



HAL
open science

Transfert couplé électron/proton et coupure de liaison dans des systèmes bio-inspirés

Viviane Hajj

► **To cite this version:**

Viviane Hajj. Transfert couplé électron/proton et coupure de liaison dans des systèmes bio-inspirés. Chimie théorique et/ou physique. Université Paris-Diderot - Paris VII, 2011. Français. NNT : . tel-00712330

HAL Id: tel-00712330

<https://theses.hal.science/tel-00712330>

Submitted on 27 Jun 2012

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.

UNIVERSITE PARIS DIDEROT (PARIS 7)

Laboratoire d'Electrochimie Moléculaire

Ecole Doctorale de Chimie Physique et Chimie
Analytique de Paris-Centre (ED 388)

DOCTORAT

ELECTROCHIMIE

VIVIANE HAJJ

**Transfert Couplé Electron/Proton et Coupure de Liaison dans
des Systèmes Bio-Inspirés**

Etudes mécanistiques par électrochimie de l'oxydation d'une paire guanine-
cytosine et de la coupure réductrice de liaison oxygène-oxygène assistée en
présence d'un groupe donneur de proton

Thèse dirigée par Marc ROBERT

Soutenue le 3 Octobre 2011

Rapporteurs J-P. LAUNAY
 I. GALLARDO

Examineurs A. DERONZIER
 J-M. SAVEANT
 C. COSTENTIN

A mon Père, tu es pour moi une source d'inspiration...

Merci

Une expérience de trois ans vient de se terminer. J'avais la grâce d'être dans un entourage qui m'a permis d'apprendre tous les jours, d'évoluer et de se développer au sein d'un environnement que j'ai beaucoup apprécié. J'espère que mes petits mots pourront exprimer une partie de ma reconnaissance et ma gratitude pour tous les gens qui, sans leur présence et leur soutien, ce travail n'aurait pas pu s'effectuer.

Cette thèse a été faite au laboratoire d'électrochimie moléculaire, je remercie Monsieur B. Limoges de m'avoir accueillie dans son laboratoire.

Mes remerciements et ma vive reconnaissance vont tout d'abord à Monsieur M. Robert qui m'a offert l'opportunité de faire la thèse au sein de son équipe, et qui a su dirigé mon travail avec beaucoup de soin et de prévenance. Je suis très reconnaissante pour la confiance qu'il m'a accordée pendant ces trois années, pour ses conseils et son soutien. Je le remercie également de me donner l'opportunité de partir en Argentine et travailler un mois à Córdoba dans le cadre du programme ECOS-Sud.

Monsieur C. Costentin, qu'il trouve ici une sincère gratitude. Il m'a toujours impressionné par son savoir et sa façon simple et claire d'expliquer les choses les plus difficiles. Je le remercie pour le temps qu'il m'a accordé, pour la réponse à toutes mes questions, pour sa gentillesse et sa patience. Son encouragement et son soutien pendant la phase de rédaction ainsi que lors de mon premier congrès m'ont été très précieux.

J'avais la chance de rencontrer Monsieur J-M. Savéant et de travailler avec lui. Ses conseils précieux, sa surveillance et son enthousiasme ont permis une progression rapide de mon travail. J'apprécie sa grande culture, son savoir et toutes les discussions scientifiques et non-scientifiques qui n'ont cessé de m'apprendre.

C'est à Monsieur C. Tard que je dois une profonde reconnaissance. Il m'a accompagné dès mon premier jour de travail, il était là tous les jours pour m'apprendre, et diriger mon travail de synthèse avec un enthousiasme sans faille. Je te remercie pour ta patience, ton sourire, ton soutien inconditionnel, ta gentillesse et tout le support que tu m'as accordé pendant les périodes les plus difficiles. Tes conseils et ton encouragement tout au long de la thèse ont rendu ce travail beaucoup plus facile. Tu étais pour moi un directeur, un ami, un frère...J'oublierais jamais ta bienveillance à mon égard et ton soutien infini.

Monsieur J-P. Launay et Madame I. Gallardo me font l'honneur d'être rapporteurs de cette thèse et Monsieur A. Deronzier de juger ce travail. Je leurs adresse mes sincères remerciements.

De très beaux souvenirs partagés dans le bureau 756, je remercie mes amis pour tous les bons moments passés ensemble, les pauses cafés, les bons gâteaux et les sorties, vous allez me manquer...Christophe, Dali, Maxime, Mélanie, Manon, Cyril, Mathilde, Kai et Juan.

Je tiens à remercier du fond du cœur les personnes qui grâce à leur sourire l'ambiance chargée du travail est devenue beaucoup plus agréable. Domi mes mots ne sont pas suffisants pour exprimer ta gentillesse et ta bonté...Jeanne, un grand merci pour ton sourire permanent et ta joie de vivre, Marie-Noëlle merci pour ta sympathie.

Je souhaite remercier l'ensemble du personnel du laboratoire et tous les gens qui ont passé, pour leur aide et les bons moments partagés : François, Berndt, Elodie, Véronique, Julien, Arnaud, Damien, Christophe, Agnès, Christelle, Rebecca, Samuel, David, Julie, et Rihab. Je tiens à remercier Lucie pour son aide et pour le catalyseur de ruthénium qu'elle nous a passé, Emilie pour me donner un coup de main pendant son travail de stage, Vincent et Robin pour leur bonne humeur. Je pense aussi à Monsieur C. Guiolet pour la commande des produits, Monsieur Druet pour la résolution rapide des problèmes électroniques, Sihem pour sa gentillesse, et Guillaume pour la fabrication des verreries.

Je ne peux pas oublier mes amis qui m'ont entouré par leur amour et leur support, Em l mour (merci pour ton soutien à tous les instants), Ratrouta, Foula, Ramroum et Bou l rour, merci pour tous les bons moments passés ensemble. Une pensée spéciale pour la famille qui m'a adoptée pendant mon séjour à Toulouse (Roro, Zouz, Fares, Jacques, Rami, Sally, Sandy et Layale), et pour Maher (merci pour ta gentillesse et ton support quand je suis arrivée à Paris).

Mes pensées et mes reconnaissances les plus profondes vont à mes parents et mes sœurs (Jano, Couc, Fido, Mormor et Boulil). Votre amour et sacrifice a dépassé les frontières pour réchauffer mon cœur, et me donner la force pour surmonter les moments les plus difficiles. Maman tu as su de loin s'occuper de moi par ta tendresse et ta bonté, tu m'a tout le temps accompagnée par tes pensées et tes prières. Papa je ne te remercie jamais assez, c'est grâce à toi que je suis ici, tu m'as soutenue dans toutes les étapes de ma vie et tu continue à le faire. Tu m'as donné la force pour toujours aller en avant, tu m'as appris à surmonter tous les défis, ne jamais désister ou désespérer, à croire, à rêver.

Finalement je remercie du fond du cœur Elie. Ta rencontre est ce qui m'est arrivée de plus beau pendant mon séjour en France. Tu as été sans doute le plus patient pendant ces trois années. Tu m'as partagé mes joies et mes peines, tu as su m'encourager, m'écouter, me conseiller, me reconforter, me motiver, me supporter quand j'étais insupportable...Merci infiniment d'être toujours là pour moi même quand tu n'étais pas là.

SOMMAIRE

Abbréviations et Constantes.....	4
INTRODUCTION GENERALE.....	7
CHAPITRE I. Effet de l'appariement Guanine-Cytosine sur l'oxydation de la Guanine.....	15
I. Contexte biologique	17
II. Transfert couplé d'électron et de proton	19
II.1. Le transfert d'électron couplé au transfert de proton dans l'ADN.....	19
II.2. Modèle théorique des réactions PCET	20
II.2.a. Description cinétique du mécanisme séquentiel par le modèle de Marcus-Hush.....	21
II.2.b. Description d'un mécanisme concerté.....	23
II.3. Objectif	26
III. Synthèse des systèmes étudiés	27
III.1. Dérivés de la guanine et la cytosine	27
III.1.a. Synthèses	27
III.1.b. Détermination des constantes d'association.....	28
III.2. Système mimétique de la paire de base Guanine-Cytosine.....	31
IV. Etudes électrochimiques	32
IV.1. Travaux antérieurs.....	32
IV.2. Voltammétrie cyclique	33
IV.2.a. Oxydation de GH en absence de base	34
IV.2.b. Oxydation de GH en présence de 2,6-lutidine	35
IV.2.c. Oxydation de GH en présence de C	37
IV.2.d. Effet Cinétique isotopique	40
IV.3. Simulation	41
V. Partie expérimentale	42

V.1. Synthèse des dérivés de guanine	43
V.1.a. Synthèse de la paire de base mimétique	44
V.1.b. Mesure des constantes d'association	47
VI. Conclusion.....	47

CHAPITRE II. Coupure de liaisons Oxygène-Oxygène à l'aide d'électrons et de protons..... ..49

I. Intérêt biologique	51
I.1. Réduction des endoperoxydes antipaludiques	51
I.2. Réduction de l'oxygène dans les systèmes d'énergie solaire personnalisée.....	52
II. Objectif	54
III. Transfert d'électron dissociatif concerté couplé au proton	55
III.1. Modèle du transfert d'électron dissociatif concerté	55
III.2. Comparaison entre un CDET et un CPET	57
III.3. Modèle du transfert d'électron dissociatif et de proton concerté	59
III.4. Expression de la loi de vitesse en électrochimie	61
IV. Coupure de liaison O-O assistée par la présence d'un proton acide.....	62
IV.1. Synthèse des composés étudiés.....	63
IV.2. Etude électrochimique par voltammétrie cyclique.....	64
IV.3. Effet cinétique isotopique	70
IV.3.a. Qu'est ce qu'un effet cinétique isotopique ?.....	71
IV.3.b. Interprétation de l'absence de l'effet cinétique isotopique	72
IV.4. Simulation	74
IV.5. Interaction attractive entre les fragments du produit	77
IV.6. Modélisation des structures par chimie quantique	79
IV.7. Conclusion	80
V. Partie expérimentale	81
VI. Conclusion.....	85

CHAPITRE III. Discussion..... ..87

CONCLUSION GENERALE.....	95
ANNEXES.....	99
Annexe I. Expression de la constante d'association entre Guanine et Cytosine..	101
Annexe II. Expression de la constante d'association entre deux Guanines	103
Annexe III. Effet de traces d'acide sur GH et C en RMN et en voltammétrie cyclique.. .	104
Annexe IV. Expression de la loi cinétique du transfert électronique à l'électrode..... .	107
Annexe V. Linéarisation de la loi cinétique issue de la théorie de Marcus-Hush.....	109
Annexe IV. Calculs quantiques des différents cycloperoxydes.....	111
PARTIE EXPERIMENTALE.....	117
I. Voltammétrie linéaire cyclique.....	119
I.1. Appareillage.....	119
I.1.a. Montage à trois électrodes	119
I.1.a.i. AUTOLAB.....	120
I.1.a.ii. Baie élaborée au laboratoire.....	120
I.1.b. Cellule électrochimique et électrodes	121
I.1.b.i. Cellule électrochimique	121
I.1.b.ii. Electrodes	121
I.2. Partie expérimentale.....	122
II. Synthèse	122
BIBLIOGRAPHIE.....	125

Abréviations et Constantes

ADN	Acide DésoxyriboNucléique
ADP	Adénine Di Phosphate
ATP	Adénine Tri Phosphate
CDET	Concerted Dissociative Electron Transfer
CPET	Concerted Proton Electron Transfer
DET	Dissociatif Electron Transfer
EPT	Electron Proton Transfer
ECS	Electrode au Calomel Saturé
KIE	Kinetic Isotope Effect
PET	Proton Electron Transfer
PCET	Proton Coupled Electron Transfer
<i>a</i>	constante de la sphère équivalente de la molécule
<i>C</i>	concentration
<i>D</i>	Energie de Dissociation homolytique
<i>D_p</i>	Energie d'interaction entre la paire radical/anion après coupure de liaison
<i>E</i>	Potentiel
<i>E₀</i>	Potentiel standard
<i>E</i>	Energie de l'électron dans l'électrode
<i>EPZ[‡]</i>	Energie du point zéro du proton à l'état de transition
<i>EPZ_R</i>	Energie du point zéro du proton dans le réactif
<i>F</i>	Constante de Faraday
<i>H</i>	Constante de Planck
<i>k_b</i>	Constante de vitesse dans le sens de l'oxydation (<i>backward</i>)
<i>k_f</i>	Constante de vitesse dans le sens de réduction (<i>forward</i>)
<i>k_{GC}</i>	Constante d'association entre guanine et cytosine
<i>k_{GG}</i>	Constante d'association entre guanines
<i>k_s</i>	Constante de vitesse standard
<i>m</i>	Masse de la molécule
<i>M</i>	Masse molaire
<i>P</i>	Probabilité de transfert électronique
<i>S</i>	Surface de l'électrode
<i>T</i>	Température

Z	Facteur pré-exponentiel
Z^{el}	Facteur pré-exponentiel électrochimique dérivé de la théorie de collision
ΔG^0	Force motrice
ΔG_p^0	Energie libre des produits fragmentés (variation entre l'intérieur et l'extérieur de la cage)
ΔS_p	Variation d'entropie entre l'intérieur à l'extérieur de la cage
ΔG^\ddagger	Barrière d'activation
ΔG_0^\ddagger	Barrière intrinsèque
λ	Energie de réorganisation
λ_i	Energie de réorganisation interne
λ_0	Energie de réorganisation externe
χ	Coefficient de transmission
α	Coefficient de transfert
ρ_e	Densité d'état de l'électrode

INTRODUCTION GENERALE

Comme dans plusieurs autres domaines de la chimie et de la chimie physique, l'électrochimie moléculaire est de plus en plus dirigée vers l'étude des systèmes naturels et biologiques. Le but est de mieux comprendre comment fonctionnent ces systèmes, de pouvoir les imiter et les exploiter.¹ Les réactions de transfert électronique jouent un rôle central dans tous les organismes vivants. Elles sont souvent associées à des réactions de transfert de proton et de coupure de liaison. Les processus de respiration² ou de photosynthèse,³ impliquent une chaîne organisée de transfert électronique qui se fait à travers des protéines transmembranaires de la cellule, accompagnée par des réactions de transfert de proton et de formation ou coupure de liaison. Un gradient de proton est créé entre l'intérieur et l'extérieur de la membrane dont l'énergie libérée est utilisée pour la synthèse de l'ATP (Adénosine TriPhosphate). L'ATP constitue une forme de stockage d'énergie qui sera transportée et utilisée dans diverses réactions essentielles pour la cellule. Le métabolisme cellulaire implique aussi des processus initiés par un transfert électronique. Il constitue l'ensemble des réactions fondamentales de transformation de petites molécules catalysées par les enzymes du corps, y compris la synthèse de biomolécules, la dégradation de xénobiotiques, l'activation de médicaments, et la biotransformation de molécules pour faciliter leur élimination. Parmi les 3000 enzymes connues aujourd'hui, environ 1100 sont des oxydoréductases qui catalysent leurs substrats par des réactions d'oxydation ou de réduction,⁴ associées à des bouleversements moléculaires et des transformations chimiques. Ainsi le transfert électronique couplé à des réactions chimiques, joue un rôle fondamental dans la machinerie cellulaire complexe permettant à la cellule de vivre, de se reproduire et d'accomplir ses fonctions. En même temps il peut nuire à la viabilité des organismes vivants si le transfert d'électron atteint l'ADN, formé par deux longues chaînes d'acide désoxyribonucléiques associées entre elles par des liaisons hydrogène. L'information génétique qui contrôle la structure des protéines et leur fonctionnement est stockée dans le double brin. Des agents physiques ou chimiques sont capables d'endommager l'ADN par des réactions d'oxydoréduction, provoquant ainsi la mutation de l'information génétique et des maladies cancérigènes.⁵

La chimie du transfert d'électron peut être divisée en deux aspects différents.⁶ Un concerne les réactions dans lesquelles l'injection ou l'abstraction d'un électron n'affecte pas le squelette nucléaire de la molécule. C'est ce qu'on appelle transfert d'électron par « sphère externe ». Cependant, dans d'autres réactions, injecter ou retirer un électron de la molécule peut provoquer des changements dramatiques au niveau nucléaire pouvant aller jusqu'à la formation ou la coupure de liaison. Dans ce cadre nous nous sommes intéressés à deux types de réactions qui peuvent être déclenchées par le transfert électronique : les réactions acides ou basiques par transfert de proton et la coupure de liaison entre deux atomes lourds. Si la réaction chimique associée est un transfert de proton, le mécanisme est nommé PCET⁷

(acronyme de *Proton Coupled Electron Transfer*). Alors que s'il s'agit d'une rupture de liaison entre atomes lourds, celui-ci est nommé DET⁸ (acronyme de *Dissociative Electron Transfer*).

Le PCET est un mécanisme fondamental omniprésent dans les processus chimiques naturels et biologiques. Plusieurs exemples de systèmes impliquant ce type de mécanisme peuvent être donnés, le plus important est celui du photosystème II, une des enzymes naturelles les plus intéressantes.⁹ Le photosystème II est un complexe multi-polypeptidique qui se trouve dans la membrane thylacoïde du chloroplaste des plantes vertes et des algues.¹⁰ Son rôle est important dans la photosynthèse, un processus bioénergétique permettant la synthèse de la matière organique en exploitant la lumière solaire. Durant ce processus, l'énergie solaire absorbée par la chlorophylle est transformée en énergie chimique stockée dans les molécules ATP. Celle-ci sera utilisée ultérieurement dans la synthèse du sucre à partir du CO₂. Le sucre formé est transporté ensuite du chloroplaste vers les autres parties de la plante où il sera utilisé dans le métabolisme.

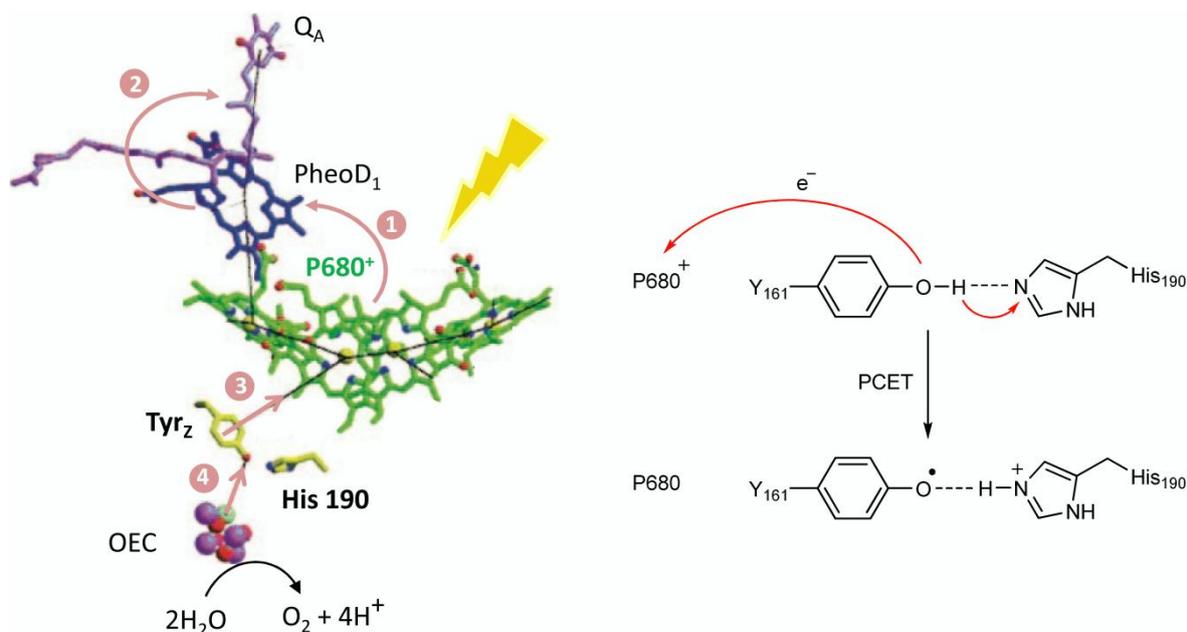


Figure 1. Gauche : Structure Moléculaire du centre de réaction d'un photosystème II. Droite : PCET entre la tyrosine (Z) et l'histidine (190).¹⁰

Le photosystème II utilise l'énergie solaire et l'eau comme donneur d'électron pour réduire la plastoquinone PQ en plastohydroquinone PQH₂ au début de la chaîne du transfert d'électron dans le processus de photosynthèse. La réaction de photo réactivation commence par une excitation de la chlorophylle P680 par l'énergie solaire (figure 1). Une fois excitée, P680* transfère un électron à la quinone Q_A à travers la phéophytine D₁. La chlorophylle excitée P680⁺ prend un électron à la Tyrosine proximale (Tyr_Z), qui à son tour oxyde le complexe OEC (*Oxygen Evolving Complex*), un cluster à quatre atomes de manganèse et un atome de

calcium. L'oxydation de la Tyrosine, comme le montre la figure 1, s'effectue par un transfert d'électron couplé au transfert de proton à l'Histidine (His 190) située à proximité. A noter aussi que le complexe OEC transforme deux molécules d'eau en une molécule d'oxygène en libérant quatre électrons et quatre protons,¹¹ ce qui nécessite l'absorption de quatre photons par la chlorophylle. L'organisation des composés redox dans le photosystème sous forme d'une chaîne de transfert d'électron et de proton, et le couplage entre ses différentes entités fournit ainsi un excellent exemple comment la nature profite du PCET pour fabriquer son énergie nécessaire à la croissance et la reproduction d'une façon économique.

Le DET est de même un mécanisme fondamental dans la transformation des molécules naturelles et biologiques. De nombreuses enzymes ont une activité catalytique basée sur une coupure de liaison induite par un transfert d'électron. Parmi ces enzymes, les déhalogénases réductives sont connues par leur activité catalytique de la coupure de la liaison carbone-halogène. Ce sont des enzymes présentes chez certaines bactéries anaérobiques et qui catalysent la déhalogénéation réductrice de composés halogénés aromatiques et aliphatiques. Durant les dernières décennies, plusieurs bactéries anaérobiques capables de déchlorer des composés comme le tétrachloroéthylène (PCE) et trichloroéthylène (TCE) ont été isolées.¹² Pour certaines de ces bactéries, il a été démontré que la déhalogénéation réductrice est couplé à la conservation de l'énergie durant la respiration de la bactérie¹³ (figure 2).

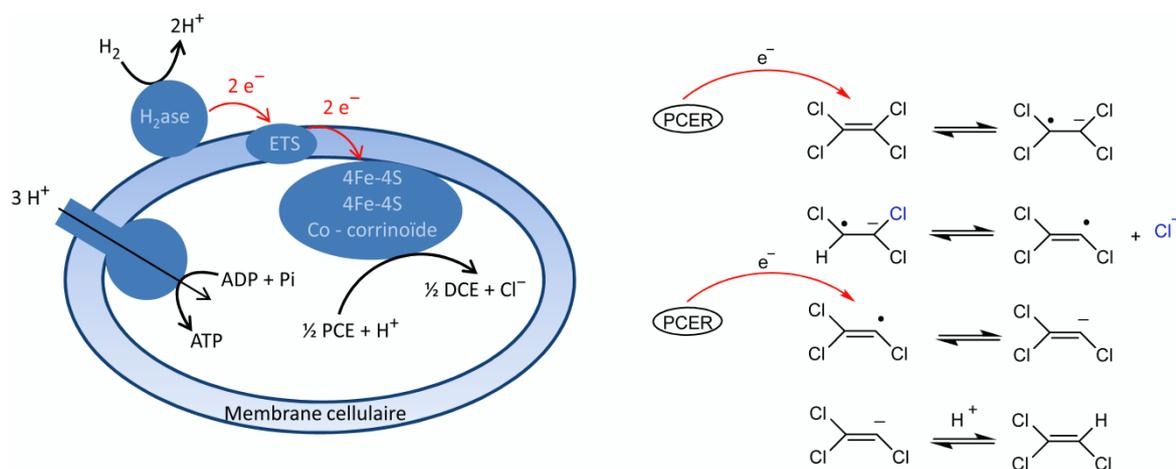


Figure 2. Gauche : système de respiration dans une bactérie anaérobique.¹³ Droite : réduction du PCE par l'enzyme PCER (Poly Chloro Ethylène Reductase).

Au cours de ce processus appelé « déhalorespiration », l'oxydation de l'hydrogène par une hydrogénase (H₂ase) est associée à la déchloration par la polychloroéthylène réductase (PCER) à travers un système de transfert électronique (ETS, *Electron Transfer System*). Suite à la consommation du proton dans la réduction des produits chlorés, la concentration de celui-ci à l'intérieur de la cellule diminue, entraînant la formation d'un gradient de proton de part et

d'autre de la membrane. La force motrice produite est utilisée ensuite pour la synthèse de l'ATP.

La plupart des enzymes déhalogénases réductives contiennent un complexe de cobalt (corrinoïde) comme cofacteur et deux clusters Fe-S.¹⁴ Ces enzymes sont intéressantes. Elles peuvent être impliquées dans la transformation réductive des composés chlorés toxiques¹⁵ en produits inoffensifs. Suite à la consommation industrielle importante des solvants chlorés, ceux-ci se retrouvent dans l'eau et le sol en grandes quantités, et sont considérés un des groupes essentiels de polluants environnementaux.

Nous avons vu deux exemples de systèmes naturels intéressants qui impliquent un transfert électronique couplé à un transfert de proton ou une coupure de liaison. Le premier illustre un mécanisme PCET dans le cas de l'oxydation de la tyrosine dans le photosystème II lors du processus de photosynthèse. Le second est un exemple d'un mécanisme DET dans le cas de la coupure réductrice de la liaison C-Cl par une enzyme bactérienne, la déhalogénase réductive, lors du processus de respiration. L'électrochimie a contribué à une progression importante dans la compréhension de ces systèmes,¹⁶ en termes cinétique et mécanistique, ainsi que d'autres systèmes.¹⁷ A noter qu'une réaction de transfert électronique suivi d'une réaction chimique peut suivre deux chemins mécanistiques différents. Le premier correspond à un mécanisme séquentiel où le transfert d'électron et la réaction chimique sont séquentiels, ils s'effectuent dans deux étapes différentes. Le second est une concertation entre les deux réactions, les deux étapes sont simultanées. L'électrochimie a permis de mettre en évidence le mécanisme concerté dans les systèmes naturels ou biomimétiques étudiés, et d'avancer l'idée que l'efficacité des systèmes naturels pouvait être due à une concertation entre le transfert d'électron et l'étape de protonation ou de coupure de liaison.¹⁸ Cependant il existe encore un grand nombre de processus et de modèles biologiques et naturels pour lesquels la compréhension des chemins mécanistiques n'a pas encore bénéficié de l'approche électrochimique.

Pourquoi choisir l'électrochimie pour étudier ces systèmes quand il existe d'autres façons d'injecter ou de retirer l'électron de la molécule ? L'électrochimie est considérée une des méthodes les plus simples et facile à contrôler,⁶ ceci est dû au fait que la « capacité » donneur ou accepteur d'électron de l'électrode peut être changée facilement. En revanche, le changement de la force motrice du transfert de l'électron d'une façon large et continue dans le cas d'un transfert d'électron homogène, thermal ou photo-induit exige l'utilisation d'un très grand nombre de donneurs et d'accepteurs d'électron. Un autre avantage de l'électrochimie est que le courant passant à travers la surface de l'électrode est une mesure directe de la cinétique du processus global. La courbe de l'intensité en fonction du potentiel fournit des

informations sur le mécanisme impliqué et sur la cinétique du transfert électronique en prenant en compte les phénomènes de diffusion.

Dans le travail présenté ici nous nous sommes intéressés à l'étude électrochimique de deux systèmes bioinspirés : l'oxydation d'une paire de base guanine-cytosine et la coupure réductrice d'une liaison O-O assistée à un donneur de proton. Malgré les études qui ont été déjà faites sur l'oxydation des bases de l'ADN¹⁹ et sur le transfert d'électron dissociatif et plus spécialement la coupure de la liaison O-O,^{8, 16b, 20} plusieurs questions n'étaient pas encore résolues.

Dans un premier chapitre le travail effectué sur les bases de l'ADN est présenté. Nous détaillerons dans cette première partie, l'étude de l'effet de l'appariement entre la guanine et la cytosine, par liaison hydrogène, sur l'oxydation électrochimique directe de la guanine. Une étude incomplète et critiquable a été faite par Peluso et al.,²¹ nous présenterons une étude mécanistique plus détaillée et nous comparerons leurs observations avec nos propres résultats. Dans un deuxième chapitre, le sujet de la coupure réductrice de la liaison O-O associée à un transfert de proton sera abordé. Nous présenterons dans cette deuxième partie un nouveau modèle traitant la dynamique du transfert d'électron concerté avec la coupure de liaison et le transfert de proton. Nous illustrons ensuite ce modèle par un exemple expérimentale de la coupure réductrice d'une liaison O-O dans un cycloperoxyde en présence d'un groupe donneur de proton situé à proximité. Finalement dans un troisième chapitre une discussion sur les conditions qui contrôlent le passage par un mécanisme concerté sera abordée, en s'appuyant sur les systèmes que nous avons étudiés et sur d'autres publiés dans la littérature.

CHAPITRE I

Effet de l'appariement Guanine-Cytosine sur l'oxydation de la Guanine

I. Contexte biologique

L'acide désoxyribonucléique (ADN) est une biomolécule polymérique très stable qui contient l'information génétique à l'origine de la vie, la diversité et la reproduction. La découverte de sa structure hélicoïdale en 1953 par Watson et Crick²² fut un évènement scientifique majeur. Depuis lors la structure en double hélice et les interactions entre les paires de base par les liaisons hydrogènes ont attiré l'attention des chimistes au niveau expérimental et théorique. La double hélice de l'ADN est formée d'une chaîne de groupement phosphate et désoxyribose alternés dirigés vers l'extérieur qui constituent la partie hydrophile. Les bases puriques (Adénine et Guanine) et pyrimidiques (Cytosine et Thymine) empilées à l'intérieur avec leurs cycles hydrophobiques sont appariées ensemble, la guanine étant liée à la cytosine et l'adénine à la thymine (figure 3). Les deux brins sont maintenus ensemble par deux forces, les liaisons hydrogène entre les paires de base et les interactions dues à l'empilement des bases.

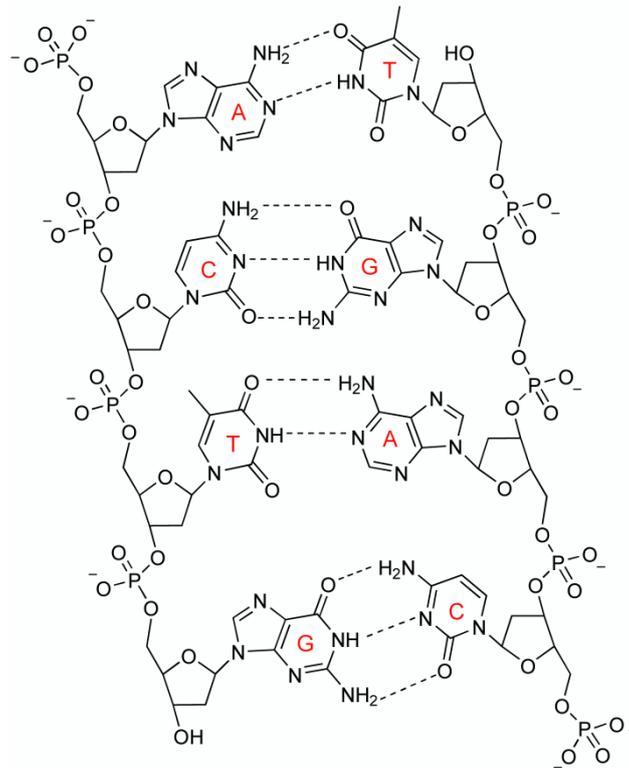


Figure 3. Structure d'une séquence dans un double brin l'ADN illustrant l'appariement entre les différentes bases A (Adénine), T (Thymine), G (Guanine) et C (Cytosine).

L'ADN, comme les autres biomolécules du système vivant, est exposé continuellement à des conditions oxydantes résultant des facteurs du métabolisme normal, des rayonnements ultraviolets du soleil et des radiations ionisantes. Les dommages à l'ADN par des espèces endogènes proviennent surtout des intermédiaires de réduction de l'oxygène, induisant des

espèces réactives oxygénées radicalaire comme le radical anion superoxyde ($O_2^{\cdot-}$), et le radical hydroxyl hautement réactif (HO^{\cdot}), ou non radicalaire comme le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et l'oxygène singulet (1O_2). De plus, d'autres espèces réactives peuvent être produites *in vivo* comme le peroxyde nitrite ($NO_3^{\cdot-}$), libéré par les phagocytes activés lors d'une inflammation ou bien provenant des conservateurs et additifs alimentaires, et des polluants comme le radical sulfate ($SO_4^{\cdot-}$) ou les radicaux alkoxy (RO^{\cdot}). Les rayons ultra violets sont connus pour leur caractère carcinogène, et ils peuvent provoquer des dommages indirects à travers les photosensibilisateurs, substances qui absorbent les rayons UV et produisent par la suite des espèces réactives.²³

Sous ces conditions, des réactions chimiques sont induites provoquant des dommages sur l'ADN, des mutations et des coupures du brin. Ces réactions jouent un rôle majeur dans les processus de mutagenèse, carcinogenèse et vieillissement. Un exemple de ces réactions est la perte d'un électron par l'une des nucléobases et la formation d'un "trou" (radical cation) qui peut migrer à travers la double hélice, puis être piégé par une guanine dont le potentiel d'oxydation est le plus faible parmi les 4 bases de l'ADN,²⁴ ou bien sur un cluster de guanine qui possède un potentiel d'ionisation encore plus faible qu'une simple guanine.²⁵ Par conséquent les mutations vont s'effectuer principalement sur ces sites, ce qui peut être très dommageable, puisque les séquences Guanine-Guanine sont présentes dans des zones importantes du génome. Comme exemple, le gène codant pour la protéine P53 (suppresseur de tumeur) et le proto-oncogène (gène impliqué dans la régulation de la division cellulaire normale). La mutation de ce dernier conduit à une division cellulaire hyperactive qui échappe à la régulation normale et permet une expansion rapide des cellules tumorales.²⁶

Un transfert d'électron peut aussi s'effectuer dans des mécanismes de réparation des lésions de l'ADN, notamment les lésions de type cyclobutane résultant de la cyclo-addition $[2\pi + 2\pi]$ de deux thymines adjacentes.²⁷ Certains organismes ont développé des systèmes enzymatiques efficaces de réparation qui vont se lier à l'ADN et réparer le dimère de cyclobutane formé par un transfert d'électron dissociatif.²⁸ La photolyase, une enzyme présente chez certains organismes vivant, est connue par sa voie de réparation qui permet la réversion des lésions photoinduites de l'ADN.^{19c}

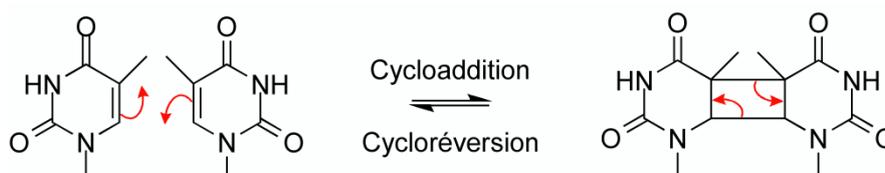


Figure 4. Dimère de thymine (cycloaddition et cycloréversion).

Révéler les mécanismes impliqués dans ces processus est important pour une meilleure compréhension des formations des lésions oxydatives au sein de l'ADN et une amélioration des systèmes de réparation artificiels.

Les aspects mécanistiques concernant l'oxydation des bases lorsqu'elles sont appariées n'ont pas encore été clairement explicités, notamment pour ce qui concerne le couplage entre transfert d'électron et transfert de proton. Ces questions peuvent être étudiées par électrochimie, en commençant par l'étude d'une simple paire de base.

Le paire guanine-cytosine a donc été une cible pour une étude mécanistique électrochimique dans un milieu aprotique, le chloroforme. Elle est plus sensible aux processus oxydatifs que la paire adénine-thymine, et constitue une des structures au niveau de laquelle les dommages au sein de l'ADN apparaissent.

II. Transfert couplé d'électron et de proton

L'oxydation ou la réduction mono-électronique d'une molécule affecte profondément les propriétés acides ou basiques de la molécule, induisant souvent un transfert de proton consécutif, et c'est ce qu'on appelle un processus PCET (*Proton Coupled Electron Transfer*).

Les études concernant le transfert couplé d'électron et de proton sont très importantes, celui-ci étant un mécanisme fondamental impliqué dans de nombreux processus biologiques comme la photosynthèse, la respiration et des réactions enzymatiques. L'ADN n'est pas exclu, et c'est un des systèmes biologiques importants qui intègre des processus PCET lors des réactions de transfert de charge et de formation des lésions oxydatives.

II.1. Le transfert d'électron couplé au transfert de proton dans l'ADN

L'hypothèse que le recouvrement des orbitales π des paires de bases dans l'ADN peut servir comme une voie pour les migrations de charge a été proposée par Eley et Spevey en 1962,^{19a} et a conduit aux suppositions que l'ADN peut être un conducteur, un semi-conducteur ou même un isolant. Depuis, l'étude du transfert de charge le long de l'ADN a attiré l'attention des chercheurs dans le but de mieux comprendre les facteurs qui contrôlent l'efficacité de ce transfert et son rôle dans les processus biologiques cellulaires.

Une charge positive dans l'ADN peut être injectée expérimentalement de plusieurs façons : photoexcitation d'un chromophore, insertion d'intercalants donneur et accepteur d'électron dans les oligomères de l'ADN, irradiation directe par les rayons UV, génération d'un radical cation au niveau du sucre pentose d'une thymine, un oxydant fort capable d'arracher un électron à la guanine la plus proche induisant un transfert de charge dans le double brin de l'ADN,²⁹ ou bien finalement à une électrode.

Suite à la perte d'un électron, un « trou » est créé dans l'ADN. Cette charge positive peut migrer à travers le double brin vers des sites thermodynamiquement plus favorables où elle sera piégée, typiquement une guanine ou un cluster de guanine possédant un potentiel d'ionisation encore plus faible que la guanine.³⁰ Le transfert de charge le long de l'ADN a été décrit par deux théories différentes, le mécanisme de *superexchange* et le mécanisme de *hopping*. Le premier prédit une vitesse de transfert de charge qui diminue exponentiellement lorsque la distance entre le donneur et l'accepteur augmente, alors que pour le second la vitesse de transfert de charge est moins dépendante de cette distance.³⁰

Le changement de l'état d'oxydation des bases de l'ADN a des effets sévères sur l'acidité et la basicité de ces molécules. Comme chaque base de l'ADN est liée à son complémentaire sur l'autre brin, tout changement électronique par oxydation ou réduction sur un brin va affecter l'autre brin et rendre favorable le transfert de proton à travers les liaisons hydrogène entre les paires de base. Steenken a démontré que le *pKa* de la guanine (N₁-H) dans une solution aqueuse et à température ambiante est de 9.6 alors que celui du radical cation correspondant est de 3.9.³¹ Donc un transfert de proton va s'effectuer de la guanine vers la cytosine, entraînant la formation du radical guanosyl dans le double brin de l'ADN. Le proton de la guanine peut être également capté par une molécule d'eau à proximité ce qui peut arrêter le transfert de charge. Au contraire quand le transfert de proton s'effectue à travers les liaisons hydrogène entre la guanine et la cytosine, l'efficacité du transfert de charge peut augmenter si l'électron et le proton sont transférés d'une façon concertée. L'efficacité du processus du transfert de charge entre les unités guanine est donc contrôlé par deux transferts de proton, un qui s'effectue entre la paire de base (G...C)⁺ et l'autre entre la paire de base et les molécules d'eau à proximité.³²

Le transfert d'électron dans l'ADN est ainsi souvent couplé à un transfert de proton qui affecte le processus de transfert de charge.

II.2. Modèle théorique des réactions PCET

L'acronyme PCET est un terme général qui décrit les réactions dans lesquelles s'effectuent un transfert d'électron et de proton, soit dans deux étapes séparées soit dans une même étape. Contrairement aux réactions simples de transfert d'électron ou de proton, le PCET est plus compliqué et le couplage entre les deux particules influence le processus thermodynamiquement et cinétiquement.³³ Le processus est communément représenté par un schéma carré (figure 5) qui décrit les deux mécanismes possibles : un mécanisme séquentiel représenté par les côtés vert et bleu du carré et un mécanisme concerté représenté par la diagonale en rouge.

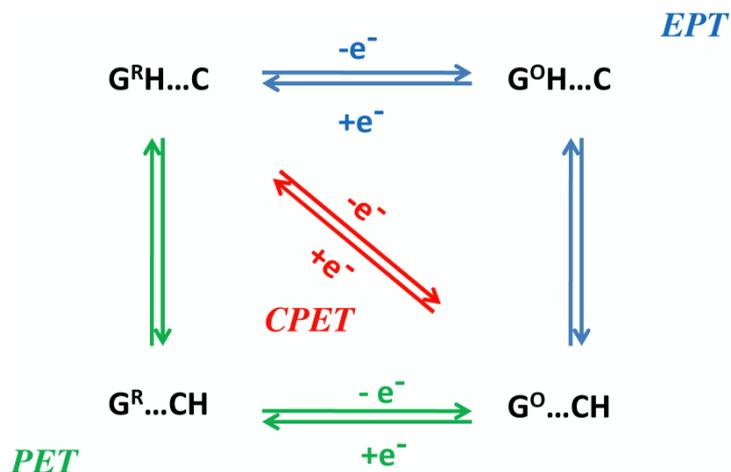


Figure 5. Schéma carré représentant le transfert d'électron couplé au transfert de proton dans le cas d'une paire de base $\text{GH}\dots\text{C}$, G^{R} est la forme réduite et G^{O} la forme oxydée.

Dans un mécanisme séquentiel, l'électron et le proton sont transférés lors de deux étapes élémentaires distinctes : un transfert d'électron dans un premier temps suivi par un transfert de proton, mécanisme EPT pour *Electron Proton Transfer*, ou au contraire un transfert de proton suivi par un transfert d'électron, PET pour *Proton Electron Transfer*.

Dans un mécanisme concerté, l'électron et le proton sont transférés dans une même étape élémentaire, ce chemin est appelé CPET pour *Concerted Proton Electron Transfer*. Ce mécanisme est défini par un seul état de transition et permet donc d'éviter les intermédiaires réactionnels de haute énergie.

À l'échelle microscopique la description cinétique n'est pas la même pour les deux processus. Dans un mécanisme séquentiel, lorsque l'étape cinétiquement déterminante est un simple transfert d'électron, celui-ci peut être traité selon le modèle de Marcus-Hush. Ce n'est pas le cas pour un mécanisme concerté puisque le proton et l'électron contribuent tous les deux dans l'unique étape élémentaire.

II.2.a. Description cinétique du mécanisme séquentiel par le modèle de Marcus-Hush

Le modèle de Marcus-Hush s'applique au transfert d'électron par « sphère externe » mettant en jeu des modifications chimiques et des interactions faibles entre le donneur et l'accepteur.

La coordonnée de réaction lors du transfert inclut toutes les déformations du système aussi bien internes (variations de longueurs et d'angle de liaison) qu'externes (modifications de la polarisation du solvant liée aux réarrangements des molécules du solvant autour de la molécule).

La théorie se place dans l'approximation de Born-Oppenheimer, qui permet de découpler le mouvement des électrons et des noyaux en considérant que les modifications des configurations nucléaires du système sont infiniment lentes par rapport à la durée du transfert

quantique de l'électron. La dynamique du transfert d'électron est donc gouvernée par la dynamique nucléaire, qui comprend la réorganisation intramoléculaire ainsi que la réorganisation du solvant. Par conséquent les énergies potentielles des réactifs et des produits peuvent être décrites par deux paraboles en fonction d'une coordonnée réactionnelle (figure 6) qui traduit toutes les déformations du système, aussi bien internes (variations de longueurs et d'angles de liaison) qu'externes (réorganisation du solvant).

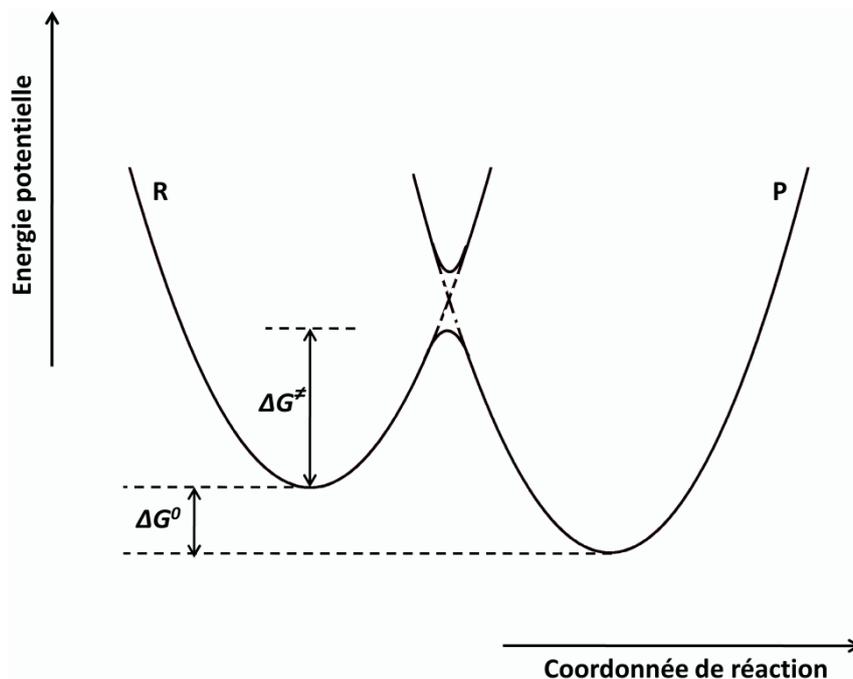


Figure 6. Représentation schématique des profils d'énergie potentielle des réactifs R et des produits P dans le cas d'un simple transfert électronique : Modèle de Marcus.

La force motrice de la réaction est $-\Delta G^0$, elle correspond à la différence des minima d'énergie des deux paraboles. En électrochimie, et dans le cas d'une oxydation, cette force motrice est égale à la différence entre le potentiel de l'électrode et le potentiel standard du couple redox $\Delta G^0 = F(E - E^0)$. Une pré-organisation nucléaire est nécessaire pour atteindre la configuration de l'état de transition où le réactif et le produit possèdent la même énergie. Le transfert d'électron s'effectue, suivi par une relaxation nucléaire pour atteindre le minimum d'énergie correspondant au produit.

Si la distance entre les espèces réactives est suffisamment petite, il y a une levée de dégénérescence du système au niveau de l'intersection des courbes, due à l'interaction existant entre les orbitales participantes au transfert, qui est d'autant plus forte que la distance est petite. Le système restera sur la surface la plus basse en passant de gauche à droite, et le transfert sera dit adiabatique. Dans le cas contraire, si l'interaction électronique est faible, le système initialement sur la courbe R aura tendance à rester sur R et le transfert d'électron

s'effectuera en passant par l'intersection des deux courbes et le transfert sera dit non-adiabatique. La probabilité du transfert électronique P peut être obtenue par une approche de type Landau-Zener. $P=1$ pour un transfert adiabatique, et $P \ll 1$ pour un transfert non-adiabatique.

La vitesse de la réaction a pour expression :

$$k = Z \exp\left(-\frac{\Delta G^\ddagger}{RT}\right) \quad Z = Z^{el} \times \chi$$

où le facteur pré-exponentiel Z est le produit d'un facteur pré-exponentiel électrochimique Z^{el} dérivé de la théorie de collision, et d'un coefficient de transmission χ dans lequel s'inscrit l'efficacité du transfert électronique :

$$Z^{el} = \sqrt{\frac{RT}{2\pi M}} \quad (M \text{ est la masse molaire du réactif})$$

$$\chi = \frac{2P}{1+P}$$

La barrière d'activation à franchir ΔG^\ddagger pour que le transfert d'électron ait lieu est:

$$\Delta G^\ddagger = \frac{\lambda}{4} \left[1 + \frac{\Delta G^0}{\lambda} \right]^2 = \Delta G_0^\ddagger \left[1 + \frac{\Delta G^0}{4\Delta G_0^\ddagger} \right]^2$$

$$\text{avec } \Delta G_0^\ddagger = \frac{\lambda}{4}$$

ΔG_0^\ddagger est l'énergie libre d'activation standard (à une force motrice nulle) aussi appelée barrière intrinsèque, et λ est l'énergie d'organisation qui traduit le rôle des fluctuations nucléaires dans la cinétique du transfert, qu'elles soient liées à une réorganisation du milieu autour des molécules ou bien à une réorganisation interne des molécules.

$$\lambda = \lambda_i + \lambda_0$$

λ_0 : (outer) caractérise les fluctuations du milieu externe (solvant), essentiellement la polarisation.

λ_i : (inner) représente la contribution interne, c'est à dire les déformations d'angles ou de liaisons dans les molécules.

II.2.b. Description d'un mécanisme concerté

Un mécanisme concerté est plus compliqué qu'un mécanisme séquentiel puisqu'il implique en même temps le transfert d'un électron et d'un proton. Le modèle de Marcus-Hush ne convient plus pour décrire ce mécanisme, et une approche simple a été récemment proposée qui considère l'électron et le proton comme deux particules pouvant être transférées par effet

tunnel.³⁴ Comme dans la théorie de Marcus-Hush, le mécanisme CPET peut être décrit par deux états électroniques diabatiques. A l'intersection de ces deux états s'effectuent les transferts d'électron et de proton. Par une première approximation de Born-Oppenheimer, on considère que l'électron et le proton sont des particules légères, et leur transfert nécessite une réorganisation du solvant et des atomes lourds pour atteindre un état de transition où le réactif et le produit possèdent la même configuration. A l'état de transition, une deuxième approximation de Born-Oppenheimer peut être faite, en effet l'électron étant beaucoup plus léger que le proton, il sera transféré plus rapidement. Par conséquent les deux états électroniques peuvent être décrits en fonction d'une coordonnée du proton. Le transfert d'électron a lieu à l'intersection des deux états et le proton est transféré par effet tunnel, dans son état fondamental (figure 7).

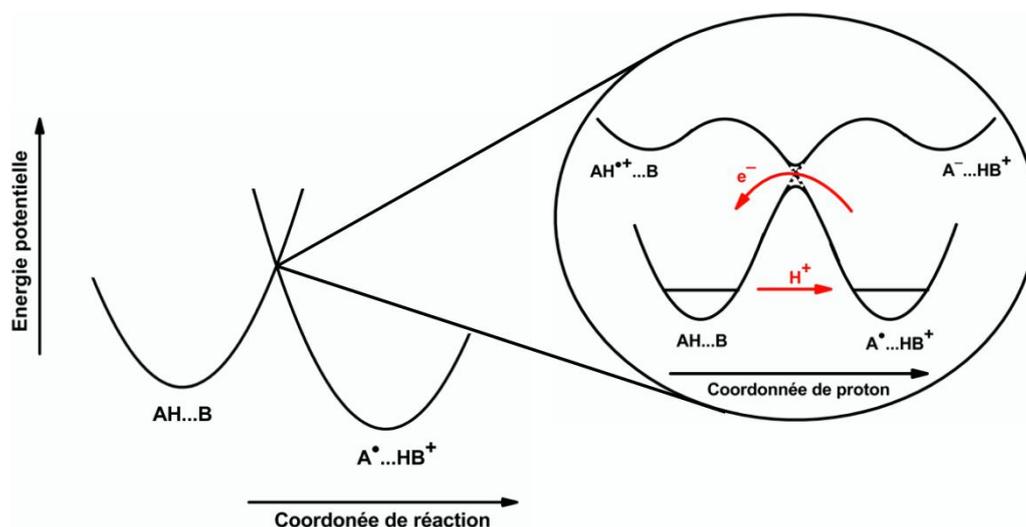


Figure 7. Représentation schématique des profils d'énergie potentielle pour une réaction CPET, dans le cas d'une oxydation d'une molécule AH liée à une molécule B par liaison hydrogène.

La barrière d'activation et la constante de vitesse ont la même forme générale que pour un transfert d'électron par sphère externe, avec une énergie de réorganisation et un facteur pré-exponentiel qui sont différents.

Dans le cas d'une réaction CPET, l'énergie de réorganisation est la somme d'une énergie de réorganisation interne et d'une énergie de réorganisation de solvant pour le transfert de proton et pour le transfert d'électron :

$$\lambda = \lambda_i + \lambda_0^{ET} + \lambda_0^{PT}$$

L'énergie de réorganisation du solvant due au proton est petite comparée à l'énergie de réorganisation due au transfert d'électron.³⁵ Comme le proton ne contribue pas à l'énergie de réorganisation interne, l'énergie de réorganisation totale est légèrement affectée.

Le facteur pré-exponentiel, dans le cas d'un CPET inclut la probabilité de transfert d'électron et de proton. Le couplage électronique dépend alors du recouvrement des fonctions d'onde vibroniques du proton dans son état vibrationnel fondamental. La vitesse de réaction résulte donc d'une activation thermique jusqu'à l'état de transition, mettant en jeu les fluctuations des atomes lourds (solvant et molécule) d'une part, et la probabilité de transmission à l'état de transition d'autre part. Une cinétique plus lente, résultant d'une énergie de réorganisation légèrement plus grande et d'un facteur pré-exponentiel plus petit, est attendue lors d'un mécanisme CPET, ce qui peut compenser en partie le gain thermodynamique acquis dans un tel mécanisme.

Un critère de diagnostic important pour ce mécanisme est l'effet cinétique isotopique. En raison du transfert du proton dans l'étape cinétiquement déterminante, une cinétique plus lente est attendue si on remplace l'hydrogène par un deutérium, ce qui n'est pas le cas pour un mécanisme séquentiel. Le deutérium a en effet une masse plus grande que l'hydrogène, la barrière sous laquelle il doit passer par effet tunnel est donc plus grande (figure 8). Ceci implique un recouvrement des fonctions d'ondes vibrationnelles moins important dans le cas du deutérium et par la suite une vitesse plus lente.

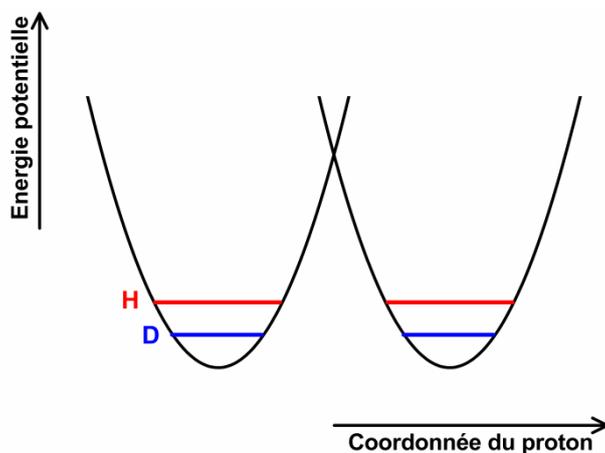
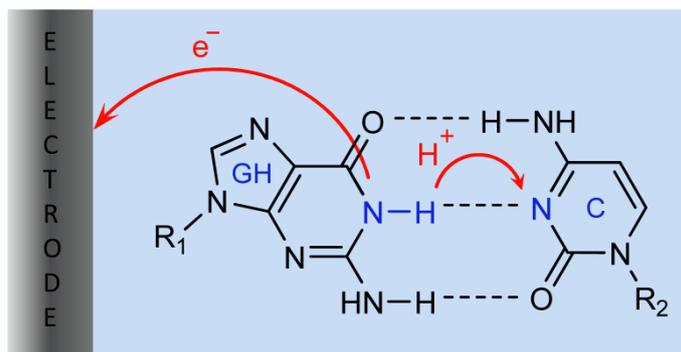


Figure 8. Courbes d'énergie potentielle en fonction des coordonnées de proton, et énergies de point zéro associées à l'hydrogène (rouge) et au deutérium (bleue).

II.3. Objectif



Lors des études du transfert électronique dans les bases de l'ADN, il est important de prendre en considération l'environnement naturel dans lequel se trouvent ces bases, et qui implique en addition à l'enveloppe polaire qui l'entoure, le cœur hydrophobe formé par les bases empilées et liées entre elles par les liaisons hydrogènes.

Nous nous sommes intéressés, dans cette partie du travail, à l'effet de l'appariement par liaison hydrogène sur l'oxydation des bases.

Notre objectif était de faire une étude électrochimique de l'oxydation d'une guanine lorsqu'elle est liée à une cytosine, et comprendre par la suite les enjeux mécanistiques issues du transfert d'électron couplé au transfert de proton entre les bases partenaires.

Plusieurs questions ont été posées et dont les réponses n'étaient pas encore claires : le potentiel d'oxydation de la guanine est-il affecté par le fait qu'elle est appariée à la cytosine ? Le mécanisme de transfert d'électron couplé au proton est-il un mécanisme séquentiel ou concerté ?

Dans le but de répondre à ces questions, nous avons choisi de mener une étude électrochimique directe par voltammétrie cyclique dans un milieu aprotique, le chloroforme, qui favorise la formation de liaisons hydrogène entre les paires de base. Afin de rendre les bases solubles dans le chloroforme des groupements *tert*-butyldiméthylsilyl ont été accrochés sur le ribose de la guanine et de la cytosine.

Les études électrochimiques directes faites sur la guanine en milieu non aqueux et qui prennent en considération l'effet de l'appariement avec la cytosine ne sont pas très nombreuses.³⁶ Parmi ces études un travail a été publié récemment sur une observation directe de l'effet de l'appariement de base sur l'électrochimie de la guanine.^{21a} Ces résultats doivent être néanmoins remis en cause, ce que nous détaillerons au cours de ce chapitre dans une comparaison avec nos propres observations expérimentales.

Nous décrirons dans une première partie du chapitre les synthèses effectuées. Nous verrons tout d'abord la modification des bases et la détermination des constantes d'association dans le chloroforme puis nous aborderons une tentative de synthèse d'un système mimétique de la paire de base guanine-cytosine. Dans une deuxième partie, nous détaillerons l'étude électrochimique par voltammétrie cyclique, et les mécanismes envisagés pour l'oxydation de la guanine modifiée en présence de la cytosine modifiée. Nous comparerons ensuite les résultats obtenus au comportement de la guanine en présence de 2,6-lutidine, une base qui n'est pas capable de se lier à celle-ci par liaison hydrogène.

III. Synthèse des systèmes étudiés

Pour faire l'étude électrochimique de la paire de base guanine-cytosine nous avons exploré deux voies différentes. La première consiste à faire l'étude dans un milieu aprotique peu polaire qui favorise l'appariement entre les bases de l'ADN par liaison hydrogène. La seconde consiste à faire l'étude directement sur un système mimétique de la paire de base.

III.1. Dérivés de la guanine et la cytosine

III.1.a. Synthèses

Dans le but de les rendre solubles dans le chloroforme nous avons modifié la guanine et la cytosine en greffant le groupement *tert*-butyldiméthylsilyl sur le ribose de la base.³⁷ La synthèse est faite en utilisant comme réactif de départ des produits commerciaux : la 2'-déoxycytidine et la 2',3'-*O*-isopropylidèneguanosine (voir paragraphe V.1 pour le détail de la synthèse). Dans la suite, la guanine modifiée sera nommée GH, la cytosine modifiée C et la 2,6-lutidine L avec la numérotation des atomes telle que décrite dans le schéma 1.

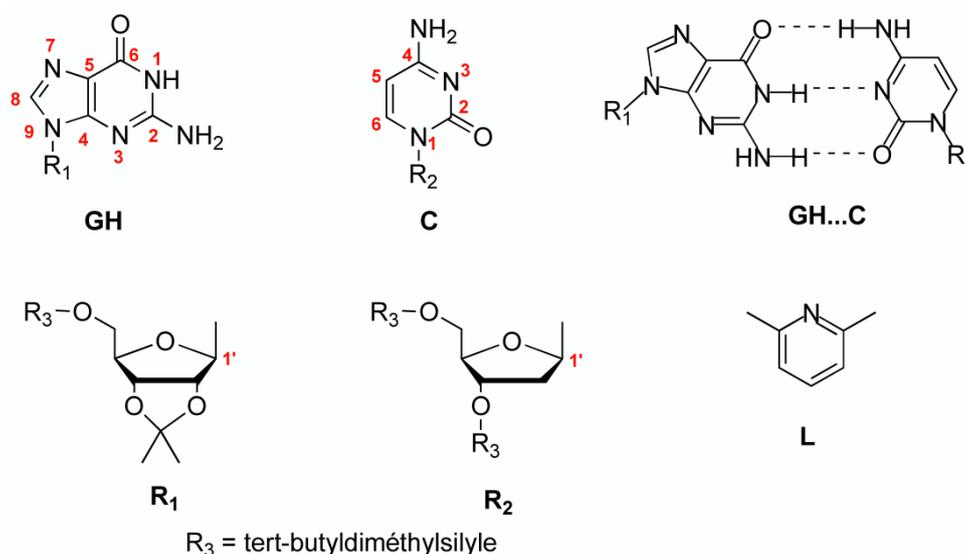


Schéma 1. Structure des différentes molécules utilisées.

A noter que des traces d'acide restant après lavage par l'acide chlorhydrique ont montré des spectres RMN modifiés ainsi que des vagues additionnelles en voltammétrie cyclique (voir annexe III). Pour cette raison la vérification du pH de l'eau de lavage ainsi que de la RMN des produits avant chaque expérience de voltammétrie cyclique se sont révélés nécessaires. Les spectres RMN des produits synthétisés purs ont été faits dans le chloroforme deutéré, pour GH seul, C seul, GH en présence d'un équivalent de C et GH en présence d'un équivalent de L. Le tableau ci-dessous montre quelques déplacements caractéristiques du proton.

	N ₁ H-GH	C ₈ H-GH	C ₅ H-C	C ₆ H-C
GH seul	12.03	7.73	-	-
C seul	-	-	6.03	7.98
GH + 1équivalent C	13.48	7.71	5.92	8
GH + 1équivalent L	12.08	7.73	-	-

Tableau 1. Déplacements (ppm) de quelques protons caractéristiques en RMN.

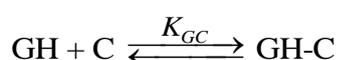
On remarque un décalage important (1.45 ppm) pour le proton N₁H-G impliqué dans la liaison hydrogène en présence de C, alors qu'en présence de L il est presque invariable. On en conclut qu'il y a un appariement entre la guanine et la cytosine par liaison hydrogène. En présence de L il n'y a pas d'association en raison de l'encombrement stérique provoqué par les groupements méthyle. Ces observations sont attendues lors de la formation de liaisons hydrogène en accord avec ce qui a été déjà observé pour des molécules analogues.³⁸ En se basant sur le déplacement du pic du proton N₁H-GH en fonction de la concentration de la cytosine, nous allons pouvoir déterminer les constantes d'association entre les deux bases.

III.1.b. Détermination des constantes d'association

La spectroscopie RMN permet de mesurer les associations entre les molécules. Toute réaction dans laquelle le déplacement chimique d'un noyau magnétique dans le produit diffère du déplacement chimique du même noyau dans les réactifs peut être étudiée par RMN.^{38b}

Le chloroforme est un solvant aprotique choisi parce qu'il favorise la formation des liaisons hydrogène entre la guanine et la cytosine. Quelle est la constante d'association de ces deux bases dans le chloroforme ? Est-ce que la *self association* entre bases est importante par rapport à l'association GH-C ? Telles sont les questions auxquelles nous allons maintenant répondre.

Nous avons tout d'abord calculé la constante d'association entre GH et C :



L'association entre guanine et cytosine est un processus réversible qui possède une certaine constante de vitesse et d'association dans le solvant utilisé. Un mélange des deux formes associées et non associées avec des pourcentages différents existe en solution. Or si la vitesse d'échange entre les deux formes est plus rapide que l'écart entre les deux déplacements chimiques (en Hz ou s⁻¹), l'expérience de RMN ne peut pas faire la distinction entre les deux types de proton. Un seul pic qui correspond à la moyenne pondérée entre le pic du proton des deux formes, est par conséquent observé. Dans le spectre RMN correspondant à GH en présence de C, le pic unique du proton N₁H de la guanine observé représente une valeur moyenne des déplacements des protons de la guanine libre et appariée. Ceci implique qu'une association rapide s'effectue entre GH et C dans un temps inférieur à l'échelle de temps en RMN qui est de l'ordre de 10⁻³s.³⁹

En se basant sur l'équation de la constante d'équilibre K_{GC} entre GH et C et sur celle du déplacement chimique observé pour la guanine δ_{obs} , on peut établir une équation reliant δ_{obs} à la concentration de la cytosine C_0 (voir annexe I pour le détail du calcul)^{38b, 40} :

$$\Delta_{obs} = \frac{\Delta_{GC}}{G_0} \left[\frac{C_0}{2} + \left(G_0 + \frac{1}{K_{GC}} \right) \left[1 - \sqrt{\frac{C_0^2 - 2C_0 \left(G_0 - \frac{1}{K_{GC}} \right)}{\left(G_0 + \frac{1}{K_{GC}} \right)^2} + 1} \right] \right] \quad (I.1)$$

où Δ_{obs} est la différence entre le déplacement chimique observé et celui de la guanine libre

$$\Delta_{obs} = \delta_{obs} - \delta_G$$

Δ_{GC} est la différence entre le déplacement chimique de la guanine associée et la guanine libre

$$\Delta_{GC} = \delta_{GC} - \delta_G$$

K_{GC} est la constante d'association, et G_0 et C_0 sont les concentrations initiales en GH et C respectivement.

La relation ci-dessus va nous permettre d'estimer les valeurs de K_{GC} et de Δ_{GC} , par comparaison avec les données expérimentales.

On peut mesurer la variation de Δ_{obs} en fonction de la concentration en cytosine C_0 (voir paragraphe V.1.b). A partir de l'équation (I.1), on trace une courbe théorique de Δ_{obs} en fonction de C_0 , puis on varie les valeurs de K_{GC} et Δ_{GC} de telle façon à faire coïncider cette courbe théorique avec la courbe expérimentale (figure 9).

On trouve ainsi une valeur de constante d'association de la guanine avec la cytosine dans le chloroforme de 600 M⁻¹. Cette valeur a été calculée en présence du *tétra*-butylammonium perchlorate, électrolyte support utilisé dans les expériences d'électrochimie. A partir de cette constante d'association, on peut calculer les proportions de guanine associée et non associée

pour toute concentration des réactifs. Par exemple, pour un mélange de 1 mM GH et 1 mM C, la solution contient 30% de GH appariée et 70% de GH libre.

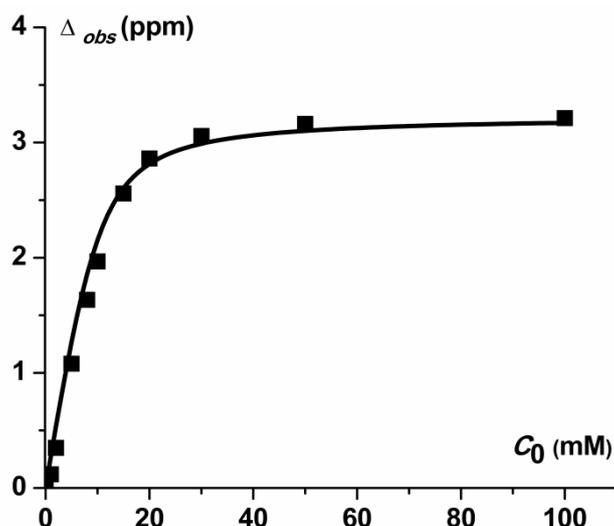


Figure 9. Variation du déplacement chimique observé du proton N_1H de GH-C en fonction de la concentration initiale de C. Les carrés représentent les valeurs expérimentales et la courbe les valeurs calculées.

Des liaisons hydrogène peuvent aussi se former entre guanines dans le chloroforme. Le proton N_1H de la guanine se déplace en fonction de la concentration initiale de la guanine mais moins fortement qu'en présence de la cytosine, comme le montre la figure ci-dessous.

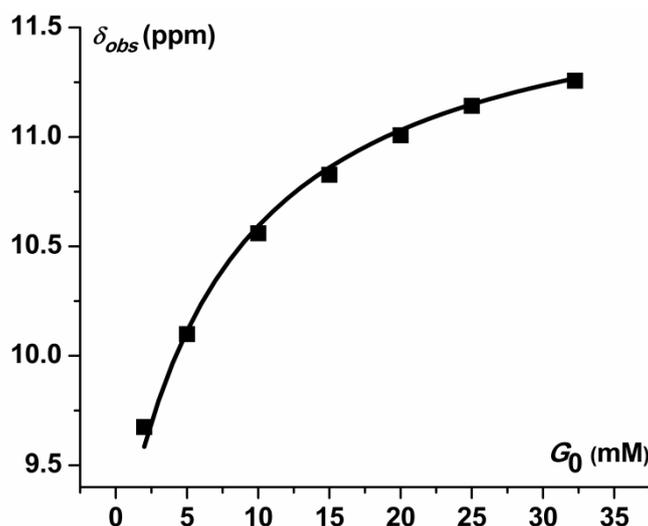


Figure 10. Variation du déplacement chimique observé du proton N_1H de GH en fonction de la concentration initiale en GH. Les petits carrés représentent les valeurs expérimentales et la courbe les valeurs calculées.

Nous avons calculé de la même façon la constante d'association entre deux guanines.



L'équation reliant δ_{obs} à la concentration de la guanine est de la forme (annexe II) :

$$\delta_{obs} = \frac{G_0 \delta_m + 2K_{GG} G_0^2 \delta_d}{G_0 + 2K_{GG} G_0^2}$$

La constante d'association de GH-GH calculée dans le chloroforme est de 66 M^{-1} . On remarque que cette valeur est faible par rapport la constante d'association entre la guanine et la cytosine qui est estimée à 600 M^{-1} . Les associations guanine-guanine peuvent être ainsi considérées comme négligeables, il en est de même pour l'appariement entre cytosines.

III.2. Système mimétique de la paire de base Guanine-Cytosine

Parallèlement au système précédent, et dans le but d'obtenir un modèle mimétique de la paire de base guanine-cytosine, nous avons synthétisé (voir paragraphe V.1.a) le produit 2-N,N-diméthyleamidine-9-propyl guanine⁴¹ noté AG₁ (schéma 2), une molécule qui mime la guanine associée à la cytosine par liaisons hydrogène. De plus, nous avons greffé le groupement méthyle sur l'atome N₁ de la molécule pour rompre la liaison hydrogène, en formant le produit 1-méthyle-2-N,N-diméthylamidine-9-propyl guanine noté AG₂. Nous avons ensuite comparé le comportement des deux systèmes en voltammétrie cyclique.

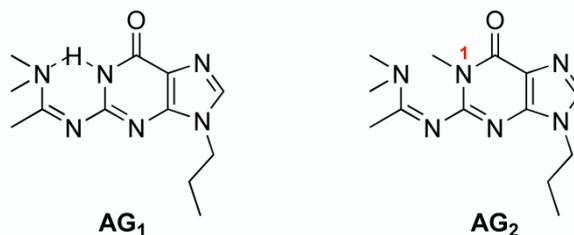


Schéma 2. Structure des composés AG₁ et AG₂.

Cependant, nous avons été confrontés à une difficulté avec ce système qui a rendu impossible la comparaison entre AG₁ et AG₂. Lors de l'oxydation de la guanine il y a perte d'un électron au niveau de l'atome N₁ où la densité électronique est la plus forte. Lorsque le groupement donneur méthyle est greffé directement sur le site N₁, la densité électronique sur celui-ci augmente, son oxydation devient plus facile (figure 11). La comparaison entre les deux molécules, dans le but de voir l'effet de l'appariement par liaison hydrogène sur le potentiel d'oxydation de la guanine, n'avait plus de sens. Pour cette raison nous n'avons pas continué les études électrochimiques sur ce système et nous nous sommes concentrés sur l'étude de GH et C modifiées dans le chloroforme.

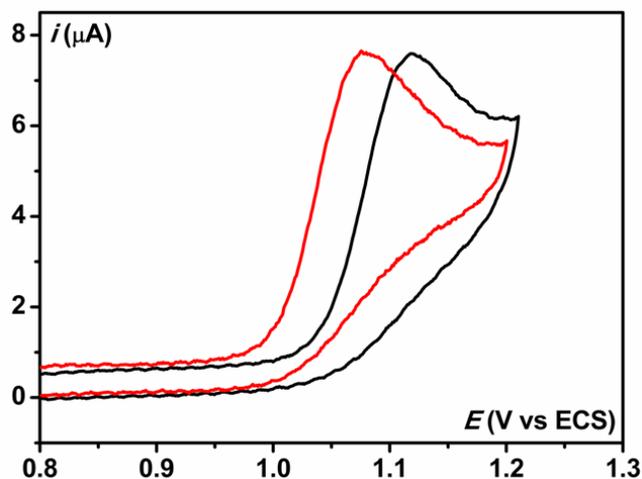


Figure 11. Voltammétrie cyclique de AG₁ (noir) et AG₂ (rouge) à 0.4 mM, dans l'acétonitrile, sur une électrode de carbone vitreux. $\nu = 50$ mV/s, sel de fond : tetrabutylammonium tetrafluoroborate.

IV. Etudes électrochimiques

IV.1. Travaux antérieurs

Le potentiel d'oxydation de la guanine au sein du double brin d'ADN peut être affecté par l'interaction entre les bases empilées ainsi que les liaisons hydrogène qui existent entre les bases partenaires. L'étude des paires de base dans un milieu aprotique permet de séparer ces deux effets et donc d'isoler l'effet de liaison hydrogène.^{38b}

Plusieurs groupes se sont intéressés à l'étude théorique ou expérimentale de l'effet de l'appariement de base par liaison hydrogène sur le potentiel d'ionisation de la guanine.^{36, 42} Cependant les études électrochimiques directes en milieu aprotique ne sont pas très nombreuses. Parmi ces études, nous nous sommes intéressés au travail publié par Peluso et al. en 2005.^{21a}

Leur contribution est une observation expérimentale directe de l'effet de l'appariement de base sur le potentiel d'oxydation de la guanine dans le chloroforme. Deux vagues successives ont été observées en voltammétrie cyclique, pour un mélange 1 mM GH et 1 mM C (figure 12). La hauteur des vagues est à peu près égale et la différence entre les potentiels de pic est de 340 mV. Dans l'interprétation de ces deux vagues, la première (la moins positive) a été attribuée à l'oxydation de la guanine associée à la cytosine, et la deuxième à l'oxydation de la guanine libre. Ceci suppose une association GH-C « gelée » avec une constante d'association proche de 1, ce qui est doublement faux. Comme nous l'avons déjà vu dans le paragraphe III.1, la constante d'association entre GH et C est estimée à 600 M^{-1} et l'équilibre entre les deux est rapide ($< 10^{-3}$ s). Or l'échelle de temps en voltammétrie cyclique⁶ correspondant à une vitesse de balayage de 0.05V/s est $RT/F\nu \approx 0.5$ s, largement plus grande que la

constante de temps en RMN. Donc l'oxydation doit aller entièrement dans le sens des espèces les plus facilement oxydables, c'est à dire le complexe GH-C, avec un déplacement instantané de l'équilibre. On s'attend par conséquent à une seule vague correspondant à l'oxydation du complexe GH-C, en contradiction avec les deux vagues observées expérimentalement

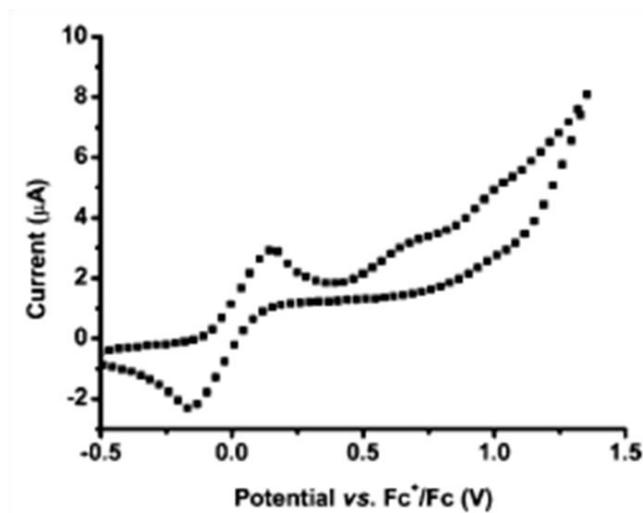


Figure 12. Voltammétrie cyclique d'un mélange GH (1 mM) et C (1 mM), CHCl_3 , $T = 25^\circ\text{C}$, en présence du ferrocène (vague réversible). Electrode de travail : Platine (1 mm de diamètre), électrolyte support : Bu_4NClO_4 , $\nu = 50\text{mV/s}$. D'après Peluso et al.^{21a}

Autrement dit, le mécanisme suggéré n'est pas cohérent avec les expériences en électrochimie. En fait, comme nous allons le voir dans ce qui suit, une seule vague est observée quand les molécules sont purifiées avec précaution et les spectres RMN vérifiés juste avant la voltammétrie cyclique.

IV.2. Voltammétrie cyclique

Nous avons tout d'abord étudié par voltammétrie cyclique l'oxydation de la guanine modifiée en absence de base, puis en présence de cytosine modifiée et finalement en présence de 2,6-lutidine. Toutes les expériences ont été réalisées dans CH_3Cl fraîchement distillé, la voltammétrie est effectuée sur une électrode de carbone vitreux (3 mm), en présence d'électrolyte support (tétrabutylammonium perchlorate) et sous argon. Sauf mention du contraire, les voltammogrammes présentés ont été obtenus après soustraction de la ligne de base enregistrée en présence de l'électrolyte support seul.

IV.2.a. Oxydation de GH en absence de base

En absence de base, GH présente une seule vague irréversible. Elle s'oxyde à un potentiel d'environ 1.33 V à 50 mV/s par rapport à une électrode au calomel saturée (ECS). La largeur de la vague à mi-hauteur est de 70 mV et le coefficient de transfert α est de 0.68. La stœchiométrie électronique est obtenue par comparaison à la vague mono-électronique réversible du ferrocène dans les mêmes conditions (figure 13).

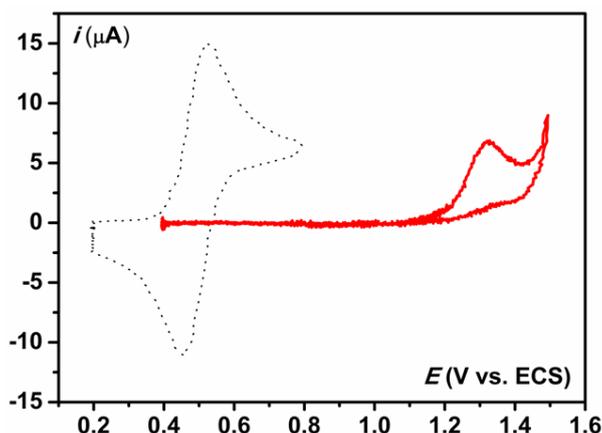


Figure 13. Voltammétrie cyclique de GH (rouge) et du ferrocène (pointillé). $C = 1 \text{ mM}$, $\nu = 50 \text{ mV/s}$.

Le courant de pic du ferrocène est donné par l'équation de densité de courant d'un système Nernstien réversible:⁶

$$i_{p, \text{ferrocène}} = 0.446 \times F \times C^0 \times D^{1/2} \times S \times \left(\frac{F\nu}{RT} \right)^{1/2}$$

Celui de GH est donné par :

$$i_{p, GH} = 0.496 \times n \times \alpha^{1/2} \times F \times C^0 \times D^{1/2} \times S \times \left(\frac{F\nu}{RT} \right)^{1/2}$$

Où C^0 est la concentration du substrat, D est le coefficient de diffusion, ν est la vitesse de balayage, S la surface de l'électrode, n le nombre d'électron échangé et α le coefficient de transfert. Il peut être calculé à partir de la largeur de la vague à mi-hauteur ou bien à l'aide de la pente de la variation du potentiel de pic en fonction de la vitesse de balayage dans le cas où la cinétique est contrôlée par le transfert d'électron.

$$\alpha_{\text{largeur}} = \frac{47.7}{E_{p/2} - E_p} \quad \alpha_{\text{pente}} = \frac{-30}{\partial E_p / \partial \log \nu}$$

$$\text{Donc } n = \frac{0.446 \times i_{p, GH} \times D_{ferr}}{0.496 \times \alpha^{1/2} \times i_{p, ferr} \times D_{GH}}$$

Les coefficients de diffusion peuvent être estimés par l'application de l'équation de Stokes-Einstein : $D = k_B T / 6\pi\eta a$, avec η la viscosité du solvant et a le rayon de la sphère équivalente de la molécule considérée. Un calcul semi-empirique (PM3) montre que les deux molécules ont des rayons proches.

$$a_{\text{ferrocène}} = 4.7 \text{ \AA} \text{ et } a_{\text{GH}} = 5.9 \text{ \AA}$$

On trouve alors $n = 0.5$. Cette observation peut être expliquée par une réaction « père-fils »⁶ où GH elle-même va déprotonner le radical cation initialement formé. Le radical neutre ainsi formé se dimérise par la suite en GG (schéma 3).

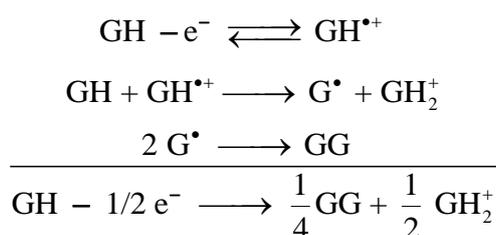


Schéma 3. Oxydation de GH selon une réaction « père-fils ».

IV.2.b. Oxydation de GH en présence de 2,6-lutidine

La 2,6-lutidine est une base encombrée qui n'est pas capable de se lier à la guanine par liaison hydrogène. Avant d'analyser l'effet de l'appariement de la cytosine sur l'oxydation électrochimique de la guanine, il nous a paru pertinent de tout d'abord observer et interpréter l'effet de L sur l'oxydation de GH par voltammétrie cyclique.

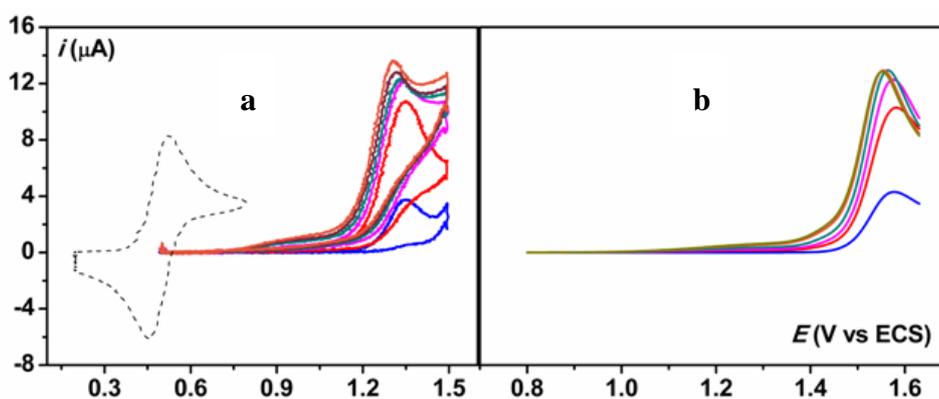


Figure 14. **a** : voltammétrie cyclique de 0.4 mM GH (bleue), puis en présence de 1, 2, 4, 8 et 10 équivalents de L, $v = 0.1$ V/s, vague réversible : ferrocène à 0.4 mM. **b** : Simulations.

En présence d'une quantité croissante de base on remarque un faible décalage du potentiel d'oxydation vers les potentiels moins positifs. La vague de la guanine passe rapidement à une

stoechiométrie intermédiaire entre un et deux électrons par comparaison au ferrocène (figure 14a). Ces observations permettent d'envisager un mécanisme d'oxydation avec deux voies compétitives, l'une à deux électrons, l'autre à un électron. Le radical cation initialement formé de la guanine est déprotonné par L et peut aussi être déprotonné par GH à des faibles concentrations en L (schéma 4). Après déprotonation une compétition a lieu entre la dimérisation du radical neutre ainsi formé et son oxydation à un électron selon un mécanisme ECE⁶ suivie par une étape additionnelle de déprotonation.

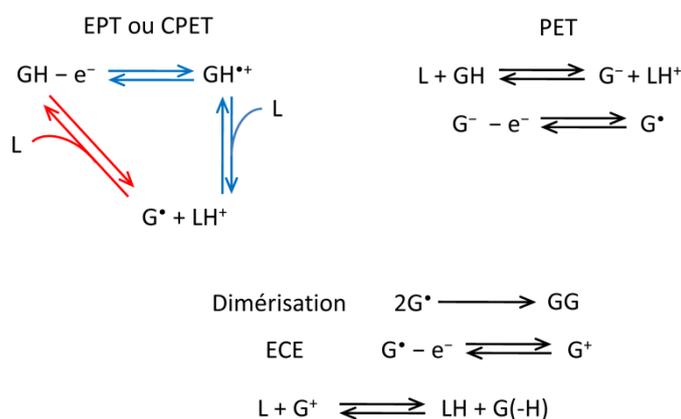


Schéma 4. Oxydation de GH en présence de L.

Le mécanisme ECE à deux électrons tend à prédominer pour des concentrations élevées en base. Quand la concentration de L augmente, la quantité du radical neutre ainsi formé près de la surface de l'électrode augmente. A la surface de l'électrode il sera oxydé avant qu'il ait le temps de diffuser vers la solution et dimériser (figure 15). La contribution de la concentration de la base dans la compétition entre la dimérisation et le mécanisme ECE est exprimée dans le paramètre adimensionnel p , donnée par :⁶

$$p = \frac{k_H^{3/2}}{k_D} \times \frac{[\text{L}]^{3/2}}{[\text{GH}]} \times \left(\frac{RT}{Fv} \right)^{1/2}$$

avec k_H la constante de vitesse de déprotonation du radical cation par L, k_D la constante de vitesse de dimérisation, [L] la concentration en base ajoutée et [GH] la concentration initiale en guanine. Pour des grandes valeurs du paramètre, la voie à deux électrons tend à prédominer. Dans le cas contraire où p tend vers 0 la voie à un électron est prédominante.

Il convient de noter que L s'oxyde à un potentiel plus positif que la guanine au delà du mur du solvant. Son courant d'oxydation est par la suite très faible dans le domaine de potentiel où la vague de GH est obtenue. Quand les concentrations de lutidine deviennent très élevées, on commence à voir une légère augmentation du courant juste après le pic d'oxydation de la guanine. On remarque aussi une petite pré-vague qui apparaît avant le pic de GH. Elle

augmente faiblement quand la concentration de L augmente. Ceci peut être expliqué par un mécanisme PET où GH est déprotonnée par L dans une première étape pour former l'anion G^- , plus facilement oxydable que le substrat neutre (schéma 4).

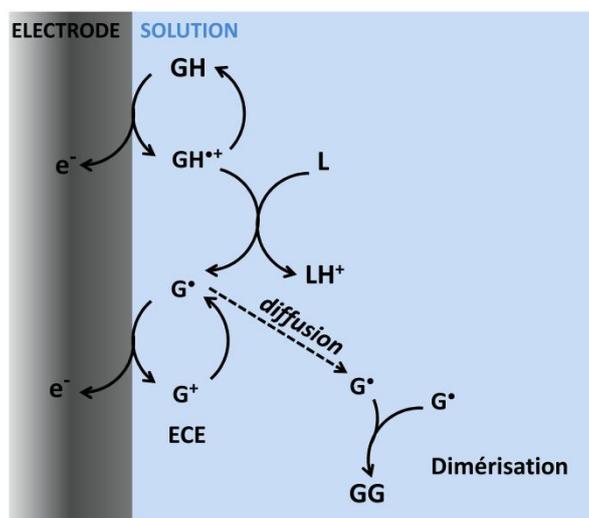


Figure 15. Compétition entre la dimérisation du radical neutre et son oxydation à la surface de l'électrode.

La variation du potentiel de pic en fonction de la vitesse de balayage d'un équivalent GH en présence d'un équivalent de L montre une pente de 70 mV. La largeur de la vague d'oxydation est de 82 mV. Ceci implique que la réaction est contrôlée cinétiquement par l'étape initiale de transfert d'électron avec un coefficient de transfert proche de 0.5 (0.43 calculée à partir de la pente de la droite dans la figure 16b).

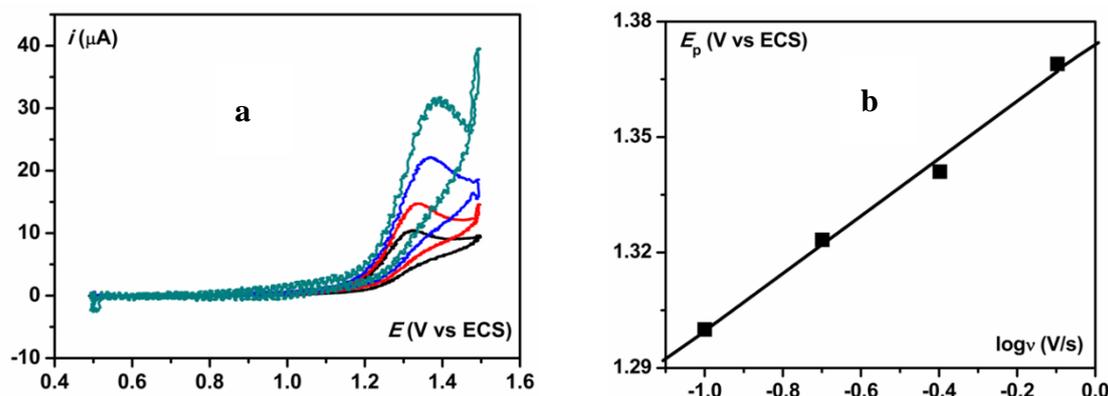


Figure 16. a : 0.2 mM GH + 0.8 mM C à 0.1 – 0.2 – 0.4 et 0.6 V/s. b : Variation du potentiel de pic en fonction de la vitesse de balayage.

IV.2.c. Oxydation de GH en présence de C

La première expérience faite en voltammétrie cyclique en présence de cytosine est une tentative de reproduction des observations publiées dans la référence 21a. Des réactifs

soigneusement purifiés ont été utilisés avec vérification des spectres RMN avant chaque expérience en électrochimie. Comme le montre la figure 17 le résultat de l'addition de 1 mM de C à 1 mM de GH est l'obtention d'une vague unique en voltammétrie cyclique et non deux comme cela a été publié (figure 12). Le potentiel de pic d'un équivalent de guanine en présence d'un équivalent de cytosine est par ailleurs proche de celui de la guanine toute seule. La cytosine s'oxyde à un potentiel supérieur à GH mais l'écart est peu important entre les deux. En présence de concentrations élevées en C, la vague d'oxydation de GH n'est qu'un épaulement dans la vague d'oxydation de la cytosine. Au contraire de la 2,6-lutidine, ceci ne peut pas être négligé à de forts excès de base. Dans ces conditions, une soustraction de la vague d'oxydation de C (à partir d'un voltammogramme effectué en présence de C seul) permet l'extraction de la seule oxydation de GH (figure 18). Contrairement à ce qui a été publié^{21a} et répété ailleurs sur le même système⁴³ ou sur un système proche,^{21b} nos résultats montrent que l'association de GH à C par liaison hydrogène affecte très peu le potentiel d'oxydation de GH.

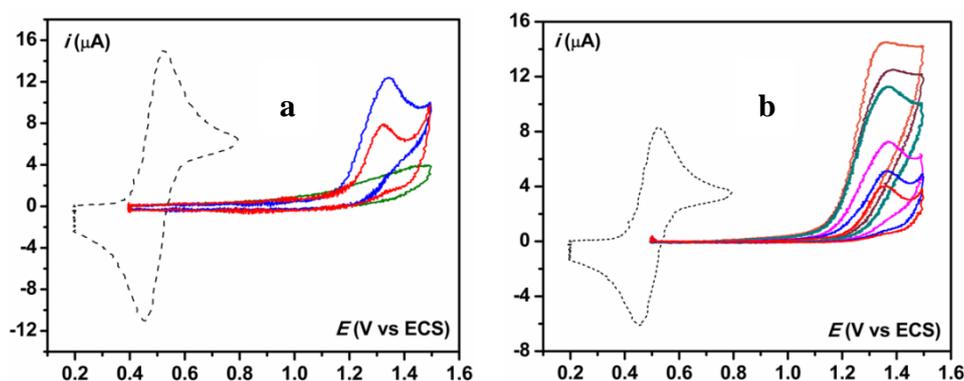


Figure 17. a : 1 mM GH (rouge), 1 mM C (vert) et 1 mM GH en présence de 1 mM C, $v = 0.05\text{V/s}$. b : 0.4 mM GH seul (rouge) puis en ajoutant respectivement 1, 2, 4, 6 et 8 équivalents de C ; $v = 0.1\text{V/s}$. La vague réversible est celle du ferrocène (a : 1 mM, b : 0.4 mM).

En présence de quantité croissante de C, l'intensité de la vague d'oxydation augmente. Mais en prenant en compte de l'oxydation de C toute seule et après soustraction, il apparaît que la vague passe lentement à une stœchiométrie d'un peu plus d'un électron par comparaison à la vague réversible du ferrocène dans les mêmes conditions. Une petite pré-vague apparaît aussi dont l'intensité est beaucoup plus faible que dans le cas de L. Le mécanisme de la réaction de GH en présence de C est par conséquent similaire à celui proposé dans le cas de L (schéma 5). A noter que dans le domaine de concentration de cytosine utilisé, et en considérant la constante d'association calculée de 600 M^{-1} , le degré de complexation entre GH et C est respectivement de 17, 29, 46, 57 et 64 %.

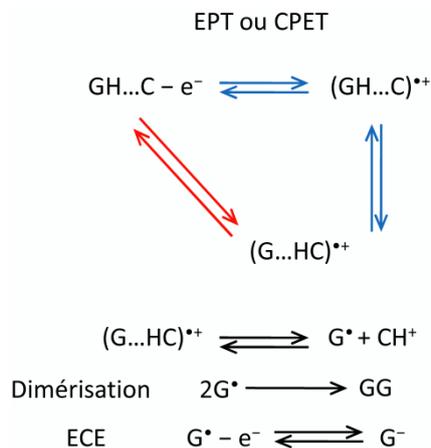


Schéma 5. Oxydation de la GH en présence de C.

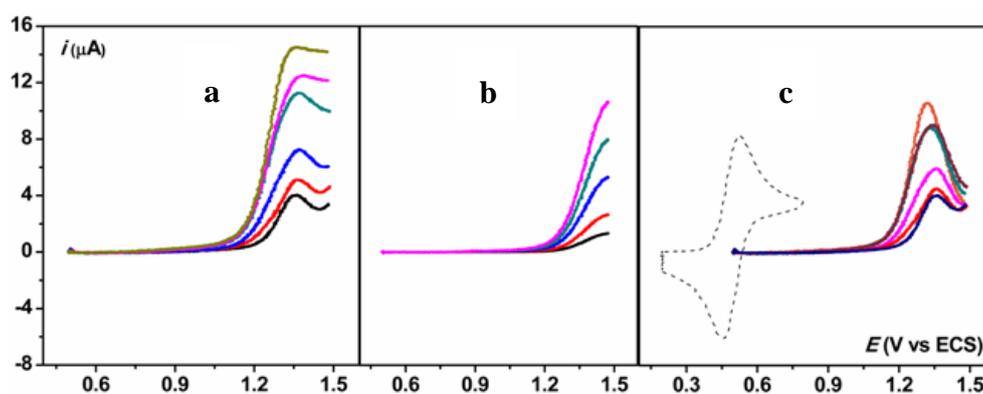


Figure 18. **a** : 0.4 mM GH seul (noir) puis en ajoutant respectivement 1, 2, 4, 6 et 8 équivalents de C, $\nu = 0.1$ V/s. **b** : C toute seule. **c** : GH en présence de C après correction de l'oxydation de C. La vague réversible est celle du ferrocène (0.4 mM).

Dans le cas de l'oxydation de GH en présence de C, le mécanisme implique donc une compétition entre la dimérisation du radical neutre G^* et son oxydation à la surface de l'électrode. Cette compétition est en faveur de la dimérisation en raison d'une basicité plus faible de C comparée à L (les pK_a sont respectivement 4.3 et 6.75 dans l'eau^{31, 44}). Pour la même raison le mécanisme PET est moins important que dans le cas de L. La stœchiométrie à un électron et le processus de dimérisation dominant sont en accord avec l'observation du dimère 8-(8-guanosyl) guanosine noté 8-8-GG lors d'expériences d'électrolyse préparative.⁴³ Le dimère 8-8-GG correspond au produit d'oxydation d'un équivalent de guanine en présence d'un équivalent de cytosine dans le chloroforme. Ceci indique que la position 8 de la guanine est une position à forte densité de spin, où la dimérisation a lieu.

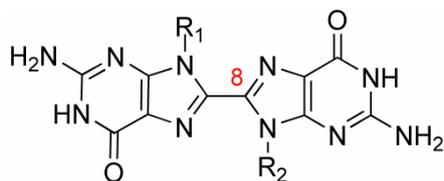


Schéma 6. Structure du dimère 8-8-GG identifié par électrolyse préparative.⁴³

Afin d'établir la nature de l'étape cinétiquement déterminante, l'évolution du potentiel de pic avec la vitesse de balayage a été étudiée (figure 19). La pente correspondante est de 60 mV. Le coefficient de transfert calculé à partir de cette pente est de 0.5. Ce qui implique que la réaction d'oxydation de la guanine appariée à la cytosine est contrôlée cinétiquement par la première étape de transfert d'électron. La largeur des vagues à mi-hauteur est également en accord avec cette conclusion (98 mV).

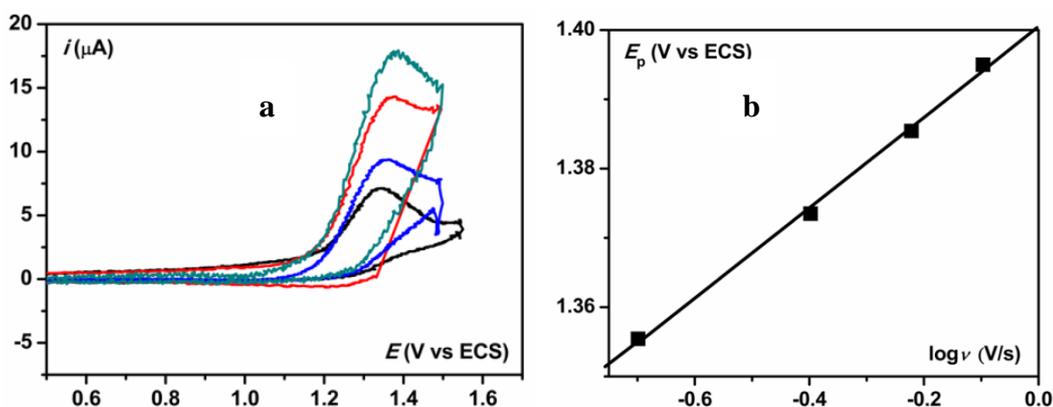


Figure 19. Voltammétrie cyclique de **a** : 0.2 mM GH + 0.8 mM C à 0.1 – 0.2 – 0.4 et 0.6 V/s. **b** : Variation du potentiel de pic en fonction de la vitesse de balayage.

IV.2.d. Effet Cinétique isotopique

Le mécanisme d'oxydation de GH en présence de C ou de L est-il un mécanisme séquentiel ou concerté ? Pour répondre à cette question des études de l'effet cinétique isotopique ont été réalisées en présence de 50 équivalents de MeOH et MeOD. Avant de faire l'étude en voltammétrie cyclique, des expériences ont été faites par RMN pour déterminer le pourcentage minimum en méthanol qu'il faut ajouter. Ce pourcentage est choisi de manière à échanger tous les protons N_1H de la guanine complexée par des deutériums sans affecter l'appariement des bases par liaison hydrogène.

Aussi bien en présence de L ou de C, aucune différence n'est observée (figure 20) entre les voltammogrammes correspondant à l'oxydation de GH en présence de MeOH et MeOD. Ceci indique l'absence d'effet cinétique isotopique et permet de conclure à l'absence de transfert

de proton dans l'étape cinétiquement déterminante, ce qui exclut un mécanisme concerté. Notons finalement que les expériences ont été réalisées en présence de quatre équivalents de C et un équivalent de GH de manière à obtenir une vague mono-électronique.

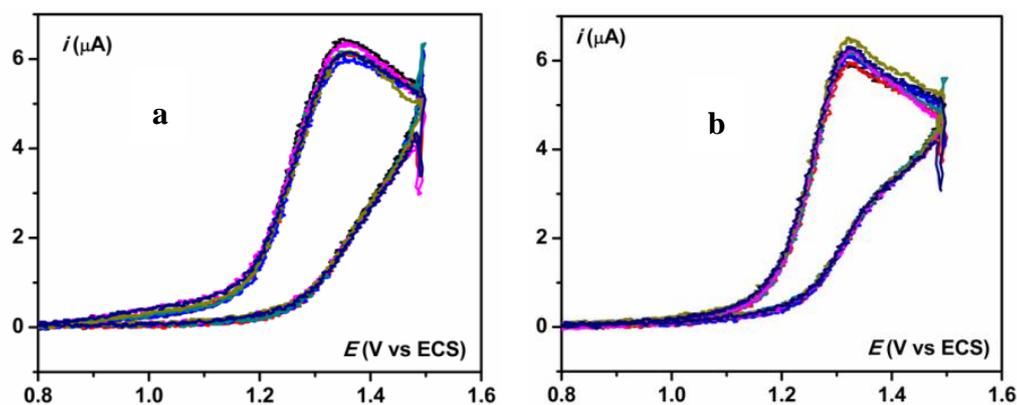


Figure 20. **a** : GH (0.2 mM) + C (0.8 mM) + MeOH ou MeOD (50 équivalent). **b** : GH (0.2 mM), L (0.2 mM) + MeOH ou MeOD (50 équivalents). $\nu = 0.1$ V/s

Le complexe GH-C s'oxyde donc suivant un mécanisme séquentiel, avec une cinétique contrôlée par l'étape initiale de transfert d'électron. Le potentiel d'oxydation de GH en son radical cation n'est pas affecté par l'appariement avec C par des liaisons hydrogène. Il représente en voltammétrie cyclique un comportement similaire à celui obtenu en présence de L, une base encombrée ne formant pas de complexe avec GH par liaison hydrogène. Ces observations impliquent que l'appariement entre les bases par liaison hydrogène n'est pas fortement affecté par la perte d'un électron de la guanine. Nous pouvons donc conclure que l'association entre le radical cation et la cytosine est à peu près de même force que l'association entre la guanine neutre et la cytosine, et que le produit obtenu après déprotonation du radical cation n'est pas suffisamment stabilisé pour induire un mécanisme concerté.

IV.3. Simulation

Une tentative de simulation des voltammogrammes de la guanine en présence de la 2,6-lutidine a été faite, impliquant les deux voies possibles du mécanisme EPT et PET (schéma 4). En prenant les valeurs des paramètres figurant dans le tableau ci-dessous, une reproduction satisfaisante des données expérimentales a été obtenue (figure 14b). Cependant, il faut souligner que d'autres simulations satisfaisantes pourraient être obtenues avec d'autres combinaisons pour les valeurs des différents paramètres. Autrement dit, les valeurs obtenues dans le tableau 2 ne sont pas univoques. Evidemment, quand le nombre de paramètres à déterminer est beaucoup plus élevé que les observables qu'on peut déterminer

expérimentalement, on s'attend à avoir des valeurs non significatives. Dans notre cas le nombre de paramètres est 25 alors que les observables sont au nombre de quatre (le potentiel de pic, la variation du potentiel de pic en fonction de la vitesse de balayage, la variation du potentiel de pic et de la densité du courant en fonction de la concentration de la base ajoutée). L'intérêt de la simulation dans de tels cas est, au mieux, d'illustrer la possibilité de passage de la stoechiométrie de 0.5 à deux électrons lors de l'addition de la base. Elle est comparable à une description qualitative de la compétition entre la dimérisation et le mécanisme ECE, aucune information additionnelle ne pouvant être acquise. A noter que d'autres voies de dimérisation pourraient être ajoutées au schéma 4, à savoir la dimérisation des radicaux cations, et la *cross*-dimérisation entre le radical cation et le radical neutre. Ceci augmente encore le nombre des paramètres inconnus rendant la simulation encore plus difficile et moins significative.

Tableau 2. Paramètres thermodynamiques et cinétiques obtenus par simulation.

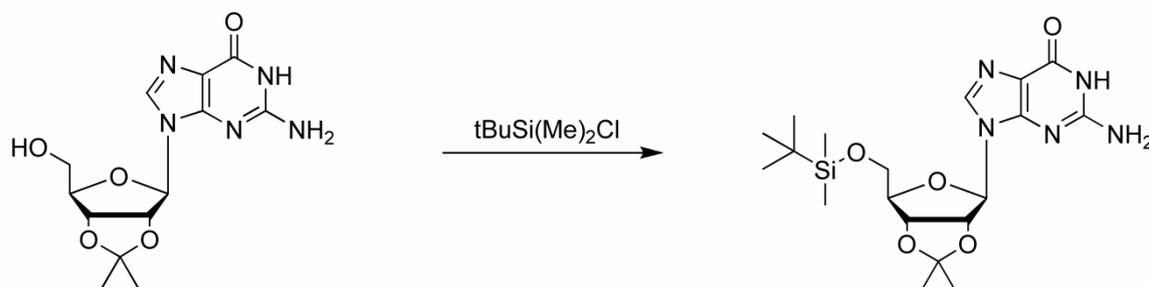
Réaction	Caractéristiques thermodynamiques et cinétiques
Transfert d'électron	Potentiel standard E^0 , en V vs ENH, constante de vitesse standard, k_s , en cm/s.
$\text{GH} - e^- \rightleftharpoons \text{GH}^{*+}$	$E^0 = 1.70, \alpha = 0.5, k_s = 1$
$\text{G}^{\bullet} - e^- \rightleftharpoons \text{G}^+$	$E^0 = 1.53, \alpha = 0.5, k_s = 1$
$\text{G}^- - e^- \rightleftharpoons \text{G}^{\bullet}$	$E^0 = 0.93, \alpha = 0.5, k_s = 0.001$
Transfert de proton	Constante de vitesse en $\text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$
$\text{L} + \text{GH}^{*+} \rightleftharpoons \text{LH}^+ + \text{G}^{\bullet}$	$k_+ = 10^8, k_- = 10$
$\text{GH} + \text{GH}^{*+} \rightleftharpoons \text{GH}_2^+ + \text{G}^{\bullet}$	$k_+ = 2 \times 10^8, k_- = 2$
$\text{L} + \text{G}^+ \rightleftharpoons \text{LH} + \text{G}(-\text{H})$	$k_+ = 10^9, k_- = 0.1$
$\text{GH} + \text{G}^+ \rightleftharpoons \text{GH}_2^+ + \text{G}(-\text{H})$	$k_+ = 2 \times 10^8, k_- = 0.02$
$\text{LH}^+ + \text{G}^- \rightleftharpoons \text{L} + \text{GH}$	$k_+ = 10^5, k_- = 5 \times 10^3$
Dimérisation	Constante de vitesse en $\text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$
$2\text{G}^{\bullet} \rightleftharpoons \text{GG}$	$k_+ = 10^8$
Diffusion	Coefficient de diffusion en cm^2/s
GH et L	$D = 8 \times 10^{-6}, 2 \times 10^{-5}$

V. Partie expérimentale

Le mode opératoire des différentes molécules synthétisées ainsi que des expériences en RMN effectuées pour la détermination des constantes d'association sont décrites ci-dessous. Les données correspondantes aux caractérisations par spectroscopie RMN sont reportées dans

l'ordre suivant : les déplacements chimiques (ppm), la multiplicité (s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, m = multiplet), les constantes de couplage (Hz) et l'intégration.

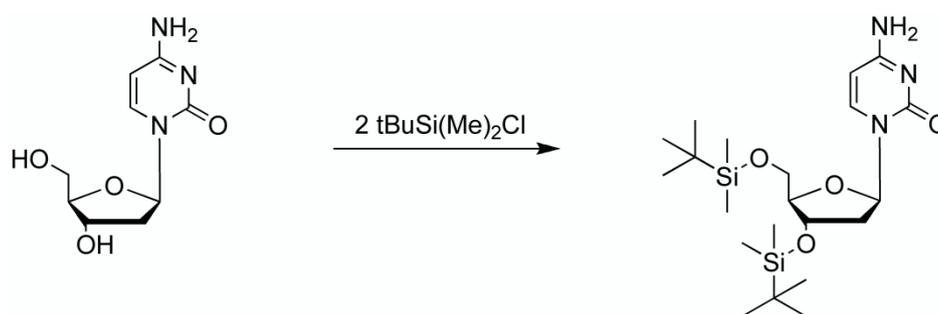
V.1. Synthèse des dérivés de la guanine



2', 3'-O-isopropylidène-5'-O-(tert-butyldiméthylsilyl)guanosine (GH)

Du chlorure de tert-butyldiméthylsilyl (0.35 g, 2.3 mmol) est ajouté à une solution de 2',3'-O-isopropylidèneguanosine (0.5 g, 1.5 mmol) dans la pyridine (5 mL). Le mélange est laissé sous agitation 48 h à 50 °C puis évaporé à sec. Le résidu est dissous dans le chloroforme puis lavé avec de l'acide chlorhydrique 1 M (50 mL) et l'eau (2 × 50 mL). La phase organique est séchée avec du Na₂SO₄, filtrée et évaporée à sec. Le produit est ensuite purifié par cristallisation dans du chloroforme. Le produit obtenu est sous forme d'un solide blanc (0.35 g, 0.79 mmol, 52 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, δ) : 12.03 (s large, 1H), 7.73 (s, 1H), 6.07 (s large, 2H), 6.00 (s, 1H), 5.12 (m, 1H), 4.92 (m, 1H), 4.33 (s, 1H), 3.79 (m, 2H), 1.62 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.05 (s, 6H).



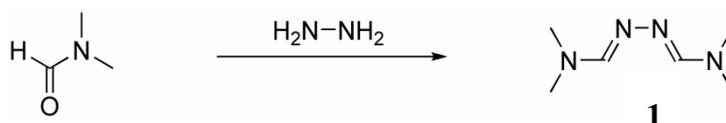
3', 5'-bis-O-(tert-butyldiméthylsilyl)-2-déoxycytidine (C)

Du chlorure de tert-butyldiméthylsilyl (1.72 g, 11.4 mmol) est ajouté à une solution de 2-déoxycytidine (1 g, 4.4 mmol) dans la pyridine (10 mL). Le mélange est laissé sous agitation 48 h à 50 °C puis évaporé à sec. Le résidu est dissous dans le chloroforme puis lavé avec de l'acide chlorhydrique 1 M à 4 °C (50 mL) et l'eau (2 × 50 mL). La phase organique est séchée

avec du Na₂SO₄, filtrée et évaporée à sec. Le produit est purifié sur colonne de silice (CH₂Cl₂/MeOH 9 / 1). On obtient un solide blanc (1.44 g, 3.2 mmol, 73 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, δ) : 7.97 (d, *J* = 7.0, 1H), 6.22 (m, 1H), 6.02 (d, *J* = 6.3, 1H), 4.37 (s, 1H), 3.89 (d, *J* = 11.2, 2H), 3.75 (d, *J* = 11.1, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 0.91 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.09 (s, 6H), 0.06 (s, 6H). ¹³C RMN (100.6 MHz, CDCl₃, δ) : 163.86, 154.48, 141.58, 94.68, 87.68, 86.07, 70.62, 62.11, 42.2, 25.90, 25.72, 18.35, 17.95, -4.57, -4.91, -5.43, -5.54.

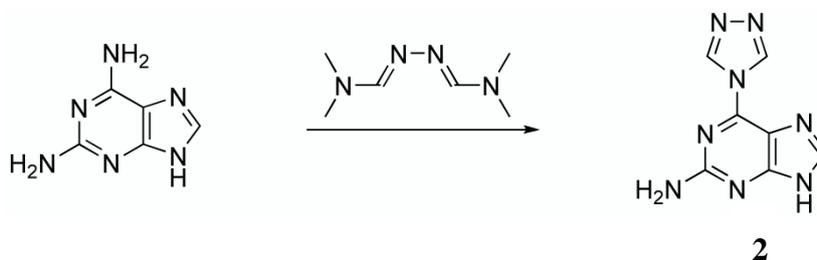
V.1.a. Synthèse de la paire de base mimétique



N,N-diméthylformamide azine (1)

Un ballon contenant (1.93 mol, 150 mL) de DMF est refroidi dans un bain de glace à 5 °C. Du chlorure de thionyle (0.4 mol, 28.6 mL) est ajouté ensuite goutte à goutte tout en agitant. Une couleur jaune apparait. Le mélange est mis sous agitation à température ambiante pendant 24 h. L'hydrazine monohydrate (0.1 mol, 5 mL) dissous dans 20 mL de DMF est ajouté goutte à goutte. Le mélange est laissé sous agitation à température ambiante pendant 24 h. Le précipité blanc de dichlorure de diméthyleformamideazine formé (19.46 g, 0.09 mmol) est récupéré par filtration sur Büchner puis dissous dans l'eau (50 mL). A la solution mise sous agitation est ajouté goutte à goutte du carbonate de sodium (10.7 g dans 50 mL d'eau), une coloration rouge apparait. On extrait ensuite au diéthyl éther. La phase organique est séchée avec MgSO₄ puis évaporé à sec. On obtient un solide de couleur rose très volatile (3.36 g, 0.02 mol, 22 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, δ): 7.79 (s, 2H), 2.82 (s, 12H).

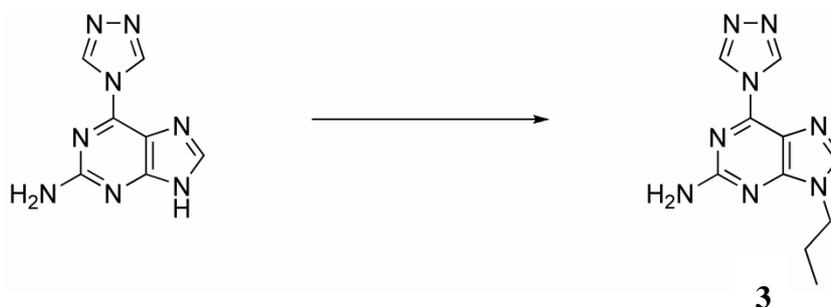


2-amino-6-(1,2,4-triazol-4-yl)-9-H-purine (2)

Une suspension de 2,6-diaminopurine (1 g, 6.6 mmol) et de N,N-Diméthyleformamide azine (1.6 g, 11.2 mmol) dans du DMF (150 mL) sont mis sous agitation et chauffage à reflux durant une nuit. La solution passe de l'incolore au vert, puis devient noire. Le mélange est

ensuite refroidi et le solvant est évaporé sous pression réduite, et le résidu obtenu est suspendu dans du méthanol froid, filtré et séché pour obtenir le produit sous forme d'un solide marron (1.25 g, 6.18 mmol, 94 %).

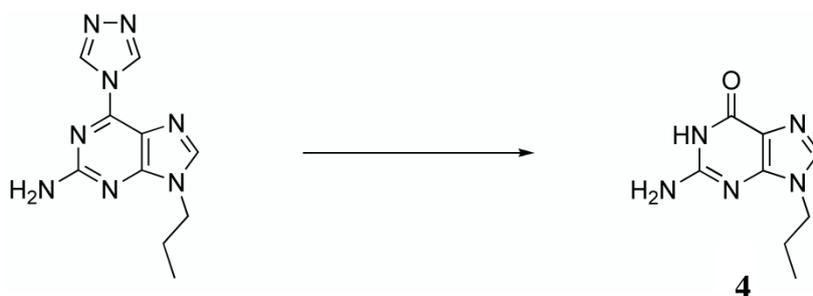
$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO, δ): 13 (s large, 1H), 9.43 (s, 2H), 8.23 (s, 1H), 6.77 (s large, 2H).



2-amino-9-propyl-6-(1,2,4-triazol-4-yl)-9-H-purine (**3**)

De l'hydrure de sodium (0.25 g, 10.4 mmol) est ajouté au composé **2** (1.12 g, 5.5 mmol) dissous dans du DMF (25 mL) sous argon. Après une heure d'agitation à température ambiante du 1-bromopropane (0.68 mL, 7.5 mmol) est ajouté au mélange qui est laissé ensuite sous agitation pendant 3 h. La réaction est stoppée avec de l'eau (60 mL) et le produit est extrait avec du CH_2Cl_2 (3 \times 50 mL). La phase organique est séchée avec du Na_2SO_4 et concentrée, la précipitation du produit est atteinte par une addition lente de diéthyl éther (100 mL). Le produit solide de couleur marron est obtenu après filtration (0.44 g, 1.8 mmol, 33 %).

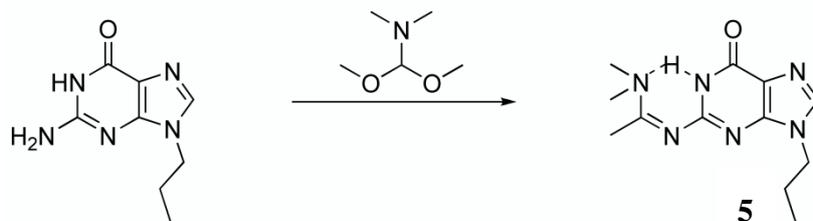
$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO, δ): 94.2 (s, 2H), 8.29 (s, 1H), 6.91 (s large, 2H), 4.06 (t, $J = 7.2$, 2H), 1.82 (q, $J = 7.2$ et 14.5, 2H), 0.87 (t, $J = 7.4$, 3H).



9-propyl guanine (**4**)

Une suspension du produit **3** (0.54 g, 2.2 mmol) dans du NaOH 1 M (7.3 mL) est mise sous agitation et chauffage à reflux à 100 °C pour 30 minutes et jusqu'à dissolution complète de tous les produits de départ. Le mélange est ensuite refroidi à température ambiante et de l'acide acétique est lentement ajouté jusqu'à la précipitation du produit. Après filtration on obtient un solide de couleur marron clair (0.29 g, 1.5 mmol, 68 %).

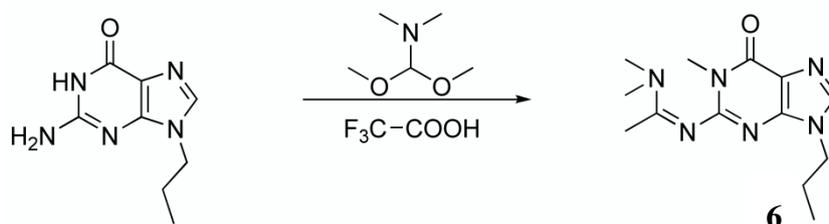
$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO, δ): 10.57 (s large, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.43 (s, 2H), 3.88 (t, $J = 7.2$, 2H), 1.73 (q, $J = 7.2$ et 14.5, 2H), 0.83 (t, $J = 7.4$, 3H).



2-N,N-diméthylamidine-9-propyl guanine (5)

Au produit **4** (0.27 g, 1.4 mmol) suspendu dans du méthanol (20 mL) sous argon on ajoute du N,N-diméthylformamide diméthylacétal (0.37 mL, 2.8 mmol). Le mélange est laissé en agitation sous atmosphère inerte à température ambiante pendant 24 h. Il est refroidi ensuite dans un bain de glace pendant 2 h puis filtré. Le produit récupéré est une poudre blanche (0.11 g, 0.44 mmol, 31 %).

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO, δ): 11.19 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 3.98 (t, $J = 7.2$, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 1.79 (q, $J = 7.3$ et 14.4, 2H), 0.84 (t, $J = 7.3$, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (100.6 MHz, CDCl_3 , δ): 157.65, 157.55, 156.83, 149.82, 138.36, 119.36, 44.12, 40.50, 34.52, 22.66, 10.83.



1-méthyl-2-N,N-diméthylamidine-9-propyl guanine (6)

Au produit **4** (0.1 g, 0.52 mmol) mis dans un Schlenk sous argon on ajoute du N,N-diméthylformamide diméthylacétal (0.69 mL, 5.18 mmol) puis l'acide trifluoroacétique (8 μL , 0.1 mmol). Le mélange est mis sous chauffage à reflux pendant 2 jours. Après filtration on obtient un solide de couleur jaune (0.04 g, 0.17 mmol, 33 %).

$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, DMSO, δ): 8.55 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 3.99 (t, $J = 7.0$, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 1.80 (q, $J = 7.3$ et 14.5, 2H), 0.84 (t, $J = 7.4$, 3H). $^{13}\text{C RMN}$ (100.6 MHz, CDCl_3 , δ): 157.34, 156.31, 147.79, 138.56, 118.41, 43.99, 40.60, 34.73, 29.12, 22.63, 10.83.

V.1.b. Mesure des constantes d'association

Pour la mesure de la constante d'association entre GH et C, onze tubes RMN ont été préparés contenant chacun une concentration initiale en guanine de 10 mM, et des concentrations croissantes en cytosine : 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 et 11 mM.

En ce qui concerne la constante d'association entre deux guanines, sept tubes ont été préparés contenant des concentrations initiales croissantes en guanine : 2, 5, 10, 15, 20, 25, et 31 mM. Les mesures sont faites à $T = 25^{\circ}\text{C}$, en présence du sel de fond (0.2 M), avec un volume total en CDCl_3 de 0.5 mL. Nous avons suivi le déplacement du proton N_1H de la guanine en fonction de la concentration de la cytosine dans le premier cas, et de la concentration de la guanine dans le second comme le montre la figure 21.

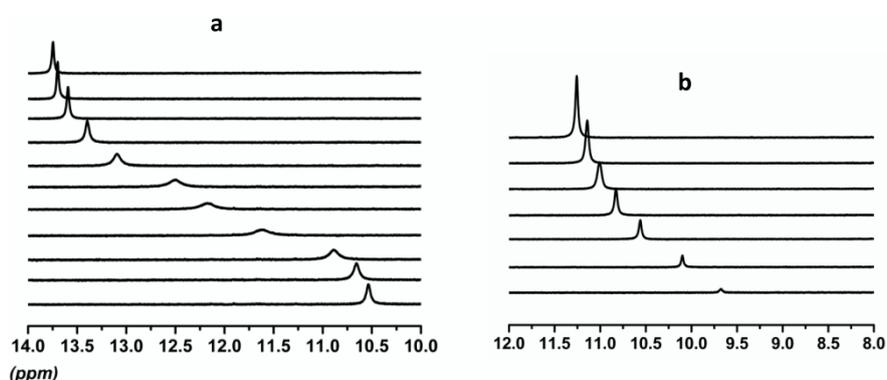


Figure 21. Variation du déplacement chimique du proton N_1H de la guanine en fonction de la concentration en cytosine (a) et de la concentration en guanine (b).

VI. Conclusion

L'effet de l'addition de la cytosine sur l'oxydation électrochimique de la guanine a été examiné sur des réactifs purifiés avec précaution. Les études sont faites dans un milieu réactionnel, le chloroforme, qui favorise la formation de liaisons hydrogène entre les deux paires de base comme nous avons pu le vérifier par RMN. En voltammétrie cyclique le potentiel de pic du complexe formé est très faiblement décalé vers les potentiels moins positifs. La réaction d'oxydation suit un mécanisme séquentiel et elle est cinétiquement contrôlée par la première étape de formation du radical cation. Ceci a été déterminé par les études de variation du potentiel de pic en fonction de la vitesse de balayage et par l'absence d'effet cinétique isotopique. L'effet principale de l'addition de la cytosine est l'augmentation de la stœchiométrie électronique d'un demi électron à des valeurs supérieures à un. Ce comportement est expliqué par une compétition entre deux voies qui ont lieu et qui sont la dimérisation du radical neutre en solution et son oxydation directe à la surface de l'électrode

suivant un mécanisme ECE. Celui-ci est d'autant plus favorisé que la concentration de la base augmente.

L'oxydation de GH en présence de C présente un comportement similaire à celui observé en présence de 2,6-lutidine (L), une base encombrée qui n'est pas capable de faire des liaisons hydrogène avec G. La seule différence est que dans le cas de L le mécanisme ECE est favorisé par rapport à la dimérisation en raison d'une basicité plus forte de L par rapport à C.

En aucun cas nous avons trouvé que l'addition d'un équivalent de C à un équivalent de GH facilite l'oxydation du complexe formé de 340 mV et conduirait alors à deux vagues d'oxydation comme cela a été publié.^{21a}

En fait, l'appariement entre GH et C n'a pas une grande influence sur la cinétique et la thermodynamique de l'oxydation de la guanine, le mécanisme de la réaction étant contrôlé par la première étape du transfert d'électron. Cette conclusion semble logique. Si les bases de l'ADN étaient plus facilement oxydées lorsqu'elles sont liées à leurs partenaires dans le double brin, l'ADN serait encore plus sensible aux dommages oxydatifs.

CHAPITRE 2

Coupages de liaison Oxygène-Oxygène à l'aide d'électrons et de protons

I. Intérêt biologique

La coupure réductrice d'une liaison O-O couplée au transfert de proton est une réaction importante impliquée dans des processus biologiques englobant l'activation et la transformation de plusieurs molécules dans des systèmes naturels ou synthétiques. Au niveau thérapeutique ainsi qu'énergétique cette réaction continue à attirer l'attention. Deux exemples importants peuvent être donnés dans ce cadre. Le premier concerne le rôle de la réduction de la liaison O-O dans le mécanisme d'action des médicaments antipaludiques qui sont en général des endoperoxydes. Un deuxième exemple implique l'activation de l'oxygène par des catalyseurs contenant un centre métallique redox et un donneur de proton, dans le but de créer un dispositif susceptible de fournir de l'électricité à partir d'eau et d'énergie solaire.

I.1. Réduction des endoperoxydes antipaludiques

La malaria est une maladie infectieuse provoquée par un parasite du genre Plasmodium qui est transmis à l'homme par la pique de moustiques infectés. Elle est répandue dans plusieurs régions du monde et menace la vie des personnes en perturbant l'approvisionnement en sang des organes vitaux. Les cycloperoxydes naturels ou synthétiques comme le trioxaquine (figure 22), ont montré une activité antipaludique prometteuse capable de surmonter les défis posés par la progression rapide de la maladie, la résistance des parasites aux médicaments et la toxicité provoquée.⁴⁵ Leur structure contenant un pont peroxyde (C-O-O-C), est unique parmi les médicaments antipaludiques. Il a été démontré que l'activité efficace de ces composés est liée à la réduction de la liaison O-O qui s'effectue par un mécanisme de transfert d'électron concerté avec la coupure de la liaison.⁴⁶

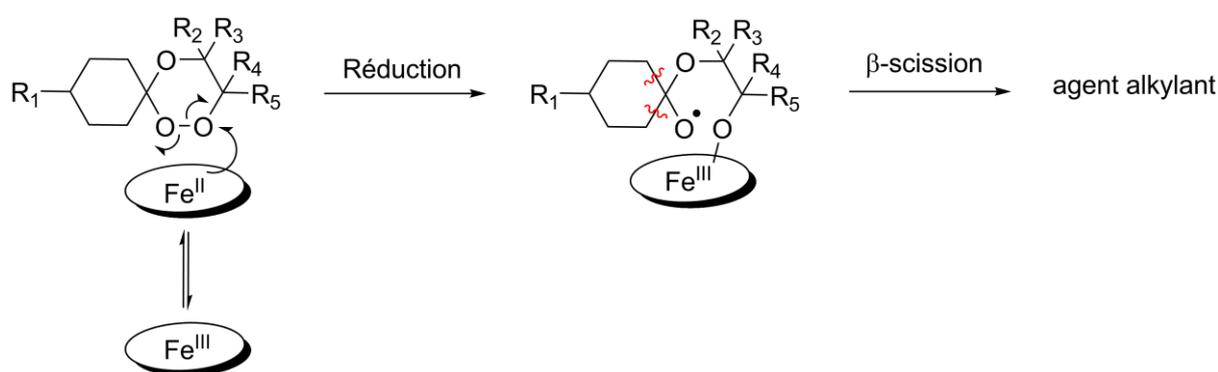


Figure 22. Activation réductive des trioxaquines par l'hème libre⁴⁷

Le parasite envahit les hépatocytes (cellules du foie) puis se développe rapidement dans les érythrocytes (globules rouges du sang), prolifère et attaque d'autres érythrocytes. Il digère l'hémoglobine pour utiliser ses acides aminés en libérant le Fe(II)-hème. L'hème libre présent

uniquement dans les globules rouges infectées constitue une cible pharmacologique importante. Le trioxaquine est réduit par l'hème libre (figure 22). Le radical alkoxy ainsi formé est suivi par une β -scission pour générer des agents alkylants qui vont interrompre les processus biochimiques vitaux du parasite par alkylation des biomolécules qui sont à proximité de l'hème libre.⁴⁷

I.2. Réduction de l'oxygène dans les systèmes d'énergie solaire personnalisée

Les défis de l'énergie contemporaine impliquent aussi ces types de réactions. Le besoin en énergie globale est une des préoccupations principales de notre avenir. A l'échelle mondiale, une augmentation dramatique de la consommation est prévue dans les prochaines décennies (doublement avant 2050). Parmi les recherches innovantes explorées pour répondre à ces besoins, il convient de mentionner l'idée de l'énergie solaire personnalisée développée par Daniel G. Nocera qui s'inscrit dans les approches pour une énergie durable, propre et renouvelable.⁴⁸

Son idée consiste à utiliser directement l'énergie solaire pendant la journée pour oxyder l'eau en hydrogène et oxygène. L'hydrogène ainsi produit est comprimé, stocké puis utilisé pour la réaction énergétique inverse de réduction de l'oxygène en eau durant la nuit. Le but est de faire la réaction sans aucun apport d'énergie autre que l'énergie solaire, d'où son travail sur le développement de catalyseurs efficaces et bon marché pour promouvoir les deux réactions (figure 23).

Cette approche tire son inspiration dans la chimie de coupure de liaison O-O de l'oxygène par la cytochrome C oxydase, la pile à combustible naturelle des cellules, et dans la chimie de formation de liaison O-O de l'oxygène par le photosystème II, le convertisseur naturel de l'énergie solaire.

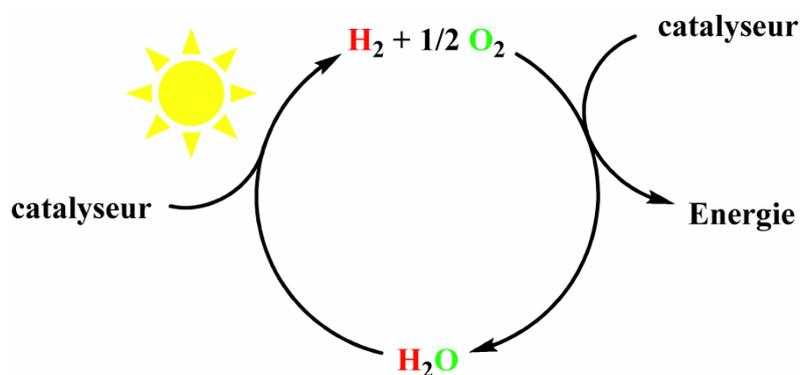


Figure 23. Conversion de l'énergie solaire en énergie électrique.

La réduction sélective de l'oxygène en eau est une réaction exergonique qui nécessite quatre électrons et quatre protons par molécule de substrat. La conception des catalyseurs de cette réaction nécessite donc la gestion de transfert d'électron et de proton en même temps.

Des composés de type « *hangman* » ont été développés dans le but d'étudier l'activation catalytique de la liaison O-O médiée par un PCET.⁴⁹ Il s'agit de molécules qui associent les propriétés redox d'un centre métallique permettant la coupure ou la formation de liaison O-O, au transfert de proton.⁵⁰ Ils sont formés d'un hétérocycle et d'un groupe acide ou basique pendu au dessus via un espaceur de type xanthène ou dibenzofurane. L'étude a été faite récemment sur des composés de type « *hangman corrole* » où le site redox est formé d'une corrole et d'un centre métallique de cobalt.⁵¹ La présence d'un groupe acide donneur de proton mis en face du macrocycle redox a permis l'observation d'une activité catalytique importante de la réduction sélective de l'oxygène en eau (figure 24).

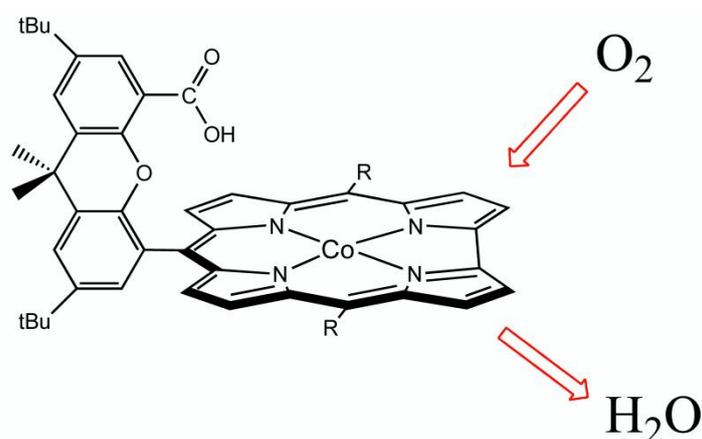
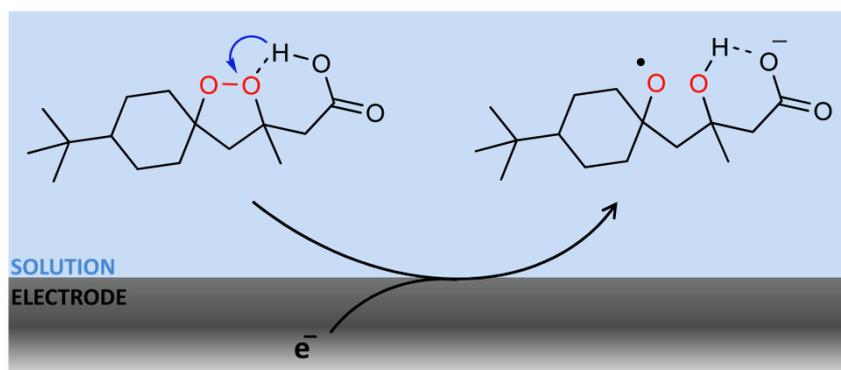


Figure 24. Réduction de l'oxygène en eau par un complexe de type *Hangman Corrole*.^{51a}

Une compréhension intime de la contribution du PCET à l'activation de la liaison O-O et des mécanismes impliqués pourrait permettre d'améliorer la conception des systèmes et des molécules impliquées dans ces réactions et ainsi d'augmenter leur efficacité dans les diverses applications visées (au niveau thérapeutique ainsi qu'énergétique). Dans ce cadre nous nous sommes intéressés à la possibilité d'une concertation entre trois événements : le transfert d'électron, la coupure de liaison entre deux atomes lourds (O-O) et le transfert de proton, un mécanisme à ce jour ni identifié et ni envisagé. Cette concertation « totale » serait susceptible de donner une efficacité très grande au processus.

II. Objectif



Un mécanisme concerté présente un avantage thermodynamique par rapport aux autres. En effet, le couplage entre le transfert d'électron avec la coupure de liaison ou le transfert de proton conduit à une augmentation de la force motrice du processus global. Ce profit étant acquis par la formation de produits plus stables suite à la coupure de liaison ou au transfert de proton. Quand la réaction suit la voie séquentielle, la cinétique est limitée par la première étape de transfert d'électron. Elle n'est pas affectée par la thermodynamique de l'étape de coupure de liaison ou de transfert de proton qui suit. Ce n'est pas le cas pour le mécanisme concerté, où toute augmentation de la force motrice est directement reflétée sur la cinétique de la réaction. Le gain thermodynamique est compensé en partie par un « prix cinétique ». Ce « prix » consiste en une plus grande énergie de réorganisation dans le cas d'un transfert d'électron dissociatif concerté et un plus faible facteur pré-exponentiel dans le cas d'un CPET. Le mécanisme concerté sera intéressant si le résultat global du gain thermodynamique et de la dette cinétique reste avantageux. Le mécanisme concerté permet alors d'éviter le passage par des intermédiaires réactionnels hauts en énergie. Pour cette raison ce mécanisme attire actuellement l'attention surtout dans le cadre de la cinétique enzymatique vu son implication dans les activités plus performantes dans ces systèmes catalytiques.⁵² Jusqu'à présent le transfert d'électron couplé à la coupure de liaison d'un côté et le PCET d'un autre côté ont été considérés comme deux catégories séparées. Il était donc intéressant de voir si la concertation peut être appliquée en même temps au transfert d'électron, au transfert de proton et à la coupure de liaison. Pour cette raison dans une deuxième partie du projet nous voulons démontrer que l'occurrence de ce mécanisme était possible. Le travail décrit dans ce chapitre est consacré à ce but. Nous allons présenter dans une première partie un modèle de la cinétique de ces réactions dans lesquelles les trois événements sont concertés. Dans une deuxième partie nous allons illustrer l'application de ce modèle par un exemple expérimental, la coupure réductrice d'une liaison O-O assistée par la présence d'un acide carboxylique à

proximité. Cet exemple a été choisi attentivement pour sa simplicité, et les applications qu'il peut avoir au niveau thérapeutique et énergétique ce qui permet de mettre en évidence des concepts pouvant être utiles. La synthèse des molécules étudiées est décrite brièvement, puis l'étude électrochimique en voltammétrie cyclique est suivie avec une explication des résultats. Des études théoriques par simulation et calculs en mécanique quantique sont ensuite détaillées. Ils constituent un complément pour une meilleure compréhension du comportement électrochimique des composés. Finalement, dans un dernier paragraphe la partie expérimentale de la synthèse est décrite en détails.

III. Transfert d'électron dissociatif concerté couplé au proton

III.1. Modèle du transfert d'électron dissociatif concerté

Le transfert d'électron à une molécule est souvent accompagné d'un bouleversement moléculaire pouvant aller jusqu'à une coupure de liaison. Le mécanisme de telles réactions peut suivre une voie séquentielle si la réduction et la coupure de liaison se font dans deux étapes différentes, ou bien une voie concertée s'ils se font dans une seule étape élémentaire. Dans ce dernier cas le transfert d'électron est dit dissociatif concerté. Il sera désigné par le terme CDET pour *Concerted Dissociative Electron Transfer*. Le schéma ci-dessous illustre les processus possibles dans le cas de la réduction d'une molécule neutre XY. La transposition au cas d'une oxydation peut se faire aisément.

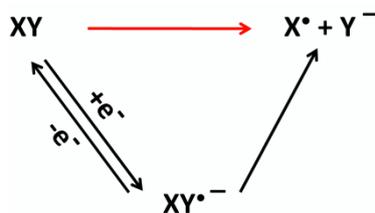


Schéma 7. Coupure réductrice d'une liaison XY. Mécanisme concerté (rouge) et séquentiel (noir).

La description de la cinétique du transfert d'électron par sphère externe selon le modèle de Marcus-Hush dans lequel une approximation harmonique est employée, reste applicable dans le cas d'un mécanisme à deux étapes. L'enthalpie libre est liée à la force motrice par une relation quadratique comme dans le cas d'un simple transfert électronique.

$$\Delta G^\ddagger = \Delta G_0^\ddagger \left[1 + \frac{\Delta G^0}{4\Delta G_0^\ddagger} \right]^2 \quad \text{avec} \quad \Delta G_0^\ddagger = \frac{\lambda_0 + \lambda_i}{4} \quad (\text{II.1})$$

Comme il a été déjà vu dans le premier chapitre, l'énergie de réorganisation est la somme d'une énergie de réorganisation externe du au solvant (λ_0) et une énergie de réorganisation interne (λ_i) liée à la déformation d'angles et de liaisons dans la molécule.

Cependant, dans un mécanisme à une seule étape le transfert d'électron est de type sphère interne du point de vue de l'accepteur et le modèle de Marcus-Hush n'est pas directement applicable. Les mouvements nucléaires induisant la coupure de liaison dans les réactifs et la liaison coupée dans les produits ne peuvent plus être décrits par des oscillateurs harmoniques. Un modèle simple, basé sur une approximation des courbes d'énergie potentielle par des courbes de Morse, a été développé par Savéant pour décrire la dynamique des processus de transfert d'électron dissociatif concerté.⁵³ Selon ce modèle, la surface d'énergie potentielle des réactifs correspond à une courbe de Morse qui décrit la coupure de liaison. La surface des produits correspond à une courbe de Morse répulsive décrivant les interactions répulsives entre les fragments du produit. Les réactions ayant lieu dans un milieu très polaire, un premier modèle néglige les interactions attractives possibles entre X^\bullet et Y^- (figure 25).

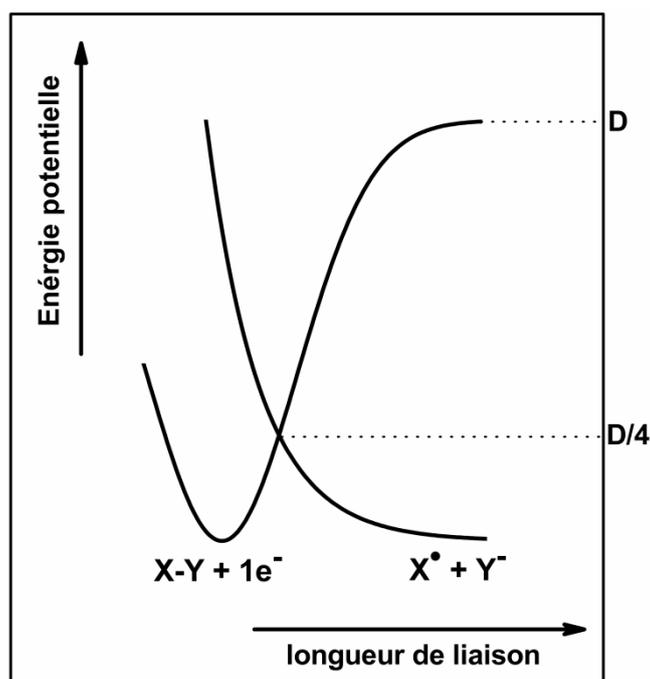


Figure 25. Modèle décrivant la dynamique du transfert d'électron dissociatif concerté.

La loi quadratique reliant l'énergie libre d'activation à la force motrice de la réaction est formellement identique à celle du modèle de Marcus-Hush. Elle est obtenue par l'intersection entre la surface des réactifs et des produits. Seule la barrière intrinsèque est modifiée, elle est la somme de deux contributions, l'énergie de réorganisation du solvant λ_0 et l'énergie de dissociation homolytique de la liaison D . L'énergie de réorganisation intramoléculaire

accompagnant le transfert d'électron, sans la coupure de liaison, peut être considérée négligeable.

$$\Delta G^\ddagger = \Delta G_0^\ddagger \left[1 + \frac{\Delta G^0}{4\Delta G_0^\ddagger} \right]^2 \quad \text{avec} \quad \Delta G_0^\ddagger = \frac{\lambda_0 + D}{4} \quad (\text{II.2})$$

L'énergie de dissociation D est en général beaucoup plus grande que l'énergie de réorganisation interne λ_i , associée à un processus où il n'y a pas coupure de liaison. Par conséquent la barrière intrinsèque à franchir dans le cas d'un mécanisme concerté est plus importante que dans le cas d'un mécanisme séquentiel. L'inclusion d'une énergie de dissociation dans le facteur de réorganisation rend la cinétique plus lente et compense en partie le gain thermodynamique acquis suite à la coupure de liaison concertée. Le coefficient de transfert α ou coefficient de symétrie est plus petit dans le cas d'un mécanisme concerté que dans le cas d'un mécanisme séquentiel. Il est exprimé par :

$$\alpha = \frac{\partial \Delta G^\ddagger}{\partial \Delta G^0} = \frac{1}{2} \left(1 + \frac{\Delta G^0}{4\Delta G_0^\ddagger} \right) = \frac{1}{2} \left(1 + \frac{F(E_p - E^0)}{4\Delta G_0^\ddagger} \right) \quad (\text{II.3})$$

Dans le cas d'un mécanisme concerté la cinétique est plus lente et le potentiel de pic est plus négatif que le potentiel standard associé à la formation des produits. Le terme $(E_p - E^0)$ dans l'équation (II.3) est par la suite négatif. Le coefficient de transfert α prend donc des valeurs inférieures à 0.5. Alors que si le mécanisme est séquentiel et que le transfert d'électron n'est pas trop lent, le potentiel de pic est généralement proche ou plus positif que le potentiel standard. Par conséquent $(E_p - E^0)$ est un terme nul ou positif et α prend dans ce cas des valeurs qui sont comprises entre 0.5 et 1. La valeur du coefficient du transfert constitue donc un critère de discrimination important entre les deux voies de réduction.

III.2. Comparaison entre un CDET et un CPET

Un mécanisme CPET correspond à un transfert d'électron concerté avec un transfert de proton. Le processus CDET est une association entre un transfert d'électron et une coupure de liaison dans une même étape élémentaire.

Le couplage du transfert d'électron avec une étape successive de transfert de proton ou de coupure de liaison conduit à des produits plus stables que les intermédiaires impliqués dans un mécanisme séquentiel. Une force motrice additionnelle est offerte à la réaction si les deux étapes sont concertées ou non. Donc il y a un changement global de la thermodynamique de la réaction qui sera exprimée dans la cinétique si le mécanisme est concerté. La thermodynamique de la première étape de transfert électronique sera exprimée par une force motrice qui est la différence entre le potentiel de l'électrode et le potentiel standard du couple après transfert du proton ou coupure de liaison (figure 26).

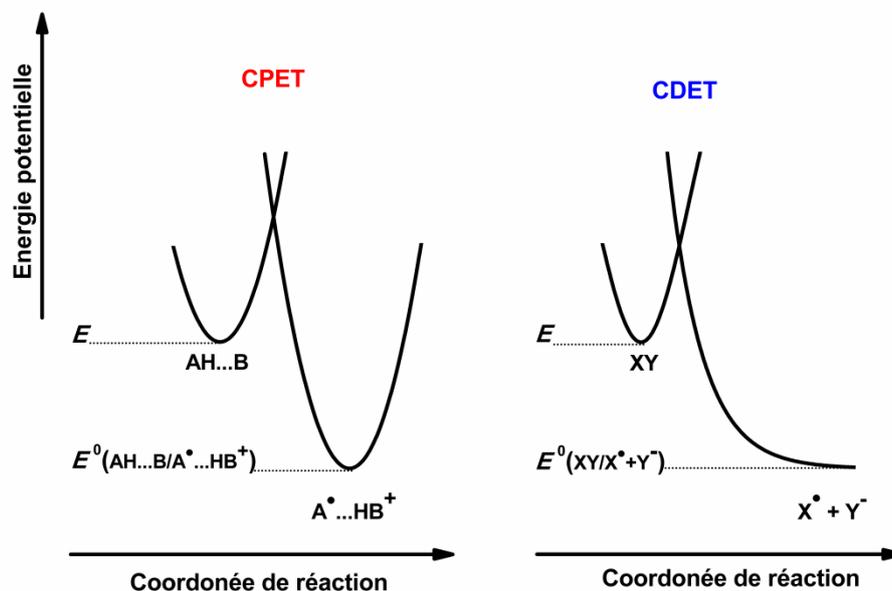


Figure 26. Surfaces d'énergies potentielles associées à une réaction CPET et CDET. E est le potentiel de l'électrode et E^0 le potentiel standard du couple correspondant.

Le CPET peut être représenté par un modèle simple où les surfaces d'énergie potentielle des réactifs et des produits sont décrites par des oscillateurs harmoniques en fonction des coordonnées de réaction des atomes lourds. A l'intersection des deux courbes s'effectuent le transfert d'électron et de proton par effet tunnel.³⁴ Dans le cas d'un transfert d'électron dissociatif concerté, l'approximation harmonique ne peut pas être appliquée à la coupure de liaison. Un modèle simplifié (page 55) permet de décrire la coupure de liaison dans les réactifs par une courbe de Morse et la liaison coupée dans les produits par une courbe de Morse répulsive dans le cas où les interactions dans la cage du solvant entre les produits fragmentés sont négligeables.⁵³

L'énergie de réorganisation dans le cas d'un CPET dépend essentiellement de l'énergie de réorganisation interne et externe du transfert d'électron. Le facteur pré-exponentiel dans ce cas inclut la probabilité du transfert d'électron et du proton en même temps. Donc une cinétique plus lente est attendue dans ce cas et qui est due essentiellement à un facteur pré-exponentiel plus faible que dans le cas du transfert simple d'électron.

Au contraire pour un CDET un ralentissement de la cinétique est le résultat d'une énergie de réorganisation plus importante et non d'un facteur pré-exponentiel plus petit. En effet, l'énergie de réorganisation dépend essentiellement de l'énergie de dissociation de la liaison et d'une réorganisation du solvant. Cette énergie de dissociation est souvent plus importante que l'énergie de réorganisation interne et conduit à une augmentation de la barrière intrinsèque relativement à un transfert d'électron par sphère externe. Le facteur pré-exponentiel dépend

seulement de la probabilité du transfert d'électron comme dans le cas d'un transfert électronique par sphère externe.

III.3. Modèle du transfert d'électron dissociatif et de proton concerté

Le transfert de proton peut être couplé avec la coupure de liaison induite par le transfert d'électron. Le transfert d'électron réductif génère des espèces basiques capables de prendre un proton à un acide du milieu. Une association entre les trois événements est possible, elle peut entraîner plusieurs degrés de concertation jusqu'au point où les trois événements seraient concertés dans une seule étape élémentaire. Le schéma 8 montre les différents chemins mécanistiques possibles.

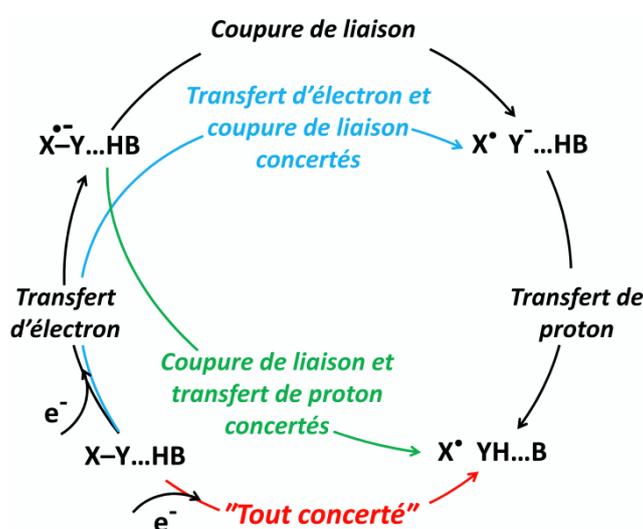


Schéma 8. Voies possibles lors d'une réaction de transfert d'électron couplé à une coupure de liaison et un transfert de proton.

La dynamique du transfert d'électron dans lequel il y a concertation entre les trois événements, transfert d'électron, coupure de liaison et transfert de proton, diffère de celui du transfert d'électron dissociatif concerté. Dans le but de dériver une relation entre la vitesse et la force motrice et d'exprimer les paramètres qui gouvernent la barrière intrinsèque dans ce type de mécanisme nous avons établi un modèle. Celui-ci constitue une combinaison entre les approches établies précédemment pour la modélisation du transfert d'électron dissociatif sans transfert de proton d'un côté (page 55) et le CPET sans coupure d'atomes lourds d'un autre côté (page 23).

La figure 27 fournit les principes fondamentaux utilisés pour modéliser la cinétique de la réaction. Comme dans le cas d'un simple CPET, deux approximations de Born-Oppenheimer sont appliquées. Une première permet de définir l'état de transition en termes de coordonnées des atomes lourds. Ces coordonnées impliquent la réorganisation des molécules du solvant, la

vibration des liaisons des réactifs non coupées dans la réaction et le plus important, la contribution de la coupure de liaison. Comme lors du transfert d'électron dissociatif concerté, la réaction est décrite selon une approximation de Morse, la surface de l'énergie potentielle des réactifs correspond à une courbe de Morse et celle des produits à la partie répulsive de cette courbe. Une deuxième approximation faite à l'état de transition permet de séparer le transfert de l'électron et le transfert de proton. Par conséquent, dans l'état de transition, les états électroniques sont représentés en fonction de la coordonnée du proton avec le transfert d'électron qui s'effectue à l'intersection. L'état initial et l'état final peuvent être aussi représentés en fonction des coordonnées du proton (encarts inférieurs). Dans ce cas la barrière intrinsèque est exprimée par une énergie de réorganisation qui inclut la réorganisation du solvant, une réorganisation interne et surtout la coupure de liaison comme dans le cas de transfert d'électron dissociatif concerté. Le facteur pré-exponentiel, comme dans le cas d'un CPET, intègre en même temps la probabilité de transfert d'électron et du proton.

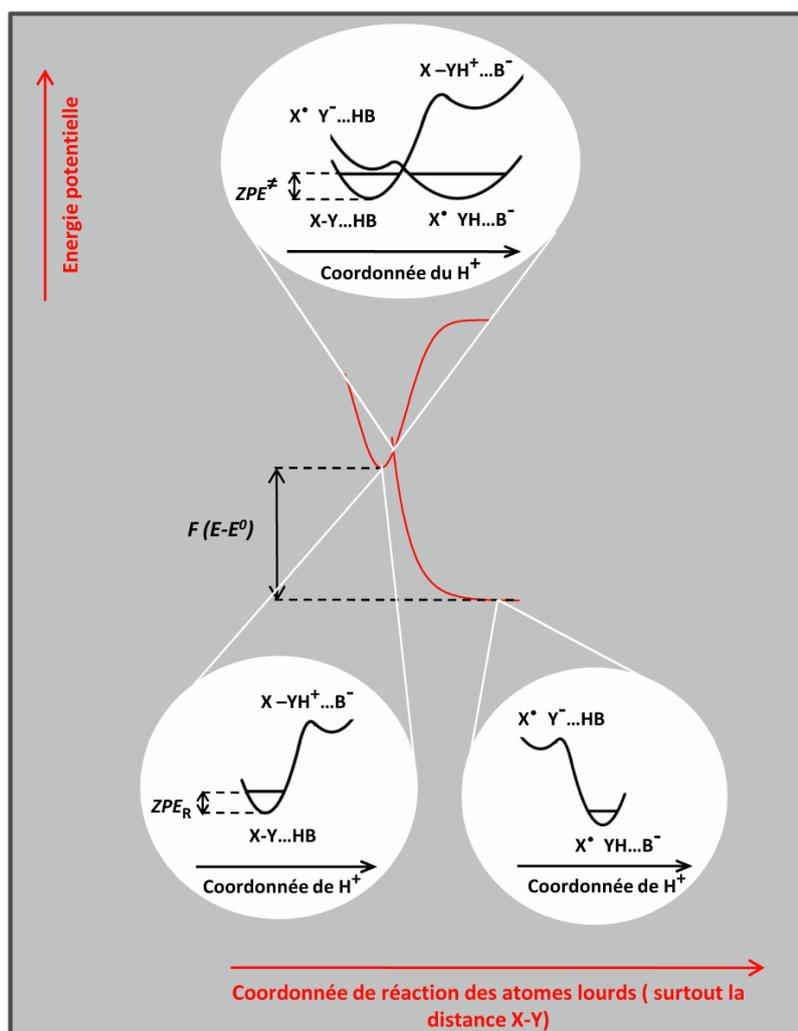
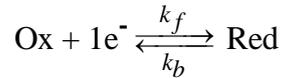


Figure 27. Modèle décrivant la dynamique du transfert d'électron concerté avec le transfert de proton et la coupure de liaison.

III.4. Expression de la loi de vitesse en électrochimie

En restant toujours dans le cadre de la réduction, soit la réaction simple de transfert d'électron entre un oxydant et un réducteur.



k_f et k_b sont les constantes de vitesse dans le sens de la réduction (*forward*) et dans le sens de l'oxydation (*backward*). Elles sont dépendantes du potentiel de l'électrode.

La vitesse du transfert d'électron en voltammétrie cyclique relie la densité de courant I à la concentration des espèces à la surface de l'électrode.

$$\frac{I}{FS} = k_f(E)(C_{\text{Ox}})_{x=0} - k_b(E)(C_{\text{Red}})_{x=0}$$

C_{Ox} et C_{Red} sont les concentrations de l'oxydant et du réducteur à la surface de l'électrode.

Dans le cas où la réduction est irréversible :

$$\frac{I}{FS} = k_f(E)(C_{\text{Ox}})_{x=0}$$

La constante de vitesse k_f du transfert électronique est calculée au potentiel de pic. Elle peut être exprimée dans le cadre de la loi de Marcus par :

$$k_f = Z \times \exp\left(\frac{-\Delta G^\ddagger}{RT}\right) = Z \times \exp\left[\frac{-\lambda}{4RT} \left(1 + \frac{F(E_p - E^0)}{\lambda}\right)^2\right]$$

Elle dépend d'une barrière intrinsèque ΔG^\ddagger et d'un facteur pré-exponentiel Z . Ce dernier inclut un facteur pré-exponentiel dérivé de la théorie de collision ($Z^{el} = \sqrt{\frac{RT}{2\pi M}}$) et un coefficient de transmission (χ) qui traduit la probabilité de transfert d'électron dans le cas d'un simple transfert électronique.

En voltammétrie cyclique la vague n'a pas une large étendue en potentiel et le domaine de potentiel où le courant faradique est significatif est relativement faible. La loi quadratique issue de la théorie de Marcus, reliant l'énergie d'activation à la force motrice de la réaction, peut être ainsi linéarisée donnant lieu à une relation de type Butler-Volmer, (annexe V).

$$k_f = k_s \exp\left(\frac{-\alpha F(E - E^0)}{RT}\right) \quad \text{où } k_s \text{ comme dans la loi de Marcus est exprimé par :}$$

$$k_s = Z \exp\left(\frac{-\lambda}{4RT}\right)$$

Dans ce cadre, le coefficient de transfert α issu de la différentiation de la loi de Marcus peut être relié à l'expression du coefficient de transfert en fonction de la largeur de vague à mi-hauteur en voltammétrie cyclique lorsque la loi cinétique est de type Butler-Volmer dans le

cas d'un transfert électronique lent. Ce qui permet d'établir une relation entre l'énergie de réorganisation et le potentiel standard d'un côté et les données expérimentales extraites du voltammogramme d'un autre côté.

$$\alpha = \frac{\partial \Delta G^\ddagger}{\partial \Delta G^0} = \frac{1}{2} \left[1 + \frac{F(E_p - E^0)}{\lambda_0 + D} \right] = 1.857 \times \frac{RT}{F(E_{p/2} - E_p)}$$

Dans le cas d'une réaction qui inclut transfert de proton, coupure de liaison et transfert d'électron dans une seule étape élémentaire, la loi de la vitesse prend la même forme.

$$\frac{I}{FS} = Z \times \exp \left[\frac{-\lambda}{4RT} \left(1 + \frac{F(E_p - E^0)}{\lambda} \right)^2 \right] \times [X - Y \dots HB]_{x=0}$$

En se basant sur le modèle décrit dans le paragraphe précédent, l'énergie de réorganisation est exprimée en fonction d'une énergie de réorganisation externe du solvant et interne qui est principalement due à l'énergie de dissociation homolytique de la liaison X-Y. Le facteur pré-exponentiel, comme dans le cas d'un CPET, combine la probabilité de transfert d'électron et de proton à l'état de transition. Le potentiel standard dans ce cas correspond à celui de la réaction où les trois étapes sont toutes concertées.

IV. Coupure de liaison O-O assistée par la présence d'un proton acide

Dans le but d'illustrer l'application du concept de transfert d'électron concerté avec la coupure de liaison et le transfert de proton, nous avons choisi d'étudier la réaction de coupure réductrice d'une liaison O-O assistée par la présence d'un acide carboxylique. Pour cette raison nous avons synthétisé⁵⁴ les composés **1**, **2** et **3** (schéma 9, voir partie expérimentale à la fin du chapitre pour le détail de la synthèse). L'idée est de faire l'étude électrochimique du composé **1** en voltammétrie cyclique et de comparer ensuite son comportement au composé **2** où l'acide carboxylique est remplacé par un méthoxy. L'étude de la réduction du composé **3**, dans lequel une liaison hydrogène est présente entre la fonction alcool et le cycloperoxyde et un groupe donneur de proton est absent, fournira un point de comparaison intéressant.

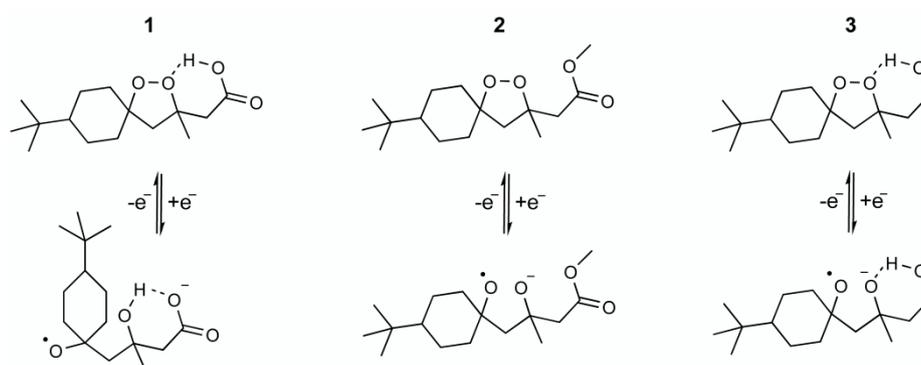


Schéma 9. Formes réduites et oxydées des composés **1**, **2** et **3**.

IV.1. Synthèse des composés étudiés

Les peroxydes organiques sont, en général, des composés instables et dangereux à manipuler. Ils se décomposent facilement sous faible apport de chaleur, d'énergie mécanique ou de contaminants incompatibles, et peuvent provoquer des explosions.⁵⁵ Pour cette raison la synthèse des endoperoxydes a été faite sur des petites quantités et des précautions ont été prises, notamment la réduction de l'exposition à la lumière et à la chaleur. Les produits synthétisés ont été stockés sous atmosphère inerte, et leur stabilité a été vérifiée par RMN.

Parmi les méthodes qui sont publiées dans la littérature et qui décrivent la synthèse des cycloperoxydes, nous nous sommes basés sur la stratégie décrite par Woerpel et Ramirez.⁵⁴ Selon la synthèse décrite, le principe de formation du cycloperoxyde est une « réaction d'annulation » représentée dans le schéma ci-dessous. Le processus d'annulation est une réaction d'addition nucléophile qui s'effectue entre un alcène riche en électron et un ion peroxy-carbenium.⁵⁶ L'ion peroxy-carbenium est formé in situ à partir de la réaction entre un acide de Lewis (AL) et un dihydroperoxyde protégé par une fonction triéthyle-silyle.

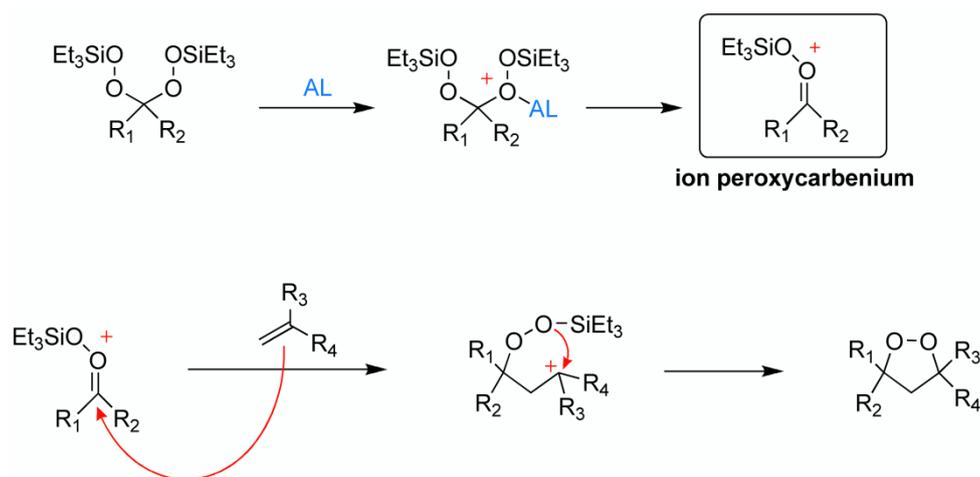
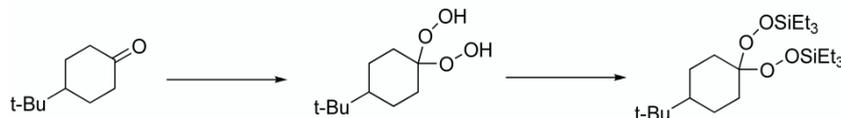


Schéma 10. Mécanisme de la réaction d'annulation entre un ion peroxy-carbenium et un alcène.

Une des difficultés de génération et de réactivité de l'ion peroxy-carbenium est centrée sur son oxygène terminal.⁵⁴ Le succès de la réaction est donc gouverné par la protection de cet oxygène par le groupement triéthyle silyle. Aucun produit d'annulation ne peut être obtenu s'il n'est pas protégé.

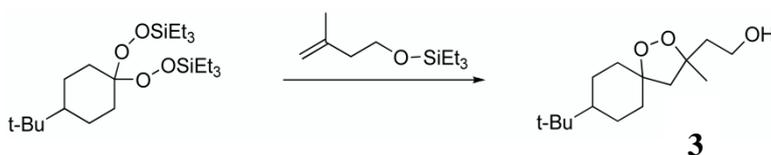
La première étape de la synthèse est la formation du dihydrogénoperoxyde en partant du *tert*-butylcyclohexanone comme produit de départ. Cette étape est suivie par la protection de la fonction alcool par le groupement triéthyle silyle.



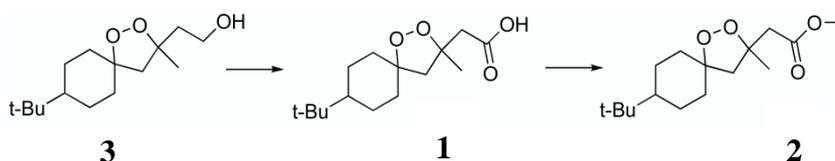
L'alcène utilisé est le 3-méthyl-3-butène1-ol où la fonction alcool est de même protégée par le triéthyle silyle.



La réaction d'annulation entre le dihydrogénoperoxyde protégé et l'alcène est faite ensuite dans du dichlorométhane fraîchement distillé, sous atmosphère inerte et à basse température pour former le composé **3**.



Après formation du cycloperoxyde **3**, la fonction alcool est oxydée en acide carboxylique en présence de chlorure de ruthénium hydraté $\text{RuCl}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ pour former le composé **1**. Le composé **2** est obtenu par une dernière étape d'estérification de l'acide en méthyle-ester.



IV.2. Etude électrochimique par voltammétrie cyclique.

La réduction de la liaison O-O dans les peroxydes aliphatiques et dans la plupart des endoperoxydes est connue pour suivre un mécanisme de transfert d'électron dissociatif concerté.^{20b, 57} Lors de ces réactions l'électron est acceptée par l'orbitale σ^* de la liaison O-O, induisant une coupure simultanée. Un radical anion est ainsi généré dans lequel la charge et le radical sont séparés et localisés chacun sur un atome d'oxygène différent (schéma 11, cas d'un cycloperoxyde). Le radical est ensuite réduit à la surface de l'électrode car son potentiel de réduction est plus positif que le peroxyde de départ. Cette réaction étant éventuellement suivie d'une protonation de l'alcoolate. La stœchiométrie totale résultante est de deux électrons par molécule de peroxyde réduite (schéma 11).

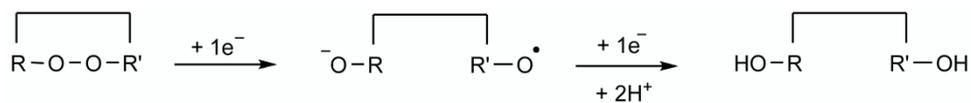


Schéma 11. Transfert d'électron dissociatif d'un cycloperoxyde.

Qu'en est-il si un acide carboxylique est introduit à proximité de la liaison O-O ? Est-ce que la présence d'un groupe donneur de proton peut faciliter fortement cette coupure de liaison réductrice et induire un mécanisme où les trois processus sont concertés ?

Afin de répondre à cette question l'idée est de comparer les comportements des composés **1** et **2**, où l'acide carboxylique dans le premier substrat est remplacé par un ester dans le second. Un gain total de force motrice est attendu en comparant les deux produits, suite à une stabilisation forte du radical anion **1** protonné par rapport au radical anion protonné du composé **2**. Ce gain thermodynamique correspond à la différence de *pKa* entre l'alcool formé après réduction et l'acide carboxylique à proximité. On peut estimer ce gain thermodynamique via la différence entre le *pKa* du *tert*-butanol (32.4) et celui de l'acide acétique (13.3) dans le DMF,⁵⁸ ce qui correspond à une différence de 19 unités. Cet écart peut être converti en énergie libre selon la formule suivante :

$$\Delta G^0 \text{ (eV)} = \frac{RT}{F} \times \Delta pKa \times \ln 10 = -1.11 \text{ eV}$$

Ainsi entre le composé **1** et le composé **2**, il y a une augmentation importante de force motrice, qui va être reflétée dans la cinétique de la réaction dans le cas où le mécanisme suit le chemin concerté. Par conséquent une différence de potentiel de pic de l'ordre de 1.11 V est attendue entre les deux molécules si l'étape de transfert de proton est effectuée simultanément avec le transfert d'électron et la coupure de liaison. Si par contre le transfert de proton s'effectue dans une étape successive au transfert d'électron dissociatif, le potentiel de pic doit être le même pour les composés **1** et **2**.

Pour quelles raisons un déplacement du potentiel de pic vers les valeurs les plus positives doit être observé quand la force motrice augmente suite à la stabilisation de l'état énergétique du produit ?

Dans le cas d'un transfert électronique hétérogène à l'électrode, le balayage du potentiel permet de changer le niveau d'énergie de l'électron à l'intérieur de l'électrode et par la suite le niveau d'énergie des réactifs. La voltammétrie cyclique est une technique qui est basée sur un balayage cyclique du potentiel en fonction du temps. Le voltammogramme résultant est caractérisé par son potentiel de pic qui correspond à une situation au-delà de laquelle la réaction est contrôlée par la diffusion. Les vitesses d'oxydation ou de réduction au niveau de pic sont déterminées par la vitesse de balayage dans le cas où le transfert électronique est

lent.⁶ Si la vitesse de balayage augmente, la vitesse du transfert électronique au niveau du pic devient plus rapide de telle façon à atteindre la vitesse de diffusion devenue plus grande, et l'énergie d'activation diminue. Par conséquent, à une vitesse de balayage donnée, l'énergie d'activation au niveau du pic est toujours la même.

$$\Delta G_p^\ddagger = \frac{\lambda}{4} \left[1 + \frac{F(E_p - E^0)}{\lambda} \right]^2$$

Le produit **1** (comportant une fonction acide) est stabilisé par rapport au produit **2** (comportant une fonction méthoxy) par une énergie qui correspond à la différence de pK_a entre la fonction carboxylate et la fonction alcool du produit **1** après réduction. Cette stabilisation implique un potentiel standard plus positif pour le produit **1**. Si nous supposons que l'énergie de réorganisation entre les deux reste identique, le potentiel de pic correspondant à la réduction du composé **1** devient plus positif (figure 28). Pour cette raison en stabilisant l'état énergétique des produits on s'attend à une avancée de la vague vers les potentiels plus positifs et qui correspond à la différence des états énergétique entre le produit initial et le produit stabilisé (ΔpK_a).

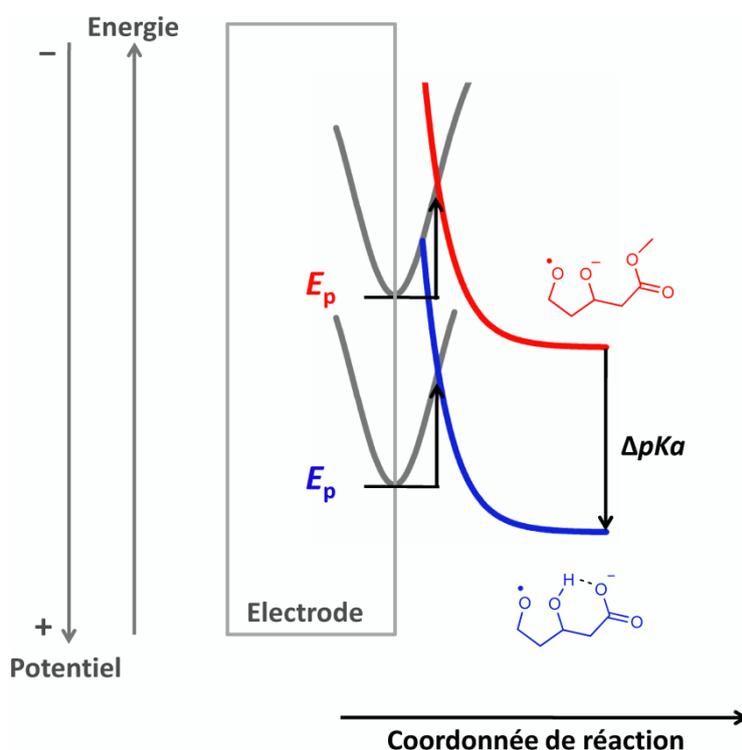


Figure 28. Courbes d'énergie potentielle montrant la stabilisation du peroxyde **1** (bleu) par rapport au peroxyde **2** (vert), et le changement du potentiel de pic à l'électrode entre les deux molécules.

Les trois composés synthétisés ont été étudiés en réduction par voltammétrie cyclique dans le DMF, sur une électrode de carbone vitreux (3 mm), en présence d'électrolyte support le *tétra-*

butylammonium *tétra*-fluoroborate (0.1 M), et sous argon. On remarque qu'ils ont des comportements différents en voltammétrie cyclique. Leur réduction électrochimique conduit à des vagues qui sont totalement irréversibles, avec des potentiels de pic très différents s'étalant entre -1.9 et -2.7 V environ (figure 29).

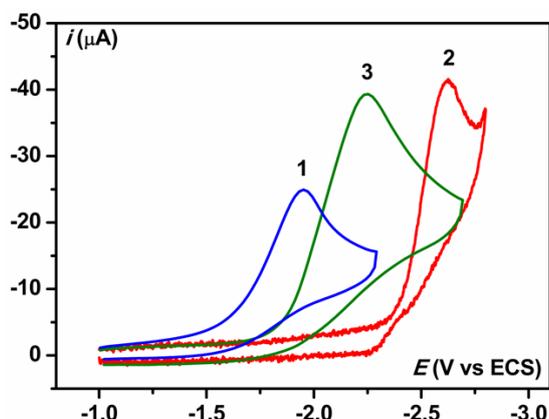


Figure 29. Voltammétrie cyclique des trois composés **1**, **2** et **3**. $C = 2 \text{ mM}$, $\nu = 0.2 \text{ V/s}$, $T = 22 \text{ }^\circ\text{C}$, DMF et sur une électrode de carbone vitreux.

Les caractéristiques principales de comportement des trois composés en voltammétrie cyclique sont résumées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 3

	1	2	3
E_p (V vs ECS)	-1.92	-2.63	-2.24
$E_p - E_{p1/2}$ (mV)	140	120	190
α_{largeur}	0.34	0.39	0.25
$\partial E_p / \partial \log \nu$	110	99	150
α_{pente}	0.27	0.3	0.2
i_p (μA)	21.05	36.84	39.9

Les largeurs des vagues à mi-hauteur et la variation du potentiel de pic en fonction de la vitesse de balayage indiquent que la réaction est contrôlée cinétiquement par l'étape du transfert électronique. Un transfert électronique lent est caractérisé en général par un voltammogramme large ($E_p - E_{p1/2} > 90 \text{ mV}$) et un potentiel de pic qui varie avec la vitesse de balayage d'au moins 60 mV par décade.⁶ Dans le cas d'un transfert électronique lent les valeurs du coefficient de transfert des trois composés calculés à partir de la pente et la largeur à mi-hauteur sont inférieures à 0.5. Ceci implique que le transfert d'électron est concerté avec la coupure de liaison dans les trois cas. Ce résultat n'est pas étonnant vu les travaux antérieurs sur la réduction des alkylperoxydes et des endoperoxydes qui montrent un transfert d'électron et une coupure de liaison qui s'effectuent d'une façon concertée dans la plupart des cas.^{57a, 57c}

Par comparaison au ferrocène dans les mêmes conditions, la stœchiométrie du composé **1** correspond à un électron alors que celle des composés **2** et **3** est deux électrons. Ce comportement peut être expliqué par une réaction « père-fils » qui a lieu dans le cas de la réduction de **1**. La charge négative formée sur l'oxygène après réduction est neutralisée à moitié par l'acide carboxylique accroché à la molécule et à moitié par la fonction acide des molécules libres en solution (schéma 12).

En comparant les composés **1** et **2** on remarque un écart important entre les deux pics d'environ 700 mV. On constate que la présence d'un groupe acide proximal a un effet important sur la coupure réductrice. La réduction de la liaison O-O est beaucoup plus facile en présence d'un acide à proximité que d'un groupement méthoxy. Suite à cette grande différence de potentiel, la possibilité d'un mécanisme séquentiel, associant un premier transfert d'électron dissociatif concerté à une seconde étape de protonation, est éliminée. Comme nous l'avons déjà mentionné, la cinétique de la réaction dans un mécanisme séquentiel ne répond pas au gain de force motrice offert par la protonation qui vient après l'étape cinétiquement déterminante. Elle est simplement déterminée par la thermodynamique de la première étape. Par conséquent, si un tel mécanisme séquentiel était suivi, on aurait obtenu un potentiel de pic similaire pour les deux produits, ou faiblement décalé. Donc le chemin à deux étapes n'est pas compatible avec l'avancée importante de la vague. Par la suite, la seule voie restante possible est celle où les trois événements s'effectuent dans une même étape élémentaire.

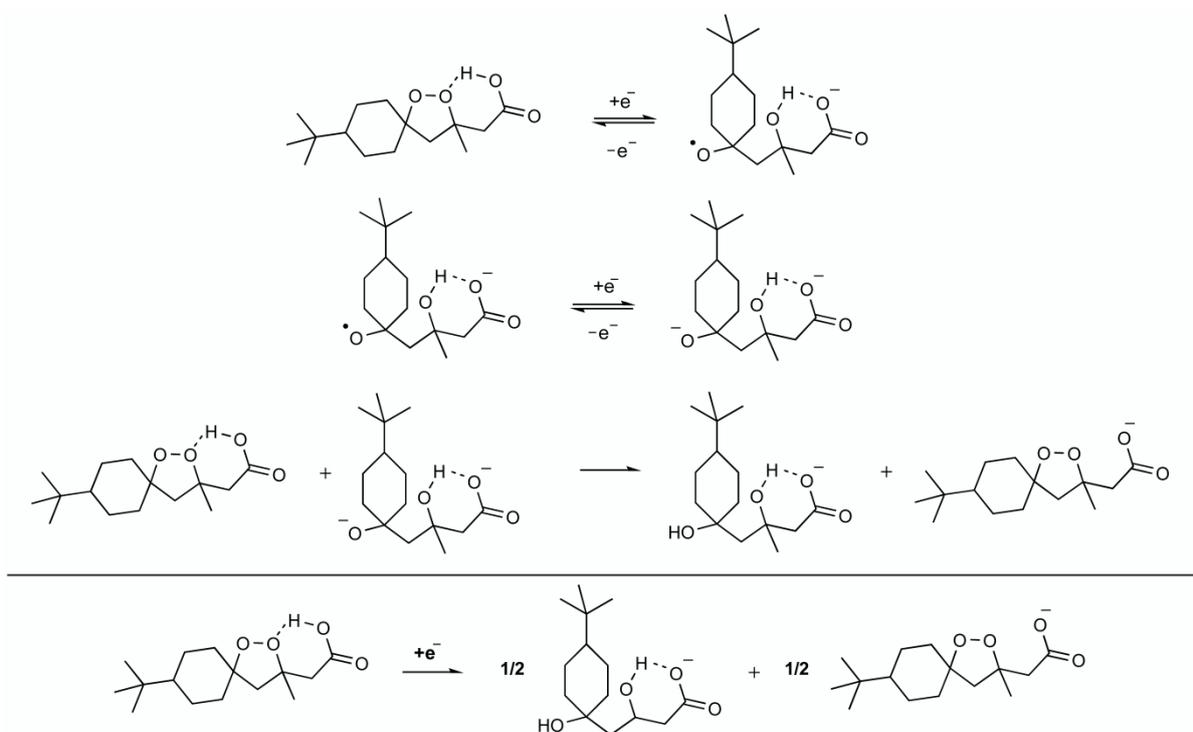


Schéma 12. Réduction du composé **1** selon un mécanisme « père-fils ».

Si on compare maintenant le comportement du composé **3** à celui des deux autres, on remarque qu'il a une vague de réduction qui est positionnée entre les vagues des composés **1** et **2**. Il est plus facilement réductible que le peroxyde **2** et plus difficilement réductible que le peroxyde portant un bras acide. Le composé **3** contient un cycloperoxyde susceptible de faire une liaison hydrogène intramoléculaire avec une fonction alcool. Entre les voltammogrammes des composés **3** et **2** il y a un écart important de 400 mV à peu près. Comment peut-on expliquer cette observation ? La seule différence entre ces deux molécules est la liaison hydrogène qui est absente dans le composé **2**. Est-ce que cet effet est le résultat d'une stabilisation du produit par liaison hydrogène ($O^- \dots HO$) après la coupure réductrice de la liaison O-O ?

Les liaisons hydrogène sont classées selon leur enthalpie de formation en trois catégories : les liaisons H très faibles, de force intermédiaire ou très fortes.⁵⁹ La force de la liaison hydrogène peut varier de $\Delta H < 20$ kJ/mol (ce qui correspond à 0.2 eV) pour les liaisons H très faibles jusqu'à $\Delta H > 40$ kJ/mol (0.4 eV) pour celle qui sont très fortes. Les liaisons H qui ont une force supérieure à 40 kJ/mol sont rares et impliquent surtout l'atome de fluor.

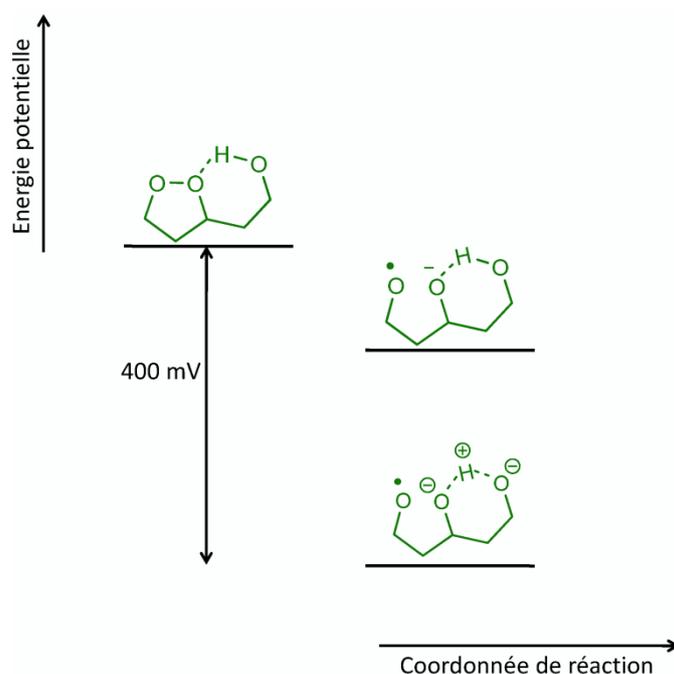


Figure 30. Niveaux énergétiques correspondant au composé **3** avant et après réduction.

Dans le composé **3**, la liaison hydrogène est formée entre un atome d'oxygène et un alcool. Une différence d'énergie entre le cycloperoxyde de départ et celui après la coupure réductrice ne permet pas d'expliquer l'avancement de la vague du composé **3** de 390 mV par rapport à **2**, surtout en prenant en considération que le réactif et le produit sont tous les deux stabilisés par liaison H. La seule explication qui nous paraît convaincante est un transfert de proton concerté qui s'effectue à une distance intermédiaire entre les deux atomes d'oxygène (figure

30). Si ce transfert de proton n'est pas concerté avec la coupure réductrice de liaison, le gain thermodynamique apporté ne sera pas exprimé dans la cinétique de la réaction et on aura le même potentiel de pic pour les composés **2** et **3**. Donc le composé **3** comme le composé **1** se réduit selon un mécanisme « tout concerté » avec une force motrice moins importante, contrairement au composé **2** qui subit une coupure réductrice suivie par une étape de protonation.

Comme nous l'avons déjà vu, une différence de potentiel de pic de 1.1 V entre le composé **1** et le composé **2** est prévue. Or un écart de seulement 700 mV est observé. Des études plus poussées ont été faites pour expliquer cette observation, notamment des simulations et des calculs de chimie quantique qui seront détaillés plus tard.

La participation du transfert de proton dans l'étape cinétiquement déterminante avec le transfert d'électron et la coupure de liaison est ensuite testée par une étude de l'effet cinétique isotopique.

IV.3. Effet cinétique isotopique

Dans les systèmes qui impliquent un transfert d'électron concerté au transfert de proton, sans coupure de liaison des atomes lourds, un effet cinétique isotopique H/D faible mais significatif (de l'ordre de 2) est couramment observé.⁶⁰ Il constitue un critère de diagnostic important pour ce type de mécanisme. Des études d'effet cinétique isotopique ont été faites pour le composé **1** en présence de 1 % en volume de MeOH et de MeOD (figure 31). Aucune différence n'a été observée, ce qui paraît un peu étonnant pour une réaction qui suit un mécanisme concerté. Comment peut-on expliquer cette observation ?

Un résumé sur l'effet cinétique isotopique est d'abord présenté puis les résultats obtenus seront expliqués.

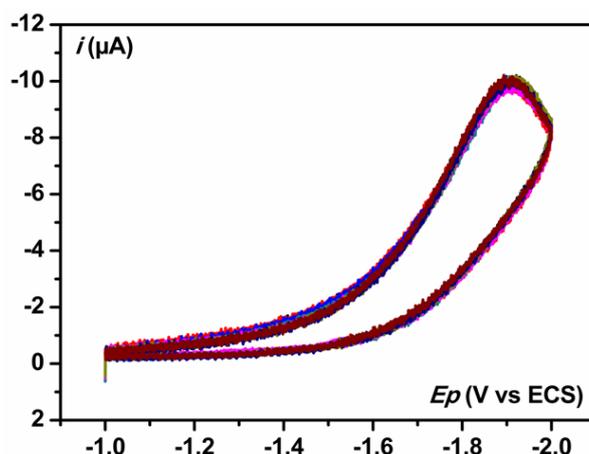


Figure 31. Voltammétrie cyclique du composé **1**, en présence de 1 % en volume du MeOH ou MeOD. $C = 1$ mM, $\nu = 0.2$ V/s, solvant : DMF, sur une électrode de carbone vitreux.

IV.3.a. Qu'est ce qu'un effet cinétique isotopique ?

Considérons une molécule qui subit une réaction chimique dans laquelle un atome est substitué par son isotope, par exemple l'hydrogène (H) par le deutérium (D). Un changement de vitesse peut résulter de cette substitution isotopique si l'atome est impliqué dans la cinétique de la réaction. Cet effet de vitesse résultant est nommé effet cinétique isotopique, il constitue souvent un indice important permettant de révéler le mécanisme de la réaction. Il est calculé à partir du rapport de la vitesse de la réaction en présence des deux isotopes. L'effet cinétique isotopique est nommé en général KIE pour *Kinetic Isotope Effect*.

Dans une réaction CPET, comme nous l'avons déjà vu, la constante de vitesse d'une réaction est une combinaison entre une activation thermique jusqu'à l'état de transition d'un côté, et d'une probabilité de transmission de l'électron et du proton qui s'effectue à l'état de transition d'un autre côté. Ce dernier est décrit dans le facteur pré-exponentiel de la réaction ($Z = Z^{el} \times \chi$) où Z^{el} est le facteur de collision électrochimique et χ le coefficient de transmission. On suppose que la substitution isotopique n'affecte pas l'énergie de réorganisation et la thermodynamique de la réaction. Par conséquent, on peut dire que, dans le cadre d'une réaction CPET, l'effet cinétique isotopique dépend essentiellement de la probabilité de passage du proton par effet tunnel.⁶⁰ C'est un rapport entre la constante de vitesse standard apparente en présence de l'hydrogène et en présence du deutérium.

$$\frac{k_{s,H}^{ap}}{k_{s,D}^{ap}} = \frac{\chi_H}{\chi_D}$$

La probabilité de passage du proton sous la barrière par effet tunnel dépend du recouvrement des fonctions d'onde entre l'état de départ et l'état d'arrivée avec une contribution principale de l'état vibrationnel fondamental. La contribution des états excités peut être considérée, en première approximation, comme négligeable.⁶¹ Ce recouvrement dépend de la distance entre le donneur et l'accepteur de proton et donc de la barrière sous laquelle le proton doit passer.

Quand on fait la substitution de l'atome d'hydrogène dans une molécule par un atome de deutérium le seul changement est la masse du noyau. La structure électronique de la molécule reste pratiquement identique et la réaction prend place sur la même surface d'énergie potentielle pour les deux molécules.⁶² En mécanique quantique, la masse de l'atome est liée à la fréquence et donc à l'énergie vibrationnelle de la liaison affectée.

$$E_n = h\nu \times \left(n + \frac{1}{2} \right) \quad \text{avec} \quad \nu = \frac{1}{2\pi} \left(\frac{k'}{\mu} \right)^{1/2}$$

où E_n est l'énergie du niveau n dans un oscillateur harmonique, k' est la constante de force de la liaison, μ la masse réduite, et ν la fréquence de vibration.

Une diminution de la masse implique une plus grande fréquence de vibration et par la suite une énergie plus importante. Donc le niveau d'énergie à l'état fondamental (pour $n=0$) est plus bas pour D par rapport à H. Il s'ensuit que la barrière sous laquelle le deutérium doit passer est plus grande que dans le cas du proton et le recouvrement est plus faible (figure 32). D'où la différence de vitesse observée entre les deux isotopes.

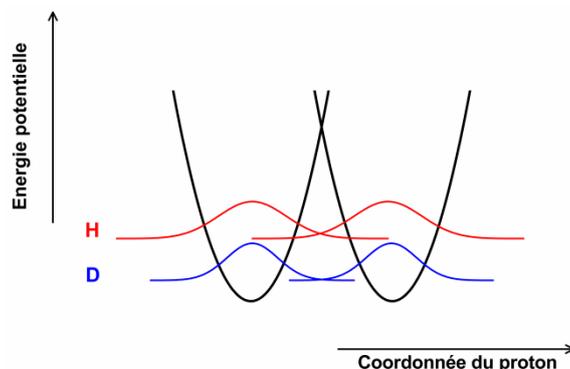


Figure 32. Courbes d'énergie potentielle et fonctions d'onde vibrationnelles associées correspondantes au proton (en rouge) et au deutérium (en bleu) à l'état fondamental.

En général quand la distance d'équilibre entre l'état associé au réactif et celui associé au produit augmente, le recouvrement des fonctions d'onde devient moins important pour les deux isotopes l'hydrogène et le deutérium. Cependant il est important de noter que le recouvrement diminue plus rapidement pour D que pour H, quand la distance augmente, en raison de la plus grande masse de D.⁶³ Par conséquent la différence entre la probabilité de passage des deux isotopes et par suite l'effet cinétique isotopique deviennent significatifs quand la distance entre le donneur et l'accepteur de proton augmente. Par contre si cette distance diminue, la différence entre les deux atomes devient minime. Et donc l'effet cinétique isotopique devient insensible à la différence entre les deux isotopes.⁶¹ Pour des distances suffisamment petites entre le réactif et le produit le système peut même passer à un transfert de proton adiabatique où les niveaux d'énergie vibrationnelle deviennent supérieurs à la barrière du transfert de proton.⁶⁴ La vitesse du transfert de proton n'est plus gouvernée par le passage par effet tunnel et il n'y a plus de différence entre la vitesse du transfert du proton et du deutérium.

IV.3.b. Interprétation de l'absence de l'effet cinétique isotopique

Dans notre cas où la réaction suit un mécanisme qui engage une concertation totale entre coupure de liaison, transfert d'électron et de proton, la force motrice impliquée est très importante. Comparé à une réaction de CPET, le mécanisme « tout concerté » implique la coupure d'une liaison entre deux atomes lourds dans l'étape cinétiquement déterminante. Ainsi l'énergie de réorganisation est importante du fait de la contribution de D. Pour franchir

cette barrière intrinsèque il faut une force motrice importante. Il s'ensuit que le substrat à l'état de transition ressemble fortement au substrat à l'état initial ce qui signifie que la liaison O-O à l'état de transition est peu allongée relativement à l'état d'équilibre. Comme le montre la figure 33 et suite à cette ressemblance, la basicité de la liaison O[•] O⁻ (« presque pas » coupée) à l'état de transition est faible par rapport à celle dans la géométrie du produit où la liaison est totalement coupée. Le proton est plus acide et sera transféré facilement sur l'acétate qui se situe à proximité. Le passage de l'état 3 à l'état 4 est moins coûteux en énergie que le passage de l'état 1 à l'état 2. Il s'ensuit qu'à l'état de transition, l'intersection entre les profils d'énergie potentielle des réactifs et des produits est très proche du niveau d'énergie du point zéro. La barrière sous laquelle le proton va passer est petite. Ceci implique que le recouvrement des fonctions d'onde du proton est large et donc insensible à la substitution de H par D.

Ces conclusions permettent ainsi d'expliquer qualitativement l'effet cinétique isotopique négligeable malgré la concertation totale de la réaction.

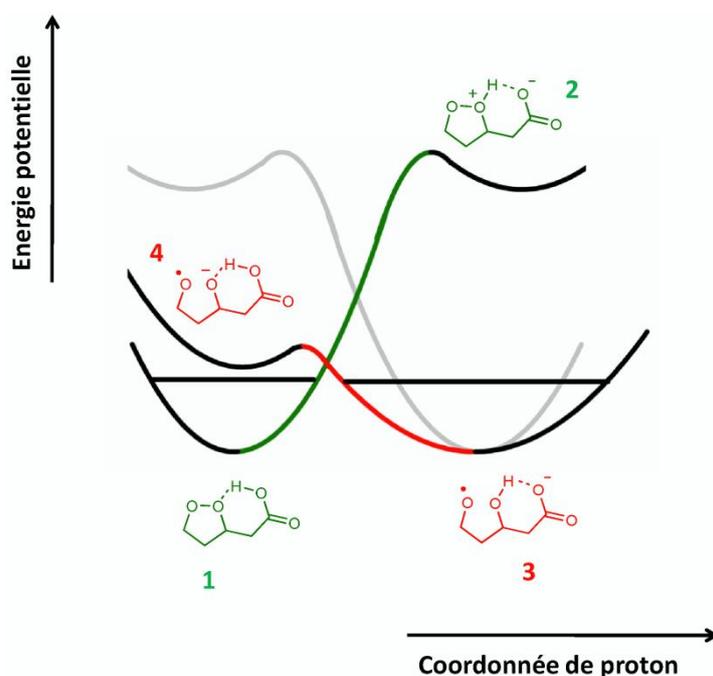


Figure 33. Energie potentielle des états électroniques des réactifs et des produits à l'état de transition, en fonction de la coordonnée de proton. En gris (énergie potentielle du produit pour une force motrice moins importante).

Ceci implique que des précautions doivent être prises vis-à-vis de l'utilisation de l'effet cinétique isotopique comme critère de discrimination entre les mécanismes séquentiel et concerté. Les études de KIE sont considérées comme l'outil le plus important dans l'investigation des réactions impliquant le transfert de proton, sa présence étant considérée

comme une évidence que le transfert de proton est incluse dans la cinétique de la réaction. D'un autre côté son absence est largement acceptée comme un indice que l'étape cinétiquement déterminante n'implique pas le transfert de proton. Or il faut faire attention puisque tout dépend de la largeur et de la hauteur de la barrière sous laquelle les isotopes vont passer par effet tunnel. Plusieurs paramètres peuvent avoir une influence, notamment la distance entre le l'accepteur et le donneur de proton, la force motrice de la réaction, et la température.⁶³

D'après ce qui précède, nous pouvons conclure que le degré d'adiabaticité de la réaction n'est pas reflété par le transfert de proton par effet tunnel mais par le transfert d'électron lui-même. En raison de la force motrice importante de la réaction et de la ressemblance entre l'état initial et l'état de transition, la barrière sous laquelle le proton doit passer est petite et son comportement est proche de l'adiabaticité où l'énergie de l'état fondamental vibrationnel devient supérieur à celle de la barrière. Par conséquent la probabilité de passage de proton est proche de 1, et le degré d'adiabaticité est gouverné par le transfert d'électron.

En fait, des études menées sur la réduction des dialkylperoxydes⁶⁵, des endoperoxydes^{57c} et des peresters⁶⁶ ont aboutit à la caractérisation de valeurs faibles pour le facteur pré-exponentiel. Ce qui a conduit à l'hypothèse que le transfert d'électron dissociatif de la liaison O-O est un processus intrinsèquement non-adiabatique. Le couplage électronique faible entre les réactifs et les produits peut être le résultat de la symétrie de la liaison O-O. Un manque du changement du moment dipolaire est prévu lors de l'allongement de liaison O-O à l'état de transition, contrairement à la liaison C-halogène où la redistribution des électrons conduit à une dissymétrie de la liaison.^{57c} Donc la probabilité de passage de l'électron à l'état de transition est moins importante dans le cas d'une liaison O-O.

Ceci implique que les composés **1** et **2** doivent avoir le même facteur pré-exponentiel. La différence essentielle entre les deux composés est liée à la force motrice de la réaction.

IV.4. Simulation

Après avoir mené les études expérimentales qui ont permis de prouver la nature du mécanisme, nous avons ensuite effectué des analyses quantitatives de la réaction des composés **1** et **2** par simulation des vagues. Ces analyses nous ont permis de déterminer l'énergie de réorganisation et le facteur pré-exponentiel en prenant les valeurs de potentiel standard déjà déterminées dans la littérature.

La loi de vitesse en électrochimie, dans le cas d'un transfert d'électron dissociatif concerté ou non avec le transfert de proton, comme on l'a déjà vu, a la même forme que dans le cas d'un transfert simple d'électron. Le seul changement concerne l'expression de l'énergie de réorganisation et le facteur pré-exponentiel :

$$\frac{I}{FS} = Z \times \exp\left(-\frac{\Delta G^\ddagger}{RT}\right) \times [X - Y \dots HB]_{x=0}$$

où ΔG^\ddagger est l'énergie d'activation de la réaction exprimée selon la loi de Marcus, Z le facteur pré-exponentiel et $[X - Y \dots HB]_{x=0}$ est la concentration du peroxyde à la surface de l'électrode. Si tous les états électroniques de l'électrode sont pris en considération, l'expression de la vitesse prendra la forme suivante (voir annexe IV) :

$$\frac{I}{FS} = Z \times [XY \dots HB] \times \int \frac{\exp\left[-\frac{1}{4(\lambda_0 + D)} \left\{ \frac{1}{RT} [(\lambda_0 + D) + F(E - E^0)] - \zeta \right\}^2\right]}{1 + \exp(\zeta)} \times d\zeta \quad (\text{II.4})$$

Nous avons trois paramètres inconnus et qui sont le facteur pré-exponentiel (Z), l'énergie de réorganisation ($\lambda = \lambda_0 + D$) et le potentiel standard (E^0). Les observables expérimentales sont au nombre de deux : le potentiel de pic et la largeur de vague à mi-hauteur. Pour le potentiel standard du composé **2**, qui subit un transfert d'électron dissociatif, nous avons pris la même valeur que celui du di-tert-butyl peroxyde déterminé dans le DMF par Workentin,⁶⁵ $E^0(\mathbf{2}) = -1.48$ V par rapport à une ECS. Le potentiel standard du composé **1** est ensuite obtenu en ajoutant à la valeur de $E^0(\mathbf{2})$ la différence de force motrice déjà estimée entre les deux produits en faisant l'hypothèse que la liaison hydrogène n'a pas d'effet sur le potentiel standard du composé **1**, ainsi $E^0(\mathbf{1}) = -0.37$ V vs ECS. Si on utilise maintenant l'équation (II.4), ayant le potentiel standard, la simulation peut être faite en ajustant la valeur du facteur pré-exponentiel Z et de l'énergie de réorganisation λ , de telle façon que la position et la largeur de la vague soient en accord avec les valeurs expérimentales (figure 34). La simulation peut être facilitée en faisant une première approximation de la valeur de λ à partir des données expérimentales.

L'énergie de réorganisation λ est reliée au coefficient de transfert α . Celui-ci peut être exprimé de deux manières différentes. Selon la loi de Butler-Volmer et pour une réaction de transfert d'électron irréversible, la largeur de la vague à mi-hauteur du voltammogramme est reliée au facteur de symétrie. D'un autre côté le coefficient de transfert qui est une mesure de la symétrie de la barrière énergétique, peut être obtenu par une différentiation de l'énergie d'activation exprimée en fonction de l'énergie libre de réaction selon la loi de Marcus. Comme on l'a déjà vu, une linéarisation de la loi de Marcus autour du potentiel de pic aboutit à la loi de Butler-Volmer, et le coefficient de transfert peut être exprimé par :

$$\alpha = \frac{\partial \Delta G^\ddagger}{\partial \Delta G^0} = \frac{1}{2} \left[1 + \frac{F(E_p - E^0)}{\lambda_0 + D} \right] = 1.857 \times \frac{RT}{F(E_{p/2} - E_p)}$$

Ainsi l'équation ci-dessus nous a permis de prévoir une valeur approchée de λ .

La simulation de la réponse de **1** conduit ensuite aux valeurs suivantes : $(\lambda_0 + D) (\mathbf{1}) = 2.6$ eV et $Z (\mathbf{1}) = 3.5$ cm/s

En tenant compte du fait que l'adiabaticité de la réaction dépend essentiellement du transfert d'électron, la simulation de la réponse du composé **2** a été faite avec la même valeur de Z . On obtient alors : $(\lambda_0 + D) (\mathbf{2}) = 2.07$ eV

Il a été démontré que l'énergie de réorganisation du solvant λ_0 peut être estimée à partir d'une relation empirique⁶⁷ :

$$\lambda_0 \text{ (eV)} \approx \frac{3}{a} (\text{\AA}). \quad (\text{II.5})$$

Celle-ci ayant été obtenue à partir de la variation de l'énergie de réorganisation du solvant en fonction de l'inverse du rayon de la sphère équivalente correspondant pour une série de composés aromatiques différents qui ont été testés dans le DMF.

A partir de la relation (II.5) nous avons estimé : $\lambda_0 (\mathbf{1}) = \lambda_0 (\mathbf{2}) = 1.6$ eV, et par la suite une énergie de dissociation : $D (\mathbf{1}) = 1.6$ eV et $D (\mathbf{2}) = 1.07$ eV.

La simulation a permis de reproduire correctement la hauteur et la largeur des vagues en voltammétrie cyclique des deux composés (figure 34).

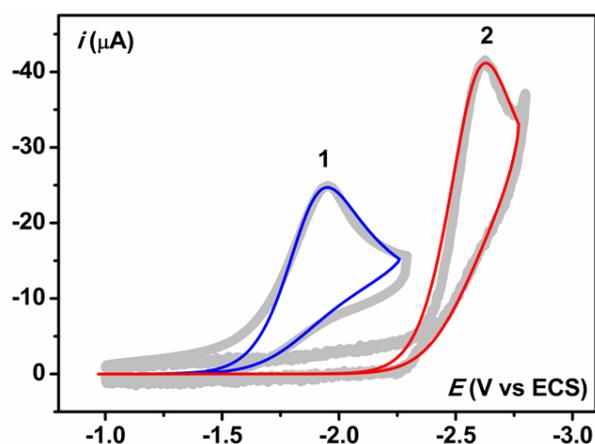


Figure 34. Voltammétrie cyclique des composés **1**, **2** et simulations correspondantes (couleurs). C : 2 mM, ν : 0.2 V/s, T : 22°C, solvant : DMF, électrode : carbone vitreux.

Une différence est observée entre les valeurs des énergies de dissociation des deux molécules. Quelles peuvent être les raisons de cette différence ?

Pour expliquer cette observation nous allons avoir recours à un modèle modifié du transfert d'électron dissociatif que nous avons présenté auparavant dans le paragraphe (III.1). Un modèle plus sophistiqué qui prend en compte les interactions entre les produits fragmentés et leur influence sur la dynamique du transfert d'électron dissociatif est donc présenté ci-après.

IV.5. Interaction attractive entre les fragments du produit

Dans la version originale du modèle du transfert d'électron dissociatif,⁵³ les interactions attractives possibles entre les fragments du produit ont été considérées comme négligeables, et le profil de l'énergie potentielle des produits est supposé purement répulsif. Des interactions de type charge-dipôle entre le radical et la charge formés après coupure de liaison existent généralement en phase gazeuse. Elles deviennent moins importantes quand la polarité du milieu augmente où l'ion est de plus en plus solvato. Le premier modèle est basé sur cette hypothèse. Il est valable pour un transfert d'électron dissociatif dans un milieu environnant polaire où les attractions possibles entre les fragments générés sont presque nulles. Cependant, plusieurs observations ont permis de montrer que ces interactions attractives peuvent rester significatives dans un milieu polaire et avoir une influence importante sur la cinétique du transfert d'électron dissociatif.⁶⁸ Un premier exemple est donné par le 4-cyano bromure de benzyle dont le potentiel du pic en voltammétrie cyclique du qui est plus positif de celui de bromure de benzyle non substituée d'environ 240 mV à une vitesse de balayage de 0.1 V/s. Un effet similaire plus grand encore a été encore observé sur le bromure et le chlorure de phénacyle. Ces observations ont été interprétées par des interactions attractives dans la cage du solvant suffisamment fortes pour concurrencer l'effet de blindage provoqué par le solvant polaire. Celles-ci étant plus importantes en présence d'un groupement attracteur d'électron qui rend l'effet charge/dipôle (et dipôle induit) entre l'anion du groupe partant et le radical neutre encore plus fort. Un autre exemple illustrant l'existence de ces interactions attractives a été fourni par la coupure réductrice du tétrachlorure de carbone dans un groupe de solvants de polarité différente. Les observations expérimentales ont montré des cinétiques de réduction différentes en voltammétrie cyclique selon la polarité du solvant.⁶⁸ Les interactions attractives, deviennent moins importantes, sans disparaître totalement, au fur et à mesure que la polarité du solvant augmente. Elles persistent même dans les solvants très polaires.

Suite à ces observations le modèle du transfert d'électron dissociatif a été modifié de façon à prendre en compte les interactions attractives entre les fragments après coupure de liaison.⁶ Le but étant de voir si les interactions faibles persistantes dans un milieu polaire peuvent diminuer d'une façon importante l'énergie d'activation et par suite augmenter la cinétique de la réaction. L'énergie potentielle des réactifs est décrite, comme avant, par une courbe de Morse. Le profil énergétique du produit est décrit lui aussi par une courbe de Morse mais avec une énergie d'interaction D_p plus faible (figure 35). Un terme correspondant au travail mis en jeu pour faire sortir les fragments de la cage du solvant ΔG_p^0 est introduit dans l'expression de

l'énergie libre des produits. L'intersection entre les deux courbes de Morse permet par la suite de donner l'expression de la barrière d'activation qui est dans ce cas exprimée par :

$$\Delta G^\ddagger = \frac{(\sqrt{D} - \sqrt{D_p})^2 + \lambda_0}{4} \left[1 + \frac{F(E - E^0) - \Delta G_p^0}{(\sqrt{D} - \sqrt{D_p})^2 + \lambda_0} \right]^2 \quad (\text{II.6})$$

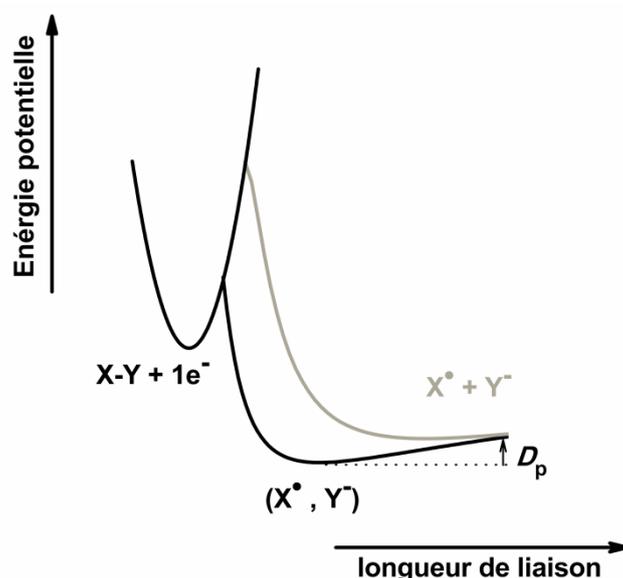


Figure 35. Modèle du transfert d'électron dissociatif prenant en compte les interactions attractives dans la cage du solvant entre les produits fragmentés (en noir). En gris : absence d'interaction entre les fragments.

L'expression de l'énergie d'activation dans ce cas est différente de celle où le transfert d'électron dissociatif ne prend pas en compte les interactions entre les fragments du produit. En comparant les deux on remarque que l'énergie de dissociation D est remplacé par $(\sqrt{D} - \sqrt{D_p})^2$ et que l'énergie libre standard ΔG^0 est remplacée par $(\Delta G^0 - \Delta G_p^0)$.

La différence d'enthalpie entre les fragments séparés et les fragments dans la cage du solvant ΔG_p^0 est exprimé par :

$$\Delta G_p^0 = D_p - T\Delta S_p \quad \text{avec} \quad \Delta S_p = (\Delta S_p)_{\text{fragments}} + (\Delta S_p)_{\text{solvant}}$$

Le terme entropique ΔS_p est la somme d'un premier terme entropique exprimant le désordre créé lors du passage des fragments de l'intérieur de la cage à l'extérieur, et d'un deuxième terme exprimant le désordre correspondant à la réorganisation du solvant lors du passage de la cage à l'extérieur. Le premier terme est positif puisque le produit passe d'un état ordonné à l'intérieur de la cage à un état désordonné à l'extérieur. Alors que le second est négatif, puisque la charge, délocalisée à l'intérieur de la cage à cause des interactions attractives,

devient plus localisée à l'extérieur. Par conséquent nous supposons qu'il y a compensation entre ces deux termes entropiques et que $\Delta G_p^0 \simeq D_p$.

Il est clair d'après l'équation (II.6) que l'attraction entre la paire radical/anion issue de la coupure de liaison a une influence importante sur la dynamique de la réaction. Par exemple si D_p représente 4% de D , la barrière intrinsèque sera abaissée de 20%. Cette interaction attractive affecte en même temps la force motrice et l'énergie d'activation comme le montre l'illustration du modèle modifié dans la figure 35.

IV.6. Modélisation des structures par chimie quantique

Le modèle décrit ci-dessus va nous permettre d'expliquer la différence d'énergie de dissociation observée entre les composés **1** et **2**, et par la suite l'écart de 700 mV entre les deux vagues contrairement à ce qui a été prévu initialement. Des interactions attractives sont supposées être présentes dans le cas du composé **2** entre le radical et l'anion. Ceci n'est pas le cas pour le composé **1** où le transfert de proton se fait dans la même étape avec le transfert d'électron et la coupure de liaison. Dans le but de démontrer la présence de telles interactions en phase gazeuse nous avons fait des calculs quantiques (annexe VI). Les calculs sont faits sur une structure plus simplifiée, où le *tert*-butyl cyclohexyle de la molécule est remplacé par deux protons. Les structures considérées sont présentées dans la figure 36.

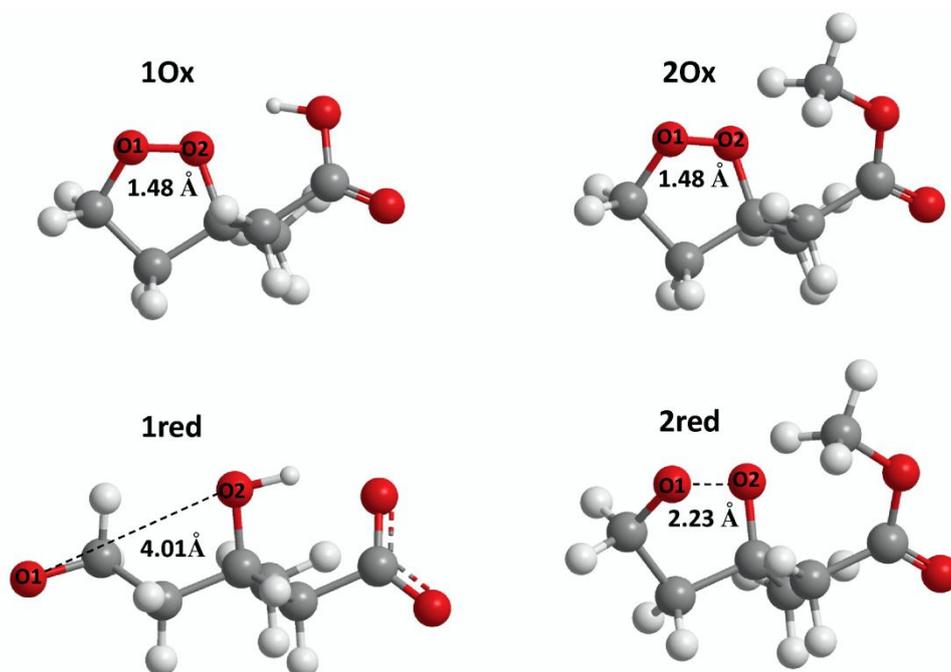


Figure 36. Structures optimisées des formes oxydées et réduites des composés **1** et **2** obtenues par calcul DFT.

La distance entre les atomes d'oxygène après réduction n'est pas la même entre les deux produits. O₁ et O₂ sont plus éloignés dans le composé **1** que dans le composé **2**, ce qui est en accord avec l'absence des interactions attractives dans le premier cas et leur présence dans le

deuxième. Une énergie d'interaction dans la phase gazeuse de 0.2 eV a été calculée pour le composé **2**. Elle a été trouvée à partir de la différence d'énergie entre la molécule **2** après coupure de liaison où l'interaction entre O^\bullet et O^- existe (structure 2red, figure 36), et celle où les atomes d'oxygène O_1 et O_2 sont plus éloignés (structure 2red-b, figure 37). L'interaction entre les oxygènes de cette dernière molécule est supposée être nulle.

Une partie importante de cette énergie va être dissipée dans le solvant polaire, le DMF. D'après l'équation (II.6) il suffit une énergie restante $D_p = 0.05$ eV pour pouvoir expliquer la différence entre $D(1)$ et $D(2)$.

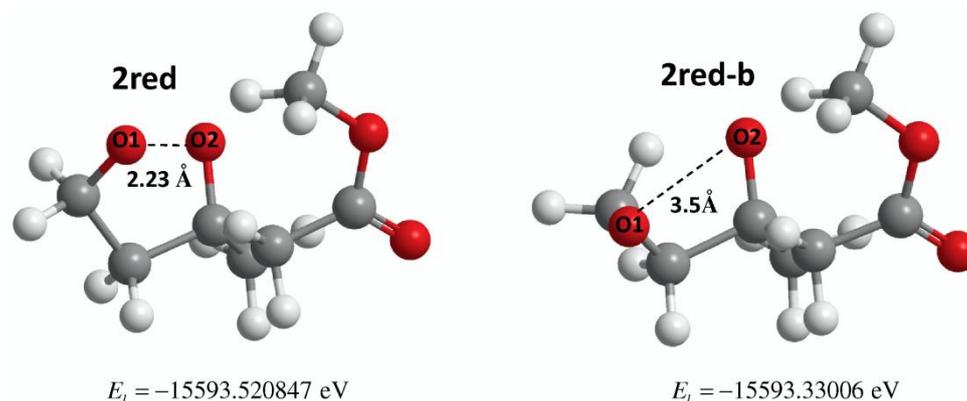


Figure 37. Structure optimisée du composé **2** réduit, « forme fermée » (2red) et « forme ouverte » (2red-b).

Donc les interactions attractives persistent entre le radical O^\bullet et l'anion O^- après la réduction dissociative de la liaison O-O du composé **2**. Ces interactions, même si elles sont minimisées dans le milieu polaire, sont capables d'affecter de façon importante la dynamique du transfert d'électron en termes de force motrice et de barrière intrinsèque. Par conséquent la différence de 700 mV entre les deux pics de réduction des composés, plus faible que prévue, peut être expliquée dans ce cadre. La réduction du composé **2** est devenue plus facile grâce aux interactions attractives et le potentiel de pic de la vague est par la suite avancé vers les valeurs positives.

IV.7. Conclusion

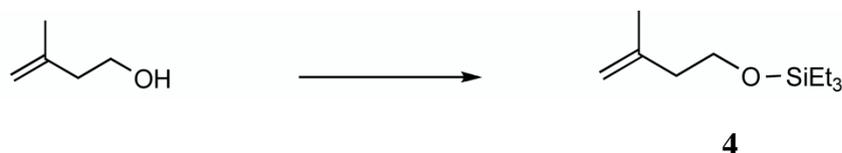
En conclusion, les mécanismes des différents composés ont été identifiés. Le composé **2** suit le chemin d'un transfert électronique dissociatif concerté suivi par une seconde étape de transfert de proton. Par contre les composés **1** et **3** se réduisent selon un mécanisme « tout concerté ».⁶⁹ Un tel mécanisme implique une seule étape de concertation entre un transfert d'électron, une coupure de liaison et un transfert de proton. Des expériences en voltammétrie cyclique ont permis d'identifier le mécanisme correspondant à chacun des composés. Un décalage de potentiel de pic de 1.1 V était attendu entre les composés **1** et **2**. Celui-ci

correspond à une stabilisation du produit **1** dans la première étape de réduction, par protonation, par rapport au produit **2** protoné dans une étape ultérieure distincte de la réduction. Contrairement à ce qui a été prévu une différence de 700 mV a été observée. Cette différence peut être expliquée par une interaction de type charge dipôle qui existe entre le radical et l'anion après réduction, dans le cas du composé **2**, et qui est absente pour **1**. La présence d'une telle interaction influence d'une façon importante la cinétique de la réaction en abaissant l'énergie d'activation.⁶⁸ Elle a été confirmée par une énergie de dissociation plus grande pour **2** que pour **1** (estimée par simulation) et une distance plus importante entre les atomes d'oxygène après réduction (estimée par des calculs quantiques).

V. Partie expérimentale

Le mode opératoire selon lequel la synthèse est faite est décrit ci-dessus. Cette synthèse a été décrite par Woerpel et Ramirez.⁵⁴ Des modifications ont été apportées concernant notamment les méthodes de purification et de révélation des produits sur plaque CCM.

Les données correspondantes à la caractérisation par spectroscopie RMN sont reportées dans l'ordre suivant : les déplacements chimique (ppm), la multiplicité (s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, m = multiplet), les constantes de couplage (Hz) et l'intégration. Les produits non fluorescents (**1**, **2** et **3**) sont révélés par chromatographie sur couche mine (CCM) avec le mélange X préparé avec : 0.5 g de vanilline + 0.5 mL de H₂SO₄ + 9 mL d'éthanol. Le dichlorométhane est purifié puis distillé avant d'être utilisé selon la procédure suivante : un volume de 1 litre de solvant est lavé avec 3×100 mL de H₂SO₄ jusqu'à la disparition de la couleur jaune de l'acide, 3×100 mL d'eau, 2×100 mL d'une solution Na₂CO₃ (5 %), 1×100 mL d'une solution saturée de NaHCO₃ et finalement un lavage avec de l'eau est effectué jusqu'à la neutralisation. Pré-séché avec du CaCl₂ le dichlorométhane est ensuite distillé sous argon en présence de CaH₂ puis conservé à l'abri de la lumière en présence de tamis moléculaire 4 Å. Du fait de l'instabilité des peroxydes qui peut conduire à des réactions explosives, les synthèses sont faites sur de petites quantités en évitant les longues expositions à la lumière et le chauffage à haute température.

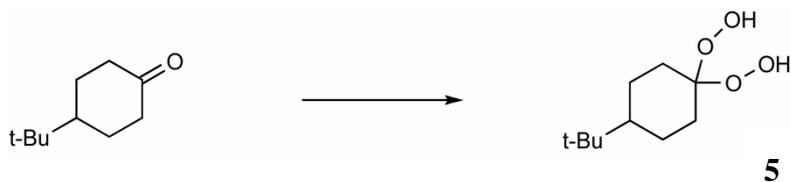


Triéthyle-(3-méthyle-but-3-enyloxy)-silane (**4**)

Au 3-méthyle-3-buten-1-ol (2 mmol, 0.2 mL) mis sous argon dans un Schlenk est ajouté 20 mL de DMF anhydre. La solution est traitée avec de la triéthylamine (2.2 mmol, 0.31 mL) puis avec du triéthyle chlorosilane (2.2 mmol, 0.37 mL). Un précipité blanc de HNEt₃Cl se forme. La réaction est laissée à température ambiante pendant 24 h. 20 mL de pentane sont

ajoutés à la solution qui est ensuite filtrée sur Büchner et lavée avec 3×20 mL de pentane. Les deux phases sont séparées et la phase organique est lavée avec 3×20 mL d'une solution saturée de NaHCO₃ (froid), 1×10 mL de HCl (froid) puis une fois encore avec 1×10 mL d'une solution saturée de NaHCO₃, et ensuite séchée avec du Na₂SO₄. Le solvant est évaporé à sec. Le produit obtenu est purifié sur colonne de silice (100 % pentane, révélation des CCM avec de l'iode). On obtient une huile incolore (0.37 g, 1.85 mmol, 93%). Le produit est conservé à 4 °C.

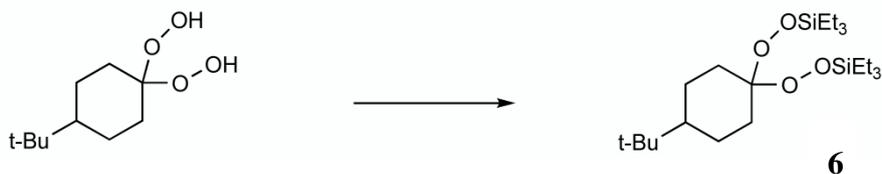
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, δ): 4.76 (m, 1H), 4.70 (m, 1H), 3.71 (t, *J* = 7.2, 2H), 2.26 (t, *J* = 7.2, 2H), 1.74 (s, 3H), 0.96 (t, *J* = 7.9, 9H), 0.60 (q, *J* = 7.8, 15.8, 6H).



1,1-dihydroperoxide-4-*tert*-butylcyclohexane (5)

Une solution de 4-*tert*-butylcyclohexanone (6.48 mmol, 1 g) sur tamis moléculaire (1 g, 3 Å) dans 30 mL de CH₂Cl₂ est traitée avec 37 mL d'acide formique (99 %) et 9 mL de peroxyde d'hydrogène (50 %). Le mélange est mis sous agitation pendant 3 minutes *précisément* à température ambiante. La réaction est ensuite stoppée par l'ajout de 40 mL d'eau refroidie à 4 °C. Les deux phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec 3×50 mL de CH₂Cl₂. La phase organique est séchée avec du Na₂SO₄ et le solvant évaporé à sec. Le solide blanc obtenu est analytiquement pur (1.3 g, 6.36 mmol, 98 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, δ) : 8.51 (s large, 2H), 2.30 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.25 (m, 2H), 1.06 (m, 1H), 0.87 (s, 9H).



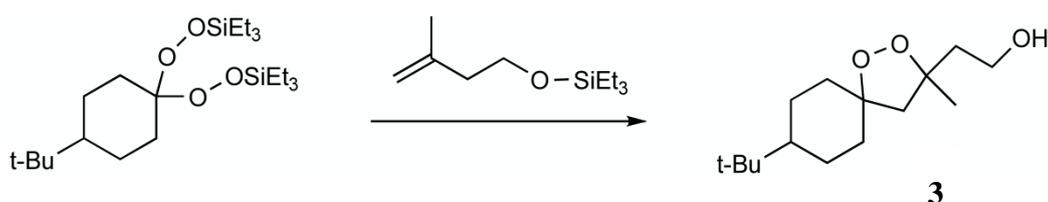
1,1-triéthylesilylperoxide-4-*tert*-butylcyclohexane (6)

Le peroxyctal **2** est pesé (4 mmol, 0.8 g), mis dans un Schlenk sous argon puis dissous dans 10 mL de DMF anhydre. De la triéthylamine (10 mmol, 1.41 mL), de la 4-diméthylaminopyridine (0.2 mmol, 0.025 g dissoute dans 2 mL de DMF) et du triéthylesilyl trifluoromethanesulfonate (10 mmol, 2.26 mL) sont ajoutés successivement. La réaction est mise sous agitation à température ambiante pendant 24 h. 100 mL de pentane/H₂O (1/1) refroidis à 4 °C sont ensuite ajoutés. Les deux phases sont séparées et la phase aqueuse est

extraite avec 3×30 mL de pentane. La phase organique est séchée avec du Na₂SO₄ puis évaporée à sec. Le produit faiblement fluorescent est purifié sur colonne de silice avec 100 % pentane. Le produit obtenu est une huile incolore (1.11 g, 2.6 mmol, 64 %).

Autre méthode : le peroxyacétal **2** (9.7 mmol, 2 g) mis sous argon dans un Schlenk est dissous dans 50 mL de DMF anhydre. De la triéthylamine (21.54 mmol, 3 mL) puis du triéthyle chlorosilane (21.54 mmol, 3.6 mL) sont ajoutés progressivement. Un précipité blanc se forme. La réaction est laissée sous agitation pendant 24 h. 40 mL de pentane sont ensuite ajoutés. La solution est filtrée sur Büchner puis le solide blanc est lavé avec 3×40 mL de pentane. Le filtrat est récupéré et les deux phases sont séparées. La phase organique est lavée avec 3×30 mL d'une solution saturée de NaHCO₃ (froid), 1×20 mL de HCl (froid), puis encore une fois avec 1×20 mL de NaHCO₃ et ensuite séchée avec du Na₂SO₄. Le solvant est évaporé à sec. Le produit obtenu est purifié sur colonne de silice (100 % pentane). On obtient un produit sous forme d'une huile incolore (2.85 g, 6.6 mmol, 68 %).

¹H RMN (400 MHz, C₆D₆, δ) : 2.6 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.39 (m, 4H), 1.14 (t, *J* = 7.9, 9H), 1.10 (t, *J* = 7.9, 9H), 0.87 (m, 1H), 0.86 (q, *J* = 8.0, 6H), 0.83 (s, 9H), 0.78 (q, *J* = 8.0, 6H).

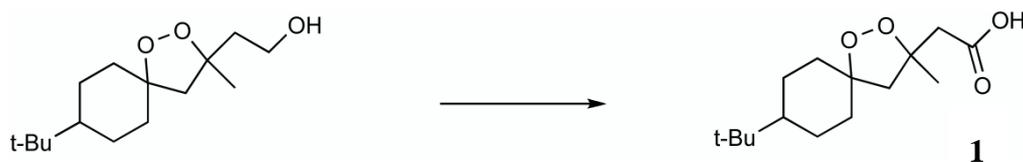


2-(8-*tert*-butyl-1,2-dioxaspiro[4.5]dec-3-yl)-ethanol (**3**)

Dans un Schlenk bien sec mis sous argon contenant 10 mL de CH₂Cl₂ distillé sont ajoutés le produit **1** (0.73 mmol, 0.147 g) et le produit **3** (0.25 mmol, 0.08 g). La solution est laissée pour refroidir dans un bain d'éthanol + azote liquide à -78 °C pendant 15 minutes, puis elle est traitée avec du tétrachlorure d'étain (0.5 mmol, 0.48 mL, solution à 1 M de SnCl₄ dans CH₂Cl₂) ajouté goutte à goutte. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation pendant 3 h jusqu'à ce que la température remonte à -3 °C. La réaction est stoppée en ajoutant de l'eau froide à 0 °C. L'extraction de la phase aqueuse est ensuite faite avec 3×40 mL de CH₂Cl₂. La phase organique est séchée avec Na₂SO₄ puis évaporée. Le produit non fluorescent est révélé sur CCM avec le mélange X. Après purification sur colonne de silice (cyclohexane 100 %, puis un cyclohexane/acétate d'éthyle 9/1), le produit est obtenu sous forme d'un solide visqueux incolore (0.04 g, 0.156 mmol, 62 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, δ) : 3.77 (m, 2H), 2.21 (d, *J* = 11.9, 1H), 2.08 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.79 (ddd, *J* = 14.3, 6.6, 5.6, 1H), 1.59 (m, 2H), 1.46 (m, *J* = 13.5, 4.1, 1H), 1.39 (m,

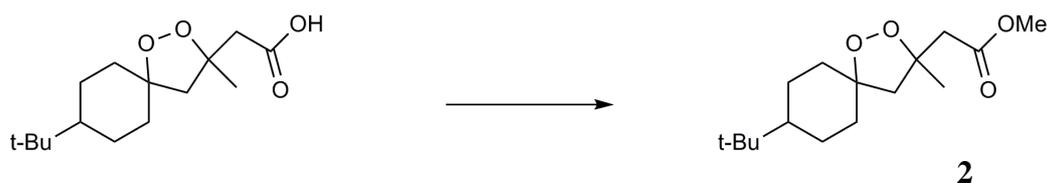
1H), 1.34 (s, 3H), 1.26 (m, 2H), 0.96 (m, 1H), 0.82 (s, 9H); IR : 3383.71 cm⁻¹; CG/SM (ESI) m/z : 255.88.



2-(8-*tert*-butyl-1,2-dioxaspiro[4.5]dec-3-yl)-acide acétique (1)

Le produit 4 (0.156 mmol, 0.04 g) est dissous dans 1 mL de CCl₄ et 1 mL d'acétonitrile. L'acide périodique est ensuite ajoutée (0.374 mmol, 0.085 g) puis 0.6 mL d'eau distillée et une pointe de spatule de RuCl₃, H₂O sont ajoutés. Le mélange est mis sous forte agitation pendant 2 h puis dilué avec 20 mL d'eau et 20 mL de CH₂Cl₂. Les deux phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite avec 3×20 mL de CH₂Cl₂. La phase organique est ensuite séchée avec Na₂SO₄ puis évaporée. Le produit est filtré sur célite après dilution dans du dichlorométhane puis purifié sur plaque préparative (cyclohexane/acétate d'éthyle 7/3). Le produit obtenu est un solide blanc (0.04 g, 0.148 mmol, 95 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, δ) : 12-7(large s, 1H), 2.77 (d, *J* = 14.9, 1H), 2.71 (d, *J* = 14.7, 1H), 2.41 (d, *J* = 12.4, 1H), 2.12 (m, 2H), 1.94 (m, 1H), 1.61 (m, 2H), 1.51 (m, *J* = 13.7, 4.1, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.34 (m, 2H), 1.22 (m, 1H), 0.96 (m, 1H), 0.83 (s, 9H); ¹³C RMN (100.6 MHz, CDCl₃, δ) : 174.4, 85.0, 83.2, 56.6, 47.0, 43.8, 36.0, 35.7, 32.3, 27.5, 23.9, 23.7, 23.5; IR : 2866.5 cm⁻¹, 1695.9 cm⁻¹.



2-(8-*tert*-butyl-1,2-dioxaspiro[4.5]dec-3-yl)-acide acétique méthyle ester (2)

Au produit 5 (0.063 mmol, 0.017 g) dissous dans 1 mL d'hexane et 1 mL de méthanol est ajouté le triméthylsilyl diazométhane (0.12 mmol, 0.06 mL, solution à 2 M dans l'hexane). Le mélange est mis sous agitation à température ambiante pour 30 minutes. L'acide acétique est ensuite ajouté goutte à goutte jusqu'à la disparition de la couleur jaune puis les solvants sont évaporés. Le produit est purifié sur plaque préparative de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle 9/1). Le produit obtenu est un solide visqueux (3.8 mg, 0.013 mmol, 21 %).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃, δ) : 3.69 (s, 3H), 2.74 (d, *J* = 14.6, 1H), 2.64 (d, *J* = 14.4, 1H), 2.43 (d, *J* = 12.4, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.59 (m, 2H), 1.51 (m, *J* = 13.6, 4.3, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.34 (m, 2H), 1.23 (m, *J* = 12.3, 3.8, 1H), 0.95 (m, 1H), 0.83 (s, 9H).

VI. Conclusion

Un mécanisme « tout concerté » est mis en évidence pour la première fois dans un système de peroxyde organique qui subit une coupure réductrice électrochimique, en présence d'un groupe acide à proximité. Il engage une concertation totale entre un transfert d'électron, une coupure de liaison et un transfert de proton.

Les études expérimentales par voltammétrie cyclique ont permis de démontrer l'occurrence de ce type de mécanisme, par comparaison entre le cycloperoxyde possédant le bras d'acide et un autre où la fonction acide est remplacée par un groupe méthoxy. Le décalage important (de 700 mV) observé entre les potentiels de pic des deux composés constitue un indice clair que l'étape de transfert de proton est concertée avec le transfert d'électron dissociatif. Autrement, le gain thermodynamique apporté par l'étape de protonation ne serait pas exprimé dans la cinétique de la réaction et les potentiels de pic seraient identiques pour les deux composés, ou légèrement décalés. L'écart de potentiel moins important que prévu (1.1 V) est expliqué par une détermination des paramètres intrinsèques par simulation et interprété par des calculs quantiques. Une interaction entre les fragments après coupure de liaison existe dans le cas du cycloperoxyde accrochant la fonction méthoxy et diminue la barrière d'activation de celui-ci. Un modèle a été conçu pour analyser la cinétique des réactions de transfert d'électron concerté en même temps avec la coupure de liaison et le transfert de proton. Il constitue une combinaison entre le modèle déjà établi pour décrire la dynamique du transfert d'électron dissociatif concerté et celui du transfert d'électron concerté avec le transfert de proton. La relation entre la barrière d'activation et la force motrice est quadratique. L'énergie de réorganisation est formée d'une énergie de réorganisation du solvant et d'une énergie de réorganisation interne d'un côté, et de l'énergie de dissociation homolytique de la liaison d'un autre côté. Le facteur pré-exponentiel inclut à la fois la probabilité de transfert d'électron et de proton.

A noter qu'un effet cinétique isotopique très faible est attendu dans un mécanisme « tout concerté ». Ce mécanisme implique une coupure des atomes lourds dans l'étape cinétiquement déterminante, donc une énergie de réorganisation plus importante par rapport à un CPET. Pour franchir cette barrière intrinsèque il faut une force motrice importante. Par conséquent l'état de transition ressemble plus à l'état initial et l'intersection des profils énergétiques des réactifs et des produits devient proche de l'énergie du point zéro. Il s'ensuit que le recouvrement des fonctions d'onde vibrationnelles de proton à l'état de transition est plus important et insensible à la substitution de H par D.

Ces résultats peuvent jouer un rôle important dans l'amélioration de l'efficacité des systèmes biomimétiques utilisés dans l'activation de la liaison O-O, ou d'autres types de liaison, et qui

sont impliqués dans les défis de l'énergie contemporaine. Ils peuvent être de même utiles dans la conception des molécules à visée thérapeutique comme par exemple les antipaludiques qui sont activés par une première étape de réduction de la liaison O-O par l'hème libre. A noter finalement que ces résultats peuvent contribuer à la compréhension de processus biochimiques dont un grand nombre implique un transfert d'électron couplé à une coupure de liaison et un transfert de proton.

CHAPITRE III

DISCUSSION

Dans les deux chapitres précédents nous avons présenté l'étude faite sur deux systèmes bio-inspirés qui impliquent un transfert couplé d'électron et de proton. Le premier est l'oxydation d'une guanine lorsqu'elle est appariée à une cytosine par trois liaisons hydrogène.⁷⁰ Le second correspond à la réduction d'une liaison O-O liée par liaison hydrogène à un bras d'acide carboxylique.⁶⁹ Dans les deux systèmes l'association de l'accepteur ou du donneur de proton à la molécule peut être vu comme un assemblage de type *Hangman*. Celui-ci est défini comme une construction dans laquelle une fonctionnalité acide ou basique est positionnée en face de la molécule redox.⁷¹ Un assemblage de type non-*Hangman* correspondra par la suite à un donneur ou un accepteur de proton libre de diffuser en solution. Cet assemblage qui permet d'orienter et de minimiser la distance entre le donneur et l'accepteur de proton est supposé être favorable pour un passage du proton sous la barrière par effet tunnel et par conséquent favoriser un mécanisme concerté. Cependant, bien que les deux systèmes étudiés soient de type *hangman*, le premier suit un mécanisme séquentiel alors que le second prend la voie concertée. Pourquoi observe-t-on cette différence de comportement entre les deux systèmes? Quels sont les facteurs contrôlant le passage par un mécanisme concerté? L'effet *hangman* n'est-il pas suffisant? A-t-il une influence sur la réaction d'oxydoréduction dans un mécanisme séquentiel? Nous allons dans ce qui suit essayer de répondre à ces questions en s'appuyant sur les systèmes que nous avons étudiés et sur d'autres publiés dans la littérature. On conclura cette partie en établissant un lien entre le modèle *hangman* et l'efficacité des systèmes enzymatiques.

L'oxydation de la guanine lorsqu'elle est complexée à la cytosine (GH...C), comme nous l'avons vu dans le premier chapitre, suit un chemin séquentiel dans lequel les transferts d'électron et de proton s'effectuent dans deux étapes successives. Le transfert électronique est lent, il est suivi par une réaction chimique de transfert de proton vers la cytosine associée. Celle-ci n'a aucun effet sur l'oxydation de la guanine, ce qui est normal dans le cadre d'un transfert lent. Si le système était rapide il serait influencé par la vitesse de la réaction chimique qui suit et on aurait vu un effet d'association de la base. Un système récemment publié permet de fournir un exemple d'un système EPT dans lequel le transfert électronique rapide est affecté par la vitesse de protonation.⁷¹ Celui-ci correspond à un complexe *hangman* de type métallo-porphyrine formé d'un macrocycle redox (porphyrine de cobalt) lié à un squelette de xanthène auquel est attaché un groupe donneur de proton disposé en face du macrocycle. La comparaison dans ce travail a été faite entre deux complexes nommés **1-Co** (dans lequel une fonction acide carboxylique est attachée au xanthène) et **2-Co** (dans lequel l'acide carboxylique est remplacé par un brome). Ils sont représentés sur la figure 38.

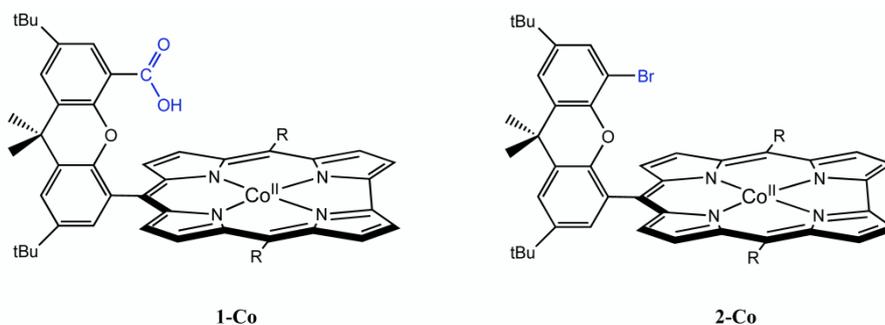


Figure 38. Complexes de Cobalt. R : C₆F₆.⁷¹

La réduction de ces deux composés en voltammétrie cyclique montre une première vague réversible (-1.1 V) qui correspond au couple Co(II)/Co(I) suivie par une seconde vague de réduction de Co(I) en Co(0). On remarque que le potentiel de pic de la vague de réduction de **1-Co** (courbe noir) est décalé positivement, de 200 mV à peu près, par rapport à celui du **2-Co** en présence d'un acide carboxylique en solution (courbe verte).

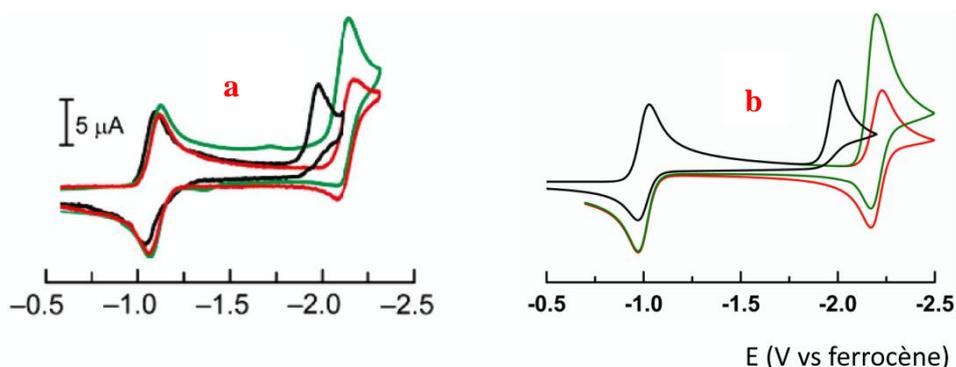


Figure 39. a : 0.5 mM **1-Co** (noir), **2-Co** (rouge), et **2-Co** en présence de 0.5 mM acide benzoïque (vert), $\nu = 0.1$ V/s, acétonitrile, 0.1 M Nbu₄PF₆, électrode de travail : carbone vitreux, électrode de référence : Ag/AgNO₃.⁷¹

b : simulations.

Quand le transfert électronique est rapide et suivi d'une réaction chimique, son efficacité est affectée par la vitesse de cette réaction chimique. Les potentiels de pic dans le cas d'un système *hangman* (E_p^I) et non-*hangman* (E_p^{II}) sont exprimés par⁶ :

$$E_p^I = E_I^0 - 0.78 \frac{RT}{F} + \frac{RT}{2F} \ln \left(\frac{RT}{F} k_1 \right)$$

$$E_p^{II} = E_{II}^0 - 0.78 \frac{RT}{F} + \frac{RT}{2F} \ln \left(\frac{RT}{F} k [AH] \right)$$

k et k_1 sont les vitesses de protonation et $[AH]$ est la concentration de l'acide libre en solution. Le processus le plus efficace dépend donc de la comparaison entre $k[AH]$ et k_1 si on néglige l'effet de la liaison hydrogène sur les potentiels standards. Une simulation des réponses

électrochimiques des composés (figure 39b) permet d'estimer les constantes de vitesse de protonation : $k_1 = 10^7 \text{ s}^{-1}$ et $k = 10^5 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$. En comparant ces vitesses on voit qu'il faut une concentration de 10^2 M pour surpasser l'effet *hangman* qui assure une pré-organisation du donneur de proton à une distance proche du centre redox. Donc un système de type *hangman* est capable d'influencer l'efficacité de l'oxydation ou la réduction dans un mécanisme séquentiel si le transfert électronique est rapide. L'effet est au contraire annihilé si le transfert est lent comme c'est le cas pour l'oxydation de la guanine associée à la cytosine.

La question que l'on peut se poser alors est la suivante: pourquoi le transfert couplé électron/proton dans la paire GH...C n'est-il pas concerté ? L'association rigide de la cytosine à la guanine par trois liaisons H n'est pas suffisante pour rendre le mécanisme concerté, pourtant dans plusieurs autres systèmes un assemblage de type *hangman* a permis de favoriser la voie concerté. Parmi ces systèmes nous pouvons citer l'exemple d'une molécule qui a été étudiée au laboratoire, le *tert*-butylphénol ortho substitué par une amine⁷² (figure 40). Il a été démontré grâce aux études d'effet cinétique isotopique et par simulation que l'oxydation de ce composé s'effectue selon un mécanisme concerté (figure 40), alors que le *tert*-butylphénol en présence d'une pyridine dans le milieu s'oxyde suivant un chemin séquentiel.

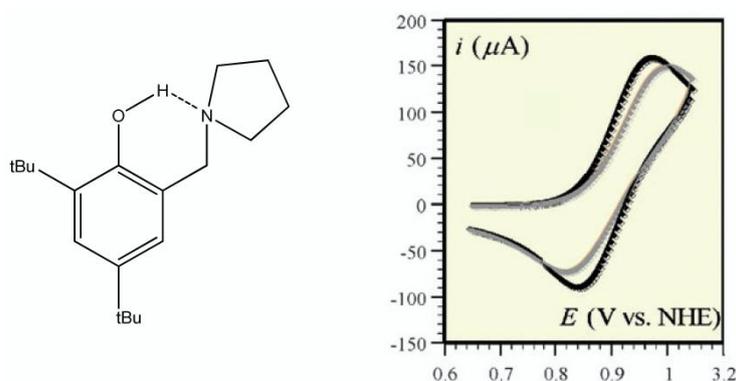


Figure 40. Gauche : structure du *tert*-butylphénol ortho substitué. Droite : Effet cinétique isotopique dans l'acétonitrile en présence de méthanol (noir) et méthanol deutéré (gris).^{16a}

Notre propre étude sur le système guanine-cytosine et les exemples que nous venons de citer nous permettent de conclure qu'un assemblage de type *hangman* est important pour favoriser un transfert de proton concerté, mais n'est pas suffisant. La force de l'acide ou de la base mise en face de la molécule redox et par conséquent le gain thermodynamique acquis par l'étape du transfert de proton, joue un rôle important. En regardant la différence de *pKa* entre le radical cation de la guanine (3.9) et la cytosine (4.3) dans l'eau, on voit que celle-ci est faible (0.4 unités *pKa*), ce qui correspond à 0.24 eV d'écart en termes d'énergie. Ceci nous donne l'idée d'une thermodynamique du transfert de proton qui n'est pas extrêmement favorable et permet

ainsi d'expliquer pourquoi un mécanisme concerté ne l'emporte pas sur le mécanisme séquentiel dans le cas de la paire GH...C.

La réduction d'une molécule de cycloperoxyde assistée par la présence d'un acide carboxylique lié à la molécule est le deuxième système qui a été étudié au cours de cette thèse. La coupure réductrice de la liaison O-O est dans ce cas concertée avec le transfert de proton. L'association dans ce composé est de type *hangman* et le donneur de proton est suffisamment acide pour déclencher le mécanisme « tout concerté », le gain de force motrice apporté par le transfert de proton est important dans ce cas (1.1 eV). La situation pour ce composé ressemble à celle du *tert*-butylphénol ortho substitué par une amine.

Il est important de noter qu'un assemblage de type *hangman* n'est pas absolument nécessaire pour observer un mécanisme concerté. L'effet *hangman* peut, en effet, être égalé par de fortes concentrations d'acide ou de base libre en solution. L'oxydation du tri-*tert*-butylphénol dans l'eau s'effectue, par exemple, selon un mécanisme concerté, dans lequel le proton est transféré à l'eau ou à la base d'un tampon.^{16c}

Donc, la force du donneur ou d'accepteur de proton est la raison principale pour laquelle le comportement est différent entre le complexe GH...C et le cycloperoxyde. Si on change la force de la base appariée à la guanine peut-on pousser le système à suivre la voie concertée ? A cet égard des expériences peuvent être envisagées en modifiant la basicité de la cytosine par greffage de groupes donneurs d'électron. Mais il faut faire attention puisque plus on augmente la basicité de la molécule plus on facilite son oxydation ce qui peut conduire à l'oxydation de la base en premier. Dans le cas du système cycloperoxyde, l'acide carboxylique aurait a priori pu se réduire avant le peroxyde. Le fait que la liaison O-O subisse un transfert d'électron dissociatif concerté a permis d'avancer la vague de réduction vers les valeurs positives et d'assurer un écart suffisant avec la vague de réduction de l'acide carboxylique.

En conclusion, deux conditions sont nécessaires pour favoriser un mécanisme concerté :

- 1-** La proximité du groupe donneur ou accepteur de proton par rapport au centre redox. Une distance minimale est nécessaire pour que le proton soit transféré sous la barrière par effet tunnel. Cette proximité peut être assurée par un assemblage de type *hangman* qui contraint l'acide ou la base à être disposé en face de la molécule redox. A noter qu'un effet *hangman* peut être compensé par une quantité importante de donneur ou d'accepteur de proton. Cependant cette condition n'est pas suffisante pour déclencher un mécanisme concerté.
- 2-** La force de l'acide ou de la base mise en œuvre joue un rôle important. Le groupe donneur ou accepteur de proton doit être suffisamment fort pour induire une thermodynamique favorable, sinon le chemin concerté ne sera pas suivi même si une géométrie de type *hangman* assure un environnement favorable au *tunneling* du proton.

Le proton, dans un mécanisme concerté, est transféré par effet tunnel sous la barrière. La dynamique du transfert de proton dans ce phénomène est traitée d'une façon quantique, et résulte de la dualité onde/corpuscule de la matière. Le transfert s'effectue quand la probabilité de trouver une particule « sous la barrière » dans le site du réactif se recouvre avec la probabilité de la trouver « sous la barrière » dans le site des produits.⁵² L'hydrogène est un atome léger avec une grande incertitude sur sa position. Une mesure de cette incertitude et par la suite de « l'étalement spatial » du proton est exprimée par la longueur d'onde de deBroglie ($\lambda = h/\sqrt{2mE}$, où h est la constante de Planck, m est la masse de la particule et E son énergie). Quand l'énergie de la liaison impliquant l'atome d'hydrogène augmente, elle arrive à une position où les longueurs d'onde de ses particules dépassent la largeur de la barrière, à ce point le transfert de proton est effectué sans atteindre l'état de transition.⁷³ Supposons une énergie de 20 kJ/mol, la longueur d'onde calculée correspondante est de 0.63 Å. Pour des distances inférieures à 1 Å, le proton est facilement transféré sous la barrière par effet *tunnel*.⁷⁴ Donc la probabilité du transfert de proton sous la barrière dépend fortement de la largeur de cette barrière, ou autrement dit de la distance entre le donneur et l'accepteur de proton. A cet égard, l'effet *hangman* joue un rôle important dans l'occurrence et l'efficacité de *tunneling*. Cet effet n'est-il pas d'ailleurs derrière l'efficacité très importante des systèmes enzymatiques ?

Une enzyme est une protéine possédant une poche catalytique, une cavité dans laquelle s'effectuent les réactions enzymatiques. Dans son site actif elle impose un environnement bien organisé permettant de contrôler et d'orienter les substrats à l'intérieur, dans le but d'accélérer la vitesse des réactions chimiques. Les réactions de transfert de proton couplé au transfert d'électron ont une grande importance dans les processus catalytiques. L'évidence de l'implication de l'effet quantique dans la dynamique du transfert de proton dans ces processus continue à émerger.⁷³ La grande efficacité d'une enzyme et sa spécificité ont toujours intrigué les scientifiques, des recherches ont été consacrées dans le but de révéler la force du travail catalytique. La stabilisation de l'état de transition a constitué un concept important pour expliquer comment fonctionne une enzyme.⁷⁵ Selon ce concept une interaction forte existe entre l'enzyme et le substrat à l'état de transition ce qui permet de minimiser la barrière d'activation. Une attention particulière a été récemment consacrée au rôle possible du *tunneling* du proton sous la barrière dans l'efficacité du travail enzymatique.⁷⁶ Les structures des sites actifs des enzymes, de mieux en mieux caractérisées, montrent une disposition, de type *hangman*, des groupes acide ou basique en face des molécules redox. Pour promouvoir un transfert de proton par effet tunnel, la poche catalytique de l'enzyme est organisée de telle façon à favoriser la proximité des fragments réagissant et minimiser la distance entre le

donneur et l'accepteur de proton. La réaction catalytique n'aura pas la même efficacité en solution sauf si les réactifs sont disposés dans une géométrie bien organisée, à des distances bien déterminées permettant d'optimiser les transformations chimiques comme par exemple le *tunneling* du proton.

CONCLUSION GENERALE

Deux systèmes bio-inspirés ont été étudiés par électrochimie directe en voltammétrie cyclique, l'oxydation d'une paire de base guanine-cytosine et la réduction d'un cycloperoxyde assistée par la présence d'un groupe donneur de proton. Le premier système associe le transfert d'électron au transfert de proton, alors que le second implique en plus de ces deux réactions, une coupure de liaison.

La guanine et la cytosine ont été modifiées, en accrochant le groupe *tert*-butyldiméthylsilyl dans le but de les rendre solubles dans le chloroforme. Ce dernier est un milieu favorable pour la formation des liaisons hydrogène entre les paires de base. L'appariement entre les bases modifiées (GH et C) n'a aucun effet sur le potentiel d'oxydation de la guanine comparé à GH libre en solution, contrairement à ce qui a été publié dans la littérature.^{21a} Le seul effet observé est le passage d'une stœchiométrie de 0.5 électron (pour la guanine seule) à des valeurs supérieures à un en présence de concentrations croissantes en cytosine. Un comportement similaire est observé pour l'oxydation de GH en présence de 2,6-lutidine (L), une base encombrée qui n'est pas capable de se lier à la guanine par liaison hydrogène. Ceci a été expliqué par une compétition entre deux mécanismes possibles, après la déprotonation du radical cation ($G^{\bullet+}$) en radical neutre (G^{\bullet}) : la dimérisation du radical neutre, et son oxydation à la surface de l'électrode (mécanisme ECE). Ce dernier mécanisme est favorisé lorsque la concentration de la base augmente permettant ainsi le passage à une stœchiométrie de deux électrons. La réaction d'oxydation de GH en présence de base est cinétiquement contrôlée par l'étape de transfert électronique, elle s'effectue selon un mécanisme séquentiel (EPT) où la première étape de transfert d'électron est suivie par un transfert de proton. Ceci a été confirmé par des études en fonction de la vitesse de balayage et par l'absence d'effet cinétique isotopique.

La coupure réductrice d'une liaison O-O assistée par la présence d'un groupe donneur de proton a été étudiée. Une comparaison a été faite entre un cycloperoxyde possédant un bras qui porte un acide carboxylique (**1**) et un autre dans lequel la fonction acide est remplacée par un groupe ester (**2**). En voltammétrie cyclique un décalage de 700 mV a été observé entre les potentiels de pic des composés **1** et **2**, le cycloperoxyde **1** étant plus facilement réductible. Ce décalage important indique que ce dernier se réduit selon un mécanisme appelé « tout concerté » dans lequel le transfert d'électron, la coupure de liaison et le transfert de proton sont concertés. Un nouveau modèle permettant de décrire la dynamique de telles réactions a été établi. La relation entre la barrière d'activation et la force motrice est quadratique, elle a la forme générale de la loi de Marcus-Hush. L'énergie de réorganisation dans ce cas implique la somme d'une énergie de réorganisation interne et celle du solvant d'un côté, et l'énergie de

dissociation homolytique de la liaison d'un autre côté. Le facteur pré-exponentiel traduit simultanément la probabilité du transfert de l'électron et du proton. L'absence d'effet cinétique isotopique dans ce cas est remarquable. La coupure de liaison des atomes lourds et le transfert de proton impliquent une force motrice très importante et par conséquent un état de transition qui ressemble fortement à l'état initial, proche donc de l'énergie de point zéro. De ce fait, le recouvrement des fonctions d'onde du proton est très important et insensible à la substitution de H par D. Une différence de potentiel de pic entre les composés **1** et **2** de 1.1 V est prévue théoriquement, et qui correspond à la différence de pK_a entre la fonction alcool et la fonction acétate du cycloperoxyde après réduction. L'écart de potentiel observé entre les deux voltammogrammes moins important que prévu a été expliqué par la présence d'interactions attractives de type charge-dipôle entre les fragments du produit du composé **2**. Ceci résulte d'une diminution de la barrière intrinsèque et en conséquence d'un avancement de sa vague de réduction vers les valeurs plus positives. Des calculs quantiques ont permis de confirmer la présence des interactions attractives entre le radical et l'anion du cycloperoxyde **2** et leur absence dans **1**.

Les deux systèmes étudiés peuvent être considérés comme des molécules de type *hangman*, une construction dans laquelle le donneur ou l'accepteur du proton sont disposés, à une distance déterminée, en face de la fonction redox. Ce type d'architecture favorise le transfert de proton sous la barrière par effet tunnel. Bien que les deux composés étudiés soient de type *hangman*, ils n'ont pas le même comportement, l'un suit un mécanisme séquentiel, l'autre un chemin concerté. La proximité du donneur (accepteur) de proton relativement au centre redox n'est pas suffisante pour que la réaction suive la voie concertée. Une autre condition clef est que la base (ou l'acide) associée soit suffisamment forte, de sorte que le mécanisme concerté bénéficie d'un avantage thermodynamique important. Le modèle *hangman* peut être utile à la compréhension des systèmes enzymatiques qui, dans leurs poches catalytiques, assurent un environnement très organisé permettant d'optimiser la cinétique des réactions d'oxydoréduction par un transfert de proton possiblement concerté.

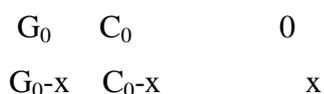
Ce travail pourra être poursuivi en s'orientant vers l'activation de la liaison O-O (oxydation de l'eau ou réduction de l'oxygène) par des complexes métalliques formés d'un macrocycle redox et d'un bras portant une fonction acide ou basique pendante de type *hangman*. La compréhension intime des mécanismes impliqués et des paramètres contrôlant la formation ou la coupure de la liaison O-O par ces types de complexes pourrait permettre de guider la conception de catalyseurs efficaces. Ceux-ci seront utiles dans le stockage et la transformation d'une énergie propre et renouvelable à partir de l'eau et de l'oxygène.

ANNEXES

Annexe I

Expression de la constante d'association entre Guanine et Cytosine

Le but est d'établir une relation entre la constante d'association de GH et C, le déplacement chimique observé du proton N₁-H de la guanine, celui de la guanine associée, et les concentrations initiales en guanine et en cytosine.^{38b, 40} On supposera que seule l'association entre la guanine et la cytosine a lieu.



La constante d'équilibre K_{GC} de la réaction est exprimée par :

$$K_{GC} = \frac{x}{(G_0 - x)(C_0 - x)}$$

$$K_{GC}x^2 - (G_0K_{GC} + C_0K_{GC} + 1)x + G_0C_0K_{GC} = 0 \quad (1)$$

où x est la concentration du complexe GH-C et G_0 et C_0 sont les concentrations initiales de GH et C en mol.L⁻¹

La moyenne pondérée des déplacements chimiques du proton N₁-H de la guanine libre et associée (δ_{obs}) est donnée par :

$$\delta_{obs} = \frac{G_0 - x}{G_0} \delta_G + \frac{x}{G_0} \delta_{GC}$$

δ_G est le déplacement chimique du proton de la guanine libre et δ_{GC} celui de la guanine associée.

$$\Delta_{obs} = \frac{x}{G_0} \Delta_{GC} \quad (2)$$

avec

$$\Delta_{obs} = \delta_{obs} - \delta_G$$

et

$$\Delta_{GC} = \delta_{GC} - \delta_G$$

En remplaçant x dans l'équation (1) par sa valeur dans l'équation (2) on obtient :

$$K_{GC} \left(\frac{\Delta_{obs} G_0}{\Delta_{GC}} \right)^2 + (-G_0 - C_0 K_{GC} - 1) \left(\frac{\Delta_{obs} G_0}{\Delta_{GC}} \right) + G_0 C_0 K_{GC} = 0$$

$$\frac{\Delta_{obs} G_0}{\Delta_{GC}} = \frac{(G_0 + C_0 K_{GC} + 1) - \sqrt{(-G_0 - C_0 K_{GC} - 1)^2 - 4K_{GC}^2 G_0 C_0}}{2K_{GC}}$$

$$\Delta_{obs} = \frac{\Delta_{GC}}{G_0} \left[\frac{C_0}{2} + \frac{G_0 K_{GC} + 1}{2K_{GC}} - \frac{\sqrt{G_0^2 K_{GC}^2 + C_0 K_{GC}^2 + 1 + 2G_0 C_0 K_{GC}^2 + 2C_0 K_{GC} + 2G_0 K_{GC} - 4G_0 C_0 K_{GC}^2}}{2K_{GC}} \right]$$

$$\Delta_{obs} = \frac{\Delta_{GC}}{G_0} \left[\frac{C_0}{2} + \frac{G_0 K_{GC} + 1}{2K_{GC}} - \frac{\sqrt{G_0^2 K_{GC}^2 + C_0^2 K_{GC}^2 + 2C_0 K_{GC} + 2G_0 K_{GC} - 2G_0 C_0 K_{GC}^2 + 1}}{2K_{GC}} \right]$$

$$\Delta_{obs} = \frac{\Delta_{GC}}{G_0} \left[\frac{C_0}{2} + \frac{G_0 K_{GC} + 1}{2K_{GC}} - \frac{1}{2} \sqrt{G_0^2 + C_0^2 + \frac{2G_0}{K_{GC}} + \frac{2C_0}{K_{GC}} - 2G_0 C_0 + \frac{1}{K_{GC}^2}} \right]$$

$$\Delta_{obs} = \frac{\Delta_{GC}}{G_0} \left[\frac{C_0}{2} + \frac{G_0 K_{GC} + 1}{2K_{GC}} \left[1 - \sqrt{\frac{G_0^2 + C_0^2 + \frac{2G_0}{K_{GC}} + \frac{2C_0}{K_{GC}} - 2G_0 C_0 + \frac{1}{K_{GC}^2}}{\left(\frac{G_0 K_{GC} + 1}{K_{GC}}\right)^2}} \right] \right]$$

$$\Delta_{obs} = \frac{\Delta_{GC}}{G_0} \left[\frac{C_0}{2} + \frac{G_0 K_{GC} + 1}{2K_{GC}} \left[1 - \sqrt{\frac{\left(G_0 + \frac{1}{K_{GC}}\right)^2 + C_0^2 - 2C_0 \left(G_0 - \frac{1}{K_{GC}}\right)}{\left(\frac{G_0 K_{GC} + 1}{K_{GC}}\right)^2}} \right] \right]$$

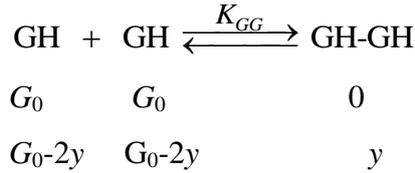
$$\Delta_{obs} = \frac{\Delta_{GC}}{G_0} \left[\frac{C_0}{2} + \left(G_0 + \frac{1}{K_{GC}}\right) \left[1 - \sqrt{\frac{C_0^2 - 2C_0 \left(G_0 - \frac{1}{K_{GC}}\right)}{\left(G_0 + \frac{1}{K_{GC}}\right)^2} + 1} \right] \right]$$

Annexe II

Expression de la constante d'association entre deux Guanines

Le but est d'établir une relation entre la constante d'association de deux guanines, le déplacement chimique du proton N₁H observé en RMN, et la concentration initiale de la base en solution.

La réaction d'association entre deux guanines est de la forme :



La constante d'équilibre est donnée par :

$$K_{GG} = \frac{y}{(G_0 - 2y)^2}$$

avec y la concentration en dimère et G_0 la concentration initiale en guanine.

Le déplacement chimique du proton N₁H en fonction de la concentration en guanine est beaucoup moins important que dans le cas de l'association entre la guanine et la cytosine. Pour cette raison nous avons fait l'hypothèse que K_{GG} est faible, et que la concentration de la guanine non associée est égale à la concentration initiale G_0 :

$$K_{GG} = \frac{y}{G_0^2} \tag{1}$$

Le déplacement chimique du proton (N₁H) de GH observé est égal à la moyenne pondérée entre le déplacement chimique de la guanine libre et associée :

$$\delta_{obs} = (X_m \times \delta_m) + (X_d \times \delta_d)$$

X_m et X_d représentant respectivement les fractions de guanine en monomère et en dimère, sont exprimées par :

$$X_m = \frac{G_0}{G_0 + 2y} \qquad X_d = \frac{2y}{G_0 + 2y}$$

Donc :

$$\delta_{obs} = \left(\frac{G_0}{G_0 + 2y} \times \delta_m \right) + \left(\frac{2y}{G_0 + 2y} \times \delta_d \right) \tag{2}$$

Finalement, En remplaçant y dans l'équation (2) par sa valeur dans l'équation (1), on obtient :

$$\delta_{obs} = \left(\frac{G_0}{G_0 + 2K_{GG}G_0^2} \times \delta_m \right) + \left(\frac{2y}{G_0 + 2K_{GG}G_0^2} \times \delta_d \right) = \frac{G_0\delta_m + 2K_{GG}G_0^2\delta_d}{G_0 + 2K_{GG}G_0^2}$$

Annexe III

Effet de traces d'acide sur GH et C en RMN et en voltammétrie cyclique

Des changements dans les spectres RMN du proton de la guanine et de la cytosine modifiées ont été observés après quelques semaines de la synthèse, surtout quand il subsistait des traces d'acide même après lavage de la solution organique plusieurs fois à l'eau (voir partie expérimentale). Dans le spectre correspondant à GH, le proton N_1H a été déplacé de 12.03 ppm dans la molécule initiale, à 13.27 ppm dans la molécule modifiée (figure 42). De même le proton C_8H , initialement à 10.11 ppm, apparaît à 7.73 ppm en avec des traces d'acide. Dans le spectre de C nous avons observé l'apparition de deux nouveaux pics à 9.58 et 8.8 ppm qui étaient absents dans la RMN de la cytosine de départ (figure 43). Dans le cas où la guanine est modifiée, le pic d'oxydation de celle-ci devient plus loin du mur du solvant. Alors que si c'est la cytosine qui est modifiée, une petite vague apparaît devant le pic de l'oxydation de la guanine associée, en voltammétrie cyclique de GH en présence de C, (figure 41). Une différence de 300 mV à peu près est observée entre la nouvelle vague et celle initialement attribuée au complexe guanine-cytosine. Elle est proche de la valeur publiée par Peluso et al.^{21a} (340 mV), et qui a été expliquée par un décalage de potentiel plus positif de la guanine associée, par rapport à celle qui est libre en solution. Ceci permet d'expliquer les deux vagues observées et de souligner l'importance de la vérification régulière de la pureté et de la stabilité des produits manipulés en électrochimie.

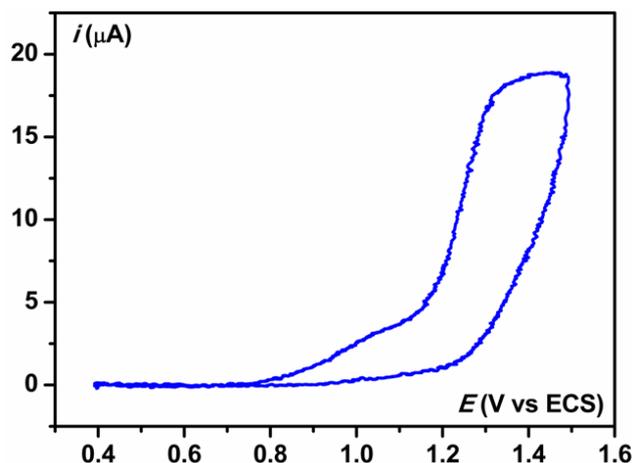


Figure 41. Voltammétrie cyclique de GH (0.4 mM) en présence de C (3.2 mM) lorsque la cytosine est modifiée en RMN (traces d'acide). $\nu = 0.1$ V/s, solvant : chloroforme, électrode : carbone vitreux.

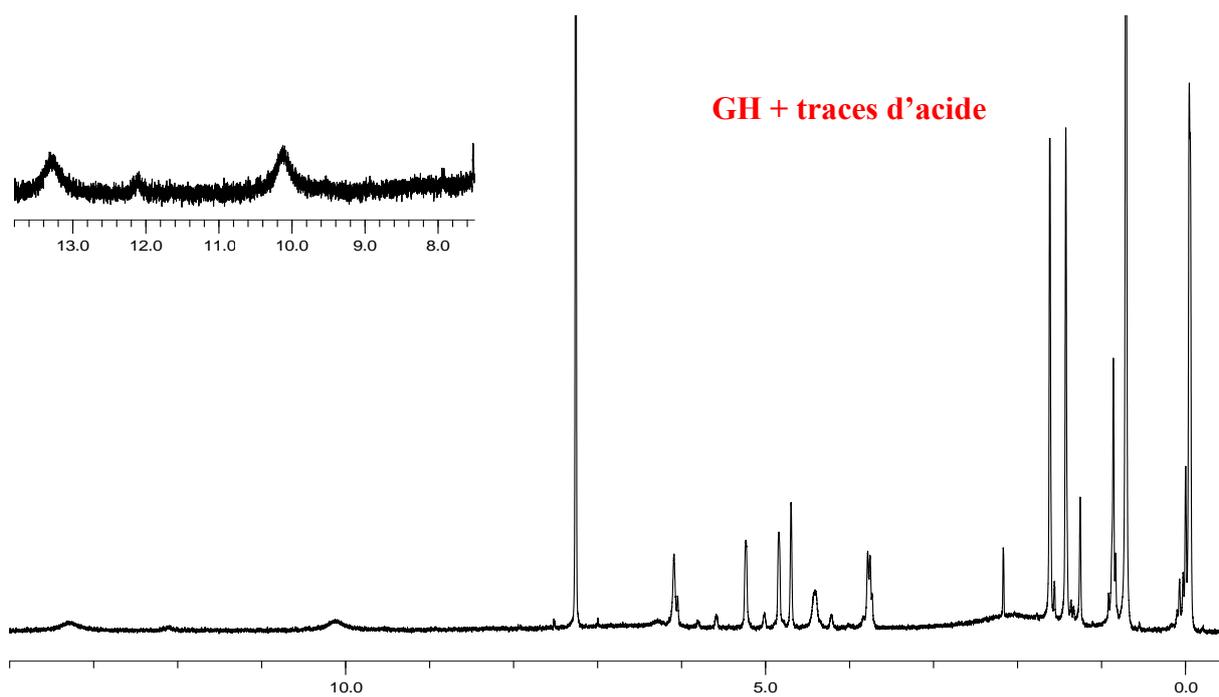
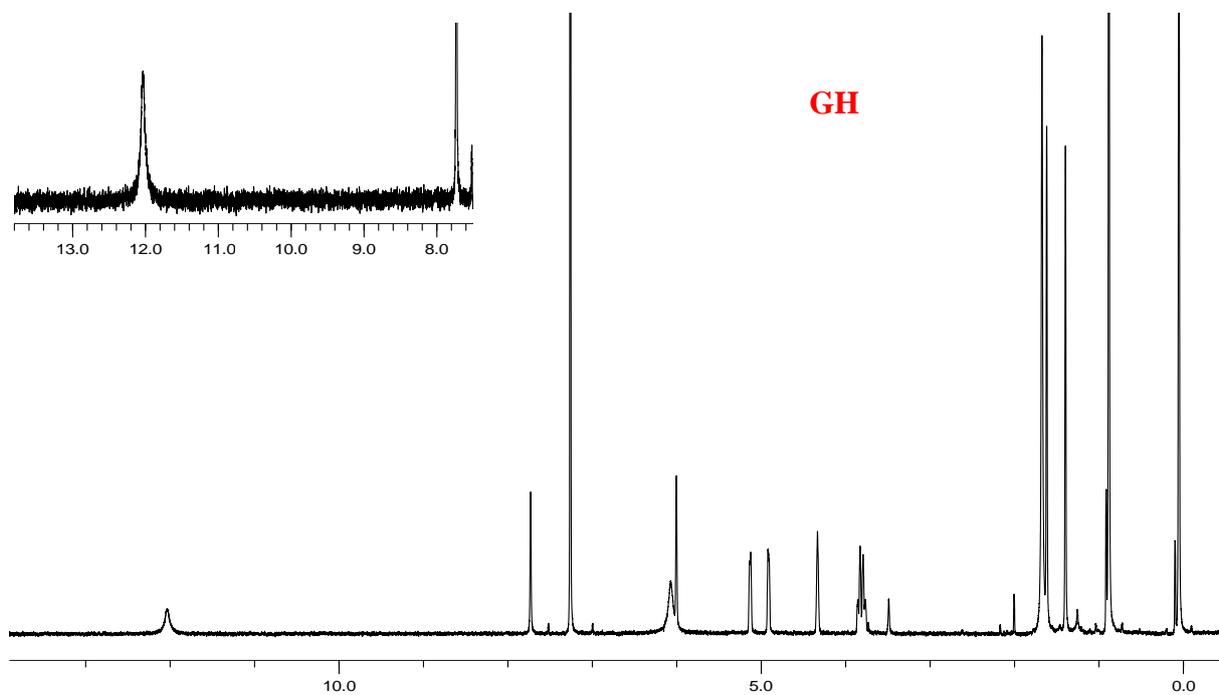


Figure 42. Spectres RMN du proton de GH en absence et en présence de traces d'acide. Solvant : chloroforme deutéré.

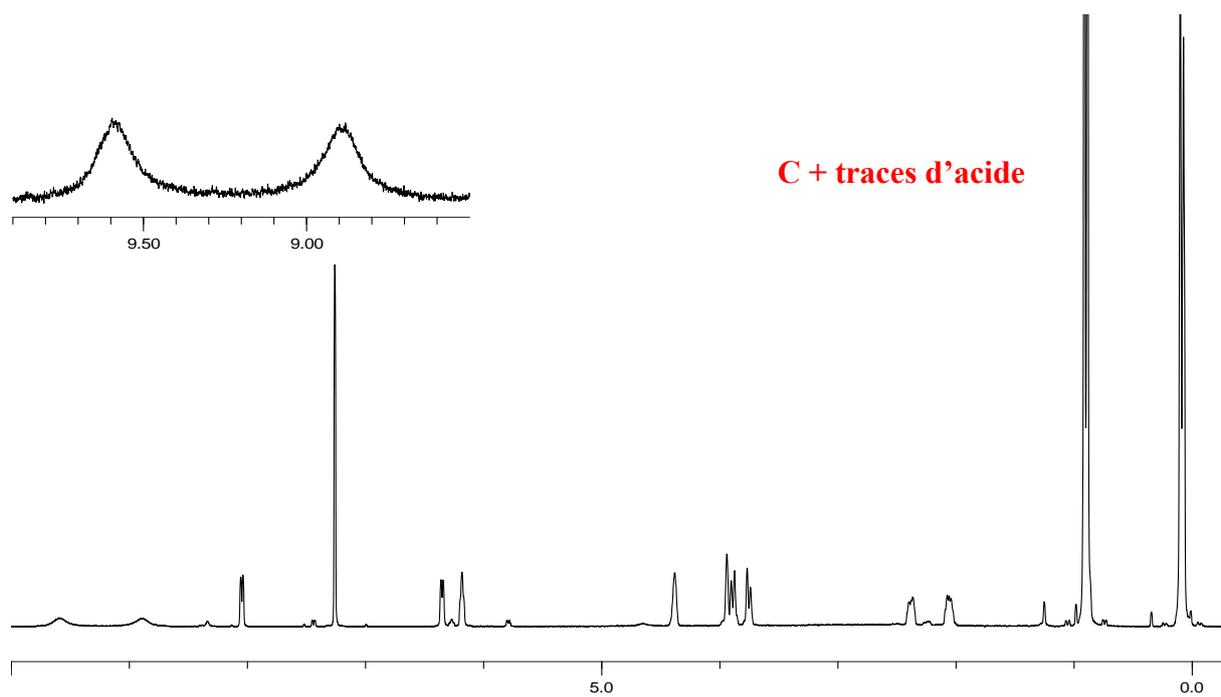
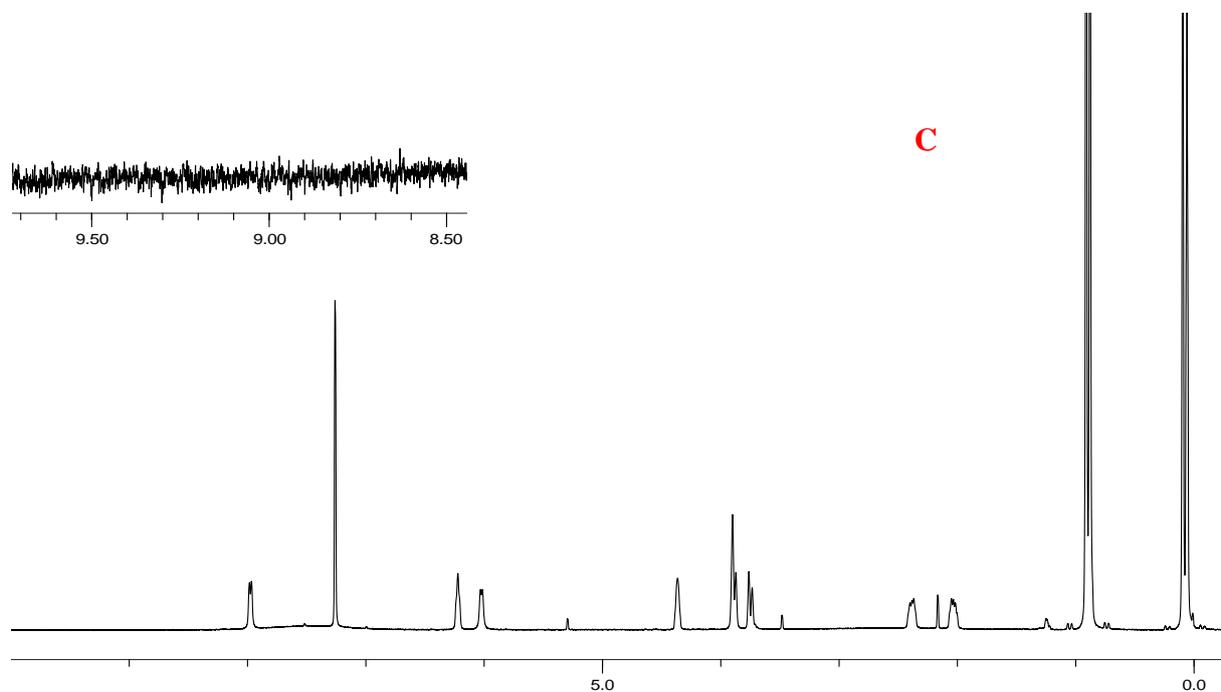
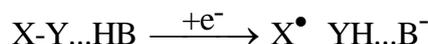


Figure 43. Spectres RMN du proton de C en absence et en présence de traces d'acide. Solvant : chloroforme deutéré.

Annexe IV

Expression de la loi cinétique du transfert électronique à l'électrode

Nous considérons le cas d'une coupure réductrice d'une liaison X-Y, liée à un donneur de proton HB par liaison hydrogène, où le transfert d'électron et la coupure de liaison sont concertés avec le transfert de proton.



La vitesse de la réaction est exprimée par :

$$\frac{i}{FS} = k(E) \times [X - Y...HB]_{x=0}$$

où $k(E)$, la constante de vitesse de passage des réactifs aux produits, dépendante du potentiel à l'électrode E , est extraite de la loi de Marcus-Husch. Elle peut être exprimée en fonction de l'énergie de l'électron E dans l'électrode :

$$k(E) = Z(E) \times \exp\left(-\frac{\Delta G^\ddagger(E)}{RT}\right) = Z(E) \times \exp\left[-\frac{(\lambda_0 + D - E + E^0)^2}{4(\lambda_0 + D)RT}\right]$$

avec E^0 la valeur de l'énergie quand le potentiel de l'électrode est égal au potentiel standard du couple redox. Sachant que :

$$E = -FE \text{ et } E^0 = -FE^0$$

la constante de vitesse hétérogène à l'électrode est obtenue en faisant la somme des constantes de vitesse individuelles de tous les états électroniques à l'électrode, en pondérant la contribution de chaque état selon une distribution de Fermi-Dirac.⁶

$$k_{het} = \frac{\int k(E) \times \rho_e \times f(E) \times dE}{\int \rho_e \times \exp\left(-\frac{E}{RT}\right) \times dE}$$

Où ρ_e est la densité d'état supposé indépendante de l'énergie de l'état électronique.⁷⁷ Et $f(E)$ est une fonction de distribution de Fermi exprimé en fonction de l'énergie de l'électron :

$$f(E) = \frac{1}{1 + \exp\left[\frac{(E - E_F)}{RT}\right]}$$

Or

$$\int \rho_e \exp\left(-\frac{E}{RT}\right) dE = \rho_e \times RT$$

Donc

$$k_{het} = \int k(E) \times f(E) \times \frac{dE}{RT}$$

Nous obtenons ainsi une vitesse de réaction de la forme :

$$\frac{I}{FS} = k_{het} \times [X - Y \dots HB] = \int k(E) \times f(E) \times \frac{dE}{RT} = \int \frac{Z(E) \times \exp\left[-\frac{(\lambda_0 + D - E + E^0)^2}{4(\lambda_0 + D)RT}\right]}{1 + \exp\left[\frac{(E - E_F)}{RT}\right]} \times \frac{dE}{RT}$$

En introduisant $\zeta = \frac{E - E_F}{RT}$, on a :

$$k_{het} = \int Z(\zeta) \times \frac{\exp\left[-\frac{1}{4(\lambda_0 + D)} \left\{ \frac{1}{RT} [(\lambda_0 + D) - E_F + E^0] - \zeta \right\}^2\right]}{1 + \exp(\zeta)} \times d\zeta$$

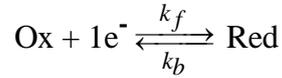
Finalement en remplaçant l'énergie de l'électron par les potentiels à l'électrode et en assumant que le facteur pré-exponentiel varie très peu en fonction du potentiel de l'électrode, la vitesse de la réaction sera exprimée par :

$$\frac{I}{FS} = Z \times [X - Y \dots HB] \times \int \frac{\exp\left[-\frac{1}{4(\lambda_0 + D)} \left\{ \frac{1}{RT} [(\lambda_0 + D) + F(E - E^0)] - \zeta \right\}^2\right]}{1 + \exp(\zeta)} \times d\zeta$$

Annexe V

Linéarisation de la loi quadratique cinétique issue de la théorie de Marcus-Hush

Considérons une réaction simple de transfert électronique entre un oxydant et un réducteur



Où k_f est la constante de vitesse de transfert électronique dans le sens de la réduction (*forward*) et k_b dans le sens de l'oxydation (*backward*).

Dans le sens de la réduction la vitesse peut être exprimée selon la loi de Marcus-Hush qui se traduit par une relation quadratique entre la barrière intrinsèque et la force motrice de la réaction.

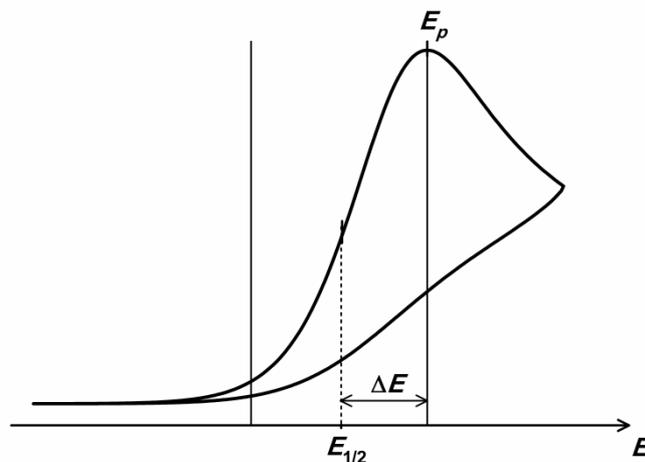
$$k_f = Z \times \exp \frac{-\Delta G^\ddagger}{RT} = Z \times \exp \left[\frac{-\lambda}{4RT} \left(1 + \frac{F(E_p - E^0)}{\lambda} \right)^2 \right]$$

Une linéarisation de la loi quadratique issue de la théorie de Marcus-Hush dans des faibles plages de potentiel va nous permettre de retrouver la loi de Butler-Volmer exprimée par :

$$k_f = k_s \times \exp \frac{-\alpha F(E_p - E^0)}{RT}$$

En voltammétrie cyclique, la vitesse de la réaction est calculée au potentiel de pic. Les domaines de potentiels expérimentaux pour lesquels le courant faradique mesuré est significatif sont relativement faibles.

Nous posons $E_p = E_{1/2} - \Delta E$ où $E_{1/2}$ correspond au potentiel à mi-hauteur de la vague.



$$\begin{aligned}
k_f &= Z \times \exp \left[-\frac{\lambda}{4RT} \left[1 + \frac{F(E_p - E^0)}{\lambda} \right]^2 \right] \\
&= Z \times \exp \left[-\frac{\lambda}{4RT} \left[1 + \frac{F(E_{1/2} - \Delta E - E^0)}{\lambda} \right]^2 \right] \\
&= Z \times \exp \left[-\frac{\lambda}{4RT} \left(1 + \frac{F(E_{1/2} - E^0)}{\lambda} \right)^2 \left(1 - \frac{F\Delta E}{1 + \frac{F(E_{1/2} - E^0)}{\lambda}} \right)^2 \right]
\end{aligned}$$

La vague n'ayant pas une large étendue en potentiel, ΔE est petit et le terme de droite peut être linéarisé. On aura donc :

$$\begin{aligned}
-\frac{\lambda}{4RT} \left[1 + \frac{F(E - E^0)}{\lambda} \right]^2 &= -\frac{\lambda}{4RT} \left[1 + \frac{F(E_{1/2} - E^0)}{\lambda} \right]^2 \left[1 - \frac{2F\Delta E}{1 + \frac{F(E_{1/2} - E^0)}{\lambda}} \right] \\
&= -\frac{1}{4RT} \left[1 + \frac{F(E_{1/2} - E^0)}{\lambda} \right]^2 + \frac{F\Delta E}{2RT} \left[1 + \frac{F(E_{1/2} - E^0)}{\lambda} \right]
\end{aligned}$$

Par conséquent :

$$k_f = Z \times \exp \left[\frac{-\lambda}{4RT} \left(1 + \frac{F(E_{1/2} - E^0)}{\lambda} \right)^2 \right] \times \exp \left[-\frac{F(E - E_{1/2})}{2RT} \left(1 + \frac{F(E_{1/2} - E^0)}{\lambda} \right) \right]$$

Comme ΔE est petit, l'estimation suivante peut être faite : $\alpha \approx \frac{1}{2} \left[1 + \frac{F(E_{1/2} - E^0)}{\lambda} \right]$

D'où :

$$k_f = Z \times \exp \left[\frac{-\lambda}{4RT} \left(1 + \frac{F(E_{1/2} - E^0)}{\lambda} \right)^2 \right] \times \exp \left[-\frac{\alpha F(E_p - E_{1/2})}{RT} \right]$$

Nous faisons par la suite l'hypothèse que le potentiel de la vague à mi-hauteur $E_{1/2}$ est proche du potentiel standard E^0 . Nous obtenons :

$$k_f = Z \times \exp \left(-\frac{\lambda}{4RT} \right) \times \exp \left[-\frac{\alpha F(E_p - E^0)}{RT} \right]$$

Soit comme dans l'approximation de Butler-Volmer :

$$k_f = k_s \times \exp \left[-\frac{\alpha F(E_p - E^0)}{RT} \right] \quad \text{où} \quad k_s = Z \times \exp \left(-\frac{\lambda}{4RT} \right)$$

Annexe VI

Calculs quantiques des différents cycloperoxydes

Les calculs quantiques ont été effectués en utilisant le programme Gaussian 03. Les méthodes DFT comme la technique B3LYP, ne sont pas convenables pour les calculs de nos espèces réduites impliquant la liaison symétrique O-O. Le problème est que la densité de spin est partagée entre les deux atomes d'oxygène après coupure réductrice de la liaison. Donc ces méthodes ne peuvent pas être utilisées dans ce cas, ils conduisent à une mauvaise estimation de l'énergie. Par contre avec les méthodes MP2 (6-31G(d)) nous n'avons pas été confronté à ce problème, la contamination de spin obtenue est négligeable dans tous les cas ($S^2 < 0.79$). Les structures optimisées des composés **1** et **2** et de leurs formes réduites sont représentées dans la figure 44 avec les énergies minimales obtenues. Des calculs de fréquence ont été faits pour vérifier que les structures obtenues sont les plus stables et pour évaluer les fonctions thermodynamiques.

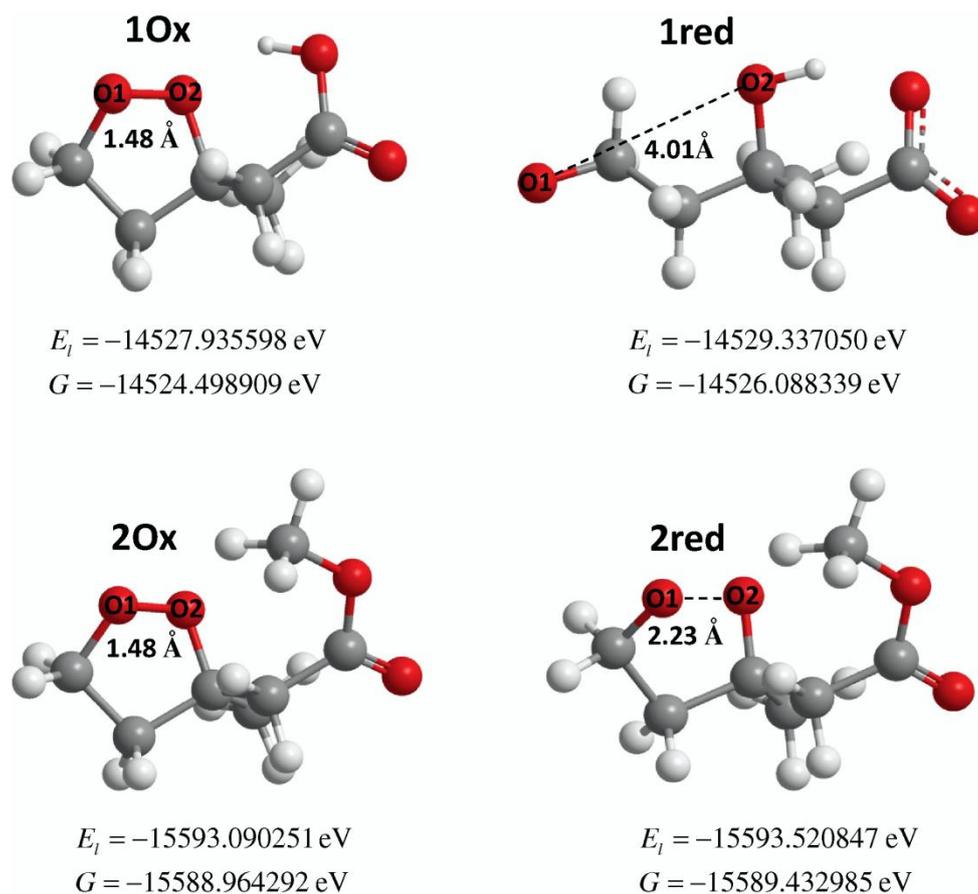


Figure 44. Structures optimisées des formes oxydées et réduites des composés **1** et **2**. E_1 et G sont respectivement l'énergie électronique et l'enthalpie libre (corrigée de l'énergie du point zéro).

Les coordonnées cartésiennes obtenues pour les différentes molécules sont les suivantes :

Coordonnées xyz pour la molécule **1ox**

O	0.473687	-0.979366	1.145050
C	1.706886	-1.216833	0.450597
C	1.573370	-0.446507	-0.868115
C	0.048558	-0.240798	-0.980729
C	-0.340265	1.195744	-0.621477
O	-0.485347	-1.146510	0.034345
C	-1.834631	1.477478	-0.655758
O	-2.320857	2.438682	-1.219452
O	-2.609407	0.590440	0.015461
C	-0.556922	-0.715667	-2.289314
H	1.832250	-2.291491	0.283981
H	2.490222	-0.845257	1.116019
H	2.095356	0.513620	-0.841370
H	1.965008	-1.024650	-1.709723
H	0.135003	1.898487	-1.311070
H	0.034227	1.403972	0.388362
H	-2.035736	-0.132967	0.355721
H	-0.210197	-0.078086	-3.107694
H	-1.648166	-0.667432	-2.252643
H	-0.255898	-1.747176	-2.487903

Coordonnées xyz pour la molécule **1red**

O	3.249501	-1.339938	1.075516
C	2.014529	-1.489560	0.454550
C	1.494170	-0.212434	-0.195723
C	0.044497	-0.340544	-0.675833
C	-0.526824	1.037728	-1.032317
O	-0.686575	-0.886354	0.424733
C	-2.036682	1.018269	-1.408768
O	-2.422340	1.854758	-2.254621
O	-2.742259	0.150815	-0.775150
C	-0.073880	-1.280398	-1.881410
H	1.321706	-1.755463	1.272239

H	2.030665	-2.348168	-0.232147
H	1.545167	0.580650	0.558572
H	2.144216	0.079492	-1.030825
H	0.036712	1.495644	-1.853974
H	-0.409625	1.683726	-0.150551
H	-1.631720	-0.632368	0.162673
H	0.497269	-0.906837	-2.740060
H	-1.128281	-1.348594	-2.158585
H	0.280945	-2.284492	-1.628798

Coordonnées xyz pour la molécule **2Ox**

O	0.414171	-1.013598	1.085743
C	1.656837	-1.256921	0.414001
C	1.577515	-0.410961	-0.857699
C	0.050482	-0.230205	-1.033754
C	-0.352728	1.214273	-0.697108
O	-0.525039	-1.128565	-0.051334
C	-1.846932	1.448039	-0.825866
O	-2.363206	1.652409	-1.912690
O	-2.637317	1.421781	0.274963
C	-0.474329	-0.723113	-2.370918
C	-2.076755	1.212279	1.584595
H	1.750265	-2.324699	0.189422
H	2.436726	-0.950863	1.116280
H	2.074536	0.555509	-0.736660
H	2.027705	-0.920638	-1.714025
H	0.119613	1.885095	-1.421859
H	0.036539	1.453530	0.294767
H	-0.117651	-0.073167	-3.174391
H	-1.564771	-0.716057	-2.394090
H	-0.116266	-1.741028	-2.543988
H	-1.476727	2.073127	1.893215
H	-1.486782	0.298946	1.621563
H	-2.941703	1.127546	2.241145

Coordonnées xyz pour la molécule **2red**

O	0.716535	-0.553098	1.446236
C	1.656871	-1.086099	0.604599
C	1.496956	-0.526671	-0.825178
C	-0.027791	-0.302289	-1.012725
C	-0.337039	1.197305	-0.711137
O	-0.728339	-1.125369	-0.148153
C	-1.813735	1.492851	-0.789134
O	-2.364454	1.832099	-1.831496
O	-2.588520	1.383551	0.320799
C	-0.454162	-0.659324	-2.443167
C	-1.982805	1.009885	1.580115
H	1.602958	-2.194801	0.532270
H	2.692138	-0.857249	0.953024
H	2.040325	0.419491	-0.961268
H	1.885746	-1.233218	-1.574439
H	0.144911	1.842445	-1.455275
H	0.089419	1.386315	0.274803
H	0.094603	-0.058986	-3.179297
H	-1.523174	-0.485771	-2.585507
H	-0.237903	-1.718407	-2.614495
H	-1.453930	1.869871	2.008372
H	-1.307474	0.163511	1.457476
H	-2.829890	0.758041	2.221713

Coordonnées xyz pour la molécule **2red-b**

O	0.000000	0.000000	0.000000
C	0.000000	0.000000	1.367025
C	1.374466	0.000000	2.030844
C	1.863314	-1.488830	2.189503
C	2.541663	-1.879447	0.811938
O	0.821069	-2.291633	2.507934
C	3.087526	-3.281581	0.804125
O	4.239465	-3.553487	1.123459
O	2.297855	-4.315576	0.390446
C	2.950266	-1.506831	3.282954

C	0.894366	-4.063084	0.160514
H	-0.342929	-1.011333	1.678427
H	-0.702050	0.764159	1.777768
H	2.085613	0.647343	1.498791
H	1.246858	0.407231	3.043737
H	3.400343	-1.227162	0.614224
H	1.803490	-1.723502	0.022551
H	3.762950	-0.790010	3.094793
H	3.382851	-2.506990	3.365902
H	2.465359	-1.258973	4.233302
H	0.745326	-3.631589	-0.836932
H	0.513378	-3.411455	0.957632
H	0.427578	-5.050584	0.192956

PARTIE EXPERIMENTALE

I. Voltammétrie linéaire cyclique

La voltammétrie cyclique est une méthode d'étude de réactions de transfert électronique basée sur la variation de l'intensité traversant une électrode au cours du temps, lorsqu'on lui applique un balayage linéaire en potentiel.⁷⁸ L'électrode est un conducteur électrique tel qu'un métal, du graphite ou du carbone vitreux qui se comporte comme un donneur ou un accepteur d'électron vis-à-vis de l'espèce électroactive étudiée (oxydant ou réducteur). Cette méthode dite cyclique consiste à appliquer un balayage linéaire de potentiel à l'électrode fixe en solution, puis un balayage linéaire retour jusqu'au potentiel de départ (figure 45). Une courbe de la variation du courant en fonction du potentiel est enregistrée et nommée voltammogramme.

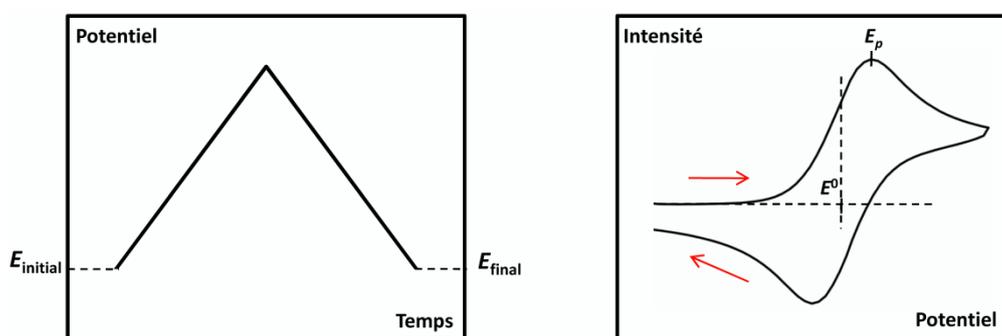


Figure 45. Voltammétrie cyclique. Gauche : balayage du potentiel en fonction du temps. Droite : voltammogramme. E_p : potentiel de pic, E^0 : potentiel standard.

I.1. Appareillage

Le dispositif expérimental en électrochimie comprend une partie « électronique » constituée d'appareils d'imposition et de contrôle des variables électriques (potentiel, courant) et d'une partie « chimique » en contact avec les espèces à transformer (cellule, électrode, jonctions).

I.1.a. Montage à trois électrodes

Les mesures électrochimiques en voltammétrie cyclique sont effectuées selon le montage représenté dans la figure 46. Ce montage comprend trois électrodes : une électrode de travail (ET) dont on contrôle le potentiel et la capacité d'oxydoréduction par rapport à une électrode de référence (Réf.) à un potentiel fixe, et une contre électrode (CE) qui collecte le courant. Le potentiostat permet de contrôler la différence de potentiel entre l'électrode de mesure et l'électrode de référence et de mesurer le courant qui traverse le circuit. Le générateur délivre un signal triangulaire. Un système électronique qui sert à compenser la résistance (R_u) entre l'électrode de travail et l'électrode de référence est aussi ajouté au montage.

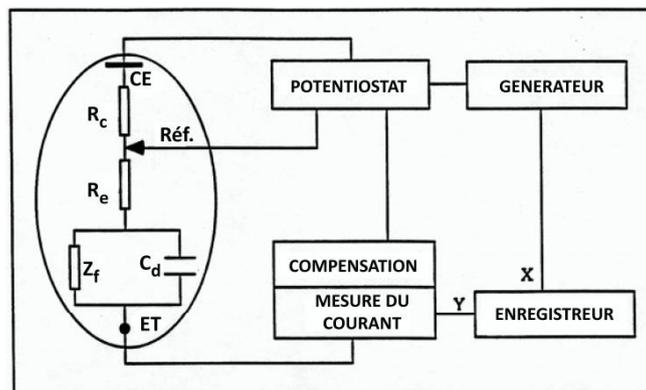


Figure 46. Montage à trois électrodes. ET : Electrode de Travail, CE : Contre-Electrode, Réf. : électrode de Référence, Z_f : impédance faradique, C_d : Capacité de double couche, R_c : Résistance de la cellule compensée, R_e : Résistance réelle de la cellule.

Cette résistance implique un effet de chute ohmique ($R_u I$) qui augmente lorsque l'intensité du courant devient importante. Ce phénomène est surtout observé quand on augmente la vitesse de balayage, il est traduit par un changement des allures des vagues (déplacement du potentiel, élargissement des vagues, écartement de potentiel de pic anodique et cathodique dans un système réversible...). La contribution de la chute ohmique peut être manipulée comme suit :

- Utilisation de très petites électrodes (taille micrométrique) ce qui fait diminuer la résistance R_u et l'intensité du courant circulant.
- Augmentation de la concentration en électrolyte support ce qui permet d'augmenter la conductivité de la solution.
- Compensation électronique de la chute ohmique par une boucle de rétroaction positive ajoutée dans le circuit.

Deux types de systèmes électrochimiques ont été utilisés, un système AUTOLAB et un système élaboré au laboratoire.

1.1.a.i. AUTOLAB

C'est un dispositif électrochimique commercial qui est composé en son sein d'un générateur, d'un potentiostat, et d'un système électrique qui permet une compensation de la chute ohmique. L'AUTOLAB est lié à un ordinateur, où les données peuvent être visualisées et traitées grâce à un logiciel GPES.

1.1.a.ii. Baie élaborée au laboratoire

Un dispositif de mesure électrochimique qui a été réalisé au laboratoire a été aussi utilisé. Il est formé d'un générateur de type TACUSSEL type GSTP4, d'un potentiostat, d'un rhéostat pour corriger la chute ohmique,⁷⁹ et d'un oscilloscope numérique NICOLET 3091 qui permet

de visualiser le voltammogramme. Celui-ci est ensuite enregistré sur ordinateur via PICOSCOPE, un programme écrit par l'ingénieur électronicien du laboratoire. Ce système est surtout utilisé pour les mesures à des vitesses de balayage supérieures à 1 V/s, étant donné que la compensation est plus efficace dans ce système que dans l'AUTOLAB.

I.1.b. Cellule électrochimique et électrodes

I.1.b.i. Cellule électrochimique

Les expériences ont été réalisées dans une cellule électrochimique en verre inactif. Elle comporte une double enveloppe avec une sortie et une entrée (figure 47) qui permet à l'eau de circuler et de thermostatier le système. Un dispositif (M3 LAUDAU) assure une circulation de l'eau et un réglage de sa température.

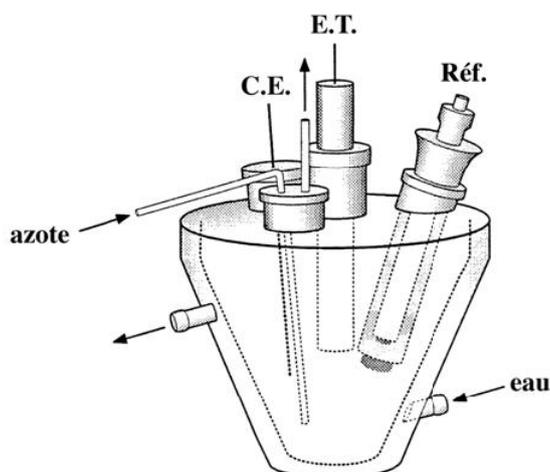


Figure 47. Cellule électrochimique. C.E : Contre-Electrode, E.T : Electrode de Travail, Réf. : électrode de Référence.

I.1.b.ii. Electrodes

L'électrode de travail utilisée est un disque de carbone vitreux (Tokai) de 3 mm de diamètre. Cette électrode est souvent utilisée dans les mesures électrochimiques à cause de sa stabilité thermique, sa bonne conductivité, sa réactivité faible vis-à-vis des produits chimiques et sa fenêtre large de potentiel. Elle est formée par des feuillets empilés de carbone sp^2 qui sont disposés aléatoirement selon des plans « edge » et « basal ». ⁸⁰ Avant chaque manipulation d'électrochimie la surface de l'électrode est polie soigneusement sur un tapis abrasif à disque tournant en présence de l'eau. Puis sur d'autres draps plus doux en utilisant successivement les pâtes diamantées (15, 6, 3 et 1 μm) en présence d'un lubrifiant à base d'eau et d'huile (DP lubrifiant).

L'électrode de référence utilisée est une électrode au calomel saturée (Tacussel XR 110). Elle est composée de mercure métallique $\text{Hg}_{(l)}$ en contact avec du calomel $\text{Hg}_2\text{Cl}_{2(s)}$, lui-même en équilibre avec une solution de chlorure de potassium (KCl) saturée. Cette solution permet de

fixer le potentiel à l'équilibre du couple $\text{Hg}_{(l)}/\text{Hg}_2\text{Cl}_{2(s)}$ qui ne dépend, selon la loi de Nernst, que de l'activité de l'ion chlorure. Pour éviter toute contamination de l'électrode de référence ou de la solution, une allonge contenant l'électrolyte support est utilisée pour séparer les deux. Elle est terminée par un verre fritté, et elle s'insère directement à l'extrémité de l'électrode de référence.

La contre électrode correspond à un fil de platine plongé directement dans la solution.

I.2. Partie expérimentale

Une solution contenant le produit à étudier est préparée, elle contient le substrat à une concentration de quelques milli-moles par litre, et l'électrolyte support à 0.2 M (tétrabutylammonium perchlorate ou tétrabutylammonium tétrafluoborate). Le volume total dans la cellule est de 5 mL. Deux cellules électrochimiques ont été utilisées en parallèle, la première contient la solution préparée et la seconde le solvant et le sel de fond seul. L'électrode subit plusieurs cycles de balayage dans la solution contenant l'électrolyte support seul avant de prendre la mesure. Ceci permet d'un côté d'obtenir des voltammogrammes plus reproductibles, et d'un autre côté de corriger la vague du courant capacitif (en faisant la soustraction de la réponse du sel de fond seul dans le solvant). Les études sont effectuées sous atmosphère inerte d'argon et l'électrode est polie avant chaque mesure avec les pâtes diamantées 3 et 1 μm puis mise sous ultrason dans l'éthanol pendant 1 mn.

Les solvants utilisés sont le chloroforme et le diméthylformamide (DMF). Le DMF commercial est stocké sur tamis moléculaire et sous atmosphère inerte, il a été utilisé sans aucune modification. Le chloroforme commercial contient 1% de méthanol comme stabilisateur et il est stocké sous atmosphère normale. Pour se débarrasser du méthanol et avoir un solvant propre et sec, la procédure suivante a été suivie : un litre de chloroforme est lavé cinq fois avec de l'eau (5 x 500 mL) puis séché avec de l'hydrure de calcium CaCl_2 , pour au moins 24h. Le chloroforme est ensuite distillé le jour de l'expérience sous atmosphère inerte d'argon en présence de pentoxyde de phosphore (P_2O_5).

II. Synthèse

Les produits chimiques sont commandés chez Sigma-Aldrich. La silice utilisée pour la chromatographie sur colonne est de type Macherey-Nagel Kieselgel (SiO_2) 60 (70-230 mesh). Les plaques préparatives sont de type Uniplat Silica gel GF (20 x 20 cm, 1500 microns). Les spectres RMN sont enregistrés à 298 K avec un spectromètre Bruker Avance III de fréquence 400 MHz et ont été référencés par rapport aux pics du solvant utilisé. Les spectres infrarouge sont obtenus avec un spectromètre FT-IR Perkin Elmer Spectrum 100. Les

spectres de masse sont effectués avec un spectromètre de masse de type Finnigan Trace DSQ couplé à une chromatographie en phase gazeuse.

BIBLIOGRAPHIE

1. Savéant, J.-M., Introduction: Molecular and Biomolecular Electrochemistry. *Chem. Rev.* **2008**, *108* (7), 2111-2112.
2. Mitchell, P., Keilin's respiratory chain concept and its chemiosmotic consequences. *Science* **1979**, *206* (4423), 1148-1159.
3. Allen, J. F., Photosynthesis of ATP Electrons, Proton Pumps, Rotors, and Poise. *Cell* **2002**, *110* (3), 273-276.
4. Bartlett, P. N., *Bioelectrochemistry: fundamentals, experimental techniques and applications*. Wiley-Interscience, England, 2008; p 488.
5. (a) Wallace, S. S., Biological consequences of free radical-damaged DNA bases. *Free Radical Biology and Medicine* **2002**, *33* (1), 1-14.
 (b) Cadet, J.; Douki, T.; Ravanat, J.-L., Oxidatively Generated Damage to the Guanine Moiety of DNA: Mechanistic Aspects and Formation in Cells. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41* (8), 1075-1083.
 (c) Kanvah, S.; Joseph, J.; Schuster, G. B.; Barnett, R. N.; Cleveland, C. L.; Landman, U., Oxidation of DNA: Damage to Nucleobases. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *43* (2), 280-287.
6. Savéant, J. M., *Elements of Molecular and Biomolecular Electrochemistry*. Wiley-Interscience, Hoboken, NJ, 2006.
7. Costentin, C.; Robert, M.; Savéant, J.-M., Concerted Proton–Electron Transfers: Electrochemical and Related Approaches. *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43* (7), 1019-1029.
8. Houmam, A., Electron Transfer Initiated Reactions: Bond Formation and Bond Dissociation. *Chem. Rev.* **2008**, *108* (7), 2180-2237.
9. Rutherford, A. W.; Boussac, A., Water Photolysis in Biology. *Science* **2004**, *303* (5665), 1782-1784.
10. Meyer, T. J.; Huynh, M. H. V.; Thorp, H. H., The Possible Role of Proton-Coupled Electron Transfer (PCET) in Water Oxidation by Photosystem II. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46* (28), 5284-5304.
11. Babcock, G. T.; Barry, B. A.; Debus, R. J.; Hoganson, C. W.; Atamian, M.; McIntosh, L.; Sithole, I.; Yocum, C. F., Water oxidation in photosystem II: from radical chemistry to multielectron chemistry. *Biochemistry* **1989**, *28* (25), 9557-9565.
12. (a) Neumann, A.; Wohlfarth, G.; Diekert, G., Purification and Characterization of Tetrachloroethene Reductive Dehalogenase from *Dehalospirillum multivorans*. *J. Biol. Chem.* **1996**, *271* (28), 16515-16519.
 (b) Miller, E.; Wohlfarth, G.; Diekert, G., Purification and characterization of the tetrachloroethene reductive dehalogenase of strain PCE-S. *Arch. Microbiol.* **1998**, *169* (6), 497-502.
13. Holliger, C.; Schumacher, W., Reductive dehalogenation as a respiratory process. *Antonie van Leeuwenhoek* **1994**, *66* (1), 239-246.
14. (a) Neumann, A.; Siebert, A.; Trescher, T.; Reinhardt, S.; Wohlfarth, G.; Diekert, G., Tetrachloroethene reductive dehalogenase of *Dehalospirillum multivorans*: substrate specificity of the native enzyme and its corrinoid cofactor. *Arch. Microbiol.* **2002**, *177* (5), 420-426.
 (b) Holliger, C.; Wohlfarth, G.; Diekert, G., Reductive dechlorination in the energy metabolism of anaerobic bacteria. *FEMS Microbiology Reviews* **1998**, *22* (5), 383-398.
15. Toxicology and Carcinogenesis Studies of Tetrachloroethylene; NTP technical Report No. 311; National Toxicology Program: Research Triangle Park, NC. **1986**.
16. (a) Costentin, C.; Robert, M.; Saveant, J.-M., Concerted proton-electron transfers in the oxidation of phenols. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2010**, *12* (37), 11179-11190.
 (b) Costentin, C.; Robert, M.; Savéant, J.-M., Electron transfer and bond breaking: Recent advances. *Chem. Phys.* **2006**, *324* (1), 40-56.

- (c) Costentin, C.; Louault, C.; Robert, M.; Saveant, J. M., Evidence for Concerted Proton Electron Transfer in the Electrochemical Oxidation of Phenols with Water As Proton Acceptor. Tri-tert-butylphenol. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (47), 15817-15819.
- (d) Costentin, C.; Robert, M.; Savéant, J.-M., Successive Removal of Chloride Ions from Organic Polychloride Pollutants. Mechanisms of Reductive Electrochemical Elimination in Aliphatic Gem-Polychlorides, α,β -Polychloroalkenes, and α,β -Polychloroalkanes in Mildly Protic Medium. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (35), 10729-10739.
17. (a) Costentin, C.; Robert, M.; Savéant, J.-M.; Teillout, A.-L., Concerted proton-coupled electron transfers in aquo/hydroxo/oxo metal complexes: Electrochemistry of $[\text{Os}^{\text{II}}(\text{bpy})_2\text{py}(\text{OH}_2)]^{2+}$ in water. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2009**, *106* (29), 11829-11836.
- (b) Costentin, C.; Robert, M.; Savéant, J.-M.; Teillout, A.-L., Concerted and Stepwise Proton-Coupled Electron Transfers in Aquo/Hydroxo Complex Couples in Water: Oxidative Electrochemistry of $[\text{Os}^{\text{II}}(\text{bpy})_2(\text{py})(\text{OH}_2)]^{2+}$. *ChemPhysChem* **2009**, *10* (1), 191-198.
18. Mayer, J. M.; Rhile, I. J., Thermodynamics and kinetics of proton-coupled electron transfer: stepwise vs. concerted pathways. *Biochim. Biophys. Acta* **2004**, *1655*, 51-58.
19. (a) Kumar, A.; Sevilla, M. D., Proton-Coupled Electron Transfer in DNA on Formation of Radiation-Produced Ion Radicals. *Chem. Rev.* **2010**, 7002-7023.
- (b) Pratviel, G.; Meunier, B., Guanine Oxidation: One- and Two-Electron Reactions. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12* (23), 6018-6030.
- (c) Boussicault, F.; Robert, M., Electron Transfer in DNA and in DNA-Related Biological Processes. Electrochemical Insights. *Chem. Rev.* **2008**, *108* (7), 2622-2645.
- (d) Steenken, S., Purine bases, nucleosides, and nucleotides: aqueous solution redox chemistry and transformation reactions of their radical cations and e- and OH adducts. *Chem. Rev.* **1989**, *89* (3), 503-520.
20. (a) Saveant, J. M., Electron transfer, bond breaking, and bond formation. *Acc. Chem. Res.* **1993**, *26* (9), 455-461.
- (b) Antonello, S.; Maran, F., Intramolecular dissociative electron transfer. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34* (5), 418-428.
21. (a) Caruso, T.; Carotenuto, M.; Vasca, E.; Peluso, A., Direct Experimental Observation of the Effect of the Base Pairing on the Oxidation Potential of Guanine. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (43), 15040-15041.
- (b) Caruso, T.; Capobianco, A.; Peluso, A., The Oxidation Potential of Adenosine and Adenosine-Thymidine Base Pair in Chloroform Solution. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (49), 15347-15353.
22. Watson, J.; Crick, F., Molecular structure of nucleic acids. *Nature* **1953**, *171*, 737-738.
23. Kawanishi, S.; Hiraku, Y.; Oikawa, S., Mechanism of guanine-specific DNA damage by oxidative stress and its role in carcinogenesis and aging. *Mutation Research* **2001**, *488* (1), 65-76.
24. Yang, X.; Wang, X.-B.; Vorpapel, E. R.; Wang, L.-S., Direct experimental observation of the low ionization potentials of guanine in free oligonucleotides by using photoelectron spectroscopy. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, *101* (51), 17588-17592.
25. Lee, Y. A.; Durandin, A.; Dedon, P. C.; Geacintov, N. E.; Shafirovich, V., Oxidation of Guanine in G, GG, and GGG Sequence Contexts by Aromatic Pyrenyl Radical Cations and Carbonate Radical Anions: Relationship between Kinetics and Distribution of Alkali-Labile Lesions. *J. Phys. Chem. B* **2008**, *112* (6), 1834-1844.
26. Giese, B., Long-Distance Charge Transport in DNA : The Hopping Mechanism. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33* (9), 631-636.
27. Sutherland, B. M.; Harber, L. C.; Kochevar, I. E., Pyrimidine Dimer Formation and Repair in Human Skin. *Cancer Research* **1980**, *40* (9), 3181-3185.

28. Boussicault, F.; Kruger, O.; Robert, M.; Wille, U., Dissociative electron transfer to and from pyrimidine cyclobutane dimers: An electrochemical study. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2 (19), 2742-2750.
29. Meggers, E.; Kusch, D.; Spichty, M.; Wille, U.; Giese, B., Electron Transfer through DNA in the Course of Radical-Induced Strand Cleavage. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37 (4), 460-462.
30. Berlin, Y. A.; Burin, A. L.; Ratner, M. A., Charge Hopping in DNA. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 123 (2), 260-268.
31. Steenken, S., Electron-transfer-induced acidity basicity and reactivity changes of purine and pyrimidine-bases - consequences of redox processes for DNA-Base pairs *Free Radic. Res. Commun.* **1992**, 16 (6), 349-379.
32. Giese, B.; Wessely, S., The significance of proton migration during hole hopping through DNA. *Chem. Commun.* **2001**, (20), 2108-9.
33. Costentin, C., Electrochemical Approach to the Mechanistic Study of Proton-Coupled Electron Transfer. *Chem. Rev.* **2008**, 108 (7), 2145-2179.
34. Costentin, C.; Robert, M.; Savéant, J.-M., Electrochemical concerted proton and electron transfers. Potential-dependent rate constant, reorganization factors, proton tunneling and isotope effects. *J. Electroanal. Chem.* **2006**, 588 (2), 197-206.
35. Costentin, C.; Evans, D. H.; Robert, M.; Savéant, J.-M.; Singh, P. S., Electrochemical Approach to Concerted Proton and Electron Transfers. Reduction of the Water-Superoxide Ion Complex. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127 (36), 12490-12491.
36. (a) Kawai, K.; Wata, Y.; Ichinose, N.; Majima, T., Selective Enhancement of the One-Electron Oxidation of Guanine by Base Pairing with Cytosine. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39 (23), 4327-4329.
(b) Kawai, K.; Wata, Y.; Hara, M.; Tojo, S.; Majima, T., Regulation of One-Electron Oxidation Rate of Guanine by Base Pairing with Cytosine Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124 (14), 3586-3590.
37. Sekine, M.; Masuda, N.; Hata, T., Introduction of the 4,4'4'-tris(benzoyloxy)trityl group into the exo amino groups of deoxyribonucleosides and its properties. *Tetrahedron* **1985**, 41 (23), 5445-5453.
38. (a) Zimmerman, S. C.; Wu, W.; Zeng, Z., Complexation of nucleotide bases by molecular tweezers with active site carboxylic acids: effects of microenvironment. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113 (1), 196-201.
(b) Newmark, R. A.; Cantor, C. R., Nuclear magnetic resonance study of the interactions of guanosine and cytidine in dimethyl sulfoxide. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90 (18), 5010-5017.
39. Roger S., M., *Complete Introduction to Modern NMR spectroscopy*. Wiley-Interscience, U.S.A., 1998.
40. Wilcox, C. S.; Cowart, M. D., New approaches to synthetic receptors. Synthesis and host properties of a water soluble macrocyclic analog of Tröger's base. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27 (46), 5563-5566.
41. (a) Bartlett, R. K.; Humphrey, I. R., Transaminations of NN-dimethylformamide azine. *J. Chem. Soc. (C)* **1967**, 1664-1666.
(b) Alarcon, K.; Martelli, A.; Demeunynck, M.; Lhomme, J., 2-Amino-6-(1,2,4-triazol-4-yl)-purine: a useful intermediate in the synthesis of 9-alkylguanines. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41 (37), 7211-7215.
(c) Hasan, A.; Tomasz, J.; Shaw, B. R., Studies on Base-Boronated Oligonucleotides. 2 (1). Incompatibility of DMT and Cyanoborane Groups during Oligonucleotide Synthesis. *Bioconjugate Chem.* **1997**, 8 (6), 813-818.
(d) Hosmane, R. S.; Leonard, N. J., Simple Convenient Synthesis of 1-Methylcytosine. *Synthesis* **1981**, 1981 (02), 118,119.
42. Hutter, M.; Clark, T., On the Enhanced Stability of the Guanine-Cytosine Base-Pair Radical Cation. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118 (32), 7574-7577.

43. Capobianco, A.; Carotenuto, M.; Caruso, T.; Peluso, A., The Charge-Transfer Band of an Oxidized Watson-Crick Guanosine-Cytidine Complex. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48* (50), 9526-9528.
44. *CRC handbook of chemistry and physics*. 89 ed.; CRC Press, Boca Raton, FL, 2008; p 2692.
45. (a) Meshnick, S.; Taylor, T.; Kamchonwongpaisan, S., Artemisinin and the antimalarial endoperoxides: from herbal remedy to targeted chemotherapy. *Microbiol. Rev.* **1996**, *60* (2), 301-315.
(b) Benoit-Vical, F.; Lelievre, J.; Berry, A.; Deymier, C.; Dechy-Cabaret, O.; Cazelles, J.; Loup, C.; Robert, A.; Magnaval, J.-F.; Meunier, B., Trioxaquinones Are New Antimalarial Agents Active on All Erythrocytic Forms, Including Gametocytes. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2007**, *51* (4), 1463-1472.
46. Donkers, R. L.; Workentin, M. S., First Determination of the Standard Potential for the Dissociative Reduction of the Antimalarial Agent Artemisinin. *J. Phys. Chem. B* **1998**, *102* (21), 4061-4063.
47. Coslédan, F.; Fraisse, L.; Pellet, A.; Guillou, F.; Mordmüller, B.; Kremsner, P. G.; Moreno, A.; Mazier, D.; Maffrand, J.-P.; Meunier, B., Selection of a trioxaquine as an antimalarial drug candidate. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2008**, *105* (45), 17579-17584.
48. Nocera, D. G., Chemistry of Personalized Solar Energy. *Inorg. Chem.* **2009**, *48* (21), 10001-10017.
49. Chng, L. L.; Chang, C. J.; Nocera, D. G., Catalytic O–O Activation Chemistry Mediated by Iron Hangman Porphyrins with a Wide Range of Proton-Donating Abilities. *Org. Lett.* **2003**, *5* (14), 2421-2424.
50. Rosenthal, J.; Nocera, D. G., Role of Proton-Coupled Electron Transfer in O-O Bond Activation. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40* (7), 543-553.
51. (a) Dogutan, D. K.; Stoian, S. A.; McGuire, R.; Schwalbe, M.; Teets, T. S.; Nocera, D. G., Hangman Corroles: Efficient Synthesis and Oxygen Reaction Chemistry. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 131-140.
(b) Dogutan, D. K.; McGuire, R.; Nocera, D. G., Electrocatalytic Water Oxidation by Cobalt(III) Hangman β -Octafluoro Corroles. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (24), 9178-9180.
52. Kohen, A.; Klinman, J. P., Enzyme Catalysis: Beyond Classical Paradigms. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31* (7), 397-404.
53. Saveant, J. M., A simple model for the kinetics of dissociative electron transfer in polar solvents. Application to the homogeneous and heterogeneous reduction of alkyl halides. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109* (22), 6788-6795.
54. Ramirez, A.; Woerpel, K. A., Synthesis of 1,2-Dioxolanes by Annulation Reactions of Peroxycarbenium Ions with Alkenes. *Org. Lett.* **2005**, *7* (21), 4617-4620.
55. Sharpless, K. B.; Verhoeven, T. R., Metal-Catalyzed, Highly Selective Oxygenations of Olefines and Acetylenes with *tert*-butyl hydroperoxide. Practical Considerations and Mechanisms. *Aldrichimica Acta.* **1979**, *12* (4), 63-74.
56. Dussault, P. H.; Lee, I. Q., Peroxycarbenium-mediated carbon-carbon bond formation: synthesis of peroxides from monoperoxy ketals. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115* (14), 6458-6459.
57. (a) Workentin, M. S.; Maran, F.; Wayner, D. D. M., Reduction of Di-*tert*-Butyl Peroxide: Evidence for Nonadiabatic Dissociative Electron Transfer. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117* (7), 2120-2121.
(b) Najjar, F.; André-Barrès, C.; Baltas, M.; Lacaze-Dufaure, C.; Magri, David C.; Workentin, Mark S.; Tzédakis, T., Electrochemical Reduction of G3-Factor Endoperoxide and Its Methyl Ether: Evidence for a Competition between Concerted and Stepwise Dissociative Electron Transfer. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13* (4), 1174-1179.
(c) Donkers, R. L.; Workentin, M. S., Kinetics of Dissociative Electron Transfer to Ascaridole and Dihydroascaridole—Model Bicyclic Endoperoxides of Biological Relevance. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7* (18), 4012-4020.

58. Andrieux, C. P.; Gamby, J.; Hapiot, P.; Savéant, J.-M., Evidence for Inverted Region Behavior in Proton Transfer to Carbanions. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (33), 10119-10124.
59. Marechal, Y., *The hydrogen bond and the water molecule*. Elsevier, 2006; p 333.
60. Costentin, C.; Robert, M.; Savéant, J.-M., Concerted Proton-Electron Transfers: Electrochemical and Related Approaches. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *43* (7), 1019-1029.
61. Costentin, C.; Robert, M.; Savéant, J.-M., Adiabatic and Non-adiabatic Concerted Proton-Electron Transfers. Temperature Effects in the Oxidation of Intramolecularly Hydrogen-Bonded Phenols. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (32), 9953-9963.
62. Connors, K. A., *Chemical kinetics: The study of reaction rates in solution*. Wiley-VCH, 1998; p 496.
63. Edwards, S. J.; Soudackov, A. V.; Hammes-Schiffer, S., Analysis of Kinetic Isotope Effects for Proton-Coupled Electron Transfer Reactions. *J. Phys. Chem. A* **2009**, *113* (10), 2117-2126.
64. Kiefer, P. M.; Hynes, J. T., Kinetic Isotope Effects for Nonadiabatic Proton Transfer Reactions in a Polar Environment. 1. Interpretation of Tunneling Kinetic Isotopic Effects. *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108* (52), 11793-11808.
65. Donkers, R. L.; Maran, F.; Wayner, D. D. M.; Workentin, M. S., Kinetics of the Reduction of Dialkyl Peroxides. New Insights into the Dynamics of Dissociative Electron Transfer. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121* (31), 7239-7248.
66. Antonello, S.; Formaggio, F.; Moretto, A.; Toniolo, C.; Maran, F., Intramolecular, Intermolecular, and Heterogeneous Nonadiabatic Dissociative Electron Transfer to Peresters. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123* (39), 9577-9584.
67. Kojima, H.; Bard, A. J., Determination of rate constants for the electroreduction of aromatic compounds and their correlation with homogeneous electron transfer rates. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97* (22), 6317-6324.
68. Pause, L.; Robert, M.; Savéant, J.-M., Reductive Cleavage of Carbon Tetrachloride in a Polar Solvent. An Example of a Dissociative Electron Transfer with Significant Attractive Interaction between the Caged Product Fragments. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122* (40), 9829-9835.
69. Costentin, C.; Hajj, V.; Robert, M.; Savéant, J.-M.; Tard, C., Concerted heavy-atom bond cleavage and proton and electron transfers illustrated by proton-assisted reductive cleavage of an O-O bond. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2011**, *108* (21), 8559-8564.
70. Costentin, C.; Hajj, V.; Robert, M.; Savéant, J.-M.; Tard, C. d., Effect of Base Pairing on the Electrochemical Oxidation of Guanine. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (29), 10142-10147.
71. Lee, C. H.; Dogutan, D. K.; Nocera, D. G., Hydrogen Generation by Hangman Metalloporphyrins. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (23), 8775-8777.
72. Costentin, C.; Robert, M.; Savéant, J.-M., Electrochemical and Homogeneous Proton-Coupled Electron Transfers: Concerted Pathways in the One-Electron Oxidation of a Phenol Coupled with an Intramolecular Amine-Driven Proton Transfer. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (14), 4552-4553.
73. Kohen, A.; Klinman, J. P., Hydrogen tunneling in biology. *Chemistry & Biology* **1999**, *6* (7), R191-R198.
74. Knapp, M. J.; Klinman, J. P., Environmentally coupled hydrogen tunneling. *Eur. J. Biochem.* **2002**, *269* (13), 3113-3121.

75. Kraut, J., How do enzymes work? *Science* **1988**, *242* (4878), 533-540.
76. Knapp, M. J.; Rickert, K.; Klinman, J. P., Temperature-Dependent Isotope Effects in Soybean Lipoxygenase-1: Correlating Hydrogen Tunneling with Protein Dynamics. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124* (15), 3865-3874.
77. Gosavi, S.; Marcus, R. A., Nonadiabatic Electron Transfer at Metal Surfaces. *J. Phys. Chem. B* **2000**, *104* (9), 2067-2072.
78. Costentin, C.; Louault, C.; Teillout, A.-L., la voltammétrie cyclique pour sonder les mécanismes réactionnels : transfert électronique lent / rapide. *Union des professeurs de physique et de chimie* **2009**, *103*, 7-18.
79. Garreau, D.; Savéant, J. M., Linear sweep voltammetry-compensation of cell resistance and stability : Determination of the residual uncompensated resistance. *J. Electroanal. Chem.* **1972**, *35*, 309-331.
80. McCreery, R. L., Advanced Carbon Electrode Materials for Molecular Electrochemistry. *Chem. Rev.* **2008**, *108* (7), 2646-2687.

Résumé

Le transfert d'électron associé au transfert de proton ou à la coupure de liaison est un processus omniprésent dans les systèmes naturels et biologiques. Comprendre les enjeux mécanistiques impliqués dans le fonctionnement de ces systèmes permet de les exploiter et de pouvoir les imiter. Deux systèmes bio-inspirés ont été étudiés par électrochimie directe, l'oxydation d'une paire de base guanine-cytosine et la réduction d'un cycloperoxyde assistée par la présence d'un groupe donneur de proton. Le premier système associe le transfert d'électron au transfert de proton alors que le second illustre le couplage entre le transfert d'électron et de proton et la coupure de liaison. L'appariement entre les bases de l'ADN par liaison hydrogène n'a aucun effet sur la cinétique et la thermodynamique de l'oxydation de la guanine. La réaction est cinétiquement contrôlée par la première étape du transfert électronique et le mécanisme impliqué est séquentiel. La coupure réductrice de la liaison O-O du cycloperoxyde assistée par la présence d'un groupe donneur de proton est comparée à un autre système où la fonction acide carboxylique est remplacée par un groupe méthoxy. Un décalage de 700 mV est observé entre les potentiels de pic des deux composés indiquant que le gain thermodynamique offert par l'étape de protonation est exprimé dans la cinétique de la réaction. Par conséquent le transfert d'électron dissociatif et le transfert de proton sont tous concertés. Un nouveau modèle cinétique simplifié a été établie pour décrire la dynamique de ce type de mécanisme appelé « tout concerté ».

Mots-Clefs : Transfert d'électron, transfert de proton, coupure de liaison des atomes lourds, guanine, cytosine, cycloperoxyde, mécanisme séquentiel, mécanisme concerté, mécanisme « tout concerté », voltammétrie cyclique.

Abstract

The electron transfer associated with proton transfer or bond breaking is an important process often presented in natural and biological systems. Understanding the mechanistic issues involved in the operation of these systems allows one to exploit and imitate them. Two bio-inspired systems have been studied by direct electrochemistry, the oxidation of a guanine paired to a cytosine with hydrogen bonds and the reduction of a cycloperoxide assisted by the presence of a proton donor group. The match between DNA bases through hydrogen bonding has no effect on the kinetic and thermodynamic of the oxidation of a guanine. The reaction is kinetically controlled by the first stage of electronic transfer and the mechanism involved is sequential. The reductive cleavage of the O-O bond of the cycloperoxide assisted by the presence of a proton donor group is compared to another system in which the carboxylic acid group is replaced by an ester function. An offset of 700 mV was observed between the peak potentials of both compounds indicating that the gain offered by the protonation step is expressed in the kinetic of the reaction. Consequently the dissociative electron transfer and the proton transfer are all concerted. A new simplified kinetic model was established to describe the dynamics of such a mechanism called « all in concert ».

Key-words : Electron transfer, proton transfer, heavy atoms bond breaking, guanine, cytosine, cycloperoxide, stepwise mechanism, concerted mechanism, « all in concert » mechanism, cyclic voltammetry.