

PORPHYRINES SYNTHÉTIQUES PORTEUSES DE CHAÎNES LATÉRALES PEPTIDIQUES—IV

UTILISATION DU DICHROÏSME CIRCULAIRE MAGNÉTIQUE POUR CARACTÉRISER LA CONFORMATION RELATIVE NOYAU PORPHYRINE—CHAÎNE PEPTIDIQUE

M. GABRIEL et J. GRANGE

Laboratoire de Spectroscopie et Structure Moléculaire, ISIN, Université de Nancy I, Case Officielle 140, 54037
Nancy Cedex, France

et

F. NIEDERCORN, C. SELVE* et B. CASTRO

Laboratoire de Chimie Organique II, associé au CNRS (ERA 558), Université de Nancy I, Case Officielle 140,
54037 Nancy Cedex, France

(Received in France 11 July 1980)

Résumé—La synthèse de zinc mésotétraphénylporphyrine-propène-3-amides à partir des acides correspondants conduit à un seul produit à partir de l'acide *trans*, mais à deux atropoisomères, *cis endo* et *cis exo* à partir de l'acide *cis*. Le dichroïsme circulaire magnétique (DCM) se révèle une technique de choix pour l'identification de chaque type d'isomère quelle que soit la nature de la chaîne aminée conjuguée à l'acide. Quand cette chaîne aminée est le dipeptide Gly-(SMe)CysOEt, le DCM montre sur l'isomère *cis endo*, l'existence d'une liaison zinc-soufre stabilisée par des facteurs conformationnels. Le zinc est alors pentacoordiné.

Abstract—The synthesis of zinc mesotetraphenylporphyrin-3-propenamides from corresponding acids affords one product from *trans* acid, but two atropoisomers, *cis endo* and *cis exo*, from the *cis*-acid. Magnetic circular dichroism (MCD) is an outstanding technique for the identification of each type of isomer, whatever the nature of the amine chain coupled with the acid. When this chain was the dipeptide Gly-(SMe)CyOEt, MCD gave an evidence for the existence of a conformationally-stabilized zinc-sulfur bond with a pentacoordinated zinc atom.

L'importance considérable de systèmes hydroxylants qui font intervenir les cytochromes P 450¹⁻⁴ a incité des équipes de recherche à essayer de simuler le fonctionnement de tels systèmes. L'utilisation de molécules plus simples couplées à des noyaux porphyriniques a permis de mettre en évidence des groupements qui possèdent les mêmes propriétés spectroscopiques que les cytochromes P 450.^{5,6} L'utilisation du dichroïsme circulaire magnétique (DCM) dans ce type d'interaction s'est avérée très pertinente et pleine de promesses. Cependant, l'étude de porphyrines à chaînes latérales peptidiques n'a été peu développée.⁷

La synthèse de tels composés a été entreprise.^{8,9} Le problème se pose alors de savoir si la synthèse peut permettre de placer et de maintenir un groupe -S-R appartenant à un résidu cystéinyl au voisinage du métal occupant le centre du noyau porphyrinique pour favoriser un ligandage avec celui-ci.

La fixation d'une chaîne propénoïque, en position *cis* par rapport à la porphyrine, oblige la chaîne peptidique à se placer au dessus du noyau. L'existence de deux atropoisomères *cis* a été prouvée;⁸ l'un est appelé *endo* et l'autre *exo*. La rotation de la liaison carboxamide est énergétiquement difficile, ce qui permet une bonne stabilisation de la chaîne peptidique au dessus du cycle dans le composé *endo*. Au contraire, dans le composé *exo*, la chaîne peptidique s'éloigne du noyau porphyrinique et doit défavoriser une telle interaction. Nous montrons, dans cet article, comment le DCM permet de reconnaître d'une façon très simple les différentes formes isomères (*trans*, *cis endo* et *cis exo*) et permet de

montrer l'existence ou non d'une liaison de la chaîne peptidique avec le métal occupant le centre du noyau porphyrine. Cette liaison est fonction de la nature et du nombre des acides aminés composant la chaîne latérale. L'acide aminé terminal est un résidu cystéinyle dont le soufre est protégé par un groupement trityle ou méthyle. Le remplacement de cet aminoacide par un résidu norvalyle permet la mise en évidence de l'importance du soufre dans les interactions chaîne-noyau.

La porphyrine a été choisie pour éviter tout risque d'aggrégation lors des études à plus forte concentration et la présence des quatre groupes phényles sur la mésotétraphénylporphyrine (TPP) va bien dans ce sens.¹⁰⁻¹¹

Le cation Zn²⁺, comme métal central, a été préféré à Fe²⁺ dans un premier temps, pour plusieurs raisons. Il n'existe pas de transfert de charge impliquant le métal et le spectre d'absorption visible n'est dû qu'au système d'électrons π du noyau porphyrine.¹² Les transitions électroniques de tels systèmes sont bien connues.¹⁰⁻¹² L'étude par RMN des différents produits de synthèse est facilitée et leur manipulation est plus aisée (réactions avec l'oxygène de l'air réduites). De plus, Zn²⁺ pourra ultérieurement être remplacé par Fe²⁺ dans de tels systèmes.

RESULTATS ET DISCUSSION

Le dichroïsme circulaire naturel (DC) et magnétique (DCM) ont des origines différentes bien que tous deux mesurent la différence d'absorption par le milieu des vibrations polarisées circulairement gauche et droite.

Le DC est sensible aux modifications de conformation de la molécule. Le DCM, produit par un champ magnétique extérieur à la molécule, ne sera pas directement sensible à de telles modifications. La forme et l'amplitude des spectres sont fonction de la répartition des différents niveaux d'énergie de la molécule et des transitions entre ces niveaux. Plusieurs types de termes sont possibles et ont été largement discutés.^{13,14} Pour les porphyrines, le noyau tétrapyrrolique va être la source de différentes transitions électroniques entre 300 et 700 nm.¹⁵ En utilisant la notation de Platt,¹⁶ ces transitions sont la bande B (ou bande de Soret) et la transition Q (ou bande visible). Cette bande Q est accompagnée d'une bande vibrationnelle souvent intense notée Q(0, 1).

La transformation de ZnTPP, qui possède un axe de symétrie d'ordre 4 (symétrie D_{4h}), en base libre (symétrie D_{2h}) s'accompagne d'une modification importante du spectre d'absorption expliquée par la levée de dégénérescence des transitions Q(0, 0) et Q(0, 1) due à l'abaissement de la symétrie. Le DCM (qui reflète ces modifications) va donc être très différent pour les bases libres et métallées.¹¹ Au contraire, les modifications intervenant à l'extérieur du cycle tétrapyrrolique ne vont intervenir qu'au second ordre.

Pour les porphyrines à chaîne latérale peptidique, le DCM va donc être peu sensible aux changements de conformation de la chaîne latérale comme c'est le cas pour les hémoprotéines.¹⁸ Un effet notable ne sera observé que si un changement produit un réarrangement des électrons π du système Zn^{2+} porphyrine.

Interaction de différents ligands avec Zn-TPP

Le cation Zn^{2+} est essentiellement pentacoordiné lorsqu'il est lié à une porphyrine,¹⁷⁻¹⁹ le cinquième site étant occupé par de l'eau lorsqu'aucune interaction n'intervient entre le métal et la chaîne latérale. Pour caractériser l'influence sur les spectres d'absorption et de DCM des différents chélates possibles, nous avons successivement étudié l'interaction de ZnTPP avec un thioether (PrSEt) et avec un ester (AcOEt) pour préciser l'influence du soufre.

L'interaction ZnTPP avec des dipeptides bloqués dans lesquels le résidu cystéinyl terminal a un soufre protégé par un groupe trityle ou méthyle permet de bien montrer l'importance du groupement protecteur.

La Fig. 1 (DCM de ZnTPP seul et en présence de PrSEt ou AcOEt) montre les spectres obtenus. Seule la bande Q est représentée, les modifications dans la bande de Soret étant peu sensibles. Le tableau contient les déplacements obtenus dans ces deux expériences. Pour celles-ci, la concentration en ligand est 1000 fois supérieure à la concentration en ZnTPP.

Le spectre, composé essentiellement de deux termes A "normaux",¹⁴ varie beaucoup plus pour le ligande soufré; on note un effet bathochrome important: +13 nm avec PrSEt et +4 nm avec AcOEt pour les bandes Q(0, 1) et Q(0, 0).

Dans le cas où le ligand utilisé est la Boc-Gly-(SR)CysOEt avec R = méthyle (Me) ou trityle (Tr), un effet analogue, mais d'intensité comprise entre les deux précédents, est observé.

La Fig. 2 représente la modification du spectre DCM de la bande Q lorsque l'on fait varier la concentration du dipeptide (R = Me) en laissant celle de ZnTTP constante. La présence de points isodichroïques indique clairement l'existence simultanée de deux espèces présentant des DCM distincts dans cette région. La première espèce est évidemment ZnTPP représentée également sur la figure. La seconde espèce (ligandée) pure n'a pu être obtenue (même avec un rapport de concentration égal à 2000). Un programme de calcul numérique a été mis au point pour isoler le spectre de l'espèce ligandée seule. Cette méthode permet en outre de chiffrer le pourcentage de chacune des espèces pour chaque expérience (Fig. 3). Le spectre calculé obtenu est également représenté sur la Fig. 2. Pour les deux dipeptides utilisés, des résultats identiques sont observés, à la différence près toutefois que, pour obtenir les mêmes pourcentages en présence, la concentration en Boc-Gly-(S Tr)CysOEt doit être sensiblement le double de celle en Boc-Gly-(S Me)CysOEt. Le ligandage de ces dipeptides est bien fonction de la nature de l'environnement du soufre.

La forte concentration en dipeptide nécessaire pour

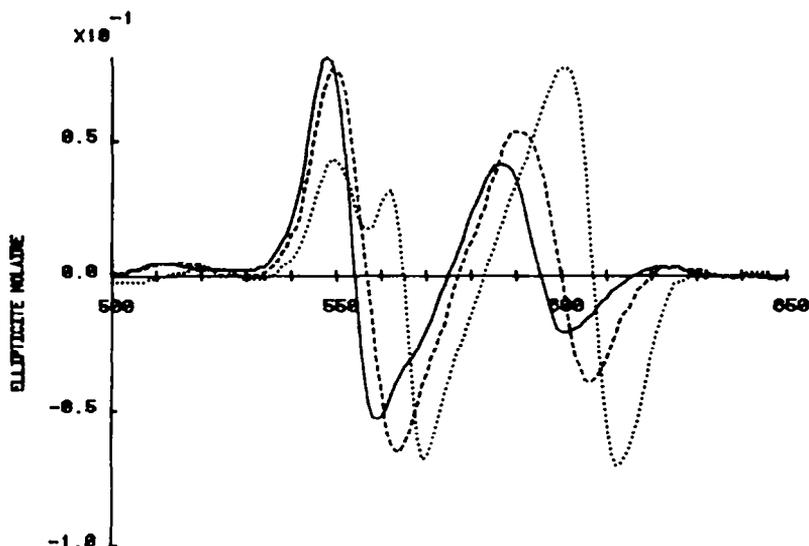


Fig. 1. DCM dans la bande visible, de ZnTPP (—), PrSEt + ZnTPP (1000/1) (.....) et AcOEt + ZnTPP (1000/1) (-.-.-).

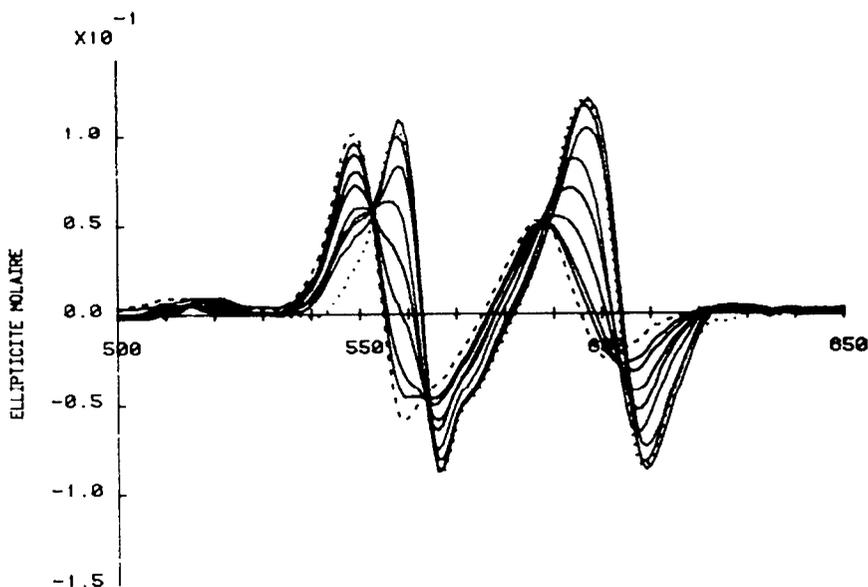


Fig. 2. DCM de ZnTPP (-----) et de ZnTPP + Boc-Gly-(SMe)Cys (1/10, 1/20, 1/50, 1/100, 1/250, 1/500, 1/1000 et 1/2000) (—). Spectre calculé de l'espèce ligandée pure (.....).

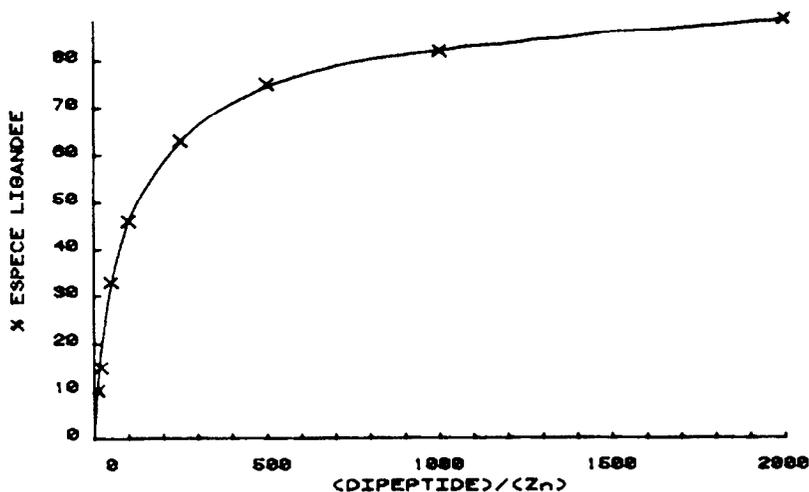


Fig. 3. Pourcentages de l'espèce ligandée pure présente dans la solution en fonction de la concentration en Boc-Gly-(SMe)CysOEt.

obtenir un pourcentage important de la forme ligandée indique que cette liaison possède une enthalpie faible. Elle sera d'autant plus favorisée si le groupe soufré est contraint de rester dans le voisinage du métal. Ceci est réalisé dans les molécules covalentes synthétisées. Les spectres d'absorption subissent également des modifications parallèles à celles des spectres DCM; cependant de telles études sont difficiles: le spectre correspondant à $Q(0, 1)$ est trop important par rapport à $Q(0, 0)$ et les modifications de $Q(0, 0)$ sont alors partiellement masquées. De plus, les bandes sont beaucoup plus larges qu'en DCM et la séparation entre $Q(0, 0)$ et $Q(0, 1)$ est plus délicate.¹

L'occupation du cinquième site de coordination du métal s'accompagne donc d'un déplacement d'ensemble du spectre DCM, sans le modifier profondément. Ceci indique que la symétrie de la première sphère de coordination est peu perturbée, même si le cinquième site ne

possède qu'une symétrie C_{2v} . Ce fait avait été observé pour des substances proches.²⁰

Influence de la fixation sur ZnTPP d'un groupe éthylénique lié ou non à un acide aminé

Au cours de la synthèse de $ZnTPP-CO_2Et$, deux produits sont obtenus, l'un *cis* et l'autre *trans*.⁹ La Fig. 4 représente les spectres DCM de ces deux produits dans les bandes B et Q. Quatre points essentiels sont mis en évidence:

1. L'amplitude moyenne de la bande Q est sensiblement divisée par deux par rapport au spectre de ZnTPP.
2. Le spectre correspondant à la bande $Q(0, 0)$ est inversé; c'est un terme A "inversé".
3. Un déplacement uniforme important de 14 nm vers le rouge (que l'on voit également en absorption) est observé (déplacement des deux points d'intersection des deux termes A avec l'axe horizontal).

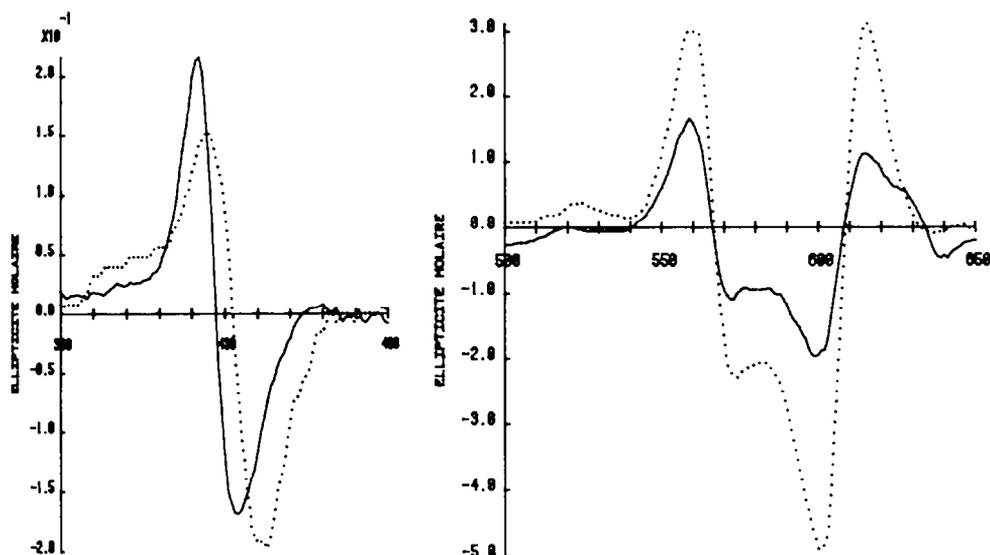


Fig. 4. DCM, dans la bande de Soret et la bande visible, de Zn-Cen-CO₂Et (—) et Zn-T-CO₂Et (.....).

4. La bande de Soret conserve une forme identique mais voit son intensité divisée par 4 et se déplace vers le rouge de 6 nm pour l'espèce *cis* et de 10 nm pour l'espèce *trans*.

Ces modifications spectrales ne peuvent s'expliquer que par un réarrangement électronique du groupement Zn-porphyrine. La fixation de la chaîne latérale éthylénique entraîne un recouvrement partiel entre les orbitales π de celle-ci et du cycle porphyrine. Cette modification du système π expliquerait les modifications observées. Les déplacements distincts pour les deux formes *cis* et *trans* indiquent une modification différente du nuage électronique. La présence de termes A apparents (même si l'un a changé de signe) montre que, si un réarrangement électronique a bien lieu, il ne détruit pas complètement la symétrie d'ordre 4 de la première sphère de coordination mais la perturbe seulement.

Lorsqu'un groupe phénylalanine est fixé à la liaison éthylénique, les résultats sont sensiblement similaires (Tableau 1). On peut noter cependant le déplacement beaucoup plus faible pour la bande Q(0, 1) (seulement 6 nm).

Interaction d'un dipeptide contenant du soufre fixé par un groupe éthylénique à ZnTPP

La synthèse de porphyrines porteuses d'une chaîne latérale éthylénique plus longue conduit en général à 3 types de produits isomères.^{1,2} La Fig. 5 représente la structure probable de ces trois isomères dans le cas d'un dipeptide glycylcystéine.

Etude des composés Zn-TPP-Ala-(Str)CysOEt

Les trois types de composés ont été obtenus.¹ La Fig. 6 représente les spectres DCM de ces trois formes. Dans la bande visible, la forme et l'amplitude des spectres du composé *trans* et d'un des dérivés *cis* est comparable. En particulier, on note au même endroit la présence d'un terme A "inverse" pour la bande Q(0, 0) déjà rencontré pour le dérivé ester *trans*. Pour le second, le spectre DCM de la bande visible est très différent puisque l'on retrouve un terme A "normal" dans la bande Q(0, 0). Le spectre ressemble à celui que nous avons calculé pour le

forme ligandée par un dipeptide soufré avec cependant un effet bathochrome plus marqué. Ces résultats ne peuvent s'expliquer que par l'existence de deux formes *cis endo* et *exo* pour lesquelles la forme *exo* correspond à un éloignement du groupe (S_{Tr}) du métal et la forme *endo*, au contraire, à un rapprochement de ce même groupe. Le soufre se trouve alors suffisamment proche du métal pour provoquer des effets similaires à ceux que l'on a obtenus lors de l'occupation du cinquième site de coordination du métal par un groupe du type thioether. Le nuage électronique de ZnTPP est perturbé de façon

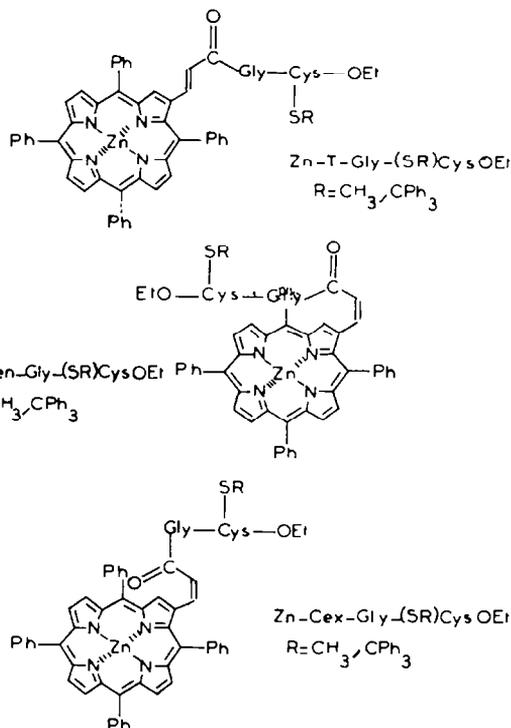
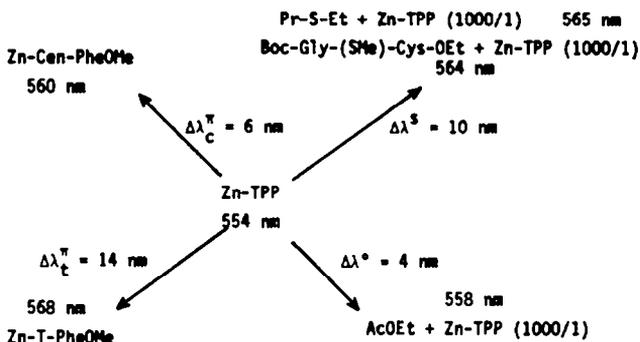


Fig. 5. Structure probable des trois isomères.

Tableau 1. Spectres DCM—longueur d'onde du point d'intersection de la bande Q(0,1) avec l'axe des abscisses



Spectres calculés			
Dérivés cis (λ expérimentaux)	$\lambda + \Delta\lambda_C^\pi$ (a) 560 nm	$\lambda + \Delta\lambda_C^\pi + \Delta\lambda^S$ (a) 570 nm	$\lambda + \Delta\lambda_C^\pi + \Delta\lambda^o$ (a) 564 nm
Pr-S-Et + Zn-Cen-PheOMe (1000/1)	-	570	-
AcOEt + Zn-Cen-PheOMe (1000/1)	-	-	564
Zn-Cen-Ala-(STR)-CysOEt		563 (b)	-
Zn-Cex-Ala-(STR)-CysOEt		564 (b)	-
Zn-Cen-Gly-(STR)-CysOEt		565 (b)	-
Zn-Cen-Gly-(SMe)-CysOEt	-	568	-
Zn-Cen-Gly-NVal-OEt	-	-	564
Pr-S-Et + Zn-Cen-Gly-NVal-OEt (1000/1)	-	568	-
Spectres calculés			
Dérivés trans (λ expérimentaux)	$\lambda + \Delta\lambda_t^\pi$ (a) 568 nm	$\lambda + \Delta\lambda_t^\pi + \Delta\lambda^S$ (a) 578 nm	$\lambda + \Delta\lambda_t^\pi + \Delta\lambda^o$ (a) 572 nm
Pr-S-Et + Zn-T-OEt (1000/1)	-	573 (c)	-
Zn-T-Ala-(STR)-CysOEt	568	-	-
Zn-T-Gly-(STR)-CysOEt	570	-	-
Zn-T-Gly-(SMe)-CysOEt	569	-	-
Zn-T-Gly-NVal-OEt	569	-	-

- (a) λ correspondant à la valeur observée pour Zn-TPP (554 nm)
- (b) Valeur indiquant vraisemblablement la présence en équilibre des espèces liées et non liées
- (c) Valeur indiquant l'existence d'un équilibre entre espèces ligandées et non ligandées. Les spectres MCD sont de signe opposé dans la bande Q (0,0) : le λ expérimental, inférieur à la valeur calculée, traduit ce fait.

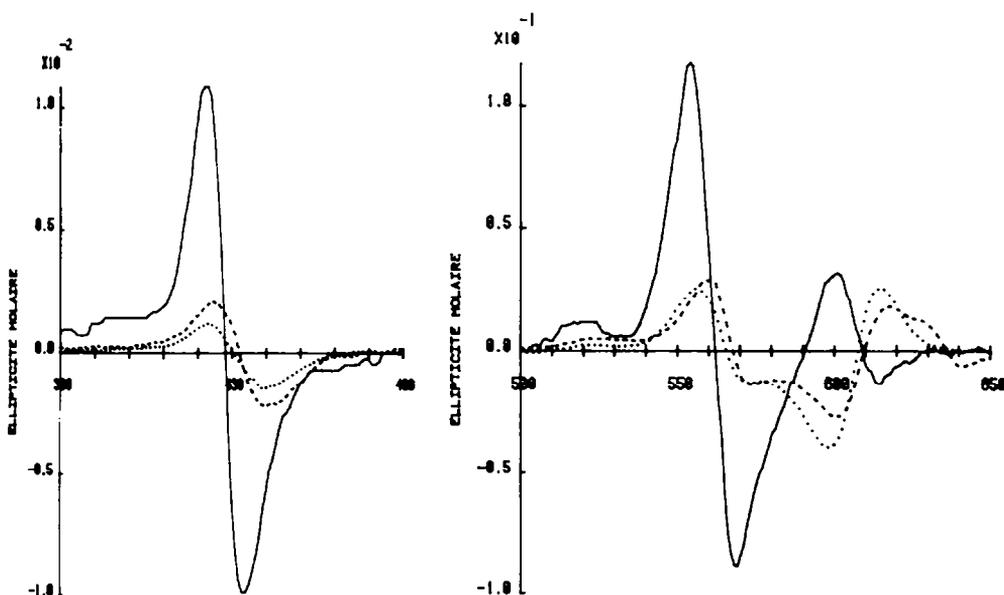


Fig. 6. DCM, dans la bande de Soret et la bande visible, de Zn-Cen-Ala-(STR)CysOEt (—), Zn-Cex-Ala-(STR)CysOEt (·····) et Zn-T-Ala-(STR)CysOEt (— — —).

identique. Le terme A de $Q(0,0)$ redevient "normal" ce qui semble indiquer que le recouvrement entre les nuages des électrons π du noyau et du système éthylénique devient plus faible. L'acide aminé terminal est attiré par le métal, la double liaison tend alors à être plus orthogonale au plan de la porphyrine et les électrons ont moins tendance à se délocaliser du noyau porphyrine.

Le DCM de la bande Q semble donc être très sensible à la fixation d'un cinquième ligand sur Zn.

Dans la bande de Soret, le déplacement est différent pour les trois composés, le plus important étant obtenu pour la forme *trans*.

Etude des composés Zn-TPP-Gly-(S_{Tr})CysOEt

Quand l'alanine est remplacée par la glycine, la synthèse des dérivés à partir de l'acide ZnTPP- $=CO_2H$ *cis*, avec Gly-(S_{Tr})CysOEt conduit pratiquement à un seul dérivé (moins de 1% d'un autre composé).¹ Le produit obtenu est *endo* et fournit un spectre DCM caractéristique (terme A "normal") dans la bande $Q(0,0)$.

Etude des composés Zn-TPP-Gly-(S_{Me})CysOEt

Le couplage entre l'acide *cis* et le dipeptide Gly-(S_{Me})CysOEt conduit essentiellement à un dérivé. Les spectres DCM de celui-ci (Fig. 7) sont très similaires aux précédents.

Le produit est également sous une forme *endo*. On peut noter l'amplitude plus grande pour la bande $Q(0,0)$ par rapport à la bande $Q(0,1)$, fait que nous avons déjà trouvé pour les interactions avec les dipeptides non liés d'une manière covalente.

Les déplacements des bandes Q (Tableau 1) sont également plus importants.

Etude des composés Zn-TPP-Gly-NValOEt

Un seul composé *cis* majoritaire est isolé, il peut être facilement reconnu comme un dérivé *cis endo* grâce à son spectre DCM (Fig. 7). Le point important semble être le fait que le déplacement de la bande $Q(0,1)$ n'est que de 10 nm dans ce cas (Tableau). De plus, son amplitude est plus importante et se rapproche de la valeur obtenue pour ZnTPP.

CONCLUSION

Les transitions de la région visible permettent donc, dans les spectres DCM des différents dérivés étudiés, de mettre en évidence deux points importants.

En ce qui concerne la bande $Q(0,0)$, dont l'effet bathochrome est difficile à relier aux changements de substituants, son signe seul permet immédiatement de savoir si un groupe s'approche de l'atome central ou non.

Cette transition présente un terme A "inverse" si aucune interaction n'intervient entre le métal et la chaîne latérale, comme c'est le cas pour les composés *trans* et *cis exo*. Un terme A "normal" est observé si, au contraire, une interaction existe entre le métal et une partie de la chaîne latérale.

L'amplitude de cette interaction peut être mise en évidence par l'importance du déplacement vers le rouge de la bande $Q(0,1)$ en fonction de la nature du dérivé. Cette interaction peut être également suivie en absorption.¹

Afin de relier les déplacements des spectres aux différents facteurs qui interviennent, plusieurs expériences complémentaires ont été effectuées. A côté du spectre de ZnTPP qui sert de référence pour une porphyrine sans chaîne latérale et sans aucune interaction avec le métal, nous avons étudié les spectres de ZnTPP + PrSEt (influence d'un ligand soufré), ZnTPP + AcOEt (influence d'un ligand carboxylé), ZnP*cis*- CO_2Et et Zn-Cen-PheOMe (influence de la fixation d'une liaison éthylénique et d'un aminoacide) et de ces derniers en présence de PrSEt ou AcOEt. Les ligands sont toujours dans une concentration mille fois plus forte que la porphyrine. Le tableau présente les résultats obtenus.

Comme en absorption,¹ on s'aperçoit que le déplacement vers le rouge obtenu pour Zn-Cen-Gly-(S_{Me})CysOEt est sensiblement la somme de ceux que l'on obtient en additionnant les résultats obtenus avec ZnTPP + PrSEt et Zn-Cen-PheOMe. Le mélange PrSEt + Zn-Cen-PheOMe (1000/1) donne presque le même déplacement que Zn-Cen-Gly-(S_{Me})CysOEt. Avec Zn-Cen-Gly-(S_{Tr})CysOEt, le déplacement n'est que de 11 nm. Il est donc bien inférieur à celui que l'on obtient en additionnant les deux précédents; ceci tend à

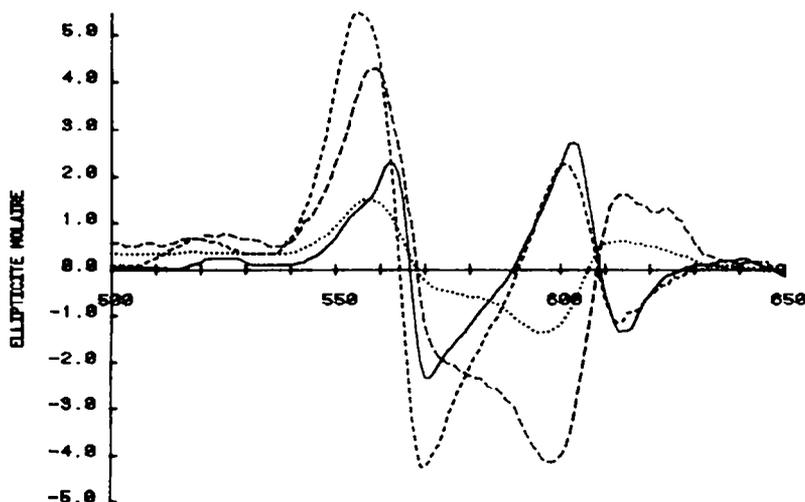


Fig. 7. DCM, dans le bande visible, de Zn-Cen-Gly-(S_{Me})CysOEt (—), Zn-T-Gly-(S_{Me})CysOEt (·····), Zn-Cen-Gly-NValOEt (---) et Zn-T-Gly-NValOEt (— · —).

montrer que, pour ce dérivé, l'interaction du soufre n'est qu'assez faible, ce fait doit être dû à l'empêchement stérique provoqué par l'importance en volume du groupe trityle.

Pour Zn-Cen-Gly-NValOEt, le déplacement est bien la somme de celui que l'on obtient avec AcOEt + ZnTPP (1000/l) et Zn-Cen-PheOMe. Si l'on ajoute PrSet à la solution, le déplacement passe à nouveau à 14 nm, ce qui correspond bien à celui relatif à Zn-Cen-Gly(SMe)CysOEt.

Pour les composés *cis endo*, on peut donc conclure que nos expériences permettent de montrer que l'interaction est due à deux parties distinctes de la chaîne latérale, la contribution la plus importante provenant de la partie soufrée, l'autre de la fonction ester.

Pour les composés *trans*, l'étude des résultats (Tableau 1) montre clairement qu'il n'existe aucun déplacement supplémentaire à celui que l'on obtient pour Zn-T-PheOMe. Aucune interaction du métal n'est mise en évidence, ni avec le soufre, ni avec l'ester.

PARTIE EXPERIMENTALE

Synthèse

Le détail de la synthèse des produits étudiés est décrit dans le mémoire précédent.¹

Appareillage et méthode de mesure

Les spectres ont été réalisés sur un dichrographe III Jobin-Yvon du Centre Régional de dichroïsme circulaire (Institut des Sciences de l'Ingénieur de Nancy).

L'adjonction dans le compartiment mesure d'un aimant permanent avec un entrefer de 2 mm²¹ permet d'obtenir un champ magnétique, parallèle au faisceau lumineux, de 0.3 T. Ce champ est suffisant pour les études entreprises, les effets observés étant particulièrement intenses. Le bruit de fond a toujours été inférieur à 1% du signal. Le signal dichroïque est numérisé directement et le couplage avec un calculateur Tektronix 4051 par une interface réalisée au centre²² permet une utilisation plus facile des spectres.

De plus, une moyenne est faite sur plusieurs points, plusieurs passages successifs sont effectués et seule cette moyenne est mise en mémoire. Un lissage numérique a également été effectué. Ces opérations permettent d'obtenir un spectre final parfaitement exploitable. La sortie graphique du système informatique est d'une importance considérable pour la comparaison immédiate des différents spectres entre eux.

Les résultats dans cet article sont exprimés en ellipticité molaire (θ) = $\Delta\epsilon \times 3300/H^{23}$ où (θ) est exprimé en degré · cm² par mole et par gauss.

Le signe de l'effet change lorsque l'on inverse le champ magnétique; nous avons utilisé le sens employé le plus couram-

ment.²³ Dans ce cas le terme A "normal" en DCM est négatif du côté des basses énergies de la bande, positif du côté des hautes énergies.

La stabilité des substances est bonne; cependant toutes les manipulations ont été effectuées aussitôt après la dissolution de la substance dans le solvant pour éviter tout risque de dénaturation ou d'agrégation à longue échéance.

BIBLIOGRAPHIE

¹Partie III, mémoire précédent.

²¹C. Gunsalus, J. R. Meeks, J. D. Lipscomb, P. Debrunner et E. Munck, In *Molecular Mechanisms of Oxygen Activation* (Edited by O. Hayaishi). Academic Press, New York (1974).

²²J. E. Tomazewski, D. M. Jerina et J. W. Daly, *Ann. Rep. Med. Chem.* **9**, 290 (1974).

²³H. A. O. Hill, A. Roder et R. J. P. Williams, *Struct. Bonding (Berlin)* **8**, 123 (1970).

²⁴J. H. Dawson, R. H. Holm, J. R. Trudell, G. Barth, R. E. Linder, E. Bunnenberg, C. Djerassi et S. C. Tang, *J. Am. Chem. Soc.* **98**, 3707 (1976).

²⁵J. P. Collman, T. S. Sorrell, J. H. Dawson, J. R. Trudell, E. Bunnenberg et C. Djerassi, *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **73**, 6 (1976).

²⁶M. Momenteau, B. B. Looock, E. Bisagni et M. Rougee, *Can. J. Chem.* **57**, 1804 (1979).

²⁷H. J. Callot, B. Castro et C. Selve, *Tetrahedron Letters* **32**, 2877 (1978).

²⁸Partie II, mémoire précédent.

²⁹H. Kobayashi, M. Shimizu et I. Fujita, *Bull. Chem. Soc. Japan* **41**, 2335 (1970).

³⁰H. Kobayashi et Y. Yanagawa, *Bull. Chem. Soc. Japan* **45**, 450 (1972).

³¹G. Barth, R. E. Linder, E. Bunnenberg et C. Djerassi, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **206**, 222 (1973).

³²A. D. Buckingham et P. J. Stephens, *Ann. Rev. Phys. Chem.* **17**, 399 (1966).

³³P. J. Stephens, *Ann. Rev. Phys. Chem.* **25**, 201 (1974).

³⁴M. Gouterman, In *The Porphyrins*, Vol. III, p. 1. Academic Press, New York (1978).

³⁵J. R. Platt, In *Radiation Biology* (Edited by A. Hollander), Chap. 2. McGraw-Hill, New York (1966).

³⁶J. R. Miller et F. D. Dorough, *J. Am. Chem. Soc.* **74**, 3977 (1952).

³⁷B. Holmquist, In *The Porphyrins*, Vol. III, p. 249. Academic Press, New York (1978).

³⁸C. B. Strom, A. H. Corwin, R. R. Arelland, M. Martz et R. Weinsraub, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 2525 (1966).

³⁹G. Barth, R. E. Linder, E. Bunnenberg, C. Djerassi, L. Seamans et A. Moscovitz, *J.C.S. Perkin* **11**, 1706 (1974).

⁴⁰J. Badoz, *Ann. Phys.* **5**, 22 (1970).

⁴¹C. Ernst, Thèse Docteur-Ingénieur, Nancy (1979).

⁴²J. C. Sutherland, In *The Porphyrins*, Vol. III, p. 225. Academic Press, New York (1978).