

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.

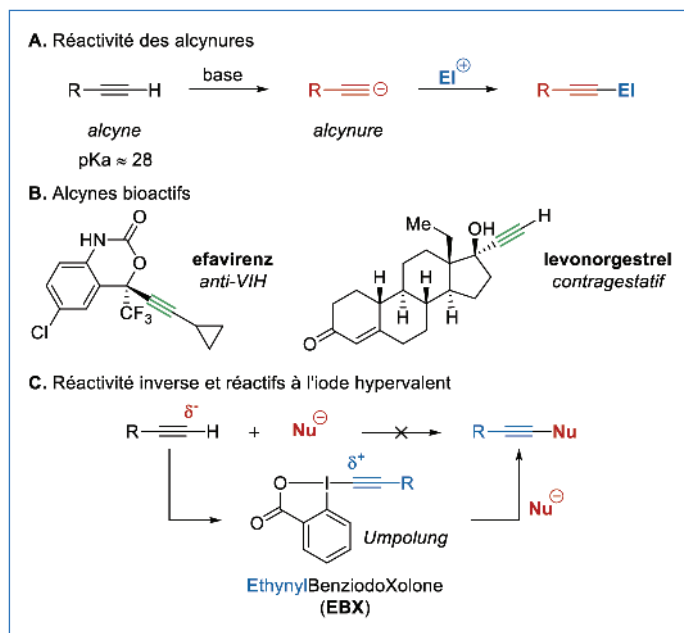


Figure 1 - Réactivité des alcynures et des EBX.

Synthèse des EBX

Initialement découvert par C. Willgerodt en 1886 [4], les réactifs à l'iode hypervalent, de géométrie en forme de T (AX_3E_2), 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

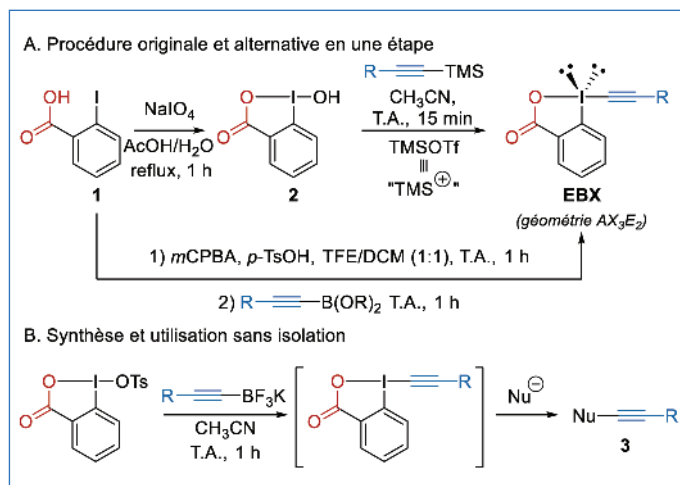


Figure 2 - Voies de synthèse des EBX.

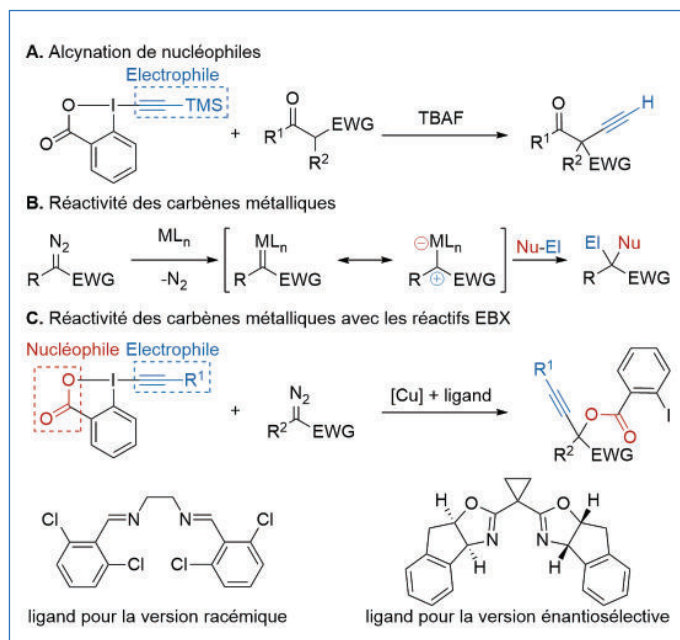


Figure 3 - Réactivité des EBX avec les carbènes métalliques.

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].

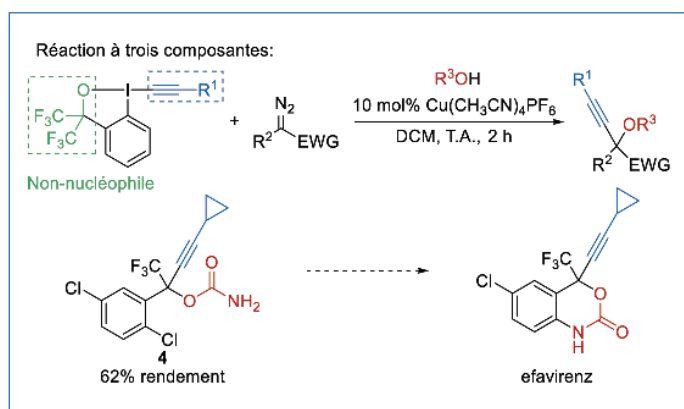


Figure 4 - Réaction à trois composants et synthèse formelle de l'efavirenz.

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,

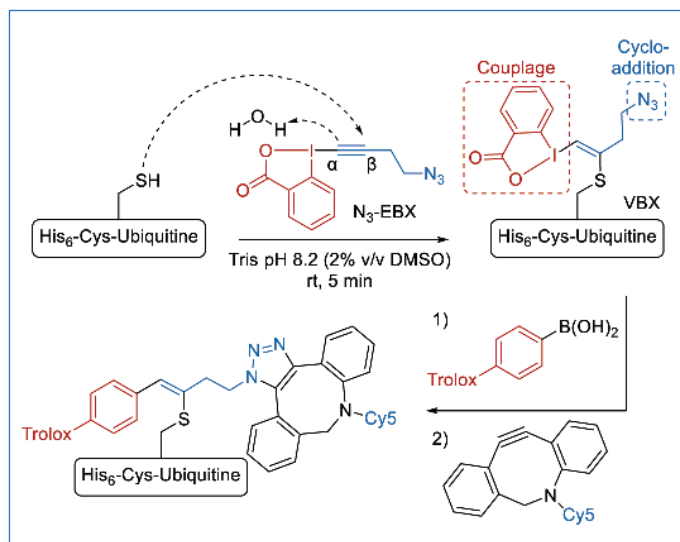


Figure 5 - Applications des VBX en biologie chimique.

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.