

N° d'ordre : .....

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

-----  
UNIVERSITE MOULOUD MAMMARI DE TIZI-OUZOU



FACULTE DES SCIENCES



DEPARTEMENT DE CHIMIE

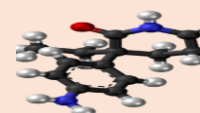
DOMAINE : SCIENCES DE LA MATIERE  
FILIERE : CHIMIE

## MEMOIRE DE MASTER

SPECIALITE : CHIMIE PHYSIQUE

*THEME :*

*Etude DFT de la structure et de la réactivité de  
molécules anticancéreuses*



*Présenté par : SAIL Samira*

*Soutenu publiquement le 24/07/2019 devant le Jury composé de :*

Mr ELKECHAI Aziz	Professeur à l'UMMTO	Président.
Mr SAAL Amar	Maitre de conférences à l'UMMTO	Examineur.
Mme GUECHTOULI Nabila	Maitre de conférences à l'UMMTO	Promotrice.

2018/2019

*« C'est dur d'échouer, mais c'est  
pire de n'avoir jamais  
essayé de réussir »*

*-Theodore Roosevelt-*



*« Le cancer est un drôle de truc personne ne sait d'où il  
vient même si d'aucun le prétend c'est  
comme un assassin masqué qui  
attend pour te frapper».*

*W.H.Andren*

*1907-1973*





*Avant tout, je remercie d'abord ALLAH le Tout Puissant qui m'a guidé et qui m'a donné la force, la volonté, le courage et surtout la patience pour parvenir à réaliser et finaliser ce modeste travail.*

*Au terme de ce travail qui a été réalisé au laboratoire de thermodynamique et modélisation moléculaire de la faculté de chimie au niveau de l'Université des Sciences et de la Technologie Houari-Boumediène (USTHB)*

*Je tiens à témoigner ma profonde gratitude, mon éternelle reconnaissance et mes très vifs remerciements à mon encadreur*

*M<sup>me</sup> GUECHOUJI Nabila*

*Maitre de conférences à l'Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou de m'avoir donné l'opportunité d'entreprendre et de finaliser ce travail.*

*Je vous remercie pour votre grande gentillesse, spontanéité, patience, encouragements, constante disponibilité, ainsi que votre soutien indéfectible au cours de la période de stage.*

*Vos qualités scientifiques, pédagogiques et surtout humaines sont pour moi un exemple à suivre dans l'exercice de ma profession. Veuillez croire à l'expression de ma grande admiration et mon profond respect.*

*Je tiens à remercier l'ensemble des membres de jury d'avoir accepté d'examiner ce travail, et tout particulièrement M<sup>r</sup> ELKECHAI Aziz professeur à l'Université Mouloud Mammeri de Tizi Ouzou (UMM50) qui m'a fait honneur d'accepter de présider mon jury de mémoire et M<sup>r</sup> SAAL Amar maitre de conférences à (UMM50) Qui a accepté de juger ce travail.*

*Je désire remercier surtout le professeur M<sup>r</sup> HOUDINE Smain et M<sup>r</sup> CHAOUCHI Ahcen Professeur-Chercheur au Laboratoire de Chimie Appliquée et Génie Chimique à l'Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou en toute modestie pour leur aide et leur précieux conseils durant les dernières années de mes études.*



*Je dédie cette thèse . . .*

*A ma très chère mère : « DEMRI Ouiza »*

*Tu m'as comblé avec ta tendresse et affection tout au long de mon parcours. Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie. Tu n'as jamais cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études. Tes précieux conseils ont toujours guidé mes pas vers la REUSSITE. Ta patience sans fin, ta compréhension et ton encouragement sont pour moi le soutien indispensable que tu as toujours su m'apporter. En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour toi, reçoit ce modeste travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime que Dieu le Tout Puissant te préserve, t'accorde santé, longue vie, bonheur et te protège de tout mal.*

*A mon cher père : « SAJL Saïd »*

*Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Ce travail est le fruit des sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation.*

*A mes chères et adorables sœurs et unique frère*

*Ma chère « Ryma » Bravo et Félicitation pour l'obtention de ton diplôme de master en droit. Ma chère « Safia » je te dédie ce travail, puisse Dieu le Tout Puissant exaucer tes vœux. Mon petit frère « Aziz », je te souhaite une vie pleine De bonheur et de succès.*

*A mes chères grandes mères*

*A celles qui m'ont accompagné par leurs prières, douceur puisse Dieu vous prêter longue vie, beaucoup de santé et de bonheur dans la vie.*

*A la mémoire de mon très cher grand père maternel*

*Que Dieu ait son âme dans sa sainte miséricorde.*

*A mes chers oncles, mes chères tantes, ainsi que mes cousines et cousins. Je cite en particulier ma très chère tante « Ouerdia » et « Sadjia ».*

*A mes amis de toujours : Silia et Hamza ainsi que mes chères collègues Ouiza et M<sup>eme</sup> MOUSSJ Ouerdia, Veuillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.*

## ***LISTE DES ABREVIATION***

---

<b>%</b>	Pourcentage
<b>ADN</b>	Acide Désoxyribonucléique
<b>AO</b>	Approximation Orbitale
<b>B3LYP</b>	Becke-3-Parametre-Lee-Yang-Parr
<b>BO</b>	Born-Oppenheimer
<b>CCI</b>	Carcinome Canalaire Infiltrant
<b>CCIS</b>	Carcinome Canalaire <i>in situ</i>
<b>CLI</b>	Carcinome Lobulaire Infiltrant
<b>CLIS</b>	Carcinome Lobulaire <i>in situ</i>
<b>CSTN</b>	Cancer du Sein Triple Négative
<b>CYP</b>	Cytochrome
<b>DFT</b>	Théorie de la Fonctionnelle de la Densité
<b>ER</b>	Oestrogene
<b>HER2</b>	Facteur de Croissance Epidermique Humain 2
<b>HOMO</b>	Plus haute Orbitale Moléculaire Occupée
<b>IA</b>	Inhibiteur d'Aromatase
<b>INCA</b>	Institut National de Cancer
<b>INSP</b>	Institut National de Santé Publique
<b>IR</b>	Infrarouge
<b>IRM</b>	Imagerie par Résonance Magnétique
<b>LUMO</b>	Plus basse Orbitale Moléculaire inoccupée
<b>NADPH</b>	Nicotiamide Adénine Dinucléotide Phosphate
<b>NBO</b>	Orbitale de liaison Naturelle
<b>OA</b>	Orbitale Atomique
<b>OMF</b>	Orbitale Moleculaire Frontière
<b>OM</b>	Orbitale Moleculaire
<b>OMS</b>	Organisation Mondial de Santé
<b>PM6</b>	Perturbative Moller-plesset d'ordre six
<b>RH</b>	Récepteur Hormonal
<b>RMN</b>	Résonance Magnétique Nucléaire
<b>TCE</b>	Tétracyanoéthylène
<b>UICC</b>	Union Internationale Contre le Cancer
<b>UV-Vis</b>	Ultra-violet Visible

## *LISTE DES FIGURES*

---

### **Chapitres I : Généralités**

<b>Figure 1:</b>	Cancer de la glande mammaire et cellule cancéreuse	P3
<b>Figure 2:</b>	Schématisation de l'anatomie du sein	P4
<b>Figure 3:</b>	La tumeur maligne du cancer du sein	P5
<b>Figure 4:</b>	Localisation des adénocarcinomes <i>in situ</i> dans la glande mammaire	P5
<b>Figure 5:</b>	Le carcinome canalaire et lobulaire invasifs	P6
<b>Figure 6:</b>	Localisation des adénocarcinomes infiltrants dans le sein	P6
<b>Figure 7:</b>	Structure de L'Aminoglutéthimide	P13
<b>Figure 8:</b>	Structure de Formestane	P13
<b>Figure 9:</b>	Structure de l'Exémestane	P13

### **Chapitre II : Méthodologie**

<b>Figure 1:</b>	Variation de l'énergie (E) du système en fonction du nombre d'électrons N	P21
------------------	---	-----

### **Chapitre III : Résultats et discussion**

<b>Figure 1:</b>	Structure de l'Aminoglutéthimide optimisée en DFT/B3LYP /6-31G**	P26
<b>Figure 2:</b>	Les orbitales moléculaires frontières HOMO et LUMO de l'Aminoglutéthimide	P28
<b>Figure 3:</b>	Spectre IR théorique de l'Aminoglutéthimide	P29
<b>Figure 4:</b>	Spectre UV-vis théorique de l'Aminoglutéthimide obtenu en DFT/B3LYP/6-31G**	P30
<b>Figure 5:</b>	Structure du Formestane optimisée en DFT/B3LYP/6-31G**	P33
<b>Figure 6:</b>	Les orbitales moléculaires frontières HOMO et LUMO du Formestane	P35
<b>Figure 7:</b>	Spectre IR théorique du Formestane	P36
<b>Figure 8:</b>	Spectre UV-vis théorique du Formestane obtenu en DFT/B3LYP/6-31G**	P38
<b>Figure 9:</b>	Structure de l'Exémestane optimisée en DFT/B3LYP/6-31G**	P40
<b>Figure 10:</b>	Les orbitales moléculaires frontières HOMO et LUMO de l'Exémestane	P42
<b>Figure 11:</b>	Spectre IR théorique de l'Exémestane	P42
<b>Figure 12:</b>	Spectre UV-vis théorique de l'Exémestane obtenu en DFT/B3LYP/6-31G**	P44

**Chapitre I: Generalités**

<b>Tableau 1:</b>	Incidences ajustées apparaissant sur les registres d'Afrique du Nord (2008)	<b>P3</b>
-------------------	---	-----------

**Chapitre III : Résultats et discussion**

<b>Tableau 1:</b>	Paramètres géométriques de l'Aminoglutéthimide calculés en DFT/B3LYP/6-31G**	<b>P27</b>
<b>Tableau 2:</b>	Longueurs d'ondes et transitions relatifs aux 20 excitations de l'Aminoglutéthimide	<b>P30</b>
<b>Tableau 3:</b>	Indices globaux de réactivité de l'Aminoglutéthimide calculés en DFT/B3LYP/6-31G**	<b>P32</b>
<b>Tableau 4:</b>	Les indices de Fukui ( $f^-$ , $f^+$ , $f^0$ ) de l'Aminoglutéthimide calculés en DFT/B3LYP/6-31G**	<b>P32</b>
<b>Tableau 5:</b>	Paramètres structuraux du Formestane calculés en DFT/B3LYP/6-31G** et PM6	<b>P34</b>
<b>Tableau 6:</b>	Longueurs d'ondes et transitions relatives aux 20 excitations du Formestane	<b>P36</b>
<b>Tableau 7:</b>	Indices globaux de réactivité du Formestane calculés en DFT/B3LYP/6-31G**	<b>P38</b>
<b>Tableau 8:</b>	Les indices de Fukui ( $f^-$ , $f^+$ , $f^0$ ) du Formestane calculés en DFT/B3LYP/6-31G**	<b>P38</b>
<b>Tableau 9:</b>	Paramètres géométriques de l'Exémestane calculés en DFT/B3LYP/6-31G**	<b>P40</b>
<b>Tableau 10:</b>	Paramètres relatifs aux 20 excitations pour l'Exémestane	<b>P43</b>
<b>Tableau 11:</b>	Indices globaux de réactivité de l'Exémestane calculés en DFT/B3LYP/6-31G**	<b>P44</b>
<b>Tableau 12:</b>	Indices de Fukui ( $f^-$ , $f^+$ , $f^0$ ) de l'Exémestane	<b>P44</b>
<b>Tableau 13:</b>	Indices globaux de réactivité des trois molécules calculés en DFT/B3LYP/6-31G**	<b>P46</b>

**Affinité électronique:** C'est l'énergie gagnée par un système lorsqu'il capte un électron. C'est à dire le gain d'énergie qu'accompagne le passage d'un système neutre à un anion.

**Biopsie percutanée :** prélèvement de fragments de tissu au niveau de l'anomalie d'un sein réalisé avec une aiguille, à travers la peau. Une biopsie percutanée est réalisée sous anesthésie locale. Elle ne nécessite pas d'hospitalisation.

**Canaux galactophores :** canaux reliant les îlots des glandes mammaires (acini) au mamelon et par lesquels s'écoule le lait maternel.

**Échographie :** méthode d'imagerie à l'aide d'ultrasons

**Facteurs pronostics :** éléments qui conditionnent l'évolution favorable ou défavorable de la maladie

**Grade :** classification de gravité de la tumeur établie à partir de l'examen au microscope des cellules. Le grade apprécie l'agressivité des cellules.

**Incidence :** nombre de nouveaux cas d'une maladie dans une population, pendant un temps donné.

**LH-RH :** Luteinising Hormone Releasing Hormone : hormone sécrétée par l'hypothalamus agissant sur le lobe antérieur de l'hypophyse, qui sécrète la LH (hormone lutéinique) stimulant les gonades (ovaires et testicules)

**Mammographie :** radiographies du sein recherchant des images anormales, nodulaires ou stellaires, ou des calcifications d'aspect pathologique.

**Membrane basale :** fine enveloppe qui tapisse ou enveloppe un organe ou une cavité d'un organe et qui le sépare des tissus environnants

**Potentiel d'ionisation I :** C'est l'énergie nécessaire pour arracher un électron d'un système. C'est-à-dire l'énergie nécessaire pour passer de la molécule neutre (N électrons) au cation (N-1 électrons)

**Traitement substitutif de la ménopause :** traitement consistant à remplacer, par des médicaments, les hormones ovariennes, qui ne sont plus secrétées après la ménopause (œstrogène et progestérone).

# SOMMAIRE

---

Remerciements

Dédicace

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction générale ..... 1

## Chapitre I : Généralités sur le cancer du sein

**Partie 1 : Le cancer** ..... 3

I.1. Le cancer du sein ..... 3

1.1. Epidémiologie du cancer du sein ..... 3

1.2. Description anatomique et physiologique des seins ..... 4

1.2.1. Anatomie du sein ..... 4

1.2.1.1. Situation du sein ..... 4

1.2.2. Physiologie du sein ..... 4

1.3. Anatomopathologie ..... 4

1.4. Les différents types de cancer du sein ..... 5

1.4.1. Classification histologique des cancers mammaires..... 5

a. Tumeurs épithéliales non infiltrantes ..... 5

b. Tumeurs épithéliales infiltrantes ..... 6

1.4.2. Classification en fonction des caractéristiques biologiques de la tumeur ..... 6

1.4.2.1. Le statut des récepteurs hormonaux ..... 7

1.4.2.2. Le statut des récepteurs HER<sub>2</sub> ..... 7

1.4.3. Classification de carcinome mammaire en fonction du stade de la maladie ..... 7

1.5. Les facteurs de risques de cancer du sein ..... 8

1.5.1. Facteurs épidémiologiques et environnementaux ..... 8

1.5.2. Facteurs alimentaires ..... 8

1.5.3. Facteurs génétiques..... 8

1.6. Diagnostic ..... 8

1.6.1. Le bilan diagnostique initial d'un cancer du sein ..... 8

1.6.2. Le bilan complémentaire..... 8

1.6.2.1. Les examens d'imagerie ..... 8

1.6.2.2. Examen anatomopathologique..... 9

1.7. Traitements de cancer du sein ..... 9

1.7.1. Bilan d'extension ..... 9

1.7.2. Traitements locorégionaux..... 9

## SOMMAIRE

---

1.7.2.1. Traitement chirurgical .....	9
1.7.2.2. La radiothérapie .....	9
1.7.3. Traitements systémiques .....	9
1.7.3.1. Thérapie non ciblée (la chimiothérapie) .....	9
1.7.3.2. Thérapie ciblée .....	9
1.7.3.3. L'hormonothérapie.....	10
I.2 Le rôle des œstrogènes dans le développement du cancer du sein .....	10
2.1. Les modalités de l'hormonothérapie .....	10
2.1.1. Les antiœstrogènes (le tamoxifène) .....	10
2.1.2. Les inhibiteurs de l'aromatase .....	11
2.1.3. La suppression ovarienne .....	11
I.3. L'aromatases .....	11
3.1. Classification des antiaromatases .....	11
3.2. Les effets secondaires des antiaromatases .....	11
<b>Partie 2 : Molécules étudiées</b> .....	12
I.4. L'Aminoglutéthimide, Formestane et Exémestane .....	12
4.1. L'Aminoglutéthimide .....	12
4.1.1. Définition .....	12
4.1.2. Identification .....	12
4.1.3. Classe thérapeutique .....	12
4.1.4. Utilisation thérapeutique .....	12
4.2. Le Formestane .....	12
4.2.1. Définition .....	12
4.2.2. Identification .....	12
4.2.3. Classe thérapeutique .....	13
4.2.4. Utilisation thérapeutique .....	13
4.3. L'Exémestane .....	13
4.3.1. Définition .....	13
4.3.2. Identification .....	13
4.3.3. Classe thérapeutique .....	13
4.3.4. Utilisation thérapeutique .....	13
<b>Chapitre II : Méthodologie</b>	
II.1. Introduction.....	14
II.2. Equation de Schrödinger.....	14
2.1 Formulation générale .....	14

## SOMMAIRE

---

2.2 Approximation de Born-Oppenheimer .....	16
2.3. Approximation Orbitalaire .....	17
II.3. Les méthodes de corrélation électroniques utilisées .....	17
3.1 La théorie de la fonctionnelle de la densité .....	17
3.1.1. Principe .....	17
3.1.2. Objectif .....	18
3.1.3. Les fonctionnelles hybrides (B3LYP) .....	19
3.1.4. Le choix de la base (6-31G**) .....	19
3.1.5. Les fonctions de polarisation.....	19
3.2 La méthode de perturbation de Moller-Plesset d'ordre 6 (PM6) .....	20
II.4. Étude de quelques descripteurs physico-chimiques .....	21
4.1. Les descripteurs globaux .....	21
4.1.1. Le potentiel chimique et l'électronégativité.....	21
4.1.2. La dureté globale ( $\eta$ ) .....	22
4.1.3. La mollesse global (S) .....	23
4.1.4. L'indice d'électrophilicité ( $\omega$ ) .....	23
4.1.5. L'indice de Nucléophilie (N) .....	23
4.2. Les descripteurs locaux .....	24
4.2.1. Fonction de Fukui .....	24
4.2.1. Indices de Fukui .....	25

### Chapitre III : Résultats et discussion

III.1. Introduction .....	26
III.2. Résultats et discussion .....	26
2.1. Etude de l'Aminoglutéthimide .....	26
2.1.1. Paramètres structuraux (distance et angle) .....	26
2.1.2. Paramètres énergétiques (orbitales moléculaires frontières) .....	28
2.1.3. Paramètres spectraux (IR, RMN et UV) .....	29
2.1.4. Réactivité chimique (globale et locale) .....	32
2.2. Etude du Formestane .....	33
2.2.1. Paramètres structuraux (distance et angle) .....	34
2.2.2. Paramètres énergétiques (orbitales moléculaires frontières) .....	35
2.2.3. Paramètres spectraux (IR, RMN et UV) .....	36
2.2.4. Réactivité chimique (globale et locale) .....	38
2.3. Etude de l'Exemestane .....	30

## ***SOMMAIRE***

---

2.3.1. Paramètres structuraux (distance et angle) .....	30
2.3.2. Paramètres énergétiques (orbitales moléculaires frontières) .....	31
2.3.3. Paramètres spectraux (IR, RMN et UV) .....	32
2.3.4. Réactivité chimique (globale et locale) .....	34
2.4. Les Indices de réactivité globale des trois molécules étudiées .....	36
Conclusion.....	37
Références bibliographiques .....	38
Résumé - Abstract.....	40



*INTRODUCTION*  
*GENERALE*

## *INTRODUCTION GENERALE*

---

La chimie théorique est un outil incontournable pour le développement de la chimie moderne, la biochimie, la biologie, la physique et la science des matériaux. Elle permet de représenter, d'interpréter et de prédire des phénomènes à l'échelle moléculaire. Les données théoriques sur les propriétés géométriques et électroniques des systèmes chimiques à visée thérapeutique sont nécessaires et indispensables dans certaines applications industrielles et dans le domaine de la recherche scientifique. En effet, elles interviennent dans le calcul d'un grand nombre de grandeurs et fournissent des informations importantes sur les interactions moléculaires. La chimie théorique ou la modélisation moléculaire, a fait l'objet de nombreux développements de logiciels qui permettent à un chimiste théoricien d'effectuer des calculs et d'en tirer des résultats qui lui permettront une analyse affinée du système moléculaire étudié, aussi bien, l'interprétation des résultats expérimentaux que la prédiction des propriétés pour lesquelles l'expérience ne peut fournir d'information.

Le cancer du sein est un véritable problème de santé publique et son incidence ne cesse d'augmenter chaque année. Bien qu'il représente la première cause de décès par cancer chez la femme, les taux de mortalité diminuent un peu plus chaque année et le nombre des femmes en rémission augmente.

La prise en charge thérapeutique de ces patientes repose sur trois stratégies souvent associées : la chirurgie, la radiothérapie et les traitements systémiques parmi lesquels la chimiothérapie et l'hormonothérapie.

Dans le cadre de ce travail, nous nous sommes intéressées à l'étude théorique de la structure et de la réactivité de molécules utilisées dans le traitement hormonothérapeutique: L'Aminoglutéthimide, le Formestane et l'Exémestane.

Une optimisation complète de géométrie a été faite au moyen de deux méthodes différentes PM6 et DFT avec la fonctionnelle B3LYP et la base 6-31G\*\*, afin de comparer les résultats obtenus. Un calcul de fréquences de modes normaux de vibration a été effectué pour chaque molécule pour déterminer les états stationnaires.

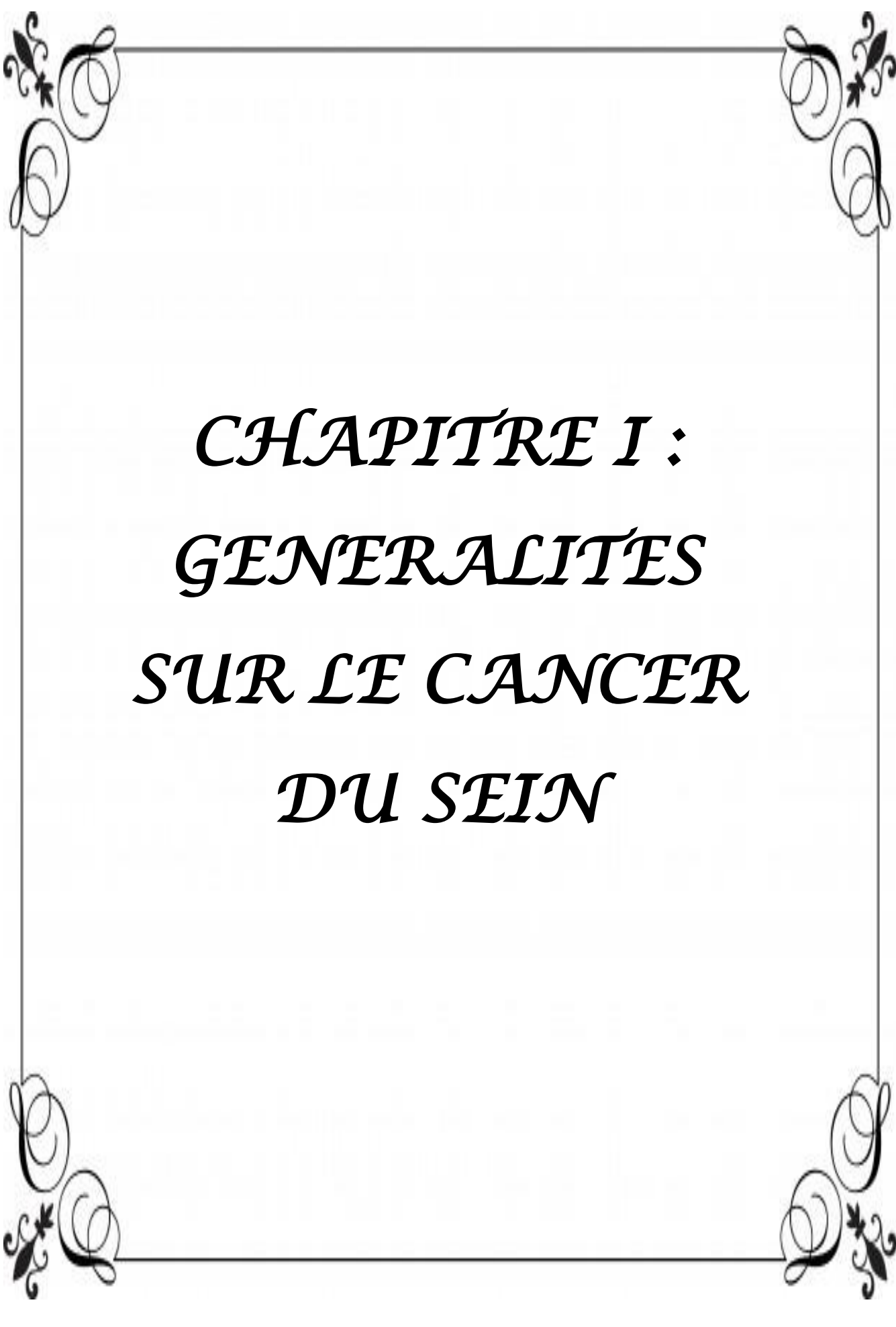
Les paramètres structuraux (distances, angles), énergétique (énergie de liaisons, écart HOMO/LUMO), spectraux (IR, RMN, UV) et électroniques (charges NBO) ont été déterminés, ainsi que les indices de réactivité.

Tous les calculs ont été effectués au moyen du logiciel Gaussian 09. Les structures optimisées ont été visualisées à l'aide du programme Gaussview.

Ainsi le manuscrit est structuré comme suit :

- Une introduction générale.
- Un premier chapitre présentant des généralités sur le cancer du sein et les antiaromatases.
- Le deuxième chapitre est consacré à un rappel sur les principales méthodes utilisées en chimie quantique.
- Dans le troisième chapitre, nous présentons l'ensemble des résultats obtenus dans le cadre de ce travail ainsi que les discussions que nous avons jugées utiles de faire.

Nous terminerons par une conclusion générale dans laquelle nous résumons l'essentiel des résultats obtenus.

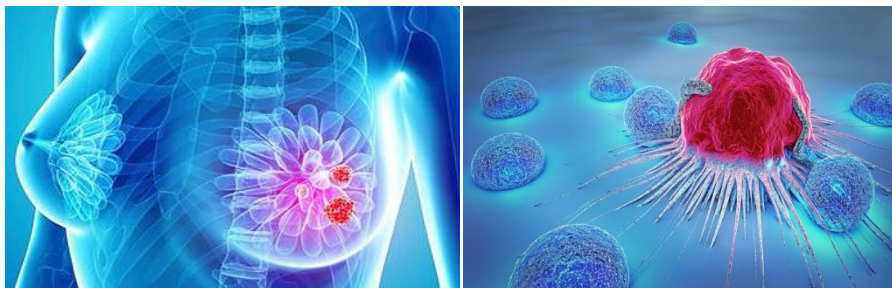


*CHAPITRE I :*  
*GENERALITES*  
*SUR LE CANCER*  
*DU SEIN*

## Partie 1 : Le cancer

### I.1. Le cancer du sein

Les seins jouent un rôle important dans la féminité, dans l'image corporelle de la femme. Le cancer du sein est une tumeur maligne de la glande mammaire. Il naît dans les unités cellulaires dont la fonction est de sécréter le lait. Il existe deux formes typiques : la forme lobulaire et la forme canalaire. Cependant, il y a une dispersion de formes beaucoup plus rares [1].



**Figure 1:** Cancer de la glande mammaire (à gauche) et cellule cancéreuse (à droite).

#### I.1.1. Epidémiologie du cancer du sein

Le cancer du sein est le cancer le plus diagnostiqué chez les femmes. Son incidence augmente avec la généralisation du dépistage et le vieillissement de la population dans la plupart des régions du monde. Les taux d'incidence demeurent les plus élevés dans les régions les plus développées. Cependant, la mortalité est élevée dans les pays en développement, faute de détection précoce et d'accès aux traitements. En occident, une femme sur 8 développera un cancer du sein au cours de sa vie. L'organisation mondiale de la santé (OMS) considère le cancer du sein comme un problème majeur chez la femme en Afrique du Nord. L'épidémiologie des cancers du sein dans cette région du monde (Tableau 1) diffère d'un pays à un autre [2]. En 2012, on estimait le nombre de nouveaux cas de cancer du sein en France à 48800 et le nombre de décès à 11900. D'après l'Institut National de Cancer (INCA), environ 54000 nouveaux cas de cancer du sein étaient prévus et près de 11900 décès ont été estimés en 2015[3]. En 2017 en France, 58968 nouveaux cas de cancer du sein ont été détectés dont près de 12 000 décès selon l'INCA [4].

**Tableau 1:** Incidences ajustées apparaissant sur les registres d'Afrique du Nord (2008).

Pays	ALGERIE		MAROC		TUNISIE			LYBIE	EGYPTE
Registres	Alger	Sétif	Rabat	Casablanca	Tunis	Sfax	Sousse	Benghazi	Gharbiah
<b>Incidence</b>	60,5	18,8	35,8	35,0	29,6	29,8	28,0	23,3	42,5

### 1.1.2. Description anatomique et physiologique des seins

Les seins sont des organes glanduleux pairs destinés à sécréter un lait adapté à la nutrition des nouveaux nés, établissant des contacts intimes entre la mère et l'enfant. Il s'agit, en réalité, d'un organe de structure dynamique complexe qui varie selon l'âge, le cycle menstruel et l'état reproducteur de la femme [2].

#### 1.2.1. Anatomie du sein

**1.2.1.1. Situation du sein:** les seins occupent la partie antéro-supérieure du thorax, en avant du muscle pectoral de chaque côté. Les seins sont constitués de tissus conjonctifs qui soutiennent les seins et leur donnent leur fermeté, et de tissus graisseux qui déterminent la taille (forme et volume) des seins qu'on lui connaît. Recouverts par la peau, ils abordent en leur centre une région pigmentée appelée « aréole mammaire » qui, elle-même, entoure le « mamelon ». Chaque sein appelé aussi « glande mammaire » est composée de quinze à vingt compartiments, constitués de « lobules » qui produisent le lait pendant l'allaitement, et de « canaux » qui conduisent le lait depuis les glandes mammaires jusqu'au mamelon.

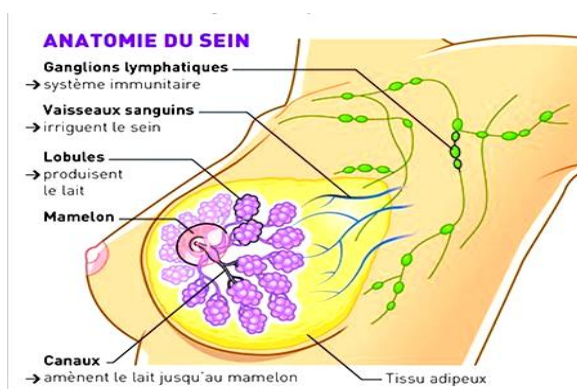


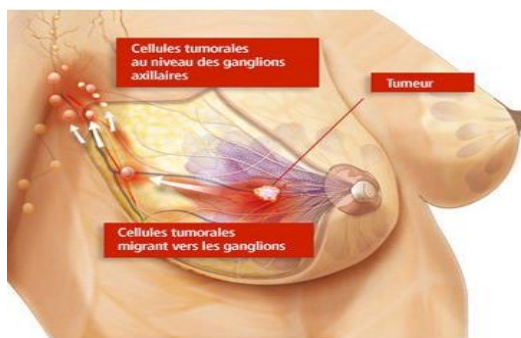
Figure 2: Schématisation de l'anatomie du sein.

#### 1.2.2. Physiologie du sein

La glande mammaire se développe et fonctionne sous l'influence des hormones sexuelles fabriquées par les ovaires qui ont une influence sur les seins tout au long de la vie. Ces hormones sont deux types : **Les œstrogènes (ER) et La progestérone (PR)** [5].

#### 1.1.3. Anatomopathologie

Le cancer du sein se développe à partir d'une cellule initialement normale qui se transforme et se multiplie de façon anarchique et incontrôlée, suite à une défaillance du mécanisme de régulation de la croissance cellulaire, pour former une masse appelée « tumeur maligne ».



**Figure 3:** La tumeur maligne du cancer du sein.

Le cancer provient d'une prolifération clonale de métastase à distance de la tumeur primitive, et nécessite la réalisation d'une longue série d'événements :

1. Dans un premier temps, les cellules cancéreuses sont confinées à l'intérieur d'un canal ou d'un lobule: **cancer *in situ***.
2. Ensuite, elles envahissent les tissus avoisinants du sein: cancer infiltrant (invasif).
3. Les cellules cancéreuses atteignent les ganglions lymphatiques.
4. Enfin, elles se propagent via la circulation sanguine: métastases [6].

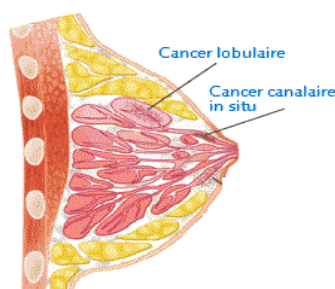
#### I.1.4. Les différents types de cancer du sein

Selon la classification anatomopathologique classique d'OMS, on distingue: les tumeurs épithéliales non infiltrantes et les tumeurs épithéliales infiltrantes.

##### 1.4.1. Classification histologique des cancers mammaires

###### a- Tumeurs épithéliales non infiltrantes (adénocarcinomes *in situ*)

Lorsque les cellules cancéreuses sont confinées aux canaux et aux lobules, on parle de carcinome *in situ* ou cancer non invasif, qui existe sous deux formes :



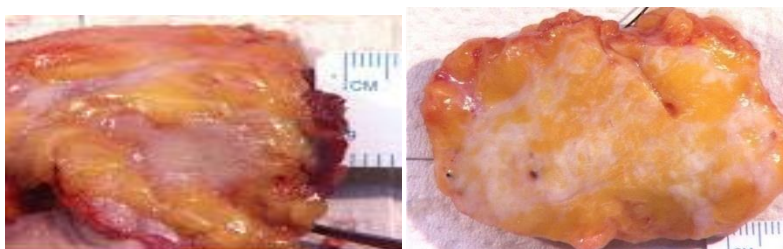
**Figure 4:** Localisation des adénocarcinomes *in situ* dans la glande mammaire.

**-Carcinome canalaire *in situ* (CCIS) :** c'est une forme rare représentant environ 17% des cancers du sein. Il touche les cellules cancéreuses qui se trouvent uniquement à l'intérieur des canaux galactophores, sans que la tumeur ait franchi la membrane basale qui les entoure.

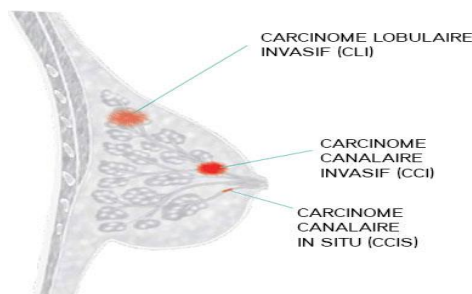
-**Carcinome lobulaire *in situ* (CLIS)** ou **néoplasie lobulaire *in situ*** : c'est une forme particulière de cancer du sein, il se développe le plus rarement à partir des cellules cancéreuses qui se trouvent à l'intérieur des lobules, sans atteinte du tissu qui les entoure. Il représente seulement 2.5% des carcinomes mammaires [1].

#### b- Tumeurs épithéliales infiltrantes (adénocarcinomes infiltrants)

On parle de cancer infiltrant ou invasif lorsque les cellules cancéreuses envahissent le tissu mammaire qui entoure les canaux galactophores et lobules, elles peuvent s'étendre et affecter les tissus avoisinants et elles peuvent aussi se propager vers les ganglions ou vers d'autres parties du corps pour former des métastases [3].



**Figure 5:** Carcinome canalaire et lobulaire invasifs (Dr X Sastre-Garau, Institut Curie, Paris).



**Figure 6:** Localisation des adénocarcinomes infiltrants dans le sein.

-**Carcinome canalaire infiltrant (CCI)** : Il compte environ (75 à 85 %) de tous les cancers du sein.

-**Carcinome lobulaire infiltrant (CLI)** : il représente entre 4% à 10% de tous les cancers du sein.

Il existe aussi d'autres types de cancers du sein invasifs de formes particulières rares qui sont déterminés en fonction de l'histologie tel que : Le carcinome médullaire, le carcinome mucineux, le carcinome tubuleux, le carcinome papillaire, carcinome inflammatoire et la maladie de Paget du sein [7].

#### 1.4.2. Classification en fonction des caractéristiques biologiques de la tumeur

Une classification moléculaire permet principalement de déterminer différentes classes moléculaires appartenant à un type histologique similaire. Il est donc très important de

connaître le profil biologique du cancer du sein. Il existe plusieurs classifications moléculaires du cancer du sein, selon l'expression des récepteurs hormonaux ER et le récepteur HER<sub>2</sub>. Chaque tumeur exprimera ou non les récepteurs hormonaux, récepteurs à l'estrogène, récepteurs à la progestérone (RH<sup>+</sup> ou RH<sup>-</sup>) ; et surexprimera ou non le récepteur HER<sub>2</sub> (HER<sub>2</sub><sup>+</sup> ou HER<sub>2</sub><sup>-</sup>).

#### **1.4.2.1. Le statut des récepteurs hormonaux**

L'œstrogène et la progestérone sont des hormones femelles. Elles peuvent favoriser la croissance de certaines cellules, dont celles du cancer du sein. On trouve des récepteurs d'œstrogènes (ER) et de progestérone (PR) à la surface ou à l'intérieur des cellules normales du sein et de certains types de cellules du cancer du sein. C'est sur ces récepteurs que les hormones se fixent aux cellules et les hormones peuvent affecter la croissance des cellules. Connaître le statut des récepteurs hormonaux de la tumeur aide les médecins à prévoir le degré d'efficacité de l'hormonothérapie et quels autres traitements pourraient faire effet. Lorsqu'une tumeur possède des récepteurs à ER et PR, on dit qu'elle est hormonosensible ou RH positive. Les tumeurs (RH<sup>+</sup>) sont souvent de bas grade, donc moins agressives et moins susceptibles de se propager que les tumeurs dont les RH sont négatives (RH<sup>-</sup>).

#### **1.4.2.2. Le statut des récepteurs HER<sub>2</sub>**

Les tumeurs qui surexpriment HER<sub>2</sub> (Human Epidermal Growth factor2) ont tendance à être des tumeurs de haut grade, plus susceptibles de se propager. On évalue souvent le statut des récepteurs hormonaux en même temps que le statut HER<sub>2</sub>. Le gène HER<sub>2</sub> qui contrôle la production d'une protéine située à la surface des cellules cancéreuses, favorise la croissance tumorale. Chaque cellule saine contient deux copies de ce gène, mais si on repère un nombre supérieur de copies, il y a une surproduction de protéine HER<sub>2</sub>. On parle alors de surexpression de cette protéine. Les tumeurs HER<sub>2</sub> positives sont plus agressives et se propagent plus rapidement que les tumeurs qui produisent la HER<sub>2</sub> en quantité normale. Environ 15% à 20% cancers mammaires sont HER<sub>2</sub> positif [8].

#### **1.4.3. Classification de carcinome mammaire en fonction du stade de la maladie**

Le système de stadification le plus fréquemment employé pour le cancer du sein est la classification TNM, il est basé sur: La taille et l'infiltration de la tumeur (T), l'atteinte ou non des ganglions lymphatiques, le nombre et leur emplacement (N) et la présence ou non de métastases (M).

**I.1.5. Les facteurs de risques de cancer du sein**

Les principaux facteurs de risque identifiés, qui augmentent le risque de cancer du sein, sont :

**1.5.1. Facteurs épidémiologiques et environnementaux**

- ✓ L'âge (près de 80% des cancers du sein se développent après 50 ans).
- ✓ La région géographique.
- ✓ Une ménopause précoce ou tardive (après l'âge de 55 ans), Une puberté précoce.
- ✓ Une menarche précoce (avant l'âge de 11-12 ans) ou tardive.
- ✓ Première grossesse tardive (après l'âge de 30 ans) ou absence de grossesse.
- ✓ La nulliparité, les femmes stériles par anovulation.

**1.5.2. Facteurs alimentaires**

- ✓ Le surpoids et l'obésité, surtout la prise du poids corporel pendant l'âge adulte.
- ✓ La consommation de viande, de graisse, d'alcool et de tabac.
- ✓ La faible consommation des fruits et des légumes et l'absence d'activités physiques..

**1.5.3. Facteurs génétiques**

- ✓ Antécédents génétiques ;
- ✓ Antécédents personnels de pathologie mammaire (présence de cancer du sein, de l'ovaire et/ou de l'endomètre) ;
- ✓ Antécédents familiaux (des proches de la famille au premier degré ont contracté la maladie surtout en période préménopausale) [2].

**I.1.6. Le diagnostic****1.6.1. Le bilan diagnostic initial d'un cancer du sein**

Le bilan diagnostic initial doit comporter un interrogatoire complet d'un médecin, comportant notamment la recherche des antécédents (médicaux- chirurgicaux, gynécologiques et obstétricaux, familiaux, personnels) ; il pose des questions à la patiente sur ses symptômes actuels qui le guident dans son diagnostic, ainsi qu'un examen clinique (ou physique) régulier des deux seins par un médecin (poids, taille, mensurations mammaires) [3].

**1.6.2. Le bilan diagnostic complémentaire****1.6.2.1. Les examens d'imagerie**

- ✓ La mammographie
- ✓ L'échographie mammaire bilatérale

- ✓ L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) mammaire [9].

### 1.6.2.2. Examen anatomopathologique

L'examen anatomopathologique n'est pas un traitement. Il donne des informations précises sur le type de cancer du sein et ses caractéristiques, grâce à l'analyse au microscope des cellules et des tissus prélevés au niveau d'une anomalie du sein [10].

L'ensemble des examens du bilan diagnostique permet d'élaborer un plan thérapeutique. À chaque situation particulière correspond un traitement particulier adapté.

## 1.1.7. Traitements de cancer du sein

Différents types de traitements sont effectués seuls ou associés entre eux [9].

**1.7.1. Bilan d'extension:** un bilan d'extension est nécessaire, il comporte :

Une échographie abdominopelvienne, une scintigraphie osseuse, une échographie thoracique et un bilan biologique [3].

### 1.7.2. Traitements locorégionaux

**1.7.2.1. Traitement chirurgical:** la chirurgie est le plus souvent réalisée en premier, elle consiste lors d'une opération à enlever la tumeur et les éventuelles greffes cancéreuses. Il existe deux types d'interventions chirurgicales: **la chirurgie conservatrice** et **la chirurgie non conservatrice** [11].

**1.7.2.2. La radiothérapie:** c'est un traitement loco régional qui utilise des radiations ionisantes (rayons X) qui détruisent les cellules cancéreuses situées au niveau de la tumeur [12].

### 1.7.3. Traitements systémiques

**1.7.3.1 La chimiothérapie:** c'est le traitement médical qui complète un traitement chirurgical. Son objectif est la diminution du risque de développement des cellules cancéreuses à distance. Le traitement par chimiothérapie repose sur la prise de médicaments anti-tumoraux qui vont s'attaquer aux cellules cancéreuses, en les détruisant ou en stoppant leur croissance [9].

**1.7.3.2. Thérapies ciblées:** les thérapies ciblées anticancéreuses sont des nouveaux traitements plus efficaces et avec une tolérance acceptable. Ces médicaments plus récents ouvrent une nouvelle voie thérapeutique en s'attaquant spécifiquement à la tumeur. Ils visent à bloquer la croissance et/ou la propagation des cellules tumorales en s'attaquant spécifiquement à certaines de leurs anomalies ou à leur microenvironnement [13].

**1.7.3.3. L'hormonothérapie:** l'hormonothérapie joue un rôle majeur dans la prévention des récurrences des cancers hormonosensibles. L'hormonothérapie est un traitement adjuvant du cancer du sein, qui complète le traitement chirurgical. C'est le traitement systématique le plus efficace et la technique utilisée notamment contre le cancer du sein. Elle a pour but de réduire le risque de métastases et diminue aussi le risque ultérieur de nouveau cancer du sein. L'hormonothérapie bloque la production ou l'action de certaines hormones, afin de ralentir ou de stopper la croissance des cellules cancéreuses [9].

## **I.2. Le rôle des œstrogènes dans le développement du cancer du sein**

Les œstrogènes sont des hormones naturellement sécrétées par le corps, et principalement par les ovaires durant le cycle menstruel. Les œstrogènes dérivent du cholestérol et sont au nombre de trois, l'œstrone (E1), l'œstradiol (E2) qui est le principal œstrogène, et l'œstriol (E3). Leur squelette comporte 17 carbones et se caractérise par un cycle phénolique dont la position hydroxylée est le carbone 3 (C3).

La production d'œstrogènes, par les ovaires, est le résultat d'un enchaînement de signaux. Les Œstrogènes agissent sur les seins en se liant à des récepteurs hormonaux présents à la surface de certaines cellules constituant les seins. Quand un cancer du sein se développe, les cellules qui deviennent cancéreuses peuvent conserver leurs récepteurs hormonaux et être donc stimulées dans leur croissance par les hormones sexuelles féminines. Quand un cancer du sein est hormonodépendant, on peut utiliser une hormonothérapie. Il apparaît donc que les œstrogènes, en particulier l'œstradiol, pourraient jouer un rôle dans le développement de cancer du sein [14].

### **I.2.1. Les modalités de l'hormonothérapie**

Il existe trois types d'hormonothérapie utilisés en traitement adjuvant :

#### **2.1.1. Les antiœstrogènes (le tamoxifène)**

L'une des méthodes d'hormonothérapie consiste à administrer des médicaments qui entrent en compétition avec les œstrogènes. Ces médicaments bloquent l'effet des œstrogènes sur les cellules cancéreuses hormonosensibles. L'antiœstrogène le plus fréquemment utilisé est le tamoxifène (Nolvadex®, Kessar®, Oncotam®, Tamofène®, Tamoxifène®), il a constitué le traitement de référence pour réduire le risque de récurrence du cancer du sein hormonodépendant après chirurgie. Mais un nouveau composé, le létrozole (Femara®), pourrait demain lui voler la vedette.

### 2.1.2. Les inhibiteurs de l'aromatase (IA) (antiaromatases)

Une autre méthode d'hormonothérapie consiste à administrer des médicaments qui entrent en compétition avec une substance qui synthétise les œstrogènes: l'aromatase. Ces médicaments sont utilisés pour bloquer la production d'œstrogènes dans différents tissus (graisse, foie, muscle, sein) après la ménopause. Les antiaromatases actuellement utilisées sont : l'anastrozole (Arimidex®), le létrozole (Fémara®) et l'exémestane (Aromasine®).

### 2.1.3. La suppression ovarienne

Le troisième type d'hormonothérapie consiste à bloquer la production des œstrogènes, les hormones produites par les ovaires. Cette technique consiste à supprimer par chirurgie, ou radiothérapie externe, les organes qui produisent les hormones (les ovaires et les glandes surrénales).

## I.3. L'Aromatase

L'aromatase est un complexe enzymatique essentiel, responsable de la synthèse des œstrogènes à partir d'androgènes par décarboxylation du C(19) et aromatisation du cycle A du stéroïde. L'aromatase comprend une forme spécifique de la protéine cytochrome P450 (P450arom est le produit du gène CYP19) et une flavoprotéine, une NADPH cytochrome P450 réductase, ubiquitaire [9].

### I.3.1. Classification des antiaromatases

Deux catégories d'inhibiteurs, type I et type II sont actuellement à notre disposition.

- **Les IA de type I; inhibiteurs stéroïdiens:** (Formestane de 2<sup>ème</sup> génération et l'Exémestane ou Aromasine® de 3<sup>ème</sup> génération). Ils bloquent de façon irréversible l'activité de l'aromatase.
- **Les IA de type II; inhibiteurs non stéroïdiens:** (L'Aminoglutéthimide 1<sup>ère</sup> génération, Létrozole (Femara®), Anastrozole (Arimidex®) de 3<sup>ème</sup> génération, agissent en interférant avec l'hydroxylation des hormones stéroïdiennes par liaison réversible à un atome d'azote du radical hème de l'aromatase [15].

### I.3.2. Les effets secondaires des antiaromatases

Les inhibiteurs de l'aromatase entraînent peu d'effets secondaires qui peuvent être les suivants: bouffées de chaleur, fatigue, sécheresse vaginale, douleurs articulaires (au niveau des poignets surtout) et très rarement, formation de caillots dans les vaisseaux sanguins, la diminution de la densité minérale osseuse, facteur de risque d'une ostéoporose (fragilité des os) [16].

## Partie 2: Molécules étudiées

### Introduction

Dans ce travail, nous nous sommes intéressés à trois molécules anticancéreuses: l'Aminoglutéthimide, le Formestane et l'Exémestane.

### I.4. Aminoglutéthimide, Formestane et Exémestane

#### I.4.1. L'Aminoglutéthimide

##### 4.1.1. Définition

L'Aminoglutéthimide est le premier inhibiteur de l'aromatase, il bloque également la stéroïdogénèse surrénalienne en inhibant la conversion enzymatique du cholestérol en pregnenolone.

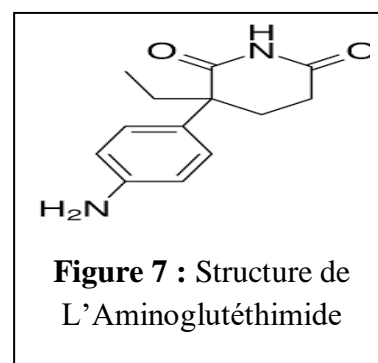
##### 4.1.2. Identification

**Nom chimique:** 3-Ethyl-3-(p-aminophényl)-2,6 dioxopiperidine

**Propriétés chimiques:** Formule brute :  $C_{13}H_{16}N_2O_2$

Masse Molaire : 232,278 g/mol

**4.1.3. Classe thérapeutique:** Cancérologie, Hématologie et thérapeutique endocrine.



##### 4.1.4. Utilisation thérapeutique

Cancer du sein métastaté hormonodépendant post-ménopausique, Hypercorticisme, Maladie de Cushing, Adénome et Carcinome surrénaliens, Syndrome de Cushing paranéoplasique.

#### I.4.2. Le Formestane

##### 4.2.1. Définition

C'est un médicament utilisé dans le traitement des récepteurs d'œstrogènes chez la femme ménopausée atteinte d'un cancer du sein. Le Formestane est souvent utilisé pour stopper la production d'œstrogène après la prise de stéroïde anabolisant ou de prohormone. Il agit aussi comme prohormone de la 4-hydroxytestostérone, un stéroïde à faible activité androgène, qui agit aussi comme inhibiteur d'aromatase doux.

##### 4.2.2. Identification

**Nom chimique:** 4-hydroxyandrost-4-ène-3,17-dione

**Propriétés chimiques:** Formule brute :  $C_{19}H_{26}O_3$

Masse Molaire : 302.407 g/mol

**4.2.3. Classe thérapeutique:** Cancérologie, Hématologie et thérapeutique endocrine.

#### 4.2.4. Utilisation thérapeutique

Le composé Formestane fut prescrit à titre de traitement du cancer du sein au stade avancé durant de nombreuses années. Dû à un profil toxicologique trop important relié à sa faible sélectivité, il fut remplacé par l'exémestane.

### I.4.3. L'Exémestane

#### 4.3.1. Définition

L'Exémestane est un médicament de la classe des inhibiteurs stéroïdiens irréversibles de l'aromatase, indiqué dans le traitement du cancer du sein à un stade avancé chez la femme ménopausée.

#### 4.3.2. Identification

**Nom chimique:** 6-méthylidèneandrostane-1,4-diène-3,17-dione

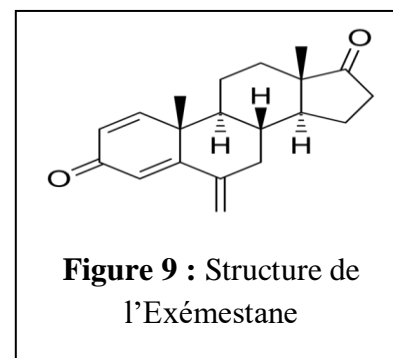
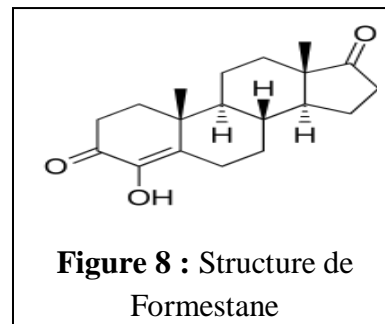
**Propriétés chimiques:** Formule brute :  $C_{20}H_{24}O_2$

Masse Molaire : 296,4034 g/mol

**4.3.3. Classe thérapeutique:** Cancérologie

#### 4.3.4. Utilisation thérapeutique

L'Exémestane est indiqué dans le traitement adjuvant du cancer du sein invasif à un stade précoce exprimant des récepteurs aux estrogènes, chez les femmes ménopausées, à la suite d'un traitement adjuvant initial d'une durée de 2 à 3 ans par antiestrogènes [17].





*CHAPITRE II :*  
*METHODOLOGIE*

## II.1. Introduction

La chimie théorique est devenue un partenaire indispensable de l'expérimentateur, elle a énormément progressé durant ces années surtout avec le développement de l'informatique et la mise au point des logiciels permettant d'effectuer des calculs compliqués, qui aboutissent aux propriétés physico-chimiques de la molécule concernée, en un temps optimal et sans avoir accès à l'expérience.

Dans ce chapitre, nous décrivons brièvement l'ensemble des principes de base de la chimie quantique. On se concentrera sur la résolution de l'équation de Schrödinger électronique. Pour cela, un exposé des méthodes de chimie quantique sera fait en passant au peigne fin les méthodes ab-initio. Au final, il serait nécessaire de savoir laquelle des méthodes ab-initio est la mieux adaptée à la description d'un système moléculaire.

## II.2. Equation de Schrödinger

### II.2.1. Formulation générale

En mécanique quantique, le traitement de tout système polyélectronique moléculaire, comportant  $n$  électrons et  $M$  noyaux, passe par la résolution de l'équation de Schrödinger relative aux états stationnaires. C'est l'équation fondamentale de la chimie théorique.

L'équation de Schrödinger est une équation aux dérivées partielles que l'on peut admettre comme postulat de la mécanique ondulatoire, tout comme la deuxième loi de Newton [18]. Elle s'écrit de la façon suivante :

$$\hat{H} \Psi = E \Psi \quad (1)$$

Où  $\hat{H}$  est l'opérateur hamiltonien décrivant les interactions entre les particules constituant le système étudié. C'est la somme de deux opérateurs : celui de l'énergie cinétique  $T$  et l'autre de l'énergie potentielle  $V$  :

$$\hat{H} = T + V \quad (2)$$

$E$  est l'énergie totale du système et  $\Psi$  la fonction d'onde décrivant l'état du système (fonction des coordonnées de toutes les particules, (noyau et électrons)).

Dans le cas d'un système moléculaire composé de  $n$  électrons de coordonnées ( $r$ ) en interaction avec  $M$  noyaux de coordonnées ( $R$ ), l'hamiltonien total du système est défini en unités atomiques par s'écrit :

$$\hat{H} = -\sum_{i=1}^N \frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{k=1}^M \frac{1}{2M_k} \nabla_k^2 - \sum_{i=1}^N \sum_{k=1}^M \frac{Z_k}{r_{ik}} + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N \frac{1}{r_{ij}} + \sum_{k=1}^M \sum_{l>k}^M \frac{Z_k \cdot Z_l}{R_{kl}} \quad (3)$$

$$\hat{H} = \hat{T}_E(r) + \hat{T}_N(R) + \hat{V}_{EE}(r) + \hat{V}_{NN}(R) + \hat{V}_{EN}(r, R) \quad (4)$$

$\Delta_i$  est l'opérateur Laplacien relatif à l'électron  $i$  et s'écrit :

$$\Delta_i = \frac{\partial^2}{\partial x_i^2} + \frac{\partial^2}{\partial y_i^2} + \frac{\partial^2}{\partial z_i^2} \quad (5)$$

$i$  et  $j$  indiquent les électrons,  $k$  et  $l$  indiquent les noyaux,  $M_k$  et  $Z_k$  sont respectivement la masse et la charge du noyau considéré,  $r_{ik}$ ,  $r_{ij}$  et  $R_{kl}$  sont respectivement les distances noyau/électron, électron /électron et noyau /noyau.

Dans cette expression, les termes  $\hat{T}_E$  et  $\hat{T}_N$  sont les opérateurs énergie cinétique des électrons et des noyaux respectivement s'exprimant tous deux sous la forme de sommes de contributions individuelles :

$$\hat{T}_E(r) = -\sum_{i=1}^N \frac{1}{2} \nabla_i^2 \quad \text{Opérateur énergie cinétique électronique.} \quad (6)$$

$$\hat{T}_N(r) = -\sum_{k=1}^M \frac{1}{2M_k} \nabla_k^2 \quad \text{Opérateur énergie cinétique des noyaux de masse } M_k. \quad (7)$$

$$\hat{V}_{EE}(r) = \sum_{i < j}^n \frac{1}{r_{ij}} \quad \text{Opérateur de répulsion électron-électron.} \quad (8)$$

$$\hat{V}_{NN}(R) = \sum_{K < L}^M \frac{Z_K Z_L}{r_{KL}} \quad \text{Opérateur de répulsion noyau-noyau.} \quad (9)$$

$$\hat{V}_{EN} = -\sum_{i=1}^n \sum_{K=1}^M \frac{Z_K}{r_{iK}} \quad \text{Opérateur d'attraction électron-noyau.} \quad (10)$$

$Z_K$  et  $Z_L$  représentent les charges du noyau ayant le classement  $K$  et  $L$  et les grandeurs  $r_{iK}$ ,  $r_{ij}$  et  $r_{KL}$  caractérisent respectivement la distance entre l'électron  $i$  et noyau  $K$ , distance entre les électrons  $i$  et  $j$  et la distance entre les deux noyaux  $K$  et  $L$ .

Donc, l'hamiltonien s'exprime comme suit :

$$\hat{H} = -\sum_{i=1}^n \frac{\Delta_i}{2} - \sum_K^M \frac{\Delta_K}{2M_K} + \sum_{i < j}^n \frac{1}{r_{ij}} + \sum_{K < L}^M \frac{Z_K Z_L}{r_{KL}} - \sum_{i=1}^n \sum_{K=1}^M \frac{Z_K}{r_{iK}} \quad (11)$$

La résolution de l'équation de Schrödinger polyélectronique étant très complexe, sa simplification en un système d'équations monoélectroniques est plus aisée à résoudre numériquement. Pour cela, il faut trouver des méthodes approchées et effectuer des simplifications en employant des approximations telles que l'approximation de Born-Oppenheimer (BO) et l'approximation orbitélaire (AO).

### II.2.2. Approximation de Born-Oppenheimer (BO)

Etudier un système moléculaire revient à résoudre l'équation de Schrödinger qui régit l'ensemble de ses électrons et de ses noyaux. Or la résolution de l'équation de Schrödinger pour un système moléculaire n'est pas aisée. Pour cela, on fera une première approximation dite de Born-Oppenheimer (BO).

Born et Oppenheimer [19] ont proposé de simplifier la résolution de l'équation (1) en séparant le mouvement des noyaux de celui des électrons. Autrement dit, c'est de séparer la partie électronique de la partie nucléaire dans la fonction d'onde  $\Psi$ . L'équation de Schrödinger peut ainsi être séparée en une partie nucléaire et une partie électronique.

En effet, Cette approximation est basée sur le fait que les électrons se déplacent beaucoup plus rapidement que les noyaux, ceci étant dû à la faible masse des électrons comparée à celle du noyau ( $M_p = 1836m_e$ ). Elle consiste à négliger les mouvements du proton, ainsi on peut négliger le terme  $\hat{T}_N(R)$  de l'énergie cinétique des noyaux.

La relation (4) devient :

$$\hat{H} = \hat{T}_E(r) + \hat{V}_{EE}(r) + \hat{V}_{NN}(R) + \hat{V}_{EN}(r, R) \quad (12)$$

Dans ce cas, la fonction d'onde totale d'une molécule  $\Psi(r, R)$  s'exprime sous forme de produit des fonctions électroniques  $\Psi_e(r, R)$  par des fonctions nucléaires  $\Psi_N(R)$ .

$$\Psi(r, R) = \Psi_e(r, R) \Psi_N(R) \quad (13)$$

Où  $\Psi(r, R)$  est la fonction d'onde totale à  $n$  électrons et  $N$  noyaux,  $\Psi_e(r)$  est la fonction électronique et  $\Psi_N(R)$  est la fonction d'onde nucléaire.  $R$  et  $r$  désignent respectivement l'ensemble des coordonnées nucléaires et électroniques.

Une fois l'approximation de Born - Oppenheimer établie, il reste à résoudre l'équation de Schrödinger électronique. La résolution de l'équation (1) se réduit à la résolution de cette dernière :

$$\hat{H}_e(r, R) \Psi_e(r, R) = \varepsilon(R) \Psi_e(r, R) \quad (14)$$

Avec :

$$\hat{H}_e = - \sum_{i=1}^n \frac{\Delta_i}{2} - \sum_{i=1}^n \sum_{K=1}^M \frac{Z_K}{r_{iK}} + \sum_{i < j}^n \frac{1}{r_{ij}} = \hat{T}_E(r) + \hat{V}_{EN}(r, R) + \hat{V}_{EE}(r) \quad (15)$$

$\hat{H}_e(r, R)$  représente l'hamiltonien électronique et  $\varepsilon(R)$  est l'énergie électronique.

Pour un système polyélectronique, l'équation de Schrödinger électronique ne peut être résolue exactement à cause du terme de la répulsion électronique  $\hat{V}_{EE}(r)$  qui dépend des coordonnées des deux électrons  $i$  et  $j$  et qui empêche la séparation des variables, ce qui nous conduit à effectuer des approximations qui portent sur la simplification de l'hamiltonien  $\hat{H}_e$  ou de la forme analytique de la fonction d'onde  $\Psi_e$ .

### II.2.3. Approximation orbitalaire (AO)

L'approximation orbitalaire, introduite par Hartree en 1928 [20], consiste à ne pas tenir compte de l'interaction électron-électron et à ne considérer donc que l'interaction entre électron et noyau. En d'autres termes, elle consiste à découpler les  $2n$  électrons en développant la fonction  $\Psi(1,2,\dots,2n)$  en un produit de  $2n$  fonctions mono électroniques.

Cette approximation consiste aussi à exprimer que la fonction d'onde électronique  $\Psi_e$  est une fonction des coordonnées de tous les électrons du système. Nous considérons le modèle simplifié, construit à partir de l'approximation ci-dessous :

$$\Psi = \phi_1(1) \cdot \phi_2(2) \cdot \phi_3(3) \dots \dots \dots \phi_{2n} \quad (16)$$

Où les fonctions d'ondes  $\phi_i$  sont les fonctions d'ondes associées à des électrons seuls.

Bien entendu, une telle approximation ne permet pas de décrire correctement le système étudié. Mais on cherche à conserver une approche « hydrogénoïde » du système polyélectronique afin d'en connaître exactement les solutions.

## II.3. Les méthodes de corrélation électroniques utilisées

### II.3.1. La théorie de la Fonctionnelle de la Densité non relativiste (DFT)

#### 3.1.1. Principe

La Théorie de la Fonctionnelle de la Densité ou DFT constitue actuellement l'une des méthodes les plus utilisées dans les calculs quantiques de la structure électronique et la prédiction des propriétés physico-chimiques des atomes, des molécules et même des solides aussi bien en physique de la matière condensée qu'en chimie quantique [21-22].

Dans le formalisme de la théorie de la fonctionnelle de la densité on exprime l'énergie en fonction de la densité électronique. Les premiers à avoir exprimé l'énergie en fonction de la densité furent Llewellyn Thomas et Enrico Fermi à la fin des années 1920. Le modèle de Thomas-Fermi, développé en 1927 a été le premier à utiliser la notion de densité électronique pour calculer l'énergie d'un atome. Cependant, ce n'est qu'avec les deux théorèmes d'Hohenberg et Kohn en 1964 [23] que la théorie de la fonctionnelle de la densité a vu le jour

sous sa forme moderne. L'idée de base de la DFT est que les moyennes des observables (notamment l'énergie) sont des fonctionnelles de la seule densité électronique (de l'état fondamental du système).

L'étude des propriétés électroniques d'un système moléculaire nécessite la prise en compte des effets de corrélation électronique. C'est pourquoi, au cours de ces trente dernières années, la Théorie de la Fonctionnelle de la Densité ou DFT (en anglais Density Functional Theory) a été considérablement développée pour l'étude des systèmes chimiques et s'est imposée comme une alternative performante aux méthodes Post HF. Initialement conçue et appliquée aux problèmes de l'état solide, plusieurs raisons ont contribué à sa popularité quant aux applications chimiques:

- Cette théorie inclut dans son formalisme une grande part de corrélation électronique.
- La méthode peut être appliquée à tout type de système : covalent, ionique ou métallique.
- Les ressources informatiques requises sont moins contraignantes que pour les calculs de type Post HF, rendant ainsi accessibles les études des systèmes moléculaires de plus grande taille.
- L'aspect mono déterminant permet une interprétation « chimique » de la fonction d'onde issue de ce type de formalisme.

Contrairement aux méthodes Hartree-Fock qui expriment l'énergie du système comme une fonctionnelle de sa fonction d'onde ( $\psi$ ), les méthodes DFT font apparaître l'énergie comme une fonctionnelle de la densité électronique ( $\rho$ ) du système [24].

### 3.1.2. Objectif

L'objectif principal de la DFT est de remplacer la fonction d'onde multiélectronique par la densité électronique en tant que quantité de base pour les calculs. Alors que la fonction d'onde multiélectronique globale du système possède  $3N$  dimensions (ou  $N$  est le nombre total de particules du système), la densité n'est définie que selon trois coordonnées d'espace, autrement dit ; est seulement fonction de trois variables. Le principe de la DFT consiste en une reformulation du problème quantique à  $N$  corps en un problème monocorps avec pour paramètre la densité électronique. L'idée centrale de la DFT est que la seule densité électronique de l'état fondamental du système qui détermine entièrement les valeurs moyennes des observables comme par exemple l'énergie.

### 3.1.3. Les fonctionnels hybrides

C'est la troisième génération des fonctionnelles d'échange et de corrélation dites hybrides ou bien de fonctionnelles H-GGA (*Hybrid-GGA functional*) introduites par Becke en 1993 [25]. L'utilisation de ce type de fonctionnelle permet une amélioration significative des résultats et est devenue depuis plusieurs années le choix le plus populaire dans le domaine de la chimie quantique.

#### - La fonctionnelle B3LYP :

La fonctionnelle la plus utilisée actuellement est incontestablement la fonctionnelle B3LYP, employé dans nos calculs, et définie de la façon suivante :

$$E_{XC}[\rho] = a E_X^{HF}[\rho] + b E_X^{LDA}[\rho] + c E_X^{NLD}[\rho] + d E_C^{LDA}[\rho] + e E_C^{NLD}[\rho] \quad (17)$$

Dans cette équation, les coefficients doivent satisfaire les conditions  $a + b = 1$  et  $d = e$ . Ces paramètres semi-empiriques ont été ajustés par Becke de façon à reproduire au mieux les énergies de liaison d'une série de molécules de référence.

La fonctionnelle B3LYP, qui signifie Becke-3 paramètres-Lee, Yang, Parr représentait ainsi 80% d'utilisation sur la période 1990-2006 [26], qui est la B3 de Becke améliorée par Stevens en 1994. La fonctionnelle BLYP indique qu'il s'agit d'un calcul DFT avec la fonctionnelle d'échange de Becke (*B88*) et la fonctionnelle de corrélation de Lee-Yang-Parr, (LYP). Elles donnent en particulier d'excellents résultats dans l'étude des complexes organométalliques de métaux de transition [27].

### 3.1.4. Le choix de la base

Théoriquement, pour obtenir l'énergie électronique exacte du système, la meilleure représentation des fonctions monoélectroniques, doit être développée sur une base complète (infinie) de  $\phi_r$ , dans ce cas nous aurions décrit correctement les OM. Mais dans la pratique, nous devons utiliser une base limitée d'OA. Le choix de cette base est déterminant pour obtenir des résultats ab initio fiables.

Nous distinguons deux types de bases habituellement utilisées dans un calcul ab initio:

- Celles formées par les orbitales de Slater.
- Celles formées par les orbitales gaussiennes.

### 3.1.5. Les fonctions de polarisation

C'est une extension de la base en incluant des OA de nombre quantique  $l$  plus élevé que celui qui est occupé dans l'état fondamental. Elles servent à décrire l'hybridation et la

polarisation du nuage électronique. L'inclusion des orbitales de polarisation est représentée par une étoile (\*) pour les atomes lourds et deux étoiles (\*\*) pour tous les atomes y compris l'atome d'hydrogène.

- **La base 6-31G\*\***

Dans nos calculs nous avons utilisé la base 6-31G\*\* pour effectuer un calcul moléculaire qui signifie que les électrons de cœur des atomes sont décrits à l'aide d'une combinaison linéaire de 6 gaussiennes, les électrons de valence par 2 fonctions, l'une combinaison linéaire de 3 gaussiennes et l'autre constituée d'une gaussienne, et que, de plus, il y a un jeu de fonctions de polarisation sur tous les atomes de la molécule [28].

### II.3.2. Méthode de Perturbation de Møller-Plesset d'ordre 6 (PM6)

La théorie de la perturbation de Møller-Plesset (MP) est une des nombreuses méthodes post-Hartree-Fock ab-initio en chimie quantique appliquée dans le cadre de la chimie numérique. Elle améliore la méthode de Hartree-Fock en y apportant les effets de corrélation électronique au moyen de la théorie de la perturbation de Rayleigh-Schrödinger (RS-PT) au deuxième (PM2), troisième (PM3) ou quatrième (PM4) ordre habituellement. L'idée principale de cette méthode a été publiée dès 1934[29].

La théorie de la perturbation Moller-Plesset d'ordre 6 (PM6) est une procédure systématique pour la détermination de l'énergie de corrélation électronique. Dans cette approche, l'hamiltonien du système polyélectronique s'écrit comme étant la somme de l'hamiltonien d'ordre zéro  $H_0$  et de l'opérateur de perturbations  $H_1$ :

$$\hat{H}_{exact} = \hat{H}^0 + \hat{H}^1 \quad (18)$$

Avec :

$$\hat{H}_{exact} = \hat{H}_{elec} = \sum_{\mu=1}^n \hat{h}^c(\mu) + \sum_{\mu < \nu}^n \frac{1}{r_{\mu\nu}} \quad (19)$$

Et:

$$\hat{H}^0 = \sum_{\mu}^n \hat{h}^c(\mu) + \sum_{\mu}^n \sum_{l=1}^m (2\hat{J}_l(\mu) - \hat{K}_l(\mu)) \quad (20)$$

Nous aurons alors:

$$\hat{H}^1 = \sum_{\mu < \nu}^n \frac{1}{r_{\mu\nu}} - \sum_{\mu}^n \sum_{l=1}^m (2\hat{J}_l(\mu) - \hat{K}_l(\mu)) \quad (21)$$

$\hat{J}_j$  et  $\hat{K}_j$  Sont les opérateurs de Coulomb et d'échange.

Au sorti de cet étude, il serait nécessaire de savoir laquelle des deux méthodes DFT et PM6 est la mieux adaptée à la description d'un système moléculaire.

## II.4. Étude de quelques descripteurs physico-chimiques

Les différents descripteurs physico-chimiques, tels que le potentiel chimique ( $\mu$ ), la dureté chimique ( $\eta$ ), l'électrophilie ( $\omega$ ), la mollesse ( $S$ ), ainsi les indices de Fukui ( $f^-$ ,  $f^+$ ,  $f^0$ ) ont été utilisés par de nombreux auteurs [30] afin de comprendre les différents aspects de la réactivité chimique et de les relier à la toxicité.

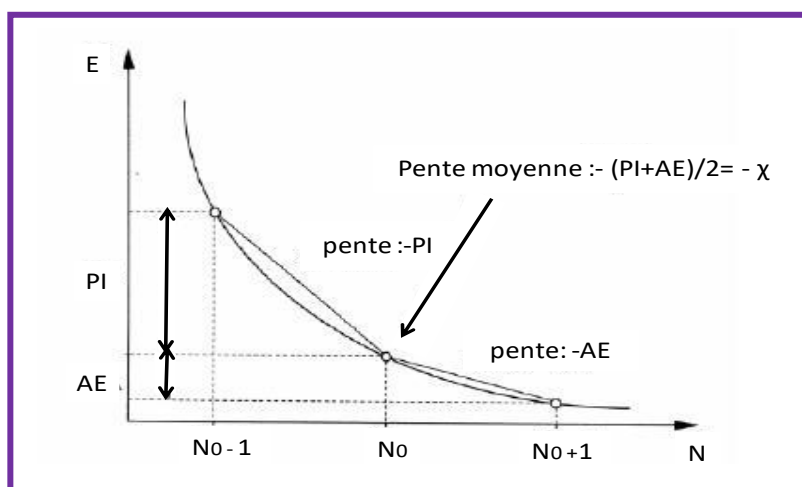
### II.4.1. Les descripteurs globaux

On peut classer les descripteurs de réactivité selon le degré de localités auxquels ils correspondent. Se sont des grandeurs indépendantes de l'espace. Ils prennent la même valeur en tout point du système auquel ils se rapportent. On les qualifie de descripteurs globaux. A ce titre ils peuvent permettre de décrire des concepts chimiques tels que la stabilité ou encore la réactivité globale d'une molécule. Il est important de comprendre le sens physique associé à chacun de ces descripteurs pour les utiliser à bon escient comme indicateurs de stabilité, réactivité ou sélectivité.

#### 4.1.1. Le potentiel chimique ( $\mu$ ) et l'électronégativité ( $\chi$ )

Le potentiel chimique ( $\mu$ ) et l'électronégativité ( $\chi$ ) représentent la tendance d'un atome ou d'une molécule à retenir ses électrons.

La figure 1 illustre la variation de l'énergie en fonction du nombre d'électrons du système donné :



**Figure 1:** Variation de l'énergie ( $E$ ) du système en fonction du nombre total d'électrons ( $N$ ).

D'après la figure 1, on peut déduire que la pente P1 du segment liant les points ( $N_0-1$ ) et  $N_0$  n'est autre que  $-PI$  par contre la pente P2 du segment liant les points  $N$  et ( $N_0+1$ ) n'est autre que  $-AE$ . Par conséquent, la pente moyenne au point  $N_0$  peut être approchée comme la valeur moyenne des deux pentes P1 et P2 :

$$pente = -\frac{PI+AE}{2} = \frac{-I-A}{2} \quad (22)$$

Cependant, la quantité  $-(PI+AE)/2$  n'est autre que l'électronégativité de Mulliken au signe près :

$$\chi = -(PI + AE) / 2 \quad (23)$$

Où  $PI$  est l'énergie nécessaire pour arracher un électron d'un système. C'est-à-dire l'énergie nécessaire pour passer de la molécule neutre ( $N$  électrons) au cation ( $N-1$  électrons) :

$$PI = E(N-1) - E(N) \quad (24)$$

Et  $AE$  est l'énergie gagnée par un système lorsqu'il capte un électron. C'est-à-dire le gain d'énergie qu'accompagne le passage d'un système neutre à un anion.

$$AE = E(N) - E(N+1) \quad (25)$$

Parr et collaborateurs [31] ont montré que la pente de la courbe dans la figure 1 est égale au Potentiel chimique électronique  $\mu$ .

$$Pente = \mu = \left(\frac{\partial E}{\partial N}\right)_{V(r)} \quad (26)$$

Cette propriété mesure la tendance des électrons à s'échapper d'une molécule. C'est une constante caractéristique de la molécule. Selon Parr, le multiplicateur de Lagrange qui dérive de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), qui peut être défini comme le potentiel chimique électronique  $\mu$ .

$$\mu = -\chi \quad (27)$$

Où  $\chi$  est l'électronégativité.

#### 4.1.2. Dureté chimique ( $\eta$ )

La dureté absolue exprime la résistance d'un système au changement de son nombre d'électrons. C'est la deuxième propriété qu'on peut tirer à partir de la figure 1 est définie comme la dureté chimique.

$$\eta = \left(\frac{\partial^2 E}{\partial N^2}\right)_{V(r)} = \left(\frac{\partial \mu}{\partial N}\right)_{V(r)} \quad (28)$$

En tenant compte de la définition que donne Koopmans à l'évaluation de l'énergie d'ionisation et de l'affinité électronique, dans les équations (27) et (28), on aura :

$$\eta = (\text{PI} - \text{AE}) / 2 \quad (29)$$

Donc la dureté chimique exprime la résistance au transfert de charge.

A partir de ces descripteurs globaux, des indices dérivés qui sont des indices d'électrophilie ont été élaborés.

#### 4.1.3. La mollesse chimique (S)

La mollesse (S) absolue d'un système est définie comme l'inverse de la dureté  $\eta$ :

$$S = \frac{1}{2 \eta} \quad (30)$$

#### 4.1.4. L'indice d'électrophilie ( $\omega$ )

L'indice d'électrophilie a été proposé au but de savoir combien un électrophile peut acquérir d'électrons, s'il est émergé dans une mer d'électrons libres [31].

C'est un descripteur chimique très utilisé dans diverses études de la réactivité moléculaire. On peut définir l'électrophilie d'un système moléculaire comme sa capacité à se lier fortement à un partenaire nucléophile par transfert d'électrons [32]. L'électrophilie  $\omega$  d'un système peut être définie par [33] :

$$\omega = \mu^2 / 2\eta \quad (31)$$

$\omega$  est appelé « indice global d'électrophilie ». Il s'agit d'une grandeur positive. Plus la valeur de  $\omega$  est élevée, plus le système est électrophile. Ce sont en réalité des études expérimentales menées par Maynard et al [34] qui ont conduit Parr et al [31] à penser que  $\omega$  pouvait être un bon indice d'électrophilie.

#### 4.1.5. L'indice de Nucléophilie (N)

C'est un indice qui est proposé dans le but de savoir combien un nucléophile peut donner des électrons s'il est émergé dans un endroit pauvre en électrons [35]. L'indice de nucléophilie ( $N_u$ ) empirique (relatif) est défini comme suit [36] :

$$N = E_{\text{HOMO}}(\text{Nucléophile}) - E_{\text{HOMO}}(\text{TCE}) \quad (32)$$

Avec :

$E_{\text{HOMO (TCE)}}$  : c'est l'énergie de la HOMO de tétracyanoéthylène la plus faible qui est prise comme une référence pour le calcul de la nucléophilie de chaque système.

## II.4.2. Les descripteurs locaux

Toutes les propriétés précédentes caractérisent le système moléculaire à l'état isolé. Cependant, les chimistes s'intéressent surtout aux interactions entre molécules, c'est à dire à la réactivité chimique. Pour déterminer les sites réactifs d'une molécule lors de l'approche d'un agent électrophile, nucléophiles ou radicalaires, les chimistes utilisent les charges nettes pour favoriser une interaction par rapport à une autre.

Dans ce qui suit, nous présentons succinctement le fondement théorique des principaux indices locaux utilisés actuellement pour la prédiction des sites réactifs d'une molécule, en l'occurrence : les indices de Fukui.

### 4.2.1. Fonction de Fukui

La fonction de Fukui  $f_k$  correspondant au site  $k$  d'une molécule, est définie comme la première dérivée de la densité électronique  $\rho(r)$  d'un système par rapport au nombre d'électrons  $N$  à un potentiel externe  $v(r)$  constant [31] :

$$f_k = \left[ \frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right]_{v(r)} = \left[ \frac{\delta \mu}{\delta v(r)} \right]_N \quad (33)$$

Pour les molécules isolées à la température zéro, la fonction de Fukui est mal définie en raison de la discontinuité de la dérivée [36]. Pour résoudre cette difficulté, des fonctions de Fukui positive et négative sont définies à l'aide des dérivés séparés à gauche et à droite :

$$f_r^+ = \left[ \frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right]_{v(r)}^+ = \lim_{\varepsilon \rightarrow 0^+} \frac{\rho_{N+\varepsilon}(r) - \rho_N(r)}{\varepsilon} \quad (34)$$

$$f_r^- = \left[ \frac{\partial \rho(r)}{\partial N} \right]_{v(r)}^- = \lim_{\varepsilon \rightarrow 0^+} \frac{\rho_N(r) - \rho_{N-\varepsilon}(r)}{\varepsilon} \quad (35)$$

- Quand une molécule accepte des électrons, les électrons tendent à aller au site qui possède la plus grande valeur de  $f^+$  parce que c'est à ce site que la molécule peut stabiliser les électrons additionnels. Par conséquent une molécule est susceptible de subir l'attaque nucléophile à ce site.

- De même, une molécule est susceptible de subir l'attaque électrophile au site possédant la plus grande valeur de  $f^-$ , car c'est la région où le déplacement d'électron déstabilise moins la molécule.

Dans la théorie DFT, les fonctions de Fukui présentent la clé de l'étude de la régiosélectivité pour les réactions contrôlées par le transfert de charges

#### 4.2.2. Indices de Fukui (indices locaux)

La forme condensée des fonctions de Fukui dans une molécule avec N électrons a été proposée par Yang et Mortier [37]:

$$f^+_k = [q_k(N+1) - q_k(N)] \quad \text{pour une attaque nucléophile} \quad (36)$$

$$f^-_k = [q_k(N) - q_k(N-1)] \quad \text{pour une attaque électrophile} \quad (37)$$


$$f^0_k = [q_k(N+1) - q_k(N-1)]/2 \quad \text{pour une attaque radicalaire} \quad (38)$$

$q_k(N)$  : Population électronique de l'atome k dans la molécule neutre

$q_k(N+1)$  : Population électronique de l'atome k dans la molécule anionique

$q_k(N-1)$  : Population électronique de l'atome k dans la molécule cationique

Parr et Yang [38,31] ont montré pour les réactions contrôlées par les OMF, qu'une grande valeur de l'indice de Fukui signifie une grande réactivité du site. C'est-à-dire ; une valeur élevée de  $f^+_k$  indique que l'atome k présente un caractère électrophile prêt à une attaque nucléophile sur son site, par ailleurs une valeur élevée de  $f^-_k$  signifie que le site de l'atome k présente un caractère nucléophile qui est disponible pour une attaque électrophile, et une valeur élevée de  $f^0_k$  indique que l'atome k est prêt à une attaque radicalaire sur son site.



*CHAPITRE III :*  
*RESULTATS*  
*ET*  
*DISCUSSION*

### III.1. Introduction

Dans le cadre de ce travail, nous nous sommes intéressés à l'étude théorique de la structure et de la réactivité de molécules anticancéreuses : l'Aminoglutéthimide, le Formestane et l'Exémestane.

Une optimisation complète de géométrie a été faite pour chaque structure, au moyen de deux méthodes différentes PM6 et DFT avec la fonctionnelle B3LYP et la base 6-31G\*\*, afin de comparer les résultats obtenus. Un calcul de fréquences de modes normaux de vibration a été effectué pour chaque molécule pour déterminer les états stationnaires.

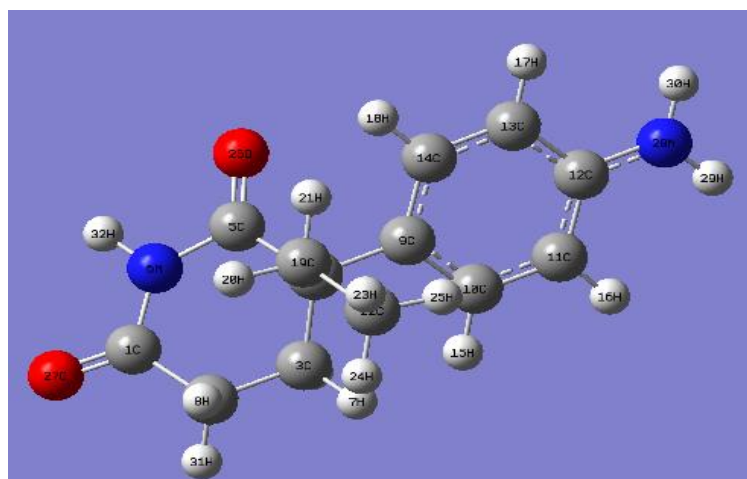
Les paramètres structuraux (distances, angles), énergétique (énergie de liaisons, écart HOMO/LUMO), spectraux (IR, RMN, UV) et électroniques (charges NBO) ont été déterminés, ainsi que les indices de réactivité.

Tous les calculs ont été effectués au moyen du logiciel Gaussian 09. Les structures optimisées ont été visualisées à l'aide du programme Gaussview (version graphique du Gaussian 09).

### III.2. Résultats et discussion

#### III.2.1. Etude de l'Aminoglutéthimide

L'optimisation de la structure dans les deux méthodes conduit à des géométries très cohérentes. Nous présentons la structure de l'Aminoglutéthimide optimisée en DFT/B3LYP/6-31G\*\* et donnée dans la figure 1.



L'analyse du tableau 1 montre que les distances obtenues par les deux méthodes utilisées sont comparables. En effet, les distances C-C varient entre 1.389 et 1.555 Å en méthode PM6, et de 1.388 à 1.574 Å en méthode DFT. Les distances C-N varient de 1.412 à 1.422 Å et de 1.371 à 1.397 Å, en méthodes PM6 et DFT, respectivement. Les liaisons C-H appartiennent à l'intervalle [1.086-1.113] Å, en méthode PM6 et à l'intervalle [1.080-1.097] Å en utilisant la méthode DFT. Les liaisons N-H appartiennent à l'intervalle [1.008-1.031] Å, en méthode PM6 et à l'intervalle [1.012-1.021] Å en méthode DFT et les liaisons C-O varient dans les intervalles [1.212-1.212] Å et [1.235-1.238] Å, en méthodes PM6 et DFT, respectivement.

Les deux méthodes donnent des valeurs d'angles cohérentes et les valeurs des angles dièdres montrent que la molécule n'est pas plane.

**Tableau 1:** Paramètres structuraux de l'Aminoglutéthimide calculés en DFT/B3LYP/6-31G\*\*.

Distances interatomiques (Å)								
Distances	PM6	B3LYP	Distances	PM6	B3LYP	Distances	PM6	B3LYP
<b>C1-C2</b>	1,506	1,513	<b>C10-C11</b>	1,394	1,393	<b>C4-C19</b>	1,555	1,574
<b>C1-N6</b>	1,422	1,397	<b>C11-H16</b>	1,086	1,084	<b>C5-O26</b>	1,213	1,237
<b>C2-C3</b>	1,525	1,534	<b>C11-C12</b>	1,409	1,41	<b>N6-H32</b>	1,032	1,021
<b>C1-O27</b>	1,212	1,235	<b>C12-C13</b>	1,412	1,414	<b>C9-C10</b>	1,402	1,403
<b>C2-H8</b>	1,113	1,097	<b>C12-N28</b>	1,413	1,371	<b>C9-C14</b>	1,409	1,408
<b>C2-H31</b>	1,112	1,093	<b>C13-C14</b>	1,389	1,388	<b>C10-H15</b>	1,09	1,082
<b>C3-C4</b>	1,545	1,548	<b>C13-H17</b>	1,086	1,084	<b>C19-H21</b>	1,111	1,094
<b>C3-H7</b>	1,11	1,092	<b>C14-H18</b>	1,095	1,08	<b>C19-C22</b>	1,523	1,54
<b>C3-H33</b>	1,11	1,095	<b>N28-H29</b>	1,009	1,012	<b>C22-H23</b>	1,096	1,095
<b>C4-C5</b>	1,548	1,537	<b>N28-H30</b>	1,009	1,012	<b>C22-H24</b>	1,095	1,094
<b>C4-C9</b>	1,522	1,574	<b>C19-H20</b>	1,107	1,096	<b>C22-H25</b>	1,099	1,094
Angles de valence en Degré (°)								
Angles	PM6	B3LYP	Angles	PM6	B3LYP			
<b>C2-C1-N6</b>	116,068	114,735	<b>C1-C2-C3</b>	112,294	111,979			
<b>C2-C1-O27</b>	125,235	124,657	<b>C2-C3-C4</b>	113,245	112,459			
<b>C1-C2-H8</b>	108,853	108,088	<b>C4-C3-H33</b>	109,35	108,957			
<b>H8-C2-H31</b>	104,842	107,27	<b>C3-C4-C9</b>	111,604	112,069			
<b>C3-C4-C9</b>	111,604	112,069	<b>C4-C9-C10</b>	122,23	122,529			
<b>C9-C10-H15</b>	120,937	120,415	<b>H20-C19-H22</b>	109,803	109,918			

Angles dièdres en degré ( $^{\circ}$ )		
Angles	PM6	B3LYP
N6-C1-C2-H8	95.246	96.138
O27-C1-C2-C3	152.995	154.841
O27-C1-C2-H31	30.225	32.458
O27-C1-N6-C5	179.881	179.842
H7-C3-C4-C9	64.133	60.983
C5-C4-C19-H20	58.755	-63.604

En comparant les valeurs obtenues par les deux méthodes DFT et PM6 on conclue que la DFT est la meilleure.

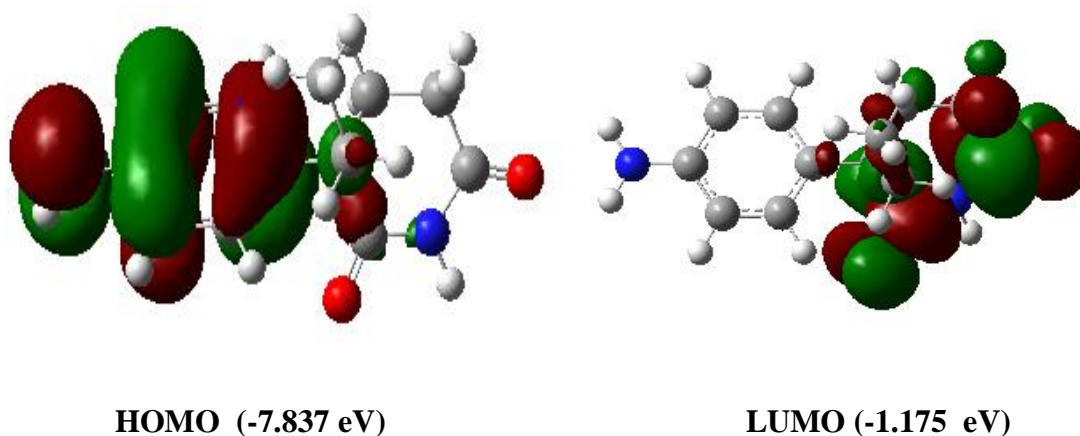
### 2.1.2. Paramètres énergétiques

#### - Orbitales Moléculaire Frontières

La connaissance des orbitales moléculaires frontières (OMF) d'une molécule permet de connaitre sa structure électronique et de prévoir sa géométrie, ainsi que la compréhension de la réactivité chimique. Les orbitales moléculaires frontières (OMF) sont:

- 1- L'orbitale **HOMO** qui est la plus haute orbitale moléculaire occupée.
- 2- L'orbitale **LUMO** qui est la plus basse orbitale moléculaire non occupée.

Ces deux orbitales jouent un rôle particulier dans les mécanismes réactionnels. Nous représentons dans la figure 2 les orbitales moléculaires frontières de l'Aminoglutéthimide.



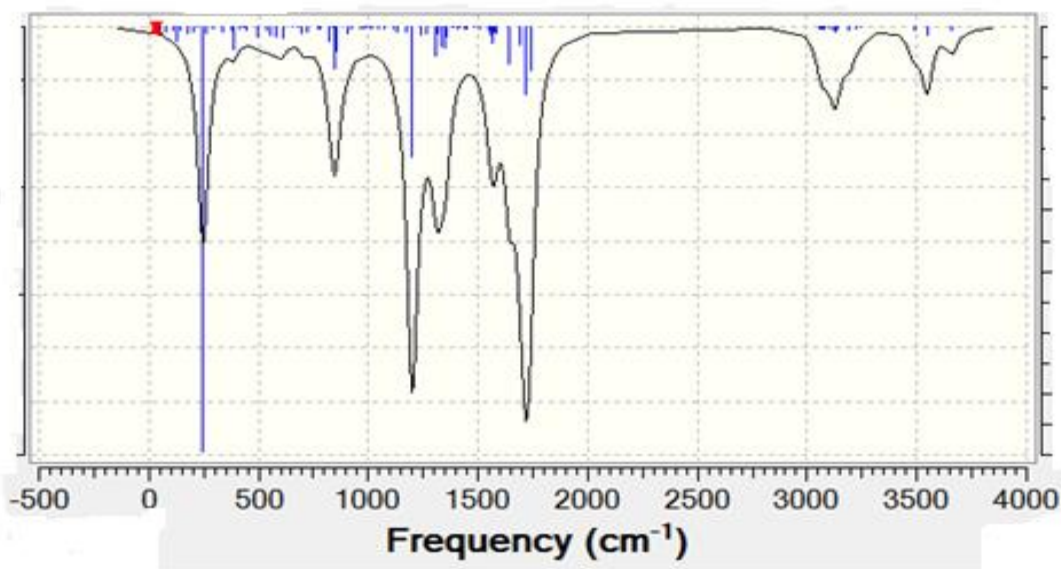
**Figure 2:** Les orbitales moléculaires frontières HOMO et LUMO de l'Aminoglutéthimide.

L'examen de la figure 2 montre que la HOMO est principalement localisée sur le ligand aminophényl, tandis que la LUMO est localisée sur le dioxopiperidine. Nous trouvons un écart HOMO/LUMO significatif de 6.662 eV.

### 2.1.3. Paramètres spectraux

#### a. Spectre infrarouge IR théorique

Les pics de fréquences des modes normaux de vibrations les plus intenses sont visualisés à l'aide du programme Gaussview. Les groupes fonctionnels présents dans la molécule correspondent aux fréquences auxquelles l'absorption est observée. La figure 3 donne le spectre Infrarouge théorique de l'Aminoglutéthimide.



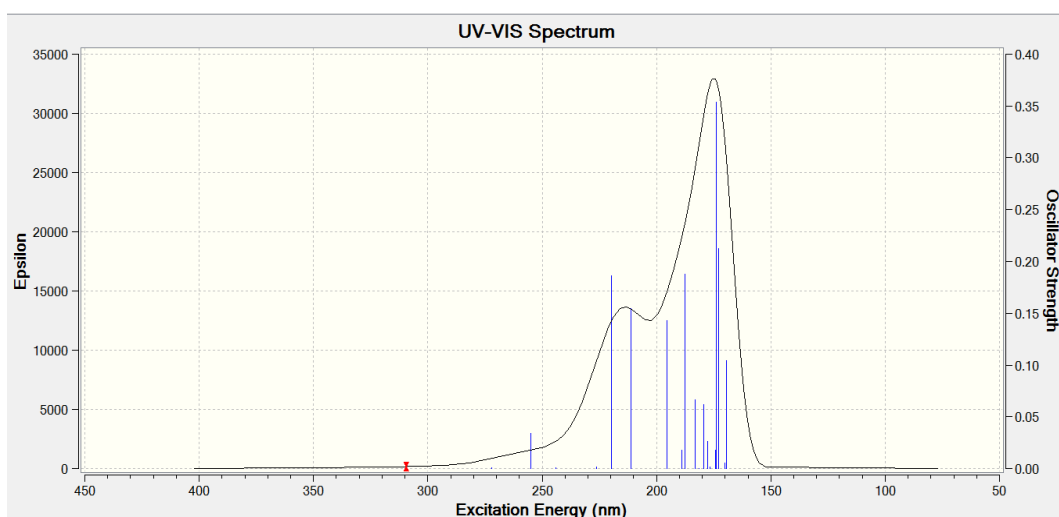
**Figure 3:** Spectre IR théorique de l'Aminoglutéthimide.

D'après la figure, nous signalons :

- Les bandes des vibrations d'élongation des groupements C-N, N-H vers  $1200\text{ cm}^{-1}$  et  $3500\text{ cm}^{-1}$ .
- Les modes d'élongation symétrique et asymétrique du C-H aromatique ont été observés à  $3057\text{-}3387\text{ cm}^{-1}$ .
- Les vibrations d'élongation C=O aromatique sont apparues dans l'intervalle  $[1715\text{-}1737]\text{ cm}^{-1}$ .
- Les vibrations d'élongation des liaisons C=C aromatique se situent entre  $1508$  et  $1586\text{ cm}^{-1}$ .

#### b. Spectre d'absorption UV-vis

Le spectre d'absorption théorique est déterminé en TD-SCF DFT/B3LYP/6-31G\*\*, et représenté dans la figure 4. Nous rassemblons également, dans le tableau 2, les valeurs des transitions obtenues correspondant aux 20 premiers états excités.



**Figure 4:** Spectre UV-vis théorique de l'Aminoglutéthimide obtenu en DFT/B3LYP/6-31G\*\*.

**Tableau 2:** Longueurs d'ondes et transitions relatifs aux 20 excitations de l'Aminoglutéthimide.

Etats excités	Transitions	$\lambda$ (nm)	f
1	HOMO→LUMO	309.6	0.0004
2	HOMO-3→LUMO+3	271.9	0.0009
	HOMO-2→LUMO		
	HOMO-1→LUMO		
3	HOMO-2→LUMO+2	254.8	0.0342
	HOMO→LUMO+1		
4	HOMO-3→LUMO	243.9	0.0004
	HOMO-2→LUMO		
	HOMO-2→LUMO+3		
5	HOMO-2→LUMO	226.0	0.0013
	HOMO-1→LUMO		
6	HOMO-1→LUMO+1	219.7	0.1858
	HOMO→LUMO+2		
	HOMO→LUMO+3		
7	HOMO-1→LUMO+3	211.3	0.1548
	HOMO→LUMO+2		
	HOMO→LUMO+3		
8	HOMO-3→LUMO+1	195.4	0.1431
	HOMO-2→LUMO+1		
	HOMO-1→LUMO+1		
9	HOMO-2→LUMO+2	189.0	0.0176
	HOMO-1→LUMO+2		
10	HOMO-4→LUMO	187.7	0.1880
	HOMO-2→LUMO+2		
11	HOMO-2→LUMO+3	183.1	0.0662
	HOMO-1→LUMO+2		
	HOMO-1→LUMO+3		
12	HOMO→LUMO+4	183.1	0.0662

	HOMO→LUMO+5		
13	HOMO-2→LUMO+2	179.5	0.0615
	HOMO-1→LUMO+3		
14	HOMO-5→LUMO	177.6	0.0262
	HOMO-2→LUMO+3		
15	HOMO-3→LUMO+1	176.7	0.0018
	HOMO-2→LUMO+1		
16	HOMO-4→LUMO+1	174.2	0.0174
17	HOMO-3→LUMO+2	173.9	0.3537
	HOMO-1→LUMO+1		
18	HOMO-3→LUMO+2	172.9	0.2125
	HOMO-2→LUMO+2		
19	HOMO-2→LUMO+3	170.2	0.0057
	HOMO→LUMO+4		
20	HOMO-1→LUMO+3	169.5	0.1041
	HOMO→LUMO+4		

Les résultats du Tableau 2 montrent que la longueur d'onde la plus importante ( $\lambda_{\max}$ ) est égale à 309.6 nm due à la transition HOMO→LUMO avec une contribution de (98.7 %) et qui correspond à la force d'oscillateur (0.0004).

#### 2.1.4. Réactivité chimique

##### a. Réactivité globale (indices globaux)

Pour étudier la réactivité chimique du système complexe optimisé, nous avons calculé les paramètres suivants: le potentiel d'ionisation (I), l'affinité électronique (A), le potentiel chimique électronique ( $\mu$ ) et la dureté absolue ( $\eta$ ), ainsi que la mollesse globale (S) [39] et l'électrophilicité globale ( $\omega$ ). Le potentiel chimique électronique ( $\mu$ ) est défini par Parr [31].

$$\mu = -\frac{1}{2}(I + A) = -\chi \quad (1)$$

Où  $\chi$  est l'électronégativité.

La dureté globale est définie par :

$$\eta = \frac{1}{2}(I - A) \quad (2)$$

La mollesse globale S est obtenue à partir de :

$$S = \frac{1}{2\eta} \quad (3)$$

L'électrophilicité globale ( $\omega$ ) mesure l'affinité des composés donnée par Parr et al [40], calculée par :

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (4)$$

L'indice du nucléophilie [41] est égal au négatif du potentiel d'ionisation :

$$\text{Nu} = -I \quad (5)$$

Un bon nucléophile (Nu) se caractérise par une valeur élevée, tandis qu'une faible valeur de l'indice de nucléophilie caractérise un bon électrophile (E).

Les indices globaux de réactivité calculés pour la molécule étudiée sont donnés dans le tableau 3:

**Tableau 3:** Indices globaux de réactivité de l'Aminoglutéthimide calculés en DFT/B3LYP/6-31G\*\*.

Molécule	$\mu$	$\chi$	$\eta$	S	$\omega$
Aminoglutéthimide	0.093	0.006	-0.099	-5.05	-0.043

### b. Réactivité locale (indices locaux)

- Les indices de Fukui

L'étude de la réactivité chimique fait appel aux indices de Fukui (indices locaux) qui sont calculés à l'aide des charges NBO.

**Tableau 4:** Les indices de Fukui ( $f^-$ ,  $f^+$ ,  $f^0$ ) de l'Aminoglutéthimide calculés en DFT/B3LYP/6-31G\*\*.

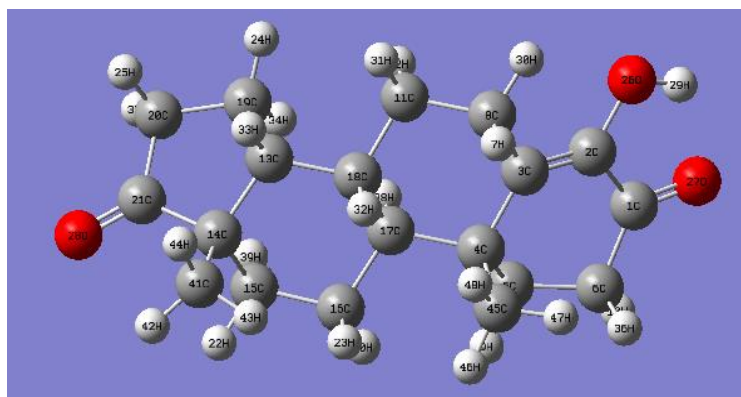
Atome	q neutre	q cation	q anion	$f^-$	$f^+$	$f^0$
C1	0,662	0,663	0,497	0,001	<b>0,165</b>	0,0005
C2	-0,567	-0,568	-0,553	-0,001	-0,014	-0,0005
C3	-0,469	-0,476	-0,459	-0,007	-0,01	-0,0035
C4	-0,157	-0,175	-0,135	-0,018	-0,022	-0,009
C5	0,685	0,685	0,49	0	<b>0,195</b>	0
N6	-0,679	-0,675	-0,57	0,004	-0,109	0,002
H7	0,263	0,27	0,235	0,007	0,028	0,0035
H8	0,276	0,2	0,23	-0,076	0,046	-0,038
C9	-0,092	0,085	-0,081	<b>0,177</b>	-0,011	<b>0,0885</b>
C10	-0,229	-0,22	-0,237	0,009	0,008	0,0045
C11	-0,311	-0,188	-0,337	<b>0,123</b>	0,026	<b>0,0615</b>
C12	0,17	0,197	0,138	0,027	0,032	0,0135
C13	-0,309	-0,201	-0,318	<b>0,108</b>	0,009	0,054
C14	-0,216	-0,2	-0,259	0,016	0,043	0,008
H15	0,245	0,279	0,238	0,034	0,007	0,017
H16	0,244	0,282	0,235	0,038	0,009	0,019
H17	0,244	0,281	0,234	0,037	0,01	0,0185
H18	0,251	0,283	0,249	0,032	0,002	0,016
C19	-0,447	-0,448	-0,451	-0,001	0,004	-0,0005
H20	0,24	0,257	0,23	0,017	0,01	0,0085

H21	0,249	0,256	0,234	0,007	0,015	0,0035
C22	-0,687	-0,691	-0,686	-0,004	-0,001	-0,002
H23	0,242	0,252	0,228	0,01	0,014	0,005
H24	0,23	0,237	0,222	0,007	0,008	0,0035
H25	0,239	0,239	0,232	0	0,007	0
O26	-0,538	-0,527	-0,666	0,011	<b>0,128</b>	0,0055
O27	-0,539	-0,529	-0,663	0,01	<b>0,124</b>	0,005
N28	-0,801	-0,561	-0,821	<b>0,24</b>	0,02	<b>0,12</b>
H29	0,412	0,46	0,391	0,048	0,021	0,024
H30	0,412	0,461	0,391	0,049	0,021	0,0245
H31	0,281	0,288	0,245	0,007	0,036	0,0035
H32	0,438	0,447	0,397	0,009	0,041	0,0045
H33	0,257	0,265	0,238	0,008	0,019	0,004

L'examen du tableau 4 montre que les quatre valeurs élevées de  $f^+$  correspondent aux atomes C<sub>1</sub>, C<sub>5</sub>, O<sub>26</sub> et O<sub>27</sub>, présentant un caractère électrophile, prêt à une attaque nucléophile sur ces sites. Par ailleurs, les quatre valeurs élevées de  $f^-$  correspondent aux atomes C<sub>9</sub>, C<sub>11</sub>, C<sub>13</sub> et N<sub>28</sub> présentant un caractère nucléophile et une disponibilité pour une attaque électrophile, ainsi que les trois valeurs élevées de  $f^0$  correspondent aux atomes C<sub>9</sub>, C<sub>11</sub> et N<sub>28</sub> qui présentent une haute disponibilité pour une attaque radicalaire.

### III.2.2. Etude du Formestane

La géométrie du Formestane optimisée en DFT/B3LYP/6-31G\*\* est représentée dans la figure 5.



**Figure 5:** Structure du Formestane optimisée en DFT/B3LYP/6-31G\*\* .

#### 2.2.1. Les paramètres structuraux

Les paramètres structuraux du Formestane déterminés théoriquement aux niveaux PM6 et DFT/B3LYP/6-31G\*\* sont reportés dans le tableau 5.

D'après ce tableau, nous remarquons que :

- Les distances C-C varient entre [1.350-1.557] Å, en utilisant la méthode PM6 et [1.347-1.562] Å, en utilisant la méthode DFT.
- Les liaisons C-H varient dans l'intervalle [1,094-1,119] Å, en méthode PM6 et entre [1,092-1,100] Å, au moyen de la méthode DFT.
- Les liaisons C-O sont comprises entre 1,204 et 1,381 Å, avec la méthode PM6 et entre 1,232 et 1,1391 Å en DFT.

Nous notons que les deux méthodes utilisées fournissent des valeurs d'angles C-C-C et C-C-O au voisinage de 112 ° et de 120 °, respectivement.

**Tableau 5:** Paramètres structuraux du Formestane calculés en DFT/B3LYP/6-31G\*\* et PM6.

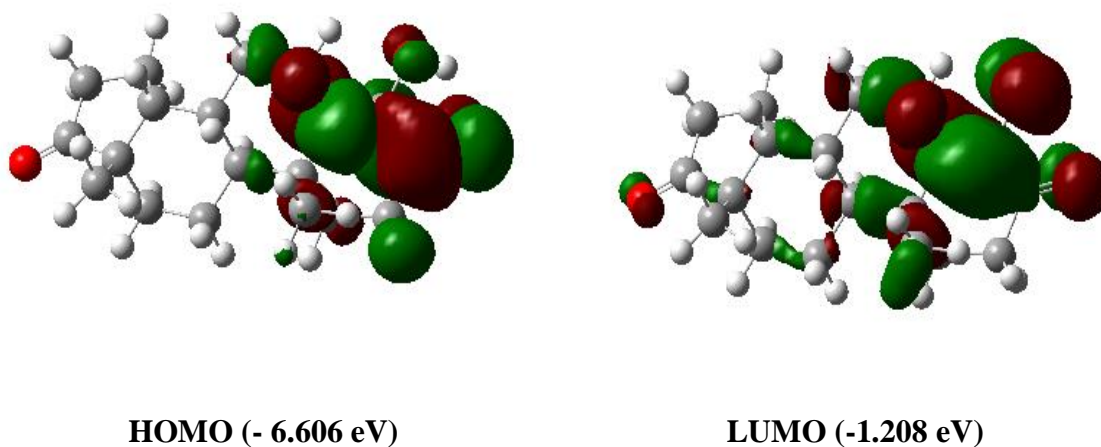
Distances interatomiques (Å)					
Distances	PM6	B3LYP	Distances	PM6	B3LYB
C1-C2	1,492	1,470	C8-H30	1,114	1,092
C1-C6	1,504	1,504	C17-C16	1,540	1,548
C2-C3	1,350	1,347	C16-C15	1,529	1,541
C3-C4	1,524	1,527	C15-C14	1,543	1,561
C4-C5	1,556	1,556	C14-C13	1,557	1,549
C5-C6	1,527	1,540	C13-C18	1,542	1,550
C1-O27	1,214	1,253	C13-H33	1,119	1,100
C6-H10	1,110	1,094	C15-H39	1,108	1,097
C5-H37	1,109	1,097	C15-H22	1,08	1,096
C5-H9	1,107	1,093	C16-H40	1,106	1,095
C6-H36	1,112	1,099	C16-H23	1,107	1,095
C2-O26	1,381	1,391	C13-C19	1,548	1,562
C26-H29	1,004	1,008	C19-C20	1,534	1,546
C3-C8	1,498	1,509	C20-C21	1,517	1,536
C8-C11	1,529	1,543	C14-C41	1,550	1,536
C11-C18	1,539	1,542	C8-H7	1,111	1,100
C18-C17	1,545	1,550	C41-H44	1,095	1,096
C17-C4	1,565	1,579	C41-H43	1,095	1,093
C4-C45	1,539	1,556	C41-H42	1,099	1,095
C45-H48	1,096	1,094	C13-H33	1,119	1,100
C45-H47	1,095	1,094	C19-H24	1,101	1,091
C45-H46	1,094	1,094	C19-H34	1,104	1,094
C17-H38	1,118	1,099	C20-H25	1,106	1,098
C18-C32	1,120	1,099	C20-H35	1,104	1,094
C17-C18	1,545	1,550	C21-O28	1,204	1,232
C11-H31	1,06	1,097			
<b>Angles (°)</b>					
	<b>PM6</b>		<b>B3LYP « 6-31G**»</b>		
C2-C1-C6	115,865		116,889		

C6-C1-O27	124,02	125,007
C2-C1-O27	120,091	117,994
C14-C15-C16	112,225	111,808
C13-C14-C21	103,208	103,523
H42-C41-H44	106,734	108,403
C4-C45-H47	111,444	110,083
H42-C41-H43	107,721	109,098
C17-C18-H32	106,857	107,952
C1-C2-O26	115,59	112,763
C3-C2-O26	119,07	122,953
C4-C5-C6	113,778	113,324
C6-C1-C2-O26	174,94	174,531
C2-C1-C6-C5	30,428	31,892
C2-C1-C6-H10	153,59	154,84
C4-C5-C6-H36	67,036	63,853
C45-C4-C17-C18	71,079	72,006
H7-C8-C11-H31	53,628	56,62

### 2.2.2. Paramètres énergétiques

#### - Orbitales Moléculaire Frontières

Dans la figure 6 nous présentons les OMF du Formestane obtenues en DFT/B3LYP/6-31G\*\*.



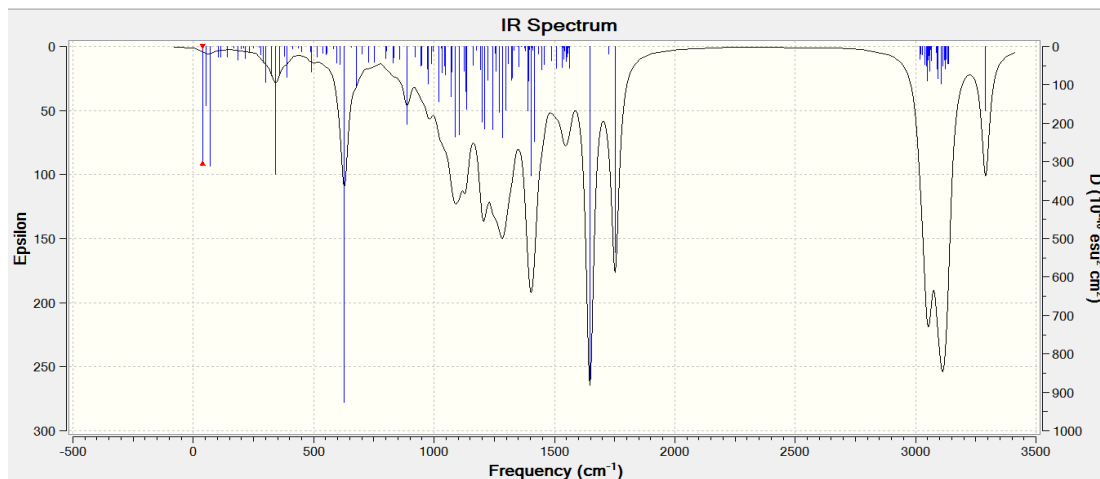
**Figure 6:** Les orbitales moléculaires frontières HOMO et LUMO du Formestane obtenues en DFT/B3LYP/6-31G\*\*.

Nous remarquons que la HOMO et la LUMO sont entièrement localisés sur les deux cycles benzéniques. Le Formestane présente un bon écart HOMO/LUMO, qui est de 4.99 eV.

### 2.2.3. Paramètres spectraux

#### a. Spectre Infrarouge IR

Le spectre infrarouge DFT du Formestane est donné dans la figure 7. Il permet d'observer les interactions des différents modes vibrationnels.



**Figure 7:** Spectre IR du Formestane calculé en DFT/B3LYP/6-31G\*\*.

L'interprétation de ce spectre montre :

- Des vibrations d'élongation des liaisons C-H aromatiques entre 3030-3080  $\text{cm}^{-1}$ .
- Des vibrations d'élongation des liaisons C=O aromatiques entre 1647 et 1752  $\text{cm}^{-1}$ .
- Des vibrations d'élongation des liaisons C-O entre 1125-1200  $\text{cm}^{-1}$ .
- Une vibration d'élongation des liaisons O-H associé à 3290  $\text{cm}^{-1}$ .
- Une vibration d'élongation des liaisons C=C, appartenant à l'intervalle [1450-1500]  $\text{cm}^{-1}$ .

#### b. Spectre d'absorption UV-vis

Les valeurs obtenues en DFT/B3LYP/6-31G\*\*, correspondant aux transitions allant de l'état fondamental S0 vers les 20 états excités, sont rassemblées dans le tableau 6. Le spectre d'absorption a été déterminé au niveau TD-SCF DFT/B3LYP/6-31G\*\*.

**Tableau 6:** Longueurs d'ondes et transitions relatifs aux 20 excitations du Formestane.

Etat excité	Transition	Contribution(%)	$\lambda$ (nm)	f
1	HOMO-2→LUMO	97.03	310.57	0.0006
2	HOMO-1→LUMO+1	96.20	302.97	0.0001
3	HOMO→LUMO	96.63	296.65	0.01964
4	HOMO-1→LUMO	98.97	278.87	0.0027
5	HOMO→LUMO+1	97.56	240.68	0.0003
6	HOMO-6→LUMO	7.84	220.22	0.0002
	HOMO-3→LUMO	86.20		

7	HOMO-4→LUMO	90.15	209.81	0.0056
	HOMO-3→LUMO	3.43		
8	HOMO-2→LUMO+1	94.81	194.88	0.0014
9	HOMO→LUMO	7.25	194.71	0.0015
	HOMO-6→LUMO	33.99		
	HOMO-5→LUMO	39.79		
10	HOMO-6→LUMO	37.62	192.05	0.0023
	HOMO-5→LUMO	50.78		
11	HOMO-4→LUMO+1	6.22	183.33	0.0211
	HOMO-3→LUMO+1	86.49		
12	HOMO-9→LUMO	26.73	182.41	0.0015
	HOMO-7→LUMO	54.65		
13	HOMO-11→LUMO	23.73	181.01	0.0007
	HOMO-10→LUMO	45.79		
	HOMO-6→LUMO	9.43		
14	HOMO-9→LUMO	18.53	178.40	0.0667
	HOMO-8→LUMO	45.86		
	HOMO-7→LUMO	18.56		
15	HOMO-4→LUMO+1	84.48	177.94	0.0082
	HOMO-3→LUMO+1	5.6		
16	HOMO-12→LUMO	11.06	174.22	0.0205
	HOMO-9→LUMO	22.99		
	HOMO-8→LUMO	33.80		
	HOMO-7→LUMO	16.36		
17	HOMO-11→LUMO	29.02	170.97	0.0124
	HOMO-10→LUMO	15.46		
	HOMO→LUMO+2	30.28		
18	HOMO-11→LUMO	12.26	169.94	0.1342
	HOMO-10→LUMO	12.56		
	HOMO→LUMO+2	56.5		
19	HOMO-12→LUMO	28.55	167.98	0.0190
	HOMO-9→LUMO	10.59		
	HOMO-5→LUMO+1	45.18		
20	HOMO-12→LUMO	27.63	167.89	0.0103
	HOMO-9→LUMO	10.46		
	HOMO-5→LUMO+1	46.55		

L'examen de ce tableau montre que la longueur d'onde la plus importante ( $\lambda_{\max}$ ) est égale à 310.57 nm due à la transition HOMO-2 → LUMO avec une contribution de (97.03 %) et qui correspond à la force d'oscillateur (0.0006). Le spectre d'absorption DFT relatif au tableau 6 est donné dans la figure suivante.

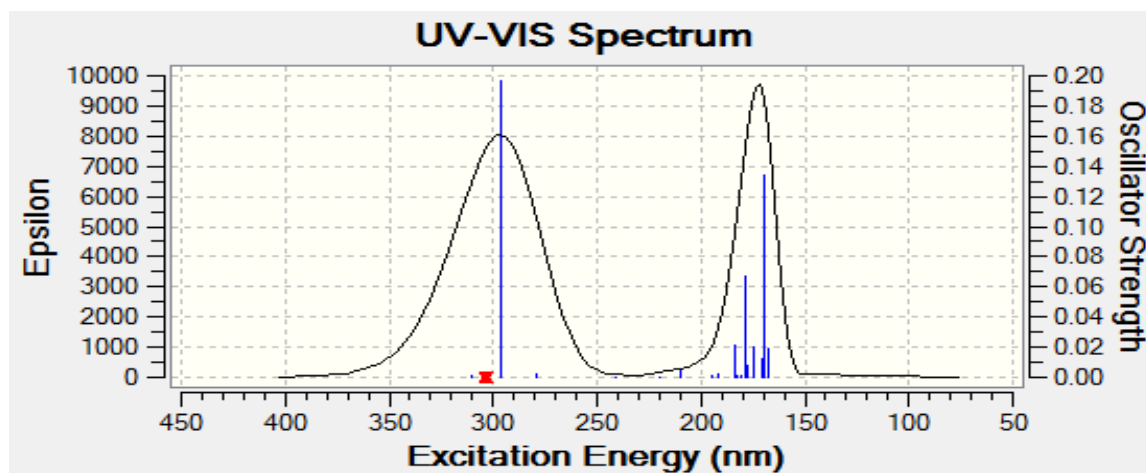


Figure 8: Spectre UV-vis du Formestane obtenu en DFT/B3LYP/6-31G\*\*.

## 2.2.4. Réactivité chimique

### a. Réactivité globale (indices globaux)

Les valeurs des indices globaux de réactivité du Formestane sont regroupées dans le tableau 7.

Tableau 7: Indices globaux de réactivité du Formestane calculés en DFT/B3LYP/6-31G\*\*.

Molécule	$\mu$	$\chi$	$\eta$	S	$\omega$
Formestane	0,087	-0,222	0,134	3,731	0,028

### b. Réactivité locale (indice de Fukui)

Les indices de Fukui, calculés en utilisant les charges NBO, sont regroupés dans le tableau 8.

Tableau 8: Les indices de Fukui ( $f^+$ ,  $f^-$ ,  $f^0$ ) du Formestane calculés en DFT/B3LYP/6-31G\*\*.

Atome	q cation	q neutre	q anion	$f^+$	$f^-$	$f^0$
C1	0,473	0,466	0,198	0,268	0,007	0,1375
C2	0,276	0,173	0,161	0,012	0,103	0,0575
C3	0,178	-0,004	-0,216	0,212	0,182	0,197
C4	-0,094	-0,075	-0,058	-0,017	-0,019	-0,018
C5	-0,462	-0,451	-0,441	-0,01	-0,011	-0,0105
C6	-0,558	-0,552	-0,521	-0,031	-0,006	-0,0185
H7	0,295	0,252	0,205	0,047	0,043	0,045
C8	-0,508	-0,487	-0,464	-0,023	-0,021	-0,022
H9	0,272	0,252	0,221	0,031	0,02	0,0255
H10	0,294	0,271	0,224	0,047	0,023	0,035
C11	-0,448	-0,45	-0,447	-0,003	0,002	-0,0005

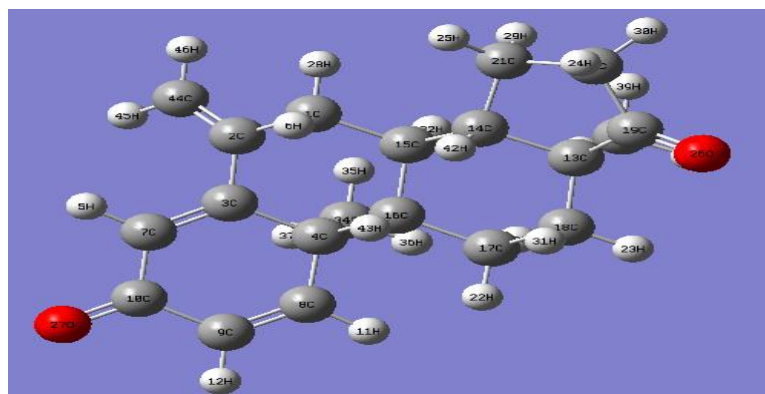
H12	0,253	0,237	0,224	0,013	0,016	0,0145
C13	-0,245	-0,246	-0,244	-0,002	0,001	-0,0005
C14	-0,147	-0,158	-0,158	0	0,011	0,0055
C15	-0,446	-0,446	-0,445	-0,001	0	-0,0005
C16	-0,457	-0,457	-0,455	-0,002	0	-0,001
C17	-0,238	-0,24	-0,237	-0,003	0,002	-0,0005
C18	-0,255	-0,253	-0,249	-0,004	-0,002	-0,003
C19	-0,472	-0,478	-0,468	-0,01	0,006	-0,002
C20	-0,562	-0,571	-0,571	0	0,009	0,0045
C21	0,579	0,564	0,564	0	0,015	0,0075
H22	0,264	0,25	0,244	0,006	0,014	0,01
H23	0,245	0,236	0,23	0,006	0,009	0,0075
H24	0,263	0,253	0,25	0,003	0,01	0,0065
H25	0,286	0,273	0,271	0,002	0,013	0,0075
O26	-0,407	-0,649	-0,688	0,039	<b>0,242</b>	<b>0,1405</b>
O27	-0,448	-0,518	-0,684	<b>0,166</b>	0,07	0,118
O28	-0,429	-0,504	-0,508	0,004	0,075	0,0395
H29	0,496	0,455	0,424	0,031	0,041	0,036
H30	0,284	0,262	0,239	0,023	0,022	0,0225
H31	0,269	0,245	0,222	0,023	0,024	0,0235
H32	0,259	0,246	0,238	0,008	0,013	0,0105
H33	0,267	0,253	0,247	0,006	0,014	0,01
H34	0,244	0,239	0,238	0,001	0,005	0,003
H35	0,284	0,271	0,268	0,003	0,013	0,008
H36	0,293	0,274	0,215	0,059	0,019	0,039
H37	0,262	0,246	0,225	0,021	0,016	0,0185
H38	0,258	0,242	0,232	0,01	0,016	0,013
H39	0,249	0,24	0,236	0,004	0,009	0,0065
H40	0,258	0,246	0,241	0,005	0,012	0,0085
C41	-0,672	-0,668	-0,667	-0,001	-0,004	-0,0025
H42	0,246	0,239	0,236	0,003	0,007	0,005
H43	0,243	0,235	0,235	0	0,008	0,004
H44	0,244	0,236	0,234	0,002	0,008	0,005
C45	-0,666	-0,669	-0,665	-0,004	0,003	-0,0005
H46	0,26	0,238	0,241	-0,003	0,022	0,0095
H47	0,251	0,238	0,228	0,01	0,013	0,0115
H48	0,258	0,237	0,223	0,014	0,021	0,0175

L'analyse de ce tableau montre que les trois valeurs élevées de  $f^+$  correspondent aux atomes C<sub>1</sub>, C<sub>3</sub> et O<sub>27</sub>, présentant un caractère électrophile, prêt à une attaque nucléophile sur ces sites ; par ailleurs, les trois valeurs élevées de  $f^-$  correspondent aux atomes C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> et O<sub>26</sub>

présentant un caractère nucléophile et une disponibilité pour une attaque électrophile, ainsi que les trois valeurs élevées de  $f^0$  correspondent aux atomes C<sub>1</sub>, C<sub>3</sub> et O<sub>26</sub> qui présentent une haute disponibilité pour une attaque radicalaire.

### III.2.3. Etude de l'Exémestane

La figure 9 donne la structure de l'Exémestane optimisée en DFT/B3LYP/6-31G\*\*.



**Figure 9:** Structure de l'Exémestane optimisée en DFT/B3LYP/6-31G\*\*.

#### 2.3.1. Les paramètres géométriques

Les paramètres géométriques de la structure de l'Exémestane déterminés théoriquement aux niveaux PM6 et DFT/B3LYP/6-31G\*\* sont reportés dans le tableau suivant.

Les résultats obtenus montrent que :

- Les distances C-C varient entre [1.334-1.565] Å, en utilisant la méthode PM6 et [1.337-1.585] Å, en utilisant la méthode DFT.
- Les liaisons C-H varient dans l'intervalle [1,081-1,117] Å, en utilisant la méthode PM6 et entre [1,085-1,100] Å en utilisant la méthode DFT.
- Les liaisons C-O varient dans l'intervalle [1,211-1,225] Å, en méthode PM6 et entre [1,231-1251] Å en méthode DFT.

**Tableau 9:** Paramètres géométriques de l'Exémestane calculés en DFT/B3LYP/6-31G\*\*.

Distances interatomiques (Å)								
Distances	PM6	DFT	Distances	PM6	DFT	Distances	PM6	DFT
<b>C1-C2</b>	1,502	1,519	<b>C15-H32</b>	1,117	1,095	<b>C20-C21</b>	1,543	1,558
<b>C1-C15</b>	1,538	1,548	<b>C14-C15</b>	1,533	1,534	<b>C21-H25</b>	1,102	1,092
<b>C1-H28</b>	1,109	1,094	<b>C14-H42</b>	1,123	1,103	<b>C21-H29</b>	1,103	1,094
<b>C1-H6</b>	1,111	1,1	<b>C13-C14</b>	1,56	1,546	<b>C20-H24</b>	1,106	1,096
<b>C2-C3</b>	1,484	1,484	<b>C13-C18</b>	1,531	1,53	<b>C20-H30</b>	1,106	1,095
<b>C2-C44</b>	1,334	1,337	<b>C13-C38</b>	1,534	1,556	<b>C19-C20</b>	1,519	1,548

<b>C44-H45</b>	1,081	1,085	C38-H39	1,096	1,094	C19-O26	1,211	1,231
<b>C44-H46</b>	1,081	1,085	C38-H40	1,096	1,095	C13-C19	1,54	1,529
<b>C3-C4</b>	1,527	1,523	C38-H41	1,098	1,092	C8-H11	1,096	1,085
<b>C4-C8</b>	1,517	1,508	C18-H23	1,106	1,096	C8-C9	1,337	1,339
<b>C4-C16</b>	1,565	1,585	C18-H31	1,107	1,097	C9-C10	1,477	1,447
<b>C4-C34</b>	1,538	1,565	C17-C18	1,539	1,553	C9-H12	1,091	1,084
<b>C34-H35</b>	1,098	1,092	C17-H22	1,108	1,094	C10-O27	1,225	1,251
<b>C34-H36</b>	1,097	1,093	C17-H33	1,109	1,094	C7-C10	1,471	1,469
<b>C34-H37</b>	1,097	1,094	C16-C17	1,544	1,556	C7-H5	1,091	1,084
<b>C15-C16</b>	1,558	1,563	C14-C21	1,54	1,552	C3-C7	1,344	1,347

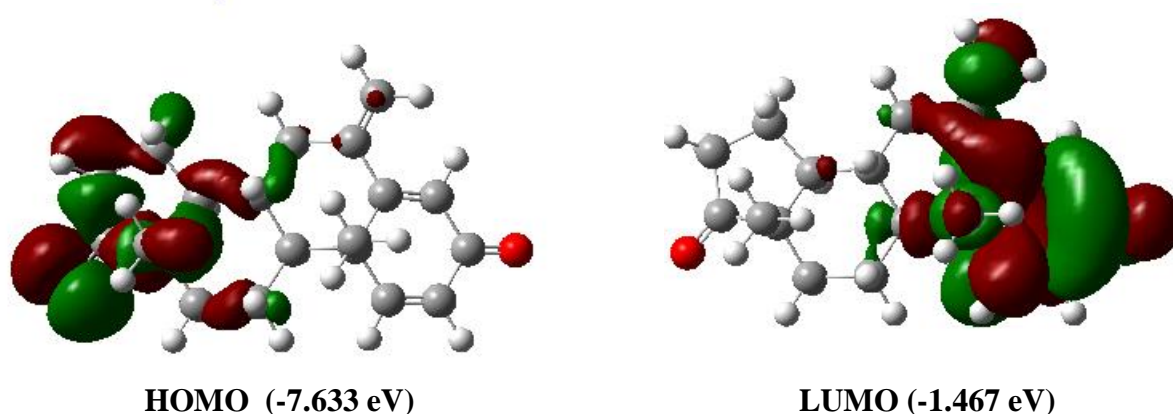
Angles de valence en Degré (°)					
Angles	PM6	DFT	Angles	PM6	DFT
<b>C2-C1-H6</b>	109.236	108.604	<b>C13-C19-O26</b>	126.640	126.368
<b>C1-C2-C3</b>	113.639	113.875	<b>C20-C21-H29</b>	111.314	111.018
<b>C4-C3-C7</b>	123.094	122.794	<b>C2-C3-C4</b>	115.447	115.671
<b>C14-C13-C18</b>	107.682	109.430	<b>C2-C3-C7</b>	121.444	121.521
<b>C15-C14-C21</b>	119.905	120.286	<b>C3-C7-H5</b>	121.895	120.315
<b>H22-C17-H33</b>	109.174	107.452	<b>C14-C13-C19</b>	100.586	101.126
Angles de valence en Degré (°)					
Angles	PM6		DFT		
<b>H6-C1-C2-C44</b>	108.788		111.493		
<b>C15-C1-C2-C3</b>	51.264		50.917		
<b>H28-C1-C2-C3</b>	173.592		173.798		
<b>C1-C2-C3-C7</b>	125.494		126.503		
<b>C3-C2-C44-H46</b>	0.880		-1.347		
<b>C2-C3-C7-H5</b>	2.003		0.732		

Les valeurs des angles C-C-C sont au voisinage de 120 °, alors que celles des angles C-C-O sont au voisinage de 126 °.

### 2.3.2. Paramètres énergétiques

#### - Les Orbitales Moléculaire Frontières

Nous avons étudié les Orbitales Moléculaires Frontières (OMF) de l'Exémestane. Ces orbitales sont représentées sur la figure 10.



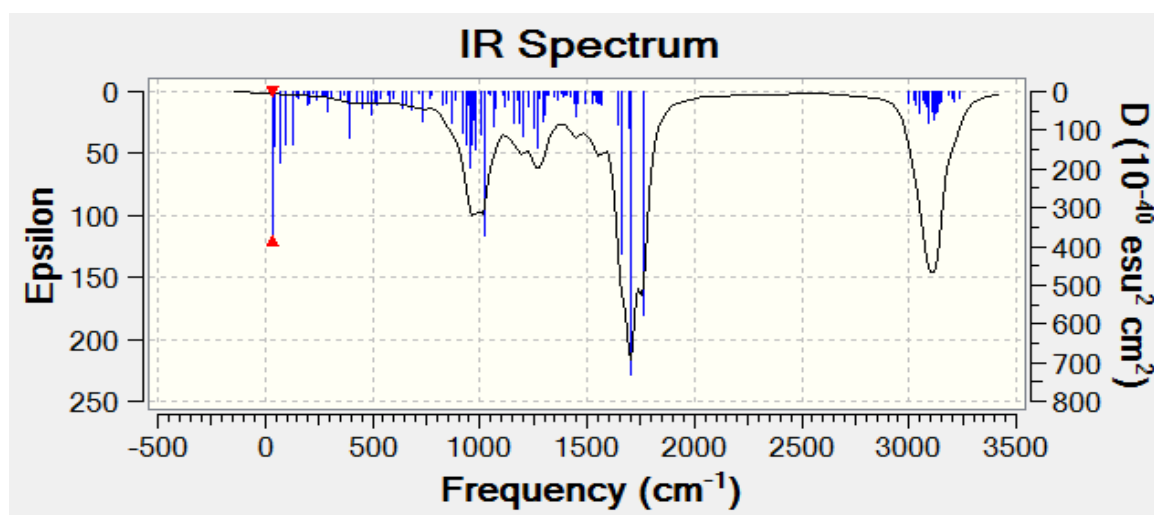
**Figure 10:** Les orbitales moléculaires frontières HOMO et LUMO de l'Exémestane calculées en DFT/B3LYP/6-31G\*\*.

Nous remarquons que la HOMO est localisée sur les cycles benzène et cyclopentanone, alors que la LUMO est localisée sur les deux cycles benzéniques. Nous relevons un écart HOMO/LUMO très significatif de 6.165 eV, ce qui confère à la molécule une bonne stabilité.

### 2.3.3. Paramètres spectraux

#### a. Spectre infrarouge IR

Le spectre infrarouge théorique de l'Exémestane est donné sur la figure 11. Les pics les plus intenses sont identifiés.



**Figure 11:** Spectre IR de l'exémestane calculé en DFT/B3LYP/6-31G\*\*.

L'analyse de ce spectre montre plusieurs bandes importantes; En effet, nous notons une vibration d'élongation des liaisons C-H vers 3200  $\text{cm}^{-1}$  et des vibrations d'élongation des liaisons C=C aromatiques et des liaisons C=O vers 1600  $\text{cm}^{-1}$  et 1760  $\text{cm}^{-1}$ .

## b. Spectre d'absorption UV-vis

Le tableau 10 rassemble les valeurs obtenues correspondant aux transitions allant de l'état fondamental S0 vers les 20 états excités.

**Tableau 10:** Paramètres relatifs aux 20 excitations pour l'Exémestane.

Etat excité	Transition	Contribution(%)	$\lambda$ (nm)	f
1	HOMO→LUMO	95.21	397.64	0.0002
2	HOMO-1→LUMO+1	91.40	305.18	0.0005
	HOMO→LUMO+1	2.6		
3	HOMO-1→LUMO+1	96.50	287.49	0.0024
	HOMO→LUMO	2.37		
4	HOMO-2→LUMO	69.59	265.95	0.0887
	HOMO-3→LUMO	26.27		
5	HOMO→LUMO+2	84.59	247.65	0.0019
	HOMO→LUMO+1	9.51		
6	HOMO-4→LUMO	56.16	234.20	0.0568
	HOMO-3→LUMO	28.5		
7	HOMO-4→LUMO	38.82	230.59	0.1827
	HOMO-3→LUMO	34		
	HOMO-2→LUMO	13.67		
8	HOMO→LUMO+1	85.77	228.12	0.0046
	HOMO→LUMO+2	9.91		
9	HOMO-1→LUMO+1	3.77	218.76	0.0047
	HOMO-1→LUMO+2	93.28		
10	HOMO-2→LUMO+1	72.7	211.76	0.0165
	HOMO-2→LUMO+2	19.21		
11	HOMO-5→LUMO	86.11	211.48	0.0043
12	HOMO-2→LUMO+2	66.99	208.71	0.0142
	HOMO-2→LUMO+1	24.90		
13	HOMO→LUMO+3	88.44	199.67	0.0007
	HOMO-3→LUMO+2	3.4		
14	HOMO-3→LUMO+1	87.38	196.73	0.0083
	HOMO-4→LUMO+1	3.8		
15	HOMO-6→LUMO	66.44	194.67	0.0233
	HOMO-2→LUMO+3	9.1		
	HOMO-8→LUMO	4.02		
16	HOMO-3→LUMO+2	36.77	192.20	0.0558
	HOMO-4→LUMO+2	23.41		
	HOMO-6→LUMO	15.89		
17	HOMO-8→LUMO	32.72	191.06	0.0001
	HOMO-7→LUMO	30.49		
18	HOMO-4→LUMO+1	53.80	187.38	0.0364
	HOMO-3→LUMO+3	19.50		
19	HOMO-1→LUMO+3	69.08	186.52	0.0015
	HOMO-4→LUMO+1	18.02		
	HOMO-5→LUMO+1	2.01		
20	HOMO-7→LUMO	44.01	185.61	0.0055
	HOMO-9→LUMO	23.82		
	HOMO-8→LUMO	8.55		

Les résultats du tableau 10 montrent que les deux longueurs d'onde les plus importantes ( $\lambda_{\max}$ ) sont : 397 nm due à la transition HOMO  $\rightarrow$  LUMO avec une contribution de (97,21 %), qui correspond à la force d'oscillateur (0,0002).

Le spectre d'absorption théorique relatif au tableau 13 est représenté dans la figure ci-dessous.

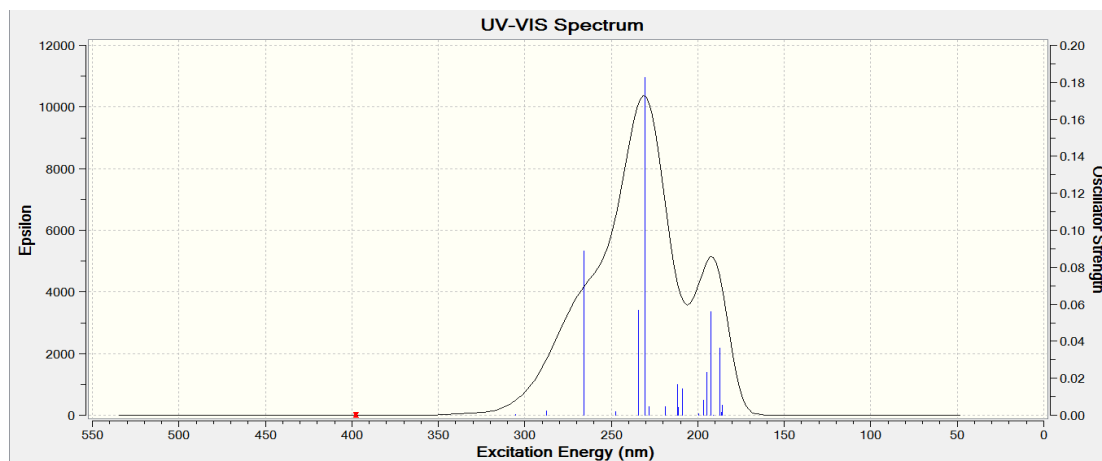


Figure 12: Spectre UV-vis de l'Exémestane calculé en DFT/B3LYP/6-31G\*\*.

### 2.3.4. Réactivité chimique

#### a. Réactivité globale (indices globaux)

Les valeurs des indices globaux de réactivité de l'Exémestane sont regroupées dans le tableau 11.

Tableau 11: Indices globaux de réactivité de l'Exémestane calculés en DFT/B3LYP/6-31G\*\*.

Molécule	$\mu$	$\chi$	$\eta$	S	$\omega$
l'Exémestane	0.087	-0.236	0.149	3.355	0.025

#### b. Réactivité locale (indices de Fukui)

L'étude de la réactivité chimique fait appel aux indices de Fukui (des indices locaux) qui sont calculés à l'aide des charges NBO.

Tableau 12: Indices de Fukui ( $f^-$ ,  $f^+$ ,  $f^0$ ) de l'Exémestane.

atome	Q neutre	Q cation	Q anion	$f^-$	$f^+$	$f^0$
C1	-0,472	-0,477	-0,468	-0,005	-0,004	-0,0045
C2	-0,051	-0,031	-0,033	0,02	-0,018	0,001
C3	-0,05	0,082	-0,101	<b>0,132</b>	0,051	0,0915
C4	-0,117	-0,123	-0,092	-0,006	-0,025	-0,0155

H5	0,254	0,278	0,214	0,024	0,04	0,032
H6	0,253	0,269	0,239	0,016	0,014	0,015
C7	-0,388	-0,29	-0,331	0,098	-0,057	0,0205
C8	-0,13	-0,092	-0,268	0,038	<b>0,138</b>	0,088
C9	-0,322	-0,316	-0,331	0,006	0,009	0,0075
C10	0,42	0,442	0,246	0,022	<b>0,174</b>	0,098
H11	0,25	0,268	0,211	0,018	0,039	0,0285
H12	0,254	0,278	0,215	0,024	0,039	0,0315
C13	-0,159	-0,134	-0,159	0,025	0	0,0125
C14	-0,251	-0,247	-0,249	0,004	-0,002	0,001
C15	-0,245	-0,244	-0,243	0,001	-0,002	-0,0005
C16	-0,235	-0,23	-0,236	0,005	0,001	0,003
C17	-0,46	-0,461	-0,457	-0,001	-0,003	-0,002
C18	-0,447	-0,452	-0,447	-0,005	0	-0,0025
C19	0,566	0,601	0,566	0,035	0	0,0175
C20	-0,574	-0,27	-0,574	<b>0,304</b>	0	<b>0,152</b>
C21	-0,465	-0,466	-0,454	-0,001	-0,011	-0,006
H22	0,248	0,26	0,242	0,012	0,006	0,009
H23	0,25	0,266	0,242	0,016	0,008	0,012
H24	0,271	0,299	0,242	0,028	0,029	0,0285
H25	0,253	0,273	0,251	0,02	0,002	0,011
O26	-0,499	0,328	-0,504	<b>0,827</b>	0,005	<b>0,416</b>
O27	-0,518	-0,349	-0,666	0,169	<b>0,148</b>	<b>0,1585</b>
H28	0,257	0,27	0,238	0,013	0,019	0,016
H29	0,243	0,256	0,239	0,013	0,004	0,0085
H30	0,273	0,3	0,278	0,027	-0,005	0,011
H31	0,243	0,257	0,273	0,014	-0,03	-0,008
H32	0,251	0,262	0,243	0,011	0,008	0,0095
H33	0,237	0,245	0,229	0,008	0,008	0,008
C34	-0,657	-0,658	-0,658	-0,001	0,001	0
H35	0,244	0,251	0,222	0,007	0,022	0,0145
H36	0,242	0,251	0,217	0,009	0,025	0,017
H37	0,248	0,258	0,23	0,01	0,018	0,014
C38	-0,672	-0,574	-0,678	0,098	0,006	0,052
H39	0,24	0,251	0,273	0,011	-0,033	-0,011
H40	0,243	0,259	0,24	0,016	0,003	0,0095
H41	0,241	0,26	0,241	0,019	0	0,0095
H42	0,249	0,265	0,244	0,016	0,005	0,0105
H43	0,255	0,256	0,238	0,001	0,017	0,009
C44	-0,407	-0,329	-0,486	0,078	0,079	0,0785
H45	0,228	0,241	0,211	0,013	0,017	0,015
H46	0,226	0,241	0,204	0,015	0,022	0,0185

Les résultats du tableau 12 montrent que les trois valeurs élevées de  $f^+$  correspondent aux atomes C<sub>8</sub>, C<sub>10</sub> et O<sub>27</sub> présentant un caractère électrophile prêt à une attaque nucléophile

sur ces sites, par ailleurs les trois valeurs élevées de  $f^-$  correspondent aux atomes C<sub>3</sub>, C<sub>20</sub> et O<sub>26</sub> présentant un caractère nucléophile et une disponibilité pour une attaque électrophile, ainsi que les trois valeurs élevées de  $f^0$  correspondent aux atomes C<sub>20</sub>, O<sub>26</sub> et O<sub>27</sub> qui présentent une haute disponibilité pour une attaque radicalaire.

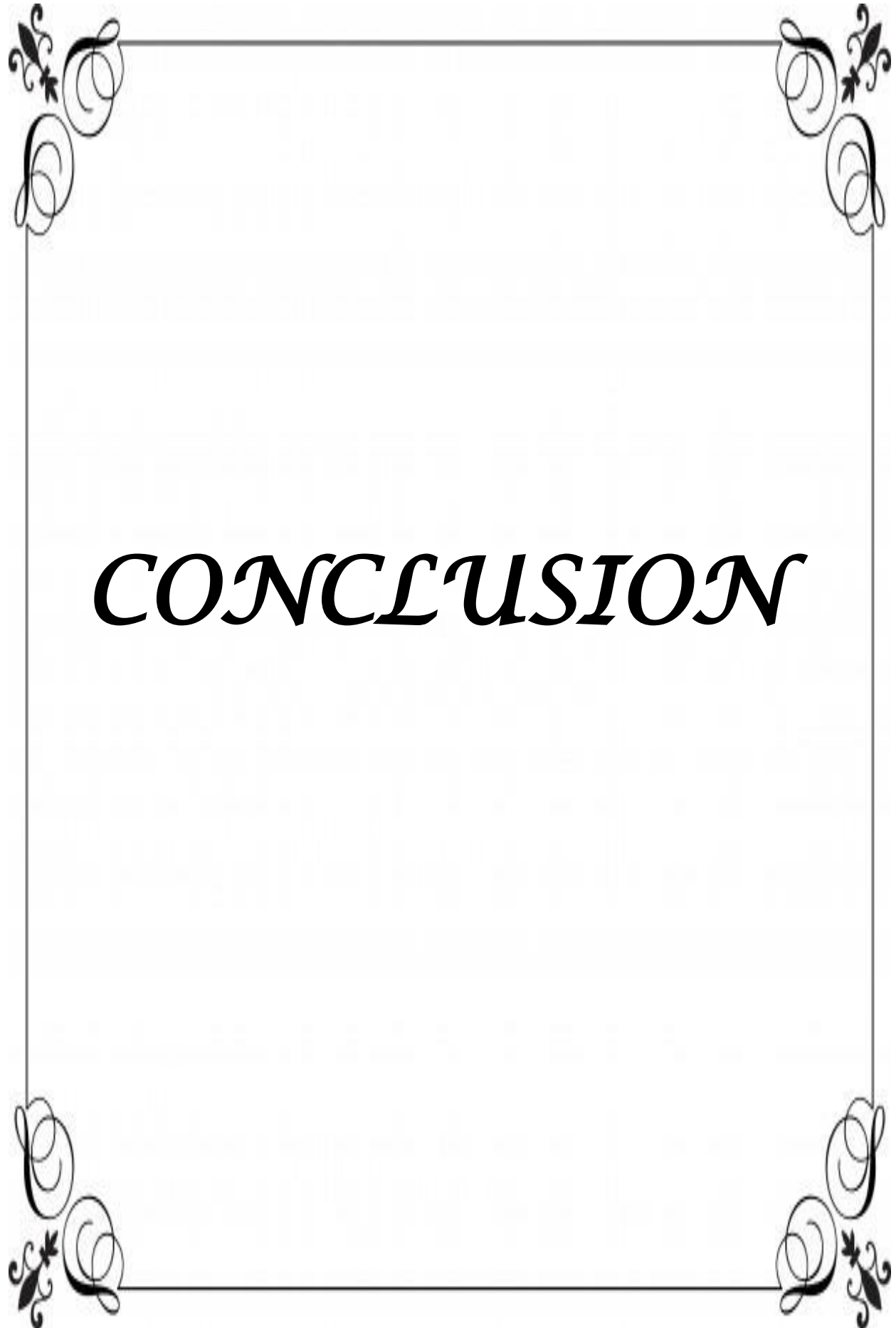
### III.2.4. Les Indices de réactivité globaux des trois molécules étudiées

La réactivité des trois molécules optimisées a été étudiée en DFT/B3LYP/6-31 G\*\* et comparée. A cet effet, nous avons calculé les paramètres suivants: le potentiel d'ionisation (I), l'affinité électronique (A), le potentiel chimique électronique (u), la dureté absolue ( $\eta$ ), la mollesse globale (S) et l'électrophilicité globale ( $\omega$ ). Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau suivant :

**Tableau 13:** Indices globaux de réactivité des trois molécules calculés en DFT/B3LYP/6-31 G\*\*.

Molécule	$\mu$	$\chi$	$\eta$	S	$\omega$
Aminoglutéthimide	0.093	-0.006	0.099	5.05	0.043
Formestane	0,087	-0,222	0,134	3,731	0,028
l'Exémestane	0.086	-0.236	0.149	3.355	0.025

L'examen de ce tableau montre que la dureté ( $\eta$ ) diminue en passant de l'Exémestane vers l'Aminoglutéthimide. En effet, cette dernière présente la plus petite valeur de la dureté chimique. Alors que la mollesse (S) augmente en passant du l'Aminoglutéthimide à l'Exémestane. Les valeurs du potentiel chimique ( $\mu$ ) et de l'indice d'électrophilicité ( $\omega$ ) indiquent que l'Aminoglutéthimide est plus électrophile que les deux autres composés. Ces résultats confirment que l'Aminoglutéthimide est plus réactif vis-à-vis une attaque électrophile.



# *CONCLUSION*

## *CONCLUSION*

---

Dans le présent travail, nous nous sommes intéressés à l'étude théorique de la stabilité et de la réactivité de molécules anticancéreuses : L'Aminoglutéthimide, le Formestane et l'Exémestane.

Les paramètres énergétiques, structuraux, électroniques, les spectres IR, RMN et UV ont été calculés et discutés.

Dans l'absence de données expérimentales, nous avons opté pour deux méthodes de calcul différentes: PM6 et DFT/B3LYP/6-31G\*\*. Nous constatons que les structures, étudiées au moyen de ces deux méthodes, révèlent une certaine cohérence entre elles. En effet, les paramètres structuraux sont comparables. Les trois structures considérées sont stables.

L'étude de la réactivité locale, en calculant les indices de Fukui nous a permis d'identifier les sites ayant un caractère électrophile prêt à une attaque nucléophile et ceux présentant un caractère nucléophile et une disponibilité pour une attaque électrophile. En effet, Ces indices permettent de décrire la capacité des atomes de s'impliquer dans des interactions électrostatiques avec d'autres molécules.

L'étude de la réactivité globale de l'Aminoglutéthimide, Formestane et l'Exémestane nous a renseigné sur la capacité de donner ou de capter des électrons en calculant les différents indices globaux de réactivité et en analysant la localisation des orbitales moléculaires frontières (HOMO et LUMO). Les résultats obtenus confirment que l'Aminoglutéthimide est la molécule la plus réactive vis-à-vis une attaque électrophile.

Ce travail d'initiation à la recherche nous a permis de nous familiariser avec les méthodes de la chimie quantique et d'utiliser certains logiciels de la chimie quantique.

**Chapitre I : Généralités**

- [1] Sounlé Théophile Traoré, Cancer du sein au Mali : Anatomie clinique et suivi, Thèse de Doctorat en Médecine ; université de Bamako ; université de Tlemcen, 2008.
- [2] A.HOUARI, caractérisation épidémiogénétique de la population de Tlemcen par le cancer du sein chez la femme jeune, master en génétique des populations, 2016.
- [3] A.TAGUIDA, anatomopathologique et immunohistochimique du cancer du sein chez la femme, Master en Sciences Biologiques ; Université des Frères Mentouri Constantine, 2016.
- [4] Congrès de la médecine générale France 2019.
- [5] B.GAMGNE KAMGA, étude des connaissances et pratiques des mères sur l'allaitement maternel, thèse de doctorat en médecine ; Institut supérieur des sciences et de la santé de Bannant.
- [6] Sandra Hubert, Jean-Pierre Abastado ; Med Sci.2014 ; Volume 30 : page(s) 378-384. Publié en ligne 5 mai 2014. DOI <https://doi.org/10.1051/medsci/20143004010>.
- [7] A.MEDJDOUB, facteurs de risque et étude de quelques marqueurs biologiques circulant dans le cancer du sein, thèse de Doctorat en biologie moléculaire et oncogénèse ; université d'Oran, 2013.
- [8] Abdulrahman Al Tamimi, Awad Ali Alawad; Pan Afr Med Journal. 2016; volume 25: page 16. Published online 2016 Oct 6. DOI: 10.11604/pamj.2016.25.74.9966 PMID: PMC5324149.
- [9] Institut National de Cancer.
- [10] Haute Autorité de Santé-Institut National de Cancer.
- [11] Nicolas Leymarie ; Europa Donna Journal. 2018 ; page6.
- [12] Alain Tolédano; Europa Donna Journal. 2018 ; page2.
- [13] Marc ESPIÉ, Pr Mario Campone ; Europa Donna Journal. 2018 ; page7.
- [14] Xavier Coumoul, Robert Barouki ; Med Sci.2002 ; vol. 18, n°1 : page 86-87.
- [15] Patricia de Cremoux, Jean-Marc Extra ; Médecine thérapeutique et Endocrinologie. 2001 ; Volume 2, numéro 6 : Page(s) : 518-25.
- [16] Mehdi Afrit, Soumaya Laabidi, Khedija Meddeb, Hela Skhiri, Aymen Zayane, Hamouda Boussen ; LA TUNISIE MEDICALE. 2013 ; Vol 91 (n°01) : page 6 – 8.
- [17] wikipedia.org.

**Chapitres II : Méthodologie**

- [18] ADDOUN, Fatima. Constitution de l'atome liaisons chimiques. 4<sup>ème</sup> édition. Alger : Office des publications universitaires, 2010, 108 p. 978.9961.0.0340.4.
- [19] D. Born, J. R. Oppenheimer, Ann. Phys. Rev., 84 (1927) 457.

- [20] Hartree. D. R, Proc. Cambridge Phil. Soc. 24, 89, 1928.
- [21] C. Corminboeuf, F. Tran, J. Weber, Journal of Molecular Structure: Theochem, (2006) 762.
- [22] C.-K. Skylaris, these de Doctorat, The Computing Modelling of Heavy Atom Chemistry, Université de Cambridge, (1999).
- [23] HOHENBERG, Pierre et KOHN, Walter. Inhomogeneous electron gas. Physical review, 1964, vol. 136, no 3B, p. B864.
- [24] S.BERKANI, Application de la méthode de la fonctionnelle de la densité à la détermination de grandeur de RMN des molécules à noyau lourds, thèse de doctorat ; université de Constantine, 2012.
- [25] A. D. Becke, J. Chem. Phys., 98 (1993) 1372.
- [26] S. F. Sousa, P. A. Fernandes et M. J. Ramos, J. Phys. Chem. A, 111 (2007) 10439.
- [27] N. Barros, Thèse en Physico-chimie Théorique ; Université de Toulouse, juin, (2007).
- [28] Sanderson.R.T. Science 114. 170. 1951.
- [29] C. Møller et M.S. Plesset, « Note on an Approximation Treatment for Many-Electron Systems », *Phys. Rev.*, vol. 46, 1934, p. 618–622 (DOI 10.1103/PhysRev.46.618).
- [30] J. Phys. Chem. A. 107. 4973-4975. 2003.
- [31] R. G. Parr, Wang, Density Theory for atoms and molecules, Oxford University press: Oxford, (1989).
- [32] Sanderson. R.T. science 114. 170. 1951.
- [33] Parr. R. G, Szentpaly. L. v, Liu. S. Electrophilicity index. *Chem. J. Am. Soc.* 121. 1922-1924. 1999.
- [34] Maynard. A.T, Huang. M, Rice. W. G, Covell. D. G. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 95. 11578. 1998.
- [35] Jeramillo.P, Dosuigo.L.R, Chamorro.E, Perez.P.« Theochem ». 865. 68. 2008.
- [36] J. P. Perdew, R. G. Parr, M. Levy, and J. L. Jr. Balduz, *Phys. Rev. Lett.* 1982, 49, 1691.
- [37] W. T. Yang, W. J. Mortier, *J. Am. Chem. Soc.* 1986, 108, 5708
- [38] R. G. Parr, W. Yang, *J.Am.Chem.Soc.*1984, 106, 4045.

### Chapitre III : Résultats et discussion

- [39] R.G.Pearson, *J.Am.Chem.Soc.*1983, 105,7512.
- [40] Par, R. G. ; Szentpa Ly, L. ; Liu, S. *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 1922.
- [41] (a) L. R. Domingo, E. Chamorro, P. Pérez, *J. Org. Chem.*, 2008, 73, 4615.  
(b) P. Jaramillo, L. R. Domingo, E. Chamorro, P. Pérez, *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)*, 2008, 865 , 68.

## **Résumé**

Ce mémoire présente une étude théorique de la stabilité et de la réactivité de trois antiaromatases : l'Aminoglutéthimide, l'Exémestane et le Formestane. Dans ce travail, nous avons mis en œuvre deux méthodes quantiques différentes : La méthode Perturbative Moller-plesset d'ordre six (PM6) et la méthode de la fonctionnelle de la densité (DFT) avec la fonctionnelle B3LYP et la base 6-31G\*\*, au moyen du programme Gaussian 09.

A cet effet, les paramètres énergétiques, structuraux, électroniques, les spectres IR, RMN et UV ont été calculés et discutés. Les indices de réactivité locaux et globaux ont été déterminés.

L'étude de la réactivité de l'Aminoglutéthimide, Formestane et l'Exémestane nous a renseignée sur la capacité de donner ou de capter des électrons, en calculant les différents indices globaux de réactivité et en analysant la localisation des orbitales moléculaires frontières (HOMO et LUMO). Les résultats obtenus confirment que l'Aminoglutéthimide est la molécule la plus réactive vis-à-vis d'une attaque électrophile.

**Mots clés :** cancer, molécules cancéreuses, fonctionnelle, base, structure, indices de réactivité, méthode, DFT. PM6

## **Abstract**

This thesis presents a theoretical study of the stability and the reactivity of three antiaromatases: Aminoglutethimide, Exemestane and Formestane. In this work, we have implemented two different quantum methods: The sixth order Moller-plesset method (PM6) and the density functional method (DFT) with the functional B3LYP and the base 6-31G \*\*, using the Gaussian 09 program.

For this purpose, energy, structural, electronic parameters, IR, NMR and UV spectra were calculated and discussed. Local and global reactivity indices were determined.

The study of the reactivity of Aminoglutethimide, Formestane and Exemestane informed us about the ability to donate or capture electrons, by calculating the different global indices of reactivity and by analyzing the location of the molecular orbitals boundaries (HOMO and LUMO). The results obtained confirm that Aminoglutethimide is the most reactive molecule with respect to an electrophilic attack.

**Key words:** cancer, cancer molecules, functional, basis, structure, indices of reactivity, method, DFT. PM6