



Synthèse de complexes binucléaires de fer pour activation réductrice du dioxygène : vers de nouveaux catalyseurs d'oxydation bio-inspirés

Alexandre Trehoux

► To cite this version:

Alexandre Trehoux. Synthèse de complexes binucléaires de fer pour activation réductrice du dioxygène : vers de nouveaux catalyseurs d'oxydation bio-inspirés. Chimie de coordination. Université Paris-Saclay, 2015. Français. NNT : 2015SACLS052 . tel-01552308v1

HAL Id: tel-01552308

<https://theses.hal.science/tel-01552308v1>

Submitted on 2 Jul 2017 (v1), last revised 5 Jul 2017 (v2)

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

NNT : 2015ACLS052

THESE DE DOCTORAT
DE L'UNIVERSITE PARIS-SACLAY,
préparée à l'Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux
d'Orsay

ÉCOLE DOCTORALE N°571
Sciences chimiques : molécules, matériaux, instrumentation et biosystèmes
Spécialité de doctorat : Chimie

Par

M. Alexandre Trehoux

Synthèse de complexes binucléaires à fer pour l'activation réductrice
du dioxygène : vers de nouveaux catalyseurs d'oxydation bio-inspirés.

Thèse présentée et soutenue à Orsay, le 23 Octobre 2015 :

Composition du Jury :

M. J-M. LATOUR, Chercheur CEA, CEA Grenoble
M. M. REGLIER, Directeur de Recherche, CNRS
Mme O. REINAUD, Professeur, Université Paris Descartes
M. F. BANSE, Professeur, Université Paris Saclay
M. J-P. MAHY, Professeur, Université Paris Saclay
M. F. AVENIER, Maître de conférence, Université Paris Saclay

Rapporteur
Rapporteur
Examinatrice
Examineur
Directeur de thèse
Co-encadrant de thèse



THESE DE DOCTORAT
DE L'UNIVERSITE PARIS-SACLAY,
préparée à l'Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux
d'Orsay

ÉCOLE DOCTORALE N°571
Sciences chimiques : molécules, matériaux, instrumentation et biosystèmes
Spécialité de doctorat : Chimie

Par

M. Alexandre Trehoux

Synthèse de complexes binucléaires à fer pour l'activation réductrice
du dioxygène : vers de nouveaux catalyseurs d'oxydation bio-inspirés.

Thèse présentée et soutenue à Orsay, le 23 Octobre 2015 :

Composition du Jury :

M. J-M. LATOUR, Chercheur CEA, CEA Grenoble
M. M. REGLIER, Directeur de Recherche, CNRS
Mme O. REINAUD, Professeur, Université Paris Descartes
M. F. BANSE, Professeur, Université Paris Saclay
M. J-P. MAHY, Professeur, Université Paris Saclay
M. F. AVENIER, Maître de conférence, Université Paris Saclay

Rapporteur
Rapporteur
Examinatrice
Examineur
Directeur de thèse
Co-encadrant de thèse



Remerciements

Je tiens en premier lieu à remercier le Dr Frédéric Avenier et le Pr Jean-Pierre Mahy, pour m'avoir donné l'opportunité de travailler avec eux durant ces 3 ans. Fred, merci de m'avoir supporté (dans tous les sens du terme) et de m'avoir fait confiance pour prendre en charge ce projet (alors même que je me suis présenté en costume à notre première rencontre). Ta patience et ton recul m'ont été extrêmement bénéfiques, tant au niveau scientifique qu'au niveau personnel, ou même sportif (insert squash joke here, raclée garantie sans conditions). Jean-Pierre, merci pour tes conseils et ton suivi au cours de ces 3 années. Une équipe n'est rien sans un bon entraîneur, et je n'oublierai pas les réunions de travail impromptues dans le RER (surtout sur le quai du RER à vrai dire) ou chez Yvette, qui malgré ce que l'on peut penser sont probablement les endroits où notre science a le plus progressé.

Merci à Yoann Roux, pour avoir tenu la rame de l'autre côté de la barque. Je n'ose imaginer le challenge qu'a été pour Fred, d'encadrer deux têtes dures de notre espèce, qui plus est en même temps. Merci pour tout le temps et l'espace partagé au labo pendant 3 ans, je te dois en grande partie le peu de santé mentale qu'il me reste. Bon courage à toi et au reste de la famille.

Merci aux autres membres du « vestiaire de foot », Wadih et Rémy pour l'ambiance dans le bureau. Ma culture générale (...) et mon taux de testostérone (!) ont largement progressé pendant ces 3 années, et c'est aussi grâce à vous (ou devrais-je plutôt dire « c'est aussi de votre faute » ?). Merci à Khaled, (« ça ne va pas quoi ! ») pour toutes les réponses et les conseils qu'il a su m'apporter. Ta technique de diffusion liquide m'a véritablement sauvé. Merci également à Virginie, seule représentante féminine de l'équipe, qui nous aura supporté toute une année.

Merci à tous les autres membres du LCBB. Merci aux étudiants, Elodie et Maud (merci d'avoir partagé votre havre de paix), Nawel, Rabih, Lama, Yaqiong, Bacem, Marion, merci aux anciens, Fabien, Rachid, Stéphanie, Kaouthar, Anna, et aux intermittents du spectacle, Alex, Camille, Natalia, Salma, Chloée, Maeva, Yvette, Louise et Laure, Ulrich, Laura, Yanis, Amel, et à ceux que j'oublie. Merci à Quentin, qui m'aura supporté pour son premier stage, ce qui n'était pas une mince affaire. Merci également à Mouna et Yannick, que je n'ai connu qu'à travers leurs cahiers de labo, qui m'ont grandement aidé. Merci aux permanents, Flo, Raphaël, Steph' & Steph', Hélène, Laurent, Hafsa et Casimir.

Merci aux membres du LCI (« ceux d'en dessous »), et en particulier à l'équipe du Pr Frédéric Banse, Katell, Charlotte, Nathalie et Christian, avec qui les heures passées au labo et en congrès ont pris une dimension très sympathique.

Merci à Régis Guillot, pour toutes les structures cristallographiques par diffraction des rayons X, qui aura toujours su prendre soin de mes cristaux, et qui fait preuve d'une efficacité redoutable.

Merci à Delphine Arquier et Tanya Inceoglu, du service de spectrométrie de masse, pour avoir toujours pris le temps de lire et de répondre à mes millions de « post-it ».

Merci à Jean-Pierre Baltaze et Amandine Dos Santos, pour leur aide en spectroscopie RMN.

Merci à Eric Rivière pour les analyses de SQUID, qui aura également su me faire confiance pour peser des sels de perchlorate sur sa balance de précision.

Je remercie le Dr Jean-Marc Latour et Martin Clemancey, du CEA de Grenoble, pour l'aide précieuse qu'ils nous ont apporté grâce à leur expertise en spectroscopie Mössbauer.

Je remercie également le Dr Alain Desbois et Luc Bordes, du CEA de Saclay, pour leur aide et l'acharnement dont ils ont fait preuve lors des études par spectroscopie de résonance Raman.

Je remercie le Dr Marius Réglier, le Dr Jean-Marc Latour, le Pr Olivia Reinaud et le Pr Frédéric Banse, pour avoir accepté notre invitation à évaluer ces travaux.

Je remercie également les (anciens ou non) membres de l'équipe du Dr Laurent Micouin, de l'Université Paris Descartes, Serge, Thomas, et les anciens étudiants, Aurélie, Melissa et Thomas, pour m'avoir convaincu de me lancer dans cette expérience.

Enfin, merci à tous ceux qui ont participé indirectement à ce projet, pour leur soutien. Merci à ma famille et à tous mes « collègues » de l'ESCOM, qui m'ont soutenu pendant ces 3 années de thèse. Merci également à ceux que j'ai oublié de mentionner, et qui sauront que ce n'est que par inadvertance.

Abréviations

ACP : « Acyl carrier protein »
ADN : Acide désoxyribonucléique
Ala : Alanine
ARN : Acide ribonucléique
Asp : Acide aspartique
AurF : *p*-aminobenzoate oxygénase
BDE : « Bond dissociation energy »
BH₄ : Tétrahydrobioptérine
cADO : Aldéhyde déformylase oxygénase cyanobactérienne
CYP450s : Cytochromes P450
DBT : Dibenzothiophène
DBTO : sulfoxyde de dibenzothiophène
DBTO₂ : Dibenzothiophène sulfone
deoxyHr : Hémérythrine désoxygénée
DFT : « Density functional theory »
DMF : Diméthylformamide
DMSO : Diméthylsulfoxyde
DOHH : Déoxyhypusine hydroxylase
ENDOR : « Electron nuclear double resonance »
eq : équivalent
EXAFS : « Extended X-ray absorption fine structure »
FAD : Flavine adénine dinucléotide
FID : « Flame ionisation detector »
GC : Chromatographie en phase gazeuse
Glu : Acide glutamique
hDOHH : Déoxyhypusine hydroxylase humaine
His : Histidine
HPCD : 3,4-dihydroxyphénylacétate-2,3-dioxygénase
HPLC : Chromatographie liquide à haute performance
Hr : Hémérythrine
HR ESI-MS : Spectrométrie de masse à ionisation électro-spray haute résolution
Ile : Isoleucine
KIE : « Kinetic isotope effect »
LMCT : « Ligand to metal charge transfer »
L-PAPA : L-*p*-aminophénylalanine

MALDI : « Matrix assisted laser desorption ionisation »
m-CPBA : Acide *m*-chloroperoxybenzoïque
MI : Myo-inositol
MIOX : Myo-inositol oxygénase
MMOB : Méthane monooxygénase régulatrice
MMOH : Méthane monooxygénase hydroxylase
MMOR : Méthane monooxygénase réductase
MPPH : hydroperoxyde de 2-méthyl-1-phényl-2-propyle
MS : Spectrométrie de masse
NADH : Nicotinamide adénine dinucléotide
NADPH : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
NDO : Naphtalène dioxygénase
ORTEP : « Oak ridge thermal ellipsoid plot »
oxyHr : Hémérythrine oxygénée
PAH : Phénylalanine hydroxylase
PCR : « Polymerase chain reaction »
pMMO : Méthane monooxygénase particulaire
RMN : Résonnance magnétique nucléaire
RNR : Ribonucléotide réductase
RPE : Résonnance paramagnétique électronique
Rr : Rubrérythrine
Ser : Sérine
sMMO : Méthane monooxygénase soluble
TA : Température ambiante
Thr : Thréonine
T2MO : Toluène 2-monooxygénase
T3MO : Toluène 3-monooxygénase
T4MO : Toluène 4-monooxygénase
TOF : « Time of flight »
ToMO : Toluène/o-xylène monooxygénase
TON : « Turnover number »
tRNA : Acide ribonucléique de transfert
Trp : Tryptophane
TrpH : Tryptophane hydroxylase
Tyr : Tyrosine
TyrH : Tyrosine hydroxylase
UV : Ultra-violet

Table des matières

Introduction générale.....	1
Chapitre I : Introduction bibliographique.	4
I – Oxygénases mononucléaires à fer.....	4
A – Systèmes hémiques : les cytochromes P450.....	4
B – Systèmes non-hémiques.	6
1 – Intra- et extradiol catéchol dioxygénases.....	7
2 – Dioxygénases α -cétooglutarate dépendantes.....	7
3 – Oxygénases ptérine dépendantes.	8
4 – Oxygénases dites de Rieske.....	9
II – Oxygénases binucléaires à fer.	9
A - Méthane monooxygénase.	9
1 – Structure de la méthane monooxygénase dite soluble et de son site actif binucléaire à fer.....	10
2 – Mécanisme général de la sMMO et cycle catalytique.....	12
3 – Mécanisme d'hydroxylation du méthane.....	16
i – Utilisation de sondes mécanistiques de type « radical clocks ».....	16
ii – Utilisation de substrats chiraux.	17
iii – Effet isotopique cinétique (KIE).	18
iv – Calculs quantiques et modélisation informatique.....	19
B – Toluène monooxygénases.....	21
C – « Stearoyl-acyl carrier protein » Δ^9 désaturase.....	23
D – Ribonucléotide réductase.	24
E – Aldéhyde déformylase oxygénase cyanobactérienne.....	26
F – Arylamine oxygenases AurF/CmlI et la β -hydroxylase CmlA.....	28
G – Déoxyhypusine hydroxylase.....	30
H – Myo-inositol oxygénase.	32
I – Deux cas particuliers : l'hémérythrine et la rubrérythrine.....	34
J – Avenir des enzymes binucléaires à fer.....	36
III – Modèles synthétiques d'enzymes hydroxylases binucléaires à fer.....	37
A – Modèles structuraux.	37
1 – Modèles d'intermédiaires peroxy.....	38
2 – Modèles de l'intermédiaire Q « diamond core » de la sMMO.....	46

B – Modèles fonctionnels.....	52
1 – Réactivité intramoléculaire.	52
2 – Réactivité intermoléculaire.	57
C – Effets liés à la sphère de coordination et à l’environnement local.	62
1 – Importance du ligand carboxylate.....	62
2 – Effets électroniques de la seconde sphère de coordination.	63
3 – Liaisons hydrogène.	63
4 – Environnement local.....	63
D – Conclusion et présentation du sujet.	64
Chapitre II : Synthèse et caractérisation de ligands binucléants et de complexes binucléaires à fer.....	70
I – Synthèse de ligands binucléants.....	71
A – Les ligands HTPDP, (4-MeO-3,5-Me) ₂ -HTPDP et (4-MeO-3,5-Me) ₄ -HTPDP.	71
B – Les ligands (6-NH ₂) ₂ -HTPDP et (6-NH ₂) ₄ -HTPDP.	73
C – Le ligand (3-Cl-5-CF ₃) ₄ -HTPDP.	75
D – Le ligand déoxy-HTPDP	75
E – Récapitulatif des ligands binucléants obtenus et nomenclature utilisée.....	76
II – Exploration synthétique de nouveaux ligands binucléants.....	77
A – Ligands binucléants à sites pentacoordinants.	78
1 – Ligands pentacoordinants symétriques.....	79
2 – Ligands pentacoordinants dissymétriques.	81
B – Ligands binucléants tétracoordinants à forte dissymétrie.....	83
1 – Première approche de synthèse.....	83
2 – Deuxième approche de synthèse.	86
C – Conclusion.	87
III – Synthèse et caractérisation des complexes.	88
A – Les complexes Fe ₂ Ref, Fe ₂ DisymDon et Fe ₂ SymDon.....	88
1 – Structures cristallographiques obtenues par diffraction des rayons X.	88
2 – Analyse élémentaire.	91
3 – Spectrométrie de masse.....	92
4 – Spectroscopie d’absorption électronique UV/visible.....	93
5 – Spectroscopie Mössbauer.	94
6 – Le complexe [Fe ^{II} (HTPDP)](OTf) ₂	95
B – Les complexes Fe ₂ AmineSym.	96
1 – Les complexes Fe ^{III} ₂ AmineSym et Fe ^{III} ₂ AmineDisym.	96

2 – Le complexe $[\text{Fe}^{\text{III}}_3(\text{AmineSym})(\text{O})_2(\text{Cl})_3(\text{MeO})]\text{Cl}$.	98
3 – Le complexe tétranucléaire $[\text{Fe}^{\text{II}}_4(\text{AmineSym})_2(\text{Cl})_2(\text{MeOH})_{3/2}(\text{H}_2\text{O})_{1/2}(\text{ClO}_4)](\text{ClO}_4)_3$.	99
4 – Etude par spectroscopie RMN ^1H du complexe $\text{Fe}^{\text{II}}_2\text{AmineSym}$.	101
C – Le complexe $\text{Fe}^{\text{III}}\text{SymAttrac}$.	103
D – Le complexe $\text{Fe}^{\text{III}}\text{DéoxySym}$.	103
IV - Conclusion	104
Chapitre III : Réactivité des complexes binucléaires de fer(III) avec le peroxyde d'hydrogène.	106
I – Réactivité des complexes $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$, $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$ et $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$ avec le peroxyde d'hydrogène.	107
A – Caractérisation de l'intermédiaire $\mu\text{-peroxo-Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$.	107
1 – Spectroscopie d'absorption électronique UV/visible.	107
2 – Spectrométrie de masse à ionisation électrospray.	108
3 – Spectroscopie de résonance Raman.	109
4 – Spectroscopie Mössbauer.	110
B – Etude de stabilité de l'intermédiaire $\mu\text{-peroxo-Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$.	110
1 – Spectroscopie d'absorption électronique UV/visible par méthode de flux stoppé.	110
2 – Influence du solvant sur la stabilité de l'intermédiaire $\mu\text{-peroxo-Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$.	114
II – Réactivité des complexes $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{AmineSym}$ et $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{AmineDisym}$ avec le peroxyde d'hydrogène.	117
A – Caractérisation de l'intermédiaire $\mu\text{-peroxo-Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$.	117
B – Etude de stabilité de l'intermédiaire $\mu\text{-peroxo-Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$.	118
1 – Spectroscopie d'absorption électronique UV/visible par méthode de flux stoppé.	119
2 – Etude par spectroscopie d'absorption électronique UV/visible en fonction de la température.	122
III - Conclusion	124
Chapitre IV : Catalyse d'oxydation.	126
I – Oxydation du dibenzothiophène.	126
A – Catalyse d'oxydation et comparaison entre les complexes binucléaires et mononucléaires à fer.	127
B – Etude mécanistique.	132
C – Conclusion sur la réaction d'oxydation du dibenzothiophène.	133
II – Catalyse d'oxydation dans l'acétonitrile à l'aide d'un pousse seringue.	134
A – Réactions de transfert d'oxygène.	134
1 – Réaction d'oxydation du thioanisole.	134
i – Catalyse d'oxydation.	134
ii – Aspects mécanistiques.	136
2 – Réactions d'époxydation du cyclooctène.	139
i – Catalyse d'oxydation.	139

ii – Aspects mécanistiques.....	141
B – Réactions d’abstraction d’hydrogène.	142
1 – Oxydation du fluorène et du diphenylméthane.....	142
2 – Oxydation du cyclohexène.	145
3 – Oxydation de l’éthylbenzène et du toluène.	148
4 – Oxydation du cyclohexane.....	152
5 – Aspects mécanistiques des réactions d’abstraction d’hydrogène.	153
C – Conclusion sur la catalyse d’oxydation dans l’acétonitrile seul.	155
III – Catalyse d’oxydation en présence d’eau.....	157
A – Observation générale de l’influence de l’eau sur la catalyse d’oxydation.....	157
1 – Oxydation du thioanisole.....	157
2 – Oxydation du diphenylméthane.....	160
3 – Oxydation du cyclohexane.....	162
B – Influence de l’eau sur la catalyse d’oxydation du cyclohexène.	166
C – Influence de l’eau sur la catalyse d’oxydation du cyclooctène.	171
D – Conclusion sur la catalyse d’oxydation en présence d’eau.....	177
IV – Cas particuliers : substrats réactifs avec l’intermédiaire μ -peroxo-Fe ^{III} Fe ^{III}	179
A – Réactivité avec les aldéhydes aliphatiques.	179
B – Réactivité avec les amines.....	183
C – Conclusion sur la réactivité des intermédiaires μ -peroxo-Fe ^{III} Fe ^{III}	186
V – Conclusion générale sur la catalyse d’oxydation.	188
Conclusion & perspectives	192
Partie expérimentale	195
I – Synthèse des ligands et molécules organiques.	195
II – Synthèse des complexes.....	211
III – Matériel et méthodes.....	214
A – Spectroscopie d’absorption électronique UV/visible.	214
1 – Conditions classiques.....	214
2 – Basse température.	214
3 – Méthode de flux stoppé.	214
B – Résonnance magnétique nucléaire.....	214
C – Spectrométrie de masse.....	215
D – Diffraction des rayons X.	215
E – Procédure générale des études de catalyse d’oxydation réalisées sans pousse seringue.....	215

1 - Oxydation catalytique du dibenzothiophène.....	215
2 – Oxydation catalytique du thioanisole.....	215
3 – Analyses quantitatives par HPLC.	216
F – Procédure générale des études de catalyse d’oxydation réalisées avec un pousse seringue.	218
Annexe	221

Introduction générale

Introduction générale

En 1776, Alessandro Volta, un physicien et chimiste italien, découvre, après lecture d'une publication de Benjamin Franklin, la présence d'un gaz inflammable dans les marais du lac Maggiore,¹ qu'il isolera deux ans plus tard. Ce gaz, dont la combustion peut être déclenchée par la présence d'une étincelle, est le méthane. Alessandro Volta était cependant loin d'imaginer l'importance qu'allait prendre ce gaz au cours des 3 siècles qui suivirent sa découverte.

Ainsi en 2011, la teneur en méthane de l'atmosphère terrestre s'élevait à 1800 parties par milliards et cette valeur est en constante augmentation depuis le début de la révolution industrielle.² Malgré cette faible proportion, le méthane est jugé comme contribuant à l'effet de serre à hauteur de 4 à 9 %, derrière le dioxyde de carbone (9-26%) et la vapeur d'eau (36-72 %).³ Les principales sources d'émission de méthane sont les zones humides, principalement celles servant à la culture du riz (225 gigatonnes/an), les ruminants (115 gigatonnes/an) et la production d'énergie (110 gigatonnes/an). Malheureusement, les « puits » de méthane (tels que les pertes stratosphériques et sa dégradation par les radicaux hydroxyles de la troposphère) ne sont pas suffisamment consommateurs et laissent un déséquilibre positif de 20 gigatonnes émises par an.⁴ Enfin, son utilisation à des fins énergétiques est presque exclusivement limitée à celle de combustible et le méthane fait donc office d'énergie fossile, qui plus est polluante.

Le contexte environnemental mondial nous oblige donc à nous intéresser à la valorisation de ces énergies fossiles dont font partie les alcanes tels que le méthane, notamment à leur oxydation en alcools.⁵ La conversion du méthane en méthanol permet par exemple, de simplifier son transport. Le transport de méthane gazeux est en effet compliqué et le méthanol étant liquide à température ambiante et à pression atmosphérique, son transport est plus sécurisé.

Cependant, ces réactions d'oxydation sont difficiles, ce qui rend la mise en place de procédés industriels viables compliquée (l'utilisation de métaux lourds ou d'oxydants chimiques puissants et corrosifs est requise, ainsi que des températures et pressions élevées).⁶

Il y a maintenant plus de quarante ans, des scientifiques ont identifié des microorganismes capables d'oxyder des alcanes et d'autres hydrocarbures,⁷ dont le méthane.⁸ Depuis, nombre de ces microorganismes ont été découverts⁹ et les différentes métalloenzymes (qui sont responsables de l'oxydation de ces hydrocarbures) présentes chez ces microorganismes ont été amplement étudiées.¹⁰ Ces enzymes ont la capacité de réaliser des réactions d'oxydation d'alcanes en alcools par activation réductrice du dioxygène, dans des conditions très douces (pressions atmosphérique, température ambiante, en milieu aqueux), grâce à la présence d'un centre métallique dans leur site actif. En revanche, des ombres planent encore sur leur mécanisme de fonctionnement, mais le développement de méthodes de spectroscopie de plus en plus avancées (Raman, Mössbauer, RPE, dichroïsme circulaire magnétique) nous permet d'apporter progressivement des réponses aux questions qui sont restées en suspens.

C'est dans cette optique que notre équipe travaille à la synthèse de systèmes moléculaires bio-inspirés, mimant l'activité des métalloenzymes à fer, afin de mieux comprendre les effets qui entrent en jeu dans leur mécanisme de fonctionnement, non plus par l'observation directe des métalloprotéines auxquelles nous nous intéressons, mais par la conception et l'étude de modèles structuraux et fonctionnels de ces métalloprotéines. Cette approche résolument moderne nous permet d'améliorer notre compréhension du fonctionnement des métalloenzymes à fer, en ayant l'avantage d'utiliser des systèmes chimiques bien plus faciles d'accès.

Les travaux décrits dans ce manuscrit s'inscrivent donc dans la continuité de ces recherches, en se focalisant sur la conception et l'étude de complexes binucléaires de fer bio-inspirés pour l'activation réductrice du dioxygène.

Le premier chapitre de ce manuscrit est une introduction bibliographique décrivant les métalloprotéines à fer (de type mononucléaires hémiques ou non-hémiques et binucléaires) et plus particulièrement les métalloenzymes possédant un site actif binucléaire à fer, telle que la méthane monooxygénase. Nous y verrons également les différents systèmes bio-inspirés qui ont été conçus et décrits dans la littérature en tant que modèles structuraux et fonctionnels de ces enzymes binucléaires à fer, et comment nos travaux s'inscrivent dans cette optique tout en se démarquant des systèmes déjà présentés.

Le second chapitre décrit la synthèse et la caractérisation à la fois des ligands binucléants et des complexes binucléaires de fer qui font l'objet de nos recherches, ainsi que l'exploration de différentes voies de synthèse de nouveaux complexes binucléaires de fer pouvant posséder des propriétés de réactivité intéressantes.

Le troisième chapitre expose l'étude de la réactivité de ces différents complexes avec le peroxyde d'hydrogène ainsi que la caractérisation des intermédiaires réactionnels formés.

Enfin, le chapitre IV constitue une étude approfondie des réactions d'oxydation de différents substrats (sulfures, alcènes ou alcanes par exemple) par le peroxyde d'hydrogène catalysée par les complexes binucléaires de fer, et les aspects mécanistiques qui émanent de cette étude.

Références

- ¹ Lettere del Signor Don Alessandro Volta ... *Sull' Aria Inflammabile Nativa delle Paludi* **1777**, Milan, Italy, Guiseppe Marelli.
- ² *Climate Change 2013 : The Physical Science Basis - Summary for Policymakers* **2013**, Cambridge University Press.
- ³ J. T. Kiehl, K. E. Trenberth, *Bulletin of the American Meteorological Society* **1997**, 78 (2), 197.
- ⁴ S. Houweling, T. Kaminski, F. Dentener, J. Lelieveld, M. Heimann, *Journal of Geophysical Research* **1999**, 40 (D21), 26137.
- ⁵ J. R. Bragg, R. C. Prince, E. J. Harner, R. M. Atlas, *Nature* **1994**, 368, 413.
- ⁶ K. Weissmermel, H.-J. Arpe, *Industrial Organic Chemistry* **1997**, troisième édition, VCH Verlagsgesellschaft mbH & VCH Publishers Inc.
- ⁷ A. C. Van der Linden, J. C. Van Ravenswaay Claasen, *Lipids* **1971**, 6 (7), 437.
- ⁸ I. J. Higgins, D. J. Best, R. C. Hammond, D. Scott, *Microbiological Reviews* **1981**, 45 (6), 556.
- ⁹ D. P. Kelly, C. Anthony, J. C. Murell, *Trends Microbiol.* **2005**, 13 (5), 195.
- ¹⁰ M. Merx, D. A. Kopp, M. H. Sazinsky, J. L. Blazyk, J. Müller, S. J. Lippard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2782.

Chapitre I

Chapitre I : Introduction bibliographique.

Les oxygénases forment une sous classe des enzymes appelées oxydoreductases. Elles furent découvertes en 1955 simultanément par O. Hayaishi^{1,2} et H. S. Mason.³ Il en existe de deux types : les monooxygénases, qui n'incorporent qu'un seul atome d'oxygène dans un substrat, et les dioxygénases, qui en incorporent deux. Dans ce chapitre, nous décrirons brièvement l'état de l'art concernant les oxygénases mononucléaires à fer, et nous porterons une attention plus particulière aux systèmes binucléaires, ceux-ci étant la source d'inspiration des travaux qui seront décrits par la suite.

I – Oxygénases mononucléaires à fer.

A – Systèmes hémiques : les cytochromes P450.

Parmi, les métalloenzymes mononucléaires à fer de type hémique, les plus symboliques sont probablement les cytochromes P450 (CYP450s). Ces hémoprotéines sont présentes à la fois chez les animaux (notamment chez l'homme), les plantes, les champignons, les bactéries et ont même été identifiées dans certains virus.⁴ Leur rôle métabolique est prépondérant chez ces organismes. Les plantes possèdent un grand nombre de gènes codant pour la production de cytochromes P450, l'une des raisons étant que ces cytochromes P450 sont responsables de la biosynthèse de régulateurs métaboliques critiques, ainsi que celle de nombreuses molécules de défense contre les herbicides.^{5,6} Chez l'homme, ils sont présents essentiellement dans le foie, et possèdent deux fonctions principales : la métabolisation des substances xénobiotiques et la biosynthèse de molécules de signalisation pour le développement et l'homéostasie.

Ces cytochromes P450 possèdent un site actif mononucléaire à fer, composé d'un atome de Fe^{III} tétracoordiné par une protoporphyrine IX (**Schéma I.1**). La sphère de coordination de l'atome de Fe^{III} est complétée par un atome de soufre provenant d'un résidu cystéinyle de la protéine et une molécule d'eau (à l'état natif).⁷

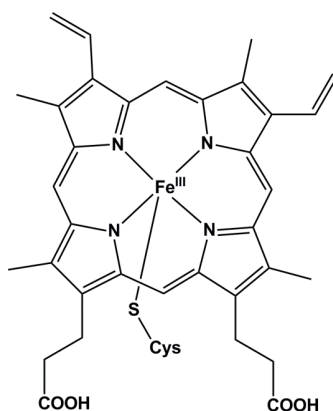
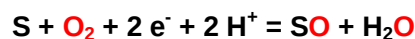


Schéma I.1 : Structure du complexe protoporphyrine IX de Fe^{III} présent dans le cytochrome P450.

Les cytochromes P450 sont capables de réaliser un grand nombre de réactions de transfert d'oxygène,⁸ comme l'hydroxylation de liaisons C-H d'alcane ou de composés aromatiques, l'époxydation d'alcènes ou la sulfoxydation de thioéthers. Les électrons nécessaires à la réalisation de ces réactions sont acheminés jusqu'au site actif par une réductase qui utilise un cofacteur flavinique pour collecter les électrons de NADH et les injecter spécifiquement au site actif des cytochromes P450. L'équation bilan de la réaction est la suivante :



Depuis 1970, le cycle catalytique des cytochromes P450 a subi une investigation approfondie. L'évolution des techniques spectroscopiques (résolution de structures cristallographiques par diffraction des rayons X à haute résolution, cryo-spectroscopies RPE et ENDOR) et méthodologiques (comme les études computationnelles de calcul quantique ou l'utilisation des techniques de cinétique rapide) a permis de parvenir à une excellente compréhension du mécanisme de la réaction de transfert d'oxygène.⁷

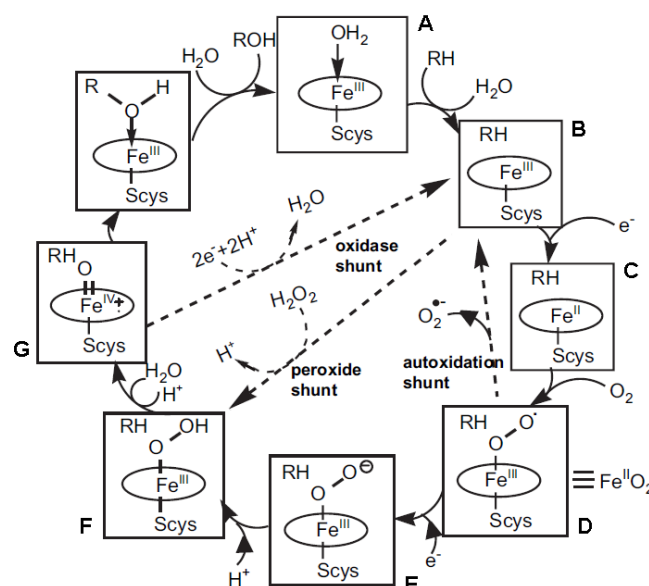


Schéma I.2 : Cycle catalytique d'activation du dioxygène par les cytochromes P450 pour la réaction d'hydroxylation d'un substrat RH. Scys = ligand cystéinate. Les flèches en pointillés représentent les réactions de découplage provenant de l'activité oxydase en compétition avec l'activité monooxygénase.⁹

Ce cycle catalytique possède plusieurs étapes critiques (**Schéma I.2**), la première étant l'arrivée d'une molécule de substrat à proximité de l'atome de Fe^{III} (bas spin, $S = 1/2$) (A), provoquant le départ de la molécule d'eau qui lui était coordonnée, faisant ainsi place à un atome de Fe^{III} pentacoordiné (haut spin, $S = 5/2$) (B). Le changement de spin de l'atome de Fe^{III} provoque une modification de son potentiel d'oxydoréduction¹⁰ et celui-ci est alors facilement réduit en Fe^{II} (C) par l'apport d'un électron provenant de NADPH. Cet atome de Fe^{II} réagit alors avec le dioxygène (D), pour se recombinaison (après un nouvel apport d'un électron et de deux protons et l'élimination d'une molécule d'eau) en un intermédiaire oxoferryl-porphyrine π -radical cationique (G).^{11,12} Cette espèce réalise l'insertion d'un atome d'oxygène dans la liaison C-H de la molécule de substrat, et l'espèce $\text{Fe}^{\text{III}}(\text{H}_2\text{O})$ de départ est régénérée.

Il est important de noter que la rupture de la liaison O-O de l'intermédiaire hydroperoxo-Fe^{III} est hétérolytique, ce qui conduit à la formation très intermédiaire Fe^V=O, d'une durée de vie très faible, qui se transforme ensuite en l'intermédiaire oxoferryl-porphyrine π -radical cationique (**Schéma I.3**). Cette rupture hétérolytique est favorisée par la force motrice dite effet « push-pull ». Le résidu cystéinyle en position apicale par rapport au ligand hydroperoxo apporte de la densité électronique sur l'atome de Fe^{III} (« push »), et la présence d'un atome d'hydrogène à proximité permet la rupture hétérolytique de la liaison O-O conduisant à la formation d'une molécule d'eau (« pull »).¹³

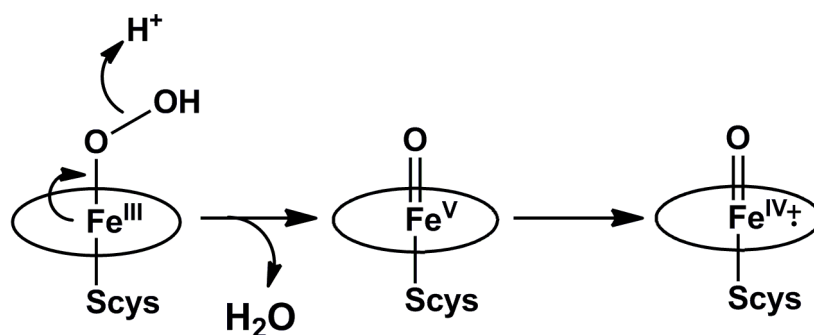


Schéma I.3 : Rupture hétérolytique de la liaison O-O de l'intermédiaire hydroperoxo-Fe^{III}.

B – Systèmes non-héminiques.

L'étude des systèmes non-héminiques mononucléaires à fer à connu un essor phénoménal depuis 1985.^{14,15} Ces enzymes ont un rôle à la fois environnemental,¹⁶ pharmaceutique¹⁷ et biologique.¹⁸ Elles peuvent être classées en plusieurs catégories : les intra- et extradiol catechol dioxygénases, les dioxygénases α -cétoglutarate dépendantes, les hydroxylases ptérine-dépendantes et les dioxygénases dites de Rieske. Les métalloenzymes non-héminiques mononucléaires ont la particularité de posséder un site actif similaire, constitué d'un atome de Fe^{II} (ou de Fe^{III} dans le cas des intradiol catéchol dioxygénases) coordonné par deux atomes d'azotes provenant d'histidines, et un atome d'oxygène issu d'un groupement carboxylate d'aspartate ou de glutamate. La sphère de coordination du Fe^{II} est complétée par des ligands exogènes, comme des molécules d'eau ou de dioxygène (**Schéma I.4**).

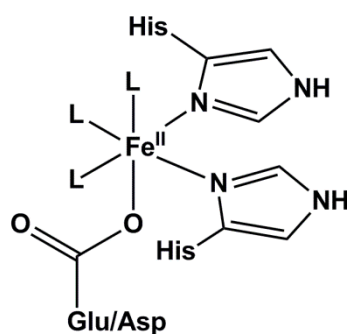


Schéma I.4 : Site actif des enzymes mononucléaires à fer non-héminiques.

1 – Intra- et extradiol catéchol dioxygénases.

Les catéchol dioxygénases sont responsables de la dégradation des molécules aromatiques de type dihydroxybenzène, elles-même issues de la dégradation des molécules aromatiques (par les dioxygénases dites de Rieske, qui seront présentées par la suite) présentes dans le sol. Les intradiol dioxygénases présentent un atome de Fe^{III} dans leur site actif tandis qu'il s'agit d'un atome de Fe^{II} ou de Mn^{II} dans les cas plus rares des extradiol dioxygénases.¹⁹

L'une d'entre elles est la 3,4-dihydroxyphénylacétate-2,3-dioxygénase (HPCD), qui catalyse l'oxydation du 3,4-dihydroxyphénylacétate en 2-hydroxy-5-carboxyméthylmuconate semi-aldéhyde par le dioxygène (**Schéma I.5**).²⁰

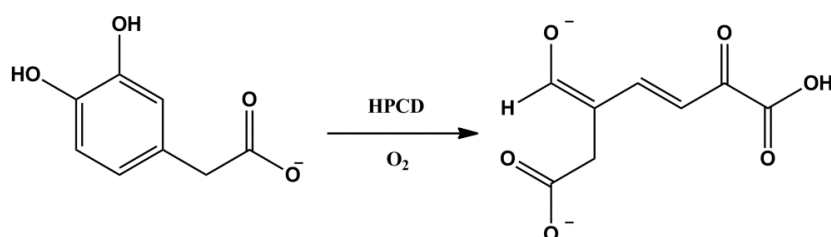
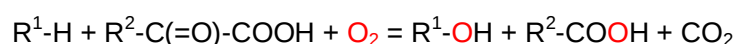


Schéma I.5 : Oxydation du 3,4-dihydroxyphénylacétate par le dioxygène catalysée par HPCD.

2 – Dioxygénases α -cétoglutarate dépendantes.

Les dioxygénases α -cétoglutarate dépendantes représentent la plus grande sous catégorie des enzymes non-hémiques mononucléaires à fer. Ces enzymes ont la particularité de nécessiter la présence d'un α -céto acide en tant que cosubstrat, afin de faciliter leur réaction (typiquement l'hydroxylation d'une liaison C-H, mais pas uniquement) en couplant l'activation réductrice du dioxygène à la décarboxylation de cet α -céto acide. L'équation bilan de cette réaction est :



Elles sont présentes dans une grande variété d'organismes vivants (animaux, végétaux et bactériens) et interviennent dans des domaines tout aussi variés (environnemental, biologique ou pharmaceutique).

Parmi ces enzymes, on trouve les procollagène-proline dioxygénases, dont la prolyl 4-hydroxylase qui catalyse la formation de (2S, 4R)-4-hydroxyproline à partir de la L-proline, composé crucial dans modification post-traductionnelle du procollagène (**Schéma I.6**).²¹

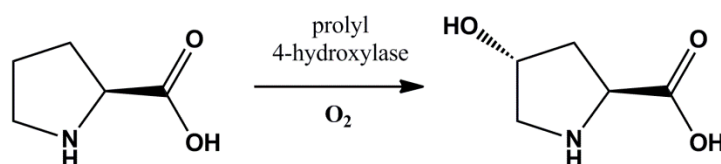


Schéma I.6 : Conversion de la L-proline en (2S, 4R)-4-hydroxyproline catalysée par la prolyl 4-hydroxylase.

Cette réaction se produit *via* un mécanisme nécessitant la présence d'un atome de Fe^{II} , de 2-oxoglutarate et d'ascorbate.²²

Il est également important de noter l'existence, au sein de cette catégorie d'enzymes, de la taurine/2-oxoglutarate dioxigénase présente chez *E. Coli*, chez laquelle a été mis en évidence par spectroscopie une espèce de type $\text{Fe}^{\text{IV}}=\text{O}$.²³

3 – Oxygénases ptérine dépendantes.

Les oxygénases ptérine dépendantes forment une catégorie relativement petite des oxygénases à fer. Elles sont cependant essentielles au niveau de la physiologie des mammifères, en tant qu'agents régulateurs du métabolisme des aminoacides aromatiques et médiateurs du bon fonctionnement du cerveau.²⁴ Les trois enzymes ptérine dépendantes les plus décrites sont la phénylalanine hydroxylase (PAH), la tyrosine hydroxylase (TyrH) et la tryptophane hydroxylase (TrpH). Elles reposent toutes les trois sur l'utilisation d'un cofacteur donneur de deux électrons, la tétrahydrobioptérine (BH_4), qui est également hydroxylé lors de la réaction d'oxydation du substrat, puis régénéré grâce à un transfert de protons de NAD(P)H , H^+ (Schéma I.7).

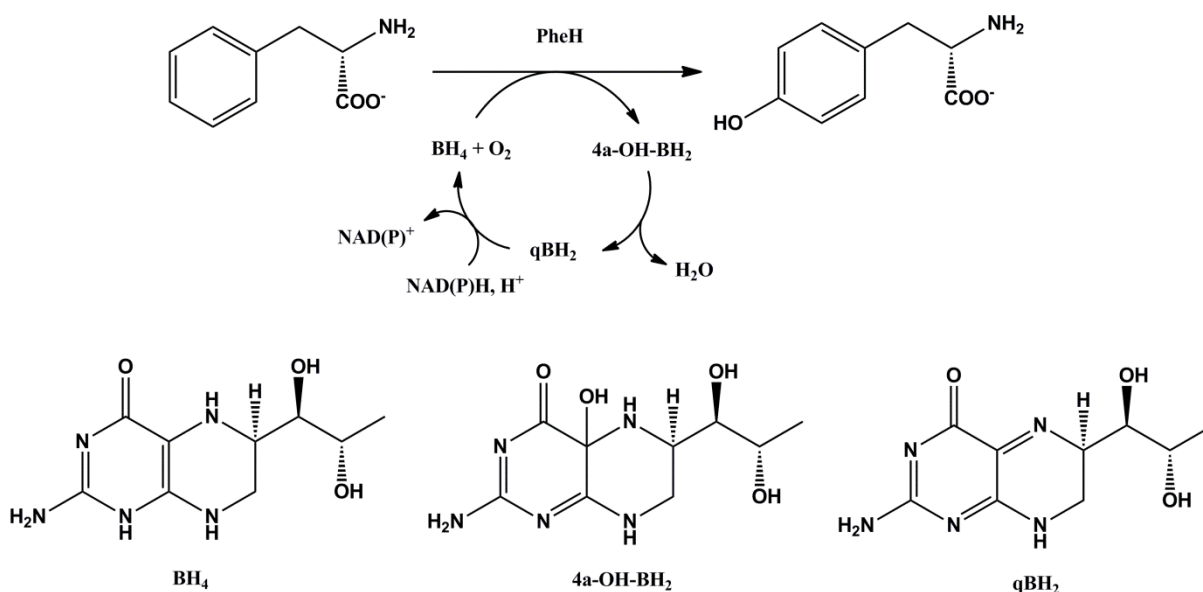


Schéma I.7 : Hydroxylation de la phénylalanine par le dioxygène, catalysée par PheH en présence tétrahydrobioptérine.

4 – Oxygénases dites de Rieske.

La dihydroxylation *cis* des composés aromatiques par les dioxygénases de Rieske représente la première étape de la dégradation de ces molécules par les bactéries présentes dans le sol.¹⁹ Les molécules aromatiques sont d'abord transformées en composés de type catéchols par les dioxygénases de type Rieske (**Schéma I.8**), qui sont ensuite dégradées par les catéchol dioxygénases décrites précédemment.

Ces enzymes sont des composants des cytochromes *bc₁* et *b_{6f}* découverts par Rieske et coll. en 1964²⁵ et possèdent un site de type cluster [2Fe – 2S] associé au site actif. Les autres sites de coordination des atomes de fer de ce cluster sont occupés soit par des résidus histidine, cystéine ou aspartate, en fonction des différentes protéines considérées, ainsi que des ligands exogènes tels que des molécules d'eau.

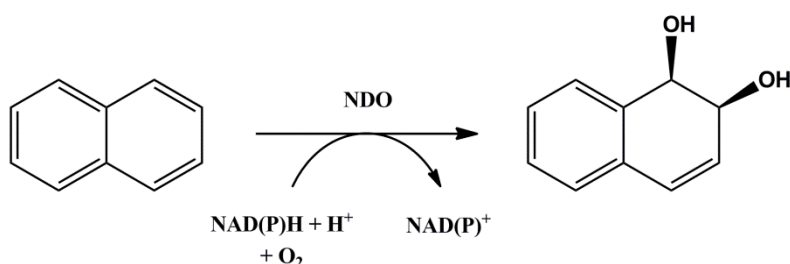


Schéma I.8 : *cis*-dihydroxylation du naphthalène catalysée par la naphthalène dioxygénase (NDO), en présence de dioxygène et du cofacteur NAD(P)H, H⁺.

II – Oxygénases binucléaires à fer.

A - Méthane monooxygénase.

Parmi les métalloenzymes à site actif binucléaire à fer, la méthane monooxygénase est probablement celle qui est à ce jour la plus étudiée et qui génère la plus grande production scientifique. L'origine de cet intérêt remonte à 1966, lorsqu'une bactérie, décrite comme méthane dépendante et capable de convertir les alcanes en alcools, est découverte par J. W. Foster et R. H. Davis. Ils nomment cette bactérie *Methylococcus capsulatus*.²⁶ Plusieurs souches de cette bactérie ont été identifiées, notamment à Bath (Angleterre), au Texas et à Aberdeen (Ecosse). Depuis, la méthane monooxygénase, qui est l'enzyme responsable de l'oxydation sélective du méthane en méthanol²⁷ chez cette bactérie, a été l'objet d'intenses recherches. Cette métalloprotéine existe sous deux formes distinctes : la forme dite particulaire (pMMO) localisée au niveau membranaire et contenant entre 12 et 15 atomes de cuivre,²⁸ et la forme dite soluble (sMMO), exprimée par les bactéries méthanotrophes en cas de faible disponibilité du cuivre, qui possède quant à elle des atomes de fer. Du fait de son instabilité et de la difficulté que représente sa purification, le mécanisme d'action de la pMMO reste assez mal compris comparé à celui de la sMMO.²⁹

1 – Structure de la méthane monooxygénase dite soluble et de son site actif binucléaire à fer.

La sMMO est constituée de trois sous-unités. La sous-unité hydroxylase (MMOH) est un hétérodimère de 251 kDa, dont chaque monomère est lui-même constitué de trois sous unités α , β et γ (de respectivement 60,6 kDa, 45 kDa et 19,8 kDa).^{30,31} C'est au sein de la sous-unité α de la MMOH qu'est localisé le site actif binucléaire à fer responsable de l'hydroxylation du méthane. La seconde sous-unité de la sMMO est la sous-unité reductase (MMOR). Il s'agit d'une flavoprotéine de 38,5 kDa, qui est en charge du transport d'électrons depuis NADH jusqu'au site actif de la MMOH, *via* les cofacteurs de type flavine adénine dinucléotide (FAD) et cluster $[2Fe - 2S]$.^{32,33,34} Il s'agit également de la seule composante de la sMMO qui n'a pas encore été cristallisée. Enfin, la troisième sous unité, la MMOB, (de 15,9 kDa) possède un rôle de régulateur de l'activité spécifique de la sMMO.^{35,36} Lippard *et al.* ont récemment établi que la modulation de cette activité résulterait de l'inhibition de la fixation du domaine ferredoxine de la réductase, par la sous unité MMOB, au niveau de la région « canyon » de l'hydroxylase. Cette compétition entre la protéine régulatrice MMOB et la réductase pourrait alors servir de mécanisme de contrôle du transfert intermoléculaire d'électrons de la MMOR vers le site actif de la MMOH.³⁷

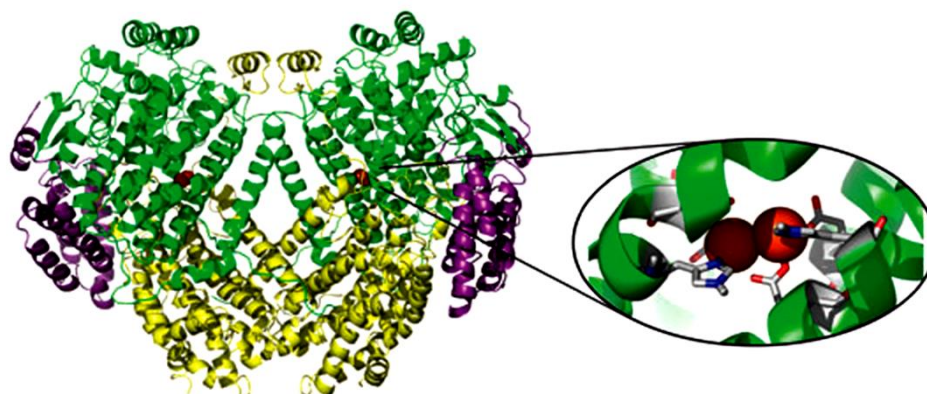


Figure I.1 : Structure cristallographique de la composante hydroxylase de la sMMO, possédant un site actif binucléaire à fer. Les sous-unités α sont représentées en vert, les sous-unités β en jaune et les sous-unités γ en violet.³⁸

Le site actif binucléaire à fer de la sMMO est situé au centre de la sous-unité α de la MMOH (**Figure I.1**). Celui-ci a été largement caractérisé par une grande variété de techniques spectroscopiques : RPE,^{39,40,41} ENDOR,^{42,43} EXAFS,^{44,42,45} dichroïsme circulaire magnétique⁴⁶ et Mössbauer.⁴⁷

Ce site actif existe sous trois états d'oxydation stables différents : $Fe^{III}Fe^{III}$ ($MMOH_{ox}$), $Fe^{III}Fe^{II}$ ($MMOH_{mv}$) et $Fe^{II}Fe^{II}$ ($MMOH_{red}$). Plusieurs structures de la sous-unité hydroxylase de la sMMO ont été obtenues, à différentes températures, pour les différents états d'oxydation, dans différents états de coordination et ce, aussi bien pour la souche *Methylococcus capsulatus* (Bath) que *Methylosinus trichosporium* OB3b.⁴⁸ Nous décrivons ici les résultats obtenus à partir de *Methylococcus capsulatus* (Bath).

A l'état $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ (MMOH_{ox}), les ions Fe^{III} haut spin sont couplés de façon antiferromagnétique et forment une espèce diamagnétique silencieuse en RPE.⁴² A l'état $\text{Fe}^{\text{II}}\text{Fe}^{\text{II}}$ (MMOH_{red}), les données de spectroscopie Mössbauer indiquent que les deux ions Fe^{II} haut spin sont faiblement couplés de façon ferromagnétique, et en parallèle, le spectre RPE de cette espèce présente un signal caractéristique à $g = 16$.⁴³ A l'état de valence mixte $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{II}}$ (MMOH_{mv}), un couplage antiferromagnétique entre l'atome de Fe^{III} haut spin et l'atome de Fe^{II} haut spin résulte en un spin global de l'espèce $S = 1/2$, provoquant l'apparition en RPE d'un spectre de type rhombique, avec $g \leq 2$.³⁸ Cependant, cette espèce ne réagissant pas avec le dioxygène, son intérêt en lien avec le mécanisme catalytique de la sMMO s'en trouve limité.

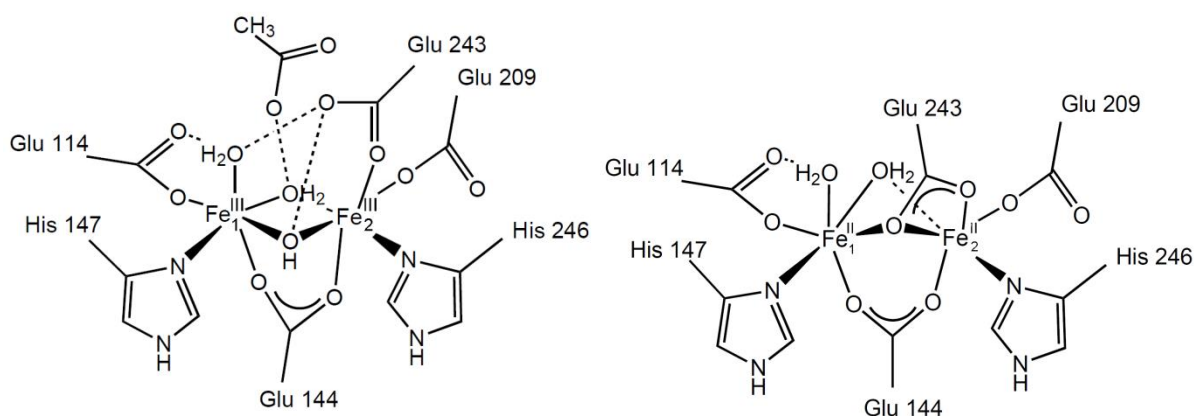


Figure I.2 : Structure du site actif binucléaire à fer de la sMMO, à l'état MMOH_{ox} à gauche et MMOH_{red} à droite.⁴⁸

Dans la sous-unité α de la MMOH, les deux atomes de fer du site actif sont coordonnés, pour le $\text{Fe}(1)$ par le glutamate 114 et l'histidine 147, et pour le $\text{Fe}(2)$ par l'histidine 246, le glutamate 209 et le glutamate 243 (**Figure I.2**). Les deux atomes de fer sont également pontés par le glutamate 144. L'atome de $\text{Fe}(1)$ est coordonné à deux molécules d'eau, et la molécule d'eau en position *trans* par rapport aux histidines 147 et 246 est sans doute celle qui est substituée par le dioxygène lors de son activation par l'espèce $\text{Fe}^{\text{II}}\text{Fe}^{\text{II}}$. Qui plus est, cette position fait face à une cavité hydrophobe de la MMOH, qui est à même d'accueillir une molécule de substrat. Lors de la réduction de l'état MMOH_{ox} à l'état MMOH_{red} , plusieurs changements importants se produisent.^{49,50,51} Le plus notoire est le passage du glutamate 243, lié de façon monodentate au $\text{Fe}(2)$ dans l'espèce $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$, (dans laquelle les deux atomes de fer sont liés par un pont hydroxo) à un état de ligand bidentate pour le $\text{Fe}(2)$ et monodentate pour le $\text{Fe}(1)$, pontant ainsi les deux atomes de fer par un de ses atomes d'oxygène dans l'espèce $\text{Fe}^{\text{II}}\text{Fe}^{\text{II}}$. Le glutamate 144 subit également un changement de position : la distance entre son atome d'oxygène et le $\text{Fe}(2)$ étant réduite de 2,6 Å à 2,3 Å, il passe d'un état semi-pontant à un état pontant entre les deux atomes de fer. Ceci met en évidence une certaine flexibilité du site actif au niveau de l'atome de $\text{Fe}(2)$ par rapport à l'atome de $\text{Fe}(1)$. Il est donc logiquement suggéré que l'atome de $\text{Fe}(2)$ soit le plus affecté par la fixation de la sous-unité MMOB à la MMOH, et les données spectroscopiques obtenues par dichroïsme circulaire magnétique sont en accord avec cette observation.^{49,52,53} La MMOB affecte possiblement l'environnement de l'atome de $\text{Fe}(2)$ en altérant la conformation des hélices se trouvant à la surface de la MMOH et qui contiennent les acides aminés liés à l'atome de $\text{Fe}(2)$. Bien évidemment cette hypothèse est

à pondérer avec les éléments qui ont été décrits précédemment quant au rôle modulateur de la sous-unité MMOB.

2 – Mécanisme général de la sMMO et cycle catalytique.

Le système à multiples composantes de la sMMO rend difficile la compréhension de son mécanisme d'action dans les moindres détails. De plus, l'absence de structure cristallographique de sa sous-unité réductase complique l'étude du transfert intermoléculaire des électrons de la composante réductase vers la composante hydroxylase de l'enzyme. Cependant, les similarités systématiques entre la sMMO et d'autres métalloenzymes, comme la ribonucléotide réductase, dont le mécanisme de transport d'électrons est connu,⁵⁴ permet d'émettre de sérieuses hypothèses sur le transport d'électrons au sein de la méthane monooxygénase.⁵⁵

Le mécanisme général de la sMMO est présenté sur le **Schéma I.9**. La MMOR procure des électrons à la MMOH grâce aux cofacteurs FAD et cluster $[2Fe - 2S]$, permettant la réduction des atomes de fer de son site actif, de l'espèce $MMOH_{ox}$ en l'espèce $MMOH_{red}$. C'est au niveau du site actif de la MMOH qu'à lieu à la fois l'activation réductrice du dioxygène et l'hydroxylation du méthane en méthanol (suivant un mécanisme que nous détaillerons par la suite). La MMOB est responsable de la régulation de l'activité de la sMMO, possiblement par le contrôle d'accès des électrons^{40,59} et du substrat^{56,57} jusqu'au site actif de la MMOH, ainsi que par le contrôle de la régiosélectivité lors de l'oxydation d'autres substrats que le méthane.⁵⁸

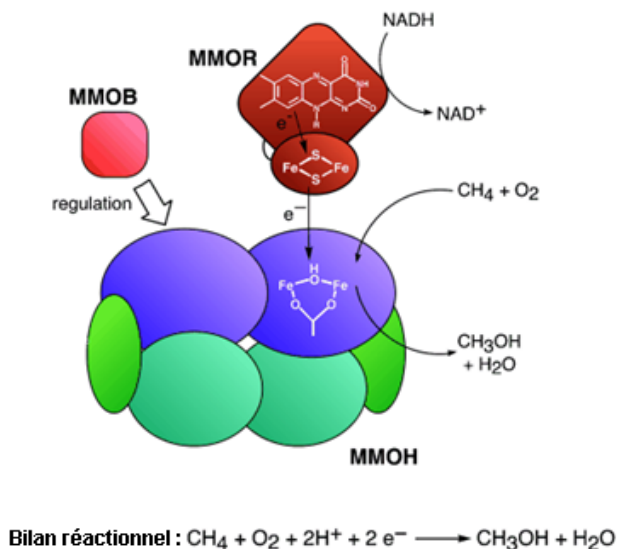


Schéma I.9 : Représentation schématique du mécanisme d'action concerté des trois sous-unités de la sMMO.⁵¹

L'étude du cycle catalytique de l'hydroxylation de substrats dans le site actif de la composante hydroxylase est simplifiée par deux importantes propriétés de la sMMO. Premièrement, l'espèce $MMOH_{red}$ est capable d'activer le dioxygène de façon réductrice et de réaliser l'hydroxylation de substrats même en l'absence des deux autres composantes de la sMMO.³³ Deuxièmement, en présence de MMOB, l'accumulation de certains intermédiaires

réactionnels dans la MMOH est telle que leur observation est rendue possible par les techniques spectroscopiques de RPE, Mössbauer ou EXAFS, couplées à l'utilisation des méthodes de flux stoppé ou de congélation rapide.

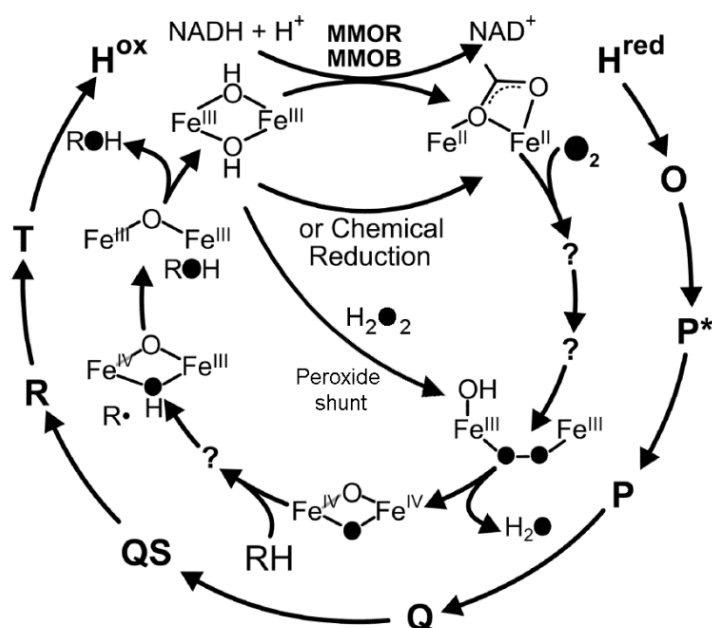


Schéma I.10 : Intermédiaires réactionnels du cycle catalytique de la MMOH.⁵⁹

La première étape du cycle catalytique de la MMOH (**Schéma I.10**) est l'activation réductrice du dioxygène par l'espèce $\text{Fe}^{\text{II}}\text{Fe}^{\text{II}}$ (MMOH_{red}), observée par la disparition du signal $g = 16$ en RPE.³⁶ Dans le cas de MMOH_{red} de *M. trichosporium* OB3b, la disparition de ce signal a été mesurée à $22 \pm 5 \text{ s}^{-1}$ à pH 7,7 et à 4°C.⁶⁰ En revanche, aucun signal RPE n'apparaît à cette échelle de temps. La disparition de MMOH_{red} est indépendante de la concentration en dioxygène entre 0,3 et 0,7 mM, ce qui indique la formation d'un complexe de Michaelis-Menten entre l'espèce MMOH_{red} et le dioxygène (**intermédiaire O** sur le **Schéma I.10**) antérieure à la disparition du signal $g = 16$ en RPE. Il est possible qu'un changement irréversible de conformation précède la réaction entre O_2 et le site binucléaire à fer.⁶¹ L'intermédiaire résultant de la réaction entre O_2 et MMOH_{red} (**intermédiaire P*** sur le **Schéma I.10**) était jusqu'il y a peu considéré comme une espèce de type superoxyo- $\text{Fe}^{\text{II}}\text{Fe}^{\text{III}}$ ^{62,63} d'après des études de calcul quantique, mais elle n'a jamais été observée, probablement pour cause d'une durée de vie extrêmement faible. En revanche, une étude récente par spectroscopie d'absorption UV/visible et Mössbauer a permis de montrer qu'il s'agirait d'une espèce $\text{Fe}^{\text{II}}\text{Fe}^{\text{II}}$.⁵⁹ Cette observation a été rendue possible par l'utilisation de trois méthodes de façon simultanée pour piéger et détecter l'intermédiaire P^* : l'utilisation du mutant de MMOB His33Ala (permettant de ralentir la disparition de P^*), la collecte rapide de données spectrales (pour permettre une mesure précise des constantes de formation et de disparition des intermédiaires) et l'utilisation du furane comme substrat pour réagir avec l'intermédiaire Q et provoquer l'extinction rapide de son chromophore (qui perturbe la collecte de données sur P^*).

Le premier intermédiaire qui fût directement observé par spectroscopie est l'intermédiaire MMOH_{P} (**intermédiaire P** sur le **Schéma I.10**), qui possède deux bandes d'absorption à 420 ($\epsilon = 4000 \text{ mol.L}^{-1}.\text{cm}^{-1}$) et 725 nm ($\epsilon = 1800 \text{ mol.L}^{-1}.\text{cm}^{-1}$) chez *M. capsulatus* (Bath)⁶⁴ et à 700

nm ($\epsilon = 2500 \text{ mol.L}^{-1}.\text{cm}^{-1}$) chez *M. trichosporium* OB3b.⁶⁵ Le spectre Mössbauer de MMOH_P présente un doublet quadrupolaire fin dont les paramètres ($\delta = 0,66 \text{ mm.s}^{-1}$ et $\Delta E_Q = 1,51 \text{ mm.s}^{-1}$) sont en accord avec une espèce possédant deux atomes de Fe^{III} haut-spin ayant une géométrie de coordination similaire.⁶⁴ MMOH_P est diamagnétique à 4 K, et les deux atomes de Fe^{III} sont couplés de façon antiferromagnétique. Ce type d'intermédiaire a été observé dans d'autres systèmes binucléaires à fer, comme la stearyl-ACP Δ^9 désaturase ou un mutant de la ribonucléotide réductase, ce que nous développerons par la suite. Malgré l'identification des intermédiaires de type μ -1,2-peroxo d'autres métalloprotéines par spectroscopie de résonance Raman,⁶⁶ aucune donnée n'a pu être obtenue grâce à cette technique sur l'intermédiaire peroxo de la sMMO.⁶⁷ Par conséquent la structure exacte de l'espèce MMOH_P reste une question en suspens (**Figure I.3**).

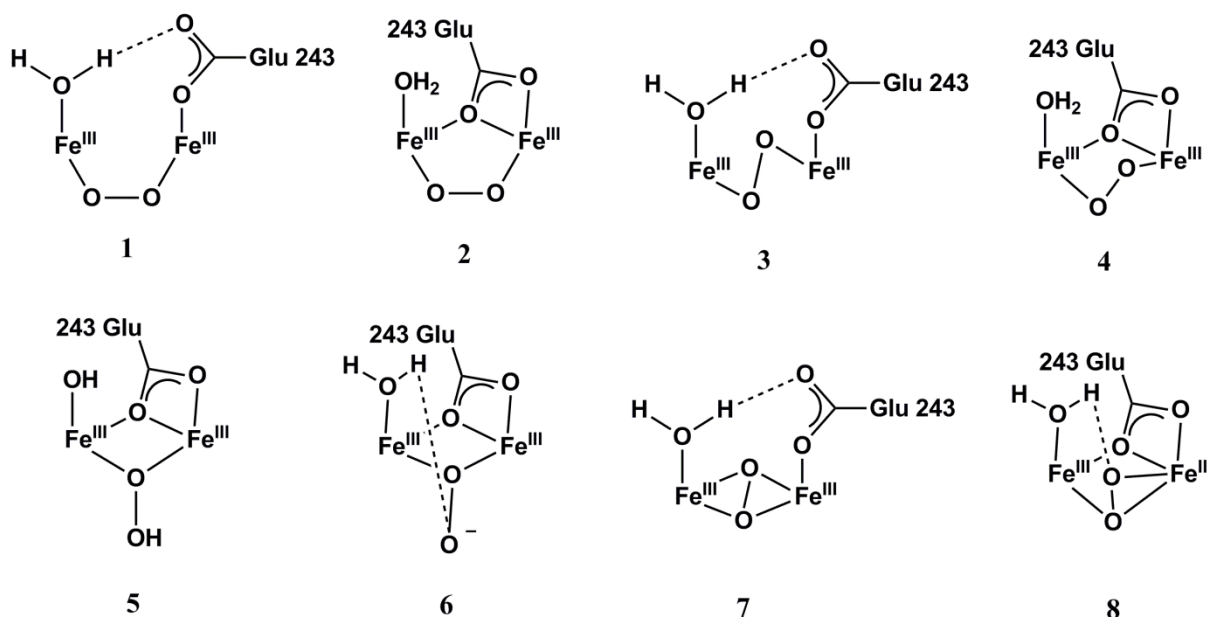


Figure I.3 : Structures possibles de l'intermédiaire MMOH_P .⁶⁸

Cependant, plusieurs structures cristallographiques obtenues par diffraction des rayons X sur des complexes modèles sont désormais disponibles.⁶⁹ Notamment, le complexe $[\text{Fe}_2(\mu\text{-}1,2\text{-O}_2)(\mu\text{-O}_2\text{CCH}_2\text{Ph})_2\{\text{HB}(\text{pz}')_3\}_2]$ (où pz' est le ligand 3,5-bis(isopropyl)-pyrazolyl), possède des paramètres Mössbauer quasiment identiques à l'intermédiaire P^* , et dont la structure cristalline révèle une conformation gauche μ -1,2-peroxo (structures de type 3 et 4, **Figure I.3**).⁷⁰ Des études par calculs théoriques sont également en faveur d'une conformation gauche μ -1,2-peroxo⁷¹ ou *cis* μ -1,2-peroxo⁷² comparée à une structure de type μ - $\eta^2 : \eta^2$ (structure 7, **Figure I.3**) qui avait été suggérée auparavant,⁷³ mais déclarée non favorable d'après les calculs quantiques.⁷⁴

L'intermédiaire MMOH_P est capable d'oxyder des substrats riches en électrons.^{75,76} En absence de tels substrats, la rupture de la liaison O-O de MMOH_P provoque sa rapide conversion en l'intermédiaire Q, avec une constante de formation de $0,36 \text{ s}^{-1}$ pour *M. capsulatus* (Bath)⁷⁷ et de $2,5 \text{ s}^{-1}$ pour *M. trichosporium* OB3b,⁷⁸ à pH 7,0 et 4°C. Cet intermédiaire possède deux atomes de Fe^{IV} couplés de façon antiferromagnétique. Dans le cas de *M. capsulatus* (Bath) l'espèce MMOH_Q possède une bande d'absorption à environ 420 nm

($\epsilon = 8415 \text{ mol.L}^{-1}.\text{cm}^{-1}$),⁷⁷ et deux doublets quadrupolaires d'intensité égale ($\delta = 0,21 \text{ mm.s}^{-1}$ et $\Delta E_Q = 0,68 \text{ mm.s}^{-1}$; $\delta = 0,14 \text{ mm.s}^{-1}$ et $\Delta E_Q = 0,55 \text{ mm.s}^{-1}$) en spectroscopie Mössbauer.⁷⁹ Ceci suggère deux environnements légèrement différents pour chacun des ions Fe^{IV} . Dans le cas de *M. trichosporium* OB3b, deux bandes à 330 ($\epsilon = 7500 \text{ mol.L}^{-1}.\text{cm}^{-1}$) et 430 nm ($\epsilon = 7500 \text{ mol.L}^{-1}.\text{cm}^{-1}$)⁵⁶ sont observées, et le spectre Mössbauer de l'espèce MMOH_Q ne présente qu'un seul doublet quadrupolaire ($\delta = 0,17 \text{ mm.s}^{-1}$ et $\Delta E_Q = 0,53 \text{ mm.s}^{-1}$).⁸⁰ Les données EXAFS obtenues pour l'espèce MMOH_Q de *M. trichosporium* OB3b permettent de proposer une structure de type bis- μ -oxo- $\text{Fe}^{\text{IV}}\text{Fe}^{\text{IV}}$ dite « diamond core » (structure 9, **Figure I.4**), avec une distance Fe-Fe de 2,46 Å et des distances Fe^{IV}-O de 1,77 et 2,05 Å.⁴⁵ Plusieurs modèles synthétiques⁸¹ et des calculs DFT^{62,63} ont tenté de reproduire la distance Fe-Fe inhabituellement faible, sans succès. Les hypothèses quant à cette particularité varient de la compression de la protéine selon le vecteur Fe-Fe (générant une force motrice de formation de cet intermédiaire), à une structure de type dimère « tête bêche » de $\text{Fe}^{\text{IV}}=\text{O}$ (structure 10, **Figure I.4**) possédant un pont carboxylate supplémentaire.

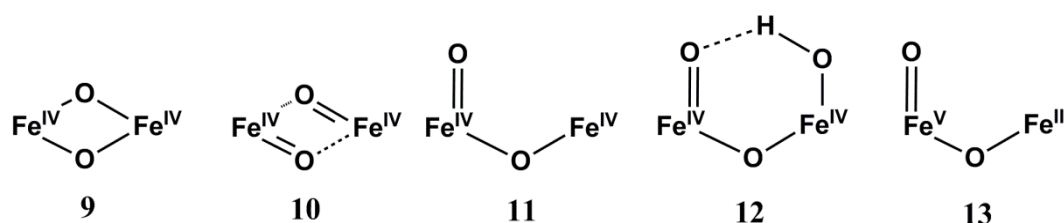


Figure I.4 : Structures possibles de l'intermédiaire MMOH_Q .⁶⁸

Plusieurs autres structures pour l'intermédiaire MMOH_Q , faisant notamment intervenir un seul centre $\text{Fe}^{\text{IV}}=\text{O}$ (structures 11 et 12, **Figure I.4**), ou même $\text{Fe}^{\text{V}}=\text{O}$ (structure 13, **Figure I.4**) ont donc été proposées au cours des dernières années, mais l'obtention récente de données de spectroscopie de résonance Raman sur cette espèce⁸² tend à confirmer une structure de type bis- μ -oxo- $\text{Fe}^{\text{IV}}\text{Fe}^{\text{IV}}$ ayant un pont carboxylate supplémentaire, provenant du résidu glutamate 243 de la protéine (**Figure I.5**).

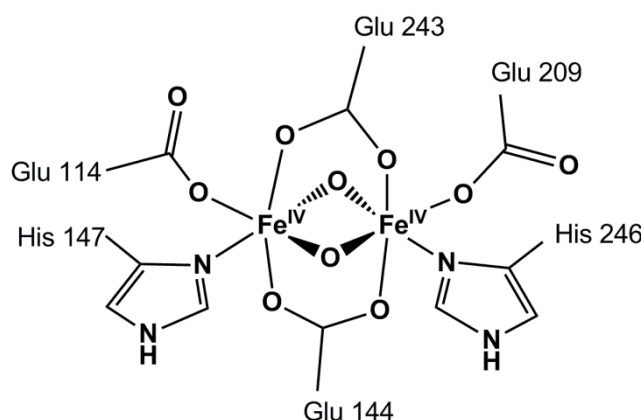


Figure I.5 : Structure proposée pour l'intermédiaire MMOH_Q , d'après les données de spectroscopie de résonance Raman.⁸²

Afin d'activer la robuste liaison C-H du méthane, l'intermédiaire MMOH_Q se doit d'être un oxydant très puissant. Cependant, cette capacité oxydante doit être maîtrisée afin de prévenir des dommages qu'il pourrait causer à la protéine. Il n'est donc pas improbable que l'espèce

oxydante ne soit pas l'intermédiaire Q, mais une autre espèce issue d'un réarrangement de MMOH_Q , très oxydante, qui ne se formerait qu'en présence de substrat dans le site binucléaire à fer.

L'espèce MMOH_Q réagit rapidement avec le méthane et d'autres substrats.⁷⁶ Les considérations mécanistiques de cette réaction seront détaillées par la suite. Une fois la molécule de substrat oxydée, l'espèce MMOH_{ox} résultante est réduite à deux électrons apportés par MMOR et provenant de NADH, et l'atome d'oxygène rémanent est transformé en molécule d'eau grâce à l'apport de deux protons. L'espèce MMOH_{red} formée est alors prête à réagir de nouveau avec le dioxygène.

En l'absence de substrat, MMOH_Q se dégrade en MMOH_{ox} par l'acquisition de deux électrons et deux protons. Le mécanisme de cette transformation est encore obscur, mais il semblerait qu'un intermédiaire Q^* (présentant un épaulement de bande d'absorption à 455 nm) ait été identifié par des études cinétiques sur la MMOH de *M. capsulatus* (Bath).⁷⁷

Enfin, il est important de remarquer que, de façon similaire aux cytochromes P450, l'espèce MMOH_{ox} est capable de réagir avec le peroxyde d'hydrogène pour générer l'intermédiaire MMOH_P . Cette réaction est appelée « peroxide shunt ».⁸³

3 – Mécanisme d'hydroxylation du méthane.

Le mécanisme exact de la réaction d'hydroxylation du méthane en méthanol dans le site actif de la MMOH est l'un des enjeux phares de la compréhension du fonctionnement de la sMMO. Le manque d'une structure tridimensionnelle obtenue par diffraction des rayons X pour l'intermédiaire MMOH_Q est le point le plus problématique quant à la résolution de ce mécanisme. De nombreuses questions se posent, notamment sur la formation d'un radical méthyle ou d'un carbocation lors du transfert d'oxygène, ainsi que sur la façon dont s'effectue ce transfert entre les atomes de fer et la molécule de méthane (mécanisme concerté synchrone ou non, interaction fer – méthane).⁸⁴ Plusieurs méthodes indirectes ont donc été utilisées afin de répondre à ces questions, mais malheureusement, aucune d'entre elles ne permet d'apporter de réponse définitive.

i – Utilisation de sondes mécanistiques de type « radical clock ».

Cette méthode, de plus en plus fréquemment utilisée, permet une observation indirecte des intermédiaires mis en jeu dans les mécanismes réactionnels en fonction des produits formés par la réaction étudiée. La formation d'un radical alkyle, d'un carbocation, ou l'insertion directe d'un atome d'oxygène dans la liaison C-H lors de la réaction de ces sondes conduit à un réarrangement caractéristique de la formation de l'un ou l'autre des intermédiaires. De nombreuses sondes mécanistiques ont été utilisées dans l'étude de la sMMO de *M. capsulatus* (Bath) et de *M. trichosporium* OB3b,^{85,86,87} mais la plupart de ces études donnent peu d'informations péremptoires favorisant un type de mécanisme en particulier. Les résultats les plus intéressants ont été obtenus grâce à l'utilisation du norcarane sur *M. capsulatus* (Bath)⁸⁸ et *M. trichosporium* OB3b.⁸⁹ Les produits majoritairement obtenus sont les isomères du 2-norcaranol (1, **Schéma I.11**) ce qui suggère un mécanisme partiellement concerté. De faibles quantités de 3-norcaranol, 2-norcaranone et 3-norcaranone ont également été observées

(respectivement 2, 3 et 4, **Schéma I.11**). Le (2-cyclohexenyl)-méthanol, produit issu du réarrangement radicalaire a été obtenu à hauteur de 3,3%, et le 3-cycloheptenol (respectivement 5 et 6, **Schéma I.11**), qui est le produit de réarrangement lié à la formation d'un carbocation, à hauteur de 2,6%. Le radical 2-norcaranyl ayant une constante d'ouverture de cycle de $k = 2 \times 10^8 \text{ s}^{-1}$,⁹⁰ sa durée de vie est alors estimée entre 50 et 150 ps. Cette valeur est bien plus élevée que les valeurs obtenues grâce à l'utilisation d'autres sondes mécanistiques.^{85,86,87} Les auteurs de l'étude sur le norcarane ont conclu que le passage par un intermédiaire radicalaire était vraisemblable, mais que les résultats obtenus étaient assez inhabituels pour ne pas être généralisés au mécanisme d'hydroxylation du méthane.

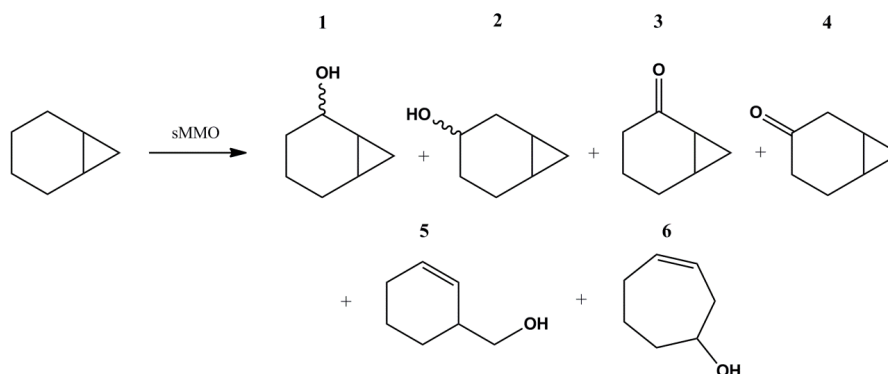


Schéma I.11 : Réaction d'oxydation du norcarane catalysée par la sMMO. Le produit 5 est le produit issu de la formation d'un radical et le produit 6 est celui issu de la formation d'un carbocation.⁸⁸

ii – Utilisation de substrats chiraux.

Il est important de prendre en considération que les sondes mécanistiques décrites ci-dessus ne sont pas tout-à-fait représentatives du substrat naturel de la sMMO qu'est le méthane, et que par conséquent, les informations obtenues ne peuvent pas forcément être applicables à l'hydroxylation d'alcane simples.

Une méthode élégante a été développée pour palier à cette situation, consistant à utiliser des isotopomères des substrats naturels de la sMMO (**Schéma I.12**).⁹¹ Une totale rétention de configuration témoignerait d'un mécanisme concerté, tandis qu'une totale racémisation indiquerait un mécanisme passant par un intermédiaire radicalaire ou carbocationique. Dans le cas de l'utilisation d'isotopomères de l'éthane et du butane, un ratio rétention/inversion de 70/30 fût observé. Cependant, la faible durée de vie du radical éthyle⁹² permet raisonnablement d'exclure la participation d'un intermédiaire radicalaire. En effet, il a été calculé que pour que la racémisation de l'isotopomère d'éthane dans les proportions obtenues soit possible, la durée de vie du radical formé doit être de 150 fs, ce qui est une valeur trop faible pour un mécanisme radicalaire conventionnel. Ceci suggère donc un mécanisme concerté (pour la rupture de la liaison C-H et la formation de la liaison C-O) non synchronisé, laissant place à la formation d'un radical partiellement libre possédant un temps de vie supérieur à un radical totalement libre. Il est toutefois nécessaire d'être prudent avec les conclusions qu'il est possible de tirer de l'utilisation de cette méthode. En effet, dans le cas des cytochromes P450, un mécanisme faisant intervenir un radical contrôlé par le métal a été démontré, provoquant une rétention de

configuration lors de l'hydroxylation du substrat, quand bien même la formation d'une espèce radicalaire suggérerait *a priori* une racémisation totale.⁹³

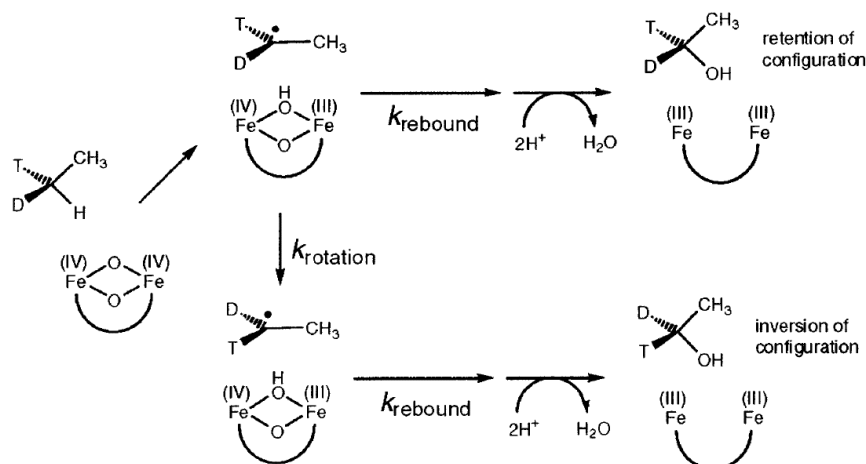


Schéma I.12 : Oxydation du (S)-[1-2H, 1-3H]-éthane, impliquant la formation d'un intermédiaire radicalaire. En fonction de la durée de vie du radical formé, une rétention ou une inversion de configuration peut être observée.⁸⁴

En comparaison, l'hydroxylation de l'éthane chiral par la pMMO présente une rétention de configuration de 100%, ce qui permet de mettre en évidence un mécanisme concerté pour cette enzyme.⁹⁴

iii – Effet isotopique cinétique (KIE).

L'étude cinétique des réactions catalysées par des enzymes sont compliquées, étant donné les multiples réactions qui sont impliquées dans le processus. La différence de cinétique entre la rupture d'une liaison C-H et d'une liaison C-D permet, en fonction de la grandeur de la variation observée, d'identifier si la rupture de la liaison C-H du substrat est l'étape déterminante du mécanisme. Dans le cas de l'intermédiaire MMOH_Q les résultats liés aux effets isotopiques cinétiques se sont révélés compliqués. Dans le cas de *M. trichosporium* OB3b,⁹⁵ la valeur de l'effet isotopique cinétique mesurée est située entre 50 et 100, pour l'oxydation de CH₄ et CD₄ à 4°C. La même équipe a plus récemment mesuré une valeur de KIE de 42 dans des conditions identiques.⁹⁶ Dans le cas de *M. capsulatus* (Bath),^{97,98} deux valeurs de KIE de 23 et 28 ont été mesurées. Dans le cas de l'éthane, aucun effet isotopique cinétique n'est observé. Les valeurs de KIE mesurées lors de la réaction de substrats polaires avec l'intermédiaire MMOH_Q de *M. capsulatus* (Bath) sont assez intrigantes. Les réactions avec le méthanol et le méthanol-*d*₃ n'ont pas montré d'effet isotopique cinétique, tandis que pour le nitrométhane et l'acétonitrile, des valeurs respectives de 8,1 et 46 ont été mesurées. Cependant, pour le nitrométhane, une cinétique de saturation était apparente, que le substrat soit deutéré ou non, alors que pour l'acétonitrile, le substrat non-deutéré présentait également une cinétique de saturation, mais il était difficile de le déterminer dans le cas de l'acétonitrile deutéré. Ceci indique qu'il est possible que l'étape limitante de l'oxydation de l'acétonitrile par MMOH_Q soit l'accès du substrat au site actif, ce qui ne permet pas de mesurer l'effet isotopique cinétique de l'étape d'oxydation.^{97,98} L'ensemble de ces données ne permet malheureusement pas de parvenir à un consensus quant au mécanisme d'hydroxylation, les incohérences étant trop nombreuses.

iv – Calculs quantiques et modélisation informatique.

Le manque de données structurales provenant d'une structure cristallographique sur l'intermédiaire MMOH_Q reste un problème prépondérant dans les études computationnelles. Plusieurs modèles ont été proposés, qui se différencient par la façon dont la liaison C-H du méthane est activée. Le modèle de Yoshizawa⁹⁹ propose que le fer soit acteur de l'activation de la liaison C-H, par analogie avec la réaction d'hydroxylation du méthane par l'ion $(\text{Fe}^{\text{III}}=\text{O})^+$ en milieu gazeux.¹⁰⁰ Dans ce modèle, l'étape cinétiquement limitante est la migration de l'atome d'hydrogène vers le pont oxo, impliquant la formation d'un état de transition à quatre centres (TS1, **Figure I.6**). Par la suite, la liaison C-O est formée par migration du groupement méthyle, ce qui fait apparaître un deuxième état de transition (TS2, **Figure I.6**), puis la rupture de la liaison Fe-O permet de former la molécule de méthanol qui est ensuite relâchée dans le milieu. Bien que ce modèle décrive la formation d'une liaison Fe-C, il n'y a aucune donnée expérimentale qui permette de supporter cette hypothèse.

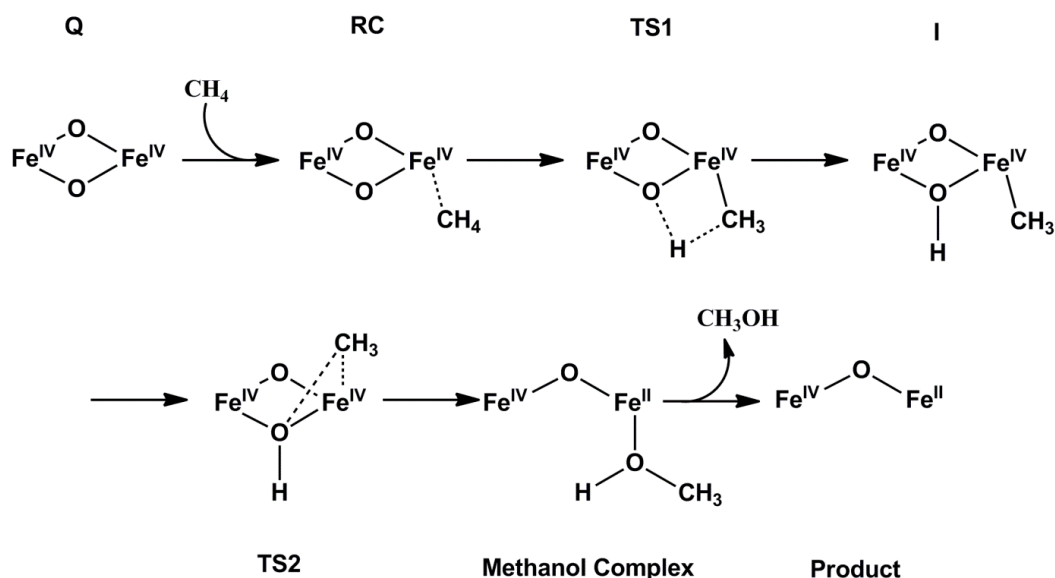


Figure I.6 : Mécanisme d'hydroxylation du méthane proposé par Yoshizawa.⁹⁹

Trois autres modèles proposent une approche différente, avec la formation d'un radical relativement libre dans chaque cas, mais qui diffèrent de par la structure des états de transition formés durant la réaction. Les modèles de Morokuma-Basch¹⁰¹ et de Siegbahn¹⁰² proposent tous les deux l'activation de la liaison C-H du méthane par un atome d'oxygène d'un des deux ponts oxo et la formation d'un radical méthyle. Le modèle de Freisner-Lippard¹⁰³ diffère des modèles précédents de par la quantité d'atomes utilisés dans les calculs, ainsi que la puissance des calculs effectués. De plus, ce modèle intègre les données cristallographiques obtenues sur MMOH_{red} ,⁵⁰ et tente de reproduire les caractéristiques structurales de MMOH_{red} en augmentant systématiquement la quantité d'atomes dans le modèle, d'où la grande puissance de calcul nécessaire. Ce modèle propose deux chemins mécanistiques, un mécanisme concerté non-synchrone et un mécanisme mettant en jeu un radical méthyle (**Figure I.7**).

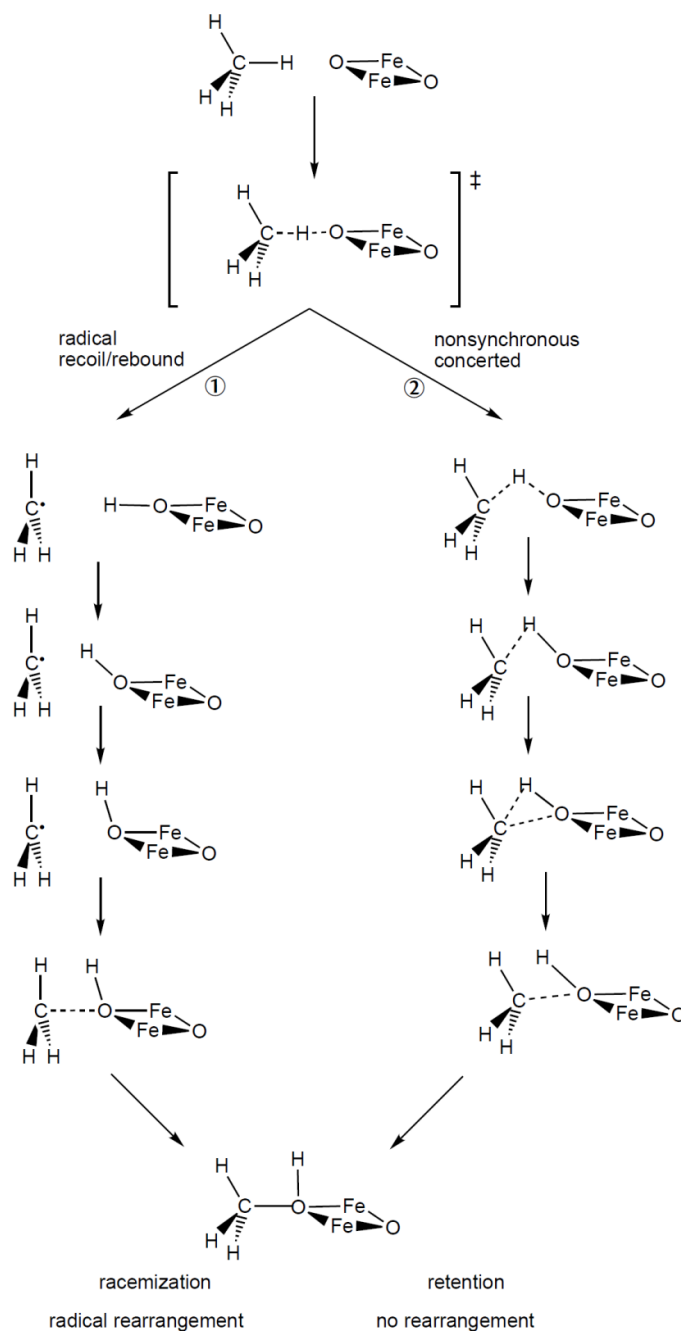


Figure I.7 : Mécanismes proposés pour l'hydroxylation du méthane par MMOH_Q, dans le modèle Freisner-Lippard.⁴⁸

Le premier état de transition provient de l'activation de la liaison C-H par un atome d'oxygène de l'un des ponts oxo de MMOH_Q. A partir de cet état de transition, deux possibilités sont décrites. Dans le mécanisme radicalaire (dit radical « recoil/rebound »), une fois le radical méthyle formé, une modification de l'angle Fe-O-H (jusqu'à une valeur de 93°) provoque la formation d'un second état de transition, et permet la formation de la liaison C-O et du complexe avec le méthanol pontant. Dans le cas de l'éthane, la durée de vie du radical pour ce mécanisme a été estimée à 5 à 10 ps, ce qui est suffisant pour conduire à une racémisation totale.

Dans le mécanisme concerté non-synchrone, le premier état de transition opère une modification de l'angle C-H-O, faisant place à un second état de transition (d'énergie plus élevée que le second état de transition du mécanisme radicalaire) à trois centres, puis à la formation de la liaison C-O et du complexe avec la molécule de méthanol pontant. L'état de transition à trois centres proposé est responsable de la rétention de configuration.

Jusqu'à présent, aucune donnée ne permet d'affirmer la prévalence d'un des mécanismes décrits. La nécessité d'informations structurales sur l'intermédiaire MMOH_Q met en évidence le besoin d'une structure cristallographique obtenue par diffraction des rayons X de cet intermédiaire.

B – Toluène monooxygénases.

Plusieurs types de toluène monooxygénases ont été identifiés chez différents microorganismes : la toluène 2-monooxygénase (T2MO) chez *Burkholderia cepacia*, la toluène 3-monooxygénase (T3MO) chez *Ralstonia pickettii*, la toluène 4-monooxygénase (T4MO) chez *Pseudomonas mendocina* KR1, et la toluène/o-xylène monooxygénase (ToMO) chez *Pseudomonas stutzeri* OX1.

La caractérisation de la T2MO a démontré des similarités remarquables avec la SMMO.¹⁰⁴ Elle est composée d'une sous-unité hydroxylase de 211 kDa (qui est elle-même un dimère de type $(\alpha\beta\gamma)_2$ et qui possède un site binucléaire à fer par monomère ($\alpha\beta\gamma$)), d'une sous-unité réductase de 40 kDa (contenant des cofacteurs FAD et $[2\text{Fe} - 2\text{S}]$), et d'une petite sous-unité de 10,4 kDa permettant la multiplication par 10 de l'activité de la protéine. Elle réalise l'hydroxylation en position *ortho* du toluène grâce au peroxyde d'hydrogène, probablement *via* un mécanisme de type « peroxide shunt » semblable à celui décrit dans le cas de SMMO. Des études RPE suggèrent que l'espèce initiale du cycle catalytique est de type $\text{Fe}^{\text{II}}\text{Fe}^{\text{II}}$ (signal à $g = 16$, disparaissant lorsque la T2MO est exposée au dioxygène). Les études plus contemporaines menées sur la T2MO consistent essentiellement en la modification génétique de la protéine pour l'hydroxylation de substrats différents du toluène.^{105,106}

Parmi les toluène monooxygénases, les T3MO¹⁰⁷ et T4MO¹⁰⁸ sont celles qui présentent le plus de similarités.¹⁰⁹ Elles présentent une structure à quatre composantes : une composante hydroxylase avec une structure de type $(\alpha\beta\gamma)_2$, siège de deux sites binucléaires à fer, une composante NADH oxydoréductase, une composante ferredoxine de type Rieske et une petite composante sans groupement prosthétique, augmentant les performances de la protéine hydroxylase. Malgré sa dénomination, la T3MO a en réalité été identifiée comme étant une enzyme favorisant l'hydroxylation en position *para*.¹¹⁰ Celle-ci réalise en effet la conversion du toluène en *p*-crésol et *m*-crésol dans les proportions 90/10, tandis que la T4MO effectue cette conversion dans les proportions 97/3. Récemment, une structure cristallographique de la sous-unité hydroxylase de la T4MO a été obtenue, et des études par mutagénèse dirigée ont permis de mettre à jour les contributions du site actif envers la régiospécificité de la réaction d'hydroxylation.^{111,112} Une structure cristallographique d'un intermédiaire de type μ -peroxo obtenue par « soaking » de cristaux de T4MO dans une solution de peroxyde d'hydrogène (réaction de « peroxide shunt ») a également récemment été obtenue par diffraction des rayons X (**Figure I.8**).¹¹³ Bien qu'issue d'une réaction différente de l'activation réductrice du dioxygène

par un centre $\text{Fe}^{\text{II}}\text{Fe}^{\text{II}}$, cette structure cristallographique permet d'apporter des éléments d'information importants sur le mécanisme réactionnel de la T4MO, en plus d'être l'une des rares structures d'un intermédiaire peroxy de système biologique obtenue par diffraction des rayons X.

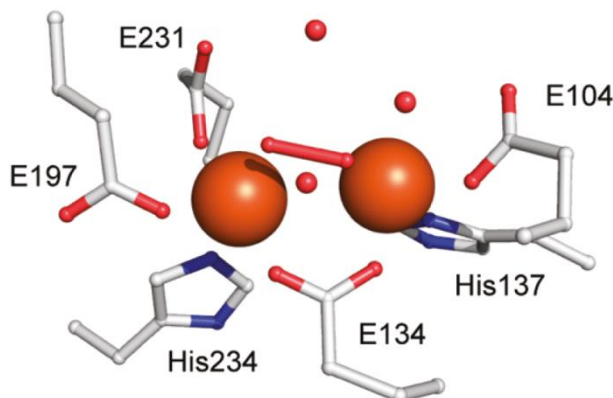


Figure I.8 : Structure tridimensionnelle de l'intermédiaire peroxy-T4MO obtenue par diffraction des rayons X. Les molécules d'eau sont représentées par des sphères rouges et le ligand peroxy est représenté par un bâton rouge.¹¹³

Parmi les toluène monooxygénases, celle qui a bénéficié du plus d'attention au cours de la dernière décennie est la toluène/o-xylène monooxygénase isolée chez *Pseudomonas stutzeri* OX1. Sa composition est similaire aux T3MO et T4MO,¹¹⁴ et l'obtention d'une structure cristallographique de sa composante hydroxylase a mis en évidence une ressemblance notable de son site actif binucléaire à fer avec celui de la sMMO.¹¹⁵ De plus, la synthèse de deux mutants Ile100Trp¹¹⁶ et Thr201Ser¹¹⁷ est à l'origine de l'observation par spectroscopie RPE et Mössbauer d'un intermédiaire de type $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ haut-spin, postulé comme étant un intermédiaire peroxy- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$. Cependant les paramètres du signal Mössbauer obtenus dans le cas de la composante hydroxylase ToMOH de la souche sauvage et du mutant Thr201Ser ont permis de proposer une possible recombinaison de cet intermédiaire peroxy au cours du cycle catalytique (Figure I.9).¹¹⁸

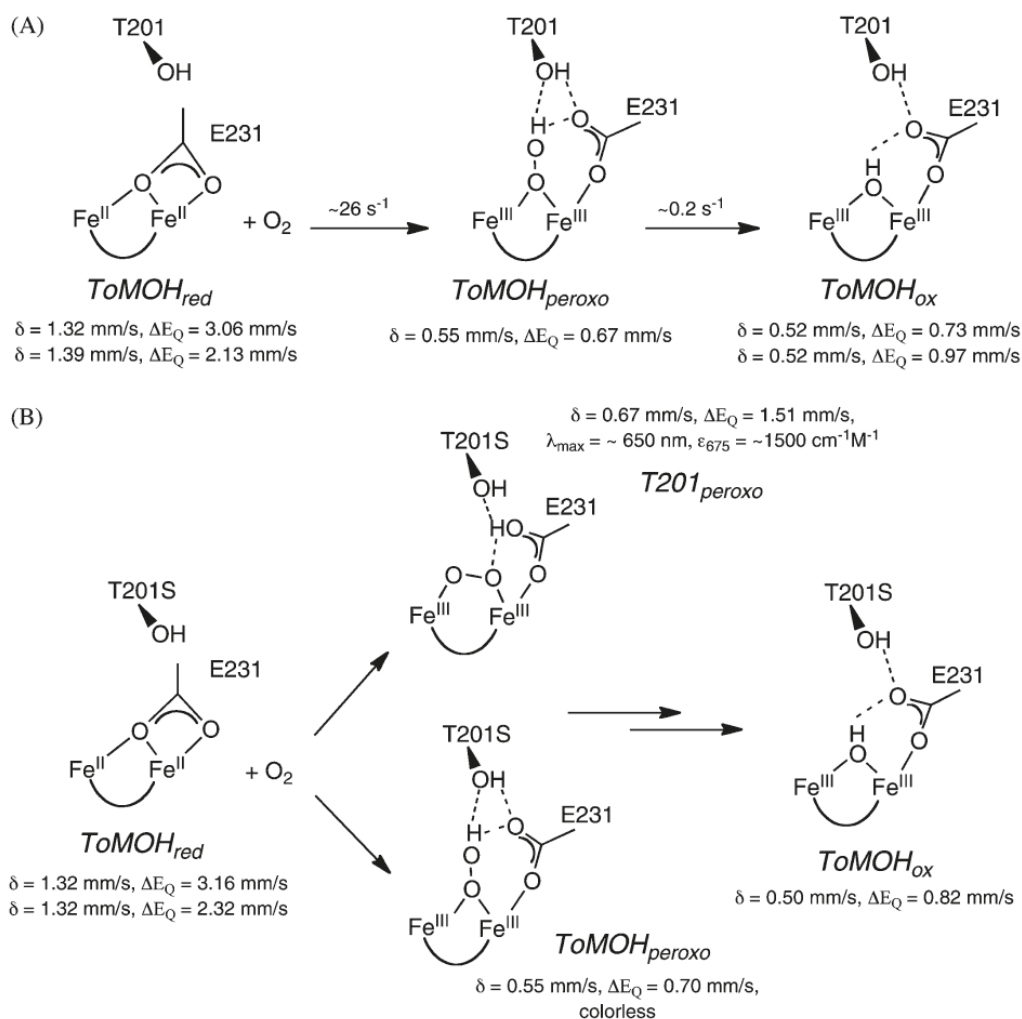
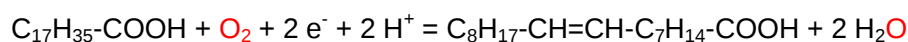


Figure I.9 : Mécanisme proposé pour l'activation du dioxygène par ToMOH souche sauvage (A) et ToMOH mutant T201S (B), et paramètres Mössbauer des intermédiaires observés à 4°C et pH 7.¹¹⁸

C – « Stearoyl-acyl carrier protein » Δ^9 désaturase.

La « stearoyl-acyl carrier protein » Δ^9 désaturase (protéine porteuse de stéaroyle-acyle ou stéaroyle-ACP Δ^9 désaturase) est l'une des plus importantes enzymes impliquées dans le métabolisme des acides gras chez les plantes. Elle catalyse l'oxydation de l'acide stéarique, attaché à la protéine porteuse d'acyle via un thioester (stéaroyle-ACP), en oléoyl-ACP.^{119,120} Cette réaction est stéréosélective, produisant une double liaison de configuration *cis* entre les atomes de carbone C9 et C10 de l'acide oléique. Le bilan de la réaction est le suivant :



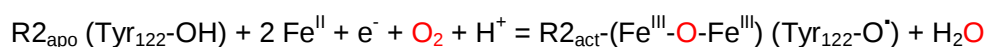
Deux structures cristallographiques sont disponibles pour les acyl-ACP désaturases, l'une pour la 18:0 Δ^9 désaturase issue de *Ricinus communis* (Ricin)¹²¹ et l'autre pour une désaturase bi-fonctionnelle issue de *Hedera Helix* (Lierre).^{122,123} Il s'agit de protéines homodimériques, dont chaque monomère est un repliement compact de 9 hélices. Le site actif binucléaire à fer de ces enzymes est situé au cœur d'un empaquetage de 4 hélices, positionné au sein d'une cavité

hydrophobe étroite et profonde. Celui-ci est relativement similaire au site binucléaire à fer de la sMMO, si ce n'est que le site actif de la stéaroyl-ACP Δ^9 désaturase est plus symétrique comparé à celui de la sMMO ou de la ribonucléotide réductase.¹²⁴ Des expériences de spectroscopie de résonance Raman¹²⁵ et Mössbauer¹²⁶ ont mis à jour un intermédiaire de type peroxo-Fe^{III}Fe^{III} très stable ($t_{1/2} \approx 30$ min à 25°C) lorsque l'enzyme sous forme réduite réagit avec le dioxygène. Le spectre de résonance Raman présente trois bandes caractéristiques d'une espèce peroxo à 442, 490 et 898 cm^{-1} , correspondant respectivement aux bandes de vibration symétrique $\nu_s(\text{Fe-O}_2)$, asymétrique $\nu_{as}(\text{Fe-O}_2)$ et $\nu(\text{O-O})$. L'utilisation de dioxygène marqué $^{18}\text{O}_2$ provoque un décalage des signaux respectivement à 425, 471, 845 cm^{-1} . Les études de spectroscopie Mössbauer présentent, pour l'intermédiaire peroxo- $\Delta 9\text{D}$, deux doublets quadrupolaires ($\delta = 0,68 \text{ mm.s}^{-1}$ et $\Delta E_Q = 1,90 \text{ mm.s}^{-1}$; $\delta = 0,64 \text{ mm.s}^{-1}$ et $\Delta E_Q = 1,60 \text{ mm.s}^{-1}$) qui se déplacent progressivement après addition de dioxygène dans l'enzyme ($\delta = 0,57 \text{ mm.s}^{-1}$ et $\Delta E_Q = 1,91 \text{ mm.s}^{-1}$; $\delta = 0,52 \text{ mm.s}^{-1}$ et $\Delta E_Q = 1,41 \text{ mm.s}^{-1}$). L'espèce formée a été nommée « peroxo-cycled $\Delta 9\text{D}$ » par les auteurs, mais aucune structure n'a été proposée pour cette espèce.

Un élément méritant d'être remarqué est l'asymétrie suggérée par les paramètres des signaux Mössbauer pour l'intermédiaire peroxo- $\Delta 9\text{D}$, ce qui contraste par rapport à l'intermédiaire MMOH_P décrit précédemment. En effet, la présence de deux doublets quadrupolaires dans le spectre Mössbauer de l'espèce peroxo- $\Delta 9\text{D}$ indique une différence dans l'environnement des deux atomes de fer du site actif. On peut alors raisonnablement se poser la question de savoir si cette particularité intervient dans la réactivité de désaturase de cette enzyme.

D – Ribonucléotide réductase.

La réduction des ribonucléotides par la ribonucléotide réductase (RNR) est essentielle à la production de désoxyribonucléotides, nécessaires à la biosynthèse et à la réparation de l'ADN. Trois classes de RNR existent, présentant toutes un site métallique mettant en œuvre une réaction radicalaire,¹²⁷ mais seules les RNR de la classe I possèdent un site actif binucléaire à fer. Les RNR de classe I sont des homodimères de type $\alpha_2\beta_2$, le monomère α_2 étant nommé R1 et le monomère β_2 nommé R2.¹²⁸ La sous-unité R1 comprend le site en charge de la fixation du substrat, des sites responsables de la régulation allostérique, ainsi que des résidus cystéinyle impliqués dans la réduction des ribonucléotides.¹²⁹ Dans la sous-unité R2, chaque composante β possède un site actif binucléaire à fer, réagissant avec le dioxygène pour former un radical au niveau du résidu tyrosinyle 122, particulièrement stable, et qui est le point de départ d'un transfert électronique de longue distance, par un réseau de liaisons hydrogène, jusqu'à la cystéine 439 de la sous-unité R1.¹³⁰ Il a été estimé que le substrat et le radical tyrosinyle 122 sont éloignés d'une distance supérieure à 30 Å.¹²⁴ L'équation bilan de la réaction de formation de ce radical tyrosinyle 122 est la suivante :



L'espèce R2_{red} (issue de l'interaction des deux atomes de Fe^{II} avec la forme apo de la sous-unité R2 (R2_{apo}), présentant un signal RPE à $g \approx 17$ ¹³¹ et un doublet quadrupolaire de paramètres $\delta = 0,68 \text{ mm.s}^{-1}$ et $\Delta E_Q = 1,90 \text{ mm.s}^{-1}$ en spectroscopie Mössbauer,¹³² possède un

site de type $\text{Fe}^{\text{II}}\text{Fe}^{\text{II}}$, faiblement couplé de façon antiferromagnétique.¹³³ Cette espèce réagit avec le dioxygène pour former deux intermédiaires successifs nommées respectivement U et X.

Peu d'informations sont disponibles sur l'intermédiaire U, celui-ci se décomposant rapidement en l'intermédiaire X. Cependant, il présente une bande d'absorbance à 565 nm, et aucune absorbance à 412 nm, ce qui suggère l'absence du radical tyrosinyle 122 dans cet intermédiaire.¹³⁴ Il a d'abord été proposé que cette espèce soit de type μ -peroxo, mais les données obtenues par spectroscopie RPE et Mössbauer ne corroboraient pas cette hypothèse.¹³⁵ En particulier, des analyses supplémentaires par spectroscopie Mössbauer ont montré une absence des signaux caractéristiques de l'intermédiaire peroxo observé notamment dans le cas de la sMMO. Sur la base de similarités optiques et l'observation d'un signal large à $g = 2$ en spectroscopie RPE,¹³⁶ il a été proposé que cette espèce U soit en fait de type $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ avec un radical tryptophanyle protoné.

Le second intermédiaire X est quant-à-lui bien mieux caractérisé, étant donnée sa relative stabilité. Il possède un maximum d'absorbance à 360 nm, mais pas de bande à 412 nm caractéristique du radical tyrosyle 122.¹³⁴ Des expériences de spectroscopie RPE couplées à la méthode de congélation rapide ont permis d'observer un signal isotrope à $g = 2$ ¹³⁷ et les analyses par spectroscopie Mössbauer ont montré des signaux caractéristiques d'un environnement différent pour les deux atomes de fer du site binucléaire, l'un d'entre eux présentant une anisotropie considérable ($\delta = 0,56 \text{ mm.s}^{-1}$ et $\Delta E_Q = 0,90 \text{ mm.s}^{-1}$; $\delta = 0,26 \text{ mm.s}^{-1}$ et $\Delta E_Q = 0,60 \text{ mm.s}^{-1}$).¹³⁸ Sur la base de ces observations, cet intermédiaire X a été postulé comme une espèce de valence mixte $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{IV}}$, possédant trois atomes d'oxygène exogènes, deux d'entre eux provenant du dioxygène, et le dernier d'une molécule d'eau, comme l'indiquent les analyses par spectroscopie ^{17}O -ENDOR.¹³⁷ Cet intermédiaire se décompose ensuite en une espèce $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ radical tyrosinyle, via une oxydation à un électron et le départ d'une molécule d'eau.¹³⁴

Cet intermédiaire X n'est cependant pas l'intermédiaire directement formé par la réaction de l'espèce $\text{Fe}^{\text{II}}\text{Fe}^{\text{II}}$ de R2_{red} . Des études par mutagenèse dirigée avaient mis en évidence la formation d'un intermédiaire de type 1,2- μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$. Ainsi, la modification de l'aspartate 84 en glutamate (Asp84Glu) provoque la formation, lors de la réaction de R2_{red} avec le dioxygène, d'un intermédiaire caractérisé comme étant un 1,2- μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$, par analogie avec l'intermédiaire peroxo observé chez la sMMO.¹³⁹ Plus récemment, des expériences de spectroscopie RPE et Mössbauer ont permis de caractériser cette espèce 1,2- μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ chez la souche sauvage de RNR chez *E. coli*, grâce à l'utilisation de la méthode de congélation rapide. Le spectre Mössbauer présente en effet un doublet quadrupolaire de paramètres $\delta = 0,63 \pm 0,03 \text{ mm.s}^{-1}$ et $\Delta E_Q = 1,73 \pm 0,05 \text{ mm.s}^{-1}$,¹⁴⁰ analogue au signal de l'espèce MMOH_P et de l'espèce peroxo observée chez le mutant Asp84Glu de RNR décrit précédemment.

E – Aldéhyde déformylase oxygénase cyanobactérienne.

La biosynthèse de longues chaînes aliphatiques est réalisée par une grande variété d'organismes, dont les plantes, les insectes et les bactéries.¹⁴¹ La biosynthèse de ces alcanes par les cyanobactéries est la voie biosynthétique qui a été découverte le plus récemment.¹⁴² A ce jour, l'aldéhyde déformylase oxygénase cyanobactérienne (cADO) est la seule décarbonylase pour laquelle une structure tridimensionnelle a été obtenue par diffraction des rayons X (Figure I.10).¹⁴³

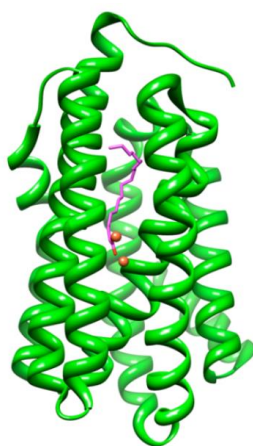
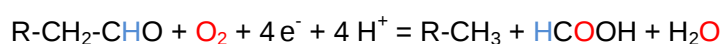


Figure I.10 : Structure de la cADO de *P. marinus* obtenue par diffraction des rayons X. ^{143,147}

Le site actif binucléaire à fer est situé au sein d'un empilement de quatre hélices, et chacun des atomes de fer est coordonné par un résidu histidine et deux résidus carboxylate (deux aspartates dans un cas, et un aspartate et un glutamate dans l'autre cas). Quatre hélices α supplémentaires s'ajoutent à la structure, formant une longue cavité hydrophobe servant de site de fixation du substrat, qui se termine au site actif binucléaire à fer. Comparée aux autres métalloenzymes non-hémiques binucléaires à fer, la cADO présente une structure relativement minimaliste, et l'enzyme, de seulement 29 kDa, est bien plus petite que les autres enzymes de cette catégorie. De façon similaire aux enzymes décrites précédemment, l'activité de la cADO requiert du dioxygène et un système oxydo-réducteur externe. Cependant, des composantes analogues aux MMOR et MMOB, si elles existent, n'ont pas encore été identifiées pour ce système.¹⁴⁴ Des études initiales ont établi que la conversion des aldéhydes en alcanes nécessite un système réducteur externe, qu'il s'agisse de ferredoxine réduite ou d'un réducteur chimique tel que le méthosulfate de phénazine couplé à NADH.¹⁴⁵ Contrairement aux aldéhydes déformylases oxygénases présentes chez les plantes ou les insectes, il a été démontré que dans le cas de la cADO, la fonction aldéhyde du substrat était transformée en une molécule de formiate, plutôt qu'en une molécule de monoxyde ou de dioxyde de carbone.^{145,146} Des expériences de marquage au deutérium^{145,146} et au dioxygène $^{18}\text{O}_2$ ¹⁴⁴ ont révélé que l'atome d'hydrogène de la fonction aldéhyde était conservé dans la molécule de formiate produite et que l'atome d'oxygène supplémentaire de cette même molécule de formiate provient du dioxygène. L'atome d'hydrogène de l'alcane formé durant la réaction de déformylation provenait quant à lui du solvant. L'équation bilan de la réaction est donc :



En se basant sur ces observations et sur l'extrapolation des données des autres oxygénases binucléaires à fer, un mécanisme a été proposé (**Figure I.11**).¹⁴⁴

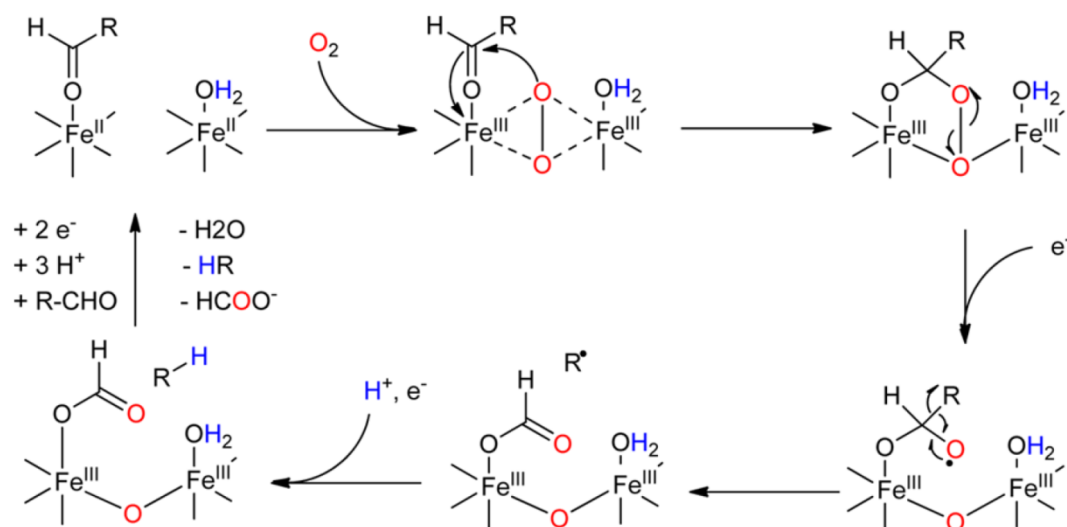


Figure I.11 : Mécanisme proposé pour la déformylation d'aldéhydes par la cADO.¹⁴⁷

La réaction démarre par la réduction de l'espèce $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ en un centre $\text{Fe}^{\text{II}}\text{Fe}^{\text{II}}$ pouvant activer le dioxygène de façon réductrice. Il est proposé que cette activation provoque la formation immédiate d'un intermédiaire de type peroxy, de façon tout à fait similaire au mécanisme de la SMMO. Cet intermédiaire peroxy réalise une addition nucléophile sur la fonction aldéhyde du substrat pour former une espèce intermédiaire de type peroxy-hémiacétal. Ensuite, l'injection d'un électron dans le site actif permet de générer un radical formyle, qui précède la formation d'un radical alkyle primaire par un réarrangement intramoléculaire provoquant la rupture de la liaison C-C du substrat. Une molécule de formiate est alors libérée et une réaction de transfert d'électron couplée à un transfert de proton permet la formation de l'alcane.

De récentes expériences de spectroscopie d'absorption UV/visible par méthode de flux stoppé et spectroscopie Mössbauer supportent l'hypothèse de la formation de l'espèce peroxy-hémiacétal.¹⁴⁸ La formation de l'espèce peroxy- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ est interrompue par l'apparition caractéristique d'une bande d'absorbance à 450 nm, dépendamment de la présence du substrat. Le spectre Mössbauer obtenu par congélation rapide révèle un signal ($\delta = 0,48 \text{ mm.s}^{-1}$ et $\Delta E_Q = 0,49 \text{ mm.s}^{-1}$; $\delta = 0,55 \text{ mm.s}^{-1}$ et $\Delta E_Q = 1,23 \text{ mm.s}^{-1}$) caractéristique d'une espèce $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$, en accord avec la formation d'un intermédiaire peroxy ou peroxy-hémiacétal. En absence d'un réducteur externe, cette espèce est relativement stable ($t_{1/2} \approx 400 \text{ s}$). Cependant la réduction par ajout de méthoxy-monopersulfate de potassium ($^{\text{MeO}}\text{PMS}$) entraîne la formation d'un intermédiaire de type $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ ($\delta = 0,55 \text{ mm.s}^{-1}$ et $\Delta E_Q = 1,80 \text{ mm.s}^{-1}$; $\delta = 0,51 \text{ mm.s}^{-1}$ et $\Delta E_Q = 1,08 \text{ mm.s}^{-1}$), distinct de l'espèce peroxy/peroxy-hémiacétal et de l'état de repos $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ de l'enzyme, révélant la présence d'un intermédiaire dont le centre bimétallique est lié aux produits de la réaction (formiate et alcane). L'utilisation d'un aldéhyde, possédant un groupement cyclopropyle placé de façon stratégique (permettant son utilisation en tant que sonde mécanistique de type « radical clock ») soutient l'hypothèse d'un mécanisme

radicalaire.^{149,150} Lors de la réaction de ce substrat avec la cADO, seuls des produits de réarrangement radicalaires sont observés, indiquant la formation d'un radical alkyle d'une durée de vie supérieure à 10 ns.

Enfin, il a été récemment démontré que la cADO était capable de catalyser d'autres réactions d'oxydation.¹⁵¹ La réaction de la cADO avec le nonanal et le décanal (substrats lents) résultent en la formation d'alcools et d'aldéhydes à chaîne carbonée n-1, en plus des alcanes de chaîne n-1. De plus, la formation du nonanal à partir du nonanol par la cADO indique la probable formation d'un intermédiaire diffus durant la réaction, ce qui suggère un mécanisme relativement différent du mécanisme proposé précédemment (**Figure I.12**).

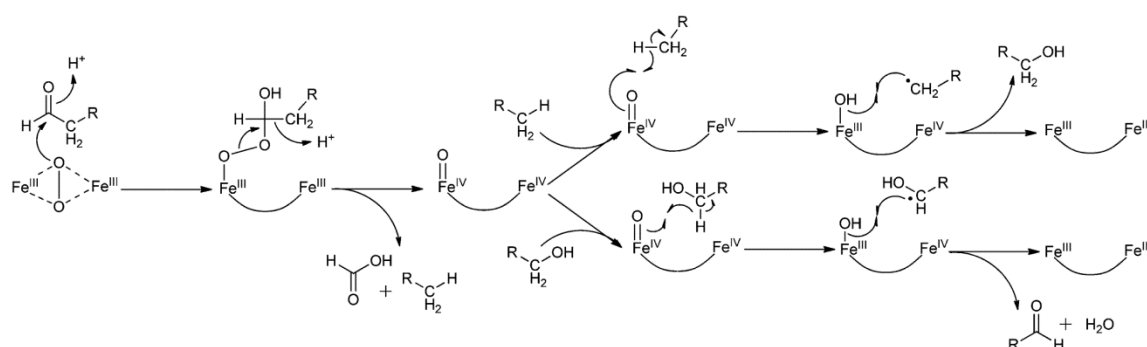


Figure I.12 : Mécanisme alternatif proposé pour la réaction de déformylation des aldéhydes par la cADO.¹⁴⁷

Ce mécanisme invoque la rupture hétérolytique de la liaison C-C pour former une molécule de formiate, d'un carbanion pouvant être rapidement protoné, et d'une espèce de type Fe^{IV}-superoxo. L'alcane formé pourrait alors à ce point être hydroxylé ou alternativement diffuser en dehors de l'enzyme. Ceci permettrait à d'autres alcanes ou alcools d'être oxydés par l'espèce Fe^{IV}-superoxo. Malgré le fait que ce mécanisme tienne compte de la formation des produits d'oxydation observés dans cette étude, il contraste avec la proposition de rupture homolytique réductrice, corroborée par les études décrites précédemment.

F – Arylamine oxygénases AurF/CmlI et la β -hydroxylase CmlA.

La biosynthèse du chloramphénicol, un antibiotique produit par la bactérie *Streptomyces venezuelae* nécessite l'intervention de deux enzymes binucléaires à fer (**Schéma I.13**).

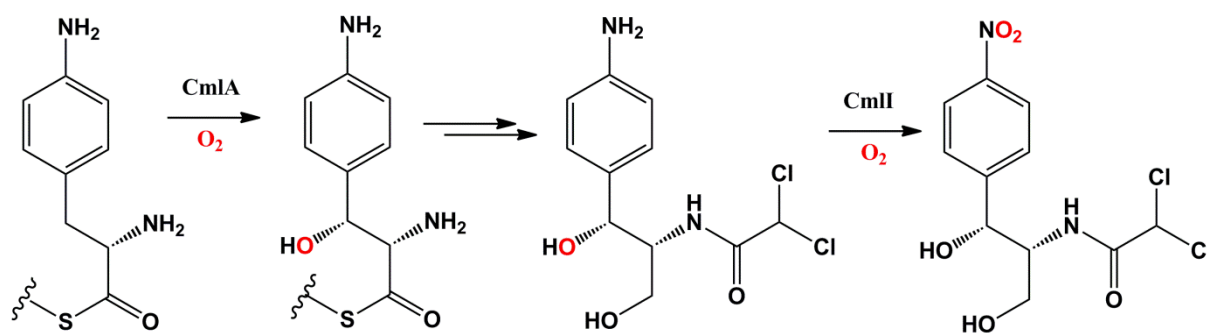


Schéma I.13 : Biosynthèse du chloramphénicol chez *Streptomyces venezuelae*.

La première étape catalysée par une enzyme binucléaire à fer est la β -hydroxylation d'un dérivé de la L-*p*-aminophénylalanine (L-PAPA) pour former un dérivé la L-*p*-aminophénylsérine.¹⁵² Cette réaction est catalysée par la CmlA β -hydroxylase, une métalloenzyme dimérique, dont chaque monomère présente une masse d'environ 60 kDa. Chaque unité monomérique possède un domaine N-terminal de topologie $\alpha\beta$, et un domaine C-terminal de type $\alpha\beta\alpha$, de façon similaire aux β -lactamases. Les deux atomes de fer sont hexacoordinés, de géométrie pseudo-octahédrique, et reliés par un pont oxo (**Figure I.13**).^{153,154} L'obtention de données structurales sur cette enzyme étant récente, très peu d'informations mécanistiques sont disponibles à son sujet.

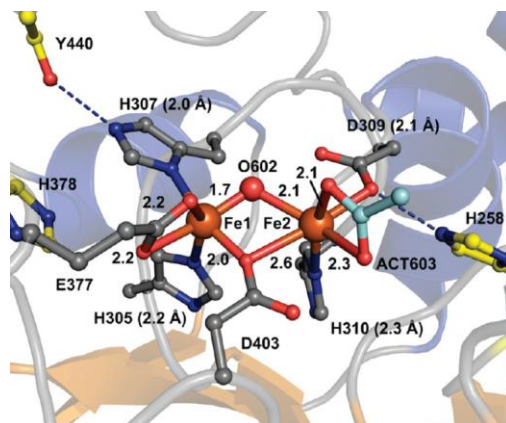


Figure I.13 : Structure du site actif binucléaire à fer de la CmlA β -hydroxylase, obtenue par diffraction des rayons X. Les longueurs de liaisons sont indiquées en Angstroms et les liaisons hydrogènes sont représentées en pointillés.¹⁵⁴

La seconde enzyme binucléaire à intervenir dans la biosynthèse du chloramphénicol chez *Streptomyces venezuelae* est la CmlII arylamine *N*-oxygenase.¹⁵⁵ Des analyses par spectroscopie d'absorption UV/visible, RPE et Mössbauer ont mis en évidence un site binucléaire à fer, dont la réactivité avec le dioxygène diffère de façon notable par rapport aux enzymes décrites précédemment.¹⁵⁶ En effet, l'addition de dioxygène sur l'enzyme entraîne la formation d'un intermédiaire dont la durée de vie est élevée ($t_{1/2} = 3$ h à 4°C). Le spectre Mössbauer de cet intermédiaire présente deux doublets quadripolaires ($\delta = 0,62$ mm.s⁻¹ et $\Delta E_Q = -0,23$ mm.s⁻¹; $\delta = 0,54$ mm.s⁻¹ et $\Delta E_Q = -0,68$ mm.s⁻¹) dont les paramètres sont différents de ceux observés pour les intermédiaires peroxo de la sMMO ou de la stéaroyl-ACP Δ^9 désaturase. Un signal Raman caractéristique d'une liaison O-O a également été observé, à 791 et 748 cm⁻¹, respectivement lors de l'addition de ¹⁶O₂ et ¹⁸O₂ sur la forme réduite de l'enzyme. Sur la base de ces résultats, un mécanisme pour la première étape d'oxydation d'arylamines catalysée par CmlII a été proposé, faisant intervenir un intermédiaire μ - η^1 : η^2 -peroxo-Fe^{III}Fe^{III} (**Figure I.14**).¹⁵⁶

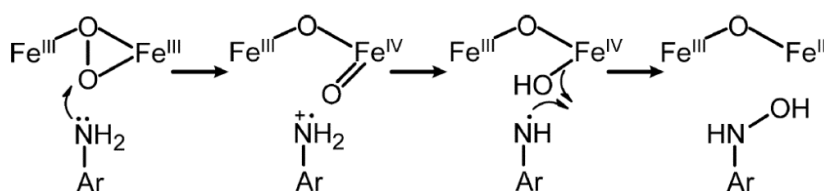


Figure I.14 : Mécanisme proposé pour la première étape d'oxydation d'arylamines par CmlII.¹⁵⁶

Il a également été démontré que la cinétique de disparition de cet intermédiaire était dépendante de la nature de l'amine utilisée en tant que substrat, les amines plus riches en électrons favorisant une disparition plus rapide.¹⁵⁷ Il est alors plausible que CmII initie l'oxydation des arylamines par un simple transfert d'électrons du substrat vers l'intermédiaire peroxy, permettant d'éviter la formation d'oxydants plus puissants. Ceci permet d'offrir plus de contrôle à la réactivité de l'enzyme, notamment de lui éviter de réaliser l'hydroxylation de cycles aromatiques ou de chaînes aliphatiques.

Enfin, une autre enzyme de type arylamine oxygénase a été récemment identifiée. Il s'agit de la *p*-aminobenzoate oxygenase AurF, isolée chez *Streptomyces thioletus*, intervenant dans la biosynthèse d'un antibiotique nommé l'auréothine. Cette enzyme est toutefois sujette à controverse, la structure de son site actif n'étant encore définie avec certitude, principalement au niveau de la nature des deux atomes métalliques présents dans le site actif. Une structure cristallographique de cette enzyme a été obtenue par diffraction des rayons X,¹⁵⁸ et plusieurs équipes ont réalisé des analyses de cette enzyme grâce à différentes techniques spectroscopiques, qui ont permis de proposer trois compositions en métal différentes : Fe-Fe,¹⁵⁹ Mn-Mn¹⁵² et Fe-Mn.¹⁶⁰

G – Déoxyhypusine hydroxylase.

La déoxyhypusine hydroxylase (DOHH) est une enzyme clé de la biosynthèse de l'hypusine (**Figure I.15**), un acide aminé présent dans le facteur d'initiation de traduction eucaryote 5A (eIF5A), protéine régulant la prolifération cellulaire.¹⁶¹

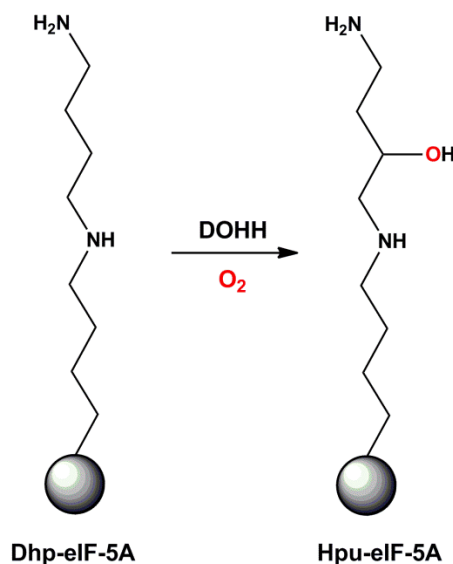


Figure I.15 : Biosynthèse de l'hypusine-eIF-5A à partir de la déoxyhypusine-eIF-5A, catalysée par DOHH.¹⁶¹

Il a été démontré, grâce à des expériences de spectroscopie Mössbauer et de résonance Raman, que la déoxyhypusine hydroxylase humaine (hDOHH) possédait un site actif binucléaire à fer, capable d'activer le dioxygène pour former un intermédiaire de type peroxy-Fe^{III}Fe^{III}, par analogie avec les enzymes décrites précédemment.¹⁶² Le spectre Mössbauer de cet intermédiaire présente deux doublets quadrupolaires ($\delta = 0,55 \text{ mm.s}^{-1}$ et $\Delta E_Q = 1,16 \text{ mm.s}^{-1}$; $\delta = 0,58 \text{ mm.s}^{-1}$ et $\Delta E_Q = 0,88 \text{ mm.s}^{-1}$) de paramètres similaires aux espèces peroxy

précédemment décrites. Le spectre de résonance Raman possède également des signaux caractéristiques d'un intermédiaire de ce type ($\nu(\text{O-O}) = 855$ et 811 cm^{-1} ; $\nu(\text{Fe-O}) = 473$ et 857 cm^{-1} lors de l'exposition de la forme réduite de hDOHH respectivement à $^{16}\text{O}_2$ et $^{18}\text{O}_2$).

Très récemment, les structures cristallographiques de hDOHH et de son intermédiaire peroxy- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ ont été obtenues par diffraction des rayons X (**Figure I.16**).¹⁶³

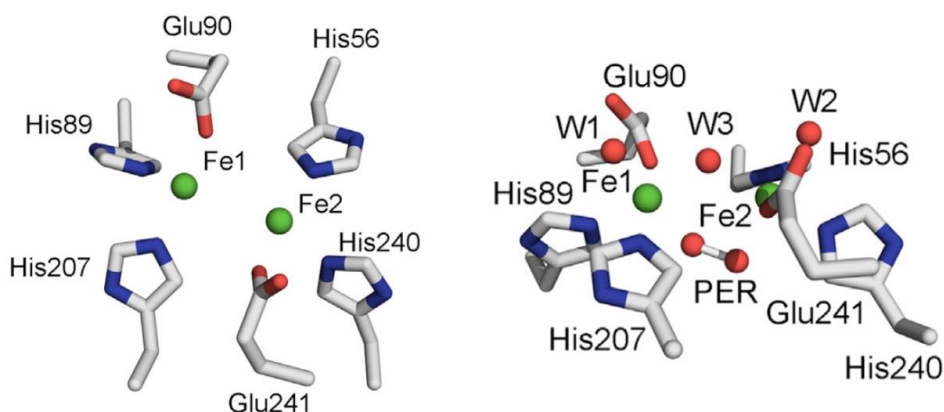


Figure I.16 : A gauche, structure tridimensionnelle obtenue par diffraction des rayons X du site actif binucléaire à fer de hDOHH. A droite, structure tridimensionnelle obtenue par diffraction des rayons X de l'intermédiaire peroxy de hDOHH. PER = O-O. W = H₂O.¹⁶³

Chaque atome de fer est coordonné par deux résidus histidines et un glutamate. Dans la structure de l'intermédiaire peroxy de hDOHH ($\text{hDOHH}_{\text{peroxy}}$), la distance entre les deux atomes de fer est de 3,77 Å et l'orientation du pont peroxy n'est pas tout-à-fait parallèle à l'axe Fe-Fe. Trois molécules d'eau sont également présentes dans les sphères de coordination des atomes de fer, l'une d'entre elles pontant les deux atomes de fer par un atome d'oxygène. Il n'est cependant pas exclu qu'il s'agisse en réalité d'un ion hydroxyde, ce qui avait été proposé avant l'obtention de cette structure.¹⁶²

La cristallisation de cet intermédiaire $\text{hDOHH}_{\text{peroxy}}$ a été rendue possible par sa durée de vie inhabituellement longue (jusqu'à 96 h à 10°C). Plusieurs éléments de réponse peuvent justifier de cette spécificité. Tout d'abord, la sphère de coordination du site actif binucléaire à fer est riche en résidus histidines, coordonnées aux atomes de fer par leurs atomes d'azote en position ϵ , et les ligands glutamates sont coordonnés aux atomes de fer de façon monodentate. Ceci contraste avec les sites actifs de la sMMO ou de la stéaroyl-ACP Δ^9 désaturase (possédant un site actif riche en ligands carboxylates, dont au moins un est un ligand pontant, et des histidines coordonnées par leurs atomes d'azote en position δ) dont les intermédiaires peroxy ont une durée de vie assez courte. Des études réalisées sur des complexes biomimétiques ont révélé que la rupture de la liaison O-O était favorisée par la présence de groupements électro-donneurs ou chargés négativement.¹⁶⁴ De plus, le ligand peroxy de l'espèce $\text{hDOHH}_{\text{peroxy}}$ est protégé par un environnement hautement hydrophobe, ce qui empêche probablement un transfert de proton efficace vers l'intermédiaire, et ralentit donc considérablement la rupture de la liaison O-O.

Enfin, il est important de noter que cette structure cristallographique est la seule structure obtenue par diffraction des rayons X d'un intermédiaire peroxy, provenant d'un système biologique et ayant été obtenue grâce à l'activation réductrice du dioxygène par l'enzyme sous forme réduite.

H – Myo-inositol oxygénase.

L'altération du métabolisme du myo-inositol et du D-chiro-inositol est impliquée dans la maladie du diabète.¹⁶⁵ Chez les animaux, le catabolisme du myo-inositol et du D-chiro-inositol dépend de la myo-inositol oxygénase (MIOX), qui catalyse la réaction de transformation du myo-inositol en acide D-glucuronique.¹⁶⁶

Plusieurs structures cristallographiques de cette enzyme ont été obtenues par diffraction des rayons X.^{167,168} Dans les deux cas, l'enzyme a été cristallisée en présence d'une molécule de substrat (myo-inositol) dans le site actif binucléaire à fer (**Figure I.17**). Ce site actif présente une sphère de coordination riche en résidus histidines, de façon similaire à la hDOHH décrite précédemment. En revanche, des analyses par spectroscopie RPE ont démontré que la MIOX diffère des enzymes décrites jusqu'à présent de par le fait que son état actif en catalyse est de valence mixte $\text{Fe}^{\text{II}}\text{Fe}^{\text{III}}$.¹⁶⁹ Les structures cristallographiques révèlent que ce centre $\text{Fe}^{\text{II}}\text{Fe}^{\text{III}}$ est lié à une molécule de myo-inositol par l'un des atomes d'oxygène du substrat, formant un pont alkoxo entre les deux atomes de fer, ce qui a également été confirmé par des expériences de spectroscopie ^2H ENDOR.¹⁷⁰

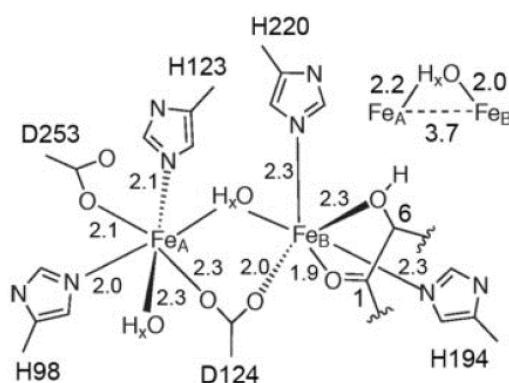


Figure I.17 : Structure du site actif de la MIOX. Les distances sont données en Angstroms. Seuls les atomes de carbone C1 et C6 de la molécule de myo-inositol sont représentés pour plus de clarté.¹⁶⁸

Un mécanisme a été proposé en accord avec les différentes données de spectroscopie obtenues (**Figure I.18**).^{171,172} Il est suggéré que l'état de valence mixte $\text{Fe}^{\text{II}}\text{Fe}^{\text{III}}$ lié à une molécule de substrat réagisse avec le dioxygène pour former un intermédiaire G de type superoxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$. Cet intermédiaire G se réarrange par une réaction d'abstraction d'hydrogène du substrat pour former une espèce H de type hydroperoxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$. Les étapes suivantes du mécanisme ne sont malheureusement qu'hypothétiques, de par l'absence de données spectroscopiques au niveau de l'étape de rupture de liaison C-C du substrat. Il est proposé qu'un transfert d'hydroperoxyde de l'atome de Fe^{III} sur le substrat radical C1 engendre la formation d'un intermédiaire 1-hydroperoxy-myo-inositol, dont le réarrangement intramoléculaire provoquerait la rupture de la liaison C1-C6 (au milieu, **Figure I.18**). Un mécanisme alternatif consiste en une rupture homolytique de la liaison O-O de l'intermédiaire H, provoquant la formation d'une espèce Fe^{IV} -oxo, puis un réarrangement intramoléculaire faisant intervenir l'espèce Fe^{IV} -oxo formée permettrait la rupture de la liaison C1-C6 (en bas, **Figure I.18**).

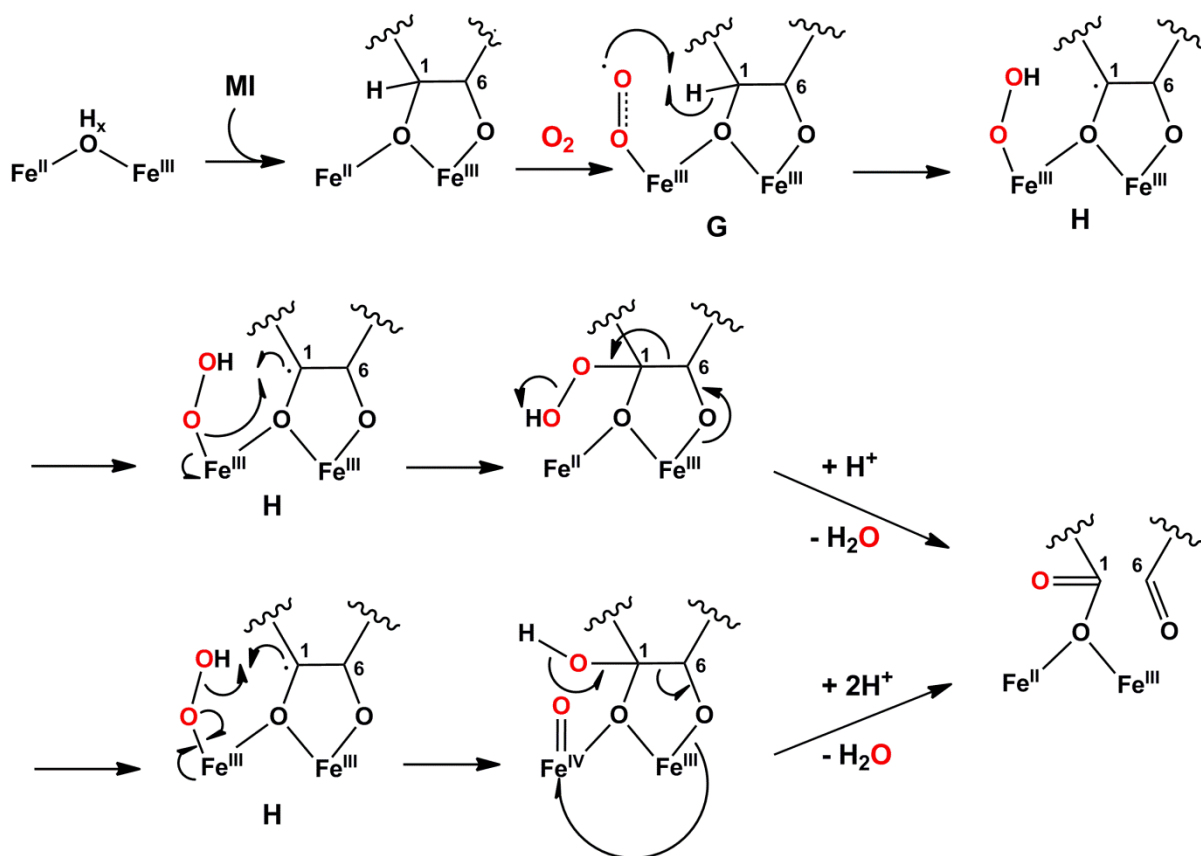


Figure I.18 : Mécanisme proposé pour la conversion du myo-inositol (MI) en acide D-glucuronique catalysée par la MIOX. Seuls les atomes de carbone C1 et C6 du myo-inositol sont représentés pour plus de clarté.^{168,172}

I – Deux cas particuliers : l'hémérythrine et la rubrérythrine.

L'hémérythrine et la rubrérythrine représentent deux cas particuliers parmi les métalloprotéines binucléaires à fer, de par le fait qu'elles ne possèdent pas une activité d'oxygénase comme les enzymes qui ont été décrites précédemment.

L'hémérythrine (Hr) est une métalloprotéine responsable du transport d'oxygène chez plusieurs espèces d'invertébrés marins.¹⁷³ Deux structures cristallographiques ont été obtenues par diffraction des rayons X, pour la forme oxygénée (oxyHr) et désoxygénée (deoxyHr) de cette protéine. Les deux formes présentent un site actif binucléaire à fer.¹⁷⁴ La forme deoxyHr possède un centre $\text{Fe}^{\text{II}}\text{Fe}^{\text{II}}$,¹⁷⁵ dont l'un des atomes de fer est pentacoordiné et de géométrie bipyramide trigonale. Le second atome de fer, quant à lui, est hexacoordiné et adopte une géométrie octaédrique. Ces deux atomes sont reliés par deux groupements carboxylates provenant chacun d'un résidu aspartate et glutamate, auxquels s'ajoute un pont hydroxo provenant d'une molécule d'eau. La fixation du dioxygène entraîne la formation d'une espèce hydroperoxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$,¹⁷⁶ provoquant un changement de la géométrie bipyramide trigonale à octaédrique pour l'un des atomes de fer.¹⁷⁷ Le changement des distances interatomiques¹⁷⁴ et des propriétés magnétiques¹⁷⁸ suggère que le transfert d'électrons lié à l'activation du dioxygène est couplé à un transfert de proton depuis le pont hydroxo vers le ligand hydroperoxo nouvellement formé (**Figure I.19**).

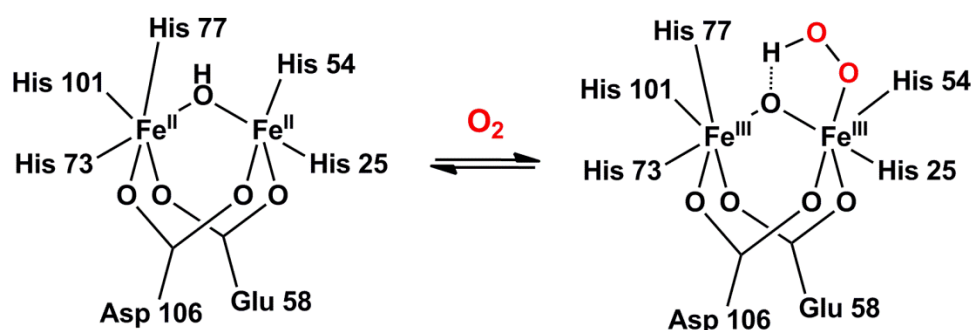


Figure I.19 : Fixation réversible du dioxygène dans le site actif binucléaire à fer de l'hémérythrine.

La rubrérithrine (Rr) est quant à elle responsable de la protection contre le stress oxydant chez les bactéries anaérobies,¹⁷⁹ et a été identifiée notamment chez *Desulfovibrio vulgaris* (Hildenborough).¹⁸⁰ Il s'agit d'un homodimère de 44 kDa, dont chaque monomère est constitué de domaines distincts : un domaine N-terminal formé par un empilement de quatre hélices α , possédant en son centre un site binucléaire à fer, ainsi qu'un domaine C-terminal de 45 acides aminés possédant un centre FeS_4 similaire à la rubrédoxine (**Figure I.20**).

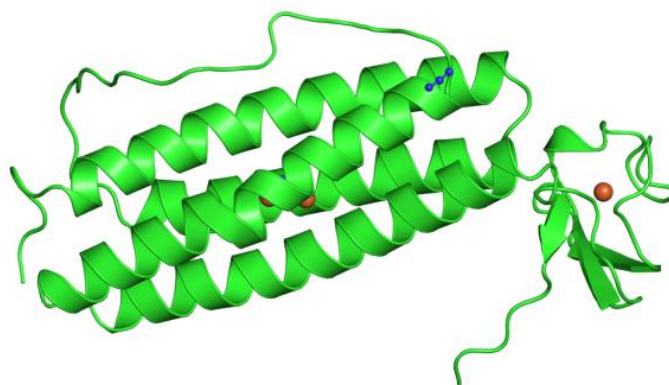


Figure I.20 : Structure d'une unité monomérique de la rubrérithrine en présence d'un ion azoture ($\text{Rr}_{\text{red}}^- \text{N}_3$).¹⁸¹

Le site actif de cette métalloprotéine présente (sous sa forme réduite Rr_{red}) deux atomes de Fe^{II} , liés entre eux par deux résidus glutamates et un pont oxo (**Figure I.21**). La sphère de coordination est complétée, pour le premier atome de fer, par deux résidus glutamates, l'un coordonné de manière bidentate et l'autre de manière monodentate. Le second atome de fer est coordonné de manière bidentate par un résidu glutamate, ainsi que par un résidu histidine.¹⁸⁰

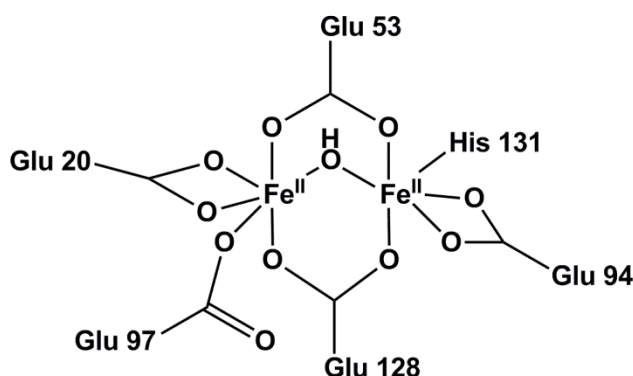


Figure I.21 : Site actif de la Rubrérithrine sous forme réduite (Rr_{red}).¹⁸⁰

Plusieurs études ont montré, *in vivo*^{182,183} et *in vitro*,¹⁸⁴ que la rubrérithrine possédait une activité de peroxydase, et permettait donc la réduction du peroxyde d'hydrogène en eau, selon l'équation bilan :



Les données obtenues par spectroscopie RPE¹⁸⁵ ont permis de mettre en évidence, lors de la réaction de Rr_{red} avec le peroxyde d'hydrogène, la formation d'une espèce de valence mixte $\text{Fe}^{\text{II}}\text{Fe}^{\text{III}}$ dont les atomes de fer sont couplés de façon antiferromagnétique. Il a été

proposé qu'un transfert intramoléculaire d'électrons du site FeS₄ jusqu'au centre binucléaire à fer soit en partie responsable de la formation de cette espèce de valence mixte. Il a également été proposé que l'environnement riche en résidus tyrosinyle à proximité du centre binucléaire à fer permettrait d'empêcher les réactions chimiques de type Fenton, afin de limiter les dégâts qui pourraient être générés par la production de radicaux hydroxyles lors de la réduction du peroxyde d'hydrogène.¹⁸¹

J – Avenir des enzymes binucléaires à fer.

Depuis maintenant plus de trente ans, la famille des métalloprotéines binucléaires à fer ne cesse de s'agrandir. Les avancées remarquables en matière de diffraction des rayons X et spectroscopies RPE et Mössbauer permettent d'obtenir régulièrement de nouvelles structures cristallographiques d'enzymes binucléaires à fer. Parmi les récentes découvertes, nous pouvons citer :

- La tRNA monooxygénase, qui est responsable de la modification post-traductionnelle de l'ARN de transfert (par l'hydroxylation allylique de la 2-méthylthio-N-6-isopentenyl adenosine).^{186,187}
- La HD phosphohydroxylase PhnZ, qui catalyse la conversion du 2-aminoéthylphosphonate en 2-amino-1-hydroxyéthylphosphonate (qui est une source de phosphate pour les bactéries marines).^{188,189}
- L'enzyme Clock-1, responsable du ralentissement du vieillissement chez les mammifères, isolée entre autres chez l'homme, et qui catalyse l'hydroxylation de la 5-déméthoxyubiquinone.¹⁹⁰

Enfin, l'analyse génétique couplée à l'utilisation de l'amplification en chaîne par polymérase (PCR) et de ses dérivés, permet également de prévoir quelles seront les prochains ajouts à la famille des métalloenzymes binucléaires à fer. C'est le cas par exemple pour la souche BCP1 de la bactérie *Rhodococcus sp.* capable de métaboliser les *n*-alcanes en phase gazeuse, et dont l'analyse de la séquence ADN a permis d'identifier chez elle la probable existence de deux monooxygénases binucléaires à fer, capable de réaliser l'oxydation d'alcanes tels que le butane.¹⁹¹

III – Modèles synthétiques d'enzymes hydroxylases binucléaires à fer.

Le manque de structures cristallographiques d'intermédiaires réactionnels chez les enzymes binucléaires à fer reste le point d'ombre majeur dans la compréhension profonde de leur fonctionnement. C'est la raison pour laquelle depuis plus de trente ans, de nombreux complexes modèles ont été développés. Dans cette partie, nous nous focaliserons sur les modèles synthétiques d'enzymes hydroxylases binucléaires à fer, en faisant la distinction entre les modèles structuraux et les modèles fonctionnels.

A – Modèles structuraux.

Les deux premiers complexes binucléaires à fer pouvant servir de modèles structuraux de la sMMO furent publiés par Lippard *et al.*¹⁹² ainsi que par Wieghardt *et al.*¹⁹³ en 1983 (**Figure I.22**). Ces deux complexes de type $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ ont en réalité d'abord été publiés en tant que modèles structuraux de l'hémérythrine. Lippard *et al.* ont synthétisé le complexe **1** à l'aide d'un ligand hydridotrispyrazo-1-ylborato (Tp), dont les deux atomes de fer sont liés par un pont oxo. Le complexe **2**, synthétisé par Wieghardt *et al.*, possède deux atomes de fer coordonnés chacun à un ligand triazacyclononane (TACN). Deux ans plus tard, Wieghardt *et al.* publièrent le premier complexe (**3**) caractérisé par diffraction des rayons X, possédant deux atomes de fer au degré d'oxydation +II.¹⁹⁴

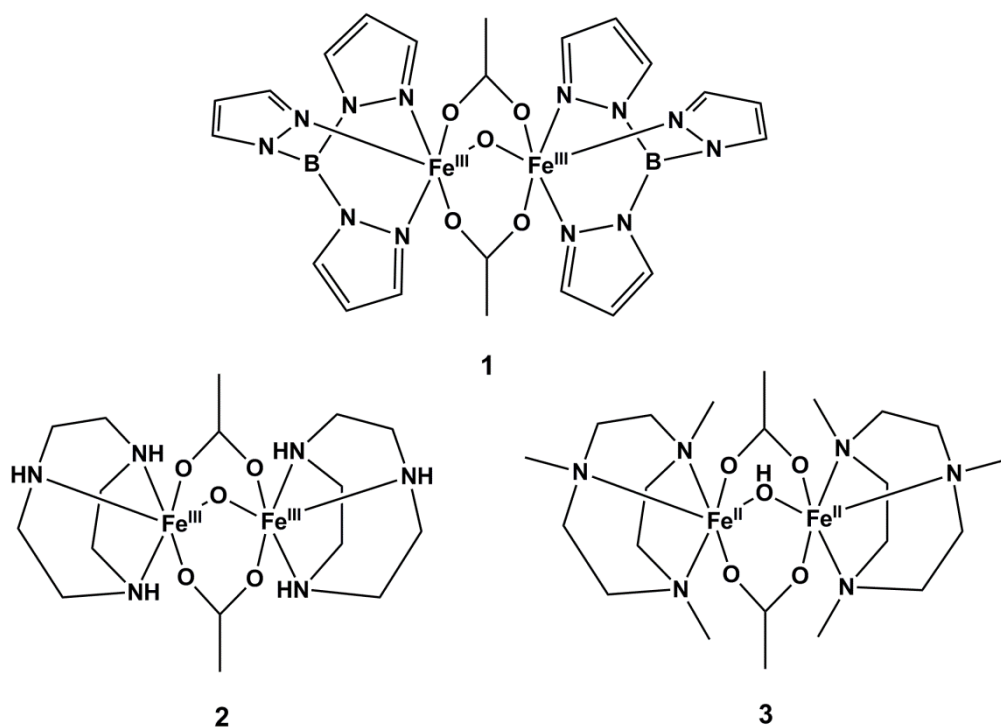


Figure I.22 : $[(\text{Tp})_2\text{Fe}^{\text{III}}_2(\mu\text{-O})(\mu\text{-CH}_3\text{CO}_2)_2]$ (**1**) synthétisé par Lippard *et al.* ; $[(\text{TACN})_2\text{Fe}^{\text{III}}_2(\mu\text{-O})(\mu\text{-CH}_3\text{CO}_2)_2]\text{I}_2$ (**2**) et $[(\text{Me}_3\text{-TACN})_2\text{Fe}^{\text{II}}_2(\mu\text{-OH})(\mu\text{-CH}_3\text{CO}_2)_2][\text{ClO}_4]$ (**3**) synthétisés par Wieghardt *et al.* (les contre-ions ont été omis pour plus de clarté).

Par la suite, un grand nombre de complexes de type $\text{Fe}^{\text{II}}\text{Fe}^{\text{II}}$ furent développés afin d'étudier leur réactivité avec le dioxygène.^{195,196,197} Nos travaux étant focalisés sur les complexes de type $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$, la description des complexes $\text{Fe}^{\text{II}}\text{Fe}^{\text{II}}$ dans ce chapitre ne sera pas exhaustive.

1 – Modèles d'intermédiaires peroxy.

C'est seulement en 1996 que la première structure obtenue par diffraction des rayons X d'un complexe de type μ -peroxy- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ a été publiée par Suzuki *et al.*¹⁹⁸ L'exposition à l'oxygène d'une solution de complexe $[(\text{Ph-BIMP})\text{Fe}_2(\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2)][\text{BF}_4]_2$ (**4**) dans l'acétonitrile engendre la formation de $[(\text{Ph-BIMP})\text{Fe}_2(\mu\text{-1,2-O}_2)(\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2)][\text{BF}_4]_2$ (**5**, **Figure I.23**), qui est décrit par les auteurs comme relativement stable à température ambiante.

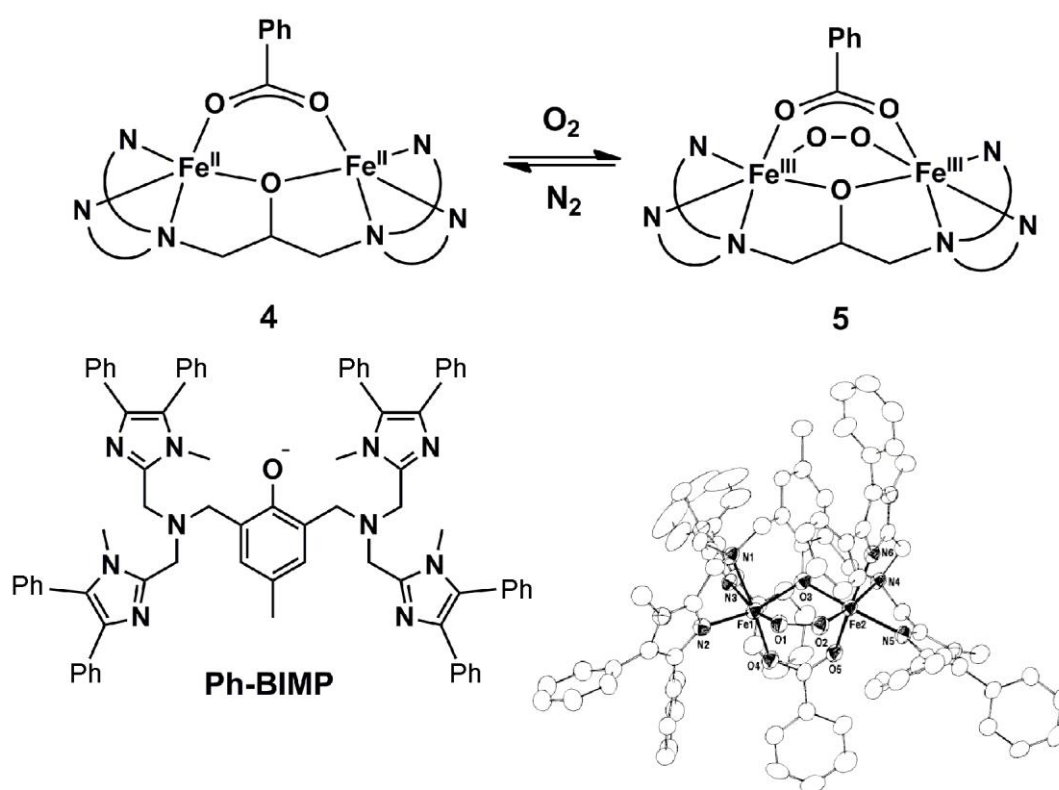


Figure I.23 : Synthèse et structure obtenue par diffraction des rayons X du complexe $[(\text{Ph-BIMP})\text{Fe}_2(\mu\text{-1,2-O}_2)(\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}_2)][\text{BF}_4]_2$ par Suzuki *et al.* (les contre ions ont été omis pour plus de clarté).

Le mois suivant, Que *et al.* publièrent également la structure cristallographique d'une espèce μ -peroxy- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ (**Figure I.24**). La cristallisation du complexe $[(N\text{-Et-hptb})\text{Fe}_2(\mu\text{-1,2-O}_2)(\text{OPPh}_3)_2][\text{BF}_4]_3$ (**6**) avait été rendue possible par l'ajout d'oxyde de triphénylphosphine, qui a permis d'augmenter la durée de vie de l'intermédiaire formé par addition de dioxygène sur le complexe $[(N\text{-Et-hptb})\text{Fe}_2(\mu\text{-C}_6\text{H}_5\text{CO}_2)][\text{BF}_4]_2$ à l'état $\text{Fe}^{\text{II}}\text{Fe}^{\text{II}}$.¹⁹⁹ En effet, cet intermédiaire est décrit comme métastable à -60°C dans le dichlorométhane.

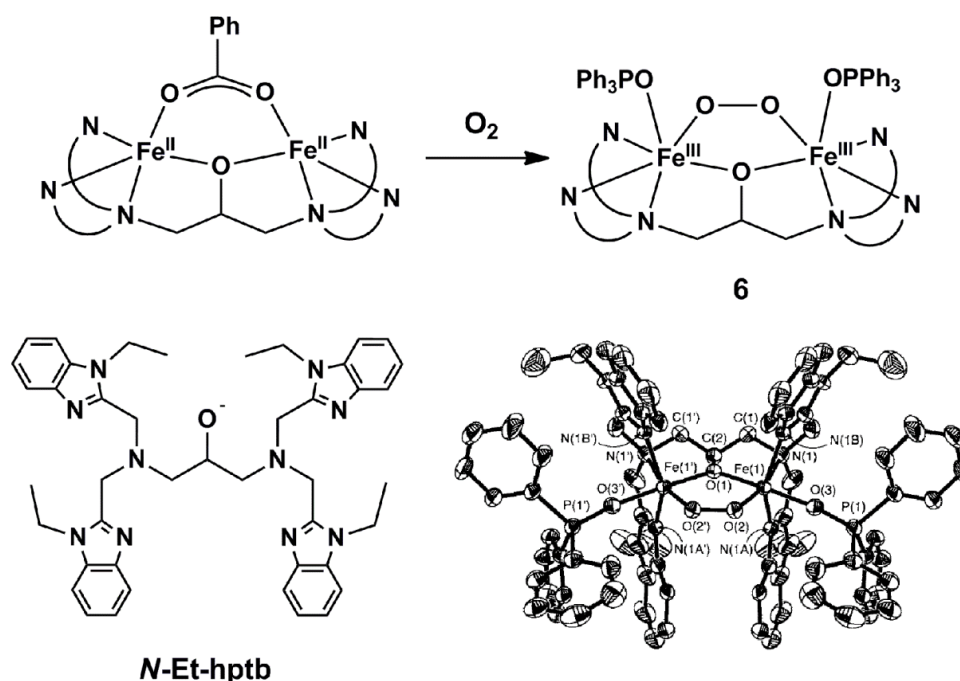


Figure I.24 : Synthèse et structure obtenue par diffraction des rayons X du complexe $[(N\text{-Et-hptb})Fe_2(\mu\text{-C}_6\text{H}_5\text{CO}_2)][BF_4]_2$ par Que *et al.* (les contre ions ont été omis pour plus de clarté).

La même année, Lippard *et al.* rapportèrent eux aussi l'obtention d'une structure cristallographique d'un intermédiaire μ -peroxo- $Fe^{III}Fe^{III}$ (le complexe $[(Tp^{iPr2})_2Fe_2(\mu\text{-1,2-O}_2)(\mu\text{-CO}_2CH_2C_6H_5)_2]$ (7), obtenue par exposition au dioxygène dans le dichlorométhane à -50°C), stabilisé quant à lui par d'un effet stérique du ligand Tp^{iPr2} particulièrement encombré (Figure I.25).²⁰⁰

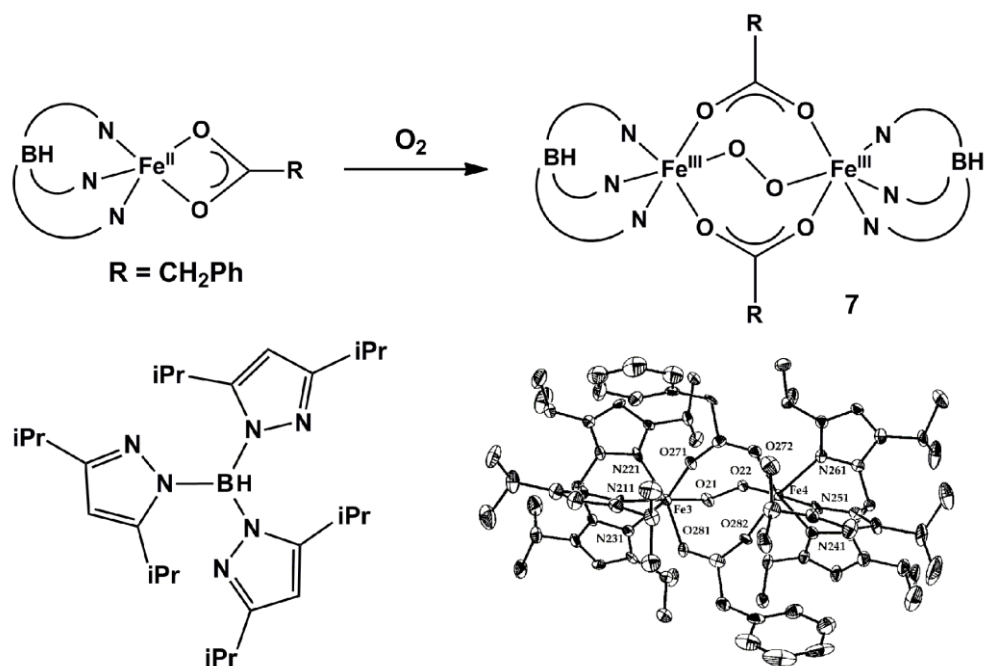


Figure I.25 : Synthèse et structure obtenue par diffraction des rayons X du complexe $[(Tp^{iPr2})_2Fe_2(\mu\text{-1,2-O}_2)(\mu\text{-CO}_2CH_2C_6H_5)_2]$ par Lippard *et al.* (les contre ions ont été omis pour plus de clarté).

Un peu plus récemment, en 2005, Suzuki *et al.* ont de nouveau obtenu une structure cristallographique d'une espèce peroxo, cette fois, par ajout de peroxyde d'hydrogène, à -80°C dans le méthanol, sur le complexe $[\text{Fe}_2(6\text{Me}_2\text{-BPP})_2(\text{O})(\text{OH})](\text{OTf})$ pour former le complexe $[\text{Fe}_2(6\text{Me}_2\text{-BPP})_2(\mu\text{-1,2-O}_2)(\text{O})]\text{B}(\text{3-ClPh})_4$ (**8**) (**Figure I.26**).²⁰¹

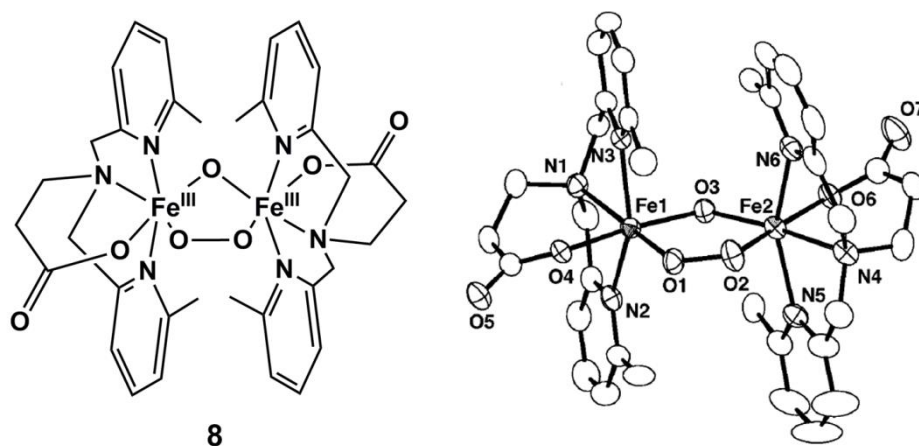


Figure I.26 : Structure obtenue par diffraction des rayons X du complexe $[\text{Fe}_2(6\text{Me}_2\text{-BPP})_2(\mu\text{-1,2-O}_2)(\text{O})]\text{B}(\text{3-ClPh})_4$ par Suzuki *et al.* (les contre ions ont été omis pour plus de clarté).

Ces quatre complexes sont à ce jour, les seules espèces peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ synthétiques ayant été caractérisés par diffraction des rayons X.

De nombreux complexes binucléaires de fer ont depuis été développés et caractérisés, et un grand nombre de données spectroscopiques sont désormais disponibles pour les espèces peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$.²⁰² Les tableaux suivants sont un récapitulatif des différentes données de spectroscopie d'absorption UV/visible (**Tableau I.1**), de résonance Raman (**Tableau I.2**) et Mössbauer (**Tableau I.3**) obtenues pour ces complexes, dont les structures des ligands sont rassemblées **Figure I.27**.

Tableau I.1 : Données d'absorption électronique UV/visible d'intermédiaires peroxy-Fe^{III}Fe^{III}. Les paramètres de MMOH_P sont rappelés pour comparaison.

Complexe	Absorbance (nm)	ϵ (mol.L ⁻¹ .cm ⁻¹)	Référence
MMOH _P <i>M. capsulatus</i> (Bath)	420	4000	64
	725	1800	
[Fe ₂ (Ph-BIMP)(O ₂)(O ₂ CPh) ²⁺ (5)	500-800 large		198
[Fe ₂ (<i>N</i> -Et-HPTB)(O ₂)(O ₂ CPh) ²⁺ (6)	588	~1700	199
[Fe ₂ (Tp ^{iPr2}) ₂ (O ₂)(O ₂ CCH ₂ Ph) ₂] (7)	694	1500	200
[Fe ₂ (6Me ₂ -BPP) ₂ (O ₂)(O)](OTf) ₂ (8)	644	2650	201
[Fe ₂ (6Me ₂ -BPP) ₂ (O ₂)(O)](3-ClPh) ₂ (8)	577	3000	201
[Fe ₂ (Tp ^{iPr2}) ₂ (O ₂)(O ₂ CPh) ₂]	682	1500	203
[Fe ₂ (Me ₄ -TPDP)(O ₂)(O ₂ CPh)(H ₂ O)] ²⁺	616	3450	197
[Fe ₂ (TPPDO)(O ₂)(O ₂ CPh(<i>p</i> -Cl))] ²⁺	~550	2000	204
[Fe ₂ (HTPPDO)(O ₂)(O ₂ CPh)] ³⁺	~580	~1500	204
[Fe ₂ (XDK)Fe ₂ (O ₂)(ImH) ₂ (O ₂ CPh) ₂ (MeOH)]	660	~1300	205
[Fe ₂ (BXDK)(O ₂)(Py) ₂ (O ₂ CPhCy) ₂]	~580	170 ^a	206
[Fe ₂ (MeCN) ₂ (O ₂ CAr ^{Me5}) ₄]	540	~1200	207
[Fe ₂ (O ₂)(Py) ₂ (O ₂ CDXL) ₄]	500	2300	208
[Fe ₂ (O)(O ₂)(6Me ₃ -TPA) ₂] ²⁺	494	1000	209
	648	1100	
[Fe ₂ (PPE)(O)(O ₂)(OAc)] ⁺	510	1200	210
	605	1300	
[Fe ₂ (PB) ₄ (O)(O ₂)(H ₂ O) ₂] ⁴⁺	680	1310	211
[Fe ₂ (O ₂)(OH) ₂ (6Me ₃ -TPA) ₂] ²⁺	490	2000	212
	640	1100	
[Fe ₂ (<i>N</i> -Et-HPTB)(O ₂)(O ₂ ¹³ CPh) ²⁺	~590	1100	213
	~600		
[Fe ₂ (O)(O ₂)(BnBQA) ₂ (MeCN) ₂]	505	1250	214
	650	1300	
	850	300	
[Fe ₂ (O)(O ₂)(6-HPA)] ²⁺	500	1092	215
	610	821	
	783	204	
[Fe ₂ (O)(O ₂)(BPG ₂ E)] ²⁺	452	1420	216
	546	546	
	700	700	
[Fe ₂ (O ₂)(NN) ₄ (Py) ₂] ²⁺	685	1400	217
	720	1360	

^a Intermédiaire instable

Tableau I.2 : Données de spectroscopie de résonance Raman d'intermédiaires peroxo-Fe^{III}Fe^{III}.

Complexe	Vibration				Référence
	$\nu(\text{Fe-O})$		$\nu(\text{O-O})$		
	Signal ^{16}O (cm^{-1})	Signal ^{18}O (cm^{-1})	Signal ^{16}O (cm^{-1})	Signal ^{18}O (cm^{-1})	
$[\text{Fe}_2(\text{Tp}^{\text{iPr}_2})_2(\text{O}_2)(\text{O}_2\text{CCH}_2\text{Ph})_2]$ (7)	415	404	888	842	200
$[\text{Fe}_2(6\text{Me}_2\text{-BPP})_2(\text{O}_2)(\text{O})]^{2+}$	465	446	847	814	201
$[\text{Fe}_2(\text{Tp}^{\text{iPr}_2})_2(\text{O}_2)(\text{O}_2\text{CPh})_2]$	418	409	876	827	203
$[\text{Fe}_2(\text{Me}_4\text{-TPDP})(\text{O}_2)(\text{O}_2\text{CPh})(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$	468, 450	479, 442	918, 891	885, 861	197
$[\text{Fe}_2(\text{HTPPDO})(\text{O}_2)(\text{O}_2\text{CPh})]^{3+}$			873, 887	825, 839	204
$[\text{Fe}_2(\text{BXDK})(\text{O}_2)(\text{Py})_2(\text{O}_2\text{CPhCy})_2]$			861	811	206
$[\text{Fe}_2(\text{MeCN})_2(\text{O}_2\text{CAr}^{\text{Mes}})_4]$			822	779	207
$[\text{Fe}_2(\text{O}_2)(\text{Py})_2(\text{O}_2\text{CDXL})_4]$			885	871	208
$[\text{Fe}_2(\text{O})(\text{O}_2)(6\text{Me}_3\text{-TPA})_2]^{2+}$	462	441	848	802	209
$[\text{Fe}_2(\text{PPE})(\text{O})(\text{O}_2)(\text{OAc})]^+$	472	455	816	771	210
$[\text{Fe}_2(\text{PB})_4(\text{O})(\text{O}_2)(\text{H}_2\text{O})_2]^{4+}$	491		867		211
$[\text{Fe}_2(\text{O}_2)(\text{OH})_2(6\text{Me}_3\text{-TPA})_2]^{2+}$	531, 462	510, 441	848	802	212
$[\text{Fe}_2(\text{N-Et-HPTB})(\text{O}_2)(\text{O}_2^{13}\text{CPh})]^{2+}$	475, 466	449, 447	897	847	213
$[\text{Fe}_2(\text{O})(\text{O}_2)(\text{BnBQA})_2(\text{MeCN})_2]$	460	447	854	807	214
$[\text{Fe}_2(\text{O})(\text{O}_2)(\text{BPG}_2\text{E})]^{2+}$			835	784	216
$[\text{Fe}_2(\text{O}_2)(\text{NN})_4(\text{Py})_2]^{2+}$	436	445	876	826	217

Tableau I.3 : Données de spectroscopie Mössbauer d'intermédiaires peroxo-Fe^{III}Fe^{III}. Les paramètres de MMOH_p sont rappelés pour comparaison.

Complexe	Température (K)	$\delta(\text{mm.s}^{-1})$	ΔE_Q (mm.s ⁻¹)	Référence
MMOH _p <i>M. capsulatus</i> (Bath)	4,2	0,66	1,51	64
[Fe ₂ (Ph-BIMP)(O ₂)(O ₂ CPh) ²⁺ (5)	77	0,58	0,74	198
		0,65	1,70	
[Fe ₂ (Tp ^{iPr2}) ₂ (O ₂)(O ₂ CCH ₂ Ph) ₂] (7)	4,2	0,66	1,40	200
[Fe ₂ (6Me ₂ -BPP) ₂ (O ₂)(O)] ²⁺	80	0,50	1,31	201
		0,50	1,46	
[Fe ₂ (BXDK)(O ₂)(Py) ₂ (O ₂ CPhCy) ₂]	77	0,47	0,88	206
		0,63	1,20	
[Fe ₂ (O ₂)(Py) ₂ (O ₂ CDXL) ₄]	4,2	0,65	1,27	208
		0,52	0,71	
[Fe ₂ (O)(O ₂)(6Me ₃ -TPA) ₂] ²⁺	4,2	0,64	1,68	209
[Fe ₂ (PPE)(O)(O ₂)(OAc)] ⁺	4,2	0,53	1,67	210
[Fe ₂ (PB) ₄ (O)(O ₂)(H ₂ O) ₂] ⁴⁺	4,2	0,49	0,62	211
[Fe ₂ (N-Et-HPTB)(O ₂)(O ₂ ¹³ CPh) ²⁺	90	0,53	0,71	213
[Fe ₂ (O)(O ₂)(BnBQA) ₂ (MeCN) ₂]	4,2	0,54	1,43	214
[Fe ₂ (O)(O ₂)(6-HPA)] ²⁺	25	0,35	1,64	215
		0,13	0,44	
[Fe ₂ (O)(O ₂)(BPG ₂ E)] ²⁺	23	0,48	1,66	216
		0,20	0,40	
	100	0,39	1,65	

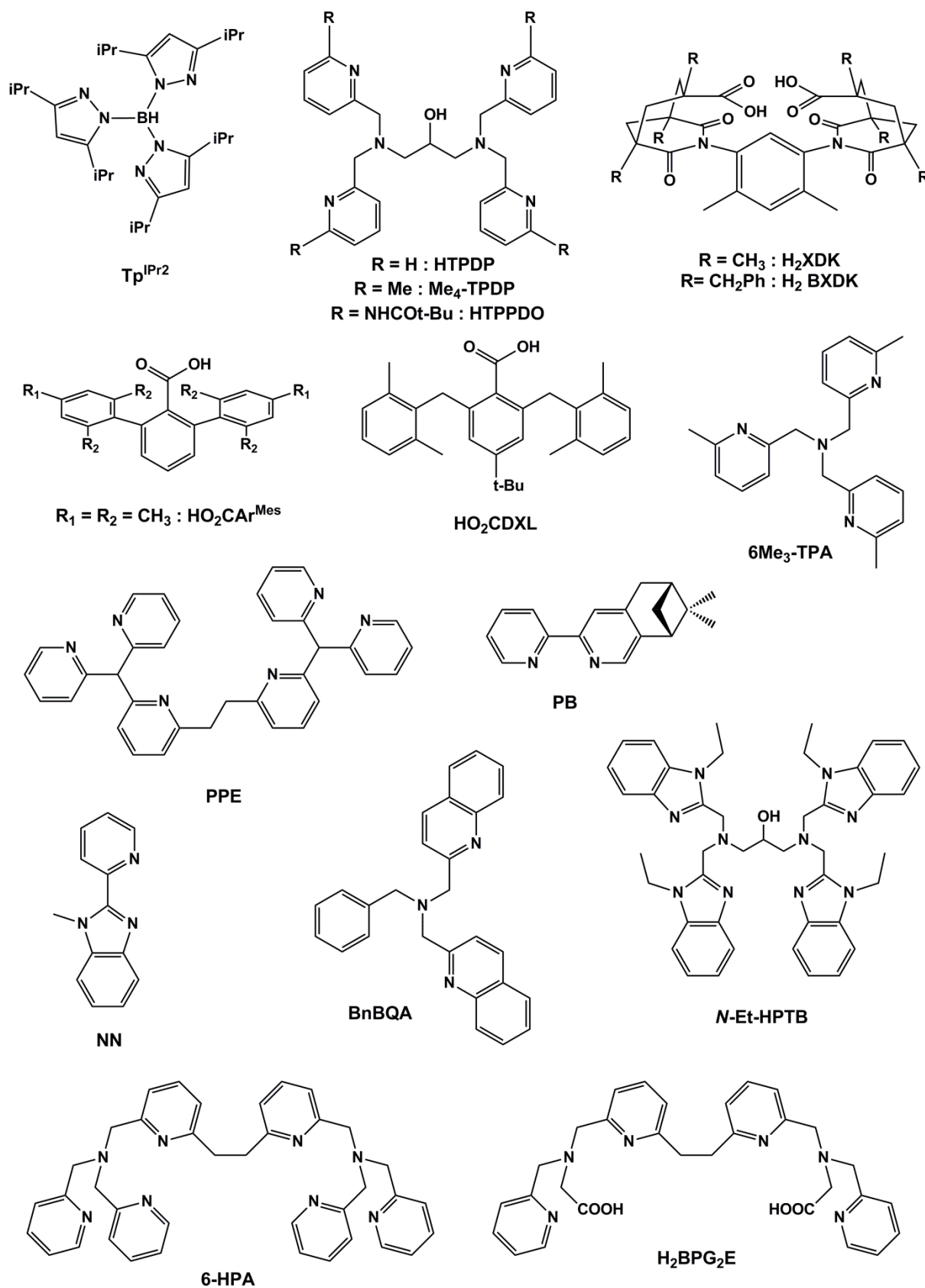


Figure I.27 : Ligands employés dans les complexes modèles d'intermédiaire peroxy.

Plusieurs études effectuées notamment par Suzuki *et al.* ont révélé que pour les complexes composés de ligands binucléants, les effets stériques et électroniques de ces ligands avaient une forte influence sur la formation et la stabilité des espèces peroxy- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ formées.²¹⁸ Un ligand encombré et/ou une cavité hydrophobe autour du site de fixation de l'oxygène, ainsi qu'un ligand faiblement électro-donneur permettent la stabilisation de l'espèce peroxy formée par activation réductrice du dioxygène. Ces études ont été étendues à d'autres effets et d'autres aspects que la stabilité de l'intermédiaire peroxy. Pour cette raison, nous les étudierons par la suite, dans un paragraphe leur étant consacré.

Les études de la conversion de l'intermédiaire peroxy en l'intermédiaire Q par le biais de complexes biomimétiques sont en revanche assez peu nombreuses. Ainsi, plusieurs questions persistent quant au mécanisme de la transformation de l'espèce peroxy en l'espèce Q. Cependant, il semblerait que la protonation du ligand peroxy et l'élimination d'une molécule d'eau soit la force motrice de ce réarrangement.²¹⁹ D'après de récentes observations, il est très probable que la présence d'un ligand carboxylate ait un rôle important dans le transfert de proton nécessaire à cette transformation.²¹³ La protonation de l'intermédiaire peroxy engendrerait possiblement sa transformation par induction d'un changement du mode de coordination du ligand carboxylate, qui augmenterait l'électrophilicité du centre binucléaire à fer, facilitant ainsi l'accès du substrat au site actif.

2 – Modèles de l'intermédiaire Q « diamond core » de la sMMO.

A ce jour, aucun composé modèle de l'espèce MMOH_Q , de type $\text{bis-}\mu\text{-oxo-Fe}^{\text{IV}}\text{Fe}^{\text{IV}}$, dont les deux atomes de fer sont également pontés par un (ou des) pont(s) carboxylate(s), n'a été caractérisé par une structure cristallographique obtenue par diffraction des rayons X. En revanche, d'autres structures d'espèces binucléaires à fer de haute valence sont disponibles, quand bien même elles sont assez peu nombreuses.

Jusqu'aux années 2000, plusieurs complexes de type $\text{bis-}\mu\text{-oxo-Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{IV}}$, possédant des ligands de type tris(2-pyridylmethyl)amine (TPA) ou de ses dérivés ont été synthétisés (**Figure I.28**) et caractérisés par différentes techniques de spectroscopie ou de spectrométrie,^{209,220,221} notamment par Que *et al.* qui ont obtenu une structure cristallographique du complexe $[\text{Fe}_2(\mu\text{-O})_2(5\text{-Et}_3\text{-TPA})_2](\text{ClO}_4)_3$.²²²

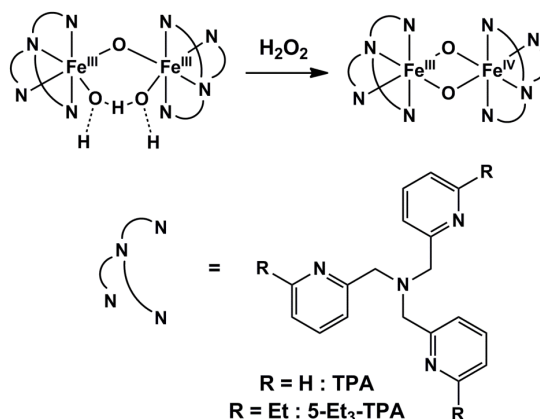


Figure I.28 : Synthèse de composés de valence mixte de type $\text{bis-}\mu\text{-oxo-Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{IV}}$.

Les deux premières espèces binucléaires à fer de haute valence pontées par un ligand carboxylate ont été décrites par Lippard *et al.*²²³ ainsi que par Wieghardt *et al.* peu de temps après.²²⁴

L'intermédiaire décrit par Lippard *et al.* a été obtenu par exposition du complexe $[(\text{ArCO}_2)_2\text{Fe}_2(\mu\text{-ArCO}_2)_2(\text{tBuPy})_2]$ (**9**) au dioxygène à -78°C , ce qui provoque la formation de deux espèces, l'une de type $\text{Fe}^{\text{II}}\text{Fe}^{\text{III}}$ et l'autre de type $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{IV}}$, qui ont été identifiées par spectroscopies Mössbauer et RPE (**Figure I.29**). Il a été proposé qu'en solution, le complexe **9** entre en équilibre avec le complexe $[\text{Fe}_2(\mu\text{-ArCO}_2)_4(\text{tBuPy})_2]$ (**10**), issu de **9** par un changement du mode de coordination des ligands carboxylates, de non-pontant à pontant. Le composé **10** représente très probablement l'espèce prédominante en solution à basse température, mais seul le composé **9** est capable de réagir avec le dioxygène pour former un intermédiaire de type peroxy- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ ou bis- $\mu\text{-oxo-Fe}^{\text{IV}}\text{Fe}^{\text{IV}}$. Cet intermédiaire réagit alors avec un équivalent du composé **10**, pour former le composé **11** de valence mixte $\text{Fe}^{\text{II}}\text{Fe}^{\text{III}}$ ainsi que le composé $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{IV}}$. Ceux-ci se décomposent à température ambiante pour donner le complexe $[(\text{ArCO}_2)_2\text{Fe}_2(\mu\text{-OH})_2(\mu\text{-ArCO}_2)_2(\text{tBuPy})_2]$ (**12**).

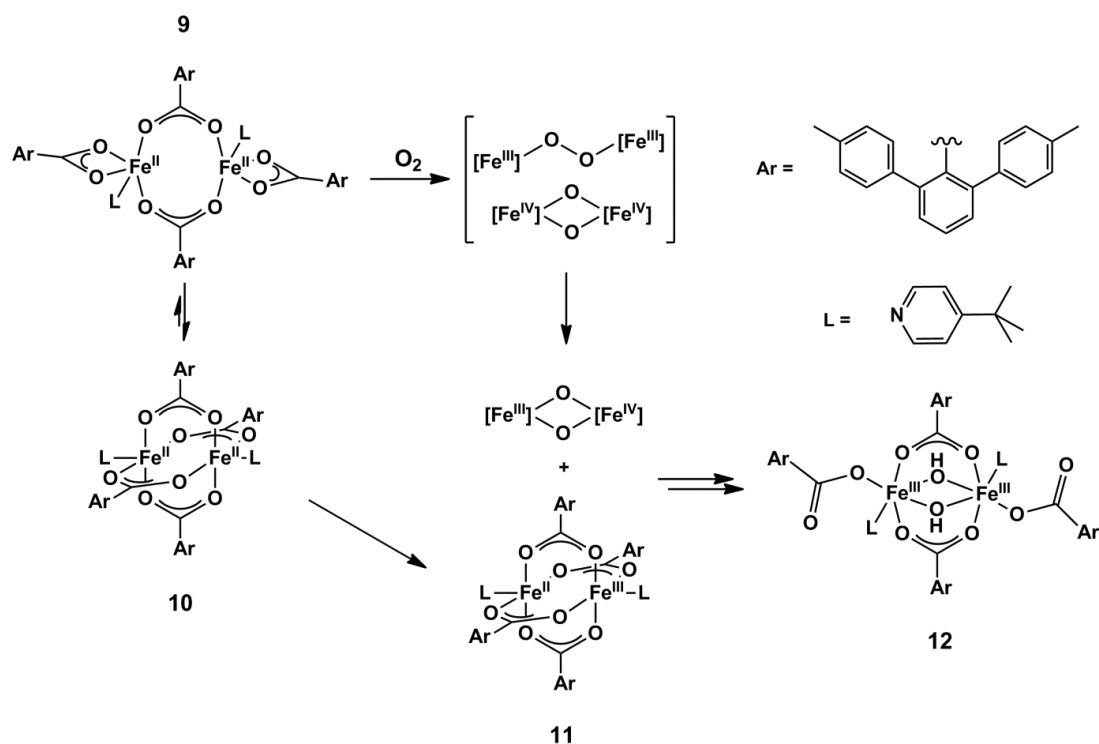


Figure I.29 : Synthèse du composé bis- $\mu\text{-oxo-}\mu\text{-carboxylato-Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{IV}}$ par Lippard *et al.*

La stratégie employée par Weighardt *et al.*²²⁴ diffère de la synthèse décrite précédemment de par le fait qu'elle consiste à générer électrochimiquement des composés binucléaires à fer de valence mixte. Plusieurs composés (**Figure I.30**) ont été étudiés par voltamétrie cyclique, ce qui a permis d'observer une vague correspondant à une oxydation à un électron entre +1,23 et +1,64 V (vs. Fe^+/ Fe) à 25°C . Les espèces $\mu\text{-carboxylato-Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{IV}}$ formées ont été caractérisées par spectroscopies Mössbauer et RPE. Le composé $[(\text{TACN})_2\text{Fe}_2(\mu\text{-O})(\mu\text{-CH}_3\text{CO}_2)_2][\text{PF}_6]_{1,5}[\text{SbCl}_6]_{1,5}$, issu de l'oxydation chimique du complexe $[(\text{TACN})_2\text{Fe}_2(\mu\text{-O})(\mu\text{-CH}_3\text{CO}_2)_2][\text{PF}_6]_2$ par un radical cation aminyle, a été analysé par

spectroscopie EXAFS et XANES, dont les données, combinées aux données de modélisation par DFT, ont montré que le centre $[\text{Fe}_2\text{O}]$ était asymétrique. La longueur de liaison $\text{Fe}^{\text{III}}\text{-O}$ (1,934 Å) est en effet plus élevée que celle de la liaison $\text{Fe}^{\text{IV}}\text{-O}$ (1,725 Å).

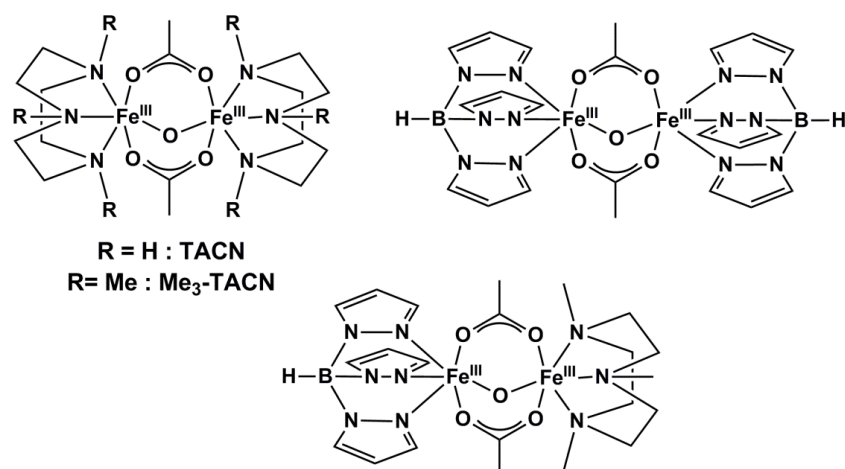


Figure I.30 : Composés précurseurs utilisés pour l'obtention de composés de type μ -carboxylato- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{IV}}$ par voie électrochimique.

La première structure cristallographique d'une espèce de type μ -oxo- $\text{Fe}^{\text{IV}}\text{Fe}^{\text{IV}}$ fut obtenue en 2005 par l'équipe de Collins *et al.*²²⁵ L'exposition des complexes $[\text{Fe}(\text{TAML}^{\text{R}})][\text{PPh}_4]$ au dioxygène dans le dichlorométhane, conduit à la formation des complexes $[(\text{TAML}^{\text{R}})\text{Fe}_2(\mu\text{-O})][\text{PPh}_4]$ (**Figure I.31**). Les composés μ -oxo- $\text{Fe}^{\text{IV}}\text{Fe}^{\text{IV}}$ obtenus présentent un état fondamental diamagnétique dû à un couplage antiferromagnétique entre les deux atomes de Fe^{IV} . Les longueurs de liaisons $\text{Fe}^{\text{IV}}\text{-O}$ (1,73 Å dans les deux cas) sont similaires aux longueurs des liaisons $\text{Fe}^{\text{IV}}\text{-O}$ déterminées par Wieghardt *et al.* dans le cas des composés décrits précédemment.

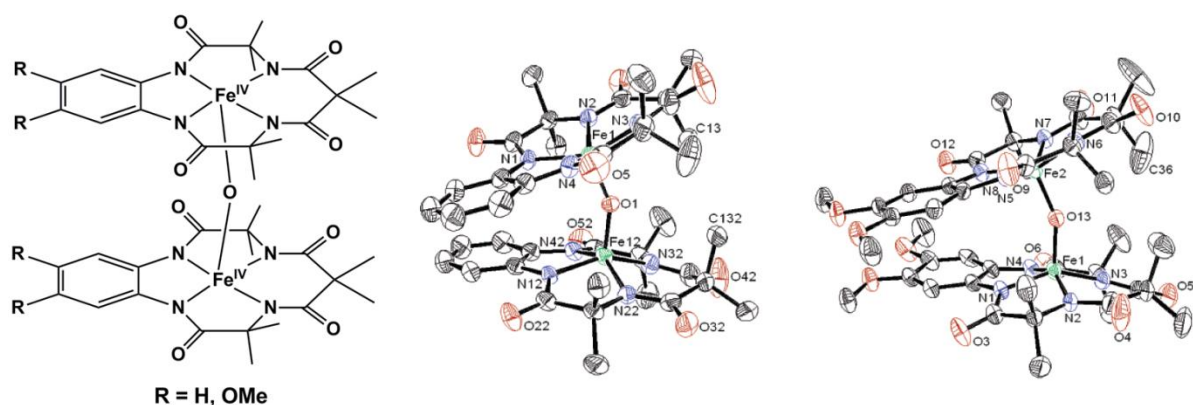


Figure I.31 : Structure de l'espèce μ -oxo- $\text{Fe}^{\text{IV}}\text{Fe}^{\text{IV}}$ obtenue par diffraction des rayons X par Collins *et al.*

En 2007, que Que *et al.* ont décrit l'obtention d'une espèce bis- μ -oxo- $\text{Fe}^{\text{IV}}\text{Fe}^{\text{IV}}$ avec un motif dit « diamond core », semblable à ce qui est suggéré pour l'intermédiaire MMOH_Q (Figure I.32).²²⁶

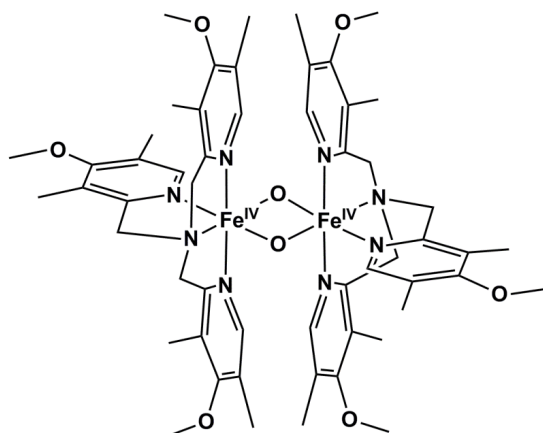


Figure I.32 : Structure proposée pour l'espèce bis- μ -oxo- $\text{Fe}^{\text{IV}}\text{Fe}^{\text{IV}}$ obtenue par Que *et al.*

Ce complexe a été synthétisé de façon analogue à ce qui avait été proposé par Wieghardt *et al.* quelques années plus tôt. Cette espèce bis- μ -oxo- $\text{Fe}^{\text{IV}}\text{Fe}^{\text{IV}}$, obtenue par voie électrochimique à partir d'un complexe $[\text{Fe}_2(\mu\text{-O})_2(3,5\text{-Me}_2\text{-4-MeO-TPA})_2]^{4+}$ de valence mixte $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{IV}}$, présente une vague correspondant à une oxydation à un électron à $E_{1/2} = 760$ mV ($\Delta E = 200$ mV, vs. Fe^+/ Fe) en voltamétrie cyclique. La présence de groupements électro-donneurs sur les ligands permet d'après les auteurs, la stabilisation de l'espèce binucléaire à fer à haut degré d'oxydation. Le spectre Mössbauer de ce complexe présente un doublet quadrupolaire de paramètres $\delta = -0,04$ mm.s⁻¹ et $\Delta E_Q = 2,09$ mm.s⁻¹. Les deux atomes de fer sont couplés de façon antiferromagnétique avec un état fondamental de spin $S = 0$. Son spectre de résonance Raman présente une bande intense à 674 cm⁻¹, se déplaçant à 644 cm⁻¹ lors d'expériences de marquage au dioxygène $^{18}\text{O}_2$, ce qui est caractéristique d'une espèce de structure « diamond core » $[\text{Fe}_2(\mu\text{-O})_2]$.^{227,228}

L'année suivante, la même équipe est parvenue à observer la conversion d'un complexe μ -hydroperoxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ en un composé $\text{Fe}^{\text{IV}}\text{Fe}^{\text{IV}}$ (par voie électrochimique), semblable à la transformation de l'intermédiaire MMOH_P en MMOH_Q .²²⁹ Des analyses par spectroscopie Mössbauer ont révélé un centre binucléaire à fer asymétrique ($\delta = -0,03$ mm.s⁻¹ et $\Delta E_Q = 0,92$ mm.s⁻¹; $\delta = 0,00$ mm.s⁻¹ et $\Delta E_Q = -1,96$ mm.s⁻¹), proposé comme étant de structure $\text{HO-Fe}^{\text{IV}}\text{-O-Fe}^{\text{IV}}\text{=O}$, ce qui a été corroboré par les données de modélisation par DFT. Des expériences de marquage isotopique ont permis de montrer que deux des atomes d'oxygène de cette espèce proviennent du peroxyde d'hydrogène utilisé pour générer l'espèce bis- μ -oxo- $\text{Fe}^{\text{IV}}\text{Fe}^{\text{IV}}$, tandis que le troisième atome d'oxygène est issu du précurseur μ -oxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$. Sur la base de ces résultats, les auteurs ont proposé un mécanisme pouvant être utilisé comme modèle pour la conversion de MMOH_P en MMOH_Q (Schéma I.14).

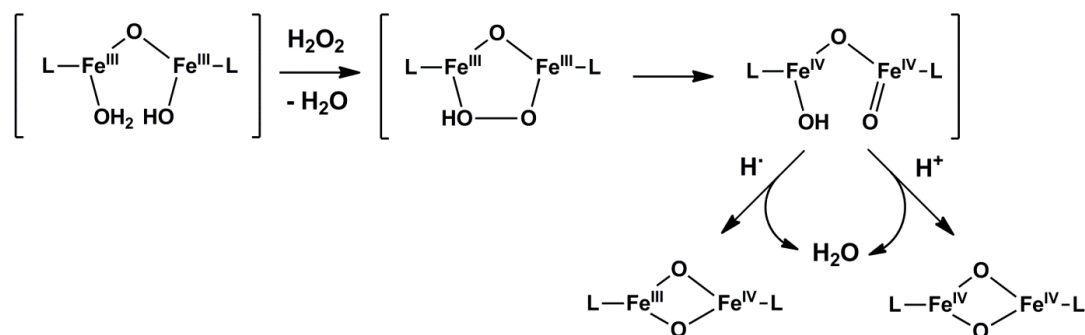


Schéma I.14 : Mécanisme suggéré de conversion de l'intermédiaire μ -hydroperoxo-Fe^{III}Fe^{III} en l'espèce bis- μ -oxo-Fe^{IV}Fe^{IV}. L = 3,5-Me₂-4-MeO-TPA.

Il est important de noter que cette étude suggère que la rupture homolytique de la liaison O-O de l'espèce μ -peroxo-Fe^{III}Fe^{III} est facilitée par la protonation de cet intermédiaire (effet « pull »), ce qui souligne l'importance du transfert de protons au site actif dans les systèmes enzymatiques.

En 2010, Que *et al.* ont synthétisé une nouvelle espèce HO-Fe^{III}-O-Fe^{IV}=O haut spin, capable d'activer des liaisons C-H avec une cinétique un million de fois plus rapide que l'activation de liaisons C-H par une espèce bis- μ -oxo-Fe^{III}Fe^{IV}.²³⁰ Cette espèce HO-Fe^{III}-O-Fe^{IV}=O est générée par l'addition d'un équivalent de ferrocène à -80°C sur l'espèce HO-Fe^{IV}-O-Fe^{IV}=O décrite précédemment. Une autre méthode consiste à ajouter trois équivalents d'hydroxyde de tétrabutylammonium au complexe [Fe₂(μ -O)₂(3,5-Me₂-4-MeO-TPA)₂] de valence mixte Fe^{III}Fe^{IV}. Cet intermédiaire HO-Fe^{III}-O-Fe^{IV}=O, d'une durée de vie de 60 minutes à -80°C, présente une bande d'absorbance à 450 nm, ainsi qu'un signal isotrope à $g = 2$ en spectroscopie de résonance RPE. L'enrichissement en ⁵⁷Fe de l'échantillon provoque l'élargissement de ce signal, ce qui indique que le complexe est de spin $S = \frac{1}{2}$. Des études plus récentes par Que *et al.* ont également montré, par différentes méthodes de spectroscopie, qu'il était possible de former une espèce R-O-Fe^{III}-O-Fe^{IV}=O par activation de l'espèce bis- μ -oxo-Fe^{III}Fe^{IV} et que le centre Fe^{IV}=O de cette espèce est capable de réaliser l'activation d'une liaison C-H d'un substrat (**Schéma 15**).²³¹

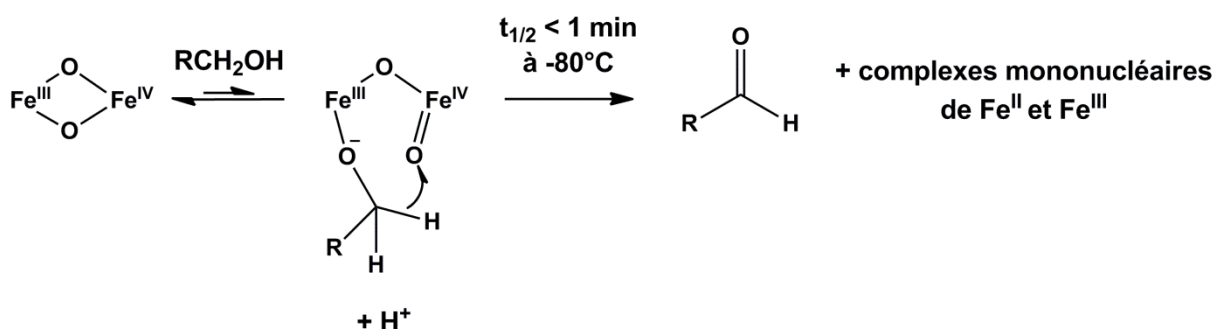


Schéma I.15 : Mécanisme proposé pour l'activation d'un centre bis- μ -oxo-Fe^{III}Fe^{IV} par un substrat et l'activation de la liaison C-H de ce substrat par le centre Fe^{IV}=O.

Les analyses par spectroscopie RPE sur l'intermédiaire Me-O-Fe^{III}-O-Fe^{IV}=O (formé par ajout de méthanolate de tétrabutylammonium sur le complexe [Fe₂(μ -O)₂(3,5-Me₂-4-MeO-TPA)₂] de valence mixte Fe^{III}Fe^{IV}) suggèrent que le centre Fe^{IV}=O est de spin $S = 2$. Même à basse température, cette espèce subit facilement une rupture de liaison C-H intramoléculaire pour

former du formaldéhyde, indiquant que le centre $\text{Fe}^{\text{IV}}=\text{O}$ haut spin est capable d'oxyder des liaisons C-H robustes (l'énergie de la liaison C-H du méthanol étant de 96 kcal.mol⁻¹). Des études de modélisation par DFT sur ce type d'espèces $\text{X-Fe}^{\text{III}}-\text{O-Fe}^{\text{IV}}=\text{O}$ ont permis de démontrer la présence d'une liaison hydrogène dans l'espèce $\text{HO-Fe}^{\text{III}}-\text{O-Fe}^{\text{IV}}=\text{O}$.²³² Dans le but de comprendre l'importance de cette liaison hydrogène dans la modulation de la réactivité des intermédiaires oxo- Fe^{IV} chez les systèmes biologiques, Que *et al.* ont synthétisé un intermédiaire de type $\text{F-Fe}^{\text{III}}-\text{O-Fe}^{\text{IV}}=\text{O}$, et comparé sa réactivité vis-à-vis de la réaction d'abstraction d'hydrogène, par rapport à l'intermédiaire $\text{HO-Fe}^{\text{III}}-\text{O-Fe}^{\text{IV}}=\text{O}$. Les expériences ont montré que l'espèce $\text{F-Fe}^{\text{III}}-\text{O-Fe}^{\text{IV}}=\text{O}$ était dix fois plus réactive que l'espèce $\text{HO-Fe}^{\text{III}}-\text{O-Fe}^{\text{IV}}=\text{O}$, mais les calculs par DFT suggèrent fortement que la liaison hydrogène présente dans l'espèce $\text{HO-Fe}^{\text{III}}-\text{O-Fe}^{\text{IV}}=\text{O}$ ne modifie pas significativement l'électrophilie du centre $\text{Fe}^{\text{IV}}=\text{O}$. Celle-ci augmenterait plutôt l'énergie de la barrière d'activation de la rupture de liaison C-H, de par le fait qu'elle nécessite d'être affaiblie afin que le centre $\text{Fe}^{\text{IV}}=\text{O}$ puisse réaliser la réaction d'abstraction d'hydrogène.

Enfin en 2012, Kodera *et al.* ont décrit le premier exemple d'intermédiaire de type $\text{O=Fe}^{\text{IV}}-\text{O-Fe}^{\text{IV}}=\text{O}$, issu d'un équilibre dynamique avec l'intermédiaire μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ (**Figure I.33**).²³³

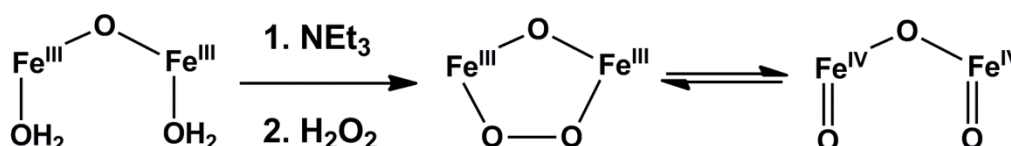


Figure I.33 : Équilibre dynamique entre les intermédiaires μ -oxo- μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ et μ -oxo-bis-oxo- $\text{Fe}^{\text{IV}}\text{Fe}^{\text{IV}}$.

Cet intermédiaire, généré par l'addition de peroxyde d'hydrogène en présence de triéthylamine sur le complexe $[(6\text{-HPA})\text{Fe}_2(\mu\text{-O})(\text{H}_2\text{O})](\text{ClO}_4)_4$, présente plusieurs bandes d'absorption à 500 ($\epsilon = 1092 \text{ mol.L}^{-1}.\text{cm}^{-1}$), 610 ($\epsilon = 821 \text{ mol.L}^{-1}.\text{cm}^{-1}$) et 783 nm ($\epsilon = 204 \text{ mol.L}^{-1}.\text{cm}^{-1}$). Les deux centres $\text{Fe}^{\text{IV}}=\text{O}$ furent détectés par spectroscopie de résonance Raman, dont le spectre présente une bande à 820 cm⁻¹ (se déplaçant à 777 cm⁻¹ lors d'utilisation de peroxyde d'hydrogène marqué $\text{H}_2^{18}\text{O}_2$) attribuée à la vibration d'élongation des liaisons Fe-O. Le spectre Mössbauer à 25 K de cette espèce présente deux doublets quadrupolaires de paramètres $\delta = 0,25 \text{ mm.s}^{-1}$ et $\Delta E_Q = 1,64 \text{ mm.s}^{-1}$; $\delta = 0,13 \text{ mm.s}^{-1}$ et $\Delta E_Q = 1,44 \text{ mm.s}^{-1}$. Le premier doublet quadrupolaire est attribué à l'intermédiaire μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$, tandis que le second est attribué à l'intermédiaire μ -oxo-bis-oxo- $\text{Fe}^{\text{IV}}\text{Fe}^{\text{IV}}$ de haut spin $S = 2$, par analogie avec les données des espèces décrites précédemment. L'année suivante, Que *et al.* ont eux aussi rapporté la synthèse d'une espèce $\text{O=Fe}^{\text{IV}}-\text{O-Fe}^{\text{IV}}=\text{O}$, obtenue quant à elle par l'addition d'une base forte sur un intermédiaire $\text{HO-Fe}^{\text{IV}}-\text{O-Fe}^{\text{IV}}=\text{O}$, lui-même généré par l'addition de peroxyde d'hydrogène sur le complexe $[\text{Fe}_2(3,5\text{-Me}_2\text{-4-MeO-TPA})_2(\mu\text{-O})(\text{OH})(\text{OH}_2)](\text{ClO}_4)_3$.²³⁴

Ces espèces dites « open ring », de structure X-Fe-O-Fe-X , ne sont pas des modèles de l'intermédiaire MMOH_Q « diamond core » en elles-mêmes, cependant elles représentent un excellent moyen de comprendre le paradoxe observé entre la faible réactivité des modèles de l'intermédiaire Q, et la capacité de la sMMO à réaliser des réactions énergétiquement difficiles de façon extrêmement efficace.

B – Modèles fonctionnels.

Le nombre de modèles fonctionnels capable de réaliser des réactions d'oxydation de substrats *via* activation réductrice du dioxygène par un centre $\text{Fe}^{\text{II}}\text{Fe}^{\text{II}}$ est très restreint. En effet, le complexe $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ résultant de cette activation doit être réduit en une espèce $\text{Fe}^{\text{II}}\text{Fe}^{\text{II}}$ afin de réinitialiser le cycle catalytique. Peu d'exemples de systèmes capables de réaliser cette étape de réduction, en plus d'une réaction d'oxydation ont été développés avec succès. C'est la raison principale pour laquelle de nombreux modèles fonctionnels font appel à l'utilisation de la réaction de « peroxide shunt ». L'usage d'oxydants à deux électrons tels que le peroxyde d'hydrogène ou le *m*-CPBA sont donc employés de façon combinée avec des systèmes $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$. Cependant, ces peroxydes ont l'inconvénient de former des radicaux en présence d'ions Fe^{2+} ou Fe^{3+} . Ces radicaux ont à la fois la capacité de provoquer la dismutation du peroxyde d'hydrogène, ainsi que de réaliser l'abstraction d'atomes d'hydrogène de substrats.^{235,236} Il est donc important de s'assurer de la suppression de ce type de réactivité et que les espèces responsables des réactions d'oxydation dans ces modèles sont bien similaires aux intermédiaires formés par la MMOH.

1 – Réactivité intramoléculaire.

En 1996, Fontecave *et al.* décrivent la première oxydation d'une liaison C-H aromatique par un composé μ -carboxylato- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$.²³⁷ L'addition de peroxyde d'hydrogène (ou de dioxygène en présence d'ascorbate) sur le complexe $[(\text{MBEN})^2\text{Fe}^2(\mu\text{-O})(\mu\text{-CO}^2\text{CH}^3)]^-$ entraîne l'hydroxylation intramoléculaire d'un groupement aromatique appartenant au ligand de façon stoechiométrique, ce qui avait été observé par spectroscopie RMN et spectrométrie de masse (Figure I.34).

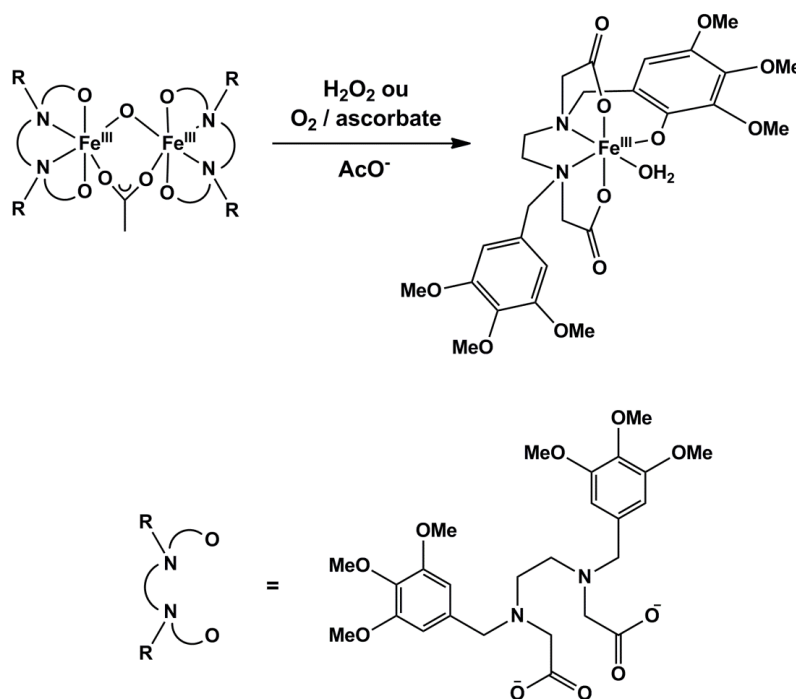


Figure I.34 : Hydroxylation intramoléculaire d'un groupement aromatique par H_2O_2 ou O_2 /ascorbate.

Des expériences de marquage avec du dioxygène $^{18}\text{O}_2$ ont résulté en une incorporation de 100% en ^{18}O sur le ligand oxydé, tandis que la présence d'eau marquée H_2^{18}O dans le milieu lors de l'utilisation de dioxygène $^{16}\text{O}_2$ ne provoquait aucune incorporation de ^{18}O . Les auteurs avaient alors proposé que l'atome d'oxygène incorporé au ligand provienne uniquement du réactif oxydant, et non de l'atome d'oxygène pontant les deux atomes de fer.

Cependant, en 2004, Kim *et al.* ont prouvé que les espèces $\text{Fe}^{\text{IV}}=\text{O}$ pouvaient subir un échange $^{16}\text{O} / ^{18}\text{O}$ en présence d'eau marquée H_2^{18}O ²³⁸ (**Schéma I.16**), phénomène qui avait également été observé chez les système mononucléaires à fer hémiques.²³⁹

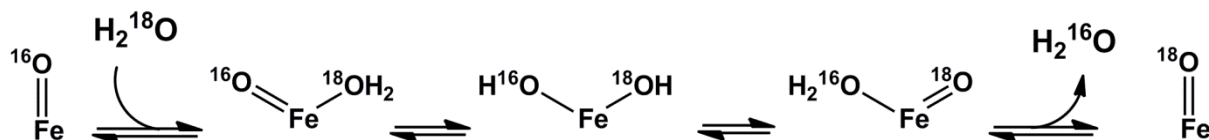


Schéma I.16 : Mécanisme proposé de tautométrie oxo-hydroxo pour l'échange $^{16}\text{O}/^{18}\text{O}$.

A la lumière de ces résultats, nous pouvons alors proposer deux interprétations aux résultats obtenus par Fontecave *et al.* Il est en effet possible que le mécanisme de la réaction d'hydroxylation intramoléculaire ne fasse pas intervenir un intermédiaire de type $\text{Fe}^{\text{IV}}=\text{O}$, ou bien que l'espèce catalytiquement active soit une espèce de type μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$.

En 2011 MacBeth *et al.* ont publié l'oxydation intramoléculaire d'une liaison C-H aliphatique du ligand par le dioxygène (ou l'iodosylbenzène) à l'aide d'un complexe $\text{Fe}^{\text{II}}\text{Fe}^{\text{II}}$ (**Figure I.35**), dont le produit a été caractérisé par diffraction des rayons X.²⁴⁰ Des expériences de marquage avec du dioxygène $^{18}\text{O}_2$ ont prouvé que l'atome d'oxygène incorporé au ligand provenait exclusivement du dioxygène activé par le centre $\text{Fe}^{\text{II}}\text{Fe}^{\text{II}}$. D'après la structure obtenue par diffraction des rayons X du complexe oxydé, il semble que la binucléarité du complexe $\text{Fe}^{\text{II}}\text{Fe}^{\text{II}}$ décrit dans cette étude soit nécessaire à l'activation réductrice du dioxygène, mais pas à l'activité catalytique d'hydroxylation du ligand.

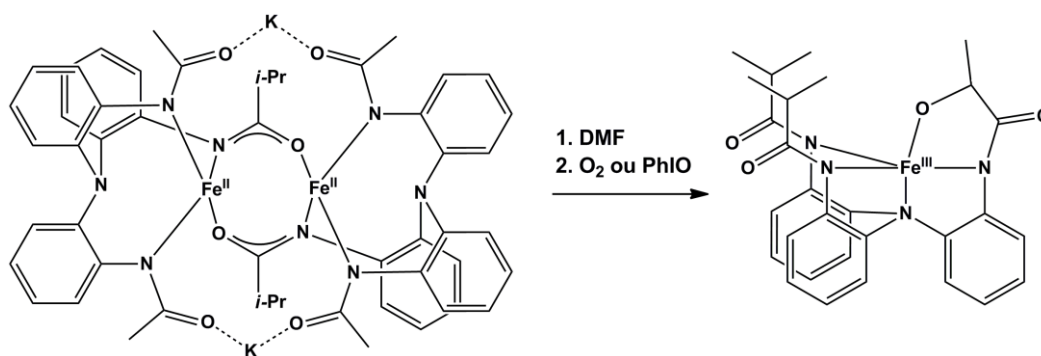


Figure I.35 : Oxydation intramoléculaire d'une liaison C-H aliphatique par le dioxygène, catalysée par un complexe $\text{Fe}^{\text{II}}\text{Fe}^{\text{II}}$.

En 2008, Limberg *et al.* ont constaté, lors de l'exposition d'un complexe $\text{Fe}^{\text{II}}\text{Fe}^{\text{II}}$ au dioxygène, une réaction d'oxydation intramoléculaire du ligand (**Figure I.36**).²⁴¹ Les auteurs ont postulé, d'après les données obtenues par spectroscopie infrarouge, la formation d'un intermédiaire bis-oxo- $\text{Fe}^{\text{IV}}\text{Fe}^{\text{IV}}$ par rupture homolytique de la liaison O-O de l'intermédiaire peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ le précédant. Cette espèce bis-oxo- $\text{Fe}^{\text{IV}}\text{Fe}^{\text{IV}}$ pourrait alors réagir directement

avec l'atome de carbone en position α des fonctions ester du ligand pour conduire à la formation d'hydroxydes ou de peroxydes et même à la rupture d'une liaison C-C (de façon non sélective), d'après l'analyse des produits d'oxydation par spectroscopie RMN. Cette fois, les auteurs ont également démontré que la présence de deux atomes de fer dans le complexe est primordiale à l'activité catalytique du complexe.

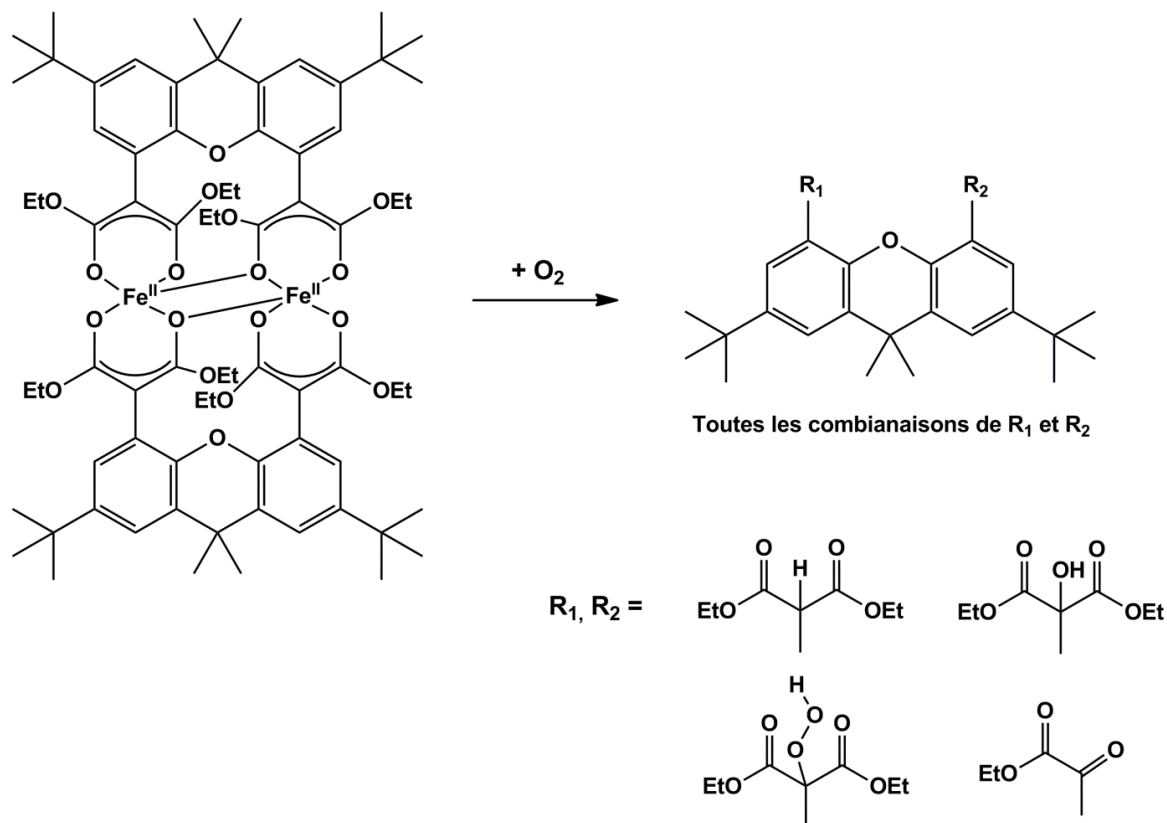


Figure I.36 : Oxydation intramoléculaire en position α des fonctions esters du ligand.

En 2001, Lippard *et al.* publièrent l'oxydation intramoléculaire d'une liaison C-H (en position benzylique) par le dioxygène, catalysée par un complexe de type $\text{Fe}^{\text{II}}\text{Fe}^{\text{II}}$.²⁴² L'addition de dioxygène sur le complexe $[(\text{ArCO}_2)_2\text{Fe}_2(\mu\text{-CO}_2\text{Ar})(\text{N},\text{N}\text{-}\text{Bn}_2\text{en})_2]$ conduit à la formation de benzaldéhyde (observé par spectrométrie de masse et chromatographie en phase gazeuse) avec un rendement de 60% (**Figure I.37**). L'utilisation de dioxygène marqué $^{18}\text{O}_2$ conduit à un marquage isotopique à hauteur de 90% du benzaldéhyde formé. Les auteurs ont proposé un mécanisme faisant intervenir un intermédiaire peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$, qui par rupture homolytique de la liaison O-O se décompose en un intermédiaire bis-oxo- $\text{Fe}^{\text{IV}}\text{Fe}^{\text{IV}}$, qui serait l'espèce réactive. L'oxydation non sélective du ligand, conduisant à la formation du benzaldéhyde par coupure oxydante de liaison C-N, se ferait alors par un mécanisme radicalaire ou concerté.²⁴³

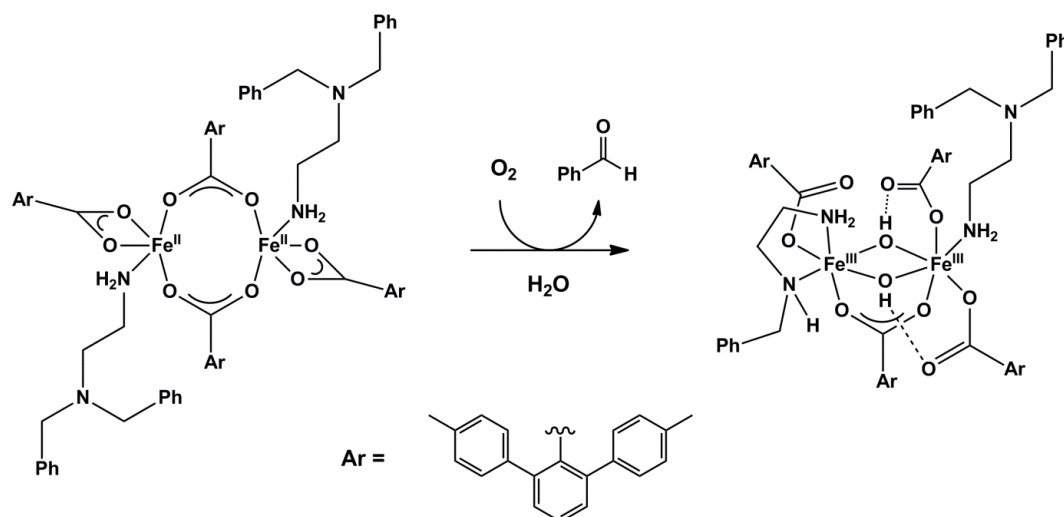


Figure I.37 : Oxydation intramoléculaire d'une liaison C-H par le dioxygène, catalysée par le complexe $[(\text{ArCO}_2)_2\text{Fe}_2(\mu\text{-CO}_2\text{Ar})(\text{N,N-Bn}_2\text{en})_2]$.

En 2004 et 2005, Latour *et al.* décrivent que la réaction de complexes de valence mixte $\text{Fe}^{\text{II}}\text{Fe}^{\text{III}}$ avec des réactifs tels que le peroxyde d'hydrogène, le *m*-CPBA ou le *o*-*tert*-butylsulfone iodosyl benzène, conduit à une oxydation intramoléculaire d'une liaison C-H aromatique²⁴⁴ ou aliphatique (**Figure I.38**).²⁴⁵ Il est important de remarquer que cette étude est l'une des rares à décrire l'oxydation d'un groupement méthyle aliphatique. Il s'agit également de la première étude décrivant l'oxydation intramoléculaire d'une liaison C-H aliphatique.

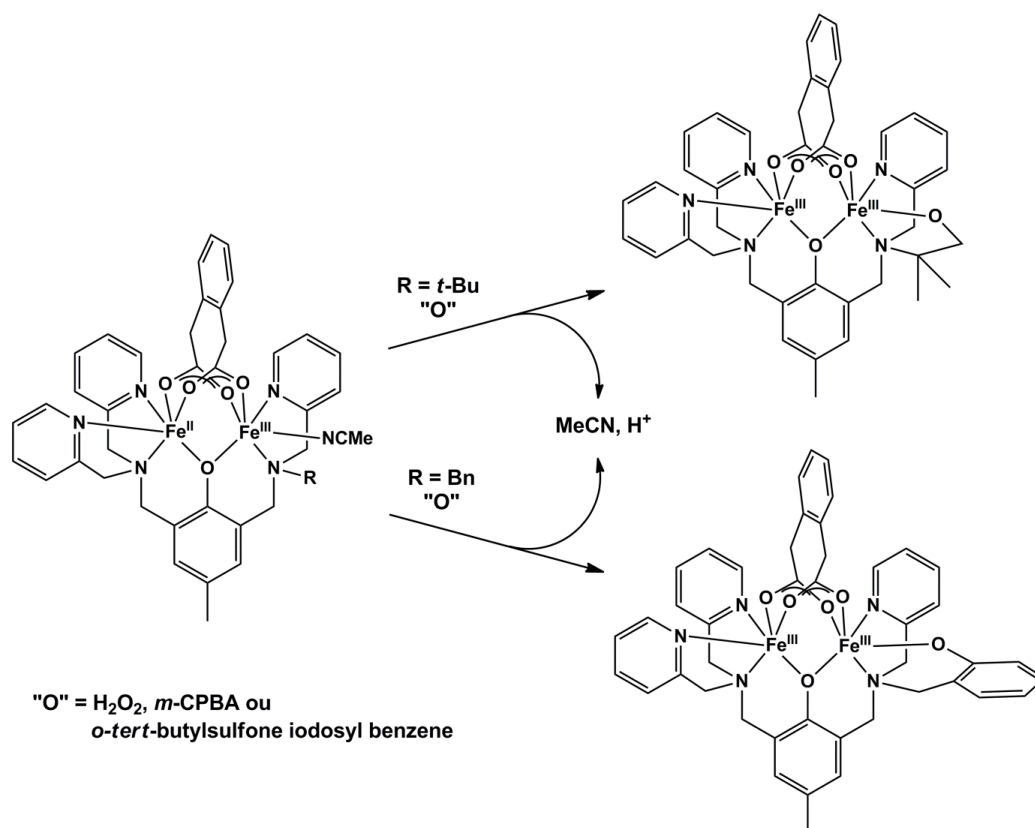


Figure I.38 : Oxydation intramoléculaire de liaisons C-H aliphatiques et aromatiques par des réactifs de transfert d'oxygène.

Sur la base de résultats obtenus en présence de H_2^{18}O et l'identification de la formation d'un intermédiaire $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ par spectrométrie de masse, les auteurs ont postulé que l'espèce réactive est probablement un centre $\text{Fe}^{\text{IV}}=\text{O}$. Cependant, l'intermédiaire réactif n'a encore une fois pas été piégé.

L'exemple le plus probant de modèle fonctionnel d'enzyme binucléaire à fer est probablement celui publié en 2007 par Suzuki *et al.* qui ont rapporté une oxydation intramoléculaire d'une liaison C-H aromatique procédant par un intermédiaire μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$.²⁴⁶ L'exposition d'un complexe $\text{Fe}^{\text{II}}\text{Fe}^{\text{II}}$ au dioxygène provoque la formation d'un intermédiaire μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$, caractérisé par spectroscopie d'absorption électronique UV/visible, spectroscopie de résonance Raman et Mössbauer, ainsi que par spectrométrie de masse. Cet intermédiaire est stable plusieurs jours à -40°C , mais le réchauffement de la solution à température ambiante conduit à l'hydroxylation régiosélective d'un groupement phényle présent sur le ligand (**Figure I.39**). Le complexe oxydé à l'issue de la réaction a été isolé et caractérisé par diffraction des rayons X. Il est intéressant de remarquer que les auteurs n'ont pas observé d'oxydation intramoléculaire dans le cas où le complexe possède un ligand pontant benzoate, contrairement au cas où le complexe possède un ligand pontant triphénylméthanoate. En revanche, le complexe $\text{Fe}^{\text{II}}\text{Fe}^{\text{II}}$ possédant un pont benzoate forme un intermédiaire μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ de façon réversible lorsqu'il est exposé au dioxygène. Ceci suggère un effet lié à l'encombrement stérique important au niveau l'activité catalytique de ces complexes.

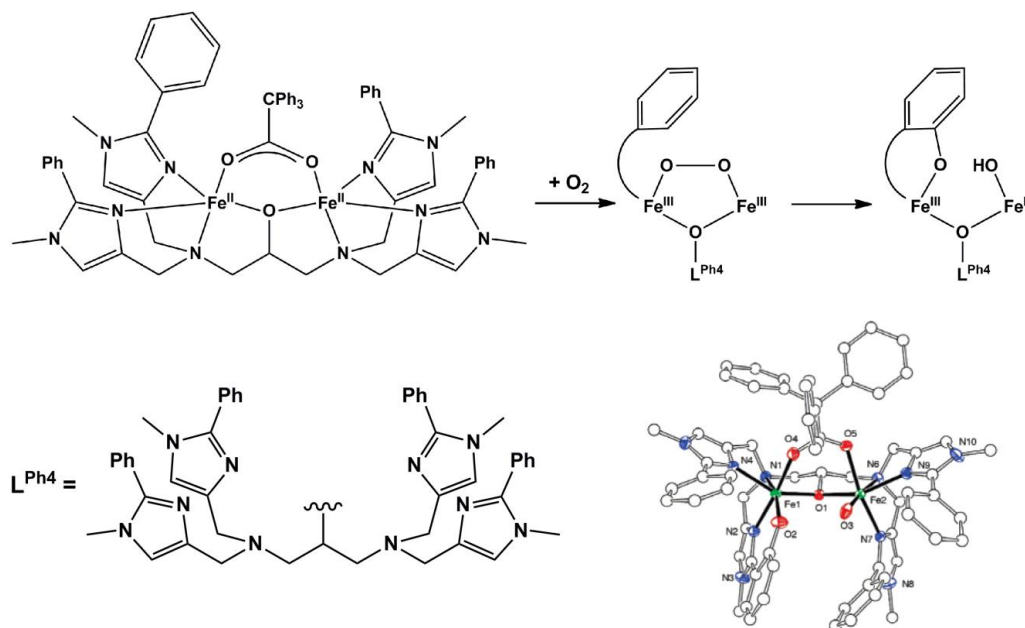


Figure I.39 : Oxydation intramoléculaire d'une liaison C-H aromatique.

2 – Réactivité intermoléculaire.

L'une des premières équipes ayant rapporté l'oxydation d'alcanes par le dioxygène catalysée par une espèce μ -carboxylato- $\text{Fe}^{\text{II}}\text{Fe}^{\text{II}}$ fût l'équipe de Kitajima *et al.* en 1988.²⁴⁷ Le complexe $[(\text{Tp})_2\text{Fe}_2(\mu\text{-O})(\mu\text{-CH}_3\text{CO}_2)_2]$, décrit comme modèle structural par Lippard *et al.*,¹⁹² peut également servir de modèle fonctionnel. L'addition de dioxygène sur ce complexe, en présence d'acide acétique (comme source de protons) et de zinc, permet de réaliser l'oxydation de l'adamantane en adamantone, adamant-1-ol et adamant-2-ol, du cyclohexane en cyclohexanone et cyclohexanol, et du cyclohexène en cyclohexenone, cyclohexenol et époxycyclohexane. Cependant, aucune donnée spectroscopique ne supporte l'implication d'espèce oxo-Fe de haute valence dans ces réactions d'oxydation.

En 2003, Caradonna *et al.* publièrent l'oxydation du cyclohexane par l'hydroperoxyde de 2-méthyl-1-phényl-2-propyle (MPPH) catalysée par le complexe $[(\text{H}_2\text{bamb})_2\text{Fe}_2(\text{N-Melm})_2]$, conduisant de façon sélective au cyclohexanol.²⁴⁸ Le MPPH présente l'avantage d'être une sonde mécanistique permettant de distinguer une rupture homolytique ou hétérolytique de la liaison O-O. Une rupture homolytique conduit toujours à la rupture de la liaison C-C adjacente, tandis qu'une rupture hétérolytique provoque uniquement la formation de l'alcool correspondant. Dans cette étude les auteurs rapportent une sélectivité de 98% envers la formation de cyclohexanol et la formation quasiment quantitative de 2-méthyl-1-phénylpropanol, ce qui suggère fortement la génération en une seule étape d'un intermédiaire $\text{Fe}^{\text{IV}}=\text{O}$, via une rupture hétérolytique de la liaison O-O du MPPH (**Figure I.40**). Ce système représente donc le premier exemple de formation d'une espèce oxo- Fe^{IV} à partir d'un complexe $\text{Fe}^{\text{II}}\text{Fe}^{\text{II}}$, en une seule étape. De plus, des mesures de KIE ont indiqué un équilibre de fixation du MPPH à l'un des atomes de Fe^{II} préalable à la rupture de la liaison O-O, et ont souligné l'importance de la présence de protons dans le milieu en tant que facteur de la rupture hétérolytique du peroxyde.

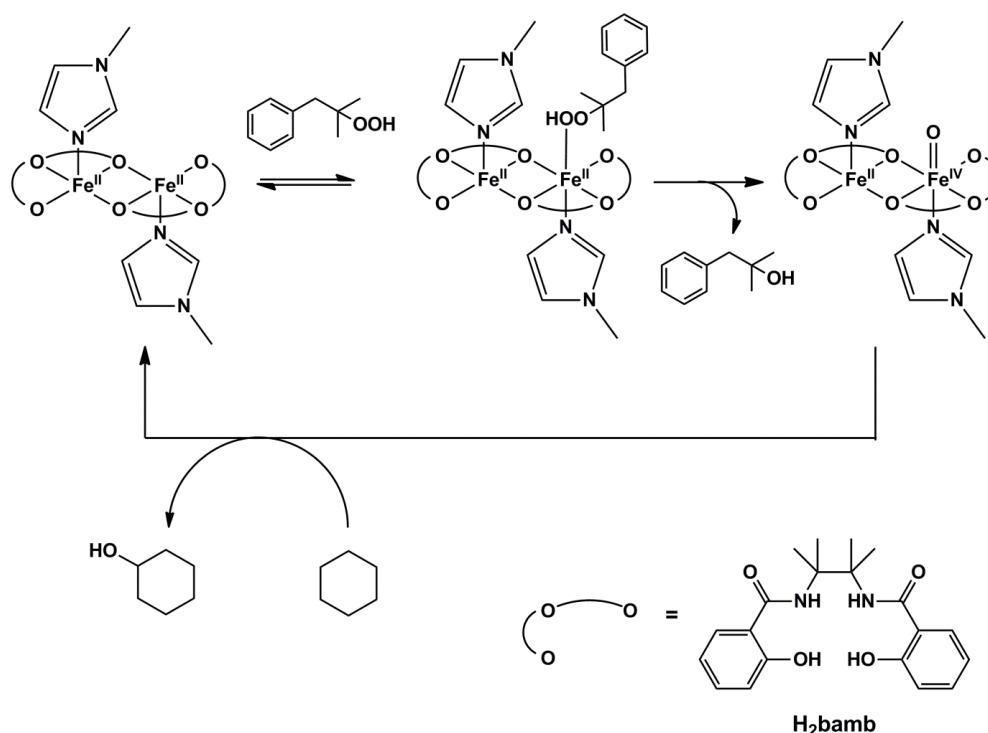


Figure I.40 : Mécanisme proposé pour l'hydroxylation du cyclohexane par MPPH, catalysée par le complexe $[(H_2bamb)_2Fe_2(N-Melm)_2]$.

En revanche, il paraît important de souligner que dans cet exemple, la binucléarité du complexe de fer ne semble pas avoir de rôle particulier pour cette réaction d'hydroxylation.

La même année, Gacho *et al.* ont réalisé l'oxydation de différents alcènes (styrène, cyclohexène et *cis/trans*-heptène entre autres) par le peroxyde d'hydrogène ou le peroxyde de *tert*-butyle, catalysée par un complexe $[((N-Me-Bnlm)_2Py)_2Fe_2(\mu-O)(MeOH)_2(NO_3)_2](NO_3)_2$ (Figure I.41), avec une forte sélectivité envers la réaction d'époxydation.²⁴⁹ Les auteurs ont constaté un ratio alcool/cétone proche de 1 pour l'oxydation du cyclohexane et un KIE faible pour la formation du cyclohexanol, ce qui suggère l'implication mécanistique de radicaux à durée de vie relativement élevée. Cependant, ils ont également constaté un fort degré de rétention de configuration lors de l'époxydation du *cis*-2-heptène et du *trans*-2-heptène, ce qui indique au contraire un mécanisme concerté centré sur le métal, ou bien la formation d'un radical contrôlé par le métal.

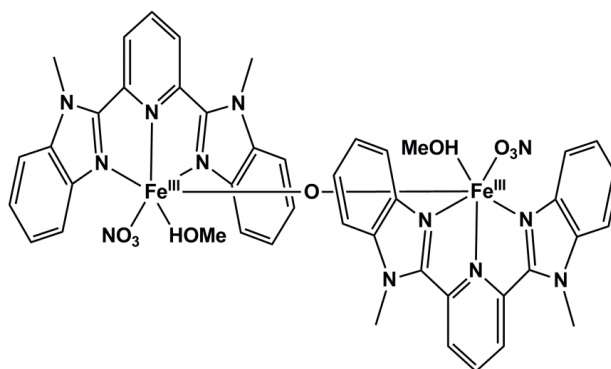


Figure I.41 : Structure du complexe $[((N-Me-Bnlm)_2Py)_2Fe_2(\mu-O)(MeOH)_2(NO_3)_2]^{2+}$.

En 1997, Que *et al.* ont démontré que le complexe $[(\text{TPA})_2\text{Fe}_2(\mu\text{-O})_2]^{2+}$ et ses dérivés décrits précédemment ont la capacité d'hydroxyler des liaisons C-H et de réaliser des réactions d'abstraction d'hydrogène (**Figure I.42**).²⁵⁰ L'addition de 2,4-di-*tert*-butylphénol sur ces complexes à l'état de valence mixte $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{IV}}$ entraîne leur réduction, ainsi que la génération simultanée d'un radical 2,4-di-*tert*-butylphénoxy, qui dimérise pour former le 2,2'-bi-phénol. En revanche, l'addition de cumène sur ce complexe en absence de dioxygène provoque l'abstraction d'un atome d'hydrogène et la formation d'un radical cumyle, qui réagit dans un second temps avec un deuxième équivalent de complexe pour former de l'alcool cumylique et l' α -méthylstyrène, respectivement à hauteur de 17 et 27% de rendement. Cet exemple, en plus de prouver que les espèces $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{IV}}$ agissent en tant qu'oxydants à un électron (contrairement à l'intermédiaire MMOH_Q), est le premier cas de réaction de désaturation réalisé à l'aide d'un composé synthétique binucléaire à fer de haute valence possédant un pont oxo.

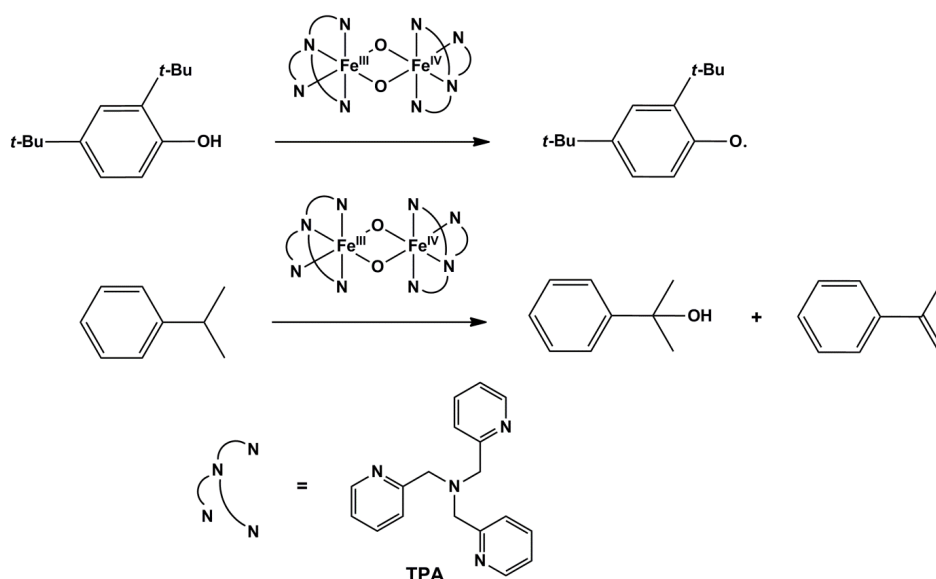


Figure I.42 : Réactions d'abstraction d'hydrogène par un complexe de type bis- μ -oxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{IV}}$.

Comme nous l'avons décrit précédemment, Que *et al.* ont rapporté en 2009 la synthèse d'un complexe μ -oxo- $\text{Fe}^{\text{IV}}\text{Fe}^{\text{IV}}$ obtenue par oxydation électrochimique à partir de son homologue μ -oxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$, ayant la capacité de cliver des liaisons C-H et O-H fortes (**Figure I.43**).²⁵¹ Cependant, de façon intéressante, ce complexe à l'état $\text{Fe}^{\text{IV}}\text{Fe}^{\text{IV}}$ réalise la transformation du cyclohexane en cyclohexène et 1,3-cyclohexadiène (avec un rendement de respectivement 13 et 9%) en conditions anaérobies. De même le 1,3-cyclohexadiène est converti en benzène par ce complexe dans ces mêmes conditions, avec un rendement de 45%. L'addition de *tert*-butanol sur ce complexe μ -oxo- $\text{Fe}^{\text{IV}}\text{Fe}^{\text{IV}}$ en absence d'oxygène, conduit à la formation d'acétone et de 2-méthylpropène, *via* la formation de radicaux *tert*-butoxyle et *tert*-butyle respectivement. La tendance particulière de ce complexe à effectuer des réactions de désaturation plutôt que des réactions d'hydroxylation en fait un bon modèle d'enzymes à activité désaturase, telles que la stéaroyl-ACP Δ^9 désaturase.

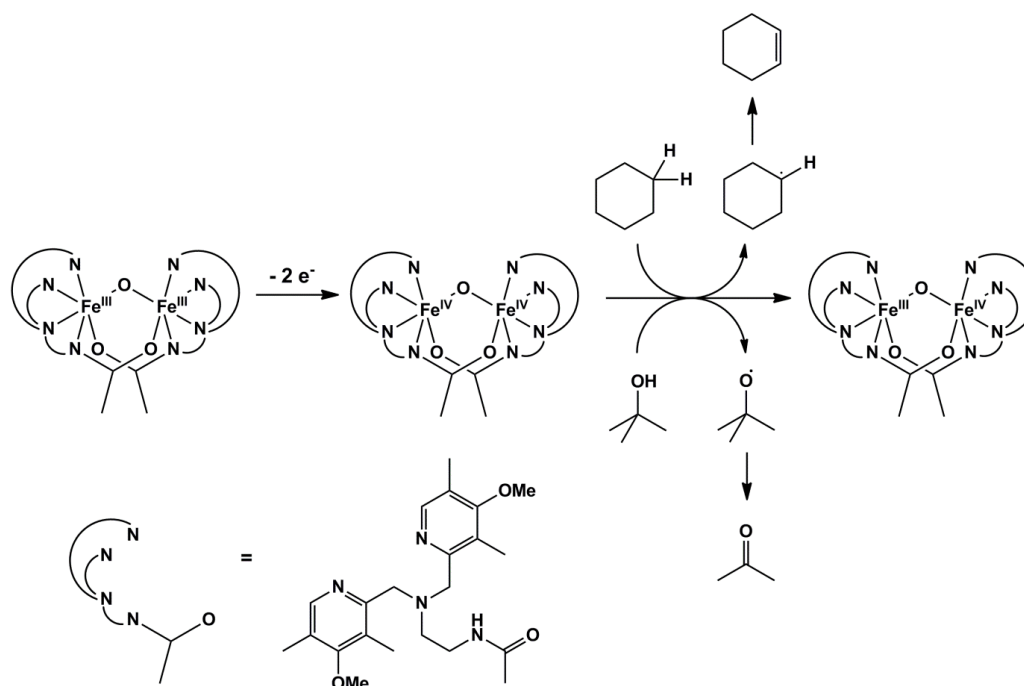


Figure I.43 : Abstraction d'hydrogène du cyclohexane et du *tert*-butanol par un complexe de type μ -oxo- $\text{Fe}^{\text{IV}}\text{Fe}^{\text{IV}}$.

En 2007, Ménage *et al.* décrivent le premier complexe chiral non-hémique catalysant la conversion énantiosélective d'alcènes en époxydes (**Figure I.44**).²⁵² Un premier complexe $[\text{Fe}_2(\mu\text{-O})(\text{PB})_4(\text{H}_2\text{O})_2](\text{ClO}_4)_4$ (PB = 4,5-pinène-2,2'-bipyridine) avait déjà été décrit par Que, Fontecave, Ménage *et al.* en 2002, catalysant l'oxydation de sulfures en sulfoxydes par le peroxyde d'hydrogène, avec des excès énantiomériques allant jusqu'à 40%.²⁵³ L'addition d'acide peroxyacétique sur le complexe $[\text{Fe}_2(\mu\text{-O})(\text{bisPB})_4(\text{H}_2\text{O})_2](\text{ClO}_4)_4$, en présence de styrène, entraîne la formation d'époxystyrène avec un rendement de 60% (calculé par rapport au substrat) avec un excès énantiomérique de 15% envers le (*R*)-époxystyrène. De nombreux autres alcènes dissymétriques ont été oxydés de la même façon en leurs époxydes respectifs, avec des excès énantiomériques allant de 9 à 63%. Un fait encore plus remarquable intervient dans le cas de l'époxydation du *trans*- β -méthylstyrène. Les auteurs ont en effet mesuré 850 cycles catalytiques (avec une charge en catalyseur de 0,1%) effectués en seulement deux minutes (soit une fréquence de cycles catalytiques de 425 min^{-1}). La totale rétention de configuration observée dans le cas de l'oxydation du *trans*- β -méthylstyrène et du *cis*- β -méthylstyrène exclue la piste du mécanisme radicalaire, et des expériences de marquage ont permis de déterminer que le transfert d'oxygène vers le substrat se produit très vraisemblablement par un mécanisme concerté.

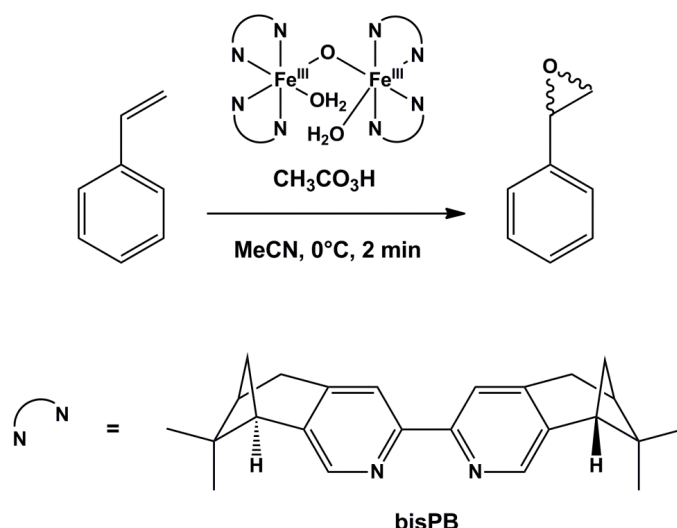


Figure I.44 : Epoxydation du styrène par l'acide peroxyacétique catalysée par le complexe chiral $[\text{Fe}_2(\mu\text{-O})(\text{bisPB})_4(\text{H}_2\text{O})_2](\text{ClO}_4)_4$.

Enfin en 2005, les équipes de Kodera et Réglér ont publié l'époxydation d'alcènes par le peroxyde d'hydrogène en présence du complexe $[(6\text{-HPA})\text{Fe}_2(\mu\text{-O})(\text{H}_2\text{O})_2](\text{ClO}_4)_4$.²⁵⁴ Un intermédiaire μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ a été détecté par spectrométrie « cold-spray » ESI-MS, et l'utilisation de peroxyde d'hydrogène marqué $\text{H}_2^{18}\text{O}_2$ a conduit à un déplacement du pic m/z correspondant à cet intermédiaire de 4 unités de masse. Ces expériences de marquage ont également permis de démontrer la formation d'une espèce $\text{O}=\text{Fe}^{\text{IV}}\text{-O-Fe}^{\text{IV}}=\text{O}$ en tant qu'intermédiaire réactif. En effet, l'addition de peroxyde d'hydrogène $\text{H}_2^{16}\text{O}_2$ sur le complexe marqué $[(6\text{-HPA})\text{Fe}_2(\mu\text{-}^{18}\text{O})(\text{H}_2\text{O})_2](\text{ClO}_4)_4$ en présence d'oléfine entraîne la formation de 31% d'époxyde isolé à l'issue de la réaction contenant un atome d'oxygène ^{18}O . Les auteurs expliquent ce phénomène par un échange rapide $^{18}\text{O}/^{16}\text{O}$ dans l'espèce $\text{O}=\text{Fe}^{\text{IV}}\text{-O-Fe}^{\text{IV}}=\text{O}$, ce qui génère une distribution statistique du marquage ^{18}O sur les trois atomes d'oxygène (soit une proportion d'un tiers d'époxyde marqué ^{18}O), ce qui est en accord avec les résultats de l'expérience précédemment décrite (Figure I.45).

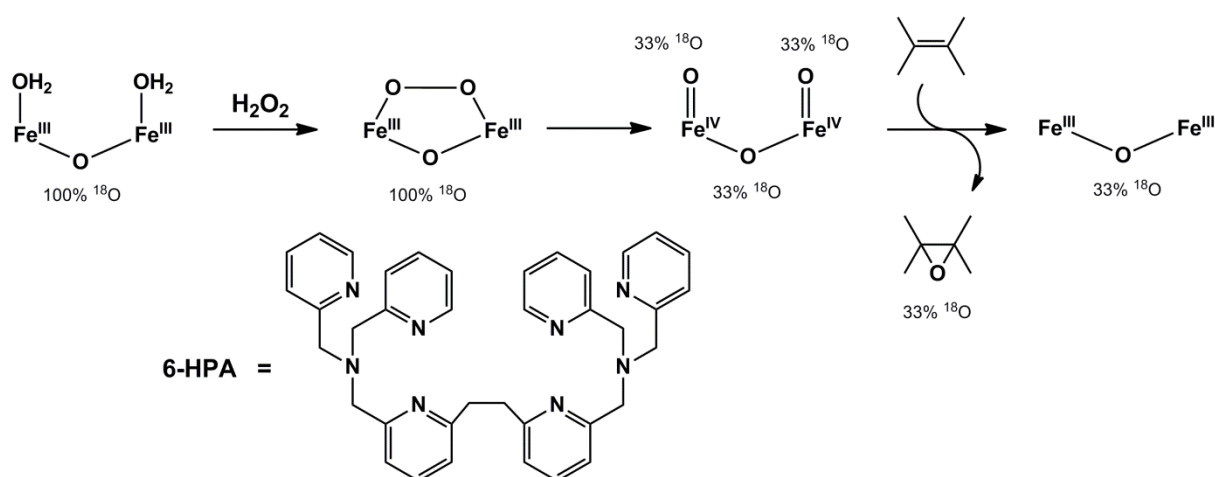


Figure I.45 : Mécanisme proposé pour l'époxydation d'alcènes par H_2O_2 catalysée par $[(6\text{-HPA})\text{Fe}_2(\mu\text{-O})(\text{H}_2\text{O})_2](\text{ClO}_4)_4$.

Il est important de remarquer que la réaction d'époxydation du cyclooctène par addition de 150 équivalents de peroxyde d'hydrogène sur le complexe $[(6\text{-HPA})\text{Fe}_2(\mu\text{-O})(\text{H}_2\text{O})_2](\text{ClO}_4)_4$ présente un rendement de 70%, soit un nombre de cycles catalytiques de 105 (et de 2% en *cis*-1,2-cyclooctanediol, soit 3 cycles catalytiques), ce qui fait de ce complexe l'espèce binucléaire à fer (possédant un ligand binucléant) la plus efficace pour catalyser l'oxydation sélective du cyclooctène en époxycyclooctène par le peroxyde d'hydrogène.

C – Effets liés à la sphère de coordination et à l'environnement local.

Les modèles décrits jusqu'à présent se focalisent essentiellement sur la modélisation de sites actifs d'enzymes biucléaires à fer, notamment sur la capacité du centre binucléaire à fer à réaliser avec une grande efficacité des réactions aussi difficiles que l'hydroxylation du méthane en méthanol, ainsi que sur la sélectivité remarquable dont elles font preuve. Il apparaît cependant que de nombreux autres effets que la structure particulière des intermédiaires réactionnels impliqués ont une grande influence sur l'efficacité de ces enzymes.^{255,256}

1 – Importance du ligand carboxylate.

L'un des effets dont l'influence est la plus étudiée est la présence de ligands carboxylate dans la sphère de coordination des deux atomes de fer.

Plusieurs facteurs liés à la présence de ligands carboxylate interviennent dans cette étude. Il a été démontré que la présence de ligands carboxylate est essentielle, en particulier au niveau de la stabilité des intermédiaires peroxy- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ et oxo- Fe^{IV} .^{257,258} Il semble en effet qu'un environnement trop riche en carboxylates perturbe l'activation réductrice du dioxygène par le centre $\text{Fe}^{\text{II}}\text{Fe}^{\text{II}}$, ceci étant vraisemblablement dû à la nécessité d'un changement du mode de coordination (de pontant à non-pontant) de ces ligands. Ceci induit également une augmentation de la stabilité de l'intermédiaire peroxy- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$, entraînant une limitation de sa réactivité. De plus, quand bien même l'effet du ligand carboxylate sur la rupture de la liaison O-O des intermédiaires peroxy- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ reste obscur, la présence de celui-ci induit visiblement un affaiblissement de la liaison $\text{Fe}^{\text{IV}}=\text{O}$ (ce d'après le déplacement de la bande de vibration d'étirement de cette liaison vers les basses fréquences observé par spectroscopie infrarouge).

Il apparaît également que les ligands carboxylate ont un rôle essentiel dans la protonation des intermédiaires réactionnels binucléaires à fer. Plusieurs études indiquent que ces ligands sont le siège du transfert de protons vers l'intermédiaire peroxy- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$, ce qui permettrait d'augmenter la cinétique de rupture de la liaison O-O.²⁵⁹

Le mécanisme de transfert de protons au sein de la sMMO n'ayant pas encore été identifié, il apparaît clair que le développement de modèles permettant de répondre à cette question est un enjeu majeur.²⁶⁰

2 – Effets électroniques de la seconde sphère de coordination.

Le développement de modèles structuraux et fonctionnels a permis de mettre en évidence un effet important des groupements présents dans la seconde sphère de coordination des centres binucléaires à fer.²¹⁸ La caractérisation du premier composé de structure bis- μ -oxo- $\text{Fe}^{\text{IV}}\text{Fe}^{\text{IV}}$ « diamond core » a notamment été rendue possible par la présence de groupements électro-donneurs sur le ligand 3,5- Me_2 -4-MeO-TPA, qui ont permis de stabiliser les hauts degrés d'oxydation des atomes de fer.²²⁶

Il semble en revanche que l'influence que pourrait engendrer une désymétrisation des effets électroniques dans la seconde sphère de coordination des complexes binucléaires à fer, notamment sur la rupture de la liaison O-O de l'intermédiaire peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$, soit très peu étudiée.

3 – Liaisons hydrogène.

Très peu de systèmes binucléaires à fer ont été développés pour l'étude de l'influence des liaisons hydrogène sur les espèces à haut degré d'oxydation.²⁶¹ Il apparaît pourtant que la présence de liaisons hydrogène permet la stabilisation d'espèces fer-oxo de haute valence, notamment d'après les modèles mononucléaires à manganèse développés par Borovik *et al.*^{262,263} L'effet de ces liaisons hydrogène représente pourtant un aspect important, à la fois dans la régulation de l'activité des intermédiaires réactionnels, mais aussi potentiellement dans le transfert de protons évoqué précédemment. Un exemple pertinent de l'importance de la présence d'atomes d'hydrogène à proximité des sites actifs dans les systèmes biologiques est celui de l'effet « pull » décrit dans le cas des cytochromes P450 (voir début de ce chapitre).

4 – Environnement local.

La modélisation de l'environnement hydrophobe procuré par la protéine dans les enzymes binucléaires à fer est très certainement l'un des aspects les plus intrigants parmi les différents effets décrits jusqu'à présent. L'étude la plus élégante à ce sujet est certainement celle décrite par Fréchet, Lippard *et al.* en 2008.²⁶⁴ Dans cette étude, un centre $\text{Fe}^{\text{II}}\text{Fe}^{\text{II}}$ est coordonné par des ligands carboxylates, substitués par des chaînes dendritiques de troisième génération, afin de simuler un environnement hydrophobe local dû à la macromolécule alors formée. Ceci provoque la diminution de la réactivité du complexe vis-à-vis de l'activation du dioxygène, qui devient 300 fois moins importante comparée à l'espèce $\text{Fe}^{\text{II}}\text{Fe}^{\text{II}}$ en l'absence de la poche dendritique. Suzuki *et al.* ont également observé l'importance de l'encombrement stérique généré par les ligands carboxylates sur l'activité catalytique des complexes binucléaires à fer.²⁴⁴ Ceci prouve l'importance de l'encombrement local (diminuant l'accessibilité des molécules de dioxygène ou de substrat) autour des sites actifs des métalloprotéines dans la régulation de leur activité enzymatique.

D – Conclusion et présentation du sujet.

Cette introduction bibliographique offre une vue d'ensemble du domaine de l'étude des enzymes binucléaires à fer. Comme nous avons pu le voir, cette famille d'enzymes ne cesse de s'agrandir, et la diversité des réactions qu'elles sont en mesure d'effectuer offre de nombreuses perspectives de valorisation pour le futur, en particulier dans le domaine de l'énergie. Cependant, il apparaît clair que notre compréhension fondamentale de ces systèmes reste assez superficielle. En effet, peu d'équipes s'intéressent de façon particulière au développement de modèles structuraux et fonctionnels des enzymes binucléaires à fer, en témoigne la récurrence des auteurs cités dans cette introduction bibliographique (Stephen J. Lippard et Lawrence Que Jr. aux États-Unis, Masahito Kodera et Masatatsu Suzuki au Japon, Jean-Marc Latour, Marius Réglier et Stéphane Ménage en France). Qui plus est, si l'on ne considère que les modèles synthétiques constitués de ligands binucléants (et non les dimères de complexes mononucléaires), le nombre de ces équipes se réduit encore plus.

C'est dans ce cadre que nous avons choisi de nous intéresser à la synthèse de complexes binucléaires de fer (composés de ligands binucléants), dans le but d'étudier leur réactivité avec le peroxyde d'hydrogène et le dioxygène, et en particulier, d'étudier l'influence de la seconde sphère de coordination de ces complexes sur les intermédiaires réactionnels formés.

Dans cette optique nous avons, dans un premier temps, synthétisé et caractérisé plusieurs complexes de type $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$, dont les ligands binucléants sont porteurs de groupements électro-donneurs, électro-attracteurs, ou donneurs de liaisons hydrogène, et ce de façon symétrique et dissymétrique.

Nous avons ensuite étudié la réactivité de ces complexes avec le peroxyde d'hydrogène, et focalisé cette étude sur l'intermédiaire peroxy- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ formé par cette réaction afin de déterminer l'influence de la seconde sphère de coordination des complexes. Un point particulier sur lequel nous avons dirigé notre attention est l'influence de la dissymétrie de la seconde sphère de coordination sur la rupture (homolytique ou hétérolytique) de la liaison O-O de l'espèce peroxy- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ (**Schéma I.17**).

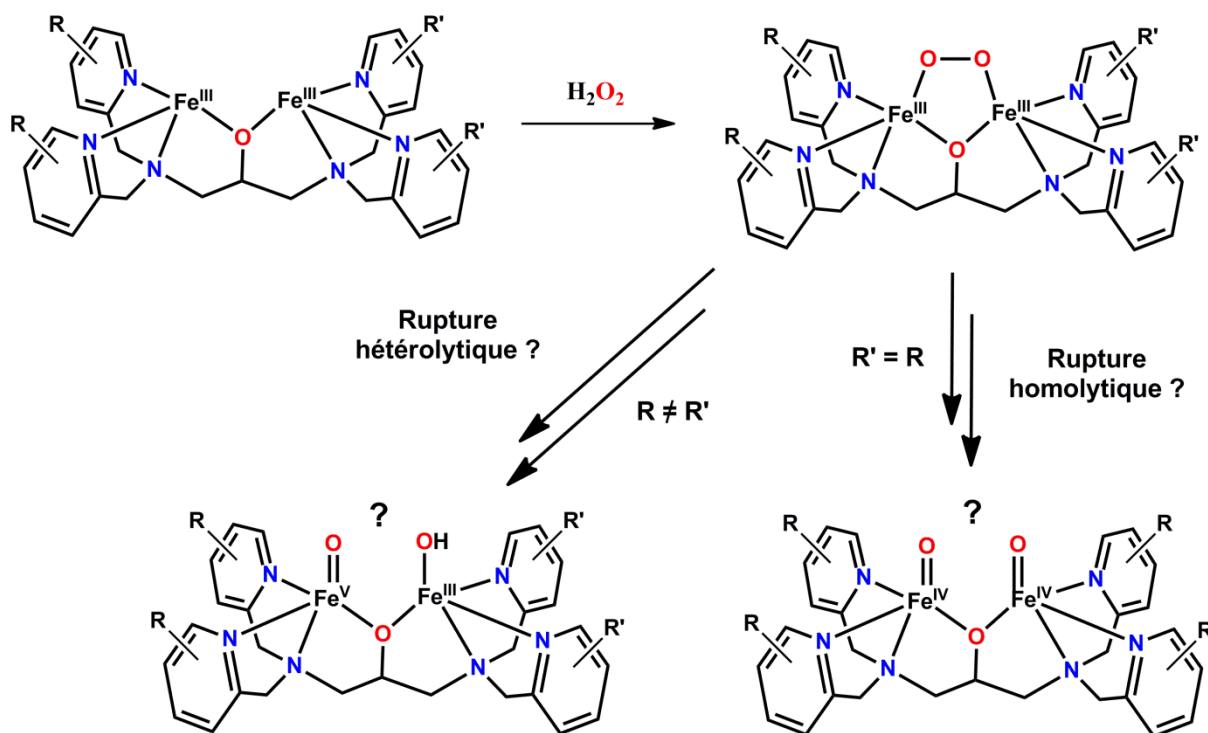


Schéma 17 : Influence de la seconde sphère de coordination des complexes $Fe^{III}Fe^{III}$ sur la rupture de la liaison O-O de l'intermédiaire peroxy- $Fe^{III}Fe^{III}$.

Nous avons également étudié l'activité catalytique de ces différents complexes, vis-à-vis de réactions d'oxydation de différents substrats (sulfures, alcènes ou alcanes entre autres) par le peroxyde d'hydrogène, ainsi que les différents aspects mécanistiques impliqués dans ces réactions.

L'un des objectifs majeurs de nos travaux, outre la compréhension fondamentale du fonctionnement du site actif des enzymes binucléaire à fer, est de développer un complexe capable d'entraîner une rupture hétérolytique de la liaison O-O des intermédiaires peroxy- $Fe^{III}Fe^{III}$. Une rupture hétérolytique peut possiblement entraîner la formation d'espèces à haut degré d'oxydation ($Fe^V=O$?), ayant potentiellement une activité catalytique intéressante. Nous avons donc décidé d'explorer la synthèse de ligands permettant d'obtenir une forte dissymétrie de la seconde sphère de coordination de complexes binucléaires à fer.

Références

- ¹ O. Hayaishi, M. Katagiri, S. Rothberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 5450.
- ² O. Hayaishi, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2005**, 338, 2.
- ³ H. S. Mason, W. K. Fowlks, E. Peterson, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 2914.
- ⁴ D. C. Lamb, L. Lei, A. G. Warrilow, G. I. Lepesheva, J. G. Mullins, M. R. Waterman, S. L. Kelly, *Journal of Virology* **2009**, 83, 8266.
- ⁵ M. Persans, J. Wang, M. A. Schuler, *Plant Physiol.* **2001**, 125, 1126.
- ⁶ E. Glawischnig, S. Grun, M. Frey, A. Gierl, *Phytochemistry* **1999**, 50, 925.
- ⁷ I. G. Denisov, T. M. Makris, S. G. Sligar, I. Schlichting, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 2253.
- ⁸ M. Sono, M. P. Roach, E. D. Coulter, J. H. Dawson, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 2841.
- ⁹ D. Mansuy, *C. R. Chimie* **2007**, 10, 392.
- ¹⁰ S. G. Sligar, D. L. Cinti, G. G. Gibson, J. B. Schenkman, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1979**, 90, 925.
- ¹¹ I. Schlichting, J. Berendzen, K. Chu, A. M. Stock, S. A. Maves, D. E. Benson, R. M. Sweet, D. Ringe, G. A. Pestko, S. G. Sligar, *Science* **2000**, 287, 1615.
- ¹² J. Rittle, M. T. Green, *Science* **2010**, 330, 933.
- ¹³ K. Auclair, P. Moënné-Loccoz, P. R. J. Ortiz de Montellano, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 4877
- ¹⁴ L. Que, Jr., R. Y. N. Ho, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 2607.
- ¹⁵ A. L. Feig, S. J. Lippard, *Chem. Rev.* **1994**, 94, 759.
- ¹⁶ D. T. Gibson, *Microbial Degradation of Organic Molecules* **1984**, Ed. Marcel Dekker, New York, 535.
- ¹⁷ M. J. Nelson, S. Seitz, *Active Oxygen in Biochemistry* **1995**, J. S. Valetine, C. S. Foote, A. Greenberg, J. F. Liebman, Ed. Chapman & Hall, Glasgow, U. K., 276.
- ¹⁸ J. Stenflo, E. Holme, S. Lindstedt, N. Chandramouli, L. H. Tsai Huang, J. P. Tam, R. B. Merryfield, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* **1989**, 86, 444.
- ¹⁹ A. K. Whiting, Y. R. Boldt, M. P. Hendrich, L. P. Wackett, L. Que, Jr., *Biochemistry* **1996**, 35, 160.
- ²⁰ R. K. Kutty, N. A. Devi, M. Veeraswamy, S. Ramesh, P. V. Rao, *Biochem. J.* **1977**, 167 (1), 163.
- ²¹ H. M. Hanauske-Abel, A. M. Popowicz, *Curr. Med. Chem.* **2003**, 10, 1005.
- ²² J. J. Hutton Jr., A. L. Trappel, S. Udenfriend, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1966**, 24 (2), 179.
- ²³ J. M. Bollinger Jr., J. C. Price, L. M. Hoffart, E. W. Barr, C. Krebs, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, 4245.
- ²⁴ T. J. Kappock, J. P. Caradonna, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 2659.
- ²⁵ J. S. Rieske, D. H. MacLennan, R. Coleman, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1964**, 15 (4), 338.
- ²⁶ J. W. Foster, R. H. Davis, *J. Bacteriol.* **1966**, 91 (5), 1924.
- ²⁷ B. J. Wallard, J. D. Lipscomb, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 2625.
- ²⁸ J. C. Murrell, B. Gilbert, I. R. McDonald, *Arch. Microbiol.* **2000**, 173, 325.
- ²⁹ M. Takeguchi, K. Miyakawa, I. Ogura, *Biometals* **1998**, 11 (3), 229.
- ³⁰ B.G. Fox, W. A. Froland, J. E. Dege, J. D. Lipscomb, *J. Biol. Chem.* **1989**, 264, 10023.
- ³¹ M. P. Woodland, H. Dalton, *J. Biol. Chem.* **1984**, 259, 53.
- ³² J. Lund, H. Dalton, *Eur. J. Biochem.* **1985**, 147, 291.
- ³³ J. Lund, M. P. Woodland, H. Dalton, *Eur. J. Biochem.* **1985**, 147, 297.
- ³⁴ G. T. Gassner, S. J. Lippard, *Biochemistry* **1999**, 38, 12768.
- ³⁵ B. G. Fox, M. P. Hendrich, K. K. Surerus, K. K. Andersson, W. A. Froland, J. D. Lipscomb, E. Münck, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 3688.
- ³⁶ K. E. Liu, A. M. Valentine, D. Wang, B. H. Huynh, D. E. Edmondson, A. Salifoglou, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 10174.
- ³⁷ W. Wang, R. E. Iacob, R. P. Luoh, J. R. Engen, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 9754.
- ³⁸ S. Friedle, E. Reisner, S. J. Lippard, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 2768.
- ³⁹ J. G. DeWitt, J. G. Bentsen, A. C. Rosenzweig, B. Hedman, J. Green, S. Pilkington, G. C. Papaefthymiou, H. Dalton, K. O. Hodgson, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9219.
- ⁴⁰ M. P. Hendrich, E. Münck, B. G. Fox, J. D. Lipscomb, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 5861.
- ⁴¹ J.-P. Willems, A. M. Valentine, R. Gurbiel, S. J. Lippard, B. M. Hoffman, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 9410.
- ⁴² V. J. DeRose, K. E. Liu, D. M. Kurtz Jr., B. M. Hoffman, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 6440.
- ⁴³ H. Thomann, M. Bernardo, J. M. McCormick, S. Pulver, K. K. Andersson, J. D. Lipscomb, E. I. Solomon, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 8881.
- ⁴⁴ A. Ericson, B. Hedman, K. O. Hodgson, J. Green, H. Dalton, J. Bentsen, R. H. Beer, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 2330.

- ⁴⁵ L. Shu, J. C. Nesheim, K. Kauffmann, E. Münck, J. D. Lipscomb, L. Que Jr., *Science* **1997**, 275, 515.
- ⁴⁶ S. Pulver, W. A. Froland, B. G. Fox, J. D. Lipscomb, E. I. Solomon, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 12409.
- ⁴⁷ B. G. Fox, K. K. Surerus, E. Münck, J. D. Lipscomb, *J. Biol. Chem.* **1988**, 263, 10553.
- ⁴⁸ M. M. Merx, D. A. Kopp, M. H. Sazinsky, J. L. Blazyk, J. Müller, S. J. Lippard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2782.
- ⁴⁹ A. C. Rosenzweig, C. A. Frederick, S. J. Lippard, P. Nordlund, *Nature* **1993**, 366, 537.
- ⁵⁰ A. C. Rosenzweig, P. Nordlund, P. M. Takahara, C. A. Frederick, S. J. Lippard, *Chem. Biol.* **1995**, 2, 409.
- ⁵¹ D. A. Whittington, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 827.
- ⁵² S. Pulver, W. A. Froland, B. G. Fox, J. D. Lipscomb, E. I. Solomon, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4529.
- ⁵³ S. Pulver, W. A. Froland, B. G. Fox, J. D. Lipscomb, E. I. Solomon, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 387.
- ⁵⁴ J. J. Warren, M. E. Ener, A. Vlček Jr., J. R. Winkler, H. B. Gray, *Coord. Chem. Rev.* **2012**, 256, 2478.
- ⁵⁵ J. L. Blazyk, G. T. Gassner, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 17364.
- ⁵⁶ A. C. Rosenzweig, H. Brandstetter, D. A. Whittington, P. Norlund, S. J. Lippard, C. A. Frederick, *Proteins* **1997**, 29, 141.
- ⁵⁷ S. J. Lee, M. S. McCormick, S. J. Lippard, U.-S. Cho, *Nature* **2013**, 494, 380.
- ⁵⁸ W. A. Froland, K. K. Andersson, S.-K. Lee, Y. Liu, J. D. Lipscomb, *J. Biol. Chem.* **1992**, 267, 17588.
- ⁵⁹ R. Banerjee, K. K. Meier, E. Münck, J. D. Lipscomb, *Biochemistry* **2013**, 52, 4331.
- ⁶⁰ S.-K. Lee, J. C. Nesheim, J. D. Lipscomb, *J. Biol. Chem.* **1993**, 268, 21569.
- ⁶¹ J. M. Bollinger Jr., C. Krebs, *J. Inorg. Biochem.* **2006**, 100, 586.
- ⁶² B. F. Gherman, M.-H. Baik, S. J. Lippard, R. A. Freisner, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 2978.
- ⁶³ D. Rinaldo, D. M. Philipp, S. J. Lippard, R. A. Freisner, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 3135.
- ⁶⁴ K. E. Liu, D. Wang, B. H. Huynh, D. E. Edmondson, A. Salifoglou, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 7465.
- ⁶⁵ S.-K. Lee, J. D. Lipscomb, *Biochemistry* **1999**, 38, 4423.
- ⁶⁶ J. A. Broadwater, J. Ai, T. M. Loehr, J. Sanders-Loehr, B. G. Fox, *Biochemistry* **1998**, 37, 14664.
- ⁶⁷ K. E. Liu, A. M. Valentine, D. Qiu, D. E. Edmonson, E. H. Appelman, T. G. Spiro, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 11134.
- ⁶⁸ C. E. Tinberg, S. J. Lippard, *Acc. Chem. Res.* **2011**, 44, 280.
- ⁶⁹ E. Y. Tshuva, S. J. Lippard, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 987.
- ⁷⁰ K. Kim, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4914.
- ⁷¹ W.-G. Han, L. Noodleman, *Inorg. Chem.* **2008**, 47, 2975.
- ⁷² T. Chachiyo, J. H. Rodriguez, *Dalton Trans.* **2012**, 41, 995.
- ⁷³ P. E. M. Siegbahn, *J. Biol. Inorg. Chem.* **2001**, 6, 27.
- ⁷⁴ A. D. Bochevarov, J. Li, W. Song, R. A. Freisner, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 113, 7384.
- ⁷⁵ L. G. Beauvais, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 7370.
- ⁷⁶ C. E. Tinberg, S. J. Lippard, *Biochemistry* **2010**, 49, 7902.
- ⁷⁷ C. E. Tinberg, S. J. Lippard, *Biochemistry* **2009**, 48, 12145.
- ⁷⁸ B. J. Brazeau, J. D. Lipscomb, *Biochemistry* **2000**, 39, 13503.
- ⁷⁹ K. E. Liu, D. Wang, B. H. Huynh, D. E. Edmondson, A. Salifoglou, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 10174.
- ⁸⁰ S.-K. Lee, B. G. Fox, W. A. Froland, J. D. Lipscomb, E. Münck, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 6450.
- ⁸¹ G. Xue, D. Wang, R. De Hont, A. T. Fieldler, X. Shan, E. Münck, L. Que Jr., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2007**, 104, 20713.
- ⁸² R. Banerjee, Y. Proshlyakov, J. D. Lipscomb, D. A. Proshlyakov, *Nature* **2015**, 518, 431.
- ⁸³ L. J. Bailey, B. G. Fox, *Biochemistry* **2009**, 48, 8932.
- ⁸⁴ M.-H. Baik, M. Newcomb, R. A. Freisner, S. J. Lippard, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2385.
- ⁸⁵ F. Ruzicka, D.-S. Huang, M. I. Donnelly, P. A. Frey, *Biochemistry* **1990**, 29, 1696.
- ⁸⁶ R. A. Stearns, P. R. Ortiz de Montellano, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107, 4081.
- ⁸⁷ S. Y. Choi, P. E. Eaton, D. A. Kopp, S. J. Lippard, M. Newcomb, R. N. Shen, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 12198.
- ⁸⁸ M. Newcomb, R. N. Shen, Y. Lu, M. J. Coon, P. F. Hollenberg, D. A. Kopp, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 6879.
- ⁸⁹ B. J. Brazeau, R. N. Austin, C. Tarr, J. T. Groves, J. D. Lipscomb, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 11831.
- ⁹⁰ R. N. Austin, H. K. Chang, G. J. Zylstra, J. T. Groves, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 11747.
- ⁹¹ A. M. Valentine, B. Wilkinson, K. E. Liu, S. Komar-Panicucci, N. D. Priestley, P. G. Williams, H. Morimoto, H. G. Floss, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 1818.
- ⁹² T. J. Sears, P. M. Johnson, P. Jin, S. Oatis, *J. Chem. Phys.* **1996**, 104, 781.

- ⁹³ M. Newcomb, P. H. Toy, *Acc. Chem. Res.* **2000**, 449.
- ⁹⁴ B. Wilkinson, M. Zhu, N. D. Priestley, H. H. T. Morimoto, P. G. Williams, S. I. Chan, H. G. Floss, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 921.
- ⁹⁵ J. C. Nesheim, J. D. Lipscomb, *Biochemistry* **1996**, 35, 10240.
- ⁹⁶ B. J. Brazeau, B. J. Wallar, J. D. Lipscomb, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10421.
- ⁹⁷ A. M. Valentine, S. S. Stahl, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 3876.
- ⁹⁸ E. A. Ambundo, R. A. Freisner, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 8770.
- ⁹⁹ K. Yoshizawa, *J. Inorg. Biochem.* **2000**, 78, 29.
- ¹⁰⁰ Y. Shiota, K. Yoshizawa, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 12317.
- ¹⁰¹ D. G. Musaev, H. Basch, K. Morokuma, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 4135.
- ¹⁰² P. E. M. Siegbahn, *J. Biol. Inorg. Chem.* **2001**, 6, 27.
- ¹⁰³ B. F. Gherman, B. D. Dunietz, D. A. Whittington, S. J. Lippard, R. A. Friesner, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 3836.
- ¹⁰⁴ L. M. Newman, L. P. Wackett, *Biochemistry* **1995**, 34, 14066.
- ¹⁰⁵ L. Rui, K. F. Reardon, T. K. Wood, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2005**, 66, 422.
- ¹⁰⁶ L. Rui, Y. M. Kwon, A. Fishman, K. F. Reardon, T. K. Wood, *Microbiol. Biotechnol.* **2004**, 70, 3246.
- ¹⁰⁷ A. M. Byrne, J. J. Kukor, R. H. Olsen, *Gene* **1995**, 154, 65.
- ¹⁰⁸ J. M. Studts, K. H. Mitchell, J. D. Pikus, K. McClay, R. J. Steffan, B. G. Fox, *Protein Expr. Purif.* **2000**, 20, 58.
- ¹⁰⁹ J. G. Leahy, G. R. Johnson, R. H. Olsen, *Appl. Environ. Microbiol.* **1997**, 63, 3736.
- ¹¹⁰ A. Fishman, Y. Tao, T. K. Wood, *J. Bacteriol.* **2004**, 186, 3117.
- ¹¹¹ K. H. Mitchell, J. M. Studts, B. G. Fox, *Biochemistry* **2002**, 41, 3176.
- ¹¹² J. D. Pikus, J. M. Studts, K. McClay, R. J. Steffan, B. G. Fox, *Biochemistry* **1997**, 36, 9283.
- ¹¹³ L. J. Bailey, B. G. Fox, *Biochemistry* **2009**, 48, 8932.
- ¹¹⁴ G. Bertoni, M. Martino, E. Galli, P. Barbieri, *Appl. Environ. Microbiol.* **1998**, 64, 3626.
- ¹¹⁵ M. H. Sazinsky, J. Bard, A. Di Donato, S. J. Lippard, *J. Biol. Chem.* **2004**, 279, 30600.
- ¹¹⁶ L. J. Murray, R. Garcia-Serres, S. G. Naik, B. H. Huynh, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 6074.
- ¹¹⁷ W. J. Song, R. K. Behan, S. G. Naik, B. H. Huynh, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 7458.
- ¹¹⁸ W. J. Song, S. J. Lippard, *Biochemistry* **2011**, 50, 5391.
- ¹¹⁹ Y. Lindqvist, *Handbook of Metalloproteins* **2001**, A. Messerschmidt, R. Huber, K. Wieghardt, T. Poulos, Ed. Wiley, New York, 725.
- ¹²⁰ E. I. Solomon, T. C. Brunold, M. I. Davis, J. M. Kemsley, S.-K. Lee, N. Lehnert, F. Neese, A. J. Skulan, Y.-S. Yang, J. Zhou, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 235.
- ¹²¹ M. Moche, J. Shanklin, A. Ghoshal, Y. Lindqvist, *J. Biol. Chem.* **2003**, 273, 25072.
- ¹²² E. Whittle, E. B. Cahoon, S. Subrahmanyam, J. Shanklin, *J. Biol. Chem.* **2005**, 280, 28169.
- ¹²³ J. E. Guy, E. Whittle, D. Kumaran, Y. Lindqvist, J. Shanklin, *J. Biol. Chem.* **2007**, 282, 19863.
- ¹²⁴ Y. Lindqvist, W. Huang, G. Schneider, J. Shanklin, *The EMBO Journal* **1996**, 15, 4081.
- ¹²⁵ J. A. Broadwater, J. Ai, T. M. Loehr, J. Sanders-Loehr, B. G. Fox, *Biochemistry* **1998**, 37, 14664.
- ¹²⁶ J. A. Broadwater, C. Achim, E. Münck, B. G. Fox, *Biochemistry* **1999**, 38, 12197.
- ¹²⁷ J. Stubbe, W. A. van der Donk, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 705.
- ¹²⁸ B. M. Sjöberg, *Structure* **1994**, 2, 793.
- ¹²⁹ U. Uhlin, H. Eklund, *Nature* **1994**, 370, 533.
- ¹³⁰ P. Nordlund, B.-M. Sjöberg, H. Eklund, *Nature* **1990**, 45, 593.
- ¹³¹ R. Davydov, S. Kuprin, A. Gräslund, A. Ehrenberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 11120.
- ¹³² C. L. Atkin, L. Thelander, P. Reichard, G. Lang, *J. Biol. Chem.* **1973**, 248, 7464.
- ¹³³ M. Atta, C. Scheer, P. H. Fries, M. Fontcave, J.-M. Latour, *Angew. Chem. Int. Engl. Ed.* **1992**, 31, 1513.
- ¹³⁴ J. Bollinger Jr., D. E. Edmonson, B. H. Huynh, J. Filley, J. R. Norton, J. Stubbe, *Science* **1991**, 253, 292.
- ¹³⁵ J. M. Bollinger Jr., W. H. Tong, N. Ravi, B. H. Huynh, D. E. Edmonson, J. Stubbe, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 8015.
- ¹³⁶ J. M. Bollinger Jr., N. Ravi, W. H. Tong, D. E. Edmonson, B. H. Huynh, J. Stubbe, *J. Inorg. Biochem.* **1993**, 51, 6.
- ¹³⁷ D. Burdi, B. E. Sturgeon, W. H. Tong, J. Stubbe, B. M. Hoffman, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 281.
- ¹³⁸ B. E. Sturgeon, D. Burdi, S. Chen, B. H. Huynh, D. E. Edmonson, J. Stubbe, B. M. Hoffman, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 7551.
- ¹³⁹ J. M. Bollinger Jr., C. Krebs, A. Vicol, S. Chen, B. A. Ley, D. E. Edmondson, B. H. Huynh, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 1094.
- ¹⁴⁰ D. Yun, R. Garcia-Serres, B. M. Chicalese, Y. H. An, B. H. Huynh, J. M. Bollinger Jr., *Biochemistry* **2007**, 46, 1925.

- ¹⁴¹ R. W. Howard, G. J. Blomquist, *Annu. Rev. Enzymol.* **2005**, 50, 371.
- ¹⁴² A. Schirmer, R. A. Rude, X. Z. Li, E. Popova, S. B. del Cardayre, *Science* **2010**, 329, 559.
- ¹⁴³ B. Khara, N. Menon, C. Levy, D. Mansell, D. Das, E. N. G. Marsh, D. Leys, N. S. Scrutton, *ChemBioChem* **2013**, 14, 1204.
- ¹⁴⁴ N. Li, H. Norgaard, D. M. Warui, S. J. Booker, C. Krebs, J. M. Bollinger, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 7148.
- ¹⁴⁵ D. Das, B. E. Eser, J. Han, A. Sciore, E. N. G. Marsh, *Angew. Chem.* **2011**, 50, 7148.
- ¹⁴⁶ D. M. Warui, N. Li, H. Norgaard, C. Krebs, J. M. Bollinger, S. J. Booker, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 3316.
- ¹⁴⁷ E. N. G. Marsh, M. W. Waugh, *ACS Catal.* **2013**, 3, 2515.
- ¹⁴⁸ M. E. Pandelia, N. Li, H. Norgaard, D. M. Warui, L. J. Rajakovitch, W.-C. Chang, S. J. Booker, C. Krebs, J. M. Bollinger Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 15801.
- ¹⁴⁹ B. Paul, D. Das, B. Ellington, E. N. G. Marsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 5234.
- ¹⁵⁰ D. Das, B. Ellington, B. Paul, E. N. G. Marsh, *ACS Chem. Biol.* **2014**, 9, 570.
- ¹⁵¹ K. G. Aukema, T. M. Makris, S. A. Stoian, J. E. Richman, E. Münck, J. D. Lipscomb, L. P. Wackett, *ACS Catal.* **2013**, 3, 2228.
- ¹⁵² T. M. Makris, M. Chakrabarti, E. Münck, J. D. Lipscomb, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2010**, 107, 15391.
- ¹⁵³ V. V. Vu, T. M. Makris, J. D. Lipscomb, L. Que Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 6938.
- ¹⁵⁴ T. M. Makris, C. J. Knot, C. M. Wilmot, J. D. Lipscomb, *Biochemistry* **2013**, 52, 6662.
- ¹⁵⁵ H. Lu, E. Chanco, H. Zhao, *Tetrahedron* **2012**, 68, 7651.
- ¹⁵⁶ T. M. Makris, V. V. Vu, K. K. Meier, A. J. Komor, B. S. Rivard, E. Münck, L. Que Jr., J. D. Lipscomb, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 1608.
- ¹⁵⁷ E. Platter, M. Lawson, C. Marsh, M. H. Sazinsky, *Arch. Biochem. Biophys.* **2011**, 508, 39.
- ¹⁵⁸ G. Zocher, R. Winkler, C. Hertweck, G. E. Schulz, *J. Mol. Biol.* **2007**, 373, 65.
- ¹⁵⁹ N. Li, V. N. Korboukh, C. Krebs, J. M. Bollinger Jr., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2010**, 373, 65.
- ¹⁶⁰ C. Krebs, M. L. Matthews, W. Jiang, J. M. Bollinger Jr., *Biochemistry* **2007**, 46, 10413.
- ¹⁶¹ E. C. Wolff, K. R. Kang, Y. S. Kim, M. H. Park, *J. Biochem.* **2006**, 139, 161.
- ¹⁶² V. V. Vu, J. P. Emerson, M. Martinho, Y. S. Kim, E. Münck, M. H. Park, L. Que Jr., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2009**, 106, 14814.
- ¹⁶³ Z. Han, N. Sakai, L. H. Böttger, S. Klinke, J. Hauber, A. X. Trautwein, R. Hilgenfeld, *Structure* **2015**, 23, 882.
- ¹⁶⁴ Y. Dong, S. Yan, V. G. Young Jr., L. Que Jr., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 618.
- ¹⁶⁵ I. Asplin, G. Galasko, J. Lerner, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1993**, 90, 5924.
- ¹⁶⁶ F. C. Charalampous, *J. Biol. Chem.* **1959**, 234, 220.
- ¹⁶⁷ P. M. Brown, T. T. Caradoc-Davies, J. M. J. Dickson, G. J. S. Cooper, K. M. Loomes, E. N. Baker, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2006**, 103, 15032.
- ¹⁶⁸ A.-G. Thorsell, C. Persson, N. Voevodskaya, R. D. Busam, M. Hammarström, S. Gräslund, A. Gräslund, B. M. Hallberg, *J. Biol. Chem.* **2008**, 283, 15209.
- ¹⁶⁹ G. Xing, E. W. Barr, Y. Diao, L. M. Hoffart, K. S. Prabhu, R. J. Arner, C. C. Reddy, C. Krebs, J. M. Bollinger Jr., *Biochemistry* **2006**, 45, 5402.
- ¹⁷⁰ S. H. Kim, G. Xing, J. M. Bollinger Jr., C. Krebs, B. M. Hoffman, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 10374.
- ¹⁷¹ G. Xing, Y. Diao, L. M. Hoffart, E. W. Barr, K. S. Prabhu, R. J. Arner, C. C. Reddy, C. Krebs, J. M. Bollinger Jr., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2006**, 103, 6130.
- ¹⁷² J. M. Bollinger Jr., Y. Diao, M. L. Matthews, G. Xing, C. Krebs, *Dalton Trans.* **2009**, 905.
- ¹⁷³ R. E. Stenkamp, *Chem. Rev.* **1994**, 94, 715.
- ¹⁷⁴ M. A. Holmes, I. Letrong, S. Turley, L. C. Sieker, R. E. Stenkamp, *J. Mol. Biol.* **1991**, 218, 583.
- ¹⁷⁵ T. C. Brunold, E. I. Solomon, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 8277.
- ¹⁷⁶ A. K. Shiemke, T. M. Loehr, J. Sandersloehr, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 2437.
- ¹⁷⁷ R. E. Stenkamp, L. C. Sieker, L. H. Jensen, J. D. McCallum, J. Sandersloehr, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1985**, 82, 713.
- ¹⁷⁸ J. W. Dawson, R. H. Wang, J. M. Schredder, G. R. Rossman, H. B. Gray, H. E. Hoenig, *Biochemistry* **1972**, 11, 461.
- ¹⁷⁹ M. Sztukowska, M. Bugno, J. Potempa, J. Travis, D. M. Kurtz Jr., *Molecular Microbiology* **2002**, 44, 479.
- ¹⁸⁰ F. deMaré, D. M. Kurtz Jr., P. Nordlund, *Nature Structural Biology* **1996**, 3, 539.
- ¹⁸¹ S. Jin, D. M. Kurtz Jr., Z.-J. Liu, J. Rose, B.-C. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 9845.
- ¹⁸² P. S. Alban, D. L. Popham, K. E. Rippere, N. R. Krieg, *J. Appl. Microbiol.* **1998**, 85, 875.
- ¹⁸³ H. L. Luppino, N. V. Shenvi, A. O. Summers, G. Voordouw, D. M. Kurtz Jr., *J. Bacteriol.* **2001**, 183, 101.
- ¹⁸⁴ E. D. Coulter, N. V. Shenvi, Z. Beharry, J. J. Smith, B. C. Prickril, D. M. Kurtz Jr., *Inorg. Chim. Acta* **2000**, 297, 231.

- ¹⁸⁵ N. Gupta, F. Bonomi, D. M. Kurtz Jr., N. Ravi, D. L. Wang, B. H. Huynh, *Biochemistry* **1995**, 34, 3310.
- ¹⁸⁶ C. Mathevon, F. Pierrel, J.-L. Oddou, R. Garcia-Serres, G. Blondin, J.-M. Latour, S. Ménage, S. Gambarelli, M. Fontecave, M. Atta, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2007**, 104, 13295.
- ¹⁸⁷ B. P. Subedi, A. L. Corder, S. Zhang, F. W. Foss Jr., B. S. Pierce, *Biochemistry* **2014**, 54, 363.
- ¹⁸⁸ B. Wörsdörfer, M. Lingaraju, N. H. Yennawar, A. K. Boal, C. Krebs, J. M. Bollinger Jr., M.-E. Pandelia, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2013**, 110, 18874.
- ¹⁸⁹ L. M. van Staalduinen, F. R. McSorley, K. Schiessl, J. Séguin, P. B. Wyatt, F. Hammerschmidt, D. L. Zechel, Z. Jia, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2014**, 111, 5171.
- ¹⁹⁰ T.-T. Lu, S. J. Lee, U.-P. Apfel, S. J. Lippard, *Biochemistry* **2013**, 52, 2236.
- ¹⁹¹ M. Cappelletti, A. Presentato, G. Milazzo, R. J. Turner, S. Fedi, D. Frascari, D. Zannoni, *Frontiers in Microbiology* **2015**, 6, 393.
- ¹⁹² W. H. Armstrong, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 4837.
- ¹⁹³ K. Wieghardt, K. Pohl, W. Gerbert, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, 22, 727.
- ¹⁹⁴ P. Chaudhury, K. Wieghardt, B. Nuber, J. Weiss, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1985**, 24, 2156.
- ¹⁹⁵ S. Ménage, Y. Zang, M. P. Hendrich, L. Que Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 7786.
- ¹⁹⁶ N. Kitajima, H. Fukui, Y. Moro-Oka, Y. Mizutani, T. Kitagawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 6402.
- ¹⁹⁷ Y. Hayashi, T. Katayani, H. Sugimoto, M. Suzuki, K. Inomata, A. Uehara, Y. Mizutani, T. Kitagawa, Y. Meade, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 11220.
- ¹⁹⁸ T. Ookubo, H. Sugimoto, T. Nagayama, H. Masuda, T. Sato, K. Tanaka, Y. Maeda, H. Okawa, Y. Hayashi, A. Uehara, M. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 701.
- ¹⁹⁹ Y. Dong, S. Yan, V. G. Young Jr., L. Que Jr., *Angew. Chem.* **1996**, 35, 618.
- ²⁰⁰ K. Kim, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4914.
- ²⁰¹ X. Zhang, H. Furutachi, S. Fujinami, S. Nagatomo, Y. Maeda, Y. Watanabe, T. Kitagawa, M. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 826.
- ²⁰² E. Y. Tshuva, S. J. Lippard, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 987.
- ²⁰³ N. Kitajima, N. Tamura, H. Amagi, H. Fukui, Y. Moro-Oka, Y. Mizutani, T. Kitagawa, R. Mathur, K. Heerwegh, C. A. Reed, C. R. Randall, L. Que Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 9071.
- ²⁰⁴ H. Arij, S. Nagamoto, T. Kitagawa, T. Miwa, K. Jitsukawa, H. Einaga, H. Masuda, *J. Inorg. Biochem.* **2000**, 82, 153.
- ²⁰⁵ S. Herold, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 145.
- ²⁰⁶ D. D. LeCloux, A. M. Barrios, T. J. Mizoguchi, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 9001.
- ²⁰⁷ J. R. Hagadorn, L. Que Jr., W. B. Tolman, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 13531.
- ²⁰⁸ F. A. Chavez, R. Y. N. Ho, M. Pink, V. G. Young Jr., S. V. Kryatov, E. V. Rybak-Akimova, H. Andres, E. Münck, L. Que Jr., W. B. Tolman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 149.
- ²⁰⁹ Y. Dong, Y. Zang, L. Shu, E. C. Wilkinson, L. Que Jr., K. Kauffmann, E. Münck, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 12683.
- ²¹⁰ M. Kodaera, Y. Taniike, M. Itoh, Y. Tanahashi, H. Shimakoshi, K. Kano, S. Hirota, S. Iijima, M. Ohba, H. Okawa, *Inorg. Chem.* **2001**, 40, 4821.
- ²¹¹ H. Hummel, Y. Mekmouche, C. Duboc-toia, R. Y. N. Ho, L. Que Jr., V. Schünemann, F. Thomas, A. X. Trautwein, C. Lebrun, M. Fontecave, S. Ménage, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 617.
- ²¹² V. L. MacMurdo, H. Zheng, L. Que Jr., *Inorg. Chem.* **2000**, 39, 2254.
- ²¹³ L. H. Do, T. Hayashi, P. Moënné-Loccoz, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 1273.
- ²¹⁴ M. A. Cranswick, K. K. Meier, X. Shan, A. Stubna, J. Kaizer, M. P. Mehn, E. Münck, L. Que Jr., *Inorg. Chem.* **2012**, 51, 10417.
- ²¹⁵ M. Kodaera, Y. Kawahara, Y. Hitomi, T. Nomura, T. Ogura, Y. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 13236.
- ²¹⁶ M. Kodaera, T. Tsuji, T. Yasunaga, Y. Kawahara, T. Hirano, Y. Hitomi, T. Nomura, T. Ogura, Y. Kobayashi, P. K. Sajith, Y. Shiota, K. Yoshizawa, *Chem. Sci.* **2014**, 5, 2282.
- ²¹⁷ J. S. Pap, A. Draksharapu, M. Giorgi, W. R. Browne, J. Kaizer, G. Speier, *Chem. Comm.* **2014**, 50, 1326.
- ²¹⁸ M. Suzuki, H. Furutachi, H. Okawa, *Coord. Chem. Rev.* **2000**, 200, 105.
- ²¹⁹ G. Xue, A. T. Fiedler, M. Martinho, E. Münck, L. Que Jr., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2008**, 105, 20615.
- ²²⁰ T. C. Brunold, N. Tamura, N. Kitajima, Y. Moro-Oka, E. I. Solomon, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 12683.
- ²²¹ Y. Dong, H. Fujii, M. P. Hendrich, R. A. Leising, G. Pan, C. R. Randall, E. C. Wilkinson, Y. Zang, L. Que Jr., B. G. Fox, K. Kauffmann, E. Münck, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 2778.
- ²²² H.-F. Hsu, Y. Dong, L. Shu, V. G. Young Jr., L. Que Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 5230.
- ²²³ D. Lee, B. Pierce, C. Krebs, M. P. Hendrich, B. H. Huynh, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 3993.

- ²²⁴ L. D. Slep, A. Mijovilovitch, W. Meyer-Klaucke, T. Weyhermüller, E. Bill, E. Bothe, F. Neese, K. Wieghardt, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 15554.
- ²²⁵ A. Ghosh, F. Tiago de Olivera, T. Yano, T. Nishioka, E. S. Beach, I. Kinoshita, E. Münck, A. D. Ryabov, C. P. Horwitz, T. J. Collins, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 2505.
- ²²⁶ G. Xue, D. Wang, R. De Hont, A. T. Fiedler, X. Shan, E. Münck, L. Que Jr., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2007**, 104, 20713.
- ²²⁷ E. C. Wilkinson, D. Y. Zang, H. Fujii, R. Fraczekiewicz, G. Fraczekiewicz, R. S. Czernuszewicz, L. Que Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 955.
- ²²⁸ A. J. Skulan, M. A. Hanson, H.-F. Hsu, L. Que Jr., E. I. Solomon, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 7344.
- ²²⁹ G. Xue, A. T. Fiedler, M. Martinho, E. Münck, L. Que Jr., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2008**, 105, 20615.
- ²³⁰ G. Xue, R. De Hont, E. Münck, L. Que Jr., *Nat. Chem.* **2010**, 2, 400.
- ²³¹ G. Xue, A. Pokusta, L. Que Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 16657.
- ²³² G. Xue, C. Geng, S. Ye, A. T. Fiedler, F. Neese, L. Que Jr., *Inorg. Chem.* **2013**, 52, 3976.
- ²³³ M. Kodera, Y. Kawahara, Y. Hitomi, T. Nomura, T. Ogura, Y. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 13236.
- ²³⁴ S. A Stoian, G. Xue, E. L. Bominaar, L. Que Jr., E. Münck, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 1545.
- ²³⁵ F. Haber, R. Willstäder, *Chem. Ber.* **1931**, 64, 2844.
- ²³⁶ H. J. H. Fenton, *J. Chem. Soc. Trans.* **1894**, 65, 899.
- ²³⁷ S. Ménage, J.-B. Galey, G. Hussler, M. Seité, M. Fontecave, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2353.
- ²³⁸ M. S. Seo, J.-H. In, S. O. Kim, N. Y. Oh, J. Hong, J. Kim, L. Que Jr., W. Nam, *Angew. Chem.* **2004**, 116, 2471.
- ²³⁹ J. Bernadou, A.-S. Fabiano, A. Robert, B. Meunier, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 9375.
- ²⁴⁰ M. B. Jones, K. I. Hardcastle, K. S. Hagen, C. E. MacBeth, *Inorg. Chem.* **2011**, 50, 6402.
- ²⁴¹ I. Siewert, C. Limberg, S. Demeshko, E. Hoppe, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 9377.
- ²⁴² D. Lee, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 4611.
- ²⁴³ D. Lee, S. J. Lippard, *Inorg. Chem.* **2002**, 41, 827.
- ²⁴⁴ F. Avenier, L. Dubois, J.-M. Latour, *New J. Chem.* **2004**, 28, 782.
- ²⁴⁵ F. Avenier, L. Dubois, P. Dubourdeaux, J.-M. Latour, *Chem. Commun.* **2005**, 480.
- ²⁴⁶ M. Yamashita, H. Furutashi, T. Tosha, S. Fujinami, W. Saito, Y. Maeda, K. Takahasi, K. Tanaka, T. Kitagawa, M. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 2.
- ²⁴⁷ N. Kitajima, H. Fukui, Y. Moro-oka, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 485.
- ²⁴⁸ T. L. Foster, J. P. Caradonna, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 3678.
- ²⁴⁹ X. Wang, S. Wang, L. Li, E. B. Sundberg, G. P. Gacho, *Inorg. Chem.* **2003**, 42, 7799.
- ²⁵⁰ C. Kim, Y. Dong, L. Que Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 3635.
- ²⁵¹ D. Wang, E. R. Farquhar, A. Stubna, E. Münck, L. Que Jr., *Nat. Chem.* **2009**, 1, 145.
- ²⁵² C. Marchi-Delapierre, A. Jorge-Robin, A. Thibon, S. Ménage, *Chem. Commun.* **2007**, 1166.
- ²⁵³ Y. Mekmouche, H. Hummel, R. Y. N. Ho, L. Que Jr. V. Shünemann, F. Thomas, A. X. Trautwein, C. Lebrun, K. Gorgy, J. C. Lepretre, M. N. Collomb, A. Deronzier, M. Fontecave, S. Ménage, *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 1196.
- ²⁵⁴ M. Kodera, M. Itoh, K. Kano, T. Funabiki, M. Reglier, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 7104.
- ²⁵⁵ S. Friedle, E. Reisner, S. J. Lippard, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 2768.
- ²⁵⁶ M. Zhao, H.-B. Wang, L.-N. Ji, Z.-W. Mao, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 8360.
- ²⁵⁷ M. Kodera, T. Tsuji, T. Yasunaga, Y. Kawahara, T. Hirano, Y. Hitomi, T. Nomura, T. Ogura, Y. Kobayashi, P. K. Sajith, Y. Shiota, K. Yoshizawa, *Chem. Sci.* **2014**, 5, 2282.
- ²⁵⁸ M. Costas, C. W. Cady, S. V. Kryatov, M. Ray, M. J. Ryan, E. V. Rybak-Akimova, L. Que Jr., *Inorg. Chem.* **2003**, 42, 7519.
- ²⁵⁹ L. H. Do, T. Hayashi, P. Moënné-Loccoz, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 1273.
- ²⁶⁰ L. H. Do, S. J. Lippard, *J. Inorg. Biochem.* **2011**, 105, 1774.
- ²⁶¹ Y. Honda, H. Arai, T. Okumura, A. Wada, Y. Funahashi, T. Ozawa, K. Jitsukawa, H. Masuda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2007**, 80, 1288.
- ²⁶² R. L. Shook, A. S. Borovik, *Inorg. Chem.* **2010**, 49, 3646.
- ²⁶³ R. L. Shook, A. S. Borovik, *Chem. Commun.* **2008**, 6095.
- ²⁶⁴ M. Zhao, B. Helms, E. Slonkina, S. Friedle, D. Lee, J. DuBois, B. Hedman, K. O. Hodgson, J. M. J. Fréchet, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 4352.

Chapitre II

Chapitre II : Synthèse et caractérisation de ligands binucléants et de complexes binucléaires à fer.

Dans ce chapitre, nous décrivons la synthèse et la caractérisation de ligands binucléants et de leurs complexes binucléaires de fer(III) correspondants. Les complexes synthétisés possèdent une structure de base commune, les deux atomes de fer étant coordonnés chacun à trois atomes d'azote (provenant de deux pyridines et d'une amine tertiaire) du ligand, et reliés par un pont alkoxo provenant également de ce ligand (**Schéma II.1**).

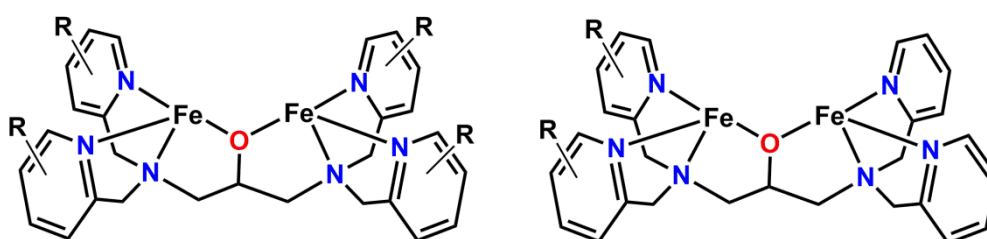


Schéma II.1: Structure générale des complexes de fer symétriques et dissymétriques synthétisés durant ces travaux.

La différence entre ces complexes provient des groupements portés par les cycles pyridines, qui peuvent être des groupements électro-donneurs (méthyles, méthoxyles), des groupements amine primaire, des groupements halogénés, ou bien simplement des atomes d'hydrogène. Les ligands et les complexes synthétisés sont alors possiblement symétriques ou dissymétriques. Les autres sites de coordination des atomes de fer sont quant à eux occupés par des molécules de solvant, à l'exception de cas particuliers que nous développerons dans ce chapitre. Nous y décrivons également les tentatives (fructueuses ou non) de synthèse de complexes de fer(II) sous atmosphère inerte.

I – Synthèse de ligands binucléants.

A – Les ligands HTPDP, (4-MeO-3,5-Me)₂-HTPDP et (4-MeO-3,5-Me)₄-HTPDP.

Les ligands symétriques *N,N,N',N'*-tétrakis(2-pyridylméthyl)-1,3-diaminopropan-2-ol (**HTPDP**) et *N,N,N',N'*-tétrakis(4-méthoxy-3,5-diméthylpyridin-2-ylméthyl)-1,3-diaminopropan-2-ol ((**4-MeO-3,5-Me**)₄-**HTPDP**) ont été synthétisés par une voie précédemment décrite par Uehara *et al.* pour la synthèse du ligand **HTPDP** (Schéma II.2).¹

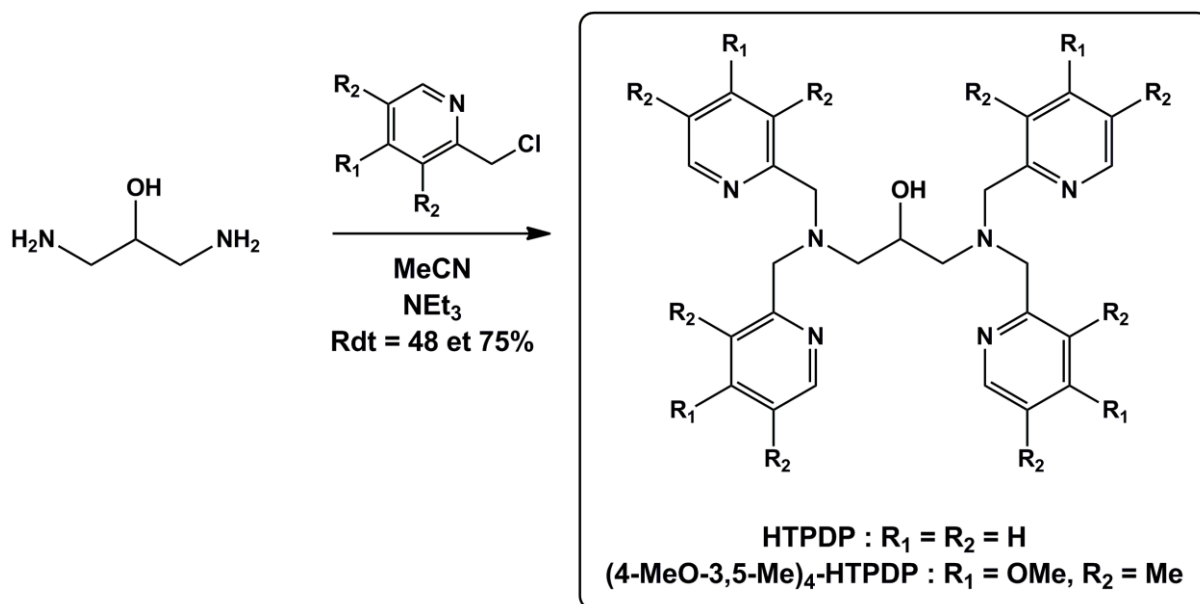
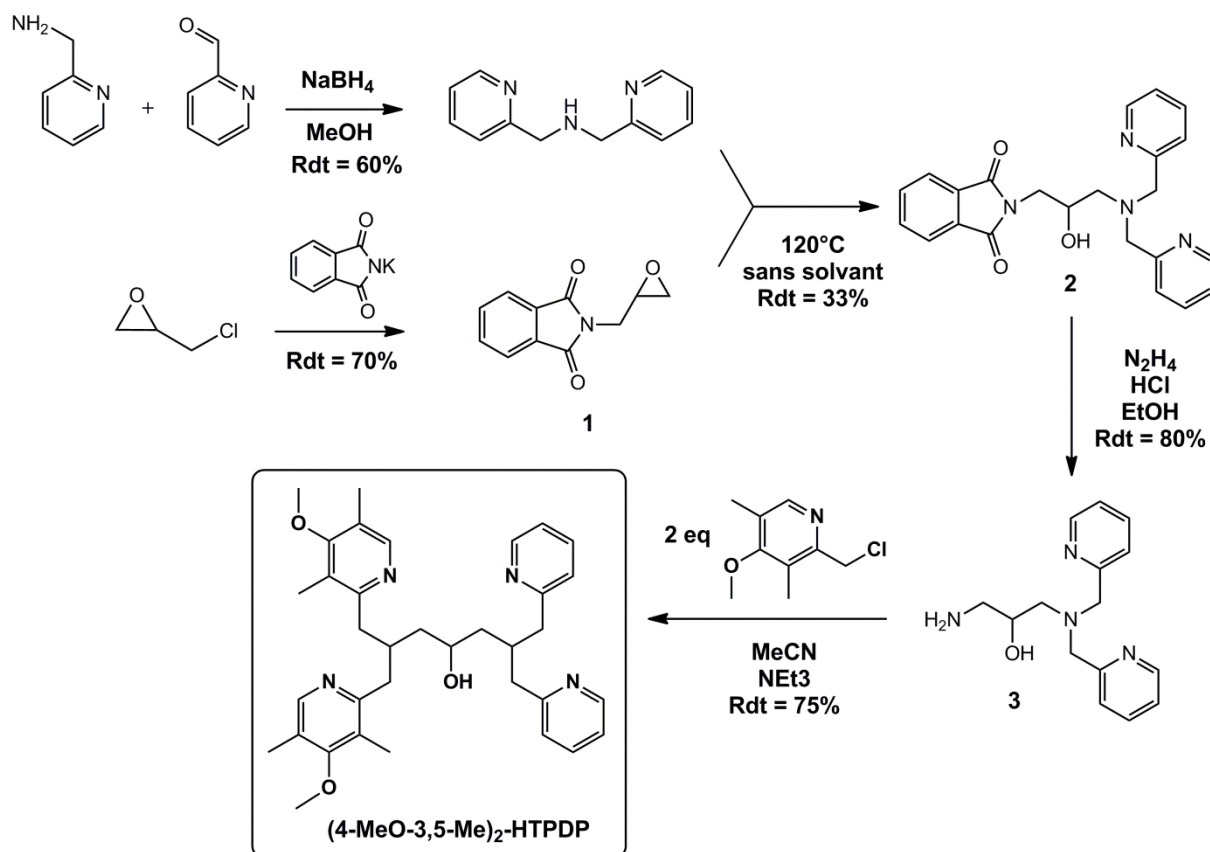


Schéma II.2 : Synthèse des ligands HTPDP et (4-MeO-3,5-Me)₄-HTPDP.

Leur synthèse en une seule étape consiste en une substitution nucléophile des atomes de chlore de quatre équivalents de (2-chlorométhyl)pyridine (dans le cas de **HTPDP**) ou de 2-(chlorométhyl)-4-méthoxy-3,5-diméthylpyridine (dans le cas de (**4-MeO-3,5-Me**)₄-**HTPDP**) par les atomes d'azotes du 1,3-diaminopropan-2-ol, dans l'acétonitrile, en présence d'un excès de triéthylamine. Cette étape présente un rendement de 48 et 75%, respectivement pour la synthèse de **HTPDP** et de (**4-MeO-3,5-Me**)₄-**HTPDP**.

Le ligand dissymétrique 1-(bis((4-méthoxy-3,5-diméthylpyridin-2-yl)méthyl)amino)-3-(bis(pyridin-2-ylméthyl)amino)propan-2-ol ((**4-MeO-3,5-Me**)₂-**HTPDP**) a quant à lui été synthétisé par l'adaptation d'une voie décrite par Suzuki *et al.* (Schéma II.3).²

Schéma II.3 : Synthèse du ligand dissymétrique (4-MeO-3,5-Me)₂-HTPDP.

Cette synthèse repose sur la désymétrisation d'une diamine grâce à la réaction de Gabriel. Une substitution nucléophile de l'atome de chlore de l'épichlorhydrine par le phtalimide de potassium permet d'introduire une amine protégée dans le squelette de la molécule (**1**). La synthèse se poursuit par l'ouverture de l'époxyde (**1**) par la bis-picolylamine (BPA) conduisant au composé (**2**), puis par la déprotection du groupement phtalimide du composé (**2**) conduisant à une amine primaire (**3**). Cette amine primaire réalise enfin la substitution nucléophile des atomes de chlore de deux molécules de (2-chlorométhyl)pyridine pour conduire au ligand dissymétrique **(4-MeO-3,5-Me)₂-HTPDP**. Le rendement global de cette synthèse est d'environ 8%, l'étape causant le plus de perte de matière étant l'ouverture de l'époxyde à une température de 120°C, sans solvant. Plusieurs essais d'optimisation de cette étape de synthèse ont été réalisés (conditions solvatées, ajout de base dans le milieu réactionnel), malheureusement sans succès.

B – Les ligands (6-NH₂)₂-HTPDP et (6-NH₂)₄-HTPDP.

Ces deux ligands ont été synthétisés au laboratoire par Mouna Benkhelifa, stagiaire M2 supervisée par le Dr Frédéric Avenier, préalablement à mon arrivée dans l'équipe. Les voies de synthèse utilisées sont similaires à celles décrites dans le paragraphe précédent.

Le ligand dissymétrique 1-bis((6-aminopyridin-2-yl)méthyl)amino)-3-bis(pyridin-2-yl)méthyl)amino)propan-2-ol ((6-NH₂)₂-HTPDP) est obtenu grâce à une réaction de substitution nucléophile du précurseur (**3**) avec le *N*-(3-(bromométhyl)pyridinyl)pivalamide (**5**) (Schéma II.4). La synthèse du *N*-(3-(bromométhyl)pyridinyl)pivalamide (**5**) consiste en une protection de la fonction amine de la *m*-toluidine par le chlorure de pivaloyle, puis en une mono-bromation du groupement méthyle du composé (**4**) par le *N*-bromosuccinimide sous irradiation lumineuse. Le rendement global de cette synthèse de ligand est d'environ 4%. Ce rendement est faible car la purification des composés s'avère compliquée.

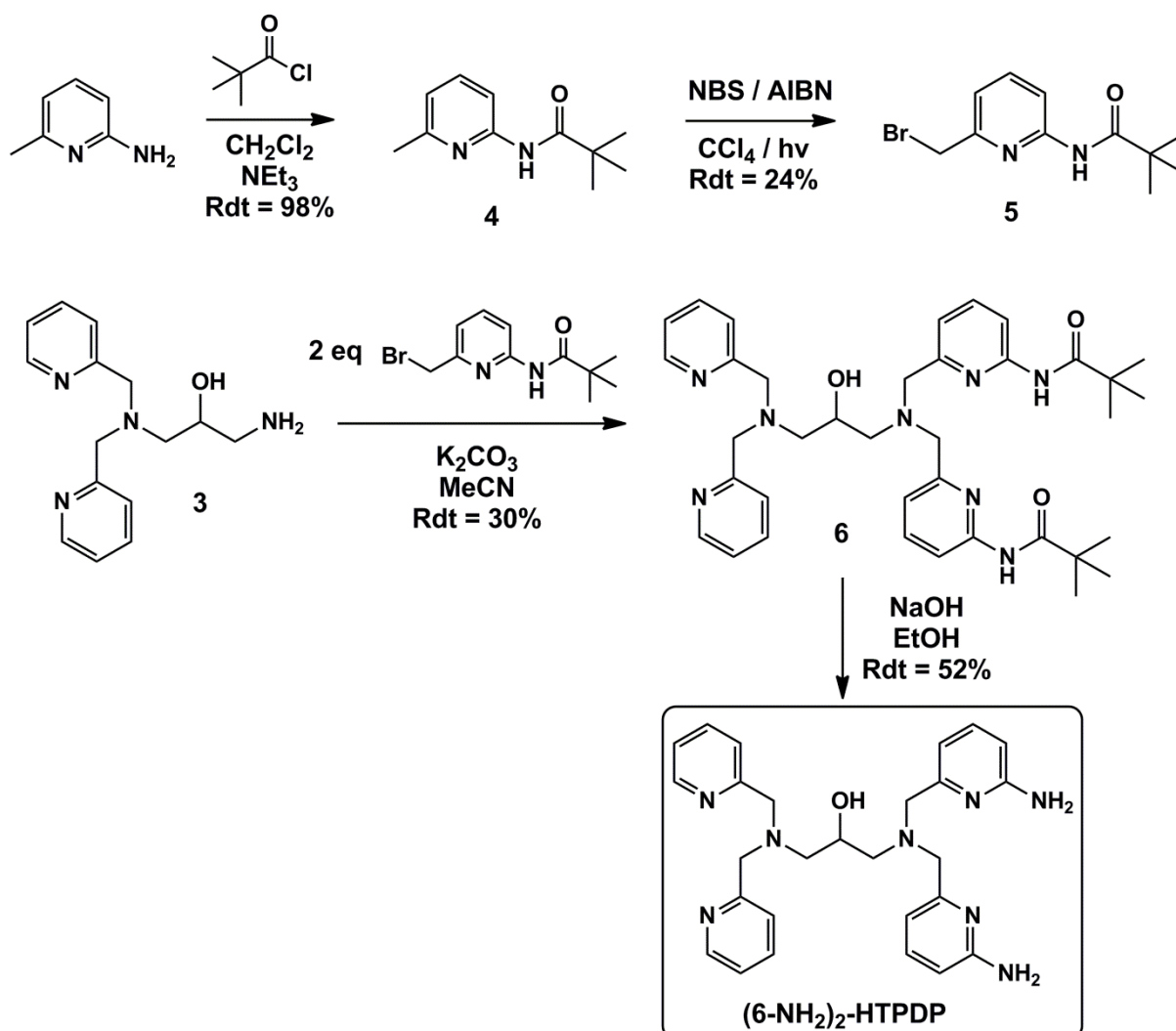


Schéma II.4 : Synthèse du ligand dissymétrique (6-NH₂)₂-HTPDP.

Le ligand symétrique *N,N,N',N'*-tétrakis(6-aminopyridin-2-ylméthyl)-1,3-diaminopropan-2-ol ((6-NH₂)₄-HTPDP) a été synthétisé de façon similaire au ligand **HTPDP** décrit précédemment (Schéma II.5).

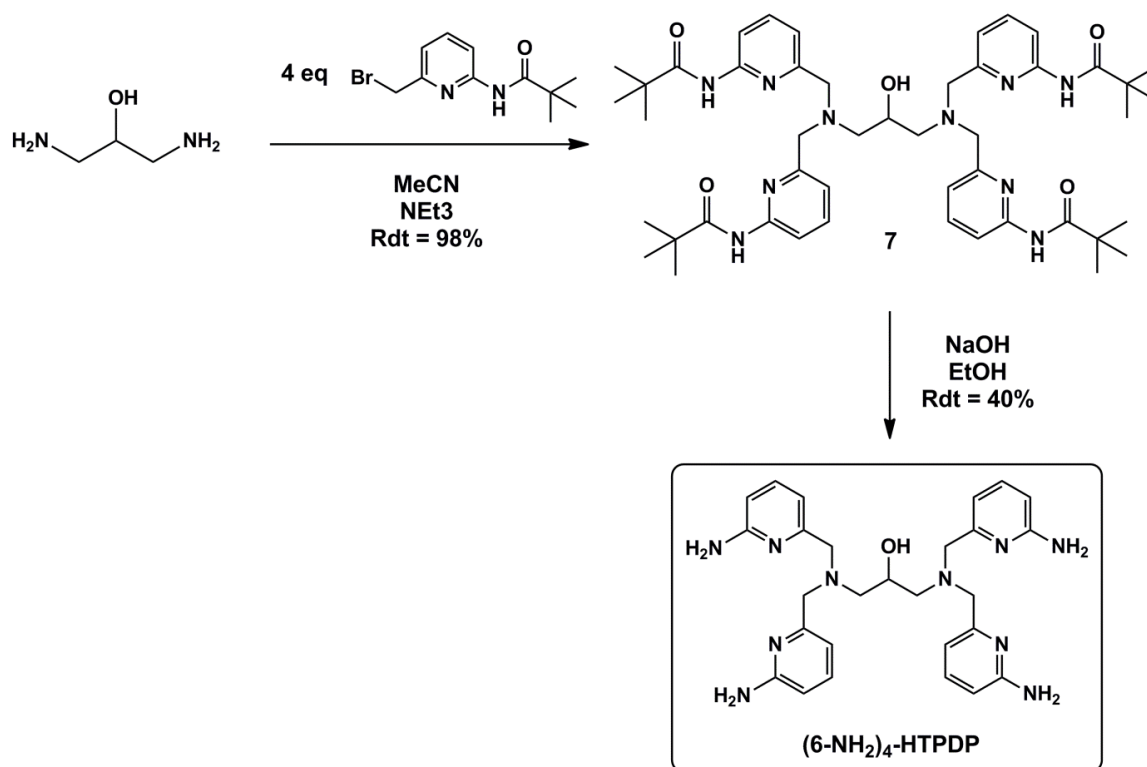


Schéma II.5 : Synthèse du ligand (6-NH₂)₄-HTPDP

Le rendement global de cette synthèse est de 39%, l'étape causant la perte de matière la plus importante étant la purification par chromatographie sur colonne de silice du composé final **(6-NH₂)₄-HTPDP**. Outre la caractérisation par spectroscopie RMN ¹H et par spectrométrie de masse, une structure tridimensionnelle de ce ligand a été obtenue par diffraction des rayons X (voir partie expérimentale).

C – Le ligand (3-Cl-5-CF₃)₄-HTPDP.

Le ligand symétrique *N,N,N',N'*-tétrakis(3-chloro-5-trifluorométhylpyridin-2-ylméthyl)-1,3-diaminopropan-2-ol ((3-Cl-5-CF₃)₄-HTPDP) a été synthétisé de façon similaire au ligand **HTPDP** décrit précédemment (**Schéma II.6**).

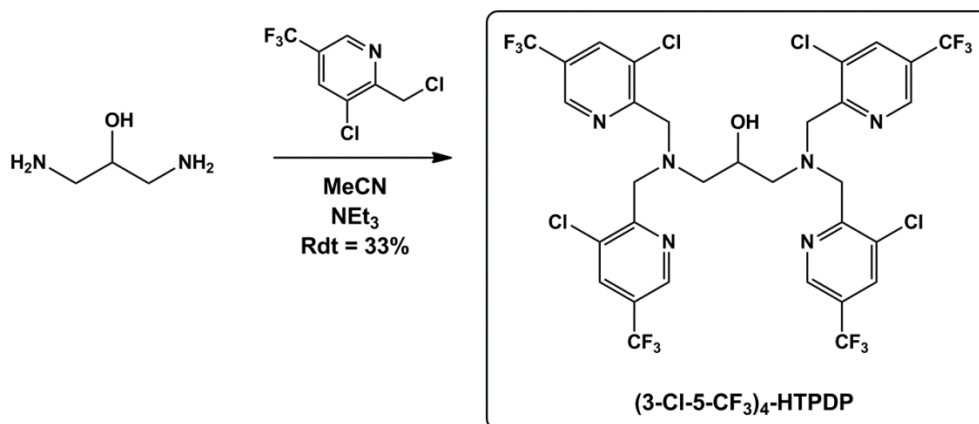


Schéma II.6 : Synthèse du ligand (3-Cl-5-CF₃)₄-HTPDP.

Etant donné les difficultés qui ont été rencontrées lors de la synthèse de complexes binucléaires à fer à partir de ce ligand (que nous décrirons par la suite), nous n'avons pas réalisé la synthèse d'un ligand possédant des groupements électro-attracteurs de façon dissymétrique.

D – Le ligand déoxy-HTPDP

Le ligand symétrique *N,N,N',N'*-tétrakis(pyridin-2-ylméthyl)-1,3-diaminopropane (**déoxy-HTPDP**) a été synthétisé de façon similaire au ligand **HTPDP** décrit précédemment (**Schéma II.7**).

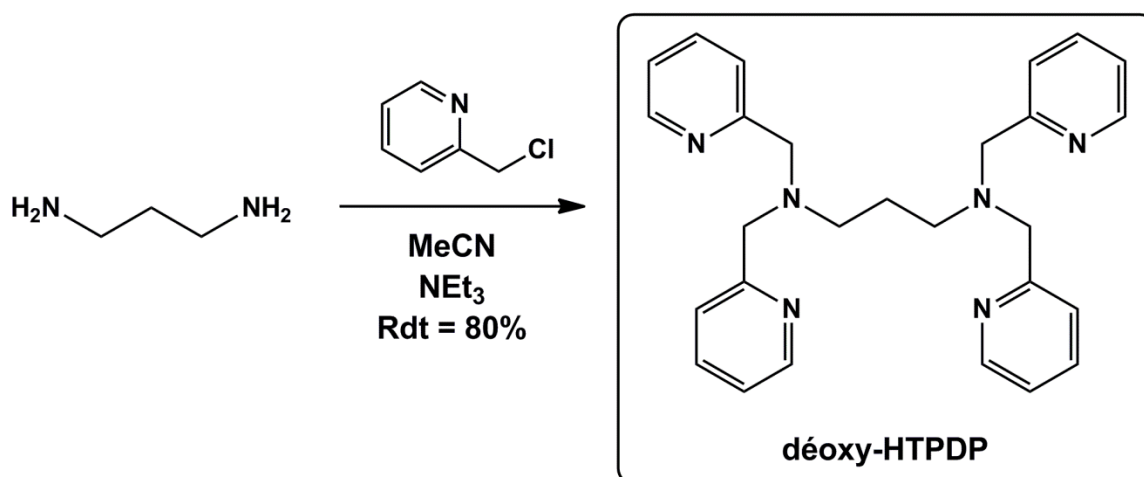


Schéma II.7 : Synthèse du ligand déoxy-HTPDP.

E – Récapitulatif des ligands binucléants obtenus et nomenclature utilisée.

Dans un but de clarté pour la suite de la description des travaux, nous allons renommer les ligands décrits jusqu'à présent comme indiqué sur le **Schéma II.8**. Ces ligands sont représentés sous forme anionique (excepté pour le ligand **DéoxySym**) car c'est généralement sous cette forme qu'ils sont coordonnés aux atomes de fer dans les complexes qui seront présentés par la suite.

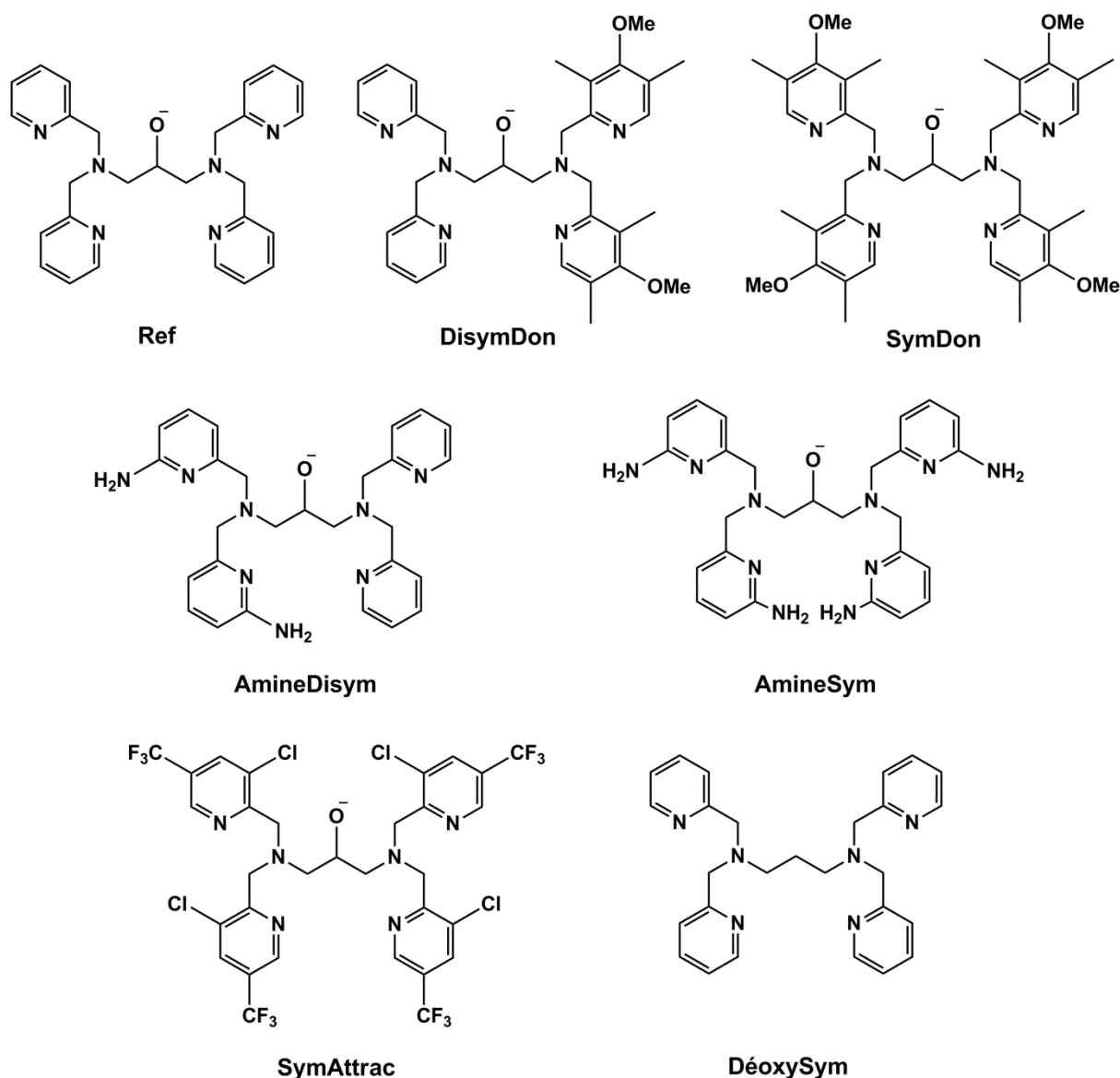


Schéma II.8 : Ligands synthétisés durant ces travaux et leur dénomination respective.

L'ensemble de ces ligands a été caractérisé par spectrométrie de masse ESI-MS et par RMN ^1H (voir partie expérimentale). Ces ligands ont par la suite été utilisés pour la synthèse de complexes binucléaires à fer, qui sera décrite dans la partie III de ce chapitre.

II – Exploration synthétique de nouveaux ligands binucléants.

Les différents ligands qui ont été décrits dans la partie précédente ont par la suite été utilisés dans la synthèse de complexe binucléaires à fer (voir partie C). L'étude de la réactivité de ces complexes avec le peroxyde d'hydrogène, ainsi que l'étude de leur capacité à catalyser l'oxydation de différents substrats (sulfures, alcènes, alcanes) par le peroxyde d'hydrogène, ont permis d'observer des résultats intéressants.

Nous avons également envisagé la synthèse de deux autres types de nouveaux ligands binucléants et complexes binucléaires à fer :

- Des ligands pentacoordinants à forte denticité, ne laissant qu'une seule position libre dans la sphère de coordination des atomes de fer, avec pour objectif d'augmenter la stabilité d'éventuels intermédiaires réactionnels de type $\text{Fe}^{\text{IV}}=\text{O}$
- Des ligands à forte dissymétrie, possédant des groupements fortement attracteurs d'une part et des groupements fortement donneurs d'autre part de façon à induire la coupure hétérolytique de la liaison O-O dans d'éventuels intermédiaires réactionnels de type μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ formés par réaction des complexes binucléaires à fer avec H_2O_2 (**Schéma II.9**)

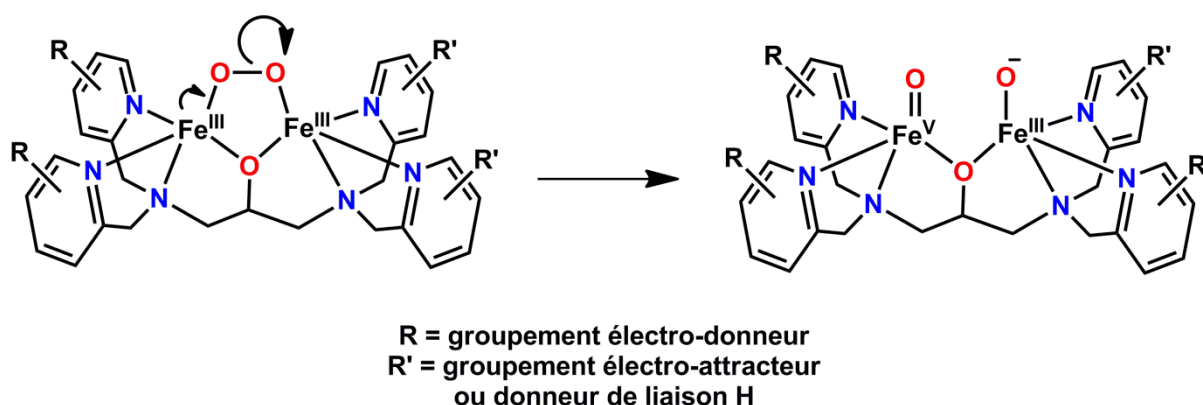


Schéma II.9 : Rupture hétérolytique de la liaison O-O d'un intermédiaire μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ dans un complexe possédant une seconde sphère de coordination fortement dissymétrique.

Ce paragraphe décrit les différentes approches que nous avons développées pour la synthèse de ces ligands, ainsi que les étapes de synthèse qui ont été réalisées. Il est important de noter que les études décrites dans cette partie sont exploratoires, et que celles-ci nécessitent encore d'être approfondies afin de parvenir à l'obtention de nouveaux complexes binucléaires à fer.

A – Ligands binucléants à sites pentacoordinants.

Les ligands binucléants qui ont été décrits jusqu'à présent possèdent tous des sites de coordination tétracoordinants (trois atomes d'azotes, provenant d'une amine tertiaire et de deux groupements pyridine, ainsi qu'un atome d'oxygène provenant d'un groupement alcoolate) (à gauche, **Schéma II.10**). Nous avons donc décidé de synthétiser plusieurs ligands (symétriques ou dissymétriques) dont les sites de coordination possèderaient une denticité supérieure, ne laissant qu'une seule position libre dans la sphère de coordination des atomes de fer qui seraient localisés dans ces sites de coordination (à droite, **Schéma II.10**).

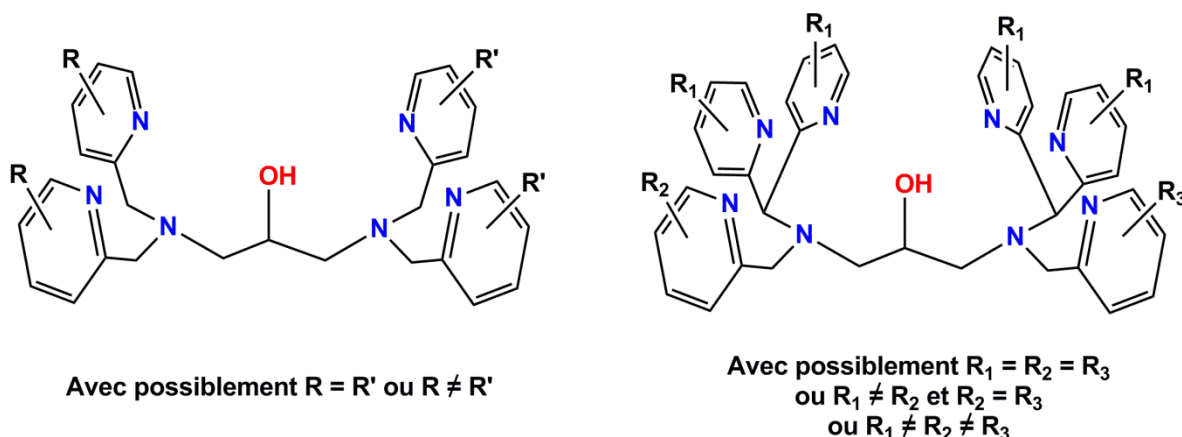


Schéma II.10 : Structure générale des ligands binucléants tétracoordinants (à gauche) ou pentacoordinants (à droite), décrits dans ces travaux.

Il a en effet été montré que les complexes mononucléaires à fer possédant ce type de ligands pentadentés possédaient des propriétés intéressantes de stabilisation des espèces de type $\text{Fe}^{\text{IV}}=\text{O}$ (une structure cristallographique d'un intermédiaire $\text{Fe}^{\text{IV}}=\text{O}$ a même été obtenue par diffraction des rayons X, (**Figure II.1**),³ et ont également démontré des résultats intéressants en catalyse d'oxydation, notamment pour le clivage de l'ADN,⁴ ou l'oxydation d'alcools primaires et secondaires.⁵

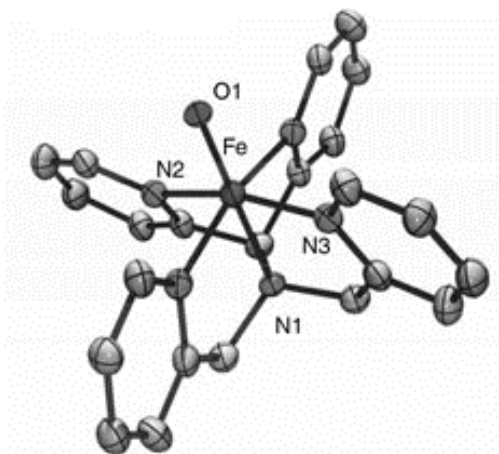


Figure II.1 : Structure d'un intermédiaire $\text{Fe}^{\text{IV}}=\text{O}$ possédant un ligand pentacoordinant, obtenue par diffraction des rayons X.³

Les travaux présentés dans ce paragraphe ont en partie été réalisés avec l'aide de Quentin Murat, stagiaire L2 sous la direction du Dr Frédéric Avenier.

1 – Ligands pentacoordinants symétriques.

Dans le cas de la synthèse des ligands symétriques possédant des sites de coordination pentacoordinants, l'approche synthétique consiste en la synthèse du 1,3-bis((di(pyridin-2-yl)méthyl)amino)propan-2-ol (**8**) (**Schéma II.11**) par une double condensation du 1,3-diaminopropan-2-ol sur la di(pyridin-2-yl)méthanone. Ce composé (**8**) est en effet potentiellement précurseur de la synthèse de plusieurs ligands binucléants symétriques possédant des sites de coordination pentacoordinants (**HTrisPy** ou **HTrisPySymDon** par exemple).

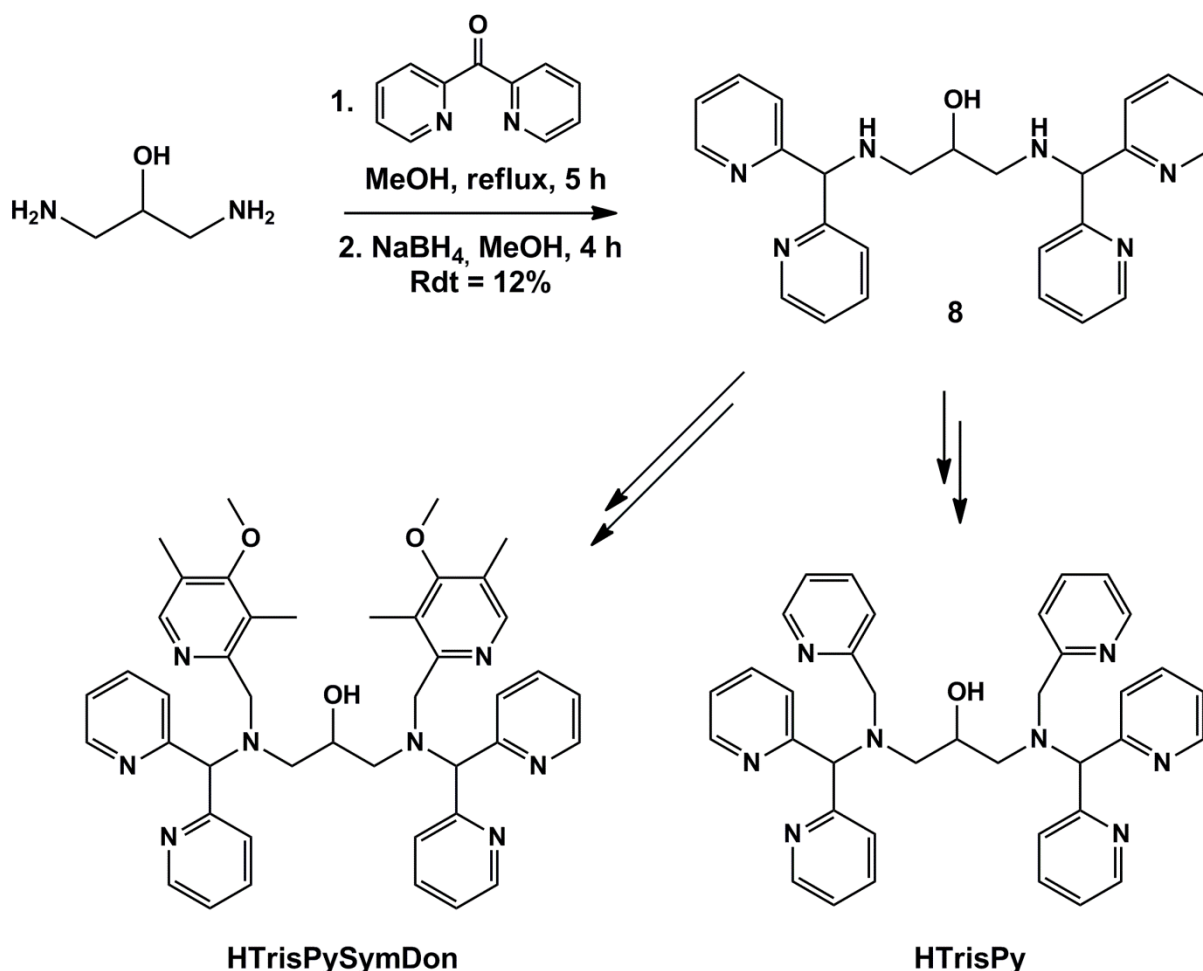


Schéma II.11 : Approche synthétique des ligands symétriques **HTrisPySymDon** et **HTrisPy**, possédant des sites de coordination pentacoordinants.

Le principal problème rencontré lors de cette synthèse consiste en la réduction de l'imine formée lors de l'étape de condensation conduisant au composé (**8**). En effet, l'utilisation dans les conditions « classiques » du borohydrure de sodium ne permet pas d'obtenir la diamine secondaire (**8**). Les analyses par spectrométrie de masse du milieu réactionnel à l'issue de l'étape de réduction (**Figure II.2**) présentent un pic minoritaire à m/z 425, correspondant à l'imine (**9**) sous forme monochargée et un pic majoritaire à m/z 427, correspondant à la diamine (**8**) sous forme monochargée.

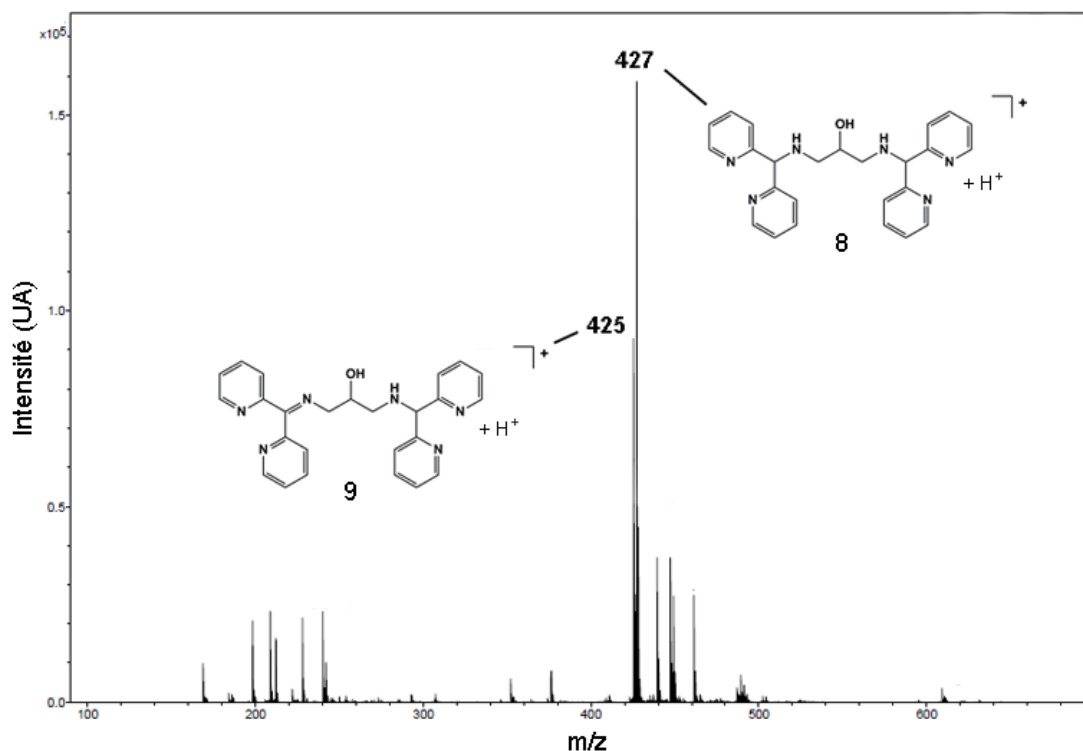


Figure II.2 : Spectre de masse (ESI-MS) obtenu après l'étape de condensation/réduction de la synthèse du composé (**8**).

Afin d'optimiser cette étape de réduction, de nombreux facteurs ont été modifiés dans le but d'isoler le composé (**8**) :

- Utilisation d'un grand nombre d'équivalents de borohydrure de sodium.
- Utilisation de tétrahydroaluminat de lithium ($LiAlH_4$) en tant qu'agent de réduction.
- Conditions anhydres lors de l'étape de réduction.
- Augmentation de la concentration du milieu réactionnel lors de l'étape de réduction.
- Augmentation de la température de la réaction lors de l'étape de réduction.
- Ajout d'acide trifluoroacétique préalablement à l'ajout d'agent réducteur.

La conjugaison de toutes ces modifications a permis l'obtention du composé (**8**) avec un rendement de 12%, la source principale de perte de matière étant l'étape de purification de cette molécule par chromatographie sur colonne de silice. Des études sont toujours en cours afin d'améliorer le rendement de cette synthèse, notamment des tentatives de purification par chlorhydratation/recristallisation de la diamine (**8**).

La synthèse des ligands **HTrisPy** et **HTrisPySymDon** à partir du composé (**8**) a donc été initiée, et est actuellement toujours à l'étude.

2 – Ligands pentacoordinants dissymétriques.

La stratégie de synthèse des ligands dissymétriques, possédant des sites de coordination pentacoordinants, consiste en la synthèse d'un composé clé, le 1-amino-3-((di(pyridin-2-yl)méthyl)(pyridin-2-yl)méthyl)amino)propan-2-ol (**16**) (**Schéma II.13**), à partir de la 1,1-di(pyridin-2-yl)-*N*-(pyridin-2-yl)méthyl)méthanamine (**14**), qui peut être synthétisé par deux voies distinctes (**Schéma II.12**).

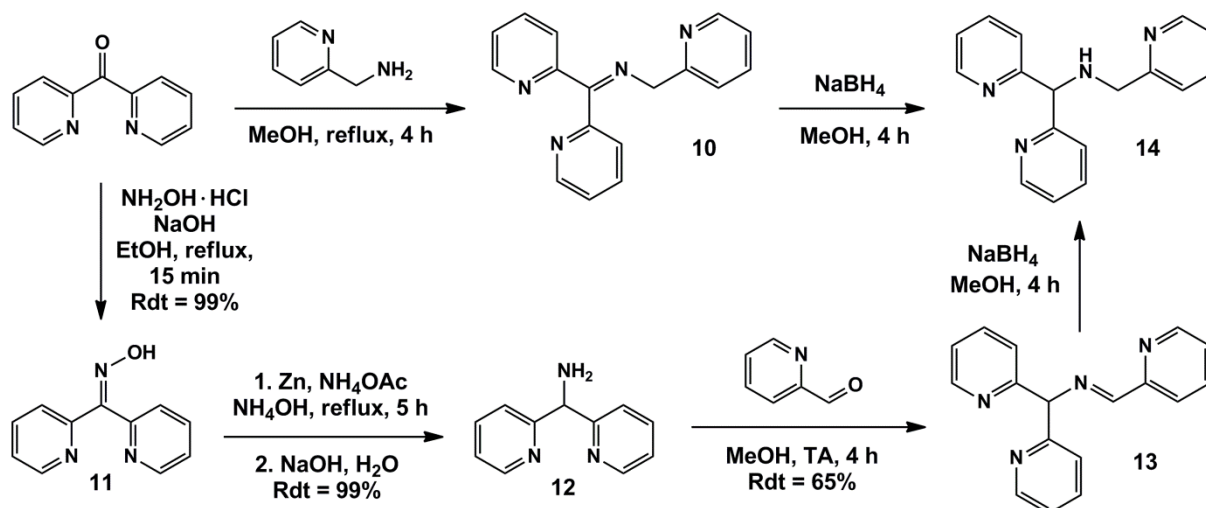


Schéma II.12 : Synthèse de la 1,1-di(pyridin-2-yl)-*N*-(pyridin-2-yl)méthyl)méthanamine (**14**), par deux voies distinctes.

De façon similaire à la synthèse des ligands **HTrisPySymDon** et **HTrisPy** décrite précédemment, nous avons été confrontés à des problèmes de réduction des imines (**10**) et (**13**), formées lors d'étapes de condensation d'amines sur des composés carbonylés. Les modifications réalisées dans le cas de la synthèse des ligands **HTrisPySymDon** et **HTrisPy** ont été appliquées à cette synthèse, mais ne se sont avérées efficaces que dans le cas de la réduction de l'imine (**13**) en l'amine (**14**). Les nombreuses tentatives de réduction de l'imine (**10**) n'ont pas permis d'obtenir le composé (**14**) (d'après les analyses effectuées par spectrométrie de masse), possiblement à cause d'une stabilité trop importante de la liaison $\text{C}=\text{N}$ du composé (**10**) (délocalisée sur les deux groupements pyridinyle). La purification du composé (**14**) (obtenu par réduction de l'imine (**13**)) est encore à l'étude à ce jour. En effet, sa purification par chromatographie sur colonne (de silice ou d'alumine) est extrêmement compliquée, et les tentatives de purification par chlorhydratation/recristallisation n'ont jusqu'à présent pas été fructueuses. Une voie de synthèse alternative du composé (**14**) consistant en une substitution nucléophile entre le composé (**12**) et la (2-chlorométhyl)pyridine est également à l'étude.

Une fois le composé (**14**) obtenu, la synthèse du composé (**16**) repose sur une stratégie similaire à la synthèse du ligand **HDisymDon**, décrite précédemment dans ce chapitre (**Schéma II.13**).

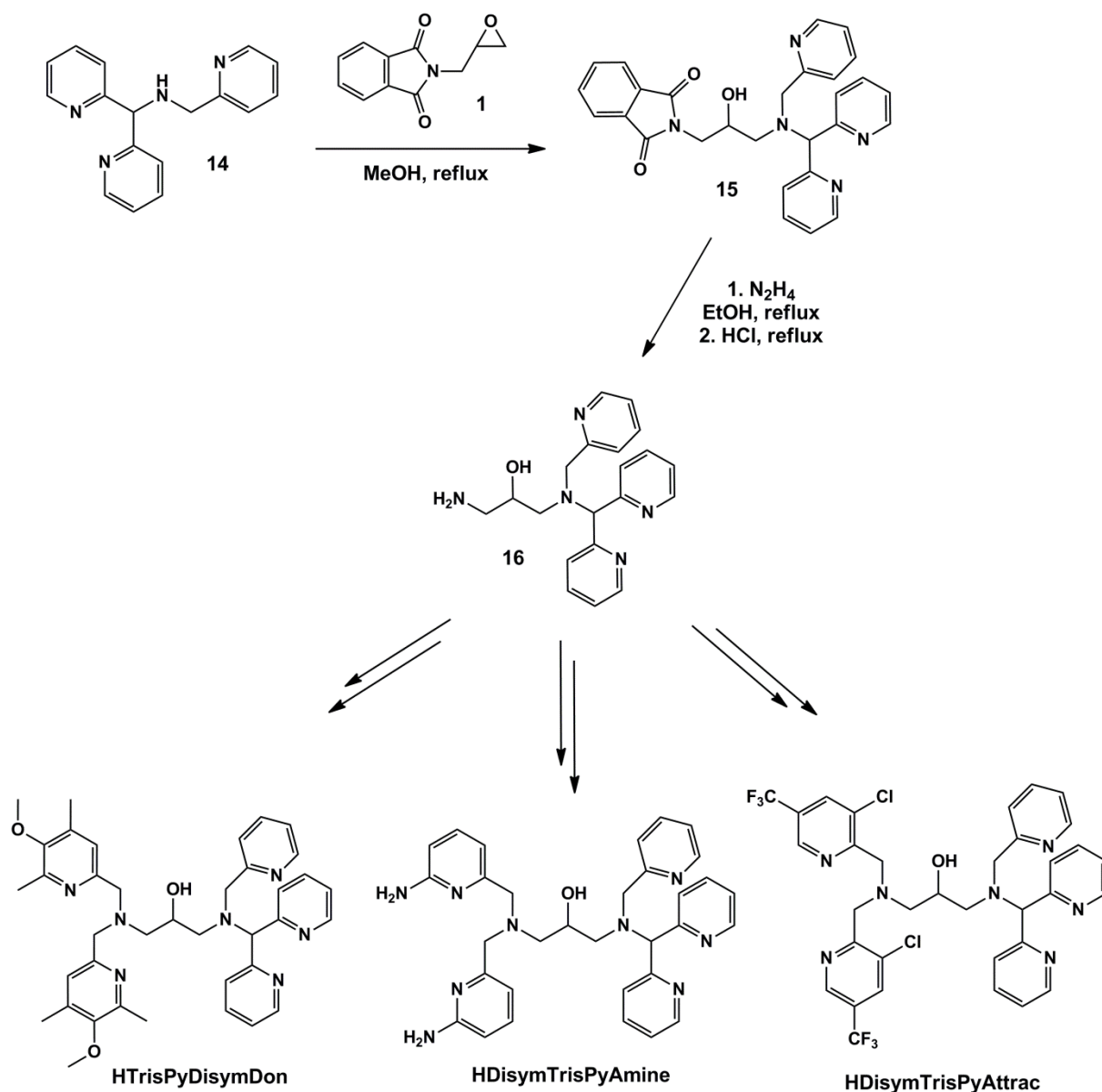


Schéma II.13 : Stratégie de synthèse du composé (16), précurseur de ligands dissymétriques possédant des sites de coordination pentacoordinants.

La synthèse des différents ligands (symétriques ou dissymétriques) possédant des sites de coordination pentacoordinants a donc été initiée, mais les différents problèmes rencontrés ont retardé nos efforts dans la synthèse de nouveaux complexes binucléaires à fer.

B – Ligands binucléants tétracoordinants à forte dissymétrie.

Les ligands dissymétriques obtenus avec succès et décrits dans la première partie de ce chapitre comprennent d'une part des pyridines substituées par des groupements donneurs de type méthyle et méthoxy (**HDisymDon**) ou amino (**HAmineDisym**), et d'autre part des pyridines non-substituées. Nous pouvons espérer qu'une telle dissymétrie puisse suffire pour induire une rupture hétérolytique de la liaison O-O d'éventuels intermédiaires de type μ -peroxo-Fe^{III}Fe^{III} pour conduire à des intermédiaires de type O=Fe^V-Fe^{III}-OH. Néanmoins nous pouvons aisément imaginer que la probabilité de réaliser ce type de rupture sera d'autant plus grande que la dissymétrie du ligand sera augmentée, avec des substituants fortement électro-attracteurs (ou donneurs de liaisons hydrogène) d'une part, et des substituants fortement électro-donneurs d'autre part. Dans cette optique, nous avons donc décidé de synthétiser des ligands et complexes de structure similaire aux ligands et complexes présentés dans la première partie de ce chapitre (possédant des sites de coordination tétracoordinants), avec des groupements différents de chaque côté du ligand ou complexe, afin de créer une dissymétrie plus importante que dans le cas du ligand **HDisymDon** (Schéma II.14).

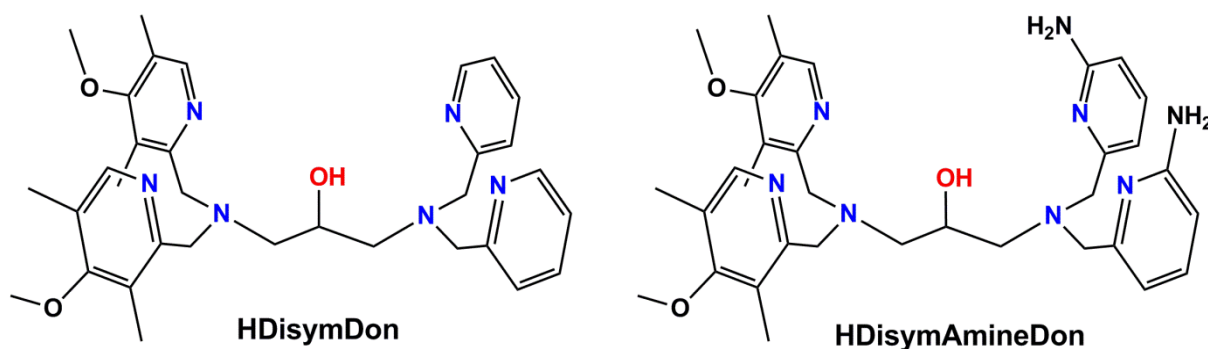


Schéma II.14 : Ligand **HDisymDon** (à gauche) et exemple du ligand **HDisymAmineDon**, à forte dissymétrie (à droite).

1 – Première approche de synthèse.

La première stratégie de synthèse que nous avons développée est similaire à la stratégie utilisée pour la synthèse du ligand **HDisymDon** (Schéma II.15). Cette stratégie repose sur la synthèse de la bis((4-méthoxy-3,5-diméthylpyridin-2-yl)méthyl)amine (**23**), qui est un composé clé dans la suite de la stratégie de synthèse des ligands binucléants à forte dissymétrie.

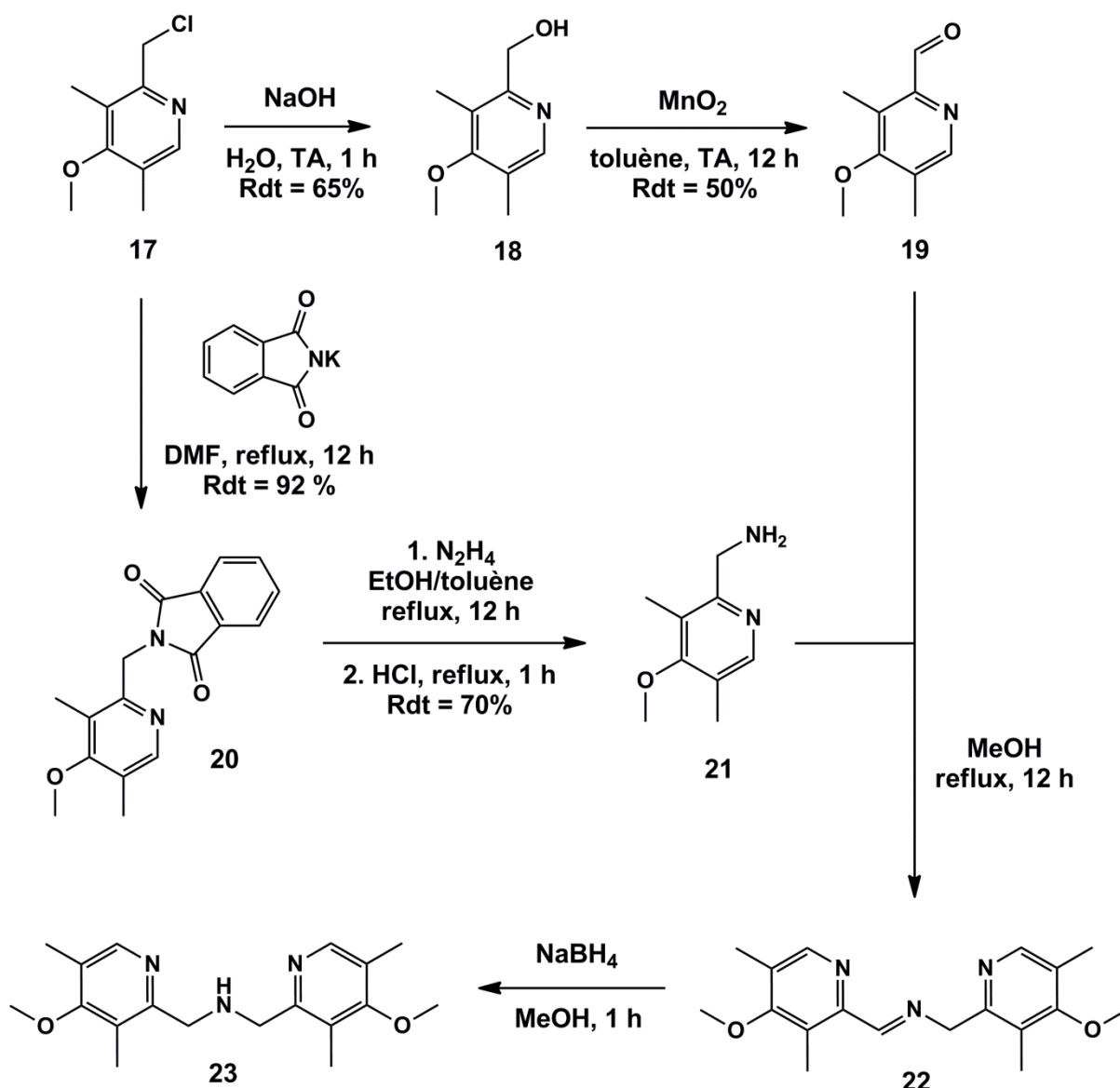


Schéma II.15 : Synthèse du composé (23), précurseur de synthèse de ligands à forte dissymétrie.

Les deux composés (4-méthoxy-3,5-diméthylpyridin-2-yl)méthanamine (**21**) et 4-méthoxy-3,5-diméthylpicolinaldéhyde (**19**) ont été obtenus sans difficulté, avec un rendement global respectivement de 64 et 33%, à partir de la 2-(chloroéthyl)-4-méthoxy-3,5-diméthylpyridine (**17**).

En revanche, et ce de façon similaire aux synthèses décrites précédemment dans le cas des ligands binucléants à sites de coordination pentacoordinants, la synthèse de la molécule (**23**) a été entravée par des problèmes lors de l'étape de réduction de l'imine (**22**) préalablement formée par condensation entre les molécules (**19**) et (**21**). En effet, et ce quelle que soit la méthode employée (utilisation de tétrahydruroaluminate de lithium, milieu plus concentré, etc.), les analyses par spectrométrie de masse démontrent que l'imine (**22**) n'est pas réduite en l'amine (**23**). Nous pouvons supposer que la présence de groupements électro-donneurs sur le groupement pyridinyle conjugué à la liaison C=N dans la molécule (**22**), diminue le caractère électrophile de cette liaison, qui n'est donc pas « attaquée » par les hydrures en solution.

Au vu de ces résultats, et malgré une stratégie de synthèse potentiellement viable des ligands à forte dissymétrie *via* le composé **(23)** (Schéma II.16), nous avons choisi de développer une seconde approche synthétique pour parvenir à l'obtention de ces ligands.

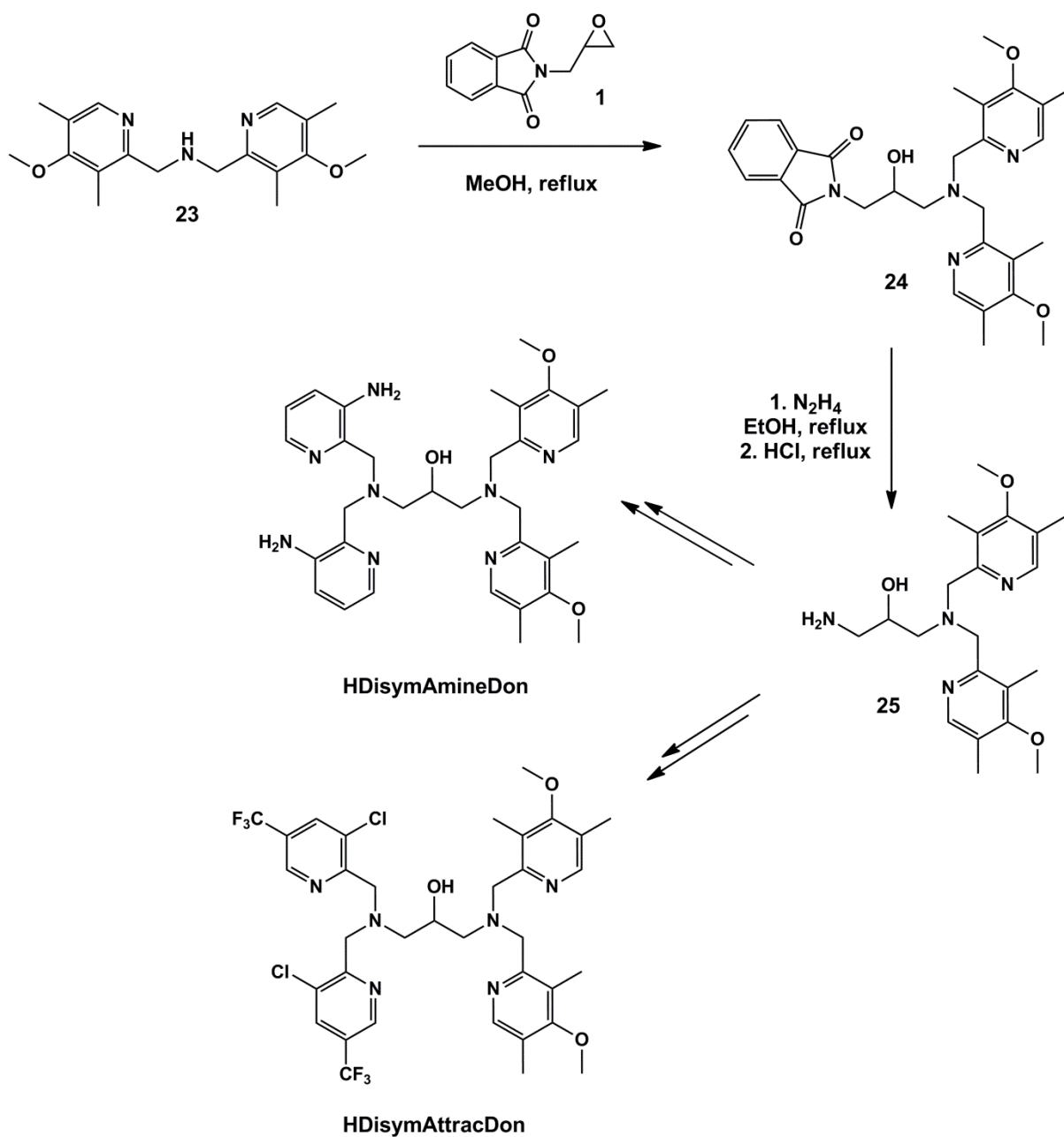


Schéma II.16 : Première approche de stratégie de synthèse des ligands à forte dissymétrie HDisymAmineDon et HDisymAttracDon.

2 – Deuxième approche de synthèse.

La deuxième approche de synthèse que nous avons développée repose sur la synthèse de la 2-((2-oxooxazolidin-5-yl)méthyl)isoindoline-1,3-dione (**27**), qui possède un squelette de base de type 1,3-diaminopropan-2-ol, commun à tous les ligands décrits dans ces travaux, avec l'avantage de posséder deux groupements de protection orthogonaux des fonctions amines de ce squelette (un groupement phthalimide et un groupement oxazolidinone) (**Schéma II.17**).

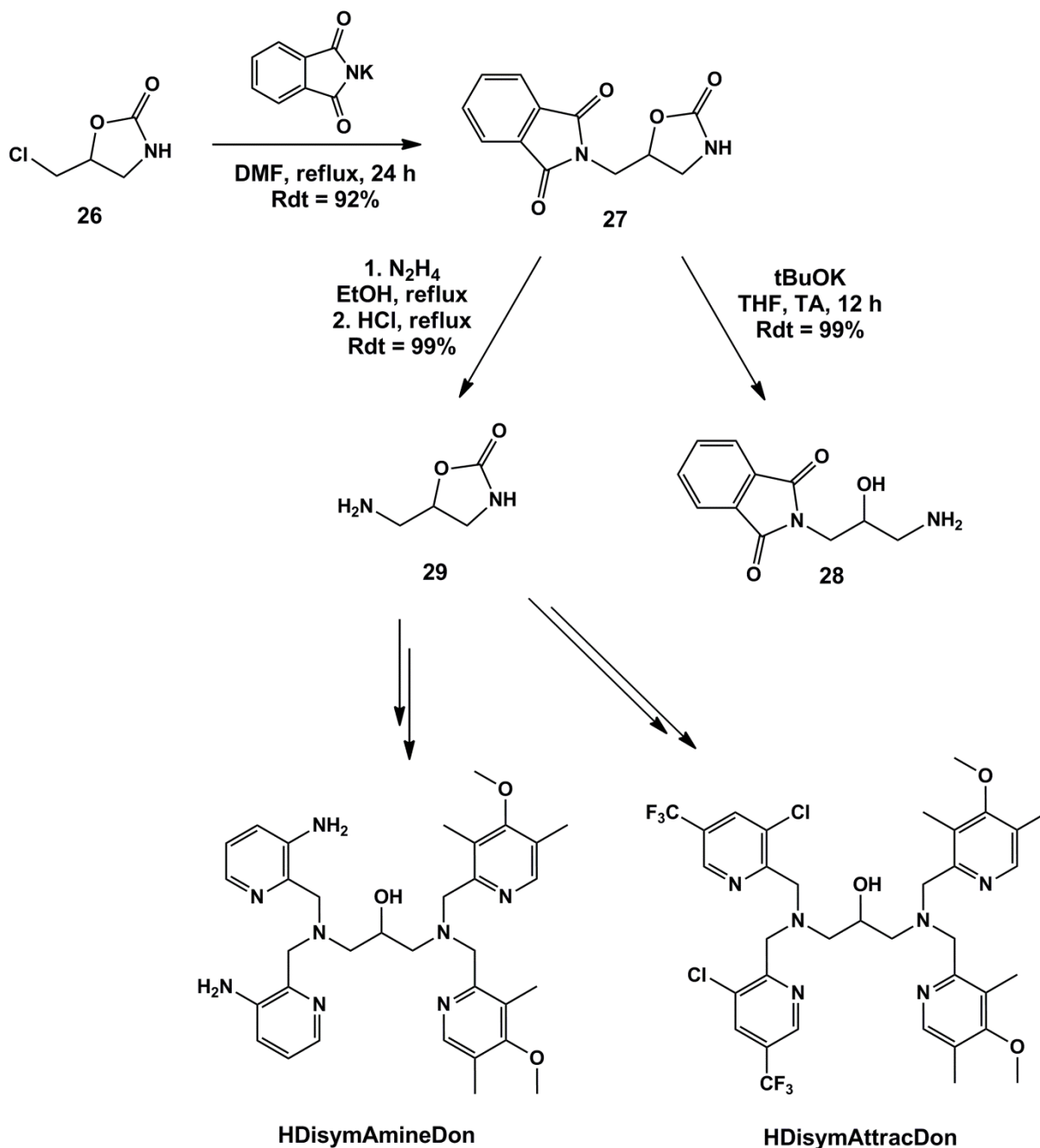


Schéma II.17 : Deuxième approche de stratégie de synthèse des ligands à forte dissymétrie HDisymAmineDon et HDisymAttracDon.

La déprotection sélective du composé (**27**) permet l'obtention des molécules (**28**) et (**29**), possédant chacune une fonction amine primaire libre. Le composé (**29**) est toutefois insoluble dans la majorité des solvants organiques courants, ce qui complique l'obtention de ligands à

forte dissymétrie à partir de celui-ci. En effet, le composé **(29)** est uniquement soluble dans l'eau et dans le diméthylsulfoxyde, qui ne sont pas des solvants propices aux étapes de synthèse suivantes (les substitutions nucléophiles conduisant aux ligands décrits dans ces travaux étant généralement réalisées dans l'acétonitrile). En revanche, le composé **(28)** peut être solubilisé dans les solvants organiques courants, lorsqu'une base telle que l'ammoniac y est ajoutée (en faible quantité). Les étapes suivantes de cette stratégie de synthèse à partir de ce composé (une substitution nucléophile, suivie d'une déprotection de la fonction oxazolidinone, puis d'une seconde substitution nucléophile) sont donc *a priori* réalisables. Cependant les premiers essais effectués ont montré que la mise au point des conditions des réactions de substitution nucléophile est nécessaire, et des essais sont toujours en cours à l'heure actuelle.

C – Conclusion.

Les travaux concernant l'exploration synthétique de nouveaux ligands binucléants développés dans cette partie n'ont malheureusement pu être achevés :

- La synthèse des différents ligands (symétriques ou dissymétriques) possédant des sites pentacoordinants a été initiée, mais les différents problèmes rencontrés ont retardé nos efforts dans la synthèse de nouveaux complexes binucléaires à fer,
- La synthèse des ligands à forte dissymétrie a également été initiée, et plusieurs stratégies de synthèse ont été développées et étudiées. Malheureusement, plusieurs problèmes ont entravé l'avancée de ces études, et de nombreuses expériences sont encore nécessaires afin de parvenir à synthétiser ces ligands à forte dissymétrie. Par conséquent, nous n'avons pas été en mesure de synthétiser des complexes binucléaires à fer à partir des ligands présentés dans ce paragraphe. Pour cette raison, les différents ligands qui y ont été présentés ne seront pas évoqués dans la suite de ce document.

Cependant, un bon nombre de ligands binucléants tetracoordinants symétriques et dissymétriques (**Schéma II.8**) dont la synthèse a été décrite dans la partie précédente ont pu être isolés, purifiés et caractérisés. Ces ligands ont par la suite pu être utilisés dans la synthèse et la caractérisation de complexes binucléaires à fer, présentée dans la partie suivante de ce chapitre.

III – Synthèse et caractérisation des complexes.

A – Les complexes Fe_2Ref , $\text{Fe}_2\text{DisymDon}$ et Fe_2SymDon .

Les trois complexes de fer(III) décrits dans ce paragraphe ont été synthétisés par ajout d'une solution de perchlorate de fer(III) hexahydraté dans le méthanol à une solution de ligand (**HRef**, **HDisymDon** ou **HSymDon**) dans le méthanol, à température ambiante, en conditions aérobies. La purification de ces complexes a été effectuée par cristallisation selon différentes méthodes.

Le complexe $[\text{Fe}^{\text{III}}_2(\text{Ref})(\text{MeOH})_3(\text{MeO})](\text{ClO}_4)_4$ a été cristallisé par évaporation lente de la solution issue du mélange de ligand **HRef** et de perchlorate de fer(III) hydraté dans le méthanol, à température ambiante. Dans la suite de ce document, ce complexe sera désormais appelé **$\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$** .

Le complexe $[\text{Fe}^{\text{III}}_2(\text{DisymDon})(\text{H}_2\text{O})_2(\text{MeO})(\text{OH})](\text{ClO}_4)_3$ a été cristallisé par diffusion d'éther diéthylique liquide dans la solution issue du mélange de ligand **HDisymDon** et de perchlorate de fer(III) hydraté dans le méthanol, à température ambiante. Dans la suite de ce document, ce complexe sera désormais appelé **$\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$** .

Le complexe $[\text{Fe}^{\text{III}}_2(\text{SymDon})(\text{MeOH})(\text{MeO})(\text{H}_2\text{O})_2](\text{ClO}_4)_4$ a été cristallisé par diffusion de vapeurs d'éther diéthylique dans la solution issue du mélange de ligand **HSymDon** et de perchlorate de fer(III) hydraté dans le méthanol, à température ambiante. Ce complexe sera par la suite appelé **$\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$** .

Ces trois complexes ont été caractérisés par différentes méthodes spectroscopiques et spectrométriques.

1 – Structures cristallographiques obtenues par diffraction des rayons X.

Des cristaux oranges du complexe **$\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$** , **$\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$** et **$\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$** ont été obtenus respectivement par évaporation lente, diffusion d'éther diéthylique liquide et diffusion d'éther diéthylique vapeur, et des études par diffraction des rayons X ont permis d'accéder à leurs structures tridimensionnelles (**Figure II.3**).

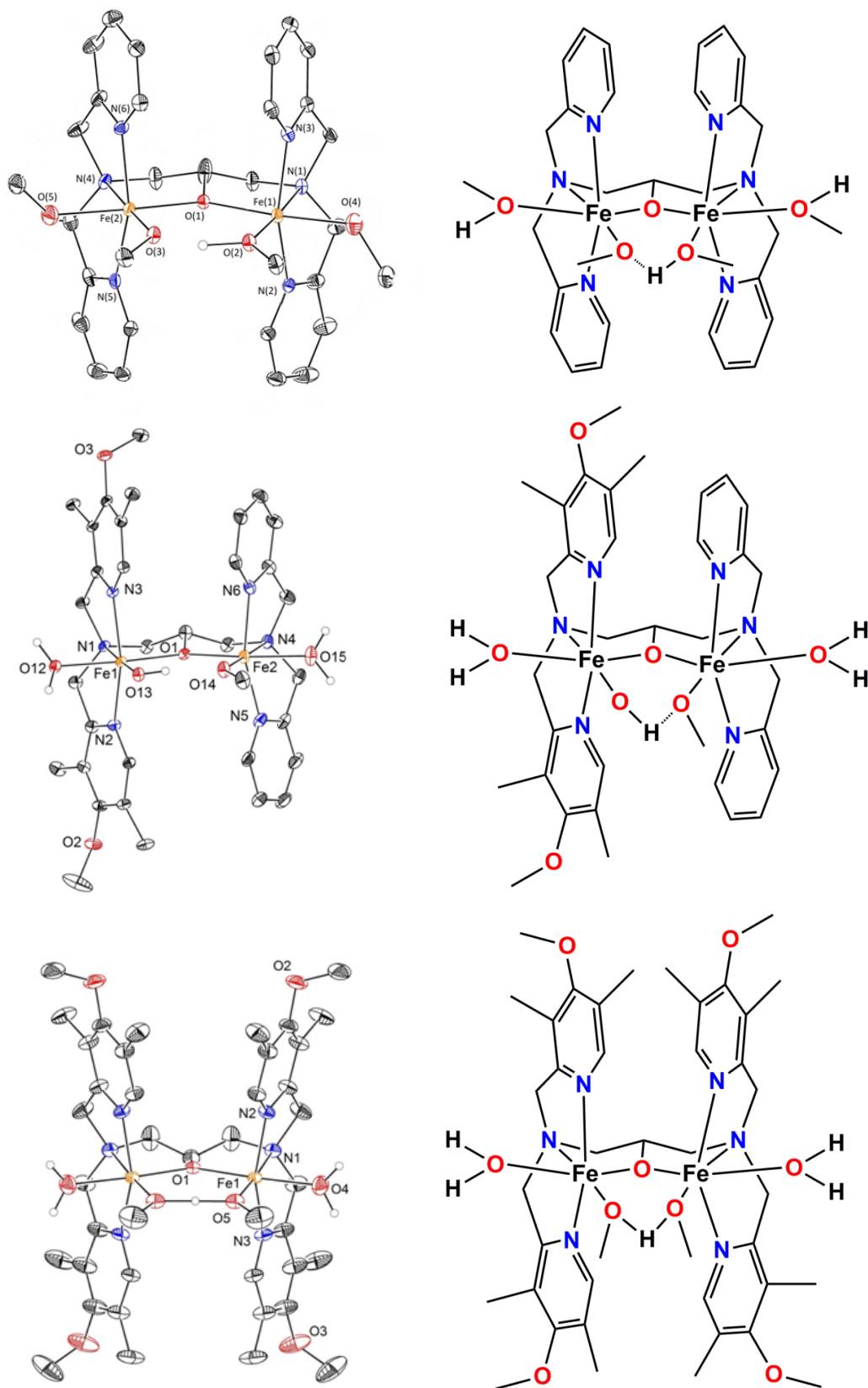


Figure II.3 : Diagrammes ORTEP (à 30% de probabilité) des complexes $[\text{Fe}^{\text{III}}_2(\text{Ref})(\text{MeOH})_3(\text{MeO})](\text{ClO}_4)_4$ (en haut) $[\text{Fe}^{\text{III}}_2(\text{DisymDon})(\text{H}_2\text{O})_2(\text{MeO})(\text{OH})](\text{ClO}_4)_3$ (au milieu) et $[\text{Fe}^{\text{III}}_2(\text{SymDon})(\text{MeOH})(\text{MeO})(\text{H}_2\text{O})_2](\text{ClO}_4)_4$ (en bas). Les anions et les molécules de solvant non coordonnées ont été omis pour plus de clarté.

Les principaux paramètres structuraux à 100 K de ces trois structures cristallographiques sont rassemblés dans le **Tableau II.1**. Les tableaux regroupant l'ensemble des paramètres pour chacune des trois structures sont disponibles en **Annexe**.

Tableau II.1 : Paramètres structuraux des complexes $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$, $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$, $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$. Le site 1 du complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$ correspond au site de coordination dont les pyridines du ligand sont substituées par des groupements méthoxyle et méthyle.

	$\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$	$\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$		$\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$
		site 1	site 2	
Distance moyenne Fe-N (pyridine) en Å	2,09	2,113	2,103	2,085
Distance moyenne Fe-N (amine tertiaire) en Å	2,158	2,177	2,204	2,155
Distance moyenne Fe-O (alkoxo) en Å	2,015	2,038	2,013	2,002
Distance Fe-Fe en Å	3,733	3,724		3,716
Angle Fe-O _{alkoxo} -Fe en degrés (°)	135,97	133,65		136,18

Ces trois structures présentent de nombreuses similarités. Pour les trois complexes, chacun des deux atomes de fer possède une sphère de coordination constituée de trois atomes d'azotes (deux d'entre eux provenant de pyridines et le troisième provenant d'une amine tertiaire du ligand) et d'un atome d'oxygène du ligand binucléant. La sphère de coordination de chacun des atomes de fer est complétée par deux ligands exogènes, qui sont soit des molécules d'eau ou de méthanol, soit des ions méthanolate ou hydroxyde. Il est intéressant de remarquer que pour les complexes $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$ et $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$, les sphères de coordination des deux atomes de fer sont identiques, tandis que pour le complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$, l'un des ligands exogènes diffère. Dans le site 1 (correspondant au site de coordination dont les pyridines du ligand sont substituées par des groupements méthoxyle et méthyle) un ion hydroxyde est coordonné à l'atome de fer présent dans ce site, tandis que dans le site 2, il s'agit d'un ion méthanolate. Nous pouvons également remarquer que pour le complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$ le ligand méthanol de Fe(1) forme une liaison hydrogène avec le ligand méthanolate de Fe(2), tandis que pour le complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$, un atome d'hydrogène est partagé entre les ligands méthanolate présents sur chacun des atomes de fer. Les distances Fe-Fe pour les trois complexes sont comprises entre 3,71 et 3,73 Å, ce qui diffère légèrement de la distance Fe-Fe du site actif de la SMMO qui est de 3,42 Å.⁶ Ceci peut s'expliquer par la présence du groupement alcoolate du ligand dans l'axe Fe-Fe. En revanche les distances moyennes Fe-O et Fe-N du site actif binucléaire à fer de la SMMO (entre 2,06 et 2,09 Å) sont en accord avec les distances moyennes Fe-O et Fe-N de ces trois complexes, qui sont comprises entre 2,00 et 2,20 Å.

Il est important de noter qu'une structure similaire avait été obtenue par Suzuki *et al.*² en 1995, pour le complexe $[\text{Fe}^{\text{II}}_2(\text{Ref})(\text{PhCOO})](\text{BPh}_4)_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, suite à des études par diffraction des rayons X. A la différence du complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$ (outre l'évidente différence de l'état d'oxydation

du fer), le complexe synthétisé par Suzuki *et al.* présente un ligand carboxylate pontant les deux atomes de fer. Nous avons également tenté de synthétiser des complexes binucléaires à fer à partir des ligands **HRef**, **HDisymDon** et **HSymDon**, possédant des ligands carboxylate, cependant, les structures obtenues par diffraction des rayons X démontraient à chaque fois la formation de dimères de complexes binucléaires reliés par des ponts oxo.

2 – Analyse élémentaire.

Les données des analyses élémentaires menées sur les complexes **Fe^{III}₂Ref**, **Fe^{III}₂DisymDon** et **Fe^{III}₂SymDon** sont regroupées dans le **Tableau II.2**. Ces analyses ont été conduites sur les cristaux de complexe obtenus après purification. Les résultats témoignent d'un bon niveau de pureté pour chacun des trois complexes.

Tableau II.2 : Analyse élémentaires des complexes Fe^{III}₂Ref, Fe^{III}₂DisymDon, Fe^{III}₂SymDon. Les pourcentages théoriques ont été calculés à partir de la formule brute de chacun des complexes, elle-même obtenue à partir des données de diffraction par rayons X.

		% Expérimental	% Théorique	Formule Brute
Fe^{III}₂Ref	Fe	9,84	10,24	C ₃₁ H ₄₄ Cl ₄ Fe ₂ N ₆ O ₂₁
	C	34,09	34,15	
	H	4,28	4,07	
	N	7,62	7,71	
Fe^{III}₂DisymDon	Fe	8,90	10,50	C ₃₄ H ₄₉ Cl ₃ Fe ₂ N ₆ O ₁₉
	C	38,58	38,89	
	H	4,78	4,64	
	N	7,19	7,90	
Fe^{III}₂SymDon	Fe	8,31	8,63	C ₄₁ H ₆₄ Cl ₄ Fe ₂ N ₆ O ₂₅
	C	35,88	38,04	
	H	5,73	4,98	
	N	6,12	6,49	

3 – Spectrométrie de masse.

Les trois complexes $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$, $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$, $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$ ont également été analysés par spectrométrie de masse à ionisation électro-spray (ESI-MS) en solution dans le méthanol. La **Figure II.4** regroupe les massifs théoriques et expérimentaux obtenus, correspondant aux cations $[\text{Fe}^{\text{III}}_2(\text{L})(\text{ClO}_4)(\text{MeO})_3]^+$, où L désigne respectivement les ligands **Ref**, **DisymDon** et **SymDon**.

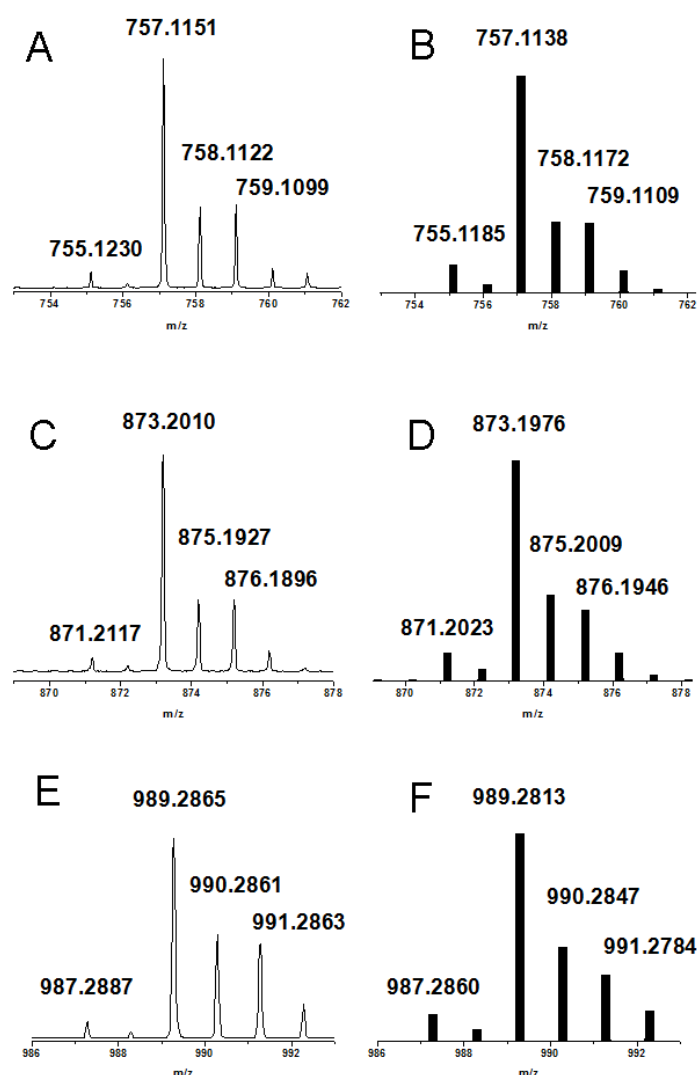


Figure II.4 : Spectres ESI-MS des complexes $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$, $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$, $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$: massifs expérimentaux attribués aux ions $[\text{Fe}^{\text{III}}_2(\text{Ref})(\text{ClO}_4)(\text{MeO})_3]^+$ (A), $[\text{Fe}^{\text{III}}_2(\text{DisymDon})(\text{ClO}_4)(\text{MeO})_3]^+$ (C), $[\text{Fe}^{\text{III}}_2(\text{SymDon})(\text{ClO}_4)(\text{MeO})_3]^+$ (E), et massifs théoriques calculés pour les ions $[\text{Fe}^{\text{III}}_2(\text{Ref})(\text{ClO}_4)(\text{MeO})_3]^+$ (B), $[\text{Fe}^{\text{III}}_2(\text{DisymDon})(\text{ClO}_4)(\text{MeO})_3]^+$ (D), $[\text{Fe}^{\text{III}}_2(\text{SymDon})(\text{ClO}_4)(\text{MeO})_3]^+$ (F).

La comparaison des massifs isotopiques obtenus expérimentalement et calculés théoriquement permet d'affirmer que même en solution dans le méthanol, les atomes de fer de chacun des complexes sont bien coordonnés à leurs ligands respectifs.

Dans le cas de l'analyse du complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$, un pic majoritaire à m/z 298,0637 correspondant au cation di-chargé $[\text{Fe}^{\text{II}}_2(\text{Ref})(\text{MeO})]^{2+}$ a été obtenu. La réduction des atomes de fer(III) en fer(II) peut être expliquée par les conditions de la source d'ionisation électro-spray en

mode positif. Il est en effet assez courant d'observer la réduction d'ion métalliques, tels que les ions Fe^{3+} ou Cu^{2+} , lors de leur exposition à une source d'ionisation de type electro-spray.⁷ Un pic à m/z 825,0426 a également été observé, correspondant au cation $[\text{Fe}^{\text{III}}_2(\text{Ref})(\text{ClO}_4)_2(\text{MeO})_2]^+$.

Dans le cas du complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$, un pic majoritaire à m/z 356,1039 correspondant au cation di-chargé $[\text{Fe}^{\text{II}}_2(\text{DisymDon})(\text{MeO})]^{2+}$ a également été obtenu, mais aucun pic correspondant au cation $[\text{Fe}^{\text{III}}_2(\text{DisymDon})(\text{ClO}_4)_2(\text{MeO})_2]^+$ n'a été observé.

Enfin, dans le cas du complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$, deux pics à m/z 414,1474 et m/z 1057,2123 correspondant respectivement aux cations $[\text{Fe}^{\text{II}}_2(\text{SymDon})(\text{MeO})]^{2+}$ et $[\text{Fe}^{\text{III}}_2(\text{SymDon})(\text{ClO}_4)_2(\text{MeO})_2]^+$ ont également été observés.

4 – Spectroscopie d'absorption électronique UV/visible.

Les spectres d'absorption électronique UV/visible des complexes $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$, $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$ et $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$ ont été enregistrés dans l'acétonitrile à 25°C, et à une concentration de 25 μM (Figure II.5).

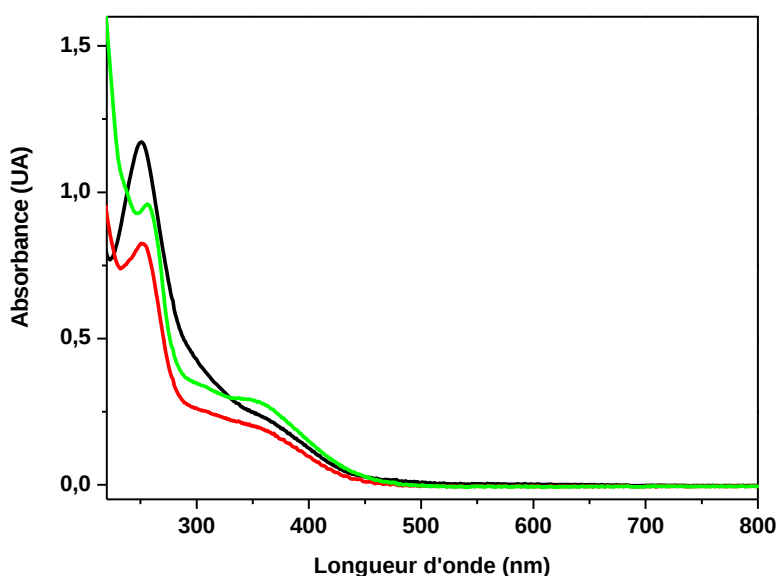


Figure II.5 : Spectres d'absorption UV/visible des complexes $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$ (en noir), $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$ (en rouge) et $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$ (en vert), enregistrés dans l'acétonitrile à 25°C et à une concentration de 25 μM .

Les positions des bandes d'absorption observées dans les spectres d'absorption UV/visible de chacun des trois complexes sont regroupées dans le **Tableau II.3**.

Tableau II.3 : Longueurs d'onde et coefficients d'extinction molaire des différentes bandes d'absorption des complexes $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$, $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$ et $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$ observées en spectroscopie d'absorption électronique UV/visible.

	Longueur d'onde d'absorbance en nm (ϵ en $\text{L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$)	
$\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$	251 (46800)	370 (8000)
$\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$	251 (32800)	360 (7200)
$\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$	256 (38000)	363 (10800)

Les trois complexes **Fe^{III}₂Ref**, **Fe^{III}₂DisymDon** et **Fe^{III}₂SymDon** présentent tous un spectre d'absorption UV/visible similaire. Chacun des complexes possède une bande d'absorption à environ 250 nm (avec un coefficient d'extinction molaire compris entre environ 33000 et 47000 L.mol⁻¹.cm⁻¹), caractéristique des transitions $\pi \rightarrow \pi^*$ des groupements pyridinyles des différents ligands. Une seconde bande d'absorption à environ 360 nm (avec ϵ compris entre 7200 et 10800 L.mol⁻¹.cm⁻¹) est également observée dans les spectres de chacun des trois complexes, celle-ci étant attribuée au transfert de charge du ligand vers le métal des complexes (bande dite « LMCT », pour « Ligand to Metal Charge Transfert »).

5 – Spectroscopie Mössbauer.

Les spectres Mössbauer des complexes **Fe^{III}₂Ref**, **Fe^{III}₂DisymDon** et **Fe^{III}₂SymDon** ont été enregistrés à l'état solide à 80 K (**Figure II.6**).

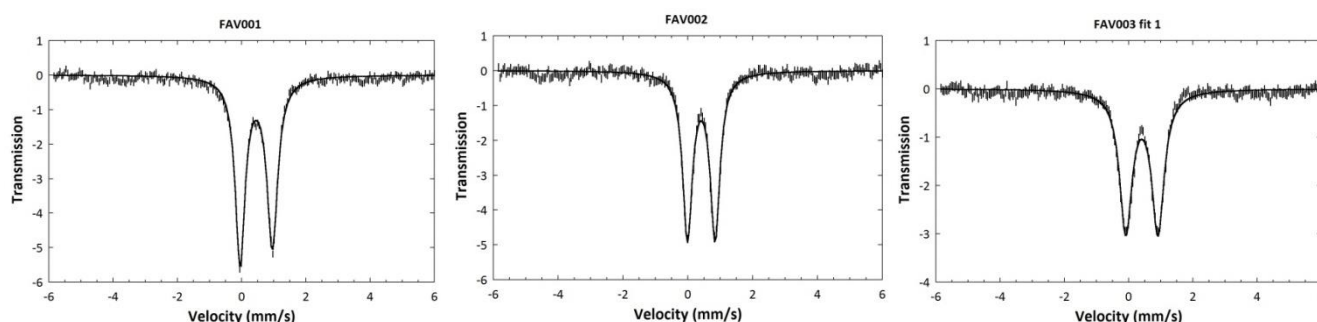


Figure II.6 : Spectres Mössbauer à 80 K des complexes Fe^{III}₂Ref (à gauche), Fe^{III}₂SymDon (au milieu) et Fe^{III}₂DisymDon (à droite).

Pour chacun des trois complexes, le doublet quadrupolaire obtenu représente 100% du signal, ce qui permet d'affirmer que les échantillons analysés ne sont pas contaminés par la présence d'atomes de fer ne provenant pas des complexes **Fe^{III}₂Ref**, **Fe^{III}₂DisymDon** ou **Fe^{III}₂SymDon**. Le spectre du complexe **Fe^{III}₂Ref** (à gauche **Figure II.6**) présente un doublet quadrupolaire dont les paramètres ($\delta = 0,45 \text{ mm.s}^{-1}$, $\Delta E_Q = 1,00 \text{ mm.s}^{-1}$, $\Gamma = 0,37 / 0,40 \text{ mm.s}^{-1}$) sont compatibles avec une espèce possédant deux sites de coordination de type fer(III) haut spin identiques. De façon similaire le spectre du complexe **Fe^{III}₂SymDon** (au milieu **Figure II.6**) présente un doublet quadrupolaire ($\delta = 0,41 \text{ mm.s}^{-1}$, $\Delta E_Q = 0,85 \text{ mm.s}^{-1}$, $\Gamma = 0,36 \text{ mm.s}^{-1}$) compatible avec une espèce possédant deux sites identiques de type fer(III) haut spin, mais différents de ceux du complexe **Fe^{III}₂Ref**. En revanche, le spectre obtenu dans le cas du complexe **Fe^{III}₂DisymDon** (à droite **Figure II.6**) présente un doublet quadrupolaire large ($\delta = 0,41 \text{ mm.s}^{-1}$, $\Delta E_Q = 1,00 \text{ mm.s}^{-1}$, $\Gamma = 0,47 \text{ mm.s}^{-1}$), ce qui suggère que ce spectre est en réalité composé de deux doublets superposés, possédant des valeurs de déplacement isomérique proches. Ce spectre correspond, de façon imparfaite, à une déconvolution calculée pour une incorporation à hauteur de 50% de chacun des complexes **Fe^{III}₂Ref** et **Fe^{III}₂SymDon** (à gauche **Figure II.7**). Lorsque les calculs sont librement ajustés à un système composé de deux sites de coordination distincts en proportions égales, la déconvolution du signal présente deux doublets quadrupolaires ($\delta = 0,41 \text{ mm.s}^{-1}$ et $\Delta E_Q = 1,18 \text{ mm.s}^{-1}$; $\delta = 0,41 \text{ mm.s}^{-1}$ et $\Delta E_Q = 0,82 \text{ mm.s}^{-1}$) de paramètres légèrement différents de ceux des signaux obtenus pour les complexes **Fe^{III}₂Ref** et **Fe^{III}₂SymDon** (à droite **Figure II.7**).

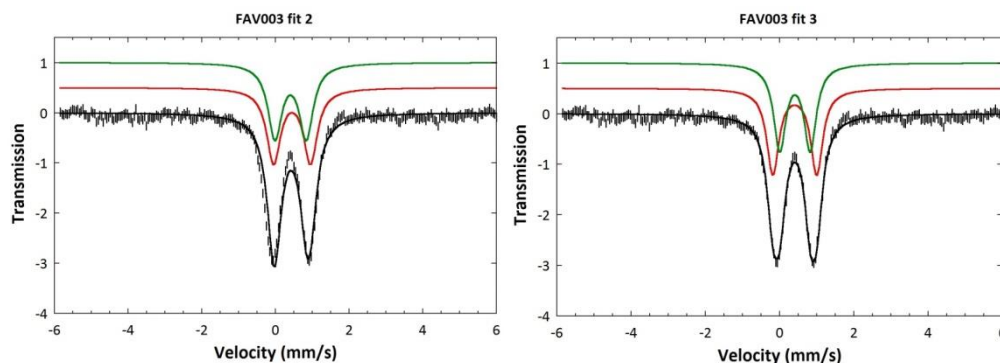


Figure II.7 : Calculs de déconvolution du spectre Mössbauer à 80 K du complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$ (courbes noires). A gauche, participation à hauteur de 50% des signaux de chacun des complexes $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$ et $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$. A droite, participation à hauteur de 50% de deux sites de coordination différents de type fer(III) haut spin.

Ces résultats sont en accord avec la coordination de ligands pyridine simples dans le premier site de coordination du complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$, et la coordination de ligands pyridine possédant des groupements électro-donneurs dans le second site de coordination de ce complexe, mais présentant des ligands exogènes différents dans les deux sites de coordination. Ces analyses par spectroscopie Mössbauer confirment la nature distincte des sites de coordination des différents complexes, et la dissymétrie du complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$.

6 – Le complexe $[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{HTPDP})](\text{OTf})_2$.

Dans le but d'étudier l'activation réductrice du dioxygène par des complexes binucléaires de fer(II), nous avons tenté de synthétiser les complexes équivalents des complexes $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$, $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$ et $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$ décrits précédemment, à l'état d'oxydation fer(II).

Pour ce faire, une solution de triflate de fer(II) dans le méthanol a été ajoutée à une solution de ligand binucléant (**HRef**, **HDisymDon** ou **HSymDon**) dans le méthanol, à température ambiante, sous atmosphère inerte. Des cristaux orange clair d'un complexe $[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{HRef})](\text{OTf})_2$ ont été obtenus par diffusion d'éther diéthylique liquide dans la solution de mélange de triflate de fer(II) et de ligand **HRef** dans le méthanol, et la structure de ce complexe a été obtenue par diffraction des rayons X (**Figure II.8**).

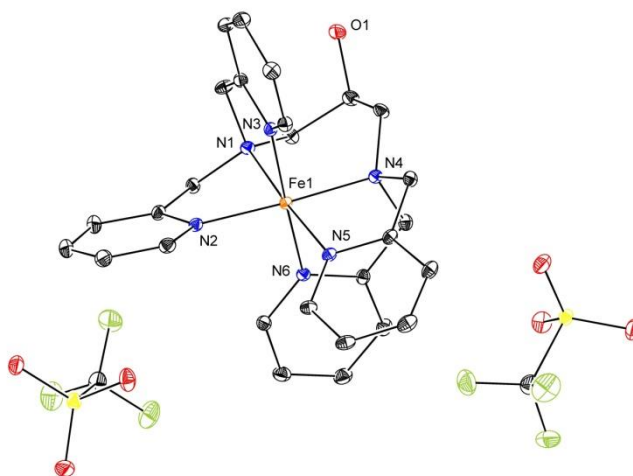


Figure II.8 : Diagramme ORTEP du complexe $[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{HRef})](\text{OTf})_2$.

Cette structure met en évidence le fait que le groupement hydroxyle du ligand **HRef** est sous forme protonée et que l'atome d'oxygène n'est pas coordinant vis-à-vis de l'atome de fer(II). Seuls les atomes d'azote des pyridines et des amines tertiaires du ligand sont coordonnées au fer (avec des longueurs moyennes de liaison de 2,02 et 1,98 Å, respectivement pour les liaisons Fe-N(amine) et Fe-N(pyridine)), et celui-ci adopte alors une géométrie octaédrique, formant ainsi un complexe mononucléaire à fer(II). Il apparaît donc évident que ce complexe soit inerte vis-à-vis de son exposition à des réactifs oxydants tels que le dioxygène ou le peroxyde d'hydrogène, ce qui a été observé expérimentalement. Le fait que le fer(II) soit un acide de Lewis bien plus faible que le fer(III) peut expliquer pourquoi le groupement hydroxyle du ligand **HRef** ait été déprotoné en présence de fer(III) (conduisant à la formation du complexe binucléaire **Fe^{III}₂Ref** décrit précédemment), mais pas en présence de fer(II). La déprotonation de ce groupement paraît donc cruciale dans le but d'obtenir un complexe binucléaire de fer avec le ligand **HRef**. Cependant, l'ajout de base dans la solution n'a pas modifié l'issue de l'expérience. En effet des cristaux orange clair ont de nouveau été obtenus par diffusion d'éther diéthylique liquide dans une solution mélange de triflate de fer(II), de base (de un à dix équivalents de méthanolate de sodium ou de triéthylamine) et de ligand **HRef** dans le méthanol. L'analyse de ces cristaux par diffraction des rayons X a révélé une structure identique du complexe [Fe^{II}(HRef)](OTf)₂ décrit précédemment. La mise au point de conditions permettant la synthèse de complexes binucléaires de fer(II) avec les ligands **HRef**, **HDisymDon** et **HSymDon** est toujours en cours. Il semble toutefois que la présence d'un pont carboxylate soit indispensable à l'obtention de complexes binucléaires, de façon analogue aux complexes décrits par Suzuki *et al.*²

B – Les complexes Fe₂AmineSym.

1 – Les complexes Fe^{III}₂AmineSym et Fe^{III}₂AmineDisym.

De très nombreuses tentatives de cristallisation des complexes **Fe^{III}₂AmineSym** et **Fe^{III}₂AmineDisym** ont été réalisées, mais aucune structure d'un complexe monomérique binucléaire à fer(III) n'a été obtenue par diffraction des rayons X. Cependant, des analyses par spectrométrie de masse MALDI-TOF et par spectroscopie d'absorption électronique UV/visible ont été réalisées, par précipitation des complexes synthétisés en solution.

L'ajout d'une solution de perchlorate de fer(III) hexahydraté dans le méthanol à une solution de ligand (6-NH₂)₄-HTPDP (**HAmineSym**) ou de ligand (6-NH₂)₂-HTPDP (**HAmineDisym**) dans le méthanol, à température ambiante et en conditions aérobies a conduit, après précipitation dans l'éther, à l'obtention de solides amorphes marrons.

L'analyse par spectrométrie de masse MALDI-TOF de ces précipités a permis l'obtention des spectres présentés **Figure II.9**. Dans le cas du solide obtenu à partir de la solution mélange de perchlorate de fer(III) hexahydraté de ligand (6-NH₂)₄-HTPDP (**HAmineSym**) dans le méthanol, un pic majoritaire à *m/z* 777,14 est observé, correspondant au cation [Fe^{II}₂(AmineSym)(DHB)]⁺ (ou DHB désigne l'acide 2,5-dihydroxybenzoïque, ici sous forme dianionique, issu de la matrice). Dans le cas du solide obtenu à partir de la solution mélange de perchlorate de fer(III) hexahydraté de ligand (6-NH₂)₂-HTPDP (**HAmineDisym**) dans le méthanol, un pic majoritaire à *m/z* 747,07 est observé, correspondant au cation

$[\text{Fe}^{\text{II}}_2(\text{AmineDisym})(\text{DHB})]^+$. La réduction des atomes de fer(III) en fer(II) est encore une fois expliquée par les conditions d'ionisation en spectrométrie MALDI-TOF.⁴

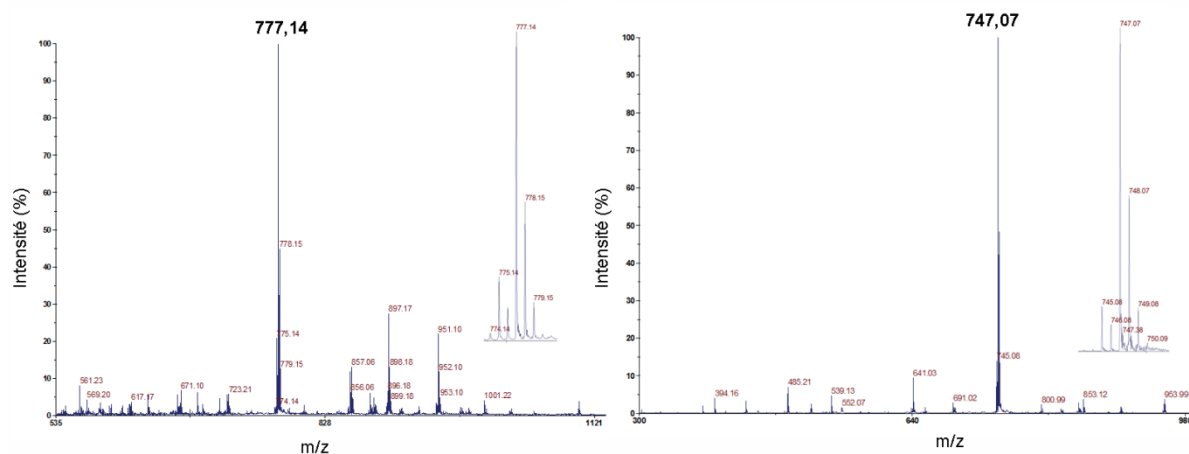


Figure II.9 : Spectres MALDI-TOF des précipités obtenus lors de la synthèse des complexes $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{AmineSym}$ (à gauche) et $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{AmineDisym}$ (à droite).

Des analyses par spectroscopie d'absorption électronique UV/visible ont été conduites sur les solutions issues du mélange de perchlorate de fer(III) hexahydraté et de ligand $(6\text{-NH}_2)_4\text{-HTPDP}$ (**HAmineSym**) dans l'acétonitrile à température ambiante (Figure II.10).

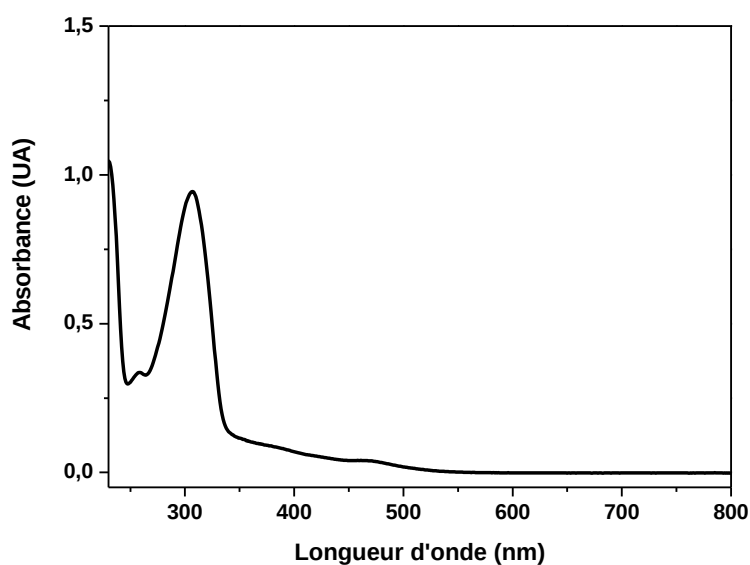


Figure II.10 : Spectre d'absorption UV/visible du complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{AmineSym}$ formé *in situ*, enregistré dans l'acétonitrile à 25°C et à une concentration de 25 μM .

Le complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{AmineSym}$ formé *in situ* possède une bande d'absorption à environ 310 nm (avec un coefficient d'extinction molaire d'environ $37000 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$), caractéristique des transitions $\pi \rightarrow \pi^*$ des groupements pyridinyles du ligand. Le spectre présente une seconde bande d'absorption à environ 470 nm, avec un coefficient d'extinction molaire de $1500 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$, qui pourrait être attribuée à un faible transfert de charge du ligand vers le métal (LMCT).

2 – Le complexe $[\text{Fe}^{\text{III}}_3(\text{AmineSym})(\text{O})_2(\text{Cl})_3(\text{MeO})]\text{Cl}$.

L'ajout d'une solution de perchlorate de fer(III) hexahydraté dans le méthanol à une solution de ligand $(6\text{-NH}_2)_4\text{-HTPDP}$ (**HAmineSym**) dans le méthanol, à température ambiante et en conditions aérobies a conduit, après évaporation lente du solvant, à l'obtention de cristaux violets foncés. L'analyse par diffraction des rayons X a permis de démontrer la formation d'un complexe trinucléaire de fer(III) (**Figure II.11**).

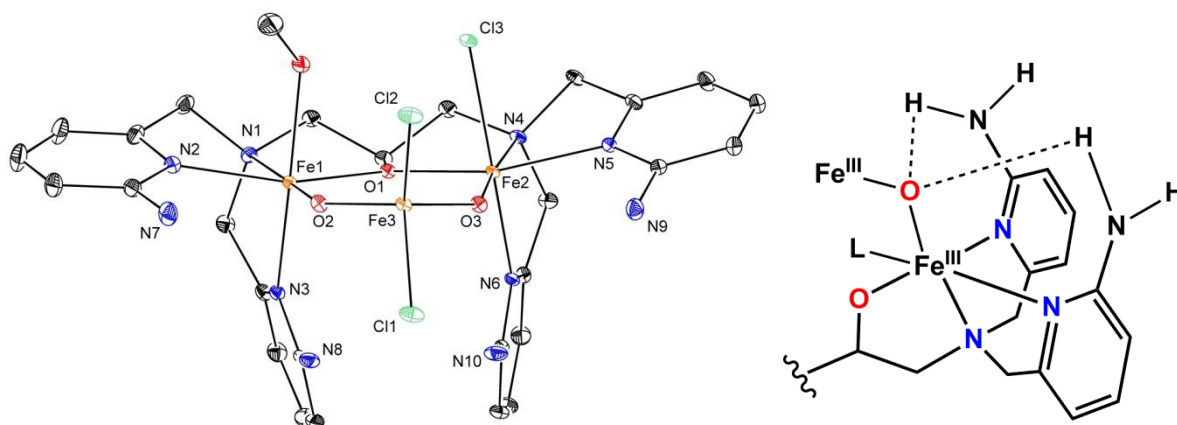


Figure II.11 : A gauche, diagramme ORTEP du complexe $[\text{Fe}^{\text{III}}_3(\text{AmineSym})(\text{O})_2(\text{Cl})_3(\text{MeO})]\text{Cl}$. A droite, représentation schématisques des liaisons hydrogène entre les atomes d'oxygène O2 et O3, et les atomes d'hydrogène des groupements amine primaire. L = MeO ou Cl.

Parmi les trois atomes de fer(III) présents dans ce complexe, deux d'entre eux (Fe1 et Fe2) sont localisés dans les sites de coordination du ligand binucléant (coordinés chacun par trois atomes d'azote et un atome d'oxygène provenant du ligand, ainsi qu'un ligand méthanolate pour le premier atome de fer, et un ligand chloro pour le second). Le troisième atome de fer(III) (Fe3) est relié aux deux premiers par deux ponts oxo, et sa sphère de coordination est complétée par deux ligands chloro. Malgré le fait que ce complexe ne soit pas un complexe binucléaire, sa structure cristallographique obtenue par diffraction des rayons X nous permet de mettre en évidence de possibles liaisons hydrogène entre les atomes d'hydrogène des amines primaires et des atomes d'oxygène coordinés aux atomes de fer(III) localisés dans les sites de coordination du ligand binucléant (O2 et O3). En effet, les distances mesurées entre les atomes d'hydrogène⁸ des groupements amine primaire et les atomes d'oxygène des ponts oxo sont comprises entre 1,98 et 2,21 Å, correspondant à la longueur d'une liaison hydrogène de force moyenne. Cette information est importante car elle suggère la formation possible de liaisons hydrogène entre les atomes d'hydrogène des groupements amine primaire du ligand et un ligand peroxy éventuellement formé par ajout de peroxyde d'hydrogène à une solution de complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{AmineSym}$ formé in situ (voir Chapitre III). Le **Tableau II.4** regroupe les différentes distances de liaisons dans le complexe $[\text{Fe}^{\text{III}}_3(\text{AmineSym})(\text{O})_2(\text{Cl})_3(\text{MeO})]\text{Cl}$.

Tableau II.4 : Paramètres structuraux du complexe $[\text{Fe}^{\text{III}}_3(\text{AmineSym})(\text{O})_2(\text{Cl})_3(\text{MeO})]\text{Cl}$.

	$[\text{Fe}^{\text{III}}_3(\text{AmineSym})(\text{O})_2(\text{Cl})_3(\text{MeO})]\text{Cl}$
Distance moyenne Fe-N (pyridine) en Å	2,167
Distance moyenne Fe-N (amine tertiaire) en Å	2,197
Distance moyenne Fe-O (alkoxo) en Å	2,039
Distances Fe1-O2 et Fe2-O3 en Å	1,811 ; 1,806
Distance Fe-Fe en Å	3,680
Angle Fe-O _{alkoxo} -Fe en degrés (°)	129,00

3 – Le complexe tétranucléaire



Une tentative de synthèse d'un complexe binucléaire de fer(II) avec le ligand **AmineSym**, par une méthode similaire à celle employée précédemment, a conduit à l'obtention de petits cristaux rouges, dont l'analyse par diffraction des rayons X a permis de déterminer la structure d'un complexe tétranucléaire de fer(II) (**Figure II.12**). Le **Tableau II.5** regroupe les différentes distances de liaisons dans le complexe $[\text{Fe}^{\text{II}}_4(\text{AmineSym})_2(\text{Cl})_2(\text{MeOH})_{3/2}(\text{H}_2\text{O})_{1/2}(\text{ClO}_4)](\text{ClO}_4)_3$.

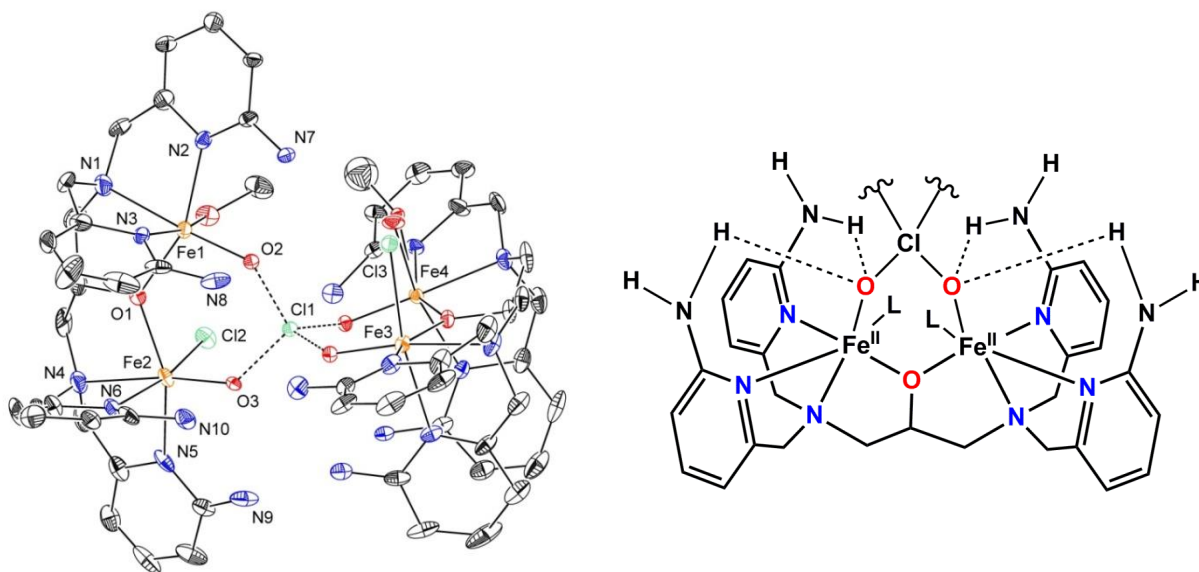


Figure II.12 : A gauche, diagramme ORTEP du complexe $[\text{Fe}^{\text{II}}_4(\text{AmineSym})_2(\text{Cl})_2(\text{MeOH})_{3/2}(\text{H}_2\text{O})_{1/2}(\text{ClO}_4)](\text{ClO}_4)_3$. A droite, représentation schématisques des liaisons

hydrogène entres les atomes d'oxygène O2 et O3, et les atomes d'hydrogènes des groupements amine primaire. L = MeO ou Cl.

Tableau II.5 : Paramètres structuraux du complexe $[\text{Fe}^{\text{II}}_4(\text{AmineSym})_2(\text{Cl})_2(\text{MeOH})_{3/2}(\text{H}_2\text{O})_{1/2}(\text{ClO}_4)](\text{ClO}_4)_3$.

	$[\text{Fe}^{\text{II}}_4(\text{AmineSym})_2(\text{Cl})_2(\text{MeOH})_{3/2}(\text{H}_2\text{O})_{1/2}(\text{ClO}_4)](\text{ClO}_4)_3$
Distance moyenne Fe-N (pyridine) en Å	2,180
Distance moyenne Fe-N (amine tertiaire) en Å	2,209
Distance moyenne Fe-O (alkoxo) en Å	2,031
Distance moyenne Fe-O (perchlorate) en Å	1,791
Distance moyenne Fe-Fe en Å	3,652
Angle moyen Fe-O _{alkoxo} -Fe en degrés (°)	128,04

Cette structure obtenue par diffraction des rayons X est la seule structure que nous ayons obtenue présentant deux atomes de fer par ligand binucléant. Ce complexe est constitué d'un dimère de complexe binucléaire à fer (chaque unité monomérique étant elle-même constituée de deux atomes de fer(II) localisés dans les sites de coordination d'un ligand binucléant AmineSym), dont les deux sous-unités monomériques sont reliées par un ion perchlorate, coordonné à chacun des atomes de fer(II) par chacun de ses atomes d'oxygène. Dans le cas de l'atome de fer Fe4, le ligand exogène varie (ion méthanolate ou molécule d'eau) pour chacune des sous unités présentes dans la maille cristalline, d'où la présence de nombres stœchiométriques fractionnaires dans la formule de ce complexe. De façon similaire au complexe $[\text{Fe}^{\text{III}}_3(\text{AmineSym})(\text{O})_2(\text{Cl})_3(\text{MeO})]\text{Cl}$, les distances mesurées entre les atomes d'hydrogène des groupements amine primaire et les atomes d'oxygène de l'ion perchlorate pontant sont comprises entre 1,94 et 2,05 Å, ce qui correspond à des liaisons hydrogènes relativement fortes. Cette observation permet à nouveau de valider la potentielle formation de liaisons hydrogène entre les atomes d'hydrogène des groupements amine primaires du ligand et un ligand peroxo éventuellement formé par ajout de peroxyde d'hydrogène à une solution de complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{AmineSym}$ formé in situ.

Malheureusement, malgré de nombreuses tentatives, aucune structure tridimensionnelle d'un complexe binucléaire de fer(III) ou de fer(II), de structure similaire aux complexes **Fe^{III}₂Ref**, **Fe^{III}₂DisymDon** et **Fe^{III}₂SymDon**, n'a pu être obtenue par diffraction des rayons X avec les ligands **AmineSym** et **AmineDisym**.

4 – Etude par spectroscopie RMN ^1H du complexe $\text{Fe}^{\text{II}}_2\text{AmineSym}$.

Etant donné le manque de caractérisations spectroscopiques satisfaisantes pour un complexe binucléaire de fer(III) ou de fer(II) synthétisé à partir du ligand **AmineSym**, nous avons choisi de réaliser l'étude du complexe $\text{Fe}^{\text{II}}_2\text{AmineSym}$ (formé in situ, par mélange d'une solution de ligand **HAmineSym** avec une solution de perchlorate de fer(II)), par spectroscopie RMN ^1H .

L'ajout d'une solution de perchlorate de fer(II) hexahydraté dans le méthanol à une solution de ligand (6- NH_2) $_2$ -HTPDP (**HAmineSym**) dans le méthanol, à température ambiante et sous atmosphère inerte, n'a malheureusement pas conduit à l'obtention de cristaux. Cependant, par analogie avec les différents complexes binucléaires de fer(II) décrits dans l'introduction bibliographique (voir Chapitre I), il est très probable qu'un complexe binucléaire formé à partir de fer(II) et du ligand **AmineSym** soit diamagnétique, ce qui rend son analyse par RMN possible.

Des analyses par ^1H RMN ont été effectuées sur plusieurs solutions issues du mélange du ligand **HAmineSym** et de différentes concentrations de triflate de fer(II) dans le méthanol deutéré CD_3OD (**Figure II.13**).

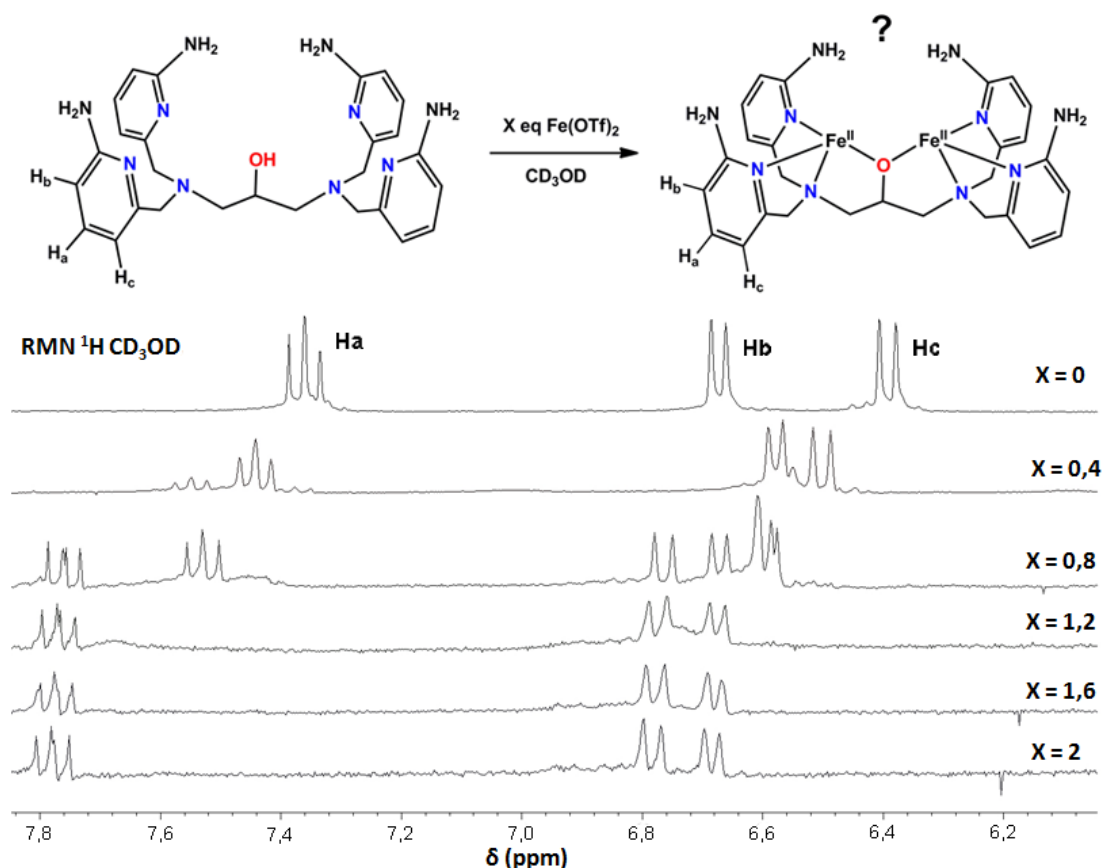


Figure II.13 : Suivi par ^1H RMN dans CD_3OD de la coordination des atomes de Fe^{II} par le ligand **AmineSym** en fonction du nombre d'équivalents de triflate de fer(II) en solution. Le spectre RMN est centré sur les signaux attribués aux protons aromatiques, entre 6 et 8 ppm.

Les signaux des protons aromatiques du ligand **(H)AmineSym** ($X = 0$, **Figure II.13**) sont directement impactés par l'ajout progressif de triflate de fer(II) dans la solution de ce ligand dans le méthanol deutéré. De plus, ceux-ci étant facilement attribuables, l'observation de la modification du spectre ^1H RMN a été centrée sur ces signaux aromatiques, entre 6,0 et 8,0 ppm. La **Figure II.13** montre un déplacement progressif des signaux attribués aux protons aromatiques du ligand **(H)AmineSym**, qui peut être imputé à la coordination d'atomes de Fe^{II} par les groupements pyridine de ce ligand. Ceci permet de suggérer qu'en solution, un ou plusieurs atomes de Fe^{II} est/sont coordonné(s) par le ligand **(H)AmineSym**. Cependant, ceci ne donne que peu d'informations concernant la structure du complexe formé en solution, entre le triflate de fer(II) et le ligand **(H)AmineSym**.

Il est intéressant de remarquer qu'il y a peu de différences entre les spectres ^1H RMN des solutions à $X = 1,2$ et $X = 2$. En revanche, un dédoublement des signaux est bien observable sur le spectre ^1H RMN de la solution à $X = 0,8$. Plusieurs hypothèses peuvent expliquer ce phénomène. La première hypothèse est de supposer la formation d'un complexe mononucléaire de fer(II) en solution, de structure similaire au complexe $[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{HTPDP})](\text{OTf})_2$ décrit précédemment, et ce malgré la présence de plus d'un équivalent de triflate de fer(II) en solution par rapport au ligand **(H)AmineSym**. La seconde hypothèse est la présence d'un équilibre très rapide de coordination d'un atome de Fe^{II} entre les deux sites de coordination du ligand **(H)AmineSym**. Des expériences de ^1H RMN à basse température ont été effectuées dans le but d'observer un tel équilibre s'il existe. L'apparition d'un dédoublement faible et mal résolu des signaux attribués aux protons aromatiques a été observé à -90°C , ce qui suggère l'existence de cet équilibre en solution, ainsi que la diminution de la vitesse de cet équilibre à basse température. Malheureusement, un dédoublement total des signaux avec une bonne résolution n'a pu être observé, car un abaissement de la température en dessous de -90°C provoque la solidification du méthanol deutéré CD_3OD utilisé comme solvant.

Au final, les tentatives de caractérisation d'un complexe de type **$\text{Fe}_2\text{AmineSym}$** ou **$\text{Fe}_2\text{AmineDisym}$** à l'état solide ou en solution se sont révélées relativement infructueuses. Aucune structure cristallographique d'un complexe binucléaire de fer monomérique similaire à celles des complexes **$\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$** , **$\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$** et **$\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$** n'a pu être obtenue par diffraction des rayons X, et les données spectroscopiques obtenues par RMN demandent une investigation approfondie. En revanche, les structures des complexes $[\text{Fe}^{\text{III}}_3((6\text{-NH}_3)_4\text{-TPDP})(\text{O})_2(\text{Cl})_3(\text{MeO})]\text{Cl}$ et $[\text{Fe}^{\text{II}}_4(\text{AmineSym})_2(\text{Cl})_2(\text{MeOH})_{3/2}(\text{H}_2\text{O})_{1/2}(\text{ClO}_4)](\text{ClO}_4)_3$ obtenues par diffraction des rayons X permettent de valider deux points importants :

- La formation d'un complexe binucléaire de fer avec les ligands **HAmineSym** et **HAmineDisym** est possible. Une recherche approfondie de conditions optimales pour la synthèse et la caractérisation de tels complexes est toutefois nécessaire.
- Des liaisons hydrogène peuvent potentiellement se former entre les atomes d'hydrogène des groupements amine primaire des ligands **AmineSym** et **AmineDisym**, et les atomes d'oxygène d'un ligand peroxy qui serait possiblement formé par l'exposition de complexes de type **$\text{Fe}_2\text{AmineSym}$** ou **$\text{Fe}_2\text{AmineDisym}$** au peroxyde d'hydrogène.

La mise au point de conditions de synthèse de complexes de type **$\text{Fe}_2\text{AmineSym}$** et **$\text{Fe}_2\text{AmineDisym}$** et leur caractérisation extensive demandent encore à être étudiées.

C – Le complexe $\text{Fe}^{\text{III}}\text{SymAttrac}$

La synthèse de complexes de fer à partir du ligand **HSymAttrac** fût malheureusement inefficace. Aucune méthode spectroscopique n'a permis d'établir la formation d'un complexe binucléaire de fer à partir de ce ligand, et aucune réactivité avec des réactifs oxydants comme le peroxyde d'hydrogène n'a été observée. Il est alors probable qu'en solution, les atomes de fer ne soient pas coordonnés à ce ligand. Pour expliquer ce phénomène, nous avons émis l'hypothèse que les groupements chloro et trifluorométhyle présents sur les pyridines du ligand ont un effet électro-attracteur trop important pour permettre la coordination d'atomes de fer dans les sites de coordination de ce ligand. Cette partie des travaux étant infructueuse, nous ne la développerons pas par la suite.

D – Le complexe $\text{Fe}^{\text{III}}\text{DéoxySym}$.

La présence d'un pont alkoxo dans les complexes $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$, $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$ et $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$ peut potentiellement imposer une conformation *cis* au ligand peroxo vraisemblablement formé lors de leur exposition au peroxyde d'hydrogène (voir Chapitre III). Nous avons alors tenté de synthétiser un complexe binucléaire de fer(III) avec le ligand **DéoxySym**, dans le but d'étudier la possible formation d'un intermédiaire peroxo de conformation *trans*, en absence d'un pont alkoxo provenant du ligand, lors de son exposition au peroxyde d'hydrogène. La différence de conformation (*cis* ou *trans*) d'un tel intermédiaire pourrait notamment avoir une influence sur sa réactivité.

L'ajout d'une solution de perchlorate de fer(III) hexahydraté dans le méthanol à une solution de ligand **DéoxySym** dans le méthanol, à température ambiante et en conditions aérobies, conduit, après évaporation lente du solvant, à l'obtention de cristaux oranges d'un complexe $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{DéoxySym})](\text{ClO}_4)_3$, dont une structure tridimensionnelle a été obtenue par diffraction des rayons X. Cependant, la faible quantité de données obtenues ne permet pas de présenter un diagramme ORTEP de qualité satisfaisante pour ce complexe. Nous sommes toutefois en mesure d'affirmer que ce complexe est bien un complexe mononucléaire à fer(III).

De façon analogue au complexe $[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{HTPDP})](\text{OTf})_2$ décrit précédemment, le complexe $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{DéoxySym})](\text{ClO}_4)_3$ est inerte vis-à-vis de son exposition à des réactifs oxydants tels que le peroxyde d'hydrogène. Afin d'aider à la formation d'un complexe binucléaire de fer avec le ligand **DéoxySym**, nous avons ajouté du benzoate de sodium en solution lors du mélange du perchlorate de fer(III) hexahydraté et du ligand **DéoxySym** dans le méthanol, sans succès. Une autre possibilité que nous avons étudiée consiste à ajouter une base à la solution afin de favoriser la formation d'un pont oxo entre deux atomes de fer coordonnés au ligand, mais nous n'avons jusqu'alors pas obtenu de cristaux de cette façon. La structure tridimensionnelle d'un complexe binucléaire de fer similaire (possédant un pont oxo) avait été obtenue par diffraction des rayons X par Kodera, Réglie *et al.* (voir Chapitre I).⁹

IV - Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons décrit la synthèse de différents ligands binucléants, ainsi que de complexes binucléaires à fer.

Les ligands décrits dans la première partie de ce chapitre ont permis la synthèse et la caractérisation de plusieurs complexes binucléaires à fer(III) ou fer(II). Les complexes **Fe^{III}₂Ref**, **Fe^{III}₂DisymDon** et **Fe^{III}₂SymDon** ont été caractérisés de façon approfondie, et leur réactivité avec le peroxyde d'hydrogène ainsi que leur potentiel en catalyse d'oxydation sera décrite dans la suite de ce document.

En revanche, la synthèse et la caractérisation de complexes binucléaires à fer à partir des ligands autres que les ligands **HRef**, **HDisymDon** et **HSymDon** s'est avérée problématique. Dans le cas des complexes synthétisés à partir du ligand **HAmineSym**, nous n'avons pas été en mesure d'obtenir un complexe de structure analogue aux complexes **Fe^{III}₂Ref**, **Fe^{III}₂DisymDon** et **Fe^{III}₂SymDon**, sous forme cristalline. Les analyses par diffraction des rayons X ont démontré la formation de complexes trinucléaires ou tétranucléaires à fer, qui ne présentent pas d'intérêt dans la modélisation structurelle ou fonctionnelle de la méthane monooxygénase. Cependant, ces analyses nous ont permis de mettre en évidence la formation possible de liaisons hydrogène intramoléculaires au sein d'un intermédiaire de type μ -peroxo-Fe^{III}Fe^{III}. Nous avons toutefois été en mesure de montrer la formation d'un complexe binucléaire à fer en solution à partir du ligand **HAmineSym**, par spectroscopie RMN du proton.

Références

- ¹ M. Suzuki, T. Sugisawa, A. Uehara, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1990**, 63, 1115.
- ² Y. Hayashi, T. Kayatani, H. Sugimoto, M. Suzuki, K. Inomata, A. Uehara, Y. Mizutani, T. Kitagawa, Y. Maeda, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 11220.
- ³ E. J. Klinker, J. Kaizer, W. W. Brennessel, N. L. Woodrum, C. J. Cramer, L. Que Jr., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 3690.
- ⁴ G. Roelfes, M. E. Branum, L. Wang, L. Que Jr., B. L. Feringa, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 11517.
- ⁵ A. G. J. Ligtenbarg, P. Oosting, G. Roelfes, R. M. La Crois, M. Lutz, A. L. Spek, R. Hage, B. L. Feringa, *Chem. Commun.* **2001**, 385.
- ⁶ J. G. DeWitt, J. G. Bentsen, A. C. Rosenzweig, B. Hedman, J. Green, S. Pilkington, G. C. Papaefthymiou, H. Dalton, K. O. Hodgson, S. J. Lippard, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9219.
- ⁷ W. Henderson, J. S. McIndoe, *Mass Spectrometry of Inorganic and Organometallic Compounds : Tools - Techniques – Tips* **2005**, Ed. John Wiley & Sons.
- ⁸ Les atomes d'hydrogène ne sont pas directement visibles par diffraction des rayons X, cependant, la densité électronique apparente, ainsi que les données de longueurs de liaison N-H des fonctions amine primaires permettent de localiser les atomes d'hydrogène avec une relative précision.
- ⁹ M. Kodera, M. Itoh, K. Kano, T. Funabiki, M. Reglier, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 7104.

Chapitre III

Chapitre III : Réactivité des complexes binucléaires de fer(III) avec le peroxyde d'hydrogène.

Nous avons vu dans l'introduction bibliographique que de façon générale, les complexes binucléaires de fer(II) sont capables d'activer le dioxygène de façon réductrice, pour conduire à la formation d'un intermédiaire μ -peroxo-Fe^{III}Fe^{III}. Nous avons également vu que dans ces systèmes (ainsi que dans les systèmes biologiques) une réaction de type « peroxide shunt » est possible, entre une espèce Fe^{III}Fe^{III} et le peroxyde d'hydrogène, conduisant également à la formation de cet intermédiaire. Les complexes binucléaires de fer(II) nécessitant des conditions de synthèse particulières (dus à leur sensibilité à l'air), nous avons choisi de simplifier notre étude en commençant par l'utilisation d'espèces Fe^{III}Fe^{III} et du peroxyde d'hydrogène.

Ce chapitre représente une étude de la réactivité des complexes binucléaires de fer(III) décrits dans la partie précédente avec le peroxyde d'hydrogène. Nous y développerons la caractérisation de l'intermédiaire μ -peroxo-Fe^{III}Fe^{III} formé ainsi que l'étude de sa stabilité selon les différents complexes et les différentes conditions utilisées. Ceci nous permettra d'en déduire plusieurs informations sur l'influence de la seconde sphère de coordination des complexes binucléaires de fer concernant la stabilité de cet intermédiaire μ -peroxo-Fe^{III}Fe^{III}.

I – Réactivité des complexes $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$, $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$ et $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$ avec le peroxyde d'hydrogène.

A – Caractérisation de l'intermédiaire $\mu\text{-peroxo-Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$.

1 – Spectroscopie d'absorption électronique UV/visible.

Lors de l'addition de peroxyde d'hydrogène, les solutions orange des complexes $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$, $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$ et $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$ dans l'acétonitrile virent instantanément au bleu profond, pour une durée de quelques secondes à température ambiante (**Figure III.1**).

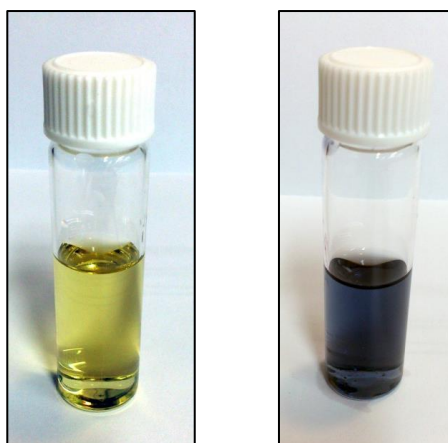


Figure III.1 : A gauche, une solution de complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$ dans l'acétonitrile, à droite, la même solution à laquelle a été ajoutée une solution diluée de peroxyde d'hydrogène dans l'acétonitrile.

L'addition de 50 équivalents de peroxyde d'hydrogène à une solution de complexe à 1 mM dans l'acétonitrile à 20°C a été suivie au cours du temps par spectroscopie d'absorption électronique UV/visible. Les spectres correspondant au maxima d'absorbance des différents intermédiaires formés sont présentés **Figure III.2**.

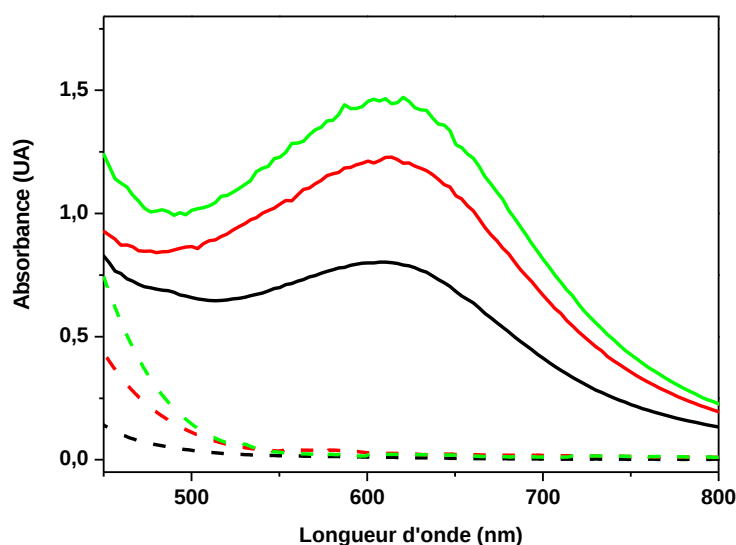


Figure III.2 : Spectres d'absorption UV/visible des intermédiaires formés par addition de 50 équivalents de peroxyde d'hydrogène sur les complexes $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$ (en noir), $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$ (en rouge) et $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$ (en vert), enregistrés dans l'acétonitrile à 20°C et à une concentration de 1 mM.

L'apparition de cette bande d'absorption à 610 nm ($\epsilon = 800 \text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$, $\epsilon = 1200 \text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$ et $\epsilon = 1450 \text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$, respectivement pour les complexes **Fe^{III}₂Ref**, **Fe^{III}₂DisymDon** et **Fe^{III}₂SymDon**) peut être attribuée à la formation d'un intermédiaire μ -peroxo-Fe^{III}Fe^{III} (bande de transfert de charge entre le ligand peroxo et les atomes de fer(III)), par analogie avec les données spectroscopiques obtenues par Suzuki *et al.* avec des complexes similaires de type Fe^{II}Fe^{II} exposés au dioxygène.¹

2 – Spectrométrie de masse à ionisation électrospray.

La **Figure III.3** correspond au spectre obtenu par analyse de spectrométrie de masse haute résolution à ionisation électrospray, d'une solution de complexe **Fe^{III}₂SymDon** dans l'acétonitrile après addition de 10 équivalents de peroxyde d'hydrogène à -40°C.

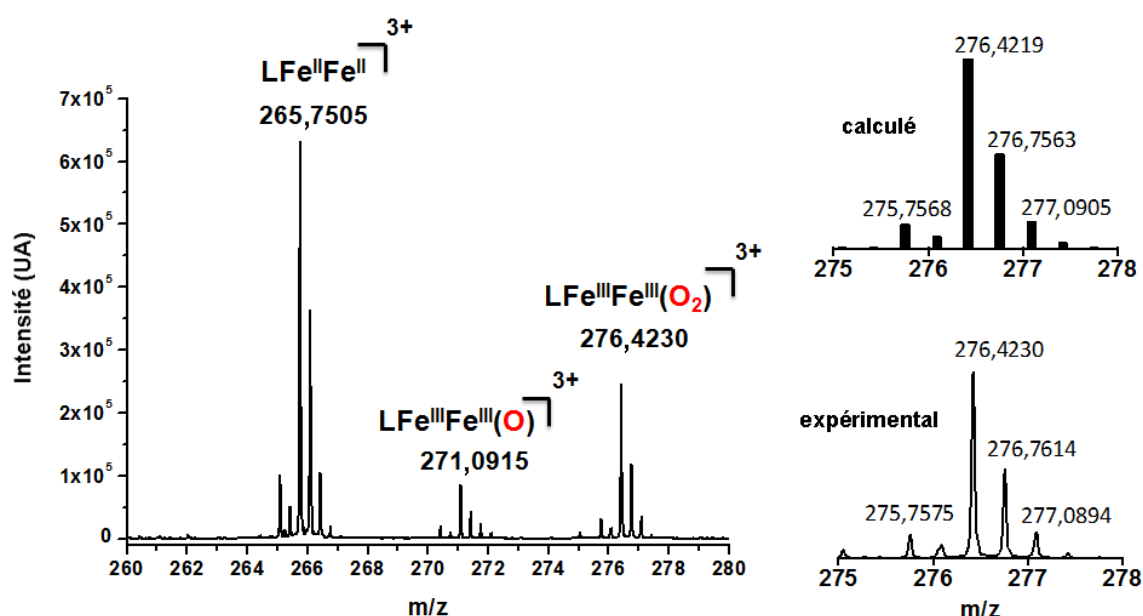


Figure III.3 : A gauche, spectre haute résolution ESI-MS du complexe **Fe^{III}₂SymDon** après ajout de 10 équivalents de peroxyde d'hydrogène dans l'acétonitrile à -40°C (L = SymDon). En bas à droite, zoom du massif isotopique (obtenu expérimentalement) attribué à l'espèce **Fe^{III}₂SymDon(O₂)³⁺**. En haut à droite, massif théorique calculé pour l'espèce **Fe^{III}₂SymDon(O₂)³⁺**.

Le spectre présente un pic à m/z 276,4230 correspondant à un cation tri-chargé, pouvant être attribué à une espèce **Fe^{III}₂SymDon(O₂)³⁺**. Une simulation théorique du massif isotopique de cette espèce **Fe^{III}₂SymDon(O₂)³⁺** révèle en effet une excellente corrélation avec le massif isotopique obtenu expérimentalement. Cette analyse conforte l'hypothèse de la formation d'un intermédiaire de type μ -peroxo-Fe^{III}Fe^{III}, lors de l'ajout de peroxyde d'hydrogène à une solution de complexe binucléaire de fer(III) (qu'il s'agisse des complexes **Fe^{III}₂Ref**, **Fe^{III}₂DisymDon** ou **Fe^{III}₂SymDon**, d'après les similarités des spectres d'absorption électronique UV/visible). Afin de confirmer la formation d'un intermédiaire μ -peroxo-Fe^{III}Fe^{III}, des expériences de marquage isotopique sont nécessaires. L'ajout de peroxyde d'hydrogène marqué H₂¹⁸O₂ à une solution de complexe **Fe^{III}₂SymDon** dans l'acétonitrile, devrait pouvoir conduire à l'observation (en spectrométrie de masse haute résolution) d'un pic à m/z ~ 277,7, correspondant à une espèce cationique **Fe^{III}₂SymDon(¹⁸O₂)³⁺**, ce qui permettrait de confirmer la formation d'un intermédiaire de type μ -peroxo-Fe^{III}Fe^{III}. Ce pic pourrait également être potentiellement attribué à une espèce

de type bis-oxo- $\text{Fe}^{\text{IV}}\text{Fe}^{\text{IV}}$, cependant, étant donné la forte instabilité de celle-ci comparée à celle d'un intermédiaire μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$,² il est plus vraisemblable d'attribuer ce pic à la formation d'une espèce μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$.

Le spectre présente également deux pics à m/z 265,7505 et m/z 271,0915 correspondant respectivement aux espèces cationiques tri-chargées $\text{Fe}^{\text{II}}_2\text{SymDon}^{3+}$ et $\text{Fe}^{\text{II}}_2\text{SymDon}(\text{O})^{3+}$, ce qui a également été vérifié par comparaison avec les masses exactes et les massifs isotopiques obtenus par simulation théorique.

3 – Spectroscopie de résonance Raman.

Malgré de nombreuses tentatives, aucune donnée de spectroscopie de résonance Raman n'a pu être obtenue sur les intermédiaires formés par ajout de peroxyde d'hydrogène aux complexes $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$, $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$ et $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$, pour des raisons de fluorescence et de photosensibilité trop importante des espèces formées. L'utilisation d'un montage spécial constitué d'une cellule tournante (**Figure III.4**), supposé limiter la fluorescence en spectroscopie de résonance Raman n'a pas non plus solutionné notre problème. Il faut toutefois noter que Suzuki *et al.* n'ont pas non plus rapporté de données de spectroscopie de résonance Raman avec le complexe $[\text{Fe}_2(\text{TPDP})(\text{PhCOO})](\text{BPh}_4) \cdot (\text{H}_2\text{O})$, mais uniquement avec les complexes possédant le ligand (6-Me₄-TPDP), dérivé du ligand HTPDP,¹ pour lequel le signal obtenu est très faible, ce qui confirme la difficulté d'observer des intermédiaires μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ avec ce type de complexes.

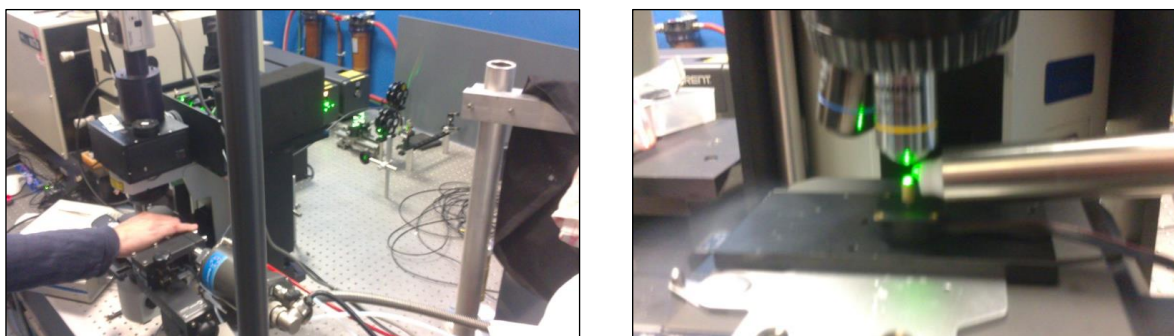


Figure III.4 : Montage de spectroscopie de résonance Raman équipé d'une cellule tournante et d'une buse de refroidissement à l'azote.

4 – Spectroscopie Mössbauer.

L'intermédiaire bleu formé par ajout de peroxyde d'hydrogène aux complexes **Fe^{III}₂Ref**, **Fe^{III}₂DisymDon** et **Fe^{III}₂SymDon** dans l'acétonitrile a été isolé sous forme solide par précipitation dans de l'éther diéthylique puis filtration à -80°C, pour chacun des trois complexes. Des études par spectroscopie Mössbauer à l'état solide sont en cours, afin d'obtenir des informations sur le couplage entre les deux atomes de fer. En effet, l'observation d'un fort couplage entre les deux atomes de fer de ces intermédiaires issus de l'exposition des complexes **Fe^{III}₂Ref**, **Fe^{III}₂DisymDon** et **Fe^{III}₂SymDon** au peroxyde d'hydrogène pourrait confirmer le fait qu'il s'agit bien d'intermédiaires de type μ -peroxo-Fe^{III}Fe^{III}, comme le suggèrent les données obtenues jusqu'à présent.

L'apparition récente d'une source d'ionisation dite « cold-spray » pour la spectrométrie de masse haute résolution, permettrait une meilleure caractérisation des espèces μ -peroxo-Fe^{III}Fe^{III} décrites dans cette partie. Cependant, ces sources d'ionisation sont assez difficiles d'accès et très onéreuses. Enfin, nous avons obtenu à deux reprises des cristaux bleus par refroidissement d'une solution de complexe **Fe^{III}₂SymDon** dans un mélange MeCN/MeOH : 1/1 à laquelle avaient été ajoutés 100 équivalents de peroxyde d'hydrogène. Cependant, la qualité des cristaux était insuffisante pour obtenir une structure tridimensionnelle par diffraction des rayons X. Des tentatives de cristallisation de cet intermédiaire μ -peroxo-Fe^{III}Fe^{III} sont toujours en cours.

B – Etude de stabilité de l'intermédiaire μ -peroxo-Fe^{III}Fe^{III}.

Les intermédiaires μ -peroxo-Fe^{III}Fe^{III} décrits précédemment ont une durée de vie de l'ordre de quelques secondes dans l'acétonitrile à température ambiante. Pour cette raison, des études de stabilité par spectroscopie d'absorption électronique UV/visible par la méthode de flux stoppé (« stopped flow ») ont été réalisées. Une influence de la nature du solvant sur la durée de vie des intermédiaires μ -peroxo-Fe^{III}Fe^{III} a également été observée.

1 – Spectroscopie d'absorption électronique UV/visible par méthode de flux stoppé.

L'évolution de l'absorbance à 610 nm (lors de l'ajout de 50 équivalents de peroxyde d'hydrogène à une solution de complexe **Fe^{III}₂Ref**, **Fe^{III}₂DisymDon** ou **Fe^{III}₂SymDon** dans l'acétonitrile à 20°C) a été suivie par spectroscopie d'absorption électronique UV/visible par la méthode de flux stoppé (**Figure III.5**).

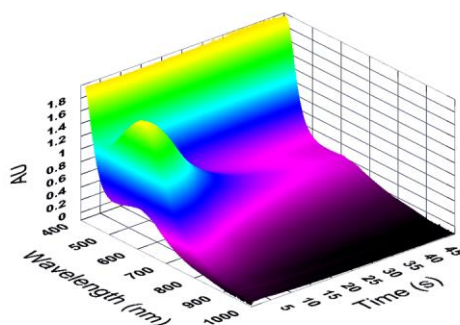


Figure III.5 : Spectre d'absorption électronique UV/visible obtenu par la méthode de flux stoppé, lors du suivi de la réaction entre le peroxyde d'hydrogène et le complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$, dans l'acétonitrile à température ambiante.

En supposant l'étape de déprotonation du peroxyde d'hydrogène rapide et étant donné le large excès de peroxyde d'hydrogène par rapport au complexe en solution, la vitesse de formation de l'intermédiaire μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ peut être exprimée de la façon suivante :

$$v_f = k_1[\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}]$$

avec $v_f (\text{M.s}^{-1})$ = vitesse de formation de l'intermédiaire μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$
 $k_1 (\text{s}^{-1})$ = constante de vitesse de formation de l'intermédiaire μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$
 $[\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}] (\text{M})$ = concentration en complexe binucléaire de fer.

Nous obtenons donc une loi cinétique de formation de l'intermédiaire μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ de type exponentielle du premier ordre, exprimée :

$$[\mu\text{-peroxo-Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}]_t = [\mu\text{-peroxo-Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}]_i (1 - e^{-k_1 t})$$

avec $[\mu\text{-peroxo-Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}]_t (\text{M})$ = concentration de l'intermédiaire μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ à l'instant t
 $[\mu\text{-peroxo-Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}]_i (\text{M})$ = concentration initiale de l'intermédiaire μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$
 (dans le cas des expériences de formation, il s'agit de la concentration au moment exact de l'ajout de peroxyde d'hydrogène).

Grâce à la loi de Beer-Lambert, cette équation peut être exprimée en fonction des valeurs d'absorbance à 610 nm, de la façon suivante :

$$A_{(610)t} = A_{(610)i} (1 - e^{-k_1 t})$$

avec $A_{(610)t} (\text{UA})$ = valeur de l'absorbance à 610 nm à l'instant t
 $A_{(610)i} (\text{UA})$ = valeur initiale de l'absorbance à 610 nm (dans le cas des expériences de formation, il s'agit de la valeur d'absorbance au moment exact de l'ajout de peroxyde d'hydrogène).

De façon analogue, la vitesse de dégradation de l'intermédiaire μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ peut s'écrire :

$$V_d = k_2[\mu\text{-peroxo-Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}]$$

avec $v_d \text{ (M.s}^{-1}\text{)}$ = vitesse de dégradation de l'intermédiaire $\mu\text{-peroxo-Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$
 $k_2 \text{ (s}^{-1}\text{)}$ = constante de vitesse de dégradation de l'intermédiaire $\mu\text{-peroxo-Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$
 $[\mu\text{-peroxo-Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}] \text{ (M)}$ = concentration en intermédiaire $\mu\text{-peroxo-Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$.

Nous obtenons donc une loi cinétique de dégradation de l'intermédiaire $\mu\text{-peroxo-Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ de type exponentielle inversée du premier ordre, exprimée :

$$[\mu\text{-peroxo-Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}]_t = B + ([\mu\text{-peroxo-Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}]_i e^{-k_2 t})$$

avec $[\mu\text{-peroxo-Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}]_t \text{ (M)}$ = concentration de l'intermédiaire $\mu\text{-peroxo-Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ à l'instant t

$[\mu\text{-peroxo-Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}]_i \text{ (M)}$ = concentration initiale de l'intermédiaire $\mu\text{-peroxo-Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ (dans le cas des expériences de dégradation, il s'agit de la concentration lorsque le maximum d'absorbance à 610 nm est atteint)

$B \text{ (M)}$ = constante correspondant à la valeur finale de la concentration de l'intermédiaire $\mu\text{-peroxo-Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ dans le cadre de l'expérience.

Grâce à la loi de Beer-Lambert, cette équation peut être exprimée en fonction des valeurs d'absorbance à 610 nm, de la façon suivante :

$$A_{(610)t} = B' + (A_{(610)i} e^{-k_2 t})$$

avec $A_{(610)t} \text{ (UA)}$ = valeur de l'absorbance à 610 nm à l'instant t

$A_{(610)i} \text{ (UA)}$ = valeur initiale de l'absorbance à 610 nm (dans le cas des expériences de dégradation, il s'agit de la valeur d'absorbance lorsque le maximum d'absorbance à 610 nm est atteint)

$B' \text{ (UA)}$ = constante correspondant à la valeur finale de l'absorbance à 610 nm dans le cadre de l'expérience.

La régression non linéaire des données de spectroscopie d'absorption électronique UV/visible (**Figure III.6**) a permis la détermination des constantes de formation et de dégradation des différents intermédiaires $\mu\text{-peroxo-Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ formés à partir des complexes **Fe^{III}₂Ref**, **Fe^{III}₂DisymDon** et **Fe^{III}₂SymDon**. Les valeurs de ces constantes ainsi que les temps de demi-vie de ces intermédiaires $\mu\text{-peroxo-Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ dans ces conditions sont regroupées dans le **Tableau III.1**.

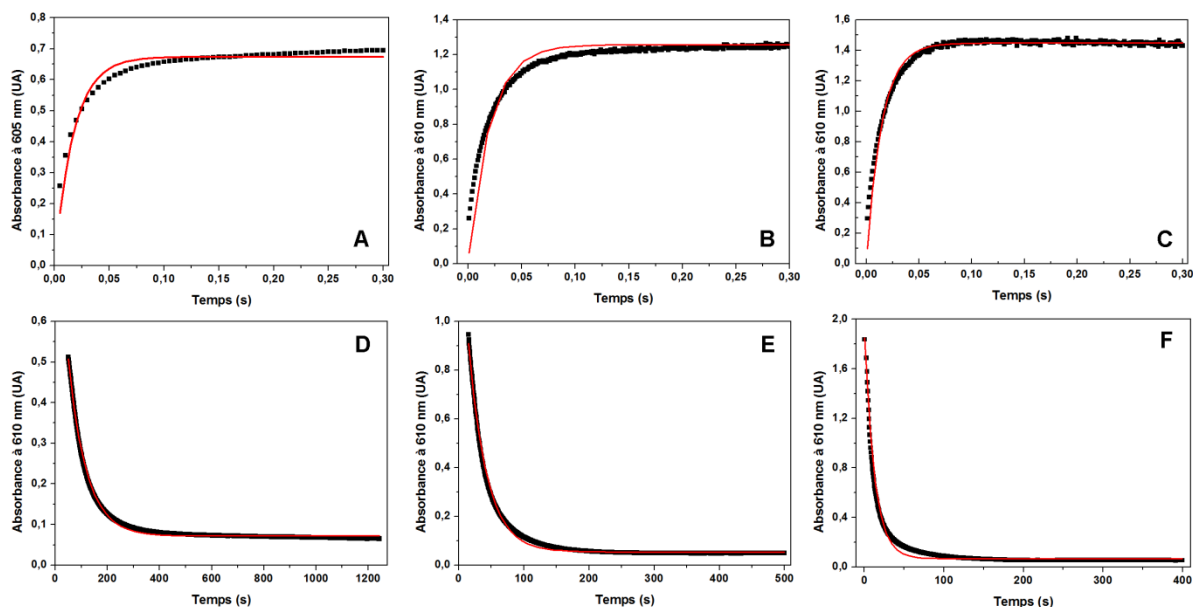


Figure III.6 : Cinétique de formation et de dégradation des intermédiaires μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$, absorbance à 610 nm en fonction du temps. Les courbes A, B et C correspondent à la formation des intermédiaires μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ formés respectivement à partir des complexes $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$, $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$ et $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$, tandis que les courbes D, E et F correspondent à la dégradation des intermédiaires μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ formés respectivement à partir des complexes $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$, $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$ et $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$. Les courbes en rouge représentent les courbes de régression non linéaire à partir desquelles ont été calculées les valeurs des constantes de vitesse.

Tableau III.1 : Valeurs des constantes de formation k_1 et de dégradation k_2 et durée de vie des intermédiaires μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ formés à partir des complexes $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$, $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$ et $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$ dans l'acétonitrile à 20°C. Les coefficients de corrélation R^2 sont donnés respectivement aux valeurs de constantes de vitesse calculées. Ces valeurs sont des moyennes, chaque expérience ayant été réalisée trois fois.

Complexe à partir duquel est formé l'intermédiaire μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$	k_1 (s^{-1})	R^2	k_2 (s^{-1})	R^2	t_{vie} (s)
$\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$	58	0,95	0,015	0,99	74
$\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$	51	0,93	0,034	0,99	25
$\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$	66	0,98	0,046	0,97	8,5

Il est tout d'abord important de noter que les coefficients de corrélation R^2 obtenus dans le cas des régressions non linéaires effectuées sur les données de suivi de formation des intermédiaires μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ sont assez faibles, en particulier pour les complexes **$\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$** et **$\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$** ($R^2 = 0,93$ et $0,95$ respectivement). Il est alors probable que la loi cinétique employée pour calculer les valeurs des constantes de formations des intermédiaires μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ ne soit pas tout à fait exacte. Ceci peut s'expliquer par l'hypothèse de simplification qui a été effectuée, à savoir de considérer l'étape de déprotonation du peroxyde d'hydrogène comme très rapide comparée à l'étape de formation de l'espèce μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$. Des études en présence de base dans le milieu réactionnel (afin de faciliter l'étape de déprotonation du peroxyde d'hydrogène) sont nécessaires, mais elles s'avèrent assez compliquées. L'introduction d'une base dans une solution de complexe binucléaire de fer a tendance à perturber l'étude de sa réactivité avec le peroxyde d'hydrogène. En effet, l'hydroxyde de sodium provoque la

précipitation du fer(III) sous forme d'hydroxyde de fer, et les bases de type amines, carboxylates ou carbonates sont en général coordinantes, ce qui pourrait perturber la bonne formation d'intermédiaires réactionnels avec le peroxyde d'hydrogène.

Ces données démontrent que la formation des intermédiaires μ -peroxo-Fe^{III}Fe^{III} à partir des complexes **Fe^{III}₂Ref**, **Fe^{III}₂DisymDon** et **Fe^{III}₂SymDon** n'est sensiblement pas affectée par la nature du complexe. La présence de groupements électro-donneurs ou la dissymétrie de la seconde sphère de coordination ne semble donc pas influencer la cinétique de formation de ces intermédiaires. Cependant, il apparaît que la vitesse de dégradation de ces intermédiaires μ -peroxo-Fe^{III}Fe^{III} est dépendante de la présence et de la quantité de groupements électro-donneurs dans la seconde sphère de coordination des complexes étudiés. En effet, plus le nombre de substituants méthoxy/méthyle présents sur le ligand augmente, plus la valeur de la constante de dégradation de l'intermédiaire μ -peroxo-Fe^{III}Fe^{III} associée au complexe correspondant est élevée. La présence de groupements électro-donneurs dans la seconde sphère de coordination des espèces binucléaires à fer semble donc déstabiliser les intermédiaires μ -peroxo-Fe^{III}Fe^{III}. Une hypothèse pouvant justifier de cette observation est la stabilisation d'une éventuelle espèce binucléaire à fer de haute valence (de type bis-oxo-Fe^{IV}Fe^{IV} par exemple) formée par la rupture de la liaison O-O de l'intermédiaire μ -peroxo-Fe^{III}Fe^{III} par les groupements électro-donneurs du ligand.³ Cette stabilisation constituerait la force motrice de la rupture de la liaison O-O de l'intermédiaire μ -peroxo-Fe^{III}Fe^{III}, d'où une rupture plus rapide de la liaison O-O lorsque la seconde sphère de coordination est riche en groupements stabilisant le fer à haut degré d'oxydation.

En revanche, la dissymétrie de la seconde sphère de coordination ne semble pas engendrer d'effet sur la stabilité de l'intermédiaire μ -peroxo-Fe^{III}Fe^{III}. En effet, les constantes de vitesse mesurées dans le cas de l'intermédiaire μ -peroxo-Fe^{III}Fe^{III} formé à partir du complexe **Fe^{III}₂DisymDon** ne sont pas significativement différentes de celles mesurées avec les autres complexes. Malgré le fait que ces données n'excluent pas une rupture hétérolytique de la liaison O-O de l'intermédiaire μ -peroxo-Fe^{III}Fe^{III} formé par ajout de peroxyde d'hydrogène sur le complexe **Fe^{III}₂DisymDon**, celle-ci paraît peu probable d'après l'analyse des données de spectroscopie d'absorption électronique UV/visible. La dissymétrie du complexe **Fe^{III}₂DisymDon** n'est donc probablement pas suffisante pour engendrer une rupture hétérolytique de la liaison O-O de l'intermédiaire μ -peroxo-Fe^{III}Fe^{III} lui correspondant. L'examen des données obtenues lors de l'étude de la catalyse d'oxydation de différents substrats par les complexes **Fe^{III}₂Ref**, **Fe^{III}₂DisymDon** et **Fe^{III}₂SymDon** tend également à confirmer cette observation (voir Chapitre IV).

2 – Influence du solvant sur la stabilité de l'intermédiaire μ -peroxo-Fe^{III}Fe^{III}.

Nous avons observé aux cours de nos travaux que la présence de méthanol, même en faible quantité, dans les solutions des complexes **Fe^{III}₂Ref**, **Fe^{III}₂DisymDon** et **Fe^{III}₂SymDon** lors de l'ajout de peroxyde d'hydrogène, provoquait une stabilisation notable des intermédiaires μ -peroxo-Fe^{III}Fe^{III} formés.

L'évolution de l'absorbance à 610 nm (lors de l'ajout de 10 équivalents de peroxyde d'hydrogène à une solution de complexe **Fe^{III}₂Ref**, **Fe^{III}₂DisymDon** ou **Fe^{III}₂SymDon** dans un

mélange acétonitrile/méthanol à 5°C) en fonction de la proportion de méthanol dans le solvant a été suivie par spectroscopie d'absorption électronique UV/visible (**Figure III.7**). Les temps de demi-vie des intermédiaires μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ correspondant aux différents complexes étudiés, en fonction de la proportion de méthanol dans le solvant sont regroupés dans le **Tableau III.2**.

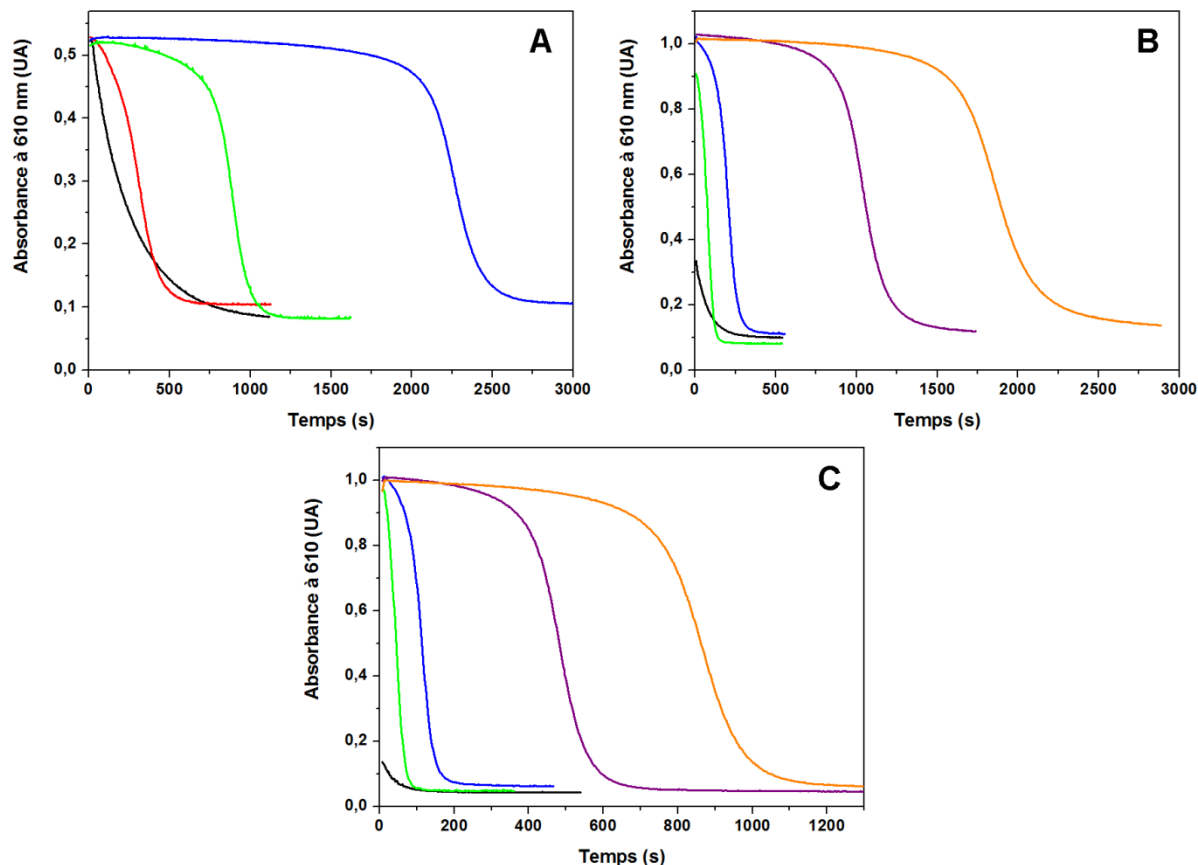


Figure III.7 : Suivi de l'absorbance à 610 nm dans le temps en fonction de la proportion de méthanol dans le solvant, à 5°C. Les figures A, B et C correspondent aux intermédiaires μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ formés respectivement à partir des complexes $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$, $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$ et $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$. En noir : MeCN, en rouge : MeCN/MeOH 99/1, en vert : MeCN/MeOH 95/5, en bleu : MeCN/MeOH 90/10, en violet MeCN/MeOH 75/25, en orange : MeCN/MeOH 50/50.

Tableau III.2: Durée de vie des intermédiaires μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ formés à partir des complexes $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$, $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$ et $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$, en fonction de la proportion de méthanol dans le solvant. Les valeurs à 25 et 50% n'ont pas pu être mesurées pour le complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$ à causes de problèmes de solubilité.

Complexe à partir duquel est formé l'intermédiaire μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$	Durée de vie (s)				
	Proportion de méthanol dans le solvant				
	1%	5%	10%	25%	50%
$\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$	165	445	2300	-	-
$\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$	41	80	207	1050	1900
$\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$	25	45	113	480	860

Il apparaît assez évident que la quantité de méthanol présente dans la solution de complexe binucléaire à fer influence la stabilité des intermédiaires μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ formés par

ajout de peroxyde d'hydrogène dans cette solution. Plus la proportion de méthanol dans le solvant de la réaction est importante, plus les temps de demi-vie des intermédiaires μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ sont élevés. Un phénomène similaire avait déjà été observé par Que *et al.* lors de l'utilisation de DMSO ou d'oxyde de triphénylphosphine.⁴ La présence de ces composés en solution favorise en effet la stabilité des intermédiaires de type μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$.^{5,6} Nous avons également observé un comportement similaire lorsque le méthanol en solution est remplacé par de l'eau (dans la mesure où les complexes **Fe^{III}₂Ref**, **Fe^{III}₂DisymDon** et **Fe^{III}₂SymDon** sont solubles dans le mélange MeCN/H₂O), sans en quantifier les effets. L'explication possible de ce phénomène est la formation de liaisons hydrogène entre les atomes d'hydrogène du méthanol (ou de l'eau) et les atomes d'oxygène du ligand peroxo, stabilisant l'intermédiaire μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ formé. Malheureusement, malgré l'obtention de cristaux de cet intermédiaire à deux reprises en présence de méthanol, aucune structure n'a pu être obtenue par diffraction des rayons X. Une telle structure permettrait de comprendre le rôle du méthanol et de l'eau dans la stabilisation des intermédiaires μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$. Cependant, d'après les effets de stabilisation qu'apportent les liaisons hydrogène sur différents systèmes similaires (voir Chapitre I), cette hypothèse semble tout à fait vraisemblable.

II – Réactivité des complexes $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{AmineSym}$ et $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{AmineDisym}$ avec le peroxyde d'hydrogène.

L'absence de structure tridimensionnelle satisfaisante obtenue par diffraction des rayons X pour les complexes $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{AmineSym}$ et $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{AmineDisym}$ n'a malheureusement pas permis une étude exhaustive de la réactivité de ces complexes avec le peroxyde d'hydrogène. De plus, la très faible quantité de données valables obtenues sur le complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{AmineDisym}$ ne permet pas de caractériser la formation d'un tel complexe en solution. Pour cette raison, nous focaliserons notre étude exclusivement sur les complexes $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{AmineSym}$.

La structure du complexe $[\text{Fe}^{\text{II}}_4(\text{AmineSym})_2(\text{Cl})_2(\text{MeOH})_{3/2}(\text{H}_2\text{O})_{1/2}(\text{ClO}_4)](\text{ClO}_4)_3$ couplée à l'analyse effectuée par RMN suggère toutefois que les atomes de fer(III) sont présents dans les sites de coordination du ligand **AmineSym** en solution. La purification par cristallisation du complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{AmineSym}$ n'ayant pas été achevée de façon satisfaisante, les études de réactivité de ce complexe avec le peroxyde d'hydrogène ont été effectuées sur des solutions de complexe formé *in situ* par un mélange précis d'une solution de ligand **HAmineSym** avec une solution de perchlorate de fer(III), à raison de deux équivalents de fer(III) par équivalent de ligand.

A – Caractérisation de l'intermédiaire μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$.

Lors de l'addition de peroxyde d'hydrogène, la solution orange de complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{AmineSym}$ dans l'acétonitrile vire lentement vers une coloration marron-violet foncée, pour une durée de quelques minutes à température ambiante.

L'addition de 10 équivalents de peroxyde d'hydrogène à une solution de complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{AmineSym}$ à 0,5 mM dans l'acétonitrile à 5°C a été suivie au cours du temps par spectroscopie d'absorption électronique UV/visible (**Figure III.8**).

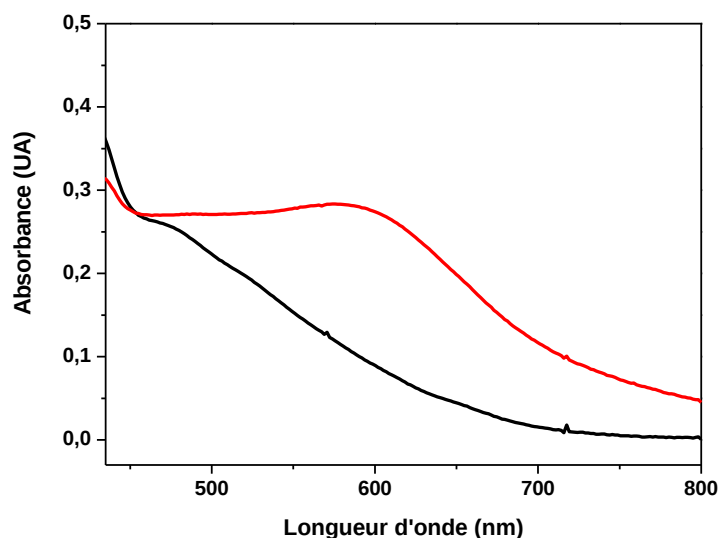


Figure III.8 : En noir, spectre d'absorption UV/visible de la solution de complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{AmineSym}$ formé *in situ* dans l'acétonitrile à 5°C. En rouge, spectre d'absorption UV/visible obtenu après ajout de 10 équivalents de peroxyde d'hydrogène à la solution de complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{AmineSym}$ (formé *in situ*) dans l'acétonitrile, à 5°C.

L'apparition de cette bande d'absorption à environ 600 nm ($\epsilon = 570 \text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$) peut être attribuée à la formation d'un intermédiaire μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$, par analogie avec les données spectroscopiques obtenues sur les intermédiaires μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ formés à partir des complexes $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$, $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$ et $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$.

Cependant, aucune autre donnée spectroscopique (résonance Raman, Mössbauer, diffraction des rayons X) ou spectrométrique (ESI-MS, MALDI-TOF) n'a été obtenue pour affirmer la formation d'un intermédiaire de type μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$. La caractérisation de cet intermédiaire formé à partir du complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{AmineSym}$ reste insatisfaisante, malgré l'analogie observée par spectroscopie d'absorption électronique UV/visible avec les intermédiaires μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ précédemment décrits. Les résultats décrits dans la partie suivante sont donc à pondérer avec le manque de caractérisation valable de l'espèce formée par ajout de peroxyde d'hydrogène sur le complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{AmineSym}$ en solution dans l'acétonitrile.

B – Etude de stabilité de l'intermédiaire μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$.

La synthèse des complexes $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{AmineSym}$ et $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{AmineDisym}$ a été effectuée dans l'optique d'observer l'effet de la présence de groupements donneurs de liaisons hydrogène dans la seconde sphère de coordination des complexes binucléaires de fer sur les intermédiaires réactionnels formés par leur réaction avec le peroxyde d'hydrogène (**Schéma III.1**). Une première preuve de concept a été apportée par les structures tridimensionnelles obtenues par diffraction des rayons X des complexes $[\text{Fe}^{\text{III}}_3((6\text{-NH}_2)_4\text{-TPDP})(\text{O})_2(\text{Cl})_3(\text{MeO})]\text{Cl}$ et $[\text{Fe}^{\text{II}}_4(\text{AmineSym})_2(\text{Cl})_2(\text{MeOH})_{3/2}(\text{H}_2\text{O})_{1/2}(\text{ClO}_4)](\text{ClO}_4)_3$. Ces structures démontrent la formation de liaisons hydrogène entre les atomes d'hydrogène des substituants amine primaire présents sur le ligand **AmineSym** et des atomes d'oxygène coordonnés aux atomes de fer, provenant par exemple d'un ion perchlorate. Afin d'étudier l'influence de ces possibles liaisons hydrogène avec l'intermédiaire μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ formé à partir du complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{AmineSym}$, des études de suivi cinétique par spectroscopie d'absorption électronique UV/visible par méthode classique et méthode de flux stoppé ont été effectuées.

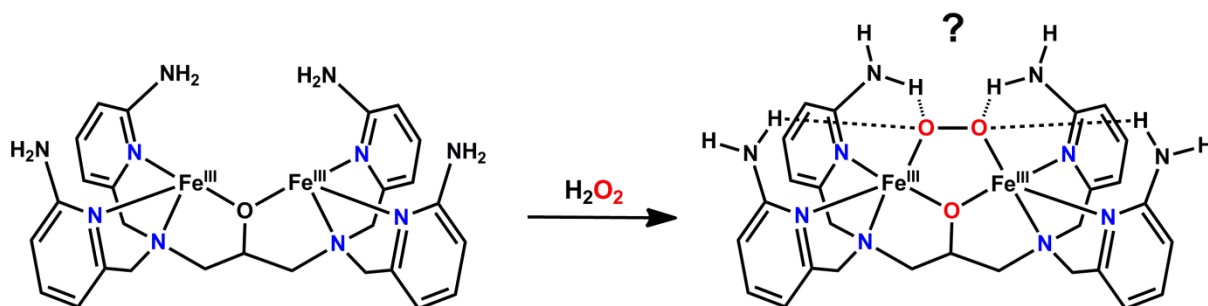


Schéma III.1 : Formation potentielle de liaisons hydrogène au sein d'un intermédiaire μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ obtenu à partir du complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{AmineSym}$.

1 – Spectroscopie d'absorption électronique UV/visible par méthode de flux stoppé.

L'évolution de l'absorbance à 600 nm (lors de l'ajout de 50 équivalents de peroxyde d'hydrogène à une solution de complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{AmineSym}$ dans l'acétonitrile à 20°C) a été suivie par spectroscopie d'absorption électronique UV/visible par la méthode de flux stoppé (**Figure III.9**). En supposant l'étape de déprotonation du peroxyde d'hydrogène rapide et étant donné le large excès de peroxyde d'hydrogène par rapport au complexe en solution, les vitesses de formation et de dégradation de l'intermédiaire μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ peuvent être exprimées de la même façon que dans le cas des complexes $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$, $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$ et $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$, décrite précédemment. La méthode et les calculs employés pour l'obtention des constantes de formation et de dégradation de l'intermédiaire μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ formé à partir du complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{AmineSym}$ sont identiques à ce qui est exposé dans la partie I.B.1 de ce chapitre. Afin de comparer les données dans des conditions homogènes, ces expériences ont également été conduites sur le complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$ formé *in situ* (par mélange d'une solution de ligand **HRef** avec une solution de perchlorate de fer(III)) dans les mêmes conditions. Les valeurs de ces constantes ainsi que les temps de demi-vie de ces intermédiaires μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ dans les conditions décrites sont regroupées dans le **Tableau III.3**.

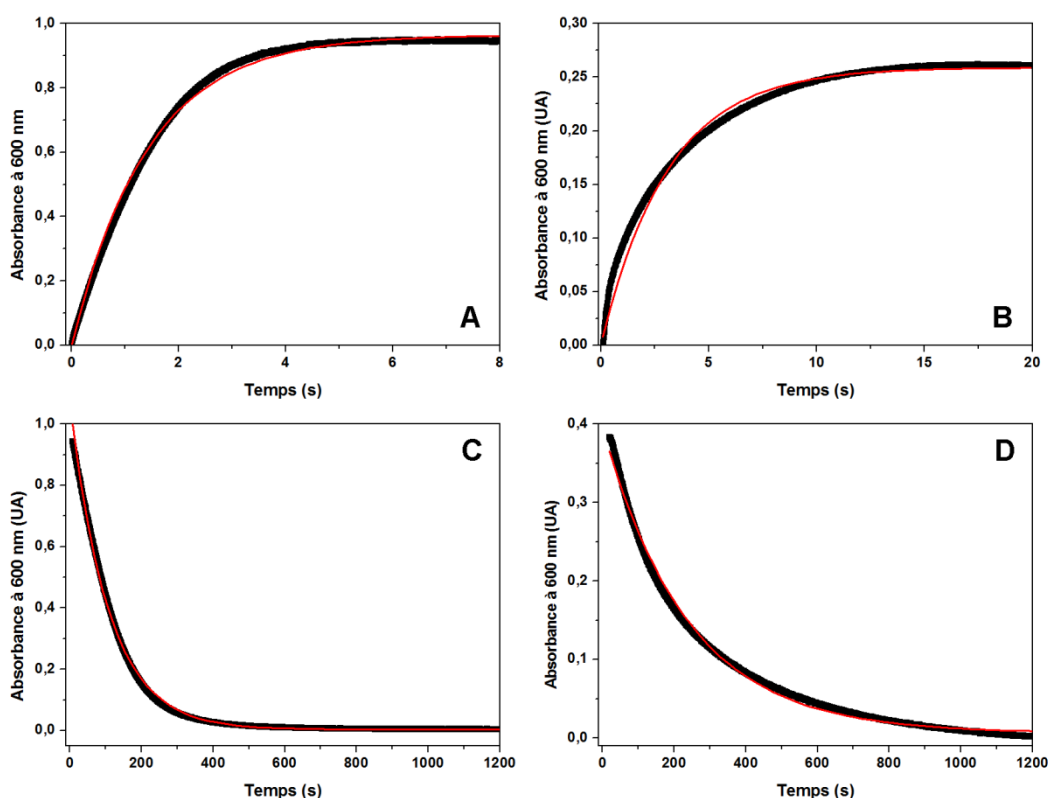


Figure III.9 : Cinétique de formation et de dégradation des intermédiaires μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$, absorbance à 600 nm en fonction du temps. Les courbes A et B correspondent à la formation des intermédiaires μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ formés respectivement à partir des complexes $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$ et $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{AmineSym}$, tandis que les courbes C et D correspondent à la dégradation des intermédiaires μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ formés respectivement à partir des complexes $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$ et $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{AmineSym}$. Les courbes en rouge représentent les courbes de régression non linéaire à partir desquelles ont été calculées les valeurs des constantes de vitesse.

Tableau III.3 : Valeurs des constantes de formation k_1 et de dégradation k_2 et durée de vie des intermédiaires μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ formés à partir des complexes $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$ et $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{AmineSym}$ dans l'acétonitrile à 20°C. Les coefficients de corrélation R^2 sont donnés respectivement aux valeurs de constantes de vitesse calculées. Ces valeurs sont des moyennes, chaque expérience ayant été réalisée trois fois.

Complexe à partir duquel est formé l'intermédiaire μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$	k_1 (s^{-1})	R^2	k_2 (s^{-1})	R^2	t_{vie} (s)
$\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$	0,73	0,99	0,012	0,99	93
$\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{AmineSym}$	0,35	0,98	0,0042	0,99	165

La première observation flagrante est la différence notable de la constante de formation k_1 ($0,73 \text{ s}^{-1}$) obtenue avec le complexe **$\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$** formé *in situ*, comparée à la constante k_1 (58 s^{-1}) obtenue lorsque le complexe **$\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$** est utilisé en solution à partir de sa forme cristalline (cette dernière est en effet 80 fois plus élevée que la constante obtenue avec le complexe **$\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$** formé *in situ*). Deux points importants permettent d'expliquer ce résultat. La structure cristallographique obtenue par diffraction des rayons X du complexe **$\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$** démontre que des molécules de méthanol et des ions méthanolate sont présents dans la maille cristalline. Ceux-ci, une fois en solution, pourraient aider l'étape de déprotonation du peroxyde d'hydrogène, facilitant la formation de l'intermédiaire μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$. Or dans le cas du complexe **$\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$** formé *in situ* dans l'acétonitrile, il est difficile de savoir quels ligands exogènes sont coordonnés aux atomes de fer, mais la présence de méthanol en solution est tout à fait exclue. Si l'on suppose que ces ligands exogènes sont essentiellement des molécules d'acétonitrile, il est alors clair que cette étape de déprotonation doit être défavorisée dans ce cas. Le second point pouvant justifier de cette observation vient de la formation du complexe **$\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$** *in situ* dans l'acétonitrile. Il est tout à fait envisageable que l'équilibre de formation du complexe en solution interfère avec la réaction de formation de l'espèce μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$, tandis que cet équilibre n'intervient pas lorsque la solution de complexe est réalisée à partir de cristaux de complexe **$\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$** bien caractérisés. Il est bien évidemment plus rigoureux d'utiliser des solutions réalisées à partir d'espèces solides bien caractérisées, malheureusement les difficultés d'isolement du complexe **$\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{AmineSym}$** rencontrées lors de sa synthèse nous obligent à opérer par cette méthode de formation du complexe en solution *in situ*. Il est également nécessaire de remarquer que, dans le cas de la formation de l'espèce μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ à partir du complexe **$\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{AmineSym}$** , la courbe obtenue ne correspond pas tout à fait à une fonction exponentielle du premier ordre. Nous pouvons justifier de cette observation encore une fois par l'hypothèse de simplification effectuée quant à la formation de l'intermédiaire μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$, à savoir que l'étape de déprotonation du peroxyde d'hydrogène est considérée comme très rapide. Il est possible d'envisager une interaction entre les atomes d'azote des groupements amine primaire du complexe **$\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{AmineSym}$** et les atomes d'hydrogène du peroxyde d'hydrogène, rendant potentiellement l'étape de déprotonation du peroxyde d'hydrogène plus lente.

En outre, la formation de l'intermédiaire μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ dans ces conditions semble être impactée par la présence de substituants amines primaires dans la seconde sphère de coordination des complexes étudiés. L'hypothèse pouvant justifier de cette différence est

l'encombrement stérique généré par la présence de ces substituants à proximité du site de coordination du ligand peroxy, qui sont absents dans le cas du complexe **Fe^{III}₂Ref**, l'intermédiaire μ -peroxy-Fe^{III}Fe^{III} lui correspondant possédant une constante de formation deux fois supérieure à celle de l'intermédiaire μ -peroxy-Fe^{III}Fe^{III} formé à partir du complexe **Fe^{III}₂AmineSym**. Un effet similaire attribué à l'encombrement stérique à proximité du site de coordination du ligand peroxy avait été observé par Suzuki *et al.* avec le ligand **(6-Me4-HTPDP)**.¹

Enfin, une différence apparaît clairement entre les constantes de dégradation des intermédiaires μ -peroxy-Fe^{III}Fe^{III} formés à partir des complexes **Fe^{III}₂Ref** et **Fe^{III}₂AmineSym**. La valeur obtenue dans le cas du complexe **Fe^{III}₂AmineSym** est en effet environ trois fois inférieure à celle obtenue dans le cas du complexe **Fe^{III}₂Ref**. De même, le temps de demi-vie de l'intermédiaire μ -peroxy-Fe^{III}Fe^{III} formé à partir du complexe **Fe^{III}₂AmineSym** est bien supérieur à celui formé à partir du complexe **Fe^{III}₂Ref**. Comme décrit précédemment, il est possible d'imputer cette différence de stabilité à l'encombrement stérique généré par la présence des substituants amine primaire. Il n'est toutefois pas improbable que des liaisons hydrogène entre les atomes d'hydrogène des groupements amines primaires et les atomes d'oxygène du ligand peroxy soient responsables de l'effet de stabilisation observé. Cette hypothèse est également renforcée par la preuve de concept qu'apportent les structures obtenues par diffraction des rayons X des complexes [Fe^{III}₃(AmineSym)(O)₂(Cl)₃(MeO)]Cl et [Fe^{II}₄(AmineSym)₂(Cl)₂(MeOH)_{3/2}(H₂O)_{1/2}(ClO₄)](ClO₄)₃ discutées précédemment (voir Chapitre II, parties B.2 et B.3)). En effet dans ces complexes des liaisons hydrogène ont été mises en évidence entre les substituants NH₂ des pyridines et respectivement les atomes d'oxygène pontant les atomes de fer et les atomes d'oxygène de l'anion perchlorate.

Il est important de noter que dans le cas de la dégradation de l'intermédiaire μ -peroxy-Fe^{III}Fe^{III} formé à partir du complexe **Fe^{III}₂Ref**, la valeur obtenue diffère assez peu, que la solution de complexe ait été préparée à partir du complexe sous forme cristalline (0,015 s⁻¹) ou in situ par mélange du ligand **HRef** avec du perchlorate de fer(III) en solution (0,012 s⁻¹). Ceci suggère que l'espèce intermédiaire formée par ajout de peroxyde d'hydrogène sur ce complexe se comporte de façon quasiment identique une fois formée, et ce quelle que soit la façon dont le complexe a été formé en solution. Ceci permet d'accréditer notre comparaison des vitesses de dégradation entre les intermédiaires μ -peroxy-Fe^{III}Fe^{III} formés à partir des complexes **Fe^{III}₂Ref** et **Fe^{III}₂AmineSym**.

2 – Etude par spectroscopie d'absorption électronique UV/visible en fonction de la température.

L'évolution de l'absorbance à 600 nm (lors de l'ajout de 10 équivalents de peroxyde d'hydrogène) d'une solution de complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{AmineSym}$ formé *in situ* dans l'acétonitrile à différentes températures, a été suivie par spectroscopie d'absorption électronique UV/visible (**Figure III.10**). Les temps de demi-vie de l'intermédiaire μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ formé à partir du complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{AmineSym}$ sont regroupés dans le **Tableau III.4**.

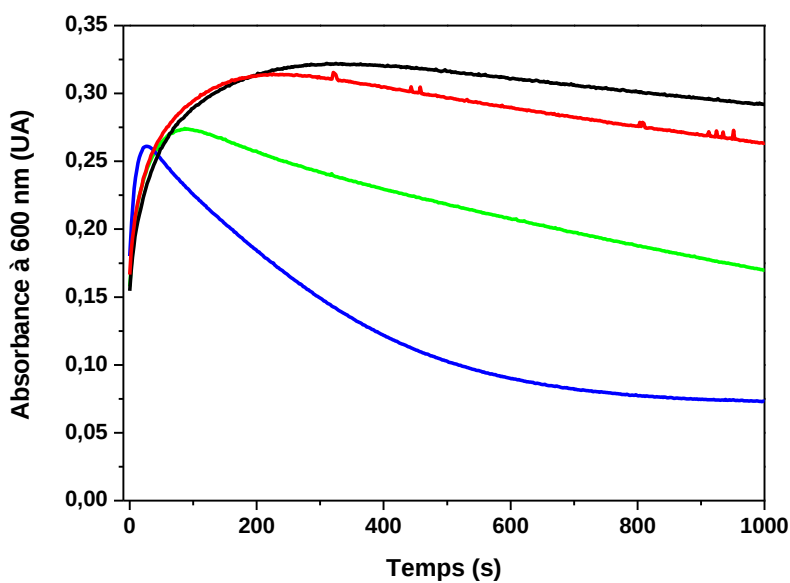


Figure III.10 : Suivi de l'absorbance à 600 nm de l'intermédiaire μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ formé à partir du complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{AmineSym}$ dans l'acétonitrile, en fonction de la de la température. En noir : 10°C, en rouge : 15°C, en vert : 25°C, en bleu : 40°C.

Tableau III.4 : Temps de demi-vie des intermédiaires μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ formés à partir des complexes $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$ et $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{AmineSym}$, dans l'acétonitrile en fonction de la température.

Complexe à partir duquel est formé l'intermédiaire μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$	Temps de demi-vie des intermédiaires μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ (s)				
	5°C	10°C	15°C	25°C	40°C
$\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$	470	-	-	-	-
$\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{AmineSym}$	>3000	>2000	1750	650	180

Ces résultats corroborent les observations effectuées lors des études par la méthode de flux stoppé montrant une stabilité de l'espèce μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ formée à partir du complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{AmineSym}$, bien supérieure à celle de l'espèce μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ formée à partir du complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$. La durée de vie des intermédiaires μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ formés à partir du complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{AmineSym}$, n'a pu être mesurée avec précision pour des températures inférieures à 15°C, en raison de l'importante stabilité de cette espèce à ces températures (**Figure III.11**).

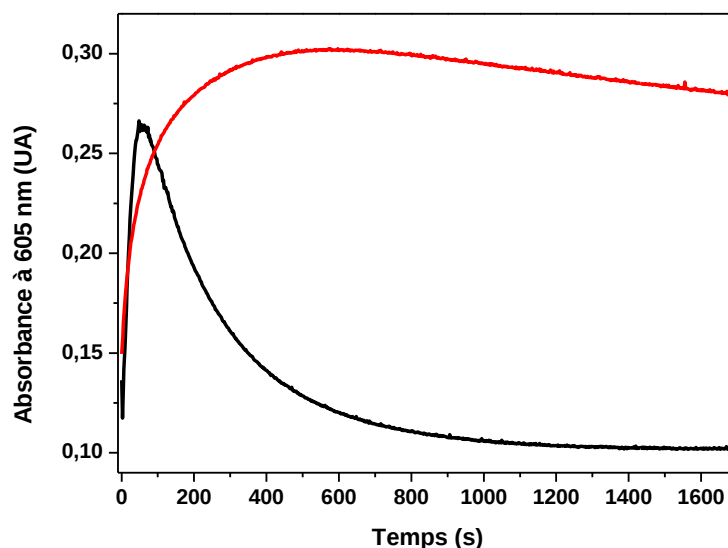


Figure III.11 : Suivi de l'absorbance à 600 nm de l'intermédiaire μ -peroxo-Fe^{III}Fe^{III} formé à partir des complexes Fe^{III}₂Ref (en noir) et Fe^{III}₂AmineSym (en rouge) dans l'acétonitrile à 5°C.

Au vu de ces résultats, il est donc évident que la présence de substituants amine primaire dans la seconde sphère de coordination, à proximité du site de coordination du ligand peroxy, apporte un effet de stabilisation de l'intermédiaire μ -peroxo-Fe^{III}Fe^{III}. En revanche, ces analyses ne permettent toujours pas d'affirmer si cet effet est lié à l'encombrement stérique généré par ces groupements ou à la formation de liaisons hydrogène intramoléculaires. L'obtention d'une structure cristallographique par diffraction des rayons X d'un intermédiaire μ -peroxo-Fe^{III}Fe^{III}, permettrait de clarifier ce point. Malgré de nombreuses tentatives, cela n'a pas été réalisé au cours de nos travaux.

Il est important de souligner encore une fois que les maigres données de caractérisation de l'intermédiaire formé par ajout de peroxyde d'hydrogène sur le complexe **Fe^{III}₂AmineSym** ne permettent pas d'affirmer avec certitude qu'il s'agit bien d'un intermédiaire μ -peroxo-Fe^{III}Fe^{III}. En dépit de nombreux efforts afin d'obtenir une caractérisation satisfaisante de cet intermédiaire par différentes méthodes de spectroscopies, seule la spectroscopie d'absorption électronique UV/visible nous permet à ce jour de suggérer sa nature d'espèce μ -peroxo-Fe^{III}Fe^{III}, par analogie avec des espèces similaires décrites dans la littérature. Les résultats décrits dans cette partie sont donc à pondérer avec ce manque de données de caractérisation, dans l'attente de la résolution de ce problème dans les travaux à venir.

III - Conclusion

Ce chapitre présente la réactivité des complexes binucléaires à fer décrits dans le chapitre II avec le peroxyde d'hydrogène.

La réaction des complexes **Fe^{III}₂Ref**, **Fe^{III}₂DisymDon** et **Fe^{III}₂SymDon** avec le peroxyde d'hydrogène engendre la formation d'un intermédiaire très vraisemblablement de type μ -peroxo-Fe^{III}Fe^{III}. De nombreuses analyses spectroscopiques et spectrométriques de cet intermédiaire réactionnel ont été réalisées, cependant, sa caractérisation complète demande encore la réalisation d'expériences plus approfondies. Des analyses cinétiques ont démontré que la présence de groupements électro-donneurs dans la seconde sphère de coordination des complexes **Fe^{III}₂DisymDon** et **Fe^{III}₂SymDon** influençaient fortement la vitesse de dégradation des intermédiaires μ -peroxo-Fe^{III}Fe^{III} formés suite à l'exposition de ces complexes au peroxyde d'hydrogène. En effet, plus la seconde sphère de coordination possède de groupements électro-donneurs, plus la vitesse de dégradation de cet intermédiaire μ -peroxo-Fe^{III}Fe^{III} augmente. Nous avons également observé que la présence de solvants protiques (comme le méthanol) dans le milieu réactionnel engendre une stabilisation de ces intermédiaires μ -peroxo-Fe^{III}Fe^{III}, probablement de par la formation de liaisons hydrogène intermoléculaires. Nous n'avons toutefois aucune donnée permettant d'affirmer cette hypothèse.

La réaction du complexe **Fe^{III}₂AmineSym** formé *in situ* avec le peroxyde d'hydrogène provoque également la formation d'un intermédiaire réactionnel analogue aux intermédiaires μ -peroxo-Fe^{III}Fe^{III} observés avec les complexes **Fe^{III}₂Ref**, **Fe^{III}₂DisymDon** et **Fe^{III}₂SymDon**. Nous manquons cependant de données de caractérisation pour affirmer de la nature de cet intermédiaire avec certitude, et des analyses spectroscopiques sont encore nécessaires. Nous avons en revanche été en mesure de démontrer la stabilité de l'intermédiaire formé par exposition du complexe **Fe^{III}₂AmineSym** au peroxyde d'hydrogène, en comparaison avec celui formé à partir du complexe **Fe^{III}₂Ref**. La présence de groupements amino dans la seconde sphère de coordination du complexe **Fe^{III}₂AmineSym** est possiblement à l'origine de cette stabilité, hypothétiquement due à la formation de liaisons hydrogène intramoléculaires entre les atomes d'hydrogène de ces groupements et les atomes d'oxygène d'un intermédiaire de type μ -peroxo-Fe^{III}Fe^{III} formé par ajout de peroxyde d'hydrogène.

Références

- ¹ Y. Hayashi, T. Kayatani, H. Sugimoto, M. Suzuki, K. Inomata, A. Uehara, Y. Mizutani, T. Kitagawa, Y. Maeda, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 11220.
- ² M. Kodera, Y. Kawahara, Y. Hitomi, T. Nomura, T. Ogura, Y. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 13236.
- ³ G. Xue, D. Wang, R. De Hont, A. T. Fiedler, X. Shan, E. Münck, L. Que Jr., *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2007**, 104, 20713.
- ⁴ Y. Dong, S. Van, V. G. Young Jr., L. Que Jr., *Angew. Chem.* **1996**, 35, 618.
- ⁵ Y. Dong, S. Ménage, B. A. Brennan, T. E. Elgren, H. G. Jang, L. L. Pearce, L. Que Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 1851.
- ⁶ Y. Dong, S. Yan, V. G. Young Jr., L. Que Jr., *Angew. Chem.* **1996**, 35, 618.

Chapitre IV

Chapitre IV : Catalyse d'oxydation.

Dans ce chapitre, nous décrirons les nombreuses études effectuées avec les complexes **Fe^{III}₂Ref**, **Fe^{III}₂DisymDon** et **Fe^{III}₂SymDon** pour la catalyse d'oxydation de différents substrats, tels que les sulfures, les alcènes ou les alcanes. La première partie de ces études a été conduite sans utilisation d'un pousse-seringue, ce qui, d'après nos observations, présente une influence notable sur la capacité des complexes à catalyser les réactions étudiées. Pour cette raison, nous décrirons dans un premier temps les réactions d'oxydation du dibenzothiophène qui a été étudiée sans utilisation d'un pousse-seringue. Par la suite, nous décrirons les réactions d'oxydation de différents substrats (réactions de transfert d'oxygène et d'abstraction d'hydrogène) réalisées à l'aide d'un pousse-seringue, tout d'abord dans l'acétonitrile seul, puis en présence d'eau dans le milieu réactionnel. Enfin, nous achèverons ce chapitre par la description d'une réactivité particulière observée entre les intermédiaires μ -peroxo-Fe^{III}Fe^{III} formés à partir des complexes **Fe^{III}₂Ref**, **Fe^{III}₂DisymDon** et **Fe^{III}₂SymDon**, et des substrats tels que les aldéhydes aliphatiques ou les amines.

I – Oxydation du dibenzothiophène.¹

Les composés soufrés sont des contaminants naturellement présents dans le pétrole brut. Ceux-ci causent de nombreux problèmes durant le procédé de raffinage du pétrole, tels que la corrosion des surfaces ou l'empoisonnement des catalyseurs. De plus, la combustion de ces composés génère la formation d'oxydes de soufre, responsables des pluies acides. Pour ces différentes raisons, l'industrie pétrolière cherche à développer des procédés efficaces de désulfuration du pétrole. L'un d'entre eux, appelé procédé de désulfuration par oxydation, consiste à oxyder les composés soufrés en leurs sulfoxydes et sulfones respectives, puis à extraire ces composés oxydés à l'aide de solvants polaires. Le dibenzothiophène est l'un des composés soufrés les plus présents dans le pétrole brut. L'étude de son oxydation de façon efficace représente donc un enjeu majeur pour l'industrie pétrolière. C'est dans cette optique que nous avons choisi de nous intéresser à l'oxydation du dibenzothiophène par le peroxyde d'hydrogène catalysée par les complexes binucléaires à fer, en conditions douces.

A – Catalyse d'oxydation et comparaison entre les complexes binucléaires et mononucléaires à fer.

L'activité catalytique des complexes $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$, $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$ et $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$ a été étudiée pour la réaction d'oxydation du dibenzothiophène (DBT) par le peroxyde d'hydrogène, en conditions aérobies. La **Figure IV.1** démontre la dégradation catalytique du **DBT** dans l'acétonitrile, à température ambiante, par ajouts successifs de 2 équivalents de peroxyde d'hydrogène dans le milieu réactionnel, en présence des complexes $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$, $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$ ou $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$.

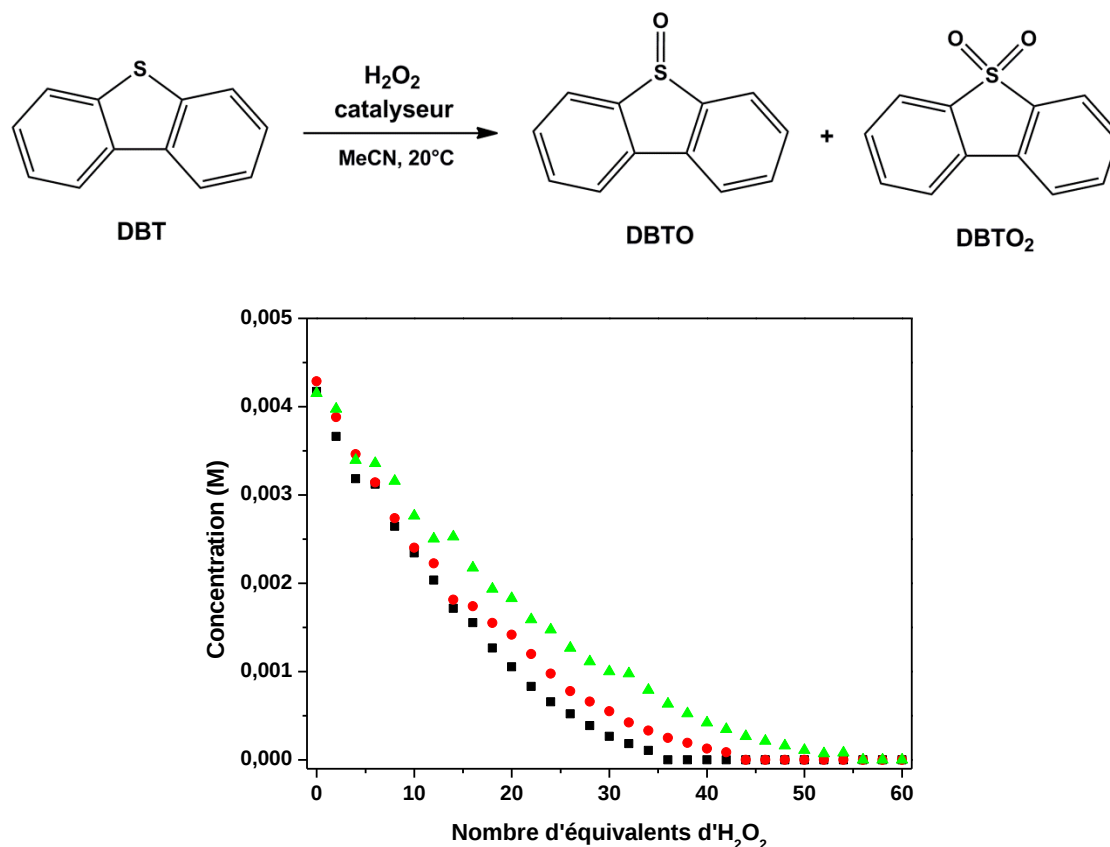


Figure IV.1 : Dégradation catalytique du DBT par le peroxyde d'hydrogène en présence des complexes $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$ (en noir), $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$ (en rouge) et $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$ (en vert), dans l'acétonitrile à 20°C , suivie par HPLC. Conditions : complexe/ H_2O_2 /DBT ($1/x/10$) avec $x = [0 - 60]$.

L'ajout de peroxyde d'hydrogène à une solution de complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$, $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$ ou $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$ dans l'acétonitrile, en présence de **DBT**, provoque la formation et la disparition rapide de leurs intermédiaires μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ respectifs. Ceci suggère que le **DBT** réagit soit directement avec l'intermédiaire μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ formé, soit avec un produit de la dégradation de cet intermédiaire, possiblement une espèce de type bis-oxo- $\text{Fe}^{\text{IV}}\text{Fe}^{\text{IV}}$, ce qui a été observé dans le cas de complexes mononucléaires à fer (où l'espèce catalytiquement active est une espèce de type oxo- Fe^{IV}).² La comparaison de l'activité catalytique des complexes $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$, $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$ et $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$ démontre que le complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$ est le plus efficace des trois pour catalyser la réaction d'oxydation du **DBT** par le peroxyde d'hydrogène, dans les conditions utilisées. En effet, la dégradation du **DBT** est totale après l'ajout de 3,6 équivalents de peroxyde d'hydrogène par rapport à la quantité initiale de dibenzothiophène, tandis que pour

les complexes **Fe^{III}₂DisymDon** et **Fe^{III}₂SymDon**, le nombre d'équivalents nécessaires à la dégradation totale du **DBT** en solution est respectivement de 4,4 et 5,6.

La réaction d'oxydation du **DBT** par le peroxyde d'hydrogène catalysée par le complexe **Fe^{III}₂Ref** a alors été suivie par HPLC, afin d'étudier la dégradation du **DBT** et la formation de ses produits d'oxydation, à savoir le sulfoxyde de dibenzothiophène (**DBTO**) et la dibenzothiophène sulfone (**DBTO₂**) (**Figure IV.2**).

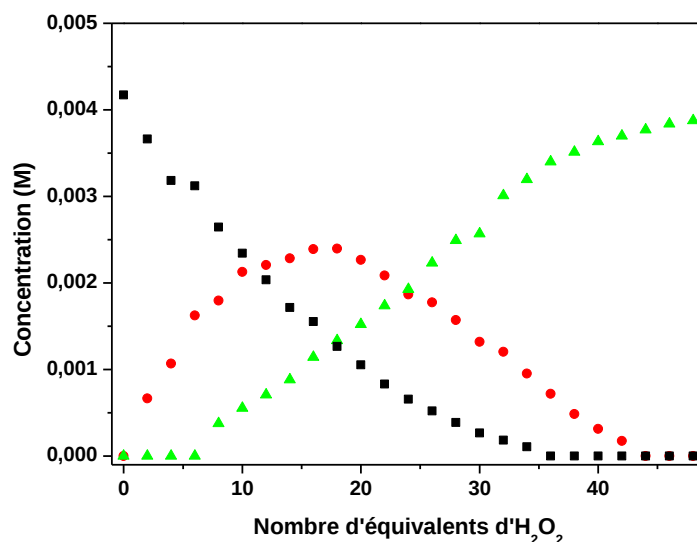


Figure IV.2 : Dégradation catalytique du DBT (en noir) et formation du DBTO (en rouge) et du DBTO₂ (en vert) par le peroxyde d'hydrogène en présence du complexe Fe^{III}₂Ref, dans l'acétonitrile à 20°C, suivie par HPLC. Conditions : complexe/H₂O₂/DBT (1/x/10) avec x = [0 – 60].

Dans un premier temps, le **DBT** est rapidement consommé pour former exclusivement du **DBTO**, le **DBTO₂** n'apparaissant qu'après l'ajout de 8 équivalents (par rapport au complexe) de peroxyde d'hydrogène. Ceci suggère que la formation de **DBTO₂** est due à la suroxydation du **DBTO** et non à l'oxydation directe du **DBT** en **DBTO₂**. Cette oxydation par étapes du **DBT** en **DBTO** puis en **DBTO₂** a été confirmée par spectrométrie de masse, démontrant la formation de **DBTO** et **DBTO₂** après addition de 20 équivalents (par rapport au complexe) de peroxyde d'hydrogène dans le milieu réactionnel, puis uniquement la formation de **DBTO₂** après addition de 44 équivalents de peroxyde d'hydrogène. La conversion complète du **DBT** a été obtenue après addition de 36 équivalents (par rapport au complexe) de peroxyde d'hydrogène dans le milieu réactionnel, et sa complète oxydation en **DBTO₂** a été obtenue après addition de 44 équivalents de peroxyde d'hydrogène.

Nous avons ensuite comparé la capacité du complexe **Fe^{III}₂Ref** à catalyser la réaction d'oxydation du **DBT** avec celle de plusieurs complexes mononucléaires à fer (**Figure IV.3**). Lorsque que cette réaction est effectuée en présence du complexe [Fe^{III}(BPMEN)(Cl)₂](PF₆) (avec BPMEN = (N,N'-diméthyl-N,N'-bis-2-pyridinylméthyl)-1,2-éthanediamine), aucune oxydation du **DBT** n'est observée suite à l'addition séquentielle de plusieurs équivalents de peroxyde d'hydrogène. Il est probable que cette absence de réactivité soit due à la présence de ligands chloro peu labiles, qui empêchent la formation d'une espèce à fer de haute valence qui serait catalytiquement active. Pour cette raison, nous avons également réalisé la réaction d'oxydation du dibenzothiophène par le peroxyde d'hydrogène en présence d'un complexe

$[\text{Fe}^{\text{III}}\text{BPMEN}](\text{ClO}_4)_3$ préparé *in situ*, par ajout d'une solution de perchlorate de fer(III) dans l'acétonitrile à une solution de ligand BPMEN, également dans l'acétonitrile. Dans ce cas, la conversion du **DBT** en **DBTO** a été observée, mais dans des proportions faibles par rapport aux résultats obtenus avec le complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$. L'expérience de contrôle faisant intervenir uniquement du peroxyde d'hydrogène n'a permis aucune conversion du **DBT**, tandis que l'expérience de contrôle avec le peroxyde d'hydrogène en présence de perchlorate de fer(III) présente une faible conversion du **DBT** en **DBTO** (Figure IV.4).

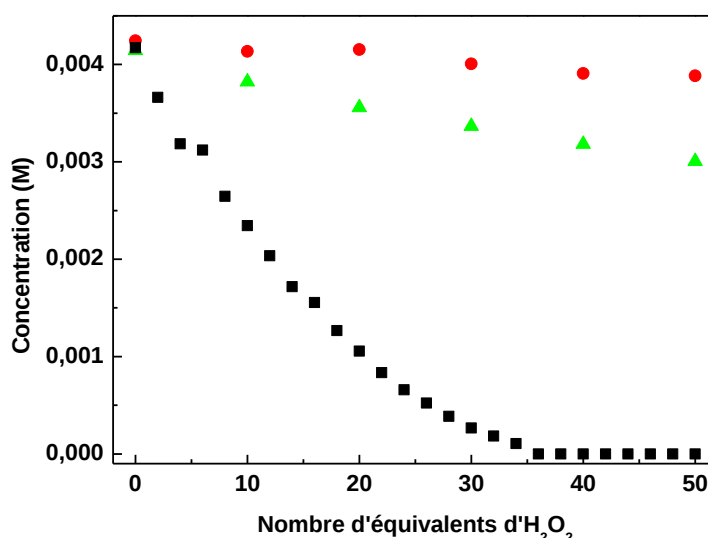


Figure IV.3 : Dégradation catalytique du DBT par le peroxyde d'hydrogène en présence des complexes $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$ (en noir), $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{BPMEN})(\text{Cl})_2](\text{PF}_6)$ (en rouge) et $[\text{Fe}^{\text{III}}\text{BPMEN}](\text{ClO}_4)_3$ préparé *in situ* (en vert), dans l'acétonitrile à 20°C, suivie par HPLC. Conditions : complexe/ H_2O_2 /DBT (1/x/10) avec $x = [0 - 60]$.

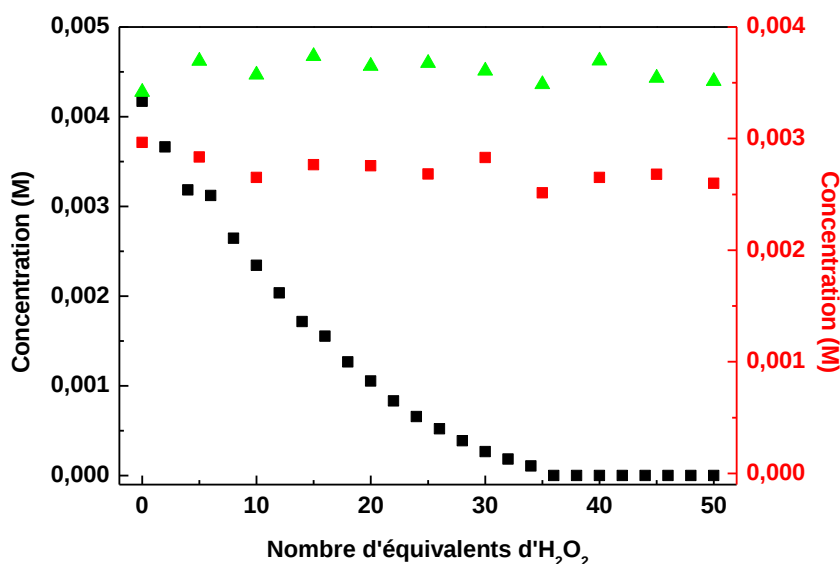


Figure IV.4 : Dégradation catalytique du DBT par le peroxyde d'hydrogène en présence du complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$ (en noir), en absence de fer(III) (en vert) et en présence de perchlorate de fer(III) (en rouge, échelle de droite), dans l'acétonitrile à 20°C, suivie par HPLC. Conditions : complexe ou $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{ClO}_4)_3]_2/\text{H}_2\text{O}_2/\text{DBT}$ (1/x/10) avec $x = [0 - 60]$.

Afin de déterminer la stabilité du complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$ vis-à-vis de la réaction d'oxydation du **DBT** par le peroxyde d'hydrogène, nous avons augmenté les proportions de substrat en solution jusqu'à 100 équivalents, par rapport au complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$ (Figure IV.5).

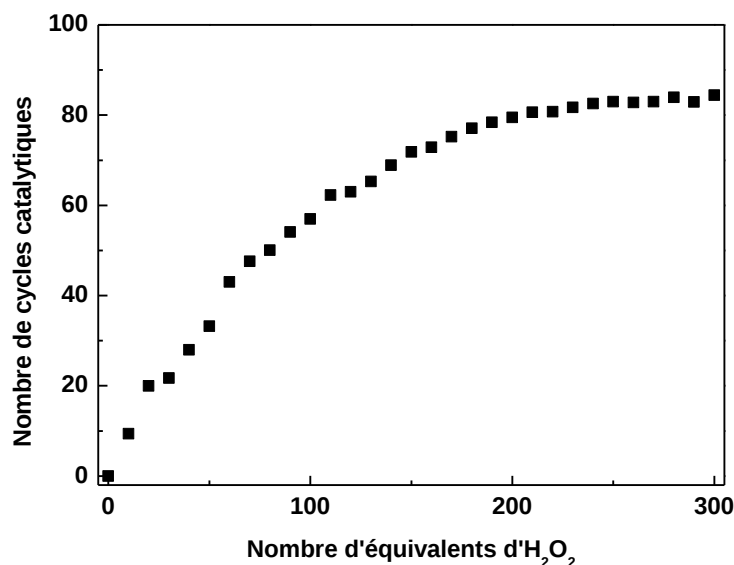


Figure IV.5 : Nombre de cycles catalytiques observés pour la conversion du DBT par le peroxyde d'hydrogène en présence du complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$, dans l'acétonitrile à 20°C. Conditions : $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}/\text{H}_2\text{O}_2/\text{DBT}$ (1/x/100) avec $x = [0 - 300]$.

Dans ces conditions, lors de l'addition des 20 premiers équivalents de peroxyde d'hydrogène dans le milieu réactionnel, la conversion du **DBT** est quantitative, avec 20 cycles catalytiques observés. Par la suite, l'activité du complexe diminue progressivement pour atteindre un maximum de 85 cycles catalytiques, soit une conversion de 85% du **DBT** en solution.

Enfin, nous avons comparé la capacité du complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$ à catalyser la réaction d'oxydation du **DBT** avec celle d'un complexe mononucléaire à fer(II) dans lequel les ligands chloro ont été substitués par des acétonitriles (**Figure IV.6**). Ainsi la conversion totale du **DBT** par le peroxyde d'hydrogène en présence d'un complexe $[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{BPMEN})(\text{MeCN})_2](\text{SbF}_6)_2$ nécessite l'ajout de 2,6 équivalents de peroxyde d'hydrogène par rapport au substrat, contre 3,6 équivalents dans le cas du complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$. Les complexes mononucléaires à fer(II) sont donc également de bons candidats à la catalyse d'oxydation, mais leur préparation demande l'utilisation de conditions de synthèse et de purification spécifiques et plus difficiles à mettre en œuvre que les conditions dans lesquelles sont synthétisés les complexes binucléaires à fer(III).

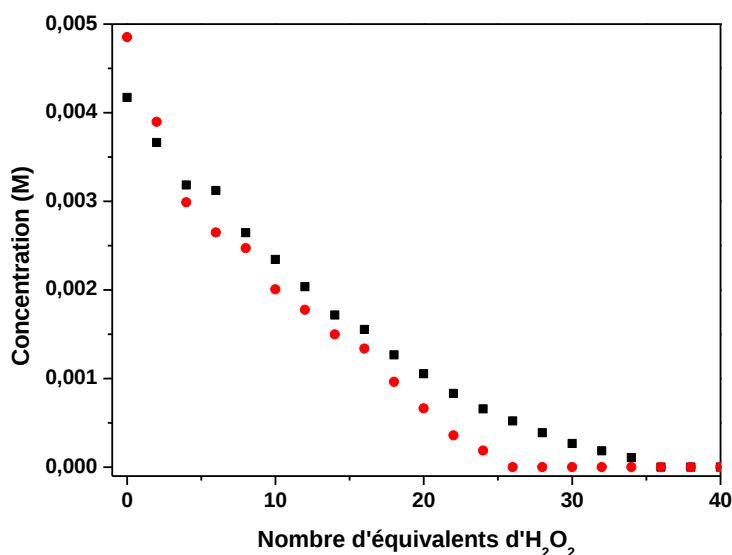


Figure IV.6 : Dégradation catalytique du DBT par le peroxyde d'hydrogène en présence des complexes Fe^{III}_2Ref (en noir) et $[Fe^{II}(BPMEN)(MeCN)_2](SbF_6)_2$ (en rouge), dans l'acétonitrile à 20°C, suivie par HPLC. Conditions : complexe/ H_2O_2 /DBT (1/x/10) avec $x = [0 - 60]$

A ce jour, cette étude représente le seul exemple d'oxydation catalytique du **DBT** par le peroxyde d'hydrogène en présence d'un complexe binucléaire à fer. Elle démontre également une meilleure activité catalytique des complexes binucléaires à fer(III) pour l'oxydation des sulfures, comparée à celle des complexes mononucléaires à fer(III), et qui est proche de l'activité observée pour un complexe mononucléaire à fer(II). Cette réactivité est comparable à celle observée pour d'autres systèmes catalytiques décrits récemment, fonctionnant dans des conditions douces, tels que des systèmes à base de polyoxométalates^{3,4} ou des complexes de métaux différents du fer.⁵

B – Etude mécanistique.

Afin de déterminer l'espèce catalytiquement active dans la réaction d'oxydation du **DBT** par le peroxyde d'hydrogène en présence du complexe **Fe^{III}₂Ref** décrite précédemment, des expériences de marquage isotopique ont été effectuées. L'ajout de peroxyde d'hydrogène à une solution de complexe **Fe^{III}₂Ref** en présence de **DBT** et de 1000 équivalents (par rapport au complexe) d'eau marquée H₂¹⁸O, dans l'acétonitrile à 20°C, a permis d'observer, par spectrométrie de masse, une incorporation en ¹⁸O à hauteur de 38% pour le **DBTO** formé, et à hauteur de 31% pour le **DBTO₂** (**Figure IV.7**).

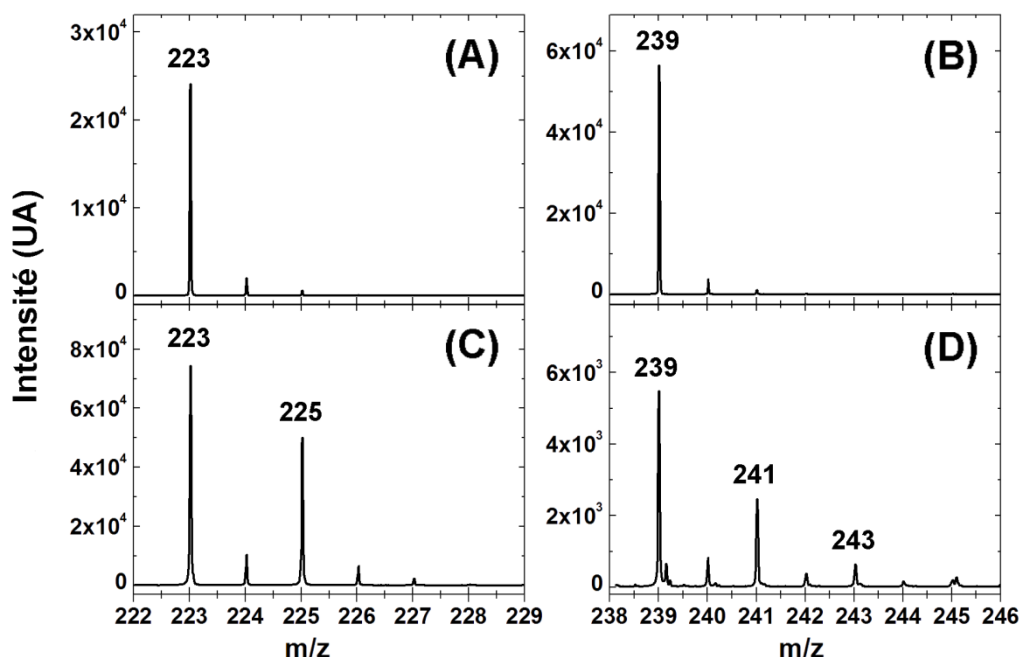


Figure IV.7 : Massifs isotopiques du DBTO (m/z 223) et du DBTO₂ (m/z 239) après la réaction d'oxydation du DBT par H₂O₂ et Fe^{III}₂Ref en absence (A et B) et en présence (C et D) de 1000 équivalents d'eau marquée H₂¹⁸O dans le milieu réactionnel.

La formation observée de l'intermédiaire μ -peroxo-Fe^{III}Fe^{III} (par spectroscopie d'absorption électronique UV/visible) lors de l'ajout de peroxyde d'hydrogène dans le milieu réactionnel, et l'incorporation d'oxygène ¹⁸O dans les produits de réaction permettent de suggérer un mécanisme faisant intervenir un équilibre de tautométrie oxo-hydroxo-Fe^{IV}, déjà décrit dans les systèmes de type métalloporphyrines,⁶ mononucléaires à fer⁷ et binucléaires à fer⁸ (**Schéma IV.1**).

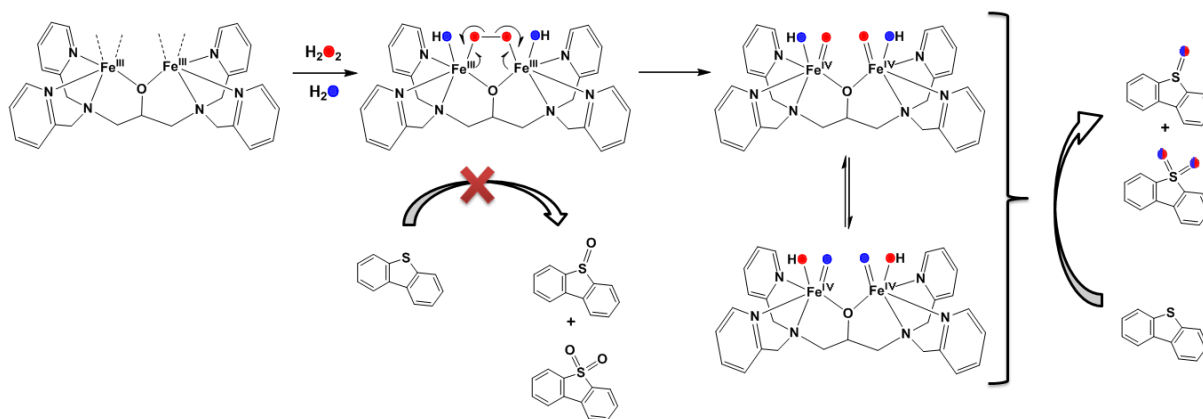


Schéma IV.1 : Mécanisme proposé pour l'oxydation du DBT par le peroxyde d'hydrogène et le complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$.

La formation de l'intermédiaire $\mu\text{-peroxo-Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ (dont la réactivité directe avec le **DBT** est exclue d'après les expériences de marquage isotopique) est vraisemblablement suivie par une rupture homolytique de la liaison O-O et par sa transformation en une espèce bis-oxo- $\text{Fe}^{\text{IV}}\text{Fe}^{\text{IV}}$, qui est probablement l'espèce réagissant avec le **DBT** pour former les produits d'oxydation **DBTO** et **DBTO₂**. Cependant, nous n'avons obtenu aucune donnée spectroscopique permettant d'appuyer ce mécanisme.

C – Conclusion sur la réaction d'oxydation du dibenzothiophène.

Cette étude de la réaction d'oxydation du dibenzothiophène par le peroxyde d'hydrogène catalysée par les complexes $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$, $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$ et $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$ permet de mettre en évidence trois points importants, le premier étant l'oxydation séquentielle du dibenzothiophène en sulfoxyde, puis la suroxydation de ce sulfoxyde en sulfone. Dans un second temps, des expériences de marquage isotopique nous permettent de proposer que l'intermédiaire réactionnel catalytiquement actif n'est pas un intermédiaire $\mu\text{-peroxo-Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ mais vraisemblablement un intermédiaire de type bis-oxo- $\text{Fe}^{\text{IV}}\text{Fe}^{\text{IV}}$, issu de la rupture homolytique de la liaison O-O de l'intermédiaire $\mu\text{-peroxo-Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ formé à partir des complexes $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$, $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$ et $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$. Enfin, nous avons démontré que les complexes binucléaires à fer(III) utilisés dans cette étude ont une activité catalytique nettement supérieure à celle du complexe mononucléaire $[\text{Fe}^{\text{III}}\text{BPMEN}](\text{ClO}_4)_3$, et équivalente au complexe mononucléaire de fer(II) $[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{BPMEN})(\text{MeCN})_2](\text{SbF}_6)_2$, sans présenter les contraintes liées à l'utilisation de complexes de fer(II) (sensibles à la présence de dioxygène).

Ces résultats positifs nous ont encouragés à envisager l'oxydation de divers substrats incluant sulfures, alcanes, alcènes, aldéhydes et amines par le peroxyde d'hydrogène, catalysée par les complexes $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$, $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$ et $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$. Les résultats obtenus lors de ces études sont présentés dans la suite de ce chapitre.

Tableau IV.1 : Rendements, conversion (en pourcentage par rapport à l'oxydant H₂O₂) et valeurs de TON pour la réaction d'oxydation du thioanisole par le peroxyde d'hydrogène en présence de catalyseur, dans l'acétonitrile à température ambiante (estimée à 20°C). Conditions complexe/substrat/H₂O₂ : 1 / 1000 /100.

Catalyseur	Produit	TON	Rendement (%)	Conversion (%)	Conditions
Fe ^{III} ₂ Ref	sulfoxyde	20,3	20,3	20,6	aérobies
	sulfone	0,3	0,3		
Fe ^{III} ₂ DisymDon	sulfoxide	40,1	40,1	40,5	
	sulfone	0,4	0,4		
Fe ^{III} ₂ SymDon	sulfoxyde	58,5	58,5	59,2	
	sulfone	0,7	0,7		
Fe ^{III} (ClO ₄) ₃ ^a	sulfoxide	15,8	31,6	34,6	
	sulfone	1,5	3,0		
Aucun	sulfoxyde	-	3,1	3,2	
	sulfone	-	0,1		
Fe ^{III} ₂ Ref	sulfoxyde	69,1	69,1	71,2	anaérobies
	sulfone	2,1	2,1		
Fe ^{III} ₂ DisymDon	sulfoxide	63,2	63,2	64,2	
	sulfone	1,0	1,0		
Fe ^{III} ₂ SymDon	sulfoxyde	73,2	73,2	74,6	
	sulfone	1,4	1,4		
Fe ^{III} (ClO ₄) ₃ ^a	sulfoxide	36,0	72,0	76,4	
	sulfone	2,2	4,4		
Aucun	sulfoxyde	-	-	-	
	sulfone	-	-		

^a La concentration en Fe^{III}(ClO₄)₃ est doublée par rapport à celle des complexes Fe^{III}₂Ref, Fe^{III}₂DisymDon ou Fe^{III}₂SymDon afin d'obtenir une concentration en ions Fe^{III} égale dans toutes les expériences. Les valeurs indiquées sont des moyennes, chaque expérience ayant été répétée trois fois.

La première observation importante est que l'expérience de contrôle effectuée avec le perchlorate de fer(III), en conditions aérobies, présente un pourcentage de conversion du thioanisole élevé (34,6%). De plus, cette valeur augmente (76,4%) lorsque cette expérience de contrôle est effectuée en conditions anaérobies. Ceci signifie que le thioanisole est facilement oxydé par le peroxyde d'hydrogène en présence d'ions Fe^{III}, que ceux-ci proviennent d'un catalyseur ou simplement d'un sel de perchlorate de fer(III). L'étude de l'oxydation du thioanisole ne permet donc pas une bonne comparaison de la capacité des complexes **Fe^{III}₂Ref**, **Fe^{III}₂DisymDon** et **Fe^{III}₂SymDon** à catalyser l'oxydation de sulfures.

Cela étant dit, quelques tendances peuvent être observées grâce aux résultats obtenus. Tout d'abord, quelles que soient les conditions de réaction ou le catalyseur utilisé, le produit d'oxydation obtenu est très majoritairement le sulfoxyde de méthyl-phényle, issu de la mono-oxydation du thioanisole. Ceci est en accord avec l'observation effectuée dans le cas de l'oxydation du dibenzothiophène précédemment décrite, à savoir que l'oxydation des sulfures par le peroxyde d'hydrogène en présence des complexes **Fe^{III}₂Ref**, **Fe^{III}₂DisymDon** et **Fe^{III}₂SymDon** se fait de façon séquentielle, d'abord par l'oxydation en sulfoxyde correspondant,

puis par la suroxydation de ce sulfoxyde en la sulfone correspondante. Dans les conditions décrites dans le **Tableau IV.1** (1000 équivalents de substrat pour 1 ou 2 équivalent(s) de catalyseur), la suroxydation du sulfoxyde est statistiquement défavorable par rapport à l'oxydation du thioanisole, étant donné le large excès de substrat présent dans le milieu réactionnel par rapport au catalyseur et à l'oxydant. La chimiosélectivité observée vis-à-vis de l'oxydation du thioanisole (en sulfoxyde) est donc simplement due aux conditions dans lesquelles la réaction est effectuée.

Dans un second temps, il apparaît évident que la présence de dioxygène dans le milieu réactionnel perturbe la catalyse d'oxydation du thioanisole. En effet, les taux de conversion du thioanisole en conditions aérobies (de 20,6 à 59,2%) sont globalement plus faibles que dans le cas où la réaction est effectuée en conditions anaérobies (les taux de conversion étant compris entre 64,2 et 76,4%). Cette observation est valable, que le catalyseur soit un des complexes **Fe^{III}₂Ref**, **Fe^{III}₂DisymDon** ou **Fe^{III}₂SymDon**, ou bien un simple sel de perchlorate de fer(III). Nous pouvons vraisemblablement en déduire que le dioxygène interagit avec les espèces réactives intervenant dans l'oxydation du thioanisole, cependant, nous n'avons à ce jour pas encore déterminé de quel type d'interaction il s'agit, ni de quelle façon cette interaction se produit.

Enfin, il est important de remarquer la différence des taux de conversion obtenus en conditions aérobies, entre les complexes **Fe^{III}₂Ref** (20,6%), **Fe^{III}₂DisymDon** (40,5%) et **Fe^{III}₂SymDon** (59,2%) ainsi qu'avec le perchlorate de fer(III) (34,6%). Ces écarts sont largement réduits lorsque la réaction est effectuée en conditions anaérobies, ce qui signifie probablement que, quelle que soit la façon dont la présence de dioxygène dans le milieu réactionnel perturbe la catalyse d'oxydation, le complexe **Fe^{III}₂Ref** y est bien plus sujet que le complexe **Fe^{III}₂SymDon**.

ii – Aspects mécanistiques.

Afin de déterminer l'espèce oxydante dans la réaction d'oxydation du thioanisole décrite ci-dessus, plusieurs études de spectroscopie d'absorption électronique UV/visible et de marquage isotopique ont été réalisées.

A une solution de complexe **Fe^{III}₂Ref**, **Fe^{III}₂DisymDon** ou **Fe^{III}₂SymDon** dans l'acétonitrile ont été ajoutés deux équivalents de peroxyde d'hydrogène à -40°C. L'intermédiaire μ -peroxo-**Fe^{III}Fe^{III}** formé est stable durant plusieurs minutes dans ces conditions. Lorsque le maximum d'absorption à 605 nm est atteint (soit après environ 30 minutes), une solution de 100 équivalents de thioanisole dans l'acétonitrile a été ajoutée au milieu réactionnel (**Figure IV.8**).

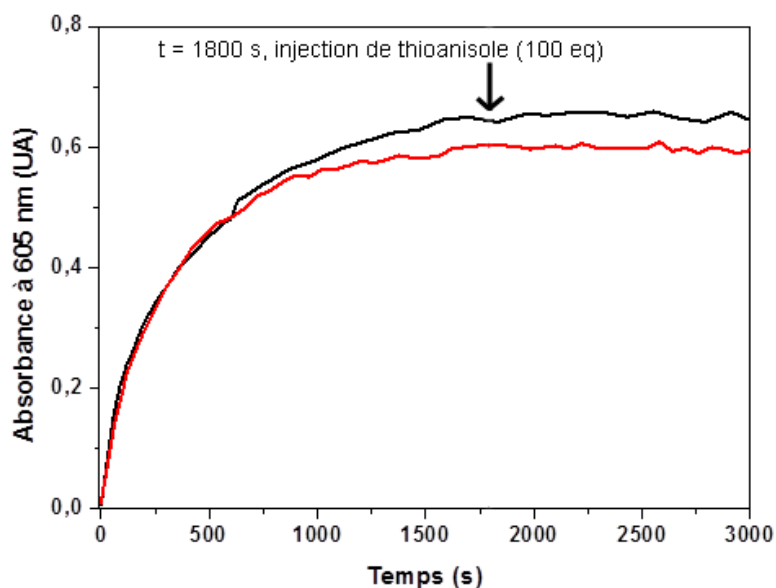


Figure IV.8 : Suivi de l'absorbance à 605 nm lors de l'ajout de 2 équivalents de peroxyde d'hydrogène à une solution de complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$ 0,5 mM, dans l'acétonitrile à -40°C . En noir : aucun ajout de thioanisole en solution. En rouge : ajout de 100 équivalents de thioanisole en solution à $t = 1800$ s.

Aucune différence au niveau de la dégradation de l'intermédiaire μ -peroxy- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ n'a été observée entre l'expérience de contrôle sans ajout de thioanisole et l'expérience avec ajout après 1800 s de 100 équivalents de thioanisole, à la solution d'intermédiaire μ -peroxy- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ dans l'acétonitrile, à basse température. Ceci suggère fortement que l'espèce oxydante, lors de la réaction d'oxydation du thioanisole par le peroxyde d'hydrogène en présence de complexe **$\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$** , **$\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$** ou **$\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$** , n'est pas une espèce de type μ -peroxy- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$, mais plutôt une espèce issue de la dégradation de cet intermédiaire μ -peroxy- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$, telle qu'une espèce bis-oxo- $\text{Fe}^{\text{IV}}\text{Fe}^{\text{IV}}$, comme proposé dans le cas de l'oxydation du dibenzothiophène.

Des expériences de marquage isotopique en présence d'eau marquée H_2^{18}O ont donc été réalisées afin de déterminer si le mécanisme réactionnel d'oxydation du thioanisole par le peroxyde d'hydrogène en présence de complexe **$\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$** , **$\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$** ou **$\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$** faisait intervenir une espèce de type bis-oxo- $\text{Fe}^{\text{IV}}\text{Fe}^{\text{IV}}$ (Figure IV.9).

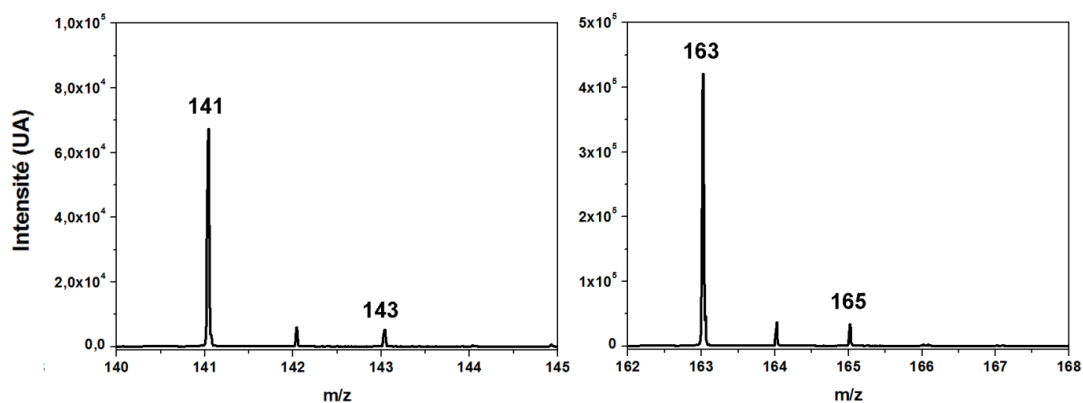


Figure IV.9 : Massifs isotopiques du sulfoxyde de méthyl-phényle (m/z 141) et de l'adduit sulfoxyde de méthyl-phényle + Na (m/z 163) après la réaction d'oxydation du thioanisole par H_2O_2 catalysée par $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$, en présence de 1000 équivalents d'eau marquée H_2^{18}O dans le milieu réactionnel.

Les analyses par spectrométrie de masse ont alors démontré une faible proportion de marquage isotopique ^{18}O sur le sulfoxyde issu de la réaction d'oxydation du thioanisole. Contrairement aux résultats observés et au mécanisme proposé dans le cas de l'oxydation du dibenzothiophène, un faible marquage isotopique sur le produit d'oxydation pourrait suggérer un mécanisme pour lequel l'espèce oxydante n'est pas une espèce de type bis-oxo- $\text{Fe}^{\text{IV}}\text{Fe}^{\text{IV}}$. Cependant, d'après les données de spectroscopie d'absorption électronique UV/visible décrites précédemment, l'intermédiaire μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ n'est pas non plus l'espèce oxydante dans la réaction d'oxydation du dibenzothiophène.

A ce point de la réflexion, il paraît important de signaler que des expériences de marquage isotopique similaires ont été conduites lors de l'étude de l'oxydation d'autres substrats, et que ces études ont révélé que la présence d'eau dans le milieu réactionnel perturbe fortement l'activité catalytique des complexes **$\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$** , **$\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$** et **$\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$** . Dans les cas du cyclooctène et du diphenylméthane (qui seront décrits par la suite), aucune activité catalytique n'a été observée lors des expériences réalisées en présence d'eau marquée H_2^{18}O dans le milieu réactionnel. La présence d'eau dans le milieu réactionnel (en quantité importante, les 1000 équivalents d' H_2^{18}O présents représentant en réalité 15% du volume réactionnel) perturbe donc fortement les réactions d'oxydation de différents substrats par le peroxyde d'hydrogène en présence de complexe **$\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$** , **$\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$** ou **$\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$** . Les résultats obtenus dans le cas de l'étude de marquage isotopique pour la réaction d'oxydation du thioanisole (décrite dans ce paragraphe), à savoir la faible proportion de marquage isotopique observée sur le produit d'oxydation, ne sont donc pas forcément imputables à un aspect mécanistique de la réaction, mais plutôt à une inhibition de la catalyse d'oxydation du thioanisole, causée par la présence d'eau en quantité importante dans le milieu réactionnel. Les effets de l'eau sur les réactions d'oxydation de différents substrats par le peroxyde d'hydrogène en présence de complexe **$\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$** , **$\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$** ou **$\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$** seront décrits plus loin dans ce chapitre.

L'étude de la réaction d'oxydation du thioanisole par le peroxyde d'hydrogène catalysée par les complexes **$\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$** , **$\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$** et **$\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$** soulève donc plus de questions qu'elle n'apporte de réponses. Afin de proposer des hypothèses quant aux interrogations persistantes dans cette étude, plusieurs expériences devront être effectuées. Malgré cela, il apparaît clair que le thioanisole n'est pas un substrat adapté pour comparer nos complexes binucléaires à fer en catalyse d'oxydation, celui-ci étant trop facilement oxydé par le peroxyde d'hydrogène en présence de simples ions Fe^{III} en solution.

2 – Réactions d'époxydation du cyclooctène.

i – Catalyse d'oxydation.

La réaction d'oxydation du cyclooctène par le peroxyde d'hydrogène en présence de complexe **Fe^{III}₂Ref**, **Fe^{III}₂DisymDon** ou **Fe^{III}₂SymDon**, en conditions aérobies et anaérobies, a été suivie par chromatographie en phase gazeuse (GC) (**Schéma IV.3**). Les résultats obtenus ont été regroupés dans le **Tableau IV.2**.

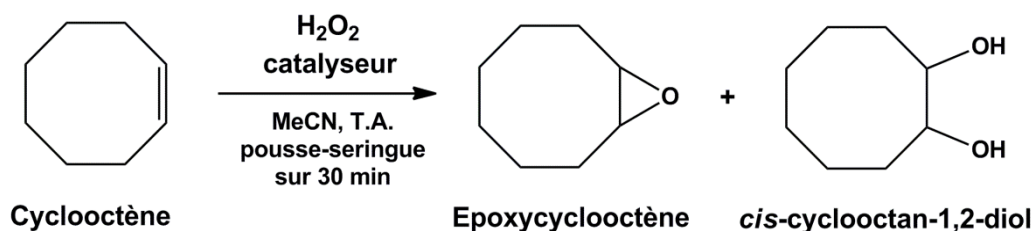


Schéma IV.3 : Oxydation du cyclooctène par le peroxyde d'hydrogène en présence de catalyseur, dans l'acétonitrile à température ambiante.

Tableau IV.2 : Rendements, conversion (en pourcentage par rapport à l'oxydant H₂O₂) et valeurs de TON pour la réaction d'oxydation du cyclooctène par le peroxyde d'hydrogène en présence de catalyseur, dans l'acétonitrile à température ambiante (estimée à 20°C) et en conditions aérobies. Conditions complexe/substrat/H₂O₂ : 1 / 1000 / 10.

Catalyseur	Produit	TON	Rendement (%)	Conversion (%)
Fe^{III}₂Ref	<i>époxyde</i>	7,8	78,0	78,0
	<i>cis</i> -1,2-diol	0,0	0,0	
Fe^{III}₂DisymDon	<i>époxyde</i>	7,9	79,0	79,0
	<i>cis</i> -1,2-diol	0,0	0,0	
Fe^{III}₂SymDon	<i>époxyde</i>	7,3	73,0	73,0
	<i>cis</i> -1,2-diol	0,0	0,0	
Fe^{III}(ClO₄)₃^a	<i>époxyde</i>	0,0	0,0	0,0
	<i>cis</i> -1,2-diol	0,0	0,0	
Aucun	<i>époxyde</i>	-	0,0	0,0
	<i>cis</i> -1,2-diol	-	0,0	

^a La concentration en Fe^{III}(ClO₄)₃ est doublée par rapport à celle des complexes Fe^{III}₂Ref, Fe^{III}₂DisymDon ou Fe^{III}₂SymDon afin d'obtenir une concentration en ions Fe^{III} égale dans toutes les expériences. Les valeurs indiquées sont des moyennes, chaque expérience ayant été répétée trois fois.

Dans ces conditions réactionnelles, nous observons un taux de conversion du cyclooctène supérieur à 70% pour chacun des trois complexes **Fe^{III}₂Ref**, **Fe^{III}₂DisymDon** et **Fe^{III}₂SymDon**, avec une excellente chimiosélectivité en faveur de la formation de l'époxycyclooctène. Qui plus est, dans ce cas, les expériences de contrôle avec et sans perchlorate de fer(III) en solution se révèlent négatives. Ces résultats sont comparables aux résultats obtenus par Kodera, Réglér et *al.* en 2005 avec le complexe binculéaire à fer [Fe^{III}₂(6-HPA)(O)(H₂O)₂](ClO₄)₄, qui présente (dans les mêmes conditions) un taux de conversion du cyclooctène de 77%, avec une excellente chimiosélectivité en faveur de la réaction d'époxydation du cyclooctène (75% de conversion en époxyde et 2% de conversion en *cis*-1,2-diol).¹⁰

Afin de tester les limites de nos complexes $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$, $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$ et $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$, cette réaction a été étudiée dans les mêmes conditions, à l'exception d'une augmentation de la quantité de peroxyde d'hydrogène ajoutée au milieu, qui s'élève dans ce cas à 200 équivalents pour 1 (ou 2) équivalent(s) de catalyseur (**Tableau IV.3**).

Tableau IV.3 : Rendements, conversion (en pourcentage par rapport à l'oxydant H_2O_2) et valeurs de TON pour la réaction d'oxydation du cyclooctène par le peroxyde d'hydrogène en présence de catalyseur, dans l'acétonitrile à température ambiante (estimée à 20°C). Conditions complexe/substrat/ H_2O_2 : 1 / 1000 / 200.

Catalyseur	Produit	TON	Rendement (%)	Conversion (%)	Conditions
Fe ^{III} ₂ Ref	époxyde	45,3	22,7	23,0	aérobies
	cis-1,2-diol	0,5	0,3		
Fe ^{III} ₂ DisymDon	époxyde	37,1	18,6	19,3	
	cis-1,2-diol	1,4	0,7		
Fe ^{III} ₂ SymDon	époxyde	33,7	16,9	17,3	
	cis-1,2-diol	0,8	0,4		
Fe ^{III} (ClO ₄) ₃ ^a	époxyde	0,0	0,0	0,0	
	cis-1,2-diol	0,0	0,0		
Aucun	époxyde	-	0,0	0,0	
	cis-1,2-diol	-	0,0		
Fe ^{III} ₂ Ref	époxyde	42,7	21,4	21,6	anaérobies
	cis-1,2-diol	0,3	0,2		
Fe ^{III} ₂ DisymDon	époxyde	29,0	14,5	15,4	
	cis-1,2-diol	1,7	0,9		
Fe ^{III} ₂ SymDon	époxyde	23,6	11,8	12,0	
	cis-1,2-diol	0,4	0,2		
Fe ^{III} (ClO ₄) ₃ ^a	époxyde	1,3	1,3	1,3	
	cis-1,2-diol	0,0	0,0		
Aucun	époxyde	-	-	-	
	cis-1,2-diol	-	-		

^a La concentration en $\text{Fe}^{\text{III}}(\text{ClO}_4)_3$ est doublée par rapport à celle des complexes $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$, $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$ ou $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$ afin d'obtenir une concentration en ions Fe^{III} égale dans toutes les expériences. Les valeurs indiquées sont des moyennes, chaque expérience ayant été répétée trois fois.

Dans ces conditions, une chute dramatique des taux de conversion du cyclooctène est observée (entre 17,3 et 23%), et nos résultats ne sont alors plus comparables à ceux obtenus par Kodera, Réglier *et al.*, qui dans des conditions proches (150 équivalents de peroxyde d'hydrogène pour 1 équivalent de catalyseur) avaient obtenu un taux de conversion du cyclooctène de 72% (70% en époxyde et 2% en *cis-1,2-diol*) soit 108 cycles catalytiques. Ces résultats, par ailleurs, restent jusqu'à présent les meilleurs résultats obtenus pour l'oxydation du cyclooctène catalysée par un complexe binucléaire à fer.

Il apparaît également que dans ce cas, la présence de dioxygène dans le milieu réactionnel a une influence bien plus faible sur le taux de conversion du cyclooctène, que dans le cas de la réaction d'oxydation du thioanisole.

Enfin, contrairement à ce qui a été observé dans le cas de la réaction d'oxydation du thioanisole, le complexe **Fe^{III}₂Ref** est visiblement le plus efficace pour catalyser la réaction d'oxydation du cyclooctène, bien que les écarts avec les deux autres complexes soient faibles (23% de conversion pour le complexe **Fe^{III}₂Ref**, contre 19,3 et 17,3% respectivement pour les complexes **Fe^{III}₂DisymDon** et **Fe^{III}₂SymDon**). L'interférence créée par la présence du dioxygène ayant été écartée pour cette réaction, l'hypothèse suivante peut être émise afin d'expliquer ce résultat : la rupture homolytique de la liaison O-O de l'intermédiaire μ -peroxo-Fe^{III}Fe^{III}, formé par ajout de peroxyde d'hydrogène dans le milieu réactionnel, provoque la formation d'une espèce bis-oxo-Fe^{IV}Fe^{IV}, stabilisée par la présence de groupements électro-donneurs dans la seconde sphère de coordination des complexes **Fe^{III}₂DisymDon** et **Fe^{III}₂SymDon**. Quand bien même cette stabilisation permettrait d'allonger la durée de vie de cette espèce bis-oxo-Fe^{IV}Fe^{IV} (qui est vraisemblablement l'espèce oxydante du cycle catalytique) et donc d'augmenter la probabilité de rencontre efficace entre celle-ci et une molécule de cyclooctène, elle peut potentiellement provoquer une diminution de l'électrophilie des centres Fe^{IV}=O, et donc une diminution de la réactivité envers le cyclooctène.

ii – Aspects mécanistiques.

Des études de marquage isotopique en présence d'eau marquée H₂¹⁸O ont été effectuées afin de proposer un mécanisme réactionnel pour la réaction d'oxydation du cyclooctène par le peroxyde d'hydrogène en présence des complexes **Fe^{III}₂Ref**, **Fe^{III}₂DisymDon** et **Fe^{III}₂SymDon**. Cependant, des problèmes liés à la présence d'eau dans le milieu réactionnel ont entravé cette démarche. En effet, il s'avère que la présence d'eau dans le milieu réactionnel, même en faible quantité, inhibe fortement (voire totalement) l'activité catalytique des complexes **Fe^{III}₂Ref**, **Fe^{III}₂DisymDon** et **Fe^{III}₂SymDon**. Nous ne sommes donc pas en mesure de proposer un mécanisme pour l'oxydation du cyclooctène par le peroxyde d'hydrogène, catalysée par les complexes **Fe^{III}₂Ref**, **Fe^{III}₂DisymDon** et **Fe^{III}₂SymDon**. En revanche, par analogie avec les différents mécanismes proposés dans la littérature (dans les cas des porphyrines¹¹ ou des complexes mononucléaires à fer¹²), il est probable que l'espèce oxydante soit une espèce de type bis-oxo-Fe^{IV}Fe^{IV}. Des expériences de spectroscopie d'absorption électronique UV/visible (tout-à-fait similaires à celles décrites précédemment dans le cas de l'oxydation du thioanisole) ont en effet exclu la possibilité que l'intermédiaire μ -peroxo-Fe^{III}Fe^{III} soit l'espèce oxydante de la réaction d'oxydation du cyclooctène.

B – Réactions d'abstraction d'hydrogène.

Afin d'observer la capacité des complexes $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$, $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$ et $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$ à réaliser des réactions d'abstraction d'hydrogène en présence de peroxyde d'hydrogène, nous avons étudié la réaction d'oxydation de différents substrats, ayant des énergies de dissociation de liaison C-H (BDE) plus ou moins élevées. Les valeurs des énergies de dissociation de liaison C-H des différents composés utilisés dans cette étude sont regroupées dans le **Tableau IV.4**.

Tableau IV.4 : Energies de dissociation de liaison C-H (BDE) des différents composés utilisés dans l'étude de la réaction d'abstraction d'hydrogène.¹³

Composé	Energie de dissociation de liaison C-H (kcal.mol ⁻¹)
Fluorène	80
Cylohexène	82
Diphénylméthane	84
Ethylbenzène	86
Toluène	88
Cyclohexane	99
Méthane	104

1 – Oxydation du fluorène et du diphénylméthane.

La réaction d'oxydation du fluorène en fluorénone, par le peroxyde d'hydrogène en présence de complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$, $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$ ou $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$, en conditions aérobies, a été suivie par chromatographie en phase liquide (**Schéma IV.4**). Les résultats obtenus ont été regroupés dans le **Tableau IV.5**.

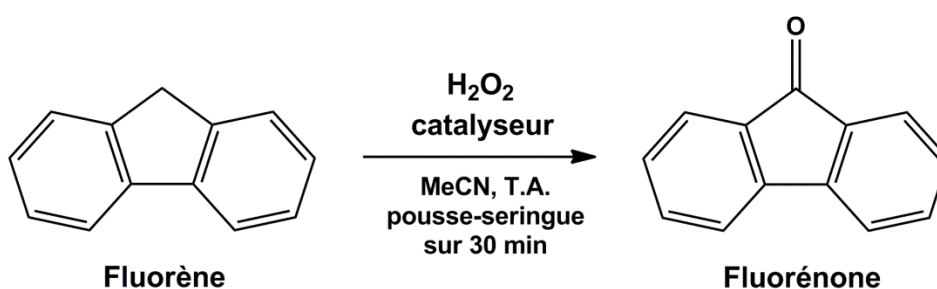


Schéma IV.4 : Oxydation du fluorène par le peroxyde d'hydrogène en présence de catalyseur, dans l'acétonitrile à température ambiante.

Tableau IV.5 : Rendements, conversion (en pourcentage par rapport à l'oxydant H₂O₂) et valeurs de TON pour la réaction d'oxydation du fluorène par le peroxyde d'hydrogène en présence de catalyseur, dans l'acétonitrile à température ambiante (estimée à 20°C) et en conditions aérobies. Conditions complexe/substrat/H₂O₂ : 1 / 1000 / 100.

Catalyseur	Produit	TON	Rendement (%)	Conversion (%)
Fe^{III}₂Ref	<i>fluorénone</i>	45,7	45,7	45,7
Fe^{III}₂DisymDon		46,5	46,5	46,5
Fe^{III}₂SymDon		46,9	46,9	46,9
Fe^{III}(ClO₄)₃^a		1,2	2,4	2,4
Aucun		-	0,0	0,0

^a La concentration en Fe^{III}(ClO₄)₃ est doublée par rapport à celle des complexes Fe^{III}₂Ref, Fe^{III}₂DisymDon ou Fe^{III}₂SymDon afin d'obtenir une concentration en ions Fe^{III} égale dans toutes les expériences. Les valeurs indiquées sont des moyennes, chaque expérience ayant été répétée trois fois.

Il est important de noter que la quantité de fluorène en solution est limitée par sa solubilité moyenne dans l'acétonitrile à température ambiante. Pour cette raison, seulement 200 équivalents du fluorène pour 1 (ou 2) équivalent(s) de catalyseur sont présents dans le milieu réactionnel. Dans ces conditions, les taux de conversion obtenus (environ 46%) sont similaires pour les trois complexes **Fe^{III}₂Ref**, **Fe^{III}₂DisymDon** et **Fe^{III}₂SymDon**. L'expérience de contrôle avec le perchlorate de fer(III) présente un taux de conversion faible de 2,4%, et en absence de catalyseur, aucun produit d'oxydation n'est observé à l'issue de la réaction.

De plus, aucune trace de 9-hydroxyfluorène n'est observée à l'issue de la réaction, signifiant que la réaction de suroxydation de celui-ci, conduisant à la formation de fluorénone, est largement favorisée. En effet, étant donné le large excès de fluorène présent en solution, l'oxydation de celui-ci en 9-hydroxyfluorène est en théorie statistiquement plus favorable que la suroxydation du 9-hydroxyfluorène en fluorénone. Malgré cela, les résultats obtenus indiquent que le 9-hydroxyfluorène formé lors de la réaction est totalement converti en fluorénone à l'issue de cette réaction. Les aspects mécanistiques pouvant être dérivés de cette observation seront discutés plus tard dans ce chapitre.

La réaction d'oxydation du diphenylméthane en benzophénone, par le peroxyde d'hydrogène en présence de complexe **Fe^{III}₂Ref**, **Fe^{III}₂DisymDon** ou **Fe^{III}₂SymDon**, en conditions aérobies et anaérobies, a été suivie par chromatographie en phase gazeuse (**Schéma IV.5**). Les résultats obtenus ont été regroupés dans le **Tableau IV.6**.

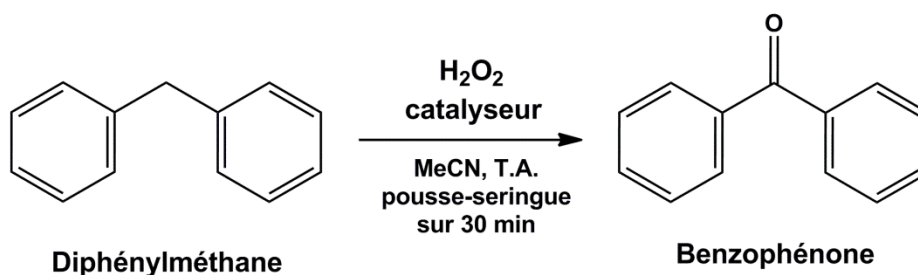


Schéma IV.5 : Oxydation du diphénylméthane par le peroxyde d'hydrogène en présence de catalyseur, dans l'acétonitrile à température ambiante.

Tableau IV.6 : Rendements, conversion (en pourcentage par rapport à l'oxydant H_2O_2) et valeurs de TON pour la réaction d'oxydation du diphénylméthane par le peroxyde d'hydrogène en présence de catalyseur, dans l'acétonitrile à température ambiante (estimée à 20°C). Conditions complexe/substrat/ H_2O_2 : 1 / 1000 / 100.

Catalyseur	Produit	TON	Rendement (%)	Conversion (%)	Conditions
$\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$	<i>Benzo-phénone</i>	45,2	45,2	45,2	aérobies
$\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$		41,6	41,6	41,6	
$\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$		44,4	44,4	44,4	
$\text{Fe}^{\text{III}}(\text{ClO}_4)_3^a$		2,4	4,8	4,8	
Aucun		-	0,1	0,1	
$\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$		44,5	44,5	44,5	anaérobies
$\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$		38,7	38,7	38,7	
$\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$		43,2	43,2	43,2	
$\text{Fe}^{\text{III}}(\text{ClO}_4)_3^a$		4,0	8,0	8,0	
Aucun		-	-	-	

^a La concentration en $\text{Fe}^{\text{III}}(\text{ClO}_4)_3$ est doublée par rapport à celle des complexes $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$, $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$ ou $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$ afin d'obtenir une concentration en ions Fe^{III} égale dans toutes les expériences. Les valeurs indiquées sont des moyennes, chaque expérience ayant été répétée trois fois.

Pour cette réaction d'oxydation du diphénylméthane, les taux de conversion obtenus pour les complexes $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$ et $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$ sont similaires (environ 45%) et une valeur de taux de conversion légèrement plus faible (41,6 %) est obtenue avec le complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$. De plus, ces valeurs sont également légèrement plus faibles que les valeurs de taux de conversion obtenues pour la réaction d'oxydation du fluorène, ce qui est en accord avec le fait que la valeur d'énergie de dissociation de liaison C-H du diphénylméthane est un peu plus élevée que celle du fluorène (respectivement 84 et 80 kcal.mol^{-1}).

En revanche, il apparaît que dans le cas de cette réaction, la présence d'oxygène dans le milieu provoque l'augmentation du taux de conversion du diphénylméthane en benzophénone, excepté dans le cas de l'expérience de contrôle avec le perchlorate de fer(III), pour laquelle le taux de conversion est quasiment multiplié par deux (de 4,8 à 8%) en absence de dioxygène dans le milieu réactionnel, par rapport au taux de conversion obtenu en conditions aérobies. Ceci est en contraste avec les observations effectuées pour la réaction d'oxydation du thioanisole, mais peut tout à fait être expliqué par la différence de mécanisme entre les réactions de transfert d'oxygène et d'abstraction d'hydrogène. Par analogie avec le mécanisme d'hydroxylation du méthane par le centre binucléaire à fer de la SMMO décrit précédemment (voir Chapitre I), l'oxydation du fluorène ou du diphénylméthane fait possiblement intervenir une espèce radicalaire ou carbocationique, ayant la capacité de réagir avec le dioxygène présent dans le milieu réactionnel. Cette hypothèse suppose toutefois que le mécanisme mis en œuvre lors de cette réaction ne soit pas centré sur le métal.

Il est également nécessaire de noter que, de façon similaire à ce qui fut observé dans le cas de la réaction d'oxydation du fluorène, aucune trace de diphénylméthanol n'a été détectée à l'issue de la réaction, indiquant que la réaction de suroxydation du diphénylméthanol en benzophénone est largement favorisée par rapport à l'oxydation du diphénylméthane en diphénylméthanol. Encore une fois, les implications mécanistiques issues de ces données seront discutées par la suite.

2 – Oxydation du cyclohexène.

La réaction d'oxydation du cyclohexène par le peroxyde d'hydrogène en présence de complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$, $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$ ou $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$, en conditions aérobies et anaérobies, a été suivie par chromatographie en phase gazeuse (**Schéma IV.6**). Les résultats obtenus ont été regroupés dans les **Tableaux IV.7 et IV.8**.

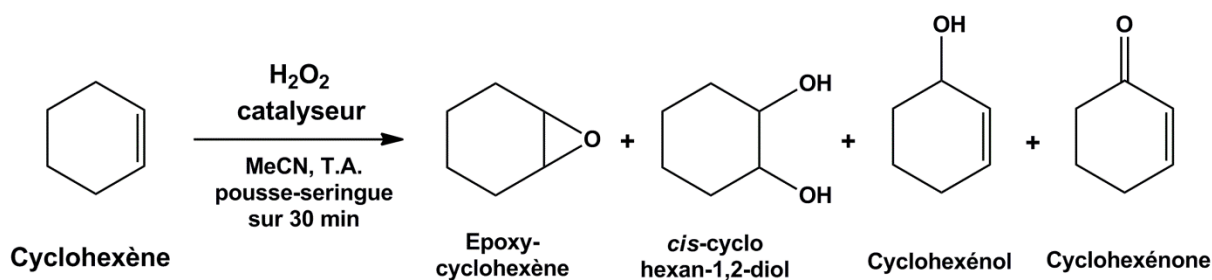


Schéma IV.6 : Oxydation du cyclohexène par le peroxyde d'hydrogène en présence de catalyseur, dans l'acétonitrile à température ambiante (estimée à 20°C).

Tableau IV.7 : Rendements, conversion (en pourcentage par rapport à l'oxydant H₂O₂) et valeurs de TON pour la réaction d'oxydation du cyclohexène par le peroxyde d'hydrogène en présence de catalyseur, dans l'acétonitrile à température ambiante (estimée à 20°C) et en conditions aérobies. Conditions complexe/substrat/H₂O₂ : 1 / 1000 / 100.

Catalyseur	Produit	TON	Rendement (%)	Conversion (%)
Fe^{III}₂Ref	<i>époxyde</i>	2,2	2,2	42,9
	<i>cis-1,2-diol</i>	0,0	0,0	
	<i>énol</i>	18,3	18,3	
	<i>énone</i>	22,4	22,4	
Fe^{III}₂DisymDon	<i>époxyde</i>	3,5	3,5	53,0
	<i>cis-1,2-diol</i>	0,0	0,0	
	<i>énol</i>	21,8	21,8	
	<i>énone</i>	27,7	27,7	
Fe^{III}₂SymDon	<i>époxyde</i>	1,8	1,8	50,6
	<i>cis-1,2-diol</i>	0,0	0,0	
	<i>énol</i>	17,2	17,2	
	<i>énone</i>	31,6	31,6	
Fe^{III}(ClO₄)₃^a	<i>époxyde</i>	0,05	0,1	11,3
	<i>cis-1,2-diol</i>	0,0	0,0	
	<i>énol</i>	2,5	5,0	
	<i>énone</i>	3,1	6,2	
Aucun	<i>époxyde</i>	-	0,1	1,9
	<i>cis-1,2-diol</i>	-	0,0	
	<i>énol</i>	-	0,4	
	<i>énone</i>	-	1,4	

^a La concentration en Fe^{III}(ClO₄)₃ est doublée par rapport à celle des complexes Fe^{III}₂Ref, Fe^{III}₂DisymDon ou Fe^{III}₂SymDon afin d'obtenir une concentration en ions Fe^{III} égale dans toutes les expériences. Les valeurs indiquées sont des moyennes, chaque expérience ayant été répétée trois fois.

En conditions aérobies, le taux de conversion du cyclohexène par le peroxyde d'hydrogène est plus élevé en présence des complexes **Fe^{III}₂DisymDon** et **Fe^{III}₂SymDon** (respectivement 53 et 50,6%) qu'en présence du complexe **Fe^{III}₂Ref** (42,9%). Cependant, quel que soit le complexe présent en solution, nous pouvons clairement observer une chimiosélectivité importante en faveur de la réaction d'abstraction d'hydrogène (conduisant à la formation de cyclohexénol et cyclohexénone) par rapport à la réaction de transfert d'oxygène (conduisant à la formation d'époxycyclohexène et de *cis*-cyclohex-1,2-diol), ce qui n'était pas le cas lors de l'étude de l'oxydation du cyclooctène (où aucun produit de réaction d'abstraction d'hydrogène n'était observé). Cette chimiosélectivité peut s'expliquer par le fait que l'énergie de dissociation de la liaison C-H allylique est plus faible pour le cyclohexène (82 kcal.mol⁻¹) que pour le cyclooctène (86 kcal.mol⁻¹). Cette différence engendre une certaine chimiosélectivité du cyclohexène envers l'abstraction d'hydrogène par rapport au transfert d'oxygène.

Nous observons également une chimiosélectivité croissante envers la formation de cyclohexénone lorsque la quantité de groupements électro-donneurs présents dans la seconde sphère de coordination du complexe en solution augmente. En effet, la proportion de

cyclohexénone formée, par rapport aux autres produits d'oxydation, est plus importante dans le cas du complexe **Fe^{III}₂SymDon**, représentant 62% des produits formés, contre 52% dans le cas des complexes **Fe^{III}₂DisymDon** et **Fe^{III}₂Ref**.

Tableau IV.8 : Rendements, conversion (en pourcentage par rapport à l'oxydant H₂O₂) et valeurs de TON pour la réaction d'oxydation du cyclohexène par le peroxyde d'hydrogène en présence de catalyseur, dans l'acétonitrile à température ambiante (estimée à 20°C) et en conditions anaérobies. Conditions complexe/substrat/H₂O₂ : 1 / 1000 / 100.

Catalyseur	Produit	TON	Rendement (%)	Conversion (%)
Fe^{III}₂Ref	<i>époxyde</i>	2,4	2,4	53,8
	<i>cis-1,2-diol</i>	0,0	0,0	
	<i>énol</i>	23,9	23,9	
	<i>énone</i>	27,5	27,5	
Fe^{III}₂DisymDon	<i>époxyde</i>	4,7	4,7	60,1
	<i>cis-1,2-diol</i>	0,0	0,0	
	<i>énol</i>	27,0	27,0	
	<i>énone</i>	28,4	28,4	
Fe^{III}₂SymDon	<i>époxyde</i>	1,5	1,5	54,8
	<i>cis-1,2-diol</i>	0,0	0,0	
	<i>énol</i>	21,0	21,0	
	<i>énone</i>	32,3	32,3	
Fe^{III}(ClO₄)₃^a	<i>époxyde</i>	0,1	0,2	9,0
	<i>cis-1,2-diol</i>	0,0	0,0	
	<i>énol</i>	0,2	0,4	
	<i>énone</i>	4,2	8,4	

^a La concentration en Fe^{III}(ClO₄)₃ est doublée par rapport à celle des complexes Fe^{III}₂Ref, Fe^{III}₂DisymDon ou Fe^{III}₂SymDon afin d'obtenir une concentration en ions Fe^{III} égale dans toutes les expériences. Les valeurs indiquées sont des moyennes, chaque expérience ayant été répétée trois fois.

En conditions anaérobies, les tendances observées sont similaires aux tendances décrites pour la réaction d'oxydation du cyclohexène en conditions aérobies (chimiosélectivité globale envers l'abstraction d'hydrogène, proportion de cyclohexénone formée plus importante dans le cas du complexe **Fe^{III}₂SymDon**). Cependant, le taux de conversion du cyclohexène est légèrement plus important lorsque la réaction est réalisée en absence de dioxygène dans le milieu réactionnel (de 42,9 à 53% en conditions aérobies, et de 53,8 à 60,1% en conditions anaérobies).

3 – Oxydation de l'éthylbenzène et du toluène.

La réaction d'oxydation de l'éthylbenzène par le peroxyde d'hydrogène en présence de complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$, $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$ ou $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$, en conditions aérobies et anaérobies, a été suivie par chromatographie en phase gazeuse (**Schéma IV.7**). Les résultats obtenus ont été regroupés dans le **Tableau IV.9**.

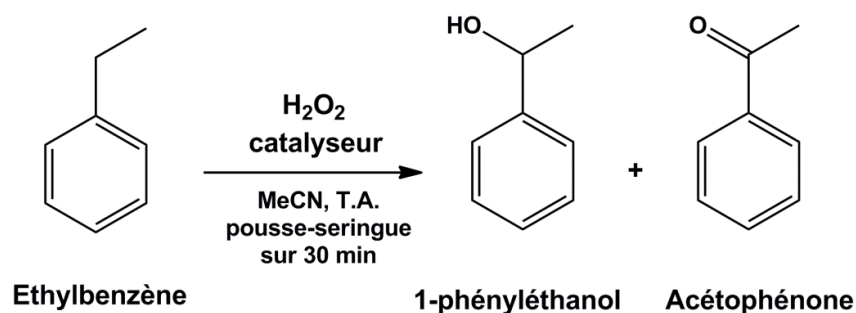


Schéma IV.7 : Oxydation de l'éthylbenzène par le peroxyde d'hydrogène en présence de catalyseur, dans l'acétonitrile à température ambiante.

Tableau IV.9 : Rendements, conversion (en pourcentage par rapport à l'oxydant H₂O₂) et valeurs de TON pour la réaction d'oxydation de l'éthylbenzène par le peroxyde d'hydrogène en présence de catalyseur, dans l'acétonitrile à température ambiante (estimée à 20°C). Conditions complexe/substrat/H₂O₂ : 1 / 1000 / 100.

Catalyseur	Produit	TON	Rendement (%)	Conversion (%)	Conditions
Fe ^{III} ₂ Ref	alcool	18,9	18,9	58,8	aérobies
	cétone	39,9	39,9		
Fe ^{III} ₂ DisymDon	alcool	17,2	17,2	54,1	
	cétone	36,9	36,9		
Fe ^{III} ₂ SymDon	alcool	12,4	12,4	58,2	
	cétone	45,8	45,8		
Fe ^{III} (ClO ₄) ₃ ^a	alcool	0,9	1,8	4,2	
	cétone	1,2	2,4		
Aucun	alcool	-	0,3	0,7	
	cétone	-	0,4		
Fe ^{III} ₂ Ref	alcool	24,2	24,2	59,1	anaérobies
	cétone	34,9	34,9		
Fe ^{III} ₂ DisymDon	alcool	20,9	20,9	50,5	
	cétone	29,6	29,6		
Fe ^{III} ₂ SymDon	alcool	15,5	15,5	55,4	
	cétone	39,9	39,9		
Fe ^{III} (ClO ₄) ₃ ^a	alcool	3,9	7,8	16,4	
	cétone	4,2	8,4		
Aucun	alcool	-	-	-	
	cétone	-	-		

^a La concentration en Fe^{III}(ClO₄)₃ est doublée par rapport à celle des complexes Fe^{III}₂Ref, Fe^{III}₂DisymDon ou Fe^{III}₂SymDon afin d'obtenir une concentration en ions Fe^{III} égale dans toutes les expériences. Les valeurs indiquées sont des moyennes, chaque expérience ayant été répétée trois fois.

Quelles que soient les conditions, les taux de conversion observés pour la réaction d'oxydation de l'éthylbenzène par le peroxyde d'hydrogène en présence de complexe **Fe^{III}₂Ref**, **Fe^{III}₂DisymDon** ou **Fe^{III}₂SymDon** sont compris entre environ 50 et 60%. En comparaison les valeurs de taux de conversion obtenues dans le cas de l'oxydation du diphenylméthane sont comprises entre environ 39 et 45%. Quand bien même l'énergie de dissociation de liaison C-H du diphenylméthane est inférieure à celle de l'éthylbenzène (respectivement de 84 et 86 kcal.mol⁻¹), ces résultats peuvent s'expliquer par l'encombrement stérique engendré par la présence de deux cycles aromatiques à proximité de la liaison C-H aliphatique dans le cas du diphenylméthane. Ce raisonnement peut également s'appliquer au fluorène, dont les taux de conversion sont également plus faibles (environ 46%) que les taux observés dans le cas de l'oxydation de l'éthylbenzène.

Peu de différences de réactivité sont à noter quant aux résultats obtenus avec les trois complexes **Fe^{III}₂Ref**, **Fe^{III}₂DisymDon** et **Fe^{III}₂SymDon**, hormis la chimiosélectivité globale envers la formation d'acétophénone, qui est plus marquée en présence du complexe **Fe^{III}₂SymDon** qu'en présence des deux autres complexes. La présence d'oxygène dans le

milieu réactionnel ne semble pas perturber le système de façon trop importante, si ce n'est dans le cas de l'expérience de contrôle avec le perchlorate de fer(III) (4,2% de conversion en conditions aérobies contre 16,4% de conversion en conditions aérobies).

Nous avons également étudié la réaction d'oxydation du toluène par le peroxyde d'hydrogène en présence de complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$, $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$ ou $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$, en conditions aérobies et anaérobies, qui a été suivie par chromatographie en phase gazeuse (**Schéma IV.8**). Les résultats obtenus ont été regroupés dans le **Tableau IV.10**.

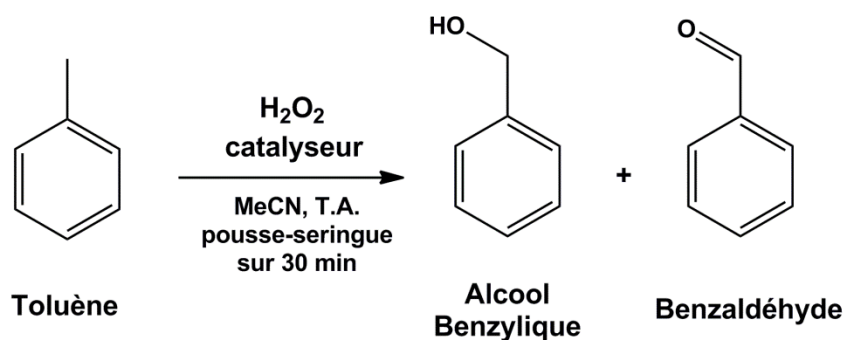


Schéma IV.8 : Oxydation du toluène par le peroxyde d'hydrogène en présence de catalyseur, dans l'acétonitrile à température ambiante.

Tableau IV.10 : Rendements, conversion (en pourcentage par rapport à l'oxydant H₂O₂) et valeurs de TON pour la réaction d'oxydation du toluène par le peroxyde d'hydrogène en présence de catalyseur, dans l'acétonitrile à température ambiante (estimée à 20°C). Conditions complexe/substrat/H₂O₂ : 1 / 1000 / 100.

Catalyseur	Produit	TON	Rendement (%)	Conversion (%)	Conditions
Fe ^{III} ₂ Ref	alcool	1,8	1,8	8,5	aérobies
	aldéhyde	6,7	6,7		
Fe ^{III} ₂ DisymDon	alcool	1,6	1,6	7,5	
	aldéhyde	5,9	5,9		
Fe ^{III} ₂ SymDon	alcool	1,1	1,1	6,2	
	aldéhyde	5,1	5,1		
Fe ^{III} (ClO ₄) ₃ ^a	alcool	0,6	1,2	1,6	
	aldéhyde	0,2	0,4		
Aucun	alcool	-	0,0	0,0	
	aldéhyde	-	0,0		
Fe ^{III} ₂ Ref	alcool	2,5	2,5	10,0	anaérobies
	aldéhyde	7,5	7,5		
Fe ^{III} ₂ DisymDon	alcool	2,6	2,6	9,3	
	aldéhyde	6,7	6,7		
Fe ^{III} ₂ SymDon	alcool	2,9	2,9	9,8	
	aldéhyde	6,9	6,9		
Fe ^{III} (ClO ₄) ₃ ^a	alcool	0,5	1,0	4,4	
	aldéhyde	1,7	3,4		
Aucun	alcool	-	-	-	
	aldéhyde	-	-		

^a La concentration en Fe^{III}(ClO₄)₃ est doublée par rapport à celle des complexes Fe^{III}₂Ref, Fe^{III}₂DisymDon ou Fe^{III}₂SymDon afin d'obtenir une concentration en ions Fe^{III} égale dans toutes les expériences. Les valeurs indiquées sont des moyennes, chaque expérience ayant été répétée trois fois.

Dans le cas de l'oxydation du toluène, une chute dramatique des taux de conversion (par rapport au cas de l'éthylbenzène) est observée pour les trois complexes **Fe^{III}₂Ref**, **Fe^{III}₂DisymDon** et **Fe^{III}₂SymDon**, avec des valeurs inférieures ou égales à 10%, quelles que soient les conditions. Ce résultat démontre les limites des complexes **Fe^{III}₂Ref**, **Fe^{III}₂DisymDon** et **Fe^{III}₂SymDon** à catalyser l'oxydation d'alcanes par le peroxyde d'hydrogène. En effet, la différence d'énergie de dissociation de liaison C-H entre l'éthylbenzène et le toluène n'est que de 2 kcal.mol⁻¹, mais la différence de taux de conversion observée entre ces deux substrats est relativement importante (de 50 à 60% de conversion pour l'éthylbenzène, contre moins de 10% dans le cas du toluène). La valeur d'énergie de dissociation de liaison C-H du toluène, qui est de 88 kcal.mol⁻¹, est donc la valeur limite à partir de laquelle nous pouvons considérer que les complexes **Fe^{III}₂Ref**, **Fe^{III}₂DisymDon** et **Fe^{III}₂SymDon** ne sont plus efficaces pour réaliser la catalyse d'oxydation d'alcanes par le peroxyde d'hydrogène. En revanche, de façon similaire à ce qui fut observé dans le cas de l'oxydation du cyclohexène, les taux de conversion observés en conditions anaérobies sont légèrement supérieurs aux taux de conversion observés lorsque la réaction est conduite en conditions aérobies.

4 – Oxydation du cyclohexane.

La réaction d'oxydation du cyclohexane par le peroxyde d'hydrogène en présence de complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$, $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$ ou $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$, en conditions aérobies et anaérobies, a été suivie par chromatographie en phase gazeuse (**Schéma IV.9**). Les résultats obtenus ont été regroupés dans le **Tableau IV.11**.

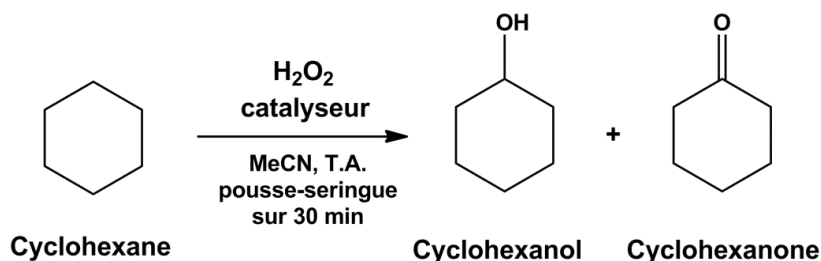


Schéma IV.9 : Oxydation du cyclohexane par le peroxyde d'hydrogène en présence de catalyseur, dans l'acétonitrile à température ambiante.

Tableau IV.11 : Rendements, conversion (en pourcentage par rapport à l'oxydant H_2O_2) et valeurs de TON pour la réaction d'oxydation du cyclohexane par le peroxyde d'hydrogène en présence de catalyseur, dans l'acétonitrile à température ambiante (estimée à 20°C). Conditions complexe/substrat/ H_2O_2 : 1 / 1000 / 100.

Catalyseur	Produit	TON	Rendement (%)	Conversion (%)	Conditions
Fe ^{III} ₂ Ref	alcool	4,0	4,0	8,8	aérobies
	cétone	4,8	4,8		
Fe ^{III} ₂ DisymDon	alcool	4,6	4,6	10,4	
	cétone	5,8	5,8		
Fe ^{III} ₂ SymDon	alcool	4,5	4,5	11,6	
	cétone	7,1	7,1		
Fe ^{III} (ClO ₄) ₃ ^a	alcool	0,9	1,8	2,4	
	cétone	0,3	0,6		
Aucun	alcool	0,0	0,0	0,0	
	cétone	0,0	0,0		
Fe ^{III} ₂ Ref	alcool	3,0	3,0	6,7	anaérobies
	cétone	3,7	3,7		
Fe ^{III} ₂ DisymDon	alcool	4,5	4,5	8,4	
	cétone	3,9	3,9		
Fe ^{III} ₂ SymDon	alcool	3,6	3,6	9,4	
	cétone	5,8	5,8		
Fe ^{III} (ClO ₄) ₃ ^a	alcool	1,7	3,4	4,6	
	cétone	0,6	1,2		
Aucun	alcool	-	-	-	
	cétone	-	-		

^a La concentration en $\text{Fe}^{\text{III}}(\text{ClO}_4)_3$ est doublée par rapport à celle des complexes $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$, $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$ ou $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$ afin d'obtenir une concentration en ions Fe^{III} égale dans toutes les expériences. Les valeurs indiquées sont des moyennes, chaque expérience ayant été répétée trois fois.

Encore une fois, l'énergie de dissociation de liaison C-H du cyclohexane étant élevée (99 kcal.mol⁻¹), les faibles valeurs de taux de conversion obtenues pour l'oxydation de celui-ci ne sont pas surprenantes, avec toutefois un taux de conversion de 11,6% lorsque le complexe **$\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$** est présent en solution, en conditions aérobies. Une faible tendance peut être observée en fonction des différents complexes, avec des taux de conversion plus élevés lorsque la seconde sphère de coordination du complexe en solution est riche en groupements électro-donneurs. Ceci étant dit, les résultats observés, en particulier le rapport alcool/cétone obtenu lors de l'oxydation du cyclohexane, permettent de renseigner certains aspects mécanistiques des réactions d'abstraction d'hydrogène que nous avons décrites jusqu'à présent.

5 – Aspects mécanistiques des réactions d'abstraction d'hydrogène.

Les résultats obtenus lors de l'étude des réactions d'abstraction d'hydrogène catalysées par les complexes **$\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$** , **$\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$** et **$\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$** permettent difficilement de proposer un mécanisme consensus. De plus, peu de données spectroscopiques ont pu être obtenues, et les expériences de marquage isotopique en présence d'eau marquée H_2^{18}O ne nous ont procuré aucune information, en raison de l'inhibition de l'activité catalytique provoquée par la présence d'eau dans le milieu réactionnel. Cependant, les différences observées entre les réactions d'abstraction d'hydrogène des différents substrats étudiés permettent de proposer plusieurs hypothèses quant au(x) mécanisme(s) mis en jeu dans ces réactions.

Des analyses par spectroscopie d'absorption UV/visible (similaires en tout point à celles qui ont été décrites pour la réaction d'oxydation du thioanisole) permettent d'exclure l'intermédiaire μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ comme espèce oxydante lors des réactions d'abstraction d'hydrogène étudiées. L'injection de substrat (cyclohexène, fluorène, diphénylméthane, éthylbenzène, toluène ou cyclohexane) dans une solution d'intermédiaire μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ formé à partir de complexe **$\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$** , **$\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$** ou **$\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$** à -40°C), ne provoque en effet aucun changement vis-à-vis de la cinétique de dégradation de cet intermédiaire par rapport à la cinétique de dégradation en absence de substrat.

Les résultats observés lors de l'oxydation du fluorène, du diphénylméthane, de l'éthylbenzène ou du toluène, et les informations mécanistiques qui pourraient en être tirées, ne sont pas forcément transposables à l'oxydation du cyclohexane. En effet, les liaisons C-H en position benzylique étant particulièrement « activées » (en raison de la délocalisation rendue possible par la proximité du/des cycle(s) aromatique(s)), leur réactivité vis-à-vis de la réaction d'abstraction d'hydrogène n'est pas comparable à celle des liaisons C-H du cyclohexane.

Lors des réactions d'oxydation du toluène et du cyclohexène, des taux de conversion supérieurs sont observés en conditions anaérobies, ce qui suggère une interaction néfaste du dioxygène avec les espèces actives impliquées dans ces réactions. Ces résultats contrastent avec les résultats obtenus pour le fluorène, le diphénylméthane, l'éthylbenzène et le

cyclohexane. Malheureusement nous n'avons à ce jour aucune hypothèse en accord avec les différents résultats obtenus sur ce point.

Le point le plus intéressant parmi tous ces résultats est sans doute la tendance générale à la suroxydation, observée pour toutes les réactions d'abstraction d'hydrogène étudiées. En effet, aucune trace de 9-hydroxyfluorène ni de diphénylméthanol n'a été observée lors des réactions d'oxydation du fluorène et du diphénylméthane respectivement. Qui plus est, des ratios *alcool/cétone* inférieurs à 1 ont systématiquement été observés pour les réactions d'oxydation de l'éthylbenzène, du toluène et du cyclohexane. Dans le cas du cyclohexane, cette chimiosélectivité particulière est intéressante, celui-ci étant régulièrement utilisé en tant que sonde mécanistique des réactions d'oxydation d'alcanes catalysées par des complexes de fer non-hémiques.¹⁴ En effet, un ratio *alcool/cétone* de 1 suggère un mécanisme d'oxydation du cyclohexane de type radicalaire et non centré sur le métal (**Schéma IV.10**).

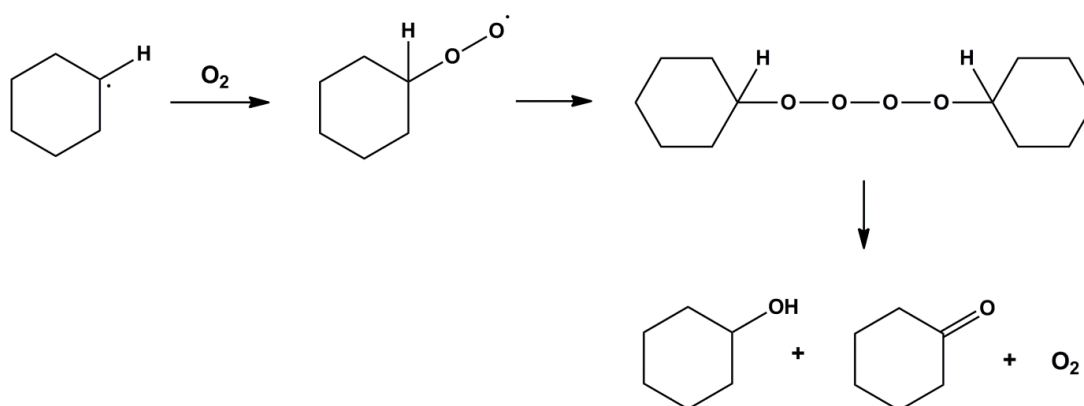


Schéma IV.10 : Mécanisme proposé pour la réaction d'autooxydation du cyclohexane, faisant intervenir un radical cyclohexyle en présence de dioxygène.

Dans ce cas, un radical cyclohexyle est formé par abstraction d'hydrogène, réagissant par la suite avec le dioxygène (présent en solution lorsque la réaction est réalisée en conditions aérobies) pour former du cyclohexanol et de la cyclohexanone en proportions égales. *A contrario*, un ratio *alcool/cétone* supérieur à 1 suggère un mécanisme centré sur le métal, dit « oxygen rebound » conduisant majoritairement à la formation de cyclohexanol (**Schéma IV.11**).

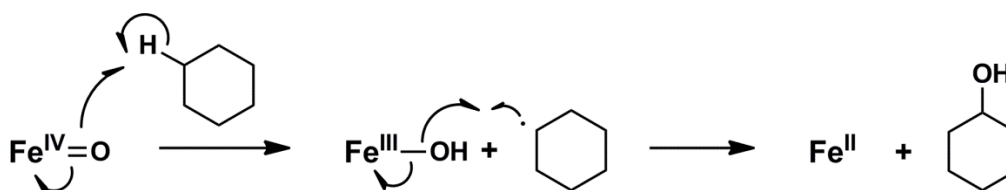


Schéma IV.11 : Mécanisme d'hydroxylation du cyclohexane dit « oxygen rebound ».

Les ratios *alcool/cétone* inférieurs à 1 obtenus lors de notre étude des réactions d'oxydation de l'éthylbenzène, du toluène et du cyclohexane par le peroxyde d'hydrogène en présence des complexes **Fe^{III}₂Ref**, **Fe^{III}₂DisymDon** et **Fe^{III}₂SymDon** ne permettent donc pas d'attribuer un de ces deux mécanismes à notre étude des réactions d'abstraction d'hydrogène.

De nombreuses autres expériences seront alors nécessaires pour répondre aux questions suivantes :

- Le mécanisme mis en œuvre lors de ces réactions est-il radicalement différent des deux mécanismes proposés (radicalaires non centré et centré sur le métal) pour l'oxydation du cyclohexane catalysée par les complexes de fer ?
- La forte tendance à la suroxydation observée (rapports *alcool/cétone* inférieurs à 1) est-elle liée à cette différence de mécanisme ?
- La binucléarité des complexes **Fe^{III}₂Ref**, **Fe^{III}₂DisymDon** et **Fe^{III}₂SymDon** est-elle responsable de cette différence dans les résultats observés pour les réactions d'abstraction d'hydrogène ?

Ce dernier point est probablement le plus important dans l'explication de nos résultats. En effet, les complexes **Fe^{III}₂Ref**, **Fe^{III}₂DisymDon** et **Fe^{III}₂SymDon** peuvent potentiellement former des espèces de type bis-oxo-Fe^{IV}Fe^{IV} (par rupture homolytique de la liaison O-O de l'intermédiaire μ -peroxo-Fe^{III}Fe^{III}), ce qui engendre la proximité spatiale de deux motifs oxydants Fe^{IV}=O. Il est alors possible d'imaginer qu'un premier centre Fe^{IV}=O réalise d'abord la conversion d'une molécule d'alcane en alcool, puis que le second centre Fe^{IV}=O, en raison de sa proximité spatiale avec la molécule d'alcool formée, réalise alors sa conversion en la cétone (ou l'aldéhyde) correspondant. Bien évidemment, nous ne sommes qu'en mesure de proposer des hypothèses à ce sujet, et des études plus poussées sont à réaliser afin de valider ou non ces hypothèses.

C – Conclusion sur la catalyse d'oxydation dans l'acétonitrile seul.

Dans cette partie nous avons étudié la capacité des complexes **Fe^{III}₂Ref**, **Fe^{III}₂DisymDon** et **Fe^{III}₂SymDon** à catalyser la réaction d'oxydation de différents substrats tels que des sulfures, des alcènes et des alcanes.

Dans le cas de l'oxydation du thioanisole par le peroxyde d'hydrogène, nous avons observé que la présence d'oxygène dans le milieu réactionnel provoquait une différence de réactivité entre les complexes **Fe^{III}₂Ref**, **Fe^{III}₂DisymDon** et **Fe^{III}₂SymDon**, qui disparaît lorsque cette réaction est conduite en conditions anaérobies.

L'oxydation du cyclooctène par le peroxyde d'hydrogène a démontré de bons résultats (comparables à ceux obtenus par les équipes de Kodera et Réglier)¹⁰ dans les conditions catalyseur/H₂O₂/substrat : 1/10/1000. En revanche, dans les conditions catalyseur/H₂O₂/substrat : 1/100/1000, nous observons une diminution des taux de conversion, qui démontrent la limite de nos complexes à catalyser cette réaction.

Dans le cas des réactions d'abstraction d'hydrogène, les facteurs ayant une influence sur la réactivité des complexes **Fe^{III}₂Ref**, **Fe^{III}₂DisymDon** et **Fe^{III}₂SymDon** sont l'encombrement stérique du substrat autour de la liaison C-H réactive, ainsi que l'énergie de dissociation de cette liaison C-H. En effet, plus ces deux facteurs sont élevés, plus les taux de conversion observés sont faibles.

D'après les observations qui ont été faites lors des expériences de spectroscopie d'absorption électronique UV/visible, nous sommes en mesure de proposer que l'espèce réactive impliquée lors de ces réactions est probablement de type bis-oxo-Fe^{IV}Fe^{IV}. Néanmoins, les problèmes liés à la présence d'eau dans le milieu réactionnel lors des expériences de marquage isotopique ne nous ont malheureusement pas permis de déterminer avec précision un mécanisme réactionnel pour ces différentes réactions.

Nous avons par conséquent décidé de poursuivre l'étude de l'oxydation des mêmes substrats en analysant l'influence de la présence de quantités variables d'eau dans le milieu réactionnel.

III – Catalyse d'oxydation en présence d'eau.

Les expériences de marquage isotopique en présence d'eau marquée H_2^{18}O , décrites dans le paragraphe précédent, ont été réalisées dans le but de déterminer certains aspects mécanistiques des réactions d'oxydation de différents substrats par le peroxyde d'hydrogène, catalysées par les complexes $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$, $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$ et $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$. Nous avons en effet observé que la présence d'eau dans le milieu réactionnel perturbait l'activité catalytique de ces complexes, et engendrait notamment une chute des taux de conversion des substrats, d'autant plus forte que la quantité d'eau dans le milieu réactionnel était importante. Cependant, nous avons également observé que la présence d'eau dans le milieu réactionnel présentait une influence différente sur l'activité de chacun des trois complexes $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$, $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$ et $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$. Dans cette partie, nous décrirons d'abord l'influence de la présence d'eau dans le milieu réactionnel sur la catalyse d'oxydation de différents substrats, puis nous développerons les études menées sur l'oxydation du cyclohexène et du cyclooctène, qui ont montré des résultats particulièrement intéressants.

A – Observation générale de l'influence de l'eau sur la catalyse d'oxydation.

Alors que nous assistons de plus en plus au développement de la chimie éco-compatible, la catalyse dans l'eau représente un défi majeur pour l'industrie chimique. Dans cette optique, nous avons choisi d'étudier l'activité catalytique des complexes binucléaires à fer dans l'eau. Malheureusement, les complexes $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$, $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$ et $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$, sont assez peu solubles dans l'eau, et pour cette raison, nous avons choisi de mener ces études dans un mélange acétonitrile/eau, en faisant varier la proportion d'eau dans le milieu réactionnel, afin d'observer le comportement de ces complexes lorsque la quantité d'eau dans le milieu réactionnel varie.

1 – Oxydation du thioanisole.

La réaction d'oxydation du thioanisole par le peroxyde d'hydrogène en présence de complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$, $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$ ou $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$ dans un mélange acétonitrile/eau à 20°C, en conditions aérobies, a été suivie par chromatographie en phase gazeuse (**Schéma IV.12**). Les résultats obtenus ont été regroupés dans la **Figure IV.10**.

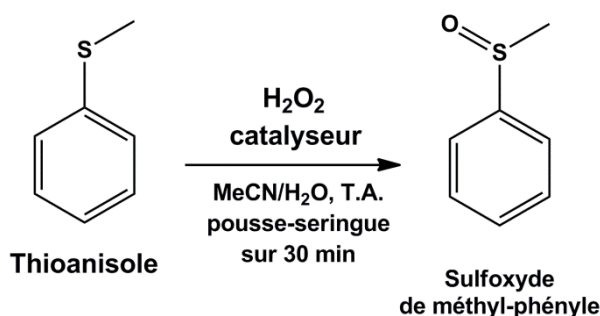


Schéma IV.12 : Oxydation du thioanisole par le peroxyde d'hydrogène en présence de catalyseur, dans un mélange acétonitrile/eau à température ambiante.

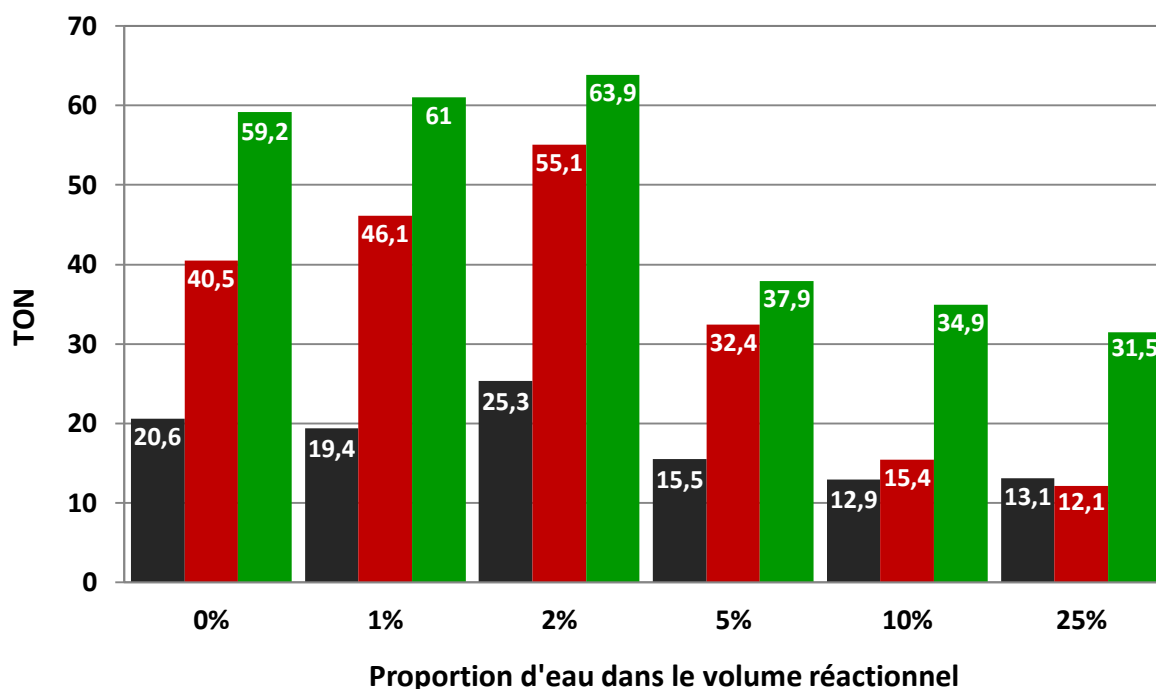


Figure IV.10 : Valeurs de TON pour la réaction d'oxydation du thioanisole par le peroxyde d'hydrogène en présence de catalyseur (en noir : $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$, en rouge : $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$ et en vert : $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$), dans un mélange acétonitrile/eau à température ambiante (estimée à 30°C). Conditions : complexe/ H_2O_2 /thioanisole (1/100/1000).

La première observation qui peut être effectuée au vu de ces résultats est que pour les trois complexes $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$, $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$ et $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$, la valeur maximale du nombre de cycles catalytiques effectués (TON) est atteinte pour une proportion de 2% (v/v) d'eau dans le milieu réactionnel. Dans le cas de l'oxydation du thioanisole par le peroxyde d'hydrogène en présence de complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$, $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$ ou $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$, la présence d'eau dans le milieu réactionnel présente un effet bénéfique sur le taux de conversion du thioanisole en son sulfoxyde correspondant (qui est le seul produit d'oxydation observé). Lorsque la proportion d'eau dans le milieu réactionnel dépasse 2% (v/v), une chute des valeurs de TON est observée pour les trois complexes $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$, $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$ et $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$.

En revanche, quand bien même les trois complexes perdent de leur activité lorsque la quantité d'eau dans le milieu réactionnel dépasse 2% du volume réactionnel, il apparaît que le complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$ présente une meilleure résistance que les deux autres complexes $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$ et $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$, face à l'inhibition de l'activité catalytique causée par la présence d'eau dans le milieu réactionnel. En effet, même lorsque la quantité d'eau dans le milieu réactionnel représente 25% de son volume, le taux de conversion du thioanisole en présence du complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$ est environ trois fois supérieur (31,5%, calculé par rapport à l'oxydant H_2O_2) aux taux de conversion obtenus avec les complexes $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$ et $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$ (13,1 et 12,1% respectivement).

Il est important de noter que pour des proportions d'eau supérieures à 25% du volume total du milieu réactionnel, des problèmes liés à la solubilité des complexes commencent à apparaître, et l'importante quantité d'eau interfère avec le traitement de la réaction, ainsi qu'avec son analyse par chromatographie en phase gazeuse.

L'hypothèse permettant d'expliquer ces différents résultats est que l'eau dans le milieu réactionnel peut stabiliser les différents intermédiaires formés en solution (μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ et possiblement bis-oxo- $\text{Fe}^{\text{IV}}\text{Fe}^{\text{IV}}$), par formation de liaisons hydrogène intra ou intermoléculaires avec ces intermédiaires (**Schéma IV.13**). Une stabilisation des intermédiaires μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ formés à partir des complexes **$\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$** , **$\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$** et **$\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$** en présence d'eau avait en effet été observée par spectroscopie d'absorption électronique UV/visible, de façon similaire à l'effet décrit en présence de méthanol dans le Chapitre III, partie B.2.

Deux aspects importants doivent alors être distingués :

- D'un point de vue cinétique, la stabilisation d'une potentielle espèce bis-oxo- $\text{Fe}^{\text{IV}}\text{Fe}^{\text{IV}}$ (proposée comme espèce oxydante dans la réaction d'oxydation du thioanisole, par analogie avec le mécanisme proposé dans le cas de l'oxydation du **DBT**) permettrait d'augmenter sa durée de vie et donc de cet intermédiaire plus disponible pour réagir avec le thioanisole présent en solution.
- D'un point de vue thermodynamique, la stabilisation de cette espèce bis-oxo- $\text{Fe}^{\text{IV}}\text{Fe}^{\text{IV}}$ rendrait celle-ci moins réactive, ce qui défavoriserait l'oxydation du thioanisole en solution.

Il est donc envisageable que l'aspect cinétique de cette stabilisation prédomine lorsque la proportion d'eau dans le milieu réactionnel n'excède pas 2% du volume de celui-ci, et que l'aspect thermodynamique prenne le dessus pour une proportion d'eau supérieure à 2% du volume réactionnel. Nous n'avons à ce jour aucune donnée spectroscopique permettant de justifier cette hypothèse.

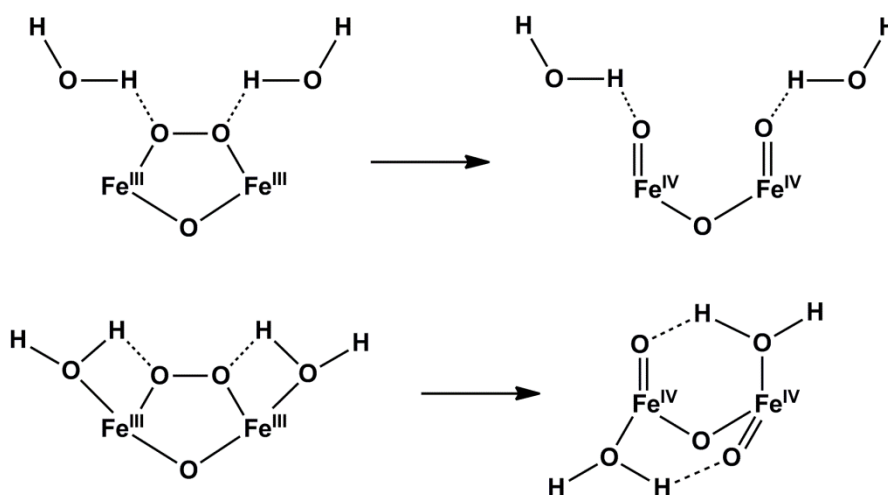


Schéma IV.13 : Mécanisme proposé pour la stabilisation des intermédiaires μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ et bis-oxo- $\text{Fe}^{\text{IV}}\text{Fe}^{\text{IV}}$ par liaisons hydrogène intra ou intermoléculaires, en présence d'eau dans le milieu réactionnel.

2 – Oxydation du diphénylméthane.

La réaction d'oxydation du diphénylméthane par le peroxyde d'hydrogène en présence de complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$, $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$ ou $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$ dans un mélange acétonitrile/eau à 20°C, en conditions aérobies, a été suivie par chromatographie en phase gazeuse (**Schéma IV.14**). Les résultats obtenus ont été regroupés dans la **Figure IV.11**.

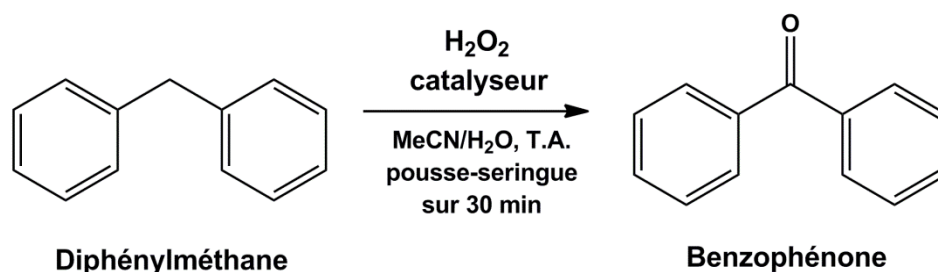


Schéma IV.14 : Oxydation du diphénylméthane par le peroxyde d'hydrogène en présence de catalyseur, dans un mélange acétonitrile/eau à température ambiante.

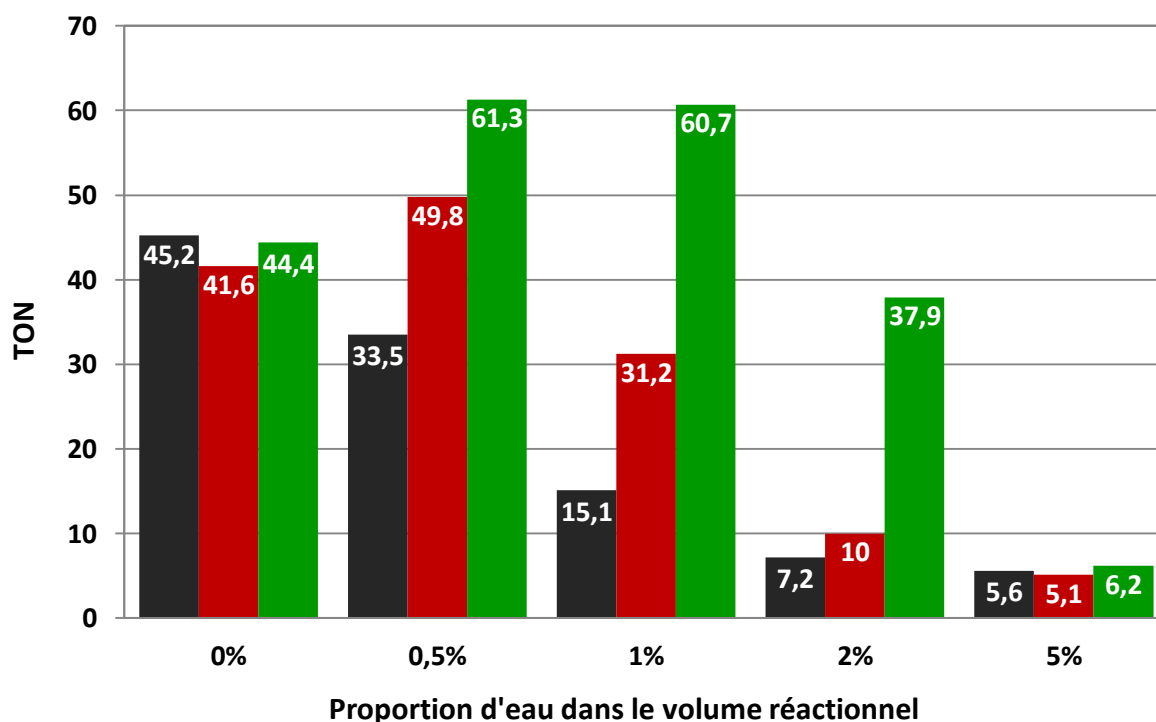


Figure IV.11 : Valeurs de TON pour la réaction d'oxydation du diphénylméthane par le peroxyde d'hydrogène en présence de catalyseur (en noir : $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$, en rouge : $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$ et en vert : $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$), dans un mélange acétonitrile/eau à température ambiante (estimée à 30°C). Conditions : complexe/ H_2O_2 /diphénylméthane (1/100/1000).

Il est tout d'abord important de noter que l'unique produit observé à l'issue de cette réaction est la benzophénone, de façon similaire à ce qui avait été observé en absence d'eau dans le milieu réactionnel.

Dans le cas de l'oxydation du diphénylméthane par le peroxyde d'hydrogène catalysée par les complexes $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$, $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$ et $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$, nous observons des tendances générales similaires au cas de l'oxydation du thioanisole. En effet, la présence d'eau en quantité

importante (à partir de 5% du volume réactionnel) inhibe fortement la capacité des trois complexes **Fe^{III}₂Ref**, **Fe^{III}₂DisymDon** et **Fe^{III}₂SymDon** à catalyser la réaction d'oxydation du diphénylméthane par le peroxyde d'hydrogène. Ceci s'explique aisément par l'insolubilité du diphénylméthane dans l'eau, le milieu réactionnel n'étant visuellement plus homogène lorsque la proportion de 5% (v/v) d'eau dans le milieu réactionnel est atteinte.

En revanche, des résultats très intéressants sont à noter pour des quantités d'eau inférieures à 5% du volume réactionnel. Tandis qu'avec un solvant constitué d'acétonitrile pur, les complexes **Fe^{III}₂Ref**, **Fe^{III}₂DisymDon** et **Fe^{III}₂SymDon** présentent une activité catalytique quasiment identique (taux de conversion d'environ 43%), la présence d'une faible quantité d'eau provoque une différenciation notable du nombre de cycles catalytiques effectués par les différents complexes. Pour le complexe **Fe^{III}₂Ref**, la présence d'eau dans le milieu réactionnel, quelle qu'en soit la quantité, provoque une diminution progressive du taux de conversion du diphénylméthane en benzophénone, d'autant plus importante que la proportion en eau dans le milieu est élevée. Dans le cas du complexe **Fe^{III}₂DisymDon**, une valeur maximale de 49,8 cycles catalytiques est atteinte lorsque la quantité d'eau dans le milieu réactionnel représente 0,5% de son volume, et diminue ensuite rapidement lorsque cette quantité augmente. Pour le complexe **Fe^{III}₂SymDon**, la valeur maximale du nombre de cycles catalytiques (61,3) est également obtenue pour une proportion d'eau de 0,5% (v/v) du milieu réactionnel, mais ce complexe semble mieux résister à l'augmentation de la quantité d'eau dans le milieu réactionnel que les complexes **Fe^{III}₂Ref** et **Fe^{III}₂DisymDon**. En effet, pour une quantité d'eau dans le milieu réactionnel représentant 2% du volume de celui-ci, le taux de conversion du diphénylméthane en benzophénone observé avec le complexe **Fe^{III}₂SymDon** est 5 fois supérieur au taux observé en présence du complexe **Fe^{III}₂Ref** et environ 4 fois supérieur à celui observé en présence du complexe **Fe^{III}₂DisymDon**, dans ces conditions.

La même hypothèse que celle émise dans le cas de la réaction d'oxydation du thioanisole peut être avancée dans ce cas, à savoir la possible stabilisation par liaisons hydrogène des différents intermédiaires réactionnels formés par la réaction entre le peroxyde d'hydrogène et les complexes binucléaires à fer. Cependant, les mécanismes des réactions d'oxydation du thioanisole et du diphénylméthane sont vraisemblablement différents (réaction de transfert d'oxygène et d'abstraction d'hydrogène), et cette différence peut expliquer le contraste observé dans les résultats des études d'oxydation de ces deux substrats en présence d'eau dans le milieu réactionnel. N'ayant pas élucidé les aspects mécanistiques mis en jeu lors des différentes réactions d'oxydation décrites dans ce chapitre, il nous est difficile d'expliquer le rôle de l'eau dans les variations des résultats obtenus pour les différents complexes binucléaires à fer, lors des réactions d'oxydation étudiées.

Il est toutefois possible de remarquer la différence de comportement entre le complexe **Fe^{III}₂Ref** d'une part, et les complexes **Fe^{III}₂DisymDon** et **Fe^{III}₂SymDon** d'autre part, quant aux nombres de cycles catalytiques effectués au cours de la réaction d'oxydation du diphénylméthane par le peroxyde d'hydrogène. En effet, dans le cas du complexe **Fe^{III}₂Ref**, une diminution progressive du taux de conversion est observée quelle que soit la proportion d'eau dans le milieu réactionnel. Pour les complexes **Fe^{III}₂DisymDon** et **Fe^{III}₂SymDon**, le taux de conversion atteint une valeur maximale pour une proportion d'eau dans le milieu réactionnel

représentant 0,5% de son volume, puis diminue progressivement lorsque cette proportion augmente. Il apparaît alors clair que la présence de groupements électro-donneurs dans la seconde sphère de coordination des complexes $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$ et $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$ est responsable de leur résistance à la présence d'eau dans le milieu réactionnel, en comparaison avec le complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$.

3 – Oxydation du cyclohexane.

La réaction d'oxydation du cyclohexane par le peroxyde d'hydrogène en présence de complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$, $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$ ou $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$ dans un mélange acétonitrile/eau à 20°C, en conditions aérobies, a été suivie par chromatographie en phase gazeuse (**Schéma IV.15**). Les résultats obtenus ont été regroupés dans les **Figures IV.12 à IV.15**.

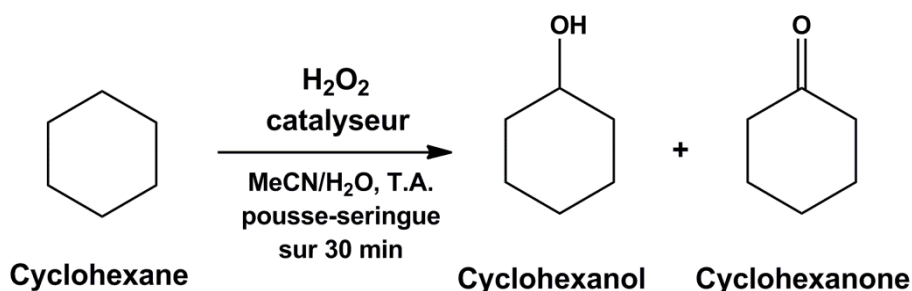


Schéma IV.15 : Oxydation du cyclohexane par le peroxyde d'hydrogène en présence de catalyseur, dans un mélange acétonitrile/eau à température ambiante.

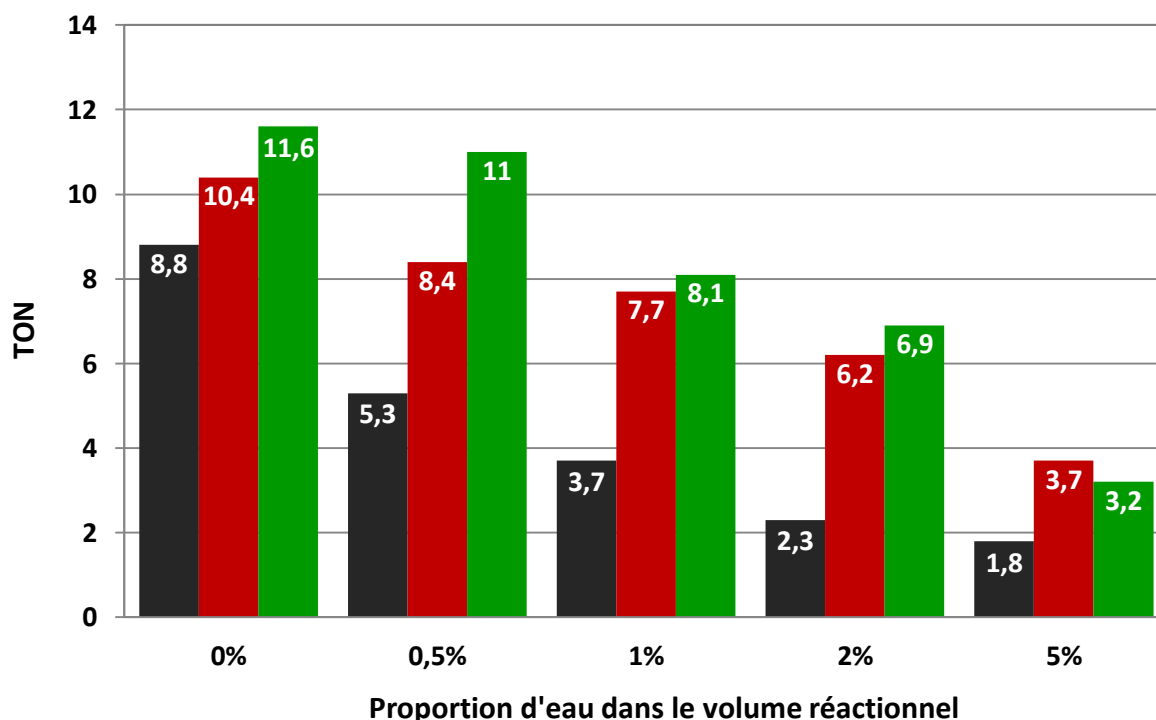


Figure IV.12 : Valeurs de TON pour la réaction d'oxydation du cyclohexane par le peroxyde d'hydrogène en présence de catalyseur (en noir : $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$, en rouge : $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$ et en vert : $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$), dans un mélange acétonitrile/eau à température ambiante (estimée à 30°C). Conditions : complexe/ H_2O_2 /cyclohexane (1/100/1000).

Pour la réaction d'oxydation du cyclohexane par le peroxyde d'hydrogène en présence des complexes $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$, $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$ et $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$, la présence d'eau dans le milieu réactionnel provoque une diminution du nombre de cycles catalytiques effectués par les trois complexes, d'autant plus forte que la quantité d'eau dans le milieu est importante. Ces tendances peuvent être expliquées à la fois par la difficulté que représente la réaction d'oxydation du cyclohexane et par l'insolubilité de celui-ci dans l'eau. En effet, l'énergie de dissociation de liaison C-H du cyclohexane étant élevée (99 kcal.mol^{-1}), il est probable que les différents aspects cinétiques et thermodynamiques intervenant lors de la présence d'eau dans le milieu réactionnel soient dominés par cette haute énergie de dissociation de liaison. De plus, lorsqu'une proportion de 5% d'eau par rapport au volume du milieu réactionnel est atteinte, celui-ci n'est visuellement plus homogène, ce qui perturbe vraisemblablement la réaction. Toutefois, ici encore, nous pouvons observer une persistance de l'activité des complexes $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$ et $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$, par rapport à celle du complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$, lorsque de l'eau est présente dans le milieu réactionnel.

Quelques observations intéressantes peuvent être faites quant à la chimiosélectivité de la réaction d'oxydation du cyclohexane en fonction des différents complexes en solution (**Figures IV.13 à IV.15**).

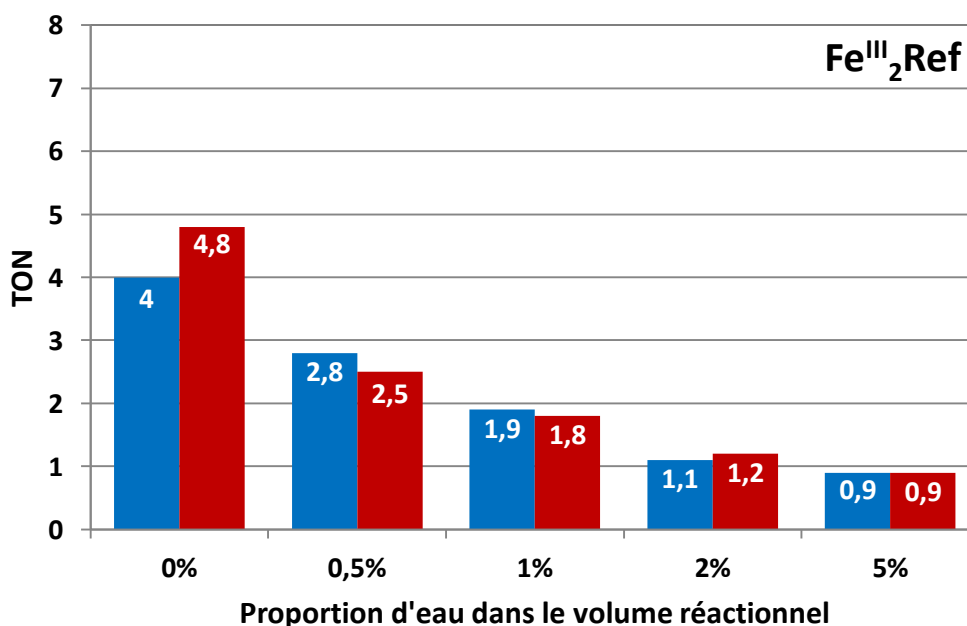


Figure IV.13 : Valeurs de TON pour la réaction d'oxydation du cyclohexane par le peroxyde d'hydrogène en présence de complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$ (en bleu : cyclohexanol, en rouge : cyclohexanone), dans un mélange acétonitrile/eau à température ambiante (estimée à 30°C). Conditions : complexe/ H_2O_2 /cyclohexane (1/100/1000).

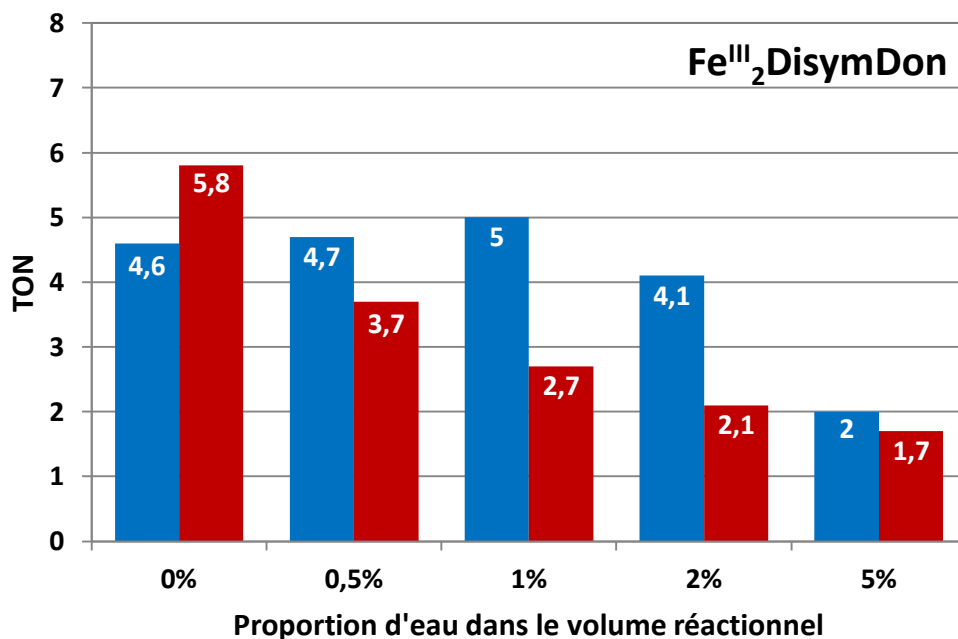


Figure IV.14 : Valeurs de TON pour la réaction d'oxydation du cyclohexane par le peroxyde d'hydrogène en présence de complexe Fe^{III}₂DisymDon (en bleu : cyclohexanol, en rouge : cyclohexanone), dans un mélange acétonitrile/eau à température ambiante (estimée à 30°C). Conditions : complexe/H₂O₂/cyclohexane (1/100/1000).

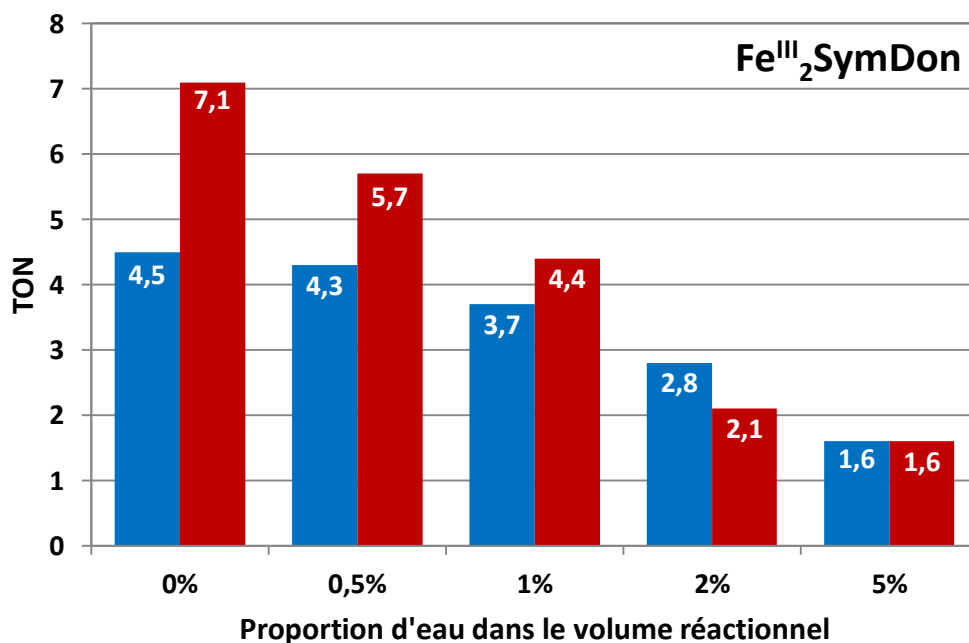


Figure IV.15 : Valeurs de TON pour la réaction d'oxydation du cyclohexane par le peroxyde d'hydrogène en présence de complexe Fe^{III}₂SymDon (en bleu : cyclohexanol, en rouge : cyclohexanone), dans un mélange acétonitrile/eau à température ambiante (estimée à 30°C). Conditions : complexe/H₂O₂/cyclohexane (1/100/1000).

Pour le complexe Fe^{III}₂Ref, nous n'observons aucune sélectivité vis-à-vis de la formation du cyclohexanol ou de la cyclohexanone, quelle que soit la quantité d'eau présente dans le milieu réactionnel. Pour le complexe Fe^{III}₂SymDon, une légère chimiosélectivité envers la

formation de cyclohexanone est observée lorsque la réaction est conduite en absence d'eau (ce qui a été décrit précédemment), et cette sélectivité semble s'atténuer en présence d'eau dans le milieu réactionnel. En revanche, dans le cas du complexe **Fe^{III}₂DisymDon**, il est possible d'observer une inversion de sélectivité lorsque la réaction est conduite en présence ou en absence d'eau dans le milieu (légère sélectivité envers la cyclohexanone en absence d'eau, et une sélectivité un peu plus importante envers le cyclohexanol en présence d'eau dans le milieu réactionnel). En effet, pour une proportion d'eau représentant 1% du volume du milieu réactionnel, un rapport *alcool/cétone* de 2 peut être observé, par opposition au complexe **Fe^{III}₂Ref**, pour lequel ce rapport est environ égal à 1 quelle que soit la proportion d'eau dans le milieu réactionnel, et au complexe **Fe^{III}₂SymDon**, ce rapport *alcool/cétone* est inférieur ou égal à 1.

Cependant, les effets observés sont à relativiser avec les faibles valeurs de conversion obtenues dans cette étude. De plus, et de la même façon que pour le diphénylméthane, il nous est difficile de proposer une hypothèse afin d'expliquer ces effets, de part le manque de données d'intérêt mécanistique obtenues lors des différentes études de catalyse d'oxydation.

B – Influence de l'eau sur la catalyse d'oxydation du cyclohexène.

La réaction d'oxydation du cyclohexène par le peroxyde d'hydrogène en présence de complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$, $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$ ou $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$ dans un mélange acétonitrile/eau à 20°C, en conditions aérobies, a été suivie par chromatographie en phase gazeuse (**Schéma IV.16**). Les résultats obtenus ont été regroupés dans les **Figures IV.16 et IV.17**.

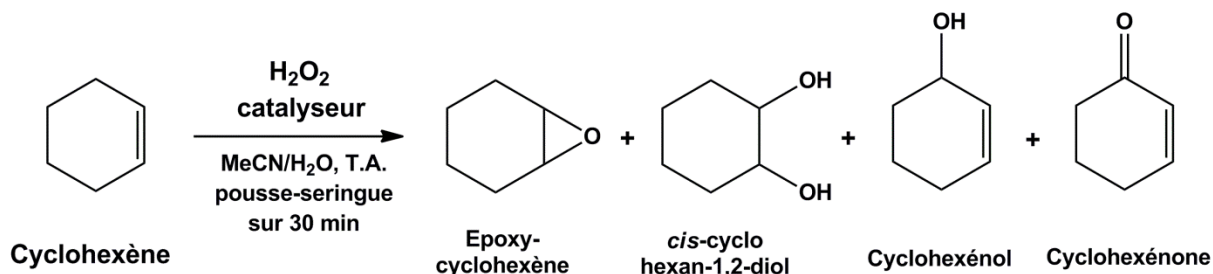


Schéma IV.16 : Oxydation du cyclohexène par le peroxyde d'hydrogène en présence de catalyseur, dans un mélange acétonitrile/eau à température ambiante.

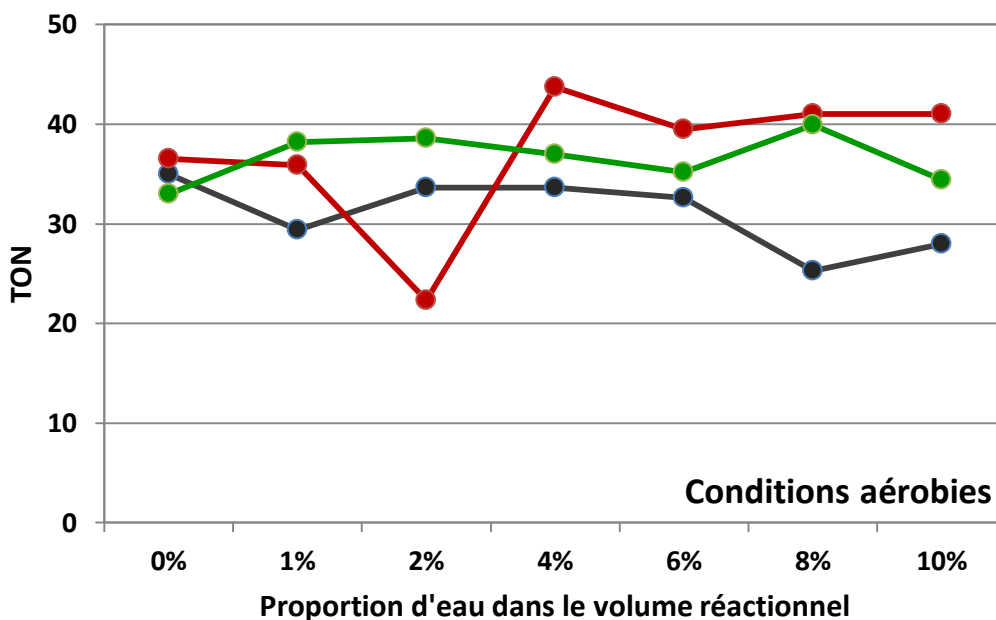


Figure IV.16 : Valeurs de TON pour la réaction d'oxydation du cyclohexène par le peroxyde d'hydrogène en présence de catalyseur (en noir : $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$, en rouge : $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$ et en vert : $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$), dans un mélange acétonitrile/eau à température ambiante (estimée à 30°C), en conditions aérobies. Conditions : complexe/ H_2O_2 /cyclohexène (1/10/1000).

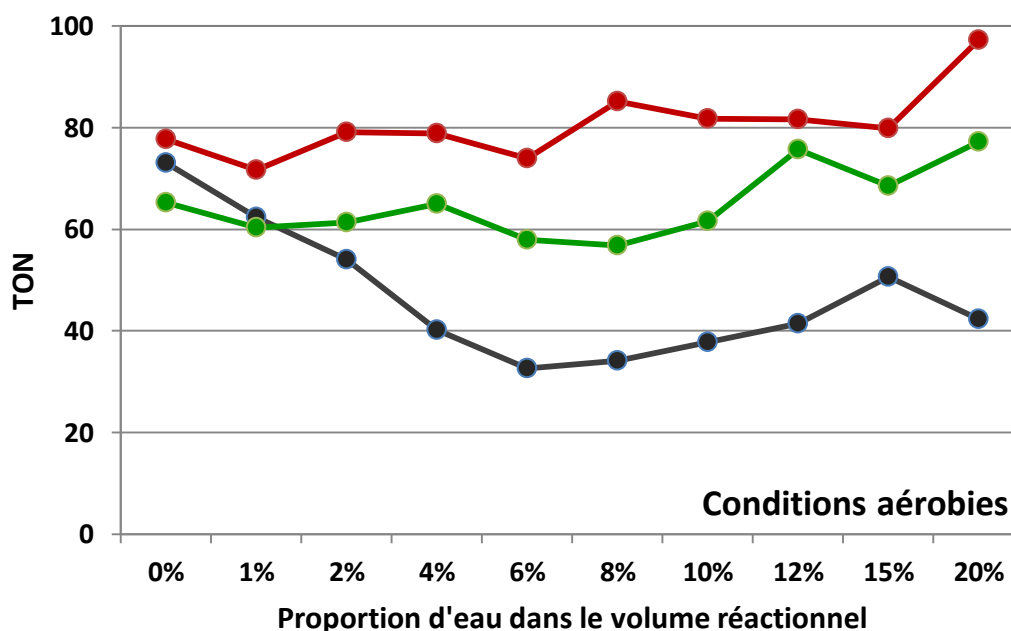


Figure IV.17 : Valeurs de TON pour la réaction d'oxydation du cyclohexène par le peroxyde d'hydrogène en présence de catalyseur (en noir : Fe^{III}₂Ref, en rouge : Fe^{III}₂DisymDon et en vert : Fe^{III}₂SymDon), dans un mélange acétonitrile/eau à température ambiante (estimée à 30°C), en conditions aérobies. Conditions : complexe/H₂O₂/cyclohexène (1/100/1000).

Au vu de ces résultats, il apparaît clair que les conditions aérobies ne sont pas propices à l'étude de la réaction d'oxydation du cyclohexène par le peroxyde d'hydrogène, en présence des complexes Fe^{III}₂Ref, Fe^{III}₂DisymDon et Fe^{III}₂SymDon. En effet, dans les conditions complexe/H₂O₂/cyclohexène : 1/10/1000 (Figure IV.16), le nombre moyen de cycles catalytiques effectués par chacun des trois complexes est supérieur à 30, ce qui signifie que les atomes d'oxygène des produits formés lors de la réaction (cyclohexanol et cyclohexanone) ne proviennent pas exclusivement du peroxyde d'hydrogène, mais également de l'eau ou du dioxygène présents en solution. Le cyclohexène est en particulier très susceptible de réaliser des réactions d'autooxydation radicalaire,¹⁴ il est donc impératif d'effectuer l'étude de son oxydation en absence de dioxygène.

En outre, nous pouvons également remarquer une différence entre les valeurs obtenues lors des études effectuées en absence d'eau (entre 43 et 53 cycles catalytiques observés, Tableau IV.7) et les valeurs de TON obtenues dans ce cas, à 0% d'eau dans le milieu réactionnel (entre 60 et 80 cycles catalytiques). Ceci s'explique très simplement par la différence de température au moment où les deux expériences ont été réalisées. Dans le premier cas, ces expériences ont été réalisées en hiver, avec une température ambiante estimée à environ 20°C, tandis que le second, les expériences ont été réalisées en été, avec une température ambiante estimée à environ 30°C. Les différentes expériences de chacune des études ont été réalisées lors de la même période, et sont donc comparables les unes aux autres, cependant, la différence des conditions de températures entre les deux études explique la différence observée entre leurs résultats respectifs.

L'étude de l'oxydation du cyclohexène par le peroxyde d'hydrogène en présence de complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$, $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$ ou $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$ dans un mélange acétonitrile/eau à 20°C, a donc été réitérée en conditions anaérobies. Les résultats obtenus ont été regroupés dans les Figures IV.18 à IV.21.

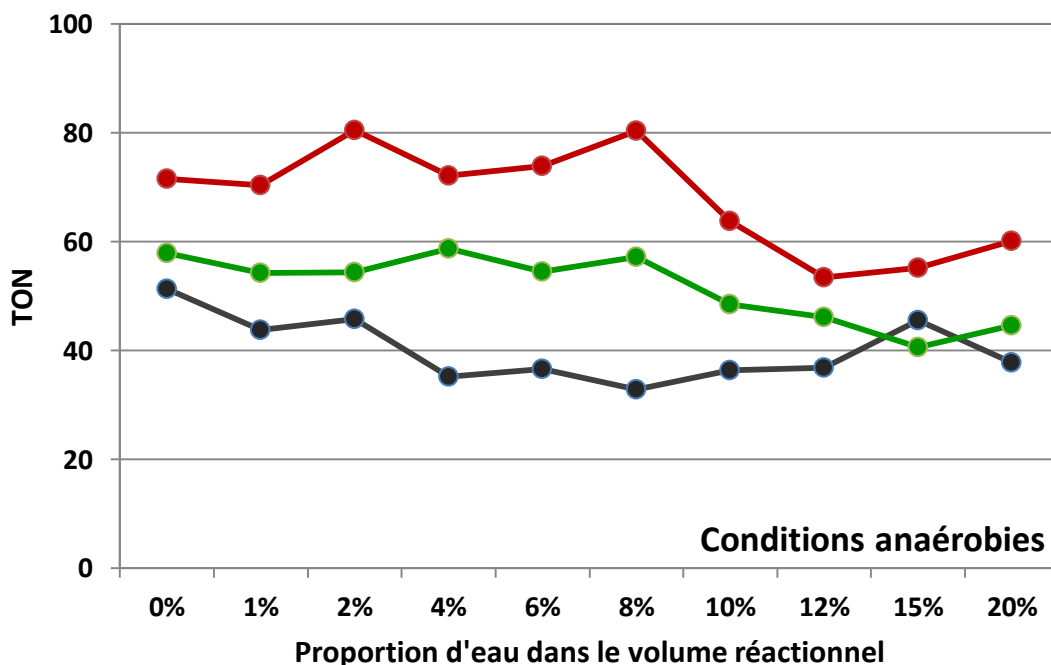


Figure IV.18 : Valeurs de TON pour la réaction d'oxydation du cyclohexène par le peroxyde d'hydrogène en présence de catalyseur (en noir : $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$, en rouge : $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$ et en vert : $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$), dans un mélange acétonitrile/eau à température ambiante (estimée à 30°C), en conditions anaérobies. Conditions : complexe/ H_2O_2 /cyclohexène (1/100/1000).

De façon générale, nous pouvons observer que pour les trois complexes $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$, $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$ et $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$, la présence d'eau dans le milieu réactionnel affecte assez peu leur activité catalytique, si ce n'est une légère diminution des taux de conversion du cyclohexène, lorsque la proportion d'eau dans le volume réactionnel augmente. Contrairement aux expériences en conditions aérobies, pour lesquelles les résultats obtenus sont difficilement discutables, cette tendance est bien visible pour les trois complexes en conditions anaérobies.

Cependant, il est intéressant de remarquer que, quelle que soit la quantité d'eau dans le milieu réactionnel, le complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$ présente la plus haute valeur de nombre de cycles catalytiques effectués durant la réaction, suivi par le complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$ puis le complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$, et ce également, que les conditions soient aérobies ou anaérobies.

Cette tendance peut s'expliquer par l'analyse quantitative des différents produits issus de la réaction d'oxydation du cyclohexène. (Figures IV.19 à IV.21). Nous avons donc étudié le nombre de cycles catalytiques effectués respectivement pour chacun des produits des productions de la réaction.

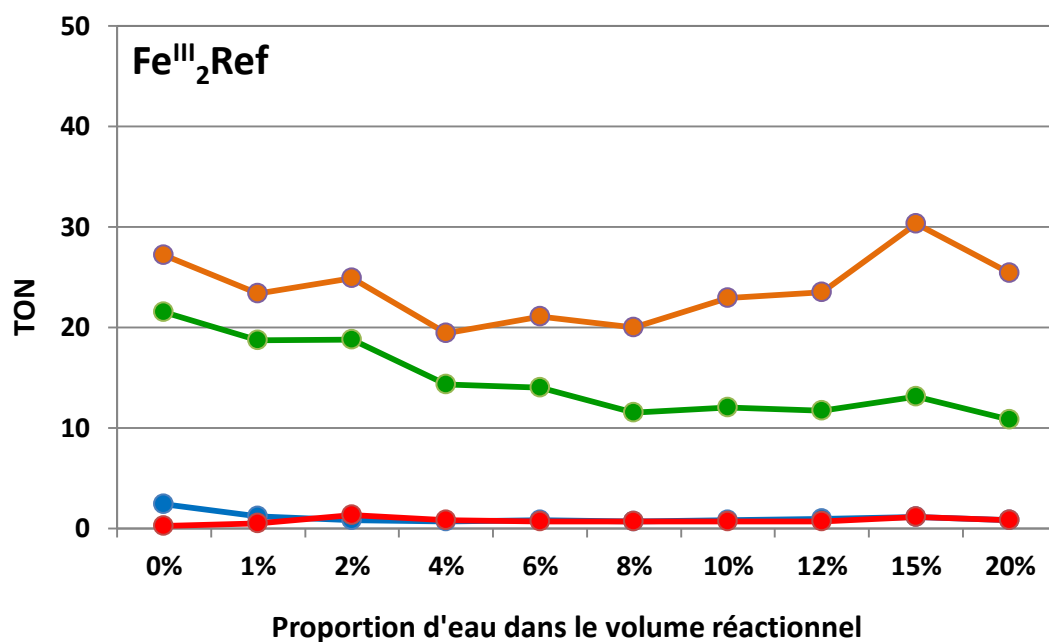


Figure IV.19 : Valeurs de TON pour la réaction d'oxydation du cyclohexène par le peroxyde d'hydrogène en présence de complexe Fe^{III}₂Ref (en bleu : époxyde, en rouge : *cis*-1,2-diol, en vert : énoI, en orange : énone), dans un mélange acétonitrile/eau à température ambiante (estimée à 30°C), en conditions anaérobies. Conditions : complexe/H₂O₂/cyclohexène (1/100/1000).

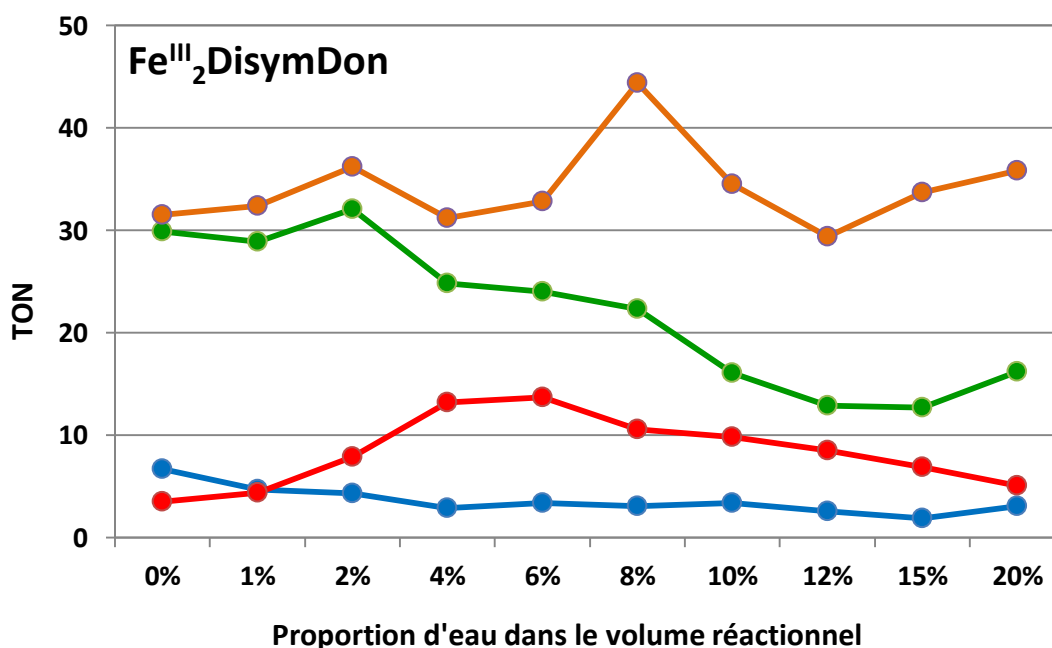


Figure IV.20 : Valeurs de TON pour la réaction d'oxydation du cyclohexène par le peroxyde d'hydrogène en présence de complexe Fe^{III}₂DisymDon (en bleu : époxyde, en rouge : *cis*-1,2-diol, en vert : énoI, en orange : énone), dans un mélange acétonitrile/eau à température ambiante (estimée à 30°C), en conditions anaérobies. Conditions : complexe/H₂O₂/cyclohexène (1/100/1000).

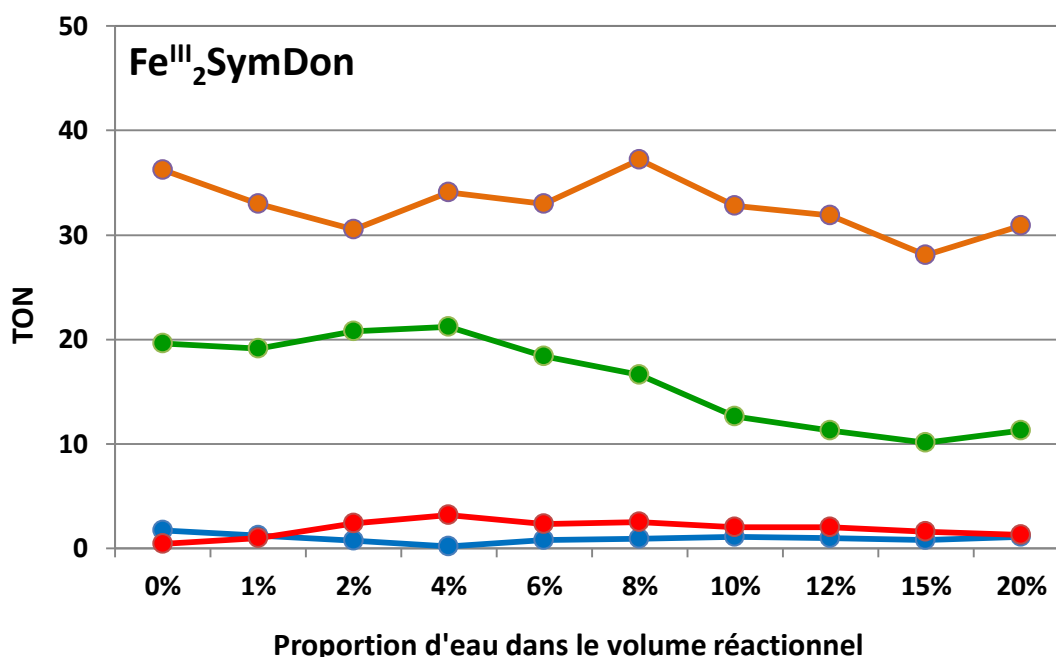


Figure IV.21 : Valeurs de TON pour la réaction d'oxydation du cyclohexène par le peroxyde d'hydrogène en présence de complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$ (en bleu : époxyde, en rouge : *cis*-1,2-diol, en vert : énone, en orange : énone), dans un mélange acétonitrile/eau à température ambiante (estimée à 30°C), en conditions anaérobies. Conditions : complexe/ H_2O_2 /cyclohexène (1/100/1000).

Nous pouvons aisément remarquer que, quelle que soit la proportion d'eau dans le milieu réactionnel, dans le cas des complexes $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$ et $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$, très peu d'époxyde et de *cis*-cyclohexan-1,2-diol sont formés lors de la réaction. En revanche, lorsque le complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$ est présent en solution, nous observons la formation d'époxyde et de *cis*-cyclohexan-1,2-diol, dans des proportions représentant environ 10% des produits de conversion du cyclohexène. Un « pic » de conversion du cyclohexène en *cis*-cyclohexan-1,2-diol est même observé lorsque la proportion d'eau atteint 6% du volume réactionnel. De plus, dans le cas du complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$, une conversion plus élevée du cyclohexène en cyclohexénone et en cyclohexénol est observée par rapport aux complexes $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$ et $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$. Ces résultats sont intéressants car ils mettent en évidence une modification de la chimiosélectivité de la réaction d'oxydation du cyclohexène, en fonction du complexe binucléaire à fer utilisé en tant que catalyseur, et de la quantité d'eau en solution dans le milieu réactionnel.

Cependant les inconvénients liés à l'utilisation du cyclohexène en tant que substrat (réaction d'abstraction d'hydrogène favorisée, autooxydation radicalaire en présence de dioxygène) ne permettent pas d'observer ce phénomène de modulation de la chimiosélectivité de façon claire. Pour cette raison, nous nous sommes alors intéressés à la catalyse d'oxydation du cyclooctène en présence d'eau dans le milieu réactionnel.

C – Influence de l'eau sur la catalyse d'oxydation du cyclooctène.

La réaction d'oxydation du cyclooctène par le peroxyde d'hydrogène en présence de complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$, $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$ ou $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$ dans un mélange acétonitrile/eau à 20°C, en conditions aérobies, a été suivie par chromatographie en phase gazeuse (**Schéma IV.17**). Les résultats obtenus ont été regroupés dans les **Figures IV.22 et IV.23**.

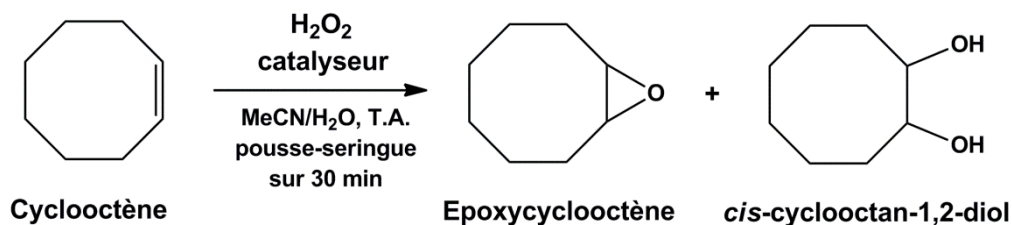


Schéma IV.17 : Oxydation du cyclooctène par le peroxyde d'hydrogène en présence de catalyseur, dans un mélange acétonitrile/eau à température ambiante.

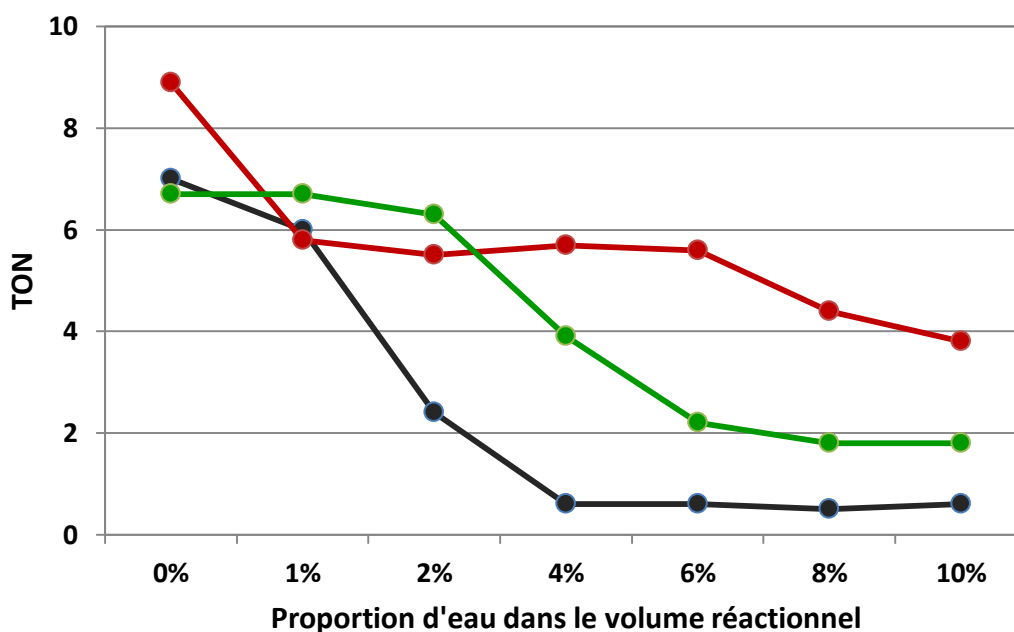


Figure IV.22 : Valeurs de TON pour la réaction d'oxydation du cyclooctène par le peroxyde d'hydrogène en présence de catalyseur (en noir : $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$, en rouge : $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$ et en vert : $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$), dans un mélange acétonitrile/eau à température ambiante (estimée à 30°C), en conditions aérobies. Conditions : complexe/ H_2O_2 /cyclooctène (1/10/1000).

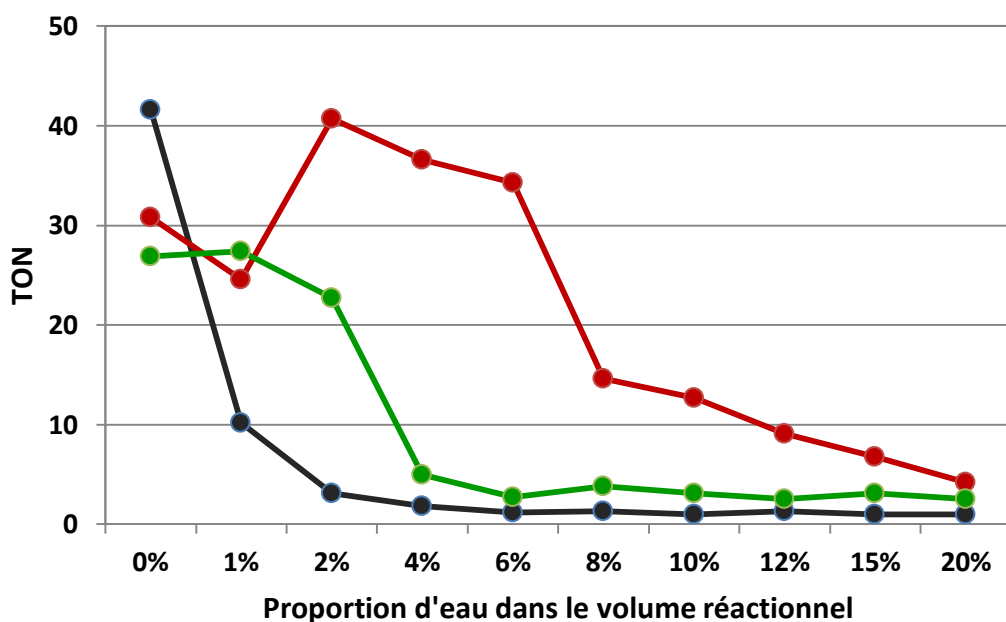


Figure IV.23 : Valeurs de TON pour la réaction d'oxydation du cyclooctène par le peroxyde d'hydrogène en présence de catalyseur (en noir : $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$, en rouge : $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$ et en vert : $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$), dans un mélange acétonitrile/eau à température ambiante (estimée à 30°C), en conditions aérobies. Conditions : complexe/ H_2O_2 /cyclooctène (1/100/1000).

Dans les conditions complexe/ H_2O_2 /cyclooctène : 1/10/1000, nous observons une chute rapide de l'activité catalytique du complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$ lorsque la proportion d'eau dans le milieu réactionnel augmente. De façon similaire, l'activité catalytique du complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$ diminue lorsque la proportion d'eau dans le milieu réactionnel augmente, mais cette diminution n'est visible qu'à partir d'une proportion d'eau de 4% du volume réactionnel. En revanche, dans le cas du complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$, l'activité catalytique reste inchangée pour des proportions d'eau dans le milieu réactionnel comprises entre 1 et 6%

Les résultats obtenus dans les conditions complexe/ H_2O_2 /cyclooctène : 1/100/1000 mettent en évidence un « pic » d'activité catalytique du complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$ lorsque la proportion d'eau dans le milieu réactionnel est comprise entre 2 et 6% de son volume. Lorsque cette proportion est dépassée, l'activité catalytique du complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$ chute brutalement, pour devenir quasi-nulle lorsque la proportion d'eau atteint 20% du volume réactionnel. Dans le cas des complexes $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$ et $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$, aucun « pic » d'activité n'est observé, et une activité quasi-nulle est obtenue pour des quantités d'eau bien plus faibles que dans le cas du complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$.

La Figure IV.24 démontre que pour une quantité d'eau dans le milieu réactionnel représentant 6% du volume de celui-ci, l'activité catalytique du complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$ est 12 fois supérieure à celle du complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$, et 28 fois supérieure à celle du complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$ dans les mêmes conditions.

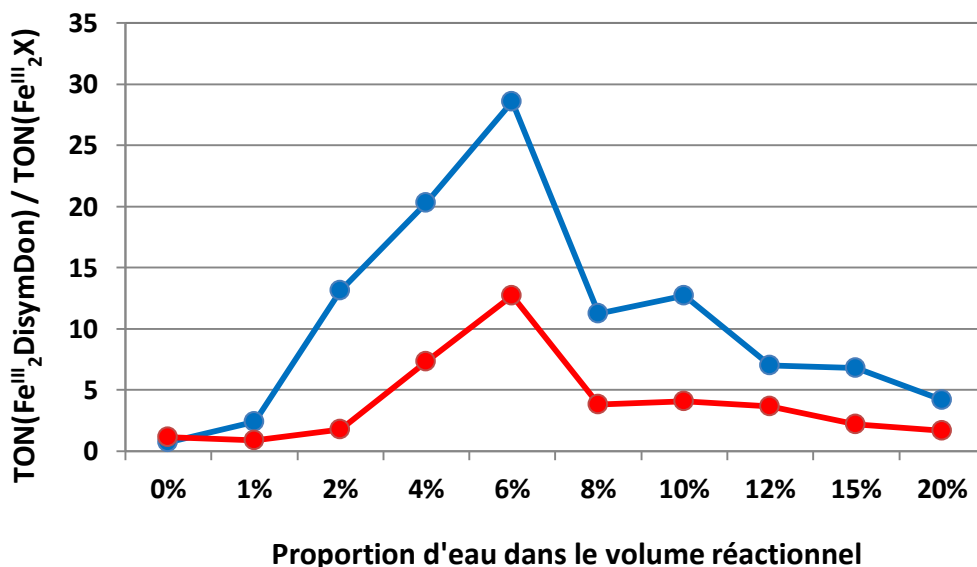


Figure IV.24 : Valeurs du rapport de TON pour la réaction d'oxydation du cyclooctène par le peroxyde d'hydrogène en présence de catalyseur (en bleu : rapport TON Fe^{III}₂DisymDon / TON Fe^{III}₂Ref, en rouge : rapport TON Fe^{III}₂DisymDon / TON Fe^{III}₂SymDon), dans un mélange acétonitrile/eau à température ambiante (estimée à 30°C), en conditions aérobies. Conditions : complexe/H₂O₂/cyclooctène (1/100/1000).

Afin d'expliquer ces observations, nous avons quantifié le nombre de cycles catalytiques effectués respectivement pour la formation de chacun des deux produits d'oxydation (Figures IV.25 à IV.27)

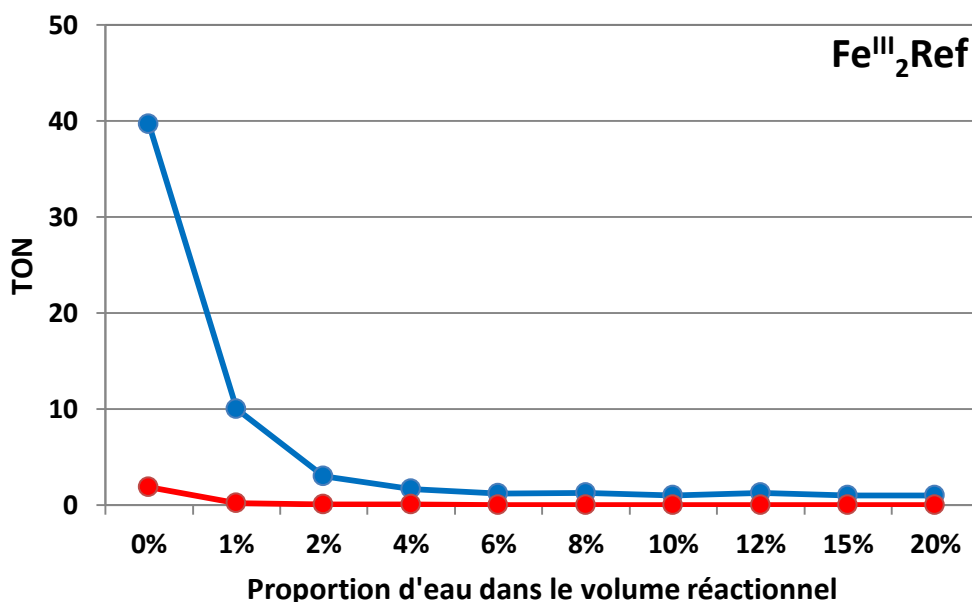


Figure IV.25 : Valeurs de TON pour la réaction d'oxydation du cyclooctène par le peroxyde d'hydrogène en présence de complexe Fe^{III}₂Ref (en bleu : époxyde, en rouge : cis-1,2-diol), dans un mélange acétonitrile/eau à température ambiante (estimée à 30°C), en conditions aérobies. Conditions : complexe/H₂O₂/cyclooctène (1/100/1000).

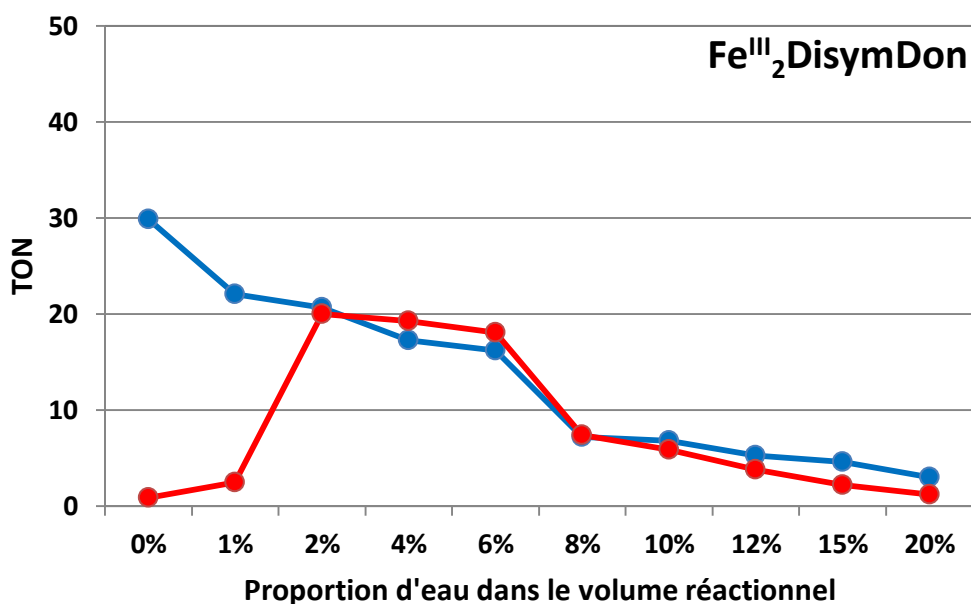


Figure IV.26 : Valeurs de TON pour la réaction d'oxydation du cyclooctène par le peroxyde d'hydrogène en présence de complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$ (en bleu : époxyde, en rouge : cis-1,2-diol), dans un mélange acétonitrile/eau à température ambiante (estimée à 30°C), en conditions aérobies. Conditions : complexe/ H_2O_2 /cyclooctène (1/100/1000).

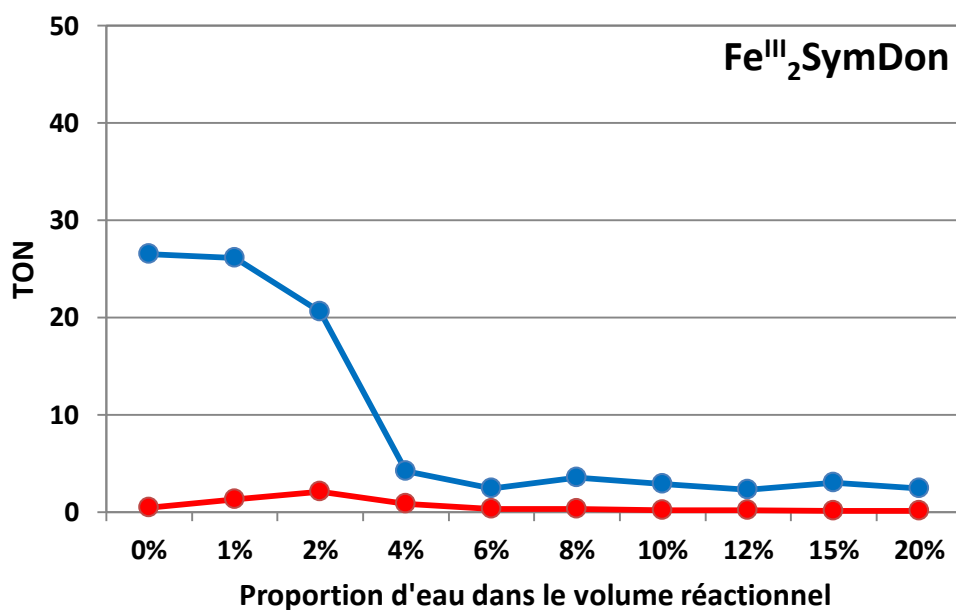


Figure IV.27 : Valeurs de TON pour la réaction d'oxydation du cyclooctène par le peroxyde d'hydrogène en présence de complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$ (en bleu : époxyde, en rouge : cis-1,2-diol), dans un mélange acétonitrile/eau à température ambiante (estimée à 30°C), en conditions aérobies. Conditions : complexe/ H_2O_2 /cyclooctène (1/100/1000).

En effet, dans le cas des complexes $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$ et $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$, l'époxycyclooctène est le produit majoritairement formé, quelle que soit la quantité d'eau dans le milieu réactionnel (à condition qu'elle permette encore d'observer une activité catalytique). Dans le cas du complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$, en absence d'eau dans le milieu réactionnel, l'époxycyclooctène est également l'unique produit formé par la réaction d'oxydation du cyclooctène par le peroxyde d'hydrogène.

En revanche, en présence d'eau (notamment à partir de 2% du volume réactionnel), l'époxyde et le *cis*-octan-1,2-diol sont formés en proportions équivalentes. Ces résultats sont particulièrement intéressants car ils mettent en évidence une modulation de la chimiosélectivité de la réaction d'oxydation du cyclooctène selon le complexe utilisé en tant que catalyseur, et selon la présence ou non d'eau dans le milieu réactionnel. Ce phénomène est d'autant plus intéressant que le complexe **Fe^{III}₂DisymDon** est le seul complexe possédant une seconde sphère de coordination dissymétrique, parmi les trois complexes que nous avons étudié en catalyse d'oxydation. Il apparaît donc que la dissymétrie de la seconde sphère de coordination du complexe **Fe^{III}₂DisymDon**, couplée à la présence d'eau dans le milieu réactionnel, soit responsable de la modification de la chimiosélectivité observée pour la réaction d'oxydation du cyclooctène par le peroxyde d'hydrogène.

Afin d'étudier les causes de ce phénomène, des études de la réaction d'oxydation du cyclooctène par le peroxyde d'hydrogène en présence de complexe **Fe^{III}₂Ref**, **Fe^{III}₂DisymDon** ou **Fe^{III}₂SymDon** et d'acide perchlorique ont été réalisées (Figures IV.28 à IV.30).

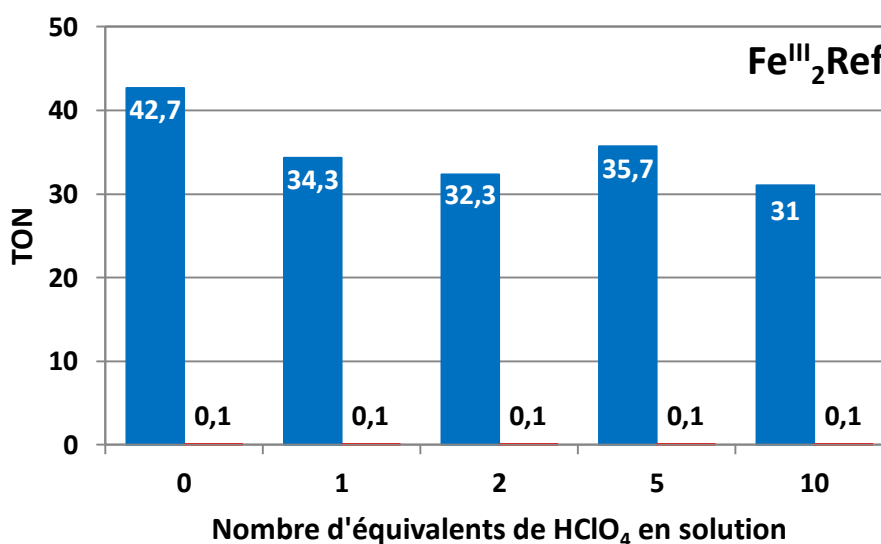


Figure IV.28 : Valeurs de TON pour la réaction d'oxydation du cyclooctène par le peroxyde d'hydrogène en présence de complexe **Fe^{III}₂Ref** (en bleu : époxyde, en rouge : *cis*-1,2-diol), dans l'acétonitrile à température ambiante (estimée à 30°C), en conditions aérobies. Conditions : complexe/H₂O₂/cyclooctène/acide perchlorique (1/100/1000/x) avec x = [0 – 10].

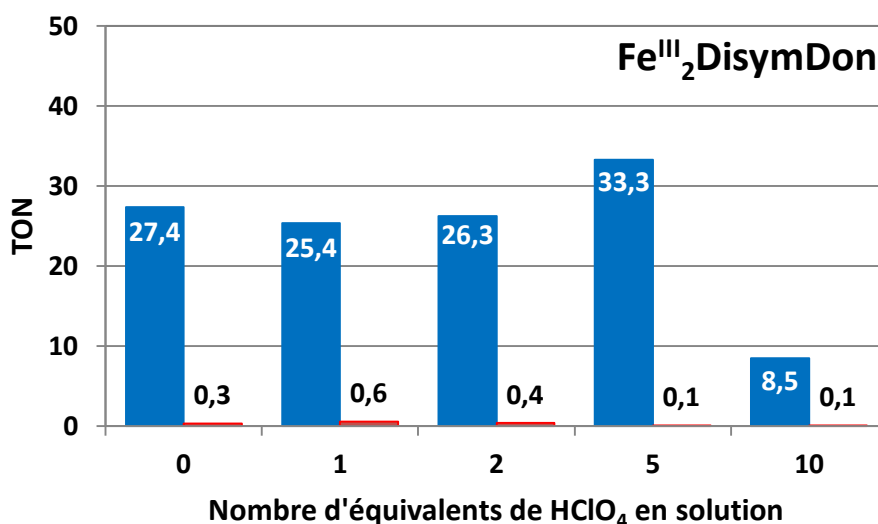


Figure IV.29 : Valeurs de TON pour la réaction d'oxydation du cyclooctène par le peroxyde d'hydrogène en présence de complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$ (en bleu : époxyde, en rouge : *cis*-1,2-diol), dans l'acétonitrile à température ambiante (estimée à 30°C), en conditions aérobies. Conditions : complexe/ H_2O_2 /cyclooctène/acide perchlorique (1/100/1000/x) avec $x = [0 - 10]$.

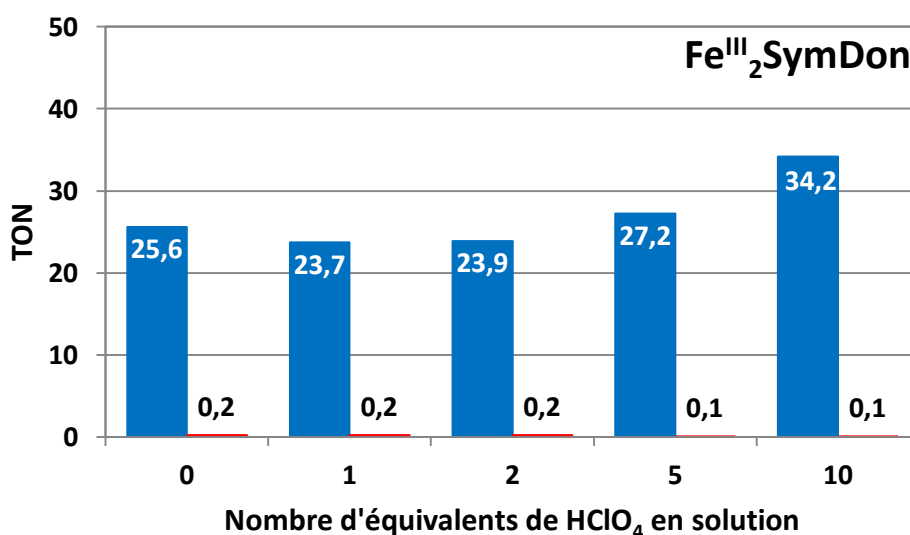


Figure IV.30 : Valeurs de TON pour la réaction d'oxydation du cyclooctène par le peroxyde d'hydrogène en présence de complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$ (en bleu : époxyde, en rouge : *cis*-1,2-diol), dans l'acétonitrile à température ambiante (estimée à 30°C), en conditions aérobies. Conditions : complexe/ H_2O_2 /cyclooctène/acide perchlorique (1/100/1000/x) avec $x = [0 - 10]$.

Quel que soit le complexe en solution, il apparaît que la présence de protons (provenant de l'acide perchlorique) dans le milieu réactionnel ne provoque pas de modification de la chimiosélectivité de la réaction d'oxydation du cyclooctène. En effet, pour les trois complexes $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$, $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$ et $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$, et quel que soit le nombre d'équivalents d'acide perchlorique présents en solution (compris entre 0 et 10 équivalents), seul l'époxyde a été obtenu à l'issue de la réaction.

Ce résultat permet d'affirmer que l'effet de modulation de la chimiosélectivité de l'oxydation du cyclooctène en présence d'eau n'est pas lié à un apport de protons dans le milieu réactionnel par les molécules d'eau.

Malheureusement, nous n'avons pas obtenu suffisamment de données pour proposer un mécanisme réactionnel qui permette d'expliquer la différence observée avec le complexe **Fe^{III}₂DisymDon**, pour la réaction d'oxydation du cyclooctène par le peroxyde d'hydrogène. Cependant, il apparaît très clair que ce phénomène est intimement lié à la présence d'eau dans le milieu réactionnel, et à la dissymétrie de la seconde sphère de coordination du catalyseur binucléaire à fer en solution. Des études approfondies sont donc nécessaires afin de comprendre les phénomènes mis en jeu dans cette modulation de chimiosélectivité.

D – Conclusion sur la catalyse d'oxydation en présence d'eau.

Dans cette partie nous avons étudié l'influence de la présence d'eau dans le milieu réactionnel sur la capacité des complexes **Fe^{III}₂Ref**, **Fe^{III}₂DisymDon** et **Fe^{III}₂SymDon** à catalyser l'oxydation de différents substrats par le peroxyde d'hydrogène.

Dans le cas de l'oxydation du thioanisole par le peroxyde d'hydrogène, nous avons observé une valeur maximale du taux de conversion pour les trois complexes lorsque la proportion d'eau dans le milieu réactionnel représente 2% du volume de celui-ci. Les aspects cinétiques et thermodynamiques liés à la stabilisation de l'espèce réactive (vraisemblablement de type bis-oxo-Fe^{IV}Fe^{IV}) pourraient expliquer ce phénomène. Lorsque la proportion d'eau est inférieure à 2% du volume réactionnel, le facteur cinétique prédomine (la stabilisation de l'espèce réactive augmente sa durée de vie, la rendant plus disponible pour réagir avec le substrat), tandis que pour une proportion d'eau supérieure à 2% du volume réactionnel, c'est le facteur thermodynamique qui prédomine (la stabilisation de l'espèce bis-oxo-Fe^{IV}Fe^{IV} la rend moins réactive).

Pour la réaction d'oxydation du diphenylméthane par le peroxyde d'hydrogène, la présence d'eau dans le milieu réactionnel a permis de différencier les complexes **Fe^{III}₂DisymDon** et **Fe^{III}₂SymDon** du complexe **Fe^{III}₂Ref**. Alors que la présence d'eau dans le milieu réactionnel (quelle qu'en soit la quantité) provoque une diminution du taux de conversion dans le cas du complexe **Fe^{III}₂Ref**, une valeur maximale de taux de conversion est observée pour une proportion d'eau de 0,5% du volume réactionnel avec les complexes **Fe^{III}₂DisymDon** et **Fe^{III}₂SymDon**. Qui plus est, le complexe **Fe^{III}₂SymDon** démontre une meilleure résistance à l'eau par rapport aux deux autres complexes, pour cette réaction. Il apparaît donc que la présence de groupements électro-donneurs dans la seconde sphère de coordination des complexes **Fe^{III}₂DisymDon** et **Fe^{III}₂SymDon** est le paramètre déterminant pour justifier des différences observées.

Pour la réaction d'oxydation du cyclohexane par le peroxyde d'hydrogène, aucune différence de comportement entre les trois complexes n'a été observée en fonction de la quantité d'eau présente dans le milieu réactionnel, et les taux de conversion observés pour cette réaction sont assez faibles. La haute énergie de dissociation de liaison C-H du cyclohexane (99 kcal.mol⁻¹) est très vraisemblablement le facteur limitant l'oxydation du

cyclohexane par le peroxyde d'hydrogène, catalysée par les complexes **Fe^{III}₂Ref**, **Fe^{III}₂DisymDon** et **Fe^{III}₂SymDon**.

La réaction d'oxydation du cyclohexène par le peroxyde d'hydrogène n'a malheureusement pas permis d'observer d'effet significatif, étant donné les inconvénients liés à l'utilisation de ce substrat (celui-ci étant facilement oxydé en cyclohexenone ou en cyclohexénol en présence d'oxygène ou de radicaux). Cependant, un léger changement de chimiosélectivité a été observé dans le cas du complexe **Fe^{III}₂DisymDon**, avec la formation de *cis*-cyclohexan-1,2-diol lorsque de l'eau est présente dans le milieu réactionnel, ce qui n'est pas le cas avec les complexes **Fe^{III}₂Ref** et **Fe^{III}₂SymDon**.

Cet effet est encore plus marqué pour la réaction d'oxydation du cyclooctène par le peroxyde d'hydrogène. En effet, pour des proportions d'eau comprises entre 2 et 6% du volume réactionnel, cette réaction en présence de complexe **Fe^{III}₂DisymDon** provoque la formation en proportions égales d'époxycyclooctène et de *cis*-cyclooctan-1,2-diol, alors qu'avec les complexes **Fe^{III}₂Ref** et **Fe^{III}₂SymDon**, aucune formation de *cis*-cyclooctan-1,2-diol n'est observée, quelle que soit la quantité d'eau dans le milieu réactionnel. Il apparaît donc très clair que la dissymétrie du complexe **Fe^{III}₂DisymDon**, couplée à la présence d'eau dans le milieu réactionnel, est déterminante dans l'explication de ce phénomène.

Ces études nécessitent encore beaucoup de travail afin de pouvoir proposer des hypothèses viables quant aux différents résultats que nous avons obtenus. L'obtention de données d'aspect mécanistique sera cruciale pour être capable, dans le futur de ces travaux, d'émettre un mécanisme en accord avec les différents phénomènes observés.

IV – Cas particuliers : substrats réactifs avec l'intermédiaire μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$.

Parmi tous les substrats qui ont été testés en catalyse d'oxydation, seuls deux types de substrats, les aldéhydes aliphatiques et les amines, ont démontré une réactivité avec les intermédiaires μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ formés à partir des complexes $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$, $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$ et $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$.

A – Réactivité avec les aldéhydes aliphatiques.

La réactivité particulière des aldéhydes aliphatiques avec les intermédiaires μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ formés à partir des complexes $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$, $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$ et $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$ est intéressante, car elle présente un intérêt dans la modélisation de la réaction de déformylation des aldéhydes aliphatiques réalisée par la cADO (aldéhyde déformylase oxygénase cyanobactérienne, voir introduction bibliographique). Cette réactivité particulière a tout d'abord été observée par spectroscopie d'absorption électronique UV/visible.

A une solution de complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$, $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$ ou $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$ dans l'acétonitrile à -40°C , ont été ajoutés deux équivalents de peroxyde d'hydrogène. L'intermédiaire μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ formé est stable durant plusieurs minutes dans ces conditions. Lorsque le maximum d'absorption à 605 nm est atteint (soit après environ 23 minutes), une solution de 100 équivalents de butanal dans l'acétonitrile est ajoutée au milieu réactionnel (**Figure IV.31**).

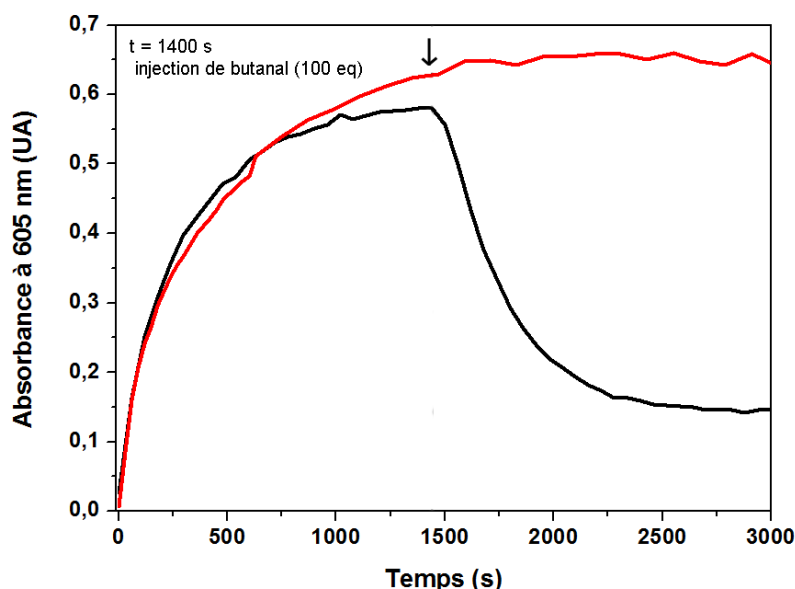


Figure IV.31 : Suivi de l'absorbance à 605 nm lors de l'ajout de 2 équivalents de peroxyde d'hydrogène à une solution de complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$ à 0,5 mM, dans l'acétonitrile à -40°C . En rouge : aucun ajout de butanal en solution. En noir : ajout de 100 équivalents de butanal en solution à $t = 1400$ s.

Lors de l'injection de 100 équivalents de butanal à la solution d'intermédiaire μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ formé à partir du complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$, $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$ ou $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$, une chute rapide de l'absorbance à 605 nm est observée, ce qui implique une dégradation de

l'intermédiaire μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ en solution. Cette observation suggère que le butanal injecté réagit avec l'intermédiaire μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$, ce qui diffère des observations effectuées lors d'expériences similaires où d'autres substrats étaient injectés en solution (thioanisole, cyclooctène, diphénylméthane).

Afin d'étudier la spécificité de cette réactivité particulière des intermédiaires μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ envers les aldéhydes aliphatiques, des expériences similaires ont été conduites avec d'autres composés carbonyles. Cependant, afin de simplifier l'étude, nous avons choisi de conduire les expériences en solution dans un mélange acétonitrile/méthanol en proportions égales, à 5°C, ce qui permet de stabiliser les intermédiaires μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$, plutôt que de travailler dans un milieu à basse température, ce qui rend les expériences relativement longues.

A une solution de complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$, $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$ ou $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$ dans un mélange acétonitrile/méthanol en proportions égales à 5°C, ont été ajoutés 10 équivalents de peroxyde d'hydrogène. L'intermédiaire μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ formé est stable durant quelques minutes dans ces conditions. Lorsque le maximum d'absorption à 605 nm est atteint, une solution de 100 équivalents de butanal ou de butan-2-one dans l'acétonitrile est ajoutée au milieu réactionnel (Figure IV.32).

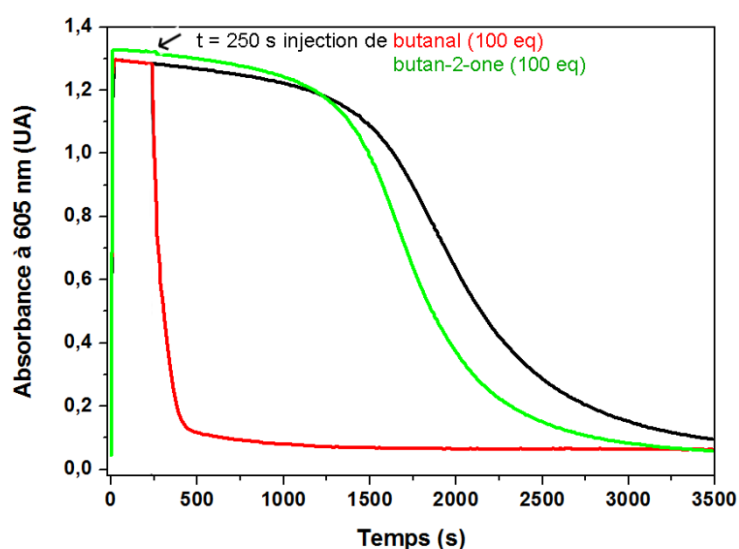


Figure IV.32 : Suivi de l'absorbance à 605 nm lors de l'ajout de 10 équivalents de peroxyde d'hydrogène à une solution de complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$ à 0,5 mM, dans un mélange acétonitrile/méthanol en proportions égales, à 5°C. En noir : aucun ajout de substrat en solution. En rouge : ajout de 100 équivalents de butanal en solution à $t = 250$ s. En vert : ajout de 100 équivalents de butan-2-one en solution à $t = 250$ s.

Lorsque 100 équivalents de butanal sont ajoutés à la solution d'intermédiaire μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$, une chute rapide de l'absorbance à 605 nm est observée (de façon similaire à l'expérience conduite dans l'acétonitrile à basse température). En revanche, l'ajout de 100 équivalents de butan-2-one à la solution d'intermédiaire μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ ne provoque pas de diminution immédiate de l'absorbance à 605 nm, et la diminution progressive de l'absorbance à 605 nm est comparable à ce qui est observé lorsqu'aucun substrat n'est ajouté en solution. Ce

résultat indique que cette réactivité observée avec les intermédiaires μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ est bien spécifique des aldéhydes aliphatiques.

Une fois la réaction entre l'intermédiaire μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ et le butanal terminée (disparition de la bande d'absorption à 605 nm), l'intermédiaire μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ peut être reformé par ajout de peroxyde d'hydrogène dans la solution, pour réagir immédiatement avec le butanal toujours présent en solution. La **Figure IV.33** montre le suivi par spectroscopie d'absorption électronique UV/visible de l'absorbance à 605 nm d'une solution de complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$ (dans un mélange acétonitrile/méthanol en proportions égales, à 5°C), à laquelle ont d'abord été ajoutés 10 équivalents de peroxyde d'hydrogène (à $t = 0$ s). Une fois l'intermédiaire μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ formé, 100 équivalents de butanal ont été injectés en solution ($t = 180$ s) et l'on observe une disparition rapide de l'absorbance à 605 nm, caractéristique de la dégradation de l'intermédiaire μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$. Une fois cet intermédiaire totalement consommé, plusieurs injections successives de 10 équivalents de peroxyde d'hydrogène ont été effectuées, et à chacune de ces injections, un bref pic d'absorbance à 605 nm peut être observé. Ce résultat démontre que l'intermédiaire μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ est de nouveau formé à chaque ajout de peroxyde d'hydrogène en solution, et réagit de nouveau immédiatement avec le butanal présent en solution.

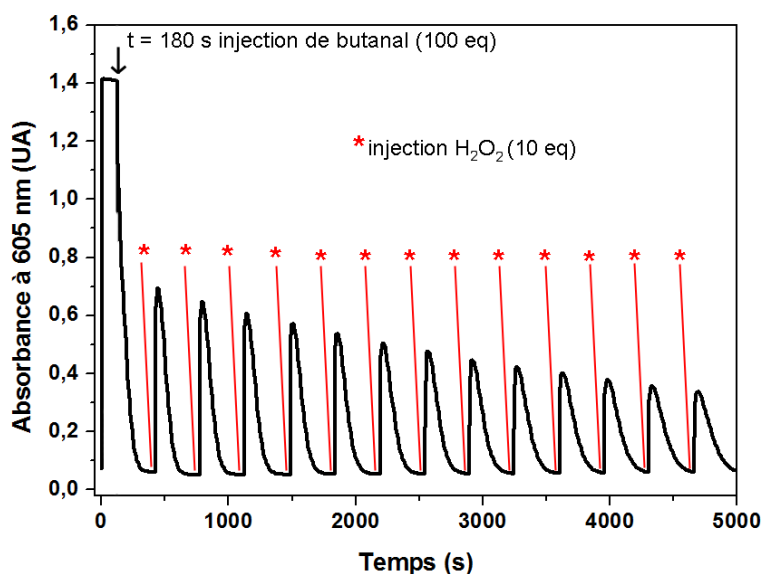


Figure IV.33 : Suivi de l'absorbance à 605 nm lors de l'ajout de 10 équivalents de peroxyde d'hydrogène (à $t = 0$ s) à une solution de complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$ à 0,5 mM, dans un mélange acétonitrile/méthanol en proportions égales, à 5°C. A $t = 180$ s, injection de 100 équivalents de butanal, puis réinjection de 10 équivalents de peroxyde d'hydrogène à $t = 480, 840, 1200, 1560, 1920, 2280, 2640, 3000, 3360, 3720, 4080, 4440$ et 4800 s.

Afin de réaliser un suivi quantitatif par chromatographie en phase gazeuse, et de déterminer le produit de la réaction entre les aldéhydes aliphatiques et les intermédiaires μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ formés à partir des complexes $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$, $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$ et $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$, nous avons choisi de remplacer le butanal par le nonanal, dont la réactivité avec les intermédiaires μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ est similaire à celle observée avec le butanal.

A une solution de complexe **Fe^{III}₂SymDon** et de 20 équivalents de nonanal dans un mélange acétonitrile/méthanol (en proportions égales) à température ambiante, ont été ajoutés 100 équivalents de peroxyde d'hydrogène (par 20 ajouts successifs de 5 équivalents). La réaction a été laissée à température ambiante sous agitation 5 minutes après la dernière injection de peroxyde d'hydrogène. Le milieu réactionnel a ensuite été filtré sur silice, puis un échantillon du filtrat a été analysé par chromatographie en phase gazeuse. Le chromatogramme obtenu démontre que la conversion du nonanal (**Figure IV.34**, 7,727 min) est quasiment quantitative et que le produit formé est l'acide nonanoïque (9,857 min) (par comparaison des temps de rétention avec un échantillon authentique d'acide nonanoïque).

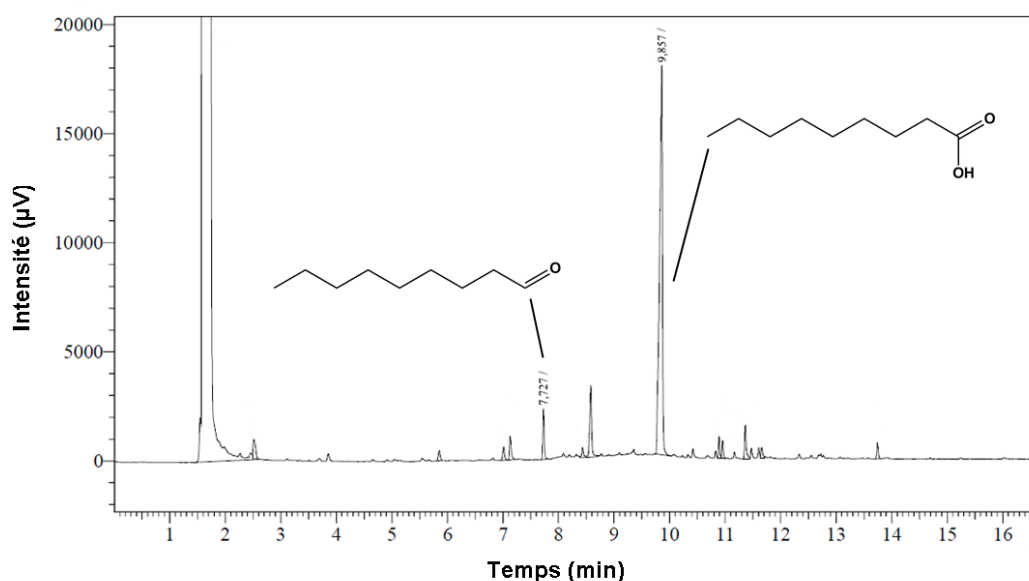


Figure IV.34 : Chromatogramme obtenu lors de l'analyse par chromatographie gazeuse (GC) de la réaction d'oxydation du nonanal par le peroxyde d'hydrogène en présence de complexe Fe^{III}₂Ref, Fe^{III}₂DisymDon ou Fe^{III}₂SymDon. Conditions : 100°C : 5 min ; 100 à 200°C : 15°C/min ; 200°C : 5 min. Temps de rétention : nonanal : 7,727 min ; acide nonanoïque : 9,857 min.

La réactivité particulière qui avait été observée par spectroscopie d'absorption UV/visible, entre les intermédiaires μ -peroxo-Fe^{III}Fe^{III} formés à partir des complexes **Fe^{III}₂Ref**, **Fe^{III}₂DisymDon** et **Fe^{III}₂SymDon** et les aldéhydes aliphatiques présentait un intérêt majeur dans la modélisation de l'aldéhyde déformylase oxygénase cyanobactérienne (cADO, décrite dans l'introduction bibliographique). Cependant, quand bien même cette réactivité est atypique (les intermédiaires μ -peroxo-Fe^{III}Fe^{III} n'étant pas les espèces oxydantes dans la grande majorité des études que nous avons menées en catalyse d'oxydation) nos systèmes ne peuvent pas être considérés comme des systèmes modèles de la cADO. En effet, l'oxydation du nonanal par le peroxyde d'hydrogène en présence de complexe **Fe^{III}₂Ref**, **Fe^{III}₂DisymDon** ou **Fe^{III}₂SymDon** conduit à la formation d'acide nonanoïque, tandis que la cADO réalise la déformylation d'aldéhydes aliphatiques conduisant à la formation d'alcane. La conversion d'aldéhydes en acides carboxyliques est malheureusement bien moins intéressante que leur conversion en alcanes. Pour ces différentes raisons, nous avons choisi de ne pas poursuivre l'étude de l'oxydation d'aldéhydes aliphatiques par le peroxyde d'hydrogène catalysée par les complexes **Fe^{III}₂Ref**, **Fe^{III}₂DisymDon** et **Fe^{III}₂SymDon**.

B – Réactivité avec les amines.

De façon similaire au cas des aldéhydes aliphatiques décrit dans le paragraphe précédent, nous avons observé une réactivité particulière entre les amines (aliphatiques ou aromatiques) et les intermédiaires μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ formés à partir des complexes $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$, $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$ et $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$.

A une solution de complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$, $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$ ou $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$ dans un mélange acétonitrile/méthanol en proportions égales à 5°C, ont été ajoutés 10 équivalents de peroxyde d'hydrogène. L'intermédiaire μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ formé est stable durant quelques minutes dans ces conditions. Lorsque le maximum d'absorption à 605 nm est atteint, une solution de 100 équivalents de triméthylaniline est ajoutée au milieu réactionnel (**Figure IV.35**).

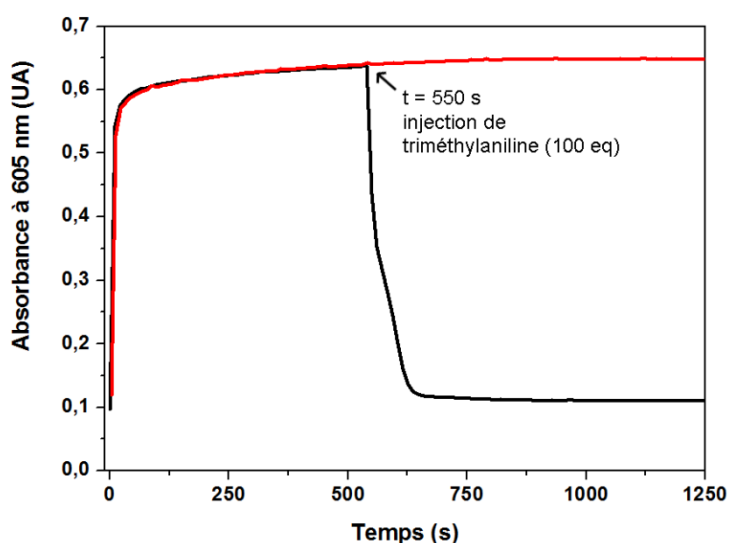


Figure IV.35 : Suivi de l'absorbance à 605 nm lors de l'ajout de 10 équivalents de peroxyde d'hydrogène à une solution de complexe $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$ à 0,5 mM, dans un mélange acétonitrile/méthanol en proportions égales, à 5°C. En rouge : aucun ajout de substrat en solution. En noir : ajout de 100 équivalents de triméthylaniline en solution à t = 550 s.

Lorsque 100 équivalents de triméthylaniline sont ajoutés à la solution d'intermédiaire μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$, une chute rapide de l'absorbance à 605 nm est observée. Lorsque l'expérience est reproduite dans les mêmes conditions, en remplaçant cette fois la triméthylaniline par de la *p*-toluidine ou de la *n*-butylamine, le même phénomène est observé. Ceci suggère que les amines interagissent avec les intermédiaires μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ formés à partir des complexes $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$, $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$ et $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$. Cependant, l'ajout de peroxyde d'hydrogène en solution après la disparition de l'intermédiaire μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ (suite à l'ajout d'amine en solution) ne permet pas de reformer l'intermédiaire μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$. Ce résultat indique que les complexes $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$, $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$ et $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$ en solution ont subi une modification à l'issue de la réaction entre le composé aminé et leurs intermédiaires μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ respectifs, les rendant inertes vis-à-vis du peroxyde d'hydrogène.

Afin de déterminer le produit de la réaction entre la triméthylaniline et les intermédiaires μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ formés à partir des complexes $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$, $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$ et $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$, des

analyses par chromatographie en phase gazeuse ont été réalisées. A l'issue des expériences précédentes (suivies par spectroscopie d'absorption électronique UV/visible), les solutions étudiées ont été filtrées sur silice, puis un échantillon du filtrat a ensuite été analysé par chromatographie en phase gazeuse (**Figure IV.36**).

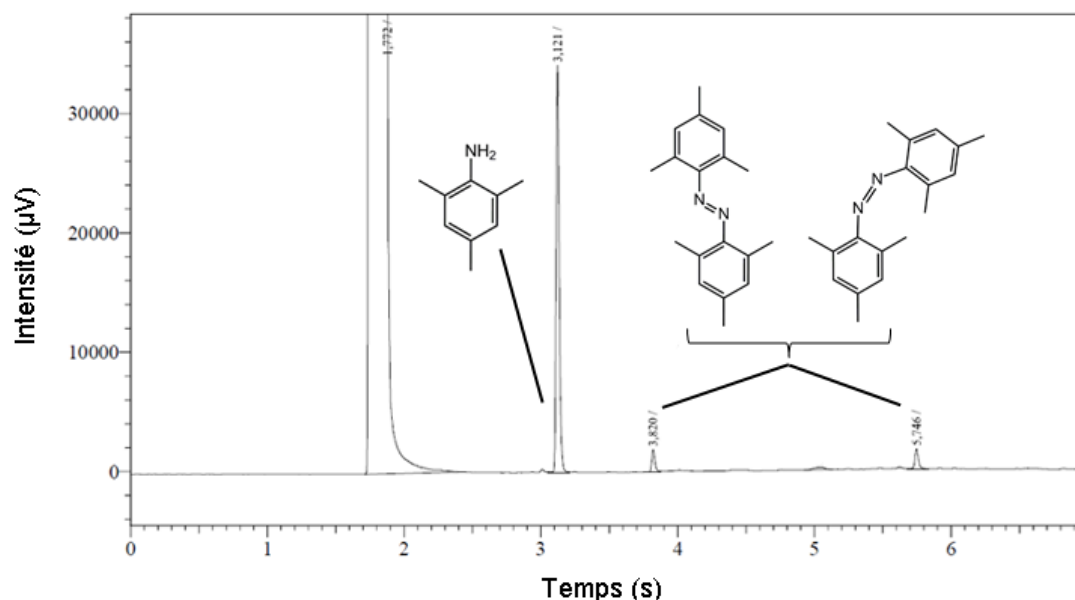


Figure IV.36 : Chromatogramme obtenu lors de l'analyse par chromatographie gazeuse (GC) de la réaction entre la triméthylaniline et les intermédiaires μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ générés à partir des complexes $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$, $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$ et $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$. Conditions : 100 à 300°C : 50°C/min ; 300°C : 3 min. Temps de rétention : triméthylaniline : 3,121 min ; 2,2',4,4',6,6'-hexaméthylazobenzène (Z et E de façon indéterminée) : 3,820 et 5,746 min.

D'après le chromatogramme obtenu et les analyses complémentaires par spectrométrie de masse couplée à la chromatographie en phase gazeuse (GC-MS), les produits de la réaction entre la triméthylaniline et les intermédiaires μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ formés à partir des complexes **$\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$, $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$ et $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$** sont les composés issus du couplage azoïque entre deux molécules de triméthylaniline, formés en très faible quantité. Une expérience similaire en conditions stoechiométriques (un équivalent de complexe binucléaire à fer, un équivalent de peroxyde d'hydrogène et un équivalent de triméthylaniline) a conduit à un résultat identique. Malgré la disparition totale et rapide de l'intermédiaire μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ en solution (suivi par spectroscopie d'absorption électronique UV/visible), une très faible quantité de produit de couplage azoïque est obtenue. Un mécanisme proposé de formation des produits de couplage azoïque est présenté **Schéma IV.18**. Celui-ci fait intervenir deux ruptures homolytiques successives de deux intermédiaires μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$. La première rupture homolytique génère *via* un mécanisme radicalaire la formation d'une hydrazine, qui réagit elle-même avec un autre intermédiaire μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$, pour conduire au produit de couplage azoïque. Une autre possibilité consiste en la réduction de l'espèce bis-hydroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ par l'hydrazine (toutes les deux formées lors de la première étape) générant une espèce $\text{Fe}^{\text{II}}\text{Fe}^{\text{II}}$ et un composé azo. La réduction de complexes binucléaires à fer(III) en espèce $\text{Fe}^{\text{II}}\text{Fe}^{\text{II}}$ par les hydrazines avait en effet déjà été observée par le Dr Frédéric Avenier lors d'expériences préliminaires.

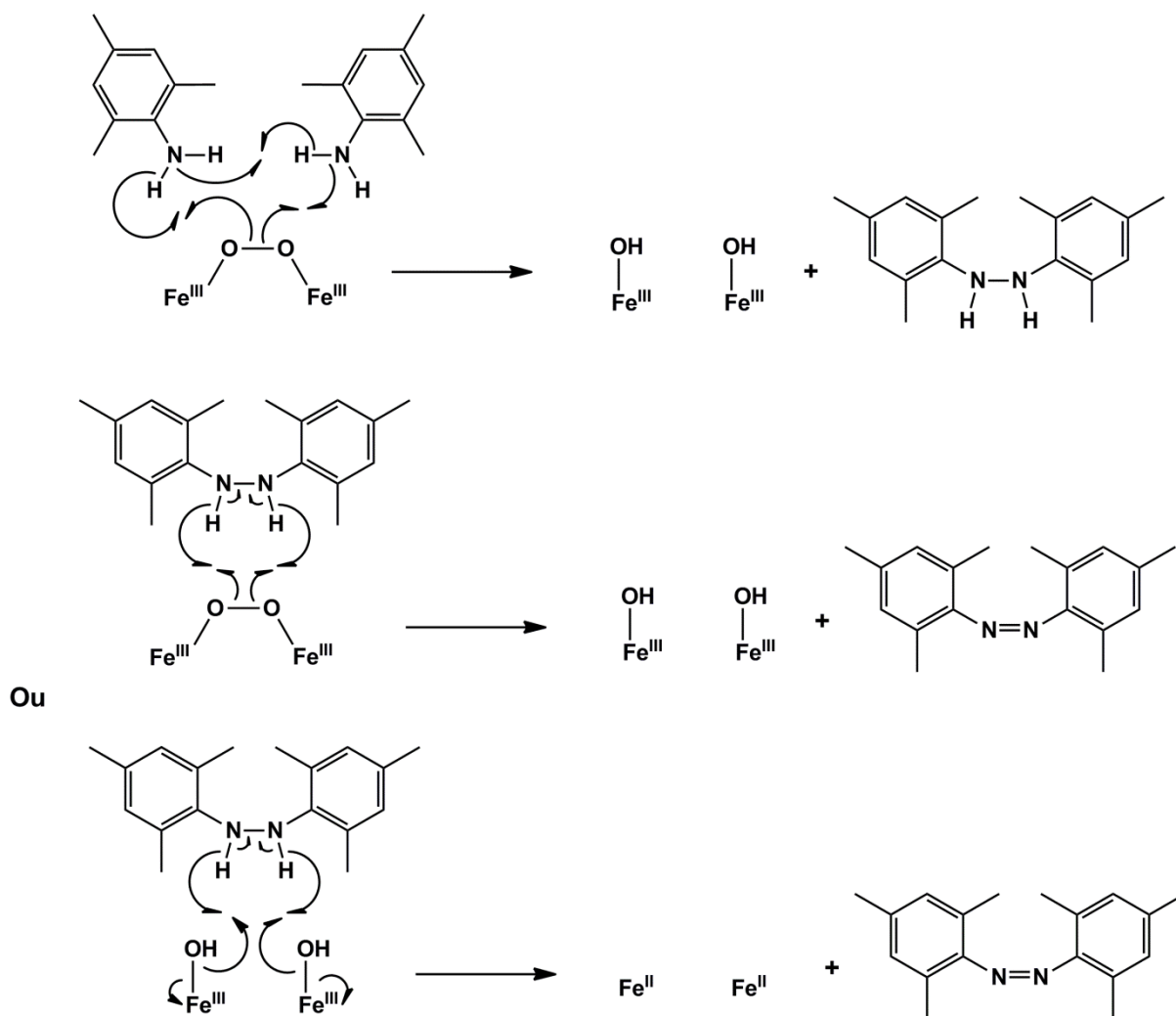


Schéma IV.18 : Mécanisme proposé de formation des produits de couplage azoïque lors de la réaction de la triméthylaniline avec l'intermédiaire μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$.

La faible proportion de produit de couplage observée suggère que la disparition de l'intermédiaire μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ en solution (observée par spectroscopie d'absorption électronique UV/visible) n'est que très minoritairement due à la réaction de cet intermédiaire avec la triméthylaniline, et probablement causée par la décoordination du ligand peroxo par la triméthylaniline, elle-même coordinante. En effet, lorsque les complexes $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$, $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$ et $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$ sont mis en solution en présence de triméthylaniline, l'ajout de peroxyde d'hydrogène dans cette solution ne provoque pas la formation d'intermédiaire μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ (pas d'apparition de bande d'absorption à 605 nm en spectroscopie d'absorption électronique UV/visible). Il est donc raisonnable de proposer que la triméthylaniline soit un ligand fortement coordinant (possédant possiblement un pouvoir coordinant supérieur au ligand peroxo) des complexes $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$, $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$ et $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$, ayant la capacité d'empêcher la formation d'une espèce μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$, ou d'en causer la dégradation rapide par décoordination du ligand peroxo (Schéma IV.19). Une seconde hypothèse possible est la formation d'une espèce non-identifiée par exposition des complexes $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$, $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$ et $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$ à la triméthylaniline, qui serait inerte vis-à-vis du peroxyde d'hydrogène.

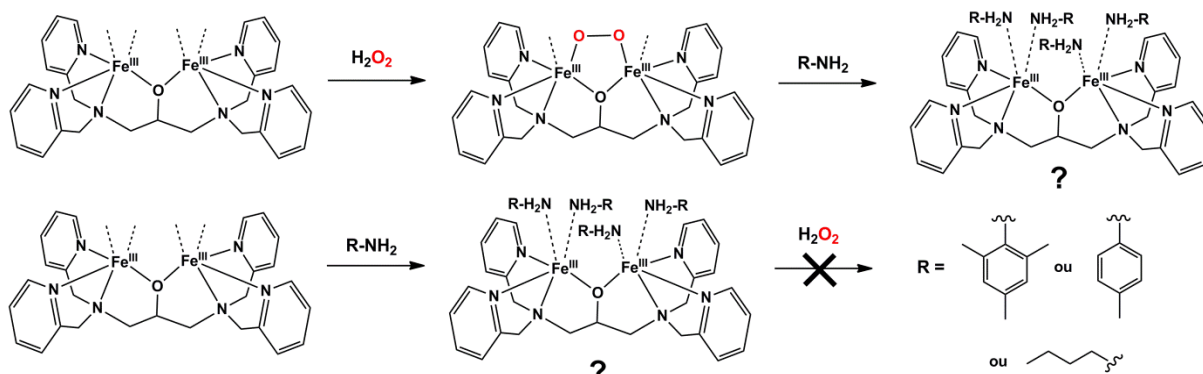


Schéma IV.19 : Proposition d'explication de l'interaction entre les composés aminés et les intermédiaires μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ formés à partir des complexes $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$, $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$ et $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$.

A ce point, il est important de préciser que les différentes expériences ont également été réalisées en remplaçant la triméthylaniline par la *p*-toluidine et la *n*-butylamine, et que les résultats obtenus ont été identiques aux résultats présentés dans ce paragraphe.

Afin de démontrer que les amines sont de bons ligands des complexes $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$, $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$ et $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$, des tentatives de cristallisation de ces complexes en présence des composés aminés (triméthylaniline, *p*-toluidine et *n*-butylamine) ont été effectuées, mais aucune structure permettant de prouver cette hypothèse n'a pu être obtenue par diffraction des rayons X.

De la même façon que pour les aldéhydes aliphatiques et la cADO, la réactivité observée entre les composés aminés et les intermédiaires μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ formés à partir des complexes $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$, $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$ et $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$ présentait un intérêt dans la modélisation des enzymes binucléaires à fer de type arylamine oxygénases. En effet, il a été récemment proposé que la première étape d'oxydation d'arylamines catalysée par l'enzyme CmlI fasse intervenir un intermédiaire peroxo en tant qu'espèce oxydante (voir introduction bibliographique).¹⁵ Malheureusement, les études conduites sur cette réactivité particulière n'ont pas présenté de résultat intéressant du point de vue de la modélisation des arylamines oxygénases, et nous avons donc pris la décision de ne pas poursuivre ces études.

C – Conclusion sur la réactivité des intermédiaires μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$.

Dans ce paragraphe, nous avons démontré que les intermédiaires μ -peroxo- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ formés par exposition des complexes $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$, $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$ et $\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{SymDon}$ au peroxyde d'hydrogène avaient la capacité de réagir avec différents types de substrats.

Nous avons observé que ces intermédiaires réagissaient rapidement et de façon sélective avec les aldéhydes aliphatiques, pour former des acides carboxyliques. Cette réactivité avec les aldéhydes aliphatiques présentait un intérêt particulier dans la modélisation de l'aldéhyde déformylase oxygénase cyanobactérienne (cADO, voir introduction bibliographique), mais les produits formés à l'issue des réactions étudiées (acides carboxyliques) ont montré que nos complexes ne pouvaient pas être considérés comme des modèles de la cADO (qui produit des alcanes par décarbonylation d'aldéhydes aliphatiques).

Il a également été montré que l'exposition des intermédiaires μ -peroxo-Fe^{III}Fe^{III} formés à partir des complexes **Fe^{III}₂Ref**, **Fe^{III}₂DisymDon** et **Fe^{III}₂SymDon** disparaissaient rapidement lors d'ajout d'amines aromatiques dans le milieu réactionnel. Il apparaît dans ce cas que le phénomène observé est probablement dû à une décooordination ou une dégradation rapide du ligand peroxo par les amines aromatiques, toutefois nous manquons, à ce jour, d'éléments pour affirmer cette hypothèse. En revanche, nous avons pu observer la formation de produits de couplage azoïque en très faible quantité à l'issue de la réaction entre les intermédiaires μ -peroxo-Fe^{III}Fe^{III} formés par exposition des complexes **Fe^{III}₂Ref**, **Fe^{III}₂DisymDon** et **Fe^{III}₂SymDon** au peroxyde d'hydrogène et la triméthylaniline.

V – Conclusion générale sur la catalyse d'oxydation.

Les résultats décrits dans ce chapitre ont permis de montrer que les complexes **Fe^{III}₂Ref**, **Fe^{III}₂DisymDon** et **Fe^{III}₂SymDon** étaient capables de catalyser l'oxydation de divers substrats incluant sulfures, alcanes, alcènes, aldéhydes et amines par le peroxyde d'hydrogène (**Schéma IV.20**).

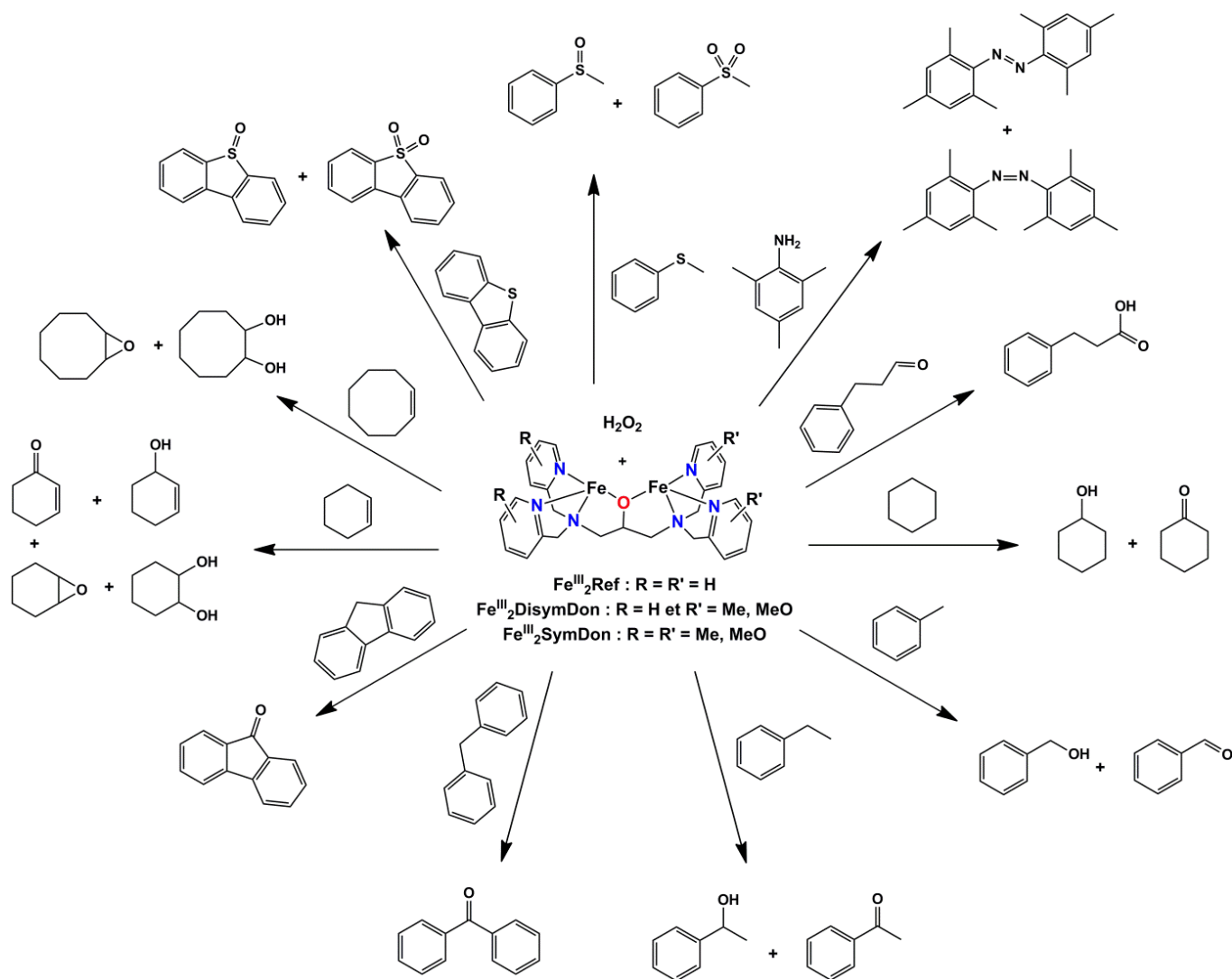


Schéma IV.20 : Schéma global des différentes réactions d'oxydation étudiées dans ce chapitre.

Nous avons tout d'abord étudié l'oxydation du dibenzothiophène par le peroxyde d'hydrogène en présence de ces trois complexes (sans l'aide d'un pousse seringue), et démontré plusieurs aspects importants de cette réaction :

- La formation des produits d'oxydation du dibenzothiophène se fait de façon séquentielle, d'abord par l'oxydation de celui-ci en son sulfoxyde correspondant, puis par la sur-oxydation de ce sulfoxyde en sulfone,
- L'espèce catalytiquement active de cette réaction est très vraisemblablement de type bis-oxo- $Fe^{IV}Fe^{IV}$, d'après les expériences de marquage isotopiques qui ont été conduites,

- Les complexes binucléaires à fer(III) **Fe^{III}₂Ref**, **Fe^{III}₂DisymDon** et **Fe^{III}₂SymDon** possèdent une activité catalytique bien supérieure à un complexe mononucléaire à fer(III), et d'efficacité similaire à un complexe mononucléaire à fer(II). De plus, elle est également comparable à l'activité observée pour d'autres systèmes catalytiques décrits récemment dans la littérature, tels que des polyoxométalates par exemple.

L'étude de différentes réactions d'oxydation, telles que le transfert d'oxygène ou l'abstraction d'hydrogène a été réalisée à l'aide d'un pousse seringue, tout d'abord dans l'acétonitrile seul :

- Pour l'oxydation du thioanisole par le peroxyde d'hydrogène catalysée par les complexes **Fe^{III}₂Ref**, **Fe^{III}₂DisymDon** et **Fe^{III}₂SymDon**, nous avons observé un effet néfaste de la présence d'oxygène dans le milieu réactionnel, ainsi que la capacité du perchlorate de fer(III) à catalyser cette réaction de façon très efficace,
- L'époxydation du cyclooctène par le peroxyde d'hydrogène catalysée par les complexes **Fe^{III}₂Ref**, **Fe^{III}₂DisymDon** et **Fe^{III}₂SymDon** s'est révélée comparable aux meilleurs catalyseurs binucléaires à fer décrits dans la littérature dans les conditions catalyseur/H₂O₂/substrat : 1/10/1000. Cependant, dans les conditions catalyseur/H₂O₂/substrat : 1/100/1000, nous avons observé la limite de nos complexes à catalyser efficacement cette réaction,
- Enfin, les différentes réactions d'abstraction d'hydrogène ont démontré que les paramètres influençant l'activité catalytique de nos complexes étaient principalement l'encombrement stérique du substrat autour de la liaison C-H oxydée, ainsi que l'énergie de dissociation de cette liaison C-H.

En revanche, nous manquons à ce jour de données d'aspect mécanistique afin de proposer un mécanisme pour ces différentes réactions d'oxydation. Nous sommes cependant en mesure de proposer que l'espèce catalytiquement active est de type bis-oxo-Fe^{IV}Fe^{IV}, d'après les données spectroscopiques que nous avons obtenues.

Ces réactions de transfert d'oxygène et d'abstraction d'hydrogène ont également été réalisées en présence d'eau en différentes quantités dans le milieu réactionnel, afin d'étudier l'influence de l'eau sur l'activité catalytique des complexes **Fe^{III}₂Ref**, **Fe^{III}₂DisymDon** et **Fe^{III}₂SymDon**. Il apparaît clairement que l'activité catalytique des différents complexes en présence d'eau dépend de très nombreux paramètres, tels que la quantité d'eau dans le milieu réactionnel, la présence de groupements électro-donneurs dans la seconde sphère de coordination de ces complexes, ou l'énergie d'activation de la liaison C-H oxydée dans le cas des réaction d'abstraction d'hydrogène. Malgré notre manque d'informations spectroscopiques pour justifier de ces effets, nous proposons que l'eau stabilise les intermédiaires réactionnels formés par exposition des complexes **Fe^{III}₂Ref**, **Fe^{III}₂DisymDon** et **Fe^{III}₂SymDon** au peroxyde d'hydrogène, soit par un effet cinétique (espèce active plus stable, donc plus disponible pour réagir) soit par un effet thermodynamique (espèce active plus stable, donc moins réactive) favorisant ou non l'oxydation des substrats étudiés.

Un phénomène très intéressant de modification de chimiosélectivité a été observé lors des réactions d'oxydation du cyclohexène et du cyclooctène par le peroxyde d'hydrogène, en fonction du complexe utilisé en tant que catalyseur de la réaction. Les inconvénients liés à l'utilisation du cyclohexène (tendance trop importante à l'oxydation en position allylique) n'ont pas permis d'observer correctement cet effet pour la réaction d'oxydation de celui-ci. En revanche, pour la réaction d'oxydation du cyclooctène, nous observons très nettement la formation de *cis*-cyclooctan-1,2-diol en présence d'eau et de complexe **Fe^{III}₂DisymDon** en tant que catalyseur, dans le milieu réactionnel, ce qui n'est pas le cas avec les complexes **Fe^{III}₂Ref** et **Fe^{III}₂SymDon**. En absence d'eau, seule la formation d'époxydation est observée, quel que soit le complexe en solution. Il est donc évident que la dissymétrie du complexe **Fe^{III}₂DisymDon** et la présence d'eau dans le milieu réactionnel sont les facteurs à l'origine de ce phénomène. Ces résultats présentent un intérêt important dans la compréhension du rôle de l'eau dans la réactivité des enzymes binucléaires à fer, notamment sur l'importance de la présence de molécules d'eau dans le site actif.

Enfin, nous avons observé une réactivité particulière des intermédiaires μ -peroxo-Fe^{III}Fe^{III} formés à partir des complexes **Fe^{III}₂Ref**, **Fe^{III}₂DisymDon** et **Fe^{III}₂SymDon** avec les amines aromatiques et les aldéhydes aliphatiques. En effet, alors qu'avec les autres substrats décrits dans ce chapitre, nous avons démontré que les intermédiaires μ -peroxo-Fe^{III}Fe^{III} formés par exposition des complexes **Fe^{III}₂Ref**, **Fe^{III}₂DisymDon** et **Fe^{III}₂SymDon** au peroxyde d'hydrogène n'étaient pas les espèces catalytiquement actives, des expériences de spectroscopie d'absorption électronique UV/visible ont démontré que ces intermédiaires réagissaient avec les amines aromatiques et les aldéhydes aliphatiques. Dans le cas des aldéhydes aliphatiques, des analyses par chromatographie en phase gazeuse ont démontré que leur réaction avec les intermédiaires μ -peroxo-Fe^{III}Fe^{III} engendrait la formation d'acides carboxyliques. Cependant, pour les amines aromatiques, il semble que la dégradation observée de ces intermédiaires μ -peroxo-Fe^{III}Fe^{III} soit principalement due à la décoordination du ligand peroxo, la quantité de produit d'oxydation observé (composés azo) étant très faible à l'issue de la réaction. Ces résultats indiquent que nos complexes ne peuvent malheureusement pas être considérés comme modèles des enzymes binucléaires à fer de type cADO ou arylamine oxygénase (voir introduction bibliographique).

Dans le futur, de nombreuses expériences d'intérêt mécanistique devront être réalisées afin de comprendre de quelle façon les différents facteurs tels que la dissymétrie, ou bien la présence d'eau ou d'oxygène dans le milieu réactionnel sont à l'origine des résultats obtenus lors de ces études. L'oxydation d'autres substrats (par exemple, le styrène) par le peroxyde d'hydrogène, catalysée par les complexes binucléaires à fer(III) sera également étudiée dans la suite de ce projet.

Références

- ¹ A. Trehoux, Y. Roux, R. Guillot, J.-P. Mahy, F. Avenier, *J. Mol. Catal. A : Chemical* **2015**, 396, 40.
- ² A. K Vardhaman, S. Sikdar, C. V. Sastri, *Indian J. Chem.* **2011**, 50A, 427.
- ³ J. Xu, S. Zhao, W. Chen, M. Wang, Y.-F Song, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 4775.
- ⁴ Y. Hu, Q. He, Z. Zhang, N. Ding and B. Hu, *Chem. Commun.* **2011**, 44, 12194.
- ⁵ A. S. Ogunlaja, W. Chidawanyika, E. Antunes, M. A. Fernandes, T. Nyokong, N. Torto and Z.e R. Tshentu, *Dalton Trans.* **2012**, 45, 13908.
- ⁶ J. Bernadou, B. Meunier, *Chem. Commun.* **1998**, 2167.
- ⁷ K. Chen, L. Que Jr., *Chem. Commun.* **1999**, 1375.
- ⁸ F. Avenier, L. Dubois, J.-M. Latour, *N. J. Chem.* **2004**, 28, 782
- ⁹ K. Chen, L. Que Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 6327.
- ¹⁰ M. Kodera, M. Itoh, K. Kano, T. Funabiki, M. Reglier, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 7104.
- ¹¹ J. T. Groves, Z. Gross, M. K. Stern, *Inorg. Chem.* **1994**, 33, 5065.
- ¹² V. Balland, M.-F. Charlot, F. Banse, J.-J. Girerd, T. A Mattioli, E. Bill, J.-F. Bartoli, P. Battioni, D. Mansuy, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 301.
- ¹³ Y.-R. Luo, *Handbook of Bond Dissociation Energies in Organic Compounds* **2002**, CRC Press.
- ¹⁴ M. Costas, K. Chen, L. Que Jr., *Coord. Chem. Rev.* **2000**, 200, 517.
- ¹⁵ T.M. Makris, V. V. Vu, K. K. Meier, A. J. Komor, B. S. Rivar, E. Münck, L. Que Jr., J. D. Lipscomb, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 1608.

Conclusion & perspectives

Conclusion & perspectives

L'objectif de nos travaux était la synthèse de différents complexes binucléaires à fer, qui constituent des modèles structuraux et fonctionnels des sites actifs d'enzymes binucléaires à fer telles que la méthane monooxygénase. Il s'agissait en particulier d'étudier l'influence de la seconde sphère de coordination de ces complexes sur leur réactivité avec le peroxyde d'hydrogène - notamment sur la formation et la réactivité d'intermédiaires réactionnels de type μ -peroxo-Fe^{III}Fe^{III} - ainsi que leur capacité à catalyser l'oxydation de différents substrats par le peroxyde d'hydrogène.

Plusieurs complexes binucléaires à fer(III), possédant différents types de groupements (électro-donneurs, électro-attracteurs, donneurs de liaison hydrogène) dans leur seconde sphère de coordination, de façon symétrique ou dissymétrique, ont été synthétisés. Trois d'entre eux (**Fe^{III}₂Ref**, **Fe^{III}₂DisymDon** et **Fe^{III}₂SymDon**) ont été pleinement caractérisés, tandis que les complexes possédant des groupements donneurs de liaison hydrogène dans leur seconde sphère de coordination doivent encore faire l'objet de plus amples études de caractérisation. De nouveaux ligands possédant des groupements électro-attracteurs doivent également être synthétisés, afin de permettre la synthèse de complexes binucléaires à fer à partir de ces ligands, ce qui n'a pas été possible avec ceux que nous avons synthétisés jusqu'à présent.

La réactivité de ces complexes avec le peroxyde d'hydrogène, en particulier la formation d'intermédiaires réactionnels de type peroxo-Fe^{III}Fe^{III} a été étudiée. Nous avons partiellement caractérisé la formation d'intermédiaires μ -peroxo-Fe^{III}Fe^{III} lors de l'exposition des complexes **Fe^{III}₂Ref**, **Fe^{III}₂DisymDon** et **Fe^{III}₂SymDon** au peroxyde d'hydrogène. Des expériences de spectroscopie Mössbauer sont en cours dans le but d'approfondir la caractérisation de ces intermédiaires, et des expériences de spectroscopie de résonance Raman exaltée de surface sont également prévues dans cette optique. La réaction entre le complexe **Fe^{III}₂AmineSym** et le peroxyde d'hydrogène semble également conduire à la formation d'un intermédiaire μ -peroxo-Fe^{III}Fe^{III} (d'après les données obtenues par spectroscopie d'absorption électronique UV/visible), cependant il est nécessaire de réaliser d'autres études spectroscopiques afin de confirmer cette hypothèse.

Ces études de réactivité entre les différents complexes binucléaires à fer que nous avons synthétisés et le peroxyde d'hydrogène nous ont permis d'observer les effets liés à la seconde sphère de coordination de ces complexes, vis-à-vis de leurs intermédiaires μ -peroxo-Fe^{III}Fe^{III} respectifs. La présence de groupements électro-donneurs dans la seconde sphère de coordination des complexes binucléaires à fer provoque une dégradation de leurs intermédiaires μ -peroxo-Fe^{III}Fe^{III} respectifs d'autant plus rapide que le nombre de ces groupements électro-donneurs est élevé. En revanche, la dissymétrie de la seconde sphère de coordination du complexe **Fe^{III}₂DisymDon** ne présente visiblement pas d'effet sur la cinétique de formation et de dégradation de l'intermédiaire μ -peroxo-Fe^{III}Fe^{III} formé lors de son exposition au peroxyde d'hydrogène. Dans le cas du complexe **Fe^{III}₂AmineSym**, nous avons observé une importante augmentation de la stabilité de l'intermédiaire (vraisemblablement de type μ -peroxo-Fe^{III}Fe^{III})

formé lors de son exposition au peroxyde d'hydrogène. Cette stabilisation pourrait être expliquée par la formation de liaisons hydrogène entre les atomes d'oxygène du ligand peroxy et les atomes d'hydrogène des groupements amine primaire présents dans la seconde sphère de coordination de ce complexe.

Plusieurs études de catalyse d'oxydation de différents substrats par le peroxyde d'hydrogène ont été réalisées avec les complexes **Fe^{III}₂Ref**, **Fe^{III}₂DisymDon** et **Fe^{III}₂SymDon**.

L'oxydation catalytique du dibenzothiophène par le peroxyde d'hydrogène en présence de complexe binucléaire à fer(III) a révélé que les trois complexes **Fe^{III}₂Ref**, **Fe^{III}₂DisymDon** et **Fe^{III}₂SymDon** étaient plus efficaces qu'un complexe mononucléaire à fer(III) et quasiment aussi efficaces qu'un complexe mononucléaire à fer(II) pour catalyser cette réaction. Des expériences de marquage isotopique ont permis de proposer un mécanisme réactionnel faisant intervenir une espèce de type bis-oxo-Fe^{IV}Fe^{IV} en tant qu'espèce oxydante de cette réaction. Malheureusement, la durée de vie très faible de cette espèce bis-oxo-Fe^{IV}Fe^{IV} ne nous permet pas d'en observer la formation par les différentes méthodes de spectroscopie à notre disposition.

L'oxydation de plusieurs autres substrats (thioanisole, cyclooctène, cyclohexène ou cyclohexane, entre autres) par le peroxyde d'hydrogène, catalysées par les complexes **Fe^{III}₂Ref**, **Fe^{III}₂DisymDon** et **Fe^{III}₂SymDon** a conduit à des résultats intéressants. En effet, nous avons par exemple pu observer l'effet néfaste du dioxygène sur la réaction d'oxydation du thioanisole par le peroxyde d'hydrogène, ou la capacité des complexes **Fe^{III}₂Ref**, **Fe^{III}₂DisymDon** et **Fe^{III}₂SymDon** à catalyser l'oxydation de substrats difficiles tels que le toluène ou le cyclohexane. En revanche, le peu de données mécanistiques obtenues lors d'études spectroscopiques nous permet uniquement de proposer des hypothèses afin d'expliquer ces résultats. Nous sommes toutefois en mesure de témoigner de l'importance des paramètres tels que l'énergie d'activation de liaison C-H ou l'encombrement stérique lié au substrat, sur l'activité catalytique des complexes étudiés pour les réactions d'abstraction d'hydrogène. Le résultat le plus intéressant obtenu durant ces études concerne l'oxydation du cyclooctène par le peroxyde d'hydrogène en présence de complexe **Fe^{III}₂DisymDon** et d'eau dans le milieu réactionnel. En effet, dans ces conditions, nous observons la formation de *cis*-cyclooctan-1,2-diol en tant que produit de la réaction, ce qui n'est pas le cas avec les autres complexes **Fe^{III}₂Ref** et **Fe^{III}₂SymDon**, ou bien avec le complexe **Fe^{III}₂DisymDon**, mais en absence d'eau dans le milieu réactionnel. Toutefois nous ne sommes qu'en mesure de proposer plusieurs hypothèses quant à ce phénomène. De nombreux travaux restent à réaliser au niveau de ces études de catalyse d'oxydation dans le but d'expliquer les différents résultats observés. En revanche, ces travaux constituent l'une des rares études exhaustives des complexes binucléaires à fer (synthétisés à partir de ligands binucléants) en catalyse d'oxydation, avec celle publiée en 2005 par les équipes de Kodéra et Réglier (voir introduction bibliographique).

L'avenir de ces travaux réside désormais essentiellement dans l'explication des différents phénomènes que nous avons observés mais que nous n'avons jusqu'à présent pas été à même d'expliquer. En effet, de nombreuses expériences doivent être réalisées, tant au niveau de la caractérisation des différents intermédiaires formés lors de la réaction entre les complexes binucléaires à fer(III) que nous avons synthétisés et le peroxyde d'hydrogène, qu'au niveau du

mécanisme des différentes réaction d'oxydation catalytiques que nous avons étudiées. La synthèse d'un complexe binucléaire à fer(III) fortement dissymétrique est également un point phare de ces travaux, dans l'espoir d'observer une rupture hétérolytique de la liaison O-O d'un intermédiaire μ -peroxo-Fe^{III}Fe^{III}, et potentiellement la formation d'une espèce de type Fe^V=O

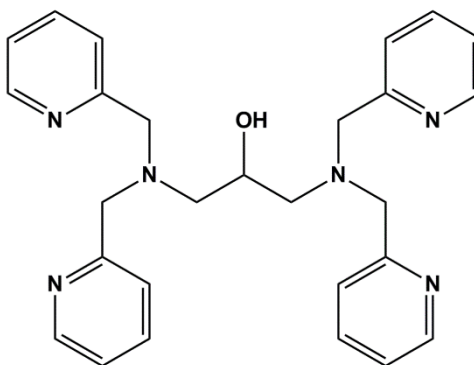
Enfin, dans le but d'étudier dans un futur proche l'influence de la dissymétrie de la seconde sphère de coordination des complexes binucléaires à fer sur leur réactivité avec le peroxyde d'hydrogène, la synthèse de nouveaux ligands dissymétriques a été initiée, et plusieurs approches synthétiques sont désormais à l'étude.

Partie expérimentale

Partie expérimentale

I – Synthèse des ligands et molécules organiques.

N,N,N',N'-tétrakis(2-pyridylméthyl)-1,3-diaminopropan-2-ol (HTPDP ou HRef)



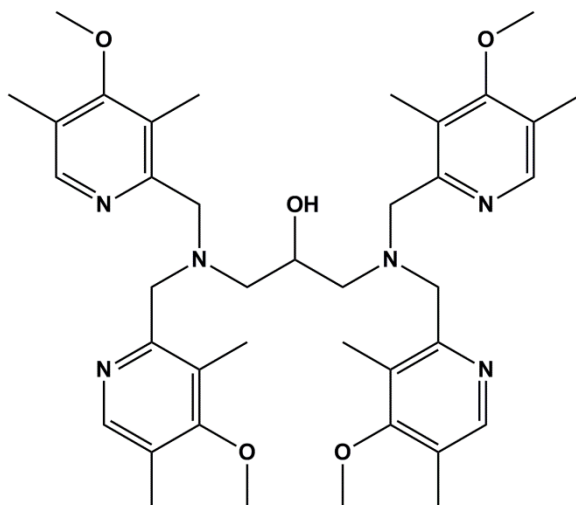
Le chlorhydrate de (2-chlorométhyl)pyridine est tout d'abord déchlorhydraté par dissolution dans une solution aqueuse saturée de carbonate de sodium puis la (2-chlorométhyl)pyridine obtenue est extraite au dichlorométhane.

A une solution de 144 mg de 1,3-diaminopropan-2-ol (1,60 mmol) dans 7 mL d'acétonitrile, est ensuite ajoutée goutte à goutte une solution de 815 mg de (2-chlorométhyl)pyridine (6,40 mmol) dans 5 mL d'acétonitrile. Puis, 1,75 mL de triéthylamine (12,80 mmol) sont ajoutés goutte à goutte au milieu réactionnel, qui est ensuite laissé sous agitation à température ambiante durant 5 jours. Après évaporation sous vide du solvant, l'huile obtenue est dissoute dans le dichlorométhane, et lavée trois fois avec une solution aqueuse saturée de carbonate de sodium. Une purification par chromatographie sur colonne de silice ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$: 95/5) permet d'obtenir une huile jaune pâle avec un rendement de 48% (351 mg, 0,77 mmol).

RMN ^1H (CDCl_3 , 360 MHz), δ (ppm) : 8,52 (4H, d, H_{Py}), 7,61 (4H, td, H_{Py}), 7,40 (4H, d, H_{Py}), 7,15 (4H, td, H_{Py}), 3,93 - 4,10 (9H, m, $\text{CH}_2\text{-Py}$ et CH-OH), 2,72 (4H, m, $\text{CH}_2\text{-N}$).

HR ESI-MS analyse : m/z 455,2551, calculé : m/z 455,2554.

N,N,N',N'-tétrakis(4-méthoxy-3,5-diméthylpyridin-2-ylméthyl)-1,3-diaminopropan-2-ol
((4-MeO-3,5-Me)₄-HTPDP ou HSymDon)

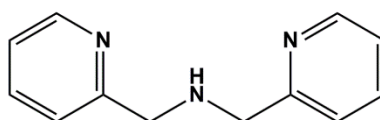


Le chlorhydrate de (2-chlorométhyl)-4-méthoxy-3,5-diméthylpyridine est tout d'abord déchlorhydraté par dissolution dans une solution aqueuse saturée de carbonate de sodium puis la (2-chlorométhyl)-4-méthoxy-3,5-diméthylpyridine obtenue est extraite au dichlorométhane.

A une solution de 90 mg de 1,3-diaminopropan-2-ol (1,00 mmol) dans 5 mL d'acétonitrile, est ensuite ajoutée goutte à goutte une solution de 789 mg de (2-chlorométhyl)-4-méthoxy-3,5-diméthylpyridine (4,00 mmol) dans 5 mL d'acétonitrile. Puis, 1,10 mL de triéthylamine (8,00 mmol) sont ajoutés goutte à goutte au milieu réactionnel, qui est ensuite laissé sous agitation à température ambiante durant 3 jours. Après évaporation sous pression réduite du solvant, l'huile obtenue est dissoute dans le dichlorométhane, et lavée 3 fois avec une solution aqueuse saturée de carbonate de sodium. Une purification par chromatographie sur colonne de silice (CHCl₃/MeOH : 95/5) permet d'obtenir une huile jaune pâle avec un rendement de 75% (513 mg, 0,75 mmol).

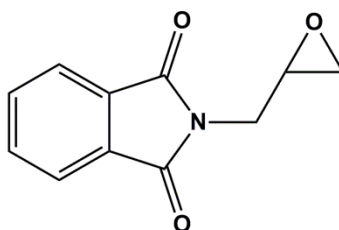
RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz), δ (ppm) : 8,14 (4H, s, H_{Py}), 3,84 (8H, m, CH₂-Py), 3,75 (1H, m, CH-OH), 3,69 (12H, s, O-CH₃), 2,55 (4H, m, N-CH₂), 2,20 (12H, s, CH₃-Py), 2,10 (12H, s, CH₃-Py).

HR ESI-MS analyse : *m/z* 687,4241, calculé *m/z* 687,4228.

bis(pyridin-2-ylméthyl)amine

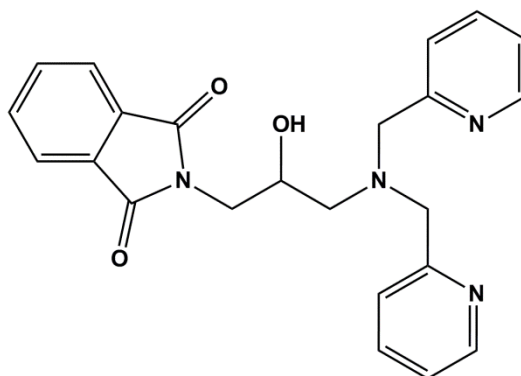
A une solution de 5,0 g de pyridin-2-ylmethanamine (46,30 mmol) dans 30 mL de méthanol, est ajoutée goutte à goutte une solution de 5,6 g de picolinaldéhyde (52,30 mmol) dans 5 mL de méthanol. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante durant 4 heures, puis refroidi à 0°C. 7 g de borohydrure de sodium (185,20 mmol) sont ajoutés par portions au milieu réactionnel, qui est ensuite laissé sous agitation durant 1 heure après retour à température ambiante. Après évaporation sous pression réduite du solvant, l'huile obtenue est dissoute dans le dichlorométhane, et lavée plusieurs fois avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. Une purification par chlorhydratation et recristallisation dans l'éthanol permet d'obtenir des cristaux orange avec un rendement de 60% (6,6 g, 25,40 mmol).

RMN ^1H (CDCl_3 , 360 MHz), δ (ppm) : 8,52 (2H, ddd, H_{Py}), 7,59 (2H, dt, H_{Py}), 7,32 (2H, d, H_{Py}), 7,11 (2H, ddd, H_{Py}), 3,94 (4H, s, $\text{CH}_2\text{-Py}$).

2-(oxiran-2-ylméthyl)isoindoline-1,3-dione (1)

9,26 g de phtalimide de potassium (50,00 mmol) sont introduits dans 30 mL d'épichlorhydrine (0,40 mol), et portés à 120°C sous agitation durant 5 heures. Une fois le milieu réactionnel revenu à température ambiante, l'épichlorhydrine en excès est évaporée sous pression réduite, laissant apparaître un solide blanc. Une purification par recristallisation dans le méthanol permet d'obtenir une poudre blanche avec un rendement de 70% (7,05 g, 35,00 mmol).

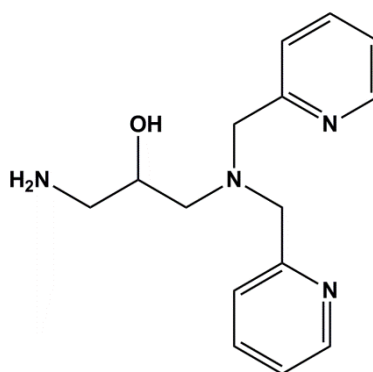
RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz), δ (ppm) : 7,90 – 7,72 (4H, m, H_{Ar}), 3,89 (2H, ddd, O-CH_2), 3,24 (1H, m, O-CH), 2,75 (2H, dt, N-CH_2).

2-(3-(bis(pyridin-2-ylméthyl)amino)-2-hydroxypropyl)isoindoline-1,3-dione (**2**)

1,35 g de bis(pyridin-2-ylméthyl)amine (6,76 mmol) et 1,35 g de 2-(oxiran-2-ylméthyl)isoindoline-1,3-dione (**1**) (6,76 mmol) sont portés à 120°C sous agitation vigoureuse durant 3 heures. Durant le refroidissement à température ambiante du milieu réactionnel, 50 mL de chloroforme y sont ajoutés, afin d'éviter la formation d'un solide noir très dur. Après évaporation sous pression réduite du solvant, une purification par chromatographie sur colonne de silice (CHCl₃/MeOH : 95/5) permet d'obtenir une huile jaune avec un rendement de 33% (900 mg, 2,23 mmol).

RMN ¹H (CDCl₃, 250 MHz), δ (ppm) : 8,52 (2H, d, H_{Py}), 7,85 (2H, m, H_{Ar}), 7,73 (2H, m, H_{Ar}), 7,57 (2H, td, H_{Py}), 7,27, (2H, d, H_{Py}), 7,14 (2H, td, H_{Py}), 4,09 (1H, m, CH-OH), 3,97 (2H, d, (C=O)-N-CH₂), 3,91 – 3,51 (4H, m, CH₂-Py), 2,94 (2H, ddd, N-CH₂).

HR ESI-MS analyse : m/z 403,1753, calculé m/z 403,1765.

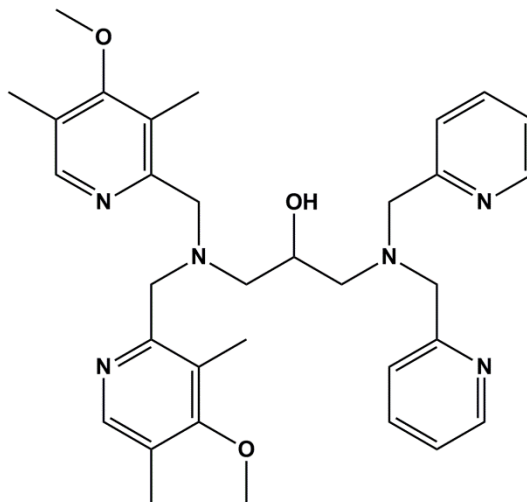
1-amino-3-(bis(pyridin-2-ylméthyl)amino)propan-2-ol (**3**)

A une solution de 2,57 g de 2-(3-(bis(pyridin-2-ylméthyl)amino)-2-hydroxypropyl)isoindoline-1,3-dione (**2**) (6,40 mmol) dans 50 mL d'éthanol sont ajoutés goutte à goutte 385 μ L d'hydrazine (7,70 mmol). Le milieu réactionnel est ensuite laissé au reflux sous agitation durant 3 heures. Une fois le milieu réactionnel revenu à température ambiante, 5 mL d'acide chlorhydrique concentré (12 M) y sont ajoutés goutte à goutte, puis le mélange est de nouveau laissé au reflux sous agitation durant 30 minutes. Après évaporation sous pression réduite du solvant, l'huile obtenue est dissoute dans une solution aqueuse saturée de carbonate de sodium, puis extraite 5 fois avec du chloroforme. Une huile marron est alors obtenue avec un rendement de 80% (1,40 g, 5,12 mmol).

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz), δ (ppm) : 8,53 (2H, t, H_{Py}), 7,35 (2H, d, H_{Py}), 7,13 (4H, m, H_{Py}), 3,95 (2H, d, N-CH_2), 3,87 (2H, d, N-CH_2), 3,80 (1H, m, CH-OH), 3,37 (2H, s, NH_2), 2,67 (4H, m, $\text{CH}_2\text{-Py}$).

HR ESI-MS analyse : m/z 273,1615, calculé m/z 273,1638.

N,N-(bis((4-méthoxy-3,5-diméthylpyridin-2-yl)méthyl)amino)-*N',N'*-(bis(pyridin-2-yl)méthyl)amino)propan-2-ol ((4-MeO-3,5-Me) $_2$ -HTPDP ou HDisymDon)

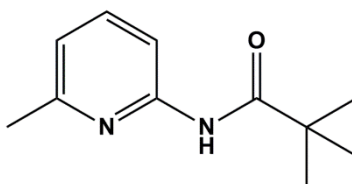


Le chlorhydrate de (2-chlorométhyl)-4-méthoxy-3,5-diméthylpyridine est tout d'abord déchlorhydraté par dissolution dans une solution aqueuse saturée de carbonate de sodium puis la (2-chlorométhyl)-4-méthoxy-3,5-diméthylpyridine obtenue est extraite au dichlorométhane.

A une solution de 608 mg de 1-amino-3-(bis(pyridin-2-ylméthyl)amino)propan-2-ol (**3**) (2,24 mmol) dans 5 mL d'acétonitrile, est ensuite ajoutée goutte à goutte une solution de 830 mg de (2-chlorométhyl)-4-méthoxy-3,5-diméthylpyridine (4,48 mmol) dans 5 mL d'acétonitrile. Puis, 2,51 mL de triéthylamine (17,92 mmol) sont ajoutés goutte à goutte au milieu réactionnel, qui est ensuite laissé sous agitation à température ambiante durant 3 jours. Après évaporation sous pression réduite du solvant, l'huile obtenue est dissoute dans le dichlorométhane, et lavée 3 fois avec une solution aqueuse saturée de carbonate de sodium. Une purification par chromatographie sur colonne de silice ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$: 95/5) permet d'obtenir une huile jaune pâle avec un rendement de 75% (960 mg, 1,68 mmol).

RMN ^1H (CDCl_3 , 360 MHz), δ (ppm): 8,51 (2H, d, H_{Py}), 8,11 (2H, s, H_{Py}), 7,62 (2H, td, H_{Py}), 7,44 (2H, d, H_{Py}), 7,14 (2H, t, H_{Py}), 3,85 (8H, s, $\text{CH}_2\text{-Py}$), 3,75 (1H, m, CH-OH), 3,51 (6H, s, O-CH_3), 2,69 (2H, dd, N-CH_2), 2,55 (2H, d, N-CH_2), 2,18 (6H, s, $\text{CH}_3\text{-Py}$), 2,10 (6H, s, $\text{CH}_3\text{-Py}$).

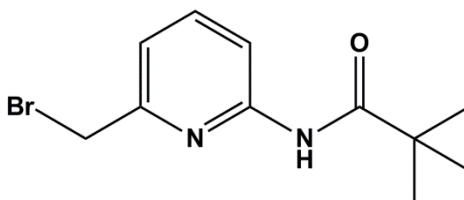
HR ESI-MS analyse : m/z 571,3399, calculé m/z 571,3391.

N-(6-méthylpyridin-2-yl)pivalamide (**4**)

A une solution de 2 g de (2-amino-6-méthyl)pyridine (18,50 mmol) dans 20 mL de dichlorométhane, sont ajoutés 3,25 mL de triéthylamine (23,40 mmol). Puis, 2,30 g de chlorure de pivaloyle (19,14 mmol) sont ajoutés goutte à goutte au milieu réactionnel, et celui-ci est laissé sous agitation à température ambiante durant 2 heures. Le précipité blanchâtre apparu dans le milieu réactionnel est filtré puis dissout dans l'eau. La solution aqueuse est ensuite extraite 3 fois avec du dichlorométhane. Un solide blanc est obtenu avec un rendement de 98% (3,50 g, 18,13 mmol).

RMN ^1H (CDCl_3 , 360 MHz), δ (ppm) : 8,10 (1H, d, H_{Py}), 7,62 (1H, t, H_{Py}), 6,90 (1H, d, H_{Py}), 2,44 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-Py}$), 1,37 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3$).

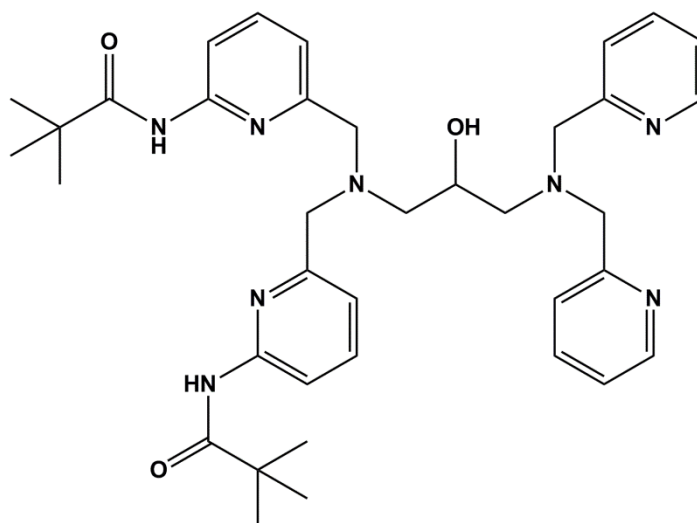
HR ESI-MS analyse: m/z 193,1333, calculé m/z 193,1335.

N-(6-(bromométhyl)pyridin-2-yl)pivalamide (**5**)

Sous atmosphère inerte, 3,34 g de *N*-(6-méthylpyridin-2-yl)pivalamide (**4**) (17,40 mmol), 3,10 g de *N*-bromosuccinimide (17,40 mmol), 50 mg d'azobisisobutyronitrile (0,30 mmol) sont dissous dans 50 mL de tétrachlorure de carbone. Le mélange est ensuite dégazé sous argon durant 30 minutes, puis le milieu réactionnel est placé à reflux sous atmosphère inerte et sous irradiation lumineuse durant 6 heures. Après retour à température ambiante, le mélange est filtré, et le solvant est évaporé sous pression réduite. Une purification par chromatographie sur colonne de silice (EtOAc), permet d'obtenir une huile marron avec un rendement de 24% (1,09 g, 4,18 mmol).

RMN ^1H (CDCl_3 , 360 MHz), δ (ppm) : 8,17 (1H, d, H_{Py}), 7,67 (1H, t, H_{Py}), 7,12 (1H, d, H_{Py}), 4,40 (2H, s, Br-CH_2), 1,38 (9H, s, $(\text{CH}_3)_3$).

HR ESI-MS analyse: m/z 271,0427, calculé m/z 271,0442.

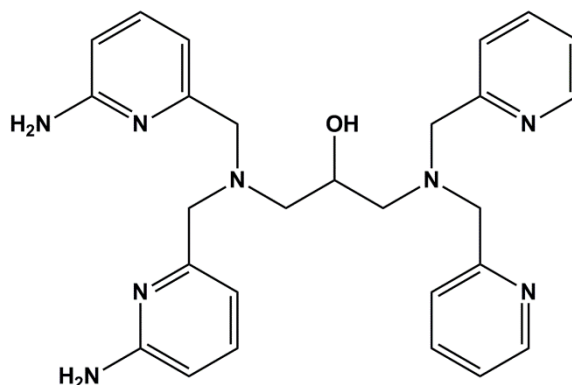
N,N-(bis((6-pivalamidopyridin-2-yl)méthyl)-*N',N'*-(bis(pyridin-2-yl)méthyl)amino)propan-2-ol (**6**)

A une solution de 550 mg de 1-amino-3-(bis(pyridin-2-yl)méthyl)amino)propan-2-ol_**(3)** (2,02 mmol) dans 5 mL d'acétonitrile, est ajoutée goutte à goutte une solution de 1,09 g de *N*-(6-(bromométhyl)pyridin-2-yl)pivalamide (**5**) (4,04 mmol) dans 5 mL d'acétonitrile. Puis, 559 mg de carbonate de potassium (4,04 mmol) sont ajoutés au milieu réactionnel, qui est ensuite laissé sous agitation à température ambiante durant 2 heures. Après évaporation sous pression réduite du solvant, l'huile obtenue est dissoute dans le dichlorométhane, et lavée 3 fois avec une solution d'eau saturée de carbonate de sodium. Une purification par chromatographie sur colonne de silice (CHCl₃) permet d'obtenir une huile marron avec un rendement de 30% (395 mg, 0,61 mmol).

RMN ¹H (CDCl₃, 360 MHz), δ (ppm) : 8,35 (2H, d, H_{Py}), 8,15 (2H, d, H_{Py}), 8,00 (2H, d, H_{Py}), 7,50 (2H, dd, H_{Py}), 7,20 (2H, d, H_{Py}), 6,92 (4H, m, H_{Py}), 3,83 (8H, s, CH₂-Py), 3,74 (1H, m, CH-OH), 2,64 (2H, dd, N-CH₂), 2,56 (2H, d, N-CH₂), 1,18 (18H, s, (CH₃)₃).

HR ESI-MS analyse: *m/z* 653,3849, calculé *m/z* 653,3834.

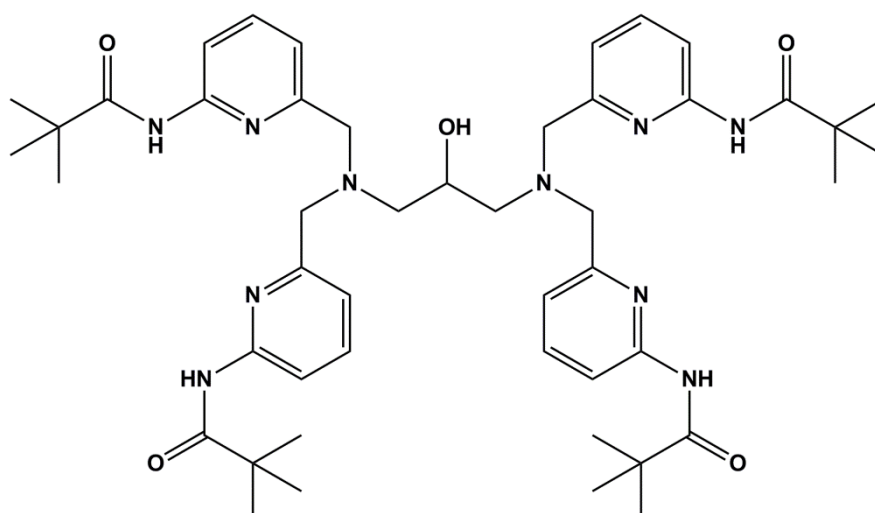
N,N-(bis((6-aminopyridin-2-yl)méthyl)amino)-*N',N'*-(bis(pyridin-2-yl)méthyl)amino)propan-2-ol
((6-NH₂)₂-HTPDP ou HAmineDisym)



A une solution de 395 mg de *N,N*-(bis((6-pivalamidopyridin-2-yl)méthyl)-*N',N'*-(bis(pyridin-2-yl)méthyl)amino)propan-2-ol (**6**) (0,61 mmol) dans 50 mL d'éthanol, sont ajoutés 50 mL d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium (5 M). Le milieu réactionnel est laissé au reflux sous agitation durant 12 heures. Après évaporation sous pression réduite du solvant, l'huile obtenue est dissoute dans le dichlorométhane, et lavée 3 fois avec une solution aqueuse saturée de carbonate de sodium. Une purification par chromatographie sur colonne de silice (CHCl₃/MeOH : 95/5) permet d'obtenir une huile marron avec un rendement de 52% (155 mg, 0,32 mmol).

RMN ¹H (CDCl₃, 360 MHz), δ (ppm) : 8,40 (2H, d, H_{Py}), 7,51 (2H, ddd, H_{Py}), 7,27 (2H, d, H_{Py}), 7,19 (2H, t, H_{Py}), 7,00 (2H, ddd, H_{Py}), 6,51 (2H, d, H_{Py}), 6,23 (2H, d, H_{Py}), 3,95 (8H, s, CH₂-Py), 3,69 (1H, m, CH-OH), 2,42 (4H, m, N-CH₂).

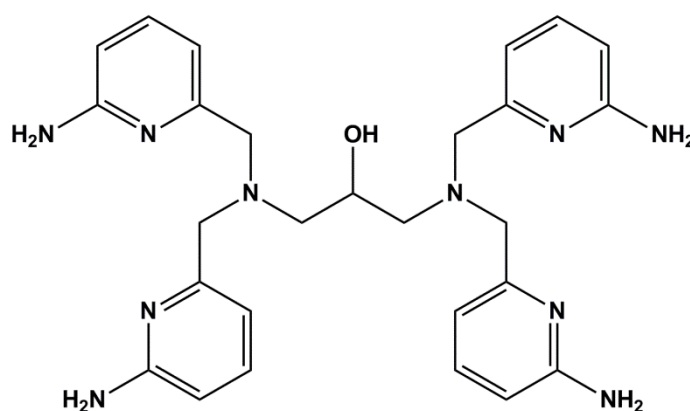
HR ESI-MS analyse: *m/z* 484,2689, calculé *m/z* 484,2699.

N,N,N',N'-tétrakis(6-pivalamido-2-pyridylméthyl)-1,3-diaminopropan-2-ol (**7**)

A une solution de 130 mg de 1,3-diaminopropan-2-ol (1,44 mmol) dans 5 mL d'acétonitrile, est ajoutée goutte à goutte une solution de 1,57 g de *N*-(6-(bromométhyl)pyridin-2-yl)pivalamide (**5**) (5,78 mmol) dans 5 mL d'acétonitrile. Puis, 800 mg de carbonate de potassium (5,78 mmol) sont ajoutés au milieu réactionnel, qui est ensuite laissé sous agitation à température ambiante durant 2 heures. Après évaporation sous pression réduite du solvant, l'huile obtenue est dissoute dans le dichlorométhane, et lavée 3 fois avec une solution aqueuse saturée de carbonate de sodium. Une purification par chromatographie sur colonne de silice (CHCl₃) permet d'obtenir une huile marron avec un rendement de 98% (1,17 g, 1,20 mmol).

RMN ¹H (CDCl₃, 360 MHz), δ (ppm) : 8,04 (4H, d, H_{Py}), 7,70 (4H, t, H_{Py}), 7,12 (4H, d, H_{Py}), 4,02 (1H, m, CH-OH), 3,75 (8H, s, CH₂-Py), 2,56 (4H, ddd, N-CH₂), 1,38 (36H, s, (CH₃)₃).

HR ESI-MS analyse: *m/z* 850,5310, calculé *m/z* 850,5290.

N,N,N',N'-tétrakis(6-aminopyridin-2-ylméthyl)-1,3-diaminopropan-2-ol ((6-NH₂)₄-HTPDP ou **HAmineSym**)

A une solution de 320 mg de *N,N,N',N'*-tétrakis(6-pivalamido-2-pyridylméthyl)-1,3-diaminopropan-2-ol (**7**) (0,38 mmol) dans 30 mL d'éthanol, sont ajoutés 30 mL d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium (5 M). Le milieu réactionnel est laissé au reflux sous agitation

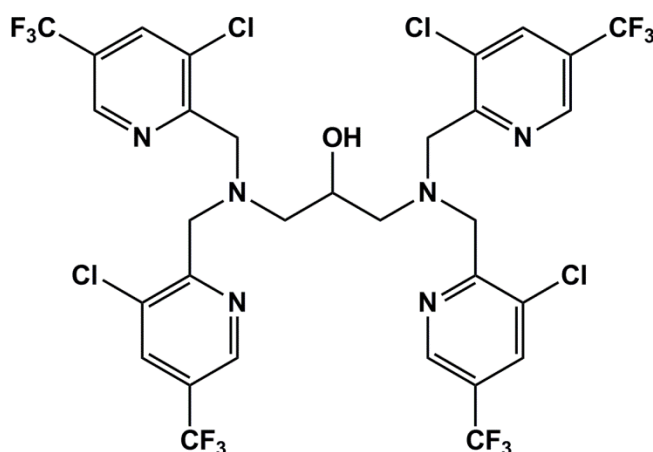
durant 12 heures. Après évaporation sous pression réduite du solvant, l'huile obtenue est dissoute dans le dichlorométhane, et lavée 3 fois avec une solution aqueuse saturée de carbonate de sodium. Une purification par chromatographie sur colonne de silice ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$: 95/5) permet d'obtenir une huile marron avec un rendement de 40% (78 mg, 0,15 mmol).

RMN ^1H (CDCl_3 , 360 MHz), δ (ppm) : 7,39 (4H, d, H_{Py}), 6,66 (4H, d, H_{Py}), 6,42 (4H, d, H_{Py}), 3,92 (1H, m, CH-OH), 3,60 (8H, s, $\text{CH}_2\text{-Py}$), 2,58 (4H, ddd, N- CH_2).

HR ESI-MS analyse: m/z 514,2986, calculé m/z 514,2990.

La structure cristallographique de ce composé ainsi que les paramètres associés sont donnés en **Annexe**.

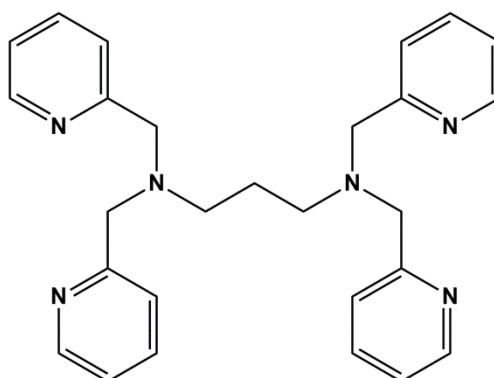
***N,N,N',N'*-tetrakis(3-chloro-5-trifluorométhylpyridin-2-ylméthyl)-1,3-diaminopropan-2-ol ((3-Cl-5-CF₃)₄-HTPDP ou HSymAttrac)**



A une solution de 50 mg de 1,3-diaminopropan-2-ol (0,54 mmol) dans 5 mL d'acétonitrile, est ajoutée goutte à goutte une solution de 500 mg de (3-chloro-2-(chlorométhyl)-5-(trifluorométhyl)pyridine (2,17 mmol) dans 5 mL d'acétonitrile. Puis, 603 μL de triéthylamine (4,35 mmol) sont ajoutés goutte à goutte au milieu réactionnel, qui est ensuite laissé sous agitation à température ambiante durant 30 jours. Après évaporation sous pression réduite du solvant, l'huile obtenue est dissoute dans le dichlorométhane, et lavée trois fois avec une solution aqueuse saturée de carbonate de sodium. Une purification par chromatographie sur colonne de silice ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$: 95/5) permet d'obtenir une huile jaune pâle avec un rendement de 33% (154 mg, 0,18 mmol).

RMN ^1H (CDCl_3 , 360 MHz), δ (ppm) : 8,67 (4H, d, H_{Py}), 7,83 (4H, td, H_{Py}), 4,22 (8H, s, $\text{CH}_2\text{-Py}$), 2,95 (8H, m, CH-OH), 2,72 (4H, m, $\text{CH}_2\text{-N}$).

HR ESI-MS analyse : m/z 455,2551, calculé : m/z 455,2554.

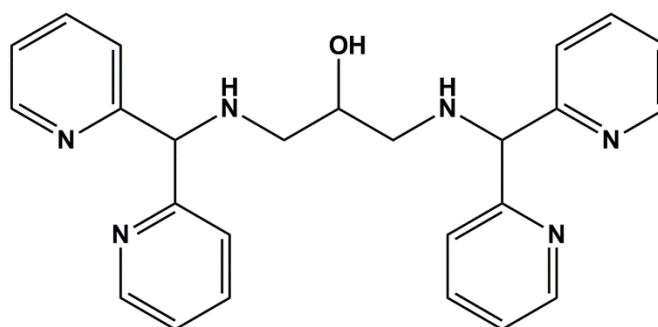
***N,N,N',N'*-tetrakis(pyridin-2-ylméthyl)-1,3-diaminopropane (désoxy-HTPDP ou DesoxySym)**

Le chlorhydrate de (2-chlorométhyl)pyridine est tout d'abord déchlorhydraté par dissolution dans une solution aqueuse saturée de carbonate de sodium puis la (2-chlorométhyl)pyridine obtenue est extraite au dichlorométhane.

A une solution de 56 mg de 1,3-diaminopropan-2-ol (0,72 mmol) dans 5 mL d'acétonitrile, est ajoutée goutte à goutte une solution de 366 mg de (2-chlorométhyl)pyridine (2,87 mmol) dans 5 mL d'acétonitrile. Puis 801 μ L de triéthylamine (5,74 mmol) sont ajoutés goutte à goutte au milieu réactionnel, qui est ensuite laissé sous agitation à température ambiante durant 5 jours. Après évaporation sous pression réduite du solvant, l'huile obtenue est dissoute dans le dichlorométhane, et lavée trois fois avec une solution aqueuse saturée de carbonate de sodium. Une purification par chromatographie sur colonne de silice ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$: 95/5) permet d'obtenir une huile jaune pâle avec un rendement de 80% (351 mg, 0,58 mmol).

RMN ^1H (CDCl_3 , 360 MHz), δ (ppm) : 8,46 (4H, d, H_{Py}), 7,61 (4H, td, H_{Py}), 7,40 (4H, d, H_{Py}), 7,09 (4H, td, H_{Py}), 3,74 (8H, s, $\text{CH}_2\text{-Py}$), 2,53 (4H, t, $\text{CH}_2\text{-N}$), 1,79 (2H, m, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$).

HR ESI-MS analyse : m/z 438,2530, calculé : m/z 438,2532.

1,3-bis((di(pyridin-2-yl)méthyl)amino)propan-2-ol (8)

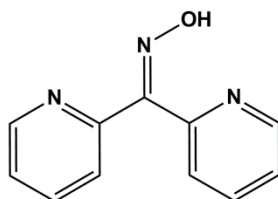
A une solution de 393 mg de 1,3-diaminopropan-2-ol (4,36 mmol) dans 10 mL de méthanol est ajoutée une solution de 2,0 g de di(pyridin-2-yl)méthanone (10,90 mmol) dans 15 mL de méthanol, ainsi que 500 mg de sulfate de sodium anhydre. Le mélange est laissé au reflux sous agitation durant 4 heures. Le milieu réactionnel est ensuite placé à 0°C, puis 1,65 g de borohydrure de sodium (43,6 mmol) sont ajoutés par portions au mélange, qui est ensuite laissé sous agitation à température ambiante durant 4 heures. Après évaporation sous pression

réduite du solvant, l'huile obtenue est dissoute dans le dichlorométhane, et lavée 3 fois avec une solution aqueuse saturée de carbonate de sodium. Une purification par chromatographie sur colonne de silice ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$: 90/10) permet d'obtenir une huile orange avec un rendement de 12% (223 mg, 0,52 mmol).

RMN ^1H (CDCl_3 , 360 MHz), δ (ppm) : 8,40 (4H, d, H_{Py}), 7,54 (4H, t, H_{Py}), 7,33 (4H, d, H_{Py}), 7,06 (4H, t, H_{Py}), 4,99 (2H, s, N-CH), 3,84 (1H, m, CH-OH), 2,53 (4H, ddd, N- CH_2).

HR ESI-MS analyse: m/z 426,2247, calculé m/z 426,2273.

di(pyridin-2-yl)méthanone oxime (**11**)

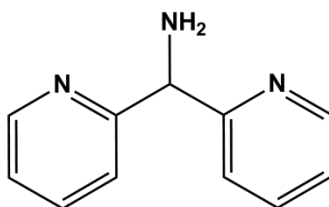


A une solution de 2,0 g de di(pyridin-2-yl)méthanone (10,90 mmol) dans 15 mL de méthanol, sont ajoutés 1,05 g de chlorhydrate d'hydroxylamine (15,12 mmol) et 2,16 g d'hydroxyde de sodium (54,00 mmol), par portions, sur une période de 30 minutes. Le mélange est ensuite laissé à reflux sous agitation durant 15 minutes. Après retour à température ambiante, 40 mL d'un mélange eau/acide chlorhydrique (12 M) en proportions 80/20 (v/v) sont introduits dans le milieu réactionnel. Après évaporation sous pression réduite du solvant, une solution aqueuse saturée de carbonate de sodium est ajoutée au milieu réactionnel jusqu'à apparition d'un précipité blanc. Une filtration sous pression réduite permet d'obtenir une poudre blanche avec un rendement de 99% (2,40 g, 10,88 mmol).

RMN ^1H (CDCl_3 , 360 MHz), δ (ppm) : 16,42 (1H, s, OH), 8,67 (2H, t, H_{Py}), 7,95 – 7,87 (3H, m, H_{Py}), 7,70 (1H, d, H_{Py}), 7,49 (1H, t, H_{Py}), 7,39 (1H, t, H_{Py}).

HR ESI-MS analyse: m/z 199,0819, calculé m/z 199,0818.

di(pyridin-2-yl)méthanamine (**12**)



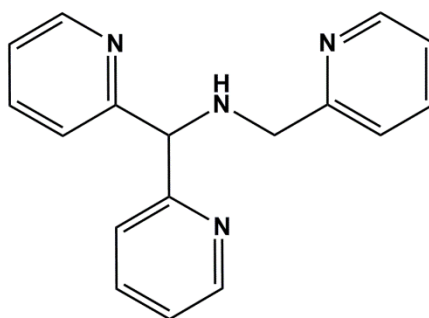
A une solution de 2,48 g de di(pyridin-2-yl)méthanone oxime (**11**) (12,40 mmol) dans un mélange de 32 mL éthanol/eau en proportions 50/50 (v/v), sont ajoutés 3,82 g d'acétate d'ammonium (49,60 mmol) et 24,1 mL d'hydroxyde d'ammonium (62,00 mmol). Le milieu réactionnel est laissé au reflux durant 5 heures, et au cours des 30 premières minutes, 3,48 g de zinc en poudre (53,32 mmol) y sont ajoutés par portions. Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est filtré, et le solvant du filtrat est évaporé sous pression réduite. L'huile obtenue est ensuite placée à 0°C, et une solution de 7,69 g d'hydroxyde de sodium dans

20 mL d'eau y est ajoutée avec précaution. Une extraction à l'acétate d'éthyle permet d'obtenir une huile jaune avec un rendement de 65% (1,49 g, 8,06 mmol).

RMN ^1H (CDCl_3 , 360 MHz), δ (ppm) : 8,58 (2H, d, H_{Py}), 7,66 (2H, q, H_{Py}), 7,70 (1H, d, H_{Py}), 7,41 (2H, d, H_{Py}), 7,17 (2H, t, H_{Py}), 5,35 (1H, s, N-CH), 2,31 (2H, s, NH_2).

HR ESI-MS analyse: m/z 185,1022, calculé m/z 185,1026.

1,1-di(pyridin-2-yl)-N-(pyridin-2-ylméthyl)méthanamine (14)

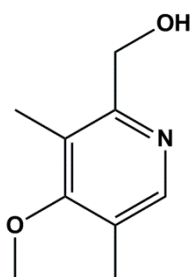


A une solution de 1,51 g de di(pyridin-2-yl)méthanamine (**12**) (8,10 mmol) dans 25 mL de méthanol, sont ajoutés 851 μL de picolynaldéhyde (8,91 mmol), ainsi qu'une spatule de sulfate de sodium anhydre. Le milieu est laissé au reflux sous agitation durant 4 heures. Le milieu réactionnel est ensuite placé à 0°C , puis 6,13 g de borohydrure de sodium (162,6 mmol) sont ajoutés par portions au mélange, qui est laissé sous agitation à température ambiante durant 4 heures. Après évaporation sous pression réduite du solvant, l'huile obtenue est dissoute dans le dichlorométhane, et lavée 3 fois avec une solution d'eau saturée de carbonate de sodium. Des tentatives de purification par chlorhydratation et recristallisation dans le méthanol sont actuellement en cours.

HR ESI-MS analyse: m/z 276,1440, calculé m/z 276,1448.

Ces données ont été obtenues par analyse du mélange réactionnel non purifié.

(4-méthoxy-3,5-diméthylpyridin-2-yl)méthanol (18)



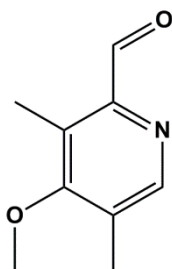
A une solution de 900 mg de chlorhydrate de (2-chlorométhyl)-4-méthoxy-3,5-diméthylpyridine (4,05 mmol) dans un mélange de 40 mL éthanol/eau en proportions 50/50 (v/v), sont ajoutés 6,4 g d'hydroxyde de sodium (162,00 mmol). Le milieu est laissé à température ambiante sous agitation durant 12 heures. Après évaporation sous pression réduite du solvant, la solution obtenue est extraite 3 fois au dichlorométhane. Une purification par

chromatographie sur colonne de silice (CHCl_3) permet d'obtenir une huile jaune pâle avec un rendement de 65% (443 mg, 2,63 mmol).

RMN ^1H (CDCl_3 , 360 MHz), δ (ppm) : 8,23 (1H, s, H_{Py}), 4,63 (2H, s, $\text{CH}_2\text{-OH}$), 3,80 (3H, s, O-CH_3), 2,33 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-Py}$), 2,27 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-Py}$).

HR ESI-MS analyse: m/z 167,1013, calculé m/z 167,1019.

4-methoxy-3,5-dimethylpicolinaldehyde (**19**)

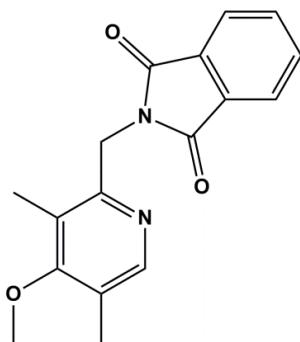


A une solution de 294 mg de (4-méthoxy-3,5-diméthylpyridin-2-yl)méthanol (**18**) (1,75 mmol) dans 10 mL de toluène, sont ajoutés 380 mg de dioxyde de manganèse (4,38 mmol) ayant préalablement placé à l'étuve à 100°C durant 12 heures. Le milieu réactionnel est laissé au reflux sous agitation durant 2 jours. Après retour à température ambiante, le mélange est filtré sur Célite, et le filtrat est évaporé sous pression réduite. Une purification par chromatographie sur colonne de silice ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$: 95/5) permet d'obtenir une huile jaune pâle avec un rendement de 50% (145 mg, 0,88 mmol).

RMN ^1H (CDCl_3 , 360 MHz), δ (ppm) : 10,17 (1H, s, CHO), 8,48 (1H, s, H_{Py}), 4,63 (2H, s, $\text{CH}_2\text{-OH}$), 3,82 (3H, s, O-CH_3), 2,40 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-Py}$), 2,37 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-Py}$).

HR ESI-MS analyse: m/z 165,0858, calculé m/z 165,0853.

2-((4-méthoxy-3,5-diméthylpyridin-2-yl)méthyl)isoindoline-1,3-dione (**20**)



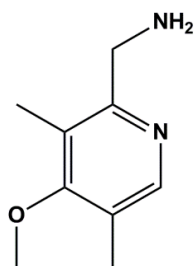
A une solution de 1,0 g de chlorhydrate de (2-chlorométhyl)-4-méthoxy-3,5-diméthylpyridine (4,50 mmol) dans 20 mL de diméthylformamide, sont ajoutés 695 mg de phtalimide de potassium (3,75 mmol) et 2,60 g de carbonate de potassium (18,75 mmol). Le milieu réactionnel est laissé au reflux sous agitation durant 12 heures. Après retour à température ambiante, 50 mL d'une solution aqueuse saturée de carbonate de sodium sont introduits dans le milieu réactionnel, provoquant la formation d'un précipité blanc. Une filtration

sous pression réduite permet d'obtenir une poudre blanche avec un rendement de 92% (1,02 g, 3,45 mmol)

RMN ^1H (CDCl_3 , 360 MHz), δ (ppm) : 8,04 (1H, s, H_{Py}), 7,89 (2H, m, H_{Ar}), 7,74 (2H, m, H_{Ar}), 4,93 (2H, s, N-CH_2), 3,76 (3H, s, O-CH_3), 2,33 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-Py}$), 2,19 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-Py}$).

HR ESI-MS analyse: m/z 296,1226, calculé m/z 296,1234.

(4-méthoxy-3,5-diméthylpyridin-2-yl)méthanamine (21)

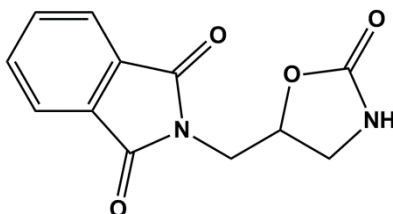


A une solution de 325 mg de 2-((4-méthoxy-3,5-diméthylpyridin-2-yl)méthyl)isoindoline-1,3-dione (**20**) (1,09 mmol) dans 20 mL d'un mélange éthanol/toluène en proportions 70/30 (v/v), sont ajoutés goutte à goutte 320 μL d'hydrazine (6,54 mmol). Le milieu réactionnel est ensuite laissé au reflux sous agitation durant 12 heures. Après retour à température ambiante, 5 mL d'acide chlorhydrique concentré (12 M) sont ajoutés goutte à goutte au milieu réactionnel, puis le mélange est de nouveau laissé au reflux sous agitation durant 30 minutes. Après évaporation sous pression réduite du solvant, l'huile obtenue est dissoute dans une solution aqueuse d'hydroxyde de potassium (40% en masse), puis extraite 3 fois avec du dichlorométhane. Une huile jaune est alors obtenue avec un rendement de 70% (126 mg, 0,76 mmol).

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz), δ (ppm) : 8,22 (1H, s, H_{Py}), 3,92 (2H, s, $\text{CH}_2\text{-NH}_2$), 3,78 (3H, s, O-CH_3), 2,28 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-Py}$), 2,24 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-Py}$).

HR ESI-MS analyse : m/z 166,1108, calculé m/z 166,1106.

2-((2-oxooxazolidin-5-yl)méthyl)isoindoline-1,3-dione (27)



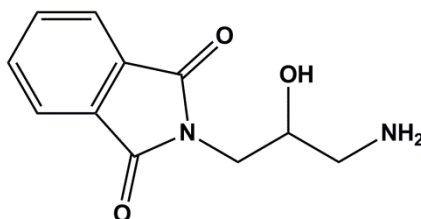
A une solution de 300 mg de 5-(chlorométhyl)oxazolidin-2-one (2,21 mmol) dans 10 mL de diméthylformamide, sont ajoutés 410 mg de phthalimide de potassium (2,21 mmol) et 2 mL de triéthylamine (26,43 mmol). Le milieu réactionnel est laissé au reflux sous agitation durant 24 heures. Après évaporation sous pression réduite du solvant, l'huile obtenue est dissoute dans le dichlorométhane, et la solution est filtrée sous vide. Une purification par chromatographie sur

colonne de silice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 98/2) permet d'obtenir une poudre orange avec un rendement de 92% (500 mg, 2,03 mmol).

RMN ^1H (CDCl_3 , 360 MHz), δ (ppm) : 7,89 (2H, m, H_{Ar}), 7,76 (2H, m, H_{Ar}), 4,99 (1H, m, CH-O), 4,11 (1H, dd, N- CH_2), 3,91 (1H, dd, N- CH_2), 3,74 (1H, dd, N- CH_2), 3,50 (1H, dd, N- CH_2).

HR ESI-MS analyse: m/z 268,0534, calculé m/z 268,0533.

2-(3-amino-2-hydroxypropyl)isoindoline-1,3-dione (**28**)

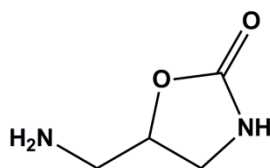


A une solution de 100 mg de 2-((2-oxooxazolidin-5-yl)méthyl)isoindoline-1,3-dione (**27**) (0,41 mmol) dans 15 mL de tétrahydrofurane, sont ajoutés 91 mg de *tert*-butanolate de potassium (0,82 mmol). Le milieu réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante durant 12 heures, puis 1 mL d'acide chlorhydrique (6 M) est ajouté au milieu réactionnel. Après évaporation du solvant, une poudre blanche (mélange de 2-(3-amino-2-hydroxypropyl)isoindoline-1,3-dione (**28**) et de chlorure de potassium) est obtenue avec un rendement de 99% (en composé (**28**), calculé par RMN ^1H) (90 mg, 0,41 mmol).

RMN ^1H (D_2O , 250 MHz), δ (ppm) : 7,45 (4H, m, H_{Ar}), 4,93 (1H, m, CH-O), 3,72 (2H, t, N- CH_2), 3,44 (2H, t, N- CH_2).

HR ESI-MS analyse: m/z 221,0853, calculé m/z 221,0848.

5-(aminométhyl)oxazolidin-2-one (**29**)



A une solution de 1,41 g de 2-((2-oxooxazolidin-5-yl)méthyl)isoindoline-1,3-dione (**27**) (5,73 mmol) dans 100 mL d'éthanol, sont ajoutés goutte à goutte 334 μL d'hydrazine. Le milieu réactionnel est ensuite laissé au reflux sous agitation durant 12 heures. Après retour à température ambiante, 15 mL d'acide chlorhydrique concentré (12 M) sont ajoutés goutte à goutte au milieu réactionnel, puis le mélange est de nouveau laissé au reflux sous agitation durant 1 heure. Après évaporation sous pression réduite du solvant, le mélange est filtré et le filtrat est concentré sous vide. L'huile obtenue est dissoute dans le méthanol, puis la solution est laissée 15 minutes sous ultra-sons et est de nouveau filtrée sous vide. Après évaporation sous pression réduite du solvant, une purification par chromatographie sur colonne de silice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_3$: 79/20/1) permet d'obtenir une poudre jaune avec un rendement de 99% (663 mg, 5,72 mmol).

RMN ^1H (CDCl_3 , 250 MHz), δ (ppm) : 4,67 (1H, m, CH-O), 3,67 (1H, t, $\text{CH}_2\text{-NH}$), 3,33 (1H, td, $\text{CH}_2\text{-NH}$), 2,89 (2H, d, $\text{CH}_2\text{-NH}_2$).

HR ESI-MS analyse : m/z 117,0659, calculé m/z 117,0659.

II – Synthèse des complexes

$[\text{Fe}^{\text{III}}_2(\text{Ref})(\text{MeOH})_3(\text{MeO})](\text{ClO}_4)_4$ (**$\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$**)

A une solution de 259 mg de *N,N,N',N'*-tétrakis(2-pyridylméthyl)-1,3-diaminopropan-2-ol (**HTPDP ou HRef**) (0,57 mmol) dans 20 mL de méthanol, est ajoutée goutte à goutte une solution de 527 mg de perchlorate de fer(III) hexahydraté (1,14 mmol) dans 5 mL de méthanol. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante durant 10 minutes. Après évaporation lente du solvant, des cristaux orange sont obtenus.

La structure cristallographique du complexe $[\text{Fe}^{\text{III}}_2(\text{Ref})(\text{MeOH})_3(\text{MeO})](\text{ClO}_4)_4$ (**$\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{Ref}$**) ainsi que les paramètres associés sont donnés en **Annexe**.

Formule brute : $\text{C}_{31}\text{H}_{44}\text{Cl}_4\text{Fe}_2\text{N}_6\text{O}_{21}$

Analyse élémentaire : analyse C 34,09%, H 4,28%, N 7,62%, Fe 9,84%, calculé C 34,15%, H 4,07%, N 7,71%, Fe 10,24%.

HR ESI-MS : $[\text{Fe}^{\text{III}}_2(\text{Ref})(\text{ClO}_4)_2(\text{MeO})_2]^+$, analyse m/z 825,0426, calculé m/z 825,0500 ; $[\text{Fe}^{\text{III}}_2(\text{Ref})(\text{ClO}_4)(\text{MeO})_3]^+$, analyse m/z 757,1119, calculé m/z 757,1138.

UV/visible : MeCN (25 μM) : $\lambda = 251$ nm, $\epsilon = 46800$ $\text{L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$; $\lambda = 370$ nm, $\epsilon = 8000$ $\text{L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$

Mössbauer : 80K, $\delta = 0,45$ mm.s^{-1} , $\Delta E_Q = 1,00$ mm.s^{-1}

$[\text{Fe}^{\text{III}}_2(\text{DisymDon})(\text{H}_2\text{O})_2(\text{MeO})(\text{OH})](\text{ClO}_4)_3$ (**$\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$**)

A une solution de 259 mg de *N,N*-(bis((4-méthoxy-3,5-diméthylpyridin-2-yl)méthyl)amino)-*N',N'*-(bis(pyridin-2-ylméthyl)amino)propan-2-ol (**(4-MeO-3,5-Me)₂-HTPDP ou HDisymDon**) (0,44 mmol) dans 15 mL de méthanol, est ajoutée goutte à goutte une solution de 373 mg de perchlorate de fer(III) hexahydraté (0,88mmol) dans 5 mL de méthanol. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante durant 10 minutes. Une cristallisation par diffusion liquide d'éther diéthylique, des cristaux orange sont obtenus.

La structure cristallographique du complexe $[\text{Fe}^{\text{III}}_2(\text{DisymDon})(\text{H}_2\text{O})_2(\text{MeO})(\text{OH})](\text{ClO}_4)_3$ (**$\text{Fe}^{\text{III}}_2\text{DisymDon}$**) ainsi que les paramètres associés sont donnés en **Annexe**.

Formule brute : $\text{C}_{34}\text{H}_{49}\text{Cl}_3\text{Fe}_2\text{N}_6\text{O}_{19}$

Analyse élémentaire : analyse C 38,58%, H 4,78%, N 7,19%, Fe 8,90%, calculé C 38,89%, H 4,64%, N 7,90%, Fe 10,50%.

HR ESI-MS : $[\text{Fe}^{\text{III}}_2(\text{DisymDon})(\text{ClO}_4)(\text{MeO})_3]^+$, analyse m/z 873,2010, calculé m/z 873,1976.

UV/visible : MeCN (25 μM) : $\lambda = 251 \text{ nm}$, $\epsilon = 32800 \text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$; $\lambda = 360 \text{ nm}$, $\epsilon = 7200 \text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$

Mössbauer : 80K, $\delta = 0,41 \text{ mm.s}^{-1}$, $\Delta E_Q = 1,00 \text{ mm.s}^{-1}$

$[\text{Fe}^{\text{III}}_2(\text{SymDon})(\text{MeOH})(\text{MeO})(\text{H}_2\text{O})_2](\text{ClO}_4)_4$ (**Fe^{III}₂SymDon**)

A une solution de 404 mg de *N,N,N',N'*-tétrakis(4-méthoxy-3,5-diméthylpyridin-2-ylméthyl)-1,3-diaminopropan-2-ol (**(4-MeO-3,5-Me)₄-HTPDP** ou **HSymDon**) (0,59 mmol) dans 20 mL de méthanol, est ajoutée goutte à goutte une solution de 544 mg de perchlorate de fer(III) hexahydraté (1,18 mmol) dans 5 mL de méthanol. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante durant 10 minutes. Des cristaux orange sont obtenus par diffusion de vapeur d'éther diéthylique dans la solution de complexe dans le méthanol.

La structure cristallographique du complexe $[\text{Fe}^{\text{III}}_2(\text{SymDon})(\text{MeOH})(\text{MeO})(\text{H}_2\text{O})_2](\text{ClO}_4)_4$ (**Fe^{III}₂SymDon**) ainsi que les paramètres associés sont donnés en **Annexe**.

Formule brute : $\text{C}_{41}\text{H}_{64}\text{Cl}_4\text{Fe}_2\text{N}_6\text{O}_{25}$

Analyse élémentaire : analyse C 35,88%, H 5,73%, N 6,12%, Fe 8,31%, calculé C 38,04%, H 4,98%, N 6,49%, Fe 8,63%.

HR ESI-MS : $[\text{Fe}^{\text{III}}_2(\text{SymDon})(\text{ClO}_4)_2(\text{MeO})_2]^+$, analyse m/z 1057,2123, calculé m/z 1057,2100 ; $[\text{Fe}^{\text{III}}_2(\text{SymDon})(\text{ClO}_4)(\text{MeO})_3]^+$, analyse m/z 989,2865, calculé m/z 989,2813.

UV/visible : MeCN (25 μM) : $\lambda = 256 \text{ nm}$, $\epsilon = 38000 \text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$; $\lambda = 363 \text{ nm}$, $\epsilon = 10800 \text{ L.mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}$

Mössbauer : 80K, $\delta = 0,41 \text{ mm.s}^{-1}$, $\Delta E_Q = 0,85 \text{ mm.s}^{-1}$

$[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{HRef})](\text{OTf})_2$

Sous atmosphère inerte, à une solution de 21,7 mg de *N,N,N',N'*-tétrakis(2-pyridylméthyl)-1,3-diaminopropan-2-ol (**HTPDP** ou **HRef**) (47,74 μmol) dans 2 mL de méthanol, est ajoutée goutte à goutte une solution de 33,8 mg de trifluorométhane sulfonate de fer(II) (95,48 μmol) dans 2 mL de méthanol. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante et sous atmosphère inerte durant 10 minutes. Après évaporation lente du solvant, des cristaux orange sont obtenus.

La structure cristallographique du complexe $[\text{Fe}^{\text{II}}(\text{HRef})](\text{OTf})_2$ ainsi que les paramètres associés sont donnés en **Annexe**.

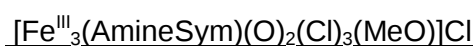
Formule brute : $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{F}_6\text{S}_2\text{FeN}_6\text{O}_7$



Sous atmosphère inerte, à une solution de 54,0 mg de *N,N,N',N'*-tétrakis(6-aminopyridin-2-ylméthyl)-1,3-diaminopropan-2-ol (**(6-NH₂)₄-HTPDP ou HAmineSym**) (104,93 µmol) dans 5 mL de méthanol, est ajoutée goutte à goutte une solution de 54,0 mg de perchlorate de fer(II) hexahydraté (104,93 µmol) dans 5 mL de méthanol. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante durant 10 minutes.

La structure cristallographique du complexe $[\text{Fe}^{\text{II}}_4(\text{AmineSym})_2(\text{Cl})_2(\text{MeOH})_{3/2}(\text{H}_2\text{O})_{1/2}(\text{ClO}_4)](\text{ClO}_4)_3$ ainsi que les paramètres associés sont donnés en **Annexe**.

Formule brute : C₅₆H₆₄Cl₆Fe₄N₂₀O₂₂



A une solution de 50,5 mg de *N,N,N',N'*-tétrakis(6-aminopyridin-2-ylméthyl)-1,3-diaminopropan-2-ol (**(6-NH₂)₄-HTPDP ou HAmineSym**) (98,13 µmol) dans 5 mL de méthanol, est ajoutée goutte à goutte une solution de 90,6 mg de perchlorate de fer(III) hexahydraté (196,32 µmol) dans 5 mL de méthanol. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante durant 10 minutes. Après évaporation lente du solvant, des cristaux violets sont obtenus.

La structure cristallographique du complexe $[\text{Fe}^{\text{III}}_3(\text{AmineSym})(\text{O})_2(\text{Cl})_3(\text{MeO})]\text{Cl}$ ainsi que les paramètres associés sont donnés en **Annexe**.

Formule brute : C₂₈H₃₈Cl₄Fe₃N₁₀O₄



A une solution de 54,0 mg de *N,N,N',N'*-tétrakis(pyridin-2-ylméthyl)-1,3-diaminopropane (**déoxy-HTPDP ou HDéoxySym**) (12,30 µmol) dans 5 mL de méthanol, est ajoutée goutte à goutte une solution de 90,6 mg de perchlorate de fer(III) hexahydraté (24,60 µmol) dans 5 mL de méthanol. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante durant 10 minutes. Après évaporation lente du solvant, des cristaux orange sont obtenus.

L'analyse par diffraction des rayons X du complexe $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{DéoxySym})](\text{ClO}_4)_3$ à permis de mettre en évidence une structure cristallographique partielle de ce complexe, cependant, les données obtenues ne sont pas suffisantes pour en détailler les différents paramètres.

Formule brute : C₂₇H₃₀Cl₃FeN₆O₁₂

III – Matériel et méthodes.

A – Spectroscopie d'absorption électronique UV/visible.

1 – Conditions classiques.

Les expériences de spectroscopie d'absorption UV/visible en conditions classiques ont été réalisées à l'aide d'un spectrophotomètre Varian Cary 300 Bio, équipé d'un thermostat Varian Cary Temperature Controller, et de cuves en quartz de 10 x 10 mm² x 20 mm. Le logiciel Cary WinUv a été utilisé pour la réalisation des spectres. La vitesse de balayage utilisée pour la réalisation des spectres est de 3000 nm.min⁻¹

2 – Basse température.

Les expériences de spectroscopie d'absorption UV/visible à basse température ont été réalisées à l'aide d'un spectrophotomètre Varian Cary 50 équipé d'un cryostat Phoenix ThermoHaake CT90L. De l'éthanol absolu est utilisé en tant que fluide réfrigérant. Le montage est équipé d'une sonde optique à immersion Hellma, dont le corps est parcouru par un flux d'argon, et reliée au spectrophotomètre par deux fibres optiques. Le logiciel Cary WinUv est utilisé pour l'enregistrement des spectres. La vitesse de balayage utilisée pour la réalisation des spectres est de 3000 nm.min⁻¹.

3 – Méthode de flux stoppé.

Les expériences de spectroscopie d'absorption UV/visible par méthode de flux stoppé ont été réalisées à l'aide d'un appareil Biologic SFM-4000, équipé d'un thermostat F12 Julabo, et piloté par un microprocesseur Biologic MPS-70/4. Une lampe au Xénon est utilisée en tant que source lumineuse continue, envoyée dans le système d'observation par guidage optique. Une fois l'échantillon traversé, la lumière est collectée par une fibre optique et analysée par un spectromètre dispersif J&M Tidas à barrette de diode (1024 pixels). Les spectres ont été enregistrés entre 301 et 1000 nm avec le logiciel Bio-Kine. Une cellule de 1 x 1 mm² x 1 cm avec un trajet optique de 1 cm a été utilisée. Les solutions préparées ont été injectées dans le système à l'aide de seringues. Chaque mesure nécessite le mélange de 250 µL de chaque solution préparée, pour un volume total de 500 µL. Dans ces conditions, le temps mort avant l'enregistrement des données est de 30 ms. Les calculs de déconvolution non-linéaire ont été réalisés à l'aide du logiciel Origin 6.0.

B – Résonnance magnétique nucléaire.

Les analyses par résonnance magnétique nucléaire ont été effectuées à l'aide de spectromètres Bruker AC250 (250 MHz) et AC360 (360 MHz). Les échantillons ont été dissous dans du chloroforme ou de l'eau deutéré(e) (CDCl₃ ou D₂O). Les déplacements chimiques sont donnés en partie par million (ppm).

C – Spectrométrie de masse.

Les analyses par spectrométrie de masse ont été réalisées à l'aide d'un spectromètre Brucker 2009 à analyseur tandem (quadripôle couplé à un temps de vol) équipé d'une source d'ionisation électrospray. Les concentrations des solutions injectées varient entre 10^{-4} mol.L⁻¹ et 10^{-3} mol.L⁻¹.

D – Diffraction des rayons X.

Les analyses par diffraction des rayons X ont été réalisées à l'aide d'un diffractomètre Kappa X8APPEX II Bruker à radiation graphite-monochromatique MoK α (λ = 0,71073 Å). Les cristaux ont été montés sur un CryoLoop (Hampton Research) avec de la Paratone-N (Hampton Research) en tant que cryoprotecteur, puis gelés à l'aide d'un flux d'azote à 100 K. La température des cristaux a été maintenue à 100 K à l'aide d'un cryostat Cryostream 700 series, avec une précision de ± 1 K. Les données ont été corrigées des effets d'absorption et de polarisation de Lorentz. Les structures ont été résolues par méthodes directes à l'aide du logiciel SHELXS-97 et affinées par technique des moindres carrés. Tous les calculs effectués ont été réalisés à l'aide du pack logiciel WINGX.

E – Procédure générale des études de catalyse d'oxydation réalisées sans pousse seringue.

1 - Oxydation catalytique du dibenzothiophène.

A une solution de complexe (0,5 mM) et de dibenzothiophène (5 mM) dans 5 mL d'acétonitrile ont été injectés successivement 25 fois 10 μ L d'une solution de peroxyde d'hydrogène (0,5 M) dans l'acétonitrile, toutes les deux minutes. Pour les analyses par HPLC, un échantillon de 10 μ L du milieu réactionnel et de 50 μ L d'une solution d'anisole (10 mM) dans l'acétonitrile, a été filtré sur silice (1 cm dans une pipette pasteur) et élué avec 1,5 mL d'acétonitrile. Enfin, 12,5 μ L de filtrat ont été injectés dans une colonne de silice phase inverse (Agilent eclipse plus C18, 3,5 μ m, 4,6 x 10 mm) et élués avec un mélange acétonitrile/eau en proportions 70/30, à un débit de 1 mL.min⁻¹. Temps de rétention (min) : DBTO (1,24), DBTO2 (1,50), anisole (1,80), DBT (4,54). Ces expériences ont été conduites en conditions aérobies.

2 – Oxydation catalytique du thioanisole.

A une solution de complexe (0,05 mM) et de thioanisole (5 mM) dans 5 mL d'acétonitrile ont été injectés successivement 20 fois 10 μ L d'une solution de peroxyde d'hydrogène (0,25 M) dans l'acétonitrile, toutes les deux minutes. Pour les analyses par HPLC, un échantillon de 10 μ L du milieu réactionnel et de 50 μ L d'une solution d'anisole (10 mM) dans l'acétonitrile, a été filtré sur silice (1 cm dans une pipette pasteur) et élué avec 1,5 mL d'acétonitrile. Enfin, 12,5 μ L de filtrat ont été injectés dans une colonne de silice phase inverse (Agilent eclipse plus C18, 3,5 μ m, 4,6 x 10 mm) et élués avec un mélange acétonitrile/eau en proportions 70/30, à un débit de 1 mL.min⁻¹. Temps de rétention (min) : sulfoxyde de méthyl-phényle (1,03), méthyl-phényle sulfone (1,03), anisole (1,80), thioanisole (2,25). Ces expériences ont été conduites en conditions aérobies.

3 – Analyses quantitatives par HPLC.

La concentration en DBT des échantillons prélevés pour analyse par HPLC a été quantifiée d'après l'équation suivante :

$$A_{\text{DBT}} = u \times n_{\text{DBT}} + v$$

avec n_{DBT} la quantité de DBT en mole,
 A_{DBT} l'aire du pic associé au DBT sur le chromatogramme,
 u et v deux constantes.

Une série d'échantillons de concentrations connues a été analysée par HPLC afin de réaliser une droite d'étalonnage du DBT (**Figure PE.1**).

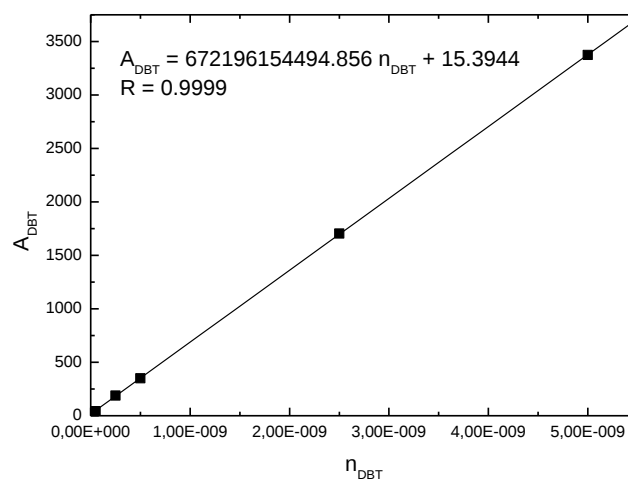


Figure PE.1 : Droite d'étalonnage A_{DBT} - n_{DBT}

Afin de déterminer et corriger les pertes de matière (à l'aide de la méthode du calcul de coefficient de réponse) causées par l'étape de filtration sur silice, l'anisole a été utilisée comme étalon interne.

La concentration en anisole des échantillons prélevés pour analyse HPLC a été quantifiée d'après l'équation suivante :

$$A_{\text{anisole}} = u' \times n_{\text{anisole}} + v'$$

avec n_{anisole} la quantité d'anisole en mole,
 A_{anisole} l'aire du pic associé à l'anisole sur le chromatogramme,
 u' et v' deux constantes.

Une série d'échantillons à concentration connue a été analysée par HPLC afin de réaliser une droite d'étalonnage de l'anisole (**Figure PE.2**).

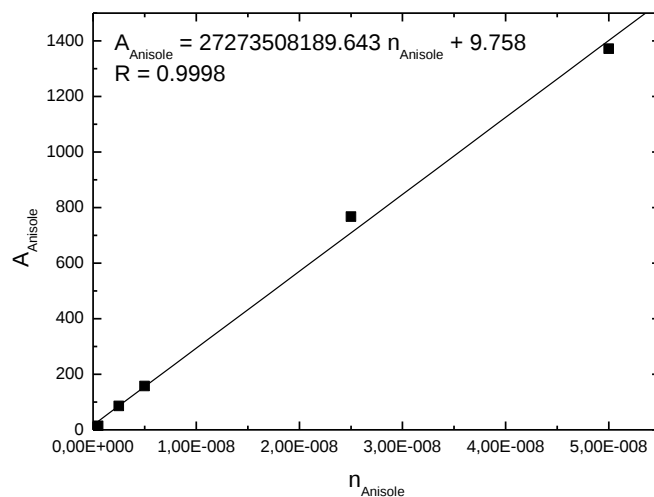


Figure PE.2 : Droite d'étalonnage $A_{\text{anisole}} - n_{\text{anisole}}$

La même méthode a été employée dans les cas du DBTO, DBTO₂ et thioanisole. Les droites d'étalonnage sont regroupées **Figures PE.3 à PE.5**.

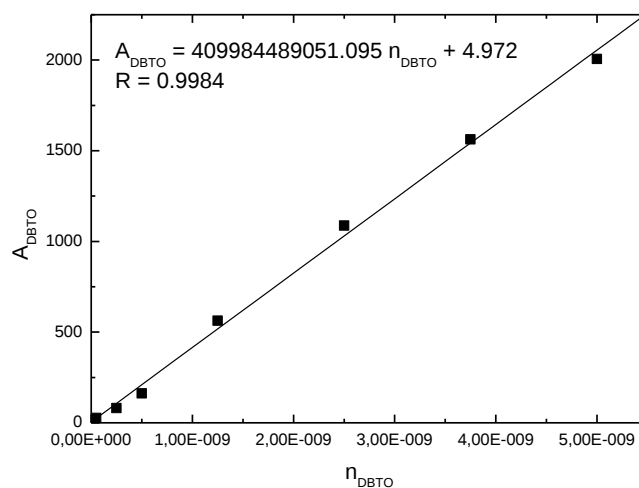
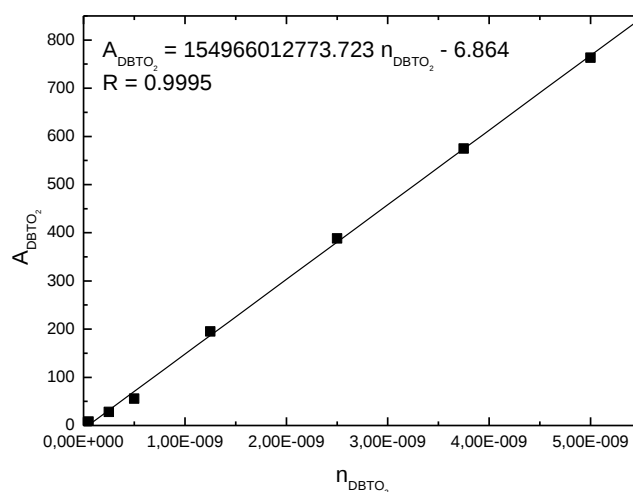
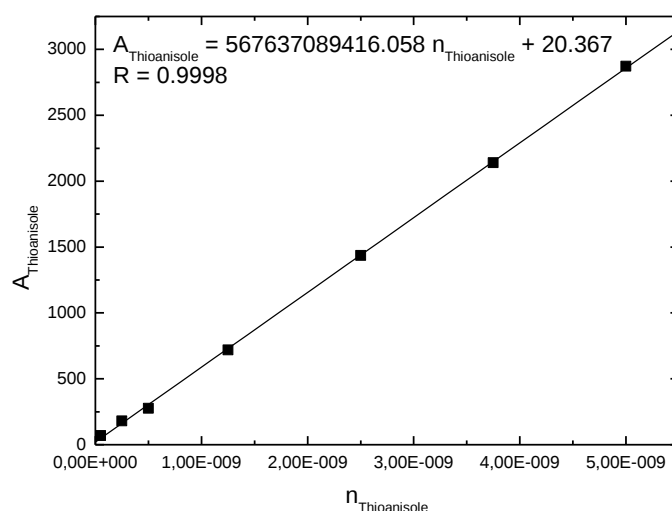


Figure PE.3 : Droite d'étalonnage $A_{\text{DBTO}} - n_{\text{DBTO}}$

Figure PE.4 : Droite d'étalonnage A_{DBTO_2} – n_{DBTO_2} Figure PE.5 : Droite d'étalonnage $A_{thioanisole}$ – $n_{thioanisole}$

Les espèces correspondant aux différents pics observés sur les chromatogrammes ont été identifiées par comparaison des temps de rétention avec des échantillons authentiques commerciaux de DBT, DBTO et DBTO₂.

F – Procédure générale des études de catalyse d'oxydation réalisées avec un pousse seringue.

A une solution de complexe (0,7 mM) et de substrat (0,7 M) dans 900 μ L d'acétonitrile, ont été injectés 100 μ L d'une solution de peroxyde d'hydrogène (0,7 M) dans l'acétonitrile, à l'aide d'un pousse seringue, sur une période de 30 minutes et sous agitation vigoureuse. Une fois l'injection terminée, le milieu réactionnel a été laissé sous agitation à température ambiante durant 5 minutes. Pour les analyses par GC, 100 μ L d'une solution d'acétophénone ou d'anisole (10 mM) dans l'acétonitrile ont été ajoutés sur une colonne de silice (1 cm dans une pipette pasteur), sur laquelle a ensuite été filtré le milieu réactionnel, et élué avec 1 mL d'acétonitrile. Enfin, 3 μ L de filtrat ont été injectés dans une colonne Zebron ZB Semi Volatiles (30 m x 0,25 mm x 0,25 μ m). Selon le substrat utilisé, les conditions suivantes ont été utilisées :

Thioanisole : 100°C à 130°C, 5°C/min, puis 130°C à 300°C, 50°C/min, palier de 3 minutes. Température de l'injecteur et du FID : 300°C. Etalon interne : acétophénone. Temps de rétention (min) : acétophénone (4,03), thioanisole (4,32), sulfoxyde methyl-phényle (7,56), methyl-phényle sulfone (8,04).

Cyclooctène : 100°C à 160°C, 20°C/min, palier de 1 minute, puis 160°C à 300°C, 40°C/min, palier de 3 minutes. Température de l'injecteur et du FID : 300°C. Etalon interne : acétophénone. Temps de rétention (min) : cyclooctene (2,36), acétophénone (3,04), époxycyclooctène (3,36), *cis*-cyclooctane-1,2-diol (4,95).

Cyclohexène : 50°C à 180°C, 20°C/min, puis 180°C à 300°C, 50°C/min, palier de 3 minutes. Température de l'injecteur et du FID : 300°C. Etalon interne : anisole. Temps de rétention (min) : cyclohexène (2,09), époxycyclohexène (3,17), 2-cyclohexénol (3,40), anisole (3,63), 2-cyclohexénone (3,75), *cis*-cyclohexan-1,2-diol (4,92).

Diphenylméthane : 100°C à 270°C, 50°C/min, palier de 3 minutes. Température de l'injecteur et du FID : 300°C. Etalon interne : acétophénone. Temps de rétention (min) : acétophénone (2,55), diphenylméthane (3,70), benzophénone (4,30).

Ethylbenzène : 100°C à 130°C, 3°C/min, puis 130°C à 250°C, 50°C/min, palier de 3 minutes. Température de l'injecteur et du FID : 300°C. Etalon interne : acétophénone. Temps de rétention (min) : éthylbenzène (2,42), anisole (2,72), acétophénone (4,33), 1-phényléthanol (4,19).

Toluène : 50°C à 250°C, 25°C/min, palier de 3 minutes. Température de l'injecteur et du FID : 300°C. Etalon interne : anisole. Temps de rétention (min) : toluène (2,45), anisole (3,35), benzaldéhyde (3,73), alcool benzylique (4,22).

Cyclohexane : 50°C à 70°C, 2°C/min, puis 70°C à 250°C, 50°C/min, palier de 3 minutes. Température de l'injecteur et du FID : 300°C. Etalon interne : acétophénone. Temps de rétention (min) : cyclohexane (2,26), cyclohexanol (6,43), cyclohexanone (6,69), acétophénone (11,71).

Les analyses quantitatives ont été réalisées de façon similaire aux analyses quantitatives décrites pour l'étude de la catalyse d'oxydation du dibenzothiophène (gamme et droite d'étalonnage, étalon interne et coefficient de réponse). La concentration en différents composés organiques (composé X) des échantillons prélevés pour analyse par GC a été quantifiée d'après l'équation suivante :

$$A_x = u \times n_x$$

avec n_x la quantité de composé X en mole,
 A_x l'aire du pic associé au composé X sur le chromatogramme,
 u une constante.

La **Tableau PE.1** regroupe les équations des différentes droites d'étalonnage réalisées par GC, en vue de l'analyse quantitative des différents échantillons obtenus lors des expériences de catalyse d'oxydation effectuées à l'aide d'un pousse seringue.

Tableau PE.1 : Equations des droites d'étalonnage réalisées par chromatographie en phase gazeuse des différents composés utilisés lors des études de catalyse d'oxydation effectuées à l'aide d'un pousse seringue.

Composé (substrat ou étalon interne)	Equation de la droite d'étalonnage
Sulfoxyde de méthyl-phényle	$A_x = 20747639494439,5 \times n_x$
Méthyl-phényl sulfone	$A_x = 21912439632367,3 \times n_x$
Epoxyoctoène	$A_x = 23147459705666,9 \times n_x$
cis-cyclooctan-1,2-diol	$A_x = 24898835212949,9 \times n_x$
Epoxyhexène	$A_x = 16249481035628,9 \times n_x$
cis-cyclohexan-1,2-diol	$A_x = 17075948178525,1 \times n_x$
2-cyclohexénol	$A_x = 16926771040594,8 \times n_x$
2-cyclohexénone	$A_x = 14244399187692,3 \times n_x$
Benzophénone	$A_x = 43355742868429,9 \times n_x$
Acétophénone	$A_x = 21194870205794,8 \times n_x$
1-phényléthanol	$A_x = 22639069836570,7 \times n_x$
Benzaldéhyde	$A_x = 21040945116237,7 \times n_x$
Alcool Benzylique	$A_x = 20025975920787,3 \times n_x$
Cyclohexanol	$A_x = 1850950804664,0 \times n_x$
Cyclohexanone	$A_x = 18982420059669,4 \times n_x$
Anisole	$A_x = 20910960370488,5 \times n_x$

Annexe

Annexe

Compound	Fe ^{III} ₂ Ref	Fe ^{III} ₂ DisymDon	Fe ^{III} ₂ SymDon
Empirical Formula	C ₃₁ H ₄₄ Fe ₂ N ₆ O ₅ , 4(Cl O ₄), 2(C H ₄ O)	C ₃₅ H ₅₇ Cl ₃ Fe ₂ N ₆ O ₂₂	C ₈₂ H ₁₂₈ Cl ₈ Fe ₄ N ₁₂ O ₅₆
<i>M_r</i>	1154.31	1131.91	2684.96
Crystal size, mm ³	0.21 x 0.07 x 0.03	0.16 x 0.09 x 0.02	0.31 x 0.20 x 0.18
Crystal system	monoclinic	monoclinic	monoclinic
Space group	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	<i>C</i> 2/ <i>m</i>
<i>a</i> , Å	11.9504(7)	11.9932(3)	28.7372(12)
<i>b</i> , Å	23.8095(12)	32.6022(8)	12.3704(5)
<i>c</i> , Å	16.3062(8)	13.3067(3)	19.2633(7)
α , °	90	90	90
β , °	90.831(2)	113.7520(10)	109.3840(10)
γ , °	90	90	90
Cell volume, Å ³	4639.2(4)	4762.3(2)	6459.7(4)
<i>Z</i> ; <i>Z'</i>	4 ; 1	4 ; 1	2 ; 1/2
<i>T</i> , K	100(1)	100(1)	100(1)
<i>F</i> ₀₀₀	2384	2352	2784
μ , mm ⁻¹	0.946	0.864	0.695
θ range, °	1.51 – 30.54	1.249 – 30.652	1.502 – 28.332
Reflection collected	72 170	84 636	47 118
Reflections unique	14 050	14 684	8 160
<i>R</i> _{int}	0.1165	0.0709	0.0187
GOF	0.989	1.040	1.072
Refl. obs. (<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>))	7 014	9 196	6 733
Parameters	633	623	432
w <i>R</i> ₂ (all data)	0.3180	0.1866	0.2771
<i>R</i> value (<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>))	0.1006	0.0660	0.0896
Largest diff. peak and hole (e ⁻ ·Å ⁻³)	-1.674 ; 1.843	-1.595 ; 1.473	-2.180 ; 3.388

Compound	[Fe ^{II} ₄ (AmineSym) ₂ (Cl) ₂ (MeOH) _{3/2} (H ₂ O) _{1/2} (ClO ₄)](ClO ₄) ₃	[Fe ^{III} ₃ (AmineSym)(O) ₂ (Cl) ₃ (MeO)]Cl	[Fe ^{II} (HRef)](OTf) ₂
Empirical Formula	C ₅₆ H ₆₄ Cl ₆ Fe ₄ N ₂₀ O ₂₂	C ₃₂ H ₅₇ Cl ₄ Fe ₃ N ₁₀ O ₈	C ₃₂ H ₃₀ F ₃ Fe ₂ N ₁₂ O ₇ S
<i>M_r</i>	1811.37	1019.22	895.44
Crystal size, mm ³	0.09 x 0.04 x 0.02	0.13 x 0.13 x 0.13	0.32 x 0.32 x 0.12
Crystal system	monoclinic	monoclinic	triclinic
Space group	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>	<i>P</i> -1
<i>a</i> , Å	18.240(5)	10.7622(5)	9.8861(4)
<i>b</i> , Å	16.138(5)	16.5920(8)	12.6233(5)
<i>c</i> , Å	25.710(5)	25.1041(13)	13.5616(5)
<i>α</i> , °	90	90	92.442(2)
<i>β</i> , °	96.853(5)	99.396(2)	92.461(2)
<i>γ</i> , °	90	90	107.587(2)
Cell volume, Å ³	7514(3)	4422.6(4)	1609.08(11)
<i>Z</i> ; <i>Z'</i>	4 ; 1	4 ; 1	2 ; 1
<i>T</i> , K	100(1)	100(1)	100(1)
<i>F</i> ₀₀₀	3700	2116	914
<i>μ</i> , mm ⁻¹	1.055	1.270	1.058
<i>θ</i> range, °	1.493 – 30.527	2.207 - 30.584	1.51 - 33.79
Reflection collected	91 485	134 469	20 409
Reflections unique	21 457	13 545	11 157
<i>R</i> _{int}	0.0866	0.0248	0.0374
GOF	1.217	1.026	0.971
Refl. obs. (<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>))	8 419	11 572	9 352
Parameters	1026	531	461
w <i>R</i> ₂ (all data)	0.2653	0.1264	0.1379
<i>R</i> value (<i>I</i> > 2σ(<i>I</i>))	0.1023	0.0450	0.0409
Largest diff. peak and hole (e ⁻ .Å ⁻³)	-1.220 ; 4.098	-1.292 ; 1.465	-1.171 ; 0.884

Compound	HAmineSym
Empirical Formula	C ₃₀ H ₂₀ Cl ₄ Fe ₂ N ₁₀ O ₁₆
M_r	1030.06
Crystal size, mm ³	0.26 x 0.09 x 0.03
Crystal system	orthorhombic
Space group	$P 2_1 2_1 2_1$
a, Å	15.2720(4)
b, Å	15.3046(4)
c, Å	16.4850(4)
α , °	90
β , °	90
γ , °	90
Cell volume, Å ³	3853.07(17)
Z ; Z'	4 ; 1
T, K	100(1)
F ₀₀₀	2072
μ , mm ⁻¹	1.118
θ range, °	1.82 - 36.34
Reflection collected	79 935
Reflections unique	18 229
R _{int}	0.0568
GOF	1.032
Refl. obs. ($I > 2\sigma(I)$)	11 683
Parameters	543
wR ₂ (all data)	0.1657
R value ($I > 2\sigma(I)$)	0.0617
Largest diff. peak and hole (e ⁻ .Å ⁻³)	-0.796 ; 1.354

Titre : Synthèse de complexes binucléaires à fer pour l'activation réductrice du dioxygène : vers de nouveaux catalyseurs d'oxydation bio-inspirés.

Mots clés : Complexes binucléaires à fer, chimie bio-inspirée, transfert d'oxygène, abstraction d'hydrogène, catalyse d'oxydation, intermédiaires peroxy.

Résumé : Ce manuscrit décrit la synthèse, la caractérisation et l'étude de la réactivité de complexes binucléaires à fer, développés dans le but de mimer l'activité catalytique d'enzymes binucléaires à fer telles que la méthane monooxygénase soluble. Nous avons synthétisé et caractérisé plusieurs complexes binucléaires à fer(III), possédant différents types de groupements (électro-donneurs, électro-attracteurs, donneurs de liaison hydrogène) dans leur seconde sphère de coordination, de façon symétrique ou dissymétrique. Par la suite, l'influence de la seconde sphère de coordination de ces différents complexes sur les différents intermédiaires formés (notamment l'intermédiaire μ -peroxy- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$) lorsque que ces complexes sont exposés au peroxyde d'hydrogène, a été étudiée.

Title : Diiron complexe synthesis for reductive oxygen activation : toward new bio-inspired oxidation catalysts.

Keywords : Diiron complexes, bio-inspired catalysis, oxygen transfer, hydrogen abstraction, oxidation catalysis, peroxy intermediates.

Abstract : This manuscript describes the synthesis and the reactivity of diiron complexes, developed in order to mimic the activity of diiron enzymes such as the soluble methane monooxygenase. We synthesized and characterized several diiron(III) complexes, bearing pyridyl groups with various substituents (electron-donating, electron-withdrawing, hydrogen bond donating) in the second coordination sphere of the complex, in a symmetrical or non-symmetrical way. The focal point of this work is to study the influence of the second coordination sphere of these different complexes over the different intermediates (particularly the μ -peroxy- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Fe}^{\text{III}}$ intermediate) formed by exposing them to hydrogen peroxide.

A major part of this work consists in investigating the ability of these complexes to catalyze the oxidation of various substrates (sulfurs, alkenes, alkanes) by hydrogen peroxide, in absence or in presence of water in the reaction mixture. An interesting modification of chemoselectivity was observed in the case of oxidation of cyclooctene by hydrogen peroxyde, catalyzed by a non-symmetrical diiron complex, in presence of water in the reaction mixture. Several mechanistic studies were performed in order to investigate on the origin of the phenomenons we observed during oxidation catalysis studies.