

N° ORDRE : 4986

Université Louis Pasteur

THESE

Présentée pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE LOUIS PASTEUR DE STRASBOURG

par

Frédéric MELIN

« Synthèse de porphyrines à anse phénanthroline : nouveaux modèles de cytochrome c oxydase »

Soutenue le 05 Décembre 2005 devant la Commission d'Examen

Président du Jury:

Pr. J.- P. Mahy

Rapporteur externe

Examineurs:

Dr. M. L'Her

Rapporteur externe

Dr. J.- P. Sauvage

Rapporteur interne

Dr. J. Weiss

Directeur de thèse

Pr. M. Gross

Directeur de thèse

Un grand merci à tous !

Le travail présenté dans ce mémoire a été réalisé au Laboratoire de Chimie des Ligands à Architecture Contrôlée dirigé par le Dr. J. Weiss et au Laboratoire d'Electrochimie dirigé par le Pr. M. Gross.

Ma reconnaissance va en premier lieu à toi, Jean, qui m'a encadré durant ces 5 années de DEA et de thèse. Merci pour l'expérience que tu m'as transmise, pour ta patience et pour ta grande disponibilité ou pour tes précieux conseils quand la chimie n'en fait qu'à sa tête !

J'adresse ensuite ma profonde gratitude au Pr. M. Gross pour m'avoir accueilli dans son laboratoire et pour l'intérêt constant qu'il a porté à mon travail.

Je remercie également le Pr. J.- P. Mahy, le Dr. M. L'Her, le Dr. J.- P. Sauvage d'avoir accepté de juger ce travail.

J'adresse aussi mes plus vifs remerciements à toute l'équipe du Laboratoire de Physicochimie Bioorganique (le Dr. A. -M. Albrecht-Gary, le Dr. M. Elhabiri, J. Brandel et A. Trabolssi) pour toutes les mesures qu'ils ont effectuées et qu'ils effectuent encore à ce jour sur nos composés.

Un grand merci aussi au Pr. C. Boudon, au Dr. J.- P. Gisselbrecht et au Dr. D. Martel pour les discussions très intéressantes que nous avons eues régulièrement sur l'électrochimie.

Je suis aussi reconnaissant envers le Dr. B. Boitrel qui m'a accueilli plusieurs fois dans son laboratoire et avec qui nous avons eu de très intéressantes discussions scientifiques.

Je remercie également les Dr. K. Schenk, P. Ochsenbein et M. Bonin pour le temps qu'ils ont passé à résoudre nos structures de complexes d'inclusion.

A toute l'équipe de RMN, en particulier R. Graff, J.-D. Sauer, L. Allouche et M. Coppe, j'adresse mes plus vifs remerciements pour leur grande disponibilité et les discussions enrichissantes que nous avons eues.

Je n'oublie pas également le personnel du Service Commun de microanalyse et de Spectrométrie de Masses.

Je remercie ensuite le Dr. S. Choua et M. Bernard sans lesquels l'étude RPE n'aurait pu être réalisée.

Enfin, je remercie toute l'équipe du laboratoire d'Electrochimie et du laboratoire de Chimie des Ligands à Architecture Contrôlée pour leur gentillesse et leur disponibilité.

SOMMAIRE

Liste des abréviations

Liste des figures

Introduction Générale **1**

Introduction **2**

1. A propos de la cytochrome c oxydase 2
 - 1.1 structure du site actif 2
 - 1.2 état de compréhension du mécanisme 4
2. Conception de modèles du site actif 6
 - 2.1 principaux modèles fonctionnels 7
 - 2.2 principaux modèles structuraux 13
3. Des modèles potentiels originaux de la cytochrome c oxydase : les porphyrines à anse phénanthroline 22
 - 3.1 à propos des porphyrines à anse 22
 - 3.2 propriétés de la porphyrine à anse phénanthroline 24
 - 3.3 notre objectif 30

Chapitre 1 : introduction d'encombrement stérique sur la porphyrine **32**

1. Généralités sur les porphyrines 32
 - 1.1 Structure 32
 - 1.2 caractéristiques spectrales 34
2. Synthèse de nouvelles porphyrines à anse phénanthroline 36
 - 2.1 synthèse directe 36
 - 2.2 fonctionalisation de la **porphen** 38
3. Coordination des bases axiales 40
 - 3.1 détermination du site de coordination 41
 - 3.2 aspects thermodynamiques 44
 - 3.3 aspects structuraux 48
 - 3.4 aspects cinétiques 57
4. Conclusion 58

Chapitre 2 : greffage d'une base axiale sur la porphyrine **60**

1. Synthèse des nouveaux édifices 60
 - 1.1 1^{ère} étape : couplage de Suzuki 62
 - 1.2 2^{ème} étape : clivage des éthers de méthyles 62
 - 1.3 étapes finales : introduction des imidazoles 63
 - 1.4 purification des porphyrines à imidazoles « pendants » 64
2. Caractérisation des édifices 64
3. La coordination des imidazoles 66
 - 3.1 avec le zinc(II) 66
 - 3.2 avec le fer(III) 68
4. Conclusion 71

Chapitre 3 : amélioration de la solubilité des porphyrines à anse phénanthroline

1. <u>Synthèse de l'édifice</u>	72
1.1 élaboration d'un dialdéhyde substitué	73
1.2 condensation dipyrrolylméthane/ dialdéhyde	73
1.3 introduction des chaînes alkyles	74
2. <u>Réactions de métallation</u>	74
2.1 insertion du fer	75
2.2 insertion du cobalt	75
2.3 insertion du cuivre	75
3. <u>Etudes de la coordination du N-méthylimidazole</u>	75
3.1 étude UV/ Visible	76
3.2 étude RPE	76
3.3 étude RMN	78
4. <u>Conclusion</u>	80

Chapitre 4 : études électrochimiques des métalloporphyrines à anse phénanthroline- Réactivité vis-à-vis de l'oxygène moléculaire

1. <u>A propos de l'électrochimie des porphyrines</u>	81
1.1 les bases libres	81
1.2 les métalloporphyrines	82
2. <u>Etudes en milieu organique</u>	83
2.1 études par voltampérométrie cyclique	83
2.2 études par spectro-électrochimie	91
2.3 conclusion sur l'étude en solution du composé 18-Fe	96
3. <u>Etudes en milieu aqueux</u>	97
3.1 études par voltampérométrie cyclique	97
3.2 études par voltampérométrie hydrodynamique	99
4. <u>Conclusion</u>	104

Conclusion et perspectives

Experimental section

Références

Annexes

<u>Radiocristallographie</u>	139
<u>RMN</u>	142

Récapitulatif des composés synthétisés

LISTE DES ABREVIATIONS

His	Histidine
Tyr	Tyrosine
Cys	Cystéine
DMF	N,N-diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
THF	Tétrahydrofurane
NBS	N-bromosuccinimide
DDQ	2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
Tren	tris(2-aminoethyl)-amine
FAB	« Fast atom bombardment » Mass Spectrometry
MALDI-TOF	« Matrix Assisted Laser Desorption Ionisation- Time of Flight » Mass Spectrometry
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
RPE	Résonance Paramagnétique Electronique
s	singulet
d	doublet
t	triplet
m	multiplet
TPP	<i>Meso</i> tétraphénylporphyrine
OEP	Octaéthylporphyrine
Porphen	Porphyrine à anse phénanthroline
ImH	Imidazole
2-MeImH	2-Méthylimidazole
2-PhImH	2-Phénylimidazole
N-MeIm	N-Méthylimidazole
2-MeBzImH	2-Méthylbenzimidazole
5,6-DiMeBzImH	5,6-Diméthylbenzimidazole

LISTE DES FIGURES

figure 0.1	trajet probable des électrons dans la cytochrome c oxydase	page 3
figure 0.2	structure du site actif de la cytochrome c oxydase	page 3
figure 0.3	cycle catalytique proposé pour la réduction de O ₂ par la cytochrome c oxydase	page 5
figure 0.4	le premier modèle fonctionnel de cytochrome c oxydase à pH physiologique	page 8
figure 0.5	un modèle fonctionnel fer-cuivre	page 9
figure 0.6	des modèles plus « biomimétiques » du site actif de la cytochrome c oxydase	page 10
figure 0.7	un modèle fonctionnel fer seul	page 10
figure 0.8	autres porphyrines « coiffées » par un tripode tren étudiées par le groupe de Boitrel	page 11
figure 0.9	catalyseur incorporé par Collman dans une matrice lipidique	page 12
figure 0.10	des modèles portant un analogue du résidu Tyr 244	page 13
figure 0.11	des modèles à pont oxo et hydroxo	page 15
figure 0.12	des modèles à pont carboxylate, thiolate ou imidazolate	page 16
figure 0.13	des modèles à pont halogénure	page 16
figure 0.14	des modèles à pont cyanure	page 17
figure 0.15	structure de l'adduit hème-peroxo-cuivre de Naruta	page 19
figure 0.16	conversion d'un adduit hème-peroxo-cuivre en hème-oxo-cuivre	page 19
figure 0.17	l'intermédiaire Fe(III)-superoxyde/ Cu(I) de Collman	page 20
figure 0.18	conversion d'un adduit Fe(III)-peroxo-Cu(II) en Fe(III)-superoxyde/ Cu(I)	page 21
figure 0.19	un modèle informatique de l'état réduit ; obtention d'un intermédiaire hème-hydroperoxyde-cuivre	page 21
figure 0.20	une porphyrine à double anse de Momenteau	page 22

figure 0.21	un modèle de cytochrome c oxydase à espaceur souple	page 23
figure 0.22	synthèse de la porphen	page 23
figure 0.23	structure aux rayons X de porphen	page 24
figure 0.24	structure aux rayons X de Zn-porphen	page 25
figure 0.25	complexation des bases axiales par Zn-porphen	page 26
figure 0.26	structures radiocristallographiques des complexes d'inclusion du 2-Me-ImH et du 2-PhImH dans Zn-porphen	page 27
figure 0.27	formation d'un complexe hétérobinucléaire Zn(II)-porphen-Cu(I)	page 28
figure 0.28	structure du complexe bimétallique Zn(II)-porphen-Cu(I)	page 28
figure 0.29	adaptations de structure réalisées pour régler le problème de la coordination des bases axiales	page 30
figure 1.1	structure de la porphine ; nomenclature des porphyrines	page 32
figure 1.2	deux exemples classiques de métallo-porphyrines	page 33
figure 1.3	conformations possibles des porphyrines	page 33
figure 1.4	spectres UV/Visible de quelques porphyrines courantes	page 34
figure 1.5	orbitales frontières des porphyrines	page 35
figure 1.6	condensation entre le dipyrrolylméthane substitué et le dialdéhyde	page 36
figure 1.7	équilibres entre espèces linéaires et porphyrinogène lors de la condensation entre un dialdéhyde et des dipyrrolylméthanes	page 37
figure 1.8	stratégie en 2 étapes pour fonctionnaliser la porphen	page 38
figure 1.9	acides boroniques couplés avec les porphen bromées	page 39
figure 1.10	porphyrines à anse phénanthroline substituées	page 40
figure 1.11	imidazoles utilisés dans nos études	page 40
figure 1.12	suivi par RMN du dosage de 4-Zn par le 2-MeImH	page 41
figure 1.13	suivi par RMN du dosage de 4-Zn par le N-Me-Im	page 42
figure 1.14	suivi par RMN du dosage de 3-Zn par le 2-MeImH	page 43

figure 1.15	suivi par spectroscopie UV/Visible du dosage de 4-Zn par l'imidazole dans CH ₂ Cl ₂	page 44
figure 1.16	suivi par spectroscopie UV/Visible du dosage de 4-Zn par le N-MeIm dans CH ₂ Cl ₂	page 45
figure 1.17	vues de profil des complexes d'inclusion d'imidazoles dans les porphyrines à anse phénanthroline	page 49
figure 1.18	distances caractéristiques de la cavité distale des porphyrines à anse phénanthroline	page 50
figure 1.19	vues de face des complexes d'inclusion	page 53
figure 1.20	RMN 2D ¹ H NOESY du complexe d'inclusion 2-Me-ImHc4-Zn	page 56
figure 1.21	utilisation de la reconnaissance sélective des imidazoles non N-substitués pour assembler des porphyrines	page 59
figure 2.1	porphyrines à anse phénanthroline avec base axiale « embarquée »	page 60
figure 2.2	schéma de synthèse des édifices avec base axiale « embarquée »	page 61
figure 2.3	acides boroniques couplés à la porphyrine	page 62
figure 2.4	N-bromo-alkylimidazoles	page 63
figure 2.5	alkylation d'une dihydroxyphenylporphen	page 64
figure 2.6	spectre 2D ¹ H ROESY du composé 9	page 65
figure 2.7	évolution du spectre RMN 500 MHz du composé 9 lors de l'insertion du zinc	page 66
figure 2.8	évolution du spectre RMN 500 MHz du composé 12 lors de l'insertion du zinc	page 67
figure 2.9	structures électroniques des métalloporphyrines de fer(III) pour une symétrie tétragonale	page 68
figure 2.10	spectre RPE d'une solution gelée de 9-Fe (concentration 10 ⁻⁴ M dans CH ₂ Cl ₂ /MeOH)	page 70
figure 2.11	spectre RPE d'une solution gelée de 9-Fe (concentration 5.10 ⁻³ M dans CH ₂ Cl ₂ /MeOH)	page 70

figure 3.1	porphyrine à anse phénanthroline substituée par des chaînes solubilisantes	page 72
figure 3.2	synthèse d'un dialdéhyde substitué	page 73
figure 3.3	élaboration de la porphyrine	page 73
figure 3.4	introduction des chaînes alkyles	page 74
figure 3.5	modification de la bande de Soret et des bandes Q du composé 18-Fe lors de l'addition de N-MeIm	page 76
figure 3.6	spectre RPE du composé 18-Fe en poudre	page 77
figure 3.7	évolution du spectre RPE d'une solution gelée dans CH ₂ Cl ₂ du composé 18-Fe lors de l'addition de N-MeIm	page 78
figure 3.8	spectre RMN obtenu après addition de 16 équivalents de N-MeIm au composé 18-Fe	page 79
figure 4.1	série de métalloporphyrines à anse phénanthroline	page 81
figure 4.2	voltampérogramme du composé 18-Fe dans le DMF sous argon	page 83
figure 4.3	voltampérogramme du composé 18-Fe dans le DMF sous argon en présence de N-MeIm	page 84
figure 4.4	voltampérogramme du composé 18-Fe dans le DMF saturé en O ₂	page 85
figure 4.5	modification du voltampérogramme du composé 18-Fe en présence de CF ₃ COOH lors de l'oxygénation de la solution; comparaison avec le voltampérogramme de O ₂ dans les mêmes conditions	page 86
figure 4.6	mécanisme EC catalytique mis en jeu	page 87
figure 4.7	influence de $v^{1/2}$ sur le courant de pic cathodique	page 88
figure 4.8	évolution du voltampérogramme du composé 18-Fe dans le DMF saturé en O ₂ lors de l'addition de CF ₃ COOH	page 89
figure 4.9	influence de la concentration en porphyrine	page 90
figure 4.10	influence de la concentration en O ₂ dissout	page 90
figure 4.11	voltampérogrammes comparés de O ₂ en présence de HCl et de O ₂ en présence de HCl et de 18-Fe dans le DMF	page 91
figure 4.12	évolution du spectre UV/Visible lors de la réduction en couche	page 92

	mince du composé 18-Fe en présence de CF ₃ COOH sous argon	
figure 4.13	évolution du spectre UV/Visible lors de la réduction en couche mince du composé 18-Fe en présence de dioxygène	page 93
figure 4.14	spectres UV/Visible comparés du composé 18-Fe du composé obtenu après 300 s d'électrolyse réductrice de 18-Fe en présence de O ₂ , et du composé 18-Fe traité par une solution aqueuse de KOH	page 94
figure 4.15	évolutions spectrales lors des 40 premières secondes d'électrolyse du composé 18-Fe dans le DMF en présence de CF ₃ COOH et de O ₂	page 95
figure 4.16	évolutions spectrales de 40 à 600 s d'électrolyse du composé 18-Fe en présence de CF ₃ COOH et de O ₂ dans la DMF	page 95
figure 4.17	spectres comparés du composé 18-Fe , du composé 18-Fe après 40 s d'électrolyse en présence de O ₂ et d'acide, du composé 18-Fe après 600 s d'électrolyse en présence de O ₂ et d'acide, et du composé 18-Fe après électrolyse en présence d'acide et en l'absence de O ₂	page 96
figure 4.18	voltampérogramme du composé 9-Fe adsorbé sur l'électrode plongée dans l'eau desoxygénée à pH=7	page 97
figure 4.19	voltampérogrammes comparés de O ₂ sur disque de graphite pyrolitique et de O ₂ sur disque de graphite pyrolitique modifié par adsorption de 9-Fe dans l'eau à pH=7	page 98
figure 4.20	courant de disque et d'anneau d'une électrode disque-anneau tournante, modifiée sur le disque par l'adsorption de porphyrines à anse phénanthroline, en fonction du potentiel imposé au disque	page 100
	évolution du spectre infrarouge de la porphen métallée au fer(III) lors de l'ajout de H ₂ O ₂	page 107
	spectre ¹ H ROESY du composé 9	page 142
	spectre ¹ H ROESY du composé 12	page 143
	spectre RMN du composé 18-Fe + N-MeIm à différentes températures	page 144

INTRODUCTION GENERALE

De nombreux travaux portent sur la synthèse et l'étude de modèles de centres réactionnels intervenant dans des processus naturels. La résolution très récente de structures par diffraction des rayons X de divers sites actifs d'enzyme contribue au développement de la modélisation de ces sites actifs. Parmi ces enzymes, la cytochrome c oxydase et son site actif bimétallique original, dont la reproduction est très tôt apparue comme un défi synthétique, a mobilisé l'énergie de nombreux groupes dans le monde. L'attrait principal pour les chercheurs de la cytochrome c oxydase réside dans le fait qu'elle catalyse avec une très grande efficacité dans les organismes vivants une réaction redox considérée depuis bien longtemps comme un modèle de réaction exergonique propre : la réduction tétraélectronique du dioxygène en eau. Et c'est cette réaction qui s'est imposée, en raison de l'énergie qu'elle peut libérer et de la disponibilité du dioxygène, comme la réaction à mettre en œuvre à la cathode dans les piles à combustible.

La conception de nouveaux modèles du site actif reste toujours d'actualité parce que les modèles fonctionnels qui existent à l'heure actuelle n'offrent pas encore d'aussi bonnes performances que l'enzyme. Les nouveaux modèles réalisés permettront d'affiner la compréhension du fonctionnement de l'enzyme, qui reste encore à bien des égards mystérieux.

Dans cette optique un composé original a été conçu au laboratoire il y a quelques années et considéré comme un modèle potentiel de la cytochrome c oxydase. La démarche suivie pour parvenir à un modèle fonctionnel de l'enzyme à partir de ce composé fait l'objet du présent mémoire.

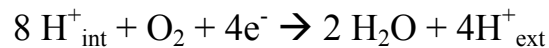
L'introduction qui suit présente plus précisément l'enzyme, quelques modèles fonctionnels et structuraux pertinents et les premiers résultats structuraux et physicochimiques disponibles sur le composé sur lequel nous avons travaillé au laboratoire ces dernières années.

A partir de ces résultats, une série d'adaptations de la structure initiale a été décidée. Ces modifications synthétiques ont constitué la plus grande partie de notre travail et ont donné lieu à l'élaboration d'une famille de composés dérivés du composé initial. La synthèse de ces composés et leur caractérisation structurale feront l'objet de trois chapitres.

Nous terminerons par l'étude par électrochimie du comportement de ces composés vis-à-vis de l'oxygène moléculaire.

INTRODUCTION

Si la plupart des organismes vivants respirent, c'est pour synthétiser l'ATP, la source d'énergie dont leurs cellules ont besoin. L'étape clé de la respiration a lieu à l'intérieur des cellules, dans la membrane de petits organites appelés mitochondries. Il s'y produit en effet une réaction de réduction très exergonique, entre l'oxygène moléculaire et les électrons issus de la dégradation, dans le cytoplasme, des nutriments ingérés par l'organisme. Cette réaction est couplée à un transfert de protons entre l'intérieur et l'extérieur de la membrane de la mitochondrie. A chaque fois qu'une molécule de dioxygène réagit, 8 protons sont extraits de l'intérieur de la membrane ; 4 de ces protons sont consommés dans la réaction, et les 4 autres passent à l'extérieur de la membrane selon le bilan réactionnel suivant :



Le gradient de protons entre l'intérieur et l'extérieur de la membrane qui en résulte est utilisé par l'ATP-synthase pour synthétiser l'ATP à partir d'ADP et de phosphate inorganique.

Cette réaction de réduction de l'oxygène attire l'attention des chimistes à cause de sa grande efficacité et sélectivité. Aucune espèce partiellement réduite de l'oxygène et très toxique pour les cellules (radical hydroxyle, ion superoxyde, peroxyde d'hydrogène) n'est libérée au cours du processus. Par ailleurs, cette réduction s'effectue avec une faible surtension (moins de 0.3 V). Ces propriétés sont à mettre sur le compte de l'enzyme qui catalyse cette réaction, la cytochrome c oxydase.

1. A propos de la cytochrome c oxydase

La cytochrome c oxydase appartient à la famille des enzymes terminales hème/cuivre. Elle constitue l'accepteur final des électrons de la chaîne respiratoire.

1.1 Structure du site actif

La compréhension du mécanisme enzymatique de la réduction tétraélectronique de l'oxygène a été facilitée par la publication récente de structures cristallographiques de cytochrome c oxydases issues de différents organismes (mammifères et bactéries).¹ Ces structures de bonne résolution (2.8 Å au moins) ont confirmé un certain nombre de considérations structurales acquises auparavant par des méthodes spectroscopiques (EXAFS, RPE, ...). L'enzyme

comporte dans son état de repos au moins 7 centres métalliques : 2 atomes de cuivre formant un complexe à valence mixte Cu(I)/Cu(II) (site Cu_A), un fer(III) hémique bas spin (hème a), un fer(III) hémique haut spin (hème a₃) associé à un centre monomérique de cuivre(II) (site Cu_B) et pour terminer des sites comportant du magnésium(II) et du zinc(II) non électroactifs. On estime que le trajet suivi par les électrons au sein de l'enzyme serait le suivant :

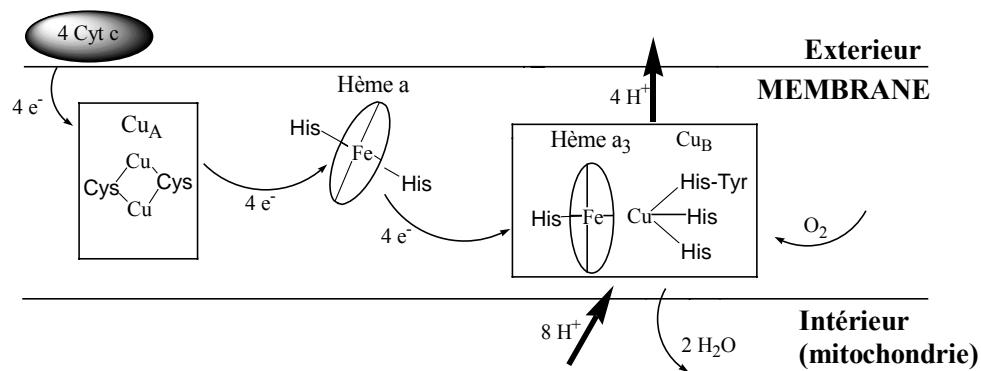


figure 0.1 : trajet probable des électrons dans la cytochrome c oxydase

C'est donc au sein du site associé hème a₃/ Cu_B que s'effectue la réduction du dioxygène. La structure de ce site actif est représentée ci-dessous.

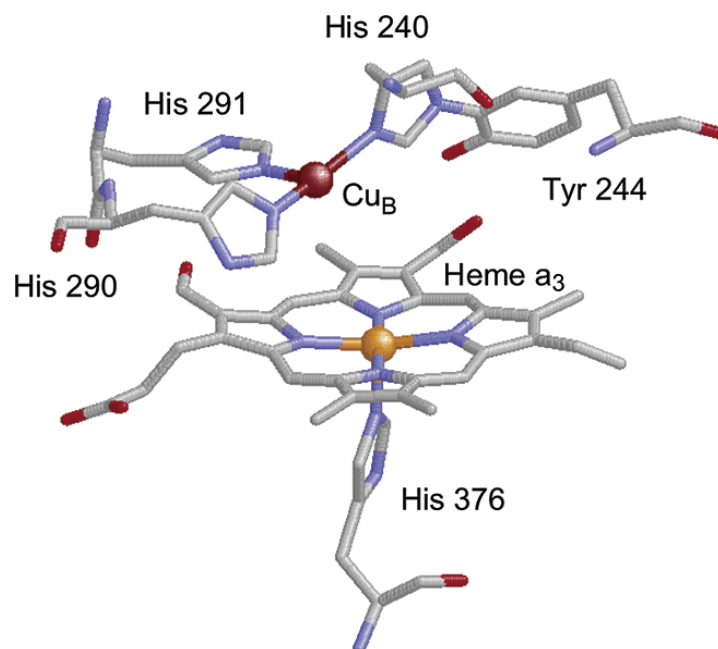


figure 0.2 : structure du site actif de la cytochrome c oxydase (PDB 10CR, structure visualisée avec Rasmol)

Comme dans la plupart des hémoprotéines,² la coordination du fer est complétée en position proximale par un imidazole d'un résidu histidine (His 376) de la chaîne protéique. Trois autres résidus histidine coordinent le cuivre Cu_B, dont l'un (His 240) est lié de manière covalente à un résidu tyrosine (Tyr 244). La distance fer-cuivre dépend des degrés d'oxydation des deux métaux et de l'environnement des métaux ; elle varie dans la gamme 4.4-5.3 Å. L'oxygène se coordine dans le site délimité par les deux centres métalliques, appelé site distal. Dans l'enzyme au repos, le site hème a₃/ Cu_B est silencieux en RPE, ce qui suggère l'existence d'un couplage antiferromagnétique entre le fer(III) et le cuivre(II). Ce couplage pourrait s'expliquer par la présence d'un ligand pontant entre les deux centres métalliques (peroxo, imidazolate, ...), mais aucun ligand de ce type n'a été mis en évidence pour le moment.

1.2 Etat de compréhension du mécanisme

Une grande variété de méthodes biochimiques (Mutagenèse) et de méthodes spectroscopiques (UV/Visible, Raman et RPE) ont été employées pour étudier le mécanisme de la réduction catalytique de l'oxygène moléculaire dans la cytochrome c oxydase.³ Pour pouvoir fixer le dioxygène et réagir avec lui, le site actif {hème a₃ - Cu_B} doit être dans l'état réduit fer(II)-cuivre(I). En revanche, les autres centres métalliques de l'enzyme peuvent être oxydés, partiellement réduits ou complètement réduits. Leur état dans l'enzyme in vivo n'est d'ailleurs pas encore précisément connu. Le mécanisme de la réduction a été étudié avec deux états différents de l'enzyme au départ :

- i) l'état complètement réduit {Cu(I)Cu(I)}_A, Fe a(II), Fe a₃(II), Cu_B(I)}
- ii) l'état à « valence mixte » {Cu(I)Cu(II)}_A, Fe a(III), Fe a₃(II), Cu_B(I)}

Le mécanisme actuellement proposé avec les intermédiaires caractérisés à ce jour est représenté ci-dessous (**figure 0.3**).

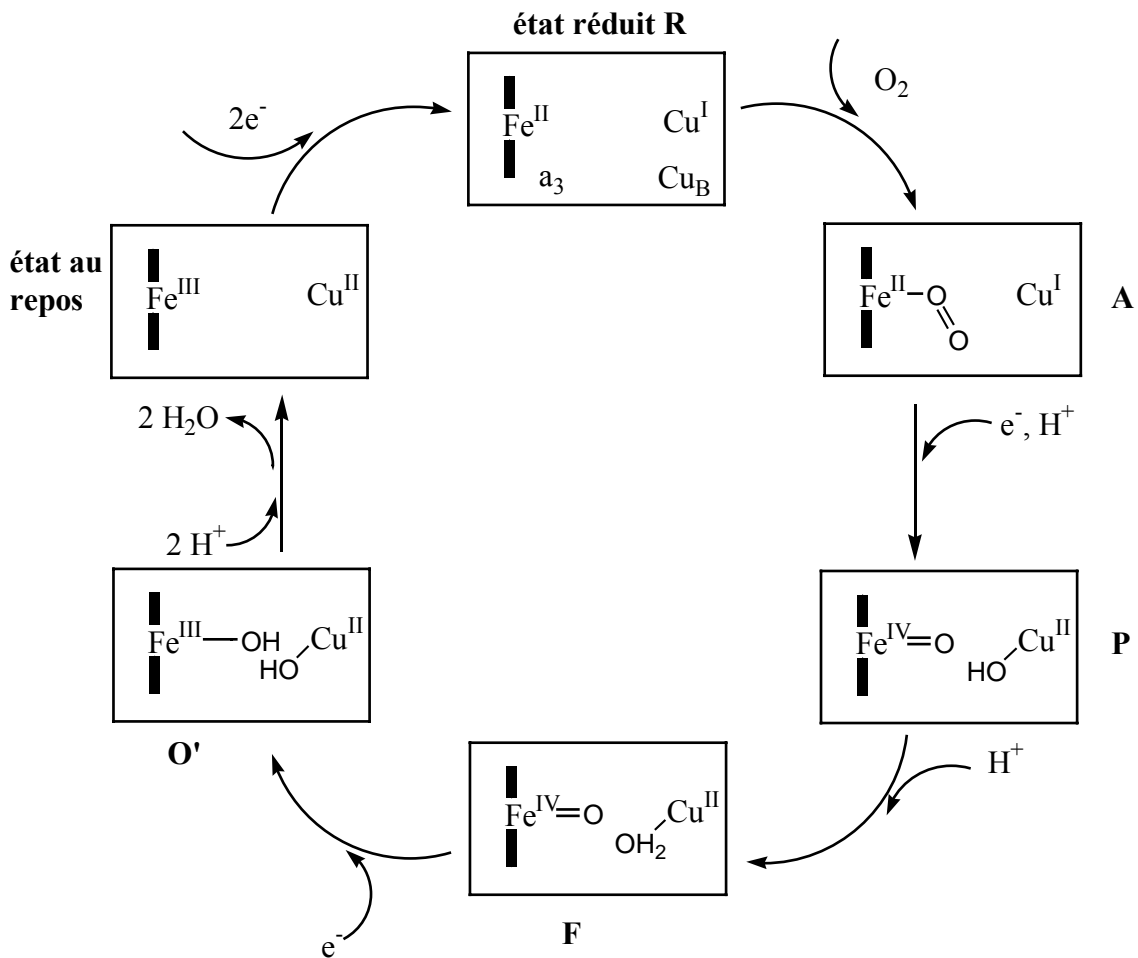


figure 0.3 : cycle catalytique proposé pour la réduction de O_2 par la cytochrome c oxydase

L'adduit **A** formé initialement est analogue aux complexes formés dans le cas des hémoprotéines fixant réversiblement le dioxygène (hémoglobine et myoglobine). L'absence d'intermédiaire détecté entre cet adduit oxygéné et l'intermédiaire **P**, dans lequel la liaison O-O est déjà rompue rend mystérieuse la manière dont a lieu cette rupture. Il est probable que l'atome de cuivre Cu_B intervient à ce stade, mais il reste à préciser de quelle façon. Les étapes ultérieures du mécanisme sont beaucoup mieux comprises.

Il est intéressant de noter que les étapes de fixation et réduction de l'oxygène proprement dites (transformations **R**→**P**) ont lieu sur une échelle de temps beaucoup plus courte (<0.03 ms)^{3b} que celle avec laquelle le ferocytochrome c cède un électron à la cytochrome c oxydase (5- 20 ms).⁴ Il y a donc découplage dans l'enzyme entre la réduction de l'oxygène d'une part et l'apport électronique d'autre part. Trois des quatre électrons nécessaires aux transformations **R**→**P** sont stockés au niveau des deux métaux du site actif (le fer peut en céder deux et le cuivre un seul). L'origine du quatrième électron semble différer selon l'état de l'enzyme choisi au départ pour étudier le mécanisme. Quand on étudie le mécanisme avec

l'état « complètement réduit » de l'enzyme, ce quatrième électron provient vraisemblablement de l'hème a.⁵ Avec l'état à « valence mixte », il a été suggéré que cet électron provient de la tyrosine 244 située à proximité du site actif.⁶ L'intermédiaire **P** isolé dans ce cas n'évolue plus en l'absence de donneurs d'électrons supplémentaires.

En définitive, beaucoup de questions et d'hypothèses demeurent encore sur ce mécanisme enzymatique, notamment:

i) Quel est le rôle exact du cuivre Cu_B? Se lie-t-il aussi à l'oxygène moléculaire ou n'est-il qu'un site supplémentaire de stockage électronique? Des études ont montré que l'enzyme devient inactif quand on lui enlève le cuivre.⁷

ii) Quel est le rôle du résidu tyrosine (Tyr 244) situé très proche du site actif? Apparemment il intervient aussi dans le mécanisme comme donneur d'électron mais il pourrait aussi être un relais dans le transfert des protons.

2. Conception de modèles du site actif

Pour répondre à ces questions, les chimistes réalisent depuis les années 1970 des modèles du site actif de l'enzyme, souvent inspirés par la structure du système naturel (modèles « biomimétiques »). Cette approche synthétique permet d'étudier l'influence de différents facteurs sur le mécanisme de la réduction (environnements de l'hème et du cuivre, distance entre les deux atomes métalliques, nature du ligand proximal, ...) ce qu'il n'est pas possible de faire avec la protéine elle-même. En plus, comme ces modèles du site actif peuvent être préparés avec ou sans cuivre, voire avec d'autres métaux électroactifs, on peut espérer obtenir des informations sur le rôle de ces métaux dans la réduction catalytique du dioxygène.

Les modèles de la cytochrome *c* oxydase sont conçus et étudiés en suivant deux principaux objectifs :

- (i) soit pour étudier leur efficacité dans la réduction du dioxygène. Les groupes de Collman et de Boitrel notamment s'attachent à étudier de tels modèles fonctionnels de l'enzyme.
- (ii) soit pour reproduire un état particulier du site actif de l'enzyme (l'état au repos Fe(III)-Cu(II) ou l'état réduit Fe(II)-Cu(I)). Les groupes de Karlin, Naruta et Holm notamment ont décrit de tels modèles structuraux de l'enzyme.

Deux revues récentes donnent une idée du très important travail synthétique qui a été accompli ces dernières années à propos de la cytochrome *c* oxydase.⁸ Nous présentons dans la

suite quelques modèles de l'enzyme jugés significatifs et qui permettent d'introduire notre approche.

2.1 principaux modèles fonctionnels

Un bon modèle fonctionnel de l'enzyme doit catalyser la réduction tétraélectronique du dioxygène avec une surtension relativement faible. Le potentiel le plus élevé auquel peut s'effectuer la réduction est généralement déterminé par le potentiel d'oxydo-réduction du couple Fe(III)/ Fe(II) dans l'hème. Des études ont montré l'influence des substituants de la porphyrine,⁹ de distorsions de la porphyrine,¹⁰ et de la base axiale proximale¹¹ sur la valeur de ce potentiel, et seront rappelées lors des études électrochimiques dans le dernier chapitre. Par ailleurs, la protéine elle-même semble contribuer à la valeur particulièrement élevée de ce potentiel dans l'enzyme.¹²

Ces modèles sont donc généralement conçus en respectant les critères suivants :

- (i) encombrement de l'une des faces de la porphyrine (reproduction du site distal de l'enzyme).
- (ii) introduction d'un second site de coordination (pour le cuivre) dans ce site distal.
- (iii) contrôle de la distance entre l'hème et ce deuxième site de coordination.
- (iv) reproduction de la coordination proximale de l'hème.

Lors de l'élaboration de ces modèles, il faut tenir compte de deux difficultés majeures :

- (i) l'oxydation irréversible des porphyrines de fer(II) en présence de dioxygène (formation de dimères μ -oxo).
- (ii) la stabilité plus grande des complexes hexacoordinés des fer-hémiques avec les bases axiales par rapport aux complexes pentacoordinés.

La préparation de porphyrines stériquement encombrées sur une des faces résout en partie ces problèmes. L'utilisation de bases axiales encombrées, ou le greffage de la base axiale proximale sur la porphyrine (ce qui évite de devoir travailler avec un excès de base) sont des outils supplémentaires dont dispose le concepteur de modèles.

Pour étudier ces modèles, l'électrocatalyse s'est révélée être une méthode de choix. Les électrons nécessaires à la réduction sont dans ce cas apportés par une électrode. La réduction est généralement étudiée dans l'eau saturée en dioxygène, et les modèles, non solubles dans l'eau, sont adsorbés sur l'électrode (un disque en graphite pyrrolitique). L'électrode sert donc

aussi de support au catalyseur. On peut déterminer le nombre d'électrons échangés et mesurer les potentiels de réduction. L'influence du pH de la solution sur l'efficacité du catalyseur peut être étudiée. On peut aussi détecter la formation éventuelle d'espèces partiellement réduites de l'oxygène moléculaire (peroxyde d'hydrogène) à l'aide d'une deuxième électrode (un anneau en platine) qui entoure le disque en graphite.

Une autre méthode pour étudier la réactivité de ces modèles consiste à ajouter un réducteur monoélectronique comme le cobaltocène (Cp₂Co) à l'adduit qu'ils forment avec l'oxygène moléculaire. Le nombre d'équivalents de cobaltocène nécessaire pour régénérer le catalyseur désoxygéné est égal au nombre d'électrons mis en jeu dans la réduction. Il s'agit d'un dosage redox.

Le premier modèle fonctionnel à pH physiologique a été décrit par le groupe de Collman en 1997.¹³

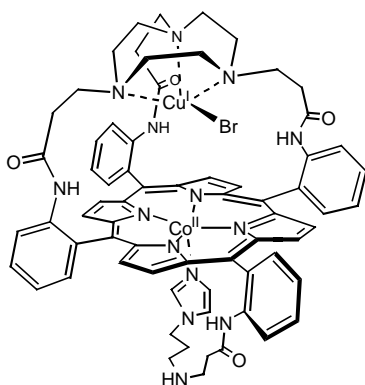
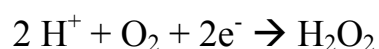


figure 0.4 : le premier modèle fonctionnel de cytochrome c oxydase à pH physiologique

Il associe une porphyrine de cobalt et un chapeau triazacyclononane comme site de coordination du cuivre sur la face distale (**figure 0.4**). L'imidazole proximal est fixé de manière covalente à la porphyrine. Cette porphyrine appartient à la famille des porphyrines « à chapeau ».

L'électrocatalyse et le dosage redox ont montré que ce système réduit l'oxygène moléculaire en eau avec une très grande efficacité. Seules des traces d'espèces partiellement réduites (peroxyde d'hydrogène) sont détectées au cours de la réaction. L'atome de cuivre et la base axiale proximale sont nécessaires pour cette réduction tétraélectronique.

Il est intéressant de noter que l'analogue fer/ cuivre n'effectue qu'une réduction diélectronique dans ces conditions, selon le bilan réactionnel suivant :



Les auteurs expliquent cette différence de réactivité par les potentiels d'oxydoréduction très différents du fer et du cobalt.¹⁴ Dans le complexe de fer, la réduction du cuivre se produit avant celle du fer. Le dioxygène se coordine donc d'abord probablement au cuivre, peut-être à l'extérieur de la cavité distale. Dans ces conditions, seul le cuivre interagit avec l'oxygène et une réduction diélectronique se produit. Dans le complexe de cobalt en revanche, la réduction du cobalt se produit avant celle du cuivre. Le dioxygène vient donc se coordiner au cobalt, probablement dans la cavité distale, parce que la face proximale de la porphyrine est encombrée. Dans ces conditions, il interagit aussi probablement avec le cuivre et cela expliquerait la réduction à 4 électrons observée. Ce modèle a permis de mettre en évidence l'influence critique des potentiels d'oxydoréduction des deux métaux sur l'efficacité du catalyseur.

Depuis, des modèles fonctionnels fer-cuivre ont été publiés.¹⁵

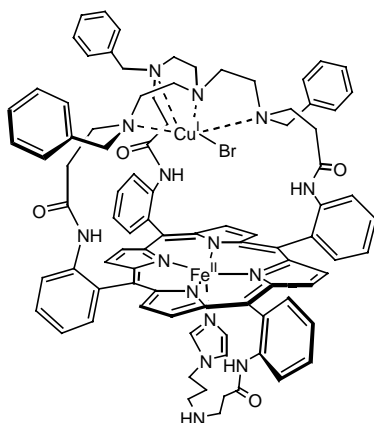


figure 0.5 : un modèle fonctionnel fer-cuivre

L'environnement de la porphyrine est semblable au modèle précédent, mais celui du cuivre est différent. Quatre atomes d'azote se coordinent maintenant au cuivre.

Dans ce nouveau modèle, le potentiel du couple Fe(III)/ Fe(II) est plus élevé que celui du couple Cu(II)/ Cu(I) et cela se traduit effectivement par l'observation de la réduction à 4 électrons. Cet exemple vient donc confirmer les remarques précédentes.

Si l'environnement du fer est à peu près fidèlement reproduit dans le modèle précédent (hème avec base axiale de type imidazole, donc similaire à une histidine), en revanche l'environnement du cuivre est encore assez éloigné de celui dans l'enzyme. Collman et ses collaborateurs se sont ensuite attachés à concevoir des modèles dans lesquels la sphère de coordination autour du cuivre (3 histidines) est aussi reproduite (**figure 0.6**).¹⁶

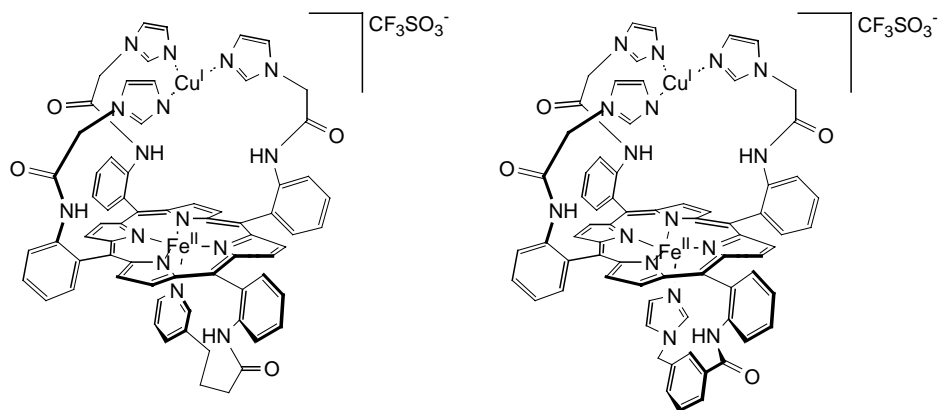


figure 0.6 : des modèles plus « biomimétiques » du site actif de la cytochrome c oxydase

Les espaceurs acétamides ont été choisis pour maintenir la distance fer-cuivre dans la gamme 4.5-5.5 Å et pour empêcher une coordination des imidazoles distaux sur le fer. Ces systèmes s'inspirent du concept des porphyrines « à piquets », également développé par Collman.¹⁷

Ces deux modèles réduisent sélectivement le dioxygène en eau sur une large gamme de pH. La surtension de la réduction est plus faible pour le catalyseur à imidazole proximal que pour celui à pyridine proximale. Le plus biomimétique de ces deux catalyseurs est donc aussi le plus efficace.

Les modèles développés par le groupe de Boitrel illustrent bien le fait que le rôle du cuivre dans le mécanisme est loin d'être évident.¹⁸

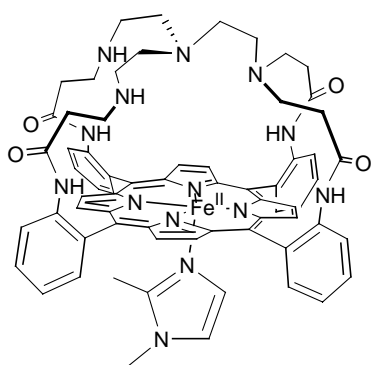


figure 0.7 : un modèle fonctionnel fer seul

Cette porphyrine est « coiffée » par un tripode tris(2-aminoethyl)-amine (tren) qui peut coordonner un atome de cuivre. La base axiale n'est ici pas liée à la porphyrine par un lien covalent.

L'électrocatalyse a montré que cette porphyrine de fer effectue sélectivement la réduction tétraélectronique du dioxygène à pH physiologique. De manière surprenante, l'analogue bimétallique fer-cuivre s'est révélé moins efficace que le complexe de fer seul!

De ces modèles on peut donc déduire que l'atome de cuivre n'est pas un prérequis nécessaire pour qu'un catalyseur effectue la réduction tétraélectronique du dioxygène. Toutefois, les

auteurs reconnaissent que ces résultats n'impliquent pas forcément que l'atome de cuivre n'a pas de rôle à jouer dans le mécanisme enzymatique. La réduction du dioxygène nécessite que les protons et les électrons soient délivrés rapidement au site actif. Ces conditions sont remplies quand on adsorbe les modèles sur une électrode et qu'on les étudie par électrocatalyse. Dans le système naturel à l'inverse, les électrons sont délivrés un par un par le ferrocyclochrome c et l'apport électronique est au moins dix fois plus lent que la cinétique de réduction de l'oxygène. Dans ces conditions il est probable que les différents centres métalliques de l'enzyme (notamment Cu_B) servent de site de stockage des électrons nécessaires à la réduction.

Les auteurs ont aussi étudié l'influence de petites modifications de la structure de la poche distale et de son environnement électronique sur les propriétés catalytiques. D'autres modèles, qui diffèrent par la substitution des fonctions amines secondaires, ou par le nombre de liens entre le tripode tren et la porphyrine ont donc été synthétisés et étudiés (**figure 0.8**).

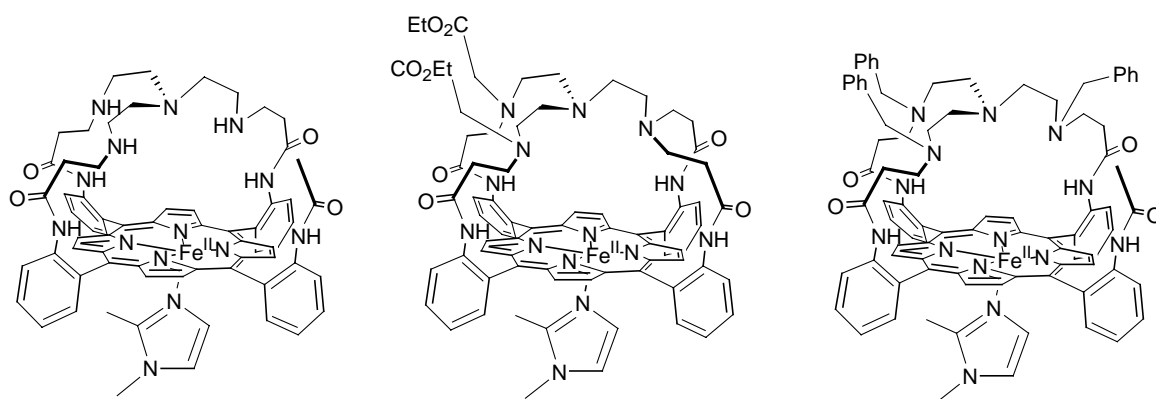


figure 0.8 : autres porphyrines « coiffées » par un tripode tren étudiées par le groupe de Boitrel

Le nombre de liens entre le ligand tren et la porphyrine a peu d'influence, alors que la substitution des fonctions amines affecte les propriétés du catalyseur (sélectivité moindre, surtension de la réduction augmentée). Les auteurs y voient la preuve qu'une source de protons labiles (ici les amines secondaires) dans le site distal est importante pour la fixation et la réduction de l'oxygène moléculaire. Dans le système naturel la tyrosine protonée Tyr 244 pourrait aussi jouer ce rôle.

Collman et ses collaborateurs ont récemment incorporé des modèles du site actif de l'enzyme dans des films lipidiques.

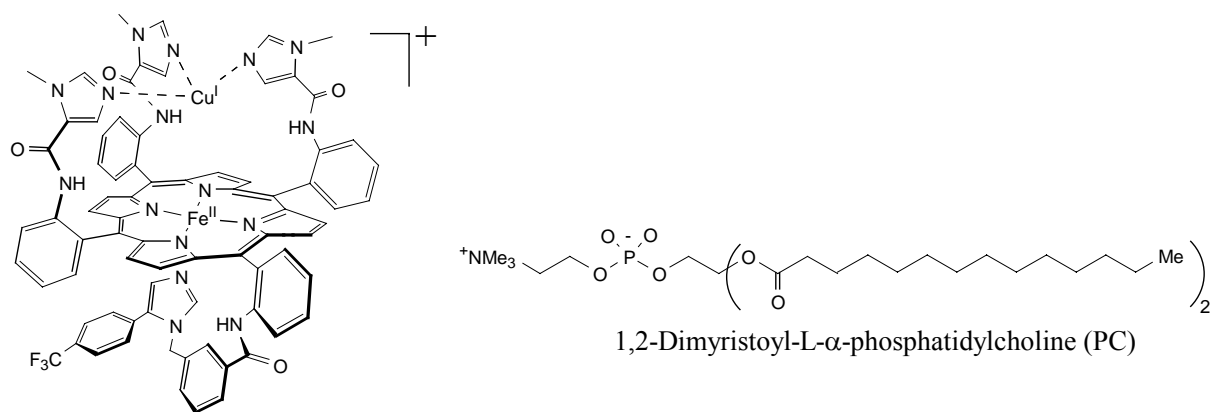


figure 0.9 : catalyseur incorporé par Collman dans une matrice lipidique (PC)

Comme les deux modèles décrits précédemment par Collman, ces nouveaux systèmes sont très proches structurellement du site catalytique naturel. Ils reproduisent fidèlement l'environnement du cuivre (trois imidazoles) et du fer (imidazole proximal) et la distance fer – cuivre (environ 5 Å) est comparable à celle dans l'enzyme. L'incorporation de ces systèmes dans un film lipidique vise à simuler en plus le flux d'électrons limité auquel est soumis le site actif dans l'enzyme.

Dans les conditions d'un apport d'électrons rapide (complexes simplement adsorbés sur l'électrode), ces modèles fer seul et fer/ cuivre catalysent la réduction tétraélectronique du dioxygène avec une très bonne sélectivité.¹⁹ Les auteurs ont montré que le cuivre n'intervient pas dans le mécanisme catalytique et qu'il n'améliore pas la stabilité du catalyseur. Ils ont constaté toutefois que le cuivre empêche la libération de superoxyde O_2^- au cours de la réduction et qu'il protège le catalyseur contre l'inhibition par le monoxyde de carbone.²⁰

Quand l'apport d'électrons devient limitant (catalyseurs incorporés à faible concentration dans un film lipidique déposé sur l'électrode), en revanche, seul les bimétalliques fer/ cuivre sont actifs dans la réduction du dioxygène.²¹ Les modèles fer seul subissent une décomposition rapide qui affecte leur propriétés catalytiques. Ces résultats sont tout à fait analogues au système naturel qui est inactif quand on lui enlève le cuivre.⁷

Le contrôle de l'apport électronique a pu encore être amélioré en dispersant le même catalyseur non cuivré dans un film de Nafion.²² Contrairement au film lipidique PC, la mobilité du catalyseur dans le Nafion est très faible. Les auteurs ont donc ajouté un transporteur comme $Ru(NH_3)_6^{2+}$ mobile dans le Nafion pour apporter les électrons nécessaires au catalyseur. En contrôlant la concentration de ce transporteur dans le film, ils ont de fait contrôlé précisément l'apport électronique. En l'absence de transporteur ou à faible concentration relative, la quantité d'espèces partiellement réduites (H_2O_2) augmente

notablement. Il faut au moins trois fois plus de transporteur que de catalyseur dans le film pour que l'efficacité et la sélectivité du catalyseur dispersé deviennent comparables à celle du catalyseur simplement adsorbé sur l'électrode. Ces résultats confirment donc que des catalyseurs fer seul très efficaces quand l'apport électronique est rapide peuvent perdre leur efficacité quand on limite et ralentit cet apport.

Les modèles les plus évolués à ce jour intègrent un substituant phénol, destiné à reproduire le résidu tyrosine 244 situé à proximité du site catalytique.²³

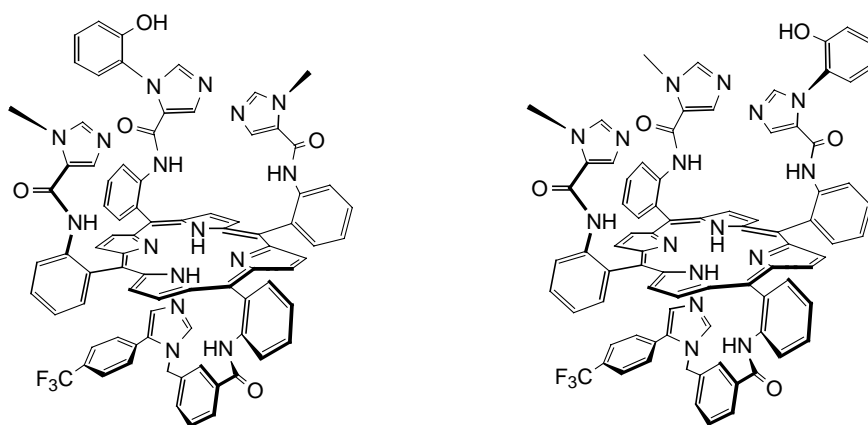


figure 0.10: des modèles portant un analogue du résidu Tyr 244

L'électrocatalyse avec ces modèles n'a pas encore été décrite.

Les modèles fonctionnels synthétisés et étudiés à ce jour ont donc clairement mis en évidence l'influence de la base axiale proximale et de la structure du site distal sur l'efficacité du catalyseur. Ils ont aussi apporté des éléments de réponse intéressants sur le rôle du cuivre et de la tyrosine 244 mais rien à ce sujet n'est encore établi de manière certaine. De nombreux modèles fonctionnels doivent encore être étudiés pour espérer comprendre le rôle précis de tous les centres électroactifs présents dans le site actif de l'enzyme.

2.2 principaux modèles structuraux

Des modèles de l'enzyme ont aussi été synthétisés dans le but de comprendre et reproduire certains détails structuraux du site actif. Pendant longtemps, la cible principale des synthésistes a été l'état au repos du site actif de l'enzyme (Fe(III)-Cu(II)) et ses propriétés magnétiques particulières. Les efforts se portent à présent sur la modélisation de l'état réduit (Fe(II)-Cu(I)) et des adduits qu'il forme avec l'oxygène moléculaire.

2.2.1 modèles de l'état au repos de l'enzyme

Dans l'état au repos de l'enzyme, le fer(III) $S=5/2$ et le cuivre(II) $S=1/2$ du site actif sont probablement en couplage antiferromagnétique, comme l'indiquent des mesures de susceptibilité magnétique ($S_{\text{tot}}=2$) et des études RPE et Mössbauer.²⁴ Il a été suggéré qu'un ligand pontant sert de médiateur à ce couplage magnétique. Il pourrait s'agir d'un ion oxyde (O^{2-}), hydroxyde (OH^-), carboxylate ($RCOO^-$), chlorure (Cl^-), sulfure (S^{2-}), cystéinate ou imidazolate et on ne peut pas écarter l'hypothèse que ce ligand provienne des traitements chimiques nécessaires pour isoler l'enzyme. Malgré de nombreuses études spectroscopiques et cristallographiques réalisées, la nature de ce ligand n'est toujours pas précisée de manière certaine. Cette énigme a conduit les chimistes à synthétiser de nombreux complexes modèles du type $Fe(III)-X-Cu(II)L$, en suivant deux approches synthétiques majeures:

(i) voie covalente : le ligand chélatant L du cuivre est greffé sur la porphyrine.

(ii) auto-assemblage : le complexe est formé en mélangeant une porphyrine de fer(III), et un complexe chélate du cuivre(II). Le ligand pontant X est généralement porté par un des deux métaux avant l'assemblage ; l'autre métal porte un ligand labile.

Les propriétés magnétiques des modèles ainsi que quelques paramètres structuraux caractéristiques (distance fer-cuivre notamment) ont été comparées à leur analogues dans l'enzyme, et cela a permis aux chercheurs de se prononcer sur la possibilité ou non de la présence de certains ligands pontants dans le site actif de l'enzyme.

a) modèles à pont oxo ou hydroxo

Les études cristallographiques ont mis en évidence une espèce oxo ou hydroxo qui pourrait ponter les deux métaux du site actif dans au moins une source bactérienne de cytochrome c oxydase, même si les distances oxygène-métal (2.3 Å) sont un peu longues pour des liaisons de coordination.²⁵ Les modèles du site actif avec un pont oxygéné ont donc été considérés comme particulièrement pertinents. En plus, il peut s'agir de mimes plausibles d'intermédiaires du mécanisme de la réduction de l'oxygène moléculaire, d'où leur intérêt particulier pour les chercheurs. De nombreux modèles de ce type ont été décrits par les groupes de Karlin et Holm ;²⁶ pour certains d'entre eux, les auteurs disposent de structures aux Rayons X (**figure 0.11**).

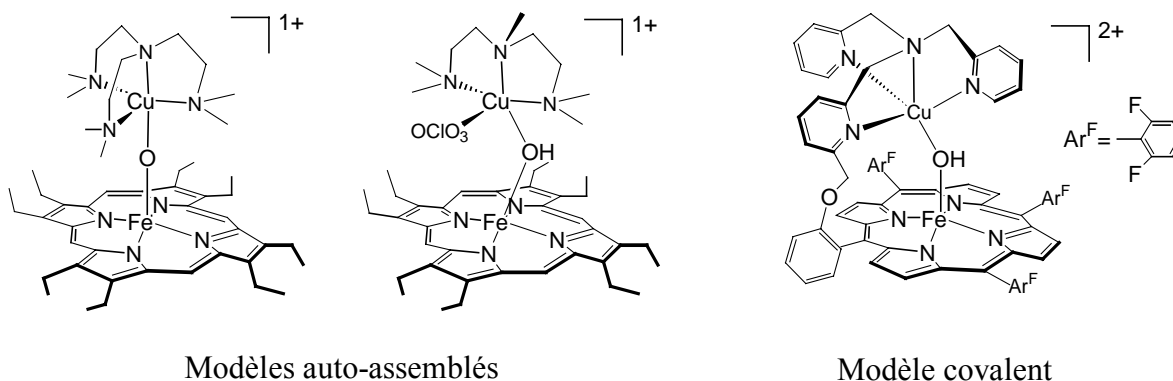


figure 0.11 : des modèles à pont oxo et hydroxo du site actif de la cytochrome c oxydase

Dans la plupart des systèmes synthétiques à pont oxo étudiés, le cœur fer-oxygène-cuivre est presque linéaire, la distance fer-cuivre est voisine de 3.6 Å et les distances oxygène-métal voisines de 1.8 Å. Leurs propriétés magnétiques sont généralement en accord avec celles de l'enzyme. En ce qui concerne les modèles à pont hydroxo décrits, le cœur fer-oxygène-cuivre est coudé (angle de liaison voisin de 150°), les distances fer-cuivre (3.66-3.80 Å) et métal-oxygène (1.87-1.99 Å) sont plus longues que pour les systèmes à pont oxo, mais leur propriétés magnétiques sont aussi comparables à celles de l'enzyme.

Dans tous ces complexes modèles, la distance caractéristique fer-cuivre est donc beaucoup plus courte que dans l'enzyme (4.4-4.9 Å pour l'état oxydé). Karlin en conclut qu'il n'est pas possible que les deux métaux du site actif soient pontés par un ligand oxo ou hydroxo.

b) modèles à pont carboxylate, thiolate ou imidazolate

Ces trois ligands pontant ont été envisagés parce qu'on les rencontre dans certains résidus acides aminés de la protéine proches du site actif (histidine, cystéine). Les nombreux complexes modèles synthétisés notamment par Holm et Wilson présentent des propriétés structurales et électroniques intéressantes.²⁷ La **figure 0.12** présente quelques complexes auto-assemblés obtenus (pour a, b, et c une structure aux rayons X est décrite ; d a été caractérisé par analyse élémentaire).

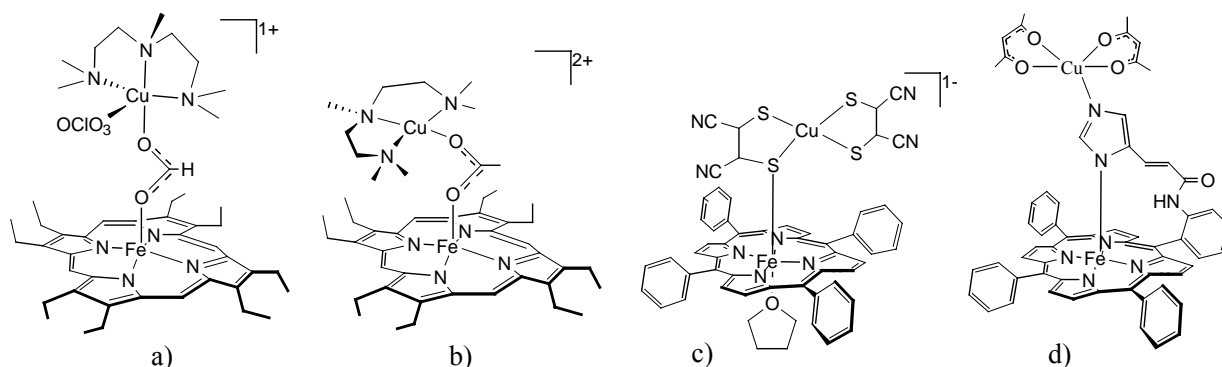


figure 0.12 : modèles à pont carboxylate, thiolate ou imidazolate

Dans les complexes a et b, le mode de coordination du ligand carboxylate est différent. Il en résulte des valeurs très différentes de la distance caractéristique fer-cuivre (5.86 Å pour a, 4.43 Å pour b). Le complexe b est donc un meilleur modèle du site actif de l'enzyme. Mais le ligand carboxylate ne semble pas être un aussi bon médiateur de couplage magnétique entre les deux métaux qu'un ligand oxo.

Dans le complexe soufré, la distance fer-cuivre (3.94 Å) est plus petite que dans l'enzyme. En plus, le couplage magnétique entre les deux métaux s'est aussi avéré faible.

En ce qui concerne le complexe avec l'imidazolate (d), aucun couplage magnétique entre les deux métaux n'a été mis en évidence.

D'après ces résultats, il est donc peu probable qu'un ligand carboxylate, imidazolate ou thiolate soit le médiateur du couplage magnétique dans l'enzyme.

c) modèles à pont halogénure:

Des modèles à pont fluorure et chlorure ont aussi été décrits et caractérisés par radiocristallographie (**figure 0.13**).²⁸

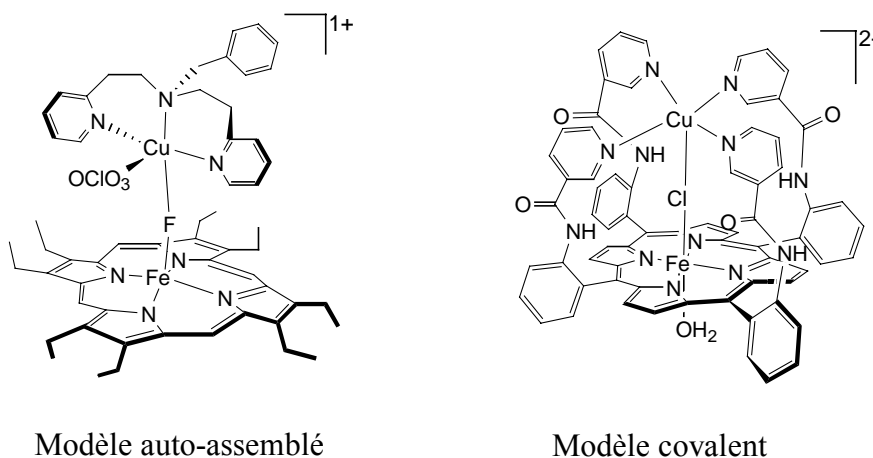


figure 0.13 : modèles à pont halogénure

Les distances fer-cuivre dans ces modèles (4.05 Å pour a et 4.9 Å pour b) sont comparables à celles déduites des structures de différentes sources d'enzyme et ces deux ligands halogénures induisent un couplage magnétique entre les deux métaux, même s'il est plutôt faible. Par ailleurs Henkel et collaborateurs suggèrent, à partir d'études EXAFS d'une source bovine de cytochrome c oxydase, la présence probable d'un ligand chlorure pontant dans le site actif.²⁹ Mais il est possible que ce ligand provienne d'une contamination lors de l'extraction et de la purification de l'enzyme.³⁰

d) modèles à pont cyanure ; modélisation de l'empoisonnement de l'enzyme par les ions cyanures :

La coordination des ions cyanures dans le site actif de l'enzyme est rapide et irréversible (empoisonnement). Le mode de coordination du ligand cyano est toujours un sujet de discussions. C'est pourquoi des modèles du site actif de l'enzyme dans l'état oxydé avec pont cyanure ont été synthétisés, principalement par Holm et ses collaborateurs et pour la plupart de ces complexes aussi, des structures aux rayons X sont disponibles. Des complexes binucléaires pontés (1 fer-1 cuivre) (**figure 0.14**) mais aussi trinucléaires (1 fer-2 cuivre ou 1 cuivre-2 fer) ont été obtenus.³¹

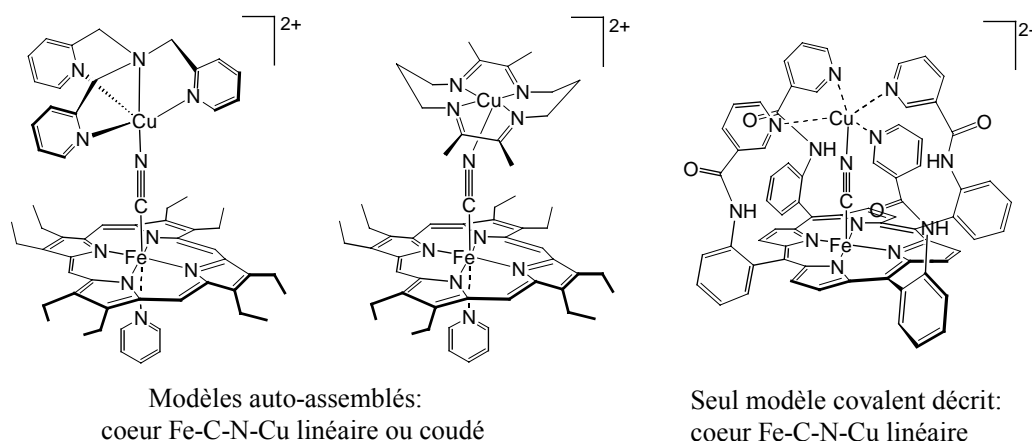


figure 0.14 : des modèles binucléaires à pont cyanure du site actif de la cytochrome c oxydase

L'atome de carbone de l'ion cyanure est lié à l'atome de fer et l'atome d'azote à l'atome de cuivre. Deux structures principales ont été rencontrées avec ces modèles: un système Fe-C-N-Cu quasiment linéaire et un système Fe-C-N-Cu coudé au niveau du cuivre.

Ces deux structures différentes peuvent être distinguées par spectroscopie Infrarouge ou Raman, parce qu'elles présentent des fréquences ν_{CN} très différentes. Sur cette base, ces

modèles synthétiques ont pu être comparés aux complexes formés entre la cytochrome *c* oxydase et les ions cyanures. Il apparaît qu'une structure à pont cyanure coudée est plausible pour ces complexes enzyme-CN⁻.

Même si la nature du ligand médiateur de couplage magnétique dans l'état oxydé du site actif de l'enzyme n'est pas encore clairement établie, l'élaboration de nombreux modèles structuraux de ce site actif, avec un ligand pontant, a donc apporté beaucoup d'informations dans ce domaine. Certains ligands potentiels peuvent être exclus parce qu'ils n'induisent pas de couplage magnétique entre les métaux, ou parce qu'ils maintiennent ces deux métaux à une distance très largement en dehors de la gamme des distances fer-cuivre rencontrées dans les différentes sources d'enzyme. D'autre part, la synthèse de complexes bimétalliques fer-cuivre pontés par un ion cyanure a permis d'en savoir un peu plus sur la manière dont se produit l'empoisonnement de l'enzyme par ces ions.

2.2.2 modèles de l'état réduit de l'enzyme ; caractérisation d'adduits oxygénés :

La caractérisation d'intermédiaires lors de l'oxygénation d'analogues synthétiques Fe(II)/Cu(I) du site actif constitue un autre apport notable de la chimie biomimétique appliquée à la cytochrome *c* oxydase. Même s'il faut rester prudent parce que ces intermédiaires sont généralement isolés dans des conditions expérimentales (solvants non protiques, basse température) très différentes de celles avec lesquelles l'enzyme effectue la réduction du dioxygène, ces adduits oxygénés peuvent apporter des informations sur l'étape clé du mécanisme enzymatique, la rupture de la liaison O-O.

La réaction du dioxygène a été examinée en premier lieu sur des modèles covalents du site actif. Mais l'approche auto-assemblée a aussi été mise en œuvre. Dans ce cas l'oxygène moléculaire est utilisé comme élément d'assemblage entre une porphyrine de fer(II) et un complexe chélate de cuivre(I).

Comme les autres complexes électroactifs de l'enzyme (hème *a* et Cu_A) ne sont pas reproduits dans ces modèles, ils constituent en réalité des analogues de l'état « à valence mixte » de l'enzyme (site actif réduit, mais absence d'apport électronique extérieur).

Dans la plupart des systèmes étudiés par les groupes de Karlin et Naruta, un intermédiaire du type hème-peroxo-cuivre a été isolé à basse température. En travaillant à -30°C dans l'acétonitrile, Naruta a réussi à cristalliser un tel complexe (**figure 0.15**).³² Ce complexe est

stable plusieurs jours en solution et plusieurs mois en phase solide ! La nature de la liaison O-O a été étudiée par spectroscopie Raman et UV/Visible et les états de spin des métaux par Spectroscopie RPE et Mössbauer ainsi que par des mesures de susceptibilité magnétique. Comme le montre la structure établie par diffraction des rayons X, le fer est coordonné aux deux atomes d'oxygène et le cuivre à un seul.

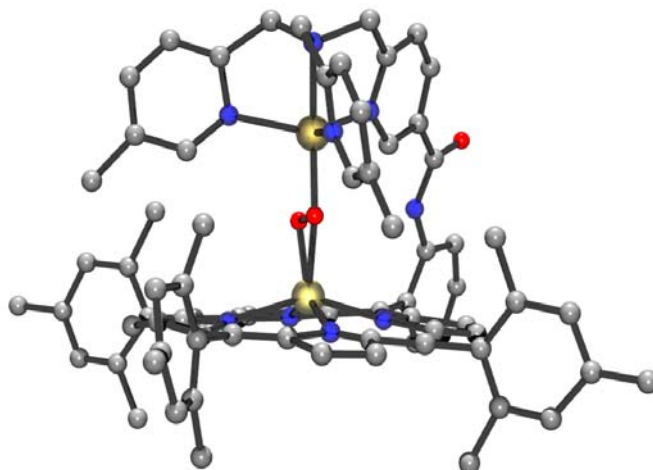


figure 0.15 : structure de l'adduit hème-peroxo-cuivre de Naruta (Cambridge Cristallographic Data Centre 205246; structure visualisée avec Ortep et POV-Ray)

Pendant longtemps les chercheurs attribuaient une structure analogue au deuxième intermédiaire isolé (**P**) du cycle catalytique de la cytochrome c oxydase. On sait aujourd'hui que dans cet intermédiaire, la liaison O-O est déjà rompue. Toutefois, une espèce hème-peroxo-cuivre pourrait être une espèce transitoire à très faible durée de vie en milieu aqueux.

Certains de ces complexes évoluent vers une espèce μ -oxo du type de celles décrites dans la partie précédente, quand on élève la température (**figure 0.16**). Cette évolution s'apparente à une dismutation, mais son mécanisme n'est pas encore bien connu.^{8b} Karlin et ses collaborateurs ont montré que la présence du cuivre et l'environnement des deux métaux jouent un rôle déterminant lors de cette rupture de la liaison O-O.³³

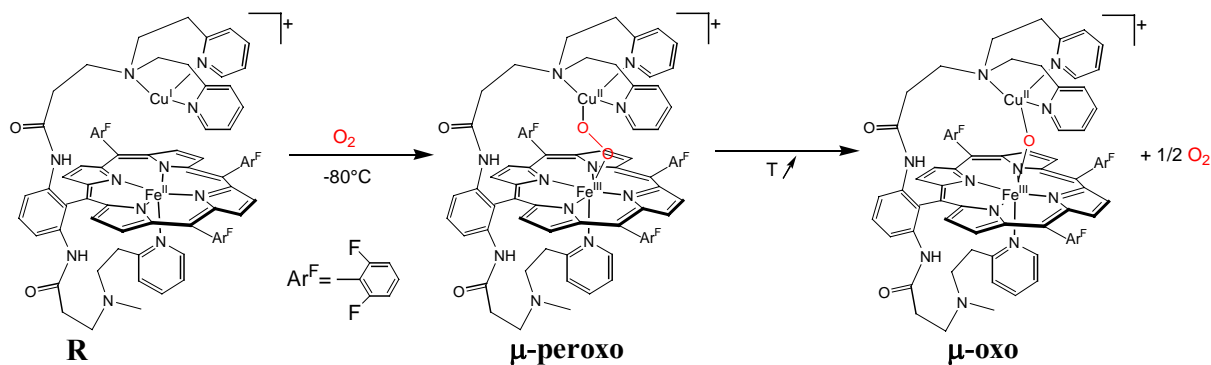


figure 0.16: conversion d'un adduit hème-peroxo-cuivre en hème-oxo-cuivre

L'un des systèmes biomimétiques Fe(II)-Cu(I) de Collman et collaborateurs a montré une réactivité différente lors de l'oxygénation.³⁴ A partir d'expériences de Résonance Raman, les auteurs identifient l'adduit comme étant une espèce du type Fe(III)-superoxyde/Cu(I) et cet adduit est stable plusieurs heures à température ambiante dans des solvants non protiques (**figure 0.17**).

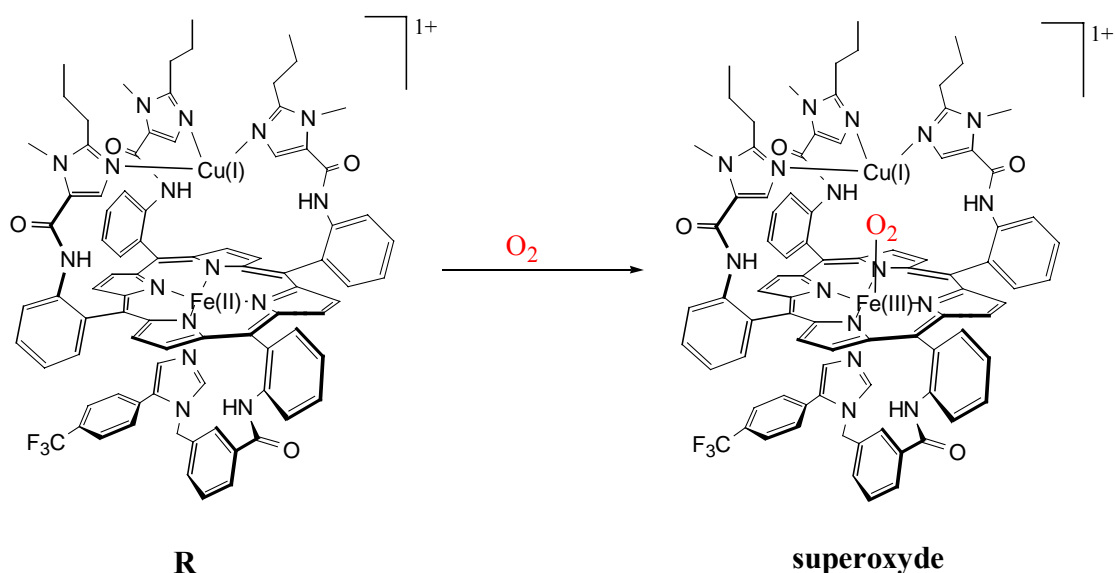


figure 0.17: l'intermédiaire Fe(III)-superoxyde/Cu(I) de Collman et collaborateurs

L'intérêt particulier de ce modèle est qu'il est structurellement très proche du site actif de l'enzyme. Les auteurs estiment que cet adduit constitue un bon modèle du premier intermédiaire mis en évidence dans la réaction entre l'enzyme et le dioxygène, l'intermédiaire A. Par comparaison entre la réactivité du modèle fer(II) seul et du modèle bimétallique fer(II)/cuivre(I), les auteurs ont montré que la présence du cuivre augmente l'affinité du site distal pour l'oxygène.

Plus récemment Naruta et ses collaborateurs ont aussi isolé un adduit Fe(III)-superoxo/Cu(I) à -70°C dans un mélange d'acétonitrile et de THF (80/20) mais ils ont montré qu'il résulte de la dégradation d'une espèce très instable du type hème-peroxo-cuivre formée initialement avec le dioxygène.³⁵ Ce modèle présente aussi l'intérêt de porter un analogue de la tyrosine 244 (**figure 0.18**).

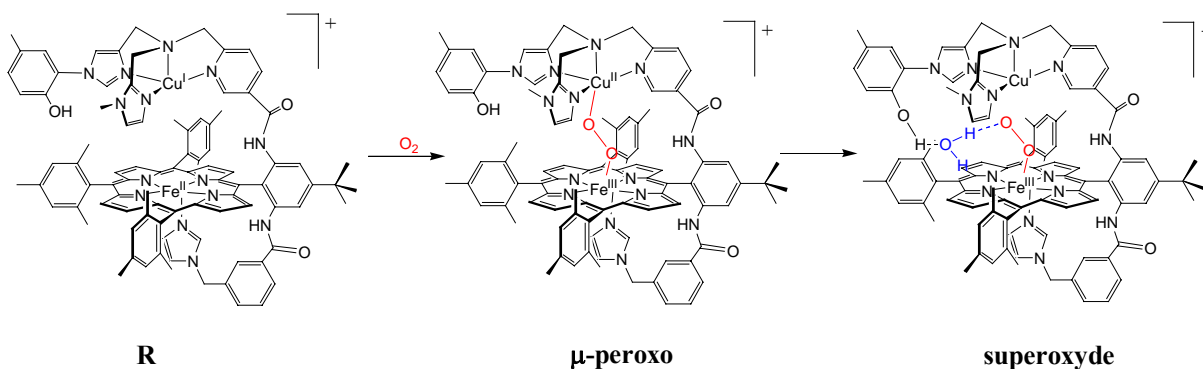


figure 0.18 : conversion d'un adduit Fe(III)-peroxo-Cu(II) en Fe(III)-superoxyde/Cu(I)

L'état réduit de l'enzyme a aussi été modélisé par ordinateur et le mécanisme de la rupture de la liaison O-O étudié par la Théorie de la Fonctionnelle de la Densité.³⁶ Le modèle informatique le plus évolué à ce jour comporte une porphyrine de fer avec un imidazole proximal et un atome de cuivre lié à trois autres imidazoles, dont l'un porte un groupe phénol, analogue de la Tyrosine 244. Dans l'enzyme la tyrosine est liée par liaison hydrogène à un groupe hydroxyle d'un substituant de l'hème. Cette liaison hydrogène a aussi été prise en compte dans le modèle (**figure 0.19, R**). L'environnement protéique du site actif est traité comme un milieu diélectrique de constante $\epsilon_r=4$. Le chemin réactionnel pour lequel l'enthalpie libre d'activation calculée est la plus proche de la valeur expérimentale passe par un intermédiaire instable du type hème-hydroperoxyde-cuivre (**figure 0.19, I_p**). Les auteurs en déduisent que le transfert d'un proton au dioxygène coordiné est une étape préalable nécessaire à la rupture de la liaison O-O.

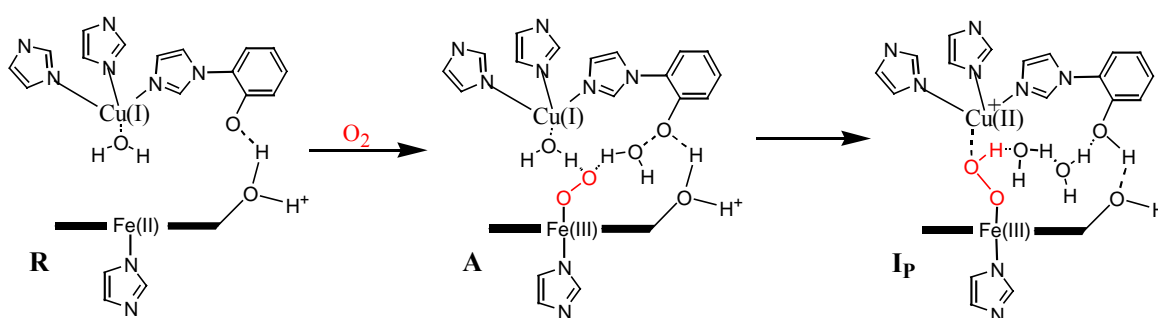


figure 0.19 : un modèle informatique de l'état réduit; obtention d'un intermédiaire hème-hydroperoxyde-cuivre.

Ces modèles structuraux de l'état réduit du site actif de l'enzyme et la caractérisation des complexes qu'ils forment avec l'oxygène moléculaire en milieu organique ont donc apporté de nouvelles informations sur le rôle du cuivre dans l'enzyme. Il augmente l'affinité du site distal pour le dioxygène et pourrait intervenir dans la rupture de la liaison O-O. Par ailleurs

d'autres facteurs qui jouent aussi un rôle déterminant dans la rupture de cette liaison ont été identifiés (environnement du cuivre, présence de protons, ...).

3. Des modèles potentiels originaux de la cytochrome c oxydase : les porphyrines à anse phénanthroline

3.1 à propos des porphyrines « à anse » :

L'utilisation de porphyrines « à anse » comme modèles de systèmes biologiques remonte aux années 1980 avec les travaux de Momenteau.³⁷ Ces systèmes ont été introduits pour mimer les protéines qui assurent le transport du dioxygène dans les organismes vivants. On citera, en particulier, les systèmes à double anse décrits par Momenteau en 1982, dont l'un est représenté à la **figure 0.20**. L'une des anses porte une base axiale. L'autre anse définit le site distal où le dioxygène se coordine. Ce modèle a montré une affinité très grande pour l'oxygène moléculaire et cela a été expliqué par l'existence d'une liaison hydrogène entre une fonction amide de l'anse et l'oxygène.

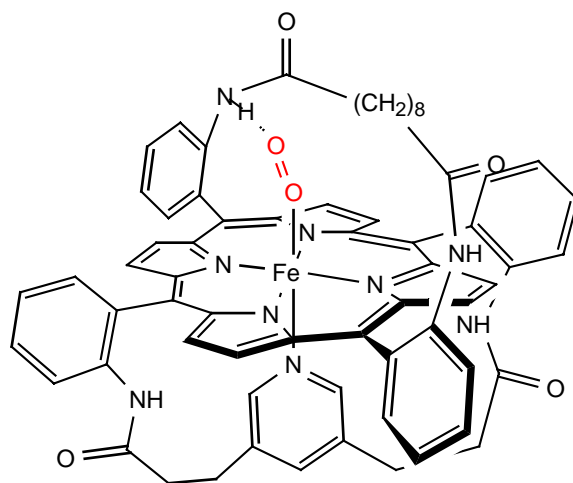


figure 0.20 : une porphyrine à double anse de Momenteau

La synthèse de porphyrines mono-anses pour modéliser le site actif d'enzymes comme la cytochrome c oxydase est une voie qui a été assez peu explorée jusqu'à présent. Comme on l'a vu, la plupart des modèles fonctionnels de cytochrome c oxydase décrits dans la littérature appartiennent à la famille des porphyrines « à chapeau » ou « à piquets ».

L'anse doit porter un ligand susceptible de complexer le cuivre dans son état d'oxydation +1. Le premier système construit sur ce principe a été décrit par Gunter en 1981 (**figure 0.21**).³⁸ Les auteurs ont choisi des espaceurs souples entre le site de coordination du cuivre et la porphyrine.

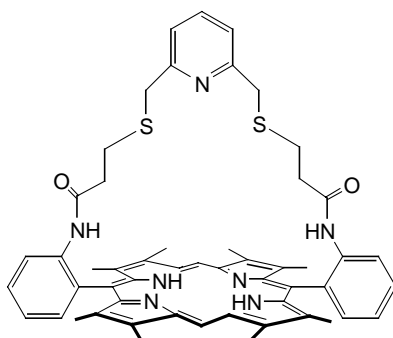


figure 0.21 : un modèle de cytochrome c oxydase à espaceur souple

Plus récemment, la synthèse très efficace d'une porphyrine à anse phénanthroline, appelée **porphen** dans la suite, a été décrite au laboratoire par J. Wytko, E. Graf et J. Weiss.³⁹ A l'inverse de l'exemple précédent, les espaceurs sont ici rigides. Cette porphyrine a été obtenue par condensation acido-catalysée dans des conditions diluées et sous atmosphère inerte entre deux équivalents de dipyrrométhane et un dialdéhyde (**figure 0.22**). Le dipyrrométhane⁴⁰ et la 2,9-bis(p-bromophenyl)-1,10-phénanthroline⁴¹ ont été synthétisés en utilisant les méthodes décrites dans la littérature.

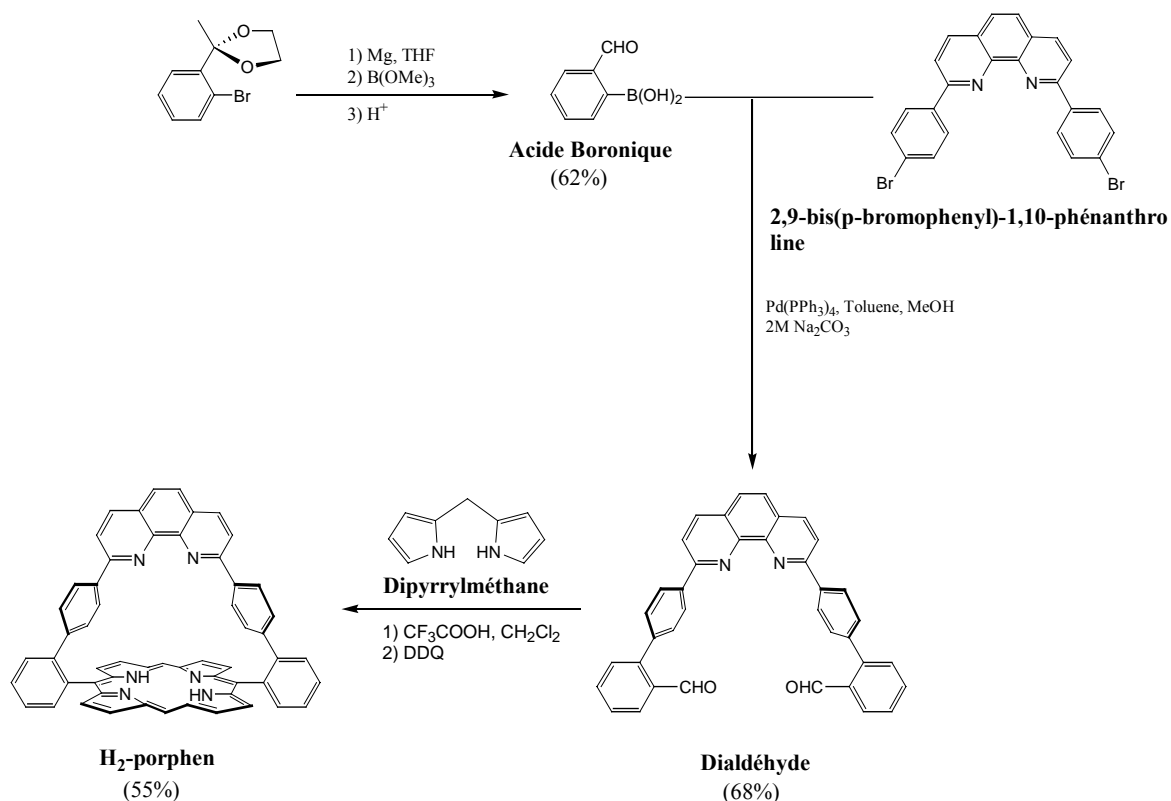


figure 0.22 : synthèse de la porphen

Le rendement de condensation entre le dipyrrométhane et le dialdéhyde atteint désormais 55% au laboratoire, ce qui est exceptionnel pour une porphyrine superstructurée de ce type. Dans la partie suivante, nous rappelons quelques propriétés importantes de la **porphen**, étudiées par J. Wytko et J. Froidevaux au laboratoire.

3.2 propriétés de la porphyrine à anse phénantroline :

a) caractérisation structurale :

La structure de la **porphen** a été étudiée en solution et en phase solide. Des cristaux de la **porphen** base libre ont été obtenus par diffusion lente d'hexane et de traces de méthanol dans une solution concentrée (10^{-2} M) de cette porphyrine dans le dichlorométhane.⁴² La structure aux rayons X est représentée à la **figure 0.23**. La cavité contient une molécule de méthanol.

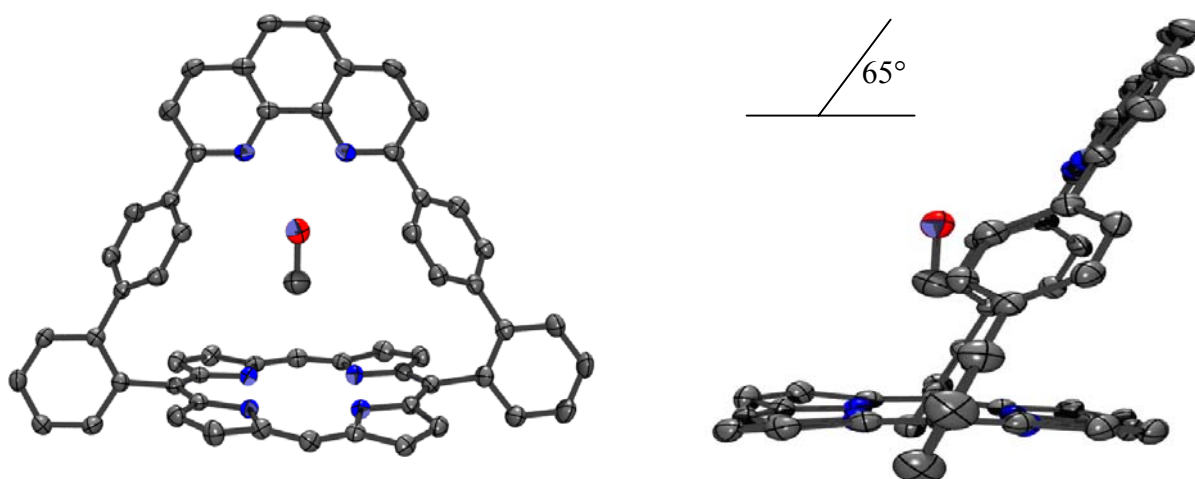


figure 0.23 : structure aux rayons X de porphen

La structure en phase solide montre que la porphyrine n'est que faiblement déformée et que l'anse phénantroline est inclinée d'un angle dièdre proche de 65° par rapport au plan de la porphyrine. A cet égard, il faut noter qu'en RMN, aucune dissymétrie pour les protons du cycle tetrapyrrolique n'est observée, ce qui suggère qu'en solution cette anse est mobile au dessus du plan de la porphyrine. L'origine de l'inclinaison en phase solide est à chercher dans les interactions entre molécules au sein de la maille.

De l'analyse des distances caractéristiques (notamment la hauteur de la cavité définie par l'anse : 6.62 \AA entre le centroïde des 4 atomes d'azote de la porphyrine et le centroïde des 2 atomes d'azote de la phénantroline), on peut déduire que la **porphen** présente une cavité large qui semble bien adaptée à la formation de complexes bimétalliques. En plus, comme

l'anse phénanthroline peut s'incliner, on peut aussi présager que l'inclusion de substrats dans ces complexes bimétalliques sera possible.

La **porphen** métallée au zinc a également été cristallisée au laboratoire par diffusion lente d'hexane dans une solution diluée de porphyrine dans le dichlorométhane, contenant en plus un équivalent de N-méthylimidazole.⁴² Cette base axiale a été ajoutée initialement pour compléter la coordination du zinc. Il s'est avéré en fait que dans le complexe cristallisé (**figure 0.24**), la cinquième coordination autour du zinc est assurée par une molécule d'eau.

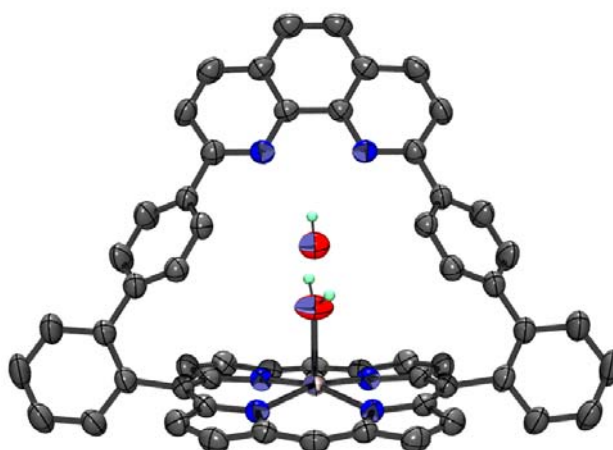


figure 0.24 : structure aux rayons X de Zn-porphen

Une deuxième molécule d'eau (dont un seul des deux atomes d'hydrogène a pu être localisé) est aussi présente dans la cavité, liée à la première par liaison hydrogène. Ces substrats sont stabilisés par un réseau d'interactions faibles (liaisons H, interactions C-H...O).

L'atome de zinc sort du plan de la porphyrine d'environ 0,32 Å. Le macrocycle adopte une conformation en forme de dôme.

b) coordination des bases axiales :

Les modèles fonctionnels de cytochrome c oxydase ont mis en évidence l'importance de la base axiale proximale pour l'efficacité de la catalyse. Il est donc nécessaire de reproduire cette coordination dans les modèles. Avec les métalloporphyrines de fer(II) à anse, la coordination de la base axiale a généralement lieu sur la face non encombrée.⁴³

Dans les études avec la **porphen**, le zinc(II) a été utilisé en lieu et à la place du fer(II) parce que les complexes qu'il forme sont stables à l'air et diamagnétiques ; on peut alors les étudier par RMN. Les résultats obtenus avec des bases axiales de type imidazole (analogues de l'Histidine proximale de l'enzyme) ont été totalement inattendus (**figure 0.25**).⁴⁴

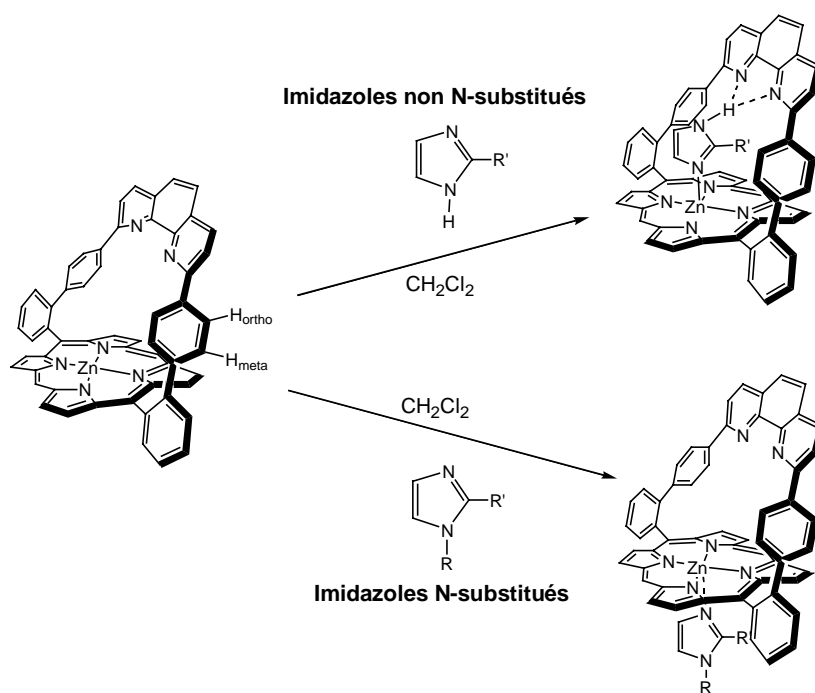


figure 0.25 : complexation des bases axiales par Zn-porphen

Les imidazoles non N-substitués se coordinent sélectivement à l'intérieur de l'anse, donc sur la face la plus encombrée de la porphyrine. A l'inverse, les imidazoles N-substitués se coordinent sur la face non encombrée. Les protons H_{ortho} et H_{meta} des espaceurs phényles de l'anse ont servi de sonde pour déterminer de quel côté de la porphyrine a lieu la complexation de l'imidazole. Leurs signaux en RMN sont en effet déplacés vers les champs forts quand la complexation a lieu dans l'anse ; ils ne subissent pas de modification dans l'autre cas.

Les constantes de formation de ces complexes ont été déterminées à l'aide d'un dosage UV et seront rappelées pour comparaison dans le chapitre 1. Avec des porphyrines non encombrées comme la **Zn-tétraphénylporphyrine**, la force de la complexation suit généralement l'ordre de basicité de la base axiale. Avec la **Zn-porphen**, cette tendance n'est pas respectée. L'affinité de cette porphyrine pour les imidazoles non N-substitués est nettement exaltée par rapport aux imidazoles N-substitués. La faible affinité de la **Zn-porphen** pour le N-méthylimidazole explique pourquoi, malgré l'addition de cette base dans la solution de cristallisation, on n'en trouve aucune trace dans le complexe cristallisé.

On peut donc dire que la **porphen** métallée au zinc reconnaît sélectivement les imidazoles non N-substitués. La liaison hydrogène en fourche, qui se développe entre le proton porté par l'atome d'azote de l'imidazole et les deux atomes d'azote de la phénanthroline est la force motrice à l'origine de ce processus de reconnaissance moléculaire. Même si ces résultats sont

intéressants, ils sont plutôt gênants pour un modèle de cytochrome c oxydase, parce que la base axiale occupe alors la place dévolue à l'oxygène moléculaire.

Les complexes d'inclusion **ImHcZn-porphen**, **2-MeImHcZn-porphen** et **2-PhImHcZn-porphen** ont été cristallisés, par diffusion lente d'hexane dans des solutions équimolaires de porphyrine et d'imidazole dans le dichlorométhane.^{47, 63} La structure de deux d'entre eux est représentée **figure 0.26**.

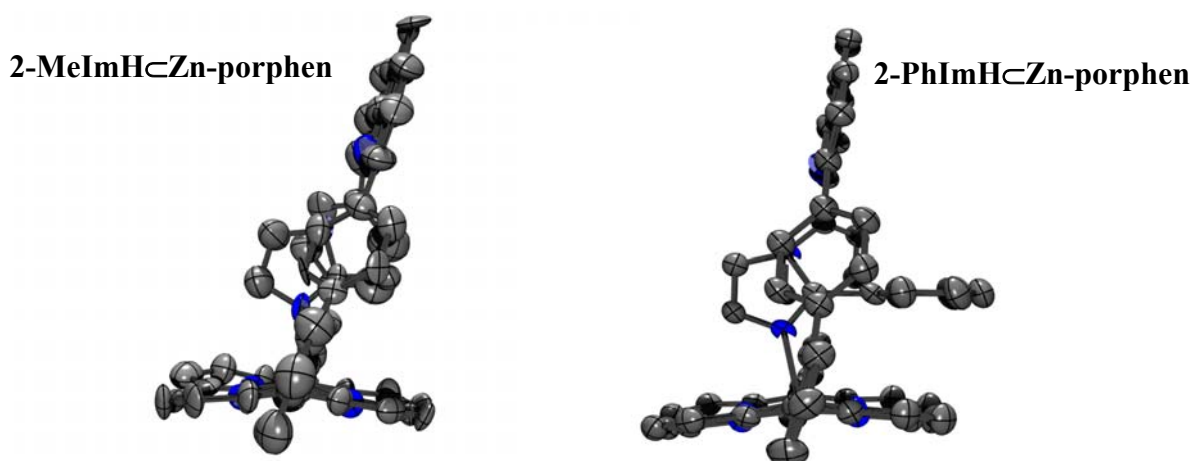


figure 0.26 : structures radiocristallographiques des complexes d'inclusion du 2-MeImH et du 2-PhImH dans Zn-porphen.

c) complexation du cuivre :

Les phénanthrolines 2,9-disubstituées se coordinent préférentiellement aux ions métalliques qui adoptent une géométrie tétraédrique ou bipyramide trigonale. Le cuivre(I) (géométrie de coordination tétraédrique) rentre dans ce cas-là.⁴⁵ La complexation du Cu(I) par la **porphen** a été suivie par différentes méthodes spectroscopiques (spectroscopie UV/Visible, RMN et électrochimie).

Des études préliminaires ont été réalisées avec le complexe Cu(I)(CH₃CN)₄PF₆ dans CH₂Cl₂ sous atmosphère inerte et la **porphen** base libre.⁴⁶ Pour des quantités équimolaires de **porphen** et de sel cuivreux, la complexation instantanée du Cu(I) par la phénanthroline est observée. Lorsque le complexe de cuivre est ajouté en excès, il y a aussi insertion de cuivre(II) dans la porphyrine, et un complexe homobinucléaire à valence mixte Cu(I)/Cu(II) est obtenu. Par ailleurs, un effet coopératif a été mis en évidence : la vitesse de complexation du cuivre dans la porphyrine est accélérée par la présence de la phénanthroline complexée à proximité.

L'objectif suivant au laboratoire était d'obtenir des complexes hétérobinucléaires zinc-cuivre. Pour éviter l'insertion de cuivre(II) dans la porphyrine, la **porphen** a été préalablement

métallée au zinc(II) avant l'ajout du cuivre. Le sel de cuivre utilisé dans ces études a été $(\text{Cu(I)}(\text{CH}_3\text{CN})_4, \text{BF}_4)$.⁴⁷ Comme ce composé n'est pas stable en présence de dioxygène, les études ont été menées sous atmosphère inerte (**figure 0.27**).

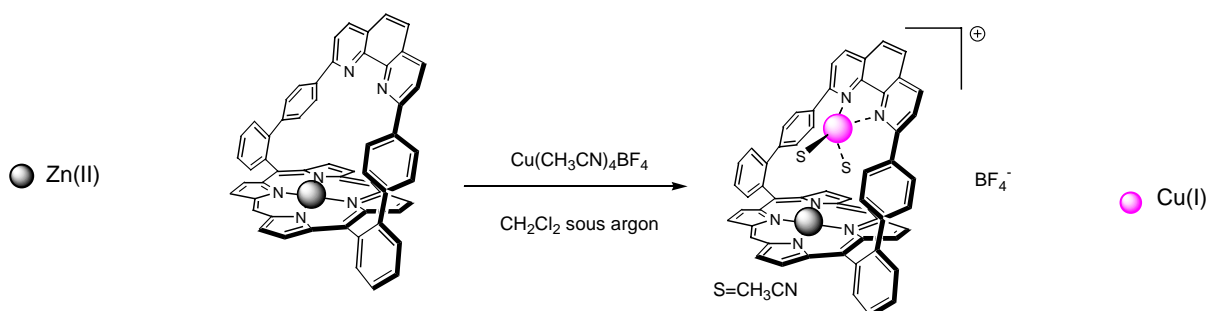


figure 0.27 : formation d'un complexe hétérobinucléaires Zn(II)-porphen-Cu(I)

Lors du titrage de **Zn-porphen** par le cuivre(I), aussi bien les protons de l'anse phénanthroline que ceux de la porphyrine sont perturbés par le cuivre(I). La RMN constitue donc une bonne méthode pour suivre le dosage. Pour un équivalent de métal, la complexation est totale et plus aucune modification spectrale n'est observée après l'équivalence. Les auteurs en ont déduit que la constante de formation du complexe doit être relativement forte.

Cette conclusion a été confirmée par les études électrochimiques. Aucun pic de réduction du cuivre(I) en cuivre(0) n'est observé en voltampérométrie cyclique sur le domaine d'électroactivité. D'autre part, l'oxydation du Cu(I) complexé par la **porphen** a lieu à un potentiel assez élevé (0.28V/ ferrocène). Les auteurs en ont déduit que dans ce complexe, le Cu(I) est stabilisé au détriment du Cu(II).

J. Froidevaux a obtenu des cristaux du complexe bimétallique $[\text{Zn(II)-porphen-Cu(I)}(\text{CH}_3\text{CN})_2]\text{BF}_4$ par diffusion lente d'hexane dans une solution de porphyrine dans $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{CN}$ (95/5) (**figure 0.28**).

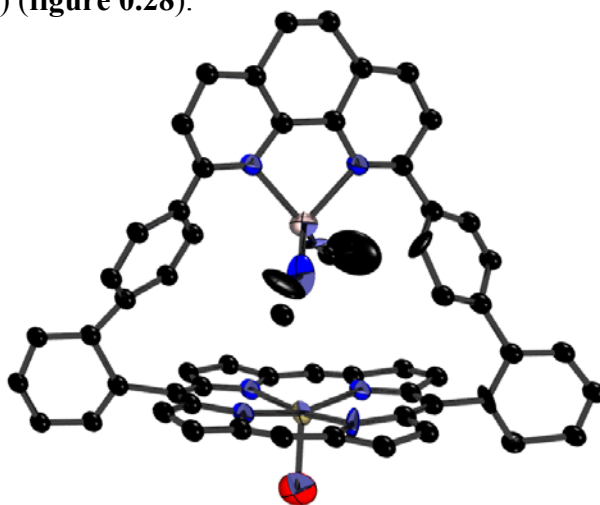


figure 0.28 : structure du complexe bimétallique $[\text{Zn(II)-porphen-Cu(I)}(\text{CH}_3\text{CN})_2]\text{BF}_4$

Même si la résolution de la structure radiocristallographique n'est que de 15%, des informations importantes ont pu être déduites. Comme dans le cas de **Zn-porphen**, la coordination du zinc est complétée par une molécule d'eau, mais cette fois-ci sur la face dégagée de la porphyrine. L'anse phénanthroline est redressée (angle dièdre 88°) par rapport à la structure de la base libre ou de la porphyrine métallée au zinc. L'atome de cuivre présente une géométrie du type tétraèdre déformé. La distance interatomique entre les atomes de zinc et de cuivre peut être estimée à 5 Å environ. Elle est donc bien dans la gamme des distances métal-métal du site actif de l'enzyme (4.4-5.3 Å).

Cette distance est aussi suffisante pour que des substrats puissent s'insérer entre les deux métaux. Des essais préliminaires avec l'imidazolate ont été menés au laboratoire. L'insertion d'imidazolate a été suivie par RMN et électrochimie et le complexe d'inclusion caractérisé par spectrométrie de masses. Même si les évolutions sont lentes, sans doute parce que le sel utilisé (imidazolate de sodium) était peu soluble dans les solvants utilisés (CDCl₃/CHD₂CN), la formation du complexe d'inclusion a été observée.

Ces études ont donc apporté trois enseignements importants :

- (i) la formation de complexes hétérobinucléaires est possible avec les porphyrines à anse phénanthroline. Dans le cadre d'une approche dirigée conduisant à un composé dans lequel la phénanthroline est complexée par un métal monovalent et la porphyrine par un métal di ou trivalent différent, il convient en premier lieu de métaller la porphyrine, puis dans un deuxième temps d'ajouter le métal monovalent.
- (ii) Les complexes que la phénanthroline de la **porphen** forment avec le Cu(I) sont particulièrement stables.
- (iii) L'inclusion de substrats entre les deux métaux de ces complexes hétérobinucléaires est aussi envisageable. Le substrat qui va nous intéresser le plus dans la suite est bien sûr l'oxygène moléculaire. Mais des substrats pontants comme l'imidazolate sont aussi intéressants, parce qu'ils sont éventuellement présents dans le site actif de l'enzyme, comme on l'a vu précédemment.

3.3 notre objectif

L'objectif que nous avons poursuivi ces dernières années est de construire un modèle fonctionnel de cytochrome c oxydase en utilisant cette architecture. Pour ce faire, nous avons pu nous appuyer sur les nombreux avantages que la **porphen** présentait d'entrée de jeu :

(i) efficacité de sa synthèse : 1 gramme de cette porphyrine superstructurée peut être préparé en trois semaines environ !

(ii) contrôle de la géométrie et de la topographie des deux sites de coordination des métaux.

(iii) contrôle de la distance entre les deux sites de coordination.

(iv) grande affinité de la phénanthroline pour le cuivre(I).

Mais le comportement inattendu de ce ligand vis-à-vis des bases axiales nous a conduit à apporter des modifications à la structure initiale. Dans les chapitres suivants, nous commencerons donc par évoquer les différentes adaptations de structure que nous avons réalisées (**figure 0.29**)

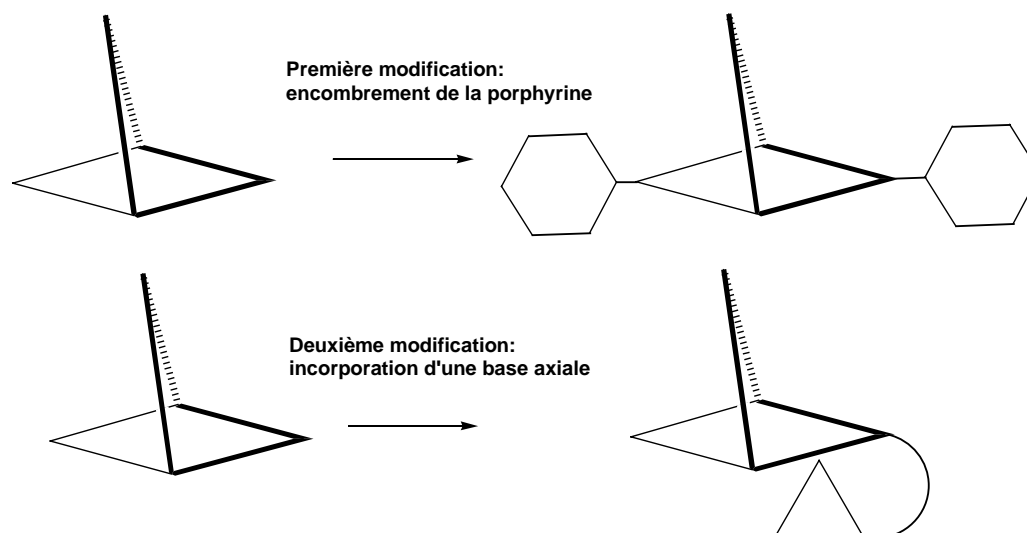


figure 0.29 : adaptations de structure réalisées pour régler le problème de la coordination des bases axiales

La première solution envisagée a été d'introduire de l'encombrement stérique supplémentaire sur la porphyrine pour empêcher l'accès des bases axiales dans la cavité. La synthèse de nouvelles porphyrines à anse phénanthroline substituées par des groupements encombrants en position *meso* et l'étude de leur comportement vis-à-vis des bases axiales seront examinées au chapitre 1.

Une autre possibilité consiste à greffer la base axiale sur la porphyrine. Cette approche s'inspire des modèles fonctionnels de Collman et collaborateurs qui présentent pour la plupart des bases axiales « embarquées ». La synthèse de ces nouveaux édifices sera décrite au chapitre 2.

Au chapitre 3, nous évoquerons une dernière modification, de nature différente, et visant à rendre plus soluble la **porphen** et ses dérivés dans les solvants organiques courants.

Dans le dernier chapitre, enfin, nous examinerons le comportement vis-à-vis de l'oxygène moléculaire des différentes molécules synthétisées.

CHAPITRE 1 : introduction d'encombrement stérique sur le récepteur

Ce chapitre est consacré à l'élaboration de nouvelles porphyrines à anse phénanthroline, substituées par des groupements encombrants et à l'étude de leur comportement vis-à-vis des bases axiales de type imidazole. Dans un premier temps, nous rappelons quelques caractéristiques importantes des porphyrines nécessaires à la compréhension des discussions qui vont suivre.

1. Généralités sur les porphyrines

Les propriétés structurales et physico-chimiques des porphyrines ont fait l'objet de très nombreuses études.⁴⁸ Rappelons ici leurs principales caractéristiques physico-chimiques.

1.1 Structure

a) structure de base et nomenclature

Les porphyrines sont des macrocycles tétrapyrroliques aromatiques à 22 électrons π dont 18 participent à l'aromaticité. 3 types principaux d'atomes de carbone peuvent être distingués dans ces molécules, que l'on note respectivement α , β et *meso*. Nous avons représenté (**figure 1.1**) la plus simple des porphyrines (appelée porphine) et les atomes de carbone ont été numérotés suivant la nomenclature de l'IUPAC.

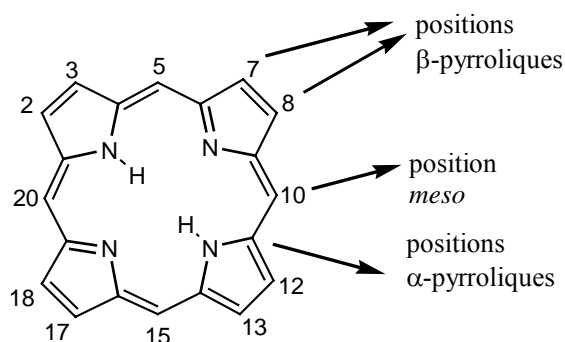


figure 1.1 : structure de la porphine ; nomenclature des porphyrines

Les porphyrines peuvent être classées selon les substituants portés par les atomes de carbone β ou *meso* et par la nature du métal complexé par le macrocycle. On parle de base libre en l'absence de métal et de métalloporphyrine dans le cas contraire. Nous représentons ci-dessous (**figure 1.2**) deux exemples classiques de métalloporphyrines substituées, la première en positions *meso* (**meso tétraphénylporphyrine** de zinc), et la deuxième en positions β -pyrroliques (**octaéthylporphyrine** de zinc).

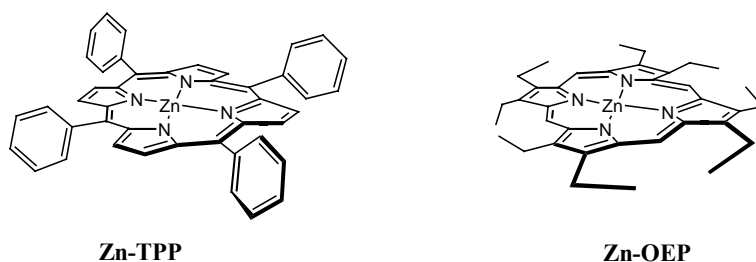
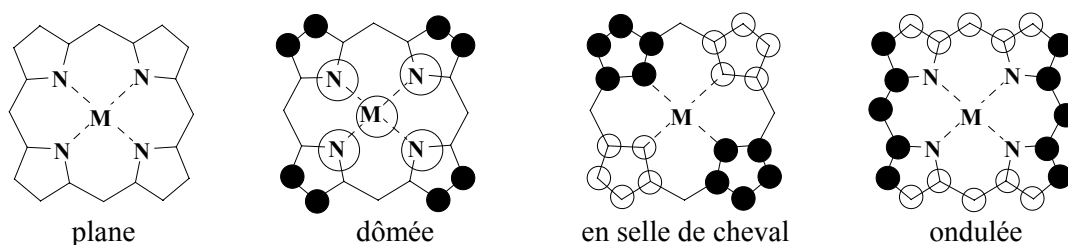


figure 1.2 : deux exemples classiques de métallo-porphyrines

b) géométrie du cycle

Les porphyrines sont des macrocycles relativement flexibles. Des études structurales en phase solide ont mis en évidence l'existence de différentes conformations possibles pour ce macrocycle (**figure 1.3**).⁴⁹



○ = atomes situés au dessus du plan moyen des 24 atomes de la porphyrine

● = atomes situés en dessous du plan moyen des 24 atomes de la porphyrine

figure 1.3 : conformations possibles des porphyrines

Les facteurs qui déterminent l'adoption d'une conformation en particulier sont divers :

- (i) la nature des substituants du macrocycle
- (ii) la nature et le degré d'oxydation du métal complexé
- (iii) la nature des coordinats supplémentaires présents sur le métal
- (iv) l'environnement du macrocycle dans la maille cristalline

De manière générale, les petits cations métalliques (comme Cu(II), Ni(II) ou Pd(II)) conduisent à des conformations planes, alors que des cations plus gros comme Zn(II) déforment le plan de la porphyrine et conduisent plutôt à une conformation dômée. Dans le cas des porphyrines superstructurées comme la **porphen**, la géométrie du macrocycle peut être plus complexe et résulter d'une combinaison de plusieurs déformations.

Récemment, des distorsions inhabituelles du macrocycle tétrapyrrolique ont été relevées dans une **meso tétraphénylporphyrine** de fer(II) complexée par un imidazole.⁵⁰

1.2 caractéristiques spectrales :

En raison de leur structure électronique particulière, les porphyrines sont des molécules très colorées. Elles présentent dans le domaine de l'ultra-violet et du visible deux types de bandes d'absorption, attribuées à des transitions $\pi \rightarrow \pi^*$:

- (i) une bande très intense ($\epsilon > 10^5 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{cm}^{-1}$) située entre 380 et 450 nm, appelée bande de Soret ou bande B. Elle est caractéristique de l'aromaticité de la molécule.
- (ii) une série de bandes dans le visible appelées bandes Q, moins intenses ($\epsilon \sim 10^4 \text{ mol}^{-1} \cdot \text{L} \cdot \text{cm}^{-1}$) mais néanmoins responsable de la couleur des porphyrines. Le nombre de bandes Q permet généralement de distinguer les porphyrines bases libres et les métallo-porphyrines. Les bases libres présentent quatre bandes Q alors que les métallo-porphyrines, qui ont une symétrie plus grande, n'en ont que deux (voire une) en général.

L'énergie et l'intensité de ces bandes dépendent des substituants de la porphyrine, du métal, des ligands additionnels sur le métal, des déformations du macrocycle, du solvant et des interactions entre chromophores dans les édifices multi-porphyriniques. Quelques exemples de spectres sont donnés dans la **figure 1.4**. Les bandes ont été nommées en utilisant la nomenclature de Platt-Gouterman.⁵¹

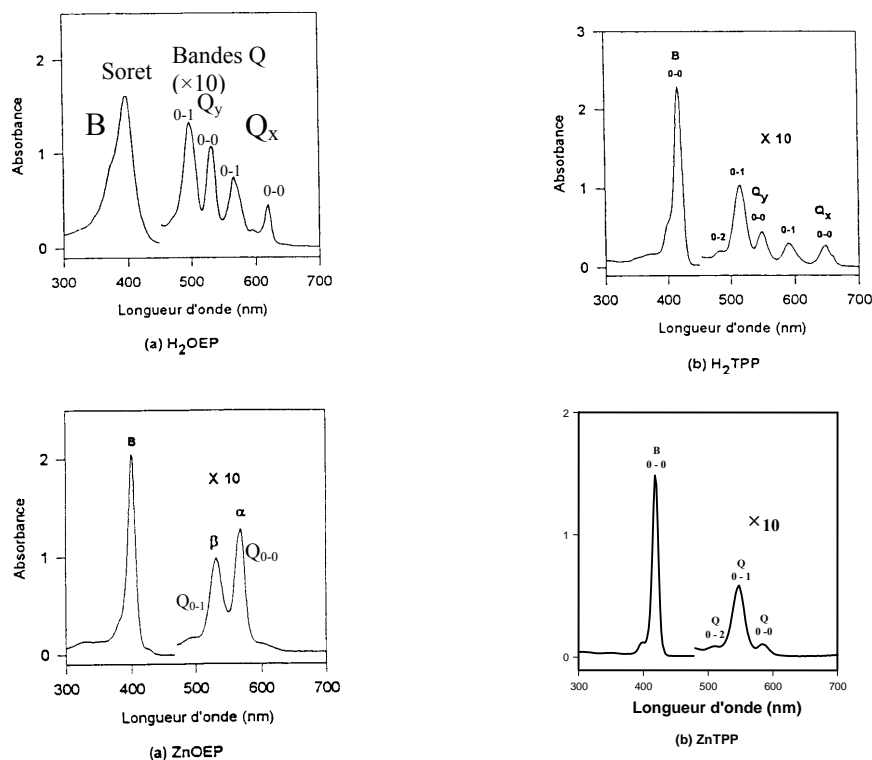


figure 1.4 : spectres UV/Visible de quelques porphyrines courantes

Ces différentes bandes d'absorption peuvent être interprétées en faisant appel au « modèle à quatre orbitales » de Gouterman.⁵² Ces quatre orbitales frontières π (2 LUMO et 2 HOMO) sont représentées ci-dessous, dans le cas d'une porphyrine très symétrique (axes x et y équivalents, symétrie D_{4h}).

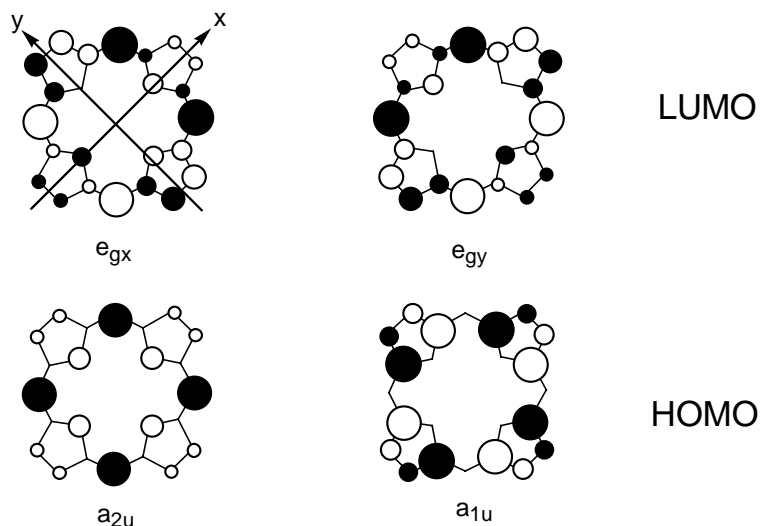


figure 1.5 : orbitales frontières des porphyrines

De manière générale l'ordre énergétique de ces orbitales dépend des substituants des positions *meso* ou β -pyrroliques de la porphyrine. Dans le cas d'une métalloporphyrine symétrique (symétrie D_{4h} comme la **Zn-TPP**), les deux LUMO e_{gx} et e_{gy} sont dégénérées. Pour des porphyrines substituées en position *meso* par des groupes phényles ou alkyles, la HOMO a_{2u} est généralement plus haute en énergie que l'orbitale a_{1u} .

La bande de Soret correspond à une transition permise entre l'état fondamental et le deuxième état excité singulet de la porphyrine. Il y a donc promotion dans ce cas d'un électron de l'orbitale a_{1u} vers les orbitales e_g .

Les bandes Q correspondent à des transitions interdites entre l'état fondamental et le premier état excité singulet. Il y a dans ce cas promotion d'un électron de l'orbitale a_{2u} vers les orbitales e_g . Cette transition électronique s'accompagne en général d'une structure vibrationnelle. Pour une porphyrine de symétrie D_{4h} , les deux bandes Q observées correspondent aux deux transitions vibrationnelles 0-0 et 0-1. Dans le cas d'une porphyrine moins symétrique pour laquelle les deux axes x et y ne sont plus équivalents (par exemple une porphyrine base libre de symétrie D_{2h}), la bande Q est dédoublée en deux bandes Q_x et Q_y possédant chacune sa structure vibrationnelle 0-0 et 0-1. On observe donc quatre bandes en tout.

2. Synthèse de nouvelles porphyrines à anse phénanthroline :

Notre objectif était de synthétiser des porphyrines à anse phénanthroline substituées en position *meso* par des groupes encombrants de type phényle substitué. Deux stratégies ont été envisagées pour la synthèse de ces nouveaux édifices. La première stratégie est inspirée de la synthèse de la **porphen** et implique la condensation entre 2 équivalents de dipyrrométhane substitué et un dialdéhyde (synthèse directe). La deuxième stratégie utilise la **porphen** comme point de départ.

2.1 synthèse directe

Compte-tenu du très bon rendement de condensation entre le dipyrrométhane non substitué et le dialdéhyde lors de la synthèse de la **porphen**, nous pensions que la réaction entre un dipyrrométhane substitué et le dialdéhyde ne devait pas non plus poser de problèmes. Pour synthétiser ce dipyrrométhane, nous avons utilisé des méthodes décrites dans la littérature.⁵³ Nous avons ensuite reproduit les conditions utilisées pour la **porphen** pour condenser ce dipyrrométhane substitué avec le dialdéhyde (relative haute-dilution dans CH₂Cl₂, catalysé par CF₃COOH, agitation à température ambiante pendant 20 heures sous atmosphère inerte, suivie de l'oxydation à reflux du composé cyclique obtenu par la DDQ ; cf **figure 1.6**).

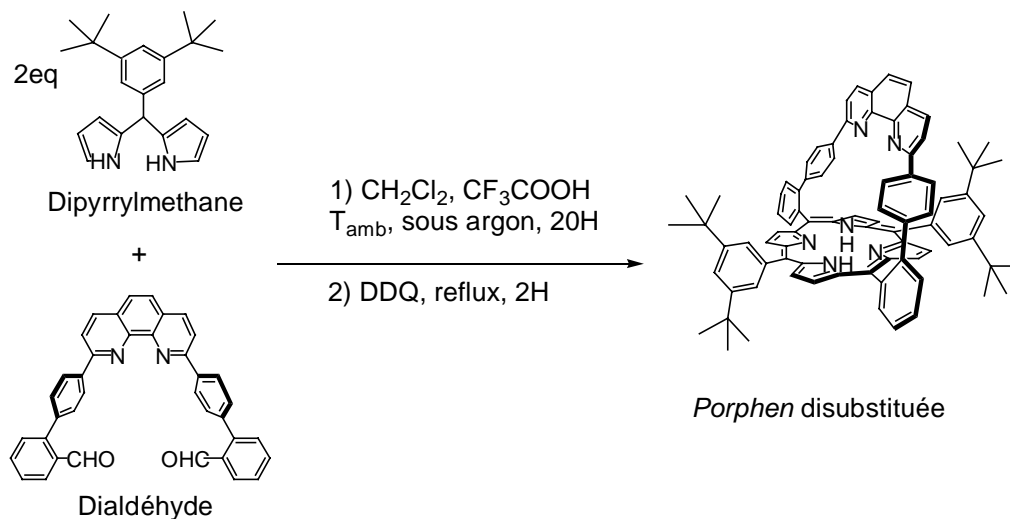


figure 1.6 : condensation entre le dipyrrométhane substitué et le dialdéhyde

Malheureusement, le composé désiré n'a été obtenu qu'en très faible quantité (rendement < 5%). Le problème peut venir de l'étape de condensation proprement dite ou de l'étape d'oxydation ultérieure qui peut être plus difficile à réaliser dans le cas de porphyrines encombrées.

Nous avons cherché à augmenter le rendement en changeant l'une après l'autre les conditions opératoires. Nous avons remplacé le dichlorométhane par le chloroforme. Ce dernier solvant permettant d'atteindre des températures plus hautes lors de l'étape d'oxydation. Nous avons essayé un autre catalyseur acide : $\text{BF}_3(\text{OEt})_4$ qui est réputé plus adapté pour la synthèse de porphyrines encombrées.⁵⁴ Nous avons enfin utilisé $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ comme template pour forcer la cyclisation. Aucun de ces essais n'a été concluant et il n'a pas été possible d'augmenter le rendement de la condensation.

Nous pensons qu'une raison thermodynamique est à l'origine de cet échec. Quand on mélange sous atmosphère inerte le dialdéhyde, deux équivalents de dipyrrométhane et un catalyseur acide, des équilibres entre des espèces linéaires et l'espèce cyclique précurseur de la porphyrine (le porphyrinogène) s'établissent en solution (**figure 1.7**).

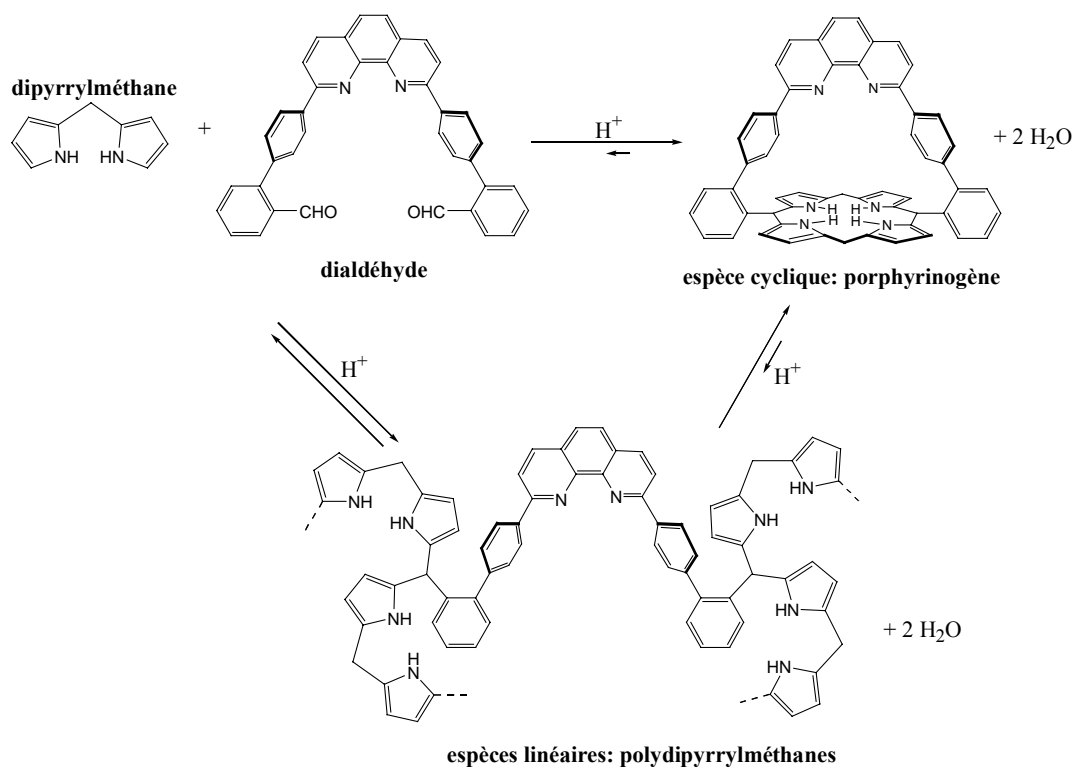


figure 1.7 : équilibres entre espèces linéaires et porphyrinogène lors de la condensation entre un dialdéhyde et des dipyrrométhanes

Dans le cas de la **porphen**, nous pensons que le porphyrinogène a une solubilité assez faible. Pour cette raison les équilibres sont déplacés vers la formation de cette espèce cyclique. Quand on utilise des dipyrrométhanes substitués par des groupes hydrophobes, le porphyrinogène est dans ce cas beaucoup plus soluble. Ces déplacements d'équilibre n'ont pas lieu et l'espèce cyclique se forme dans des quantités très faibles.

Cette stratégie de synthèse est à présent totalement abandonnée au laboratoire.

2.2 fonctionnalisation de la porphen

Nous avons vu que la **porphen** pouvait être préparée à l'échelle d'un gramme en peu de temps. Il est donc envisageable de s'en servir comme réactif de départ pour l'obtention d'architectures plus élaborées. En s'inspirant de méthodes décrites dans la littérature, nous avons mis au point une stratégie en deux étapes pour fonctionnaliser la porphyrine à anse phénanthroline (**figure 1.8**).

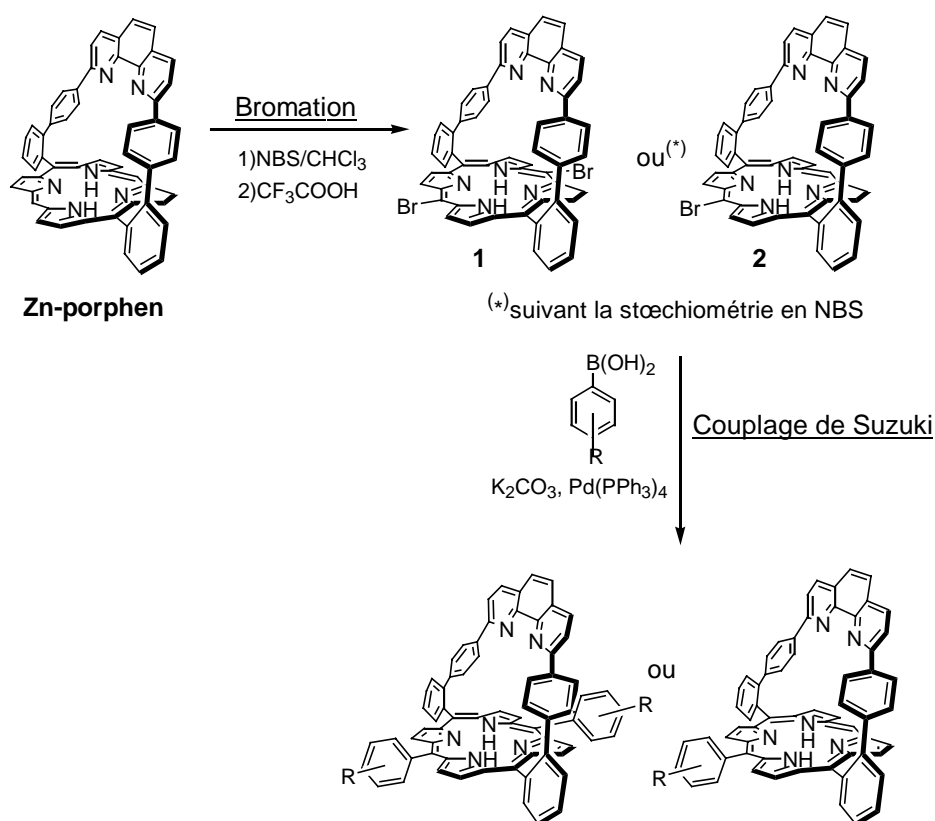


figure 1.8 : stratégie en 2 étapes pour fonctionnaliser la porphen

Dans une première étape la porphyrine est sélectivement bromée en position *meso* en utilisant de la N-bromosuccinimide (NBS) dans le chloroforme à froid, selon une méthode décrite dans la littérature.⁵⁵ La métallation préalable de la porphyrine au zinc(II) permet d'éviter complètement la formation de produits secondaires bromés en position β -pyrrolique. D'autre part l'addition d'une base comme la pyridine pour récupérer les protons libérés lors de la réaction est inutile dans le cas de la **porphen**. La phénanthroline assure très bien ce rôle. Selon la quantité de N-bromosuccinimide ajoutée, le produit majoritaire de la réaction est l'espèce mono ou dibromée. Avec 2.1 équivalents de NBS ajoutés, l'espèce dibromée est obtenue quantitativement. En utilisant 0.9 équivalent de NBS, on obtient l'espèce monobromée avec un rendement de 57%. Il se forme aussi un peu de porphyrine dibromée et

il reste de la **porphen** non substituée. Ces trois porphyrines peuvent facilement être séparées, une fois démétallées, par chromatographie sur colonne d'alumine (éluant dichlorométhane 50%/ cyclohexane 50%).

Dans une deuxième étape, le substituant est greffé sur la porphyrine à l'aide d'un couplage de Suzuki.⁵⁶ Cette réaction a été réalisée tout d'abord avec un acide boronique non encombré (cf **figure 1.9**). Dans les conditions classiques de la réaction de Suzuki (mélange biphasique toluène/eau/méthanol et avec un carbonate comme base), le couplage a lieu avec un très bon rendement (87%), en utilisant un léger excès d'acide boronique (1.3 équivalents pour un couplage). Nous avons pu ainsi préparer deux nouveaux édifices à partir de porphen mono ou dibromée (édifices **3** et **4**, **figure 1.10**).

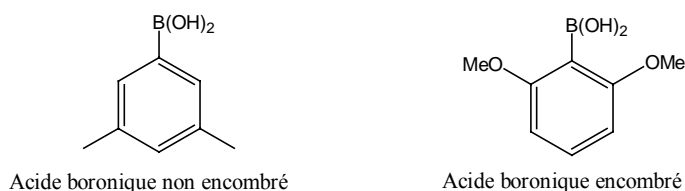


figure 1.9 : acides boroniques couplés avec les porphen bromées

Le couplage de Suzuki donne aussi des résultats satisfaisants avec des acides boroniques encombrés (cf **figure 1.9**), mais la nature du solvant dans ce cas est critique. Dans les conditions classiques (mélange biphasique), le produit couplé est obtenu en quantité négligeable. Le produit majoritaire de la réaction est la **porphen**, issue de la protonolyse de l'espèce bromée. Ces réactions de protonolyse parasite sont des réactions secondaires connues de la réaction de Suzuki. Elles concernent à la fois l'acide boronique et le dérivé halogéné. Il a été observé que la présence de substituants électrodonneurs ou électroattracteurs sur l'acide boronique accélère bien souvent la vitesse de ces réactions secondaires.⁵⁷ Nous avons pu éviter, au moins en partie, cette protonolyse parasite en effectuant la réaction en l'absence de solvant protique, donc dans le toluène seul. Le rendement peut même être amélioré si l'on prend soin de sécher le mélange des réactifs (la porphyrine, l'acide boronique et le carbonate) par évaporation avec du toluène avant réaction. Le couplage est aussi plus efficace si l'acide boronique est ajouté en excès (5 équivalents pour un couplage). L'édifice **5** (**figure 1.10**) peut être obtenu dans ces conditions avec un rendement de 60%.

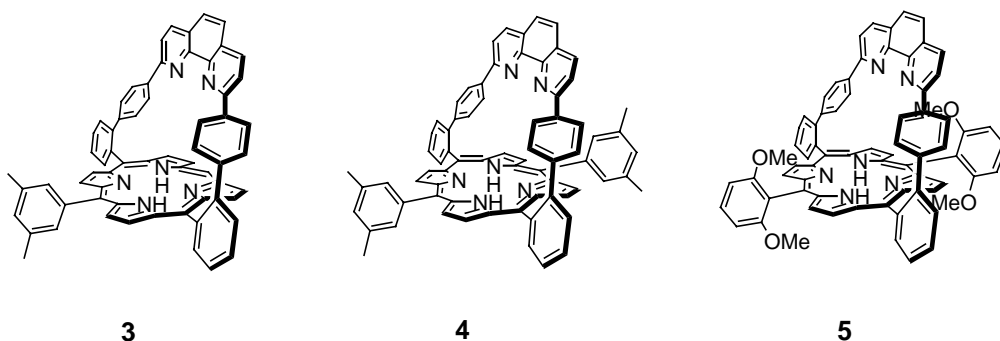


figure 1.10 : porphyrines à anse phénanthroline substituées obtenues par la stratégie de bromation-couplage

Ces trois nouveaux composés peuvent être synthétisés à partir de la porphyrine à anse phénanthroline à l'échelle de 200 mg en une fois. Le zinc(II) est introduit ensuite par chauffage à reflux d'une solution de porphyrine et de $Zn(OAc)_2$ dans le THF.

3. coordination des bases axiales

Nous disposons donc d'une série de nouvelles porphyrines à anse phénanthroline substituées en position *meso*. Il nous faut à présent déterminer si l'encombrement stérique introduit sur la porphyrine empêche effectivement la coordination des bases axiales dans le site distal de ces porphyrines. Les bases axiales qui nous intéressent particulièrement sont les imidazoles substitués parce que ce sont des analogues des histidines proximales des systèmes biologiques. Les divers imidazoles que nous avons utilisés dans nos études sont représentés à la **figure 1.11**.

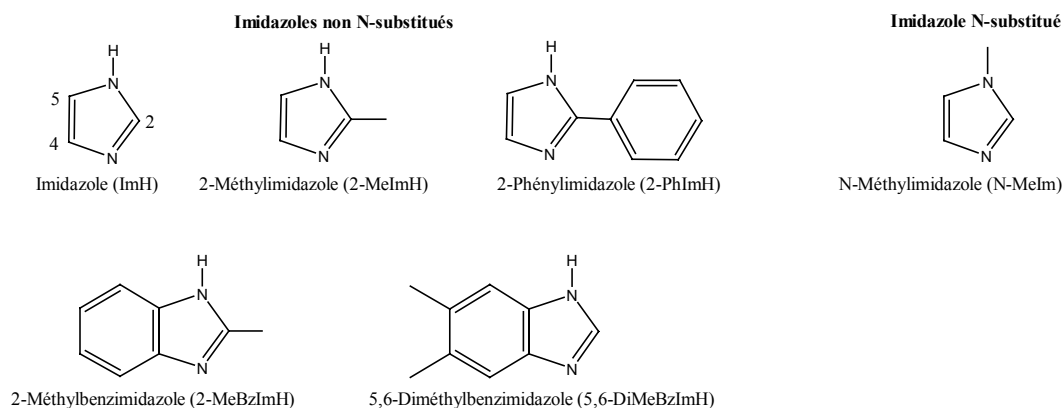


figure 1.11 : les imidazoles utilisés dans nos études

Comme dans le cas de **Zn-porphen** les complexes de Zn(II) obtenus avec les bases axiales étaient tous pentacoordinés (coordination d'une seule base axiale), nous avons analysé les résultats obtenus avec les nouveaux édifices sur la base d'une stoechiométrie

récepteur/substrat de 1/1. Les porphyrines de zinc(II) forment généralement des complexes pentacoordinés avec les substrats azotés.⁵⁸ Quelques exemples de complexes hexacoordinés en phase solide ont cependant été décrits dans la littérature.⁵⁹

3.1 détermination du site de coordination

La coordination des bases axiales a été suivie par RMN dans le chloroforme deutéré. Comme on l'a vu dans le cas de la **porphen**, les protons H_o et H_m des espaceurs phényles de l'anse servent de sonde pour déterminer où se coordine la base axiale. L'évolution du spectre du composé **4-Zn** dans $CDCl_3$ lors de l'addition de 0.4, 0.6 et 1 équivalent de 2-méthylimidazole est présentée à la **figure 1.12**.

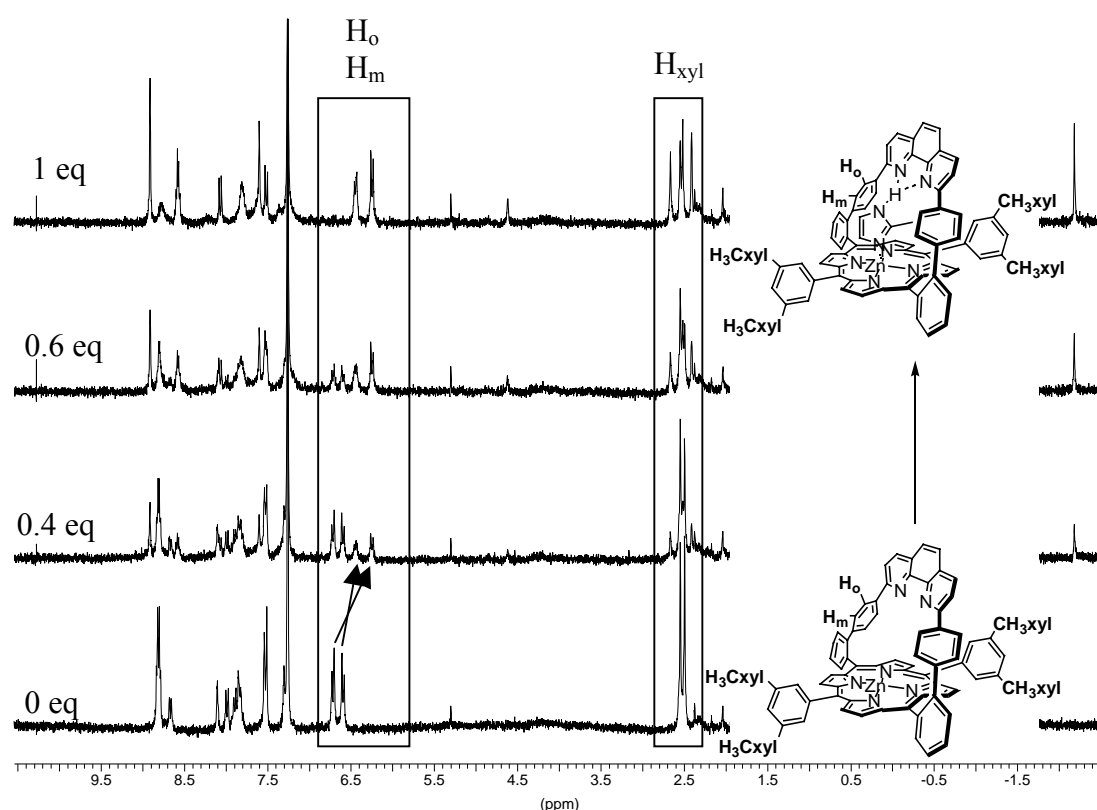


figure 1.12 : suivi par RMN du dosage de 4-Zn par le 2-MelmH

Les signaux des protons H_{ortho} et $H_{méta}$ du récepteur non complexé sont progressivement remplacés par les signaux du récepteur complexé, ce qui montre que l'équilibre de complexation est lent à l'échelle de la RMN. Comme ces signaux se déplacent vers les champs forts lors de l'addition de la base axiale, on peut conclure que la coordination du 2-méthylimidazole a lieu cette fois encore dans l'anse, donc du côté encombré de la porphyrine. On observe aussi un dédoublement des signaux des protons des substituants xylyles. La complexation réduit donc la symétrie de la molécule. Cela implique que la rotation libre du

substrat coordonné est bloquée à température ambiante. En revanche l'observation d'un seul doublet pour les 4 protons H_o ou pour les 4 protons H_m dans le récepteur pur ou dans le récepteur complètement complexé suggère que les espaceurs phényles de l'anse sont en libre rotation à température ambiante.

Les dosages avec l'imidazole non substitué, le 2-phénylimidazole et le 2-méthylbenzimidazole ont donné des résultats comparables. Avec l'imidazole non substitué, on observe en plus au début du dosage un élargissement des pics, ce qui implique que le ligand coordonné s'échange facilement. Les pics s'affinent ensuite au cours du dosage. Avec le 2-méthylbenzimidazole, l'élargissement demeure pendant tout le dosage. Le complexe formé avec le 2-phénylimidazole apparaît nettement moins stable que les autres, car même après cinq équivalents de base ajoutée, il reste toujours du récepteur non complexé.

Dans le cas du N-méthylimidazole (**figure 1.13**), on notera que les signaux des protons H_o , H_m et H_{xyl} sont peu affectés lors de l'addition de la base. On peut en déduire que la coordination a lieu dans ce cas sur la face dégagée de la porphyrine et que la rotation du substrat coordonné n'est pas empêchée à température ambiante.

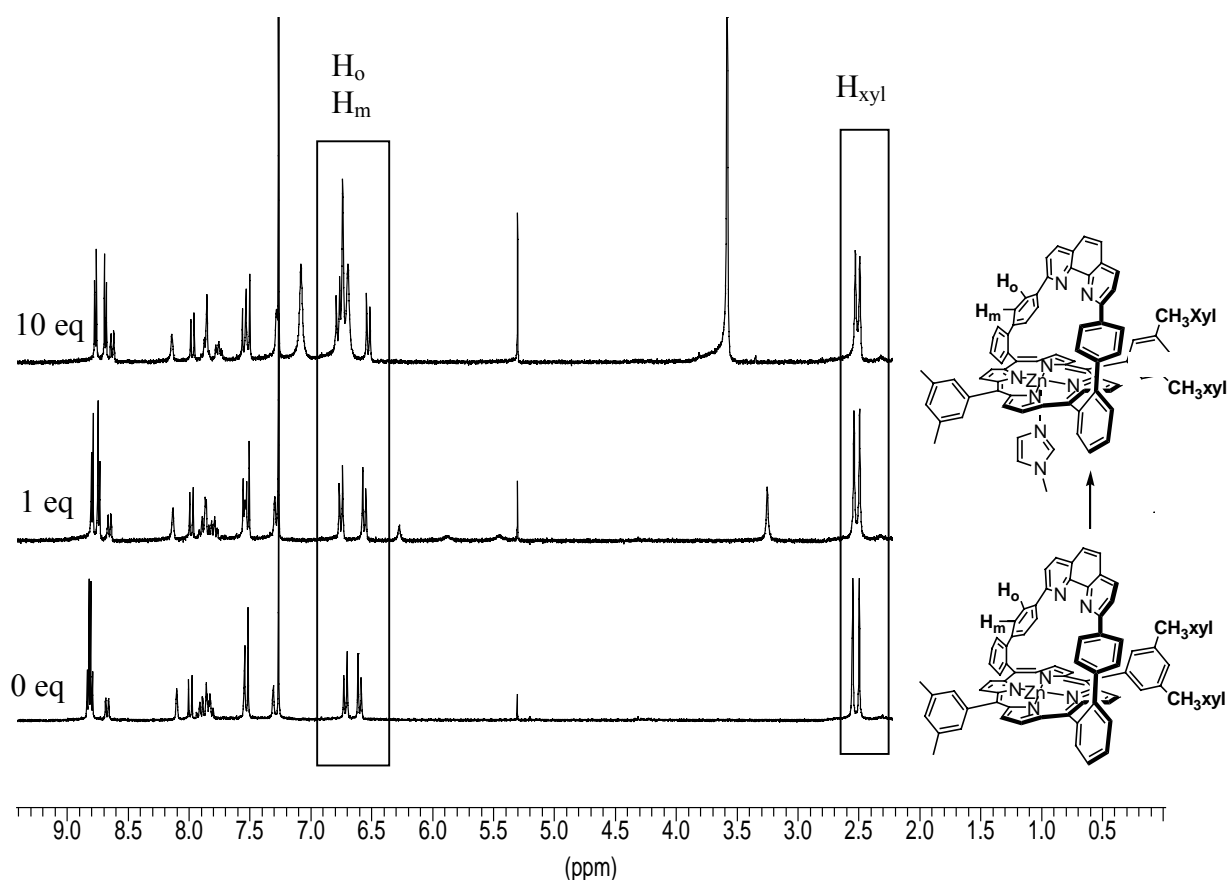


figure 1.13 : suivi par RMN du dosage de 4-Zn par le N-MeIm

L'autre dérivé disubstitué de la porphyrine à anse phénanthroline (**5-Zn**) a donné des résultats analogues. Lors des dosages avec le dérivé monosubstitué (**3-Zn**) on observe avec tous les imidazoles non N-substitués un dédoublement des pics, ce qui suggère qu'à chaque fois, deux complexes qui se distinguent par l'orientation du substrat sur le récepteur se forment. Le suivi du dosage de ce récepteur par le 2-MeImH est représenté à la **figure 1.14**. On observe par exemple ce dédoublement pour le signal du méthyle du 2-MeImH coordonné (-2.3 ppm).

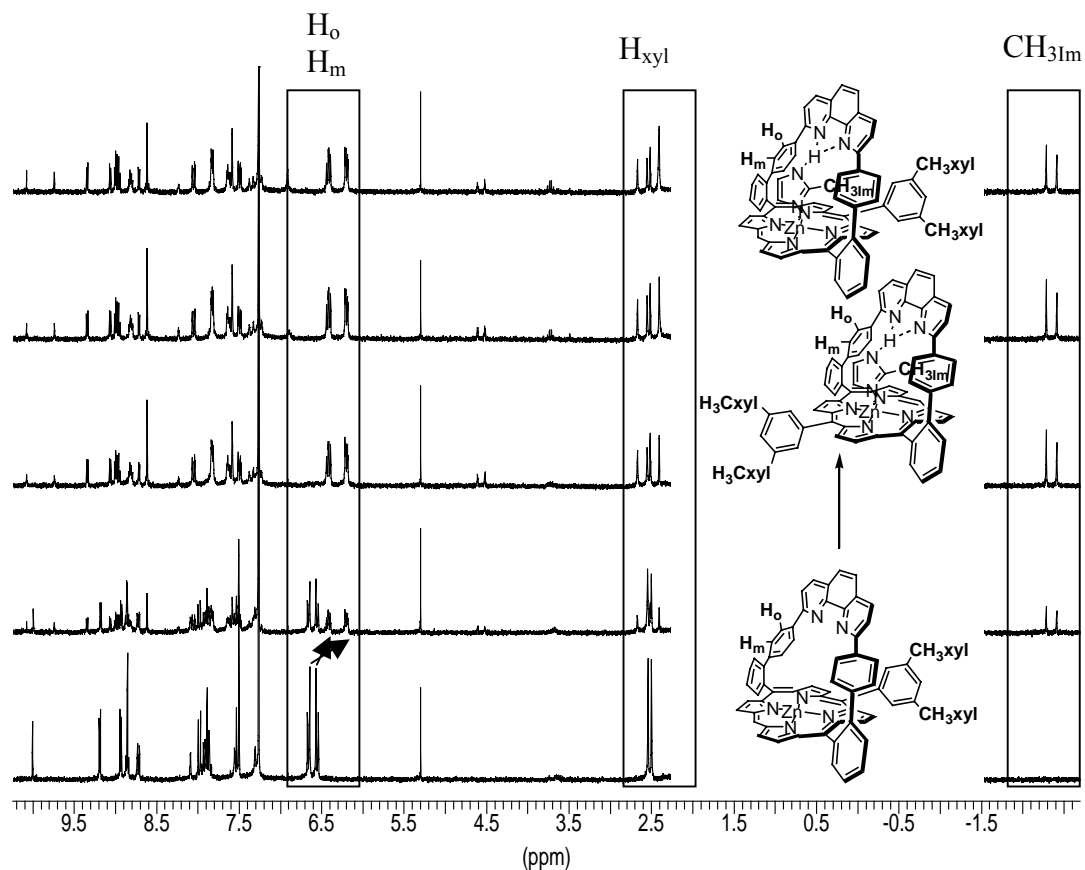


figure 1.14 : suivi par RMN du dosage de 3-Zn par le 2-MeImH

Ces deux complexes sont observés en RMN, parce que la rotation de l'imidazole dans le site distal du récepteur est bloquée à température ambiante. L'intégration assez voisine des signaux analogues dans l'exemple ci-dessus montre que ces deux complexes ont une stabilité comparable. Ce dosage montre aussi que la sélection de la face de coordination par la base axiale s'opère de la même façon qu'avec les autres récepteurs.

Le comportement des nouveaux édifices encombrés vis-à-vis des bases axiales ressemble donc beaucoup à celui de la **Zn-porphen**. L'introduction d'encombrement en position *meso* de la porphyrine n'empêche pas l'accès des imidazoles non N-substitués dans le site distal de ces porphyrines.

3.2 aspects thermodynamiques

Pour quantifier l'importance de l'interaction substrat/récepteur, nous avons déterminé les constantes d'association à l'aide de dosages UV/Visible dans le dichlorométhane à 25°C (concentration en récepteur de l'ordre de $4 \cdot 10^{-6} \text{ mol.l}^{-1}$). L'évolution du spectre UV/Visible de **4-Zn** lors de l'addition de 0.25 à 10 équivalents d'imidazole est représentée à la **figure 1.15**. Le spectre n'évolue plus au delà de 10 équivalents d'imidazole.

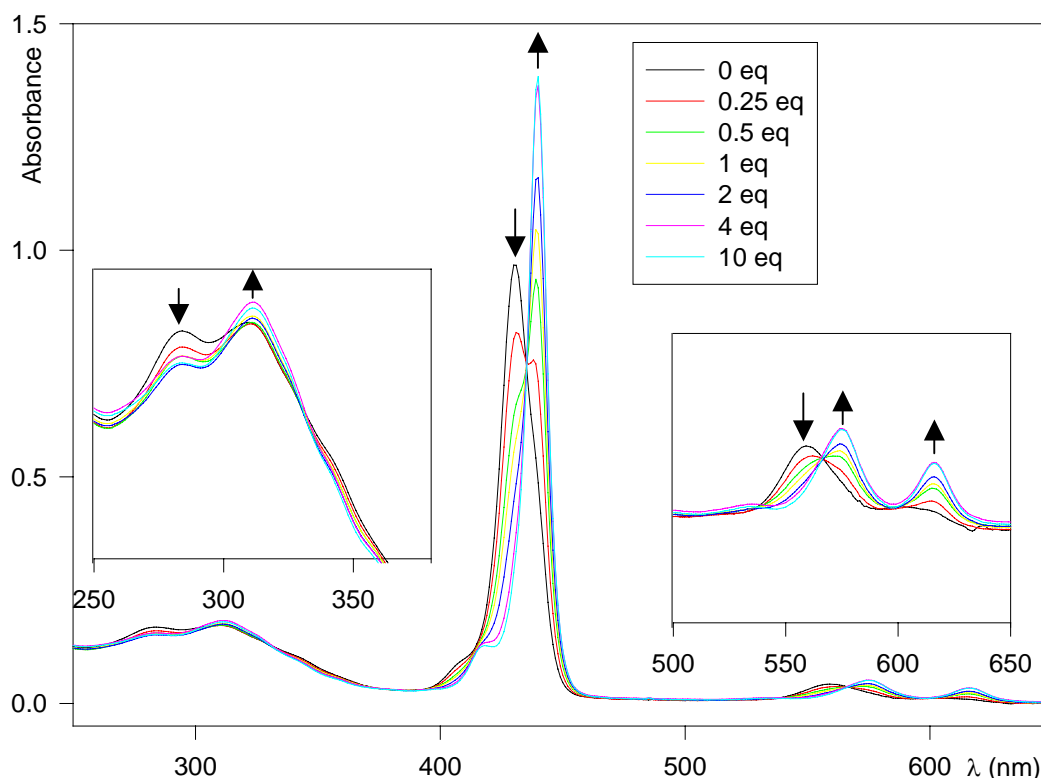


figure 1.15 : suivi par spectroscopie UV/Visible du dosage de 4-Zn par l'imidazole dans le dichlorométhane

Sur ce spectre, on observe la superposition des bandes de la phénanthroline (250-350 nm) et des bandes de la porphyrine (bande de Soret 400-450 nm ; bandes Q 520-650 nm). Toutes ces bandes sont modifiées lors de l'addition de la base axiale. Les différents points isosbestiques obtenus confirment le fait que le récepteur se transforme en un unique composé par une réaction du premier ordre. Les bandes de la porphyrine sont déplacées vers le rouge, ce qui est en accord avec ce qui est généralement observé lors de la complexation des bases axiales par les métalloporphyrines.⁶⁰ En ce qui concerne la phénanthroline, la bande à 283 nm diminue en intensité alors que celle à 309 nm augmente. L'interaction qui se développe entre le substrat et la phénanthroline (liaison hydrogène en fourche) est à l'origine de ces modifications.

Des évolutions analogues ont été observées avec les autres imidazoles non N-substitués. Avec le N-méthylimidazole (**figure 1.16**), on n'observe pas d'évolution du spectre du récepteur jusqu'à deux équivalents de base axiale ajoutée. Les bandes de la porphyrine sont ensuite déplacées vers le rouge comme avec les autres imidazoles mais il n'y a pas d'évolution relative des deux bandes de la phénanthroline. Il n'y a plus de modification du spectre après l'ajout de 800 équivalents de base axiale.

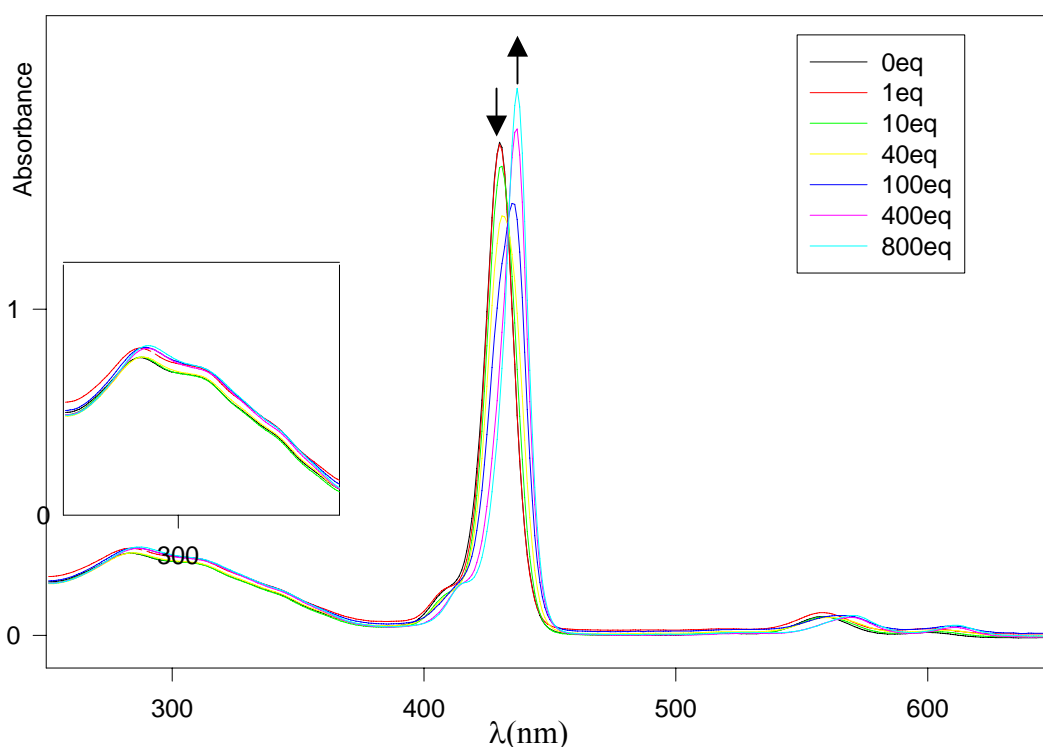


figure 1.16 : suivi par spectroscopie UV/Visible du dosage de 4-Zn par le N-MeIm dans le dichlorométhane

A partir de ces évolutions, on peut déterminer les constantes de formation des complexes, selon une méthode décrite dans la littérature.⁶¹ Nous avons déterminé les constantes de stabilité dans deux solvants chlorés (dichlorométhane et 1,2-dichloroéthane) des complexes formés avec ces imidazoles, en collaboration avec le Dr. M. Elhabiri, J. Brandel et A. Trabolsi au Laboratoire de Physicochimie Bioinorganique dirigé par le Dr. Anne-Marie Albrecht-Gary (UMR 7509, Strasbourg). En ce qui concerne le récepteur monosubstitué **3-Zn**, on a vu que deux complexes étaient formés simultanément lors de l'addition de la base axiale. Ces deux complexes ne sont pas discernables par spectroscopie UV/Visible. C'est donc à une constante globale de formation de ces deux complexes qu'on accède par cette méthode. Les différentes constantes déterminées ont été regroupées dans le **tableau 1.1** ci-après. A titre de comparaison, nous avons aussi reporté dans ce tableau les constantes déterminées pour **Zn-**

porphen et pour la porphyrine non superstructurée de référence, **Zn-TPP**. Un paramètre important dans ces études de complexation est la basicité du substrat employé. C'est pourquoi nous avons aussi reporté dans le tableau le pK_a dans l'eau des acides conjugués de ces imidazoles substitués. Ces valeurs sont issues de la littérature.⁶²

Récepteur	Substrat	pK _a	^a Log K _f	^b Log K _f
Zn-TPP	ImH	6.65	4.8 ± 0.2	4.5 ± 0.1
Zn-TPP	N-MeIm	7.33	5.3 ± 0.2	
Zn-TPP	2-PhImH	7.50	2.4 ± 0.1	2.6 ± 0.1
Zn-TPP	2-MeImH	7.56	5.4 ± 0.2	5.0 ± 0.1
Zn-porphen	ImH	6.65	6.1 ± 0.2	
Zn-porphen	N-MeIm	7.33	4.7 ± 0.1	
Zn-porphen	2-PhImH	7.50	6.4 ± 0.3	
Zn-porphen	2-MeImH	7.56	7.3 ± 0.3	
3-Zn	5,6-DiMeBzImH		5.9 ± 0.1	5.9 ± 0.1
3-Zn	ImH	6.65	6.0 ± 0.1	6.0 ± 0.1
3-Zn	N-MeIm	7.33	3.5 ± 0.1	3.6 ± 0.1
3-Zn	2-PhImH	7.50	4.3 ± 0.1	4.3 ± 0.1
3-Zn	2-MeImH	7.56	6.5 ± 0.1	7.0 ± 0.1
4-Zn	5,6-DiMeBzImH		5.6 ± 0.1	5.8 ± 0.1
4-Zn	2-MeBzImH	6.19	5.7 ± 0.2	
4-Zn	ImH	6.65	5.9 ± 0.3	6.0 ± 0.1
4-Zn	N-MeIm	7.33	3.3 ± 0.2	3.5 ± 0.1
4-Zn	2-PhImH	7.50	4.4 ± 0.3	4.0 ± 0.1
4-Zn	2-MeImH	7.56	6.6 ± 0.3	6.8 ± 0.1
5-Zn	ImH	6.65		7.0 ± 0.2
5-Zn	N-MeIm	7.33		3.6 ± 0.1
5-Zn	2-PhImH	7.50		2.3 ± 0.3
5-Zn	2-MeImH	7.56		7.7 ± 0.5

tableau 1.1 : constantes de formation des complexes récepteurs/imidazoles substitués
[a) dichlorométhane, 25°C ; b) 1,2-dichloroéthane, 25°C]

L'interaction entre l'orbitale non liante de l'atome d'azote du substrat et les orbitales 4p_z et 3d₂₂ de l'atome de zinc du récepteur est l'interaction principale substrat/récepteur qui se développe lors de la complexation (liaison de coordination). Cette interaction est d'autant plus forte que le substrat azoté est plus basique. Selon la structure du récepteur, des interactions secondaires stabilisantes (liaisons H, ...) ou déstabilisantes (répulsions stériques) peuvent aussi se développer entre le récepteur et le substrat.

Dans le cas de la **Zn-TPP**, et si l'on excepte le 2-phénylimidazole, on peut dire que la complexation est d'autant plus forte que l'imidazole utilisé est basique. L'anomalie du 2-

phénylimidazole s'explique par des répulsions stériques importantes entre les substituants phényles de la porphyrine et cet imidazole encombré. De plus, la coordination de cet imidazole s'accompagne d'une perte de la coplanarité entre l'imidazole et son substituant phényle; or la conjugaison entre ces deux systèmes π a une influence non négligeable sur la basicité de ce composé.

Comme cela a été rappelé dans l'introduction, la **Zn-porphen** ne suit pas du tout cette tendance. L'affinité de ce récepteur pour les imidazoles non N-substitués, même encombrés (exemple du 2-phénylimidazole) est nettement exaltée par rapport à la **Zn-TPP**. Seuls les imidazoles N-substitués forment des complexes moins stables. Cet effet a été expliqué entre autres par la liaison hydrogène en fourche qui se développe entre le substrat et la phénanthroline du récepteur, et qui stabilise les complexes formés avec les imidazoles non N-substitués.

L'affinité des récepteurs **4-Zn** et **3-Zn** pour les imidazoles non N-substitués reste très importante. Les constantes de complexation sont cependant plus faibles que dans le cas précédent. Même si l'encombrement que nous avons introduit sur ces récepteurs n'est pas suffisant pour empêcher la coordination de ces imidazoles dans le site distal, il a quand même pour effet de diminuer la stabilité des complexes. La diminution de la stabilité des complexes quand on passe de la **Zn-porphen** à ses dérivés substitués est d'ailleurs d'autant plus importante que la base axiale est encombrée (par exemple si l'on compare **Zn-porphen** et **4-Zn**, $\Delta(\log K)=-0.2$ avec l'imidazole, $\Delta(\log K)=-0.7$ avec le 2-méthylimidazole et $\Delta(\log K)=-2$ avec le 2-phénylimidazole).

Le comportement du récepteur **5-Zn** nous a beaucoup surpris. Compte tenu du fort encombrement présent sur ce récepteur, la stabilité des complexes d'inclusion formés est exceptionnelle.

Une base axiale non N-substituée doit cependant être distinguée des autres, le 2-phénylimidazole, parce qu'elle forme des complexes beaucoup moins stables avec les récepteurs encombrés. Cela confirme ce qu'on avait observé en RMN. On remarque même que le complexe formé entre cette base axiale et le récepteur **5-Zn** est moins stable que celui formé avec la **Zn-TPP**.

3.3 aspects structuraux

La structure des complexes d'inclusion des bases axiales dans les nouveaux récepteurs a été étudiée en solution et en phase solide.⁶³

a) structure en phase solide

Avec D. Paul, nous avons obtenu des cristaux de trois complexes d'inclusion (**2-MeImH \subset 4-Zn**, **2-PhImH \subset 4-Zn** et **2-MeBzImH \subset 4-Zn**) par diffusion lente d'hexane dans des solutions de porphyrine et de substrat dans le dichlorométhane ou le toluène. Dans le cas du 2-MeImH et du 2-MeBzImH, un mélange équimolaire de porphyrine et de base axiale a été utilisé; avec le 2-PhImH, en raison de la stabilité moindre du complexe d'inclusion formé, nous nous sommes placés en excès de substrat (10 équivalents). Comme les cristaux des complexes **2-PhImH \subset 4-Zn** et **2-MeBzImH \subset 4-Zn** n'étaient pas stables à l'air, ils ont dû être manipulés dans de l'huile minérale. Les structures de ces complexes ont été résolues par les Dr. P. Ochsenbein, M. Bonin et K. Schenk à l'Université de Lausanne. Ces nouvelles structures s'ajoutent aux structures des complexes d'inclusion **ImH \subset Zn-porphen**, **2-MeImH \subset Zn-porphen** et **2-PhImH \subset Zn-porphen** obtenues dans le passé au laboratoire par J. Wytko, J. Froidevaux et C. Hirtz. Ces structures et leurs caractéristiques seront rappelées dans la suite, à titre de comparaison. Le lecteur trouvera les vues de profil de ces complexes à la **figure 1.17** et les vues de face à la **figure 1.19** (structures visualisées avec Ortep et POV-Ray).

(i) inclinaison de l'anse

Toutes ces structures montrent une inclinaison de l'anse plus ou moins prononcée (**figure 1.17**).

Divers facteurs peuvent contribuer à l'inclinaison de l'anse. Dans le cas de la base libre, cette inclinaison trouve son origine dans les interactions intermoléculaires au sein de la maille (π -stacking entre espaceurs phényles notamment). Dans le cas des complexes d'inclusion, on constate que la substitution de la position 2 de l'imidazole par des groupes encombrants conduit à un redressement important de l'anse (jusqu'à plus de 10°). Il s'agit là du premier ajustement de structure qui s'opère sur le récepteur pour accueillir les imidazoles encombrés.

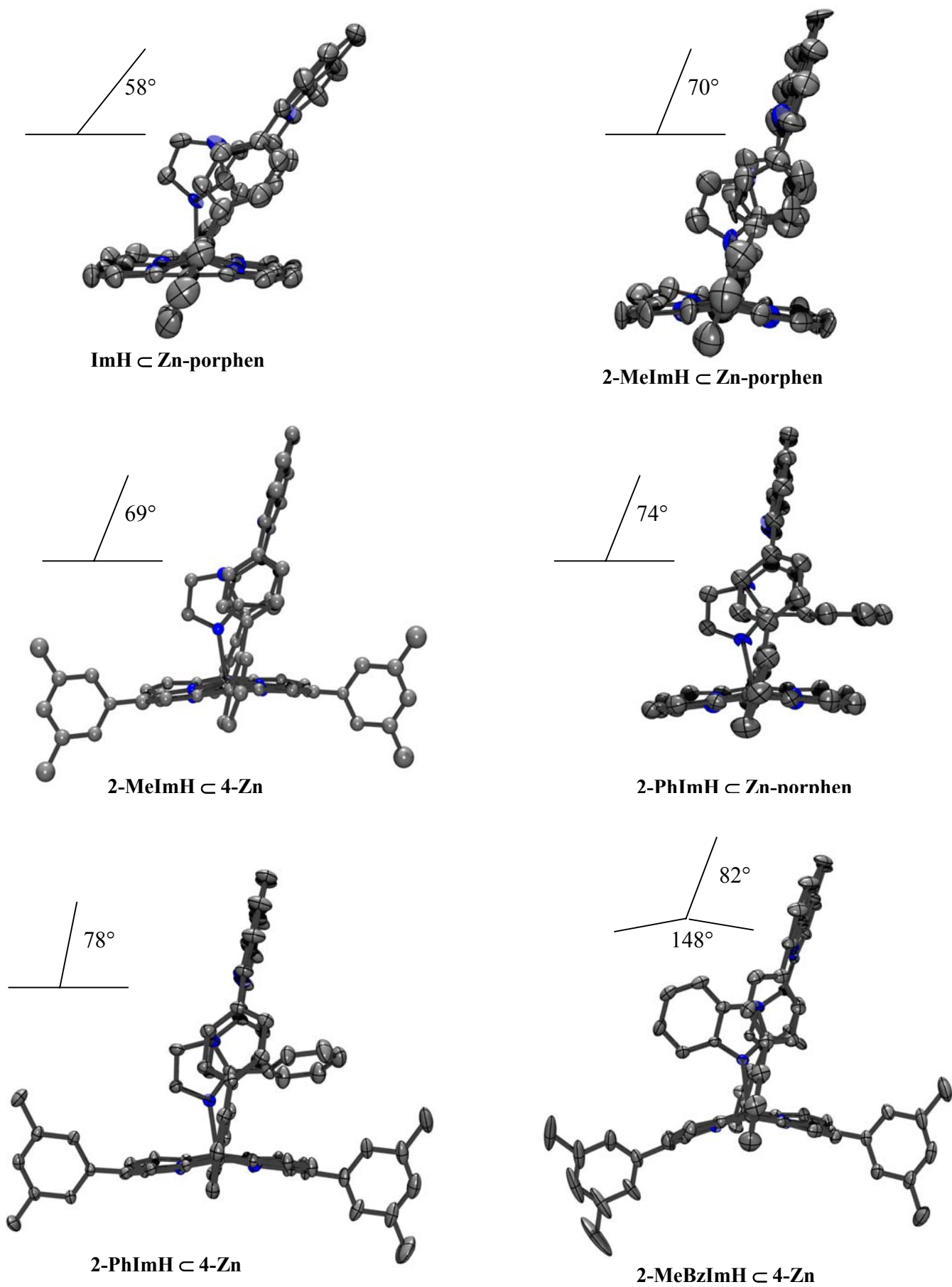


figure 1.17 : vues de profil des complexes d'inclusion d'imidazoles dans les porphyrines à anse phénanthroline.

(ii) distorsions de la porphyrine

La déformation du plan de la porphyrine est le deuxième ajustement de structure du récepteur que l'on observe lors de la coordination des imidazoles. Sous l'effet de la coordination, l'atome de zinc sort du plan moyen des atomes de la porphyrine, et cela s'accompagne en général d'une distorsion de la porphyrine. Cette distorsion est d'autant plus importante que l'imidazole et/ou le récepteur sont encombrés.

L'inclusion de l'imidazole ou d'imidazoles substitués en position 2 ne conduit qu'à une déformation modérée du cycle tétrapyrrolique. On observe en général un mélange de distorsions de type ondulée et en selle de cheval.

En revanche, l'insertion d'un imidazole substitué en position 4 et 5 (ex du 2-MeBzImH) conduit à une distorsion importante du cycle porphyrinique. Il s'agit, à notre connaissance, du premier exemple de porphyrine fortement déformée sans substitution des positions β -pyrroliques. Cette déformation est d'autant plus étonnante qu'elle ne s'accompagne pas en solution d'un déplacement bathochrome supplémentaire de la bande de Soret. Les complexes **2-MeImH-Zn-porphén**, **2-PhImH-Zn-porphén** et **2-MeBzImH-4-Zn** ont en effet tous les trois une bande de Soret à 441 nm. A ce sujet, il est intéressant de noter qu'un article récent introduit un doute sur l'origine du déplacement bathochrome de la bande de Soret observé dans les porphyrines non planes.⁶⁴

(iii) taille de la cavité

Sur la **figure 1.18** nous avons représenté les distances inter-atomiques qui caractérisent la largeur et la hauteur de la cavité dans laquelle le substrat s'insère. Les valeurs des distances A, B et de la moyenne de C_1 et C_2 mesurées dans les différentes structures ont été reportées dans le **tableau 1.2**. Les distances A et B dans la *porphén* base libre servent de référence.

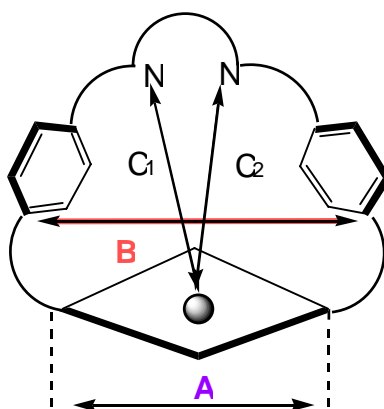


figure 1.18 : distances caractéristiques de la cavité distale des porphyrines à anse phénanthroline

Distance (Å)	<i>porphen</i>	ImHc Zn-porphen	2-MeImHc Zn-porphen	2-PhImHc Zn-porphen	2-MeImHc 4-Zn	2-PhImHc 4-Zn	2-MeBzImHc 4-Zn
A	7.01	6.94	6.75	6.86	6.88	6.83	6.81
B	9.70	10.47	9.36	9.43	9.52	9.36	9.26
Moy (C1, C2)		6.37	6.74	6.76	6.57	6.74	6.75

tableau 1.2 : distances A et B et moyenne des distances C₁ et C₂ dans les complexes (en Å)

Contre toute attente, on observe que l'insertion d'un imidazole substitué s'accompagne d'une diminution de la largeur de la cavité (paramètres A et B). C'est même avec les ligands les plus encombrés (2-phénylimidazole et le 2-méthylbenzimidazole) que la cavité distale de la porphyrine est la plus resserrée. La largeur de la cavité n'est donc pas contrôlée par l'encombrement stérique du substrat inclus. Les variations des paramètres A et B semblent plutôt corrélés à la richesse en électrons du substrat. Plus l'imidazole est riche en électrons π (imidazole substitué par un phényle ou benzimidazole), plus la cavité se resserre lors de son insertion dans le site distal de la porphyrine. Ce rétrécissement tend à maximiser les interactions lipophiles qui se développent entre le substrat et les espaceurs phényles de l'anse (interactions π - π et C-H \cdots π aromatiques). Ces différentes interactions expliquent sans doute pourquoi en solution, la rotation de l'imidazole coordonné dans la cavité est bloquée à température ambiante.

En revanche, l'insertion de substrats encombrés conduit à une augmentation de la hauteur de la cavité, sans doute pour minimiser les répulsions stériques entre le substituant de l'imidazole et le récepteur.

(iv) la liaison Zn-N_{Imidazole}

Les distances entre l'atome de zinc et l'atome d'azote coordonné de l'imidazole ont été reportées dans le **tableau 1.3**.

	ImHc Zn-porphen	2-MeImHc Zn-porphen	2-PhImHc Zn-porphen	2-MeImHc 4-Zn	2-PhImHc 4-Zn	2-MeBzImHc 4-Zn
$d_{\text{Zn-N}_{\text{Imidazole}}}$ (Å)	2.07	2.09	2.07	2.07	2.06	2.08

tableau 1.3 : distances Zn-N_{Imidazole} dans les complexes (en Å)

Ces valeurs sont comparables à celles observées dans d'autres complexes décrits dans la littérature.⁶⁵ Elles montrent que la force de la liaison de coordination entre l'imidazole et

l'atome de zinc dans ces complexes n'est pas affectée par l'encombrement stérique du récepteur ou du substrat.

(v) la liaison hydrogène en fourche $\text{NH}_{\text{Im}^-} \cdots \text{N}_{\text{Phénanthroline}}$

Dans toutes les structures de complexes d'inclusion obtenues au laboratoire, l'atome d'hydrogène pyrrolique de l'imidazole a pu être localisé par la présence de densité électronique résiduelle. Les distances entre cet atome d'hydrogène et les deux atomes de la phénanthroline ont été reportées dans le **tableau 1.4**.

	ImHc Zn-porphen	2-MeImHc Zn-porphen	2-PhImHc Zn-porphen	2-MeImHc 4-Zn	2-PhImHc 4-Zn	2-MeBzImHc 4-Zn
$\text{dNH}_{\text{Im}^-} \cdots \text{N}_{\text{Phénanthroline}}$ (Å)	2.40 - 2.33	2.12 - 2.17	2.19 - 2.19	2.08 - 2.43	2.03 - 2.26	1.87 - 2.61

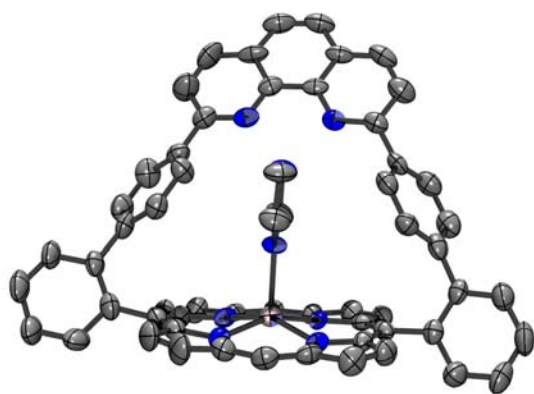
tableau 1.4 : distances entre l'atome d'hydrogène pyrrolique de l'imidazole et les deux atomes de la phénanthroline dans les complexes d'inclusion (en Å)

Les longueurs habituellement observées pour une liaison hydrogène varient entre 1.2 et 3 Å.⁶⁶ Dans tous ces complexes d'inclusion, la liaison hydrogène en fourche qui s'établit entre le proton pyrrolique de l'imidazole et les deux atomes de la phénanthroline est donc assez forte. Cette liaison hydrogène en fourche est à peu près symétrique dans les complexes formés avec le récepteur non encombré **Zn-porphen**. En revanche, dans le cas du récepteur encombré **4-Zn**, cette liaison est dissymétrique. C'est avec le 2-MeBzImH que cette dissymétrie est la plus importante. Cela implique que le substrat n'est plus orienté de manière symétrique dans la cavité du récepteur.

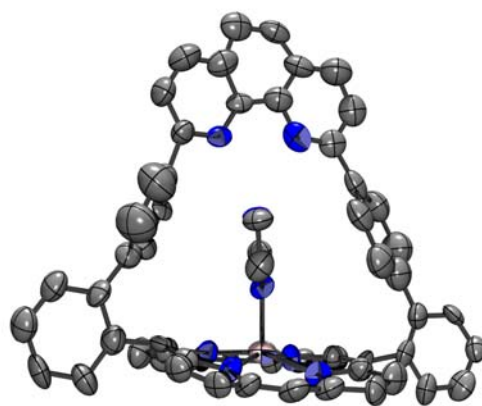
(vi) orientation de l'imidazole dans la cavité du récepteur

A l'exception du 2-MeBzImH, le plan de l'imidazole est quasiment orthogonal au plan moyen de la porphyrine dans ces différents complexes d'inclusion (**figure 1.19**). C'est en général ce qui est observé avec les métalloporphyrines de zinc complexées par des imidazoles ou des pyridines.⁶⁷ Dans le complexe **2-MeBzImHc4-Zn** toutefois, le plan de l'imidazole penche nettement vers un des côtés de la cavité.

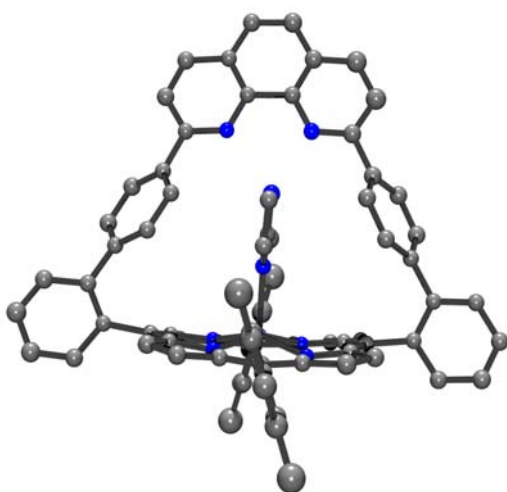
Ces vues de face des complexes montrent aussi que le substrat s'aligne en général selon l'axe des deux positions *meso* de la porphyrine non occupées par l'anse phénanthroline.



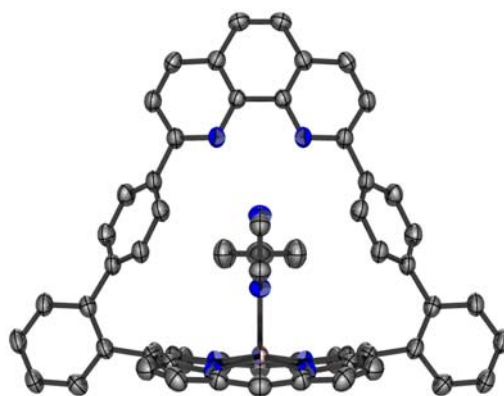
ImH \subset Zn-porphen



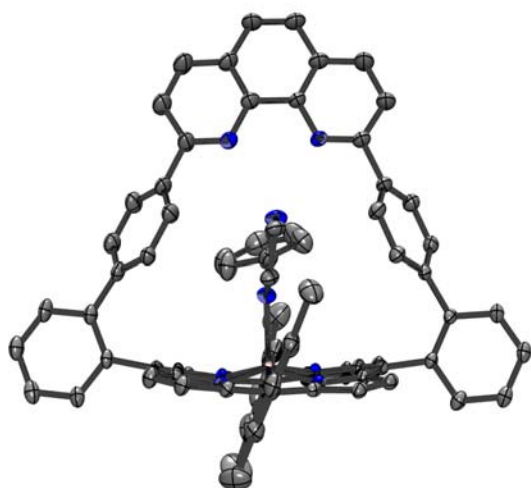
2-MeImH \subset Zn-porphen



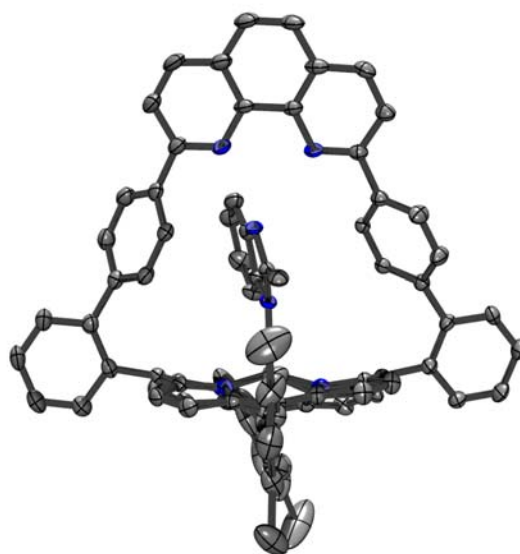
2-MeImH \subset 4-Zn



2-PhImH \subset Zn-porphen



2-PhImH \subset 4-Zn



2-MeBzImH \subset 4-Zn

figure 1.19 : vues de face des complexes d'inclusion

Quant aux vues de profil (**figure 1.17**), elles montrent que la liaison Zn-N_{Im} n'est pas toujours alignée avec la normale au plan moyen de la porphyrine. L'écart angulaire de cette liaison par rapport à la normale au plan de la porphyrine pour les différents complexes est donné dans le **tableau 1.5**.

NB : en raison de la distorsion trop importante du plan de la porphyrine avec le 2-MeBzImH, nous n'avons pas mesuré l'écart angulaire dans ce cas là.

	ImHc Zn-porphen	2-MeImHc Zn-porphen	2-PhImHc Zn-porphen	2-MeImHc 4-Zn	2-PhImHc 4-Zn	2-MeBzImHc 4-Zn
Ecart angulaire (degrés)	0	6	8.9	6.8	11	/

tableau 1.5 : écart angulaire entre la liaison Zn-N_{Im} et la normale au plan de la porphyrine

Avec l'imidazole non encombré et le récepteur **Zn-porphen**, la liaison Zn-N_{Im} est parfaitement normale au plan moyen de la porphyrine. La substitution en position 2 de l'imidazole entraîne un basculement du substrat dans la cavité, ce qui se traduit par une déviation de la liaison Zn-N_{Im} par rapport à la normale à la porphyrine. Ce basculement permet, selon le substituant porté par l'imidazole soit de diminuer les répulsions stériques entre ce substituant et le récepteur, soit de favoriser des interactions secondaires attractives. Dans le cas du 2-méthylimidazole, le basculement du substrat éloigne le substituant méthyle du plan de la porphyrine et du substituant xyle, réduisant par là même les gênes stériques induites par ce groupement. Avec le 2-phénylimidazole, l'orientation quasi-parallèle entre le substituant phényle de l'imidazole et le plan de la porphyrine suggère que ces deux entités sont en interaction π - π . Le basculement du substrat dans la cavité déplace le substituant phényle vers le coeur de la porphyrine, permettant d'augmenter le recouvrement entre les deux systèmes π .

A ce propos, des études ont montré que l'orientation des histidines coordonnées à l'hème dans les protéines hémiques avaient une très grande influence sur les propriétés spectrales et les potentiels redox de ces systèmes biologiques.⁶⁸ Une étude systématique du positionnement des histidines par rapport à l'hème dans les cytochromes c et b et les globines a été publiée récemment.⁶⁹ Dans ces protéines, l'orientation de l'histidine est contrôlée par des interactions électrostatiques, des facteurs stériques, et dans certains cas plus rares par des liaisons hydrogène entre le substrat et les substituants de l'hème.

(vii) conclusion sur les structures en phase solide des composés d'insertion

La porphyrine à anse phénanthroline avait initialement été conçue dans le but de maintenir de manière rigide à distance fixe deux sites de coordination distincts. Ce que ces structures de composés d'inclusion d'imidazoles ont mis en évidence, c'est que cette architecture est en fait étonnamment flexible. Le récepteur est capable d'adapter sa structure pour accueillir dans sa cavité distale des substrats encombrés. Trois déformations différentes du récepteur ont été identifiées. La première concerne l'anse phénanthroline qui tend à se redresser quand des imidazoles substitués en position 2 s'insèrent dans la cavité. La deuxième affecte la porphyrine elle-même. L'insertion d'imidazoles encombrés en position 4 et 5 conduit à une distorsion importante de ce macrocycle. Une dernière déformation a lieu sur les dimensions latérales de la cavité du récepteur. L'insertion d'imidazoles riches en électrons π conduit à un rétrécissement de cette cavité, afin de favoriser les interactions lipophiles entre le substrat et les espaceurs phényles. L'insertion du substrat dans la cavité du récepteur met donc en jeu des interactions attractives de nature très différente. D'abord une liaison de coordination et une liaison hydrogène en fourche d'intensité comparable d'un composé à l'autre dans cette série. Malgré les déformations plus ou moins importantes de la structure que l'on observe d'un composé à l'autre, les distances entre les atomes impliqués dans ces deux interactions restent en effet étonnamment voisines. D'autre part, les structures suggèrent que d'autres interactions se développent aussi entre le substrat et le récepteur. Des interactions lipophiles notamment (π - π aromatiques, CH- π aromatiques...) entre le substrat et les espaceurs phényles de l'anse sont mises en évidence dans les différentes structures. Toutes ces interactions permettent de compenser le coût énergétique de la distorsion du récepteur lors de l'inclusion du substrat dans la cavité.

b) structure en solution

La grande stabilité du complexe d'inclusion **2-MeImHc4-Zn** nous a permis de réaliser des expériences de RMN ^2D (séquences COSY et NOESY). Le spectre NOESY de ce complexe d'inclusion est représenté sur la **figure 1.20**.

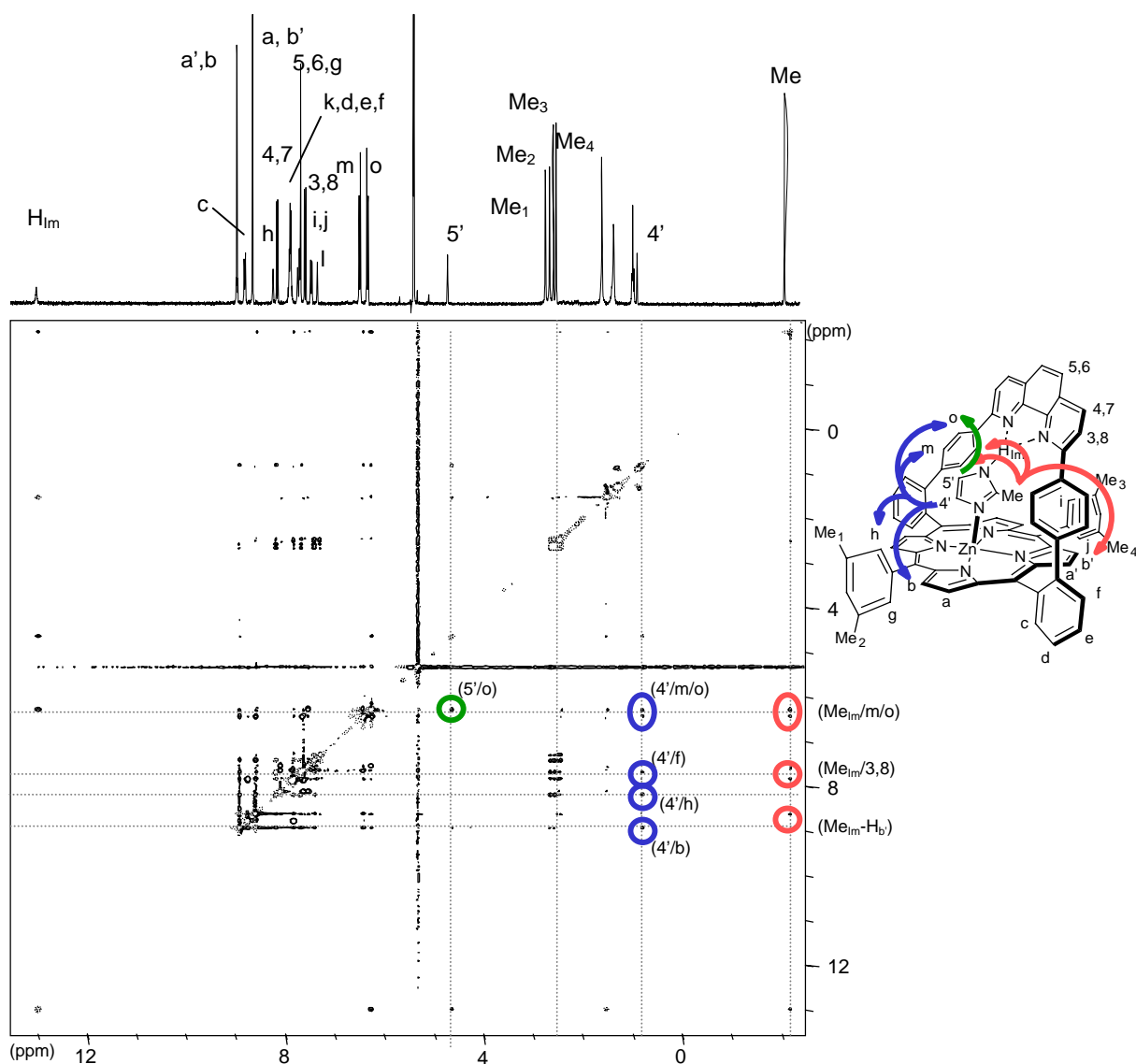


figure 1.20 : RMN 2D ^1H NOESY du complexe d'inclusion 2-MeImH \subset 4-Zn, 300 MHz, CD_2Cl_2

On observe pour ce complexe une remarquable adéquation entre la structure en solution et en phase solide. Toutes les corrélations NOESY qu'on peut attendre à partir de la structure du complexe en phase solide sont effectivement observées dans le spectre NOESY de ce composé. Les corrélations identifiées entre $\text{H}_{\text{Im}5'}$ et H_o , entre $\text{H}_{\text{Im}4'}$ et H_o/H_m ou entre $\text{CH}_{3\text{Im}}$ et H_o/H_m confirment la localisation de l'imidazole entre les espaceurs phényles de l'anse. La proximité de la liaison $\text{C}=\text{C}$ de l'imidazole avec l'un des groupes xyles est mise en évidence par la corrélation entre $\text{H}_{\text{Im}4'}$ et H_h .

D'autre part ce spectre nous a permis d'attribuer tous les signaux du spectre ^1H du récepteur 4-Zn et des complexes d'inclusion, notamment la zone délicate des protons β -pyrroliques et des méthyles des substituants xyles. Les corrélations NOESY entre $\text{H}_{\text{Im}4'}$ et H_h , entre $\text{H}_{\text{Im}4'}$ et H_b et entre $\text{CH}_{3\text{Im}}$ et H_b , ont constitué le point de départ de cette attribution.

Nous n'avons pas pu réaliser de spectre NOESY avec le complexe **2-MeBzImHc4-Zn** en raison des signaux RMN très larges de ce complexe; dans le cas du 2-PhImH non plus, en raison de la stabilité nettement moindre du complexe.

3.4 aspects cinétiques

Les constantes cinétiques relatives à la complexation des imidazoles ont été déterminées par M. Elhabiri, J. Brandel et A. Trabolsi (Laboratoire de Physico-chimie Bioinorganique, Strasbourg), à partir de l'évolution temporelle des spectres UV/Visible des récepteurs lors de l'addition des substrats. Nous les avons regroupées dans le tableau ci-dessous.

Récepteur	Substrat	k_f ($\text{mol}^{-1}.\text{l.s}^{-1}$)	k_d (s^{-1})
3-Zn	N-MeIm	$\sim 10^9$	$\sim 10^6$
3-Zn	5,6-DiMeBzImH	$\sim 1.5 \cdot 10^7$	~ 20
3-Zn	2-MeImH	$1.4 \pm 0.1 \times 10^7$	1.5 ± 0.2
3-Zn	2-PhImH	$1.4 \pm 0.5 \times 10^4$	0.4 ± 0.1
4-Zn	N-MeIm	$\sim 10^9$	$\sim 10^6$
4-Zn	5,6-DiMeBzImH	$\sim 1.7 \cdot 10^7$	~ 25
4-Zn	2-MeImH	$1.2 \pm 0.1 \times 10^7$	1.7 ± 0.3
4-Zn	2-PhImH	$6.1 \cdot 10^3$	0.5 ± 0.1
5-Zn	2-MeImH	$3.5 \pm 0.1 \times 10^6$	0.07
5-Zn	2-PhImH	$4.9 \pm 0.8 \times 10^2$	4.3 ± 0.2

tableau 1.6 : constantes cinétiques de formation k_f et de dissociation k_d des complexes récepteurs/imidazoles substitués dans le dichloroéthane à 25°C

A titre de comparaison, les constantes cinétiques de formation entre le récepteur de référence (**Zn-TPP**) et deux bases azotées (imidazole et pyridine) sont rassemblées dans le tableau ci-dessous. Ces valeurs sont issues de la littérature.⁷⁰

Récepteur	Substrat	Solvant	Température	k_f ($\text{mol}^{-1}.\text{l.s}^{-1}$)
Zn-TPP	ImH	BuCl	22°C	$3.5 \pm 0.3 \times 10^9$
Zn-TPP	Py	BuCl	12°C	$2.50 \pm 0.03 \times 10^9$

tableau 1.7 : constantes cinétiques k_f de formation de complexes entre le récepteur Zn-TPP et des bases axiales azotées.

Ces résultats montrent que la vitesse de formation des complexes est régie par les facteurs stériques. Dans le cas du N-méthylimidazole, qui se coordine sur la face non encombrée de la porphyrine, les constantes cinétiques de formation obtenues sont comparables aux constantes

k_f de complexation des bases azotées par le récepteur de référence et sont aussi voisines de la constante limite de diffusion en solution ($k_{lim}=10^9-10^{10} \text{ Mol}^{-1}.\text{l.s}^{-1}$). Avec les imidazoles qui s'insèrent dans la cavité du récepteur, la formation du complexe est nettement ralentie, en particulier si la position 2 de l'imidazole est substituée par un groupe encombrant.

On observe aussi que la labilité des complexes d'inclusion (déterminée par k_d) est nettement diminuée par rapport aux complexes formés avec le N-méthylimidazole. Plus l'imidazole développe des interactions secondaires avec le récepteur (liaison H, interactions lipophiles du type $\pi-\pi$ ou CH- π , plus nombreuses dans le cas des imidazoles substitués en position 2), plus la dissociation du complexe est ralentie.

4. Conclusion

Les résultats des différentes méthodes physicochimiques employées pour étudier la complexation des imidazoles par des porphyrines à anse phénanthroline encombrées en position *meso* (RMN, spectroscopie UV/ Visible, radiocristallographie) convergent et montrent que ces nouveaux récepteurs se comportent de la même façon que la **Zn-porphén**. La complémentarité d'interactions fortes (liaison de coordination) et faibles (liaison H en fourche, interactions lipophiles) conduit à la formation de complexes d'inclusion avec les imidazoles non N-substitués. La grande flexibilité des récepteurs permet même l'inclusion d'imidazoles encombrés comme le 2-PhImH ou le 2-MeBzImH. Les différentes distorsions des récepteurs observées avec ces imidazoles s'effectuent sans affaiblissement des deux principales interactions qui se développent entre le récepteur et le substrat, la liaison de coordination et la liaison hydrogène en fourche. Ces résultats confirment donc que les porphyrines à anse phénanthroline reconnaissent sélectivement et efficacement les imidazoles non N-substitués. Elles appartiennent à la grande famille de récepteurs construits à partir d'une porphyrine de zinc et qui mettent en jeu à la fois des interactions fortes et faibles avec les substrats.⁷¹ Même si ce processus de reconnaissance moléculaire est un obstacle à notre objectif, il a trouvé au laboratoire une application très intéressante. Il est utilisé comme outil pour assembler entre elles plusieurs porphyrines. L'élaboration de diades (**figure 1.21**) et de triades multiporphyriniques a déjà été décrite.⁷² Un transfert d'énergie très efficace entre la porphyrine métallée et la porphyrine base libre a été mis en évidence.

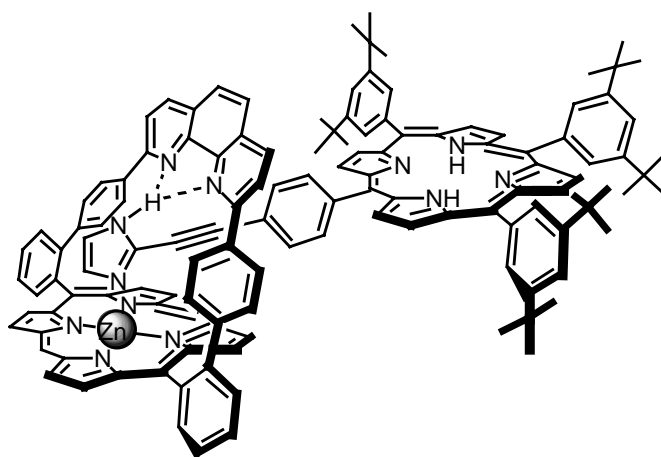


figure 1.21 : utilisation de la reconnaissance sélective des imidazoles non N-substitués pour assembler des porphyrines

Seuls les imidazoles N-substitués comme le N-MeIm se coordinent sur la face non encombrée de la porphyrine. Pour concevoir un modèle de cytochrome c oxidase avec ces porphyrines, l'utilisation d'un imidazole N-substitué comme base axiale proximale est donc une condition nécessaire. Mais la spectroscopie UV/Visible a mis en évidence le gros inconvénient de ces imidazoles. Dans les conditions du dosage réalisé avec le récepteur **4-Zn** (concentration $5 \cdot 10^{-6}$ M en récepteur), il faut au moins ajouter 800 équivalents de N-MeIm pour qu'on puisse considérer que la complexation est totale ! Ce résultat est à relier à la constante d'équilibre qui est trois ordres de grandeur plus faible dans le cas du N-MeIm que dans le cas du 2-MeImH. Elle est aussi et surtout inférieure de deux ordres de grandeur à la constante de complexation du N-MeIm par une porphyrine non superstructurée comme la **Zn-TPP**.

Pour s'affranchir de ce problème, une autre approche a été développée dans la littérature.⁷³ Elle consiste à attacher la base axiale à la porphyrine. Cela permet de contrôler strictement la coordination du métal de la porphyrine et d'éviter l'utilisation d'une base axiale en excès dans la solution d'étude. Le chapitre suivant décrit la synthèse de nouvelles porphyrines à anse phénanthroline comportant une base axiale greffée à la porphyrine.

CHAPITRE 2 : greffage d'une base axiale sur la porphyrine

Comme nous l'ont montré les études sur la **Zn-porphen** et ses dérivés encombrés, l'imidazole doit être N-substitué pour que la coordination ait bien lieu du côté le moins encombré de la porphyrine. Il nous a donc semblé judicieux de greffer les imidazoles par l'intermédiaire de leur atome d'azote pyrrolique. Les deux molécules ciblées sont représentées sur la figure ci-dessous :

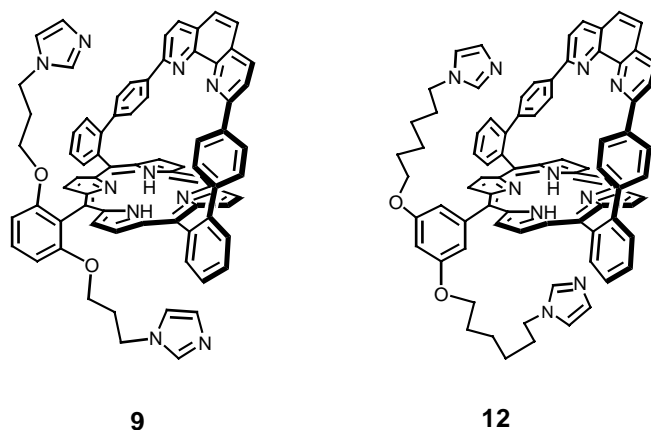


figure 2.1 : porphyrines à anse phénanthroline avec base axiale « embarquée »

La longueur des chaînes carbonées séparant les imidazoles de la porphyrine a été choisie à l'aide de modèles moléculaires compacts (CPK), et d'exemples de la littérature.¹² Le substituant introduit sur la porphyrine est symétrique, ce qui permet dans le cas de **9** en particulier, de s'affranchir des problèmes d'atropoisomérisation. Le deuxième imidazole présent sur ces substituants servira éventuellement à compléter la coordination du cuivre. Nous rappelons à ce propos que dans la cytochrome c oxydase, le cuivre est lié à trois histidines. La coordination du cuivre à 3 atomes d'azote sera donc respectée dans ces modèles. Par ailleurs, ces deux porphyrines possèdent encore une position *meso* libre. Cela permettra, à l'avenir, d'introduire un substitut de la tyrosine 244 dans ces modèles de l'enzyme, en appliquant par exemple la stratégie de bromation-couplage décrite précédemment.

La synthèse de ces porphyrines à anse phénanthroline avec base axiale « embarquée » et leur caractérisation font l'objet de ce chapitre. La coordination des imidazoles après métallation de ces édifices au zinc et au fer sera aussi discutée.

1. synthèse des nouveaux édifices

Le point de départ de la synthèse de ces deux nouveaux édifices est la **porphen** monobromée en position *meso*, dont la synthèse a été discutée dans le chapitre précédent. Le schéma de synthèse de ces édifices est représenté à la **figure 2.2**. Ces deux édifices peuvent être préparés à l'échelle de 200 mg en une fois, en partant de 500 mg environ de **porphen** monobromée.

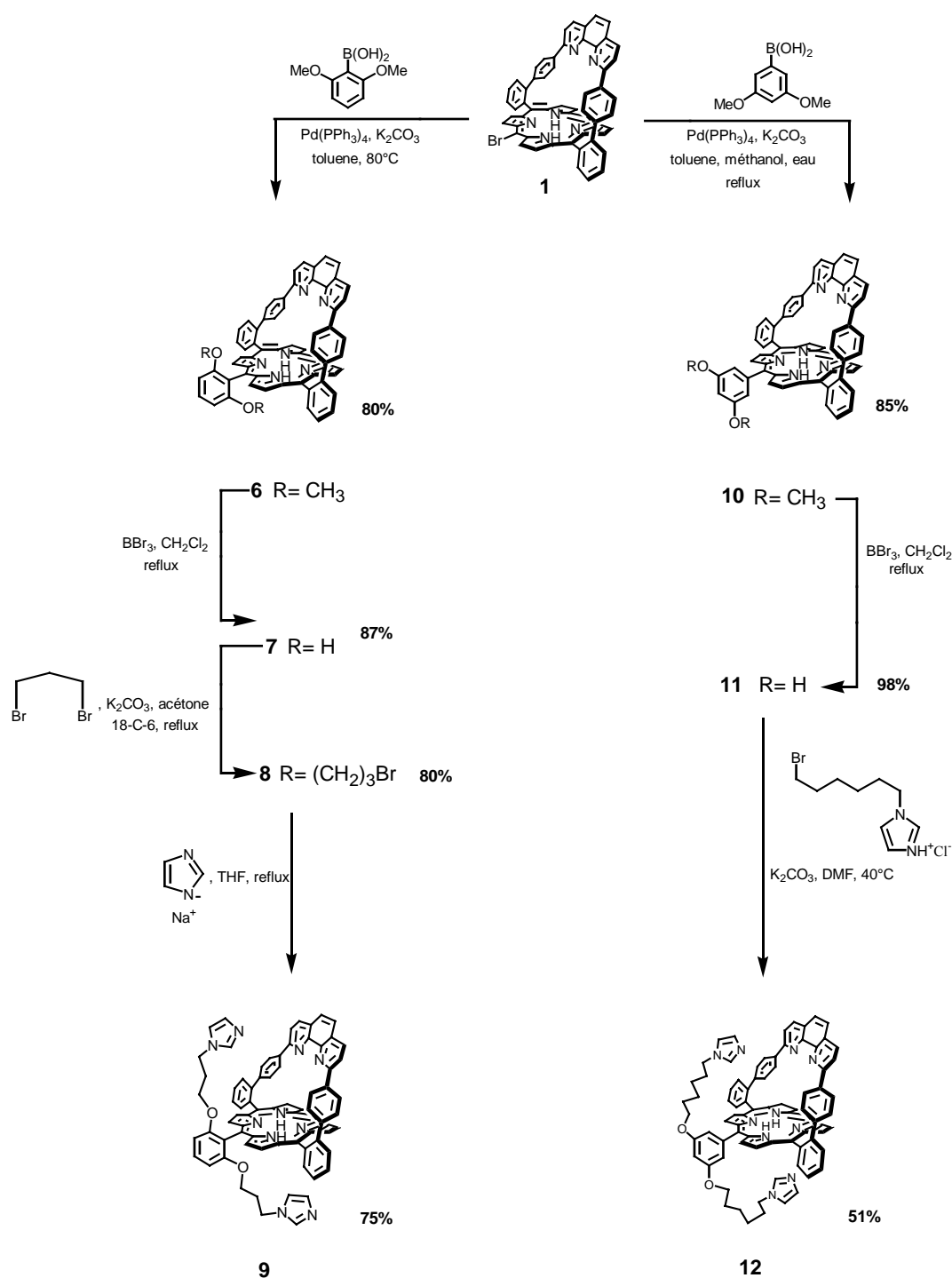


figure 2.2 : schéma de synthèse des édifices avec base axiale « embarquée »

1.1 1^{ère} étape : couplage de Suzuki

Lors de la première étape, un substituant aryle est introduit sur la porphyrine à l'aide d'un couplage de Suzuki. Les deux acides boroniques utilisés sont représentés ci-dessous :

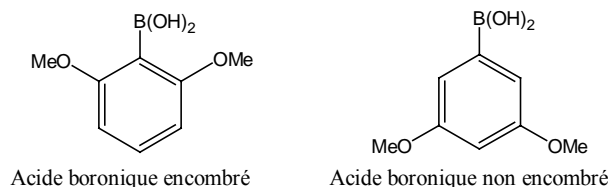


figure 2.3 : acides boroniques couplés à la porphyrine

L'acide boronique encombré est commercial; l'autre acide boronique a été synthétisé en suivant un mode-opératoire décrit dans la littérature.⁷⁴ On a vu dans le chapitre précédent que ces deux acides boroniques nécessitent des conditions opératoires différentes pour être couplés à la porphyrine.

Avec l'acide boronique encombré, le couplage est réalisé dans du toluène anhydre à 80°C. Le rendement est amélioré si les réactifs sont préalablement séchés par évaporation avec du toluène (séchage azéotropique) avant réaction et si l'acide boronique est ajouté en excès (5 équivalents). Le produit couplé est alors obtenu avec un rendement de 80%.

Avec l'acide boronique non encombré, le couplage a lieu avec un très bon rendement (85%) en utilisant les conditions classiques de la réaction de Suzuki (mélange biphasique toluène/ eau/ méthanol à reflux, léger excès d'acide boronique). Il est intéressant de noter que le mélange réactionnel n'évolue pas si l'on effectue la réaction dans du toluène anhydre, c'est-à-dire en l'absence des cosolvants protiques.

1.2 2^{ème} étape : clivage des éthers de méthyle

Dans l'étape suivante les éthers de méthyle sont clivés en utilisant du tribromure de bore en excès dans le dichlorométhane à reflux. En raison de la très grande sensibilité du réactif à l'humidité, le solvant est distillé sur P₂O₅ et les porphyrines séchées par évaporation avec du toluène. La réaction est aussi réalisée sous atmosphère inerte. Les dihydroxyphénylporphyrines obtenues peuvent s'oxyder en présence d'oxygène, en particulier en milieu basique. Pour cette raison, elles sont utilisées dans les étapes suivantes de la synthèse, sans purification poussée (pas de chromatographie).

1.3 étapes finales : introduction des imidazoles

Dans les dernières étapes de la synthèse, les fonctions hydroxyles sont alkylées et les imidazoles introduits.

Dans le cas du composé à chaînes longues (**12**), tout se fait en une étape, parce que le N-(6-bromohexyl)imidazole (**figure 2.4**, composé **a**) peut être synthétisé et peut être conservé à basse température sous forme de chlorhydrate.⁷⁵ L'alkylation est réalisée sous atmosphère inerte dans le DMF à température ambiante, avec un léger excès du composé **a** et en présence de carbonate de sodium en large excès. Des essais d'alkylation dans l'acétone se sont révélés infructueux.

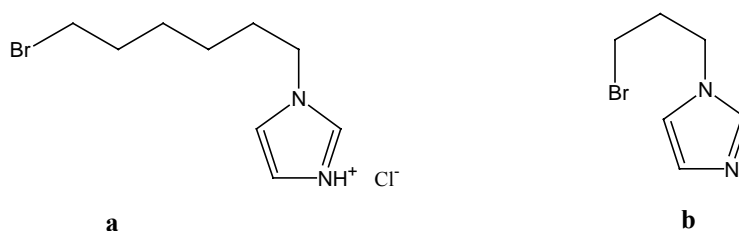


figure 2.4 : N-bromo-alkylimidazoles

Dans l'autre cas (composé **9**), la synthèse est plus longue car nous n'avons pas réussi à obtenir le N-(3-bromopropyl)imidazole (**figure 2.4**, composé **b**). Des essais de synthèse de ce composé à partir de 1,3-dibromopropane et d'imidazole ont à chaque fois conduit à un composé insoluble dans les solvants usuels (dichlorométhane, éther, THF, ...). Nous pensons que le deuxième atome d'azote de l'imidazole réagit avec une autre molécule de dibromopropane; on obtient en fin de compte des oligomères chargés et insolubles.

Dans un premier temps, les deux fonctions hydroxyles sont donc alkylées avec du 1,3-dibromopropane en très large excès (200 équivalents) pour éviter la substitution du deuxième brome de ce réactif. Des essais dans le DMF à 80°C en présence de K₂CO₃ ont conduit à un mélange de composé dialkylé (deux fonctions OH substituées), de composé monoalkylé (une seule fonction OH substituée) et de composé non alkylé (**figure 2.5**), même après plusieurs jours de réaction. L'alkylation est à présent réalisée dans l'acétone à reflux et le composé dialkylé est obtenu avec un rendement de 80% en moins de 24 heures. La base utilisée est aussi le carbonate de potassium; sa solubilité dans l'acétone est améliorée par ajout de 18-couronne-6.

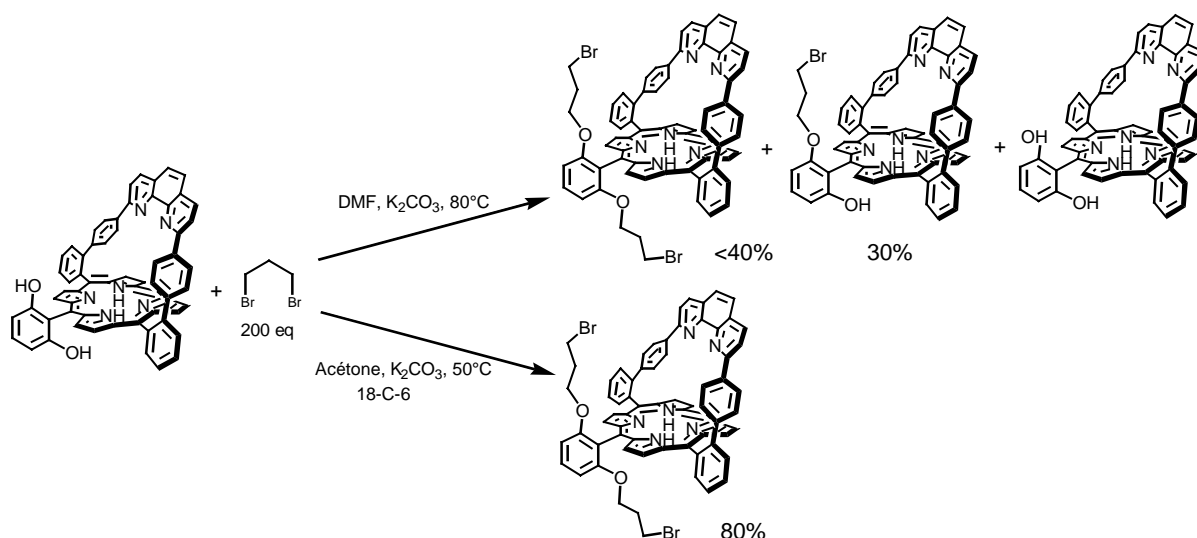


figure 2.5 : alkylation d'une dihydroxyphenylporphen

Ensuite le composé dibromé obtenu réagit avec de l'imidazolate de sodium dans le THF à reflux sous atmosphère inerte. L'imidazolate de sodium est produit in situ par ajout sous argon d'hydruure de sodium à de l'imidazole dans le THF distillé sur sodium/ benzophénone.

1.4 Purification des porphyrines à imidazoles « pendants »

Ces composés sont généralement très sensibles à la combinaison dioxygène-lumière.^{73d} Selon les auteurs, les porphyrines base libre activent l'oxygène moléculaire en présence de lumière et produisent du dioxygène singulet.⁷⁶ Cette forme très réactive de l'oxygène attaque et détruit rapidement les imidazoles.⁷⁷ Même si nous n'avons pas constaté d'instabilité particulière de nos porphyrines, nous avons pris la précaution de réaliser toutes les purifications à l'abri de la lumière. Les composés **9** et **12** sont purifiés par chromatographie sur colonne de silice préalablement neutralisée avec de la triéthylamine. Les produits sont élués avec 10% de méthanol dans le dichlorométhane, puis précipités avec un mélange dichlorométhane/ cyclohexane.

2. caractérisation des édifices

La structure des composés a été confirmée par la réalisation de spectres RMN ²D (séquences COSY et ROESY) dans le chloroforme. Le spectre ROESY du composé **9** est représenté à la **figure 2.6**. Le lecteur trouvera une attribution complète de ce spectre dans les annexes.

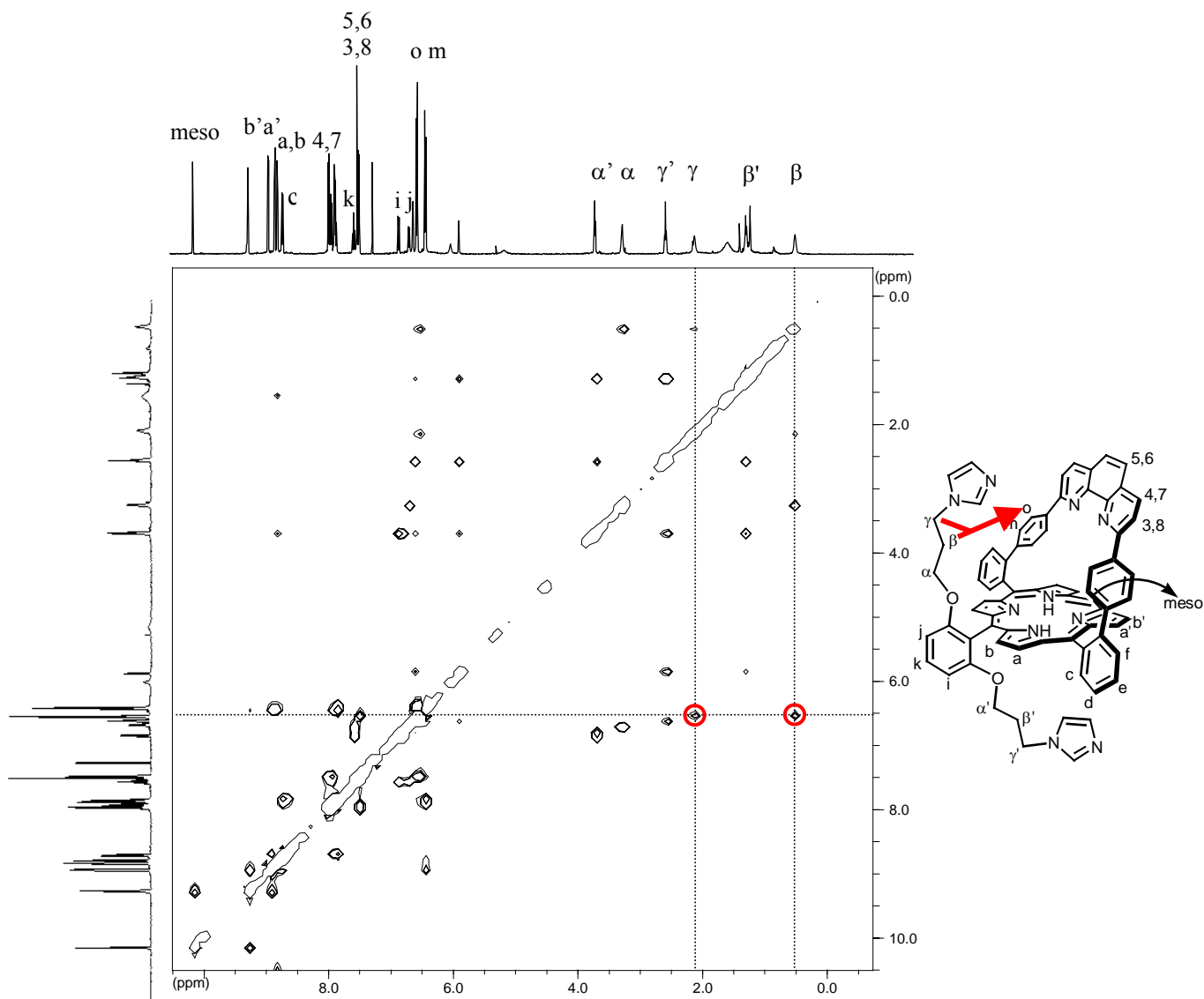


Figure 2.6: spectre 2D ^1H ROESY du composé **9, 500 MHz, CDCl_3**

Nous avons repéré sur ce spectre les deux corrélations importantes qui permettent de différencier la chaîne pendante située du côté de l'anse et celle située sur l'autre face de la porphyrine. Il s'agit de connexions ROESY entre les méthylènes β et γ et les protons H_o et H_m des espaceurs phényles de l'anse.

Dans le cas du composé **12**, le spectre RMN à 500 MHz (**figure 2.8**) montre que les deux chaînes pendantes sont aussi différenciées. La rotation du substituant de la porphyrine est donc lente devant l'échelle de temps de la RMN à température ambiante. Toutefois aucune corrélation ROESY entre méthylènes des chaînes et protons spécifiques de l'anse n'a été observée. Nous n'avons donc pas d'information sur la position des chaînes dans l'espace.

3. la coordination des imidazoles

Nous avons étudié la coordination des imidazoles avec les porphyrines métallées au zinc(II) et au fer(III).

3.1 avec le zinc(II)

Comme pour les composés décrits dans le chapitre précédent, les porphyrines sont métallées en utilisant de l'acétate de zinc dans le THF. Lors de la métallation, la bande de Soret initialement à 420 nm dans le dichlorométhane pour les deux porphyrines se déplace à 432 nm. La comparaison avec le composé **3** décrit dans le chapitre précédent (**3** : 420 nm ; **3-Zn** : 423 nm ; **3-Zn** + N-MeIm : 432 nm) suggère que l'insertion du zinc s'accompagne de la coordination d'un imidazole.

La RMN ^1H nous a permis de préciser quel imidazole se coordine. L'évolution du spectre RMN du composé **9** lors de la métallation est présentée à la **figure 2.7** et l'évolution du spectre du composé **12** à la **figure 2.8**. L'attribution des signaux des porphyrines métallées a aussi été réalisée en s'aidant de spectres 2D COSY et ROESY. On notera que le signal du méthylène γ' dans le composé **9-Zn** ne peut être attribué de manière certaine.

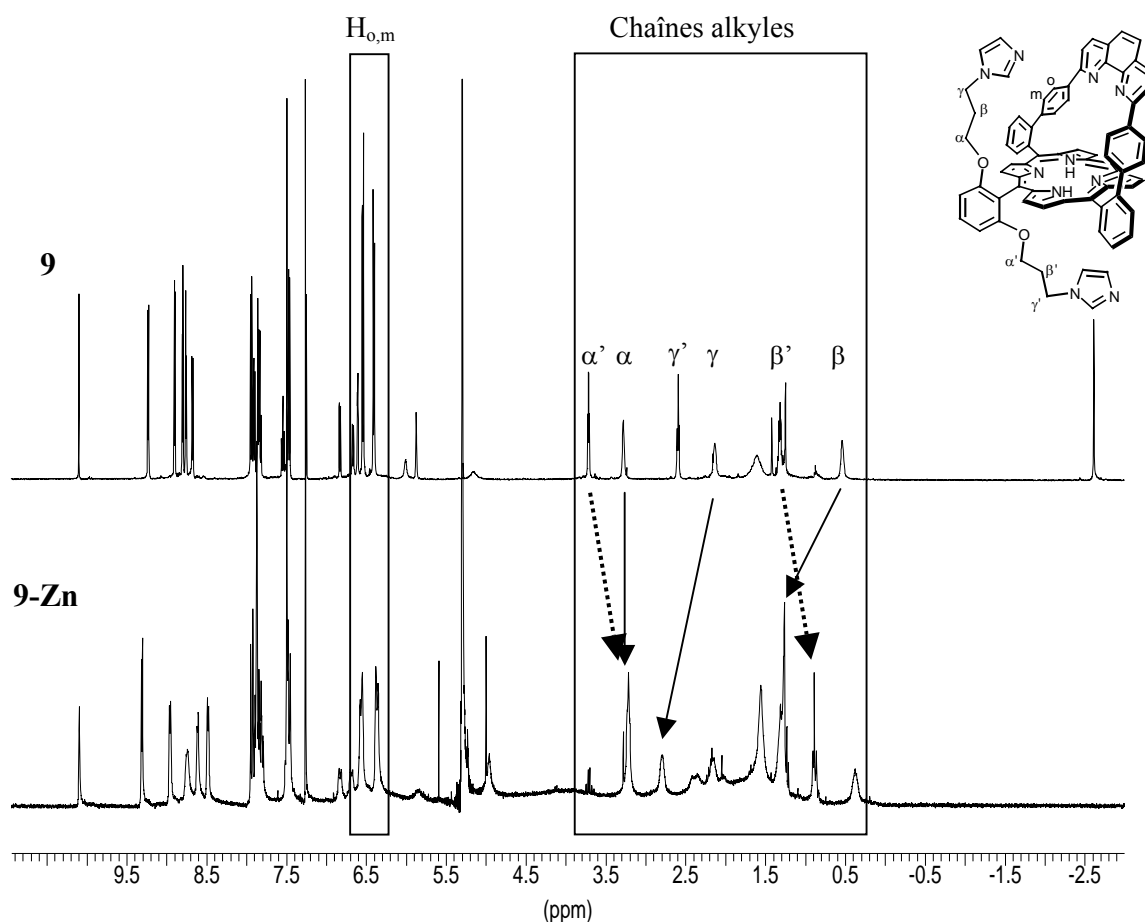


figure 2.7 : évolution du spectre RMN 500 MHz dans CDCl_3 du composé **9 lors de l'insertion du zinc**

Lors de la métallation au zinc du composé **9**, les protons H_o et H_m des espaceurs phényles de l'anse ne subissent pas de déplacement vers les champs forts. D'autre part, les signaux des méthylènes α' et β' de la chaîne située sur la face non encombrée de la porphyrine sont déplacés vers les champs forts, ce qui implique que cette chaîne se rapproche de la porphyrine. Tous ces résultats sont en faveur d'une coordination de l'imidazole situé du côté le moins encombré de la porphyrine.

Le déplacement vers les champs faibles des signaux des méthylènes β et γ suggère que la chaîne située du côté de l'anse s'éloigne des espaceurs phényles et de la porphyrine. On ajoutera à ce sujet que les corrélations entre ces méthylènes et les protons $H_{o,m}$ observables dans le spectre ROESY de la base libre ne sont plus présentes dans le spectre du composé métallé.

On remarque aussi un élargissement conséquent des signaux de la porphyrine métallée par rapport à ceux de la porphyrine base libre.

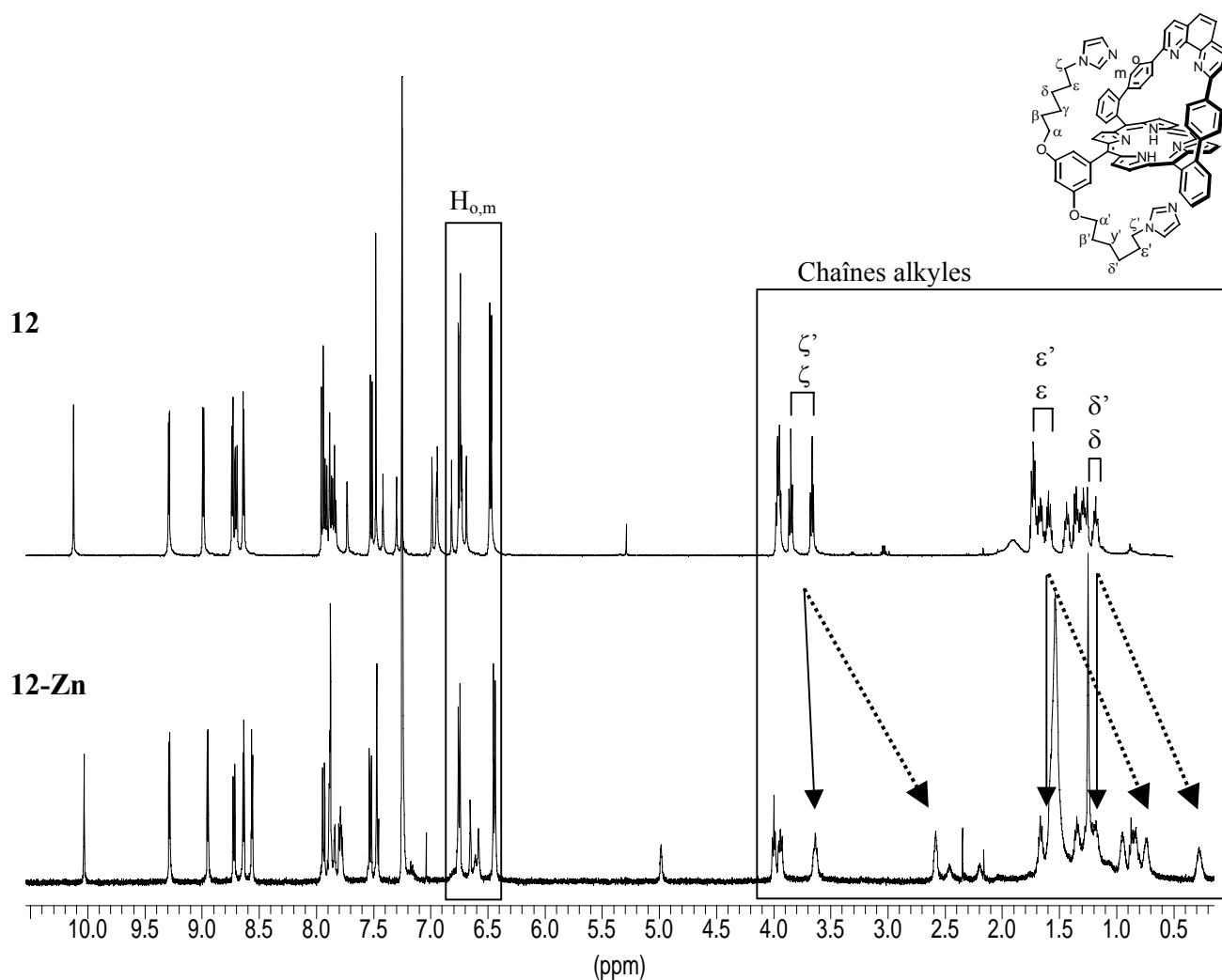


figure 2.8: évolution du spectre RMN 500 MHz dans $CDCl_3$ du composé **12 lors de l'insertion du zinc**

En ce qui concerne le composé **12**, comme les signaux des protons H_o et H_m de l'espaceur ne sont pas affectés lors de la métallation, la coordination de l'imidazole a lieu également sur la face dégagée de la porphyrine. Les signaux des méthylènes d'une des deux chaînes alkyles sont déplacés nettement vers les champs forts; nous pouvons attribuer ces signaux à la chaîne qui porte l'imidazole coordonné.

3.2 avec le fer(III)

Nous avons introduit le fer en nous inspirant de méthodes décrites dans la littérature.⁷⁸ Une solution de porphyrine, de $Fe(II)Cl_2$ en excès et d'une base non coordinante (la 2,6-Lutidine) dans un mélange $CHCl_3/THF$ est chauffée à reflux sous atmosphère inerte. Avec des porphyrines peu encombrées comme la *meso* tétraphénylporphyrine, la métallation est terminée en quelques minutes. Avec les porphyrines à anse phénanthroline, l'insertion du fer est plus longue et il faut chauffer pendant 48h. Il faut noter que la solubilité des deux porphyrines de fer(III) obtenues (**9-Fe** et **12-Fe**) est assez limitée dans la plupart des solvants usuels, ce qui rend les traitements et purifications très délicates.

Les métalloporphyrines de fer(III) sont des substances paramagnétiques que l'on peut classer en quatre catégories, selon l'état de spin électronique de l'atome de fer(III) :

- haut spin $S=5/2$
- spin intermédiaire $S=3/2$
- bas spin $S=1/2$
- mélange quantique de spin $S=5/2$ et $3/2$

L'occupation des orbitales d du fer pour chacun de ces états de spin est représentée ci-dessous :

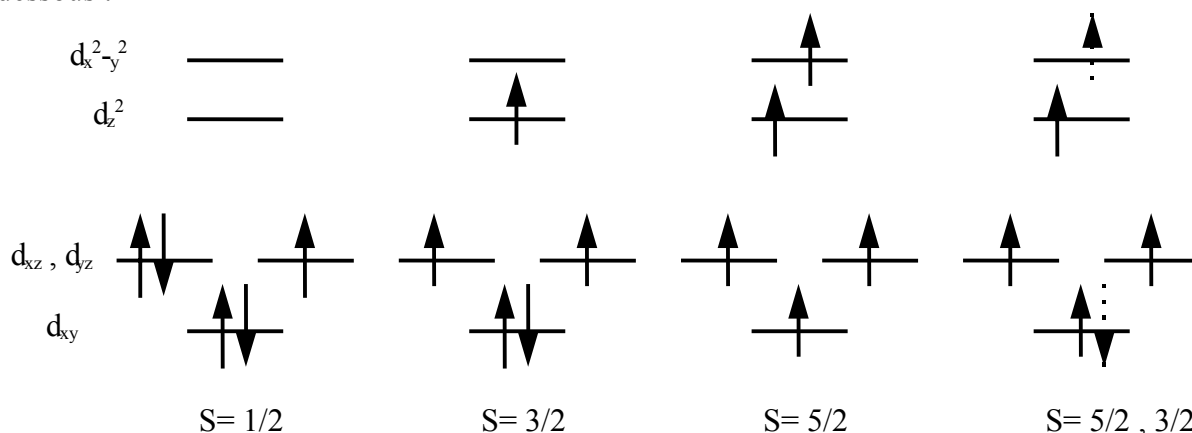
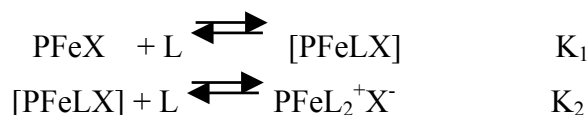


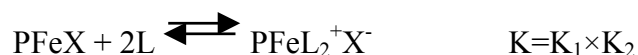
figure 2.9 : structures électroniques des métalloporphyrines de fer(III) pour une symétrie tétragonale

L'état de spin du fer(III) dans les métalloporphyrines est contrôlé par la nature et le nombre de ligands axiaux qu'il possède.⁷⁹

Avec des ligands à champ faible comme par exemple Cl⁻, Br⁻, ..., on obtient généralement des espèces pentacoordinées PFeX haut spin S=5/2 (P désigne la porphyrine et X l'halogénure coordiné). Quand on ajoute un ligand L à champ fort (type imidazole) à ces espèces, les deux équilibres de complexation suivants s'établissent en solution :⁸⁰



[PFeLX] peut être soit une espèce neutre hexacoordinée PFeLX, soit une paire d'ion pentacoordinée PFeL⁺X⁻. En général la constante thermodynamique K₂ est beaucoup plus élevée que K₁, donc seul l'équilibre global suivant peut être considéré :



L'espèce hexacoordinée obtenue présente un état de spin faible S=1/2.⁸¹

Avec des anions X⁻ faiblement coordinants (SbF₆⁻, ClO₄⁻), en présence de quantités contrôlées d'imidazoles encombrés (pas plus de 1.5 équivalents), des espèces à un seul imidazole coordiné [PFeLX] ont pu être isolées.⁸² Certains de ces complexes sont haut spin (S=5/2) ; d'autres présentent un mélange quantique de spin S=5/2 et S=3/2, avec une contribution variable de S=3/2 (0-70%).

La spectroscopie RPE, qui permet de différencier ces différents états de spin, peut donc donner des informations sur le nombre de bases axiales coordonnées à la métalloporphyrine.

Les spectres RPE des composés **9-Fe** et **12-Fe** (bande X, fréquence ν=9.4 GHz) ont été réalisés en collaboration avec les Dr. Maxime Bernard et Sylvie Choua à l'Institut Charles Sadron (Strasbourg). Les spectres de poudre ou en solution à température ambiante et à 77K n'étant pas bien résolus, nous avons enregistré les spectres de ces composés à 4.2 K. Le spectre RPE d'une solution gelée à 4.2 K de **9-Fe** est représenté à la **figure 2.10**.

A cette concentration, le composé **9-Fe** présente donc un spectre RPE typique d'un complexe de fer(III) haut spin (S=5/2). Il n'y a donc pas coordination des deux imidazoles à l'atome de fer(III).

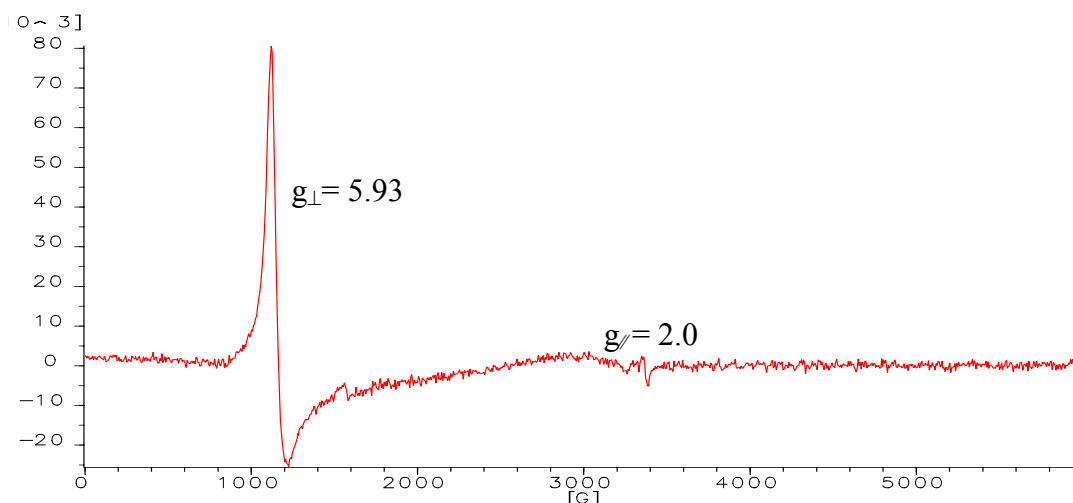


figure 2.10: spectre RPE (bande X) d'une solution gelée de 9-Fe de concentration 10^{-4} M dans un mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (80/20) à 4.2K.

A concentration plus élevée, le spectre (**figure 2.11**) présente une superposition de plusieurs signaux mal résolus. On reconnaît les signaux de complexes fer(III) haut spin ($S=5/2$) et de complexes fer(III) bas spin ($S=1/2$).

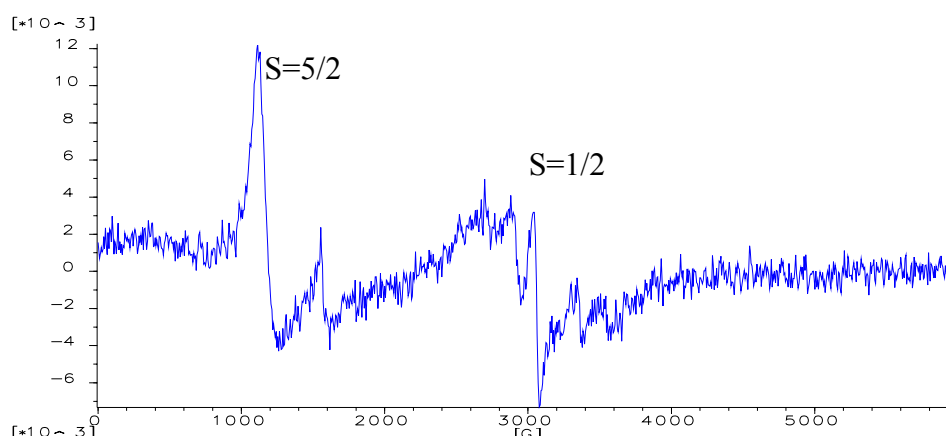


figure 2.11: spectre RPE (bande X) d'une solution gelée de 9-Fe de concentration 5.10^{-3} M dans un mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (80/20) à 4.2K.

La formation des espèces bas spin (donc à deux imidazoles coordonnés) peut s'expliquer par la mise en commun d'imidazoles entre plusieurs molécules. Collman et ses collaborateurs ont aussi observé la formation d'oligomères avec certaines de leurs porphyrines de fer(II) à imidazole pendant.^{73d} Un phénomène analogue explique aussi peut-être le comportement en solution des porphyrines de fer(III) à deux imidazoles pendants de Walker.^{81a} La largeur des signaux RPE de **9-Fe** pourrait aussi résulter de la formation de ces oligomères.

Des résultats analogues ont été obtenus avec le composé **12-Fe**.

4. conclusion

Nous avons synthétisé deux nouvelles porphyrines à anse phénanthroline, à deux imidazoles pendants. Lors de la métallation au zinc(II) de ces composés, un seul imidazole se coordine, du côté le moins encombré de la porphyrine. Avec le fer(III), la coordination des imidazoles pendants est influencée par la concentration. A faible concentration (environ 10^{-4} M), un seul imidazole est probablement coordonné. A plus forte concentration, des espèces à deux imidazoles coordonnés sont présentes en solution gelée. Ces espèces pourraient être des oligomères résultant de la mise en commun d'imidazoles entre plusieurs molécules.

Ces résultats illustrent les différences d'affinité électronique des porphyrines de zinc(II) et de fer(III). Alors qu'une porphyrine de zinc(II) ne se lie en général qu'à un imidazole, les porphyrines de fer(III), qui sont beaucoup plus déficientes en électrons, sont stabilisées avec deux bases azotées. Des contraintes stériques peuvent toutefois gêner la coordination de la deuxième base azotée, et il est possible, en contrôlant la quantité d'imidazole ajoutée de former une espèce pentacoordinée. L'absence d'espèces hexacoordinées à faible concentration suggère que des contraintes stériques, probablement dues à l'anse, empêchent la coordination du deuxième imidazole dans les composés **9-Fe** et **12-Fe**. Quand on augmente la concentration, on augmente aussi la quantité d'imidazoles présents au voisinage d'une porphyrine. Le fer(III) peut alors plus facilement compléter sa sphère de coordination.

La formation de ces oligomères doit aussi être responsable, au moins en partie, de la très faible solubilité dans le dichlorométhane des composés **9-Fe** et **12-Fe**.

On retiendra donc que le contrôle de la coordination dans les composés **9-Fe** et **12-Fe** passe par le contrôle de la concentration.

Dans le chapitre suivant, nous allons examiner une des solutions envisagées pour améliorer en général la solubilité des porphyrines à anse phénanthroline.

CHAPITRE 3 : amélioration de la solubilité des porphyrines à anse phénanthroline

Les chimistes qui élaborent des porphyrines superstructurées ont souvent à faire face à la faible solubilité du macrocycle tétrapyrrolique.⁸³ Dans le cas des porphyrines à anse phénanthroline métallées au zinc ou au fer, ce problème devient particulièrement gênant (solubilité dans le dichlorométhane inférieure à 1 mg par ml par exemple pour les édifices décrits dans le chapitre précédent). Il est en général nécessaire d'ajouter un solvant protique comme le méthanol ou des solvants très polaires et coordinants comme le DMF ou le DMSO pour que la solubilité de ces métalloporphyrines devienne acceptable.

C'est pourquoi, nous avons décidé de modifier encore une fois la structure de base des porphyrines à anse phénanthroline, afin d'améliorer leur solubilité dans les solvants organiques usuels. D'après la littérature, la substitution du macrocycle tétrapyrrolique par des chaînes alkyles, par exemple en position *meso*,⁸⁴ améliore très nettement la solubilité des édifices. Nous avons choisi de ne pas introduire les chaînes solubilisantes en position *meso* de la porphyrine, parce que nous préférons réserver ces positions pour l'introduction ultérieure de la base axiale et d'un substitut de la tyrosine 244. Nous avons opté, à la place, pour une substitution de la partie inférieure de l'anse (**figure 3.1**).

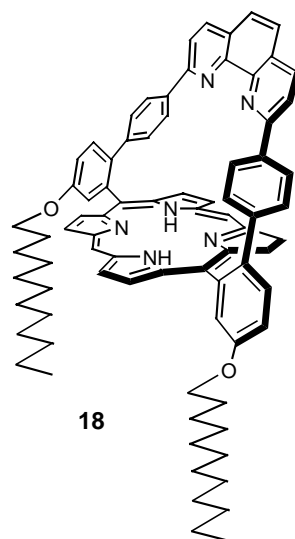


figure 3.1 : porphyrine à anse phénanthroline substituée par des chaînes solubilisantes

1. Synthèse de l'édifice

Cette synthèse a été réalisée en collaboration avec M. Koepf, doctorant au laboratoire et J. Jaillard, stagiaire en 2^{ème} année de l'IUT Robert Schuman à Illkirch.⁸⁵

1.1 élaboration d'un dialdéhyde substitué

La stratégie que nous avons suivie passe par un dialdéhyde substitué par des groupes méthoxy (**15**), dont la synthèse (**figure 3.2**) s'inspire de celle du dialdéhyde non substitué, précurseur de la **porphen**.

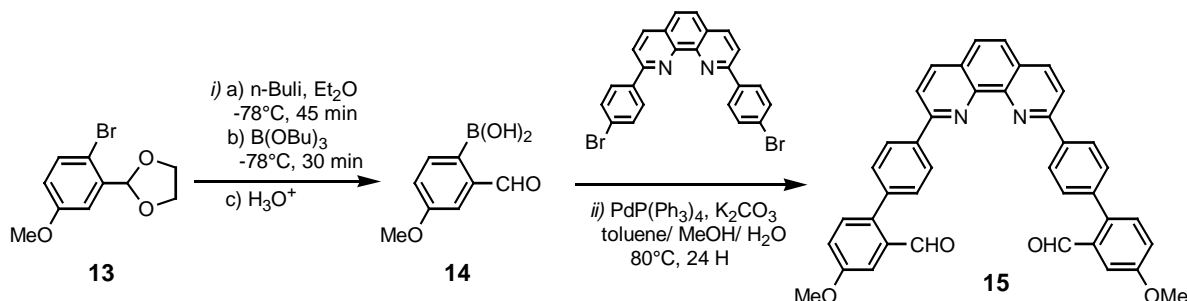


figure 3.2 : synthèse d'un dialdéhyde substitué

Ce dialdéhyde est obtenu par un double couplage de Suzuki entre le dérivé dibromé de la phénanthroline **13** et l'acide boronique disubstitué **14**. Il est intéressant de noter que ce dialdéhyde substitué **15** est sensiblement moins soluble dans le dichlorométhane que son analogue non substitué.

1.2 condensation dipyrrolylméthane/ dialdéhyde

La porphyrine est obtenue par condensation acidocatalysée entre deux équivalents de dipyrrolylméthane et un équivalent du dialdéhyde **15** (**figure 3.3**).

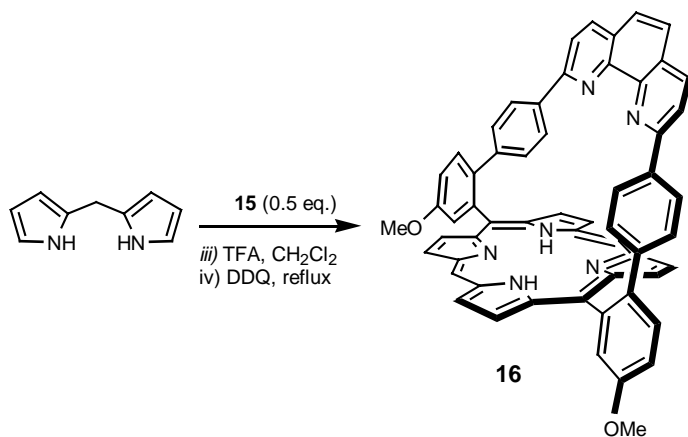


figure 3.3 : élaboration de la porphyrine

Pour cette étape de condensation, nous nous sommes placés dans les mêmes conditions que pour l'obtention de la **porphen** (sous atmosphère inerte et en l'absence de lumière, relative haute-dilution dans CH_2Cl_2). Nous avons répété plusieurs fois cette étape de condensation et nous avons constaté que le rendement (60% en moyenne) excède à chaque fois de 5 à 10% celui de la **porphen**. Nous avons corrélé cette observation à la moins grande solubilité dans le

dichlorométhane du dialdéhyde **15** par rapport à son analogue non substitué et de la porphyrine par rapport à la **porphen**. Ces résultats tendent à confirmer notre hypothèse selon laquelle, lors de la condensation, la formation du porphyrinogène est favorisée parce que cette espèce cyclique doit être plus insoluble que les oligomères non cycliques qui peuvent aussi se former (cf. chapitre 1).

1.3 introduction des chaînes alkyles

Les chaînes solubilisantes sont introduites en deux étapes (**figure 3.4**). Dans la première étape, les éthers de méthyle sont clivés en présence de BBr_3 dans le dichlorométhane à reflux. En raison de sa très faible solubilité dans le dichlorométhane, la **dihydroxyporphen 17** obtenue est utilisée dans l'étape suivante sans purification poussée. Dans une deuxième étape, les fonctions alcools sont alkylées par du 1-bromododécane dans le DMF à chaud, en présence d'une base. Cette réaction est réalisée sous atmosphère inerte, parce que les fonctions phénol sont généralement instables vis-à-vis du dioxygène en milieu basique. Le rendement global de ces deux étapes atteint 90%, ce qui permet de préparer assez rapidement la porphyrine **18** à l'échelle du gramme. La solubilité de ce composé dans le dichlorométhane et le toluène dépasse maintenant les 40 mg par ml.

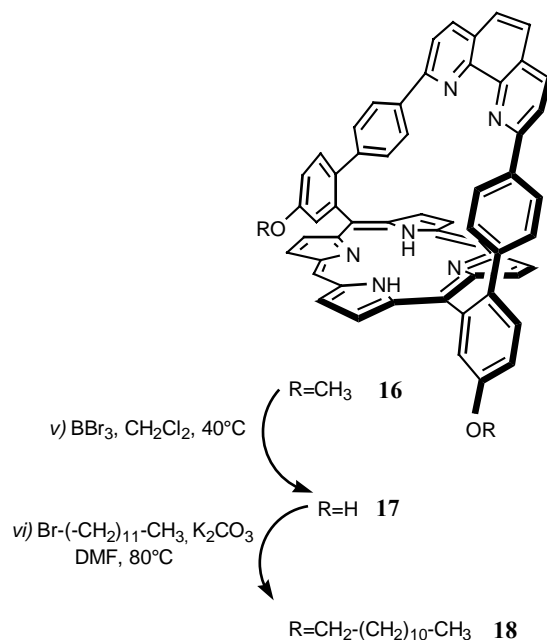


figure 3.4 : introduction des chaînes alkyle

2. réactions de métallation

La grande solubilité de la porphyrine **18** rend plus facile l'insertion des métaux et la purification des métalloporphyrines obtenues. Nous avons introduit du fer et du cobalt dans la porphyrine et du cuivre dans la phénanthroline.

2.1 insertion du fer

Le fer a été inséré en suivant une méthode analogue à celle utilisée pour métalliser les composés **9** et **12**, c'est-à-dire en utilisant du Fe(II)Cl₂ et une base non coordinante dans le THF à reflux. La métallation du composé **18** est toutefois plus rapide (24h). On obtient dans ces conditions un mélange de trois espèces de fer(III) (dimère μ -oxo de fer(III), PFeOH et PFeCl, P désignant la porphyrine). La conversion de ces trois espèces en PFeCl (notée **18-Fe** dans la suite) est réalisée en solution dans CH₂Cl₂, par barbotage de HCl gazeux. Deux espèces monochargées sont observables dans le spectre de masse (MALDI-TOF) de ce composé : PFe⁺ (intensité 100%) et PFeClH⁺ (intensité 36%). L'observation de cette seconde espèce peut s'expliquer par une protonation de la phénanthroline.

2.2 insertion du cobalt

La méthode pour introduire le cobalt(II) est analogue à celle que nous avons suivie pour introduire le zinc(II) dans les composés précédemment décrits. Le sel de cobalt utilisé est le Co(AcO)₂. La métallation a lieu en quelques heures dans un mélange THF/ DMF (90/10) à reflux. Le spectre de masse montre la formation de l'espèce monochargée PCoH⁺.

2.3 insertion du cuivre

Pour introduire le cuivre dans le composé **18-Fe**, nous avons utilisé le bromure de cuivre comme sel de cuivre(I). En raison de l'instabilité de ce composé vis-à-vis de l'air en solution, la métallation est réalisée sous atmosphère inerte. Le complexe bimétallique **18-Fe-Cu** obtenu a été analysé par spectrométrie de masse (MALDI).

Deux espèces monochargées sont détectées : PFeCuBr⁺ (intensité 100%) et PFeCuCl⁺ (intensité 40%).

Les études de Jérôme Froidevaux sur la complexation du cuivre par la phénanthroline dans **Zn-porphen** ont montré que le complexe de cuivre(I) peut être conservé en phase solide sans précaution particulière.

3. étude de la coordination du N-méthylimidazole

Nous avons étudié la coordination de cet imidazole N-substitué avec le composé **18-Fe** par spectroscopies UV/Visible, RPE et RMN.

3.1 Etude UV/ Visible

L'addition de N-méthylimidazole au composé **18-Fe** dans le dichlorométhane à température ambiante a été suivie par spectroscopie UV-Visible (concentration $2,5 \cdot 10^{-4}$ M en porphyrine).

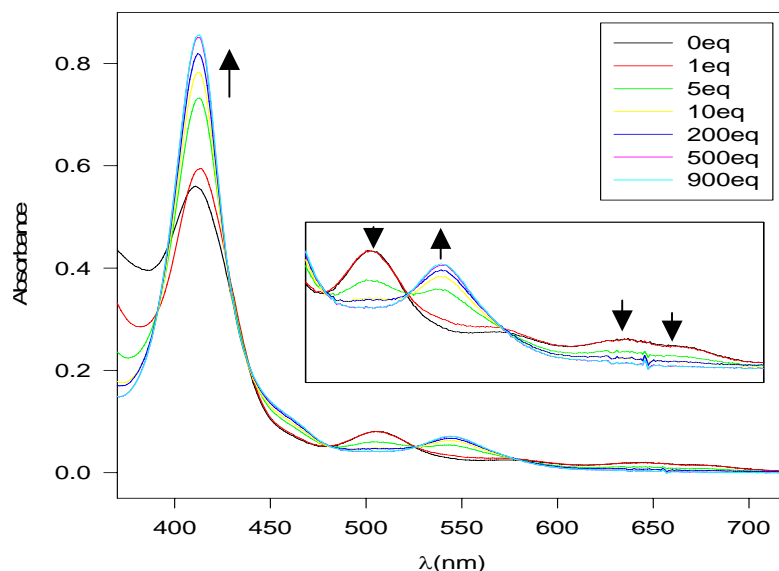


figure 3.5: modifications de la bande de Soret et des bandes Q du composé 18-Fe lors de l'addition de N-MeIm.

Lors de l'addition du N-MeIm, on observe un léger déplacement bathochrome de la bande de Soret (411→413 nm) et un important effet hyperchrome. En ce qui concerne les bandes Q, on observe, au-delà de 1 équivalent de N-MeIm ajouté, la disparition des bandes à 505, 645 et 675 nm et l'apparition d'une bande à 545 nm. Trois points isobestiques accompagnent ces modifications (à 391, 439, 482, 525 et 379 nm). Il n'y a plus d'évolution après l'addition de 900 équivalents de base axiale. Ces modifications spectrales ressemblent à celles qu'on observe lors de l'addition d'amines à la *meso* tétraphénylporphyrine de Fer(III).^{80a} Deux amines sont coordonnées dans ce cas au fer(III).

3.2 étude RPE

Nous avons aussi étudié la coordination du N-MeIm par spectroscopie RPE (bande X, fréquence $\nu=9.4$ GHz). Les signaux RPE obtenus ont une bonne résolution, à condition de travailler à 4.2K. Le spectre de **18-Fe** en poudre est représenté à la **figure 3.6**.

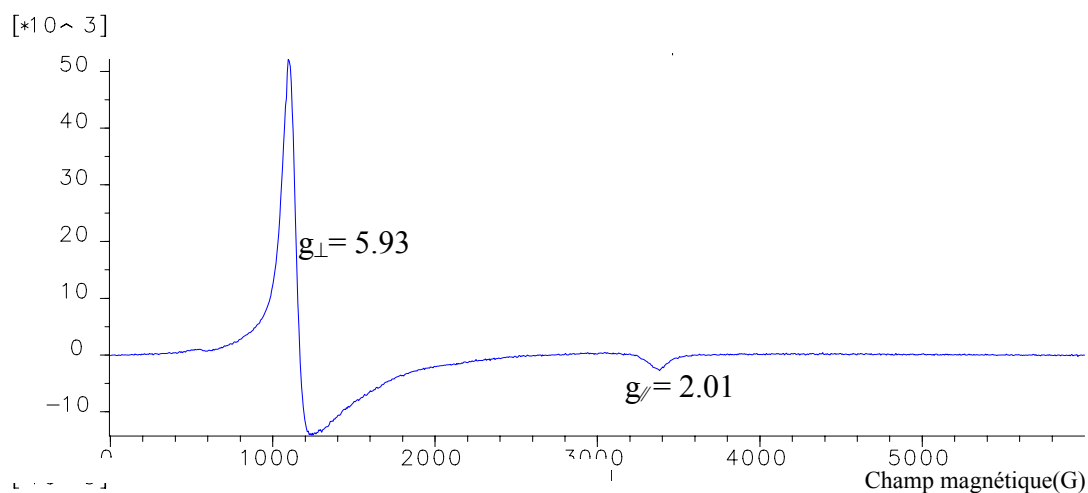


figure 3.6 : spectre RPE (bande X) du composé 18-Fe en poudre à 4.2K

Ce spectre est caractéristique d'une porphyrine de fer(III) haut spin $S=5/2$ à symétrie axiale. Le spectre RPE ne reflète donc pas la dissymétrie de la porphyrine (axes x et y non équivalents en raison de la présence de l'anse). On retrouve ces deux signaux en solution gelée (concentration environ $5.3 \cdot 10^{-3}$ M) à 4.2K (figure 3.7, 1^{er} spectre). Mais on observe aussi des signaux larges à $g=3.70$ et 3.16 dans ce dernier spectre. Smith⁸⁶ et Gunter^{28a} ont également observé ces signaux additionnels avec des **octaéthylporphyrines** substituées et une porphyrine à piquets et ils les ont attribués à la formation de dimères de porphyrine en solution. D'après ces auteurs, ces dimères résultent d'une interaction π - π entre les deux macrocycles, ou d'interactions entre substituants de l'une des porphyrines et le métal de l'autre.

Ces signaux disparaissent dès l'addition de 1 équivalent de N-méthylimidazole alors que les signaux caractéristiques de complexes haut spin en symétrie axiale sont encore très largement présents. Mais on observe déjà à cette stoechiométrie la présence de signaux à $g=2.95$ et $g=2.35$, caractéristiques de complexes bas spin $S=1/2$ à symétrie rhombique. L'addition de N-MeIm supplémentaire conduit au remplacement progressif des espèces haut-spin par les espèces bas-spin. Les trois signaux caractéristiques des espèces bas-spin ($g=2.95$, 2.35 et 1.49) peuvent être comparés aux signaux du complexe **FeTPP(N-MeIm)₂⁺Cl⁻** ($g=2.88$, 2.29 et 1.55 dans CHCl_3 à 10K), formé par l'addition de N-MeIm à la **meso tétraphénylporphyrine** de fer(III).^{81a} On peut donc vraisemblablement conclure que les espèces bas spin correspondent à la coordination de deux molécules de N-MeIm. La symétrie rhombique de ces complexes peut s'expliquer par un alignement quasi-parallèle des plans des deux bases axiales coordonnées, ce qui supprime l'équivalence des axes x et y de la porphyrine.^{79b} Il est intéressant de noter que ces complexes sont déjà présents bien avant

l'addition de 2 équivalents de base axiale, même s'il en faut au moins 10 équivalents pour que la complexation soit à peu près totale. L'anse ne s'oppose donc pas vraiment à la tendance du fer(III) à se coordiner à deux bases axiales pour compenser sa déficience en électrons.

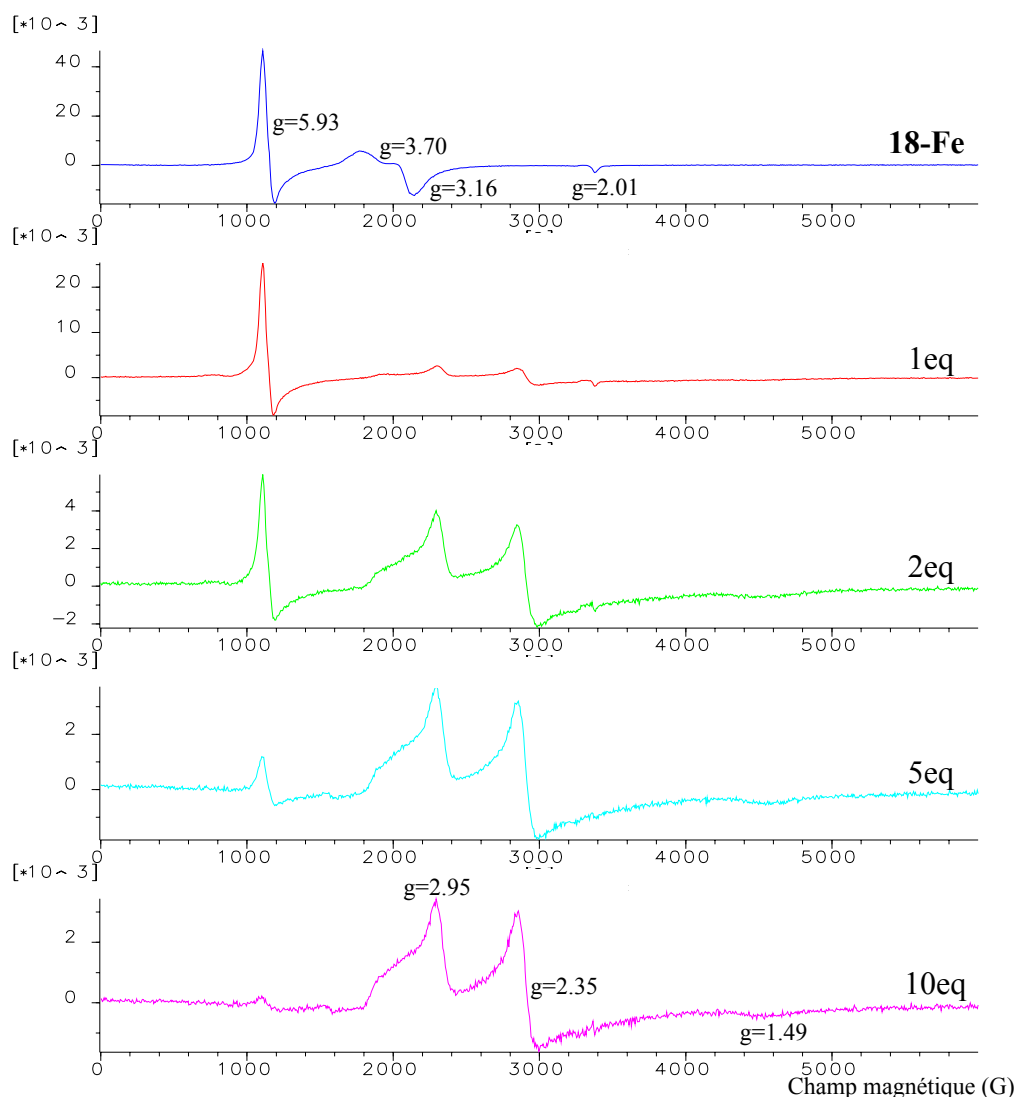


figure 3.7 : évolution du spectre RPE (bande X) d'une solution gelée dans CH_2Cl_2 à 4.2K de 18-Fe lors de l'addition de N-MeIm.

3.3 étude RMN

L'addition de N-MeIm au composé **18-Fe** peut également être suivie par RMN ^1H à température ambiante. Même si le spectre de l'espèce de départ n'est pas très bien résolu à cette température, on observe sans mal des signaux à environ 80 ppm caractéristiques des protons β -pyrroliques dans les métalloporphyrines de fer(III) haut spin. Ces signaux ont complètement disparu après l'addition de 16 équivalents de N-MeIm. On obtient alors le spectre assez bien résolu de la **figure 3.8**, dont une attribution partielle a été rendue possible

par la réalisation de spectres ^2D COSY et ROESY. Les deux séries de signaux les plus caractéristiques de ce spectre ont été repérés.

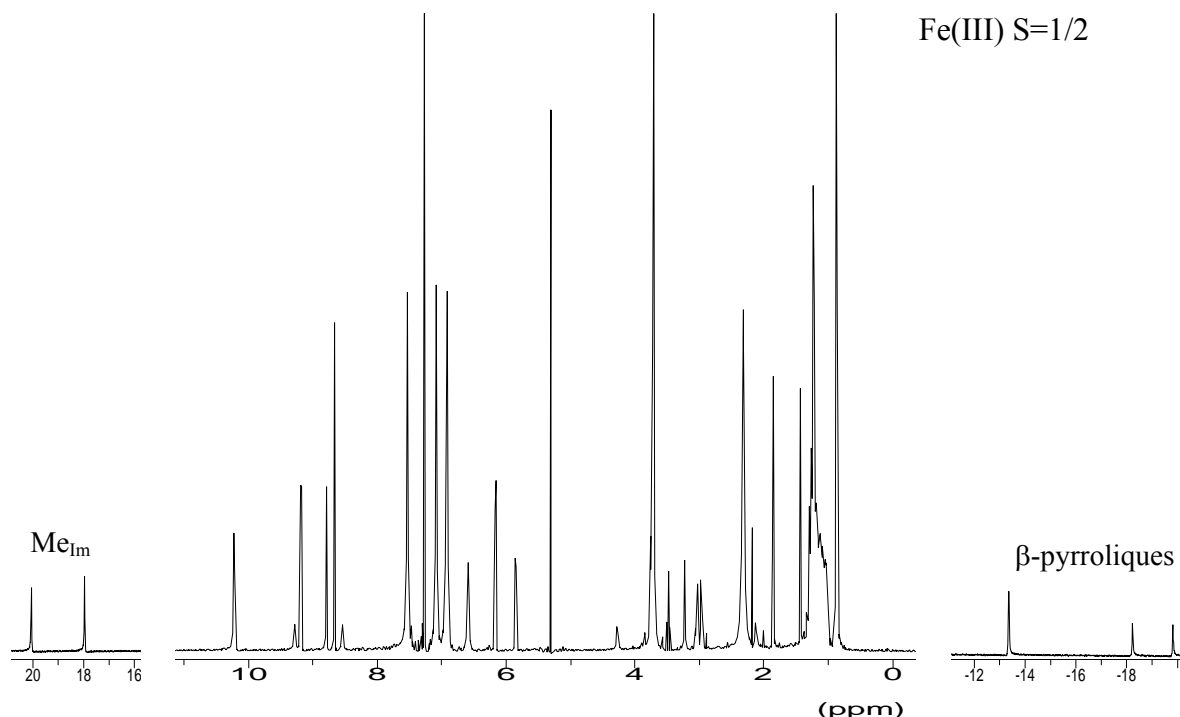


figure 3.8 : spectre RMN 500 MHz obtenu après addition de 16 équivalents de N-MeIm au composé 18-Fe dans CDCl_3

A l'inverse des espèces haut spin, les protons β -pyrroliques sont ici fortement blindés. Ce déplacement est caractéristique des porphyrines de fer(III) bas spin de configuration $(d_{xy})^2(d_{xz},d_{yz})^3$. Il s'explique par une délocalisation de l'électron non apparié du fer vers les orbitales π occupées de la porphyrine, essentiellement développées sur les pyrroles. Comme attendu, ces signaux se déplacent vers les champs forts quand on diminue la température (cf annexes RMN). Les méthyles des deux imidazoles coordonnés sont aussi très facilement repérables, puisqu'ils sont fortement déblindés, et ce d'autant plus que la température est basse. L'observation de deux signaux pour ces méthyles, distincts du signal correspondant du ligand libre, suggère que l'échange des ligands coordonnés est lent à température ambiante. Il est intéressant de noter que dans le cas du complexe $\text{FeTPP}(\text{N-MeIm})_2^+\text{Cl}^-$, l'échange des ligands est rapide à température ambiante.^{79b}

Les autres signaux des imidazoles coordonnés sont plus difficiles à localiser. Situés plus proches du fer, leurs temps de relaxation T_1 sont très courts, et ils donnent donc lieu à des signaux très larges.

4. conclusion

Le greffage de longues chaînes alkyles à la périphérie de la porphyrine a donc permis d'augmenter considérablement la solubilité de la porphyrine à anse phénanthroline et de ses dérivés métallés.

L'étude de la coordination du N-MeIm avec cette porphyrine métallée au fer(III) illustre encore la tendance des porphyrines de fer(III) à s'associer à deux bases axiales. L'anse phénanthroline qui encombre l'une des faces de la porphyrine n'empêche pas la formation d'un complexe de fer hexacoordiné avec un excès même modéré de N-MeIm. On notera la différence avec la porphyrine de zinc(II) qui s'associe sur sa face la moins encombrée à une seule molécule de N-MeIm.

CHAPITRE 4 : études électrochimiques des métalloporphyrines à anse phénanthroline- Réactivité vis-à-vis de l'oxygène moléculaire.

Dans les chapitres précédents nous avons décrit la synthèse d'une série de porphyrines à anse phénanthroline métallées au fer, cobalt et cuivre (**figure 4.1**).

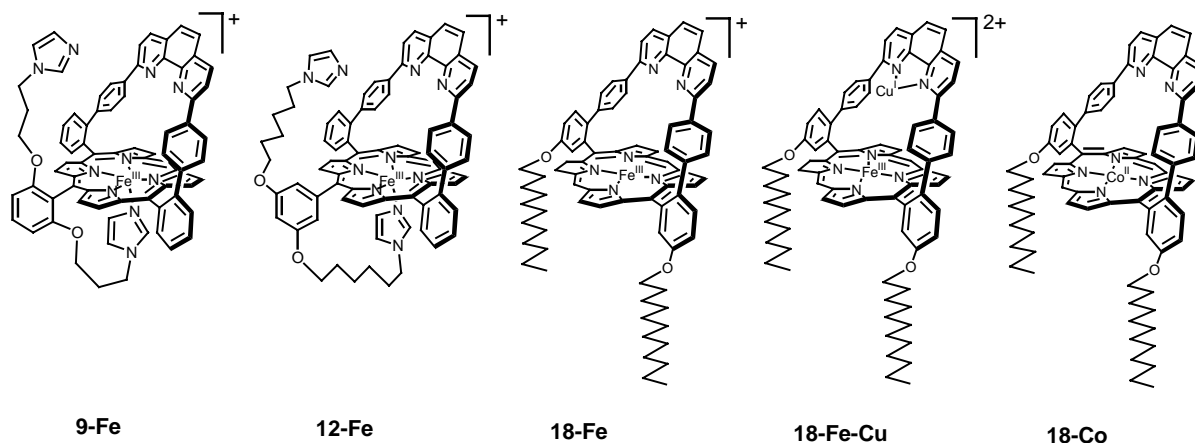


figure 4.1 : série de métalloporphyrines à anse phénanthroline

Ce chapitre est consacré aux études électrochimiques que nous avons menées sur ces différents composés, en absence et en présence d'oxygène moléculaire, en milieu organique et en milieu aqueux. Auparavant, nous rappelons quelques points importants sur l'électrochimie des porphyrines.

1. à propos de l'électrochimie des porphyrines

Les porphyrines sont au cœur de nombreux processus biologiques mettant en jeu des transferts d'électrons (chaîne respiratoire, photosynthèse, détoxification de composés endogènes, ...). Afin de mieux comprendre les mécanismes de ces différents processus, de nombreuses études électrochimiques ont été effectuées sur des porphyrines synthétiques,⁸⁷ modèles des systèmes biologiques. Ces études ont permis d'établir des relations entre la structure et l'activité redox de ces macrocycles.

1.1 les bases libres

Les porphyrines bases libres en milieu non aqueux peuvent être oxydées en deux étapes monoélectroniques et réversibles. On obtient successivement un monoradical cation puis un dication. En réduction, les deux premières étapes monoélectroniques et réversibles conduisent au radical monoanion, puis au dianion. Deux autres étapes de réduction se produisent à des potentiels très négatifs (-2V et -3V par rapport au ferrocène). Ces échanges sont

monoélectroniques et réversibles en milieu anhydre et aprotique, et multiélectroniques et irréversibles dans les autres conditions.

Des études systématiques, associant électrochimie et spectroscopie UV/ Visible, ont permis de localiser les transferts électroniques:

- en réduction : l'électron est transféré au système π du macrocycle
- en oxydation : l'étape initiale du transfert électronique implique les doublets non liants des atomes d'azote pyrroliques.

1.2 les métalloporphyrines

Deux types principaux de comportement redox peuvent être distingués pour les métalloporphyrines, selon la nature du métal complexé par le macrocycle.

Le premier type correspond aux métalloporphyrines dont le métal est électroinactif (Zn(II), Mg(II), Cu(II), Pd(II), ...). L'oxydation et la réduction impliquent alors le macrocycle tétrapyrrolique uniquement (comportement analogue aux bases libres).

Le second type correspond aux métalloporphyrines comportant un métal électroactif (fer(III), Co(II), Mn(II), ...). Les réductions ou les oxydations peuvent alors intervenir aussi bien sur le métal que sur le ligand. Avec le fer et le cobalt, plusieurs changements du degré d'oxydation du métal sont souvent observés. Ces étapes monoélectroniques et réversibles précèdent en général celles du ligand, dans l'ordre des énergies croissantes à appliquer pour réaliser les transferts successifs.

Les valeurs des potentiels redox mesurés dépendent de divers facteurs, liés soit à la porphyrine elle-même, soit à son environnement, notamment :

(i) la nature des substituants en position β ou meso:

Avec des substituants électrodonneurs, l'oxydation du macrocycle est facilitée et sa réduction plus difficile. Des effets inverses sont observés avec les substituants électroattracteurs (CN, Cl, Br, Py⁺, ...).

(ii) la présence de coordinants axiaux sur le métal:

Le nombre, et le caractère électrodonneur ou électroaccepteur de ces ligands axiaux entrent en jeu. Moins le ligand axial est basique, plus la métalloporphyrine est facile à réduire et difficile à oxyder.

(iii) la nature du solvant:

Les études peu nombreuses réalisées à ce sujet ont montré que le solvant (à l'exception de l'eau) aurait seulement pour conséquence de déplacer les potentiels redox mesurés et qu'il resterait en général sans influence sur le mécanisme du transfert électronique à l'électrode.

2. études en milieu organique

Nous avons étudié le composé **18-Fe**, mais pas les composés **9-Fe** et **12-Fe**, pour lesquels les signaux étaient très mal résolus dans le DMF ou dans CH_2Cl_2 , probablement en raison de leur faible solubilité dans ces solvants.

2.1 études par voltampérométrie cyclique

Les études ont été réalisées sur électrode en carbone vitreux, dans le DMF avec Bu_4NPF_6 comme sel de fond. Les potentiels sont donnés par rapport au couple ferrocène/ferricinium (Fc^+/Fc), comme le préconise l'IUPAC. La vitesse de balayage est notée v dans ce chapitre.

a) en l'absence de dioxygène

Le voltampérogramme du composé **18-Fe** en solution dans le DMF dégazé est représenté **figure 4.2**.

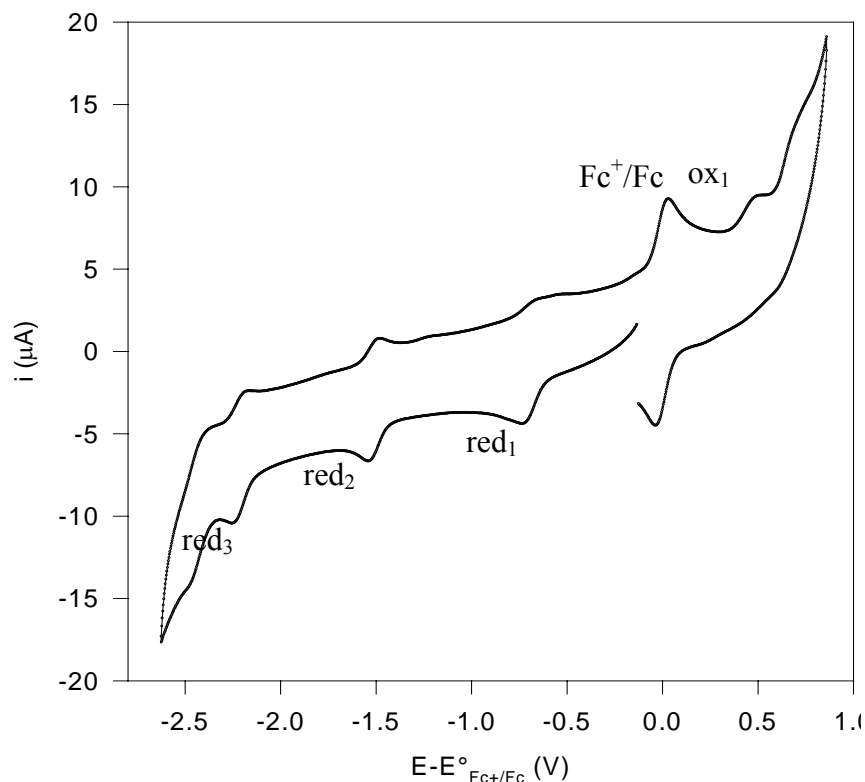


figure 4.2 : voltampérogramme du composé 18-Fe dans le DMF dégazé sous argon ([18-Fe]=0.49 mmol.l⁻¹, v=0.1 V.s⁻¹)

En réduction, on observe au moins trois étapes monoélectroniques conduisant successivement à une porphyrine de fer(II), une porphyrine de fer(I), un fer(I) radical π -anion. La 2^{ème} étape ($E_{1/2} = -1.50$ V) et la 3^{ème} étape de réduction ($E_{1/2} = -2.21$ V) sont réversibles. En ce qui concerne la première étape de réduction, le pic anodique est moins bien résolu que le pic cathodique ($E_{pc} = -0.72$ V). Des effets analogues ont été observés par Kadish avec la **FeTPP** et expliqués par une compétition entre le DMF et l'ion chlorure dans la sphère de coordination de la porphyrine de fer(II).⁸⁸

En oxydation, on observe une étape monoélectronique irréversible. Le site exact du transfert électronique (métal ou macrocycle) n'est pas encore très clair selon la littérature.⁸⁷

b) en l'absence de dioxygène, et en excès de N-MeIm

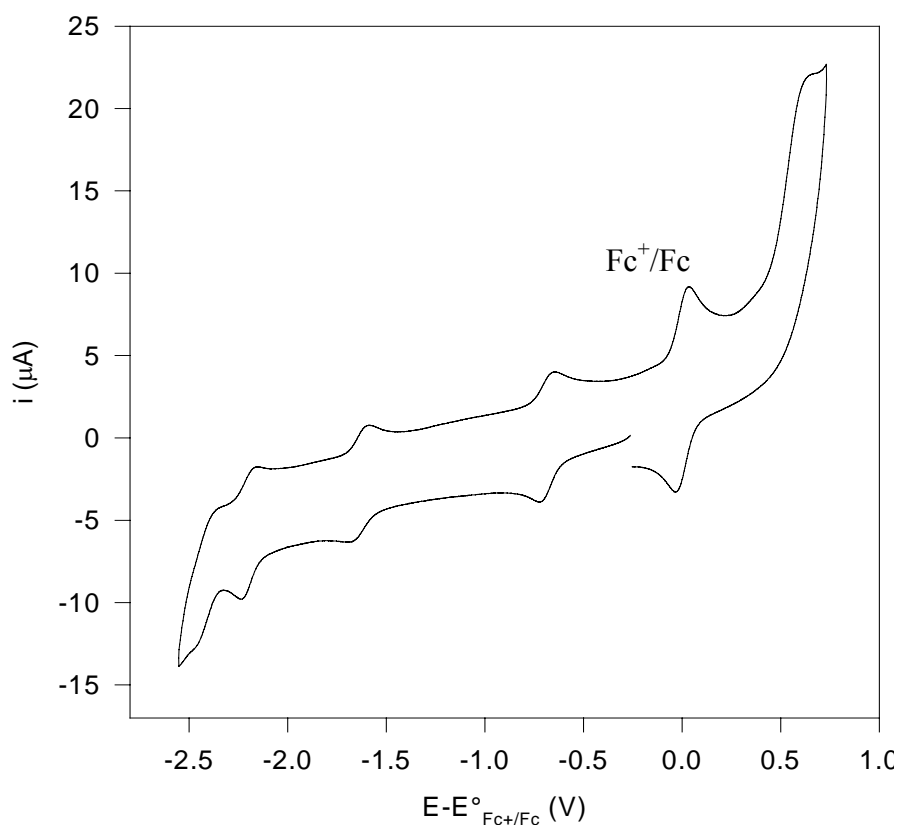


figure 4.3 : voltampérogramme du composé 18-Fe dans le DMF dégazé sous argon en présence de N-MeIm
($[18\text{-Fe}] = 0.49 \text{ mmol.l}^{-1}$, $[N\text{-MeIm}] = 0.06 \text{ mol.l}^{-1}$, $v = 0.1 \text{ V.s}^{-1}$)

L'addition de N-méthylimidazole en excès (**figure 4.3**) déplace la 2^{ème} étape de réduction vers les potentiels plus cathodiques ($\Delta E_{1/2} = -0.14$ V), comme cela est observé pour la porphyrine de référence **FeTPP** ou d'autres porphyrines dérivées.⁸⁹ Les potentiels des autres étapes de réduction ne sont pas affectés. Ces effets s'expliquent par une stabilité comparable des

complexes hexacoordinés formés entre les porphyrines de fer(II) et de fer(III) et le N-méthylimidazole, et par l'absence de complexation du fer(I) par cette base axiale à température ambiante. D'autre part, la 1^{ère} étape de réduction est maintenant parfaitement réversible, parce que l'ion chlorure ou les molécules de DMF ont maintenant été remplacés dans la sphère de coordination du fer(III) et du fer(II) par deux molécules de N-MeIm.

Dans la suite, on va s'intéresser uniquement à la 1^{ère} étape de réduction et étudier son évolution en présence de dioxygène. L'étude précédente a montré que l'addition d'une base axiale ne permettra pas de moduler la valeur du potentiel de cette étape de réduction. Nous n'en avons donc pas ajouté dans les études qui suivent, réalisées dans le DMF.

c) en présence de dioxygène

La solution de porphyrine dans le DMF a été saturée en dioxygène en faisant buller pendant 20 minutes du dioxygène pur sous 1 bar à 25° C. La concentration en oxygène moléculaire dissout dans ces conditions est estimée à environ 4.8 millimoles par litre.^{90b}

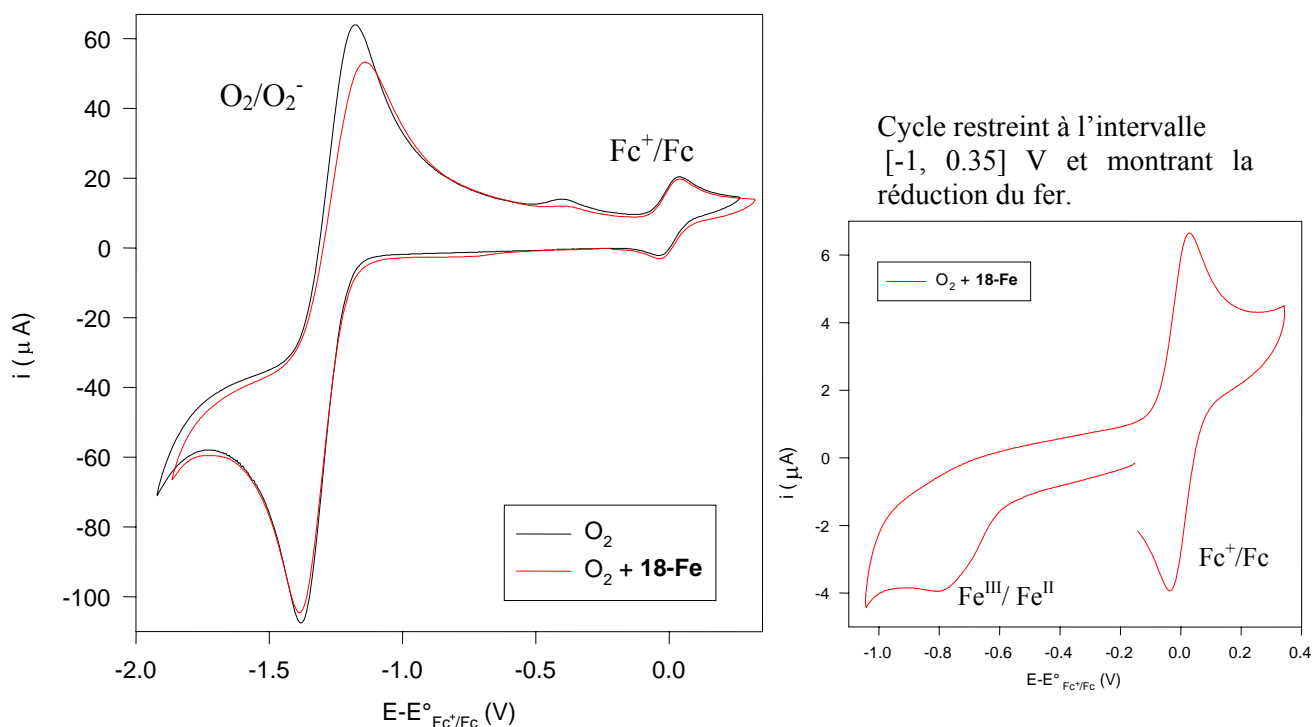


figure 4.4 : voltampérogramme du composé 18-Fe dans le DMF saturé sous 1 bar de dioxygène; comparaison avec O₂ seul dans les mêmes conditions ([18-Fe]= 0.37 mmol.l⁻¹, [O₂]= 4.8 mmol.l⁻¹, v=0.1 V.s⁻¹)

La première réduction du composé **18-Fe** à $E_{p_c} = -0.72$ V devient irréversible (**figure 4.4**, à droite), ce qui montre qu'une réaction a lieu entre la porphyrine de fer(II) et le dioxygène. Mais comme la réduction monoélectronique quasi-réversible du dioxygène dans le DMF⁹⁰ (**figure 4.4** à gauche), ici à $E_{1/2} = -1.30$ V, est assez peu affectée par la présence du composé **18-Fe**, la quantité de dioxygène qui réagit avec la porphyrine de fer n'est pas très importante.

d) en présence de dioxygène, et en excès d'acide

Sur la **figure 4.5**, nous avons représenté les voltampérogrammes du composé **18-Fe** en présence d'acide trifluoroacétique sans dioxygène, du composé **18-Fe** en présence d'acide trifluoroacétique et de dioxygène, et du dioxygène en présence d'acide trifluoroacétique.

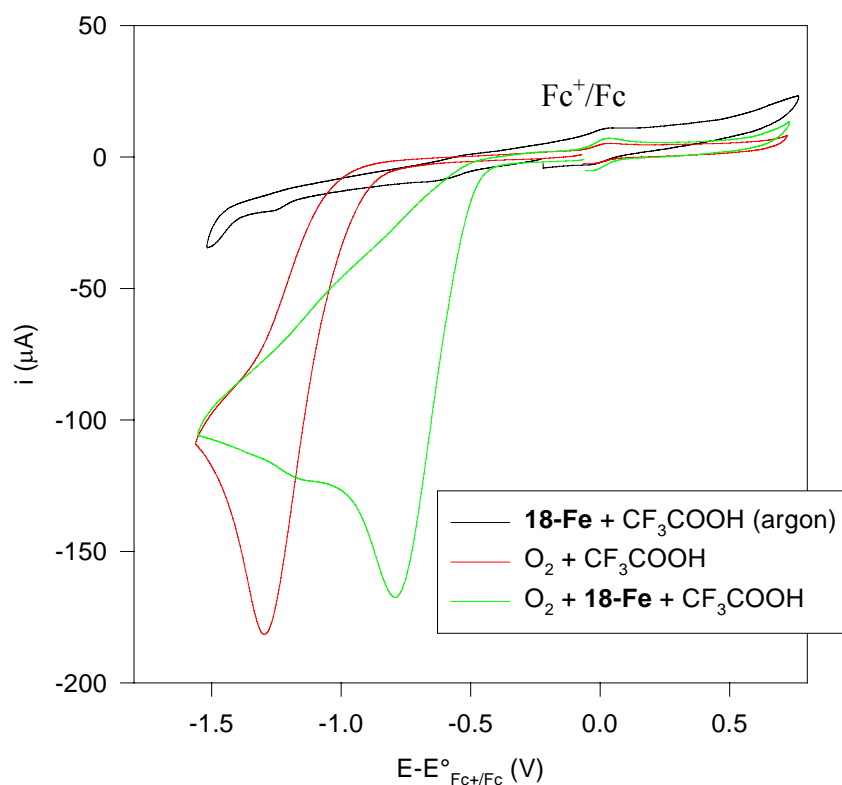


figure 4.5 : modification du voltampérogramme du composé 18-Fe en présence d'acide trifluoroacétique lors de l'oxygénation de la solution sous $PO_2=1$ bar; comparaison avec le voltampérogramme du dioxygène dans les mêmes conditions
($[18-Fe] = 0.37 \text{ mmol.l}^{-1}$, $[O_2] = 4.8 \text{ mmol.l}^{-1}$, $[CF_3COOH] = 0.3 \text{ mol.l}^{-1}$, $v = 0.1 \text{ V.s}^{-1}$)

On notera en tout premier lieu les changements dans la réduction du dioxygène (courbe rouge). Initialement monoélectronique et quasi-réversible dans le DMF seul (cf **figure 4.4**), on passe à une réduction biélectronique et irréversible dans le DMF en présence d'acide trifluoroacétique, comme en présence d'autres espèces protiques.⁹⁰

A des potentiels voisins (ici $E_{p_c} = -0.77$ V) auxquels on observait en l'absence de dioxygène la réduction du fer(III) en fer(II), on obtient maintenant un pic cathodique d'intensité environ 80 fois plus importante et proche de celle du dioxygène dans les mêmes conditions, mais sans porphyrine. Cette étape de réduction est irréversible.

Le pic du dioxygène résiduel n'est presque plus détectable, ce qui implique que la majorité du dioxygène présent dans la couche de diffusion de l'électrode a réagi avec le composé **18-Fe** réduit. On notera que dans les conditions de l'étude, le dioxygène est en excès par rapport à la porphyrine (plus de 10 fois plus).

Ces résultats sont compatibles avec un mécanisme EC catalytique, dans lequel la porphyrine de fer(III) initialement réduite est reformée par réaction avec le dioxygène et l'acide trifluoroacétique (**figure 4.6**).

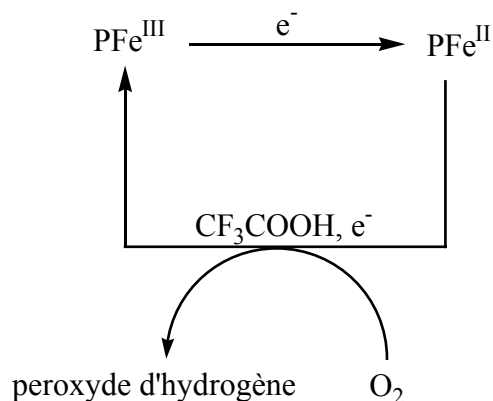


figure 4.6 : mécanisme EC catalytique mis en jeu

Le composé **18-Fe** catalyse donc la réduction du dioxygène. Dans les conditions d'étude, c'est la réduction biélectronique du dioxygène qui se produit. Comme la hauteur du pic cathodique en présence de porphyrine est voisine de celle du pic du dioxygène en l'absence de porphyrine, il est probable que le composé **18-Fe** catalyse la réduction biélectronique du dioxygène. La surtension nécessaire pour réaliser cette réaction est donc abaissée de 0.48 V en présence de la porphyrine. Des résultats analogues ont été obtenus par Kadish avec une porphyrine de cobalt non superstructurée dans le DMF (surtension abaissée de 0.45 V)⁹¹ et par Murray avec des porphyrines de manganèse⁹² en milieu organique. Kuwana, Kobayashi et Osa ont décrit quant à eux l'électrocatalyse de la réduction du dioxygène avec des porphyrines de fer solubles dans l'eau.⁹³

Nous avons ensuite étudié l'influence de la vitesse de balayage du potentiel sur la hauteur de ce pic cathodique (**figure 4.7**).

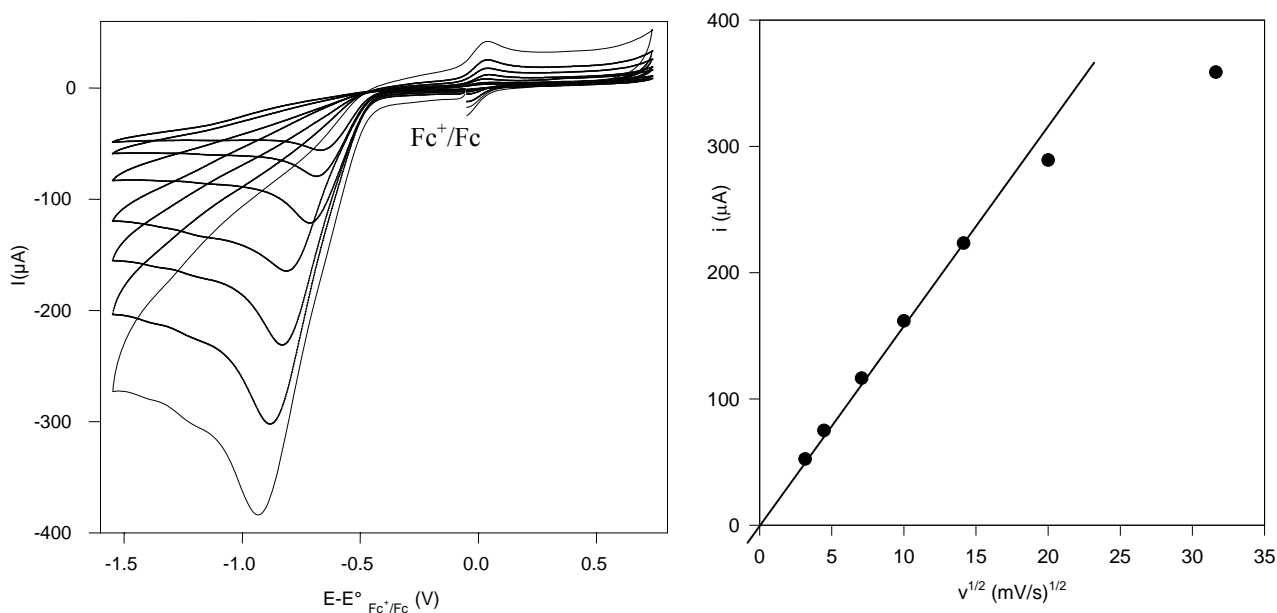


figure 4.7 : influence de $v^{1/2}$ sur le courant de pic cathodique
($[18\text{-Fe}] = 0.37 \text{ mmol.l}^{-1}$, $[\text{O}_2] = 4.8 \text{ mmol.l}^{-1}$, $[\text{CF}_3\text{COOH}] = 0.3 \text{ mol.l}^{-1}$)

Pour des vitesses de balayages v comprises entre 10 et 200 mV/s, on observe que la hauteur du pic cathodique dépend linéairement de $v^{1/2}$. Cela montre que la vitesse de la réaction électrochimique est limitée par la vitesse de diffusion vers l'électrode de la porphyrine de fer que l'on réduit. Pour des vitesses de balayage supérieures ($v = 400$ et 1000 mV/s), les mesures s'écartent de la linéarité, sans doute parce que ces vitesses de balayage sont trop rapides relativement à la cinétique du mécanisme catalytique.

(i) influence de la concentration en acide

Nous avons ensuite fait varier la concentration en acide trifluoroacétique ajouté, les concentrations en porphyrine et en dioxygène dissout restant identiques (**figure 4.8**).

Aux faibles concentrations en acide, la catalyse n'est pas assez rapide pour que tout le dioxygène présent dans la couche de diffusion soit consommé. On observe alors deux pics de réduction : le premier vers -0.79 V correspondant à la réduction du dioxygène catalysée par la porphyrine et le second entre -1.15 V et -1.35 V correspondant à la réduction du dioxygène non catalysée. On notera aussi que le potentiel du premier pic ne se déplace pas beaucoup lors de l'addition d'acide, alors que celui du second pic se déplace nettement vers les potentiels anodiques. Cela s'explique par le fait que le potentiel de réduction du dioxygène catalysée est contrôlé par le potentiel de réduction du fer(III) en fer(II), qui reste constant dans les conditions de l'étude.

On observe que l'efficacité de la catalyse augmente au fur et à mesure des ajouts d'acide. A partir de 0.3 mol.l^{-1} , on peut considérer que tout l'oxygène qui est réduit au cours du cycle l'est par le processus catalytique. L'acide doit donc être ajouté en excès par rapport au dioxygène, si on veut favoriser la réduction catalytique du dioxygène.

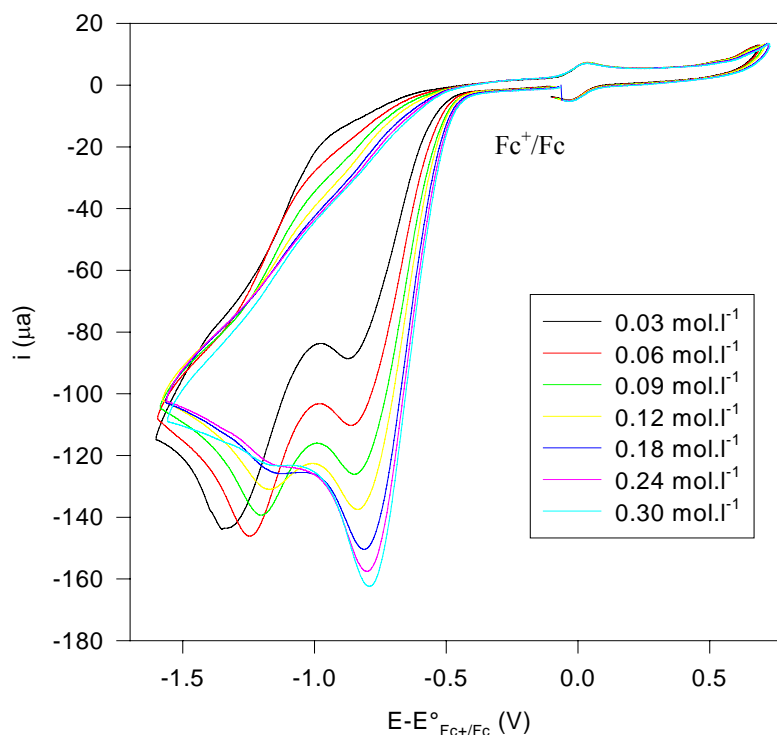


figure 4.8 : évolution du voltampérogramme du composé 18-Fe dans le DMF saturé sous 1 bar de dioxygène lors de l'addition de CF_3COOH ($[\text{18-Fe}] = 0.37 \text{ mmol.l}^{-1}$, $[\text{O}_2] = 4.8 \text{ mmol.l}^{-1}$, $v = 0.1 \text{ V.s}^{-1}$)

(ii) influence de la concentration en porphyrine

Qualitativement, l'influence de la concentration en porphyrine ressemble à l'influence de la concentration en acide trifluoroacétique (**figure 4.9**).

On observe qu'il faut une quantité suffisante de catalyseur (au moins 0.37 mmol.l^{-1}) pour que tout le dioxygène présent dans la couche de diffusion soit consommé. Cette concentration reste toutefois inférieure à au moins $1/10^{\text{ème}}$ de la concentration en dioxygène.

On notera, pour des concentrations en porphyrine supérieures à 0.26 mmol.l^{-1} , le léger décalage du pic catalytique vers les potentiels anodiques. D'après les études théoriques de Savéant,⁹⁴ cela suggère que les vitesses des réactions chimiques qui restaurent la porphyrine de fer(III) initiale sont rapides par rapport à la vitesse de balayage appliquée.

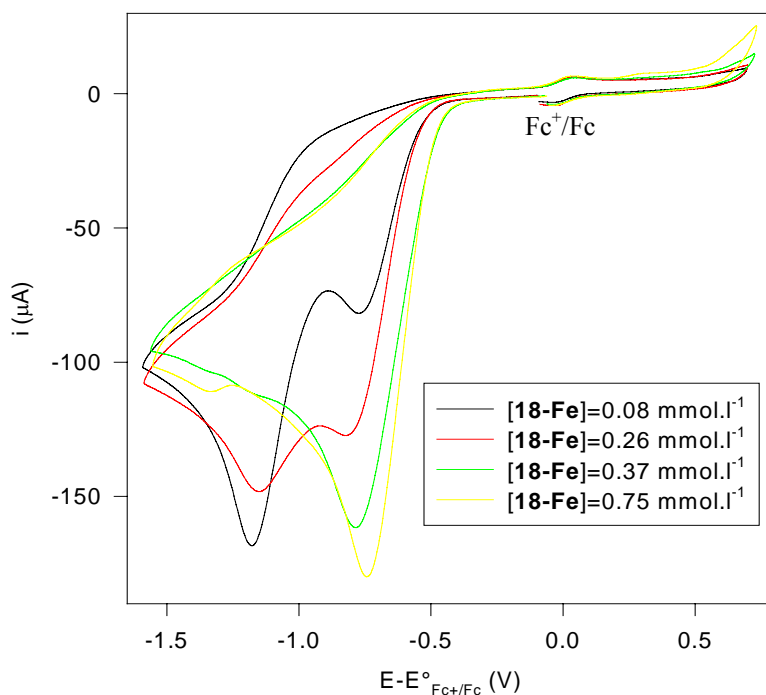


figure 4.9 : influence de la concentration en porphyrine
 ($[O_2]=4.8 \text{ mmol.l}^{-1}$, $[CF_3COOH]=0.3 \text{ mol.l}^{-1}$, $v=0.1 \text{ V.s}^{-1}$)

(iii) influence de la concentration en dioxygène

Nous avons aussi examiné l'influence de la concentration en dioxygène dissout sur le courant de pic catalytique. L'électrocatalyse a donc aussi été étudiée dans le DMF saturé en air (concentration en dioxygène de l'ordre de 1 mmol.l^{-1})

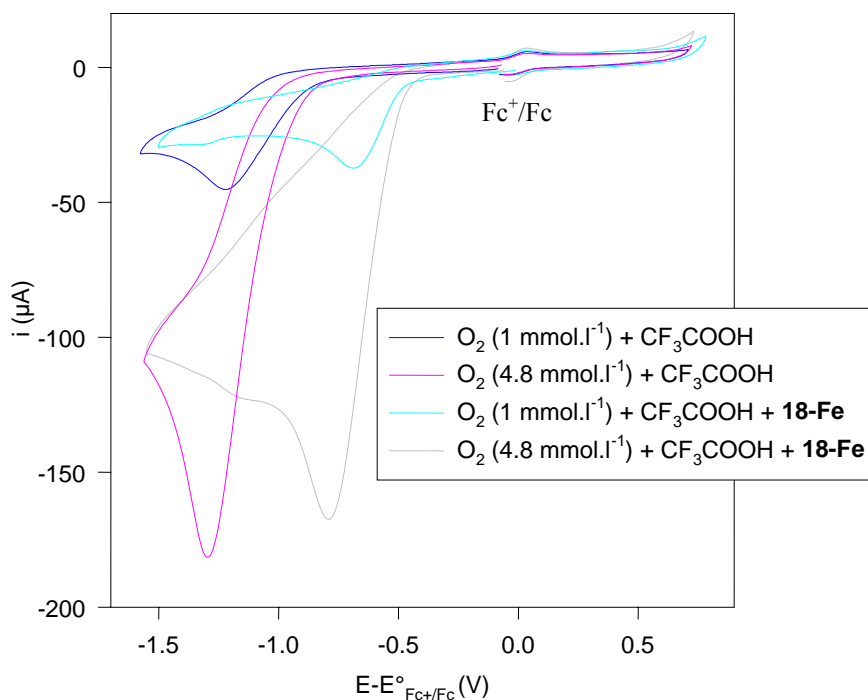


figure 4.10 : influence de la concentration en dioxygène dissout
 ($[18-Fe]=0.37 \text{ mmol.l}^{-1}$, $[CF_3COOH]=0.3 \text{ mol.l}^{-1}$, $v=0.1 \text{ V.s}^{-1}$)

On observe une corrélation entre l'évolution des signaux du dioxygène en présence d'acide et du dioxygène en présence d'acide et du composé **18-Fe**. C'est donc la diffusion du dioxygène dissout vers la surface de l'électrode qui contrôle le processus catalytique.

(iv) influence de la nature de l'acide

D'autres additifs que l'acide trifluoroacétique ont été testés. Le mécanisme catalytique n'a pas lieu dans le DMF auquel on a additionné de 5 à 10 μl d'eau, mais il a lieu dans le DMF auquel on a ajouté 10 μl d'une solution à 37% de HCl dans l'eau (**figure 4.11**).

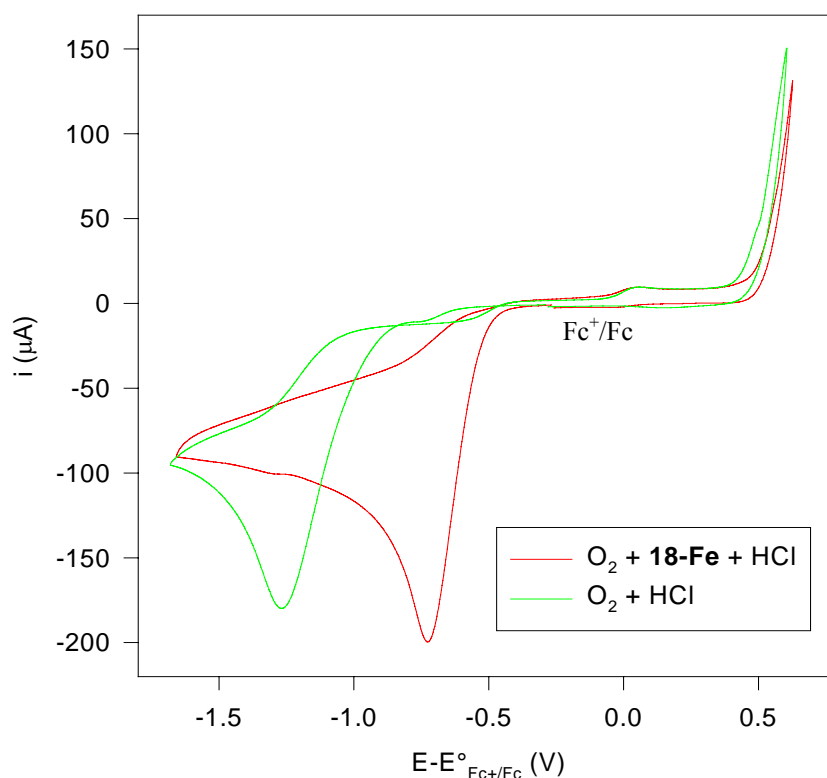


figure 4.11 : voltampérogrammes comparés du dioxygène en présence de HCl et du dioxygène en présence de 18-Fe et de HCl dans le DMF (vitesse de balayage $v=0.1$ V/s). ($[\text{18-Fe}] = 0.37 \text{ mmol.l}^{-1}$, $[\text{O}_2] = 4.8 \text{ mmol.l}^{-1}$, $[\text{HCl}] = 0.06 \text{ mol.l}^{-1}$, $v = 0.1 \text{ V.s}^{-1}$)

Ces résultats suggèrent que la présence d'un acide est nécessaire dans la réaction d'électrocatalyse du dioxygène avec le composé **18-Fe**.

2.2 études par spectro-électrochimie

Pour décrire plus précisément l'électrocatalyse du dioxygène mise en évidence précédemment et caractériser éventuellement des intermédiaires, nous avons suivi par spectroscopie UV-Visible l'électrolyse en couche mince sur grille de platine du composé **18-Fe** en présence ou

non de dioxygène et d'acide trifluoroacétique dans le DMF. Le potentiel de l'électrolyse (-0.7 V par rapport au ferrocène) a été fixé à partir du voltampérogramme du composé **18-Fe**, de manière à ce que se produise la 1^{ère} étape de réduction de ce composé (PFe(III)→PFe(II)).

a) en présence d'acide et en absence de dioxygène

La réduction du composé **18-Fe** a tout d'abord été réalisée en présence d'acide trifluoroacétique mais en l'absence de dioxygène. L'évolution de la bande de Soret et des bandes Q pendant 200 s d'électrolyse est représentée sur la **figure 4.12**. Au-delà de cette durée, on n'observe plus d'évolution, ce qui implique que toute la porphyrine présente dans la couche mince a été réduite.

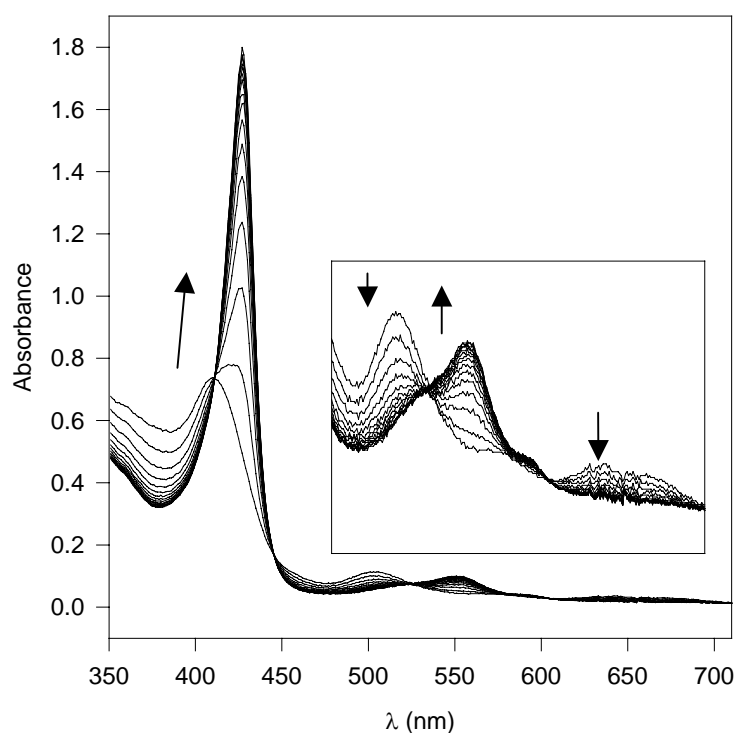


figure 4.12 : évolution du spectre UV/Visible lors de la réduction en couche mince du composé **18-Fe en présence d'acide trifluoroacétique sous argon dans le DMF ($[18-Fe]=0.37 \text{ mmol.l}^{-1}$, $[CF_3COOH]=0.12 \text{ mol.l}^{-1}$)**

La porphyrine de fer(III) initiale présente une bande de Soret à 412 nm et des bandes Q à 504, 572, 643 et 677 nm. Lors de l'électrolyse réductrice de ce composé, la bande de Soret se déplace à 428 nm et gagne en intensité. Le composé final présente une bande Q à 553 nm. Quatre points isosbestiques sont observés lors de cette évolution (à 412, 447, 527 et 575 nm). Ces caractéristiques spectrales sont attribuées à une porphyrine de fer(II). On peut noter que le spectre initial est rétabli complètement lorsqu'on bascule le potentiel d'électrolyse à une valeur pour laquelle l'oxydation du fer(II) en fer(III) a lieu.

b) en présence de dioxygène et sans acide

L'électrolyse du composé **18-Fe** a ensuite été réalisée dans le DMF saturé en dioxygène sous $pO_2=1$ bar, mais en absence d'acide. Les évolutions spectrales pendant 300 s d'électrolyse sont représentées ci-dessous.

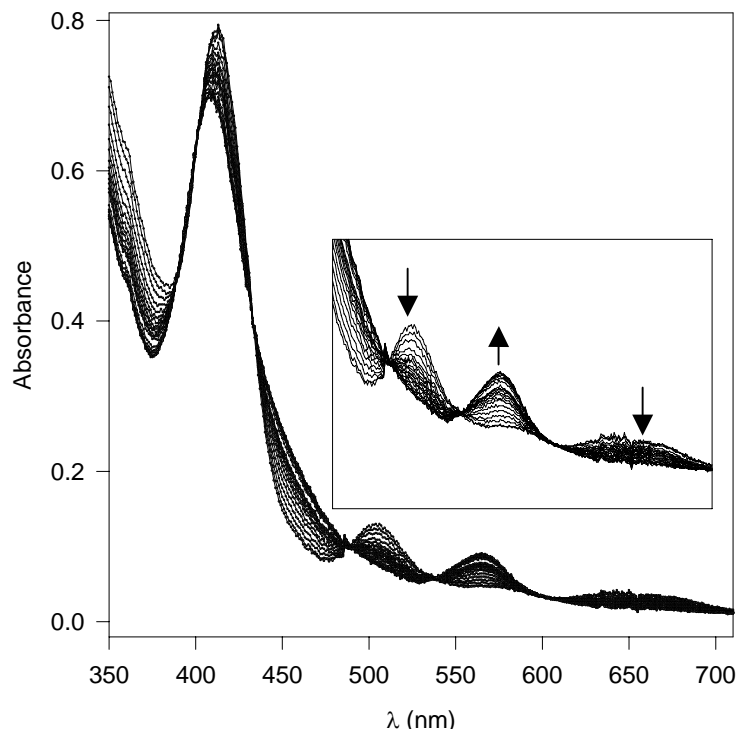


figure 4.13 : évolution du spectre UV/Visible lors de la réduction en couche mince du composé **18-Fe en présence de dioxygène ($[18-Fe]=0.37 \text{ mmol.l}^{-1}$, $[O_2]=4.8 \text{ mmol.l}^{-1}$)**

Dans ces conditions, la bande de Soret perd un peu d'intensité et se déplace légèrement vers le bleu (412→409 nm). Une nouvelle bande Q à 566 nm est obtenue. Cinq points isobestiques accompagnent ces évolutions (à 397, 434, 489, 540 et 602 nm). Le spectre final ressemble au spectre obtenu quand on traite le composé **18-Fe** par une solution aqueuse de potasse (**figure 4.14**). Dans ces conditions, les porphyrines de fer(III) non superstructurées comme la **FeTPP** forment généralement un dimère μ -oxo $(PFe(III))_2O$.⁹⁵ La formation de ce dimère a aussi été observée par Jérôme Froidevaux au laboratoire lors du traitement de la **porphen** métallée au fer(III) par une solution aqueuse d'ions hydroxydes.⁴⁷ De plus, contrairement au cas de l'électrolyse précédente en absence de dioxygène, le spectre de départ n'est pas rétabli quand le potentiel est fixé à une valeur à laquelle l'oxydation de la porphyrine de fer(II) en porphyrine de fer(III) se produit. Des études de Kadish sur le dimère μ -oxo formé par la **TPP**⁹⁶ montrent l'absence de vague d'oxydation de ce dimère dans la zone de potentiel pour lequel le fer(II) dans la **TPP** est oxydé en fer(III).

Il est connu que les porphyrines de fer(II) non superstructurées sont oxydées irréversiblement en dimère μ -oxo en présence de dioxygène, et le composé **18-Fe**, qui offre pourtant une meilleure protection de l'environnement du fer, ne semble pas échapper à la règle.

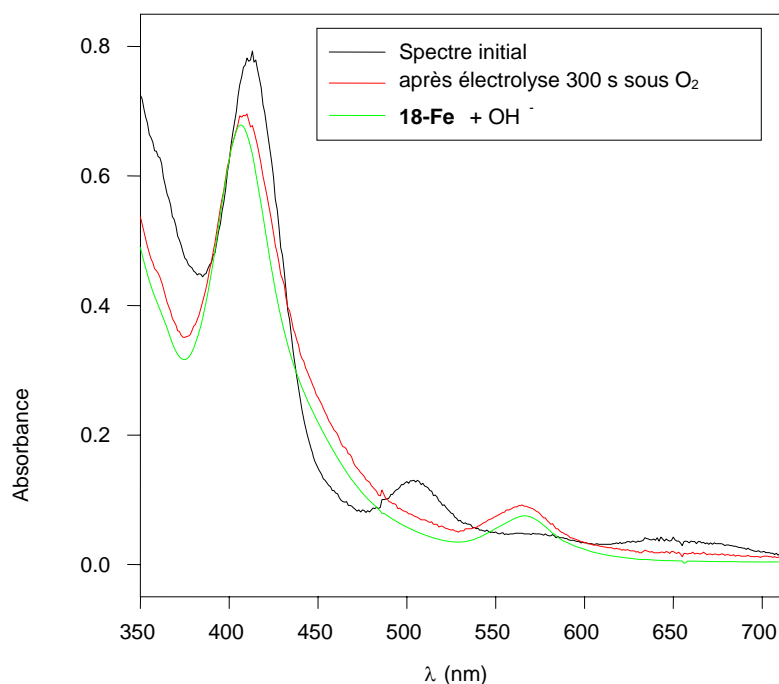


figure 4.14 : spectres UV/Visible comparés du composé 18-Fe, du composé obtenu après 300 s d'électrolyse réductrice de 18-Fe en présence de dioxygène, et du composé 18-Fe traité par une solution aqueuse de potasse

c) en présence d'acide et de dioxygène

Deux phases peuvent être distinguées lors de l'électrolyse en couche mince du composé **18-Fe** en présence de dioxygène et d'acide trifluoroacétique.

L'évolution du spectre UV-Visible de la porphyrine au cours de la 1^{ère} phase qui dure environ 40 secondes est représentée sur la **figure 4.15**.

La bande de Soret perd de son intensité et se décale cette fois-ci légèrement vers le rouge (412→415 nm). Une nouvelle bande Q à 548 nm apparaît et s'ajoute à la bande Q initiale à 504 nm. Au moins un point isobestique accompagne ces évolutions (à 433 nm). Le spectre de l'intermédiaire obtenu dans ce cas est donc différent du spectre du dimère μ -oxo formé en l'absence d'acide. Cet intermédiaire pourrait être une porphyrine de fer(III) ou fer(II) complexée par un ion superoxyde O_2^- , ou par un dianion peroxyde, probablement protoné dans nos conditions expérimentales. Des essais d'ajout de KO_2 au composé **18-Fe** se sont pour le moment révélés non concluants, mais ces études sont nécessairement limitées par la très grande réactivité des ions O_2^- avec les substances protiques comme CF_3COOH .

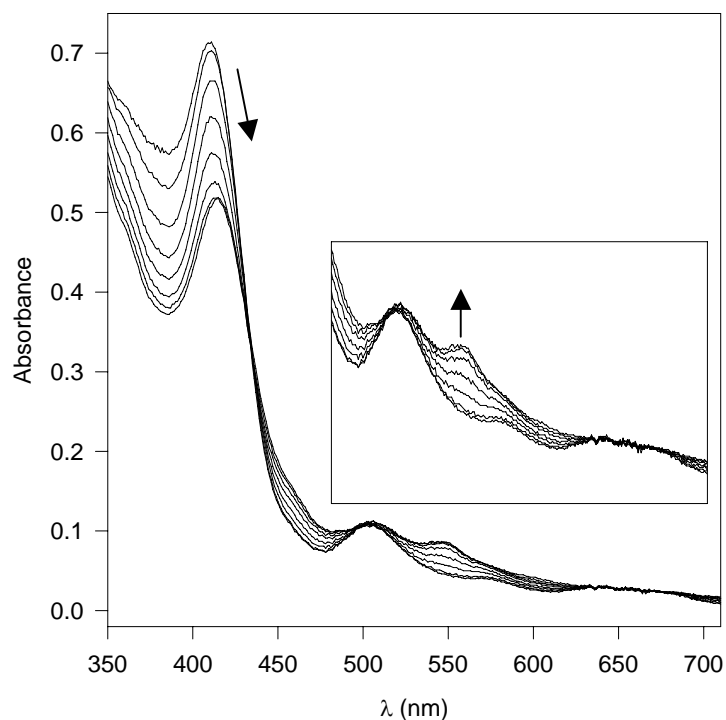


figure 4.15 : évolutions spectrales lors des 40 premières secondes d'électrolyse du composé 18-Fe dans le DMF en présence de CF_3COOH et de O_2 ($[\text{18-Fe}] = 0.37 \text{ mmol.l}^{-1}$, $[\text{O}_2] = 4.8 \text{ mmol.l}^{-1}$, $[\text{CF}_3\text{COOH}] = 0.12 \text{ mol.l}^{-1}$)

La **figure 4.16** montre les évolutions spectrales lors de la 2^{ème} phase de l'électrolyse (de 40 à 600 s).

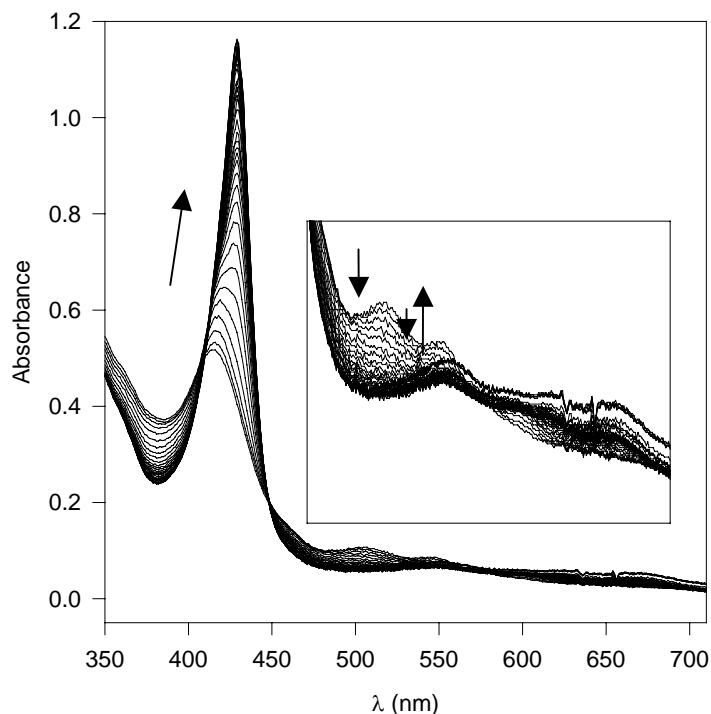


figure 4.16 : évolutions spectrales de 40 à 600 s d'électrolyse du composé 18-Fe en présence de CF_3COOH et de dioxygène dans le DMF ($[\text{18-Fe}] = 0.37 \text{ mmol.l}^{-1}$, $[\text{O}_2] = 4.8 \text{ mmol.l}^{-1}$, $[\text{CF}_3\text{COOH}] = 0.12 \text{ mol.l}^{-1}$)

Le spectre final (bande de Soret à 429 nm et bande Q à 553 nm) correspond au spectre de la porphyrine de fer(II) que l'on obtient par électrolyse du composé **18-Fe** en l'absence de dioxygène (cf **figure 4.17**). Cela implique que tout le dioxygène présent dans la couche mince a été consommé et que le catalyseur a été régénéré au moins en partie. La hauteur de la bande de Soret suggère qu'environ 65% de porphyrine de fer(II) est obtenue après 600s d'électrolyse sous dioxygène, par rapport à la quantité obtenue après électrolyse totale de la couche mince en absence de dioxygène. L'observation de deux points isosbestiques à 412 nm et 449 nm suggère que la porphyrine de fer(II) est en équilibre avec l'intermédiaire obtenu après 40 secondes d'électrolyse. Quand on bascule le potentiel à une valeur pour laquelle la porphyrine de fer(II) est oxydée en porphyrine de fer(III), environ 80% de la porphyrine de fer(III) initiale est reformée après 600 s d'électrolyse.

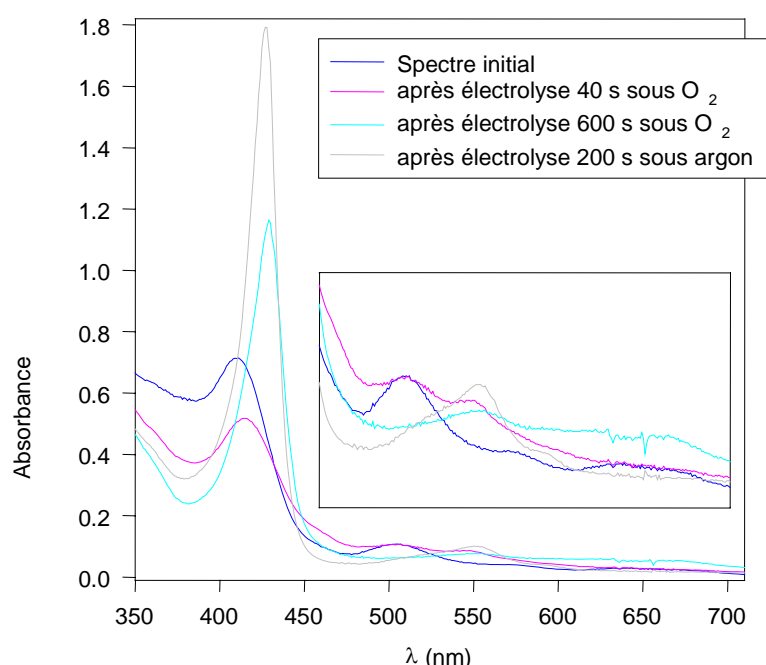


figure 4.17 : spectres comparés du composé 18-Fe, du composé 18-Fe après 40 s d'électrolyse en présence de dioxygène et d'acide, du composé 18-Fe après 600 s d'électrolyse en présence de dioxygène et d'acide, et du composé 18-Fe après électrolyse en présence d'acide et en l'absence de dioxygène

2.3 conclusion sur l'étude en solution du composé 18-Fe

Les études par voltampérométrie cyclique ont donc montré que le composé **18-Fe** catalyse l'électro-réduction du dioxygène en milieu acide. La spectro-électrochimie a mis en évidence la formation du dimère μ -oxo lors de la réduction du composé **18-Fe** en présence de dioxygène et en absence d'acide, comme cela se produit avec des porphyrines non superstructurées. En présence d'acide, on observe une régénération d'une partie du catalyseur,

une fois le dioxygène consommé dans la couche mince. Cette différence de réactivité du composé **18-Fe** réduit pourrait notamment s'expliquer par une coordination du dioxygène sur une face distincte de la porphyrine en présence et en absence d'acide. En absence d'acide, la formation du dimère μ -oxo suggère que le dioxygène se coordine sur la face la moins encombrée de la porphyrine, donc du côté opposé à l'anse. En présence d'acide, la protonation de la phénanthroline pourrait orienter la coordination du dioxygène du côté de l'anse, en stabilisant l'adduit formé initialement avec le fer.

3. études en milieu aqueux

L'électrocatalyse du dioxygène par les composés **9-Fe**, **12-Fe**, **18-Fe + N-MeIm**, **18-Fe-Cu + N-MeIm** et **18-Co** adsorbés par la méthode du dip-coating (cf partie expérimentale) sur un disque en graphite pyrolytique a été étudiée en milieu aqueux tamponné à pH=7, voisin du pH physiologique. Le disque en graphite pyrolytique est entouré d'un anneau en platine destiné à détecter la formation éventuelle d'espèces partiellement réduites de l'oxygène moléculaire. L'ensemble constitue une électrode disque-anneau. Tous les potentiels sont donnés ici par rapport au potentiel de l'électrode de référence utilisée (AgCl/Ag saturée en KCl).

3.1 études par voltampérométrie cyclique

a) en l'absence de dioxygène

Le voltampérogramme obtenu après adsorption du composé **9-Fe** sur le disque en graphite plongé dans de l'eau à pH=7 dégazée sous flux d'argon est représenté ci-dessous (**figure 4.18**).

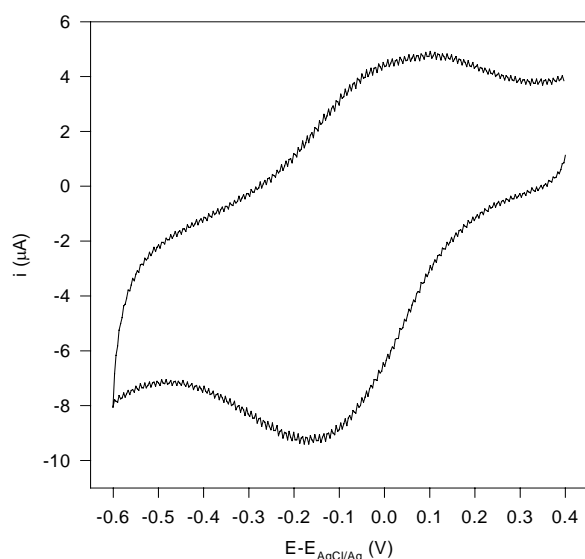


figure 4.18 : voltampérogramme du composé 9-Fe adsorbé sur l'électrode plongée dans l'eau desoxygénée à pH=7 ($v=0.05 \text{ V}\cdot\text{s}^{-1}$)

De tels signaux larges sont fréquemment obtenus dans le cas de films d'espèces électroactives déposées sur électrode.²² Ils correspondent ici à la réduction du fer(III) en fer(II). L'intégration de ce signal permet d'avoir une estimation de la quantité d'espèces actives adsorbées sur le disque (ici environ 1.6 nmol/ cm²).

Un voltampérogramme analogue a été obtenu pour le composé **12-Fe**. Avec les autres métalloporphyrines, qui portent de longues chaînes alkyles, les voltampérogrammes correspondants sont peu intenses et très mal résolus.

b) en présence de dioxygène

Le voltampérogramme correspondant obtenu dans l'eau à pH 7 saturée en dioxygène sous PO₂=1 bar est représenté ci-dessous et comparé à celui du dioxygène seul sur la même électrode sans porphyrine adsorbée.

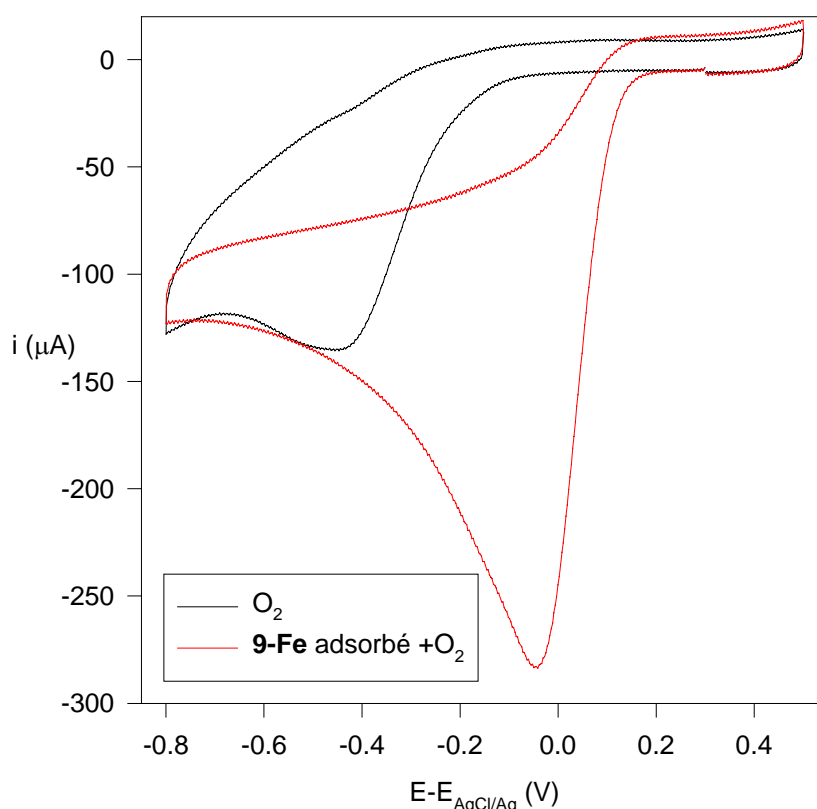


figure 4.19 : voltampérogrammes comparés du dioxygène sur disque de graphite pyrrolitique et du dioxygène sur disque de graphite pyrrolitique modifié par adsorption de 9-Fe dans l'eau à pH=7 ($v=0.1 \text{ V}\cdot\text{s}^{-1}$)

Des effets analogues à ceux décrits dans la partie 2 sont observés. A des potentiels voisins mais cependant un peu moins négatifs que ceux auxquels avait lieu la réduction du fer(III) en

fer(II) en l'absence de dioxygène, on observe maintenant un pic cathodique très intense. On n'observe plus de pic associé à la réduction biélectronique du dioxygène résiduel (vers -0.45 V par rapport à la référence). Toute la réduction du dioxygène se produit donc maintenant à environ -0.04 V par rapport à AgCl/Ag.

Alors que dans la partie 2 le courant de pic catalytique atteignait des valeurs voisines de celle du dioxygène en l'absence de porphyrine, le courant de pic catalytique est nettement plus grand que celui du dioxygène seul. Ces résultats suggèrent que c'est la réduction tétraélectronique du dioxygène que le composé **9-Fe** catalyse en milieu aqueux.

3.2 études par voltampérométrie hydrodynamique

Nous avons vérifié ces observations en voltampérométrie hydrodynamique, en faisant tourner l'électrode à une vitesse $N=100$ tours par minute. Le balayage du potentiel est réalisé sur le disque. Le potentiel de l'anneau est fixé à 0.8 V par rapport à la référence AgCl/Ag, potentiel pour lequel les espèces partiellement réduites de l'oxygène éventuellement libérées lors de la réaction sur le disque sont réoxydées. C'est le courant de réoxydation de ces espèces que l'on mesure à l'anneau.

Sur la **figure 4.20** (graphique du bas) nous avons représenté les voltampérogrammes stationnaires obtenus sur le disque modifié par l'adsorption de porphyrines à anse phénanthroline, dans l'eau saturée en dioxygène sous $pO_2=1$ bar. Il s'agit à chaque fois du premier voltampérogramme enregistré après l'adsorption du composé. Dès le deuxième voltampérogramme, le courant limite obtenu est inférieur d'au moins 30% à celui obtenu pour le 1^{er} voltampérogramme. De telles observations sont fréquentes avec les porphyrines de fer^{8a} et pourraient s'expliquer par une dégradation du catalyseur par des espèces très réactives libérées au cours de la réduction du dioxygène. Sur le graphique du haut est représenté le courant mesuré à l'anneau, en fonction du potentiel balayé au disque.

La réduction biélectronique du dioxygène observée en l'absence d'espèce adsorbée sur le disque sert de référence pour la mesure des courants (courbes noires). Le rapport entre le courant limite obtenu dans ce cas à l'anneau et le courant limite obtenu au disque correspond à la fraction des peroxydes produits au disque qui sont détectés à l'anneau. On appelle facteur de collection ce rapport. Dans le cas d'un couple réversible, ce facteur (N_r) ne dépend que des caractéristiques géométriques de l'électrode (rayon du disque, rayon interne et externe de l'anneau).⁹⁸ Le facteur de collection mesuré pour H_2O_2 (ici 0.25) est plus faible que ce facteur de collection théorique N_r (ici 0.37), parce que l'anneau en platine peut facilement devenir inactif vis-à-vis de l'oxydation de H_2O_2 .^{19b}

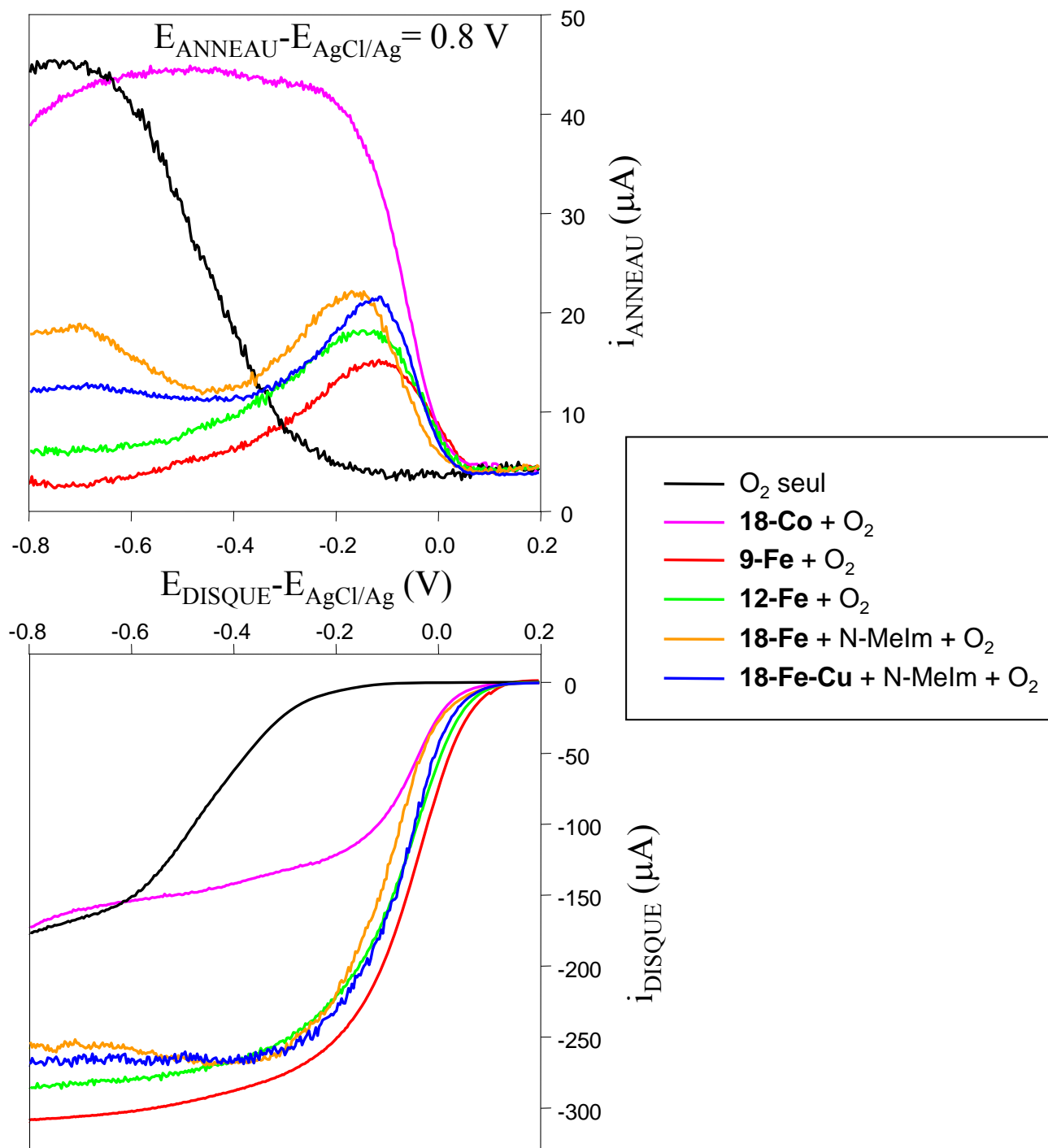


figure 4.20 : courant de disque et d'anneau d'une électrode disque-anneau tournante, modifiée sur le disque par l'adsorption de porphyrines à anse phénanthroline, en fonction du potentiel imposé au disque (milieu : H_2O pH=7 saturée en O_2 sous $p\text{O}_2=1 \text{ bar}$; $N=100 \text{ tours.min}^{-1}$)

Le nombre d'électrons échangés a été estimé (**tableau 4.1**) par comparaison entre le plateau de diffusion obtenu au disque pour l'oxygène seul (correspondant à une réduction biélectronique) et le plateau obtenu après adsorption de porphyrine. L'inconvénient de cette méthode est de négliger dans l'expression du courant limite au plateau l'influence de la quantité de catalyseur adsorbée, qui agit sur la cinétique des réactions chimiques qui se produisent à l'électrode en plus des échanges électroniques. A condition d'effectuer des mesures à faible vitesse de rotation (N=100 tours par minute), l'approximation réalisée est raisonnable, comme Anson a pu le vérifier lors d'expériences avec la **FeTPP** adsorbée sur électrode.⁹⁷ Une autre méthode de détermination plus précise (Koutecky-Levich)⁹⁸ consiste à mesurer le courant limite i_L (obtenu sur le plateau) pour différentes vitesses de rotation N. La représentation $(i_L)^{-1} = f(N^{-1/2})$ conduit à une droite dont la pente est inversement proportionnelle au nombre d'électrons échangés, comme on peut l'attendre pour un processus limité par la diffusion. Mais l'impossibilité d'obtenir plusieurs scans reproductibles successifs ne nous a pas permis de mettre en œuvre cette méthode.

Composé	Nombre d'électrons échangés (sur le plateau)	$E_{1/2}-E_{AgCl/Ag}$ (V)
9-Fe	4	-0.04
12-Fe	3.7	-0.07
18-Fe + N-MeIm	3.3	-0.09
18-Fe-Cu + N-MeIm	3.5	-0.06
18-Co	2	-0.05
O ₂ seul	2	-0.44

tableau 4.1 : nombre d'électrons échangés et potentiel de demi-vague obtenus à partir des voltampérogrammes stationnaires obtenus au disque de graphite

Pour le composé **9-Fe**, ces résultats précisent donc les observations faites en voltampérométrie cyclique. Le nombre d'électrons échangés entre le dioxygène et l'électrode au plateau de diffusion est bien 4 et cette réduction s'effectue vers -0.04V par rapport à la référence. Comme le potentiel thermodynamique de la réduction tétraélectronique de l'oxygène est +0.60V par rapport à AgCl/Ag à pH=7 et avec pO₂= 1 bar, la surtension mise en jeu ici est 0.64V. La courbe de l'anneau confirme que pour des potentiels inférieurs à -0.4 V (correspondant à l'obtention du courant limite au disque), la quantité de peroxydes libérés est négligeable. Toutefois on remarque que pour des potentiels supérieurs, la quantité de peroxyde libérée est plus importante. Le catalyseur est donc moins efficace à des potentiels

moins cathodiques. Ces résultats pourraient s'expliquer par le fait que H_2O_2 est un intermédiaire dans la réduction à 4 électrons du dioxygène, catalysée par le composé **9-Fe**. La décroissance du signal de l'anneau pour des potentiels inférieurs à -0.1 V impliquerait alors que la porphyrine est capable de réduire à ces potentiels le peroxyde d'hydrogène avant qu'il ne diffuse hors du film de catalyseur et n'atteigne l'anneau. Des études d'électrocatalyse de la réduction biélectronique du peroxyde d'hydrogène en eau avec le composé **9-Fe** sont en cours pour préciser ce point.

La sélectivité en faveur du mécanisme à 4 électrons reste bonne pour le composé **12-Fe**, à condition là encore d'imposer des potentiels suffisamment négatifs.

Pour les composés à base axiale exogène (**18-Fe** + **N-MeIm**, **18-Fe-Cu** + **N-MeIm**), une compétition a lieu entre les mécanismes à 2 et 4 électrons. On notera une meilleure efficacité du composé cuivré, tant sur le plan du nombre d'électrons échangés et de la surtension mise en jeu). On remarquera aussi que la présence probable de deux molécules de **N-MeIm** autour du fer dans le composé **18-Fe** et peut-être dans le composé **18-Fe-Cu** n'empêche pas la coordination et la réduction du dioxygène.

Quant au composé métallé au cobalt, il catalyse sélectivement la réduction biélectronique de l'oxygène. La surtension pour réaliser cette réduction est abaissée d'environ 0.4 V en présence de **18-Co**. La courbe de l'anneau confirme que la quantité de peroxyde libérée au cours de la réaction est voisine de celle libérée lors de la réduction du dioxygène en l'absence de catalyseur.

Comparaison avec d'autres systèmes de la littérature

Dans le **tableau 4.2**, nous avons reporté le nombre d'électrons échangés et le potentiel de demi-vague obtenus lors de l'électrocatalyse du dioxygène à pH 7 avec d'autres porphyrines superstructurées, également adsorbées sur le disque en graphite pyrolitique d'une électrode disque-anneau. Ces valeurs proviennent de la revue de Collman.^{8a} Les potentiels de demi-vague sont donnés par rapport à l'électrode AgCl/Ag saturée en KCl, pour pouvoir les comparer avec les valeurs obtenues avec nos composés.

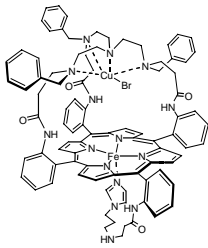
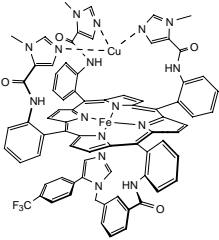
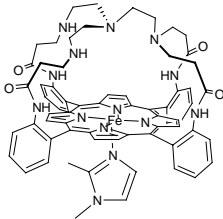
Composé	Nombre d'électrons échangés (sur le plateau)	$E_{1/2}-E_{AgCl/Ag}$ (V)
 Collman	3.6 – 4 (Fe/Cu)	-0.05
 Collman	4 (Fe/Cu)	0.00
 Boitrel	2.5 - 3 (Fe/Cu) 3.7 – 3.8 (Fe)	-0.15 -0.20

tableau 4.2 : comparaison avec d'autres systèmes de la littérature

L'électrocatalyse de la réduction du dioxygène avec des porphyrines de fer non superstructurées (**FeTPP** et dérivés) adsorbées sur électrode a aussi été très largement étudiée notamment par Anson.⁹⁷ Apparemment, ces simples porphyrines de fer sont aussi de bons catalyseurs de la réduction tétraélectronique du dioxygène surtout en milieu acide. Quelques études non systématiques suggèrent qu'il en serait de même à pH physiologique.

Les deux porphyrines à anse phénanthroline les plus efficaces (**9-Fe** et **12-Fe**) ont donc des caractéristiques (nombre d'électrons échangés, potentiel de demi-vague) comparables à d'autres systèmes décrits par Collman et Boitrel. Toutefois, la nette baisse d'efficacité constatée par Boitrel après métallation au cuivre de son système fer seul n'est pas observée dans notre cas (systèmes **18-Fe-Cu** et **18-Fe**). On notera aussi que sur le plan de la surtension, on est encore loin des performances du système naturel, pour lequel des surtensions inférieures à 0.3 V sont couramment observées ($E_{1/2}-E_{AgCl/Ag} > 0.3$ V).

Le comportement de la porphyrine de cobalt (**18-Co**) semble confirmer l'idée développée par Boitrel et l'Her^{18b} selon laquelle les porphyrines de cobalt catalysent efficacement la réduction tétraélectronique du dioxygène en eau à condition qu'elles puissent s'auto-assembler sur la surface de l'électrode. L'insertion du dioxygène entre deux porphyrines de cobalt, mise en évidence dans les systèmes à porphyrines cofaciales de Collman⁹⁹ et Chang¹⁰⁰

pourrait être un prérequis nécessaire pour observer avec le cobalt la réduction tétraélectronique du dioxygène. Une autre possibilité mise en évidence par Anson,¹⁰¹ est de lier par liaison de coordination des complexes de ruthénium ou d'osmium à la périphérie de la porphyrine de cobalt.

4. conclusion

Les différentes études électrochimiques mises en œuvre sur des porphyrines à anse phénanthroline métallées au fer, au cobalt et au fer-cuivre ont donc montré que ces composés étaient des catalyseurs pour l'électroréduction du dioxygène. En milieu organique avec le composé **18-Fe** ou en milieu aqueux pour le composé **18-Co**, c'est la réduction biélectronique du dioxygène qui est catalysée. En milieu aqueux, les composés à imidazoles greffés à la porphyrine **9-Fe** et **12-Fe** catalysent la réduction tétraélectronique du dioxygène avec une très bonne sélectivité. Pour les composés à base axiale exogène **18-Fe + N-MeIm** et **18-Fe-Cu + N-MeIm**, la sélectivité est moindre.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Ce travail a porté sur l'élaboration de nouveaux modèles de cytochrome c oxydase à partir d'une porphyrine superstructurée originale : la porphyrine à anse phénanthroline (**porphen**) synthétisée en 1992 au laboratoire.

Les études préliminaires réalisées par la suite au laboratoire avaient mis en évidence les avantages de cet édifice :

- (i) synthèse très efficace.
- (ii) stabilité des complexes formés entre la phénanthroline et le cuivre (I).
- (iii) distance entre le site de coordination du fer (porphyrine) et celui du cuivre (phénanthroline) contrôlée et comparable à son analogue dans l'enzyme.

Quelques difficultés avaient aussi été identifiées :

- (i) assez faible solubilité dans les solvants organiques usuels (CH_2Cl_2).
- (ii) la coordination des bases axiales de type imidazole non N-substitué, modèles du ligand proximal (His 376) de l'enzyme, n'a pas lieu du bon côté de la porphyrine métallée au zinc.

Pour cette raison, diverses modifications de l'édifice initial ont été effectuées.

La solubilité de l'édifice et de ses dérivés métallés au fer, fer-cuivre et cobalt dans le dichlorométhane ou le toluène a été considérablement améliorée en greffant des chaînes alkyle.

La substitution des positions *meso* de la porphyrine par des groupes encombrants n'a pas permis d'empêcher la coordination des imidazoles non N-substitués du côté le plus encombré de l'édifice. De nouveaux complexes d'inclusion d'imidazoles dans des porphyrines à anse phénanthroline encombrées et métallées au zinc(II) ont été caractérisés par RMN, UV/Visible et radiocristallographie. Le contrôle de la coordination de la base axiale nécessite donc d'employer un imidazole N-substitué.

Ces résultats nous ont conduit à synthétiser des porphyrines à anse phénanthroline comportant deux imidazoles greffés, par l'intermédiaire de leur atome d'azote pyrrolique, à la périphérie de la porphyrine. Avec métallation de ces composés au zinc(II), on observe la coordination d'un imidazole du côté le moins encombré de la porphyrine.

Avec le fer(II) et le fer(III), le contrôle de la coordination s'avère plus difficile en raison de la tendance des métalloporphyrines de fer à s'associer à deux molécules d'imidazoles. Malgré l'encombrement dû à l'anse de l'une des faces de la porphyrine, un complexe hexacoordiné est effectivement obtenu avec la porphyrine à anse phénanthroline substituée par de longues

chaînes alkyle et métallée au fer(III), en présence d'un excès de N-méthylimidazole. Dans le cas des composés à imidazoles greffés, le contrôle de la coordination passe par un contrôle de la concentration: un seul imidazole est coordonné, à condition de travailler à faible concentration en composé (10^{-4} M) ; à plus forte concentration ($5 \cdot 10^{-3}$ M), deux imidazoles sont coordonnés au fer(III) et il y a sans doute partage d'imidazoles entre plusieurs molécules. En ce qui concerne l'électrocatalyse de la réduction du dioxygène, les résultats obtenus sont très encourageants.

Le composé à longues chaînes alkyles a pu être étudié en solution dans la DMF et il a été observé qu'il catalyse la réduction biélectronique du dioxygène en milieu acide. En absence d'acide, la réaction de la porphyrine réduite avec le dioxygène conduit au dimère μ -oxo, comme cela se produit avec la **TPP**.

En milieu aqueux tamponné à pH=7, les composés à imidazoles greffés métallés au fer(III) et adsorbés sur électrode en graphite catalysent quant à eux la réduction à 4 électrons du dioxygène avec une bonne sélectivité.

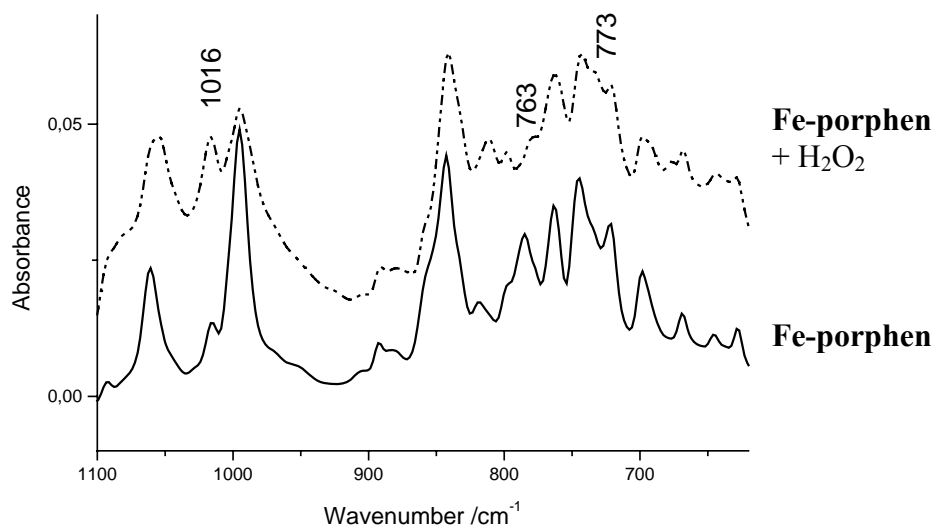
L'édifice à longues chaînes alkyles, métallé au fer et au fer-cuivre et avec une base axiale exogène catalyse à la fois la réduction tétraélectronique et biélectronique du dioxygène. Avec le cobalt, on observe la catalyse sélective de la réduction biélectronique du dioxygène.

Plusieurs évolutions possibles et études complémentaires à ce travail peuvent être envisagées. En premier lieu, la solubilité des édifices à imidazoles pendants en milieu organique devrait être augmentée en greffant de longues chaînes alkyles. Les métallations ultérieures devraient alors être facilitées, notamment celle de la phénanthroline au cuivre, que nous n'avons pas pu réaliser avec nos édifices. La substitution de la position *meso* libre de la porphyrine par un substitut de tyrosine devrait aussi s'avérer plus facile.

L'étape suivante envisagée au laboratoire consiste à incorporer nos édifices en milieu confiné (vésicules, micelles). Cela devrait permettre de reproduire aussi l'environnement protecteur du système naturel (protéine) et de rendre limitant l'apport électronique.

Enfin, une collaboration avec le Dr. P. Hellwig (Laboratoire d'Electrochimie, Strasbourg) est en cours, dans le but de préciser le mécanisme de la réduction du dioxygène catalysée par nos composés. Le Dr. P. Hellwig utilise la spectroscopie Infrarouge à Transformée de Fourier (gamme 1100 - 150 cm^{-1}) pour identifier les acides aminés de la protéine qui ont un rôle à jouer dans le mécanisme de la cytochrome *c* oxydase.¹⁰² Cette spectroscopie peut aussi être utilisée pour détecter des intermédiaires fer-oxygène lors de la réaction de modèles préalablement réduits avec le dioxygène ou de modèles oxydés avec le peroxyde d'hydrogène. L'évolution

du spectre Infrarouge de la **porphen** métallée au fer(III) après ajout de H_2O_2 dans CH_2Cl_2 est représentée ci-dessous (études préliminaires).



L'utilisation d'eau et de peroxyde d'hydrogène marqués (D, ¹⁸O) devrait permettre d'attribuer les différentes bandes du spectre.

EXPERIMENTAL SECTION

1. General considerations

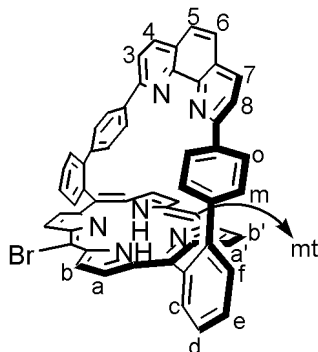
- Melting points were determined with an Electrothermal 9100 digital apparatus.
- ¹H-NMR spectra were recorded on Bruker Avance 500, Avance 400 and Avance 300 spectrometers. Chemical shifts were determined by taking the solvent as a reference: CHCl₃ (7.26 ppm), CH₂Cl₂ (5.32 ppm).
- UV/Visible studies were performed on a Hewlett Packard HP8452A diode array spectrophotometer (precision 1 nm) with a quartz cell (1 cm wide).
- EPR spectra were recorded by M. Bernard (Institut Charles Sadron, Strasbourg) on a Bruker ESP 300 spectrometer fitted with a variable temperature device.
- Elemental analyses were performed by C. Desvignes (Institut de Chimie, Strasbourg) and by A. Hazeman (Institut Universitaire de Technologie Robert Schuman, Strasbourg Sud).
- Mass spectrometry :
 - o FAB⁺ spectra were recorded by R. Hueber (Laboratoire de Spectrométrie de Masse Bioorganique, UMR 7509, ECPM Strasbourg) on a FAB: ZAB-HF Mass spectrometer (Nitrobenzyl alcohol matrix) .
 - o MALDI-TOF spectra were recorded by C. Dietrich-Schneider (Institut de Chimie, Strasbourg) on a biflex Bruker spectrometer (Ditranol matrix).
- Column chromatography was performed with silica gel (0.063-0.200 mm) or aluminium oxide (neutral, activities II-III) from Merck.

2. Commercial products purified

- N-Bromosuccinimide (Acros Chemicals 10745) was recrystallized in acetic acid and stored at 4°C.
- N-methylimidazole (Aldrich Chemicals 33,609-2) was distilled under argon over KOH prior to use.
- Imidazole (Aldrich Chemicals 43,615-1) was recrystallized in benzene.
- 2-Methylimidazole (Aldrich Chemicals 57,016-116) was recrystallized in benzene.
- 2,6-Lutidine (Aldrich Chemicals 33,610-6) was distilled over KOH and was stored under argon over molecular sieves.
- All other commercial chemicals and solvents (ACS for analysis) were used without further purification unless otherwise stated.

3. Ligands and complexes syntheses

Meso Br-porphhen (1)



To a solution of **Zn-porphhen** (1g, 1.18 mmol) in 500 ml of chloroform, were added 160 mg (0.9 eq) of N-bromosuccinimide. After 20 minutes at 0°C, the reaction was quenched with 20 ml of acetone. After evaporation of the solvent, the mixture was dissolved in 200 ml of CH₂Cl₂ and 10 ml of trifluoroacetic acid were added. The solution was stirred for 10 minutes and washed twice with 2 M Na₂CO₃ (aq). The organic layer was dried over Na₂SO₄ and the solvent was removed. The mixture of porphyrins obtained was purified by column chromatography over Al₂O₃ (neutral, activity II-III, diameter 4.5 cm, h= 80 cm) in CH₂Cl₂/hexane (50/50). The bromo porphyrin is eluted second. Evaporation of the eluant afforded 610 mg of the bromo porphyrin **1** (0.61 mmol, 57%).

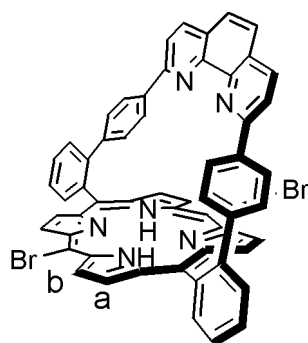
Melting point: > 300°C.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 10.00 (s, 1H, H_{mt}), 9.58 (d, *J*=4.4 Hz, 2H, H_{b'}), 9.15 (d, *J*=4.5 Hz, 2H, H_{a'}), 8.84 (m, 4H, H_{a,b}), 8.69 (d, *J*=8 Hz, 2H, H_c), 7.99-7.84 (m, 8H, H_{4,7,d,e,f}), 7.53 (d, *J*=8 Hz, 2H, H_{3,8}), 7.49 (s, 2H, H_{5,6}), 6.77 (d, *J*=8 Hz, 4H, H₀), 6.48 (d, *J*=8 Hz, 4H, H_m), -2.69 (s, 2H, N-H).

UV-Visible in CH₂Cl₂ λ_{max} (ε in M⁻¹ cm⁻¹): 285 (70000), 422 (260000), 516 (16000), 550 (5000), 592 (5000), 649 (2000).

C, H, N analysis: % calculated for C₅₆H₃₃BrN₆ + C₆H₁₂ + 1/3CH₂Cl₂: C 76.22, H 4.69, N 8.56; found: C 76.45, H 4.76, N 8.43.

Meso di-Br-porphhen (2)



To a stirred solution of **Zn-porphhen** (0.422 g, 4.94 mmol) in 250 mL of chloroform at 0°C were added 0.237 g of N-bromosuccinimide (13.33 mmol). After 20 minutes at 0°C, the reaction was quenched with 20 mL of acetone. After evaporation of the solvent, the mixture was dissolved in 200 ml of CH₂Cl₂ and 10 ml of trifluoroacetic acid were added. The solution was stirred for 10 minutes and washed twice with 2 M Na₂CO₃ (aq). The organic layer was dried over Na₂SO₄ and the solvent was removed. Chromatographic filtration over aluminium oxide with CH₂Cl₂/ hexane (1/1) afforded 0.430g of the dibromide **2** (4.44 mmol, 90 % yield).

Melting point: > 300°C.

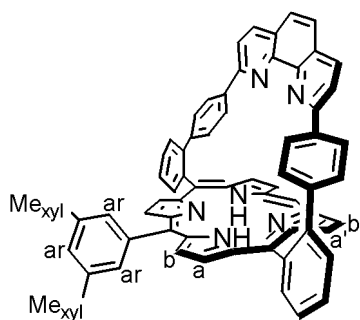
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 9.47 (d, J=4.8 Hz, 4H, H_b), 8.76 (d, J=4.8 Hz, 4H, H_a), 8.61 (d, J=8 Hz, 2H, H_c), 8.01-7.85 (m, 8H, H_{4,7,d,e,f}), 7.58 (d, J=8 Hz, 2H, H_{3,8}), 7.52 (s, 2H, H_{5,6}), 6.81 (d, J=8.5 Hz, 4H, H_o), 6.53 (d, J=8.5 Hz, 4H, H_m), -2.37 (s, 2H, N-H).

UV-Visible in CH₂Cl₂ λ_{max} (ε in M⁻¹ cm⁻¹): 284 (54000), 425 (200000), 516(16000), 524 (10000), 561 (5000), 605 (2000), 664 (1000).

C, H, N analysis: % calculated for C₅₆H₃₂Br₂N₆ + H₂O: C 69.58, H 3.54, N 8.69; found: C 69.46, H 3.33, N 8.88.

FAB⁺ mass spectrometry: Exact Mass calculated for C₅₆H₃₂Br₂N₆ + H⁺: 949; found: 949.3.

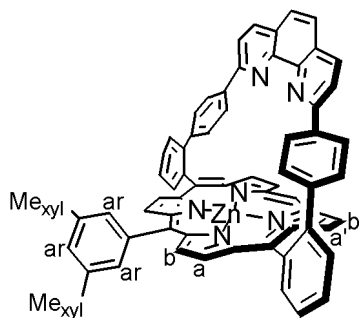
Meso (3,5-dimethylphenyl)porphhen (3)



To a degassed mixture of the bromide **1** (100 mg, 0.10 mmol) in 20 ml of toluene, 3,5-dimethoxyphenyl boronic acid (36 mg, 0.20 mmol) in 1 ml of MeOH, K₂CO₃ (100 mg, 0.72 mmol) in 1.1 ml of water, was added 11 mg of Pd(PPh₃)₄ (0.01 mmol). After 20 h of reflux, the organic layer was washed three times with with 2 M K₂CO₃ (aq) containing 5% (in volume) of NH₄OH, then with H₂O, before drying over sodium sulfate. Evaporation of the solvent and chromatographic separation (Al₂O₃, CH₂Cl₂/cyclohexane) afforded 78 mg of **3** (0.09 mmol, 87% yield).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): 10.07 (s, 1H, H_{mt}), 9.24 (d, J= 4.8 Hz, 2H, H_{b'}), 8.93 (d, J= 4.8 Hz, 2H, H_{a'}), 8.78-8.69 (m, 6H, H_{a,b,c}), 8.17 (s, 1H, H_{ar}), 7.97 (d, J= 8.4 Hz, 2H, H_{4,7}), 7.94-7.80 (m, 6H, H_{d,e,f}), 7.54 (d, J= 8.4 Hz, 2H, H_{3,8}), 7.49 (s, 2H, H_{5,6}), 7.46 (s, 1H, H_{ar}), 7.30 (s, 1H, H_{ar}), 6.76 (d, J= 8.5 Hz, 2H, H_o), 6.50 (d, J= 8.5 Hz, 4H, H_m), 2.51 (s, 3H, Me_{Xyl}), 2.47 (s, 3H, Me_{Xyl}), -2.73 (broad s, 2H, NH).

Meso (3,5-dimethylphenyl)porphen-Zn(II) (3-Zn)



To a solution of **3** (100 mg, 0.11 mmol) in 15 ml of THF was added a 10 fold excess of Zn(OAc)₂ · 2 H₂O (245 mg, 1.1 mmol). The reaction mixture was refluxed for 3 hours, and the solvent was removed. The crude product was dissolved in CH₂Cl₂, and the solution was washed three times with water and dried over Na₂SO₄. The product was purified by chromatography over Al₂O₃ (neutral, activity II-III, diameter 4 cm, h=20 cm, CH₂Cl₂/cyclohexane (70/30)). Recrystallization from CH₂Cl₂/cyclohexane yielded 90 mg of a pink powder (0.09 mmol, 80%).

Melting point: > 300°C.

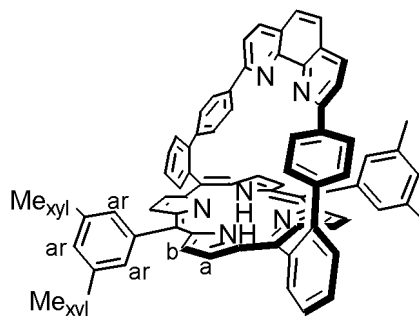
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): 9.96 (s, 1H, H_{mt}), 9.15 (d, J= 4.6 Hz, 2H, H_{b'}), 8.91 (d, J= 4.6 Hz, 2H, H_{a'}), 8.86 (m, 4H, H_{a,b}), 8.72 (d, J= 7.3 Hz, 2H, H_c), 8.08 (s, 1H, H_{ar}), 7.95 (d, J= 8.2

Hz, 2H, H_{4,7}), 7.89 (m, 6H, H_{d,e,f}), 7.57 (s, 1H, H_{ar}), 7.50 (d, 2H, H_{3,8}), 7.46 (s, 2H, H_{5,6}), 7.31 (s, 1H, H_{ar}), 6.66 (d, J= 8.3 Hz, 2H, H_o), 6.55 (d, J= 8.3 Hz, 4H, H_m), 2.52 (2s, 6H, Me_{xyl}).

C, H, N analysis: % calculated for C₆₄H₄₀N₆Zn + ½H₂O + ½CH₂Cl₂: C 76.71, H 4.19, N 8.32; found: C 76.67, H 4.47, N 8.21.

FAB⁺ mass spectrometry: Exact Mass calculated for C₆₄H₄₀N₆Zn + H⁺: 957; found: 957.4.

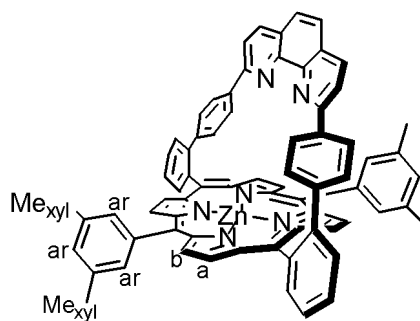
Meso di-(3,5-dimethylphenyl)porphen (4)



To a degassed mixture of the dibromide **2** (150 mg, 0.16 mmol) in 20 ml of toluene, 3,5-dimethoxyphenyl boronic acid (72 mg, 0.40 mmol) in 1.5 ml of MeOH, K₂CO₃ (100 mg, 0.72 mmol) in 1.6 ml of water, was added 22 mg of Pd(PPh₃)₄ (0.02 mmol). After 20 h of reflux, the organic layer was washed three times with with 2 M K₂CO₃ (aq) containing 5% (in volume) of NH₄OH, then with H₂O, before drying over sodium sulfate. Evaporation of the solvent and chromatographic separation (Al₂O₃, CH₂Cl₂/ cyclohexane) afforded 124 mg of **4** (0.12 mmol, 80% yield).

RMN ¹H (CDCl₃ + 10% MeOH, 300 MHz): 8.77-8.71 (2 d, J= 4.8 Hz, 8H, H_{a,b}), 8.67 (d, J= 7.7 Hz, 2H, H_c), 8.18 (s, 2H, H_{ar}), 7.99 (d, J=8.3 Hz, 2H, H_{4,7}), 7.91-7.79 (m, 6H, H_{d,e,f}), 7.56 (d, J=8.3 Hz, 2H, H_{3,8}), 7.52 (s, 2H, H_{5,6}), 7.50 (s, 2H, H_{ar}), 7.31 (s, 2H, H_{ar}), 6.82 (d, J=8.6 Hz, 4H, H_o), 6.56 (d, J=8.6 Hz, 4H, H_m), 2.54 (s, 6H, Me_{xyl}), 2.49 (s, 6H, Me_{xyl}), -2.43 (broad s, 2H, NH).

Meso di-(3,5-dimethylphenyl)porphen-Zn(II) (4-Zn)



To a solution of **4** (100 mg, 0.10 mmol) in 15 ml of THF was added a 10 fold excess of $\text{Zn}(\text{OAc})_2 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ (220 mg, 1.0 mmol). The reaction mixture was refluxed for 3 hours, and the solvent was removed. The crude product was dissolved in CH_2Cl_2 , and the solution was washed three times with water and dried over Na_2SO_4 . The product was purified by chromatography over Al_2O_3 (neutral, activity II-III, diameter 4 cm, $h=20$ cm, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{cyclohexane}$ (70/30)). Recrystallization from $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{cyclohexane}$ yielded 77 mg of a purple powder (0.07 mmol, 72%).

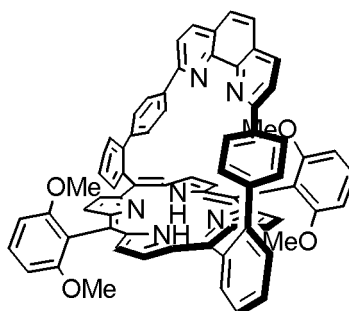
Melting point: $> 300^\circ\text{C}$.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz): 8.81 (2 d, $J=4.8$ Hz, 8H, $\text{H}_{a,b}$), 8.67 (d, $J=7.7$ Hz, 2H, H_c), 8.10 (s, 2H, H_{ar}), 7.99 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, $\text{H}_{4,7}$), 7.84 (m, 6H, $\text{H}_{d,e,f}$), 7.53 (m, 6H, $\text{H}_{3,8,5,6,ar}$), 7.31 (s, 2H, H_{ar}), 6.71 (d, $J=8.5$ Hz, 4H, H_o), 6.60 (d, $J=8.5$ Hz, 4H, H_m), 2.52 (2 s, 6H, Me_{xyl}).

C, H, N analysis: % calculated for $\text{C}_{72}\text{H}_{48}\text{N}_6\text{Zn}$: C 81.4%, H 4.6%, N 7.9%; found : C 81.4%, H 4.8%, N 7.6%.

FAB $^+$ mass spectrometry: Exact Mass calculated for $\text{C}_{72}\text{H}_{48}\text{N}_6\text{Zn} + \text{H}^+$: 1061; found: 1061.2

Meso di-(2,6-dimethoxyphenyl)porphen (5)

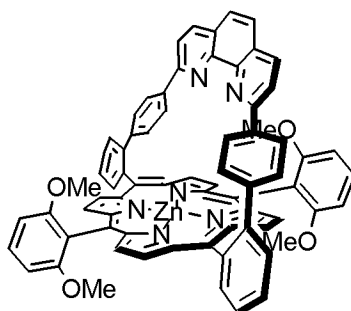


To a degassed and dried mixture of the dibromide **2** (200 mg, 0.2 mmol), 2,6-dimethoxyphenyl boronic acid (140 mg, 2.0 mmol), and K_2CO_3 (270 mg, 2.0 mmol) in 20 ml of toluene, were added, under argon, 30 mg of $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.02 mmol). After 20 hours of

heating at 80°C, the solvent was removed and the mixture was taken in 50 ml of CH₂Cl₂. The solution was washed twice with brine and once with water, and dried over Na₂SO₄. Filtration and evaporation of the solvent yielded a red solid which was filtered over Al₂O₃ (neutral, activity II-III, diameter 4 cm, h=10 cm). Elution with CH₂Cl₂ yielded 123 mg of the porphyrin **5** (0.12 mmol, 55%). This compound was used in the following step without further purification.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8.65 (m, 10H), 7.99 (d, *J*= 8.4 Hz, 2H), 7.85 (m, 6H), 7.60 (m, 4H), 7.52 (s, 2H), 7.01 (m, 2H), 6.93 (d, *J*= 8.3 Hz, 4H), 6.80 (d, *J*= 8.3 Hz, 2H), 6.66 (d, *J*= 8.3 Hz, 4H), 3.67 (s, 6H), 3.14 (s, 6H), -2.10 (s, 2H, NH).

Meso di-(2,6-dimethoxyphenyl)porphen-Zn(II) (5-Zn)



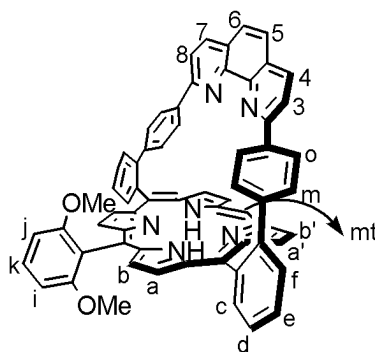
A solution of **5** (123 mg, 0.12 mmol) and Zn(OAc)₂ · 2H₂O (250 mg, 1.1 mmol) in 20 ml of THF was refluxed for 3 hours. The solvent was removed and the crude product was dissolved in CH₂Cl₂. The solution was washed three times with water and dried over Na₂SO₄. The product was purified by chromatography over Al₂O₃ (neutral, activity II-III, diameter 4 cm, h=20 cm, CH₂Cl₂/cyclohexane (50/50)). Recrystallization from CH₂Cl₂/MeOH yielded 100 mg of a purple powder (0.08 mmol, 70%).

Melting point: > 300°C.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 8.75 (d, *J*= 4.6 Hz, 4H), 8.72 (m, 2H), 8.60 (d, *J*= 4.6 Hz, 4H), 7.99 (d, *J*= 8.4 Hz, 2H), 7.85 (m, 6H), 7.59 (m, 4H), 7.52 (s, 2H), 7.54 (s, 2H), 6.89 (m, 4H), 6.73 (d, *J*= 8.3 Hz, 4H), 6.51 (d, *J*= 8.3 Hz, 4H), 3.35 (s, 6H), 3.30 (s, 6H).

C, H, N analysis: % calculated for C₇₂H₄₈N₆O₄Zn + 0.5 CH₂Cl₂ + H₂O: C 73.36, H 4.33, N 7.08; found: C 73.48, H 3.91, N 6.84.

meso (2,6-dimethoxyphenyl)porphen (6)



To a degassed mixture of **bromoporphén 1** (120 mg, 0.12 mmol), 2,6-dimethoxyphenyl boronic acid (150 mg, 0.84 mmol), and K_2CO_3 (180 mg, 1.30 mmol) in 10 ml of dry toluene, were added, under argon, 15 mg of $Pd(PPh_3)_4$ (0.01 mmol). After 20 h of reflux, the solvent was evaporated and the mixture was taken in 50 ml of CH_2Cl_2 . The solution was washed twice with brine and once with water, and dried over Na_2SO_4 . Filtration and evaporation of the solvent yielded a purple solid that was purified by chromatography over Al_2O_3 (neutral, activity II-III, diameter 4 cm, h=20 cm). Elution with CH_2Cl_2 / hexane (50/50) yielded 108 mg of the porphyrin **6** (0.10 mmol, 86% yield).

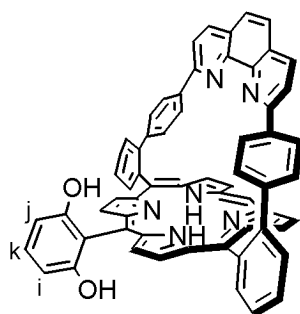
Melting point over $300^\circ C$.

1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): 9.84 (s, 1H, H_{mt}), 8.98 (d, $J=4.7$ Hz, 2H, $H_{b'}$), 8.93 (d, $J=4.6$ Hz, 2H, $H_{a'}$), 8.86 (d, $J=4.9$ Hz, 2H, H_b), 8.74 (d, $J=7.1$ Hz, 2H, H_c), 8.67 (d, $J=4.6$ Hz, 2H, H_a), 7.99 (d, $J=8.3$ Hz, 2H, $H_{4,7}$), 7.93-7.79 (m, 6H, $H_{d,e,f}$), 7.72 (m, 1H, H_k), 7.58 (d, $J=8.3$ Hz, 2H, $H_{3,8}$), 7.51 (s, 2H, $H_{5,6}$), 7.11 (d, $J=9$ Hz, 1H, H_i), 6.88 (m, 5H, $H_{o,j}$), 6.56 (d, $J=8.6$ Hz, 2H, H_m), 3.80 (s, 3H, OMe), 3.28 (s, 3H, OMe), -1.06 (s, 2H, NH).

UV-Visible in CH_2Cl_2 λ_{max} (ϵ in $M^{-1} cm^{-1}$): 285 (66000), 421 (281000), 514(16000), 548 (4000), 588 (5000), 644 (1000).

C, H, N analysis: % calculated for $C_{64}H_{42}N_6O_2 + C_6H_{12} + 1/3CH_2Cl_2$: C 81.26, H 5.30, N 8.08; found: C 81.45, H 5.27, N 8.32.

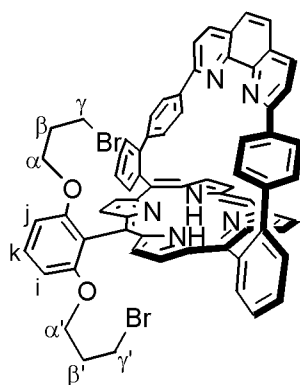
Meso (2,6-dihydroxyphenyl)porphen (7)



To a degassed solution of the porphyrin **6** (100 mg, 0.10 mmol) in 20 ml of freshly distilled CH_2Cl_2 , was added dropwise, under argon, 0.7 ml of a 1 M solution of BBr_3 in CH_2Cl_2 . The mixture was refluxed for 3 h under argon. Then 3 ml of MeOH were added. The solvents were removed, and the green solid was taken in 20 ml of dichloromethane. The solution was washed twice with 15 ml of 2 M Na_2CO_3 (aq), once with water, and dried over Na_2SO_4 . Filtration and evaporation of the solvent yielded 78 mg of a red solid (0.09 mmol, 87% yield). This compound was used without further purifications.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 10.31 (s, 1H, H_{mt}), 9.45 (d, $J=4.6$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{b}'}$), 9.21 (d, $J=4.6$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{a}'}$), 8.71 (d, $J=7.0$ Hz, 2H, H_{c}), 8.59 (m, 4H, $\text{H}_{\text{a,b}}$), 8.01 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, $\text{H}_{4,7}$), 7.92 (m, 6H, $\text{H}_{\text{d,e,f}}$), 7.57 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, $\text{H}_{3,8}$), 7.53 (s, 2H, $\text{H}_{5,6}$), 7.37 (t, $J=8.2$ Hz, 1H, H_{k}), 6.75-6.72 (m, 5H, $\text{H}_{\text{o,i}}$), 6.66 (dd, $J=8.2$ Hz, $J'=1.1$ Hz, 1H, H_{j}), 6.46 (d, $J=8.4$, 4H, H_{m}), -2.76 (s, 2H, NH).

Meso [2,6-(3-bromopropoxy)phenyl]porphen (8)



A degassed mixture of the porphyrin **7** (150 mg, 0.17 mmol), (1,3)-dibromo-propane (3.2 ml, 31.50 mmol), K_2CO_3 (250 mg, 1.81 mmol), and 18-crown-6 in 20 ml of acetone was refluxed for 20 h under argon. The solvent was evaporated, and the product was filtrated over

Al₂O₃/CH₂Cl₂. Precipitation with CH₂Cl₂/hexane afforded 150 mg of the porphyrin **8** (0.13 mmol, 79% yield).

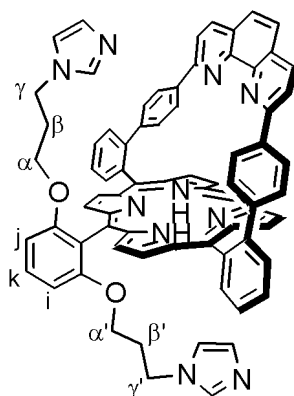
Melting point: > 300°C.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 9.93 (s, 1H, H_{mt}), 9.05 (d, *J*=4.6 Hz, 2H, H_{b'}), 8.91 (d, *J*=4.8 Hz, 2H, H_{a'}), 8.86 (d, *J*=4.8 Hz, 2H, H_b), 8.70 (m, 4H, H_{a,c}), 7.97 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, H_{4,7}), 7.88 (m, 6H, H_{d,e,f}), 7.70 (t, *J*=8.1 Hz, 1H, H_k), 7.54 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, H_{3,8}), 7.49 (s, 2H, H_{5,6}), 7.05 (d, *J*=8.1 Hz, 1H, H_i), 6.99 (d, *J*=8.1 Hz, 1H, H_j), 6.74 (d, *J*=8.4 Hz, 4H, H_o), 6.50 (d, *J*=8.4 Hz, 4H, H_m), 4.03 (t, *J*=5.5 Hz, 2H, CH₂ α'), 3.93 (t, *J*=5.5 Hz, 2H, CH₂ α), 2.20 (d, *J*=5.9 Hz, 2H, CH₂ γ'), 2.11 (d, *J*=6.2 Hz, 2H, CH₂ γ), 1.35 (m, 4H, CH₂ β,β'), -2.65 (s, 2H, NH).

UV-Visible in CH₂Cl₂ λ_{max} (ε in M⁻¹ cm⁻¹): 284 (66000), 421 (290000), 514 (17000), 547 (4000), 588 (6000), 645 (1000).

C, H, N analysis: % calculated for C₆₈H₄₈Br₂N₆O₂ + ½C₆H₁₂ + ½H₂O: C 71.54, H 4.65, N 7.05; found: C 71.23, H 4.88, N 7.00.

Meso [2,6-(3-*N*-imidazolylpropoxy)phenyl]porphen (9**)**



To a degassed solution of imidazole (100 mg, 1.47 mmol) in 15 ml of dry THF were added, under argon, 65 mg of a 60% suspension NaH in mineral oil. When the gas evolution was finished, a solution of the porphyrin **8** (200 mg, 0.17 mmol) in 15 ml of dry THF was added dropwise under argon. The mixture was refluxed for 4 h under argon. The solvent was removed, and the green product was taken in 20 ml of dichloromethane. The solution was washed twice with 15 ml of water, and dried over Na₂SO₄. The product was purified by chromatography over NEt₃-neutralized SiO₂ in CH₂Cl₂. Elution with 5% MeOH in CH₂Cl₂, evaporation, and precipitation with CH₂Cl₂/hexane afforded 150 mg (0.13 mmol, 75 % yield) of the porphyrin **9** as a red microcrystalline product.

Melting point over 300°C.

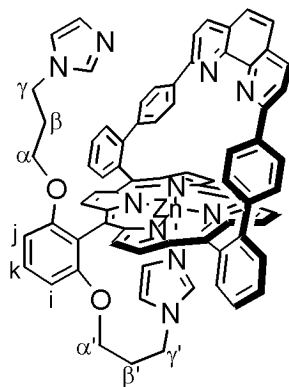
^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): 10.10 (s, 1H, H_{mt}), 9.23 (d, $J=4.6$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{b}'}$), 8.90 (d, $J=4.6$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{a}'}$), 8.80 (d, $J=4.6$ Hz, 2H, H_{b}), 8.76 (d, $J=4.6$ Hz, 2H, H_{a}), 8.68 (d, $J=6.4$ Hz, 2H, H_{c}), 7.94 (d, $J=8.6$ Hz, 2H, $\text{H}_{4,7}$), 7.92-7.80 (m, 6H, $\text{H}_{\text{d,e,f}}$), 7.55 (t, $J=8.3$ Hz, 1H, H_{k}), 7.50 (s, 2H, $\text{H}_{5,6}$), 7.47 (d, $J=8.6$ Hz, 2H, $\text{H}_{3,8}$), 6.83 (d, $J=8.3$ Hz, 1H, H_{i}), 6.67 (d, $J=8.3$ Hz, 1H, H_{j}), 6.61 (m, 2H, H_{lm}), 6.54 (d, $J=8.4$ Hz, 4H, H_{o}), 6.40 (d, $J=8.4$ Hz, 4H, H_{m}), 6.00 (broad s, 1H, H_{lm}), 5.87 (s, 1H, H_{lm}), 5.17 (broad s, H_{lm}), 3.72 (t, $J=5.3$ Hz, 2H, $\text{CH}_2 \alpha'$), 3.28 (m, 2H, $\text{CH}_2 \alpha$), 2.59 (t, $J=6.7$ Hz, 2H, $\text{CH}_2 \gamma'$), 2.14 (m, 2H, $\text{CH}_2 \gamma$), 1.32 (m, 2H, $\text{CH}_2 \beta'$), 0.54 (m, 2H, $\text{CH}_2 \beta$), -2.61 (s, 2H, NH).

UV-Visible in CH_2Cl_2 λ_{max} (ϵ in $\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$): 285 (58000), 419 (260000), 513 (14000), 546 (3000), 588 (4000), 643 (1000).

C, H, N analysis: % calculated for $\text{C}_{74}\text{H}_{54}\text{N}_{10}\text{O}_2 + 3/5 \text{C}_6\text{H}_{12}$: C 79.95, H 5.29, N 12.01; found: C 79.69, H 5.18, N 11.67.

MALDI-TOF mass spectrometry: Exact mass calculated for $\text{C}_{74}\text{H}_{54}\text{N}_{10}\text{O}_2 + \text{H}^+$: 1115; found: 1115.0.

Meso [2,6-di-(3-*N*-imidazolylpropoxy)phenyl]porphen-Zn(II) (9-Zn)

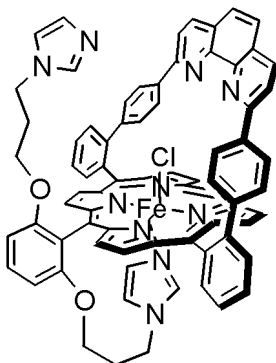


To a solution of **9** (10 mg, 0.009 mmol) in 20 ml of THF, was added a 10 fold excess of $\text{Zn}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. When the UV-Visible spectrometry monitoring showed the completion of the reaction, the solvent was removed by evaporation. The crude solid was taken in CH_2Cl_2 and H_2O , washed twice with water and dried over Na_2SO_4 . Evaporation and precipitation with CH_2Cl_2 / cyclohexane afforded 10 mg of the metallated porphyrin **9-Zn** (0.008 mmol, 95% yield).

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): 10.10 (s, 1H, H_{mt}), 9.31 (d, $J=4.4$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{b}'}$), 8.96 (d, $J=4.4$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{a}'}$), 8.74 (m, 2H, H_{c}), 8.61 (d, $J=4.2$ Hz, 2H, H_{b}), 8.48 (d, $J=4.2$ Hz, 2H, H_{a}), 7.93 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, $\text{H}_{4,7}$), 7.90-7.78 (m, 6H, $\text{H}_{\text{d,e,f}}$), 7.49 (m, 3H, $\text{H}_{\text{k},5,6}$), 7.46 (d, $J=8.4$ Hz, 2H,

H_{3,8}), 6.83 (d, $J=8.6$ Hz, 1H, H_i), 6.68 (d, $J=8.6$ Hz, 1H, H_j), 6.54 (m, 4H, H_o), 6.45 (m, 4H, H_m), 5.76 (s, 1H, H_{lm}), 4.95 (broad s, H_{lm}), 3.21 (m, 4H, H _{α,α'}), 2.79 (broad s, 2H, H _{γ'}), 1.26 (m, 2H, H _{β'}), 0.37 (broad s, 2H, H _{β}).

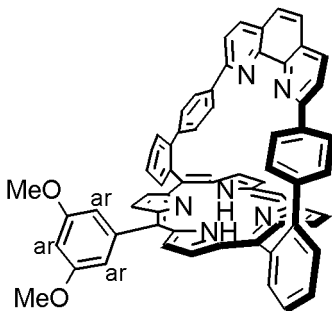
***meso* [2,6-di-(3-*N*-imidazolylpropyloxy)phenyl]porphen-Fe(III) (9-Fe)**



To an Ar-flushed solution of **9** (100 mg, 0.09 mmol) in 30 ml of CHCl₃/ THF (3/1) were added a large excess of FeCl₂ and 0.2 ml of 2,6-lutidine. The mixture was refluxed under argon for 48 h. Then, the solution was filtered over cotton and the solvents were removed. The crude product was taken in CH₂Cl₂/ EtOH (10/3), washed with water and dried over Na₂SO₄. Because of its poor solubility in most common organic solvents, this compound could not be purified by column chromatography. Precipitation from CH₂Cl₂/ EtOH/ pentane afforded 50 mg of **9-Fe** as a brown-green powder (0.04 mmol, 49% yield).

MALDI-TOF mass spectrometry: Exact mass calculated for C₇₄H₅₂N₁₀FeO₂⁺: 1168; found: 1168.39.

***Meso* (3,5-dimethoxyphenyl)porphen (10)**



To a degassed mixture of the bromo porphyrin **1** (470 mg, 0.48 mmol) in 40 ml of toluene, 3,5-dimethoxyphenyl boronic acid (175 mg, 0.96 mmol) in 1.5 ml of MeOH, K₂CO₃ (100 mg,

0.72 mmol) in 1.6 ml of water, was added 23 mg of Pd(PPh₃)₄ (0.02 mmol). After 24 h of reflux, the solvents were removed. The crude product was taken in 50 ml of CH₂Cl₂. The solution was washed twice with brine, once with water, and dried over Na₂SO₄. Filtration and evaporation of the solvent yielded a purple solid purified by chromatography over Al₂O₃ (neutral, activity II-III, diameter 4 cm, h=20 cm) in CH₂Cl₂/ hexane 50/50. Evaporation of the solvent afforded 400 mg of the porphyrin **10** (0.43 mmol, 89% yield).

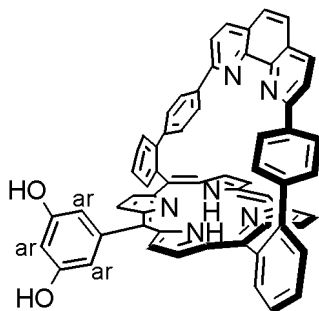
Melting point over 300°C.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 10.13 (s, 1H, H_{mt}), 9.29 (d, *J*= 4.6 Hz, 2H, H_{b'}), 9.00 (d, *J*= 4.6 Hz, 2H, H_{a'}), 8.76 (d, *J*=4.7 Hz, 2H, H_b), 8.72 (m, 2H, H_c), 8.66 (d, *J*= 4.7 Hz, 2H, H_a), 7.97-7.82 (m, 8H, H_{4,7,d,e,f}), 7.79 (s, 1H, H_{ar}), 7.51 (d, *J*= 8.4 Hz, 2H, H_{3,8}), 7.45 (s, 2H, H_{5,6}), 7.01 (s, 1H, H_{ar}), 6.81-6.72 (m, 5H, H_{o,ar}), 6.50 (d, *J*= 8.6 Hz, 2H, H_m), 3.80 (m, 6H, OMe), -2.70 (s, 2H, NH).

UV-Visible in CH₂Cl₂ λ_{max} (ε in M⁻¹ cm⁻¹): 284 (69000), 310 shoulder, 420 (310000), 513 (17000), 546 (4000), 587 (5000), 642 (1000).

C, H, N analysis: % calculated for C₆₄H₄₂N₆O₂ + ½H₂O: C 82.12, H 4.63, N 8.98; found: C 81.96, H 5.09, N 9.50.

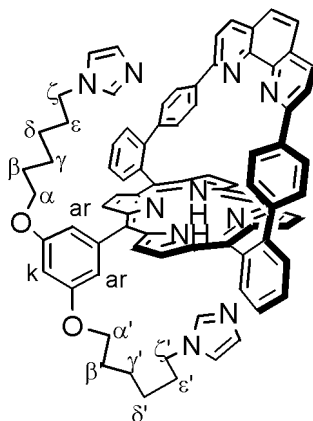
Meso (3,5-dihydroxyphenyl)porphen (11)



To a degassed solution of the porphyrin **10** (400 mg, 0.43 mmol) in 30 ml of freshly distilled CH₂Cl₂, was added dropwise, under argon, 8 ml of a 1 M solution of BBr₃ in CH₂Cl₂. After 3 h of reflux, 10 ml of MeOH were added. The solvents were removed, the green product was taken in 20 ml of CH₂Cl₂. The solution was washed twice with 15 ml of 2 M Na₂CO₃ (aq), once with water, then dried over Na₂SO₄. Evaporation of the solvent afforded 390 mg of a red microcrystalline product (0.43 mmol, 98%). This compound was used without further purification.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 10.10 (s, 1H, H_{mt}), 9.26 (d, $J=4.8$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{b}'}$), 8.96 (d, $J=4.8$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{a}'}$), 8.74-8.66 (m, 4H, $\text{H}_{\text{c,b}}$), 8.63 (d, $J=4.6$ Hz, 2H, H_{a}), 7.96-7.80 (m, 8H, $\text{H}_{4,7,\text{d,e,f}}$), 7.50 (s, 1H, H_{ar}), 7.43 (d, $J=8.1$ Hz, 2H, $\text{H}_{3,8}$), 7.35 (s, 2H, $\text{H}_{5,6}$), 6.74 (s, 1H, H_{ar}), 6.69 (d, $J=8.0$ Hz, 4H), 6.52 (s, 1H, H_{ar}), 6.45 (d, $J=8.0$ Hz, 4H), -2.81 (s, 2H, NH).

Meso [3,5-di-(6-*N*-imidazolylhexyloxy)phenyl]porphyrin (12)



A degassed mixture of the porphyrin **11** (390 mg, 0.43 mmol), K_2CO_3 (1 g, 7.24 mmol) and *N*-(6-Bromohexyl)imidazole hydrochloride (347 mg, 1.3 mmol) in 50 ml of DMF was heated under argon at 40°C for 48 h. After removal of the solvent, the crude product was redissolved in CH_2Cl_2 and washed twice with water. The solution was dried over Na_2SO_4 and the solvent was removed. The red product was purified by column chromatography over NEt_3 -neutralized SiO_2 in CH_2Cl_2 . Elution with 5% MeOH in CH_2Cl_2 , evaporation and precipitation with CH_2Cl_2 /hexane afforded 270 mg (0.22 mmol, 51% yield) of the porphyrin **12** as a red microcrystalline product.

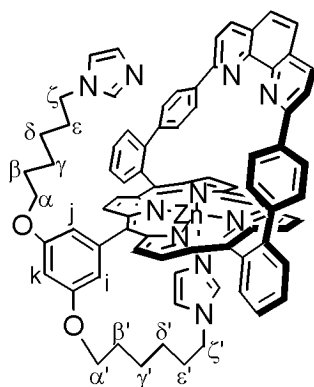
^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz): 10.13 (s, 1H, H_{mt}), 9.29 (d, $J=4.5$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{b}'}$), 8.99 (d, $J=4.5$ Hz, 2H, $\text{H}_{\text{a}'}$), 8.74 (d, $J=5$ Hz, 2H, H_{b}), 8.73 (m, 2H, H_{c}), 8.64 (d, $J=4.5$ Hz, 2H, H_{a}), 7.95 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, $\text{H}_{4,7}$), 7.85 (m, 6H, $\text{H}_{\text{d,e,f}}$), 7.73 (s, 1H, H_{ar}), 7.52 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, $\text{H}_{3,8}$), 7.48 (s, 2H, $\text{H}_{5,6}$), 7.42 (s, 1H, H_{Im}), 7.30 (s, 1H, H_{Im}), 6.99 (s, 1H, H_{Im}), 6.95 (m, 2H, $\text{H}_{\text{ar,Im}}$), 6.82 (s, 1H, H_{Im}), 6.75 (d, $J=8.5$ Hz, 4H, H_{o}), 6.73 (s, 1H, H_{k}), 6.69 (s, 1H, H_{Im}), 6.47 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, H_{m}), 3.95 (m, 4H, $\text{CH}_2_{\alpha,\alpha'}$), 3.85-3.66 (2 t, $J=7$ Hz, 4H, $\text{CH}_2_{\zeta,\zeta'}$), 1.72-1.18 (m, 16H, $\text{CH}_2_{\beta',\beta,\delta,\delta',\gamma',\epsilon,\epsilon'}$), -2.72 (s, 2H, NH).

UV-Visible in CH_2Cl_2 λ_{max} (ϵ in $\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$): 284 (60000), 310 shoulder, 420 (269000), 513 (14000), 546 (5000), 587 (3000), 643 (1000).

C, H, N analysis: % calculated for $C_{80}H_{66}N_{10}O_2 + 1/2CH_2Cl_2$: C 77.85, H 5.44, N 11.28; found: C 77.84, H 5.79, N 11.53.

MALDI-TOF mass spectrometry: Exact Mass calculated for $C_{80}H_{66}N_{10}O_2 + H^+$: 1199; found: 1198.9

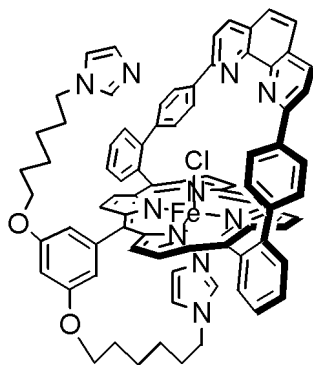
Meso [3,5-di-(6-N-imidazolylhexyloxy)phenyl]porphen-Zn(II) (12-Zn**)**



To a solution of **12** (10 mg, 0.008 mmol) in 20 ml of THF, was added a 10 fold excess of $Zn(OAc)_2 \cdot 2H_2O$. When the UV-Visible spectrometry monitoring showed the completion of the reaction, the solvent was removed by evaporation. The crude solid was taken in CH_2Cl_2 and H_2O , washed twice with water and dried over Na_2SO_4 . Evaporation and precipitation with CH_2Cl_2 /cyclohexane afforded 9 mg of the metallated porphyrin **12-Zn** (0.007 mmol, 85% yield).

1H NMR ($CDCl_3$, 500 MHz): 10.03 (s, 1H, H_{mt}), 9.29 (d, $J=4.5$ Hz, 2H, $H_{b'}$), 8.95 (d, $J=4.5$ Hz, 2H, $H_{a'}$), 8.72 (d, $J=7.5$ Hz, 2H, H_c), 8.64 (d, $J=4.5$ Hz, 2H, H_b), 8.56 (d, $J=4.5$ Hz, 2H, H_a), 7.94 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, $H_{4,7}$), 7.88-7.78 (m, 7H, $H_{d,e,f,i,j}$), 7.53 (d, $J=8.5$ Hz, 2H, $H_{3,8}$), 7.47 (s, 2H, $H_{5,6}$), 7.46 (s, 1H, H_{lm}), 7.04 (s, 1H, H_{lm}), 6.75 (d, $J=8.5$ Hz, 4H, H_o), 6.65 (s, 1H, H_k), 6.58 (s, 1H, H_i), 6.44 (d, $J=8.5$ Hz, 4H, H_m), 4.99 (s, 1H, H_{lm}), 4.00 (t, $J=6.5$ Hz, 2H, $CH_2\alpha$), 3.94 (m, 2H, $CH_2\alpha'$), 3.63 (m, 2H, $CH_2\zeta$), 2.58 (m, 2H, $CH_2\zeta'$), 2.35 (s, 1H, H_{lm}), 2.16 (s, 1H, H_{lm}), 1.67 (m, 2H, $CH_2\beta$), 1.54 (m, 4H, $CH_2\beta,\epsilon$), 1.35 (m, 2H, $CH_2\gamma$), 1.17 (m, 2H, $CH_2\delta$), 0.95 (m, 2H, $CH_2\gamma'$), 0.74 (m, 2H, $CH_2\epsilon'$), 0.28 (m, 2H, $CH_2\delta'$).

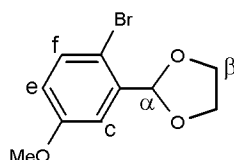
Meso [3,5-di-(6-*N*-imidazolylhexyloxy)phenyl]porphen-Fe(III) (12-Fe)



To an Ar-flushed solution of **12** (130 mg, 0.10 mmol) in 30 ml of CHCl₃/ THF (3/1) were added a large excess of FeCl₂ and 0.2 ml of 2,6-lutidine. The mixture was refluxed under argon for 48 h. Then, the solution was filtered over cotton and the solvents were removed. The crude product was taken in CH₂Cl₂/ EtOH (10/3), washed with water and dried over Na₂SO₄. Because of its poor solubility in most common organic solvents, this compound could not be purified by column chromatography. Precipitation from CH₂Cl₂/ EtOH/ pentane afforded 75 mg of **12-Fe** as a brown powder (0.06 mmol, 58% yield).

MALDI-TOF mass spectrometry: Exact Mass calculated for C₈₀H₆₄N₁₀FeO₂⁺: 1252; found: 1251.89.

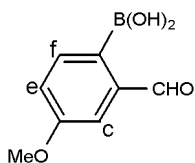
Dioxolane (13)



A mixture of 2-bromo-5-methoxybenzaldehyde (14.5 g, 68 mmol), ethylene glycol (5 ml, 88 mmol) and p-toluenesulfonic acid (380 mg, 2 mmol) in 230 ml of toluene was stirred at reflux. The water formed during the reaction was eliminated with a “Dean Stark” apparatus. After 15 h the solution was washed twice with 2 M K₂CO₃ (aq), dried over anhydrous K₂CO₃ and the solvent was evaporated. Column chromatography (SiO₂, cyclohexane/ethyl acetate 4/1, diameter 4.5 cm, h=30 cm) afforded 15.5 g of **13** as a yellow-brown oil (60 mmol, 89%).

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz): 7.45 (d, *J* = 8.7Hz, 1H, H_f), 7.16 (d, *J* = 3.1Hz, 1H, H_c), 6.79 (dd, *J* = 8.7Hz, *J*' = 3.1Hz, 1H, H_e), 6.05 (s, 1H, H_α), 4.21-4.03 (m, 4H, H_β), 3.81 (s, 3H, OMe).

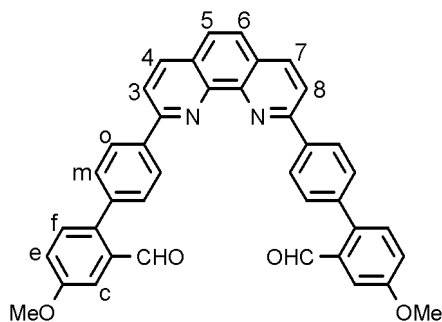
Boronic acid (**14**)



An Ar flushed solution of dioxolane **13** (15.5 g, 60 mmol) in 200 ml of freshly distilled diethyl ether is cooled to -78°C . *n*-Butyl lithium (1.6 M in hexane, 42 ml, 66 mmol) is added dropwise maintaining the temperature below -70°C . After stirring the mixture for 45 min at -78°C , tributyl borate (22 ml, 79 mmol) was added dropwise, maintaining the temperature below -55°C . After stirring for 30 min at -78°C , the solution was warmed to room temperature over 2 h. Acid-base extraction of the reaction mixture afforded 8.7 g of **14** as a greyish solid (48 mmol, 81%). This product was used without further purification.

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 9.88 (s, 1H, CHO), 8.23 (d, $J = 8.5\text{Hz}$, 1H, H_f), 7.44 (d, $J = 2.7\text{Hz}$, 1H, H_c), 7.20 (dd, $J = 8.5\text{Hz}$, $J' = 2.7\text{Hz}$, 1H, H_e), 6.96 (s broad, 2H, OH), 3.93 (s, 3H, OMe).

Dimethoxydialdehyde (**15**)

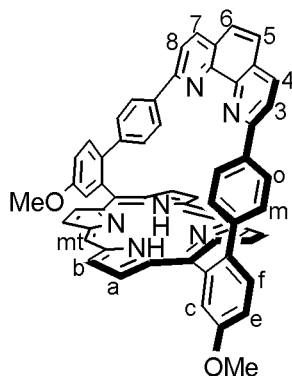


To a suspension of 2,9-bis(4-bromophenyl)-1,10-phenanthroline (7.7 g, 15.7 mmol), boronic acid **14** (7g, 39 mmol) and K_2CO_3 (43 g, 311 mmol) in 250 ml of toluene, was added 80 ml of water and 80 ml of methanol. The mixture was Ar flushed and $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (200 mg, 0.17 mmol) was added. After stirring at 85°C for 20 h, 200 ml of a solution of 15% ethyl acetate in CH_2Cl_2 was added to the reaction mixture and the organic suspension was washed three times with brine, then dried with toluene (azeotropic distillation of residual water). The Crude product was recrystallized in boiling toluene to yield 6.6 g of **3** as a brown solid (16 mmol, 71%).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 10.12 (s, 2H, CHO), 8.61-8.58 (d, 4H, H_o), 8.46 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H, $\text{H}_{4,7}$), 8.29 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H, $\text{H}_{3,8}$), 7.92 (s, 2H, $\text{H}_{5,6}$), 7.68-7.65 (d, 4H, H_m), 7.58-7.55 (m, 4H, $\text{H}_{c,f}$), 7.31 (dd, $J=8.6\text{Hz}$, $J'=3\text{Hz}$, 2H, H_e), 3.97 (s, 6H, OMe).

C, H, N analysis: % calculated for $\text{C}_{40}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4 + \frac{1}{2}\text{C}_7\text{H}_8 + \frac{1}{2}\text{CH}_3\text{COOCH}_2\text{CH}_3$: C 79.11, H 5.25, N 4.06; found: C 78.74, H 5.53, N 4.06.

Dimethoxyporphphen (16)



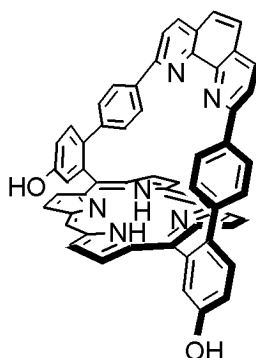
A solution of dialdehyde **15** (278 mg, 0.46 mmol), dipyrromethane (140 mg, 0.46 mmol) and trifluoroacetic acid (1 ml) in 1.6 L of dichloromethane was stirred for 20 hours under argon. 2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone (900 mg, 3.96 mmol) was added and the mixture was refluxed for 2 hours. The solution was neutralized with 20 ml of triethylamine, washed three times with water, dried over Na_2SO_4 and the solvent was removed. The porphyrin was purified by chromatography over Al_2O_3 (neutral, activity II-III, diameter 4 cm, h=10 cm). Elution with CH_2Cl_2 and evaporation of the solvent afforded 243 mg of a red-brownish powder (0.27 mmol, 58% yield).

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 10.21 (s, 2H, H_{mt}), 9.34 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 4H, H_b), 9.07 (d, $J=4.5\text{Hz}$, 4H, H_a), 8.34 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 2H, H_c), 8.02 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H, $\text{H}_{4,7}$), 7.87 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H, H_f), 7.58 (dd, $J=8.8\text{Hz}$, $J'=2.8\text{Hz}$, 2H, H_e), 7.55 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H, $\text{H}_{3,8}$), 7.54 (s, 2H, $\text{H}_{5,6}$), 6.71 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 4H, H_o), 6.52 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 4H, H_m), 4.18 (s, 6H, OMe), -3.12 (s, 2H, NH).

UV-Visible in CH_2Cl_2 λ_{max} (ϵ in $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$): 300 (63000), 339 (56000), 415 (231000), 507 (15000), 540 (4000), 579 (5000), 635 (1000).

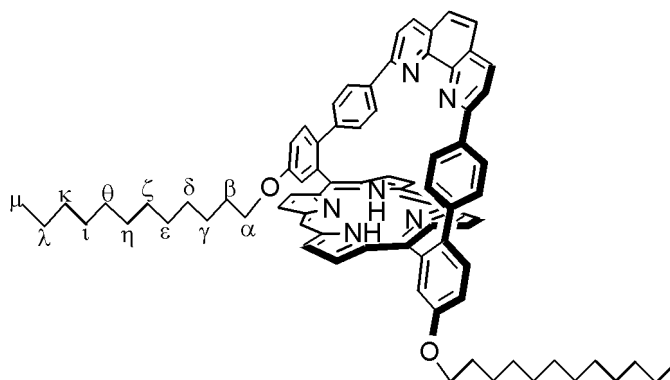
C, H, N analysis: % calculated for $\text{C}_{58}\text{H}_{38}\text{N}_6\text{O}_2 + \frac{1}{2}\text{CH}_2\text{Cl}_2$: C 78.64, H 4.40, N 9.41; found: C 78.24, H 4.76, N 9.42.

Dihydroxyporphphen (17)



30 ml of a 1 M boron tribromide solution in dichloromethane was added dropwise under argon to a solution of porphyrin **16** (880 mg, 0.98 mmol) in 100 ml of dichloromethane distilled over P₂O₅. The mixture was refluxed for 4 hours under argon and then 20 ml of methanol were added. The solvent was removed and the product was dissolved in CH₂Cl₂/EtOH (10/4). The solution was washed once with water and twice with 2 M K₂CO₃ (aq) and dried over Na₂SO₄. Evaporation of the solvent afforded a dark-red powder (835 mmol, 0.98 mmol). This product was used without further purifications.

Didodecanoxyporphphen (18)



Crude porphyrin **17** (0.98 mmol) was reacted with an excess of 1-bromododecane (588 mg, 4.4 mmol) in 200 mL of DMF with K₂CO₃ (815 mg). After stirring the mixture at 80 °C for 20 h, the solvent was partially removed. Water (200 mL) was added, and the product was filtered over Celite. The crude porphyrin **18** was taken in dichloromethane and the solution was dried over Na₂SO₄. The solvent and the excess of 1-bromododecane were distilled under reduced pressure (10 mm Hg). Porphyrin **18** was then purified by chromatography over Al₂O₃ (neutral, activities II–III, diameter 2 cm, *h* = 20 cm). Elution with dichloromethane and evaporation of the solvent afforded 1.08 g of **18** (0.89 mmol, 91% yield for the last two steps) as a purple powder.

Melting point: 255–265 °C.

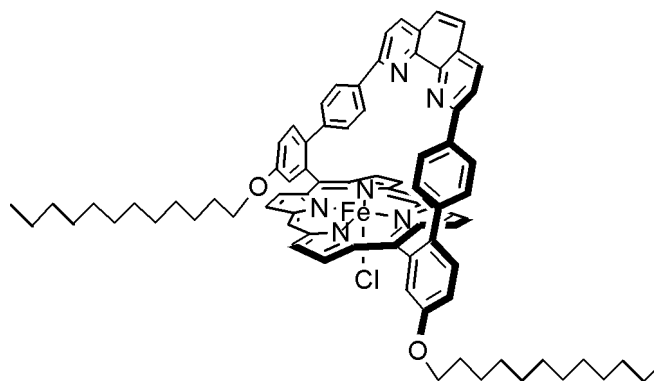
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): 10.14 (s, 2H, H_{mt}), 9.24 (d, $J= 4.7$ Hz, 4H, H_b), 8.98 (d, $J= 4.7$ Hz, 4H, H_a), 8.33 (d, $J= 2.7$ Hz, 2H, H_c), 7.95 (d, $J= 8.4$ Hz, 2H, $\text{H}_{4,7}$), 7.80 (d, $J= 8.6$ Hz, 2H, H_f), 7.51 (m, 6H, $\text{H}_{e,3,8,5,6}$), 6.69 (d, $J= 8.6$ Hz, 4H, H_o), 6.35 (d, $J= 8.6$ Hz, 4H, H_m), 4.32 (t, $J= 6.8$ Hz, 4H, H_α), 1.99 (m, 4H, H_β), 1.6-1.2 (m, 36H, $\text{H}_{\gamma,\delta,\epsilon,\zeta,\eta,\theta,1,\kappa,\lambda}$), 0.88 (m, 6H, H_μ), -2.91 (s, 2H, NH).

UV-Visible in CH_2Cl_2 λ_{max} (ϵ in $\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$): 302 (68000), 340 (58000), 416 (260000), 507(15000), 541 (4000), 579 (5000), 635 (1000).

C, H, N analysis: % calculated for $\text{C}_{80}\text{H}_{82}\text{N}_6\text{O}_2 + \frac{1}{2}\text{CH}_2\text{Cl}_2$: C 80.44, H 6.96, N 6.99; found: C 80.78, H 7.07, N 6.66.

MALDI-TOF Mass Spectrometry: Exact Mass calculated for $\text{C}_{80}\text{H}_{82}\text{N}_6\text{O}_2 + \text{H}^+$: 1159; found: 1159.23.

Didodecanoxyporphhen-Fe(III) (**18-Fe**)

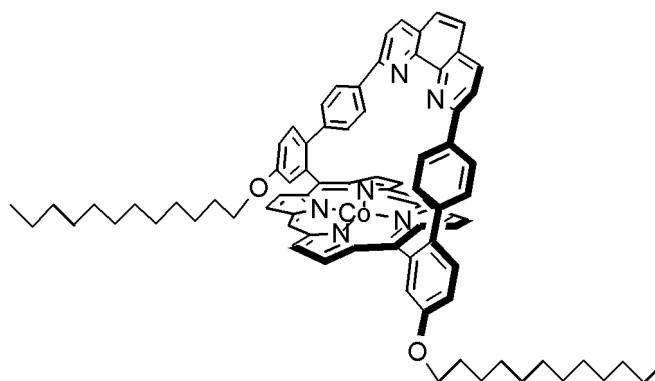


To an Ar-flushed solution of **18** (140 mg, 0.12 mmol) in 15 ml of THF distilled over sodium/benzophenone were added a large excess of FeCl_2 and 0.2 ml of 2,6-lutidine. The mixture was refluxed under argon for 24 h. The solvent was removed and the crude product was taken in CH_2Cl_2 , filtrated over celite and washed twice with 4 M HCl (aq). The solution was dried with Na_2SO_4 and the ferric porphyrin was purified by column chromatography over $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$. The solution was then saturated with HCl vapors. Evaporation of the solvent afforded 80 mg of a brown powder (0.06 mmol, 50 % yield).

C, H, N analysis: % calculated for $\text{C}_{80}\text{H}_{80}\text{ClFeN}_6\text{O}_2 + \text{CH}_2\text{Cl}_2$: C 72.94, H 6.20, N 6.30; found: C 72.80, H 6.51, N 5.92.

MALDI-TOF Mass Spectrometry: Exact Mass calculated for $\text{C}_{80}\text{H}_{80}\text{FeN}_6\text{O}_2$: 1212 and for $\text{C}_{80}\text{H}_{80}\text{ClFeN}_6\text{O}_2 + \text{H}^+$: 1248 ; found: 1212.260 (intensity 100%), 1248.150 (intensity 36%).

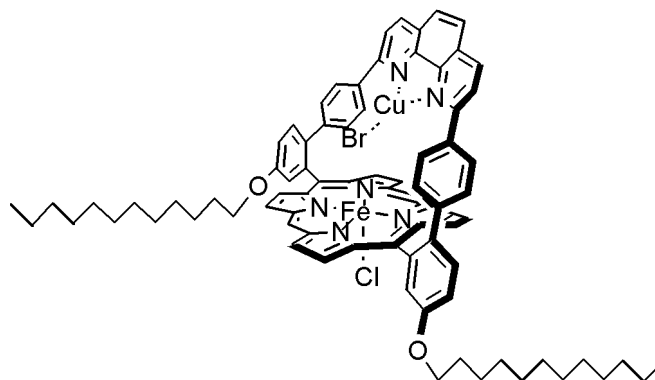
Didodecanoxyporphhen-Co(II) (**18-Co**)



To a solution of **18** (100 mg, 0.08 mmol) in 10 ml of THF was added a 10 fold excess of $\text{Co}(\text{OAc})_2$ (141 mg, 0.8 mmol) in 1 ml of DMF. The reaction mixture was refluxed for 8 hours, and then the product was precipitated by adding 100 ml of water. After filtration, the product was taken in CH_2Cl_2 and dried with Na_2SO_4 . The cobalt porphyrin was finally purified by column chromatography (SiO_2). Elution with $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Cyclohexane}$ (1/1) afforded 61 mg of a red-orange powder (0.05 mmol, 67% yield).

MALDI-TOF Mass Spectrometry: Exact Mass calculated for $\text{C}_{80}\text{CoH}_{80}\text{N}_6\text{O}_2 + \text{H}^+$: 1216; found: 1216.39.

Didodecanoxyporphhen-Fe(III)-Cu(I) (**18-Fe-Cu**)



To an Ar-flushed solution of **18-Fe** (60 mg, 0.04 mmol) in $\text{CH}_3\text{CN}/\text{CHCl}_3$ (3/1) was added a large excess of CuBr . After 5 h of reflux under argon, the solvents were removed. The crude product was taken in Ar-flushed CH_2Cl_2 and the solution was filtered over celite. Precipitation with pentane afforded 45 mg of a brown product.

MALDI-TOF Mass Spectrometry: Exact Mass calculated for $\text{C}_{80}\text{H}_{80}\text{FeN}_6\text{O}_2\text{CuCl}$: 1312 and for $\text{C}_{80}\text{H}_{80}\text{FeN}_6\text{O}_2\text{CuBr}$: 1356; found: 1311.99 (intensity 40%) and 1355.89 (intensity 100%)

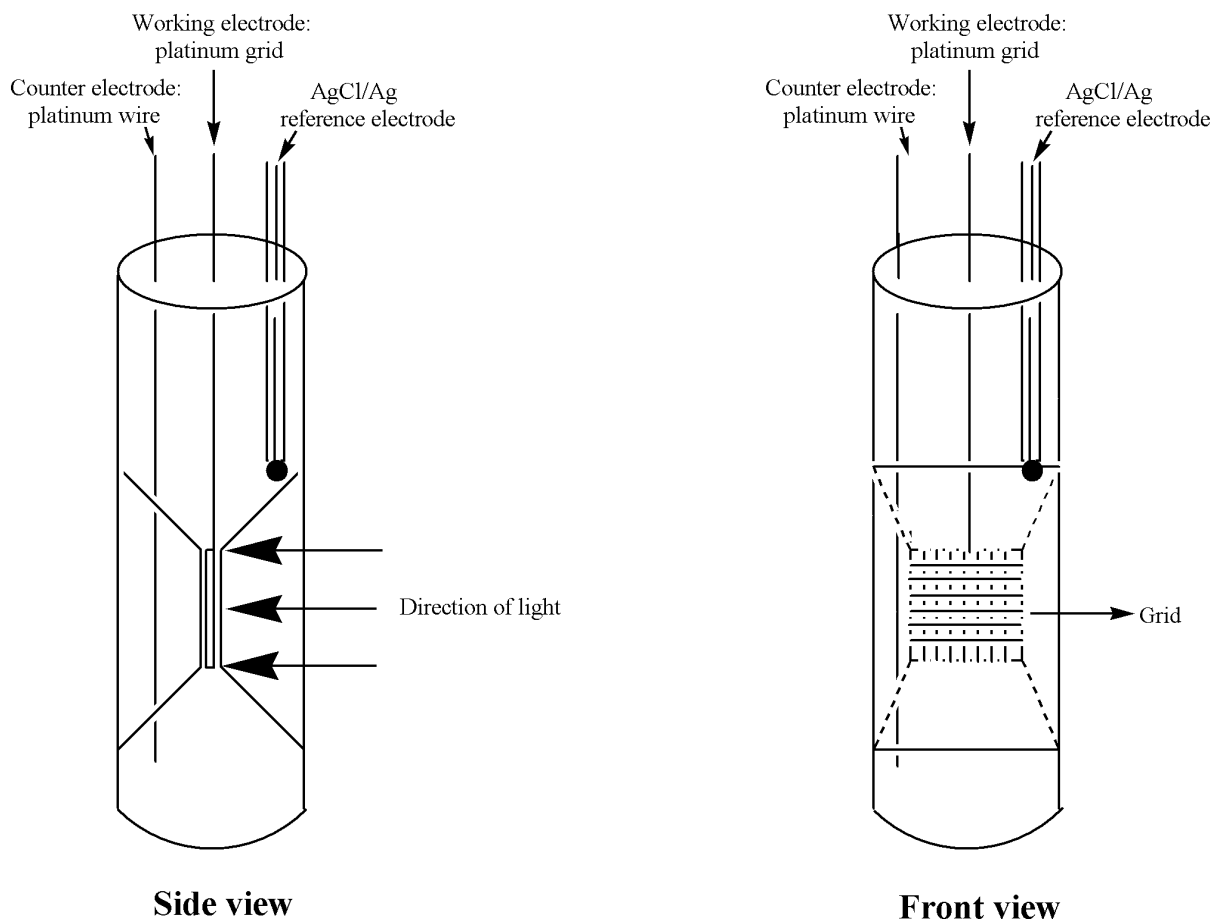
4. Electrochemical studies

a) Cyclic voltammetry

Cyclic voltammetry was carried in DMF (FLUKA, puriss, used without further purification) containing 0.1 M Bu_4NPF_6 (FLUKA, electrochemical grade, used without further purification) as supporting electrolyte. A conventional three-electrode cell was connected to an Autolab PGSTAT20 (Eco Chemie B. V. Utrecht, Holland) computerized electrochemical device. A glassy carbon disk (TACUSSEL EDI 101 T, diameter 2 mm) served as the working electrode. The surface of the disk was polished with a felt pad (ESCIL FD 1 B) soaked with $1\mu\text{m}$ diamond suspension (ESCIL 1PS4A-1MIC) and washed with ethanol before use. A platinum wire was used as the counter electrode. In order to prevent water-contamination of the medium from the usual aqueous saturated calomel or AgCl/Ag reference electrodes, another platinum wire was used as a pseudo-reference electrode. A small amount of ferrocene was added to the medium and used as an internal reference for potentials.

b) Thin-layer spectroelectrochemistry

Thin-layer spectroelectrochemical measurements were carried out in DMF containing 0.1 M Bu_4NPF_6 as supporting electrolyte. The thin-layer cell used is depicted below:



The working electrode was a platinum grid (1000 mesh) placed perpendicular to the direction of light. A platinum wire was utilized as the counter-electrode. The reference electrode was an AgCl/Ag aqueous KCl saturated electrode. These three electrodes were connected to an EI30 M potentiostat (Brucker). UV/ Visible spectra were recorded every 5 seconds with a Hewlett Packard Spectrophotometer (HP 8453). The optical path of the cell is about 0.1 mm.

c) Rotating Ring-Disc Electrode (RRDE) experiments



The rotating ring-disk assembly (AFMT29TGEPT from Pine Instrumentation Company) consisted of an edge-plane pyrolytic graphite disk (EPG diameter 5.6 mm) surrounded by a platinum ring (inner diameter 6.2 mm, outer diameter 7.9 mm). The EPG disk and the ring are separated by an insulating ring of Teflon. A bipotentiostat Autolab PGSTAT 30 (Eco Chemie B. V. Utrecht, Holland) was used to control the potential of the disk and to maintain the ring potential at 0.8 V vs AgCl/Ag. A platinum wire was utilized as the counter-electrode. The reference electrode was an AgCl/Ag aqueous KCl saturated electrode.

The EPG disk was cleaned with a wet 600 grit SiC paper and sonicated for 1 min in water prior to depositing a catalyst. Catalysts were deposited using the dip-coating method: the ring-disk assembly was dipped in a 1 mM solution of porphyrin in CH₂Cl₂ (**18-Fe**, **18-Fe-Cu**, **18-Co**) or CH₂Cl₂/ EtOH (10/3) (**9-Fe**, **12-Fe**) and then dipped once in fresh solvent in order to remove any catalyst also deposited on the ring.

Measurements were carried out in distilled water buffered at pH=7 (KH₂PO₄ 0.05 M/ Na₂HPO₄ 0.1 M, FIXANAL Riedel-de Haën) and saturated with O₂ at pO₂=1 bar. The solutions also contained 0.1 M KCl but further studies showed that the conductivity of the buffered solution without KCl was sufficient.

REFERENCES

- (1) a) Iwata, S.; Ostermeier, C.; Ludwig, B.; Michel, H. *Nature* **1995**, *376*, 660.
b) Tsukihara, T.; Aoyama, H.; Yamashita, E.; Tomizaki, T.; Yamaguchi, H.; Shinzawa-Itoh, K.; Nakashima, R.; Yaono, R.; Yoshikawa, S. *Science* **1995**, *269*, 1069.
c) Tsukihara, T.; Aoyama, H.; Yamashita, E.; Tomizaki, T.; Yamaguchi, H.; Shinzawa-Itoh, K.; Nakashima, R.; Yaono, R.; Yoshikawa, S. *Science* **1996**, *272*, 1136.
d) Yoshikawa, S.; Shinzawa-Itoh, K.; Nakashima, R.; Yaono, R.; Yamashita, E.; Inoue, E.; Yao, M.; Jai-Fei, M.; Libeu, C. P.; Mizushima, T.; Yamaguchi, H.; Tomizaki, T.; Tsukihara, T. *Science* **1998**, *280*, 1723.
e) Ostermeier, C.; Harrenga, A.; Ermler, U.; Michel, H. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1997**, *94*, 10547.
f) Harrenga, A.; Michel, H. *J. Biol. Chem.* **1999**, *274*, 33296.
- (2) Sundberg, R. J.; Martin, R. B. *Chem. Rev.* **1974**, *74*, 471.
- (3) a) Ferguson-Miller, S.; Babcock, G. T. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 2889 et références citées.
b) Morgan, J. E.; Verkhovskiy, M. I.; Palmer, G.; Wikström, M. *Biochemistry* **2001**, *40*, 6882.
- (4) Alberts, M.; Johnson, A.; Lewis, J.; Raff, M.; Walter, P. In *Molecular Biology of the Cell*; Garland Science: New York 2002.
- (5) a) Hill, B. C. *J. Biol. Chem.* **1991**, *266*, 2219.
b) Hill, B. C. *J. Biol. Chem.* **1994**, *269*, 2419.
- (6) a) Proshlyakov, D. A.; Pressler, M. A.; Babcock, G. T. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1998**, *95*, 8020.
b) Proshlyakov, D. A.; Pressler, M. A.; DeMaso, C.; Leykam, J. F.; DeWitt, D. L.; Babcock, G. T. *Science* **2000**, *290*, 1588.
- (7) a) Shapleigh, J. P.; Hosler, J. P.; Tecklenburg, M. M. J.; Kim, Y.; Babcock, G. T.; Gennis, R. B.; Ferguson-Miller, S. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1992**, *89*, 4786.
b) Lemon, D. D.; Calhoun, M. W.; Gennis, R. B.; Woodruff, W. H. *Biochemistry* **1993**, *32*, 11953.
- (8) a) Collman, J. P.; Boulatov, R.; Sunderland, C. J.; Fu, L. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 561.
b) Kim, E.; Chufan, E. E.; Kamaraj, K.; Karlin, K. D. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1077.
- (9) Kadish, K. M.; Morrison, M. M.; Constant, L. A.; Dickens, L.; Davis, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 8387.

- (10) Barkigia, K. M.; Chantranupong, L.; Smith, K. M.; Fajer, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7566.
- (11) a) Sligar, S. G.; Egeberg, K. D.; Sage, J. T.; Morikis, D.; Champion, P. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7896.
b) Raphael, A. L.; Gray, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 1038.
- (12) Weyermann, P.; Gisselbrecht, J. P.; Boudon, C.; Diederich, F.; Gross, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3215.
- (13) Collman, J. P.; Fu, L.; Herrmann, P. C.; Zhang, X. *Science* **1997**, *275*, 949.
- (14) Collman, J. P. *Inorg. Chem.* **1997**, *36*, 5145.
- (15) Collman, J. P.; Fu, L.; Herrmann, P. C.; Wang, Z.; Rapta, M.; Bröring, M.; Schwenninger, R.; Boitrel, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3397.
- (16) Collman, J. P.; Rapta, M.; Bröring, M.; Raptova, L.; Schwenninger, R.; Boitrel, B.; Fu, L.; L'Her, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1387.
- (17) Collman, J. P. *Acc. Chem. Res.* **1977**, *10*, 265.
- (18) a) Ricard, D.; Andrioletti B.; L'Her, M.; Boitrel, B. *Chem. Commun.* **1999**, 1523.
b) Ricard, D.; L'Her, M.; Richard, P.; Boitrel, B. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3291.
c) Ricard, D.; Didier, A.; L'Her, M.; Boitrel, B. *C. R. Chimie* **2002**, 33.
- (19) a) Collman, J. P.; Sunderland, C. J.; Boulatov, R. *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 2282.
b) Boulatov, R.; Collman, J. P.; Shiryayeva, I. M.; Sunderland, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11923.
- (20) Collman, J. P.; Boulatov, R.; Shiryayeva, I. M.; Sunderland, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4139.
- (21) Collman, J. P.; Boulatov, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3487.
- (22) Collman, J. P.; Shiryayeva, I. M.; Boulatov, R. *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 4807.
- (23) a) Collman, J. P.; Decréau, R. A.; Zhang, C. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3546.
b) Collman, J. P.; Decréau, R. A.; Costanzo, S. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1033.
- (24) Tweedle, M. F.; Wilson, L. J.; Garcia-Iniguez, L.; Babcock, G. T.; Palmer, G. *J. Biol. Chem.* **1978**, *253*, 8065.
- (25) Soulimane, T.; Buse, G.; Bourenkov, G. P.; Bartunik, H. D.; Huber, R.; Than, M. E. *EMBO J.* **2000**, *19*, 1766.
- (26) a) Lee, S. C.; Holm, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11789.
b) Scott, M. J.; Zhang, H. H.; Lee, S. C.; Hedman, B.; Hodgson, K.; Holm, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 568.

- c) Obias, H. V.; Van Strijdonck, G. P. F.; Lee, D.-H.; Ralle, M.; Blackburn, N. J.; Karlin, K. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9696.
- (27) a) Saxton, R. J.; Wilson, L. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 359.
 b) Serr, B. R.; Headford, C. E. L.; Anderson, O.P.; Elliott, C. M.; Spartalian, K.; Fainzilberg, V. E.; Hatfield, W. E.; Rohrs, B. R.; Eaton, S. S.; Eaton, G. R. *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 5450.
 c) Scott, M. J.; Goddard, C. A. *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 2558.
- (28) a) Gunter, M. J.; Mander, L. N.; McLaughlin, G. M.; Murray, K. S.; Berry, K. J.; Clark, P. E.; Buckingham, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1470.
 b) Lee, S. C.; Holm, R. H. *Inorg. Chem.* **1993**, *32*, 4745.
- (29) Henkel, G.; Mueller, A.; Weissgraeber, S.; Buse, G.; Soulimane, T.; Steffens, G. C. M.; Nolting, H.-F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1995**, *34*, 1488.
- (30) Fann, Y. C.; Ahmed, I.; Blackburn, N. J.; Boswell, J. S.; Verkhovskaya, M. L.; Hoffman, B. M.; Wikström, M. *Biochemistry* **1995**, *34*, 10245.
- (31) a) Gunter, M. J.; Berry, K. J.; Murray, K. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4227.
 b) Scott, M. J.; Lee, S. C.; Holm, R. H. *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 4651.
 c) Scott, M. J.; Holm, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11357.
 d) Lim, B. S.; Holm, R. H. *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 4898.
- (32) Chishiro, T.; Shimazaki, Y.; Tani, F.; Tachi, Y.; Naruta, Y.; Karasawa, S.; Hayami, S.; Maeda, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 2788.
- (33) Kopf, M.-A.; Karlin, K. D. *Inorg. Chem.* **1999**, *38*, 4922.
- (34) Collman, J. P.; Sunderland, C. J.; Berg, K. E.; Vance, M. A.; Solomon, E. I. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6648.
- (35) Liu, J. -G.; Naruta, Y.; Tani, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1836.
- (36) Blomberg, M. R. A.; Siegbahn, P. E. M.; Wikström, M. *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 5231
 et références citées.
- (37) a) Momenteau, M.; Lavalette, D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 341.
 b) Momenteau, M.; Mispelter, J.; Loock, B.; Bisagni, E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* **1983**, 189.
 c) Momenteau, M.; Mispelter, J.; Loock, B.; Lhoste, J.-M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* **1985**, 61.
 d) Momenteau, M.; Mispelter, J.; Loock, B.; Lhoste, J.-M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* **1985**, 221.

- e) Maillard, P.; Schaeffer, C.; Huel, C.; Lhoste, J.-M.; Momenteau, M. E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1988**, 3285.
- f) Momenteau, M.; Loock, B.; Huel, C.; Lhoste, J.-M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1988**, 283.
- g) Momenteau, M. *Bull. Soc. Chem. Belg.* **1991**, 100, 731-742.
- (38) Gunter, M. J.; Mander, L. N.; Murray, K.S.; Clark, P.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 6784.
- (39) Wytko, J. A.; Graf, E.; Weiss, J. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1015.
- (40) a) Chong, R.; Clezy, P. S.; Liepa, A. J.; Nichol, A. W. *Aust. J. Chem.* **1969**, 22, 229.
b) Clezy, P. S.; Smythe, G.A. *Aust. J. Chem.* **1969**, 22, 239.
- (41) a) Noblat, S.; Dietrich-Buchecker, C. O.; Sauvage, J.-P. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5829.
b) Dietrich-Buchecker, C. O.; Marnot, P. A.; Sauvage, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 5291.
- (42) Ochsenbein, P.; Bonin, M.; Schenk, K.; Froidevaux, J.; Wytko, J.; Graf, E.; Weiss, J. *Eur. J. Inorg. Chem.* **1999**, 1175.
- (43) a) Ricard, L.; Weiss, R.; Momenteau, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 818.
b) Kim, K.; Fettingner, J.; Sessler, J. L.; Cyr, M.; Hugdahl, J.; Collman, J. P.; Ibers, J. *A. J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 403.
c) Matile, S.; Woggon, W. D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 774.
d) Kim, K.; Ibers, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 6077.
- (44) Froidevaux, J.; Ochsenbein, P.; Bonin, M.; Schenk, K.; Maltese, P.; Gisselbrecht, J.-P.; Weiss, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 12362.
- (45) Miller, M. T.; Gantzel, P. K.; Karpishin, T. B. *Inorg. Chem.* **1999**, 38, 3414.
- (46) Giraudeau, A.; Gisselbrecht, J.-P.; Gross, M.; Weiss, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1103.
- (47) Froidevaux, J. Thèse de Doctorat, Université Louis Pasteur, Strasbourg, Déc 1998.
- (48) a) *The Porphyrins*; Dolphin, D, Ed.; Academic Press : New York, 1978.
b) *The Porphyrin Handbook*; Kadish, K. M., Smith, K. M., Guillard, R., Eds; Academic Press, 2000.
- (49) Scheidt, W. R; Lee, Y. J. In *Structure and Bonding* **1987**, 64, 1
- (50) Ellison, M. K.; Schulz, C. E.; Scheidt, W. R. *Inorg. Chem.* **2002**, 41, 2173.
- (51) Gouterman, M. *J. Chem. Phys.* **1959**, 30, 1939.
- (52) Gouterman, M. *Journal of Molecular Spectroscopy* **1961**, 6, 138.

- (53) a) Clezy, P. S.; Smythe, G. A. *Aust. J. Chem.* **1969**, *22*, 239.
 b) Chong, R.; Clezy, P. S.; Liepa, A. J.; Nichol, A. W. *Aust. J. Chem.* **1969**, *22*, 229.
- (54) Lindsey, J. S.; Wagner, R. W. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 828.
- (55) DiMagno, S. G.; Lin, V. S.-Y.; Therien, M. J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5983.
- (56) a) Chan, K. S.; Zhou, X.; Au, M. T.; Tam, C. Y. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 3129.
 b) Muzzi, C. M.; Medforth, C. J.; Voss, L.; Cancilla, M.; Lebrilla, C.; Ma, J.-G.; Shelnut, J. A.; Smith, K. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6159.
 c) Suzuki, A. *Journal of Organometallic Chemistry* **1999**, *576*, 147.
 d) Vaz, B.; Alvarez, R.; Nieto, M.; Paniello, A. I.; de Lera, A. R. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7409.
- (57) a) Watanabe, T.; Miyaura, N.; Suzuki, A. *Synlett* **1992**, 207.
 b) Chaumeil, H.; Signorella, S.; Le Drian, C. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9655.
- (58) Kirksey, C. H.; Hambright, P.; Storm, C. B. *Inorg. Chem.* **1969**, *8*, 2141.
- (59) a) Bhyrappa, P.; Krishnan, V.; Nethaji, M. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1993**, 1901.
 b) Scheidt, W. R.; Eigenbrot, C. W.; Ogiso, M.; Hatano, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 3529.
 c) Schauer, C. K.; Anderson, O. P.; Eaton, S. S.; Eaton, G. R. *Inorg. Chem.* **1985**, *24*, 4082.
- (60) a) McDermott, G. A.; Walker, F. A. *Inorg. Chim. Acta* **1984**, *91*, 95.
 b) Kadish, K. M.; Rhodes, R. K. *Inorg. Chem.* **1981**, *20*, 2961.
 c) Vogel, G. C.; Stahlbusch, J. R. *Inorg. Chem.* **1977**, *16*, 950.
- (61) Miller, J. R.; Dorrough, G. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 3977.
- (62) Kadish, K. M.; Shive, L. R.; Bottomley, L. A. *Inorg. Chem.* **1981**, *20*, 1274.
- (63) Paul, D.; Melin, F.; Hirtz, C.; Wytko, J.; Ochsenbein, P.; Bonin, M.; Schenk, K.; Maltese, P.; Weiss, J. *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 3779.
- (64) Wertsching, A. K.; Koch, A. S.; DiMagno, S. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3932.
- (65) Cheng, B.; Scheidt, W. R. *Inorg. Chim. Acta* **1995**, *237*, 113.
- (66) Steiner, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 48.
- (67) a) Nakamura, N.; Tajima, K.; Tada, K.; Ishizu, K.; Nakamura, N. *Inorg. Chim. Acta* **1994**, *224*, 113.
 b) Nakamura, M.; Nakamura, N. *Chem. Letters* **1991**, 627.
 c) Nakamura, M.; Groves, J. T. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 3225.
- (68) Walker, F. A.; Huynh, B. H.; Schedt, W. R.; Osvath, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5288.

- (69) Zaric, S. D. ; Popovic, D. M.; Knapp, E.-W. *Biochemistry* **2001**, *40*, 7914.
- (70) Caldin, E. F.; Field, J. P. *J. Chem. Soc., Faraday Trans. I* **1982**, *78*, 1923.
- (71) Weiss, J. *J. Incl. Phenom. Macr. Chem.* **2001**, *40*, 1.
- (72) a) Wytko, J. ; Paul, D.; Koepf, M.; Weiss, J. *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 3699.
b) Leray, I.; Valeur, B.; Paul, D.; Regnier, E.; Koepf, M.; Wytko, J. A.; Boudon, C.; Weiss, J. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2005**, *4*, 280.
c) Koepf, M.; Trabolsi, A.; Elhabiri, M.; Wytko, J. A.; Paul, D.; Albrecht-Gary, A. M.; Weiss, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1279.
- (73) a) Chang, C. K. ; Traylor, T. G. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1973**, *70*, 2647.
b) Momenteau, M.; Rougée, M.; Loock, B. *Eur. J. Biochem.* **1976**, *71*, 63.
c) Momenteau, M.; Loock, B.; Bisagni, E.; Rougée, M. *Can. J. Chem.* **1979**, *57*, 1804.
d) Collman, J. P.; Braumau, J. L.; Doxsee, K. M.; Halbert, T. R.; Bunneberg, E.; Linder, R. E.; La Mar, G. N.; Del Gaudio, J.; Lang, G.; Spartialian, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 4182.
- (74) Dol, G. C.; Kamer, P. C. J.; Van Leeuwen, P. W. N. M. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, *2*, 359.
- (75) Montanari, F.; Penso, M.; Quici, S.; Vigano, P. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4888.
- (76) Maines, M. D.; Kappos, A. *J. Biol. Chem.* **1975**, *250*, 2363.
- (77) a) Kaplan, M. L. *Chemtech* **1971**, 621.
b) Tomita, M.; Irie, M., Ukita, T. *Biochemistry* **1969**, *8*, 5149.
- (78) Weyermann, P.; Diederich, F.; Gisselbrecht, J.-P.; Boudon, C.; Gross, M. *Helv. Chim. Acta* **2002**, *85*, 571.
- (79) a) Scheidt, W. R.; Reed, C. A. *Chem. Rev.* **1981**, *81*, 543.
b) Walker, F. A. In *The Porphyrin Handbook*; Academic Press, **2000**, vol. 5, 81.
- (80) a) Walker, F. A.; Lo, M.-W.; Ree, M. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 5552.
b) Satterlee, J. D.; LaMar, G. N.; Frye, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 7275.
- (81) a) Walker, F. A.; Reis, D.; Balke, V. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6888.
b) Schaeffer, C.; Momenteau, M.; Mispelter, J.; Loock, B.; Huel, C.; Lhoste, J.-M. *Inorg. Chem.* **1986**, *25*, 4577.
c) Walker, F. A. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 589.
- (82) a) Landrum, J. T.; Hatano, K.; Scheidt, W. R.; Reed, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6729.
b) Quinn, R.; Nappa, M.; Valentine, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 2588.
c) Ikezaki, A.; Nakamura, M. *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 6225.

- (83) Aratani, N.; Osuka, A.; Kim, Y. H.; Jeong, D. H.; Kim, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1458.
- (84) Thamyongkit, P.; Speckbacher, M.; Diers, J. R.; Ling Kee, H.; Kirmaier, C.; Holten, D.; Bocian, D. F.; Lindsey, J. S. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3700.
- (85) Koepf, M.; Melin, F.; Jaillard, J.; Weiss, J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 139.
- (86) Chikira, M.; Kon, H.; Smith, K. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 906.
- (87) (a) Kadish, K. M.; van Caemelbecke, E.; Royal, G. In *The Porphyrin Handbook*; Academic Press, **2000**, vol. 8, 1.
- (b) Smith, K. M. In *Porphyrins and Metalloporphyrins*, Elsevier: Amsterdam, 1975.
- (c) Kadish, K. M. In *The Electrochemistry of Metalloporphyrins in Nonaqueous Media*, Lippard, S. J., Ed.; Progress in Inorganic Chemistry 34, 1986, 435.
- (d) Fuhrhop, J.-H.; Kadish, K. M.; Davis, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5140.
- (e) Giraudeau, A.; Callot, H.; Jordan, J.; Ezhar, I.; Gross, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 5140.
- (88) Bottomley, L. A.; Kadish, K. M. *Inorg. Chem.* **1981**, *20*, 1348.
- (89) Nasset, M. J. M.; Shokhirev, N. V.; Enemark, P. D.; Jacobson, S. E.; Walker, F. A. *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 5188.
- (90) (a) Maricle, D. L.; Hodgson, W. G. *Anal. Chem.* **1965**, *37*, 1562.
- (b) Vasudevan, D.; Wendt, H. *J. Electroanal. Chemistry* **1995**, *192*, 69.
- (91) Sazou, D.; Araullo-McAdams, C.; Han, B. C.; Franzen, M. M., Kadish, K. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *112*, 7879.
- (92) (a) Creager, S. E.; Raybuck, S. A; Murray, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4225.
- (b) Creager, S. E.; Murray, R. W. *Inorg. Chem.* **1987**, *26*, 2612.
- (93) (a) Forshey, P. A.; Kuwana, T. *Inorg. Chem.* **1983**, *22*, 699.
- (b) Forshey, P. A.; Kuwana, T.; Kobayashi, N.; Osa, T. In *Electrocatalytic Reduction of Molecular Oxygen Using Water-Soluble and Immobilized Iron and Cobalt Porphyrins*; Kadish, K. M., Ed.; Advances in Chemistry Series 201, 1982.
- (c) Bettelheim, A. Kuwana, T. *Anal. Chem.* **1979**, *51*, 2257.
- (94) Andrieux, C. P.; Blocman, C.; Dumas-Bouchiat, J. M.; M'Halla, F.; Savéant, J. M. *J. Electroanal. Chemistry* **1980**, *113*, 19.
- (95) Fleischer, E. B.; Srivastava, T. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 2403.
- (96) Kadish, K. M.; Larson, G.; Lexa, D.; Momenteau, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 282.
- (97) Shigehara, K.; Anson, F. C. *J. Phys. Chem.* **1982**, *86*, 2776.

- (98) Bard, A. J.; Faulkner, L. R. In *Electrochemical Methods*; Wiley: New York, 2001.
- (99) Collman, J. P.; Denisevich, P.; Konai, Y.; Marocco, M.; Koval, C.; Anson, F.C *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 6027.
- (100) Ward, B.; Wang, C. B.; Chang, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5236.
- (101) Anson, F. C.; Shi, C.; Steiger, B. *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 437 et références citées.
- (102) Hellwig, P.; Soulimane, T.; Mantele, W. *Eur. J. Biochem.* **2002**, *269*, 4830.

ANNEXES RADIOCRISTALLOGRAPHIQUES

1. paramètres de la structure du complexe 2-MeImHc4-Zn

Référence Cambridge Crystallographic Data Centre : 219465

Solvant de cristallisation : C₇H₈/C₆H₁₄

Dimensions du cristal (mm³) : 0.80*0.35*0.30

Identification du cristal : C₇₆H₅₄N₈Zn, 3(C₇H₈), 0.5(C₆H₁₄)

Formule : C₁₀₀H₈₅N₈Zn

Poids moléculaire : 1464.13

Couleur : rouge

Système cristallin : monoclinique

Groupe spatial : P2₁/c

Paramètres de maille (Å et deg) :

a=25.060(5)	α=90.00
b=13.692(5)	β=101.551(5)
c=23.533(5)	γ=90.00

Volume (Å³) : 7911(4)

Nombre de formules par maille : 4

Densité (g.cm⁻³) : 1.229

Température (K) : 160

Coefficient d'absorption m (raie Mo Ka) (cm⁻¹) : 3.65

2θ_{max} (deg) : 48.06

Réflexions collectées : 10190

Réflexions indépendantes : 8656

GoF : 1.136

R_f : 0.0554

wR_f : 0.1553

$$\text{GoF (Goodness of Fit)} = \left\{ \frac{\sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2]}{(N_{\text{ref}} - N_{\text{var}})} \right\}^{1/2}$$

$$R_f = \frac{\sum ||F_o| - |F_c||}{\sum |F_o|}$$

$$wR_f = \left\{ \frac{\sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2]}{\sum [w(F_o^2)]^2} \right\}^{1/2}$$

2. Paramètres de la structure de 2-MeBzImHc4-Zn

Référence Cambridge Crystallographic Data Centre : 219466

Solvant de cristallisation : CH₂Cl₂/C₆H₁₄

Dimensions du cristal (mm³) : 0.33*0.12*0.075

Identification du cristal : C₈₀H₅₆N₈Zn, (CH₂Cl₂), 0.08(C₆H₁₄)

Formule : C_{81.45}H_{59.13}Cl₂N₈Zn

Poids moléculaire : 1286.16

Couleur : rouge

Système cristallin : monoclinique

Groupe spatial : P2₁/n

Paramètres de maille (Å et deg) :	a= 14.859(3)	α=90.00
	b=18.671(4)	β=93.10(3)
	c=24.067(5)	γ=90.00

Volume (Å³) : 6667(2)

Nombre de formules par maille : 4

Densité (g.cm⁻³) : 1.281

Température (K) : 160

Coefficient d'absorption m (raie Mo Ka) (cm⁻¹) : 5.01

2θ_{max} (deg) : 48

Réflexions collectées : 9339

Réflexions indépendantes : 6935

GoF : 0.982

R_f : 0.0451

wR_f : 0.1232

3. Paramètres de la structure de 2-PhImHc4-Zn

Référence Cambridge Crystallographic Data Centre : 219467

Solvant de cristallisation : CH₂Cl₂/C₆H₁₄

Dimensions du cristal (mm³) : 0.275*0.184*0.114

Identification du cristal : C₈₁H₅₆N₈Zn, 3(CH₂Cl₂)

Formule : C₈₄H₆₂Cl₂N₈Zn

Poids moléculaire : 1461.49

Couleur : rouge

Système cristallin : monoclinique

Groupe spatial : P2₁/c

Paramètres de maille (Å et deg) :	a=13.441(3)	α=90.00
	b=22.398(5)	β=100.80(3)
	c=24.133(5)	γ=90.00

Volume (Å³) : 7137(2)

Nombre de formules par maille : 4

Densité (g.cm⁻³) : 1.360

Température (K) : 180

Coefficient d'absorption m (raie Mo Ka) (cm⁻¹) : 6.22

2θ_{max} (deg) : 51.94

Réflexions collectées : 13804

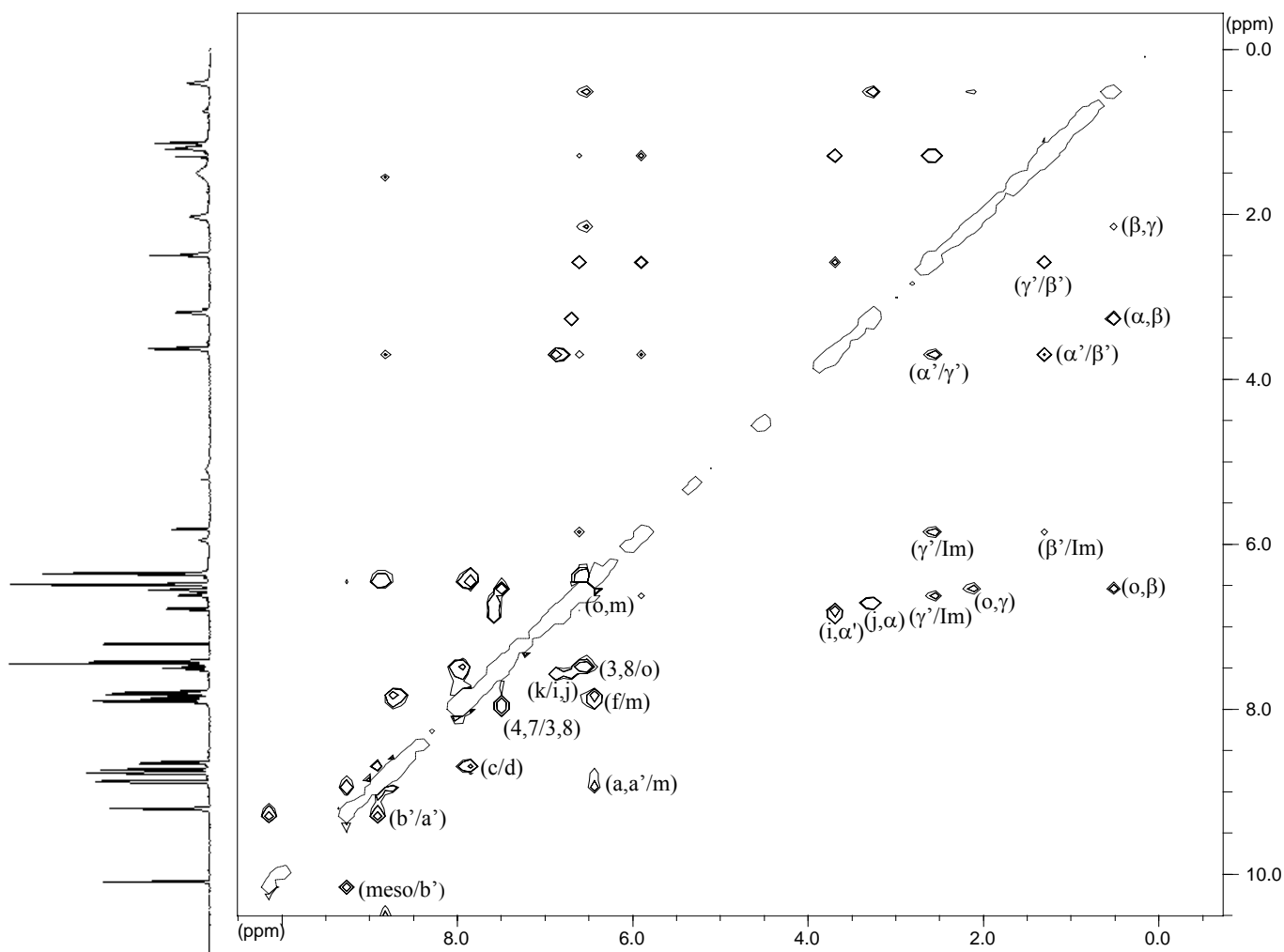
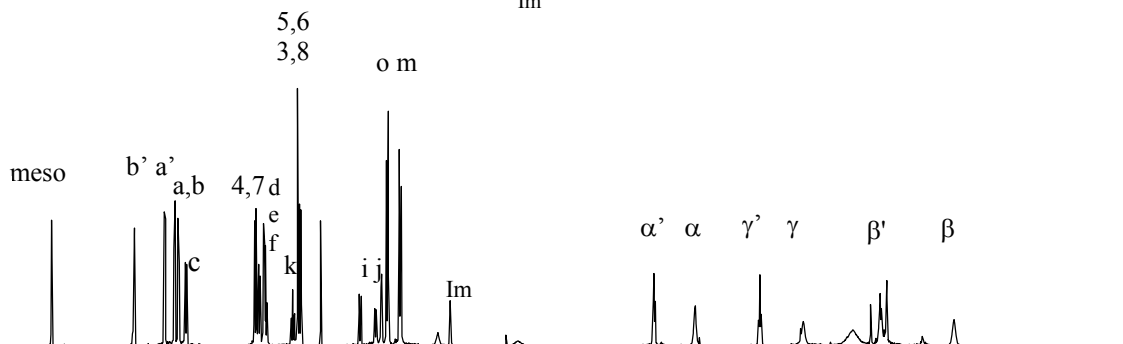
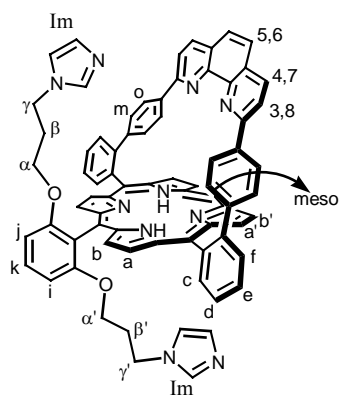
Réflexions indépendantes : 9228

GoF : 0.920

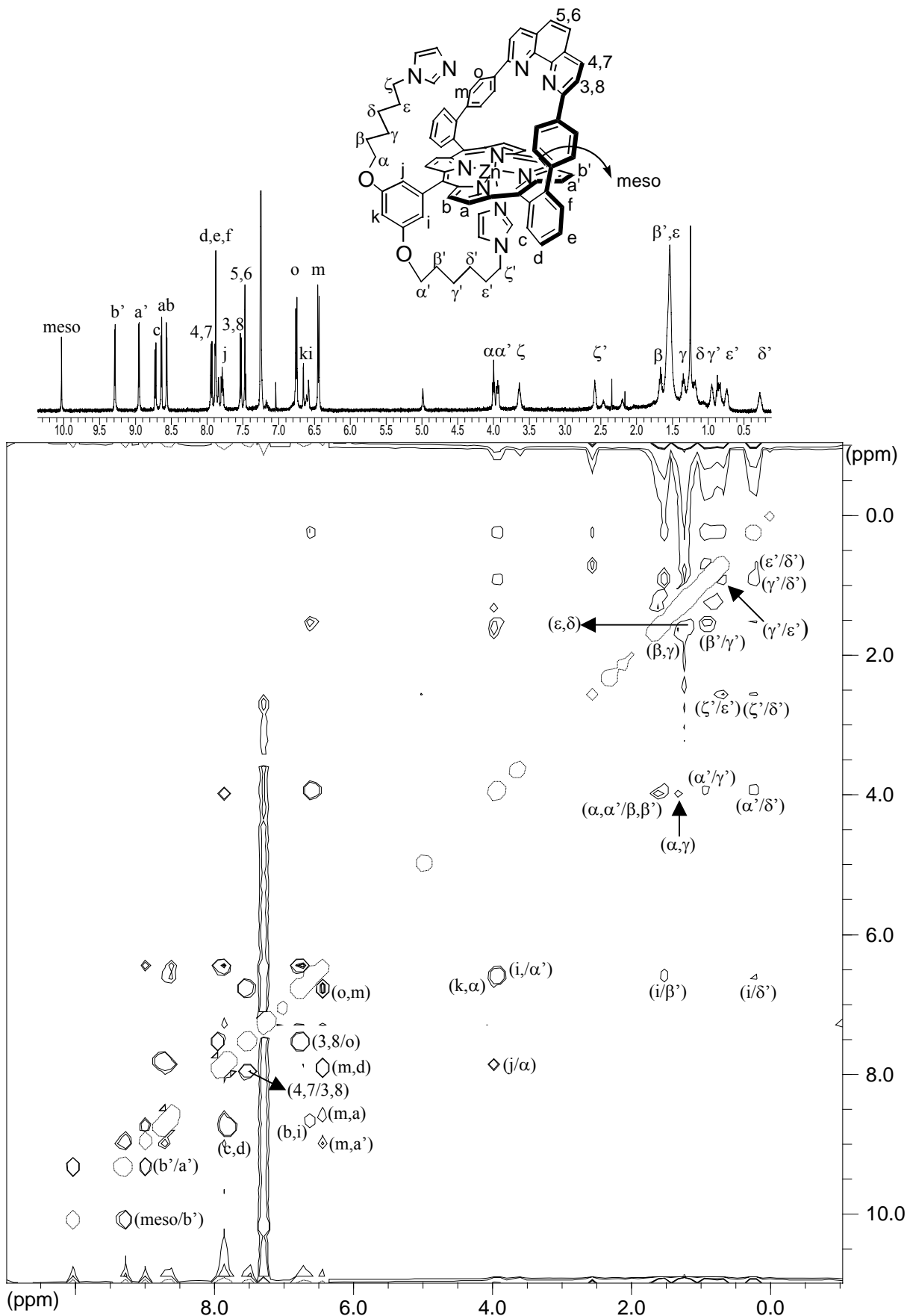
R_f : 0.0549

wR_f : 0.1376

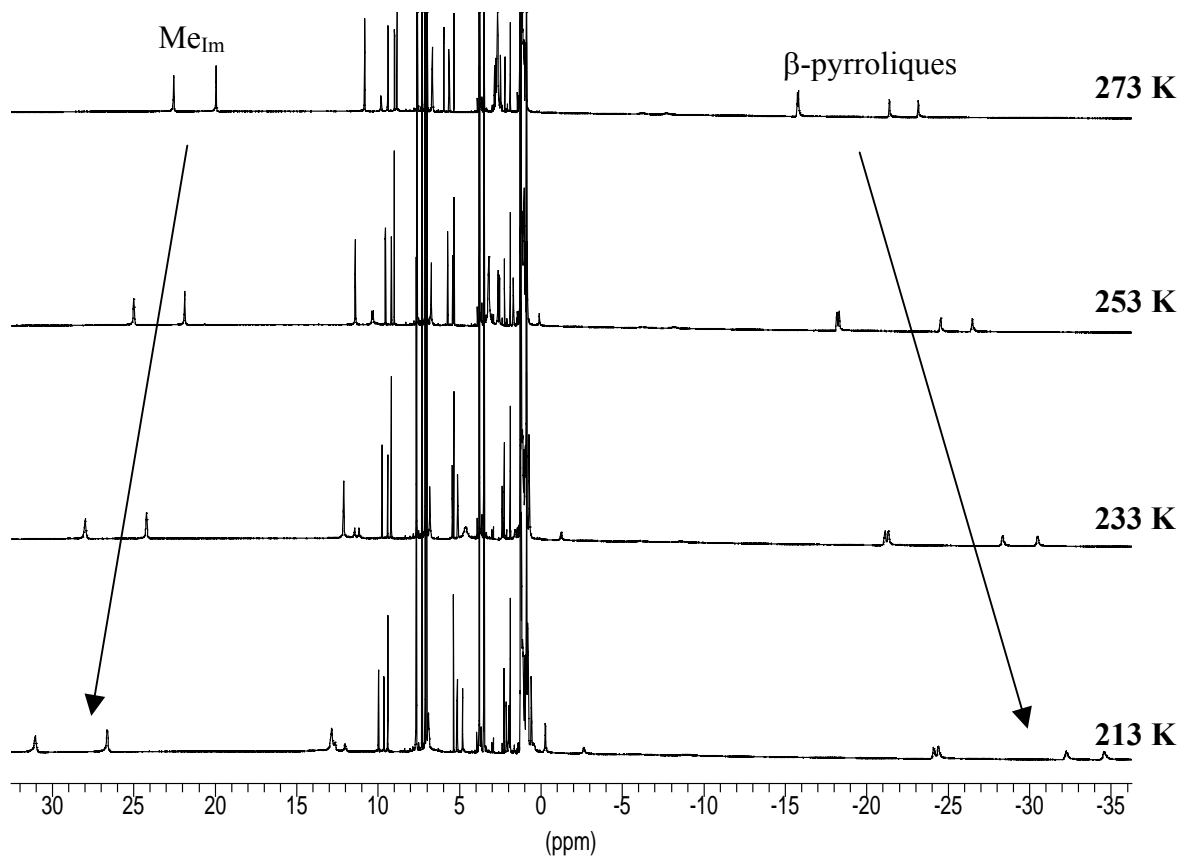
ANNEXES RMN



Spectre ^1H ROESY 500 MHz du composé 9 dans CDCl_3

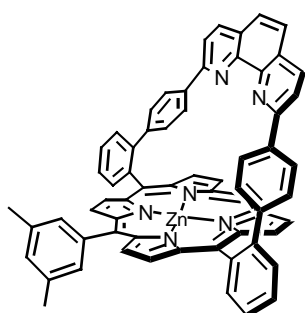


Spectre ROESY ^1H 500 MHz du composé 12-Zn dans CDCl_3

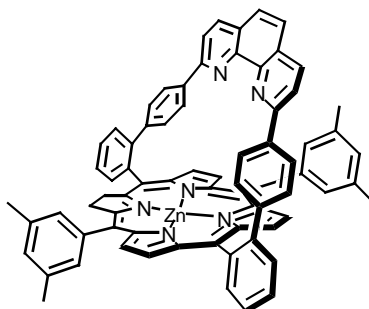


Spectre RMN 500 MHz du complexe 18-Fe + (N-MeIm)₂ dans CDCl₃ à différentes températures

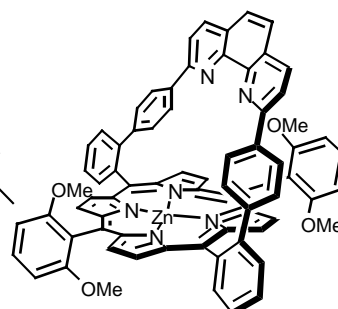
RECAPITULATIF DES COMPOSES SYNTHETISES



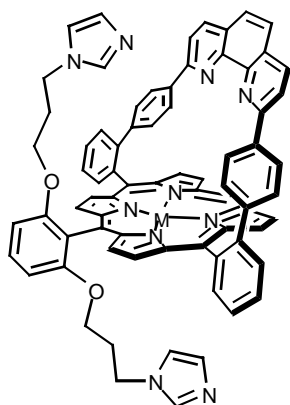
3-Zn



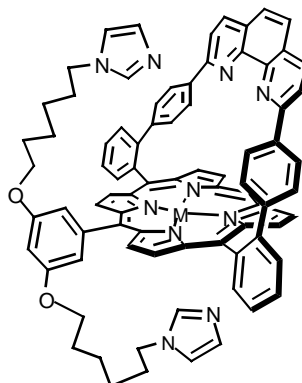
4-Zn



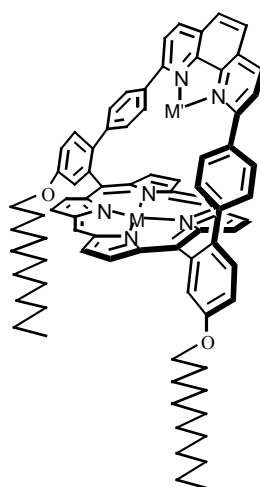
5-Zn



M=Zn(II) **9-Zn**
M=Fe(III), Cl⁻ **9-Fe**



M=Zn(II) **12-Zn**
M=Fe(III), Cl⁻ **12-Fe**



M=Co(II) M'=∅ **18-Co**
M=Fe(III), Cl⁻ M'=∅ **18-Fe**
M=Fe(III), Cl⁻ M'=Cu(I), Br⁻ **18-Fe-Cu**