

ADS DE CHIMIE

THÈME : RÉACTIFS À BASE D'IODE HYPERVALENT

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

DOCUMENTS FOURNIS

Article n°1 : « Développement de nouveaux réactifs iodés hypervalents chiraux hélicéniques. Synthèse collective stéréodivergente d'alcaloïdes de Securinega. », p 12 à 23, extrait de thèse, décembre 2018.

Article n°2 : « L'iode hypervalent : un outil pour l'inversion de polarité de l'alcyne », p 59 à 60, l'Actualité Chimique n°478, novembre 2022.

ANNEXE

Une classification périodique des éléments est fournie.

TRAVAIL À EFFECTUER

Présenter un exposé d'une quinzaine de minutes sur « les réactifs à base d'iode hypervalent : propriétés, synthèse et applications » en utilisant les textes fournis et en faisant appel à votre culture personnelle.

Chapitre 1. Nouvelle méthodologie en spirolactonisation asymétrique de phénols médiée à l'iode hypervalent

I. Analyse bibliographique

I.1 La chimie de l'iode hypervalent

I.1.a L'atome d'iode : Historique et généralités

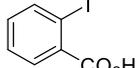
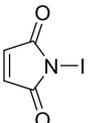
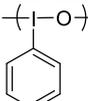
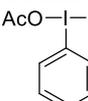
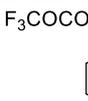
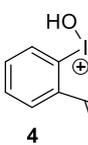
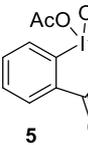
C'est en 1811 que l'industriel français Bernard Courtois isole pour la première fois de manière fortuite l'iode moléculaire I_2 après un traitement à l'acide sulfurique de sels de sodium et potassium issus de cendres d'algues marines. Des vapeurs violettes se dégagent de la réaction et condensent sous forme de cristaux sombres et luisants.^[1,2] Pour ce nouvel élément chimique, Joseph Louis Gay-Lussac propose en 1814 l'appellation d'iode, du grec *iodēs*, signifiant violet.^[2] Aujourd'hui, l'iode moléculaire est produit à échelle industrielle principalement par réduction des iodates de calcium tels que la lautarite $Ca(IO_3)_2$, la brüggenite $Ca(IO_3)_2 \cdot H_2O$ et la dietzélite $Ca_2(IO_3)_2CrO_4$, contenus à l'état de traces dans les gisements de nitrates de sodium du désert du nord chilien. Il est également produit dans des proportions comparables à l'échelle mondiale, et principalement au Japon, par oxydation de l'iode (-I) contenu dans les saumures des gisements de gaz naturel et de pétrole.

L'iode est l'élément chimique au numéro atomique 53, il est le plus lourd des halogènes isotopiquement stables avec une masse atomique de 126,90 g/mol. Bien que l'isotope ^{127}I soit le seul présent dans la nature, il existe au total 41 variétés isotopiques de l'iode dont 22 sont artificielles, et 14 sont des radionucléides. L'iode présente une configuration électronique $[Kr] 4d^{10} 5s^2 5p^5$ et une électronégativité de 2,66 sur l'échelle de Pauling pour un rayon atomique de 1,40 Å. Ces propriétés en font un halogène mou et tout particulièrement polarisable, lui permettant d'exister à de multiples degrés d'oxydation (-I, 0, +I, +III, +V, +VII).

I.1.b Iode et liaison hypervalente

De par sa capacité à exister à des états d'oxydation différents, l'atome d'iode peut être monovalent (D.O. = -I, 0, +I) et respecter la règle de l'octet,^[3] mais peut également exister à l'état trivalent, pentavalent ou même heptavalent (D.O. = +III, +V, +VII) (Tableau 1). Les molécules organoiodées excédant la valence prévue par la règle de l'octet sont qualifiées d'hypervalentes, et sont communément dénommées *iodanes*.^[4] L'indice $-\lambda^n$ renseigne quant à la valence réelle du centre hypervalent (*i.e.* $n = 3$ quand l'iode est trivalent ; $n = 5$ quand l'iode est pentavalent ; $n = 7$ quand l'iode est heptavalent).

Tableau 1 – Différents degrés d'oxydation de l'atome d'iode et exemples

D.O.	Dénomination	Exemple(s)
-I	Iodure	NaI  
0	-	I ₂
+I	-	NaOI  IBr IOAc
+III	Iodane-λ ³	  DIB  BTI
+V	Iodane-λ ⁵	PhIO ₂  IBX  DMP
+VII	Iodane-λ ⁷	NaIO ₄ IF ₇ H ₅ IO ₆

La liaison hypervalente est décrite comme une interaction linéaire à 4 électrons répartis sur 3 centres (3c-4e).^[5,6] Dans le cas des iodanes-λ³ de formule RIL₂, où R est un ligand carboné et L sont des ligands hétéroatomiques (pas nécessairement identiques), seule une orbitale 5p de l'atome d'iode participe aux recouvrements avec les orbitales appropriées des deux ligands L pour former le système linéaire L-I-L (Figure 1). La liaison hypervalente est hautement polarisable, plus longue et plus faible qu'une liaison covalente classique, ce qui lui confère une réactivité tout à fait particulière et proche de celle de certains métaux de transitions.

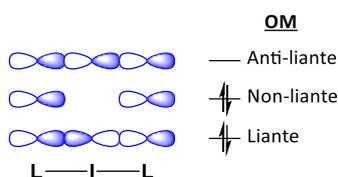


Figure 1 – La liaison hypervalente (3c-4e)

J. C. Martin, Arduengo et Kochi introduisent en 1980 une notation pour la description de molécules hypervalentes [N-X-L], où N renvoi au nombre d'électrons de valence de l'atome central X quand L renvoi au nombre de ligands.^[7] Six géométries de composés iodés hypervalents résultent de cette classification et sont représentées ci-dessous, (Figure 2). Elles sont regroupées en 3 familles, les iodanes-λ³, -λ⁵, et -λ⁷.

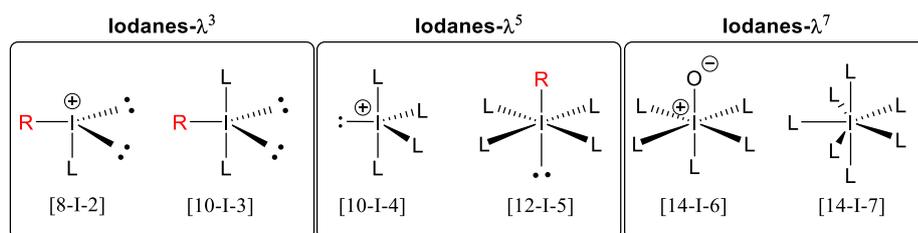


Figure 2 – Géométrie des iodanes- λ^3 , - λ^5 , et - λ^7

Les iodanes- λ^3 , également dénommés *iodosyles*, présentent une géométrie de type bipyramidale trigonale [10-I-3] (*e.g.* le [bis(trifluorométhylacétoxy)iodo]benzène BTI (**3**), voir Tableau 1). Le ligand carboné ainsi que les deux doublets électroniques non liants occupent les positions basales de la structure, tandis que les hétéro-ligands L, occupent les positions apicales (Figure 2). Avec un angle approchant les 90° entre positions basales et apicales, la structure décrit une forme en T, où les trois centres L-I-L sont alignés. La géométrie [8-I-2] est également attribuable à des iodanes- λ^3 tels que des sels d'iodoniums ou encore l'iodosylbenzène (**1**) (Figure 2). En effet, les sels d'iodoniums $R_2I^+ X^-$ sont généralement considérés comme des paires ioniques en solution, adoptant donc une géométrie tétraédrique de nature non-hypervalente. Nonobstant, la grande majorité des clichés aux rayons X publiés dans la littérature mettent en évidence des structures adoptant des géométries [10-I-3] où le contre ion se situe dans la sphère de coordination de l'iode.^[4] Quant à l'iodosylbenzène (**1**), sa structure est considérée comme polymérique et par conséquent répond également à une géométrie [10-I-3] (*vide supra*, Tableau 1).

Les iodanes- λ^5 , dénommés *iodyles*, sont les composés organiques à base d'iode pentavalent et présentent une géométrie de type bipyramidale à base carré [12-I-5] (*e.g.* le Périodinane de Dess-Martin (DMP, **5**), voir Tableau 1) (Figure 2). Les ligands non-carbonés occupent ici les quatre positions basales, tandis que le ligand carboné ainsi que le doublet non liant occupent les positions apicales. Les géométries [12-I-4] répondent également à l'appellation d'iodane- λ^5 .

Les iodanes- λ^7 , bien qu'aucune structure organique à base d'iode - λ^7 n'ait été à ce jour mise en évidence, regroupent les géométries [14-I-6] et [14-I-7]. Les composés inorganiques tels que l'heptafluorure d'iode IF_7 ou l'acide périodique H_5IO_6 peuvent tomber sous cette dénomination.

I.1.c Les iodanes- λ^3 et λ^5 : structure, géométrie

Le chimiste allemand Willgerodt réalise en 1886 la synthèse du tout premier composé iodé hypervalent PhICl_2 , un iodane- λ^3 .^[8] Ce n'est cependant qu'à partir des années 1960 que cette chimie éveillera l'intérêt de la communauté scientifique, avec un réel engouement depuis le début des années 2000. De multiples iodanes sont de nos jours disponibles commercialement à un faible coût (Figure 3). Parmi les composés trivalents les plus communs sont retrouvés le réactif de Koser **6**, diacétoxyiodobenzène (DIB) **2**, le bis(trifluoroacétoxy)iodobenzène (BTI) **3**, ou encore le réactif de Togni **7**. Les composés pentavalents comme le Périodinane de Dess-Martin (DMP) **5** et l'acide 2-iodoxybenzoïque **4** sont également disponibles dans des gammes de prix très raisonnables. Ce dernier présente par ailleurs un caractère explosif prononcé, et est pour cela également commercialisé en formulation stabilisée sous le nom de SIBX.^[9]

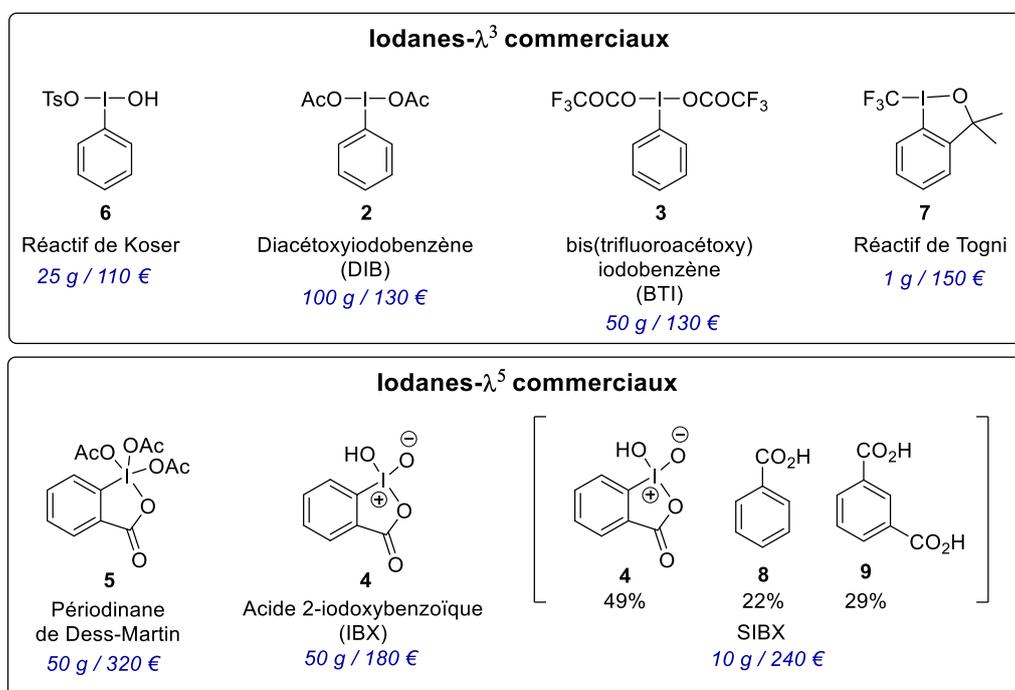


Figure 3 – Exemples d'iodanes commerciaux et gammes de prix.

La géométrie bipyramidale à base trigonale des iodanes- λ^3 est confirmée par diffraction des rayons X. Force est de constater que malgré de fortes contraintes conformationnelles, la nature ne s'éloigne que peu du modèle de bipyramide parfaite [10-I-3]. Les ellipsoïdes d'agitation thermique (*i.e.* représentations ORTEP) du réactif de Togni **7**^[10] et du composé **10**^[11] (dérivé du DIB récemment synthétisé par Wirth) sont représentés en Figure 4 (*NB* : les longueurs de liaisons, angles de liaisons, angles de torsion sont également indiqués). Dans les deux cas, il est possible de constater que les ligands les plus électroattracteurs sont localisés sur les positions apicales de la structure (*i.e.* aux extrémités de la structure en T), stabilisant ainsi la liaison [3c,4e].

Dans le cas du composé **7**, la liaison I-CF₃ apparaît légèrement plus longue que la liaison I-O (2.27 Å vs 2.12 Å). Cela se traduit chimiquement par une plus grande labilité du groupement CF₃, favorisant ainsi son transfert vers les substrats. D'un point de vue angulaire, la liaison hypervalente est *quasi*-linéaire (190.2°) avec un angle légèrement refermé (78.7°) par rapport au T parfait pour le groupement CF₃. Une légère torsion de 11-13° intervient également autour de l'axe I-Ar.

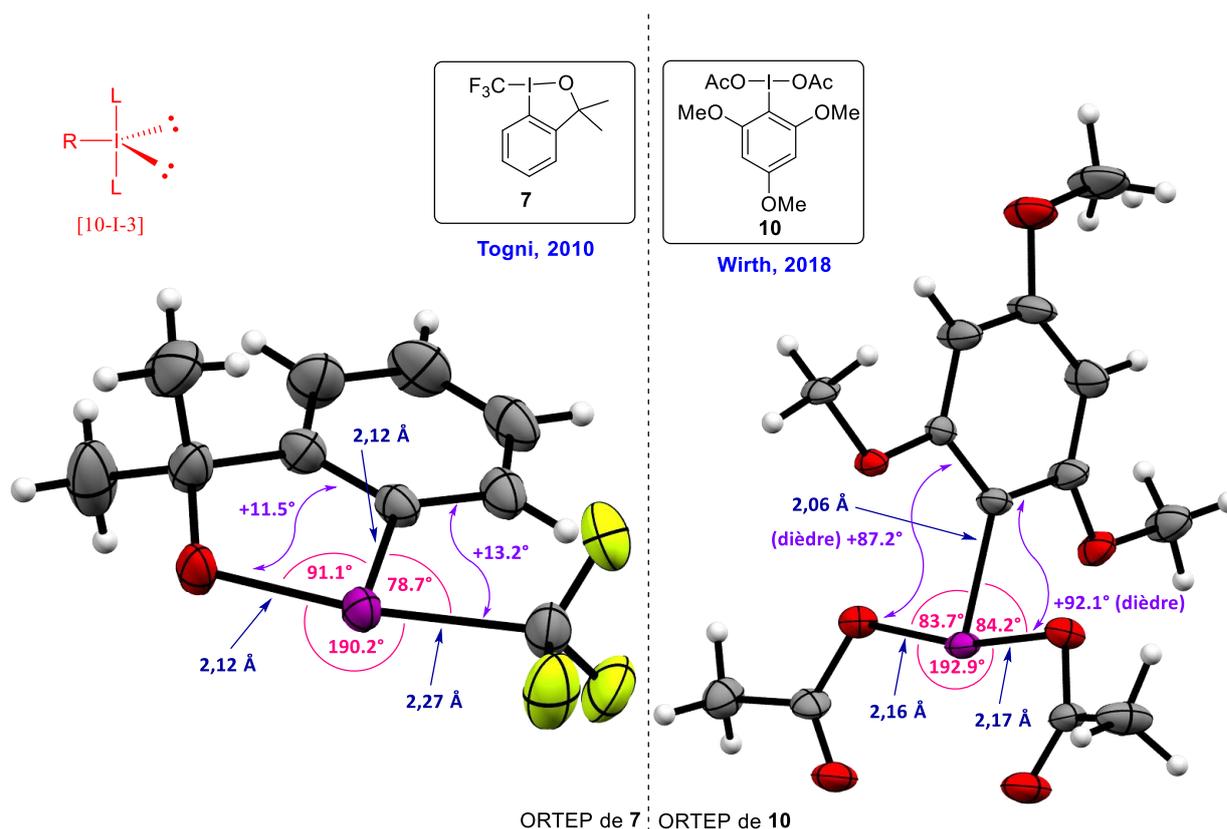


Figure 4 – ORTEPs de deux iodanes- λ^3 : **7** et **10**.

Dans le cas de la molécule **10** de Wirth, la structure est *quasi*-parfaitement C_s -symétrique (l'écart à la symétrie est imputé aux déformations dans le champ cristallin). Les liaisons I-O sont identiques avec une mesure de 2.16 Å. La liaison I-Ar est également légèrement plus courte que celle observée dans le cas du réactif de Togni (ici 2,06 Å vs 2.12 Å). Un repliement des ligands vers le système aromatique est également constaté avec un écart angulaire de 6° par rapport aux angles droits théoriques. En conséquence, la linéarité de la liaison hypervalente est légèrement modifiée (192.9°). La différence fondamentale avec l'iodane de Togni **7** se trouve dans la torsion autour de l'axe I-Ar. En effet, l'axe hypervalent est ici perpendiculaire au plan du cycle (*i.e.* angles de torsions à $\sim 90^\circ$).

L'élucidation de la géométrie des iodanes pentavalents (*i.e.* $-\lambda^5$) a également été rendue possible par la diffraction des rayons X. Le cliché cristallographique du Périodinane de Dess-Martin (**5**) est représenté en Figure 5.^[12] Comme dans le modèle parfait de bipyramide à base carrée [12-I-5], les deux liaisons hypervalentes (3c-4e) placent les ligands oxygénés sur les positions équatoriales, et le groupement aryle en position apicale. Toutes les distances interatomiques I-X (X=O,C) sont sensiblement identiques (2,07–2,11 Å). Tout comme pour l'iodane- λ^3 **10**, une légère inclinaison de $\sim 10^\circ$ des acétates vers le plan de groupement aryle est observée. Finalement, il est possible d'observer que les deux axes hypervalents sont perpendiculaires ($89-90^\circ$). La structure cristalline fait par ailleurs apparaître une interaction supplémentaire entre le centre iodé et l'oxygène du carbonyle d'un des acétates d'une molécule adjacente de DMP à une distance de 3,26 Å.

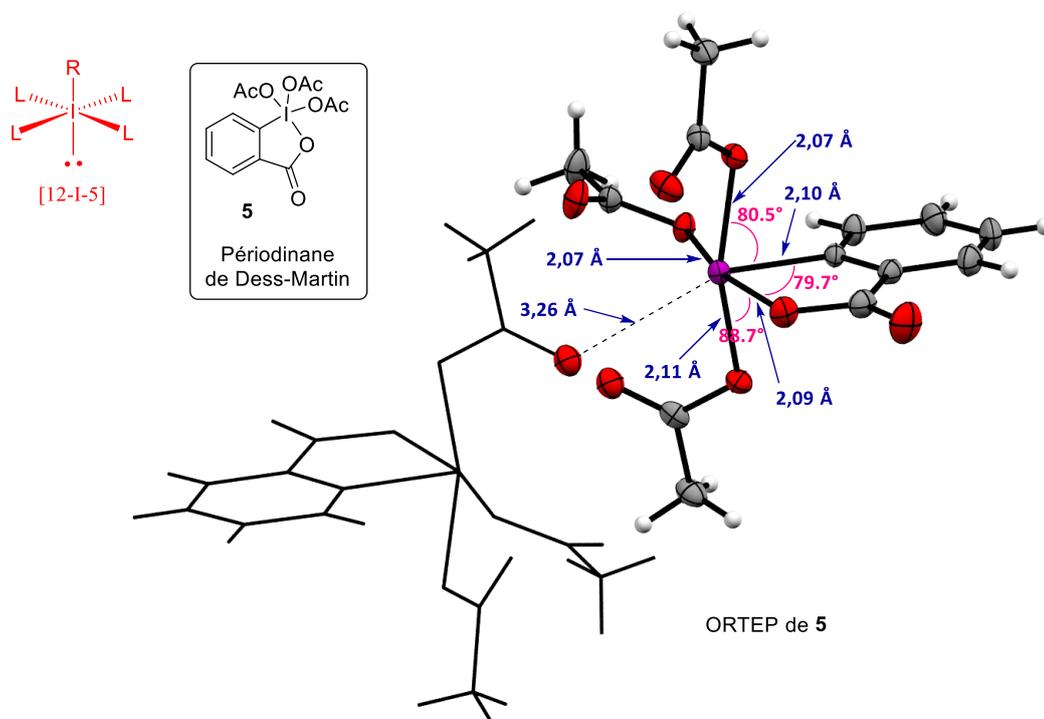


Figure 5 – ORTEP du périodinane de Dess-Martin **5**.

I.1.d Réactivité des iodanes

La polarisabilité de la liaison hypervalente ainsi que sa relative faiblesse en comparaison à la liaison covalente, soulignés au paragraphe I.1.b, confèrent au centre iodé un caractère électrophile particulièrement marqué. La configuration du champ de ligands autour de l'atome d'iode ne demeure pas absolue et les iodanes sont ainsi prompts à réagir avec des nucléophiles, donnant ainsi lieu à des échanges et des couplages de ligands, non sans rappeler la chimie des métaux de transition.

1.1.d.i Échange de ligands

Le champ de ligand de l'atome d'iode peut être perturbé par l'entrée d'un nucléophile présent dans le milieu réactionnel sur le centre hypervalent, conjointement au départ d'un ligand de l'iode. Il existe deux possibilités mécanistiques pouvant régir cet échange (Figure 6) :^[13]

- Selon un mécanisme dit « dissociatif », un ligand **L** peut spontanément quitter l'atome d'iode dans ArIL_2 [10-I-3] pour générer un intermédiaire iodonium $\text{ArIL}^{(+)}$ [8-I-2], sujet par la suite à l'attaque d'un nucléophile **Nu** pour donner naissance à une nouvelle espèce ArILNu [10-I-3].
- Selon un mécanisme dit « associatif », un nucléophile **Nu** peut attaquer l'atome d'iode électro-déficient dans le plan défini par la région hypervalente pour former un adduit transitoire de type $\text{ArIL}_2\text{Nu}^{(-)}$ [12-I-4]. Cet intermédiaire peut alors évoluer spontanément par isomérisation pour faire passer le nouveau ligand **Nu** en position apicale et amener l'un des deux ligands **L** en position basale. Le départ de ce dernier conduit alors à l'espèce ArILNu [10-I-3].

La voie associative est privilégiée de par un coût énergétique moindre pour générer l'iodate intermédiaire $\text{ArIL}_2\text{Nu}^{(-)}$. En effet, contrairement à la voie dissociative, il n'y a pas apparition de nouvelles charges au cours du mécanisme réactionnel.

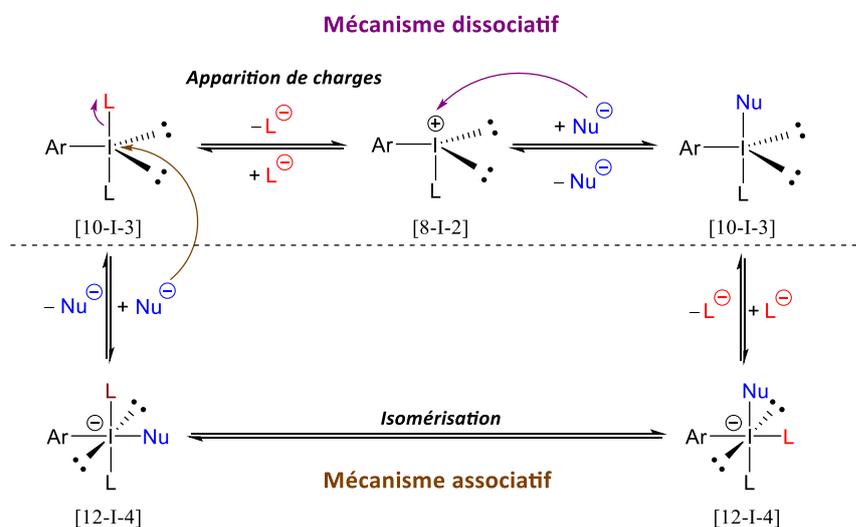


Figure 6 – Echange de ligand : mécanisme dissociatif *versus* associatif

Dans un mécanisme associatif, l'entrée du nucléophile sur le centre iodé est gouvernée par l'existence d'une densité électronique positive dans l'axe de la liaison $\sigma_{\text{I-C}}$ et dans le plan défini par la région hypervalente. C'est la nature même de l'interaction [3c-4e] qui donne naissance à cette région de l'espace électro-déficiente dénommée trou- σ .^[14] Ceci est illustré par le travail

calculatoire de Lüthi et de ses collaborateurs sur le réactif de Togni **7** (Figure 7). Un tel argument peut également être avancé pour expliquer l'interaction intermoléculaire sur le centre hypervalent du DMP (**5**) souligné au paragraphe I.1.c (Figure 5).

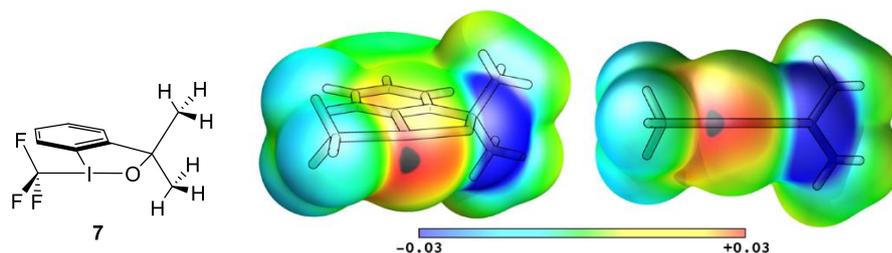


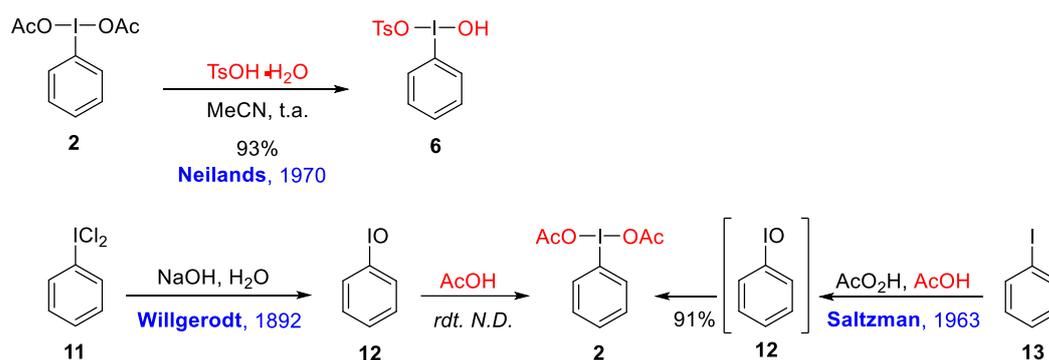
Figure 7 – Potentiel Electrostatique Moléculaire de **7** calculé par DFT.

Les échanges de ligands sont fréquents et triviaux dans le domaine de la synthèse des organoiodanes. La dérivatisation de composés commerciaux tels que le DIB (**2**) ou le BTI (**3**) est aisée, et l'oxydation d'iodures d'aryles suivie d'un échange de ligands *in situ* est également largement plébiscitée. Quelques exemples sélectionnés de synthèses d'iodanes achiraux et chiraux par échange de ligand sont représentés au Schéma 2.

Neiland rapporte en 1970 la synthèse du composé **6**,^[15] qui portera plus tard le nom de « réactif de Koser »,^[16] par traitement du DIB (**2**) en présence d'acide tosylique dans l'acétonitrile avec 93% de rendement, échangeant ainsi les acétates par deux ligands distincts (*i.e.* -OTs & -OH). Willgerodt décrit la première synthèse du DIB (**2**) en 1892 par saponification de PhICl₂ (**11**) pour générer l'iodosylbenzène **12**.^[17] Par simple dissolution de ce dernier dans l'acide acétique glacial suivie d'une évaporation lente du solvant, il isole des cristaux du DIB (**2**) (*NB* : aucun rendement n'est donné). L'échange de ligand survient vraisemblablement avec le solvant. Saltzman propose en 1963 une synthèse efficace (*i.e.* du DIB (**2**)) par simple oxydation de l'iodobenzène (**13**) à l'acide peracétique dans l'acide acétique pour donner l'iodane désiré avec 91% de rendement.^[18]

La synthèse d'iodanes chiraux *via* un échange de ligands est illustrée en deuxième partie du Schéma 2 par le travail de Wirth en 2001 et Ishihara en 2010. Wirth a recours au perborate de sodium pour oxyder les iodoarènes chiraux **14**, pour ensuite traiter l'iodosoarène intermédiaire **15** avec l'hydrate de l'acide tosylique pour générer les analogues chiraux du réactif de Koser **16** avec des rendements chimiques de 60–93%.^[19,20] Mise en évidence par diffraction des rayons X, l'interaction hypervalente fait intervenir l'oxygène du groupement méthoxy porté par le centre stéréogène en *ortho* de l'iode, comme indiqué en pointillés sur le schéma 2.^[19] Ishihara utilise quant à lui le Selectfluor® pour oxyder le composé **17** et générer un (difluoroiodo)arène chiral intermédiaire **18**, converti à son tour dans l'acide acétique *via* un double échange de ligands avec le solvant pour donner le composé **19** avec 90% de rendement.

Iodanes achiraux:



Iodanes chiraux:

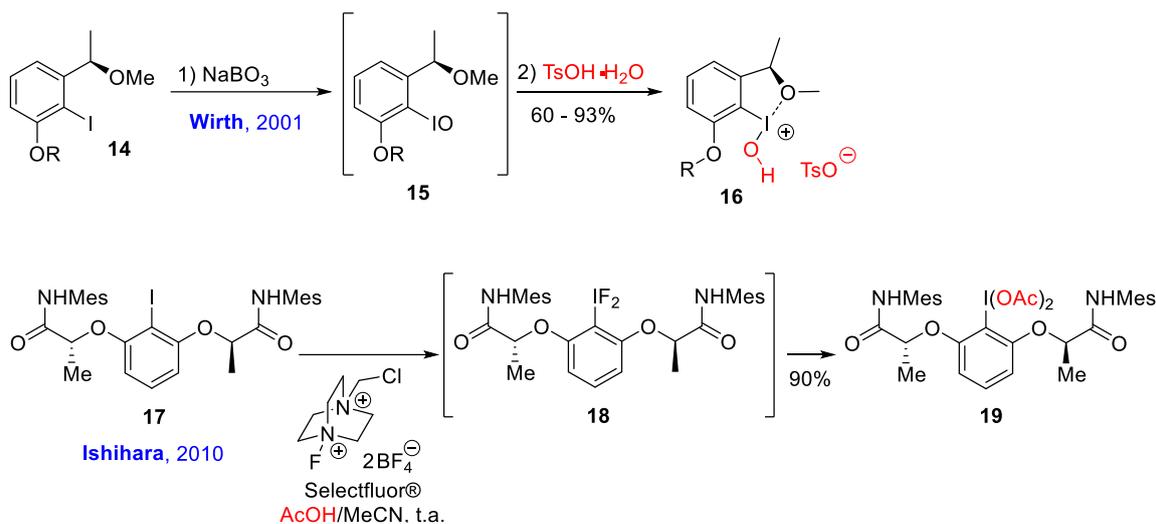


Schéma 1 – Exemples de synthèse d'iodanes par échange de ligands

I.1.d.ii Élimination réductrice et couplage de ligands

L'élimination réductrice est définie en chimie organométallique comme une étape élémentaire dans laquelle un centre métallique pourvu d'un haut degré d'oxydation voit celui-ci diminuer de deux unités, de manière concomitante à la formation d'une liaison σ entre deux ligands qui quittent alors la sphère de coordination du métal, et ce dans un mécanisme le plus souvent concerté.^[21] La chimie de l'iode hypervalent définit quant à elle l'élimination réductrice comme la réduction d'un centre iodé $-\lambda^3$ (*i.e.* en iode monovalent) ou $-\lambda^5$ (*i.e.* en iode trivalent) résultant du départ de deux ligands de la sphère de coordination de l'halogène, souvent accompagné de la formation d'une nouvelle liaison σ entre les deux espèces partantes. Ce phénomène est gouverné par le caractère nucléofuge remarquable du groupe aryliodonio, supérieur à celui du groupe triflate par un facteur 10^6 .^[22] À ce propos, Ochiai lui attribue en 2003 l'appellation d'« hypernucléofuge ».^[23]

Plusieurs voies d'élimination réductrice sont identifiées à ce jour :

· **L'élimination réductrice α**

Il s'agit d'une réaction qui a lieu en présence d'une base. Dans le cas de sels d'arylcényliodonium **20**, la base vient déprotoner en α de l'iode pour générer l'ylure d'iodonium intermédiaire **21**, qui à son tour fragmente avec le départ de l'iodure d'aryle et la formation d'une espèce carbénique **22** (Schéma 2). Ochiai montre en 1988 qu'il est possible de piéger le carbène formé par C-H insertion en générant notamment les composés **24** et **26** à partir des sels d'aryliodoniums **23** et **25** avec de bons rendements chimiques.^[24]

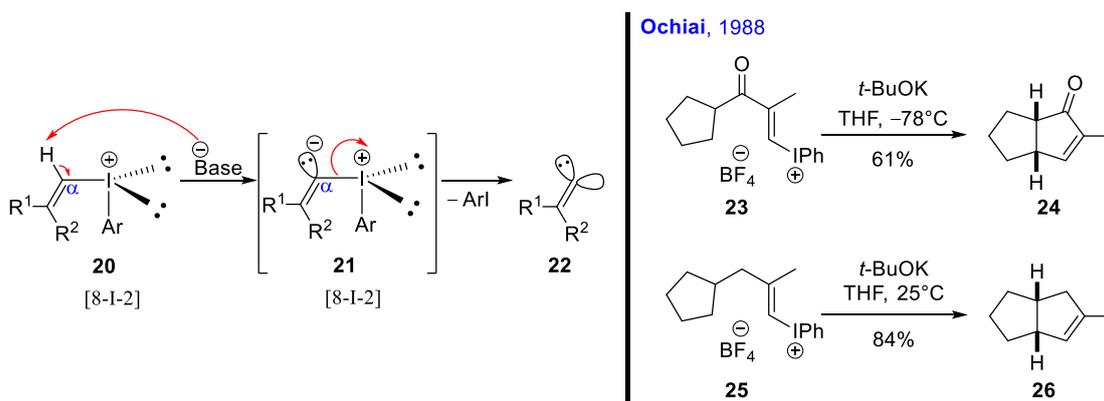


Schéma 2 – Mécanisme de l'élimination réductrice α et exemple d'application par Ochiai.

· **L'élimination réductrice β**

Cette réaction permet quant à elle la formation de doubles liaisons C=C, C=O ou C=N (Schéma 3). De manière concertée, l'élimination d'un proton en β de l'iode conduit au départ d'un iodure d'aryle à partir d'une espèce $-\lambda^3$ de type **27**, ou d'un iodane- λ^3 à partir d'une espèce $-\lambda^5$ telle que **28**. L'oxydation d'alcools au Périodinate de Dess-Martin (**5**) fait intervenir l'intermédiaire **29** après échange d'un ligand acétate, qui subit une élimination réductrice β intramoléculaire conduisant à l'espèce trivalente **30** et au carbonyl attendu (Schéma 3).^[25]

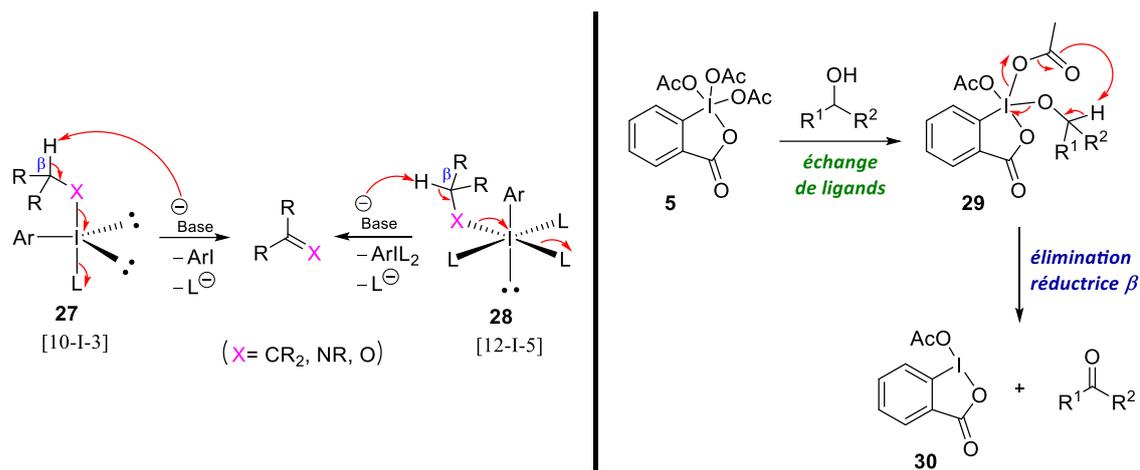


Schéma 3 – Mécanisme de l'élimination réductrice β et exemple de l'oxydation d'alcools au DMP (**5**).

L'élimination réductrice avec couplage de ligands

Il s'agit d'un phénomène considéré comme analogue à celui qui existe dans les complexes de métaux de transition, bien que certaines différences subsistent. Le mécanisme de couplage n'est à ce jour pas pleinement élucidé, et il est supputé qu'il réponde aux mêmes règles de symétrie orbitalaire que celles décrites par Woodward et Hoffmann,^[26] en analogie avec l'étude (orbitalaire) de la fragmentation de phosphoranes de type PR₅.^[27] Les couplages de ligands ne peuvent donc avoir lieu qu'entre entités situées dans le même plan (*i.e.* plan équatorial) ou sur le même axe (*i.e.* axe apical). Il est par conséquent interdit d'envisager un couplage entre un ligand équatorial et un ligand apical (Schéma 4). Le système peut cependant évoluer selon un réarrangement configurationnel appelé *pseudo*-rotation de Berry, intervertissant les ligands apicaux et équatoriaux.^[28] Cette réaction peut être exemplifiée par le travail pionnier de Beringer en 1965 sur l'alcynylation de β-dicétones (Schéma 4).^[29] L'auteur transfère un ligand alcynyle sur le substrat **31** grâce à l'iodane **32** avec un rendement chimique de 73%. Dans un registre plus moderne, Olofsson rapporte quant à elle en 2016 l'utilisation du vinylbenziodoxole **35** dans une réaction de transfert de ligand sur le nitroalcane **34** (Schéma 4).^[30] De manière inattendue, elle isole majoritairement le produit **37** avec jusqu'à 57% de rendement. L'auteur ne propose cependant pas de mécanisme réactionnel pour rationaliser cette observation.

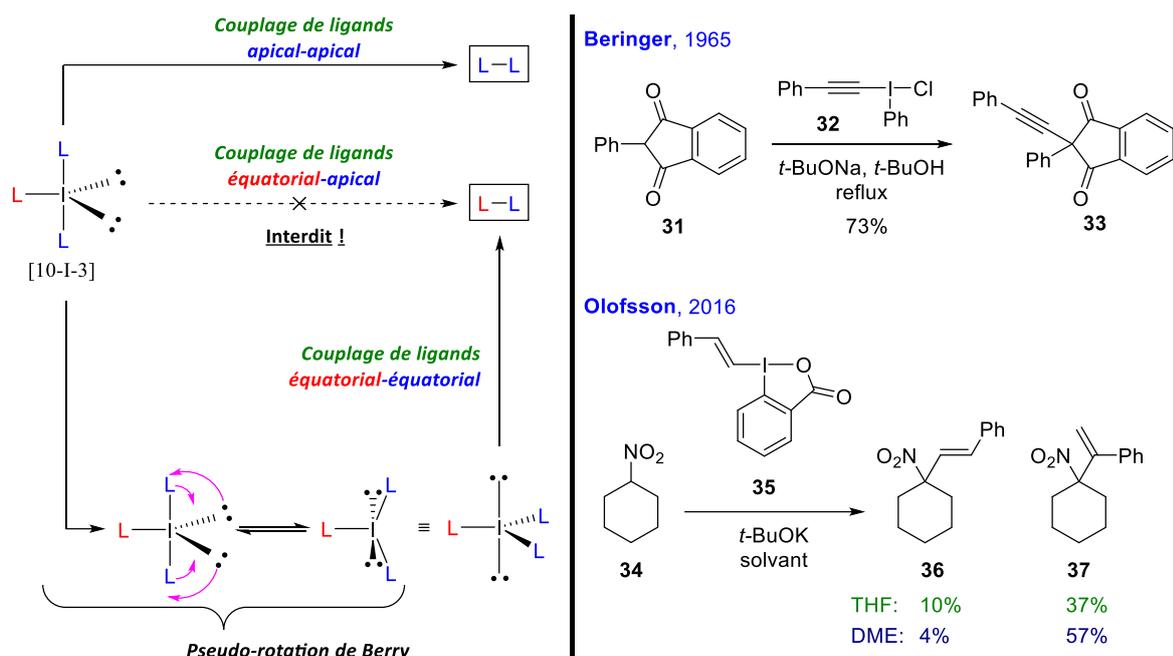


Schéma 4 – Couplage de ligands et pseudo-rotation de Berry. Exemples d'élimination réductrice par couplage de ligand.

La chimie des métaux de transition autorise les couplages allyliques et homoallyliques de par la capacité du métal à migrer sur le système π du ligand. Un complexe métallique à 16 électrons peut en effet accueillir dans sa sphère de coordination les deux électrons d'une liaison π , avec dès lors la possibilité pour le centre métallique de migrer par métallotropisme sur la chaîne carbonée insaturée (Schéma 5).^[21] De manière similaire, les couplages allyliques sont également permis en chimie de l'iode hypervalent *via* un phénomène pouvant être qualifié de tautomérie conduisant à la migration du centre iodé sur le système π du substrat.

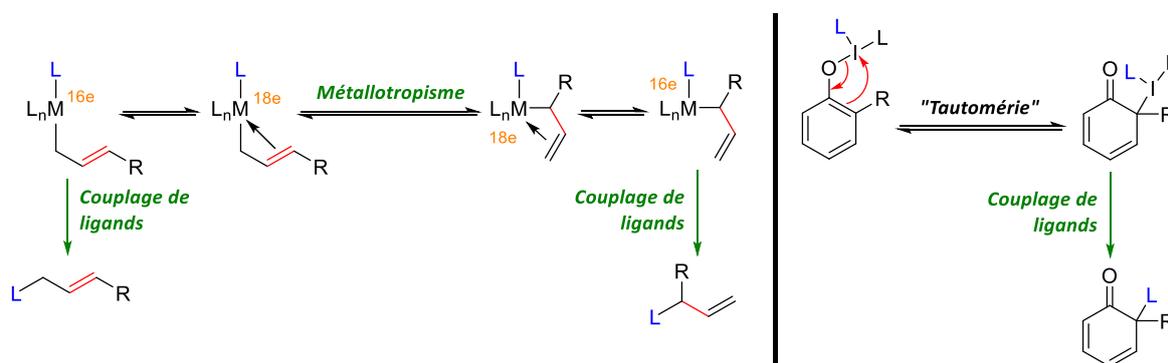


Schéma 5 – Couplage allylique de ligands.

L'iode hypervalent : un outil pour l'inversion de polarité de l'alcyne

L'inversion de réactivité de l'alcyne

La recherche en chimie organique étudie la formation de liaisons chimiques. Généralement, une liaison se forme lorsqu'une molécule nucléophile (Nu⁻, riche en électrons) interagit avec une molécule électrophile (E⁺, pauvre en électrons). Par exemple, un alcyne est facilement déprotoné pour former un alcynure (figure 1A). Ce dernier, chargé négativement, réagira avec des électrophiles. Le groupement alcyne se trouve dans des molécules bioactives telles que l'efavirenz ou le levonorgestrel (figure 1B). De plus, ses propriétés physico-chimiques introduisent de la rigidité aux molécules ou aux matériaux [1]. Pour ces raisons, les chimistes se sont intéressés aux réactions d'alcynation. Cependant, la réaction d'un alcyne terminal avec un nucléophile n'est pas possible, et peut de plus résulter en une déprotonation si le nucléophile est trop acide. Afin de ne pas se limiter à l'introduction d'alcyne comme nucléophile, les chimistes ont envisagé l'inversion de polarité (« umpolung », concept originellement introduit par D. Seebach) de ce dernier (figure 1C) [2]. Pour ce faire, les réactifs hétérocycliques à l'iode hypervalent comme les éthynylbenziodoxolones (EBX) ont été développés [3]. La nature hypervalente de l'iode appauvrit l'alcyne en électron, le rendant désormais électrophile et permettant l'alcynation de nucléophiles. Les EBX sont pratiques à utiliser en raison de leur stabilité en présence d'eau et d'oxygène.

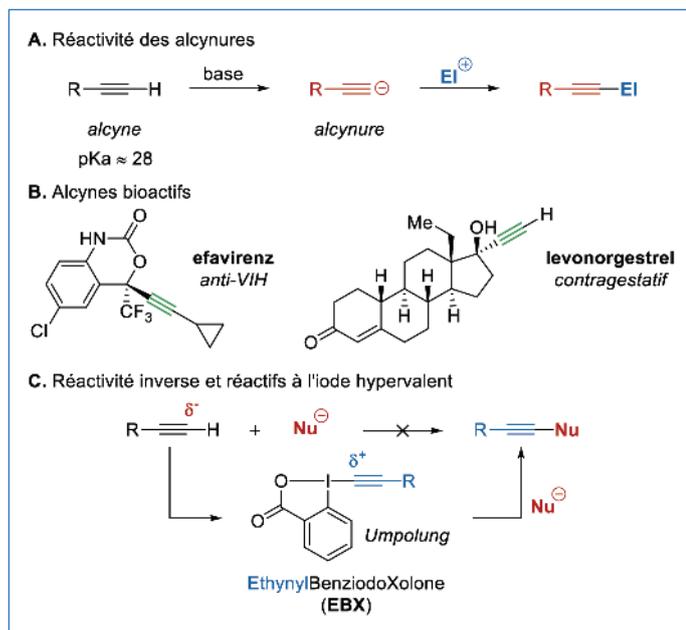


Figure 1 - Réactivité des alcynures et des EBX.

Synthèse des EBX

Initialement découvert par C. Willgerodt en 1886 [4], les réactifs à l'iode hypervalent, de géométrie en forme de T (AX₃E₂), sont devenus des outils communs du chimiste organicien en raison de leur large gamme d'applications. Depuis deux décennies, les EBX ont été sujet d'intenses recherches et sont devenus un standard pour l'alcynation de nucléophile. Originellement leur synthèse se passait en deux étapes distinctes (figure 2) [5]. Premièrement, l'oxydation d'un précurseur contenant l'iode monovalent (1) forme l'iode hypervalent (2). Ensuite, l'alcyne désiré est ajouté sur l'atome d'iode par substitution de l'hydroxyde. De manière générale, cette dernière étape requiert l'addition d'un activateur tel qu'un acide de Lewis (TMSOTf) pour rendre la substitution plus favorable, ainsi que l'utilisation de

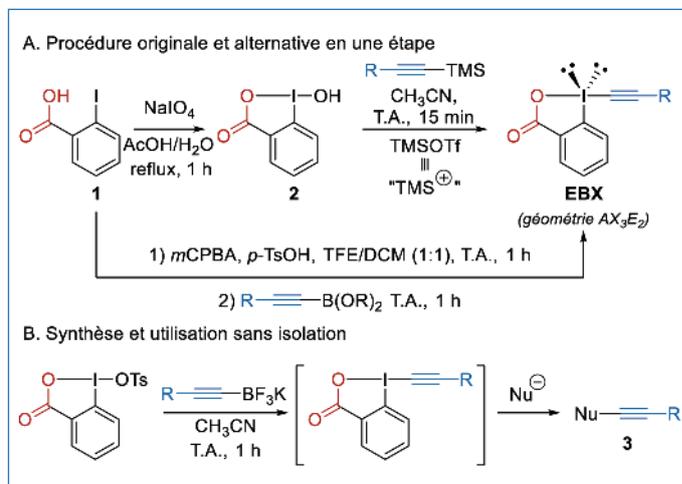


Figure 2 - Voies de synthèse des EBX.

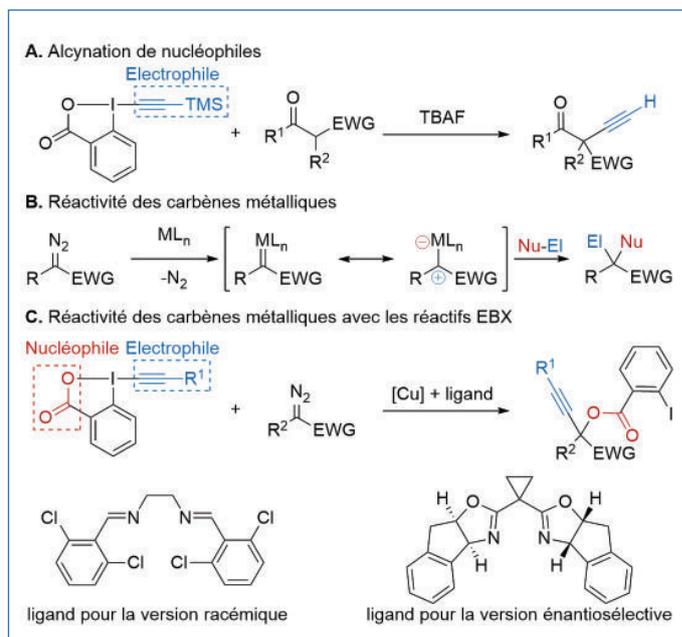


Figure 3 - Réactivité des EBX avec les carbènes métalliques.

TMS-alcynes qui sont plus nucléophiles que les alcynes terminaux. Bien que cette méthode soit toujours utilisée de nos jours, une alternative combinant l'oxydation et le transfert de l'alcyne en une seule étape a été développée afin de faciliter l'accès aux EBX [6]. Les types de groupement R présent sur le réactif final incluent des groupes protecteurs silylés, des aryles ou des alkyles. Récemment, notre groupe a développé une méthode permettant d'éviter l'isolement et la purification des EBX [7]. Ils ont pu être préformés en solution, puis immédiatement utilisés pour réagir avec divers nucléophiles donnant directement accès au produit final 3.

Réactivité des réactifs EBX

Les EBX permettent le transfert du groupement alcyne sur une variété de nucléophiles avec par exemple l'alcynation de centres α-carbonyles (figure 3A) [8]. Ces stratégies s'accompagnent par la

formation en quantité stœchiométrique d'acide 2-iodobenzoïque comme déchet [3]. Notre groupe s'est donc intéressé au développement de réactions dans lesquelles la totalité du réactif serait transférée. Dans cette optique, la réactivité des carbènes métalliques est idéale puisqu'ils possèdent un carbone à la fois nucléophile et électrophile (figure 3B). En utilisant un catalyseur au cuivre et un ligand (chiral ou non), nous avons pu développer une réaction dans laquelle l'alcyne et l'acide 2-iodobenzoïque sont insérés sur le même carbone (figure 3C) [9-10].

Pour augmenter la complexité des molécules potentiellement accessibles via cette méthode, nous avons étudié la possibilité d'ajouter un alcool comme nucléophile externe à la place de l'acide 2-iodobenzoïque. En changeant la structure de l'EBX, il a été possible de développer une réaction à trois composants. Cette réaction a notamment permis la synthèse du composé **4** avec 62 % de rendement [11]. Ce composé est l'intermédiaire utilisé par Lonza dans sa synthèse du médicament efavirenz pour le traitement du SIDA (figure 4) [12].

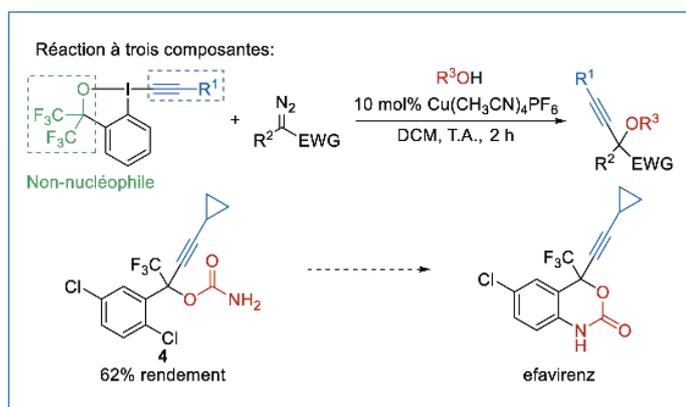


Figure 4 - Réaction à trois composants et synthèse formelle de l'efavirenz.

Applications en biologie chimique

Grâce à leur faible toxicité et leur stabilité en milieu biologique, les réactifs d'EBX trouvent également des applications en biologie chimique [13]. Par exemple, l'acide aminé cystéine, grâce à son caractère nucléophile, peut réagir de manière rapide et sélective sur la triple liaison des EBX [14]. En conditions aqueuses, le groupement thiol (-SH) de la cystéine contenue dans divers peptides et protéines, comme par exemple sur la protéine His₆-Cys-Ubiquitine (figure 5), s'ajoute en position β du réactif EBX, générant des composés stables appelés vinylbenziodoxolones (VBX). Ce changement surprenant de réactivité est dû à la présence d'eau qui protone directement l'intermédiaire formé, empêchant le clivage de la liaison C-I. La réaction fonctionne avec de nombreux composés EBX portant différents groupes fonctionnels, comme par exemple un groupement azoture (N₃-EBX), ce dernier permettant de réaliser par la suite des réactions de cycloaddition avec des alcynes en présence de cuivre (une réaction introduite par Sharpless et Meldal connue comme l'exemple type de « réaction click ») [15]. Dans notre travail, la variante introduite par Bertozzi utilisant des alcynes cycliques plus réactifs en absence de cuivre a été utilisée [16]. Le fragment d'iode hypervalent du réactif VBX peut également réagir dans des réactions de couplage de Suzuki-Miyaura avec des acides boroniques [17]. Ces réactions de cycloaddition et de couplage sont compatibles entre elles et permettent d'installer sur les biomolécules divers marqueurs. Par exemple,

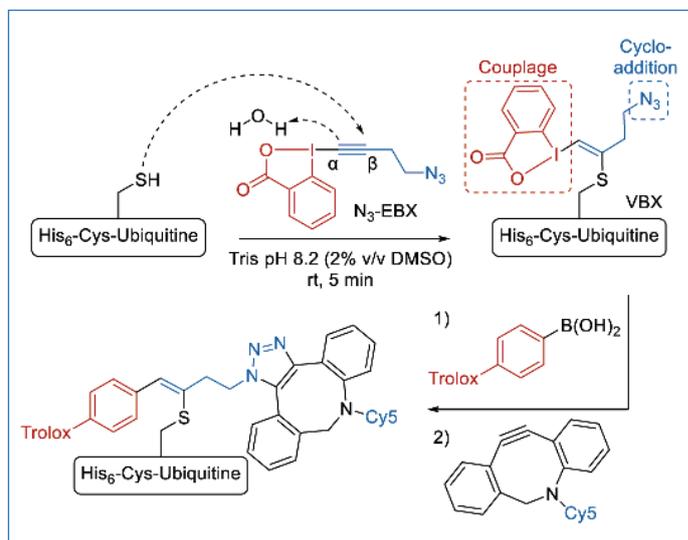


Figure 5 - Applications des VBX en biologie chimique.

le fluorophore Cy5 a pu être installé sur la protéine His₆-Cys-Ubiquitine, préalablement fonctionnalisée avec l'antioxydant Trolox, ce dernier permettant d'améliorer les propriétés lumineuses du marqueur fluorescent Cy5 et de tripler les temps de mesure possibles.

En conclusion, les EBX permettent d'inverser la polarité des alcynes et s'établissent comme des réactifs de choix pour l'alcynation de nucléophiles. Récemment, nous avons développé une manière plus efficace pour la formation et l'utilisation de ces réactifs. Les EBX peuvent être utilisés avec des métaux de transition, comme pour la fonctionnalisation de carbènes, et possèdent des applications en biologie chimique avec l'alcynation de cystéines. Ceci dit, leur versatilité ne s'arrête pas à ces deux exemples, ils peuvent être utilisés avec divers nucléophiles hétéroatomiques (alcools, amides, phosphonates), ainsi qu'avec des nucléophiles carbonés et même des espèces radicalaires. Dans le futur, il sera intéressant de combiner les EBX avec des intermédiaires réactifs générés utilisant la chimie en flux continu.

- [1] *Modern Alkyne Chemistry: Catalytic and Atom-Economic Transformations*, B.M. Trost, C.-J. Li (eds), Wiley-VCH, 2015.
- [2] D. Seebach, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1979**, *18*, p. 239.
- [3] D.P. Hari, P. Caramenti, J. Waser, *Acc. Chem. Res.*, **2018**, *51*, p. 3212.
- [4] C. Willgerodt, *J. Prakt. Chem.*, **1886**, *33*, p. 154.
- [5] V.V. Zhdankin, C.J. Kuehl, A.P. Krasutsky, J.T. Bolz, A.J. Simonsen, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, p. 6547.
- [6] M.J. Bouma, B. Olofsson, *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, p. 14242.
- [7] J. Borrel, J. Waser, *Org. Lett.*, **2022**, *24*, p. 142.
- [8] D. Fernández-González, J. Brand, J. Waser, *Chem. Eur. J.*, **2010**, *16*, p. 9457.
- [9] D.P. Hari, J. Waser, *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, *138*, p. 2190.
- [10] D.P. Hari, J. Waser, *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, *139*, p. 8420.
- [11] G. Pisella, A. Gagnebin, J. Waser, *Chem. Eur. J.*, **2020**, *26*, p. 10199.
- [12] D. Dai, X. Long, A. Kulesza, J. Reichwagen, B. Luo, Y. Guo (Lonza Ltd), *PCT Int. Appl. WO2012097510*, **2012**.
- [13] E.M.D. Allouche, E. Grinhagena, J. Waser, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2022**, *60*, p. 2.
- [14] R. Tessier, J. Ceбалlos, N. Guidotti, R. Simonet-Davin, B. Fierz, J. Waser, *Chem.*, **2019**, *5*, p. 2243.
- [15] M. Meldal, C.W. Tornøe, *Chem. Rev.*, **2008**, *108*, p. 2952.
- [16] N.J. Agard, J.A. Prescher, C.R. Bertozzi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, p. 15046.
- [17] N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.*, **1995**, *95*, p. 2457.

Cette fiche a été préparée par **Stéphanie G.E. AMOS**, doctorante, **Julien BORREL**, doctorant, **Nina DECLAS**, doctorante, **Elliott LE DU**, doctorant, et **Jérôme WASER***, professeur, Laboratory of Catalysis and Organic Synthesis, EPFL, Lausanne (jerome.waser@epfl.ch). 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

masse atomique en $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ (1)

numéro atomique

nom

symbole (2)

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 ; Te = préparé par synthèse

période	Classification Périodique																																														
	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 Astaté	86 222 Rn Radon																													
VII	87 223 Fr Francium	88 226 Ra Radium	89 227 Ac Actinium	<table border="1"> <tr> <td>58 140,1 Ce Cérium</td> <td>59 140,9 Pr Praséodyme</td> <td>60 144,2 Nd Néodyme</td> <td>61 145 Pm Prométhium</td> <td>62 150,4 Sm Samarium</td> <td>63 152,0 Eu Europium</td> <td>64 157,3 Gd Gadolinium</td> <td>65 158,9 Tb Terbium</td> <td>66 162,5 Dy Dysprosium</td> <td>67 164,9 Ho Holmium</td> <td>68 167,3 Er Erbium</td> <td>69 168,9 Tm Thulium</td> <td>70 173,0 Yb Ytterbium</td> <td>71 175,0 Lu Lutétium</td> </tr> <tr> <td>90 232,0 Th Thorium</td> <td>91 231,0 Pa Protactinium</td> <td>92 238,0 U Uranium</td> <td>93 237,0 Np Neptunium</td> <td>94 242 Pu Plutonium</td> <td>95 243 Am Américium</td> <td>96 247 Cm Curium</td> <td>97 247 Bk Berkélium</td> <td>98 251 Cf Californium</td> <td>99 254 Es Einsteinium</td> <td>100 253 Fm Fermium</td> <td>101 256 Md Mendélévium</td> <td>102 254 No Nobélium</td> <td>103 257 Lr Lawrencium</td> </tr> </table>																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	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
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																																		
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 Bépa, chimie PCSI)