ADS DE CHIMIE

THÈME : LA CHIMIE CLICK

- Temps de préparation : 2 h
- Temps de présentation devant le jury : 15 min
- Entretien avec le jury : 25 min

DOCUMENTS FOURNIS

Article n°1 : « Études sur la catalyse de la réaction de Huisgen et nouvelles applications synthétiques », p 12 à 22, extrait de thèse, mai 2011.

Article n°2 : « Construire des molécules originales par double réaction « click » », p 59 à 60, l'Actualité Chimique n°469, janvier 2022.

ANNEXE

Une classification périodique des éléments est fournie.

TRAVAIL À EFFECTUER

Présenter un exposé d'une quinzaine de minutes sur « les réactions click : développement et utilité en synthèse » en utilisant les textes fournis et en faisant appel à votre culture personnelle.

I- Introduction

Dans le domaine de la recherche, la synthèse des hétérocycles est très répandue en chimie organique, autant parce que l'hétérocycle constitue le squelette de base pour une grande variété de composés d'intérêt chimique, biologique, pharmacologique et industriel[1]. On note que les deux-tiers des composés organiques connus dans la littérature sont des hétérocycles[2]. De ce fait, la chimie hétérocyclique est devenue le centre d'intérêt d'une grande communauté de chimistes. Il est donc indispensable de développer de nouvelles méthodologies permettant d'accéder rapidement à une grande diversité de composés hétérocycliques. La découverte de la chimie « clic » est une méthode de synthèse extrêmement intéressante pour la préparation des hétérocycles, car elle regroupe un ensemble de réaction ayant pour principales caractéristiques et avantages d'être rapides, simples à mettre en œuvre, régiospécifiques, modulables et donnant de hauts rendements. De plus, les réactions de la chimie « clic » ne nécessitent pas de purification et sont tolérées par de nombreux groupements fonctionnels.

II- La chimie « clic »

La chimie « clic » est une nouvelle façon de recevoir la construction moléculaire qui a vu le jour au début ce siècle. Ce concept, proposé par Sharpless *et coll.*[3] pour générer des structures originales différentes des pharmacophores classiques. L'objectif initial était de développer une nouvelle approche en synthèse organique pour construire des molécules de manière simple et rapide à partir de petites unités via des liaisons carbone-carbone (C-C) ou hétéroatomiques (C-X-C) entre des blocs élémentaires[4,5]. Pour qu'une réaction soit définie dans ce contexte, un ensemble de critères doit être rempli. Elle est dite « clic » si elle donne de très bons rendements, à partir d'une grande variété des molécules de départ, être simple à mettre en oeuvre et facile à purifier[5]. Elle ne doit être ni sensible aux conditions de réaction (insensible à l'oxygène et à l'eau), ni aux conditions physiologiques.

[1] Gothelf K. V., Jørgensen K. A., *Chem. Rev.* **1998**, *98,* 863.
[2] Brandi A., Cicchi S., Cordero F. M., Goti A., *Chem. Rev.* **2003**, *103,* 1213.
[3] Rostovtsev V.V., Green L.G., Fokin V.V., Sharpless K. B., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41,* 2596.
[4] Kolb H.C., Finn M.G., Sharpless K. B., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40,* 2004.
[5] Kolb H.C., Sharpless K.B., *Drug Disc. Today.* **2003**, *8,* 1128.

Elle doit également être stéréospécifique, elle ne doit générer que des sous-produits inoffensifs pouvant êtres éliminés par des méthodes non chromatographiques comme la recristallisation. Enfin, ce type de réaction se fait sans solvant où utilise des solvants inoffensifs ou facilement éliminables (Figure 1).

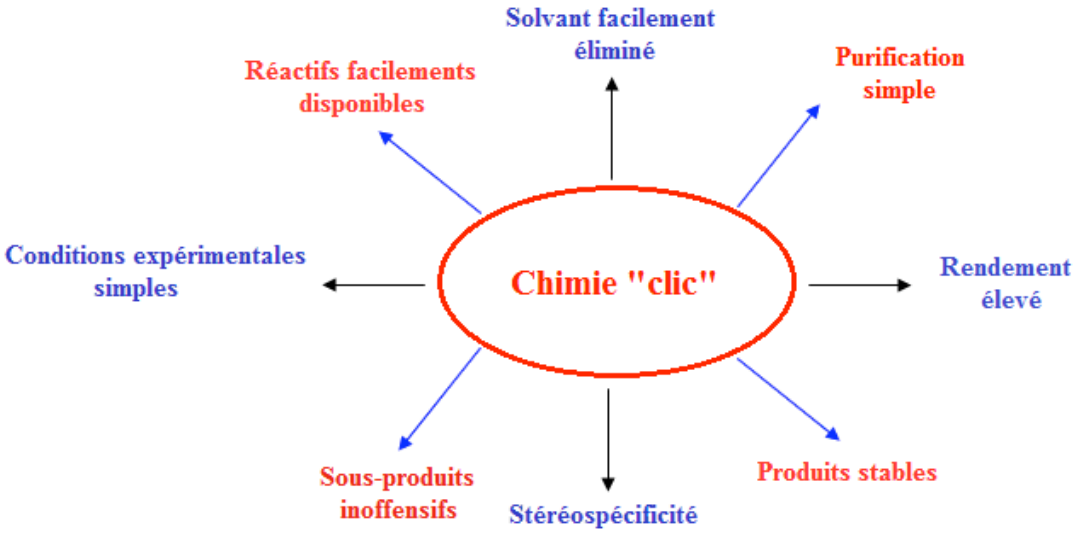


Figure 1 : Critères définissant une réaction de chimie « clic ».

Les réactions remplissant ces critères nécessitent généralement une forte enthalpie de réaction (>20 Kcal/mol), afin de conduire rapidement à un produit unique. Ainsi, selon Sharpless[5] la notion de la chimie « clic » englobe plusieurs familles de transformations chimiques (Figure 2):

- Les cycloadditions, en particulier les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaires, mais aussi les réactions du type Diels-Alder.
- Les réactions nucléophiles d'ouverture de cycles, et en particulier les hétérocycles tendus tels que les époxides, aziridines, sulfates cycliques, sulfamides cycliques, ions aziridium et ions épisulfonium.
- La chimie des carbonyles, de type "non-aldol" (formation d'urées, de thiourées, d'hétérocycles aromatiques, d'éthers d'oximes, d'hydrazones et d'amides).
- Les réactions d'addition sur des liaisons multiples carbone-carbone, en particulier les réactions d'oxydation telles que l'époxydation, la dihydroxylation, l'aziridination, mais aussi certaines réactions d'addition de Michaël.

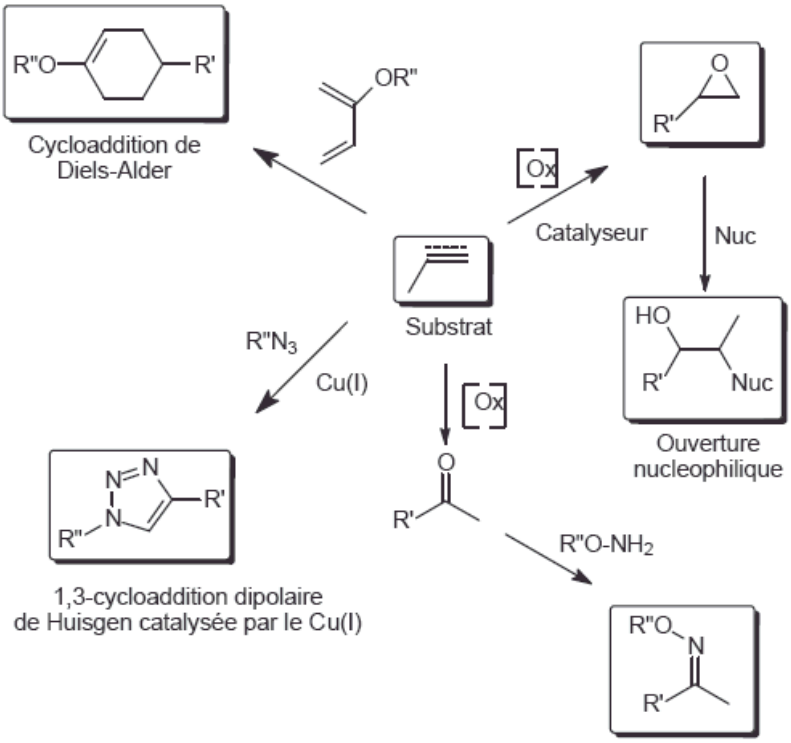


Figure 2 : Une sélection de réactions qui répond aux critères de la chimie « clic » selon Sharpless *et coll*[5].

La réaction de chimie « clic » la plus étudiée et la plus représentative est la cycloaddition 1,3-dipolaire, elle appartient à une catégorie de réactions assez répandue et sur lesquelles de nombreuses études ont été effectuées notamment par Huisgen en 1963[6] qui a fait une étude exhaustive des réactions possible entre les dipôles et les dipolarophiles ce qui a permis de mieux comprendre les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire.

III- Les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire

Les réactions de cycloaddition sont des réactions mettant en jeu deux partenaires. Au cours de la réaction, les deux partenaires vont se lier pour former un cycle. Les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaires sont aussi des réactions de cycloadditions. Elles font intervenir des dipôles possèdent quatre électrons π repartis sur trois atomes voisins. Chaque dipôle présent au moins une structure de résonance où les charges opposées sont dans une relation 1,3 c'est cette caractéristique structurale qui a conduit à l'appellation de réaction de cycloaddition dipolaire 1,3. Cette réaction est une méthode de choix pour la synthèse des composés cycliques et hétérocycliques à cinq chaînons[7, 8].

[6] Huisgen R., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1963**, *2,* 565.
[7] Padwa A., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1976**, *15,* 123.
[8] Padwa A., *Comprehensive Organic Synthesis.* **1991**. Chapter 4.9, 1069-1109.

Ces réactions sont également utilisées pour la synthèse des produits naturels comme les dérivés de sucres[9], les β-lactames[10], les aminoacides[11], les alcaloïdes[12,13] et des produits d'intérêt pharmacologique comme les pyrazolines ayant plusieurs activités biologiques (anti-inflammatoire, analgésique et les herbicides)[14].

III-1- Principe

La cycloaddition 1,3-dipolaire de Huisgen est une réaction entre un dipolarophile (alcène, alcyne, carbonyle, nitrile) et un composé 1,3-dipolaire (azoture, oxyde de nitrile, diazo-alcane) qui conduit à la formation d'un hétérocycle à cinq atomes (Figure 3).

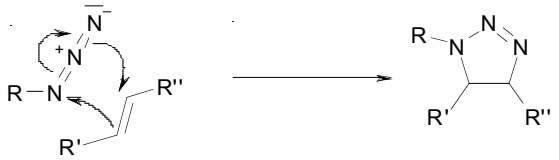


Figure 3 : Mécanisme de la cycloaddition de Huisgen[15]

La cycloaddition dipolaire [3+2] de Huisgen permet donc d'obtenir de manière rapide, reproductible et quantitative une grande variété d'hétérocycles à cinq membres, par l'intermédiaire de liaisons hétéro-atomiques. La réaction de Huisgen proprement dite est une addition entre un alcyne vrai et un azoture pour former un cycle triazole, les conditions classiques de cette réaction nécessitent des températures élevées, des temps des réactions longs et conduisent à un mélange de deux triazoles isomères disubstitués 1,4 et 1,5 (Figure 4)[15,16].

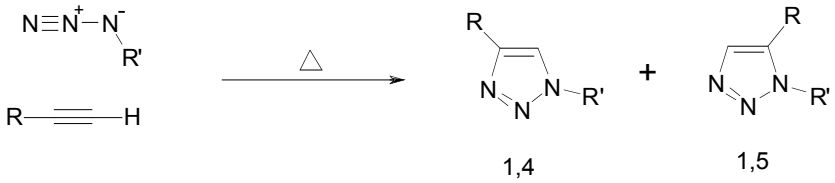


Figure 4 : Cycloaddition 1,3-dipolaire azoture/alcyne de Huisgen

[9] Shong P. D., Leginus. J. M., Lander S. W., *J. Org. Chem.* **1986**, *51,* 574.
[10] Kametani. T., Chu. S.-D., Honda T., *J. Chem. Soc. Perkin trans1.* **1988**, 1598.
[11] Annuziata R., Chinquini M., Cozzi. F., Raimondi L., *Tetrahedron.* **1987**, *43,* 4051.
[12] Tufariello. J., *Acc. Chem Res.* **1979**, *11,* 369.
[13] Ali S. A., Khan. J. H., Wazeer M. I. M., *Tetrahedron.* **1988**, *44,* 5911.
[14] Katritzky A. R., Rees. C. W., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry;* Pergamon Press: Oxford, **1984**, *2.*
[15] Huisgen R., *1,3-dipolar cycloadditional chemistry;* Pawda A. Ed; Wiley : New York. **1984**. Chapter 1, 1-176.
[16] Wang Z., Qin H., *Chem. Commun.* **2003**, 2450.

Après son identification comme réaction type de la chimie « clic » en 2001, la cycloaddition 1,3-dipolaire thermiquement activée est utilisée en 2002 par Sharpless *et coll.* pour synthétiser des composés tétrazoles, à partir de fonctions azoture et nitrile (Figure 5).[17,18]

Figure 5 : Formation d'un composé tétrazole par la cycloaddition 1,3-dipolaire azoture/nitrile

La même année, les équipes de Meldal et Sharpless[19,20] utilisent des sels de cuivre (I) pour catalyser la réaction de cycloaddition entre un azoture et un alcyne. L'utilisation de cuivre (I) comme catalyseur a donné naissance à la cycloaddition 1,3-dipolaire azoture/alcyne catalysée par le cuivre (CuAAC). Cette réaction permet d'obtenir exclusivement le 1,2,3-triazole 1,4-disubstitué et diminue considérablement les temps et les températures de réaction (Figure 6).

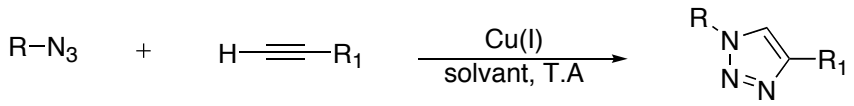
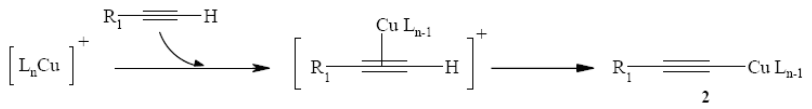


Figure 6 : Cycloaddition sélective catalysée au cuivre (I)

III-2- Mécanisme réactionnel

Le mécanisme réactionnel de la cycloaddition 1,3-dipolaire catalysée par le cuivre (I), est proposé par Sharpless *et coll.*[21], il est composé de cinq étapes (Figure 7)

- *étape A*: L'alcyne (1) forme un complexe π avec le cuivre puis l'acétylènure de cuivre par déprotonation de l'alcyne (2) de la manière suivante:



[17] Demko Z. P., Sharpless K. B., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41,* 2110.
[18] Demko Z. P., Sharpless K. B., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41,* 2113.
[19] Tornøe C. W., Christensen C., Meldal M., *J. Org. Chem.* **2002**, 67,3057.
[20] Rostovtsev V. V., Green L. G., Sharpless K. B., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41,* 2596.
[21] Himo F., Lovell T., Hilgraf R., Rostovtsev V.V., Noodleman L., Sharpless K. B., Fokin V.V., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127,* 210.

Cette étape nécessite des ligands labiles autour de l'atome de cuivre, afin de permettre une compétition avec la fixation de l'azoture.

- *étape B*: L'atome de cuivre active la fonction azoture, qui se substitue à un ligand pour former l'intermédiaire (3).

- *étape C*: Les deux parties réactives peuvent alors se présenter face à face, rendant possible l'attaque du carbone 2 de l'acétylènure sur l'azote 3 de l'azoture pour donner le métallacycle à 6 chaînons (4).

- *étape D*: La contraction du métallacycle (4) conduit au dérivé cuivre-triazole (5).

- *étape E:* Enfin, la protonation du dérivé cuprate de triazole permet d'isoler le composé triazolé 1,4-disubstitué (6) souhaité et de régénérer le catalyseur de cuivre.

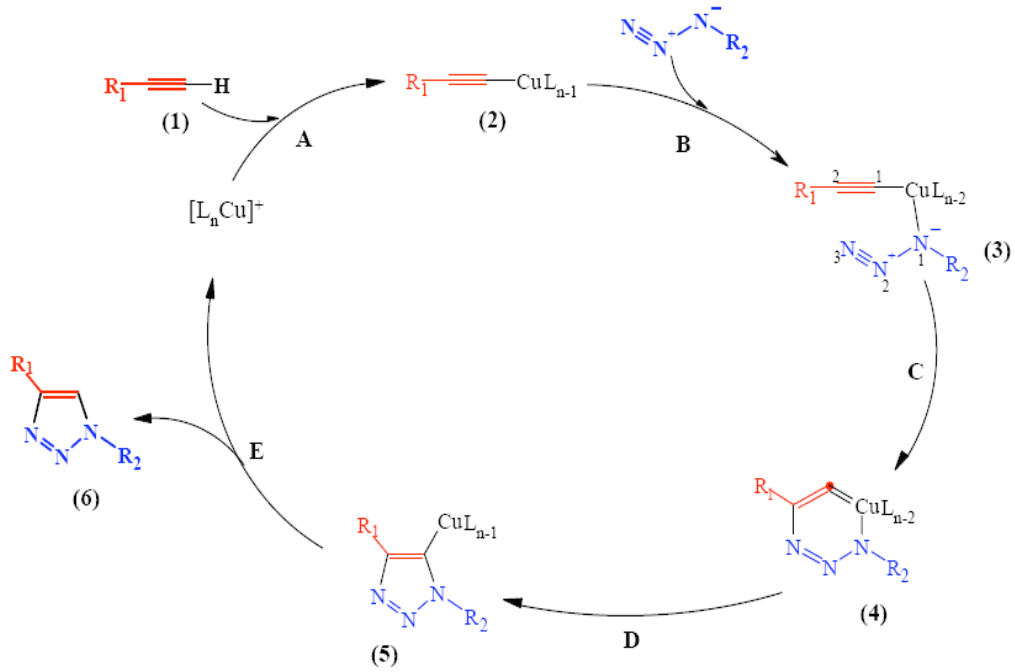


Figure 7 : Mécanisme de 1,3-cycloaddition catalysée par le cuivre (I).

Ce mécanisme a été confirmé par les travaux de Straub[22] et aussi par ceux de Nolte *et coll.*[23]. La formation du triazole utilise donc ce cycle catalytique qui explique cette stéréosélectivité : obtention du triazole 1,4-disubstitué. La même stéréosélectivité a été observée par Himo *et coll.*[21], lors de la synthèse des triazoles et des isoxazoles en utilisant la

[22] Straub B. F., *Chem. Commun.* **2007**, *37,* 3868.
[23] Nolte C., Mayer P., Straub B. F., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46,* 2101.

catalyse du cuivre (I) par réaction des acétylène-cuprates sur des alcynes vrais et des oxides de nitrile respectivement (Figure 8).

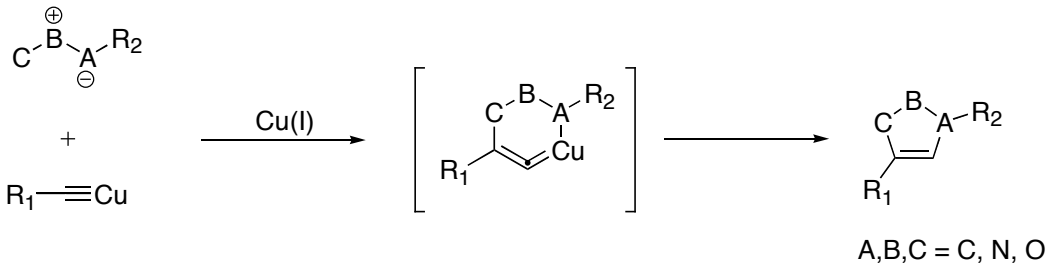


Figure 8 : Synthèse stéréosélective des triazoles et des isoxazoles[21]

Le mécanisme de la cycloaddition de l'azoture sur le dérivé acétylénique par voie thermique est de type concerté. Par contre, des calculs de modélisation en théorie de la densité fonctionnelle (DFT)[21,24] effectués sur des complexes "Cu-acétylènure" (2) issus de la cycloaddition catalysée par le cuivre (I) indiquent que le mécanisme concerté est fortement défavorisé au profit d'un mécanisme asynchrone. Le profil réactionnel détaillé sur la figure 9, met en évidence les intermédiaires du mécanisme précédent, ainsi que deux états de transition déterminés par calculs de DFT.

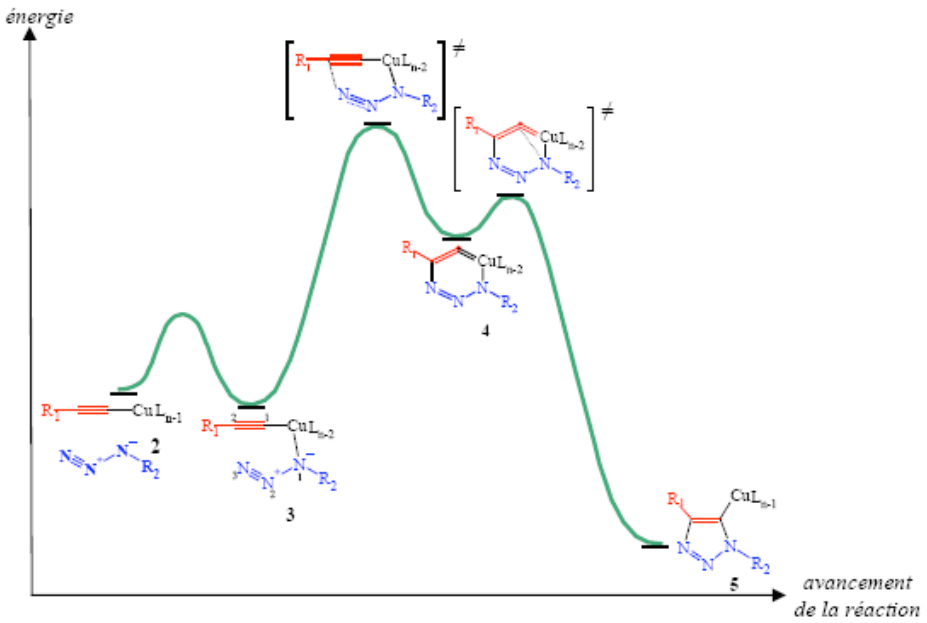


Figure 9 : Profil réactionnel de la 1,3-cycloaddition catalysée par le cuivre (I), déterminé par DFT[21,24].

[24] Rodinov V.O., Fokin V.V., Finn M. G., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2210.

III-3- Facteurs qui influencent la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire catalysée par Cu(I)

Plusieurs paramètres sont à prendre en compte pour la réalisation de la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire catalysée par le cuivre (I).

III-3-1- Effets électroniques et stériques

La réaction n'est pas affectée par les propriétés stériques et électroniques apportées par des groupements fonctionnels attachés aux centres réactionnels azotures ou alcynes, par exemple, des azotures portant des groupements, primaires, secondaires, tertiaires; des groupements riches ou pauvres en électrons, et des substituants aliphatiques, aromatiques, hétéro-aromatiques réagissent bien avec des alcynes terminaux variablement substitués[25, 26, 27].

III-3-2- Influence de solvants

Quelle que soit l'origine des sels de cuivre (I), ainsi que la nature des azotures et des alcynes employés, la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire peut fonctionner avec une grande variété de solvants, polaires ou apolaires. Le mélange *tert*-butanol/eau (*t*-BuOH/H_2O) est le plus couramment rencontré, mais on trouve également d'autres solvants (seuls ou en mélange avec de l'eau) tels que le toluène, le tétrahydrofurane, le *N,N*-diméthylformamide, le diméthylsulfoxide, l'acétone, le chloroforme, l'acétonitrile ou encore l'eau seule. Plusieurs études montrent que l'eau joue un rôle important au cours de cette réaction. Les réactions de la chimie « clic » peuvent fonctionner dans l'eau, même lorsque un ou plusieurs réactifs ou produits apparaissent insolubles dans ce milieu.

III-4- Sources de cuivre (I)

D'après la littérature, plusieurs sources permettant d'obtenir des ions Cu^I dans le mélange réactionnel.

III-4-1- Utilisation directe de sels de cuivre (I)

Utilisation directe de sels de cuivre (I) apparaît comme la méthode la plus sensible aux conditions réactionnelles. La réaction catalysée par le cuivre (I) est approximativement 10^7

[25] Chassaing S., Kumarraja M., Sido A. S., Pale P., Sommer J., *Org. Lett.* **2007**, *9*, 883.
[26] Pachón L. D., Maarseveen J. H., Rothenberg G., *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 811.
[27] Kamijo S., Jin T., Huo Z., Yamamoto Y., *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2386.

fois plus rapide que celle non catalysée[25], régiosélective et se fait le plus souvent à entre 0 et 25°C. Un certain nombre de sources de cuivre (I) peuvent êtres utilisés pour cette réaction, généralement le cuivre (I) est apporté sous forme des sels de cuivre (I) comme l'iodure de cuivre (CuI) et le bromure de cuivre (CuBr), ou encore par des complexes de coordination tels que $[Cu(CH_3CN)_4]PF_6$[3] $(EtO)_3PCuI$[28], $[Cu(PPh_3)_3]Br$[29,30] et CuOTf. C_6H_6[31] peuvent être utilisés directement. Cette approche nécessite la présence d'une base comme la triéthylamine, la *N,N*-diisopropyléthylamine (DIPEA) et la pyridine, surtout en milieu organique , afin de faciliter la formation de l'acétylènure de cuivre, mais aussi de limiter la formation de sous produits. De plus, un excès de base permet d'améliorer le rendement de la réaction en limitant la dégradation des ions Cu^I par oxydation[32], un exemple récent est présenté sur la figure 10.

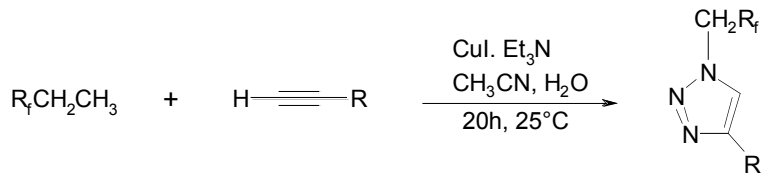


Figure 10 : Exemple de cycloaddition-1,3 catalysée des sels de cuivre (I) décrite par Xiang *et coll.*[33]

III-4-2- Réduction in situ de sels de cuivre (II)

Une autre méthode d'obtention du catalyseur, l'une des plus employées car elle ne nécessite pas d'addition d'une base. Elle consiste la réduction *in situ* des sels de cuivre (II) apportés sous forme de sulfate de cuivre pentahydrate $CuSO_4.H_2O$ ou l'acétate de cuivre $Cu(OAc)_2$ est la méthode la plus couramment rencontrée. Elle nécessite l'introduction d'un agent réducteur en excès, généralement l'ascorbate de sodium[22]. Cette réaction est plus souvent réalisée dans un mélange eau-alcool, même si des co-solvants organiques (DMSO, THF, DMF) sont également envisageables[34,35,36].

[28] Perez-Balderas F., Ortega-Munoz M., Morales-Sanfrutos J., Hernandez-Mateo F., Calvo-Flores F. G., Calvo-Asin J. A., Isac-Garcia J., Santoyo-Gonzalez F., *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1951.
[29] Malkoch M., Schleicher K., Drockenmuller E., Hawker C. J., Russell T. P., Wu P, Fokin V. V., *Macromol.* **2005**, *38*, 3663.
[30] Wu P., Feldman A. K., Nugent A. K., Hawker C. J., Scheel A., Voit B., Pyun J., Frechet J. M. J., Sharpless K. B., Fokin V. V., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3928.
[31] Gujadhur R., Venkataramand D., Kintigh J. T., *Tetrahedron. Lett.* **2001**, *42,* 4791.
[32] Bock V. D., Hiemstra H., Van Maarseveen J. H., *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *51.*
[33] Yong-Ming Wu., Juan D., Xiang F., Chen Q.-Y., *J. Fluor. Chem.* **2004**, *125,*1415.
[34] Henlms B., Mynar J. L., Hawker C. J., Frechet J.M., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126,* 15020.
[35] Lee J. W., Kim B., Kim J. H., Shin W. S., *Tetrahedron.* ***2006****, 62,* 894.
[36] Lewis W. G., Magallon F. G., Fokin V. V., Finn M. G., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126,* 9152.

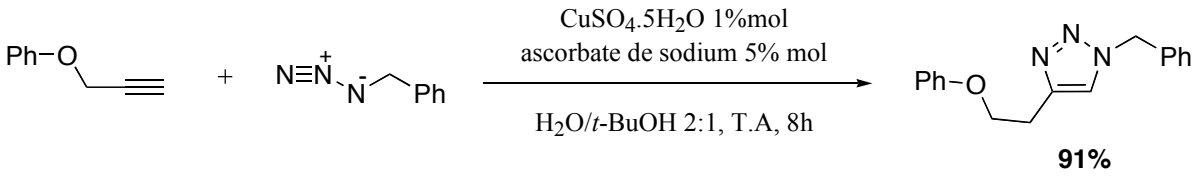


Figure 11 : Exemple de cycloaddition par réduction in situ des sels de Cuivre (II)[19]

III-4-3- Oxydation du cuivre métal

Les ions Cu^{I} peuvent également êtres obtenus par oxydation du cuivre métallique, sous forme de copeaux[22] ou de nanoparticules[37, 38]. La réaction se fait en ajoutant un large excès de tournure de cuivre au mélange azoture/alcyne. Cette méthode nécessite cependant des temps de réactions longs ainsi qu'une plus grande quantité de cuivre[34, 36]. Le cuivre solide peut également être utilisé sous forme de poudre, en présence de sels de chlorhydrate de triéthylamine pour catalyser l'oxydation[36]. La présence de cuivre sous forme solide permet de faciliter la purification du produit. Le prix élevé des nano-poudres de cuivre limite cependant leur application[34].

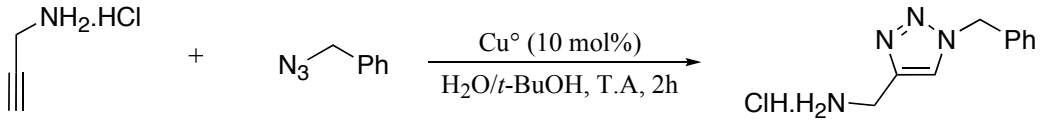


Figure 12 : Exemple de cycloaddition 1,3-dipolaire catalysée par le cuivre métal[39]

Meldal *et coll.*[39] ont établi la liste exhaustive des sources de cuivre (I) utilisé entre 2001 et 2008, ainsi que les conditions expérimentales. Le tableau 1 résume les principaux systèmes catalyseur-solvant cités dans la majorité des publications de la chimie « clic »

[37] Pachon L.D., Van Maarseveen J. H., Rothenberg G., *Adv. Synth. Cat.* **2005**, *347,* 811.
[38] Orgueira H. A., Fokas D., Isome Y., Chan P. C. M., Baldino C. M., *Tetrahedron. Lett.* **2005**, *46,* 2911.
[39] Meldal M., Tornøe C. W., *Chem, Rev.* **2008**, *108,* 2952.

Tableau 1 : Les principaux systèmes catalytiques pour la cycloaddition 1,3-dipolaire

Degré d'oxydation initial	Catalyseurs (0,25-2 mol%)	Agent réducteur ou oxydant	Bases additionnelles	Solvants
Cu^{I}	CuI CuBr $Cu(PPh_3)_3Br$	Aucun	Triethylamine 2,6-lutidine DIPEA PMDETA	DMF THF Toluène CH_3CN
Cu^{II}	$CuSO_4.5H_2O$	Ascorbate de sodium	Aucune	1:1 H_2O/*t*-BuOH 1:1 H_2O/EtOH
Cu^{0}	Cuivre métal Poudres/ nanoparticules	Sel d'ammonium	Aucune	2:1 H_2O/*t*-BuOH

III-5- Limitation de la cycloaddition azoture/alcyne catalysé par le cuivre (I)

Nous avons vu que la cycloaddtion azoture/alcyne catalysé par le cuivre (I) est une réaction fiable et efficace, mais il y a quelques limitations comme les réactions secondaires qui peuvent limiter les rendements et provoquer la formation de sous-produit. L'homocouplage de deux fonctions alcynes terminales, également catalysé par le cuivre, qui perturbe certaines réactions de la cycloaddition azoture alcyne catalysé par le cuivre (Figure 13)[34]. L'utilisation de bases possédant un grand volume stérique permettrait toutefois de ralentir cette réaction.

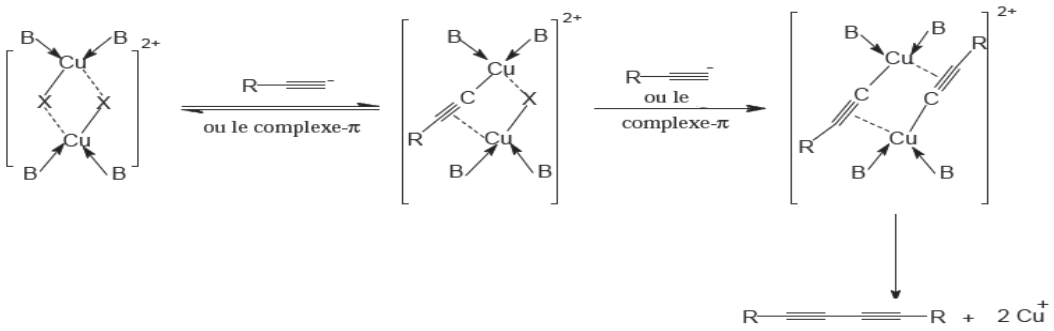


Figure 13 : Mécanisme de l'homocouplage acétylénique catalysé par le cuivre.

Dans le laboratoire, il est important de prendre des précautions pour manipuler les azotures en toute sécurité. Des précautions particulières s'imposent pour la manipulation de

Construire des molécules originales par double réaction « click »

Les composés mésoioniques représentent une classe exotique de dipôles très prometteurs, notamment pour les réactions de cycloaddition. Bien que leur synthèse et leur réactivité aient été rapportées depuis les années soixante par R. Huisgen [1], leur potentiel est loin d'avoir été pleinement exploré. Parmi les composés les plus célèbres de cette famille de dipôles, nous retrouvons les münchnones et les sydnones (*figure 1*) largement utilisés pour des réactions de cycloaddition par voie thermique, notamment avec des alcynes pour former des pyroles et des pyrazoles [2]. Récemment, notre groupe a montré que les composés mésoioniques étaient également des dipôles prometteurs pour réaliser des réactions de chimie « click », c'est-à-dire des réactions permettant de lier des objets moléculaires dans des conditions douces, y compris dans les milieux biologiques [3]. Parmi ces composés, les 1,3-dithiolium-4-olates (**DTO**) (*figure 1*), très peu décrits dans la littérature, se sont avérés particulièrement intéressants.

Les **DTO** présentent plusieurs formes mésomères **1a-d**, chacune impliquant une séparation des charges. Toutes sont susceptibles de réagir en tant que dipôle dans des réactions de cycloaddition. Pourtant découverts dès 1964 [4], la synthèse et réactivité de ces composés ne sont seulement décrites que dans une vingtaine d'articles de la littérature.

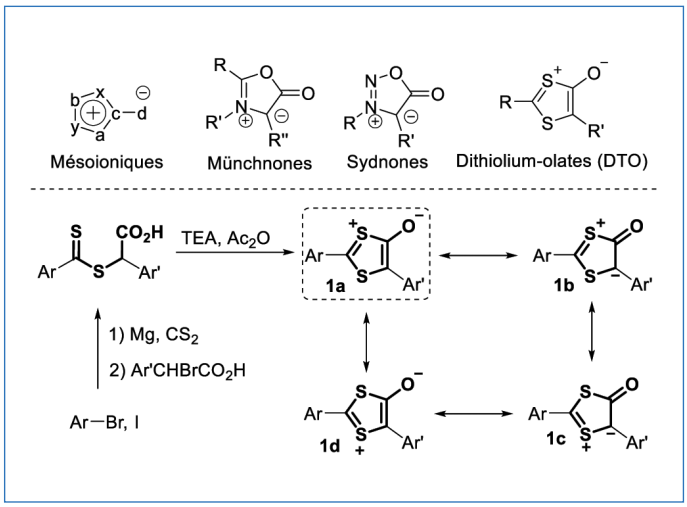


Figure 1 - Structure générique des mésoioniques, des münchnones et des sydnones. Synthèse et formes mésomères des 1,3-dithiolium-4-olates (DTO) **1**.

Une nouvelle réaction bioorthogonale pour construire des molécules complexes

Notre laboratoire s'intéresse depuis plusieurs années à la chimie bioorthogonale dans le but de réaliser des réactions chimiques dans les milieux biologiques les plus complexes, voire au sein même d'un organisme vivant [5]. Dans ce cadre, nous avons été amenés à explorer la réactivité des DTO vis-à-vis des alcynes tendus et notamment des cyclooctynes. Les cyclooctynes, les plus petits alcynes cycliques carbonés stables, présentent une tension de cycle importante leur conférant d'excellentes propriétés de dipolarophiles. Lorsque ces composés cycliques sont mélangés à température ambiante avec les DTO, une réaction rapide et totale de cycloaddition a lieu, conduisant à la formation quantitative de thiophènes et à la libération d'une molécule d'oxysulfure de carbone (COS) (*figure 2*). Les DTO sont très colorés mais ne sont pas fluorescents, à la différence des thiophènes dont la plupart sont des fluorophores puissants lorsque R et R' sont des groupements aromatiques. Cette réaction est donc fluorogénique, c'est-à-dire que son évolution induit la génération d'un signal fluorescent dû à la formation du produit. Nous avons notamment exploité cette réaction pour former des composés polythiophènes, comme le composé **2**, aux propriétés optiques intéressantes.

Le mécanisme de cette réaction implique une première étape de cycloaddition [3+2] pour former un intermédiaire bicyclique qui se réarrange par réaction de rétro-Diels-Alder pour former une molécule de thiophène et une molécule de COS (*figure 3*).

Au cours de nos travaux, nous avons remarqué que l'étape de cycloaddition [3+2] était fortement dépendante de l'encombrement stérique du cyclooctyne. Ainsi, la réaction est complète et rapide lorsque le cyclooctyne **BCN** est utilisé. En revanche, aucune réaction n'a lieu à température ambiante avec le cyclooctyne **DBCO**, plus encombré que **BCN**.

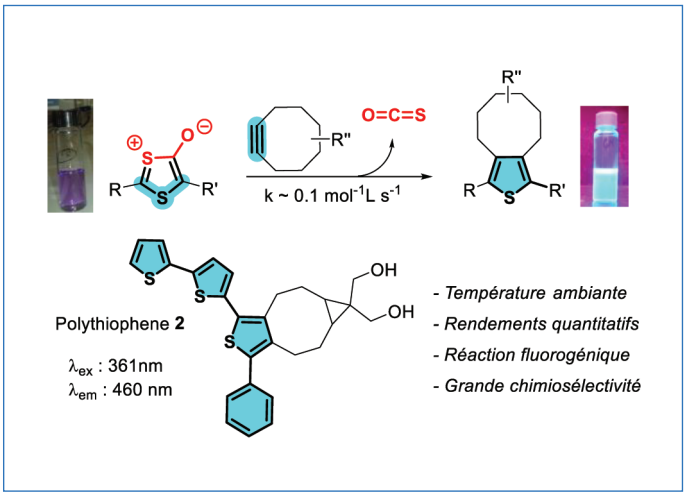


Figure 2 - Formation de thiophènes fluorescents par réaction des DTO avec les cyclooctynes.

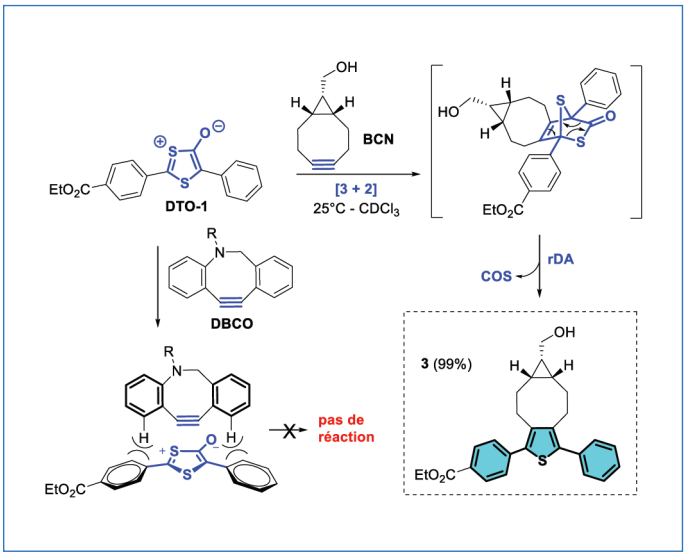


Figure 3 - Influence de la structure du cyclooctyne sur la réaction.

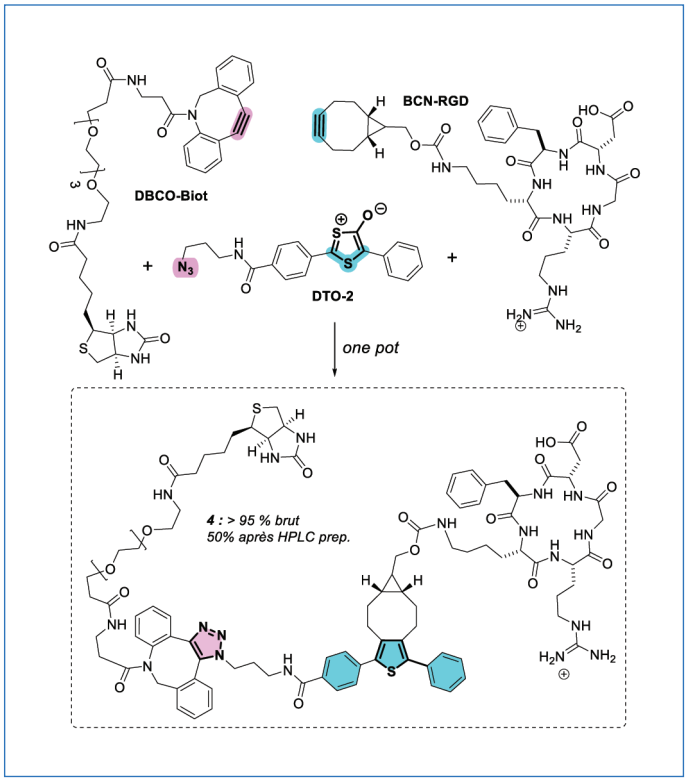


Figure 4 - Construction d'une molécule complexe par double réaction click fluorogénique.

Nous avons alors décidé de tirer profit de cette sélectivité en concevant et synthétisant le composé **DTO-2** présentant deux dipôles dans sa structure : un DTO et un azoture (N_3). Les azotures sont bien connus et largement utilisés dans des réactions de cycloaddition avec toutes sortes de cyclootynes, dont le **DBCO**, pour former des triazoles [6]. Ainsi, lorsque **DTO-2** est mélangé avec deux réactifs comportant un **BCN** pour l'un et un **DBCO** pour l'autre, un seul produit résultat d'une double réaction de cycloaddition est obtenu. Nous avons notamment utilisé cette double réaction click pour construire en une étape le composé **4** comportant un cyclopeptide RGD et une biotine liés entre eux par un espaceur thiophène fluorescent (*figure 4*).

Construire de nouvelles architectures moléculaires

Finalement, nous avons exploré la réactivité des DTO avec le di-yne de Sondheimer-Wong, un composé cyclique à huit chainons comportant non pas une mais deux fonctions alcynes [7]. Tout comme avec le cyclooctyne DBCO, la réaction avec ce di-yne est très lente et nécessite un chauffage prolongé. Cependant, après chauffage à 90 °C pendant 48 heures, le dithiophène **5** se forme de façon propre. L'analyse de la structure aux rayons X montre que le composé **5** adopte une structure unique en forme de selle de cheval avec les deux thiophènes du même côté de la molécule (*figure 5*).

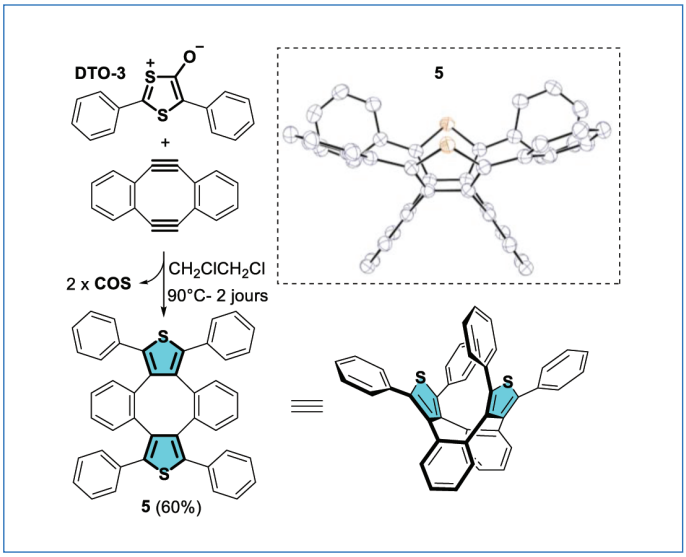


Figure 5 - Réaction avec le di-yne de Sondheimer-Wong.

Le composé **5** est le premier représentant d'un nouveau type de squelette moléculaire pouvant être d'intérêt pour le développement de nouveaux matériaux et de nouvelles molécules chirales.

En conclusion, les 1,3-dithiolium-4-olates, composés découverts il y a plus de cinquante ans mais tombés depuis dans l'oubli, trouvent un nouvel intérêt grâce à leur remarquable réactivité en tant que dipôle pour de nouvelles réactions de chimie click. Ces composés permettent notamment de construire des thiophènes multifonctionnels de grande complexité structurale.

[1] R. Huisgen, R. Grashey, H. Gotthardt, R. Schmidt, 1,3-Dipolar additions of sydnones to alkynes. A new route into the pyrazole series, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1962**, *1*, p. 48-49.
[2] W.D. Ollis, S.P. Stanforth, C.A. Ramsden, Heterocyclic mesomeric betaines, *Tetrahedron*, **1985**, *41*, p. 2239-329 ; D.L. Browne, J.P.A. Harrity, Recent developments in the chemistry of sydnones, *Tetrahedron*, **2010**, *66*, p. 553-568.
[3] K. Porte, M. Riomet, C. Figliola, D. Audisio, F. Taran, Click and bio-orthogonal reactions with mesoionic compounds, *Chem. Rev.*, **2021**, *121*, p. 6718-743, DOI:10.1021/acs.chemrev.0c00806.
[4] E. Campaigne, N.W. Jacobsen, Dithiolium derivatives. I. 2-dialkylamino-1,3-dithiolium perchlorates, *J. Org. Chem.*, **1964**, *29*, p. 1703-708 ; H. Gotthardt, B. Christl, Anhydro-5-hydroxy-1.3-dithiolium-hydroxide, eine neue klasse mesoionischer aromaten, *Tetrahedron Lett.*, **1968**, *9*, p. 4743-45.
[5] K. Porte, D. Audisio, S. Papot, F. Taran *et al.*, Controlled release of a micelle payload via sequential enzymatic and bioorthogonal reactions in living systems, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2019**, *58*, p. 6366-370.
[6] E. Lallana, R. Riguera, E. Fernandez-Megia, Reliable and efficient procedures for the conjugation of biomolecules through Huisgen azide-alkyne cycloadditions, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, p. 8794-804.
[7] A. Orita, D. Hasegawa, T. Nakano, J. Otera, Double elimination protocol for synthesis of 5,6,11,12-tetradehydrodibenzo[*a*,*e*]cyclooctene, *Chem. Eur. J.*, **2002**, *8*, p. 2000-04.

Cette fiche a été réalisée par **Davide AUDISIO**, chef du Laboratoire de Marquage au Carbone 14, et **Frédéric TARAN**, chef du Service de Chimie Bioorganique et de Marquage du CEA Saclay.
* davide.audisio@cea.fr ; frederic.taran@cea.fr
Les fiches « Un point sur » sont coordonnées par Jean-Pierre FOULON (jpfoulon@wanadoo.fr). Elles sont regroupées et en téléchargement libre sur www.lactualitechimique.org.

Classification Périodique

légende

numéro atomique	4
symbole (2)	Be
nom	Béryllium
masse atomique en g.mol^{-1} (1)	9,0

notes : (1) basé sur le ^{12}C
(2) état physique du corps pur simple à 25°C et 1,013 bar :
Fe = solide ; O = gaz ; Br = liquide ; Tc = préparé par synthèse

période	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
I	1 1,0 H Hydrogène																	2 4,0 He Hélium
II	3 6,9 Li Lithium	4 9,0 Be Béryllium											5 10,8 B Bore	6 12,0 C Carbone	7 14,0 N Azote	8 16,0 O Oxygène	9 19,0 F Fluor	10 20,2 Ne Néon
III	11 23,0 Na Sodium	12 24,3 Mg Magnésium											13 27,0 Al Aluminium	14 28,1 Si Silicium	15 31,0 P Phosphore	16 32,1 S Soufre	17 35,5 Cl Chlore	18 39,9 Ar Argon
IV	19 39,1 K Potassium	20 40,1 Ca Calcium	21 45,0 Sc Scandium	22 47,9 Ti Titane	23 50,9 V Vanadium	24 52,0 Cr Chrome	25 54,9 Mn Manganèse	26 55,8 Fe Fer	27 58,9 Co Cobalt	28 58,7 Ni Nickel	29 63,5 Cu Cuivre	30 65,4 Zn Zinc	31 69,7 Ga Gallium	32 72,6 Ge Germanium	33 74,9 As Arsenic	34 79,0 Se Sélénium	35 79,9 Br Brome	36 83,8 Kr Krypton
V	37 85,5 Rb Rubidium	38 87,6 Sr Strontium	39 88,9 Y Yttrium	40 91,2 Zr Zirconium	41 92,9 Nb Niobium	42 95,9 Mo Molybdène	43 99 Tc Technétium	44 101,1 Ru Ruthénium	45 102,9 Rh Rhodium	46 106,4 Pd Palladium	47 107,9 Ag Argent	48 112,4 Cd Cadmium	49 114,8 In Indium	50 118,7 Sn Étain	51 121,8 Sb Antimoine	52 127,6 Te Tellure	53 126,9 I Iode	54 131,3 Xe Xénon
VI	55 132,9 Cs Césium	56 137,3 Ba Baryum	57 138,9 La Lanthane	72 178,5 Hf Hafnium	73 180,9 Ta Tantale	74 183,9 W Tungstène	75 186,2 Re Rhénium	76 190,2 Os Osmium	77 192,2 Ir Iridium	78 195,1 Pt Platine	79 197,0 Au Or	80 200,6 Hg Mercure	81 204,4 Tl Thallium	82 207,2 Pb Plomb	83 209,0 Bi Bismuth	84 210 Po Polonium	85 210 At Astate	86 222 Rn Radon
VII	87 223 Fr Francium	88 226 Ra Radium	89 227 Ac Actinium															

VI	58 140,1 Ce Cérium	59 140,9 Pr Praséodyme	60 144,2 Nd Néodyme	61 145 Pm Prométhium	62 150,4 Sm Samarium	63 152,0 Eu Europium	64 157,3 Gd Gadolinium	65 158,9 Tb Terbium	66 162,5 Dy Dysprosium	67 164,9 Ho Holmium	68 167,3 Er Erbium	69 168,9 Tm Thulium	70 173,0 Yb Ytterbium	71 175,0 Lu Lutétium
VII	90 232,0 Th Thorium	91 231,0 Pa Protactinium	92 238,0 U Uranium	93 237,0 Np Neptunium	94 242 Pu Plutonium	95 243 Am Américium	96 247 Cm Curium	97 247 Bk Berkélium	98 251 Cf Californium	99 254 Es Einsteinium	100 253 Fm Fermium	101 256 Md Mendélévium	102 254 No Nobélium	103 257 Lr Lawrencium

(H Prépa, Chimie PC SI)