
« Réactions multicomposant et isonitriles »

I.1) Réactions multicomposant : vers la synthèse idéale

De manière intuitive, on envisage la synthèse d'une molécule cible comme une succession d'étapes élémentaires. Ce mode de synthèse, dit divergent ou séquentiel, n'est cependant pas toujours le plus judicieux.

En effet, il implique l'utilisation d'une grande quantité de solvants, ce qui génère un coût important, et une perte de temps significative du fait des multiples opérations d'extraction et de purification qu'il est nécessaire d'effectuer. Le rendement d'une synthèse séquentielle, est, en outre, relativement médiocre, puisqu'il résulte des rendements successifs des différentes réactions mises en jeu.

Une synthèse divergente est ainsi aux antipodes de ce que serait la synthèse idéale, à savoir une voie de synthèse qui permettrait d'obtenir avec un bon rendement le composé désiré en un minimum d'étapes, et ce, en utilisant des réactifs peu onéreux et qui permettent de réduire l'impact environnemental autant que faire se peut.

Dès lors, plus une méthode de synthèse est convergente, plus elle est efficace. Les réactions multicomposant¹ (MCRs), qui permettent l'obtention *one-pot* de la molécule cible à partir de trois produits de départ ou plus, sont un outil de choix pour assurer la convergence d'une stratégie de synthèse (schéma I.1). Elles sont constituées de plusieurs étapes élémentaires correspondant aux ruptures et formations des différentes liaisons impliquées dans le processus, et sont d'autant plus efficaces si l'une de ces étapes est irréversible.

Ces réactions permettent d'obtenir très rapidement des molécules d'une grande complexité, et, par ailleurs, la variation d'un des produits de départ augmente considérablement la diversité des structures accessibles. En tant que telles, elles intéressent tout particulièrement l'industrie pharmaceutique pour la création de chimiothèques destinées au criblage à haut débit, ce qui explique le fort développement qu'elles ont connu ces dernières années.

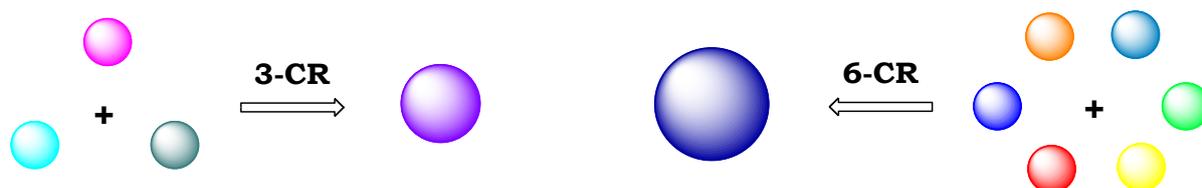


Schéma I.1 : Principe des réactions multicomposant

Si la terminologie MCR n'est apparue que dans les années 60, on considère généralement que la première réaction multicomposant à avoir été mise en oeuvre est la synthèse d' α -aminoacides par Strecker², publiée en 1850. Elle consiste en la condensation de chlorure d'ammonium et de

¹ Zhu, J.; Bienaymé, H. *Multicomponent Reactions*; eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2005.

² a) Strecker, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1850**, 75, 27-51. b) Strecker, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1854**, 91, 349-351.

cyanure de potassium sur un aldéhyde dont résulte un α -aminonitrile, qui est ensuite hydrolysé (schéma I.2).

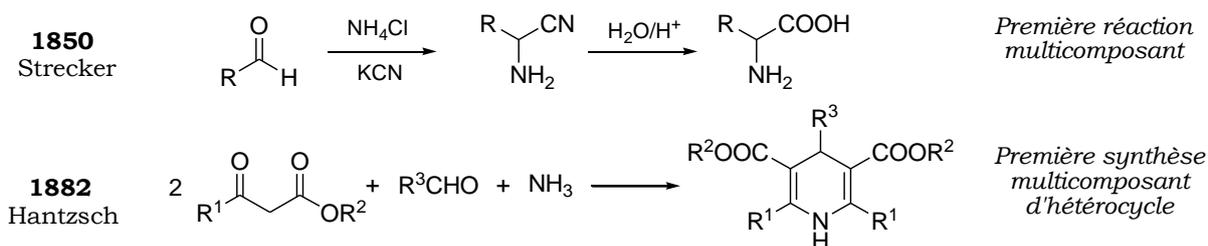


Schéma I.2 : Historique des réactions multicomposant

En 1882, Hantzsch réalise la première synthèse multicomposant d'hétérocycles. Il est en effet parvenu à former des 1,4-dihydropyridines par la réaction d'un aldéhyde avec deux équivalents de β -cétoster en présence d'ammoniaque³ (schéma I.2). Cette méthode reste couramment employée de nos jours, tout comme la préparation de dihydropyridin-2-(1H)-ones à partir d'un β -cétoster, d'un aldéhyde et de l'urée, mise au point par Biginelli⁴ en 1891 (schéma I.3).

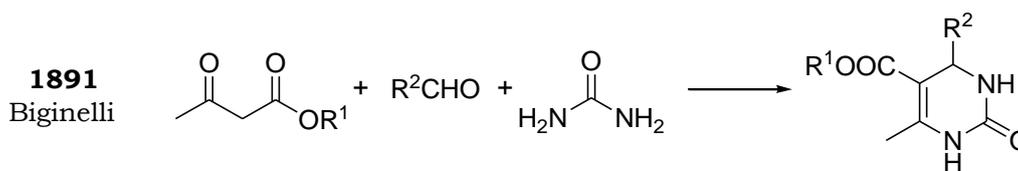


Schéma I.3 : Historique des réactions multicomposant, suite

L'une des MCRs les plus importantes en termes d'applications est sans aucun doute la réaction de Mannich⁵, découverte en 1912. Il s'agit de la condensation d'un aldéhyde, d'une amine secondaire et d'un composé carbonyle énolisable, qui aboutit à la formation d'une β -aminocétone. Parmi les nombreuses synthèses de produits naturels qui ont utilisé la réaction de Mannich, nous pouvons citer celle de la tropinone, réalisée par Robinson⁶ en 1917 (schéma I.4).

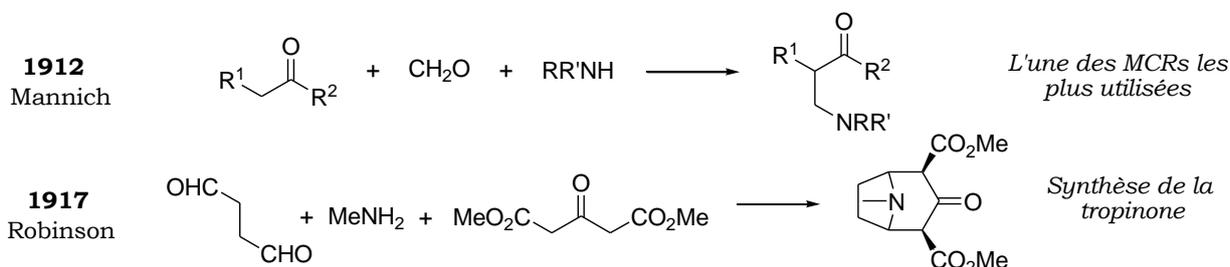


Schéma I.4 : Historique des réactions multicomposant, fin

³ Hantz, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1855**, 215, 1.

⁴ Biginelli, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, 24, 2962-2965.

⁵ Mannich, C.; Krosche, W. *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* **1912**, 250, 647.

⁶ Robinson, R. *J. Chem. Soc.* **1917**, 111, 762-768.

Comme en témoigne la littérature, l'intérêt suscité par les réactions multicomposant n'a cessé de croître au cours du XX^{ème} siècle. Leur essor a été étroitement lié au développement de la chimie des isonitriles, et de nos jours, la plupart de ces réactions font appel à la réactivité unique de ces composés⁷. En effet, les isonitriles offrent de nombreuses perspectives dans le cadre des MCRs, et nous allons à présent nous y intéresser.

I.2) Les isonitriles

1°) Historique de la synthèse des isonitriles

Les isonitriles ont été isolés pour la première fois en 1859 par Lieke, qui a fait réagir du cyanure d'argent avec un halogénure, initialement dans le but de synthétiser un nitrile⁸ (schéma I.5). Lieke n'a d'ailleurs pas su identifier le composé qu'il avait formé, c'est Gautier⁹ et Hofman¹⁰ qui, 8 ans plus tard, ont à proprement parlé découvert les isonitriles.



Schéma I.5 : Première synthèse d'isonitrile par Lieke

Les diverses voies de synthèse proposées au cours du siècle suivant se sont systématiquement avérées complexes et peu satisfaisantes. Ceci explique en partie pourquoi la chimie des isonitriles a été largement sous-exploitée durant cette période, l'autre raison étant probablement liée à l'odeur extrêmement désagréable que dégagent ces composés, tout du moins les éléments les plus simples.

Il a donc fallu attendre les années 60 et la mise au point par Ugi de deux méthodes de préparation efficaces et aisées à mettre en œuvre pour que la réactivité si particulière des isonitriles soit exploitée à sa juste valeur et que des réactions importantes les impliquant soient découvertes.

La première voie de synthèse découle directement des travaux d'Hoffman, qui, en 1867, a proposé de synthétiser des isonitriles en réalisant la condensation d'une amine primaire sur le chloroforme, en présence de potasse⁹ (schéma I.6). Cette méthode, dite carbylamine, présentait toutefois les mêmes défauts que celle de Lieke, à savoir qu'elle n'était applicable qu'à un nombre restreint de composés, et qu'elle conduisait à des mélanges d'isonitriles et de nitriles, ainsi qu'à la formation d'autres produits secondaires.

⁷ Les réactions multicomposant qui utilisent un isonitrile sont appelées IMCR.

⁸ Lieke, W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1859**, 112, 316.

⁹ Gautier, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1867**, 142, 289.

¹⁰ Hofmann, A. W. *Liebigs Ann. Chem.* **1867**, 144, 114-120.

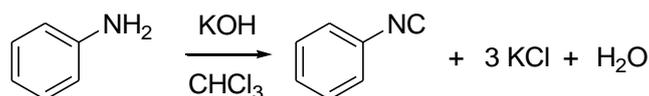


Schéma I.6 : Synthèse d'Hoffman

Le mécanisme réactionnel n'a été élucidé qu'en 1897 par Nef, et consiste en l'addition d'une amine primaire sur le dichlorocarbène généré *in situ* à partir du chloroforme en présence d'hydroxyde de potassium, suivie par l'élimination de deux molécules de chlorure d'hydrogène¹¹ (schéma I.7).

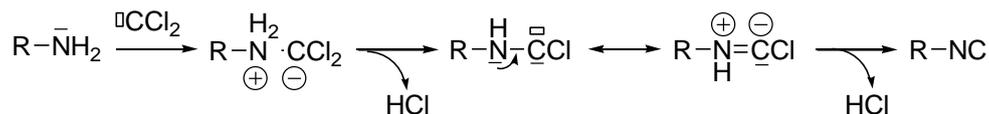


Schéma I.7 : Mécanisme proposé par Nef pour la réaction d'Hoffman

En 1972, Ugi eut l'idée de réaliser la réaction dans un mélange DCM / eau en présence d'un agent de transfert de phase (de type NR₄⁺), de façon à faciliter les étapes de déprotonation et améliorer la sélectivité de l'attaque du dichlorocarbène sur l'amine¹² (schéma I.8).



Schéma I.8 : Synthèse de Ugi à partir d'amines

C'est cette voie de synthèse qui est la plus utilisée dans notre laboratoire.

La seconde méthode repose sur la déshydratation de formamides issus d'amines primaires¹³. Dans sa version originelle, elle utilisait le phosgène, dont la toxicité est rédhibitoire pour nombre de chimistes. Une alternative a ensuite été développée¹⁴, qui emploie un déshydratant moins dangereux, à savoir POCl₃, en présence d'une base dont la nature peut varier ; il s'agit toutefois généralement d'une amine (diisopropylamine, TEA, pyridine, DABCO...)¹⁵(schéma I.9).

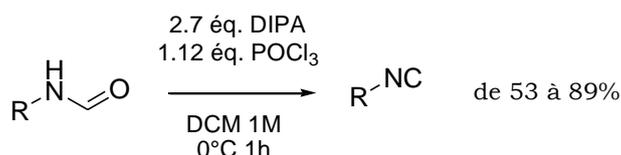


Schéma I.9 : Synthèse de Ugi à partir de formamides

¹¹ Nef, I. U. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1897**, 298, 202.

¹² Weber, W. P.; Gokel, G. W.; Ugi, I. *Angew. Chem.* **1972**, 84, 587.

¹³ Ugi, I.; Meyr, R. *Angew. Chem.* **1958**, 70, 702-703.

¹⁴ Ugi, I.; Meyr, R. *Chem. Ber.* **1960**, 93, 239.

¹⁵ Obrecht, R.; Herman, R.; Ugi, I. *Synthesis* **1985**, 400-402.

2°) Réactivité

La structure formelle des isonitriles a fait l'objet de nombreux débats depuis la fin du XIX^{ème} siècle, et deux propositions ont été retenues (schéma I.10) :

- La première remonte à 1892, et représente le carbone comme étant divalent.
- La seconde utilise quant à elle une forme zwitterionique.



Schéma I.10 : Représentation des isonitriles

Le carbone divalent des isonitriles confère à ces composés une réactivité unique.

L'analyse des orbitales frontières montre que c'est sur l'atome de carbone que sont situés les plus gros coefficients de la HO et de la BV, ce qui indique que les électrophiles comme les nucléophiles vont, sous contrôle orbitalaire, se fixer sur l'atome de carbone terminal de la fonction isonitrile (schéma I.11). On voit ainsi apparaître la possibilité de faire réagir sur un même atome de carbone à la fois un électrophile et un nucléophile, propriété qui donne aux isonitriles un intérêt tout particulier. Les α -additions d'espèces anioniques et cationiques constituent le premier type de réactivité des isonitriles.

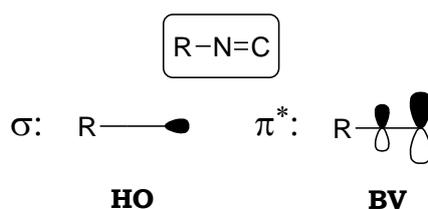
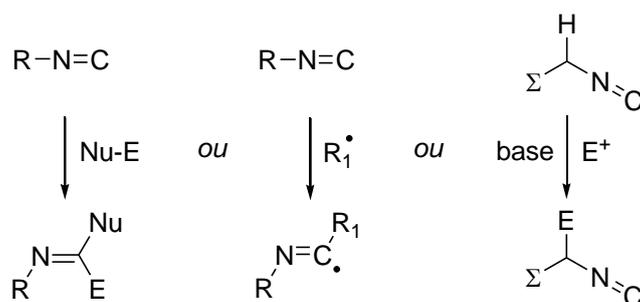


Schéma I.11 : Orbitales frontières d'un isonitrile

Une autre branche de la chimie des isonitriles repose sur l'acidité de l'hydrogène en α de l'azote. Celle-ci augmente, en effet, lors du passage de l'amine primaire à l'isonitrile, mais reste toutefois modeste, ce qui explique que cette propriété est surtout exploitée dans le cas où des groupes attracteurs Σ sont situés en α de la fonction.

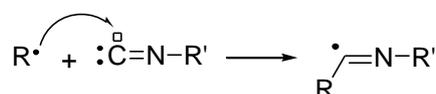
Enfin, les isonitriles peuvent subir des additions radicalaires.

Les différents types de réactivité des isonitriles sont résumés dans le schéma I.12 ci-après.

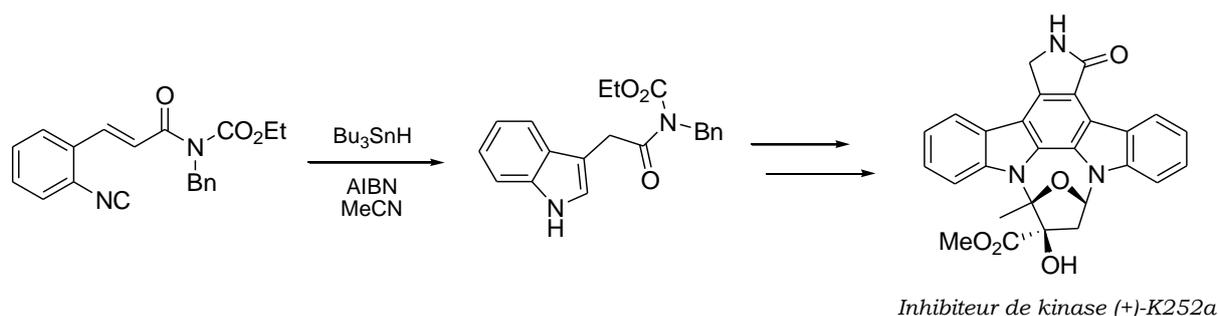

Schéma I.12 : Les différents types de réactivité des isonitriles

 i) Isonitriles et chimie radicalaire

Les espèces radicalaires s'additionnent facilement sur le carbone terminal des isonitriles pour former un nouveau radical de type imidoyle (schéma I.13).


Schéma I.13 : Addition d'un radical sur un isonitrile

Si une liaison multiple est présente dans le radical imidoyle obtenu de la sorte, une cyclisation radicalaire intramoléculaire peut alors avoir lieu. Ainsi, l'affinité des isonitriles pour les radicaux a pu être exploitée pour la formation d'hétérocycles, comme l'ont fait Saegusa¹⁶, Bachi¹⁷, et Curran¹⁸. Nous pouvons également citer une synthèse d'indole mise au point par Kobayashi et Fukayama¹⁹, dont ils ont tiré parti pour la préparation de divers produits naturels (schéma I.13).


Schéma I.14 : Synthèse d'indole radicalaire à partir d'un isonitrile

 ii) Acidité du proton en α

Le proton en α de la fonction isonitrile est relativement acide, du fait de l'effet inductif attracteur de cette dernière. Lorsque cette acidité est renforcée

¹⁶ Saegusa, T.; Kobayashi, S.; Ito, Y.; Yasuda, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4182.

¹⁷ Bachi, M. D.; Balanov, A.; Bar-Ner, N. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7752-7758.

¹⁸ Curran, D. P.; Liu, H.; Josien, H.; Ko, S. B.; *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11385-11404.

¹⁹ Kobayashi, Y.; Fukuyama, T. *J. Heterocycl. Chem.* **1998**, *35*, 1043-1055.

par la présence d'un groupement attracteur en *ipso*, tel qu'un ester, un nitrile, un sulfonyle, ou un phosphonate, l'emploi d'une base faible peut suffire à la déprotonation de l'isonitrile. Il est alors susceptible d'attaquer une liaison multiple électrophile, formant ainsi une espèce intermédiaire anionique, qui peut cycliser sur le carbone de l'isonitrile. Cette méthodologie a été appliquée par Van Leusen²⁰ et Schöllkopf²¹ à la synthèse de divers hétérocycles. En effet, en faisant varier la nature de l'électrophile utilisé, des imidazoles^{19b}, imidazolines^{20f}, oxazoles^{20d}, oxazolines^{19c}, thiazoles^{20e}, thiazolines, pyrroles^{19a} ont pu être obtenus de cette manière (schéma I.15).

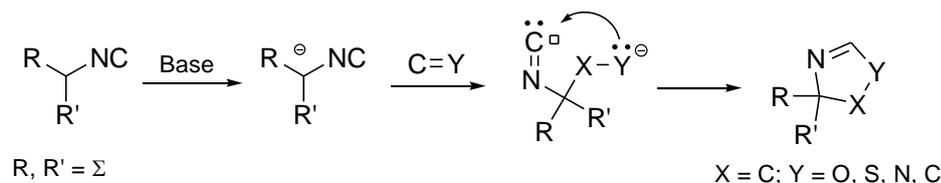


Schéma I.15 : Synthèse d'hétérocycles exploitant l'acidité du H en α d'un isonitrile

Ces travaux initiaux ont largement inspiré d'autres groupes de recherche. Orru, notamment, a développé une synthèse *one-pot* à 3 composants de 2-imidazolines²² (schéma I.16). Le mécanisme proposé suppose qu'une imine, formée *in situ* à partir d'un aldéhyde et d'une amine, subit l'attaque de type aldolisation d'un isonitrile α -acide, dont résulte un adduit qui cyclise ensuite pour fournir l'hétérocycle attendu. C'est l'amine, présente à l'état de trace dans le milieu réactionnel, qui ferait office de catalyseur basique pour promouvoir l'addition de l'isonitrile sur l'imine.

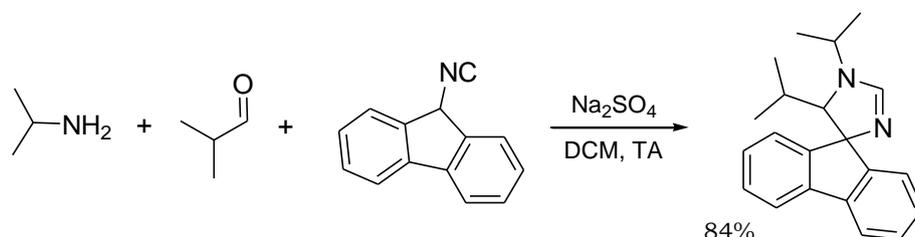


Schéma I.16 : Synthèse *one-pot* à 3 composants de 2-imidazolines

Les premiers exemples décrits étaient restreints à l'emploi du 2-phénylisocyanooacétate ou du 9-isocyanofluorène, qui comportent tout deux un hydrogène relativement acide en α . La portée de cette méthode a cependant pu être étendue à d'autres isonitriles moins réactifs, comme le *p*-

²⁰ a) Van Leusen, A. M.; Siderrius, H.; Hoogenboom, B. E.; Van Leusen, D. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *13*, 5337-5340. b) Van Leusen, A. M.; Wieldeman, J.; Oldenziel, O. H. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1153-1159. c) Van Leusen, A. M. *Synthesis* **1991**, 531-532.

²¹ a) Hoppe, D.; Schöllkopf, U. *Liebigs Ann. Chem.* **1972**, 763, 1-16. b) Hoppe, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1974**, *13*, 789-804. c) Schöllkopf, U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1977**, *16*, 339-348. d) Schröder, R.; Schöllkopf, U.; Blume, E.; Hoppe, I. *Liebigs Ann. Chem.* **1975**, 533-546. e) U. Schöllkopf, P.H. Porsch, E. Blume, *Liebigs Ann. Chem.* **1976**, 7122. f) Meyer, R.; Schöllkopf, U.; Böhme, P. *Liebigs Ann. Chem.* **1977**, 1183-1193.

²² Bon, R. S.; Hong, C.; Bouma, M. J.; Schmitz, R. F.; de Kanter, F. J. J.; Lutz, M.; Spek, A. L.; Orru, R. V. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3759-3762.

nitrobenzylisonitrile, moyennant le recours à un catalyseur à l'argent(I) (2% AgOAc)²³.

iii) α -addition d'espèces ioniques

Comme nous l'avons d'ores et déjà précisé, les isonitriles ont la particularité de pouvoir réagir aussi bien avec un électrophile qu'un nucléophile par le même atome, ce qui est relativement rare. En effet, en général, les sites électrophile(s) et nucléophile(s) que comporte une fonction organique donnée sont distincts. La fonction nitrile, par exemple, est attaquée par les nucléophiles sur l'atome de carbone, mais sur l'atome d'azote par les électrophiles (schéma I.17).

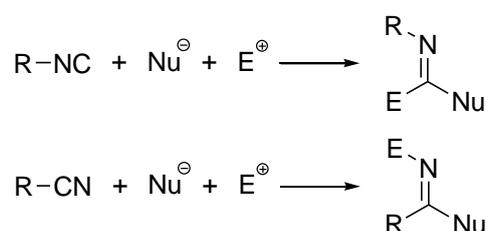


Schéma I.17 : Réactivités comparées des isonitriles et des nitriles

Plusieurs types de composés sont susceptibles de procéder à une α -addition sur un isonitrile. Les acides notamment, à condition qu'ils soient suffisamment forts, peuvent réagir de la sorte. Sont donc concernés les acides halohydriques, carboxyliques²⁴, mais pas les alcools.

Nous pouvons également citer l' α -addition d'espèces organométalliques²⁵, dont résulte des dérivés organométalliques de type imidoyle qui peuvent ensuite être couplés avec un électrophile puis hydrolysés (schéma I.18).

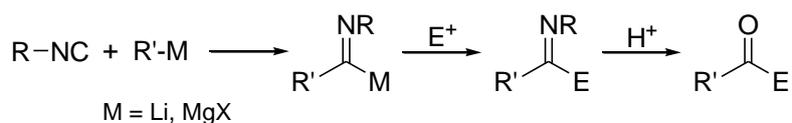


Schéma I.18 : α -addition d'organométalliques

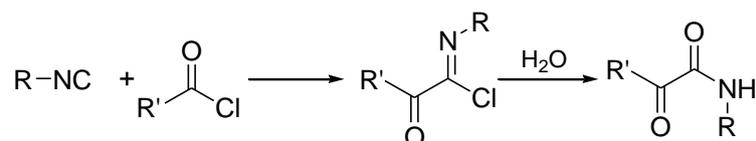
La réaction avec les chlorures d'acide a été décrite par Nef²⁶ dès 1894, et conduit, après hydrolyse, à la formation d'un α -cétoamide *via* un chlorure d'imidoyle (schéma I.19).

²³ Bon, R. S.; van Vliet, B.; Sprenkels, N. E.; Schmitz, R. F.; de Kanter, F. J. J.; Stevens, C. V.; Swart, M.; Bickelhaupt, M.; Groen, M. B.; Orru, R. V. A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3542-3553.

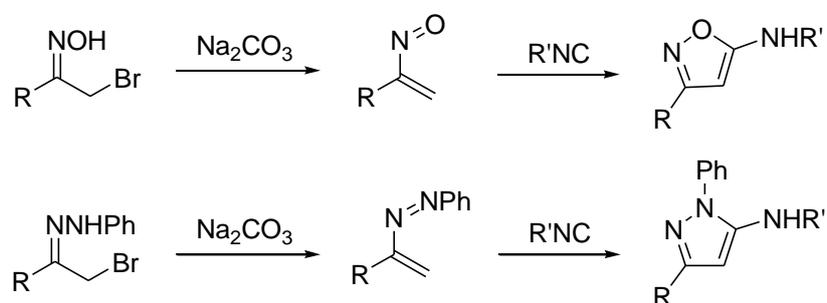
²⁴ Nef, J. U. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1892**, *210*, 269.

²⁵ Periasamy, M. P.; Walborsky, H. M. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 611-618.

²⁶ Nef, J. U. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1894**, *280*, 261.

**Schéma I.19 : Réaction de Nef**

Pour finir, les cycloadditions constituent une autre famille de réactions que l'on peut ranger dans les α -additions auxquelles sont susceptibles de participer les isonitriles. En effet, les isonitriles se sont avérés être de bons partenaires pour des réactions de cycloadditions [4+1] formelles, qui ont trouvé de nombreuses applications en synthèse hétérocyclique²⁷. Ainsi, des préparations de 5-aminoisoxazoles et 5-aminopyrazoles par des réactions de cycloadditions d'isonitriles avec des nitrosoalcènes ou azoalcènes ont été développées au laboratoire²⁸ (schéma I.20).

**Schéma I.20 : Synthèses d'hétérocycles par cycloaddition [4+1] avec des isonitriles**

Les α -additions précédemment décrites, qui font appel à l'ambivalence du carbone terminal de l'isonitrile, ont été largement exploitées dans le cadre des réactions multicomposant²⁹. Elles interviennent notamment dans les réactions de Passerini et de Ugi, qui font l'objet du prochain paragraphe.

I.3) Réaction de Ugi (U-4CR)

1°) La réaction de Passerini (P-3CR)

La première MCR tirant parti de la réactivité unique des isonitriles a été découverte en 1921 par Passerini. Elle consiste en l'addition d'un isonitrile sur un aldéhyde, ou de manière plus générale un composé carbonyle, activé par un acide carboxylique³⁰ (schéma I.21). En ce qui

²⁷ a) Rigby, J. H.; Qabar, M.; Ahmed, G.; Hughes, R. C. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 10219-10228. b) Oshita, M.; Yamashita, K.; Tobisu, M.; Chatani, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 761-766.

²⁸ Atlan, V.; El Kaïm, L.; Buron, C. *Synlett* **2000**, 489-491.

²⁹ *Revue*: a) Dömling, A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 17-89. b) Hulme, C.; Gore, V. *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, 51-80. c) Zhu, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 1133-1144. d) Bienaymé, H.; Hulme, C.; Odon, G.; Schmitt, P. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3321-3329. e) Dömling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168-3210.

³⁰ a) Passerini, M.; Simone, L. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 126-129. b) Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 181-189. c) Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1922**, *52*, 432-435. d) *Revue*: Banfi, L.; Riva, R. *Org. React.* **2005**, *65*, 1-140.

concerne les conditions expérimentales, ce couplage s'effectue à forte concentration (1 M) et à température ambiante. Il est par ailleurs favorisé par l'utilisation de solvants non polaires, tels que le toluène.

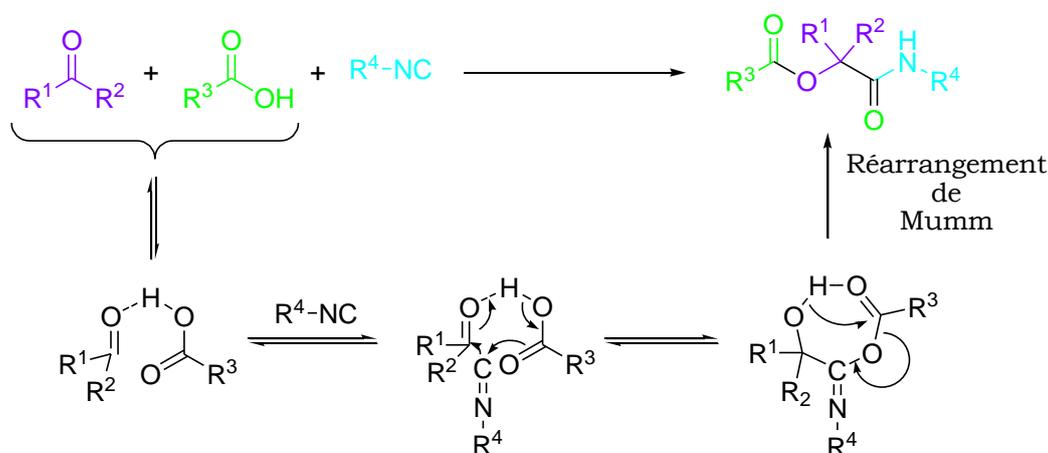


Schéma I.21 : La réaction de Passerini

Le mécanisme généralement accepté, qui a été proposé par Ugi, exclue l'intervention d'intermédiaires ioniques. En effet, l'hypothèse de la formation d'un ion nitrilium après protonation du carbonyl, qui réagirait ensuite avec l'ion carboxylate, n'est pas recevable dans un solvant peu polaire. Il est autrement plus probable qu'un adduit se forme entre l'acide carboxylique et le composé carbonylé par le biais de liaisons hydrogène, et qu'il donne lieu à une réaction d' α -insertion sur l'isonitrile *via* un état de transition cyclique. Au cours de cette addition, c'est le carbone du groupement carbonyl qui joue le rôle de l'électrophile, et l'oxygène de l'acide carboxylique qui remplit celui du nucléophile.

L'ensemble des équilibres est déplacé dans le sens du produit, de type α -acyloxy-carboxamide, grâce à la dernière étape irréversible. Il s'agit d'un réarrangement, dit de Mumm³¹, qui consiste en un transfert intramoléculaire du groupement acyle. Il permet de convertir un imidoyl en amide, ce qui est très favorable d'un point de vue thermodynamique.

La réaction de Passerini resta largement sous-exploitée jusqu'au développement des premières synthèses efficaces d'isonitriles par déshydratation de *N*-formylamides en 1958, qui rendirent alors possible l'essor de la chimie de ces composés. A la même époque, Ugi décrit la plus importante variante de la réaction de Passerini, à laquelle nous allons à présent nous intéresser.

2°) La réaction de Ugi : description

En 1959, Ugi développa un couplage à 4 composants (U-4CR, Ugi-4-Component Reaction) qui permet d'accéder en une seule étape à des α -

³¹ Mumm, O. *Ber. Dstch. Chem. Ges.* **1910**, 43, 886-893.

amidocarboxamides, simplement en rajoutant une amine dans la réaction précédente³². Cette dernière se condense avec l'aldéhyde pour conduire à une imine, qui est alors protonée en iminium, espèce plus électrophile sur laquelle va s'ajouter l'isonitrile. C'est dans cette attaque préférentielle de l'isonitrile sur l'imine activée par l'acide carboxylique plutôt que sur l'aldéhyde que réside la spécificité de la réaction de Ugi. Le nitrilium qui en résulte est ensuite piégé par le carboxylate nucléophile, pour aboutir à la formation d'un imidate qui subit finalement un réarrangement de Mumm. Comme précédemment, c'est cette dernière étape qui déplace l'ensemble des équilibres conduisant à la formation du produit et assure l'irréversibilité de la transformation, et donc son efficacité (schéma I.22).

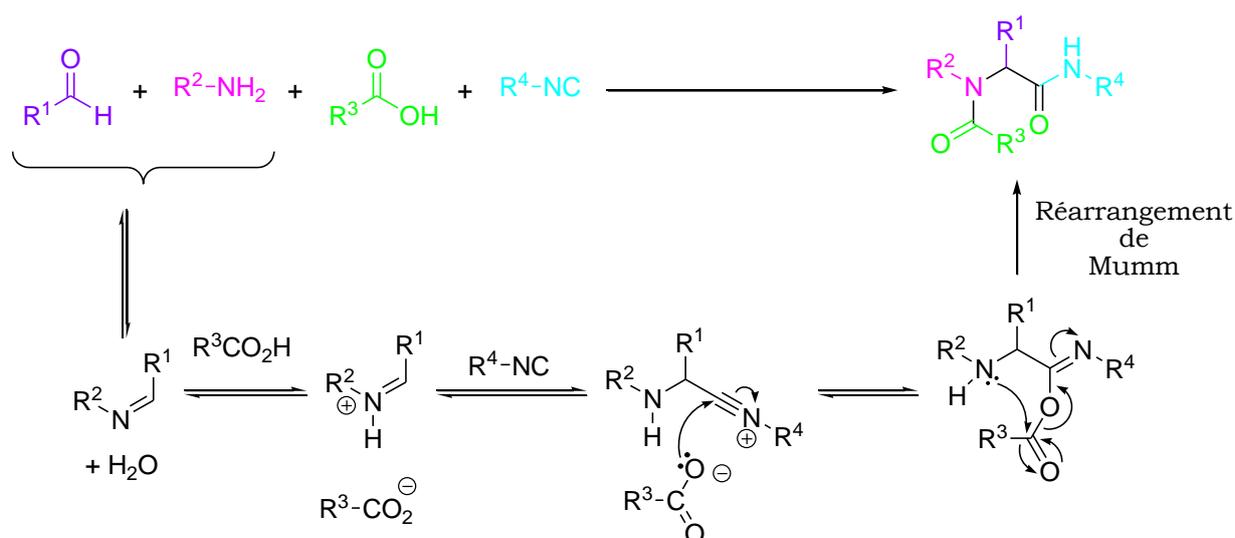


Schéma I.22 : La réaction de Ugi

Ce mécanisme, qui a été proposé par Ugi lui-même, implique, contrairement à la réaction de Passerini, des espèces intermédiaires ioniques. Cette hypothèse trouve sa justification dans le constat expérimental que les solvants polaires permettent de favoriser la réaction. En outre, les solvants protiques tels que le méthanol, l'éthanol, et le trifluoroéthanol accélèrent le couplage et sont donc couramment employés. Il est à noter que l'utilisation de solvants aprotiques polaires comme le DMF, l'acétonitrile, le DCM et le DMSO est néanmoins possible. Mise à part la nature du solvant, les conditions habituelles pour réaliser le couplage sont identiques à celles de la réaction de Passerini. La réaction se déroule donc à forte concentration, et à température ambiante.

3°) Variations autour de la réaction de Ugi

La réaction de Ugi constitue une voie d'accès extrêmement rapide et efficace à des α -amidocarboxamides, et trouve donc tout naturellement de nombreuses applications en synthèse peptidique. D'importants efforts de recherche ont toutefois porté ces dernières années sur la mise au point de

³² a) Ugi, I.; Meyr, R.; Fetzer, U.; Steinbrückner, C. *Angew. Chem.* **1959**, 71, 386-388. b) Ugi, I.; Steinbrückner, C. *Angew. Chem.* **1960**, 72, 267-268.

variantes de cette réaction, afin d'étendre la diversité des structures pouvant être générées, et, ainsi, le champ d'application de ce couplage.

Dans cette optique, plusieurs stratégies ont été envisagées. Tout d'abord, des composés cycliques peuvent être formés directement en utilisant des réactifs bifonctionnels, c'est-à-dire portant deux des fonctionnalités nécessaires à la réaction. Les structures les plus diverses peuvent par ailleurs être obtenues par une transformation du produit de la réaction (ou post-condensation). Enfin, une troisième approche consiste à changer la nature de l'un des réactifs, ce qui peut, le cas échéant, entraîner une modification du mécanisme réactionnel.

C'est sur ce dernier type de variantes que nous allons nous focaliser dans la suite de cette partie.

De nombreux isonitriles différents ont pu être utilisés avec succès dans le cadre de la réaction de Ugi. En ce qui concerne le choix du dérivé carbonylé, il existe une certaine liberté, puisque l'on peut engager dans le couplage aussi bien des aldéhydes aliphatiques, aromatiques, ou α,β -insaturés, que des cétones. Précisons cependant que les cétones requièrent des temps de réaction plus longs.

C'est toutefois sur l'amine, et surtout sur le composé acide, que les plus importantes variations ont été effectuées:

▪ *Variations autour de l'amine :*

Le transfert d'acyle qui correspond au réarrangement de Mumm ne peut avoir lieu sur l'atome d'azote de l'amine que s'il s'agit d'une amine primaire. Pour autant, il est possible de coupler une amine secondaire, puisque l'adduit comporte un autre atome d'azote susceptible de capter le groupement acyle, à savoir celui de l'isonitrile³³ (schéma I.23).

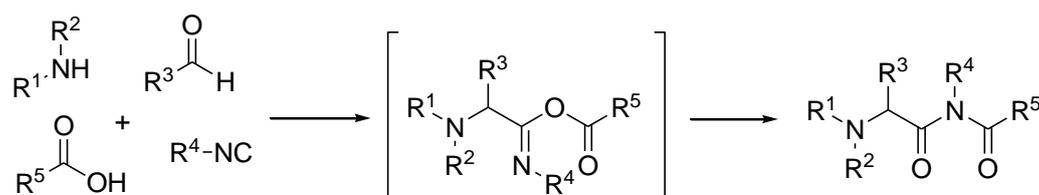


Schéma I.23 : Couplage de Ugi des amines secondaires

De son côté, Tron³⁴ a proposé de remplacer l'amine primaire usuelle par deux amines secondaires, introduites sous la forme d'une diamine. L'un des atomes d'azote attaque le groupement carbonyle comme dans le U-4CR classique pour former un iminium, qui réagit ensuite avec l'isonitrile et le carboxylate. L'intermédiaire ainsi formé subit alors une transacylation intramoléculaire, qui consiste en la migration du groupement acyle sur le second atome d'azote de la diamine (schéma I.24).

³³ Ugi, I.; Steinbrücker, C. *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 2802-2814.

³⁴ Giovenzana, G. B. ; Tron, G. C. ; Di Paola, S. ; Menegotto, I. G. ; Pirali, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *118*, 1117-1120.

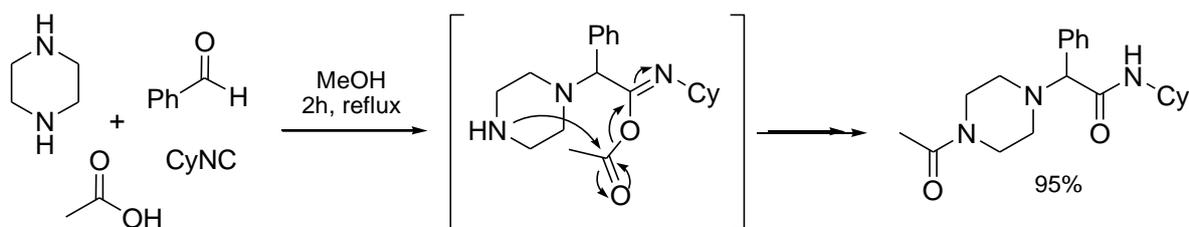


Schéma I.24 : Couplage de Ugi de diamines

Divers équivalents d'amine se sont avérés être des partenaires efficaces pour la réaction de Ugi. Les hydrazines et hydrazides³⁵ d'une part, les hydroxylamines et oximes³⁶ d'autre part, fournissent le produit de couplage attendu. Pour finir, l'amine a également été remplacée avec succès par des urées³⁷ (schéma I.25).

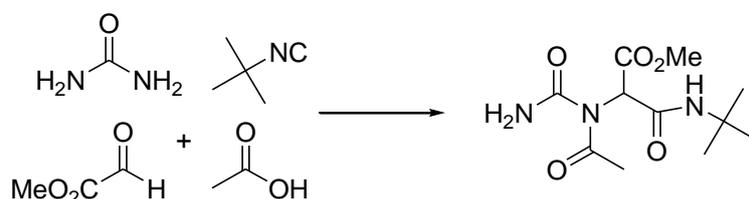


Schéma I.25 : Couplage de Ugi d'urées

▪ *Variations autour de l'acide :*

Depuis la découverte de la réaction de Ugi en 1959, différentes recherches plus ou moins fructueuses ont été menées en vue de substituer l'acide carboxylique³⁸. Ugi a lui-même publié les travaux majeurs en ce sens³⁹.

Ainsi, les acides thiocarboxyliques, ou dithiocarboxyliques, réagissent exactement de la même manière que leurs analogues oxygénés pour donner les thioamides correspondants. L'étape finale est également un réarrangement irréversible de type Mumm, qui consiste dans ce cas en la migration du groupement acyle de l'atome de soufre vers l'atome d'azote (schéma I.26). En 2000, Dömling a décrit une synthèse de thiazoles⁴⁰ par une réaction de post-condensation réalisée sur un thioamide résultant d'un couplage de Ugi.

³⁵ a) Ugi, I.; Bodesheim, F. *Liebigs Ann. Chem.* **1963**, 666, 61-64. b) Zinner, G.; Kliegel, W. *Arch. Pharm.* **1966**, 299, 746-756. c) Zinner, G.; Bock, W. *Arch. Pharm.* **1973**, 306, 94-96.

³⁶ Hoffmann, P.; Gokel, G.; Marquarding, D.; Ugi, I. in *Isonitrile Chemistry*, Academic Press, New York, **1971**, 9.

³⁷ Zychlinski, S.; Ugi, I. *Heterocycles* **1998**, 49, 29-32.

³⁸ *Revue*: El Kaïm, L.; Grimaud, L. *Tetrahedron*, **2009**, 65, 2153-2171.

³⁹ Ugi, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1962**, 1, 8-21.

⁴⁰ Heck, S.; Dömling, A. *Synlett* **2000**, 3, 424-426.

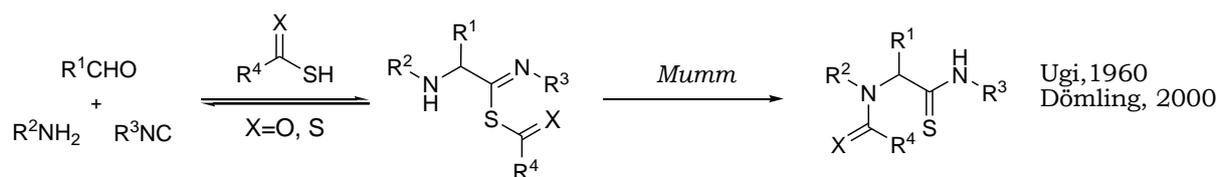


Schéma I.26 : Synthèse de dérivés de thioamides à partir d'acides thiocarboxyliques ou dithiocarboxyliques

Des sels d'acides minéraux en solution dans l'eau peuvent aussi catalyser le couplage U-4CR entre une amine, un composé carbonylé et un isonitrile⁴¹. Lors de ces réactions, l'irréversibilité du processus global est assurée par la tautomérie imidate-amide finale (schéma I.27).

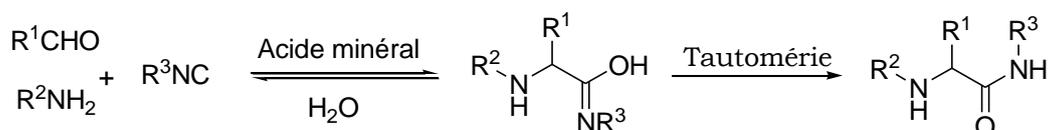


Schéma I.27 : Utilisation d'un acide minéral dans le U-4CR

L'oxygène de l'eau peut également être remplacée par un atome de soufre ou de sélénium, ce qui a pour effet de diminuer le pKa des acides correspondants. Ainsi, la réaction de Ugi réalisée avec le thiosulfate ou le sélénure d'hydrogène aboutit à la formation d' α -aminothioamides et d' α -aminosélénoamides³² (schéma I.28).

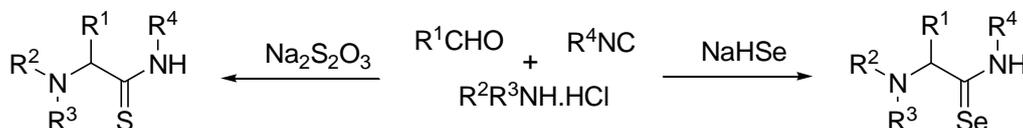


Schéma I.28 : Formation d' α -aminothioamides et d' α -aminosélénoamides

L'acide carbonique est aussi un substitut envisageable aux acides carboxyliques du couplage de Ugi originel. En effet, des monoesters de ce dernier peuvent être obtenus à partir d'un alcool sous pression de CO₂. Ainsi, si une amine, un isonitrile et un acide carboxylique sont placés en solution dans un alcool sous atmosphère de CO₂, le dérivé d'acide carbonique est formé *in situ*, et c'est alors un couplage de Ugi à 5 composants qui a lieu⁴² (schéma I.29).

⁴¹ a) McFarland, J. W. *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 2179-2181. b) Opitz, G.; Merz, W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1962**, 652, 163-175. c) Kreuzkamp, N.; Lämmerhirt, K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1968**, 7, 372-373. d) Weber, L. *Drug Disc. Today* **1998**, 3, 379-385.

⁴² a) Haslinger, E. *Monatsh. Chem.* **1978**, 109, 747. b) Grob, H.; Gloede, J.; Keitel, I.; Kunath, D. *J. Prakt. Chem.* **1968**, 37, 192.

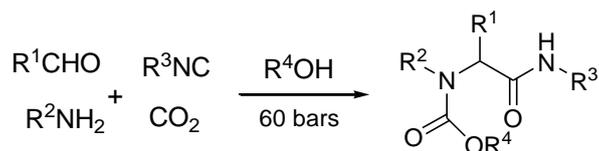


Schéma I.29 : Couplage de Ugi à 5 composants sous pression de CO₂

Les acides cyaniques ou thiocyaniques sont un autre type de partenaires potentiels dans le couplage de Ugi. Ils conduisent respectivement à la formation d'hydantoïnes ou thiohydantoïnes par un déplacement de l'ensemble des équilibres à l'aide d'une réaction finale irréversible de cyclisation³⁵ (schéma I.30).

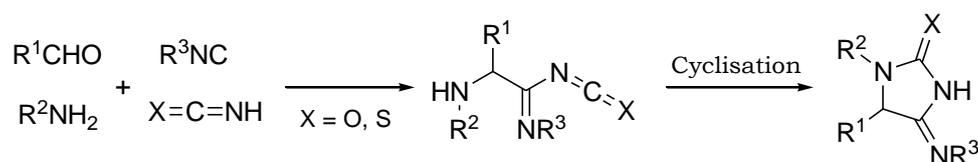


Schéma I.30 : Synthèse d'hydantoïnes ou de thiohydantoïnes

Nous terminerons cet inventaire non exhaustif des composés susceptibles de jouer le rôle de l'acide dans le U-4CR par le cas de l'acide hydrazoïque, particulièrement intéressant en cela que sa réaction avec une amine primaire ou secondaire, un composé carbonylé et un isonitrile conduit à la formation de tétrazoles⁴³. La nature de l'étape finale est encore une fois différente, puisqu'il s'agit ici d'une électrocyclisation (schéma I.31).

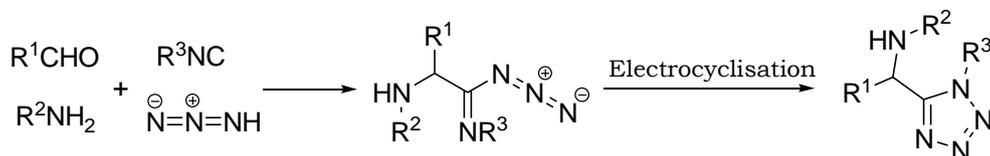


Schéma I.31 : Synthèse de tétrazoles

I.4) Couplage de Ugi-Smiles

Comme nous l'avons vu, de nombreuses variantes de la réaction de Ugi ont été mises au point, élargissant ainsi la portée synthétique de ce couplage.

Depuis les travaux menés par Ugi lui-même au début des années 60, la variation du composé acide a toujours représenté un véritable challenge pour les différents groupes qui ont étudié le U-4CR. Cela s'explique par le fait que le candidat au remplacement de l'acide carboxylique doit satisfaire plusieurs exigences. En premier lieu, le composé doit être suffisamment acide pour activer l'imine vis-à-vis de l'addition nucléophile de l'isonitrile. De surcroît, il faut que son contre-anion soit d'une part assez nucléophile pour

⁴³ a) Opitz, G.; Griesinger, A.; Schubert, H. W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1963**, 665, 91-101. b) Neidleim, R.; *Arch. Pharm.* **1965**, 298, 491-497.

attaquer le nitrilium, et d'autre part, puisse *in fine* induire un réarrangement irréversible de façon à assurer l'efficacité du processus global. La définition de ces critères a permis le développement au sein de notre laboratoire de recherche d'un nouveau couplage de type Ugi⁴⁴, que nous allons à présent décrire.

1°) Présentation

Les alcools ne sont pas suffisamment acides pour activer le couplage entre un isonitrile et une imine. Les phénols, en revanche, sont plus acides, et la valeur de leur pKa peut en outre être ajustée par la présence de substituants adéquats sur le noyau aromatique. Ainsi, un phénol comportant un groupement fortement électro-attracteur tel qu'un nitro s'est imposé comme le candidat acide idéal pour rendre possible un couplage de type Ugi : l'*o*-nitrophénol réagit en effet avec le cyclohexylisonitrile, la *p*-chlorobenzylamine, et le propionaldéhyde pour former le *N*-arylaminoamide attendu dans des conditions relativement douces (MeOH, 40°C), et avec un rendement de 74% (schéma I.32).

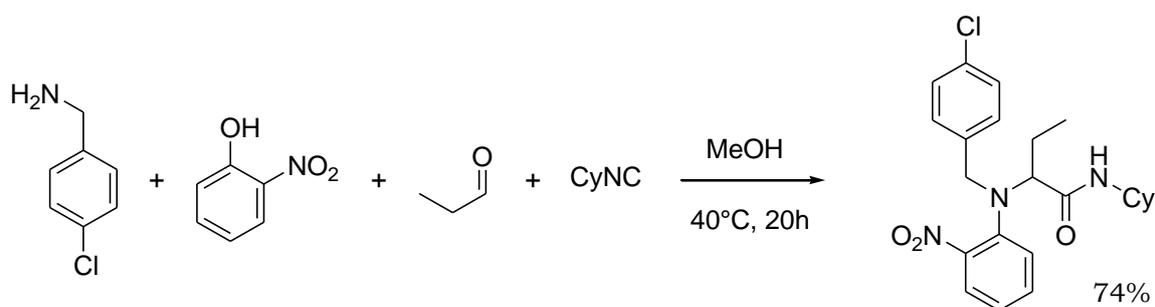


Schéma I.32 : Variante de la réaction de Ugi avec un phénol

Pour ce qui est du mécanisme, il apparaît que le phénol substitué par un groupement électro-attracteur est suffisamment acide (pKa compris entre 7 et 9) pour protoner l'imine qui réagit ensuite avec l'isonitrile. Le nitrilium ainsi formé est alors attaqué par le phénolate, ce qui est tout à fait équivalent à ce qui a lieu dans la réaction de Ugi classique, à ceci près que le carboxylate est donc remplacé par le phénolate. Là où le mécanisme diverge, c'est dans le réarrangement final : c'est, en effet, un réarrangement de Smiles qui conduit à la formation du produit final, favorisée d'un point de vue thermodynamique (schéma I.33).

⁴⁴ El Kaïm, L.; Grimaud, L.; Oble, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7961-7964.

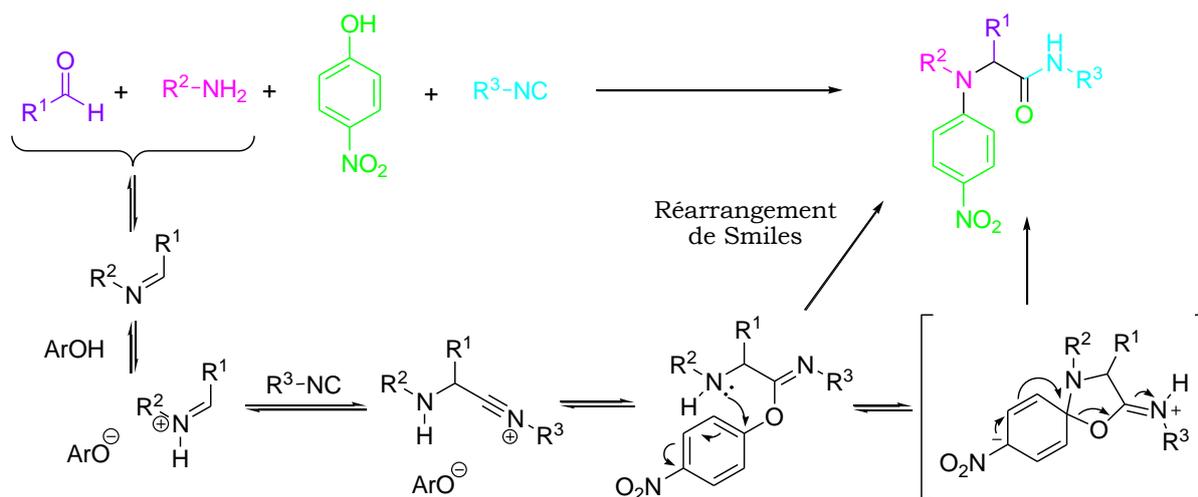


Schéma I.33 : Mécanisme d'un couplage Ugi-Smiles avec un phénol

2°) Le réarrangement de Smiles⁴⁵

Il s'agit d'une substitution nucléophile aromatique intramoléculaire réversible, qui correspond formellement au transfert du groupe aryle d'un atome X porté par le cycle vers un autre atome Y. Ce réarrangement se fait *via* un intermédiaire *spiro*, qui consiste habituellement en un bicyclic [6,6] ou [6,5] (schéma I.34).

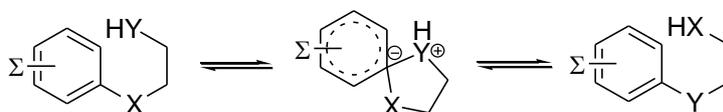


Schéma I.34 : Le réarrangement de Smiles

Les composés susceptibles de subir un réarrangement de Smiles sont ceux qui comportent un bon nucléophile (Y), un bon groupe partant (X), et dont le noyau aromatique est activé par un groupement électroattracteur à même de stabiliser l'intermédiaire spiro anionique. La réaction se fait en général à une température relativement élevée, et en présence d'une base forte.

Divers nucléophiles (amines, amides, alcools, phénols..) et nucléofuges (alcooates, sulfures, sulfoxydes, sulfones..) peuvent convenir. Quant au groupement électroattracteur, il s'agit le plus souvent d'un nitro, qui se doit par ailleurs de se trouver en position *ortho* ou *para*. Toutefois, des exemples d'activation par un halogène⁴⁶, un groupement carbonylé⁴⁷, ou par complexation⁴⁸ ont été décrits.

⁴⁵ *Revue*: a) Bunnet, J. F.; Zahler, R. E. *Chem. Rev.* **1951**, 49, 273-308. b) Truce, W. E.; Kreider, E. M.; Brand, W. W. *Org. React.* **1970**, 18, 99-215.

⁴⁶ Green, G. R.; Mann, I. S.; Mullane, M. V. *Tetrahedron* **1998**, 54, 9875-9894.

⁴⁷ Gilman, N. W.; Levitan, P.; Sternbach, L. H. *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 373-377.

⁴⁸ Davies, S. G.; Hume, W. E. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2673-2674.

Si le réarrangement de Smiles est potentiellement un équilibre, il est néanmoins possible de déplacer l'ensemble du processus dans le sens du produit désiré. L'irréversibilité de la transformation peut provenir soit de la différence de nucléophilie entre X et Y, soit d'une transformation ultérieure, soit d'une décompression stérique ou de tout autre facteur favorisant le produit par rapport au réactif.

Les travaux initiaux réalisés par Smiles dans les années 30 font appel à un oxygène ou un azote comme nucléophile et une sulfone comme groupe partant, le noyau aromatique étant activé par un groupement nitro. Ainsi, dans une solution aqueuse de soude à 50°C, la conversion de la 2-hydroxy-5-méthyl-2'-nitrodiphénylesulfone en l'éther diarylique correspondant est totale (schéma I.35).

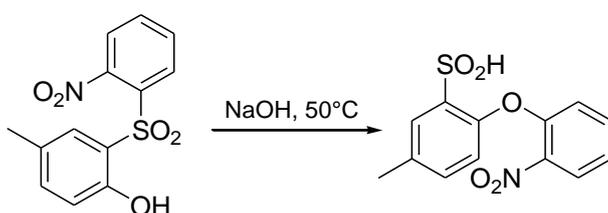


Schéma I.35 : Réarrangement de Smiles entre une sulfone et un éther

Le réarrangement de Smiles est ici complètement déplacé dans le sens direct pour deux raisons : d'une part, le noyau aromatique de la sulfone de départ est plus activé que le produit obtenu vis-à-vis de la substitution nucléophile aromatique en cela qu'il est plus déficient en électrons, et d'autre part, l'acide sulfinique est un moins bon nucléophile que le phénol.

Dans l'exemple ci-après, l'irréversibilité du processus est assurée par une cyclisation intramoléculaire, qui consiste en la substitution nucléophile aromatique d'un atome de fluor par un alcool en milieu basique⁴⁹ (schéma I.36).

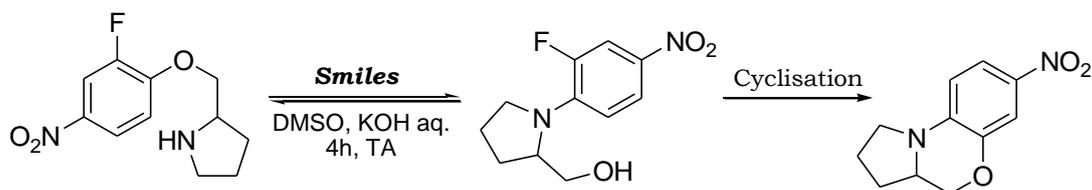


Schéma I.36 : Réarrangement de Smiles entre une amine et un éther

La variante du réarrangement de Smiles développée par Truce⁵⁰ se distingue des autres exemples dans la mesure où elle correspond à une création de liaison C-C. En effet, contrairement à la plupart des exemples qui utilisent un hétéroatome comme nucléophile, c'est ici un carbanion

⁴⁹ Buchstaller, H. P.; Anlauf, U. *Synthesis* **2005**, 4, 639-643.

⁵⁰ a) Truce, W. E.; Ray, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 481-487. b) Truce, W. E.; Hampton, D. C. *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 2276-2279.

benzylique généré par le *n*-butyllithium qui attaque le noyau aromatique sur le carbone portant le nucléofuge, un groupement sulfone (schéma I.37).

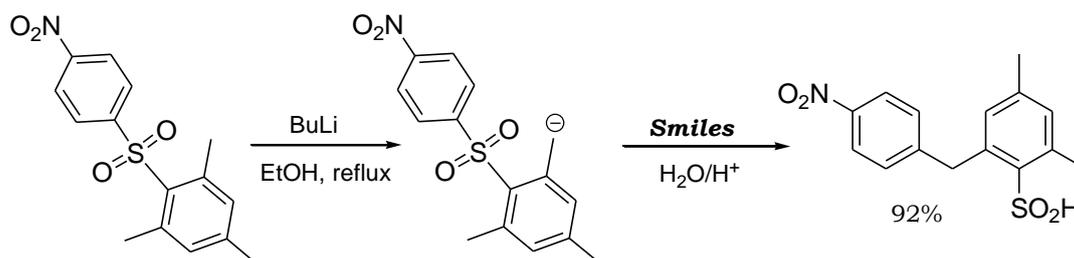


Schéma I.37 : Réarrangement de Truce-Smiles

3°) Variations autour du couplage de Ugi-Smiles

Le premier exemple d'adduit de type Ugi-Smiles a été obtenu au bout de 20 h de réaction dans le méthanol à 40°C. Ceci étant, l'utilisation du toluène comme solvant permet d'obtenir des résultats tout à fait comparables. Pour ce qui est de la température et de la durée de réaction, il peut s'avérer nécessaire de les augmenter, selon les réactifs employés.

Le couplage de Ugi-Smiles a une portée tout à fait générale. Il présente de fait une certaine souplesse relativement à la nature des réactifs.

Ainsi, des isonitriles variés ont pu être couplés, sans que l'on observe de restrictions. Fait notable, le fort encombrement que présente le *t*-butylisonitrile n'est pas un obstacle au bon déroulement du couplage.

Pour ce qui est du composé carbonylé, les aldéhydes aliphatiques donnent de très bons rendements, les aldéhydes aromatiques également, mais ils nécessitent toutefois une température plus élevée (60°C). Les cétones quant à elles peuvent être couplées avec succès, mais elles requièrent non seulement une température plus élevée, mais aussi un temps de réaction plus long (3 à 5 jours).

Les amines primaires, qu'elles soient aliphatiques ou benzyliques, fournissent de bons résultats. Nous pouvons d'ores et déjà préciser que l'ammoniac constitue un cas à part, auquel nous nous intéresserons dans le chapitre II. En revanche, les amines secondaires ainsi que les amines aromatiques ne participent pas au couplage de Ugi-Smiles, vraisemblablement parce qu'elles ne permettent pas au réarrangement final de Smiles d'avoir lieu.

Enfin, le partenaire phénolique a fait l'objet d'une étude particulièrement approfondie.

Les premiers exemples ont été réalisés avec l'*o*-nitrophénol, et l'on peut envisager aussi bien des substituants donneurs qu'attracteurs sur la position *para* de ce dernier, sans que cela ne perturbe le résultat du couplage.

Par ailleurs, le *p*-nitrophénol s'est avéré être également un bon partenaire pour la réaction. Les résultats relatifs à la substitution de ce dernier sont toutefois un peu plus complexes que ceux que nous venons de présenter pour son isomère de position. En effet, lorsqu'un substituant alkyle se trouve en *ortho* de l'hydroxyle, aucun produit de couplage n'a pu être isolé, ce qui indique que l'encombrement stérique influe sur la bonne marche de la réaction. Néanmoins, si le substituant contient un hétéroatome, alors la réaction devient efficace. L'hypothèse qui a été émise aux vues de ces résultats est que la création de liaisons hydrogènes entre ledit hétéroatome et l'amine de l'intermédiaire imidoyle stabilise les intermédiaires et états de transition impliqués dans le réarrangement de Smiles et facilite par conséquent ce dernier (schéma I.38).

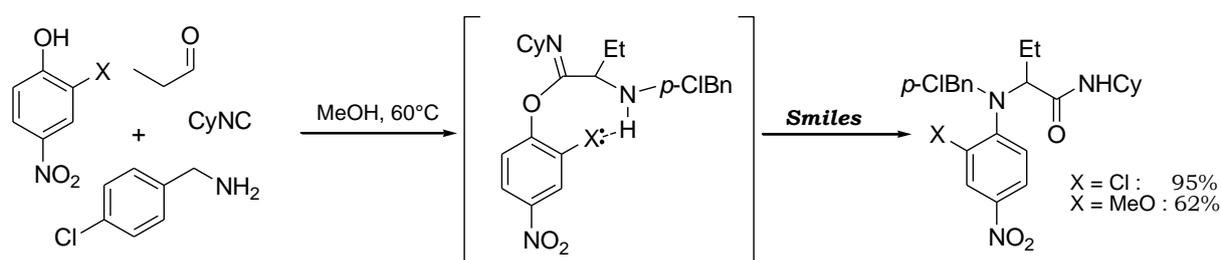


Schéma I.38 : Effet d'un hétéroatome en *ortho* sur le réarrangement de Smiles

Concernant le groupement porté par le phénol, d'autres substituants moins électroattracteurs que le nitro ont été testés. Il est apparu que les groupements cyano et phosphonate n'activent pas suffisamment le noyau aromatique, puisque aucune réaction n'a été observée avec des phénols substitués par ces derniers. Pour ce qui est des esters, la position de substitution s'est avérée revêtir une importance déterminante. En effet, aucun adduit de Ugi-Smiles n'a pu être obtenu à partir d'esters de l'acide *p*-hydroxybenzoïque, tandis que le salicylate de méthyle a pu être engagé dans le couplage avec succès. Ces résultats sont d'autant plus surprenants, qu'ils ne sont pas cohérents avec les valeurs des pKa. Les *o*-méthyl esters sont en effet moins acides que leurs isomères *para* (pKa de 9.8 contre 8.5), et nous aurions pu par conséquent nous attendre à ce qu'ils soient moins réactifs. Cela donne à penser que la réactivité de ces systèmes est beaucoup plus complexe qu'elle ne peut le sembler de prime abord.

Les hétérocycles constituent une autre famille de phénols susceptibles de donner lieu à un couplage de Ugi-Smiles, et nous allons à présent nous focaliser sur ces composés.

4°) Couplage de Ugi-Smiles et phénols hétérocycliques

Le partenaire phénolique utilisé pour le couplage doit être en mesure de subir un réarrangement de Smiles, ce qui est le cas de certains composés hétérocycliques, comme en atteste la littérature. Ainsi, des composés tels

que les 2-hydroxypyridines ou hydroxypyrimidines sont des réactifs potentiels pour le couplage de Ugi-Smiles (schéma I.39).

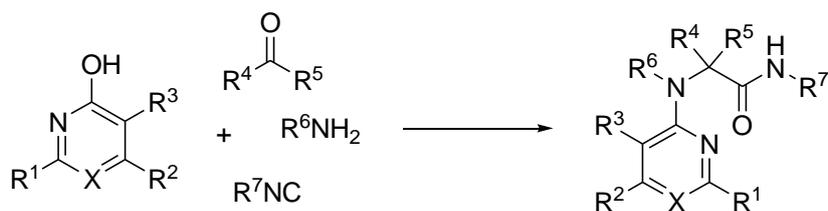


Schéma I.39 : Couplage Ugi-Smiles des phénols hétérocycliques

i) Réarrangement de Smiles des hétérocycles

Comme cela a déjà été précisé, un candidat au réarrangement de Smiles doit vérifier certains critères, parmi lesquels l'activation du noyau aromatique par un groupement électroattracteur.

Or, les cycles à 6 chaînons comportant un atome d'azote intracyclique, comme les pyridines, sont généralement pauvres en électrons. De fait, la densité électronique du système π est déplacée vers l'azote plus électronégatif, ce qui rend ainsi les atomes de carbone plus électrophiles, et donc susceptibles de subir un réarrangement de Smiles. Ainsi, Ma et Zhang ont décrit un réarrangement de Smiles de type S-N sur une pyridine en milieu basique, qui aboutit à la formation d'un hétérobicyclic⁵¹. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec le DBU, et en ayant recours à une irradiation aux micro-ondes. L'irréversibilité de la transformation est dans cet exemple assurée par l'étape de cyclisation finale (schéma I.40).

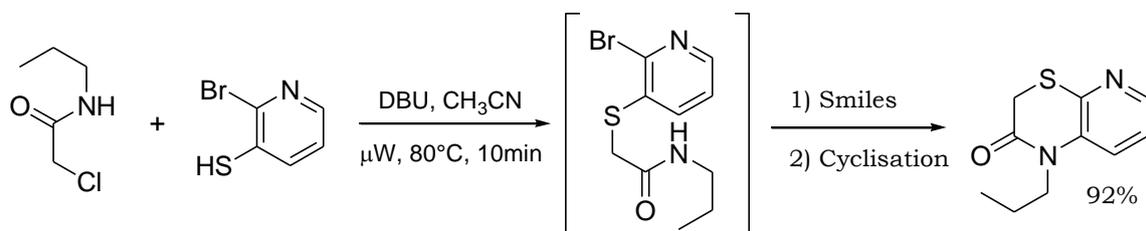


Schéma I.40 : Réarrangement de Smiles sur une pyridine

Si le nombre d'atomes d'azote augmente, comme c'est le cas pour les pyrimidines, le système montre alors une meilleure réactivité vis-à-vis des nucléophiles. L'activation du noyau par les atomes d'azote est si efficace, que des groupements donneurs peuvent être présents sur ce dernier sans que cela n'empêche la substitution nucléophile de se faire. C'est notamment le cas dans le réarrangement de 2-pyrimidinyloxy-*N*-arylbzylamines mis au point par Guo et Lu⁵² (schéma I.41).

⁵¹ Ma, C.; Zhang, Q.; Ding, K.; Xin, L.; Zhang, D. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 7476-7479.

⁵² Wang, H. Y.; Liao, Y. X.; Guo, Y. L.; Tang, Q. H.; Lu, L. *Synlett* **2005**, 8, 1239-1242.

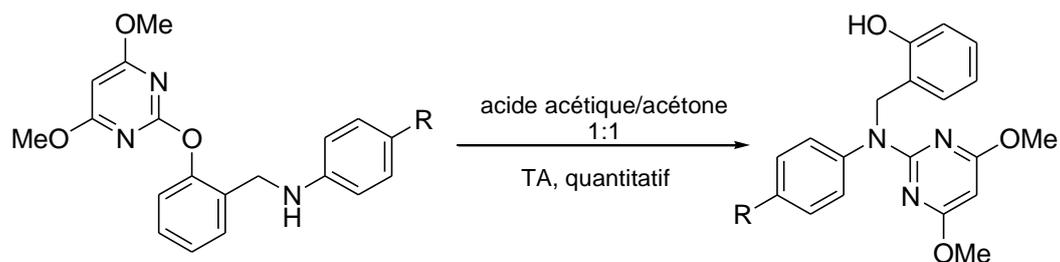


Schéma I.41 : Réarrangement de Smiles sur une pyrimidine

Fait notable, le réarrangement se produit ici dans un mélange acide acétique/acétone, et non en milieu basique, comme à l'accoutumée. D'après le mécanisme proposé par les auteurs, la protonation active l'hétérocycle, qui est alors attaqué par le nucléophile, ce qui génère l'intermédiaire spiro usuel (schéma I.42).

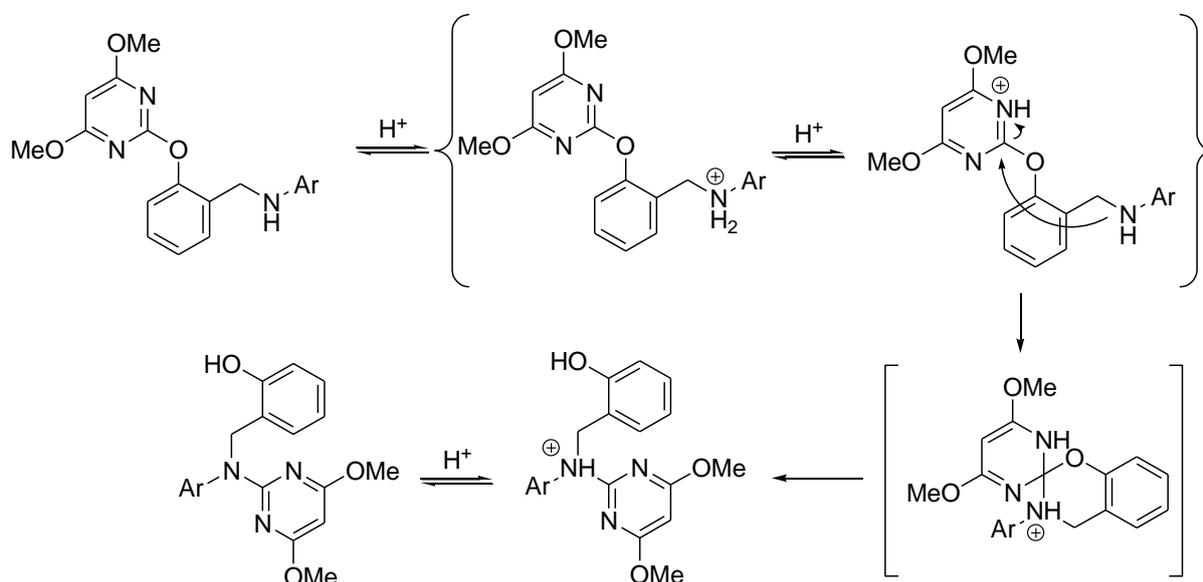


Schéma I.42 : Mécanisme du réarrangement de Smiles sur une pyrimidine en milieu acide

Pour finir, nous précisons que les pyridines et les pyrimidines sont loin d'être les seuls hétérocycles à pouvoir être engagés dans un réarrangement de Smiles. Les azoles par exemple, constituent une autre famille hétérocyclique susceptible de donner lieu à une substitution nucléophile aromatique intramoléculaire, les travaux les plus connus à ce sujet étant ceux de Julia⁵³ et Kocienski⁵⁴ pour la synthèse d'oléfines.

⁵³ Baudin, J. B.; Hareau, G.; Julia, S.; A.; Ruel, O. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1175-1178.

⁵⁴ Blakemore, P. R.; Cole, W. J.; Kocienski, P. J.; Morley, A. *Synlett* **1998**, 26-28.

ii) Couplage de Ugi-Smiles des phénols hétérocycliques⁵⁵

De nombreux hétérocycles ont été soumis aux conditions du couplage de Ugi-Smiles, et nous allons ici présenter les tendances générales qui se dégagent.

Concernant les pyridines, la présence d'un groupement électroattracteur apparaît importante. En effet, la 2-hydroxypyridine n'a pas pu être couplée, alors que d'excellents résultats ont été obtenus avec la 2-hydroxy-3-nitropyridine et la 2-hydroxy-5-nitropyridine dans le méthanol à 60°C. Cela dit, des groupes moins électroattracteurs comme CF₃ ou Cl sont envisageables, à condition d'augmenter la température. Il devient donc impératif d'utiliser le toluène comme solvant pour chauffer le milieu réactionnel à 90°C, ce qui permet d'atteindre des rendements convenables mais qui n'égalent pas pour autant ceux obtenus avec le nitro (schéma I.43).

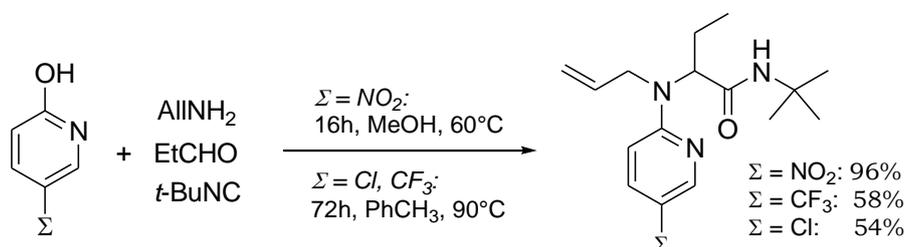


Schéma I.43 : Couplage Ugi-Smiles des 2-hydroxypyridines substituées

En revanche, les 2-hydroxypyrimidines et 4-hydroxypyrimidines, dont le noyau est plus activé de part la présence d'un atome d'azote supplémentaire, ne nécessitent pas d'activation supplémentaire par des groupements électroattracteurs pour donner lieu au couplage. Les temps de réaction impliqués sont néanmoins plus longs (72 h) (schéma I.44).

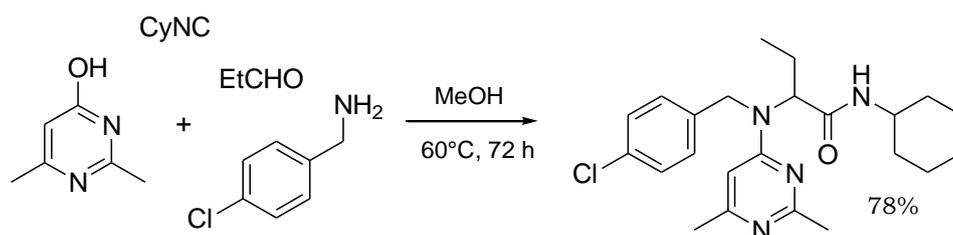


Schéma I.44 : Couplage Ugi-Smiles d'une 2-hydroxypyrimidine disubstituée

La réaction de Ugi-Smiles a en outre pu être étendue à divers thiols hétérocycliques : la 5-trifluorométhyl-2-mercaptopyridine, des 2- et 4-mercaptopyrimidines, mais aussi des cycles à 5, comme le 3-mercapto-1,2,4-triazole, ou encore des benzoxazoles et benzothiazoles ont ainsi été couplés avec des rendements convenables⁵⁶. Le couplage de Ugi-Smiles constitue donc une voie d'accès directe et efficace à des thioamides substitués.

⁵⁵ El Kaïm, L.; Gizolme, M.; Grimaud, L.; Oble, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4169-4180.

⁵⁶ a) El Kaïm, L.; Gizolme, M.; Grimaud, L.; Oble, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4019-4021. b) El Kaïm, L.; Gizolme, M.; Grimaud, L.; Oble, J. *Synlett.* **2007**, *3*, 465-469.

I.5) Conclusion

Les réactions multicomposant permettent d'accéder à des édifices moléculaires complexes d'une manière particulièrement rapide et efficace. Intrinsèquement convergentes et économes en atomes, elles se sont imposées comme l'un des ressorts de prédilection du chimiste organicien en synthèse combinatoire, et ont en tant que telles su séduire l'industrie pharmaceutique. Leur essor a été intimement lié au développement de la chimie des isonitriles, composés qui offrent de part leur réactivité unique de nombreuses perspectives dans le cadre des couplages multicomposant.

La réaction de Ugi, qui a été découverte en 1959, compte indubitablement parmi les MCRs les plus prisées de nos jours. Sa puissance synthétique considérable a suscité l'intérêt de nombreux groupes de recherche, qui repoussent sans cesse les limites de son vaste champ d'applications.

En 2005, une variante de la réaction de Ugi, qui utilise un phénol déficient en électrons en lieu et place de l'acide carboxylique du couplage originel, a été développée au sein de notre laboratoire. L'originalité de cette nouvelle MCR réside dans le réarrangement final de type Smiles, qui permet de déplacer l'ensemble des équilibres dans le sens de la formation du produit.

Jusqu'à présent, toutes les tentatives qui visaient à utiliser l'ammoniac comme partenaire pour la réaction de Ugi-Smiles s'étaient soldées par un échec. La mise au point de conditions qui rendent possibles un tel couplage, et par là même l'accès à des dérivés de type NH-aryl carboxamides à fort potentiel thérapeutique, fait l'objet du prochain chapitre.