

## Proposition de Projet Axe 1 - 2016

### IDENTIFICATION DES EQUIPES PRESENTES DANS LE PROJET

	Prénom /Nom	Adresse e-mail	Laboratoire/équipe
Porteur	Frédéric Avenier	frederic.avenier@u-psud.fr	ICMMO / ECBB / Univ. Paris-Sud
Partenaire	Pierre Mialane	pierre.mialane@uvsq.fr	ILV / SOMO / UVSQ

### DESCRIPTION SCIENTIFIQUE DU PROJET (max 3 pages)

#### Titre

Activation Réductrice du Dioxygène par des Polyoxométallates Incorporés au sein d'une Enzyme Artificielle

#### Objectifs scientifiques du projet

L'objectif du projet est de concevoir des monooxygénases artificielles capables de catalyser des réactions d'oxydation en utilisant le dioxygène de l'air comme seule source d'oxygène, dans l'eau, à température ambiante et sous pression atmosphérique.

Pour ce faire, nous prévoyons d'incorporer des polyoxométallates (POMs), oxydes moléculaires robustes et électrochimiquement actifs, au sein d'une enzyme artificielle capable de leur procurer les électrons nécessaires à l'activation réductrice du dioxygène, et d'ainsi permettre différentes réactions d'oxydation telles que l'époxydation d'alcènes ou l'hydroxylation d'alcanes. L'enzyme artificielle en question sera constituée d'un polymère hydrosoluble dans lequel sera également incorporé un cofacteur flavinique de type FMN capable de collecter les électrons à partir de NADH et de les délivrer spécifiquement aux centres métalliques des POMs.

Ce projet, pour lequel nous sollicitons le financement d'un an d'activité postdoctorale, s'inscrit dans le thème 3 de l'axe 1 «*développement de procédés reposant sur l'utilisation d'oxydants bénins (O<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) et/ou par transferts électroniques par des catalyseurs sans métaux nobles*».

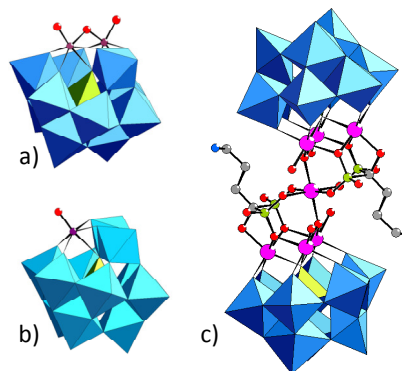
#### Etat de l'art (présentation et analyse critique)

Dans le contexte actuel d'un développement soutenable, toute activité manufacturée doit maintenant prendre en considération son impact sur l'environnement. Ceci est particulièrement vrai pour l'industrie chimique, qui doit repenser la plupart de ses procédés actuels pour développer de nouveaux procédés éocompatibles. Une des façons de répondre à cette exigence est de s'inspirer de la nature et notamment des enzymes qui sont, par essence, capables de fonctionner dans l'eau et dans des conditions douces. Les procédés d'oxydation actuels utilisent très souvent des oxydants puissants et ce dans des conditions particulièrement énergivores. De son côté, la nature a déjà résolu le problème grâce à des métalloenzymes telles que les cytochromes P450 (*Chem. Rev.* **2004**, 104, 3947) ou la méthane monooxygénase (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2782), qui sont capables d'activer le dioxygène de l'air pour catalyser des réactions d'oxydation sélectives. Ainsi, les chimistes s'évertuent depuis des décennies à modéliser ces enzymes avec des systèmes moléculaires plus simples.

Aujourd'hui, l'utilisation d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> associée à des complexes métalliques en milieu organique est relativement bien maîtrisée. (*Coord. Chem. Rev.* **2014**, 276, 73) Cependant, l'étape ultime consistant à

utiliser directement l'oxygène de l'air comme seul oxydant reste un verrou scientifique majeur du fait de la nécessité d'apporter des électrons spécifiquement au centre métallique pour permettre l'activation réductrice du dioxygène et engendrer ainsi le processus catalytique. Par ailleurs, réaliser la catalyse d'oxydation dans l'eau reste également un défi important puisque même les catalyseurs connus pour fonctionner avec H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> en milieu organique sont dans l'immense majorité des cas inactifs en phase aqueuse. Concernant O<sub>2</sub>, seuls quelques complexes de fer(II) se sont montrés capables d'activer le transfert d'un atome d'oxygène dans la liaison C-H d'un substrat. Toutefois, le processus est stoechiométrique et non catalytique, du fait de l'impossibilité d'apporter les électrons spécifiquement au centre métallique après chaque cycle. (*J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 2) On peut néanmoins noter que quelques systèmes macromoléculaires constitués de porphyrines de manganèse incorporées dans des vésicules ont été décrits comme capables d'utiliser O<sub>2</sub>. (*Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, 33, 2468) Cependant, leur complexité associée à l'utilisation de métaux nobles et d'hydrogène restent problématiques.

A l'heure actuelle, les seuls systèmes capables de fonctionner efficacement dans l'eau en utilisant H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ou le dioxygène de l'air sont les polyoxométallates (POMs). Par exemple, l'équipe de Neumann a démontré que l'incorporation du POM Na<sub>12</sub>[ZnWZn<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>(ZnW<sub>9</sub>O<sub>34</sub>)<sub>2</sub>] au sein de polyéthylèneimine alkylé permet de catalyser l'époxydation d'alcènes en milieu aqueux en présence d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, et ce avec des rendements proches de 99%. (*J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 11762) Cette étude est particulièrement intéressante pour notre projet dans le sens où elle démontre de façon non-ambiguë que l'incorporation des POMs dans l'environnement hydrophobe du polymère est cruciale pour permettre la catalyse d'oxydation dans l'eau (voir ci-dessous). Cependant, ces POMs au zinc ne comportent pas de centres 3d redox actifs, et ne représentent donc pas les meilleurs candidats possibles pour l'activation réductrice du dioxygène. Néanmoins, il a bien été mis en évidence que des POMs substitués par des métaux de transition électrochimiquement actifs étaient capables d'activer le dioxygène. Ainsi, l'activité catalytique (oxydation d'alcool, dimérisation de phénols,...) en milieu organique ou mixte organique/H<sub>2</sub>O du composé archétypal [PV<sub>2</sub>Mo<sub>10</sub>O<sub>40</sub>]<sup>5-</sup> (voir Figure ci-dessus) a été mise en évidence. (*Chem. Commun.* **2006**, 2529) D'autre part, l'oxydation dans l'eau du benzène en phénol par des complexes polyoxotungstates substitués de type {PW<sub>11</sub>O<sub>39</sub>M} (M = Cu<sup>II</sup>, Fe<sup>III</sup>, Co<sup>II</sup>...) dans des conditions réductrices relativement douces (acide ascorbique, 50°C) et avec un nombre de turn-over respectable (jusqu'à 25) a été démontrée. (*Catal. Commun.* **2005**, 6, 679)



Représentation a) d'un isomère du composé [PV<sub>2</sub>Mo<sub>10</sub>O<sub>40</sub>]<sup>5-</sup>,  
 b) d'un complexe {PW<sub>11</sub>O<sub>39</sub>M} et c) de l'entité {(PW<sub>9</sub>O<sub>34</sub>)<sub>2</sub>Co<sub>7</sub>(OH)<sub>4</sub>(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>(BP)<sub>2</sub>}

Néanmoins, il a bien été mis en évidence que des POMs substitués par des métaux de transition électrochimiquement actifs étaient capables d'activer le dioxygène. Ainsi, l'activité catalytique (oxydation d'alcool, dimérisation de phénols,...) en milieu organique ou mixte organique/H<sub>2</sub>O du composé archétypal [PV<sub>2</sub>Mo<sub>10</sub>O<sub>40</sub>]<sup>5-</sup> (voir Figure ci-dessus) a été mise en évidence. (*Chem. Commun.* **2006**, 2529) D'autre part, l'oxydation dans l'eau du benzène en phénol par des complexes polyoxotungstates substitués de type {PW<sub>11</sub>O<sub>39</sub>M} (M = Cu<sup>II</sup>, Fe<sup>III</sup>, Co<sup>II</sup>...) dans des conditions réductrices relativement douces (acide ascorbique, 50°C) et avec un nombre de turn-over respectable (jusqu'à 25) a été démontrée. (*Catal. Commun.* **2005**, 6, 679)

Le présent projet vise à augmenter les performances de tels composés en phase aqueuse, en les incorporant dans l'environnement hydrophobe d'un polymère hydrosoluble au sein duquel sera également incorporé un cofacteur flavinique capable de fournir une source d'électrons bien plus spécifique que les réducteurs plus classiques tels que l'acide ascorbique.

### Description scientifique du projet, méthodes et résultats attendus dans le contexte du LabEx

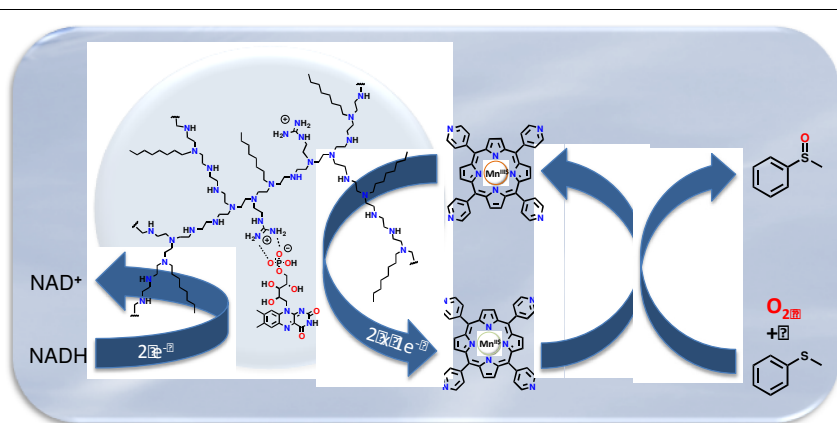
Très récemment, nous avons mis au point une enzyme artificielle. (*Nature Communications*, **2015**, 6, 8509) Celle-ci est constituée de cofacteurs flaviniques (FMN) incorporés au sein d'un polymère soluble dans l'eau et présentant un microenvironnement localement hydrophobe jouant un rôle clé sur les réactions de transfert d'électron. Il a pu être montré qu'un tel système était capable de collecter les électrons provenant de NADH et de les transférer à une porphyrine de manganèse(III) qui, une fois réduite, peut activer le dioxygène et ainsi catalyser des réactions d'oxydation de sulfures avec un rendement de 25% (schéma page suivante). Le concept ayant donc été expérimentalement validé, nous voulons maintenant améliorer le système en utilisant des catalyseurs plus robustes et plus efficaces en solution

aqueuse. Considérant l'état de l'art exposé ci-dessus, l'utilisation de POMs semble parfaitement adaptée à ce cahier des charges.

Les composés  $[PV_2MO_{10}O_{40}]^{5-}$  et  $\{PW_{11}O_{39}M\}$  déjà mentionnés et facilement accessibles synthétiquement seront considérés. D'autre part, nous nous intéresserons également à des POMs à base de cobalt et incorporant des ligands

bisphosphonates (BPs) de formule générale-  $\{(PW_9O_{34})_2Co^{II}(OH)_2(H_2O)_4(BP)_2\}$  caractérisés par le groupe de l'ILV partenaire de ce projet. (*Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 3845) En effet, il a pu être montré récemment que ces complexes extrêmement stables étaient capables de réduire très efficacement le dioxygène dans l'eau. (*Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 12153) Ces résultats mettent à nouveau en évidence la capacité des POMs à délivrer des électrons au dioxygène. De plus, on peut noter que par rapport aux systèmes purement inorganiques mentionnés ci-dessus, ces composés sont aisément fonctionnalisables *via* les ligands BPs par des fragments organiques ou des complexes de coordination, permettant de moduler leurs propriétés (introduction de groupements hydrophiles ou hydrophobes, adjonction de sites métalliques supplémentaires,...).

L'incorporation de ces différents POMs chargés négativement dans le polymère cationique ne doit pas présenter d'obstacle au vu d'études déjà publiées. (*J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11762) D'autre part, l'intégrité des POMs incorporés pourra être contrôlée via les techniques de caractérisations classiquement considérées (RMN  $^{31}P$ , IR, A.E.,...). Une fois ces composites caractérisés, l'aptitude des POMs à être réduits par le système FMN/NADH/polymère en l'absence de substrat oxydable sera étudiée par différentes spectroscopies (RPE, UV-Vis). L'hydrophobicité au sein du polymère pourra ensuite être optimisée en substituant le polymère par des proportions plus ou moins importantes de groupements aliphatiques. L'addition des différents groupements chimiques ajoutés au polymère pourra être suivie par spectroscopie RMN dans l'eau après dialyse. Enfin, les propriétés catalytiques du système seront évaluées, considérant au préalable des réactions faciles, comme l'oxydation du thioanisole, pour évoluer vers des réactions plus difficiles comme l'époxydation d'alcènes ou l'hydroxylation d'alcanes.



## Programme de travail

La tâche 1 consistera en l'élaboration des complexes POMs, qui seront synthétisés à Versailles dans le laboratoire partenaire, spécialiste de ces composés. Comme mentionné préalablement, les complexes sélectionnés sont déjà tous décrits dans la littérature, ce qui devrait rendre leur synthèse et leur caractérisation aisées (3 mois).

Dans un deuxième temps (tâche 2), des polymères de type polyéthylèneimine modifiés, également déjà décrits dans la littérature, seront préparés à Orsay et caractérisés par RMN dans l'eau grâce à une séquence développée avec nos collègues du laboratoire de RMN à l'ICMMO (2 mois).

Il s'agira ensuite, dans la tâche 3, d'incorporer les complexes POMs au sein des polymères fonctionnalisés, puis de les caractériser par un panel de techniques adaptées (spectroscopie d'absorption électronique, RMN multinoyaux,...). Leur réduction par la réductase artificielle en présence de NADH sera ensuite étudiée par spectroscopies d'absorption électronique et RPE à Versailles et à Orsay (3 mois).

La tâche 4 focalisera sur la réduction du dioxygène par les POMs en présence de différents substrats de façon à étudier la capacité du système à catalyser l'activation réductrice du dioxygène et à réaliser différentes réactions d'oxydation qui seront suivies par CPG et ESI-MS (4 mois).