

## Potentiel Electrostatique d'un Agent Antitumoral Puissant: le Busulfan

N. Bouhaida<sup>a</sup>, A. Layre<sup>b</sup>, A. Spasojevic -de Biré<sup>c</sup>, R. Gref<sup>b</sup>, P. Couvreur<sup>b</sup> et N.E. Ghermani<sup>b,c</sup>

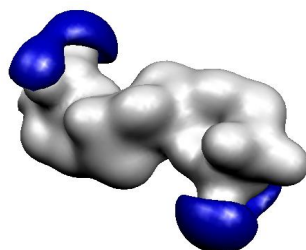
<sup>a</sup>Laboratoire des Sciences des Matériaux (LSM), Faculté des Sciences Semlalia, Université Cadi Ayyad, Boulevard Prince Moulay Abdallah, BP2390, 40000 Marrakech, Maroc

<sup>b</sup>Laboratoire Physico-Chimie, Pharmacotechnie, Biopharmacie, (PPB) UMR 8612 CNRS, Faculté de Pharmacie, Université Paris-SUD, 5 rue JB Clément, 92296 Châtenay-Malabry Cedex, France

<sup>c</sup>Laboratoire Structures Propriétés et Modélisation des Solides, (SPMS) UMR 8580 CNRS, Ecole Centrale Paris, Grande Voie des Vignes, 92295 Châtenay-Malabry Cedex, France

Une mesure de diffraction haute résolution a été menée sur un diffractomètre Brücker CCD à 100 K avec la radiation du MoK $\alpha$ . 46878 réflexions ont été collectées jusqu'à une résolution de 0.40 Å conduisant à 5421 réflexions indépendantes telles que  $I > 3\sigma(I)$  ( $R_{int} = 0,0244$ ). La molécule de busulfan ( $\text{CH}_3\text{-SO}_2\text{-O-C}_4\text{H}_8\text{-O-SO}_2\text{-CH}_3$ ) cristallise dans le groupe d'espace  $P \bar{1}$  ( $V = 244,17(1) \text{ \AA}^3$ ) avec une molécule dans la maille.

Les affinements structuraux et de densité électronique ont été menés en utilisant le programme Molly (modèle de Hansen et Coppens<sup>[1]</sup>) et ont convergés vers des facteurs d'accord  $R(F) = 0,0164$  et  $GOF = 0,89$ . L'environnement de l'atome de soufre présente des liaisons fortement différentes ( $\text{S-O1} = 1.4251(3) \text{ \AA}$ ,  $\text{S-O2} = 1.4302(3) \text{ \AA}$ ,  $\text{S-O3} = 1.5648(3) \text{ \AA}$  and  $\text{S-C1} = 1.7460(3) \text{ \AA}$ ). La figure ci-dessous illustre le potentiel moléculaire électrostatique<sup>[2]</sup>, la partie sombre représentant le potentiel négatif



Le moment dipolaire du fragment méthyle-sulfonate est de 4.24 D. Cette valeur importante conduit à un empilement des molécules où les distances S ... S sont relativement courtes, et les directions des moments dipolaires antiparallèles. Cette forte interaction explique la très grande facilité du busulfan à cristalliser ce qui conduit à deux effets majeurs: la haute toxicité de cet agent (la maladie veino-occlusive du foie est due à la très forte tendance du busulfan à cristalliser) et l'extrême difficulté à encapsuler cette molécule dans des nanosphères furtives. Ces résultats nous ont conduit à explorer de nouvelles pistes afin de définir une nouvelle formulation pour la voie intraveineuse.

[1] Hansen N. and Coppens P., Acta Crystallogr. 1978, A34, 909

[2]Ghermani N.E., Bouhaida N. and Lecomte C., Internal report UMR CNRS 7036, Université H. Poincaré, Nancy 1, UMR CNRS 8612, Université Paris XI and Université Cadi Ayyad, Morocco