

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

**UNIVERSITE MOULOU D MAMMERI TIZI-OUZOU**

**FACULTE DES SCIENCES**

**DEPARTEMENT DE CHIMIE**



**Mémoire de master**

**Filière: Chimie**

**Option: Chimie pharmaceutique**

**Présenté par**

**M<sup>elle</sup> BRAHIMI DJEDJIGA et LARABI DYCIA**

**Intitulé**

## **Etude théorique de molécules anticancéreuses**

**Dépôt du mémoire le 20/10/2020**

**Membres de jury :**

<b>Mme HIKEM Djamila</b>	<b>MCA à l'UMMTO</b>	<b>Présidente</b>
<b>Mme AMAR Anissa</b>	<b>MCA à l'UMMTO</b>	<b>Examinatrice</b>
<b>Mme LARABI Rezika</b>	<b>MCB à l'UMMTO</b>	<b>Promotrice</b>

**Année universitaire 2019/2020**

## **Remerciements**

*Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force d'accomplir ce modeste travail.*

*Nos sincères remerciements vont à notre promotrice **Madame LARABI Reziqa**, nous lui exprimons toutes nôtres reconnaissances pour nous avoir guidées durant toute la période de réalisation de ce travail, et pour nous avoir fait bénéficier de ces connaissances dans le domaine de la chimie théorique.*

*Nos sincères remerciements à **Madame HIKEM Djamila** qui nous a fait l'honneur de présider le jury de ce mémoire.*

*Nous présentons également nos remerciements à **Madame AMAR Anissa** qui nous a fait l'honneur d'accepter de juger notre travail.*

*C'est avec une certaine émotion et beaucoup de sincérité que nous voulons remercier toutes les personnes ayant soutenu notre travail.*

## *Dédicaces*

*Je dédie ce modeste travail*

*A mon cher père décédé trop tôt, que dieu ait son âme en son vaste paradis, aurait été fier et heureux de moi si il était encore en vie.*

*A ma très chère maman qui a toujours été là pour moi tout au long de mes études et qui m'a donné un magnifique modèle de persévérance. J'espère qu'elle trouvera dans ce travail toute ma reconnaissance et tout mon amour.*

*A mon cher grand frère ALI et ma chère petite sœur KAHINA pour leurs patiences et leurs soutiens qu'ils n'ont cessé d'apporter au cours de ma formation.*

*A mes grand-parents.*

*A tous mes proches.*

*A tous mes amis qui ont su m'épauler, soutenir, et ont toujours fait preuve d'amour.*

*A toi DYCIA ma chère binôme,*

***Djedjiga BRAHIMI***

## *Dédicaces*

*Rien n'est aussi beau à offrir que le fruit d'un labeur qu'on dédie du fond du cœur à ceux qu'on aime et qu'on remercie en exprimant la gratitude et la reconnaissance durant toute notre existence.*

*Je dédie ce modeste travail :*

*A ceux qui j'aime :*

*Mon père et ma mère qui ont toujours été présents pour me soutenir, me conseiller, sacrifient pour moi et m'avoit permis d'arriver à ce stade d'éducation.*

*Je le dédie aussi à :*

*A mon très cher et unique frère SAÏD et à ma sœur GHOUZALA.*

*A toute ma famille sans exception : NABIL, HANANE, MAHMOUD, NACIRA, MOHAMED*

*A mes meilleurs amis : IMANE, RABIA, YASSINE, HANIA.*

*A toi DJEDJIGA d'avoir partagée les moments de ce travail ensemble.*

*A tous ceux qui me sont chers qui je n'ai pas cité.*

**Dycia LARABI**

# Sommaire

<b>Introduction générale</b>	<b>1</b>
<b>Chapitre I : généralités sur le cancer du sein</b>	
I.1. Définition de cancer du sein.....	4
I.2. Différents types et stades de cancer du sein	
I.2.1. Différents types de cancer du sein .....	4
I.2.2. Différents stades de cancer du sein .....	6
I.3. Causes et facteurs de risque d'un cancer du sein .....	7
I.4. Moyens de prévention contre le cancer du sein .....	7
I.5. Traitements	
I.5.1. La chirurgie .....	8
I.5.2. La radiothérapie .....	9
I.5.3. La chimiothérapie .....	9
I.5.4. L'hormonothérapie	
I.5.4.1. Introduction.....	9
I.5.4.2. Le rôle des estrogènes dans le développement de cancer du sein.....	10
I.5.4.3. L'hormonothérapie et ces modalités .....	10
I.6. Les anti-aromatases.....	10
I.6.1. L'aromatase.....	10
I.6.2. L'androgène .....	11
I.6.3. Principe d'action des anti-aromatases.....	11
I.6.4. Classification des anti-aromatases .....	11

I.6.5. L'intérêt des anti-aromatases .....	11
I.6.6. Les effets secondaires des anti-aromatases.....	12
I.7. Aminoglutéthimide, Formestane et Exémestane.	
I.7.1. Aminoglutéthimide.	
I.7.1.1. Définition .....	12
I.7.1.2. Mécanisme de la synthèse.....	12
I.7.1.3. Les propriétés pharmacologiques.....	13
I.7.2. Formestane	
I.7.2.1. Définition .....	13
I.7.2.2. Mécanisme de la synthèse.....	14
I.7.2.3. Les propriétés pharmacologiques.....	14
I.7.3. Exémestane	
I.7.3.1. Définition .....	15
I.7.3.2. Mécanisme de la synthèse.....	16
I.7.3.3. Les propriétés pharmacologiques.....	16
<b>Chapitre II : Aspect théorique et méthodologique</b>	
II.1. Introduction .....	19
II.2. Equations et principes fondateurs	
II.2. 1. Equation de Schrödinger.....	20
a. Approximation non relativiste .....	21
b. Approximation Born Oppenheimer (B O) .....	22
II.2. 2. Méthodes d'ab initio .....	23
II.2.2.1. Méthode de Hartree Fock .....	24

II.2.2.2. Méthode de post Hartree Fock.....	25
II.2.2.2.1. Corrélation électronique .....	26
II.2.2.2.2. Interaction de configuration (CI).....	27
II.2.2.2.3. Moller-plesset (MP <sub>x</sub> ) .....	27
II.2. 3. Méthode de la fonctionnelle de la densité .....	27
II.2. 3.1. Théorèmes de Hohenberg et Kohn .....	27
II.2. 3.2. Equations de Kohn Sham .....	28
II.2. 3.3. Fonctionnelles d'échange et de corrélation .....	29
II.2.4. Méthodes semi empiriques .....	30

### **Chapitre III : Résultats et discussions**

III.1. Méthode de calcul .....	32
III.2. Les résultats de calcul pour les trois molécules	
III.2.1. Aminoglutéthimide	
III.2.1.1. La géométrie de la molécule optimisée .....	32
III.2.1.2. Les paramètres géométriques .....	32
III.2.1.3. Les charges de Mulliken .....	34
III.2.1.4. Les orbitales moléculaires frontières.....	35
III.2.1.5. Spectroscopie infrarouge (IR) .....	36
III.2.2. Formestane	
III.2.2.1. La géométrie de la molécule optimisée .....	37
III.2.2.2. Les paramètres géométriques .....	37
III.2.2.3. Les charges de Mulliken .....	39
III.2.2.4. Les orbitales moléculaires frontières.....	40
III.2.2.5. Spectroscopie infrarouge (IR) .....	40

III.2.3. Exémestane	
III.2.3.1. La géométrie de la molécule optimisée .....	41
III.2.3.2. Les paramètres géométriques .....	42
III.2.3.3. Les charges de Mulliken .....	43
III.2.3.4. Les orbitales moléculaires frontières.....	44
III.2.3.5. Spectroscopie infrarouge (IR) .....	44
<b>Conclusion générale</b>	<b>47</b>
<b>Références bibliographiques</b>	

## Liste des figures

<b>Figure I.1.</b> Structure anatomique du sein .....	4
<b>Figure I.2.</b> Présence de cellules anormales dans le sein.....	5
<b>Figure I.3.</b> Cancer inflammatoire du sein.....	5
<b>Figure I.4.</b> Cancer du sein métastatique .....	6
<b>Figure I.5.</b> Structure chimique d'aminoglutéthimide .....	12
<b>Figure I.6.</b> La synthèse organique d'aminoglutéthimide.....	12
<b>Figure I.7.</b> Structure chimique de formestane .....	14
<b>Figure I.8.</b> La synthèse organique de formestane .....	14
<b>Figure I.9.</b> Structure chimique d'exémestane.....	15
<b>Figure I.10.</b> La synthèse organique d'exémestane .....	16
<b>Figure III.1.</b> La géométrie optimisée d'aminoglutéthimide.....	32
<b>Figure III.2.</b> Les orbitales moléculaires frontières HOMO et LUMO de AG .....	35
<b>Figure III.3.</b> Le spectre IR théorique d'aminoglutéthimide.....	36
<b>Figure III.4.</b> La géométrie optimisée de formestane.....	37
<b>Figure III.5.</b> Les orbitales moléculaires frontières HOMO et LUMO de formestane ...	40
<b>Figure III.6.</b> Le spectre IR théorique de formestane.....	40
<b>Figure III.7.</b> La géométrie optimisée d'exémestane .....	41
<b>Figure III.8.</b> Les orbitales moléculaires frontières HOMO et LUMO d'exémestane....	44
<b>Figure III.9.</b> Le spectre IR théorique d'exémestane .....	44

## Liste des tableaux

<b>Tableau I.1.</b> Stades de cancer du sein .....	6
<b>Tableau I.2.</b> Classification des anti-aromatases .....	11
<b>Tableau III.1.</b> Les paramètres géométriques d'aminoglutéthimide .....	33
<b>Tableau III.2.</b> Les charges de Mulliken d'aminoglutéthimide .....	34
<b>Tableau III.3.</b> Les paramètres géométriques de formestane.....	37
<b>Tableau III.4.</b> Les charges de Mulliken de formestane .....	39
<b>Tableau III.5.</b> Les paramètres géométriques d'exémestane .....	42
<b>Tableau III.6.</b> Les charges de Mulliken d'exémestane.....	43

## Liste des abréviations

**AG:** Aminoglutéthimide

**AM1:** Austin Method 1

**BO:** Born Oppenheimer

**CI:** Configuration Interaction

**CCI:** Carcinome Canalaire Infiltrant

**CLI:** Carcinome Lobulaire Infiltrant

**CCIS:** Carcinome Canalaire In Situ

**CLIS:** Carcinome Lobulaire In Situ

**CLAO:** Linear Combination of Atomic Orbital

**CNDO:** Complete Neglect of Differential Overlap

**DM:** Dynamique Moléculaire

**DFT:** Density Functional Theory

**GGA:** Generalized Gradient Approximation

**GROMOS:** Groningen Molecular Simulation Program Package

**HF:** Hartree-Fock

**HOMO:** Highest Occupied Molecular Orbital

**IR:** Infra Rouge

**INDO:** Intermediate Neglect of Differential Overlap

**LDA:** Local Density Approximation

**LSD:** Local Spin Density

**LSDA:** Local Spin Density Approximation

**LUMO:** Lowest Unoccupied Molecular Orbital

**MP:** Moller-Plesset method

**MQ:** Mécanique Quantique

**MM:** Mécanique Moléculaire

**MINDO:** Modified Intermediate Neglect of Differential of Overlap

**NDDO:** Neglect of Diatomic Differential Overlap

**OA:** Orbitales Atomiques

**OM:** Orbitales Moléculaires

**OMF:** Orbitales Moléculaires Frontières.

**OPLS:** Optimized Potentials for Liquid Simulations

**PM3:** Parametric Method 3

**PM6:** Parametric Method 6

**SCF:** Self Consistent Generation

## Résumé

La chimie théorique est une branche de la chimie qui aide les chercheurs chimistes à la réalisation des travaux de recherches. L'objectif de notre travail est l'étude théorique de molécules anti cancéreuses plus particulièrement les anti-aromatases à savoir : l'aminoglutéthimide, le formestane et l'exémestane, qui sont des substances proposées pour le traitement de cancer du sein chez les femmes ménopausées.

L'optimisation complète des géométries des trois molécules sont obtenues à partir de la méthode semi empirique PM6 en utilisant le logiciel Gaussian 09. Notre étude théorique basée sur la détermination des paramètres géométriques, les charges de Mulliken, les orbitales moléculaires frontières ainsi les spectres infrarouges.

Les résultats montrent que le caractère électronégatif des atomes influence sur la distance entre les liaisons, les angles dièdres et les charges de Mulliken. Nous observons aussi d'après les résultats les différents groupements fonctionnels à partir de l'étude des spectres infrarouge, aussi les localisations de la HOMO et la LUMO.

**Mots clés :** Aminoglutéthimide, Formestane, Exémestane, Gaussian 09, méthode PM6, Cancer du sein.

## Abstract

Theoretical chemistry is a branch of chemistry which helps chemicals researches to carry out research work. The objective of our work is the theoretical study of anti-cancer molecules more particularly anti-aromatases, namely: aminoglutethimide, formestane and exemestane, which are substances proposes for the treatment of breast cancer in women menopausal.

The complete optimizations of the geometries of the three molecules are obtained from the semi empirical PM6 method using Gaussian 09 software. Our theoretical study based on the determination of the geometric parameters, the Mullikan charges, the molecular orbital's border as well the infrared spectra.

The results affirm that the electronegative nature of atoms influences the distance between bonds, dihedral angles and Mullikan charge. We also observe the different functional groups from the study of infrared spectra, also the localization of HOMO and LUMO.

**Keywords:** Aminoglutethimide, Exemestane, Formestane, PM6 method, Breast cancer, Gaussian 09.



## Introduction générale

La chimie théorique ou la modélisation moléculaire joue un rôle très important dans le développement de la chimie moderne. Elle a fait l'objet de nombreux développements de logiciels qui permettent à un chimiste théoricien de réaliser des calculs plus ou moins compliqués et surtout d'en tirer des résultats qui lui permettront une analyse affinée du système moléculaire étudié. [1]

Le cancer du sein est au premier rang des cancers chez les femmes. Il est un véritable problème de la santé publique et son incidence ne cesse d'augmenter chaque année. Bien qu'il représente la première cause de décès par cancer chez les femmes.

La prise en charge thérapeutique de ces patientes repose sur trois stratégies souvent associées: la chirurgie, la radiothérapie et les traitements systématiques parmi lesquels la chimiothérapie et l'hormonothérapie. [2]

L'hormonothérapie est l'un des traitements de cancer du sein, basé sur l'utilisation des anti-estrogènes et les anti-aromatases qui consistent à bloqués la production d'hormones ou à empêcher leurs effets sur le développement des cellules cancéreuses. Ils sont prescrits selon les conditions de l'hormono-sensibilité et le statut ménopausique chez les femmes. [3]

Les anti-aromatases (ou inhibiteurs de l'aromatases) sont des médicaments qui entrent en compétition avec l'aromatase, une enzyme qui permet à l'organisme de continuer à produire des estrogènes par la transformation des androgènes chez la femme ménopausée. Ces molécules donc d'un intérêt capital. [4]

Dans le cadre de ce travail, nous sommes intéressées à l'étude théorique des molécules à activité oncostatique à savoir : L'aminoglutéthimide, le formestane et l'exémestane par la méthode semi empirique PM6. Une étude structurale, énergétique, électronique et spectrale a été effectuée en utilisant le programme Gaussian 09.

- Après l'introduction générale, nous présentons un premier chapitre sur les généralités du cancer du sein
- Le deuxième chapitre est consacré à un rappel sur les principales méthodes de la 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

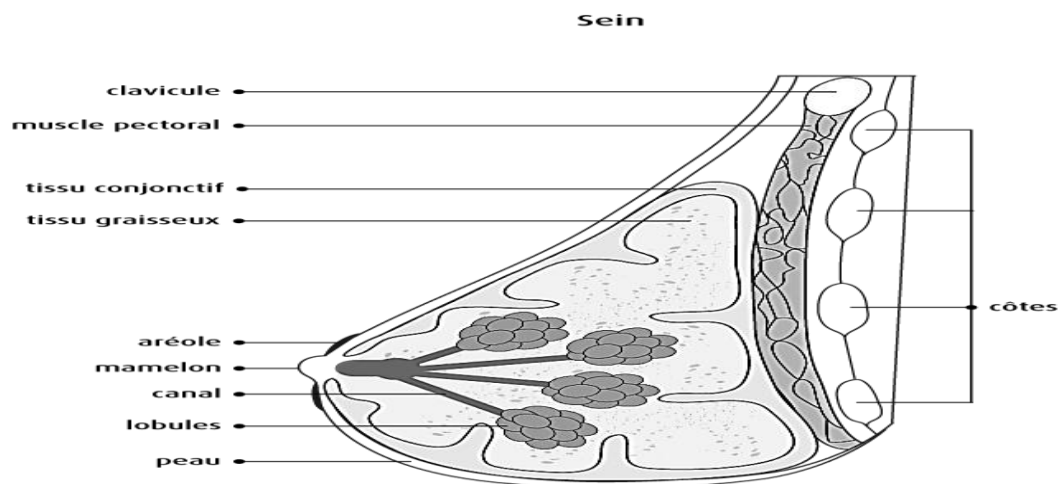


*Chapitre I*

*Généralités sur le cancer du sein*

## I.1. Définition de cancer du sein

C'est la présence de cellules anormales dans le sein qui se reproduisent de façon anarchique, ce dernier conduit à la formation d'une tumeur maligne qui est un groupe de cellules cancéreuses qui peuvent envahir le tissu voisin, elle peut aussi se propager à d'autres parties du corps. La tumeur maligne se considère comme la principale cause de mortalité chez les femmes entre 35 ans et 65 ans. [5]



**Figure I.1** - Structure anatomique du sein.

## I.2. Différents types et stades de cancer du sein

Le cancer du sein appelé carcinome mammaire dans le langage médical, il présente différents types selon le comportement biologique du cancer du sein, son lieu d'apparition et le stade de la maladie. La médecine classe le cancer du sein en différents types et stades.

### I.2.1. Différents types de cancer du sein

#### I.2.1.1. Carcinome in situ (CIS)

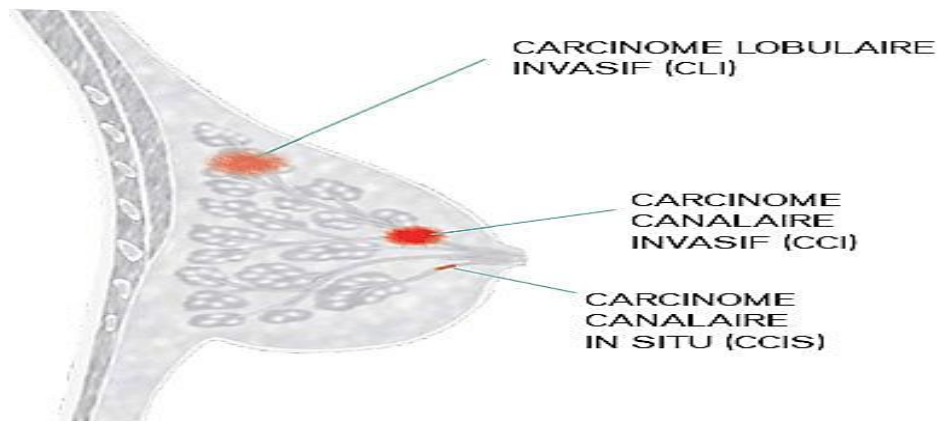
Dans ce type de cancer du sein les cellules cancéreuses se trouvent uniquement au niveau de revêtement du canal mammaire. On parle de Carcinome Canalaire in situ (CCIS).

Un autre sous type de CIS s'agit de Carcinome lobulaire in situ (CLIS) qui veut dire que les cellules anormales se trouvent dans les lobules qui ne dépassent pas la membrane basale. [6]

### I.2.1.2. Carcinome infiltrant (CI)

Dans ce type de cancer du sein, les cellules cancéreuses ont infiltré les canaux et se propager aux tissus mammaires environnants. On parle de Carcinome canalaire infiltrant (CCI).

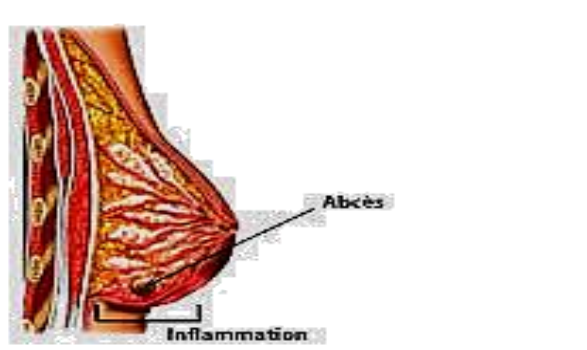
Un autre sous type de CI est le Carcinome lobulaire infiltrant (CLI) qui a surgi dans les lobules et qui a envahi les tissus mammaires voisins. [7]



**Figure I.2** - Présence de cellules anormales dans le sein.

### I.2.1.3. Cancer inflammatoire du sein

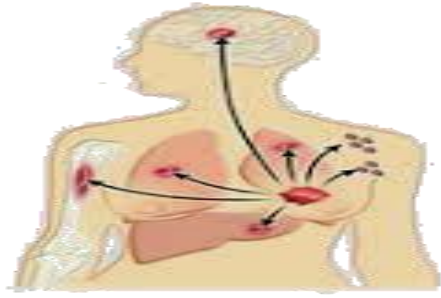
C'est une forme rare, peut se développer et propager plus rapidement au niveau des tissus ou aux ganglions environnants, mais il ne se déplace jamais aux autres organes. [8]



**Figure I.3** - Cancer inflammatoire du sein.

### I.2.1.4. Cancer métastatique

Il est caractérisé de changer le type de cellules cancéreuses en un autre, ce changement peut toucher différents organes : les Os, le poumon, le foie, la peau et le cerveau. [9]



**Figure I.4 -** Cancer du sein métastatique.

### I.2.2. Différents stades de cancer du sein :

Le **tableau I.1** ci-dessous résume les différents stades de cancer du sein.

**Tableau I.1 -** Stades de cancer du sein.

Stades	Caractéristiques
Stade 0	Les cellules anormales se trouvent au niveau du canal
Stade I	-La tumeur mesure moins de 2 cm -De petits amas de cellule cancéreuse sont trouvés dans les ganglions lymphatiques
Stade II	-Dans ce stade ya deux possibilités : ✓ la tumeur mesure moins de 2 cm de diamètre et elle se propage aux ganglions lymphatique ou ✓ la tumeur mesure entre [2-5] cm de diamètre mais elle ne propage pas vers les ganglions lymphatiques de l'aisselle
Stade III	- La tumeur peut avoir n'importe quelle taille
Stade IV	-Le cancer se propage à d'autre partie du corps

### **I.3. Causes et facteurs de risque d'un cancer du sein**

#### ✓ **Facteurs de risque liés à l'âge**

Près de 80% des cancers du sein se développent après 5 ans et plus, on considère l'âge de 62 ans comme l'âge moyen au moment du diagnostic.

#### ✓ **Facteurs de risque liés aux modes de vie**

Tels que : la consommation d'alcool, le tabac, un surpoids, l'absence de l'activité physique.

#### ✓ **Certaines conditions hormonales**

- Le fait de ne pas avoir eu d'enfants.
- Avoir eu ses premières règles avant 12 ans.
- Avoir son premier enfant à l'âge de 30 ans.

#### ✓ **Antécédents personnels**

Etre atteint de certaines affections du sein, comme la maladie de Reclus qui est une affection caractérisée par la présence de nombreux kystes dans les deux seins.

#### ✓ **Utilisation de la pilule**

Une prise précoce (peu après le début de la puberté) de la pilule augmenterait légèrement le risque de cancer du sein. Mais ceci n'est valable que pour les pilules avec une haute concentration d'œstrogènes. Il ne faut donc pas exagérer ce risque, ou la prise prolongée.

#### ✓ **Traitement hormonal substitutif (THS) :**

La prise d'hormones à la ménopause, surtout en cas de prise de longue durée.

#### ✓ **L'hérédité :**

Il existe des formes familiales de cancer du sein liées à la transmission héréditaire d'un gène muté, le gène BRCA 1 et le gène BRCA 2. [10]

### **I.4. Moyens de préventions contres le cancer du sein**

Action ou événement diminue le risque:

- ✓ Maintenez un poids santé, principalement après la ménopause.
- ✓ Faire du sport (3 à 6) h/semaine.
- ✓ Limiter la consommation d'alcool.

- ✓ Eviter le tabac.
- ✓ Dépistage précoce du cancer du sein augmente les chances de guérisons, la mammographie reste le meilleur moyen pour dépister le cancer du sein.
- ✓ Choix gynécologique :
  - Choix de la pilule contraceptive : les pilules qui ne contiennent pas d'estrogène
  - Une première grossesse à un âge jeune : les cycles entre la puberté et la première grossesse menée à terme semblent les plus dangereux de ce point de vue. La grossesse agit donc comme un vaccin vis-à-vis des estrogènes.
  - L'allaitement prolongé : l'allaitement prolongé car mettant les ovaires en sommeil réduit le risque.
  - Eviter les traitements hormonaux de la ménopause THS : le traitement hormonal de la ménopause est désormais considéré comme un facteur du risque de cancer du sein, notamment lorsqu'il est pris pendant plus de 5 ans.
- ✓ Traitements chirurgicaux « préventifs »

Sont des traitements proposés pour les femmes ayant des antécédents familiaux de cancer du sein avec mutation sur les gènes BRCA1 ou BRCA2. [11] [12] [13]

## **I.5. Traitements**

Le choix d'un traitement particulier dépend de différents facteurs :

- Le type de cancer du sein
- L'envahissement ou non des ganglions
- La présence ou non des récepteurs hormonaux à la surface des cellules cancéreuses
- La présence ou non de métastases dans d'autres organes
- L'âge de la personne et son état général. [14]

### **I.5.1. La chirurgie**

La chirurgie permet d'enlever en totalité la tumeur. Il existe deux types d'interventions :

- La mastectomie radicale modifiée qui consiste à enlever tout le sein avec exérèse de la plaque aérolo-mamelonnaire associée à un curage axillaire complet.

- La mastectomie partielle qui consiste à enlever la tumeur avec des berges saines en conservant le sein. Elle est aussi associée à un curage axillaire. [15] [16]

### **I.5.2. La radiothérapie**

La radiothérapie est un traitement prescrit après la chirurgie ou en association avec la chimiothérapie. Il consiste à exposer le sein à des rayonnements ionisants dont les plus utilisés sont les rayons X de très haute énergie. Ces rayonnements sont capables de détruire les cellules cancéreuses. La radiothérapie a pour but de réduire le risque de rechute locale et d'améliorer la survie globale des patientes. [17] [18]

### **I.5.3. La chimiothérapie**

La chimiothérapie peut être proposée en situation :

**Adjuvante:** C'est-à-dire qu'elle vient compléter la chirurgie.

**Néo adjuvante:** Pour réduire le volume tumoral avant la chirurgie pour essayer de conserver le sein.

La chimiothérapie n'est pas proposée à toutes les patientes mais seulement lorsqu'il existe un risque de récurrence à 10%. [19]

### **I.5.4. L'hormonothérapie**

#### **I.5.4.1. Introduction**

L'hormonothérapie est un traitement antihormonal qui est administré par voie orale à une dose de 20 mg par jour pendant 5 ans ou sous forme liquide en injection intramusculaire ou sous-cutanée. Il est utilisé pour traiter les patientes avec récepteurs hormonaux positifs (RH+).

L'objectif de l'hormonothérapie est de limiter le risque de récurrence en empêchant les cellules tumorales de recevoir les hormones (estrogènes et/ou progestérone) nécessaires à leur développement. C'est-à-dire ces médicaments bloquent la croissance des tumeurs présentant des récepteurs aux hormones estrogènes ou à la progestérone. [20]

Les estrogènes sont des hormones sécrétées par les ovaires et avec des petites quantités par l'organisme, plus précisément par le biais d'hormones appelées androgènes, sont impliquées dans le développement des caractères sexuels féminins et dans la régulation du cycle menstruel [21].

#### **I.5.4.2. Le rôle des estrogènes dans le développement de cancer du sein**

Un professeur en biochimie [22] explique le nouveau rôle de l'œstrogène dans la pathologie du cancer, lorsque l'œstrogène se lie à son récepteur, cela déclenche une cascade d'évènements moléculaires dans la cellule qui entraîne l'ouverture d'un canal dans la membrane vers un compartiment qui stocke le calcium qui « inonde la cellule ». Cette inondation constitue un signal qui active la voie de l'UPR et donc production de ces agents moléculaires induisant la prolifération cellulaire. [23]

#### **I.5.4.3. L'hormonothérapie et ces modalités**

Il existe trois différentes méthodes d'hormonothérapie:

- La prise d'un anti estrogène chez les femmes non ménopausées: Les molécules les plus utilisées sont La tamoxifène (Nolvadex) et fulvustrant (faslodex). Les anti-estrogènes proposés pour les femmes non ménopausées servent à bloquer l'effet des estrogènes de stimulation sur les cellules cancéreuses, ils prennent la place des estrogènes au niveau des récepteurs présents à la surface des cellules. [24] [25]

- L'irradiation des ovaires chez les femmes non ménopausées : La suppression ovarienne consiste à empêcher les ovaires de fabriquer de l'estrogène par différentes manières : la Chirurgie (Ovariectomie), la technique médicamenteuse (Analogue de la LH-RH) et la radiothérapie. [26]

- La prise d'un anti-aromatase chez les femmes ménopausées.

### **I.6. Les anti-aromatases (Les inhibiteurs de l'aromatase)**

Les anti-aromatases sont des médicaments qui entrent en compétition avec l'aromatase. Ils sont utilisés pour traiter le cancer du sein et le cancer de l'ovaire chez les femmes ménopausées [27].

#### **I.6.1. L'aromatase**

L'aromatase est une enzyme qui permet à l'organisme de continuer à produire des estrogènes à partir de la transformation des androgènes chez la femme ménopausée. Cette aromatase présente dans certaines cellules de l'organisme comme les cellules graisseuses.

### **I.6.2. L'androgène**

L'androgène est une hormone mâle à laquelle on recourt pour traiter un cancer du sein. Ces hormones sont produites par les glandes surrénales et peuvent être transformées en estrogènes à l'aide de l'aromatase, ce qui provoque par la suite le développement des cellules cancéreuses (cancer du sein). [28]

### **I.6.3. Principe d'action des anti-aromatases**

Après la ménopause, les ovaires ne produisent plus de l'estrogène, donc il reste que la petite quantité produite par le biais d'hormones appelées androgènes.

Les anti-aromatases bloquent la transformation des androgènes en estrogènes, pour que les estrogènes ne puissent plus se lier aux récepteurs de la cellule tumorale hormonosensible pour stimuler sa croissance, c'est-à-dire ce type de l'hormonothérapie empêche la fabrication des estrogènes chez la femme ménopausée. [29]

### **I.6.4. Classification des anti-aromatases**

Plusieurs générations d'anti-aromatases ont été développées avec amélioration de la spécifiée et de l'inhibition de l'aromatase. Trois générations se sont succédées (voir **tableau I.2** ci-dessous). De nos jours, il n'y a plus que la troisième génération qui est utilisée dans le traitement de cancer du sein.

**Tableau I.2 - Classification des anti-aromatases.**

	<b>1<sup>er</sup> génération</b>	<b>2<sup>ème</sup> génération</b>	<b>3<sup>ème</sup> génération</b>
<b>Type 01</b>	Testolactone	Formestane	Exémestane
<b>Type 02</b>	Aminoglutéthimide	Fadrozole	Létrozole

### **I.6.5. L'intérêt des anti-aromatases**

Les anti-aromatases réduisent le risque proportionnel de rechute locale et à distance de cancer du sein à environ 30% par rapport au tamoxifène. Donc il y a un vrai bénéfice en terme de rechute de la maladie. [30]

## I.6.6. Les effets secondaires des anti-aromatases

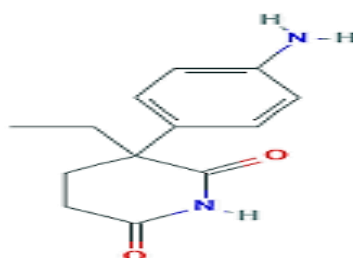
- Des bouffées de chaleurs.
- Une sécheresse vaginale.
- Des douleurs articulaires (au niveau des poignets surtout).
- Une fatigue.
- Très rarement la formation de cailloux dans les vaisseaux sanguins.
- Une diminution de la densité minérale osseuse, facteur de risque d'une ostéoporose, c'est la raison pour laquelle avant le début du traitement, une ostéodensitométrie osseuse est effectuée chez les femmes atteintes ou à risque d'ostéoporose. [31]

## I.7. Aminoglutéthimide, Formestane et Exémestane

### I.7.1. Aminoglutéthimide

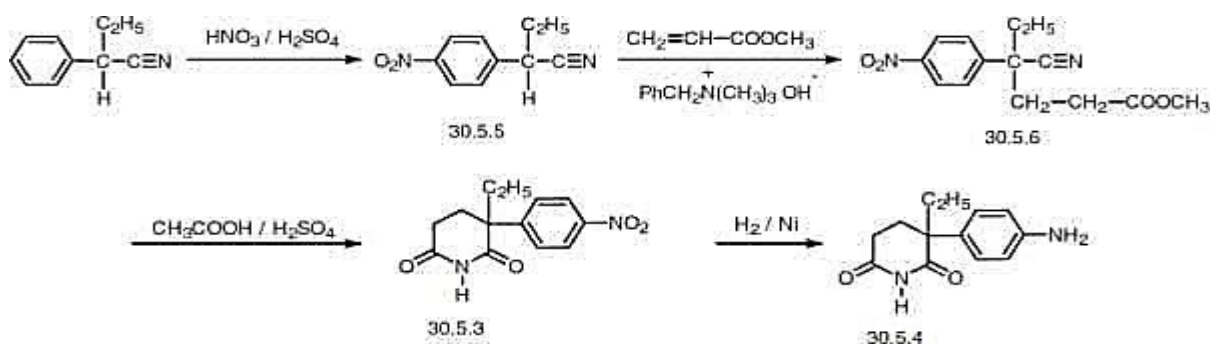
#### I.7.1.1. Définition

L'aminoglutéthimide (**3- (4-aminophényl) -3-éthylpipéridine-2,6-dione**) (figure I.5) est un inhibiteur de l'aromatase. Il est utilisé par voie orale à une dose de 250 mg/jour dans le traitement de cancer du sein avancé (métastatique). [32] [33]



**Figure I.5** - Structure chimique de l'aminoglutéthimide  $C_{13}H_{16}N_2O_2$  : 232,283 g/mol.

#### I.7.1.2. Mécanisme de la synthèse de AG



**Figure I.6** - La synthèse organique d'aminoglutéthimide. [34]

### **I.7.1.3. Les propriétés pharmacologiques**

#### **a) Mécanisme d'action**

Aminoglutéthimide est un anti aromatase qui sert à bloquer la conversion des androgènes en estrogènes par le blocage des hydroxylations nécessaires à l'aromatation. Ce médicament se lie aux complexes du cytochrome P-450 pour inhiber l'enzyme d'aromatase qui est responsable de la production d'estrogène à partir d'androstènedione et de testostérone. [35]

#### **b) Pharmacocinétique**

##### **➤ Absorption**

L'administration par voie orale, l'absorption d'AG est rapide et complètement absorbée par le tractus gastro-intestinal.

##### **➤ Distribution**

Le médicament est bien distribué dans tout le corps.

##### **➤ Métabolisme**

Une partie d'AG est acétylé dans le foie (voie hépatique).

##### **➤ Elimination**

Le médicament est éliminé par voie rénale sous forme inchangée

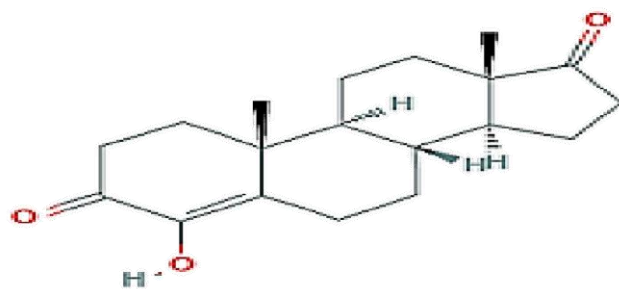
- Liaison protéique : 21-25%

- Demi-vie : 12,5±1,6 heures.

### **I.7.2. Formestane**

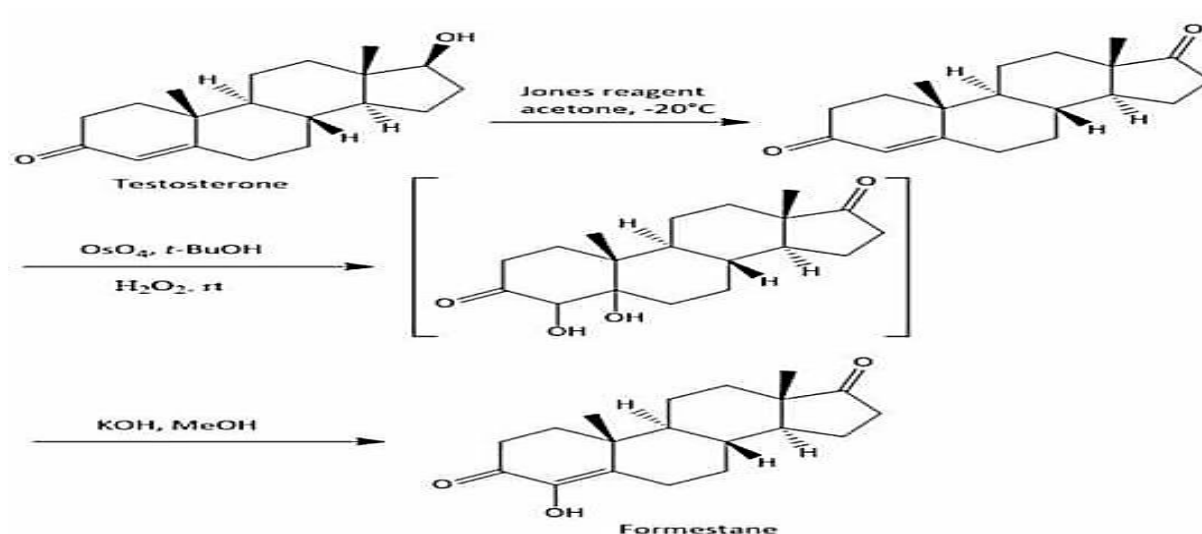
#### **I.7.2.1. Définition**

Le formestane (**4-Hydroxyandrost-4-ene-3, 17-dione**) (figure I.7) est un médicament de la classe des inhibiteurs de l'aromatase. Il est utilisé dans le traitement des récepteurs d'estrogènes chez les femmes ménopausées atteintes d'un cancer du sein. Il est disponible en une injection intramusculaire de dépôt (lentaron). [36]



**Figure I.7** - Structure chimique de formestane C<sub>19</sub> H<sub>26</sub> O<sub>3</sub> : 302.4 g/mol.

### I.7.2.2. Mécanisme de la synthèse de formestane



**Figure I.8** - La synthèse organique de formestane [37].

### I.7.2.3. Propriétés pharmacologiques

#### a) Mécanisme d'action

Le formestane inhibe l'enzyme aromatasase responsable de la conversion des androgènes en œstrogènes, empêchant ainsi la production d'estrogène. Le formestane a été spécifiquement ciblé pour le traitement des femmes ménopausées qui produisent la plupart des estrogènes dans les tissus périphériques à l'aide de l'enzyme aromatasase [38].

## b) Pharmacocinétiques

### ➤ Absorption

Une faible biodisponibilité par voie orale, mais une forte biodisponibilité lorsqu'il est administré par la voie intramusculaire.

### ➤ Distribution

Largement distribué aux organes et tissus après l'administration par voie (IV).

### ➤ Métabolisme

Métabolisme hépatique (foie).

### ➤ Elimination

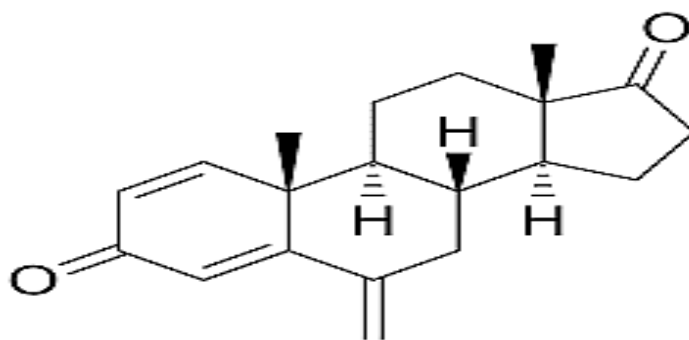
Elimination rénale  $\geq 95\%$  dans les urines,  $\leq 5\%$  dans les selles.

- Demi-vie : 18 minutes en cas d'administration intraveineuse. [39]

## I.7.3. Exémestane

### I.7.3.1. Définition

L'exémestane (**6-méthyl idéneandrosta-1,4-diène-3,17- dione**) (figure I.9) est un inhibiteur de l'aromatase stéroïdien oral, utilisé dans le traitement adjuvant du cancer du sein hormono- sensible chez les femmes ménopausées. [40]



**Figure I.9** - Structure chimique de l'exémestane  $C_{20}H_{24}O_2$  : 296.4034 g/mol.

### I.7.3.2. Mécanisme de la synthèse de l'exémestane

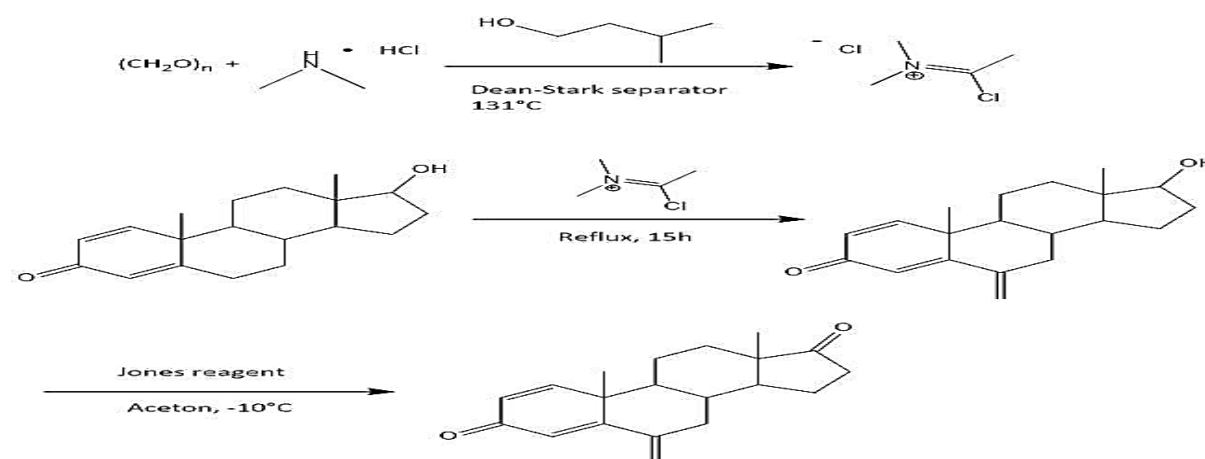


Figure I.10 - La synthèse organique de l'exémestane [41]

### I.7.3.3. Propriétés pharmacologiques

#### a) Mécanisme d'action

L'exémestane est un inhibiteur stéroïdien irréversible de l'aromatase, structurellement apparenté au substrat naturel de l'androstènedione. Il se lie de manière irréversible au site actif provoquant une inhibition permanente nécessitant une synthèse de novo pour restaurer la fonction enzymatique.

L'exémestane réduit considérablement les concentrations d'œstrogènes circulants chez les femmes ménopausées mais n'a aucun effet détectable sur la biosynthèse surrénalienne des corticostéroïdes ou de l'aldostérone. Cette réduction des concentrations sériques et tumorales d'œstrogènes retarde la croissance tumorale et la progression de la maladie. L'exémestane n'a aucun effet sur les autres enzymes impliquées dans la voie stéroïdogène jusqu'à une concentration au moins 600 fois supérieure à celle inhibant l'enzyme aromatase. [42]

#### b) Pharmacocinétique

##### ➤ Absorption

Moins de 42% est absorbé par le tube digestif.

➤ **Distribution**

L'exémestane se distribue largement dans les tissus. Il se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion de 90 %, et la fraction liée est indépendante de la concentration totale. Il se lie en proportion égale à l'albumine et à la glycoprotéine  $\alpha$  1 -acide. La distribution de l'exémestane et de ses métabolites dans les cellules du sang est négligeable.

➤ **Métabolisme**

Hépatique.

➤ **Elimination**

- Liaison protéique : 90%
- Demi-vie : 24heures.



*Chapitre II*

*Aspect théorique et méthodologique*

## II.1. Introduction

La modélisation moléculaire est une technique permettant de prévoir la structure en deux ou trois dimensions, aussi permet de représenter les propriétés, les réactions chimiques ainsi la réactivité des molécules. C'est pour cette raison que nous considérons les techniques de modélisation moléculaire comme un outil important pour réaliser les travaux de recherche.

Nous citons trois catégories de méthodes de modélisation moléculaire [43] :

- Mécanique quantique (MQ)
- Mécanique moléculaire (MM)
- Dynamique moléculaire (DM)

La mécanique quantique est une méthode qui est conçue pour décrire des systèmes microscopiques mais aussi utilisable à l'échelle macroscopique, basée principalement de déterminer l'énergie et la distribution électronique, leur complexité augmente rapidement avec le nombre d'électrons [44].

La mécanique moléculaire est apparue en 1930 [45] mais s'est développée à partir des années soixante, cette technique repose sur l'emploi de différents logiciels installés dans un ordinateur. Est une méthode non quantique basée sur l'utilisation de champs de force empirique et minimisation d'énergie. Les méthodes de la mécanique moléculaire négligent complètement les électrons.

Parmi les logiciels utilisés : SYRYL, MACROMODEL, etc. Plusieurs méthodes de la mécanique moléculaire ont été proposées. Elles diffèrent par les champs de forces qu'elles utilisent par exemple :

### ▪ **MM<sub>2</sub>, MM<sub>3</sub> et MM<sub>4</sub>**

MM<sub>2</sub> est le premier champ de force développé par Allinger et col pour le traitement des molécules simples.

Mais ces versions améliorées MM<sub>3</sub> [1989] et MM<sub>4</sub> [1996] lui permet de traiter les molécules organiques plus en plus complexes.

### ▪ **OPLS**

OPLS (Optimized Potentials for Liquid Simulations) est un programme conçu pour optimiser le potentiel qui permet la description des propriétés de solvation.

## ▪ GROMOS

GROMOS (Groningen Molecular Simulation Program Package) est un programme conçu spécialement pour les biomolécules au milieu aqueux et aussi l'étude des interactions entre les molécules H<sub>2</sub>O et les groupements polaires des protéines.

La dynamique moléculaire est une technique qui permet de calculer les mouvements des molécules, le plus souvent à partir des énergies de la mécanique moléculaire. Elle permet de simuler l'évolution des systèmes dans le temps.

L'avantage de ces méthodes est la rapidité des calculs et la possibilité de traiter les molécules à des milliers d'atomes [46].

## II.2. Equations et principes fondateurs

### II.2. 1. Equation de Schrödinger

Dans l'interprétation standard de la mécanique quantique, encore appelée prolongement de la théorie de quanta, est la description la plus complète d'un système physique. En chimie quantique, la structure moléculaire est définie comme un noyau autour duquel tournent les électrons. Le passage par la résolution de l'équation de Schrödinger qui est une équation qui décrit l'évolution de l'état quantique d'un système physique dans le temps, est vraiment nécessaire pour traiter tous les systèmes poly électroniques moléculaires, qui comporte n électrons et M noyaux. L'équation de Schrödinger a été découverte par Erwin Schrödinger en 1926. [47].

L'équation de Schrödinger s'écrit :

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

Avec :

- ✓ E : est l'énergie totale
- ✓  $\Psi$  : la fonction d'onde décrivant l'état du système
- ✓  $\hat{H}$  : est l'opérateur hamiltonien décrivant les interactions entre les particules du système. L'opérateur hamiltonien pour un système moléculaire des électrons de coordonnées ( $\mathbf{r}$ ) et des noyaux de coordonnées ( $\mathbf{R}$ ) s'écrit en unité atomique :

$$\hat{H} = \hat{T}_E(\mathbf{r}) + \hat{T}_N(\mathbf{R}) + \hat{V}_{EE}(\mathbf{r}) + \hat{V}_{NN}(\mathbf{R}) + \hat{V}_{EN}(\mathbf{r}, \mathbf{R}) \quad (\text{II.2})$$

- ✓  $\hat{T}_E$  et  $\hat{T}_N$  sont les opérateurs en énergie cinétique des électrons et des noyaux.

Les équations de  $\hat{T}_E$  et  $\hat{T}_N$  s'écrivent comme suit :

$$\hat{T}_E(\mathbf{r}) = -\sum_{i=1}^n \frac{\Delta_i}{2} \quad (\text{II.3})$$

$$\hat{T}_N(\mathbf{R}) = -\sum_{K=1}^M \frac{\Delta_K}{2M_K} \quad (\text{II.4})$$

Avec :  $\Delta_i$  est l'opérateur Laplacien relatif à l'électron (i) s'écrit :

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

✓  $\hat{V}_{EE}$ ,  $\hat{V}_{NN}$  et  $\hat{V}_{EN}$  : sont les opérateurs d'énergies potentielles électron-électron, noyau-noyau et électron-noyau, en unité atomique s'écrivent comme suit :

$$\hat{V}_{EE}(\mathbf{r}) = \sum_{i<j}^n \frac{1}{r_{ij}} \quad (\text{II.6})$$

$$\hat{V}_{NN}(\mathbf{R}) = \sum_{K<L}^M \frac{Z_K Z_L}{r_{KL}} \quad (\text{II.7})$$

$$\hat{V}_{EN} = -\sum_{i=1}^n \sum_{K=1}^M \frac{Z_K}{r_{iK}} \quad (\text{II.8})$$

Avec :

- ✓  $Z_K$  et  $Z_L$  sont les charges du  $K^{\text{ème}}$  et  $L^{\text{ème}}$  noyau.
- ✓  $r_{ij}$  est la distance entre les deux électrons i et j.
- ✓  $r_{iK}$  est la distance entre l'électron et le noyau K.
- ✓  $r_{KL}$  est la distance entre les deux noyaux L et K.

Vers la fin  $\hat{H}$  s'écrit en ua :

$$\hat{H} = -\sum_{i=1}^n \frac{\Delta_i}{2} - \sum_{K=1}^M \frac{\Delta_K}{2M_K} + \sum_{i<j}^n \frac{1}{r_{ij}} + \sum_{K<L}^M \frac{Z_K Z_L}{r_{KL}} - \sum_{i=1}^n \sum_{K=1}^M \frac{Z_K}{r_{iK}} \quad (\text{II.9})$$

Pour l'atome d'hydrogène et le système mono électronique nous pouvons résoudre facilement l'équation de Schrödinger, mais aussi pour la résoudre on fait appel à de nombreuses approximations:

#### a. Approximation non relativiste

Cette approximation consiste à négliger la variation de la masse des particules du système avec leurs vitesses ainsi que les termes de couplage dus aux spins.

## b. Approximation Born Oppenheimer (B O)

En 1927 M. Born et R. Oppenheimer ont proposé de simplifier la résolution de l'équation de Schrödinger. Cette approximation adiabatique permet de séparer le mouvement des électrons de celui des noyaux en se basant sur le fait que les électrons sont beaucoup plus légers (masse d'électron environ 1836 fois plus petite que la masse du proton), et qu'ils bougent donc plus rapidement que les noyaux. Les électrons sont ainsi considérés comme se déplaçant dans un champ moyen créé par des noyaux immobiles, et sont donc sujet à un potentiel nucléaire statique.

La fonction d'onde du système de résolution de l'équation de Schrödinger s'écrit en unité atomique :

$$\Psi(\mathbf{r}, \mathbf{R}) = \Psi_{\mathbf{R}}(\mathbf{r}) \cdot \Phi(\mathbf{R}) \quad (\text{II.10})$$

Avec :

- ✓  $\Phi(\mathbf{R})$  est la fonction d'onde nucléaire
- ✓  $\Psi_{\mathbf{R}}(\mathbf{r})$  est la fonction d'onde électronique pour les positions  $\mathbf{R}$  des noyaux

L'approximation (BO) néglige le terme d'énergie cinétique des noyaux  $\hat{T}_N$ . Et le terme d'interaction des noyaux  $\hat{T}_{NN}$  devient constant, ce qui implique vers la suite l'obtention de deux termes d'hamiltonien :

- ✓ Terme hamiltonien électronique  $\hat{H}_{\text{EI}}$ :

$$\hat{H} = \hat{H}_{\text{EI}} + \hat{V}_{\text{NN}}(\mathbf{R}) \quad (\text{II.11})$$

Avec :

$$\hat{H}_{\text{EI}} = \hat{T}_{\text{E}}(\mathbf{r}) + \hat{V}_{\text{EE}}(\mathbf{r}) + \hat{V}_{\text{NE}}(\mathbf{r}, \mathbf{R}) \quad (\text{II.12})$$

Et en unité atomique  $\hat{H}_{\text{EI}}$  s'écrit :

$$\hat{H}_{\text{EI}} = -\sum_{i=1}^n \frac{\Delta_i}{2} - \sum_{i=1}^n \sum_{K=1}^M \frac{Z_K}{r_{iK}} + \sum_{i < j}^n \frac{1}{r_{ij}} \quad (\text{II.13})$$

- ✓ Terme hamiltonien électrostatique entre noyau

Pour un système poly électronique de l'équation de Schrödinger électronique ne peut pas être résolu que après la simplification de l'hamiltonien, ou de la forme analytique que la fonction d'onde. L'équation s'écrit en unité atomique [48]:

$$\hat{H}_{\text{EL}} \Psi_{\text{EL}}(\mathbf{r}, \mathbf{R}) = \mathbf{E}_{\text{EL}}(\mathbf{R}) \Psi_{\text{EL}}(\mathbf{r}, \mathbf{R}) \quad (\text{II.14})$$

Avec :

- ✓  $\hat{H}_{EL}$  : est Hamiltonien électronique.
- ✓  $\Psi_{EL}(\mathbf{r}, \mathbf{R})$  est la fonction d'onde électronique dépendant des coordonnées ( $\mathbf{r}$ ) des électrons et celles ( $\mathbf{R}$ ) des noyaux.
- ✓  $E_{EL}$  est l'énergie électronique.

Les propriétés moléculaires qui peuvent être calculées par la résolution de l'équation de Schrödinger sont multiples comme :

- Structures et énergies moléculaires
- Energies et structures des états de transition
- Fréquences et vibrations
- Spectre IR et IRM<sub>N</sub>
- Propriétés thermochimiques
- Energies de liaisons
- Charges atomiques
- Orbitales moléculaires

Deux catégories de méthodes quantiques sont distinguées :

- La première méthode comprend les méthodes de ab initio. Pour déterminer les propriétés électroniques de tout système moléculaire il faut connaître la fonction d'onde.
- La deuxième méthode comprend la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT). Dans cette catégorie il faut connaître la densité électronique qui détermine ces propriétés.

## II.2. 2. Méthodes de ab initio :

Les méthodes ab initio sont des méthodes non empiriques, toutes les intégrales sont calculées rigoureusement et il n'y a pas d'approximations à faire sauf celle de Born Oppenheimer et l'approximation CLAO.

Dans les méthodes ab initio, toutes les particules (noyaux et électrons) sont traitées explicitement, on n'utilise aucun paramètre empirique dans le calcul de l'énergie. L'hamiltonien d'un système à n électrons et M noyau est donné par :

$$\hat{H}_{TOT} = \hat{T}_E + \hat{T}_N + \hat{V}_{EN} + \hat{V}_{EE} + \hat{V}_{NN} \quad (\text{II.15})$$

$\hat{T}_E$ : L'énergie cinétique des n électrons.

$\hat{T}_N$ : L'énergie cinétique de M noyau.

$\hat{V}_{EN}$ : L'énergie d'attraction électrons-noyaux.

$\hat{V}_{EE}$ : L'énergie de répulsion électron-électron.

$\hat{V}_{NN}$ : L'énergie de répulsion noyau-noyau.

D'après l'approximation de Born Oppenheimer qui suppose que les noyaux sont fixes, l'énergie cinétique des noyaux s'annule et l'énergie de répulsion entre noyaux se ramène à une constante.

$$\hat{H}_{TOT} = \hat{T}_E + \hat{V}_{EN} + \hat{V}_{EE} + \hat{V}_{NN} \quad (\text{II.16})$$

$$\hat{H}_{TOT} = \hat{H}_{\text{électronique}} + \hat{H}_{\text{nucléaire}} \quad (\text{II.17})$$

Avec :

✓  $\hat{H}_{\text{électronique}} = \hat{T}_E + \hat{V}_{EN} + \hat{V}_{EE}$

✓  $\hat{H}_{\text{nucléaire}} = \hat{V}_{NN}$

Et d'après le théorème des électrons indépendants l'énergie totale sera égale à :

$$E_{TOT} = E_{\text{électronique}} + E_{\text{nucléaire}} \quad (\text{II.18})$$

Donc le problème réside dans le calcul de l'énergie électronique, l'équation à résoudre est de la forme :

$$\hat{H}_{EL} \Psi_{EL} = E_{EL} \Psi_{EL} \quad (\text{II.19})$$

La méthode ab initio la plus simple utilisée pour le calcul de structure électronique est la méthode de Hartree Fock (HF) dans laquelle la répulsion électron-électron n'est pas spécifiquement prise en compte, seul son effet noyau est inclus. [49] Donc :

Les méthodes ab initio proviennent, soit des méthodes de Hartree Fock (et post Hartree Fock) en utilisant la fonction d'onde pour d'écrire le système quantique, soit de celle de la théorie de la fonctionnelle de la densité qui utilise la densité électronique.

### II.2.2.1. Méthode de Hartree Fock :

Est une méthode de résolution approchée de l'équation de Schrödinger d'un système quantique à plusieurs corps utilisant le principe vibrationnel pour approximer la fonction d'onde et l'énergie du niveau fondamental stationnaire.

La méthode suppose habituellement que la fonction d'onde du système à plusieurs corps peut être approximativement écrite sous la forme d'un déterminant de Slater lorsque les particules sont des fermions, ou bien par un permanent pour le cas de bosons.

$$\hat{\mathbf{F}} \mathbf{C}_K = \mathbf{e}_k \mathbf{S} \mathbf{C}_K \quad (\text{II.20})$$

$\hat{\mathbf{F}}$  : Matrice de fock

$\mathbf{C}_k$ : Vecteur colonne

$\mathbf{S}$  : Matrice de recouvrement

Pour les cas moléculaires on résout de manière approchée les équations de Hartree-Fock en choisissant pour orbitales moléculaires des combinaisons linéaires d'orbitales atomiques. C'est l'approximation LCAO (Linear Combinations of Atomic Orbitals) qui consiste à choisir un jeu limité d'orbitales atomiques (OA)  $\chi_\mu$  qui constituera une base sur laquelle seront développées les orbitales moléculaires  $\Phi$ . Pour résoudre les équations de Hartree-Fock pour des molécules, dans l'approximation LCAO, Roothaan [50] a démontré que, les équations intégral-différentielles peuvent alors être transformées en un système d'équations algébriques et peuvent ainsi être résolues en utilisant la méthode matricielle habituelle de résolution des problèmes aux valeurs propres. Il s'agit des équations de Hartree-Fock-Roothaan.

La résolution des équations de HFR s'effectue d'une manière itérative dite méthode du champ auto-cohérent (SCF : self consistent field).

Le problème principal de la méthode Hartree Fock est qu'elle ne tient pas compte de la corrélation instantanée de deux électrons. Chaque électron est traité individuellement dans le potentiel moyen des autres électrons.

#### II.2.2.2. Méthode de post Hartree Fock:

Modèles à particules indépendantes, l'énergie due à la corrélation des mouvements relatifs des électrons est ignorée, donc la résolution du système mène à une énergie HF plus élevée que l'énergie exacte. Par définition, l'énergie de corrélation est la différence entre cette énergie exacte fournie par l'expérience et l'énergie HF du système [51].

$$\mathbf{E}_{\text{cor}} = \mathbf{E}_{\text{exact}} - \mathbf{E}_{\text{HF}} \quad (\text{II.21})$$

Il est donc nécessaire de résoudre l'équation de Schrödinger au-delà de la limite de Hartree-Fock. Cela est possible au moyen de méthodes de post Hartree Fock, plus élaborées et qui sont :

- La corrélation électronique.
- La méthode de l'interaction de configuration (CI). [52]
- La méthode des perturbations de Moller-Plesset (MPx). [53]

#### II.2.2.2.1. Corrélation électronique

La prise en compte des effets de corrélation peut se révéler essentielle pour l'obtention de certaines propriétés atomiques ou moléculaires Lowdin [54], a défini l'énergie de corrélation d'un système comme étant la différence entre l'énergie Hartree-Fock et l'énergie « exacte » non-relativiste du système :

$$E_{\text{cor}} = E_{\text{HF}} - E_{\text{NR}} > 0 \quad (\text{II.22})$$

La recherche des fonctions d'onde dans ce cas est plus compliquée que dans le cas Hartree-Fock, et pour ce faire, plusieurs méthodes ont été proposées. En général la fonction d'onde HF ne décrit pas correctement le comportement des électrons à proximité du noyau et surestime la probabilité de trouver deux électrons proches l'un de l'autre. Ces effets de corrélation à courte distance sont dus au trou de Coulomb [55] et l'énergie de corrélation qui en découle est dite « corrélation dynamique ». Les effets de corrélation à longue distance contribuent, quant à eux, à l'énergie de « corrélation non dynamique » (ou statique) et à cause de ces effets, les calculs HF ont tendance à sous-estimer les longueurs de liaison.

Lorsque ces effets sont faibles, la fonction d'onde HF fournit une bonne description du système et pour évaluer l'énergie de corrélation, des méthodes post-HF dites « à référence unique » basées sur un seul déterminant, (déterminant de Slater obtenu en Hartree-Fock), suffisent. Donc, cette situation est la plus répandue (systèmes dans l'état fondamental proche de l'équilibre). Par contre, dans les autres situations, la description mono-déterminant de la théorie HF est insuffisante (états excités, molécules proches de la dissociation ou états électroniquement quasi-dégénérés). Dès lors, il faut utiliser des méthodes post-HF dites « à multi références » (MCSCF, MRCI) dans lesquelles plusieurs déterminants de Slater sont considérés.

#### II.2.2.2.2. Interaction de configuration (CI)

L'idée de l'interaction de configuration est alors d'approcher la fonction d'onde exacte par une combinaison linéaire de fonctions d'onde ou de déterminants.

On peut alors construire des déterminants correspondant à des simples, double voire triple excitation. La méthode la plus complète s'appelle alors Full CI dans laquelle la fonction d'onde est considérée comme une combinaison linéaire de toutes les configurations possibles.

#### II.2.2.2.3. Moller-plesset (MP<sub>x</sub>)

Ce sont des méthodes basées sur la théorie des perturbations. L'Hamiltonien est alors est divisé en deux parties :

$$\hat{H} = H_0 + \lambda \nu \quad (\text{II.23})$$

OÙ :

- ✓  $H_0$  est la somme des opérateurs de Fock mono électroniques
- ✓  $\lambda \nu$  est une perturbation appliquée à  $H_0$ . [56]

La fonction d'onde obtenue suite à cette excitation est calculée. La fonction d'onde totale serait la combinaison linéaire de toutes les configurations considérées.

### II.2. 3. Méthode de la fonctionnelle de la densité

La théorie de la fonctionnelle de la densité est basée sur le postulat proposé à l'origine par Thomas [57] et Fermi [58] selon lequel les propriétés électroniques d'un système peuvent être décrites en terme de fonctionnelles de la densité électronique, en appliquant localement des relations appropriées à un système électronique homogène [59].

Objectif principal de la théorie de la fonctionnelle de la densité est de remplacer la fonction onde multiélectronique par la densité électronique en tant que quantité de base pour les calculs. Alors que la fonction d'onde multiélectronique dépend de  $3N$  variables (où  $N$  est le nombre total de particules du système), la densité est seulement fonction de trois variables.

#### II.2.3.1. Théorèmes de Hohenberg et Kohn

Hohenberg et Kohn, 1964 [60], ont repris la théorie de Thomas-Fermi et ont montré qu'il existe une fonctionnelle de l'énergie  $E[\rho(\mathbf{R})]$  associée à un principe variationnel, ce qui a permis de jeter les bases de la théorie de la fonctionnelle de la densité.

- ❖ Premier théorème : L'énergie totale du système à l'état fondamental est également une fonctionnelle unique et universelle de la densité électronique, soit :

$$E = E[\rho] = E_{\text{HK}}[\rho(\mathbf{r})] + \int V_{\text{ext}}(\mathbf{r}) \rho(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \quad (\text{II.24})$$

Où :

- ✓  $E_{\text{HK}}[\rho(\mathbf{r})]$  est la fonctionnelle universelle de Hohenberg et Kohn.
- ✓  $V_{\text{ext}}$  est le potentiel externe.
- ❖ Deuxième théorème : « Principe variationnel » L'énergie totale d'un système d'électrons soumis à un potentiel externe  $V_{\text{ext}}$  évaluée pour une densité électronique donnée  $\rho(\mathbf{r})$  ne peut être que supérieure à sa valeur déterminée avec la densité exacte de l'état fondamental  $\rho_0(\mathbf{r})$

$$\forall \rho \neq \rho_0: E[\rho] > E[\rho_0] \quad (\text{II.25})$$

Ainsi, la résolution de l'équation de Schrödinger pour un système à  $M$  électrons dans le formalisme de la DFT consiste, selon ces deux théorèmes, à rechercher la densité électronique  $\rho_0$  pour laquelle l'énergie du système soit la plus basse :

$$\frac{\partial E}{\partial \rho} = 0 \quad (\text{II.26})$$

Avec :

$$\int \rho(\mathbf{r}) d\mathbf{r} = M \quad (\text{II.27})$$

En résumé, dans le cadre de la DFT, la recherche de l'état fondamental revient a priori à minimiser la fonctionnelle de la densité sous la contrainte précédente. L'analyse menée dans cette section a permis de souligner le fait que la connaissance de la fonctionnelle  $E_{\text{HK}}[\rho(\mathbf{r})]$  suffirait à déterminer l'énergie totale du système ainsi que ses propriétés à l'état fondamental. Cependant, la forme de cette fonctionnelle demeure inconnue à l'heure actuelle de façon exacte. Il est par conséquent nécessaire de recourir à des approximations qui correspondent aux équations de Kohn-Sham [61] établies dans l'objectif de fournir les fondements nécessaires pour exploiter de façon effective les théorèmes de Hohenberg et Kohn[62].

### II.2.3.2. Equations de Kohn Sham

Des applications pratiques ont ensuite été possibles grâce aux travaux de Kohn et Sham (KS) [63] qui ont proposé, en 1965, un ensemble d'équations mono-électroniques analogues aux équations de Hartree-Fock à partir desquelles il est en principe possible

d'obtenir la densité électronique d'un système et donc son énergie totale. La densité électronique est obtenue par:

$$P(\mathbf{r}) = \sum_i |\psi_i^{\text{KS}}(\mathbf{r})|^2 \quad (\text{II.28})$$

Il nous reste alors à approximer de façon raisonnable la fonctionnelle  $\text{EXC}[\rho]$ .

### II.2.3.3. Fonctionnelles d'échange et de corrélation

Le terme d'échange-corrélation est souvent exprimé comme une somme de deux contributions d'échange et de corrélation.

Les principales fonctionnelles échange-corrélation employées dans les calculs DFT classées selon le type d'approximation utilisé.

- Approche de la densité locale est fondée sur le modèle du gaz uniforme électrons et constitue l'approche la plus simple pour exprimer l'énergie échange-corrélation. Dans un cas plus général, où les densités en a et b ne sont pas équivalentes, la méthode LDA a été remplacée par LSDA (Local Spin Density Approximation) dans laquelle les densités de spin sont prises en compte.
- Pour pallier les défauts des méthodes LDA et LSD, l'approximation du gradient généralisé considère des fonctions d'échange-corrélation dépendant non seulement de la densité en chaque point, mais aussi de son gradient. Dans le cadre des méthodes GGA, la dérivée première de la densité est introduite comme une variable dans la fonctionnelle décrivant l'échange-corrélation [63]. L'extension des méthodes GGA est alors de permettre que ce terme dépend de dérivées de la densité électronique de plus haut ordre. Le Laplacien devient alors le terme de deuxième ordre. On parle alors de méthode méta-GGA.

Les fonctionnelles hybrides La troisième génération de fonctionnelles est celle des fonctionnelles « hybrides », basées sur le formalisme de la connexion adiabatique [64]. Sont actuellement les plus utilisées par les chimistes. Dans cette catégorie, la fonctionnelle d'échange est une combinaison de la fonctionnelle d'échange de HF qui est non-local et une fonctionnelle d'échange DFT et on a:

$$E_{\text{XC}}(\text{hybride}) = c_1 E(\text{HF}) + c_2 E_{\text{X}}(\text{DFT}) + E_{\text{C}}(\text{DFT}) \quad (\text{II.29})$$

Où  $c_1$  et  $c_2$  sont des coefficients.

## II.2.4. Méthodes semi empiriques

Comme le nom l'indique s'appuie sur les paramètres issus de l'expérience pour guider la procédure de calcul, sont utilisées pour modéliser un système moléculaire de grande dimension et/ou modéliser un système de manière qualitative. Ces méthodes sont basées sur deux approximations la première seuls les électrons de valence sont explicitement traités avec une base standard, la seconde approximation : les intervalles dans l'expression de l'énergie qui ne sont pas calculés analytiquement sont négligés (en négligeant les intégrales rendant compte de recouvrement des orbitales entre elles). [65] et d'autres peuvent évaluer par des formules empiriques.

Les méthodes semi empiriques nécessitent un temps de calcul proportionnel à  $n^2$  ou à  $n^3$  ce qui augmente la vitesse par rapport à ceux de ab initio. Nous citons les principales méthodes semi empiriques :

- **CNDO** : la méthode Complete Neglect of Differential Overlap (omission totale du recouvrement différentiel) est une des premières méthodes quantiques semi-empiriques, elle est introduite par John Pople et collaborateurs consiste à négliger complètement les intégrales des répulsions entre atomes non chimiquement liés.
- **INDO**: est l'acronyme de Intermediate Neglect of Differential Overlap. Les approximations introduites presque les mêmes que celles de CNDO, mais pas pour les intégrales qui sont sur des orbitales centrées sur le même atome sauf par l'estimation des intégrales bioélectroniques.
- **MINDO** : Modified Intermediate Neglect of Differential of Overlap est une méthode de calcul quantique de la structure électronique moléculaire en chimie computationnelle maintenant appelée PM3 et AM1. Dans cette méthode les intégrales bioélectroniques à deux centres sont estimées selon l'approximation d'Ono. Elles constituent une bonne alternative pour le calcul exact des potentiels d'ionisation, des énergies de formation et des distances interatomiques dans la plupart des molécules de dimension moyenne.
- **NDDO** : Neglect of Diatomic Differential Overlap est une méthode proposée par Pople en 1965. Toutes les intégrales bioélectroniques bi centrées sont retenues [66]



*Chapitre III*

*Résultats et discussions*

### III.1. Méthode de calcul

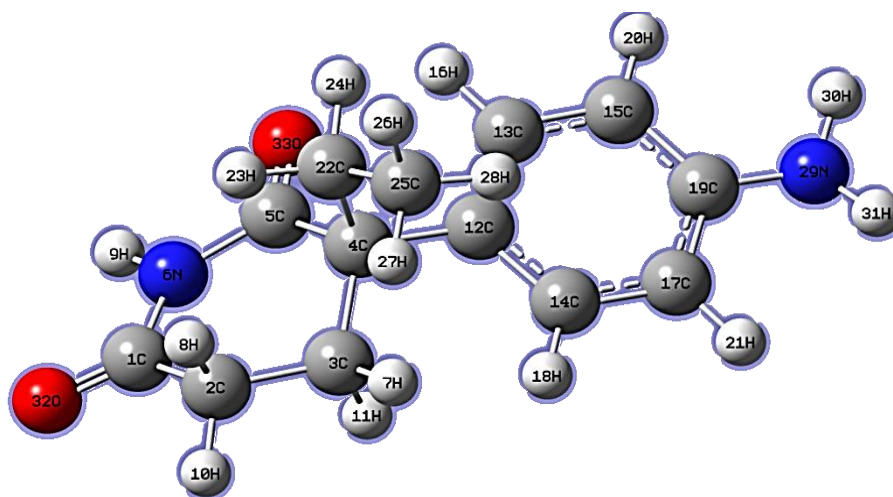
Dans le cadre de ce travail, nous nous sommes intéressées à l'étude théorique de l'aminoglutéthimide, le formestane, et l'exémestane. Nous nous sommes intéressées plus particulièrement, à l'étude de la géométrie, les charges atomiques, les orbitales moléculaires frontières et les spectres infrarouge. Tous les calculs ont été effectués en utilisant la méthode semi-empirique PM6 à l'aide du logiciel Gaussian 09. Les géométries ont été visualisées avec le programme Gaussview.

### III.2. Les résultats de calcul pour les trois molécules

#### III.2.1. Aminoglutéthimide

##### III.2.1.1. La géométrie de la molécule optimisée

L'aminoglutéthimide est un composé organique qui contient le carbone, l'hydrogène, l'oxygène et l'azote. La numérotation des différents atomes de l'aminoglutéthimide est donnée dans la **figure III.1** suivante :



**Figure III.1** - La géométrie optimisée de l'aminoglutéthimide

##### III.2.1.2. Les paramètres géométriques de l'aminoglutéthimide

Les paramètres géométriques de l'aminoglutéthimide, déterminés théoriquement au niveau PM6 sont reportés dans le **tableau III.1**

**Tableau III.1** - Les paramètres géométriques de l'aminoglutéthimide (les distances en angström (Å), les angles de valences et les angles dièdres en degré (°)).

La distance (Å)		L'angle de valence (°)		Angle dièdre (°)	
C <sub>5</sub> -N <sub>6</sub>	1.427	C <sub>3</sub> -N <sub>6</sub> -C <sub>5</sub>	126.7	C <sub>5</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>22</sub> -C <sub>25</sub>	-179.51404
C <sub>1</sub> =O <sub>32</sub>	1.212	O <sub>33</sub> =C <sub>5</sub> -N <sub>6</sub>	116.1	N <sub>29</sub> -C <sub>19</sub> -C <sub>15</sub> =C <sub>13</sub>	175.45083
N <sub>29</sub> -H <sub>31</sub>	1.008	C <sub>4</sub> -C <sub>22</sub> -C <sub>25</sub>	113.3	O <sub>32</sub> =C <sub>1</sub> -N <sub>6</sub> -C <sub>5</sub>	179.68839
C <sub>25</sub> -H <sub>28</sub>	1.099	H <sub>23</sub> -C <sub>22</sub> -H <sub>24</sub>	105.8	H <sub>9</sub> -N <sub>6</sub> -C <sub>5</sub> -C <sub>4</sub>	-179.47481
C <sub>14</sub> =C <sub>17</sub>	1.394	H <sub>30</sub> -N <sub>29</sub> -H <sub>31</sub>	112.7	C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>12</sub> -C <sub>13</sub>	167.33621
C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>	1.549	C <sub>19</sub> -N <sub>29</sub> -H <sub>31</sub>	117.0	C <sub>17</sub> =C <sub>19</sub> -N <sub>29</sub> -H <sub>30</sub>	-161.33640
C <sub>15</sub> -H <sub>20</sub>	1.087	H <sub>27</sub> -C <sub>25</sub> -C <sub>22</sub>	112.2	O <sub>32</sub> =C <sub>1</sub> -C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub>	153.02267
C <sub>15</sub> =C <sub>13</sub>	1.390	C <sub>13</sub> =C <sub>15</sub> -C <sub>19</sub>	119.7	H <sub>7</sub> -C <sub>3</sub> -C <sub>2</sub> -C <sub>1</sub>	178.13286
C <sub>22</sub> -C <sub>25</sub>	1.524	H <sub>30</sub> -N <sub>29</sub> -C <sub>19</sub>	116.9	C <sub>4</sub> -C <sub>12</sub> -C <sub>13</sub> =C <sub>15</sub>	178.23789
N <sub>6</sub> -H <sub>9</sub>	1.033	H <sub>9</sub> -N <sub>6</sub> -C <sub>1</sub>	117.0	O <sub>33</sub> =C <sub>8</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>3</sub>	-158.03148
C <sub>2</sub> -H <sub>8</sub>	1.113	O <sub>32</sub> =C <sub>1</sub> -C <sub>2</sub>	125.3	H <sub>24</sub> -C <sub>22</sub> -C <sub>25</sub> -H <sub>27</sub>	173.96952
C <sub>15</sub> =C <sub>19</sub>	1.412	C <sub>15</sub> =C <sub>19</sub> -N <sub>29</sub>	120.2		
C <sub>12</sub> =C <sub>13</sub>	1.410				
C <sub>12</sub> -C <sub>4</sub>	1.524				
C <sub>4</sub> -C <sub>22</sub>	1.555				
C <sub>12</sub> -C <sub>14</sub>	1.403				
C <sub>17</sub> -H <sub>21</sub>	1.086				

D'après les résultats mentionnés dans le **tableau III.1**, nous remarquons que :

- Les liaisons C-H varient entre [1.008 – 1.033] Å et les liaisons C-C varient entre [1.403 – 1.555] Å en utilisant la méthode PM6. D'une façon générale, la liaison C-H est plus courte que la liaison C-C (l'atome de carbone est plus électronégatif que l'atome d'hydrogène). Ce qui confirme l'influence de l'électronégativité sur la distance entre atomes.
- Pour deux éléments liés, la liaison est courte s'ils sont doublement liés.  
 $r(\text{C}_{22}\text{-C}_{25}) > r(\text{C}_{15}\text{=C}_{19})$ .
- L'angle de valence est un angle entre 3 atomes, elle dépend de l'électronégativité de l'atome central, dans le cas de NH<sub>2</sub> (H<sub>30</sub>-N<sub>29</sub>-H<sub>31</sub>) et CH<sub>3</sub> (H<sub>23</sub>-C<sub>22</sub>-H<sub>24</sub>). Plus que l'électronégativité augmente plus que l'angle de valence augmente.

- L'angle de valence dépend aussi de la nature de liaison et de celles des atomes liés comme  $(C_3-N_6-C_5) > (C_4-C_{22}-C_{25})$  et  $(O_{32}=C_1-C_2) > (C_{15}=C_{19}-N_{29})$ .

### III.2.1.3. Les charges de Mulliken de l'aminoglutéthimide

Pour l'analyse des charges, nous avons considéré les valeurs des charges atomiques selon l'analyse de population de Mulliken.

**Tableau III.2** - Les charges de Mulliken de l'aminoglutéthimide.

Atome	La charge
C <sub>1</sub>	0.531
C <sub>2</sub>	-0.413
C <sub>4</sub>	0.014
C <sub>5</sub>	0.580
N <sub>6</sub>	-0.595
H <sub>7</sub>	0.157
H <sub>16</sub>	0.136
C <sub>17</sub>	-0.336
C <sub>19</sub>	0.274
C <sub>25</sub>	-0.451
H <sub>26</sub>	0.150
N <sub>29</sub>	-0.511
H <sub>31</sub>	0.245
O <sub>32</sub>	-0.500
O <sub>33</sub>	-0.499

- D'une façon générale, l'analyse des charges nettes de Mulliken montre que tous les atomes d'oxygène portent des charges négatives, en accord avec le caractère électronégatif de cet atome et tous les atomes d'hydrogène portent des charges positives, ce qui est en accord avec son caractère électropositif. Donc ces résultats sont probablement du fait que l'oxygène est plus électronégatif que l'atome d'hydrogène et l'atome de carbone, sans oublier l'influence des effets inductifs et mésomères.

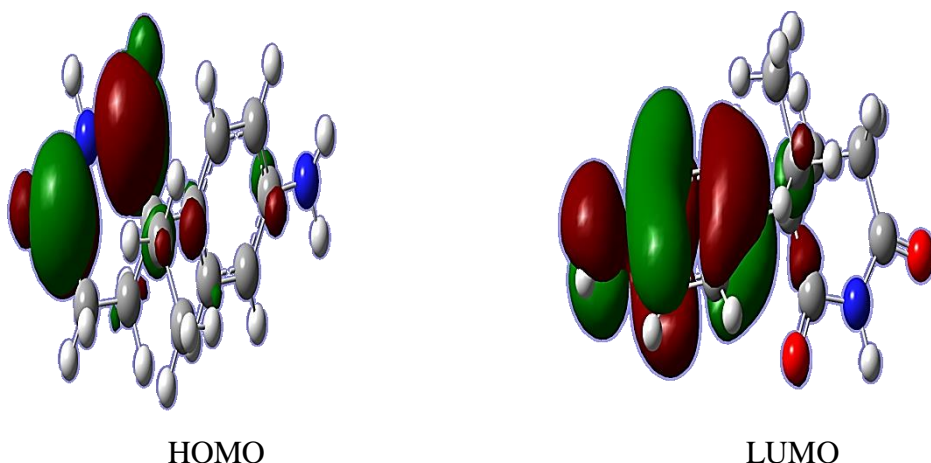
#### III.2.1.4. Les orbitales moléculaires frontières

La connaissance des orbitales moléculaires (OM) d'une molécule permet de connaître sa structure électronique et de prévoir sa géométrie.

L'autre objectif de la théorie des OM est la compréhension de la réactivité chimique. Les orbitales frontières sont deux types d'orbitales moléculaires (OM) particulières :

- L'orbitale HOMO qui est l'orbitale moléculaire la plus haute en énergie occupée.
- L'orbitale LUMO qui est l'orbitale moléculaire la plus basse énergie non occupée.

Ces deux orbitales jouent un rôle particulier dans les mécanismes réactionnels. Dans ce travail nous avons étudié les orbitales moléculaires frontières (OMF) d'aminoglutéthimide. Ces orbitales sont représentées sur la **figure III.2**.

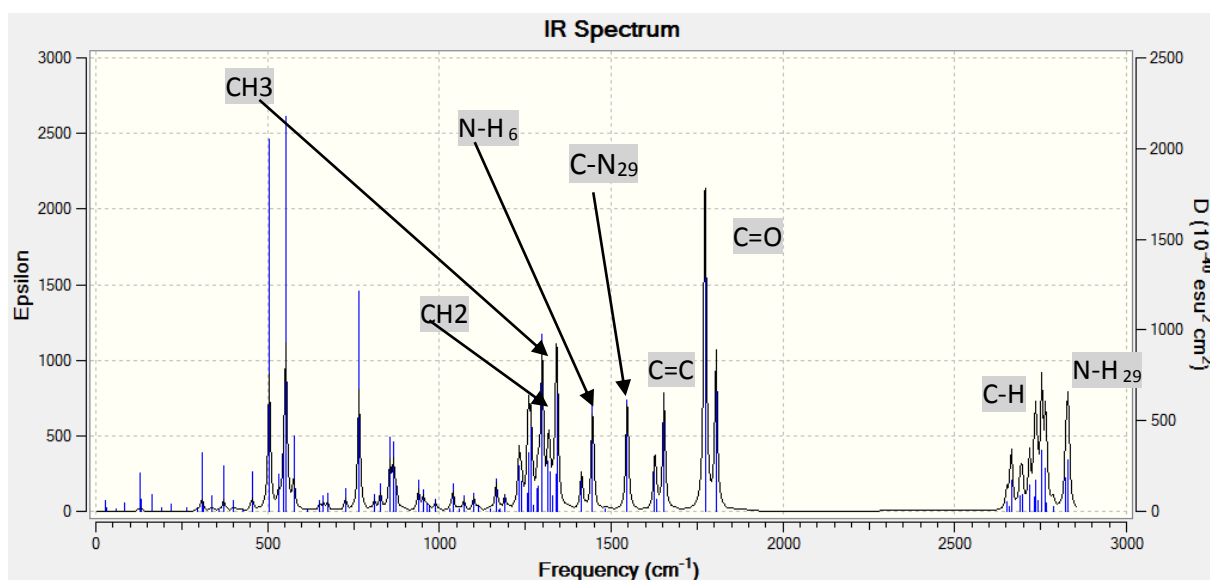


**Figure III.2** - Les orbitales moléculaires frontières HOMO et LUMO de l'aminoglutéthimide.

D'après la **figure III.2**, nous remarquons que la HOMO est localisée principalement sur le cycle qui contient les deux fonctions cétones ( $C_1=O_{32}$ ) ( $C_5=O_{33}$ ). La LUMO est localisée sur le cycle phényle avec  $NH_2$ . Les liaisons  $C_1=O_{32}$  et  $C_5=O_{33}$  de la HOMO riche en électrons ayant un caractère nucléophile. Mais dans LUMO les liaisons  $C_{13}=C_{15}$ ,  $C_{19}-N_{29}$  et  $N_{29}-H_{30}$  pauvre en électrons, ayant un caractère électrophile.

### III.2.1.5. Spectroscopie infrarouge (IR) de l'aminoglutéthimide

Les spectres infrarouges (IR) permettent d'observer les interactions des modes vibrationnelles et donc informent sur la dynamique structurale des systèmes étudiés. Les groupes fonctionnels présents dans la molécule correspondent aux fréquences auxquelles l'absorption est observée. Le spectre infrarouge théorique de l'aminoglutéthimide est représenté sur la **figure III.3**.



**Figure III.3** - Le spectre IR théorique de l'aminoglutéthimide.

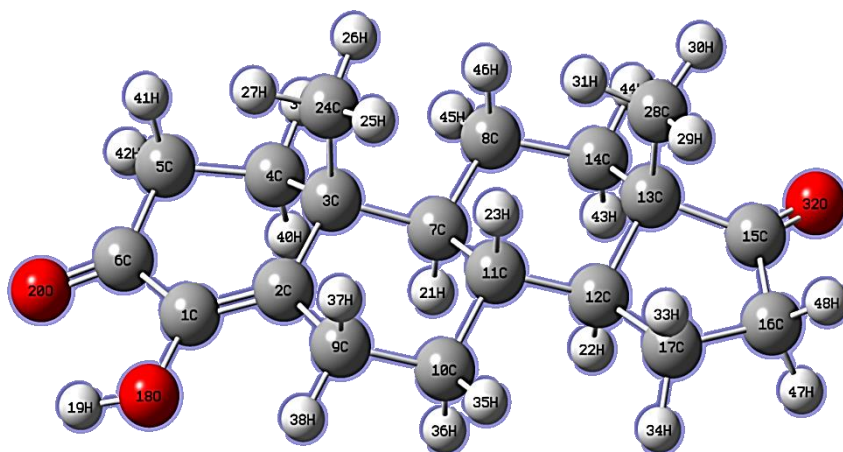
D'après le spectre infrarouge théorique de la **figure III.3** nous remarquons que la fonction cétone est majoritaire d'après la bande la plus large. Nous observons les différentes vibrations et l'intensité des liaisons dans le domaine moyen infrarouge tels que :

- Les longueurs d'ondes  $\sigma = 1331.16 \text{ cm}^{-1}$  et  $\sigma = 1341.92 \text{ cm}^{-1}$  correspondent aux déformations ( $\delta$ ) CH<sub>2</sub> et CH<sub>3</sub> avec des intensités fortes.
- La longueur d'onde  $\sigma = 1546.91 \text{ cm}^{-1}$  correspond à l'élongation ( $\nu$ ) de la liaison C-N<sub>29</sub> avec une intensité moyenne.
- La longueur d'onde  $\sigma = 1653.89 \text{ cm}^{-1}$  correspond à l'élongation ( $\nu$ ) de la liaison C=C avec une intensité forte.
- Les longueurs d'onde  $\sigma = 1773.25 \text{ cm}^{-1}$  et  $\sigma = 1805.44 \text{ cm}^{-1}$  correspondent à l'élongation ( $\nu$ ) de la liaison C=O avec une intensité forte.
- La longueur d'onde  $\sigma = 2664.95 \text{ cm}^{-1}$  correspond à la déformation ( $\delta$ ) de la liaison C-H avec une intensité forte.

### III.2.2. Formestane

#### III.2.2.1. La géométrie de la molécule optimisée

Le formestane est un composé organique qui contient de carbone, l'hydrogène et l'oxygène. La numérotation des différents atomes de formestane est donnée dans la **figure III.4** suivante :



**Figure III.4** - La géométrie optimisée de formestane.

#### III.2.2.2. Les paramètres géométriques de formestane

Les paramètres géométriques de formestane, déterminés théoriquement au niveau PM6 sont reportés dans le **tableau III.3**.

**Tableau III.3:** les paramètres géométriques du formestane. (Les distances en angström (Å), les angles de valence et les angles dièdres en degrés (°)).

Distance (Å)		Angle de valence (°)		Angle dièdre (°)	
C <sub>5</sub> -C <sub>6</sub>	1.504	C <sub>1</sub> =C <sub>2</sub> -C <sub>9</sub>	120.2	C <sub>5</sub> -C <sub>1</sub> =C <sub>2</sub> -C <sub>9</sub>	175.39676
C <sub>15</sub> -C <sub>16</sub>	1.530	C <sub>5</sub> -C <sub>6</sub> =O <sub>20</sub>	124.0	C <sub>2</sub> =C <sub>1</sub> -O <sub>18</sub> -H <sub>19</sub>	-176.80120
C <sub>1</sub> =C <sub>2</sub>	1.350	C <sub>1</sub> -O <sub>18</sub> -H <sub>19</sub>	109.7	O <sub>18</sub> -C <sub>1</sub> =C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub>	-179.10188
C <sub>6</sub> =O <sub>20</sub>	1.215	C <sub>13</sub> -C <sub>28</sub> -H <sub>29</sub>	112.2	C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub> -C <sub>6</sub> =O <sub>20</sub>	-151.38806
O <sub>18</sub> -H <sub>19</sub>	1.005	C <sub>6</sub> -C <sub>5</sub> -C <sub>4</sub>	111.5	C <sub>1</sub> =C <sub>2</sub> -C <sub>9</sub> -C <sub>10</sub>	139.50800
C <sub>4</sub> -H <sub>39</sub>	1.108	H <sub>41</sub> -C <sub>5</sub> -H <sub>42</sub>	104.9	C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub> -C <sub>7</sub> -C <sub>8</sub>	-176.85861

C <sub>5</sub> -C <sub>6</sub>	1.504	O <sub>18</sub> -C <sub>1</sub> =C <sub>2</sub>	119.0	C <sub>13</sub> -C <sub>14</sub> -C <sub>8</sub> -H <sub>45</sub>	-175.40920
C <sub>28</sub> -H <sub>30</sub>	1.100	C <sub>26</sub> -C <sub>24</sub> -H <sub>25</sub>	107.5	O <sub>32</sub> =C <sub>15</sub> -C <sub>13</sub> -C <sub>12</sub>	151.24988
C <sub>13</sub> -C <sub>28</sub>	1.540	O <sub>32</sub> =C <sub>15</sub> -C <sub>16</sub>	125.2	O <sub>20</sub> =C <sub>6</sub> -C <sub>1</sub> =C <sub>2</sub>	177.81386
C <sub>15</sub> -O <sub>32</sub>	1.203	C <sub>15</sub> -C <sub>13</sub> -C <sub>14</sub>	116.9	O <sub>18</sub> -C <sub>1</sub> =C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub>	174.98733
C <sub>7</sub> -H <sub>21</sub>	1.120	C <sub>12</sub> -C <sub>11</sub> -H <sub>23</sub>	110.0	C <sub>7</sub> -C <sub>11</sub> -C <sub>12</sub> -C <sub>17</sub>	-176.43052
C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub>	1.492	C <sub>8</sub> -C <sub>7</sub> -H <sub>21</sub>	107.5	H <sub>36</sub> -C <sub>10</sub> -C <sub>11</sub> -H <sub>23</sub>	-177.62785
C <sub>11</sub> -H <sub>23</sub>	1.115				
C <sub>3</sub> -C <sub>7</sub>	1.570				
C <sub>13</sub> -C <sub>15</sub>	1.544				
C <sub>3</sub> -C <sub>24</sub>	1.539				
C <sub>5</sub> -H <sub>47</sub>	1.112				

D'après les résultats de calculs mentionnés dans le tableau ci-dessus obtenus avec la méthode PM6 nous remarquons que :

- Les liaisons C-C est la plus longue des liaisons varient entre [1.492 - 1.570] Å et les liaisons C-H varient entre [1.100 - 1.120] Å. Donc on peut dire que la distance entre deux atomes liés dépend de l'électronégativité, plus l'atome est électronégatif plus la distance augmente  $r(C_{13}-C_{15}) > r(C_5-H_{47})$ .
- Lorsque deux atomes sont liés avec une double liaison la distance devient plus courte.  $r(C_3-C_7) > r(C_1=C_2)$ .
- L'angle de valence dépend de l'électronégativité de l'atome central, plus que l'électronégativité augmente plus l'angle de valence augmente. O<sub>32</sub>=C<sub>15</sub>-C<sub>16</sub> qui vaut 125.2 °, cet angle est le plus grand ce qui est justifié par l'électronégativité des atomes de carbone et de l'oxygène.
- De plus, l'angle de valence dépend de la nature de la liaison et celles des atomes liés :  $C_1=C_2-C_9 > H_{41}-C_5-H_{42}$ .

### III.2.2.3. Les charges de Mulliken de formestane

Les charges atomiques selon l'analyse de population de Mulliken de formestane sont représentées dans le **tableau III.4** suivant :

**Tableau III.4** - Les charges de Mulliken de formestane.

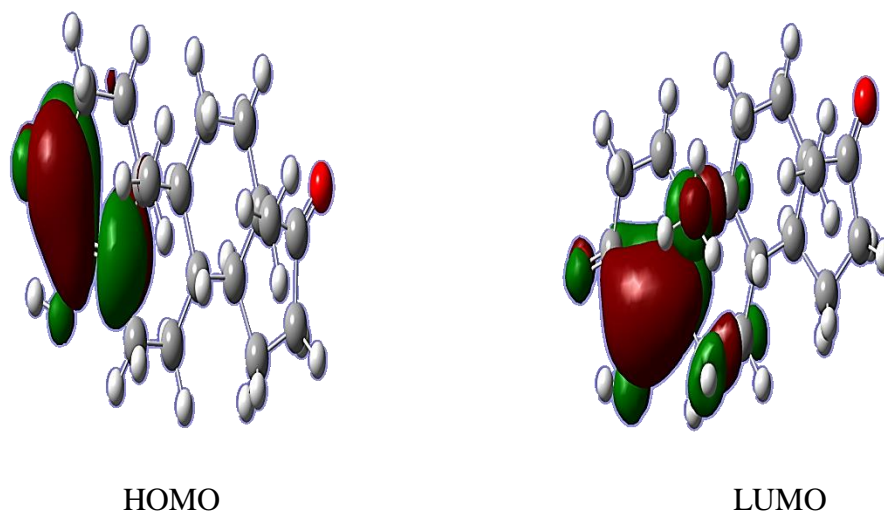
Atome	Charge
C <sub>1</sub>	-0.018
C <sub>2</sub>	-0.008
C <sub>3</sub>	0.137
C <sub>15</sub>	0.514
O <sub>18</sub>	-0.465
H <sub>19</sub>	0.340
O <sub>20</sub>	-0.492
C <sub>24</sub>	-0.504
H <sub>29</sub>	0.155
O <sub>32</sub>	-0.477
H <sub>43</sub>	0.166

L'exploitation des charges nettes de Mulliken obtenues nous permet de déduire que :

- Tous les atomes d'oxygène sont chargés négativement et tous les hydrogènes sont chargés positivement. Donc l'échelle d'électronégativité est respectée (l'oxygène électronégatif, l'hydrogène électropositif).
- L'hydrogène H<sub>19</sub> lié à l'oxygène O<sub>18</sub> porte la charge positive la plus importante (0.340), ce qui est dû au caractère électronégatif de l'oxygène et que la charge nette dépend du type de l'atome lié.

### III.2.2.4. Les orbitales moléculaires frontières

Les orbitales frontières de formestane sont représentées sur la **figure III.5**.

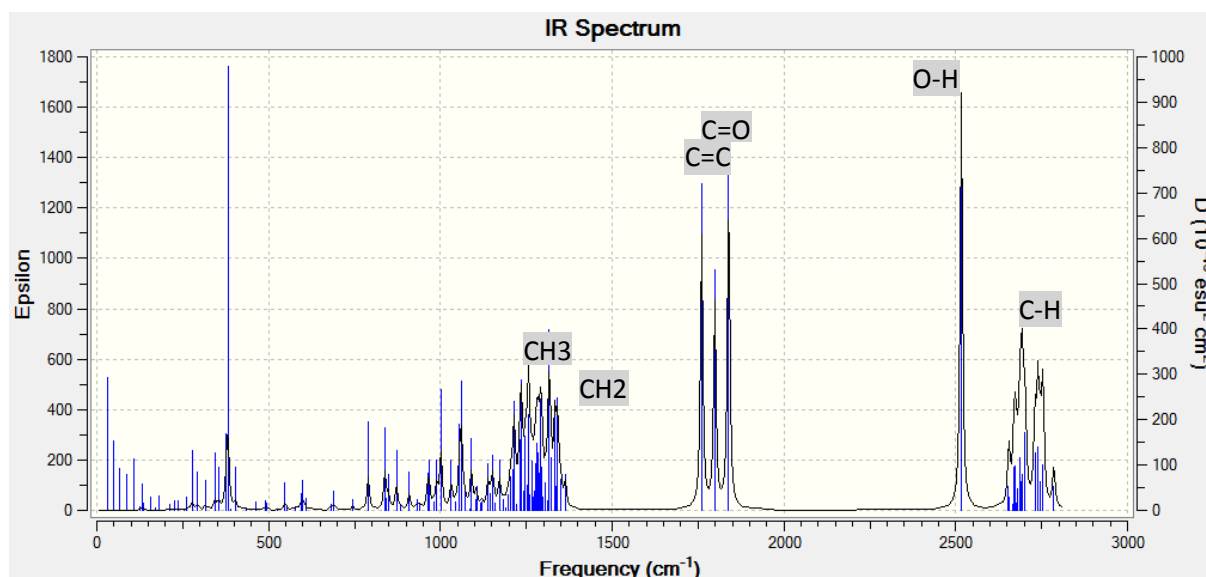


**Figure III.5** - Les orbitales moléculaires frontières HOMO et LUMO de formestane

D'après la **figure III.5**, nous remarquons que la HOMO et la LUMO de formestane sont localisées sur le cycle qui contient la fonction alcool ( $O_{18}-H_{19}$ ) et la fonction cétone ( $C_6=O_{20}$ ).

### III.2.2.5. Spectroscopie infrarouge (IR) de formestane

Le spectre infrarouge théorique de formestane donné sur la **figure III.6** permet d'observer les interactions des différents modes vibrationnels



**Figure III.6** - Le spectre IR théorique de formestane.

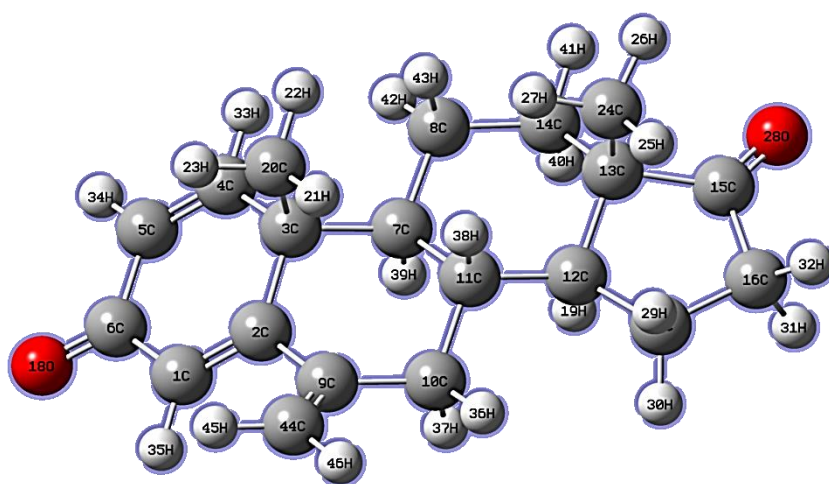
D'après la **figure III.6** du spectre infrarouge théorique de formestane nous pouvons résumer les différentes vibrations et intensités des liaisons présentes dans cette molécule.

- Les longueurs d'ondes  $\sigma=1341.48\text{ cm}^{-1}$  et  $\sigma=1350\text{ cm}^{-1}$  correspondent aux déformations ( $\delta$ )  $\text{CH}_3$  et  $\text{CH}_2$  avec une intensité forte.
- La longueur d'onde  $\sigma=1760.57\text{ cm}^{-1}$  correspond à l'élongation ( $\nu$ ) de la double liaison  $\text{C}=\text{C}$  avec une intensité forte.
- La longueur d'onde  $\sigma=1839.04\text{ cm}^{-1}$  correspond à l'élongation( $\nu$ ) de la double liaison  $\text{C}=\text{O}$ .
- Les longueurs d'ondes qui se trouvent entre  $[2653.55 - 2785.96]\text{ cm}^{-1}$  correspondent à la déformation ( $\delta$ ) de la liaison  $\text{C}-\text{H}$  avec une intensité moyenne.

### III.2.3. Exémestane

#### III.2.3.1. La géométrie de la molécule optimisée

L'exémestane est un composé organique qui contient, le carbone, l'hydrogène et l'oxygène. La numérotation des différents atomes de l'exémestane est donnée dans la **figure III.7** suivante :



**Figure III.7** - La géométrie optimisée de l'exémestane.

### III.2.3.2. Les paramètres géométriques

Les paramètres géométriques de la structure de l'exémestane déterminés théoriquement au niveau PM6 sont reportés dans le **tableau III.5**.

**Tableau III.5** - Les paramètres géométriques de l'exémestane (les distances en angström (Å), les angles de valence et les angles dièdres en degrés (°)).

La distance (Å)		Angle de valence (°)		Angle dièdre (°)	
C <sub>6</sub> =O <sub>18</sub>	1.214	C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> =O <sub>18</sub>	122.4	O <sub>18</sub> =C <sub>6</sub> -C <sub>1</sub> =C <sub>2</sub>	-176.39179
C <sub>5</sub> -C <sub>6</sub>	1.490	C <sub>11</sub> -C <sub>12</sub> -C <sub>17</sub>	120.0	O <sub>28</sub> =C <sub>15</sub> -C <sub>16</sub> -C <sub>17</sub>	-173.12426
C <sub>4</sub> =C <sub>5</sub>	1.334	C <sub>6</sub> -C <sub>1</sub> =C <sub>2</sub>	122.8	C <sub>6</sub> -C <sub>5</sub> =C <sub>4</sub> -H <sub>33</sub>	-179.24962
C <sub>1</sub> =C <sub>2</sub>	1.341	H <sub>25</sub> -C <sub>24</sub> -H <sub>26</sub>	107.7	C <sub>44</sub> =C <sub>9</sub> -C <sub>10</sub> -C <sub>11</sub>	-128.46881
C <sub>9</sub> =C <sub>44</sub>	1.334	O <sub>28</sub> =C <sub>15</sub> -C <sub>16</sub>	125.3	C <sub>11</sub> -C <sub>12</sub> -C <sub>17</sub> -C <sub>16</sub>	-160.82901
C <sub>44</sub> -H <sub>45</sub>	1.081	C <sub>2</sub> -C <sub>9</sub> =C <sub>44</sub>	122.6	H <sub>46</sub> -C <sub>44</sub> =C <sub>9</sub> -C <sub>2</sub>	-179.59405
C <sub>15</sub> =O <sub>28</sub>	1.203	C <sub>9</sub> =C <sub>44</sub> -H <sub>45</sub>	123.3	H <sub>19</sub> -C <sub>12</sub> -C <sub>11</sub> -H <sub>38</sub>	-172.52205
C <sub>24</sub> -H <sub>26</sub>	1.100	C <sub>2</sub> -C <sub>9</sub> -C <sub>10</sub>	113.7	C <sub>5</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>3</sub> -C <sub>7</sub>	124.27570
C <sub>1</sub> -H <sub>35</sub>	1.002	C <sub>6</sub> -C <sub>1</sub> -H <sub>35</sub>	114.8	H <sub>27</sub> -C <sub>24</sub> -C <sub>13</sub> -C <sub>15</sub>	-176.48839
C <sub>3</sub> -C <sub>20</sub>	1.540	H <sub>45</sub> -C <sub>44</sub> -H <sub>46</sub>	113.0	O <sub>18</sub> =C <sub>6</sub> -C <sub>5</sub> =C <sub>4</sub>	176.27249
C <sub>3</sub> -C <sub>7</sub>	1.565				
C <sub>10</sub> -H <sub>33</sub>	1.110				
C <sub>13</sub> -C <sub>26</sub>	1.535				

D'après les résultats, résumés dans le **tableau III.5** nous observons que :

- Les liaisons C-C varient entre [1.490 – 1.565] Å, les liaisons C=C varient entre [1.334 – 1.341] Å et les liaisons C-H varient entre [1.002 – 1.123] Å. Donc, la nature de la liaison et l'électronégativité des atomes influence sur la distance entre les atomes.
- Les angles de valences entre deux vecteurs dépendent de l'électronégativité de l'atome central et la nature des liaisons et de celles des atomes liés. C<sub>6</sub>-C<sub>1</sub>=C<sub>2</sub> > C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub>-C<sub>10</sub>.

### III.2.3.3. Les charges de Mulliken de l'exémestane

Les charges atomiques selon l'analyse de population de Mulliken d'exémestane sont représentées dans le **tableau III.6** suivant :

**Tableau III.6** - Les charges de Mulliken de l'exémestane.

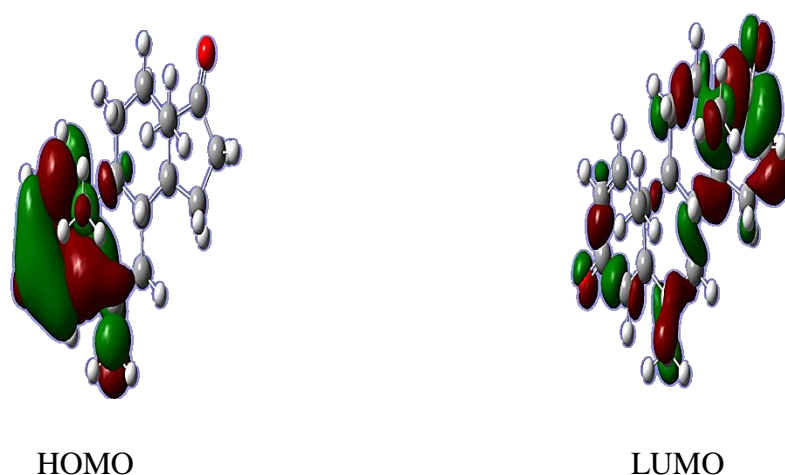
Atome	Charge
C <sub>1</sub>	-0.402
C <sub>2</sub>	0.092
C <sub>3</sub>	0.066
C <sub>6</sub>	0.574
C <sub>15</sub>	0.514
C <sub>17</sub>	-0.249
O <sub>18</sub>	-0.485
C <sub>22</sub>	-0.490
H <sub>27</sub>	0.156
O <sub>30</sub>	-0.472
C <sub>38</sub>	-0.384
H <sub>40</sub>	0.160

D'après l'étude des charges nettes nous remarquons que :

- L'oxygène est plus électronégatif que l'atome de carbone et l'atome d'hydrogène. Donc porte toujours des charges négatives qui varient entre [-0.485 ; -0.472].
- Par contre l'atome d'hydrogène porte toujours des charges positives qui varient dans ce cas [0.156 ; 0.160].
- L'atome du carbone peut charger négativement si il est lié à un oxygène (atome électronégatif) ou positivement si il est lié à un hydrogène (atome électropositif).

### III.2.3.4. Les orbitales moléculaires frontières

Nous avons étudié les orbitales moléculaires frontières de l'exémestane, ces orbitales sont représentées sur la **figure III.8**.



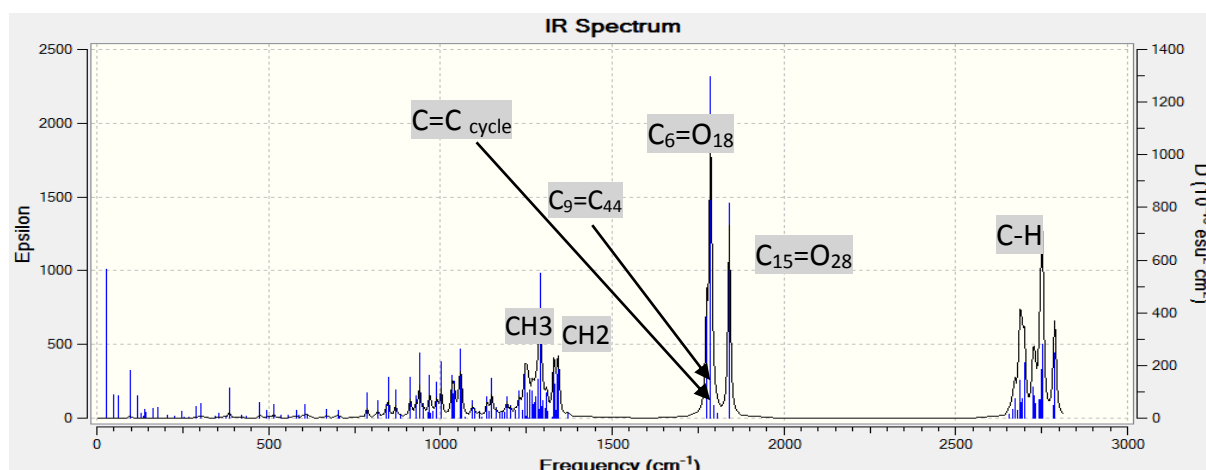
**Figure III.8** - Les orbitales moléculaires frontières HOMO et LUMO de l'exémestane

D'après la **figure III.8** nous remarquons que :

- La HOMO dans la molécule de l'exémestane est localisée sur le cycle benzène qui contient la fonction cétone ( $C_6=O_{18}$ )
- La LUMO est localisée sur le cyclopentane.

### III.2.3.5. Spectroscopie infrarouge (IR) de l'exémestane

Le spectre infrarouge de l'exémestane donné sur la **figure III.9** permet d'observer les interactions des différents modes vibrationnels



**Figure III.9** - Le spectre IR théorique de l'exémestane

A partir de la **figure III.9** nous pouvons déduire que la fonction cétone est la fonction principale, aussi déduire les vibrations et les intensités des différentes liaisons de l'exémestane :

- Les longueurs d'ondes  $\sigma = 1344.01 \text{ cm}^{-1}$  et  $\sigma = 1370.93 \text{ cm}^{-1}$  correspondent aux déformations ( $\delta$ )  $\text{CH}_3$  et  $\text{CH}_2$  avec une moyenne intensité.
- La longueur d'onde  $\sigma = 1775.21 \text{ cm}^{-1}$  correspond à l'élongation ( $\nu$ ) de la liaison ( $\text{C}=\text{C}$ ) avec une forte intensité.
- La longueur d'onde  $\sigma = 1786.65 \text{ cm}^{-1}$  correspond à l'élongation ( $\nu$ ) de la liaison ( $\text{C}_6=\text{O}_{18}$ ) avec une forte intensité.
- La longueur d'onde  $\sigma = 1805.79 \text{ cm}^{-1}$  correspond à l'élongation ( $\nu$ ) de la liaison ( $\text{C}_9=\text{C}_{44}$ ) avec une intensité forte.
- La longueur d'onde  $\sigma = 1840.8 \text{ cm}^{-1}$  correspond à l'élongation ( $\nu$ ) de la liaison ( $\text{C}_{15}=\text{O}_{28}$ ) avec une forte intensité.
- Les longueurs d'ondes qui varient entre  $[2690.96 - 2789.18] \text{ cm}^{-1}$  correspondent aux déformations ( $\delta$ ) des liaisons ( $\text{C}-\text{H}$ ) avec des fortes intensités.



*Conclusion générale*

## Conclusion générale

Dans le cadre de ce travail, nous nous sommes intéressées à l'étude théorique de trois molécules anticancéreuses à savoir : l'aminoglutéthimide, le formestane et l'exémestane, qui sont des anti-aromatases proposés pour le traitement de cancer du sein chez les femmes ménopausées.

Nous avons réalisé une optimisation complète des géométries de trois molécules au moyen de la méthode semi empirique PM6 en utilisant le logiciel Gaussian 09.

Pour chaque molécule, nous avons déterminé les paramètres géométriques (longueurs de liaisons, angles de valence et de dièdre) et les charges de Mulliken.

Nous avons également visualisé les orbitales moléculaires frontières HOMO et LUMO pour chaque molécule.

Ensuite, nous avons présenté le spectre infrarouge pour chaque molécule qui permet d'identifier des groupements fonctionnels avec leurs fréquences de vibrations.



*Références bibliographiques*

## Références bibliographiques

1. (En) A. R. Leach. 2001. Molecular Modelling: Principles and Applications. 2<sup>nd</sup> ed. Pearson.
2. "sein, cancer du." Microsoft® Encarta® 2009 [DVD]. Microsoft Corporation, 2008.
3. Daguene E. 2019. Analogue de la LH-RH dans le traitement hormonal adjuvant. Science Direct. 106 (4) : 342-353.
4.
  - Chen S. Aromatase and Breast cancer. Frontiers in bioscience. 1998; 3: 922-933.
  - Chen D, Reierstad S, Lu M, Lin Z, Ishikawa H, Bulun SE. Regulation of breast cancer-associated aromatase promoters. Cancer letters. 2009 ; 273(1) :15-27.
5. Dr. Marc Espié, Guide Affection longue durée- Cancer du sein, (janvier 2010).
6. BENRAHHAL D., 2018, le cancer du sein localement avancé, Mémoire fin d'étude, Faculté de Médecine et pharmacie, université de Sidi Mohamed Ben Abdallah, p (98-101), 194 P.
7. BENRAHHAL D., 2018, le cancer du sein localement avancé, Mémoire fin d'étude, Faculté de Médecine et pharmacie, université de Sidi Mohamed Ben Abdallah, p (99-103), 194 P.
8. Manuel de prise en charge du cancer du sein, à usage des personnels médicaux, Ministère de la santé, de la population et de la réforme hospitalière –Direction Générale des structures de santé, Algérie, 2016, P15. 55 P.
9. Manuel de prise en charge du cancer du sein, à usage des personnels médicaux, Ministère de la santé, de la population et de la réforme hospitalière –Direction Générale des structures de santé, Algérie, 2016, P45. 55 P.
10. Boukhli H., Abdelali W., Djaafari A., Yahiaoui M., Shetaya M., Etude descriptive rétrospective des cas de cancer du sein pris en charge au niveau de service de gynéco-obstétrique, mémoire de fin d'étude, faculté de médecine, université de Tlemcen, 2013/2014, P (9-13), 71 P.
11. (en) Chavez-MacGregor M, Elias SG, Onland-Moret C et al. Postmenopausal breast cancer risk and cumulative number of menstrual cycles, cancer Epidemiology Biomarkes & prevention, 2005; 14: 799-804.
12. « cancer du sein : les campagnes de prévention sont réclamées » le Figaro, 23 octobre 2008.

13. (en) Nora E Carbine, Liz Lostumbo, Judi Wallace et Henry Ko, « Risk-reducing mastectomy for the prevention of primary breast cancer », Cochrane Database of systematic Reviews, 5 avril 2018.
14. ALLIOUA F., DELLAL K., 2014, Cancer du sein, Mémoire de fin d'étude, CHU Khelil Amrane, Béjaia, Faculté de Médecine de Bejaia, P 64, 131 P.
15. [PDF] Site de l'organisation nationale des syndicats d'infirmiers libéraux
16. Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M et als. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer : the ALMANAC trial, J. Natl Cancer Inst., 2006 ; 98 :599-609.
17. "radiothérapie." Microsoft® Encarta® 2009 [DVD]. Microsoft corporation, 2008.
18. RAZALI S., 2018, cancer du sein suivi d'une population sous chimiothérapie, mémoire de fin d'étude, département de biologie, université de Mostaganem, P 54, 87 P.
19. RAZALI S., 2018, cancer du sein suivi d'une population sous chimiothérapie, mémoire de fin d'étude, département de biologie, université de Mostaganem, P 56, 87 P.
20. Manuel de prise en charge du cancer du sein, à usage des personnels médicaux, Ministère de la santé, de la population et de la réforme hospitalière –Direction de la prévention, Algérie, 2015.
21. "œstrogène." Microsoft® Encarta® 2009 [DVD]. Microsoft Corporation, 2008
22. Dr David Shapiro, Professeur de biochimie à l'université de l'Illinois. Cancer du sein : Un nouveau rôle de l'estrogène identifié. 2019.
23. (en) Yager JD, Davidson NE, « Estrogène carcinogenesis in breast cancer»
24. Institut national du cancer, 2007, comprendre le cancer du sein, P 61, 113 P.
25. Lamiyae Boudahna, professeur Mellas Nawfel, 2015, prise en charge des cancers du sein métastatiques à récepteurs hormonaux positifs, faculté de médecine et de pharmacie, université de Sidi Mohamed Ben Abdallah, P 22, 28 P.
26. BENRAHHAL D., 2018, le cancer du sein localement avancé, Faculté de Médecine et pharmacie, université de Sidi Mohamed Ben Abdallah, p 178, 194 P.
27. BENRAHHAL D., 2018, le cancer du sein localement avancé, Faculté de Médecine et pharmacie, université de Sidi Mohamed Ben Abdallah, p 177, 194 P.
28. BENRAHHAL D., 2018, le cancer du sein localement avancé, Faculté de Médecine et pharmacie, université de Sidi Mohamed Ben Abdallah, p 179, 194 P.
29. Regan MM, Neven P, Giobbie-Hurder A, et al. Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for post menopausal woman with steroid hormone receptor-positive breast cancer: the BIG 1-98 randomised clinical trial at 8.1 years median follow-up. Lancet Oncol 2011; 12 :1101-8.

30. Dr Pistilli. les anti-aromatases : vraiment la panacée ?, 2009.
31. Institut national du cancer, 2007, comprendre le cancer du sein, CHU de Poitiers, P 66, 113 P.
32. K. R. Harrap ; W. Davis ; AH calvert (6 Décembre 2012). Cancer chemotherapy and selective drug development: proceedings of the 10<sup>th</sup> anniversary meeting of the coordinating committee for human tumor investigations, brighton, angleterre, 24-28 octobre 1983. Springer science & business media. PP.481.
33. Terry J. Priestman (6 Décembre 2012). Cancer chemotherapy: an introduction. Springer science & business media. P. 178.
34. Aminoglutethimide-anoverview/ <https://sciencedirect.com>
35. Santen RJ, Misbin RI : Aminoglutethimide : review of pharmacology and clinical use. Pharmacotherapy. 1981 sep-oct; 1(2): 95-120.
36. Paul B. Langevin, John L. Atlee, dans Langevin, John L. Atlee, dans complications in anesthesia (deuxième édition), 2007.
37. Carmen avendano, J. Carlos Menéndez, dans Avendano, J. Carlos Menéndez , dans Medicinal Chemistry of Anticancer Drugs, 2008.
38. Kohler M, Parr MK, Opfermann G, Thevis M, Schlorer N, Mrner Fj, Schanzer W: métabolisme de la 4-hydroxyandrostènedione et de la 4-hydroxytestostéroè: identification par spectrométrie de masse des métabolites urinaires.stéroïdes. 2007 mars; 72 (3) : 278-86. publication en ligne du 17 janvier 2007.
39. Murry R, Pitt P : traitement du cancer du sein avancé avec du formestane. Ann Oncol. 1994 ; 5 Suppl 7 : s11-3.
40. Robinson A: Un examen de l'utilisation de exémestane dans le cancer du sein précoce. Ther Clin Risk Manag. 2009 Fév; 5 (1): 91-8. Publication en ligne du 26 mars 2009.
41. [https://upload.wikimedia.org/wikipedia/en/f/ff/Synthesis\\_of\\_Exemestane.png](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/en/f/ff/Synthesis_of_Exemestane.png)
42. Kevin Kunnen, Nathan W. Stehle, Scot W. Weis, John M. Pascone, Richard J. Pariza, Scott G. Van Ornum, Paul Zizelman, «Exémestane et ses intermédiaires et méthodes de fabrication de la même chose». Brevet américain US20080234505, délivré le 25 septembre 2008.
43. J. Debord, Introduction à la modélisation moléculaire, 2004, pp. 37-41.
44. H. Dugas, principes de base en modélisation moléculaire, Aspect théorique et pratiques, chapitre 3, introduction aux méthodes de minimisation d'énergie, quatrième édition, université de Montréal, 1996.
45. Andrews, D. H. Phys. Rev, 36. PP. 544. 1930.

46. H. Dugas, principes de base en modélisation moléculaire, aspect théorique et pratiques, chapitre 1, introduction à la modélisation moléculaire, quatrième édition, université de Montréal, 1996.
47. E. Schrödinger, Ann. Phys. Leipzig, 79, PP. 361, 489, 734, 1926.
48. Born D., Oppenheimer JR. Ann. phys. Rev. 84 (1927) 457.
49. (a) Hartee D.R., Proc. Cambridge Phil. Soc., 1928, 24, 89.
50. Roothaan, C. C. J.; Rev. Mod. Phys.; 1951; 23; 69.
51. Rivail J.L., « Eléments de chimie quantique à l'usage des chimistes », 2<sup>ème</sup> édition 1998.
52. Hehre W. J., Radom L., Schleyer P.V.R., Pople J.A., "Ab Initio Molecular Orbital Theory ", 1986, New York.
53. Møller C., Plesset M.S., Phys. Rev. 1934, 46, 618-622.
54. Löwdin, P.-O.; Advan. Chem. Phys.; 1959; 2; 207.
55. Knowles. P. J.; Schütz, M.; Werner, H. J.; "Ab initio methods for electron correlation in molecules in modern and algorithms of Quantum Chemistry"; publication series of the John von Neumann Institut for Computing (NIC); 2000.
56. (en) C. Møller et M.S. Plesset, « Note on an Approximation Treatment for Many-Electron Systems », Phys. Rev., vol. 46, 1934, p. 618–622.
57. Thomas, L. H.; Proc. Cambridge Phil. Soc.; 1927; 23; 713.
58. Fermi, E. ; Atti della Accademia Nazionale dei Lincei, Classe di Scienze Fisiche, Matematiche e Naturali, Rendiconti; 1927; 6; 602.
59. Hohenberg, P.; Kohn, W.; Phys. Rev.; 1964; 136; 864.
60. W. Kohn, « Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects », Physical Review, vol. 140, no 4A, 1965, A1133–A1138.
61. P. Hohenberg, « Inhomogeneous Electron Gas », Physical Review, vol. 136, no 3B, 1964, B864–B871
62. Kohn, W. ; Sham, L. J. ; Phys. Rev. ; 1965 ; 140 ; 1133.
63. R. G. Parr and W. Yang, « Density functional theory of atoms and molecules », Oxford University Press, New York, (1989).
64. Harris, J.; Jones, R. O.; Phys. F : Met. Phys.; 1974; 4; 1170.
65. J-L. Rivail, Elément de chimie quantique a l'usage de chimiste, Paris, Inter Edition/CNRS, 316, 386, 1989.
66.
  - Wyckoff. R. W. G, Crystal Structures, vol. 1, Inter Science Publishers, INC. New York (1960) 19.
  - Ho Kim. N, Woo Kim. H. Materials Letters, 58 (2004) 938.

- Srikant. V, D, Clarke.R. J. App. Phys., 83 (1998) 5447.
- Rebien. M, Henrion. W, Bar. M, Fischer. Ch-H. App. Phys. Lett, 80 (2002) 3518.