

# Les isonitriles, une espèce méconnue

Nicolas Chéron et Romain Ramozzi

**Résumé** La réactivité propre aux isonitriles en fait des partenaires de choix en synthèse organique. Leur utilisation dans certaines réactions multicomposants, telles que la réaction de Ugi, ainsi qu'en synthèse totale est étudiée au travers de leur réactivité.

**Mots-clés** Isonitriles, réactivité, réactions multicomposants, mécanismes, synthèse totale.

**Abstract** **Isocyanides: an unknown moiety**

Due to their reactivity, isocyanides remain a key component in organic chemistry. Their use in multicomponent reactions, such as in the Ugi coupling, and in total synthesis is studied through the eye of reactivity.

**Keywords** Isocyanides, reactivity, multicomponent reactions, mechanisms, total synthesis.

Découverts en 1859 par Lieke, les isonitriles sont des composés organiques tout aussi méconnus que riches du point de vue de leur réactivité. Délaissés durant plusieurs décennies en raison des difficultés rencontrées pour leur synthèse et à cause de leur odeur particulièrement désagréable – Armand Gautier la définissant comme la « réminiscence de l'artichaut et du phosphore combinés » –, ils sont devenus incontournables, notamment dans le domaine des réactions multicomposants [1]. Depuis l'avènement de la chimie combinatoire dans les années 1990, ces réactions ont été particulièrement étudiées et ont trouvé de nombreuses applications en pharmacologie et en agrochimie.

## Présentation des isonitriles

Les isonitriles sont des composés organiques contenant le groupement  $-NC$  et sont la seule famille de composés stables ayant un atome de carbone lié à un seul autre atome. L'atome d'azote est généralement lié à un groupement carboné. Il peut l'être aussi à un autre hétéroatome (azote ou bore par exemple) ou à un atome d'hydrogène. L'isocyanure d'hydrogène  $H-NC$ , tautomère du cyanure d'hydrogène, est ainsi présent dans les milieux interstellaires.

### Abondance naturelle

Le premier composé naturel isolé comportant un isonitrile (la xanthocilline X, *figure 1a*) a été extrait en 1950 du champignon *Penicillium notatum* (qui est à l'origine de la découverte de la pénicilline mais aussi de la moisissure verte des pains et fruits moisissés). Par ailleurs, la leptocilline MK4588 (*figure 1b*) s'est révélée particulièrement efficace contre la maladie de Newcastle (pseudo-peste aviaire) ou l'herpès [2].

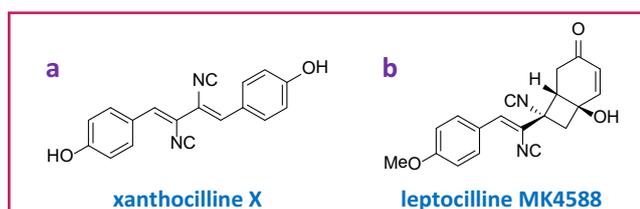


Figure 1 - Isonitriles naturels aux propriétés antibiotiques.

La grande majorité des isonitriles découverts à ce jour sont pour la plupart d'origine marine. Parmi les plus atypiques, le 9-isocyanopupukeanane (*figure 2*) est synthétisé par des nudibranches comme protection chimique. Le goût particulièrement désagréable résultant de l'ingestion de ces gastéropodes les protège contre d'éventuels prédateurs [3].

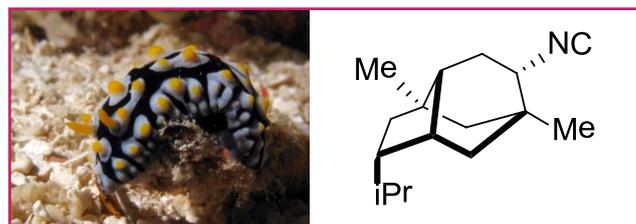


Figure 2 - Un nudibranche : *Phyllidia varicosa* (Lamarck, 1801) (© Erwin Kodiac et NudiPixel) et sa molécule de protection : le 9-isocyanopupukeanane.

Les suivis par marquage isotopique réalisés lors de l'étude des biosynthèses d'isonitriles d'origine marine montrent que l'isonitrile provient principalement de sources inorganiques du groupe cyano ou thiocyno. Les rares isonitriles d'origine terrestre sont obtenus à partir d'acides aminés comme la tyrosine [3].

### Toxicité

Mis à part quelques rares cas, la toxicité des isonitriles reste faible pour les mammifères. Des tests ont ainsi montré qu'une dose comprise entre  $0,5$  et  $5 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$  pouvait être tolérée par des souris. Cette faible toxicité combinée à leur odeur particulièrement désagréable a conduit à une étude envisageant leur utilisation comme arme non létale pour disperser les foules lors de manifestations [4].

### Synthèse d'isonitriles

Relativement peu d'isonitriles sont disponibles commercialement et souvent à des tarifs peu avantageux. Le choix de la synthèse dépend principalement de l'amine utilisée. Lorsque celle-ci est facilement accessible et peu onéreuse, la méthode de Hofmann, améliorée ensuite par une catalyse par transfert de phase, est la plus utilisée (*figure 3a*). Lorsque

l'amine est plus complexe, la méthode de déshydratation de formamides par le trichlorure de phosphoryle sera préférée (figure 3b). Plus récemment, il a été montré que les isonitriles peuvent être synthétisés *in situ* par réaction avec du cyanure d'argent avant d'être utilisés pour une réaction dans le même milieu réactionnel (figure 3c) ; cette méthode n'est cependant efficace que pour une variété restreinte d'isonitriles.

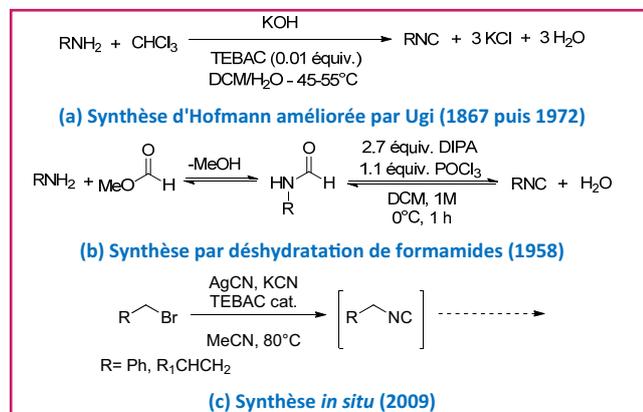


Figure 3 - Synth\u00e8ses d'isonitriles.

TEBAC : chlorure de benzylt\u00e9tra\u00e9thylammonium ; DCM : dichlorom\u00e9thane ; DIPA : N,N-diisopropylamine ; DME : dim\u00e9thoxy\u00e9thane ; DCPB : 1,4-bis(dicyclohexylphosphino)butane ; DMF : dim\u00e9thylformamide.

### Structure \u00e9lectronique

Il est possible d'\u00e9crire quatre formes m\u00e9som\u00e8res li\u00e9es au seul groupe -NC de l'isonitrile (figure 4). La m\u00e9thode de la liaison de valence permet de calculer le poids des formes m\u00e9som\u00e8res intervenant dans la fonction d'onde totale d'une mol\u00e9cule. L'application \u00e0 la structure \u00e9lectronique des isonitriles indique que la forme **I** de type carb\u00e9nique est majoritaire avec un poids d'environ 50 %. Le zwitterion **II** est quant \u00e0 lui la seconde forme majoritaire avec un poids de l'ordre de 30 %. Les autres formes (**III** et **IV**) peuvent \u00eatre consid\u00e9r\u00e9es comme exotiques. Bien que minoritaire, la forme **II** est \u00e0 l'origine de la lin\u00e9arit\u00e9 des isonitriles. Elle apporte une stabilisation \u00e9nerg\u00e9tique importante, qui est li\u00e9e \u00e0 la donation du doublet non liant de l'azote de la forme **I** sur le carbone terminal. Ceci explique \u00e9galement le caract\u00e8re triple de la liaison observ\u00e9e exp\u00e9rimentalement [5].

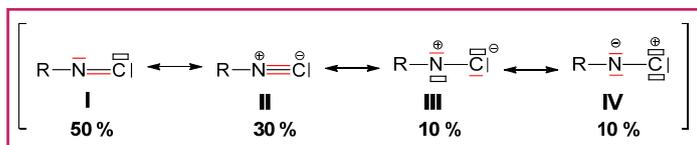


Figure 4 - Formes m\u00e9som\u00e8res d'un isonitrile.

La forme majoritaire carb\u00e9nique fait donc appara\u00eetre explicitement un caract\u00e8re \u00e9lectrophile et nucl\u00e9ophile du carbone terminal. Cette description \u00e9lectronique permet ainsi d'expliquer la r\u00e9activit\u00e9 riche et complexe des isonitriles que nous pr\u00e9sentons dans la suite de cet article.

### R\u00e9activit\u00e9 du carbone terminal

Le carbone terminal a une double r\u00e9activit\u00e9 qui a pu \u00eatre exploit\u00e9e en chimie organique. Comme nous venons de le voir, l'écriture de la forme de Lewis **I** des isonitriles laisse pr\u00e9sager un caract\u00e8re \u00e9lectrophile et nucl\u00e9ophile du carbone terminal. La r\u00e9activit\u00e9 du carbone terminal de l'isonitrile peut \u00e9galement s'expliquer d'un point de vue

orbitaire. L'analyse des orbitales fronti\u00e8res montre que les plus gros coefficients de l'orbitale la plus haute occup\u00e9e HO ( $\sigma$ , non liante) et de la plus basse vacante BV ( $\pi^*$ ) sont situ\u00e9s sur le carbone terminal de l'isonitrile (figure 5).

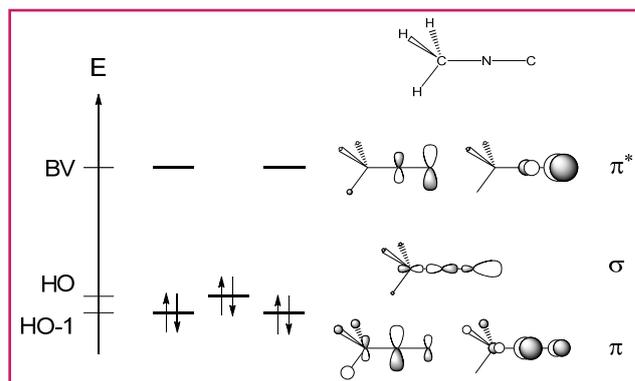


Figure 5 - Orbitales mol\u00e9culaires du m\u00e9thylisonitrile calcul\u00e9es avec la m\u00e9thode de H\u00fcckel \u00e9tendue.

Ainsi, sous contr\u00f4le cin\u00e9tique et sous contr\u00f4le orbitaire, l'addition d'un nucl\u00e9ophile ou d'un \u00e9lectrophile se fait sur le carbone terminal (figure 6). Suite \u00e0 l'addition d'un \u00e9lectrophile sur l'isonitrile, le carbone terminal devient uniquement \u00e9lectrophile et peut alors r\u00e9agir avec un nucl\u00e9ophile (et r\u00e9ci-proquement).

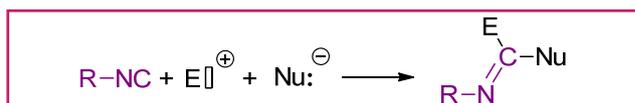


Figure 6 - R\u00e9activit\u00e9 g\u00e9n\u00e9rale du carbone terminal.

Cette propri\u00e9t\u00e9 peut par exemple \u00eatre utilis\u00e9e pour des cycloadditions si l'\u00e9lectrophile et le nucl\u00e9ophile sont deux parties d'une m\u00eame mol\u00e9cule (figure 7) [6]. L'addition d'entit\u00e9s nucl\u00e9ophiles ou \u00e9lectrophiles sur le m\u00eame atome est relativement rare en chimie organique et conf\u00e8re aux isonitriles un int\u00e9r\u00eat synth\u00e9tique tout particulier.

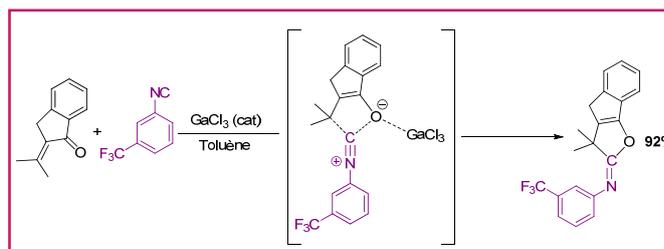


Figure 7 - Exemple de cycloaddition en pr\u00e9sence d'un acide de Lewis.

Parmi les diff\u00e9rentes r\u00e9actions induites par ce caract\u00e8re carb\u00e9nique, on peut distinguer les r\u00e9actions d' $\alpha$ -additions d'isonitriles et d'insertions qui seront plus amplement d\u00e9taill\u00e9es dans la suite de cet article.

### Acidit\u00e9 du proton en $\alpha$

Dans une moindre mesure, les protons en  $\alpha$  du groupe \u00e9lectro-attracteur -NC sont labiles, tout comme pour les c\u00e9tones. La pr\u00e9sence d'un second groupe attracteur en  $\alpha$  de ces protons tel qu'un ester, un phosphonate ou un sulfonate exacerbe ce caract\u00e8re acide. D\u00e8s 1972, Albert M. van Leusen a utilis\u00e9 cette propri\u00e9t\u00e9 pour la synth\u00e8se d'oxazoles \u00e0 partir d'isonitriles et d'ald\u00e9hydes (figure 8).

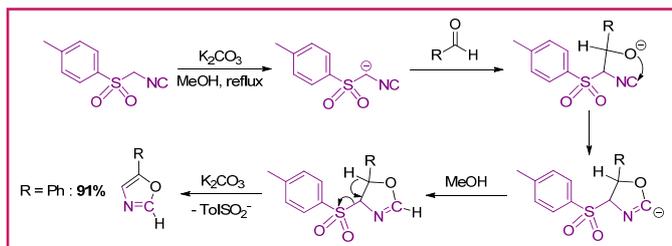


Figure 8 - Mécanisme de la synthèse d'oxazoles par la méthode de van Leusen.

Ulrich Schöllkopf et van Leusen ont par la suite montré la grande variété d'hétérocycles accessibles à partir des isonitriles. Ils ont ainsi obtenu des imidazoles en partant d'une imine et d'un isonitrile (figure 9) [7].

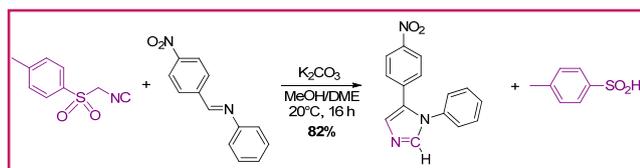


Figure 9 - Formation d'un imidazole par réaction entre un isonitrile et une imine.

## Réaction avec les radicaux

Les radicaux s'ajoutent facilement sur le carbone divalent de l'isonitrile, conduisant à la formation d'une nouvelle espèce radicalaire de type imidoyle (figure 10). Plusieurs évolutions sont alors possibles. Tout d'abord, ce radical peut se fragmenter pour former un nitrile et un radical alkyle (figure 10a). Il peut aussi s'ajouter avec un autre radical ou une insaturation (figure 10b et c). Ces réactions ont été découvertes par Takeo Saegusa dans les années

1960 et ont été exploitées en synthèse totale (figure 11) pour conduire entre autres à de nombreux hétérocycles dans les années 1990 [8].

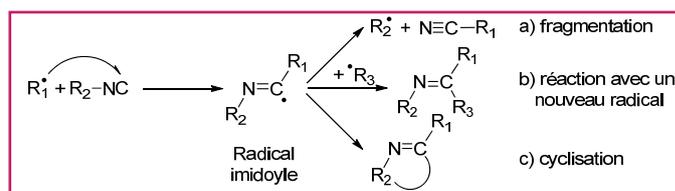


Figure 10 - Réaction radicalaire des isonitriles.

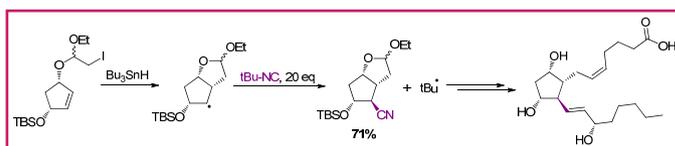


Figure 11 - Utilisation des isonitriles pour la synthèse totale de la (+)-prostaglandine F2 $\alpha$ .

## Les $\alpha$ -additions d'isonitriles dans les réactions multicomposants

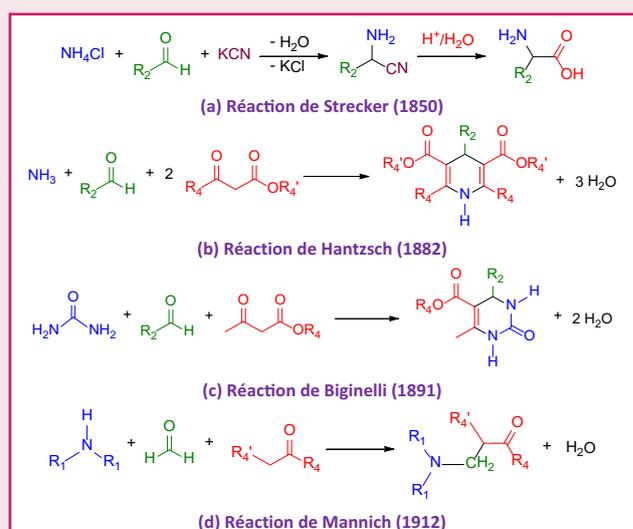
Les additions d'isonitriles sur des électrophiles ont fait l'objet d'un développement important depuis de nombreuses années. Cette réactivité a ainsi été exploitée par van Leusen comme cela a été présenté précédemment. Les réactions multicomposants de Passerini et de Ugi [9], dans lesquelles l'utilisation d'isonitriles permet d'avoir accès à de nouvelles structures, sont maintenant développées. Elles font partie des réactions multicomposants les plus connues (voir encadré) et dont les mécanismes ont fait l'objet d'études très récentes.

## Les réactions multicomposants

Les réactions monotopes sont une famille de réactions dans lesquelles on trouve :

- les *réactions tandem* : les réactifs A et B réagissent pour donner l'intermédiaire C (potentiellement isolable), puis on ajoute D au milieu pour obtenir le produit final E ;
- les *réactions cascade* (ou *domino*) : A et B réagissent pour donner C (qui n'est pas isolable), qui évolue en E ;
- les *réactions multicomposants* : on introduit A, B, C dans le milieu qui donnent le produit D, aucun intermédiaire n'étant isolable. Ces réactions mettent en jeu au moins trois réactifs et conduisent à un produit final avec un minimum de sous-produits.

D'autres définitions pour les réactions multicomposants (MCR) ont été énoncées. Ainsi, Orru *et coll.* les définissent comme des réactions vérifiant trois points : (i) une « vraie procédure mono-tope » dans laquelle aucune étape de purification ou de changement de solvant n'est nécessaire ; (ii) une grande économie d'atomes à l'exception de sous-produits de condensation ; et (iii) l'utilisation de réactifs qui peuvent être largement modifiés indépendamment les uns des autres et qui assurent une grande diversité de produits potentiels. Le terme de réactions multicomposants est employé depuis une cinquantaine d'années, mais leur découverte est cependant plus ancienne puisqu'elle date de 1850 avec la synthèse de Strecker (figure a). D'autres MCR ont suivi ces premiers travaux : en 1882, les travaux de Hantzsch ont conduit à la première MCR menant à la formation d'un hétérocycle (figure b). Biginelli accroît le potentiel de cette réaction en remplaçant l'ammoniac par l'urée, permettant l'obtention de dihydropyridin-2-(1H)-ones. L'une des plus célèbres MCR est la réaction de Mannich découverte en 1912 puisqu'elle permet l'une des premières synthèses de produit naturel (la tropinone).



Réactions multicomposants historiques.

## Réactions multicomposants

Depuis les congrès de Rio (1992) et de Johannesburg (2002), la protection de l'environnement doit être prise en compte par les industries. Avec de plus un contexte économique difficile, les industries pharmaceutiques et agrochimiques ont une forte demande pour de nouvelles molécules synthétisées par des procédés verts (ou propres) : économie d'atomes, peu de sous-produits, réactifs non toxiques, réactions dans l'eau, réactions à température ambiante ou activées par irradiations micro-ondes et moindre utilisation de solvants et d'étapes de purification.

Les réactions multicomposants se sont imposées depuis quelques dizaines d'années pour répondre à cette demande tout en alliant certains critères de la chimie verte. Une réaction est dite multicomposants lorsque trois composés au moins sont mis en réaction et que chacun de ces réactifs constitue un fragment du produit final (voir encadré p. 23). Ces réactions permettent de créer plusieurs liaisons en une seule étape de manipulation. Ainsi, pour une réaction à quatre composants, l'utilisation de dix espèces différentes pour chacun des réactifs permet d'envisager la synthèse de  $10^4$  produits dont les propriétés pourront être testées par la suite. Lorsque certains des réactifs sont fonctionnalisés de manière appropriée, des post-condensations sont de plus envisageables (Heck, Diels-Alder, métathèse...), ce qui augmente d'autant les structures accessibles. Les réactions de Passerini et surtout de Ugi représentent une part importante des recherches sur les réactions multicomposants à base d'isonitriles.

### Réaction de Passerini

C'est en 1921 que Mario Passerini [9a-b] découvre une réaction faisant intervenir un isonitrile, un acide carboxylique et un aldéhyde pour conduire à un  $\alpha$ -acyloxy-carboxamide. Un mécanisme n'a été proposé que quarante années plus tard par Ugi, après que ce dernier ait constaté que la réaction se déroulait préférentiellement dans des solvants apolaires. Le mécanisme a été longtemps sujet à controverse et une récente étude théorique par Maeda *et coll.* a permis d'y apporter une nouvelle compréhension (figure 12) [10]. L'isonitrile réagit ici sur le carbone électrophile d'un carbonyle activé par liaison hydrogène avec un acide carboxylique. Un transfert de proton a lieu, et la structure nitrilium réagit alors avec le carboxylate nucléophile pour former un premier intermédiaire réactionnel, appelé imidate. C'est donc bien la double réactivité des isonitriles qui est la clé de cette réaction et qui permet de former cette première structure. Celle-ci évolue ensuite vers le produit via un réarrangement de Mumm (transfert d'acyle intramoléculaire) pour lequel il a été montré qu'une seconde molécule d'acide carboxylique est nécessaire pour conduire de manière efficace au produit désiré.

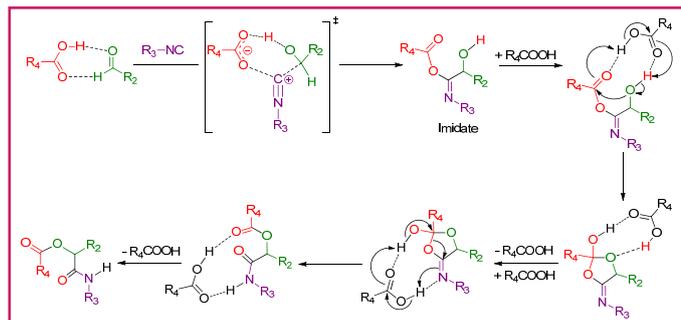


Figure 12 - Mécanisme de la réaction de Passerini.

Cette réaction a été peu développée dans un premier temps à cause du nombre limité d'isonitriles disponibles et de son efficacité réduite. Toutefois, plusieurs travaux récents ont montré qu'une approche énantiosélective de cette réaction est possible à l'aide d'acides de Lewis chiraux à base de silicium, titane, cuivre ou aluminium (figure 13) [11].

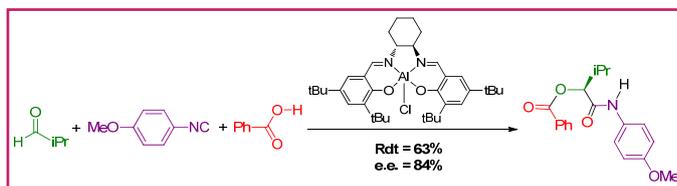


Figure 13 - Exemple de réaction de Passerini énantiosélective.

### Réactions de type Ugi

Partant de la réaction de Passerini, Ivar Ugi a proposé en 1958 de faire réagir l'isonitrile non plus sur un carbonyle activé mais sur une imine (intermédiaire plus réactif qu'un aldéhyde) en ajoutant une amine aux trois premiers réactifs [9c-d]. Cette réaction s'est avérée particulièrement efficace et de nombreuses variations des réactifs ont rapidement été proposées par Ugi lui-même, mais aussi plus récemment par Laurence Grimaud et Laurent El Kaïm où l'acide carboxylique est remplacé par un phénol activé (variation connue sous le nom de réaction de Ugi-Smiles) [12]. Une grande variété structurale (figure 14) est ainsi accessible. Aucune approche énantiosélective de la réaction de Ugi n'a été découverte à ce jour.

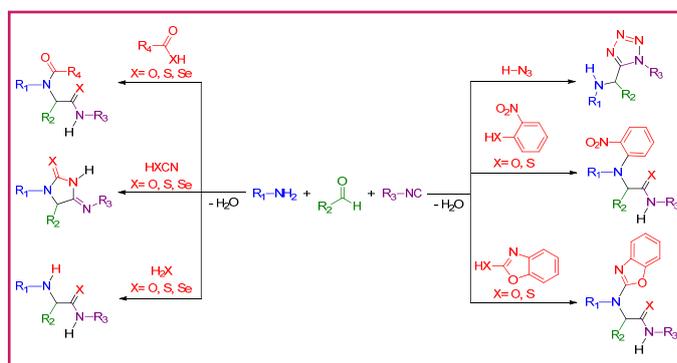


Figure 14 - Variété structurale accessible grâce aux réactions de Ugi.

Le mécanisme de ces réactions a été longtemps sujet à controverse puisque Ugi lui-même a proposé deux mécanismes possibles. De récentes études théoriques et expérimentales ont permis de favoriser le mécanisme initial proposé par Ugi (figure 15), ainsi que d'apporter des éclaircissements sur la nature des différentes étapes [13]. Au cours de ce processus, une imine est donc formée et elle est activée par liaison hydrogène par l'acide. L'isonitrile réagit sur cet électrophile dans une étape où un proton est tout d'abord transféré, puis une liaison carbone-carbone est créée pour former un nitrilium qui réagit avec un nucléophile du milieu (souvent la base conjuguée de l'acide) pour aboutir à un imidate. C'est donc à nouveau dans l'ambivalence du carbone terminal des isonitriles que réside le succès de cette réaction. Cette étape non réversible est une des forces motrices de la réaction. L'imidate subit ensuite un réarrangement pour arriver au produit final. Avec un acide carboxylique, le réarrangement de la réaction de Ugi est un transfert d'acyle, appelé réarrangement de Mumm. Dans la réaction

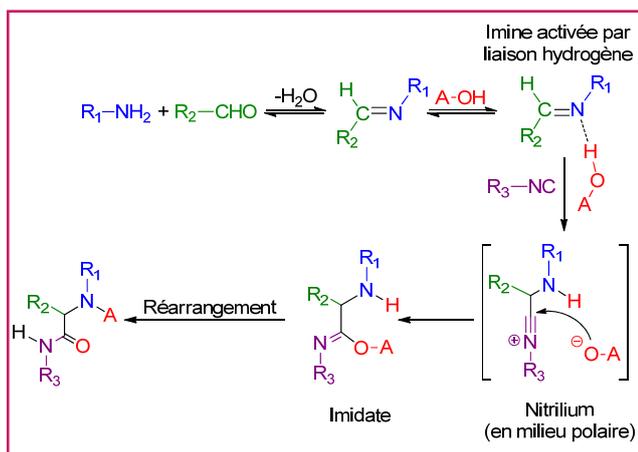


Figure 15 - Mécanisme de la réaction de Ugi (A-OH pouvant être n'importe quel acide évoqué à la figure 14).

de Ugi-Smiles, le réarrangement est une substitution nucléophile aromatique intramoléculaire, appelée réarrangement de Smiles. Quelle que soit l'espèce acide, le réarrangement est la deuxième force motrice de la réaction.

La réaction de Ugi a trouvé de nombreuses applications en synthèse totale [14]. En 1980, Madeleine M. Joullié a ainsi pu synthétiser la furanomycine, un antibiotique naturel, avec des rendements de 70 % (les précédents rendements de synthèse pour cette molécule n'excédaient pas 0,02 %) (figure 16a). Plus récemment, le groupe de Tohru Fukuyama a réalisé la synthèse de l'ecteinascidine 743 en proposant une alternative efficace à l'approche proposée par Elias J. Corey (figure 16b). Cette molécule est aussi connue sous le nom de trabectédine et est vendue depuis 2007 sous l'appellation de Yondelis® par Pharma Mar en tant que médicament antitumoral.

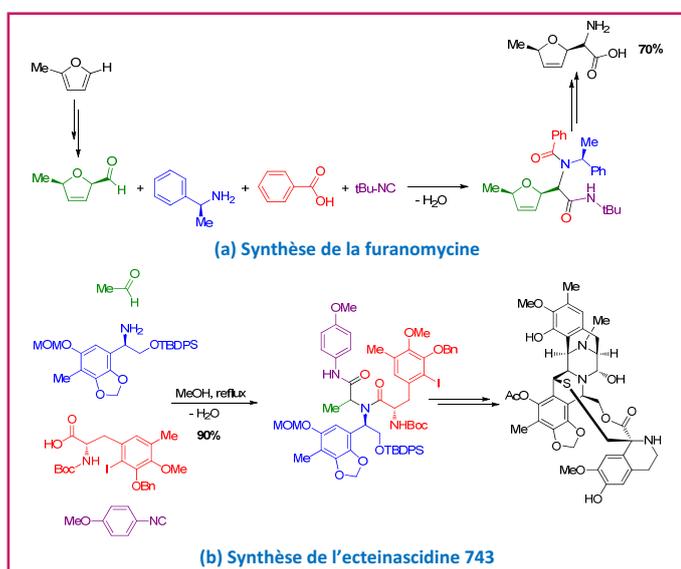


Figure 16 - Applications de la réaction de Ugi en synthèse totale.

## Les insertions

### Insertion dans les chlorures d'acyle : la réaction de Nef des isonitriles

Le caractère carbénique des isonitriles permet d'envisager des réactions d'insertion dans les liaisons polarisées. La

plus ancienne de ces réactions est celle de Nef<sup>(1)</sup>, décrite en 1892 (figure 17). Elle met en jeu un isonitrile et un chlorure d'acyle pour conduire rapidement à la formation d'un chlorure d'imidoyle.

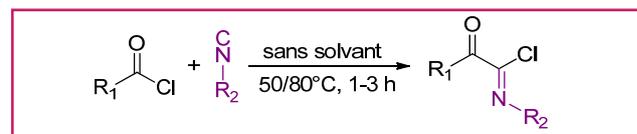


Figure 17 - Réaction de Nef.

Cette réaction est restée confidentielle jusqu'aux travaux de Ugi en 1961, principalement à cause d'un intérêt synthétique limité du produit obtenu. C'est la possibilité de réactions ultérieures à partir de ce produit, dites post-réactions, et de formations de nombreux hétérocycles qui a permis un renouveau de son étude (figure 18) [15].

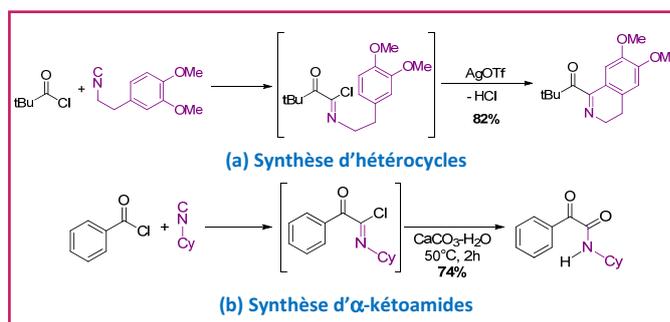


Figure 18 - Exemples d'application de la réaction de Nef.

Si l'on considère cette réaction comme l'interaction entre un nucléophile (l'isonitrile) et un chlorure d'acyle, le mécanisme attendu est de type addition-élimination. L'existence d'un intermédiaire tétraédrique a en effet pu être mise en évidence expérimentalement par marquage isotopique avec <sup>18</sup>O dans le cas général d'une réaction entre un nucléophile et un dérivé d'acide. Toutefois, les études cinétiques réalisées par Ugi tendent à montrer que la réaction de Nef procède par un mécanisme concerté. Cette observation, en contradiction avec le mécanisme généralement admis, est appuyée notamment par l'étude de Robert McClelland qui montre que la structure tétraédrique de l'attaque nucléophile sur un dérivé d'acide peut être un état de transition. Il remet ainsi en cause le caractère général du mécanisme d'addition-élimination en proposant un mécanisme de type S<sub>N</sub>2 [16]. Des calculs théoriques récents confirment que la réaction de Nef entre un chlorure d'acyle et un isonitrile procède par une unique étape élémentaire, l'espèce tétraédrique étant l'état de transition de la réaction (figure 19) [17]. En regardant en détail le profil réactionnel, on constate que le début de la réaction est proche d'une S<sub>N</sub>2. La différence principale entre la réaction de Nef et une réaction de substitution réside dans la réactivité ambivalente des isonitriles. Lorsque l'état de transition est atteint et que le chlorure a été substitué, il existe une forte interaction de Coulomb entre l'acyl nitrilium nouvellement formé (fortement électrophile) et le chlorure (fortement nucléophile) : les deux vont alors se lier pour former le produit. Le bilan de la réaction est donc bien une insertion de l'isonitrile dans la liaison C-Cl du chlorure d'acyle.

Cette réactivité a pu être appliquée également pour l'insertion d'un isonitrile dans les liaisons O-H d'un acide

carboxylique. Un transfert d'acyle 1,3 conduit à la formation d'un *N*-formylamide (figure 20) [18].

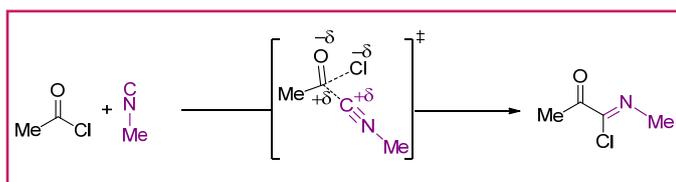


Figure 19 - Mécanisme de la réaction de Nef entre un isonitrile et un chlorure d'acyle.

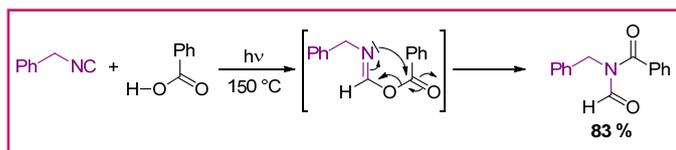


Figure 20 - Insertion d'un isonitrile sur un acide carboxylique.

### Insertion en présence d'un métal

En tant que carbènes, les isonitriles peuvent se coordonner à de nombreux métaux (Li, Mg, Pd, Ga, Rh, Ag, Ru, etc.). De nombreux complexes ont ainsi pu être synthétisés et caractérisés à partir d'isonitriles. On peut mentionner les réactions avec des organomagnésiens mixtes ou des organolithiens conduisant à des intermédiaires de type imidoyles. Il est ainsi possible d'obtenir différents dérivés carbonylés après couplage avec un électrophile et hydrolyse acide (figure 21).

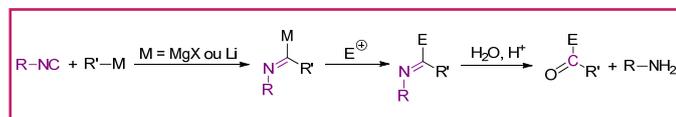


Figure 21 - Formation de dérivés carbonylés à partir d'isonitriles.

Parmi les autres métaux employés [19], on peut citer l'utilisation de palladium pour l'insertion formelle d'isonitriles dans des liaisons Ar-X, permettant par exemple la formation d'aminoquinazolines connues pour leurs propriétés biologiques (figure 22).

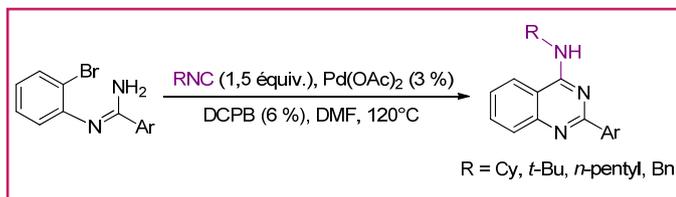


Figure 22 - Insertion d'un isonitrile dans une liaison Ar-X.

Enfin, on peut mentionner des réactions de C-H activation dans des systèmes aromatiques enrichis en électrons à l'aide du chlorure d'aluminium(III) (figure 23a). Récemment, l'équipe de Naoto Chatani a pu silyler de manière stéréosélective des alcynes terminaux à partir d'isonitriles grâce à des complexes de rhodium. L'isonitrile contrôle alors directement la stéréosélectivité pour donner l'alcène (*Z*) dans le cas d'alkylisonitriles ou l'alcène (*E*) dans le cas d'arylisonitriles (figure 23b).

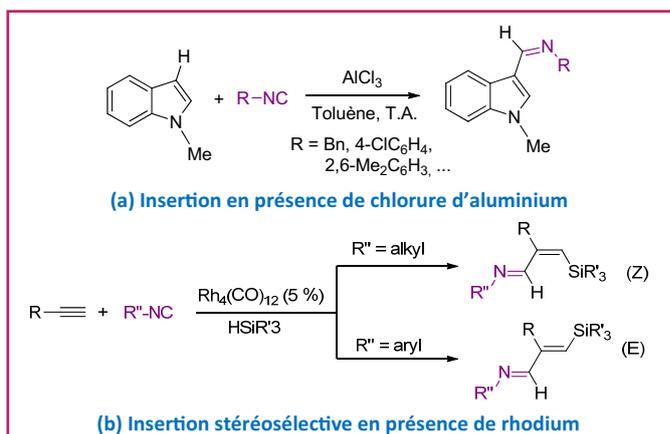


Figure 23 - Réactions d'insertion dans une liaison C-H et Si-H.

## Conclusion

Bien que non exhaustive, cette revue de la réactivité des isonitriles montre tout leur potentiel. Malgré une odeur particulièrement déplaisante, les avantages de leur utilisation en synthèse ne sont plus à démontrer. Les travaux les plus récents se concentrent autour de leur utilisation en présence d'un métal et le lien entre leur structure et la stéréosélectivité des réactions. Un développement important dans ce domaine particulier ainsi que le développement d'approches stéréosélectives de la réaction de Ugi dans les années à venir sont donc à prévoir.

Les auteurs remercient Paul Fleurat-Lessard, Laurence Grimaud, Laurent El Kaïm et Jean-François Le Maréchal pour les conseils et discussions liés à la rédaction de cet article, ainsi que l'ENS de Lyon et l'ENS de Cachan pour leurs financements.

## Note et références

- À ne pas confondre avec la réaction de Nef qui correspond à la formation d'une cétone à partir d'un dérivé nitré.
- Pour des revues récentes sur le sujet, voir a) Dömling A., Ugi I., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 39, p. 3168; b) Bienaymé H., Hulme C., Oddon G., Schmitt P., *Chem. Eur. J.*, **2000**, 6, p. 3321; c) Ugi I., Werner B., Dömling A., *Molecules*, **2003**, 8, p. 53; d) Dömling A., *Chem. Rev.*, **2006**, 106, p. 17; e) Zhu J., Bienaymé H., *Multicomponent Reactions*, Wiley-VCH, **2005**.
- a) Rothe W., *Pharmazie*, **1950**, 5, p. 190; b) Hagedorn I., Tönjes H., *Pharmazie*, **1956**, 11, p. 409; c) Chang W.J., Scheuer P.J., *Topics in Current Chemistry*, Springer-Verlag, **1993**.
- a) Edenborough M.S., Herbert R.B., *Nat. Prod. Rep.*, **1988**, 5, p. 229; b) Scheuer P.J., *Acc. Chem. Res.*, **1992**, 25, p. 433; c) Garson M.J., Simpson J.S., *Nat. Prod. Rep.*, **2004**, 21, p. 164.
- a) Pour une revue historique sur les isonitriles, voir Ugi I., *Isonitrile Chemistry*, Academic Press, **1971**, p. 1-67; b) Pinney V.R., Malodorant compositions, related non-lethal weapon systems, and methods of their use, US Patent 6 352 032, **2002**.
- a) Shaik S., Hiberty P.C., *A Chemist's Guide to Valence Bond Theory*, Wiley Interscience, **2007**; b) Ramozzi R., Chéron N., Braida B., Hiberty P.C., Fleurat-Lessard P., *New. J. Chem.*, **2012**, 36, p. 1137.
- Oshita M., Yamashita K., Tobisu M., Chatani N., *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, p. 761.
- a) van Leusen A.M., Hoogenboom B.E., Siderius H., *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 13, p. 2369; b) van Leusen A.M., Weildeman J., Oldenzil O.H., *J. Org. Chem.*, **1977**, 42, p. 1153.
- a) Saegusa T., Kobayashi S., Ito Y., Yasuda N., *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, 90, p. 4182; b) Stork G., Sher P.M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, p. 6765; c) Stork G., Sher P.M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 108, p. 303; d) Stork G., Sher P.M., Chen H.L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, p. 6765; e) Josien H., Ko S., Bom D., Curran D.P., *Chem. Eur. J.*, **1998**, 4, p. 67; f) Kobayashi Y., Fukuyama T., *J. Heterocycl. Chem.*, **1998**, 35, p. 1043.
- a) Passerini M., *Gazz. Chim. Ital.*, **1921**, 51, p. 126; b) Passerini M., *Gazz. Chim. Ital.*, **1921**, 51, p. 181; c) Ugi I., Meyr R., Fetzer U., Steinbrückner C., *Angew. Chem.*, **1959**, 71, p. 386; d) Ugi I., Steinbrückner C., *Angew. Chem.*, **1960**, 72, p. 267.
- Maeda S., Komagawa S., Uchiyama M., Morokuma K., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, 50, p. 644.
- a) Denmark S.E., Fan Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, p. 7825; b) Kusebauch U., Beck B., Messer K., Herdtweck E., Dömling A., *Org. Lett.*

- 2003, 5, p. 4021 ; c) Andreana P.R., Liu C.C., Schreiber S.L., *Org. Lett.*, **2004**, 6, p. 4231 ; d) Wang S., Wang M., Wang D., Zhu J., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, 48, p. 388.
- [12] El Kaïm L., Grimaud L., Oble J., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, 44, p. 7961.
- [13] Chéron N., Ramozzi R., El Kaïm L., Grimaud L., Fleurat-Lessard P., *J. Org. Chem.*, **2012**, 77, p. 1361.
- [14] a) Semple J.E., Wang P.C., Lyzenko Z., Joullie M.M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, p. 7505 ; b) Endo A., Yanagisawa A., Abe M., Tohma S., Kan T., Fukuyama T., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, p. 6552.
- [15] a) Lee C.H., Westling M., Livinghouse T., Williams A.C., *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 114, p. 4089 ; b) El Kaïm L., Grimaud L., Wagschal S., *Synlett*, **2009**, 8, p. 1315 ; c) Chen J.J., Deshpande S.V., *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, p. 8873.
- [16] a) Bender M.L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, p. 2481 ; b) Bentley T.W., Ilewellyn G., McAlister J.A., *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, p. 7927 ; c) Fox J.M., Dmitrenko O., an Liao L., Bach R.D., *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, p. 7317.
- [17] Chéron N., El Kaïm L., Grimaud L., Fleurat-Lessard P., *J. Phys. Chem. A*, **2011**, 115, p. 10106.
- [18] Li X.C., Danishefsky S.J., *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, p. 5446.
- [19] a) Van Baelen G., Kuijter S., Rycek L., Sergeyev S., Janssen E., de Kanter F.J.J., Maes B.U.W., Ruijter E., Orru R.V.A., *Chem. Eur. J.*, **2011**, 17, p. 15039 ; b) Tobisu M., Yamagushi S., Chatani N., *Org. Lett.*, **2007**, 9, p. 3351 ; c) Fukumoto Y., Hagihara M., Kinashi F., Chatani N., *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133, p. 10014.



N. Chéron

Ancien étudiant de l'École Normale Supérieure de Lyon, **Nicolas Chéron** est post-doctorant à l'Université de Harvard (États-Unis)\*. Ancien élève de l'École Normale Supérieure de Cachan, **Romain Ramozzi** effectue sa thèse à l'École Normale Supérieure de Lyon\*\*.



R. Ramozzi

\* Department of Chemistry and Chemical Biology, Harvard University, 12 Oxford Street, Cambridge, MA 02138 (États-Unis).  
Courriel : nicolas.cheron@gmail.com

\*\* Université de Lyon, ENS de Lyon, Laboratoire de Chimie UMR 5182, Site Monod, 46 allée d'Italie, F-69364 Lyon Cedex 07.  
Courriel : romain.ramozzi@gmail.com



UMR CNRS 5615

Laboratoire des Multimatériaux et Interfaces

Synthèse , Caractérisation , Modélisation

Semiconducteurs , Céramiques , Composites

Matériaux Moléculaires  
Bio & Nano Matériaux

ÉNERGIE

SANTÉ

ENVIRONNEMENT

40 chercheurs et enseignants permanents  
50 doctorants et post-docs

Contact : [christian.brylinski@univ-lyon1.fr](mailto:christian.brylinski@univ-lyon1.fr)

Tel : 04 72 43 12 05

