

Réactions des dérivés de l'iode(III) avec les ferroporphyrines et le cytochrome P-450: Formation de complexes σ -aryles du fer(III) et de *N*-aryl-porphyrines du fer(II) à partir de sels de diaryliodonium

Jean-Paul Battioni, Daniel Dupré, Marcel Delaforge, Maryse Jaouen et Daniel Mansuy

Laboratoire de Chimie et de Biochimie Pharmacologiques et Toxicologiques, U.A. 400, Université René Descartes, 45 rue des Saints Pères, 75270 Paris Cedex 06 (France)

(Reçu le 30 avril 1988)

Abstract

Diaryliodonium salts $\text{ArAr}'\text{I}^+\text{X}^-$, such as diphenyliodonium chloride or iodide (**4a** and **4b**), *p*-chlorophenyl(2-thienyl)iodonium chloride (**5**) and bis(2-thienyl)iodonium chloride (**6**), oxidize $\text{Fe}^{\text{II}}(\text{TPP})$ (TPP = tetraphenylporphyrin) to give the corresponding ferric porphyrin complex. In the presence of an excess of reducing agent (iron powder), compounds **4** and **5** react with $\text{Fe}(\text{TPP})$ to give the σ -aryl complexes, $\text{Fe}^{\text{III}}(\text{TPP})(\text{Ar})$ (with $\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_5$ and *p*- ClC_6H_4 , respectively). Using of an excess of **4a** or **4b**, gave in addition the $\text{Fe}^{\text{II}}(\text{N-C}_6\text{H}_5\text{-TPP})(\text{Cl or I})$ complexes. Reaction of compounds **4**, **5** and **6** with the hepatic cytochromes P-450 in the presence of NADPH or sodium dithionite, also gave σ -aryl ferric complexes characterized by a Soret peak around 480 nm.

Résumé

Les sels de diaryliodonium $\text{ArAr}'\text{I}^+\text{X}^-$, comme le chlorure et l'iodure de diphenyliodonium (**4a** et **4b**), le chlorure de *p*-chlorophényl(thiényl-2)-iodonium (**5**) et le chlorure de bis-(thiényl-2)-iodonium (**6**), oxydent la ferrotétraphénylporphyrine, $\text{Fe}^{\text{II}}(\text{TPP})$, en ferriporphyrine correspondante. En présence d'un réducteur en excès (poudre de fer), les réactions des composés **4** et **5** avec la $\text{Fe}^{\text{II}}(\text{TPP})$ conduisent aux complexes σ -aryles du Fe^{III} correspondants, $\text{Fe}^{\text{III}}(\text{TPP})(\text{Ar})$ ($\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_5$ et *p*- ClC_6H_4 respectivement). Dans le cas des composés **4a** et **4b**, il y a de plus formation de complexes $\text{Fe}^{\text{II}}(\text{NC}_6\text{H}_5\text{-TPP})(\text{Cl ou I})$. La réaction des composés **4**, **5** et **6** avec les cytochromes P-450 hépatiques, en présence de NADPH ou de dithionite de sodium, conduit aussi à la formation de complexes σ -aryles du Fe^{III} de cette hémoprotéine, caractérisés par une bande de Soret autour de 480 nm.

Introduction

Les composés hypervalents de l'iode, qu'ils se présentent sous forme d'ylure $\text{ArI}=\text{Z}$ (type A, $\text{Z} = \text{O}, \text{NR}, \text{CRR}'$, Schéma 1) ou sous forme de sels de diaryl- (ou dialkyl-) iodonium $\text{ArAr}'\text{I}^+\text{X}^-$ (type B), ont donné lieu à de nombreuses utilisations en synthèse [1]. Ainsi, au cours de ces dix dernières années, un nombre très important de travaux ont été publiés sur l'utilisation de l'iodosobenzène (1), comme donneur d'atome d'oxygène dans des réactions catalysées le plus souvent (mais non exclusivement) par des métalloporphyrines et permettant, grâce à la formation de complexes métal-oxo à haut degré d'oxydation [2], l'hydroxylation des alcanes ou l'époxydation des alcènes [3]. Les métalloporphyrines catalysent aussi des réactions analogues à partir de l'équivalent azoté de l'iodosobenzène (2): *N*-tosylation d'alcanes [4], formation d'aziridines à partir des alcènes [5], formation de complexes nitréniques pontés dans le cas des ferriporphyrines [6]. L'équivalent carboné de l'iodosobenzène (3), réagit avec les porphyrines de fer, de zinc et de cobalt avec insertion de son motif carbénique sur la métalloporphyrine et conduit à la formation de métallo-*N*-alkyl-porphyrines comportant le motif $\overline{\text{M}-\text{O}-\text{C}=\text{C}-\text{N}}$ [7].

La réactivité des sels de diaryliodonium (composés de l'iode(III) du type B) vis à vis des métalloporphyrines n'a jusqu'à maintenant pas été étudiée.

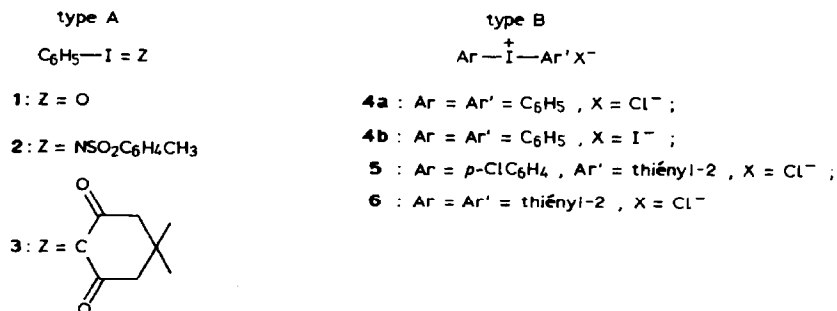


Schéma 1.

Dans cet article, nous montrons que les ferroporphyrines réagissent avec les sels de diaryliodonium pour conduire, en présence d'un réducteur en excès, à la formation des complexes σ -aryles des ferriporphyrines correspondants. Dans certains cas, ces complexes peuvent évoluer, en présence d'un excès de sels d'iodonium, vers la formation de complexes ferro-*N*-aryl-porphyrines. Nous montrons aussi que les composés $\text{ArAr}'\text{I}^+\text{X}^-$ réagissent de la même manière avec le cytochrome P-450 avec formation de complexes σ -aryles de cette hémoprotéine.

Résultats

(a) Réaction des halogénures de diphenyliodonium avec la ferrotétraphénylporphyrine

L'addition, sous argon et à température ambiante, de l'iodure de diphenyliodonium (4b) ($3.7 \times 10^{-2} \text{ M}$ dans le DMF) à la ferrotétraphénylporphyrine, Fe^{II} (TPP = 5,10,15,20-*méso*-tétraphénylporphyrine), ($6.9 \times 10^{-5} \text{ M}$ dans le toluène) conduit à son oxydation en Fe^{III} (TPP). Cette réaction, suivie en spectroscopie visible, se fait avec des points isobestiques (522, 550 et 716 nm) indiquant que la

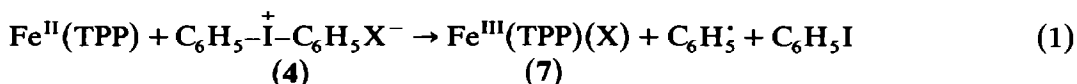
Tableau 1

Caractéristiques UV-visible et RMN ^1H des complexes σ -aryl de ferriporphyrines 7, 9 et 10

Com- plexes	UV-visible ^a λ (nm)			RMN ^1H ^b								
				Pyrrole					δ (ppm/TMS)			Ligand axial
	Phényles en <i>méso</i>											
				8H	4H	4H	4H	4H	4H	2H	2H	1H
7 ^c	410	520	547ép	-17.3	6.2	6.0	5.8	5.5	3.8	-80.5	13.2	-25.5
9	408	520	545ép	-17.3	6.1	4.95	4.9	4.8	3.2	-77.3	19.5	
										1H	1H	1H
10	408	518	546ép	-10.7	6.5	6.2	5.8	5.65	5.25	14.3	-122	-148

^a Dans C_6H_6 . ^b Dans DCCl_3 . ^c Voir aussi réf. 9, 10 et 11.

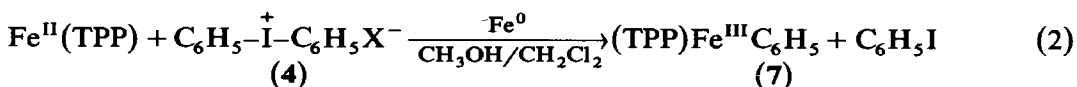
seule réaction impliquée est l'oxydation de la $\text{Fe}^{\text{II}}(\text{TPP})$ en $\text{Fe}^{\text{III}}(\text{TPP})$ par le composé **4b** (éq. 1). Il est par ailleurs connu que la réduction monoélectronique des halogénures de diphenyliodonium conduit à la formation de l'iodobenzène et du radical phényle [8].



(a: X = Cl; b: X = I)

Lorsque la réaction est réalisée en présence d'un réducteur en excès (poudre de fer dans un mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$), la ferritétraphénylporphyrine formée est rapidement réduite en $\text{Fe}^{\text{II}}(\text{TPP})$. Celle-ci peut alors réagir avec le radical phényle formé précédemment pour conduire à la formation de complexes dont la nature dépend des quantités relatives de sel d'iodonium et de porphyrine de fer utilisées.

Ainsi, en présence d'un seul équivalent de composé **4a** ou **4b** par rapport à la porphyrine de fer, il se forme quantitativement le complexe σ -phényl, (TPP)- $\text{Fe}^{\text{III}}\text{C}_6\text{H}_5$ (7), caractérisé par son spectre UV-visible qui présente des maxima d'absorption dans le benzène déoxygené à 410, 520 et 547 (épaulement) nm. Ce complexe a été isolé par précipitation dans un mélange pentane/ CH_2Cl_2 et possède un spectre RMN du proton superposable à celui d'un échantillon authentique [9]. En particulier, le ligand axial présente des déplacements chimiques situés à -80.5, 13.2 et -25.5 ppm correspondant respectivement aux protons *ortho*, *mé*ta et *para* du phényle (Tableau 1) alors que le déplacement chimique des protons des pyrroles du cycle porphyrinique apparaissent à -17.3 ppm. A côté de la formation quantitative du complexe 7, on observe celle d'un équivalent d'iodobenzène (dosé par CPV) (éq. 2).

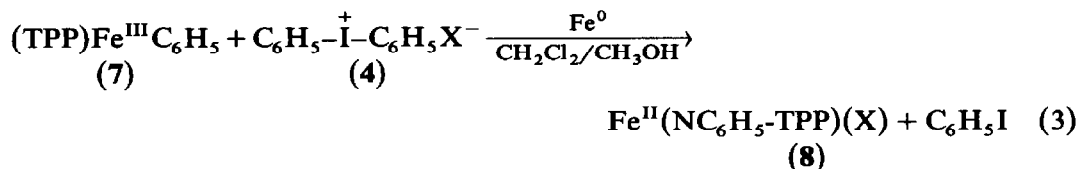


En présence de deux équivalents de sel de diphenyliodonium (4) par rapport à la porphyrine de fer, le complexe (7), formé dans un premier temps, est partiellement transformé en de nouveaux complexes, caractérisés en spectroscopie UV-visible par une bande de Soret très déplacée vers le rouge (autour de 452 et 465 (ép) nm) et trois maxima dans le visible autour de 572, 623 et 680 nm. Ce type de spectres

d'absorption électronique est caractéristique des ferro-*N*-alkyl(ou aryl)-porphyrines [9,10]. Isolés après précipitation dans un mélange CH₂Cl₂/pentane, les produits bruts de la réaction conduisent à des spectres RMN du proton qui confirment la présence, à côté du complexe σ -phényle (7) (~ 90%), de complexes Fe^{II}(*N*-phénylporphyrine)(X) (8) (~ 10%). En particulier, les protons des pyrroles des complexes 8 apparaissent, par suite de la perte de la symétrie axiale, sous la forme de 4 singulets (51.9, 34.3, 0.14 et -2.9 ppm pour 8b, par exemple). Des échantillons authentiques des complexes 8 (obtenus à partir de la porphyrine base libre, NC₆H₅-TPP, par insertion du fer avec FeCl₂ pour 8a [9], suivie de l'échange du ligand du fer avec NaI pour 8b) présentent des spectres RMN identiques. De plus, des spectres RMN analogues ont été aussi décrits pour les complexes Fe^{II}(NC₆H₅-TPP)(ClO₄) [11] ou Fe^{II}(NCH₃-TPP)(Cl ou I) [12].

En présence d'une quantité croissante de sel de diphenyliodonium (4) (jusqu'à 15 équivalents par rapport à la porphyrine de fer), la quantité de ferro-*N*-phénylporphyrine (8) augmente régulièrement jusqu'à atteindre près de 60% du mélange des complexes 7 et 8.

Le complexe σ -phényle 7 est bien un intermédiaire dans la formation des ferro-*N*-phénylporphyrines (8) dans la mesure où un échantillon authentique du complexe 7, préparé par action du magnésien du bromobenzène sur la chloro-ferritétraphénylporphyrine, réagit avec un excès des composés 4 et de poudre de fer, pour conduire aux complexes 8 correspondants avec un rendement de l'ordre de 50% (éq. 3).

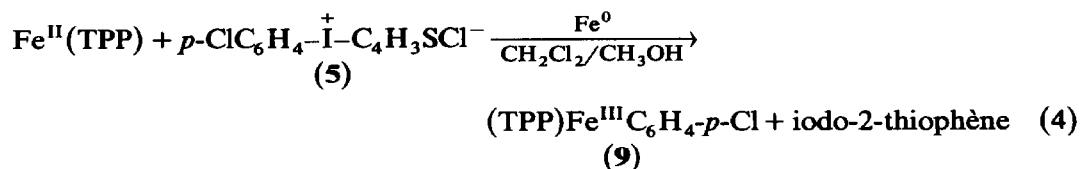


(a: X = Cl; b: X = I)

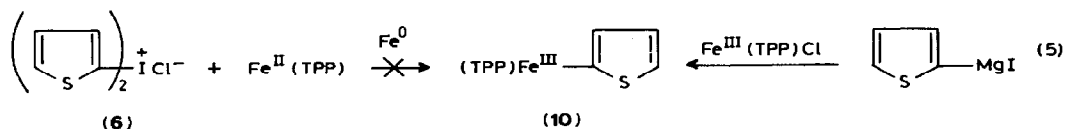
(b) Réaction d'autres sels de diaryliodonium sur la ferrotétraphénylporphyrine

La réactivité de deux autres sels d'iodonium a été étudiée: le chlorure de *para*-chlorophényl-(thiényl-2) iodonium (tiodonium[®]) (5) et le chlorure de bis(thiényl-2)-iodonium (6).

Le composé 5 réagit avec un équivalent de ferrotétraphénylporphyrine en présence de poudre de fer, conduisant à la formation d'un seul complexe σ du fer(III). Il s'agit du complexe σ -*para*-chlorophényle (9) comme le montre le spectre RMN du brut réactionnel qui ne comporte, à côté des signaux correspondants aux protons de Fe(TPP)(Cl), qu'un seul signal pour les protons des pyrroles (singulet à -17.3 (8H) ppm) et des signaux à -77.3 (2H) et 19.5 (2H) ppm (*ortho* et *méta* du ligand axial du complexe 9) (Tableau 1) (éq. 4). Un échantillon authentique du complexe 9, obtenu par réaction du magnésien du bromo-1-chloro-4-benzène avec Fe(TPP)(Cl), présente des signaux identiques.



Comme les sels d'iodonium 4 et 5, le chlorure de bis-(thiényl-2)-iodonium (6) oxyde bien la ferrotétraphénylporphyrine en chloro-ferritétraphénylporphyrine. Cependant, lorsque cette réaction est réalisée en présence de poudre de fer en excès, elle ne conduit ni à la formation d'un complexe σ -aryle du fer(III), ni à celle d'un complexe fer(II)(*N*-aryl-porphyrine), la ferrotétraphénylporphyrine de départ étant finalement retrouvée inchangée dans le milieu réactionnel. Ceci n'est toutefois pas dû à une instabilité intrinsèque de complexe σ -(thiényl-2) attendu 10. En effet, le complexe 10 peut être obtenu avec un bon rendement par réaction du magnésien de l'iodo-2-thiophène avec Fe(TPP)Cl. Le complexe 10 possède des caractéristiques UV-visible et RMN analogues à celles des complexes σ -aryles de ferriporphyrines (Tableau 1) et est stable dans les conditions réductrices utilisées (poudre de fer, CH₂Cl₂/CH₃OH) (éq. 5).



(c) Réaction des sels de diaryliodonium avec le cytochrome P-450

L'utilisation de la spectroscopie UV-visible différentielle permet d'étudier aisément le type d'interaction d'un substrat avec les cytochromes P-450 présents dans les microsomes hépatiques du rat. Elle permet en particulier la détection de la formation de complexes nouveaux du fer de cette hémoprotéine.

Les sels de diaryliodonium 4, 5 et 6 interagissent avec les cytochromes P-450 fer(III) hépatiques du rat avec l'apparition d'un spectre différentiel dit "de type I" (λ_{max} 390 nm, λ_{min} 420 nm) [13], caractéristique d'une interaction hydrophobe du substrat avec une partie de la protéine proche de l'hème. Ce spectre n'indique aucunement la formation de complexe entre les composés 4, 5, 6 (ou d'un composé qui en dériverait) avec le fer du cytochrome P-450 mais le changement de l'état de spin du fer [13]. Par contre, en présence d'un réducteur en excès (dithionite de sodium ou NADPH*), les composés 4, 5 et 6 réagissent avec les mêmes cytochromes P-450 avec formation de complexes présentant des maxima d'absorption voisins de 480 nm. Ainsi, les spectres obtenus avec les composés 4 (λ_{max} 480 nm, Fig. 1 pour 4b) sont identiques à celui du complexe σ du cytochrome P-450-Fe^{III}Ph précédemment obtenu par oxydation de PhNHNH₂ [14,15,16], de PhN=NH [14,15], ou de phénylhydrazones [17] en présence de cytochrome P-450. De plus, les propriétés des complexes obtenus à partir de 4 (stabilité en présence d'un excès de réducteur et en présence ou non de monoxyde de carbone, mais destruction par le ferricyanure de potassium) sont identiques à celles du complexe σ du cytochrome P-450 Fe^{III}Ph précédemment décrit [14-17].

La quantité de complexe formé augmente avec la concentration de composé 4. Elle atteint un maximum vers 5×10^{-5} M de 4b (Fig. 1), ce qui correspond à une transformation de 80% du cytochrome P-450 total des microsomes hépatiques en complexe absorbant à 480 nm. Cette estimation a été obtenue en mesurant la quantité de cytochrome P-450-Fe^{II} résiduel pouvant fixer le monoxyde de carbone. La réaction du composé 5 avec les cytochromes P-450 hépatiques du rat en présence

* NADPH = nicotinamide adenine dinucléotide phosphate réduit).

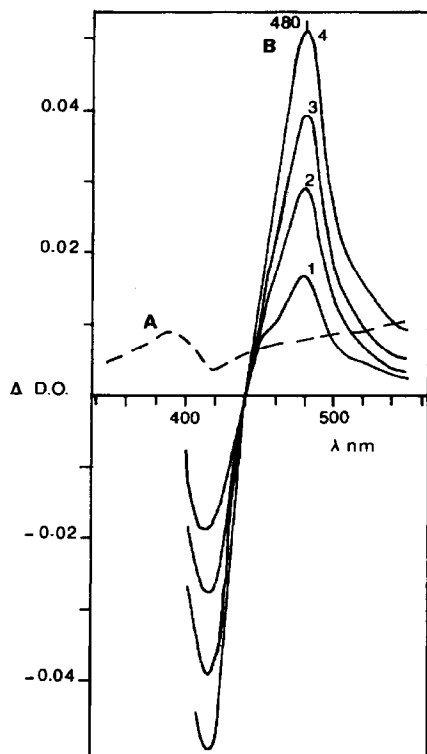


Fig. 1. Interaction de l'iodure de diphenyliodonium **4b** avec le cytochrome P-450: Les deux cuves (1 ml) contiennent 0.6 mg de protéine microsomale (cytochrome P-450 $2 \mu M$). (A) Interaction avec le cytochrome P-450-Fe^{III}: 5 μl d'une solution $10^{-2} M$ de **4b** dans le DMSO sont ajoutés dans la cuve de mesure et 5 μl de DMSO sont ajoutés dans la cuve de référence. Le spectre différentiel est enregistré après 1 min. (B) Réaction avec le cytochrome P-450-Fe^{II} en présence d'un excès de réducteur: addition de **4b** $10^{-6} M$, $3 \times 10^{-6} M$, $5 \times 10^{-6} M$ et $5 \times 10^{-5} M$ (concentration finale dans la cuve de mesure, courbes 1, 2, 3 et 4 respectivement) puis réduction du cytochrome P-450 par addition de 50 μl d'une solution saturée de $S_2O_4Na_2$ (dans les 2 cuves).

de NADPH ou de dithionite de sodium conduit à un complexe qui présente un spectre UV-visible très analogue à celui obtenu avec les composés **4** (λ_{max} 480 nm). L'intensité maximale du spectre est observée pour des concentrations supérieures à $5 \times 10^{-5} M$. Le composé **6** réagit avec le cytochrome P-450-Fe^{II} dans des conditions identiques avec apparition d'un spectre caractérisé par une bande de Soret très déplacée vers le rouge (λ_{max} 477 nm, Fig. 2) avec un épaulement à 450 nm.

La formation du complexe absorbant à 480 nm se produit aussi *in vivo* à partir de **4b** ou de **5**. Ainsi 4 h après injection intrapéritonéale de 50 mg/kg du composé **4b** à un rat, prélèvement du foie, préparation des microsomes hépatiques et dosage du complexe absorbant à 480 nm formé (après destruction de ce complexe dans la cuve de référence par traitement par $Fe(CN)_6K_3$ [15]), il apparaît que 3% environ des cytochromes P-450 hépatiques existent sous la forme de ce complexe. Dans les mêmes conditions, le composé **5** ne donne que des traces de complexe absorbant à 480 nm.

Discussion

A l'état Fe^{III}, les porphyrines du fer ne réagissent pas avec les sels de diaryliodonium **4**, **5** et **6**. De même, ces composés ne réagissent pas avec les cytochromes

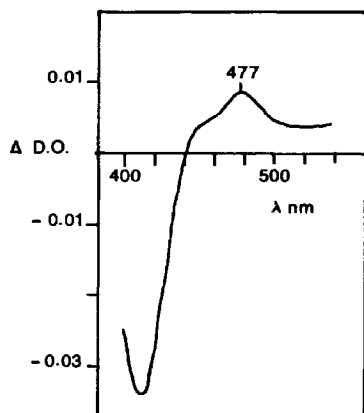


Fig. 2. Interaction du chlorure de bis-(thiényl-2)-iodonium (6) avec le cytochrome P-450-Fe^{II}: Spectre différentiel obtenu dans ces conditions analogues à celle de la Fig. 1, avec 6 (5×10^{-6} M) en présence de dithionite de sodium.

P-450-Fe^{III} mais se fixent sur une partie de la protéine proche de l'hème par simple interaction hydrophobe (obtention des spectres dits de type I).

Par contre, en l'absence d'un réducteur, les composés 4, 5 et 6 réagissent avec Fe^{II}(TPP) pour donner le complexe Fe^{III} correspondant. Les ferroporphyrines sont connues pour transférer un électron à des molécules acceptrices diverses comme les composés halogénés, les dérivés nitroaromatiques ou les quinones [18]. Il n'est donc pas étonnant qu'elles soient capables de transférer un électron aux dérivés de l'iode(III), ArAr'I⁺X⁻, ce qui conduit, après le départ de Ar'I, à deux entités paramagnétiques en cage, Fe^{III}(TPP) et Ar' (Schéma 2). En l'absence d'un réducteur, la dissociation de la cage conduit au radical libre Ar' et à la porphyrine de Fe^{III} dont la formation a été démontrée en spectroscopie visible. En présence d'un réducteur en excès, une réduction rapide du Fe^{III} en Fe^{II} doit intervenir avant que le radical Ar' ne se soit éloigné. En effet la réaction entre Fe^{II} et Ar' conduit à un complexe σ -aryle du fer(III) stable qui a été isolé à partir des composés 4 et 5. La formation quantitative à partir d'un seul équivalent de diphényliodonium 4 du complexe σ -phényle (7) indique bien que le radical Ph' n'a pas le temps de quitter la cage et de réagir avec le milieu pendant le temps nécessaire à la réduction du fer(III) en fer(II).

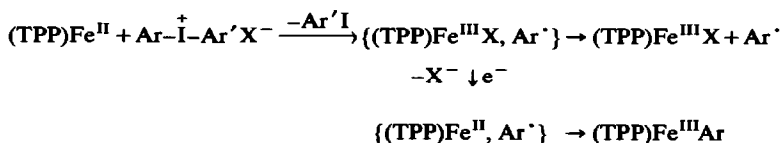


Schéma 2

Globalement, la réduction biélectronique de 4 et 5 en présence de porphyrine de fer conduit à la formation d'un complexe σ du fer(III). Ceci est tout à fait comparable à la formation de tels complexes par réduction d'halogénures d'alkyles en présence des mêmes porphyrines du fer [19] (Schéma 3). Dans le cas des sels d'iodonium, le groupe partant pour la formation de Ar' est Ar'I alors que dans le cas des halogénures d'alkyles le groupe partant est un halogénure X⁻.

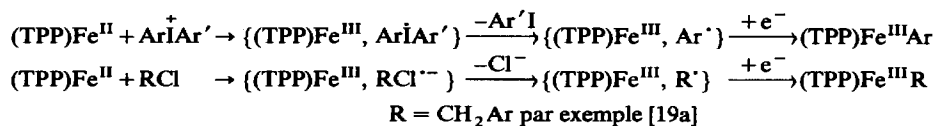


Schéma 3

Le complexe **10**, qui pourrait être attendu par réduction du composé **6**, est stable dans le milieu réactionnel. L'absence de sa formation à partir de **6** pourrait être due à la sortie du radical thiényl-2 de la cage et à des évolutions de ce radical dans le milieu (arrachement d'atome hydrogène, dimérisation, etc.) plus rapide que la réduction du fer(III) en fer(II).

En présence d'un réducteur en excès (NADPH ou dithionite de sodium), le cytochrome P-450-Fe^{II} a un comportement analogue à celui des ferroporphyrines modèles vis à vis des composés **4**, avec la formation d'un complexe dont les caractéristiques spectroscopiques et réactionnelles sont identiques à celles du cytochrome P-450-Fe^{III}Ph préparé précédemment par oxydation de PhNHNH₂ [14,15,16], de PhN=NH [14,15] ou de phénylhydrazones [17]. Cette analogie de comportement se retrouve vis à vis du composé **5**. Par contre, la réduction du composé **6** par le cytochrome P-450 conduit à un complexe dont les caractéristiques spectrales (bande de Soret très déplacée vers le rouge) suggèrent une structure de type σ -aryle comme celle du complexe **10**, alors que la Fe^{II}(TPP) ne conduit pas au complexe **10**. La plus grande durée de vie du radical thiényl-2 dans la cage constituée par le site actif du cytochrome P-450 pourrait expliquer cette différence.

Lors de la réaction de la Fe^{II}(TPP) avec un excès de composé **4** et de réducteur, le complexe **7** a une évolution possible supplémentaire dans le milieu: sa transformation en ferro-*N*-phényl-porphyrine **8**. Il est connu que l'oxydation monoélectronique du complexe **7** conduit à la migration du ligand phényle du fer vers l'un des azotes pyrroliques [9]. Le mécanisme de cette réaction a été étudié en détail par électrochimie [10] et plus récemment par RMN [11]. Le passage par un complexe du fer(IV) qui, par élimination réductrice de deux ligands en position *cis* (le groupe aryle et l'un des azotes pyrroliques) conduit à la ferro *N*-phényl-porphyrine, a ainsi été établi. Nous avons montré que la réaction directe du complexe **7** avec les composés **4** qui agiraient alors comme oxydants, ne conduit pas à la formation des complexes **8**. La nécessité, pour obtenir les complexes **8** à partir des composés **4** et du complexe σ -phényle **7**, de la présence d'un excès de réducteur et le fait que les sels de diphényliodonium soient facilement réductibles [8] suggère le mécanisme suivant (Schéma 4): une partie des radicaux Ph[•] formés lors de la réduction de Ph₂I⁺ par le réducteur en excès pourrait réagir avec le complexe **7** avec formation d'un intermédiaire du fer(IV) qui évoluerait par migration du ligand phényle du fer vers un des azotes pyrroliques pour conduire aux complexes **8**. Le mécanisme de cette réaction reste à établir. Toutefois, quel que soit ce mécanisme, cette évolution secondaire du complexe **7** est beaucoup moins efficace que la formation du complexe **7** à partir de la Fe(TPP), puisque le complexe **8** n'est obtenu avec des rendements significatifs qu'en présence d'un excès de composé **4**, alors que la formation du complexe **7** par réaction d'un équivalent de **4** avec la Fe(TPP) est quantitative.

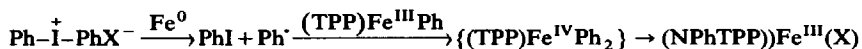


Schéma 4

Conclusion

La réaction des sels de diaryliodonium $\text{ArAr}'\text{I}^+\text{X}^-$ avec les porphyrines de fer(II), en présence d'un excès de réducteur, est une nouvelle méthode d'accès à des complexes σ -aryles de ferriporphyrines. Cette méthode devrait être utilisable dans le cas des hémoprotéines comme l'indiquent les résultats obtenus avec les cytochromes P-450 hépatiques.

Partie expérimentale

Les spectres UV-visibles ont été enregistrés à l'aide d'un spectrophotomètre Uvikon 810 ou Aminco DW2. Les longueurs d'onde sont données en nanomètres. Les spectres de RMN ^1H des différents composés, 2 à $4 \cdot 10^{-2} \text{ M}$ dans DCCl_3 , ont été obtenus, à 20°C , à l'aide d'un spectromètre Bruker WM 250 travaillant à 250 MHz. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au TMS, les constantes de couplage en hertz.

Le benzaldéhyde et le pyrrole sont distillés juste avant leur utilisation. La *méso*-tétraphényl-porphyrine, TPPH_2 , est préparée [20] et purifiée [21] de façon usuelle. L'utilisation de $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ dans le diméthylformamide permet l'insertion d'un atome de fer dans la base libre [22]. La chloro-ferrriporphyrine est caractérisée par son spectre UV-visible dans le benzène. Le bromure de *para*-chlorobenzène, l'iodo-2-thiophène, le chlorure et l'iodure de diphenyliodonium ont été achetés chez Janssen, le chlorure de *p*-chlorophényl-thiényl-2-iodonium (tiodonium chloride[®]) nous a été gracieusement offert par Merrell Dow (Strasbourg) que nous remercions vivement, le chlorure de bis-(thiényl-2)-iodonium a été préparé selon la réf. 8.

I. Réaction des halogénures de diphenyliodonium (4) avec $\text{Fe}^{\text{II}}(\text{TPP})$

(a) 140 mg (0.2 mmol) de $\text{Fe}^{\text{III}}(\text{TPP})\text{Cl}$ sont dissouts dans 60 ml d'un mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (9/1). On ajoute environ 1 g de poudre de fer et on dégaze l'ensemble pendant 15 min en faisant passer un courant d'argon. Après 10 min d'agitation, la formation de $\text{Fe}^{\text{II}}(\text{TPP})$ (solution rouge) est vérifiée par prélèvement d'un échantillon et dilution dans du benzène désaéré. On ajoute 80 mg (0.2 mmol) d'iodure de diphenyliodonium **4b** préalablement dissout dans le mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ désaéré. L'avancement de la réaction est suivie par spectroscopie UV-visible. Après 1 h, le spectre UV-visible de la solution indique la formation totale du complexe **7**. La solution (rouge-orange) est alors filtrée et les solvants partiellement évaporés sous argon. L'addition de pentane désaéré permet la précipitation du complexe σ -phényle **7**: UV-visible (C_6H_6): 410, 520 et 547 (ép); RMN ^1H (DCCl_3): pyrrole -17.3 (8H), phényle *méso*-6,2 (4H), 6.0 (4H), 5.8 (4H), 5.5 (4H), 3.8 (4H), phényle axial -80.5 (2H, *ortho*), 13.2 (2H, *méto*), -25.5 (1H, *para*). Un dosage par CPV (OV 210, 120 à 240°C ($10^\circ\text{C}/\text{min}$), 0.9 bar, azote) confirme la formation d'un équivalent d'iodobenzène (standard interne: acétophénone). Dans les mêmes conditions, le chlorure de diphenyliodonium **4a** conduit au même résultat.

(b) Dans les mêmes conditions, mais en utilisant 160 mg (0.4 mmol) de sel **4b**, on obtient, à côté du complexe précédent (~90%), environ 10% de complexe **8b**: UV-visible (C_6H_6): 452, 465 (ép), 572, 623, 680; RMN ^1H (DCCl_3): pyrrole 51.9 (2H), 34.3 (2H), 0.14 (2H), -2.95 (2H), phényle *méso* 15.6, 10.4, 10.1, 9.9, 9.7, 9.4,

8.8, 8.6, 8.4; les autres signaux sont masqués par ceux du complexe 7, les signaux correspondants au phényle lié à l'un des azotes pyrroliques ne sont pas détectés.

(c) 140 mg (0.2 mmol) de $\text{Fe}^{\text{III}}(\text{TPP})\text{Cl}$ sont dissouts dans 60 ml d'un mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ (9/1). On ajoute 1 g de poudre de fer et on dégaze l'ensemble pendant 15 min. Après formation totale du complexe $\text{Fe}^{\text{II}}(\text{TPP})$ (10 min d'agitation), des quantités croissantes de composé 4a (64 mg/éq.) sont ajoutées à raison d'un équivalent toutes les 30 min. La solution rouge orange obtenue dans un premier temps devient de plus en plus verte. La réaction est suivie en spectroscopie UV-visible et les quantités respectives de complexe σ -phényle du fer(III) 7 et de chloro-*N*-phényl-porphyrine du fer(II) 8a sont évaluées par comparaison des bandes de Soret (ϵ molaire 93000 et 91200 [10] respectivement): nombre total d'équivalent de 4a (% de complexe 8a formé) 1 (0), 2 (10), 5 (20), 15 (50 à 60). Lorsque l'évolution de la réaction est terminée, on élimine l'excès de réducteur et on évapore les solvants. Après addition de CH_2Cl_2 , élimination de l'excès de 4a par filtration, le complexe 8a est purifié par chromatographie colonne (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{COCH}_3$). UV-vis (C_6H_6): 454, 466, 569, 627, 680; RMN ^1H (DCCl_3) pyrrole 40.2, 31.6; phényle *méso* 14.4, 9.3, 8.7, 8.3, 7.8, 6.9, les autres signaux de la porphyrine et les signaux du phényle lié à l'azote n'ont pas pu être détectés. Par démétallation (traitement de 8a par HCl 5 N, lavage à l'eau en présence de NH_4OH , purification sur colonne de SiO_2), le complexe 8a conduit à la porphyrine base libre, NC_6H_5 -TPP-NH dont les caractéristiques UV et RMN sont identiques à celles précédemment décrites [9]. Le complexe 8a est réobtenu par insertion du fer à l'aide de FeCl_2 dans la base libre NC_6H_5 -TPP-NH [9,10]. Le complexe 8b est obtenu après traitement de 8a (39 mg dans 10 ml de CH_2Cl_2) par une solution aqueuse de NaI (15 ml, 5 M) pendant 30 min.

II. Réaction du chlorure de *para*-chlorophényl thiényl-2 iodonium (tiodonium[®]) 5 avec $\text{Fe}^{\text{II}}(\text{TPP})$

(a) Dans les conditions de Ia, à partir de 211 mg (0.3 mmol) de $\text{Fe}^{\text{III}}(\text{TPP})\text{Cl}$ et de 107 mg (0.3 mmol) de tiodonium 5. UV-visible (C_6H_6): 408, 522, 545 (ép); RMN ^1H des produits bruts de précipitation (DCCl_3): $\text{Fe}^{\text{III}}(\text{TPP})\text{Cl}$ (50%) pyrrole - 81.2 (8H), 13.6 (8H), 7.2 (12H); complexe 9 (50%) pyrrole - 17.4 (8H) phényle *méso* 6.1 (4H), 4.95 (4H), 4.9 (4H), 4.8 (4H), 3.2 (4H), phényle axial - 77.3 (2H *ortho*), 19.5 (2H *méto*).

(b) Préparation du complexe $\text{Fe}^{\text{III}}(\text{TPP})(p\text{-ClC}_6\text{H}_4)$ 9 par voie magnésienne.

Le magnésien du bromure de *para*-chlorobenzène est préparé de façon usuelle dans l'éther anhydre (0.5 M). A 140 mg (0.2 mmol) de $\text{Fe}^{\text{III}}(\text{TPP})\text{Cl}$ et 70 mg (0.27 mmol) de $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{Ag}$ dans 60 ml de THF anhydre, on ajoute goutte à goutte la solution de magnésien, en suivant l'évolution de la réaction par spectroscopie UV-visible. Le complexe formé est caractérisé par des maxima à 408, 517 et 542 (ép) nm. La solution est alors filtrée et les solvants évaporés sous courant d'argon. Le résidu est repris au CH_2Cl_2 , lavé à l'eau, séché sur SO_4Na_2 . Après évaporation partielle du solvant, le complexe 9 est isolé par addition de pentane et filtration. Les caractéristiques RMN sont les mêmes que celles du complexe obtenu en IIa.

III. Réaction du chlorure de bis-(thiényl-2) iodonium 6 avec $\text{Fe}^{\text{II}}(\text{TPP})$

(a) Dans les conditions de Ia, à partir de 219 mg (0.3 mmol) de $\text{Fe}^{\text{III}}(\text{TPP})\text{Cl}$ et de 100 mg (0.3 mmol) du composé 6, on observe uniquement la transformation de la

ferro-porphyrine en ferri-porphyrine puis le retour à la ferro-porphyrine de départ. L'addition successive de 2 fois 100 mg de composé **6** ne permet ni la formation du complexe σ -(thiényl-2) de ferri-tétraphénylporphyrine attendu, ni celle de la ferro-*N*-(thiényl-2)porphyrine correspondante.

(b) Préparation du complexe σ -(thiényl-2) de ferri-tétraphénylporphyrine **10** par voie magnésienne.

Le magnésien de l'iodo-2 thiophène est préparé de façon usuelle dans l'éther anhydre (0.5 M). Le complexe **10** est obtenu dans des conditions analogues à celles décrites en IIb, à partir de 163 mg (0.23 mmol) de Fe^{III}(TPP)Cl et de 85 mg (0.3 mmol) de CF₃SO₃Ag. UV-vis (C₆H₆): 407, 518, 546(ép). RMN ¹H (DCCl₃): porphyrine 6.5 (t, *J* 7 Hz, 4H), 6.2 (4H), 5.8 (4H), 5.65 (4H), 5.25 (4H), -10.7 (8H), ligand axial 14.3 (1H), -122 et -148. L'intégration de ces deux derniers signaux (environ 1H) est rendue très difficile du fait de leur très fort blindage et dans la mesure où ils se présentent comme des massifs très élargis.

IV. Réaction des sels d'iodonium avec le cytochrome P-450

Traitement des animaux et formation de complexes in vivo. Les rats mâles Sprague-Dawley (200 g environ) sont traités par les différents produits en solution huileuse (50 mg/kg dans 0.5 ml d'huile de maïs). Ils sont sacrifiés 4 h plus tard et les microsomes hépatiques sont préparés en utilisant les techniques habituelles [23]. Les taux de cytochrome P-450 et de protéines sont déterminés selon la réf. 24. La présence des différents complexes est mise en évidence: (a) par mesure des spectres différentiels entre microsomes d'animaux traités et microsomes d'animaux témoins, (b) par mesure des spectres différentiels des microsomes des animaux traités avant et après addition de ferricyanure de potassium (15 μ M) [25].

Mesure in vitro: A des préparations microsomales de foie de rats prétraités par du phénobarbital (2 μ M de cytochrome P-450), on ajoute les différents substrats dans le DMSO (concentration de 1 à 50 μ M). Le type d'interaction entre ces substrats et le cytochrome P-450 est observé en spectrométrie différentielle [15]. L'addition d'un agent réducteur (NADPH ou dithionite de sodium) permet de visualiser la formation des différents complexes.

Références

- (a) A. Varvoglis, *Synthesis*, (1984) 709; (b) R.M. Moriarty, O. Prakash, *Acc. Chem. Res.*, 19 (1986) 244.
- (a) R.M. Holm, *Chem. Rev.* 87 (1987) 1401.
- Pour des mises au points récentes, voir: (a) B. Meunier, *Bull. Soc. Chim. II*, (1986) 578; (b) D. Mansuy, P. Battioni, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 95 (1986) 959; (c) D. Mansuy, *Pure Appl. Chem.*, 57 (1987) 759; (d) D. Mansuy, P. Battioni, *Frontiers of biotransformations*, K. Rückpaul, H. Rein (Eds.), Akademie-Verlag, Berlin, sous presse.
- (a) R. Breslow, S.H. Gellman, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1982) 1400; (b) *J. Am. Chem. Soc.*, 105 (1983) 278.
- (a) D. Mansuy, J.P. Mahy, A. Duréault, G. Bedi, P. Battioni, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1984) 1161; (b) J.P. Mahy, G. Bedi, P. Battioni, D. Mansuy, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II*, sous presse.
- (a) J.P. Mahy, P. Battioni, D. Mansuy, *J. Am. Chem. Soc.*, 108 (1986) 1079; (b) J.P. Mahy, P. Battioni, G. Bedi, D. Mansuy, J. Fischer, R. Weiss, I. Morgenstern-Badarau, *Inorg. Chem.*, 27 (1988) 353.
- (a) D. Mansuy, J.P. Battioni, I. Akhrem, D. Dupré, J. Fischer, R. Weiss, *J. Am. Chem. Soc.*, 106 (1984) 6112; (b) J.P. Battioni, I. Artaud, D. Dupré, P. Leduc, I. Akhrem, D. Mansuy, J. Fischer, R. Weiss, I. Morgenstern-Badarau, *J. Am. Chem. Soc.*, 108 (1986) 5598; (c) J.P. Battioni, I. Artaud, D. Dupré, P. Leduc, D. Mansuy, *Inorg. Chem.*, 26 (1987) 1788.

- 8 F.M. Beringer, H.E. Bachofner, R.A. Falk, M. Leff, *J. Org. Chem.*, 20 (1958) 4279.
- 9 D. Mansuy, J.P. Battioni, D. Dupré, E. Sartori, G. Chottard, *J. Am. Chem. Soc.*, 104 (1982) 6159.
- 10 (a) D.K. Lavalley, *The chemistry and Biochemistry of N-substituted porphyrins*, VCH, Berlin, 1987; (b) R. Guillard, C. Lecomte, K.M. Kadish, J. W. Buchler (Ed.), *Structure and Bonding*, Springer-Verlag, New-York, 1987, Vol. 64, p. 207-268.
- 11 A.L. Balch, M.W. Renner, *J. Am. Chem. Soc.*, 108 (1986) 2603.
- 12 A.L. Balch, Y.W. Chan, G.N. La Mar, L. Latos-Grazynski, M.W. Renner, *Inorg. Chem.*, (1985) 1437.
- 13 S. Fleischer, L. Packer (Eds.), *Methods in Enzymology*, 52, Academic Press, New York, 1978.
- 14 H.G. Jonen, J. Werringloer, R.A. Prough, R.W. Estabrook, *J. Biol. Chem.*, 257 (1982) 4404.
- 15 P. Battioni, J.P. Mahy, M. Delaforge, D. Mansuy, *Eur. J. Biochem.*, 134 (1983) 241.
- 16 M. Delaforge, P. Battioni, J.P. Mahy, D. Mansuy, *Chem. Biol. Interactions*, 60 (1986) 101.
- 17 D. Mansuy, P. Battioni, J.F. Bartoli, J.P. Mahy, *Biochem. Pharmacol.*, 34 (1983) 241.
- 18 (a) C.E. Castro, R.S. Wade, *J. Am. Chem. Soc.*, 95 (1973) 226; (b) J.H. Ong, C.E. Castro, *J. Am. Chem. Soc.*, 99 (1977) 6740; (c) C.E. Castro, G.M. Hathaway, R. Havlin, *J. Am. Chem. Soc.*, 99 (1977) 8032.
- 19 (a) D. Mansuy, M. Fontecave, J.-P. Battioni, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1982) 317; (b) D. Mansuy, J.P. Battioni, *ibid.*, (1982) 638; (c) D. Lexa, J. Mispelter, J.M. Savéant, *J. Am. Chem. Soc.*, 103 (1981) 6806; (d) D. Brault, P. Neta, *ibid.*, 103 (1981) 2705.
- 20 A.D. Adler, F.R. Longo, J.D. Finarelli, J. Goldmacher, J. Assour, L. Korsakoff, *J. Org. Chem.*, 32 (1967) 476.
- 21 (a) G.H. Barnett, M.F. Hudson, K.M. Smith, *Tetrahedron Lett.*, (1973) 2887; (b) J.R. Abraham, G.E. Hawkes, M.F. Hudson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, (1975) 1401.
- 22 E.B. Fleischer, J.M. Palmer, T.S. Srivastava, A. Chatterjee, *J. Am. Chem. Soc.*, 93 (1971) 3163.
- 23 P. Kremers, P. Beaune, T. Cresteil, J. De Graeve, S. Columelli, J.P. Leroux, J. Gielen, *Eur. J. Biochem.*, 118 (1981) 599.
- 24 T. Omura, R. Sato, *J. Biol. Chem.*, 239 (1964) 2370.
- 25 M. Delaforge, M. Jaouen, D. Mansuy, *Biochem. Pharmacol.*, 32 (1983) 2309.