

Transferts de protons. Approches expérimentales et théoriques. Applications en synthèse et en biologie

Marie-Françoise Ruasse

Deux caractéristiques essentielles des transferts de protons expliquent l'énorme intérêt qu'ils suscitent depuis longtemps et aujourd'hui encore dans tous les domaines de la chimie. D'une part, le proton est unique en son genre, puisqu'il s'agit d'un ion dont le noyau se trouve dénudé de tout électron. Dans ce sens, le transfert d'un proton entre un acide et une base est, après les transferts monoélectroniques, l'une des réactions les plus simples que l'on puisse imaginer. Encore faut-il remarquer que cette simplicité n'est que théorique puisque l'ion H^+ n'existe pas en tant que tel, et ceci même en phase gazeuse où il trouve toujours une espèce suffisamment basique pour l'accepter. D'autre part, la catalyse acide-base que réalisent ces transferts est sans doute l'un des tout premiers types de catalyse qui aient été étudiés aussi bien en chimie organique qu'en biochimie.

Du fait des multiples aspects de ces réactions, leurs mécanismes ont été examinés très tôt à l'aide d'abord de mesures thermodynamiques puis cinétiques. Sans remonter jusqu'à l'approche empirique des relations de Brønsted [1], les noms de R.P. Bell [2], de M. Eigen [3] puis de E.F. Caldin et V. Gold [4] sont intimement associés au développement de notre compréhension de ces réactions. Dans ce domaine comme dans bien d'autres, l'élaboration des concepts fondamentaux s'est trouvée conditionnée par le progrès des techniques de cinétique rapide puisque les transferts de protons, entre acide et base oxygénés ou azotés au moins, sont le plus souvent très rapides et même contrôlés par la diffusion. L'attribution du prix Nobel à M. Eigen à qui l'on doit à la fois un mécanisme général, dit "mécanisme de Eigen", et la conception des méthodes cinétiques de relaxation illustre cette dualité. Ainsi dès les années 70, tous les outils techniques et méthodologiques (lois de vitesse des catalyses acide-base, exploitation des courbes pH-vitesse, effets isotopiques, équation de Marcus, etc.) sont en place pour aborder les réactions de transferts de protons dans toute leur complexité. Vingt ans plus tard, ces principes, tels qu'ils sont présentés par J. Toulecc, restent la base de toute approche expérimentale.

Dans ce domaine de la *chimie organique physique en solution*, les thèmes les plus en pointe se rapportent à des situations de transferts où le niveau microscopique de la transformation chimique (concertation, synchronisme ou asynchronisme entre les ruptures et les formations de liaisons covalentes et entre solvatation et désolvatation des espèces ioniques ou partiellement chargées) doit être envisagé quantitativement pour comprendre le mécanisme et interpréter précisément les données expérimentales.

D'une part, F. Terrier aborde les questions posées par l'asynchronisme ("imbalance") entre le développement de charge et la stabilisation par résonance, lors de la formation de carbanions par transfert de protons d'un acide carboné à une base forte. D'autre part, l'étude électrocinétique de M. Nielsen montre le rôle important de la solvatation de donneurs de protons, tels que les phénols, par des solvants aprotiques accepteurs (DMSO, DMF, PC, ou MeCN). En considérant que les donneurs de protons actifs sont les phénols libres, on observe que les vitesses de transfert entre donneurs non solvatés et un accepteur type (anion radical de l'anthracène) dépendent peu du solvant mais seulement des pK intrinsèques de la source de protons.

Avoir une mesure de l'acidité ou de la basicité intrinsèque en l'absence de tout solvant est un vieux rêve pour tous ceux qui travaillent en solution ou en phase condensée, afin de discerner le rôle de la solvatation. Ce rêve est en cours de réalisation grâce aux spécialistes de la spectrométrie de masse. Après avoir décrit les techniques expérimentales et les méthodes d'acquisition des données thermodynamiques des transferts de protons en *phase gazeuse* (affinités protoniques et acidités, enthalpies libres et entropies standard), G. Bouchoux présente dans quels termes aujourd'hui peuvent être discutés les rôles respectifs du solvant et des substituants quant à la stabilité d'espèces protonées ou déprotonées.

En *chimie théorique*, le calcul des énergies et des modifications de structure mises en jeu lors d'un transfert de proton entre acides et bases oxygénés ou azotés est abordé depuis longtemps. I.H. Williams explique comment les théoriciens d'aujourd'hui s'impliquent dans les aspects plus complexes, mais plus pragmatiques, de la catalyse acide-base générale ou spécifique, bifonctionnelle ou non. En particulier, ils s'attaquent maintenant à des réactions où un double transfert de proton, souvent concerté avec des ruptures ou des formations d'autres liaisons, est une étape importante à l'origine de la réorganisation d'atomes lourds. Les modèles sont encore très simples (par exemple, addition nucléophile de l'eau sur le formaldéhyde, prototropie d'acides carboxyliques ou de formamidines), mais les résultats miment bien le comportement cinétique et thermodynamique en solution aqueuse et apportent des éclairages intéressants sur les mécanismes de transferts. Non seulement les enthalpies mais aussi les entropies d'activation peuvent maintenant être calculées a priori.

Le transfert de proton par *effet tunnel*, c'est-à-dire par traversée directe d'une barrière de potentiel, est un phénomène bien établi en mécanique quantique. Malheureusement, les preuves expérimentales en restent très discutées quand il s'agit de réactions en solution. Par une analyse énergétique détaillée des transitions spectroscopiques de cristaux d'acide benzoïque dopés par un colorant, P. Trommsdorff montre comment il est possible d'en démontrer l'existence et l'importance en *chimie du solide*.

Ces approches et ces concepts fondamentaux sur les mécanismes et la dynamique des transferts de protons trouvent maintenant des applications concrètes dans des domaines très variés concernant aussi bien la chimie fine que la chimie industrielle. Quelques exemples sont ici proposés.

En *catalyse hétérogène*, et en particulier en ce qui concerne la pétrochimie, les transferts d'hydrogène, d'hydrure ou de protons entre supports solides acido-basiques et substrats organiques ou entre espèces adsorbées sont mis en œuvre pour le réarrangement, le craquage ou l'alkylation d'hydrocarbures fossiles. M. Guisnet illustre ce rôle sur des réactions d'intérêt industriel : isomérisation d'hydrocarbures insaturés sur alumine ou oxyde de magnésium, craquage catalytique de naphthènes sur zéolithes et réduction de cétones.

Une *chimie de synthèse* extraordinairement sélective a été développée dans les milieux superacides en utilisant leurs possibilités d'activation des liaisons C-C et C-H. Les transferts de protons de ces acides, plus forts que l'acide sulfurique, à des substrats tels que des alcanes, des hydrocarbures aromatiques (J. Sommer) ou des cétones α - β -éthyléniques (J.C. Jacquesy) donnent accès à des carbocations dont les réarrangements sont très sélectifs dans ces milieux. Par exemple, la transmission de la charge cationique le long du squelette hydrocarboné en série stéroïde permet des fonctionnalisations spécifiques à longue distance que l'on ne sait pas obtenir par des méthodes plus classiques. De même, l'inversion de la régiosélectivité usuelle ortho/para/méta des substitutions aromatiques électrophiles est un résultat notablement utile.

En *biologie*, on spéculait depuis longtemps sur l'importance des transferts de protons. De très nombreuses études physico-chimiques sur la catalyse acide-base des réactions de transferts d'acyle, par exemple, ont été réalisées sur des modèles simplifiés de sites actifs d'enzymes [5]. Aujourd'hui, on ne se contente plus de ces modélisations. Les mesures de pK d'une histidine particulière d'un flavocytochrome présentées par F. Lederer illustrent comment on peut reconnaître le rôle catalytique du transfert d'un proton particulier au sein de protéines natives sur leurs réactions d'oxydo-réduction. La RMN telle qu'elle est mise en œuvre par M. Guéron permet de montrer et de suivre les échanges, avec des molécules d'eau, des protons imino des bases nucléiques incluses dans un DNA. A partir de mesures de thermodynamique et de cinétique rapide des divers modes de protonation de l'ellipticine présentées par M. Schwaller, on accède à des données quantitatives sur l'accumulation *in vivo* de cette drogue antitumorale dans les différents compartiments de la cellule

Les séminaires du Groupe Réactivité et Mécanismes de la SFC

Ce numéro spécial sur les transferts de protons a été réalisé à la suite du 3^e séminaire du Groupe Réactivité et Mécanismes, qui s'est tenu à Paris les 6 et 7 novembre 1990. Il est constitué par la plupart des conférences qui ont été données à cette occasion pour présenter les multiples approches de ce thème selon les différentes spécialités : chimie théorique quantique et stochastique, chimie physique, chimie organique physique, chimie en solution et chimie du solide, catalyses homogène et hétérogène, chimie de synthèse et chimie bioorganique.

Ce séminaire faisait suite à ceux tenus en 1988 et 1989 sur les transferts d'électrons et les intermédiaires réactifs. Ces réunions ont pour objectif de rassembler, sur un thème d'intérêt général, toutes les sous-disciplines de la chimie qui contribuent à la compréhension de la réactivité et des mécanismes réactionnels. De ce fait, les conférenciers ont pour mission de présenter les méthodes et les concepts de leur spécialité sous une forme pédagogique accessible à tout chimiste quelles que soient sa culture et ses compétences personnelles.

vivante et donc sur ses possibilités d'atteindre sa cible finale, le DNA.

Ces quelques exemples ne présentent qu'une vue partielle de l'ensemble des réactions et des phénomènes physico-chimiques où se trouvent impliqués des transferts de protons puisque bien d'autres aspects auraient dû être abordés. Les articles rassemblés ici ne constituent donc pas une revue exhaustive sur ce sujet très vaste ; ils cherchent seulement à attirer l'attention sur un certain nombre d'avancées technologiques et conceptuelles dans l'espoir d'en faire bénéficier les domaines les plus divers de la chimie.

Références

- [1] Brønsted J.N. et Pedersen K.J., *Z. Physikal. Chem.*, **1924**, *108*, 185.
- [2] Bell R.P., "The Proton in Chemistry", Cornell University Press, New York, **1973**.
- [3] Eigen M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1964**, *3*, 1.
- [4] Caldin E.F. et Gold V., "Proton Transfer Reactions", Chapman and Hall, London, **1975**.
- [5] Page M.I. and Williams A., "Enzyme Mechanisms", Royal Society of Chemistry, London, **1987**.