

Catalyse asymétrique innovante à base d'ADN

Stellios Arseniyadis, Nicolas Duchemin, Isabelle Heath-Apostolopoulos et Michael Smietana

Résumé La biocatalyse est souvent associée à l'utilisation d'enzymes. Cependant, depuis peu, le concept de la biocatalyse a évolué pour incorporer l'ADN. En effet, en l'espace d'une décennie, la double hélice d'ADN a pu être utilisée pour catalyser un certain nombre de réactions de manière hautement énantiosélective. Cet article tente de fournir une vue d'ensemble de ce domaine de la catalyse asymétrique en pleine expansion qu'est la catalyse asymétrique à base d'ADN sous un angle particulier, à savoir à travers l'influence des ligands et des architectures oligonucléotidiques.

Mots-clés ADN, catalyse asymétrique, Diels-Alder, alkylation de Friedel-Crafts, addition de Michael.

Abstract **Innovative DNA-based asymmetric catalysis**
Biocatalysis is more than often related to the use of enzymes. However, the concept has recently evolved by incorporating DNA. In less than a decade, DNA-based asymmetric catalysis (DAC) has been applied to a variety of synthetic transformations affording high levels of enantioselectivity. This review is meant to give an overview of the field, emphasizing on the intricate relationship between the ligands and the oligonucleotides and their influence on the enantioselectivity outcome of a given reaction.

Keywords DNA, asymmetric catalysis, Diels-Alder, Friedel-Crafts alkylation, Michael addition.

Qu'est-ce qu'un assemblage supramoléculaire dans le contexte de la catalyse à base d'ADN ?

Il s'agit d'une architecture dans laquelle un ligand, idéalement achiral, va interagir de manière covalente ou non avec des acides nucléiques structurés. Cette interaction peut notamment se faire par intercalation en impliquant le positionnement de ce ligand entre deux paires de bases d'ADN [1]. L'acridine, connue pour être un excellent intercalant, a ainsi logiquement été choisie pour la conception des catalyseurs de première génération. L'avantage de cette approche supramoléculaire réside dans le fait que chaque complexe ADN-ligand ne requiert pas d'être synthétisé individuellement. En effet, la simple addition du ligand à un oligonucléotide entraîne la formation du complexe *in situ*, prévenant ainsi le besoin de purification.

Premier exemple de catalyse à base d'ADN : la réaction de Diels-Alder

Le premier exemple de catalyse asymétrique faisant intervenir de l'ADN a été rapporté en 2005 par Roelfes et Feringa [2] et concerne une réaction de Diels-Alder entre l'azachalcone **1a** et le cyclopentadiène **2** en présence de cuivre(II) (*figure 1*) [3-4].

La première génération de catalyseurs a été développée autour d'un site de ligation du cuivre(II) lié à une 9-aminoacridine pouvant s'intercaler entre deux paires de bases de l'ADN. Une grande variété de ligands différant par leurs substituants et par la taille de l'espaceur ont été testés, ce qui a permis dans un premier temps de montrer l'importance de ces deux paramètres structuraux sur l'énantiosélectivité. En

effet, parmi les différents ligands testés, seuls ceux portant un groupement 1-naphthylméthyle (**L3** et **L4**) et 3,5-diméthoxybenzyle (**L1** et **L2**) (*figure 2*) ont induit des sélectivités significatives [1], renforçant ainsi l'idée qu'une interaction de type π - π s'opère entre le ligand et le diénophile. Les diagrammes ORTEP (« oak ridge thermal ellipsoid plot ») des différents complexes Cu(II)-L ont permis de confirmer cette hypothèse en montrant que la distance entre les plans des noyaux aromatiques était de 3,5 Å, distance caractéristique d'une interaction entre deux nuages π [5].

Outre le substituant sur l'atome d'azote, il a également été montré que la taille de l'espaceur pouvait influencer la sélectivité. Ainsi, les ligands possédant un espaceur de type propyle ($n = 3$, **L4**) induisent une meilleure sélectivité que leurs analogues plus longs ($n = 5$, **L5**). Les meilleures sélectivités ont été obtenues avec les ligands **L1** et **L2** qui ont induit jusqu'à 90 % d'excès énantiomériques. Ces différents résultats illustrent l'importance de la proximité entre le centre de ligation du cuivre et l'ADN pour un transfert efficace de la chiralité de la double hélice. Par ailleurs, outre la sélectivité, il s'avère que la présence d'ADN influence également la cinétique de la réaction. En effet, une diminution significative de la vitesse de réaction a pu être observée lorsque les réactions ont été menées en présence d'ADN [6]. Enfin, la nature (longueur et composition) de la séquence d'ADN utilisée s'avère également importantes. En effet, l'étude de plusieurs duplex naturels (st-ADN, ct-ADN ainsi que plusieurs courts oligomères auto-appariants de séquences connues) a permis de montrer que l'environnement chiral nécessaire à l'obtention de bonnes sélectivités était hautement influencé par la nature des paires de bases utilisées. Ainsi, l'alternance de paires GC s'est révélée conduire aux meilleurs excès énantiomériques (62 %), en utilisant notamment une séquence poly(GC)₂ et

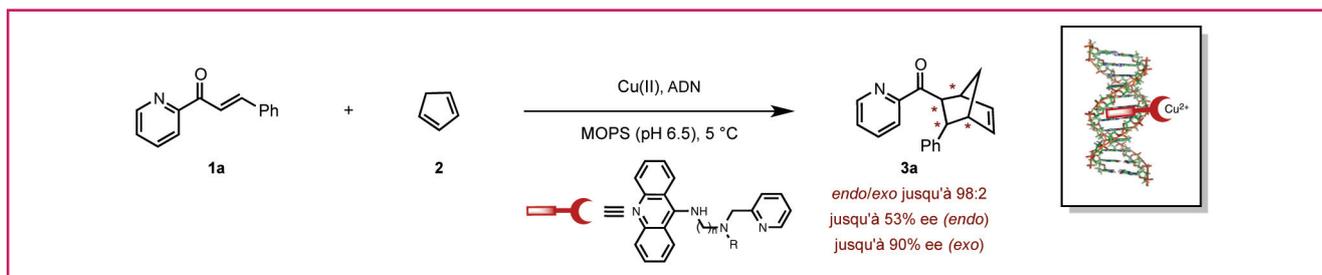
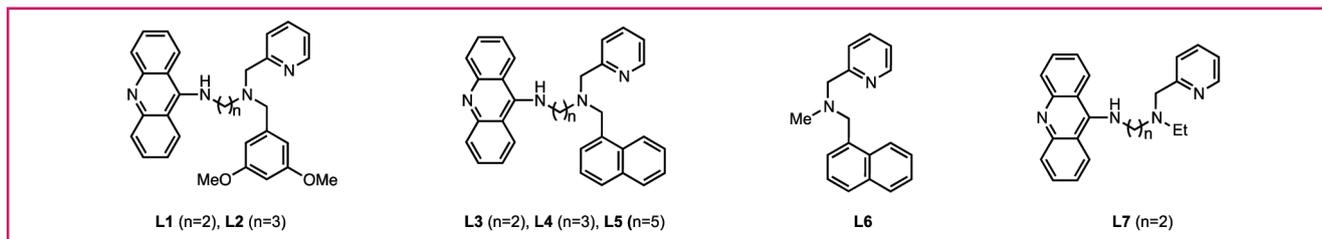
Figure 1 - Réaction de Diels-Alder entre une azachalcone **1a** et le cyclopentadiène **2** catalysée par le complexe st-ADN/Cu(II).

Figure 2 - Ligands de première génération.

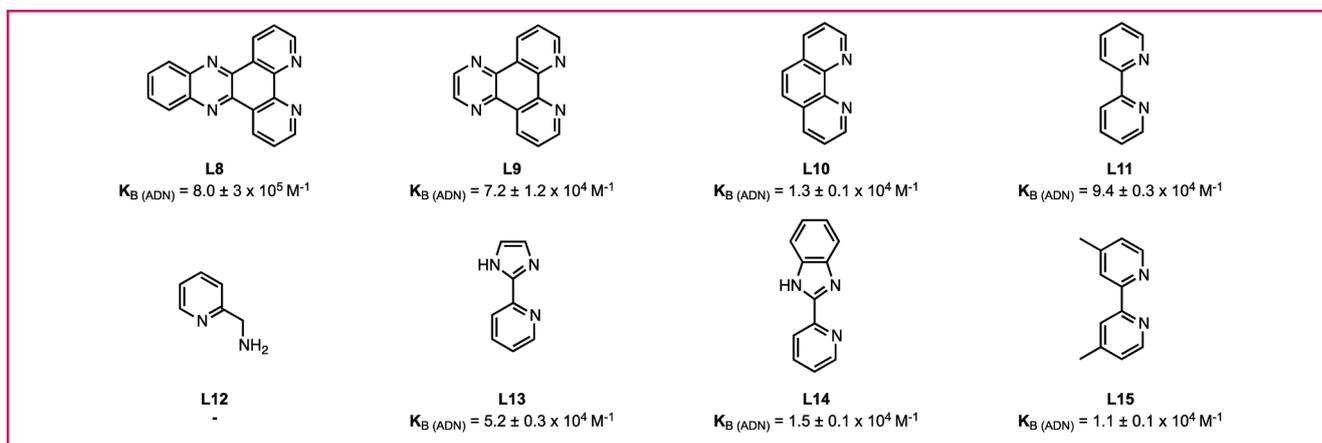


Figure 3 - Ligands de seconde génération de type bipyridine.

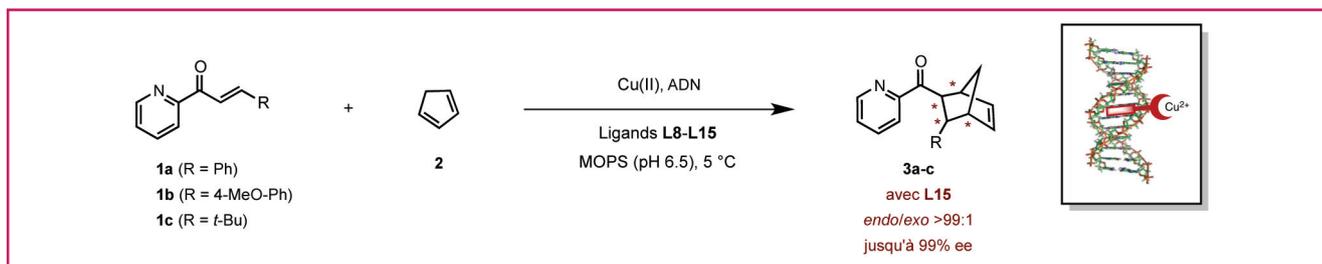


Figure 4 - Influence du ligand sur la réaction de Diels-Alder.

un dodécamère. En revanche, la réduction de la taille de la séquence a conduit à une baisse drastique de l'énantiosélectivité (27 % ee pour l'octanucléotide correspondant). Ces résultats coïncident avec certaines études rapportant l'intercalation préférentielle de l'acridine entre les paires GC [7] et confortent ainsi l'idée que le transfert de chiralité se fait d'autant plus efficacement que le catalyseur se trouve fermement ancré au sein de la double hélice.

La deuxième génération de ligands, où le motif qui interagit avec l'ADN et le site de liaison du cuivre sont groupés en une seule et même entité, a permis l'obtention d'excès énantiomériques bien meilleurs [8]. Une grande variété de

ligands, parmi lesquels la dipyrido[3,2-a:2',3'-c]phénazine (dppz, **L8**), la dipyrido[2,2-d:2'3'-f]quinoxaline (dpq, **L9**), la phénanthroline (phen, **L10**), la 2,2'-bipyridine (bipy, **L11**) et la 4,4'-diméthyl-2,2'-bipyridine (**L15**) (figure 3) se sont révélés particulièrement intéressants.

En effet, certains de ces ligands ont conduit à de bien meilleures sélectivités que celles obtenues avec les ligands de première génération (figure 4), avec, de surcroît, une excellente corrélation entre l'affinité du ligand pour l'ADN et le niveau de sélectivité obtenu.

Par ailleurs, il a été constaté qu'il existait un dénominateur commun entre tous les ligands qui menaient aux meilleurs

excès énantiomériques. En effet, ces ligands (**L11** et **L15**) possèdent une liaison C-C entre les deux noyaux pyridine qui permet aux deux cycles aromatiques de pouvoir tourner librement autour de l'axe, ce qui semble indiquer que la flexibilité pourrait également être un facteur important. Une étude structurale a pour l'occasion été menée et a démontré que le type d'interaction entre le ligand **L15** et l'ADN variait entre intercalation pure et ligand du petit sillon. De plus, il a été observé que la présence de ces ligands dans l'ADN entraînait un déplacement bathochromique dans le spectre UV/Vis du complexe, ainsi qu'une augmentation de la viscosité de l'ADN causée par un plus grand espacement entre les paires de bases résultant de l'intercalation du ligand [9]. Cette série de ligands ayant globalement la même structure, il semble cohérent de penser qu'ils adoptent le même mode de liaison. Cependant, la combinaison d'études spectroscopiques, de mesures de viscosité et de dichroïsme circulaire a montré que seuls deux de ces ligands adoptaient un mode de liaison de type ligand du petit sillon. Il semble donc prématuré de tirer une quelconque conclusion sur le type d'interaction entre ces ligands et l'ADN. Cependant, la flexibilité du ligand permet une distorsion minimale de l'ADN, et donc à la réaction de se produire au plus près de la double hélice, ce qui conduit à une meilleure discrimination faciale et donc à de meilleures sélectivités. Toutefois, il convient de préciser que contrairement à la première génération de ligands qui permettait des inversions de sélectivité, les dérivés de type bipyridine n'ont jusqu'ici pas conduit aux deux énantiomères de manière sélective [10].

L'utilisation de la 4,4'-diméthyl-2,2'-bipyridine (**L15**) a conduit à des excès énantiomériques supérieurs à 99 %, valeurs qui n'avaient encore jamais été atteintes. À ce titre, une étude complète a pu montrer que les groupements méthyle sur le ligand étaient non seulement primordiaux pour l'énantiosélectivité, mais influençaient également la cinétique de la réaction. En effet, contrairement à la première génération

de catalyseurs qui avait tendance à ralentir la réaction, le complexe ADN-Cu-**L15** l'accélère. Une étude cinétique détaillée a par la suite été menée, s'attachant notamment à comparer les vitesses de réactions avec et sans ADN, mais aussi en présence de Cu(NO₃)₂ seul. De manière générale, l'absence d'ADN a été caractérisée par des valeurs de k_{app} (constante de vitesse apparente de la réaction de Diels-Alder) bien moindres que celles mesurées pour le Cu(NO₃)₂ seul. En revanche, en présence d'ADN, les valeurs de k_{app} ont été multipliées par deux pour **L10** et **L11** et par 58 pour **L15**, rendant la réaction catalysée par le complexe Cu(**L15**)(NO₃)₂ dix fois plus rapide qu'en l'absence de **L15** et quatre fois plus rapide qu'avec le Cu(NO₃)₂ seul, faisant naturellement de **L15** le meilleur ligand en termes d'énantiosélectivité et de réactivité. À nouveau, il a été démontré que ces deux dernières données étaient fortement dépendantes des séquences choisies. La séquence d(TCAGGGCCCTGA)₂, riche en paires de bases GC, a permis d'atteindre un excès supérieur à 99 %, ce qui est en accord avec les résultats obtenus avec les ligands de première génération.

Les excellents résultats obtenus à l'aide du ligand **L15** ont conduit à l'étude de nouveaux composés basés sur la structure de la bipyridine, en faisant varier la nature des substituants en position 2, 4 et 6 (**L16-L21**, figure 5).

En se tournant vers ces nouveaux ligands, les études se sont plutôt intéressées au contrôle de la sélectivité ; le but ultime étant de pouvoir accéder aux deux énantiomères d'une réaction donnée en faisant simplement varier la nature du ligand. C'est dans ce contexte qu'il a été démontré qu'en modifiant la denticité⁽¹⁾ du ligand, une inversion de l'énantiosélectivité était possible (figure 6) [11].

La présence de substituants différents sur le noyau bipyridine a conduit à une diminution ou une inversion de l'énantiosélectivité (pour les substitutions en 6 et 6', **L16**), confirmant l'idée que les substituants des noyaux pyridines avaient un effet significatif sur la sélectivité de la réaction. En effet,

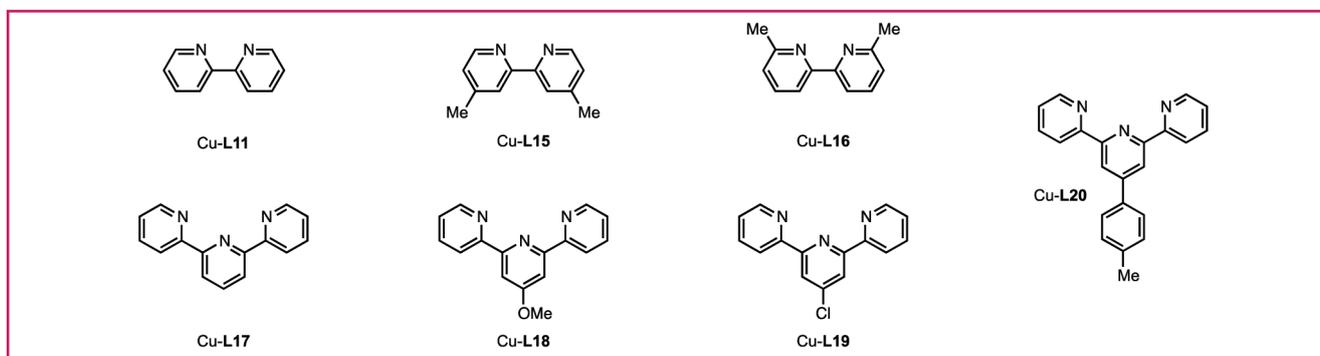


Figure 5 - Ligands de type bi- et terpyridine.

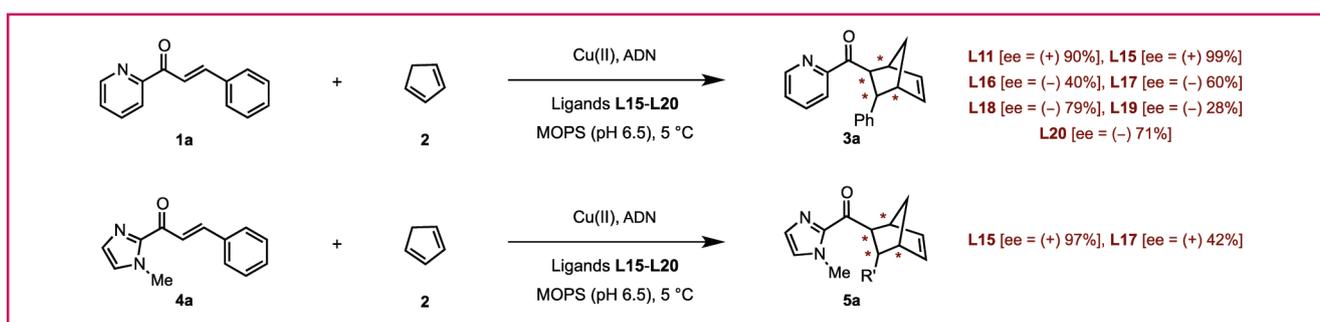
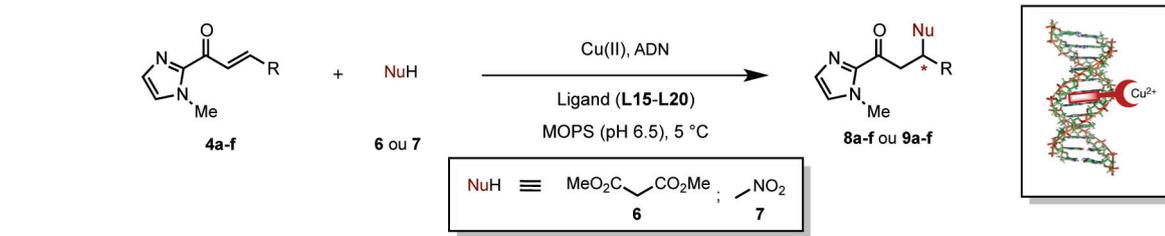
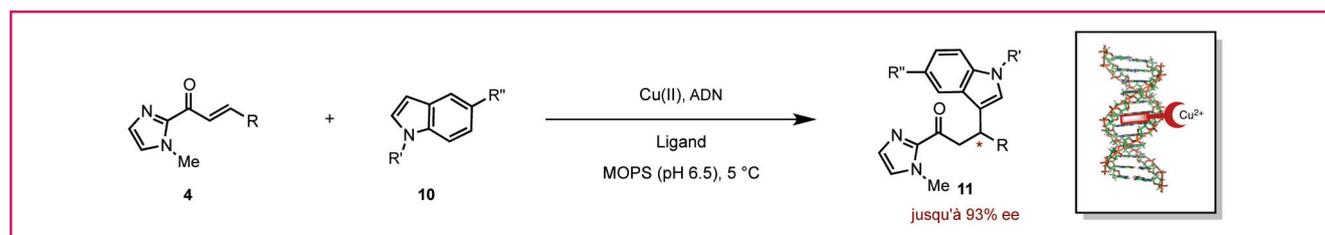


Figure 6 - Influence du ligand sur la réaction de Diels-Alder.

Tableau I - Réaction de Michael impliquant du malonate de diméthyle et du nitrométhane.



| Entrée | Ligand | 4 | Malonate de diméthyle | | Nitrométhane | |
|--------|--------|---------------------------|-----------------------|--------|----------------|--------|
| | | | Conversion [%] | ee [%] | Conversion [%] | ee [%] |
| 1 | L10 | 4a (R = Ph) | 4 | (-) 56 | - | - |
| 2 | L11 | 4a (R = Ph) | 90 | (-) 80 | - | - |
| 4 | L15 | 4a (R = Ph) | > 99 | (-) 91 | 97 | (-) 85 |
| 5 | L15 | 4b (R = <i>p</i> -MeO-Ph) | 94 | (+) 86 | 89 | (+) 82 |
| 6 | L15 | 4c (R = <i>p</i> -Cl-Ph) | 75 | (+) 90 | 72 | (+) 85 |
| 7 | L15 | 4d (R = <i>o</i> -Br-Ph) | > 99 | (-) 99 | 70 | (+) 94 |
| 8 | L15 | 4e (R = 2-furanyl) | 96 | (+) 86 | > 99 | (+) 87 |
| 9 | L15 | 4f (R = Me) | 92 | (+) 58 | 95 | (+) 62 |

Figure 7 - Alkylation de Friedel-Crafts entre un 2-acylimidazole α,β -insaturé 4 et un indole 10.

alors que la présence de groupes électrodonneurs ou électroattracteurs n'a eu aucun effet notable sur la sélectivité (**L18** et **L19**), l'utilisation de groupements stériquement contraignants tels que le *p*-tolyl (**L20**) a entraîné une baisse importante de l'énantiosélectivité. Cette observation a également été confirmée au sujet du diénophile. En effet, quel que soit le caractère donneur ou accepteur des substituants, aucun changement majeur en termes de sélectivité n'a pu être observé. C'est donc la forme du complexe formé qui a une influence sur la sélectivité. Une étude DFT (« density functional theory ») des liaisons formées entre les ligands **L15** and **L17**, le cuivre et le diénophile a notamment permis de déduire la structure de ces différents complexes.

Les différences structurales entre les différents complexes sont assez claires : les ligands de type terpyridine forment un complexe de géométrie octaédrique, alors que les ligands de type bipyridine optent pour une géométrie de type pentaédrique autour du centre métallique. Ces deux configurations spatiales étant radicalement différentes, elles entraînent une approche différente du diénophile, conduisant de fait à une inversion de la sélectivité.

D'autres applications : l'addition de Michael et l'alkylation de Friedel-Crafts

Avant les premières études de catalyse asymétrique à l'ADN, un grand nombre de méthodologies ont été développées autour de la réaction de Diels-Alder asymétrique. L'utilisation de complexes chiraux de type Ru(ou Os)-BINAP [12],

Cr(III) [13], dirhodium(II) carboxamidate [14], Cr(III) dianane [15] ou éthers silylés de diarylprolinol [16] ont permis d'obtenir des réactions hautement énantiosélectives. Paradoxalement, seuls quelques rares exemples d'additions de Michael énantiosélectives catalysées par des métaux de transition en milieu aqueux ont été rapportés dans la littérature avec des excès énantiomériques [17].

L'utilisation de l'ADN pour catalyser des réactions d'addition de Michael a principalement été développée autour de substrats de types 2-acylimidazoles [18]. Plusieurs nucléophiles ont été évalués, parmi lesquels le malonate de diméthyle, le nitrométhane, ainsi que différents alcools [19]. Après une étude exhaustive des différentes conditions réactionnelles, c'est encore une fois l'utilisation de la 4,4'-diméthyl-2,2'-bipyridine (**L15**) qui a donné lieu aux meilleurs résultats (tableau I).

Afin de valider la méthode, une grande variété de substrats a été testée (R = *p*-MeOPh, *p*-ClPh, *o*-BrPh, 2-furanyl et méthyle), conduisant aux produits désirés avec des excès énantiomériques compris entre 58 et 99 %. En l'absence d'oligonucléotides, les conversions chutent (de ≥ 75 % à 54 %), ce qui constitue un autre point commun avec la réaction de Diels-Alder. Quant à la réaction de type oxa-Michael, d'encourageants excès énantiomériques, allant jusqu'à 85 %, ont été observés [19].

L'alkylation de Friedel-Crafts a également été évaluée [20]. En effet, différents groupes se sont penchés sur cette réaction catalysée par le cuivre(II) entre un 2-acylimidazole α,β -insaturé et un indole (figure 7).

Encore une fois, une étude exhaustive des ligands utilisés a pu montrer que la 4,4'-diméthyle-2,2'-bipyridine (**L15**) conduisait aux meilleurs excès énantiomériques (jusqu'à 83 % d'excès énantiomérique ; l'énantiomère (+) étant formé de manière majoritaire). La baisse de la charge catalytique à 30 à 0,3 % molaire n'a pas eu d'influence significative sur la sélectivité. En effet, malgré une baisse logique de la réactivité (44 h ont été nécessaires pour arriver à une conversion complète), la sélectivité est restée constante [21]. Comme dans le cas des réactions de Diels-Alder, la possibilité d'inverser la sélectivité a également été étudiée en faisant varier la nature du ligand et en particulier en utilisant la terpyridine. Cependant, malgré l'obtention du deuxième énantiomère, la sélectivité obtenue s'est avérée modeste ($ee < 50\%$). Les analyses des données cinétiques ont encore une fois mis en évidence une augmentation de la vitesse de réaction en présence d'ADN. En effet, la mesure de la valeur de K_B a montré que bien que seulement 16 % du complexe étaient liés à l'ADN, soit une charge catalytique effective de 0,05 % molaire, l'excès énantiomérique restait exactement le même dans le cas où 95 % du complexe Cu/ligand étaient liés. Les valeurs de k_{cat} ont également confirmé cette hypothèse (tableau II).

| | K_B (DNA)/M ⁻¹ | k_{cat} [M ⁻¹ s ⁻¹] |
|----------|-------------------------------|--|
| st-ADN | $(1,12 \pm 0,02) \times 10^4$ | $1,00 \pm 0,05$ |
| contrôle | - | $(3,35 \pm 0,03) \times 10^{-2}$ |

Nous avons vu précédemment que pour les réactions de Diels-Alder, la sélectivité de la réaction était aussi fortement dépendante de la séquence utilisée. Il a été observé que la réaction de Friedel-Crafts est aussi sensible à la nature de la séquence d'ADN utilisée. Des excès allant jusqu'à 93 % ont également été observés en utilisant la séquence auto-complémentaire d(TCAGGGCCCTGA)₂.

Des investigations mécanistiques ont également été menées grâce aux mesures des pouvoirs rotatoires des différents produits et ont permis la détermination de la face prochirale d'attaque préférée par les différents nucléophiles utilisés. Il a été démontré que la face *Si* de l'alcène est toujours

préférée par les indoles, de manière identique aux substrats de la réaction de Michael [18]. Ces observations ont donc aussi permis de montrer que la double hélice de l'ADN masque la face *Re* des substrats, conduisant à un énantiomère majoritaire.

Une alkylation de Friedel-Crafts intramoléculaire a également été décrite (figure 8) [22]. Trois différents ligands ont été testés : **L10**, **L15** et la 5,6-diméthyl-1,10-phénanthroline (5,6-dmp). Cette réaction de cyclisation du (*E*)-6-(1*H*-indol-3-yl)-1-(1-méthyl-1*H*-imidazol-2-yl)hex-2-en-1-one a conduit à des excès énantiomériques allant jusqu'à 71 % avec st-ADN et la 5,6-dmp, et 77 % avec la séquence auto-complémentaire d(TGTGTGCACACA)₂.

Un certain nombre de méthodes permettent la création de liaisons C-F de manière énantiosélective, avec notamment l'intervention d'organocatalyseurs de type alcaloïdes de cinchona [23-24], ou encore de complexes chiraux de métaux de transition comme Cu(II) ou Ni(II) [25]. Cependant, l'utilisation de biomolécules comme inducteur chiral n'a jamais rencontré un franc succès avant l'apparition de la catalyse hybride à l'ADN, qui a permis de mettre au jour des conditions de fluoration de dérivés de type carboxylates d'indanones (figure 9) [26].

Cette réaction, dans laquelle le carboxylate d'indanone est fluoré par le Selectfluor™, est catalysée par le même complexe bioinorganique ADN-ligand-Cu(II) que nous avons évoqué jusqu'à présent ici. Le mécanisme passe par la formation d'un intermédiaire réactionnel de type énolate adoptant une conformation plan carré distordue, dans laquelle les deux atomes d'oxygène chélatent le Cu(II), lui-même coordiné au ligand de type bipyridine. Les meilleurs résultats ont été obtenus à l'aide du ligand **L15**. La taille des groupements R₁ influence fortement l'énantiosélectivité, passant d'un faible excès de 16 % pour le groupement benzyle à un excès encourageant de 74 % avec le groupement *tertio*-butyle.

Une des plus probables explications de cette large variation d'énantiosélectivité réside dans le mécanisme même de la réaction. Le substituant de l'ester masque l'attaque de la face prochirale *Si* du substrat activé. Des substituants fortement encombrants comme l'isopropyle ou le *tertio*butyle induisent une plus grande sélectivité que des substituants tels que le méthyle ou le benzyle qui sont stériquement moins contraignants.

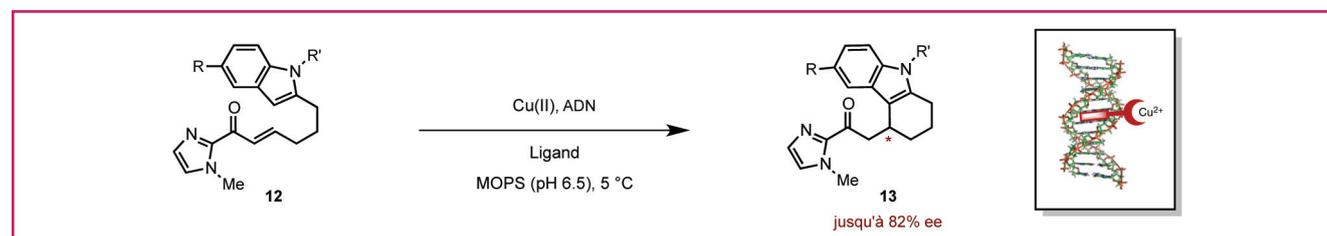


Figure 8 - Alkylation de Friedel-Crafts intramoléculaire.

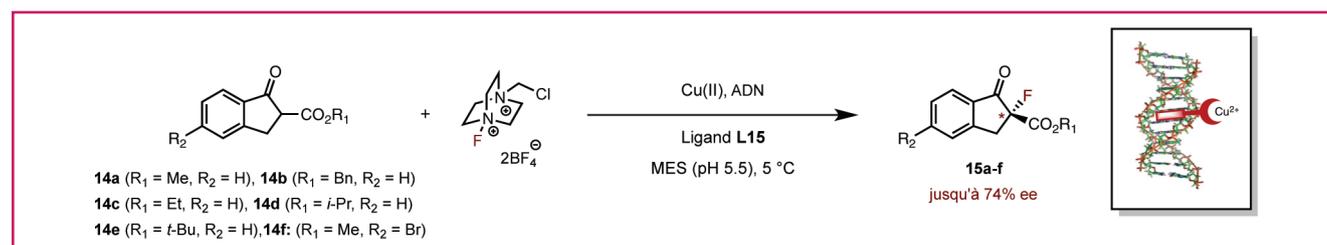


Figure 9 - Formation de liaison C-F par le Selectfluor™ sur un carboxylate d'indanone.

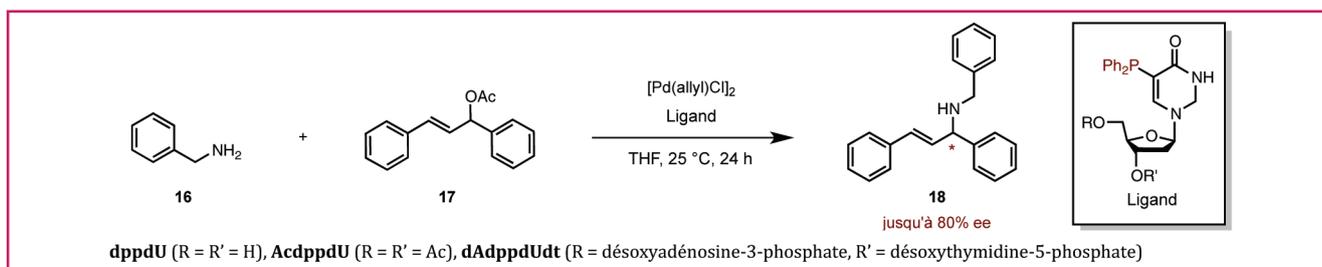


Figure 10 - Amination allylique de l'acétate de 1,3-diphényl-2-propényle par la benzylamine.

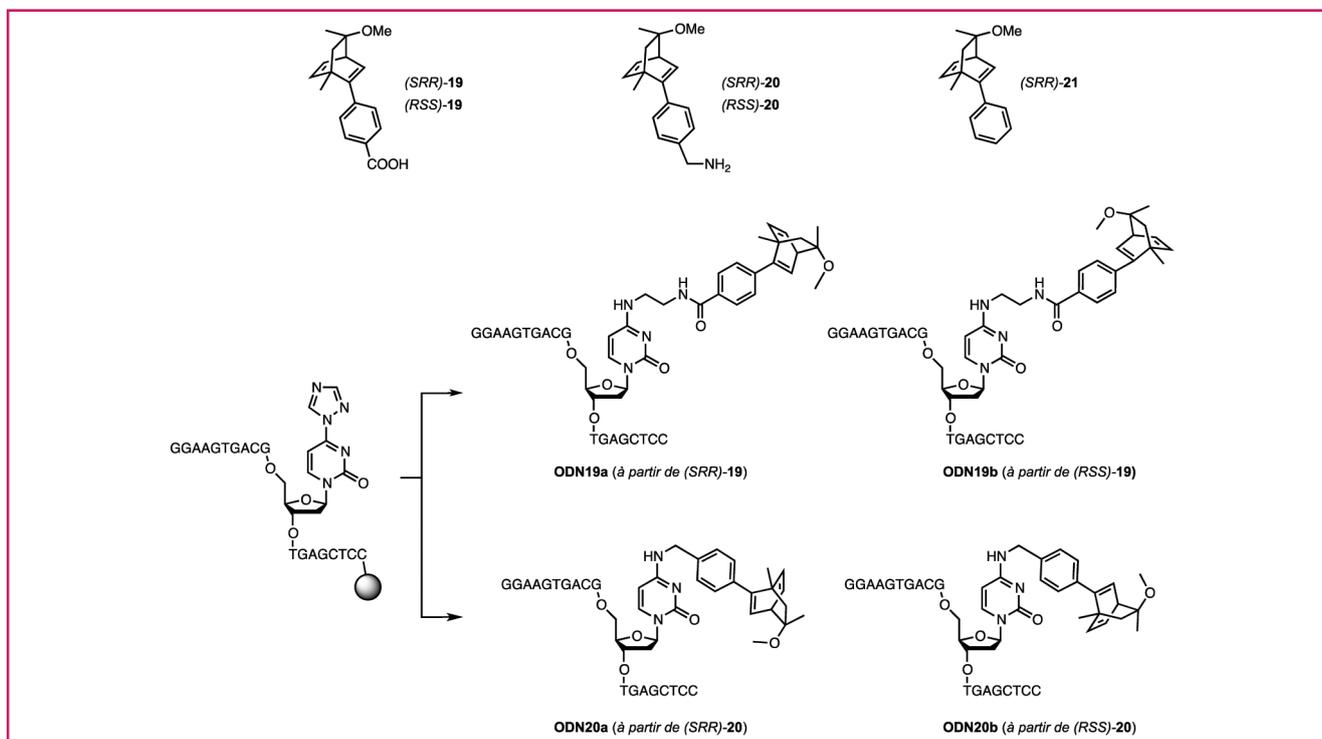


Figure 11 - Structure des ligands diéniques et fonctionnalisation de la 4-triazolyl-2'-désoxyuridine.

Deuxième stratégie d'ancrage : l'approche covalente

Aux approches de type non covalentes se sont ajoutées plusieurs approches covalentes par fonctionnalisation directe des oligonucléotides. Bien que le procédé soit synthétiquement plus complexe et chronophage, il présente quelques avantages très attractifs. En effet, la modification de bases au sein d'un oligonucléotide permet un plus grand contrôle de la structure même du catalyseur par une réelle fixation du ligand sur un site spécifique. Trois exemples notables d'approches covalentes sont à dénombrer : les aminations allyliques catalysées au palladium(II) et à l'iridium(I), ainsi que la réaction de Diels-Alder catalysée au cuivre(II).

La réaction d'amination allylique catalysée au palladium a été le premier exemple d'assemblage covalent du ligand à l'oligonucléotide dans le domaine de la catalyse à l'ADN [27]. La création de ligands spécifiques au palladium a été réalisée par la fonctionnalisation directe de la 5-iodo-2'-désoxyuridine (IdU) commerciale par une phosphine, permettant au nucléotide de conserver son intégrité stéréogénique. Le groupement phosphine se coordine ensuite au Pd(II) et catalyse la réaction entre la benzylamine et l'acétate de 1,3-diphényl-2-propényle (figure 10).

Des excès énantiomériques allant jusqu'à 80 % ont été obtenus. De même, la présence de solvant organique a un

effet non négligeable sur la sélectivité de la réaction. En effet, en changeant le solvant du THF par CH₃CN-THF, DMF, DCM ou THF-H₂O, un brutal changement d'énantiomère majoritaire a été observé, le THF menant à l'isomère majoritaire S alors que les autres solvants mènent majoritairement à l'isomère R.

Une approche radicalement différente a été adoptée par l'équipe de Jäschke [28] pour développer une réaction d'amination allylique d'acétates d'allyles catalysée par des complexes biohybrides Ir(I)-ADN. Inspirés par les catalyseurs à l'iridium(I) de type [2.2.2]-bicyclooctadiène utilisés pour les substitutions allyliques asymétriques dans l'eau, les auteurs ont développé et testé des complexes ADN-diène-Ir(I) sous la forme d'un oligomère simple brin couplé à un diène chiral et hybridé à son brin complémentaire (ADN et ARN).

Les ligands **19** et **20** ont donc été couplés à la 4-triazolyl-2'-désoxyuridine au sein de l'oligomère choisi, coordonné à l'Ir(I) et l'efficacité catalytique du système a ensuite été testée. D'excellents résultats ont été observés. En effet, des rendements allant jusqu'à 92 % ont été obtenus et ont donc pu montrer la supériorité du système couplé à l'oligonucléotide par rapport au diène libre **21**. La fonctionnalisation de la 4-triazolyl-2'-désoxyuridine par **19** requiert un clivage du triazole pour générer l'amine primaire correspondante servant d'ancrage *via* un couplage peptidique (figure 11).

Les oligonucléotides modifiés **ODN19** et **ODN20** ont ensuite été hybridés avec des séquences d'ADN et d'ARN



Figure 12.

complémentaires. Des séquences contenant une addition supplémentaire de base en face ou à proximité du ligand ont aussi été sélectionnées, dans le but de créer une excroissance sur le brin portant le ligand ou sur son brin complémentaire (figure 12).

L'utilisation du ligand **L21** coordiné à $[\text{Ir}(\text{C}_2\text{H}_4)_2\text{Cl}]_2$ a conduit à des résultats extrêmement encourageants (figure 13).

En effet, l'utilisation d'un système simple brin a conduit à une sélectivité équivalente à celle obtenue avec le ligand libre **21** (excès énantiomérique de (+) 28 % pour le ligand libre et allant jusqu'à (+) 23 % pour les simples brins). Ce n'est qu'après l'addition des différents brins complémentaires qu'une variation de la sélectivité a pu être observée. En effet, il a été montré que la sélectivité était hautement dépendante du brin complémentaire utilisé avec des excès énantiomériques allant de (-) 27 % à (+) 15 %. De surcroît, une inversion totale de la sélectivité a été obtenue en remplaçant les brins complémentaires d'ADN par les brins d'ARN correspondants. Ceci s'explique par le changement du microenvironnement imposé par les différents duplex⁽²⁾. En effet, la formation d'un double brin d'ADN conduit à la formation très majoritaire d'une hélice de type B, alors que la formation d'un double brin hybride de type ADN-ARN entraîne la formation d'une hélice de type A dont la structure diffère significativement de la première. Ainsi, le même brin d'ADN porteur du ligand mène à

une sélectivité de (+) 9 % s'il est associé à son brin complémentaire d'ADN et de (-) 27 % si une séquence d'ARN est utilisée. En revanche, les séquences contenant une excroissance ont conduit à des sélectivités généralement plus faibles ; cependant, aucune réelle rationalisation n'a été apportée pour le moment.

Nous avons vu précédemment que la réaction de Diels-Alder catalysée par le cuivre et utilisant des ligands de type bipyridine permettait d'obtenir d'excellentes énantiosélectivités. Ces résultats ont conduit plusieurs équipes à envisager une stratégie d'ancrage de type covalente. Roelfes et Oltra, par exemple, ont introduit le ligand bipyridine à l'extrémité 5' d'une séquence oligonucléotidique (**ON1**) avant de l'hybrider à un brin guide **ON2** et un brin matrice pour ainsi former une double hélice où le centre catalytique est situé au centre de l'édifice (figure 14) [29].

Cette approche a permis une optimisation rapide du microenvironnement entourant le catalyseur (tableau III). La combinaison de **ON1** ($n = 6$), **ON2** et de leur brin complémentaire a permis d'obtenir un excès de 77 % (entrée 1, tableau III), prouvant non seulement l'efficacité générale du concept, mais aussi sa supériorité par rapport à l'approche intercalative classique. Ce résultat montre les principales supériorités des techniques d'ancrage covalent : un positionnement défini du centre catalytique au sein de la séquence, et une modulation aisée et quasi infinie du microenvironnement chiral alentour. Comme précédemment, la nature de la séquence d'ADN choisie a une grande influence sur la sélectivité. Une chute de l'excès énantiomérique est ainsi observée lors de l'utilisation d'un brin complémentaire plus long, laissant un espace d'une base entre **ON1** et **ON2**. Les meilleurs résultats ont été obtenus à l'aide de la séquence CAAGGT-CAGACATGTCCATTACGAATTCGCTC, donnant un excès

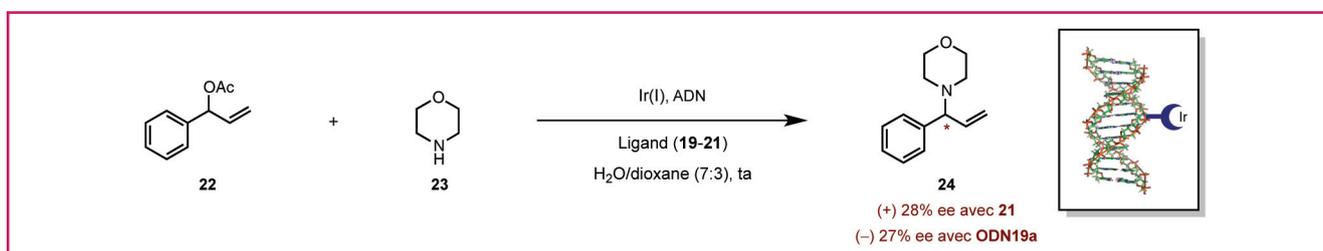


Figure 13 - Substitution allylique de l'acétate de phényle allyle par la morpholine.

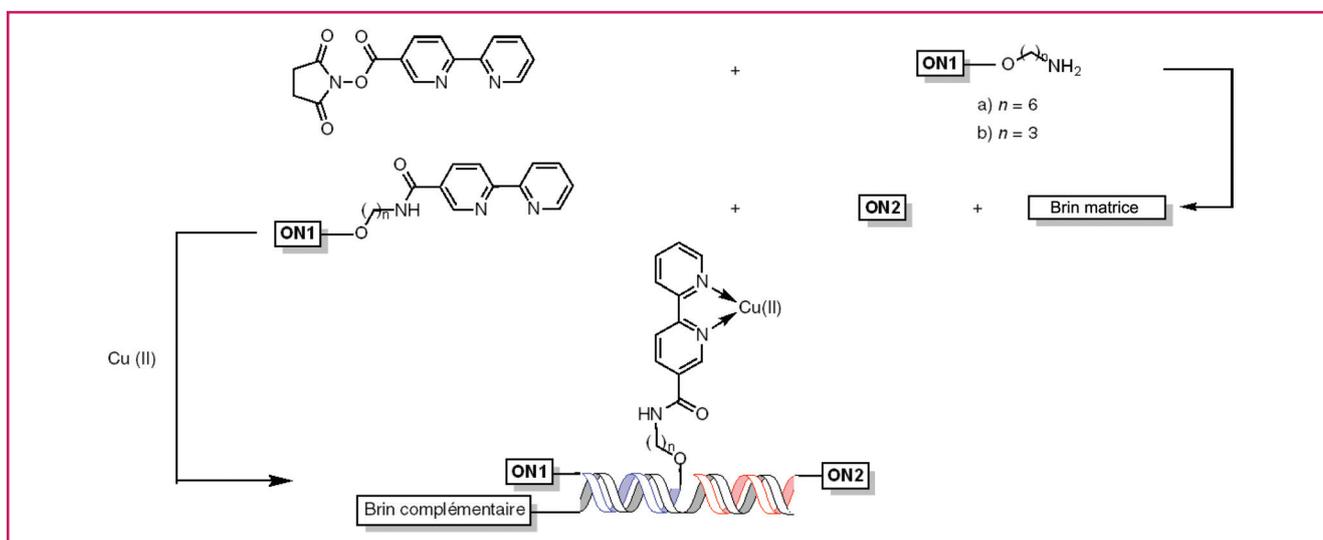
Figure 14 - Fonctionnalisation d'une séquence oligonucléotidique (**ON1**) suivie de l'hybridation avec une seconde séquence **ON2**.

Tableau III.

^aLa lettre en gras indique le positionnement du complexe Cu-bipy. ^bTaille de l'espaceur.

| Entrée | Séquences ^a | n ^b | Conversion (%) | ee (%) |
|--------|--|----------------|----------------|--------|
| 1 | G TTCAGTCTGTACAG ACC ATGCTTAAGCGAG CAAGTCAGACATGTCTGGTACGAATTCGCTC | 6 | 54 | 77 |
| 2 | G TTCAGTCTGTACAG CAAGTCAGACATGTC | 6 | 7 | 22 |
| 3 | G TTCAGTCTGTACAG ACC ATGCTTAAGCGAG CAAGTCAGACATGTCATGGTACGAATTCGCC | 6 | 21 | 32 |
| 4 | G TTCAGTCTGTAGGG CCC ATGCTTAAGCGAG CAACGTCAGACATCCCGGGTACGAATTCGCTC | 6 | 5 | 39 |
| 5 | G TTCAGTCTGTACAG G TAATGCTTAAGCGAG CAAGTCAGACATGTCCATTACGAATTCGCTC | 6 | 65 | 89 |
| 6 | G TTCAGTCTGTACAG G TAATGCTTAAGCGAG CAAGTCAGACATGTCCATTACGAATTCGCTC | 3 | 71 | 93 |
| 7 | G TTCAGTCTGTACAG G TAATGCTTAAGCGAG CAAGTCAGACATGTCCATTACGAATTCGCTC | 3 | 47 | 79 |

énantiomérique de 89 %. L'optimisation du brin **ON1**, et en particulier la réduction de la taille de l'espaceur ($n = 3$), a permis d'augmenter une nouvelle fois la sélectivité pour atteindre 93 % d'excès énantiomérique, dépassant les meilleurs résultats obtenus par les techniques d'intercalation. Encore une fois, ces résultats démontrent l'importance de la proximité entre le centre catalytique et l'environnement chiral.

Ces différents résultats sur la réaction de Diels-Alder ont récemment été complétés par les travaux du groupe de Carell [30]. Ainsi, en intégrant des ligands de type pyrazole et 2,2'-éthylènebis(nitrilométhylidène)diphénol sur des séquences d'ADN, les auteurs ont pu démontrer que ces ligands pouvaient également induire de bonnes sélectivités. Cette approche covalente a été étendue à d'autres réactions telles que l'alkylation de Friedel-Crafts, d'abord par l'utilisation d'un ancrage au cis-platine [31], puis par une insertion au sein même de la séquence d'un ligand bipyridine [32]. D'excellents résultats ont été obtenus, rendant cette approche particulièrement intéressante dans le contexte de la catalyse hybride à l'ADN.

Quelques nouvelles avancées dans le domaine de la catalyse à base d'ADN

Les réactions et systèmes qui ont été décrits jusqu'à présent ont tous donné des résultats intéressants, à la fois en termes de réactivité et de sélectivité. Néanmoins, il convient de noter que ces avancées ne constituent qu'un point de départ et que de nombreuses optimisations restent nécessaires pour faire de la catalyse à l'ADN un véritable outil pour la synthèse. Plusieurs études se sont naturellement orientées vers un contrôle de la sélectivité, ainsi que vers une amélioration de l'efficacité et de l'impact environnemental de ces différentes réactions.

L'ADN G-quadruplex (G4ADN) est une des conformations particulières que peut adopter une séquence simple brin riche en guanines. Cette forme particulière de l'ADN consiste en la coordination de quatre guanines formant un premier tétramère pendant que le reste du brin le contourne pour former un deuxième tétramère qui se superpose au premier [33]. Contrairement à la structure de l'ADN double brin, ou duplex (dsADN), qui reste globalement inchangée quand la séquence varie, l'ADN G-quadruplex peut adopter en solution différentes topologies en fonction de la nature de la séquence,

de sa longueur et des autres espèces en solution. Trois topologies notables sont à mettre en avant : parallèle, antiparallèle (2+2) ou hybride (3+1). Ce polymorphisme a soulevé l'intérêt de plusieurs groupes car, en termes de catalyse à l'ADN, la structure de G4ADN présente un microenvironnement chiral qui peut être modulé dans le but d'accéder à un énantiomère choisi.

Le premier exemple de catalyse faisant intervenir une structure de type G4ADN a donné des sélectivités modestes pour la réaction de Diels-Alder, avec des excès énantiomériques ne dépassant pas 48 % [34]. Les catalyseurs utilisés ont résulté de l'assemblage de deux différentes séquences (c-kit et h-Tel, connues pour former des G4ADN [35-36]) en combinaison avec du cuivre(II) et les différents ligands **L10**, **L11** et **L15**. Bien que ces résultats aient été modestes, ils ont clairement démontré l'existence d'une induction chirale. Ces G4ADN ont ensuite été utilisés dans plusieurs études, cette structure étant aisément modulable par le polyéthylène glycol 200 (PEG200) [37]. Il est d'ailleurs intéressant de noter que G4ADN (**GD1**) seul en solution, en conformation antiparallèle, a tout de même permis de catalyser la réaction de Diels-Alder avec certes une faible conversion, mais un excès de 17 % [38], ce qui prouve que la chiralité de la structure est effectivement transmise aux produits de la réaction. Un catalyseur hybride a ensuite été testé, au sein duquel le cuivre(II) se coordine directement à **GD1**. Cette fois-ci, de bien meilleures sélectivités ont pu être observées, avec des excès énantiomériques allant jusqu'à 74 % pour l'isomère *endo*. Les différentes mesures de la vitesse initiale (V_{init}) et de k_{app} ont de plus montré l'efficacité catalytique de **GD1**-Cu(II) en comparaison à **GD1** ou Cu(II) seuls. Il a notamment été observé que $V_{initCu(II)}$ et $V_{initGD1}$ sont bien plus faibles que $V_{initGD1-Cu(II)}$, et que l'assemblage **GD1**-Cu(II) multiplie le k_{app} de la réaction non catalysée par 33, **GD1** et le cuivre seuls ne multipliant le k_{app} que par 1,9 et 11 respectivement.

En l'absence d'ion Na^+ , le catalyseur **GD1**-Cu(II) se trouve dans une conformation antiparallèle labile, dont la stabilité augmente grandement avec l'augmentation de la concentration en ions Na^+ . Les réactions catalysées avec ces deux conditions ont donné des excès de 57 % (absence de Na^+) et 74 % (concentration de 50 mM en Na^+). Pourtant, malgré la conservation de la structure de **GD1**, une baisse de l'énantiosélectivité a ensuite été observée au-dessus de 50 mM, atteignant 34 % d'excès à 300 mM.

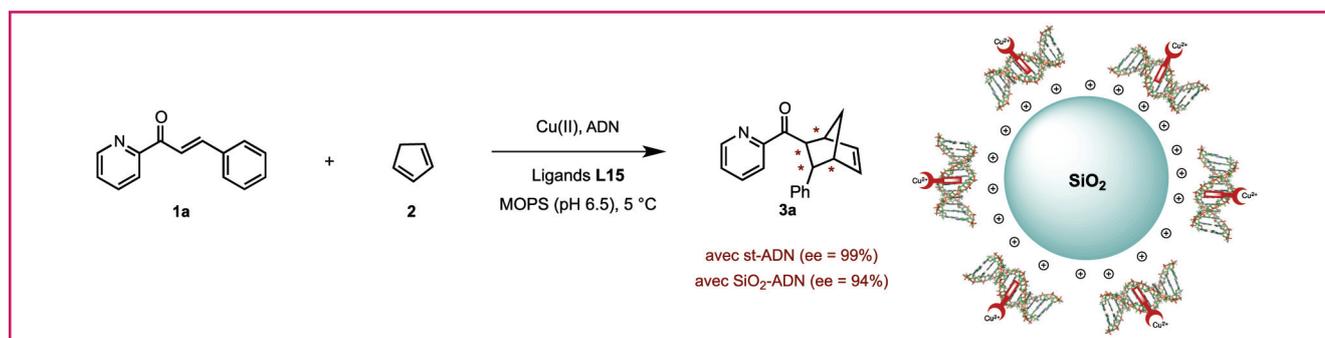


Figure 15 - Utilisation d'ADN supporté sur billes de silice.

Le polyéthylène glycol PEG200, qui induit un fort encombrement moléculaire, a ensuite été utilisé pour induire la formation d'une structure parallèle et son introduction, à hauteur de 50 % v/v, a en effet permis d'obtenir un excès énantiomérique de 47 % en faveur de l'énantiomère opposé [39].

Une grande variété de substrats a été testée et, dans tous les cas, l'utilisation du PEG200 a entraîné la formation de l'énantiomère opposé dans les réactions de Diels-Alder. Il a aussi été montré, par comparaison entre les k_{app} de **GD1**-Cu(II) et de Cu(II), que dans ces conditions, la présence de **GD1** a un effet négligeable sur la vitesse de la réaction. Elle ne permet que le contrôle stéréochimique, le rôle de catalyseur au sens premier du terme étant réservé à Cu(II).

La dépendance à la séquence utilisée a également été étudiée. Ainsi, en conformation antiparallèle, l'utilisation des séquences TATG et TTTG a conduit à l'obtention de l'énantiomère opposé à celui précédemment obtenu avec **GD1**, soulignant notamment la très forte influence de la séquence sur la sélectivité, mais aussi le fait que la réaction elle-même prend place dans la boucle de G4ADN. En présence de PEG200, la conformation parallèle a bien été adoptée par toutes les séquences étudiées et une inversion globale de la sélectivité (en comparaison avec **GD1**) a bien été observée. Cette étude a donc confirmé la possibilité d'utiliser les G-quadruplex en tant qu'outil pour contrôler l'énantiosélectivité de la réaction de Diels-Alder et son application potentielle à d'autres réactions.

Plus récemment, le groupe de Jäschke a apporté sa pierre à l'édifice en combinant la diversité topologique offerte par l'utilisation de G4ADN et les différentes méthodologies développées en approche covalente [40]. En effet, il a été démontré qu'en modulant la position de l'ancrage covalent d'une bipyridine sur le brin composant la structure G4ADN ainsi qu'en changeant la topologie du quadruplex par simple mutation, des changements drastiques de sélectivité pouvaient être obtenus. En choisissant l'addition de Michael comme réaction modèle, l'étude a démontré que le passage d'une structure choisie de G4ADN substituée par une bipyridine à une autre permettait d'inverser la sélectivité de la réaction, faisant par exemple passer un excès énantiomérique de (+) 55 % à (-) 85 % pour le même substrat. Néanmoins, aucune inversion parfaite de sélectivité n'a pu être obtenue et sa forte dépendance pour la séquence utilisée constitue pour l'instant un frein à la généralisation de l'utilisation de cette technique.

Utilisation d'ADN supporté pour le recyclage du catalyseur

Le premier exemple de catalyse faisant intervenir de l'ADN supporté a été rapporté par Sugiyama. Dans cet exemple,

l'ADN a été immobilisé sur des billes de silice modifiée *via* des interactions de type électrostatiques entre des fonctions ammonium et les phosphates de l'ADN (figure 15). Le catalyseur a ensuite été ajouté au complexe Cu(II)-**L15** et aux substrats de la réaction de Diels-Alder selon des conditions réactionnelles parfaitement analogues à celles mises en place en catalyse homogène [41].

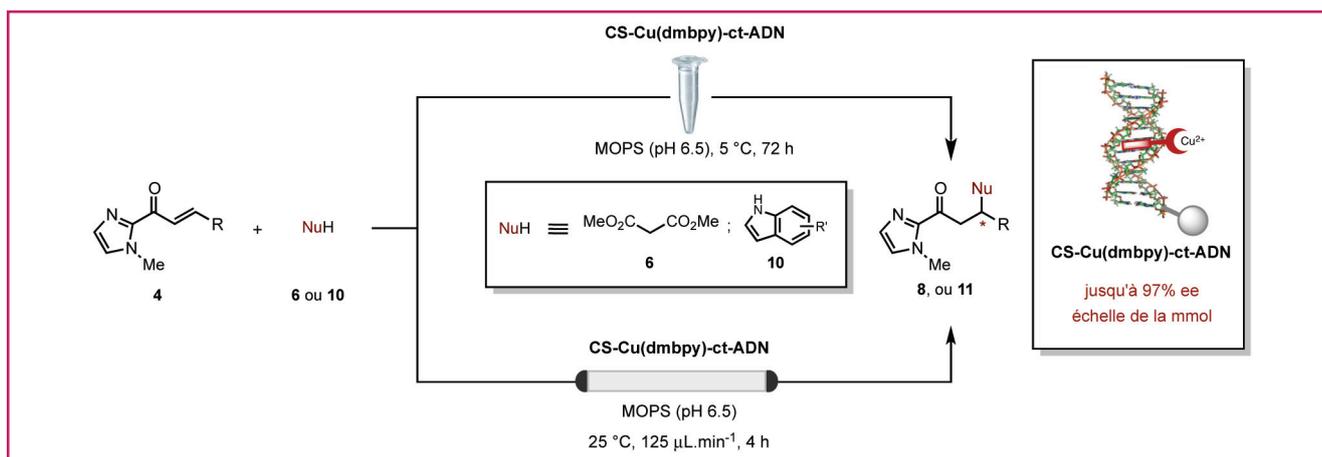
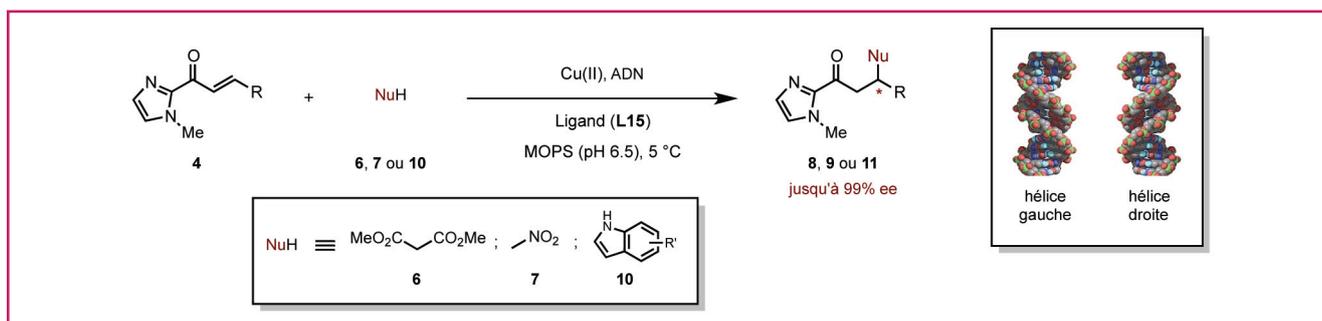
Une très bonne énantiosélectivité allant jusqu'à 94 % a pu être observée, comparable aux 99 % d'excès obtenus par catalyse homogène. Le recyclage du catalyseur a également été testé et il a pu être montré qu'un simple lavage aqueux et organique du catalyseur, suivi d'une réintroduction du complexe de cuivre(II) permet de recycler efficacement l'ADN supporté. Ainsi, dix cycles de catalyse ont pu être effectués en utilisant le même catalyseur supporté, sans chute de conversion, et avec seulement une chute de 5 % d'excès après les dix cycles consécutifs.

L'ADN supporté sur silice s'est ainsi montré être un catalyseur très efficace pour les réactions de Diels-Alder, prouvant non seulement sa réactivité et sa sélectivité, mais aussi son caractère réutilisable, véritable avantage comparé aux méthodes de catalyse hétérogène développées précédemment.

Et nous dans tout ça...

Comme nous l'avons vu précédemment, l'utilisation de G4ADN a permis, par un certain contrôle de la sélectivité, d'accéder aux deux énantiomères d'une réaction donnée. Cependant, cette méthode s'est révélée largement dépendante de la séquence utilisée. C'est dans ce contexte que nous nous sommes intéressés au développement d'une méthodologie plus efficace et, de ce fait, plus prédictible, en utilisant l'ADN-L [42], image miroir de l'ADN naturel, possédant les mêmes propriétés physico-chimiques que ce dernier [43], et formant notamment une hélice B à pas gauche sous sa forme hybridée. Cette stratégie a pu être validée sur les réactions d'alkylation de Friedel-Crafts et sur les additions de Michael en utilisant les équivalents D et L de deux séquences autocomplémentaires. Ainsi, des excès énantiomériques pouvant atteindre (+) ou (-) 89 % ont été obtenus dans le cas des réactions d'alkylation de Friedel-Crafts, et jusqu'à 99 % dans le cas des réactions d'addition conjuguée de malonate de diméthyle et de nitrométhane (figure 16).

Parallèlement à ces travaux, nous nous sommes également intéressés au développement d'un système catalytique recyclable. À cet effet, nous avons choisi la cellulose comme potentiel support. Plusieurs raisons ont guidé ce choix. D'une part, la cellulose est parfaitement biocompatible, bon marché, résistante aux hautes températures et déjà utilisée en tant



que support solide. D'autre part, l'ADN de thymus de veau (ct-ADN) supporté sur cellulose est commercial et ne requiert aucun traitement ou fonctionnalisation avant son utilisation comme catalyseur. Cet ADN supporté a donc été testé sur la réaction d'alkylation de Friedel-Crafts utilisant divers imidazoles α,β -insaturés et indoles (figure 17).

Les premiers essais ont été extrêmement concluants, conduisant à des conversions totales pour la plupart des substrats considérés et des excès énantiomériques variant de 50 à 83 % pour la réaction de Friedel-Crafts. Le système s'est montré parfaitement tolérant envers la nature des substituants R (aliphatiques et aromatiques). Néanmoins, les meilleurs résultats ont été obtenus en utilisant des indoles riches en électrons ainsi que des énonés aliphatiques [44]. Cet ADN supporté a ensuite été évalué sur l'addition de Michael avec le malonate de diméthyle et des sélectivités allant jusqu'à 97 % ont été obtenues.

Notre attention s'est ensuite portée sur la durabilité et le recyclage de ce nouveau catalyseur supporté, l'idée étant de pouvoir monter en échelle et laisser entrevoir des possibilités de procédés en flux continu. L'excellente affinité du complexe Cu-L15 pour l'ADN supporté sur cellulose nous a permis d'envisager un tel procédé. En effet, en effectuant des réactions de recyclage où le complexe Cu-L15 était additionné à chaque fois qu'une réaction était menée, nous avons pu observer une chute inexorable de la sélectivité après chaque cycle. Ceci nous a poussés à développer un protocole analogue excluant l'addition supplémentaire de complexe qui s'est avéré particulièrement efficace, ne causant aucune altération sur la réactivité et la sélectivité. Ces progrès en termes de recyclage nous ont aussitôt permis d'envisager d'engager le catalyseur dans des expériences de chimie en flux continu.

Pour ce faire, le complexe Cu-L15-ADN supporté a été chargé dans une colonne fermée, à travers laquelle les réactifs, dissous dans une solution MOPS/MeOH (30:1), ont été injectés. D'une manière générale, nous avons pu montrer qu'une diminution du flux accompagnée d'une augmentation de la taille de la colonne permettait d'obtenir des conversions totales tout en préservant la sélectivité. Ces résultats se sont d'ailleurs avérés reproductibles à l'échelle de la millimole, plus communément utilisée en synthèse organique dans nos laboratoires.

Plus récemment, nous nous sommes également intéressés à l'influence de l'interaction ADN-ligand sur la sélectivité de la réaction. À ce titre, nous avons développé une nouvelle famille de ligands dérivés du Hoechst 33258, connus pour se lier fermement au petit sillon de l'ADN [45]. De nombreux dérivés, comportant à la fois le noyau de type Hoechst 33258 et une partie susceptible de chélater du Cu(II), ont donc été synthétisés et l'analyse des données spectroscopiques couplée aux résultats obtenus en catalyse ont pu aboutir à une corrélation entre la force de l'interaction entre ces ligands et l'ADN et l'énantiosélectivité. De plus, une étude comparative a démontré que ces dérivés sont hautement sélectifs pour l'enchaînement de bases AATT, offrant pour la première fois une réelle possibilité de compartimentation en catalyse hybride à l'ADN (figure 18).

Conclusion

L'objectif de la catalyse biohybride est de combiner des biomolécules porteuses de la chiralité à des composés organiques simples afin de créer des systèmes catalytiques performants. Comme nous avons pu le voir à travers cette revue,

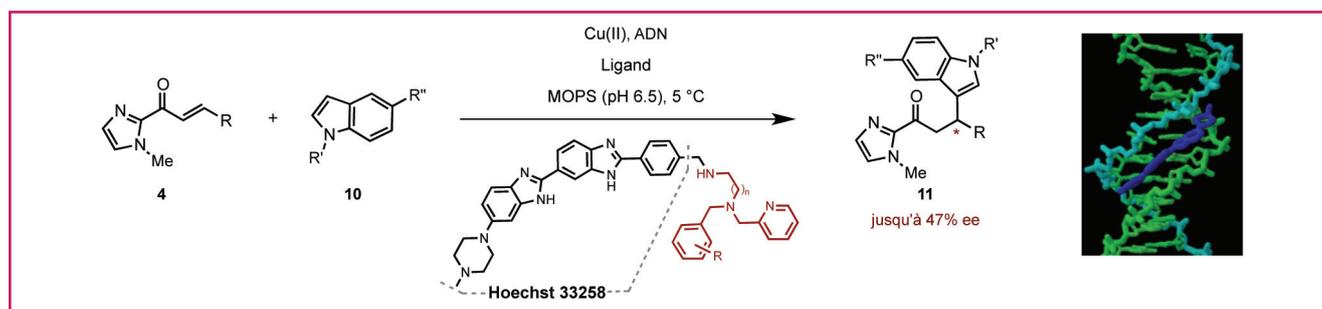


Figure 18 - Approche liant du petit sillon.

la combinaison judicieuse d'oligonucléotides et de petites molécules achirales a permis, grâce à l'affinité des ligands utilisés mais aussi à la source polyvalente de chiralité qu'est la seconde sphère de coordination créée par l'ADN, de développer une large variété de réactions hautement énantio-sélectives.

L'un des principaux avantages de l'ADN est aussi son caractère modulable. En effet, une infinité d'architectures, différant par leur séquence ou leur longueur, peuvent être imaginées, permettant une modulation aisée du microenvironnement chiral.

La catalyse à l'ADN n'en est qu'à ses débuts. En effet, seule une poignée de réactions ont pour le moment été développées. Cependant, ce domaine de recherche a pris un essor considérable ces dernières années et devrait très rapidement devenir un outil incontournable. De plus, il n'est pas impensable que la catalyse à l'ADN s'éloigne pour un temps des métaux de transition pour rentrer dans le domaine de l'organocatalyse asymétrique. En outre, notre groupe a très récemment exploré les diversités structurales proposées par l'ARN, et il a été observé que les différentes méthodologies de catalyse développées depuis une décennie avec l'ADN lui sont parfaitement applicables [46]. De nombreuses applications, dans le domaine de la synthèse de produits naturels ou pharmaceutiques, peuvent donc raisonnablement être envisagées et assurer à la catalyse hybride à l'ADN un futur radieux.

Les auteurs remercient sincèrement l'Agence Nationale de la Recherche – projets NCIS (ANR-2010-JCJC-715-1) et D-CYSIV (ANR-2015-CE29-0021-01) –, le Dr Jean-Jacques Vasseur, le Prof. Janine Cossy ainsi que la société NOXXON Pharma AG sans qui ce projet de catalyse asymétrique à base d'ADN n'aurait jamais pu voir le jour.

Notes et références

- (1) *Denticité* : nombre d'atomes d'un ligand pouvant se lier à un atome central, en général un métal, dans un complexe.
- (2) ADN double brin ou *ADN duplex* : deux brins complémentaires d'ADN reliés sous la forme d'une double hélice.
- [1] Liu H.-K., Sadler P.J., *Acc. Chem. Res.*, **2011**, *44*, p. 349.
- [2] Roelfes G., Feringa B.L., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2005**, *117*, p. 3294.
- [3] Bos J., Roelfes G., *Curr. Opin. Chem. Biol.*, **2014**, *19*, p. 135.
- [4] Smietana M., Vasseur J.-J., Cossy J., Arseniyadis S., in *Modern Tools for the Synthesis of Complex Bioactive Molecules*, J. Cossy, S. Arseniyadis (eds.), John Wiley & Sons, **2012**, p. 539.
- [5] Janiak C., *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **2000**, p. 3885.
- [6] Rosati F., Boersma A., Klijn J., Meetsma A., Feringa B., Roelfes G., *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, p. 9596.
- [7] Medhi C., Mitchell J.B.O., Price S.L., Tabor A.B., *Biopolymers*, **1999**, *52*, p. 84.
- [8] Roelfes G., Boersma A.J., Feringa B.L., *Chem. Commun.*, **2006**, p. 635.
- [9] Navarro M., Cisneros-Fajardo E.J., Sierralta A., Fernández-Mestre M., Silva P., Arrieché D., Marchán E., *J. Biol. Inorg. Chem.*, **2003**, *8*, p. 401.
- [10] Boersma A.J., Klijn J.E., Feringa B.L., Roelfes G., *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, p. 11783.
- [11] Boersma A.J., de Bruin B., Feringa B.L., Roelfes G., *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, p. 2394.
- [12] Faller J.W., Lavoie A.R., Grimmond B.J., *Organometallics*, **2002**, *21*, p. 1662.
- [13] Schaus S.E., Brånalt J., Jacobsen E.N., *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, p. 403.
- [14] Doyle M.P., Phillips I.M., Hu W., *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, p. 5366.
- [15] Berkessel A., Vogl N., *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, p. 5029.
- [16] Gotoh H., Hayashi Y., *Org. Lett.*, **2007**, *9*, p. 2859.

- [17] Hamashima Y., Hotta D., Umabayashi N., Tsuchiya Y., Suzuki T., Sodeoka M., *Adv. Synth. Catal.*, **2005**, *347*, p. 1576.
- [18] Coquièrre D., Feringa B.L., Roelfes G., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2007**, *46*, p. 9308.
- [19] Megens R.P., Roelfes G., *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, p. 6366.
- [20] Poulsen T.B., Jørgensen K.A., *Chem. Rev.*, **2008**, *108*, p. 2903.
- [21] Boersma A.J., Feringa B.L., Roelfes G., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2009**, *48*, p. 3346.
- [22] Park S., Ikehata K., Watabe R., Hidaka Y., Rajendran A., Sugiyama H., *Chem. Commun.*, **2012**, *48*, p. 10398.
- [23] Fukuzumi T., Shibata N., Sugiura M., Nakamura S., Toru T., *J. Fluor. Chem.*, **2006**, *127*, p. 548.
- [24] Shibata N., Suzuki E., Takeuchi Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, p. 10728.
- [25] Shibata N., Kohno J., Takai K., Ishimaru T., Nakamura S., Toru T., Kanemasa S., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2005**, *44*, p. 4204.
- [26] Shibata N., Yasui H., Nakamura S., Toru T., *Synlett*, **2007**, p. 1153.
- [27] Ropartz L., Meeuwenoord N.J., van der Marel G.A., van Leeuwen P.W.N.M., Sławina A.M.Z., Kamer P.C.J., *Chem. Commun.*, **2007**, p. 1556.
- [28] Fournier P., Fiammengo R., Jäschke A., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2009**, *48*, p. 4426.
- [29] Oltra N.S., Roelfes G., *Chem. Commun.*, **2008**, p. 6039.
- [30] Su M., Tomás-Gamasa M., Carell T., *Chem. Sci.*, **2015**, *6*, p. 632.
- [31] Gjonaj L., Roelfes G., *ChemCatChem*, **2013**, *5*, p. 1718.
- [32] Park S., Zheng L., Kumakiri S., Sakashita S., Otomo H., Ikehata K., Sugiyama H., *ACS Catal.*, **2014**, *4*, p. 4070.
- [33] Burge S., Parkinson G.N., Hazel P., Todd A.K., Neidle S., *Nucleic Acids Res.*, **2006**, *34*, p. 5402.
- [34] Roe S., Ritson D.J., Garner T., Searle M., Moses J.E., *Chem. Commun.*, **2010**, *46*, p. 4309.
- [35] Monchaud D., Teulade-Fichou M.-P., *Org. Biomol. Chem.*, **2008**, *6*, p. 627.
- [36] Macgregor R., Abu-Ghazalah R., Rutledge S., Lau L.W.Y., Tsai T., Mulligan V.K., Chakrabarty A., Helmy A.S., *Biophys. J.*, **2012**, *102*, p. 276a.
- [37] Miyoshi D., Nakao A., Sugimoto N., *Biochemistry*, **2002**, *41*, p. 15017.
- [38] Wang C., Jia G., Zhou J., Li Y., Liu Y., Lu S., Li C., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2012**, *51*, p. 9352.
- [39] Miyoshi D., Nakao A., Sugimoto N., *Biochemistry*, **2002**, *41*, p. 15017.
- [40] Dey S., Jäschke A., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2015**, *54*, p. 11279.
- [41] Park S., Ikehata K., Sugiyama H., *Biomater. Sci.*, **2013**, *1*, p. 1034.
- [42] Wang J., Benedetti E., Bethge L., Vonhoff S., Klussmann S., Vasseur J.-J., Cossy J., Smietana M., Arseniyadis S., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2013**, *52*, p. 11546.
- [43] Urata H., Shinohara K., Ogura E., Ueda Y., Akagi M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, p. 8174.
- [44] Benedetti E., Duchemin N., Bethge L., Vonhoff S., Klussmann S., Vasseur J.-J., Cossy J., Smietana M., Arseniyadis S., *Chem. Commun.*, **2015**, *51*, p. 6076.
- [45] Amirbekyan K., Duchemin N., Benedetti E., Joseph R., Colon A., Markarian S.A., Bethge L., Vonhoff S., Klussmann S., Cossy J., Vasseur J.-J., Arseniyadis S., Smietana M., *ACS Catal.*, **2016**, *6*, p. 3096.
- [46] Duchemin N., Benedetti E., Bethge L., Vonhoff S., Klussmann S., Vasseur J.-J., Cossy J., Smietana M., Arseniyadis S., *Chem. Commun.*, **2016**, *52*, p. 8604.



S. Arseniyadis

N. Duchemin

I. Heath-Apostolopoulos

M. Smietana

Stellios Arseniyadis (*auteur correspondant*) est directeur de recherche au CNRS et professeur associé à l'Université Queen Mary de Londres*. **Nicolas Duchemin** est doctorant et **Isabelle Heath-Apostolopoulos**, étudiante en Master, à l'Université Queen Mary de Londres*. **Michael Smietana** (*auteur correspondant*) est professeur à l'Université de Montpellier**.

* School of Biological and Chemical Sciences, Queen Mary University of London, Joseph Priestley Building, Mile End Road, Londres, E1 4NS (Royaume-Uni).
Courriel : s.arseniyadis@qmul.ac.uk

** Institut des Biomolécules Max Mousseron, UMR 5247 CNRS, Université de Montpellier, ENSCM, Place Eugène Bataillon, F-34095 Montpellier.
Courriel : msmietana@univ-montp2.fr