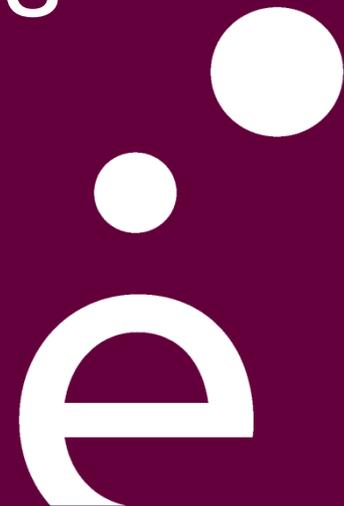


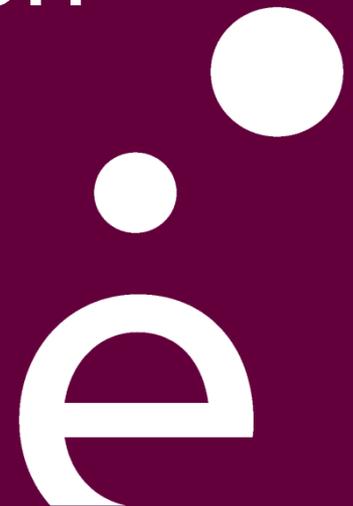
Activation et Etiquetage des Protéines et Biomolécules

UE Structures, Mécanismes et
Fonctions des Protéines



Introduction à la fonctionnalisation chimique et à la chimie de conjugaison

1. Définitions, rappels, Chimie
« Click » et Chimie Bioorthogonale
Applications



I. Introduction

1. Fonctionnalisations Organiques et Chimie de Conjugaison



- Pourquoi ? A quoi ça sert ?



I. Introduction

1. Fonctionnalisations Organiques et Chimie de Conjugaison



- Pourquoi ? A quoi ça sert ?

Pour l'étiquetage de molécules et/ou de cellules *in vivo*

Pour l'imagerie / la détection

Pour la caractérisation de processus biologiques

Pour l'identification de récepteurs / nouvelles protéines

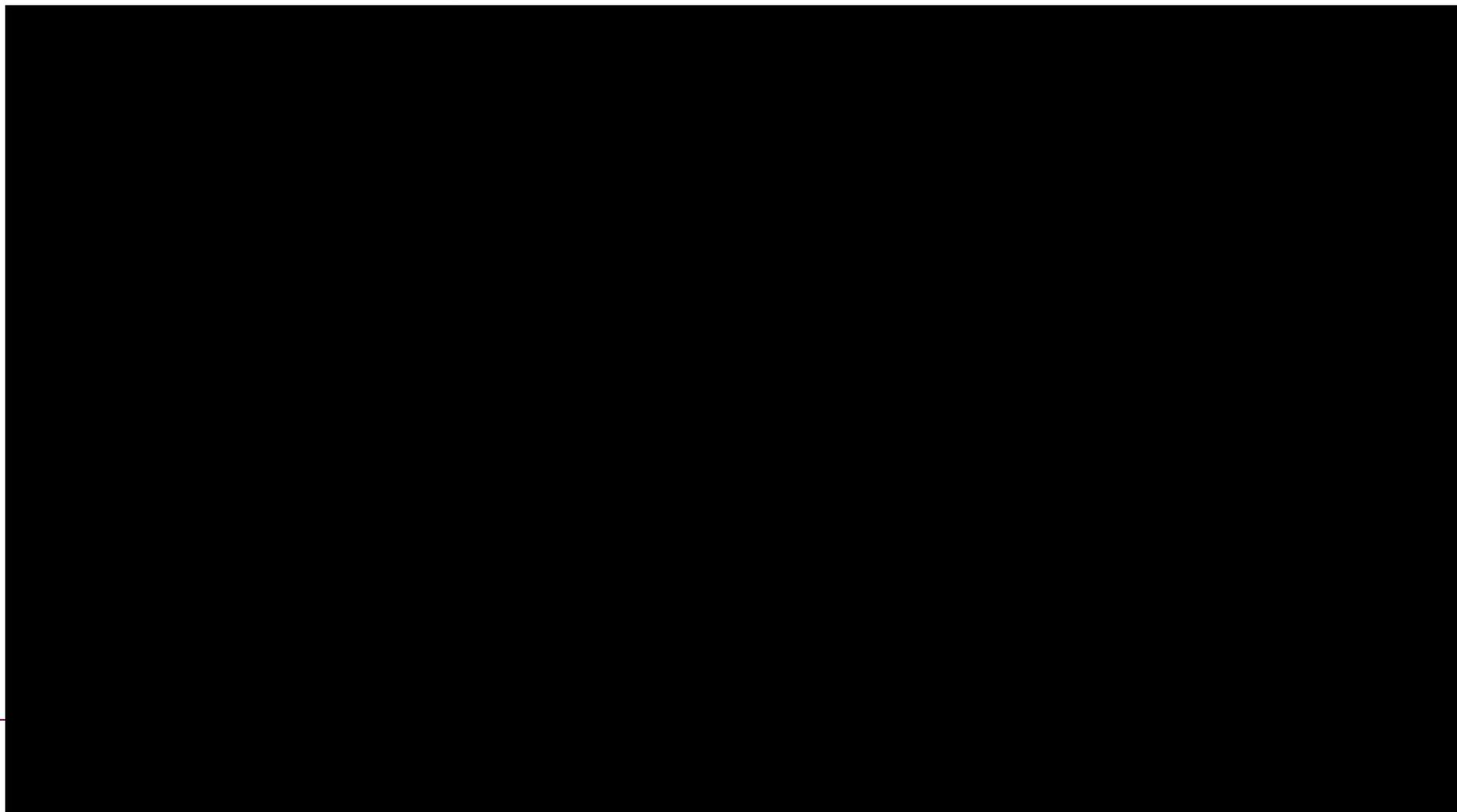
Pour la création de nouvelles substances actives

I. Introduction

1. Fonctionnalisations Organiques et Chimie de Conjugaison



- Pour l'étiquetage de molécules

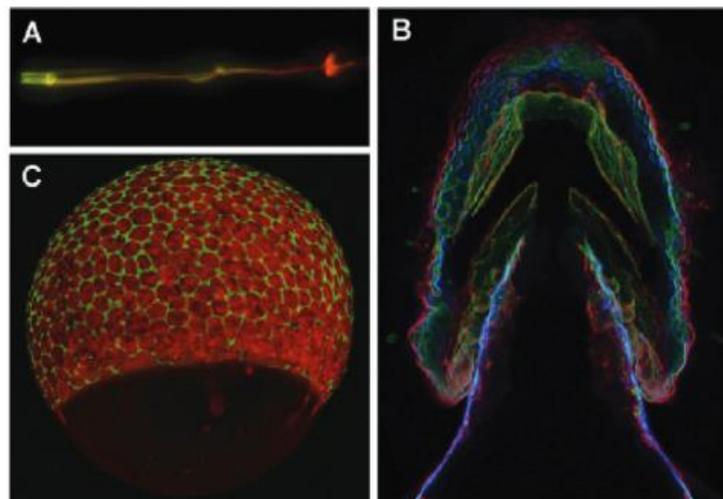
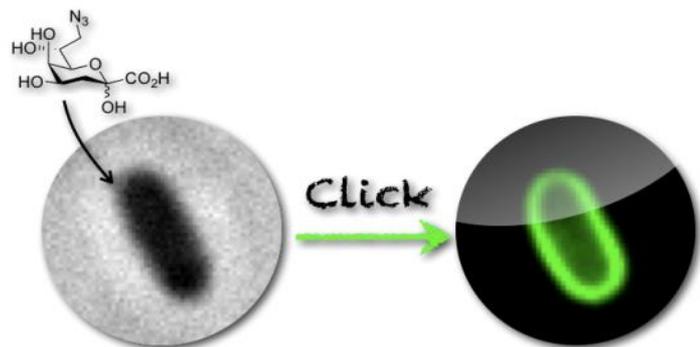
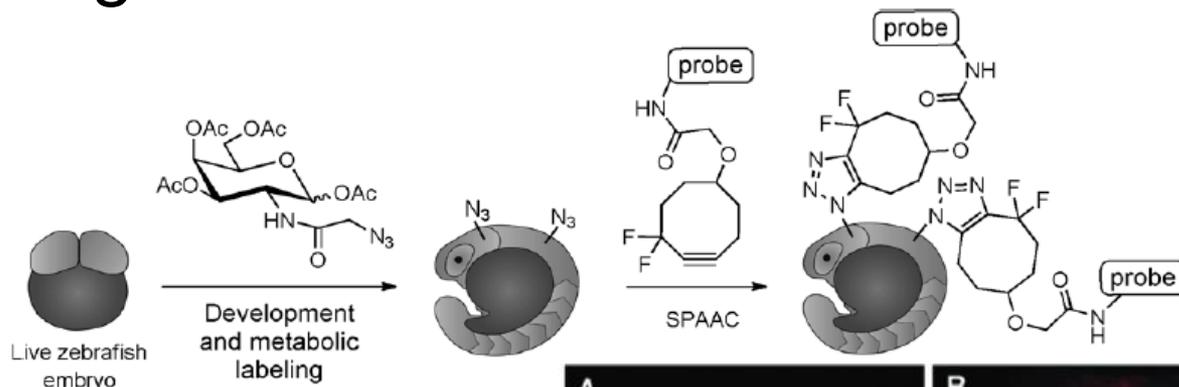


I. Introduction

1. Fonctionnalisations Organiques et Chimie de Conjugaison



- Pour l'étiquetage de molécules et/ou de cellules *in vivo*



A. Dumont & al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 3143.

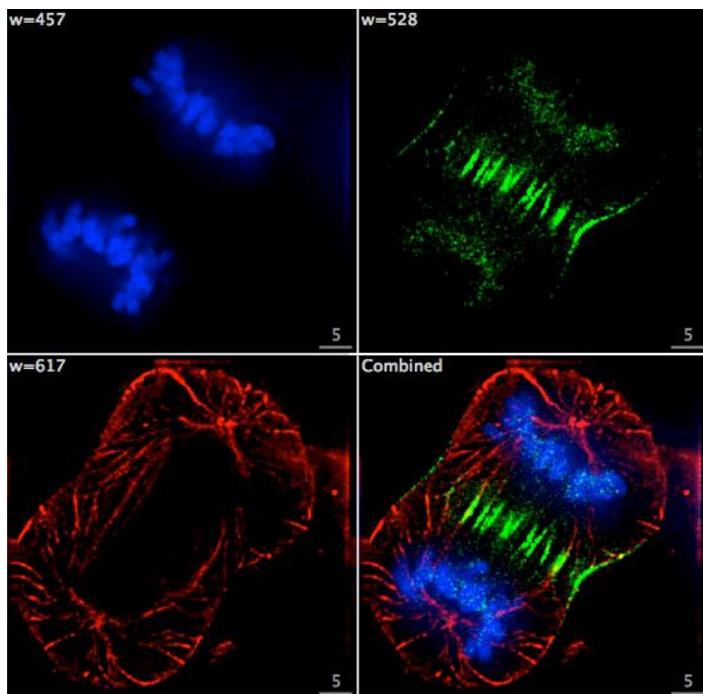
S. T. Laughlin & al. *Science* **2008**, 320, 664.

I. Introduction

1. Fonctionnalisations Organiques et Chimie de Conjugaison



- Pour l'imagerie / la détection



Imagerie d'une cellule cancéreuse humaine en division : en bleu l'ADN, en rouge les microtubules et en vert la protéine INCENP.

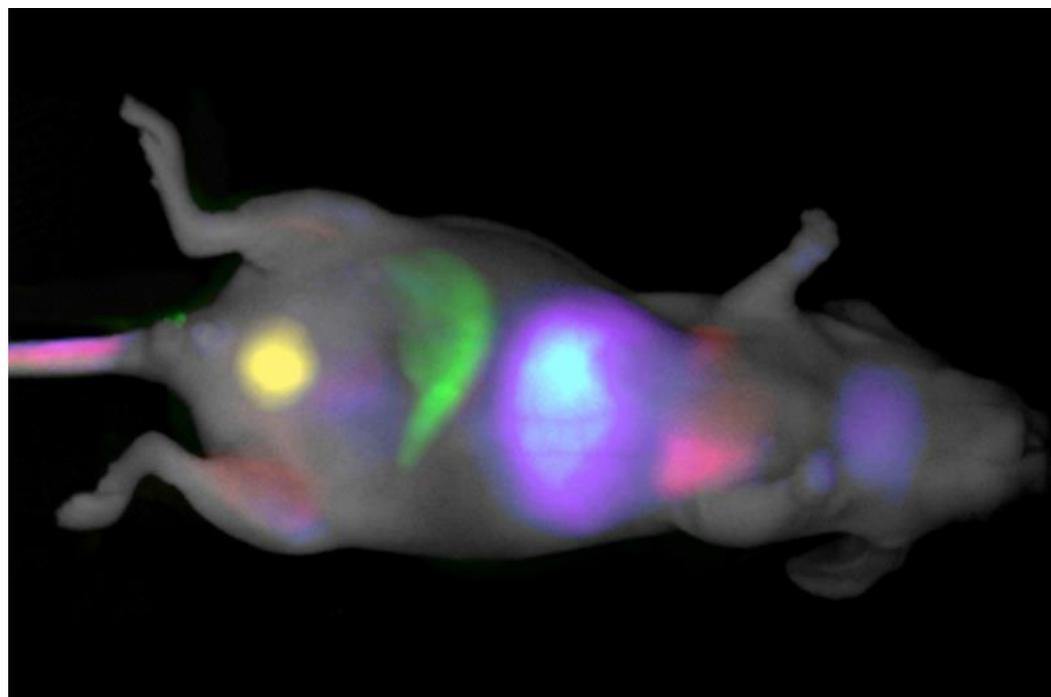


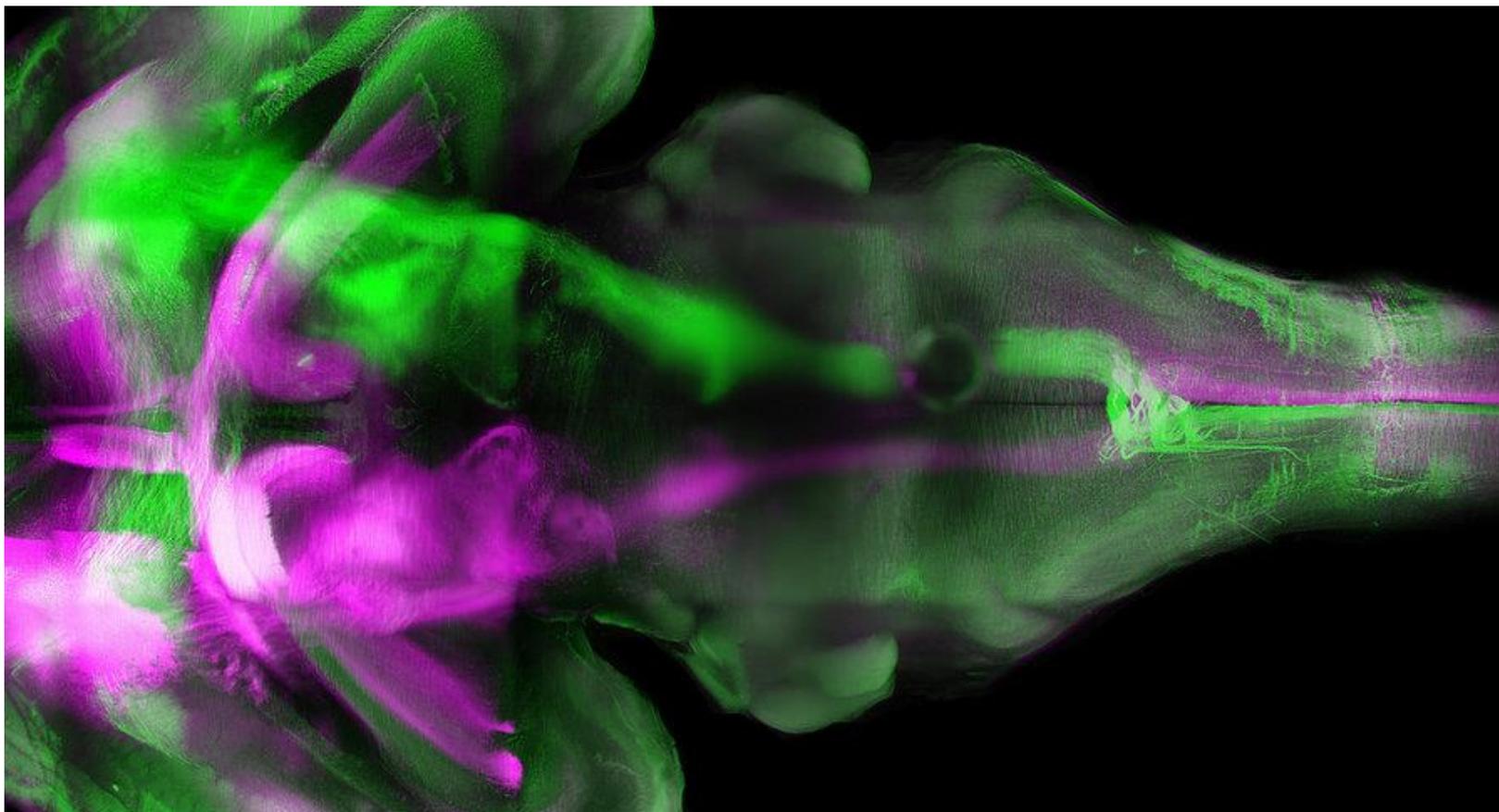
Image Inserm : biodistribution/ciblage cellulaire par des nanoparticules

I. Introduction

1. Fonctionnalisations Organiques et Chimie de Conjugaison



- Pour l'imagerie / la détection

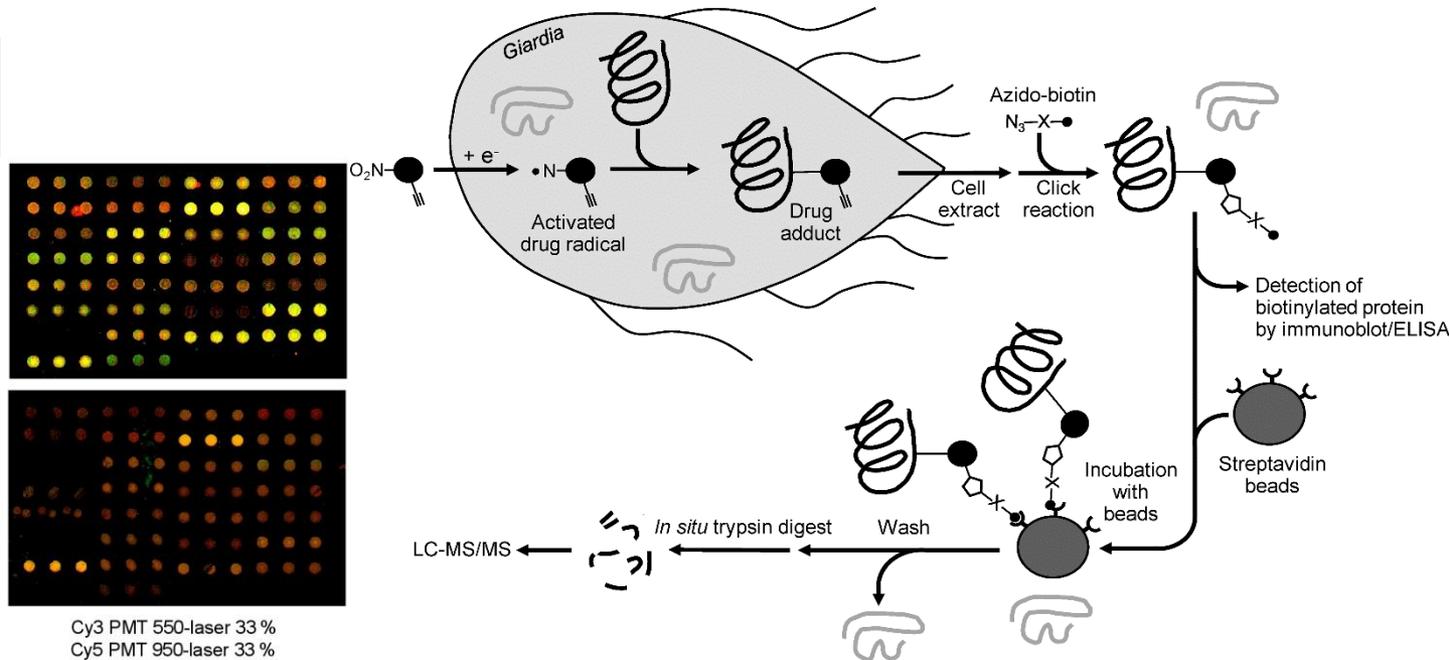
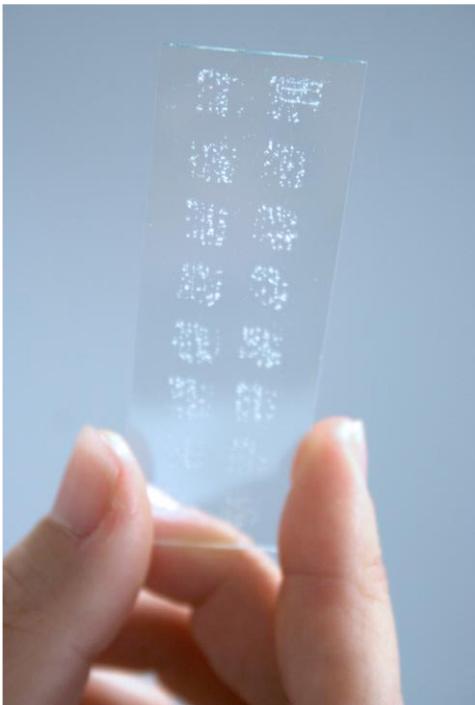


I. Introduction

1. Fonctionnalisations Organiques et Chimie de Conjugaison



- Pour l'identification, la caractérisation de processus ou activités biologiques

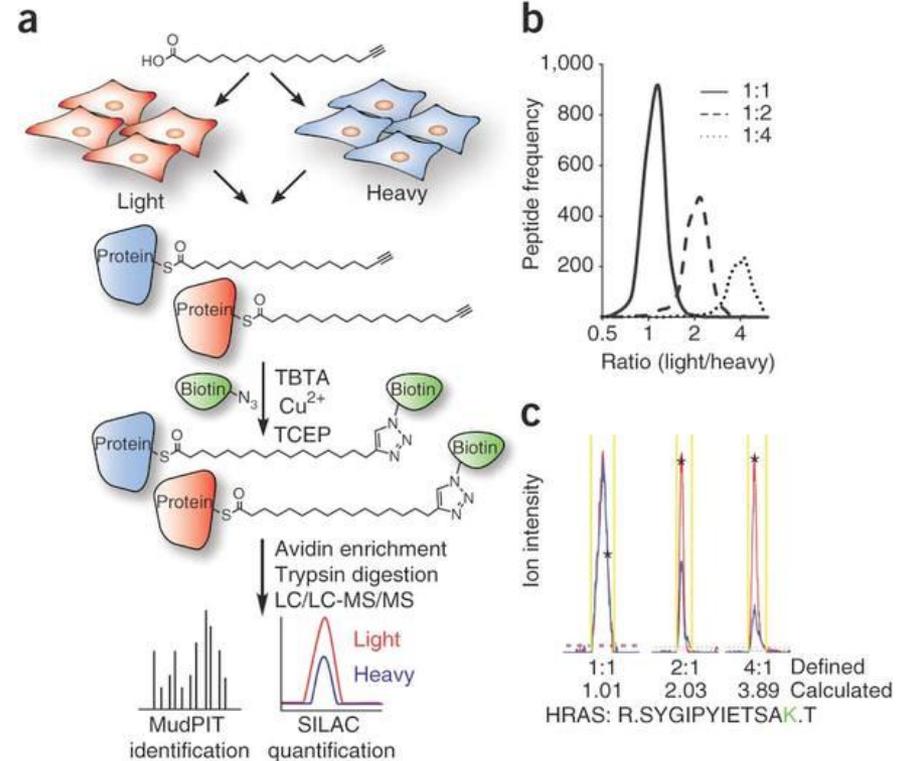
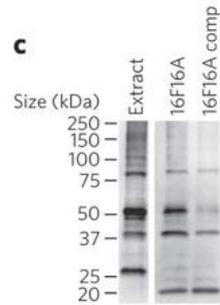
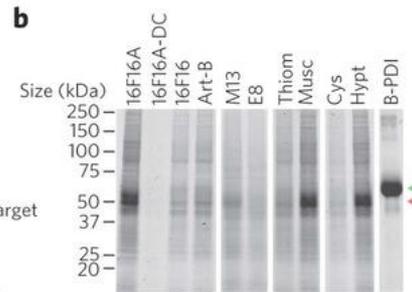
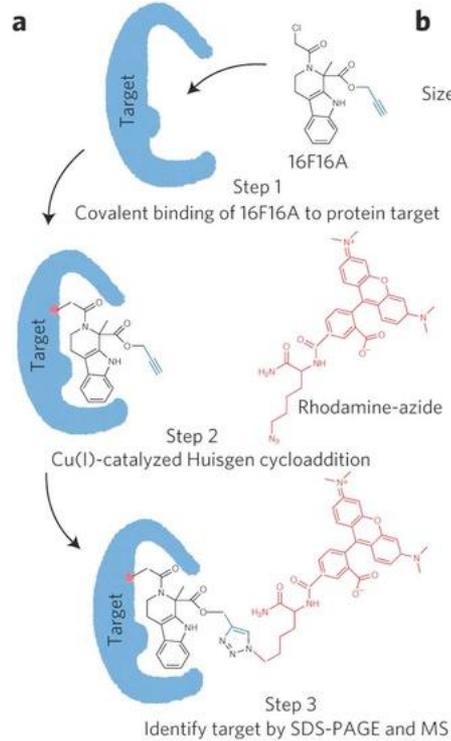


I. Introduction

1. Fonctionnalisations Organiques et Chimie de Conjugaison



- Pour l'identification de récepteurs / nouvelles protéines



B. G. Hoffstrom & al. *Nature Chem. Biol.* **2010**, 6, 900.

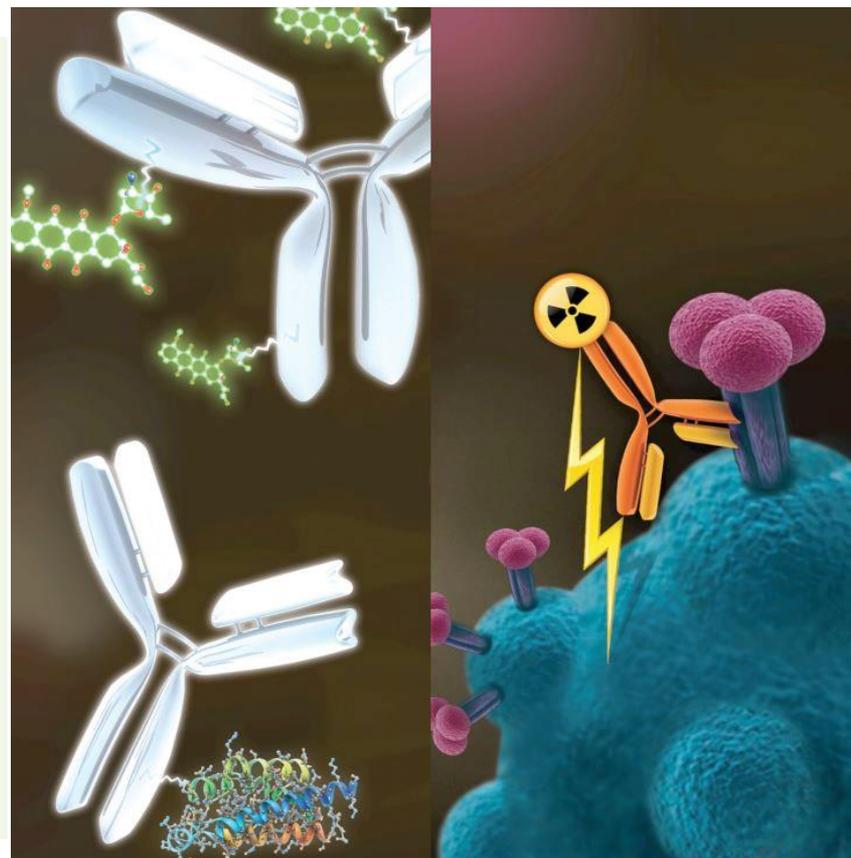
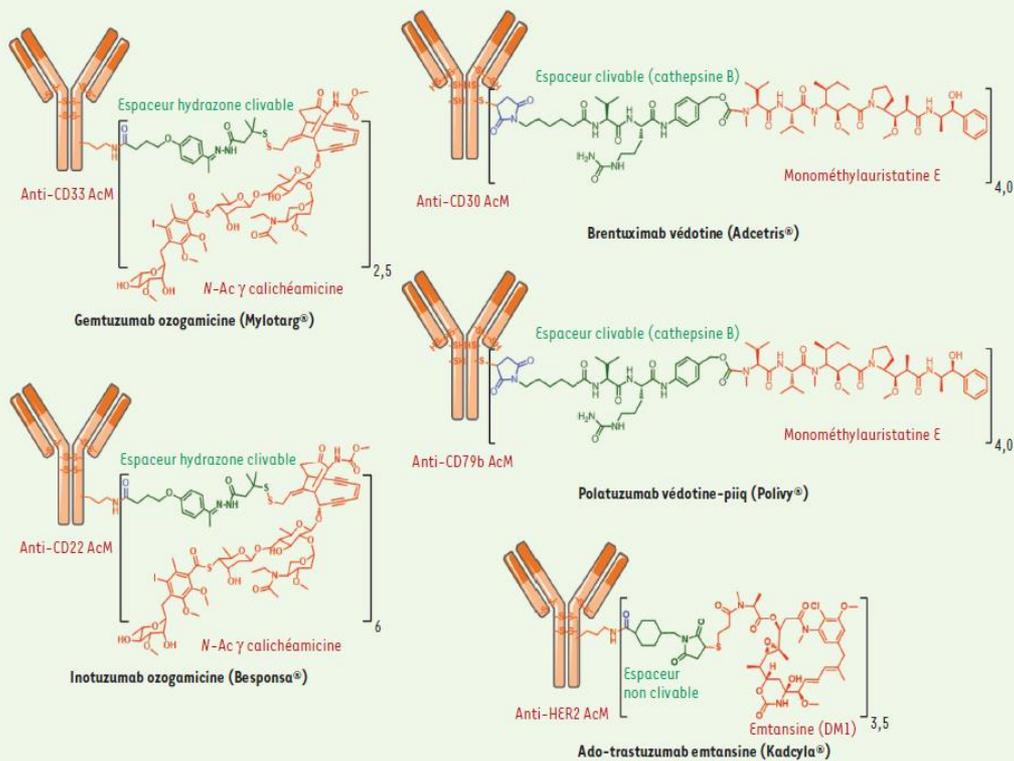
B. R. Martin & al. *Nature Methods* **2012**, 9, 84.

I. Introduction

1. Fonctionnalisations Organiques et Chimie de Conjugaison



- Pour obtenir des nouveaux composés bioactifs



Beck A., Dumontet C., Joubert N. Les immunoconjugués en oncologie, les raisons du succès récent d'une approche ancienne. *Médecine/sciences* 2019, 35, 1034-1042

I. Introduction

1. Fonctionnalisations Organiques et Chimie de Conjugaison



- Cahier des charges chimique :
 - Des réactions robustes pour être applicables dans divers milieux (organiques, biologiques)

I. Introduction

1. Fonctionnalisations Organiques et Chimie de Conjugaison



- Cahier des charges chimique :
 - Des réactions robustes pour être applicables dans divers milieux (organiques, biologiques)
 = Des conditions opératoires générales

I. Introduction

1. Fonctionnalisations Organiques et Chimie de Conjugaison



- Cahier des charges chimique :
 - Des réactions robustes pour être applicables dans divers milieux (organiques, biologiques)
 = Des conditions opératoires générales
 - Des réactions biocompatibles : applicables aux protéines, peptides, cellules et donc non toxiques

I. Introduction

1. Fonctionnalisations Organiques et Chimie de Conjugaison



- Cahier des charges chimique :
 - Des réactions robustes pour être applicables dans divers milieux (organiques, biologiques)
 = Des conditions opératoires générales
 - Des réactions biocompatibles : applicables aux protéines, peptides, cellules et donc non toxiques
 = conditions non dénaturantes, compatibles avec un maximum de fonctions chimiques, limitant l'utilisation de métaux

I. Introduction

1. Fonctionnalisations Organiques et Chimie de Conjugaison



- Cahier des charges chimique :
 - Des réactions robustes pour être applicables dans divers milieux (organiques, biologiques)
 = Des conditions opératoires générales
 - Des réactions biocompatibles : applicables aux protéines, peptides, cellules et donc non toxiques
 = conditions non dénaturantes, compatibles avec un maximum de fonctions chimiques, limitant l'utilisation de métaux
 - Des réactions sélectives pour éviter/limiter les réactions secondaires

I. Introduction

1. Fonctionnalisations Organiques et Chimie de Conjugaison



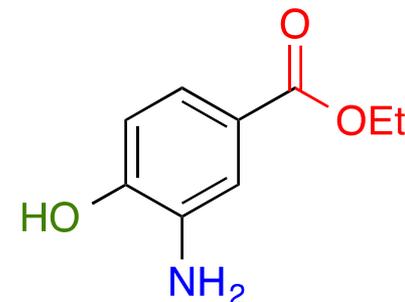
- Cahier des charges chimique :
 - Des réactions robustes pour être applicables dans divers milieux (organiques, biologiques)
 = Des conditions opératoires générales
 - Des réactions biocompatibles : applicables aux protéines, peptides, cellules et donc non toxiques
 = conditions non dénaturantes, compatibles avec un maximum de fonctions chimiques, limitant l'utilisation de métaux
 - Des réactions sélectives pour éviter/limiter les réactions secondaires
 = réactions totales, limitant les pollutions et donnant un unique produit facilement purifiable

I. Introduction

2. Rappel de quelques définitions



- Sélectivité en chimie organique :

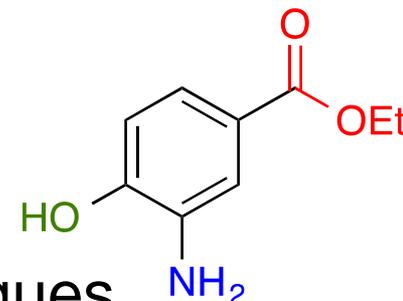


I. Introduction

2. Rappel de quelques définitions



- Sélectivité en chimie organique :



Une molécule = plusieurs fonctions chimiques

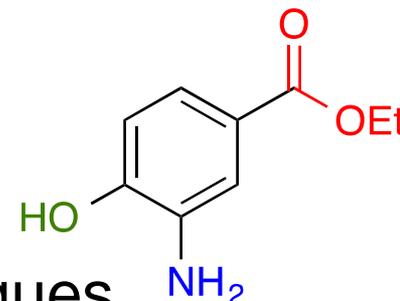
phénol, aniline, ester et cycle benzénique

I. Introduction

2. Rappel de quelques définitions



- Sélectivité en chimie organique :



Une molécule = plusieurs fonctions chimiques

phénol, aniline, ester et cycle benzénique

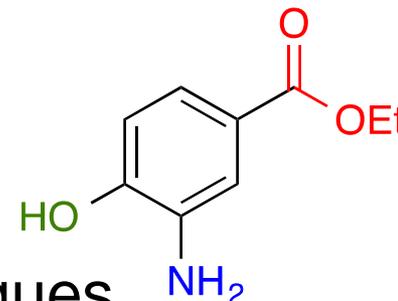
Une molécule = différente possibilité de réactivité

I. Introduction

2. Rappel de quelques définitions



- Sélectivité en chimie organique :



Une molécule = plusieurs fonctions chimiques

phénol, aniline, ester et cycle benzénique

Une molécule = différente possibilité de réactivité

➔ Prévoir quel groupe réagit, à quel endroit et comment ?

Lequel = chimiosélectivité

Où = régiosélectivité

Comment = stéréosélectivité

I. Introduction

2. Rappel de quelques définitions



- *Chimiosélectivité* : la chimiosélectivité définit l'ordre de réactivité des différents groupements fonctionnels d'une molécule.

I. Introduction

2. Rappel de quelques définitions



- Chimiosélectivité : la chimiosélectivité définit l'ordre de réactivité des différents groupements fonctionnels d'une molécule.
- Régiosélectivité : une réaction est dite régiosélective si elle privilégie la réactivité d'un site parmi plusieurs sites « identiques » possibles.

I. Introduction

2. Rappel de quelques définitions



- Chimiosélectivité : la chimiosélectivité définit l'ordre de réactivité des différents groupements fonctionnels d'une molécule.
- Régiosélectivité : une réaction est dite régiosélective si elle privilégie la réactivité d'un site parmi plusieurs sites « identiques » possibles.
- Stéréosélectivité : une réaction est stéréosélective si elle privilégie la formation d'un stéréoisomère (elle peut être diastéréo- ou énantiosélective).

I. Introduction

3. Copie la nature ?

C'est possible ?



- Stratégies de synthèse chimique : beaucoup d'étapes pour créer différentes liaisons (C-C, C-X, C-X-C,...)

I. Introduction

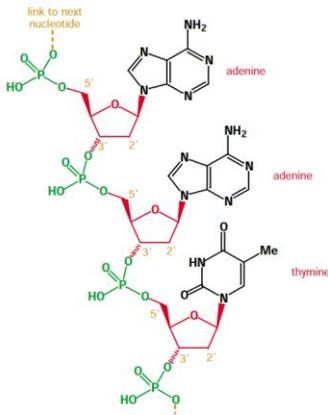
3. Copie la nature ?

C'est possible ?



- Stratégies de synthèse chimique : beaucoup d'étapes pour créer différentes liaisons (C-C, C-X, C-X-C,...)

Polynucleosides :



I. Introduction

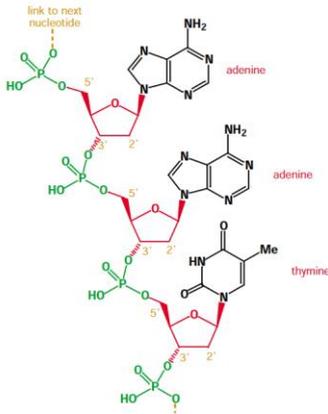
3. Copie la nature ?

C'est possible ?

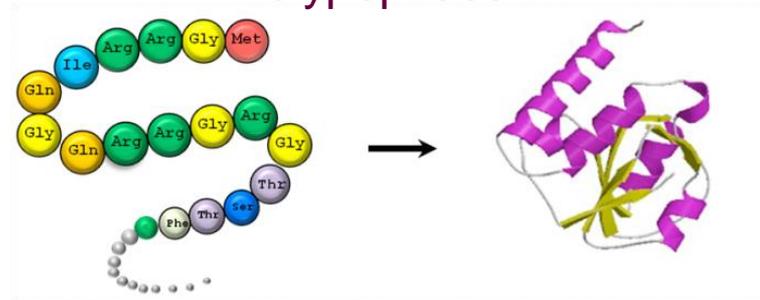


- Stratégies de synthèse chimique : beaucoup d'étapes pour créer différentes liaisons (C-C, C-X, C-X-C,...)

Polynucleosides :



Polypeptides :



I. Introduction

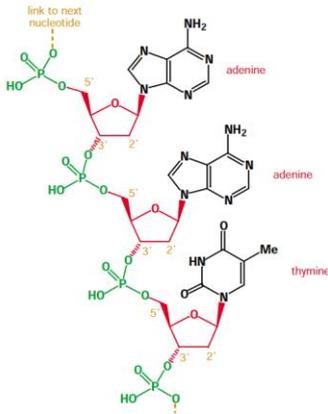
3. Copie la nature ?

C'est possible ?

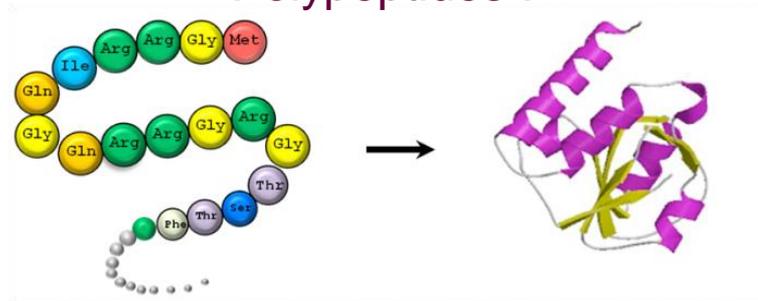


- Stratégies de synthèse chimique : beaucoup d'étapes pour créer différentes liaisons (C-C, C-X, C-X-C,...)

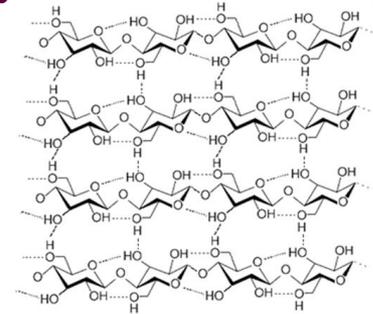
Polynucleosides :



Polypeptides :



Polysaccharides :



I. Introduction

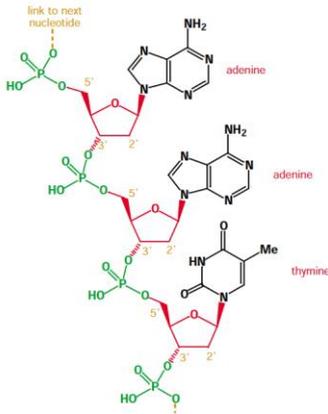
3. Copie la nature ?

C'est possible ?

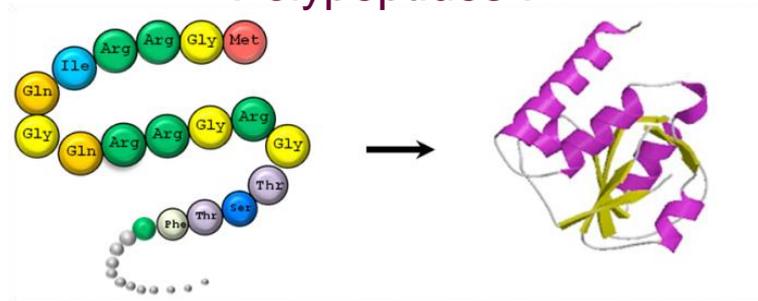


- Stratégies de synthèse chimique : beaucoup d'étapes pour créer différentes liaisons (C-C, C-X, C-X-C,...)

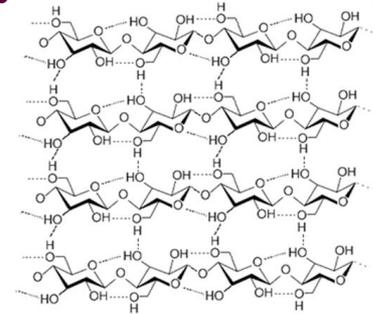
Polynucleosides :



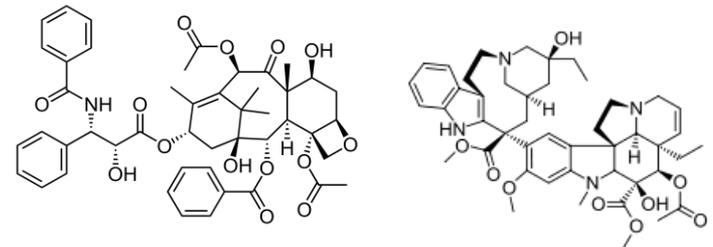
Polypeptides :



Polysaccharides :



Substances complexes :



I. Introduction

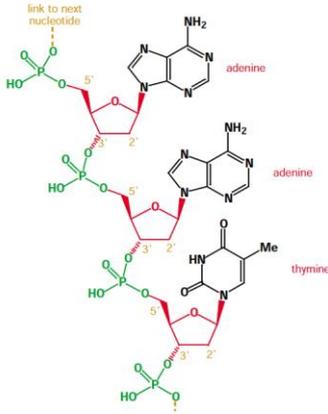
3. Copie la nature ?

C'est possible ?

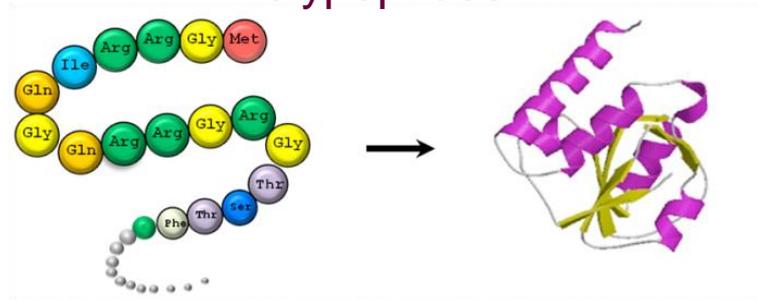


- Stratégies de synthèse chimique : beaucoup d'étapes pour créer différentes liaisons (C-C, C-X, C-X-C,...)

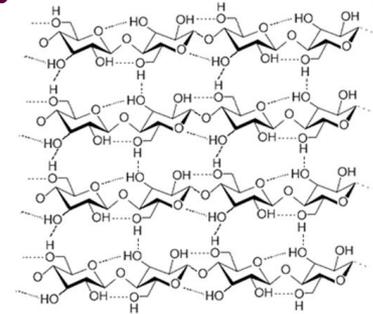
Polynucleosides :



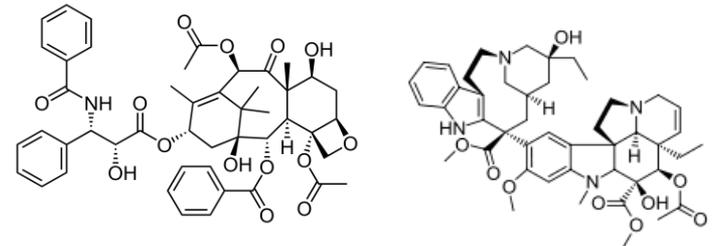
Polypeptides :



Polysaccharides :



Substances complexes :



- La Nature est capable de créer et contrôler la diversité de biomolécules qu'elle produit

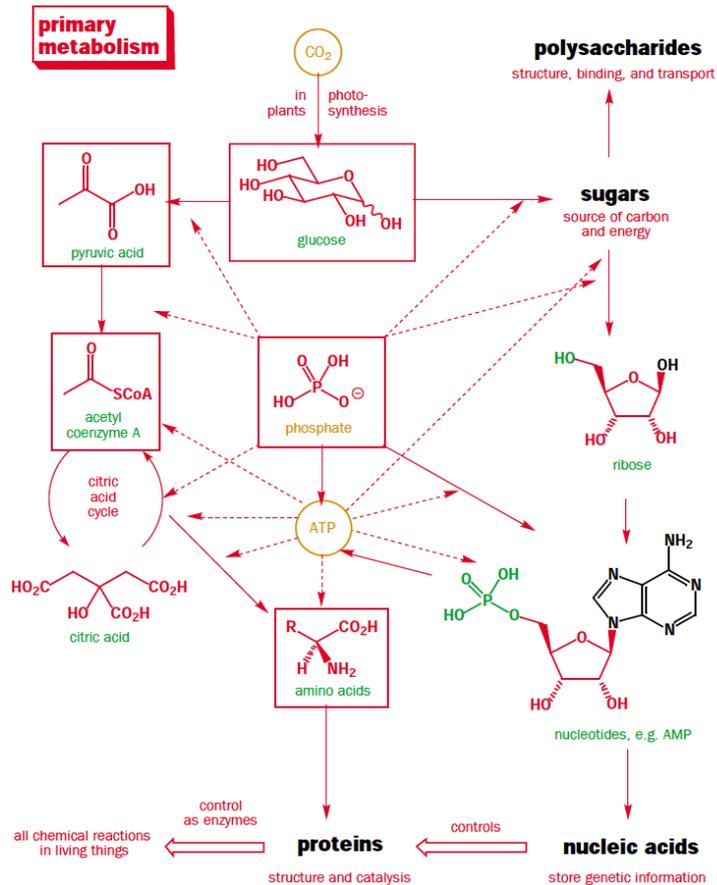
I. Introduction

3. Copie la nature ?

C'est possible ?



- La Nature utilise le CO_2 comme source de carbone :



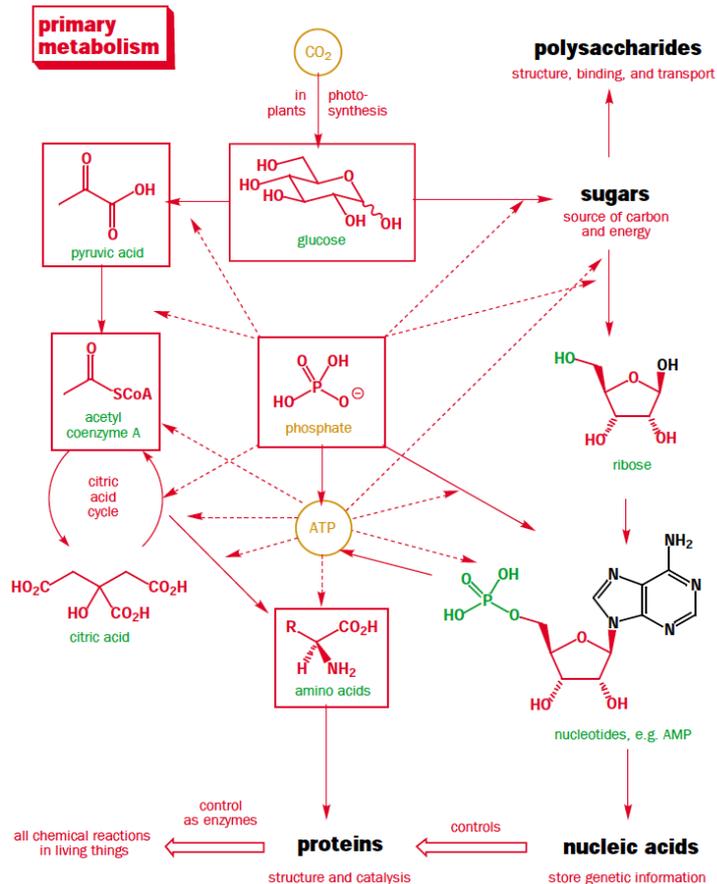
I. Introduction

3. Copie la nature ?

C'est possible ?



- La Nature utilise le CO_2 comme source de carbone :



→ Utilise la chimie des carbonyles et des aldols pour créer des liaisons C-C et des briques moléculaires

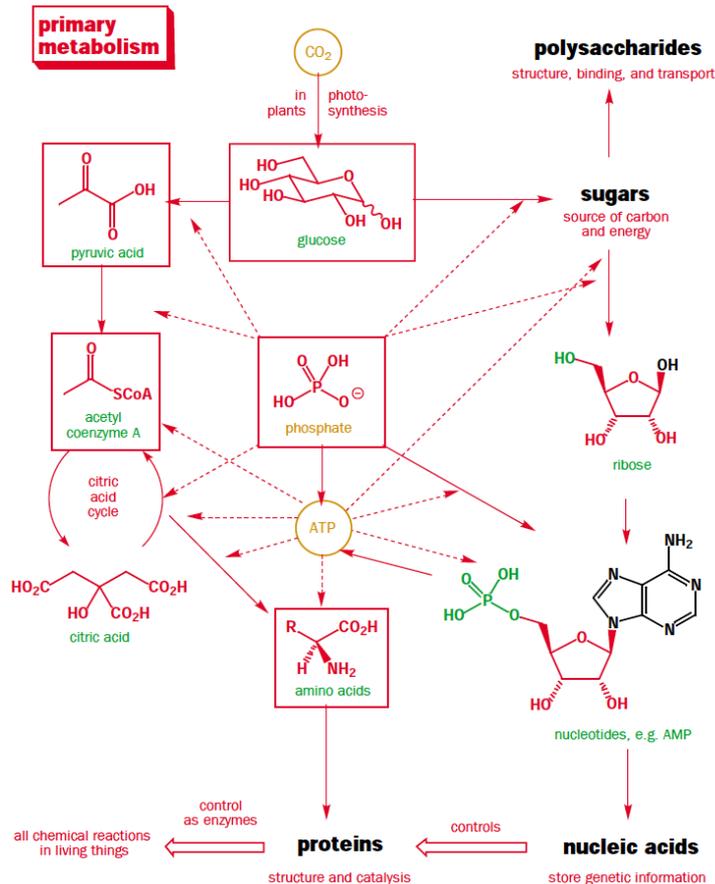
I. Introduction

3. Copie la nature ?

C'est possible ?



- La Nature utilise le CO_2 comme source de carbone :



→ Utilise la chimie des carbonyles et des aldols pour créer des liaisons C-C et des briques moléculaires

→ Assemble les différentes briques moléculaires par création de liaisons C-X-C

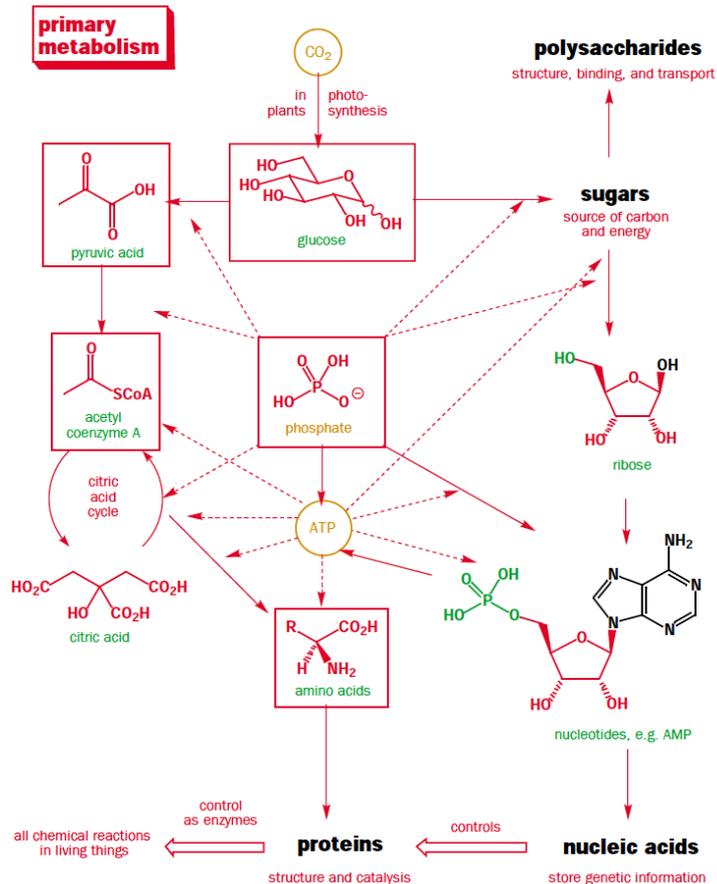
I. Introduction

3. Copie la nature ?

C'est possible ?



- La Nature utilise le CO_2 comme source de carbone :



→ Utilise la chimie des carbonyles et des aldols pour créer des liaisons C-C et des briques moléculaires

→ Assemble les différentes briques moléculaires par création de liaisons C-X-C

→ Réactions réalisées en milieux aqueux avec des catalyseurs, les enzymes

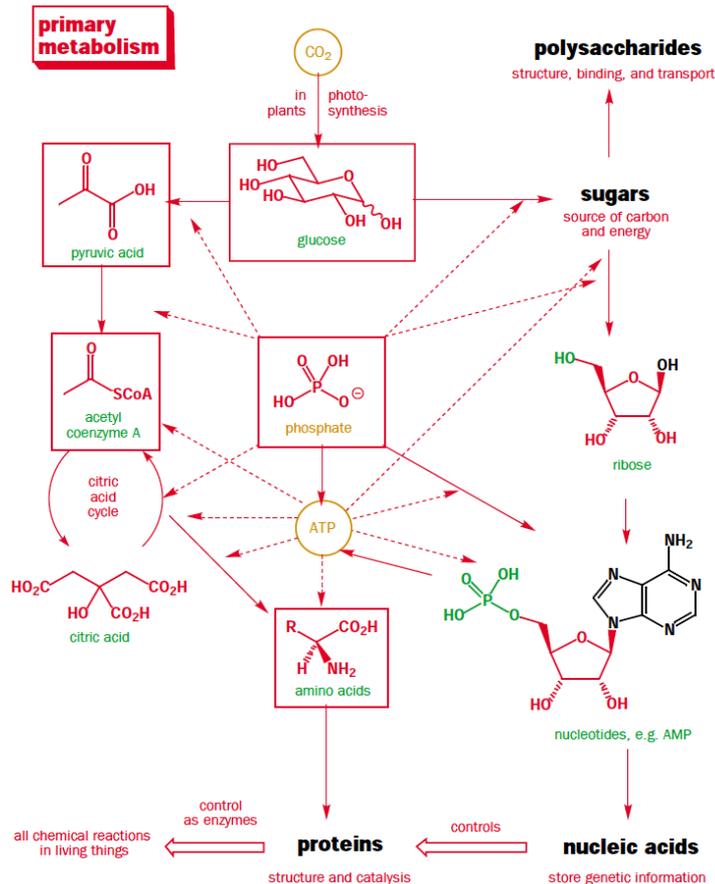
I. Introduction

3. Copie la nature ?

C'est possible ?



- La Nature utilise le CO_2 comme source de carbone :



→ Utilise la chimie des carbonyles et des aldols pour créer des liaisons C-C et des briques moléculaires

→ Assemble les différentes briques moléculaires par création de liaisons C-X-C

→ Réactions réalisées en milieux aqueux avec des catalyseurs : les enzymes

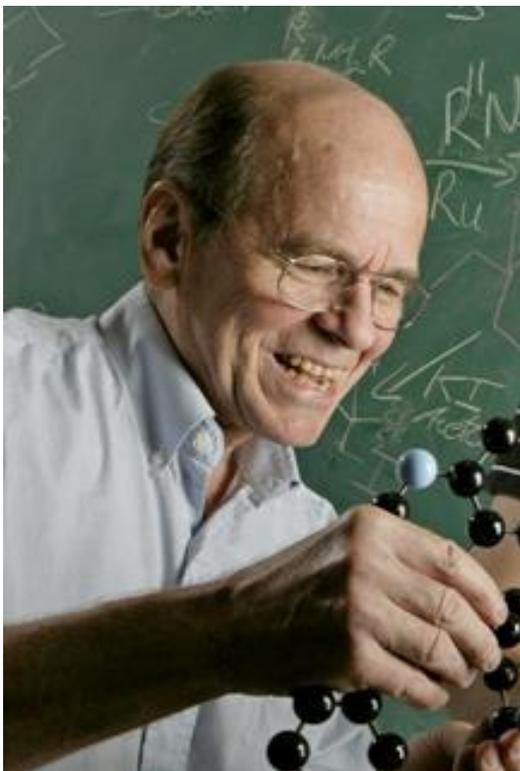
Peut-on faire pareil ? Peut-on assembler facilement des briques moléculaires pour créer de nouveaux composés ?

I. Introduction

4. Sharpless et le concept de Chimie « Click »



- 2001 : Le concept de Chimie « Click » selon K. B. Sharpless
→ Professeur au Scripps Research Institute à La Jolla



I. Introduction

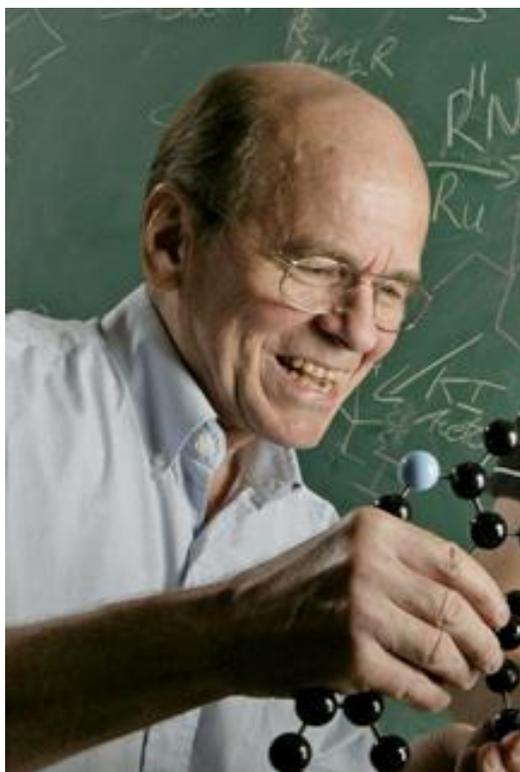
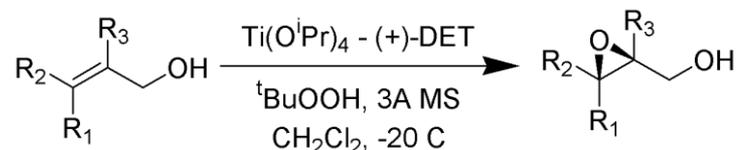
4. Sharpless et le concept de Chimie « Click »



- 2001 : Le concept de Chimie « Click » selon K. B. Sharpless

→ Professeur au Scripps Research Institute à La Jolla

→ Prix Nobel de Chimie en 2001 avec W. S. Knowles et R. Noyori pour ces travaux sur la catalyse chirale de réactions d'oxydation :



I. Introduction

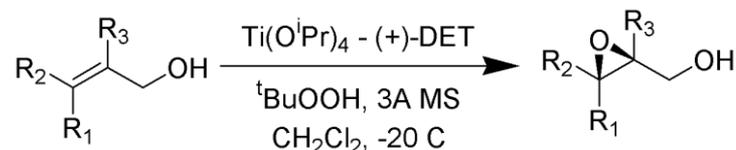
4. Sharpless et le concept de Chimie « Click »



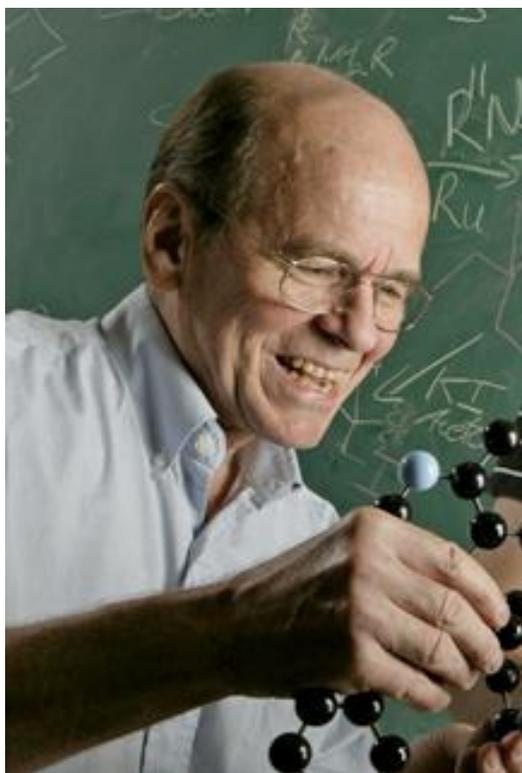
- 2001 : Le concept de Chimie « Click » selon K. B. Sharpless

→ Professeur au Scripps Research Institute à La Jolla

→ Prix Nobel de Chimie en 2001 avec W. S. Knowles et R. Noyori pour ces travaux sur la catalyse chirale de réactions d'oxydation :



→ L'idée émise : pourquoi commencer de zéro et ne pas copier la Nature en utilisant des briques moléculaires à connecter entre elles par des liens/liaisons faciles à faire ?



I. Introduction

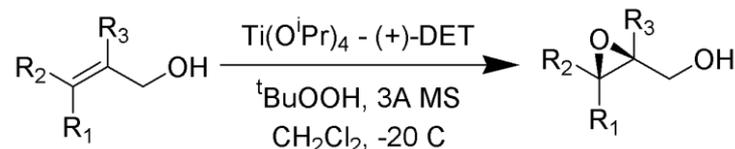
4. Sharpless et le concept de Chimie « Click »



- 2001 : Le concept de Chimie « Click » selon K. B. Sharpless

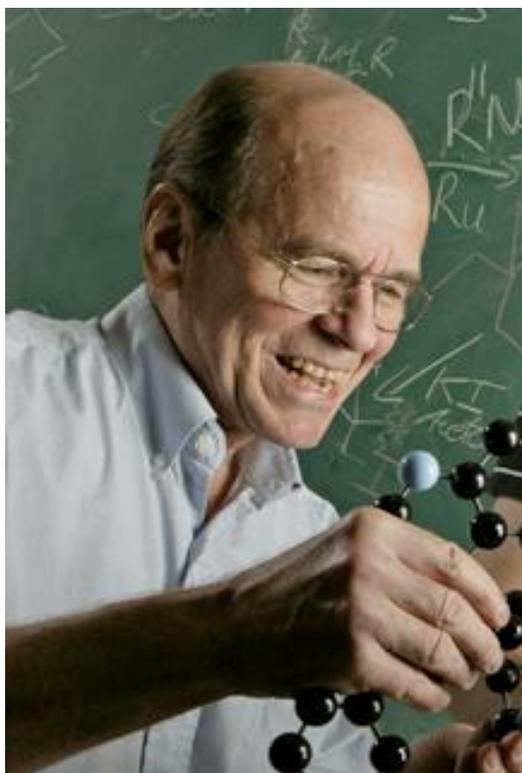
→ Professeur au Scripps Research Institute à La Jolla

→ Prix Nobel de Chimie en 2001 avec W. S. Knowles et R. Noyori pour ces travaux sur la catalyse chirale de réactions d'oxydation :



→ L'idée émise : pourquoi commencer de zéro et ne pas copier la Nature en utilisant des briques moléculaires à connecter entre elles par des liens/liaisons faciles à faire ?

→ Prix Nobel de Chimie 2022 avec C. Bertozzi et M. Meldal pour la Chimie « Click »



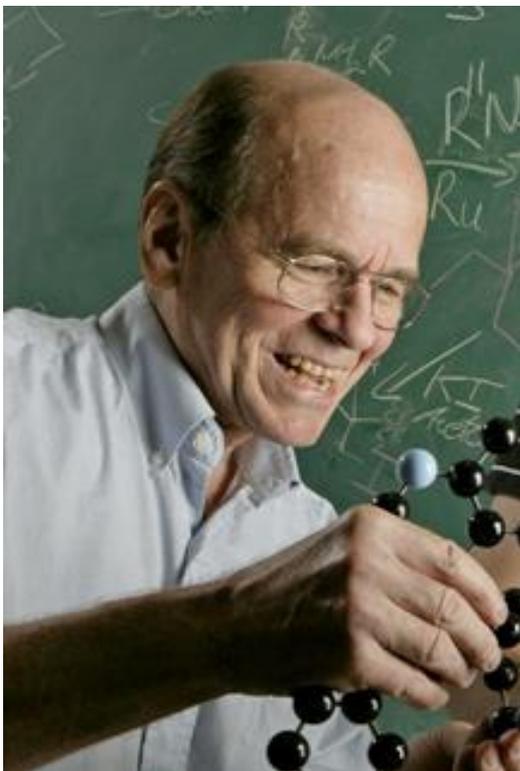
I. Introduction

4. Sharpless et le concept de Chimie « Click »



- 2001 : Le concept de Chimie « Click » selon K. B. Sharpless

→ La chimie « Click » = assemblage modulaire de briques élémentaires *via* la formation de liaison C-X-C



I. Introduction

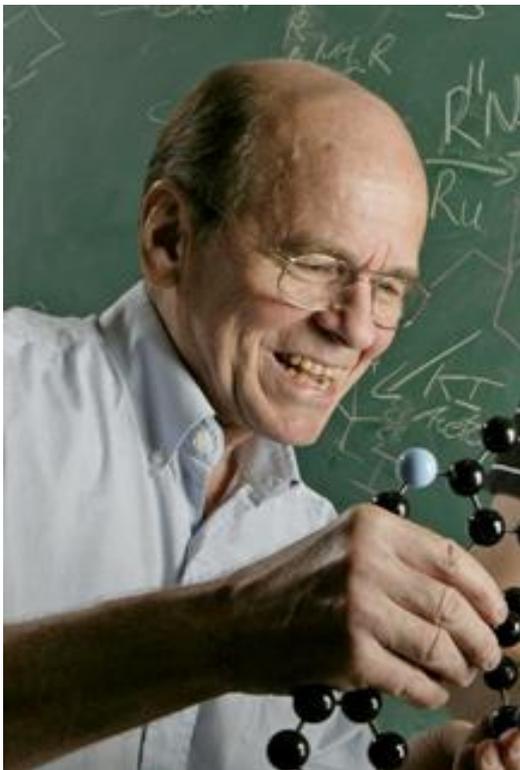
4. Sharpless et le concept de Chimie « Click »



- 2001 : Le concept de Chimie « Click » selon K. B. Sharpless

→ La chimie « Click » = assemblage modulaire de briques élémentaires *via* la formation de liaison C-X-C

→ Doit permettre de synthétiser et découvrir des composés aux propriétés plus intéressantes que ceux obtenus par des synthèses complexes

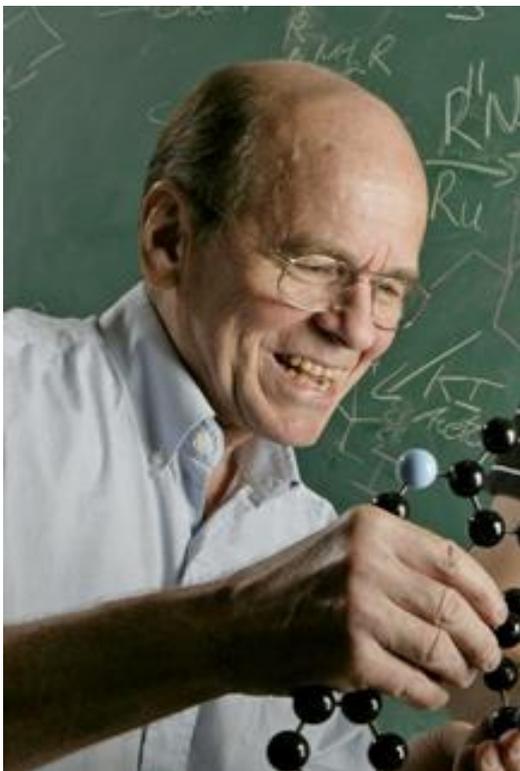


I. Introduction

4. Sharpless et le concept de Chimie « Click »



- 2001 : Le concept de Chimie « Click » selon K. B. Sharpless



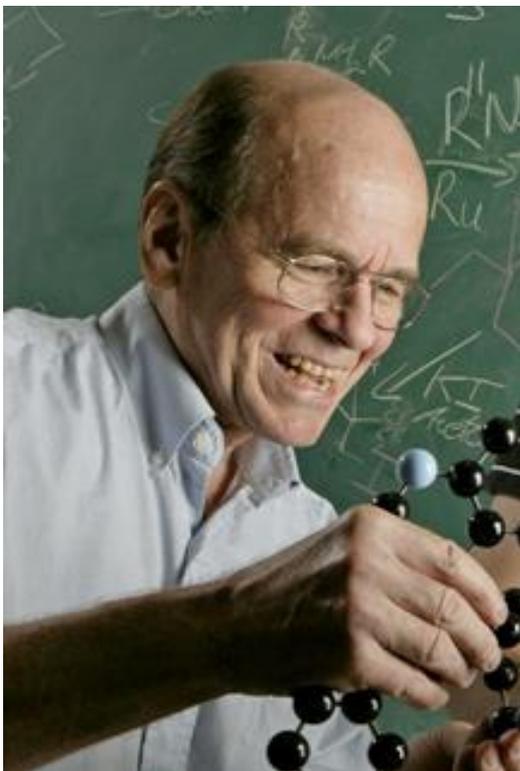
- La chimie « Click » = assemblage modulaire de briques élémentaires *via* la formation de liaison C-X-C
- Doit permettre de synthétiser et découvrir des composés aux propriétés plus intéressantes que ceux obtenus par des synthèses complexes
- Doit permettre de produire ces nouveaux composés plus facilement en grande quantité

I. Introduction

4. Sharpless et le concept de Chimie « Click »



- 2001 : Le concept de Chimie « Click » selon K. B. Sharpless



→ La chimie « Click » = assemblage modulaire de briques élémentaires *via* la formation de liaison C-X-C

→ Doit permettre de synthétiser et découvrir des composés aux propriétés plus intéressantes que ceux obtenus par des synthèses complexes

→ Doit permettre de produire ces nouveaux composés plus facilement en grande quantité

➔ Définitions de caractéristiques clés idéales pour ces réactions

I. Introduction

4. Sharpless et le concept de Chimie « Click »



- Les caractéristiques idéales d'une réaction de chimie « Click » :
 - Être adaptable à de nombreux substrats, quelques soient les autres fonctions chimiques présentes

I. Introduction

4. Sharpless et le concept de Chimie « Click »



- Les caractéristiques idéales d'une réaction de chimie « Click » :
 - Être adaptable à de nombreux substrats, quelques soient les autres fonctions chimiques présentes → Haute chimiosélectivité / orthogonalité de réaction

I. Introduction

4. Sharpless et le concept de Chimie « Click »



- Les caractéristiques idéales d'une réaction de chimie « Click » :
 - Être adaptable à de nombreux substrats, quelques soient les autres fonctions chimiques présentes → Haute chimiosélectivité / orthogonalité de réaction
 - Être régio- et stéréosélective

I. Introduction

4. Sharpless et le concept de Chimie « Click »



- Les caractéristiques idéales d'une réaction de chimie « Click » :
 - Être adaptable à de nombreux substrats, quelques soient les autres fonctions chimiques présentes → Haute chimiosélectivité / orthogonalité de réaction
 - Être régio- et stéréosélective → Eviter la présence de différente forme chimique

I. Introduction

4. Sharpless et le concept de Chimie « Click »



- Les caractéristiques idéales d'une réaction de chimie « Click » :
 - Être adaptable à de nombreux substrats, quelques soient les autres fonctions chimiques présentes → Haute chimiosélectivité / orthogonalité de réaction
 - Être régio- et stéréosélective → Eviter la présence de différente forme chimique
 - Conduire à de haut rendement et donner des sous-produits non toxiques éliminables par des procédés non chromatographiques

I. Introduction

4. Sharpless et le concept de Chimie « Click »



- Les caractéristiques idéales d'une réaction de chimie « Click » :
 - Être adaptable à de nombreux substrats, quelques soient les autres fonctions chimiques présentes → Haute chimiosélectivité / orthogonalité de réaction
 - Être régio- et stéréosélective → Eviter la présence de différente forme chimique
 - Conduire à de haut rendement et donner des sous-produits non toxiques éliminables par des procédés non chromatographiques → Facilité la purification

I. Introduction

4. Sharpless et le concept de Chimie « Click »



- Les caractéristiques idéales d'une réaction de chimie « Click » :
 - Être adaptable à de nombreux substrats, quelques soient les autres fonctions chimiques présentes → Haute chimiosélectivité / orthogonalité de réaction
 - Être régio- et stéréosélective → Eviter la présence de différente forme chimique
 - Conduire à de haut rendement et donner des sous-produits non toxiques éliminables par des procédés non chromatographiques → Facilité la purification
 - Facile à mettre en place : non sensible à l'air et à l'eau

I. Introduction

4. Sharpless et le concept de Chimie « Click »



- Les caractéristiques idéales d'une réaction de chimie « Click » :
 - Être adaptable à de nombreux substrats, quelques soient les autres fonctions chimiques présentes → Haute chimiosélectivité / orthogonalité de réaction
 - Être régio- et stéréosélective → Eviter la présence de différente forme chimique
 - Conduire à de haut rendement et donner des sous-produits non toxiques éliminables par des procédés non chromatographiques → Facilité la purification
 - Facile à mettre en place : non sensible à l'air et à l'eau → Produits stables

I. Introduction

4. Sharpless et le concept de Chimie « Click »



- Les caractéristiques idéales d'une réaction de chimie « Click » :
 - Être adaptable à de nombreux substrats, quelques soient les autres fonctions chimiques présentes → Haute chimiosélectivité / orthogonalité de réaction
 - Être régio- et stéréosélective → Eviter la présence de différente forme chimique
 - Conduire à de haut rendement et donner des sous-produits non toxiques éliminables par des procédés non chromatographiques → Facilité la purification
 - Facile à mettre en place : non sensible à l'air et à l'eau → Produits stables
 - Être économe en atomes

I. Introduction

4. Sharpless et le concept de Chimie « Click »



- Les caractéristiques idéales d'une réaction de chimie « Click » :
 - Être adaptable à de nombreux substrats, quelques soient les autres fonctions chimiques présentes → Haute chimiosélectivité / orthogonalité de réaction
 - Être régio- et stéréosélective → Eviter la présence de différente forme chimique
 - Conduire à de haut rendement et donner des sous-produits non toxiques éliminables par des procédés non chromatographiques → Facilité la purification
 - Facile à mettre en place : non sensible à l'air et à l'eau → Produits stables
 - Être économe en atomes → limite les déchets/processus catalytiques

I. Introduction

4. Sharpless et le concept de Chimie « Click »



- Les caractéristiques idéales d'une réaction de chimie « Click » :
 - Être adaptable à de nombreux substrats, quelques soient les autres fonctions chimiques présentes → Haute chimiosélectivité / orthogonalité de réaction
 - Être régio- et stéréosélective → Eviter la présence de différente forme chimique
 - Conduire à de haut rendement et donner des sous-produits non toxiques éliminables par des procédés non chromatographiques → Facilité la purification
 - Facile à mettre en place : non sensible à l'air et à l'eau → Produits stables
 - Être économe en atomes → limite les déchets/processus catalytiques
 - Ne pas utiliser de solvant ou des solvants non dangereux (idéalement de l'eau) et facilement éliminables

I. Introduction

4. Sharpless et le concept de Chimie « Click »



- Les caractéristiques idéales d'une réaction de chimie « Click » :
 - Être adaptable à de nombreux substrats, quelques soient les autres fonctions chimiques présentes → Haute chimiosélectivité / orthogonalité de réaction
 - Être régio- et stéréosélective → Eviter la présence de différente forme chimique
 - Conduire à de haut rendement et donner des sous-produits non toxiques éliminables par des procédés non chromatographiques → Facilité la purification
 - Facile à mettre en place : non sensible à l'air et à l'eau → Produits stables
 - Être économe en atomes → limite les déchets/processus catalytiques
 - Ne pas utiliser de solvant ou des solvants non dangereux (idéalement de l'eau) et facilement éliminables → limitation des déchets hors réaction

I. Introduction

4. Sharpless et le concept de Chimie « Click »



- Les caractéristiques idéales d'une réaction de chimie « Click » :
 - Être adaptable à de nombreux substrats, quelques soient les autres fonctions chimiques présentes → Haute chimiosélectivité / orthogonalité de réaction
 - Être régio- et stéréosélective → Eviter la présence de différente forme chimique
 - Conduire à de haut rendement et donner des sous-produits non toxiques éliminables par des procédés non chromatographiques → Facilité la purification
 - Facile à mettre en place : non sensible à l'air et à l'eau → Produits stables
 - Être économe en atomes → limite les déchets/processus catalytiques
 - Ne pas utiliser de solvant ou des solvants non dangereux (idéalement de l'eau) et facilement éliminables → limitation des déchets hors réaction
 - Être thermodynamiquement favorable (force motrice > 20 kcal.mol⁻¹)

I. Introduction

4. Sharpless et le concept de Chimie « Click »



- Les caractéristiques idéales d'une réaction de chimie « Click » :
 - Être adaptable à de nombreux substrats, quelques soient les autres fonctions chimiques présentes → Haute chimiosélectivité / orthogonalité de réaction
 - Être régio- et stéréosélective → Eviter la présence de différente forme chimique
 - Conduire à de haut rendement et donner des sous-produits non toxiques éliminables par des procédés non chromatographiques → Facilité la purification
 - Facile à mettre en place : non sensible à l'air et à l'eau → Produits stables
 - Être économe en atomes → limite les déchets/processus catalytiques
 - Ne pas utiliser de solvant ou des solvants non dangereux (idéalement de l'eau) et facilement éliminables → limitation des déchets hors réaction
 - Être thermodynamiquement favorable (force motrice > 20 kcal.mol⁻¹)
 - Assure une réaction rapide et sélective pour la formation d'un unique produit

I. Introduction

4. Sharpless et le concept de Chimie « Click »



- Les caractéristiques idéales d'une réaction de chimie « Click » :
 - Être adaptable à de nombreux substrats, quelques soient les autres fonctions chimiques présentes → Haute chimiosélectivité / orthogonalité de réaction
 - Être régio- et stéréosélective → Eviter la présence de différente forme chimique
 - Conduire à de haut rendement et donner des sous-produits non toxiques éliminables par des procédés non chromatographiques → Facilité la purification
 - Facile à mettre en place : non sensible à l'air et à l'eau → Produits stables
 - Être économe en atomes → limite les déchets/processus catalytiques
 - Ne pas utiliser de solvant ou des solvants non dangereux (idéalement de l'eau) et facilement éliminables → limitation des déchets hors réaction
 - Être thermodynamiquement favorable (force motrice > 20 kcal.mol⁻¹)
 - Assure une réaction rapide et sélective pour la formation d'un unique produit
 - Donner une fonction chimique stable en milieu physiologique

I. Introduction

4. Sharpless et le concept de Chimie « Click »



- Les caractéristiques idéales d'une réaction de chimie « Click » :
 - Être adaptable à de nombreux substrats, quelques soient les autres fonctions chimiques présentes → Haute chimiosélectivité / orthogonalité de réaction
 - Être régio- et stéréosélective → Eviter la présence de différente forme chimique
 - Conduire à de haut rendement et donner des sous-produits non toxiques éliminables par des procédés non chromatographiques → Facilité la purification
 - Facile à mettre en place : non sensible à l'air et à l'eau → Produits stables
 - Être économe en atomes → limite les déchets/processus catalytiques
 - Ne pas utiliser de solvant ou des solvants non dangereux (idéalement de l'eau) et facilement éliminables → limitation des déchets hors réaction
 - Être thermodynamiquement favorable (force motrice > 20 kcal.mol⁻¹)
 - Assure une réaction rapide et sélective pour la formation d'un unique produit
 - Donner une fonction chimique stable en milieu physiologique → application bio

I. Introduction

4. Sharpless et le concept de Chimie « Click »



• Les caractéristiques idéales d'une réaction de chimie « Click » :

- Être adaptable à de nombreux substrats, quel que soient les autres fonctions chimiques présentes → Haute chimiosélectivité / orthogonalité de réaction
- Être régio- et stéréosélective → Éviter la présence de différentes formes chimiques
- Conduire à de haut rendement et donner des sous-produits non toxiques éliminables par des procédés non chromatographiques → Faciliter la purification
- Facile à mettre en place : non sensible à l'air et à l'eau → Produits stables
- Être économe en atomes → limiter les déchets/processus catalytiques
- Ne pas utiliser de solvant ou des solvants non dangereux (idéalement de l'eau) et facilement éliminables → limitation des déchets hors réaction
- Être thermodynamiquement favorable (force motrice > 20 kcal.mol⁻¹)
- Assure une réaction rapide et sélective pour la formation d'un unique produit
- Donner une fonction chimique stable en milieu physiologique → application bio

I. Introduction

4. Sharpless et le concept de Chimie « Click »



- Les caractéristiques simplifiées :

I. Introduction

4. Sharpless et le concept de Chimie « Click »



- Les caractéristiques simplifiées :
 - Réaction non sensibles à l'oxygène de l'air

I. Introduction

4. Sharpless et le concept de Chimie « Click »



- Les caractéristiques simplifiées :
 - Réaction non sensibles à l'oxygène de l'air
 - Réaction donnant de hauts rendements quelques soient les partenaires

I. Introduction

4. Sharpless et le concept de Chimie « Click »



- Les caractéristiques simplifiées :
 - Réaction non sensibles à l'oxygène de l'air
 - Réaction donnant de hauts rendements quelques soient les partenaires
 - Réaction stéréosélective

I. Introduction

4. Sharpless et le concept de Chimie « Click »



- Les caractéristiques simplifiées :
 - Réaction non sensibles à l'oxygène de l'air
 - Réaction donnant de hauts rendements quelques soient les partenaires
 - Réaction stéréosélective
 - Réaction donnant une haute pureté pour faciliter les purifications

I. Introduction

4. Sharpless et le concept de Chimie « Click »



- Les caractéristiques simplifiées :
 - Réaction non sensibles à l'oxygène de l'air
 - Réaction donnant de hauts rendements quelques soient les partenaires
 - Réaction stéréosélective
 - Réaction donnant une haute pureté pour faciliter les purifications
 - Réaction réalisable en milieu aqueux

I. Introduction

4. Sharpless et le concept de Chimie « Click »



- Les caractéristiques simplifiées :
 - Réaction non sensibles à l'oxygène de l'air
 - Réaction donnant de hauts rendements quelques soient les partenaires
 - Réaction stéréosélective
 - Réaction donnant une haute pureté pour faciliter les purifications
 - Réaction réalisable en milieu aqueux
 - Réaction de formation de liaison(s) C-X favorisée(s) énergétiquement

I. Introduction

4. Sharpless et le concept de Chimie « Click »



- Les caractéristiques simplifiées :
 - Réaction non sensibles à l'oxygène de l'air
 - Réaction donnant de hauts rendements quelques soient les partenaires
 - Réaction stéréosélective
 - Réaction donnant une haute pureté pour faciliter les purifications
 - Réaction réalisable en milieu aqueux
 - Réaction de formation de liaison(s) C-X favorisée(s) énergétiquement



Caractéristiques similaires aux 12 principes de Chimie Verte

I. Introduction

5. Le panel de réactions de Chimie « Click »



- 4 grandes « familles » de réaction :

I. Introduction

5. Le panel de réactions de Chimie « Click »



- 4 grandes « familles » de réaction :
 - Les substitutions nucléophiles sur les cycles tendus

I. Introduction

5. Le panel de réactions de Chimie « Click »



- 4 grandes « familles » de réaction :
 - Les substitutions nucléophiles sur les cycles tendus
 - Les réactions sur les dérivés carbonyles non énolisables

I. Introduction

5. Le panel de réactions de Chimie « Click »



- 4 grandes « familles » de réaction :
 - Les substitutions nucléophiles sur les cycles tendus
 - Les réactions sur les dérivés carbonyles non énolisables
 - Les réactions d'oxydation des doubles ou triples liaisons

I. Introduction

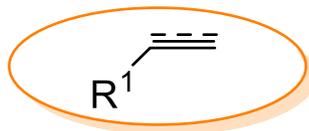
5. Le panel de réactions de Chimie « Click »



- 4 grandes « familles » de réaction :
 - Les substitutions nucléophiles sur les cycles tendus
 - Les réactions sur les dérivés carbonyles non énolisables
 - Les réactions d'oxydation des doubles ou triples liaisons
 - Les cycloadditions / cyclisations d'espèces insaturées

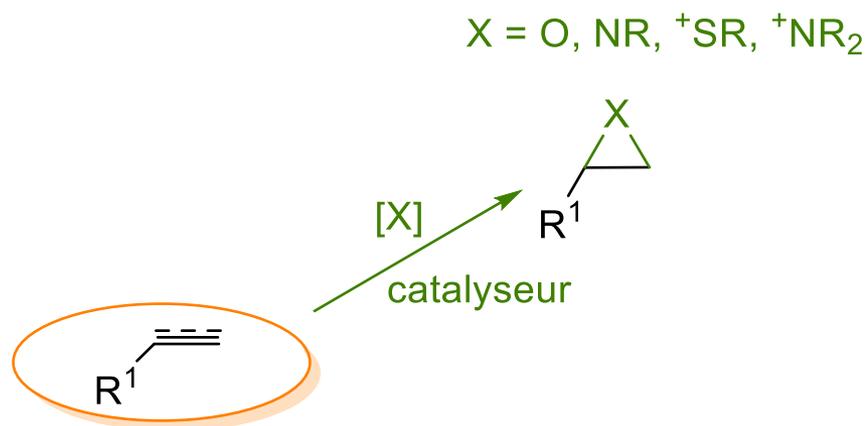
I. Introduction

5. Le panel de réactions de Chimie « Click »



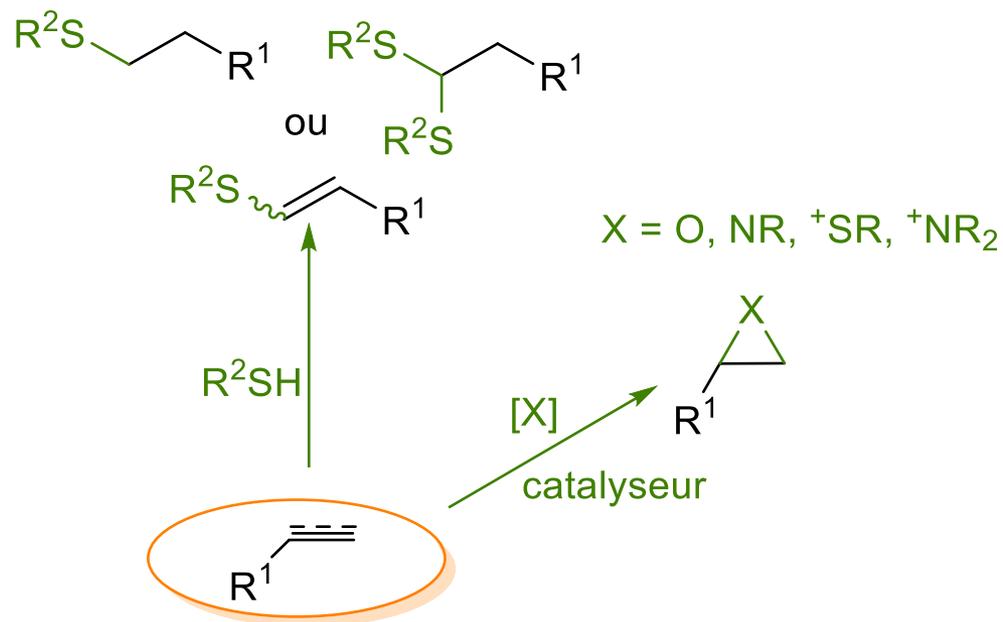
I. Introduction

5. Le panel de réactions de Chimie « Click »



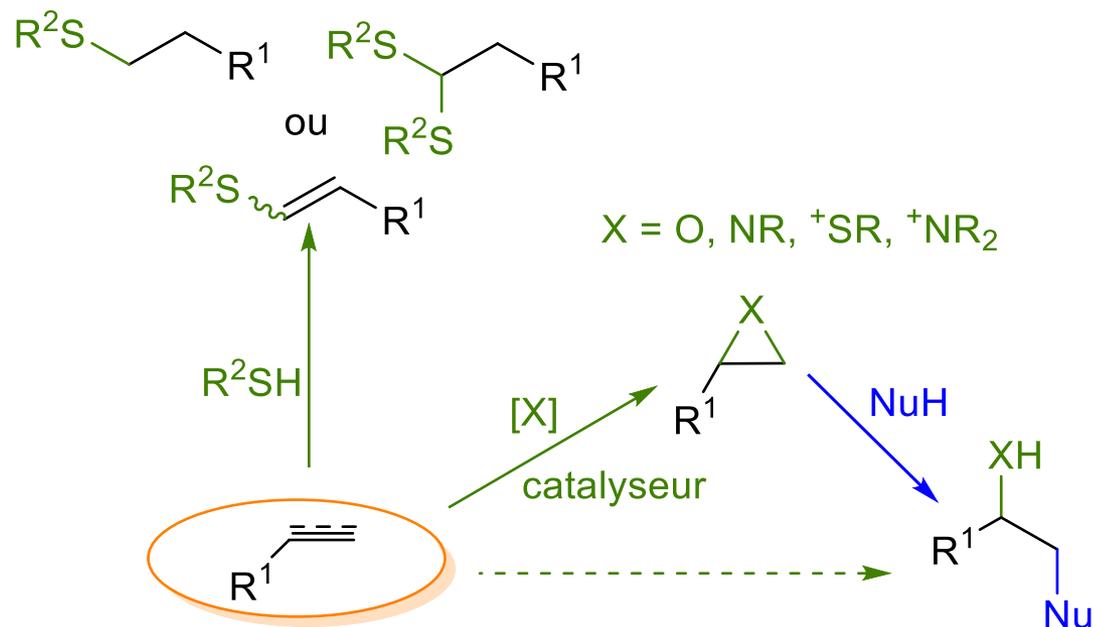
I. Introduction

5. Le panel de réactions de Chimie « Click »



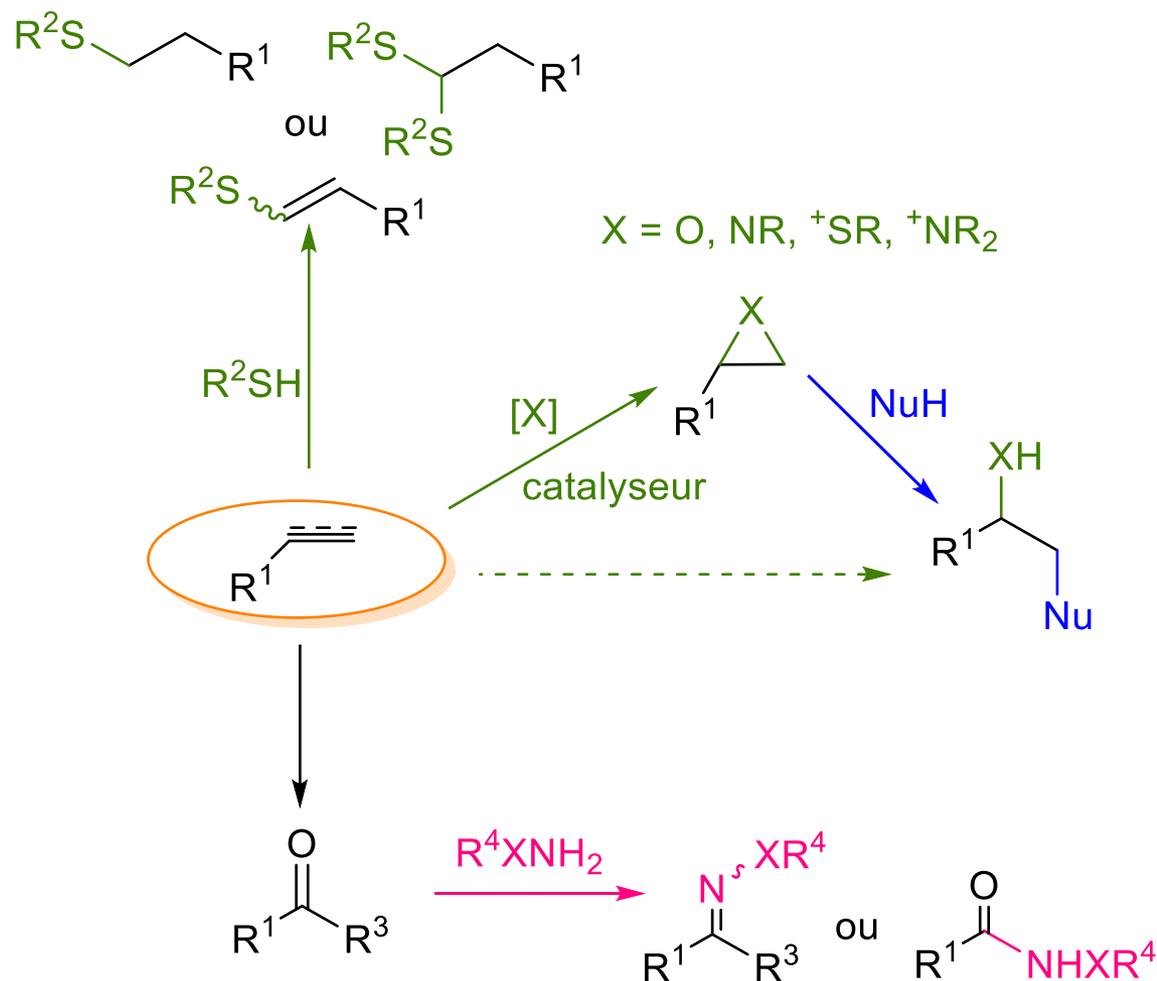
I. Introduction

5. Le panel de réactions de Chimie « Click »



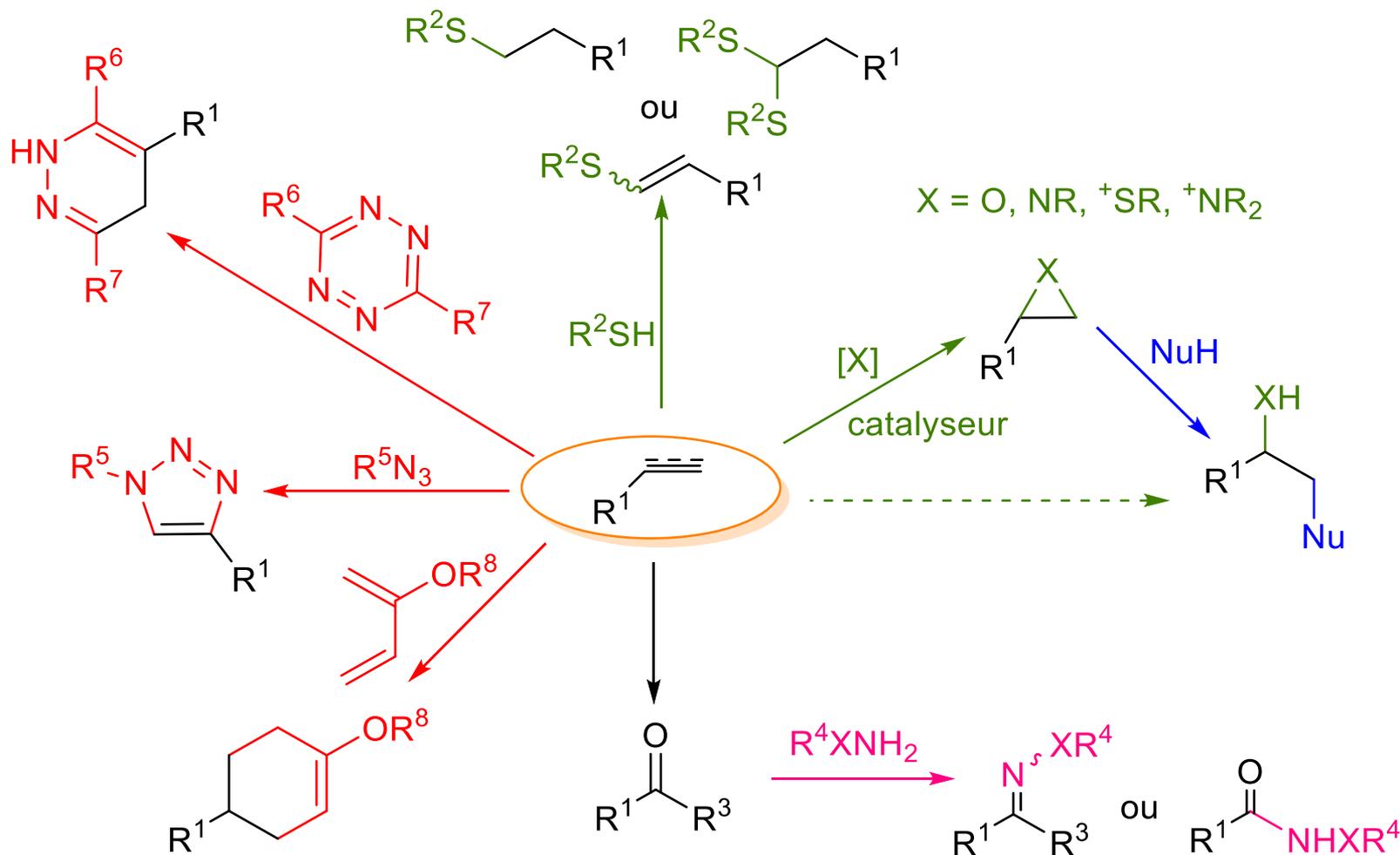
I. Introduction

5. Le panel de réactions de Chimie « Click »



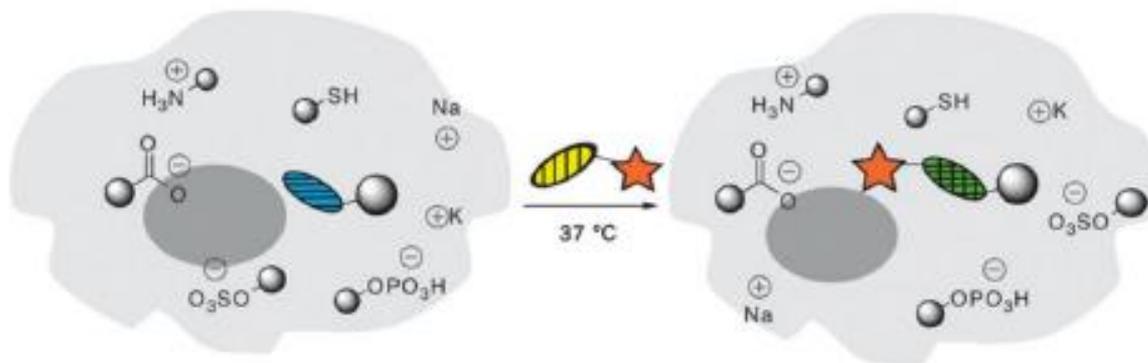
I. Introduction

5. Le panel de réactions de Chimie « Click »



I. Introduction

6. La Chimie « Click » pour le vivant ou Chimie Bioorthogonale

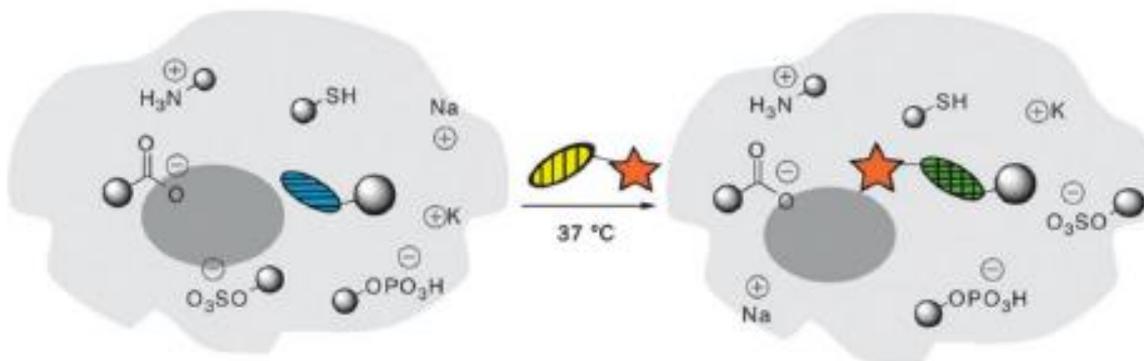


J. C. Jewett & al. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 1272.

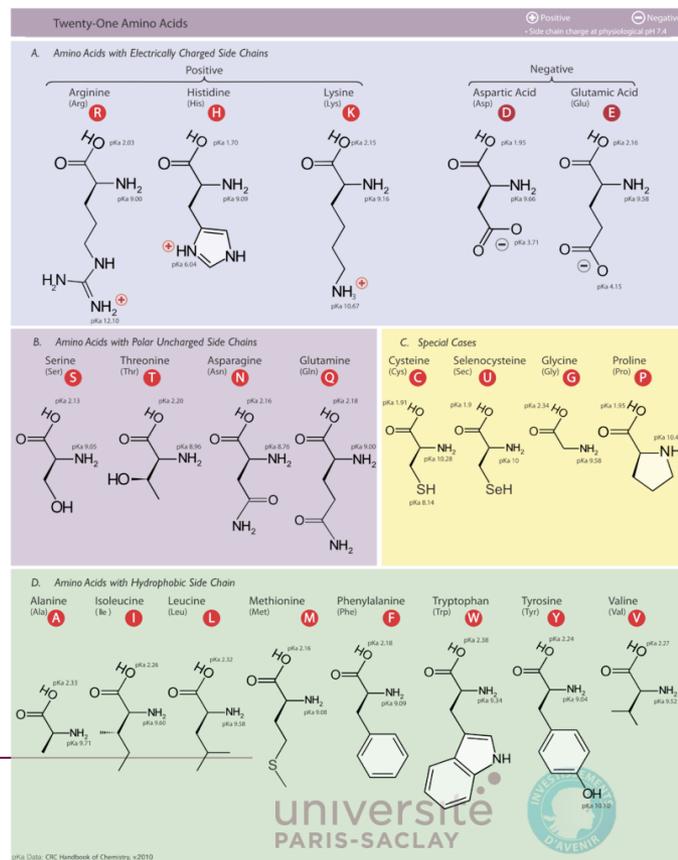
E. Sletten, C. R. Bertozzi *Acc. Chem. Res.* **2011**, 44, 666.

I. Introduction

6. La Chimie « Click » pour le vivant ou Chimie Bioorthogonale

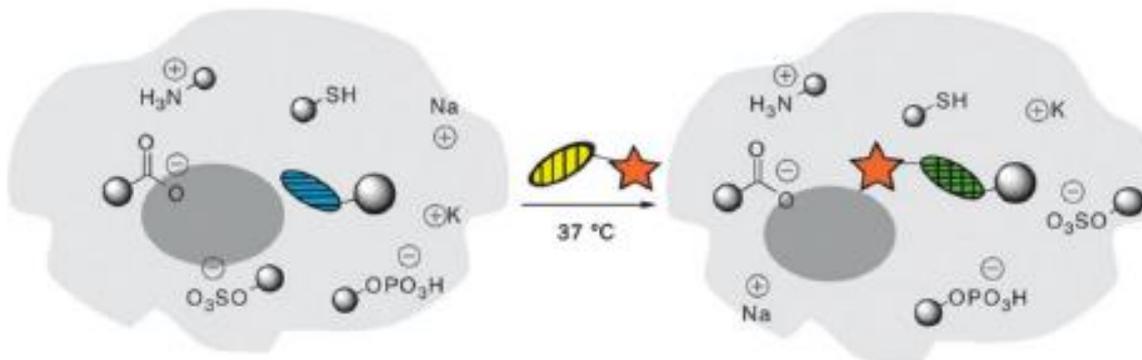
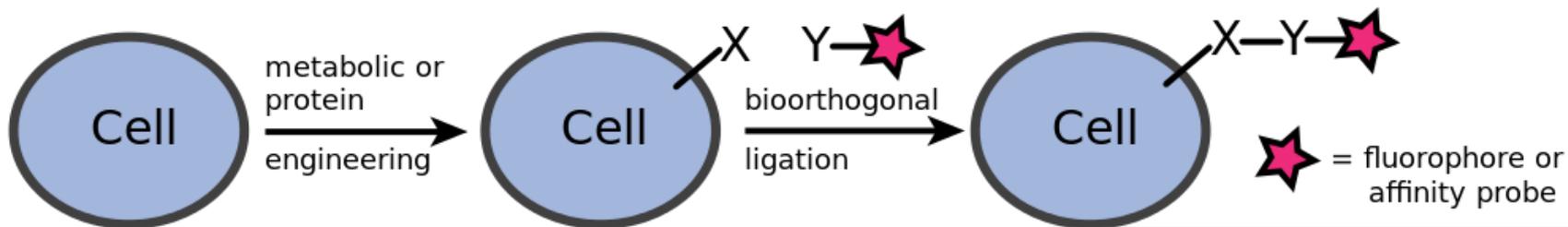


J. C. Jewett & al. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 1272.
E. Sletten, C. R. Bertozzi *Acc. Chem. Res.* **2011**, 44, 666.

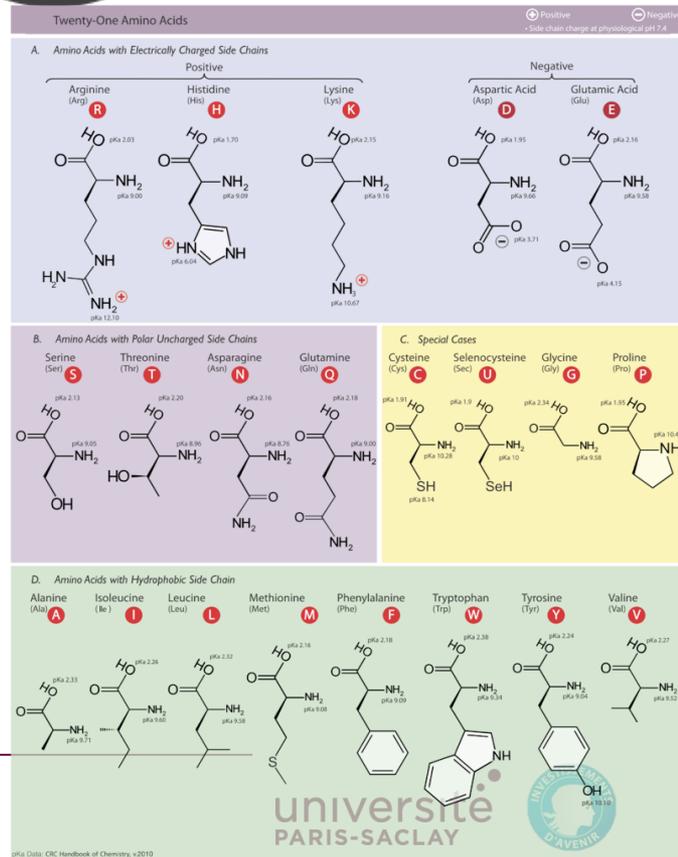


I. Introduction

6. La Chimie « Click » pour le vivant ou Chimie Bioorthogonale

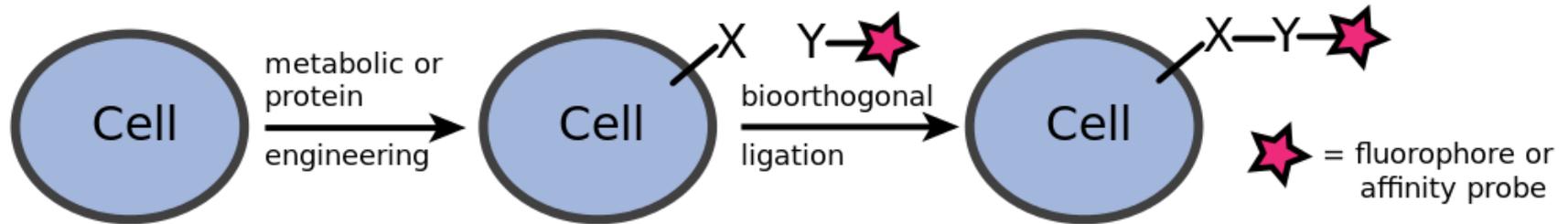


J. C. Jewett & al. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 1272.
 E. Sletten, C. R. Bertozzi *Acc. Chem. Res.* **2011**, 44, 666.



I. Introduction

6. La Chimie « Click » pour le vivant ou Chimie Bioorthogonale

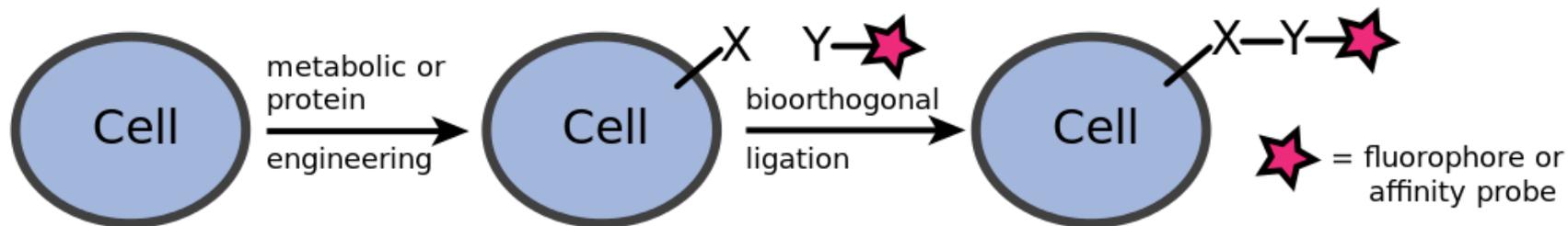


- 2003 : la chimie bioorthogonale selon C. R. Bertozzi



I. Introduction

6. La Chimie « Click » pour le vivant ou Chimie Bioorthogonale



- 2003 : la chimie bioorthogonale selon C. R. Bertozzi

→ Professeur à l'université de Stanford en Californie

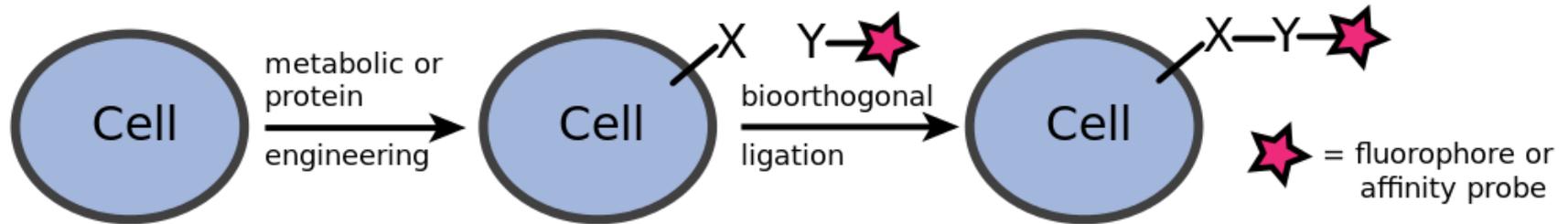


→ Travaux à l'interface Chimie-Biologie, développement de techniques chimiques permettant d'étudier et de créer des systèmes biologiques synthétiques, de préparer des outils de diagnostics et des médicaments agissant sur de nouvelles cibles thérapeutiques.

→ Prix Nobel de Chimie 2022 avec K. B. Sharpless et M. Meldal

I. Introduction

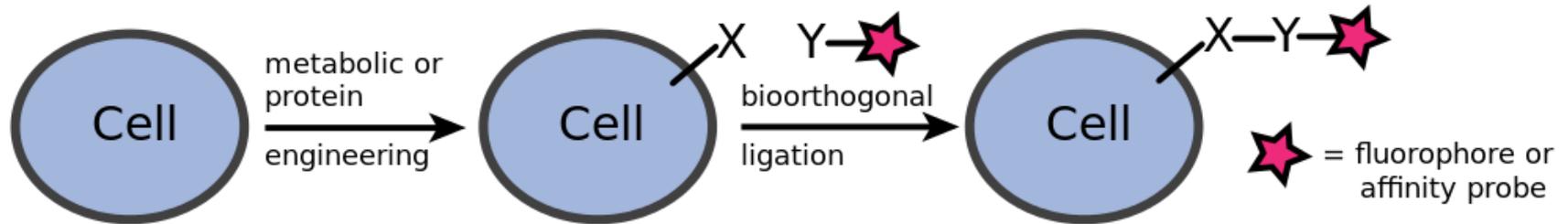
6. La Chimie « Click » pour le vivant ou Chimie Bioorthogonale



- 2003 : la chimie bioorthogonale selon C. R. Bertozzi
 - Toute réaction chimique qui peut avoir lieu sur ou dans un organisme vivant sans interférer avec les processus biochimiques natifs

I. Introduction

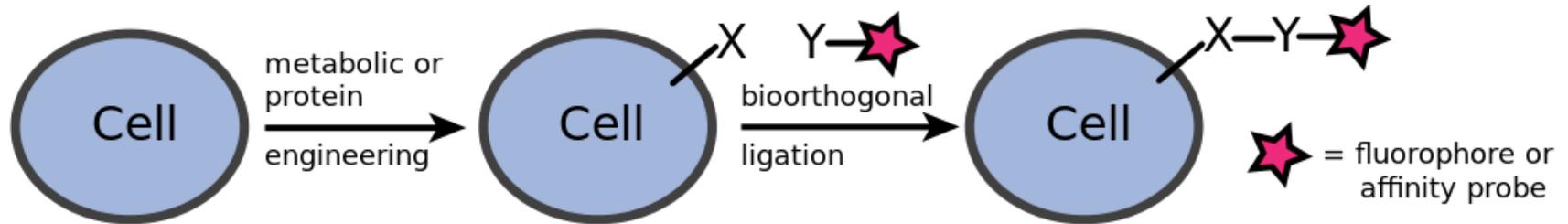
6. La Chimie « Click » pour le vivant ou Chimie Bioorthogonale



- 2003 : la chimie bioorthogonale selon C. R. Bertozzi
 - Toute réaction chimique qui peut avoir lieu sur ou dans un organisme vivant sans interférer avec les processus biochimiques natifs
 - Réaction sélective au départ de fonction chimique ne pouvant dénaturer l'organisme vivant ou interférer avec ses fonctions biochimiques (idem pour le lien chimique formé)

I. Introduction

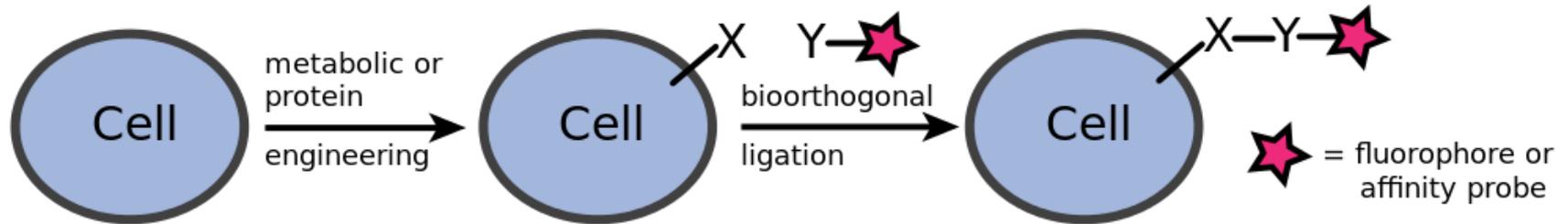
6. La Chimie « Click » pour le vivant ou Chimie Bioorthogonale



- 2003 : la chimie bioorthogonale selon C. R. Bertozzi
 - Toute réaction chimique qui peut avoir lieu sur ou dans un organisme vivant sans interférer avec les processus biochimiques natifs
 - Réaction sélective au départ de fonction chimique ne pouvant dénaturer l'organisme vivant ou interférer avec ses fonctions biochimiques (idem pour le lien chimique formé)
 - Réaction cinétiquement favorable pour éviter la métabolisation et les systèmes dynamiques

I. Introduction

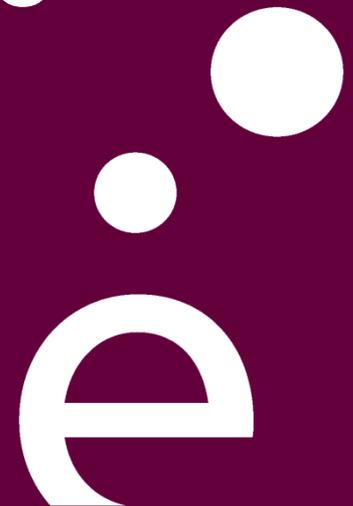
6. La Chimie « Click » pour le vivant ou Chimie Bioorthogonale



- 2003 : la chimie bioorthogonale selon C. R. Bertozzi
 - Toute réaction chimique qui peut avoir lieu sur ou dans un organisme vivant sans interférer avec les processus biochimiques natifs
 - Réaction sélective au départ de fonction chimique ne pouvant dénaturer l'organisme vivant ou interférer avec ses fonctions biochimiques (idem pour le lien chimique formé)
 - Réaction cinétiquement favorable pour éviter la métabolisation et les systèmes dynamiques
 - Le groupement X doit être facilement introduit par génie métabolique

II. Les diverses réactions de Chimie « Click » pour le vivant ou Chimie Bioorthogonale

1. Les Réactions de Cycloaddition



II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

1. Les réactions de cycloaddition



- Définition :

II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

1. Les réactions de cycloaddition



- Définition :

Une cycloaddition est, d'après l'IUPAC, une réaction chimique de cyclisation au cours de laquelle deux molécules insaturées ou plus (ou parties d'une même molécule) se combinent pour former un adduit cyclique dans lequel il y a une réduction de la multiplicité de liaison.

II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

1. Les réactions de cycloaddition



- Définition :

Une cycloaddition est, d'après l'IUPAC, une réaction chimique de cyclisation au cours de laquelle deux molécules insaturées ou plus (ou parties d'une même molécule) se combinent pour former un adduit cyclique dans lequel il y a une réduction de la multiplicité de liaison.

Les cycloadditions sont habituellement caractérisées par le nombre d'électrons impliqués par chacun des réactifs, indiqués entre crochets. Une autre caractérisation utilise le nombre d'atomes impliqués dans la réaction et utilise la notation entre parenthèses. Les nouvelles liaisons sont formés aux extrémités terminales.

II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

1. Les réactions de cycloaddition



- Définition :

Une cycloaddition est, d'après l'IUPAC, *une réaction chimique de cyclisation au cours de laquelle deux molécules insaturées ou plus (ou parties d'une même molécule) se combinent pour former un adduit cyclique dans lequel il y a une réduction de la multiplicité de liaison.*

Les cycloadditions sont habituellement caractérisées *par le nombre d'électrons impliqués par chacun des réactifs, indiqués entre crochets. Une autre caractérisation utilise le nombre d'atomes impliqués dans la réaction et utilise la notation entre parenthèses. Les nouvelles liaisons sont formés aux extrémités terminales.*

La majeure partie des *cycloadditions sont des réactions péricycliques* qui sont *activées par la chaleur ou par irradiation photochimique*. Généralement, *la réaction est réversible* lorsque le produit formé est soumis aux mêmes conditions.

II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

1. Les réactions de cycloaddition



- Définition :

Une cycloaddition est, d'après l'IUPAC, *une réaction chimique de cyclisation au cours de laquelle deux molécules insaturées ou plus (ou parties d'une même molécule) se combinent pour former un adduit cyclique dans lequel il y a une réduction de la multiplicité de liaison.*

Les cycloadditions sont habituellement caractérisées *par le nombre d'électrons impliqués par chacun des réactifs, indiqués entre crochets.* Une autre caractérisation utilise *le nombre d'atomes impliqués dans la réaction et utilise la notation entre parenthèses.* Les nouvelles *liaisons* sont formés *aux extrémités terminales.*

La majeure partie des *cycloadditions sont des réactions péricycliques* qui sont *activées par la chaleur ou par irradiation photochimique.* Généralement, *la réaction est réversible* lorsque le produit formé est soumis aux mêmes conditions.

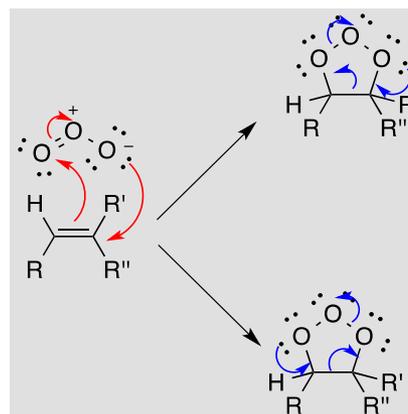
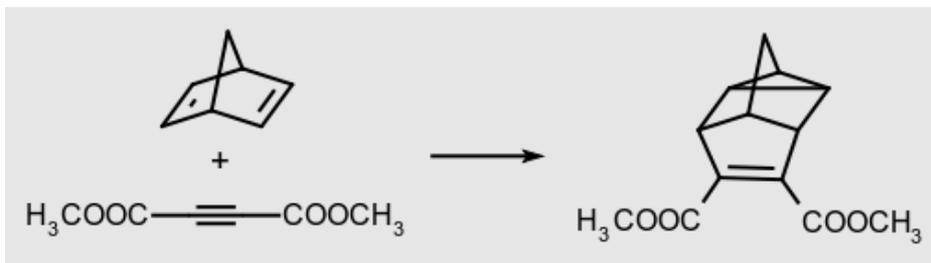
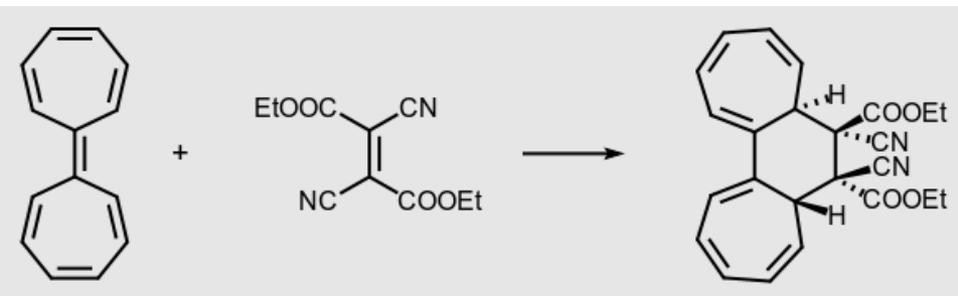
Péricyclique = réaction dans laquelle une *réorganisation concertée des liaisons* passe par un ensemble cyclique d'atomes liés en permanence.

II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

1. Les réactions de cycloaddition



- Exemples de réaction de cycloaddition :



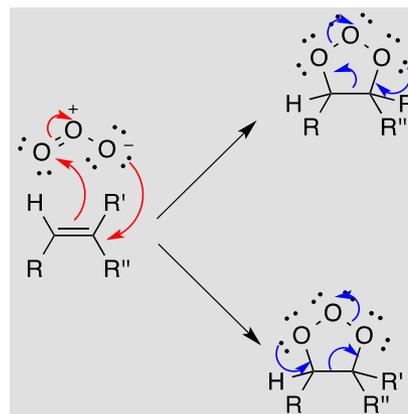
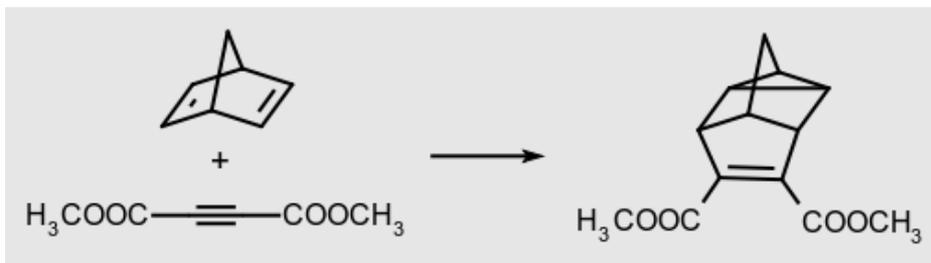
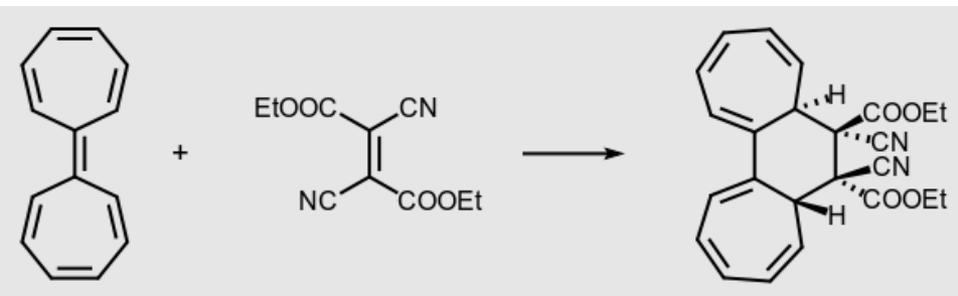
II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

1. Les réactions de cycloaddition



- Exemples de réaction de cycloaddition :

[2+2+2] ou (2+2+2)



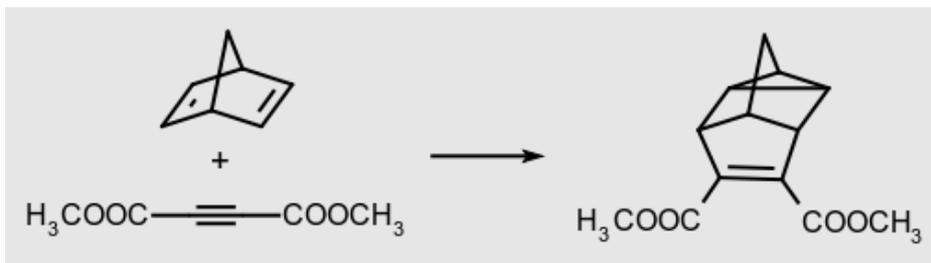
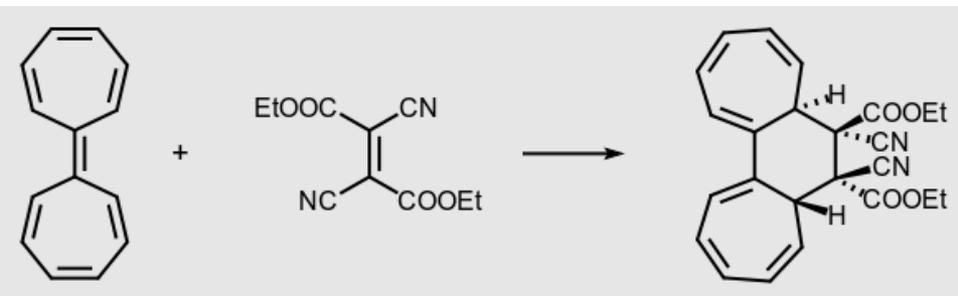
II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

1. Les réactions de cycloaddition

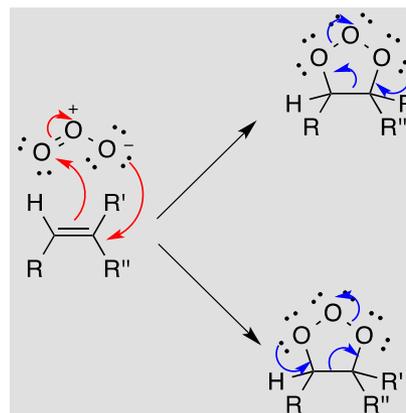


- Exemples de réaction de cycloaddition :

[2+2+2] ou (2+2+2)



[14+2] ou (4+2)



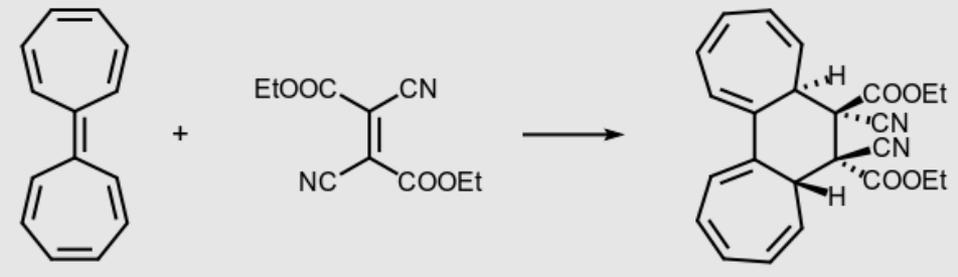
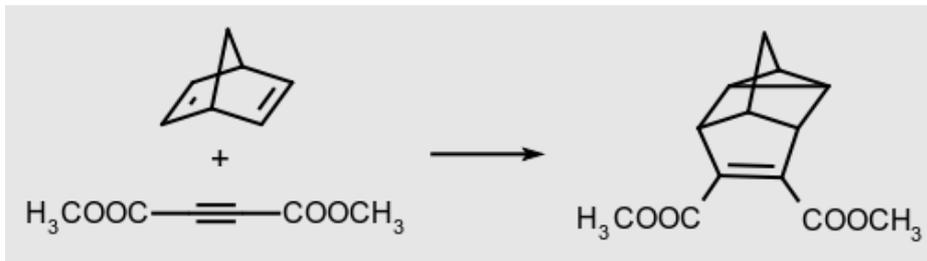
II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

1. Les réactions de cycloaddition



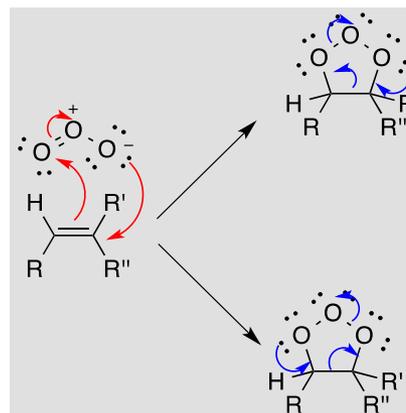
- Exemples de réaction de cycloaddition :

[2+2+2] ou (2+2+2)



Ozonolyse : [4+2] ou (3+2)

[14+2] ou (4+2)



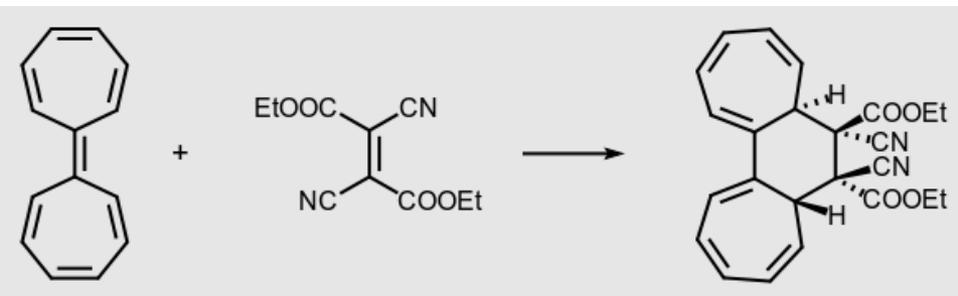
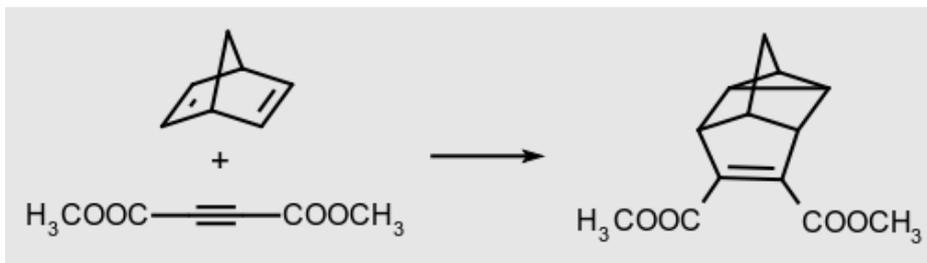
II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

1. Les réactions de cycloaddition

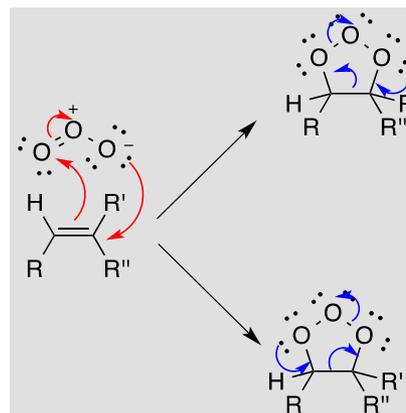


- Exemples de réaction de cycloaddition :

[2+2+2] ou (2+2+2)



[14+2] ou (4+2)



Ozonolyse : [4+2] ou (3+2)

Particularité : ozone = dipôle

→ Cyclisation 1,3-dipolaire

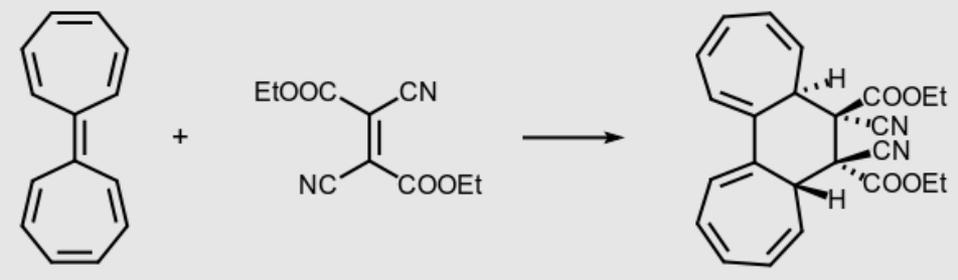
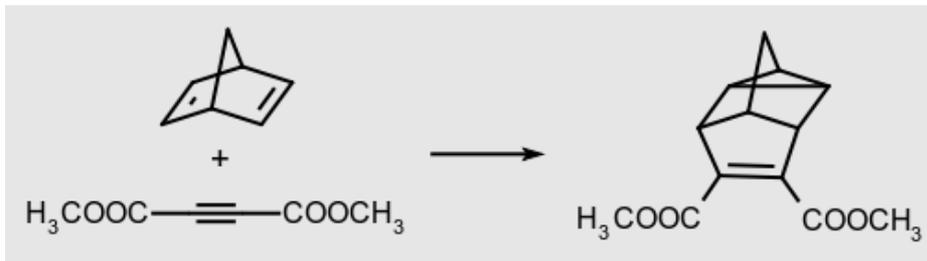
II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

1. Les réactions de cycloaddition



- Exemples de réaction de cycloaddition :

[2+2+2] ou (2+2+2)

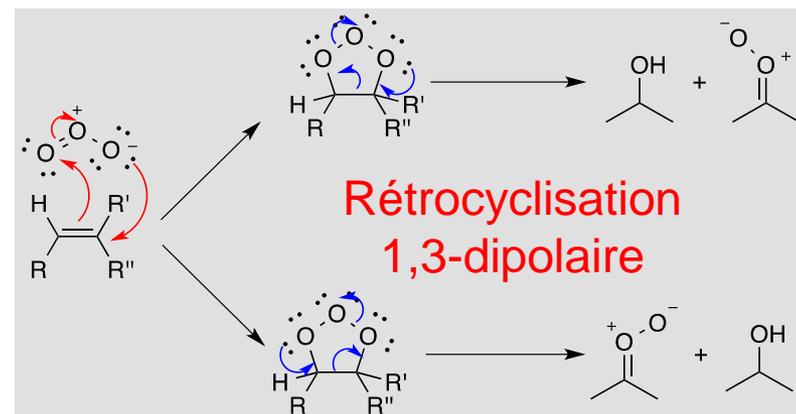


Ozonolyse : [4+2] ou (3+2)

Particularité : ozone = dipôle

→ Cyclisation 1,3-dipolaire

[14+2] ou (4+2)



II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

1.1 Cycloaddition de Diels-Alder



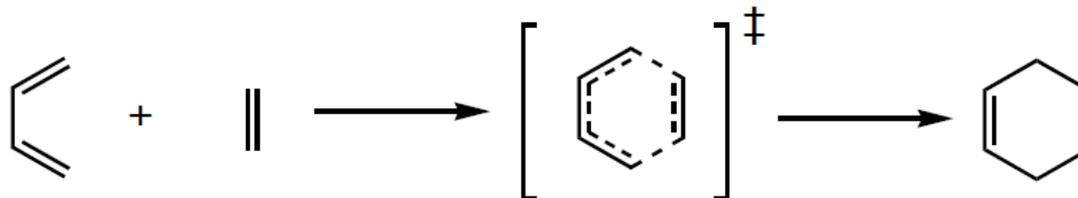
- Réaction de Diels-Alder :

II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

1.1 Cycloaddition de Diels-Alder



- Réaction de Diels-Alder :

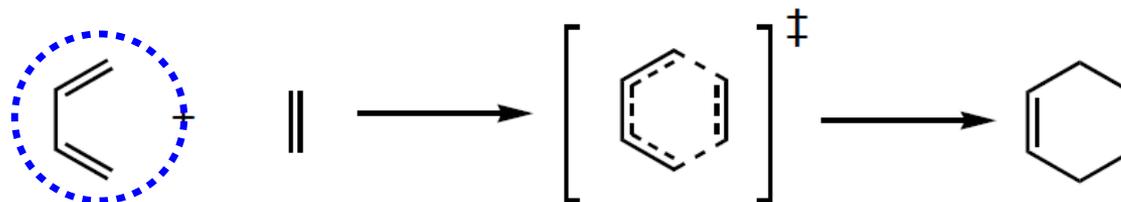


II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

1.1 Cycloaddition de Diels-Alder



- Réaction de Diels-Alder :



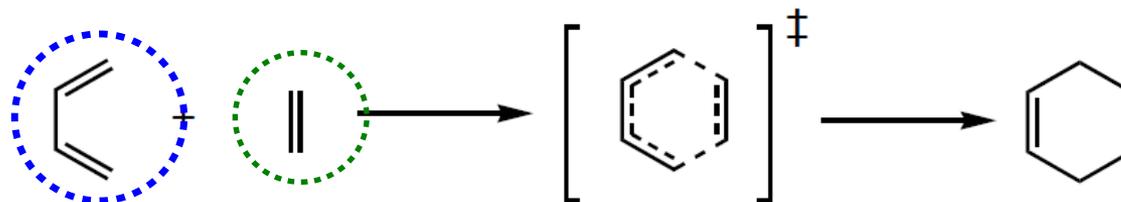
- Partenaires réactionnels :
 - Un diène conjugué de géométrie cis

II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

1.1 Cycloaddition de Diels-Alder



- Réaction de Diels-Alder :



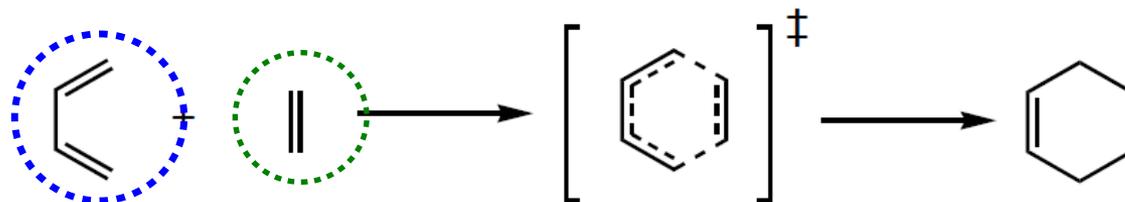
- Partenaires réactionnels :
 - Un diène conjugué de géométrie cis
 - Un diénophile (alcène ou alcyne)

II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

1.1 Cycloaddition de Diels-Alder



- Réaction de Diels-Alder :



- Partenaires réactionnels :
 - Un diène conjugué de géométrie cis
 - Un diénophile (alcène ou alcyne)
- Force motrice : formation de liaisons σ plus stables énergétiquement que des liaisons π

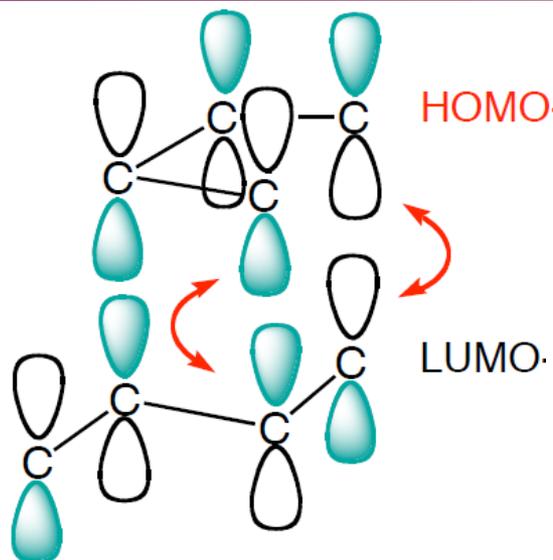
II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

1.1 Cycloaddition de Diels-Alder



- Mécanisme :

Sous contrôle orbitalaire



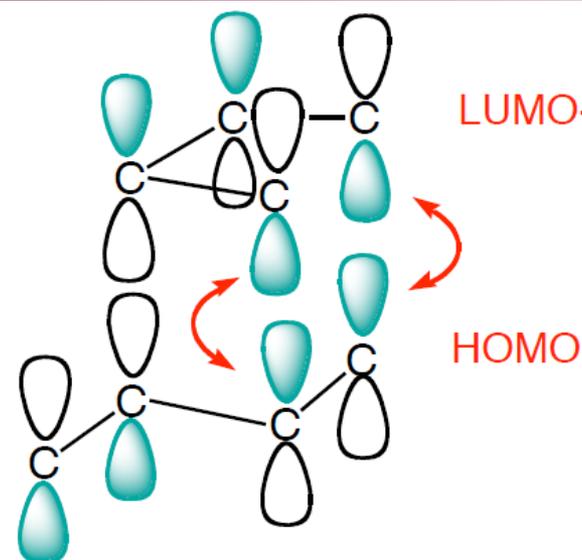
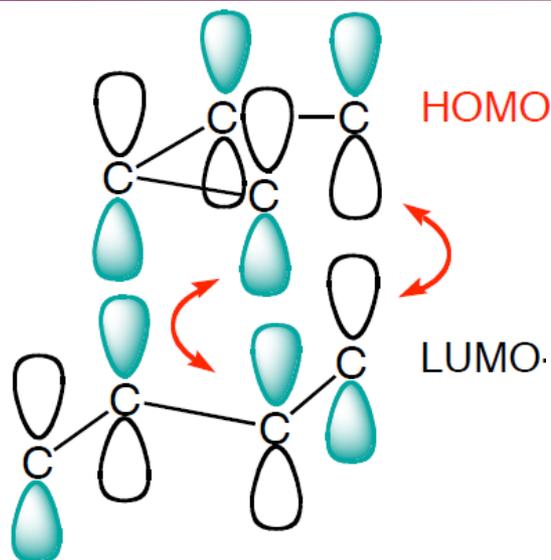
II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

1.1 Cycloaddition de Diels-Alder



- Mécanisme :

Sous contrôle orbitalaire



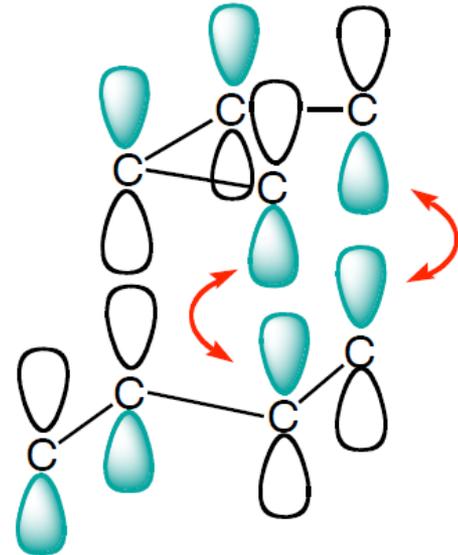
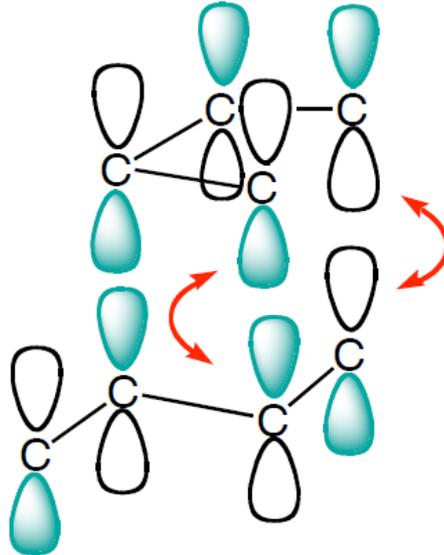
II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

1.1 Cycloaddition de Diels-Alder



- Mécanisme :

2 recouvrements orbitaux possibles



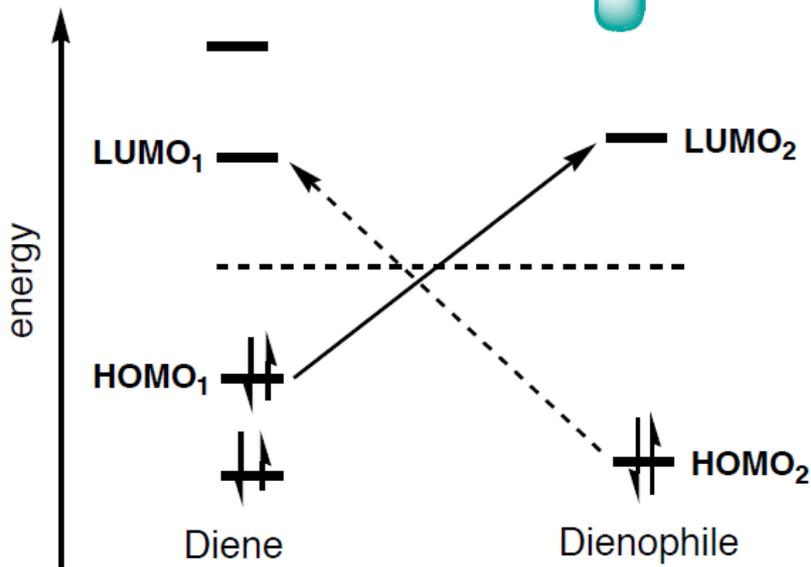
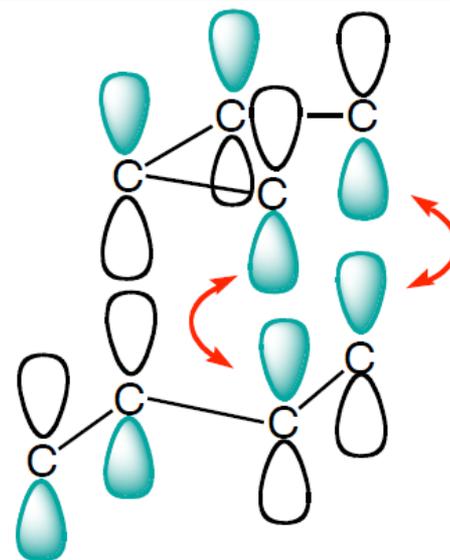
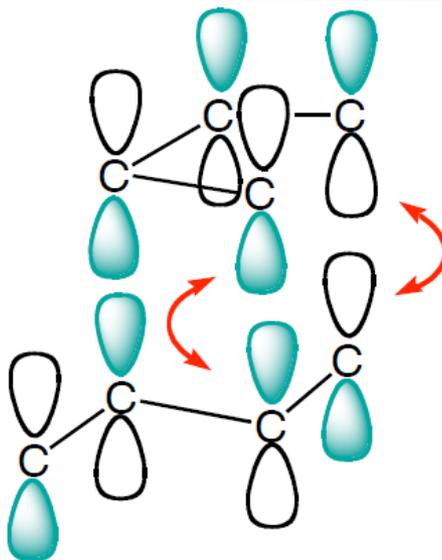
II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

1.1 Cycloaddition de Diels-Alder



- Mécanisme :

2 recouvrements orbitaux possibles



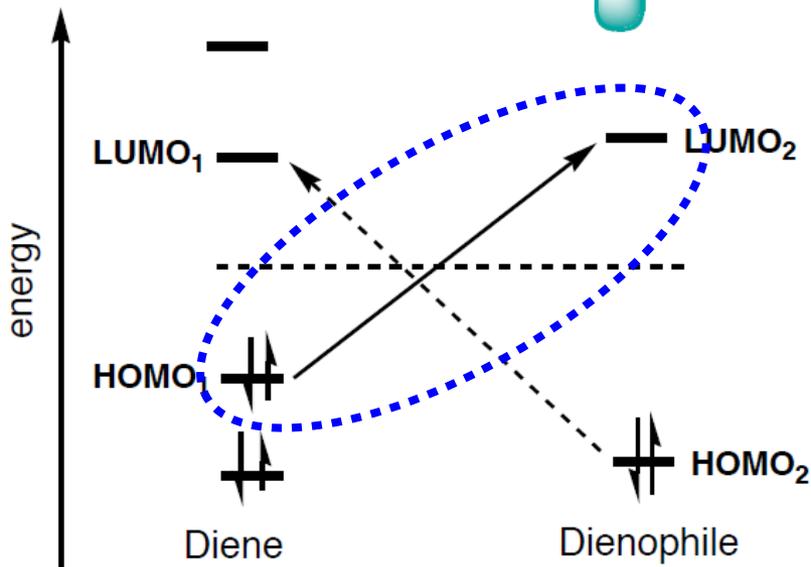
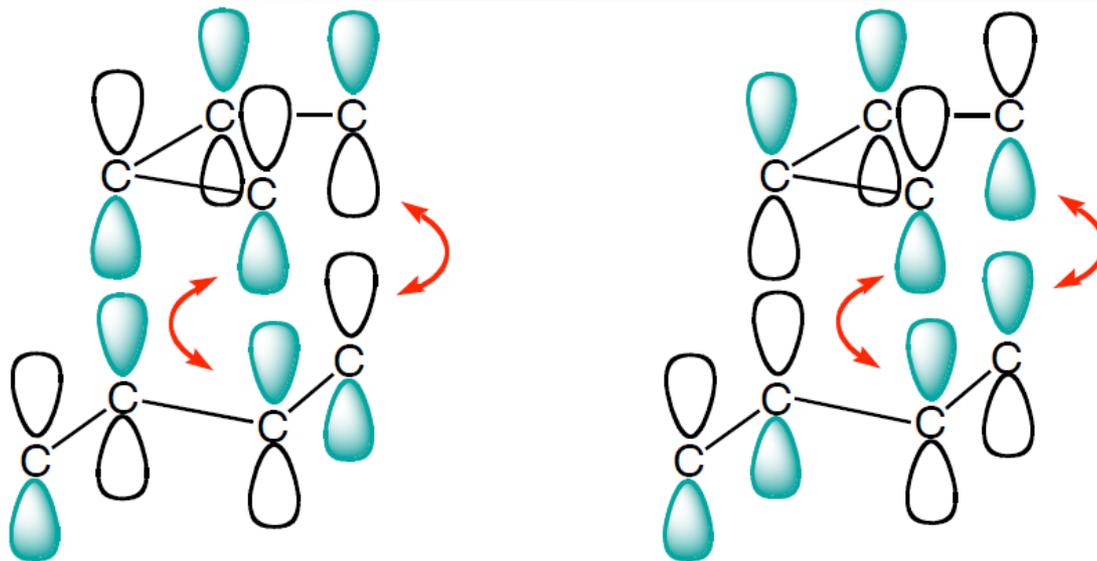
II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

1.1 Cycloaddition de Diels-Alder



- Mécanisme :

2 recouvrements orbitaux possibles



- Interaction classique : $HOMO_1/LUMO_2$
→ favorisée par GP électroattracteur sur 2 et électrodonneur sur 1 (↘ LUMO de 2 et ↗ HOMO de 1)

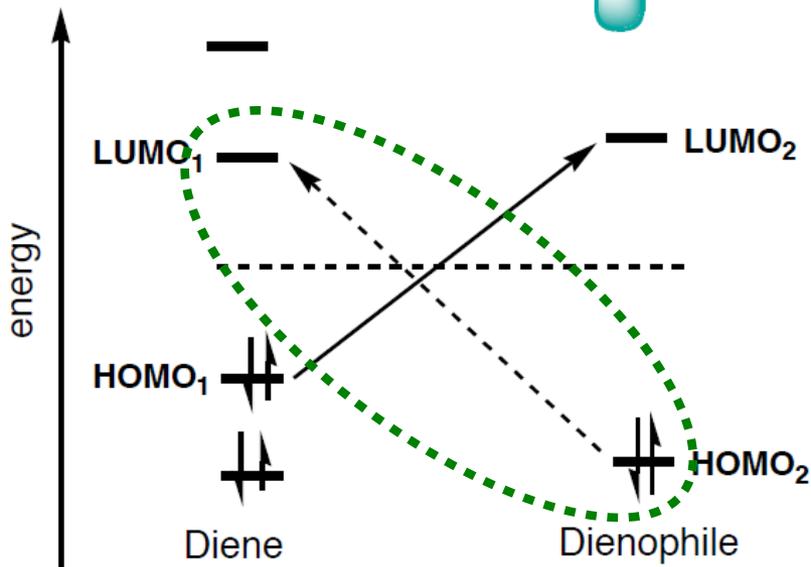
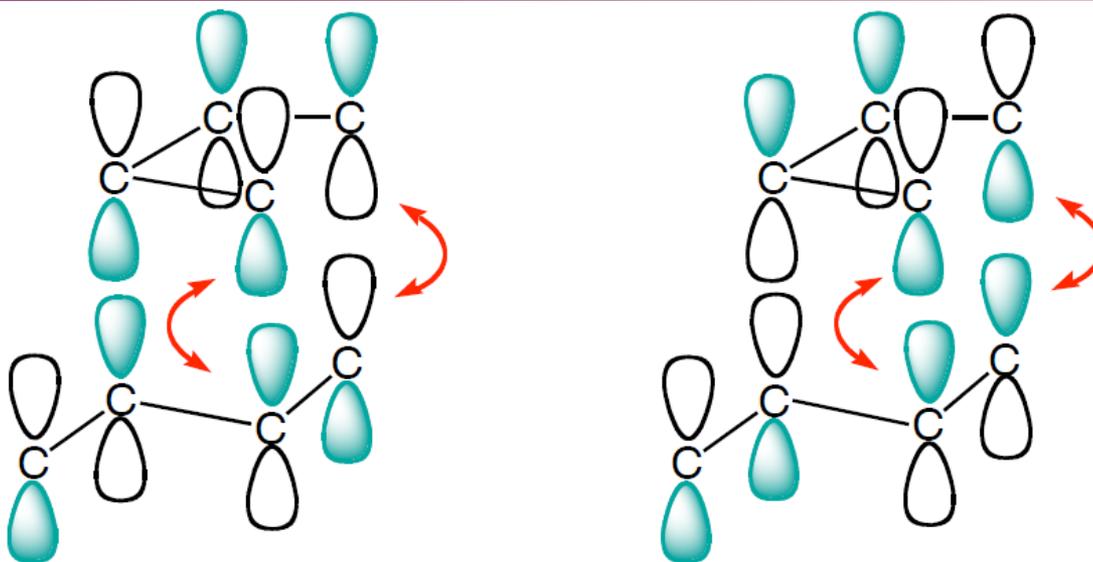
II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

1.1 Cycloaddition de Diels-Alder



• Mécanisme :

2 recouvrements orbitaux possibles



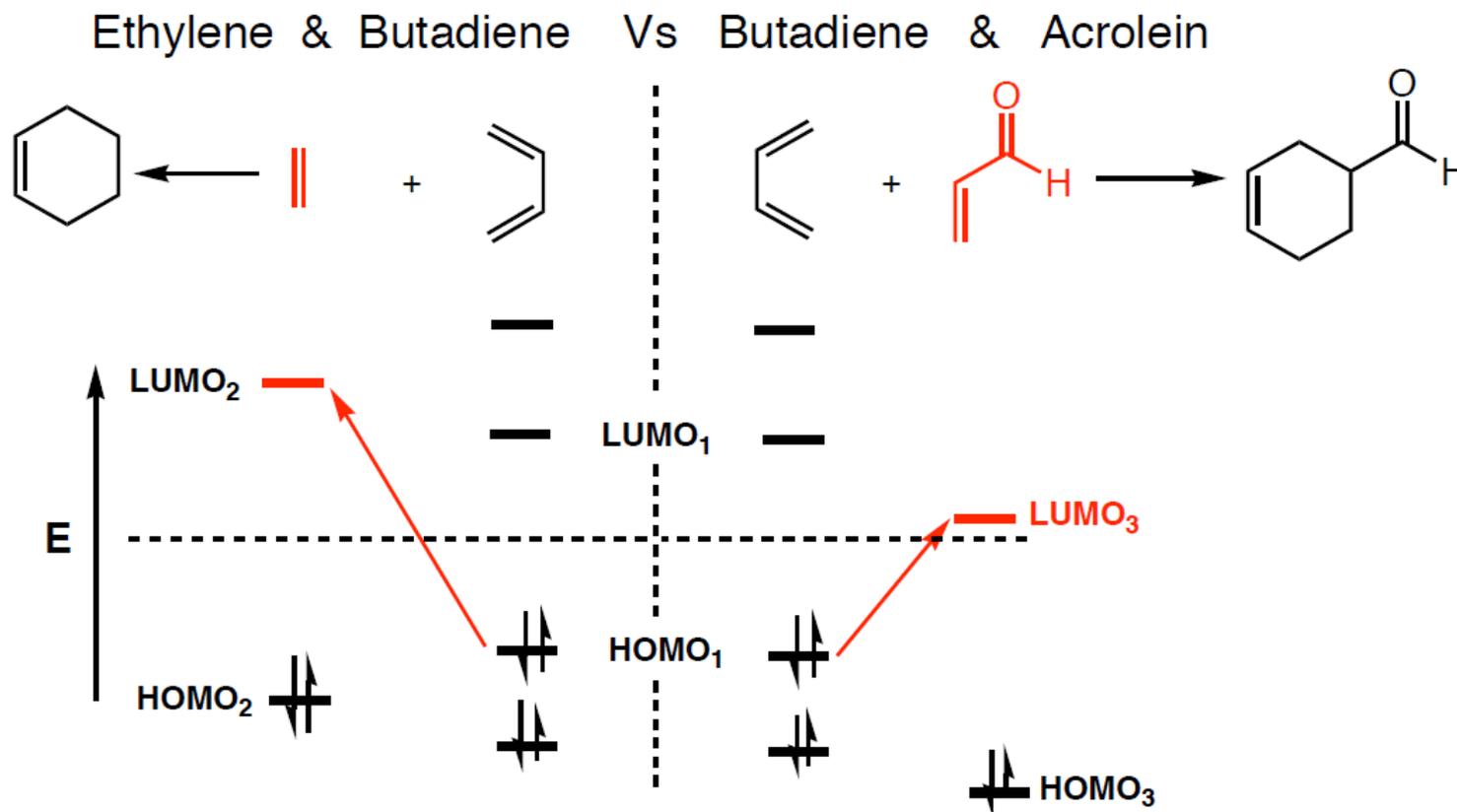
- Interaction classique : $HOMO_1/LUMO_2$
 → favorisée par GP électroattracteur sur 2 et électrodonneur sur 1 (\searrow LUMO de 2 et \nearrow HOMO de 1)
- Demande inverse : $LUMO_1/HOMO_2$
 → favorisée par GP électrodonneur sur 2 et électroattracteur sur 1 (\nearrow HOMO de 2 et \searrow HOMO de 1)

II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

1.1 Cycloaddition de Diels-Alder



- Mécanisme : exemple d'effet des substituants



II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

1.1 Cycloaddition de Diels-Alder



- Problèmes de la réaction de Diels-Alder :
 - Réaction réversible (parfois avantageux)
 - Réaction souvent thermique: choix du couple diène-diénoophile primordial pour une réaction à TA ou à 37°C
 - Donne plusieurs isomères : adapter la méthode d'analyse ou le choix du couple diène-diénoophile

II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

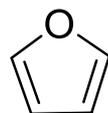
1.1 Cycloaddition de Diels-Alder



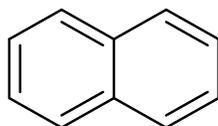
- Diènes utilisés en Chimie Click :



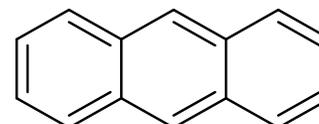
cyclo-
pentadiène



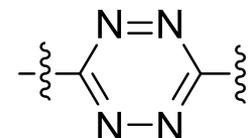
furane



naphtalène



anthracène



tétrazine

II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

1.1 Cycloaddition de Diels-Alder



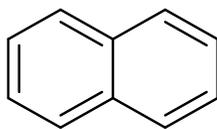
- Diènes utilisés en Chimie Click :



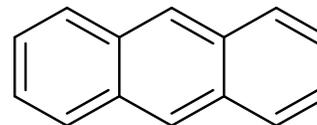
cyclo-
pentadiène



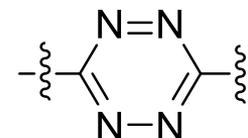
furane



naphtalène

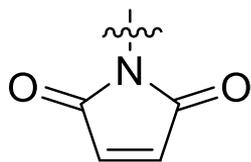


anthracène

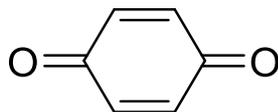


tétrazine

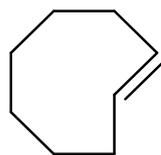
- Diénophiles utilisés en Chimie Click :



maléimide



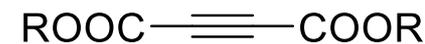
benzoquinone



transcyclo-
octène



norborène



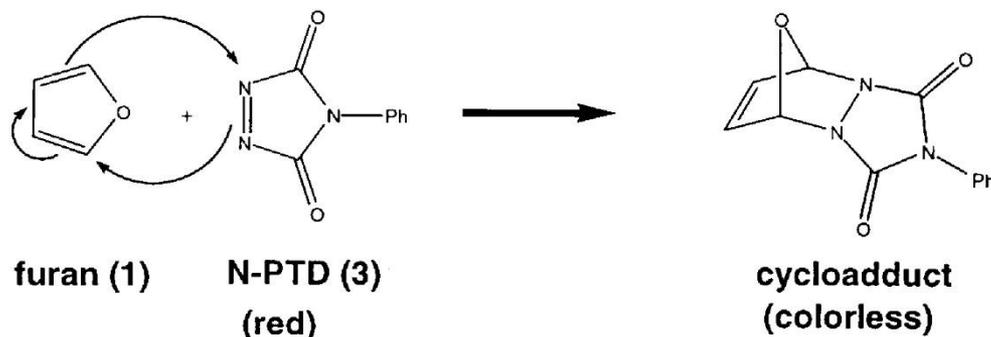
acétylène dicarboxylate

II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

1.1 Cycloaddition de Diels-Alder



- Système coloré :

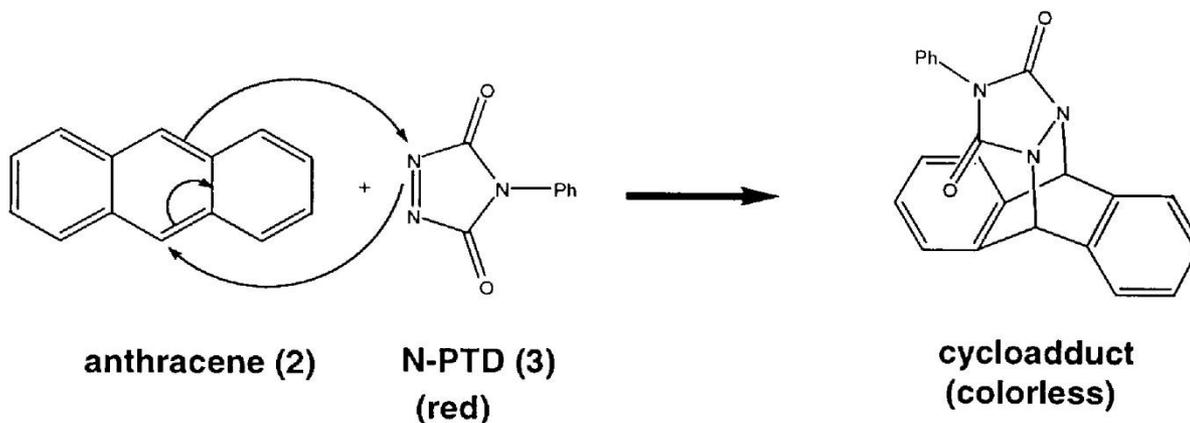
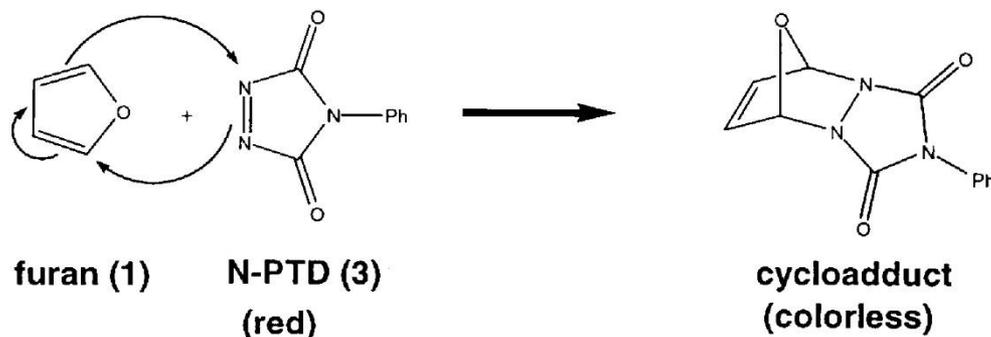


II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

1.1 Cycloaddition de Diels-Alder



- Système coloré :

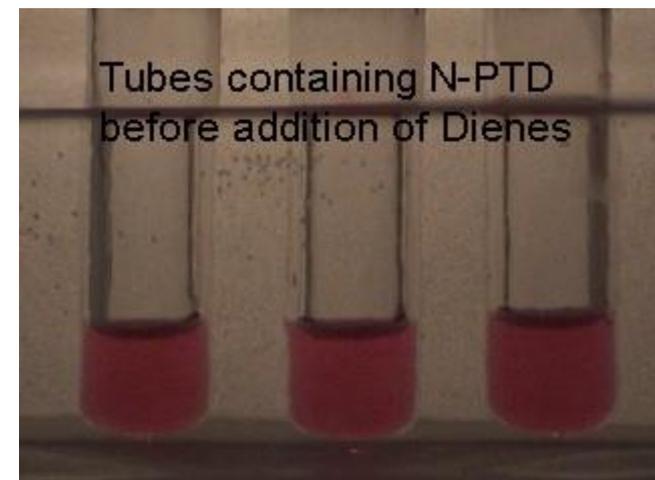
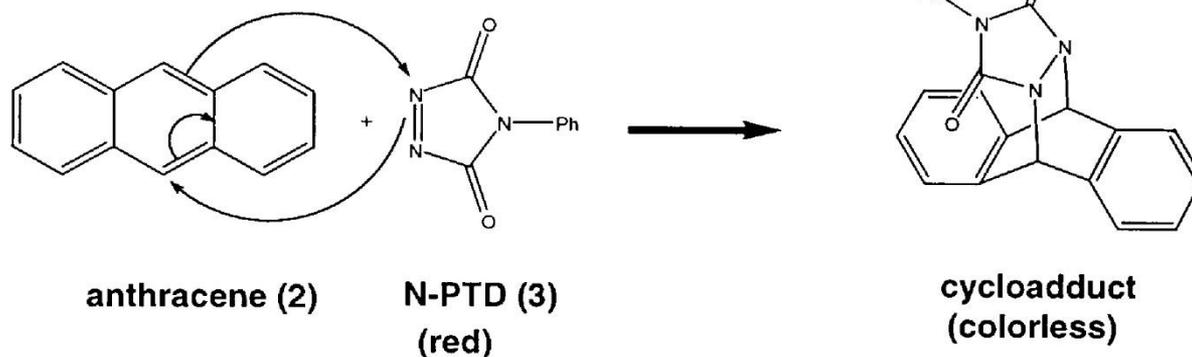
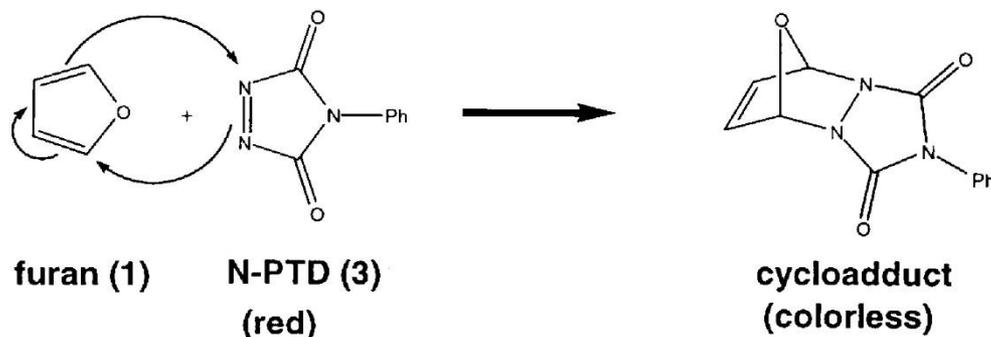


II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

1.1 Cycloaddition de Diels-Alder



- Système coloré :

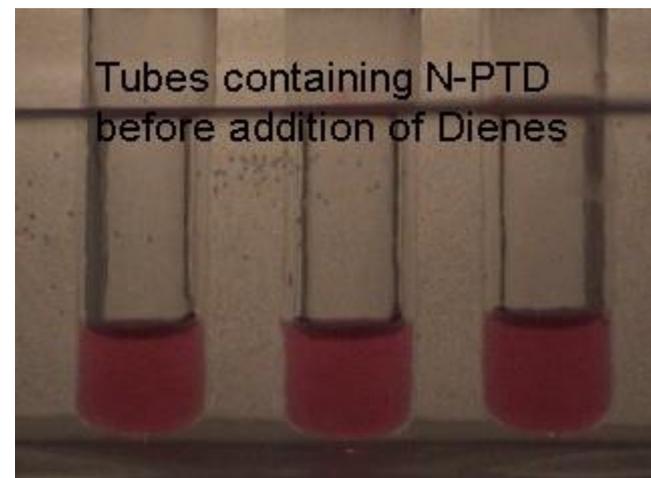
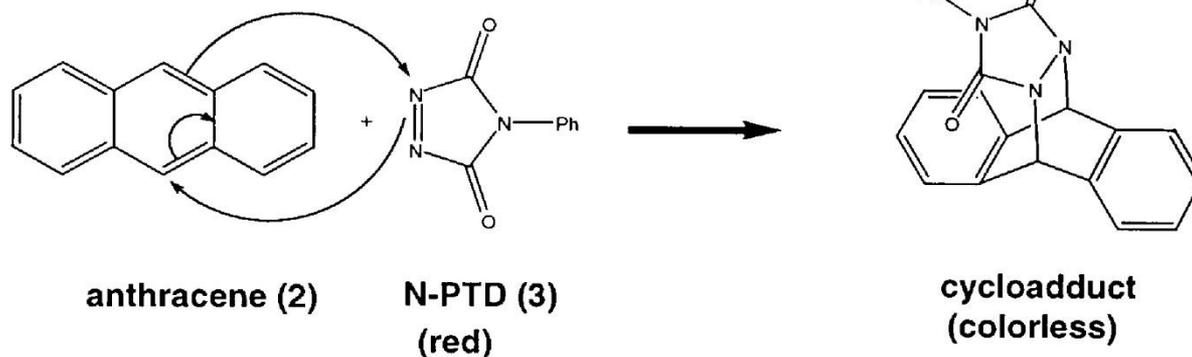
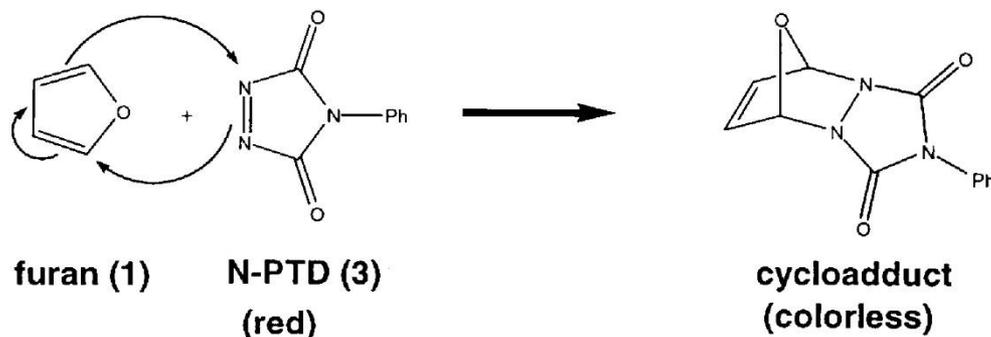


II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

1.1 Cycloaddition de Diels-Alder



- Système coloré :

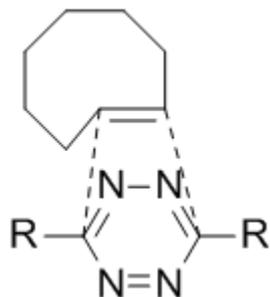


II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

1.2 Cas particuliers des tétrazines



- La chimie des tétrazines :

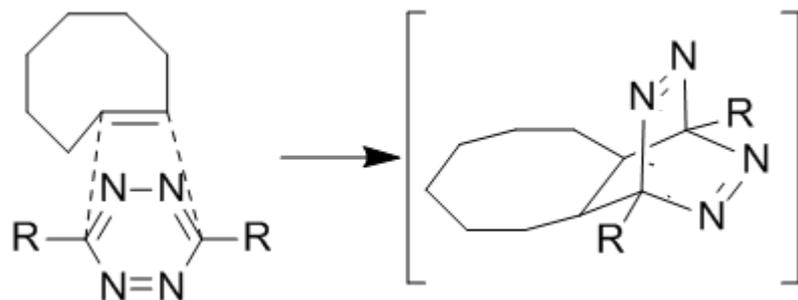


II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

1.2 Cas particuliers des tétrazines



- La chimie des tétrazines :

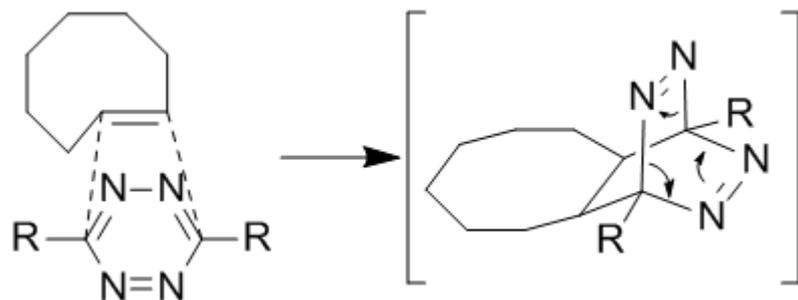


II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

1.2 Cas particuliers des tétrazines



- La chimie des tétrazines :

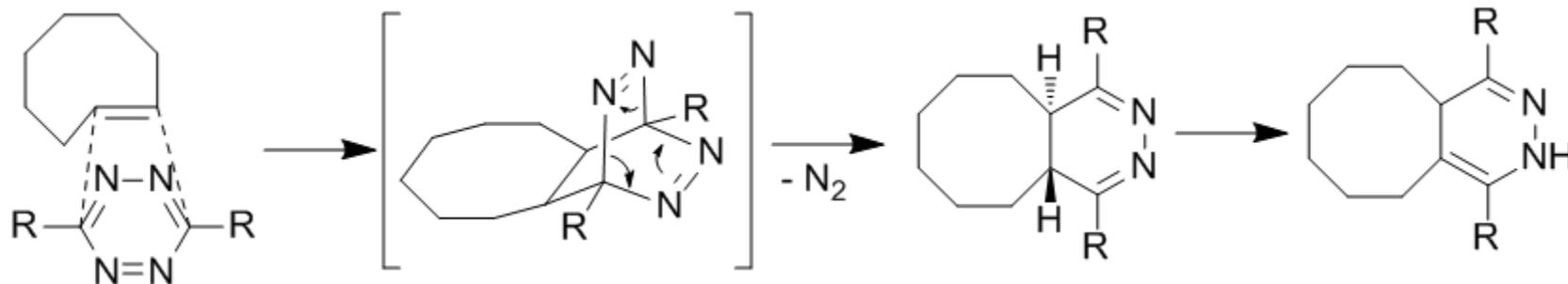


II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

1.2 Cas particuliers des tétrazines



- La chimie des tétrazines :

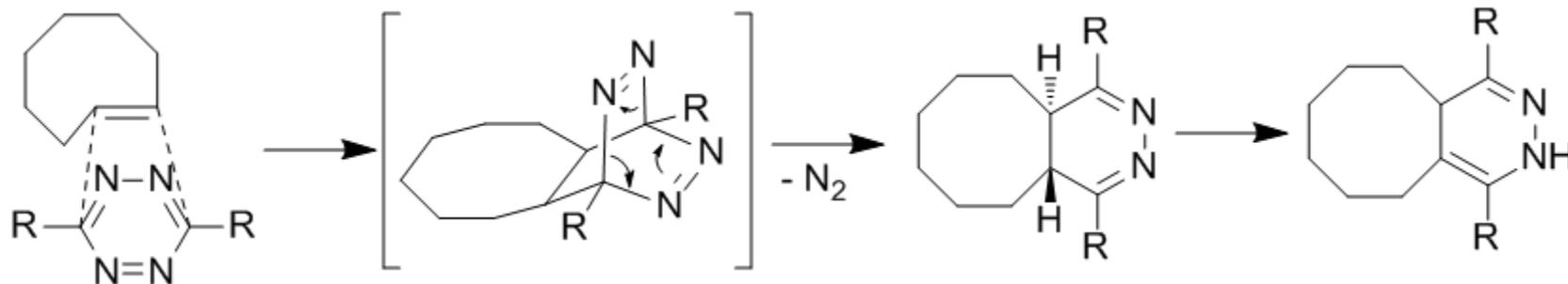


II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

1.2 Cas particuliers des tétrazines



- La chimie des tétrazines :



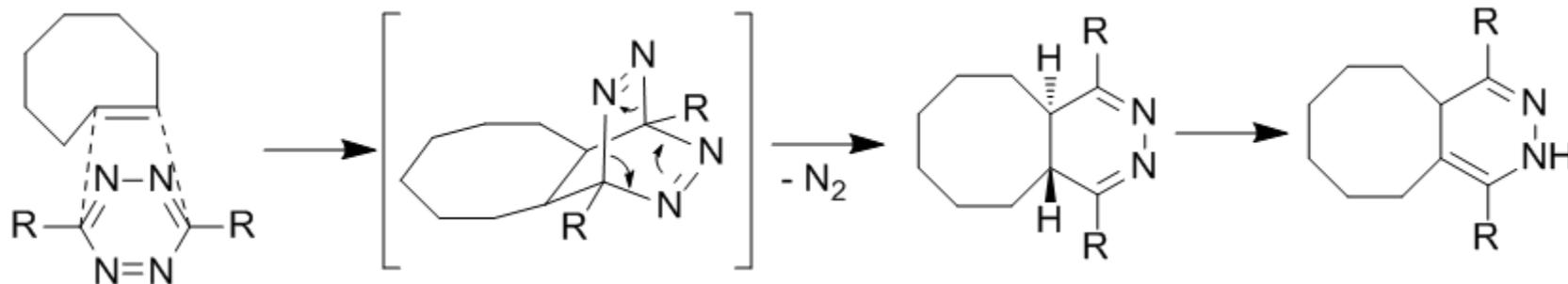
- Structure des tétrazines : Diels-Alder à demande inverse

II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

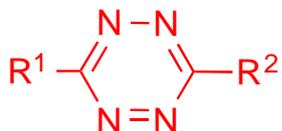
1.2 Cas particuliers des tétrazines



- La chimie des tétrazines :



- Structure des tétrazines : Diels-Alder à demande inverse



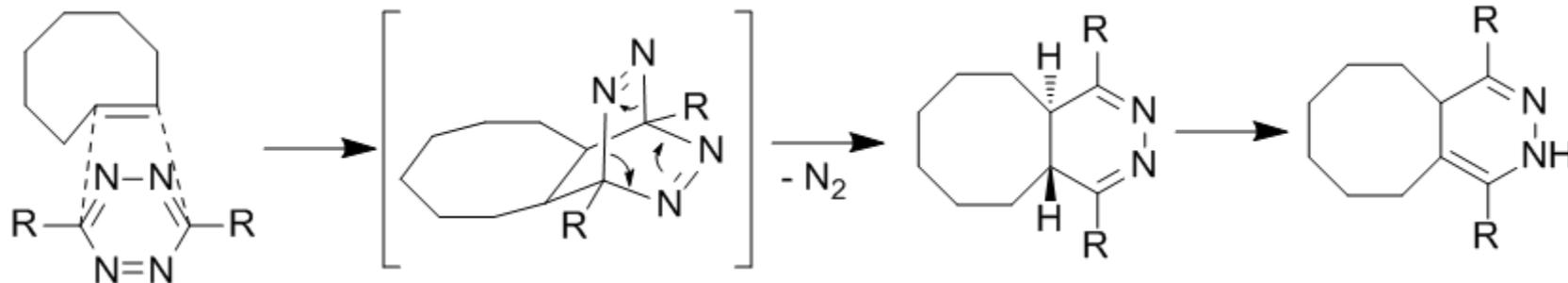
- Les plus réactives : $R^1 = \text{aryl}$ et $R^2 = \text{H}$

II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

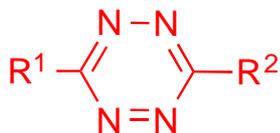
1.2 Cas particuliers des tétrazines



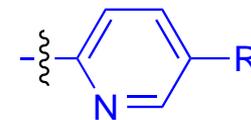
- La chimie des tétrazines :



- Structure des tétrazines : Diels-Alder à demande inverse



- Les plus réactives : $R^1 = \text{aryl}$ et $R^2 = \text{H}$
- Les plus stables : $R^2 = \text{Me}$ ou R^1 et $R^2 = 2\text{-pyridyl}$

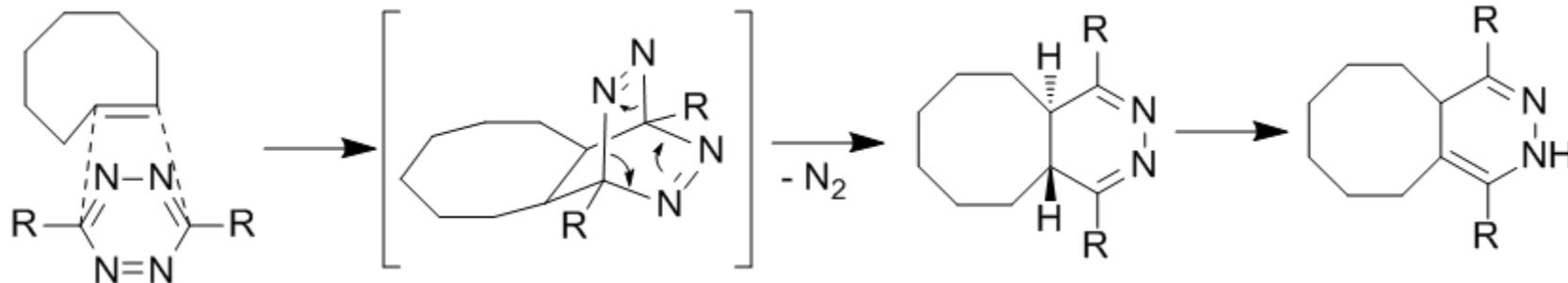


II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

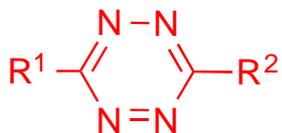
1.2 Cas particuliers des tétrazines



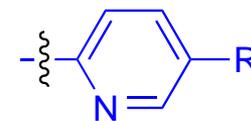
- La chimie des tétrazines :



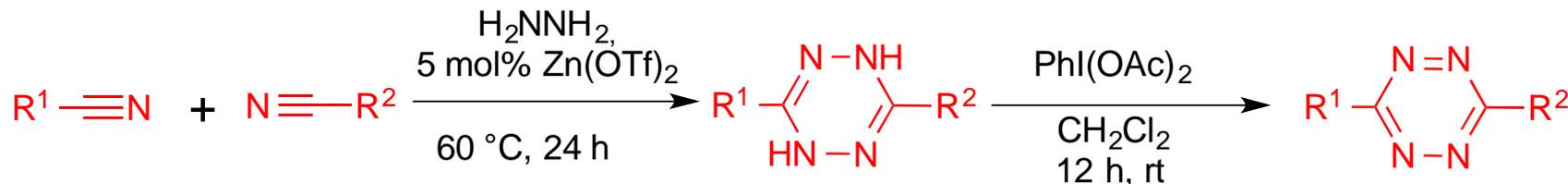
- Structure des tétrazines : Diels-Alder à demande inverse



- Les plus réactives : $R^1 = \text{aryl}$ et $R^2 = \text{H}$
- Les plus stables : $R^2 = \text{Me}$ ou R^1 et $R^2 = 2\text{-pyridyl}$



- Synthèse des tétrazines :

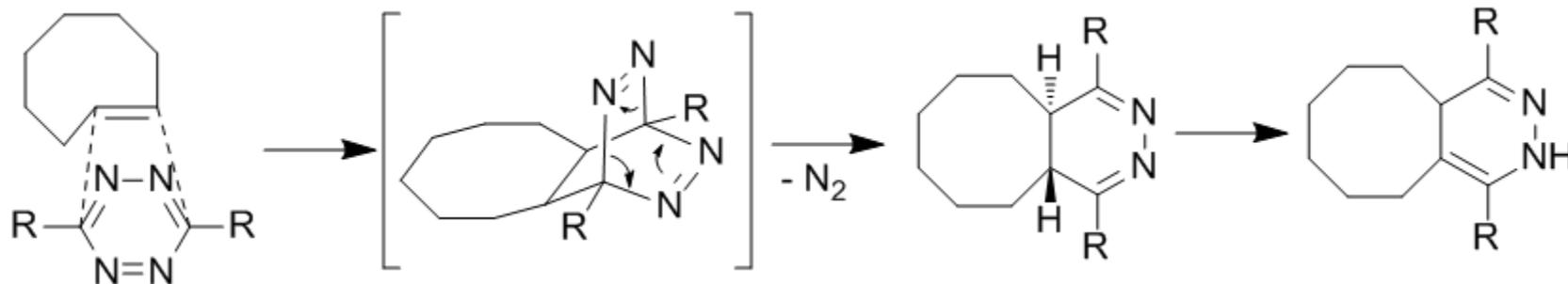


II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

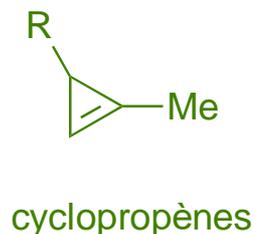
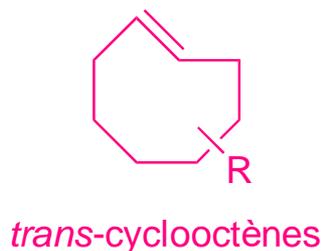
1.2 Cas particuliers des tétrazines



- La chimie des tétrazines :



- Systèmes diénophiles :



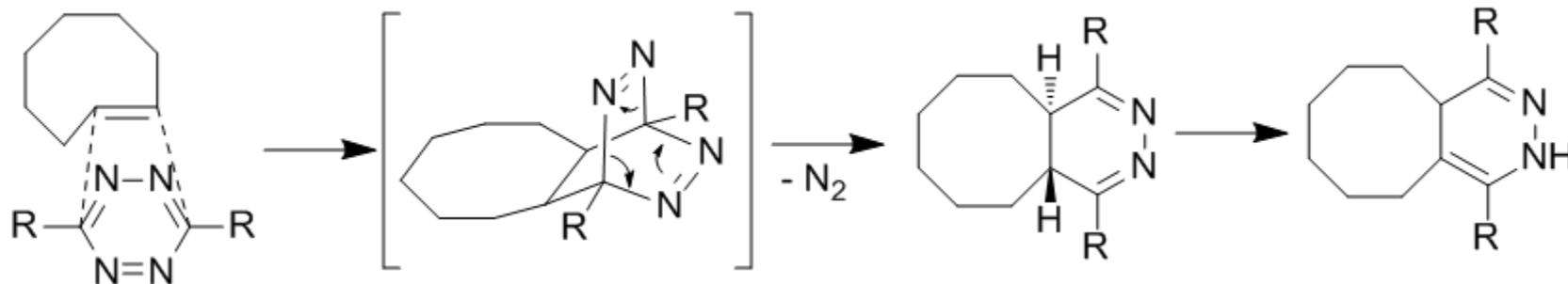
alcynes riches en électrons

II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

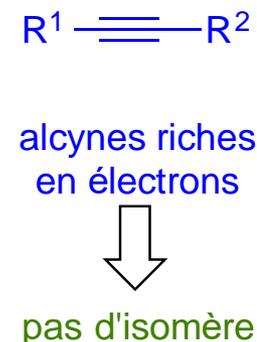
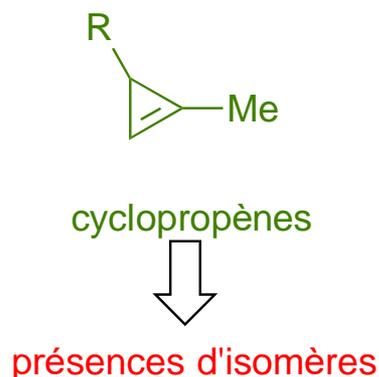
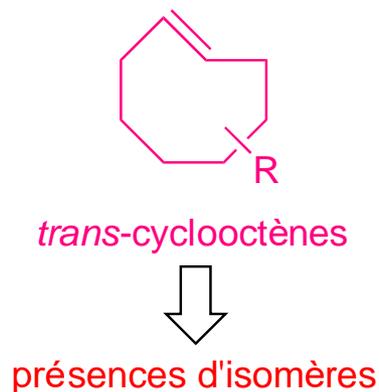
1.2 Cas particuliers des tétrazines



- La chimie des tétrazines :



- Systèmes diénophiles :

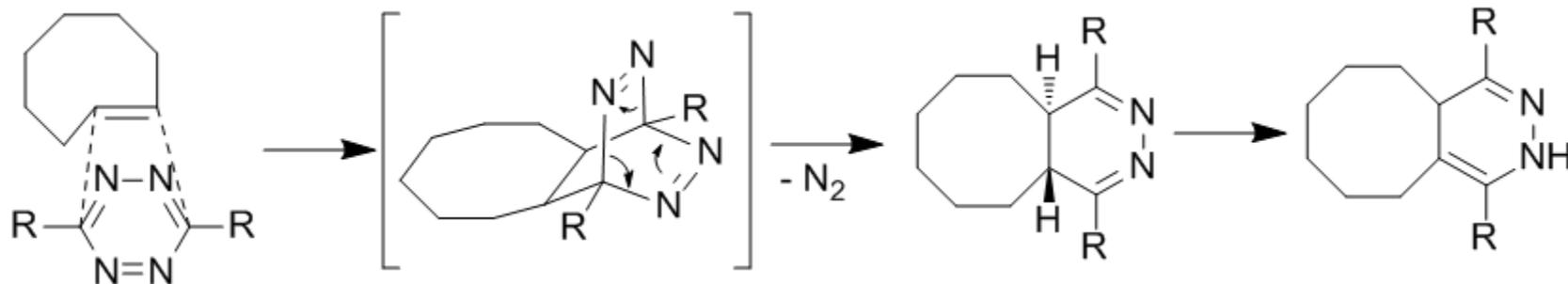


II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

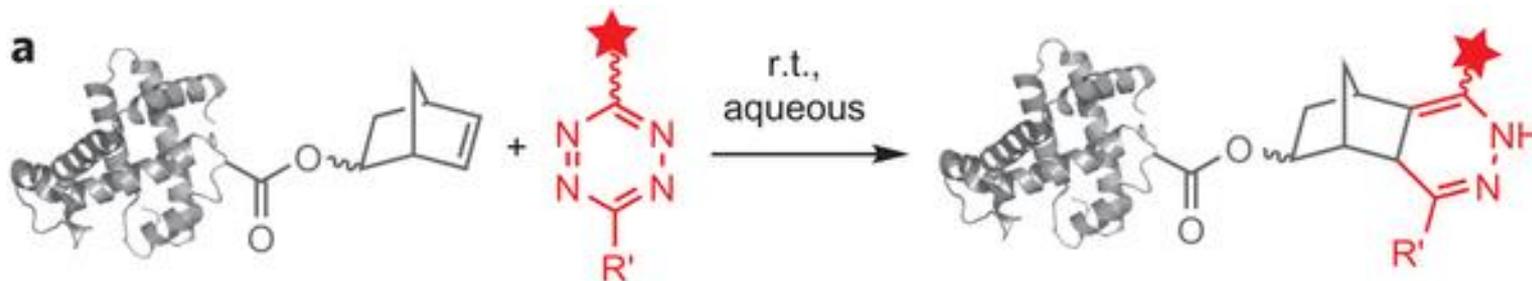
1.2 Cas particuliers des tétrazines



- La chimie des tétrazines :



- Marquage de composés biologiques :

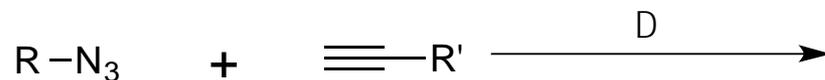


II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

1.3 Cycloaddition azoture-alcyne



- Réaction de Huisgen (1963) :

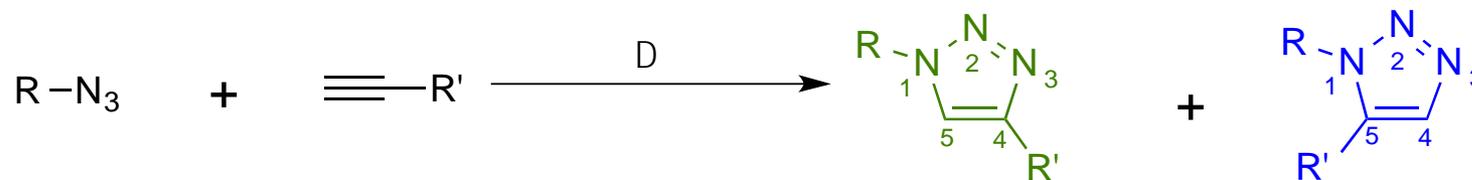


II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

1.3 Cycloaddition azoture-alcyne



- Réaction de Huisgen (1963) :

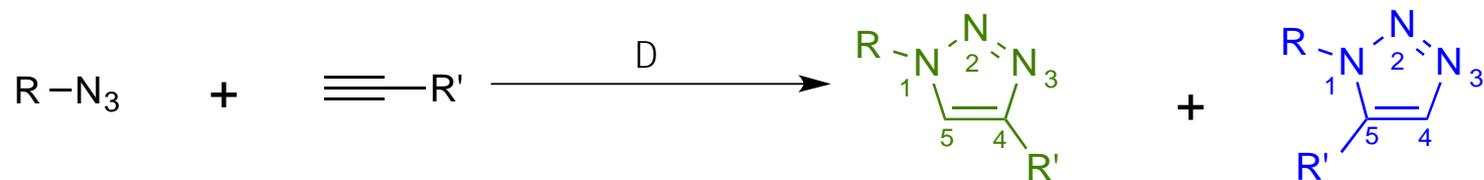


II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

1.3 Cycloaddition azoture-alcyne



- Réaction de Huisgen (1963) :



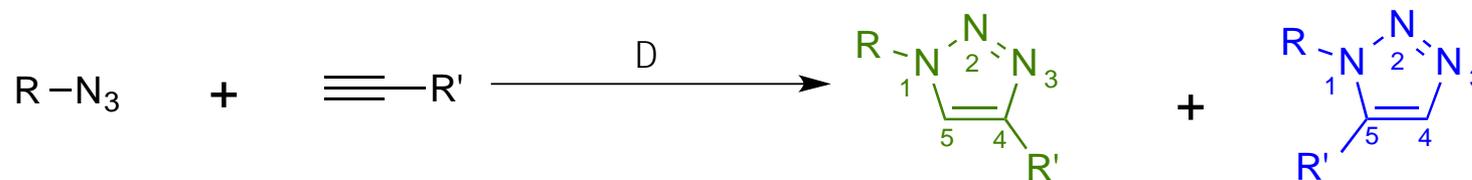
- Réaction très exothermique mais barrière d'activation très élevée

II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

1.3 Cycloaddition azoture-alcyne



- Réaction de Huisgen (1963) :



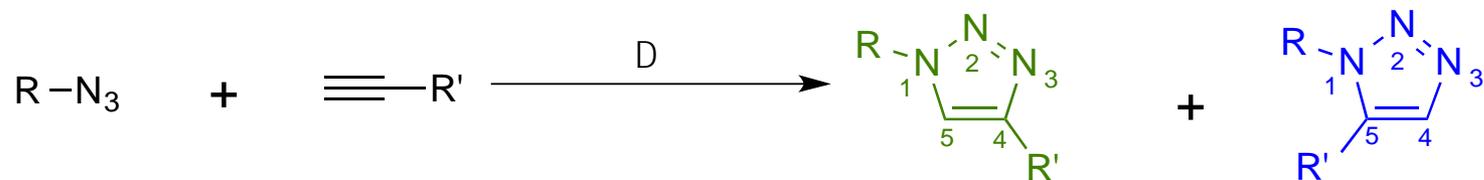
- Réaction très exothermique mais barrière d'activation très élevée
- Nécessite une température élevée mais reste lente

II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

1.3 Cycloaddition azoture-alcyne



- Réaction de Huisgen (1963) :



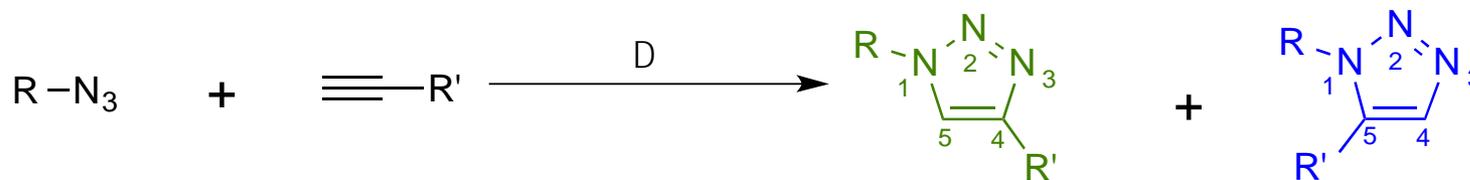
- Réaction très exothermique mais barrière d'activation très élevée
- Nécessite une température élevée mais reste lente
- Donne un mélange de 2 régioisomères : 1,4 et 1,5-triazoles ratio \approx 1:1

II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

1.3 Cycloaddition azoture-alcyne



- Réaction de Huisgen (1963) :



- Réaction très exothermique mais barrière d'activation très élevée
- Nécessite une température élevée mais reste lente
- Donne un mélange de 2 régioisomères : 1,4 et 1,5-triazoles ratio $\approx 1:1$

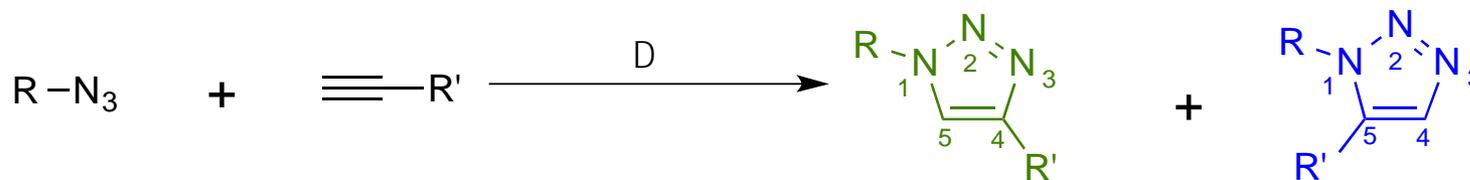
- Cycloaddition 1,3-dipolaire : $\left[\text{R}-\ddot{\text{N}}=\overset{\oplus}{\text{N}}=\overset{\ominus}{\text{N}} \longleftrightarrow \text{R}-\overset{\ominus}{\text{N}}-\overset{\oplus}{\text{N}}\equiv\text{N} \right]$

II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

1.3 Cycloaddition azoture-alcyne

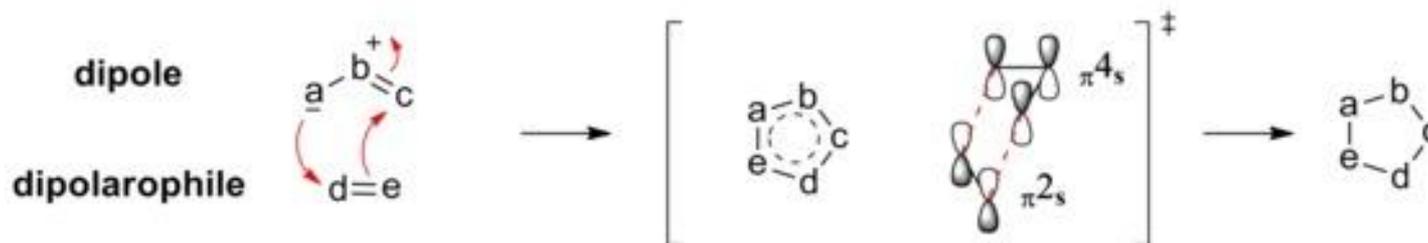


- Réaction de Huisgen (1963) :



- Réaction très exothermique mais barrière d'activation très élevée
- Nécessite une température élevée mais reste lente
- Donne un mélange de 2 régioisomères : 1,4 et 1,5-triazoles ratio $\approx 1:1$

- Cycloaddition 1,3-dipolaire : $\left[R-\overset{\oplus}{N}=\overset{\ominus}{N}=\overset{\ominus}{N} \longleftrightarrow R-\overset{\ominus}{N}=\overset{\oplus}{N} \equiv N \right]$

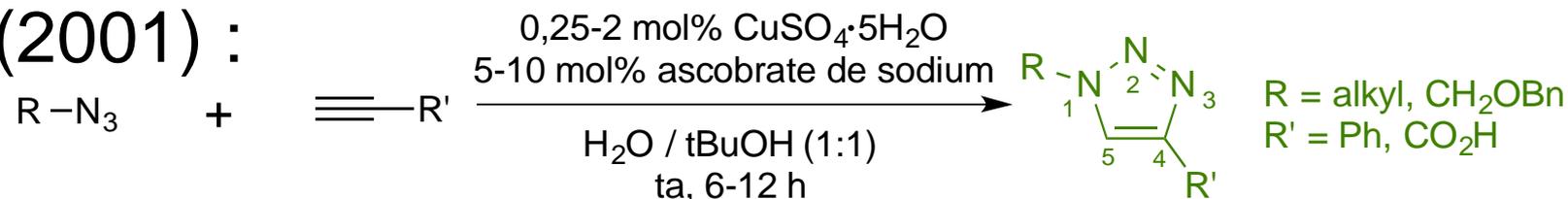


II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

1.3 Cycloaddition azoture-alcyne



- Version cuprocatalysée de Sharpless¹ et Meldal² (2001) :

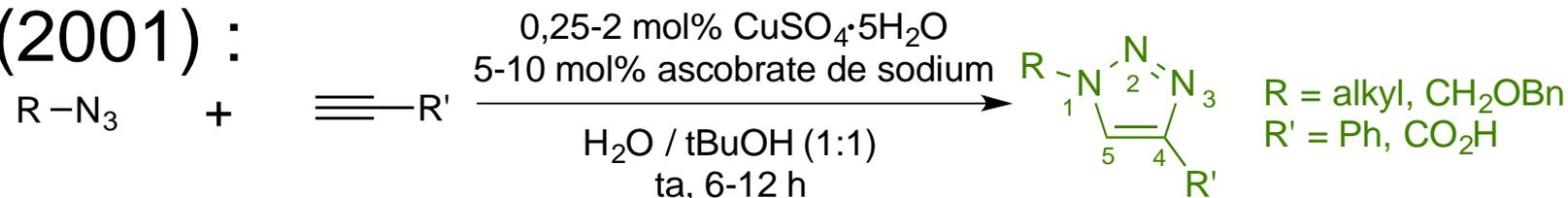


II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

1.3 Cycloaddition azoture-alcyne



- Version cuprocatalysée de Sharpless¹ et Meldal² (2001) :



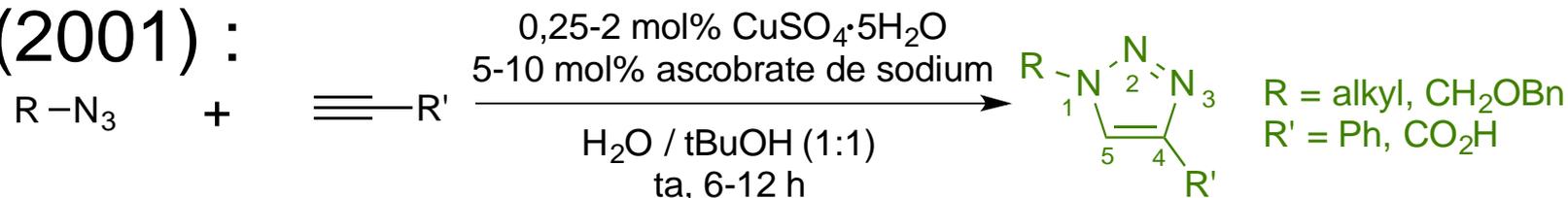
- Avantages de cette version :

II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

1.3 Cycloaddition azoture-alcyne



- Version cuprocatalysée de Sharpless¹ et Meldal² (2001) :



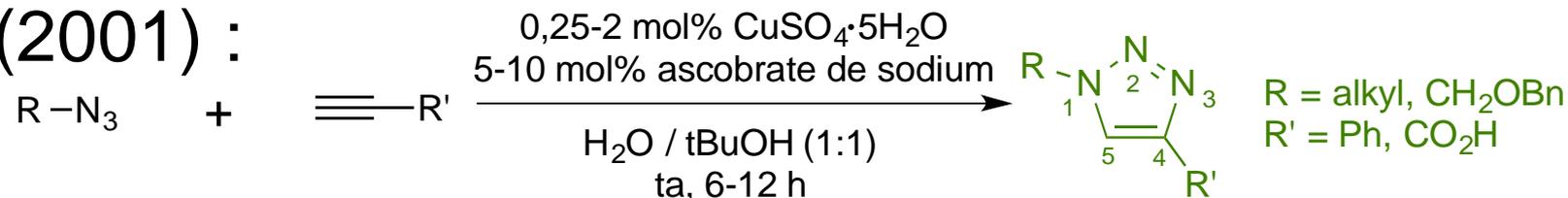
- Avantages de cette version :
 - Fonctionne à température ambiante

II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

1.3 Cycloaddition azoture-alcyne



- Version cuprocatalysée de Sharpless¹ et Meldal² (2001) :



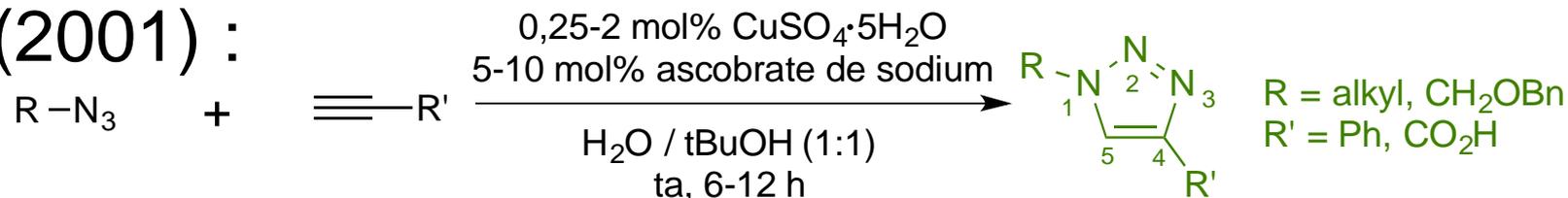
- Avantages de cette version :
 - Fonctionne à température ambiante
 - Insensible à l'eau et à l'air

II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

1.3 Cycloaddition azoture-alcyne



- Version cuprocatalysée de Sharpless¹ et Meldal² (2001) :



- Avantages de cette version :

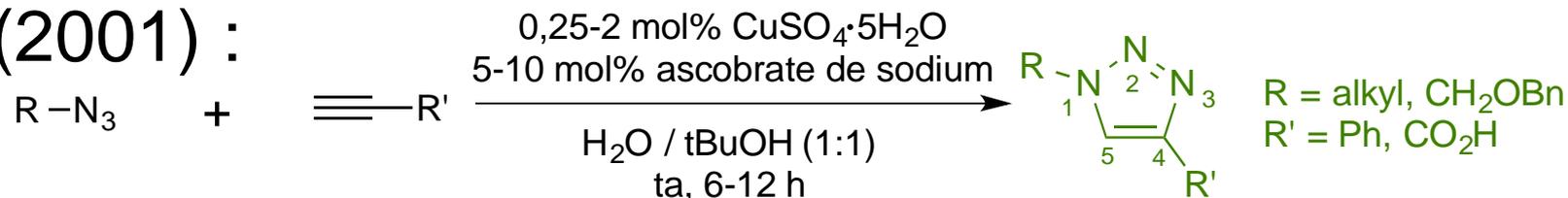
- Fonctionne à température ambiante
- Insensible à l'eau et à l'air
- Fonctionne sur une large gamme de pH (de 4 à 12)

II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

1.3 Cycloaddition azoture-alcyne



- Version cuprocatalysée de Sharpless¹ et Meldal² (2001) :



- Avantages de cette version :

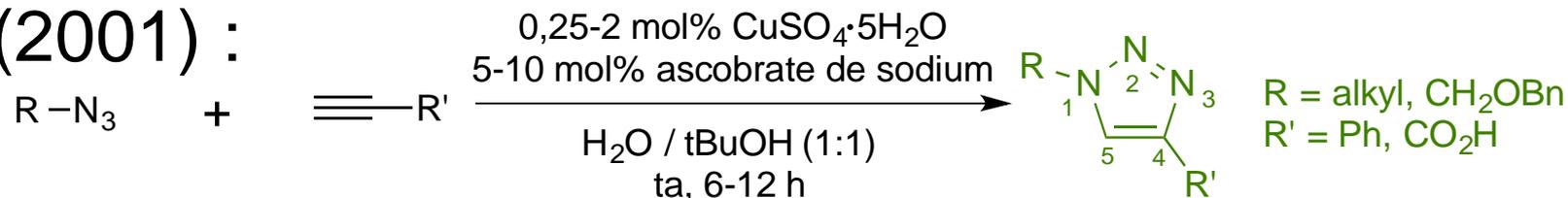
- Fonctionne à température ambiante
- Insensible à l'eau et à l'air
- Fonctionne sur une large gamme de pH (de 4 à 12)
- Tolère une grande diversité de groupements fonctionnels

II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

1.3 Cycloaddition azoture-alcyne



- Version cuprocatalysée de Sharpless¹ et Meldal² (2001) :



- Avantages de cette version :

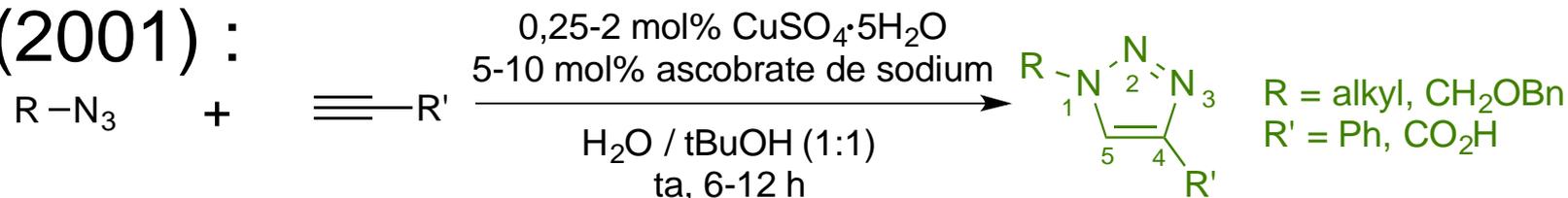
- Fonctionne à température ambiante
- Insensible à l'eau et à l'air
- Fonctionne sur une large gamme de pH (de 4 à 12)
- Tolère une grande diversité de groupements fonctionnels
- Purification simple : souvent juste une extraction

II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

1.3 Cycloaddition azoture-alcyne



- Version cuprocatalysée de Sharpless¹ et Meldal² (2001) :



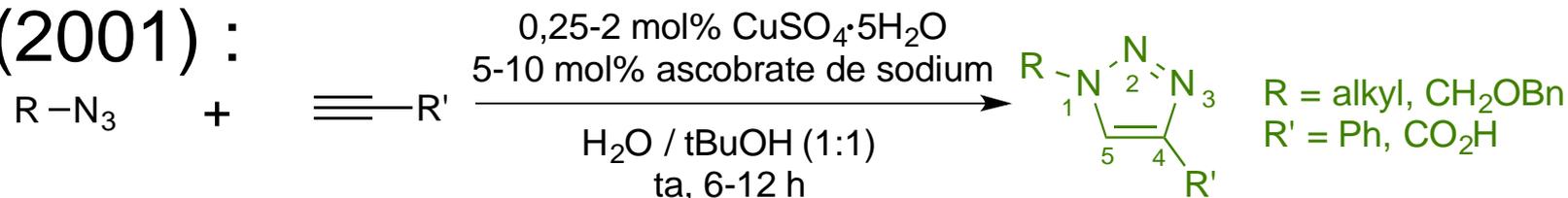
- Avantages de cette version :
 - Fonctionne à température ambiante
 - Insensible à l'eau et à l'air
 - Fonctionne sur une large gamme de pH (de 4 à 12)
 - Tolère une grande diversité de groupements fonctionnels
 - Purification simple : souvent juste une extraction
 - Le catalyseur accélère de 10 000 000 à 100 000 000 de fois la réaction

II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

1.3 Cycloaddition azoture-alcyne



- Version cuprocatalysée de Sharpless¹ et Meldal² (2001) :



- Avantages de cette version :

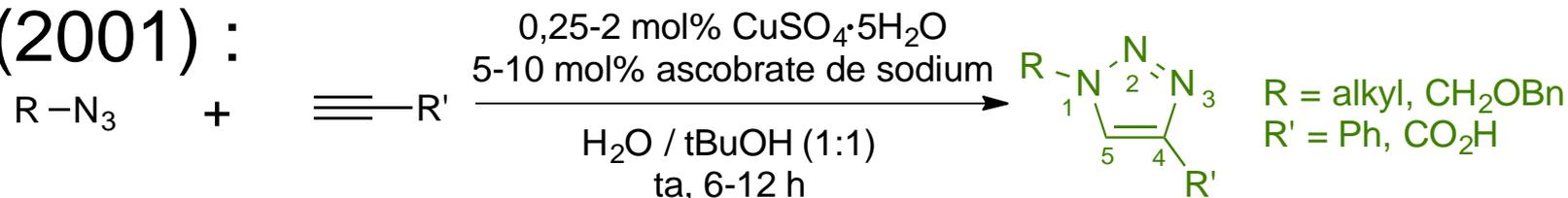
- Fonctionne à température ambiante
- Insensible à l'eau et à l'air
- Fonctionne sur une large gamme de pH (de 4 à 12)
- Tolère une grande diversité de groupements fonctionnels
- Purification simple : souvent juste une extraction
- Le catalyseur accélère de 10 000 000 à 100 000 000 de fois la réaction
- Précurseurs facile à préparer (propargylation et SN₂ ou transfert de diazo)

II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

1.3 Cycloaddition azoture-alcyne



- Version cuprocatalysée de Sharpless¹ et Meldal² (2001) :



- Avantages de cette version :

- Fonctionne à température ambiante
- Insensible à l'eau et à l'air
- Fonctionne sur une large gamme de pH (de 4 à 12)
- Tolère une grande diversité de groupements fonctionnels
- Purification simple : souvent juste une extraction
- Le catalyseur accélère de 10 000 000 à 100 000 000 de fois la réaction => **REACTION CLICK**
- Précurseurs facile à préparer (propargylation et SN₂ ou transfert de diazo)

**LA REACTION DE
CHIMIE
CLICK PAR
EXCELLENCE**

II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

1.3 Cycloaddition azoture-alcyne



- Les triazoles comme mimes de liaisons amide stables :

II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

1.3 Cycloaddition azoture-alcyne



- Les triazoles comme mimes de liaisons amide stables :



II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

1.3 Cycloaddition azoture-alcyne



- Les triazoles comme mimes de liaisons amide stables :

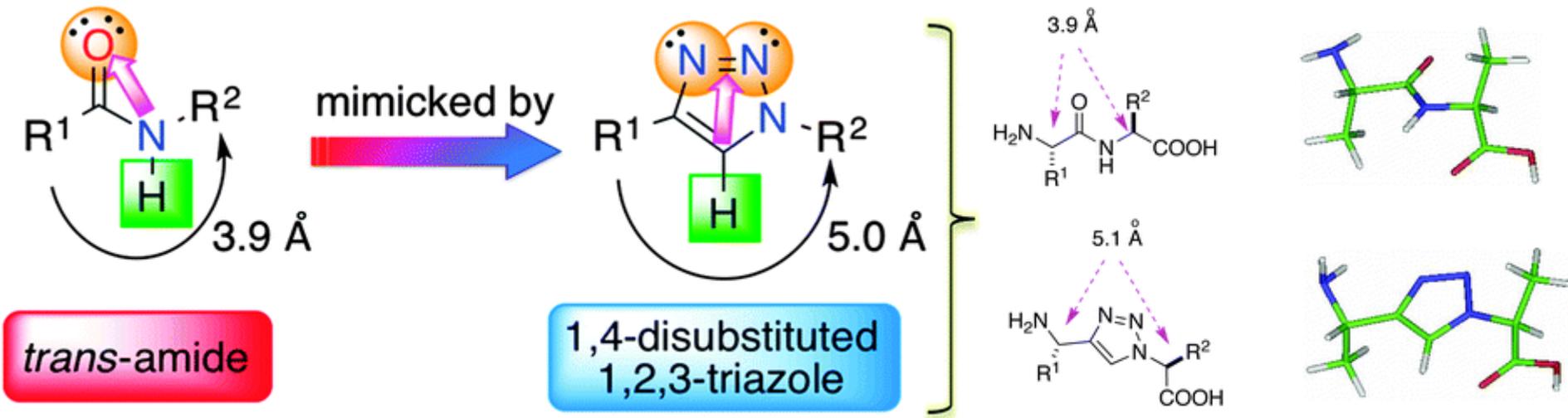


II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

1.3 Cycloaddition azoture-alcyne



- Les triazoles comme mimes de liaisons amide stables :



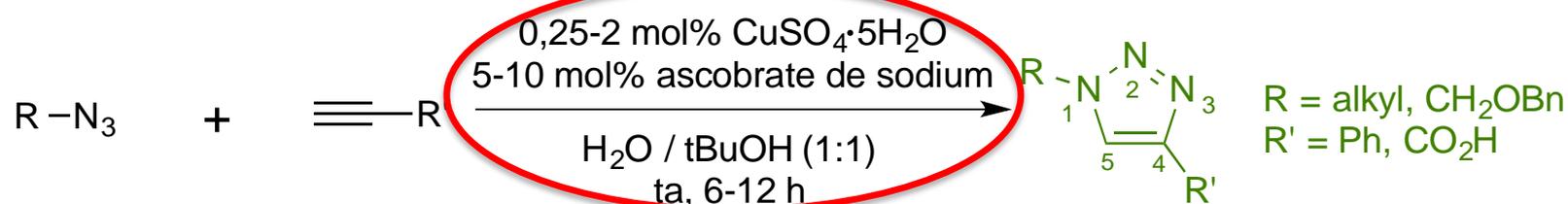
- Triazoles non hydrolysables et donc stables en milieu physiologique

II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

1.3 Cycloaddition azoture-alcyne



- Mécanisme de la réaction :



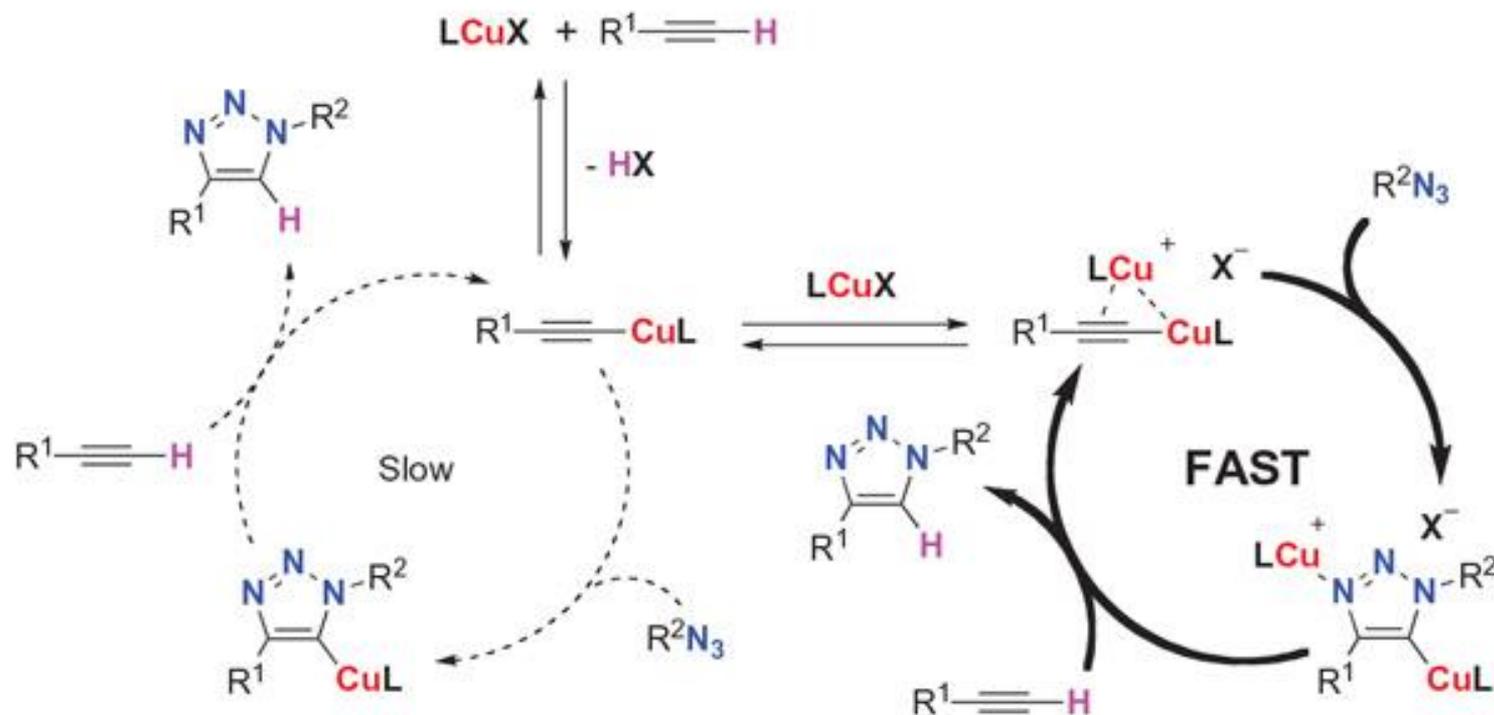
**Pourquoi
un tel
cocktail ?**

II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

1.3 Cycloaddition azoture-alcyne



- Mécanisme de la réaction :

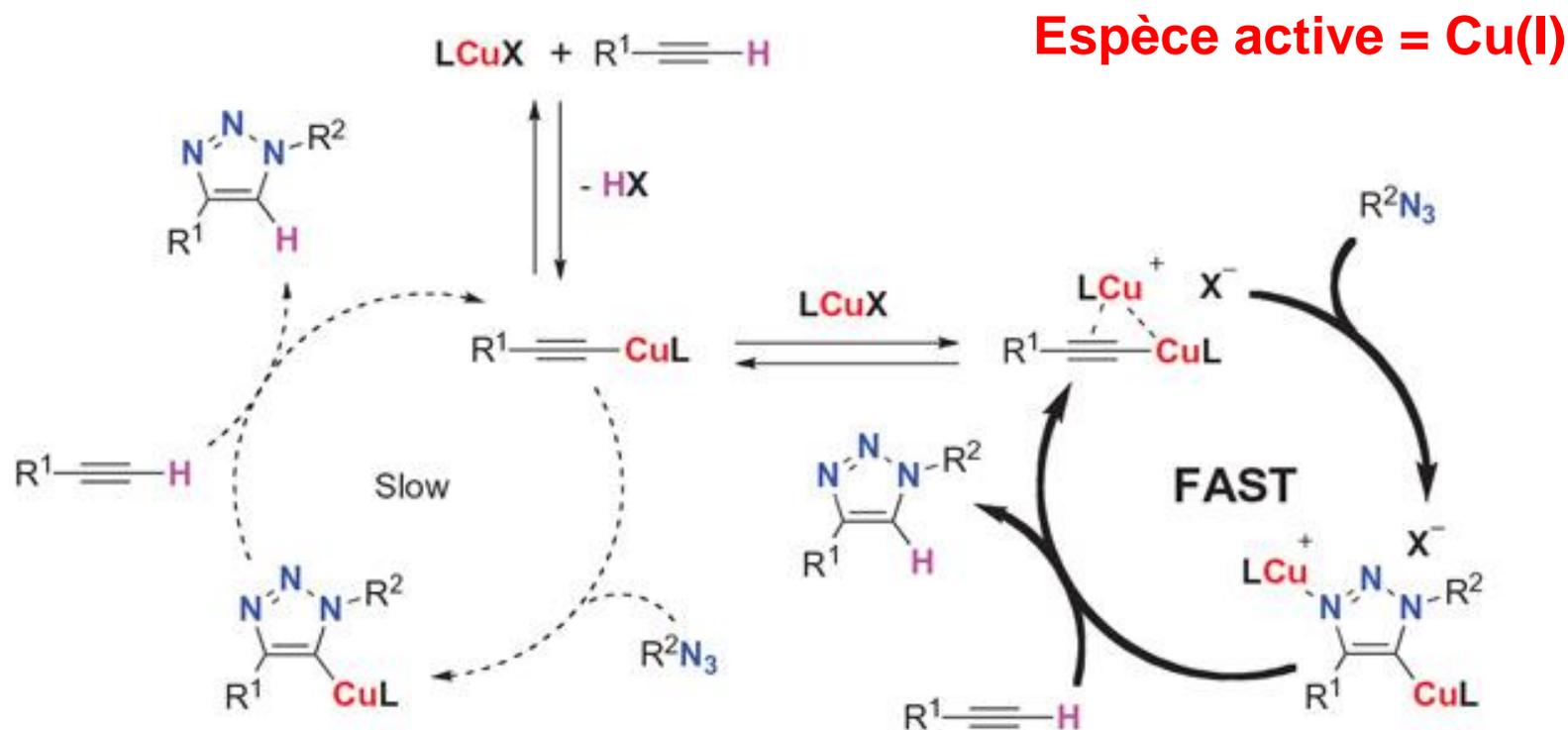


II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

1.3 Cycloaddition azoture-alcyne



- Mécanisme de la réaction :

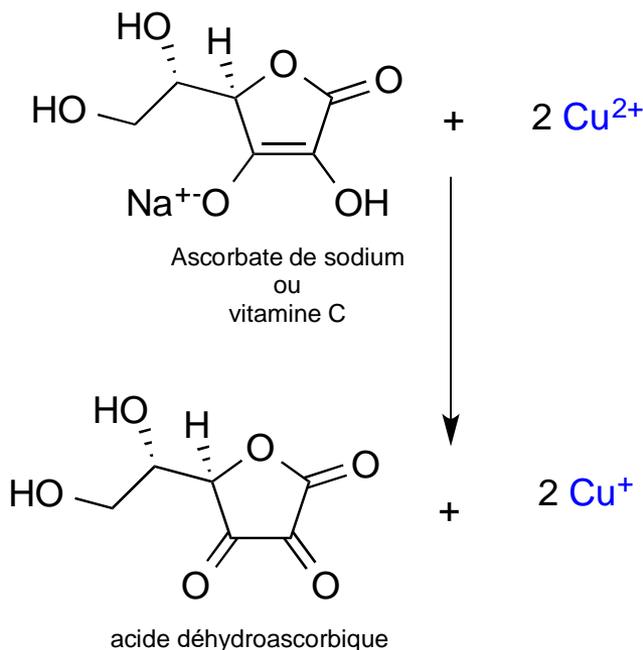
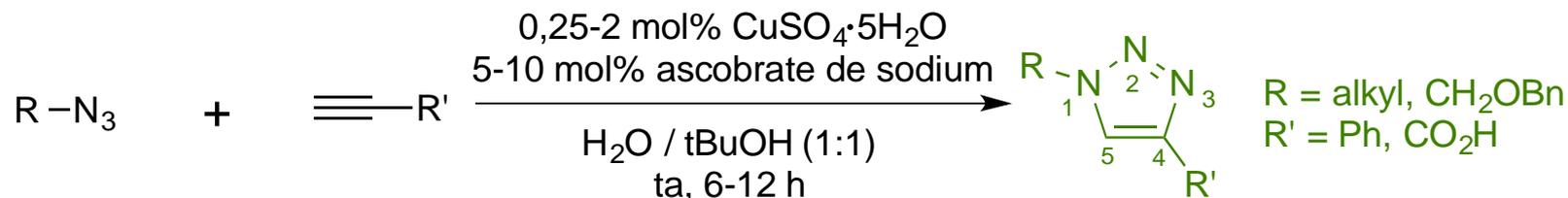


II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

1.3 Cycloaddition azoture-alcyne



- Mécanisme de la réaction :



Génération in situ de Cu(I) instable à l'air

Permet de limiter l'oxydation à l'air

Pas de réaction secondaire des alcynures de Cu

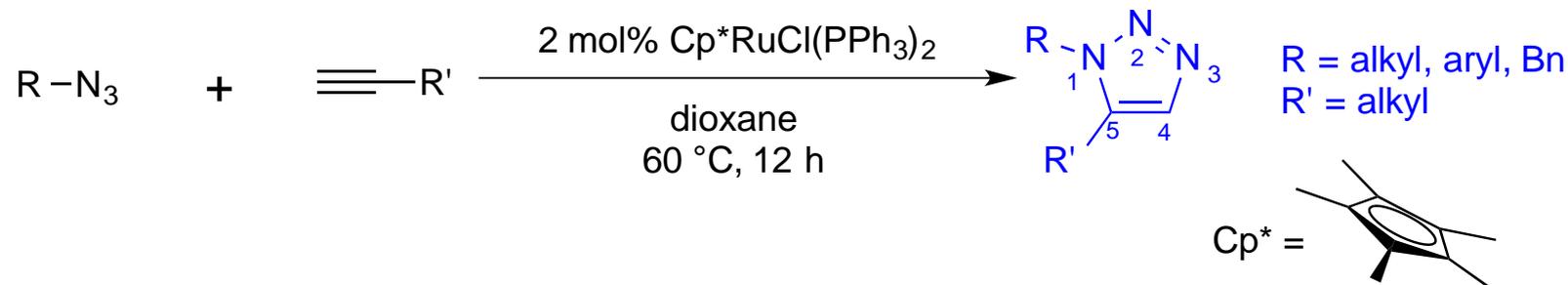
Permet de limiter la dismutation en Cu(0) et Cu(II)

II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

1.3 Cycloaddition azoture-alcyne



- Version catalysée par des complexes de ruthénium :

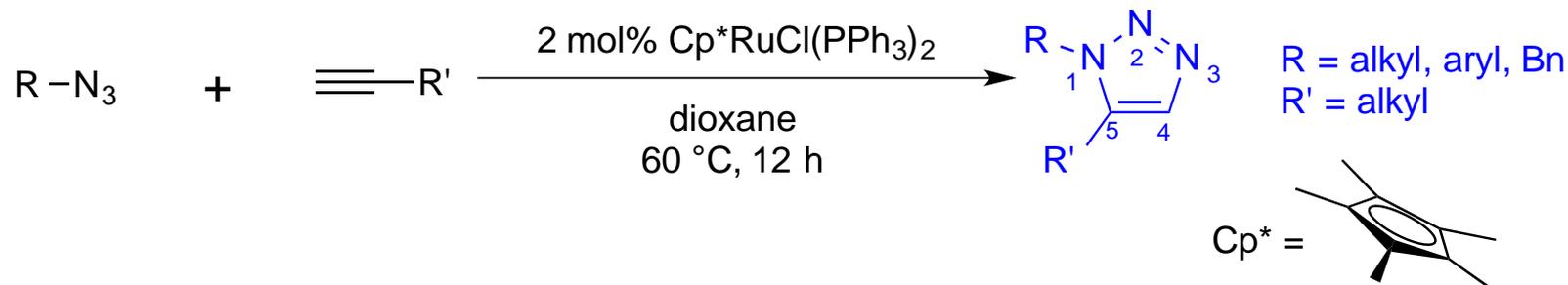


II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

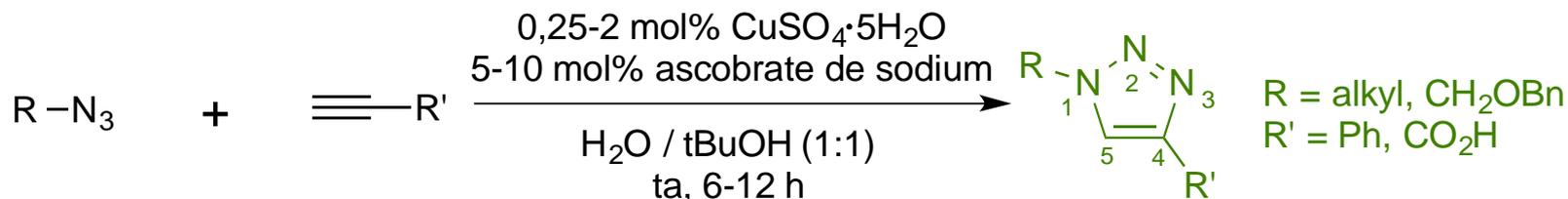
1.3 Cycloaddition azoture-alcyne



- Version catalysée par des complexes de ruthénium :



- Version cuprocatalysée :

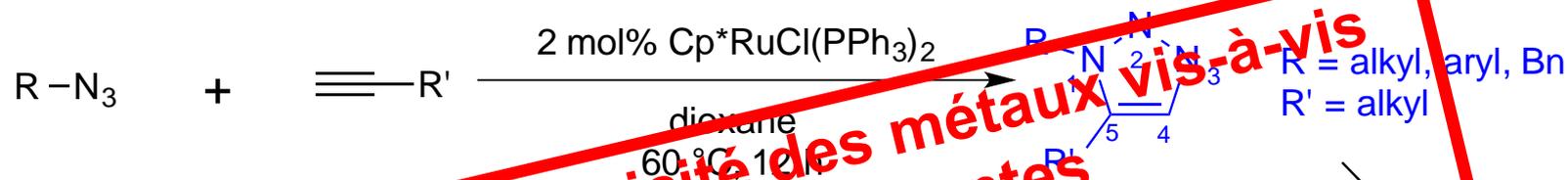


II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

1.3 Cycloaddition azoture-alcyne



- Version catalysée par des complexes de ruthénium :

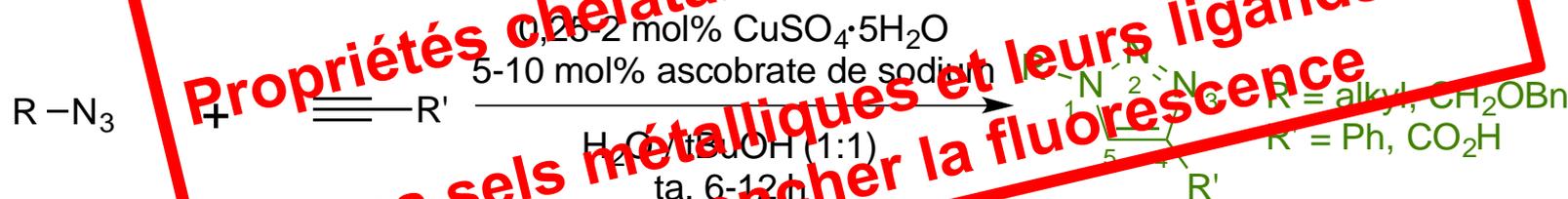


Problèmes : toxicité des métaux vis-à-vis des cellules vivantes

Propriétés chélatantes des sels métalliques

Les sels métalliques et leurs ligands peuvent quencher la fluorescence

- Version cuprocatalysée :

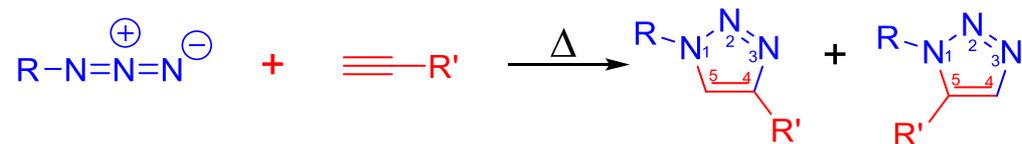


II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

1.3 Cycloaddition azoture-alcyne



- A-t-on réellement besoin d'un métal ?

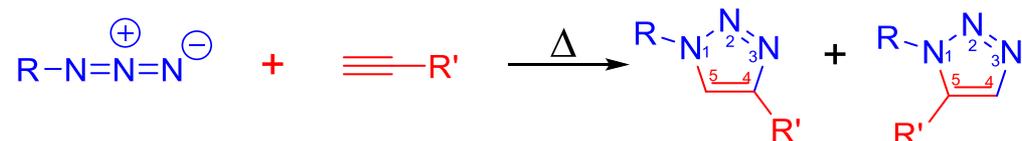


II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

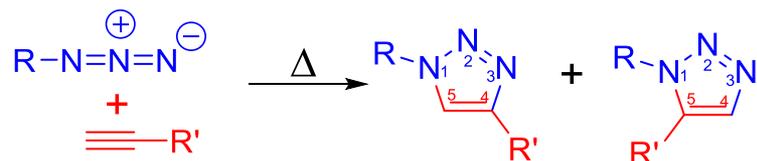
1.3 Cycloaddition azoture-alcyne



- A-t-on réellement besoin d'un métal ?



- Peut-on trouver un système énergétiquement favorable pour promouvoir la réaction ?

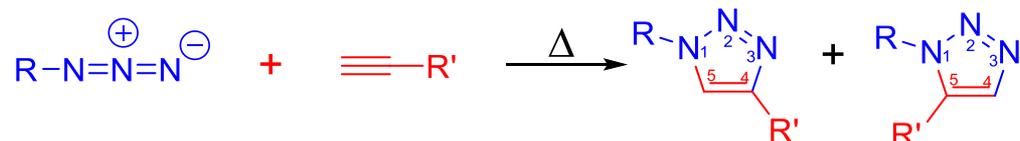


II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

1.3 Cycloaddition azoture-alcyne

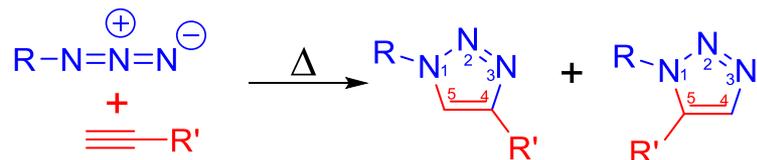


- A-t-on réellement besoin d'un métal ?



- Peut-on trouver un système énergétiquement favorable pour promouvoir la réaction ?

- Jouer sur la géométrie de l'alcyne/azoture ?

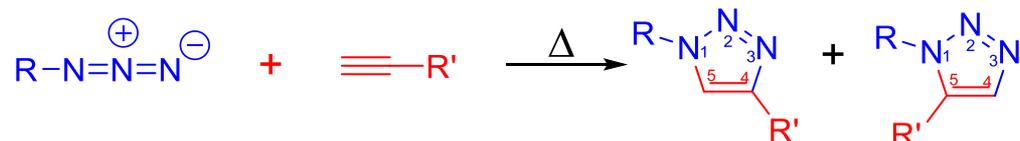


II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

1.3 Cycloaddition azoture-alcyne

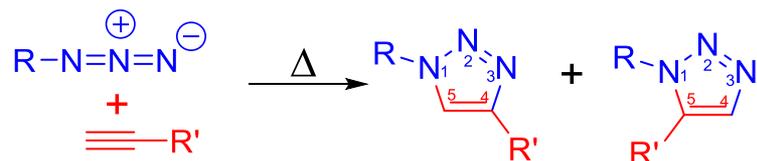


- A-t-on réellement besoin d'un métal ?



– Peut-on trouver un système énergétiquement favorable pour promouvoir la réaction ?

– Jouer sur la géométrie de l'alcyne/azoture ?

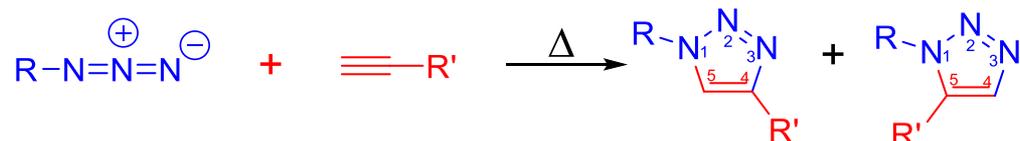


II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

1.3 Cycloaddition azoture-alcyne

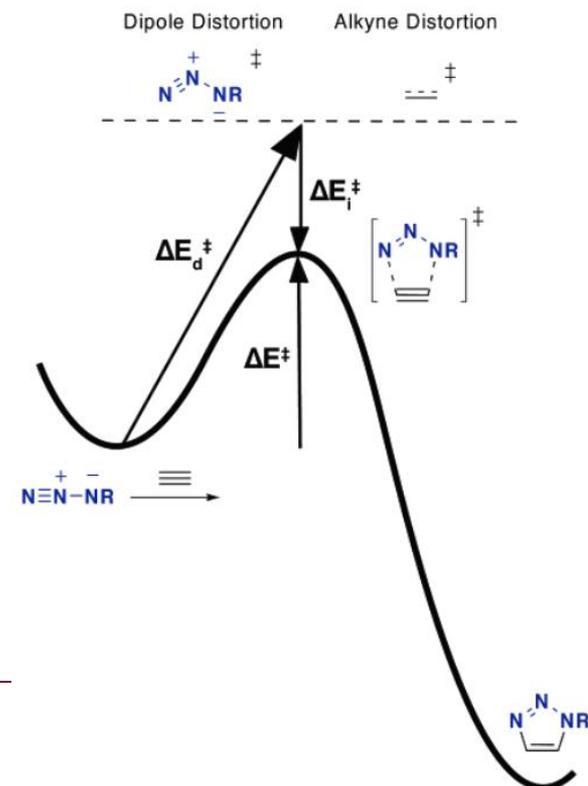
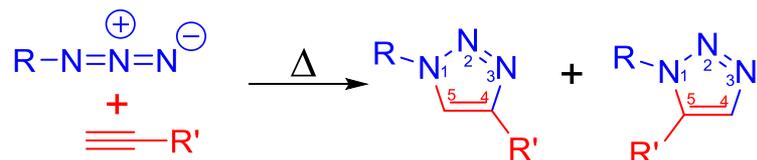


- A-t-on réellement besoin d'un métal ?



- Peut-on trouver un système énergétiquement favorable pour promouvoir la réaction ?

- Jouer sur la géométrie de l'alcyne/azoture ?

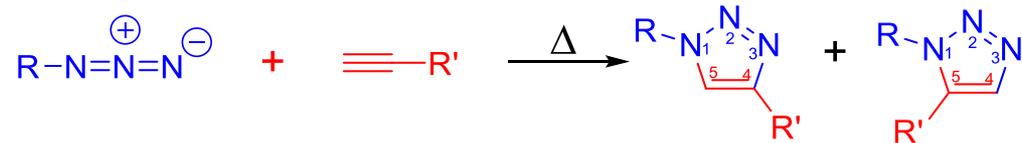


II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

1.3 Cycloaddition azoture-alcyne

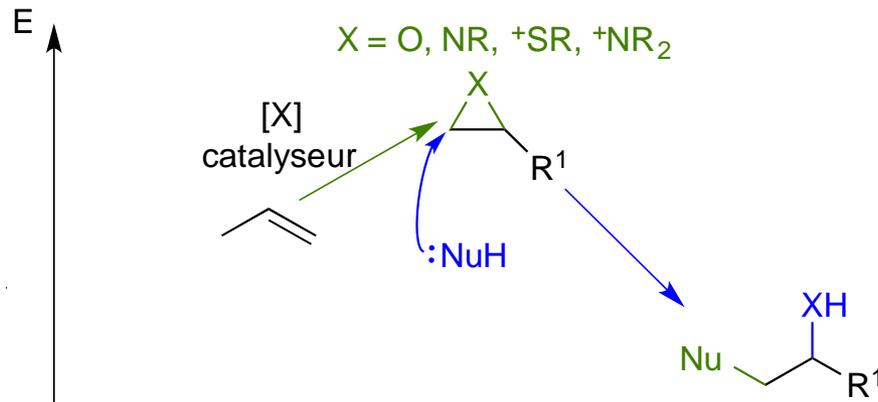
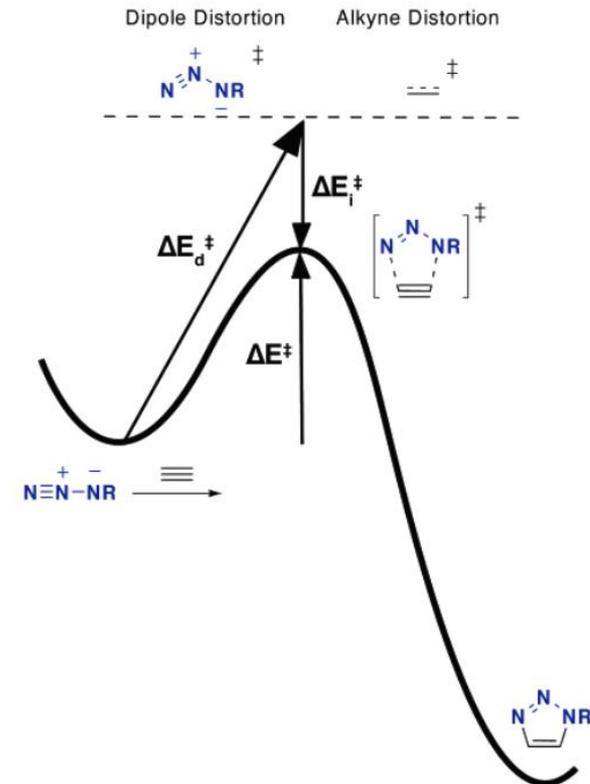
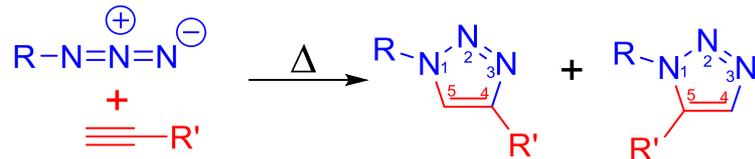


- A-t-on réellement besoin d'un métal ?



- Peut-on trouver un système énergétiquement favorable pour promouvoir la réaction ?

- Jouer sur la géométrie de l'alcyne/azoture ?



Rappel :

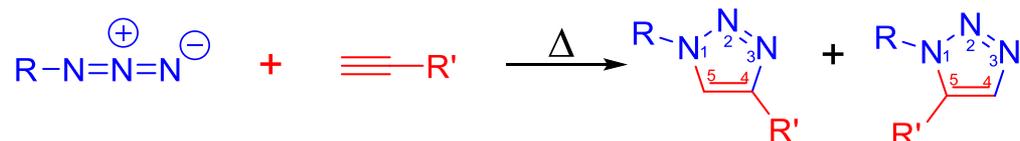
Pourquoi l'ouverture d'époxyde est favorisée ?

II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

1.3 Cycloaddition azoture-alcyne



- A-t-on réellement besoin d'un métal ?



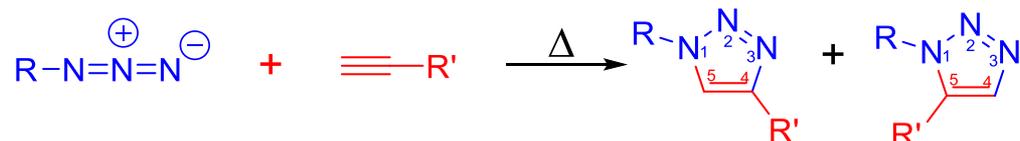
- Peut-on trouver un système énergétiquement favorable pour promouvoir la réaction ?
 - Jouer sur la géométrie de l'alcyne/azoture ?
 - » Insérer une contrainte géométrique cyclique sur l'alcyne

II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

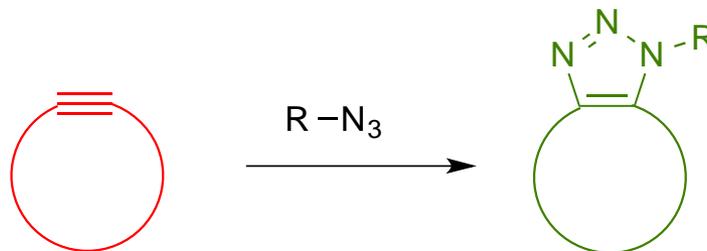
1.3 Cycloaddition azoture-alcyne



- A-t-on réellement besoin d'un métal ?



- Peut-on trouver un système énergétiquement favorable pour promouvoir la réaction ?
 - Jouer sur la géométrie de l'alcyne/azoture ?
 - » Insérer une contrainte géométrique cyclique sur l'alcyne



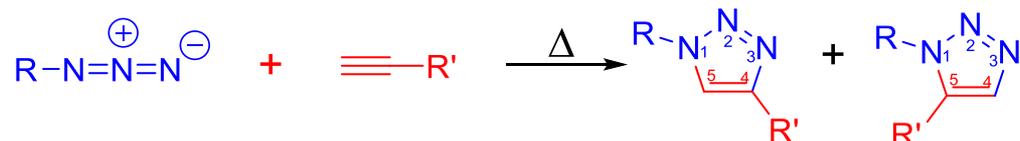
G. Wittig & Krebs *Chem. Ber.* **1961**, 94, 3260.

II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

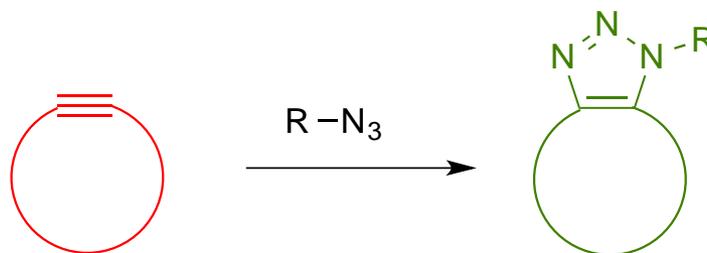
1.3 Cycloaddition azoture-alcyne



- A-t-on réellement besoin d'un métal ?



- Peut-on trouver un système énergétiquement favorable pour promouvoir la réaction ?
 - Jouer sur la géométrie de l'alcyne/azoture ?
 - » Insérer une contrainte géométrique cyclique sur l'alcyne



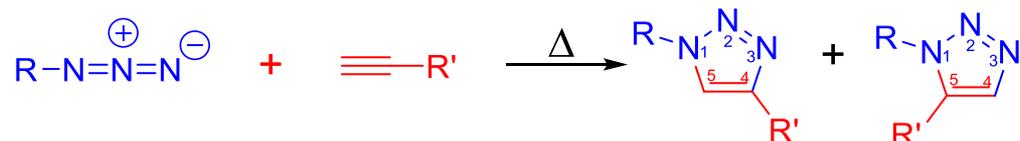
- Favoriser les interactions orbitales entre HOMO_{azoture} et LUMO_{alcyne}

II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

1.3 Cycloaddition azoture-alcyne



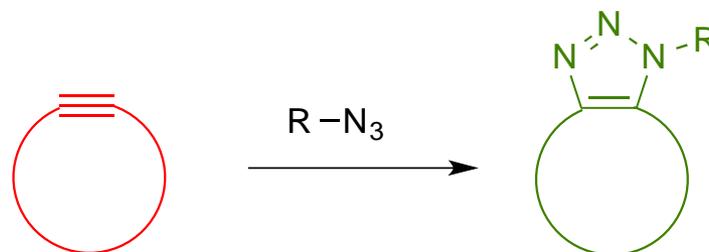
- A-t-on réellement besoin d'un métal ?



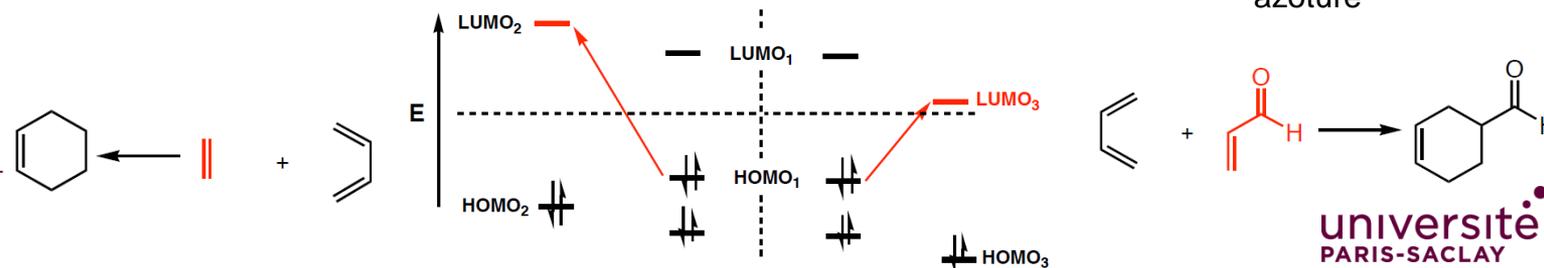
- Peut-on trouver un système énergétiquement favorable pour promouvoir la réaction ?

- Jouer sur la géométrie de l'alcyne/azoture ?

» Insérer une contrainte géométrique cyclique sur l'alcyne



- Favoriser les interactions orbitales entre HOMO_{azoture} et LUMO_{alcyne}

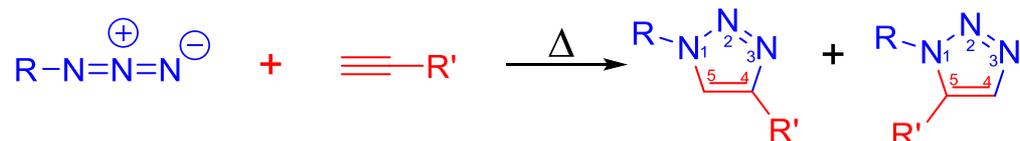


II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

1.3 Cycloaddition azoture-alcyne



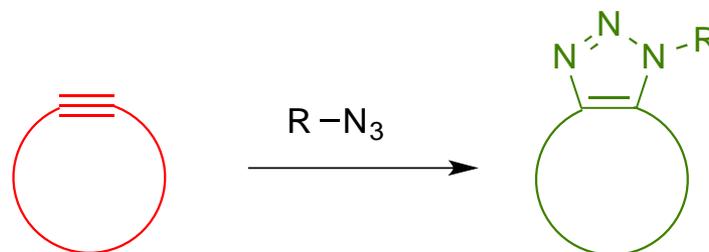
- A-t-on réellement besoin d'un métal ?



- Peut-on trouver un système énergétiquement favorable pour promouvoir la réaction ?

- Jouer sur la géométrie de l'alcyne/azoture ?

» Insérer une contrainte géométrique cyclique sur l'alcyne



- Favoriser les interactions orbitales entre HOMO_{azoture} et LUMO_{alcyne}

» Introduire un groupement électroattracteur en α de l'alcyne

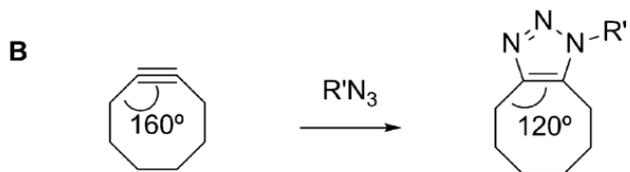
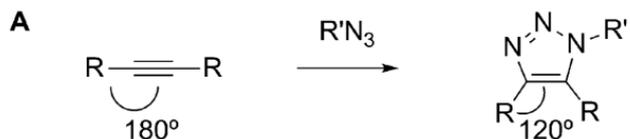
G. Wittig, A. Krebs *Chem. Ber.* **1961**, 94, 3260.

II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

1.3 Cycloaddition azoture-alcyne



- De la CuAAC à la chimie bioorthogonale :

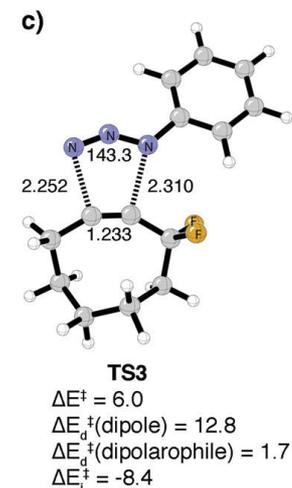
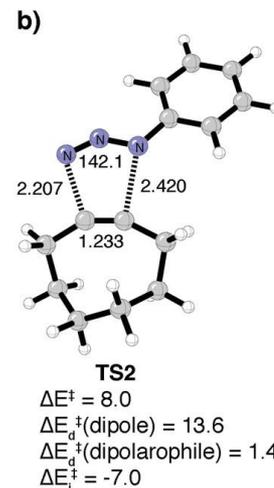
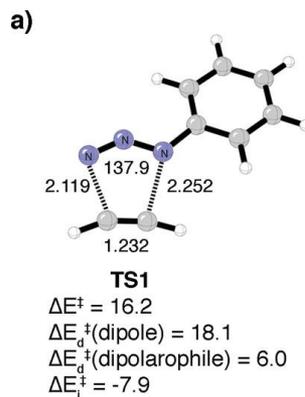
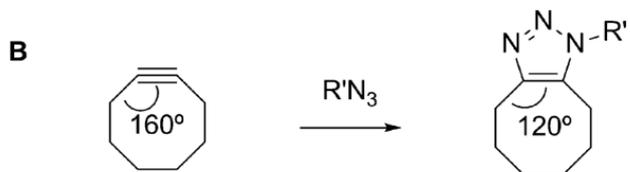
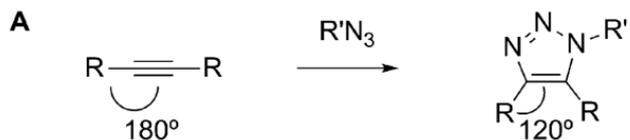


II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

1.3 Cycloaddition azoture-alcyne



- De la CuAAC à la chimie bioorthogonale :



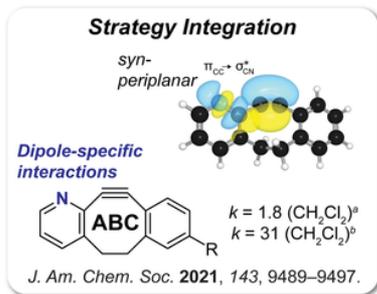
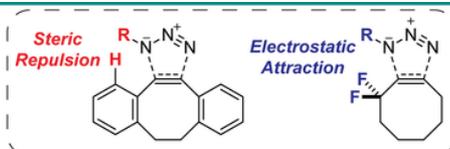
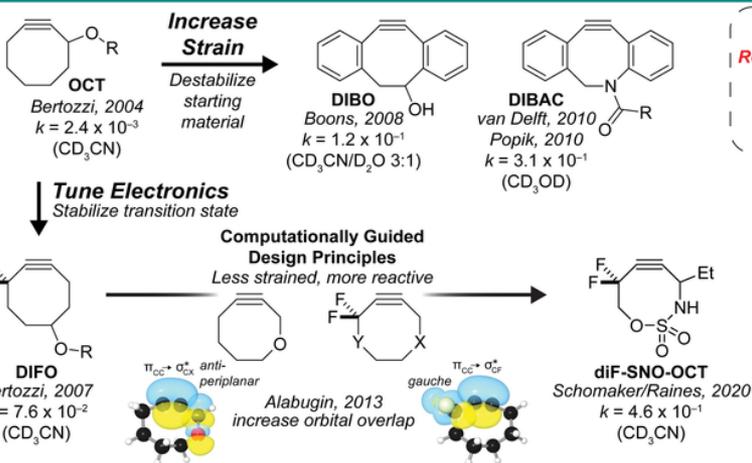
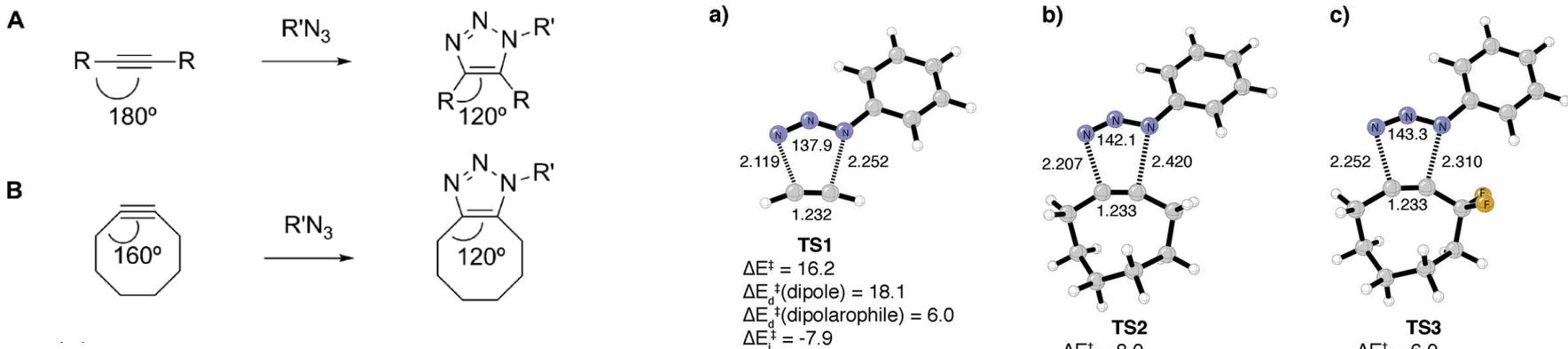
K. N. Houk & al. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1633.

II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

1.3 Cycloaddition azoture-alcyne



- De la CuAAC à la chimie bioorthogonale :



K. N. Houk & al. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1633.

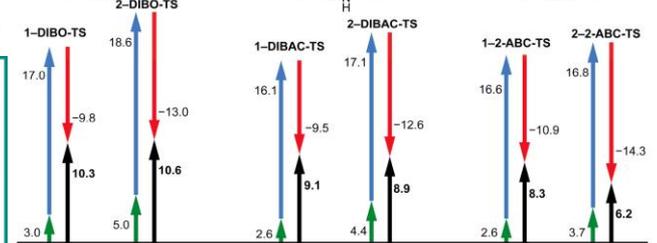
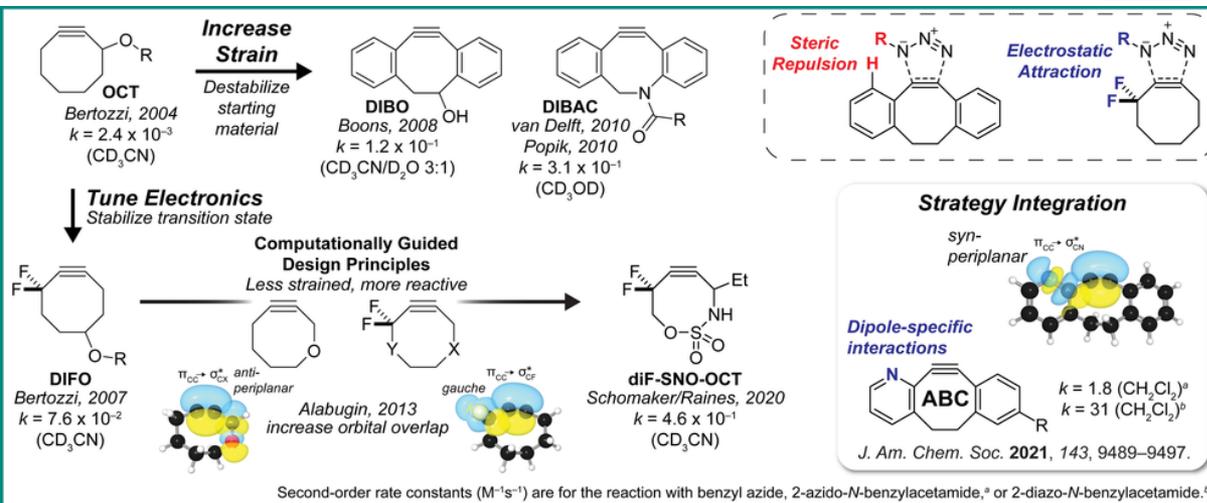
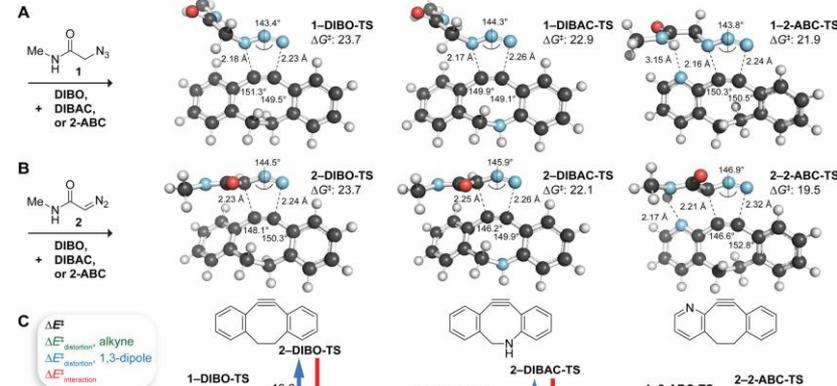
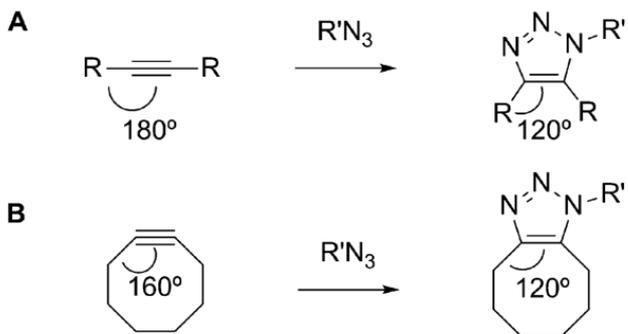
Second-order rate constants ($\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$) are for the reaction with benzyl azide, 2-azido-*N*-benzylacetamide,^a or 2-diazo-*N*-benzylacetamide.^b

II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

1.3 Cycloaddition azoture-alcyne



- De la CuAAC à la chimie bioorthogonale :

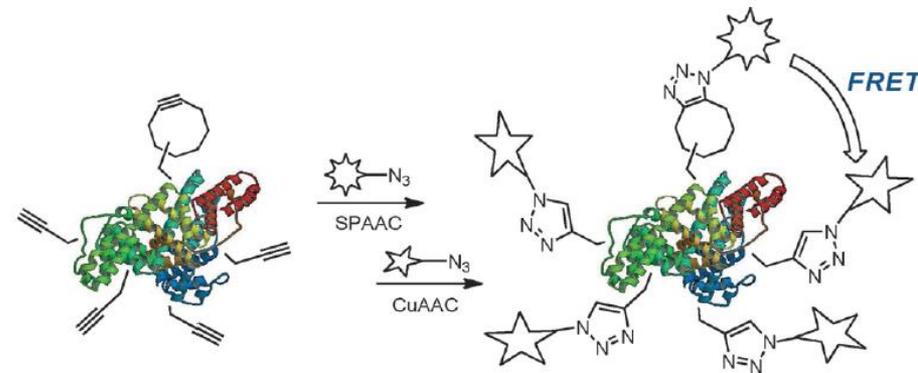


II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

1.3 Cycloaddition azoture-alcyne



- De la CuAAC à la chimie bioorthogonale :

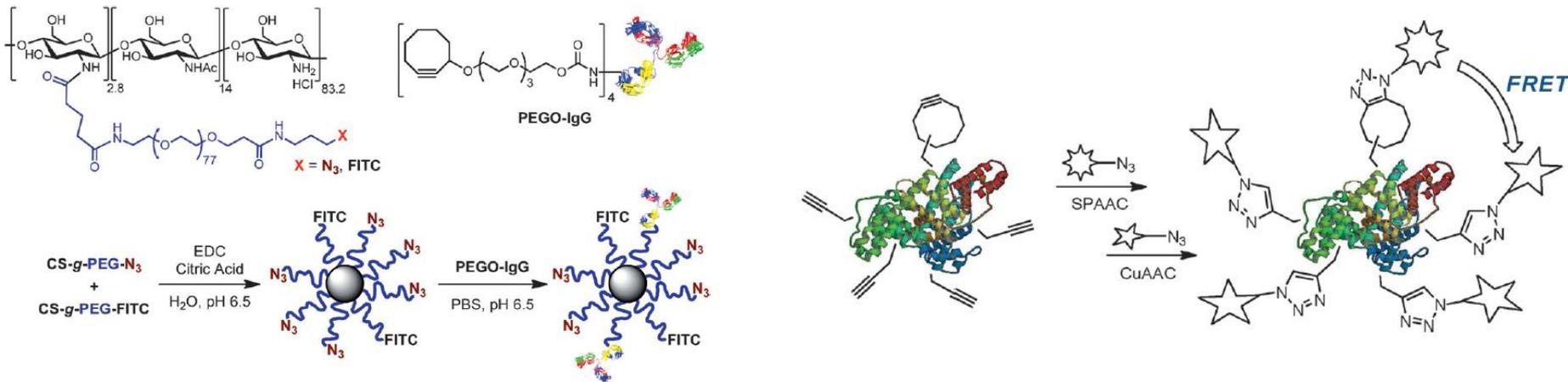


II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

1.3 Cycloaddition azoture-alcyne



- De la CuAAC à la chimie bioorthogonale :

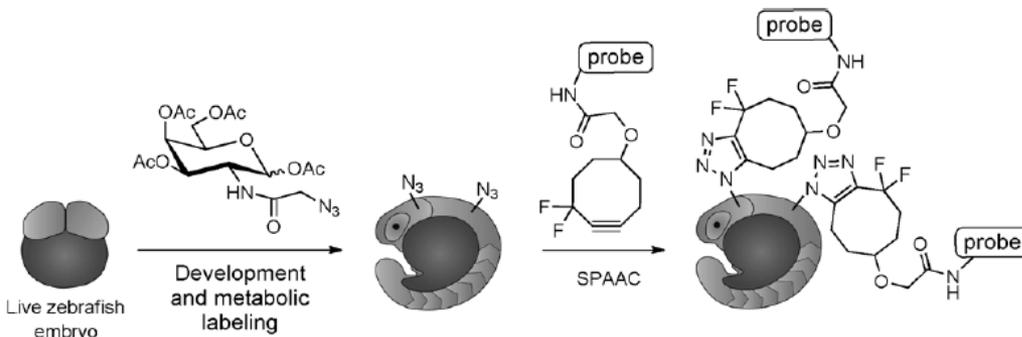
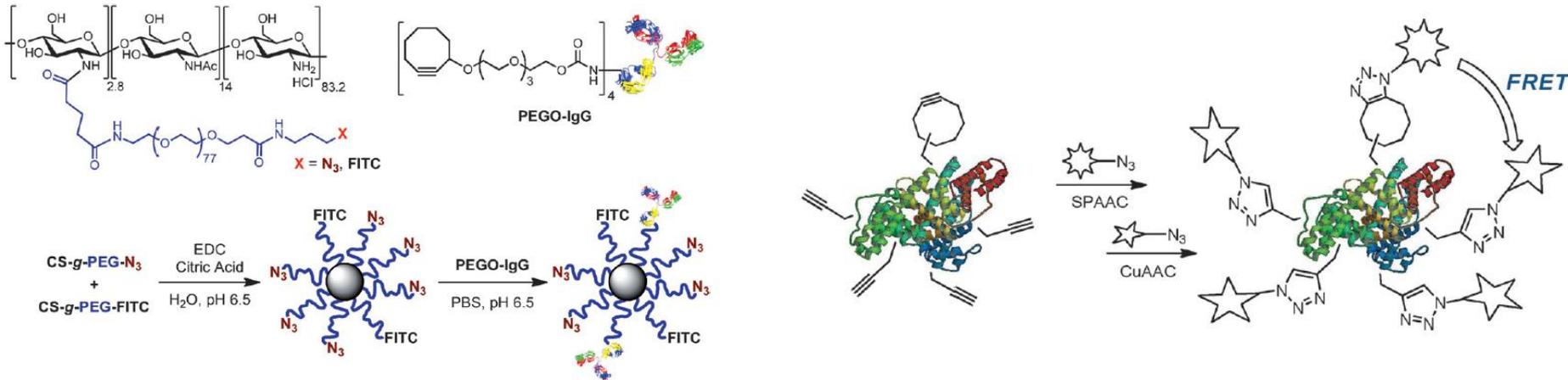


II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

1.3 Cycloaddition azoture-alcyne



- De la CuAAC à la chimie bioorthogonale :

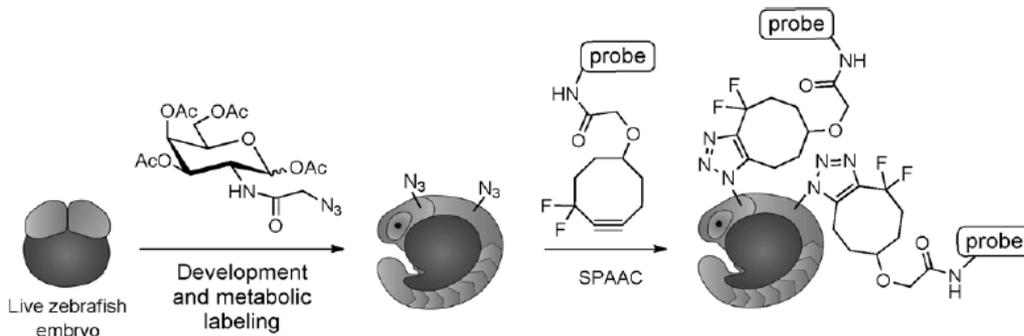
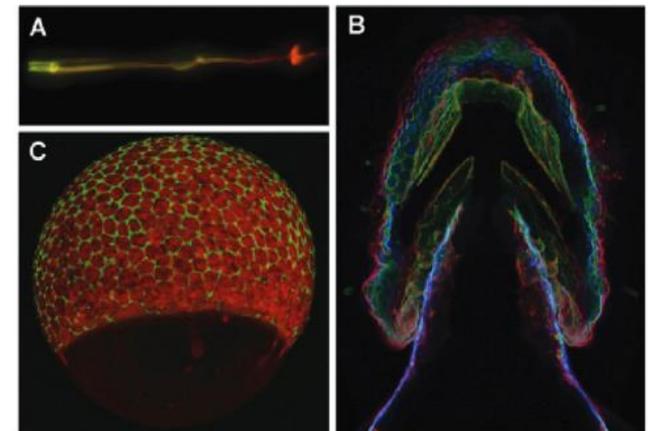
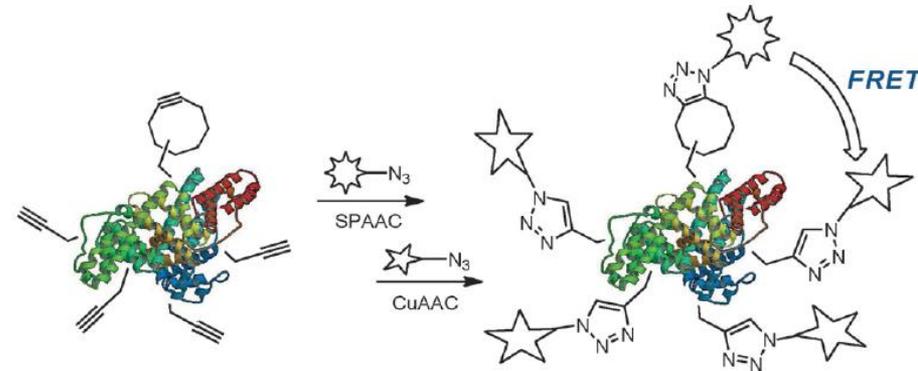
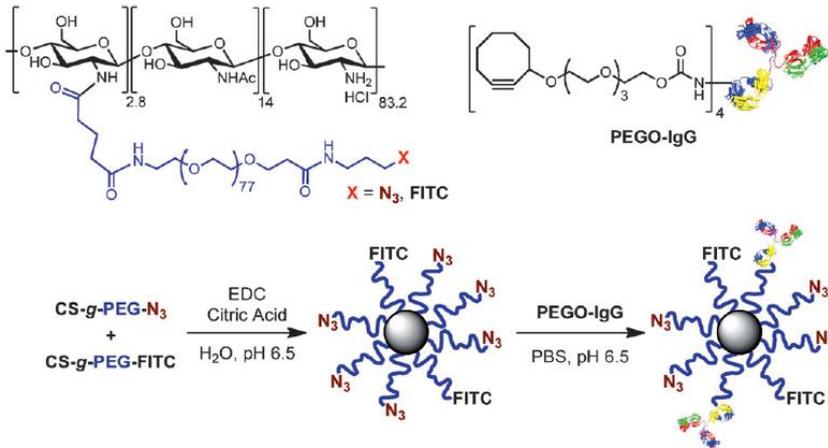


II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

1.3 Cycloaddition azoture-alcyne



- De la CuAAC à la chimie bioorthogonale :

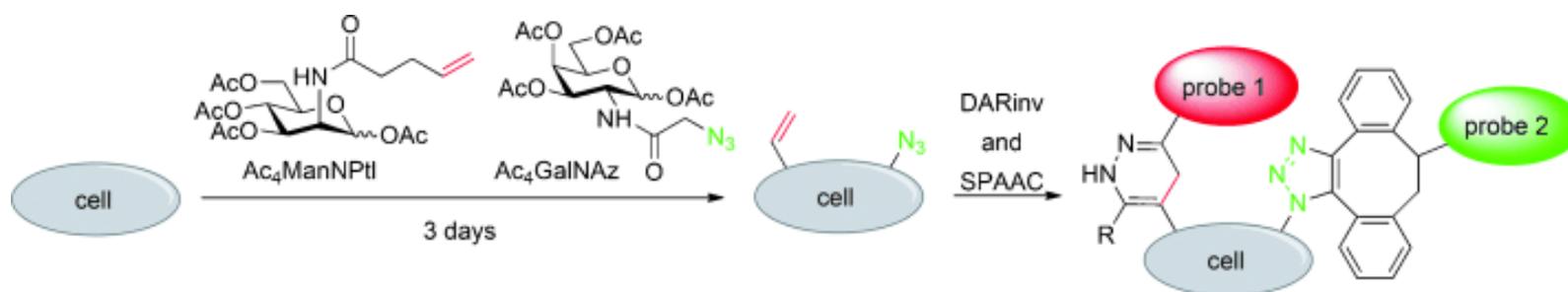


II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

1.4 Des réactions orthogonales



- Des cycloadditions orthogonales :

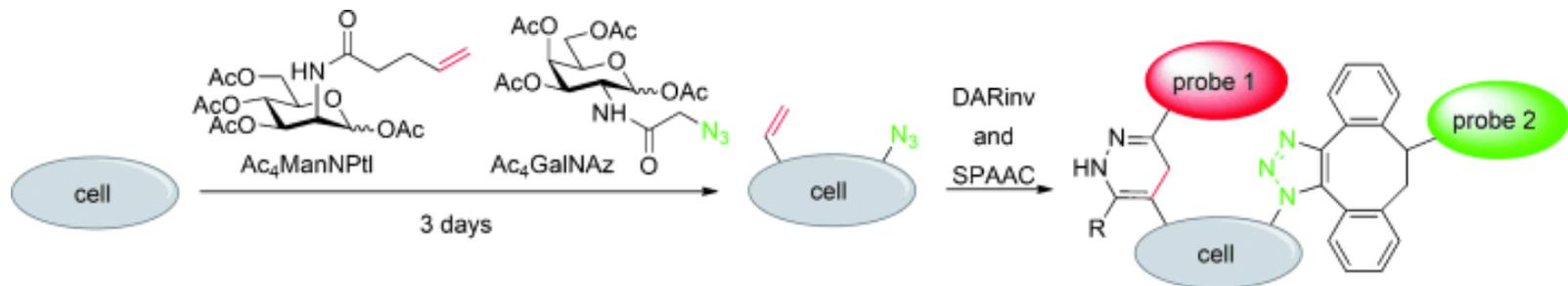


II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

1.4 Des réactions orthogonales



- Des cycloadditions orthogonales :



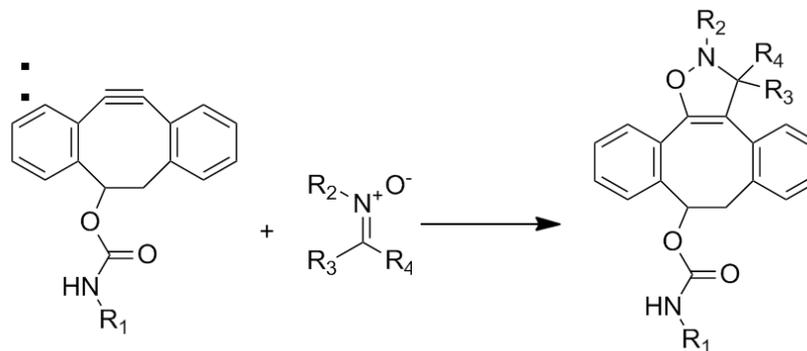
- Alcènes : réagissent uniquement avec les tétrazines
- Cyclooctynes : réagissent avec les azotures et les tétrazines

II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

1.5 D'autres réactions de cycloaddition



- Les nitrones :

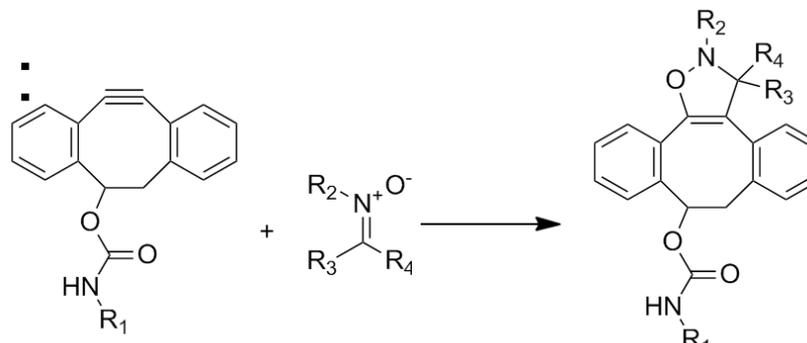


II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

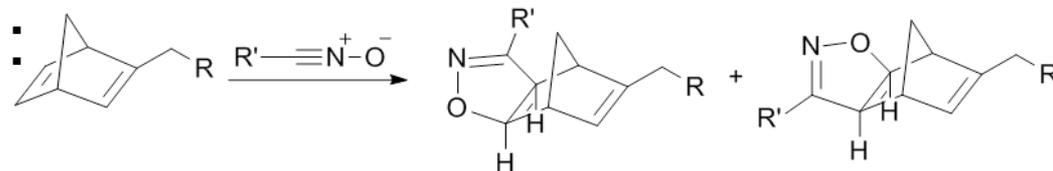
1.5 D'autres réactions de cycloaddition



- Les nitrones :



- Les oxydes de nitriles :

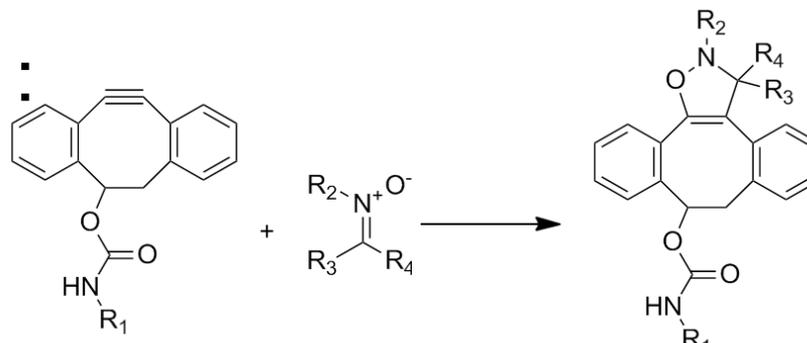


II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

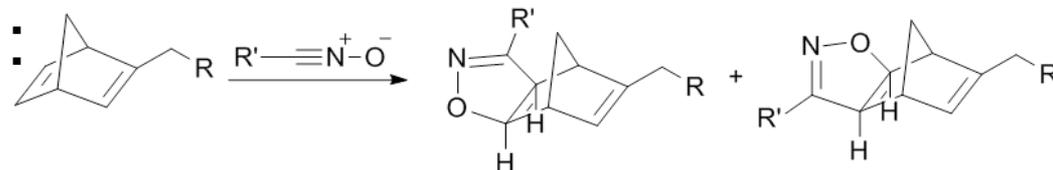
1.5 D'autres réactions de cycloaddition



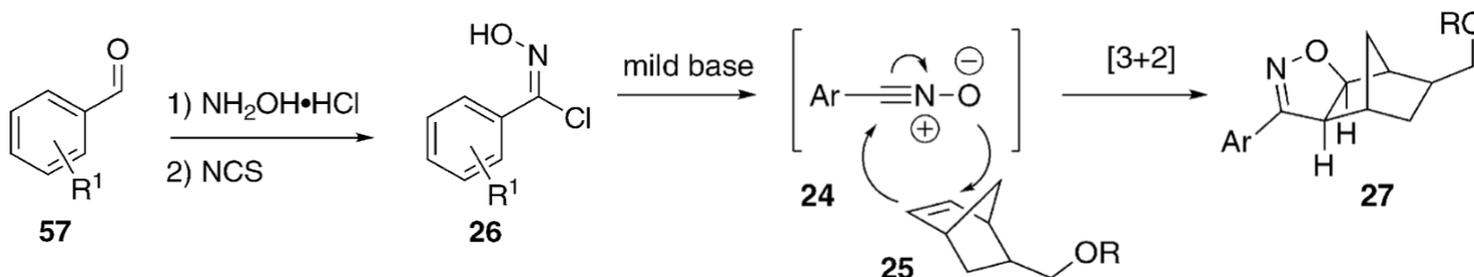
- Les nitrones :



- Les oxydes de nitriles :



– Préparation *in situ* des oxydes de nitriles :

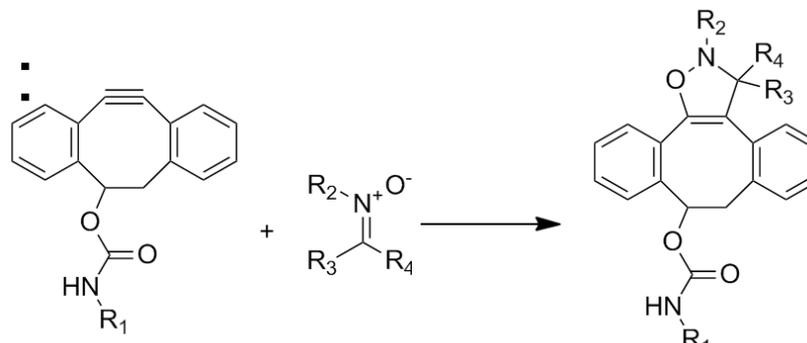


II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

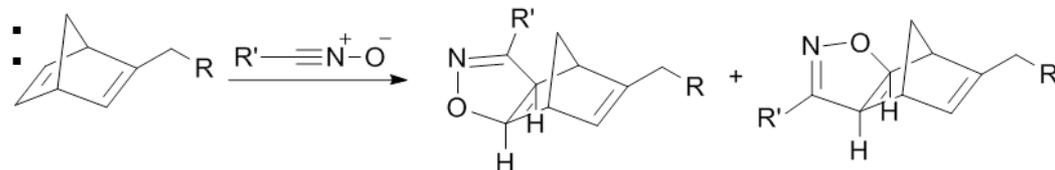
1.5 D'autres réactions de cycloaddition



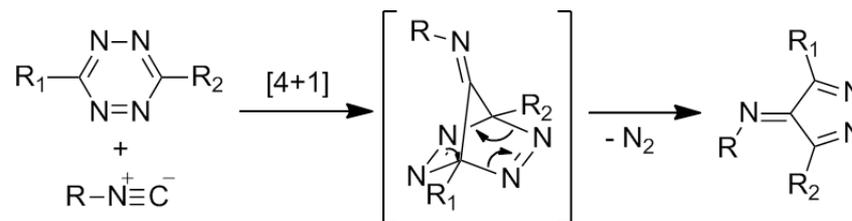
- Les nitrones :



- Les oxydes de nitriles :



- Les isonitriles :

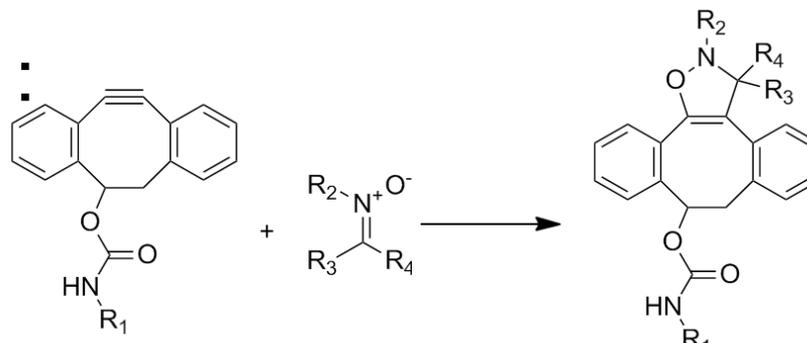


II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

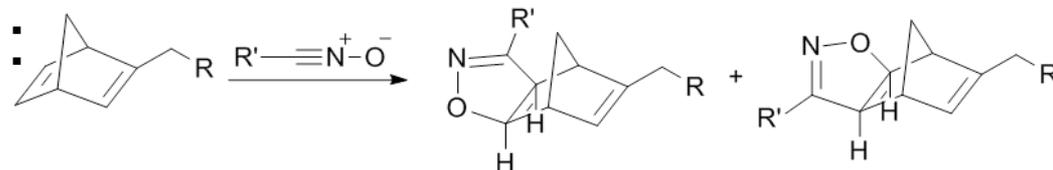
1.5 D'autres réactions de cycloaddition



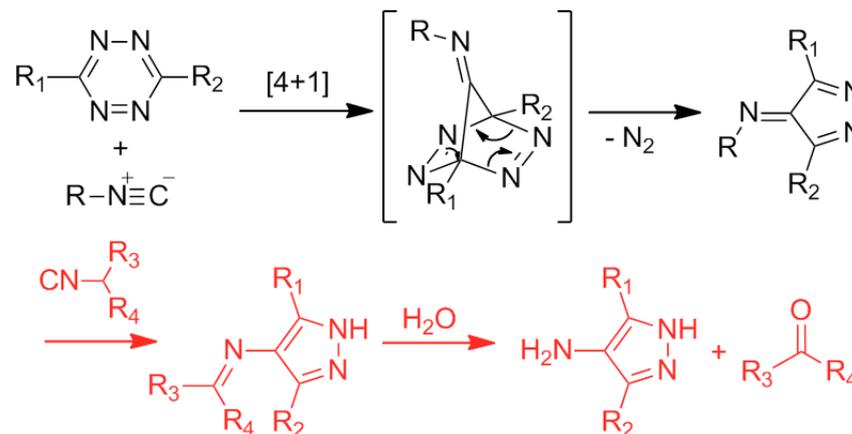
- Les nitrones :



- Les oxydes de nitriles :



- Les isonitriles :

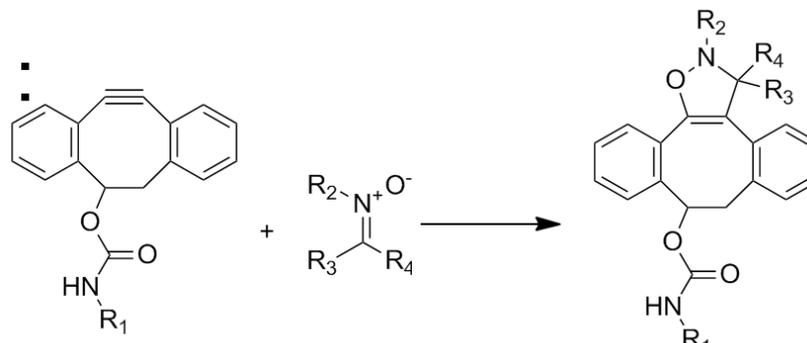


II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

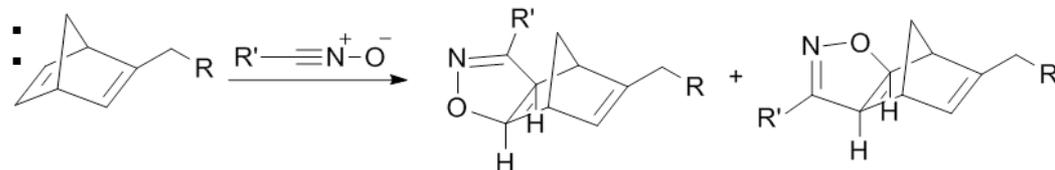
1.5 D'autres réactions de cycloaddition



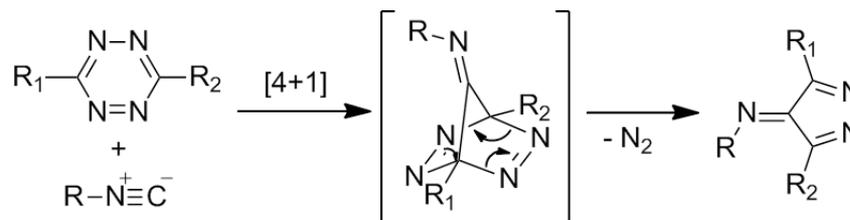
- Les nitrones :



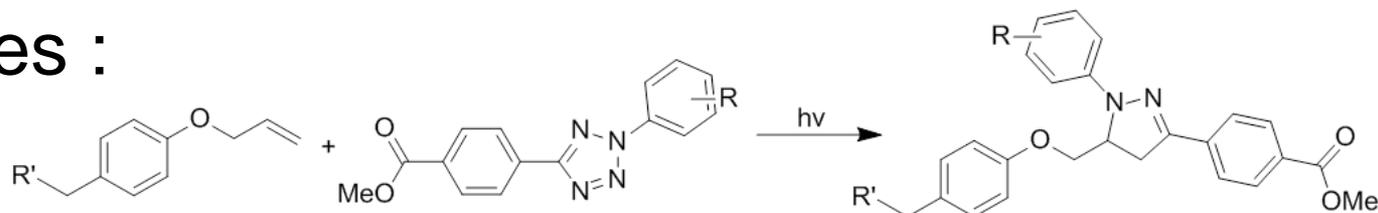
- Les oxydes de nitriles :



- Les isonitriles :



- Les tétrazoles :

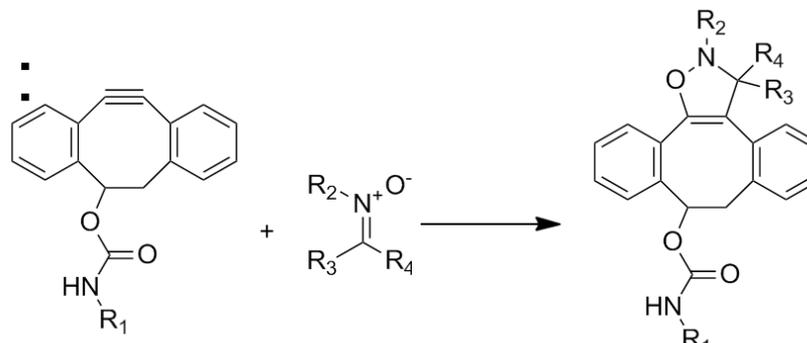


II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation pour la chimie du vivant

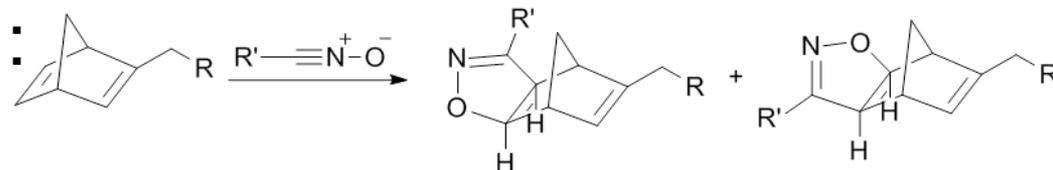
1.5 D'autres réactions de cycloaddition



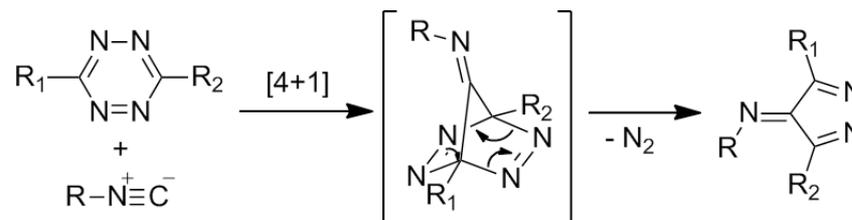
- Les nitrones :



- Les oxydes de nitriles :

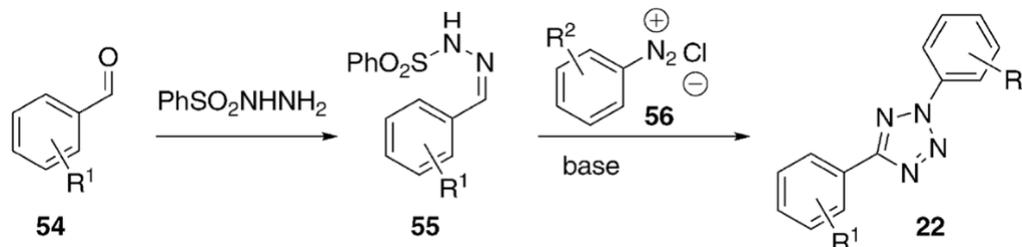


- Les isonitriles :



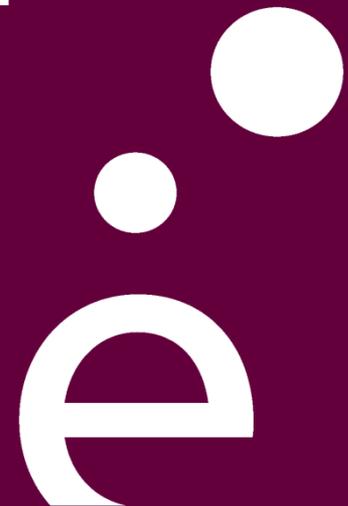
- Les tétrazoles :

– Préparation :



II. Les diverses réactions de Chimie « Click » et leur utilisation en conjugaison

2. Réactions sur les dérivés carbonyles

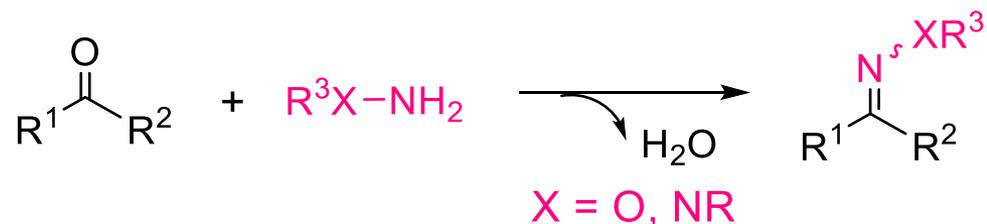
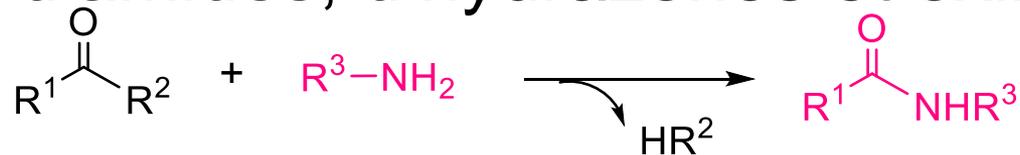


II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation en conjugaison

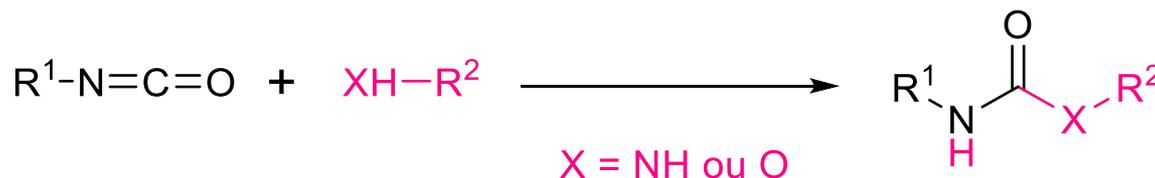
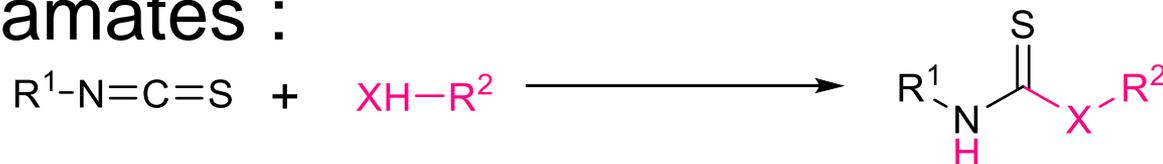
2. Réactivité sur les dérivés carbonyles



- Formation d'amides, d'hydrazones et oximes :



- Formation d'urées, thiourées, carbamates et thiocarbamates :



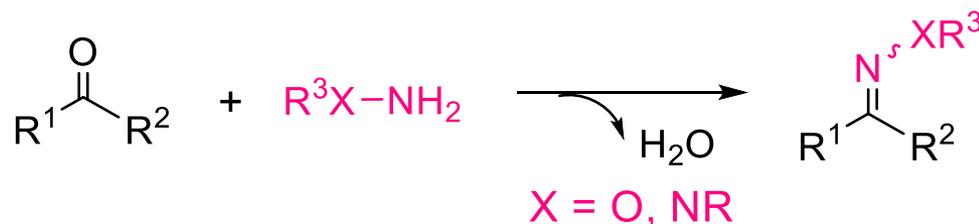
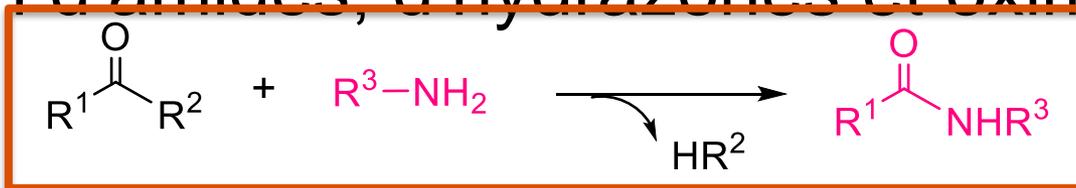
II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation en conjugaison

2. Réactivité sur les dérivés carbonylés

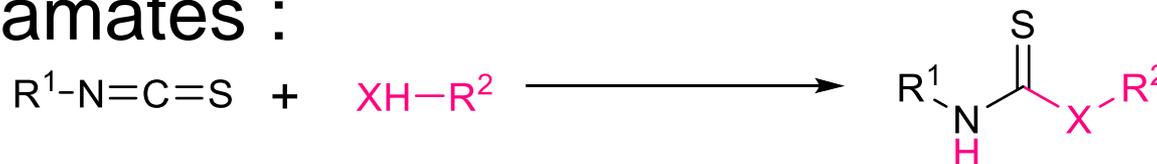


- Formation d'amides, d'hydrazones et oximes :

Présence de nombreux Résidus aminés, hydroxylés ou sulfhydrylés



- Formation d'urées, thiourées, carbamates et thiocarbamates :



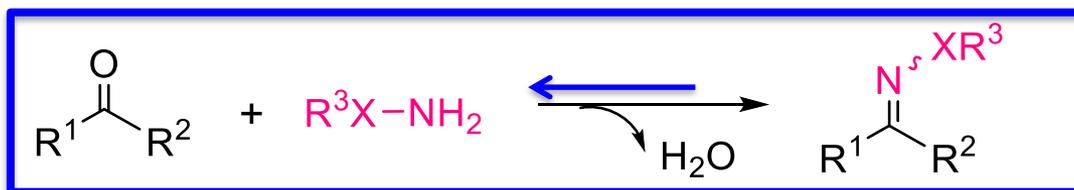
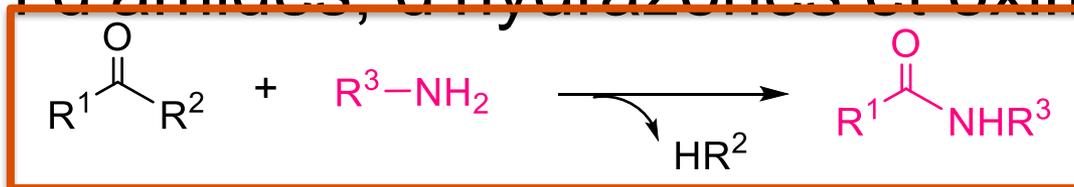
II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation en conjugaison

2. Réactivité sur les dérivés carbonyles



- Formation d'amides, d'hydrazones et oximes :

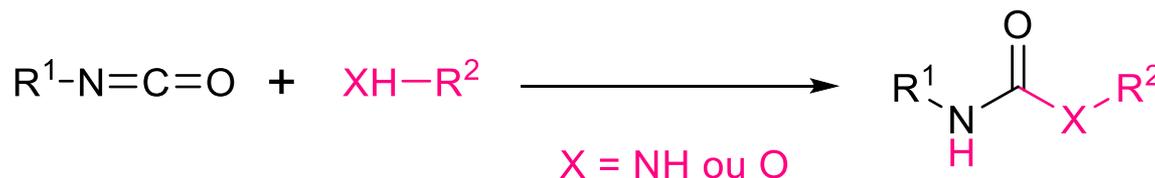
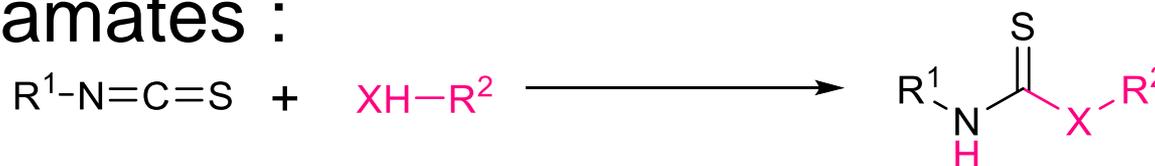
Présence de nombreux Résidus aminés, hydroxylés ou sulfhydrylés



X = O, NR

Equilibre + ou – déplacé en milieux biologiques

- Formation d'urées, thiourées, carbamates et thiocarbamates :



X = NH ou O

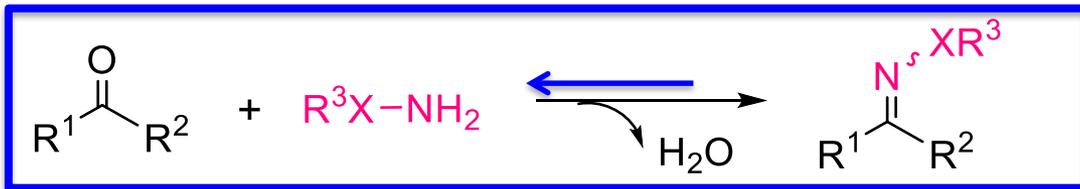
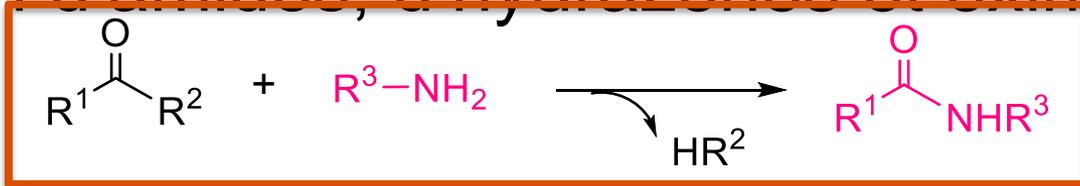
II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation en conjugaison

2. Réactivité sur les dérivés carbonyles



- Formation d'amides, d'hydrazones et oximes :

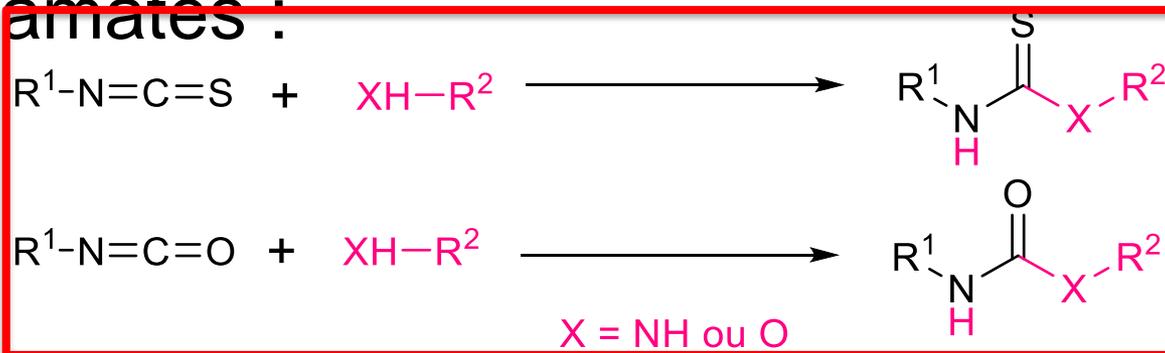
Présence de nombreux Résidus aminés, hydroxylés ou sulfhydrylés



X = O, NR

Equilibre + ou – déplacé en milieu biologiques

- Formation d'urées, thiourées, carbamates et thiocarbamates :



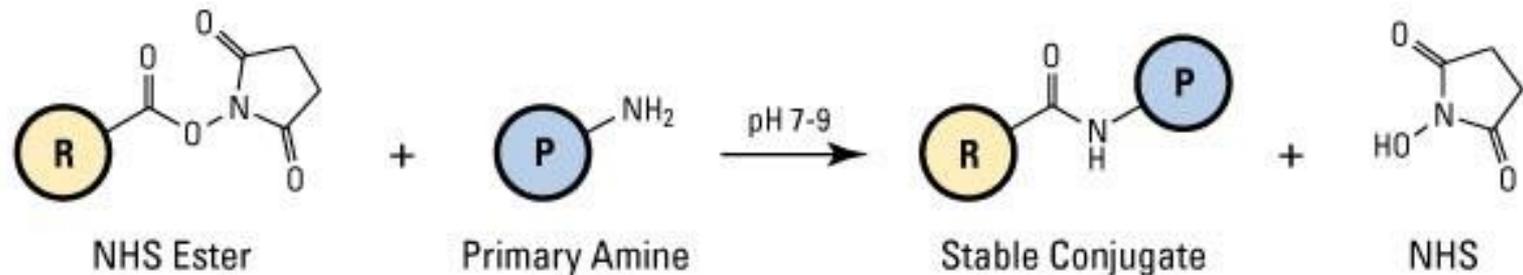
Réactifs instables en milieu aqueux : Non utilisables

II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation en conjugaison

2.1 Formation d'amides



- Les esters activés de la *N*-hydroxysuccinimide (NHS) :

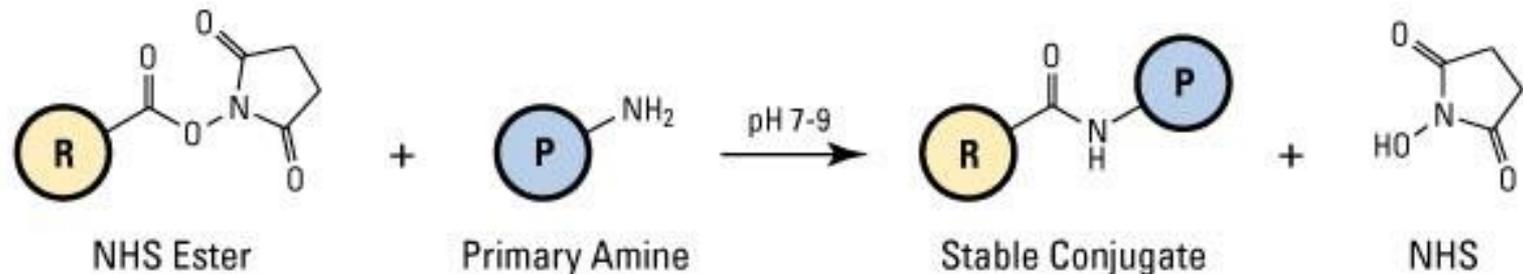


II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation en conjugaison

2.1 Formation d'amides



- Les esters activés de la *N*-hydroxysuccinimide (NHS) :



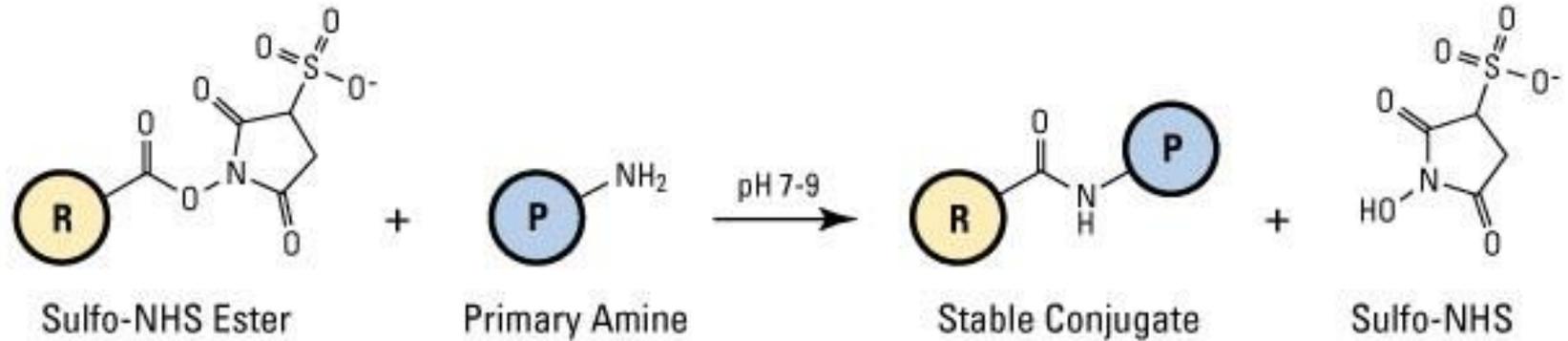
- Les esters de NHS s'hydrolysent lentement en milieu aqueux : $t_{1/2} = 5$ h à pH = 7 et 0 °C
 $t_{1/2} = 10$ min à pH = 9
- La NHS libérée peut être observée et quantifiée entre 260-280 nm : suivi UV de la réaction
- Souvent faiblement soluble dans l'eau – tampon : besoin de 1 à 10 % d'un co-solvant organique (DMF, DMSO)

II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation en conjugaison

2.1 Formation d'amides



- Les esters activés de la sulfo-*N*-hydroxysuccinimide (NHS):



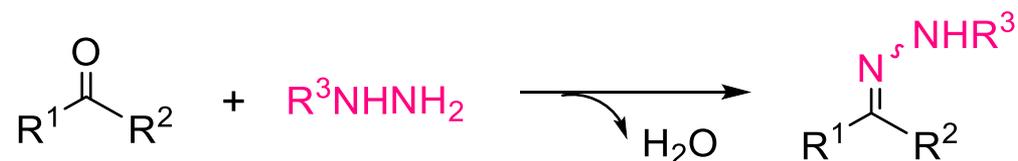
- L'addition du groupement sulfonate ne change pas la réactivité
- Cette forme saline permet une meilleure solubilité dans l'eau ou les tampons
- Permet d'éviter le passage transmembranaire de ces esters activés : peuvent être utilisés pour marquer la membrane cellulaire

II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation en conjugaison

2.2 Formation d'hydrazones et oximes



- Formation d'hydrazones :

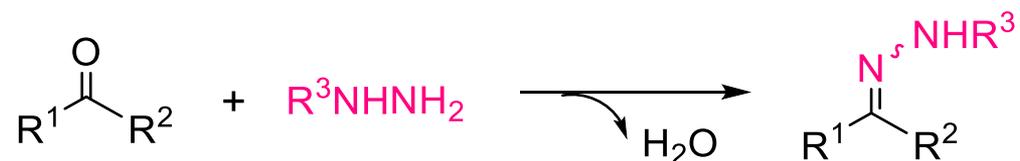


II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation en conjugaison

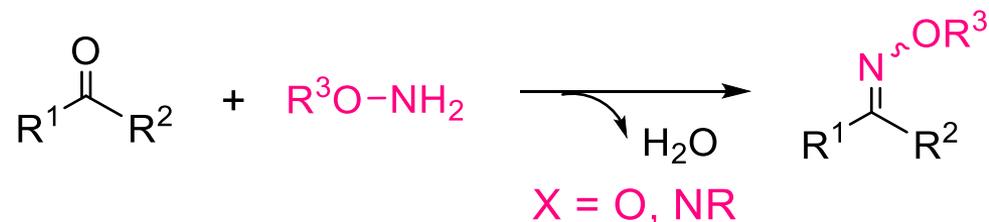
2.2 Formation d'hydrazones et oximes



- Formation d'hydrazones :



- Formation d'oximes :

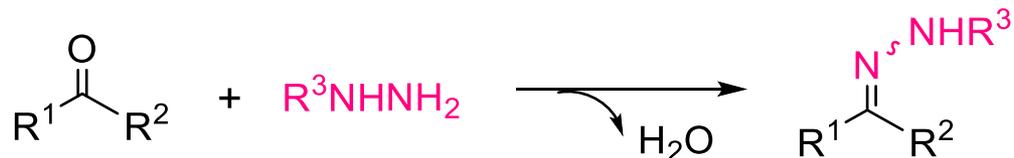


II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation en conjugaison

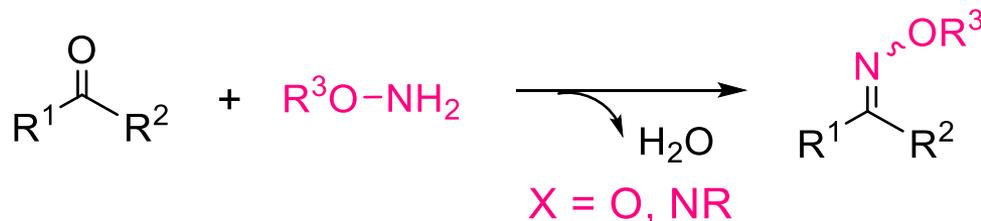
2.2 Formation d'hydrazones et oximes



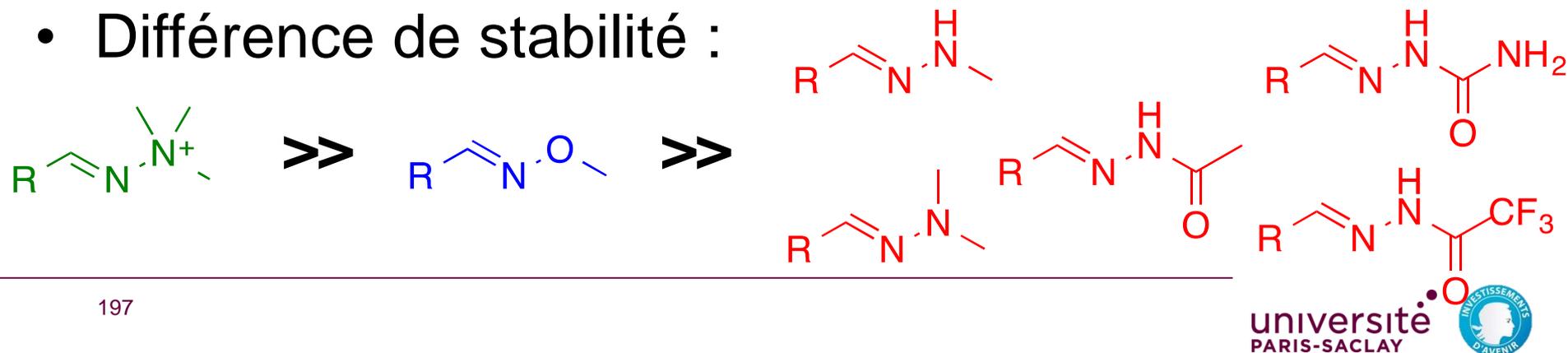
- Formation d'hydrazones :



- Formation d'oximes :



- Différence de stabilité :

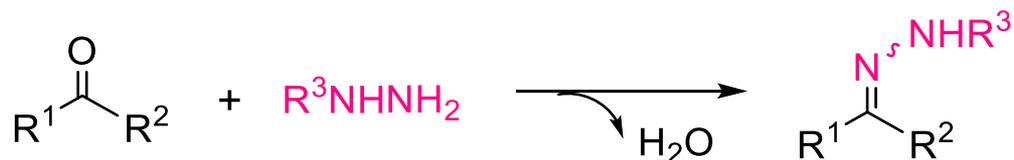


II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation en conjugaison

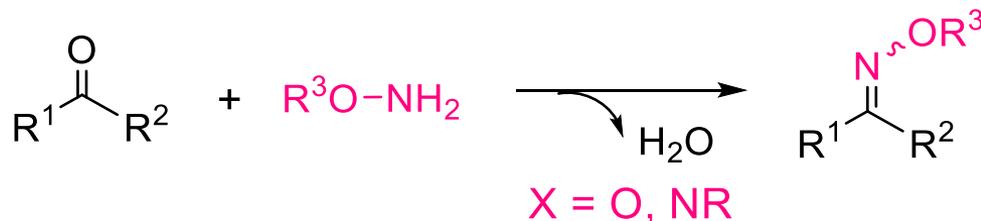
2.2 Formation d'hydrazones et oximes



- Formation d'hydrazones :



- Formation d'oximes :



- Différence de stabilité :

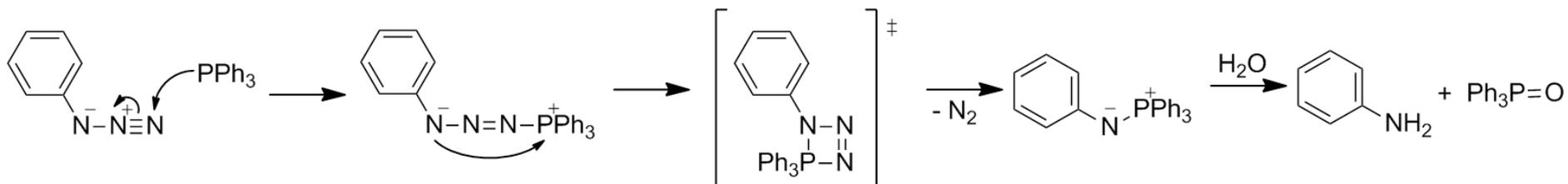
- Hydrazones relativement stables à pH basiques
- Oximes formées rapidement vers pH = 5-6 et 600 fois plus stables que les hydrazones ($t_{1/2}$ vie \approx 25 jours à pH 7)

II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation en conjugaison

2.3 Réaction de Staudinger-Bertozzi



- Vient d'une modification de la réaction de Staudinger :

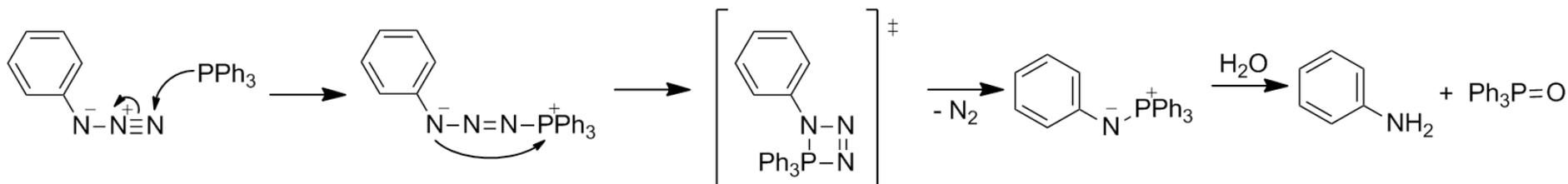


II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation en conjugaison

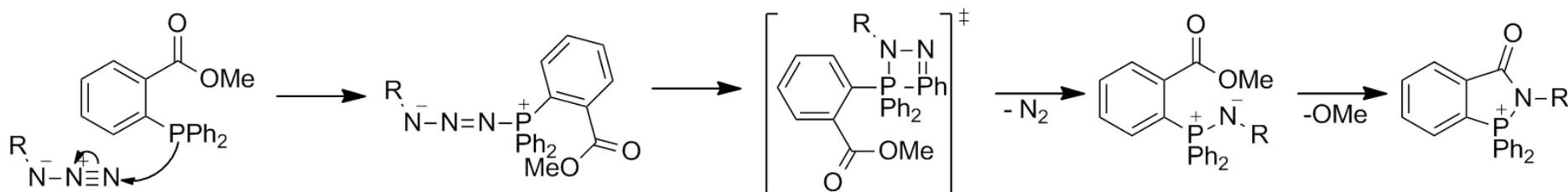
2.3 Réaction de Staudinger-Bertozzi



- Vient d'une modification de la réaction de Staudinger :



- Modification de la phosphine pour la conjugaison:

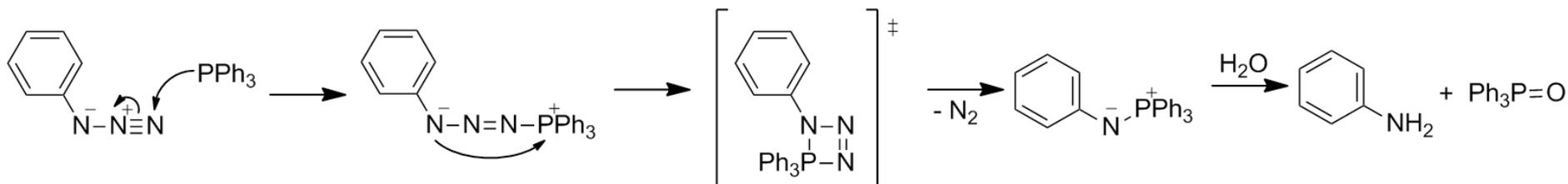


II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation en conjugaison

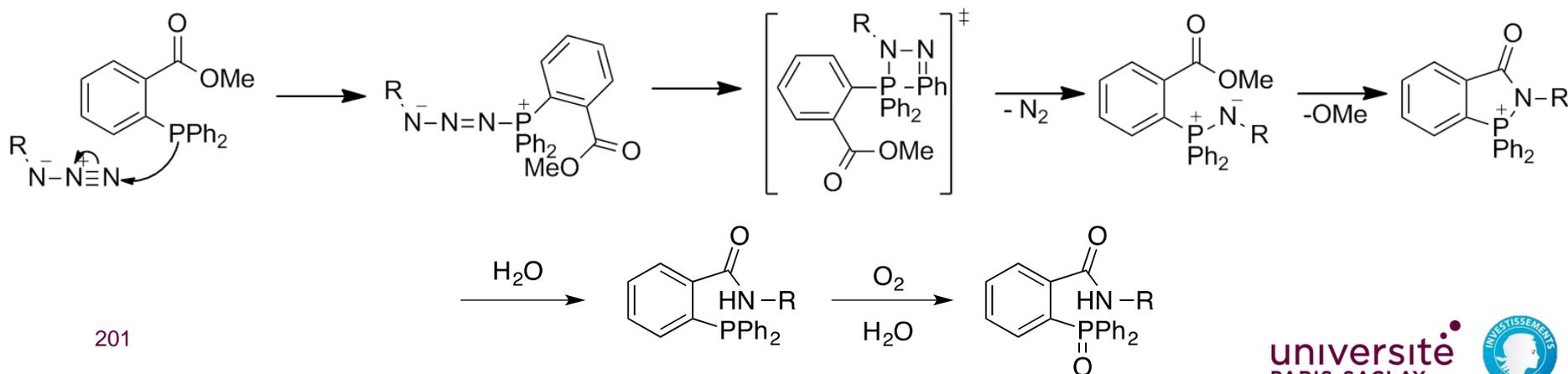
2.3 Réaction de Staudinger-Bertozzi



- Vient d'une modification de la réaction de Staudinger :



- Modification de la phosphine pour la conjugaison:

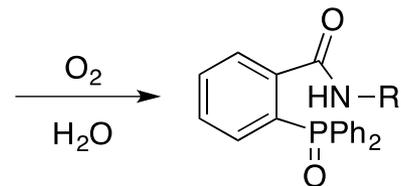


II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation en conjugaison

2.3 Réaction de Staudinger-Bertozzi



- Inconvénients de cette réaction :



II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation en conjugaison

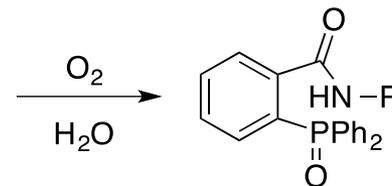
2.3 Réaction de Staudinger-Bertozzi



- Inconvénients de cette réaction :

- Possible oxydation à l'air avant réaction

- Métabolisation par les enzymes du cytochrome P450



II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation en conjugaison

2.3 Réaction de Staudinger-Bertozzi



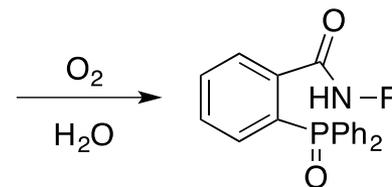
- Inconvénients de cette réaction :

- Possible oxydation à l'air avant réaction

- Métabolisation par les enzymes du cytochrome P450

- Cinétique de réaction lente : favorise l'oxydation

- Ajout de groupement électrodonneur pour favoriser l'addition nucléophile accroît aussi la cinétique d'oxydation



II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation en conjugaison

2.3 Réaction de Staudinger-Bertozzi



- Inconvénients de cette réaction :

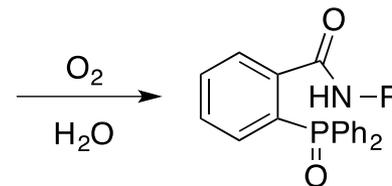
- Possible oxydation à l'air avant réaction

- Métabolisation par les enzymes du cytochrome P450

- Cinétique de réaction lente : favorise l'oxydation

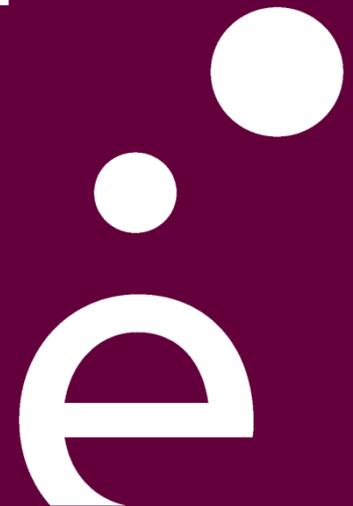
- Ajout de groupement électrodonneur pour favoriser l'addition nucléophile accroît aussi la cinétique d'oxydation

- Nécessite l'utilisation d'une forte concentration de phosphine : peu utilisable pour l'imagerie



II. Les diverses réactions de Chimie « Click » et leur utilisation en conjugaison

3. Réactivité des thiols



II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation en conjugaison

3. Réactivité des thiols



- Addition de Michael :

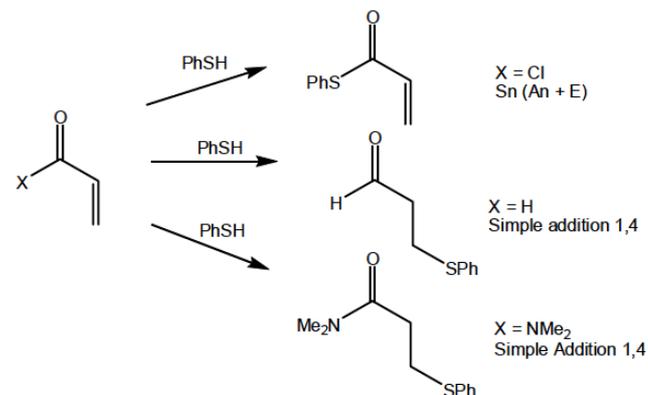
II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation en conjugaison

3. Réactivité des thiols



- Addition de Michael :

Addition d'un nucléophile mou : les thiols.



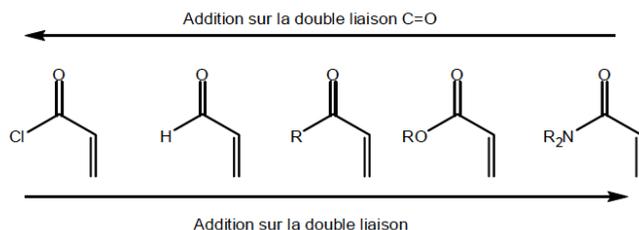
II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation en conjugaison

3. Réactivité des thiols

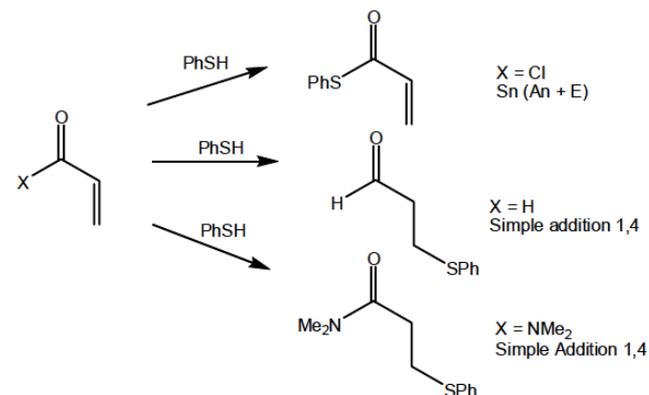


• Addition de Michael :

Addition d'un nucléophile mou : les thiols.



Le carbonyle des chlorures d'acides est extrêmement réactif au contraire du carbonyle des amides.



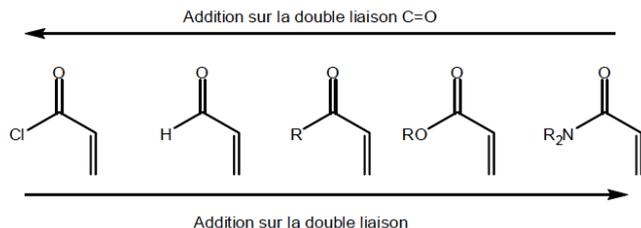
II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation en conjugaison

3. Réactivité des thiols

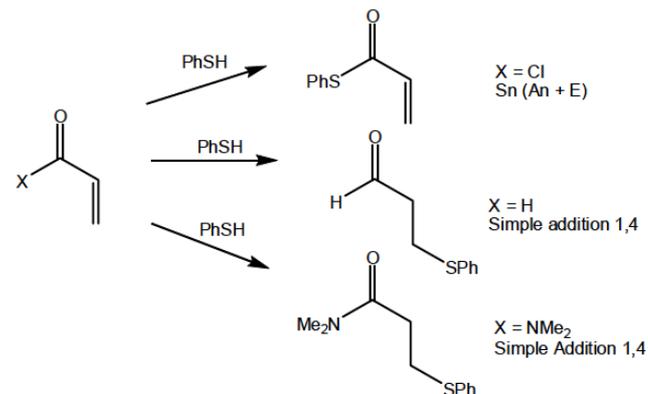


• Addition de Michael :

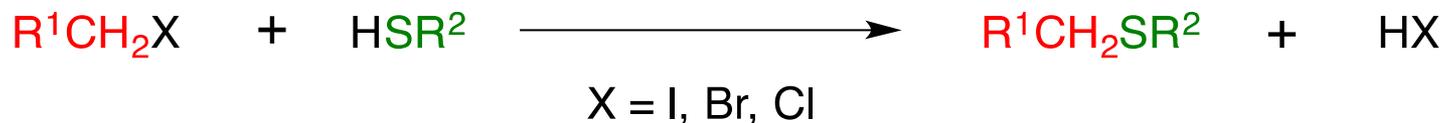
Addition d'un nucléophile mou : les thiols.



Le carbonyle des chlorures d'acides est extrêmement réactif au contraire du carbonyle des amides.



• Substitution nucléophile :



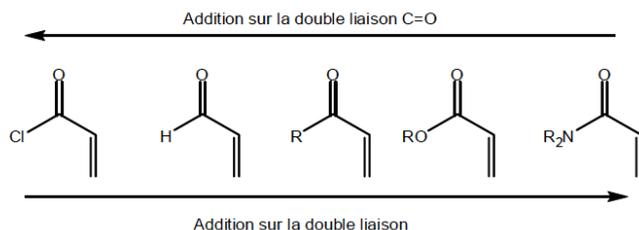
II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation en conjugaison

3. Réactivité des thiols

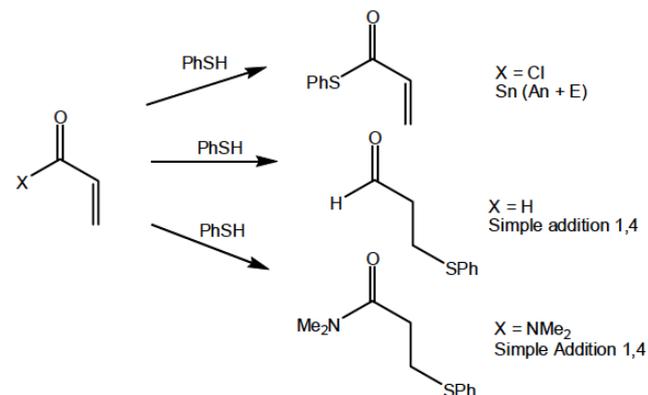


• Addition de Michael :

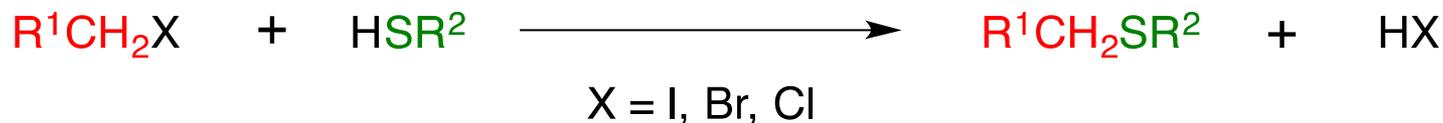
Addition d'un nucléophile mou : les thiols.



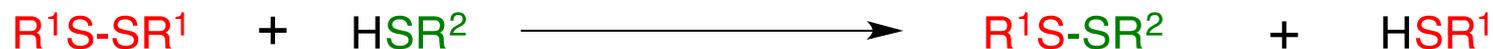
Le carbonyle des chlorures d'acides est extrêmement réactif au contraire du carbonyle des amides.



• Substitution nucléophile :



• Oxydation :



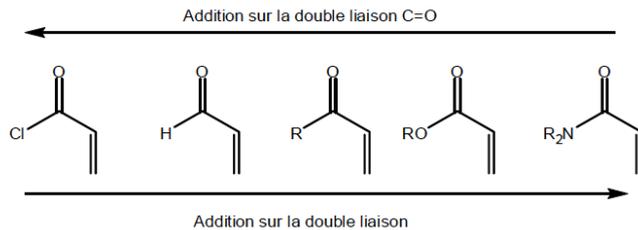
II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation en conjugaison

3. Réactivité des thiols

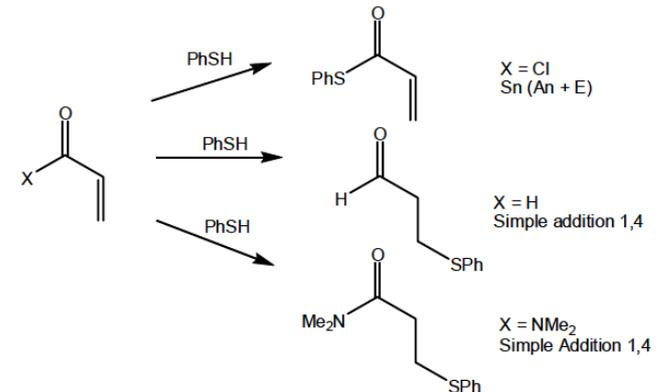


• Addition de Michael :

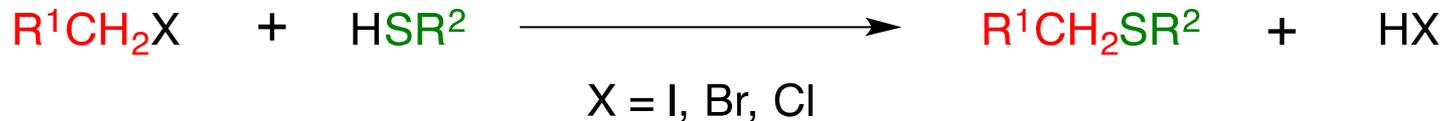
Addition d'un nucléophile mou : les thiols.



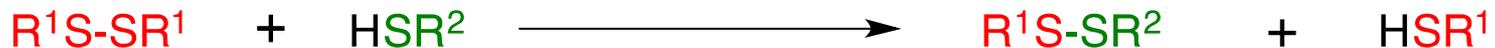
Le carbonyle des chlorures d'acides est extrêmement réactif au contraire du carbonyle des amides.



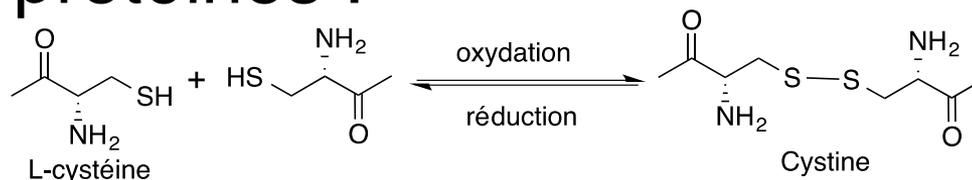
• Substitution nucléophile :



• Oxydation :



• Dans les protéines :

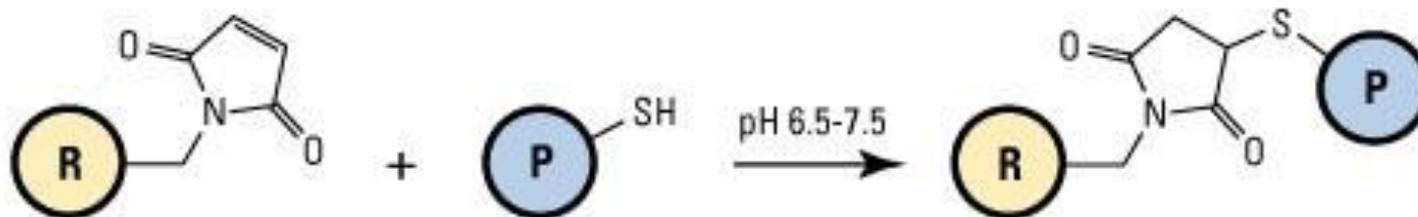


II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation en conjugaison

3.1 Addition de Michael



- Stratégie thiol-maléimide :

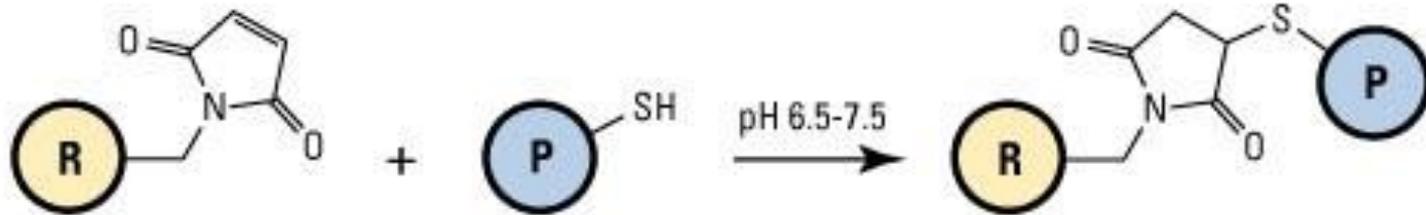


II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation en conjugaison

3.1 Addition de Michael



- Stratégie thiol-maléimide :



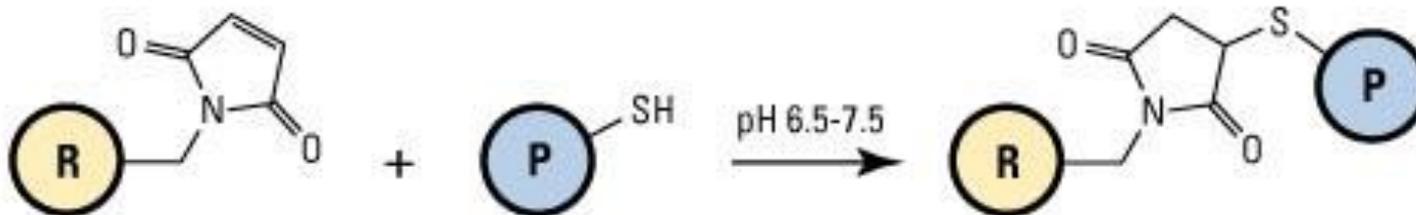
- Avantages :
 - Formation d'une liaison thioéther solide

II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation en conjugaison

3.1 Addition de Michael



- Stratégie thiol-maléimide :



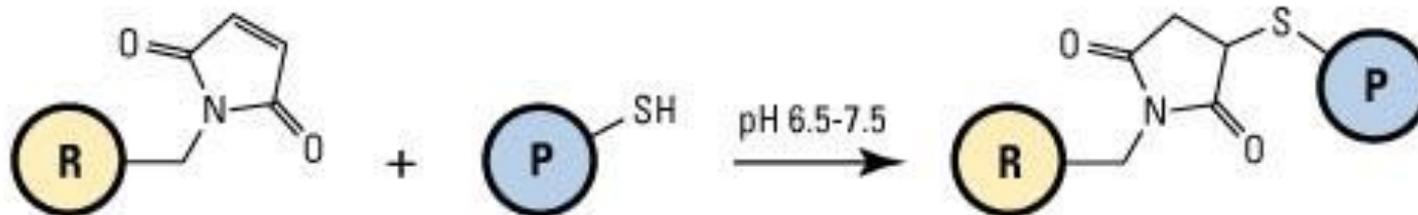
- Avantages :
 - Formation d'une liaison thioéther solide
 - Réaction réalisable dans l'eau

II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation en conjugaison

3.1 Addition de Michael



- Stratégie thiol-maléimide :



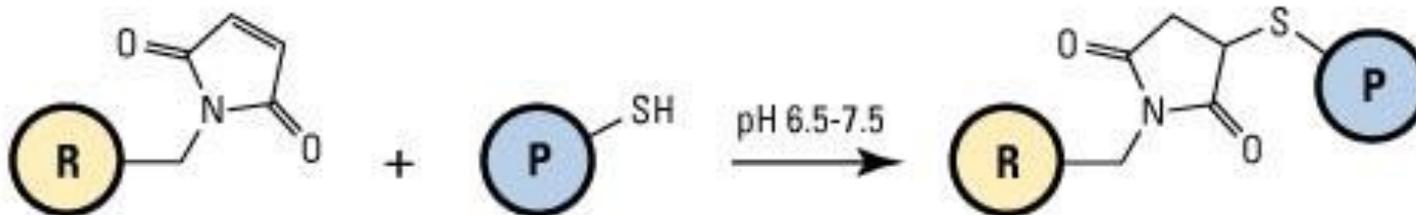
- Avantages :
 - Formation d'une liaison thioéther solide
 - Réaction réalisable dans l'eau
 - Le contrôle du pH permet d'avoir une bonne réactivité des thiols et une non réactivité des amines

II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation en conjugaison

3.1 Addition de Michael



- Stratégie thiol-maléimide :



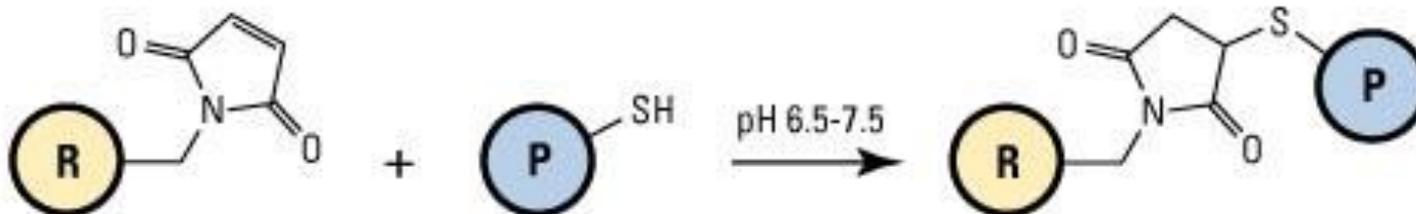
- Avantages :
 - Formation d'une liaison thioéther solide
 - Réaction réalisable dans l'eau
 - Le contrôle du pH permet d'avoir une bonne réactivité des thiols et une non réactivité des amines
 - Une augmentation du pH > 8,5 favorisera la réactivité des amines

II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation en conjugaison

3.1 Addition de Michael



- Stratégie thiol-maléimide :



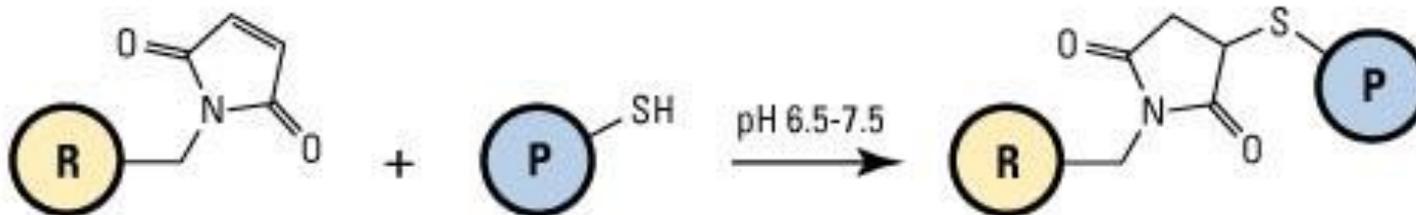
- Avantages :
 - Formation d'une liaison thioéther solide
 - Réaction réalisable dans l'eau
 - Le contrôle du pH permet d'avoir une bonne réactivité des thiols et une non réactivité des amines
 - Une augmentation du pH > 8,5 favorisera la réactivité des amines
 - L'excès de maléimide utilisé peut être neutralisé par ajout d'un autre thiol

II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation en conjugaison

3.1 Addition de Michael



- Stratégie thiol-maléimide :



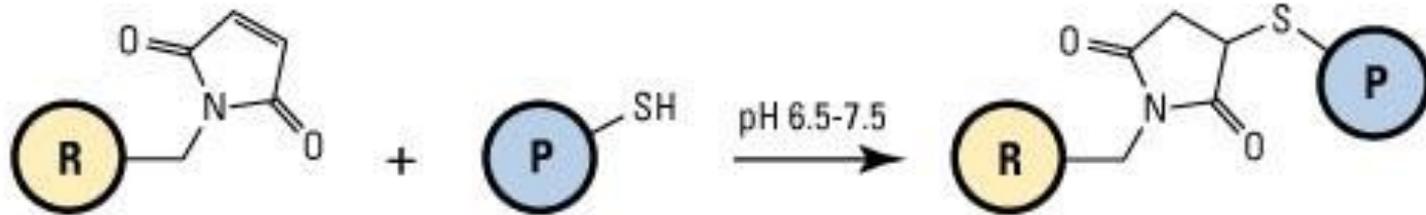
- Inconvénients :

II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation en conjugaison

3.1 Addition de Michael

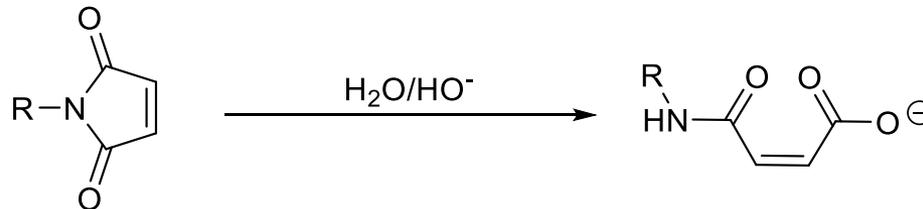


- Stratégie thiol-maléimide :



- Inconvénients :

- A pH > 8,5 : possible hydrolyse du maléimide en un carboxylate maléique non réactif

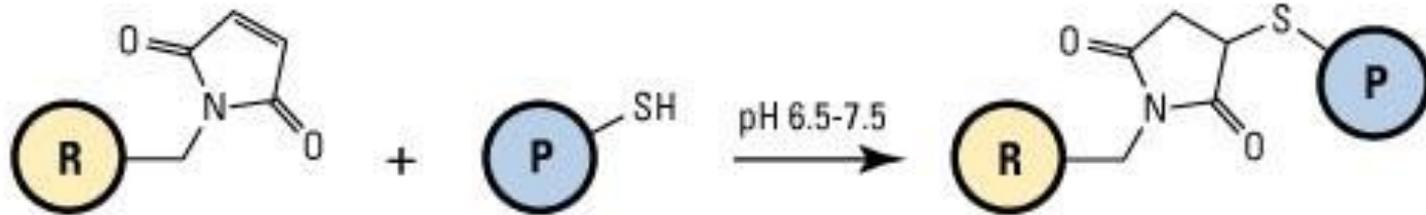


II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation en conjugaison

3.1 Addition de Michael

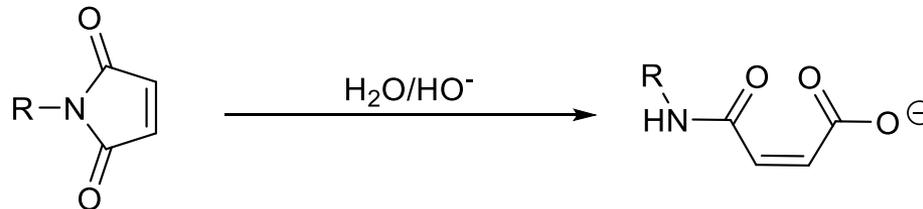


- Stratégie thiol-maléimide :



- Inconvénients :

- A pH > 8,5 : possible hydrolyse du maléimide en un carboxylate maléique non réactif



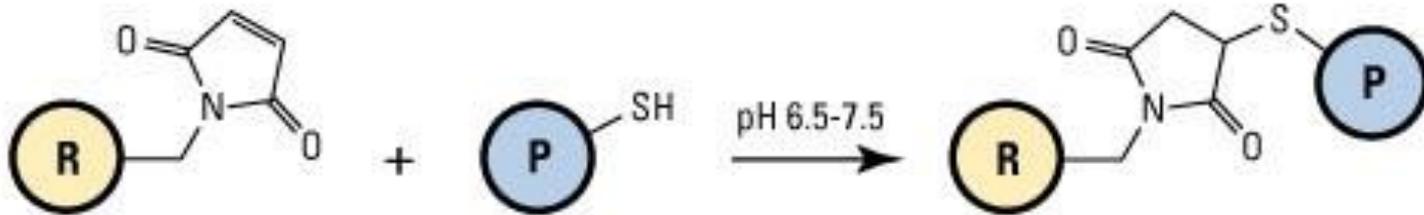
- A pH > 8,5 : pas de réaction de la tyrosine, de la méthionine et de l'histidine

II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation en conjugaison

3.1 Addition de Michael

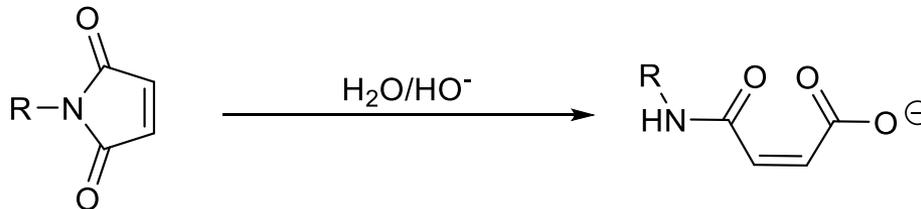


- Stratégie thiol-maléimide :



- Inconvénients :

- A pH > 8,5 : possible hydrolyse du maléimide en un carboxylate maléique non réactif



- A pH > 8,5 : pas de réaction de la tyrosine, de la méthionine et de l'histidine
- Thiols libres pas toujours simples à obtenir :



II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation en conjugaison

3.1 Addition de Michael



- Les différents réactifs de modification :
 - Pour introduire un thiol sur un composé aminé ou hydroxylé :

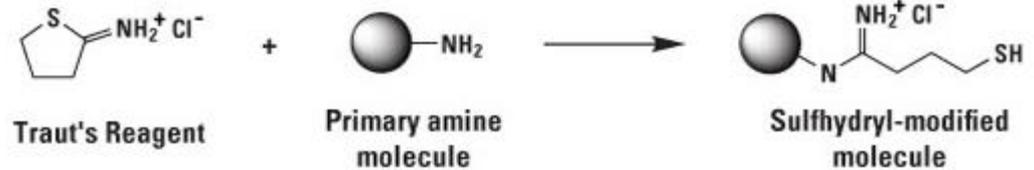
II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation en conjugaison

3.1 Addition de Michael



- Les différents réactifs de modification :
 - Pour introduire un thiol sur un composé aminé ou hydroxylé :

- Le 2-iminothiolane :



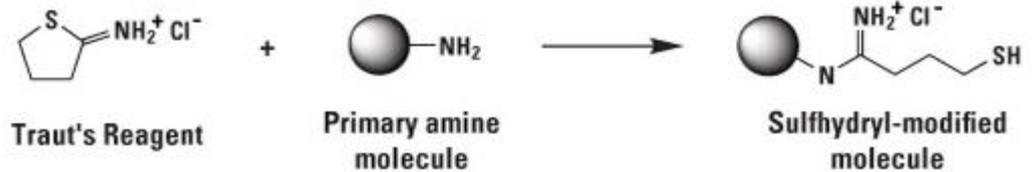
II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation en conjugaison

3.1 Addition de Michael

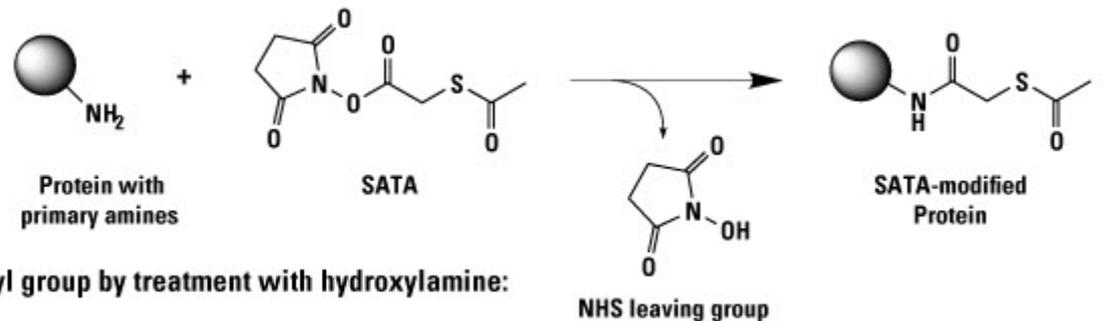


- Les différents réactifs de modification :
 - Pour introduire un thiol sur un composé aminé ou hydroxylé :

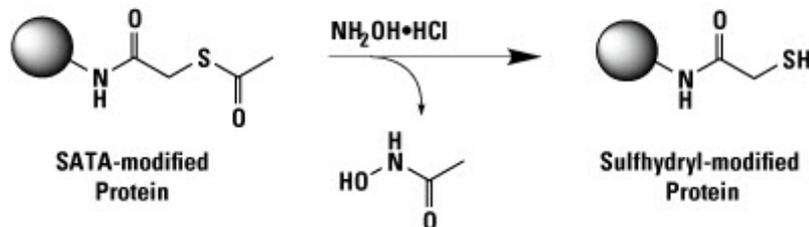
- Le 2-iminothiolane :



- Le SATA :



Deprotection of sulfhydryl group by treatment with hydroxylamine:



II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation en conjugaison

3.1 Addition de Michael



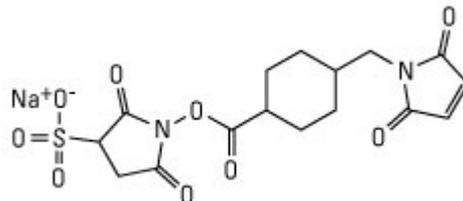
- Les différents réactifs de modification :
 - Pour introduire un motif maléimide :

II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation en conjugaison

3.1 Addition de Michael



- Les différents réactifs de modification :
 - Pour introduire un motif maléimide :
 - Le sulfo-SMCC ·



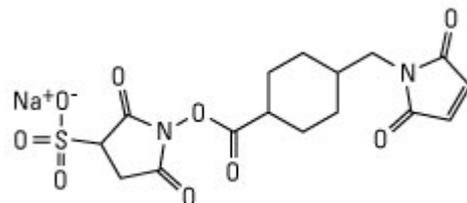
II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation en conjugaison

3.1 Addition de Michael



- Les différents réactifs de modification :
 - Pour introduire un motif maléimide :

- Le sulfo-SMCC :



Cyclohexane renforce la stabilité
Du maléimide : stable pendant 64 h
Dans une solution pH = 7 à 4 °C

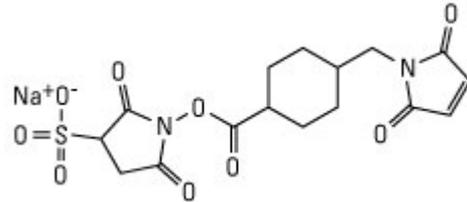
II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation en conjugaison

3.1 Addition de Michael



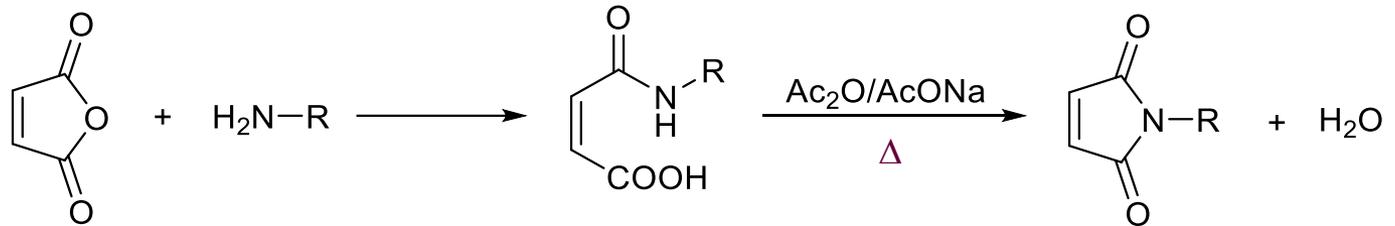
- Les différents réactifs de modification :
 - Pour introduire un motif maléimide :

- Le sulfo-SMCC :



Cyclohexane renforce la stabilité
Du maléimide : stable pendant 64 h
Dans une solution pH = 7 à 4 °C

- L'anhydride maléique :



II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation en conjugaison

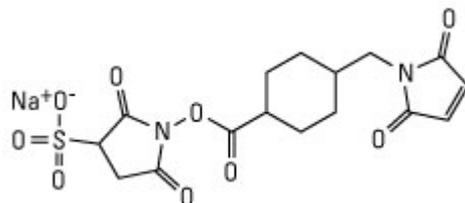
3.1 Addition de Michael



- Les différents réactifs de modification :

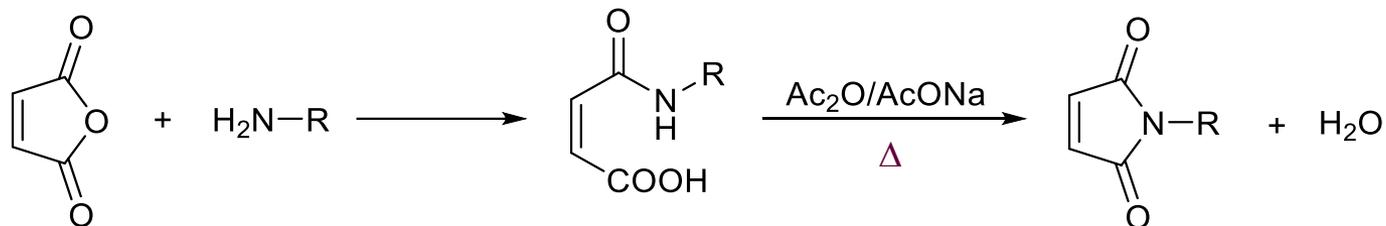
- Pour introduire un motif maléimide :

- Le sulfo-SMCC :

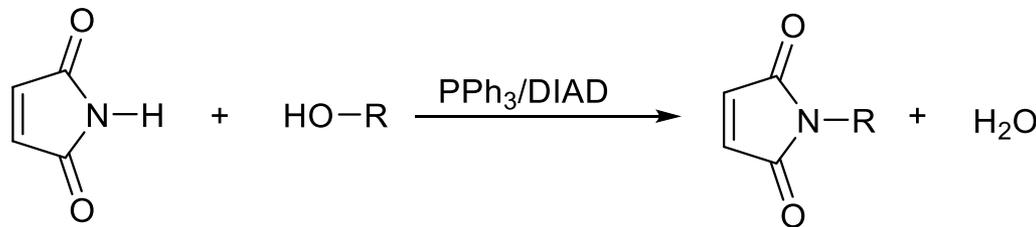


Cyclohexane renforce la stabilité
Du maléimide : stable pendant 64 h
Dans une solution pH = 7 à 4 °C

- L'anhydride maléique :

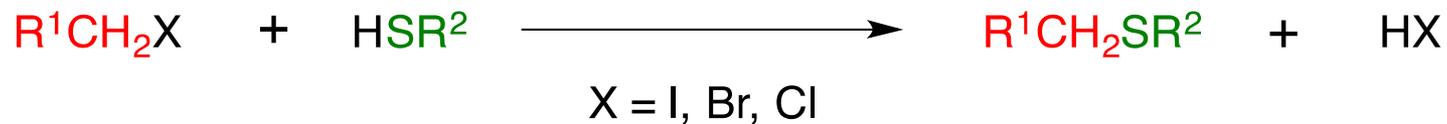


- Le maléimide :



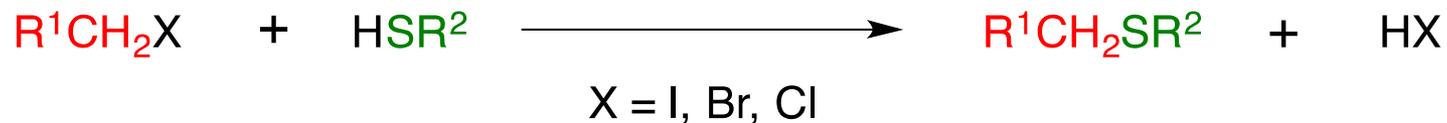
II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation en conjugaison

3.2 Substitutions nucléophiles

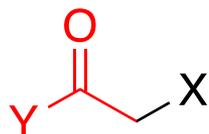


II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation en conjugaison

3.2 Substitutions nucléophiles



- Les dérivés halogénés carbonyles :



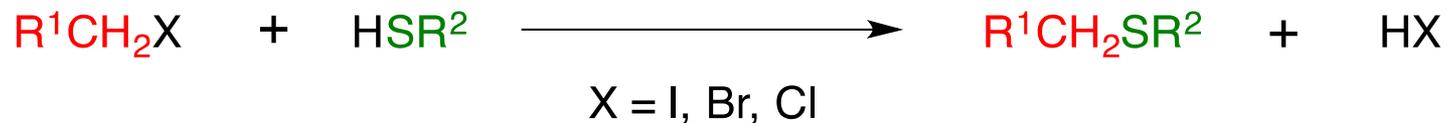
$\text{Y} = \text{OR}, \text{NHR}, \text{NRR}'$

Réactivité relative :

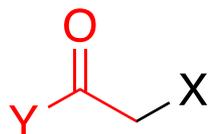
$\text{I} > \text{Br} \gg \text{Cl}$

II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation en conjugaison

3.2 Substitutions nucléophiles



- Les dérivés halogénés carbonyles :



Réactivité relative :

$\text{I} > \text{Br} \gg \text{Cl}$

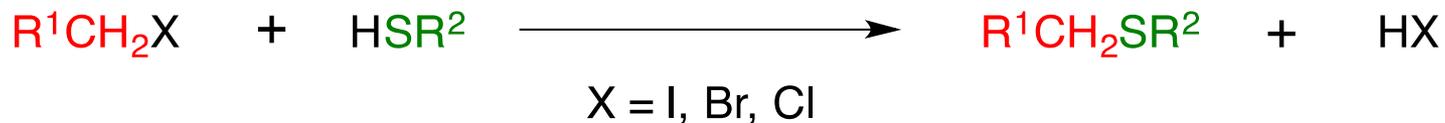
$\text{Y} = \text{OR}, \text{NHR}, \text{NRR}'$

– Inconvénients :

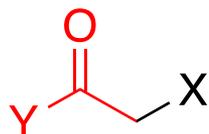
- Réactivité des amines

II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation en conjugaison

3.2 Substitutions nucléophiles



- Les dérivés halogénés carbonyles :



Réactivité relative :

$\text{I} > \text{Br} \gg \text{Cl}$

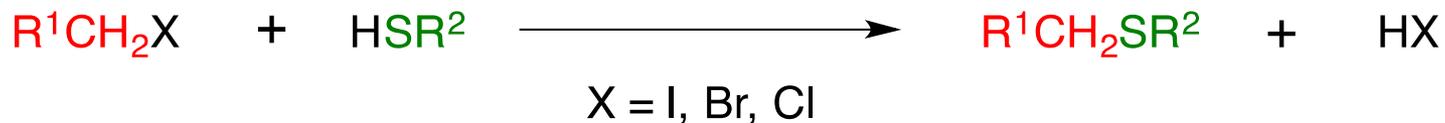
$\text{Y} = \text{OR}, \text{NHR}, \text{NRR}'$

– Inconvénients :

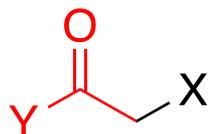
- Réactivité des amines
- Sensibles à l'hydrolyse

II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation en conjugaison

3.2 Substitutions nucléophiles



- Les dérivés halogénés carbonyles :



Réactivité relative :

$\text{I} > \text{Br} \gg \text{Cl}$

$\text{Y} = \text{OR}, \text{NHR}, \text{NRR}'$

– Inconvénients :

- Réactivité des amines
- Sensibles à l'hydrolyse
- photodégradables

II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation en conjugaison

3.3 Oxydoréduction



- Oxydation des thiols à l'air :

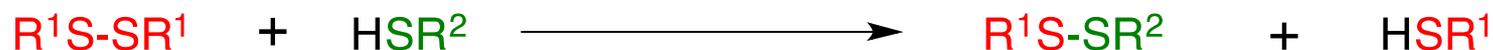


II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation en conjugaison

3.3 Oxydoréduction



- Oxydation des thiols à l'air :

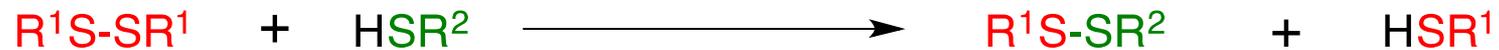


II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation en conjugaison

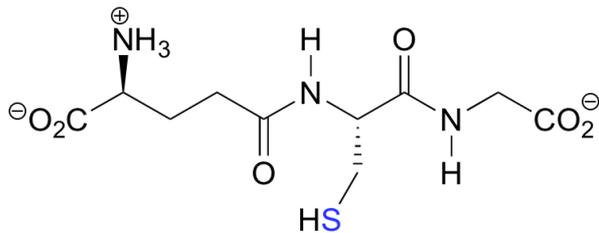
3.3 Oxydoréduction



- Oxydation des thiols à l'air :



- Permet la réduction des ponts disulfures :



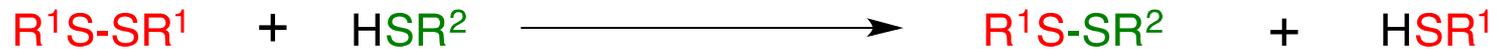
Glutathione (GSH)

II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation en conjugaison

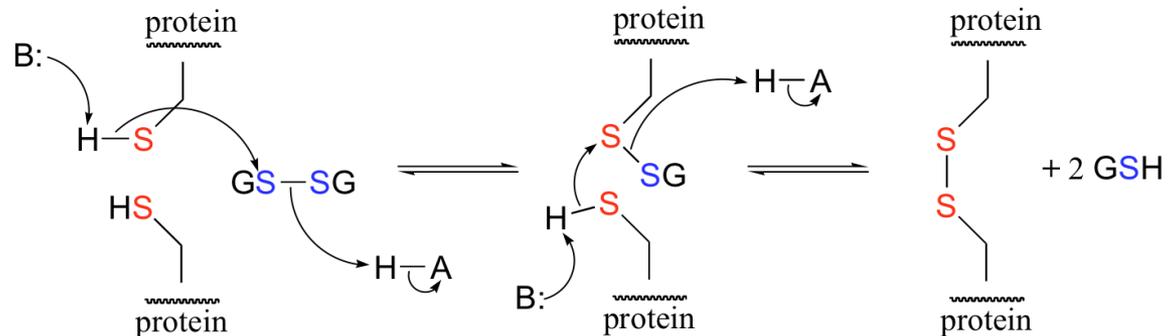
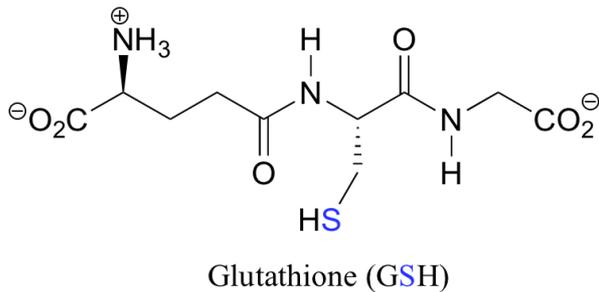
3.3 Oxydoréduction



- Oxydation des thiols à l'air :



- Permet la réduction des ponts disulfures :

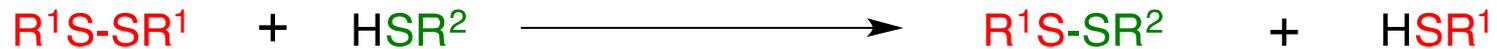


II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation en conjugaison

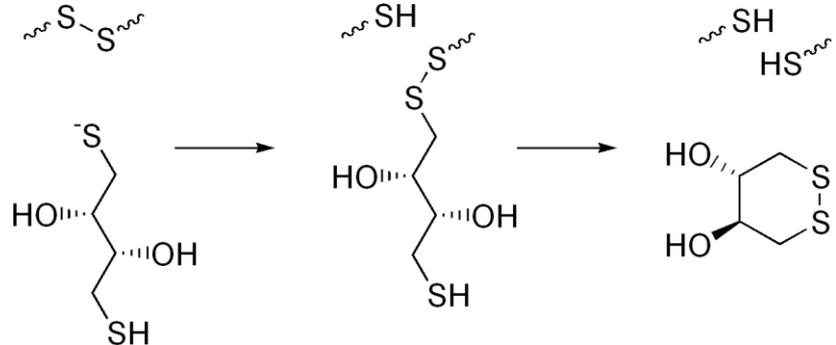
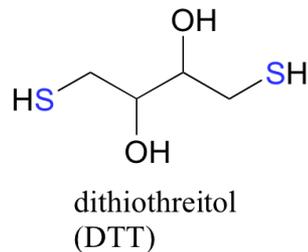
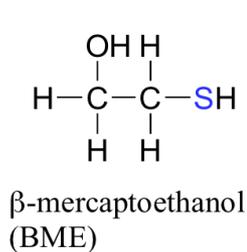
3.3 Oxydoréduction



- Oxydation des thiols à l'air :



- Permet la réduction des ponts disulfures :

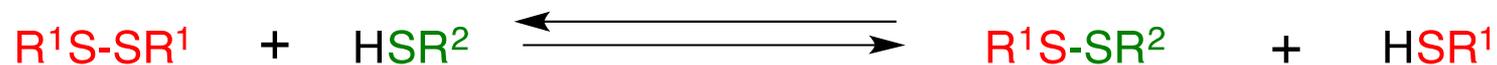


II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation en conjugaison

3.3 Oxydoréduction



- « Echange » de thiols :



– Réaction réversible

II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation en conjugaison

3.3 Oxydoréduction



- « Echange » de thiols :



II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation en conjugaison

3.3 Oxydoréduction



- « Echange » de thiols :



- Réaction réversible
- Difficilement contrôlable

II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation en conjugaison

3.3 Oxydoréduction



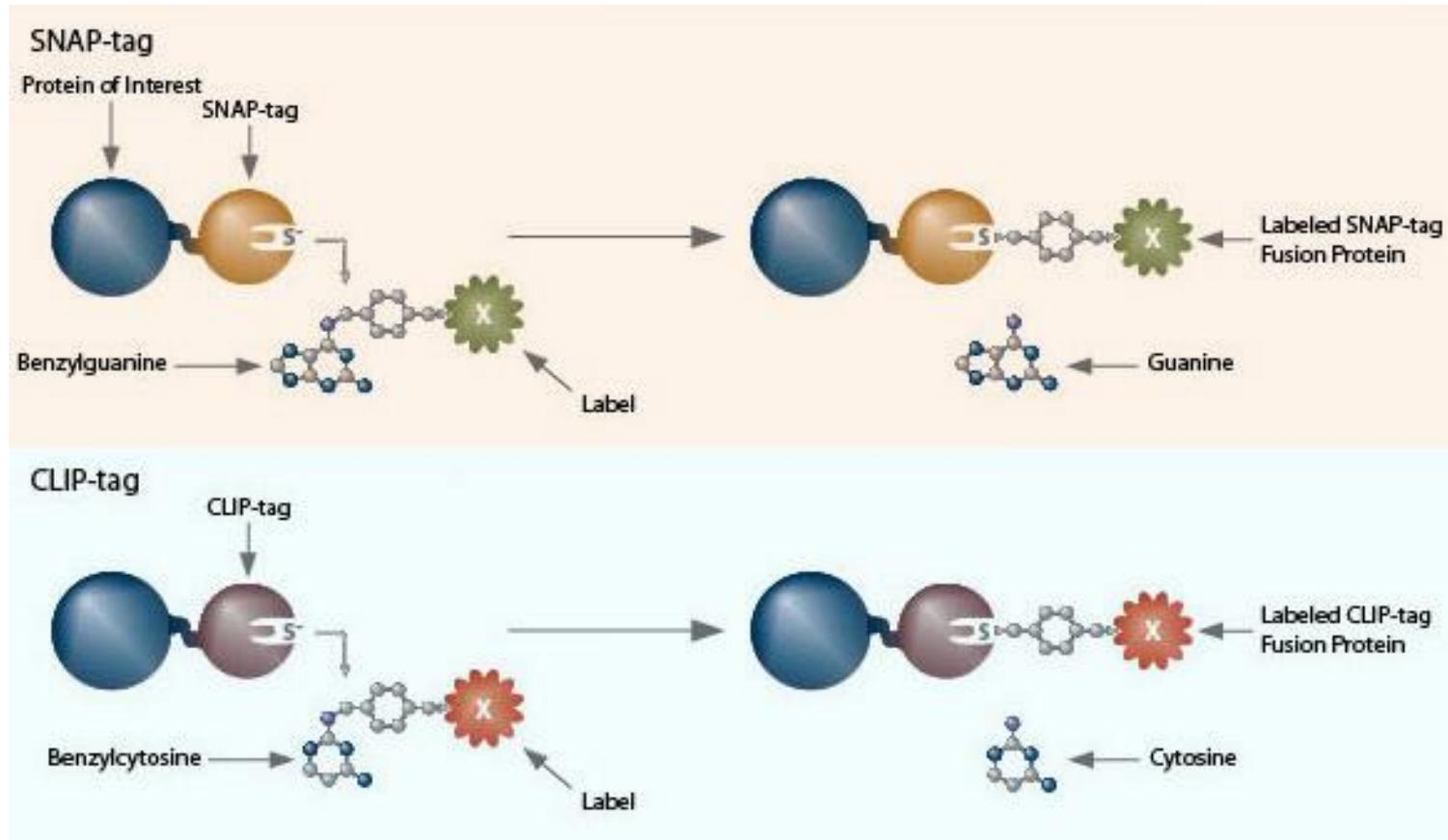
- « Echange » de thiols :



- Réaction réversible
- Difficilement contrôlable
- Intéressant pour réaliser des réactions dynamiques

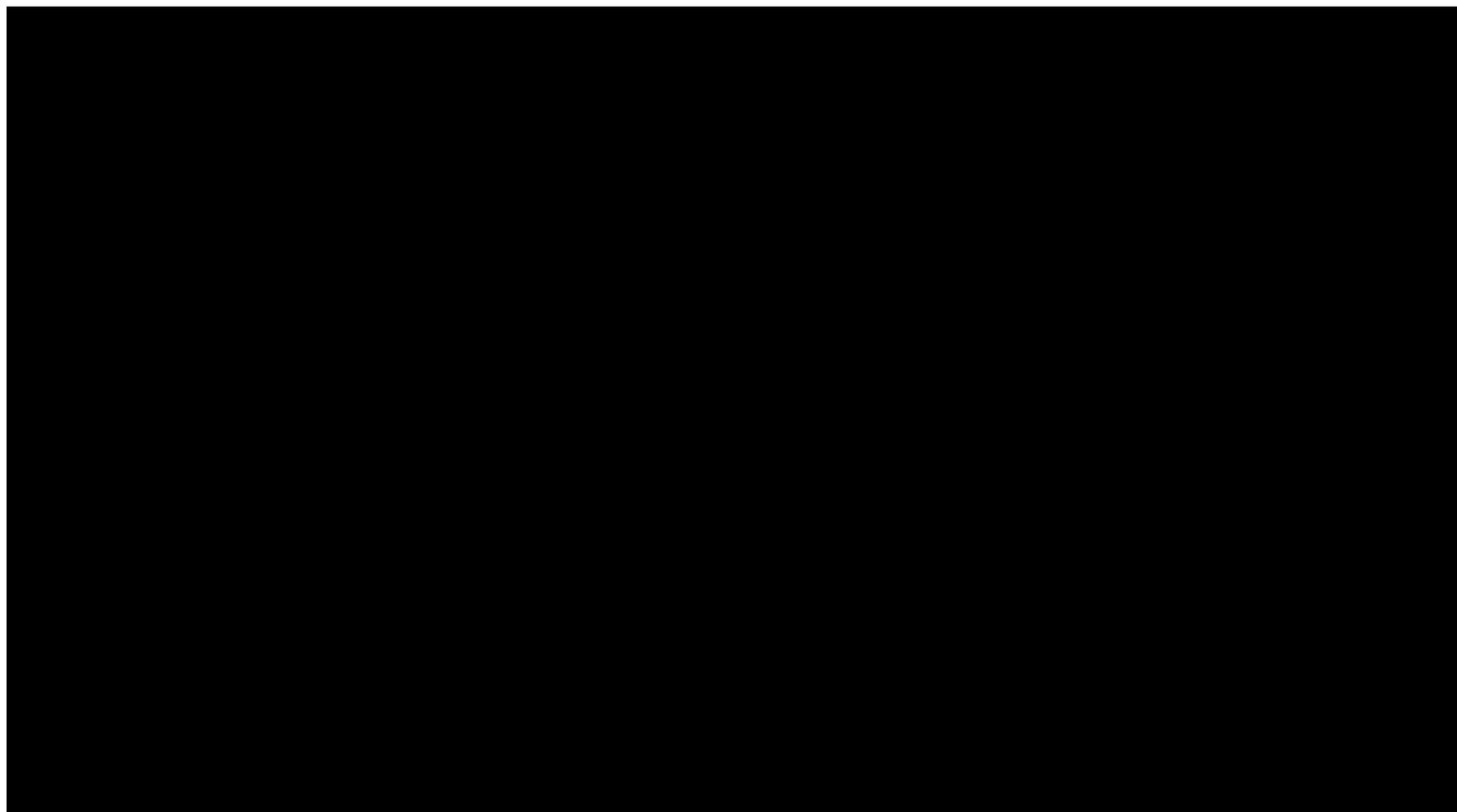
II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation en conjugaison

3.4 Stratégie SNAP & CLIP-tag



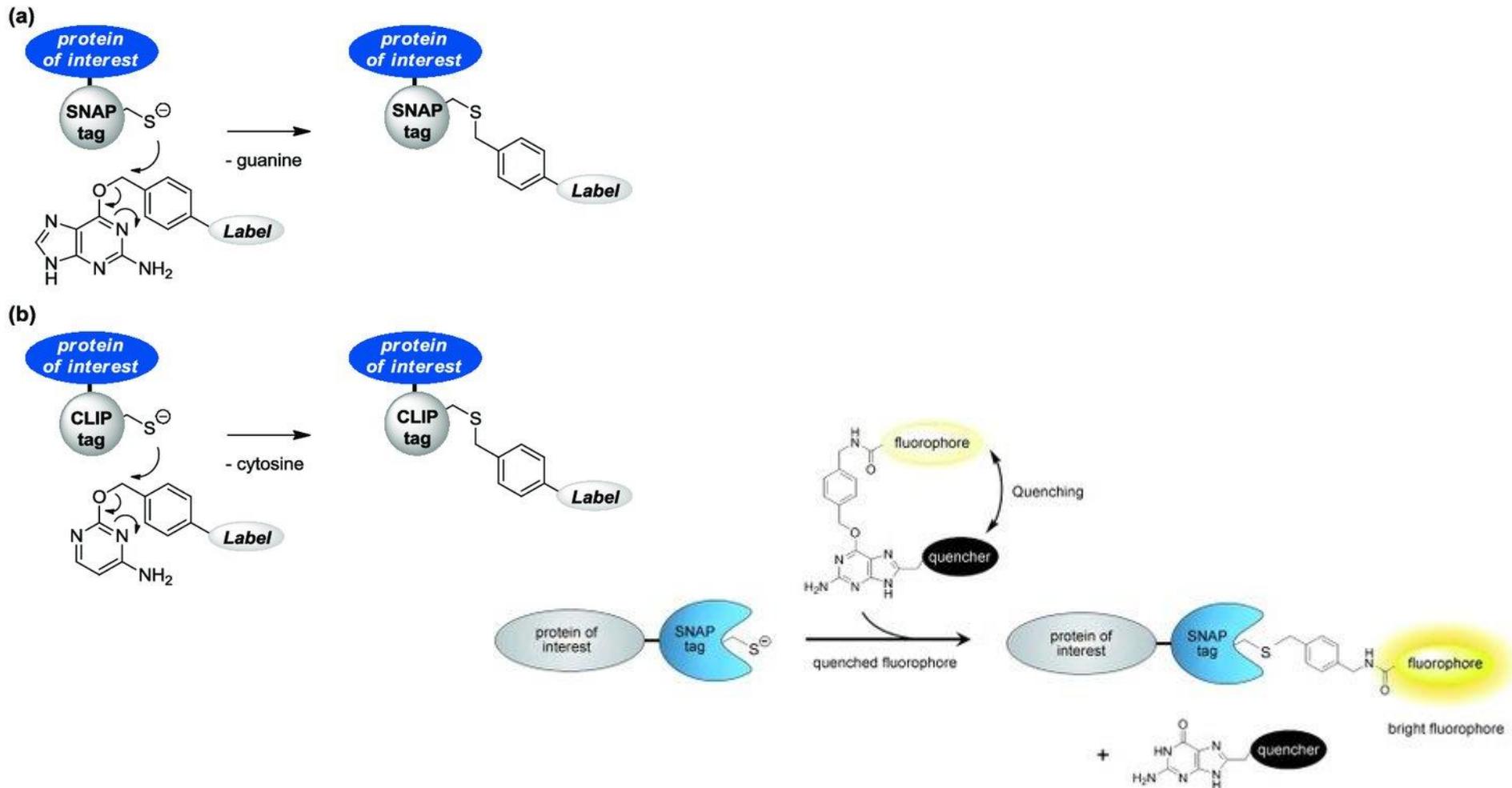
II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation en conjugaison

3.4 Stratégie SNAP & CLIP-tag



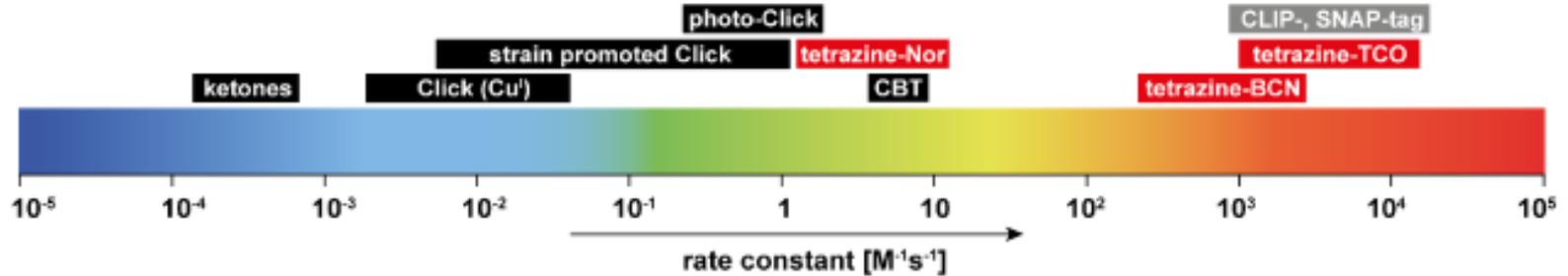
II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation en conjugaison

3.4 Stratégie SNAP & CLIP-tag

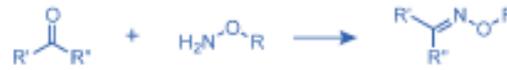
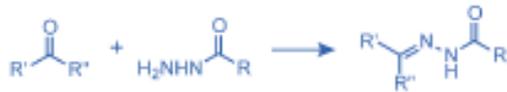


II. Les diverses réactions de chimie click et leur utilisation en conjugaison

4 Bilans



ketones



Click (Cuⁱ)



strain promoted Click

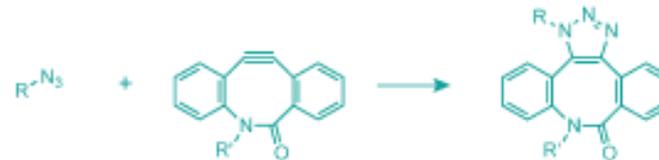
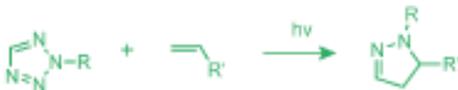
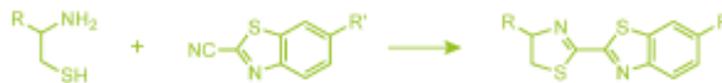


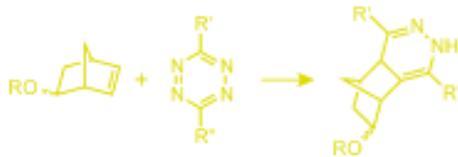
photo-Click



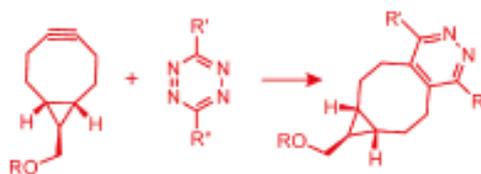
CBT



tetrazine-Nor



tetrazine-BCN



tetrazine-TCO

