

Table Ronde : Chimie bioinorganique et réactivité

Chimie bioinorganique

Jean-Claude Chottard* *professeur* et Jean-Jacques Girerd** *directeur de recherche*

Plusieurs questions ont été abordées au cours de cette table ronde.

Tout d'abord, après le cours de J.-C. Chottard, a été posée la question du degré de certitude d'un mécanisme impliquant un site métallique d'une enzyme. Plus précisément à propos de l'aconitase, dans quelle mesure connaît-on le mécanisme de la catalyse par cette enzyme de l'isomérisation citrate-isocitrate, très importante dans le cycle de Krebs ? On ne considère un mécanisme comme sérieux que si les intermédiaires ont pu être observés par spectroscopie. C'est bien le cas de l'aconitase dont l'étude a demandé plusieurs années d'efforts en spectroscopie RPE, ENDOR Mössbauer puis en cristallographie (H. Beinert, E. Münck, B. Hoffmann...). Par exemple, ces travaux ont permis d'expliquer la nécessité d'une activation par un excès de fer : un cluster inactif $[\text{Fe(III)}_3\text{S}_4]^+$ doit être converti en cubane $[\text{Fe}_4\text{S}_4]^{2+}$ pour que l'enzyme soit active. Le quatrième atome de fer ainsi ajouté, a un environnement octaédrique (contrairement à l'environnement habituellement tétraédrique des atomes de fer des clusters Fe-S); le substrat vient se fixer précisément sur cet atome. Ceci a pu être vérifié par spectroscopie RPE. Le cluster $[\text{Fe}_4\text{S}_4]^{2+}$ dont l'état fondamental est diamagnétique peut être réduit à $1 e^-$. Le cluster $[\text{Fe}_4\text{S}_4]^+$ ainsi obtenu a un état fondamental de spin électronique $S = 1/2$. La réactivité est pratiquement inchangée. On peut alors utiliser les techniques de résonance électronique pour étudier la fixation du substrat sur le cluster. En utilisant des substrats marqués à ^{17}O , l'ENDOR a permis de suivre la réaction.

O. Kahn est intervenu pour souligner l'importance d'un travail spectroscopique très sérieux pour arriver à ces résultats.

* Laboratoire de chimie et biochimie pharmacologiques et toxicologiques, 45, rue des Saints-Pères, 75270 Paris Cedex 06.
Tél. : 01.42.86.21.68. Fax : 01.42.86.83.87.

** Université Paris-Sud, Laboratoire de chimie inorganique, bât. 420, 91405 Orsay.
Tél. : 01.69.15.78.90. Fax : 01.69.15.47.54

Un tel travail fondamental, s'il n'était pas reconnu par les instances de jugement scientifique, pourrait être abandonné, ce qui rendrait inaccessibles des travaux de cette qualité scientifique.

On peut d'ailleurs remarquer que les chercheurs qui ont consacré plusieurs années à l'aconitase viennent d'être récompensés par la découverte que l'IREBP (Iron Response Element Binding Protein) est une aconitase. L'IREBP intervient dans le système de régulation de l'expression de protéines impliquées dans le métabolisme du fer telles que la ferritine, enzyme qui peut stocker jusqu'à 4 500 atomes de fer. L'IRE est un fragment de m-ARN sur lequel vient se fixer l'IREBP lorsque la concentration en fer est faible. Le ribosome ne peut parcourir le m-ARN correspondant à la ferritine et cette protéine n'est donc pas synthétisée. Lorsque la concentration en fer est suffisamment forte, l'IREBP se détache de l'IRE et la synthèse de la ferritine est alors déclenchée.

Isabelle Michaud-Soret a brièvement exposé ses recherches sur la protéine FUR (Ferric Uptake Regulation). La protéine a été isolée. Elle serait formée d'un dimère. Différents ions métalliques peuvent être substitués au fer dans le site actif. Ceci devrait permettre l'utilisation de plusieurs méthodes spectroscopiques pour étudier ce site actif.

Isabelle Michaud-Soret a ensuite exposé les travaux du groupe de Grenoble dirigé par Jean-Marc Latour sur les mesures d'aimantation de la catalase à Mn. La forme Mn(II)Mn(II) a été étudiée ; le couplage magnétique entre les deux ions Mn(II) a été trouvé très faible ; différentes structures sont envisagées par comparaison avec les modèles chimiques. Ces mesures sont évidemment comparables à celles effectuées sur des molécules artificielles bien que la grande dilution des centres paramagnétiques dans les systèmes biologiques rende ces mesures délicates (par exemple utilisation de D_2O pour éliminer les effets magnétiques dus à la relaxation lente du proton).

Jean-Marie Mouesca a présenté rapidement les clusters fer-soufre sous l'aspect théorique. On sait que ces clusters contiennent simultanément des ions Fe(II) et Fe(III). Ce sont des exemples de clusters à valence mixte. Ces clusters Fe-S interviennent dans la nature comme transporteurs d'électrons dans pratiquement la totalité des espèces vivantes. D'un point de vue électronique, ils présentent différents mode de délocalisation des valences. Les propriétés magnétiques de ces clusters sont liées à ces phénomènes de délocalisation (théorie du Double Echange). Il faut noter cependant que certains clusters fer-soufre ont un rôle catalytique ; c'est le cas de l'aconitase ou de la nitrogénase. Dans un avenir proche, les méthodes de la chimie quantique devraient pouvoir apporter des réponses à des problèmes de structure électronique de site actif d'enzyme ou de mécanisme des réactions biochimiques impliquant des ions métalliques.

En ce qui concerne la chimie biomimétique, la question est posée de l'efficacité des enzymes par rapport à des catalyseurs homogènes non biomimétiques : pour découvrir un catalyseur, le chimiste n'a pas à se limiter aux éléments rencontrés dans les systèmes vivants. Ceci est tout à fait vrai et les exemples abondent. Cependant il est possible que des systèmes biomimétiques ou plus largement, bioinspirés, aient des applications intéressantes. En outre on peut espérer qu'ils soient moins toxiques pour l'environnement.

On peut conclure ce résumé en souhaitant qu'à l'avenir un effort soit fait pour appliquer la description mécanistique des réactions de la chimie organométallique à celles mises en jeu dans les métalloenzymes, domaines de la connaissance chimique aujourd'hui encore trop séparés. La chimie bioinorganique devrait certainement pouvoir bénéficier de l'effort important qui a été développé ces dernières années pour rationaliser la chimie organométallique.

Electrochimie, transfert d'électron et réactivité

Anny Jutand* *directeur de recherche*

Les différentes techniques électrochimiques (voltammétrie cyclique, chronoampérométrie, ampérométrie, etc.) sont utilisées pour étudier le mécanisme de réactions chimiques catalysées par des complexes de métaux de transition. Ces réactions procèdent en effet par des cycles catalytiques dans lesquels le métal est impliqué sous différents degrés d'oxydation. Les complexes organométalliques intermédiaires vont être soit électrooxydables, soit électroréductibles et pourront donc être détectés par électrochimie. Le mécanisme d'étapes élémentaires (addition oxydante, élimination réductrice, échange de ligands) peut être établi ainsi que toutes les étapes des cycles catalytiques. L'électrochimie permet d'étudier la cinétique des différentes étapes et associée à des techniques spectroscopiques (RMN ^1H , ^{31}P), elle permet également de caractériser des complexes organométalliques intermédiaires. Deux approches à ces études mécanistiques sont possibles.

L'électrochimie (voltammétrie cyclique, ampérométrie) est utilisée comme *technique analytique* pour observer les différents complexes en solution. Ceux-ci sont caractérisés par leur pic de réduction ou/et d'oxydation. Leur réactivité est suivie par observation de l'évolution de leur courant de réduction ou/et d'oxydation, en fonction du temps. On détermine la concentration des espèces présentes en solution ou qui apparaissent après réaction, ce qui permet d'accéder à la cinétique des différentes étapes chimiques.

Ainsi, un nouveau mécanisme de la réaction de Heck (arylation d'oléfines catalysée par $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ associé à des phosphines L) a été établi. Le véritable catalyseur est un complexe du palladium(0), $\text{Pd}(0)\text{L}_2(\text{OAc})^-$, formé *in situ* à partir de $\text{Pd}(\text{OAc})_2\text{L}_2$ (réduction par sphère interne du palladium(II) par la phosphine). Son addition oxydante avec PhI conduit, non pas au complexe PhPdIL_2 , comme postulé dans la littérature, mais à un nouvel intermédiaire réactionnel, $\text{PhPd}(\text{OAc})\text{L}_2$. Ce dernier a été isolé, caractérisé et sa réactivité avec les oléfines mise en évidence alors que le complexe PhPdIL_2 se révèle inactif. On voit ainsi le rôle essentiel joué par les ions acétate portés par le précurseur du palladium(0) puisque ceux-ci se trouvent présents, liés au palladium, dans tous les intermédiaires réactionnels du cycle catalytique [1-3]. On comprend désormais pourquoi le complexe $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ associé à des phosphines, est le système catalytique le plus utilisé dans les réactions de Heck.

On peut également créer par transfert d'électrons des espèces organométalliques transitoires très réactives et observer leur réactivité dans des gammes de temps allant de la seconde à la dizaine de nanosecondes, en utilisant la voltammétrie cyclique à grande vitesse de balayage ou la chronoampérométrie à temps variable. Dans le but de caractériser les espèces formées à l'électrode, il est tout d'abord nécessaire de déterminer le nombre absolu d'électrons impliqués dans le processus électrochimique. Une méthode a été mise au point au laboratoire dans ce but [4]. Il est désormais possible de caractériser le degré d'oxydation du métal dans les complexes

* Ecole Normale Supérieure, 24, rue Lhomond, 75231 Paris Cedex 05.
Tél. : 01.44.32.38.72. Fax : 01.44.32.33.25.

formés après réduction ou oxydation d'espèces organométalliques de degré d'oxydation connu.

C'est ainsi que des complexes du palladium(0) de type $Pd(0)L_2$, faiblement ligandés donc très réactifs, sont engendrés par réduction électrochimique de complexes bivalents $Pd(II)X_2L_2$ ($X = I, Br, Cl$). La réactivité du complexe résultant dans des réactions d'addition oxydante avec les halogénures aromatiques, est suivie par voltammétrie cyclique à grande vitesse de balayage (dans le cas présent : étude de la variation du courant d'oxydation de $Pd(0)L_2$ en présence de l'halogénure aromatique, en fonction du temps de balayage en potentiel). Il se forme en réalité des espèces anioniques $Pd(0)L_2X_x^{x-}$ dont la structure et la réactivité dépendent de X et donc de la nature du précurseur du palladium(0) [5]. Une comparaison a été établie (structure et réactivité) avec les complexes du palladium(0) obtenus par réduction chimique. L'étude a été étendue à d'autres précurseurs du palladium(0) comme $Pd(0)(dba)_2$ associé à différentes phosphines. Dans ce cas, l'espèce réactive est bien PdL_2 , mais celle-ci est en concentration très faible car impliquée dans un équilibre endergonique avec l'espèce majoritaire en solution: $Pd(dba)L_2$ [6]. Ainsi de façon générale, il a été établi que la réactivité des complexes du palladium(0), « $Pd(0)L_2$ » dépend de leur précurseur et de la méthode qui permet de les engendrer. Il est alors possible de comparer la réactivité de différents catalyseurs et de déterminer le plus performant pour l'addition oxydante, dans un contexte donné. L'étude du mécanisme d'une étape élémentaire telle que l'addition oxydante de métaux à bas degré d'oxydation avec les halo-

gènes aromatiques ou vinyliques est fondamentale puisqu'elle constitue la première étape (parfois cinétiquement déterminante) de nombreuses réactions catalytiques.

A l'aide des différentes techniques électrochimiques, associées à des techniques spectroscopiques, il est désormais possible d'établir le mécanisme de réactions catalysées par des complexes de métaux de transition. Des espèces organométalliques nouvelles, jamais postulées jusqu'alors, ont été mises en évidence ainsi que leur rôle clé dans des processus catalytiques. Ces informations permettent d'interpréter de nombreux résultats de la littérature concernant l'utilisation souvent empirique de différents complexes du palladium comme catalyseurs.

Références

- [1] Amatore C., Jutand A., M'Barki M., *Organometallics*, **1992**, *11*, p. 3009.
- [2] Amatore C., Carré E., Jutand A., M'Barki M., *Organometallics*, **1995**, *14*, p. 1818.
- [3] Amatore C., Carré E., Jutand A., M'Barki M., G. Meyer, *Organometallics*, **1995**, *14*, p. 5605.
- [4] Amatore C., Azzabi M., Calas P., Jutand A., Lefrou C., Rollin Y., *J. Electroanal. Chem.*, **1990**, *288*, p. 455.
- [5] Amatore C., M. Azzabi, Jutand A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, p. 1670
- [6] Amatore C., Jutand A., Khalil F., M'Barki M., Mottier L., *Organometallics*, **1993**, *12*, p. 3168.

Approche électrochimique de la réactivité des complexes organométalliques

Jean-Noël Verpeaux* *directeur de recherche*

L'exposé de J.-N. Verpeaux a montré en quoi l'électrochimie peut être utile au chimiste de coordination (utilisation analytique, spectroscopie redox, étude des propriétés redox, préparation d'espèces réduites ou oxydées, électropolymérisation, étude de la réactivité, analyse mécanistique). Plus précisément, il a défini les bases de la cinétique électrochimique et montré comment l'électrochimie peut créer simplement des intermédiaires réactionnels paramagnétiques à partir des

complexes à 18 électrons et peut, à partir des courbes intensité potentiel et de leur variation au cours du temps, donner des renseignements cinétiques et mécanistiques sur une réaction chimique. On peut se reporter à l'exposé complémentaire d'A. Jutand dans ce numéro et à la référence suivante :

Références

- C. Amatore, Electrochemical approaches for the determination of organometallic reactivity, dans *Organometallic Radical Process*, Edité par W.C. Trogle, Elsevier, Amsterdam, **1990**.

* Ecole Normale Supérieure
24, rue Chomond, 75231 Paris Cedex 05.
Tél. : 01.44.32.32.62. Fax : 01.44.32.33.25.