

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université 8 Mai 1945. Guelma

Faculté des Mathématiques et de l'Informatique et des Sciences de la Matière

Département des Sciences de la Matière

Mémoire de fin d'études

Master II



Spécialité : Chimie Physique

Présenté par : SAADANE Fadila

Etude de l'interaction de la doxorubicine avec les ions métalliques
Cu(II) et Fe(II) par DFT/CAM-B3LYP

Sous la direction de :

Pr.KADRI M.

Juin 2022

Remerciements

Je remercie chaleureusement mon encadreur de mémoire Pr.KADRI Mekki directeur du Laboratoire de Chimie Physique. Ma plus grande reconnaissance pour la confiance qu'il m'a témoignée en m'accueillant dans son équipe, ainsi pour sa disponibilité, son attention, et sa générosité scientifique pour ses conseils très importants durant toute la période de cette recherche.

J'exprime mes remerciements les plus sincères pour tous mes enseignants de chimie et a toute l'équipe de formation.

Par la même occasion je serai très honorée d'être évaluée par les membres du jury que je respecte beaucoup.

Dédicace

Je dédie ce mémoire :

A toute ma famille.

*A ma très chère tante Dr. SAADANE qui m'a beaucoup soutenue
pendant ce travail.*

A tous ceux qui me sont chers.

SOMMAIRE

Introduction	1
Chapitre I : Généralités sur la doxorubicine.	3
I.1 Doxorubicine	3
I.2 Propriétés et structure chimique	3
I.3 Pharmacodynamique de la DOX (Mécanisme d'action antitumorale).....	4
I.3.1 Intercalation dans la molécule d'ADN.....	5
I.3.2 Inhibition de l'enzyme topo-isomérase II	5
I.3.3 Inhibition de l'enzyme hélicase.....	5
I.3.4 Production des radicaux libres	5
I.4 Cardiotoxicité induite.....	5
I.5 Stress oxydatif	6
I.6 Les radicaux libres.....	6
I.6.1 Radicaux primaires:	7
I.6.2 Radicaux secondaires:	7
I.7 Espèce réactives dérivées de l'oxygène (ERO)	7
I.8 Réaction de Haber Weiss et Fenton	8
I.9 Production des radicaux libres	9
I.9.1 Voie enzymatique.....	9
I.9.2 Voie non enzymatique	9
I.10 Métabolite toxique de la doxorubicine.....	10
Chapitre II : Généralités sur les complexes métalliques DOX-Cu(II) et DOX-Fe(II)	12
II.1. Les métaux de transitions	12
II.1.1. Cuivre	12
II.1.2. Le fer	13
II.2. Rôle du fer dans la cardiotoxicité des anthracyclines:.....	13
II.3. Mécanisme de formation des radicaux libres dans le complexe DOX-Fe(II)	14
II.4. Rôle du cuivre dans la toxicité anthracyclines.....	16
II.5.Méthode de détection et de caractérisation des complexes.....	17
II.5.1 Spectroscopie d'absorption UV-visible	17
II.5.2 Dichroïsme circulaire (CD).....	19
Chapitre III : Méthodes de DFT	27
III.1 Généralités sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)	27
III.1.1 Théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)	28

III.1.2 Analyse NBO	28
III.1.3 L'analyse AIM (Atoms In Molecules).....	29
III.2 Bases et fonctionnelles utilisées.....	29
III.2.1 La base 6-31G:	29
III.2.2 Fonctionales d'échange utilisées	30
III.3 Descripteurs moléculaires.....	30
III.3.1 Energie gap.....	30
III.3.2 Electronegativité.....	30
III.3.3 Potentiel chimique électronique	31
III.3.4 Dureté chimique	31
III.3.5 Mollesse globale :.....	32
III.3.6 Electrophilicité	32
Chapitre IV : Résultats et discussion	33
IV.1 Prédiction des paramètres structuraux par B3LYP et CAM-B3LYP	33
IV.2 Modifications structurales et de charges	35
IV.3 Potentiel électrostatique moléculaire (MEP).....	39
IV.4 Spectres IR-TF de la DOX et du complexe du Fe(II)	40
IV.5. Orbitales moléculaires frontières et indices de réactivité globale :	42
IV.6. Indices de réactivité locale.....	44
IV.7 Analyse des orbitales naturelles (NBO)	45
IV.8 Analyse par la méthode QTAIM	46
Conclusion.....	48
Références bibliographiques	49

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I.1 Présentation des principaux radicaux libres.....	08
Tableau IV.1 Comparaison des valeurs de longueurs de liaison (Å) obtenues par prédiction aux résultats de la DRX.....	34
Tableau IV.2 Ecart entre les longueurs de liaison dans DOX et le complexe de Fe(II).....	36
Tableau IV.3 Ecart entre les longueurs de liaison dans DOX et le complexe de Cu(II).....	36
Tableau IV.4 Ecart entre les charges de Mulliken dans DOX et le complexe de Fe(II).....	38
Tableau IV.5 Ecart entre les charges de Mulliken dans DOX et le complexe de Cu(II).....	38
Tableau IV.6 Nombre d'ondes et attributions des principaux groupes vibrants dans la molécule de la doxorubicine.....	41
Tableau IV.7 Nombre d'ondes et attributions des principaux groupes vibrants dans la molécule du complexe.....	41
Tableau IV.8 Valeurs de grandeurs de la réactivité globale de la doxorubicine et des complexes..	43
Tableau IV.9 Valeurs des indices de Fukui pour molécule de la DOX et du complexe de Fe(II)..	44
Tableau IV.10 Nature des migrations donneur-accepteur et leurs énergies de perturbation.....	46
Tableau IV.11 Résultats de QTAIM des complexes.....	47

LISTES DES FIGURES

Fig. I.1 Structure de la doxorubicine	04
Fig. I.2 Neutralisation d'un radical libre par un antioxydant.....	06
Fig. I.3 Formation des ERO par réduction à un électron de la doxorubicine.....	09
Fig. I.4 Formation des ERO par voie non enzymatique.....	10
Fig. I.5 Formes de DOX, doxorubicinol, et agly-doxorubicine.....	11
Fig. II.1 Production des radicaux libres à partir du complexe de la DOX avec le fer.....	15
Fig. II.2 Spectres ultraviolets-visibles des analogues de doxorubicine : A, sans acétate de cuivre. B, avec actétate de cuivre (0,1 mM).....	18
Fig. II.3 Evolution du spectre de la DOX en fonction de la concentration de Fe(II) ajoutée : (1) 0, (2) 0,11, (3) 0,16, (4) 0,27, (5) 0,43, (6) 1,72M.....	19
Fig. II.4 Spectres CD de : $7,4 \cdot 10^{-5}$ M de DOX (—) $3,7 \cdot 10^{-5}$ M Cu (DOX) ₂ (---)	20
Fig. II.5 Spectres CD de $1,05 \cdot 10^{-4}$ M de la DOX (-) et $3,50 \cdot 10^{-5}$ M Fe (DOX) ₃ (- - -).....	20
Fig. IV.1 Structure de la DOX optimisée avec CAM-B3LYP / 6-311 ++ G (d, p).....	33
Fig. IV.2 Comparaison des performances de prédiction des paramètres géométriques par B3LYP et CAM-B3LYP.....	35
Fig. IV.3 Représentation des configurations optimisées des complexes de a) Fe(II) et de b) Cu(II).....	35
Fig. IV.4 MEP des molécules de la doxorubicine et du complexe du Fe(II).....	40
Fig. IV.5 Spectre IR-TF prédit de la doxorubicine	40
Fig. IV.6 Spectre FTIR prédit du complexe métallique.....	41
Fig. IV.7 Représentation 3D des orbitales frontières HOMO-LUMO de la DOX et de ses complexes avec Fe(II) et Cu(II).....	42
Fig. IV.8 Points critiques entre l'ion métallique et les oxygènes O94, O27, O20 et O89.....	47



Introduction

Introduction

Les anthracyclines sont des composés chimiothérapeutiques puissants et à large spectre utilisés pour traiter diverses tumeurs malignes hématologiques et solides chez l'adulte et chez l'enfant, y compris la leucémie, le lymphome, le cancer du sein et le sarcome. La chimiothérapie à base d'anthracyclines représente une pierre angulaire du régime anticancéreux et a conduit à des gains de survie importants. L'anthramycine connue aussi sous le nom de doxorubicine (DOX) est l'un de ces anthracyclines le plus largement utilisé et le plus efficace depuis son apparition dans les années 1960. Cependant, son utilisation clinique est limitée en raison de la cardiotoxicité létale dose-dépendante, pouvant survenir à la fois de manière aiguë et chronique, affectant la qualité de vie des patients .

La cardiotoxicité induite par la doxorubicine manifeste des changements morphologiques et fonctionnels cardiaques critiques qui conduisent à une cardiomyopathie irréversible et une insuffisance cardiaque. La doxorubicine non seulement tue les cellules transformées, mais endommage considérablement les cardiomyocytes qui, incapables de se régénérer, portent des altérations à vie aboutissant à une insuffisance cardiaque.

Le mécanisme de la cardiotoxicité induite par la doxorubicine a été considéré comme multifactoriel et n'est pas complètement élucidé. Bien que les espèces réactives de l'oxygène (ROS) aient reçu plus d'attention, la variété de mécanismes tels que l'induction de l'apoptose des cardiomyocytes, le dysfonctionnement mitochondrial, la dégénérescence des myofibrilles et la manipulation modifiée du calcium par le réticulum sarcoplasmique sont également considérés comme importants.

La production des radicaux libres conduisant au stress oxydatif est le cœur du problème cardiotoxique relatif au DOX. Ces radicaux libres aussi appelés « espèces réactives de l'oxygène » (ERO) sont produits par divers mécanismes physiologiques, car ils sont utiles pour l'organisme à dose raisonnable, mais la production excessive générée par la doxorubicine résulte de stress oxydatif. Ce phénomène est attribué aux caractéristiques moléculaires qui permettent au médicament de subir facilement une réaction redox puis cascade des radicaux libres. Cela a une implication directe sur l'équilibre entre les systèmes de défense antioxydants et les ERO dans l'organisme. Les cellules cardiaques sont 10 fois plus sensibles

aux modifications des environnements oxydants que les autres tissus, donc sensibles aux dommages cellulaires induits par la doxorubicine.

Pour apporter des solutions au stress oxydatif, plusieurs composés ont été ajoutés à la doxorubicine, entre autres les ions métalliques. Les ions Fe(II) et Cu(II) ont donné des résultats encourageants et pour élucider le rôle de ces additifs les complexes métalliques ont été synthétisés et étudiés expérimentalement.

Le présent travail se propose d'étudier les complexes métalliques de la doxorubicine avec les ions Fe(II) et Cu(II) par modélisation moléculaire au niveau de Density Functional Theory (DFT).

L'interaction entre les réactifs a été menée avec le niveau CAM-B3LYP/6311++g(d,p) en phase gazeuse. Les complexes ont été optimisés et les paramètres géométriques prédits ont été comparés à ceux obtenus par la fonctionnelle B3LYP. Par la suite, plusieurs caractéristiques ont été étudiées, à savoir, les charges de Mulliken, la carte du potentiel électrostatique, spectre infra rouge, réactivités globale et locale ainsi que l'analyse des orbitales moléculaires naturelles (NBO) et celle des atomes dans les molécules (QTAIM).

Ce manuscrit est représenté par quatre chapitres :

- Le premier chapitre de ce manuscrit est réservé aux généralités sur le composé de base qui est la doxorubicine, notamment ces propriétés chimiques, antitumorales, origine du stress oxydatif
- Le deuxième chapitre est un aperçu bibliographique sur les résultats expérimentaux des complexes formés entre la doxorubicine et les ions métalliques.
- Le troisième chapitre expose des généralités sur la méthode de modélisation moléculaire utilisée au cours de ce travail. Par ailleurs, des généralités et définitions des différents indices de réactivité ont été portées.
- Le dernier chapitre est consacré aux résultats et discussion.



Chapitre I

Chapitre I : Généralités sur la doxorubicine

Les anthracyclines, est une famille de médicaments anticancéreux, ont une partie intégrante du régime chimiothérapeutique depuis leur découverte en 1963. La daunorubicine a été la première anthracycline, suivie quelque temps plus tard après par la doxorubicine qui est considérée parmi les composés de chimiothérapie les plus efficaces de nos jours. Ces deux formes constituent les anthracyclines de première génération. Maintenant Il existe 8 anthracyclines utilisées couramment en clinique notamment: la daunorubicine, la doxorubicine, l'épirubicine, l'idarubicine...etc [1]

La doxorubicine est aujourd'hui l'anthracycline le plus connu, et le plus utilisé. Néanmoins elle a fait l'objet d'un grand nombre d'études en raison de ses effets cardiotoxiques. Une clé pour lutter contre les effets indésirables de la doxorubicine consiste à comprendre le ou les mécanismes sous-jacents et par conséquent, ce chapitre présente des généralités sur le médicament, identifie les facteurs de risque associés à la cardiotoxicité, et éclaire les principaux mécanismes moléculaires.

1.1 Doxorubicine

Doxorubicine (Adriamycine, DOX) a été isolée pour la première fois en 1967 à partir des actinobactéries de genre *Streptomyces Peucetius* en Italie et France. Le professeur DiMarco est le premier à mettre en évidence les propriétés anti-cancéreuses de la doxorubicine sur différentes tumeurs expérimentalement [2]. Après elle a été approuvée pour l'usage médical par la *Food and Drug Administration* (FDA) aux États-Unis en 1974, depuis ce temps elle est devenue l'un des médicaments le plus couramment utilisé pour le traitement des tumeurs hématologiques et solides. La DOX est utilisée contre une vaste variété des cancers et généralement combinée avec d'autres composés de chimiothérapie des classes différentes. Son administration se fait par voie intraveineuse afin d'atteindre rapidement la tumeur sans être trop dégradée avec un temps d'élimination de 30 heures [3].

1.2 Propriétés et structure chimique

Le nom chimique est:

(7*S*,9*S*)-7-[(2*R*,4*S*,5*S*,6*S*)-4-amino-5-hydroxy-6-méthyl-oxan-2-yl]oxy-6,9,11-trihydroxy-9-(2-hydroxyacetyl)-4-méthoxy-8,10-dihydro-7*H*-tétracène-5,12-dione qui, correspond à la formule chimique brute C₂₇H₂₉NO₁₁, sa masse molaire est de 543.525 g/mol [4]

Doxorubicine possède une structure poly-aromatique plane (Fig. I.1). Elle est composée d'une fraction chromophore aglycone, qui consiste en quatre cycles dont deux sont des cycles aromatiques (B et D). Cette fraction est reliée par une liaison glycosidique avec un aminosucre (daunosamine), qui est responsable de l'hydrosolubilité de la molécule. Les cycles indiqués par les symboles A, B, C et D diffèrent l'un de l'autre. Le cycle B avec la structure hydroquinone diffère du cycle C quinone, qui est dépourvu de groupes hydroxyles qui leur permet de fonctionner comme accepteur et donneur d'électrons [5].

Elle diffuse à travers les membranes des cellules cardiaques ou les cellules cancéreuses du fait de leur nature amphiphilique à la fois hydrophile et hydrophobe, et en raison de leur nature polaire, elle se dissout dans l'eau et présente des propriétés à la fois acides et basiques. Elle est fluorescente, et son suffixe *Rubicine* rappelle sa couleur rouge intense bien visible dans les flacons de poudre pour solution injectable [6].

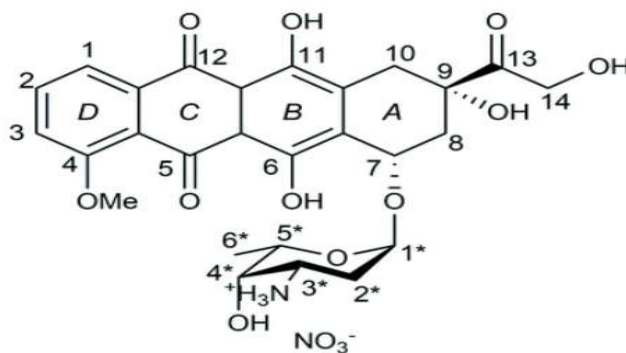


Fig. I.1 Structure de la doxorubicine.

1.3 Pharmacodynamique de la DOX (Mécanisme d'action antitumorale)

La doxorubicine est administrée par voie intraveineuse, et rapidement éliminée du sang et distribuée vers les autres tissus comme le foie, les poumons ou le cœur. Une fois dans les organes cibles, la DOX traverse rapidement le cytoplasme des cellules par diffusion simple, puis migre à l'intérieur du noyau. Elle agirait sur les cellules cancéreuses selon plusieurs modes d'action :

I.3.1 Intercalation dans la molécule d'ADN

La présence d'un anneau planaire dans la structure multi-cyclique de la doxorubicine leur permet de former des ponts que s'interposent entre deux paires de bases adjacentes, la DOX modifie la structure 3D de l'ADN et empêche ainsi la fixation des différents enzymes ce qui inhibe la réplication, donc la synthèse protéique nécessaire à la survie de la cellule.

I.3.2 Inhibition de l'enzyme topo-isomérase II

La topo-isomérase II est un enzyme nucléaire chargée de réguler les conversions topologiques de l'ADN [7]. La doxorubicine se relie avec le topo-isomérase II par des liaisons covalentes stables (irréversibles), formant ainsi un complexe topo-isomérase II-ADN DOX ce qui provoque l'arrêt du cycle cellulaire.

I.3.3 Inhibition de l'enzyme hélicase

Hélicase est un enzyme qui catalyse le dénouement de la double hélice d'ADN pour permettre la réplication. Des nouvelles études estiment l'inhibition de cet enzyme par la doxorubicine.

I.3.4 Production des radicaux libres

La production des radicaux libres après fixation sur l'ADN jouent un rôle secondaire dans les effets antitumoraux de la doxorubicine. Néanmoins ces radicaux libres sont responsables de la cardiotoxicité aiguë. De plus, l'usage des molécules antioxydants en même temps que l'administration de DOX n'affecte pas son activité antinéoplasique.

1.4 Cardiotoxicité induite

La doxorubicine présente une cardiotoxicité selon des doses validée par les études cliniques, prise en compte dans l'initiation et la persistance des traitements, trois types de cardiotoxicité peuvent survenir, une cardiotoxicité aiguë apparait pendant un peu de temps après le traitement, une cardiotoxicité subaiguë qui apparaît quelques semaines après, une cardiotoxicité chronique qui se manifeste dans les années suivant après le traitement. La toxicité relative au DOX est multifactorielle dépendent de plusieurs éléments. Des études ont montré que plusieurs voies sont impliquées, y compris à la génération de stress oxydant, les dommages à l'ADN causent l'apoptose des cellules cardiaque, le dysfonctionnement des mitochondries, et d'autres mécanismes. La génération d'un stress

oxydant est le mécanisme le plus largement étudié. Les cellules myocardiques sont très actives, et plus sensibles aux modifications des environnements oxydants et très riches en mitochondries. On assiste à une accumulation de DOX du fait de son grande affinité au phospholipide cardiolipine, ajouté à de moindres capacités des défenses anti-radicalaires, pourrait expliquer la susceptibilité accrue du cœur à la toxicité des anthracyclines, comparé à d'autres organes [8].

1.5 Stress oxydatif

Le stress oxydant représente l'incapacité de l'organisme à se défendre contre l'agression d'espèces réactives oxygénées (ERO), il est défini comme un déséquilibre entre les espèces réactives de l'oxygène (ERO) et les systèmes de défenses antioxydants, que se soit par déficit en antioxydants, par suite d'une surproduction de radicaux libres ou une combinaison de ces deux facteurs. Ce déséquilibre endommage des macromolécules, des cellules, des tissus, des organes et l'organisme dans l'ensemble. Une fois qu'il y a des dégâts à ces macromolécules, leurs fonctions essentielles dans le métabolisme cellulaire sont changées aboutissant à la manifestation de beaucoup de maladies .

Le stress oxydatif peut avoir diverses origines, telles que la surproduction endogène d'agents prooxydants d'origine inflammatoire, un déficit nutritionnel en antioxydants ou même une exposition environnementale a des facteurs prooxydants (Tabac, alcool, médicaments, rayons ultraviolets, pesticides, ozone, amiante, métaux toxiques) [9] .

1.6 Les radicaux libres

Un radical libre est une espèce chimique qui possède un ou plusieurs électrons non appariés sur sa couche externe (figure I.2). La présence d'un électron non apparié confère à ces molécules une grande instabilité, c'est-à-dire qu'elles sont extrêmement réactives et que leur durée de vie est courte .

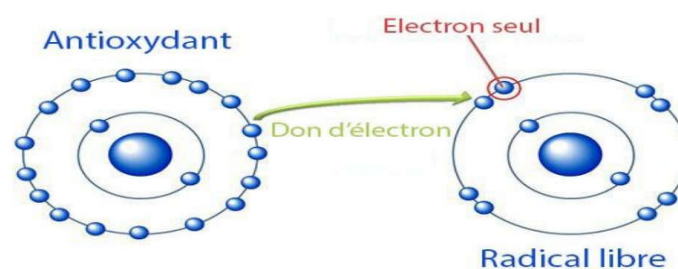


Fig. I.2 Neutralisation d'un radical libre par un antioxydant.

On peut distinguer deux types des radicaux libres:

I.6.1 Radicaux primaires:

Un ensemble des composés radicalaires qui jouent un rôle particulier en physiologie, dérivent de l'oxygène par des réductions à un électron tels l'anion superoxyde $O_2^{\bullet-}$ et le radical hydroxyle OH^{\bullet} , ou de l'azote tel le monoxyde d'azote NO^{\bullet} [10]. D'autres espèces dérivées de l'oxygène, comme l'oxygène singulet 1O_2 , le peroxyde d'hydrogène H_2O_2 ou l'acide peroxyntreux HNO_3 , que ne sont pas des radicaux libres, mais sont aussi réactives et peuvent être des précurseurs de radicaux.

I.6.2 Radicaux secondaires:

Issus de la réaction des radicaux libres primaires avec les molécules biochimiques de la cellule (lipides, protéines, glucides...). Comme les radicaux peroxydes RO_2^{\bullet} , les hydroperoxydes RO_2H , et les radicaux alkoxydes RO^{\bullet} [10].

La réactivité des radicaux varia selon leur nature, l'anion radicalaire superoxyde $O_2^{\bullet-}$ comme le monoxyde d'azote NO^{\bullet} ne sont pas très réactifs mais constituent des précurseurs d'autres espèces plus réactives comme les radicaux peroxydes RO_2^{\bullet} hydroxyles OH^{\bullet} qui sont extrêmement réactifs avec la plupart des molécules des tissus vivants. Les radicaux qui endommagent les systèmes biologiques sont, en particulier des radicaux libres d'oxygène, plus connus sous le nom de «Espèces Réactives de l'Oxygène ERO » [11].

I.7 Espèce réactives dérivées de l'oxygène (ERO)

Les espèces réactives de l'oxygène (ERO) sont des radicaux libres issus de l'oxygène moléculaire. Elles représentent la plus importante classe d'espèces réactives générées dans les hydroxyle (OH^{\bullet}), mais aussi certains dérivés oxygénés non radicalaires dont la toxicité est importante tels que le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) [12].

Tableau I.1 Présentation des principaux radicaux libres.

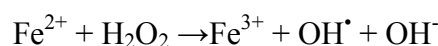
Oxygène	O ₂
Oxygène singulet	¹ O ₂
Anion super oxyde	O ₂ ^{•-}
Radical hydroxyle	OH [•]
Radical hydroperoxyde	HOO
Radical peroxyde	ROO
Hydroperoxyde	ROOH
Radical alkoxyde	RO [•]
Peroxyde d'hydrogène	H ₂ O ₂
Radical oxyde nitrique	NO [•]

1.8 Réaction de Haber Weiss et Fenton

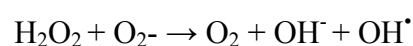
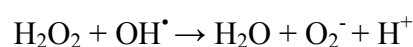
La réaction de Haber – Weiss responsable de génère les radicaux hydroxyles OH[•] à partir de peroxyde d'hydrogène H₂O₂ et de superoxyde O₂^{•-} catalysés par les ions de fer. Cette réaction peut se manifeste dans tous les compartiments cellulaires, il représente une source potentielle du stress oxydatif .

La chaîne est initiée par la réaction de Fenton qui, est définie comme la réaction entre le fer Fe²⁺ et le peroxyde d'hydrogène H₂O₂. Elle produit l'ion ferrique Fe³⁺, un radical hydroxyle OH[•], et un ion hydroxyle OH⁻. Ensuite, le radical hydroxyle réagit avec H₂O₂ et donnant naissance à l'ion superoxyde O₂^{•-}. Puis, le superoxyde réagit à nouveau avec H₂O₂, il se forme un radical hydroxyle et un anion hydroxyle OH⁻, cette partie de la réaction est connue sous le nom de «réaction de Haber-Weiss». La réaction globale est représentée comme suit [13]:

- Réaction de Fenton:



- Réactions de Haber-Weiss:



I.9 Production des radicaux libres

La formation des radicaux libres est déterminante pour expliquer la toxicité cardiaque, et moins la cytotoxicité antitumorale [14]. La doxorubicine produit les radicaux libres, et plus particulièrement des espèces réactives de l'oxygène (ERO) via différents mécanismes :

I.9.1 Voie enzymatique

La doxorubicine peut subir une réaction de réduction à un électron que se déroule dans la plupart des compartiments cellulaires. Sa réaction est catalysée par des flavines réductases telles que la NADH déshydrogénase ou la NADPH réductase mitochondriale. La DOX est réduite en dérivé semi quinone par l'addition d'un électron sur le cycle C quinone. En présence de dioxygène, ce dérivé radicalaire est rapidement oxydé, et donne son électron au dioxygène moléculaire pour former un anion superoxyde $O_2^{\bullet-}$.

L'anion superoxyde est transformé en peroxyde d'hydrogène H_2O_2 par le superoxyde dismutase SOD ou peut se produire de façon spontanée. H_2O_2 peut ensuite être décomposée en eau et oxygène biomoléculaire puis l' $O_2^{\bullet-}$ réagit avec H_2O_2 selon la réaction de Haber Weiss et les radicaux sont produits de cette façon.

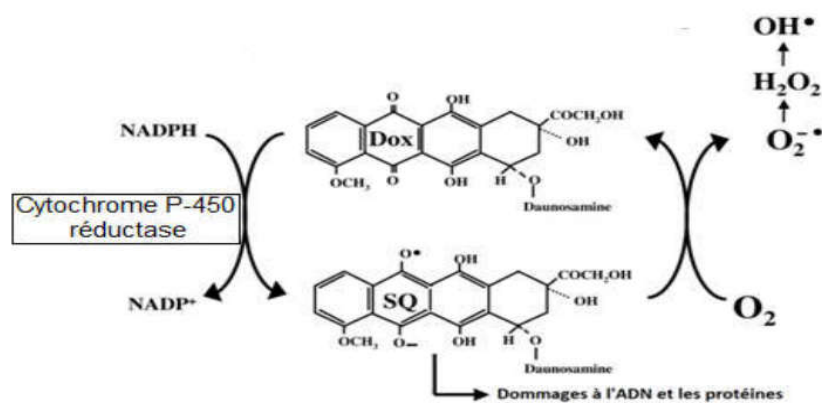


Fig. I.3 Formation des ERO par réduction à un électron de la doxorubicine.

I.9.2 Voie non enzymatique

Le fer est un déterminant majeur de l'oxydoréduction cellulaire. Il participe à la réaction de Fenton comme donneur d'électron à superoxyde d'hydrogène, aboutissant à la formation d'une espèce radicalaire puissante, le radical hydroxyle [15]. La doxorubicine

réagit avec le fer après l'avoir libéré de ses sites de stockage par attaque les protéines ferritine et transferrine, provoquant ainsi la libération de ces ions.

Le Fe^{3+} se lie alors à trois molécules de DOX à partir des fonctions cétone hydroxyle des cycles B et C, pour former un complexe ternaire très stable: $\text{Fe}^{3+}-(\text{DOX})_3$ (Figure 04). Ce complexe subit un cycle interne d'oxydoréduction, donnant naissance à un complexe $\text{Fe}^{2+}-(\text{DOX})_3$. Ce dernier peut céder son électron supplémentaire à l'oxygène moléculaire et aboutir ainsi à la formation de $\text{O}_2^{\bullet-}$ et par la suite la formation des autres radicaux libres[4].

D'autres ions métalliques tels que le cuivre Cu(II) ou le magnésium Mg(II) peuvent se substituer le fer (III) pour former un complexe avec la doxorubicine et mener à la formation des ERO. Les chélateurs du fer pourraient représenter une nouvelle approche pour interrompre le cycle du stress oxydant induit par le fer.

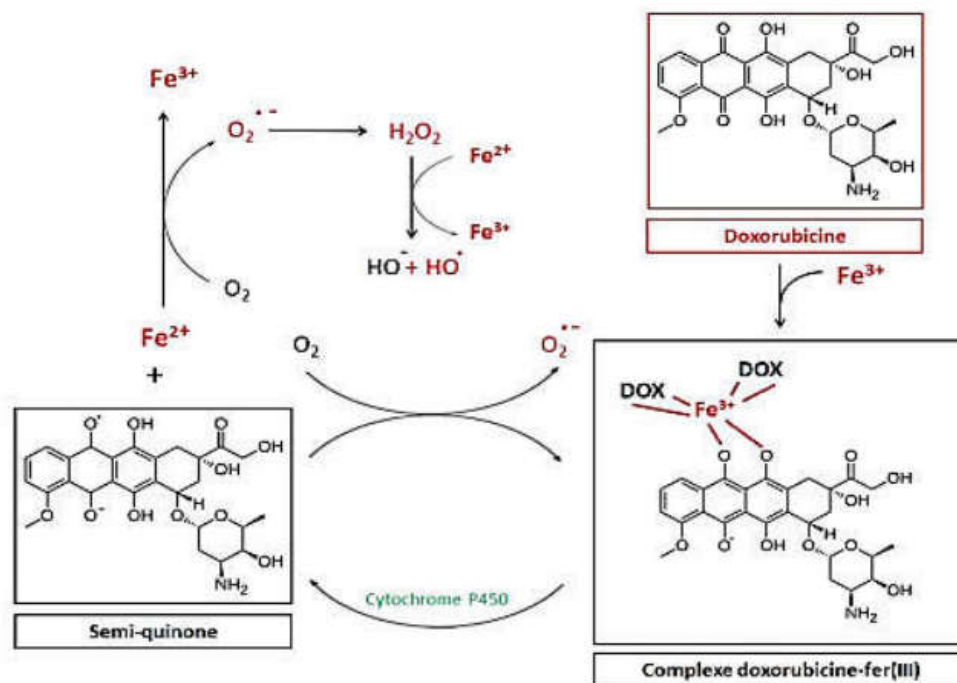


Fig. I.4 Formation des ERO par voie non enzymatique.

I.10 Métabolite toxique de la doxorubicine

La doxorubicine est principalement métabolisée dans le cytosol des cardiomyocytes par l'enzyme NADPH-dépendantes. Deux métabolites actifs peuvent être obtenu métabolite appelé agly-doxorubicine qui résulte de la réduction de la liaison O de la perte de la daunosamine, et un métabolite alcool secondaire issue de la réduction de la fonction cétone en C13 pour former la doxorubicinol qui est moins toxique que la molécule parentale.[4] Ces

deux métabolites actifs jouent également un rôle dans la cardiotoxicité induite. En effet, les métabolites aglycones altèrent la fonction mitochondriale. Bien que le doxorubicinol ne puisse réagir et produire des ERO [1], ses effets cardiotoxiques sont potentialisés notamment par dérégulant la disponibilité des ions ferriques et en produisant ainsi un stress oxydatif.

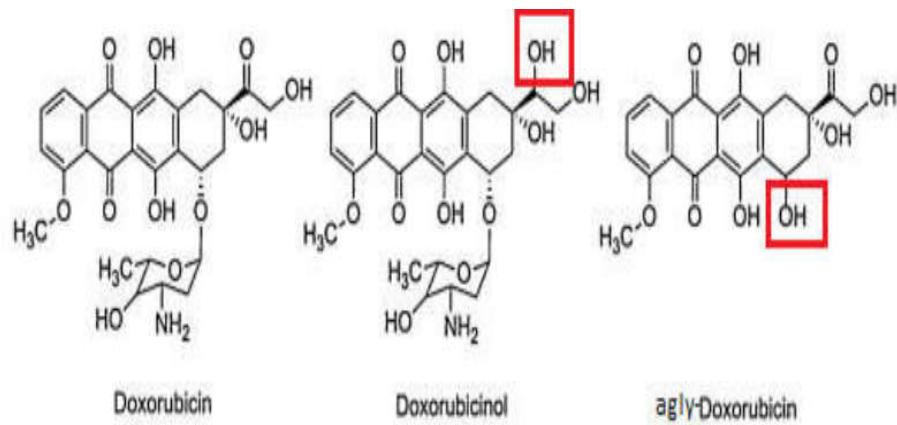


Fig. I.5 Formes de DOX, doxorubicinol, et agly-doxorubicine.



Chapitre II

Chapitre II : Généralités sur les complexes métalliques DOX-Cu(II) et DOX-Fe(II)

Une compréhension de l'interaction entre les ions métalliques et les anthracyclines antitumorales est jugée importante, car de nombreuses études récentes ont indiqué que les formes chélatées de l'adriamycine (doxorubicine) peuvent contribuer à son activité biochimique [16].

II.1. Les métaux de transitions

Les métaux de transition présentent une sous couche d'orbitale d incomplètement occupée en électrons. Les cinq orbitales d se remplissent progressivement par acquisition de 1 à 10 électrons, selon la règle de Hund. C'est un principe empirique, lorsqu'une couche d'orbitale est occupée par des électrons, la distribution s'effectue de manière à ce que les électrons occupent un nombre maximal d'orbitales de cette couche [17].

III.1. Cuivre

Le cuivre est un métal de transition considéré comme un oligo-élément essentiel à la vie pour tous les organismes vivants. Il possède de nombreuses propriétés indispensables au monde d'aujourd'hui. Le cuivre est un élément chimique de symbole Cu et de numéro atomique 29, il appartient au groupe (IB) de la classification périodique des éléments. Un métal de couleur rougeâtre, il possède une exceptionnelle conductivité thermique et électrique c'est un métal très pur et très résistant à la corrosion, mais aussi très malléable [17].

Le cuivre possède une orbitale s occupée par un seul électron sur des sous-couches totalement remplies, ce qui permet la formation de liaisons métalliques tandis que le nickel, le cobalt et le reste des métaux $3d$ ont l'orbitale s totalement occupée sur des sous-couches partiellement remplies. On le trouve usuellement, comme la plupart des métaux à usage industriel ou commercial, sous une forme polycristalline. Les composés de cuivre présentent quatre états d'oxydation : Cu(I) souvent nommé cuivreux : La coordination du cuivre(I) est liée à sa configuration électronique d^{10} produisant une répartition symétrique de la charge électronique. Cette situation favorise une disposition tétraédrique, exemple : chlorure de cuivre(I), CuCl [17].

Cu(II) souvent nommé cuivrique : Le cuivre(II) est le plus utile en comparaison avec les autres composés, il adopte typiquement une géométrie de coordination plan carré, parfois octaédrique ; exemple : l'acétate de cuivre(II) $\text{Cu}_2(\text{OAc})_4$.

Cu(III) : Les composés de cuivre(III) sont peu courants mais sont impliqués dans une grande variété de réactions en biochimie non organique et en catalyse homogène. Le cuivre (III) peut avoir une géométrie octaédrique, exemple : Hexafluorocuprate de potassium (III) K_3CuF_6 , Cu(IV) : Tels que les sels de CuF_6^{2-} l'hexafluorocuprate (IV), il est très rare [17].

II.1.2. Le fer

Le fer est l'élément de transition le plus abondant, constituant 4,7% en masse de la croûte terrestre. On ne le trouve pas sous l'état métallique à la surface terrestre. Par contre, on trouve les minerais principaux : Fe_2O_3 et Fe_3O_4 . Le fer pur est un métal blanc argenté, très ductile et malléable, se limite aux degrés d'oxydation +2 et +3. En technologie, le fer est nécessaire à toute vie humaine et animale, notamment en assurant le transport de l'oxygène dans le sang sous forme de myoglobine et d'hémoglobine. On le trouve aussi dans les cytochromes qui transportent les électrons dans les chaînes respiratoires et dans certaines enzymes. Dans un humain de 60 kilogrammes, on trouve 4 grammes de fer, dont 2,5 grammes correspondent à l'hémoglobine [18].

Une déficience en fer provoque des anémies, tandis qu'un excès de fer provoque des maladies du foie et des reins. L'hémoglobine a une structure complexe constituée de quatre chaînes protéiniques et de quatre hèmes[18] . Un hème est un complexe de fer à l'état divalent est lié à une porphyrine (molécule plane) et en position apicale à une histidine elle-même liée à la protéine. L'ion Fe(II) qui aime les coordinences 6, possède donc un site de coordination libre en position apicale. Ce site est susceptible de fixer de manière réversible l'oxygène. Sa fonction de transporteur d'oxygène peut être altérée dans certaines conditions pathologiques Par exemple, l'affinité de cette molécule pour le monoxyde de carbone est plus grande que pour O_2 , d'où la gravité des intoxications à CO [18].

II.2. Rôle du fer dans la cardiotoxicité des anthracyclines:

Le rôle du fer dans la toxicité des anthracycline a été étudié chez des rats *in vivo* chez des animaux intacts et *in vitro* dans des cultures de cellules cardiaques. Chez les animaux traités avec 8 mg / kg de doxorubicine, la charge de fer a entraîné une perte de poids sévère et une double augmentation du taux de mortalité[19] . Des études menées dans des cellules

cardiaques en culture visant à définir la cible subcellulaire d'interaction entre la toxicité du fer et de l'anthracycline n'ont montré aucun signe d'endommagement anthracycline des enzymes thioliques sarcolemmes représentées par la 5'-nucléotidase et seulement une augmentation limitée de la fragilité lysosomale, β -hexosaminidase dans des homogénats cellulaires et sa libération dans le milieu de culture [19].

En revanche, le traitement par la doxorubicine a entraîné une inhibition marquée de la fonction mitochondriale contrôlée par une diminution de l'utilisation du palmitate marqué au carbone 14, à $33\% \pm 4\%$ des témoins et une charge de fer antérieure a entraîné une nouvelle diminution de l'utilisation de palmitate, à $18\% \pm 3\%$ des témoins. A l'inverse, le traitement à la chélation du fer par la déferoxamine ou la deferiprone (L1) a éliminé les effets nocifs de la charge de fer et a entraîné une inhibition partielle de la toxicité de la doxorubicine dans les cellules normales et chargées de fer[19]. Les études représentent la première démonstration chez des animaux intacts de la potentialisation de la toxicité anthracycline par surcharge en fer. Ils indiquent également que les mitochondries représentent une cible importante de la toxicité combinée du fer-anthracycline. Ces observations fournissent de nouvelles connaissances sur le mécanisme de la cardiotoxicité à l'anthracycline et peuvent être utiles pour élaborer de meilleures stratégies pour la thérapie tumorale [19].

II.3. Mécanisme de formation des radicaux libres dans le complexe DOX-Fe(II)

Le complexe DOX-Fe(II) peut participer à la formation de radicaux libres par deux mécanismes distincts, l'un dépendant de la présence d'un système réducteur, et l'autre formant des radicaux à partir du complexe de doxorubicine-fer lui-même, en l'absence d'un système réducteur. Les deux mécanismes sont représentés schématiquement par la (Figure II.1).

La partie supérieure illustre la formation de radicaux libres en présence d'un système réducteur. La DOX-Fe(III) est réduite en DOX-Fe(II) soit enzymatiquement par le NADH cytochrome P-450 réductase[20]. soit par des thiols comme le glutathion (GSH) ou la cystéine [21]. DOX-Fe(II) peut réagir avec l'oxygène pour former des radicaux superoxyde ($O_2^{\cdot-}$) qui se dismutent pour former le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2). Le peroxyde d'hydrogène peut également réagir avec la DOX-Fe(II) et former des radicaux hydroxyle[22.23]. Cette formation de radicaux hydroxyle entraînée par GSH est un processus cyclique comparable au

cycle redox en ce sens qu'aucun métabolite de doxorubicine ne se forme[21.23] en présence d'un GSH suffisant, le processus cyclique peut se poursuivre indéfiniment .

En l'absence d'un système réducteur, la DOX-Fe(III) peut réduire son fer chélaté par une réaction redox intramoléculaire, soit par oxydation de la chaîne idéale sur C9[24.25] (voir figure II.1); ou le groupement hydroquinone à B[26.27] , formant un ADN bicaténaire[22] . Ainsi, la formation de radicaux hydroxyle entraînée par le complexe de DOX-Fe(II) peut se faire à proximité immédiate de l'ADN et a donc le potentiel d'endommager efficacement l'ADN, d'autant plus que l'ADN semble catalyser la formation de radicaux hydroxyle par ce complexe [27.28]. Les radicaux hydroxyles sont probablement impliqués dans l'endommagement de l'ADN puisque la génération de radicaux hydroxyle par le complexe DOX-Fe(III) est en corrélation avec sa capacité à cliver l'ADN[28] et que la catalase, les chélateurs de fer et les piègeurs de radicaux hydroxyles sont protecteurs Dans ce système[22] . Des concentrations relativement élevées de piègeurs de radicaux hydroxyles sont nécessaires pour la protection, ce qui indique que ces radicaux ont effectivement été générés d'une manière spécifique au site.

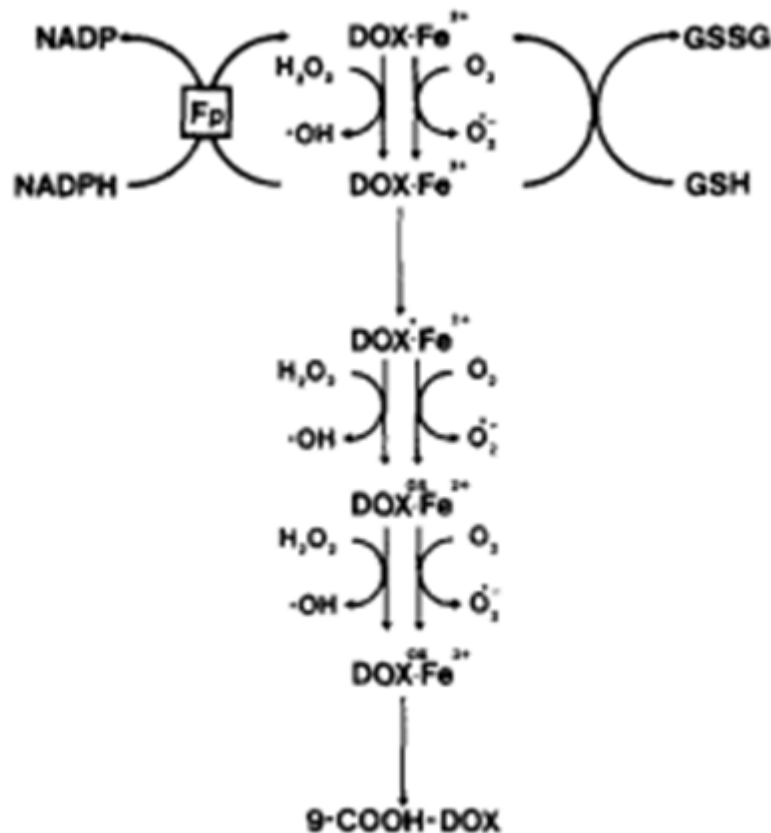


Fig. II.1 Production des radicaux libres à partir du complexe de la DOX avec le fer.

Le complexe DOX-Fe(II) peut réagir avec de l'oxygène moléculaire (O_2) ou du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) conduisant à la formation de superoxyde ($O_2^{\cdot-}$) ou de radicaux hydroxyle (OH), respectivement, alors que le complexe est oxydé à doxorubicine-fer III (DOX-Fe $^{3+}$). Le DOX-Fe(III) peut être réduit enzymatiquement par le cytochrome P-450 réductase (Fp) ou non enzymatiquement via la réaction avec le glutathion réduit (GSH), en formant DOX-Fe(II), qui peut réagir avec O_2 ou H_2O_2 . En présence d'un système réducteur, aucun métabolite n'est formé et la production de radicaux peut se poursuivre indéfiniment. En l'absence d'un système réducteur, DOX-Fe(III) peut réduire son fer intramoléculaire en oxydant son fragment d'hydroquinone conduisant à la formation d'un radical de doxorubicine semiquinone oxydé ou en oxydant sa chaîne latérale en C9. Cette réduction intramoléculaire du fer est probablement catalysée par l'ADN. Les électrons de la chaîne C9 de doxorubicine peuvent maintenir le fer du complexe réduit et donc soutenir la production de radicaux libres jusqu'à ce que le côté soit complètement oxydé. Le produit final d'une telle oxydation est la 9-COOH-doxorubicine.

La formation de ce complexe DOX-Fe(II) est probablement catalysée par l'ADN [29]. En présence d'oxygène, ce complexe est oxydé, avec formation de radicaux superoxydes[27], alors qu'il peut également réagir avec H_2O_2 par formation de radicaux hydroxyles[21.28.29]. Une oxydation supplémentaire de la chaîne latérale conduira finalement à la formation du métabolite oxydé de la doxorubicine 9-déhydroxyacétyl-9-carboxyl doxorubicine[25] (9-COOH-doxorubicine).

II.4. Rôle du cuivre dans la toxicité anthracyclines

L'importance des métaux de transition dans les processus biologiques a été bien établie. Le cuivre (Cu) est un métal de transition qui peut exister dans des états oxydés et réduits. Cela lui permet de participer à la redox et à la chimie catalytique, ce qui en fait un cofacteur approprié pour une gamme variée d'enzymes et de molécules. La carence en Cu ou la toxicité est impliquée dans une variété de pathologies ; donc des complexes inorganiques de Cu ont été étudiés pour leur potentiel thérapeutique et diagnostique. Ces complexes de Cu se sont révélés efficaces dans le traitement du cancer en raison de leur action cytotoxique sur les cellules tumorales. Alternativement, les complexes de Cu peuvent également moduler l'homéostasie Cu dans le cerveau, ce qui entraîne des effets protecteurs dans plusieurs modèles de neuro-dégénérescence. Dans d'autres maladies telles que les maladies coronariennes et les maladies de la peau, le succès des complexes de Cu en tant que

thérapeutiques potentielles sera probablement dû à leur capacité à augmenter l'activité des superoxydes dismutases (SOD), conduisant au soulagement du stress oxydatif. Cette revue vise à donner un aperçu général de certaines des actions diverses des complexes de Cu et à démontrer l'avenir fort de ces composés en tant qu'agents thérapeutiques potentiels.

II.5.Méthode de détection et de caractérisation des complexes

Les complexes de la DOX avec Cu (II) et Fe (II) ont été étudiés respectivement par absorption visible, dichroïsme circulaire (CD) et spectres de fluorescence. Dans le tampon Tris à pH 7,0, les ions métalliques forment une seule espèce avec la DOX: DOX-Cu(II) ou DOX-Fe(II). L'interaction de ces deux complexes avec diverses molécules biologiques a été examinée. Il est montré que certains acides aminés, le glutathion et l'albumine sont capables d'éliminer l'ion Cu (II) du complexe DOX. Cu (II), libérant le médicament libre. Cependant, DOX-Fe(II) se maintient sous une forme non dissociée dans les mêmes conditions.[16]

II.5.1 Spectroscopie d'absorption UV-visible

Les complexes métalliques ont des propriétés d'absorber la lumière ultraviolette. Ainsi La doxorubicine produit des solutions de couleur violette avec le cuivre et des méthodes spectrophotométriques ont été utiles dans l'interprétation des complexes formés. Une analyse spectroscopique antérieure de la complexation du cuivre et de l'anthracycline a impliqué les oxygènes 11-hydroxy et 12-carbonyl comme sites primaires pour la liaison du cuivre (II). La doxorubicine a des bandes d'absorbance ultraviolette à 234 et 256 nm qui perdent de l'intensité et apparaissent comme un épaulement non résolu sur l'addition de cuivre. Le médicament a également une bande à 290 nm qui est décalée à 303 nm après addition de cuivre, alors que les bandes se chevauchant près de 500 nm perdent de l'intensité et se déplacent vers une longueur d'onde plus élevée[16]. Bien que des informations considérables aient été tirées de l'étude de la doxorubicine, le nombre de dérivés évalués a été quelque peu limité. [17]

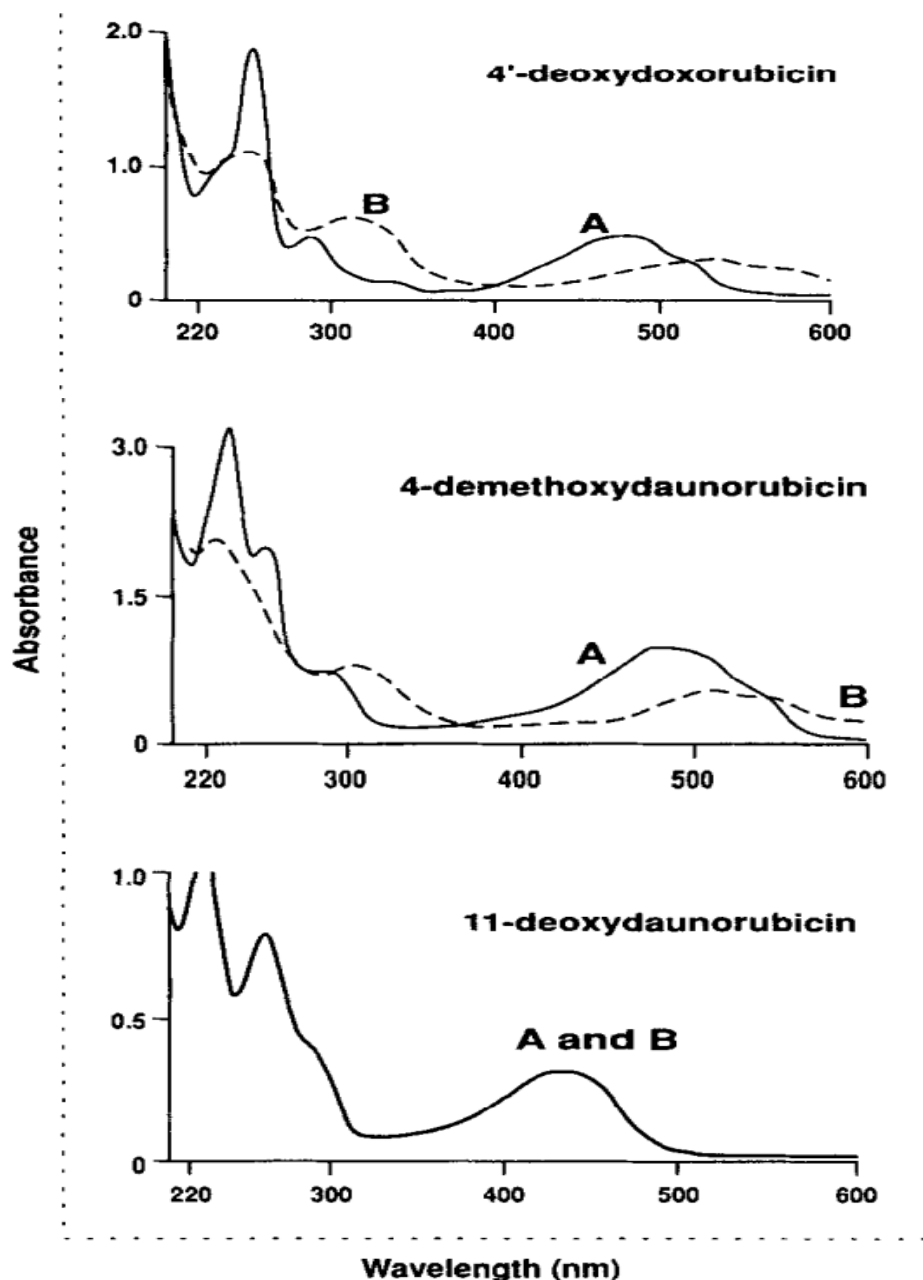


Fig. II.2 Spectres ultraviolet-visibles des analogues de doxorubicine : A, sans acétate de cuivre. B, avec actétate de cuivre (0,1 mM).

Les spectres de la figure II.2 sont résumés en termes de longueurs d'onde à absorption maximale. Lors de l'addition d'ion cuivrique, le pic à 479 nm dans le spectre de 4'-désoxydaunorubicine se déplace à 508 nm. Cela indique que le groupe 4'-hydroxyle n'est pas essentiel pour la liaison du cuivre. De même, le pic à 483 nm et l'épaule à 460 nm dans la 4-déméthoxydaunorubicine sont décalés à 530 nm par addition d'ion cuivrique. Cela indique que le groupe 4-méthoxy n'est pas nécessaire pour la liaison au cuivre. Comme avec le

complexe de cuivre-doxorubicine[17] , ces pics sont probablement dus à des complexes de transfert de charges, qui sont bien connus pour beaucoup Hydroxyquinone-cuivre. Les différences de longueur d'onde d'absorption maximale de la bande de transfert de charge sont dues à des différences dans les propriétés électromagnétiques du chélate métal-anthraquinone[17].

En revanche, le pic à 432 nm dans le spectre 11-désoxydaunorubicine est inchangé lors de l'addition de cuivre, ce qui indique que le groupe 11-hydroxy dans la doxorubicine et des anthracyclines similaires est essentiel pour former le complexe. De cette analogie et des preuves antérieures, la liaison du cuivre à la doxorubicine est susceptible de se produire près de pH 7 et le locus primaire est au groupe 11-hydroxy[17].

L'addition de Fe (II) à la DOX à pH 7,0 (tampon Tris-HCl, 0,02 mol l-1) donne un spectre visible présentant une nouvelle bande d'épaule à 600 nm et un déplacement vers une plus grande longueur d'onde de la bande d'absorption près de 480 nm . Le point isobestique à 535 et 412 nm indique que le médicament est converti en une seule nouvelle espèce. Le différent point bleu du cas du système DOX-Cu (II) est dû vraisemblablement aux différents modes de coordination dans ces deux complexes. D'autre part, le point rouge constant suggère éventuellement les mêmes sites de complexation de Cu (II) et de Fe (II). Comme on le voit sur la Figure II.3, les deux parcelles d'absorbance à 480 et 600 nm contre le rapport molaire [Fe (II)]: [DOX] indiquent la formation du complexe Fe (II)-DOX 1: 3 Fe (DOX)₃. [16]

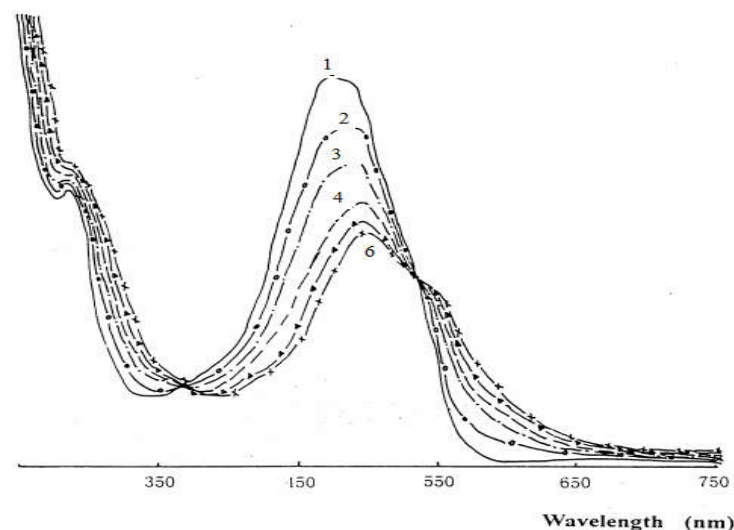


Fig. II.3 Evolution du spectre de la DOX en fonction de la concentration de Fe(II) ajoutée : (1) 0, (2) 0,11, (3) 0,16, (4) 0,27, (5) 0,43, (6) 1,72M

II.5.2 Dichroïsme circulaire (CD)

L'introduction de Cu (II) entraîne un changement du spectre CD de la DOX, présentant des ellipticités positives à 385, 550 nm et négatives à 490 nm (figure II.4). Lorsque le rapport

molare [Cu (II)]: [DOX] augmente à 0,5, l'ellipticité à 490 nm atteint sa valeur maximale. Addition plus Cu (II) ne modifie pas grandement ce spectre. Deux points isoélliptique sont à 445 et 520 nm[16].

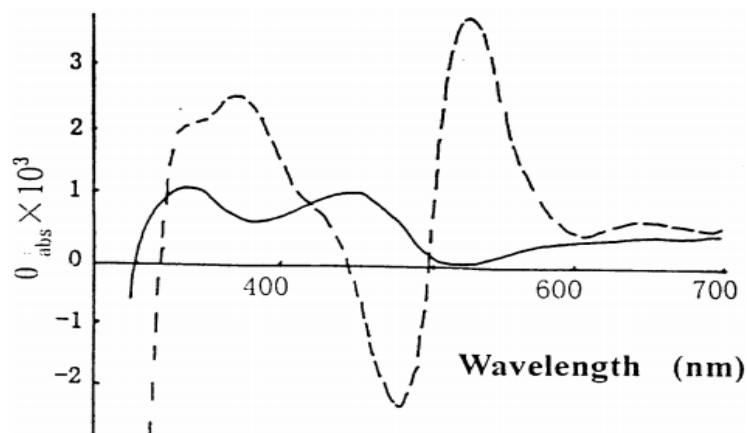


Fig. II.4 Spectres CD de : $7,4 \cdot 10^{-5}$ M de DOX (—)
 $3,7 \cdot 10^{-5}$ M Cu (DOX)₂ (---)

Le spectre CD du complexe avec le Fe(II) est caractérisé par des ellipticités positives à 630, 440 et 355 nm, et négatives à 520 et 375 nm (figure II.5). Le titrage présente un point isoélliptique à 480 nm. Comme l'entrée Fe (II) représente plus d'un tiers de la DOX dans la solution, aucun changement significatif ne se produit dans le spectre CD, ce qui est indicatif de la formation de Fe (DOX)₃

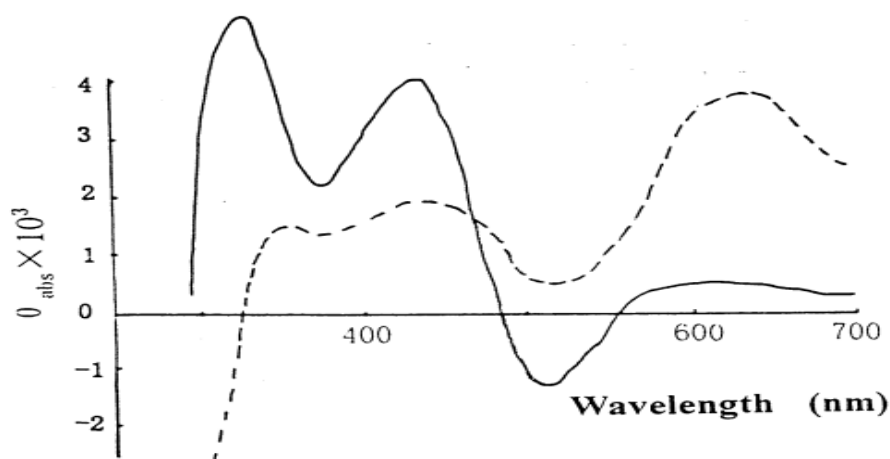


Fig. II.5 Spectres CD de $1,05 \cdot 10^{-4}$ M de la DOX (-) et $3,50 \cdot 10^{-5}$ M Fe (DOX)₃ (- - -).



Chapitre III

Chapitre III : Méthodes de DFT

III.1 Généralités sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)

Au cours des 30 dernières années, la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) a été la méthode dominante pour la simulation de la mécanique quantique des systèmes périodiques. Ces dernières années, elle a également été adoptée par les chimistes théoriciens et est maintenant très largement utilisée pour la simulation des surfaces énergétiques dans les molécules. Des développements récents dans les fonctionnelles de corrélation d'échange sont introduits et les performances des familles de fonctionnelles sont revues [30].

L'application des calculs de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) devient rapidement un « outil standard » pour divers problèmes de modélisation de matériaux en physique, chimie, science des matériaux et de multiples branches de l'ingénierie[31].

Cette approche, qui représente une forme d'innovation de rupture par rapport aux précédentes, domine actuellement très largement le spectre des applications de la chimie quantique. Ce succès découle d'un exceptionnel rapport précision sur temps de calcul. C'est ainsi que, en « l'état de l'art », des systèmes comprenant jusqu'à 200 à 300 atomes, y compris des éléments de transition 5d, et plusieurs milliers d'électrons de valence, peuvent être étudiés au niveau DFT moyennant seulement quelques dizaines d'heures de calcul sur un microprocesseur de très grande diffusion [32].

L'idée d'exprimer l'énergie totale d'un système poly électronique comme une fonctionnelle de la densité électronique totale a été introduite par L.H. Thomas et E. Fermi. Rappelons qu'une fonctionnelle est une application qui associe un nombre à une fonction. Mais ce n'est qu'en 1964 que Hohenberg et Kohn proposèrent la formulation exacte de ce modèle appelé théorie de la fonctionnelle de la densité. Ces auteurs ont démontré que toutes les propriétés, et en particulier l'énergie de l'état fondamental non dégénéré d'un système d'électrons, sont entièrement déterminées par la densité électronique de ce système [33].

Cette théorie n'a obtenu de preuve formelle qu'après l'énoncé des deux théorèmes de Kohn et Sham (1965), Ils ont traité le problème à N corps à l'aide des équations types Schrödinger à une seule particule nommées les équations de Kohn-Sham. Grâce à l'approche de Kohn-Sham, la DFT connaît encore, depuis le début des années 60, un grand succès dans les calculs de structure électronique des atomes, pris dans leurs états fondamentaux. La résolution de ces équations conduit à l'énergie totale ($\rho(\mathbf{r})$) et à la densité électronique de l'état fondamental. Sa

version la plus simple, à savoir la (LDA) (Approximation Locale de la Densité) donnant des résultats souvent aussi bons que ceux des méthodes du type Hartree-Fock, pour des temps de calcul moindre [34]. Alors que le premier succès de l'application de la DFT pour la recherche sur la structure électronique moléculaire a commencé à apparaître dans les années 90 avec le développement des fonctionnels d'échange et de corrélation les plus précises et les plus rapides pour le calcul des propriétés électroniques de grands systèmes moléculaires qui ont été introduites dans le code Gaussian [35].

III.1.1 Théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)

La DFT est une méthode de calcul quantique utilisée par les chercheurs dans le cadre de la simulation numérique en physique et en chimie[36]. Elle est basée sur les théorèmes de Hohenberg et Kohn qui ont montré que toutes les propriétés d'un système à N variables peuvent être exprimées comme des fonctionnelles uniques de la densité de l'état fondamental du système[34], ensuite Kohn et Sham ont permis de trouver un moyen pour calculer approximativement les propriétés de tout système électronique. La DFT est devenue une méthode pour étudier la composition électronique[35] des atomes et des molécules de matériaux condensés.

III.1.2 Analyse NBO

L'analyse NBO (Natural Bond Orbital) consiste à analyser la fonction d'onde moléculaire multiélectronique en termes d'unités liantes de paires électroniques localisées. L'objet de la méthode NBO est de proposer un schéma de partition de l'espace fonctionnel associé à la fonction d'onde permettant de décrire la structure électronique de la molécule à l'aide du formalisme simple proposé par Lewis :

- *Doublets d'électrons de cœur.*
- *Doublets non liant dans la couche de valence*
- *Doublets de liaison résultant de la mise en commun par deux atomes de deux électrons situés dans des orbitales hybrides.*

L'information sur laquelle se fait la partition est contenue dans la fonction d'onde moléculaire et par conséquent des écarts à l'idéalité de la structure de Lewis sont attendus et devront pouvoir être décrits par la méthode NBO.

La méthode NBO mise au point dans les années 80 par Weinhold et son équipe, repose sur la construction d'orbitales hybrides atomiques dont la combinaison linéaire forme les orbitales naturelles localisées de liaison ou de paires libres. Le point de départ est la

transformation des orbitales atomiques du système en un jeu d'Orbitales Atomique Naturelle (NAO) orthogonalisées[37] .

III.1.3 L'analyse AIM (Atoms In Molecules)

La théorie AIM ("Atoms In Molecules") développée au début des années 70 par Richard. F.W.Bader, a su depuis s'imposer comme une méthode fiable d'analyse de la liaison chimique. En particulier elle fournit une description rigoureuse et assez simple de concepts clef : l'atome et la liaison. Elle permet de donner une description topologique d'une molécule et plus particulièrement de ses liaisons chimiques. Son principe de base repose sur l'utilisation de la densité électronique ρ comme fonction potentiel $V(r) = \rho(r)$, qui peut être obtenue par des calculs de mécanique quantique ou de manière expérimentale[38] . L'analyse topologique de la densité électronique $\rho(r)$ permet une description quantitative des liaisons, interactions non liantes, structure électronique et la réactivité[39] dans cette théorie, l'existence d'une liaison chimique entre une paire d'atomes est conditionnée par l'apparition d'un point critique de la liaison BCP[40] . Le point critique d'une liaison joue un rôle important dans la description de la structure moléculaire, puisque la présence de CP (3,- 1) est une condition nécessaire et suffisante pour l'existence d'interaction ou de liaison indépendamment de la nature de la liaison. Le critère du classement par points critiques peut se faire selon les signes de laplacien et de la densité d'énergie, dont le point critique et qui a été proposé[41]:
 $\nabla^2 \rho < 0$, $H(r) < 0$: Liaisons covalentes.

$\nabla^2 \rho > 0$, $H(r) < 0$: Liaisons intermédiaires

$\nabla^2 \rho > 0$, $H(r) > 0$: Liaisons ioniques, interactions ven der Waals ou liaison hydrogène.

III.2 Bases et fonctionnelles utilisées

III.2.1 La base 6311G:

La base 6-31G est une split valence –double Zeta, le nombre 6 indique l'orbitale 1S (couche interne) sera représentée par une orbitale de Slater écrite comme une combinaison linéaire de 6 fonctions gaussiennes. Le chiffre 31 avant la lettre correspond au nombre de fonction de bases qui seront utilisées pour décrire les orbitales de valence, contenues dans les logiciels de type Gaussian.

III.2.2 Fonctionales d'échange utilisées

Les fonctionales les plus couramment utilisées dans les calculs DFT basés sur des fonctions de base spatialement localisées sont des fonctionales « hybrides » qui mélangent les résultats exacts pour la partie échange de la fonctionnelle avec des approximations pour la partie corrélation.

La fonctionale B3LYP est de loin la plus utilisée de ces fonctions hybrides. Le B pour Becke, qui a travaillé sur la partie échange du problème, le LYP se tient pour Lee, Yang, et Parr, qui a développé la partie corrélation de la fonctionnelle. Le 3 décrit la façon particulière dont les résultats sont mélangés.

La fonctionale principale utilisée dans notre travail est celle de CAM-B3LYP qui combine la fonctionale hybride B3LYP avec les corrections de longues portées. Elle a été utilisée avec grand succès dans de nombreux domaines de prédictions.

III.3 Descripteurs moléculaires

III.3.1 Energie gap

Dans le cas des molécules organiques conjuguées, les niveaux HOMO et LUMO se rapprochent, entre ces deux bandes se trouve un intervalle d'énergie dans lequel un porteur de charge ne peut pas se retrouver, il s'agit d'une bande interdite. L'intervalle d'énergie entre les deux bandes est appelé gap. Plus l'énergie E_{gap} d'une molécule est plus faible plus la conductivité est importante. L'énergie E_{gap} est calculée par la formule suivante :

$$\Delta E_{\text{gap}} = E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}$$

III.3.2 Electronégativité

C'est le chimiste et physicien Linus Pauling qui au XXème siècle a introduit le concept d'électronégativité[42]. L'électronégativité est définie par la tendance qu'à un atome à attirer les électrons des liaisons.

-Un élément attracteur (oxydant) est dit électronégatif, et possède un χ élevé donc une affinité électronique grande.

-Un élément donneur (réducteur) est dit électropositif, et possède un χ faible avec une énergie d'ionisation grande.

L'identification du potentiel chimique électronique μ avec l'électronégativité de Mulliken, χ qui est une mesure de la résistance à la perte de densité électronique, offre une méthode systématique pour évaluer l'électronégativité des atomes et des molécules aux échelles existantes établies par Pauling. A partir des équations suivantes :

$$\mu = -\chi$$

$$\mu = (\partial E / \partial N) = -\chi$$

Plus la différence d'électronégativité entre 2 atomes est grande, plus le nuage électronique qui relie les 2 atomes est déformé, plus la liaison est dite polarisée et vice versa plus la différence est petite plus la liaison est covalente.

$$\chi = -1/2(E_{LUMO} + E_{HOMO})$$

III.3.3 Potentiel chimique électronique

Le potentiel chimique μ est défini en thermodynamique, par la dérivée partielle de l'énergie par rapport au nombre d'électrons N [43]. Cette propriété mesure la tendance des électrons à s'échapper d'une molécule [44].

Selon Parr, le multiplicateur de Lagrange qui dérive de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), peut être défini comme le potentiel chimique électronique μ est la même déduite par Pearson est l'opposée de l'électronégativité définie selon Mulliken[45].

$$\mu = -\chi$$

potentiel chimique μ peut être calculé selon :

$$\mu = 1/2(E_{HOMO} + E_{LUMO})$$

III.3.4 Dureté chimique

En 1963, Pearson a établi une classification des acides et des bases de Lewis selon le principe HSAB (dur et mou). Il a proposé que, dans une réaction acide / base, les interactions les plus favorables aient lieu entre dur / dur ou mou / mou paires[46].

Dans la DFT conceptuelle, Parr a défini, en 1983, une expression quantitative de la dureté chimique η , qui peut être exprimée par les modifications du potentiel chimique électronique μ du système par rapport au nombre d'électrons N à un potentiel externe fixe $v(r)$. Cette propriété est définie par l'expression de la dérivée seconde de l'énergie par rapport au nombre d'électrons, suivant[47]:

$$\eta = (E/N)^2 = \mu/N$$

La dureté chimique peut être vue comme la résistance d'un système moléculaire au transfert d'électron, qu'il s'agisse d'un gain ou d'une perte. Il s'agit donc également d'une mesure de la stabilité d'une molécule au sens où plus la résistance à un transfert de charge n'est élevée, moins ce dernier a de chance de se produire.

En appliquant l'approximation par différence finie, on obtient l'expression simple suivante:

$$\eta = \frac{I-A}{2}$$

La dureté chimique est peut être calculés à partir des énergies des orbitales frontières E_{HOMO} et E_{LUMO}

$$\eta = \frac{(E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}})}{2}$$

Dans le travail original de Parr et Pearson un facteur $\frac{1}{2}$ a été artificiellement ajouté pour créer une cohérence avec la définition opératoire du potentiel chimique [48].

$$\eta = (E_{\text{LUMO}} - E_{\text{HOMO}}) = I - A$$

III.3.5 Mollesse globale :

Bien avant l'identification de la dureté à la dérivée seconde de l'énergie l'inverse de la dureté est la mollesse qui traduit une mesure de la polarisabilité de la molécule définie par :

$$S = \frac{1}{2\eta}$$

III.3.6 Electrophilicité

En 1999, Parr introduit l'indice d'électrophilicité, qui est une mesure de la stabilisation de l'énergie d'une molécule lorsqu'elle acquiert [49], une charge électronique supplémentaire de l'environnement. L'indice d'électrophilicité ω est lié au potentiel chimique μ par la relation suivante :

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta}$$

A decorative graphic consisting of a vertical blue line on the left, a horizontal blue line at the top, and a thin blue rectangular box on the right. The text 'Chapitre IV' is centered within this box.

Chapitre IV

Chapitre IV : Résultats et discussion

IV.1 Prédiction des paramètres structuraux par B3LYP et CAM-B3LYP

La molécule de la doxorubicine a été optimisée par deux niveaux de DFT : CAM-B3LYP/6-311++g(g,p) et B3LYP en phase gazeuse. Les calculs ont été effectués par GAUSSIAN 09 et la configuration optimisée a été visualisée par Gauss view 6.0. La molécule d'intérêt optimisée est représentée sur la figure IV.1.

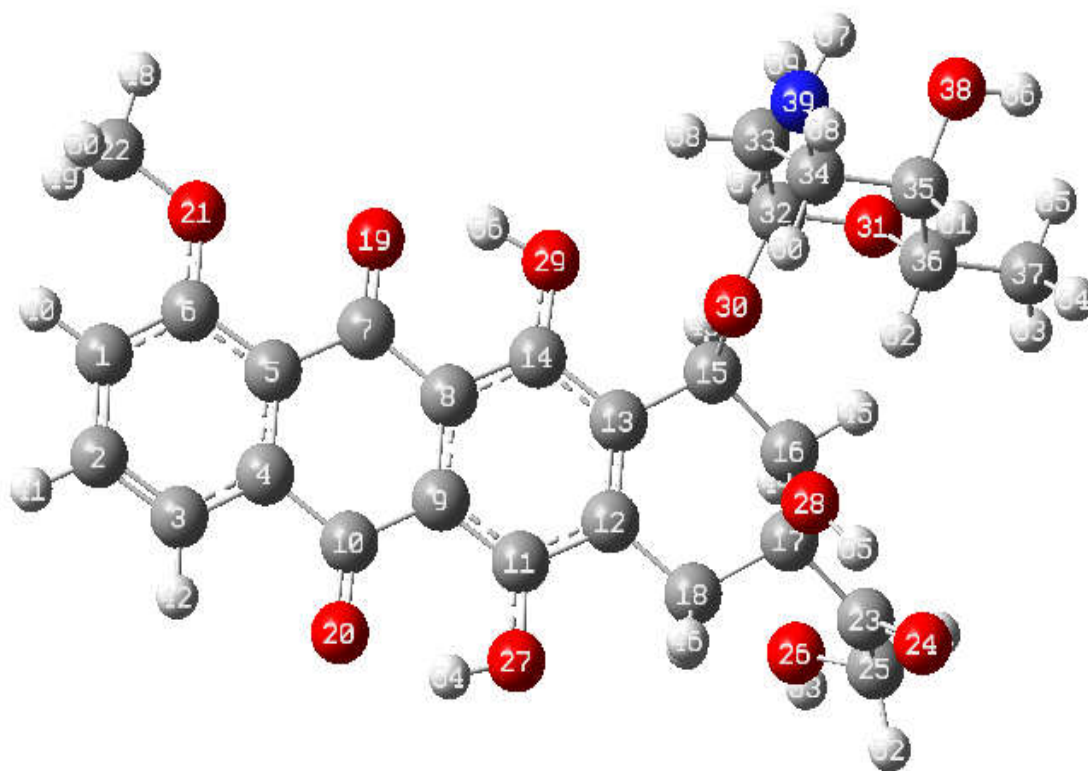


Fig. IV.1 Structure de la DOX optimisée avec CAM-B3LYP / 6-311 ++ G (d, p).

Des valeurs sélectionnées des longueurs et des angles de liaison obtenues suite au calcul de DFT ont été comparées à celles obtenues par diffraction des rayons-X (DRX) [50].

Tableau IV.1 Comparaison des valeurs de longueurs de liaison (Å) obtenues par prédiction aux résultats de la DRX.

	CAM-B3LYP	Exp	Ecart	B3LYP	Ecart
O30C15	1.421	1.46	0,039	1.461	-0,001
O30C32	1.405	1.39	-0,015	1.447	-0,057
O31C32	1.414	1.43	0,016	1.403	0,027
O31C36	1.428	1.45	0,022	1.445	0,005
O28C17	1.411	1.44	0,029	1.427	0,013
O28H55	0.969	1.09	0,121	0.966	0,124
O38C35	1.422	1.41	-0,012	1.431	-0,021
O38H66	0.959	0.97	0,011	0.961	0,009
O29C14	1.334	1.35	0,016	1.361	-0,011
O29H56	0.991	1.09	0,099	0.967	0,123
O27C11	1.336	1.35	0,014	1.358	-0,008
O27H54	0.987	0.91	-0,077	0.962	-0,052
O24C23	1.209	1.20	-0,009	1.214	-0,014
O26C25	1.412	1.40	-0,012	1.404	-0,004
O26H53	0.960	0.80	-0,16	0.969	-0,169
O19C7	1.232	1.24	0,008	1.214	0,026
O20C10	1.234	1.25	0,016	1.217	0,033
O21C6	1.340	1.34	0	1.350	-0,01
O21C22	1.415	1.46	0,045	1.421	0,039
N39C34	1.456	1.50	0,044	1.458	0,042
N39H67	1.014	1.00	-0,014	1.014	-0,014
N39H68	1.013	0.98	-0,033	1.015	-0,035
C16C15	1.527	1.54	0,013	1.530	0,01
C15C13	1.508	1.51	0,002	1.516	-0,006
C15H43	1.095	0.97	-0,125	1.097	-0,127
C16C17	1.531	1.51	-0,021	1.537	-0,027
C17C18	1.536	1.54	0,004	1.539	0,001
C17C23	1.534	1.57	0,036	1.533	0,037
C16H45	1.090	1.02	-0,07	1.093	-0,073
C16H44	1.091	1.03	-0,061	1.090	-0,06
C18C12	1.503	1.52	0,017	1.513	0,007

Pour estimer les performances de chaque fonctionnelle vis à vis de la prédiction des longueurs de liaison de la doxorubicine, nous avons construit les graphiques: valeurs expérimentales = f(valeurs prédites). Comme le montre la figure IV.2, les linéarités sont relativement satisfaisantes et la linéarisation des données a permis d'avoir un coefficient de corrélation R=0.938 pour B3LYP et R=0.973 pour la fonctionnelle CAM-B3LYP. Par conséquent, cette dernière est plus performante dans la prédiction des paramètres géométriques.

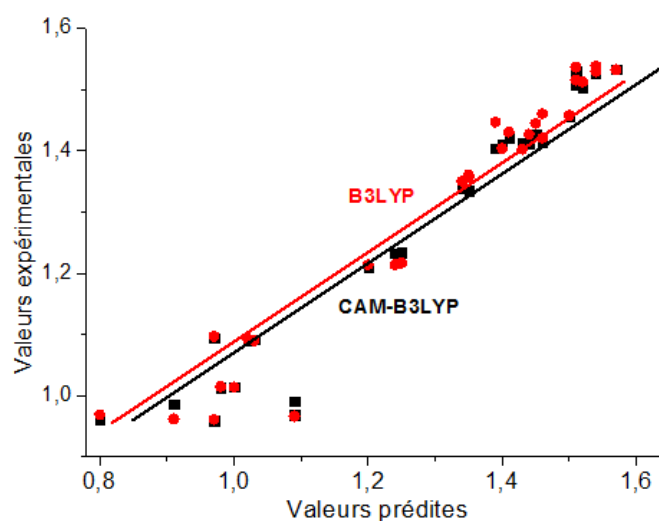


Fig. IV.2 Comparaison des performances de prédiction des paramètres géométriques par B3LYP et CAM-B3LYP

Les différences entre les deux valeurs peuvent être expliquées d’une part par la nature de la fonctionnelle d’échange elle-même et d’autre part par le fait que la prédiction théorique a été effectuée en phase gazeuse alors que les résultats expérimentaux ont été obtenus à partir du composé à l’état solide.

IV.2 Modifications structurales et de charges

Les géométries des complexes de la DOX avec les ions Fe(II) Cu(II) a été optimisées par DFT/ CAM-B3LYPG++(d, p) sont représentées sur la figure suivante:

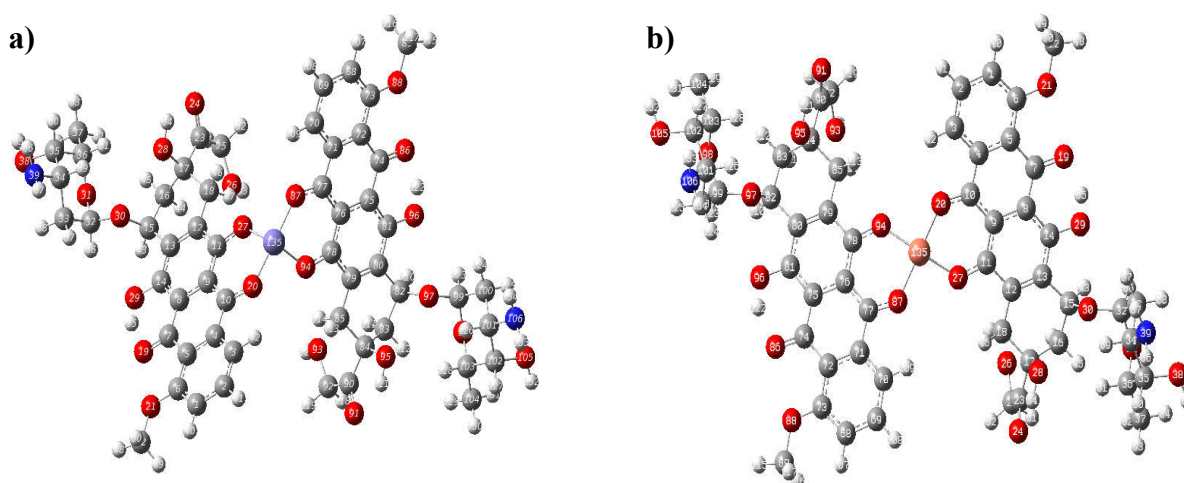


Fig. IV.3 Représentation des configurations optimisées des complexes de a) Fe(II) et de b) Cu(II).

Les valeurs des longueurs de liaison et des angles sont présentées dans les tableaux ci-dessous. Suite à la formation du complexe, les longueurs des angles de liaison subissent des modifications plus ou moins importantes selon leurs positions dans la molécule du complexe.

Sur les tableaux (IV. 2-3) on rapporte les différences entre les paramètres géométriques des réactifs libres et ceux du complexe formé.

Tableau IV.2 Ecarts entre les longueurs de liaison dans DOX et le complexe de Fe(II).

	DOX, Å	Fe(DOX) ₂ , Å	Δ, Å
O20C10	1,234	1,303	-0,069
O27C11	1,336	1,333	0,003
O20O27	2,544	2,690	-0,146
C10C9	1,450	1,426	0,024
C9C11	1,390	1,424	-0,034
C10C4	1,487	1,469	0,018
C4C3	1,388	1,403	-0,015
C3H42	1,080	1,081	-0,001
C3C2	1,381	1,392	-0,011
C11C12	1,418	1,443	-0,025
C12C18	1,503	1,51	-0,007
C18H46	1,091	1,094	-0,003
Angles			
O20C10C9	121,64	122,62	-0,98
C10C9C11	119,66	121,68	-2,02
C9C11O27	122,58	124,38	-1,80
O20C10C4	119,64	116,78	2,86
C10C4C3	117,01	118,08	-1,07
C4C3H42	118,70	118,9	-0,20
O27C11C12	116,96	115,77	1,20
C11C12C18	117,23	116,88	0,35
C12C18H47	107,79	109,57	-1,78

Tableau IV.3 Ecarts entre les longueurs de liaison dans DOX et le complexe de Cu(II).

	DOX, Å	Cu(DOX) ₂ , Å	Δ, Å
O20C10	1,234	1,299	-0,065
O27C11	1,336	1,317	0,019
O20O27	2,544	2,703	-0,159
C10C9	1,450	1,426	0,024
C9C11	1,390	1,427	-0,037
C10C4	1,487	1,475	0,012
C4C3	1,388	1,401	-0,013

C3H42	1,080	1,081	-0,001
C3C2	1,381	1,393	-0,012
C11C12	1,418	1,451	-0,033
C12C18	1,503	1,509	-0,006
C18H46	1,091	1,093	-0,002
Angles			
O20C10C9	121,636	123,589	-1,953
C10C9C11	119,657	121,426	-1,769
C9C11O27	122,577	124,360	-1,783
O20C10C4	119,639	116,222	3,417
C10C4C3	117,013	117,740	-0,727
C4C3H42	118,703	118,828	-0,125
O27C11C12	116,975	116,184	0,791
C11C12C18	117,23	116,538	0,692
C12C18H47	107,79	108,562	-0,772

Selon ces résultats, suite à la formation des complexes métalliques, de nombreuses longueurs de liaison ont été modifiées, essentiellement : O20O27, O20C10, C11C12 et C10C9 pour les complexes de Fe(II) et de même O20O27, O20C10, C11C12 et C10C9 pour le complexe de Cu(II).

Pour les modifications des angles on relève une augmentation pour O20C10C4(2,86 degrés) et O27C11C12(1,20), et une diminution dans le cas des angles C10C9C11(-2,02 degrés), C9C11O27(-1,80 degrés) et C12C18H47(-1,78 degrés) dans le premier complexe.

Dans le complexe de Cu(II), les angles ayant subi une augmentation sont O20C10C4 et O20C10C9 et ceux pour lesquels on relève une diminution sont C11C12C18 et O27C11C12.

Un autre moyen préliminaire attestant la formation d'un complexe à partir de deux réactifs libres, est la comparaison des charges de Mulliken correspondantes des différents atomes. Le tableau IV-4 et IV-5 rassemblent les résultats qui montrent les modifications des charges.

Les atomes les plus affectés en charges de Mulliken sont O30, C10, C7 et C8. Dans la molécule de la DOX ces atomes présentent les charges suivantes : 0.287 u.a, -0.663 u.a, -0.562 u.a et 0.737 u.a. Alors que dans le complexe de Fe(II) ces valeurs deviennent -0.530 u.a, 0.226 u.a, 0.225 u.a et 0.089 u.a, respectivement.

de même dans le complexe de Cu(II), les atomes correspondants portent les nouvelles charges de -0,530 u.a, 0,260 u.a, 0,092 u.a et 0,089 u.a.

Tableau IV.4 Ecart entre les charges de Mulliken dans DOX et le complexe de Fe(II).

Atomes	DOX	Fe(DOX) ₂	Δ
C22	-0,264	-0,190	-0,074
O21	-0,108	-0,541	0,433
C6	0,044	0,235	-0,191
C5	0,234	0,110	0,124
C7	-0,562	0,225	-0,787
O19	-0,260	-0,544	0,284
C8	0,737	0,089	0,648
C14	-0,423	0,137	-0,56
O29	-0,296	-0,628	0,332
C13	0,251	0,114	0,137
C15	-0,834	0,052	-0,886
O30	0,287	-0,530	0,817
C32	-0,109	0,290	-0,399
C33	-0,360	-0,236	-0,124
C4	0,396	0,040	0,356
C10	-0,663	0,226	-0,889
O20	-0,284	-0,644	0,36
O27	-0,308	-0,669	0,361
C11	-0,093	0,223	-0,316

Tableau IV.5 Ecart entre les charges de Mulliken dans DOX et le complexe de Cu(II).

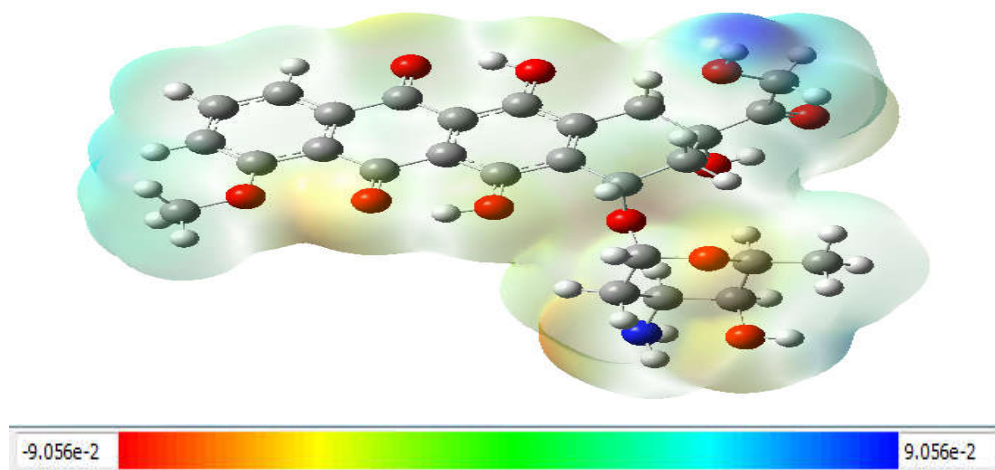
Atomes	DOX	Cu (DOX) ₂	Δ
C22	-0,264	-0,191	-0,073
O21	-0,108	-0,540	0,432
C6	0,044	0,237	-0,193
C5	0,234	0,113	0,121
C7	-0,562	0,228	-0,79
O19	-0,260	-0,539	0,279
C8	-0,260	0,092	0,645
C14	-0,423	0,140	-0,563
O29	-0,296	-0,625	0,329
C13	0,251	0,113	0,138
C15	-0,834	0,055	-0,889
O30	0,287	-0,530	0,817
C32	-0,109	0,293	-0,402
C33	-0,360	-0,235	-0,125
C4	0,396	0,377	0,119
C10	-0,663	0,260	-0,923
O20	-0,284	-0,646	0,362
O27	-0,308	-0,675	0,367
C11	-0,093	0,245	-0,338

Dans la molécule de la DOX, l'atome le plus positif C8 (0,287 u.a) représente le site privilégié pour subir une attaque nucléophile et l'atome de le carbone C15 est l'atome le plus négatif (-1,1728 a.u) est privilégié pour subir une attaque électrophile.

Dans les molécules des complexes les sites privilégiés pour les attaques nucléophiles deviennent C32 (pour le complexe de fer) et C4(pour le complexe de cuivre) et ceux des attaques électrophiles O27 pour les deux complexes.

IV.3 Potentiel électrostatique moléculaire (MEP)

La représentation des valeurs du potentiel électrostatique en 3D permet de se renseigner sur la polarité relative de la molécule. Le potentiel électrostatique négatif correspond à une attraction du proton par la densité des électrons dans la molécule. Le potentiel électrostatique positif correspond à la répulsion du proton par les noyaux atomiques dans les régions où la densité électronique est faible. Les différentes valeurs du potentiel électrostatique sont représentées par différentes couleurs; le rouge représente les régions du potentiel électrostatique négatif, le bleu représente les régions du potentiel électrostatique le plus positif et le vert représente la région du potentiel zéro.



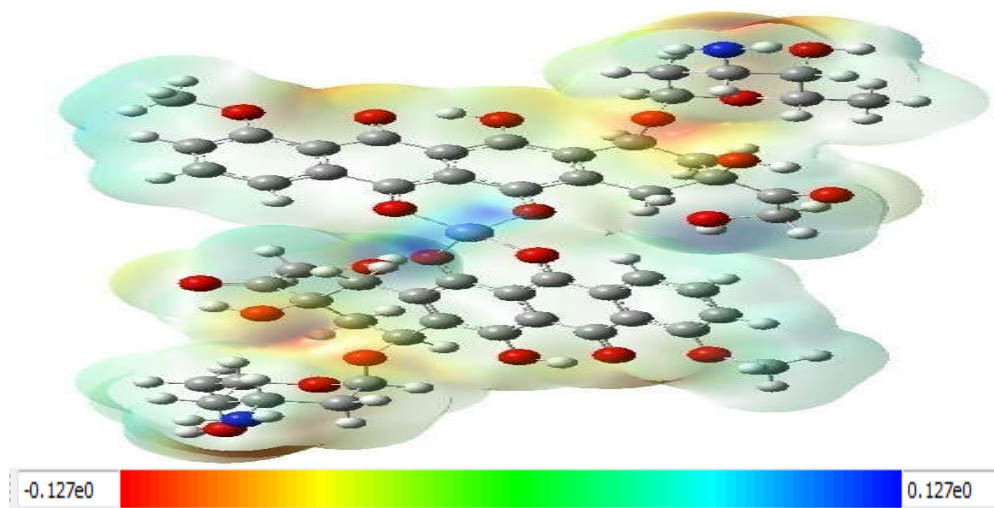


Fig. IV.4 MEP des molécules de la doxorubicine et du complexe du Fe(II).

Suite à l'interaction entre les réactifs, les représentations MEP de la DOX seule et des complexes sont différentes.

IV.4 Spectres IR-TF de la DOX et du complexe du Fe(II)

Les spectres et les tableaux correspondants représentés ci dessous sont relatifs au résultats de FTIR de la doxorubicine et du complexe avec Fe(II).

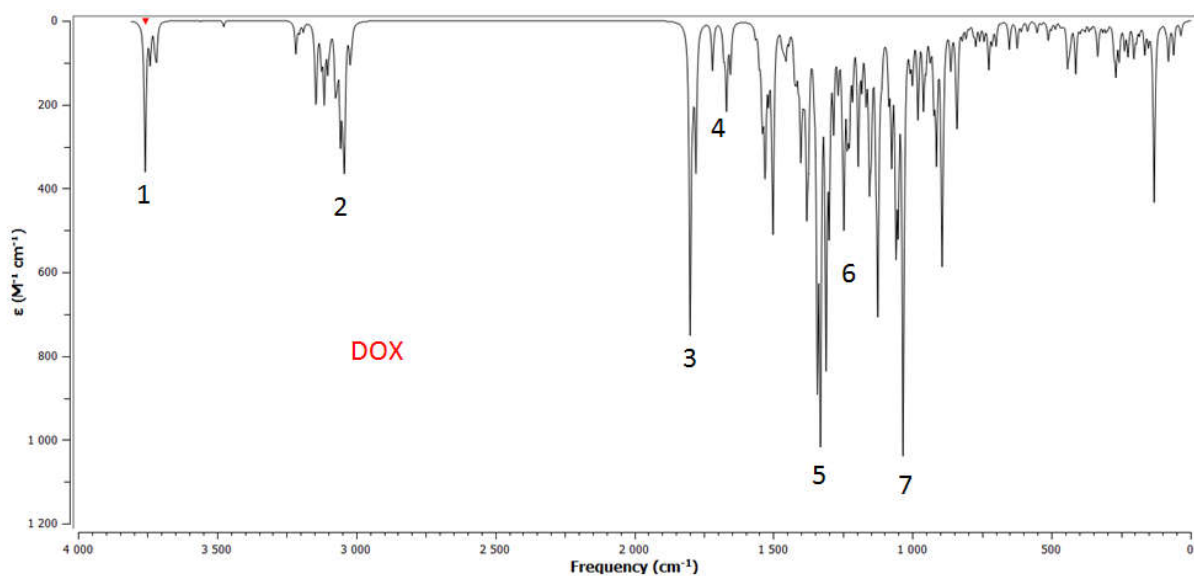


Fig. IV.5 Spectre IR-TF prédit de la doxorubicine

Tableau IV.6 Nombre d'ondes et attributions des principaux groupes vibrant dans la molécule de la doxorubicine.

Bandes	Nombre d'onde (cm ⁻¹)	Attribution
1	3758	O-H déformation
2	3042	C-H élongation (symétrique+ asymétrique)
3	1799	C=O déformation
4	1654	C-H (déformation)
5	1517	C-H (déformation+élongation)
6	1341	C-H déformation
7	1044	C-H élongation

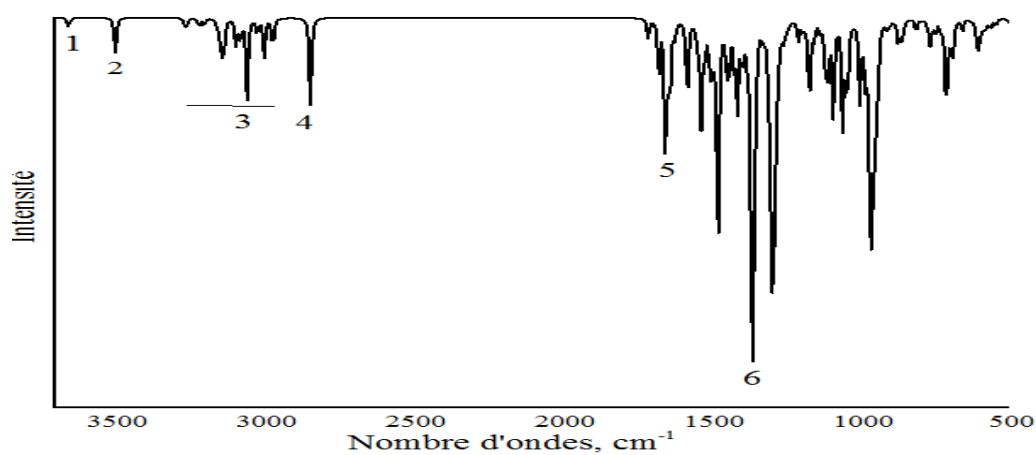


Fig. IV.6 Spectre FTIR prédit du complexe métallique.

Tableau IV.7 Nombre d'ondes et attributions des principaux groupes vibrant dans la molécule du complexe.

Bandes	Nombre d'onde (cm ⁻¹)	Attribution
1	3654	O-H élongation
2	3490	O-H élongation
3	3256-2977	C-H élongation+déformation
4	2841	O-H élongation
5	1673	C=O élongation
6	1474	C-H élongation

Les fréquences des groupements OH et C=O dans le spectre du complexe n'ont pas les mêmes valeurs que dans celui de la DOX en raison des effets de l'interaction.

IV.5. Orbitales moléculaires frontières et indices de réactivité globale :

Les représentations des orbitales frontières hautes occupées (HOMO) et basses vacantes (LUMO) la doxorubicine, et des complexes sont reportées dans la figure suivante :

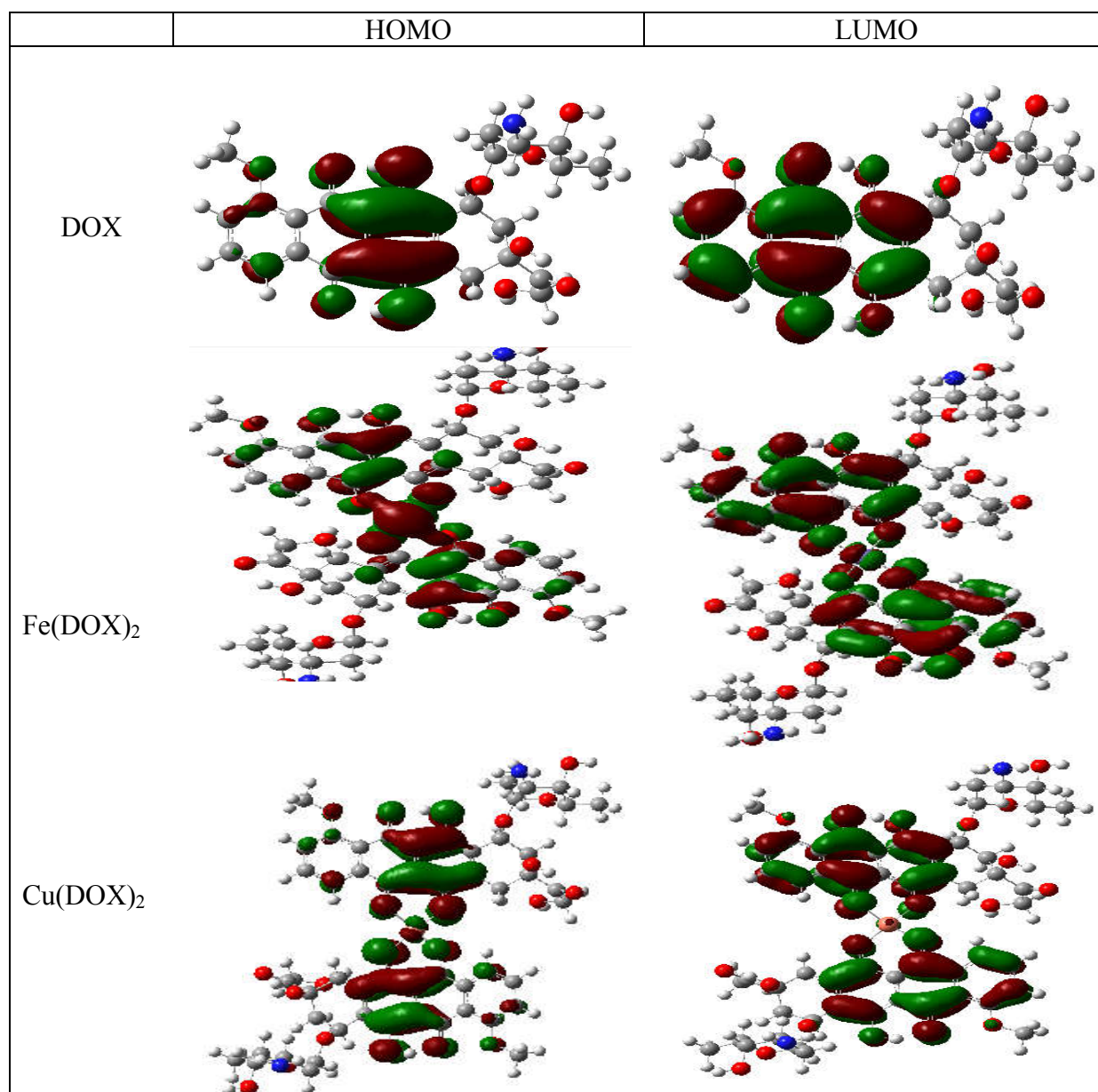


Fig. IV.7 Représentation 3D des orbitales frontières HOMO-LUMO de la DOX et de ses complexes avec Fe(II) et Cu(II)..

Dans les topologies des orbitales moléculaires, les lobes rouges sont positives et les lobes verts sont négatives. Les différentes orbitales de la DOX sont localisées, deux régions distinctes de la molécule de la DOX. On relève aisément une distinction entre les formes de HOMO(ou LUMO) du réactif et celles des complexes formés .

La différence énergétique entre HOMO et LUMO, connue sous le nom de gap, décrit bien la réactivité chimique des molécules.

$$\Delta E_{\text{gap}} = E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}$$

L' énergie gap est une mesure de la réactivité globale de la molécule . Ainsi plus cette énergie est petite plus la molécule est réactive. Les autres grandeurs utilisées dans l'estimation de la réactivité globale sont déduites par les formules suivantes :

$$\text{Electronegativité: } (\chi) = -1/2(E_{\text{LUMO}} + E_{\text{HOMO}}) \quad (\text{IV.1})$$

$$\text{Potentiel chimique: } (\mu) = (-\chi) = 1/2(E_{\text{LUMO}} + E_{\text{HOMO}}) \quad (\text{IV.2})$$

$$\text{Dureté : } (\eta) = 1/2(E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}) \quad (\text{IV.3})$$

$$\text{Mollesse } (S) = 1/2\eta \quad (\text{IV.4})$$

$$\text{Electrophilicité : } (\omega) = \mu^2 / 2\eta \quad (\text{IV.5})$$

Tableau IV.8 Valeurs de grandeurs de la réactivité globale de la doxorubicine et des complexes.

		Cu(DOX) ₂		
	DOX	Spin α	Spin β	Fe(DOX) ₂
LUMO ,eV	-1.984	-3.238	-3.211	-3.156
HOMO ,eV	-7.319	-5.796	-5.714	-5.415
A	1.984	3.238	3.211	3.156
I	7.319	5.796	5.714	5.415
ΔE	5.336	2.558	2.503	2.258
η	2.668	1.278	1.251	1.129
μ	-4.652	-4.517	-4.462	-4.286
ω	4.055	7.977	7.955	8.132
S	0.37	0.782	0.799	0.886

Les valeurs des énergies de gap des complexes sont inférieures à celle de la DOX libre, ce qui traduit une réactivité plus élevée en faveur des entités formées. D'autre part, les potentiels chimiques électroniques du réactif et des complexes témoignent que le transfert des électrons s'effectue de la DOX vers les ions métalliques.

Les autres valeurs consignées indiquent que les propriétés stabilisant les complexes sont différentes de celles de la DOX.

IV.6. Indices de réactivité locale

Les valeurs des fonctions de Fukui condensées à l'atome, f_k^+ pour l'attaque nucléophile et f_k^- pour l'attaque électrophile, ont été calculées à l'aide de l'analyse de population de Hirshfeld pour la DOX et le complexe de Fe(II).

Selon les valeurs obtenues les meilleurs sites électrophiles sont C24 (0.06) , O27(0.02) et C16(0.02).

Pour les attaques nucléophiles les sites correspondants sont C15 , C16 et C37

Dans la molécule du complexe de la DOX avec Fe(II), les valeurs correspondants sont très différentes , ce qui explique que le comportement cinétique de la DOX liée est différent de celui de la DOX non liée.

Ainsi les sites électrophiles sont O30, O28, C10 et C14 et les sites nucléophiles sont C9, O28, O30 et C8.

Tableau IV.9 Valeurs des indices de Fukui pour molécule de la DOX et du complexe de Fe(II).

	DOX			Fe(DOX) ₂		
	f(+)	f(-)	f(0)	f(+)	f(-)	f(0)
C1	-0,02412	-0,04	-0,0306	-0,0065	0,03708	0,0153
C2	-0,02157	-0,04	-0,0295	-0,0079	0,03739	0,01474
C3	-0,01677	-0,01	-0,0147	0,00206	0,01264	0,00735
C4	0,00201	-0,01	-0,0055	-0,0075	0,01299	0,00275
C5	0,01614	-0,01	0,00159	-0,0146	0,01297	-0,0008
C6	-0,01807	-0,02	-0,0191	-0,0011	0,02018	0,00956
C7	0,00459	-0,03	-0,0132	-0,0178	0,03104	0,00661
C8	-0,08056	-0,01	-0,0472	0,0334	0,01377	0,02358
C9	-0,07804	-0,01	-0,0417	0,03635	0,00534	0,02085
C10	0,00245	-0,06	0,0299	-0,0323	0,0622	0,01494
C11	-0,03902	-0,02	0,0272	0,01178	0,01546	0,01362
C12	-0,03902	-0,02	-0,0272	0,01178	0,01546	0,01362
C13	-0,02534	-0,05	-0,0367	-0,0114	0,04809	0,01836
C14	-0,0427	-0,06	-0,0509	-0,0082	0,05901	0,02543
C15	0,03058	0,05	0,0396	0,00902	-0,0486	-0,0198
C16	0,02037	0,02	0,01812	-0,0023	-0,0159	-0,0091
C17	-0,00484	-0	-0,0037	0,00116	0,00253	0,00184
C18	0,00611	0,01	0,00604	-8E-05	-0,006	-0,003
C19	0,00773	0,01	0,00795	0,00022	-0,0082	-0,004
O20	-0,06556	-0,11	0,0857	-0,0201	0,10577	0,0043
O21	-0,06191	-0,11	-0,0863	-0,0244	0,11077	0,04317
O22	-0,01153	-0,01	-0,0097	0,0018	0,00794	0,00487
C23	0,01312	0,01	0,01279	-0,0003	-0,0125	-0,0064

C24	0,06601	0,06	0,06258	-0,0034	-0,0592	-0,0313
O25	-0,04004	-0,04	-0,0376	0,00245	0,03515	0,0188
C26	-0,02835	-0,03	-0,0269	0,00145	0,02545	0,01345
O27	0,02161	0,02	0,02037	-0,0012	-0,0191	0,00102
O28	-0,1475	-0,07	-0,111	0,03653	0,07444	0,05549
O29	-0,0087	-0,01	-0,0076	0,00108	0,00655	0,00381
O30	-0,15876	-0,09	-0,1219	0,03688	0,085	0,06094
O31	0,00312	0	0,00366	0,00054	-0,0042	-0,0018
O32	-0,01265	-0,01	-0,0112	0,00147	0,00971	0,00559
C33	0,00697	0	0,00595	-0,001	-0,0049	-0,003
C34	0,00222	0	0,00207	-0,0002	-0,0019	-0,001
C35	0,00354	0	0,00312	-0,0004	-0,0027	-0,0016
C36	-0,0008	-0	-0,0008	4,5E-05	0,00071	0,00038
C37	0,01051	0,01	0,00985	-0,0007	-0,0092	-0,0049
C38	0,00022	0	0,00036	0,00014	-0,0005	-0,0002
O39	-0,00522	-0	-0,0047	0,0005	0,00421	0,00236
N40	0,00517	0,01	0,0066	0,00143	-0,008	-0,0033

IV.7 Analyse des orbitales naturelles (NBO)

En chimie quantique, une orbitale de liaison naturelle ou NBO est une orbitale de liaison calculée avec une densité électronique maximale. Les NBO font partie d'une séquence d'ensembles d'orbitales naturelles localisées qui comprennent les "orbitales atomiques naturelles" (NAO), les "orbitales hybrides naturelles" (NHO), les "orbitales de liaison naturelles" (NBO) et les "orbitales moléculaires naturelles (semi-)localisées" (NLMO). Ces ensembles localisés naturels sont intermédiaires entre les orbitales atomiques de base (AO) et les orbitales moléculaires (MO) :

Orbitale atomique → NAO → NHO → NBO → NLMO → Orbitale moléculaire.

Les orbitales naturelles (localisées) sont utilisées en chimie computationnelle pour calculer la distribution de la densité électronique dans les atomes et dans les liaisons entre atomes. Elles ont le "caractère d'occupation maximale" dans les régions localisées à 1 centre et à 2 centres de la molécule. Les orbitales de liaison naturelles (NBO) comprennent le pourcentage le plus élevé possible de la densité électronique, idéalement proche de 2,000, fournissant la "structure de Lewis naturelle" la plus précise possible de ψ . Un pourcentage élevé de densité électronique (désigné par %-pL), souvent supérieur à 99 % pour les molécules organiques courantes, correspond à une structure de Lewis naturelle précise.

Pour les complexes étudiés les migrations entre différentes orbitales sont caractérisées par l'énergie de perturbation $E^{(2)}$. Ainsi comme le montre le tableau IV.10 :

Tableau IV.10 Nature des migrations donneur-accepteur et leurs énergies de perturbation.

	Donneur	Accepteur	E ⁽²⁾ , kcal/mol
Fe(DOX)₂	LP(1)O87	LP*(4) Fe	4.31
	LP(1)O87	LP*(6) Fe	11.61
	LP(2)O87	LP*(6) Fe	32.28
	LP(1)O94	LP*(6) Fe	11.48
	LP(2)O94	LP*(4) Fe	13.50
	LP(2)O94	LP*(5) Fe	24.77
	LP(2)O94	LP*(6) Fe	29.95
	LP(3)O94	LP*(5) Fe	20.87
	LP*(6)Fe	BD*(1) C10 O20	2.48
	LP*(6)Fe	BD*(1) C11 O27	1.87
	LP*(6)Fe	BD*(1) C77 O87	2.48
	LP*(6)Fe	BD*(1) C78 O94	1.86
	Cu(DOX)₂	LP(1)O20	LP*(6) Cu
LP(2)O20		LP*(6) Cu	17.05
LP(1)O27		LP*(6) Cu	4.86
LP(2)O27		LP*(6) Cu	19.44

les migrations mises en jeu sont principalement de type $n \rightarrow n^*$. Les énergies les plus élevées sont observées dans le cas où La DOX est un donneur et le fer(II) est un accepteur. Ainsi les migrations $LP(2)O87 \rightarrow LP^*(6) Fe$ et $LP(2)O94 \rightarrow LP^*(6) Fe$ se passent avec des énergies les plus élevées de 32.28 et 29.95 kcal/mole respectivement.

Dans le complexe de Cu(II) on retrouve $LP(2)O27 \rightarrow LP^*(6) Cu$ et $LP(2)O20 \rightarrow LP^*(6) Cu$ avec des énergies de 19.44 et 17.05 kcal/mole.

Comme attendu, les charges données par les oxygènes sont transférées aux orbitales vacantes des ions.

IV.8 Analyse par la méthode QTAIM

L'approche Atoms in Molecules (AIM) ou Atoms-in-Molecules ou encore théorie quantique des atomes dans les molécules (en anglais *Quantum Theory of Atoms in Molecules*, QTAIM) est un modèle de chimie quantique caractérisant la liaison chimique d'un système en se basant sur une approche topologique de la densité de charge. En plus de la liaison, l'AIM permet le calcul de certaines propriétés physiques sur une base par atome, en divisant l'espace en volumes atomiques contenant chacun exactement un noyau. Développée par le professeur Richard Bader dès le début des années 1960, elle est devenue progressivement dans les dernières décennies une théorie pour proposer des réponses à certaines questions sur les systèmes chimiques, dans de nombreux cas difficilement tractables par d'autres modèles ou théories en chimie.

L'existence d'un point critique entre deux atomes témoigne de l'interaction entre eux. Ainsi dans le complexe métallique les points critiques sont visualisés dans la figure suivante:

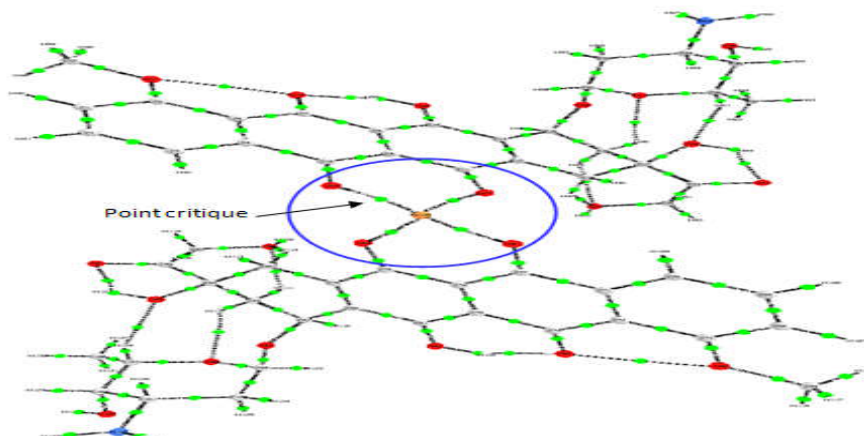


Fig. IV.8 Points critiques entre l'ion métallique et les oxygènes O94,O27, O20 et O87

Les points critiques d'intérêt sont ceux liant les ions métalliques aux oxygènes voisins. Leurs caractéristiques sont récapitulées dans le tableau suivant :

Tableau IV.11 Résultats de QTAIM des complexes

	BCP	$\rho(r)$	$\nabla^2\rho(r)$	$V(r)$	$G(r)$	$H(r)$	$ V(r) /G(r)$
Fe(DOX) ₂	O94Fe	0.0678	0.875	-0.194	0.2060	0,012	-0,9417
	O27Fe	0.0678	0.875	-0.194	0.2060	0,012	-0,9417
	O20Fe	0.0645	0.778	-0.176	0.1855	0,0095	-0,9487
	O87Fe	0.0645	0.778	-0.176	0.1855	0,0095	-0,9487
Cu(DOX) ₂	O20Cu	0.089	0.478	-0.1661	0.1428	-0,0233	-1,1631
	O27Cu	0.095	0.5102	-0.176	0.1519	-0,0245	-1,1612
	O87Cu	0.089	0.4784	-0.1661	0.1428	-0,0233	-1,1631
	O94Cu	0.095	0.5102	-0.1763	0.1519	-0,0244	-1,1606

$\rho(r)$ densité électronique

$V(r)$ densité de l'énergie potentielle

$\nabla^2\rho(r)$ gradient de la densité électronique

$H(r)$ densité de l'énergie

$G(r)$ Lagrangien de la densité de l'énergie cinétique

Selon les valeurs mentionnés dans le tableau, on remarque que $\nabla^2\rho(r) > 0$ et $H(r) > 0$ pour le complexe de Fe(II) et $\nabla^2\rho(r) > 0$ et $H(r) < 0$ pour celui du Cu(II). Les interactions sont alors de type dative relativement plus fortes dans le complexe du Cu(II).

Conclusion

Le niveau DFT/CAM-B3LYP est plus performant dans la prédiction des paramètres géométriques de la molécule de la DOX que celui de B3LYP.

L'interaction entre la DOX d'une part et les ions métalliques d'autre part a été identifiée, d'une manière préliminaire par les changements des longueurs de certaines liaisons dans les molécules des complexes par rapport à leurs longueurs dans la DOX à l'état libre. Par ailleurs, les autres indices à en tenir compte sont les différences survenues entre les allures des spectres IRTF de la DOX et des complexes, ainsi que les changements des charges de Mulliken des atomes d'oxygène des groupements hydroquinone et quinone.

Pour avoir d'amples renseignements sur l'interaction des analyses ont été menées afin de trouver les réactivités locales et globales de la DOX et de ses complexes, ainsi que les analyses NBO et QTAIM selon lesquelles les migrations stabilisant les complexes sont de types $LP(O) \rightarrow LP(Fe)$ et que les complexes sont stabilisés par des interactions datives dans lesquelles le complexe du cuivre est relativement plus stable que celui de Fe(II).

Références bibliographiques

- [1] Mazevet M H.(2015). Etude de la cardiotoxicité induite par les traitements anticancéreux Rôle d'Epac dans la cardiotoxicité induite par la Doxorubicine. Thèse De Doctorat. Université Paris-Saclay.
- [2] Chavalle T. (2017).Contribution à l'étude de la pharmacocinétique et de la tolérance de la doxorubicine chez le chien. Thèse Doctorat. Université CLAUDE-BERNARD - LYON I.
- [3] Ihoual ép F.Safia. (2018). Effet d'extrait méthanolique de la plante médicinale Phlomis sur l'apoptose des cellules cancéreuses HepG2 et MDA MB 468 et sur la cardiotoxicité induite par la Doxorubicine. Thèse doctorat. Constantine .
- [4] Kara A Wahiba. (2018). Effet des extraits de la plante médicinale Ruta montana (الفيجل) sur la cardiotoxicité induite par la doxorubicine et sur la multi-drug résistances (MDR) des cellules cancéreuses ovarien (A2780). Thèse De Doctorat.Constantine: Université des Frères Mentouri, (184 p).
- [5] Jabłońska-Trypuć, A., Świdorski, G., Krętowski, R., & Lewandowski, W. (2017). Newly synthesized doxorubicin complexes with selected metals-Synthesis, structure and antibreast cancer activity. *Molecules*, 22(7), 1106.
- [6] Carole. M. (2017).Prise en charge des effets indésirables de la chimiothérapie anticancéreux à l'office par homéopathie aromathérapie et phytothérapie. Thèse doctorat en pharmacie. Université de Toulouse III Paul Sabastier.
- [7] Bouaouina D, Boulhabel H R, Bousba.E. (2017).L'effet préventif de la plante médicinale Algérienne Salvia Officinalis contre la toxicité cardiaque induite par la doxorubicine. Mémoire de Master. Constantine : Université des Frères Mentouri, (101 p).
- [8] Guenancia. C. (2015). Implications du stress oxydant et du fer dans la cardiotoxicité des anthracyclines et du trastuzumab. Thèse Doctorat. Université De Bourgogne-Franche-Comte
- [9] Bouguene B. (2012). Conception et synthèse de dérivés phénoliques biologiques vis a-vis des maladies cardiovasculaires . Université Toulouse III - Paul Sabatier.
- [10] Migdal C, Serres M. (2011).Espèces réactives de l'oxygène et stress oxydant.
- [11] Favier A. (2003). Le stress oxydant.Mécanismes biochimiques,(1-6 p).
- [12] Belkheiri N.(2010).Dérivés phénoliques à activités antiathérogènes. Université Toulouse

- III -Paul Sabatier, (7-p).
- [13] Das, T. K., Wati, M. R., & Fatima-Shad, K. (2015). Oxidative stress gated by Fenton and Haber Weiss reactions and its association with Alzheimer's disease. *Archives of Neuroscience*, 2(2).
- [14] Donatiello C.(2002).La toxicité cardiaque des anthracyclines dans le traitement des tumeurs de l'enfant. Thèse de doctorat. Université de Genève, (38 p).
- [15] Gudjoncik, A., Guenancia, C., Zeller, M., Cottin, Y., Vergely, C., & Rochette, L. (2014). Iron, oxidative stress, and redox signaling in the cardiovascular system. *Molecular nutrition & food research*, 58(8), 1721-1738.
- [16] Vincenzo Malatesta , Antonella Gervasini Et Franca Morazzoni ,*Inorganica Chimica Acta*, I36 (1987) 81-85.
- [17] Université Abou Bekr Belkaid – Tlemcen ,Diplôme Master 2014/2015.
- [18] Université Ferhat Abbas-Sétif , Mémoire Magister , Synthèse De Nouveaux Complexes De Bases De Schiff De Métaux De Transition Non Symétrique (Manganèse Ou Fer) Contenant Un Résidu Moléculaire Electropolymérisable .
- [19] Gabriela Link, Reginetirosh,Arie Pinson, And Chaim Hershko ,*Livre Cancer Science* , Volume 94, Issue 8 ,Pages 655–750, Jerusalem,Israel.
- [20] Sugl oka, K. And Nakano, M. (1982). *Biochim. Biophys. Acta* 713: 333-343.
- [21] Zweier,J. L. (1985). *Biochim. Biophys. Acta* 839:209-213.
- [22] Eliot, H., Gianni, L. And Myers, C. (1984) *Biochemistry* 23: 928-936.
- [23] Myers, C. E., Gianni, L., Simone,C. B., Klecker, R. And Greene, R. (1982). *Biochemistry* 21:1707 1713.
- [24] Zweier, J. L., Gianni, L., Muindi, J. And Myers, C. E.(1986). *Biochim. Biophys. Acta* 884:326-336.
- [25] Gianni, U, Vigano, L., Lanzi, C., Niggeler, M. And Malatesta,V. (1988). *J. Nam. Cancer Inst.* 80:L104-1111.
- [26] Zweier,J. L. (1983) *J. Biol. Chem.* 259: 6056-6058.
- [27] Gianni, L., Zweier,J. L., Levy,A. And Myers,C. E. (1985). *J. Biol.Chem.* 260: 6820~I826.
- [28] Muindi, J. R. F., Sinha,B. K., Gianni,L. And Myers,C. E.(1984). *Febs Lett.* 172:226-230.
- [29] Muindi, J., Sinha,B. K., Gianni, L. And Myers,C. (1985). *Molec. Pharmac.* 27: 356-365.
- [30] N. M. Harrison, Department of Chemistry, Imperial College of Science Technology and Medicine, SW7 2AY, London and CCLRC, Daresbury Laboratory, Daresbury,

- Warrington, WA4 4AD, p01.
- [31] S. David Sholl, A. Janice. Steckel, density functional theory, Canada, p11, (2009).
- [32] H. Toulhoat, Modélisation moléculaire - Bases théoriques, Réf : J1012 v1, (2007).
- [33] Gh. Boucekkine, A. Boucekkine, Théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT, Density Functional Theory) Méthodes de la chimie quantique, v2, (2017).
- [34] F. Belkharroubi, thèse de doctorat, contribution à l'étude des propriétés structurales, magnétiques, élastiques, thermodynamiques et électroniques des alliages à base de terre rare hox (x= n, o, s et se) par la méthode du potentiel total des ondes planes augmentées linéarisées (fp-lapw), université djillaliliabès, sidi bel-abbès, p16, (2015).
- [35] L. Selmi, B.T. Meziane, S. Meziane, mémoire de master, Etude théorique par la méthode DFT de la réactivité anticorrosive d'une série d'acides aminés et aminophosphoniques, Université Djilali Bounaâma, Khemis Miliana, P15, (2018 / 2019).
- [36] L. Mesbahi, mémoire de master, étude DFT des propriétés 'électroniques ' de films minces mose₂, université mouloud mammeri, tizi-ouzou, (2018).
- [37] S. Zater, Etude théorique ab initio (HF, DFT et MP2) et analyse NBO d'une série de nouvelles molécules aromatiques, univ des sci et des technologie Houari Boumediene, 2012, p71.
- [38] P. L. A Popelier, G. Logothetis, J. Organomet. Chem, 555, 1, 101, (1998).
- [39] Matta, C. F ; Boyd, R. J. ed. C. F. Matta and R. J. Boyd, Wiley-VCH, Weinheim, 1, (2007).
- [40] Geerlings, P.; De Proft, F.; Langenaeker, W. Chem. Rev. 2003, 103, (1793).
- [41] Pearson, R. G. Stroudsberg, PA : Dowden, Hutchinson & Ross, (1973).
- [42] FICHERA, O. (2015). L'électronégativité, un concept scientifique en perpétuelle évolution. Chimie nouvelle N° 120.
- [43] Medjdoub née GHOMRI.A. (2012). Contribution à l'étude de la réactivité chimique à l'aide de la DFT conceptuelle. Applications à la chimie hétérocyclique , (39-79p).
- [44] Mahi, M. Awatif. (2011). Etude théorique de la régiosélectivité dans les réactions de diels-alder intramoléculaires, (14-60p).
- [45] Merouani.H. (2008). Contribution aux études théorique et Cinétique de la réactivité de Nitrobenzofurazanes vis-à-vis des Phénols para substitués, (67-82p).
- [46] Kolandaivel, P., Praveena, G., & Selvarengan, P. (2005). Study of atomic and condensed atomic indices for reactive sites of molecules. Journal of Chemical Sciences, 117(5), 591-598.
- [47] Luis R. Domingo., Mar Ríos-Gutiérrez., Patricia Pérez. (2016). Applications of the

Conceptual Density Functional Theory Indices to Organic Chemistry Reactivity.

- [48] Morell, C. (2006). Un nouveau descripteur de réactivité : étude théorique et application à la sélectivité de quelle que réaction chimique, (34-60p).
- [49] Labet, V. (2009). Etude Théorique de Quelques Aspects de la Réactivité des Bases de l'ADN, (96-124p).
- [50] Mathivathanan, L., Yang, G., Leng, F., Raptis, R. G. (2018). Crystal structure and conformational analysis of doxorubicin nitrate. *Acta Crystallographica Section E: Crystallographic Communications*, 74(3), 400-405.

Résumé:

L'interaction entre la DOX et les ions Cu(II) et Fe(II) a été menée par modélisation moléculaire au niveau DFT/CAM-B3LYP/6-311++g(d,p) en phase gazeuse. Le choix de la fonctionale a été effectué par comparaison des résultats de prédiction des paramètres géométriques par la CAM-B3LYP et ceux obtenus précédemment par B3LYP.

Pour mettre en évidence de manière préliminaire la formation des complexes métalliques les paramètres géométriques des liaisons et les charges de Mulliken des atomes de la DOX libre ont été comparés respectivement à ceux des complexes formés.

Dans les spectres IR-TF des complexes des modifications en fréquences et intensités des bandes ont été constatées ce qui est en faveur de la formation de nouvelles espèces.

Pour avoir d'amples renseignements sur l'interaction entre la DOX et les ions métalliques les analyses NBO et QAIM ont été mises à profit.

Mots clés: doxorubicine, complexes métalliques indices de réactivité, DFT/CAM-B3LYP,NBO, QAIM.

Abstract:

The interaction between DOX and Cu(II) et Fe(II) ions was performed by molecular modeling at level DFT/CAM-B3LYP/6-311++g(d,p) in vacuum. The choice of the functional was carried out by comparison of the predicted geometrical parameters by CAM-B3LYP with those obtained previously by B3LYP.

To preliminarily highlight the formation of the metal complexes the geometrical parameters of the bonds and the Mulliken charges of the free DOX atoms were compared with those of the formed complexes respectively.

In the FTIR spectra of the complexes, changes in band frequencies and intensities were observed which is in favor of the formation of new species.

For further information on the interaction between DOX and metal ions, NBO and QTAIM analyses were used.

Key words: doxorubicin, metallic complexes, reactivity indexes, CAM-B3LYP, NBO, QTAIM.

ملخص :

تم إجراء التفاعل بين DOX و أيونات والنحاس (II) والحديد (II) عن طريق النمذجة الجزيئية على مستوى / DFT (d g ++ 6-311 / CAM-B3LYP ، p) في المرحلة الغازية. تم اختيار الوظيفة من خلال مقارنة نتائج التنبؤ بالمعلومات الهندسية بواسطة CAM- B3LYP وتلك التي تم الحصول عليها سابقا بواسطة B3LYP. لإثبات مبدئيا تشكيل المجمعات المعدنية ، تمت مقارنة المعلومات الهندسية للسندات وشحنات Mulliken من ذرات DOX الحرة على التوالي مع تلك المجمعات التي تشكلت. في أطياف الأشعة IR-TF من المجمعات ، لوحظت تغييرات في الترددات وشدة العصابات ، وهو لصالح تشكيل أنواع جديدة.

لمزيد من المعلومات حول التفاعل بين DOX وأيونات المعادن ، تم استخدام تحليلات NBO و QTAIM.

الكلمات المفتاحية: دوكسوروبيسين ، مؤشرات تفاعل المجمعات المعدنية،-CAM / DFT
NBO,,QTAIM ،B3LYP