

Chimie des processus biologiques

M. Marc FONTECAVE, professeur

ENSEIGNEMENT

Cours : Catalyseurs bio-inspirés et métallo-enzymes artificielles : le mariage de la chimie et de la biologie

Les contraintes environnementales, économiques et sociologiques nouvelles invitent nos sociétés à révolutionner leurs modes de production et leurs technologies. Dans un contexte de croissance forte de la population mondiale, de dégradation de notre environnement (air, eau, etc.) et d'appauvrissement en ressources traditionnelles (sources d'énergie fossiles, métaux), la nécessité d'utiliser de plus en plus de ressources renouvelables (soleil, biomasse, etc.), aussi bien par exemple pour notre consommation d'énergie (électricité, carburants) que pour la production de matériaux divers, la nécessité aussi de limiter les déchets et de mettre au point des procédés industriels économes en énergie et en produits de base, la nécessité enfin de limiter la toxicité des objets produits se traduisent pour les chercheurs et les ingénieurs par des défis scientifiques totalement nouveaux et fascinants. Dans ce contexte, pour la chimie, qui a l'ambition de devenir « verte », ces nouveaux développements passent en particulier par la recherche et l'exploitation de nouveaux catalyseurs.

L'une des approches les plus séduisantes pour développer ces catalyseurs « verts » est celle qui consiste à mieux comprendre la nature et à s'en inspirer pour « inventer », en mariant la biologie et la chimie, des procédés et des systèmes originaux qui satisfont à ces nouveaux critères. En effet, le monde vivant, animal, végétal ou microbien, a, au cours d'une très longue évolution, mis au point des stratégies, propres, économes et efficaces, pour construire des systèmes complexes et organisés, à partir de briques simples de notre environnement (soleil, eau, CO₂, O₂, etc.) et pour les adapter en permanence aux fluctuations de cet environnement. Pour ce faire, elle s'appuie sur des biocatalyseurs, essentiellement enzymes et métallo-enzymes, doués de propriétés exceptionnelles, en termes de sélectivité et d'efficacité, et qui représentent des sources d'inspiration fascinantes. Les différents exposés (cours et séminaires) ont pour but de décrire les concepts, les méthodes et les résultats récents attachés aux approches de « catalyse biomimétique et bio-

inspirée », qui conduisent à des catalyseurs chimiques reproduisant certaines propriétés de structure et de fonction des biocatalyseurs, ainsi que celles d'« enzymes artificielles », catalyseurs hybrides combinant des composants biologiques (protéines) à des composants chimique de synthèse.

Cours 1. Métallo-enzymes artificielles et catalyse : diversifier la biologie avec la chimie

Une introduction générale permet de discuter des avantages et inconvénients respectifs des biocatalyseurs (enzymes) et des catalyseurs de synthèse. Si les premiers sont doués de propriétés d'efficacité catalytique et de sélectivités remarquables, essentiellement fournies par l'environnement protéique, les seconds sont moins contraints en termes de conditions de travail (température, pression, solvants, etc.) et d'ions métalliques utilisables, la synthèse permettant d'explorer des espaces chimiques pour ainsi dire infinis. Le concept de « métallo-enzyme artificielle » est né de cette idée de combiner les deux mondes, en associant un catalyseur de synthèse à une enveloppe protéique pour atteindre des propriétés nouvelles. Dans ce premier cours sont donnés plusieurs exemples marquants illustrant cette approche. On peut donc construire des catalyseurs bio-hybrides ou des métallo-enzymes artificielles :

- à partir d'une métallo-enzyme dans laquelle on remplace le métal naturel par un autre métal (exemple : remplacement du Zn par du Rh dans l'anhydrase carbonique conduisant à une enzyme catalysant des réactions d'hydrogénation) ;

- à partir d'une métalloprotéine dans laquelle on remplace le cofacteur par un analogue en le fixant de façon covalente ou non (exemple : remplacement de l'hème de la myoglobine par des complexes Mn(salen) conduisant à des propriétés catalytiques de monooxygénation) ;

- à partir d'une protéine possédant un site spécifique pour un ligand ; un conjugué ligand-complexe se fixe à cette protéine efficacement et sélectivement, ce qui conduit à une métalloprotéine artificielle (exemple : la streptavidine associée à un conjugué biotine-catalyseur) ;

- à partir d'une protéine qu'on modifie pour fixer de façon covalente un catalyseur de synthèse ;

- à partir d'une protéine dans laquelle on crée par mutagenèse dirigée un site de fixation d'un ion métallique (exemple : ajout dans la myoglobine d'un site à fer non hémique, conduisant à un site actif binucléaire ressemblant à celui de la NO réductase ou de la cytochrome oxydase).

D'autres polymères biologiques peuvent être utilisés. C'est le cas par exemple de l'ADN sur lequel on peut fixer des complexes de cuivre, ce qui conduit à des métallo-enzymes artificielles capables de catalyser des réactions de Diels-Alder dans l'eau.

Cours 2. Bio-hybrides et photosynthèse artificielle

Dans ce deuxième cours, l'approche « métallo-enzyme artificielle » est illustrée spécifiquement par des exemples de catalyseurs hybrides pour la photosynthèse artificielle. Il s'agit d'inventer de nouveaux catalyseurs performants pour la photodécomposition de l'eau en hydrogène et oxygène permettant de stocker l'énergie solaire sous forme de carburants. Sans doute la plus belle démonstration qu'il est possible de faire cela de façon artificielle est celle développée par Moore et Gust

en 1997 et 1998, quand ils intègrent une triade synthétique, comportant un photosensibilisateur, entre un accepteur et un donneur d'électrons, dans une bicouche lipidique et induisent par irradiation lumineuse un gradient de pH qui permet de fournir l'énergie nécessaire à une ATP synthase. L'ensemble convertit donc l'énergie solaire en énergie chimique (ATP). Au cours des dernières années, de nombreux systèmes hybrides à base de photosystème I ont été préparés et étudiés. Associé à des particules de platine ou à des hydrogénases ou encore à des cobaloximes, en présence d'un donneur d'électrons sacrificiel, le photosystème I permet une photo-réduction efficace des protons en hydrogène. Dans ce cours sont également évoqués les projets du laboratoire pour la mise au point d'hydrogénases artificielles, combinant par exemple la myoglobine, dans laquelle l'hème a été enlevé, ou bien l'hème oxygénase, sous sa forme apo, et des complexes de cobalt doués d'activité catalytique pour la production d'hydrogène. Ceci permet de montrer comment ce type de recherche peut être mise en œuvre.

Cours 3. Chimie biomimétique : quand les chimistes imitent le vivant

Une autre approche, appelée « biomimétique », pour inventer de nouveaux catalyseurs, consiste à copier les sites actifs d'enzymes d'intérêt. La démarche est la suivante. Lorsqu'on cherche des catalyseurs pour une réaction donnée, il peut être judicieux de regarder comment la nature procède. L'étude détaillée (mécanisme chimique, structure) d'une métallo-enzyme, si elle existe, catalysant la réaction ciblée, permet de caractériser à l'échelle atomique le site actif de cette enzyme, c'est-à-dire le site où les substrats sont activés et transformés. Ces informations peuvent être exploitées à travers la synthèse d'un complexe métallique qui reproduit fidèlement ce site actif. Cela fait maintenant longtemps que les chimistes ont démontré leur capacité à reproduire par synthèse des morceaux d'enzymes. Il faut noter que cette démarche sous-entend qu'il suffit de copier le site actif en faisant abstraction de tout le reste de la chaîne polypeptidique. De nombreux résultats ont montré que cette hypothèse était justifiée même si évidemment l'environnement protéique fournit à l'enzyme des propriétés qu'on ne retrouvera pas dans le catalyseur biomimétique. Ces nouveaux objets moléculaires peuvent non seulement fournir des catalyseurs originaux mais également constituer des outils uniques pour étudier en retour certaines des propriétés des enzymes copiées (mécanismes, intermédiaires réactionnels, etc.). Cette approche de chimie biomimétique est à nouveau illustrée dans le cours dans le cadre de la recherche de catalyseurs pour la décomposition de l'eau en oxygène et hydrogène. Plusieurs complexes polynucléaires de manganèse, reproduisant remarquablement le site d'oxydation de l'eau dans le photosystème II, et des complexes binucléaires de fer ou bien de nickel et de fer très intéressants, reproduisant le site actif des hydrogénases, ont été préparés et étudiés au cours des dernières années. Leur synthèse, leur structure et leur activité sont discutées.

Cours 4. Chimie bio-inspirée : quand l'esprit « bio » vient aux chimistes

L'inconvénient majeur de l'approche strictement biomimétique est qu'elle empêche le chimiste d'explorer un large espace d'atomes et de molécules pour atteindre l'objectif visé, puisque le principe est la copie stricte du site actif. Une autre approche plus intéressante, dite de « chimie bio-inspirée », parie sur le fait qu'une connaissance précise de la structure d'un site actif enzymatique peut être exploitée pour inventer

des catalyseurs dont les principes de fonctionnement s'inspirent de ceux de l'enzyme en activité. Cette seconde variante autorise notamment l'utilisation d'éléments chimiques ou de combinaisons d'atomes que la nature n'a ni explorés pour des questions de biodisponibilité, ni sélectionnés à cause par exemple de leur toxicité durant l'évolution, mais qui respectent tout aussi bien le cahier des charges identifié dans l'enzyme. On parlera alors de modèles « bio-inspirés ». De tels catalyseurs présentent de nombreux avantages. Faciles à synthétiser et peu coûteux à produire à grande échelle, ils peuvent, contrairement aux enzymes dont ils s'inspirent, être utilisés dans de nombreux solvants organiques ou même dans l'eau, pour certains, et dans une grande gamme de températures ou de pressions. Ils sont également moins sensibles à l'oxydation à l'air. Parmi les inconvénients, les catalyseurs bio-inspirés sont souvent moins actifs, moins stables et moins sélectifs que les enzymes. Solubles, ils souffrent également d'un problème récurrent en catalyse homogène, celui de leur intégration dans un procédé technologique. Ainsi, la découverte d'un catalyseur moléculaire prometteur pour une application industrielle appelle souvent son greffage sur un matériau insoluble. Ce concept a été illustré pendant ce cours par la mise au point, réalisée dans notre laboratoire et publiée dans les revues *Science* en 2009 et *Angew. Chem.* en 2011, d'un catalyseur à base de nickel, inspiré du site actif des hydrogénases à Ni et Fe. Ce complexe, greffé sur des nanotubes de carbone, possède des propriétés catalytiques remarquables pour la réduction des protons en hydrogène et l'oxydation de l'hydrogène, ouvrant des perspectives intéressantes pour la mise au point d'électrolyseurs et de piles à combustible sans métaux nobles. Un film, racontant cette aventure et réalisé par M. Chauvin avec la collaboration de M. Fontecave et V. Artero, est projeté au cours de la séance.

Cours 5. Matériaux catalytiques bio-inspirés et biohybrides

Les enzymes sont des molécules. Il n'est donc pas étonnant que les démarches de chimie biomimétique et bio-inspirée aient conduit essentiellement à des catalyseurs moléculaires. Cependant, depuis peu, l'approche bio-inspirée est utilisée aussi par les chimistes des matériaux qui se permettent, à juste titre, de traduire les informations structurales et fonctionnelles concernant les sites actifs de métallo-enzymes en nouveaux matériaux bio-inspirés catalytiques. Dans ce cours, on discute en détail des exemples suivants : (i) les oxydes mixtes de manganèse et de calcium, inspirés du site actif du photosystème II, qui possèdent des propriétés remarquables de catalyse pour l'oxydation de l'eau en oxygène ; (ii) les sulfures de molybdène qui, comme le site actif des nitrogénases, catalysent la réduction des protons en hydrogène.

Les systèmes bio-hybrides et de métallo-enzymes artificielles discutés dans les cours 1 et 2 combinaient des protéines réceptrices et des complexes moléculaires. Le caractère moléculaire des derniers n'est pas obligatoire. On peut aussi combiner des protéines et des matériaux solides. C'est le cas par exemple des systèmes qu'il est possible de préparer avec la ferritine. Cette protéine, impliquée dans le stockage du fer cellulaire, possède une cavité large dans laquelle peuvent s'accumuler des centaines et milliers d'atomes métalliques. Il est donc possible de faire précipiter dans cette cavité des particules de Pt, de Pd, d'oxydes de cérium. Ces assemblages sont ensuite étudiés pour leurs propriétés catalytiques (hydrogénation, catalase, peroxydase, etc.). Les virus constituent une autre classe de « cages » biologiques très étudiée. Il est possible d'y précipiter des nanoparticules d'or ou des oxydes de fer. Ces différents assemblages biologiques artificiels sont discutés.

Cours 6. Polymères de coordination bio-hybrides : une nouvelle classe de métallo-enzymes artificielles

Le dernier cours a porté sur une classe de composés très étudiés actuellement, les polymères de coordination ou MOFs (Metal Organic Frameworks). Il s'agit de matériaux poreux tridimensionnels obtenus par réaction d'ions métalliques avec des ligands organiques (acide téréphtalique, par exemple). Ces matériaux sont développés dans des applications de type adsorption et séparation de molécules, adsorption de gaz, et depuis peu en catalyse.

Dans ce cours sont présentés les développements récents de préparation de MOFs à partir de briques organiques biologiques : acides aminés, peptides, sucres, bases nucléiques, hèmes. Ces systèmes bio-hybrides sont étudiés pour leurs propriétés catalytiques et notamment leurs propriétés de sélectivité dans la reconnaissance de molécules et dans la catalyse (énantiosélectivité). Encore plus récemment, les MOFs sont exploités dans des réactions catalytiques d'oxydation de l'eau, de photoréduction du CO₂ et de photoréduction des protons en hydrogène.

Séminaires

Une protéine comme boule de cristal : dissection d'un mécanisme d'activation de O₂ et variations autour du concept de métallo-enzymes artificielles

Séminaire du 2 mai 2012 : Stéphane Ménage, directeur de recherches CNRS, laboratoire de Chimie et biologie des métaux (université de Grenoble, UMR 5249)

La chimie des protéines fascine les chimistes de synthèse, en particulier par les vitesses ou les sélectivités extraordinaires des réactions enzymatiques. C'est notamment le cas de l'activation de l'oxygène moléculaire, catalysée par des métallo-enzymes, mono-oxygénases ou di-oxygénases. Ce processus est primordial dans le monde du vivant puisqu'il permet d'utiliser l'oxygène de l'air dans des réactions d'oxydation désirées et contrôlées. Il existe aujourd'hui une approche bio-inspirée de cette catalyse chimique qui consiste à mimer en partie la structure d'un site actif d'enzymes pour reproduire son activité, qui reste cependant modeste en raison d'une faible sélectivité¹. Pour se rapprocher de l'enzyme, il faut d'abord être capable d'en comprendre le mécanisme intime. C'est le sujet de ce séminaire où est présenté un nouveau concept pour l'étude du mécanisme de catalyseurs métalliques chimiques, alliant cristallographie des protéines et catalyse bio-inorganique. Ainsi, il devient possible de définir de *visu* les différentes étapes d'une réaction d'hydroxylation aromatique par un complexe de fer, en mettant en évidence le rôle du métal². De cette approche découle la mise au point de nouvelles oxygénases artificielles capables de réactions énantiosélectives. Ces systèmes hybrides illustrent une nouvelle approche de la catalyse dans le cadre de la chimie verte.

1. Cf. Kovaleva E.G. & Lipscomb J.D., « Versatility of biological non-heme Fe(II) centers in oxygen activation reactions », *Nature Chem. Biol.*, 4, 2008, 186-193.

2. Cf. Cavazza C., Bochot C., Rousselot-Pailley P., Carpentier P., Cherrier M.V., Martin L., Marchi-Delapierre C., Fontecilla-Camps J.C. et Ménage S., *Nature Chemistry*, 2, 2010, 1069-1076.

Métallo-enzymes artificielles : catalyseurs hybrides à l'interface entre la chimie et la biologie

Séminaire du 9 mai 2012 : Thomas Ward, professeur à l'université de Bâle, département de chimie

Un catalyseur, véritable *perpetuum mobile* chimique, permet de diminuer l'énergie nécessaire pour effectuer une réaction chimique sans être affecté par cette transformation. De par cette propriété unique, il occupe une place de choix dans une société en quête d'économies d'énergie et de ressources naturelles renouvelables.

On distingue trois types de catalyseurs : les enzymes, les catalyseurs hétérogènes et les catalyseurs homogènes. Les enzymes, véritables robots nanoscopiques issus de l'évolution, orchestrent tous les processus du monde vivant : photosynthèse, reproduction cellulaire, digestion, etc. Les catalyseurs hétérogènes sont largement utilisés dans les réactions chimiques à large échelle se produisant à haute température : synthèse de l'ammoniac, catalyseur automobile, etc. Bien que moins sophistiqué qu'une enzyme, un catalyseur homogène, création humaine par excellence, favorise diverses réactions chimiques, inconnues en biologie.

L'introduction par voie chimique d'un métal dans un environnement protéique permet la création de métallo-enzymes artificielles, alliant ainsi les avantages des enzymes à ceux des catalyseurs homogènes.

Dans cet exposé sont présentées les diverses approches actuelles utilisées dans la création de ces catalyseurs hybrides. Un accent particulier est mis sur les métallo-enzymes artificielles contenant des métaux précieux qui catalysent des transformations chimiques inconnues du monde vivant. Celles-ci peuvent être intégrées dans des réactions biochimiques en cascade, offrant ainsi des perspectives fascinantes dans le domaine de la biotechnologie.

Lumière et énergie, les nouvelles cellules solaires à colorant

Séminaire du 23 mai 2012 : Michael Grätzel, laboratoire de Photonique et interfaces, École polytechnique fédérale de Lausanne

Les cellules solaires traditionnelles convertissent la lumière en électricité en exploitant l'effet photovoltaïque qui apparaît à la jonction de semi-conducteurs. Ce sont donc des dispositifs proches des transistors ou des circuits intégrés. Le semi-conducteur remplit simultanément les fonctions d'absorption de la lumière et de séparation des charges électriques résultantes. Pour que ces deux processus soient efficaces, les cellules doivent être fabriquées avec des matériaux de haute pureté. Leur production est par conséquent onéreuse, ce qui limite leur emploi pour la production d'électricité à grande échelle. Les cellules que nous avons découvertes dans le cadre de nos recherches fonctionnent selon un autre principe, qui différencie les fonctions d'absorption de la lumière et de séparation des charges électriques³. En imitant les principes utilisés par les plantes vertes dans la photosynthèse, nous avons développé une nouvelle cellule solaire qui réussit à récolter la lumière de façon très efficace par une couche moléculaire de sensibilisateurs attachée à la surface d'un

3. Cf. O'Regan B. et Grätzel M., *Nature*, 335, 1991, 7377 ; Bach U., Lupo D., Comte P., Moser J.E., Weissörtel F., Salbeck J., Spreitzer H. et Grätzel M., *Nature*, 395, 1998, 550 ; Grätzel M. *Nature*, 414, 2001, 338.

film constitué par des nanocristaux d'un oxyde semi-conducteur de large bande interdite et ayant une grande rugosité⁴. De cette façon, il devient possible de convertir la lumière visible en courant électrique avec un rendement quantique externe proche de 100 %. Au stade actuel, le rendement global de conversion d'énergie solaire en électricité est de 12,3 %⁵. Par leurs propriétés optiques uniques, ces cellules trouveront de nouveaux créneaux d'application tels que la réalisation de vitres électrogènes pour le bâtiment. En vertu de leur bonne stabilité, de leur bas coût de production et de leur large domaine d'application, ainsi que de leur compatibilité avec l'environnement, ces cellules sont devenues des candidates crédibles pour une production d'électricité à grande échelle à partir du rayonnement solaire.

Oxydations biologiques sélectives et adaptation des organismes vivants à leur environnement chimique : vers des catalyseurs bio-inspirés de plus en plus efficaces

Séminaire du 30 mai 2012 : Daniel Mansuy, UMR 8601, université Paris Descartes

Les oxydations biologiques sélectives intervenant dans la biosynthèse des endobiotiques (molécules endogènes comme les hormones stéroïdes chez l'homme, les alcaloïdes chez les plantes ou les terpènes au niveau des microorganismes, etc.), ainsi que dans le métabolisme et l'élimination des xénobiotiques (médicaments, pesticides, ou toute substance chimique de notre environnement), sont le plus souvent catalysées par des enzymes à fer comme les cytochromes P450. Un des apports majeurs des études réalisées sur ces métallo-enzymes et leurs modèles biomimétiques entre 1980 et 2000 a été de montrer l'importance clé d'espèces de type fer-oxo à haut degré d'oxydation du fer dans la plupart de ces oxydations. En partant de ce résultat, plusieurs générations de catalyseurs d'oxydation biomimétiques ou bio-inspirés ont été mises au point. Les applications de ces systèmes catalytiques de transfert d'atome d'oxygène ou de nitrènes en synthèse organique ont fait l'objet de revues très récentes (2009-2011). Au niveau industriel, certains de ces systèmes sont utilisés dans les sociétés pharmaceutiques et sont proposés par des PME pour la prévision du métabolisme des médicaments et la préparation des métabolites d'oxydation.

L'adaptation des êtres vivants à leur environnement chimique est basée sur leur capacité à oxyder efficacement et à éliminer la myriade de substances chimiques auxquelles ils sont exposés. Ceci est réalisé par un petit nombre de métallo-enzymes (environ une vingtaine chez l'homme) qui, en dépit de leur très faible spécificité de substrat, sont efficaces et sélectives. Ce n'est que depuis 2003 que l'on commence à comprendre comment ces enzymes s'adaptent à des substances chimiques de structures extrêmement variées. La compréhension récente des mécanismes de leur adaptabilité à des substrats très divers ouvre la voie, pour les années à venir, à la mise au point de nouvelles générations de catalyseurs bio-inspirés adaptables et beaucoup plus efficaces pour des oxydations sélectives en chimie organique, l'étude du métabolisme des médicaments et autres xénobiotiques, et la dépollution.

4. Grätzel M., *Acc. Chem. Res.*, 42(11), 2009, 1788-1798.

5. Grätzel M., *L'actualité chimique*, 308/309, 2007, 57-60.

Propriétés chimiques et physiques de quelques produits naturels : biomécanistique et synthèse biomimétique

Séminaire du 6 juin 2012 : Ali Al-Mourabit, directeur de recherche ICSN/CNRS, centre de rRecherche de Gif-sur-Yvette, Institut de chimie des substances naturelles, UPR 230

Dans la nature, la machinerie cellulaire synthétise des substances naturelles extraordinairement diverses et les modifie en fonction des besoins et des contraintes environnantes. La chimie des produits naturels permet non seulement la découverte de ces nombreuses structures mais également d'analyser leurs réactivités afin de découvrir leurs propriétés qui peuvent être de nature chimique, biologique ou physique. Ces propriétés peuvent constituer parfois de véritables indices quand aux rôles des substances naturelles dans l'organisme qui les produit.

Deux exemples de propriétés de métabolites d'origine marine sont abordés au cours du séminaire. La première partie est consacrée aux propriétés de molécules naturelles imidazoliques et pyrroliques ainsi qu'à leur origine biosynthétique. Nous voyons ensuite un exemple d'oxydation de diketopiperazines par l'oxygène moléculaire ainsi que les propriétés de chimiluminescence liées à cette réaction bien connue dans le monde marin. Des exemples choisis dans les systèmes marins et terrestres bioluminescents sont analysés et leurs réactivités comparées⁶.

Ions métalliques et cavités biomimétiques

Séminaire du 20 juin 2012 : Olivia Reinaud, professeur à l'université Paris-Descartes, laboratoire de Chimie et biochimie toxicologiques et pharmacologiques, CNRS UMR 8601, PRES Sorbonne Paris-Cité

Le monde biologique des protéines met en jeu des processus de reconnaissance basés sur de multiples interactions non-covalentes. De nombreuses protéines contiennent un ion métallique qui peut avoir un rôle structural mais peut aussi intervenir directement dans les processus de reconnaissance moléculaire ou même jouer le rôle de catalyseur permettant l'activation de petites molécules biologiques pour la transformation sélective de substrats organiques. Le site actif protéique des métallo-enzymes définit l'environnement du métal (nature des ligands, géométrie du site de coordination), protège les espèces réactives formées, assure une sélection sur la nature du substrat et facilite son acheminement au site actif puis son évacuation après réaction. Une approche pour aborder et étudier ces phénomènes de reconnaissance, de contrôle et de réactivité consiste en l'élaboration de systèmes modèles, c'est-à-dire de systèmes artificiels de faible poids moléculaire reproduisant ou mimant un ou plusieurs aspects préjugés importants dans l'activité biologique.

6. Références : Al-Mourabit A., « Quand les chimistes imitent la nature », *Pour la science*, 73, 2011, 80-84 ; Tian H., Ermolenko L., Gabant M., Vergne C., Moriou C., Retailleau P. et Al-Mourabit A., « Pyrrole-assisted and easy oxidation of cyclic α -amino acid derived diketopiperazines under mild conditions », *Advanced Synthesis and Catalysis*, 353, 2011, 1525-1533 ; Appenzeller J. et Al-Mourabit A., « Biomimetic synthesis of marine pyrrole-2-aminoimidazole and guanidinium alkaloids », *Biomimetic Organic Chemistry*, 2011 ; Teranishi K., « Luminescence of imidazo[1,2-a]pyrazin-3(7H)-one compounds », *Bioorganic Chemistry*, 35, 2007, 82-111.

D'un point de vue fondamental, l'objectif d'un tel travail de modélisation chimique, est multiple :

- étudier le comportement de l'ion métallique ainsi confiné dans une structure macrocyclique contrôlant sa première et sa deuxième sphère de coordination tout en laissant un accès contrôlé d'interaction avec une molécule exogène au système ;
- évaluer l'importance et les conséquences de ce contrôle supramoléculaire sur la réactivité de l'ion métallique ;
- évaluer les effets de milieu : confinement en milieu protéique organique, accès au solvant H₂O ;
- d'un point de vue appliqué, élaborer ainsi de nouveaux récepteurs moléculaires avec comme perspective à plus long terme la mise au point de systèmes pouvant agir comme sonde, capteur ou catalyseur.

L'objectif de ce séminaire est de présenter une approche biomimétique et supramoléculaire avec des systèmes artificiels mimant à la fois le site de coordination et la poche hydrophobe du site actif d'une métallo-enzyme. La stratégie repose sur la synthèse de cavités moléculaires fonctionnalisées par des groupements coordinants mimant les résidus imidazole des sites histidine classiquement présents au site actif des enzymes. Le rôle de la cavité est de contrôler à la fois la seconde sphère de coordination du métal et l'approche des molécules exogènes candidates à une interaction avec ce métal. Les effets cavitaires modifiant et contrôlant les propriétés de l'ion métallique ainsi confiné sont mis en évidence et discutés dans le contexte du biomimétisme en général et de la réactivité des métallo-enzymes en particulier. Quelques développements récents sur les systèmes hétéro-polymétalliques sont également présentés⁷.

RECHERCHE

Travaux réalisés par l'équipe « Biocatalyse » (Grenoble) dirigée par M. Fontecave.

Remarque : à partir du 1^{er} janvier 2012, un laboratoire (FRE 3488 CNRS/Collège de France) a été créé sous la direction de M. Fontecave dans les locaux du Collège de France. Les premiers mois de l'année 2012 ont été consacrés à l'installation des personnels, la mise en place des équipements et le démarrage des projets de recherche.

7. Quelques références récentes : Bistri O., Colasson B. et Reinaud O., « Recognition of Primary Amines in Water by a Zinc Funnel Complex Based on Calix[6]arene », *Chem. Sci.*, 3, 2012, 811-818 ; Benoit Colasson, Le Poul N., Le Mest Y. et Reinaud O., « Electrochemically Triggered Double Translocation of Two Different Metal Ions With a Ditopic Calix[6]arene Ligand », *J. Am. Chem. Soc.*, 132, 2010, 4393-4398 ; Le Poul N., Douziech B., Zeitouny J., Thiabaud G., Colas H., Conan F., Cosquer N., Jabin I., Lagrost C., Hapiot P., Reinaud O. et Le Mest Y., « Mimicking the Protein Access Channel to a Metal Center: Effect of a Funnel-Complex on Dissociative vs Associative Copper Redox Chemistry », *J. Am. Chem. Soc.*, 131, 2009, 17800-17807 ; Thiabaud G., Guillemot G., Schmitz-Afonso I., Colasson B., Reinaud O., « Solid State Chemistry at an Isolated Cu(I) Center with O₂ », *Angew. Chem. Int. Ed.*, 48, 2009, 7383-7386 ; Coquière D., Le Gac S., Darbost U., Sénèque O., Jabin I., Reinaud O., « Perspective: Biomimetic and self-assembled calix[6]arene-based receptors for neutral molecules », *Org. Biomol. Chem.*, 7, 2009, 2485-2500.