



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la
Recherche Scientifique



Université ABBES LAGHROUR-KHENCHELA

Faculté des Sciences Et De La Technologie
Département de chimie

THÈSE

EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTORAT EN CHIMIE

Domaine : Sciences de la matière

Filière : Chimie

Spécialité : Chimie des matériaux solides

Présentée par

YAHIAOUI Asma

Intitulée

**Synthèse, caractérisation et étude théorique des dérivés ferrocéniques à l'aide
de la théorie de la fonctionnelle de la densité DFT et leurs effets d'interactions
avec l'ADN**

Soutenue le : 03-07-2024
Devant le Jury composé de :

Pr DJELLOUL A
Pr MESSAI A
Dr BENYZA N
Dr AICHI M
Dr DADDA N
Pr LANEZ T

Président
Directeur de thèse
Co-directeur de thèse
Examinateur
Examinateur
Examinateur

Univ Abbès Laghrou, Khenchela
Univ Abbès Laghrou, Khenchela
Univ Abbès Laghrou, Khenchela
Univ Abbès Laghrou, Khenchela
Univ Badji Mokhtar, Annaba
Univ Hamma Lakhdar, El-oued

Année Universitaire : 2023/2024

Remerciements

Louange à **Allah** tout puissant pour sa grâce et son soutien dans la réalisation de cette recherche.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à **Mme MESSAI Amel**, professeur de l'Université **ABBES LAGHROUR-KHECHELA** et mon directeur de thèse pour m'avoir confié ce passionnant sujet de recherche. Je suis sincèrement reconnaissante pour son soutien indéfectible chaque fois que j'avais besoin d'aide et pour m'avoir fourni un sujet engageant et éclairant. Tout au long de cette thèse, son aide précieuse, son regard critique et ses conseils avisés m'ont grandement aidé tant dans l'exécution que dans la composition de ce travail. Je lui exprime ma plus sincère gratitude avec le plus grand respect.

J'exprime ma plus profonde gratitude au Professeur **LANEZ Touhami** directeur du Laboratoire de Valorisation et Technologie des Ressources Sahariennes à l'Université Echahid Hamma Lakhdar El Oued, où ont été menées les recherches pour cette étude pour ses conseils et son mentorat tout au long de ma thèse. Son soutien indéfectible et mon acceptation dans son laboratoire ont joué un rôle déterminant dans la réalisation de ce projet. Je suis sincèrement reconnaissante pour ses précieux conseils, son professionnalisme et sa patience. Son expertise dans le domaine de la chimie, notamment en chimie organométallique, m'a apporté les solutions nécessaires pour relever divers défis. Grâce à ses encouragements et aux ressources mises à ma disposition, j'ai pu mener à bien les recherches présentées dans cette thèse. C'est avec la plus grande gratitude que je lui adresse mes plus sincères remerciements.

J'ai eu le privilège de présenter ma thèse devant un jury extraordinaire. J'exprime ma gratitude à M. **DJELLOUL Abdelkader**, qui a présidé le jury. Je voudrais également exprimer ma gratitude à M. **AICHI Mohammed**, M. **DADDA Noureddine** et M. **LANEZ Touhami**, qui ont examiné avec diligence mon travail et m'ont fourni de précieux commentaires et conseils. Je suis vraiment reconnaissante pour leur intérêt et leur soutien tout au long de ce processus.

Je tiens également à remercier chaleureusement le Dr **BENZYA nabil** pour son aide et ses précieuses suggestions, qui m'ont beaucoup aidé à améliorer mon travail. Merci pour votre patience, vos conseils.

Je tiens à exprimer ma sincère gratitude aux membres du jury qui ont gracieusement évalué ce travail et ont servi d'examineurs pour cette thèse. Leurs idées, conseils et commentaires précieux ont été extrêmement appréciés. Je suis vraiment reconnaissante pour leur dévouement et leur intérêt pour ce projet.

Je dois une immense gratitude aux personnes qui ont joué un rôle essentiel dans la réussite de cette entreprise ardue. Leur présence et leur collaboration m'ont été indispensables tout au long de cette entreprise. En laboratoire, j'ai eu la chance d'avoir accès à une multitude de techniques établies, méticuleusement affinées et minutieusement vérifiées par ceux qui m'ont précédé. C'est avec une profonde gratitude que j'adresse mes sincères remerciements à chacun d'entre eux surtout Dr [Lanez Elhafnaoui](#) et le Dr [ADAIKA Aicha](#), Dr [Khenouffa Ali](#) ainsi que bien d'autres qui ont croisé mon chemin.

Je suis immensément reconnaissante à Mr [Tliba Ali](#), Ingénieur du Laboratoire VTRS, pour son aide précieuse dans la réussite de ma thèse.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à ma famille, avec une mention spéciale à mes parents, mes sœurs et mon frère, qui occupent une place importante dans mon cœur. Mes parents méritent un merci tout particulier pour leur soutien indéfectible, leur confiance et leur travail acharné qui m'ont permis d'atteindre mes plus hautes aspirations. Leur générosité, leur fierté et leur amour sont pour moi une inspiration constante. Je tiens également à exprimer ma gratitude à mon mari, dont le soutien indéfectible et le désir de me voir réussir à des postes élevés ont joué un rôle déterminant dans mon parcours, merci pour tes innombrables et précieux conseils.

Finalement j'aimerais également remercier toutes les personnes qui, de près ou de loin, ont contribué à l'avancement et à la réalisation de cette thèse.

Dédicaces

Louange à Allah tout puissant qui m'a permis de voir ce jour tant attendu

Je dédie cette thèse à :

Mon père bien-aimé, Tout au long de ma vie, vous avez été un modèle d'intégrité et d'honneur, une personne soucieuse du détail. Je tiens à rendre hommage à la personne remarquable que vous êtes. C'est grâce à tes conseils, papa, que j'ai compris l'importance du travail acharné et de la responsabilité. Je suis profondément reconnaissante pour l'amour, la générosité et la compréhension que vous m'avez montré. Votre soutien indéfectible a éclairé mon chemin à chaque étape. Aucun mot ne peut exprimer de manière adéquate la profondeur de l'amour, de l'admiration et du respect que j'ai toujours eu pour vous.

Papa, je tiens à exprimer ma profonde gratitude pour tous les sacrifices que tu as consentis pour soutenir mon éducation et ma formation. Cet humble travail témoigne de votre dévouement sans faille. Je veux que tu saches combien je t'aime et t'apprécie. Puisse Allah le tout puissant vous bénir d'une excellente santé et d'une vie joyeuse et prospère pendant de nombreuses années à venir.

À la personne qui accorde à son existence une abondance d'affection et de douceur, à celle qui a fait preuve d'une patience inébranlable dans tous les domaines et a pris soin de moi avec diligence, elle a servi de pilier de force dans les moments difficiles et a offert des prières pour mes triomphes. Elle a soutenu de tout cœur mes efforts, m'accompagnant à chaque étape, et en sa présence, j'ai trouvé du réconfort. Le souvenir de son sourire radieux continue d'évoquer en moi un profond sentiment de tendresse. Ma mère, l'ange chéri de mon cœur et la prunelle de mes yeux. Que Dieu lui accorde gracieusement les récompenses les plus exceptionnelles en mon nom. À toi maman, j'offre cette modeste thèse comme un dévouement sincère, visant à apporter une touche de joie à son âme.

À mon chère frère Oussama, mes chères sœurs Sana et Yusra. Je tiens à exprimer ma profonde gratitude pour les précieux souvenirs que nous avons partagés au cours de notre enfance. En guise de geste de ma plus grande admiration pour l'aide que vous m'avez apportée, je vous suis reconnaissante pour votre soutien indéfectible, votre présence réconfortante et vos paroles d'encouragement édifiantes. Puisse notre lien indissoluble en tant que frères et sœurs continuer à se renforcer et à résister à l'épreuve du temps.

A mon mari Amine. Tes encouragements, ton amour et ta patience ont réveillé le meilleur de moi-même. Votre capacité à me guider dans mes moments les plus bas et à m'aider à progresser est vraiment appréciée. Que Dieu vous bénisse et vous garde près de moi.

Aucune dédicace, ne peut valoir pour exprimer toute ma tendresse et mon affection vis-à-vis de LUI, mon fils car sa présence m'inculque le courage et la détermination nécessaires pour accomplir mon travail. Que le bon Dieu lui permette de grandir en sagesse, en santé et en l'intellect nécessaire.

Cette thèse est dédiée à l'esprit de mon beau-père. La profondeur de mon chagrin face à votre absence est indescriptible. J'ai réalisé le rêve dont j'aurais tant souhaité que vous puissiez être témoin à mes côtés aujourd'hui. Votre absence se fait vivement sentir et je suis certaine que vous auriez été rempli d'une immense fierté.

A toute ma famille et belle famille.

YAHIAOUI Asma

SOMMAIRE

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste d'abréviations

Résumé

Introduction générale

Chapitre 1 : Aperçu bibliographique

Partie 1 : Introduction

1.1	Ferrocène.....	2
1.1.1	Synthèse et structure	3
1.1.2	Propriétés.....	5
1.1.3	Réactivité.....	9
1.1.4	La chimie médicinale du ferrocène	12
1.2	Acide désoxyribonucléique (ADN)	14
1.2.1	Structure	14
1.2.2	Fonction	19
1.2.3	Mutation	19
1.3	Types d'interactions entre les molécules organométalliques et l'ADN	21
1.3.1	La liaison de la sphère interne	21
1.3.2	La liaison de la sphère externe	21
1.3.3	La liaison par intercalation	22
1.3.4	La rupture des brins	23

Partie 2 : Techniques expérimentales

2.	Contexte théorique des techniques expérimentales utilisées	25
2.1	Voltammétrie cyclique	25
2.2	Spectroscopie UV-Visible	30
2.3	L'amarrage moléculaire.....	32
2.3.1	Différents types d'amarrage moléculaire	32
2.3.2	Logiciel d'amarrage moléculaire AutoDock.....	33
2.3.3	Modélisation du potentiel énergétique	33
2.3.4	Modélisation moléculaire.....	34
2.3.4.1	La mécanique moléculaire (MM)	34

2.3.4.2	Champs de force en mécanique moléculaire	36
2.3.4.3	Théorie de la fonctionnelle de la densité.....	36
2.3.4.4	Les méthodes semi-empiriques.....	37

Chapitre 2 : Résultats et discussions

Partie 1 : Synthèse

1	Synthèse des dérivés ferrocéniques.....	47
1.1	<i>N</i> -ferrocénylméthylaniline et son dérivé <i>N</i> -acétylé	47
1.1.1	Synthèse	47
1.2	<i>Les composés N-acétylphényl-N-ferrocénylméthyl-N-nitrobenzamide</i>	49
1.2.1	Synthèse des <i>N</i> -(ferrocénylméthyl)-(2,3,4)- aminoacétophénone	49
1.2.2	Synthèse de <i>N</i> -(4-acétylphényl)- <i>N</i> -ferrocénylméthyl-4-nitrobenzamide.....	50
1.2.2.1	Caractérisation électrochimique.....	50
1.2.2.2	Caractérisation par spectroscopie électronique.....	52
1.2.2.3	Caractérisation infrarouge	53
1.2.3	Synthèse de <i>N</i> -(2-acétylphényl)- <i>N</i> -ferrocénylméthyl-2-nitrobenzamide.....	54
1.2.3.1	Caractérisation spectroscopique.....	54
1.2.3.2	Caractérisation infrarouge	54
1.2.3.3	Caractérisation électrochimique.....	55
1.2.4	Synthèse de <i>N</i> -(3-acétylphényl)- <i>N</i> -ferrocénylméthyl-4-nitrobenzamide.....	57
1.2.4.1	Caractérisation spectroscopique.....	57
1.2.4.2	Caractérisation infrarouge	57
1.2.4.3	Caractérisation électrochimique.....	58
1.2.5	Synthèse de <i>N</i> -(2-acétylphényl)- <i>N</i> -ferrocénylméthyl-4-nitrobenzamide.....	60
1.2.5.1	Caractérisation spectroscopique.....	60
1.2.5.2	Caractérisation infrarouge	61
1.2.5.3	Caractérisation électrochimique.....	61

Partie 2 : Activité antimutagène

2	Étude de l'interaction ADN-ligand	66
2.1	<i>Extraction d'ADN</i>	66
2.1.1	Procédure d'extraction.....	67
2.1.2	Estimation de la pureté et quantité de l'ADN	68
2.2	<i>Étude de l'interaction ADN-ligand par voltammétrie cyclique</i>	69
2.2.1	Constantes de liaison.....	69

2.2.2	Énergie libre de Gibbs	72
2.2.3	Taille du site de liaison	73
2.2.4	Coefficients de diffusion	75
2.2.5	Rapport des constantes de liaison	78
2.3	<i>Etude de l'interaction ADN-ligand par spectroscopie électronique</i>	82
2.3.1	Constantes de liaison.....	83
2.3.2	Energie libre de liaison.....	85
2.4	<i>Etude de l'interaction AND-ligand par amarrage moléculaire</i>	87
2.4.1	Etude des propriétés structurales et électroniques des dérivés ferrocéniques.....	86
2.4.2	Simulation d'amarrage.....	90

Conclusion

Liste des figures

Numéro	Figure	Titre	page
1	Fig.1.1.	Ferrocène (woodward et al 1952)	2
2	Fig.1.2	Le ferrocène sous forme de poudre	3
3	Fig.1.3	a. Structure (a) incorrecte, (b) correcte de ferrocène	5
4	Fig.1.4	Spectre IR de ferrocène	6
5	Fig.1.5	Spectre RMN ^1H de ferrocène	6
6	Fig.1.6	Spectre RMN ^{13}C de ferrocène	7
7	Fig.1.7	Oxydation mono électronique réversible de ferrocène	8
8	Fig.1.8	Chiralité planaire de ferrocène	9
9	Fig.1.9	Conformations de ferrocène	9
10	Fig.1.10	Mécanisme I de réaction de substitution sur le cycle pentadiényle	10
11	Fig.1.11	Mécanisme II de réaction de substitution sur le cycle pentadiényle	10
12	Fig.1.12	Acylation de Friedel-Crafts	11
13	Fig.1.13	Métallation de ferrocène	11
14	Fig.1.14	Structure chimique de la ferroquine	14
15	Fig.1.15	Structure et numérotation des bases azotées de l'ADN	15
16	Fig.1.16	Structure et numérotation des nucléosides de l'ADN	15

17	Fig.1.17	Structure nucléotidique de l'ADN	16
18	Fig.1.18	Appariement de paires de bases proposé par Watson-Crick	17
19	Fig.1.19	Structure primaire du squelette de l'ADN	18
20	Fig.1.20	Structure secondaire de la double hélice d'ADN	18
21	Fig.1.21	Mutation causée par la perte de la base adénine	21
22	Fig.1.22	Liaison de la sphère interne	21
23	Fig.1.23	Liaison de petit et de grand sillon	22
24	Fig.1.24	Liaison d'intercalation d'un complexe de ruthénium avec l'ADN B	23
25	Fig.1.25	Variation du potentiel en fonction du temps pour un cycle CV	25
26	Fig.1.26	Voltammogramme cyclique pour un système réversible	26
27	Fig.1.27	Excitation d'électrons de valence suite à l'absorption d'un rayonnement dans le domaine de l'UV visible	31
28	Fig.2.1	Chemin de synthèse de sel quaternaire	47
29	Fig.2.2	Chemin réactionnel et structure Moléculaire de N-ferrocénylméthylaniline (FA)	48
30	Fig.2.3	Structure moléculaire de la N-ferrocénylméthylaniline (FA) et de son dérivé (NFA)	48
31	Fig.2.4	Structure de la N-ferrocénylméthyl)-N-aminoacétophénone	49
32	Fig.2.5	Chemin réactionnel de synthèse des dérivés N-(acétylphényl)-N-ferrocénylméthyl-nitrobenzamide	50
33	Fig.2.6	Voltammogramme cyclique de FC4NO ₂ 4Ac sur une électrode CV dans une solution ACN/(Bu ₄ NBF ₄) 0.1 M à une vitesse de balayage de 0.1 V.s ⁻¹ à 298K.	51
34	Fig.2.7	Voltammogrammes cyclique de 1 mM Fc4NO ₂ 4Ac sur une électrode CV dans une solution ACN/(Bu ₄ NBF ₄) à différentes vitesses de balayage et à 298K. Les flèches verticales indiquent des augmentations de la vitesse de balayage. A l'intérieur : tracé de la racine carré de v en fonction d'I _{pa} utilisé pour calculer le coefficient de diffusion de Fc4NO ₂ 4Ac	52

35	Fig.2.8	Spectre d'absorption UV-visible de 10Mm Fc4NO ₂ 4Ac	53
36	Fig.2.9	Spectre IR de Fc4NO ₂ 4Ac	53
37	Fig.2.10	Spectre d'absorption UV-visible de 10Mm Fc2NO ₂ 2Ac	54
38	Fig.2.11	Spectre IR de Fc2NO ₂ 2Ac	55
38	Fig.2.12	Voltammogramme cyclique de FC2NO22Ac sur une électrode CV dans une solution ACN/(Bu4NBF4) 0.1 M à une vitesse de balayage de 0.1 V.s ⁻¹ à 298K.	55
39	Fig.2.13	Voltammogrammes cyclique de 1 mM Fc2NO ₂ 2Ac sur une électrode CV dans une solution ACN/(Bu4NBF4) à différentes vitesses de balayage et à 298K. Les flèches verticales indiquent des augmentations de la vitesse de balayage. A l'intérieur : tracé de la racine carré de v en fonction d'Ipa utilisé pour calculer le coefficient de diffusion de Fc2NO ₂ 2Ac	56
40	Fig.2.14	Spectre d'absorption UV-visible de 10Mm Fc3NO ₂ 4Ac	57
41	Fig.2.15	Spectre IR de Fc3NO ₂ 4Ac	58
42	Fig.2.16	Voltammogramme cyclique de Fc3NO ₂ 4Ac sur une électrode CV dans une solution ACN/(Bu4NBF4) 0.1 M à une vitesse de balayage de 0.1 V.s ⁻¹ à 298K	59
43	Fig.2.17	Voltammogrammes cyclique de 1 mM Fc3NO ₂ 4Ac sur une électrode CV dans une solution ACN/(Bu4NBF4) à différentes vitesses de balayage et à 298K. Les flèches verticales indiquent des augmentations de la vitesse de balayage. A l'intérieur : tracé de la racine carré de v en fonction d'Ipa utilisé pour calculer le coefficient de diffusion de Fc3NO ₂ 4Ac	59
44	Fig.2.18	Spectre d'absorption UV-visible de 10Mm Fc2NO ₂ 4Ac	60
45	Fig.2.19	Spectre IR de Fc2NO ₂ 4Ac	
46	Fig.2.20	Voltammogramme cyclique de Fc2NO ₂ 4Ac sur une électrode CV dans une solution ACN/(Bu4NBF4) 0.1 M à une vitesse de balayage de 0.1 V.s ⁻¹ à 298K	62
47	Fig.2.21	Voltammogrammes cyclique de 1 mM Fc2NO ₂ 4Ac sur une électrode CV dans une solution ACN/(Bu4NBF4) à différentes vitesses de balayage et à 298K. Les flèches verticales indiquent des augmentations de la vitesse de balayage. A l'intérieur : tracé de la racine carré de v en fonction d'Ipa utilisé pour calculer le coefficient de diffusion de Fc2NO ₂ 4Ac	62
48	Fig.2.22	Spectre d'absorption d'ADN	67

49	Fig.2.23	Les voltammogrammes cycliques des dérivés sur une électrode CV à 298 K à une vitesse de balayage potentielle de $0,1 \text{ V s}^{-1}$ En absence et en présence de concentrations croissantes d'ADN dans une solution de 90% éthanol/tampon phosphate 0.1 M à Ph 7. A) Fc ₃ NO ₂ 4Ac, B) Fc ₂ NO ₂ 2Ac, C) Fc ₂ NO ₂ 4Ac, et D) Fc ₄ NO ₂ 4Ac	70
50	Fig.2.24	Les tracés de $\log(1 / (1 - (i_0 / i)))$ par rapport à $\log 1 / [\text{ADN}]$, des dérivés (a) Fc ₂ NO ₂ 2Ac, (b) Fc ₂ NO ₂ 4Ac, (c) Fc ₃ NO ₂ 4Ac, et (d) Fc ₄ NO ₂ 4Ac.	72
51	Fig.2.25	Tracé de C _b / C _f en fonction de [ADN] des adduits étudiés. (a) Fc ₂ NO ₂ 2Ac, (b) Fc ₂ NO ₂ 4Ac, (c) Fc ₃ NO ₂ 4Ac, et (d) Fc ₄ NO ₂ 4Ac.s	74
52	Fig.2.26	Voltammogrammes cycliques des dérivés en absence et en présence de diverses concentrations d'ADN à différentes vitesses de balayage. (A,B) Fc ₂ NO ₂ 2Ac, (C,D) Fc ₂ NO ₂ 4Ac, (E,F) Fc ₃ NO ₂ 4Ac, et (G,H) Fc ₄ NO ₂ 4Ac.	77
53	Fig.2.27	Courant des pics anodiques en fonction de la racine carrée de la vitesse de balayage du potentiel en absence (ligne noire) et en présence (ligne rouge) de l'ADN. (a) Fc ₂ NO ₂ 2Ac, (b) Fc ₂ NO ₂ 4Ac, (c) Fc ₃ NO ₂ 4Ac, et (d) Fc ₄ NO ₂ 4Ac.	78
54	Fig.2.28	Voltammogrammes cycliques des dérivés ferrocéniques (1,2) Fc ₂ NO ₂ 2Ac, (3,4) Fc ₂ NO ₂ 4Ac, (5,6) Fc ₃ NO ₂ 4Ac, et (7,8) Fc ₄ NO ₂ 4Ac en absence (NOIR) et en présence (ROUGE) d'ADN.	79
55	Fig.2.29	Chemins réactionnels des réactions électrochimiques de dérivés Fc libre et lié à l'ADN	80
56	Fig.2.30	Spectres d'absorptions UV-Vis des dérivés étudiés (1mM) en absence et en présence de différentes concentrations d'ADN dans une solution 90% ethanole/tampon phosphate (KH ₂ PO ₄ /K ₂ HPO ₄) 0.1 M à pH = 7. 1) Fc ₂ NO ₂ 2Ac, 2) Fc ₂ NO ₂ 4Ac, 3) Fc ₃ NO ₂ 4Ac et 4) Fc ₄ NO ₂ 4Ac.	83
57	Fig.2.31	Droite de régression de $A_0 / (A - A_0)$ en fonction de $1/[\text{ADN}]$. 1) Fc ₂ NO ₂ 2Ac, 2) Fc ₂ NO ₂ 4Ac, 3) Fc ₃ NO ₂ 4Ac et 4) Fc ₄ NO ₂ 4Ac	84
58	Fig.2.32	3D conformation des composés étudiés (A) Fc ₄ NO ₂ 4Ac (B) Fc ₃ NO ₂ 4Ac, (C) Fc ₂ NO ₂ 4Ac, (D) Fc ₂ NO ₂ 2Ac. le code couleur est : gris : Carbon, blanc : hydrogène, bleu : nitrogène, vert : le fer, rouge : oxygène	87
59	Fig.2.33	Les orbitales HOMO et LUMO et écart d'énergie (ΔE) obtenu par la méthode DFT/B3LYP/Ln2DZ des dérivés étudiés (A) Fc ₄ NO ₂ 4Ac (B) Fc ₃ NO ₂ 4Ac, (C) Fc ₂ NO ₂ 2Ac, (D) Fc ₂ NO ₂ 4Ac	88- 89
60	Fig.2.34	Vue de la surface des dérivés FcNO ₂ Ac ancrés à l'ADN (illustrant l'insertion des dérivés dans le petit sillon de l'ADN. (1) Fc ₄ NO ₂ 4Ac, (2) Fc ₃ NO ₂ 4Ac, (3) Fc ₂ NO ₂ 4Ac et (4) Fc ₂ NO ₂ 2Ac.	93- 94

Liste des tableaux

Numéro	titre	Page
Tableau.2.1.	Rapport de densité optique	68
Tableau.2.2	Valeurs de constante et d'énergie libre de liaison pour les dérivés FcNO ₂ Ac calculés par CV	73
Tableau.2.3	. tailles de sites de liaison pour les dérivés FcNO ₂ Ac	75
Tableau.2.4	Valeurs des constantes de diffusion des dérivés FcNO ₂ Ac libres et liées à l'ADN	78
Tableau.2.5	Données électrochimiques des formes libres et liées à l'ADN des dérivés FcNO ₂ Ac.	81
Tableau.2.6	Valeurs de constante et d'énergie libre de liaison pour les dérivés FcNO ₂ Ac calculés par UV	85
Tableau.2.7	Informations sur le récepteur cible pour l'étude d'amarrage moléculaire	90
Tableau.2.8	Valeurs de distances et des énergies des liaisons hydrogènes de différentes interactions entre les dérivés FcNO ₂ Ac et l'ADN obtenues par amarrage moléculaires	91
Tbaleau.2.9	Comparaison des valeurs d'énergie libre de liaison (CV, UV et docking) pour les dérivés libres et liés à l'ADN.	95

Liste des abréviations

A : Adénine	g : gramme
ADN : Acide DésoxyriboNucléique	G : Guanine
	HCl : Chlorure d'hydrogène
ADT : AutoDockTools	HOMO : plus haute orbitalé moléculaire occupée
bp : Paire de base	KH₂PO₄ : Phosphate de potassium monobasique
CQ : chloroquine	LUMO : plus basse orbitale moléculaire inoccupée
C : Cytosine	
CCM chromatographie sur couche mince	M : molaire
cm : centimètre	mg : Milligramme
CV : Voltamètrie Cyclique	min : minute
DA : deoxyadénine	mmol : millimole
DMF : N,N-diméthylformamide	PDB : banque de données sur les protéines
DO : Densité Optique	
DT : deoxythymidine	pH : potentiel Hydrogène
DFT : théorie de la fonctionnelle de la densité	
ΔG : énergie libre de Gibbs	RMN : Résonance Magnétique Nucléaire
ΔE_p : Différence de potentiel	
EOR ou ROS : Espèces oxygénées réactives	RX : Rayon X
E₀ : Potentiel formel	S : Taille de site de liaison
Fc : Ferrocène	SDS : dodécylsulfate de sodium
Fe : Fer	T : Thymine
Fe^{II+} : Fer ferreux	UV : Ultraviolet
Fe^{III+} : fer Ferrique	VTRS : Valorisation et Technologie des Ressources Sahariennes
FcNO₂Ac : N-(acétylphényl)-N-ferrocénylméthyl-nitrobenzamide	
Fc₂NO₂4Ac : N-(2-acétylphényl)-N-ferrocénylméthyl-4-nitrobenzamide	
Fc₄NO₂4Ac : N-(4-acétylphényl)-N-ferrocénylméthyl-4-nitrobenzamide	
Fc₃NO₂4Ac : N-(3-acétylphényl)-N-ferrocénylméthyl-4-nitrobenzamide	
Fc₂NO₂2Ac : N-(2-acétylphényl)-N-ferrocénylméthyl-2-nitrobenzamide	

Résumé

Grâce à l'utilisation de la voltammétrie cyclique, l'interaction entre divers dérivés du ferrocène et l'acide désoxyribonucléique (ADN) double brin a été examinée en profondeur dans une solution. Pour valider les résultats de la voltammétrie cyclique, la spectroscopie électronique a été réalisée dans des conditions identiques. En analysant le changement de potentiel de pic anodique et la réduction du courant de pic anodique, des informations cruciales concernant le mode d'interaction, des adduits (dérivés ferrocéniques-ADN) ont été déterminées. De plus, la spectroscopie électronique a été utilisée pour calculer les constantes de liaison et l'énergie libre de liaison, donnant des résultats qui correspondent à ceux obtenus par voltammétrie cyclique.

Pour examiner plus en détail l'interaction, l'amarrage moléculaire a été réalisé à l'aide du logiciel AutoDock 4.2.6. Avant l'amarrage, les structures des dérivés ferrocènes ont été optimisées à l'aide du logiciel Gaussian 09 et enregistrées au format PDB. Pour répondre aux exigences du logiciel AutoDock, les ligands ont été convertis au format PDBQT à l'aide du logiciel OpenBabel 2.3.0.

Les paramètres d'interaction dérivés de l'amarrage moléculaire s'alignent étroitement sur les résultats expérimentaux. En appliquant l'équation de Randles-Sevcik, les coefficients de diffusion des formes non liées et liées à l'ADN ont été déterminés. Fait intéressant, le calcul a révélé que les coefficients de diffusion des adduits sont inférieurs à ceux des composés non liés. De plus, les données électrochimiques ont montré que tous les dérivés du ferrocène étudiés sont situés dans le petit sillon de l'ADN. Le potentiel de pic anodique présentait un décalage négatif et la taille du site de liaison pour les adduits dérivés de ferrocène-ADN s'est avérée relativement petite. Ces observations suggèrent fortement la présence d'une interaction électrostatique entre les dérivés du ferrocène et l'ADN.

Abstract

A comprehensive investigation into the interaction between different ferrocene derivatives and double-stranded DNA was carried out in a solution using cyclic voltammetry. To confirm the results obtained from cyclic voltammetry, electronic spectroscopy was conducted under the same conditions. By examining the shift in peak potential and decrease in peak current, important insights into the mode of interaction and the formation of adducts between ferrocene derivatives and DNA were obtained. Additionally, electronic spectroscopy was employed to calculate binding constants and free binding energy, producing consistent results with those obtained from cyclic voltammetry.

In order to investigate the interaction, AutoDock 4.2.6 software was utilized to perform molecular docking. Gaussian 09 software was employed to optimize the structures of the ferrocene derivatives before docking, and the optimized structures were saved in PDB format. To ensure compatibility with AutoDock software, the ligands were then converted to PDBQT format using OpenBabel 2.3.0 software.

The results of experimental studies closely align with the interaction parameters derived from molecular docking. By applying the Randles-Sevcik equation, the diffusion coefficients of both bound and unbound forms to DNA were determined. Interestingly, the calculations revealed that the diffusion coefficients of adducts are lower than those of non-bound compounds. Furthermore, electrochemical data demonstrated that all studied ferrocene derivatives are located in the minor groove of DNA. The anodic peak potential exhibited a negative shift, and the binding site size for ferrocene-DNA adducts was found to be relatively small. These observations strongly suggest the presence of an electrostatic interaction between ferrocene derivatives and DNA.

Introduction générale

Introduction générale

La pratique courante consistant à associer un ligand, généralement une petite molécule, à un récepteur (souvent une protéine ou un ADN) consiste à examiner l'affinité du ligand à se lier à un site actif du récepteur. Différentes méthodes existent pour étudier l'interaction entre l'ADN et les ligands *in vitro*, certaines permettant de caractériser l'activité d'une substance vis-à-vis d'un récepteur (comme la mesure de la liaison à un récepteur ou l'étude de l'expression de gènes cibles dans des lignées cellulaires), d'autres permettant la détermination des paramètres de liaison (tels que la mesure de la constante de liaison et de l'énergie libre). Cependant, même après avoir obtenu ces résultats, il est nécessaire de les valider par des tests *in vitro* complémentaires.

Les évaluations électrochimiques offrent une méthode robuste pour évaluer l'interaction entre l'ADN et les ligands. Grâce à ces évaluations, des informations précieuses peuvent être obtenues concernant les propriétés de liaison des substances naturelles ou artificielles avec des récepteurs nucléaires provenant de différents organes. Des ligands, englobant un large éventail de composés capables de se lier aux récepteurs, sont utilisés dans ces tests. En utilisant ces évaluations, il devient possible de vérifier l'affinité d'un nouveau ligand pour des sites de liaison spécifiques sur le récepteur. Cette affinité représente la capacité du ligand à se lier efficacement à son récepteur correspondant.

Le processus de test électrochimique consiste à mesurer la variation du courant lorsqu'un ligand est attaché à l'ADN après avoir appliqué un potentiel variable. Cette expérience permet de calculer divers paramètres d'interaction, notamment la constante de liaison, l'énergie libre, les coefficients de diffusion et le taille des sites de liaison. Bien que ces tests fournissent des informations précieuses sur la liaison ADN-ligand, ils ne révèlent pas la nature spécifique des sites de liaison actifs. En analysant la diminution de la densité de courant aux pics anodiques et cathodiques du ligand en présence d'ADN, les chercheurs peuvent déterminer les paramètres de liaison de l'interaction ADN-ligand.

La présence d'ADN peut être utilisée pour identifier le type spécifique de liaison grâce à l'examen des pics anodiques. Cependant, il est important de noter que ces tests se concentrent uniquement sur la détermination des paramètres de liaison entre le site de liaison du récepteur et le ligand, sans fournir aucun aperçu de la réponse biologique ou pharmacologique. De plus, l'activité du ligand ne peut être définie par ces tests.

Afin de valider les résultats obtenus à partir de tests électrochimiques, des tests spectroscopiques sont couramment effectués pour évaluer l'interaction entre l'ADN et les ligands. Ces tests reposent sur la mesure des changements d'absorbance du ligand à mesure que la concentration d'ADN augmente.

Au cours de notre recherche doctorale, nous avons examiné l'interaction entre l'ADN et divers dérivés du ferrocène synthétisés au Laboratoire de valorisation et de technologie des ressources sahariennes (VTRS).

En employant à la fois des techniques électrochimiques, en particulier la voltamétrie cyclique, et des techniques spectroscopiques, en particulier la spectroscopie UV, la détermination expérimentale de l'énergie libre et de la constante de liaison pour l'interaction entre ces dérivés et l'ADN a été réalisée.

Les résultats sont validés par docking moléculaire à l'aide du logiciel « AutoDock Tools ». Cet outil polyvalent permet de prédire non seulement l'énergie libre et la constante de liaison, mais également l'identification des sites de liaison actifs ADN-ligand. De plus, cela facilite le calcul de la longueur de liaison entre le ligand et les nucléotides d'ADN. Les travaux de recherche expérimentale et l'étude d'amarrage moléculaire ont été menés au laboratoire VTRS de l'Université Echahid Hmma Lakhdar - El Oued. L'étude comprend deux chapitres qui se présentent comme suit :

Le chapitre initial était divisé en deux sections : la première section fournissait un aperçu bibliographique du ferrocène et de ses dérivés, ainsi que de l'ADN, tandis que la deuxième section se concentrait sur le cadre théorique sous-jacent aux techniques expérimentales utilisées dans notre recherche.

Le deuxième chapitre concerne les résultats de la recherche et leur discussion, est divisé en deux parties ; dans la première partie, nous introduisons les procédures de synthèse de tous les dérivés du ferrocène. La deuxième partie consiste à étudier l'activité antimutagène à l'aide de techniques d'électrochimie, de spectroscopie et d'amarrage moléculaire.

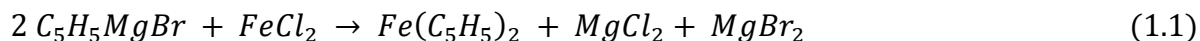
Au final, le travail est parvenu à son terme avec une conclusion pour évaluer l'importance de ce travail.

APERÇU
BIBLIOGRAPHIQUE

INTRODUCTION

1.1 Ferrocène

Le caractère fortuit des découvertes scientifiques se manifeste souvent dans la création de divers produits, dont le ferrocène. En 1951, Paul L. Pauson et Terry J. Kealy se sont lancés dans une expérience impliquant la combinaison de bromure de cyclopentadiénylmagnésium et de chlorure ferreux pour former du fulvalène par couplage de diène (équation 1.1). Cependant, leurs efforts ont donné un résultat inattendu : une poudre d'une teinte légèrement orange, qui possédait un niveau de stabilité étonnant [1].



Sa structure correcte « sandwich » n'a été élucidé que peu de temps après. C'est grâce aux efforts collaboratifs de Robert Burns Woodward et Geoffrey Wilkinson [2] que cette combinaison unique a été identifiée, grâce à sa réactivité distincte. Indépendamment, Ernst Otto Fischer arriva à la même conclusion et commença à synthétiser d'autres métallocènes, comme le nickelocène et le cobaltocène [3]. La structure des ferrocènes fut ensuite confirmée par spectroscopie RMN et cristallographie aux Rayons X [4]. La particularité de sa structure a suscité un enthousiasme sans précédent pour la chimie impliquant les métaux du bloc D et les hydrocarbures. En reconnaissance de leurs contributions révolutionnaires dans le domaine de la chimie organométallique, Fischer de l'Université Ludwig Maximilian de Munich et Wilkinson de l'Imperial College de Londres ont reçu conjointement le prix Nobel de chimie en 1973 pour leurs recherches sur les métallocènes et des sujets connexes [3].

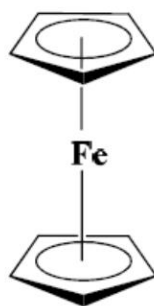


Fig.1.1. Structure de ferrocène (woodward et al 1952)

$Fe(C_5H_5)_2$, connu sous le nom de ferrocène, est un composé organométallique qui sert de modèle aux métallocènes [1.3.7]. Une classe de composés organométalliques constitués de deux cycles pentadiényles entourant un atome métallique central. Ces composés sont communément appelés composés sandwich [8.9]. Le ferrocène se présente sous forme d'une poudre cristalline orange au parfum distinct [5] et démontre une stabilité dans les conditions

atmosphériques. Il existe sous forme solide à température ambiante, avec un point de fusion de 175 °C (figure 2).

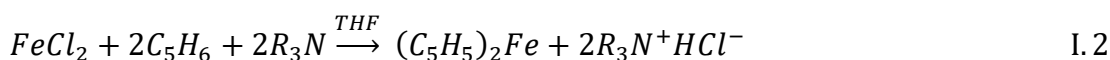


Fig.1.2. Le ferrocène sous forme de poudre

1.1.1 Synthèse et structure

Synthèse

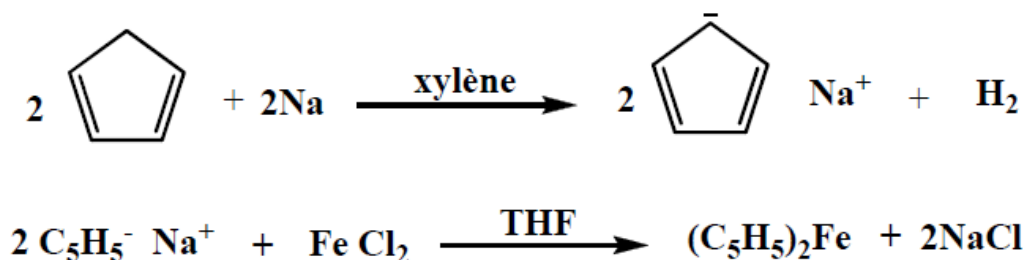
En employant du chlorure ferreux et de la diéthylamine, il est possible d'utiliser la réaction directe impliquant le cyclopentadiène pour la synthèse de l'ion cyclopentadiényle, dans laquelle une diamine peut potentiellement agir comme accepteur de HCl [6].



Le cyclopentadiényllithium peut être utilisé également comme un produit de départ pour la préparation du ferrocène [7].



Diverses méthodes ont été proposées pour synthétiser le ferrocène. Une approche consiste à faire réagir directement le cyclopentadiène avec du fer métallique [8]. Une autre méthode implique la réaction du chlorure ferreux avec le cyclopentadiényle de sodium dans un solvant d'ammoniaque [10]. De plus, le ferrocène peut être synthétisé en faisant réagir du cyclopentadiène avec le complexe ferreux d'acétylacétone-dipyridine [9]. Wilkinson a développé une méthode de préparation du ferrocène et de composés similaires [11], en s'appuyant sur les travaux de plusieurs équipes de recherche [10,3]. Cette méthode implique principalement la déprotonation du cyclopentadiène par oxydoréduction avec du sodium dans le xylène, suivie de la réaction du sel de cyclopentadiényle résultant avec du chlorure ferreux dans le THF.



Structure

Après étude de cette poudre, une structure du type $[\text{Fe}(\sigma\text{-C}_5\text{H}_5)_2]$ a été proposée par Pauson (figure 3.a). L'importante stabilité du composé fut directement imputée au caractère aromatique des cyclopentadiényles (Cp). Cependant dans la structure proposée, l'atome de fer, qui appartient à la famille des métaux de transition, formerait un complexe stable à 10 électrons de valence ce qui est en désaccord avec la règle des 18 électrons de valence, proposée par Sidgwick en 1927. Cette règle permet d'appréhender la stabilité des complexes métalliques formés à partir des métaux de transition. En effet, Sidgwick a démontré que les métaux de transition forment des complexes très stables lorsque 18 électrons de valence sont mis en commun. Le ferrocène étant très stable vis-à-vis des conditions acido-basiques et sa simplicité à être isolé ont conduit Wilkinson et Woodward à penser que la structure proposée par Pauson était erronée. Quelques mois plus tard, une structure de type sandwich respectant la règle des 18 électrons fut proposée. L'atome de fer dans le complexe organométallique est à l'état d'oxydation +2. Chaque cycle cyclopentadiényle est donc chargé une fois négativement, amenant le nombre d'électrons π à six sur chaque cycle. Ces douze électrons -six pour chaque cycle- forment des liaisons covalentes avec le métal. Ajoutés aux six électrons de la sous-couche d du fer, le complexe satisfait à la règle des 18 électrons. Les ligands cyclopentadiényle du ferrocène présentent donc un caractère aromatique.

La structure de type sandwich fut confirmée quelques années plus tard grâce à l'analyse par diffraction des Rayons X [4,8] du ferrocène. Dans la structure RX représentée sur la figure 3.b, on peut observer que les deux cycles à cinq chaînons sont parfaitement parallèles l'un avec l'autre et englobent l'atome de fer.

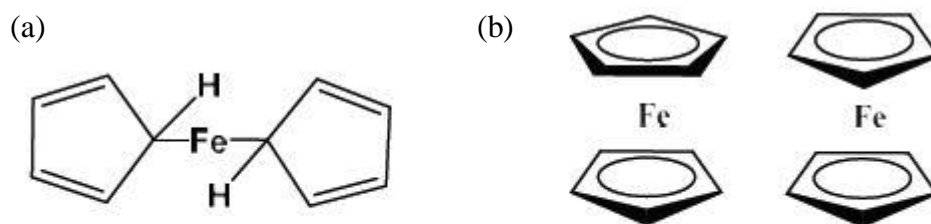


Fig.1.3. a. Structure (a) incorrecte, (b) correcte de ferrocène

1.1.2 Propriétés

L'exploration des dérivés du ferrocène, y compris leur synthèse, leurs structures et leurs propriétés, reste un domaine de recherche dynamique depuis plusieurs décennies. De nombreux dérivés du ferrocène ont été synthétisés avec succès, conduisant à des études approfondies sur leurs propriétés et leurs applications potentielles, ce qui a favorisé le développement de la théorie de la liaison chimique et de la chimie structurale [6].

Propriétés physico-chimiques

Le ferrocène est un solide cristallin orange, stable à l'air, de masse molaire $186,04 \text{ g. mol}^{-1}$, son point d'ébullition est de 249°C et son point de fusion vaut $173\text{-}174^\circ\text{C}$. Il est très stable à haute température, jusqu'à 400°C [10] et peut être facilement fonctionnalisé de manière très variée. Chimiquement, Comme on pouvait le prévoir pour une molécule symétrique et neutre, le ferrocène est insoluble dans l'eau et soluble dans la plupart des solvants organiques [11], sa solubilité dans l'eau est d'environ $0,1 \text{ mg/ml}$ à 21°C , 100 mg/ml dans le DMSO à $19,5^\circ\text{C}$. Dès lors, ces nouveaux dérivés organométalliques ont trouvé des applications pratiques en catalyse, science des matériaux et plus récemment en domaine d'électrochimie.

Propriétés spectraux

A. Infrarouge

En raison de sa structure symétrique, le ferrocène se prête à une analyse simple par spectroscopie infrarouge. L'élongation de la liaison aromatique C-H se manifeste par une bande d'absorption à 3075 cm^{-1} . Notamment, il n'y a que quatre bandes perceptibles : la vibration de flexion de C-H est représentée par deux bandes à 811 et $1\ 002 \text{ cm}^{-1}$, tandis que la vibration antisymétrique du cycle pentadiényle est capturée par une bande à $1\ 108 \text{ cm}^{-1}$. De plus, la bande d'absorption à 1411 cm^{-1} correspond à la vibration d'éloignement C-C du cyclopentadiényle non substitué [12] (figure 1.4).

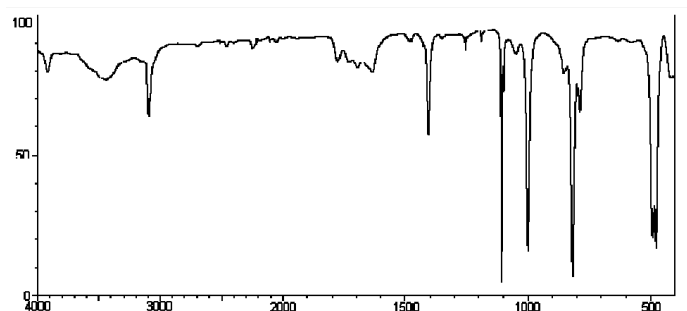


Fig.1.4. Spectre IR de ferrocène

B. Résonance Magnétique Nucléaire RMN

Dans ce complexe organométallique, le fer possède un degré d'oxydation égal à +2 (Fe(II)). Il est diamagnétique et donc par conséquent il est facile d'effectuer les analyses RMN (^1H et ^{13}C) du ferrocène et de ses dérivés.

- RMN ^1H

Le spectre RMN ^1H de la molécule de ferrocène est très simple, présentant un seul pic à 4.15 ppm correspondant aux dix protons de deux cycles de cyclopentadiényles.

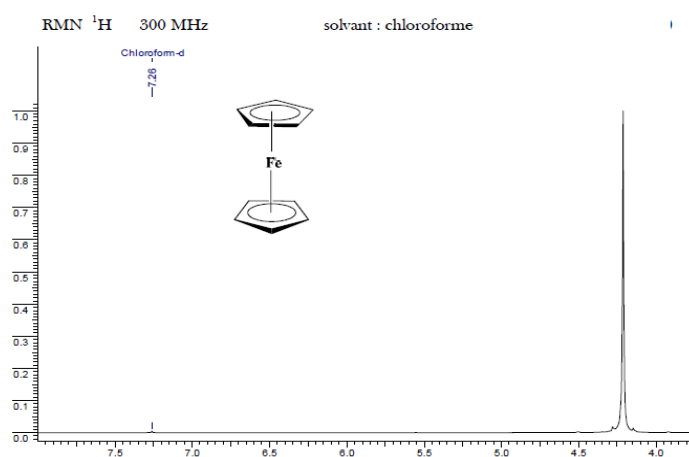


Fig.1.5. Spectre RMN ^1H de ferrocène.

- RMN ^{13}C

De même, le spectre RMN ^{13}C de la ferrocène présente un seul pic correspond aux dix atomes de carbone de deux cycles de cyclopentadiényles à 68 ppm [13].

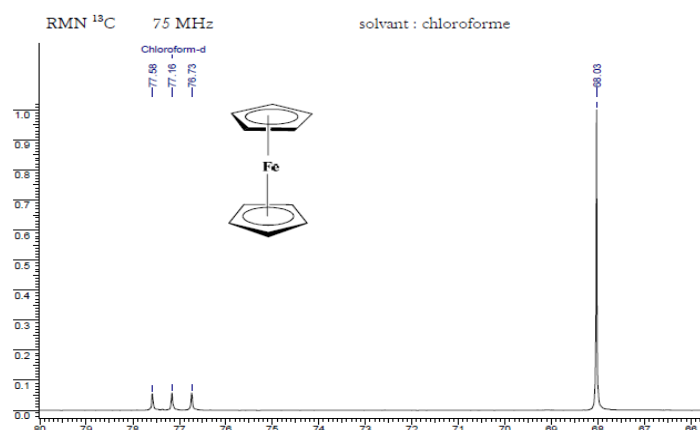


Fig.1.6. Spectre RMN ^{13}C de ferrocène

Structure Cristalline

Wilkinson et al. ont mené une enquête approfondie sur la structure cristalline du ferrocène par diffraction des rayons X, ce qui a permis de déterminer avec précision les longueurs des liaisons C-C, C-Fe et C-H. La longueur moyenne de la liaison C-C dans les cycles pentadiényle du ferrocène s'est avérée être de 1,389 Å, une valeur qui ressemble beaucoup à celle du benzène (1,395 Å). De plus, la longueur de la liaison Fe-C a été déterminée comme étant de 2,03 Å, tandis que les liaisons C-H avaient une longueur moyenne de 1,089 Å. [14]. A température ambiante, le ferrocène se cristallise sous une forme monoclinique, à $T < 164\text{K}$ sous une forme triclinique et dans une forme orthorhombique à $T < 110\text{K}$.

Propriétés Electrochimiques

Des recherches approfondies utilisant des techniques électrochimiques ont été menées pour examiner les caractéristiques redox du ferrocène. En général, le comportement cathodique typique du ferrocène dans des solvants organiques tels que le dichlorométhane, l'acétonitrile et le DMF peut être décrit comme une réduction réversible d'un électron, entraînant la formation de l'ion ferrocénium (sel de ferrocénium $[\text{Fe}(\text{C}_5\text{H}_5)_2]^+$) [15].

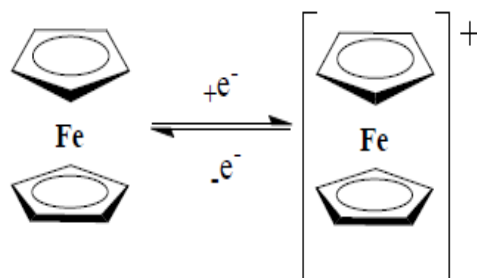


Fig.1.7. Oxydation mono électronique réversible de ferrocène

Le processus d'oxydation ou de réduction du ferrocène par un électron est réversible et n'entraîne aucune modification de sa structure. Les sels de ferrocénium (figure 1.7), formés par l'oxydation du ferrocène, sont stables mais toujours sensibles à l'air et aux solutions. Ces sels sont couramment utilisés comme agents oxydants doux en chimie organométallique et en électrochimie. En raison de la stabilité et de la solubilité du ferrocène et du sel de ferrocénium, ils peuvent être utilisés comme couple rédox inerte, servant de référence interne pour les réactions électrochimiques.

Une autre propriété très importante du ferrocène est la chiralité planaire (Figure 1.8). Lorsque le ferrocène possède un seul substituant, la molécule possède un plan de symétrie, par conséquent la molécule n'est pas chirale. Les problèmes d'isomérisation sont simplifiés du fait de la libre rotation de ces cycles par rapport à l'ion Fe(II). Cette chiralité, appelée chiralité plane, peut être présentée lorsque deux substituants différents se trouvent sur le même cycle cyclopentadiényle. (le composé n'est alors plus superposable à son image dans un miroir : il est chiral). Elle est possible uniquement si le métallocène est hétérodisubstitué en 1,2 ou en 1,3. En effet, les dérivés hétérodisubstitués en 1,1' ne présentent pas de chiralité du fait de la libre rotation des cycles cyclopentadiényles.

Tous les atomes de carbone des métallocènes sont équidistants du métal. La barrière énergétique permettant la rotation entre le métal et le cycle est extrêmement faible (2 à 5 kcal.mol⁻¹), par conséquent la rotation s'effectue de façon très rapide en solution et le ferrocène peut se trouver sous deux formes conformationnelles différentes, décalée (D_{5d}) et éclipsée (D_{5h}) (Figure 1.9) [16]. Cependant à l'état solide le ferrocène adopte préférentiellement la conformation décalée, les deux conformations sont isoénergétiques. On peut également noter que la vitesse de rotation

entre le cycle et le métal peut être ralentie par la présence d'un ou plusieurs groupements encombrants sur l'un des deux cycles.



Fig.1.8. Chiralité planaire de ferrocène

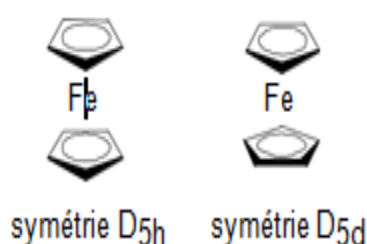


Fig.1.9. Conformations de ferrocène

1.1.3 Réactivité

La présence de deux cycles offre un grand nombre de possibilités de substitution. Par ailleurs, le ferrocène se montre aisément modifiable. Il se prête en effet particulièrement bien aux réactions de substitution électrophile.

Réaction de substitution

Les cyclopentadiényles du ferrocène portent une charge négative partielle délocalisée qui favorise les substitutions électrophiles des hydrogènes ferrocéniques. Le ferrocène réagit ainsi, dans ces conditions, jusque $3 \cdot 10^6$ fois plus vite qu'un noyau benzénique et permet alors l'introduction, par des méthodes douces et rapides, de nombreux substituants. Le mécanisme des réactions de substitution sur le cycle pentadiényle repose sur la formation directe d'un complexe sigma sans participation du métal. Deux mécanismes sont proposés [17] :

Mécanisme (I) : peut-être décrit comme un processus en deux étapes. Initialement, l'électrophile E rompt rapidement la liaison métal-carbone lors d'une réaction SE^2 , avec la conservation de configuration. L'étape suivante, implique l'élimination d'un proton de la partie externe de la molécule. La deuxième étape est une réaction d'inversion SE^2

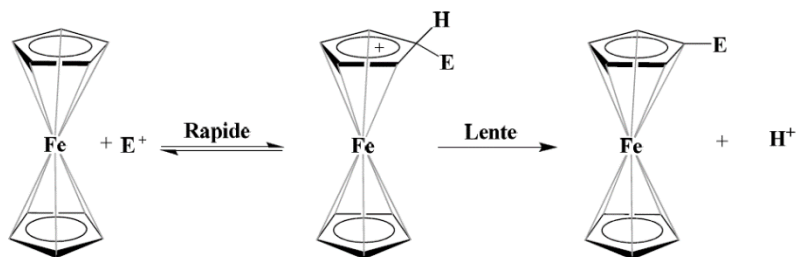


Fig.1.10. Mécanisme I de réaction de substitution sur le cycle pentadiényle

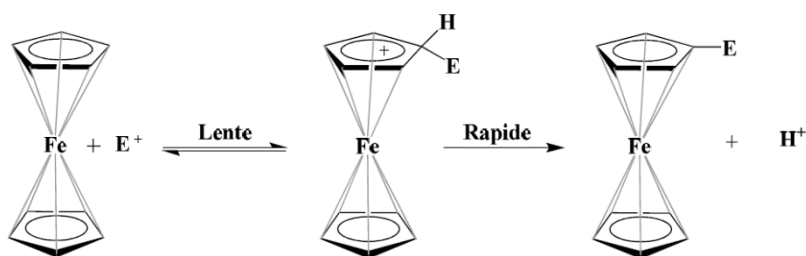


Fig.1.11. Mécanisme II de réaction de substitution sur le cycle pentadiényle

Mécanisme (II) : ce mécanisme consiste à limiter la vitesse d'attaque de l'électrophile depuis l'extérieur, ce qui déclenche un déplacement SE^2 avec une inversion de configuration. Ceci est ensuite suivi par l'élimination rapide d'un proton de l'intérieur tout en conservant la configuration d'origine.

En éliminant un seul électron de la molécule de ferrocène, l'atome de fer subit une augmentation de son état d'oxydation, passant à Fe^{3+} . Cette transformation aboutit à la création de sels qui englobent le cation ferrocénium bleu vif, $(C_5H_5)_2Fe^+$. Le composé ferrocène est converti en cation ferrocénium par oxydation.

La solution de ferrocène peut subir une oxydation par divers agents, notamment la présence d'air à de faibles niveaux de pH. Ce processus d'oxydation conduit à la formation du cation

ferrocénium, porteur d'une charge positive. Les acides minéraux sont connus pour induire une substitution électrophile dans le ferrocène en favorisant le mouvement des électrophiles. En conséquence, la molécule de ferrocène devient chargée positivement et devient résistante à toute tentative d'attaque électrophile [18].

La réactivité exceptionnelle et la nature aromatique du ferrocène ont facilité la création de nombreux dérivés, servant d'intermédiaires cruciaux dans la synthèse organique [19]. Ces dérivés peuvent être facilement synthétisés et possèdent suffisamment de réactivité pour produire des intermédiaires précieux pour la production de nouveaux composés organiques qui sont généralement difficiles à créer à l'aide de méthodes conventionnelles.

Acylation

L'acylation du ferrocène, selon Friedel et Crafts ne requiert pas de catalyseur élaboré (figure 1.12). Elle peut être effectuée dans des conditions très douces avec, par exemple l'anhydride acétique contenant de l'acide phosphorique comme catalyseur qui conduit au mono-acétylferrocène. Avec le chlorure d'aluminium comme catalyseur on peut obtenir un bon rendement soit de mono soit du 1,1-diacétylferrocène selon les proportions de réactif employé [20].

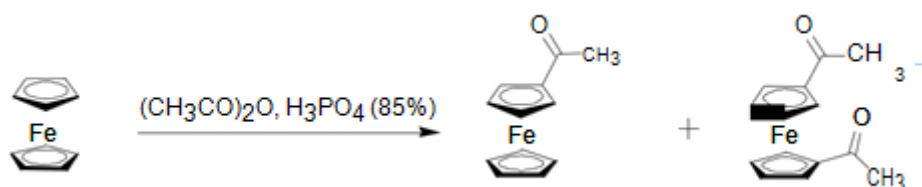


Fig.1.12. Acylation de Friedel-Crafts

Métallation

La métallation du ferrocène est également une réaction courante en chimie organométallique. Le butyllithium (BuLi) réagit avec un cyclopentiénylène du ferrocène pour former un nouveau complexe (figure 1.13). Cette réaction est couramment utilisée en synthèse organométallique.

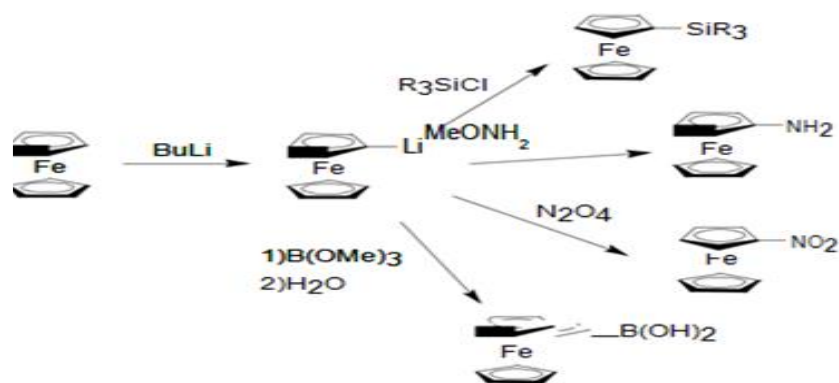


Fig.1.13. Métallation du ferrocène

Depuis sa découverte le ferrocène n'a cessé de susciter l'intérêt des chercheurs scientifiques en raison de sa chimie fascinante c'est un composé très intéressant du fait de sa grande stabilité mais également de sa grande versatilité. Les chimistes n'ont pas perdu de temps et ont commencé à développer des stratégies synthétiques menant à des dérivés du ferrocène et exploré leur applications dans un large éventail de domaines scientifiques. Depuis lors, ce métallocène a été utilisé pour de nombreuses applications, notamment en chimie médicinale.

1.1.4 La chimie médicinale du ferrocène

Le ferrocène est un composé sandwich organométallique important, la force du groupe ferrocényle dans les milieux aqueux et aérobie et ses propriétés électrochimiques complémentaires (son diversité structurale, la possibilité d'échange de ses ligands, ses propriétés catalytiques et leurs propriétés redox, l'accessibilité d'une grande variété de produits dérivés, et ses avantages propriétés électrochimiques) ont fait du ferrocène et de leurs dérivés des composés très actifs *in vitro* et *in vivo*, contre plusieurs maladies, Citons par exemple, des espèces efficaces comme agents antitumorales [21-22], antibactériens [22-24], antiparasitaires [23,25], antifongiques [26] et antioxydants [27,28]. L'utilisation du ferrocène dans les applications médicales transforme la chimie organométallique moderne en «chimie bioorganométallique», qui relie la chimie organométallique classique à la biologie, la médecine et la biotechnologie moléculaire.

Anticancéreux

L'exploration du potentiel du ferrocène en chimie médicinale a commencé au milieu des années 1980, lorsque les effets antitumoraux de certains sels de ferrocénium ont été découverts. Cette découverte a suscité l'hypothèse que les composés ferrocènes pourraient subir une oxydation au sein des cellules, ce qui pourrait expliquer leurs propriétés cytotoxiques. De plus, il a été suggéré que l'activité des dérivés des ions ferricenium n'était pas directement liée à l'intercalation de l'ADN. Au lieu de cela, il a été observé que ces dérivés pouvaient générer des radicaux HO• dans les cellules cancéreuses, provoquant des dommages rapides à l'ADN. Des recherches ultérieures ont confirmé que les sels de ferrocénium ont la capacité de produire des espèces réactives de l'oxygène (ROS) lorsqu'ils se dégradent en présence d'oxygène dans l'eau [29]. Par conséquent, la toxicité de ces composés conduit à des dommages oxydatifs de l'ADN via la production simultanée de ROS lors de leur dégradation.

Anti VIH

Les enzymes appelées topoisomérases sont responsables de la régulation de la structure complexe de l'ADN. Ils ont la capacité de couper soit un bras (topoisomérase), soit deux bras (topoisomérase II) de la molécule d'ADN. Ces enzymes jouent un rôle crucial dans les processus cellulaires essentiels tels que la division cellulaire et la transcription. Il est intéressant de noter que l'inhibition de l'activité des topoisomérases est devenue un objectif important dans le développement de nouveaux médicaments anticancéreux et de thérapies anti-VIH. La recherche a démontré le potentiel de l'inhibition de la topoisomérase dans ces domaines thérapeutiques.

La réplication du VIH-1 nécessite la présence de topoisomérase. Les inhibiteurs sélectifs de la topoisomérase II comprennent la thiomorpholine amido méthyl ferrocène et l'azalactone ferrocène. [30]

Antipaludique

La chloroquine CQ est l'une des plus anciennes molécules antipaludiques de synthèse dont la première utilisation date des années 40 [23]. Elle fut synthétisée pour la première fois en 1934 en Allemagne par la société Bayer. Elle présente de nombreux avantages, notamment un faible coût et peu d'effets secondaires (toxicité uniquement en cas de surdosage) et peut être utilisée aussi bien en prophylaxie qu'en chimiothérapie. Initialement, la chloroquine (CQ) était un traitement très efficace contre tous les types de paludisme. Cependant, le développement malheureux d'une résistance de la souche *P. falciparum* l'a rendu inefficace. Afin de lutter

contre ce problème de résistance, le professeur Brocard et son équipe ont entrepris des recherches approfondies et synthétisé divers analogues et dérivés de composés antipaludiques contenant du ferrocène. Ces recherches ont finalement conduit à la création de la ferroquine, qui incorpore un groupe ferrocène dans la structure de la chloroquine. La ferroquine est l'un des exemples pionniers d'un médicament antipaludique organométallique. [23]

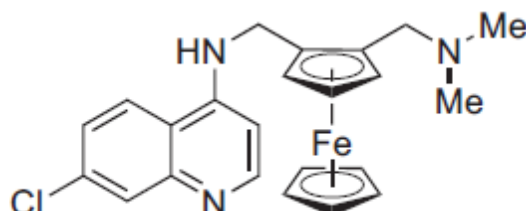


Fig.1.14. Structure chimique de la ferroquine

Dans le but de créer un composé alternatif à la ferroquine, les chercheurs ont réussi à synthétiser de nouvelles molécules antipaludiques. Ces molécules peuvent être classées en deux catégories principales en fonction du type d'hétérocycle utilisé, soit la quinoléine, soit l'acridine. Au sein de chaque catégorie, des modifications ont été apportées à la longueur de la chaîne alkyle et au type d'amine (secondaire ou tertiaire). Bien que certaines molécules aient montré des résultats prometteurs lors des tests biologiques, elles présentaient néanmoins une activité plus faible que la ferroquine.

1.2 Acide désoxyribonucléique (ADN)

1.1.5 Structure

L'ADN, également connu sous le nom d'acide désoxyribonucléique, est une biomacromolécule qui englobe l'intégralité des informations génétiques nécessaires aux processus cellulaires. Ce biopolymère complexe est composé de nucléotides qui servent d'unités fondamentales à tous les acides nucléiques et possèdent une séquence qui correspond à un code génétique. Les nucléotides eux-mêmes sont constitués d'un nucléoside contenant un sucre pentose à cinq atomes de carbone et une base azotée. Les structures des quatre bases azotées de l'ADN, ainsi que leur numérotation respective, sont représentées dans la [figure 1.15](#). [31].

Les bases azotées de l'ADN peuvent être classées en deux catégories distinctes en fonction du noyau aromatique qui constitue leur structure. Le noyau pyrimidine est un noyau aromatique hexagonal, tandis que le noyau purine est constitué de deux noyaux hétérocycliques fusionnés - l'un hexagonal et l'autre pentagonal - partageant deux atomes de carbone communs en leur

milieu.

L'ADN contient deux bases puriques : l'adénine et la guanine. L'adénine est composée d'un noyau purine avec une fonction amine substituant le carbone numéro 6. D'autre part, la guanine est constituée d'un noyau purine avec une fonction amine substituant le carbone numéro 2 et une fonction cétone substituant le carbone numéro 6. [32]

L'ADN est également constitué de deux bases pyrimidiques : la cytosine et la thymine. La cytosine est constituée d'un noyau pyrimidine dans lequel le carbone 4 est remplacé par une fonction amine et le carbone 2 est remplacé par une fonction cétone. La thymine, quant à elle, partage un noyau pyrimidine similaire à la cytosine, mais elle s'en distingue par des fonctions cétoniques sur le carbone numéro 2 et 4, tandis que l'atome de carbone 5 est remplacé par un groupe méthyle [33].

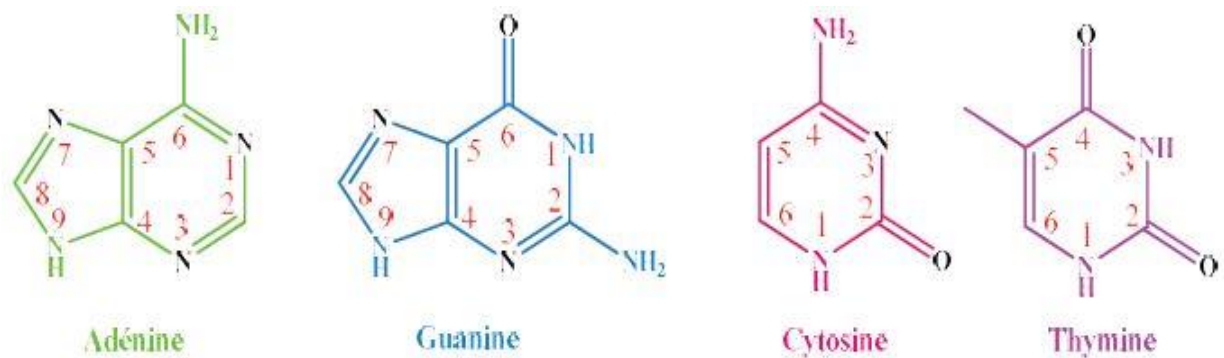


Fig.1.15. Structure et numérotation des bases azotées de l'ADN

La combinaison d'une base nucléique et d'un ose forme une molécule appelée nucléoside. Ces nucléosides servent d'éléments constitutifs des brins d'ADN, dont chacun est constitué d'une chaîne de désoxyribose phosphate et d'une nucléobase liée au sucre désoxyribose. La [figure 1.16](#) fournit une représentation de la structure des quatre nucléosides de l'ADN. La présence de désoxyribose pentoses dans l'ADN lui donne son nom d'acide désoxyribonucléique [34].

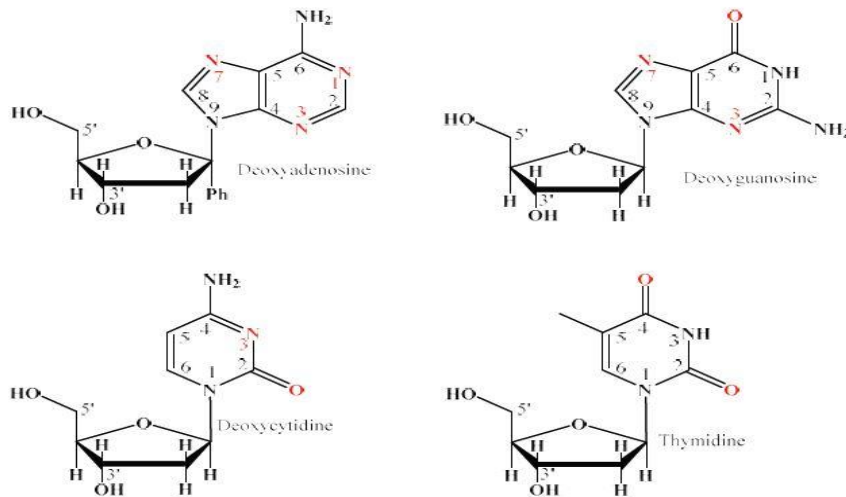


Fig.1.16. Structure et numérotation des nucléosides de l'ADN

La [figure 1.17](#) illustre la présence d'un groupe phosphate supplémentaire dans les nucléotides, ce qui les distingue des bases nucléosidiques.

Le groupe phosphate est attaché au sucre en position C-1' de la base. Le polymère peut être attaché à la position C-5' ou C-3', ou il peut être attaché aux deux positions simultanément. Le composant de base de cette molécule est le 2'-désoxyribose, un dérivé du ribose. Ce sucre pentose particulier est entrecoupé de groupes phosphate, formant des liaisons phosphodiester dépendant des atomes C-3' et C-5' des résidus désoxyribose adjacents [35].

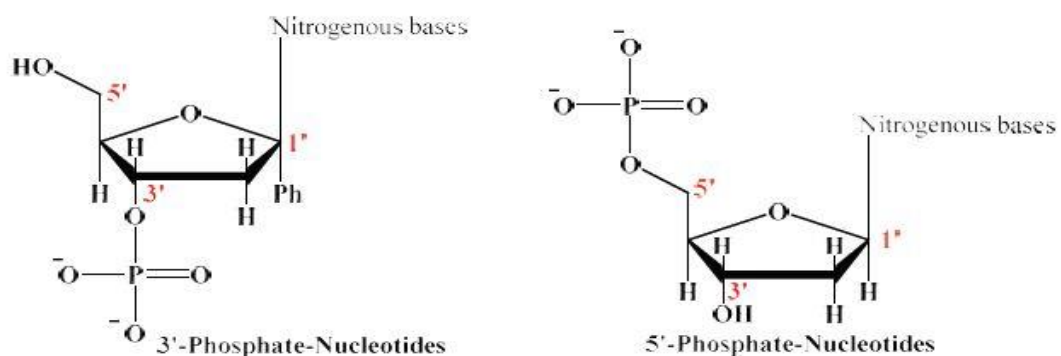


Fig.1.17. Structure nucléotidique de l'ADN

Grâce à la formation de liaisons hydrogène, les bases nucléiques ont la capacité d'interagir entre elles. Ces liaisons hydrogène jouent un rôle crucial dans l'établissement des règles

d'appariement de bases. Plus précisément, l'adénine et la thymine forment une paire et sont reliées par deux liaisons hydrogène, tandis que la guanine et la cytosine forment une paire et sont reliées par trois liaisons hydrogène. Les travaux révolutionnaires de Watson et Crick ont démontré que les appariements de bases azotées ne peuvent se produire qu'entre l'adénine (A) et la thymine (T), ou entre la guanine (G) et la cytosine (C) (figure 1.18).

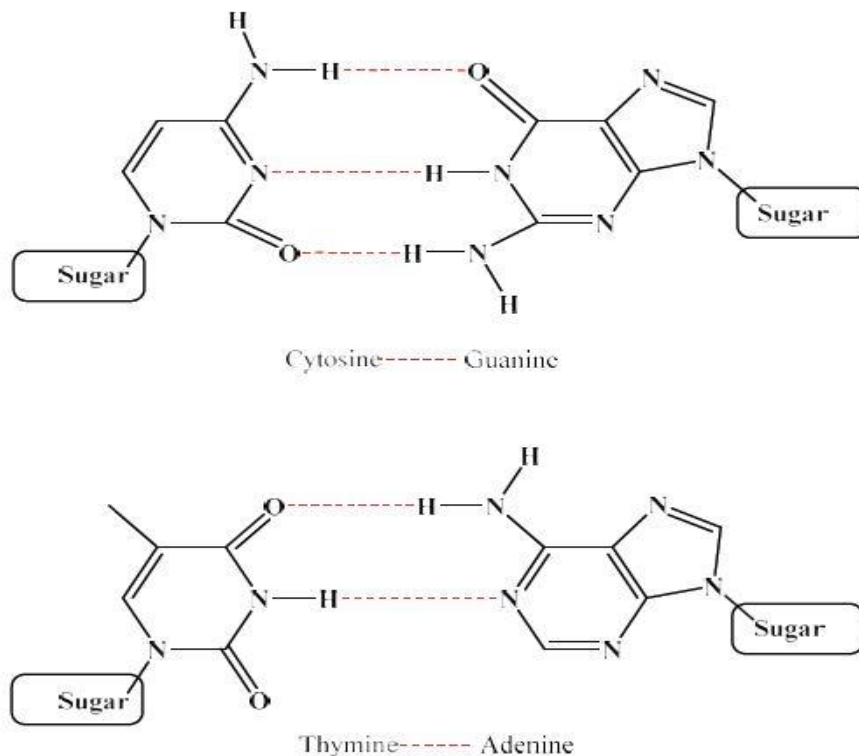


Fig.1.18. Appariement de paires de bases proposé par Watson-Crick

Ils ont également révélé que la molécule d'ADN prend la forme d'un double hélice, constituée de deux brins de polydésoxyribonucléotides enroulés dans le sens de la longueur autour d'un axe central. Ces deux hélices sont orientées dans des directions opposées, l'extrémité 5' d'un brin étant alignée avec l'extrémité 3' de l'autre brin. Cette disposition permet l'hybridation de tous les nucléotides dont l'ordre est complémentaire du brin opposé. Les bases azotées liant l'hydrogène sont orientées vers l'intérieur, tandis que le ribose hydrophiles et l'acide phosphorique sont orientés vers l'extérieur.

Lorsqu'on parle de la direction d'un brin d'ADN, on l'appelle souvent la direction 5' vers 3', qui fait référence au mouvement de l'extrémité phosphate à l'extrémité hydroxyle. C'est la direction dans laquelle l'ADN est synthétisé par les ADN polymérases. La disposition des nucléotides

sur un brin d'ADN déterminant sa séquence, responsable de la transmission de l'information génétique, comme le montre la [figure 1.19](#).

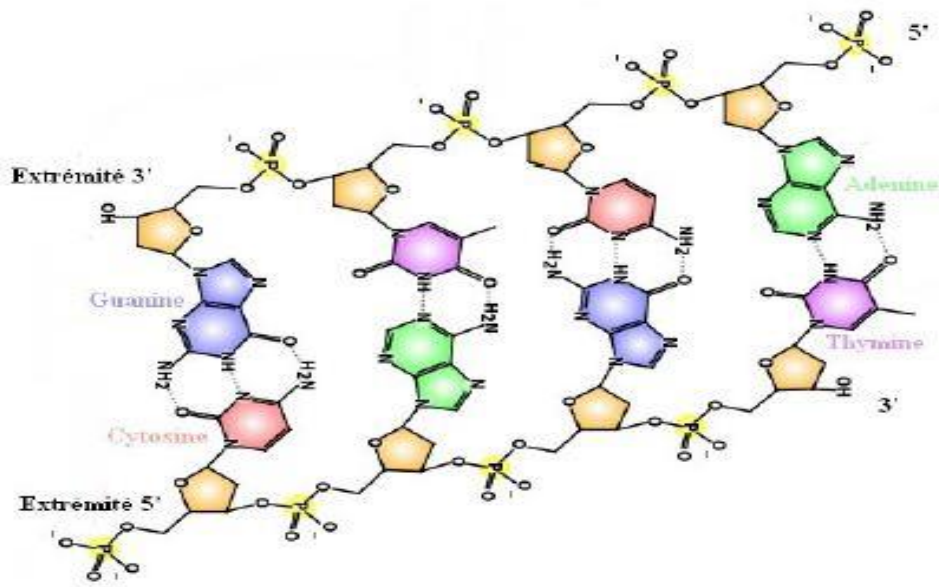


Fig.1.19. La structure primaire du squelette de l'ADN

Lorsque les deux brins ont des séquences complémentaires, ils peuvent s'unir pour former une structure hélicoïdale double brin caractéristique connue sous le nom de double hélice d'ADN. Le diamètre de cette double hélice est de 20 Å, Les deux brins sont antiparallèles : leurs directions 5' ->3' sont opposées. L'aspect global du polymère présente une périodicité de 0,34 nm, correspondant à une distance de 3,4 nm entre deux bases et une autre. Correspond à 1 tour complet de l'hélice, composée de 10 paires de bases comme le montre la [figure 1.20](#).

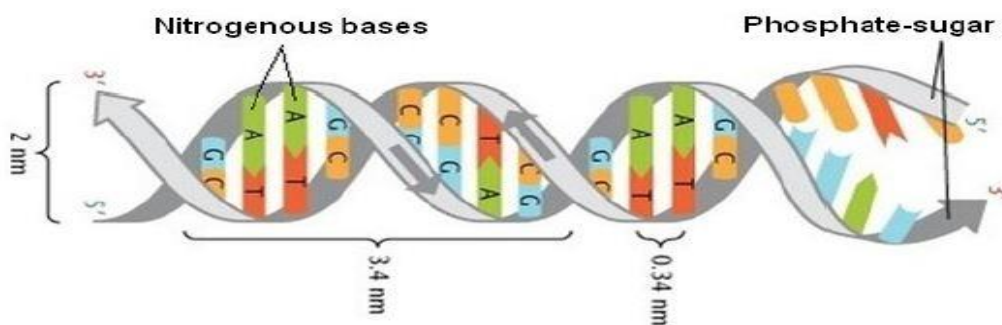


Fig.1.20. La structure secondaire de la double hélice d'ADN

1.1.6 Fonction

Semblables à un ordinateur, les cellules vivantes s'appuient sur la fonctionnalité fondamentale de stockage et d'utilisation des informations. Cette information génétique cruciale est stockée dans la structure en double hélice de la molécule d'ADN, qui sert de réservoir. Le codage de ces informations inestimables s'effectue grâce à une séquence de bases azotées, à savoir A, T, G et C. En établissant un parallèle avec l'informatique, les lecteurs peuvent désormais facilement comprendre comment les cellules vivantes stockent et utilisent les informations.

La molécule d'ADN présente dans la cellule accomplit toute une série de tâches fondamentales. Il sert de référentiel central pour les informations génétiques, les stockant dans la mémoire centrale. De plus, il est dupliqué pour créer plusieurs copies destinées à être distribuées aux générations futures, ainsi qu'à être utilisé dans l'exécution du « programme cellulaire ». Ces fonctions englobent la protection, la réplication, la transcription, la réparation, la recombinaison et la transposition de l'information génétique [36].

La structure du polymère d'ADN peut être assimilée à celle d'une phrase, où les monomères nucléotidiques servent de lettres de l'alphabet utilisées pour construire des phrases. Contrairement à la langue parlée, qui utilise plusieurs lettres pour représenter des mots de longueurs et de significations variables, les cellules s'appuient sur quatre nucléotides spécifiques présents dans les monomères d'ADN pour construire leur code génétique.

Le langage de l'ADN est constitué de codons qui correspondent à des acides aminés spécifiques. Cette connexion entre les codons et les acides aminés est facilitée par une enzyme appelée ribosome. Au cours des processus de transcription et de traduction, le ribosome suit un ensemble d'instructions prédéterminées pour faire correspondre chaque codon d'un gène avec son acide aminé correspondant. De la même manière qu'un lecteur humain combine les définitions de mots pour comprendre une phrase, le ribosome assemble les acides aminés indiqués par chaque codon au sein d'un gène, formant des liaisons covalentes entre eux et produisant finalement une protéine [37].

1.1.7 Mutation

Les causes des mutations sont variées et leurs conséquences peuvent être très divergentes, allant de bénéfiques à préjudiciables. Ce processus de mutation conduit à une riche diversité de formes de vie, mais il est également responsable de l'apparition de troubles génétiques. Il existe deux origines distinctes de mutations:

Sources naturelles

La première source est l'impact des radiations, en particulier les rayons cosmiques, qui ont la capacité d'endommager la molécule d'ADN. La deuxième cause de dommages à l'ADN concerne les rayons telluriques, qui émanent des roches, en particulier celles qui contiennent des éléments radioactifs comme le granit [38].

Sources artificielles

Les produits chimiques et la radioactivité artificielle, comme celles utilisées en radiologie médicale, font partie des sources artificielles étroitement liées à la civilisation humaine.

Illustration de la mutation

Des mutations peuvent se produire si les rayons cosmiques provoquent des dommages à l'ADN, tels que des cassures de brins d'ADN. L'enzyme de réparation est chargée de lancer le processus de réparation, mais si une erreur est commise lors de cette réparation, cela peut entraîner de potentiels désastres.

Afin de démontrer la mutation génétique résultant de la perturbation de l'ADN provoquée par les rayons cosmiques, nous pouvons imaginer le dénouement de la structure en double hélice et observer la séquence de nucléotides représentée par des lettres. Cette représentation symbolique englobe environ 3 milliards de lettres sur un fil d'un mètre, comme le montre la [figure 1.21](#). Si une cassure se produit et entraîne la perte de la base adénine (représentée en vert), les conséquences peuvent être catastrophiques. Comme expliqué précédemment, les lettres sont lues par groupes de trois, et chaque triplet de lettres correspond à un acide aminé, composant vital des protéines. L'absence d'adénine (la lettre A) entraînera inévitablement une altération importante. Le code a été complètement transformé et est désormais présenté en rouge sur la [figure 1.21](#) [39].

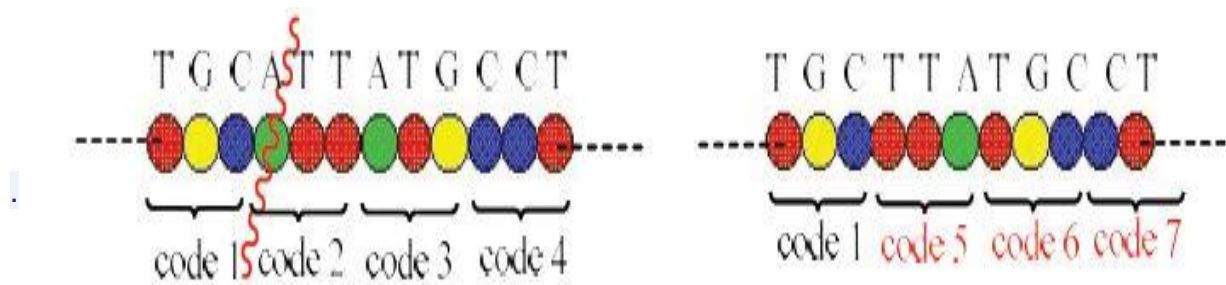


Fig.1.21. Mutation causée par la perte de la base adénine

1.3 Types d'interactions entre les molécules organométalliques et l'ADN

La grande taille et la nature complexe de l'ADN offrent de nombreuses possibilités de sites de liaison, qui permettent aux molécules organométalliques d'interagir avec l'ADN de diverses manières. Ces interactions peuvent être classées en quatre modes [40] : la liaison de la sphère interne, liaison de la sphère externe, l'intercalation et la rupture de brin

1.1.8 La liaison de la sphère interne

La méthode d'interaction privilégiée dans ce processus est l'établissement d'une liaison covalente entre les molécules organométalliques et les bases azotées présentes dans l'ADN. Les positions sur la molécule d'adénine où les liaisons métal-ADN peuvent se former sont les positions N1 et N7, tandis que sur la cytosine, c'est la position N3 et sur la guanine, c'est la position N7. Ces liaisons métal-ADN peuvent se produire au sein d'un seul brin ou entre différents brins, comme le montre la [figure 1.22](#).

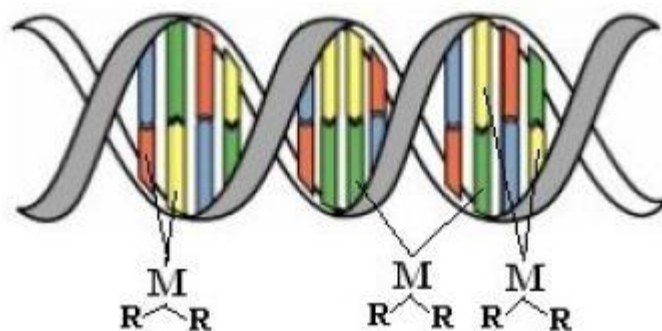


Fig.1.22. Liaison de la sphère interne

1.1.9 La liaison de la sphère externe

Il existe deux catégories distinctes d'interactions au sein de la liaison de la sphère externe : les interactions électrostatiques, qui impliquent des interactions coulombiennes ou des liaisons phosphate-oxygène entre le squelette de l'hélice de l'ADN chargé négativement et les molécules organométalliques chargées positivement [41] et la liaison des sillons, qui se produit lorsque les squelettes des brins sont plus rapprochés d'un côté de l'hélice que de l'autre.

Liaisons des sillons : La définition du sillon dans le contexte de l'ADN fait référence à la distance variable entre les squelettes des brins des différents côtés de l'hélice. Le sillon majeur

est caractérisé par une séparation plus large des épines dorsales, tandis que le sillon mineur est marqué par un espace plus étroit. Cette distinction est illustrée dans la [figure 1.23](#).

Ces sillons entourent la molécule d'ADN dans des directions opposées. Certains complexes métalliques ont la capacité de se lier à l'ADN, provoquant des changements structuraux ou régulant des processus tels que la transcription et la réplication. Lorsqu'ils interagissent avec les bases d'ADN situées du côté du sillon principal, ces complexes métalliques sont moins obstrués par les squelettes, ce qui rend l'interaction plus facile [42].

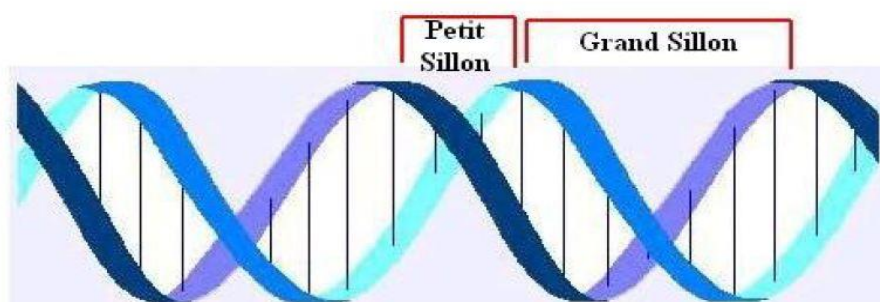


Fig.1.23. Liaison de petit et de grand sillon

Ce mode de liaison se caractérise par la formation de liaisons hydrogène directes entre les composés organométalliques et l'ADN.

1.1.10 La liaison par intercalation

Le processus de liaison interactif en question implique l'insertion d'une molécule aromatique planaire entre des paires de bases d'ADN adjacentes, ce qui est facilité par la présence des forces de Van der Waals. Afin d'accueillir la molécule aromatique planaire, les paires de bases d'ADN doivent être temporairement séparées et partiellement déroulées. [43,44] ([Figure 1.24](#)).

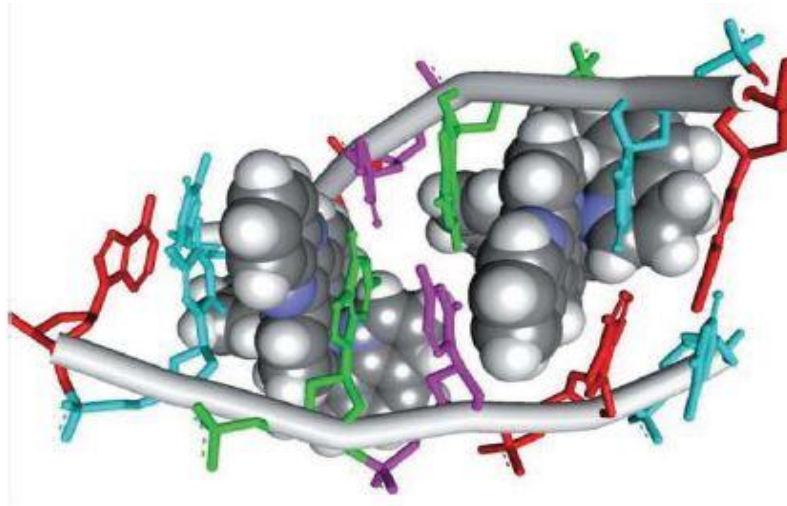


Fig.1.24. Liaison d'intercalation d'un complexe de ruthénium avec l'ADN-B (adapté de APB entrée code 4E87)

1.1.11 La rupture des brins

Certaines substances naturelles et synthétiques peuvent interagir avec l'ADN en induisant des ruptures de brins. La liaison des composés organométalliques à l'ADN en est un exemple. Généralement, l'ion métallique dans l'ADN agit comme un catalyseur de clivage de chaîne, provoquant la rupture de la liaison covalente de l'hélice [45,46].

Techniques expérimentales

2. Contexte théorique des techniques expérimentales utilisées

2.1 Voltammétrie cyclique

La voltampérométrie cyclique, également connue sous le nom de voltamétrie cyclique (CV), est une technique très efficace dans le domaine de l'électrochimie utilisée pour analyser les réactions de transfert de charge. Cette méthode consiste à appliquer une rampe de potentiel linéaire à une vitesse de balayage spécifiée, positive ou négative, tout en mesurant simultanément l'intensité du courant. Généralement, un montage à trois électrodes est utilisé pour scanner les potentiels. Ce processus de balayage est effectué de manière cyclique à une vitesse constante, après avoir balayé vers les potentiels anodique et réaliser une oxydation, on inverse le sens de variation du potentiel pour effectuer une exploitation vers les potentiels cathodiques [47].

Grâce à un balayage rapide, le produit généré lors du balayage direct reste intact pendant le balayage inverse, permettant ainsi une réduction. Cette technique permet l'enregistrement des courbes de polarisation anodique et cathodique, également appelées voltammogrammes cycliques, sur le voltammogramme.

Le tracé du potentiel électrique en fonction du courant est appelée voltammogramme cyclique. La [figure 1.25](#) montre la réponse i-E d'un couple redox réversible au cours d'un seul cycle de potentiel, appelé voltammogramme cyclique.

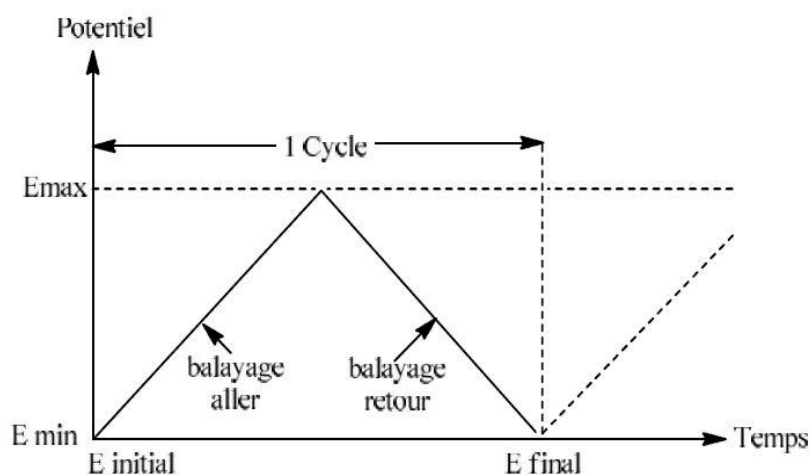


Fig.1.25. Variation du potentiel en fonction du temps pour un cycle CV

Le courant tracé est corrélé au potentiel, démontrant la nature réversible du processus. Lors du balayage direct, l'analyte présente un pic d'oxydation ($E_{p,a}$), tandis que lors du balayage inverse, un pic de réduction ($E_{p,c}$) est observé. Le tracé du courant par rapport au potentiel affiche un courant de crête anodique maximum ($i_{p,a}$) au potentiel de crête anodique lors du balayage anodique, et un courant de crête cathodique minimum ($i_{p,c}$) au potentiel de pic cathodique pendant le balayage cathodique (Figure 1.26).

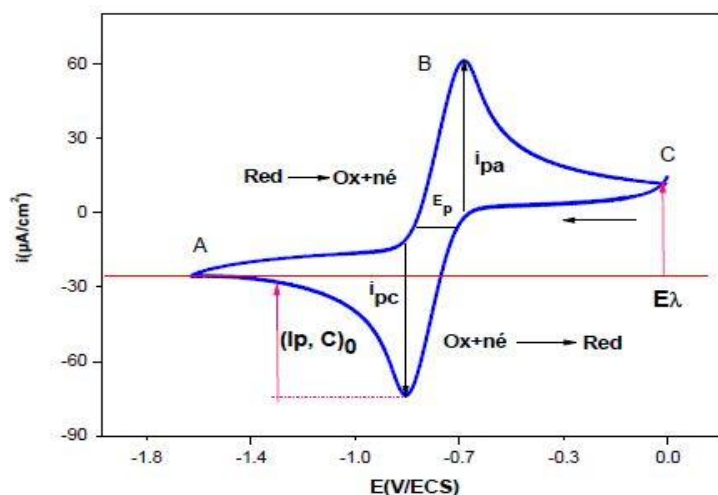


Fig.1.26. Voltammogramme cyclique pour un système réversible

Les voltammogrammes cycliques peuvent fournir des informations importantes sur la réversibilité d'un système. Dans un système entièrement réversible, les pics de courant obtenus dans les balayages avant et arrière sont très égaux, avec une séparation d'environ 59 mV indiquant l'implication d'un seul électron.

Si le transfert d'électrons est rapide, ces propriétés devraient être indépendantes de la vitesse de balayage [48].

Quelle que soit la valeur d' E_{λ} , la forme de la courbe cathodique reste constante. Cependant, la position de la courbe cathodique par rapport à l'axe du courant est influencée par le changement d' E_{λ} . Par conséquent, il est nécessaire de mesurer $i_{p,c}$ à partir d'une ligne de base qui s'étend de la courbe anodique, comme illustré dans la Figure précédente.

Le potentiel d'inversion, noté E_{λ} , doit dépasser la valeur de $E_{p,a}$. ($E_{\lambda} > E_{p,a}$)

Parfois, l'un des inconvénients des voltammogrammes cycliques est la difficulté de mesurer avec précision la ligne de base pour déterminer $I_{p,c}$. Néanmoins, une alternative réalisable consiste à utiliser l'équation 1.1, qui implique le courant de crête $(I_{p,c})_0$ mesuré à partir de l'axe du courant et le courant $(I_\lambda)_0$ au point d'inversion de potentiel.

$$\left| \frac{I_{p,c}}{I_{p,a}} \right| = \frac{(I_{p,c})_0}{I_{p,a}} + \frac{0.485 (I_\lambda)_0}{I_{p,a}} + 0.086 \quad (1.1)$$

Il est important de considérer la contribution du courant capacitif au courant global, comme le montre l'analyse précédente. En substituant $I_f = I_{p,a}$ dans les équations, nous obtenons l'équation 1.2 et équation 1.3 comme suit.

$$\frac{I_c}{I_{p,a}} = \frac{C_d V^2 \frac{1}{2} 10^{-5}}{2.69 n^2 D_{\text{red}}^2 [\text{Red}]_{\text{sol}}} \quad (1.2)$$

$$\frac{I_c}{I_{p,a}} = \frac{C_d V^2 \frac{1}{2} 10^{-5}}{2.69 n^2 D_{\text{red}}^2 [\text{Red}]_{\text{sol}}} \quad (1.3)$$

Remplaçant par les valeurs typiques,

$$C_d = 20 \mu F \cdot cm^{-2}, D_{\text{red}} = 10^{-5} cm^2 \cdot S^{-1}, [\text{Red}]_{\text{sol}} = 10^{-4} M \text{ et } n = 1.$$

$$\frac{I_c}{I_{p,a}} = 0.24 v^{\frac{1}{2}} \quad (1.4)$$

Si la vitesse de balayage est de $0,18 V \cdot s^{-1}$, le rapport sera de 0,1. Cependant, si la concentration de $[\text{Red}]_{\text{sol}}$ est significativement supérieure à $10^{-3} M$, par exemple dans la plage millimolaire, le rapport diminue à 0,01. Cela met en évidence l'avantage d'utiliser les concentrations les plus élevées possibles, les concentrations millimolaires servant de seuil supérieur [48].

Cas d'un système réversible (rapide)

Lorsqu'il s'agit d'un système rapide ou Nernstien, où la relation de Nernst sur la surface de l'électrode peut être vérifiée en considérant la variation de potentiel linéaire, le changement de concentration de l'espèce Ox sur la surface de l'électrode peut être exprimé en fonction du temps. En résolvant les équations de Fick dans ces conditions, nous pouvons dériver l'expression actuelle sous la forme suivante :

$$i = n.F.S.C(\pi D)^{\frac{1}{2}} \left(\frac{nF}{RT} v \right)^{\frac{1}{2}} . x(\delta, t) \quad (1.5)$$

Où $x(\delta, t)$ est une variable sans dimension, fonction de E, évaluée numériquement pour certaines valeurs de $(E - E_{1/2})$, et $\delta = \frac{nF}{RT} v$ le traitement mathématique a été abordé successivement par Randles-Sevcik puis par Nicholson et Shain.

La valeur maximale de la fonction $x(\delta, t)$ est égale à 0,25, correspondant au courant de crête i_p , pour une réaction réversible, elle est donnée par la relation de Randles-Sevcik suivante :

$$i_p = 0.4463nF \left(\frac{nF}{RT} \right)^{\frac{1}{2}} S.C D^{\frac{1}{2}} v^{\frac{1}{2}} \quad (1.6)$$

Cette équation peut se mettre à 25 °C sous la forme suivante [49] :

$$i_p = 0.269. 10^5 \times A \times n^{\frac{3}{2}} \times D^{\frac{1}{2}} \times C \times v^{\frac{1}{2}} \quad (1.7)$$

Ou

A , surface de l'électrode en cm^2

n , nombre total des électrons transférés

D , coefficient de diffusion en cm^2/s

C , concentration de l'espèce réagissante au sein de l'électrolyte en mol/cm^3

v , vitesse de balayage en mV/s

En raison de la corrélation directe entre i_p et la concentration de C, la réponse précédente est applicable aux analyses quantitatives. Cette méthode offre un avantage significatif en termes de rapidité, car la détermination de la concentration peut être effectuée en quelques secondes. La plage de concentrations utilisables s'étend de 10^{-2} à 10^{-5} M.

Le calcul du potentiel de pic E_{pc} pour un système réversible peut être déterminé à l'aide de la relation suivante :

$$E_p = E_{\frac{1}{2}} + 2.2 \frac{RT}{nF} \quad (1.8)$$

À 25°C, l'équation précédente peut être exprimée par

$$E_p - E_{\frac{p}{2}} = \frac{56.6}{n} \text{ (mV)} \quad (1.9)$$

$E_{\frac{1}{2}}$: Potentiel de demi vague

Après avoir terminé le balayage potentiel initial, la direction du balayage potentiel est inversée. Durant cette phase, les espèces formées à proximité de la surface de l'électrode lors du balayage allé subissent une transformation inverse dans le sens opposé lors du balayage inverse.

Les informations caractéristiques des voltammogrammes à balayage cyclique pour les réactions réversibles peuvent être facilement résumées [49]

- I_p dépend de $v^{\frac{1}{2}}$
- E_p indépendant de v
- $E_p - E_{\frac{p}{2}} = \frac{56.6}{n} \text{ (mV)}$
- $E_{p,a} - E_{p,c} = \frac{57}{n} \quad (E\lambda \gg E_{p,a} \text{ ou } E\lambda \ll E_{p,c})$
- $\frac{I_{p,a}}{I_{p,c}} = 1$

L'étude de l'interaction entre les complexes organométalliques et les macromolécules comme l'ADN et les protéines implique souvent l'utilisation de la voltammétrie cyclique, une technique couramment utilisée. Cette technique se concentre sur l'observation des changements qui se produisent dans le voltammogramme cyclique du complexe organométallique à la suite de l'interaction.

Dans la plupart des cas, les complexes organométalliques présentent au minimum un potentiel de pic d'oxydation et un potentiel de réduction, ce qui correspond à l'oxydation et à la réduction du cation métallique au sein du complexe organométallique.

Lorsque des complexes organométalliques se lient à l'ADN par des liaisons chimiques, il est courant que le potentiel maximal du complexe se déplace dans le sens positif (déplacement anodique) [50,51]. D'autre part, le déplacement dans la direction négative (décalage cathodique) est souvent associé à des interactions électrostatiques, à des liaisons hydrogène et à des liaisons le long de l'extérieur de l'hélice d'ADN dans le sillon majeur ou mineur [52,53].

2.2 Spectroscopie UV-Visible

Sans aucun doute, les principales méthodes utilisées pour étudier l'interaction entre les macromolécules, (telles que l'ADN et les protéines), et les complexes organométalliques impliquent l'utilisation de la spectroscopie électronique, en particulier la spectroscopie d'absorption UV-Vis.

Règles de sélection

S'il existe des transitions qui nécessitent une énergie ΔE , une molécule a la capacité d'absorber un rayonnement de fréquence ν , comme indiqué dans la [relation 1.10](#).

$$\Delta E = h\nu = \frac{hc}{\lambda} = hc\bar{\nu} \quad (1.10)$$

Avec h constant de Planck, ν la fréquence, λ longueur d'onde et $\bar{\nu}$ nombre d'onde

L'analyse d'une transition électronique implique d'examiner le changement de population entre une orbitale moléculaire fondamentale remplie et une orbitale moléculaire excitée vide. Cette transition se produit lorsque la matière absorbe un photon avec une énergie qui correspond à la différence d'énergie entre ces deux niveaux. Cependant, il est important de noter que toutes les transitions énergétiquement réalisables ne sont pas autorisées.

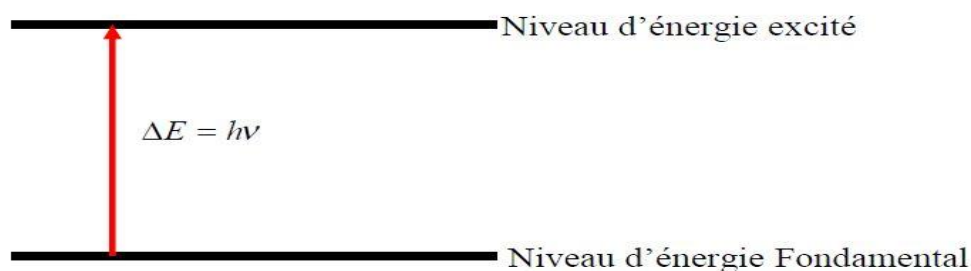


Fig.1.27. Excitation d'électrons de valence suite à l'absorption d'un rayonnement dans le domaine de l'UV-Visible.

Cette technique particulière s'articule autour de l'observation et de l'analyse des altérations du spectre UV-Vis du complexe organométallique ou de la macromolécule lors de l'interaction. Généralement, des bandes d'absorption UV sont liées aux complexes organométalliques, indiquant des transitions intra-ligands $\pi-\pi^*$ [54] ou un transfert de charge ligand-métal [55]. Alternativement, des transitions d-d [56] peuvent être enregistrées dans la région visible. Ainsi, une approche simple pour évaluer l'interaction entre le complexe organométallique et la macromolécule consiste à analyser tout changement dans l'intensité maximale de ces bandes à différentes concentrations de la macromolécule.

Lorsque des complexes organométalliques se lient à l'ADN, par exemple par intercalation, cela conduit généralement à un effet hypochrome et soit à un effet bathochrome, ou l'hypsochrome (54, 55, 57). D'un autre côté, l'effet l'hyperchrome est souvent associé à des interactions électrostatiques, à des liaisons hydrogène et à une liaison au sillon majeur ou mineur à l'extérieur de l'hélice de l'ADN [57,58]. L'ampleur des changements observés dans le spectre du complexe organométallique correspond généralement à la force de l'interaction qui se produit.

2.3 L'amarrage moléculaire

Diverses méthodes de recherche expérimentale, telles que la voltammétrie cyclique et la spectroscopie électronique, permettent souvent l'étude et la détermination des énergies de liaison des interactions récepteur-ligand, mais comprendre comment les récepteurs interagissent avec les ligands nécessite des méthodes prédictives utilisant des simulations pour compléter ces méthodes expérimentales [59]. La simulation d'amarrage moléculaire est la méthode de prédiction la plus utilisée dans la recherche médicale et pharmaceutique.

Le processus d'amarrage moléculaire connue sous l'appellation de ``docking`` moléculaire nous permet de mieux comprendre l'interaction entre les ligands (petites molécules), et une macromolécule, appelée récepteur. De plus, cela permet de calculer l'énergie de liaison qui existe entre eux et de déterminer également quel ligand candidat interagit le mieux avec le récepteur cible [60].

Le processus d'amarrage est divisé en deux sections principales. La première section implique l'utilisation d'algorithmes de recherche, capables de générer de nombreuses structures potentielles et d'identifier le mode de liaison le plus approprié. Parmi ces algorithmes : les algorithmes génétiques, les méthodes de Monte Carlo, et la deuxième partie est dédiée aux fonctions de score, qui sont des méthodes mathématiques permettant d'évaluer la force d'interaction et l'affinité de liaison entre deux molécules après le processus d'amarrage. Le meilleur résultat de l'amarrage est l'adduit récepteur-ligand de plus faible énergie.

2.3.1 Différents types d'amarrage moléculaire

L'amarrage moléculaire peut être classé en deux catégories distinctes : l'amarrage rigide et l'amarrage flexible. L'amarrage rigide consiste à déterminer la conformation optimale d'un système récepteur-ligand tout en gardant fixe la géométrie interne de chaque molécule. Cette approche permet d'examiner la façon dont les molécules interagissent sans aucune modification de leur géométrie interne.

D'autre part, lorsque l'optimisation de l'interaction entre les entités est prise en compte, on parle d'amarrage flexible. L'amarrage flexible reconnaît la possibilité de modifications structurales à la fois du récepteur et du ligand au cours du processus d'amarrage afin d'améliorer leur interaction [59].

Il existe déjà une large gamme de logiciels d'amarrage moléculaire parmi lesquelles on note : Autodock [61] et MDV [62] ou encore Hex [63] etc. Ces logiciels varient dans leurs méthodes

de représentation du système moléculaire et de détermination du score d'amarrage, également connues sous le nom de fonction de score. Lorsqu'il s'agit de modéliser le système récepteur-ligand, deux approches sont principalement utilisées. Pour les besoins de ce projet de recherche, nous avons utilisé le logiciel AutoDock version 4.2

2.3.2 Logiciel d'amarrage moléculaire AutoDock

Le logiciel AutoDock utilise la simulation de trajectoire pour l'amarrage moléculaire, ce qui permet d'obtenir un processus plus précis. Partant d'une position aléatoire en dehors du site actif, le ligand explore le site ciblé en effectuant des mouvements répétés et en évaluant l'interaction ligand-récepteur. Ces mouvements impliquent la translation, une rotation et d'autres actions. La fonction énergétique est utilisée pour calculer l'énergie d'interaction. Les fluctuations énergétiques provoquées par les cycles précédents orientent les mouvements du cycle à venir. L'algorithme se termine une fois qu'il a identifié la position optimale du ligand dans le récepteur. Ces méthodes fournissent une prise en compte plus complète de la flexibilité du ligand et facilitent l'exploration de zones élargies.

2.3.3 Modélisation du potentiel énergétique

AutoDock utilise une combinaison de termes de champ de force traditionnels et de deux termes supplémentaires liés à l'entropie pour déterminer l'énergie libre du complexe ligand-récepteur. Le calcul de l'énergie libre s'exprime comme suit :

$$\Delta G = \Delta G_{vdw} + \Delta G_{hbond} + \Delta G_{elec} + \Delta G_{tor} + \Delta G_{sol} \quad (1.11)$$

ΔG_{vdw} , représente l'énergie de dispersion/répulsion des atomes,

ΔG_{hbond} , représente l'énergie de liaisons d'hydrogène,

ΔG_{elec} , représente l'énergie des interactions électrostatiques,

ΔG_{tor} , représente l'augmentation d'énergie du système résultant du mouvement limité des rotations libres du ligand, ainsi que des rotations et traductions restreintes du ligand lors de sa complexation avec le récepteur,

ΔG_{sol} , Est un terme utilisé pour décrire les changements énergétiques du système qui se produisent lors de la désolvatation du ligand au moment de la complexation au niveau du récepteur en relation avec l'entropie.

Pour établir un lien entre la structure des complexes et l'énergie libre de liaison, il est essentiel de naviguer dans une relation empirique de type QSAR. Le modèle empirique utilisé dans ce

processus AutoDock joue un rôle crucial, il utilise une approche de régression linéaire multiple pour calculer les différentes composantes de l'équation de l'énergie libre. Cette approche attribue des poids à chaque terme sur la base de coefficients obtenus à partir d'une collection complète de complexes récepteur-inhibiteur avec des constantes d'inhibition (K_i) connues. L'énergie de liaison libre et sa connexion à l'inhibition constante peuvent être décrites par la relation suivante (équation 1.12)

$$\Delta G = RT \ln K_i \quad (1.12)$$

La température absolue est notée T, tandis que la constante des gaz parfaits est représentée par le symbole R.

2.3.4 Modélisation moléculaire

Pour réaliser l'amarrage moléculaire, il est nécessaire d'optimiser les structures du ligand grâce à l'utilisation de la modélisation moléculaire. Ce processus fournit une compréhension théorique de la modélisation moléculaire, qui implique l'application de méthodes informatiques et théoriques pour résoudre les problèmes liés à la structure moléculaire et à la réactivité chimique. La complexité de ces méthodes peut varier, allant de techniques simples et efficaces qui donnent des résultats rapides à des approches très complexes qui nécessitent des ressources informatiques étendues. De plus, ces méthodes utilisent fréquemment des outils graphiques avancés qui améliorent considérablement la visualisation de grandes quantités de données numériques, en les transformant en représentations graphiques facilement compréhensibles.

Diverses stratégies concernant les outils de modélisation moléculaire peuvent être explorées. Les approches de mécanique classique, connues pour leur efficacité en temps de calcul, sont adaptées à la manipulation de systèmes moléculaires étendus. D'autre part, les méthodes quantiques telles que la théorie semi-empirique ou la théorie fonctionnelle de la densité permettent de calculer les propriétés électroniques. Par conséquent, ces méthodes ont été utilisées dans la présente étude.

2.3.4.1 La mécanique moléculaire (MM)

Le concept de mécanique moléculaire est apparu pour la première fois en 1930 [64], mais ce n'est que dans les années 1960 que des progrès significatifs ont été réalisés, grâce à l'amélioration de la disponibilité et des performances des ordinateurs. Cette percée a permis de calculer l'énergie d'une molécule sur la base de ses coordonnées atomiques et d'identifier des minima d'énergie qui représentent des conformations stables [65].

Un inconvénient majeur des techniques de modélisation fondées sur la mécanique quantique est leur coût de calcul élevé, qui les rend adaptés uniquement à l'analyse de petits systèmes moléculaires. En fin de compte, le temps de traitement nécessaire pour les méthodes *ab initio* est à peu près proportionnel à la puissance quatrième du nombre d'électrons au sein d'un système. Par conséquent, l'utilisation de ces techniques devient difficile lors de l'étude d'entités macromoléculaires telles que les enzymes interagissant avec des antioxydants ou la caractérisation de complexes métallo-organiques étendus, qui font l'objet de cet effort de recherche.

Cependant, la mécanique moléculaire ne prend en compte que les positions atomiques pour déterminer l'énergie d'un système. Cette approche est également ancrée dans les recherches menées par Born et Oppenheimer. L'approximation de Born-Oppenheimer, qui sépare les mouvements des noyaux et des électrons d'une molécule, suggère que les électrons peuvent s'adapter rapidement aux positions des noyaux. En ignorant les mouvements des électrons, des ressources informatiques importantes peuvent être économisées.

L'étude de diverses propriétés est rendue possible grâce à l'utilisation de la mécanique moléculaire, qui consiste à décrire l'énergie d'un système en comparant à la fois les interactions intra- et intermoléculaires. Ceci est réalisé en calculant la somme de plusieurs contributions, chacune représentant un aspect spécifique tel que la longueur de liaison ou l'angle de valence. Des pénalités énergétiques sont appliquées lorsque ces variables s'écartent de leurs valeurs de référence. Un champ de force, constitué d'un ensemble de termes et de paramètres, est utilisé pour décrire les différents types d'atomes rencontrés. Généralement, ce champ de force comprend cinq contributions principales. [66].

$$E_{stériq} = E_{stretch} + E_{bending} + E_{torsion} + E_{van\ der\ waals} + E_{electro} \quad (1.13)$$

L'optimisation de la géométrie de chaque élément, telle que la longueur et l'angle de liaison, est cruciale pour atteindre la position d'équilibre souhaitée. L'objectif principal est de minimiser l'énergie en recherchant des configurations optimales. L'énergie de la molécule est déterminée en intégrant l'impact cumulatif des déviations structurelles. La mécanique moléculaire, en termes de paramètres structurels de référence, présente des similitudes avec les modèles « tige et boule », mais est de nature nettement plus quantitative.

liens entre la densité électronique et l'énergie [68]. Les principes fondamentaux de la DFT ont été consolidés en 1964 grâce aux théorèmes révolutionnaires avancés par Hohenberg et Kohn [69]. Grâce aux deux théorèmes, la présence d'une fonctionnelle de densité permet de calculer l'énergie de l'état d'énergie le plus bas d'un système en fonction de sa densité électronique. La connexion entre l'énergie et la densité de l'état fondamental s'établit à travers cette relation fonctionnelle.

2.3.4.4 Les méthodes semi-empiriques

Dans le domaine de la modélisation de systèmes moléculaires extensifs, les techniques semi-empiriques occupent une place centrale. Ces techniques reposent sur deux approximations clés. La première approximation consiste à porter l'attention uniquement sur la couche de valence, constituée des électrons engagés dans la liaison chimique, et à en déduire ensuite les propriétés du système. La deuxième approximation élimine la prise en compte des intégrales de répulsion électronique multicentriques. Bien que ces méthodes puissent prédire efficacement l'énergie totale lorsque les paramètres sont calibrés par rapport aux données expérimentales, elles conduisent parfois à des erreurs importantes.

Références

- [1] Kealy, TJ, Pauson, PL, Un nouveau composé organo-fer, *Nature*, vol. 168, **1951**, p. 1039-1040.
- [2] Wilkinson, G. Iron Sandwich, un souvenir des quatre premiers mois. *Journal de chimie organométallique*. 100 (**1975**) 273-278.
- [3] Khelef, A. Synthèse du N-ferrocényl-N-phénylalcanoamide partiel et du N'-ferrocénylN'phénylalcanohydrazide, étude du comportement anodique et étude de la structure de la phase cristalline, thèse de doctorat. Université Mohammed Haider – Biskra. Algérie, (**2014**). 156p.
- [4] Eiland PF, Pepinsky R. Examen aux rayons X du fer dicyclopentadiényl. *J.am. Chim. Soc.* **1952**, 74(19) : 4971-4971.
- [5] Cyril, K. Conception de matériaux dendritiques chiraux mésogènes pour le développement de commutateurs électroactifs basés sur le couple Ferrocène/ferrocenium. Thèse de doctorat en sciences, Université de Neuchâtel, France. (**2010**). Page 12.
- [6] Ron, D. Cinquante ans de chimie du ferrocène. *Actualités chimiques et techniques*. vol 79. (**2001**). n 49. Pages 37-38.
- [7] Siden, T. et al. (**1997**). *Journal de chimie organométallique*, 541, 355-361.
- [8] Kauffman, G.B (**1983**). Découverte du ferrocène, le premier composé sandwich. *Journal d'éducation chimique*. (60)185-186.
- [9] Warner, H. (**2012**). Ferrocène depuis au moins 60 ans : découverte et redécouverte Complexe de sandwichs. *Chimie appliquée*. 51, 2-9.
- [10] Muas Toma Nardjes. Synthèse, caractérisation structurale et propriétés Catalyseurs pour de nouveaux composés ferrocènes. Thèse de doctorat à l'Université de Constantine (**2013**).
- [11] Didier Astruc. (**2016**). Pourquoi le ferrocène est-il si génial *EUR. J.Inorg. Chim.* 2017.6-29.
- [12] Fish RW, Rosenblum M. Synthèse pratique de certains ferrocènes halogénés. *J. organiser. Chimique*. **1965**, 30(4) : 1253-1254.
- [13] Henney, M. Synthèse, caractérisation et évaluation in vitro de la bioactivité et le potentiel mutagène de certains N-(ferrocénylméthyl)aminobenzonitriles. Université Dr Echahiid Hamma Lakhdar EL-OUED. (**2017**). p185.
- [14] Fischer EO, Pfab W. Zur Kristallstruktur der Di-Cyclopentadienyl-Verbindungen des zweiwertigen Eisens, Kobalts et Nickels [Sur la structure cristalline des composés

dicyclopentadiényliques du fer, du cobalt et du nickel divalents]. Zeitschrift für Naturforschung B. **1952**, 7 (7) : 377-379.

[15] Bohn RK, Haaland A. Sur la structure moléculaire du ferrocène $\text{Fe}(\text{C}_5\text{H}_5)_2$. J. organisme. Chimique. **1966**, 5(5) : 470-476.

[15] Neghmouche, N.S et Lanez, T. (2013). Propriétés électrochimiques du ferrocène sur électrodes de carbone vitreux en milieux aqueux et organiques. tendances récentes en Chimie physique : une revue internationale. ISSN : 2249-0353 p1-3.

[16] Gryaznova TP, Katsyuba SA, Milyukov VA, Sinyashin OG. DFT étudie l'impact des effets de substitution sur la structure géométrique, les spectres infrarouges, les états de spin et la stabilité énergétique Ferrocène et ses analogues pentaphosphoryles. J. Organomet. Chimique. **2010**, 695, 2586-2595.

[17] Arimoto FS, Pat US. 2,804, 468 C. A. **1958**, 52: 2086

[18] Hoh GLK, Mc. Ewen WE, and Kleinbrg J. Effets de substitution dans l'Oxydation chronopotentiométrique du ferrocène. J. Chem. Soc. **1961**, 83 (19) : 3949-3953

[19] Lanez T, Hemmami H. Détermination de l'activité antioxydante de la N-ferrocénylméthyl-2- et -3-nitroaniline et de ses paramètres de liaison avec les radicaux anions superoxydes. actuel. pharm. anal. **2017**, 13(2) : 110-116.

[20] Görmen, M. Synthèse de la série ferrocène de composés organométalliques et évaluation de leur activité antiproliférative contre les cellules cancéreuses du sein et de la prostate, Cancer. Chimie ParisTech, **2010**. français, 244p.

[21] Koepf-Maier P, Koepf H, Neuse EW. Sel ferrocène - le premier composé de fer antitumoral. Angew. Chimie, Internationale. Edn. Anglais. **1984**, 23 : 456-457.

[22] Gulam, FM, Manohar, VL (2014). Synthèse de composés organométalliques à base de ferrocène et leur activité antibactérienne. Journal de chimie appliquée. 7 : 27-32.

[23] Chavain, N. (2008). Conception, synthèse, analyse structurale et activité antipaludique des dérivés de la ferroquine. Thèse de doctorat, Université de Technologie de Lille. pp9-10-253.

[24] Li, S., Wang, Z., Wei, Y., Wu, C., Gao, S., Hui, J., Zhao, X., Yan, H., and Wang, X. (2013). Activité antibactérienne des dérivés de carborane substitués par ferrocène Infections multirésistantes. biomatériaux. 34(902-911).

[25] Biot C, François N, Maciejewski L, Brocard J, Poulain D. Synthèse et activité antifongique des analogues du ferrocène-fluconazole. bioorg. médecine. Chimie. lett. **2000**, 10 : 839-841.

[26] Itoh T, Shirakami S, Ishida N, Yamashita Y, Yoshida T, Kim HS, Wataya Y. Synthèse de nouveaux sucres ferrocènes et leur activité antipaludique. bioorg. médecine. Chimie. lett. **2000**, 10 : 1657-1659.

[27] Lanez T, Henni M. Activité antioxydante et interaction radicalaire anionique superoxyde Avec 2-(ferrocénylméthylamino)benzonitrile et 3-(ferrocénylméthylamino)- Benzonitrile.

J Société chimique iranienne. **2016**, 13 : 1741-1748.

[28] Tabbi, G., Cassino, C., Cavigliolio, G., Colangelo, D., Ghiglia, A., Vivano, I. & Osela, D. (2002). Relation entre la stabilité aqueuse et l'activité cytotoxique d'une série de dérivés du ferrocène. Aperçu de l'ESR sur la production radicale durant le processus de dégradation. *Journal de chimie médicale*, 45 : 5786-5796.

[29] Dubar, F. Khalife, J. Brocard, J. Dive, D. & Biot, C. ferroquine, années (2008).

Réflexions intelligentes des médicaments antipaludiques sur les mécanismes d'action et les molécules 13:2900-2907.

[30] Mouada H, Lanez T, Lanez E. Enquête sur les paramètres de liaison d'Interaction du n'-ferrocénylméthyl-n'-phénylacétyle et du propionylhydrazide avec l'ADN. *J. Fundam. application. science*. **2019**, 11(2) : 875-882

[31] Watson, J.D.. et Crick FHC. Structure moléculaire des acides nucléiques : Structure de l'acide désoxyribonucléique, *Nature*. **1953**, 171 (4356) : 737-738.

[32] Mandelkern M, Elias JG, Eden D. et Crothers DM. Taille de l'ADN en solution. *Journal de biologie moléculaire*. **1981**, 152(1) : 153-161.

[33] Jeremy MB, Tymoczko JL, *Biochimie*. **2002**, Société WH Freeman.

[34] Neidle S, *Principes de structure des acides nucléiques*. En **2007**, Elsevier

[35] Thorpe HH. Éliminer les intermédiaires : biocapteurs d'ADN basés sur l'oxydation électrochimique. *Trends Biotechnologie*. **1998**, 16 : 117-121.

[36] Wang J. Vers l'électronique génétique : biodétection électrochimique par hybridation d'ADN. *J.Chimie. EUR*. **1999**, 5, 1681-1685.

[37] Egli M, Williams LD, Frederick CA, Rich A. Interaction ADN-nocarmycine. *biochimie*. **1991**, 30(5) : 1364-1372.

[38] Brana MF, Cacho MA, de Pascual-Teresa GB, Ramos A. intercalateurs comme médicaments anticancéreux. *curr. pharm. des*. **2001**, 7(17) : 17451780.

[40] Daniels JS, Gates KS. Clivage de l'ADN par l'agent antinéoplasique 3-amino-1,2,4-benzotriazine 1,4-dioxyde (SR4233) : preuve de l'implication des radicaux hydroxyles. *J. Chimie. Soc*. **1996**, 118(14): 3380-3385.

[41] Berman HM, Westbrook J, Feng Z, Gilliland G, Ghat TN, Weissig H, Shindyalov I, N, Bourne PE. Banque de données sur les protéines : recherche sur les acides nucléiques. **2000**,28(1):235-242.

[42] Spielmann HP, Wemmer DE, Jacobsen JP. Les structures de solution de complexes d'ADN avec le double intercalateur fluorescent TOTO déterminées par spectroscopie RMN. *J. biochimie*. **1995**, 34(27) : 8542-8553.

- [43] Fojta M, Kubicarova T, Palecek E. Clivage modulé par le potentiel d'électrode de l'ADN confiné en surface par des radicaux hydroxyles détectés par un biocapteur électrochimique. *Biosens. Bioélectr.* **2000**, 15(3-4) : 107-115.
- [44] Blessing H, Kraus S, Heindl P, Bal W, Hartwig A. Interaction des composés du sélénium avec les protéines à doigt de zinc impliquées dans la réparation de l'ADN. *Journal de biochimie.* **année 2004**, 271(15):3190-3199.
- [45] Palecek E, Fojta M. Détection d'hybridation et des dommages de l'ADN. *anal. Chimie.* **2001**, 73(3) : 74A-83A.
- [46] Mazur S, Tanious F, Ding D, Kumar A, Boykin DW, Simpson IJ, Neidle A. Analyse thermodynamique et structurale de la formation du complexe du petit sillon d'ADN. *J. Mol. biologie.* **2000**, 300(2) : 321-337.
- [47] Abdel Aziz, A.A., Elbadawy, HA (2014). Études spectroscopiques, électrochimiques, thermiques, de capacité de liaison à l'ADN, antioxydantes et antibactériennes de nouveaux complexes de bases de Schiff Ru(III). *Spectroscopie moléculaire et biomoléculaire.* 124 : 404-415.
- [48] Bernard AS. et al. *Techniques expérimentales chimiques*, Dunod, **2012**.
- [49] Brett CMA, Brett AMO. *Électrochimie : principes, méthodes et applications*, Oxford Science University Press, Oxford, **1993**.
- [50] Aslanoglu M. Études électrochimiques et spectroscopiques sur l'interaction de la proflavine avec l'ADN. *anal. science.* **2006**, 22(3) : 439-443.
- [51] Arshad N, Bhatti HM, Farooq IS, Saleem S, Mirza B. Synthèse de dérivés triphénylétain (IV), études photochimiques et électrochimiques de liaison d'acide (Z)-4-(4-cyanophénylamino)-4-oxobut-2-énoate à l'ADN : interprétation biologique. *Journal arabe de chimie.* **2014**, 9(3), 451-462.
- [52] Wang X, Sun L, Zou N, Yu Z. Étude électrochimique sur l'interaction entre la dopamine et l'ADN à l'aide d'électrodes de carbone vitreux modifiés. *int. J. Electrochimie. Sciences*, **2015**, 10 : 7320 – 7330.
- [53] Aleksić MM, Kapetanović V. Aperçu des méthodes optiques et électrochimiques pour détecter les interactions ADN-médicaments. *Acta Chim Slov.* **2014**, 61(3) : 555-573.
- [54] Xue F, Xie C, Zhang Y, Qiao Z, Xu J, Yan S. Deux nouveaux complexes de dicuivre (II) avec des ligands de pont oxalamide : synthèse, structure cristalline, liaison/clivage de l'ADN et activité de liaison à la BSA. *J. Inorg. biochimie.* **2012**, 115 : 78-86.
- [55] Krishnamoorthy P, Sathyadevi P, Cowley AH, Butorac RR, Dharmaraj N. Évaluation de la liaison à l'ADN, du clivage de l'ADN, de la liaison aux protéines et de l'activité cytotoxique in vitro des complexes d'hydrazone de métaux de transition divalents. *EUR. j de médecine. Chimie.* **2011**, 46 : 3376-3387.

[56] Lippard SJ, Berger JM. Principes de chimie bio-inorganique. Livres scientifiques universitaires, Mill Valley, **1994** : 61-66.

[57] Sirajuddin M, Ali S, Badshah A. Interactions médicament-ADN et leur étude par lumière UV-visible, fluorescence et voltammétrie cyclique. *J. Photochimie. Photobiol. B : Biologie.* **2013**, 124 : 1-19.

[58] Kumar P, Gorai I, Santra MK, Mondal B, Manna D. Études de liaison à l'ADN, d'activité nucléase et de cytotoxicité des complexes de ligands tridentés Cu(II). *Travée Dalton.* **2012**, 41 (25) : 7573-7581.

[58] E. Tiriot. Modélisation de la reconnaissance et de la catalyse enzymatiques : développement méthodologique et détermination mécanistique de la méthionine sulfite réductase de classe A. Thèse de doctorat universitaire : Chimie computationnelle et théorique. Nancy : Université de Nancy. France. **2009**. Page 291.

[59] Díaz TJC. Développement de procédures d'amarrage protéine-protéine. Mémoire de Master : Bioinformatique. Bruxelles : Université Libre de Bruxelles. Belgique. **2000**, p.72.

[60] Globisch C, Pajeva IK et Wiese M. Relations structure-activité d'une série d'analogues de Tariquidar en tant que modulateurs de la multirésistance aux médicaments. *Bioorganique et médecine Chimie*, **2006**, 14(5) : 1588-1598.

[61] Thomson R et Christensen MH. MolDock : une nouvelle technologie d'amarrage moléculaire de haute précision. *Revue de médecine. Chimie.* **2006**, 49(11) : 3315-3321.

[62] Ritchie DW et Kemp GJ. Docking des protéines par corrélation de Fourier sphérique. *protéine.* **2000**, 39 : 178-194.

[63] Andrews, D.H.. Relation entre la spectroscopie Raman et la structure moléculaire organique. *revue physique.* **1930**, 36:544.

[64] Hetényi C, Maran U. Karelson M. Étude complète d'amarrage des composés aromatiques et de la sélectivité de liaison aux protéines. *Journal de chimie informatique et sciences de computer.* **2003**, 43(5) : 1576-1583.

[65] Bremner I. Symptômes d'un excès de cuivre. *Journal américain de nutrition clinique.* **1998**, 67(5) : 1069S-1073S.

[66] Magali T. Thèse de doctorat, U.F.R.DE Médecine, Université de Montpellier, France **2004**.

[67] Pal RG. et Yang W. « Théorie fonctionnelle de la densité », Oxford University Press. en

1989.

[68] Hohenberg P. et Kohn W. Théorie fonctionnelle de la densité (DFT). la physique. **1964**, 136, B846.

[69] Tsiliou S, Kefala LA, Perdih F, Turel I, Kessissoglou DP, Psomas G. Complexes de cobalt (II) avec l'acide tolfénamique,: évaluation structurelle et biologique. EUR. Revue de médecine. Chimie. **2012**, 48 : 132-142.

*RESULTATS ET
DISCUSSIONS*

SYNTHESE

3. Synthèse des dérivés ferrocéniques

Le processus de synthèse des dérivés du ferrocène est une procédure complexe qui implique plusieurs étapes. La formation du sel quaternaire d'iodure de ferrocénylméthyltriméthylammonium est entreprise comme première étape. Ceci est réalisé en combinant le réactif de Mannich et le ferrocène dans une solution composée d'acide acétique glacial et d'acide phosphorique, en suivant la méthodologie décrite par Osgerby et Pauson [1]. Une représentation complète de l'ensemble du processus peut être observée dans la figure 2.1.

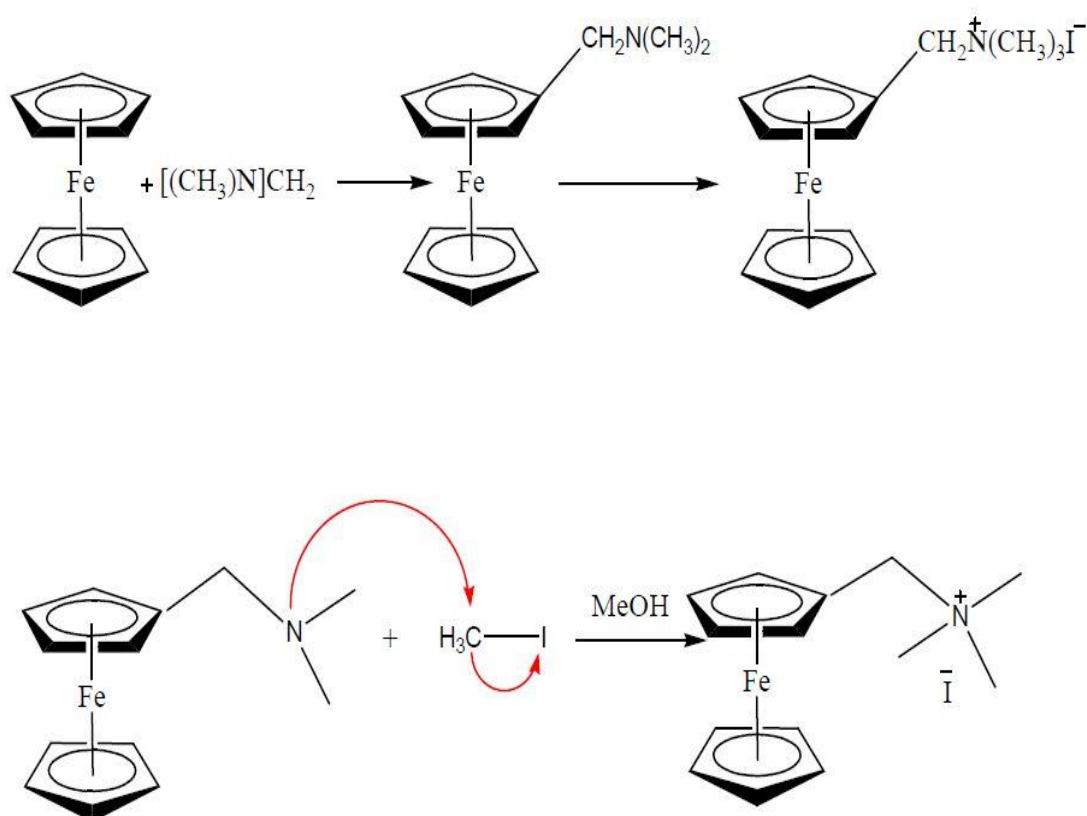


Fig.2.1. Chemin de synthèse de sel quaternaire

3.1 N-ferrocénylméthylaniline et son dérivé N-acétylé

3.1.1 Synthèse

La synthèse de l'amine ferrocénylméthylaniline est réalisée en soumettant le sel quaternaire à un excès d'aniline dans de l'eau distillée bouillante, comme illustré dans le diagramme ci-dessous. Le processus de synthèse impliquait l'ajout d'une solution d'iodure de N,N,N-triméthylammoniométhylferrocène (1 g, 2,6 mmol) dans de l'eau (20 cm^3) à une solution d'aniline (1,4 g, 15,03 mmol) dans de l'eau (30 cm^3). [2]

Le mélange résultant a été chauffé au reflux sous azote pendant une durée de 2 heures. Ensuite, il a été laissé refroidir à température ambiante et soumis à trois extractions au toluène. Les couches de toluène ont été combinées, séchées avec du sulfate de magnésium, puis évaporées. Le résidu résultant a été recristallisé en utilisant un mélange d'éthanol aqueux, donnant l'amine sous forme de folioles jaunes (0,53 g, rendement 69,7 %). Le point de fusion de l'amine obtenue a été déterminé comme étant de 85 à 86 °C.

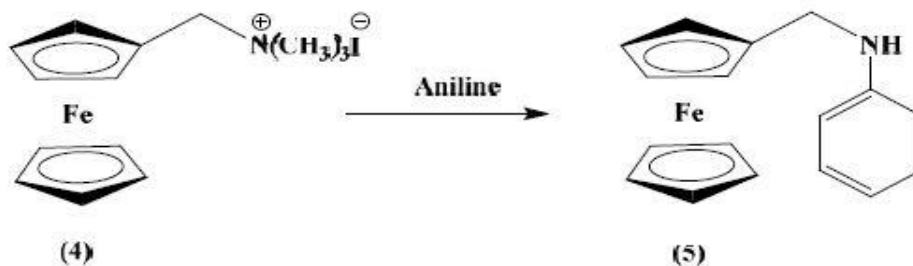


Fig.2.2. Chemin réactionnel et structure moléculaire de N-ferrocénylméthylaniline (FA)

Le dérivé N-acétylé (0,46 g, 81 %) a été obtenu en chauffant l'amine N-ferrocénylméthylaniline (0,5 g, 1,72 mmol) et l'anhydride acétique (5,1 cm³) dans du toluène anhydre (30 cm³) à 80 °C pendant 20 minutes sous azote, puis verser dans l'eau. La couche toluénique est séparée, séchée sur sulfate de magnésium, évaporée et le résidu est recristallisé dans un mélange de solutions aqueuses d'éthanol. Les dérivés N-acétyliques forment des plaques jaunes, point de fusion = 116-117 °C [2].

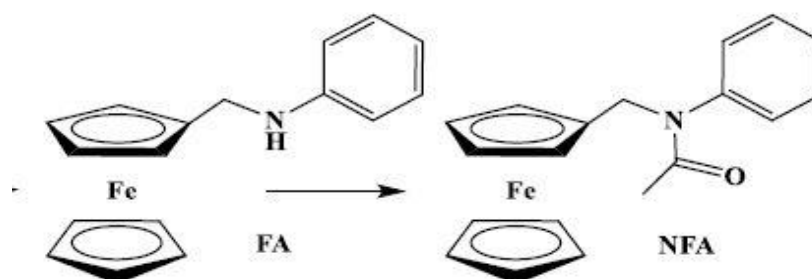


Fig.2.3. Structure moléculaire de la N-ferrocénylméthylaniline (FA) et de son dérivé N-ferrocénylméthyl- N-acétylaniline (NFA)

3.2 Les composés N-acetylphényl-N-ferrocénylméthyl -nitrobenzamide (FcNO₂Ac)

Pour obtenir ces dérivés, le composé FcAc (N-ferrocénylméthylaminoacétophénone) représenté dans l'illustration fournie (figure 2.4) sera utilisé comme matière première.

Pour synthétiser la N-ferrocénylméthylaminoacétophénone, nous employons une méthode simple qui implique la réaction directe du sel quaternaire d'iodure de ferrocénylméthyltriméthylammonium avec l'aminoacétophénone appropriée (2-aminoacétophénone, 3-aminoacétophénone ou 4-aminoacétophénone) dans l'eau bouillante [3].

3.2.1 Synthèse des N-(ferrocénylméthyl)-(2,3 ou 4)- aminoacétophénone

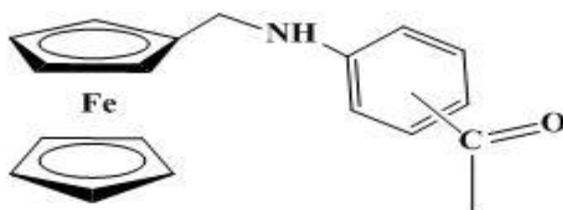


Fig.2.4. Structure de la N-(ferrocénylméthyl)aminoacétophénone

Une fois cette étape terminée, les composés N-ferrocénylméthylaminoacétophénone peuvent être acylés, conduisant à la synthèse des dérivés souhaités, comme le montre la figure 2.5.

Avant de réaliser les réactions, nous effectuons un test préliminaire pour établir les conditions optimales, notamment les rapports stœchiométriques, la température, la durée de la réaction et le solvant. Tout au long du processus, nous utilisons la chromatographie sur couche mince (CCM) pour surveiller de près la réaction et identifier la formation du produit souhaité.

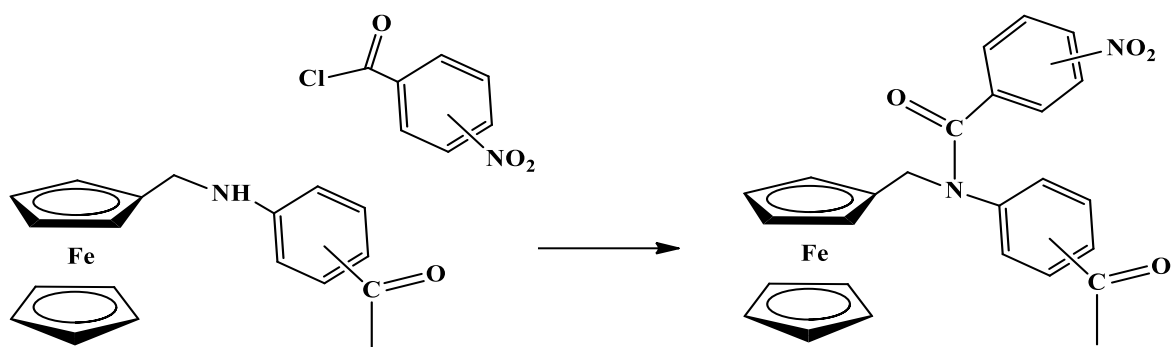


Fig.2.5. Chemin réactionnel de de synthèse des dérivés N-(acétylphényl)-N-ferrocénylméthyl-4-nitrobenzamide

3.2.2 Synthèse de N-(4-acétylphényl) –N-ferrocénylméthyl-4-nitrobenzamide (Fc4NO₂4Ac)

Le composé Fc4NO₂-4Ac, a été obtenu en combinant la N-ferrocénylméthyl-4-aminoacétophénone (Fc4Ac) (0,5 g, 1,5 mmol) et du chlorure de 4-nitrobenzoyle (0,56 g, 3 mmol) et de la pyridine (0,2 g) dans du dichlorométhane. Le tout a été porté à ébullition sous une température de 60° pendant 1h30mn. Après refroidissement, l'homogénat obtenu a été filtré, lavé à l'acide chloridrique pour éliminer toute trace de pyridine. Puis le solvant est évaporé, et finalement le produit obtenu est recristallisé dans un mélange d'éthanol aqueux.

3.2.2.1 Caractérisation électrochimique

Conformément aux recommandations de l'IUPAC [4]. Le composé Fc4NO₂4Ac a été soumis à une analyse par voltammétrie cyclique dans une solution d'acétonitrile à 10 mM, en utilisant du Tétrahydroborate de tétra-n-butylammonium (Bu₄NBF₄) comme électrolyte de support. La vitesse de balayage a été fixée à 100 mV.s⁻¹ et la plage de potentiel s'étendait de 0 à 1 V.

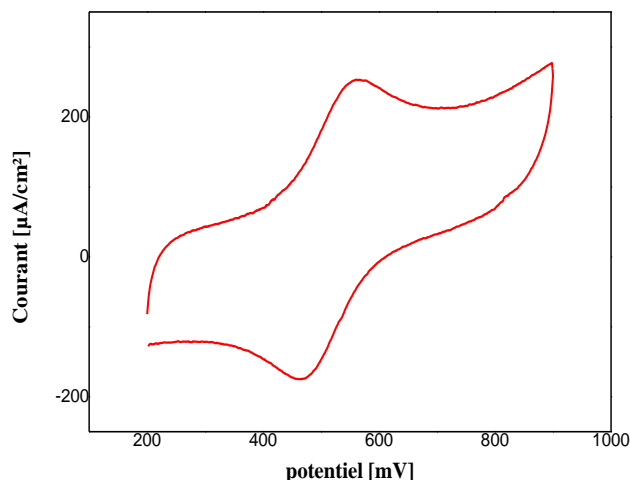


Fig.2.6. Voltammogramme cyclique de $\text{Fc}_4\text{NO}_2\text{Ac}$ sur une électrode CV dans une solution $\text{ACN}/(\text{Bu}_4\text{NBF}_4)$ 0.1 M à une vitesse de balayage de $0.1 \text{ V}\cdot\text{s}^{-1}$ à 298K.

La [figure 2.6](#) montre un voltammogramme qui présente un système rédox clair et stable dans la plage de potentiel examinée. Les potentiels maximaux anodique et cathodique ont été observés à 560 mV et 464 mV, respectivement. Le potentiel formel est de 512 mV, tandis que la séparation crête à crête entre E_{pa} et E_{pc} a été déterminée comme étant de 96 mV. Le rapport des courants de crête anodique et cathodique, qui est proche à l'unité (1,17), suggère que le processus électrochimique est réversible.

Pour déterminer le coefficient de diffusion de $\text{Fc}_4\text{NO}_2\text{Ac}$ dans l'ACN (acétonitrile), les voltammogrammes cycliques à différentes vitesses de balayage présentés sur la [figure 2.7](#) ont été analysés à l'aide de l'équation 2.1 de Randles-Sevcik.[5]

$$ip_a = 2.69 \times 10^5 (\sqrt{n})^3 SC\sqrt{D}\sqrt{v} \quad (2.1)$$

Dans cette équation, la densité de courant maximale (A) est représentée par ip , le nombre d'électrons transférés lors de l'oxydation est noté n , la surface de l'électrode (cm^2) est représentée par S , la concentration globale ($\text{mol}\cdot\text{cm}^{-3}$) des espèces électroactives est représenté par C , le coefficient de diffusion ($\text{cm}^2\cdot\text{s}^{-1}$) est représenté par D et la vitesse de balayage ($\text{V}\cdot\text{s}^{-1}$) est représentée par v .

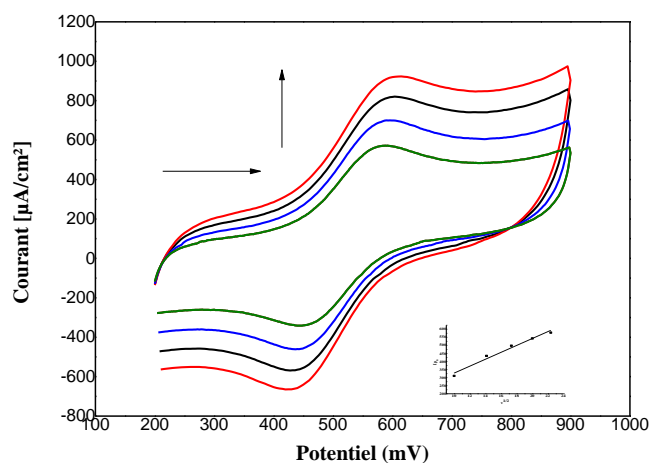


Fig.2.7. Voltammogrammes cyclique de 1 mM Fc4NO₂4Ac sur une électrode CV dans ACN en présence de Bu₄NBF₄ 10⁻³M à différentes vitesses de balayage et à 298K. Les flèches verticales indiquent des augmentations de la vitesse de balayage. A l'intérieur : tracé de la racine carré de v en fonction d' I_{p_a} utilisé pour calculer le coefficient de diffusion de Fc4NO₂4Ac

Les pics rédox sont clairement visibles sur la [figure 2.7](#), comme le montrent les voltammogrammes cycliques. À mesure que la vitesse d'analyse augmente, il existe un impact notable sur les valeurs potentielles formelles. Selon l'équation mentionnée précédemment, le coefficient de diffusion est calculé comme étant $D = 3,76 \times 10^{-5} \text{ cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$.

Sur la base de la représentation graphique de la [figure 2.7](#), on peut déduire que la relation entre la racine carrée des taux de balayage et la densité de courant de pointe anodique indique un processus redox contrôlé par diffusion.

3.2.2.2 Caractérisation par spectroscopie électronique.

Sur la [figure 2.8](#), le spectre électronique de Fc4NO₂4Ac révèle une bande d'absorption caractéristique à 261,88 nm, indicative de la transition électronique $n \rightarrow \pi^*$.

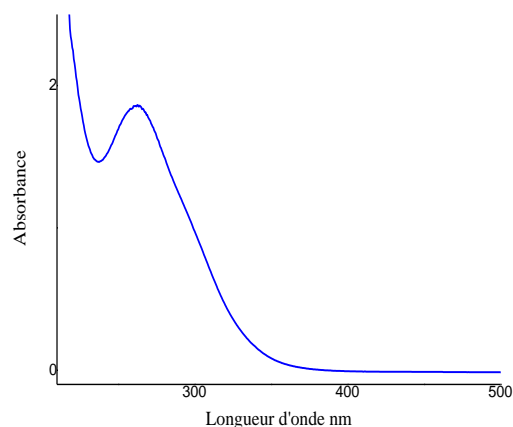


Fig.2.8. Spectre d'absorption UV-visible de 10 mM Fc4NO₂4Ac dans une solution ACN à 298K.

3.2.2.3 Caractérisation infrarouge

Le spectre IR du Fc4NO₂4Ac est représenté sur la [figure 2.9](#). Des pics importants peuvent être observés, comme les vibrations d'étirement C-H allant de 3099,05 à 3033,77 cm⁻¹, ainsi que le pic du cycle aromatique (benzène para-substitué) à 870,9 cm⁻¹. Le groupe acétylphényl présente une vibration d'étirement C=O à 1 652,02 cm⁻¹ et une vibration d'étirement C=C à 1 594,4 cm⁻¹ et 571,35 cm⁻¹. De plus, il existe un pic distinct à 1 522,22 cm⁻¹ correspondant à l'étirement du N-O (nitro). Deux pics à 2024,53 cm⁻¹ et 2153,56 cm⁻¹ représentent les harmoniques de déformation C-H, tandis qu'un pic à 1341,72 cm⁻¹ correspond à l'étirement C-N. Enfin, les bandes à 1109,7 cm⁻¹ et 983,8 cm⁻¹ peuvent être attribuées au ferrocène.

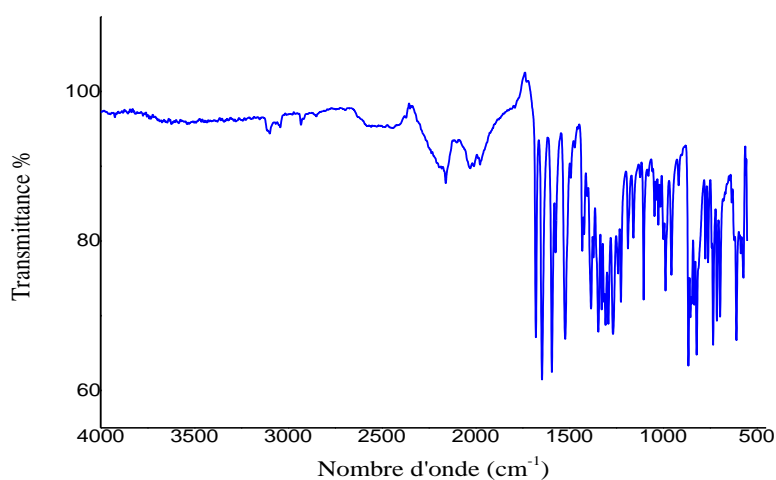


Fig.2.9. Spectre infrarouge de la N-(4-acétylphényl)-N-ferrocénylméthyl-4-nitrobenzamide

3.2.3 Synthèse de N-(2-acétylphényl)-N-ferrocénylméthyl-2-nitrobenzamide

En combinant la N-ferrocénylméthyl-2-aminoacétophénone (Fc2A) avec le chlorure de 2-nitrobenzoyl, le composé Fc2NO₂-2Ac a été synthétisé avec succès. Pour réaliser la synthèse, le mélange de Fc2A (0,5 g, 1,5 mmol) de chlorure de 2-nitrobenzoyl (0,56 g, 3mmol) et de pyridine (2,3 g) a été chauffé à une température de 60°C pendant 2 heures dans du dichlorométhane. Une fois la réaction terminée, le mélange a été refroidi, filtré, puis lavé avec une solution d'eau et de HCl pour éliminer toute pyridine restante. Enfin, le produit résultant a été recristallisé en utilisant un mélange d'éthanol et d'eau.

3.2.3.1 Caractérisation par spectroscopie électronique

Le spectre électronique de Fc2NO₂2Ac, tel que représenté sur la [figure 2.10](#), présente une bande d'absorption à 263,83 nm, qui correspond au cycle aromatique. Elle est attribuée à des transitions électroniques ($n \rightarrow \pi^*$).

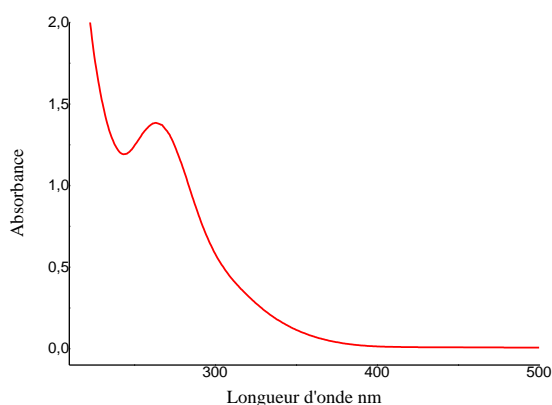


Fig.2.10. Spectre d'absorption UV-visible de 10 mM Fc2NO₂2Ac dans une solution d'ACN à 298K.

3.2.3.2 Caractérisation infrarouge

Le spectre IR du Fc2NO₂2Ac est illustré à la [figure 2.11](#). Des pics importants sont observables dans le spectre, en particulier dans la plage d'étirement C-H, s'étendant de 3 090,26 à 578,26 cm⁻¹. Le cycle aromatique présente un étirement dans les liaisons C=O et C=C, qui peuvent être détectées à 1 678,14 cm⁻¹ et 1 646,21 cm⁻¹ respectivement. De plus, la présence d'étirements C-N et N-O est indiquée par les bandes à 1521,59 cm⁻¹ et 1343,22 cm⁻¹. Les harmoniques de déformation C-H sont révélées par les bandes à 2362-2157,16 cm⁻¹, accompagnées d'un pic à

1280,73 cm^{-1} signifiant un étirement de C-O. Enfin, les bandes distinctives à 1003,63 cm^{-1} et 948,33 cm^{-1} correspondent au ferrocène.

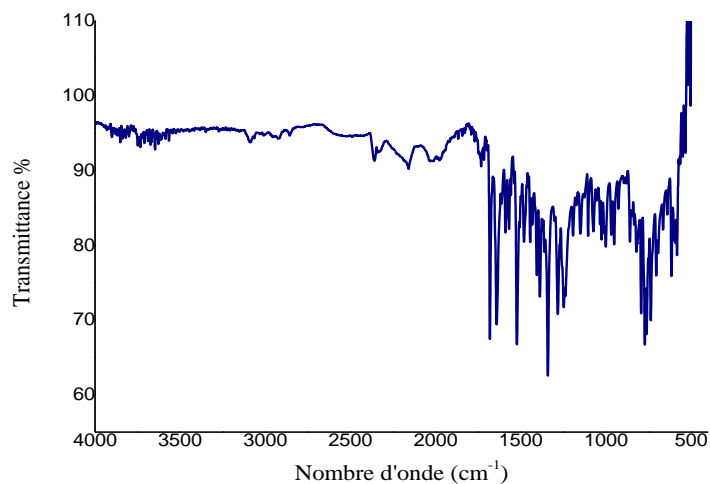


Fig.2.11. Spectre infrarouge de la N-(2-acétylphényl)-N-ferrocénylméthyl-2-nitrobenzamide

3.2.3.3 Caractérisation électrochimique

La caractérisation du composé $\text{Fc}_2\text{NO}_2\text{Ac}$ a été réalisée par voltammétrie cyclique dans une solution d'acétonitrile 1 mM. L'expérience a été réalisée en présence de tétrafluoroborate de tétra-n-butylammonium (Bu_4NBF_4) et à une vitesse de balayage de $100 \text{ mV}\cdot\text{s}^{-1}$, couvrant une plage de potentiel de 0 à 1 V.

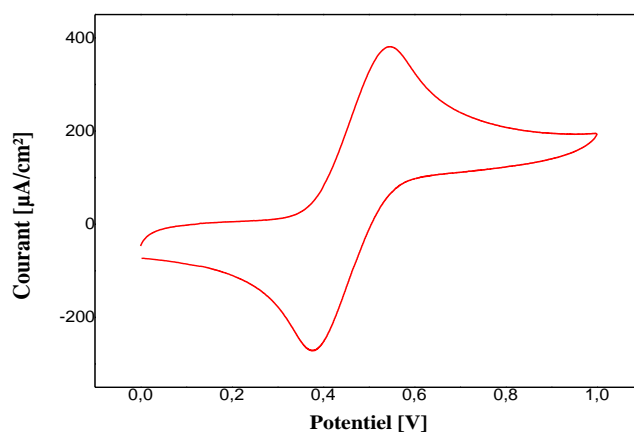


Fig.2.12. Voltammogramme cyclique de $\text{Fc}_2\text{NO}_2\text{Ac}$ sur une électrode CV dans une solution ACN/ Bu_4NBF_4 0.1 M à une vitesse de balayage de $0.1 \text{ V}\cdot\text{s}^{-1}$ à 298K.

Dans la [figure 2.12](#), les voltammogrammes présentent des systèmes rédox distincts et stables dans la plage potentielle d'intérêt. Les potentiels de pointe anodique et cathodique ont été observés respectivement à 545 et 374 mV. Le potentiel formel a été déterminé à 459,2 mV, tandis que la séparation entre les potentiels de pointe anodique et cathodique (E_{pa} et E_{pc}) s'est avérée être de 171 mV. En analysant les résultats présentés à la [figure 2.13](#) et en utilisant l'équation de Randles-Sevcik (2.1), le coefficient de diffusion de Fc_2NO_2Ac dans l'ACN a été calculé.

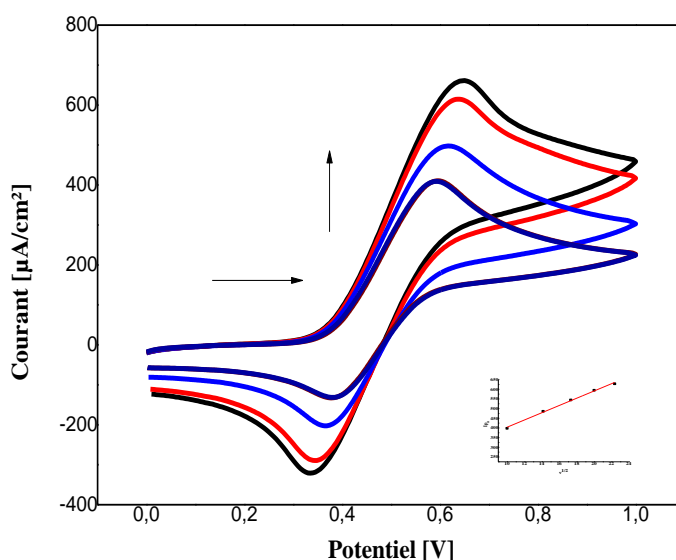


Fig.2.13. Voltammogrammes cyclique de 1 mM Fc_2NO_2Ac sur une électrode CV dans une solution Bu_4NBF_4/ACN 0.1 M à différentes vitesses de balayage et à 298K. La pointe de flèche verticale représente l'augmentation de la vitesse de balayage. . A l'intérieur : tracé de la racine carrée de v en fonction d' I_{p_a} utilisé pour calculer le coefficient de diffusion de Fc_2NO_2Ac .

En analysant la représentation visuelle fournie dans la [figure 2.13](#), il devient évident que la corrélation entre la racine carrée des taux de balayage et la densité de courant de pointe anodique suggère la présence d'un processus redox contrôlé par diffusion.

Lorsque le rythme de l'analyse s'accélère, il devient évident qu'il existe un effet perceptible sur les valeurs potentielles formelles. Comme indiqué dans l'équation susmentionnée, le coefficient de diffusion peut être calculé comme $D = 2,308 \times 10^{-5} cm^2 \cdot s^{-1}$

3.2.4 Synthèse de N-(3-acétylphényl)-N-ferrocénylméthyl-4-nitrobenzamide

Le composé Fc3NO₂4Ac a été synthétisé avec succès en combinant la N-ferrocénylméthyl-3-aminoacétophénone (Fc3A) et le chlorure de 4-nitrobenzoyle. Pour réaliser la synthèse, un mélange de Fc4A (0,48 g, 1,45 mmol), de chlorure de 4-nitrobenzoyle (0,54 g, 2,9 mmol) et de pyridine (0,23 g) a été chauffé dans du dichlorométhane à une température de 60°C pendant 2 heures et 30 minutes. Une fois la réaction terminée, le mélange a été refroidi, filtré et lavé avec de l'eau et une solution de HCl pour éliminer toute pyridine restante. Pour éliminer le solvant, un évaporateur rotatif est utilisé. Enfin, le produit résultant a été recristallisé en utilisant l'acétone.

3.2.4.1 Caractérisation spectroscopique

La [figure 2.14](#) montre le spectre électronique de Fc3NO₂4Ac, révélant un pic notable à 267,5 nm, associé au cycle aromatique. L'absorption à 267,5 nm indique la présence de transitions électroniques ($n \rightarrow \pi^*$).

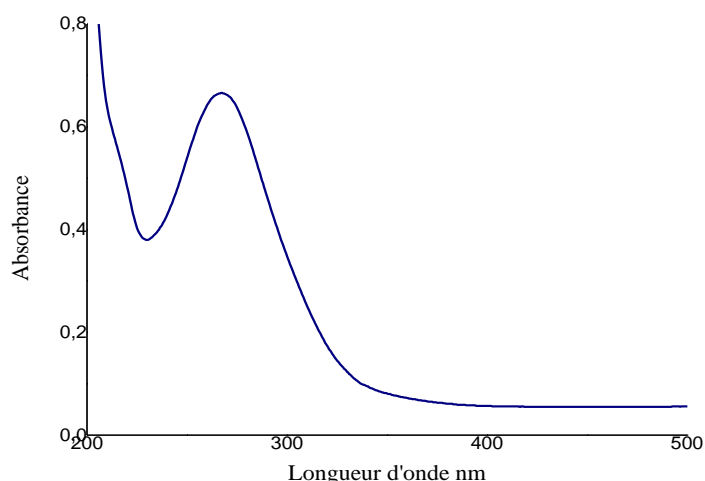


Fig.2.14. Spectre d'absorption UV-visible de 10 mM Fc3NO₂4Ac dans une solution ACN à 298K.

3.2.4.2 Caractérisation infrarouge

Le spectre IR du Fc3NO₂4Ac, tel que représenté sur la [figure 2.15](#), révèle plusieurs pics remarquables. Notamment, les étirements C-H sont observés à 3068,33-700,38 cm⁻¹ et 581,33 cm⁻¹. Les étendues de C=O et C=C peuvent être observées à 1 686,58 cm⁻¹, 1 646,03 cm⁻¹ et 1 590,57 cm⁻¹. De plus, les bandes à 1522,21 cm⁻¹ et 1348,63 cm⁻¹ indiquent l'étirement des

liaisons C-N et N-O. Les bandes à 2 163,55-2021,46 cm^{-1} représentent les harmoniques de déformation du C-H, avec un pic supplémentaire à 1 253,39 cm^{-1} indiquant l'étirement du C-O. Enfin, les bandes à 1096,71 cm^{-1} et 996,86 cm^{-1} correspondent au ferrocène.

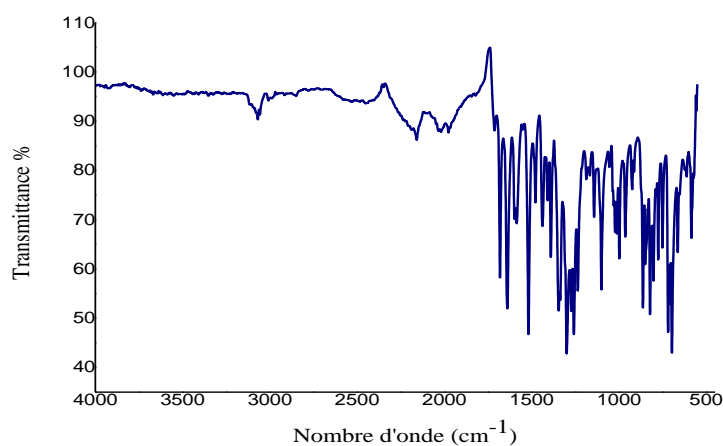


Fig.2.15. Spectre infrarouge de la N-(3-acétylphényl)-N-ferrocénylméthyl-4-nitrobenzamide

3.2.4.3 Caractérisation électrochimique

Le composé $\text{Fc}_3\text{NO}_2\text{Ac}$ a été soumis à une caractérisation par voltammétrie cyclique dans une solution d'acétonitrile à une concentration de 1 mM. Pour garantir des résultats précis, l'expérience a été menée en présence de tétrafluoroborate de tétra-n-butylammonium (Bu_4NBF_4) comme électrode de support et avec une vitesse de balayage de 100 $\text{mV}\cdot\text{s}^{-1}$, englobant une plage de potentiel de 0 à 1 V.

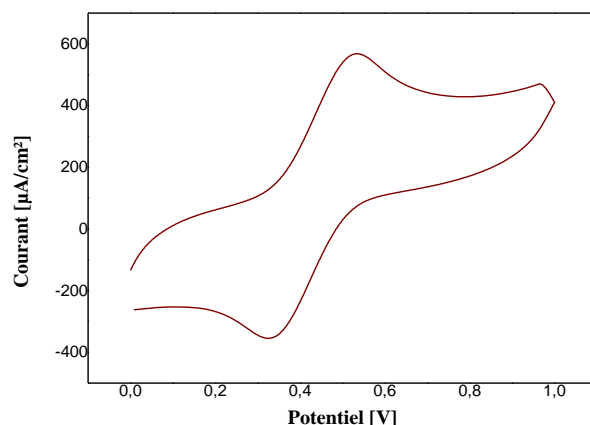


Fig.2.16. Voltammogramme cyclique de $\text{Fc}_3\text{NO}_24\text{Ac}$ sur une électrode CV dans une solution de $\text{Bu}_4\text{NBF}_4/\text{ACN}$ 0.1 M à une vitesse de balayage de $0.1 \text{ V}\cdot\text{s}^{-1}$ à 298K.

La plage d'intérêt potentielle de la [figure 2.16](#) présente des pics rédox distincts et stables dans les voltammogrammes. Le potentiel de pointe anodique a été observé à 534 mV, tandis que le potentiel de pointe cathodique a été observé à 324 mV. Il convient de noter que le potentiel formel est de 429 mV. La séparation crête à crête, mesurée à 210 mV.

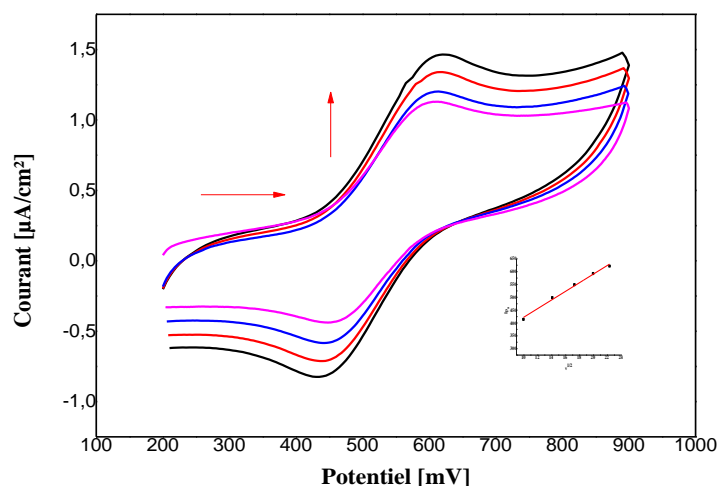


Fig.2.17. Voltammogrammes cycliques de 1 mM $\text{Fc}_3\text{NO}_24\text{Ac}$ sur une électrode CV dans une solution $\text{Bu}_4\text{NBF}_4/\text{ACN}$ 0.1 M à différentes vitesses de balayage et température 298K. . A l'intérieur : tracé de la racine carré de v en fonction d' I_{p_a} utilisé pour calculer le coefficient de diffusion de $\text{Fc}_3\text{NO}_24\text{Ac}$.

Après examen de la représentation visuelle présentée sur la [figure 2.17](#) il devient évident qu'il existe une corrélation entre la racine carrée des taux de balayage et la densité de courant anodique maximale, indiquant l'apparition d'un processus redox contrôlé par diffusion. Avec l'augmentation de la vitesse d'analyse, il devient évident qu'il existe un impact notable sur les valeurs du potentiel formel. Comme le démontre l'équation susmentionnée, le coefficient de diffusion peut être calculé comme $D = 2.87 \times 10^{-5} \text{cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$.

3.2.5 Synthèse de N-(2-acétylphényl)-N-ferrocénylméthyl-4-nitrobenzamide

Le composé Fc2NO₂4Ac a été synthétisé avec succès par la combinaison de N-ferrocénylméthyl-2-aminoacétophénone (Fc2A) et de chlorure de 4-nitrobenzoyl. Pour réaliser la synthèse, Fc2A (0,46 g, 1,3 mmol), le chlorure de 4-nitrobenzoyl (0,51 g, 2,77 mmol) et la pyridine (0,21 g) ont été mélangés et chauffés dans du dichlorométhane à 60 °C pendant 1 heure. Une fois la réaction terminée, le mélange a été refroidi, filtré et lavé avec une solution de HCl pour éliminer toute pyridine restante. Le solvant a ensuite été évaporé et le produit obtenu a été recristallisé en utilisant un mélange d'éthanol aqueux.

3.2.5.1 Caractérisation spectroscopique

Le spectre électronique du Fc2NO₂4Ac, tel que représenté sur la [figure 2.18](#), présente un pic d'absorption importants à 268,26 nm, qui est spécifiquement liés au cycle aromatique. L'absorption observée à 268,26 nm est attribuée à des transitions électroniques ($n \rightarrow \pi^*$).

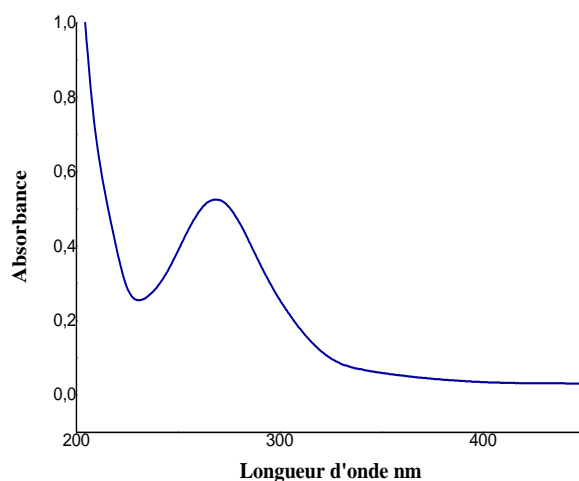


Fig.2.18. Spectre d'absorption UV-visible de 10 mM Fc2NO₂4Ac dans une solution ACN à 298K.

3.2.5.2 Caractérisation infrarouge

La figure 2.19 montre le spectre IR du Fc2NO₂4Ac, qui présente plusieurs pics notables. L'étirement des liaisons C-H est particulièrement évident à 3082,92-708,83 cm⁻¹ et 582,1 cm⁻¹. La présence d'étirements C=O et C=C peut être observée à 1688,89 cm⁻¹, 1653,55 cm⁻¹ et 1602,86 cm⁻¹. De plus, les bandes à 1527,59 cm⁻¹ et 1344,79 cm⁻¹ indiquent l'étirement des liaisons C-N et N-O. Les bandes à 2161,25-2029,14 cm⁻¹ représentent les harmoniques de la souche C-H, avec un pic supplémentaire à 1281,81 cm⁻¹ signifiant l'étirement du C-O. Enfin, les bandes à 1105,16 cm⁻¹ - 1008,38 cm⁻¹ et 951,54 cm⁻¹ correspondent au ferrocène.

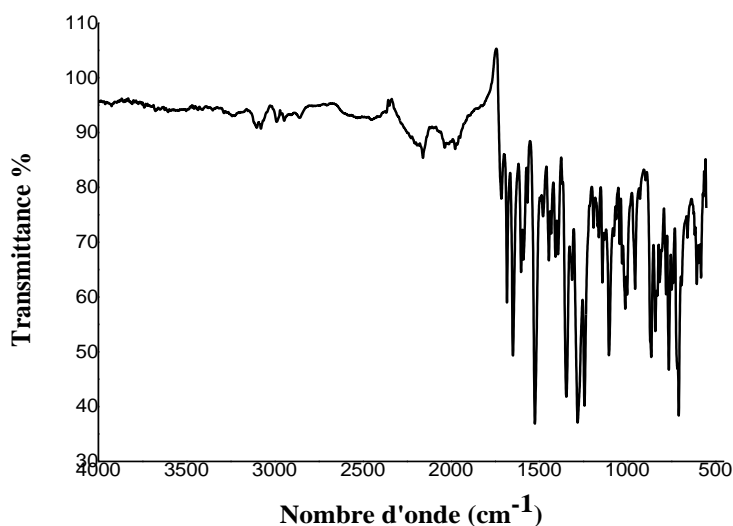


Fig.2.19. Spectre infrarouge de la Fc2NO₂4Ac

3.2.5.3 Caractérisation électrochimique

Pour évaluer les propriétés électrochimiques de Fc2NO₂4Ac, une voltammétrie cyclique a été utilisée dans une solution d'acétonitrile 1 mM. Cette expérience a été réalisée avec l'inclusion de tétrafluoroborate de tétra-n-butylammonium (Bu₄NBF₄) et une vitesse de balayage de 100 mV.s⁻¹, englobant une plage de potentiel de 0 à 1 V.

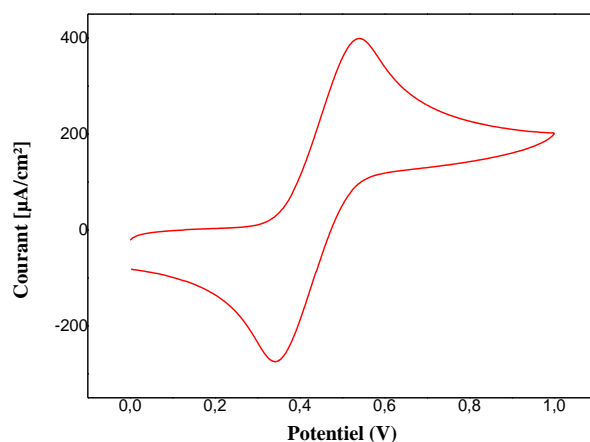


Fig.2.20. Voltammogramme cyclique de $\text{Fc}_2\text{NO}_2\text{4Ac}$ sur une électrode CV dans une solution de $\text{Bu}_4\text{NBF}_4/\text{ACN}$ 0.1 M à une vitesse de balayage de $0.1 \text{ V}\cdot\text{s}^{-1}$ à 298K.

La figure 2.20 présente des systèmes rédox distincts et stables dans les voltammogrammes, mettant en valeur une plage d'intérêt potentielle. Le potentiel de pic anodique a été observé à 537 mV, tandis que le potentiel de pic cathodique a été observé à 343 mV. Il est important de noter que le potentiel formel de 440 mV. La séparation crête à crête, est à 194 mV.

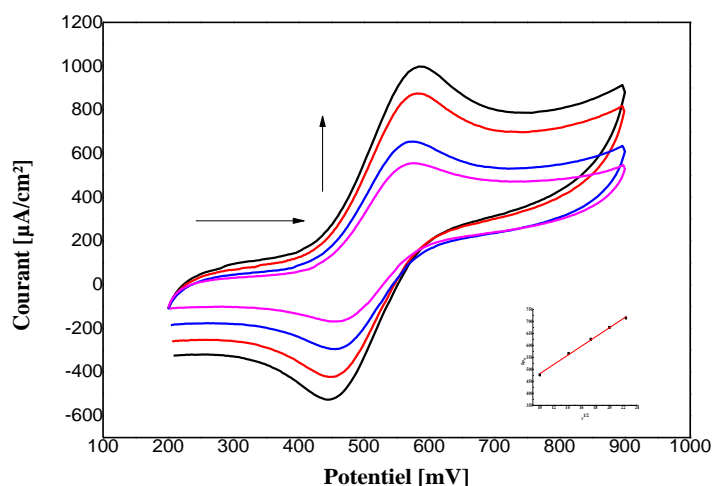


Fig.2.21. Voltammogrammes cycliques de 1 mM $\text{Fc}_2\text{NO}_2\text{4Ac}$ sur une électrode CV dans une solution 0,1 M $\text{Bu}_4\text{NBF}_4/\text{ACN}$ à différentes vitesses de balayage et à 298K. Les flèches verticales indiquent des augmentations de la vitesse de balayage. . A l'intérieur : tracé de la racine carré de v en fonction d' Ip_a utilisé pour calculer le coefficient de diffusion de $\text{Fc}_3\text{NO}_2\text{4Ac}$

Après un examen attentif de la représentation graphique fournie dans la [figure 2.21](#), il devient clair qu'il existe une relation entre la racine carrée des taux de balayage et la densité de courant anodique maximale, suggérant ainsi la présence d'un processus redox contrôlé par diffusion. Il est évident que l'augmentation de la vitesse d'analyse influence de manière significative les valeurs formelles du potentiel, comme l'illustre l'équation mentionnée précédemment. Cette équation permet de calculer le coefficient de diffusion, qui est déterminé comme étant $D = 3.01 \times 10^{-5} \text{ cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$.

Activité antimutagène

4. Etude de l'interaction ADN-ligand

Les processus cellulaires, tels que la réplication de l'ADN et la synthèse des protéines, dépendent fortement de l'ADN. Ces processus sont essentiels tant dans les cellules saines que dans les cellules cancéreuses. Pour comprendre le mécanisme du ferrocène en tant que des antimutagènes, il est essentiel d'avoir une compréhension de base des agents antimutagènes. Le corps contient des enzymes appelées topoisomérases, qui démêlent l'ADN pour la réplication et maintiennent sa topologie. Les cellules tumorales présentent une activité topoisomérase accrue et les médicaments antinéoplasiques agissent en réduisant cette activité. Dans les cellules, les ions ferrocènes subissent une réduction, entraînant la production de radicaux hydroxyles. Ces radicaux infligent des dommages biologiques aux cellules cancéreuses.

4.1 Extraction d'ADN

Il existe de nombreuses méthodes et protocoles disponibles pour extraire l'ADN d'échantillons de sang. Il est crucial de sélectionner une méthode d'extraction d'ADN capable de produire des échantillons d'ADN non contaminés, adaptés à l'étude des propriétés anticancéreuses de la nucléobase ferrocène. Dans cette étude, nous avons réussi à isoler l'ADN du sang de poulet en utilisant des techniques de relargage des protéines à force ionique élevée : la technique de salting-out (Technique au chlorure de sodium saturé). [6,7]. L'avantage notable de cette technique est qu'elle évite l'utilisation de solvants organiques toxiques et corrosifs, et qu'elle s'appuie plutôt sur des produits chimiques standards facilement disponibles. De plus, cette méthode ne nécessite pas d'équipement spécialisé ni d'expertise biochimique approfondie [8].

Le processus de purification de l'ADN repose sur la précipitation des protéines grâce à l'utilisation d'une concentration élevée de sel. La méthode conventionnelle consiste à décomposer les cellules et à les traiter avec du dodécylsulfate de sodium, suivi de l'ajout des quantités substantielles de sel, généralement du chlorure de sodium 6 M, La solution est ensuite centrifugée pour permettre aux protéines de se déposer au fond, et le surnageant contenant l'ADN est transféré dans un nouveau flacon. L'ADN est ensuite précipité à l'aide d'éthanol froid [7].

4.1.1 Procédure d'extraction

Le processus commence en plaçant 5 ml d'un échantillon de sang de poulet dans un tube de 20 ml. Ensuite, 10 ml de TLGR sont ajoutés au sang, puis le mélange est refroidi sur un bain de glace pendant 20 minutes. Ensuite, le mélange est centrifugé à une vitesse de 2500° pendant une durée de 15 minutes à température ambiante. Cette étape de centrifugation est répétée 3 à 4 fois jusqu'à disparition de la couleur rouge du sang. Le tube est ensuite laissé sécher à l'air pendant une durée de 5 minutes. Pour éliminer les globules blancs, 2 ml de tampon TLGR sont ajoutés dans le tube et le mélange est vortexé pendant une durée de 3 minutes. La lyse cellulaire est réalisée en ajoutant 150 µl de solution de dodécylsulfate de sodium, suivie d'une centrifugation à une vitesse de 172 tr/min pendant 90 minutes à une température de 55 °C. Après centrifugation, 3 ml de solution de chlorure de sodium 6 M sont ajoutés au mélange qui est ensuite vortexé pendant 6 minutes. Le mélange est ensuite centrifugé à une vitesse de 1300 pendant 10 minutes, et la phase liquide est récupérée. Enfin, 2 volumes d'éthanol absolu froid sont ajoutés à la phase liquide, et le mélange est centrifugé à une vitesse de 1300 pendant 30 minutes à température ambiante. Après la couche d'éthanol, l'ADN est soigneusement extrait et soumis à plusieurs lavages à l'éthanol avant d'être analysé par spectroscopie UV-Vis. Le spectre électronique de l'ADN isolé est présenté sur la [figure 2.22](#).

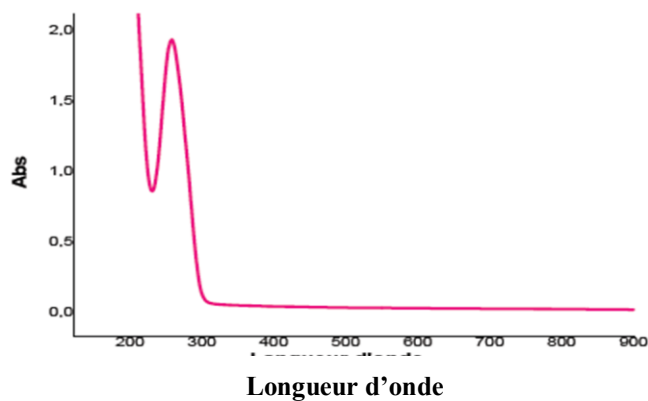


Fig.4.22. Spectre d'absorption d'ADN

Après l'extraction de l'ADN, il était crucial de déterminer à la fois sa quantité et sa pureté. La détection de la contamination protéique dans l'ADN extrait peut être réalisée à l'aide de la spectroscopie UV-Vis.

4.1.2 Estimation de la pureté et quantité de l'ADN

Pour utiliser l'ADN, il est nécessaire de le purifier davantage en éliminant tout ARN et protéines éventuellement présents. Ce processus de purification consiste à réhydrater l'ADN dans de l'eau distillée et à l'agiter continuellement pendant une nuit à une température de 42°C. La concentration et la pureté de l'ADN peuvent ensuite être déterminées en mesurant son absorption de la lumière ultraviolette. La présence de purines et de pyrimidines dans l'acide nucléique influence cette absorption. Plus précisément, à une longueur d'onde de 260 nm, l'ADN double brin présente un coefficient d'absorption spécifique de $0,02 (\mu\text{g/ml})^{-1} \text{cm}^{-1}$, ce qui donne une absorbance maximale. A l'inverse, à 234 nm, l'absorbance est au minimum. En examinant le rapport A260/A280, on peut évaluer la pureté de l'acide nucléique et identifier toute contamination protéique, car les protéines présentent une absorption maximale à une longueur d'onde de 280 nm. Un échantillon d'ADN hautement purifié aura un rapport 260/280 nm compris entre 1,7 et 2. Si le rapport tombe en dessous de 1,7, cela indique une quantité importante d'impuretés protéiques dans l'échantillon.

Un ADN de haute qualité devrait donc avoir,

$$\frac{A_{260}}{A_{280}} = 1.7 - 2$$

Dans notre étude, nous avons utilisé la spectroscopie UV-Vis (Figure 2.22) pour évaluer la qualité de l'ADN obtenu. Cette méthode consiste à analyser le rapport d'absorbance à 260 nm et 280 nm de la solution d'ADN par rapport à l'eau distillée. En mesurant les valeurs d'absorbance à ces longueurs d'onde, nous avons pu déterminer à la fois la concentration et la pureté de l'ADN extrait. La concentration d'ADNdb a été déterminée à 260 nm en utilisant la méthode du coefficient d'extinction molaire avec $\epsilon = 6600 \text{ M}^{-1} \text{cm}^{-1}$, suivant la loi de Beer-Lambert. La mesure spectrophotométrique à 260 nm a révélé une concentration de $8 \times 10^{-5} \text{ M}$ pour nos échantillons d'ADN. Pour garantir la pureté de l'ADN, nous avons évalué le rapport A260/A280 qui s'est avéré être de 1,90 (tableau 2.1) indiquant que l'ADN était dépourvu de protéines.

Tableau.2.1. Rapport de la densité optique

DO 260	DO 280	DO 260 / DO 280
0,269	0,142	1,9

4.2 Etude de l'interaction ADN-ligand par voltammétrie cyclique

4.2.1 Constantes de liaison

Lors de l'introduction de niveaux plus élevés d'ADN dans la solution des dérivés de N-acétylphényl-N-ferrocénylméthyl-N-nitrobenzamide, la hauteur du courant de pointe anodique pour chaque dérivé a connu une diminution. De plus, à mesure que l'ADN était ajouté, il y avait un changement notable vers des potentiels de pic anodiques plus faibles pour tous les composés, comme le montre la [figure 2.23](#). Ces résultats prouvent que les composés ferrocènes étudiés étaient affectés par la présence d'ADN. Ces comportements peuvent être dus à la présence d'une grande quantité d'espèces électroactives à concentration plus élevée. En outre le couple ferrocérium/ferrocène dans les quatre dérivés ferrocéniques étudiés garde sa réversibilité électrochimique en présence ou en absence d'ADN.

La [figure 2.23](#) fournit des preuves supplémentaires en montrant que, lorsque l'ADN n'est pas présent, les voltammogrammes de (Fc2NO₂2Ac), (Fc2NO₂4Ac), (Fc3NO₂4Ac) et (Fc4NO₂4Ac) présentent un potentiel de pic anodique à 0,379 V et 0,353 V, 0,318 V et 0,342 V respectivement. Cependant, lorsque l'ADN est présent à différentes concentrations, le comportement peut différer. Ces pics se déplacent respectivement vers 0,339, 0,329, 0,257, 0,298 V présentent un décalage négatif de 40, 24, 61, 44mV, indiquant une interaction entre les dérivés FcNO₂Ac et l'ADN. La diffusion entravée des adduits ADN-FcNO₂Ac se reflète dans la diminution des densités de courant de pointe anodique et cathodique observées dans les voltammogrammes. Des recherches antérieures ont montré que l'ajout d'ADN conduit à des interactions électrostatiques [9,10] entre les complexes synthétisés et l'ADN, comme en témoigne le changement potentiel maximal du comportement voltamétrique cyclique.

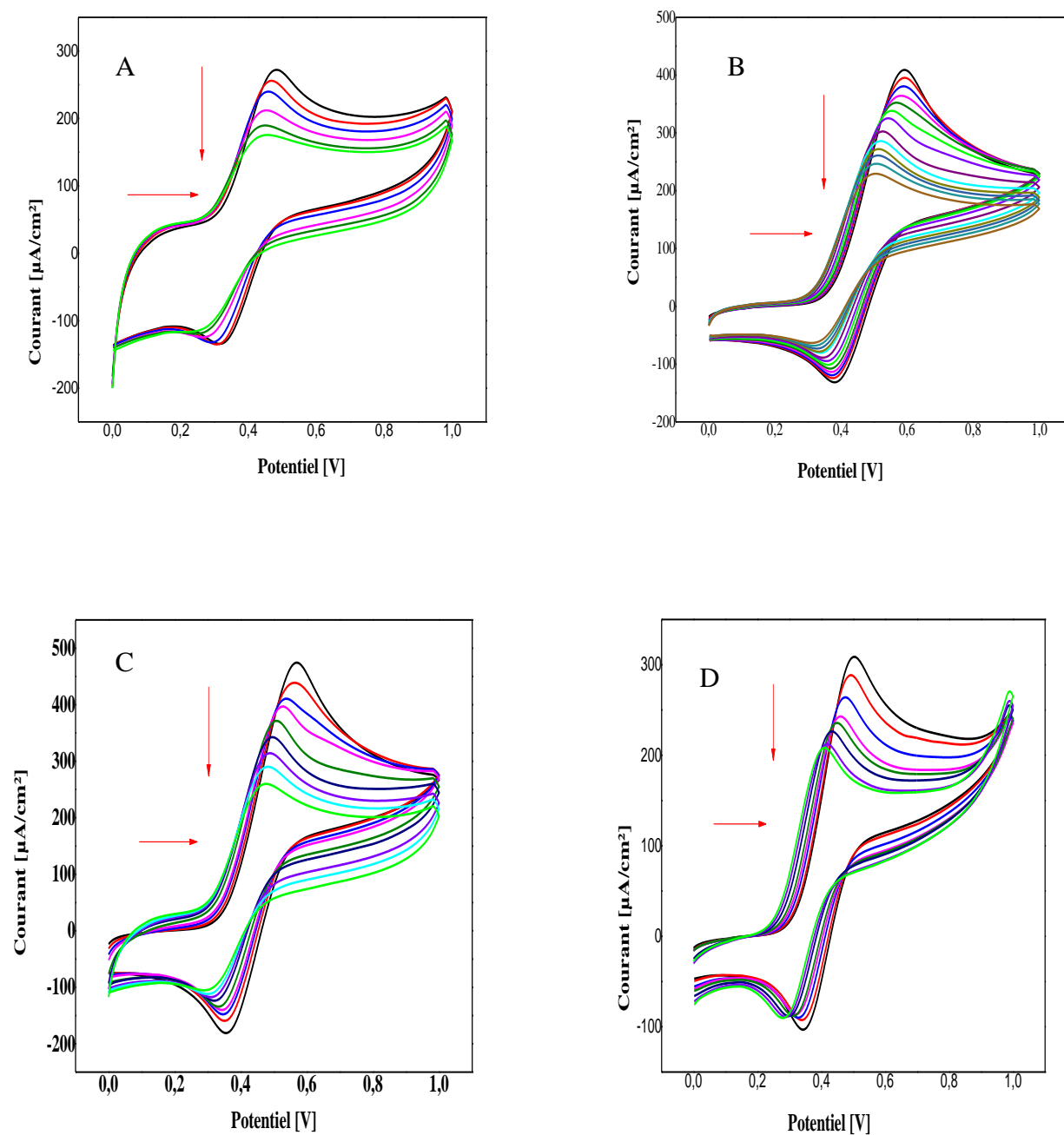


Fig. 4.23. Les voltamogrammes cycliques des dérivés sur une électrode CV à 298 K à une vitesse de balayage potentielle de $0,1 \text{ V s}^{-1}$ En absence et en présence de concentrations croissantes d'ADN dans une solution de 90% éthanol/tampon phosphate 0,1 M à Ph 7.

A) $\text{Fc}_3\text{NO}_2\text{4Ac}$, B) $\text{Fc}_2\text{NO}_2\text{2Ac}$, C) $\text{Fc}_2\text{NO}_2\text{4Ac}$, et D) $\text{Fc}_4\text{NO}_2\text{4Ac}$

L'inclusion d'un médicament potentiel dans la structure de l'ADN peut entraîner une altération défavorable du potentiel formel. Ce changement est principalement causé par l'interaction électrostatique entre le médicament cationique et le squelette de l'ADN [11]. Par conséquent, le décalage de potentiel de pic négatif observé (décalage cathodique) dans le comportement du voltammogramme cyclique (CV) des quatre dérivés lors de l'ajout d'ADN peut être attribué à l'interaction électrostatique, en particulier la liaison hydrogène, entre les dérivés ferrocéniques et l'ADN. Le déplacement du pic de potentiel vers une valeur négative suggère que lorsqu'ils sont exposés à l'environnement chargé négativement de l'ADN, les dérivés du ferrocène avec une charge neutre sont plus sensibles à l'oxydation. Il est intéressant de noter que les versions oxydées de ces composés présentent une affinité pour l'ADN plus faible que leurs homologues réduites (neutres). Cette diminution de la force de liaison peut être attribuée à la charge positive acquise par le composé à l'état oxydé, ce qui réduit sa capacité à former des liaisons hydrogène. L'ajout supplémentaire d'ADN réduit le pic d'oxydation, ce qui soutient l'implication de dérivés neutres dans la liaison hydrogène avec l'ADN et empêche la fuite des électrons du système (Figure 2.23).

La diminution de la densité de courant de pointe anodique des adduits Fc4NO₂4Ac-ADN, Fc2NO₂4Ac-ADN, Fc3NO₂4Ac-ADN et Fc2NO₂2Ac-ADN par rapport au Fc4NO₂4Ac et Fc3NO₂4Ac, Fc2NO₂4Ac et Fc2NO₂2Ac libres a été utilisée pour calculer la constante de liaison et l'énergie libre de liaison à l'aide de l'équation 2.2 : [12]

$$\log \frac{1}{[ADN]} = \log K_b + \log \frac{i_p}{i_{p_0} - i_p} \quad (2.2)$$

La concentration d'ADN (M) est représentée par [ADN], tandis que la constante de liaison (M⁻¹) est notée K_b. *i*_{p0} et *i*_p représentent respectivement la densité de courant de pointe anodique (μA.cm²) du composé libre et du composé lié à l'ADN.

Lors du tracé de log (1 / [ADN]) par rapport à log (1 / (1 - (*i* / *i*₀))), une relation linéaire a été observée (Figure 2.24), l'ordonnée à l'origine « y » correspondant au logarithme de la constante de liaison K_b.

4.2.2 Énergie libre de liaison

Le changement d'énergie libre de liaison a été calculé à l'aide de l'équation (2.3) suivante [13]

$$\Delta G = -RT \ln K_b \quad (2.3)$$

Où ΔG est l'énergie libre de liaison en KJ.mol^{-1} , R est la constante du gaz, $8,32 \text{ J.mol}^{-1}\text{K}^{-1}$, et T est la température absolue, 298K . Les paramètres de liaison sont répertoriés dans le tableau 2.1.

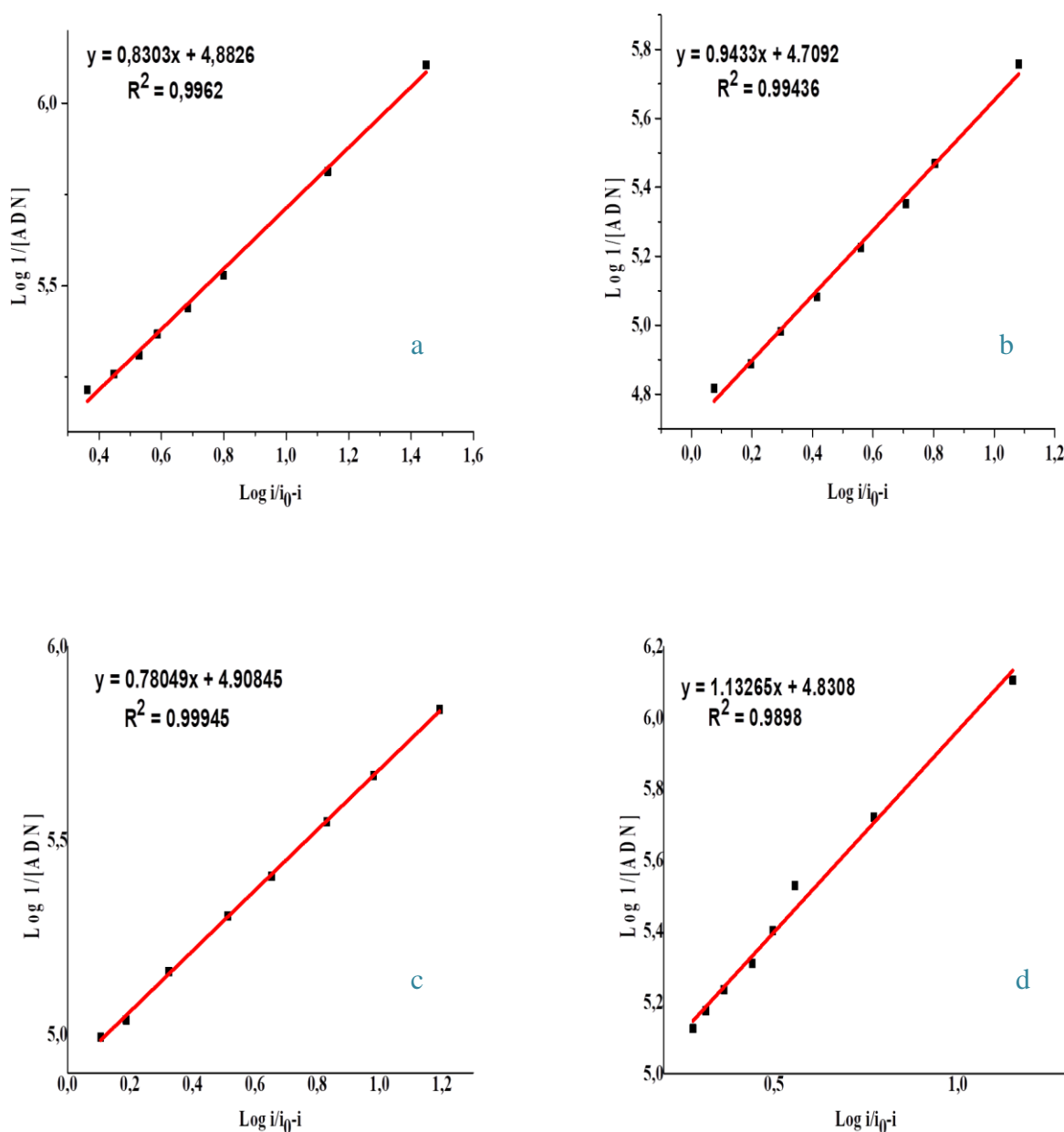


Fig.2.24. Les tracés de $\log (1 / (1 - (i_0 / i))$ par rapport à $\log 1 / [ADN]$, des dérivés (a) $\text{Fc}_2\text{NO}_2\text{Ac}$, (b) $\text{Fc}_2\text{NO}_2\text{Ac}$, (c) $\text{Fc}_3\text{NO}_4\text{Ac}$, et (d) $\text{Fc}_4\text{NO}_4\text{Ac}$.

Tableau .2.2 Valeurs de constante et d'énergie libre de liaison pour les dérivés FcNO₂Ac

Ligand	Equation	R ²	K (M ⁻¹)	-ΔG (KJ.mol ⁻¹)
Fc2NO ₂ 2Ac	y = 0,8303x + 4,8826	0,996	7,63 × 10 ⁴	27,87
Fc2NO ₂ 4Ac	y = 0,9433x + 4,7092	0,994	5,01 × 10 ⁴	26 ,83
Fc3NO ₂ 4Ac	y = 0,7804x + 4,90245	0,999	7,98 × 10 ⁴	27,98
Fc4NO ₂ 4Ac	y = 1,1326x + 4,8308	0,989	6,77 × 10 ⁴	27,58

Le [tableau 2.2](#) présente les résultats de l'analyse réalisée par voltammétrie cyclique, qui démontrent que les constantes de liaison pour les dérivés suivent la séquence Fc3NO₂4Ac > Fc2NO₂2Ac > Fc4NO₂4Ac > Fc2NO₂4Ac. Les valeurs d'énergie libre de liaison s'alignent sur l'ordre de la constante de liaison, indiquant la nature spontanée de l'interaction entre l'ADN et les dérivés ferrocéniques étudiés.

L'affinité accrue présentée par le dérivé du Fc3NO₂4Ac valide son potentiel en tant que médicament anticancéreux hautement efficace.

4.2.3 Taille du site de liaison

La taille du site de liaison a été calculée selon l'équation suivante (2.4) [14] :

$$\frac{C_b}{C_f} = K_b \left(\frac{\text{free base pairs}}{s} \right) \quad (2.4)$$

où (S) est la taille du site de liaison en paires de bases, C_f est la concentration d'espèces libres, C_b est la concentration d'espèces liées à l'ADN et K est la constante de liaison.

La concentration en paires de bases peut être exprimée sous la forme [ADN]/2, et l'équation p précédente peut s'écrire sous la forme :

$$\frac{C_b}{C_f} = K_b \left(\frac{[ADN]}{2s} \right) \quad (2.5)$$

La [figure 2.25](#) présente les tracés de C_b / C_f en fonction de [ADN], où C_b / C_f est calculé comme i₀ / (i₀ - i) [16], représentant les densités de courant de pointe expérimentales.

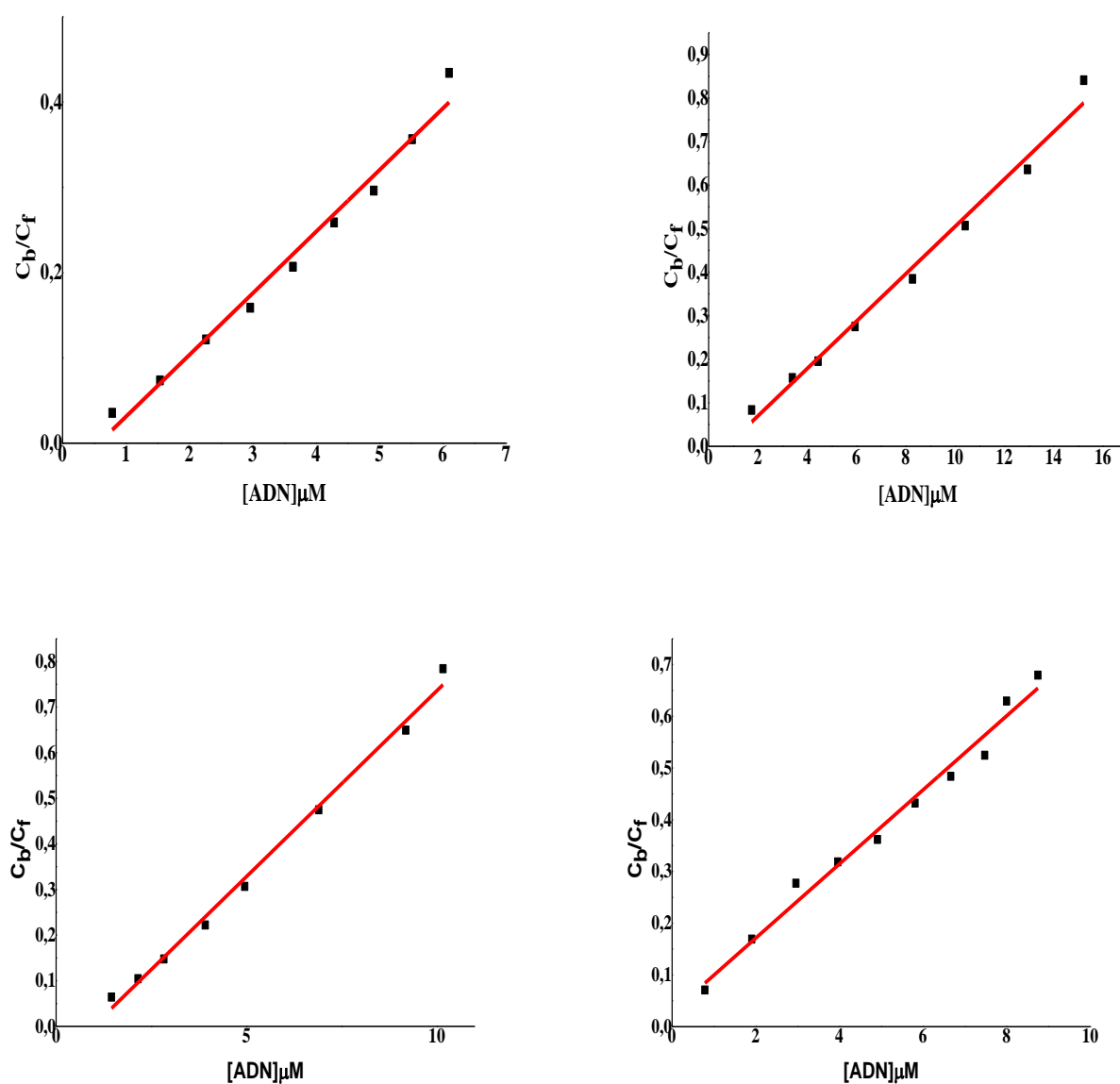


Fig.4.25. Tracé de C_b/ C_f en fonction de $[ADN]$ des adduits étudiés. (a) Fc_2NO_2Ac , (b) Fc_2NO_4Ac , (c) Fc_3NO_4Ac , et (d) Fc_4NO_4Ac .

Le [tableau 2.3](#) fournit un résumé complet des tailles de sites de liaison déterminées pour tous les dérivés examinés

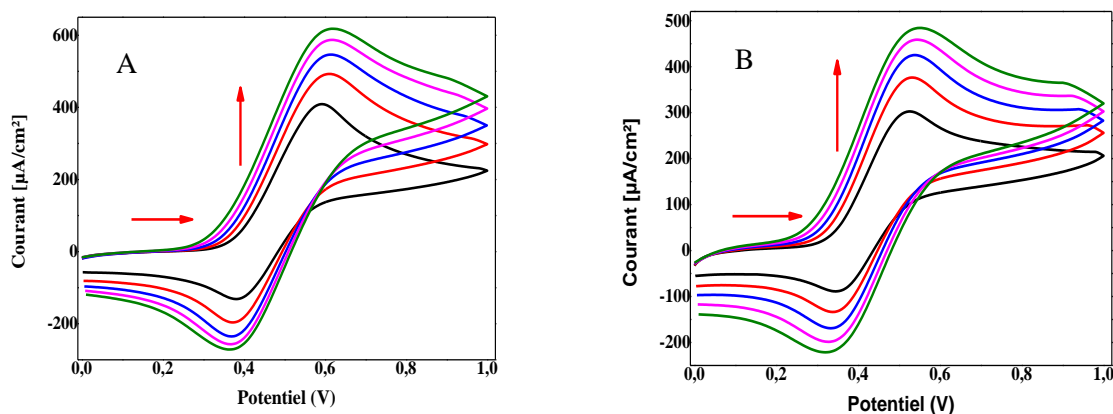
Tableau.2.3. tailles de sites de liaison pour les dérivés examinés

Ligand	Equation	R ²	S (bp)
Fc2NO ₂ -2Ac	$y = 0,0722x$	0,98	0,53
Fc2NO ₂ -4Ac	$y = 0,05437x$	0,986	0,46
Fc3NO ₂ -4Ac	$y = 0,0815x$	0,993	0,49
Fc4NO ₂ -4Ac	$y = 0,0715x$	0,982	0,47

La prédominance de l'interaction électrostatique entre l'ADN et le dérivé ferrocène est évidente dans la faible valeur de S. Cette interaction électrostatique, a le potentiel de perturber le fonctionnement normal de l'ADN, conduisant potentiellement à l'inhibition de la réplication et provoquant finalement la mort cellulaire.

4.2.4 Coefficients de diffusion

La [figure 2.26](#) montre le comportement électrochimique des composés Fc2NO₂2Ac, Fc2NO₂4Ac, Fc3NO₂4Ac et Fc4NO₂4Ac à différentes vitesses de balayage. Les voltammogrammes montrent un pic anodique clair et stable. Les coefficients de diffusion des formes libres et liées à l'ADN des composés examinés ont été déterminés à l'aide de l'[équation](#) de Randles-Sevcik [2.1](#) [4] citée dans la section précédente.



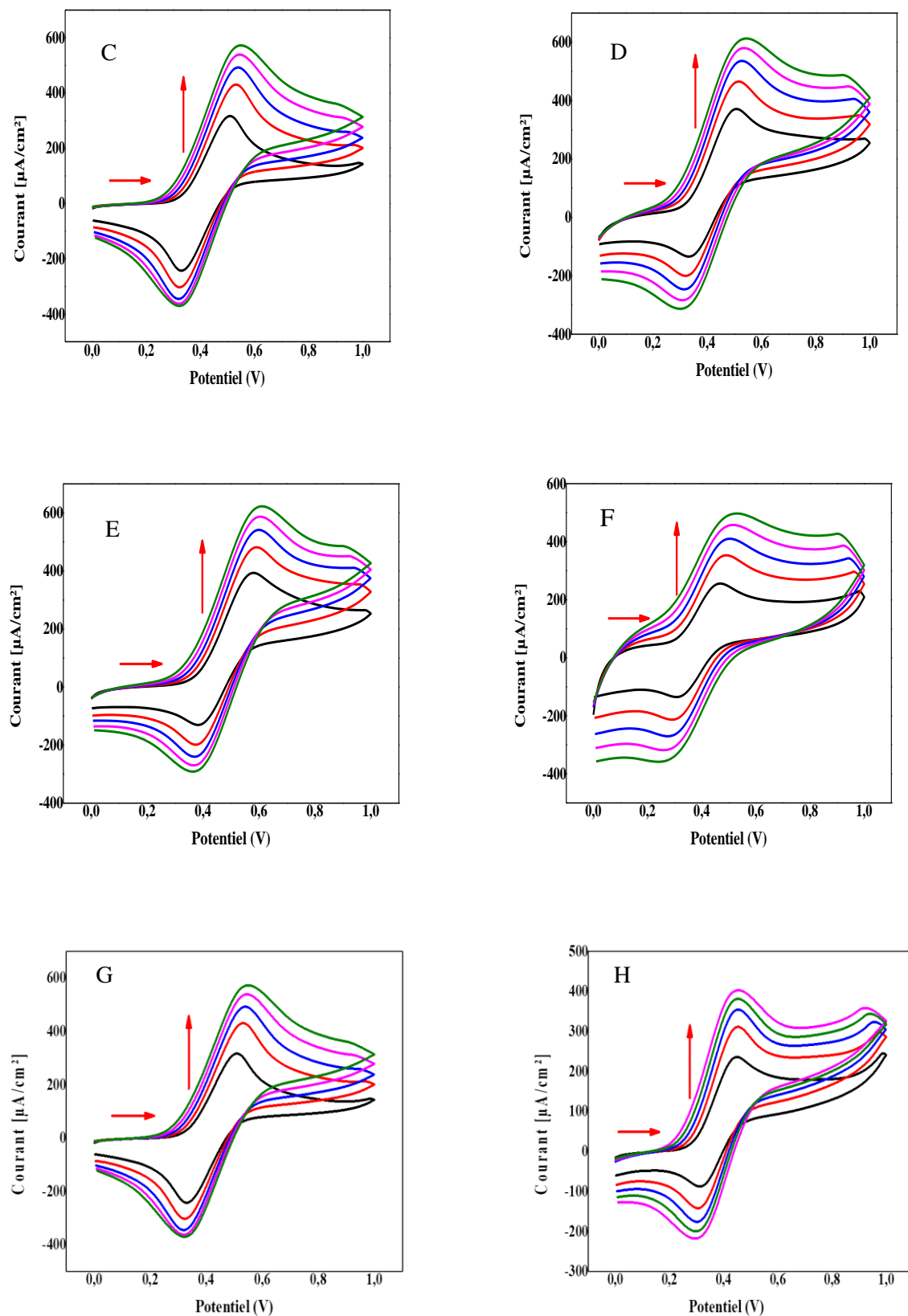


Fig.2.26. Voltammogrammes cycliques des dérivés en absence et en présence de diverses concentrations d'ADN à différentes vitesses de balayage. (A,B) $\text{Fc}_2\text{NO}_2\text{Ac}$, (C,D) $\text{Fc}_2\text{NO}_2\text{4Ac}$, (E,F) $\text{Fc}_3\text{NO}_2\text{4Ac}$, et (G,H) $\text{Fc}_4\text{NO}_2\text{4Ac}$.

On observe que les courants cathodique et anodique présentent une augmentation linéaire à mesure que la vitesse de balayage varie. Le pic cathodique subit un léger déplacement vers le potentiel négatif, tandis que le pic anodique se déplace légèrement vers le sens positif de la vitesse de balayage (Figure 2.26). Le courant de pointe anodique a été représenté graphiquement par rapport à la racine carrée de la vitesse de balayage potentielle avec et sans ADN.

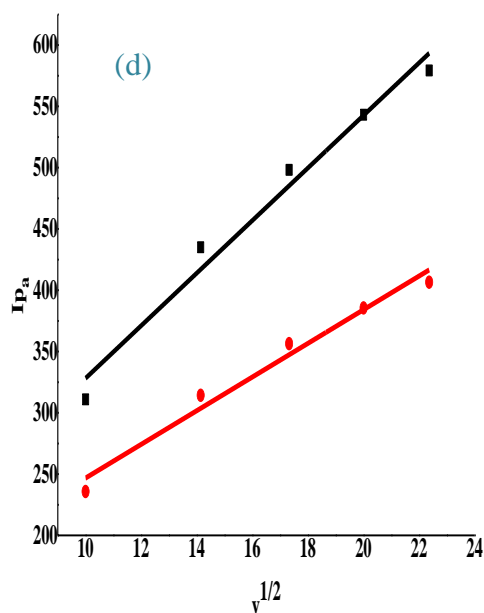
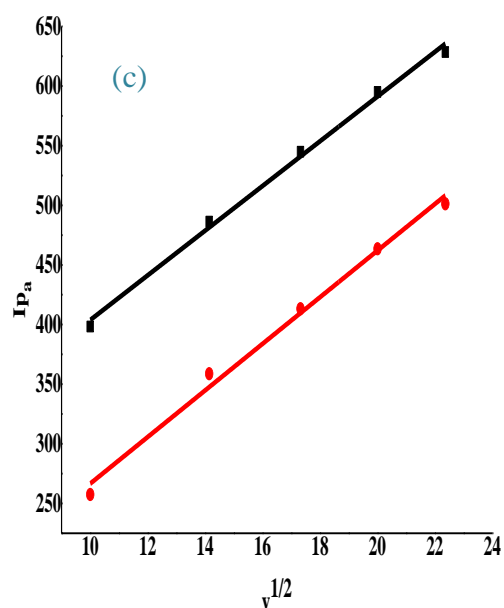
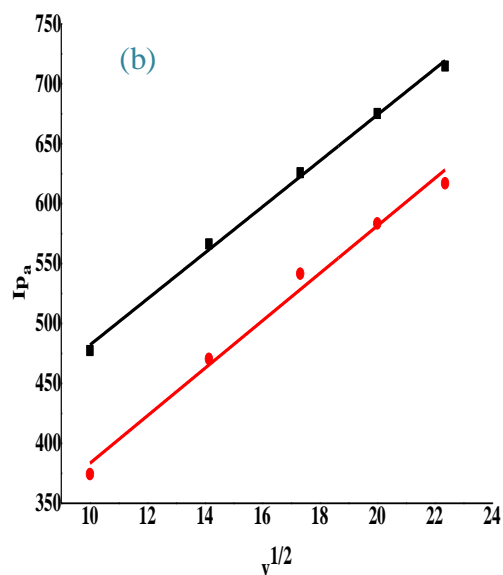
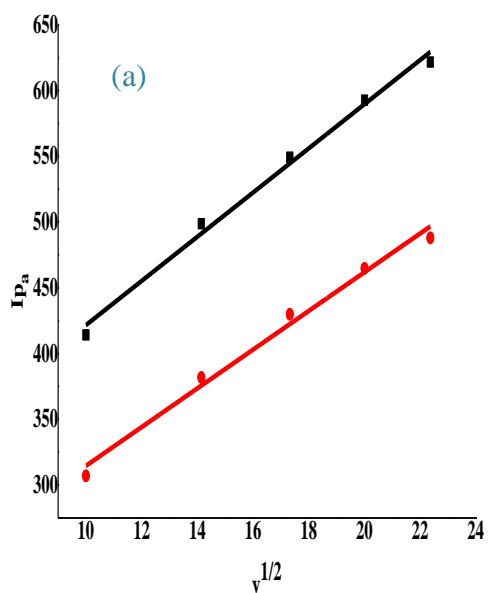


Fig.2.27. Courant des pics anodiques en fonction de la racine carrée de la vitesse de balayage du potentiel en absence (ligne noire) et en présence (ligne rouge) de l'ADN. (a) Fc2NO₂2Ac, (b) Fc2NO₂4Ac, (c) Fc3NO₂4Ac, et (d) Fc4NO₂4Ac.

Les coefficients de diffusion des formes libres et formes liées à l'ADN sont répertoriés dans le tableau suivant :

Tableau.2.4. Valeurs des constantes de diffusion des formes libres et liées à l'ADN

Composé	Equation	R ²	D (cm ² .s ⁻¹)
Fc2NO ₂ 2Ac	y = 16,8x + 253,69	0,99	2,308 × 10 ⁻⁵
Fc2NO ₂ 2Ac-ADN	y = 14,74x + 167,43	0,98	1,77 × 10 ⁻⁵
Fc2NO ₂ 4Ac	y = 19,18x + 290,28	0,99	3,20 × 10 ⁻⁵
Fc2NO ₂ 4Ac-ADN	y = 19,79x + 185,47	0,98	3,01 × 10 ⁻⁵
Fc3NO ₂ 2Ac	y = 18,74x + 216,41	0,994	3,12 × 10 ⁻⁵
Fc3NO ₂ 2Ac-ADN	y = 19,53x + 71,27	0,989	2,87 × 10 ⁻⁵
Fc4NO ₂ 4Ac	y = 21,45x + 113,7	0,97	3,76 × 10 ⁻⁵
Fc4NO ₂ 4Ac-ADN	y = 13,74x + 109,4	0,969	1,54 × 10 ⁻⁵

Sur la base des résultats, on peut conclure que lorsque l'adduit du dérivé ferrocénique est combiné à l'ADN, son coefficient de diffusion est réduit par rapport au cas où le dérivé de ferrocène est seul. Cette observation met en évidence une interaction entre le dérivé ferrocénique et l'ADN, indiquant la formation d'un complexe de poids moléculaire plus élevé. Ce complexe présente une diffusion plus lente vers l'électrode.

4.2.5 Rapport des constantes de liaison

La figure 2.28 présente les caractéristiques électrochimiques des dérivés ferrocéniques en absence et en présence d'ADN. Lorsque l'ADN est présent, les potentiels maximaux anodiques de tous les composés évoluent vers des potentiels plus négatifs. Ce changement s'accompagne d'une réduction notable de la densité de courant de pointe anodique, comme l'indique le tableau 2.4. La diminution considérable de la densité de courant de pointe anodique peut être attribuée à la diminution des concentrations de Fc2NO₂2Ac, Fc2NO₂4Ac, Fc3NO₂4Ac et Fc4NO₂4Ac, due à la formation de complexes Fc2NO₂2Ac-ADN, Fc2NO₂4Ac-ADN, Fc3NO₂4Ac-ADN et Fc4NO₂4Ac-ADN qui diffusent plus lentement.

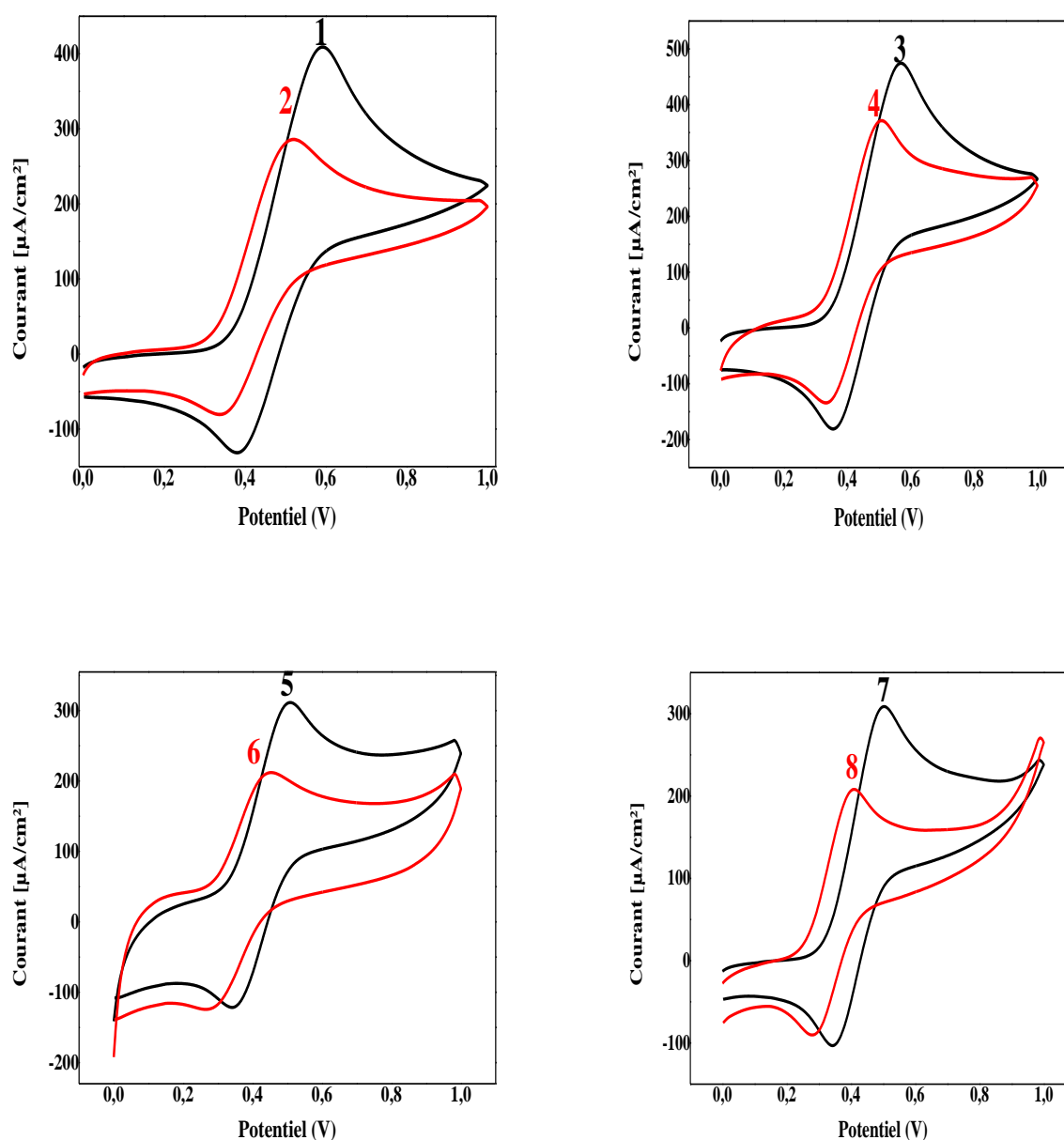


Fig.2.28. Voltammogrammes cycliques des dérivés ferrocéniques (1,2) Fc₂NO₂2Ac, (3,4) Fc₂NO₂4Ac, (5,6) Fc₃NO₂4Ac, et (7,8) Fc₄NO₂4Ac en absence (NOIR) et en présence (ROUGE) d'ADN.

L'évaluation du mode d'interaction Fc-ADN peut être déterminée en analysant les changements dans le potentiel formel. Généralement, lorsque le composé étudié s'intercale avec la structure à double hélice de l'ADN, il se produit un déplacement anodique du potentiel formel, conduisant à des valeurs plus positives. À l'inverse, le déplacement cathodique, entraînant des valeurs plus négatives, est observé lorsque le composé cationique interagit électrostatiquement avec le phosphate anionique du squelette de l'ADN. L'ajout d'ADN aux dérivés du ferrocène (Fc) provoque un déplacement cathodique du potentiel maximal observé dans leur comportement de voltamétrie cyclique. Ce changement peut s'expliquer par la liaison électrostatique entre le cation ferrocénium chargé positivement des dérivés et l'ADN polyanionique. De plus, l'évolution vers des valeurs plus négatives suggère que l'anion Fe(II) dans le dérivé Fc est plus facilement oxydé en présence d'ADN, car sa forme oxydée forme une liaison plus forte. La [figure 2.29](#), tel que décrit ci-dessous, peut être utilisée pour les systèmes dans lesquels les formes neutre et réduite du dérivé ferrocène interagissent avec l'ADN. [16].

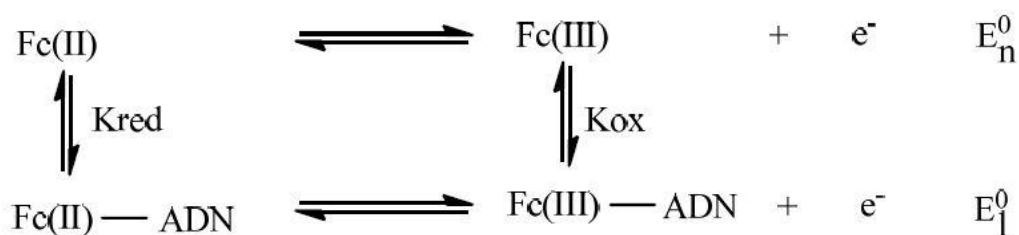


Fig.2.29. Chemins réactionnels des réactions électrochimiques de Dérivé Fc libre et celui lié à l'ADN

E_n est le potentiel rédox du dérivé Fc non lié à l'ADN. E_n^0 représente son potentiel rédox standard, tandis que $[Fc(III)]$ et $[Fc(II)]$ représentent les concentrations des formes oxydées et réduites du dérivé Fc qui ne sont pas liées à l'ADN. K_{ox} et K_{red} sont les constantes de liaison du dérivé Fc. En appliquant la relation de Nernst au processus électrochimique de la forme non liée à l'ADN, on obtient l'équation suivante 2.4. [17].

$$E_n = E_n^0 + 0,059 \log \frac{[Fc(III)]}{[Fc(II)]} \quad (2.4)$$

Pour la forme liée on a la relation suivante 2.5 :

$$E_l = E_l^0 + 0,059 \log \frac{[Fc(III) - ADN]}{[Fc(II) - ADN]} \quad (2.5)$$

A l'équilibre on a $E_n = E_l$ et on obtient la relation 2.6.

$$E_n^0 - E_l^0 = 0.059 \log \frac{K_{red}}{K_{ox}} \quad (2.6)$$

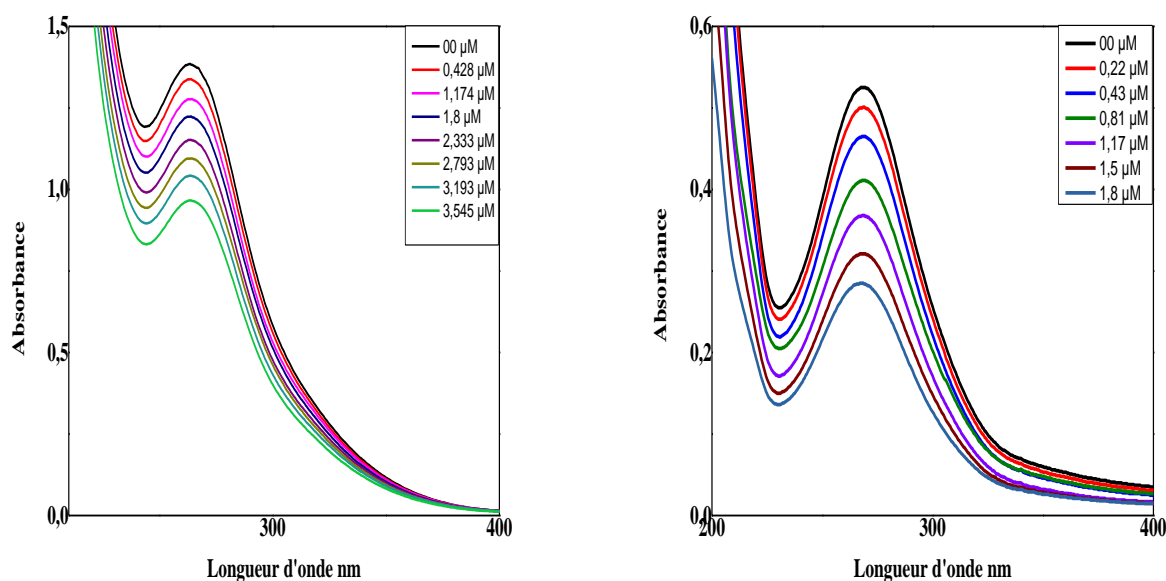
Tableau 2.5. Données électrochimiques des dérivés FcNO₂Ac libres et liées à l'ADN.

Composé	E _{pa} (V)	E _{pc} (V)	E (V)	E _n ⁰ -E _l ⁰ (mV)	K _{ox} / K _{red}
Fc2NO ₂ 2Ac	0,58	0,39	0,485		
Fc2NO ₂ 2Ac-ADN	0,5	0,33	0,415	-0,054	8,22
Fc2NO ₂ 4Ac	0,56	0,36	0,46		
Fc2NO ₂ 4Ac-ADN	0,50	0,33	0,415	-0,06	10,39
Fc3NO ₂ 4Ac	0,50	0,34	0,42		
Fc3NO ₂ 4Ac-ADN	0,45	0,27	0,36	-0,056	8,89
Fc4NO ₂ 4Ac	0,5	0,4	0,45		
Fc4NO ₂ 4Ac-ADN	0,34	0,28	0,31	-0,0805	23,14

4.3 Etude de l'interaction ADN-ligand par spectroscopie électronique

L'examen du mode de liaison peut être réalisé efficacement grâce à l'utilisation de la spectroscopie d'absorption électronique. Un indicateur du mode de liaison est l'effet hypochrome observé sur le spectre d'un ligand lié lorsque l'ADN est présent. Les spectres des complexes métalliques liés à l'ADN par intercalation présentent un effet hypochrome et un décalage vers le rouge notables, qui peuvent être attribués à la robuste interaction d'empilement $\pi \rightarrow \pi^*$ entre le ligand chromophore aromatique du complexe métallique et les paires de bases d'ADN [18].

Afin d'explorer l'interaction de Fc2NO₂2Ac, Fc2NO₂4Ac, Fc4NO₂4Ac et Fc3NO₂4Ac avec l'ADN dans une solution tampon phosphate (KH₂PO₄/K₂HPO₄), un titrage par spectroscopie électronique a été réalisé comme méthode complémentaire aux techniques de voltammétrie. La figure 2.30 illustre les spectres d'absorption de Fc2NO₂-2Ac, Fc2NO₂-4Ac, Fc4NO₂-4Ac et Fc3NO₂-4Ac à une concentration fixe de 2 mM, à la fois en absence et en présence de concentrations croissantes de solution mère d'ADN. Remarquablement, lors de l'ajout d'ADN, une diminution significative de l'intensité d'absorption, appelée hypochromicité, a été observée sans aucun changement notable dans la position du pic d'absorption maximal. Cela indique clairement la formation d'un adduit entre l'ADN et Fc2NO₂-2Ac ou Fc2NO₂-4Ac ou Fc4NO₂-4Ac ou Fc3NO₂-4Ac [19]. De plus, l'hypochromicité suggère fortement que les composés étudiés se lient principalement aux sillons de l'ADN double brin [20].



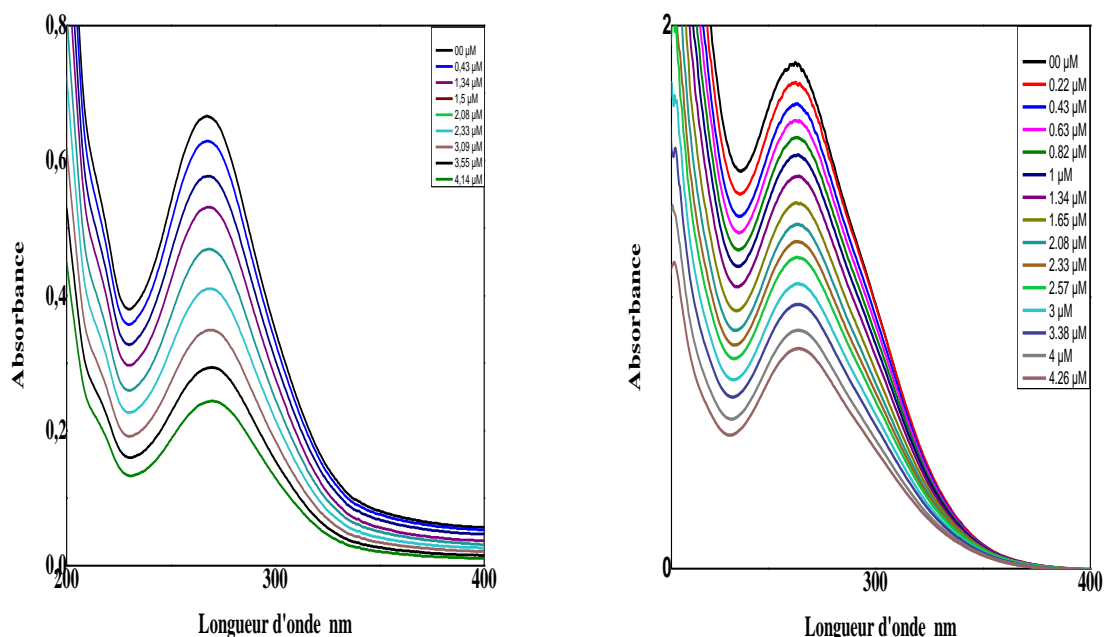


Fig.2.30. Spectres d'absorptions UV-Vis de différents concentrations d'ADN dérivés étudiés (1mM) en absence et en présence d'une solution 90% ethanol/tampon phosphate (KH₂PO₄/K₂HPO₄) 0.1 M à pH = 7.1. Les ligands sont: 1) FcNO₂Ac, 2) Fc₂NO₂4Ac, 3) Fc₃NO₂4Ac et 4) Fc₄NO₂4Ac.

4.3.1 Constantes de liaison

La constante de liaison intrinsèque a été déterminée en évaluant le changement des valeurs d'absorbance résultant d'une augmentation de la concentration d'ADN, en utilisant l'équation 2.6 comme détaillé dans les références [21,22].

$$\frac{A_0}{A-A_0} = \frac{\epsilon_G}{\epsilon_{H-G}-\epsilon_G} + \frac{\epsilon_G}{\epsilon_{H-G}-\epsilon_G} \frac{1}{K_b[DNA]} \quad (2.6)$$

Dans l'équation, [ADN] représente la concentration d'ADN, K_b désigne la constante de liaison, A₀ et A correspondent à l'absorbance du ligand en l'absence et en présence d'ADN, et ε_G et ε_{H-G} représentent leurs coefficients d'extinction respectifs. La valeur de K_b est déterminée en calculant le rapport entre l'ordonnée à l'origine et la pente dans le tracé de A₀ / (A - A₀) par rapport à 1/ [ADN], comme le montre la figure 2.31.

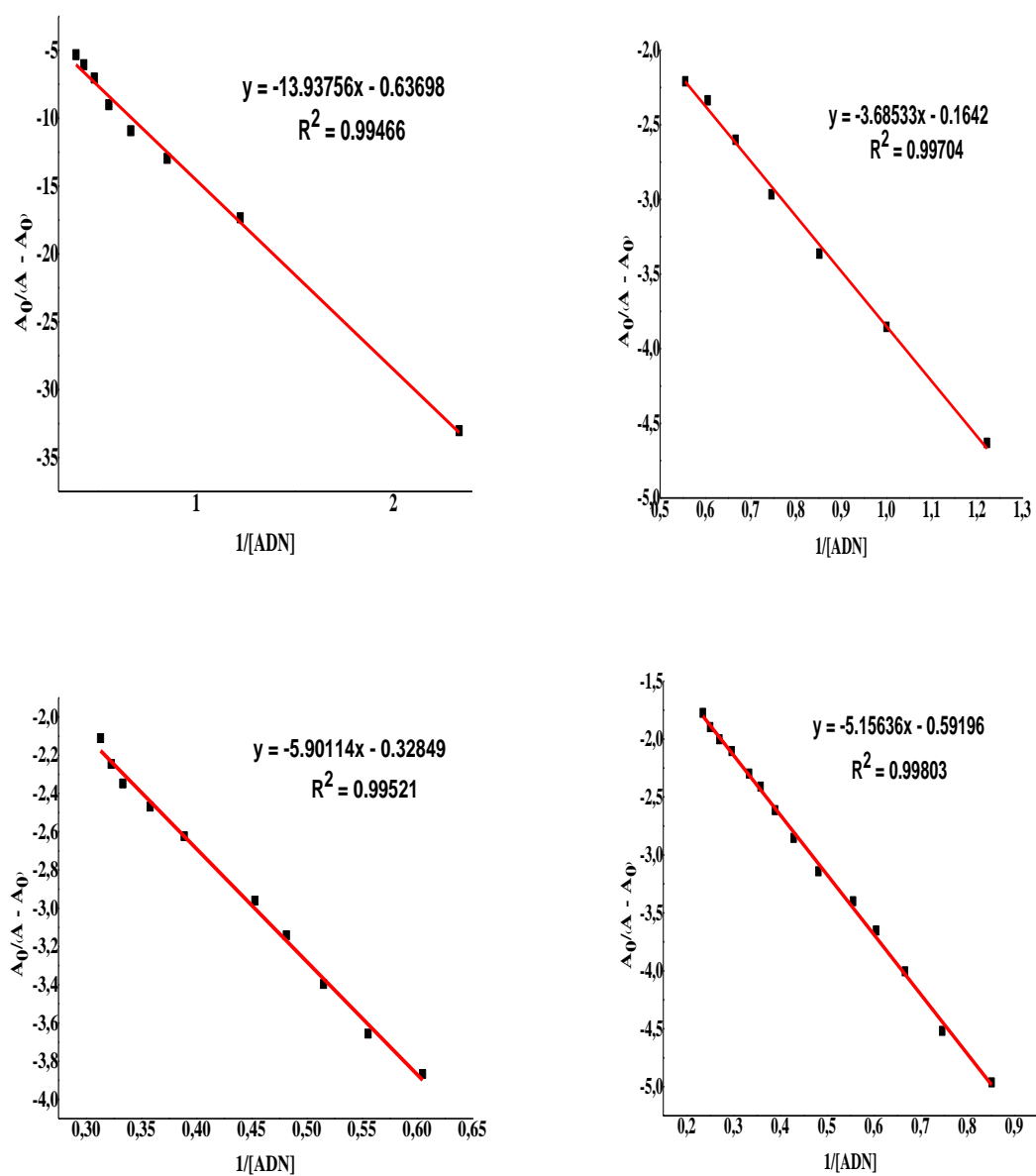


Fig. 2.31. Droite de régression de $A_0 / (A - A_0)$ en fonction de $1/[ADN]$.

1) $Fc_2NO_2_2Ac$, 2) $Fc_2NO_2_4Ac$, 3) $Fc_3NO_2_4Ac$ et 4) $Fc_4NO_2_4Ac$

4.3.2 Energie libre de Gibbs

Calculez le changement d'énergie libre à l'aide de l'équation 2.7, [23]

$$\Delta G = -RT \ln K_b \quad (2.7)$$

Où ΔG est l'énergie libre de Gibbs en KJ.mol^{-1} , R est la constante du gaz, $8,32 \text{ J.mol}^{-1}\text{K}^{-1}$, et T est la température absolue, 298K.

Les paramètres de liaison sont répertoriés dans le [tableau 2.6](#).

Adduit	Equation	R ²	K (M ⁻¹)	-ΔG (KJ.mol ⁻¹)
Fc2NO ₂ 2Ac-ADN	y = -13,93756x - 0,63698	0,995	4,563 × 10 ⁴	26,59
Fc2NO ₂ 4Ac-ADN	y = -3,68533x - 0,1642	0,997	4,45 × 10 ⁵	26,54
Fc3NO ₂ 4Ac-ADN	y = -5,90114x - 0,32849	0,995	5,56 × 10 ⁵	27,09
Fc4NO ₂ 4Ac-ADN	y = -5,15636x - 0,59196	0,998	1,15 × 10 ⁵	28,89

4.3.3 Etude de l'interaction ADN-ligand par amarrage moléculaire

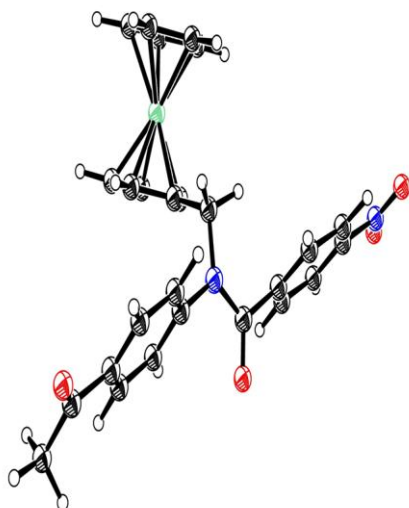
4.3.4 Etude des propriétés structurales et électroniques des dérivés ferrocéniques

Optimisation structurelle

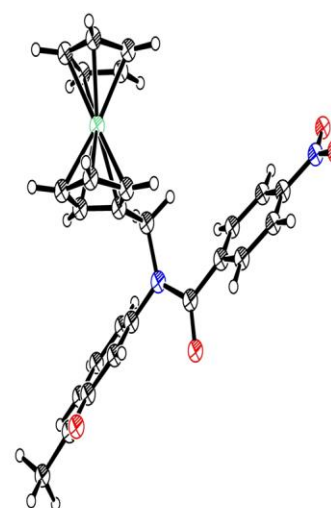
Pour mener des études d'amarrage moléculaire, la première exigence est d'acquérir une configuration tridimensionnelle parfaitement optimisée du composé étudié. Généralement, ceci est accompli en employant la théorie fonctionnelle de la densité (DFT) sans imposer de contraintes de symétrie [24]. L'optimisation initiale des dérivés du ferrocène a été réalisée à l'aide du logiciel HyperChem 8.03, utilisant spécifiquement la mécanique moléculaire et le champ de force MM⁺. Les calculs sont effectués à l'aide du logiciel Gaussian 09 [25], en utilisant la fonctionnelle d'échange de Becke et la fonctionnelle de corrélation Lee, Yang et Parr (B3LYP), ainsi que l'ensemble de base 6-311G+(d,p) [24], [26]. Les structures optimisées des composés sont représentées dans [figure 2.32](#).

La [figure 2.32](#) affiche les structures de conformation 3D entièrement optimisées des dérivés ferrocéniques étudiés.

(A)



(B)



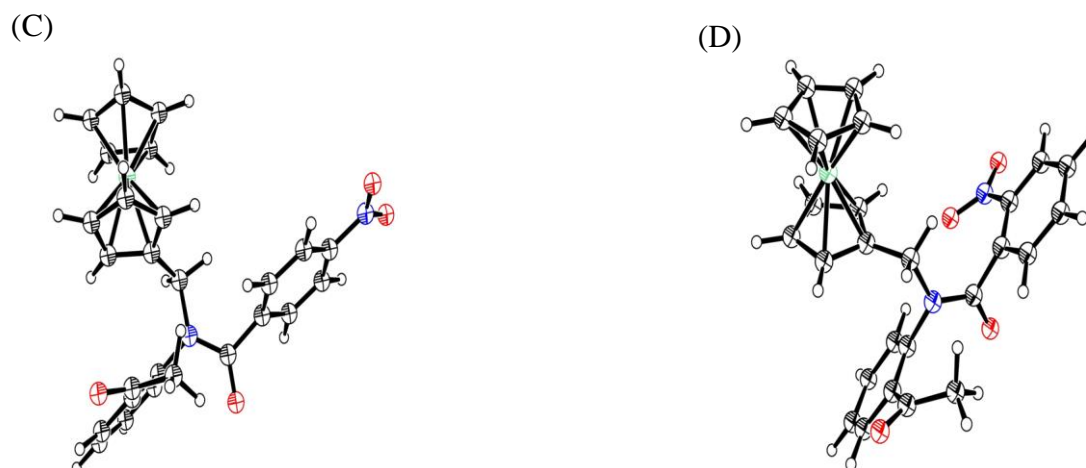


Fig.2.32. 3D conformation des composés étudiés (A) $\text{Fc}_4\text{NO}_2\text{Ac}$ (B) $\text{Fc}_3\text{NO}_2\text{Ac}$, (C) $\text{Fc}_2\text{NO}_2\text{Ac}$, (D) $\text{Fc}_2\text{NO}_2\text{Ac}$. le code couleur est : gris : Carbon, blanc : hydrogène, bleu : nitrogène, vert : le fer, rouge : oxygène

La détermination des propriétés moléculaires implique une analyse cruciale des orbitales moléculaires (MO) et de leurs diagrammes énergétiques correspondants. Les orbitales moléculaires frontières (FMO) revêtent une importance particulière, car elles influencent de manière significative la réactivité chimique.

Il existe deux orbitales moléculaires spécifiques, appelées orbitales frontières, qui remplissent un objectif distinct : l'orbitale moléculaire la plus occupée (HOMO) met en valeur la nature donneuse d'électrons (nucléophile) de la molécule. Le niveau d'énergie de la molécule augmente proportionnellement au niveau d'énergie de cette orbitale.

Les molécules qui abandonnent facilement les électrons peuvent être identifiées par leur LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital), qui signifie leur nature électrophile. La capacité de la molécule à accepter des électrons est directement proportionnelle au niveau d'énergie de son LUMO ; plus l'énergie est faible, plus les électrons sont facilement acceptés. La figure illustre les valeurs des orbitales HOMO et LUMO, ainsi que leur écart énergétique (ΔE), qui ont été déterminés à l'aide de la méthode DFT avec la fonctionnelle B3LYP et l'ensemble de base LanL2DZ. Les valeurs numériques spécifiques peuvent être trouvées ci-joint.

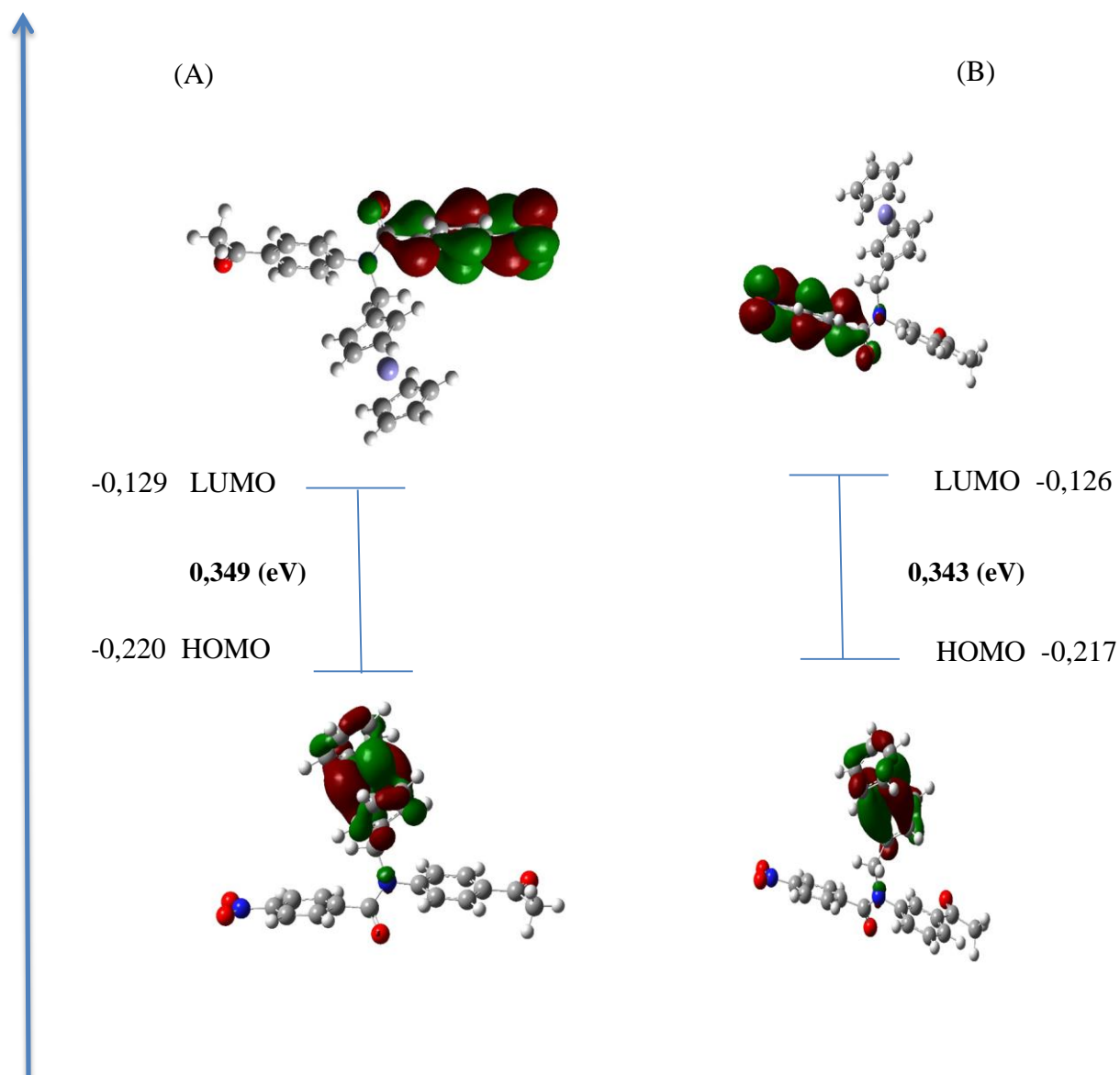
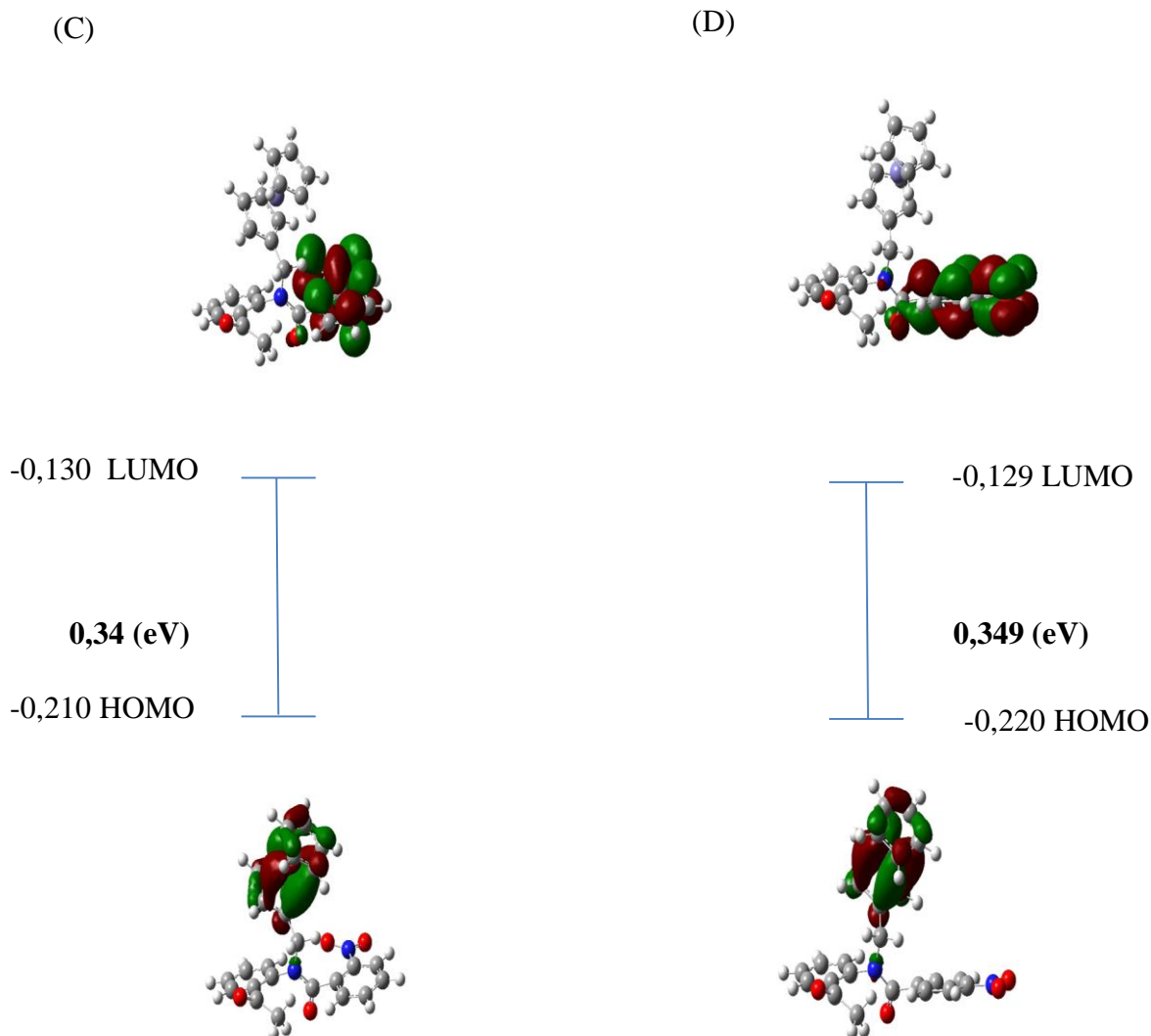


Fig.42.33. Les orbitales HOMO et LUMO et écart d'énergie (ΔE) obtenu par la méthode DFT/B3LYP/Ln2DZ des dérivés étudiés (A) Fc4NO₂-4Ac (B) Fc3NO₂-4Ac, (C) Fc2NO₂-2Ac, (D) Fc2NO₂-4Ac




L'orbitale moléculaire HOMO se concentre principalement sur le ferrocène. À l'inverse, l'orbitale moléculaire LUMO est principalement distribuée dans le noyau benzénique et le nitro, avec une distribution minimale sur le ferrocène. La petite valeur ΔE nous amène à la conclusion que les molécules Ferrocéniques présentent une réactivité. L'écart énergétique E HOMO-LUMO sert de mesure importante de stabilité, les produits chimiques possédant des valeurs plus élevées étant plus stables. Cet écart énergétique reflète l'activité chimique des molécules, où le LUMO, défini comme accepteur d'électrons, signifie la capacité d'acquérir un électron, tandis que l'HOMO représente la capacité de donner des électrons.

4.3.5 Simulation d'amarrage moléculaire

Le [tableau 2.7](#) fournit le nom et les identifiants PDB de récepteur, y compris la structure 3D de l'ADN humain (ID PDB : 1DNE) [27]. Ces structures proviennent de la RCSB Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org/>) [28]. Pour préparer les récepteurs, AutoDock Tools (ADT) a été utilisé. Le processus de préparation impliquait l'élimination des molécules d'eau et des cofacteurs pour obtenir la structure brute de l'ADN. Par la suite, le site actif a été déterminé à l'aide du logiciel Molegro. Avant d'effectuer les calculs d'amarrage, la structure cristalline de l'ADN a subi l'élimination des molécules d'eau cristallographiques et des molécules de protéines. De plus, des atomes d'hydrogène ont été introduits et des charges partielles ont été attribuées au fichier de structure de l'ADN.

Tableau.2.7. Informations relatives au récepteur cible pour l'étude d'amarrage moléculaire

	Structure moléculaire du complexe nétropsine-d (cgcgatatcgcg) : conformation de l'ADN en segments AT alternés	
	PDB ID	1DNE
	Résolution (Å)	2,40
	Mutation	No
	R-Value	0,201
	Chaînes	A, B

Les études d'amarrage moléculaire ont été menées sur un système d'exploitation Windows 10, en utilisant un micro-ordinateur Pentium 3,30 GHz avec 4,00 Go de RAM. AutoDock 4.2, un programme basé sur l'algorithme génétique lamarckien (LGA) avec recherche GA, a été utilisé pour les calculs d'amarrage [29]. Les paramètres par défaut ont été utilisés pour les simulations d'amarrage, avec 15 exécutions, 150 individus et 2 500 000 évaluations énergétiques [30]. Une grille composée de 41 et 51 points par dimension, séparés de 0,500 Å, a été utilisée pour la recherche. Après les essais d'amarrage, les ligands ont été analysés pour déterminer diverses énergies de liaison et leurs conformations respectives. La pose d'amarrage la plus favorable en

termes d'énergie a été sélectionnée pour une analyse plus approfondie [31]. Les interactions récepteur-ligand ont été visualisées à l'aide du logiciel Discovery Studio v2.5 [32].

Afin d'évaluer les propriétés antimutagènes des composés étudiés, un examen de leur affinité de liaison avec l'ADN a été réalisé à l'aide de techniques d'amarrage moléculaire. Les résultats de cette analyse ont démontré une solide affinité de liaison entre les composés et l'ADN cible, comme en témoignent les énergies libres de -26,16 (E44), -27,08 (E34), -25,95 (E22) et -26,75 (E24) kJ. /mol (tableau 2.8).

Tableau.2.8. Valeurs de distances et des énergies libres des liaisons hydrogènes de différentes interactions entre les dérivés FcNO₂Ac et l'ADN obtenues par amarrage moléculaire.

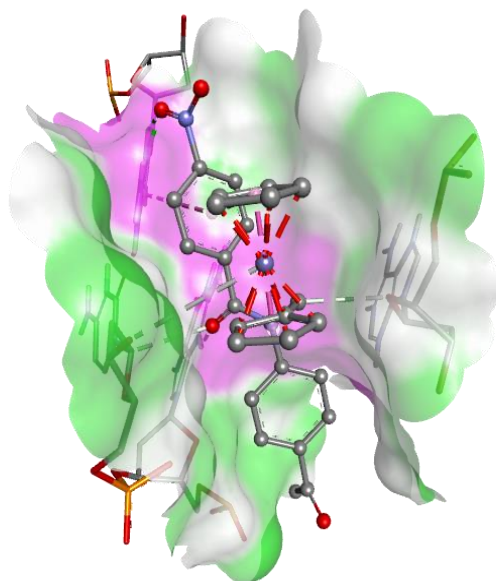
Adduits	Type de liaison	Nucléotide de l'ADN	Distance (Å)	-ΔG (KJ.mol ⁻¹)
Fc4NO ₂ 4Ac _ADN	Liaison Hydrogène	DA 12	2,74	26,16
		DA 10	2,68	
		DA 11	3,72	
		DC 12	2,84	
Fc3NO ₂ 4Ac _ADN	Liaison Hydrogène	DA 10	3,08	27,08
		DT 09	4,02	
		DC 15	2,98	
		DA 13	3,98	
Fc2NO ₂ 4Ac _ADN	Liaison Hydrogène	DT 12	3,72	26,75
		DC 13	2,84	
		DG 14	3,08	
		DA 15	4,02	
Fc2NO ₂ 4Ac _ADN	Liaison Hydrogène	DT 10	4,08	25,95
		DC 11	2,22	
		DA 14	3,11	
		DA 14	2,33	

Les résultats d'amarrage des dérivés $\text{Fc}_4\text{NO}_2\text{Ac}$, $\text{Fc}_3\text{NO}_2\text{Ac}$, $\text{Fc}_2\text{NO}_2\text{Ac}$ et $\text{Fc}_2\text{NO}_2\text{Ac}$ avec l'ADN démontrent un établissement clair de liaisons hydrogène entre les nucléotides de l'ADN et les ligands étudiés. Parmi les composés testés, le $\text{Fc}_2\text{NO}_2\text{Ac}$ a présenté la valeur d'énergie la plus négative. Il a formé quatre liaisons hydrogène conventionnelles avec les nucléotides DT10, DA14 et DC11 dans l'ADN cible. $\text{Fc}_4\text{NO}_2\text{Ac}$ a formé quatre liaisons hydrogène conventionnelles avec les nucléotides DC12 et DA10, DA11 et DA12. $\text{Fc}_3\text{NO}_2\text{Ac}$ a formé quatre liaisons hydrogènes conventionnelles avec les nucléotides DA10, DA13, DT 09, et DC 15. Alors que le $\text{Fc}_3\text{NO}_2\text{Ac}$ a formé quatre liaisons hydrogènes conventionnelles avec les nucléotides DA15, DG14, DT 12, et DC 13. Le tableau 2.7 fournit un résumé des nucléotides en interaction, de leurs types et longueurs de liaison correspondants, ainsi que de l'énergie libre.

De plus, il convient de noter que la croissance et la division anormales des cellules cancéreuses dans l'organisme les rendent vulnérables au dérivé ferrocène. Ce composé a la capacité de se lier à l'ADN, interrompant ainsi le processus de réplication et provoquant finalement la mort de ces cellules. Grâce à l'analyse du docking moléculaire, il a été observé que l'interaction entre ces dérivés du ferrocène et l'ADN se produit au niveau du petit sillon. Cela est dû à la présence limitée de donneurs et d'accepteurs de liaisons hydrogène dans cette région, ce qui restreint l'accès des protéines et molécules plus grosses aux bases de l'ADN [34]. Des considérations théoriques suggèrent que les dérivés du ferrocène étudiés ont le potentiel d'être des agents antimutagènes efficaces, car ils interfèrent avec la liaison des protéines essentielles à la réplication et à la transcription de l'ADN. Cette interférence est due à l'activité cytotoxique de petites molécules qui se lient au niveau du petit sillon de l'ADN [35].

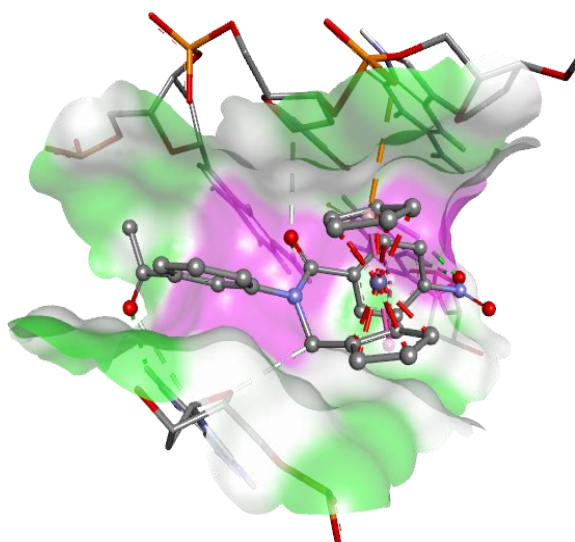
(1)

H-Bonds
Donor
Acceptor



(2)

H-Bonds
Donor
Acceptor



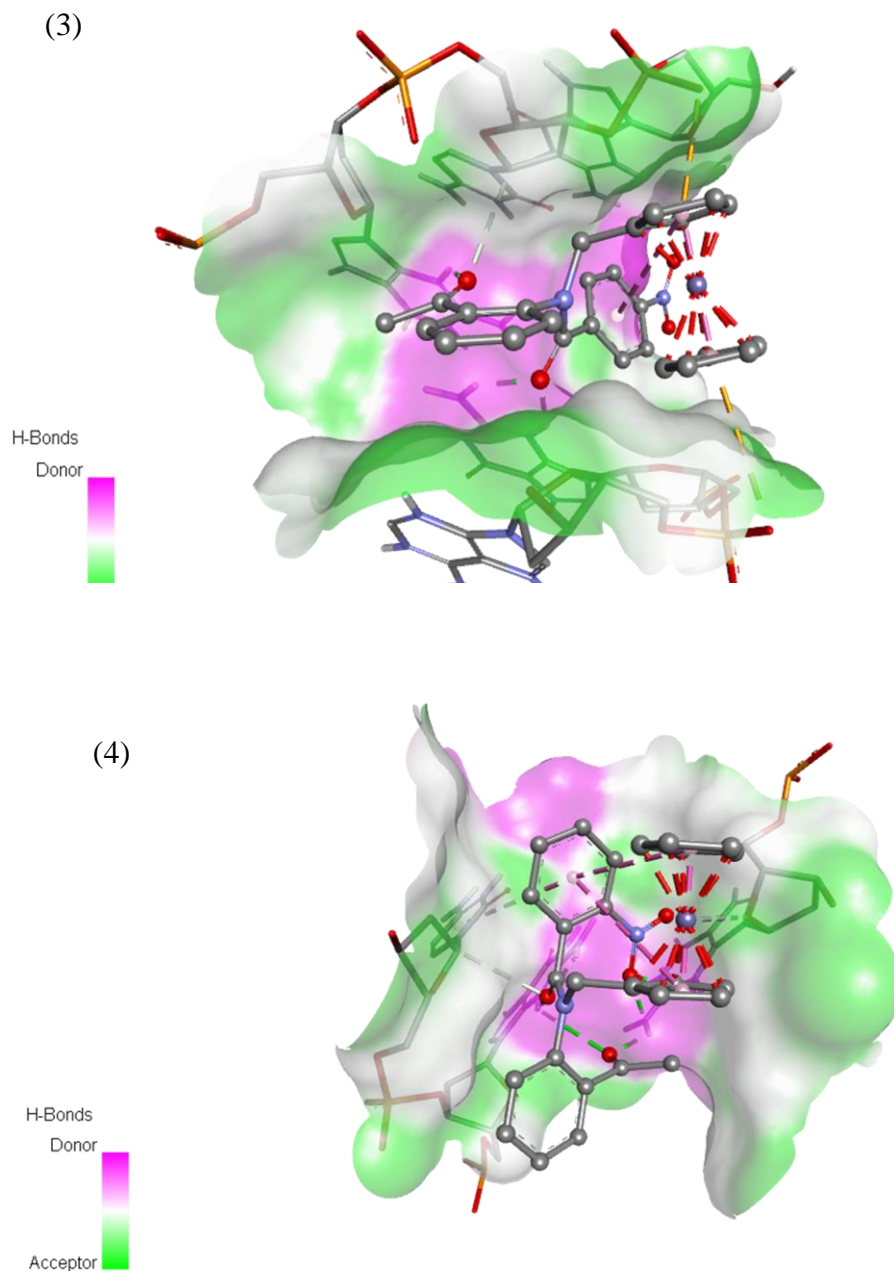


Fig.2.34. Vue de la surface des dérivés FcNO₂Ac ancrés à l'ADN (illustrant l'insertion des dérivés dans le petit sillon de l'ADN. (1) Fc₄NO₂4Ac, (2) Fc₃NO₂4Ac, (3) Fc₂NO₂4Ac et (4) Fc₂NO₂2Ac.

La forte affinité de liaison entre les ligands étudiés et l'ADN est évidente d'après l'ampleur significative des énergies libres de Gibbs calculées. Les constantes de liaison ont été

déterminées sur la base des valeurs d'énergie libre à l'aide de l'équation 2.2, comme décrit précédemment. Il est intéressant de noter que les valeurs d'énergie libre obtenues s'alignent étroitement sur celles obtenues par voltammétrie cyclique et spectroscopie d'adsorption (tableau 2.9). Cela démontre une complémentarité mutuelle entre les études expérimentales et les techniques d'amarrage moléculaire, validant nos tests expérimentaux. La vue de surface des conformations amarrées des dérivés ferrocéniques, résultant de l'analyse de l'amarrage des adduits ADN-dérivés ferrocéniques, révèle que les quatre conformations sont situées dans le petit sillon de l'ADN.

Tableau.2.9. Comparaison des valeurs d'énergie libre de Gibbs (CV, UV et docking) pour les dérivés liés à l'ADN.

Techniques	CV	UV-vis	Docking
adduit	$-\Delta G$		
Fc4NO ₂ 4Ac-ADN	27,58	28,89	26,16
Fc3NO ₂ 4Ac-ADN	27,98	27,09	27,08
Fc2NO ₂ 4Ac-ADN	26,83	26,54	26,75
Fc2NO ₂ 2Ac-ADN	27,87	26,59	25,95

Références

- [1] J.M. Osgerby et P.L. Pauson, *J. Chem. Association sociologique*, **1958**, 656.
- [2] Asma Y, Benzya N, Amel M, Touhami L, ET Elhafnaoui Études de voltamétrie ET d'amarrage moléculaire de l'interaction entre le ferrocène méthylaniline , son dérivé N-acétylé et l'ADN. *J. Electrochem. Sci. Eng.***2023**. 2-3.
- [3] E.LANEZ. Etude in vitro et in silico de l'interaction de quelques amides ferrocéniques avec l'ADN, université Mohamed Khider, Biskra **2016**. P 33.
- [4] Gagne RR, Koval CA et Lisensky GC. Le ferrocène comme étalon interne pour les mesures électrochimiques. *Chimie inorganique*. **1980**, 19(9) : 2854-2855.
- [5] Brett C., Brett A. : *Electrochimie : principes, méthodes et applications*, Oxford Publications de l'Université des sciences, Oxford **1993**, 256-276.
- [6] Carpi FM, Di Pietro F, Vincenzetti S, Mignini F, Napolioni V. Méthodes d'extraction de l'ADN humain : Brevets et applications. *Recent Pat ADN Gene Seq*. **2011**, 5(1),1-7.
- [7] Chacon-Cortez D, Griffith LR. Méthodes d'extraction de l'ADN génomique à partir d'échantillons de sang total : perspectives actuelles. *Journal des biobanques médicales appliquées*, **2014**, (2) : 1-9.
- [8] Price CW, Leslie DC, Landers JP. Technologie d'extraction d'acide nucléique et son application dans les micropuces. *Puce de laboratoire*. **2009**, 9(17) : 2484-2494.
- [9] Oleksi A, Blanco AG, Boer R, Usón J, Aymamí J, Rodger A, Hannon MJ et Coll M. Reconnaissance moléculaire des jonctions d'ADN à trois voies par des supramolécules métalliques spirale. *Angew. Chimie. int. Édition* **2006**, 45 : 1227-1231.
- [10] Shah, Zaheer M, Qureshi R, Akhter Z, Nazar MF. Etudes voltamétriques et spectroscopiques de l'interaction du 4-nitrophénylferrocène avec l'ADN. *Acta Spectrochimica Partie A*, **2010**, 75 : 1082-1087.
- [11] Jamil M, Altaf AA, Badshah A, Shafiqullah, Ahmed I, Zubair M, Kemal S, Ali MI. Détection visuelle de l'ADN : synthèse, caractérisation et études de liaison d'un Nouvel azoguanidine à l'ADN. *Spectrochimie. Acta A : Spectroscopie moléculaire et biomoléculaire*. **2013**, 105 : 165-170.

- [12] Zhao Gang, Zhu Ji, Zhang Ji, Chen Hao. Etude voltammétrique de l'interaction de la β -cyclodextrine bleu de méthylène avec l'ADN. Journal de chimie analytique. Année **1999**, 394 : 337-344.
- [13] Atkins, PW. Chimie physique. Presse universitaire d'Oxford, **1986**, Oxford, Royaume-Uni.
- [14] Aslanoglu M, Oge N. Voltammetric, études d'absorption UV et de viscosité de l'interaction de la noradrénaline avec l'ADN. Turc. J.Chimie. **2005**, 29 : 477-485.
- [15] Aslanoglu M, Ayne G. Etudes voltamétriques de l'interaction de la quinacrine avec l'ADN. Chimie analytique et bioanalytique, **2004**, 380(4) : 658-663.
- [16] Husain MA, Ur Rehman S, Ishqi HM, Sarwar T, Tabish M. L'ibuprofène induit le photoclivage et l'insertion dans l'ADN via la génération de ROS : une approche combinée d'amarrage biophysique et moléculaire. Physique Chimie Chimie Physique. **2015**, 17(21) : 13837-13850.
- [17] Terenzi A, Barone G, Silvestri A, Giuliani AM, Ruggirello A et Liveri VT. Interaction de l'ADN natif du thymus de veau avec la FeIII-bipyrido[3,2-a:2',3'-c]phénazine. J. chimie inorganique.. **2009**, 103, 1-9.
- [18] Shah, Zaheer M, Qureshi R, Akhter Z, Nazar MF. Etudes voltamétriques et spectroscopiques de l'interaction du 4-nitrophénylferrocène avec l'ADN. Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc. **2010**, 75(3) : 1082-1087.
- [19] Rakesh KP, Shiva PK, Shridhara PK. Synthèse et caractérisation de complexes de chrome (III) à base de Schiff dérivés de la 4(3H)-quinazolinone : Etudes antibactériens et d'interactions ADN. int. J.Res. Chimie. **2012**, 2 : 221-225.
- [20] Shahabadi N, Kashanian S, Mahdavi M, Sourinejad N. Études sur les interactions et le clivage de l'ADN de nouveaux complexes de platine (II) contenant des composés aliphatiques et aromatiques ligand diazote. Chimie bio-organique et ses applications. **2011**, numéro d'article 525794, 10.
- [21] Ni Mingmei, Wang Yong, Li Huilian. Propriétés électrochimiques et spectroscopiques de la phénylhydrazine en présence de β -cyclodextrine. pol. J.Chimie. **1997**, 71 : 816.

- [22] Houlton A, Isaac CJ, Gibson AE, Horrocks BR, Clegg W, Elsegood MRJ. Synthèse, structure et propriétés rédox des ferrocénylméthylnucléobases. *J.Chimie. soc, Travée Dalton*. **1999**, 18 : 3229-3234.
- [23] Atkins PW. *Chimie physique*. Presse universitaire d'Oxford, **1986**, Oxford, Royaume-Uni.
- [24] A. Becke D., "Thermochimie fonctionnelle de densité. III. Le rôle de l'échange exact", *Journal of Chemical Physics*, vol. 98,. Juillet 1991. 5648-5652, **1993**.
- [25] M. J. Frisch et al., *Gaussian 09*. Wallingford, CT : Gauss. Année **2009**.
- [26] M. J. Frisch et al., « *Gaussian, Inc., Wallingford, CT, 2004 ; C. Lee, W. Yang, RG Parr* », *Phys. B*, vol. 37, p. 785, **1988**.
- [27] M. Coll, J. Aymami, G. A. Van der Marel, J. H. Van Boom, A. Rich et A. H. J. Wang, « Structure moléculaire du complexe nétrropsine-d (CGCGATATCGCG) : conformation de l'ADN dans les segments AT alternés », *Biochimie* ,vol. 28. No. 1,p. 310-320 janvier **1989**.
- [28] P. W. Rose et al, « Base de données sur les protéines RCSB : une vue complète des informations structurales 3D sur les protéines, et les gènes», *Nucleic Acids Res.*, vol. 45, no. D1, page. D271 à D281, **2017**.
- [29] G. Bitencourt-Ferreira et W. F. de Azevedo, « Dock virtuel Molegro pour l'amarrage », *Methods Mol. Biologie*, vol. 2053, p. 149-167, **2019**.
- [30] C. Steffen, K. Thomas, U. Huniar, A. Hellweg, O. Rubner et A. Schroer, « AutoDock4 et AutoDockTools4 : Docking automatisé avec flexibilité de récepteur sélectif », *J. Comput. Chimie*, vol. 31. Non. 16 pages. 2967-2970, **2010**.
- [31] G. M. Morris, R. Huey et A. J. Olson, « UNIT utilisant AutoDock pour l'amarrage ligand-récepteur », *Curr. protoc. Bioinformatique*, vol. 24. No. Suppl 24 pp . 8-14, **2008**.
- [32] G. M. Morris et al, « Amarrage automatisé utilisant l'algorithme génétique lamarckien et les fonctions empiriques d'énergie libre de liaison », *J. Comput. Chimie*, vol. 19. No. 14, p. 1639-1662, **1998**.

CONCLUSION

Conclusion

L'objectif de cette étude était d'examiner les propriétés antimutagène de quatre dérivés synthétisés en laboratoire par le biais d'enquêtes *in vitro* et *in silico*. Pour confirmer les structures proposées de ces composés, nous avons effectué des tests de caractérisation incluant UV-Vis, électrochimie, IR qui ont donné des résultats conformes à nos attentes. Pour évaluer l'activité antimutagène, nous avons utilisé des tests voltammétriques et spectroscopiques, ainsi que des calculs d'amarrage moléculaire, pour analyser l'interaction entre les dérivés du ferrocène étudiés et l'ADN. Nos résultats d'analyses expérimentales et informatiques démontrent que tous les dérivés présentent une affinité de liaison substantielle avec l'ADN, principalement par le biais d'interactions électrostatiques.

La confirmation de l'interaction électrostatique entre l'ADN, et tous les dérivés est étayée par les énergies libres de Gibbs significatives observées. Cette découverte fournit des preuves claires que les ligands étudiés ont la capacité d'induire des changements conformationnels dans la structure de l'ADN, entraînant un ralentissement du processus de réplication cellulaire et empêchant finalement la mort cellulaire.