

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.

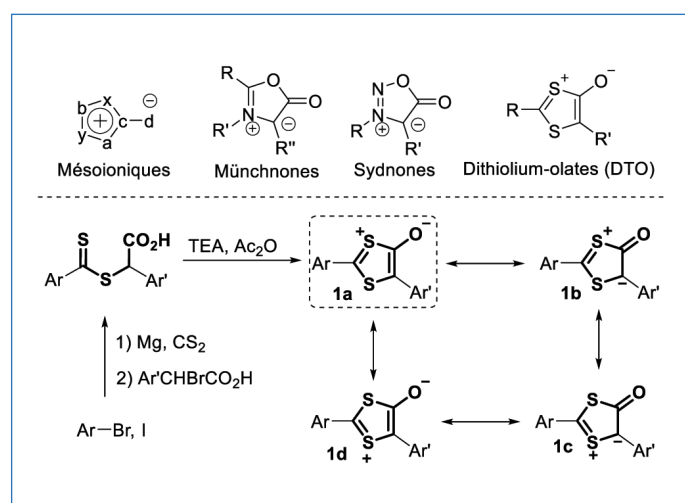


Figure 1 - Structure générique des mésoioniques, des münchnones et des sydnones. Synthèse et formes mésomères des 1,3-dithiolium-4-olates (DTO) **1**.

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**.

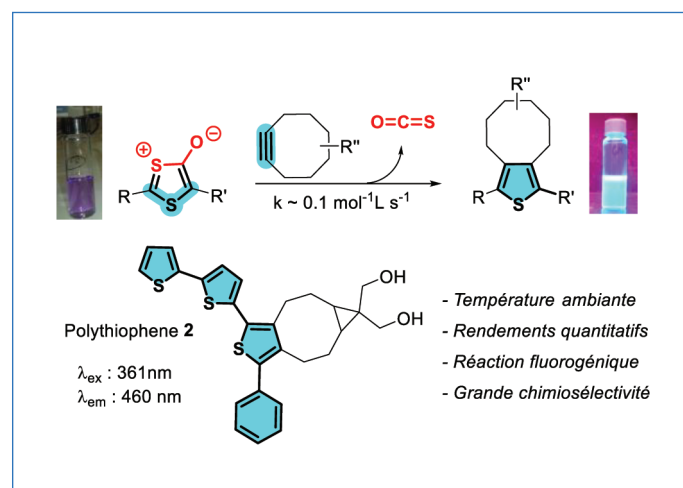


Figure 2 - Formation de thiophènes fluorescents par réaction des DTO avec les cyclooctynes.

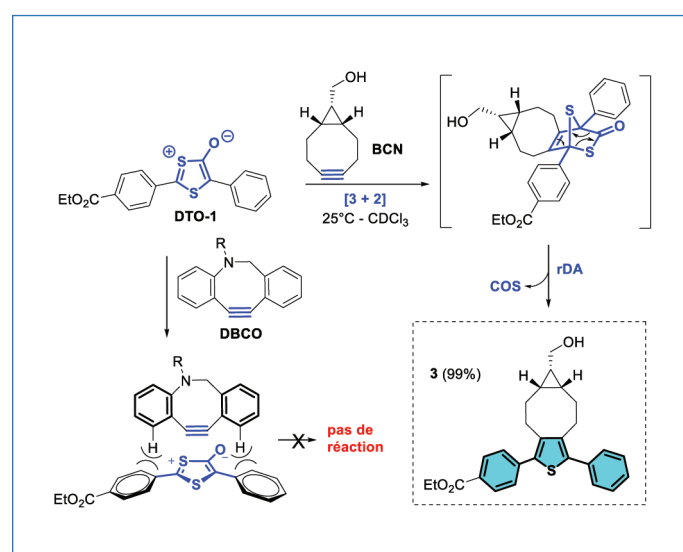


Figure 3 - Influence de la structure du cyclooctyne sur la réaction.

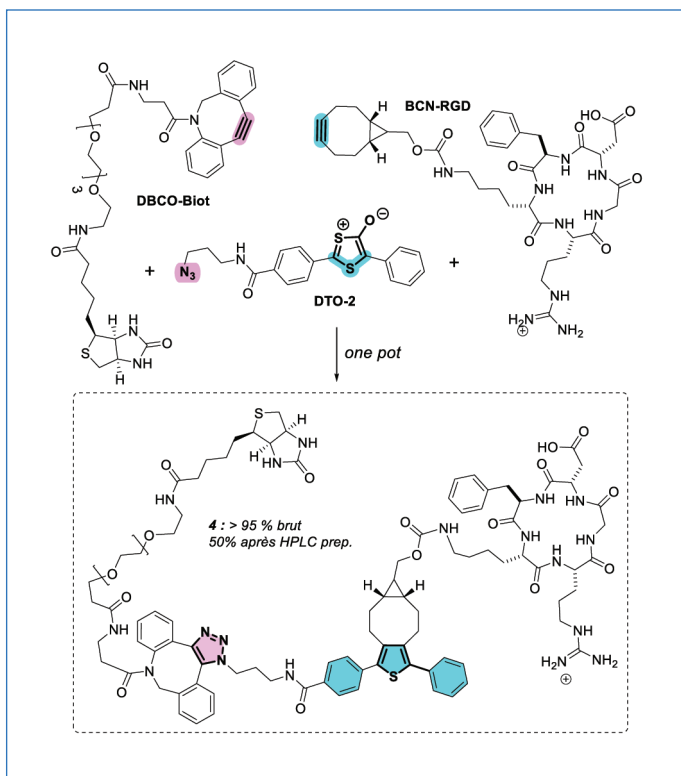


Figure 4 - Construction d'une molécule complexe par double réaction click fluorogénique.

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 résultant 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 chaînons 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).

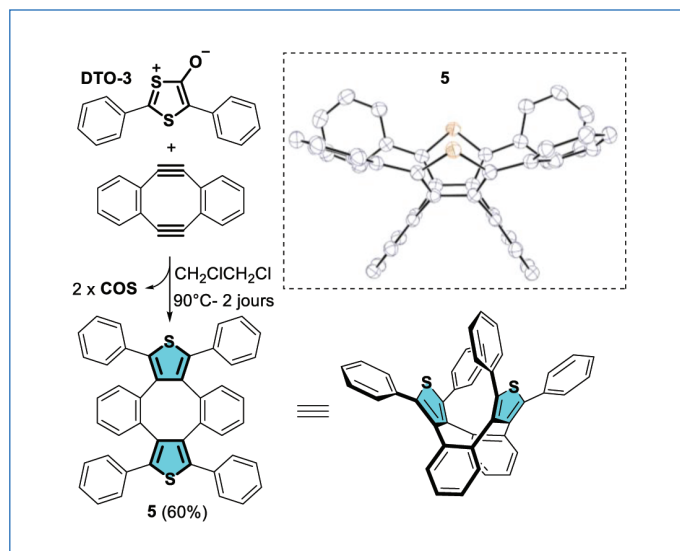


Figure 5 - Réaction avec le di-yne de Sondheimer-Wong.

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 sydrones 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 sydrones, *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/acscemrev.0c00806.
- [4] E. Campagne, 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-tetrahydrodibenzo[a,e]cyclooctene, *Chem. Eur. J.*, **2002**, 8, p. 2000-04.

Cette fiche a été réalisée par **Daïvide AUDISIO**, chef du Laboratoire de Marquage au Carbone 14, et **Frédéric TARAN**, chef du Service de Chimie Bioorganique et de Marquage du CEA Saclay.

* daïvide.audisio@cea.fr ; frederic.taran@cea.fr

Les fiches « Un point sur » sont coordonnées par Jean-Pierre FOULON (jp foulon@wanadoo.fr). Elles sont regroupées et en téléchargement libre sur www.lactualitechimique.org.