



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

UNIVERSITE ABOU-BEKR BELKAID - TLEMCCEN

MEMOIRE

Présenté à :

FACULTE DES SCIENCES – DEPARTEMENT DE CHIMIE

Pour l'obtention du diplôme de :

MASTER EN CHIMIE

Spécialité : Chimie Théorique et Computationnelle

Par :

Mr ZAIR MOHAMMED EL-AMINE

Sur le thème

Etude DFT de l'activité anticancéreuse des dérivés nanostructures du fullerène. Exemple d'élimination de l'agent cancérigène Benzo alpha Pyrène (BaP) des systèmes biologiques.

Soutenu publiquement le 10 septembre 2020 à Tlemcen devant le jury composé de :

Mr Imad Eddine CHARIF	Maître de Conférences A	Université de Tlemcen	Président
Mr Sidi Mohamed MEKELLECHE	Professeur	Université de Tlemcen	Examineur
Mme Wafaa BENCHOUK	Maître de Conférences A	Université de Tlemcen	Examineur
Mme Hafida CHEMOURI	Maître de Conférences A	ESSA-Tlemcen	Encadreur

Je dédie ce modeste travail

Aux deux plus adorables personnes au monde mes parents
Mohammed et Yamina.

À mes frères et ma sœur.

À mon beau-frère.

À ma nièce adorée.

À mes chers cousins spécialement Meriem.

À toute ma famille.

À mes collègues d'étude et tous mes amis.

À mon enseignant de primaire Abdelkrim et tous mes
enseignants de CEM, lycée et université.

Aux personnes qui m'ont aidé et m'encouragé.

Et finalement A la personne que je salue pour ses sacrifices,
son soutien moral, sa gentillesse inégalée. J'ai tellement de
chance de t'avoir à mes côtés.

Zair Mohammed El-Amine... 

Remerciements

Avant toute chose, je remercie infiniment mon dieu, Le Grand Ordinateur De L'univers le Tout-puissant, qui m'a donné la force, l'intelligence et le courage d'accomplir ce modeste travail, et de surmonter toutes les difficultés.

« Qui ne remercie pas les gens ne remercie pas le dieu »

Cette thèse a été réalisée dans le laboratoire de recherche "thermodynamique appliquée et modélisation moléculaire LATA2M" du Département de chimie, Faculté des sciences, Université Abou-Bekr Belkaïd, Tlemcen.

*Sans l'aide et les conseils de Mme **Hafida CEMOURI** maitre de conférences classe A, à l'Ecole supérieure en sciences appliqués de Tlemcen, ce travail ne sera pas si riche ni même impossible à terminer. Je tiens à la remercier pour l'autonomie, la gentillesse, la patience et les précieux conseils qu'elle m'a donnés, qui m'ont permis de mener à bien ce travail.*

*C'est très important pour moi d'adresser mes plus sincères remerciements à notre responsable de la spécialité de master **CTC Monsieur Sidi Mohamed MEKELLECHE**, Professeur à l'Université Abou-Bekr Belkaïd de Tlemcen que J'ai obtenu des avantages illimités grâce à ses suggestions éclairées, sa compréhension objective et rationnelle du problème et sa bonne volonté.*

*Je voudrais remercier Monsieur **Imad Eddine CHARIF** maître de conférences classe A de l'Université Abou-Bekr Belkaïd à Tlemcen, pour avoir accepté d'être le président du comité de révision de cette thèse. Que Monsieur **Sidi Mohamed MEKELLECHE** trouve ici mes plus sincères remerciements pour l'évaluation de ce travail. Que Madame **Wafaa BENCHOUK** maître de conférences classe A à l'Université Abou-Bekr Belkaïd de Tlemcen, trouve ici l'expression de mes vifs remerciements pour avoir bien voulu juger ce travail.*

*Je tiens également à remercier Monsieur **Henry CHERMETTE** professeur de chimie Théorique à l'Université Claude Bernard de Lyon1 et Monsieur **Abdelkrim GUENDOUDI** docteur à l'Université de Saïda pour leurs interventions dans l'utilisation réussite des deux stations de calcul.*

*Enfin, je tiens à remercier la patience et le dévouement de Mlle **Nadjet DEDDOUCHE** doctorante en chimie théorique et toutes et tous les personnes qui m'ont aidé dans les différentes étapes de cette étude.*

***Mr. Mohammed el amine ZAÏR...** *

SOMMAIRE

INTRODUCTION GENERALE	1
Références	6
 CHAPITRE I : NANOMEDECINE COMPUTATIONNELLE.	
Introduction	9
I.1. Définition de la nanoscience et de la nanotechnologie	11
I.1.1. Différentes possibilités de synthèse de nanostructures	13
I.1.2. La nanotechnologie computationnelle	14
I.1.3. Nanomédecine computationnelle.	15
I.1.3.1 Comment la nanomédecine computationnelle défie le régime actuel ?	16
I.2. Mutation vers la nanobiotechnologie et la nanomédecine	19
Références	21
 CHAPITRE II : FULLERENES ET L'ACTIVITE ANTICANCEREUSE.	
Introduction	24
II.1. Identité et Propriétés physico-chimique de fullerène	27
II.1.1. Identité du fullerène C60	27
II.1.2. Structure	28
II.1.2.1 Structure électronique et propriétés	30
II.2. Types de Fonctionnalisation du fullerène	31
II.3. Pourquoi le fullerène comme inhibiteur du mécanisme cancérigène ?	34
II.3.1. Définition du mécanisme cancérigène	34
II.3.2. Fullerène et l'inhibition du cancer	36
Références	38

CHAPITRE III : THEORIES ET METHODOLOGIES DU CALCUL.

III.1. Théories	46
III.1.1. Théorie de l'état de transition TST	46
III.1.2. Théorie des orbitales moléculaires frontières	48
III.1.3. Concepts de la théorie de la fonctionnelle de la densité	49
III.2. Méthodologie des calculs.....	52
Références	54

CHAPITRE IV : RESULTATS ET DISCUSSION.

Introduction	58
IV.1. Etude de l'effet de la fonctionnalisation sur la réactivité du fullerène en fonction des substituant électro-attracteurs	63
IV.1.1. Gap HOMO/LUMO	63
IV.1.2. Indices globaux de la DFT conceptuelle	65
Conclusion	66
IV.2. Etude de la solubilité des dérivés du fullerène (calcul du moment dipolaire) :	66
Conclusion	68
IV.3. Etude de l'effet de la fonctionnalisation sur la réactivité locale du fullerène en fonction des substituant électro-attracteurs : utilisation du modèle polaire basé sur le calcul des indices locaux de la DFT conceptuelle	69
Conclusion	71
IV.4. Etude cinétique et thermodynamique de l'activité anticancéreuse des dérivés du fullerène dans de l'eau (solvant biologique)	71
IV.4.1. Analyse de la surface d'énergie potentielle et le mécanisme de la cycloaddition [2+2] des fullerènes en phase gazeuse	71
IV.4.1.1. Mécanisme	74
IV.4.1.2. Géométrie	75
IV.4.1.3. Energies	77
IV.4.2. Analyse de la surface d'énergie potentielle de la cycloaddition [2+2] du fullerène dans l'eau	78
Références	82
CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES	86

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN	Deoxyribonucleic Acid
ASD	Atomic Spin Densities
ART	Théorie des Taux de Réaction Absolus
B3LYP	Becke 3-Parameter Lee-Yang-Parr
BaP	Benzo[a]Pyrene
BaPe	Benzo [a] pyrene-7,8-epoxyde
CA	Cycloadduits
CPCM	Conductor-like polarizable Continuum Model
DA	Diels-Alder
DFT	Density Functional Theory
DPI	Règle du Pentagone Isolé
ESF	European Science Foundation
FMO	Frontier Molecular Orbital
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
HAP	hydrocarbures aromatiques polycycliques
IRC	Intrinsic Reaction Coordinate
GHL	Gap energy HOMO/LUMO
Hb	Hydrogen bond
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
MD	Molecular Dynamics
MM	Molecular Modeling

NBIC	Nanoinformatique et des technologies de Convergence
nm	nanomètre
NP	nanoparticules
NPA	Natural Population Analysis
PES	Potential Energy Surface
PEB	Potential Energy Barrier
QSAR	Quantitative Structure-Activity Relationship
SCRf	Self-Consistent Reaction Field
TCNE	Tetracyanoethylene
TIC	Technologies de l'Information et des Communications
TS	Transition State
TST	Transition State theory
VIH	Human Immunodeficiency Viruses
UV	Ultraviolet
RMN	Nuclear Magnetic Resonance
@	Pour montrer que le premier matériau est à l'intérieur du second (encapsulation)

INTRODUCTION GENERALE

Introduction générale :

Le **cancer** est considéré comme l'un des problèmes de santé les plus difficiles. Bien qu'il existe de nombreux médicaments approuvés qui peuvent être utilisés pour le traitement du cancer, la résistance aux médicaments et l'accouchement font partie des obstacles du traitement. De plus, les caractéristiques pathologiques des tumeurs et de leur architecture et fonction anormales des vaisseaux sanguins réduisent également l'efficacité du traitement conventionnel du cancer. Par conséquent, la recherche de techniques pouvant augmenter l'efficacité de la thérapie telles que les **nanoparticules** (NP) est vitale.

Les **hydrocarbures aromatiques polycycliques** (HAP) sont un groupe de composés aromatiques contenant au moins deux cycles benzénoïdes de structure linéaire, angulaire ou en feuilles. Ce sont une grande classe de produits chimiques dans l'atmosphère, le sol, les cours d'eau, les océans et la chaîne alimentaire. Certaines des principales sources de HAP comprennent les émissions des systèmes de transport, la combustion de combustibles fossiles, la production d'électricité, la contamination du pétrole par l'élimination des effluents ou les déversements d'hydrocarbures, la combustion des ordures, le four à coke, la pyrolyse et les incendies de forêt et d'agriculture. En raison de l'hydrophobicité, de la réactivité et de la bioaccumulation, les HAP sont fortement adsorbés sur les particules en suspension et le biote, et s'accumulent dans le sol et les sédiments, entraînant de graves problèmes de contamination du sol. Il a été prouvé que de nombreux HAP sont de puissants cancérigènes chez les animaux de laboratoire et sont donc suspectés d'être des agents causant **le cancer** du poumon chez l'homme^{1,2}.

Le **benzo (a) pyrène** (BaP) est un important polluant environnemental généré par les émissions de combustibles fossiles, les cigarettes et les aliments grillés ou fumés^{3,4}. Le BaP peut déstabiliser le génome avec le mécanisme de formation d'adduits covalents à l'ADN⁵

INTRODUCTION GENERALE

et produire des tumeurs ⁴. La méthylation de l'ADN entraîne une dynamique de croissance dans les cellules cancéreuses du sein ^{6,7} et un initiateur de la cancérogénicité cutanée chez la souris ^{4,8}. La réactivité chimique de l'époxyde cancérogène BaP 7,8 diol 9,10 aux positions N de la guanine et de l'adénine a été étudiée ⁹. Le BaP se transforme en composé toxique en formant du benzo [a] pyrène-7, 8 dihydrodiol-9, 10-époxyde (BaPe) dans une réaction enzymatique ⁹. Le **mécanisme du processus mutagène** du BaP est illustré dans la **figure 1**.

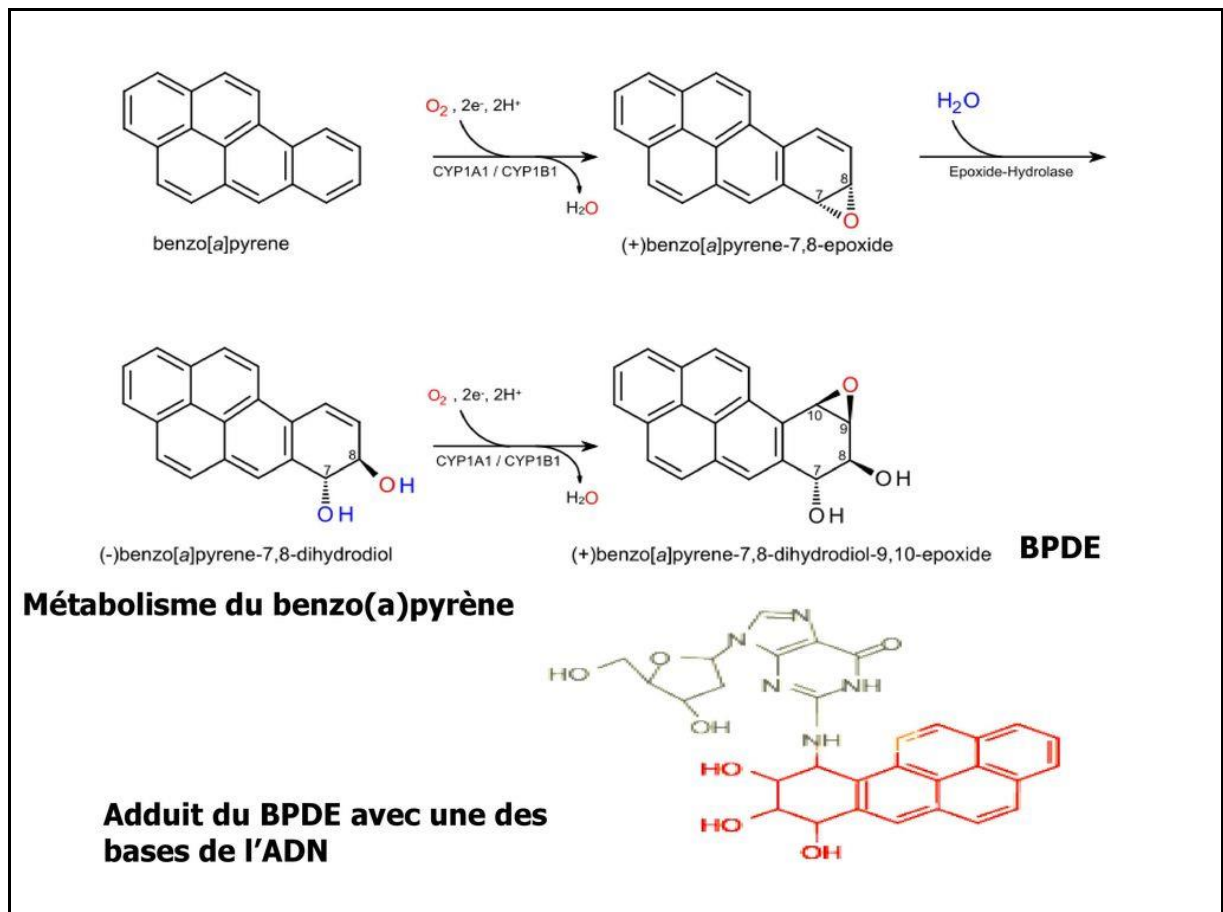


Figure 1 : Mécanisme de formation de BaPe à partir de BaP dans un processus enzymatique.
En bas : Réaction entre la guanine et le 7,8-dihydroxy-9,10-époxy-benzo [a] pyrène

En raison des liaisons π conjuguées dans dérivé du BaP, les réactions de cycloaddition peuvent être l'une de leurs réactions importantes ¹⁰.

INTRODUCTION GENERALE

Les NPs des **fullerènes** sont une classe d'allotropes de carbone à nanostructure sous forme de sphères creuses, d'ellipsoïdes ou de tubes qui contiennent des systèmes conjugués. Ces molécules ainsi que les nanotubes de carbone ont le potentiel de plusieurs applications en médecine et en nanotechnologie ^{11,12}.

Dans les dernières années il a été démontré que les fullerènes peuvent aider à désactiver le processus cancérigène de certains produits aromatiques tels que le BaP ¹³. Cette propriété est encouragée par la grande quantité de doubles liaisons conjuguées et orbitales moléculaires inoccupées (LUMO) ¹⁴, ce qui rend cette molécule un agent électrophile important. Cette propriété a été étudiée en 1991 pour la première fois ¹⁵ et également confirmée expérimentalement dans l'agent de protection du foie ¹⁶ et la thérapie anticancéreuse ¹⁷⁻²⁰.

Étant donné que les fullerènes sont insolubles dans les milieux aqueux, les chercheurs ont mis aux points certaines méthodes pour surmonter ce problème dans les applications biologiques. L'une de ces méthodes consiste à attacher des groupes fonctionnels polaires tels que l'hydroxyle, l'acide carboxylique, l'acide aminé et d'autres groupes pour augmenter la **solubilité** du fullerène ¹⁷⁻²⁰.

L'objectif principal de ce travail est d'examiner, en utilisant la méthode DFT, la **cycloaddition** [2+2] des fullerènes avec la molécule d'époxyde ²¹, qui se forme dans la première étape du mécanisme cancérogène du BaP. En formant ce nouveau complexe, la molécule ne peut réagir avec aucun autre fragment d'ADN ; par conséquent, le processus mutagène est exclu.

INTRODUCTION GENERALE

Afin de mener cette étude, nous allons procéder selon la démarche ci-dessous :

- i. Etude de l'effet de la fonctionnalisation sur la réactivité des fullerènes en fonction des substituant électro-attracteurs en calculant les indices globaux de la DFT conceptuelle et les Gaps HOMO/LUMO.*
- ii. Etude de la solubilité des dérivés du fullerène dans l'eau qui le solvant biologique en calculant le moment dipolaire de chaque dérivés du fullerène.*
- iii. Etude de l'effet de la fonctionnalisation sur la réactivité locale des fullerènes en fonction des substituant électro-attracteurs en utilisant du modèle polaire basé sur le calcul des indices locaux de la DFT conceptuelle.*
- iv. Etude cinétique et thermodynamique de l'activité anticancéreuse en justifiant que le cycloadduit complexe anticancéreux est favorisé cinétiquement et thermodynamiquement en présence de l'eau comme solvant biologique.*

Le manuscrit de ce mémoire est composé de quatre chapitres :

- Le premier chapitre est consacré à un aperçu sur la nanomédecine computationnelle.
- Dans le deuxième chapitre, nous avons met en évidence du lien entre le fullerène C₆₀ et l'activité anticancéreuse.
- dans le 3^{ème} chapitre nous avons cité quelques théories utilisées pour mener cette étude, ainsi nous avons donné la méthodologie suivie pour déchiffrer les résultats expérimentaux.
- Dans le 4^{ème} chapitre, nous avons présenté les différents résultats obtenus pour notre application effectuée afin de mettre en évidence l'activité anticancéreuse du fullerène vis-à-vis de l'agent mutagène (Benzo alpha pyrène BaP).

Références de l'introduction générale:

- (1) Gelboin, H. V. Benzo [Alpha] Pyrene Metabolism, Activation and Carcinogenesis: Role and Regulation of Mixed-Function Oxidases and Related Enzymes. *Physiol. Rev.***1980**, 60 (4), 1107–1166.
- (2) Wen, S.; Zhao, J.; Sheng, G.; Fu, J. Photocatalytic Reactions of Pyrene at TiO₂/Water Interfaces. *Chemosphere***2003**, 50 (1), 111–119.
- (3) Ueng, T.-H.; Wang, H.-W.; Huang, Y.-P.; Hung, C.-C. Antiestrogenic Effects of Motorcycle Exhaust Particulate in MCF-7 Human Breast Cancer Cells and Immature Female Rats. *Arch. Environ. Contam. Toxicol.***2004**, 46 (4), 454–462.
- (4) International Agency for Research on Cancer. Certain Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Heterocyclic Compounds. *IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risk Chem. Man IARC Sci. Publ.***1972**, 3, 45–268.
- (5) Jeffy, B. D.; Chen, E. J.; Gudas, J. M.; Romagnolo, D. F. Disruption of Cell Cycle Kinetics by Benzo [a] Pyrene: Inverse Expression Patterns of BRCA-1 and P53 in MCF-7 Cells Arrested in S and G₂. *Neoplasia N. Y. NY***2000**, 2 (5), 460.
- (6) Sadikovic, B.; Rodenhiser, D. I. Benzopyrene Exposure Disrupts DNA Methylation and Growth Dynamics in Breast Cancer Cells. *Toxicol. Appl. Pharmacol.***2006**, 216 (3), 458–468.
- (7) Shi, Q.; Wang, L.-E.; Bondy, M. L.; Brewster, A.; Singletary, S. E.; Wei, Q. Reduced DNA Repair of Benzo [a] Pyrene Diol Epoxide-Induced Adducts and Common XPD Polymorphisms in Breast Cancer Patients. *Carcinogenesis***2004**, 25 (9), 1695–1700.
- (8) International Agency for Research on Cancer. *Some Non-Heterocyclic Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Some Related Exposures.*; IARC Press, International Agency for Research on Cancer, 2010; Vol. 92.

INTRODUCTION GENERALE

- (9) Huetz, P.; Poux, V. Carcinogenicity of Benzo [a] Pyrene Diol Epoxide Stereoisomers: A Linear Free Energy Relationship Study. *J. Mol. Struct. THEOCHEM***2006**, 764 (1–3), 167–176.
- (10) Corsaro, A.; Librando, V.; Chiacchio, U.; Pistarà, V. 1, 3-Dipolar Cycloaddition Reactions of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons with 3, 5-Dichloro-2, 4, 6-Trimethyl- and 2, 4, 6-Trimethylbenzotrile Oxide. *Tetrahedron***1996**, 52 (40), 13027–13034.
- (11) Wilson, S. R. Nanomedicine: Fullerene and Carbon Nanotube Biology. In *Perspectives of Fullerene Nanotechnology*; Springer, 2002; pp 155–163.
- (12) Brabec, C. J.; Sariciftci, N. S.; Hummelen, J. C. Plastic Solar Cells. *Adv. Funct. Mater.***2001**, 11 (1), 15–26.
- (13) Bakry, R.; Vallant, R. M.; Najam-ul-Haq, M.; Rainer, M.; Szabo, Z.; Huck, C. W.; Bonn, G. K. Medicinal Applications of Fullerenes. *Int. J. Nanomedicine***2007**, 2 (4), 639.
- (14) Hirsch, A.; Brettreich, M. *Fullerenes: Chemistry and Reactions*; John Wiley & Sons, 2006.
- (15) Krusic, P.; Wasserman, E.; Keizer, P.; Morton, J.; Preston, K. Radical Reactions of C₆₀. *Science***1991**, 254 (5035), 1183–1185.
- (16) Gharbi, N.; Pressac, M.; Hadchouel, M.; Szwarc, H.; Wilson, S. R.; Moussa, F. [60]Fullerene Is a Powerful Antioxidant in Vivo with No Acute or Subacute Toxicity. *Nano Lett.***2005**, 5 (12), 2578–2585. <https://doi.org/10.1021/nl051866b>.
- (17) Jiang, G.; Yin, F.; Duan, J.; Li, G. Synthesis and Properties of Novel Water-Soluble Fullerene–Glycine Derivatives as New Materials for Cancer Therapy. *J. Mater. Sci. Mater. Med.***2015**, 26 (1), 24.

INTRODUCTION GENERALE

- (18) Thotakura, N.; Sharma, G.; Singh, B.; Kumar, V.; Raza, K. Aspartic Acid Derivatized Hydroxylated Fullerenes as Drug Delivery Vehicles for Docetaxel: An Explorative Study. *Artif. Cells Nanomedicine Biotechnol.***2018**, *46* (8), 1763–1772.
- (19) Raza, K.; Thotakura, N.; Kumar, P.; Joshi, M.; Bhushan, S.; Bhatia, A.; Kumar, V.; Malik, R.; Sharma, G.; Guru, S. K. C60-Fullerenes for Delivery of Docetaxel to Breast Cancer Cells: A Promising Approach for Enhanced Efficacy and Better Pharmacokinetic Profile. *Int. J. Pharm.***2015**, *495* (1), 551–559.
- (20) Hsieh, F.-Y.; Zhilenkov, A.; Voronov, I.; Khakina, E.; Mischenko, D.; Troshin, P. A.; Hsu, S. Water-Soluble Fullerene Derivatives as Brain Medicine: Surface Chemistry Determines If They Are Neuroprotective and Antitumor. *ACS Appl. Mater. Interfaces***2017**, *9* (13), 11482–11492.
- (21) Hajiahmadi, Z.; Tavangar, Z.; Behzadi, H. A DFT Study of the Reaction between Benzopyrene Epoxide and C60 Derivatives as Possible Anticancer Activity. *Polycycl. Aromat. Compd.***2019**, 1–11.

CHAPITRE I

Nanomédecine computationnelle

Introduction :

La nanotechnologie telle qu'expliquée par Bowman et Hodge n'est pas seulement un domaine d'innovation mais une «famille hétérogène de technologies et d'applications permettant l'exploitation des propriétés des éléments au niveau atomique»¹. Une large gamme de produits utilisés par les consommateurs au quotidien, couvrant différents besoins tels que l'alimentation, les cosmétiques, les produits pharmaceutiques, les machines, le stockage d'énergie et d'autres domaines également, incorporent la nanotechnologie. La médecine est l'un des domaines d'application les plus prometteurs de la nanotechnologie. L'application de nanoparticules à usage médical peut être regroupée dans un domaine qui s'appelle nanomédecine. Ce domaine peut bénéficier à des innovations dans plusieurs secteurs tels que le développement de médicaments, l'administration de médicaments, le diagnostic et de nouvelles façons de traiter la maladie.

Les nanoparticules sont souhaitables pour les applications biomédicales en raison de leurs propriétés chimiques et physiques distinctives, qui facilitent le ciblage de types de cellules spécifiques, améliorent la pharmacocinétique et la biodisponibilité, et améliorent la détection du signal^{2,3}. De nombreux médicaments à base de nanoparticules pour différentes maladies sont actuellement en cours d'élaboration de médicaments⁴, pour le traitement de différents cancers⁵. Les thérapies à base de nanoparticules ne sont pas limitées aux formulations de médicaments à base de nanoparticules; l'hyperthermie à base de nanoparticules⁶ est un domaine de recherche de plus en plus important dans le traitement du cancer, dans lequel les nanoparticules administrées à une tumeur sont chauffées afin de tuer les cellules cancéreuses⁷.

Ces avancées démontrent que des progrès considérables ont été accomplis en nanotechnologie et biotechnologie au cours des dernières années. Cependant, plusieurs défis

clés sont également apparus, y compris la nécessité d'une meilleure compréhension du comportement des nanoparticules in vivo et le développement d'une thérapeutique des nanoparticules plus efficace⁷. Les efforts de calcul deviennent un outil important pour relever ces deux défis, ainsi que pour faciliter et accélérer généralement la traduction basée sur les nanotechnologies. Par exemple, la «nanoinformatique» est apparue comme un nouveau domaine de recherche qui couvre la gestion des données brutes (c'est-à-dire les nomenclatures et la classification des nanomatériaux, tels que les points quantiques), analyse des données dérivées des applications biomédicales (c.-à-d. traitement et exploration de données de l'imagerie à base de nanoparticules) et simulation des interactions des nanoparticules avec les systèmes biologiques⁸. La **figure 1** illustre l'intégration de la biologie, de la nanotechnologie et de l'informatique pour former la base de la nanomédecine informatique.

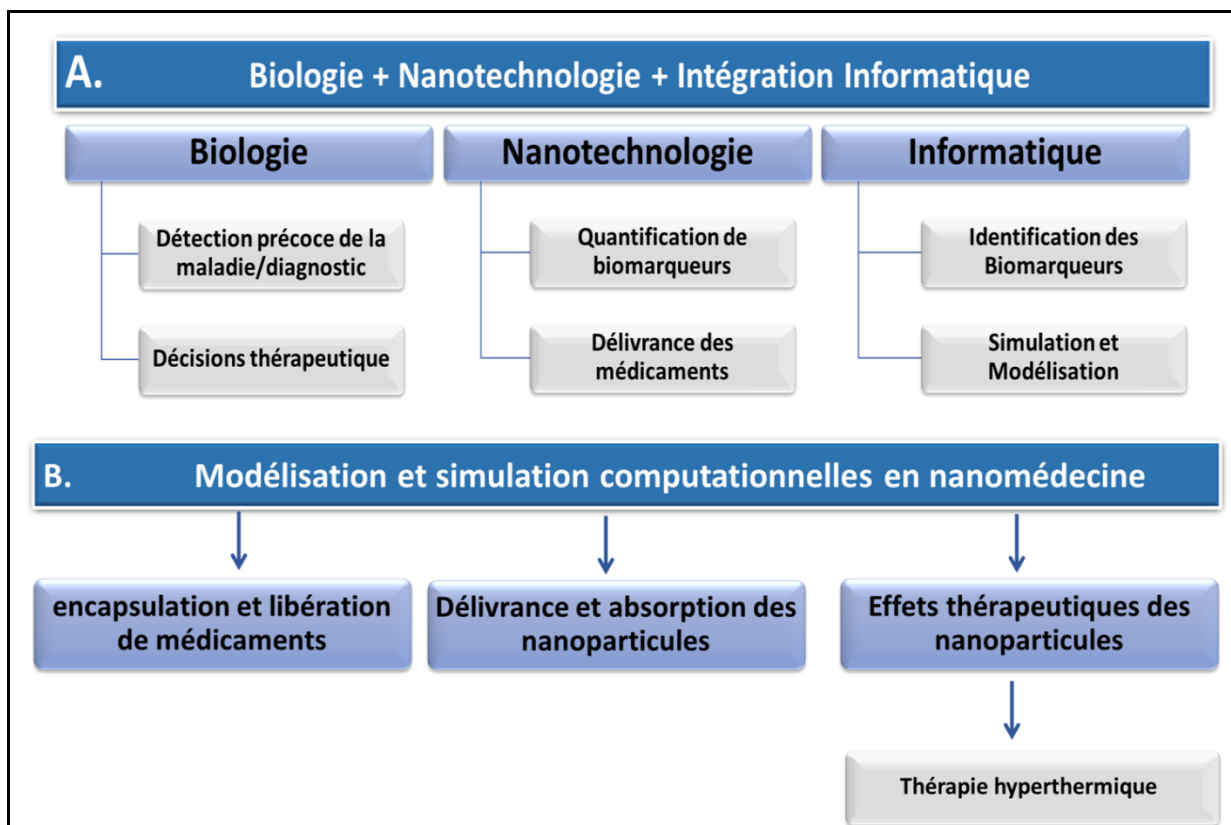


Figure 1 : Méthodes de calcul pour la nanomédecine

Les méthodes informatiques sont essentielles dans l'application des nanotechnologies pour résoudre les problèmes biologiques. Afin de détecter et de traiter efficacement la maladie, l'identification de biomarqueurs spécifiques ou de cibles de nanodrogue qui minimisent les réactions indésirables et les effets secondaires tout en maximisant l'efficacité thérapeutique est nécessaire⁵.

La difficulté et la complexité de ce sujet de discussion et de la question de recherche conduisent à de multiples sous-questions auxquelles il faut répondre pour pouvoir donner une clarification complète à la question de notre recherche.

- **Qu'est-ce que la nanotechnologie computationnelle ?**
- **Qu'est-ce que la nanomédecine computationnelle ?**
- **Comment la nanomédecine computationnelle défie le régime actuel ?**
- **...etc.**

1. Définition de la nanoscience et de la nanotechnologie

Le préfixe « nano » fait référence à un préfixe grec signifiant « nain » ou quelque chose de très petit et représente un millième de millionième de mètre (10^9 m). Il faut distinguer la nanoscience, et nanotechnologie. La nanoscience est l'étude des structures et des molécules à des échelles de nanomètres variant entre 1 et 100 nm, et la technologie qui l'utilise dans des applications pratiques telles que les dispositifs, etc. s'appelle la nanotechnologie ². À titre de comparaison, il faut se rendre compte qu'un seul cheveu humain a une épaisseur de 60 000 nm et que la double hélice d'ADN a un rayon de 1 nm (**figure 2**) ³. Le développement de la nanoscience peut être retracé à l'époque des Grecs et de Démocrite au 5^{ème} siècle avant JC, lorsque les scientifiques ont examiné la question de savoir si la matière est continue, et donc infiniment divisible en plus petits morceaux, ou composée de petites particules indivisibles et indestructibles, que les scientifiques appeller des atomes.

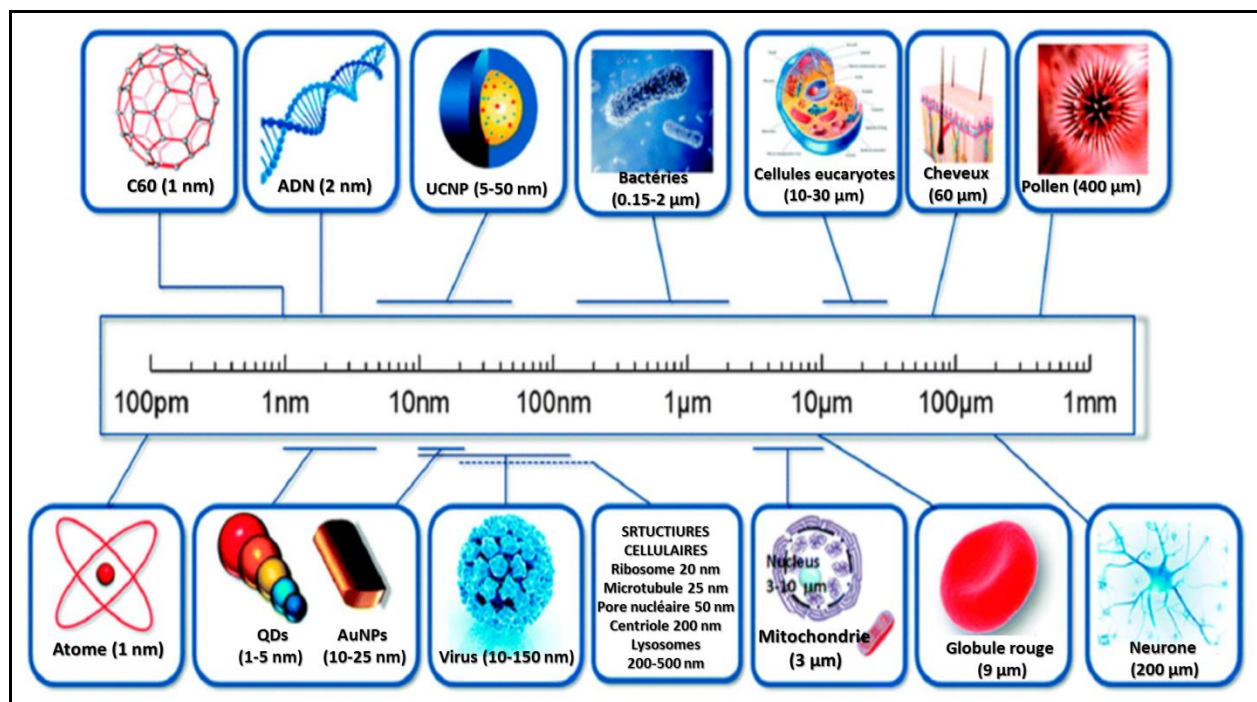


Figure 2 : Une comparaison des tailles de nanomatériaux.

Ce qui donne à la nanotechnologie sa célébrité, c'est peut-être le fait que tous les nanomatériaux sont de composition identique à leurs modules en vrac ; bien qu'ils présentent des propriétés qui sont plus attribuables à la mécanique quantique que le comportement newtonien conventionnel. Cela est dû au rapport extrêmement élevé de la surface au volume des nanomatériaux, démontré sur **la figure1 et2**, qui augmente de façon exponentielle par rapport à la diminution de la taille des particules. Cette augmentation de la surface s'accompagne également d'une augmentation des atomes de surface, qui sont des atomes moins liés de manière rigide qui, par conséquent, sont plus disposés à réagir avec leur environnement. L'ampleur de cette diminution de taille permet également aux nanoparticules d'atteindre des recoins physiologiques inaccessibles aux molécules classiques. Les «recoins» d'intérêt pour la thérapeutique sont la barrière hémato-encéphalique^{9,10}, et les testicules sanguins^{11,12}, tous deux notoirement difficiles à contourner et la délivrance de traitements à

ces deux organes vitaux est donc restée un défi pour la science moderne. La petite taille des nanoparticules leur permet de naviguer dans les jonctions serrées qui ont été imperméables à tant d'autres traitements. Ce phénomène a été exploité pour créer certaines des innovations les plus notables en nanomédecine¹³.

1.1 Différentes possibilités de synthèse de nanostructures

Après que Feynman eut découvert ce nouveau domaine de recherche qui a attiré l'attention de nombreux scientifiques, deux approches ont été développées décrivant les différentes possibilités de synthèse de nanostructures. Ces approches de fabrication se répartissent en deux catégories : de haut en bas et de bas en haut, qui varient en termes de qualité, de vitesse et de coût ;

- i- L'approche descendante** : elle consiste essentiellement à décomposer le matériau en vrac pour obtenir des nanoparticules. Cela peut être réalisé en utilisant des techniques avancées telles que l'ingénierie de précision et la lithographie qui ont été développées et optimisées par l'industrie au cours des dernières décennies.
- ii- L'approche ascendante** : elle se réfère à la constitution de nanostructures à partir du bas : atome par atome ou molécule par molécule par des méthodes physiques et chimiques qui sont dans une gamme nanométrique (1 nm à 100 nm) en utilisant une manipulation contrôlée d'auto-assemblage d'atomes et de molécules.

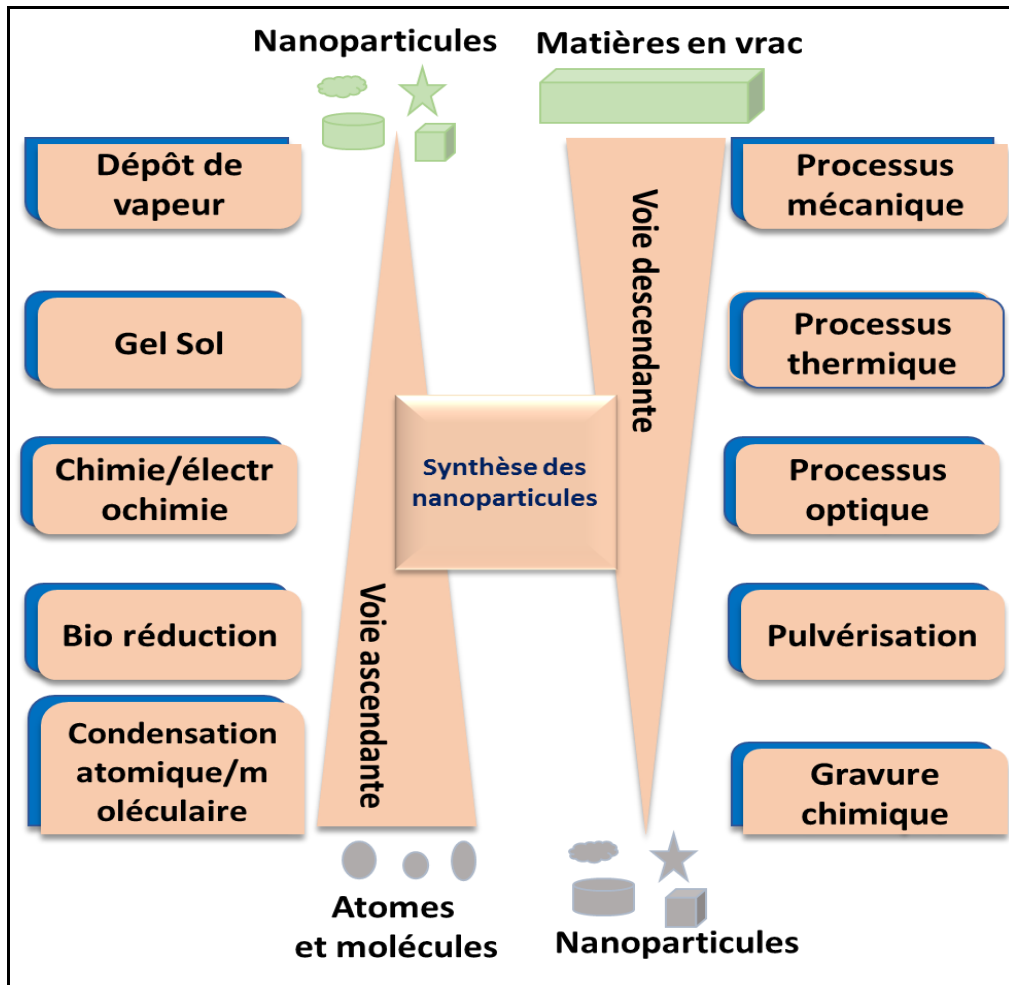


Figure 3 : *Concept de la technologie descendante et ascendante : différentes méthodes de synthèse des nanoparticules.*

1.2. La nanotechnologie computationnelle :

La nanotechnologie computationnelle est une branche de la nanotechnologie qui s'intéresse au développement et à l'utilisation de modèles informatiques pour comprendre, analyser et prédire le comportement ou les propriétés des systèmes pertinents pour la nanotechnologie^{14, 15}.

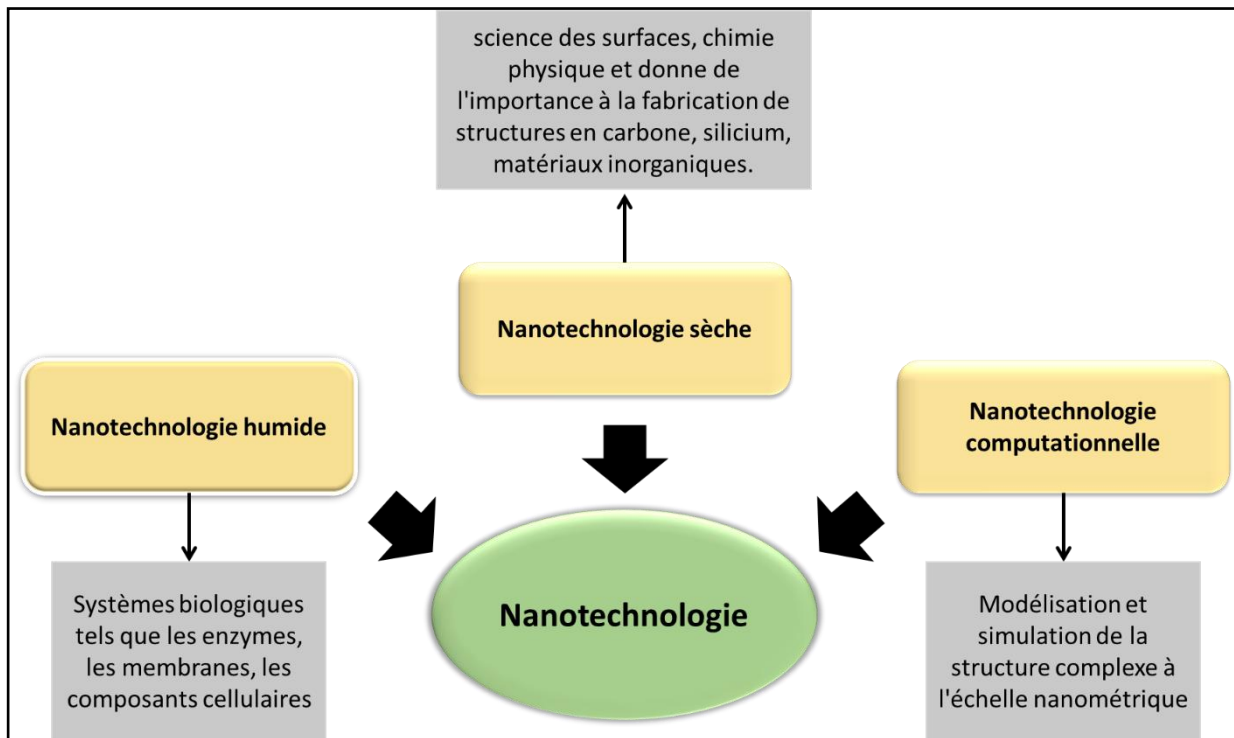


Figure 4 : les différents types de la nanotechnologie

1.3. Nanomédecine computationnelle

La nanomédecine en tant que terme comprend les produits, les propriétés et les processus à l'échelle nanométrique. Trouver une définition de la nanomédecine n'est pas une tâche facile dans la mesure où elle est de nature hybride, combinant une variété de domaines scientifiques tels que la chimie, la biologie, les mathématiques et l'ingénierie. Pourtant, il n'y a pas de définition commune de la nanomédecine. Selon l'European Science Foundation (ESF) Nanomédecine : « *la nanomédecine est l'application de la nanotechnologie à la santé. Il exploite les propriétés physiques, chimiques et biologiques améliorées et souvent nouvelles des matériaux à l'échelle nanométrique. La nanomédecine a un impact potentiel sur la prévention, le diagnostic précoce et fiable et le traitement des maladies* »¹⁶.

L'avènement du 21^{ème} siècle est sur le point d'apporter de grands changements au secteur médical. La nanomédecine devrait contribuer de manière significative à cette direction car elle porte de grands espoirs dans la guérison des maladies mortelles et devrait changer les soins de santé. La nanomédecine peut apporter des améliorations significatives dans des secteurs tels que les techniques de diagnostic et d'imagerie, les implants, les capteurs, les biomarqueurs, la nano-biopsie, le développement de médicaments et les systèmes d'administration de médicaments, ciblage passif et actif, cellules souches et biomatériaux. Des avancées scientifiques possibles peuvent être réalisées dans le domaine du traitement du cancer, de l'ingénierie tissulaire et de la médecine régénérative.

La **nanomédecine computationnelle** est le développement d'outils de calcul et méthodologies pour la modélisation et la simulation et la mise en place de stratégies d'interprétation de l'information générée après l'interaction d'organismes spécifiques avec ces nanosystèmes. A cet effet, une approche bioinformatique (bases de données / -omiques) et chimie computationnelle (conception / modélisation / simulation) peut être utilisée pour évaluer les nanosystèmes pour la nanomédecine en thérapie et en diagnostic. Initialement, ce domaine était inexploité en raison de la nature complexe des systèmes biologiques et pharmacologiques, mais aussi en raison de l'expertise et des efforts interdisciplinaires requis pour formuler des modèles informatiques pour des phénomènes complexes à l'échelle nanométrique¹⁷.

1.3.1. Comment la nanomédecine computationnelle défie le régime actuel ?

L'approche informatique est importante dans les premières étapes du développement d'un projet à l'échelle nanométrique. Il peut être utilisé comme technique prédictive en cours pour concevoir des systèmes de nano-transport pour un médicament ou des dispositifs moléculaires spécifiques^{17,18}. De nos jours, les grands systèmes moléculaires sont utilisés

comme véhicules ou plates-formes de transport car ils peuvent être modifiés avec divers groupes chimiques, ce qui confère solubilité, affinité et sélectivité pour des sites spécifiques d'une cellule¹⁷⁻¹⁹.

La nanoinformatique fait référence à l'utilisation des techniques informatiques pour analyser et traiter les informations sur la structure et les caractéristiques physico-chimiques des nanoparticules, leurs environnements et applications. La **figure 5** représente schématiquement certaines de ses relations avec les disciplines connexes.

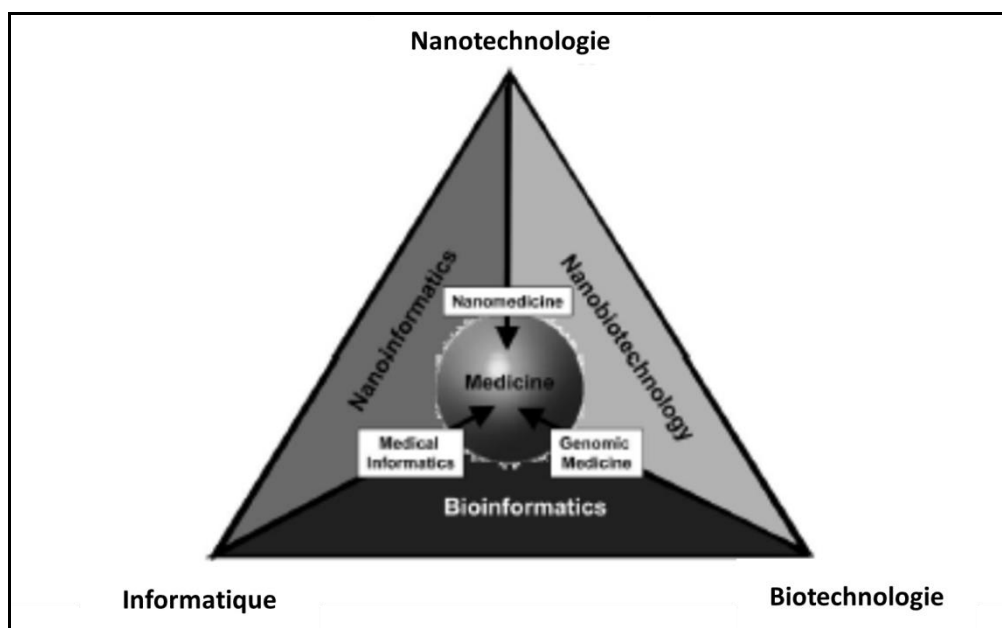


Figure 5 : Relations de la nanoinformatique avec d'autres disciplines étroitement liées.

Les modèles informatiques ont montré beaucoup d'intérêts ces dernières années pour prédire l'efficacité, la toxicité et la distribution de petites molécules et ont déjà été utilisés avec succès pour des formulations traditionnelles lors du développement de nouveaux produits et pour répondre à des questions cliniques après l'homologation. Les plates-formes informatiques offrent la possibilité de prédire les points finaux pertinents et de simuler divers scénarios, offrant une sélection rationnelle des candidats prometteurs. A construction de modèles et les analyses théoriques et informatiques systématiques deviendront des outils

CHAPITRE I : NANOMEDECINE COMPUTATIONNELLE

importants pour l'avancement et réalisation clinique des nanomédecines. Théorique et informatique les scientifiques devraient concentrer leurs efforts sur trois défis techniques majeurs qui limitent gravement l'intégration clinique des nanomédecines: améliorer la charge et l'encapsulation stable des agents thérapeutiques tout en diminuant la libération non contrôlée dans la circulation sanguine et en facilitant la libération sur commande; contrôler l'adsorption des protéines sanguines tout en limitant la reconnaissance par les cellules du système immunitaire et des effets indésirables et en améliorant le ciblage moléculaire; et maximiser l'accumulation sur les sites de la maladie et moduler le sang^{20, 21}.

A Titre d'exemple, La nanomédecine computationnelle peut modéliser des nanomédicaments qui peuvent fournir plusieurs molécules médicamenteuses permettant des thérapies combinées. Dans ce cas, Les simulations moléculaires peuvent être utilisées pour maximiser l'efficacité du chargement de médicament tout en assurant une libération contrôlée du médicament sur le site malade. Lors de l'injection dans la circulation sanguine, les nanomédecines sont couvertes par une variété de protéines (corona de protéine). La protéine corona conçue in silico pourrait minimiser la reconnaissance et la séquestration par les cellules immunitaires avec le potentiel d'augmenter l'efficacité du ciblage. Accumulation au niveau de la cible biologique: modèles de calcul hiérarchiques, intégrant des méthodes basées sur les particules et des approches quantiques peuvent être développées pour optimiser la taille, la forme, les propriétés de surface et rigidité mécanique des nanomédicaments pour une accumulation maximale sur le site malade et une séquestration minimale en filtrant les organes du système réticulo-endothélial (**Figure 7**)²².

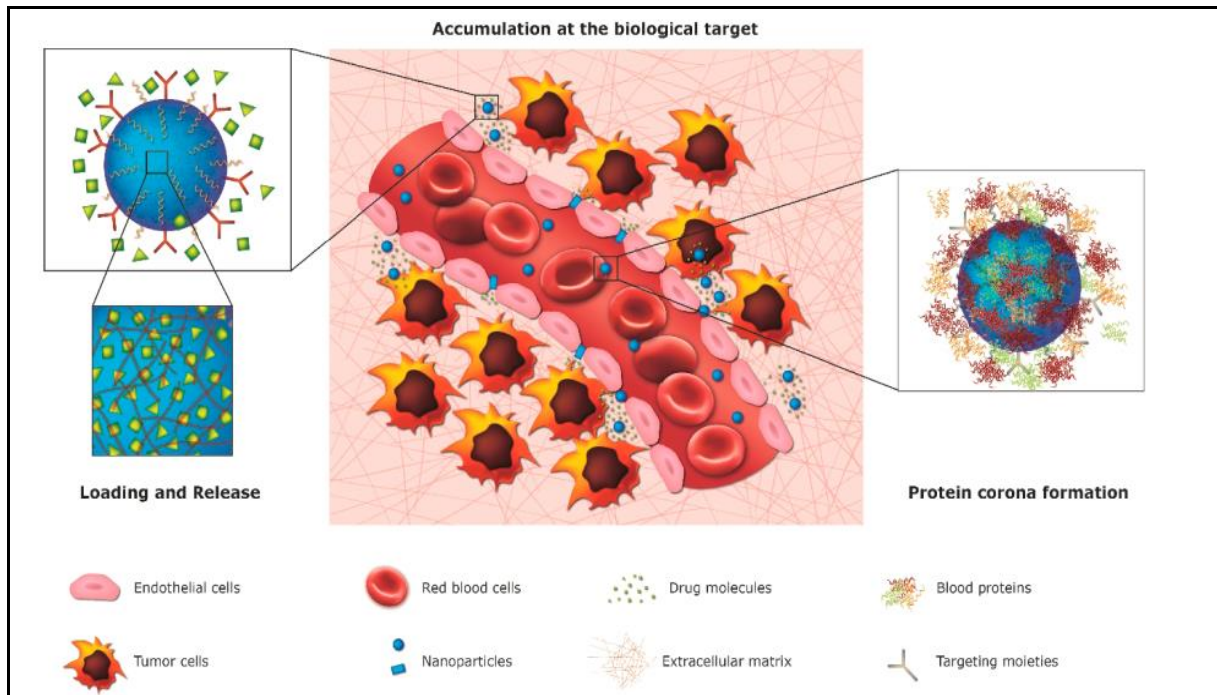


Figure 7 : Défis techniques pour les en bioinformatique nanomédecine computationnelle.

2. Mutation vers la nanobiotechnologie et la nanomédecine :

À partir de la nécessité d'extraire, de traiter, d'analyser, d'évaluer et de visualiser les informations générées en nanomédecine au niveau clinique, de nouvelles exigences ont émergé pour l'informatique biomédicale (IMC). Ces nouveaux défis seront résolus par l'utilisation de la nanoinformatique et des technologies de convergence (NBIC)²³, en particulier les technologies de l'information et des communications (TIC)²⁴. En même temps, la bioinformatique (bases de données / -omiques) et la chimie computationnelle (conception / modélisation / simulation) peuvent être utilisées pour évaluer les nanosystèmes utilisés pour la nanomédecine en thérapie et en diagnostic. Initialement, ce domaine était inexploité en raison de la nature complexe des systèmes biologiques et pharmacologiques, mais aussi en raison de l'expertise et des efforts interdisciplinaires nécessaires à la formulation de modèles informatiques pour des phénomènes complexes à l'échelle nanométrique¹⁷. L'application des nanosystèmes en médecine personnalisée, tels que les systèmes de livraison de médicaments,

CHAPITRE I : NANOMEDECINE COMPUTATIONNELLE

les nanosystèmes pour diagnostic et nanosystèmes pour la thérapie, nécessite le développement d'outils de calcul et de méthodologies pour sa modélisation et sa simulation. De plus, mise en œuvre de stratégies pour interpréter les informations générées après l'interaction d'organismes spécifiques avec ces nanosystèmes. Des études récentes²⁵ ont établi un schéma où tous les composants mentionnés précédemment converger autour de l'étude d'un système complexe biomédical (voir **figure 8**). De tous ces systèmes complexes émergent plusieurs lignes de recherche nanotechnologique appliquées à la santé, qui peuvent fournir de nouvelles idées et concepts pour résoudre les mécanismes pathologiques et conduire à de nouvelles orientations thérapeutiques.

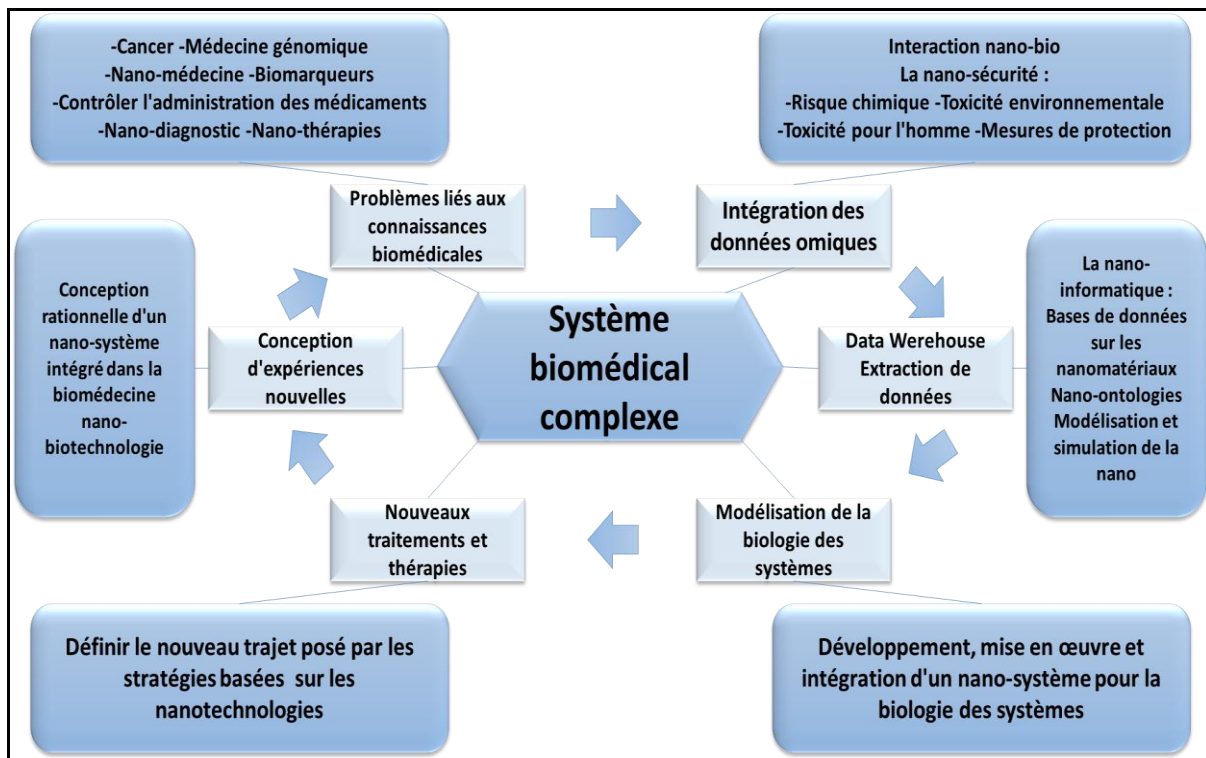


Figure 8 : Schéma de convergence de différentes lignes de recherche de la biomédecine à la nanobiotechnologie autour du système biomédical complexe.

Références du chapitre I:

- (1) Bowman, D. M.; Hodge, G. A. Nanotechnology: Mapping the Wild Regulatory Frontier. *Futures* **2006**, *38* (9), 1060–1073.
- (2) Dean, S.; Mansoori, G.; Fauzi Soelaiman, T. Nanotechnology — An Introduction for the Standards Community. *J. ASTM Int.* **2005**, *2* (6), 13110.
- (3) Gnach, A.; Lipinski, T.; Bednarkiewicz, A.; Rybka, J.; Capobianco, J. A. Upconverting Nanoparticles: Assessing the Toxicity. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44* (6), 1561–1584.
- (4) National Nanotechnology Initiative (NNI). Available Online: [Www.Nano.Gov](http://www.nano.gov) (Accessed on 22 July 2019).
- (5) Allhoff, F. On the Autonomy and Justification of Nanoethics. *NanoEthics* **2007**, *1* (3), 185–210.
- (6) Feynman, R. P. Plenty of Room at the Bottom. 7.
- (7) TANIGUCHI, N. On the Basic Concept of Nanotechnology. *Proceeding ICPE* **1974**.
- (8) Iqbal, P.; Preece, J. A.; Mendes, P. M. Nanotechnology: The “Top-Down” and “Bottom-Up” Approaches. In *Supramolecular Chemistry*; Gale, P. A., Steed, J. W., Eds.; John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, UK, 2012; p smc195.
- (9) UCL Media Relations. Medical Benefits Being Delayed by Slow Uptake of New Medical Technologies. 2008.
- (10) Maglaveras N. Bridging Technology with Therapeutics for Innovative Therapeutics Intervention – a Proposal to the DGRTD HEALTH for Consideration for Future Calls. EAMBES. 2010.
- (11) KAHAN, Dan M., SLOVIC, Paul, BRAMAN, Donald, et al. Nanotechnology Risk Perceptions: The Influence of Affect and Values. Woodrow Wilson International Center for Scholars, 2007, p. 3.

CHAPITRE I : NANOMEDECINE COMPUTATIONNELLE

- (12) Bottini, M.; Rosato, N.; Gloria, F.; Adanti, S.; Corradino, N.; Bergamaschi, A.; Magrini, A. Public Optimism towards Nanomedicine. *Int. J. Nanomedicine***2011**, *6*, 3473–3485.
- (13) Gymrek, M.; McGuire, A. L.; Golan, D.; Halperin, E.; Erlich, Y. Identifying Personal Genomes by Surname Inference. *Science***2013**, *339* (6117), 321–324.
- (14) *Perspectives on the Computer Revolution*, 2nd ed.; Pylyshyn, Z. W., Bannon, L., Eds.; Ablex Pub. Corp: Norwood, N.J, **1989**.
- (15) DREXLER, K. Eric. Rod Logic and Thermal Noise in the Mechanical Nanocomputer. In : Proc. Third Int. Symp. on Molecular Electronic Devices. **1988**.
- (16) NANOMEDICINE, E. Vision Paper and Basis for a Strategic Research Agenda for Nanomedicine. Office for Official Publications of the European Communities; Luxembourg, **2005**.
- (17) Ironi, L.; Tentoni, S. A Model-Based Approach to the Assessment of Physicochemical Properties of Drug Delivery Materials. *Comput. Chem. Eng.***2003**, *27* (6), 803–812.
- (18) Thierry, B. Drug Nanocarriers and Functional Nanoparticles: Applications in Cancer Therapy
<https://www.ingentaconnect.com/content/ben/cdd/2009/00000006/00000004/art00011>
(accessed Mar 31, 2020).
- (19) Kang, B.; Ceder, G. Battery Materials for Ultrafast Charging and Discharging. *Nature***2009**, *458* (7235), 190–193.
- (20) Park, K. Facing the Truth about Nanotechnology in Drug Delivery. *ACS Nano***2013**, *7* (9), 7442–7447.
- (21) Duncan, R.; Gaspar, R. Nanomedicine(s) under the Microscope. *Mol. Pharm.***2011**, *8* (6), 2101–2141.

CHAPITRE I : NANOMEDECINE COMPUTATIONNELLE

- (22) Huynh, L.; Neale, C.; Pomès, R.; Allen, C. Computational Approaches to the Rational Design of Nanoemulsions, Polymeric Micelles, and Dendrimers for Drug Delivery. *Nanomedicine Nanotechnol. Biol. Med.***2012**, 8 (1), 20–36.
- (23) Rodríguez, A. NBIC-NANO, BIO, INFO, COGNO LA CONVERGENCIA DE TECNOLOGÍAS. *Habana Cuba***2008**.
- (24) Alba, E.; Talbi, E.; Zomaya, A. Y. Guest Editorial: Nature-Inspired Distributed Computing. Elsevier Science Publishers B. V. February 15, 2007.
- (25) Milanesi, L.; Romano, P.; Castellani, G.; Remondini, D.; Liò, P. Trends in Modeling Biomedical Complex Systems. *BMC Bioinformatics***2009**, 10 (12), 11.

CHAPITRE II

Fullerènes et l'activité anticancéreuse

Introduction :

Le cancer est la croissance incontrôlée de cellules anormales dans le corps et est causée par de nombreux facteurs tels que les composés chimiques ou toxiques, les rayonnements ionisants, les agents pathogènes et la génétique humaine ¹. De nombreux médicaments aux effets différents ont été utilisés pour traiter le cancer. Le principal problème de la thérapie anticancéreuse est les effets secondaires importants des médicaments, et ils nécessitent une administration ciblée². Un autre inconvénient du traitement du cancer est la résistance aux médicaments ; par conséquent, il est nécessaire d'utiliser plusieurs médicaments, ce qui augmente encore leurs effets secondaires négatifs.

La nanoparticule du fullerène C₆₀ a récemment été reconnu comme un agent prometteur pour une utilisation dans le traitement anticancéreux^{3,4}. Le fullerène C₆₀ et ses dérivés sont biocompatibles, ne présentent aucun effet toxique sur les tissus normaux à de faibles concentrations, possèdent un fort potentiel anti-radicaux libres et antioxydant⁵⁻⁹ et démontrent un effet protecteur contre la cardio- et l'hépatotoxicité chronique induite par des médicament anticancéreux¹⁰.

L'activité inhibitrice de tumeurs des nanoparticules contenant du fullerène C₆₀ a été étudiée dans des modèles d'hépatocarcinome murin ¹¹ et de cancer colorectal de rat et de carcinome mammaire^{12,13}. Enfin, des résultats récents indiquent que la complexation du fullerène C₆₀ avec un médicament anticancéreux peut être un processus clé conduisant à une altération de l'effet antitumorale du médicament in vitro^{12,14}.

Depuis son invention en 1985, l'équipe de recherche Kroto / Smalley a fait une découverte importante d'une troisième allotropie de carbone consistant en soixante atomes de carbone parfaitement symétriques (C₆₀) (**figure 1**)¹⁵.

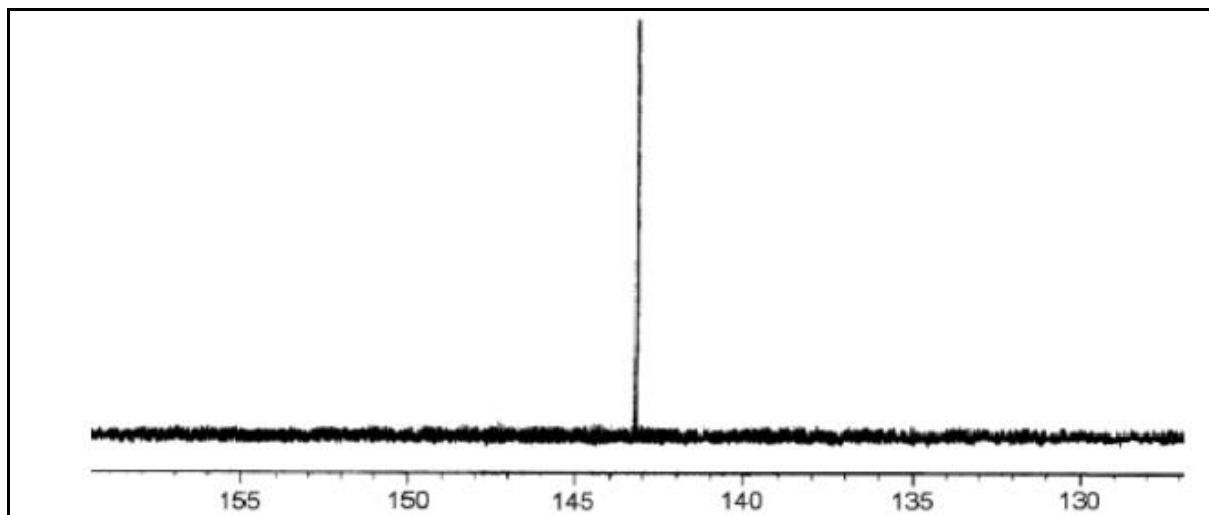


Figure 1 : Spectre RMN du C₆₀

La première production en grammes de C₆₀ a été effectuée à l'Université de l'Arizona en 1990 par l'équipe de recherche Kretschmer / Hoffman¹⁶. La première image du C₆₀, avec une résolution atomique, a été prise à l'Université de Belgrade en 1992 par l'équipe de recherche Koruga / Hameroff (**Figure 2**)¹⁷. Depuis lors, des fullerènes ont été découverts dans la nature¹⁸, et il a récemment été prouvé qu'ils existaient dans les espaces interstellaires^{18,19}.

Le fullerène ou C₆₀¹⁵ a causé un grand dividende dans le domaine des applications biomédicales, lié à trois propriétés intrinsèques²⁰. La première est traduite par la géométrie tridimensionnelle de la molécule. Le C₆₀ peut enfoncer dans les sites actifs de certaines enzymes, comme par exemple la protéase du VIH, et inhiber leurs activités ; ceci est expliquée par sa taille et de par sa propension à engager les liaisons de type van der Waals,^{21,22}. La deuxième propriété est liée à la capacité du C₆₀ à inciter la formation d'oxygène singlet, après excitation par la lumière²³. Aussi, certains de ses dérivés ont été présentés pour la thérapie photo-dynamique²⁰. Enfin, la troisième propriété est tout simplement liée à la réactivité chimique du C₆₀, décrétée par les réactions de cycloaddition. Grâce à ses 30 double-liaisons, le C₆₀ a une affinité incomparable pour les radicaux libres et une électrophilie importante contre les systèmes nucléophiles^{24,25}.

CHAPITRE II : FULLERENES ET L'ACTIVITE ANTICANCERE

Ainsi, plusieurs équipes indépendantes utilisant différents modèles expérimentaux ont proposé plusieurs applications biomédicales potentielles liées à cette propriété. Parmi ces applications, l'hépatoprotection et la neuroprotection sont les plus citées²⁶⁻³⁴. D'autres applications dans le domaine de la lutte contre le stress oxydatif ont été procurées tels que l'inhibition de l'apoptose, la lutte contre le cancer³⁵⁻³⁷. De même, certains dérivés auraient des activités antimicrobiennes³⁸ et antivirales³⁹⁻⁴¹. De ce fait, il n'est point étonnant, d'apprendre que le C₆₀ et ses dérivés peuvent même poursuivre l'espérance de vie dans de nombreux modèles expérimentaux mettant en jeu plusieurs clades^{42,43}.

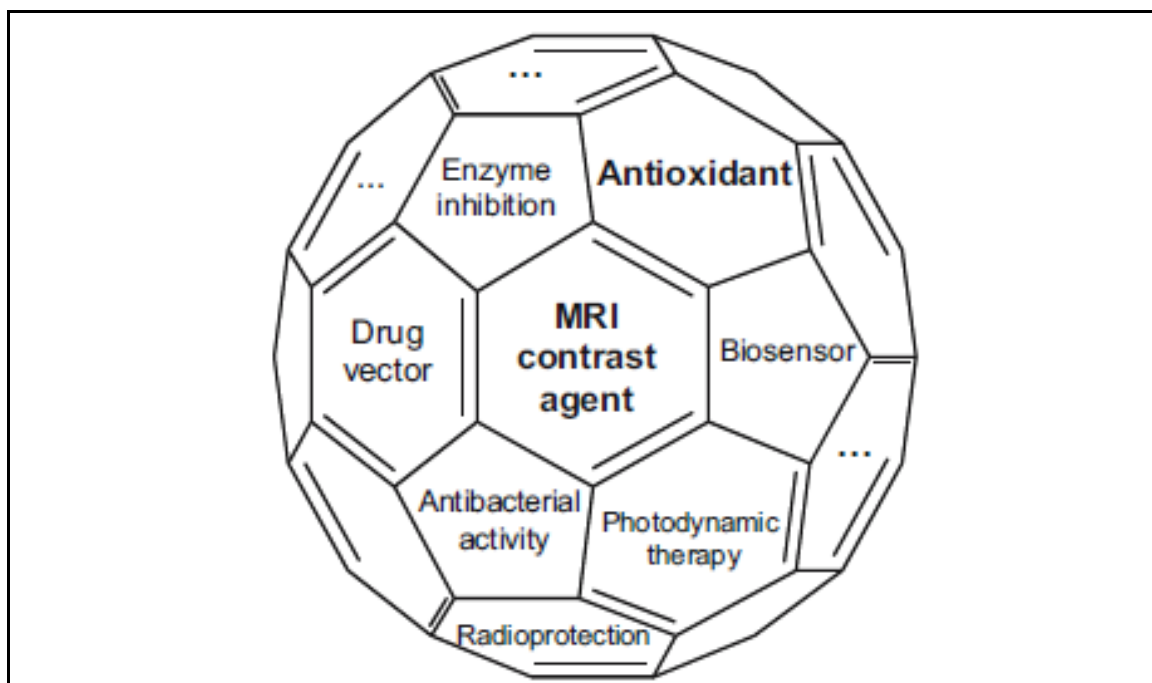


Figure 2 : Applications du fullerène en biomédecine.

Nous débuterons ce chapitre par un rappel de quelques notions concernant les propriétés physico-chimiques du C₆₀ ensuite nous exposons ses applications potentielles dans le domaine biomédical et nous terminant par la description de la relation entre cette molécule et l'activité anticancéreuse.

I. Identité et Propriétés physico-chimique du fullerène :

1. Identité du fullerène C₆₀ :

Le buckminsterfullerene est la plus petite molécule du fullerène contenant des cycles pentagonaux et hexagonaux. Il est également le plus courant en termes d'occurrence naturelle, car il peut souvent être trouvé dans la suie. La famille des fullerènes est nommée d'après buckminsterfullerene (C₆₀), le membre le plus célèbre, qui à son tour est nommé d'après Buckminster Fuller. Les fullerènes fermés, en particulier C₆₀, sont également appelés officieusement buckyballs pour leur ressemblance avec le ballon standard de football d'association ("soccer"). Les fullerènes fermés imbriqués ont été appelés oignons bucky. Les fullerènes cylindriques sont également appelés nanotubes de carbone ou buckytubes. La forme solide en vrac de fullerènes purs ou mixtes est appelée fullerite.

La formule empirique du buckminsterfullerene est C₆₀ et sa structure est un icosaèdre tronqué, qui ressemble à un ballon de football d'association du type composé de vingt hexagones et douze pentagones, avec un atome de carbone aux sommets de chaque polygone (Figure 3). Le diamètre de van der Waals d'une molécule de buckminsterfullerene est d'environ 1 nanomètre (nm)⁴⁴. Le diamètre de noyau à noyau d'une molécule de buckminsterfullerene est d'environ 0,71 nm.

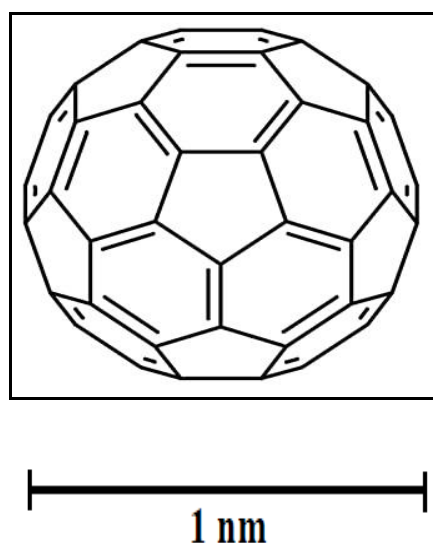


Figure 3 : Structure semi développée du fullerène

La molécule de buckminsterfullerene a deux types de liaisons cycliques [6:6] (entre deux hexagones) peuvent être considérées comme des "doubles liaisons" et sont plus courtes que les liaisons [6:5] (entre un hexagone et un pentagone) (**Figure 4**).

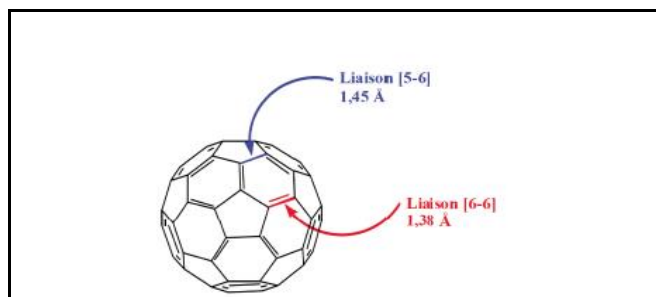


Figure 4 : schématisation de la structure du C₆₀ et de ses deux types de liaisons

2. Structure :

Il existe de nombreux fullerènes, de forme différente, avec des propriétés différentes et plus ou moins stables. Les fullerènes peuvent être synthétisés de plusieurs façons: pyrolyse d'hydrocarbures aromatiques, processus de décharge d'arc, ou tout simplement extraire de la suie⁴⁵. Le processus de décharge d'arc, le plus couramment utilisé, consiste à créer un arc électrique entre deux électrodes de graphite dans une atmosphère contrôlée d'hélium ou d'argon (**Figure 5**).

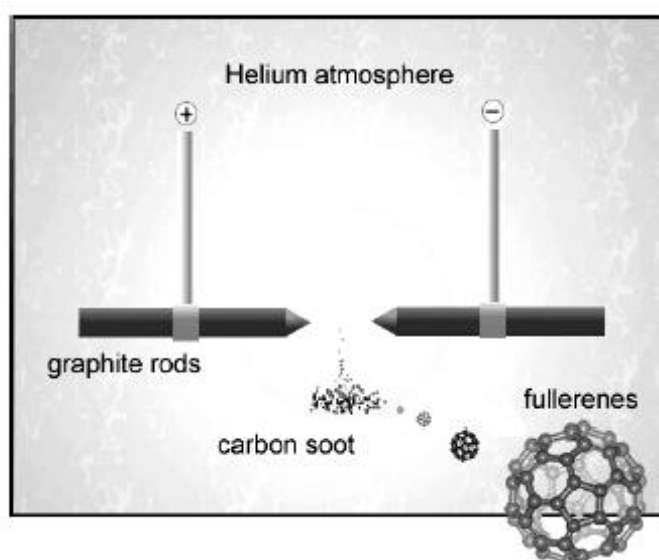


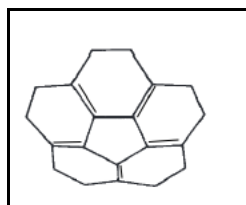
Figure 5: Schematic view of the generation process of the process⁴⁵

Cinq arguments empiriques tirés des spectres de masse et proposés par Kroto⁴⁶ donnent un aperçu de la structure fullerène:

1. Il doit être conforme aux règles de valence des atomes de carbone. Chaque carbone établit une liaison avec trois voisins formant 3-bond et 1-bond (hybridation sp^2).

2. Les anneaux à trois et quatre chaînons sont instables.

3. Un pentagone entouré d'hexagones est stable. Cette constatation a conduit à la formulation du Règle du Pentagone isolé (DPI) par Kroto :



4. La structure géodésique offre une symétrie et réduit la déformation due à la déformation de l'angle de liaison.

5. Les structures électroniques à coque fermée sont privilégiées.

Douze pentagones sont nécessaires pour fermer la cage et le C_{60} est donc la structure la plus simple qui répond le mieux à ces règles empiriques. Sa géométrie est sphérique. Le C_{70} présente également une bonne stabilité, sa structure est formée de deux moitiés de C_{60} liées par un anneau d'atomes de carbone et il est en forme de ballon de rugby. Les variations possibles sont infinies, des plus simples aux plus exotiques et font des fullerènes une famille riche⁴⁷. En général, les structures fullerènes présentent $2n / (2-10)$ hexagones ($2n$ atomes de carbone). Notez que les nanotubes de carbone à paroi fermée et à pointe fermée ne sont essentiellement que des fullerènes très longs.

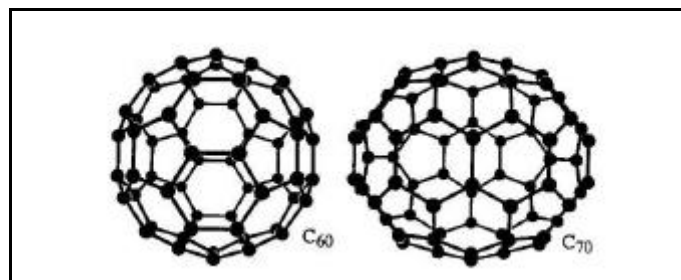


Figure 6 : Structures des fullerènes C₆₀ (gauche) et C₇₀ (droite)

3. Structure électronique et propriétés :

- Structure électronique :

La structure électronique du C₆₀ peut être décrite de plusieurs manières. Une approche physique, tenant compte des symétries, permet le calcul des niveaux d'énergie en accord avec la structure électronique connue⁴⁸. Pour chaque atome de carbone, l'hybridation sp² permet quatre électrons de valence : trois sont engagés dans des liaisons σ et un dans des liaisons π . Les soixante atomes de carbone fournissent 240 électrons de valence mais seulement 60 électrons π du C₆₀ sont réactifs (**Figure 7**).

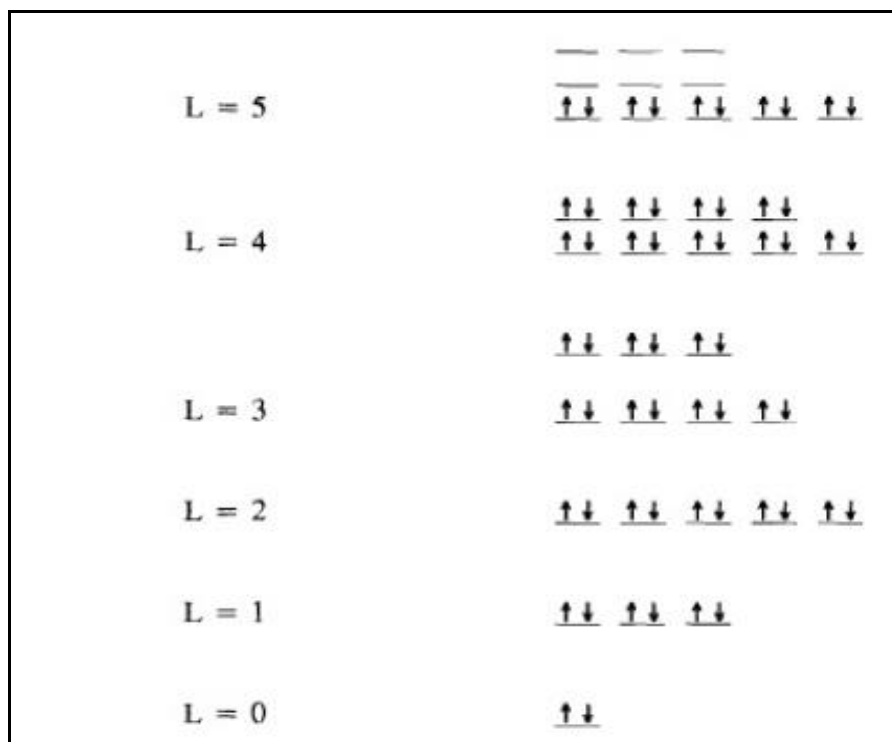


Figure 7 : niveau énergétique du C₆₀

Nous remarquons que le niveau HOMO (highest occupied molecular orbital) est cinq fois dégénéré et que le LUMO (lowest unoccupied molecular orbital) est triplement dégénéré. L'écart d'énergie HOMO-LUMO est de 1.5 eV. Mais pour des raisons symétriques, la matrice de transition entre la HOMO et la LUMO est nulle, l'absorption optique est interdite à cette énergie. Une étude de Kelly et al. sur les transitions optiques⁴⁹ montre une absorption optique à partir de 1.9 eV. Cela aidera à comprendre les propriétés électroniques et la réactivité du C₆₀.

- Propriétés :

Une molécule C₆₀ se condense pour former un solide de molécules faiblement liées. Cet état cristallin est appelé fullerites. Ce solide est cubique, faiblement lié⁵⁰ avec une constante de réseau $a = 14.71 \text{ \AA}$ et électriquement isolant. Elle se présente sous forme de poudre jaune, qui devient rose lorsqu'elle est dissoute dans du toluène. Lorsqu'elles sont exposées à une forte lumière UV, les Buckyballs polymérisent, formant des liaisons entre les boules adjacentes. À l'état polymérisé, le C₆₀ ne se dissout plus dans le toluène. Les études RMN des solvates de benzène C₆₀ montrent une rotation libre à température ambiante⁵¹. À environ -13 °, les billes tournent librement dans leurs positions cristallines⁵². A basse température, leurs mouvements commencent à se limiter à certaines orientations. Finalement, en dessous de -183 °, les balles sont complètement frappées⁵³. Chimiquement, la molécule est assez stable ; briser les billes nécessite une température supérieure à 1000 °. En chauffant le fullerène jusqu'à 1500 ° en l'absence d'air, il se transforme en graphite.

II. Types de Fonctionnalisation du fullerène :

Les principaux problèmes concernant l'utilisation des fullerènes étaient leur insolubilité dans les solvants polaires, ainsi que la formation d'agrégats dans les solvants

aqueux. Cependant, ces problèmes ont été résolus grâce à une série de modifications chimiques des molécules de fullerène. Par conséquent, la fonctionnalisation dite exo et endoédrique est effectuée (**Figure 8**).

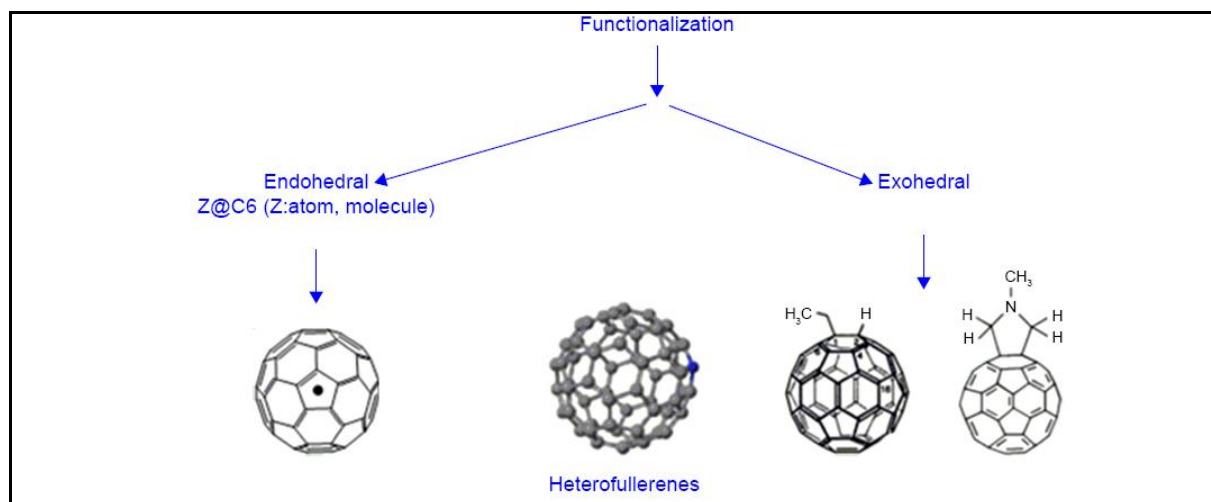


Figure 8 : Types de fonctionnalisation du fullerène

Certaines des espèces de fullerènes importantes sont les suivantes :

- Fullerènes dopés par les alcalins :

La molécule du fullerène étant hautement électro-négative, elle forme facilement des composés avec des atomes donateurs d'électrons, les exemples les plus courants étant les métaux alcalins ⁵⁴. Cette réaction conduit à la production d'une classe intéressante de composés appelés fullerides dopés aux alcalins, dans lesquels les atomes de métaux alcalins remplissent l'espace entre les Buckyballs et donnent un électron de valence à la molécule C₆₀ voisine. Si les atomes alcalins sont le potassium ou le rubidium, les composés sont supraconducteurs et ils conduisent un courant électrique sans aucune résistance à des températures inférieures à 20-40 K⁵⁵, par exemple K₃C₆₀, Rb₃C₆₀.

- Fullerènes endoédriques

Puisque les fullerènes sont cavité avec une coquille fermée d'atomes de carbone, il est possible d'encapsuler un autre atome à l'intérieur. Cette classe de dérivés du fullerène est connue sous le nom de fullerènes endoédriques. Lorsque l'atome piégé à l'intérieur est un métal, ils sont appelés métallofullerènes⁵⁶. Même si le C₆₀ est le fullerène le plus courant, ceux de matériaux endoédriques ont été synthétisés en utilisant le C₆₀ comme molécule de cage, la raison étant la petite taille de la molécule. La plupart des matériaux endoédriques sont fabriqués à partir des alcalins de petite taille comme le Lithium ou à partir des plus volumineux comme les fullerènes C₈₂, C₈₄ ou même supérieurs. Les atomes qui forment des composés endoédriques stables comprennent le lanthane, l'yttrium, le scandium et certains des gaz nobles⁵⁷. Comme il est très difficile d'ouvrir des molécules de cage de carbone pour enfermer un atome étranger à l'intérieur, le matériau endoédrique doit être synthétisé lors de la formation de la cage elle-même⁵⁸. (La notation acceptée pour les matériaux endoédriques consiste à utiliser le symbole @ pour montrer que le premier matériau est à l'intérieur du second, par exemple, La @ C₈₂ et Sc₂ @ C₈₄.)

- Fullerènes exohédriques

La plus importante et la plus polyvalente de toutes les espèces de fullerènes est les fullerènes exohédriques ou dérivés de fullerènes, qui sont des molécules formées par une réaction chimique entre les fullerènes et d'autres groupes chimiques. Les dérivés du fullerène sont également connus sous le nom de fullerènes fonctionnalisés. Les fullerènes possédant le système π conjugué des électrons, deux types principaux de transformations chimiques primaires sont possibles à la surface du fullerène: les réactions de cycloaddition ([2+2], [4+2], [3+2]...etc.) et les réactions d'oxydoréduction, qui conduisent respectivement à des adduits et des sels exohédriques covalents (**Figure 9**)⁵⁸. Les fullerènes étant insolubles dans

l'eau, de nombreux dérivés de fullerènes ont été synthétisés avec un profil de solubilité amélioré.

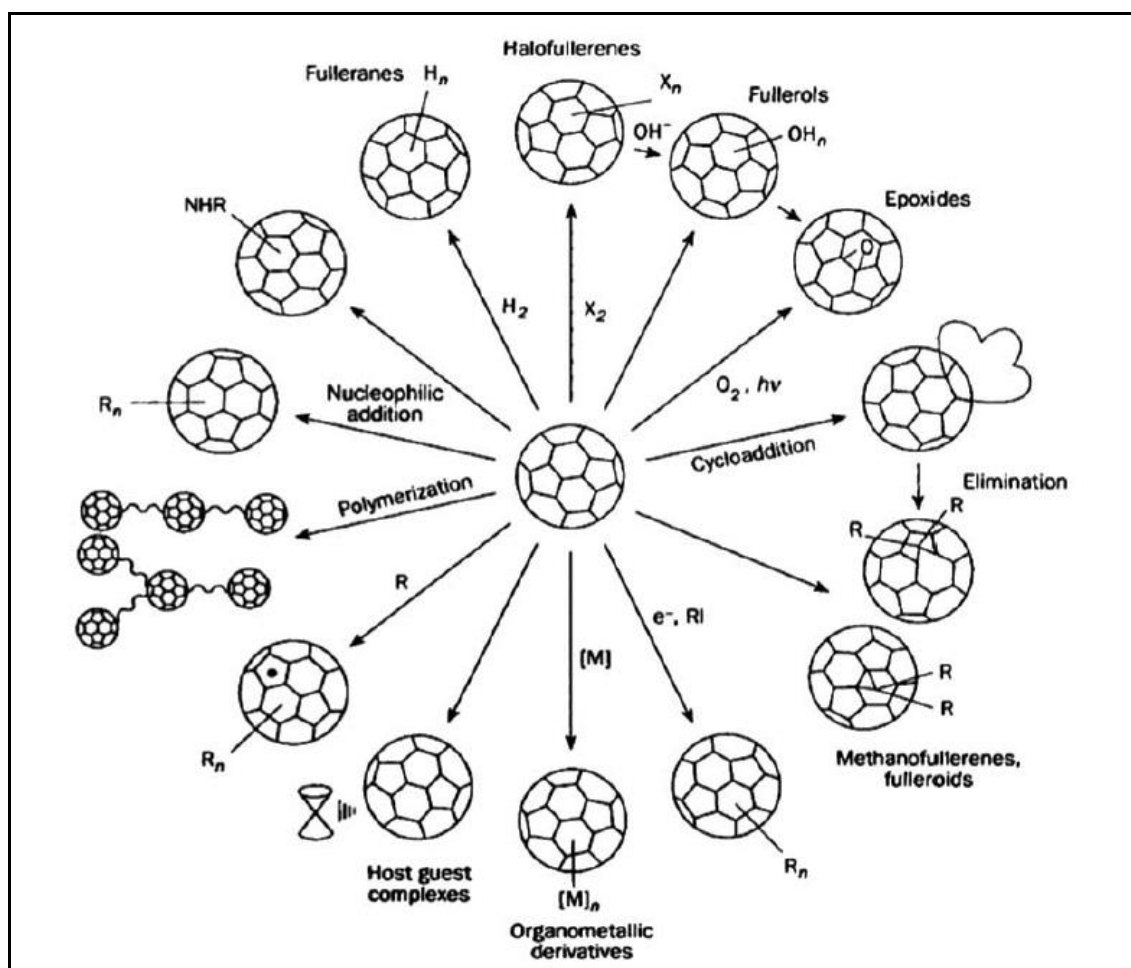


Figure 9 : réactivité chimique du fullerène

III. Pourquoi le fullerène comme inhibiteur du mécanisme cancérigène ?

III.1. Définition du mécanisme cancérigène :

Le cancer est la croissance incontrôlée de cellules anormales dans le corps. Le cancer se développe lorsque le mécanisme de contrôle normal du corps cesse de fonctionner. Les vieilles cellules ne meurent pas et se développent hors de son contrôle, formant de nouvelles cellules anormales. Ces cellules supplémentaires peuvent former une masse de tissu, appelée tumeur. Certains cancers, comme la leucémie, ne forment pas de tumeurs.

CHAPITRE II : FULLERENES ET L'ACTIVITE ANTICANCERE

Les cellules ont de nombreux mécanismes différents pour limiter la division cellulaire, réparer les dommages à l'ADN et prévenir le développement d'un cancer. Pour cette raison, on pense que le cancer se développe dans un processus en plusieurs étapes, dans lequel plusieurs mécanismes doivent échouer avant qu'une masse critique soit atteinte et que les cellules deviennent cancéreuses. Plus précisément, la plupart des cancers surviennent lorsque les cellules acquièrent une série de mutations (changements dans l'ADN) qui les font se diviser plus rapidement, échappent aux contrôles internes et externes lors de la division et évitent la mort cellulaire programmée⁵⁹.(Figure 10)

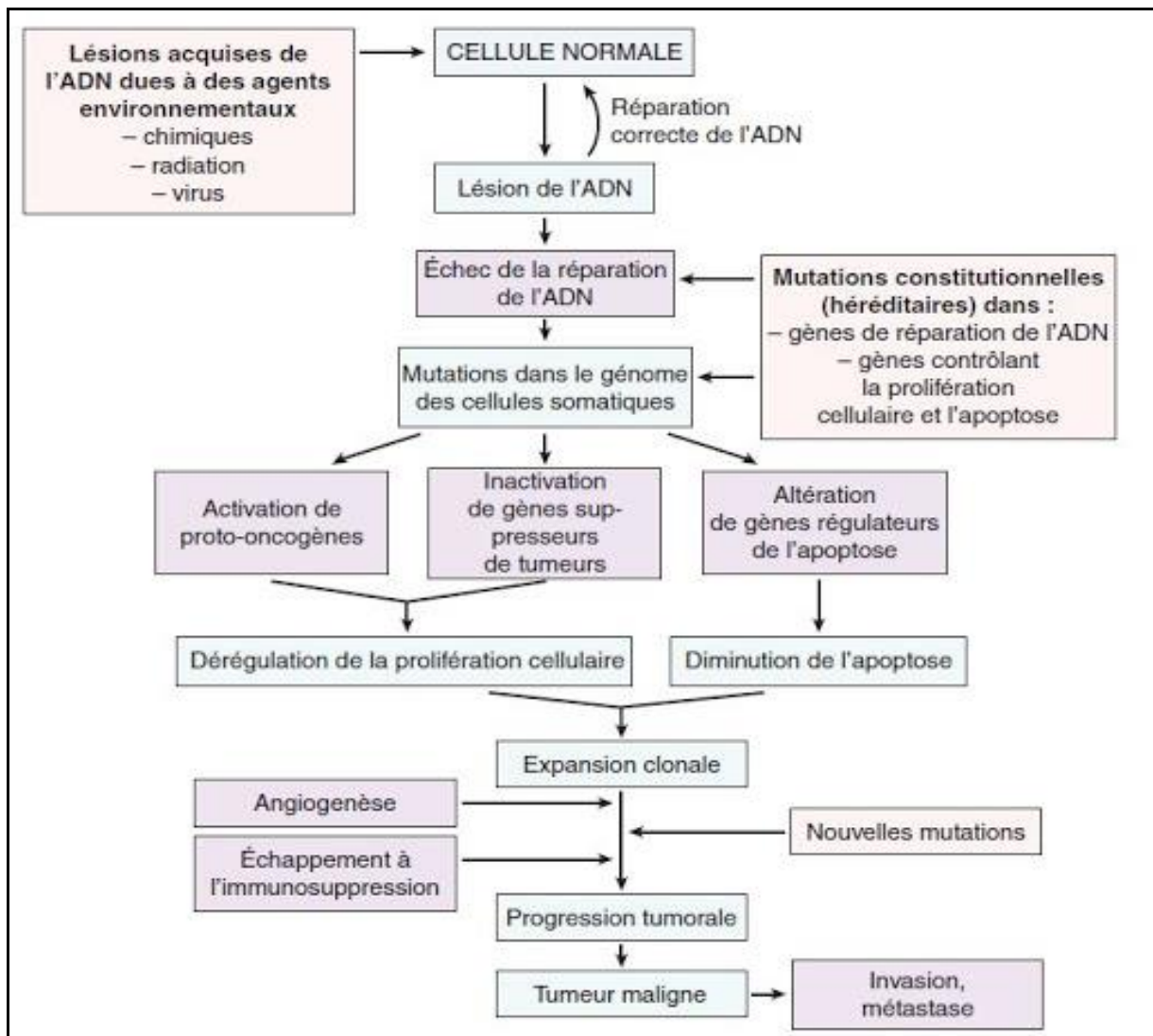


Figure 10 : schémas descriptifs du mécanisme cancérigène

III.2. Fullerène et l'inhibition du cancer :

La découverte des fullerènes a été reconnue comme l'un des événements scientifiques les plus étonnants du 20^{ème} siècle qui a reçu le prix Nobel de chimie en 1996. Les fullerènes non frelatés et leurs dérivés hydrosolubles révèlent être de puissants outils pour inhiber les processus cancérogènes dans les systèmes biologiques^{5,60}. Ceci peut être justifié par le fait que :

- i. Le C₆₀ accepte facilement jusqu'à six électrons⁶¹, en raison de ses LUMO bas et triples dégénérés^{62,63}. L'affinité électronique de C₆₀ peut être expliquée qualitativement en considérant ses nombreuses unités pyracyclène, car celles-ci sont capables de passer d'un système π de $4n$ instable à un système aromatique stable $4n + 2\pi$, lors de la réception de deux électrons⁶⁴.
- ii. La tendance à la pyramidalisation de se produire a stimulé l'intérêt pour les capacités de transfert électronique des fullerènes dans les systèmes biologiques⁶⁵.
- iii. Jusqu'à présent, il a été démontré qu'en raison de sa structure, la forme hydratée du fullerène C₆₀ chimiquement non modifié peut agir simultanément comme un agent antiradical, antioxydant et radio-protecteur⁶¹.
- iv. La structure se compose de 60 atomes de carbone reliés par des liaisons sp^2 qui déterminent sa structure pseudo-aromatique, en raison de la délocalisation d'électrons π sur son noyau de carbone. Cela permet au C₆₀ de réagir facilement avec les radicaux libres d'oxygène⁶¹.
- v. En raison de leur capacité à moduler la mort cellulaire, le buckminsterfullerène (C₆₀) et ses dérivés hydrosolubles, synthétisés en attachant divers groupes fonctionnels

CHAPITRE II : FULLERENES ET L'ACTIVITE ANTICANCERE

(ZOH, ZCOOH, ZNH₂ et autres) à la cage de fullerène, représentent des réactifs prometteurs à la fois pour la cytoprotection et la thérapie anticancéreuse⁶⁶.

- vi.** En raison de sa cage de carbone de taille nanométrique, le fullerène peut être facilement modifié lorsqu'il est juxtaposé au groupe chimique le plus approprié dans le but de développer de nouveaux composés manifestant les fonctions biomédicales souhaitées, C'était parce que le C₆₀ a montré une accumulation plus élevée et une pénétration facile dans le tissu tumoral et un cancer de la peau minimisé chez les souris exposées à la lumière visible⁶⁷.

- vii.** Quand le réactif cancérigène est exposé au fullerène, ce dernier attrape les électrons de l'agent cancérigène, réduisant ainsi la molécule à une espèce d'œstrogène qui n'est pas nocive pour les unités d'ADN. Cette expérience devrait révéler l'activité anticancérigène du fullerène dans des conditions idéales.

Références du chapitre II :

- (1) Sherr, C. J. Cancer Cell Cycles. *Science***1996**, 274 (5293), 1672–1677.
- (2) Torrice, M. Does Nanomedicine Have a Delivery Problem? *ACS Cent. Sci.***2016**, 2 (7), 434–437.
- (3) Prylutska, S. V.; Burlaka, A. P.; Klymenko, P. P.; Grynyuk, I. I.; Prylutsky, Yu. I.; Schütze, Ch.; Ritter, U. Using Water-Soluble C60 Fullerenes in Anticancer Therapy. *Cancer Nanotechnol.***2011**, 2 (1–6), 105–110.
- (4) Ritter, U.; Scharff, P.; Prylutska, S.; Burlaka, A.; Prylutsky Yu, I. Pristine C60 Fullerenes Inhibit The Rate Of Tumor Growth And Metastasis. *Exp. Oncol.***2011**.
- (5) Gharbi, N.; Pressac, M.; Hadchouel, M.; Szwarc, H.; Wilson, S. R.; Moussa, F. [60]Fullerene Is a Powerful Antioxidant in Vivo with No Acute or Subacute Toxicity. *Nano Lett.***2005**, 5 (12), 2578–2585.
- (6) Kolosnjaj, J.; Szwarc, H.; Moussa, F. Toxicity Studies of Fullerenes and Derivatives. In *Bio-Applications of Nanoparticles*; Chan, W. C. W., Ed.; Back, N., Cohen, I. R., Lajtha, A., Lambris, J. D., Paoletti, R., Series Eds.; Advances in Experimental Medicine and Biology; Springer New York: New York, NY, 2007; Vol. 620, pp 168–180. h
- (7) Prylutska, S. V.; Grynyuk, I. I.; Matyshevska, O. P.; Prylutsky, Yu. I.; Ritter, U.; Scharff, P. Anti-Oxidant Properties of C60 Fullerenes in Vitro. *Fuller. Nanotub. Carbon Nanostructures***2008**, 16 (5–6), 698–705.
- (8) Johnston, H. J.; Hutchison, G. R.; Christensen, F. M.; Aschberger, K.; Stone, V. The Biological Mechanisms and Physicochemical Characteristics Responsible for Driving Fullerene Toxicity. *Toxicol. Sci.***2010**, 114 (2), 162–182.

CHAPITRE II : FULLERENES ET L'ACTIVITE ANTICANCERE

- (9) Trpkovic, A.; Todorovic-Markovic, B.; Trajkovic, V. Toxicity of Pristine versus Functionalized Fullerenes: Mechanisms of Cell Damage and the Role of Oxidative Stress. *Arch. Toxicol.* **2012**, *86* (12), 1809–1827.
- (10) Injac, R.; Radic, N.; Govedarica, B.; Perse, M.; Cerar, A.; Djordjevic, A.; Strukelj, B. Acute Doxorubicin Pulmotoxicity in Rats with Malignant Neoplasm Is Effectively Treated with Fullerol C₆₀(OH)₂₄ through Inhibition of Oxidative Stress. *Pharmacol. Rep.* **2009**, *61* (2), 335–342.
- (11) Zhu, J.; Ji, Z.; Wang, J.; Sun, R.; Zhang, X.; Gao, Y.; Sun, H.; Liu, Y.; Wang, Z.; Li, A.; Ma, J.; Wang, T.; Jia, G.; Gu, Y. Tumor-Inhibitory Effect and Immunomodulatory Activity of Fullerol C₆₀(OH)_x. *Small* **2008**, *4* (8), 1168–1175.
- (12) Injac, R.; Perse, M.; Obermajer, N.; Djordjevic-Milic, V.; Prijatelj, M.; Djordjevic, A.; Cerar, A.; Strukelj, B. Potential Hepatoprotective Effects of Fullerol C₆₀(OH)₂₄ in Doxorubicin-Induced Hepatotoxicity in Rats with Mammary Carcinomas. *Biomaterials* **2008**, *29* (24–25), 3451–3460.
- (13) Perše, M.; Injac, R.; Djordjevic, A. Protective Effect of Fullerol Nano Particles on Colon Cancer Development in Dimethylhydrazine Rat Model. *Dig. J Nanomater Biostruct* **2011**, *6*, 1543–1551.
- (14) Skamrova, G. B.; Laponogov, I.; Buchelnikov, A. S.; Shckorbatov, Y. G.; Prylutska, S. V.; Ritter, U.; Prylutsky, Y. I.; Evstigneev, M. P. Interceptor Effect of C₆₀ Fullerene on the in Vitro Action of Aromatic Drug Molecules. *Eur. Biophys. J.* **2014**, *43* (6–7), 265–276.
- (15) H.W. Kroto; J.R. Heath; S.C. O'Brien; R.F. Curl; R.E. Smalley. C₆₀: Buckminsterfullerene. *Nature* **1985**, *318* (6042), 162–163.

CHAPITRE II : FULLERENES ET L'ACTIVITE ANTICANCERE

- (16) Krätschmer, W.; Lamb, L. D.; Fostiropoulos, K.; Huffman, D. R. Solid C₆₀: A New Form of Carbon. *Nature***1990**, 347 (6291), 354–358.
- (17) Koruga, D.; Simic-Krstic, J.; Trifunovic, M.; Jankovic, S.; Hameroff, S.; Withers, J. C.; Loutfy, R. O. Imaging Fullerene C₆₀ with Atomic Resolution Using a Scanning Tunnelling Microscope. *Fuller. Sci. Technol.***1993**, 1 (1), 93–100.
- (18) Buseck, P. R.; Tsipursky, S. J.; Hettich, R. Fullerenes from the Geological Environment. *Science***1992**, 257 (5067), 215–217.
- (19) Sellgren, K.; Werner, M. W.; Ingalls, J. G.; Smith, J. D. T.; Carleton, T. M.; Joblin, C. C₆₀ Reflection Nebulae. *Astrophys. J.***2010**, 722 (1), L54–L57.
- (20) Moussa, F. [60] Fullerene and Derivatives for Biomedical Applications. In *Nanobiomaterials*; Elsevier, 2018; pp 113–136.
- (21) Schergna, S.; Da Ros, T.; Linda, P.; Ebert, C.; Gardossi, L.; Prato, M. Enzymatic Modification of Fullerene Derivatives. *Tetrahedron Lett.***1998**, 39 (42), 7791–7794.
- (22) Friedman, S. H.; DeCamp, D. L.; Sijbesma, R. P.; Srdanov, G.; Wudl, F.; Kenyon, G. L. Inhibition of the HIV-1 Protease by Fullerene Derivatives: Model Building Studies and Experimental Verification. *J. Am. Chem. Soc.***1993**, 115 (15), 6506–6509.
- (23) Arbogast, J. W.; Darmanyan, A. P.; Foote, C. S.; Diederich, F.; Whetten, R.; Rubin, Y.; Alvarez, M. M.; Anz, S. J. Photophysical Properties of Sixty Atom Carbon Molecule (C₆₀). *J. Phys. Chem.***1991**, 95 (1), 11–12.
- (24) PJ, K. Wasserman E. Keizer PN. Morton JR. Preston KF. Radical Reaction of C₆₀. *Science***1991**, 254, 1183–1185.

CHAPITRE II : FULLERENES ET L'ACTIVITE ANTICANCERE

- (25) McEwen, C. N.; McKay, R. G.; Larsen, B. S. C₆₀ as a Radical Sponge. *J. Am. Chem. Soc.***1992**, *114* (11), 4412–4414.
- (26) Dugan, L. L.; Gabrielsen, J. K.; Shan, P. Y.; Lin, T.-S.; Choi, D. W. Buckminsterfullerenol Free Radical Scavengers Reduce Excitotoxic and Apoptotic Death of Cultured Cortical Neurons. *Neurobiol. Dis.***1996**, *3* (2), 129–135.
- (27) Ali, S. S.; Hardt, J. I.; Quick, K. L.; Kim-Han, J. S.; Erlanger, B. F.; Huang, T.; Epstein, C. J.; Dugan, L. L. A Biologically Effective Fullerene (C₆₀) Derivative with Superoxide Dismutase Mimetic Properties. *Free Radic. Biol. Med.***2004**, *37* (8), 1191–1202.
- (28) Sun, T.; Xu, Z. Radical Scavenging Activities of α -Alanine C₆₀ Adduct. *Bioorg. Med. Chem. Lett.***2006**, *16* (14), 3731–3734.
- (29) Mirkov, S. M.; Djordjevic, A. N.; Andric, N. L.; Andric, S. A.; Kostic, T. S.; Bogdanovic, G. M.; Vojinovic-Miloradov, M. B.; Kovacevic, R. Z. Nitric Oxide-Scavenging Activity of Polyhydroxylated Fullerenol, C₆₀ (OH)₂₄. *Nitric Oxide***2004**, *11* (2), 201–207.
- (30) Enes, R. F.; Tomé, A. C.; Cavaleiro, J. A.; Amorati, R.; Fumo, M. G.; Pedulli, G. F.; Valgimigli, L. Synthesis and Antioxidant Activity of [60] Fullerene–BHT Conjugates. *Chem. Eur. J.***2006**, *12* (17), 4646–4653.
- (31) Witte, P.; Beuerle, F.; Hartnagel, U.; Lebovitz, R.; Savouchkina, A.; Sali, S.; Guldi, D.; Chronakis, N.; Hirsch, A. Water Solubility, Antioxidant Activity and Cytochrome C Binding of Four Families of Exohedral Adducts of C₆₀ and C₇₀. *Org. Biomol. Chem.***2007**, *5* (22), 3599–3613.

CHAPITRE II : FULLERENES ET L'ACTIVITE ANTICANCERE

- (32) Yang, J.; Alemany, L. B.; Driver, J.; Hartgerink, J. D.; Barron, A. R. Fullerene-derivatized Amino Acids: Synthesis, Characterization, Antioxidant Properties, and Solid-phase Peptide Synthesis. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13* (9), 2530–2545.
- (33) Dugan, L. L.; Turetsky, D. M.; Du, C.; Lobner, D.; Wheeler, M.; Almlı, C. R.; Shen, C. K.-F.; Luh, T.-Y.; Choi, D. W.; Lin, T.-S. Carboxyfullerenes as Neuroprotective Agents. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1997**, *94* (17), 9434–9439.
- (34) Ali, S. S.; Hardt, J. I.; Dugan, L. L. SOD Activity of Carboxyfullerenes Predicts Their Neuroprotective Efficacy: A Structure-Activity Study. *Nanomedicine Nanotechnol. Biol. Med.* **2008**, *4* (4), 283–294.
- (35) Harhaji, L.; Isakovic, A.; Raicevic, N.; Markovic, Z.; Todorovic-Markovic, B.; Nikolic, N.; Vranjes-Djuric, S.; Markovic, I.; Trajkovic, V. Multiple Mechanisms Underlying the Anticancer Action of Nanocrystalline Fullerene. *Eur. J. Pharmacol.* **2007**, *568* (1–3), 89–98.
- (36) Zakharian, T. Y.; Seryshev, A.; Sitharaman, B.; Gilbert, B. E.; Knight, V.; Wilson, L. J. A Fullerene– Paclitaxel Chemotherapeutic: Synthesis, Characterization, and Study of Biological Activity in Tissue Culture. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (36), 12508–12509.
- (37) Guan, M.; Ge, J.; Wu, J.; Zhang, G.; Chen, D.; Zhang, W.; Zhang, Y.; Zou, T.; Zhen, M.; Wang, C. Fullerene/Photosensitizer Nanovesicles as Highly Efficient and Clearable Phototheranostics with Enhanced Tumor Accumulation for Cancer Therapy. *Biomaterials* **2016**, *103*, 75–85.
- (38) Zhou, Z.; Lenk, R.; Dellinger, A.; MacFarland, D.; Kumar, K.; Wilson, S. R.; Kepley, C. L. Fullerene Nanomaterials Potentiate Hair Growth. *Nanomedicine Nanotechnol. Biol. Med.* **2009**, *5* (2), 202–207.

CHAPITRE II : FULLERENES ET L'ACTIVITE ANTICANCERE

- (39) Da Ros, T.; Prato, M.; Novello, F.; Maggini, M.; Banfi, E. Easy Access to Water-Soluble Fullerene Derivatives via 1, 3-Dipolar Cycloadditions of Azomethine Ylides to C60. *J. Org. Chem.***1996**, *61* (25), 9070–9072.
- (40) Zarubaev, V. V.; Belousova, I. M.; Kiselev, O. I.; Piotrovsky, L. B.; Anfimov, P. M.; Krisko, T. C.; Muraviova, T. D.; Rylkov, V. V.; Starodubzev, A. M.; Sirotkin, A. C. Photodynamic Inactivation of Influenza Virus with Fullerene C60 Suspension in Allantoic Fluid. *Photodiagnosis Photodyn. Ther.***2007**, *4* (1), 31–35.
- (41) Tegos, G. P.; Demidova, T. N.; Arcila-Lopez, D.; Lee, H.; Wharton, T.; Gali, H.; Hamblin, M. R. Cationic Fullerenes Are Effective and Selective Antimicrobial Photosensitizers. *Chem. Biol.***2005**, *12* (10), 1127–1135.
- (42) Cong, W.; Wang, P.; Qu, Y.; Tang, J.; Bai, R.; Zhao, Y.; Chen, C.; Bi, X. Evaluation of the Influence of Fullerenol on Aging and Stress Resistance Using *Caenorhabditis Elegans*. *Biomaterials***2015**, *42*, 78–86.
- (43) Baati, T.; Bourasset, F.; Gharbi, N.; Njim, L.; Abderrabba, M.; Kerkeni, A.; Szwarc, H.; Moussa, F. Corrigendum to “The Prolongation of the Lifespan of Rats by Repeated Oral Administration of [60] Fullerene”[*Biomaterials* 33 (2012) 4936–4946]. *Biomaterials***2012**, *33* (26), 6292.
- (44) Qiao, R.; Roberts, A. P.; Mount, A. S.; Klaine, S. J.; Ke, P. C. Translocation of C60 and Its Derivatives across a Lipid Bilayer. *Nano Lett.***2007**, *7* (3), 614–619.
- (45) Hou, J.; Zhao, A.; Huang, T.; Lu, S. C60-Based Materials. In *Encyclopedia of Nanoscience and Nanotechnology*; American Scientific Publishers, 2004; Vol. 1, pp 409–474.

CHAPITRE II : FULLERENES ET L'ACTIVITE ANTICANCERE

- (46) Kroto, H. The Stability of the Fullerenes C_n, with N= 24, 28, 32, 36, 50, 60 and 70. *Nature***1987**, 329 (6139), 529–531.
- (47) Schwerdtfeger, P.; Wirz, L. N.; Avery, J. The Topology of Fullerenes. *Wiley Interdiscip. Rev. Comput. Mol. Sci.***2015**, 5 (1), 96–145.
- (48) Rioux, F. Quantum Mechanics, Group Theory, and C₆₀. *J. Chem. Educ.***1994**, 71 (6), 464.
- (49) Kelly, M.; Etchegoin, P.; Fuchs, D.; Krätschmer, W.; Fostiropoulos, K. Optical Transitions of C₆₀ Films in the Visible and Ultraviolet from Spectroscopic Ellipsometry. *Phys. Rev. B***1992**, 46 (8), 4963.
- (50) Heiney, P. A.; Fischer, J. E.; McGhie, A. R.; Romanow, W. J.; Denenstein, A. M.; McCauley Jr, J. P.; Smith, A. B.; Cox, D. E. Orientational Ordering Transition in Solid C₆₀. *Phys. Rev. Lett.***1991**, 66 (22), 2911.
- (51) Kolodziejwski, W.; Corma, A.; Barras, J.; Klinowski, J. Detection of Fulleroid Sites in Fullerene-60 by High-Resolution Solid-State ¹H NMR. *J. Phys. Chem.***1995**, 99 (10), 3365–3370.
- (52) He, H.; Dias, J. T.; Foulkes, J.; Klinowski, J. ¹³C Solid-State MAS NMR Studies of the Low Temperature Phase Transition in Fullerene C₆₀. *Phys. Chem. Chem. Phys.***2000**, 2 (11), 2651–2654.
- (53) Meidine, M. F.; Hitchcock, P. B.; Kroto, H. W.; Taylor, R.; Walton, D. R. Single Crystal X-Ray Structure of Benzene-Solvated C₆₀. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.***1992**, No. 20, 1534–1537.

CHAPITRE II : FULLERENES ET L'ACTIVITE ANTICANCERE

- (54) Haddon, R.; Hebard, A.; Rosseinsky, M.; Murphy, D.; Duclos, S.; Lyons, K.; Miller, B.; Rosamilia, J.; Fleming, R.; Kortan, A. Conducting Films of C 60 and C 70 by Alkali-Metal Doping. *Nature***1991**, 350 (6316), 320–322.
- (55) Hebard, A.; Rosseinsky, M.; Haddon, R.; Murphy, D.; Glarum, S.; Palstra, T.; Ramirez, A.; Kortan, A. Superconductivity at 18 K in Potassium-Doped C 60. *Nature***1991**, 350 (6319), 600–601.
- (56) Saunders, M.; Jimenez-Vazquez, H. A.; Cross, R. J.; Mroczkowski, S.; Gross, M. L.; Giblin, D. E.; Poreda, R. J. Incorporation of Helium, Neon, Argon, Krypton, and Xenon into Fullerenes Using High Pressure. *J. Am. Chem. Soc.***1994**, 116 (5), 2193–2194.
- (57) Saunders, M.; Cross, R. J.; Jimenez-Vazquez, H. A.; Shimshi, R.; Khong, A. Noble Gas Atoms inside Fullerenes. *Science***1996**, 271 (5256), 1693–1697.
- (58) Lee, H. M.; Olmstead, M. M.; Suetsuna, T.; Shimotani, H.; Drago, N.; Cross, R. J.; Kitazawa, K.; Balch, A. L. Crystallographic Characterization of Kr@ C 60 in (0.09 Kr@ C 60/0.91 C 60)·{Ni II (OEP)}· 2C 6 H 6. *Chem. Commun.***2002**, No. 13, 1352–1353.
- (59) Anand, P.; Kunnumakara, A. B.; Sundaram, C.; Harikumar, K. B.; Tharakan, S. T.; Lai, O. S.; Sung, B.; Aggarwal, B. B. Cancer Is a Preventable Disease That Requires Major Lifestyle Changes. *Pharm. Res.***2008**, 25 (9), 2097–2116.
- (60) Nielsen, G. D.; Roursgaard, M.; Jensen, K. A.; Poulsen, S. S.; Larsen, S. T. In Vivo Biology and Toxicology of Fullerenes and Their Derivatives. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.***2008**, 103 (3), 197–208.

CHAPITRE II : FULLERENES ET L'ACTIVITE ANTICANCERE

- (61) Andrievsky, G. V.; Bruskov, V. I.; Tykhomyrov, A. A.; Gudkov, S. V. Peculiarities of the Antioxidant and Radioprotective Effects of Hydrated C60 Fullerene Nanostuctures in Vitro and in Vivo. *Free Radic. Biol. Med.***2009**, 47 (6), 786–793.
- (62) Chen, Z.; Schall, O. F.; Alcala, M.; Li, Y.; Gokel, G. W.; Echegoyen, L. Unusual 1: 2 Ligand: Metal Complex Formation between an Anthraquinone Cryptand and Lithium (+). *J. Am. Chem. Soc.***1992**, 114 (2), 444–451.
- (63) Haddon, R.; Brus, L. E.; Raghavachari, K. Electronic Structure and Bonding in Icosahedral C60. *Chem. Phys. Lett.***1986**, 125 (5–6), 459–464.
- (64) Haddon, R. Electronic Structure, Conductivity and Superconductivity of Alkali Metal Doped (C60). *Acc. Chem. Res.***1992**, 25 (3), 127–133.
- (65) Wudl, F. The Chemical Properties of Buckminsterfullerene (C60) and the Birth and Infancy of Fullerooids. *Acc. Chem. Res.***1992**, 25 (3), 157–161.
- (66) Creek, K. E.; Geslani, G.; Batova, A.; Pirisi, L. Progressive Loss of Sensitivity to Growth Control by Retinoic Acid and Transforming Growth Factor-Beta at Late Stages of Human Papillomavirus Type 16-Initiated Transformation of Human Keratinocytes. In *Diet and Cancer*; Springer, 1995; pp 117–135.
- (67) Bosi, S.; Da Ros, T.; Spalluto, G.; Prato, M. Fullerene Derivatives: An Attractive Tool for Biological Applications. *Eur. J. Med. Chem.***2003**, 38 (11–12), 913–923.

CHAPITRE III

*Théories et méthodologies du
calcul*

I. Théories :

De nos jours, il existe de multiples méthodologies de calcul utilisées comme outils bioinformatiques pour l'étude des objectifs biochimiques envisagés, des techniques possibles, de la manière et du type d'informations pouvant être extraites du traitement des phénomènes liés à la structure nanotechnologique des dérivés du fullerène. Certaines des principales méthodologies pour ces études sont : la théorie de l'état de transition (TST), la théorie de la fonctionnelle de la densité DFT, la théorie de orbitales moléculaire frontières FMO, les relations quantitatives structure-activité (QSAR), la simulation de la dynamique moléculaire (MD) et Modélisation moléculaire (MM). Ces méthodologies sont utilisées pour des processus rationnels de conception et de découverte des mécanismes inhibiteurs de certaines maladies comme le cancer, pour comprendre en détail l'interaction moléculaire et les facteurs structurels liés à la réactivité de chaque inhibiteur.

Dans cette étude nous allons se baser sur les trois théories TST, DFT et FMO, Ce sont quelques-unes des meilleures méthodologies de calcul utilisées pour l'analyse des phénomènes liés à la réactivité biochimique du fullerène.

I.1. Théorie de l'état de transition TST :

La méthode des états de transition en cinétique chimique remonte à l'article important du physicien chimiste français René Marcelin (1885–1914) ^{1,2} qui a jeté les bases du concept de surface d'énergie potentielle (PES). La théorie de l'état de transition (TST), largement acceptée aujourd'hui, décrit les taux de réactions élémentaires à l'échelle moléculaire. La théorie a été formulée par Eyring et Polanyi en 1935 (Le calcul des taux de réaction absolus ³) afin d'expliquer les réactions biomoléculaires basées sur la relation entre cinétique et thermodynamique ^{4,5}. Sur la base de leur hypothèse initiale selon laquelle les vitesses de

réaction peuvent être calculées de manière absolue, la théorie est également appelée théorie des taux de réaction absolus (ART) ⁶.

En d'autres termes, la théorie du TST (ART) déclare que ⁷:

« Les atomes et les molécules peuvent entrer en collision et se combiner pour former un complexe instable à haute énergie. Lorsque les molécules sortent de cet état de haute énergie, elles peuvent le faire en tant que molécules nouvelles et différentes, ou dans leur état d'origine. L'énergie nécessaire pour atteindre l'état activé doit être disponible pour que les molécules se transforment en quelque chose de nouveau. »

L'hypothèse de base de la théorie TST est l'existence d'un état activé (complexe activé), qui se forme via l'activation des réactifs, c'est-à-dire que la collision entre les molécules de réactifs ne forme pas directement le produit de la réaction.

Eyring a écrit ³ : « L'état activé est de par sa définition toujours un point de selle à courbure positive à tous les degrés de liberté sauf celui qui correspond au franchissement de la barrière pour laquelle il est bien sûr négatif » (**Figure 1**)

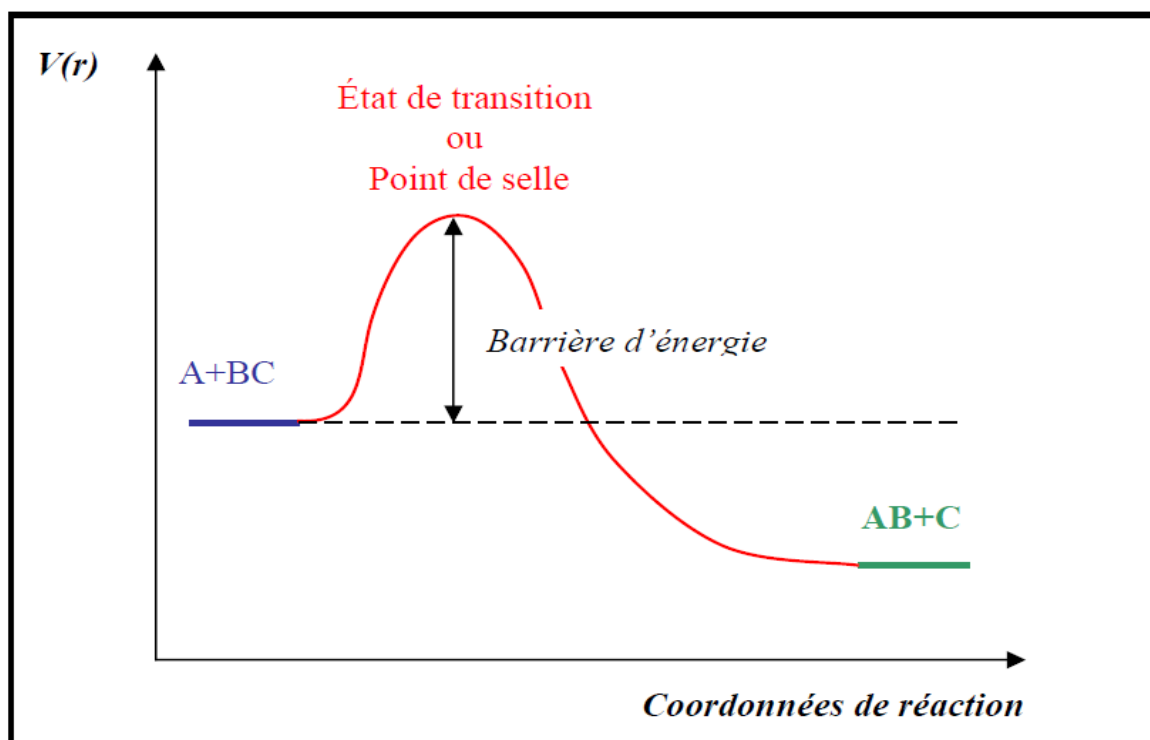


Figure 1 : Profil énergétique d'une réaction chimique

I.2. Théorie des orbitales moléculaires frontières :

Fukui s'est rendu compte qu'une bonne approximation de la réactivité pouvait être trouvée en regardant les orbitales frontalières (HOMO / LUMO). Ceci était basé sur trois observations principales de la théorie orbitale moléculaire alors que deux molécules interagissent ⁸:

- Les orbitales occupées de différentes molécules se repoussent.
- Les charges positives d'une molécule attirent les charges négatives de l'autre.
- Les orbitales occupées d'une molécule et les orbitales inoccupées de l'autre (en particulier l'HOMO et le LUMO) interagissent les unes avec les autres, provoquant une attraction.

En général, le changement énergétique total des réactifs à l'approche de l'état de transition est décrit par l'équation de Klopman-Salem, dérivée de la théorie de perturbation du orbitales moléculaire. Les première et deuxième observation correspondent à la prise en considération des termes d'interaction rempli-rempli et d'interaction coulombique de l'équation, respectivement. En ce qui concerne la troisième observation, la principale considération de l'interaction HOMO-LUMO est justifiée par le fait que la plus grande contribution dans le terme d'interaction rempli-non rempli de l'équation de Klopman-Salem provient des orbitales moléculaires r et s qui sont les plus proches en énergie (c'est-à-dire la plus petite valeur ($E_r - E_s$ la plus petite)⁹).

À partir de ces observations, la théorie des orbitales moléculaires frontalières (FMO) simplifie la prédiction de la réactivité à l'analyse de l'interaction entre l'appariement HOMO-LUMO le plus énergiquement apparié des deux réactifs ⁹.

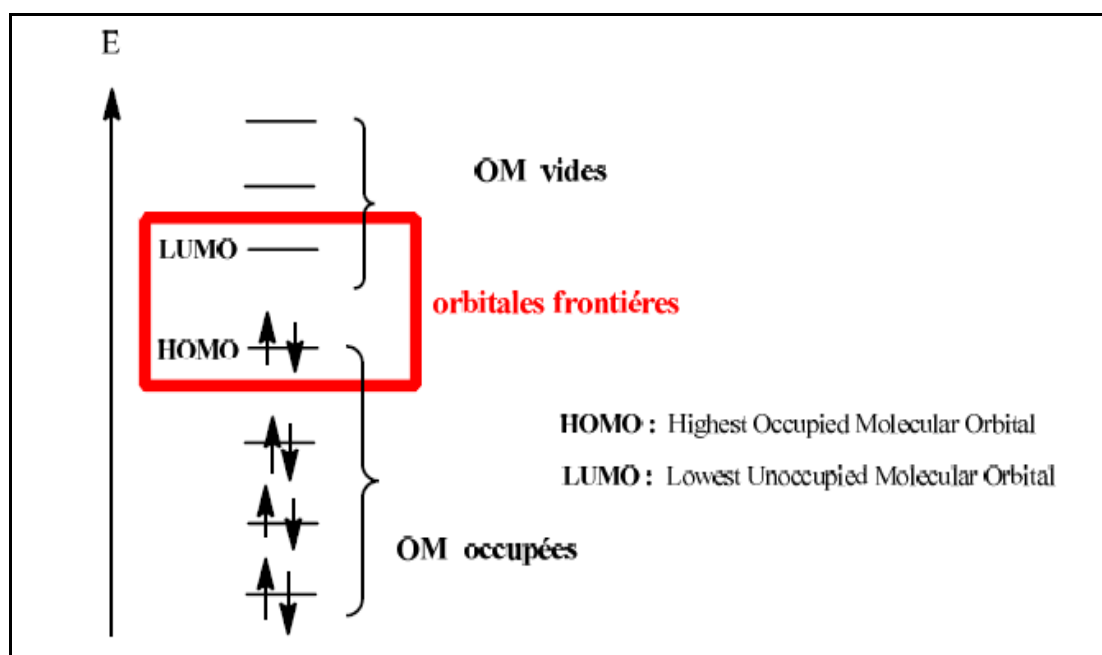


Figure 2 : *Diagramme énergétique des orbitales moléculaires frontières*

I.3. Concepts de la théorie de la fonctionnelle de la densité :

Un des traits les plus pertinents du langage fonctionnel de densité est son aptitude à définir et à élucider des concepts chimiques importants de structure moléculaire et de réactivité. Parallèlement au développement de modèles de chimie quantique pour approcher l'équation de Hohenberg-Kohn ¹⁰, Parr a développé la soi-disant «DFT conceptuelle» à la fin des années 1970 et au début des années 1980 ¹¹. La DFT conceptuelle est un sous-champ DFT dans lequel on essaie d'extraire de la densité électronique des concepts et des principes pertinents qui permettent de comprendre et de prédire le comportement chimique d'une molécule. Parr et ses collègues, et plus tard une grande communauté de chimistes théoriciens, ont été en mesure de donner des définitions précises de concepts chimiques qui étaient déjà connus et utilisés depuis de nombreuses années dans diverses branches de la chimie, l'électronégativité comme exemple le plus notable, fournissant ainsi leurs calculs à usage

quantitatif. Ici, les indices les plus pertinents définis dans le DFT conceptuel ¹² pour l'étude de la réactivité organique sont discutés.

La DFT conceptuelle repose essentiellement sur le fait que l'énergie de l'état fondamental d'un système à N-électrons donnée par le théorème de Hohenberg-Kohn peut être considérée comme dépendant de nombre d'électrons N et le potentiel externe $v(\mathbf{r})$, eux-mêmes déterminés uniquement par la densité, c'est-à-dire $E[\rho(\mathbf{r})] = E[N; v(\mathbf{r})]$. Dans ce contexte, les réponses du système aux changements du nombre de ses électrons, du potentiel externe ou des deux, renseignent sur sa réactivité. Les dérivés $E[N; v(\mathbf{r})]$ par rapport à N et $v(\mathbf{r})$ constituent une première série d'indicateurs de réactivité.

Le potentiel chimique électronique, qui est l'opposé de l'électronégativité, de la dureté chimique, de la fonction de Fukui $f(\mathbf{r})$ et de la fonction de réponse linéaire à deux variables (\mathbf{r}, \mathbf{r}'), comme indiqué. Dans le diagramme de la **figure 3**. Les propriétés du côté gauche du diagramme sont des propriétés globales, c'est-à-dire que leurs valeurs sont les mêmes où qu'elles soient calculées, tandis que celles du côté droit sont fonctions locales d'une ou deux variables de coordonnées, c'est-à-dire que leurs valeurs dépendent de la position où elles sont évaluées.

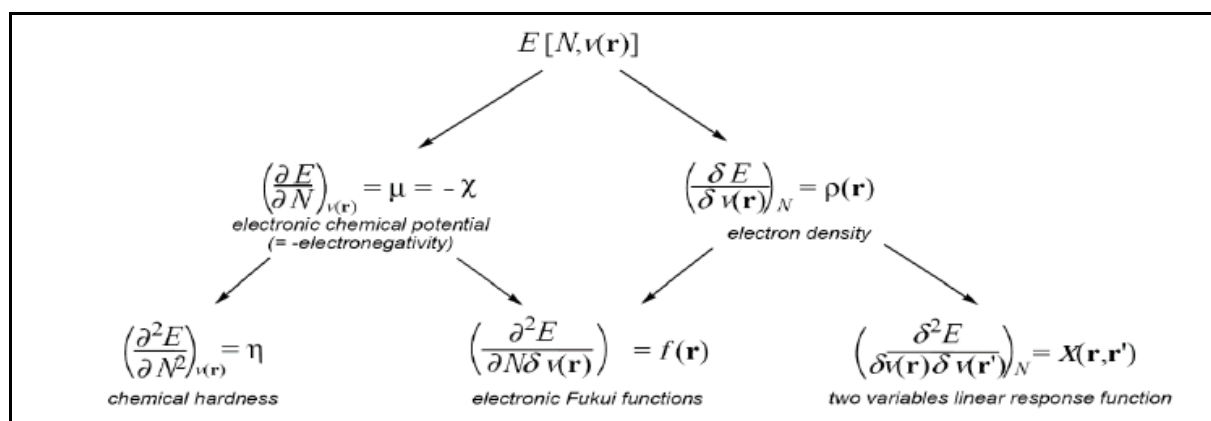


Figure 3 : Première et deuxième dérivées de $E[N; v(\mathbf{r})]$ par rapport à N et $v(\mathbf{r})$.

CHAPITRE III : THEORIES ET METHODOLOGIES DU CALCUL

L'indice global d'électrophilie ¹³ est identifié en fonction du potentiel chimique électronique μ et de la dureté chimique η par l'équation suivante:

$$\omega = (\mu^2/2\eta) \quad (1)$$

Les quantités μ et η sont exprimés respectivement en termes d'énergies d'orbitales moléculaires frontières HOMO et LUMO, ϵ_H et ϵ_L ¹³, ainsi:

$$\mu \approx (\epsilon_H + \epsilon_L)/2 \quad (2)$$

Et

$$\eta \approx (\epsilon_L - \epsilon_H) \quad (3)$$

L'indice de nucléophilie empirique (relatif), N ^{14,15}, est défini comme suit:

$$N = E_{\text{HOMO}}(\text{Nu}) - E_{\text{HOMO}}(\text{TCNE}) \quad (4)$$

En utilisant les énergies HOMO de nucléophile et du TCNE (tetracyanoethylene), qui possède l'énergie HOMO la plus faible d'une grande série de molécules déjà classées en termes de cycloadditions polaires. Ce choix permet le traitement de l'échelle de nucléophilie pour les valeurs positives ¹⁶.

L'indice d'électrophilie locale, ω_k ¹⁷, a été évalué à l'aide de l'expression suivante:

$$\omega_k^F = \omega f_k^+ \quad (5)$$

Où f_k^+ est la fonction de Fukui pour une l'attaque nucléophile ¹⁸.

L'indice de nucléophilie local N_k^F , est défini comme le produit de l'indice de nucléophilie global N et de l'indice de Fukui nucléophile ^{19,20}:

$$N_k^F = N f_k^- \quad (6)$$

Les indices de Parr locaux ²¹⁻²³ sont définis par les équations suivantes:

$$p^-(r) = \rho_s^{rc}(r) \text{ Pour l'attaque électrophilie} \quad (7)$$

Et

$$p^+(r) = \rho_s^{ra}(r) \text{ Pour l'attaque nucléophile} \quad (8)$$

Où $\rho_s^{rc}(r)$ est la densité de spin atomique (ASD) du cation radical, et $\rho_s^{ra}(r)$ est la ASD de l'anion radicalaire.

Les indices d'électrophilie et de nucléophilie locale peuvent être spécifiés en termes d'indices de Parr comme suit :

$$\omega_k^P = \omega p_k^+ \quad (9)$$

Et

$$N_k^P = N p_k^+ . \quad (10)$$

II. Méthodologie des calculs :

Ces dernières années, les méthodes théoriques basées sur la théorie de la fonctionnelle de la densité ^{11,24,25} (DFT) ont émergé comme une alternative aux méthodes ab initio traditionnelles dans l'étude de la structure et de la réactivité des systèmes chimiques, ces méthodes montrent que les fonctionnelles qui incluent des corrections de gradient et des fonctions hybrides, telles que B3LYP ^{26,27}, ensemble l'ensemble de base 6-31G ^{*28}, conduisent à des barrières énergétiques potentielles (PEB) en bon accord avec les résultats expérimentaux.

Ainsi, dans la présente étude, des optimisations géométriques des points stationnaires le long de la surface d'énergie potentielle (PES) ont été réalisées au moyen de méthode de calcul B3LYP / 6-31G *. Les points stationnaires étaient caractérisés par des calculs de fréquence afin de vérifier que les minima (réactifs, intermédiaires et produits) et les structures de transition (TS) ont zéro et une fréquence imaginaire, respectivement. Les optimisations ont été effectuées en utilisant méthode d'optimisation du gradient analytique de Berny^{29,30}.

Les populations des points stationnaires ont été analysées par l'analyse de population naturelle (NPA)³¹.

CHAPITRE III : THEORIES ET METHODOLOGIES DU CALCUL

La grande majorité des réactions chimiques sont effectuées en solution, et comme les effets des solvants peuvent fournir des informations précieuses sur le mécanisme de réaction, la nécessité d'augmenter nos connaissances sur les interactions entre le solvant et le soluté demeure cruciale. Les effets des solvants ont été pris en compte par les optimisations B3LYP / 6-31G * des points stationnaires en utilisant une méthode de champ de réaction auto-cohérent (SCRF) 25 relativement simple, basée sur le modèle CPCM³². Tous les calculs DFT ont été réalisés sur le programme Gaussian 09W³³.

Références du chapitre III :

- (1) Marcelin, M. R. Contribution à l'étude de La Cinétique Physico-Chimique. *Ann. Phys.***1915**, 9 (3), 120–231.
- (2) Bigeleisen, J. The Effects of Isotopic Substitution on the Rates of Chemical Reactions. *J. Phys. Chem.***1952**, 56 (7), 823–828.
- (3) Eyring, H. The Activated Complex in Chemical Reactions. *J. Chem. Phys.***1935**, 3 (2), 107–115.
- (4) Patra, B.; Samantray, B. *Engineering Chemistry I (for BPUT)*; Pearson Education India, 2010.
- (5) Gupta, M. C. *Statistical Thermodynamics*; 2017.
- (6) Parker, R. H. *An Introduction to Chemical Metallurgy*; Pergamon Press: Oxford [England]; New York, 1978.
- (7) Dambrowitz, K.; Kuznicki, S. Henry Eyring: A Model Life. *Bull. Hist. Chem.***2010**, 35 (1), 46.
- (8) Fukui, K.; Yonezawa, T.; Shingu, H. A Molecular Orbital Theory of Reactivity in Aromatic Hydrocarbons. *J. Chem. Phys.***1952**, 20 (4), 722–725.
- (9) Fleming, I. *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions*, Reprint.; Wiley: London, 2007.
- (10) Hohenberg, P.; Kohn, W. Inhomogeneous Electron Gas. *Phys. Rev.***1964**, 136 (3B), B864.
- (11) Parr, R. G.; Yang, W. Density-Functional Theory of the Electronic Structure of Molecules. *Annu. Rev. Phys. Chem.***1995**, 46 (1), 701–728.
- (12) Geerlings, P.; De Proft, F.; Langenaeker, W. Conceptual Density Functional Theory. *Chem. Rev.***2003**, 103 (5), 1793–1874.

- (13) Parr, R. G. Density Functional Theory of Atoms and Molecules. In *Horizons of Quantum Chemistry*; Fukui, K., Pullman, B., Eds.; Springer Netherlands: Dordrecht, 1980; pp 5–15.
- (14) Domingo, L. R.; Pérez, P. The Nucleophilicity N Index in Organic Chemistry. *Org. Biomol. Chem.***2011**, 9 (20), 7168.
- (15) Kohn, W.; Sham, L. J. Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. *Phys. Rev.***1965**, 140 (4A), A1133–A1138.
- (16) Contreras, R. R.; Fuentealba, P.; Galván, M.; Pérez, P. A Direct Evaluation of Regional Fukui Functions in Molecules. *Chem. Phys. Lett.***1999**, 304 (5–6), 405–413.
- (17) Yang, W.; Mortier, W. J. The Use of Global and Local Molecular Parameters for the Analysis of the Gas-Phase Basicity of Amines. *J. Am. Chem. Soc.***1986**, 108 (19), 5708–5711.
- (18) Pérez, P.; Domingo, L. R.; Duque-Noreña, M.; Chamorro, E. A Condensed-to-Atom Nucleophilicity Index. An Application to the Director Effects on the Electrophilic Aromatic Substitutions. *J. Mol. Struct. THEOCHEM***2009**, 895 (1–3), 86–91.
- (19) Domingo, L. R.; Aurell, M. J.; Pérez, P.; Contreras, R. Quantitative Characterization of the Global Electrophilicity Power of Common Diene/Dienophile Pairs in Diels–Alder Reactions. *Tetrahedron***2002**, 58 (22), 4417–4423.
- (20) R Domingo, L.; Pérez, P.; Jose Aurell, M.; A Saez, J. Understanding the Bond Formation in Hetero-Diels-Alder Reactions. An ELF Analysis of the Reaction of Nitroethylene with Dimethylvinylamine. *Curr. Org. Chem.***2012**, 16 (19), 2343–2351.
- (21) Domingo, L. R.; Pérez, P.; Sáez, J. A. Origin of the Synchronicity in Bond Formation in Polar Diels–Alder Reactions: An ELF Analysis of the Reaction between Cyclopentadiene and Tetracyanoethylene. *Org. Biomol. Chem.***2012**, 10 (19), 3841–3851.

- (22) Domingo, L.; Aurell, M.; Pérez, P.; Sáez, J. Understanding the Origin of the Asynchronicity in Bond-Formation in Polar Cycloaddition Reactions. A DFT Study of the 1, 3-Dipolar Cycloaddition Reaction of Carbonyl Ylides with 1, 2-Benzoquinones. *RSC Adv.***2012**, 2 (4), 1334–1342.
- (23) Domingo, L. R.; Pérez, P.; Sáez, J. A. Understanding the Regioselectivity in Hetero Diels–Alder Reactions. An ELF Analysis of the Reaction between Nitrosoethylene and 1-Vinylpyrrolidine. *Tetrahedron***2013**, 69 (1), 107–114.
- (24) Parr, R.; Yang, W. Density Functional Theory of Atoms and Molecules. *There No Corresp. Rec. This Ref. Sch.***1989**, 1–325.
- (25) Ziegler, T. Approximate Density Functional Theory as a Practical Tool in Molecular Energetics and Dynamics. *Chem. Rev.***1991**, 91 (5), 651–667.
- (26) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. Development of the Colle-Salvetti Correlation-Energy Formula into a Functional of the Electron Density. *Phys. Rev. B***1988**, 37 (2), 785–789.
- (27) Becke, A. Density-Functional Thermochemistry. III. The Role of Exact Exchange (1993) *J. Chem Phys***98**, 5648.
- (28) Hehre, W.; Radom, L.; P. v R. Schleyer; JA Pople. Ab Initio Molecular Orbital Theory. **1986**.
- (29) Schlegel, H. B. Optimization of Equilibrium Geometries and Transition Structures. *J. Comput. Chem.***1982**, 3 (2), 214–218.
- (30) Schlegel, H. B. GEOMETRY OPTIMIZATION ON POTENTIAL ENERGY SURFACES. In *Advanced Series in Physical Chemistry*; World Scientific Publishing Company, 1995; Vol. 2, pp 459–500.
- (31) Foster, a) J.; Weinhold, F. Natural Hybrid Orbitals. *J. Am. Chem. Soc.***1980**, 102 (24), 7211–7218.

- (32) Cossi, M.; Rega, N.; Scalmani, G.; Barone, V. Energies, Structures, and Electronic Properties of Molecules in Solution with the C-PCM Solvation Model. *J. Comput. Chem.* **2003**, *24* (6), 669–681.
- (33) M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian, Inc; Wallingford CT, 2009.

CHAPITRE IV

Résultats et discussion

Introduction :

Le benzo [a] pyrène (BaP) est un hydrocarbure aromatique polycyclique et le résultat d'une combustion incomplète de la matière organique à des températures comprises entre 300 ° C (572 ° F) et 600 ° C (1 112 ° F). Le composé ubiquiste peut être trouvé dans le goudron de houille, la fumée de tabac et de nombreux aliments, en particulier les viandes grillées. La substance de formule $C_{20}H_{12}$ est l'un des benzopyrènes formé par un cycle benzénique fusionné au pyrène. Ses métabolites d'époxyde de diol (plus communément appelés BPDE) réagissent et se lient à l'ADN, entraînant des mutations et éventuellement un cancer.

La principale source de BaP atmosphérique est le chauffage résidentiel au bois ¹. On le trouve également dans le goudron de houille, dans les gaz d'échappement des automobiles (en particulier des moteurs diesel), dans toutes les fumées résultant de la combustion de matières organiques (y compris la fumée de cigarette) et dans les aliments grillés. Une étude réalisée en 2001 par le National Cancer Institute a révélé que les niveaux de BaP étaient considérablement plus élevés dans les aliments cuits bien cuits au barbecue, en particulier les steaks, le poulet avec la peau et les hamburgers: il a été démontré que les produits de viande cuits contiennent jusqu'à 4 ng / g de BaP ², et jusqu'à 5,5 ng / g dans du poulet frit ³ et 62,6 ng / g dans du bœuf grillé au charbon de bois trop cuit ⁴.

De nombreuses études depuis les années 1970 ont documenté des liens entre le BaP et les cancers ⁵. Il a été plus difficile de relier les cancers à des sources spécifiques de BaP, en particulier chez l'homme, et de quantifier les risques posés par diverses méthodes d'exposition (inhalation ou ingestion) ⁶. Un lien entre la carence en vitamine A et l'emphysème chez les fumeurs a été décrit en 2005 comme étant dû au BaP, qui induit une carence en vitamine A chez le rat ⁷.

CHAPITRE IV : RESULTATS ET DISCUSSION

Les enzymes de détoxication du cytochrome P450 1A1 (CYP1A1) et du cytochrome P450 1B1 (CYP1B1) sont à la fois protectrices et nécessaires à la toxicité du benzo [a] pyrène. Des expériences avec des souches de souris conçues pour éliminer (knockout) CYP1A1 et CYP1B1 révèlent que CYP1A1 agit principalement pour protéger les mammifères contre de faibles doses de BaP, et que la suppression de cette protection accumule de grandes concentrations de BaP. À moins que le CYP1B1 ne soit également éliminé, la toxicité résulte de la bioactivation du BaP en benzo [a] pyrène -7,8-dihydrodiol-9,10-époxyde, le composé toxique ultime ⁸.

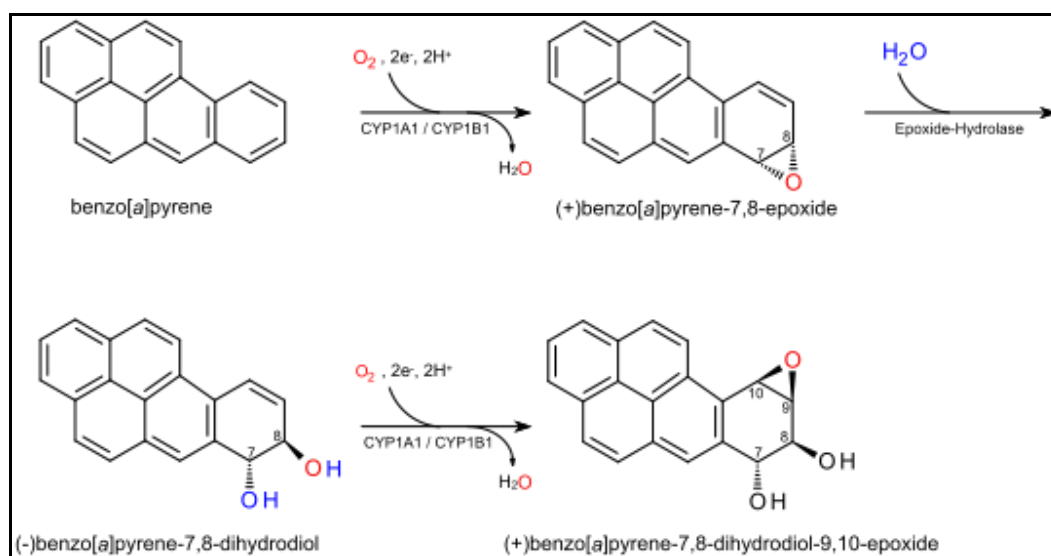


Figure 1 : Métabolisme du benzo [a] pyrène donnant le benzo [a] pyrène-7,8-dihydrodiol-9,10-époxyde cancérigène.

À proprement parler, le BaP est un procarcinogène, ce qui signifie que son mécanisme de cancérogénèse dépend de son métabolisme enzymatique en époxyde de diol BaP. Il s'intercale dans l'ADN et l'époxyde électrophile est attaqué par des bases de guanine nucléophiles, formant un adduit de guanine volumineuse.

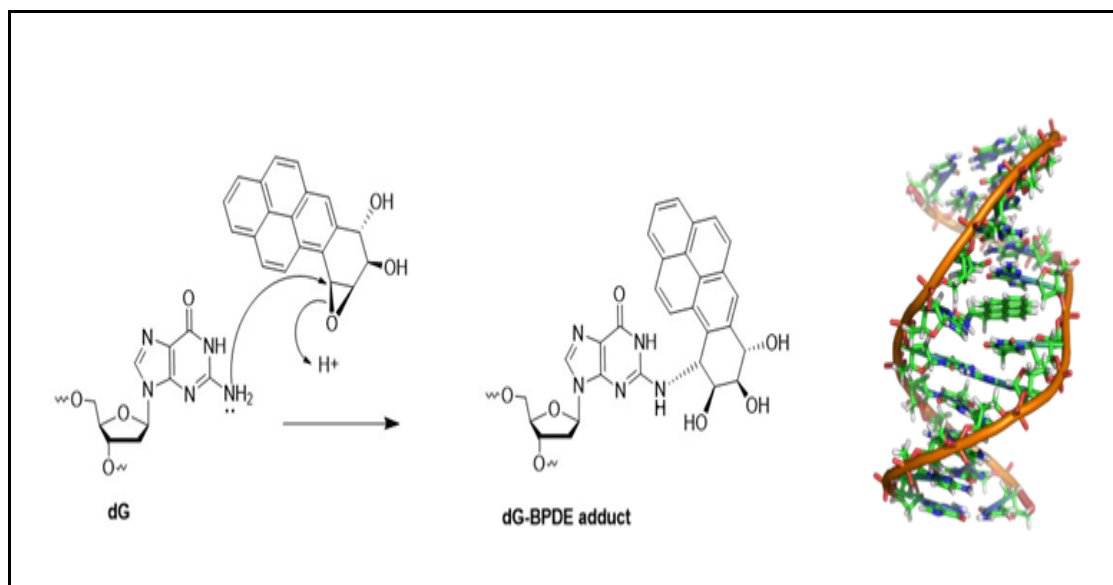


Figure 2 : Un adduit d'ADN (au centre) du benzo [a] pyrène, le mutagène principal de la fumée de tabac.

Le benzo [a] pyrène-7,8-dihydrodiol-9,10-époxyde est le produit cancérigène de trois réactions enzymatiques ⁹:

- 1- Le benzo [a] pyrène est d'abord oxydé par le cytochrome P450 1A1 pour former une variété de produits, dont le (+) benzo [a] pyrène-7,8-époxyde ¹⁰.
- 2- Ce produit est métabolisé par l'époxyde hydrolase, ouvrant le cycle époxyde pour donner du (-) benzo [a] pyrène-7,8-dihydrodiol.
- 3- Le cancérogène ultime est formé après une autre réaction avec le cytochrome P450 1A1 pour donner le (+) benzo [a] pyrène-7,8-dihydrodiol-9,10-époxyde. C'est cet époxyde de diol qui se lie de manière covalente à l'ADN.

Dans les dernières années il a été démontré que les fullerènes peuvent aider à désactiver le processus cancérigène de certains produits aromatiques tels que le BaP ¹¹. Cette propriété est encouragée par la grande quantité de doubles liaisons conjuguées et orbitales moléculaires inoccupées (LUMO) ¹², ce qui rend cette molécule un agent électrophile

CHAPITRE IV : RESULTATS ET DISCUSSION

important. Cette propriété a été étudiée en 1991 pour la première fois ¹³ et également confirmée expérimentalement dans l'agent de protection du foie ¹⁴ et la thérapie anticancéreuse ¹⁵.

Récemment, la cycloaddition de Diels – Alder au C₆₀ a été étudiée à l'aide de DFT ¹⁶. Perez-Manriquez et al. ont étudié la réaction entre le C₆₀ et l'œstradiol époxyde à l'aide de méthodes théoriques en appliquant la méthode DFT ¹⁶. Les chercheurs ont mis au point certain méthodes pour surmonter ce problème dans les applications biologiques. L'une de ces méthodes consiste à attacher des groupes fonctionnels polaires tels que l'hydroxyle, l'acide carboxylique, l'acide aminé et d'autres groupes pour augmenter l'hydrophilie du fullerène ¹⁷⁻²⁰. Les études semi-empiriques, ab-initio Hartree-Fock ²¹, et DFT ont été signalées sur les structures et stabilités de certains fullerènes à fonction polaire.

L'objectif principal de ce travail est d'examiner, en utilisant la méthode DFT, la cycloaddition [2+2] des fullerènes avec la molécule d'époxyde ²², qui se forme dans la première étape du mécanisme cancérogenèse du BaP. En formant ce nouveau complexe, la molécule ne peut réagir avec aucun autre fragment d'ADN ; par conséquent, le processus mutagène est exclu (**figure 3**).

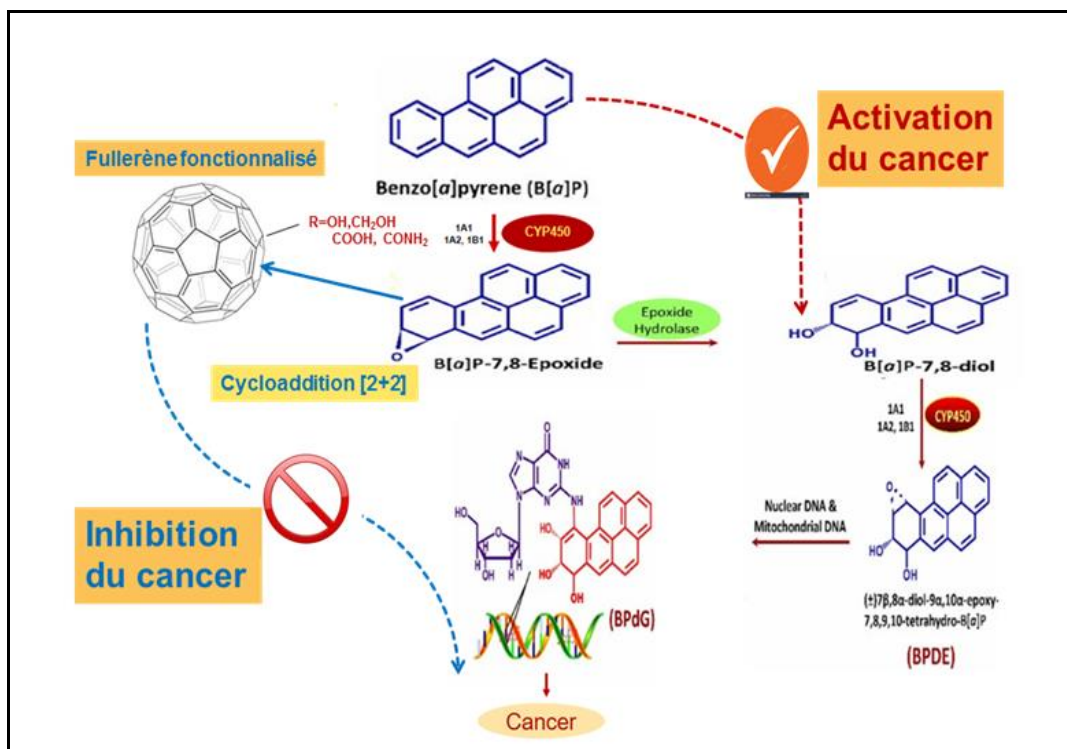


Figure 3 : Mécanisme de l'activité cancérigène et chemin de l'inhibition

La chimie des fullerènes est connue pour sa réactivité aux additions radicalaires et nucléophiles ^{23,24}.

Ici le fullerène C₆₀ et ses dérivés (R= OH, COOH, CONH₂ CH₂OH) ont été testés pour la réaction avec l'époxyde de BaP dans la position adjacente au substituant porté par le fullerène. En attachant ces groupes chimiques, la limitation de solubilité du C₆₀ peut être résolue. De plus, ces groupes chimiques sont observés dans des molécules naturelles et synthétiques ayant la capacité d'interaction non covalente avec les récepteurs biologiques ²⁵. Cette étude examine l'effet de différents groupements fonctionnels attachés au C₆₀ sur l'activité anticancéreuse et montre que le C₆₀CONH₂-2,5 BaPe, est suggéré comme un composé favorable à l'activité biologique anticancéreuse selon une cycloaddition [2+2] ²².

CHAPITRE IV : RESULTATS ET DISCUSSION

Afin de mener cette étude, nous allons procéder selon la démarche ci-dessous :

- v. *Etude de l'effet de la fonctionnalisation sur la réactivité des fullerènes en fonction des substituant électro-attracteurs en calculant les indices globaux de la DFT conceptuelle et les Gaps HOMO/LUMO.*
- vi. *Etude de la solubilité des dérivés du fullerène dans l'eau qui est le solvant biologique en calculant le moment dipolaire de chaque dérivé du fullerène.*
- vii. *Etude cinétique et thermodynamique de l'activité anticancéreuse en justifiant que le cycloadduit complexe anticancéreux est favorisé cinétiquement et thermodynamiquement en présence de l'eau comme solvant biologique.*

I. Etude de l'effet de la fonctionnalisation sur la réactivité du fullerène en fonction des substituant électro-attracteurs :

I.1. Gap HOMO/LUMO :

Les énergies des orbitales moléculaires frontières pour les dérivés du fullerène et le BaPe ainsi que les gaps énergétiques HOMO/LUMO (GHL) sont illustrées dans la **figure 4 :**

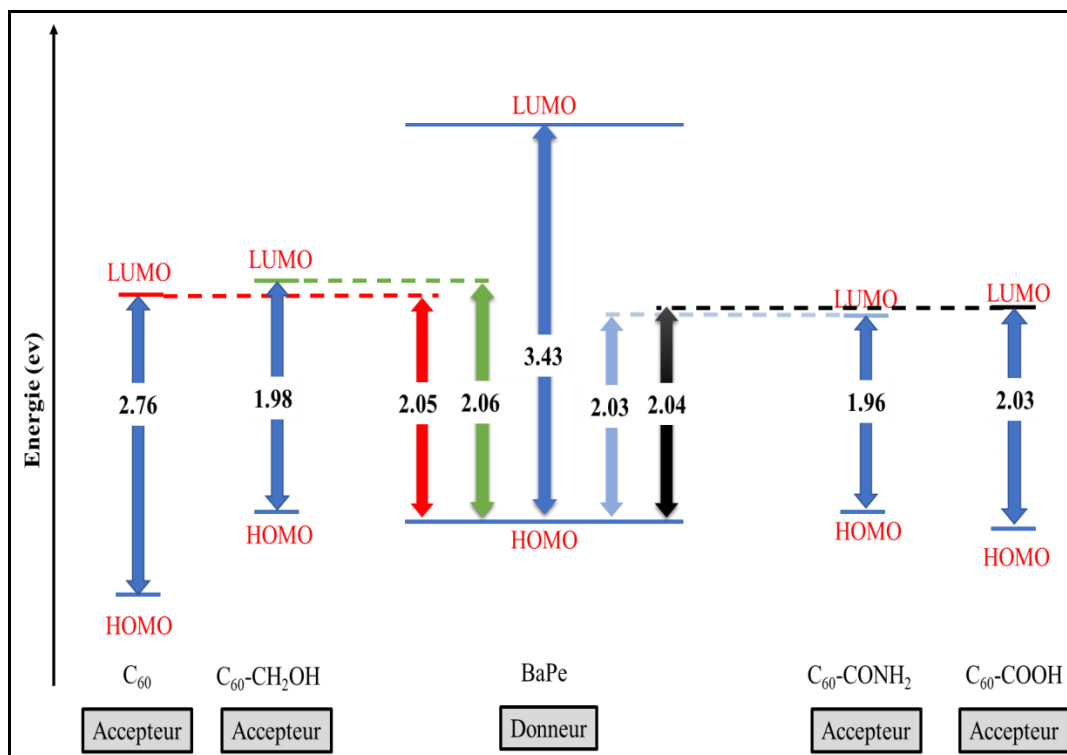


Figure 4 : illustration des gaps énergétiques HOMO/LUMO

De la **figure 4** on peut déduire que :

- i-* En attachant des groupements électro-attracteurs au C₆₀, la baisse de GHL entre ces dérivés du C₆₀ et le BaPe a été observée pour tous les C₆₀ fonctionnalisés.
- ii-* Cette diminution est remarquable pour le C₆₀CONH₂ qui présente le plus petit gap GHL.
- iii-* Le C₆₀CONH₂ avec un HOMO supérieur et un HLG inférieur est la structure la plus réactive vis-à-vis du BaPe.

- iv-* Ce résultat donne une déduction initiale concordante avec les résultats expérimentaux qui disent que « Le C₆₀CONH₂-2,5BaPe, est suggéré comme un composé favorable à l'activité biologique anticancéreuse selon une cycloaddition [2+2] ».

I.2. Indices globaux de la DFT conceptuelle :

Les indices globaux (Potentiel chimique électronique μ , dureté chimique η , indice global d'électrophilie ω , de nucléophilie N et différence d'électrophilie $\Delta\omega$) sont dressés dans le **tableau 1**.

Tableau 1 : énergies E_{HOMO} et E_{LUMO} et Indices globaux (Potentiel chimique électronique μ , dureté chimique η , indice global d'électrophilie ω , de nucléophilie N et différence d'électrophilie $\Delta\omega$). Les valeurs sont données en eV.

Système	E_{HOMO}	E_{LUMO}	μ	η	ω	N	$\Delta\omega$
BaPe	-5.27	-1.84	-3.55	3.43	1.84	4.09	/
C ₆₀	-5.98	-3.22	-4.60	2.76	3.84	3.38	2.00
C ₆₀ CH ₂ OH	-5.19	-3.21	-4.19	1.98	4.46	4.18	2.62
C ₆₀ CONH ₂	-5.20	-3.23	-4.21	1.96	4.52	4.17	2.68
C ₆₀ COOH	-5.27	-3.24	-4.26	2.06	4.38	4.09	2.54

Les résultats donnés dans le **tableau 1** montrent que :

- i.* Le BaPe présente un potentiel chimique électronique le plus élevé et une électrophilie la plus faible, ce qui indique que ce réactif a une tendance à donner des électrons donc c'est le réactif nucléophile de la réaction.
- ii.* Les dérivés du fullerène présentent des électrophilites importantes variant entre 3.84 et 4.52 eV ; ce résultat confirme bien le caractère électrophile important

de la molécule du fullerène et l'amélioration importante de ce caractère par l'effet attracteur des substituants portés par le fullerène.

- iii.* Cette amélioration devient plus importante dans le cas du $C_{60}CONH_2$ ($\omega=4.52$ eV) et sa réaction avec le BaPe présente une différence d'électrophile la plus élevée ($\Delta\omega= 2.68$ eV) ce qui implique une polarité importante de la réaction.
- iv.* Donc il apparaît que le $C_{60}CONH_2$ avec le caractère électrophile le plus élevé est le choix approprié pour la réaction avec le nucléophile BaPe.

Conclusions

- ✓ *Les calculs des GHL et des indices globaux montrent que le BaPe est un nucléophile et les dérivés du fullerène sont des électrophiles de la réaction.*
- ✓ *Le $C_{60}CONH_2$ avec le caractère électrophile le plus élevé est le choix approprié pour la réaction d'inhibition du processus cancérigène du BaPe selon une cycloaddition [2+2].*

II. Etude de la solubilité des dérivés du fullerène (calcul du moment dipolaire) :

Étant donné que l'eau est le principal constituant du sang dans lequel les médicaments sont administrés par voie intraveineuse, les fullerènes vierges sont très hydrophobes et ne peuvent donc pas être déployés dans le corps. L'ajout de groupes polaires hydrophiles capables de se lier à l'hydrogène avec des molécules d'eau est la clé pour atteindre solubilité dans l'eau ; à son tour, la solubilité dans l'eau est la clé

CHAPITRE IV : RESULTATS ET DISCUSSION

d'un temps de rétention plus long dans la circulation sanguine en raison de la diminution de la reconnaissance en tant que corps étranger par le système immunitaire. La fonctionnalisation covalente est le moyen le plus sûr de produire des systèmes à base du fullerène viables pour une application biomédicale²⁶. Le moment dipolaire est un facteur clé qui a une relation directe avec la solubilité. Les composés avec des moments dipolaires plus élevés ont une meilleure solubilité dans les solvants polaires comme l'eau.

Dans ce contexte et pour le cas de notre étude, il est nécessaire de prendre cette notion en considération pour étudier la solubilité des réactifs avant et après réaction en faisant un simple calcul du moment dipolaire de ces systèmes.

Les moments dipolaires des réactifs et produits sont dressés dans le **tableau 2**.

Tableau2 : *Moment dipolaire μ des systèmes réactifs et cycloadduits.*

Système	$\mu(D)$
BaPe	2.099
C ₆₀	0.000
C ₆₀ CH ₂ OH	1.172
C ₆₀ CONH ₂	2.857
C ₆₀ COOH	1.349
CA _{C₆₀-2,5BaPe}	2.070
CA _{C₆₀CH₂OH-2,5 BaPe}	1.171
CA _{C₆₀CONH₂-2,5BaPe}	<u>3.726</u>
CA _{C₆₀COOH-2,5BaPe}	3.075

CHAPITRE IV : RESULTATS ET DISCUSSION

Les calculs des moments dipolaires montrent :

- i.* Une valeur de zéro pour la molécule symétrique apolaire C₆₀.
- ii.* Une augmentation importante de cette propriété Par la fonctionnalisation du C₆₀ par des groupements électro-attracteurs, et cette augmentation paraît remarquable par la fonctionnalisation du fullerène avec CONH₂ ce qui rend cette molécule soluble et réactive vis à vis du BaPe.
- iii.* Une amélioration importante du moment dipolaire des produits de la réaction de cycloaddition avec le BaPe et par conséquent une bonne solubilité de ces systèmes dans le solvant biologique, ce qui confirme très bien la possibilité de l'inhibition du mécanisme cancérigène par la cycloaddition [2+2] du fullerène fonctionnalisé par des groupements électro-attracteurs et spécialement le CONH₂.

Conclusions :

- ✓ *La fonctionnalisation du fullerène avec des groupements électro-attracteurs comme le CONH₂, COOH ...etc., augmente la solubilité de ces réactifs en augmentant le moment dipolaire.*
- ✓ *La solubilité présente une amélioration importante pour ces réactifs après réaction de cycloaddition avec le BaPe.*

III. Etude de l'effet de la fonctionnalisation sur la réactivité locale du fullerène en fonction des substituant électro-attracteurs : utilisation du modèle polaire basé sur le calcul des indices locaux de la DFT conceptuelle :

L'analyse des indices locaux d'électrophilie ω_k et de nucléophilie locale N_k dans une molécule organique permet de caractériser les centres les plus électrophiles et nucléophiles de la molécule. De nombreux travaux théoriques consacrés à l'étude des mécanismes moléculaires des réactions polaires impliquant des réactifs non symétriques ont montré que l'interaction électrophile –nucléophile la plus favorable est celle associée à l'interaction à deux centres entre le centre le plus électrophile de l'électrophile et le centre le plus nucléophile de l'autre molécule nucléophile²⁷.

La cycloaddition [2+2] du BaPe avec le C₆₀ s'est produite au niveau de la liaison [6, 6] des fullerènes^{23,24}.

Dans le contexte de notre étude, nous avons utilisé ce modèle polaire en se basant sur la fonction de Parr pour calculer les indices locaux ω_k^P et K_k^P (voir **chapitre 3**). Les indices d'électrophiles locales ω_k^P des dérivés du C₆₀ et les indices des nucléophilies locales K_k^P du BaPe sont mentionnés dans la **figure 5**.

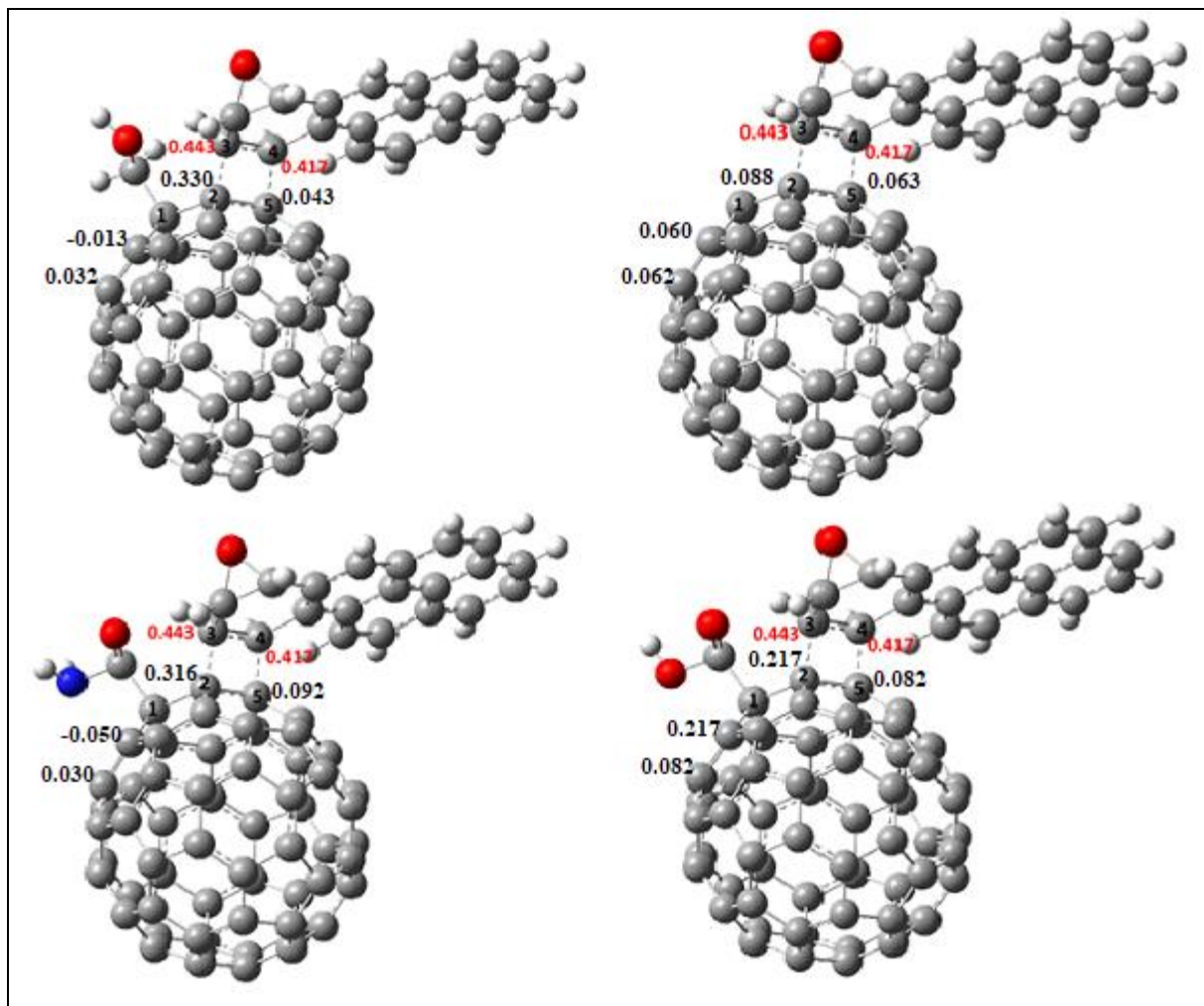


Figure 5 : illustration du modèle polaire : les indices d'électrophilie ω_k (écrit en rouge) et les indices de nucléophilies N_k (écrit en noir) sont calculés en utilisant la fonction de Parr.

Les calculs donnés dans la **figure 5** montrent que :

- i-* Les dérivés du C₆₀ et le BaPe ont été liés ensemble via la cyclisation C2-C3 et C5-C4.
- ii-* L'interaction électrophile-nucléophile la plus favorisée aura lieu entre le C2 (le site adjacent du substituant porté par le fullerène qui est le site le plus électrophile dans la molécule du C₆₀ et ces dérivés) et le C3 (le C le plus nucléophile dans le BaPe).
- iii-* En attachant le fullerène avec de groupement électro-attracteur, l'indice d'électrophilie du site C2 augmente par l'effet électro-attracteur des substituants portés par le

fullerène ce qui conduit à une augmentation de la polarité de la liaison et la facilité de l'interaction et par conséquent la facilité de la réaction.

Conclusions :

*Les constatations expérimentales qui disent que le fullerène C₆₀ et ses dérivés (R=COOH, CONH₂, CH₂OH) réagissent avec l'époxyde de BaP dans la position adjacente au substituant porté par le fullerène ont été confirmées par le modèle polaire, cette cyclisation se forme dans la première étape du mécanisme cancérogène du BaP. En formant ce nouveau complexe, la molécule ne peut réagir avec aucun autre fragment d'ADN ; par conséquent, le processus mutagène est exclu (**figure 3**).*

IV. Etude cinétique et thermodynamique de l'activité anticancéreuse des dérivés du fullerène dans de l'eau (solvant biologique) :

Le benzo (a) pyrène (BaP) est l'un des composés bien connus qui forment de l'ADN covalent et conduisent à une activité cancérogène. La réaction de cycloaddition [2+2] de l'époxyde de benzopyrène (BaPe) avec le fullerène pourrait interdire l'initiation du processus mutagène. L'objectif principal de cette partie d'étude est de réaliser une étude cinétique et thermodynamique en présence de l'eau comme solvant biologique de la réaction des fullerènes avec la molécule d'époxyde, qui se forme dans la première étape du mécanisme cancérogène du BaP (**figure 3**).

L'idée est qu'en formant ce nouveau complexe C₆₀CONH₂-2,5BaPe (le produit majoritaire), la molécule du BaPe ne peut réagir avec aucun autre fragment d'ADN ; par conséquent, le processus mutagène du BaP est exclu.

Afin de mener cette étude nous allons procéder comme suit :

IV.1. Analyse de la surface d'énergie potentielle et le mécanisme de la cycloaddition [2+2] des fullerènes en phase gazeuse :

Les énergies B3LYP/ 6-31G (d) totales et relatives, les enthalpies et les énergies libres de Gibbs de la phase gazeuse des réactifs (C_{60} , BaPe, $C_{60}CH_2OH$, $C_{60}CONH_2$ et $C_{60}COOH$), des états de transition ($TS_{C_{60}-2,5BaPe}$, $TS_{C_{60}CH_2OH-2,5BaPe}$, $TS_{C_{60}CONH_2-2,5BaPe}$, $TS_{C_{60}COOH-2,5BaPe}$) et des cycloadduits ($CA_{C_{60}-2,5BaPe}$, $CA_{C_{60}CH_2OH-2,5BaPe}$, $CA_{C_{60}CONH_2-2,5BaPe}$, $CA_{C_{60}COOH-2,5BaPe}$) sont données dans le **tableau 3**.

Tableau 3 : Energies et énergies relatives des réactifs, des états de transition et des produits en la phase gazeuse :

Système	Energie (u.a)			Energie d'activation (Kcal/mol)		Energie de réaction (Kcal/mol)		
	E	G	H	ΔE^\ddagger	ΔG^\ddagger	ΔE	ΔG	ΔH
BaPe	-844.577094	-844.358375	-844.30402					
C_{60}	-2286.17416	-2285.8423	-2285.7775					
$C_{60}CH_2OH$	-2401.27115	-2400.90049	-2400.82869					
$C_{60}CONH_2$	-2455.44573	-2455.08379	-2455.00891					
$C_{60}COOH$	-2475.31031	-2474.96034	-2474.88615					
$TS_{C_{60}-2,5BaPe}$	-3130.64981	-3130.08063	-3129.98171	63.7	75.3			
$TS_{C_{60}CH_2OH-2,5BaPe}$	-3245.80373	-3245.19325	-3245.08818	27.9	41.2			
$TS_{C_{60}CONH_2-2,5BaPe}$	-3299.98963	-3299.38467	-3299.27918	20.8	36.1			
$TS_{C_{60}COOH-2,5BaPe}$	-3319.85314	-3319.26036	-3319.15531	21.5	36.6			
$CA_{C_{60}-2,5BaPe}$	-3130.75260	-3130.17477	-3130.07917			-0.8	16.3	1.5
$CA_{C_{60}CH_2OH-2,5BaPe}$	-3245.85241	-3245.23497	-3245.13312			-2.6	15.0	-0.3
$CA_{C_{60}CONH_2-2,5BaPe}$	-3300.02863	-3299.41970	-3299.31500			-3.6	14.1	-1.3
$CA_{C_{60}COOH-2,5BaPe}$	-3319.89317	-3319.29545	-3319.19206			-3.6	14.6	-1.2

Les structures des états de transitions sont données dans la **figure 6**.

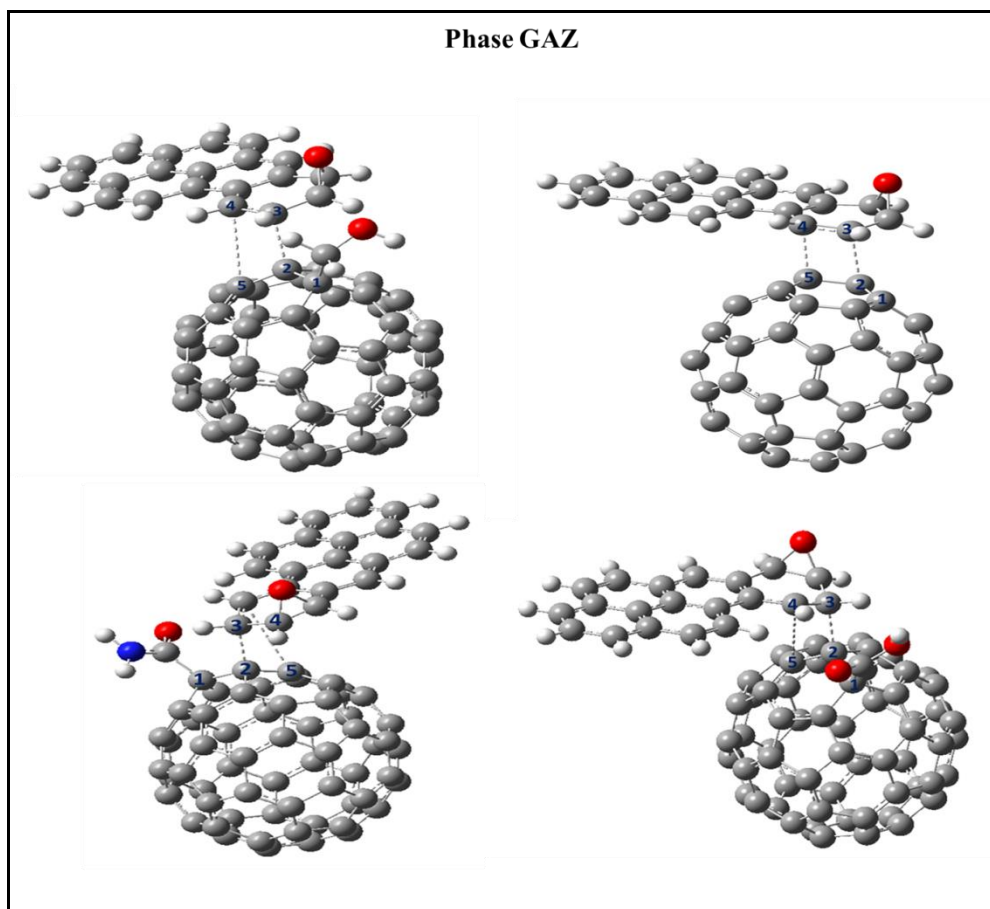


Figure 6 : *Géométries des états de transitions des réactions du C₆₀ et BaPe.*

Les profils énergétiques correspondent aux réactions du C₆₀ et ces dérivés en phase gazeuse et dans l'eau sont résumés dans la **figure 7**.

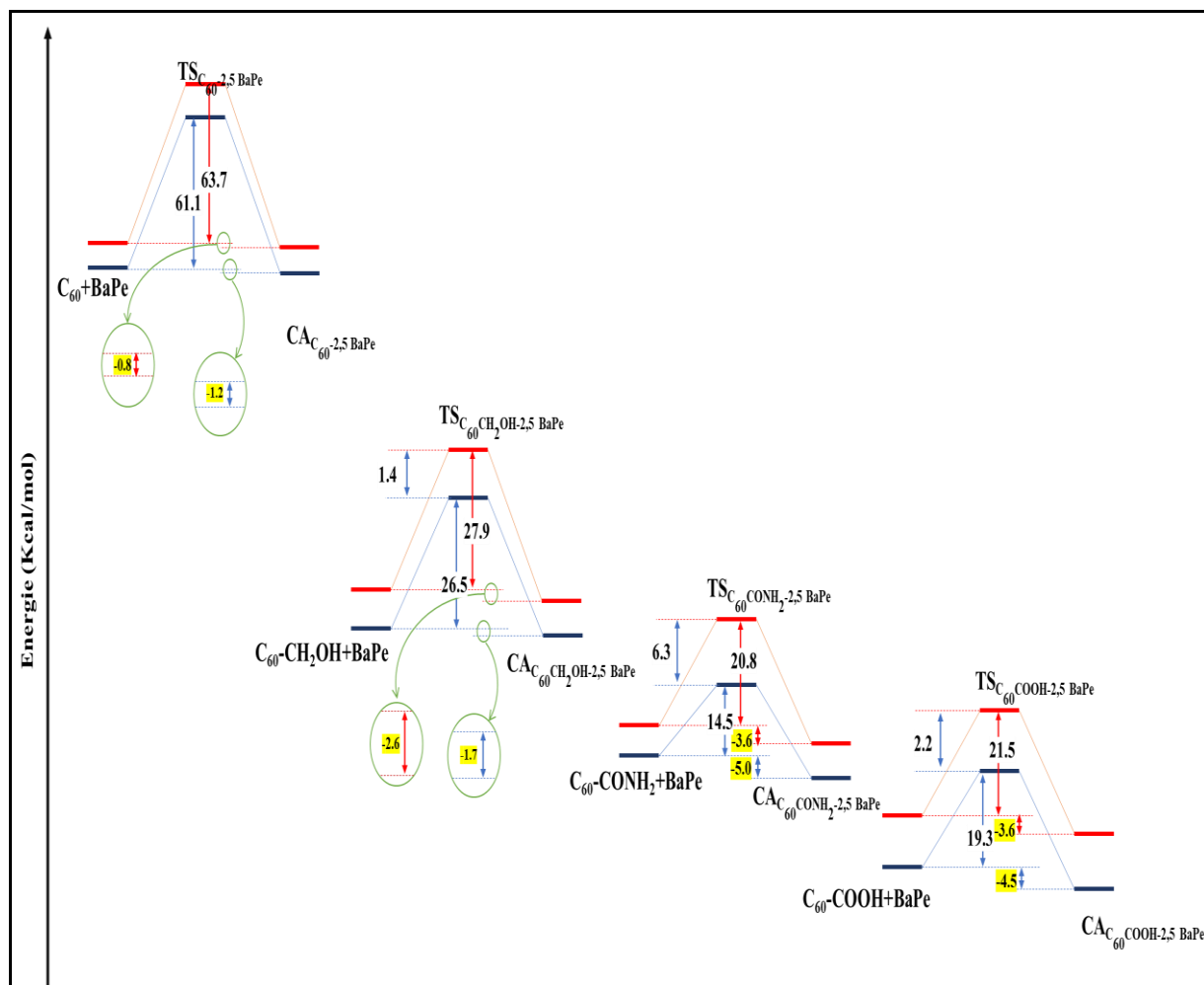


Figure 7 : schémas descriptifs des profils énergétiques correspondent aux réactions du C_{60} et ces dérivés et le BaPe en phase gazeuse (en rouge) et dans l'eau (en bleu)

IV.1.1. Mécanisme :

L'analyse de la courbe de coordonnées intrinsèques de la réaction (IRC) montre que :

- i-* Les deux réactions cycloadditions entre le C_{60} et le BaPe s'effectuent selon un mécanisme concerté, c'est justifié par la structure symétrique du fullerène et quasi-symétrique du BaPe.

CHAPITRE IV : RESULTATS ET DISCUSSION

- ii-* Toutes les caractéristiques pouvant aider à localiser un intermédiaire réactionnel stable entre le TS et le cycloadduit n'ont pas été déterminées. En revanche, l'optimisation de la dernière structure du calcul IRC (direction produit) donne une structure identique à celle du produit. L'absence d'intermédiaire exclut la possibilité d'avoir un mécanisme stepwise (en 2 étapes).
- iii-* Les substituants portés par le fullerène n'influencent pas sur le caractère concerté du mécanisme.
- iv-* Ce type de cycloaddition fullerène s'effectue selon un mécanisme concerté.

IV.1.2. Géométrie :

En raison de sa géométrie et de taille nanométrique, le fullerène peut être facilement modifié lorsqu'il est juxtaposé à un réactif chimique, ce qui facilite une pénétration dans le tissu tumoral et inhibition du mécanisme mutagène.

Dans le contexte de notre étude, nous avons effectué une cycloaddition [2+2] de la molécule C₆₀ et ces dérivés. Cette cycloaddition s'est produite au niveau de la liaison [6, 6]. Les molécules du C₆₀ et BaPe ont été liées ensemble via deux liaisons C2-C3 et C4-C5 (voir **section III**) selon un mécanisme concerté.

La synchronicité de la cyclisation peut être simulée par un simple calcul de la différence entre les longueurs des deux nouvelles liaisons sigma formées, c.-à-d. $\Delta d = d1 - d2$ (**tableau 4**)

Tableau 4 : Longueurs $d1$ et $d2$ et différences Δd des deux nouvelles liaisons formées pour chaque état de transition TS

TS	d1	d2	\Delta d
TS _{C₆₀-2,5 BaPe}	2.145	2.135	0.001
TS _{C₆₀CH₂OH-2,5 BaPe}	1.960	3.260	1.299
TS _{C₆₀CONH₂-2,5 BaPe}	1.973	3.210	1.237
TS _{C₆₀COOH-2,5 BaPe}	1.971	3.177	1.205

Selon les géométries des états de transition représentées dans la **figure 6** et le **tableau 4** on peut conclure que :

- i-* L'étendue des liaisons rompues et formées dans les TS montre un mécanisme synchrone pour l'état de transition qui correspond à la cycloaddition du C₆₀ et le BaPe ($\Delta d=0.001$ Å), ce résultat peut être justifié par la présence d'une symétrie importante dans le fullerène et une quasi-symétrie dans le BaPe.
- ii-* L'attachement du fullerène avec des substituants rend cette cyclisation très asynchrone (**voir tableau 4**) par exemple dans le cas du TS_(BaPe+C₆₀CONH₂), on remarque que ($\Delta d=1.299$ Å). Cette différence justifie bien l'synchronisme élevée du mécanisme).
- iii-* En conclusion ce type de cycloaddition du fullerène suit un mécanisme concerté synchrone dans le cas du fullerène non substitué. Par la substitution du fullerène, le mécanisme devient concerté très asynchrone.

IV.1.2. Energies :

Les calculs énergétiques en phase gazeuse de la cycloaddition [2+2] du fullerène et ces dérivés qui sont mentionnés dans le **tableau 3** montrent que :

- i.* La réaction du fullerène non substitué avec le BaPe était endothermique avec une enthalpie de 1,5 kcal / mol et n'était pas favorable selon l'énergie libre de Gibbs (16,3 kcal / mol).
- ii.* Le processus de la cycloaddition du C₆₀ fonctionnalisé et le BaPe montre que les produits CAC₆₀COOH-2,5 BaPe et CAC₆₀CONH₂-2,5 BaPe présentent des barrières d'activation et des énergies de réactions les plus basses. Ces valeurs montrent également que ces produits sont cinétiquement et thermodynamiquement iso-énergétiques.
- iii.* Les calculs thermochimiques montrent que l'énergie libre des réactions a légèrement diminué par rapport à l'interaction de C₆₀ et BaPe (16,3 kcal / mol). Et la cycloaddition devient exothermique pour tous les substituants.
- iv.* Ce résultat démontre que les calculs en phase gazeuse sont insuffisants pour prédire l'inhibition du processus mutagène en formant le complexe C₆₀CONH₂-2,5 BaPe (le produit majoritaire) selon une cycloaddition [2+2]. Donc l'inclusion des effets de solvant biologique (l'eau) est obligatoire.

IV.II. Analyse de la surface d'énergie potentielle de la cycloaddition [2+2] du fullerène dans l'eau :

La nature hydrophobe du fullerène non fonctionnalisé rend sa solubilité dans les solvants organiques (en particulier aromatiques) comme le toluène, le chloroforme et le benzène assez élevée ^{28,29}, alors que dans l'eau, elle est très difficile, et ceci joue un rôle crucial dans les applications biologiques.

Dans le contexte de notre travail, une stratégie a été exploitée pour favoriser le comportement des fullerènes dans l'eau. C'est la fonctionnalisation du fullerène avec des groupements électro-attracteurs polaires ($C_{60}CONH_2$, $C_{60}COOH$, et $C_{60}CH_2OH$). Comme mentionné ci-dessus, l'attachement du fullerène avec ces groupements augmente le moment dipolaire de ces dérivées. De plus, cette augmentation devient plus importante en réagissant ces réactifs avec le BaPe. (**Voir tableau 2**). Donc le problème de solubilité dans l'eau du fullerène est résolu par la fonctionnalisation de ce dernier.

Afin de comprendre l'importance de l'eau comme solvant biologique sur les réactions d'inhibition du processus mutagène de BaP, nous avons effectué des calculs DFT en présence de l'eau en utilisant un des modèles de solvation les plus réussis qui est modèle de continuum polarisable (CPCM) ³⁰.

Les calculs énergétiques des systèmes solvatés dans l'eau sont mentionnés dans le **tableau 5**.

Tableau 5 : *Energies et énergies relatives des réactifs, de l'état de transition et de produits dans le solvant*

CHAPITRE IV : RESULTATS ET DISCUSSION

Système	Energie (u.a)			Energie d'activation (Kcal/mol)		Energie de réaction (Kcal/mol)		
	E	G	H	ΔE^\ddagger	ΔG^\ddagger	ΔE	ΔG	ΔH
BaPe	-844.58235	-844.36343	-844.31454					
C ₆₀	-2286.18501	-2285.85212	-2285.78322					
C ₆₀ CH ₂ OH	-2401.28731	-2400.91547	-2400.83655					
C ₆₀ CONH ₂	-2455.45073	-2455.09074	-2455.01489					
C ₆₀ COOH	-2475.35927	-2474.98120	-2474.98876					
TSC _{60-2,5 BaPe}	-3130.66998	-3130.10680	-3129.99717	61.1	68.2			
TSC _{60CH₂OH-2,5 BaPe}	-3245.82737	-3245.21799	-3245.09482	26.5	38.2			
TSC _{60CONH₂-2,5 BaPe}	-3300.01000	-3299.41000	-3299.29918	<u>14.5</u>	27.7			
TSC _{60COOH-2,5 BaPe}	-3319.91089	-3319.29670	-3319.16455	19.3	30.1			
CAC _{60-2,5 BaPe}	-3130.76926	-3130.19477	-3130.09917			-1.2	13.0	-0.9
CAC _{60CH₂OH-2,5 BaPe}	-3245.87241	-3245.25997	-3245.15312			-1.7	11.9	-1.3
CAC _{60CONH₂-2,5 BaPe}	-3300.04099	-3299.43897	-3299.34100			<u>-5.0</u>	9.5	-7.3
CAC _{60COOH-2,5 BaPe}	-3319.94879	-3319.32800	-3319.31199			-4.5	10.4	-5.5

Le profile énergétique illustrant les barrières énergétiques est donné dans la **figure 6**.

Les résultats donnés dans le **tableau 5** et illustrés dans la **figure 7** montrent que :

- i-* Les barrières d'activation pour TSC_{60-2,5 BaPe}, TSC_{60CH₂OH-2,5 BaPe}, TSC_{60CONH₂-2,5 BaPe} et TSC_{60COOH-2,5 BaPe} en présence de l'eau sont respectivement : 61.1, 26.5, 14.5 et 19.3 kcal / mol. Ces valeurs diminuent d'une façon significative par rapport à celles de la phase gazeuse, démontrent que ces complexes, en particulier C₆₀CONH₂-2,5BaPe sont cinétiquement et thermodynamiquement favorisés par rapport aux ceux en phase gazeuse.

- ii-* La présence de l'eau favorise le produit $C_{60}CONH_2$ -2,5 BaPe cinétiquement et thermodynamiquement. Ce résultat peut être justifié par le fait que le $C_{60}CONH_2$ a un moment dipolaire la plus élevé, une électrophilie la plus élevée, une énergie de réaction la plus faible et également en raison de la création de liaisons hydrogènes stables (Hb1=2.1 et Hb2=2.3 Å) entre $CONH_2$ et BaPe dans la structure $C_{60}CONH_2$ -2,5BaPe (voir **figure 8**).

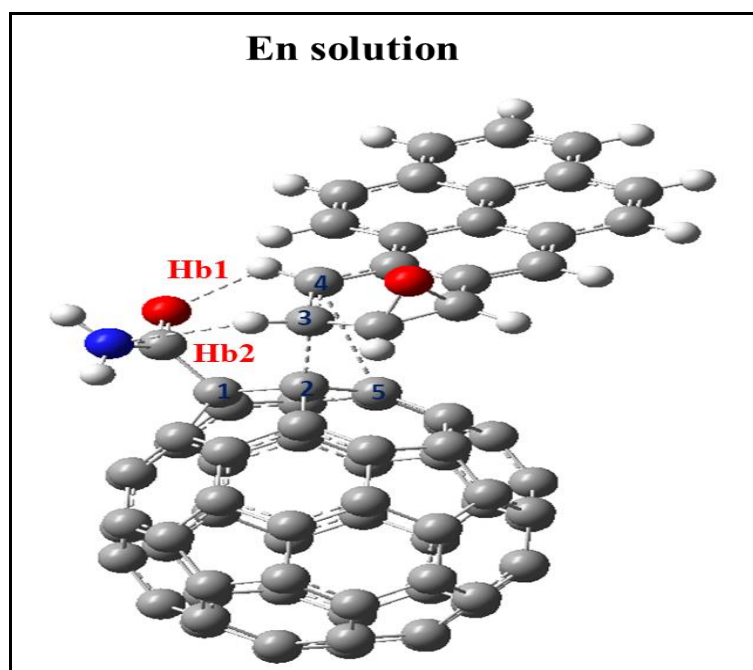


Figure 8 : géométrie descriptive de l'état de transition correspond à la réaction entre le $C_{60}CONH_2$ et le BaPe dans l'eau. Illustration des liaisons hydrogènes Hb1 et Hb2

- iii-* Les calculs thermochimiques indiquent que la réaction du $C_{60}CONH_2$ -2,5BaPe devient plus favorable dans l'eau ($\Delta G=9.5$ Kcal/mol) par rapport à la phase gazeuse ($\Delta G=14.1$ Kcal/mol) et le processus de cycloaddition devient plus exothermique ($\Delta H= -7.3$ kcal/mol) que celui en phase gazeuse ($\Delta H= -1.3$ kcal/mol).

CHAPITRE IV : RESULTATS ET DISCUSSION

- iv-* En conclusion les calculs justifient bien les constatations expérimentales qui disent que le cycloadduit C₆₀CONH₂-2,5 BaPe est suggéré comme un composé favorable pour l'activité anticancéreuse biologique ²².

Références du chapitre IV :

- (1) Assessment of Benzo-Alpha-Pyrene Emissions in the Great Lakes Region, Pp 23-24 [Http://Www.Epa.Gov/Ttnchie1/Conference/Ei20/Session10/Asoehl_pres.Pdf](http://www.epa.gov/ttnchie1/conference/ei20/session10/asoehl_pres.pdf).
- (2) Kazerouni, N.; Sinha, R.; Hsu, C. H.; Greenberg, A.; Rothman, N. Analysis of 200 Food Items for Benzo[a]Pyrene and Estimation of Its Intake in an Epidemiologic Study. *Food Chem. Toxicol. Int. J. Publ. Br. Ind. Biol. Res. Assoc.* **2001**, 39 (5), 423–436.
- (3) Lee, B. M.; Shim, G. A. Dietary Exposure Estimation of Benzo[a]Pyrene and Cancer Risk Assessment. *J. Toxicol. Environ. Health A* **2007**, 70 (15–16), 1391–1394.
- (4) Browning, G. F.; Chalmers, R. M.; Snodgrass, D. R.; Batt, R. M.; Hart, C. A.; Ormarod, S. E.; Leadon, D.; Stoneham, S. J.; Rossdale, P. D. The Prevalence of Enteric Pathogens in Diarrhoeic Thoroughbred Foals in Britain and Ireland. *Equine Vet. J.* **1991**, 23 (6), 405–409.
- (5) Kleiböhmer, W. *Handbook of Analytical Separations. Volume 3, Volume 3*; Elsevier: New York, 2001.
- (6) Armstrong, B.; Hutchinson, E.; Unwin, J.; Fletcher, T. Lung Cancer Risk after Exposure to Polycyclic Aromatic Hydrocarbons: A Review and Meta-Analysis. *Environ. Health Perspect.* **2004**, 112 (9), 970–978.
- (7) “Benzopyrene and Vitamin A Deficiency”. Researcher Links Cigarettes, Vitamin A and Emphysema. Retrieved March 5, 2005.
- (8) Ata Presented by Daniel W. Nebert in Research Seminars 2007.

CHAPITRE IV : RESULTATS ET DISCUSSION

(9) Jiang, H.; Gelhaus, S. L.; Mangal, D.; Harvey, R. G.; Blair, I. A.; Penning, T. M. Metabolism of Benzo[a]Pyrene in Human Bronchoalveolar H358 Cells Using Liquid Chromatography-Mass Spectrometry. *Chem. Res. Toxicol.***2007**, *20* (9), 1331–1341.

(10) Shou, M.; Gonzalez, F. J.; Gelboin, H. V. Stereoselective Epoxidation and Hydration at the K-Region of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons by CDNA-Expressed Cytochromes P450 1A1, 1A2, and Epoxide Hydrolase. *Biochemistry***1996**, *35* (49), 15807–15813.

(11) Bakry, R.; Vallant, R. M.; Najam-ul-Haq, M.; Rainer, M.; Szabo, Z.; Huck, C. W.; Bonn, G. K. Medicinal Applications of Fullerenes. *Int. J. Nanomedicine***2007**, *2* (4), 639.

(12) Hirsch, A.; Brettreich, M. *Fullerenes: Chemistry and Reactions*; John Wiley & Sons, 2006.

(13) Krusic, P.; Wasserman, E.; Keizer, P.; Morton, J.; Preston, K. Radical Reactions of C₆₀. *Science***1991**, *254* (5035), 1183–1185.

(14) Gharbi, N.; Pressac, M.; Hadchouel, M.; Szwarc, H.; Wilson, S. R.; Moussa, F. [60]Fullerene Is a Powerful Antioxidant in Vivo with No Acute or Subacute Toxicity. *Nano Lett.***2005**, *5* (12), 2578–2585.

(15) Prylutska, S.; Burlaka, A.; Prylutsky, Y. I.; Ritter, U.; Scharff, P. Pristine C₆₀ Fullerenes Inhibit the Rate of Tumor Growth and Metastasis. *Exp. Oncol.***2011**.

(16) El Bakouri, O.; Garcia-Borràs, M.; Girón, R. M.; Filippone, S.; Martín, N.; Solà, M. On the Regioselectivity of the Diels–Alder Cycloaddition to C₆₀ in High Spin States. *Phys. Chem. Chem. Phys.***2018**, *20* (17), 11577–11585.

CHAPITRE IV : RESULTATS ET DISCUSSION

(17) Thotakura, N.; Sharma, G.; Singh, B.; Kumar, V.; Raza, K. Aspartic Acid Derivatized Hydroxylated Fullerenes as Drug Delivery Vehicles for Docetaxel: An Explorative Study. *Artif. Cells Nanomedicine Biotechnol.* **2018**, *46* (8), 1763–1772.

(18) Raza, K.; Thotakura, N.; Kumar, P.; Joshi, M.; Bhushan, S.; Bhatia, A.; Kumar, V.; Malik, R.; Sharma, G.; Guru, S. K. C60-Fullerenes for Delivery of Docetaxel to Breast Cancer Cells: A Promising Approach for Enhanced Efficacy and Better Pharmacokinetic Profile. *Int. J. Pharm.* **2015**, *495* (1), 551–559.

(19) Jiang, G.; Yin, F.; Duan, J.; Li, G. Synthesis and Properties of Novel Water-Soluble Fullerene–Glycine Derivatives as New Materials for Cancer Therapy. *J. Mater. Sci. Mater. Med.* **2015**, *26* (1), 24.

(20) Hsieh, F.-Y.; Zhilenkov, A.; Voronov, I.; Khakina, E.; Mischenko, D.; Troshin, P. A.; Hsu, S. Water-Soluble Fullerene Derivatives as Brain Medicine: Surface Chemistry Determines If They Are Neuroprotective and Antitumor. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2017**, *9* (13), 11482–11492.

(21) Brettreich, M.; Hirsch, A. A Highly Water-Soluble Dendro [60] Fullerene. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39* (18), 2731–2734.

(22) Hajiahmadi, Z.; Tavangar, Z.; Behzadi, H. A DFT Study of the Reaction between Benzopyrene Epoxide and C60 Derivatives as Possible Anticancer Activity. *Polycycl. Aromat. Compd.* **2019**, 1–11.

(23) Martínez, J. P.; Langa, F.; Bickelhaupt, F. M.; Osuna, S.; Sola, M. (4+ 2) and (2+ 2) Cycloadditions of Benzyne to C60 and Zig-Zag Single-Walled Carbon Nanotubes: The Effect of the Curvature. *J. Phys. Chem. C* **2016**, *120* (3), 1716–1726.

CHAPITRE IV : RESULTATS ET DISCUSSION

(24) Hoke, S. H.; Molstad, J.; Dilettato, D.; Jay, M. J.; Carlson, D.; Kahr, B.; Cooks, R. G. Reaction of Fullerenes and Benzyne. *J. Org. Chem.* **1992**, *57* (19), 5069–5071.

(25) Gohlke, H.; Klebe, G. Approaches to the Description and Prediction of the Binding Affinity of Small-molecule Ligands to Macromolecular Receptors. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41* (15), 2644–2676.

(26) Krätschmer, W.; Lamb, L. D.; Fostiropoulos, K.; Huffman, D. R. Solid C₆₀: A New Form of Carbon. *Nature* **1990**, *347* (6291), 354–358.

(27) Domingo, L. R. A New C–C Bond Formation Model Based on the Quantum Chemical Topology of Electron Density. *RSC Adv.* **2014**, *4* (61), 32415–32428.

(28) Kadish, K. M.; Ruoff, R. S. *Fullerenes: Chemistry, Physics, and Technology*; John Wiley & Sons, 2000.

(29) Andrievsky, G.; Kosevich, M.; Vovk, O.; Shelkovsky, V.; Vashchenko, L. Are Fullerenes Soluble in Water?; 1995; pp 16–21.

(30) Cossi, M.; Rega, N.; Scalmani, G.; Barone, V. Energies, Structures, and Electronic Properties of Molecules in Solution with the C-PCM Solvation Model. *J. Comput. Chem.* **2003**, *24* (6), 669–681.

CONCLUSION GENERALE
&
PERSPECTIVES

Conclusion générale et perspectives :

Dans contexte de ce mémoire, nous avons examiné en utilisant la méthode DFT, la **cycloaddition [2+2]** des fullerènes avec l'agent cancérigène BaPe, dans le but d'inhiber le processus cancérigène de ce dernier.

Nous avons mené cette étude selon la démarche ci-dessous :

- viii. Etude de l'effet de la fonctionnalisation sur la réactivité des fullerènes en fonction des substituant électro-attracteurs en calculant les indices globaux de la DFT conceptuelle et les Gaps HOMO/LUMO.*
- ix. Etude de la solubilité des dérivés de fullerène dans l'eau qui le solvant biologique en calculant le moment dipolaire de chaque dérivés du fullerène.*
- x. Etude de l'effet de la fonctionnalisation sur la réactivité locale des fullerènes en fonction des substituant électro-attracteurs en utilisant du modèle polaire basé sur le calcul des indices locaux de la DFT conceptuelle.*
- xi. Etude cinétique et thermodynamique de l'activité anticancéreuse en justifiant que le cycloadduit complexe anticancéreux est favorisé cinétiquement et thermodynamiquement en présence de l'eau comme solvant biologique.*

Les calculs ont montré que :

- ✓ Le BaPe est un nucléophile et les dérivés du fullerène sont des électrophiles de la réaction.
- ✓ En attachant des groupements électro-attracteurs tels que CH₂OH, CONH₂ et COOH au C₆₀, C₆₀CONH₂ le caractère électrophile augmente.

- ✓ $C_{60}CONH_2$ présente la plus grande électrophilie donc c'est le choix approprié pour la réaction d'inhibition du processus cancérigène du BaPe selon **une cycloaddition [2+2]**.
- ✓ La fonctionnalisation du fullerène augmente la solubilité de ces réactifs en augmentant le moment dipolaire.
- ✓ La solubilité présente une amélioration importante pour ces réactifs par la cycloaddition [2+2] avec le BaPe.
- ✓ L'interaction électrophile -nucléophile la plus favorisée aura lieu entre le C2 (le site adjacent du substituant porté par le fullerène qui est le site le plus électrophile dans la molécule du C_{60} et ces dérivés) et le C3 (le C le plus nucléophile dans le BaPe).
- ✓ En attachant le fullerène avec de groupement électro-attracteur, l'indice d'électrophilie du site C2 augmente par l'effet électro-attracteur des substituants portés par le fullerène ce qui conduit une augmentation de la polarité de la liaison et la facilité de l'interaction et par conséquent la facilité de la réaction.
- ✓ Ce type de cycloaddition du fullerène suit un mécanisme concerté synchrone dans le cas du fullerène non substitué. Par la substitution du fullerène, le mécanisme devient concerté très asynchrone.
- ✓ Les calculs en phase gazeuse sont insuffisants pour prédire l'inhibition du processus mutagène en formant le complexe $C_{60}CONH_2-2,5$ BaPe (le produit majoritaire) selon une cycloaddition [2+2]. Donc l'inclusion des effets de solvant biologique (l'eau) était obligatoire.
- ✓ En présence de l'eau, les barrières d'activation pour $TS_{C_{60}-2,5}$ BaPe, $TSC_{60}CH_2OH-2,5$ BaPe, $TSC_{60}CONH_2-2,5}$ BaPe et $TSC_{60}COOH-2,5}$ BaPe diminuent d'une façon significative par rapport à celles de la phase gazeuse, démontrent que ces complexes, en particulier

$C_{60}CONH_2$ -2,5BaPe sont cinétiquement et thermodynamiquement favorisés par rapport aux ceux en phase gazeuse.

- ✓ Ce résultat a été justifié par le fait que le $C_{60}CONH_2$ a un moment dipolaire le plus élevé, une électrophilie la plus élevée, une énergie de réaction la plus faible et également en raison de la création de liaisons hydrogènes stables (Hb1 et Hb2) entre $CONH_2$ et BaPe dans la structure $C_{60}CONH_2$ -2,5BaPe.
- ✓ En conclusion les calculs justifient bien les constatations expérimentales qui disent que le cycloadduit $C_{60}CONH_2$ -2,5BaPe est suggéré comme un composé favorable pour l'activité anticancéreuse biologique.

Perspectives

Dans le cadre de notre discipline, les perspectives futures sur ce sujet sont :

- D'étudier théoriquement des phénomènes à l'échelle nanométrique liés à l'activité anticancérogène du fullerène en présence de l'eau par des modèles explicites de solvation en utilisant les simulations (DM, MC ...).
- Faire une modélisation docking pour mieux simuler l'approche de l'agent cancérogène à l'ADN.
- De prédire des dérivés nanométriques du fullerène qui présentent une utilité importante comme agent anticancérogène.
- ...etc.

ملخص

في سياق هذا التقديم، تم إجراء اضافة حلقتية [2 + 2] من الفوليرين مع مادة مسرطنة BAPE باستخدام طريقة DFT، بهدف تثبيط العملية المسببة للسرطان لهذا الأخير. في الخطوة الأولى من هذه الدراسة، تم توضيح الزيادة في الطابع الكهربي للكواشف عن طريق التفعيل مع مجموعات سحب الإلكترون من خلال حسابات المؤشرات العالمية ل DFT المفاهيمي. بالإضافة إلى ذلك، تم استنتاج قدر أكبر من الألفة الكهربية لـ $C_{60}CONH_2$ وبالتالي الاختيار المناسب للتفاعل لتثبيط العملية المسببة للسرطان لـ BAPE عن طريق تحميل اضافة حلقتية [2+2]. في الدراسة الثانية ومن خلال تفعيل C_{60} ، تم عرض زيادة في عزم ثنائي القطب وبالتالي في قابلية ذوبان هذه الكواشف. وقد لوحظ أيضا تحسن كبير في قابلية الذوبان لهذه الكواشف بالاضافة الحلقتية [2 + 2] مع BAPE الذي يزيد من عزم ثنائي القطب.. في الخطوة الثالثة من الدراسة، كان التفاعل الأكثر تفضيلاً بين C2 الموقع المجاور للبدل الذي يحمله الفوليرين وهو أكثر المواقع المحبة للكهرباء في جزيء C_{60} وهذه المشتقات) و C3 (تم ترشيد أكثر C نوكليفيلي (BAPE في خطوة الدراسة الرابعة، في المرحلة الغازية، تم توضيح آلية متزامنة منسقة في حالة الفوليرين غير المستبدل وآلية متضادة غير متزامنة للغاية من خلال التشغيل الوظيفي لهذا النوع من عملية تحميل الفوليرين. بالإضافة إلى ذلك، لوحظ عدم كفاية الحسابات للتنبؤ بتثبيط عملية الطفرات من خلال تكوين مجمع الناتج الاعلبي BAPE $C_{60}CONH_2-2.5$ وبالتالي لوحظ إدراج تأثيرات المذيب البيولوجي (الماء). واخيرا وفي وجود الماء، تم توضيح انخفاض كبير في حواجز التنشيط وطاقات التفاعل مقارنة بتلك الموجودة في الطور الغازي، وبالتالي، تم توضيح التفضيل الحركي والديناميكي الحراري للمجمعات تم استنتاج هذه الحالة، وخاصة $C_{60}CONH_2-2.5$ BAPE في وجود الماء كمدب. أخيراً، تم تبرير النتائج التجريبية التي تقول إن BAPE $C_{60}CONH_2-2.5$ تم اقتراحه كمركب مناسب للنشاط البيولوجي المضاد للسرطان.

الكلمات المفتاحية: الفوليرين، بنزو ألفا بيرين، Benzo-alpha-Pyrène، نشاط مضاد للسرطان، اضافة حلقتية [2 + 2]، آلية التثبيط، حسابات DFT

Résumé:

Dans le contexte de ce mémoire, la **cycloaddition [2+2]** des fullerènes avec l'agent cancérigène BaPe, a été examinée en utilisant la méthode DFT, dans le but d'inhiber le processus cancérigène de ce dernier. Dans la 1ère étape de cette étude, l'augmentation du caractère électrophile des réactifs par la fonctionnalisation avec des groupements électro-attracteurs a été montrée par des calculs des indices globaux de la DFT conceptuelle. De plus, la plus grande électrophilie du $C_{60}CONH_2$ et par conséquent le choix approprié pour la réaction d'inhibition du processus cancérigène du BaPe selon une cycloaddition [2+2] a été déduit. Dans la 2ème étape d'étude et par la fonctionnalisation du C_{60} , une augmentation du moment dipolaire et par conséquent de la solubilité de ces réactifs a été montrée. Egalement, une amélioration importante de cette solubilité pour ces réactifs par la cycloaddition [2+2] avec le BaPe en augmentant le moment dipolaire a été noté. Dans la 3ème étape d'étude, L'interaction électrophile-nucléophile la plus favorisée entre le C2 (le site adjacent du substituant porté par le fullerène qui est le site le plus électrophile dans la molécule du C_{60} et ces dérivés) et le C3 (le C le plus nucléophile dans le BaPe) a été rationalisée. Dans la 4ème étape d'étude, en phase gazeuse, un mécanisme concerté synchrone dans le cas du fullerène non substitué et concerté très asynchrone par la fonctionnalisation a été démontré pour ce type de cycloaddition du fullerène. De plus une insuffisance des calculs pour la prédiction de l'inhibition du processus mutagène en formant le complexe $C_{60}CONH_2-2.5$ BaPe (le produit majoritaire) a été remarquée et donc l'inclusion des effets de solvant biologique (l'eau) était obligatoire. Dans la dernière étape d'étude et en présence de l'eau, une diminution significative des barrières d'activation et des énergies de réactions par rapport à celles de la phase gazeuse a été montrée, par conséquent, une préférence cinétique et thermodynamique des complexes de cette cycloaddition, en particulier $C_{60}CONH_2-2.5$ BaPe a été déduit en présence de l'eau comme solvant. Finalement, les constatations expérimentales qui disent que le cycloadduit $C_{60}CONH_2-2.5$ BaPe est suggéré comme un composé favorable pour l'activité anticancéreuse biologique ont été justifiées.

Mots clés : Fullerène, Benzo-alpha-Pyrène, activité anticancéreuse, cycloaddition [2+2], mécanisme d'inhibition, calcul DFT

Abstract

In this work, the [2 + 2] cycloaddition of fullerenes with the carcinogen BaPe was examined using the DFT method, with the aim of inhibiting the carcinogenic process of the latter. In the first step of this study, the increase in the electrophilic character of the reagents by the functionalization with electron-withdrawing groups was shown by calculations of the global indices of the conceptual DFT. In addition, the greater electrophilicity of $C_{60}CONH_2$ and therefore the appropriate choice for the reaction to inhibit the carcinogenic process of BaPe by cycloaddition [2 + 2] was deduced. In the 2nd study step and by the functionalization of C_{60} , an increase in the dipole moment and consequently in the solubility of these reagents was shown. Also, a significant improvement in this solubility for these reagents by the [2 + 2] cycloaddition with BaPe increasing the dipole moment was noted. In the 3rd study step, the most favored electrophilic-nucleophilic interaction between C2 (the adjacent site of the substituent carried by the fullerene which is the most electrophilic site in the C_{60} molecule and these derivatives) and C3 (the most nucleophilic C in BaPe) has been rationalized. In the 4th study step, in the gas phase, a concerted synchronous mechanism in the case of unsubstituted fullerene and a very asynchronous concerted mechanism by functionalization were demonstrated for this type of fullerene cycloaddition. In addition, an insufficiency of the calculations for the prediction of the inhibition of the mutagenic process by forming the $C_{60}CONH_2-2.5$ BaPe complex (the majority product) was noted and therefore the inclusion of the effects of biological solvent (water) was mandatory. In the last study step and in the presence of water, a significant decrease in the activation barriers and reaction energies compared to those of the gas phase was shown, therefore, a kinetic and thermodynamic preference of the complexes from this cycloaddition, $C_{60}CONH_2-2.5$ BaPe, were deduced in the presence of water as solvent. Finally, the experimental findings showing that the cycloadduct $C_{60}CONH_2-2.5$ BaPe is suggested as a compound favorable for the biological anticancer activity were justified.

Key words: Fullerene, Benzo-Alpha-Pyrene, anticancer activity, cycloaddition [2 + 2], mechanism of inhibition, DFT calculation

