

## Stabilité de complexes métalliques avec des ligands d'intérêt biologique : la dopamine et l'adrénaline

Christian Gérard\*, Hanane Chehhal

GRECI (Groupe de recherche en chimie inorganique), université de Reims-Champagne-Ardenne,  
BP 1039, 51687 Reims cedex 2, France

(reçu le 15 juillet 1997 ; accepté le 19 novembre 1997)

**Summary** — **Stability of metal complexes with ligands of biological interest : dopamine and adrenaline.** The composition and equilibrium constants of magnesium(II), cobalt(II), nickel(II), copper(II), cadmium(II), lead(II) and iron(III) complexes with two bidentate catechol ligands : dopamine and adrenaline, were studied in aqueous solution, by using protometric and spectrophotometric techniques. Both of the ligands give similar species, with very close equilibrium constants. The coordination degree of the metal ion is not greater than two, with the stability order  $\text{Cu(II)} > \text{Pb(II)} > \text{Ni(II)} \approx \text{Co(II)} \approx \text{Cd(II)} > \text{Mg(II)}$ . Iron(III) gives much more stable complexes with adrenaline, especially the  $\text{Fe(H}_2\text{L)}^{3+}$  species in acidic medium.

adrenaline / dopamine / magnésium complex / cobalt complex / nickel complex / copper complex / cadmium complex / lead complex / iron complex

**Résumé** — La composition et les constantes d'équilibre des complexes de magnésium(II), de cobalt(II), de nickel(II), de cuivre(II), de cadmium(II), de plomb(II) et de fer(III) avec deux ligands bidentés de type catéchol : la dopamine et l'adrénaline, ont été étudiées en solution aqueuse ( $\text{NaClO}_4 - \mu = 1$ ) à 25 °C, à l'aide de méthodes protométriques et spectrophotométriques. Les deux coordinats donnent des complexes de même nature, avec des constantes d'équilibre très voisines. L'indice de coordination du métal ne dépasse pas 2 pour les cations divalents, avec l'ordre de stabilité  $\text{Cu(II)} > \text{Pb(II)} > \text{Ni(II)} \approx \text{Co(II)} \approx \text{Cd(II)} > \text{Mg(II)}$ . Le fer(III) donne avec l'adrénaline des complexes beaucoup plus stables, notamment la forme  $\text{Fe(H}_2\text{L)}^{3+}$  en milieu acide.

adrénaline / dopamine / complexe de magnésium / complexe de cobalt / complexe de nickel / complexe de cuivre / complexe de cadmium / complexe de plomb / complexe de fer

La chimie de coordination des catécholamines n'a été explorée que de façon fragmentaire, en particulier avec le fer(III), cation biologique majeur, mais également avec d'autres métaux de la première série de transition. L'ion  $\text{Fe}^{3+}$  occupe une place particulière, due à l'enjeu qu'il représente dans la compétition entre les êtres vivants pour son assimilation : cation très peu soluble au pH physiologique, il est solubilisé et transporté sous forme de complexes à l'aide de ligands possédant le plus souvent des sites catéchols ou hydroxamates (sidérophores). Par ailleurs, le fer(III) semble impliqué dans la maladie de Parkinson [1, 2].

Le présent travail continue celui déjà publié sur les complexes de la dopamine avec le fer(III) [3] ; il concerne l'étude en solution des complexes du fer(III) avec l'adrénaline, ainsi que celle de ces deux ligands (fig 1) possédant des sites catéchols, avec des cations divalents d'intérêt biologique :  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Cd}^{2+}$ ,  $\text{Pb}^{2+}$ . Les complexes de l'adrénaline avec  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$  et  $\text{Cu}^{2+}$  ayant été étudiés de façon complète par

Gergely et al [4], bien que dans un milieu différent ( $\text{KCl}$  0,2 mol/L), n'ont pas été réétudiés ici.

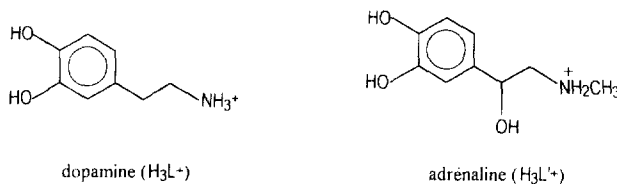


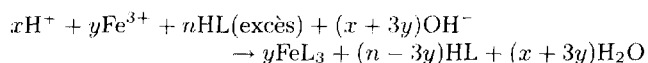
Fig 1. Formules des ligands.

### Partie expérimentale

Les perchlorates métalliques sont des produits Fluka à degré de pureté > 99 % ; le perchlorate de sodium utilisé comme sel de fond, donc à des concentrations très supérieures à celle des autres réactifs, a été recristallisé dans l'eau et ses solutions ont été dosées par gravimétrie.

\* Correspondance et tirés à part

Les solutions mères des cations métalliques étudiés ont été dosées par l'EDTA à pH = 10, en présence de PAN pour le cuivre(II), de murexide pour le cobalt(II) et le nickel(II), de NET pour le magnésium(II), le cadmium(II) et le plomb(II). Le perchlorate de fer(III) a été recristallisé en milieu acide perchlorique concentré, afin d'éviter la formation d'espèces hydroxydées dont la dissociation est très lente ; pour les mêmes raisons, les solutions mères ont également été préparées en milieu très acide. Le dosage du fer(III) a été effectué par l'EDTA à pH = 2 en présence d'acide salicylique. L'acide perchlorique présent dans la solution a été dosé par la soude en présence de maltol qui donne un complexe très stable avec l'ion  $\text{Fe}^{3+}$  [5] :



La courbe de neutralisation présente un point d'équivalence très marqué et peut donc être utilisée pour le titrage du fer(III).

Les coordinats étudiés sont des produits Aldrich, de pureté > 99 %. Les solutions mères ont été préparées en milieu acide perchlorique, afin d'éviter leur oxydation et la stabilité des solutions a été vérifiée régulièrement à partir de spectres UV.

### Techniques utilisées

Les mesures ont été réalisées à 25 °C, la force ionique étant maintenue égale à 1 par addition de perchlorate de sodium. Les spectres UV et visibles ont été enregistrés à l'aide d'un spectrophotomètre Perkin Elmer lambda 6. Les mesures protométriques ont été réalisées à l'aide d'un pHmètre Metrohm 654, muni d'une électrode haute alcalinité et d'une électrode de référence au calomel ( $\text{Hg}$ ,  $\text{Hg}_2\text{Cl}_2$  ;  $\text{NaCl}$  0,1 mol/L ;  $\text{NaClO}_4$  0,9 mol/L), sous un courant d'azote afin d'éviter l'oxydation du ligand en milieu basique.

### Traitement des mesures protométriques

Il a été effectué à l'aide du programme Protaf [6] qui permet un affinement global des courbes de neutralisation à partir d'une méthode de moindres carrés des résidus pondérés sur les variables expérimentales :  $V_{[\text{NaOH}]}$ , pH. Ce programme permet d'affiner simultanément des courbes correspondant au ligand seul et celles correspondant aux mélanges cations métalliques-ligands. Quelques précautions s'avèrent toutefois nécessaires lorsque les réactions chimiques ne conduisent pas à des points d'équivalence bien marqués, et lorsque les équilibres étudiés interviennent dans des zones de pH relativement élevées.

L'étalonnage en milieu basique prend une importance particulière, car la valeur du produit ionique de l'eau a une influence très importante sur celle des équilibres étudiés [3]. L'étalonnage a été effectué à l'aide d'un système simple : le titrage de solutions d'acide éthanoïque, puis l'affinement simultané des valeurs de la concentration, de la constante d'acidité et du produit ionique de l'eau. La valeur obtenue pour cette dernière constante, toujours très proche des données de la littérature [7, 8], a été utilisée ensuite dans l'affinement des constantes des équilibres étudiés.

Les courbes de neutralisation du ligand seul et celles des mélanges ligand-cation métallique étant affinées simultanément, nous avons également vérifié l'absence de compensation entre constantes d'acidité et constantes liées aux complexes se formant dans la même zone de pH. Par ailleurs, nous avons vérifié que les espèces trop minoritaires pour avoir une influence sur le pH conduisent à une non-convergence du processus de calcul, ce qui limite fortement le risque d'espèces « informatiques ».

## Résultats

### Constantes d'acidité

Les constantes d'acidité de l'adrénaline ont été déterminées uniquement à partir de titrages protométriques et sont données dans le tableau I, ainsi que les principaux résultats trouvés dans la littérature [9]. Celles de la dopamine, rappelées dans le tableau I, ont été déterminées et publiées antérieurement [3].

**Tableau I.** Constantes d'acidité de la dopamine et de l'adrénaline.

	Dopamine	Adrénaline	
	Nos valeurs	Nos valeurs	Réf 9
$\text{pK}_{a1}$	9,05 (1)*	8,74 (1)	8,52
$\text{pK}_{a2}$	10,55 (1)	10,01 (1)	10,04
$\text{pK}_{a3}$	12,8 (1)	12,1 (1)	11,99
	1 $\text{NaClO}_4$ 25 °C	1 $\text{NaClO}_4$ 25 °C	0,5 $\text{NaNO}_3$ 20 °C

\* Les valeurs entre parenthèses représentent l'écart type sur le dernier chiffre significatif.

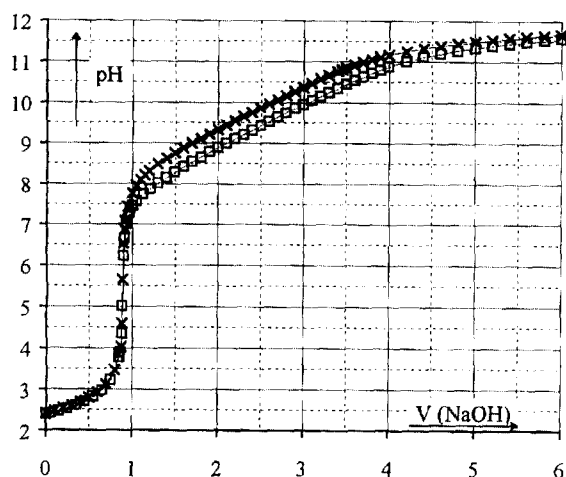
Si la déprotonation affecte le groupement OH en *para* à un pH inférieur à celui du groupement amino, les valeurs de  $\text{pK}_{a1}$  et  $\text{pK}_{a2}$  sont trop proches pour qu'on les attribue à 100 % à des sites bien définis, et chaque « macroconstante » devrait être résolue en « microconstantes » pour décrire de façon détaillée les espèces présentes en fonction du pH, ce qu'ont fait d'autres auteurs [10-12]. La grande « sensibilité » de  $\text{pK}_{a3}$  à la valeur de  $\text{pK}_e$  et la faible proportion de la forme  $\text{L}^{2-}$  conduisent à une détermination peu précise de cette constante, ce qui explique la grande dispersion des valeurs données dans la littérature. Sa valeur élevée s'explique par la liaison hydrogène qui s'établit entre les deux sites phénoliques vicinaux, après que celui situé en position *para* ait perdu son proton.

### Interaction avec les cations divalents

Dans la plupart des cas, la nature des complexes formés n'a pu être établie directement à partir de propriétés physiques, puisqu'ils ne présentent pas de zone de prédominance marquée sauf pour le cuivre et le plomb ; dans ces conditions, nous nous sommes fondés uniquement sur une modélisation conduisant au meilleur affinement des courbes de titrages protométriques, en prenant les précautions indiquées précédemment.

#### • Complexes de Mg(II), Co(II), Ni(II) et Cd(II)

Les courbes de neutralisation par l'hydroxyde de sodium ont toutes la même allure : (exemple du système Cd(II)/adrénaline (fig 2) après un premier saut important de pH, correspondant à la neutralisation de l'acide perchlorique introduit en excès, les courbes des solutions de ligand seul et celles contenant le ligand à la même concentration ainsi que le cation métallique, se séparent vers  $\text{pH} \approx 7,5-8,5$ , ce qui indique que les complexes ne commencent à se former qu'à partir de ces valeurs de pH. Aucun point d'équivalence n'apparaît au



**Fig 2.** Courbes de neutralisation par la soude 0,1 mol/L de solutions de 25 mL d'adrénaline, ( $C_L = 4,8 \cdot 10^{-3}$  mol/L) en présence d'acide fort ( $C_H = 8,36 \cdot 10^{-3}$  mol/L), (x) adrénaline seule ; (□) adrénaline en présence de  $Cd^{2+}$  ( $C_{Cd} = 8,06 \cdot 10^{-4}$  mol/L).

cours de la complexation, donc, aucune zone de prédominance d'une espèce. Dans le cas du cadmium(II) avec la dopamine, les formes complexes neutres précipitent à  $pH \approx 9,7$ .

Les courbes donnant le nombre moyen de protons liés au coordat ( $\bar{p}$ ) permettent de mieux visualiser le nombre de protons déplacés par la formation des complexes :

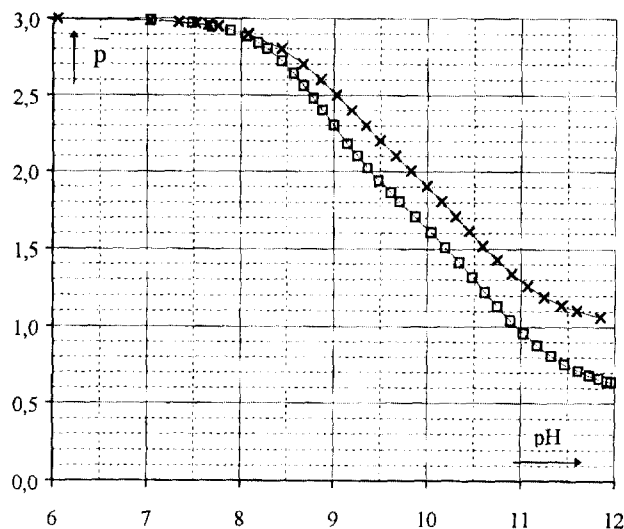
$$\bar{p} = \frac{1}{C_L} (nC_L - [H^+] + [OH^-] - [Na^+] + [ClO_4^-])$$

(où  $C_L$  est la concentration analytique en ligand,  $[Na^+]$  celle de la soude introduite,  $[ClO_4^-]$  celle de l'acide fort dans la solution initiale).

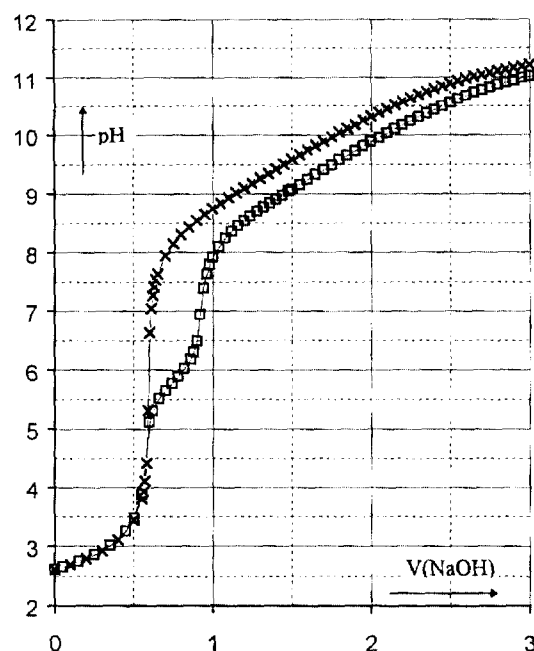
Ces courbes ne présentent, elles non plus, aucun palier marqué (système Mg(II)/dopamine représenté figure 3), ce qui confirme l'absence de zone de prédominance d'une espèce complexe. Les écarts de  $\bar{p}$  entre solutions contenant le coordat seul et celles contenant un mélange coordat-cation métallique correspondent au nombre de protons déplacés par la liaison avec le cation. Cet écart est à peu près constant dans la zone de pH allant de 9 à 11 et correspond, selon les cas, à l'implication de un à deux ions  $H^+$  par ion métallique, ce qui indique, si l'on considère la formation de complexes bicoordonnés, une faible stabilité de ces complexes. Les plus faibles écarts entre les courbes  $\bar{p} = f(pH)$  concernent les interactions du magnésium avec les deux ligands, particulièrement l'adrénaline.

#### • Complexes de Cu(II) et Pb(II)

Avec ces deux cations métalliques, les courbes de neutralisation donnent des points d'équivalence bien marqués après la neutralisation de l'excès d'acide perchlorique : le plomb donne avec les deux ligands un seul point d'équivalence à  $pH = 7$ , qui correspond à  $2H^+$  libérés par ion  $Pb^{2+}$ , soit la formation quantitative de  $Pb(HL)^+$  (fig 4). Le cuivre donne avec la dopamine deux points d'équivalence correspondant à la neutralisation



**Fig 3.** Courbe  $\bar{p} = f(pH)$  pour le système Mg(II)/dopamine ( $C_L = 4,0 \cdot 10^{-2}$  mol/L), (x) dopamine seule ; (□) dopamine en présence de  $Mg^{2+}$  ( $C_{Mg} = 1,0 \cdot 10^{-2}$  mol/L).



**Fig 4.** Courbes de neutralisation par la soude 0,1 mol/L de solutions de 25 mL d'adrénaline ( $C_L = 3,2 \cdot 10^{-3}$  mol/L) en présence d'acide fort ( $C_H = 5,55 \cdot 10^{-3}$  mol/L), (x) adrénaline seule ; (□) adrénaline en présence de  $Pb^{2+}$  ( $C_{Pb} = 6,50 \cdot 10^{-4}$  mol/L).

de  $2H^+$  à chaque étape, ce qui indique la formation des espèces  $Cu(HL)^+$  et  $Cu(HL)_2$ .

#### • Mode de coordination

La dopamine et la noradrénaline possédant toutes deux un groupement catéchol qui en fait des coordinats bidentés, nous avons vérifié que la coordination s'effectue bien par ce site, en suivant l'implication du groupement phénolique qui se déprotone aux valeurs les plus élevées de pH dans le ligand seul. La concentration de la

**Tableau II.** Constantes d'équilibre des complexes de cations divalents.

	Dopamine						Adrénaline		
	Mg(II)	Co(II)	Ni(II)	Cu(II)	Cd(II)	Pb(II)	Mg(II)	Cd(II)	Pb(II)
$M^{2+} + H_3L^+ \rightleftharpoons M(H_2L)^{2+} + H^+$	-7,79(2)	-5,67(3)	-5,39(8)		-6,32(3)	-4,6(1)	-6,94(7)	-6,14(9)	-4,8(2)
$M^{2+} + H_3L^+ \rightleftharpoons M(HL)^+ + 2H^+$	-16,04(1)	-13,37(1)	-13,05(2)	-8,39(1)	-13,85(1)	-9,31(1)	-15,81(4)	-13,38(2)	-9,00(1)
$M^{2+} + H_3L^+ \rightleftharpoons ML + 3H^+$	-26,61(2)	-22,81(4)	-22,58(4)		-23,43(6)		-25,80(6)	-23,2(2)	-18,28(7)
$M^{2+} + 2H_3L^+ \rightleftharpoons M(HL)_2 + 4H^+$	-34,36(6)	-29,0(2)		-18,99(1)	-30,7(4)		-31,74(6)	-28,67(7)	-24,08(4)
$M^{2+} + 2H_3L^+ \rightleftharpoons ML(HL)^- + 5H^+$	-45,2(2)	-38,74(6)		-29,03(1)	-40,12(5)		-42,6(3)	-38,58(7)	-33,99(6)
$M^{2+} + 2H_3L^+ \rightleftharpoons ML_2^{2-} + 6H^+$	-55,78(1)	-49,14(6)	-49,4(1)	-39,96(2)			-53,21(4)	-48,79(5)	-43,80(4)
$M(HL)^+ + H_3L^+ \rightleftharpoons M(HL)_2 + 2H^+$	-18,3(5)	-15,6(2)		-10,60(1)	-16,8(4)		-15,9(1)	-15,29(6)	-15,08(4)
$ML + H_3L^+ \rightleftharpoons ML_2^{2-} + 2H^+$	-29,17(2)	-26,3(1)	-26,8(1)				-27,4(1)	-25,6(2)	-25,5(1)
$M(H_2L)^{2+} \rightleftharpoons M(HL)^+ + H^+$	-8,25(2)	-7,70(3)	-7,65(8)		-7,53(9)	-4,69(9)	-8,87(8)	-7,24(9)	-4,2(2)
$M(HL)^+ \rightleftharpoons ML + H^+$	-10,57(2)	-9,44(5)	-9,53(4)		-9,58(7)		-9,99(7)	-9,8(2)	-9,29(7)
$M(HL)_2 \rightleftharpoons ML(HL)^- + H^+$	-10,8(1)	-9,8(2)		-10,04(1)	-9,5(4)		-10,8(3)	-9,91(8)	-9,91(8)
$ML(HL)^- \rightleftharpoons ML_2^{2-} + H^+$	-10,6(1)	-10,4(1)		-10,93(1)			-10,7(3)	-10,21(8)	-9,81(7)

\* Les valeurs entre parenthèses représentent l'écart type sur le dernier chiffre significatif.

forme  $HL^-$  est maximale à  $pH \sim 11,7$  pour la dopamine et  $pH \sim 11$  pour l'adrénaline. En présence des cations métalliques, pour ces mêmes valeurs de  $pH$ , les volumes de soude versés sont plus importants et les valeurs de  $\bar{p}$  inférieures à 1 (fig 3), ce qui montre l'implication du deuxième groupement phénolique dans la complexation. Le phénomène est bien net dans le cas du magnésium, du cuivre et du plomb, moins pour le cobalt et le nickel, en raison des faibles concentrations des solutions. Avec le plomb et le cuivre, les sauts de  $pH$  impliquant à chaque fois  $2H^+$  par ion métallique, confirment cette hypothèse d'une coordination de type catéchol.

#### • Constantes d'équilibres

Le choix des espèces prises en compte a été fait à partir des indications précédentes et du critère d'écart type le plus faible dans le calcul d'affinement des courbes de titrage protométrique. Ce critère nous a conduit à envisager une espèce  $M(H_2L)^{2+}$  et à ne pas considérer la formation significative de complexes de rapports  $L/M > 2$ . Nous envisageons donc les complexes  $M(HL)^+$  et  $M(HL)_2$ , ainsi que leur formes déprotonées  $ML$ ,  $ML(HL)^-$ , et  $ML_2^{2-}$ , formes qu'il n'est malheureusement pas possible de distinguer d'éventuels complexes mixtes hydroxydés, puisque le départ d'un proton et la fixation d'un  $OH^-$  sont équivalents. Les valeurs des constantes d'équilibre sont données tableau II. Elles ont été déterminées à partir de solutions dont les concentrations  $C_L$  en ligand varient de  $10^{-3}$  à  $4 \cdot 10^{-2}$  mol/L, celles en cation métallique  $C_M$  qui sont comprises entre  $10^{-4}$  et  $5 \cdot 10^{-3}$  mol/L, le rapport  $C_L/C_M$  variant de 2 à 10.

Dans tous les cas, les complexes hydroxo solubles des différents cations ont été pris en compte dans les calculs, en utilisant les constantes d'équilibre données dans la littérature pour des conditions expérimentales les plus proches possibles des nôtres (température, sel de fond) [7, 8]. Ces espèces ne se forment pas en solution, à l'exception de  $Cd(OH)^+$  qui apparaît en très faible quantité (2-3 %) vers  $pH = 8$ .

#### Complexes fer(III)-adrénaline

Des titrages spectrophotométriques ont été réalisés entre 300 et 750 nm, de  $pH \sim 0,4$  à  $pH \sim 9,2$ . Les

spectres sont analogues à ceux obtenus avec la dopamine [3]. Pour des solutions de rapport ligand/métal  $C_L/C_{Fe} = 3,7$  les spectres ont été enregistrés entre  $pH = 3,8$  et  $pH = 9,2$  : seules les solutions de  $pH > 6,5$  sont stables en absorbance et en  $pH$ . Entre  $pH = 7,0$  et  $pH = 7,9$ , elles donnent un point isobestique à 542 nm ( $\epsilon = 3760 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ ) qui, au vu des volumes de soude délivrés dans cet intervalle, correspond à l'équilibre unique :



pour lequel nous avons pu déterminer la constante, à l'aide de la méthode de calcul exposée dans un précédent article [3] et fondée sur les moindres carrés d'erreur.

La constante d'équilibre (écrite à partir de  $H^+$ ), s'exprime en fonction du degré de formation de  $Fe(HL)_3$  :

$$K_{133} = \frac{[Fe(HL)_3] \cdot [H^+]^2}{[Fe(HL)_2^+] \cdot [H_3L^+]} = \frac{\alpha \cdot [H^+]^2}{(1 - \alpha) \cdot [H_3L^+]}$$

avec le coefficient d'extinction molaire moyen :

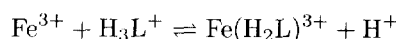
$$\begin{aligned} \bar{\epsilon} &= C_{Fe} \cdot (\epsilon_{122} \cdot [Fe(HL)_2^+] + \epsilon_{133} \cdot [Fe(HL)_3]) \\ &= \epsilon_{122} + (\epsilon_{133} - \epsilon_{122}) \cdot \alpha \end{aligned}$$

(où  $\epsilon_{122}$  et  $\epsilon_{133}$  représentent les coefficients d'extinction molaires de  $Fe(HL)_2^+$  et  $Fe(HL)_3$ ).

Les expressions de conservation de masse pour le ligand et le métal, combinées à celle de la constante d'équilibre  $K_{133}$  conduisent à une équation du deuxième degré en  $\alpha$ . La meilleure valeur de  $K_{133}$  est celle qui conduit à une série de valeurs de  $\alpha$  établissant la meilleure droite  $\bar{\epsilon} = f(\alpha)$ .

L'instabilité des solutions de  $pH < 6,5$  n'a pas permis d'étudier les équilibres impliquant la forme  $Fe(HL)^{3+}$ .

En milieu très acide et à l'aide de solutions contenant des proportions moindres en coordinat ( $C_L/C_{Fe} = 1,1$  et 2), il a été possible de mettre en évidence la forme complexe  $Fe(H_2L)^{3+}$ , déjà obtenue avec la dopamine. La constante de l'équilibre :



**Tableau III.** Constantes d'équilibre des complexes de fer(III).

	$\log K$	$C_L \text{ (mol}\cdot\text{L}^{-1}\text{)}$	$C_L/C_{Fe}$	Zone de pH
$Fe^{3+} + H_3L^+ \rightleftharpoons Fe(H_2L)^{3+} + H^+$	$K_{112}$ 1,9	$2,00\cdot 10^{-3}$	1,1 et 2,0	0,4–1,0
$Fe(HL)_2^+ + H_3L^+ \rightleftharpoons Fe(HL)_3 + 2H^+$	$K_{133}$ -11,8	$2,80\cdot 10^{-3}$	3,7	7,0–7,9
$Fe(HL)_3 \rightleftharpoons FeL(HL)_2^- + H^+$	$K_{132}$ -9,83 (4)*			
$FeL(HL)_2^- \rightleftharpoons FeL_2(HL)^{2-} + H^+$	$K_{131}$ -10,09 (5)	$3,20\cdot 10^{-3}$ – $6,03\cdot 10^{-3}$	3,6–9,5	8,5–12,0
$FeL_2(HL)^{2-} \rightleftharpoons FeL_3^{3-} + H^+$	$K_{130}$ -10,73 (4)			

\* Les valeurs entre parenthèses représentent l'écart type sur le dernier chiffre significatif.

a été déterminée à l'aide de la méthode de moindres carrés décrite précédemment avec

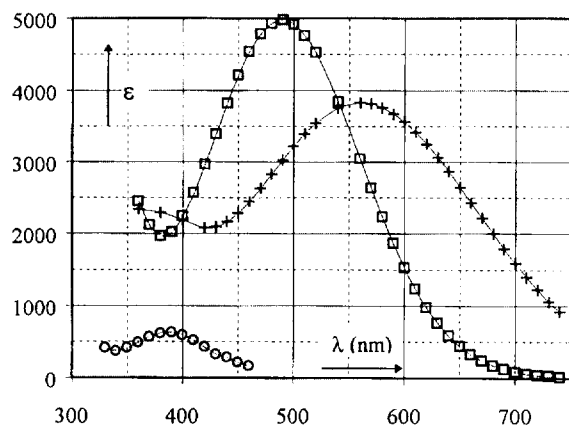
$$\bar{\varepsilon} = C_{Fe} \cdot (\varepsilon_{100} \cdot [Fe^{3+}] + \varepsilon_{112} \cdot [Fe(H_2L)^{3+}]) \approx \varepsilon_{112} \cdot \alpha$$

(où  $\varepsilon_{100}$  et  $\varepsilon_{112}$  représentent les coefficients d'extinction molaires de  $Fe^{3+}$  et  $Fe(H_2L)^{3+}$ ) et

$$K_{112} = \frac{\alpha \cdot [H^+]}{(1 - \alpha) \cdot [H_3L^+]}$$

Dans la zone de pH utilisée (0,40–1,00) les espèces hydroxydées solubles  $Fe(OH)^{2+}$ ,  $Fe_2(OH)^{4+}$  et  $Fe(OH)_2^+$  ne se forment pas, et l'ion  $Fe^{3+}$  n'absorbe pas de façon significative.

La détermination des constantes  $K_{112}$  et  $K_{133}$  a permis de déterminer les coefficients d'extinction molaire des espèces  $Fe(H_2L)^{3+}$ ,  $Fe(HL)_2^+$  et  $Fe(HL)_3$  (fig 5).



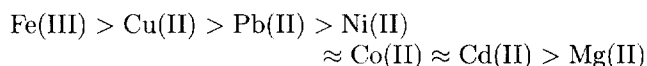
**Fig 5.** Complexes fer(III)/adrénaline, spectres électroniques ( $\varepsilon$  en  $L\cdot mol^{-1}\cdot cm^{-1}$ ), ( $\circ$ )  $Fe(H_2L)^{2+}$ ; (+)  $Fe(HL)_2^+$ ; ( $\square$ )  $Fe(HL)_3$ .

Pour les valeurs de pH > 8, les trois équilibres de déprotonation de la forme  $Fe(HL)_3$  ont été seuls pris en compte, d'éventuels complexes mixtes hydroxydés étant exclus, en raison d'un entourage octaédrique déjà réalisé par les trois groupements catéchols fortement liés au métal. Les constantes d'équilibre ont été déterminées à l'aide du logiciel Protaf, à partir d'une série de titrages protométriques de solutions de rapports  $C_L/C_{Fe}$  variant de 3,5 à 9,5.

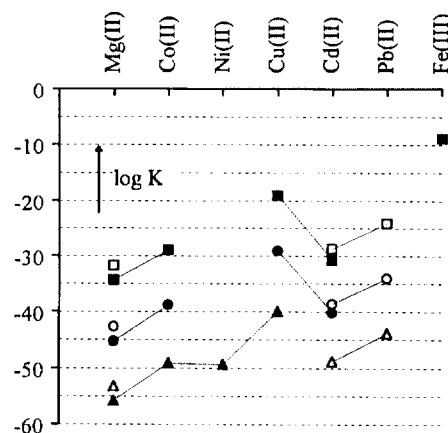
Les valeurs de toutes les constantes d'équilibre obtenues pour le fer(III) et l'adrénaline sont regroupées tableau III.

## Discussion

La stabilité des complexes formés entre les deux ligands et les différents cations suit un ordre classique



comme le montrent les tableaux II et III, ainsi que la figure 6 qui concerne les constantes globales de formation des complexes de rapport L/M = 2. Les complexes des deux coordinats ont un comportement analogue en fonction du degré de coordination du métal et de leur indice de protonation (segments parallèles sur la courbe figure 6), avec une stabilité un peu plus élevée pour ceux de l'adrénaline.



**Fig 6.** Logarithmes des constantes d'équilibre des complexes de rapport L/M = 2 (équilibres  $M + 2H_3L \rightleftharpoons ML_2H_{6-x} + xH^+$  avec L = dopamine et L' = adrénaline), ( $\blacksquare$ )  $M(HL)_2$ ; ( $\bullet$ )  $ML(HL)$ ; ( $\blacktriangle$ )  $ML_2$ ; ( $\square$ )  $M(HL')_2$ ; ( $\circ$ )  $ML'(HL')$ ; ( $\triangle$ )  $ML'_2$ .

Avec le nickel(II) et le cuivre(II), les constantes d'équilibre des complexes de la dopamine sont très proches de celles obtenues par Gergely et al [4]. Il est toutefois à noter que pour le système Ni(II)/dopamine, les auteurs cités prennent en compte les espèces  $Ni(HL)_2$  et  $NiL(HL)^-$  ( $\log K$  respectivement égaux à -29,1 et -39,2), alors que dans notre étude, le processus de calcul d'affinement des courbes de titrages protométriques n'a pu converger qu'en excluant ces deux complexes, semble-t-il trop minoritaires pour que leurs constantes d'équilibre soient déterminées. De même pour le système Cu(II)/dopamine, la prise en compte de la forme CuL par Gergely et al ( $\log K = -15,8$ ) n'a

pas permis, dans notre cas, la convergence du processus de calcul : le complexe de rapport 1:1 se formant dans une zone de pH assez basse par rapport aux autres cations divalents, donc peu favorable à l'existence d'une forme déprotonée.

Une différence notable avec les résultats de l'équipe citée est la mise en évidence de complexes de type  $M(H_2L)$  avec tous les cations sauf le cuivre, que nous sommes seuls à envisager. Si, avec les cations divalents, la seule justification de leur prise en compte est l'obtention d'un meilleur affinement des courbes de titrage protométrique, avec le fer(III) le complexe  $Fe(H_2L)^{3+}$  a pu être mis en évidence de façon non ambiguë à partir de titrages spectrophotométriques, aussi bien avec la dopamine [3] qu'avec l'adrénaline. Avec les cations divalents, le pourcentage maximal calculé pour  $M(H_2L)$  varie de 3-4 % avec le magnésium et le plomb, à 25-30 % avec le cobalt et le nickel (courbes de répartition des espèces calculées dans le cas de solutions de concentrations  $10^{-3}$  mol/L en métal et  $5 \cdot 10^{-3}$  mol/L en ligand). La présente étude ne permet toutefois pas de conclure quant au mode de coordination dans ces complexes : soit de type catéchol avec un oxygène non déprotoné, soit monocoordonné.

Les valeurs des constantes de déprotonation (tableau II) de cette forme  $M(H_2L)$  sont toutes nettement supérieures à celles de la forme  $H_3L^+$  du ligand seul, à l'exception du magnésium avec l'adrénaline. Les constantes de déprotonation des formes  $M(HL)^+$  et  $M(HL)_2$  sont proches ou un peu supérieures (toujours à l'exception du système  $Mg(II)$ /adrénaline) à celles des formes  $H_2L$  des ligands majoritairement attribuées aux groupements  $NH_3^+$  : ces valeurs sont compatibles avec une déprotonation des groupements  $NH_3^+$  dans les complexes de type catéchol.

Globalement, le pouvoir séquestrant de ces deux ligands vis-à-vis des cations métalliques est peu important (exemple de la dopamine figure 7) à l'exception du fer(III) qui est complexé dès  $pH = 0$ , alors que le cuivre et le plomb ne commencent à être engagés significativement dans les complexes qu'à partir de  $pH \approx 5,5$  et les autres cations seulement à partir de  $pH \approx 7,5$ .

## Références

- 1 Ben-Sachar D, Eshel G, Riederer P, Youdim M, *Ann Neurol* (1992) 32(suppl), 105

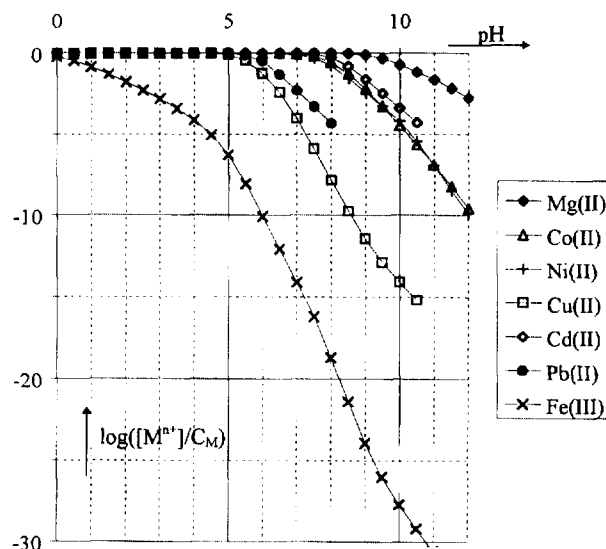


Fig 7. Complexes de la dopamine, variation de la fraction molaire du métal libre en fonction du pH.

- 2 Tanaka M, Sotomatsu A, Kanai H, Hirai S, *J Neurol Sci* (1991) 101, 198
- 3 Gérard C, Chehhal H, Hugel R, *Polyhedron* (1994) 13, 591
- 4 Gergely A, Kiss T, Deak G, Sovago I, *Inorg Chim Acta* (1981) 56, 35
- 5 Gérard C, Hugel R, *J Chem Res (S)* (1980) 314 ; *(M)* (1980) 3927
- 6 Fournaise R, Petitfaux C, *Talanta*, (1987) 34, 385
- 7 *Stability Constants of Metal-Ion Complexes*, special publication n° 17, the Chemical Society, London, 1964
- 8 *Stability Constants of Metal-Ion Complexes*, special publication n° 25, the Chemical Society, London, 1971
- 9 Grgas-Kuznar B, Simeon V, Weber O, *J Inorg Nucl Chem* (1974) 36, 2151
- 10 Jameson R, Hunter G, Kiss T, *J Chem Soc Perkin* (1980) 1105
- 11 Kiss T, Gergely A, *Acta Chim Hung* (1983) 114, 249
- 12 Kiss T, Gergely A, *Inorg Chim Acta* (1983) 78, 247