

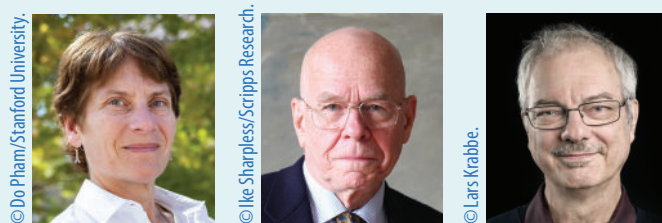
Prix Nobel de chimie 2022 : chimie click et chimie bioorthogonale à l'honneur

Le prix Nobel de chimie 2022 a été attribué aux Américains Carolyn Ruth Bertozzi et Karl Barry Sharpless ainsi qu'au Danois Morten Peter Meldal, pour leurs travaux dédiés au développement de la chimie click et de la chimie bioorthogonale.

Chimie click : de l'énoncé d'un concept à la caractérisation d'une réaction

Barry Sharpless est le cinquième chercheur à décrocher deux fois un prix Nobel. En 2001, le prix Nobel de chimie lui a été décerné pour ses travaux en catalyse asymétrique. Cette même année, il a défini avec deux autres collègues (Hartmuth C. Kolb et M.G. Finn) le concept de la « chimie click » dans un article de perspective paru dans *Angewandte Chemie* [1]. Cet article, cité plus de 15 000 fois en vingt-et-un ans, marque l'aube du XXI^e siècle : les chimistes organiciens sont à ce stade capables de synthétiser des substances naturelles complexes, et les travaux dans le domaine de la synthèse totale ont permis des avancées majeures en méthodologie de synthèse et en synthèse stéréocontrôlée [2]. L'obtention de tels composés requiert cependant de multiples étapes (parfois plusieurs dizaines), des jeux de protection/déprotection des fonctions chimiques, des catalyseurs ou des copules chirales sophistiqués, des conditions de synthèse drastiques. Ces synthèses sont ainsi peu propices à l'obtention d'une diversité moléculaire de façon simple et rapide, ce qui constitue un frein dans certains domaines, et notamment la recherche de composés à activité thérapeutique. Dans son article intitulé « Click chemistry: diverse chemical function from a few good reactions », Sharpless fait le constat que les réactions chimiques complexes réalisées dans le monde vivant sont une source d'inspiration pour les chimistes mais qu'il est illusoire de vouloir en imiter la perfection. Ces réactions sont réalisées à l'aide de catalyseurs sophistiqués que sont les enzymes, optimisées par des millions d'années d'évolution, et il propose de définir un ensemble de réactions simples à mettre en œuvre par le chimiste et permettant d'accéder rapidement à des molécules d'intérêt thérapeutique entre autres. C'est là une autre façon de puiser son inspiration dans les stratégies de la nature. Pour construire les macromolécules du vivant, cette dernière utilise un petit jeu d'éléments modulaires qu'elle assemble par des réactions très efficaces entre « ses mains », souvent au travers d'un hétéroatome. Mais les mains de la nature et celles du chimiste ne sont pas les mêmes, alors pourquoi ne pas identifier les réactions les plus efficaces dans les mains de ce dernier ?

Ainsi, le concept de chimie click désigne un ensemble de réactions « idéales » permettant de créer des enchaînements de liaisons dites hétéroatomiques, c'est-à-dire de type carbone-hétéroatome-carbone. Le principe est de produire des molécules semblables aux substances naturelles, par leurs fonctions et non par leurs structures, en reliant de petites unités chimiques, ou modules fonctionnels, à l'aide de liaisons



C.R. Bertozzi

K.B. Sharpless

M.P. Meldal

Les trois lauréats

- **Carolyn R. Bertozzi** est une chimiste américaine née en 1966. Elle a obtenu son doctorat en chimie en 1993 à l'Université de Californie de Berkeley. Recrutée au sein de la Faculté de l'University of California at Berkeley en 1996, elle a ensuite rejoint l'Université de Stanford où elle est professeure depuis 2015 et chercheuse au Howard Hughes Medical Institute. Experte en chimobiologie, elle s'intéresse à la synthèse d'outils chimiques pour étudier les sucres à la surface des cellules et leurs impacts sur des maladies telles que le cancer, l'inflammation et les infections virales (comme le Covid-19 par exemple).
- **K. Barry Sharpless** est un chimiste américain né en 1941. Il a obtenu son doctorat en 1968 à l'Université de Stanford. Il est depuis 1990 professeur au Scripps Research Institute, centre de recherche biomédicale situé à La Jolla (Californie). Spécialiste de synthèse stéréosélective, il a obtenu un premier prix Nobel en chimie en 2001 pour ses travaux en catalyse chirale concernant les réactions d'oxydation. Cette même année, il a introduit le concept innovant de la chimie click.
- **Morten P. Meldal** est un chimiste danois né en 1954. Il a obtenu son doctorat en chimie en 1986 à l'Université Technique du Danemark. Il est professeur à l'Université de Copenhague depuis 2011 et directeur du Centre de Chimobiologie évolutive depuis 2013. Ses spécialités couvrent de nombreux domaines dont la chimie peptidique sur support solide et l'automatisation de la synthèse ou encore la chimie combinatoire.

faciles à établir. Une réaction de chimie click, terme qui fait référence à deux éléments qui s'emboîtent telle la ceinture de sécurité (*figure 1*), doit idéalement respecter les critères suivants : elle doit présenter de très bons rendements, les réactifs doivent être facilement disponibles, et la réaction doit être rapide, économiser les atomes, les sous-produits doivent être minimes, et s'il y en a, non réactifs, non toxiques, inoffensifs pour l'environnement, et pouvoir être éliminés facilement. La réaction doit être régio- et stéréosélective, et le produit doit être facilement isolable, et si une purification est requise, celle-ci doit être simple (de type cristallisation ou distillation). Les conditions réactionnelles doivent être simples et faciles à mettre en œuvre, les solvants non toxiques et la réaction doit dans l'idéal pouvoir être réalisée dans l'eau. Elle doit enfin pouvoir être appliquée et adaptée facilement dans de nombreux domaines, incluant notamment la chimie pharmaceutique.

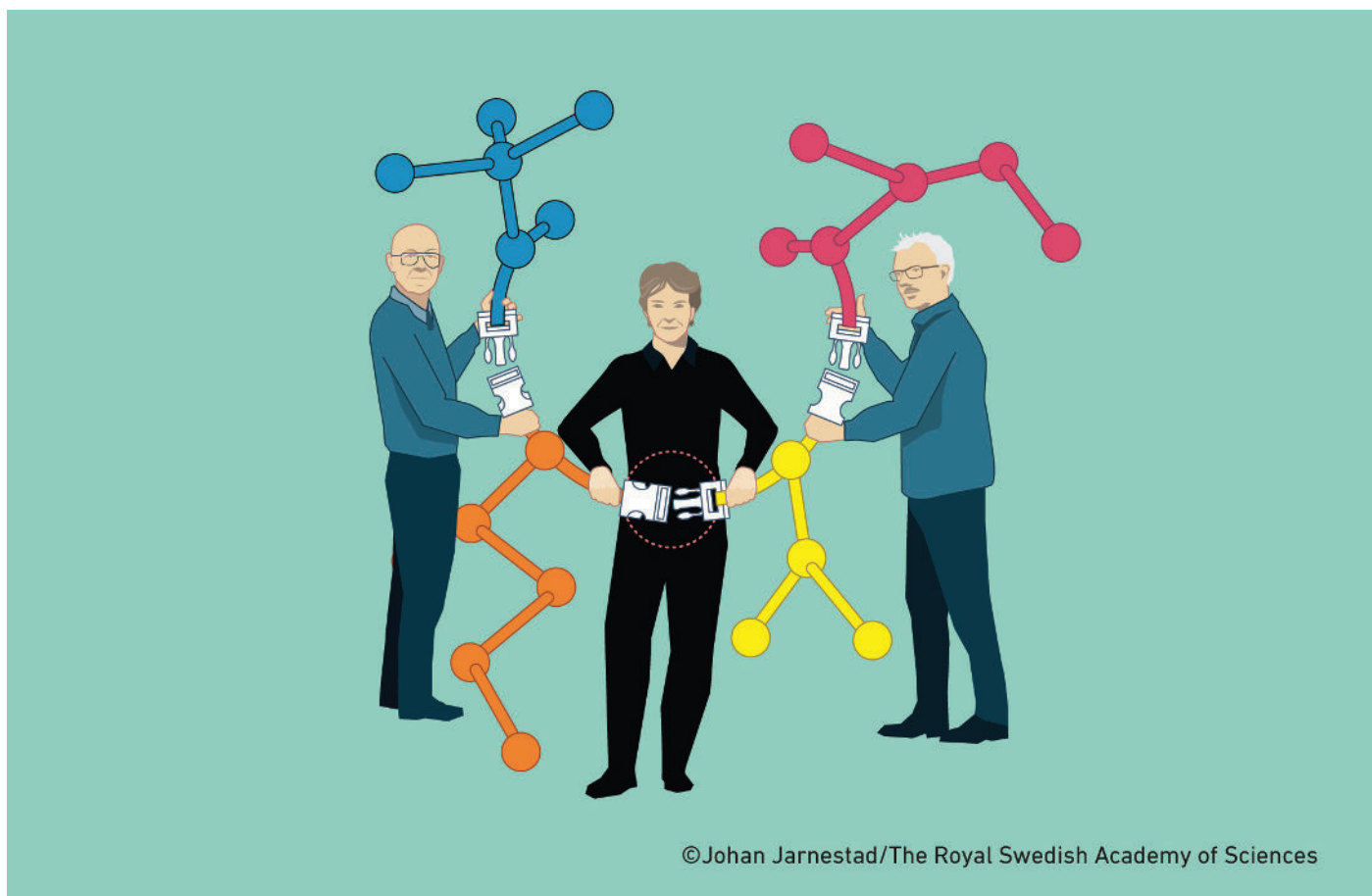


Figure 1 - « It just says click – and the molecules are coupled together ».

Dans cet article, Sharpless fournit des exemples de plusieurs réactions chimiques existantes qui remplissent les critères qu'il vient d'énoncer, ainsi que d'autres pistes à considérer. Les réactions de type cyclo-additions sont notamment citées et parmi elles, la réaction dite de Huisgen entre un azoture et un alcyne (*figure 2*) constitue, selon lui, un exemple de réaction très intéressante (la « crème de la crème ») mais ne remplissant pas encore tous les critères. Elle nécessite notamment un chauffage et donne un mélange de deux produits régioisomères. C'est sur cette base qu'en 2002 entre en scène la plus célèbre des réactions de la chimie click, découverte indépendamment par deux groupes.

Alors qu'il était engagé dans le développement d'une méthodologie permettant de modifier et diversifier des peptides directement au cours de leur synthèse sur support, Morten Meldal met en évidence la réaction, encore inconnue, entre un alcyne et un azoture catalysée par les ions cuivreux, pour conduire à un triazole extrêmement stable. Cette approche permet de préparer aisément ce qu'il appelle des peptidotriazoles [3]. Simultanément, Valery V. Fokin, au sein de l'équipe de Sharpless, cherche lui aussi à catalyser la formation d'un triazole à partir d'un alcyne et un azoture. Évaluant tous les catalyseurs métalliques qui lui passent sous la main, il a l'idée de tester le sulfate de cuivre et d'y ajouter de l'acide ascorbique, ou plus simplement la vitamine C achetée au supermarché voisin, façon particulièrement pratique pour produire des ions cuivreux [4]. Les avantages de la catalyse au cuivre sont multiples : en accélérant la réaction jusqu'à un million de fois par rapport à sa version non catalysée, le catalyseur métallique permet de s'affranchir du chauffage qui était nécessaire dans les conditions de Huisgen, d'obtenir un produit unique, mais également d'effectuer le couplage en milieu aqueux. Cette

réaction, qui a pris le nom de CuAAC (*figure 2*), pour « copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition » (cycloaddition cupro-catalysée entre un azoture et un alcyne), est rapidement devenue le prototype de la chimie click [5].

De la chimie click à la chimie bioorthogonale

Carolyn Bertozzi publie en 1997 un premier article révolutionnaire, où elle modifie les sucres, ou glycanes, à la surface des cellules par une réaction entre une cétone, introduite par une approche dite du rapporteur chimique [6], qui exploite le métabolisme cellulaire pour incorporer une fonction exogène au sein des glycanes (marquage métabolique), et un hydrazide [7]. Ces premiers travaux, qui exploitaient une réaction encore peu efficace à la surface cellulaire, l'ont amenée à développer au fil des années une recherche ayant pour objectif la synthèse chimique d'outils moléculaires pour visualiser par imagerie les sucres à la surface des cellules et explorer leur impact sur des pathologies. Le cahier des charges incluait le respect de l'intégrité des cellules et/ou des organismes étudiés. La réaction de chimie click entre un alcyne et un azoture catalysée par le cuivre semble alors offrir une possibilité prometteuse, mais le cuivre peut être toxique pour les cellules. Elle développe alors une version sans cuivre, en améliorant la réactivité de l'alcyne de la réaction initiale de Huisgen, via l'utilisation d'alcynes cycliques (cyclooctynes), exploitant la tension de cycle pour promouvoir une réaction plus rapide [8]. Cette réaction, qui par analogie avec la CuAAC a été baptisée SPAAC, pour « strain-promoted alkyne-azide cycloaddition » (cycloaddition entre un alcyne et un azoture, promue par la tension de cycle), est devenue le prototype de la chimie bioorthogonale, concept introduit en 2003 par

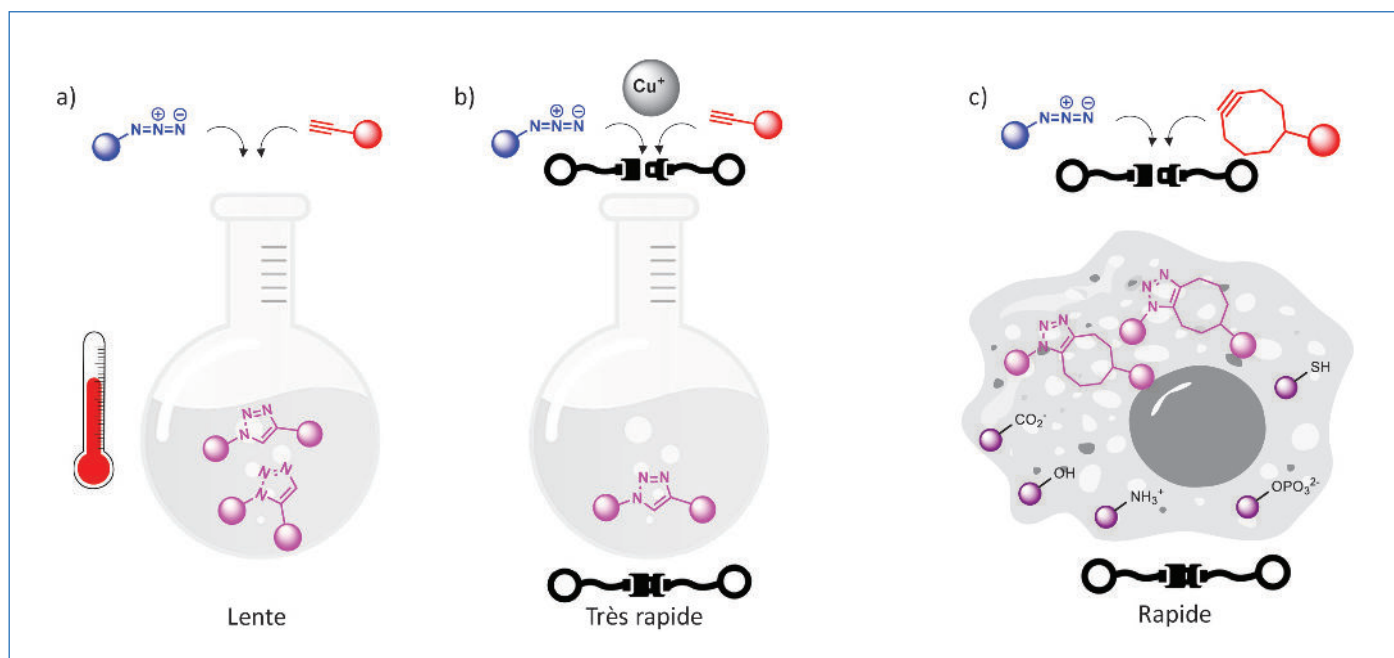


Figure 2 - Représentation schématique des réactions de Huisgen (a, Huisgen, 1961), CuAAC (b, Meldal, Sharpless, 2002) et SPAAC (c, Bertozzi, 2004).

Carolyn Bertozzi [9] pour désigner les réactions chimiques qui peuvent se produire rapidement et sélectivement à l'intérieur des systèmes vivants entre des fonctions chimiques absentes naturellement dans les cellules, et sans interférer (ou presque) avec la chimie de la cellule (figure 2). Ces fonctions doivent donc être inertes dans le milieu biologique étudié, et capables de réagir efficacement l'une avec l'autre, au moment et à l'endroit souhaité. Ces prérequis constituent un défi de taille pour le chimiste organicien qui a pour habitude de réaliser des réactions dans des conditions très éloignées de celles présentes à l'intérieur d'une cellule en termes de solvant, de pH, de température, de concentration des réactifs, et surtout de complexité moléculaire, car une cellule renferme une multitude de molécules aux propriétés et réactivités variées. Et c'est donc bien ce défi qu'a surmonté Carolyn Bertozzi en réalisant de la chimie entre des molécules exogènes, d'abord à la surface cellulaire, puis au sein de systèmes vivants, la modification d'un embryon de poisson zèbre étant le premier exemple d'application de cette chimie à un organisme multicellulaire vivant [10-11].

Chimie click et chimie bioorthogonale : deux concepts distincts fortement intriqués

Les réactions de chimie click, et notamment la CuAAC, sont souvent utilisées pour accéder rapidement à une large variété de molécules d'intérêt biologique. La réaction permet en effet d'associer de nombreux blocs différents à un même précurseur et d'obtenir ainsi rapidement une diversité moléculaire nécessaire à toute étude de structure-activité sur un système biologique *in vitro* ou cellulaire. Dans ce cas, il ne s'agit pour autant pas d'une utilisation de cette réaction dans le cadre de la chimie bioorthogonale. Inversement, le terme chimie click est souvent employé dans le cadre d'une utilisation bioorthogonale. Ces deux concepts sont donc souvent confondus ou tout au moins associés et reliés entre eux. Pourtant, s'ils se parlent et se répondent, ils ne s'excluent ou ne s'incluent pas. En effet, toutes les réactions de chimie click ne répondent pas nécessairement aux critères de la chimie bioorthogonale indispensables pour les applications biologiques, de même

que les réactions bioorthogonales ne répondent pas toutes aux critères de chimie click. Ainsi, la réaction entre un alcyne et un azoture catalysé par le cuivre est à ce jour la réaction de chimie click la plus utilisée pour le marquage sélectif des biomolécules. Cependant, elle n'est pas parfaitement bioorthogonale à cause de la cytotoxicité potentielle des ions Cu(I) et de la difficulté d'apporter ce catalyseur sur le site réactionnel. Par ailleurs, le concept de bioorthogonalité doit être adapté selon chaque cas étudié : les enjeux ne sont pas les mêmes s'il s'agit de modifier la surface d'une cellule, d'effectuer l'imagerie ciblée d'une coupe tissulaire, ou bien d'aller explorer un processus au sein d'un animal vivant. C'est pour adresser ce dernier enjeu, extrêmement complexe, que la réaction bioorthogonale avec un cyclooctyne a été développée, bien qu'elle ne réponde pas *stricto sensu* à tous les critères de la chimie click.

Quelles applications ?

Ainsi, en énonçant les bases d'une nouvelle façon d'envisager la synthèse organique pour accélérer la découverte de substances actives telles que de nouveaux médicaments, Sharpless a lancé un défi qui a été relevé avec succès, permettant le développement d'une catégorie de réactions qui donnent accès facilement à une grande diversité de molécules. La réaction CuAAC développée indépendamment par Meldal et Sharpless en constitue l'exemple emblématique. Ces réactions sont très utilisées dans différents domaines pour, par exemple, conférer de nouvelles fonctionnalités aux matériaux, synthétiser des polymères ou encore des molécules à visées thérapeutiques. Bertozzi a quant à elle ouvert une nouvelle voie en chémobiologie en proposant une chimie contrôlée au sein de cellules et d'organismes vivants, permettant l'élaboration de nouveaux outils chimiques et méthodologies moléculaires qui repoussent les frontières de nos connaissances du métabolisme cellulaire. Ces sondes moléculaires envoyées dans les cellules permettent de recueillir de nouvelles connaissances sur leur fonctionnement à un niveau moléculaire jamais atteint, mais aussi sur leurs

dysfonctionnements. Les applications sont vastes dans le domaine de la santé avec la caractérisation de nouvelles pistes thérapeutiques et de nouvelles techniques de diagnostics précoces [12]. Bien que de nombreuses applications restent encore aujourd'hui à un niveau de preuve de concept relativement fondamental, il convient de noter que ce domaine en pleine expansion a maintenant atteint les essais cliniques avec la plateforme CAPAC (Click Activated Prodrugs Against Cancer) [13].

Les auteurs remercient Sandrine Piguel et Sébastien Vidal pour leur relecture attentive.

[1] H.C. Kolb, M.G. Finn, K.B. Sharpless, Click chemistry: diverse chemical function from a few good reactions, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*(11), p. 2004-21.

[2] K.C. Nicolaou, D. Vourloumis, N. Winssinger, P.S. Baran, The art and science of total synthesis at the dawn of the twenty-first century, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*(1), p. 44-122.

[3] C.W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, Peptidotriazoles on solid phase: [1,2,3]-triazoles by regioselective copper(I)-catalyzed 1,3-dipolar cycloadditions of terminal alkynes to azides, *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*(9), p. 3057-64.

[4] V.V. Rostovtsev, L.G. Green, V.V. Fokin, K.B. Sharpless, A stepwise Huisgen cycloaddition process: copper(I)-catalyzed regioselective "ligation" of azides and terminal alkynes, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*(14), p. 2596-99.

[5] R. Zerrouki, R. Lucas, P. Krausz, Et si tout était aussi simple qu'un « click » : la cycloaddition 1,3-dipolaire entre un azoture et un alcyne terminal catalysée par le cuivre(I), *L'Act. Chim.*, **2009**, *335*, p. 5.

[6] C. Biot, B. Vauzeilles, Les rapporteurs chimiques bioorthogonaux : une approche au cœur de la chémobiologie, *L'Act. Chim.*, **2021**, *468*, p. 16.

[7] L.K. Mahal, K.J. Yarema, C.R. Bertozzi, Engineering chemical reactivity on cell surfaces through oligosaccharide biosynthesis, *Science*, **1997**, *276*(5315), p. 1125-28.

[8] N.J. Agard, J.A. Prescher, C.R. Bertozzi, A strain-promoted [3+2] azide-alkyne cycloaddition for covalent modification of biomolecules in living systems, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*(46), p. 15046-47.

[9] H.C. Hang, C. Yu, D.L. Kato, C.R. Bertozzi, A metabolic labeling approach toward proteomic analysis of mucin-type O-linked glycosylation, *PNAS*, **2003**, *100*(25), p. 14846-851.

[10] B. Vauzeilles, F. Clerc, A. Commerçon, Couplage chimique de biomolécules *in cellulo* et *in vivo*, *L'Act. Chim.*, **2015**, *393-394*, p. 24.

[11] S. Papot, F. Taran, De la chimie bioorthogonale au développement de nouvelles stratégies thérapeutiques, *L'Act. Chim.*, **2021**, *468*, p. 13.

[12] B. Vauzeilles, Une idée lumineuse pour traquer les légionelles, *La Recherche*, **2016**, 508.

[13] K. Wu, N.A. Yee, S. Srinivasan, A. Mahmoodi, M. Zakharian, J.M. Moneto, M. Royzen, Click activated prodrugs against cancer increase the therapeutic potential of chemotherapy through local capture and activation, *Chem. Sci.*, **2021**, *12*(4), p. 1259-71.

Dominique GUIANVARCH¹, professeure, **Christophe BIOT**², professeur, et **Boris VAUZEILLES**³, directeur de recherche au CNRS.

¹Institut de chimie moléculaire et des matériaux d'Orsay, CNRS UMR 8182, Université Paris-Saclay.

²Unité de glycobiologie structurale et fonctionnelle, CNRS UMR 8576, Université de Lille.

³Institut de chimie des substances naturelles, CNRS UPR 2301, Université Paris-Saclay.

* Dominique.guianvarch@universite-paris-saclay.fr ; christophe.biot@univ-lille.fr ; Boris.vauzeilles@cnrs.fr

WILEY-VCH

 **Chemistry
Europe**

**Make an Impact with Your Chemistry
Research through Chemistry Europe Journals**

Chemistry Europe provides an openly accessible platform for exceptional chemistry that inspires and innovates.

Submit your paper today.

www.chemistry-europe.org