Dans une publication à Science en 2010, J. Rittle et M. T. Green ont réussi à préparer, pour la première fois et avec un très bon rendement, un complexe de type Fer-oxo appelé P450-I impliqué dans le cycle catalytique des cytochromes P450 et responsable des oxydations catalysées par ces hémoprotéines.

Ils ont fait réagir un cytochrome P450 particulier, P450 119, purifié à partir d’un microorganisme thermophile, *Sulfulobus acidocaldarius*, avec un peracide, l’acide *méta*-chloroperbenzoique. Après 3,5 ms de réaction à température ambiante, le milieu réactionnel a été très rapidement porté à 89K puis conservé dans l’azote liquide. Dans ces conditions, le complexe P450 119-I est formé avec un rendement de 75%.

1. Ecrire la réaction de formation du complexe P450 119-I.

Le spectre Mössbauer du complexe P450 119-I est caractérisé par des valeurs de déplacement isomérique ( = 0,13 mm/s) et d’éclatement quadrupolaire (Eq = 0,96 mm/s).

Le spectre RPE du complexe P450 119-I montre un signal centré autour de g = 2.

1. En vous aidant du cours, expliquer comment ces résultats indiquent une structure électronique de ces complexes faisant intervenir une espèce Fe(IV)=O (S=1) couplée de façon antiferromagnétique avec un radical (S = 1/2) dérivant des ligands du fer.

Proposer une structure électronique possible pour ces complexes.

1. Proposer une explication pour le fait qu’un complexe de type P450-I ait pu être obtenu pour la première fois avec un bon rendement dans le cas particulier du P450 119.
2. Le P450 119 catalyse l’époxydation stéréoselective du *cis*-stilbène, PhCH=CHPh, en *cis*-stilbène-oxyde par H2O2 via lecomplexe P450 119-I. Donner le mécanisme détaillé de cette réaction et expliquer sa stéréosélectivité.
3. Indiquez les hémoprotéines que vous connaissez qui font intervenir un complexe de type Fer-oxo à haut degré d’oxydation du fer dans leur cycle catalytique.

Les spectres Mössbauer (à 4K) et RPE (à 7K) du complexe P450 119-I, préparé précédemment sont très proches des spectres correspondants du composé I qui intervient dans le cycle catalytique de la chloroperoxydase de *Caldariomyces fumago* (CPO-I). Cette hémoprotéine dont le ligand axial du fer provenant de la protéine est un cystéinate comme dans les P450s, catalyse la chloration de liaisons C-H activées par Cl- et H2O2. De telles réactions interviennent dans la biosynthèse de la caldariomycine :



La CPO catalyse aussi bien l’oxydation de substrats classiques des peroxydases, comme l’acide ascorbique, que des réactions de type P450, comme l’époxydation d’alcènes et l’hydroxylation de liaisons C-H benzyliques par H2O2, toutes ces réactions faisant intervenir le complexe fer-oxo, appelé composé I de la CPO (CPO-I).

1. Proposer un mécanisme détaillé pour la formation de l’intermédiaire CPO-I par réaction de la CPO avec H2O2, sachant que, dans la CPO native, une molécule d’H2O occupe la sixième position de coordination du fer et que cette molécule d’H2O forme une liaison hydrogène avec un glutamate du site actif.
2. Proposer un mécanisme pour les diverses réactions d’oxydation utilisant H2O2 comme oxydant catalysées par la CPO qui sont indiquées ci-dessus :
* Oxydation de l’acide ascorbique,
* Epoxydation,
* Hydroxylation de liaisons CH benzyliques

 Ainsi que la chloration de la 1,3-cyclopentanedione intermédiaire dans la synthèse de la caldariomycine.