

1.2.3 Couplage de fragments

Les méthodes de couplages de fragments peptidiques reposent sur le principe qu'il est possible d'obtenir une chaîne plus longue en ajoutant non pas les acides aminés un à un, mais bien en bloc (Figure 8). C'est donc une méthode de synthèse convergente en ce sens que deux fragments peuvent être synthétisés en parallèle avant d'être jumelés ensemble via la formation d'un lien amide.

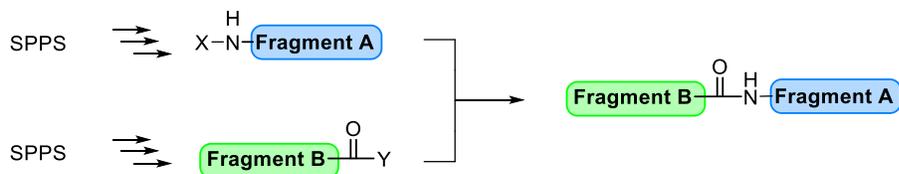


Figure 8. Schéma général du concept de synthèse convergente par couplage de fragments peptidiques.

Une multitude de méthodes existent afin de coupler des fragments peptidiques.^{56,57,58} Dans le cadre de ce mémoire, je ne ferai état que de quelques-unes de ces méthodes, soit les plus utilisées, ou d'autres méthodes récentes qui possèdent un grand potentiel d'être utiles dans un avenir rapproché.

Agents de couplages

D'emblée, il serait trivial de penser que la façon traditionnelle de former un lien amide entre deux fragments peptidiques devrait être la même que lors de la SPPS, soit en activant l'acide carboxylique, puis former un ester activé à l'aide d'un agent de couplage.⁵⁹ Il faut cependant tenir compte que lors de la SPPS, les acides aminés sont protégés en N-terminal via un carbamate, alors que dans le cadre d'un couplage de fragments, l'amine est en fait protégée via un lien amide avec le reste du peptide. Ce simple changement fait en sorte que la labilité du proton de l'azote responsable de la formation d'oxazolone est augmentée lors de l'utilisation de fragments, ce qui affecte la stéréochimie de l'acide aminé à l'extrémité C-terminal du fragment N-terminal via la formation d'une oxazolone comme décrite précédemment (Figure 4). Ainsi, avec cette épimérisation au site de liaison, l'utilisation des agents de couplage n'est pas recommandée pour lier deux fragments peptidiques.

Native Chemical Ligation

Sans aucun doute, le domaine du couplage de fragment peptidique a connu son essor le plus important en 1994 avec les travaux de Dawson sur la «Native Chemical Ligation» (NCL).⁶⁰ Comme démontré à la Figure 9, la NCL fait interagir une cystéine en N-terminal du fragment C-terminal et un thioester en C-terminal du fragment N-terminal. Après une transthoestérification, un transfert d'acyle S-N survient via l'attaque de l'amine sur le thioester, venant former le lien peptidique désiré en régénérant la cystéine.

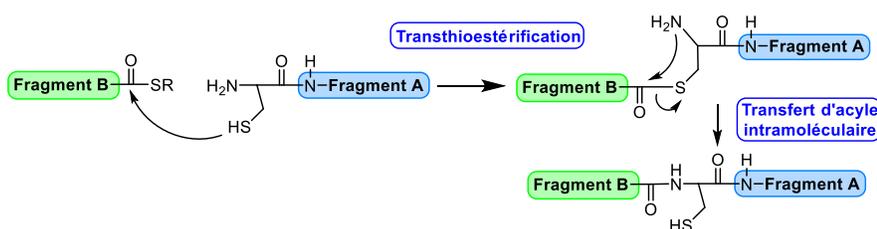


Figure 9. Mécanisme réactionnel de la NCL.

Cette découverte est jusqu'à ce jour la plus importante dans le domaine de la synthèse peptidique via une approche de couplage de fragments.⁶¹ En effet, elle permet de lier de façon stéréosélective deux fragments peptidiques sans que leurs groupements fonctionnels soient protégés. Cet aspect est très important, car il est parfois difficile de solubiliser des peptides totalement protégés, alors que les peptides non protégés sont généralement solubles dans l'eau.⁵⁶ La NCL a notamment permis la synthèse chimique de protéines de longueurs impressionnantes qui seraient impossibles à synthétiser si ce n'est que par voie recombinante.^{62,63} Toutefois, il est important de remarquer que les rendements totaux des synthèses ne sont pas très élevés, ce qui est notamment dû au fait que le précurseur thioester doit être synthétisé, puis purifié avant d'être utilisé, ce qui diminue les rendements. Au-delà de cet inconvénient, un problème majeur est la nécessité d'avoir une cystéine dans la séquence des acides aminés désirées. Sachant que cet acide aminé est seulement présent naturellement à 1,1% dans les protéines,⁶¹ il est fort probable que la séquence désirée ne possède pas de cystéine, et qu'il soit alors impossible d'utiliser la NCL.

Plusieurs méthodes ont d'ailleurs été mises au point pour contourner les limites de la méthode et la rendre plus universelle.^{64,65} Parmi celles-ci, on dénombre notamment des méthodes nécessitant des modifications post-NCL, dont des désulfuration (pour obtenir au site de liaison soit une alanine,^{66,67} une phénylalanine,⁶⁸ une valine,⁶⁹ une asparagine,⁷⁰ etc.) ou des méthylations (pour obtenir une méthionine).⁷¹ Il faut cependant remarquer que l'ajout d'étapes additionnelles diminue encore une fois les rendements et augmente les temps de synthèse qui sont déjà généralement longs pour la NCL.^{63,72}

Liaison de Staudinger

Une autre méthode très populaire pour lier deux fragments peptidiques est l'utilisation de la réaction de Staudinger. Classiquement, cette réaction consiste en une réduction d'un azide en amine. Cependant, en présence du phosphinothioester correspondant, un transfert d'acyle intramolécule survient afin de former un lien amide (Figure 10).⁷³

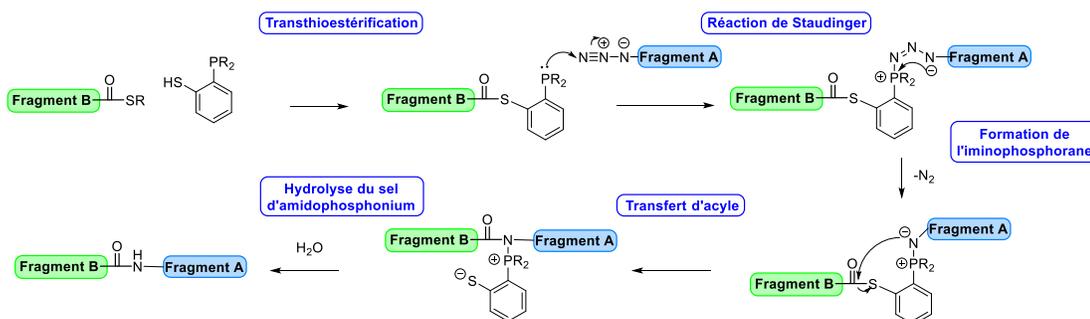


Figure 10. Mécanisme réactionnel de la liaison de Staudinger.

La transthioestérification entre un thioester quelconque en C-terminal du fragment peptidique N-terminal et un thiol portant une phosphine, un phosphinothiol, initie la liaison de Staudinger. Par la suite, la phosphine attaque l'azide qui est positionné en N-terminal du fragment C-terminal afin de former un intermédiaire iminophosphorane via l'élimination d'une molécule d'azote moléculaire. Par la suite, via un transfert d'acyle intramolécule, l'azote très nucléophile de l'imino-phosphorane attaque le thioester pour former un sel d'amidophosphonium qui peut finalement être hydrolysé en présence d'eau pour donner le peptide lié désiré.

En plus d'être une méthode qui conserve la stéréochimie du peptide au site de liaison et qui s'effectue en conditions douces comme la NCL, la liaison de Staudinger offre quelques avantages par rapport à cette dernière.^{74,75,76} Notamment, une cystéine au site de liaison n'est plus nécessaire pour lier deux fragments peptidiques, ce qui est un grand avancement en soi.^{73,77} De plus, cette réaction a le potentiel d'être compatible avec les conditions physiologiques et peut s'avérer utile entre autres pour marquer certaines protéines produites par voie recombinante ou des cellules qui porteraient des fonctionnalités azides en surface.^{78,79} La liaison de Staudinger a permis au cours du début des années 2000, la synthèse de protéines en utilisant la force combinée de cette réaction avec la NCL, ce qui en fait une méthode alternative intéressante.⁸⁰ Toutefois, il faut aussi se rendre compte que pour la liaison de Staudinger, il est nécessaire à priori d'effectuer des modifications sur les fragments N-terminal et C-terminal, ce qui rajoute du temps à la synthèse en plus d'en diminuer sérieusement le rendement global.

Utilisation d'isonitriles

Une autre façon de coupler des fragments peptidiques est d'utiliser la chimie des isonitriles. Depuis les premiers travaux de Danishefsky en 2008 qui portaient sur la formation d'anhydride mixte de carboxylate de formimidate via la simple réaction entre un isonitrile et un acide carboxylique,⁸¹ la chimie de formation de lien amide à partir de cette méthodologie a été développée ultérieurement, entre autres grâce à la découverte de la réactivité accrue des thioacides en tant que donneur d'acyles.^{82,83} De la simple formation d'un lien amide entre deux acides aminés, cette approche avec les isonitriles a rapidement évolué en une méthode de couplage de fragments peptidiques (Figure 11).^{84,85}

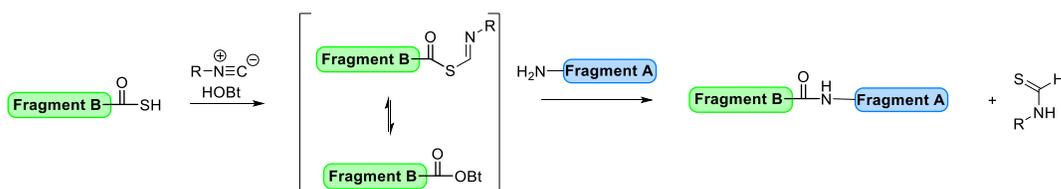


Figure 11. Schéma du couplage de fragments peptidiques par l'entremise d'isonitrile.

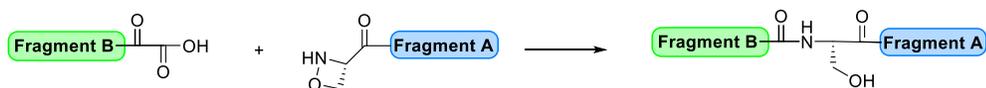
Une fois le fragment thioacide synthétisé, ce dernier forme un intermédiaire soit avec l'isonitrile ou le benzotriazole, ce dernier étant ajouté en tant qu'additif pour améliorer l'efficacité de la réaction. Par la suite, l'amine libre du fragment C-terminal attaque le carbone très électrophile du thioester afin de former le lien peptidique. Il est à noter que cette attaque de l'amine est en compétition avec l'acylation intramoléculaire qui donnerait plutôt le thioanhydride mixte de carboxylate formimidate, produit que donnait la simple réaction entre l'isonitrile et le thioacide. Néanmoins, l'attaque intermoléculaire est généralement favorisée, encore une fois en raison du benzotriazole ajouté.

Cette méthodologie a été appliquée à la synthèse de plusieurs peptides, dont notamment l'ocytocine et la dihydroocytocine,⁸⁶ des dérivés de la cyclosporine,⁸⁷ la vasopressine,⁸⁸ et autres peptides et glycopeptides.^{85,89} Toutefois, une modification pré réactionnelle est nécessaire pour transformer l'acide carboxylique en C-terminal du fragment N-terminal en thioacide afin que la réaction opère. En plus, il faut aussi tenir compte de problèmes d'épimérisation parfois observés, notamment avec la phénylalanine en C-terminal du fragment N-terminal.⁸⁸

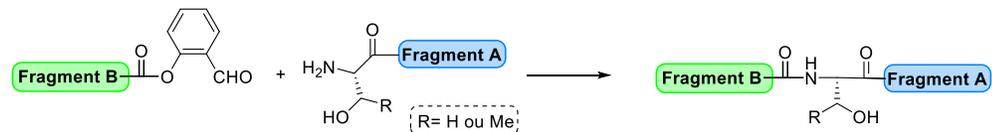
Autres méthodes

Au-delà de ces principales méthodes de couplages de fragments peptidiques, des efforts plus récents pour développer des méthodes de couplages plus universelles ont aussi été mises de l'avant. C'est notamment le cas des méthodes utilisant des α -cétoacides hydroxylamine (KAHA),⁹⁰ des esters de salicylaldehydes (SAL),⁹¹ ou des ynamides.⁹²

A) KAHA



B) SAL



C) Ynamides

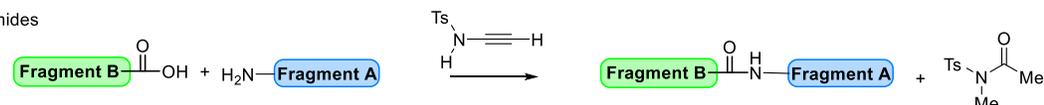


Figure 12 Autres méthodes de couplage de fragments peptidiques via des α -cétoacides hydroxylamine (KAHA) (A) des esters de salicylaldehydes (SAL) (B) et des ynamides (C).

De ces trois méthodes (Figure 12), les approches KAHA et SAL ont trouvé leur application dans la synthèse de protéines, en dépit des modifications préalables et la nécessité de retrouver une sérine ou une thréonine dans la séquence du peptide désiré.^{90,91,93} Pour ce qui est de la méthode utilisant les ynamides comme agent de couplage, seulement la preuve de concept en liant deux dipeptides a jusqu'à présent été effectuée, laissant place dans un futur proche à des tentatives de synthèse de protéines par cette approche. Le seul inconvénient à cette façon de faire est la stabilité et la difficulté synthétique des ynamides, en plus de temps de réaction relativement longs.

Ainsi, à la lumière de toutes les procédures pour lier des fragments peptidiques énumérées ci-haut, il est possible de remarquer qu'aucune de ces méthodes n'est parfaite. Le tableau 3 indique d'ailleurs les forces et les faiblesses de chacune, de sorte que certaines structures peptidiques complexes demeurent inaccessibles par les méthodes de synthèse existantes.

Tableau 3. Résumé des forces et faiblesses des techniques de liaisons de fragments présentées.

Technique	Accessibilité et stabilité des réactifs	Absence d'épimérisation au site de liaison	Aucune modification pré réactionnelle	Aucune restriction de résidu au site de liaison
Agents de couplage	x		x	x
NCL	x	x		
Staudinger	x	x		x
Isonitrile	x			x
KAHA	x	x		
SAL	x	x		
Ynamides		x	x	x

x = Condition respectée

1.2.4 Synthèse de peptides cycliques

Dans un autre ordre d'idée, la synthèse de peptides cycliques emploie pratiquement les mêmes stratégies que pour le couplage de fragments sauf que la liaison s'effectue à l'intérieur du même fragment. Dans ce cas précis, il faut favoriser une réaction intramoléculaire et éviter les réactions intermoléculaires en diluant le peptide à cycliser. La cyclisation peut s'effectuer de quatre façons différentes, soit tête-à-queue, tête-à-chaîne-latérale, chaîne-latérale-à-queue et chaîne-latérale-à-chaîne-latérale (Figure 13).⁹⁴

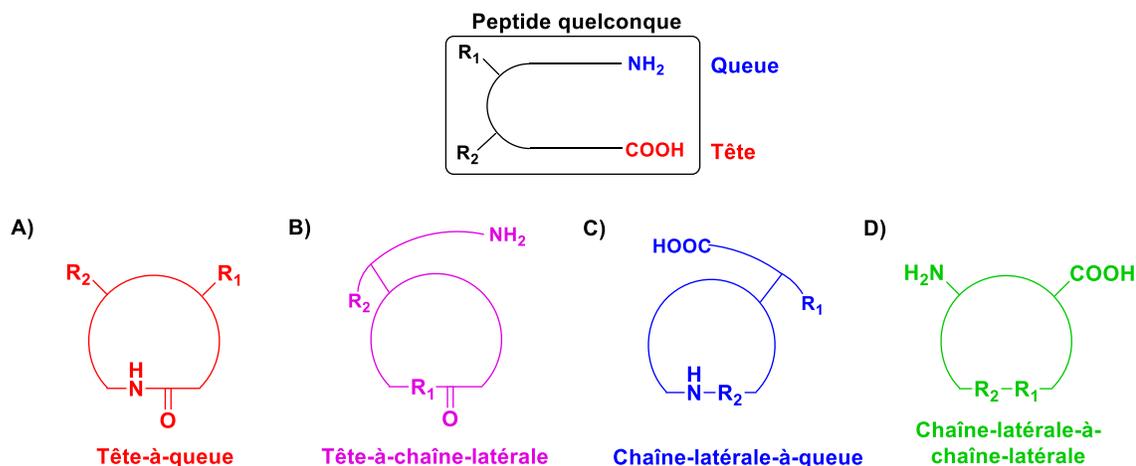


Figure 13. Façons de cycliser un peptide : tête-à-queue (A), tête-à-chaîne-latérale (B), chaîne-latérale-à-queue (C) et chaîne-latérale-à-chaîne-latérale (D).

Les avantages d'utiliser ces structures macrocycliques par rapport aux peptides linéaires en temps qu'agents thérapeutiques sont nombreux. Premièrement, le fait de cycliser le peptide via un lien homodétique (lien amide) diminue la polarité de la molécule, puisqu'elle perd sa forme zwitterionique prédominante en conditions physiologiques. Ce changement a pour effet de faciliter la pénétration cellulaire par voie passive de ces molécules. De plus, le fait d'éliminer les extrémités N- et C-terminales les rends résistants aux exopeptidases, en plus d'avoir une résistance accrue envers les endopeptidases, ce qui augmente grandement le temps de demi-vie des peptides cycliques dans le plasma sanguin par rapport à leurs analogues linéaires.^{95,96} La rigidité conformationnelle des peptides cycliques favorise et stabilise également le mimétisme de structures secondaires des protéines, ce qui diminue le coût entropique nécessaire à la liaison de ces molécules au site actif d'une protéine, puisqu'une préorganisation des atomes dans l'espace facilite l'*emboîtement* dans le site actif.⁹⁵

L'obtention de tels composés peut s'effectuer à partir d'extractions de produits naturels, puisque certains peptides cycliques bioactifs comme la gramicidine et la cyclosporine A sont de cette origine.^{97,98} Bien qu'il soit également possible d'obtenir ces peptides par voie recombinante,⁹⁹ la méthode de prédilection demeure toutefois la synthèse chimique.¹⁰⁰ Pour ce faire, la cyclisation du peptide désiré peut être faite en solution ou sur support solide. Bien que la plupart des méthodes de couplages de fragments puissent être appliquées pour cycliser un peptide en solution, la réaction de macrocyclisation demande dans tous les cas des conditions sous haute dilution pour réduire au maximum les réactions intermoléculaires. L'approche de macrocyclisation sur support solide offre plusieurs avantages comme décrite précédemment (section **1.2.2**) en plus de créer un effet de pseudo-dilution. Ceci s'explique par le fait que le peptide linéaire soit immobilisé sur un support solide avec un faible taux de substitution, ce qui fait en sorte qu'il est peu probable pour celui-ci d'effectuer une réaction intermoléculaire. Les réactifs peuvent donc être utilisés en excès, ce qui accélère la réaction. Plusieurs autres facteurs sont à considérer pour effectuer une macrocyclisation peptidique efficace, dont notamment le nombre d'atomes dans le macrocycle en formation, l'incorporation d'éléments inducteurs de tournant ou de liens amides en conformation *cis*, l'utilisation d'acides aminés de stéréochimie dextrogyre, etc.

Tandis que l'approche classique d'ancrage d'un peptide en synthèse peptidique sur support solide par son C-terminal peut fonctionner pour la cyclisation chaîne-latérale-à-chaîne-latérale et chaîne-latérale-à-queue, la cyclisation tête-à-queue a nécessité l'élaboration de nouvelles techniques d'ancrage des peptides sur le support solide polymérique. La façon classique étant d'attacher le peptide par son extrémité C-terminale, l'ancrage agit généralement en tant que groupement protecteur de cette position, rendant cette portion de la molécule inerte. Afin que cette extrémité soit apte à réagir, deux approches principales ont été développées, soit l'ancrage par des chaînes latérales d'acides aminés et l'ancrage par le squelette amide du peptide (Figure **14**).

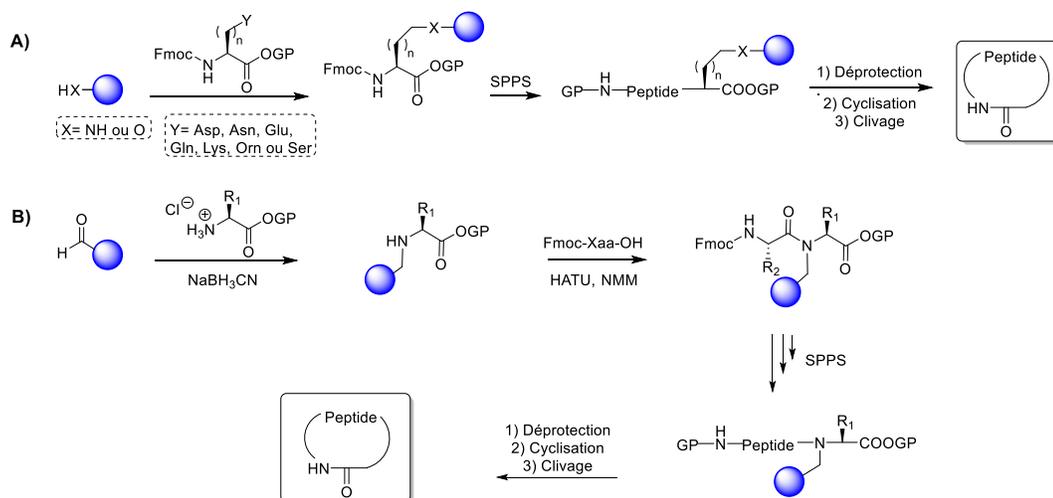


Figure 14. Stratégies d'ancrage sur un support solide pour la synthèse de peptides cycliques via les chaînes latérales (A) et le squelette peptidique (B).

Ancrage par les chaînes latérales

La première façon imaginée pour laisser l'extrémité C-terminale libre a été d'ancrer le peptide au support solide par une chaîne latérale fonctionnalisée dans sa séquence (Figure 14A). Bien que cette méthode fonctionne bien et ait été développée pour ancrer plusieurs chaînes latérales d'acides aminés dont notamment Asp, Glu, Asn, Gln, Lys, Orn et Ser,¹⁰¹ il est évident que cette méthode est restreinte par la présence d'un de ces acides aminés dans la séquence du peptide à synthétiser.¹⁰²

Ancrage par le squelette amide

Applicable à beaucoup plus de synthèse de peptides cycliques que l'ancrage par chaînes latérales, cette méthode développée en 1998 par Jensen *et al.*⁴⁸ fait intervenir un support solide fonctionnalisé aldéhyde (*Backbone Amide Linker*: BAL). Le premier acide aminé est ancré sur le support polymérique par le biais d'une amination réductive, formant une amine secondaire qui est par la suite acylée (Figure 14B). La synthèse est par la suite continuée par voie classique et la cyclisation peut avoir lieu en retirant sélectivement les groupements protecteurs désirés. Bien qu'utile dans la synthèse de plusieurs peptides cycliques, cette méthode nécessite des temps de réaction relativement longs, en plus d'un grand excès de réactifs initiaux. De plus, l'acylation s'effectue sur une amine secondaire très encombrée, ce qui diminue dans certains cas l'efficacité de la réaction.

1.3 Réaction multicomposante de Ugi

Réactions multicomposantes

De façon traditionnelle, la synthèse chimique d'un composé organique doit s'effectuer en plusieurs étapes successives qui induisent, chacune à leur façon, diverses modifications au substrat pour générer la molécule désirée. Dans une réaction multicomposante, plusieurs réactifs de départ (3 ou plus) réagissent en une seule étape afin de former le composé cible de façon convergente (Figure 15). Cette façon de faire la synthèse d'un composé possède plusieurs avantages, dont un principe d'économie d'atomes, puisque généralement la grande majorité des atomes utilisés se retrouvent dans le produit final, les rendements générés à partir de ces réactions sont plus élevés que la synthèse du même produit par synthèse séquentielle, notamment dû au fait que la synthèse s'effectue en une seule étape, faisant en sorte que le nombre de purifications est forcément moindre.¹⁰³

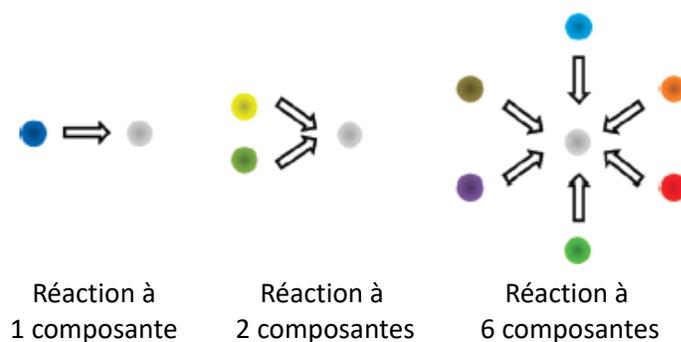


Figure 15. Comparatif entre synthèse séquentielle et synthèse par voie multicomposante.¹⁰³

Plusieurs réactions multicomposantes classiques ont démontré leur efficacité au fil des ans, entre autres, la réaction de Biginelli,¹⁰⁴ Strecker,¹⁰⁵ Passerini, etc. Ces réactions multicomposantes ont d'ailleurs attirés d'avantage l'attention des chercheurs vers la fin du XX^e siècle avec l'engouement des scientifiques pour la synthèse orientée sur la diversité, concept très utile dans un contexte de chimie combinatoire, puisqu'une grande quantité de produits peuvent être synthétisés en peu de temps.¹⁰⁶

Réaction de Ugi

Parmi les réactions multicomposantes qui ont été développées jusqu'à présent, la réaction de Ugi est certainement une des plus connues et utilisées.¹⁰⁷ Développée en 1959 par Ivar Karl Ugi, cette réaction généralement à quatre composantes fait réagir successivement en une seule étape une amine, un aldéhyde, un acide carboxylique et un isonitrile afin de former un produit *bis*-amide (Figure 16).

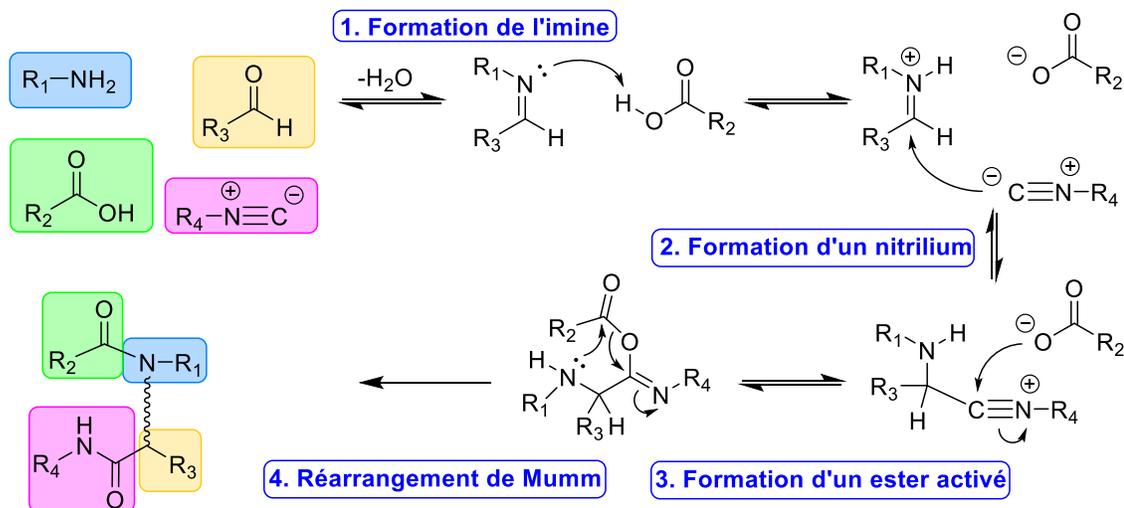


Figure 16. Mécanisme de la réaction multicomposante de Ugi (U-4CR).

La réaction de Ugi à quatre composantes (U-4CR) débute par une déshydratation entre l'amine et l'aldéhyde ou la cétone afin de former un intermédiaire imine. Ce dernier va par la suite arracher le proton acide de l'acide carboxylique afin de générer un carboxylate et un iminium. Cet intermédiaire réactionnel qui est en fait une version beaucoup plus électrophile de l'imine se fait par la suite attaquer par le carbone nucléophile de l'isonitrile afin de former un nitrilium. Cette nouvelle entité moléculaire possédant aussi un carbone très nucléophile se fait aussitôt attaquer par le carboxylate formé préalablement pour former un ester activé. Par la suite, l'étape ultime de la réaction consiste en un réarrangement intramoléculaire, le réarrangement de Mumm, un transfert d'acyle O-N, qui provoque la formation de deux liens amides, et donc du produit final. Si toutes les étapes décrites précédemment étaient en équilibre, le réarrangement de Mumm forme un produit thermodynamiquement très stable, ce qui a pour effet que la dernière étape est irréversible, faisant en sorte que la réaction de Ugi est généralement très efficace.¹⁰⁸

Applications de la réaction de Ugi

Cette réaction a trouvé son application dans une multitude de facettes de la chimie, mais a notamment été utilisée dans le domaine de la synthèse de molécules peptidomimétiques. Plus précisément, comme elle permet l'obtention de composés complexes en une seule étape, la U-4CR est utilisée dans la synthèse d'hétérocycles peptidomimétiques.^{109,110}

Comme la réaction de Ugi forme entre autres un lien amide entre une amine et un acide carboxylique, plusieurs travaux ont aussi été effectués afin d'utiliser cette dernière pour former des macrocycles peptidiques via des composés bifonctionnels.^{111,112,113,114} La synthèse de peptides linéaires a également été tentée à partir de cette réaction, mais la molécule résultante est *N*-alkylée au site de liaison (Figure 17A et 17B).¹¹⁵ Certains voient cette *N*-alkylation comme un moyen de pouvoir ajouter de la diversité par l'intermédiaire d'isonitriles convertibles,¹¹⁶ alors que d'autres ont imaginé des méthodes pour pouvoir cliver ce lien, et ainsi donner le peptide naturel comme produit final.¹¹⁷ Les résultats préliminaires de cet article de 1977 n'ont cependant pas été repris étant donné les faibles rendements de clivage de la partie *N*-alkylée (Figure 17C).

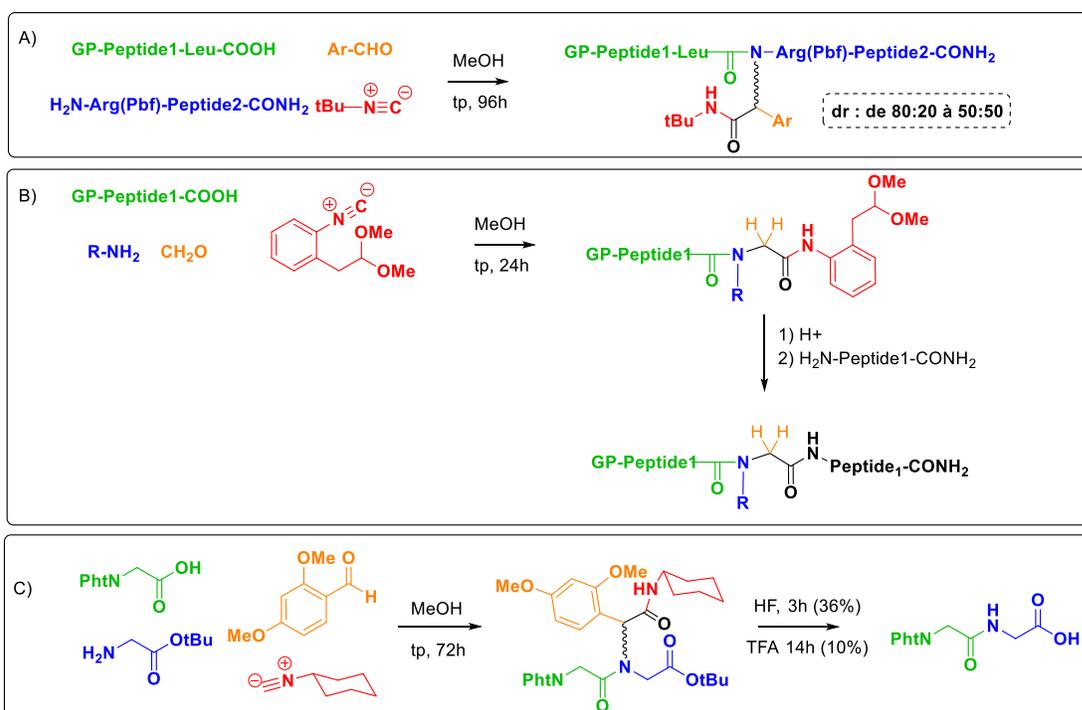


Figure 17. Applications de la U-4CR à la synthèse peptidique : Travaux d'Arabianian (2008) (A), travaux de Wessjohann (2016) (B) et travaux de Waki (1977) (C).

Désavantages de la réaction de Ugi

Quelques inconvénients surviennent toutefois avec l'utilisation de cette réaction. Premièrement, du point de vue technique, l'utilisation d'isonitrile doit être effectuée avec grandes précautions en raison de leur forte odeur. Ivar Karl Ugi affirme lui-même que *«le développement de la chimie des isonitriles a fort probablement été retardé par leur odeur caractéristique qui est décrite comme étant très spécifique et presque suffocante»*.¹¹⁸

Un autre problème plus important de l'utilisation de cette réaction est le manque de stéréosélectivité du centre chiral formé. Bien que cela ne constitue pas un défaut en soit dans une optique de chimie combinatoire puisque le dédoublement de stéréochimie donne plus de produits en moins de temps, on ne peut en dire autant dans leur utilisation dans le cadre d'une synthèse totale où l'arrangement des atomes dans l'espace importe.^{119,120}

Conditions de la réaction de Ugi

La U-4CR était classiquement effectuée dans le méthanol, puisque ce solvant effectue des liens H avec l'eau générée par la déshydratation entre l'amine et l'aldéhyde, empêchant cette dernière de réagir pour former des sous-produits non désirés.¹²¹ En général, il est maintenant reconnu que la réaction de Ugi performe très bien dans les solvants organiques polaires protiques. Initialement, la U-4CR était majoritairement utilisée pour synthétiser de petits hétérocycles qui utilisaient des réactifs qui sont généralement solubles dans de telles conditions. Cependant, pour effectuer de la macrocyclisation de peptides ou de la liaison de fragments, le méthanol n'est certainement pas le solvant de prédilection pour solubiliser des peptides de 15 acides aminés et plus, surtout si toutes les chaînes latérales du peptide sont protégées.⁵⁶ C'est pourquoi, d'autres conditions de solvants ont été développées au cours des dernières années pour que la réaction puisse s'effectuer aussi bien avec des molécules hydrophiles qu'hydrophobes. Parmi les conditions de solvants intéressantes pour la réaction de Ugi, on dénombre notamment l'utilisation de MeOH/DCM (1 :1),⁴⁰ THF/MeOH (1 :1),¹²² CHCl₃/MeOH (1 :1),¹²³ CHCl₃/MeOH/TMOF (1 :1 :1),¹²⁴ MeCN/MeOH (1 :1),¹²⁵ 2,2,2-trifluoroéthanol (TFE)¹¹¹ et finalement de 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropan-2-ol (HFIP).¹²⁶ Les deux dernières options sont relativement intéressantes, car ce sont des solvants reconnus pour améliorer la solubilité des peptides protégés.⁵⁶

Comme la réaction de Ugi a été effectuée maintes fois sur support solide polymérique, le choix du solvant pour faire gonfler la résine est également important pour pouvoir tirer profit au maximum de cet outil. Ainsi, le méthanol n'est pas non plus le solvant de choix pour réussir à faire gonfler adéquatement les supports solides de polystyrène, ce qui explique l'utilisation de mélanges tels que DCM/MeOH dans ces cas en particulier.¹²⁷ L'utilisation de support solide à base de polyéthylène glycol pourrait peut-être permettre d'utiliser d'autres systèmes de solvants plus polaires étant donné sa capacité à gonfler dans ce type de solvants.^{40, 46}

Outre ces aspects de solubilité et de gonflage de polymères, le temps de réaction est également un facteur intéressant à considérer pour la U-4CR. Si traditionnellement elle s'effectue entre 24 et 72 heures à température pièce,^{113,128,129} il a été rapporté que l'utilisation de micro-ondes peut substantiellement accélérer la réaction afin qu'elle se termine en 20 minutes.^{40,130} L'utilisation des micro-ondes en synthèse organique a été grandement utile depuis sa découverte en 1986 par Gedye.¹³¹ Au niveau moléculaire, "l'effet micro-ondes" peut s'expliquer via l'orientation des dipôles des molécules dans l'espace (Figure 18).¹³²

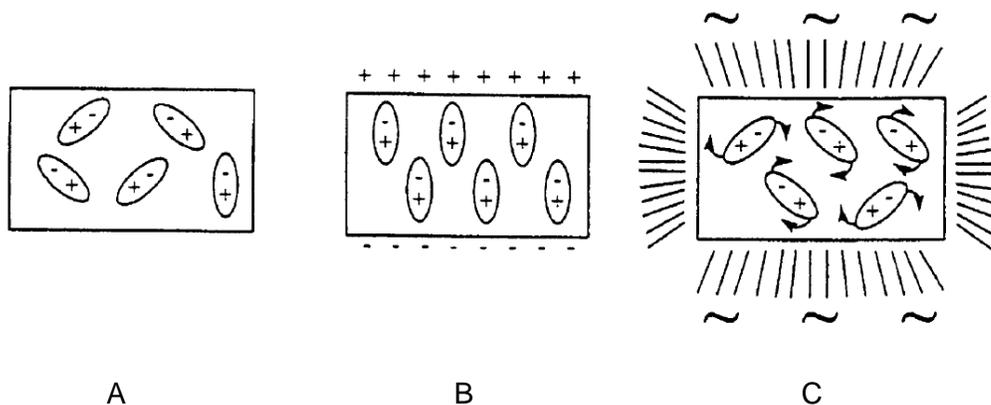


Figure 18. Orientation des dipôles selon le champ magnétique induit. Représentation des dipôles sans contraintes (**A**), dans un champ électrique continu (**B**), et dans un champ électrique alternatif à haute fréquence (**C**).¹³²

Il est possible de remarquer que les molécules contenant des dipôles bougent beaucoup lorsqu'irradier sous micro-ondes, créant une polarisation diélectrique.¹³³ Ceci a pour effet de mieux répartir la température dans le mélange réactionnel lorsque le solvant est polaire, ce qui peut améliorer la cinétique d'une réaction. Toutefois, l'effet le plus important des micro-ondes consiste à stabiliser les états de transition portant un dipôle. Ainsi, lorsqu'une transition d'une molécule relativement neutre à un état de transition polaire est nécessaire à une réaction, cette dernière est généralement lente à température pièce. De fait, sous micro-ondes, l'état de transition est stabilisé, ce qui le rend plus accessible via le niveau fondamental, accélérant la réaction.¹³² Comme dans le cas de la réaction de Ugi, beaucoup d'états de transitions possédant des dipôles entrent en jeu, il n'est pas surprenant que les micro-ondes accélèrent cette réaction.

MCours.com