Tetrahedron Letters,Vol.29,No.8,pp 933-936,1988 0040-4039/88 $3.00 + .00
Printed in Great Britain Pergamon Journals Ltd.

REGULATION PAR LES IONS POTASSIUM DE LA FORMATION D'UN COMPLEXE INTERMOLECULAIRE DE TRANSFERT DE CHARGE

Un modèle simple de l'effet allostérique

Geneviève GAGNAIRE, Gisèle GELLON, Jean-Louis PIERRE *

Laboratoire L.E.D.S.S., UA C.N.R.S. n° 332, Université Scientifique Technologique et Médicale de Grenoble, BP 68 38402 Saint Martin d'Hères Cedex- France

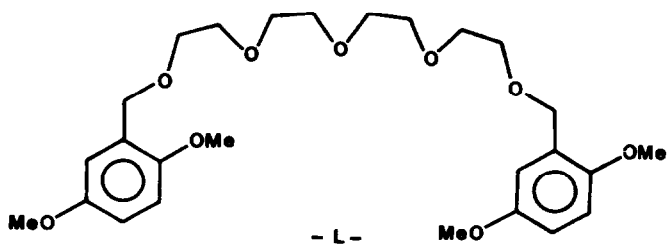
Abstract : A noncyclic glycol ether type ligand, carrying two terminal electron-donor groups shows intermolecular charge transfer interaction with TCNQ. The thermodynamic equilibrium constant is strongly influenced by addition of potassium perchlorate. The results are discussed in view of steric effects which mimics allosteric effects.

L'activité (activation ou inhibition) des enzymes allostériques est régulée par l'attachement réversible non covalent de certains agents dont la nature est sans rapport avec celle du substrat (1). Les enzymes allostériques possèdent en plus du site catalytique, un site allostérique topographiquement distinct dans lequel se fixe un modulateur spécifique. Les interactions de l'agent avec le site allostérique sont associées à des modifications conformationnelles.

Quelques auteurs ont tenté de mettre en oeuvre des modèles simples mimant les effets allostériques, et REBEK définit les trois caractéristiques que doit posséder une molécule susceptible de comportement allostérique : un site actif, un site allostérique, un mécanisme conformationnel transmettant l'information d'un site à l'autre (2).

Nous avons préparé le récepteur L (FIGURE I) à partir de l'alcool diméthoxy-2,5 benzylique et du paratoluène sulfonate de tétraethylène glycol en présence de NaH. L est un polyéther, analogue à chaîne ouverte d'un éther-couronne, susceptible de former des complexes avec des cations alcalins au niveau de la chaîne polyéther et de mettre en jeu des interactions de transfert de charge avec un accepteur π au niveau des sites diméthoxybenzène (donneurs π).

FIGURE I



- L -

En solution dans l'acétonitrile, L forme avec le TCNQ un complexe de transfert de charge jaune-vert de stoechiométrie 1:1 (λ^{CT} : 436 nm ; ε : 7690) dont la constante apparente de formation, déterminée spectrophotométriquement par la méthode de BENESI et HILDEBRAND, est de 58 $L.M^{-1}$. Cette valeur 10 fois supérieure à celle déterminée pour le complexe formé entre le diméthoxybenzène et le TCNQ (6 $L.M^{-1}$ avec λ : 423 nm ; ε : 526) est en faveur d'un complexe d'intercalation du type "sandwich " (3,4). Si on ajoute à la solution du complexe un équivalent de perchlorate de potassium, la solution devient plus foncée et la bande de transfert de charge subit un effet bathochrome ainsi qu'un fort effet hyperchrome (λ^{CT} : 474nm ; ε : 19230) ; la constante de complexation du TCNQ atteint la valeur exceptionnellement élevée pour un complexe de transfert de charge de 1890 $L.M^{-1}$. En présence de deux équivalents de l'ion K^+, la valeur de la constante au contraire diminue (43 $L.M^{-1}$).

Discussion : Il apparait clairement que la complexation du TCNQ par L est régulée par les ions K^+. Il a été montré dans divers cas que les "éthers-couronnes à chaîne ouverte" du type de L pouvaient former plusieurs complexes de différentes stoechométries, avec les cations métalliques durs, plusieurs cations pouvant être liés au ligand (5,6). Dans un complexe 1:1, la conformation de la chaîne polyéther est comparable à celle de l'éther-couronne impliquant le même nombre d'oxygène. La structure d'un complexe 1:2 cristallisé est décrite dans (6), mettant en évidence une conformation en hélice avec l'intervention de 4 oxygènes par cation métallique. La FIGURE II qui représente des conformations semblables dans le cas de L, schématise notre interprétation des phénomènes observés. Afin d'étayer cette interprétation, nous avons examiné la résonance magnétique nucléaire dans l'acétonitrile, l'effet de l'addition de perchlorate de potassium sur les déplacements chimiques des protons de L : au delà d'une stoechrométrie 1:1 on n'observe pas de palier dans la courbe $\Delta\delta = f([K^+]/[L])$mais un changement de pente, la variation de déplacement chimique du proton continuant à croître pour ne se stabiliser qu'au delà de la stoechiométrie 2:1 ; le déplacement induit est le plus élevé pour les protons benzyliques. La complexation 1 : 1 entre L et K^+ induit la conformation de L qui permet la complexation du TCNQ : il y a effet coopératif. L'adjonction à L d'un second K^+ entraîne une modification conformationnelle qui s'avère inhibitrice vis-à-vis de la complexation du TCNQ. L représente l'enzyme allostérique , les unités dimethoxybenzène constituant le site actif vis-à-vis de la complexation du TCNQ et la chaîne polyéther constituant le site allostérique ; la complexation réversible de K^+ modifie la conformation de L et par suite les propriétés complexantes.

L'augmentation de et le déplacement bathochrome observé en présence d'un équivalent de K^+ (TABLEAU) peuvent être interprétés par une distance donneur-accepteur plus courte dans le cas de complexe avec le potassium. Une confirmation des résultats de la spectroscopie électronique est apportée par la RMN du proton dans $CDCl_3$: le proton du TCNQ subit, en présence d'un équivalent de L, un blindage de 1,8 Hz (effet intermédiaire du courant de cycle des méthoxy-benzènes) ; si on ajoute des ions K^+, cet effet augmente jusqu'à la valeur de 12,4 Hz pour un équivalent de K^+ ajouté, puis décroit, retombant à 5,6 Hz en présence de deux équivalents de K^+.

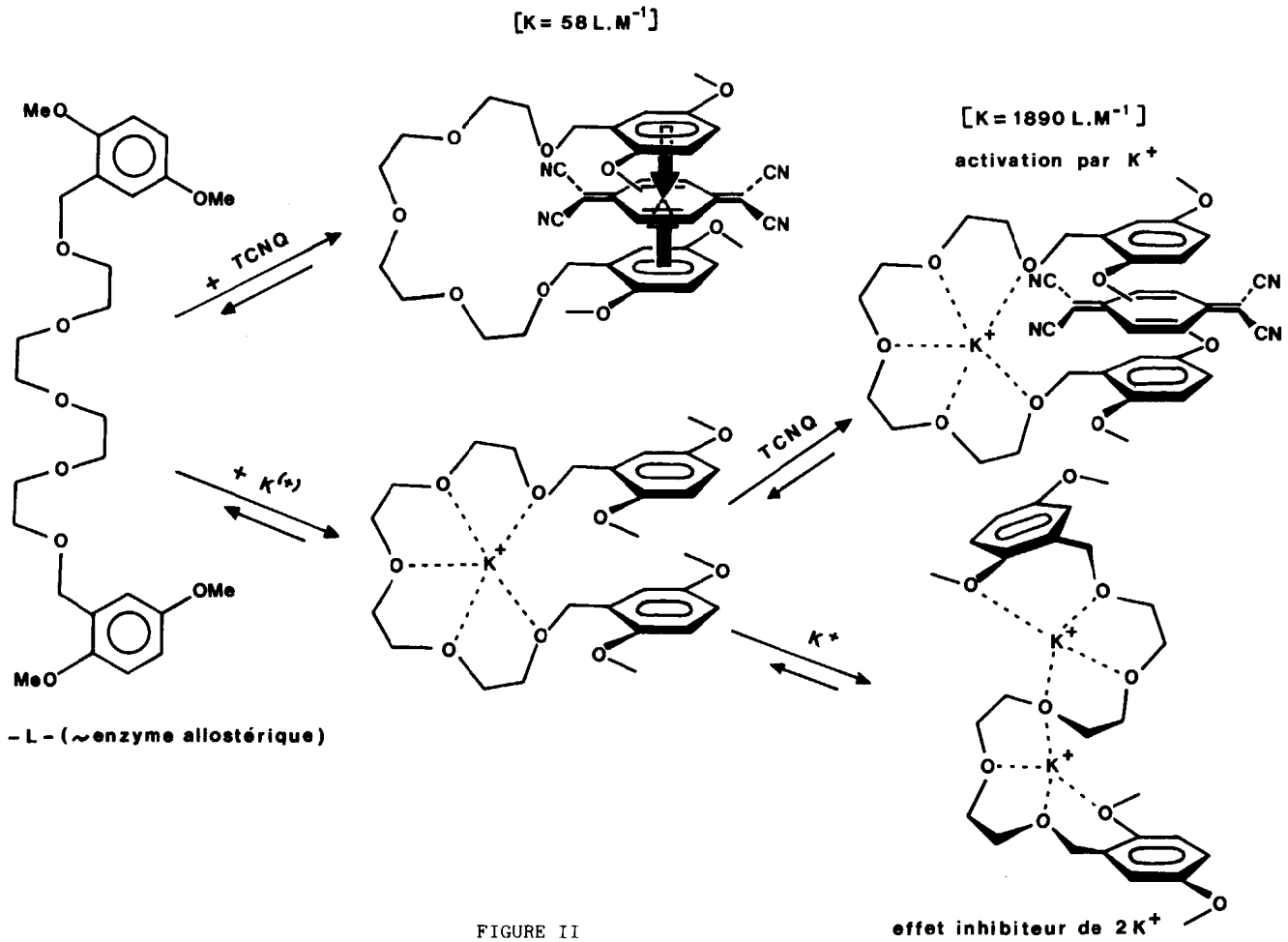

[K = 58 L.M^{-1}]
MeO
OMe
+ TCNQ
NC
CN
[K = 1890 L.M^{-1}]
activation par K$^+$
+ K$^+$
TCNQ
K$^+$
OMe
MeO
– L – (~enzyme allostérique)
effet inhibiteur de 2 K$^+$

FIGURE II

Quelques exemples de récepteurs multisites susceptibles d'activité allostérique ont déjà été décrits (2), il s'agit dans ces exemples de la complexation séquentielle de deux cations. Un phénomène comparable au nôtre mais dans lequel l'interaction de transfert de charge est intramoléculaire, a été mis en évidence par STAAB (7,8) et par VOGTLE (9).

(1) J. MONOD, J.P. CHANGEUX, F. JACOB, J. Mol. Biol. 1963, 6, 306-310
(2) J. REBEK, Acc. Chem. Res. 1984, 17, 258-264
(3) C.W. CHEN, H.W. WHITLOCK JR, J. Amer. Chem. Soc. 1978, 100, 4921-4922
(4) D. JEYAKUMAR, V. KRISHNAN, N. J. Chim. 1983, 7, 697-698
(5) F. VOGTLE, H. SIEGER, Angew. Chem. int. ed. 1977, 16, 396-398
(6) R. IWAMOTO, Bull. Chem. Soc. Japan 1973, 46, 1123-1127
(7) H. BAUER, J. BRIAIRE, H.A. STAAB, Angew. Chem. int. ed. 1983, 22, 334-335
(8) H. BAUER, J. BRIAIRE, H.A. STAAB, Tetrahedron letters 1985, 6175-6178
(9) H.G. LOHR, F. VOGTLE, Chem. Ber. 1985, 8, 914-921
(10) P.D. BEER, J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1986, 1678-1680

(Received in France 17 December 1987)