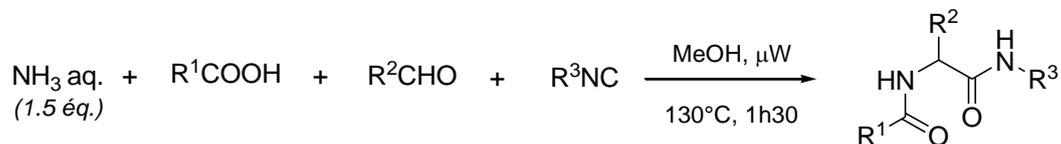


Schéma II.19 : Application à la réaction de Ugi

Elle s'avère là encore être particulièrement efficace, puisque les adduits de Ugi attendus ont été obtenus avec des rendements de bons à quantitatifs selon les exemples qui ont été réalisés (tableau II.5).

Des acides carboxyliques aussi bien aromatiques (entrées 1,2,4,6) qu'aliphatiques (entrées 3 et 5) ont pu être engagés dans la réaction. En revanche, les tentatives de couplage de l'acide acétique ont échouées.

En ce qui concerne le composé carbonylé, si aucun aldéhyde aromatique n'a réagi, les résultats obtenus n'en sont pas pour autant inintéressants. En effet, un adduit issu d'une cétone a pu être préparé avec un rendement de 60% en 1h30 de réaction, ce qui est assez remarquable. Par ailleurs, des aldéhydes peu encombrés ont pu être couplés avec des rendements convenables (entrées 4 et 5), ce qui constitue un réel progrès par rapport aux exemples réaction de Ugi avec l'ammoniac qui ont pu être décrits par le passé.

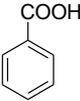
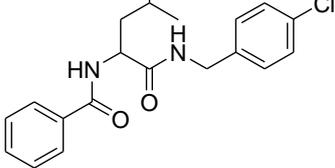
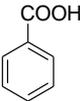
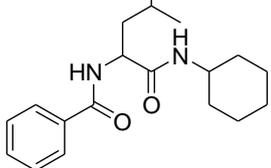
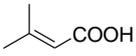
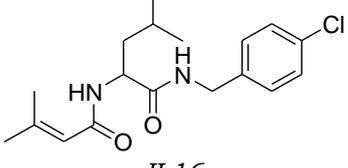
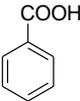
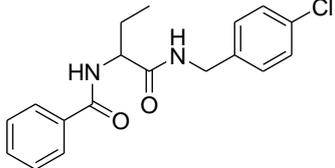
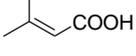
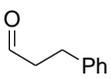
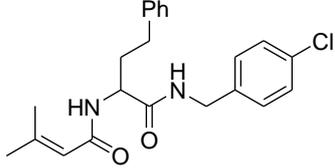
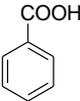
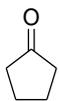
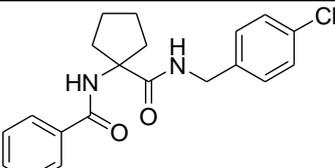
Entrée	Acide	Aldéhyde	Isonitrile	Ugi	Rdt
1			<i>p</i> -ClBnNC	 <u>II.14</u>	93%
2			CyNC	 <u>II.15</u>	92%
3			<i>p</i> -ClBnNC	 <u>II.16</u>	quant.
4			<i>p</i> -ClBnNC	 <u>II.17</u>	64%
5			<i>p</i> -ClBnNC	 <u>II.18</u>	45%
6			<i>p</i> -ClBnNC	 <u>II.19</u>	60%

 Tableau II.5 : Couplage de Ugi avec NH₃ dans MeOH

II.4) Conclusion

Pour conclure, nous avons mis au point une synthèse particulièrement efficace de dérivés NH-arylés et hétéroarylés par la réaction à 4 composants de Ugi-Smiles entre l'ammoniaque, un phénol ou un analogue hétérocyclique, un aldéhyde et un isonitrile .

Ces composés, qui comptent parmi les cibles de prédilection de l'industrie pharmaceutique, avaient précédemment été préparés au sein de notre laboratoire en deux étapes. Au couplage de Ugi-Smiles de l'allylamine, qui jouait alors le rôle d'équivalent d'ammoniaque, faisait suite une réaction de déprotection. Notre méthode, incontestablement plus directe, a en outre une portée beaucoup plus générale. Elle permet, de fait, d'éviter les problèmes d'incompatibilités entre l'utilisation de certains réactifs et les conditions de réactions de déprotection. De surcroît, la gamme des composés accessibles a été considérablement élargie, puisqu'une grande variété de phénols et d'hétérocycles ont pu être engagés dans le couplage.

La synthèse que nous avons développée allie la puissance combinatoire des couplages multicomposants à la simplicité du protocole et la rapidité des réactions réalisées par irradiation aux micro-ondes. Ceci étant, son efficacité repose également en partie sur l'emploi de 1.5 équivalents d'ammoniaque, qui permet de prévenir la formation de sous-produits, écueil auquel se sont heurtés tous les chimistes qui se sont penchés sur les couplages de type Ugi de ce réactif.

Dans un premier temps réalisée dans le 2,2,2-trifluoroéthanol, la réaction a pu ensuite être transposée dans le méthanol, solvant courant et peu onéreux, ce qui participe de la facilité de la mise en œuvre de la méthodologie que nous venons de présenter.

Elle a en outre été appliquée avec succès au couplage de Ugi traditionnel.