



Université Mohamed Khider de Biskra
Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature de la Vie

Département des Sciences de la Matière

MÉMOIRE DE MASTER

Domaine des Sciences de la matière

Filière de Chimie

Spécialité Chimie Pharmaceutique

Réf :

Présenté et soutenu par :

HERI HIRI KHAOULA

ATTALLAH SOUMIA

Le : / / 2020

ÉTUDE QUANTITATIVE DES DÉRIVÉS BENZIMIDAZOLE

Jury :

DR.	HARKATI Dalel	MCA	Université Mohamed Khider -Biskra	Président
DR.	MELLAOUI MaliKA	MCB	Université Mohamed Khider - Biskra	Rapporteur
DR.	SELLAMI MOHAMED	MAA	Université Mohamed Khider - Biskra	Examineur

Année universitaire : 2019/2020



REMERCIEMENT

Louange à Dieu qui nous a donné la force, le courage, la volonté et la patience pour compléter notre formation et notre capacité à accomplir cet humble travail de recherche.

Avant de décrire les travaux de recherche que nous avons menés au Laboratoire de Chimie Moléculaire et Environnement (LMCE) situé à Mohammed khider biskra.

Nous tenons à exprimer et remercier notre superviseur Mme MELLAOUI MALIKA pour ses conseils, sa patience, son esprit critique et ses conseils pour nous, qui ont été d'une grande aide dans notre travail. Nous devons également la remercier pour ses efforts qui nous ont permis de réussir à rédiger nos notes de fin d'études.

Nous remercions également ceux qui nous ont honorés en jugeant ce travail: Madame HARKATI DALALE et Monsieur SELAMI MOHAMED pour avoir accepté d'étudier ce travail et de participer au jury.

Nous remercions les professeurs de la Faculté des sciences naturelles pour ces cinq années.





Dédicace

Nous dédions ce travail du fond du cœur à ceux qui nous ont apporté aide, soutien moral, amour et respect:

- Nos chers parents.

Chers frères et sœurs.

Nous tenons également à remercier nos amis, en particulier NADJLA qui nous ont beaucoup aidés, sans oublier AMIRA, NABILA, HANA et NESRINE.

Enfin, nous dédions ce travail à tous ceux que nous aimons et respectons.



Sommaire

Liste des tableaux.....	1
Liste des figures.....	2
Liste des schémas.....	3
Liste des principales abréviations.....	4
Introduction générale.....	8

Chapitre I : généralités sur les benzimidazoles

I.1. Introduction.....	12
I.2. Définition.....	12
I.3. Intérêt biologique et chimique des dérivés du benzimidazole.....	13
I.3.1. Agents antimicrobiens.....	13
I.3.2. Agents anthelminthiques.....	14
I.3.3. Agents Anti-inflammatoires, analgésiques et anti-ulcéreux.....	15
I.3.5. Enzyme uréases.....	17
I.4. Propriétés des.....	18
I.5. Applications.....	19
I.6. Méthodes de synthèse du benzimidazole et de ses dérivés.....	20
I.6.1. Méthode de Phillips.....	20
I.6.2. Méthode de Van Allan.....	20
I.6.3. Méthode de Leonard.....	21
I.6.4. Condensation de l'OPDA avec les aldéhydes aromatiques et leurs dérivés.....	21
I.7. Conclusion.....	23
Références bibliographiques.....	24

Chapitre II : La modélisation moléculaire

II.1.Introduction.....	28
II.2.Méthodes de calculs de la modélisation moléculaire.....	28
II.2.1.Méthodes de la mécanique quantique.....	29
II.2.1.1.Base de la mécanique quantique.....	29
II.2.1.2.L'approximation de Born-Oppenheimer.....	31
II.2.1.3.La Théorie de la Fonctionnelle de la Densité (DFT).....	32
II.2.1.4.Les méthodes ab initio.....	33
II.2.1.5.Les méthodes semi-empiriques.....	33
II.2.2.La mécanique moléculaire (MM).....	34
II.2.2.1.Champ de force de Mécanique Moléculaire.....	35
II.2.2.2.Quelques champs de force.....	36
II.2.2.3.Les différentes énergies.....	37
II.2.2.3.1.Energie d'interaction des atomesliés.....	37
II.2.2.3.2Energie d'interaction entre atomes non liés.....	37
II.2.3.Dynamique moléculaire.....	40
II.2.3.1.Le principe de la Dynamique Moléculaire(DM).....	40
II.2.3.2.Mise en oeuvre d'un calcul de DM.....	42
II.2.4.Domaine d'application de la modélisation moléculaire.....	43
Références bibliographique.....	44

Chapitre III : Etude quantitative de la relation structure/activité QSAR d'une série des dérivés de Benzimidazole

III.1. Généralité sur la relation structure activité quantitative (QSAR).....	48
III.1.1. Introduction.....	48
III.1.2. Historique.....	48
III.1.3. Définition de la relation structure activité quantitative (QSAR).....	49
III.1.4. Principe de QSAR.....	50
III.1.5. Les applications de l'étude QSAR.....	50
III.1.6. Outils et techniques de QSAR.....	51
III.1.6.1. Paramètres biologiques.....	51
III.1.6.2. Les descripteurs QSAR.....	52
III.1.6.2.1 Les descripteurs physico-chimiques.....	52
III.1.6.2.2. Descripteurs électroniques.....	52
III.1.6.2.3. Descripteurs topologiques.....	53
III.1.6.3. Modèles statistiques.....	53
III.1.7. Régression linéaire multiple.....	53
III.1.7.1. Description de la méthode.....	54
III.1.7.2. Test de la signification globale de la régression.....	56
III.1.7.3. Validation de modèle.....	59
III.1.8. Les propriétés QSAR qui caractérisant la structure moléculaire.....	60
III.1.9. Programmes utilisées et matériels.....	63
III.2. Résultats et discussions.....	64
III.2.1. Etude des propriétés QSAR d'une série bioactives des dérivés de benzimidazole.....	64
III.2.1.1. Sélection d'une série bioactives de benzimidazole.....	64
III.2.1.2. Etude des propriétés physicochimiques des dérivés de Benzimidazole.....	68

III.2.2.Etude quantitative des relations structure-activité QSAR.....	70
III.2.2.1Développement des modèles QSAR.....	70
III.2.2.2Interprétation.....	71
III.2.2.3.Validation de modèle QSAR.....	72
III.2.3.Conclusion	76
Références bibliographiques.....	77
Conclusion générale.....	82

Annexe

Liste des tableaux

<i>Liste des tableaux</i>	<i>Page</i>
<i>Chapitre I</i>	
<i>Tableau I.1</i> : Schémas réactionnels de certains benzimidazoles.	18
<i>Chapitre III</i>	
<i>Tableau.III.1</i> : Types de données biologiques utilisées dans l'analyse QSAR.	51
<i>Tableau.III.2</i> : Les descripteurs électroniques calculés dans l'étude QSAR.	53
<i>Tableau.III.3</i> : Tableau d'analyse de variance.	58
<i>Tableau III.4</i> : Structures chimiques des dérivés de Benzimidazole.	65
<i>Tableau III.5</i> : Paramètres physicochimiques des dérivés de Benzimidazole.	68
<i>Tableau .III.6</i> : Matrice de corrélation des descripteurs moléculaires appropriés impliqués dans le modèle.	72
<i>Tableau III.7</i> : Paramètres de validation croisée.	73
<i>Tableau III.8</i> : Valeurs des activités prévues et résiduelles de l'ensemble de dérivés de benzimidazole.	74

Liste des figures

<i>Liste des figures</i>	<i>Page</i>
<i>Chapitre I :</i>	
<i>Figure I.1</i> :benzimidazole	13
<i>Figure I.2</i> :benzimidazole azétidin-2-ones	14
<i>Figure I.3</i> :(2-4) dérivés de pipérazine de 5(6)-substitué(-1H-benzimidazol-2-ylthio) acide acétique / (4) anilide de l'acide crotoniquebenzimidazolyle	15
<i>Figure I.4</i> :dérivé de 5,6-dialcoxy-2-thiobenzimidazole	16
<i>Figure I. 5</i> :1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-ones N1-substitués	17
<i>Figure I.6</i> :Structure cristallisée de l'uréase .	17
<i>Chapitre II :</i>	
<i>Figure II.1</i> :Interactions intramoléculaires entre atome liés et non liés.	36
<i>Figure II.2</i> : Elongation entre deux atomes	37
<i>Figure II.3</i> :Déformation des angles de valence .	38
<i>Figure II.4</i> :Energies de torsion .	38
<i>Figure II.5</i> : interaction électrostatique entre deux atomes .	39
<i>Chapitre III :</i>	
<i>Figure III. 1</i> : présentation de la méthodologie de QSAR.	50
<i>Figure III.2</i> : La liaison hydrogène.	61
<i>Figure III.3</i> : Polarité des différents milieux cellulaires.	62
<i>Figure III.4</i> : Structures chimiques des dérivés de Benzimidazole .	64
<i>Figure.III.5</i> : Corrélation entre l'activité biologique expérimentale et prédite pour le modèle (SPSS 21.0).	74
<i>Figure IV.6</i> : Corrélation entre les valeurs résiduelles et les valeurs expérimentales. (SPSS21.0)	75

Liste des schémas

<i>Liste des schémas</i>	Page
<i>Chapitre I :</i>	
<i>Schéma I.1</i> :Synthèse du 2-méthylbenzimidazole selon Phillipshé	20
<i>Schéma I.2</i> :Synthèse du mercaptobenzimidazole par la méthode de Van Allan	21
<i>Schéma I.3</i> :Synthèse du 2-amino-1 <i>H</i> -benzimidazole par la méthode de Leonard	21
<i>Schéma I.4</i> :Condensation de l'OPDA avec les aldéhydes aromatiques et leurs dérivés	22

liste des principales abréviations

3D : 3-dimensional.

A

Ab-initio : en anglais first principles.

ADN: Acide DésoxyriboNucleique

AM 1 : Austrin Model 1.

ADME : Administration, Distribution, Métabolisme, Excrétion.

AMBER: Assisted Model Building with Energy Refinement.

B

B3LYP : Becke 3-parameter lee-yang parr.

C

CHARMM : Chemistry Harvard Macromolecular Mechanic.

CNDO : Complete Neglect of Differential Overlap.

D

DFT: Density Functional Theory .

DM : dynamique moléculaire .

G

GROMOS: Groningen Molecular Simulation Program Package.

H

HE: Hydration Energy.

HF: Hartree-Fock.

HAART : Thérapie antirétrovirale hautement active

I

IC50 : concentration en inhibiteur permettant d'atteindre 50% d'inhibition.

INDO: Intermediate Neglect of Differential Overlapping.

L

log P :Lipophile.

LDA Local Density Approximation.

LOO : Leave-one-out.

LCAO: Linear Combination of Atomic Orbitals.

M

MLR : Multiple Linear Regression.

MM : Mécanique Moléculaire.

MNDO: Modified Neglect of Diatomic Overlap.

MR : Réfractivité moléculaire.

MV: Molar Volume.

MW : Poids moléculaire.

N

NDDO: Neglect of Diatomic Differential Overlap.

NNRTI : inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse.

O

OM : Orbitale Moléculaire

OLED : Diode électroluminescente organique

OPLS: Optimised Potentials for Liquid Simulation.

OPDA :Ortho-PhénylèneDiAmine

P

PCR : Principal component regression.

PLS : Partial least squares regression.

PM3: Parametric Method 3.

Pol: Polarisabilité.

PRESS: Predictive Residual Sum of Squares.

Q

QSAR: Quantitative Structure-Activity Relationships.

QSPR : Quantitative structure-propriété

liste des principales abréviations

relationships

R

RHF: Restricted Hartree-Fock.

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire.

ROHF: Restricted Open-shell Hartree-Fock.

S

SAG: Surface Area Grid.

U

UHF: Unrestricted Hartree-Fock.

V

VIH: Virus de l'Immunodéficience Humaine.

VIH 1 : Virus de l'Immunodéficience Humaine de type 1.

VDW : Van Der Waals.

Introduction Générale



Introduction générale

L'outil informatique a été mis en oeuvre dans le domaine chimique dans le but de modéliser les structures moléculaires. Depuis cette époque, l'augmentation de la puissance de calcul des ordinateurs a permis à la modélisation moléculaire de s'appliquer à des structures de plus en plus complexes de manière de plus en plus rigoureuse et réaliste. Ainsi, petit à petit, la modélisation moléculaire est devenue une nouvelle technique de compréhension des phénomènes chimiques et un outil de travail à part entière dans le domaine de la chimiestructurale. Donc, si on s'intéresse aux structures et conformations moléculaires, l'emploi de cette méthode peut être la source d'une bien meilleure compréhension des géométries observées ou attendues [1].

Les médicaments benzimidazole (p.ex., anthelmintiques albendazole, fenbendazole, oxfenbendazole, thiabendazole, mebendazole; inhibiteurs de l'oméprazole de pompe à protons, lansoprasole, pantoprasole) représentent des substances utilisées en médecine humaine et vétérinaire; cependant, du point de vue de l'induction et de l'inhibition des enzymes de biotransformation, la recherche a été menée principalement grâce à l'initiative des pharmacologues humains. Le but de la présente revue est d'informer sur les effets inductifs et inhibitifs des médicaments benzimidazole chez l'homme, les animaux et les cultures cellulaires. Les conséquences pharmacologiques et toxicologiques de la modulation des enzymes de biotransformation sont discutées et l'importance des études dans le domaine de la modulation des enzymes de biotransformation chez les animaux producteurs d'aliments est expliquée. Puisque l'effet modulant des benzimidazoles varie fortement selon la structure des substances individuelles, l'attention particulière est accordée aux relations structure-modulation [2].

La modélisation moléculaire est un terme général qui englobe différentes techniques de graphisme moléculaire et de chimie computationnelle permettant de dessiner, afficher, simuler, analyser, calculer et stocker les propriétés des molécules [3]. La modélisation moléculaire est une application des méthodes théoriques et des méthodes de calcul pour résoudre des problèmes impliquant la structure moléculaire et la réactivité chimique [4].

Les relations entre les structures des molécules et leurs propriétés ou activités sont généralement établies à l'aide de méthodes de modélisation par apprentissage statistique. Les techniques usuelles reposent sur la caractérisation des molécules par un ensemble de descripteurs, nombres réels mesurés ou calculés à partir des structures moléculaires. Il est alors possible d'établir une relation entre ces descripteurs et la grandeur modélisée. [5]

Introduction Générale

Les méthodes de relation quantitative structure-activité (QSAR) sont importantes pour la prédiction effet biologique des composés chimiques basé sur des relations mathématiques et statistiques.

Les approches de relation quantitative structure-propriété (QSPR) déterminent la propriété physicochimique basées sur les caractéristiques moléculaires de divers composés. Celles-ci Les approches de criblage informatique basées sur les ligands sont une excellente alternative aux expériences de criblage coûteuses et exigeantes en main-d'oeuvre menées dans les laboratoires. Ici, nous décrivons d'abord le justification des QSAR, différents types de QSAR, les principales étapes construction et validation de modèles QSAR. Nous passons ensuite à l'examen des progrès dans Stratégie QSAR pour trouver des solutions pour une prédiction précise des propriétés. Nous concluons en discutant quelques exemples dans les quels les approches QSAR ont pu fournir des prédictions fiables suractivité biologique des molécules cibles [6].

La prédiction de l'activité biologique est basée sur des calculs mathématiques et statistiques, c'est pour cette raison on met le choix d'une méthode statistique, appelée la régression multilinéaire (RML) [7].

La régression linéaire multiple (MLR) est une méthode statistique utilisée pour quantifier la relation entre le variable indépendant obtenu par les calculs et une variable dépendante donnée par l'expérience. Cette méthode repose sur un ensemble des paramètres statistique qui définissent la combinaison linéaire entre les variables indépendantes (descripteurs moléculaires) et l'activité biologique des molécules étudiées [8].

Pour réaliser ce travail d'une manière convenable, nous avons divisé notre travail en trois chapitres :

- ✓ **Chapitre I:** comporte une recherche bibliographique sur Généralité sur les benzimidazole.
- ✓ **Chapitre II:** Nous allons décrire le formalisme de la méthodologie choisie dans la modélisation moléculaire qui comporte les différentes méthodes de calcul utilisées et engagées dans notre travail.
- ✓ **Chapitre III :** Étude quantitative de la relation structure-activité d'une série des dérivés de Benzimidazole.

Références bibliographiques :

[1]: D. Harkati , Etude de la structure et des propriétés physico-chimiques associées , de quelques molécules bioactives à intérêt pharmaceutique , Thèse de doctorat , université Biskra. (2015)

[2]: J.Velík, V. Baliharová ,J. Fink-Gremmels, S.Bull, Jw. Lamka , L.

Skálová , Benzimidazole drugs and modulation of biotransformation enzymes. (2004)

[3]: Y. Rouahna, Thèse de doctorat, Université de Biskra.(2016)

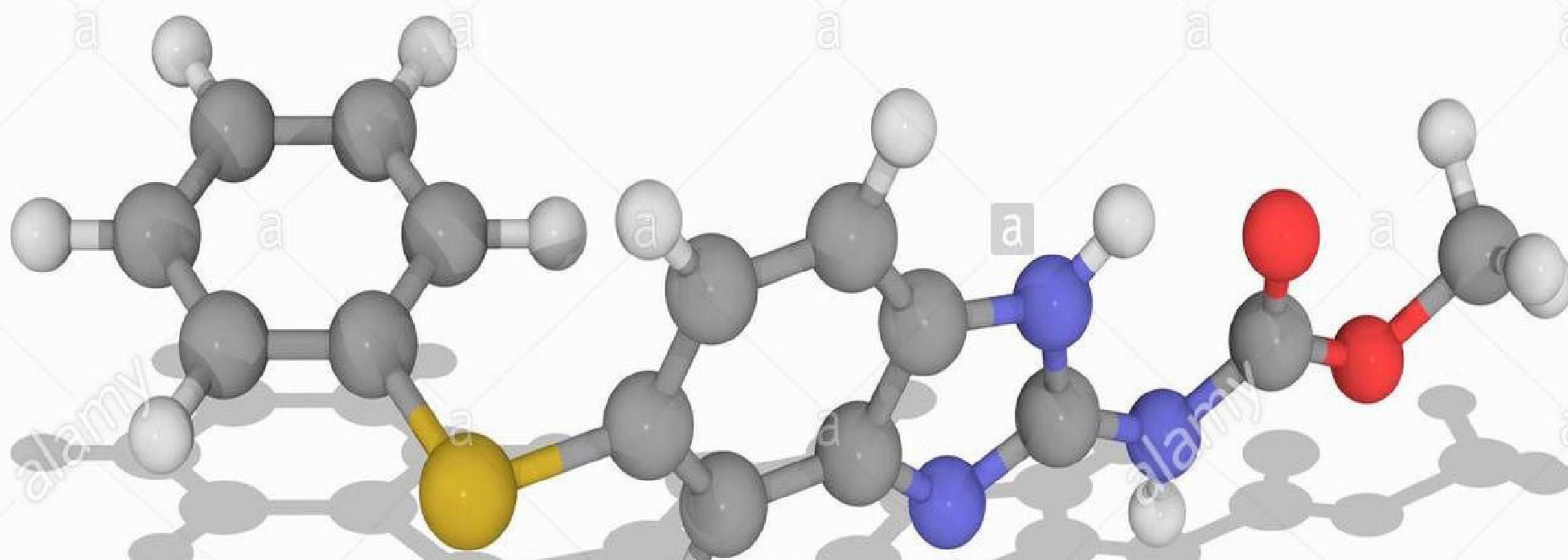
[4]: A.D. Mighell ,V.L. Himes et J.R. Rodgers, Acta Cryst., A39, 737.(1983)

[5]: G.S.A. Aurélie, Thèse de doctorat, Université de Paris 6 .(2008)

[6]: D. Sundar, M. Jayakanthan. Relation quantitative structure-activité (QSAR): approches De modélisation des applications biologiques. (January,2018)

[7]: C.G.Wermuth ,The practice of Medicinal Chemistry 3rdedition,Lid.(2008)

[8]: N. Goudarzi, M. Goodaezi, QSAR prediction of HIV inhibition activity of stryl quinolone Derivatives by genetical gorithm coupled with multiple linearre gression, medical chemistry research .21, 437-443 .(2012)



Chapitre I : Généralités Sur Les
Benzimidazoles



I.1.Introduction :

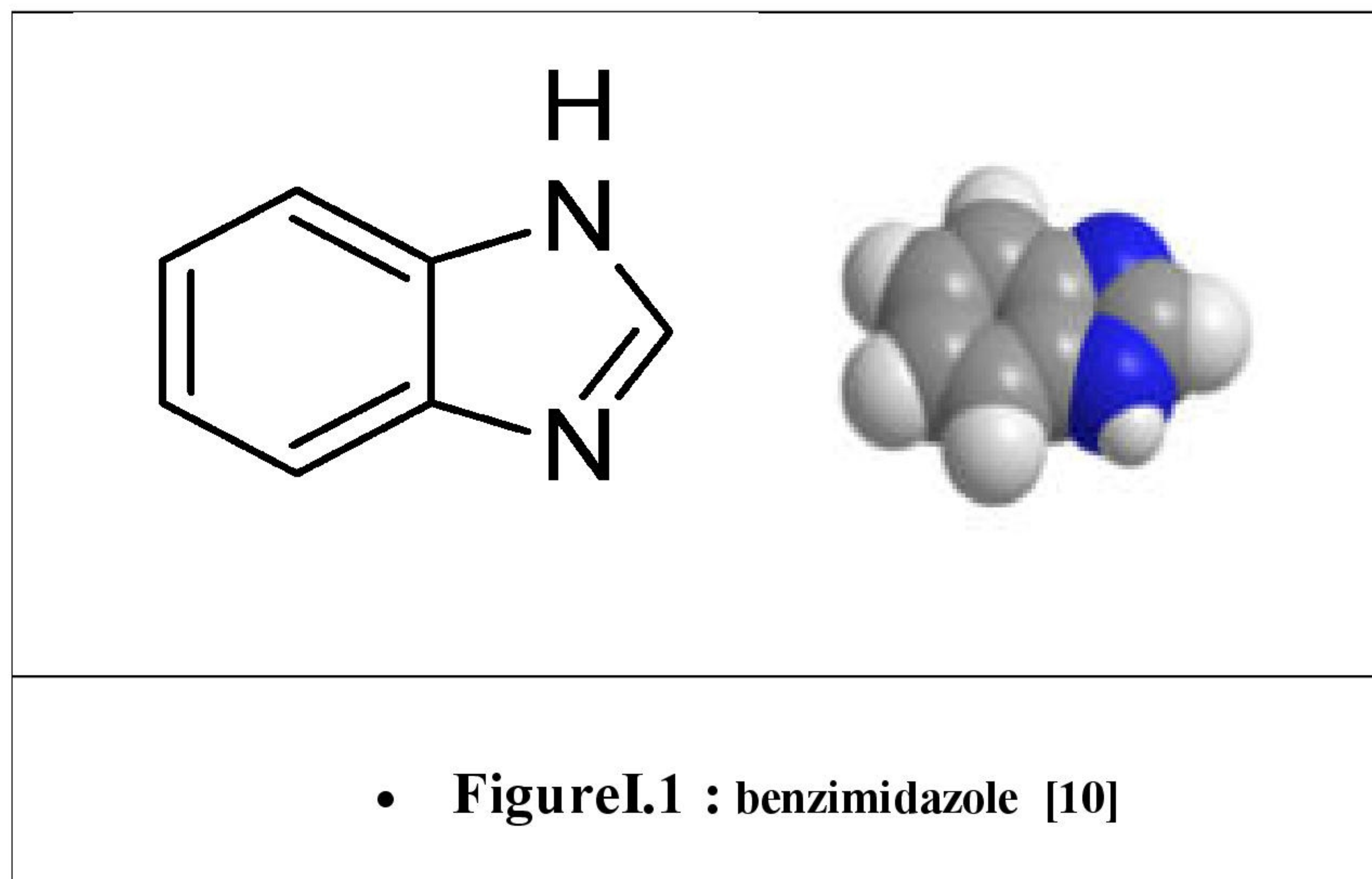
Un hétérocycle constitue le squelette de base pour une grande variété de composés d'intérêt chimique, biologique, pharmacologique et industriel [1-2]. On note que les deux-tiers des composés organiques, connus dans la littérature, sont des hétérocycles [3-4]. Il est présent dans de nombreux produits naturels comme les antibiotiques tels que les pénicillines ou les céphalosporines, les alcaloïdes tels que la vinblastine, l'ellipticine, la morphine ou la réserpine. Il joue un rôle important dans la majeure partie des processus biochimiques. De ce fait, la chimie hétérocyclique est devenue le centre d'intérêt d'une grande communauté de chimistes expérimentateurs et théoriciens. Par ailleurs, la chimie des hétérocycles est une source inépuisable de nouveaux composés, compte tenu du nombre quasiment illimité de combinaisons entre carbone, hydrogène et hétéroatomes qui confèrent à ces structures des propriétés chimiques, physiques et biologiques diverses [4-5]. La chimie des composés azotés est la source privilégiée d'un grand nombre de sujets d'étude au laboratoire. L'atome d'azote est présent dans plusieurs molécules naturelles ou d'intérêt pharmacologique et de très nombreuses méthodes ont été mises au point pour accéder aux composés azotés, notamment hétérocycliques. Quelques-unes d'entre elles ont été explorées au laboratoire, à travers la chimie des benzimidazole. [6]

Les hétérocycles contenant un atome d'azote, en particulier, présentent une gamme d'activités biologiques variée, due en partie à leurs similitudes avec de nombreuses molécules naturelles et synthétiques ayant des activités biologiques connues [7].

Les noyaux benzimidazoles ont été couramment utilisés comme échafaudages privilégiés pour le développement de molécules thérapeutiques d'intérêt pharmaceutique ou biologique. D'autre part, ces dérivés de benzimidazole ont montré diverses activités pharmacologiques [8-9]. Cette mise au point souligne l'importance du benzimidazole dans le monde médical avec quelques exemples de médicaments utilisés en clinique. Une analyse de certains travaux concernant le benzimidazole signalés dans la littérature récente, a également été réalisée.

I.2.Définition :

Le benzimidazole est un composé organique aromatique hétérocyclique. C'est un pharmacophore important et une structure privilégiée en chimie médicinale. C'est un composé bicyclique formé par la fusion des noyaux benzène et imidazole. Les composés hétérocycliques occupent une place centrale dans la chimie des médicaments et revêtent un intérêt particulier et une importance significative dans la recherche de nouvelles molécules bioactives dans l'industrie pharmaceutique [6].



I.3. Intérêt biologique et chimique des dérivés du benzimidazole :

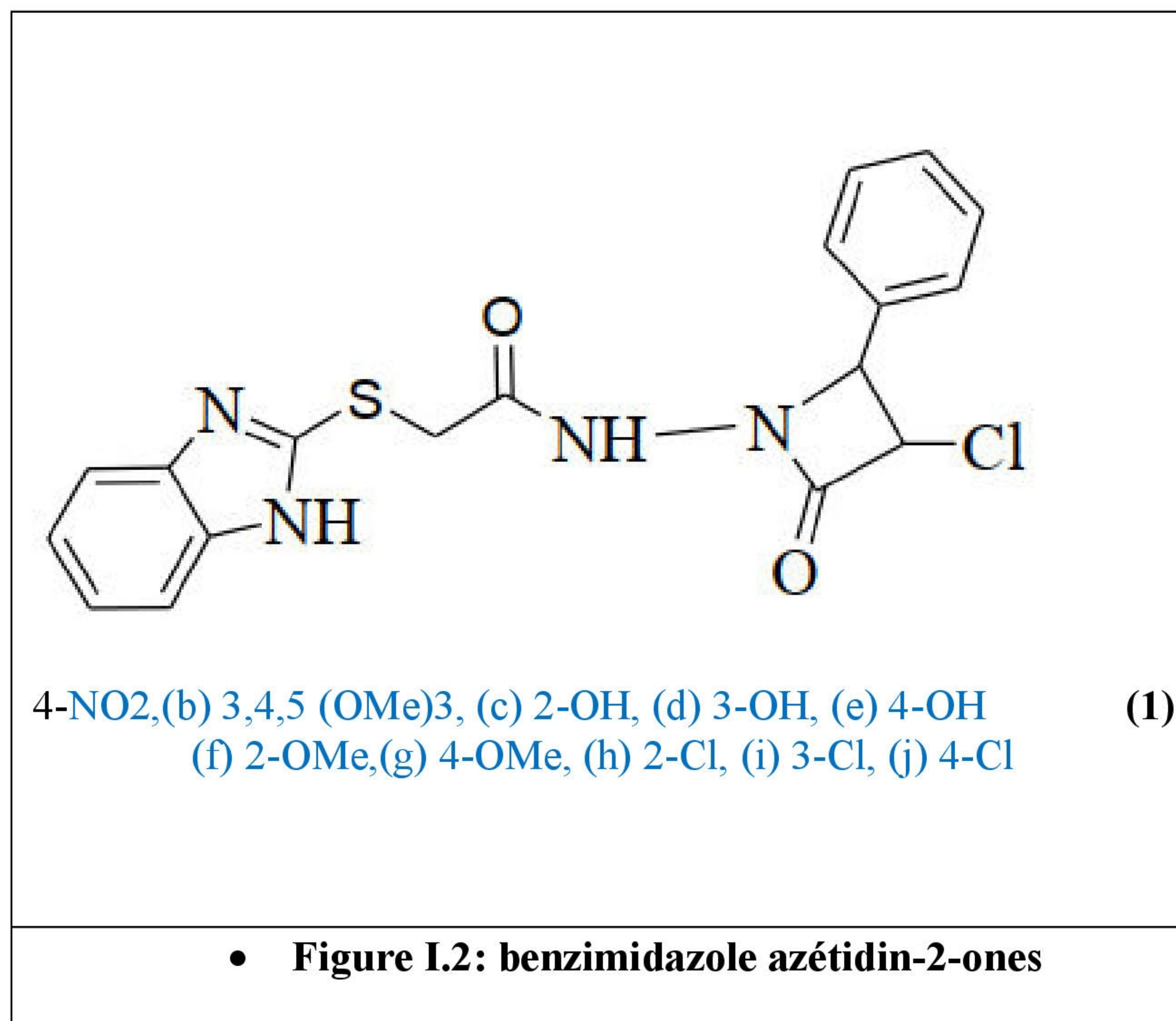
Les benzimidazoles ont des particularités structurales riches en électrons et bénéfiques pour se lier facilement avec une variété de cibles thérapeutiques, présentant, ainsi, de larges activités biologiques [11-12]. Leurs propriétés omniprésentes et leur rôle important dans différentes maladies présentent un grand intérêt pour la chimie médicinale à base de benzimidazole.[13]

I.3.1. Agents antimicrobiens :

La recherche de composés ayant une activité anti-bactérienne a pris une importance croissante ces derniers temps, en raison de la préoccupation mondiale croissante sur l'augmentation alarmante du taux d'infection par microorganismes résistante aux antibiotiques.[14]

En raison de l'importance actuelle de développement de nouveaux antimicrobiens et les activités biologiques variées présentées par benzimidazoles, plusieurs chercheurs ont étudié les activités antimicrobiennes de dérivés de benzimidazole. Les dérivés de 2-mercapto benzimidazole sont connus pour posséder des activités biologiques variées.[15]

Récemment, une synthèse efficace et rapide de roman28 benzimidazole azétidin-2-ones a été mis en place et le dépistage anti-bactérienne a révélé que tous les azétidin-2-ones nouvellement synthétisées présentent une activité anti-bactérienne efficace contre *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* et *Escherichia coli*.



I.3. 2.Agents anthelminthique :

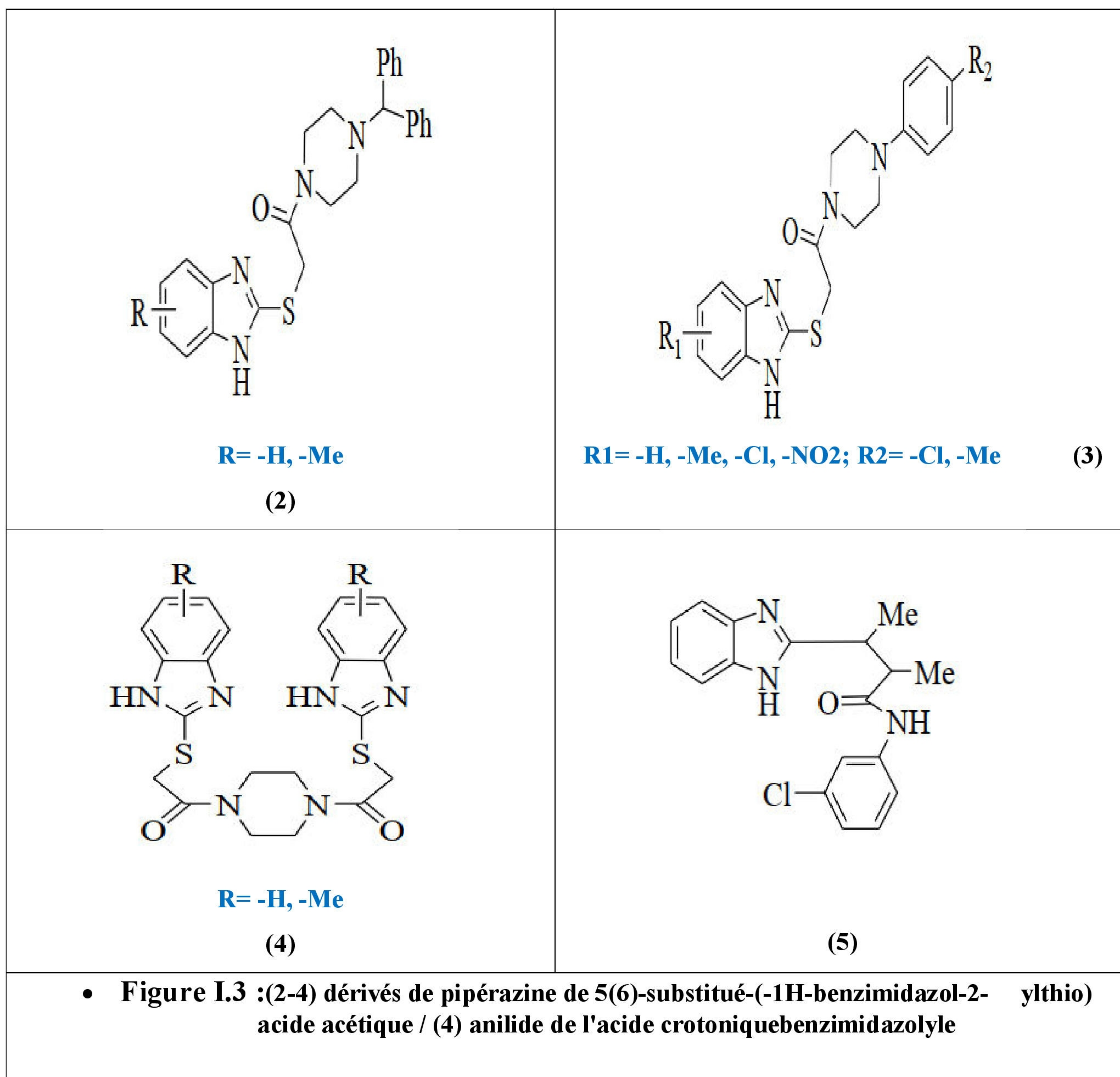
La résistance anthelminthique est presque cosmopolite dans la distribution et il a été rapporté dans presque toutes les espèces d'animaux domestiques et même dans certains parasites des êtres humains.

Tous les grands groupes des anthelminthiques ont rencontré des degrés variables de résistance de différentes espèces de nematodesgastro-intestinal [16]

Gardant en tête anthelminthiques de benzimidazole précédente (par exemple, l'albendazole, mébendazole), la recherche de nouveaux médicaments anthelminthiques se poursuit activement. Dérivés de la pipérazine benzimidazole synthétiques présentaient 50% d'activité anthelminthique chez des souris infectées avec *Syphaciaobvelata*. [17]

En outre, des dérivés de pipérazine 5(6)substitué(1H-benzimidazol-2-ylthio) acide acétique (1-3) [18]

Et benzimidazolyle anilide d'acide crotonique(4) ont montré une bonne activitéanthelminthique.[19]

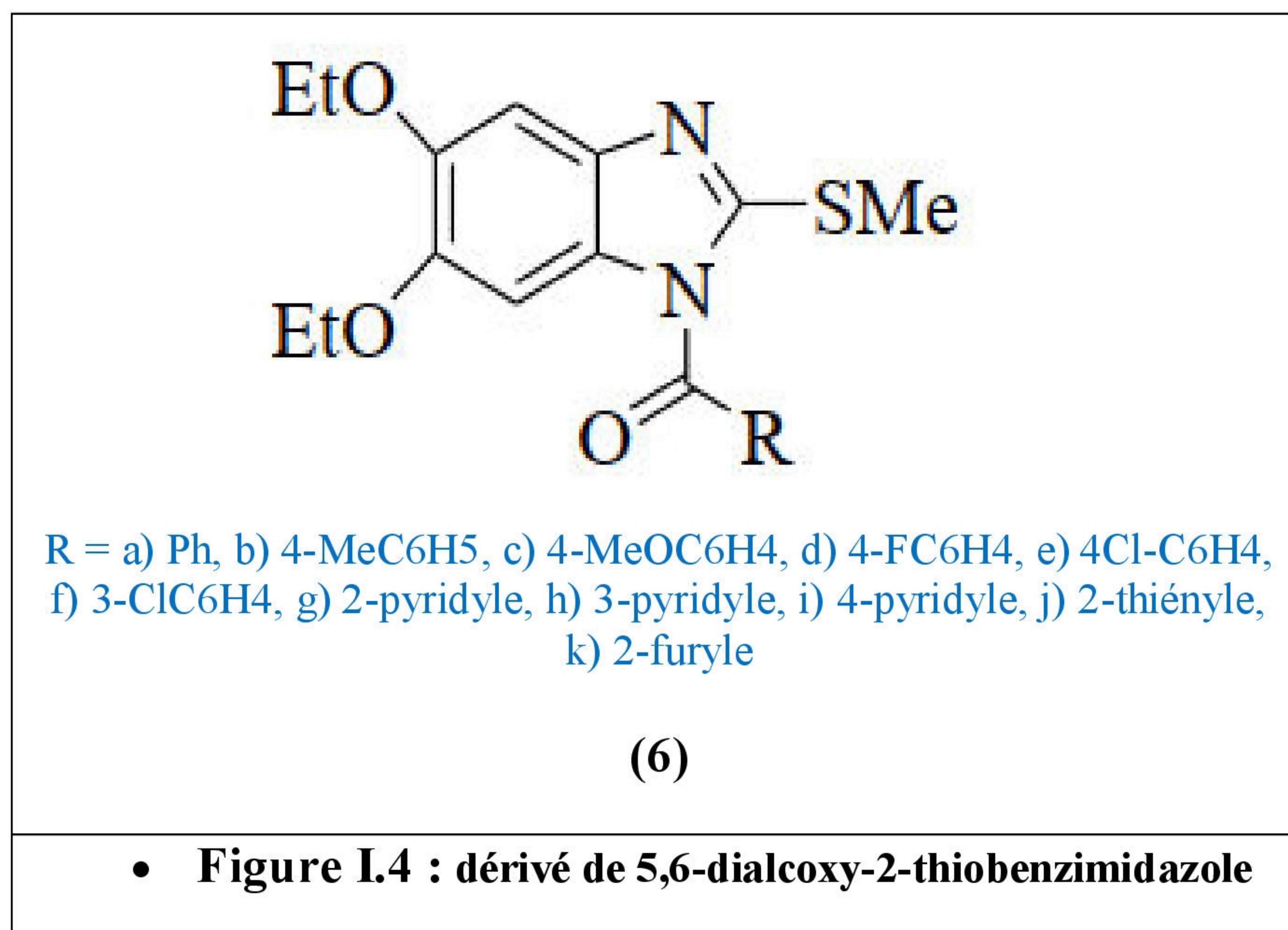


I.3. 3.Agents Anti-inflammatoire, analgésique et anti-ulcéreux :

Relation structure activité (QSAR) des études sur les dérivés 5,6-dialcox thiobenzimidazole ont révélé que les composés (a-k) posséder des propriétés antiinflammatoires prononcées.

En utilisant le modèle de la carraghénine, les effets anti-inflammatoires les plus importantes ont été observés pour les composés (a), (d), (h), (i), et (j). Tout en utilisant le modèle de la bentonite, le activités maximales ont été observées pour les composés (e) et (h).

Ces résultats indiquent que les benzimidazoles sont des pistes prometteuses pour le développement de nouveaux agents anti-inflammatoires.[20]

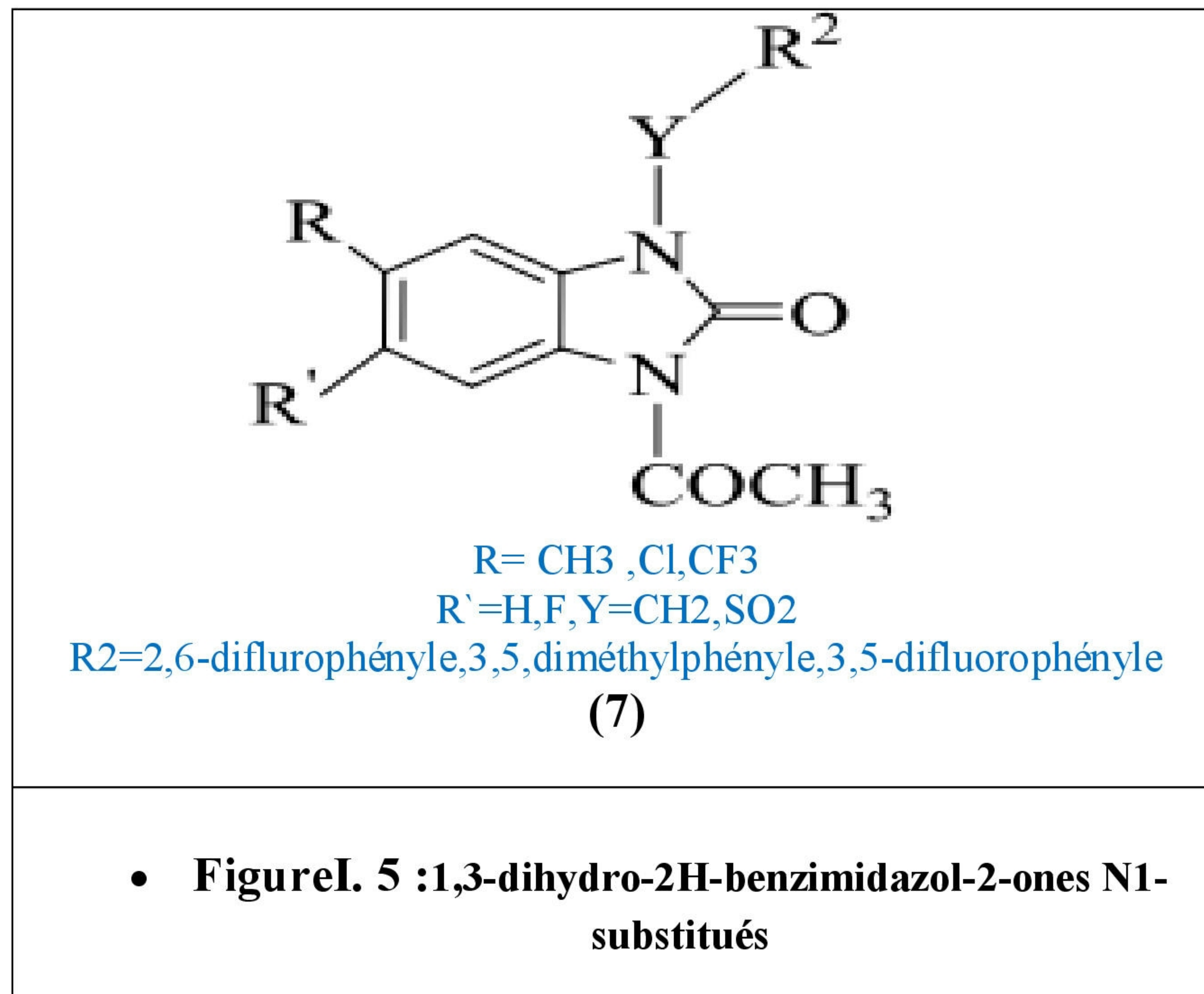


I.3.4. Les agents anti-rétroviraux (anti-VIH) :

Virus d'immuno déficience humaine (**VIH**) est la cause principale du syndrome d'immuno acquise (**SIDA**). La réplication du VIH-1 chez les patients infectés peut être considérablement réduite par **HAART**, une combinaison de médicaments hautement actifs avec de multiples cibles virales. Monforte et al. , ont synthétisé Plusieurs 2H-benzimidazol-2-ones 1,3-dihydro N1- substitués et évalué en tant qu'agents **anti-VIH**.

Certains d'entre eux se sont avérés être très efficaces dans l'inhibition de la réplication du **VIH-1** à une concentration nanomolaire comme inhibiteurs puissants non nucléosidiques du **VIH-1RT (NNRTI)** avec une faible cytotoxicité.

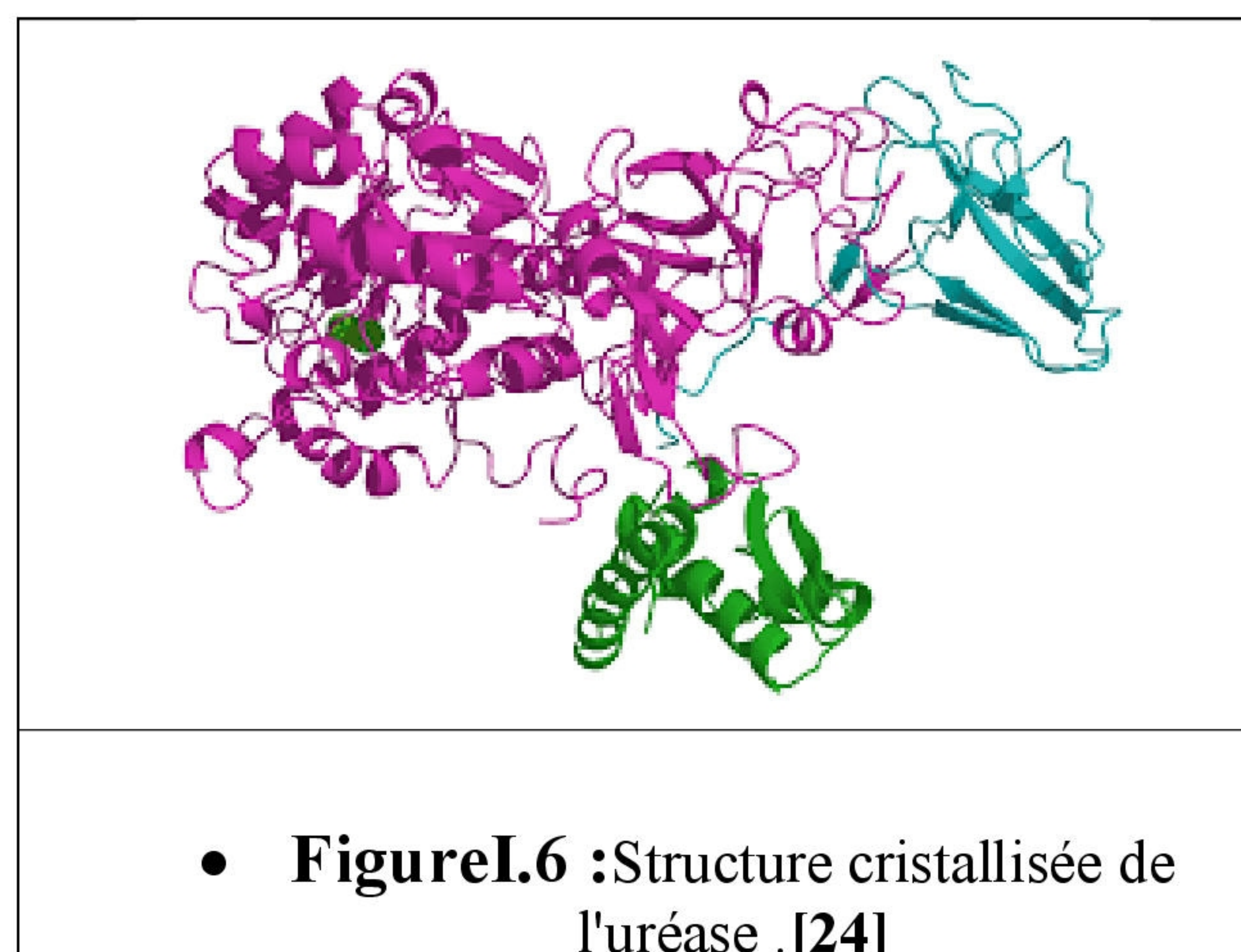
Des études SAR ont mis en évidence que la nature des substituants en **N1** et sur l'anneau benzénique du groupement benzimidazolone influencé de manière significative l'activité anti-**VIH** de cette classe d'agents anti-rétroviraux puissants [21].



I.3.5. Enzyme uréases :

Les uréases sont inhibées par un grand nombre de composés organiques, qui sont largement utilisés en médecine et en agriculture. Les études des mécanismes d'inhibition des uréases ont été réalisées, autant pour pouvoir contrôler l'activité de l'enzyme que pour comprendre le mécanisme de dégradation de l'urée [22]

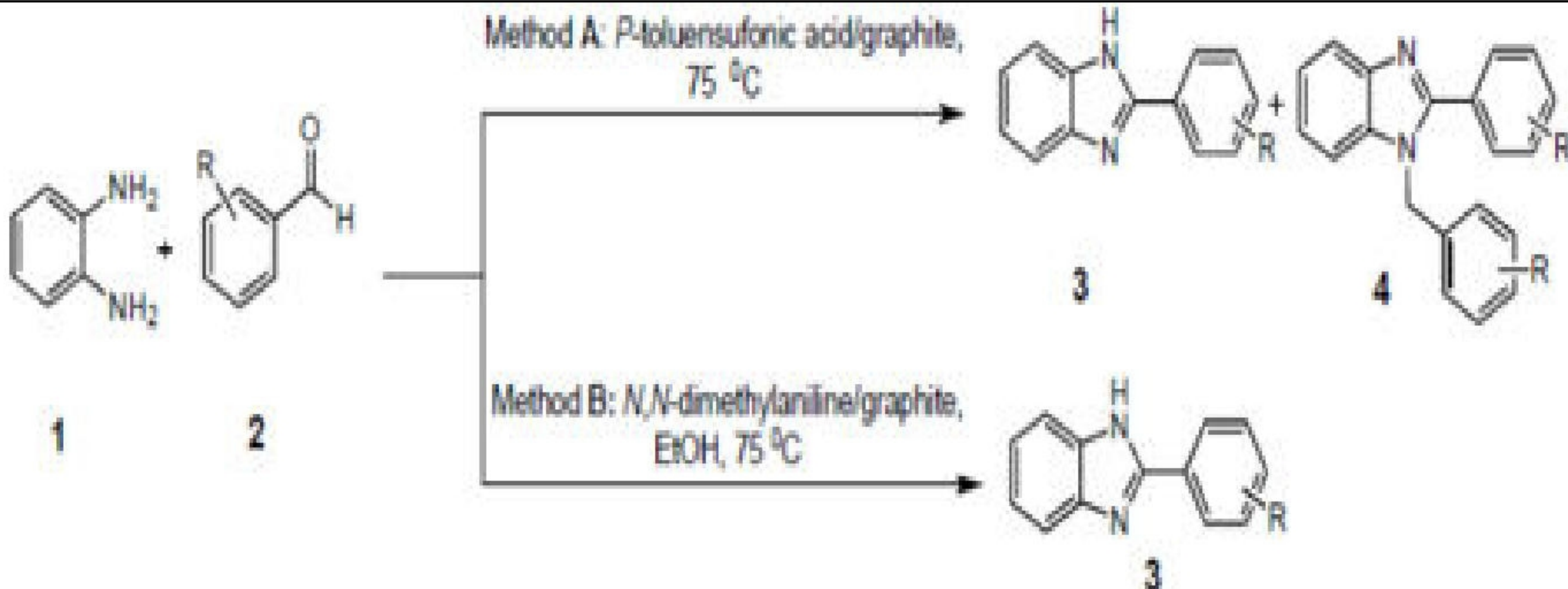
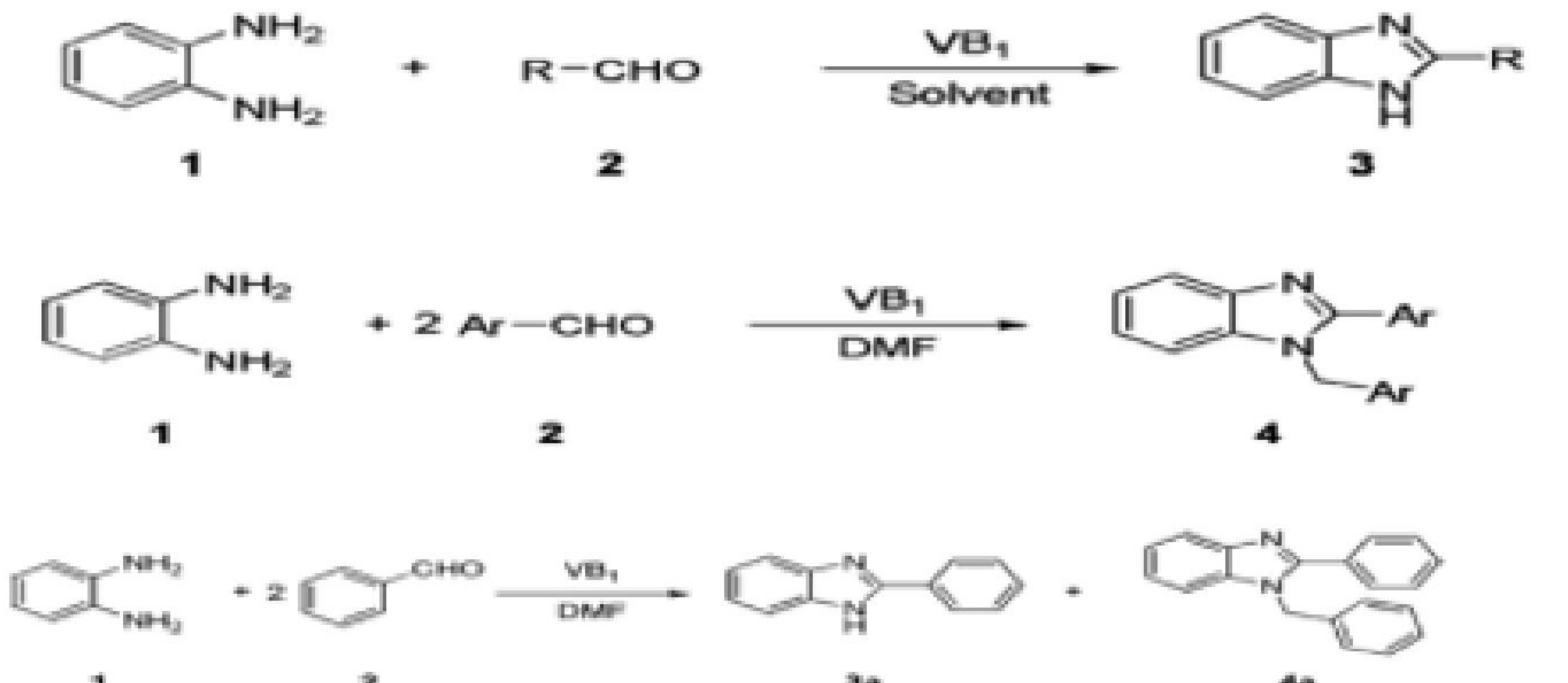
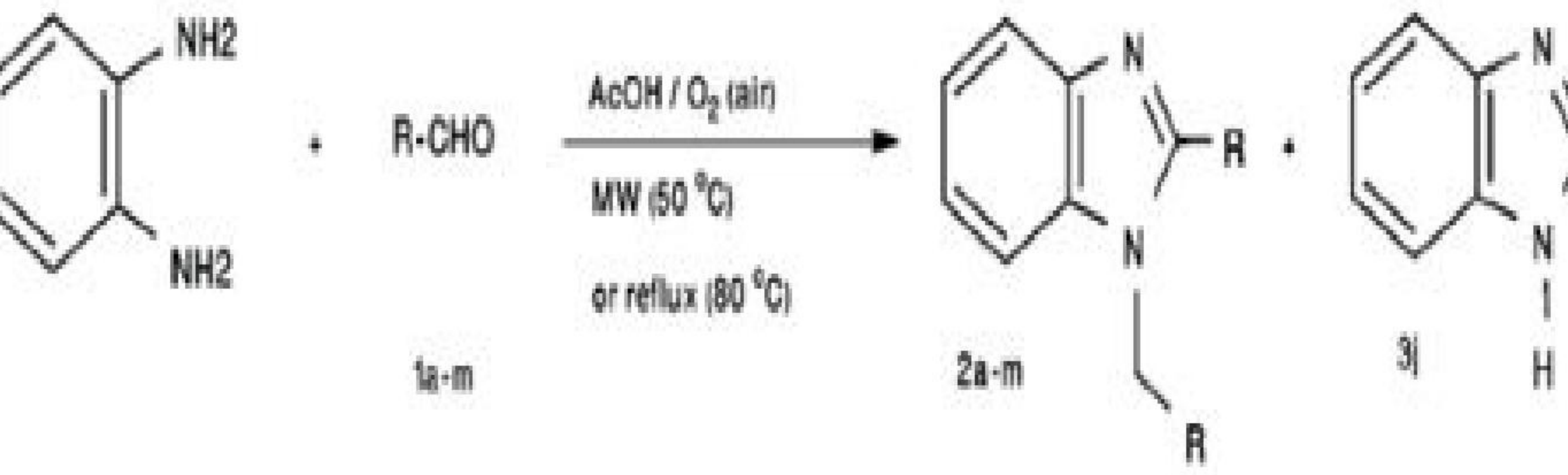
Une enzyme est une macromolécule. Les différentes parties de cette molécule sont liées entre elles notamment par des liaisons hydrogène qui se forment plus ou moins facilement suivant la température. Ces liaisons conduisent à la formation d'une structure tridimensionnelle présentant de nombreux replis. La réaction, que catalyse l'enzyme, se produit au sein de l'un de ces replis appelé alors site actif. [23]



I.4..propriétés des benzimidazole :

propriétés des benzimidazoles sont très variées et très importantes ce qui confère à ces produits des applications très diverses [25]. De ce fait, la synthèse des benzimidazoles a fait l'objet de beaucoup d'organiciens. Le tableau I.2 regroupe quelques différents travaux antérieurs de synthèse de Les benzimidazoles par des méthodes variables. Certains auteurs utilisent des catalyseurs seuls [28-30], d'autres des catalyseurs en utilisant les ultra-sons [27-28], sans solvant [29] et sous microondes [31] pour préparer ce type de composés organiques

Tableau I.1: Schémas réactionnels de certains benzimidazoles.[26-53-54].

	Dérivés de benzimidazole
	Dérivés de 1H-benzimidazole
	2-aryl-1-(aryl méthyl)-1-H-benzimidazole

I.5. Applications :

Dans des études antérieures, citées ci-dessus, il a été noté que les composés contenant des groupes benzimidazole étaient compétents comme inhibiteurs de corrosion en milieu acide, ce qui explique leur applicabilité dans l'industrie du pétrole, principalement dans le nettoyage des chaudières et les échangeurs de chaleur [32-33-34].

L'optique non linéaire est à la pointe de la recherche actuelle en raison de son rôle important dans la génération de seconde harmonique, la conversion de fréquence, la modulation optique et l'oscillation paramétrique optique dans des domaines tels que les télécommunications, le traitement du signal et l'optique [35]. Les propriétés thermiques et non optiques du monocristal du benzimidazole développé par N. Vijayan et coll. [36] ainsi que l'émission de la lumière verte par le benzimidazole en utilisant le laser Nd-YAG comme source [37] sont confirmées.

En outre, les benzimidazoles sont utilisés dans les cristaux liquides, OLED's, les dispositifs de commutation, les intercalateurs d'ADN[38-39]. De plus, les benzimidazoles sont appliqués notablement en chimie de coordination. En effet, ils peuvent jouer le rôle de ligands via l'azote pyridinique ou de ponts formant des complexes polynucléaires.

Le benzimidazole et ses dérivés sont utilisés comme produits vétérinaires et agrochimiques [40]. Ce type de composés bi-cycliques aromatiques est également présent dans de nombreux fongicides [41-42]. Les dérivés des benzimidazoles sont des molécules biologiquement actives dont les applications industrielles en chimie médicinale et pharmaceutique sont très intéressantes [43-34-40-44].

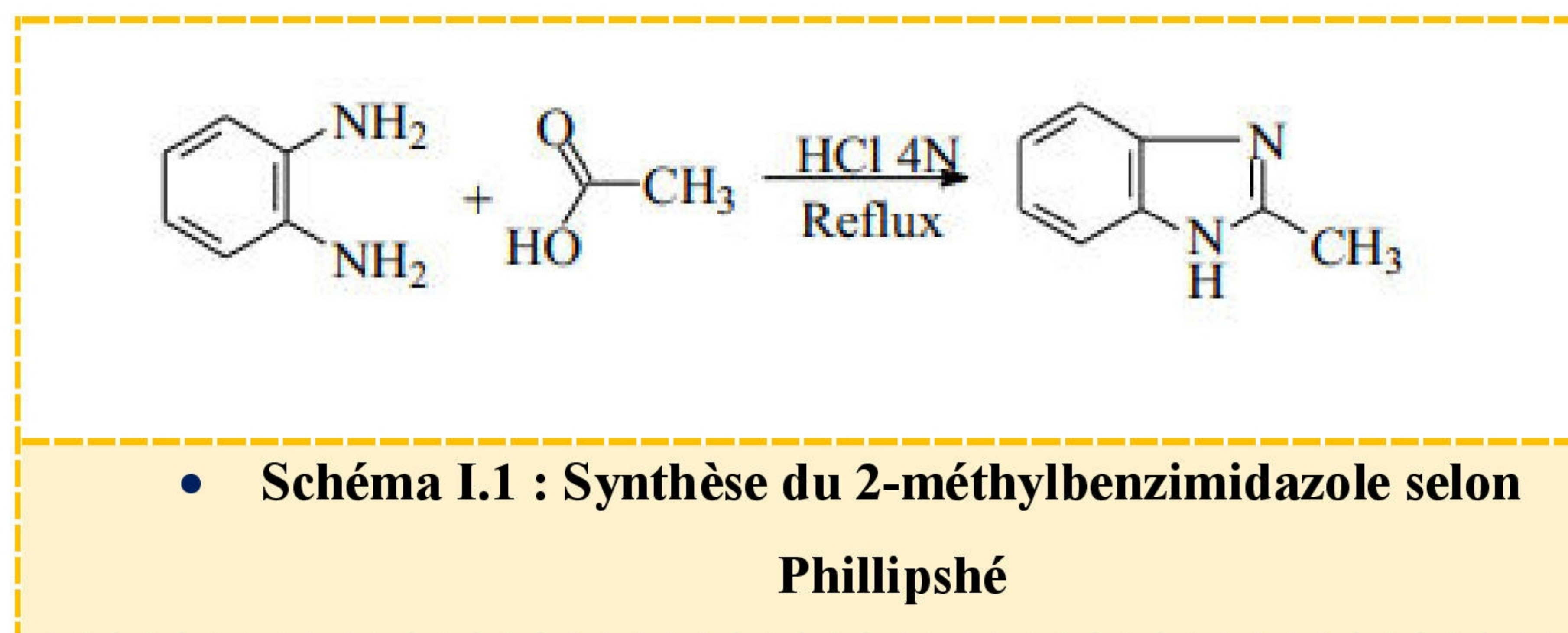
Un certain nombre de dérivés du benzimidazole possèdent une action antiparasitaire (nématocides intestinaux) très efficace et d'autres sont décrits comme de puissants inhibiteurs de la sécrétion de l'acide gastrique (pompe à protons). Le noyau benzimidazole reste d'une importance stratégique dans la synthèse de médicaments tels que les anti-inflammatoires, les anti-hypertensifs et les anticancéreux ainsi que les bactéricides[34-40-45].

Il a récemment été rapporté que les dérivés de benzimidazole présentent une activité antioxydante significative [46].

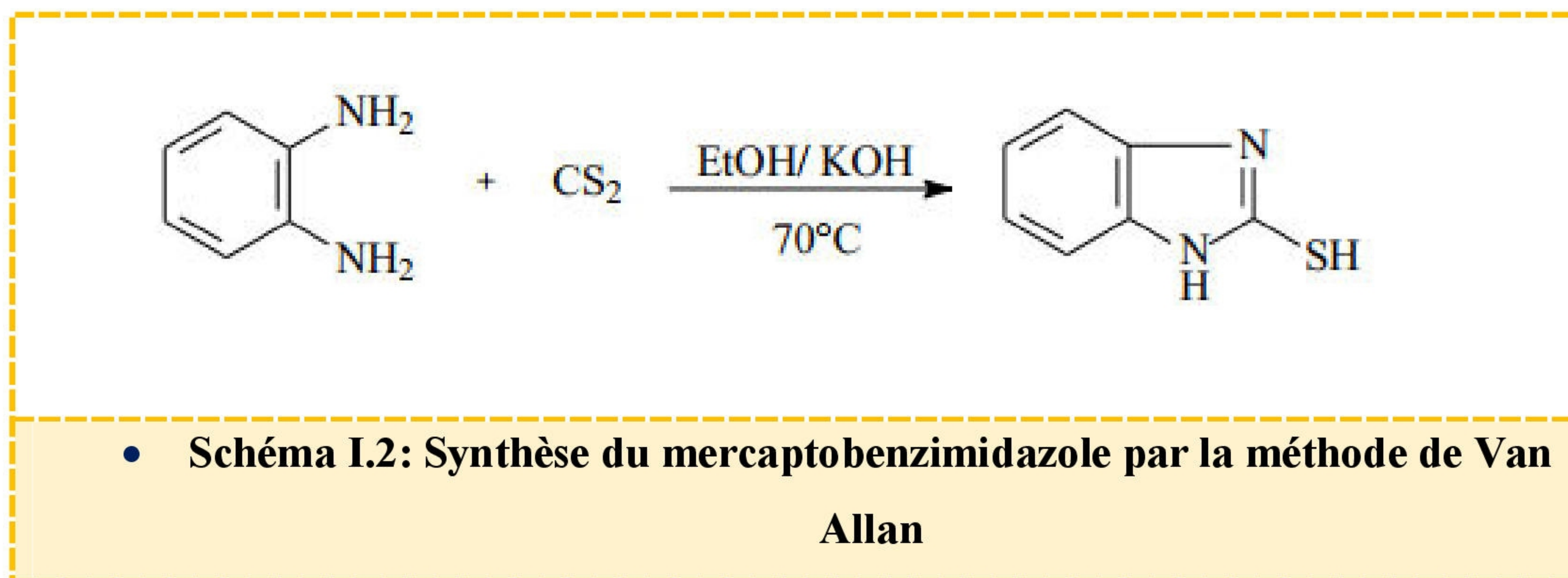
I.6. Méthodes de synthèse du benzimidazole et de ses dérivés :**I.6.1. Méthode de Phillips :**

Cette voie d'accès décrite par Phillips en 1928 est la méthode par excellence de préparation directe des benzimidazoles à partir de l'ortho-phenylènediamine et de divers acide carboxyliques [47].

Selon Hendrickson et Kaul, la méthode de Phillips nécessite un milieu réactionnel dilué de type acide minéral dont le rôle est de favoriser la cyclocondensation par augmentation de l'électrophilie du carbone de la fonction acide. Elle conduit au benzimidazole ou à ses dérivés 2-substitués dans des conditions douces, généralement avec de bons rendements réactionnels [48-49].

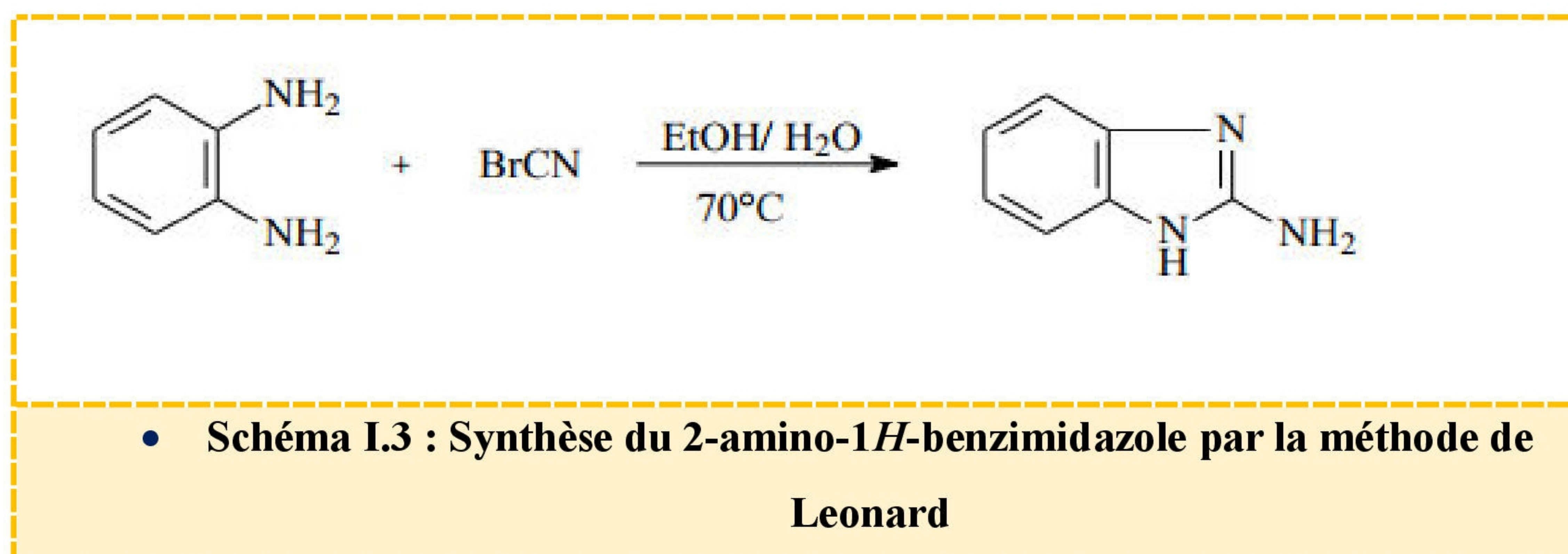
**I.6.2. Méthode de Van Allan :**

La méthode de Van Allan [50] est une réaction de condensation entre l'OPDA et le disulfure de carbone en présence d'hydroxyde de potassium. Il s'agit d'une condensation en milieu basique avec élimination du sulfure d'hydrogène pour conduire au 2-mercaptobenzimidazole après neutralisation par une solution d'acide acétique diluée à 20% .



I.6.3.Méthode de Leonard :

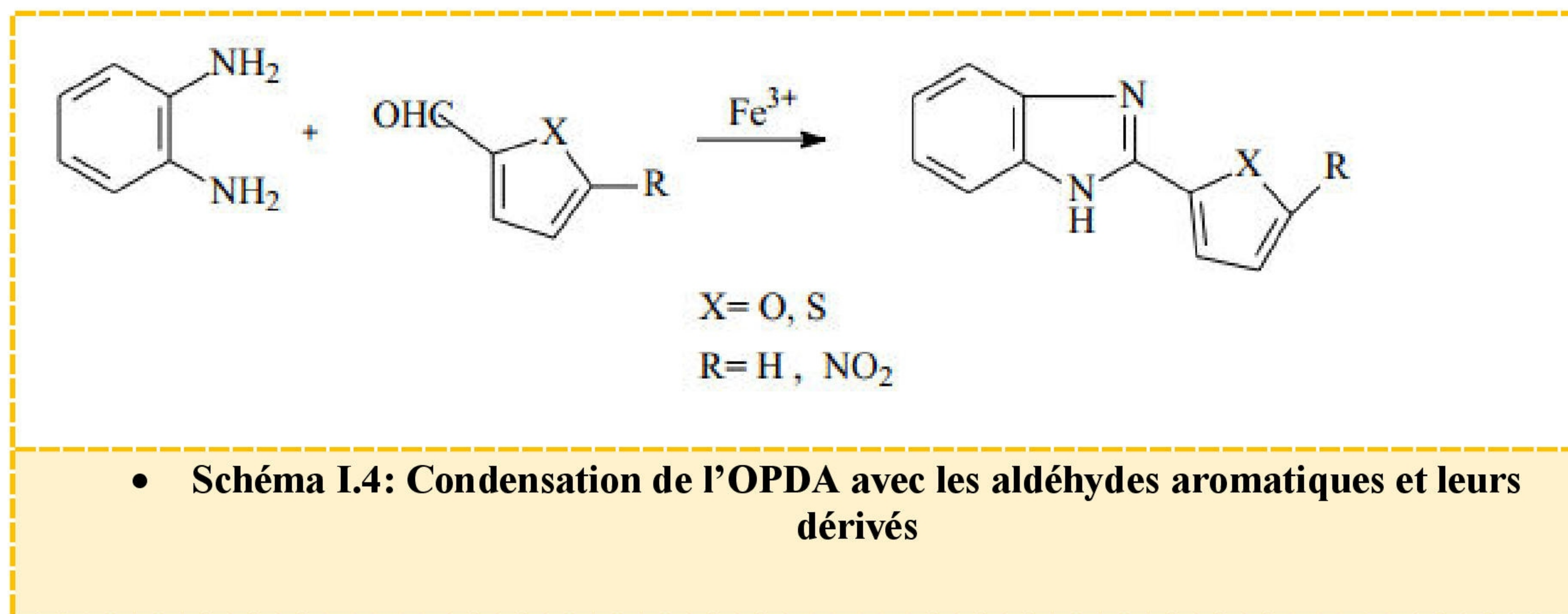
Cette méthode permet la condensation de l'OPDA avec le bromure de cyanogène dans un mélange éthanol/ eau à 70°C [51]. Le mélange réactionnel est neutralisé avec une solution de NH₄OH à 25% pour conduire au 2-amino-1H-benzimidazole.



I.6.4. Condensation de l'OPDA avec les aldéhydes aromatiques et leurs dérivés :

La condensation de l'OPDA, soit avec les nitrofurancarbaldéhydes, les nitrothiophénecarbaldéhydes, ou les aldéhydes aromatiques conduit à des benzimidazoles substitués en position 2 par un groupement aryle ou hétéroaryle[52].

La réaction étant catalysée par les ions ferriques (Fe³⁺).



I.7.Conclusion :

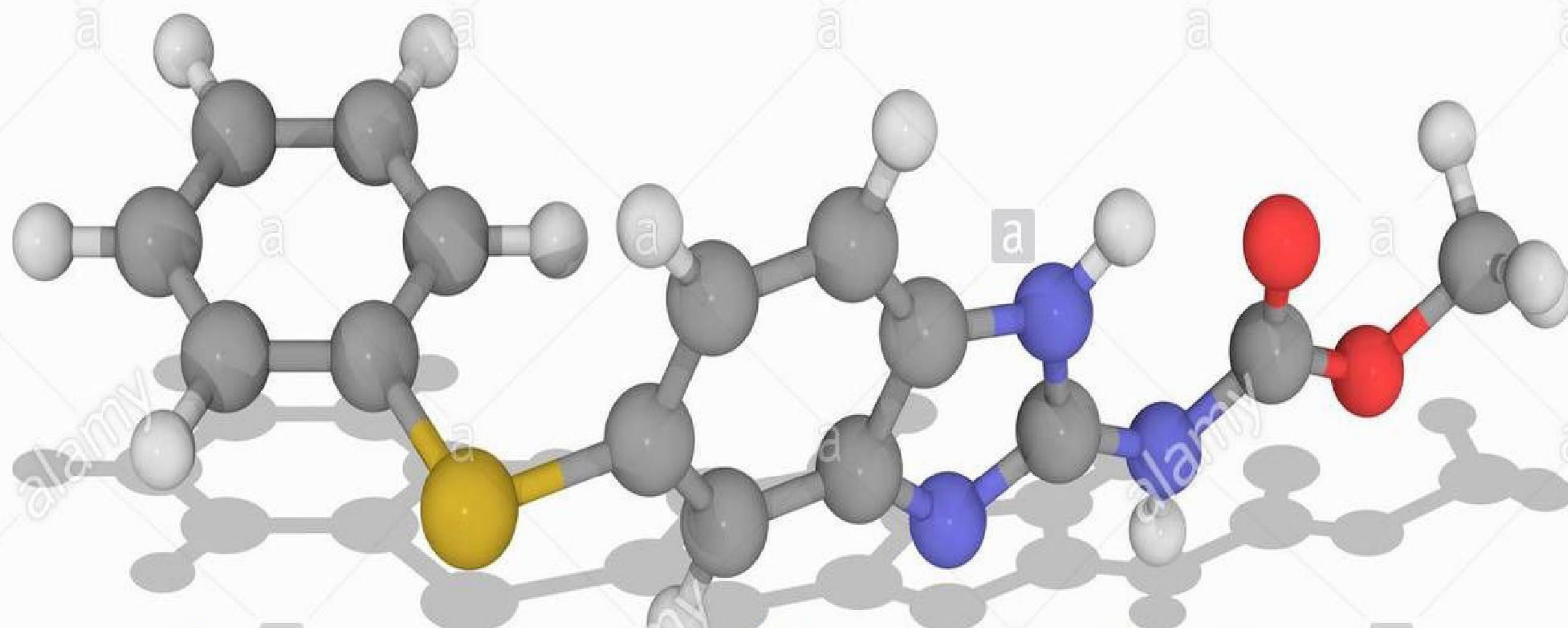
Cette étude bibliographique concernant la synthèse, la réactivité et l'étude des activités pharmacologiques des dérivés du benzimidazole, présente un grand intérêt sur le plan biologique, puisque ces composés possèdent un pouvoir anti-HIV, anti-trichinélose, anti-nociceptif, antitumoral, antagoniste et antibactérien. De plus la littérature existante révèle que les dérivés du benzimidazole peuvent agir comme substituants de médicaments pour surmonter le problème de la résistance associée aux médicaments actuellement disponibles. La plupart des méthodes décrites impliquent la cyclisation de précurseurs appropriés, mettant en jeu l'utilisation de stratégies de synthèse nouvelles, efficaces et modernes. Certaines de ces réactions sont réalisées dans des conditions réactionnelles douces, en travaillant à température ambiante ou en utilisant des solvants respectueux de l'environnement. [55]

Références bibliographique :

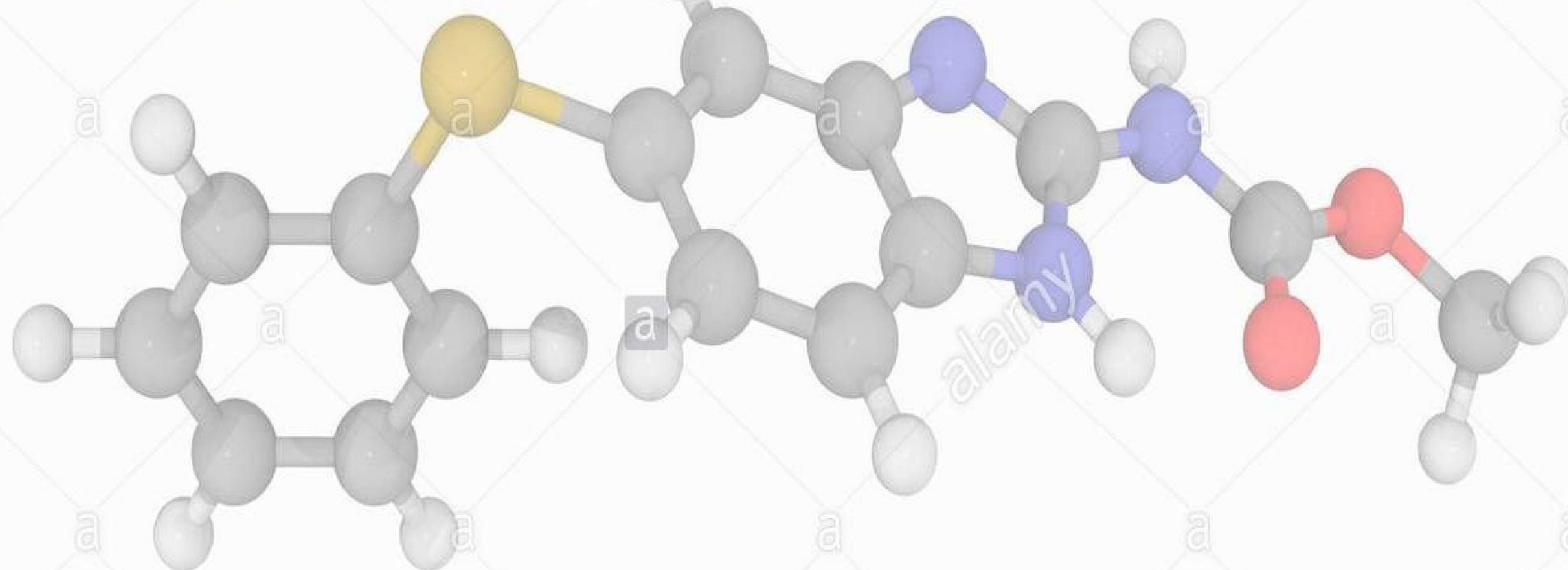
- [1] : S. Kumar, R. Saini, H. Singh, J. Inclusion, Phenom. Mol. Recognit. Chem. 11(2), 115– 119 (1991).
- [2] : (a) A. W. Cuthbert, M. E. Hickman, P. Thorn, L. J. MacVinish, Am. J. Physiol. 277, 111– 120 (1999); (b) E. Taherian, G.Khodarahmi, M. Khajouei, F. Hassanzadeh1, N. Dana Research in Pharmaceutical Sciences.14(3) , 247-254. (2019).
- [3] : J. C.-J. Chao, M.D. Yuan, P.Y. Chen, S.W. Chien, Journal of Nutritional Biochemistry.13, 653. (2002)
- [4] : M. Yang, J. Zhou, S. W. Schneller, Tetrahedron 62, 1295 (2006); (b)T. M. A. Eldebss,A. M. Farag,A. Y. M. Shamy,J. Heterocyclic Chem., 00, 00 DOI 10.1002/jhet. (2019)
- [5] : S.T. Chen, S.; G. Dost. (Merck) U.S. Patent 5,132,216. (1992).
- [6] :M.Gaba, S.Singh,C. Mohan. Benzimidazole: an emerging scaffold for analgesic and Anti inflammatoryagents. Eur J Med Chem. 76:494-505 . (2014)
- [7] :R.W. DeSimone, K.S. Currie, S.A.Mitchell, J.W. Darrow,D.A.Pippin. Privileged structures:applications in drug discovery. Comb Chem High T Scr. 7:473-494. (2004)
- [8] : J. Kraska, Z. Boruszczak, Dyes Pigm.,12, 57. (1990)
- [9] : R. Baur, H.-T. Macholdt, J. Electrostat., 40–41, 621. (1997)
- [10] :Benzimidazole — Wikipedia. (2012, June 24). Wikipédia, l'encyclopédielibre Retrieved. (September 6, 2020)
- [11] :M.Gaba, P. Gaba, D. Uppal, N. Dhingra, M.S, Bahia, O.Silakari, Acta Pharm Sin B. 5:337-342. (2015)
- [12] :G.Yadav, S. Ganguly, Eur J Med Chem. 97:419–443. (2015)
- [13] : LB. Hough, MolPharmacol. 59:415-419. (2001)
- [14] : S.H. Zinner, Exp. Rev. Anti-Infective Ther.3, 907. (2005)
- [15] : N. Guru and S.D. Srivastava, J. Sci. Ind. Res. 60, 601. (2001)
- [16] : A. Jabbar, Z. Iqbal, D. Kerboeuf, G. Muhammad, M.N. Khan and M. Afaq,Life Sci,79, 2413.(2006)
- [17] : K.K. Anichina, D.I. Vuchev and A.T. Mavrova, Probl. Infect Parasit. Dis.34, 19. (2006)
- [18] : A.T. Mavrova, K.K. Anichina, D.I. Vuchev, J.A. Tsenov, P.S. Denkova, M.S. Kondeva and M.K. Micheva, Eur. J. Med. Chem.41, 1412.(2006)
- [19]: N.M. Gaur, S.V.Patil, V.K. Mourya and S.B. Wagh, Indian J. Heterocycl. Chem.9, 227. (2000)
- [20] : Activité biologique des dérivés du benzimidazoles. (n.d.). <https://dspace.univ-djelfa.dz> ,21-22.
- [21] : A. Monforte, A. Rao, P. Logoteta, S. Ferro, L. Luca, M.L. Barreca, N. Iraci, G. Maga, E.D. Clercq, C. Pannecouque and A. Chimirri, Bioorg. Med. Chem. 16, 7429. (2008)

- [22] : Krajewska, B. Urease I. Fonctional, catalytic and kinetic properties : A review. *J. Molec. Cat. B : Enzymatic* 59, 9-21. (2009)
- [23] : T_S_15B_EXERCICE. (n.d.). Physique et chimie au lycée. (2012)
- [24] : Uréase — Wikipedia. (2008, June 27). Wikipédia, l'encyclopédie libre. Retrieved .(September 15,2020)
- [25] : N. Srestha, J. Banerjee, S. Srivastava, *IOSR Journal of Pharmacy*, 4, 28, (2014)
- [26] : S.V. Patil, S.S. Patil, V.D. Bobade, *Arabian Journal of Chemistry*, 9,515. (2016)
- [27] : B. Kumar, K. Smita, B. Kumar, L. Cumbal, *Journal of Chemical Sciences*,126,1831.(2014)
- [28] : S. H. Nile, B. Kumar, S.W. Park, *Arabian Journal of Chemistry*, 8 , 685 .(2015)
- [29] : H. Thakuria, G. Das, *Arkivoc*,xv 321 (2008) .
- [30] : H. Sharghi, O. Asemani, S. M. H. Tabaei, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 45,1293.(2008)
- [31] : J. P. Wan, S. F. Gan, J. M. Wu, Y. Pan, *Green Chemistry*, 11,1633, (2009) .65 .(2017)
- [32] : M. Finšgar, J. Jackson, *Corrosion Science*, 86 ,17.(2014)
- [33] : P. Morales-Gil, G. Negron-Silva, M. Romero-Romo, C. Angeles-Chavezc, M. PalomarPardave, *ElectrochimicaActa*, 49,4733. (2004)
- [34] : I. B. Obot, U.M. Edouk, *Journal of Molecular Liquids*, 246 , 66 (2017)
- [35] : M. J. J. B. Gilda , M. A. Rajkumar, D. P. Anand, *ScienciaActaXaveriana An International Science Journal*, 9,23 . (2018)
- [36] : N. Vijayan, N. Balamurugan, R. R. Babu, R. Gopalakrishnan, P. Ramasamy, W. T. A. Harrison, *Journal of Crystal Growth*, 267 ,218 .(2004)
- [37] : N. Vijayan, G. Bhagavannarayana, K. Nagarajan, V. Upadhyaya, S. Das, *Materials Letters*, 62,1252. (2008)
- [38] : V. Rajendiran, M. Murali, E. Suresh, S. Sinha, K. Somasundaram, M. Palaniandavar, *alton Transactions*,2157. (2008)
- [39] : L. Li, G. J. Clarkson, *Organic Letters*, 9 , 497.(2007)
- [40] : S. I. Alaqeel, *Journal of Saudi Chemical Society*, 21,229. (2017)
- [41] : M. Lezcano, W. Al-Soufi, M. Novo, E. Rodriguez-Nunezet, J.V.Tato, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 50 ,108. (2002)
- [42] : N. M. Aghatabay, M. Somer, M. Senel, B. Dulger, F. Gucin, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 42 , 1069. (2007)
- [43] : S. R. Rithe, R. S. Jagtap, S. S. Ubarhande, *Rasayan Journal of Chemistry*, 8,213. (2015)
- [44] : F. Alam, B. K. Dey, K. Sharma, A. Chakraborty, P. Kalita, *Drug journal, drug research journal*, 4,31.(2014)
- [45] : M. Gaba, S. Singh, C. Mohan, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 76,494.(2014)

- [46] : S. R. archie, B. K. das, MD. S. Hossain, U. Kumar, A. S. S. Rouf, International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 9 , 308 .(2017)
- [47] : Phillips MA. CCCXVII.—The formation of 2-substituted benzimidazoles. Journal Chemistry Society. 0(0): 2393–9. (1928)
- [48] : Hendrickson JB, Hussoin MS. Reactions of carboxylic acids with phosphonium anhydrides. J Org Chem), 54(5): 1144–9. (1989)
- [49] : Kaul S, Kumar A, Sain B, AK.Bhatnagar. Simple and Convenient One- Pot Synthesis of Benzimidazoles and Benzoxazoles using N,N-Dimethyl chloro sulphite methaniminium Chloride as Condensing Agent. Synth Commun, 37(15): 2457–60. (2007)
- [50] : J A. Van Allan, Deagon BD. In: Organic Syntheses Collect Wiley New York [cited 2016]. 569. Available from: Organic-Syntheses Collective-Volume (4). (1963)
- [51] : NJ. Leonard , DY. Curtin, KM. Peck .Sulfonate salts of substituted benzimidazoles. Journal Am Chemistry Soc, 69(10): 2459–61. (1947)
- [52] : A. Hunger , J. Kebrle , A. Rossi , K. Hoffmann .Benzimidazol-Derivate und verwandte Heterocyclen. II. Synthese von 1-Aminoalkyl-2-benzylbenzimidazolen. Helv Chim Acta, 43(3): 800–9. (1960)
- [53] : D. Azarifar, M. Pirhayati, B. Maleki, M. Sanginabadi, R. Yami, Journal of the Serbian Chemical Society, 75, 1181. (2010)
- [54] : P. R. Maddiguda, S. Angapalley, Sh. Sawner, A. Mohammed, Heterocyclic Letters, 7, 65 . (2017)
- [55] : Saber et al., J. Mar. Chim. Heterocycl., 3 (18), 1-50. (2019)



Chapitre II : La modélisation moléculaire



II.1. Introduction

La chimie informatique est maintenant devenue un outil très important dans les domaines industriel et académique. Avec utilisation des méthodes théoriques qui sont devenus de plus en plus sophistiquées [1].

Le développement important au cours de ces dernières années des moyens informatiques (mémoire plus importante, infographie plus conviviale, superordinateurs plus puissants, échange d'information grâce à l'internet, etc.) a permis à la chimie de s'enrichir d'outils informatiques spécialement dédiés à la représentation des molécules. Ainsi, que ce soit avec des superordinateurs ou de simples ordinateurs de bureau, tout chimiste peut aujourd'hui réaliser une étude plus ou moins exhaustive et précise des systèmes moléculaires grâce à la modélisation moléculaire. Aujourd'hui, comme les ordinateurs sont de plus en plus puissants, nous travaillons d'une part sur des systèmes contenant plus d'atomes (molécules de solvant explicite pouvant atteindre des dizaines de milliers d'atomes, grandes surfaces moléculaires, protéines) et d'autre part sur des équations théoriques moins simplifiées. De ce fait, les temps de simulations se sont nettement allongés (de l'ordre de la nanoseconde) et un phénomène de compétition entre la taille des systèmes moléculaires et la puissance des superordinateurs est apparu. La naissance de logiciels plus conviviaux ces dernières années, la parallélisation des ordinateurs, l'apparition de linux (Linus B. Torvald, 1991 ; un système d'exploitation semblable à ceux des superordinateurs mais avec un coût d'achat nettement inférieur) ont apporté une aide significative au développement de la modélisation moléculaire. Contrairement à ses débuts, la modélisation moléculaire est aujourd'hui mieux reconnue [2].

La modélisation moléculaire implique l'utilisation de méthodes de calculs théoriques avec différentes approches sont envisageables (**mécanique moléculaire, mécanique quantique *ab initio*, DFT ou semi-empirique, ...**) permettant de déterminer la représentation graphique de la géométrie et d'évaluer les propriétés physico-chimiques de la molécule étudiée. La modélisation moléculaire permet d'interpréter des phénomènes physico-chimiques, de suggérer des nouvelles expériences et d'analyser ainsi des résultats d'une façon plus critique que les expériences classiquement utilisées, elle est donc complémentaire à l'expérience. [3]

L'ambition d'un chimiste théoricien est d'être capable de prédire, confirmer ou réinterpréter l'expérience à l'aide de la modélisation moléculaire. En effet, la persévérance des chercheurs, et surtout la puissance de leurs moyens informatiques jouent en faveur de la chimie théorique, et son champ d'application. [4].

II.2. Méthodes de calculs de la modélisation moléculaire :

La modélisation moléculaire est une application des **méthodes théoriques et de calcul** pour résoudre des problèmes impliquant la structure moléculaire et la réactivité chimique [5]. Ces méthodes peuvent être relativement simples et utilisables rapidement ou au contraire elles peuvent être extrêmement complexes et

demander des centaines d'heures de temps d'ordinateur, même sur un superordinateur. En plus, ces méthodes utilisent souvent des moyens infographiques très sophistiqués qui facilitent grandement la transformation de quantités impressionnantes de nombres en quelques représentations graphiques facilement interprétables [6].

La modélisation moléculaire a pour but de prévoir la structure et la réactivité des molécules ou des systèmes de molécules. Les méthodes de la modélisation moléculaire peuvent être rangées en trois catégories [7]:

- ✓ Les méthodes quantiques.
- ✓ La mécanique moléculaire.
- ✓ La dynamique moléculaire.

II.2.1. Méthodes de la mécanique quantique :

II.2.1.1. Base de la mécanique quantique

La mécanique quantique est le prolongement de la théorie des quanta, issue des travaux de Planck, de leur interprétation par Einstein et de leur application à la théorie atomique par Bohr et Sommerfeld. Elle explique la quantification de certaines grandeurs (énergie, moment cinétique) et fait émerger le principe d'exclusion de Pauli [8]. La nouvelle conception des particules qui découle de la dualité onde-corpuscule, explicitée dans les travaux de De Broglie (1923) conduit à la mécanique ondulatoire.

Les méthodes de la mécanique quantique (**ab initio** et **DFT**), qui font appel à la distribution des électrons répartis en orbitales autour de la molécule, impliquent des temps de calcul souvent élevés qui limitent leur usage à des petites molécules ou nécessitent le recours à de nombreuses approximations. Elles sont particulièrement adaptées au calcul des charges et des potentiels électrostatiques, à l'approche des mécanismes réactionnels ou à la polarisabilité. L'objectif de la mécanique quantique est principalement de déterminer l'énergie et la distribution électronique [9].

La chimie quantique définit la structure moléculaire comme un noyau autour duquel gravitent des électrons, qui sont décrits par leur probabilité de présence en un point et représentés par des orbitales [10]. Les équations de la chimie quantique sont basées sur la résolution de l'équation de SCHRÖDINGER qui s'écrit pour les états stationnaires [11]:

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

Ou E est l'énergie associée à la fonction d'onde $\Psi(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_n, t)$, obtenue en résolvant l'équation de Schrödinger indépendante du temps [12].

Ψ : Fonction d'onde de la molécule.

\hat{H} : Hamiltonien totale d'une molécule comportant N noyaux et n électrons. Il est défini par la somme de cinq termes (terme cinétique des électrons, terme cinétique des noyaux, terme de répulsion entre électrons, terme de répulsion entre noyaux, et le terme d'attraction électrons -noyaux). Dans le cas d'un système composé de n électrons en interaction avec N noyaux et décrits par la fonction d'onde poly-électronique $\Psi = \Psi(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_n)$, d'énergie E , l'hamiltonien total du système est défini en unités atomiques par [13]

$$\hat{H} = -\sum_{K=1}^{2n} \frac{\hbar^2}{2m_e} \nabla_K^2 - \sum_{K=1}^{2n} \sum_{A=1}^N \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \frac{Z_A}{r_{KA}} + \sum_{K=1}^{2n} \sum_{l>K}^{2n} \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \frac{1}{r_{Kl}} - \sum_{A=1}^N \frac{\hbar^2}{2M_A} \nabla_A^2 + \sum_{A=1}^N \sum_{B>A}^N \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad (2)$$

L'Hamiltonien contient les contributions suivantes :

$$\hat{H} = \hat{T}_e + \hat{V}_{Ne} + \hat{V}_{ee} + \hat{T}_N + \hat{V}_{NN} \quad (3)$$

- énergie cinétique des noyaux :

$$\hat{T}_N = -\sum_{A=1}^N \frac{\hbar^2}{2M_A} \nabla_A^2 \quad (4)$$

- énergie cinétique des électrons :

$$\hat{T}_e = -\sum_{K=1}^{2n} \frac{\hbar^2}{2m_e} \nabla_K^2 \quad (5)$$

- interaction noyaux – noyaux :

$$\hat{V}_{NN} = \sum_{A=1}^N \sum_{B>A}^N \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}} \quad (6)$$

- interaction noyaux – électrons :

$$\hat{V}_{Ne} = -\sum_{K=1}^{2n} \sum_{A=1}^N \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \frac{Z_A}{r_{KA}} \quad (7)$$

- interaction électrons – électrons :

$$\widehat{v_{ee}} = \sum_{K=1}^{2n} \sum_{l>K}^{2n} \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \frac{1}{r_{kl}} \quad (8)$$

II.2.1.2.L'approximation de Born-Oppenheimer :

Les noyaux ayant une masse beaucoup plus importante que celle des électrons, il est alors possible, selon l'approximation de Born-Oppenheimer [14], de considérer leurs mouvements comme étant très lents par rapport à celui des électrons. Les électrons se déplacent alors dans un champ de noyaux fixes. Dans ce cadre, l'énergie cinétique des noyaux peut être supposée constante et nulle et la répulsion entre les différentes paires de noyaux considérées également comme constante.

Nous pouvons donc définir un nouveau Hamiltonien, c'est celui des électrons H_e donné par :

$$\mathbf{H}_e = \mathbf{T}_e + V_{ee} + V_{eN} \quad (9)$$

Alors:

$$\mathbf{H} = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \nabla_i^2 - \sum_{a,i} \frac{Z_a}{|r_i - R_a|} + \frac{1}{2} \sum_{i \neq j} \frac{1}{|r_i - r_j|} \quad (10)$$

L'équation de Schrödinger s'écrit alors :

$$\left[-\frac{\hbar^2}{2m} \sum_i^n \nabla_i^2 + \frac{1}{2} \sum_i^n \sum_{i \neq j}^n \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}} - \sum_i^n \sum_K^N \frac{Z_\alpha e^2}{4\pi\epsilon_0 R_{\alpha\beta}} \right] \Psi_e = E_e \quad (11)$$

À ce niveau, il existe plusieurs méthodes de résolution de l'équation (10) dont les premières sont celles de Hartree [15] et Hartree-Fock [16] basées sur l'hypothèse des électrons libres (individuels) interagissant avec les noyaux et tous les autres électrons du système.

II.2.1.3. La Théorie de la Fonctionnelle de la Densité (DFT) :

La théorie de la fonctionnelle de la densité est basée sur le postulat proposé par Thomas et Fermi qui dit que les propriétés électroniques peuvent être décrites en terme de fonctionnelles de la densité électronique, en appliquant localement des relations appropriées à un système électronique homogène [17].

Hohenberg et Kohn, en 1964 [18], ont repris la théorie de Thomas-Fermi et ont montré qu'il existe une fonctionnelle de l'énergie $E[\rho(r)]$ associée à un principe variationnel, ce qui a permis de jeter les bases de la théorie de la fonctionnelle de la densité. La théorie de la fonctionnelle de la densité est basée sur le théorème Hohenberg-Kohn [19], qui établit que l'énergie d'un système dans son état fondamental est une fonctionnelle de la densité électronique de ce système, $\rho(r)$, et que toute densité, $\rho'(r)$, autre que la densité réelle conduit nécessairement à une énergie supérieure. Ainsi contrairement aux méthodes précédentes, la théorie de la fonctionnelle de la densité ne consiste pas à chercher une fonction d'onde complexe, ψ , à $3N$ -dimensions décrivant le système à étudier, mais plutôt une simple fonction à trois dimensions : la densité électronique totale ρ [20]. Il existe trois types de fonctionnelles énergies d'échange-corrélation :

les fonctionnelles locales : la plus simple expression (et historiquement la première) nommée Local Density Approximation (LDA).

Bien que donnant de bons résultats pour la structure d'équilibre d'un certain nombre de molécules isolées, la fonctionnelle LDA présente quelques inconvénients en phase condensée.

Les énergies de cohésion de solides sont systématiquement surestimées, ainsi que les énergies de liaison faibles comme les liaisons hydrogène. [21]

les fonctionnelles à correction du gradient : La densité électronique d'un système est non seulement pas uniforme, mais peut même varier très rapidement dans l'espace (lorsqu'on passe d'une couche électronique à l'autre dans un atome, ou lorsqu'on passe d'un atome à l'autre dans une molécule). La première amélioration que l'on puisse apporter à la méthode LDA consiste donc à exprimer la fonctionnelle d'énergie d'échange - corrélation en fonction de la densité électronique et de son gradient.

Elle se révèle efficace pour les systèmes dont la densité électronique ne varie que lentement. Pour les systèmes chimiques, il s'avère qu'elle donne des résultats moins bons que la LDA. La solution consiste alors à réécrire l'expression d'échange - corrélation sous une forme similaire à LDA. [22]

les fonctionnelles hybrides : une troisième classe de fonctionnelles, dites « fonctionnelles hybrides ». La plus connue des ces fonctionnelles hybrides est la fonctionnelles B3LYP, [21] Celle-ci est une fonctionnelle à trois paramètres combinant les fonctionnelles d'échange local, d'échange de Becke et d'échange HF, avec les fonctionnelles de corrélation locale et corrigée du gradient de Lee, Yang et Parr [17].

Elle est très utilisée dans les calculs de structure électronique. Le principal inconvénient des ces fonctionnelles hybrides reste leur coût de calcul relativement important, qui limite leur utilisation pour les dynamiques moléculaires de systèmes de grande taille. [23]

II.2.1.4. Les méthodes *ab initio* :

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

Dans les méthodes *ab-initio*, toutes les particules (noyau et électrons) sont traitées explicitement. On n'utilise aucun paramètre empirique dans le calcul de l'énergie. [24]

Les méthodes *ab initio* se divisent en deux sous familles : les méthodes Hartree - Fock (HF, RHF, UHF, ROHF) (Hartree, 1928 ; Fock, 1930), et les méthodes post Hartree-Fock, (MPn, CAS, ...) (Moller, 1934). La principale différence entre ces deux méthodes est que les interactions électroniques sont négligées dans les méthodes HF et réintroduites dans les méthodes post HF. Ces méthodes ne peuvent être appliquées qu'à des systèmes de quelques dizaines d'atomes pour les méthodes HF et d'une dizaine d'atomes seulement pour les méthodes post HF [25].

Elles ne font appel à aucun paramètre ajusté à l'expérience. Les calculs sont généralement plus complexes mais cette complexité ne signifie pas que les résultats soient exacts et non critiquables. En effet, ces méthodes utilisent toutes des approximations. Cette méthode permet d'obtenir des résultats fiables et précis pour des molécules de petite taille. Cependant il est également possible d'obtenir de bons résultats à partir de méthodes quantiques moins exigeantes en moyens informatiques : Les calculs *ab initio* proviennent soit des méthodes d'Hartree Fock (et post Hartree Fock) soit de celles de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT). [26]

II.2.1.5. Les méthodes semi-empiriques :

Les méthodes semi-empiriques sont des techniques de résolution de l'équation de Schrödinger de systèmes à plusieurs électrons. Contrairement aux méthodes *ab initio*, les méthodes semi-empiriques utilisent des données ajustées sur des résultats expérimentaux afin de simplifier les calculs. La longueur et la difficulté des calculs sont en grande partie dûes aux intégrales bi-électroniques qui apparaissent aux cours du processus de résolution. Plus rapide que les méthodes *ab initio*, elles permettent de modéliser les gros systèmes moléculaires grâce à deux approximations. La première consiste à ne prendre en compte que la couche de valence. La seconde consiste à négliger la plupart des intégrales de répulsion électronique. [2]

Afin d'obtenir une première description de ses propriétés moléculaires (structure, réactivité). On distingue plusieurs variantes [27].

- **CNDO:** (Complete Neglect of Differential Overlap) 1^{ere} méthode semiempirique, elle a été proposée par Pople, Segal et Santry en 1965. Méthode présentant certains défauts entre autres : elle ne tient compte de la règle de Hund.
- **INDO:** (Intermediate Neglect of Differential Overlap) Proposée par Pople, Beveridge et Doboshen 1967. Elle permet de distinguer entre les états singulets et les états triplets d'un système en conservant les intégrales d'échange. [28]
- **MNDO:** (Modified Neglect of Diatomic Overlap) Proposée par Dewar et Thiel en 1977. [29] Méthode basée sur l'approximation NDDO (Neglect of Diatomic Differential Overlap) [30] qui consiste à négliger le recouvrement différentiel entre orbitales atomiques sur des atomes différents. Cette méthode ne traite pas les métaux de transition et présente des difficultés pour les systèmes conjugués.
- **AM 1:** (Austin Model 1) [31] Proposée par Dewar en 1985. Il a tenté de corriger les défauts de MNDO.
- **PM 3:** (Parametric Method 3) Proposée par Stewart en 1989, Présente beaucoup de points en commun avec AM1, D'ailleurs il existe toujours un débat concernant les mérites relatifs de paramétrisation de chacune d'elles. [19] il est une paramétrisation de la méthode AM1. PM3 a été paramétré pour beaucoup des éléments principaux des groupes et quelques métaux de transition. PM3 est différent d'AM1 seulement dans les valeurs des paramètres. [32]

II.2.2. La mécanique moléculaire (MM) :

La mécanique moléculaire est apparue en 1930 [33], mais s'est développée à partir des années 1960, avec les progrès d'accessibilité et de performance des ordinateurs. Elle permet de déterminer l'énergie d'une molécule en fonction de ses coordonnées atomiques et de chercher des minima de l'énergie correspondant à des conformères stables [34,35].

La MM est basée sur l'approximation de Born-Oppenheimer selon laquelle les électrons sont beaucoup plus rapides que les noyaux et ces derniers sont donc implicitement traités. La MM est une méthode empirique où les atomes (les noyaux) sont représentés par des masses ou des sphères, et les liaisons par des ressorts de différentes forces. Les valeurs de ces forces proviennent de données expérimentales de spectroscopie vibrationnelle, de données de diffraction des rayons X ou de valeurs obtenues par les méthodes *ab-initio*. Le calcul de l'ensemble de ces forces, selon les règles établies pour les oscillateurs harmoniques, permet d'obtenir l'énergie moléculaire et de déterminer la structure tridimensionnelle.

Aujourd'hui, la MM est utilisée pour interpréter les données de RMN. L'avantage principal de la MM par rapport aux autres méthodes est la rapidité des calculs. Ceci est dû à une simplification des équations du champ de forces ; il est donc possible de traiter des systèmes moléculaires très grands.

En revanche, cette méthode ne prend pas en compte la structure électronique moléculaire. Il est donc impossible d'étudier des systèmes dans lesquels les effets électroniques sont prédominants. Ainsi, la validité des résultats (résultats des énergies) ne dépend que de la paramétrisation originale des constantes internes au champ de force. De plus, la valeur de l'énergie stérique obtenue en MM n'a aucun sens physique dans l'absolu ; c'est uniquement la comparaison entre deux valeurs obtenues pour deux conformations différentes qui peut être interprétée. [36]

II.2.2.1. Champ de force de Mécanique Moléculaire :

La mécanique moléculaire est une méthode appelée méthode de champ de force, ce dernier est un modèle mathématique basé sur les principes fondamentaux de la spectroscopie vibrationnelle ; l'énergie potentielle y est qualifiée d'énergie stérique ; pour une molécule donnée, sa valeur dépend du champ de force adopté.

Cette énergie est exprimée sous la forme d'une somme de contributions bidimensionnelles, associées aux écarts de la structure par rapport aux paramètres de références (longueur de liaison, angle de valence,..) et d'une somme de contributions 3D caractéristiques d'une énergie stérique (énergie de Van der Waals, énergie coulombienne, ...). L'énergie stérique minimale calculée est la somme des contributions apportées par les énergies d'élongation, de flexion, de torsion, de Van der Waals, électrostatique,... [37]

$$E_{\text{Total}} = \underbrace{E_{\text{liaison}} + E_{\text{angle}} + E_{\text{dièdre}}}_{E_{\text{atomes-liés}}} + \underbrace{E_{\text{van der Waals}} + E_{\text{électrostatique}}}_{E_{\text{atomes-non-liés}}}$$

(12)

L'expression "champ de force" recouvre l'ensemble des fonctions ainsi que les paramètres associés aux différents types d'atomes qu'elles contiennent. Les paramètres ne sont pas des constantes de force et sont caractéristiques d'un champ de force et non d'une molécule, ils vérifient donc le principe dit de "transférabilité" sur lequel repose l'intérêt de cette méthode. Le but est de construire un modèle mathématique qui décrive un ensemble de molécules [38]

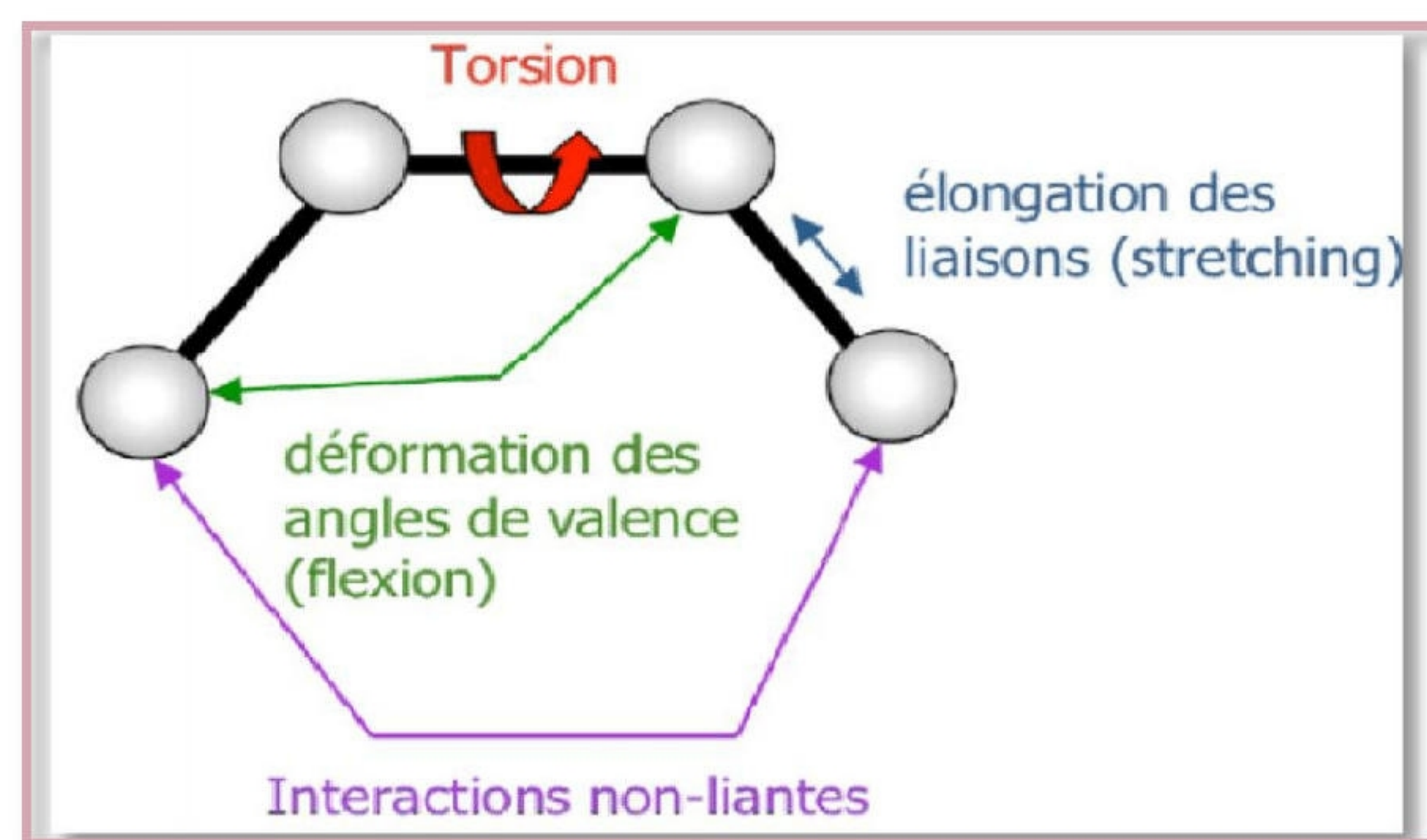


Figure II.1 : Interactions intramoléculaires entre atome liés et non liés.

II.2.2.2. Quelques champs de force :

Différents champs de force sont proposés dans la littérature, ils se distinguent les uns des autres par les termes dans le développement de l'expression de l'énergie de la molécule. Chacun a un domaine d'application spécifique de sorte que le choix d'un champ de force dépend des propriétés et de l'application du système que l'on veut étudier.

- ✓ Type de composé : carbohydrate, complexe métallique.
- ✓ Environnement : gaz, solution.
- ✓ Type d'interaction à étudier : liaison hydrogène,

Les champs de force les plus répandus sont :

- **MM2, MM3 et MM4** : Il a été développé par Allinger en 1976 et c'est le champ de force le plus utilisé par la communauté des chimistes organiciens [39]. Il a été conçu au début pour les molécules simples (alcane, alcènes et alcynes non conjugués, les composés carbonyles, les sulfures, les amines...), mais ses versions améliorées MM3 (1989) [40] et MM4 (1996) [41] lui permettent de traiter des molécules organiques de plus en plus complexes.
- **MM+** : Est une extension du champ de force MM2, avec l'ajout de quelques paramètres additionnels [42]. MM+ est un champ de force robuste, il a l'aptitude de prendre en considération les paramètres négligés dans d'autres champs de force et peut donc s'appliquer pour des molécules plus complexes tels que les composés inorganiques [43].
- **AMBER** : (Assisted Model Building with Energy Refinement), est un champ de force de mécanique moléculaire mis en point par Kollman [44]. Ce champ de force a été paramétrisé pour les protéines et les acides nucléiques. Il a été utilisé pour les polymères et pour d'autres petites molécules [45].
- **OPLS** : (Optimised Potentials for Liquid Simulation), comme l'indique son nom, est conçu pour optimiser le potentiel qui permet la description des propriétés de solvation. Il est écrit par W. L. Jorgensen et J. Tirado Rives [46]. Il a été développé par Karplus et al. [47].

- **GROMOS**:(Groningen Molecular Simulation Program Package), est écrit par Van Gunsteren[48] et conçu spécialement pour les biomolécules en milieu aqueux en vue de l'étude des interactions entre les molécules d'eau et les groupements polaires des protéines.
- **CHARMM (Bio+)** : (Chemistry Harvard Macromolecular Mechanic), développé par R. Brooks et M. Karplus (1983) [49]. Il utilise une fonction d'énergie empirique pour les systèmes macromoléculaires et molécules biologiques (protéines, acides nucléiques,...). Son concept est semblable à celui d'AMBER.

II.2.2.3. Les différentes énergies :

II.2.2.3.1. Energie d'interaction des atomes liés :

a) Energie d'élongation :

L'expression de l'énergie de liaison (élongation) est basée sur la loi de Hooke (par premier approximation) et mesure la quantité d'énergie mise en jeu par les variations de longueur des liaisons après extension ou compression de ressort, à partir de leurs valeurs d'équilibre[1].

Ainsi, l'énergie d'élongation est calculée en considérant l'ensemble des liaisons de la structure moléculaire selon la formule suivante :

$$E(L) = \sum_n \frac{1}{2} K_l (L - L_0)^2 \quad (13)$$

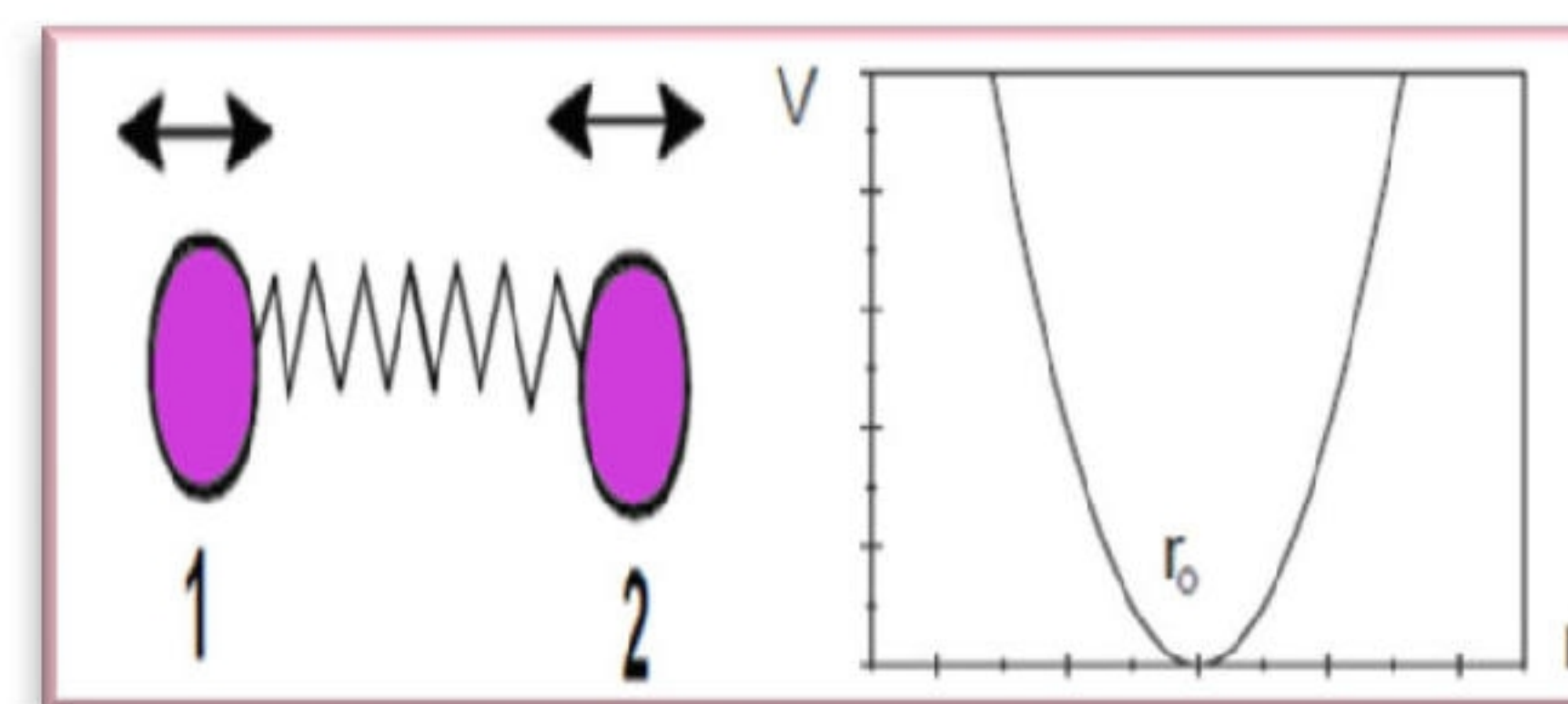


Figure II.2 : Elongation entre deux atomes. [2]

K_l : est la constante.

L_0 : la longueur de la liaison de référence (à l'équilibre).

L : la longueur de la liaison dans le modèle.

n : nombre de liaisons dans la molécule.

b). Énergie de flexion angulaire (inflexion) :

La fluctuation des atomes autour de leur position d'équilibre engendre une déformation des angles de valence (*Figure II.3*). [1]

Ce phénomène est régi par une énergie de flexion qui peut s'exprimer sous les mêmes formes que précédemment à savoir, pour la plus simple :

$$E_{\theta} = \frac{1}{2} \sum_n K_{\theta} (\theta - \theta_0)^2 \quad (14)$$

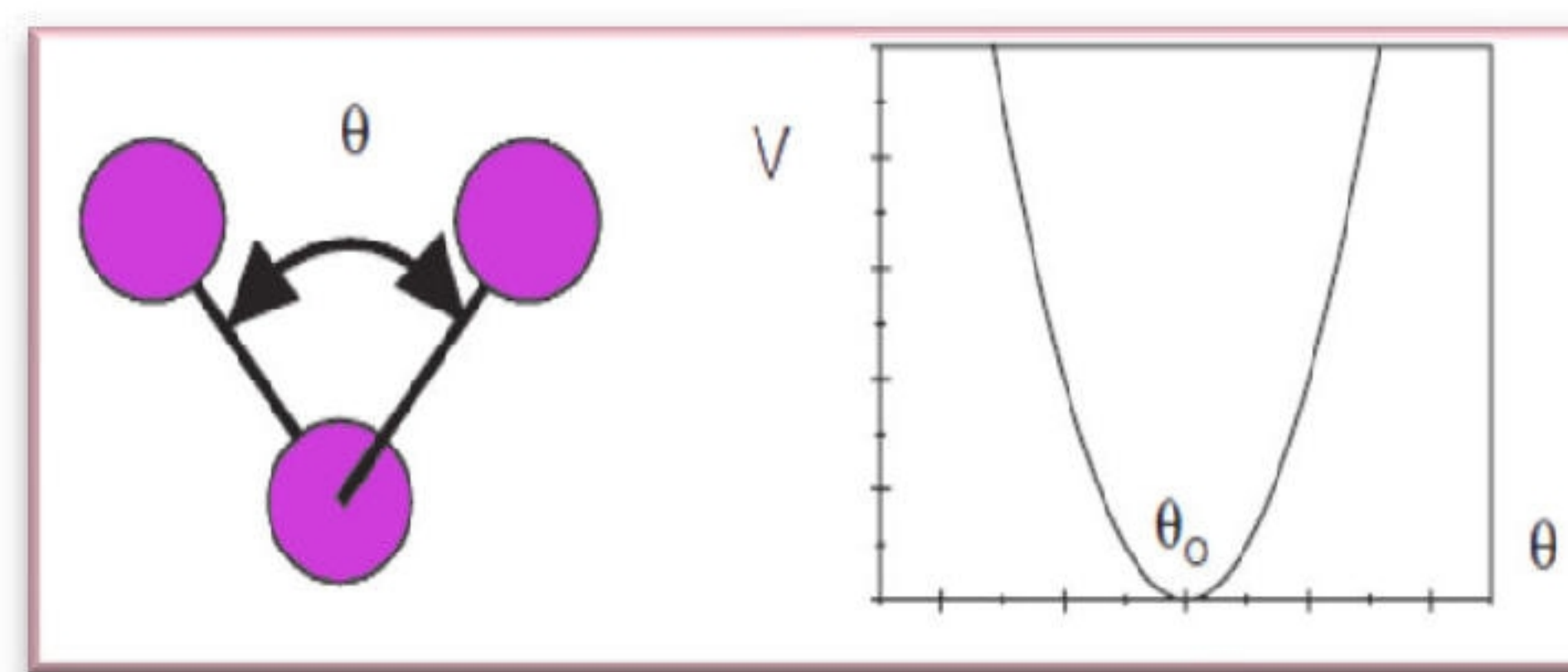


Figure II.3 : Déformation des angles de valence.

Où θ_0 désigne la valeur de l'angle à l'équilibre entre 3 atomes (en $^{\circ}$), K_{θ} la constante de force de flexion associée (en $\text{kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$, θ désigne la valeur d'angle de liaison entre 3 atomes et n est un nombre d'angles dans la molécule.

c) Énergie de torsion :

La variation des angles dièdres (angles de torsion), $E_{\text{dièdre}}$, impose l'utilisation d'un terme périodique. La torsion correspond à la rotation autour d'une liaison simple. L'énergie potentielle s'exprime en fonction de l'angle de rotation Φ (angle dièdre) (figure II.4). Le terme énergétique représentant la déformation des angles dièdres est représenté par une fonction développée en série de Fourier et il est calculé par la formule [50]

$$E(\Phi) = \frac{1}{2} [V_1(1 + \cos \Phi) + V_2(1 - \cos \Phi) + V_3(1 - \cos 2\Phi)] \quad (15)$$

V_1, V_2, V_3 sont les constantes du potentiel de l'énergie de torsion.

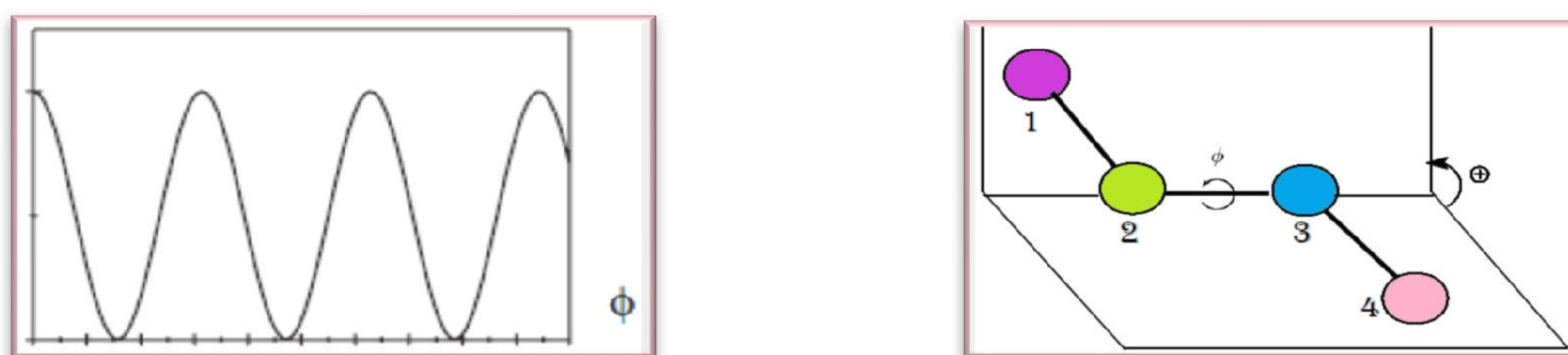


Figure II.4: Énergies de torsion

II.2.2.3.2 Énergie d'interaction entre atomes non liés :

Les deux derniers termes traduisent les interactions entre atomes non liés de manière covalente, seuls les atomes séparés de plus de trois liaisons sont considérés comme pouvant avoir des interactions non liées. Ce choix se justifie par le fait que les interactions, entre atomes séparés par une, deux ou trois liaisons, sont suffisamment bien décrites par les termes de déformation des longueurs de liaisons et d'angles formés par deux liaisons covalentes. [1]

a) Energie d'interaction de Van der Waals (VDW) :

La fonction d'énergie de van der Waals, $E_{\text{van_der_Waals}}$, traduit l'attraction et la répulsion entre deux atomes constituant un dipôle. Elle s'exprime sous la forme d'un potentiel de Lennard-Jones, constitué d'un terme d'énergie attractive en $1/r_{ij}^6$ et d'un terme d'énergie répulsive en $1/r_{ij}^{12}$. Les interactions de van der Waals ont donc lieu entre atomes relativement proches. Lorsque la distance qui sépare les deux atomes est inférieure à la somme des rayons de van der Waals, c'est le terme répulsif qui prédomine et inversement pour une distance supérieure, c'est le terme attractif qui agit principalement [36] :

$$E_{\text{van-der-Waals}} = \sum_{i,j} \left[\frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6} \right] \quad (16)$$

A_{ij} , B_{ij} : paramètres dépendant de la nature des atomes i et j , distants de r_{ij} .

b) Energie des interactions électrostatiques :

L'énergie des interactions électrostatiques, s'écrit sous la forme d'un potentiel coulombien entre les atomes considérés comme porteurs d'une charge nette.

$$E_{\text{électrostatique}} = \sum_{i,j} \frac{q_i q_j}{\epsilon_{ij} r_{ij}} \quad (17)$$

q_i , q_j : charges partielles des atomes i et j , distants de r_{ij} .

ϵ_{ij} : constante diélectrique rendant compte de l'atténuation de l'interaction électrostatique par l'environnement (solvant ou molécule elle-même)[36]

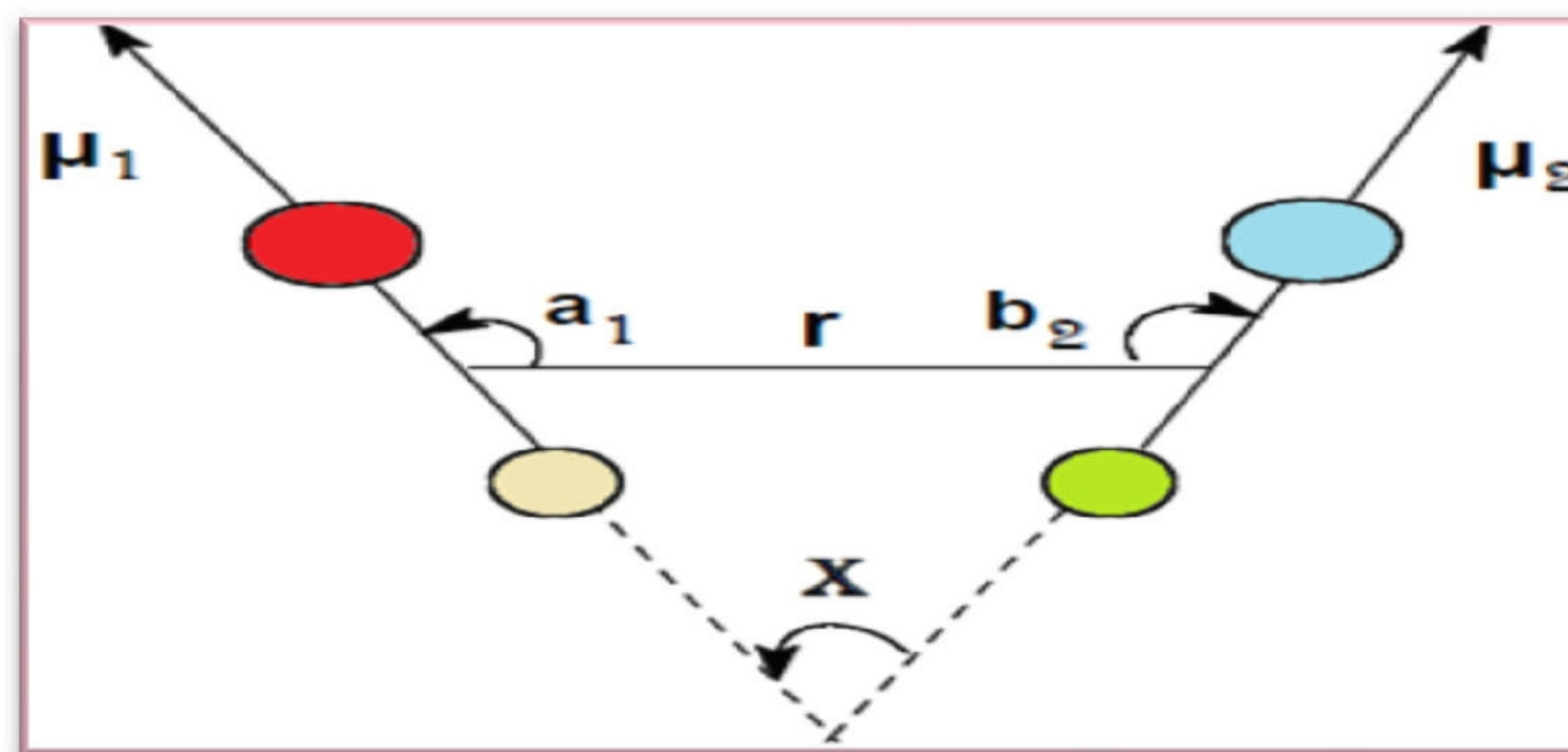


Figure II.5: interaction électrostatique entre deux atomes.

c).Energie de liaison hydrogène :

La liaison hydrogène est une interaction d'importance intermédiaire (8 à 20 KJ/mol) entre un hydrogène déficient en électrons et un atome de forte densité électronique portant un doublet d'électrons libres. Le modèle électrostatique, vrai lorsque la distance A-B est grande, n'est pas suffisant pour décrire ces interactions particulières. A plus courte distance, les phénomènes de répulsion et de délocalisation électronique interviennent. Plusieurs types de fonctions d'énergie potentielle ont été développés pour tenir compte de la directivité de la liaison hydrogène. Actuellement, les fonctions les plus utilisées permettant d'exprimer ces interactions dans des systèmes moléculaires importants sont souvent simplifiées :

La fonction $E_H = A/r_{ij}^{12} - B/r_{ij}^{10}$

La fonction $E_H = A'/r_{ij}^{12} - B'/r_{ij}^6$

Les coefficients A, B, A', B' sont spécifiques des liaisons hydrogène [9].

r : distance séparant entre deux atomes i et j.

II.2.3.Dynamique moléculaire :

Les premiers pas de la dynamique moléculaire n'ont pu se faire que grâce à l'arrivée des premiers ordinateurs (1957) [51]. Mais les premières réelles simulations ont été faites par Rahman [52], grâce à ses travaux sur la simulation de l'argon liquide en 1964 avec un temps de simulation de 10^{-11} s, puis de l'eau liquide [53] en 1971.

La mécanique moléculaire permet de calculer la position des atomes et des molécules dans leurs états énergétiques minima, à 0° K c'est à dire sans la moindre vibration ni le moindre mouvement.

La dynamique moléculaire tente à simuler le mouvement des atomes et des molécules au cours du temps pour une température supérieure à 0° K. Elle consiste à étudier la trajectoire d'une molécule en appliquant les lois de la mécanique classique Newtonienne et elle permet de simuler les mouvements intramoléculaires que l'on peut visualiser ensuite en temps réel. Ces mouvements correspondent à des vibrations autour d'un minimum, ou au passage d'un minimum à un autre minimum d'énergie.

II.2.3.1.Le principe de la Dynamique Moléculaire (DM) :

Chaque atome de la molécule est considéré comme une masse ponctuelle obéissant à la loi d'action de masse dont le mouvement est déterminé par l'ensemble des forces exercées sur lui par les autres atomes en fonction du temps.

$$\vec{F}_i = m_i \vec{a}_i = m_i \frac{d^2 \vec{r}_i(t)}{dt^2} \quad (19)$$

Fi: Vecteur force agissant sur l'atome i.

M_i: masse de l'atome i.

a_i: Vecteur accélération de l'atome i.

r_i: La position de l'atome i.

Grâce aux vitesses et aux positions de chaque atome dans le temps, il est possible d'évaluer les données macroscopiques, comme l'énergie cinétique et la température.

L'énergie cinétique se calcule selon la formule :

$$E_c = \sum_{i=1}^N \frac{|p_i|^2}{2m_i} \quad (20)$$

Où p_i est la quantité de mouvement de l'atome i.

La température s'obtient à partir de l'énergie cinétique par :

$$E_c = \frac{k_b T}{2} (3N - N_c) \quad (21)$$

k_b: constante de Boltzmann

N_c: nombre de contrainte

3N-N_c: nombre totale de degré de liberté.

La force F_i qui s'exerce sur un atome i se trouvant en position $r_i(t)$ est déterminée par dérivation de la fonction potentielle :

$$\vec{F}_i = - \frac{d\vec{E}(r_1, \dots, r_n)}{dr_i(t)} \quad (22)$$

E : fonction de l'énergie potentielle totale d'interaction.

r_i : coordonnées cartésiennes de l'atome i.

Les vitesses de chaque atome sont calculées à partir de la connaissance des accélérations atomiques :

$$\vec{a}_i = \frac{d\vec{v}_i}{dt} \quad (23)$$

Et les positions des atomes sont calculées à partir des vitesses atomiques par la relation :

$$\vec{v}_i = \frac{d\vec{r}_i}{dt} \quad (24)$$

L'intégration de ces équations se fait en subdivisant la trajectoire en une série d'états séparés par des intervalles de temps très courts dont la longueur définit le pas d'intégration Δt , ce qui conduit à une trajectoire en fonction du temps. Connaissant la vitesse et l'accélération de l'atome i à l'instant t , on peut connaître sa position à l'instant

$t + \Delta t$:

$$\mathbf{r}_i(t + \Delta t) = \mathbf{r}_i(t) + \mathbf{V}_i \Delta t + \frac{1}{2} \mathbf{a}_i \Delta t^2 \quad (25)$$

II.2.3.2. Mise en oeuvre d'un calcul de DM :

Avant de commencer une simulation de DM, il est important d'avoir un modèle de départ proche de la structure réelle.

Minimisation par mécanique moléculaire : on part, en général d'une conformation optimisée par la MM.

Dynamique moléculaire : en général, un calcul de DM se décompose en trois phases :

- Thermalisation : il s'agit de chauffer le système pour l'amener à la température souhaitée (généralement 300 K), cette montée en température demande 2 à 10 ps de simulation (2000 à 10000 pas d'intégration).
- Equilibration : est une phase importante au cours de laquelle, on stabilise la T du système. Il y a alors un échange important entre l'énergie potentielle et l'énergie cinétique. Cette étape peut durer entre 10 et 20 ps. La température est calculée après chaque étape et ramenée à la T de référence par la formule :

$$\frac{dT}{dt} = \tau^{-1}(T_0 - T) \quad (26)$$

Avec :

τ : Temps de relaxation, la valeur de τ doit être assez petite pour permettre un couplage efficace (généralement égale à 10 fs).

T_0 : température de référence.

T : température du système.

- Dynamique ou production : c'est la phase réellement exploitable qui dure en moyenne de 60 à 100 ps. Au cours de cette simulation, les conformations sauvegardées toutes les 0.05 ou 0.1 ps.

II.2.4. Domaine d'application de la modélisation moléculaire :

On peut diviser l'application de la MM en trois catégories [19] :

- Soit pour obtenir une géométrie à laquelle on attache de l'intérêt. Cette situation se présente lorsque la modélisation guide l'interprétation des résultats provenant des études de structure par rayons X ou par diffraction électronique, ou lorsqu'il s'agit de modéliser une molécule pour les besoins de l'infographie.
- Dans l'interprétation des effets stériques sur la réactivité ou bien de la stabilité relative des isomères en tant qu'énergie stérique ou de tension.
- Quand aucune liaison n'est rompue, ni formée et qu'aucun intermédiaire chargé n'intervient, l'interconversion conformationnelle se prête particulièrement bien à une description par la MM. On peut obtenir grâce à cette analyse des informations structurales sous forme d'un profil énergétique (en fonction d'un angle dièdre par exemple) ou des cartes énergétiques 3D. En conclusion, on peut dire que la mécanique moléculaire aujourd'hui est à la porte de tous les chercheurs.

Références bibliographique :

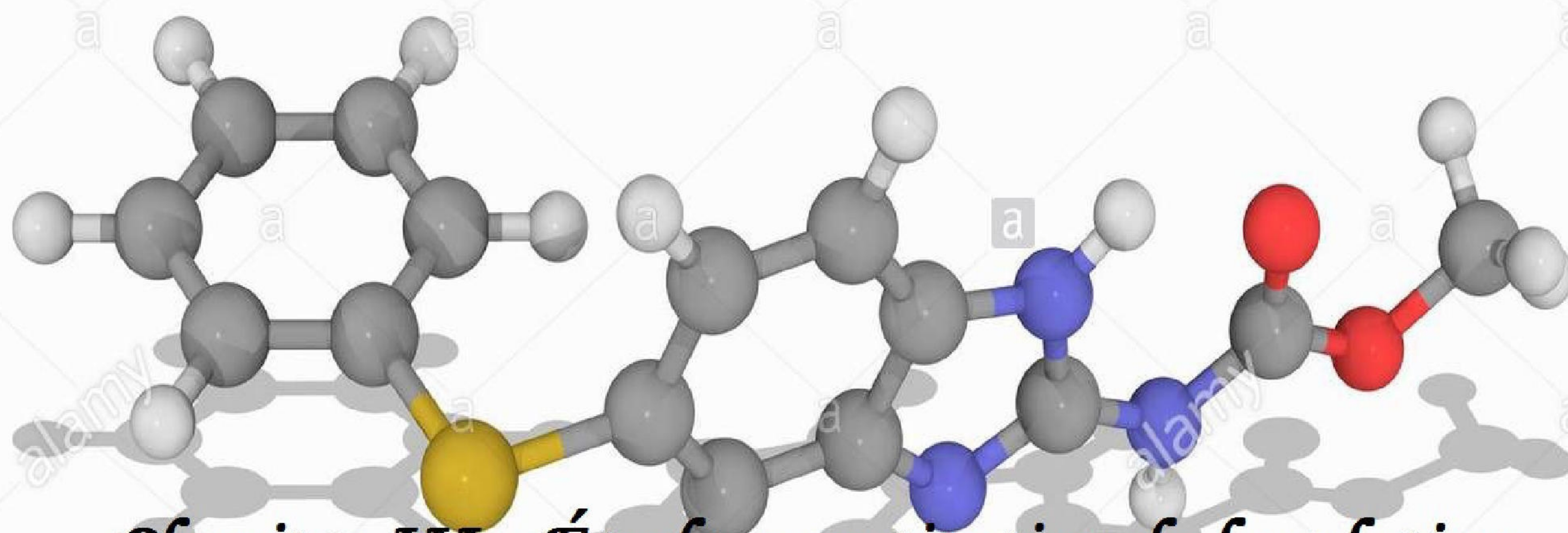
- [1] : S.BELAIDI .Thèse de doctorat, Université de Batna. (2002)
- [2] : 48-Van Gunsteren, W ; Berendsen , H .J .C. Angew. Chem. Int. ED. Engl, 29 ,992.(1990)
- [3] : S. K. Niazi, Preformulation Handbook of Chemical, Pharmaceutical Scientist Inc.,USA. (2007)
- [4] : A. Hamdouch, & M. Depret. La dynamique d'émergence et de développement des clusters et réseaux d'innovation dans les nouvelles technologies et les nouveaux service liés à l'environnement. In 3e Forum «L'esprit de l'innovation»-Colloque international «Services,innovation et développement durable. (2008)
- [5] : D. Liotta, ed. Advances in Molecular Modeling, JAI Press Inc, London 1. (1988)
- [6] : TSAI, C. Stan. An introduction to computational biochemistry. Wiley-Liss, New York.(2002)
- [7] : J. Debord, Introduction à la modélisation moléculaire, 37-41.(2004)
- [8] : M. Mellaoui, S. Belaidi, D. Bouzidi, N. Gherraf. Quantum Matter. 3: 435-441.(2014)
- [9] : H. Dugas, Principes de base en modélisation moléculaire, Aspects théoriques et pratique, Chapitre 3 introduction aux méthodes de minimisation d'énergie ,quatrième édition, Librairie de l'Université de Montréal. (1996)
- [10] : Donald B. Boyd. K. B. Lipkowitz, Molecular Mechanics. The Method and Its Inderlying Philosophy. J. Chem. Educ, 59, 269. (1982)
- [11] : E. Schrudinger, Ann.Phys. Leipzig, 79.361, 489, 734.(1926)
- [12] : N. Vulliermet, Thèse de doctorat, Université de Genève(Suisse) .(2000)
- [13] : R. Bounehas, Mémoire de fin d'étude en Master, Université deBiskra.(2014)
- [14] : BORN, Max et OPPENHEIMER, Robert. Zur quantentheorie der molekeln. Annalen der physic , vol. 389, no 20, 457-484.(1927)
- [15] : HARTREE, Douglas R. The wave mechanics of an atom with a non-Coulomb central field. Part I. Theory and methods. In : Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society. Cambridge University Press,89-110.(1928)
- [16] : Bethe, H., Quantenmechanik der Ein-und Zwei-Elektronenprobleme, in Quantentheorie. Springer, 273-560.(1933)
- [17] : D.A. De Vito, Thèse de doctorat, Université de Genève. (2003)
- [18] : A.D. Becke, Journal of Chemical Physics, 98, 5648-5652.(1993)
- [19] : D.Harkati , Etude de la structure et des propriétés physico-chimiques associées , de quelques molécules bioactives à intérêt pharmaceutique , Thèse de doctorat , université Biskra. (2015)
- [20] : W. Kohn, A. D. Becke, R. G. Parr, Journal of physical Chemistry, 100, 12974.(1996)
- [21] : C. Lee, D. Vanderbilt, K. Laasonen, R. Car, M. Parrinello, Physical Review B, 47, 4863- 4872. (1993)

- [22] : A. Boukaoud, thèse de Magister, Université de Constantine.(2005)
- [23] : T. Todorova, A.P. Seitsonen, J. Hutter, I.F.W. Kuo, C.J. Mundy, Journal of Physical Chemistry B,110, 3685-3691 .(2006)
- [24] : F. Lebbad, Mémoire de Magister, Université Tlemcen. (2011)
- [25] : C. Piron, Mécanique quantique : Bases et applications, presses polytechniques et Universitaires Romandes, Suisse. (1998)
- [26] : P. Delphine. Thèse de Doctorat. Département de chimie de l'école polytechnique France. (2008)
- [27] : J. A. Pople, D. L. Beveridge, P. A. Dobosh, J. Chem. Phys , 47, 2026.(1967)
- [28] : N, Melkmi. Thèse de doctorat, Univesité Med KhiderBiskra .(2013)
- [29] : M. J. S. Dewar, W. Thiel. J. Am. Chem. Soc. 99: 4899-4907.(1977)
- [30] : J. A. Pople, G. A. Segal. J. Chem. Phys. 44: 3289-3296. (1966)
- [31] : M. J. S. Dewar, E. G. Zoebisch, E. F. Healy, J. J. P. Stewart, J. Am. Chem. Soc.107:3902-3909. (1985)
- [32] : M.Mellaoui, Mémoire de Magister, Université de Biskra. (2009)
- [33] : D.H. Andrews, Physical Review, 36 ,544.(1930)
- [34] : C. Hetényi; U. Maran.M. Karelson, Journal of chemical information and computer sciences. 43 ,1576. (2003)
- [35] : G.M. Keseru.D.K. Menyhárd, Biochemistry. 38, 6614.(1999)
- [36] : R. Mazri, Thèse de doctorat, Université de Biskra .(2015)
- [37] : N.L. Allinger, X. Zhou, J. Bergsma, J. Mol. Structr. (Theochem), 312, 69.(1994)
- [38] : W.C. Still, "Molecular Mechanics", Columbia Univ. Press. (1986)
- [39] : N.L. Allinger, Journal of the American Chemical Society. 99,8127.(1977)
- [40] : N.L. Allinger; Y.H. Yuh.J.H. Lii, Journal of the American Chemical Society. 111
- [41] : N.L. Allinger; K. Chen.J.-H. Lii, Journal of Computational Chemistry. 17 ,642.(1996)
- [42] : G.B. Jones.B.J. Chapman, Synthesis. 1995 ,475.(1995)
- [43] : A. Hocquet.M. Langgård, Molecular modeling annual. 4 ,94. (1998)
- [44] : S. Weiner; P. Kollman; D. Nguyen.D. Case, J. Comput. Chem. 7, 200.(1986)
- [45] : P.K. Weiner.P.A. Kollman, Journal of Computational Chemistry. 2 ,287.(1981)
- [46] : D. Jackson, Annu. Rep. Prog. Chem., Sect. B: Org. Chem. 85 ,17.(1988)
- [47] : J. Smith.M. Karplus, Journal of the American Chemical Society. 114 ,801.(1992)
- [48] : W.F. Van Gunsteren.M. Karplus, Macromolecules. 15 ,1528.(1982)
- [49] : B.R. Brooks; R.E. Bruccoleri; B.D. Olafson; D.J. States; S. Swaminathan.M. Karplus, Journal of Computational Chemistry. 4 ,187.(1983)
- [50] : D.C. Young, Computational Chemistry: A Practical Guide for Applying Techniques to Real-World Problems, Wiley Inter-Science, New York .(2001)

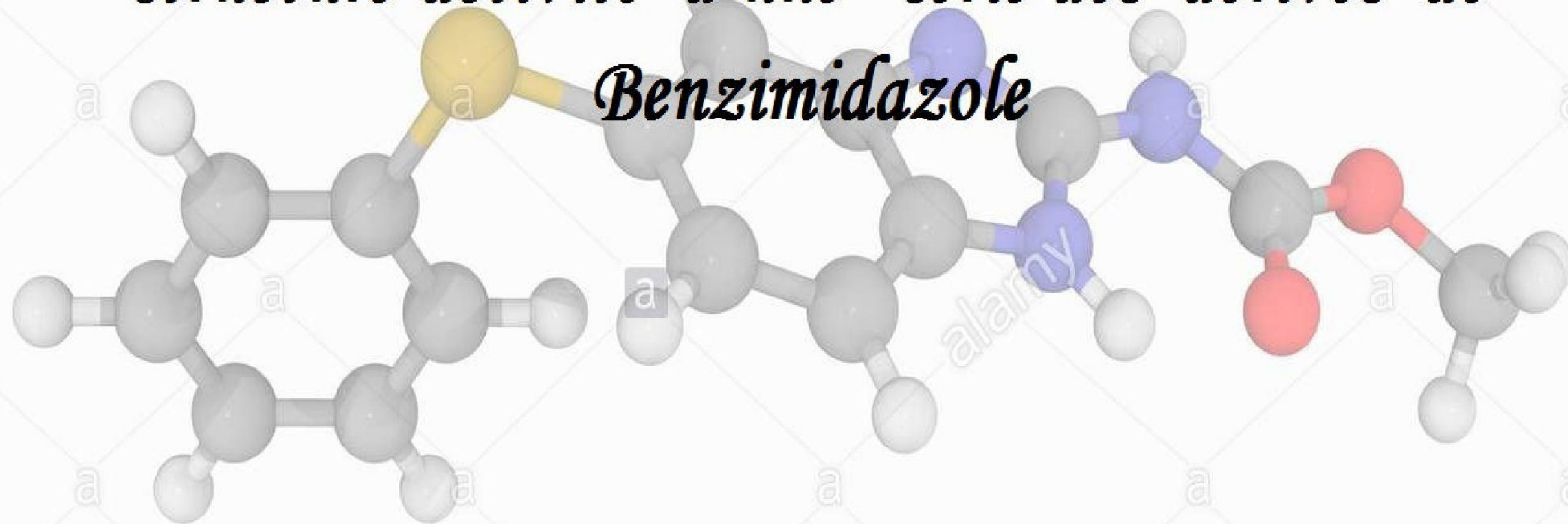
[51] : ALDER, B. J. et WAINWRIGHT, Tef. Phase transition for a hard sphere system. The Journal of chemical physics, vol. 27, no 5, 1208-1209.(1957)

[52] : RAHMAN, A. Correlations in the motion of atoms in liquid argon. Physical Review, vol. 136, no 2A, A405.(1964)

[53] : Rahman. A, Stillinger. F.H, J. Chem. Phys. 5, 3336.(1971)



*Chapitre III : Étude quantitative de la relation
structure-activité d'une série des dérivés de
Benzimidazole*



III.1. Généralité sur la relation structure activité quantitative (QSAR)

III.1.1. Introduction :

Plusieurs techniques *in silico* sont utilisés dans le processus dans la découverte et la conception de médicaments. La principale technique est les méthodes QSAR, qui étudient les relations qualitatives et quantitatives des structure-activité (QSAR) [1,2]. QSAR sont des tentatives pour corréler entre les paramètres physico-chimiques de la structure chimique et leur activité biologique. La reconnaissance que les propriétés ont un effet majeur sur la réalisation d'expériences biologiques de recherche de drogue. La faible solubilité, la mauvaise perméabilité ou la stabilité dans le milieu d'essai modifie les données biologiques utilisées pour élaborer relations structure-activité (SAR), un aspect clé de la découverte de médicaments. Les biologistes utilisent des données de propriété pour optimiser les essais biologiques, des véhicules de dosage, et dans les voies *in vivo* de l'administration. Ainsi, les propriétés de la drogue comme sont devenus importants pour la découverte de la recherche biologique [3,4].

Le modèle QSAR (quantitative structure-activité Relationship) étudie corrélation basé sur un calcul statistique, de paramètres physico-chimique avec l'activité biologique [5].

La comparaison de l'activité biologique de certain molécule et de leur structure à permis de établir dans de nombreux cas des corrélations entre les paramètres structuraux et les propriétés d'une molécule. L'association de variation de l'activité aux paramètres permi d'obtenir un système d'équations qui donne , pour une série chimique donné et pour une activité définie , une équation de corrélation.

L'intérêt essentielle de cette équation est quelle doit permettre de déterminer le valeur des paramètres qui correspondant à une activité maximale et ainsi de prédire l'activité des molécules qui n'ont pas encore été synthétisées [6]

Dans ce travail, nous intéressons à l'étude des propriétés physico-chimiques d'une série dérivée de bezimidazole qui permettent de prévoir les paramètres physicochimiques qui sont influents sur l'activité biologique, afin de prédire l'activité biologique de nouvelles molécules, c'est pour cette raison on a met le choix d'une série de dix neuf dérivés de benzimidazole avec des différents descripteurs physico-chimiques.

III.1.2. Historique:

Il y a plus d'un siècle et demi, en 1863, Cros [7] a observé que le point d'ébullition et le point de fusion des alcanes augmente avec le nombre d'atomes de carbone et la masse moléculaire. Il a observé également

une diminution de la solubilité dans l'eau des alcools avec l'augmentation du nombre d'atomes de carbone et la masse moléculaire, cela est considéré depuis comme la première formulation générale en QSAR.

Cinq ans après, en 1868, Crum – Brown et Fraser [8] postulèrent que « l'activité biologique d'une molécule est une fonction de sa constitution chimique ».

Quelques décennies plus tard, en 1893, Richet [9] a montré que la cytotoxicité de certains composés organiques était inversement proportionnelle à leur solubilité dans l'eau.

A la fin du 19^{ème} siècle, Meyer en 1899 et Overton en 1901 [10-11], ont indépendamment observé « une relation linéaire entre l'activité des narcotiques et leur coefficient de partage huile-eau ».

Six ans après, en 1907, Fühner et Neubauer [12] ont montré pour une série de narcotiques homologues, que l'activité augmentait en fonction de la progression géométrique de la série de composés, ceci montrant l'importance de la contribution d'additivité de groupements fonctionnels pour l'activité biologique.

En 1962, Hansen [13] a montré l'existence d'une corrélation entre la toxicité des acides benzoïques substitués et les constantes électroniques « σ » des substituants.

L'année 1964 est considérée comme le début des méthodes QSAR modernes. Hansch et Fujita ont établi les premières corrélations entre les propriétés physico-chimiques (log P, pKa, paramètres stériques et électroniques) et l'activité biologique (activité enzymatique, pharmacologique), Ces méthodes seront appelées par la suite l'analyse de Hansch et l'analyse de Free Wilson) [14-15]. Sept ans plus tard, Hansch et Lien ont réalisé une étude QSAR sur différentes familles d'antifongiques : benzoquinones, sels d'alkylpyridinium, imidazoles et phénols. Ils ont observé que quels que soient la famille et le champignon utilisé, l'activité antifongique dépend du coefficient de partage Eau-Octanol, expérimental ou calculé [16].

Ces études ont été extrapolées aux techniques séparatives en corrélant les propriétés physico-chimiques des analytes avec les temps de rétention obtenus expérimentalement : c'est l'étude quantitative des relations structure temps de rétention noté QSAR [17].

III.1.3 Définition de la relation structure activité quantitative (QSAR) :

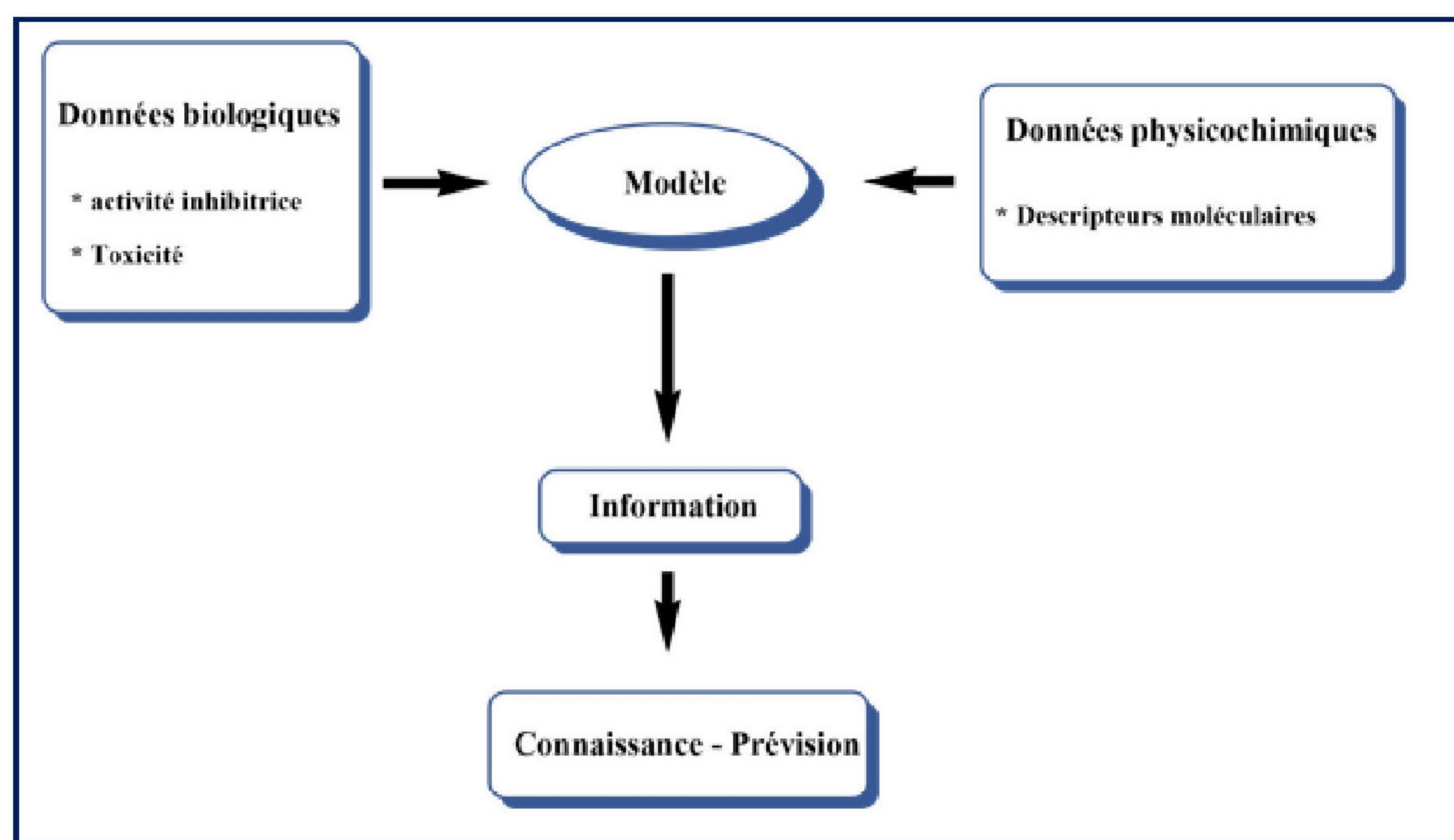
La relation quantitative structure activité (QSAR) est le processus par lequel la structure chimique est corrélée quantitativement avec un processus bien défini, tel que l'activité biologique ou la réactivité chimique.[18]

L'activité biologique peut être exprimée quantitativement par la concentration d'une substance requise pour donner une certaine réponse biologique. L'expression mathématique peut être alors utilisée pour prédire la réponse biologique d'autres structures chimiques [18].

La réactivité chimique peut être exprimée par des propriétés telles que la lipophilicite, la solubilité et la perméabilité.[19]

III.1.4 Principe de QSAR :

Le principe des méthodes QSAR est, comme leur nom l'indique, de mettre en place une relation mathématique reliant de manière quantitative la structure moléculaire, codée par des propriétés moléculaires appelées descripteurs, avec une activité en utilisant des méthodes d'analyse de données. Par ces relations nous pouvons développer des modèles prédictifs de la forme générale suivante : **Activité = f (descripteurs moléculaires)** L'objectif de ces méthodes est alors d'analyser les données structurales afin de déterminer les facteurs influençant l'activité mesurée [20].



FigureIII. 1: présentation de la méthodologie de QSAR[21]

III.1.5. Les applications de l'étude QSAR :

Certaines études QSAR semblent être un peu plus d'études universitaires, il existe un grand nombre d'applications de ces modèles tels que [22]:

- L'optimisation de l'activité pharmacologique.
- La conception rationnelle de nombreux autres produits tels que des agents tensioactifs, des parfums, des colorants et des produits chimique fins.
- L'identification des composés dangereux dans les premiers stades de développement de produits ou la projection des stocks de composés existants.
- La prédiction de la toxicité et les effets secondaires de nouveaux composés.
- La sélection des composés ayant des propriétés pharmacocinétiques optimales, que ce

soit la stabilité ou la disponibilité dans les systèmes biologiques.

- La prédiction d'une variété de propriétés physico-chimique des molécules.
- La prédiction du devenir des molécules qui sont libérées dans l'environnement.
- La prédiction des effets conjugués de molécules, que ce soit dans des mélanges ou des formulations.

III.1.6. Outils et techniques de QSAR :

III.1.6.1. Paramètres biologiques

Les données biologiques sont habituellement exprimées sur une échelle logarithmique en raison de la relation linéaire entre la réponse et le logarithme de dose dans la région centrale de la courbe de log dose-réponse. Les logarithmes inverses de l'activité ($\log 1/C$) sont également utilisés pour obtenir des valeurs mathématiques plus élevées lorsque les structures sont biologiquement très efficaces. Des exemples de données biochimiques ou biologiques, utilisés dans l'analyse de QSAR, sont décrits dans le tableau III.1. [23]

Tableau.III.1 : Types de données biologiques utilisées dans l'analyse QSAR. [23]

Source d'activité	Paramètres biologiques
1. Récepteurs isolés	
Constante de vitesse	$\text{Log } k$
$\text{Log } 1/K_m$	
Constante d'inhibition	$\text{Log } 1/K_i$
2. Systèmes cellulaires	
Constante d'inhibition	$\text{Log } 1/IC_{50}$
Résistance croisée	$\text{Log } CR$
Données biologiques <i>in vitro</i>	$\text{Log } 1/C$
Mutation de gène	$\text{Log } TA_{98}$
3. Systèmes <i>in vivo</i>	
Facteur de bioconcentration	$\text{Log } BCF$
Vitesses de la réaction <i>in vivo</i>	$\text{Log } I$ (induction)

Vitesses pharmacodynamiques	Log <i>T</i> (clairance totale)
--------------------------------	---------------------------------------

III.1.6.2. Les descripteurs QSAR :

Les descripteurs moléculaires sont déterminés pour chaque molécule ensuite liées mathématiquement à l'activité biologique mesurée. Ces descripteurs peuvent être des propriétés moléculaires simples telles que le coefficient de partage ($\log p$) et le poids moléculaire, ou un descripteur plus complexe des champs d'interaction dans l'espace 3D. Dans ce dernier cas, les moléculaires sont superposés et alignés sur une grille, et les potentiels d'interaction sont déterminés pour chaque molécule au niveau de chaque point de grille [24].

III.1.6.2.1. Les descripteurs physico-chimiques :

Les descripteurs physico-chimiques caractérisent généralement la structure bidimensionnelle de la molécule. Parmi ces descripteurs, certains reflètent la composition moléculaire du composé, soit le type d'atomes et de liaisons présents dans la molécule, son nombre de cycle, son poids moléculaire : Ce sont les descripteurs constitutionnels. Certains représentent la surface accessible au solvant (nommée « Connolly-Accessible Surface »), le volume de solvant couvert par cette surface, le caractère hydrophile de la molécule généralement évalué à partir du coefficient de partage octanol/eau représenté par le $\log p$.

Ces descripteurs ne fournissent pas assez d'information sur la structure des molécules pour l'élaboration des modèles prédictifs plus complexes ; il est nécessaire d'ajouter d'autres types de descripteurs [25].

III.1.6.2.2. Descripteurs électroniques :

Sont d'une importance critique dans la détermination des types de forces intermoléculaires qui modulent les interactions des récepteurs médicamenteux, ils décrivent l'influence d'un certain groupe ou d'un substituant sur la distribution de la densité électronique (polarité des molécules). [26]

Les descripteurs les plus importants sont montrés dans le tableau.III.2 qui représente les descripteurs électroniques calculés dans l'étude QSAR

Tableau.III.2. Les descripteurs électroniques calculés dans l'étude QSAR [27]

Descripteur	Définition
L'énergie HOMO (E_{HOMO})	Est le niveau d'énergie le plus élevé dans la molécule qui contient des électrons
L'énergie LUMO (E_{LUMO})	Est le niveau d'énergie le plus bas dans la molécule qui ne contient pas d'électrons.
Le moment dipolaire (μ)	Mesure la polarité nette moléculaire, qui résulte s'il y a une différence d'électronégativité entre les atomes de molécule.
L'électronégativité (χ)	$\chi = -\mu = -\left(\frac{\partial E}{\partial N}\right)_{v(r)} = -\frac{(E_{\text{LUMO}} + E_{\text{HOMO}})}{2}$

III.1.6.2.3. Descripteurs topologiques :

La structure du composé est représentée par un graphe : les atomes étant les sommets et les liaisons sont les arêtes. De nombreux indices quantifiant la connectivité moléculaire ont été développés en se basant sur cette approche. Les plus fréquemment utilisés sont l'indice de Wiener [28], l'indice de Randić,[29], l'indice de connectivité de valence de Kier-Hall et l'indice de Balaban[30]. L'indice de Wiener permet de caractériser le volume moléculaire et la ramification d'une molécule. L'indice de Randić est un des descripteurs les plus utilisés ; il peut être interprété comme une mesure de l'aire de la molécule accessible au solvant. Les indices topologiques sont souvent considérés comme des descripteurs convenables d'un point de vue numériques. Cela dit, dans la plupart des cas, l'interprétation des équations QSAR qui en résultent n'est pas aisée, puisqu'il est difficile de les relier aux mécanismes sous-jacents.

III.1.6.3. Modèles statistiques :

L'objectif de l'analyse statistique est justement de « démêler » ces descripteurs et d'identifier ceux qui sont corrélés à la variable cible, qui produisent du signal, de ceux qui ne le sont pas, qui produisent du bruit. L'analyse statistique permet également d'identifier les descripteurs qui sont corrélés entre eux pour ne garder que les principaux et réduire ainsi la redondance d'informations [31].

Dans la terminologie des statistiques, la propriété étudiée est appelée variable cible ou variable dépendante ou encore variable Y. C'est la caractéristique que l'on cherche à expliquer et à optimiser.

Les descripteurs, en l'occurrence chimiques, sont appelés variables explicatives, variables indépendantes ou encore variables X.

L'analyse statistique détermine et quantifie les corrélations entre les descripteurs et la variable cible. Elle indique également la contribution relative de chaque descripteur dans l'explication globale de l'activité. Le modèle statistique est une équation donnant la valeur de la variable cible en fonction de la somme des valeurs pondérées des descripteurs.

Les principaux outils statistiques pour obtenir un modèle sont :

- La régression linéaire multivariée (Multivariate Linear Regression - MLR).
- La régression en composante principale (Principale Component Regression - PCR).
- La régression des moindres carrés partiels (Partial Least Squares - PLS).
- Les réseaux de neurones artificiels (Artificial Neural Network - ANN).

III.1.7. Régression linéaire multiple :

Une analyse de régression où la variable dépendante Y dépend linéairement de plusieurs variables indépendantes X_1, X_2, \dots, X_j est appelée régression linéaire multiple.

L'équation de régression linéaire multiple est de la forme :

$Y = f(X_1, X_2, \dots, X_j)$ où $f(X_1, X_2, \dots, X_j)$ est une fonction linéaire de X_1, X_2, \dots, X_j [32].

Le modèle mathématique peut se présenter sous la forme :

$$Y = aX_1 + bX_2 + \dots + k \quad (1)$$

Où a, b sont les coefficients de régression, k est le constant de régression, le modèle de régression peut être construit d'une manière progressive.

III.1.7.1. Description de la méthode

La régression multilinéaire est la méthode la plus simple et la plus employée pour le développement de modèles prédictifs [33]. Elle repose sur l'hypothèse qu'il existe une relation linéaire entre une variable dépendante Y (ici, la propriété) et une série de p variables indépendantes X_i (ici, les descripteurs). L'objectif est d'obtenir une équation de la forme suivante :

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 + \dots + \beta_p X_p + \varepsilon \quad (2)$$

Où β_i sont les coefficients de la régression.

La détermination de l'équation (2) se fait alors à partir d'une base de données de n échantillons pour laquelle a la fois les variables dépendantes et la variable indépendante sont connues. Il s'agit donc de considérer un système de p équations.

$$Y_1 = \beta_0 + \beta_1 X_{1,1} + \beta_2 X_{2,1} + \dots + \beta_p X_{n,1} + \varepsilon_1$$

$$\begin{matrix} \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \end{matrix}$$

$$Y_2 = \beta_0 + \beta_1 X_{1,2} + \beta_2 X_{2,2} + \dots + \beta_p X_{n,2} + \varepsilon_2$$

$$Y_n = \beta_0 + \beta_1 X_{1,p} + \beta_2 X_{2,p} + \dots + \beta_p X_{n,p} + \varepsilon_n$$

Où les résidus ε_i représentent l'erreur du modèle, constituée par l'incertitude sur la variable dépendante Y_i d'une part, sur les variables indépendantes X_i d'autre part, mais aussi par les informations contenues dans les variables indépendantes mais non exprimées via les variables dépendantes.

Ce système d'équations peut être écrit sous la forme matricielle suivante :

$$\begin{pmatrix} y_1 \\ \vdots \\ y_p \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & x_{1,1} & \dots & x_{n,1} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 1 & x_{1,p} & \dots & x_{n,p} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} a_0 \\ \vdots \\ a_p \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \varepsilon_1 \\ \vdots \\ \varepsilon_p \end{pmatrix}$$

la matrice $X(n,p)$ comporte dans sa première colonne un vecteur constitué uniquement de 1. Ce vecteur correspond à la constante X_0 . La matrice X est alors de dimension $(n, p+1)$. Le modèle s'écrit alors sous forme :

$$Y = X b + \varepsilon \quad (3)$$

La méthode consiste alors à choisir les coefficients du vecteur β en faisant en sorte de minimiser la somme des carrés des écarts entre les valeurs prédites et les valeurs réelles sur l'intégralité de la base de données et ceci sous couvert de certaines hypothèses de départ.

En premier lieu, les variables indépendantes X_i , comme leur nom l'indique, sont supposées indépendantes entre elles et leur incertitude est négligeable. Ensuite, les différents échantillons Y_i sont supposés indépendants entre eux. Enfin, par nature, la dépendance de Y vis-à-vis des X_i est supposée linéaire.

La valeur prédite de la variable dépendante est alors :

$$\hat{Y} = \beta_0 + \beta_1 x_{1,i} + \dots + \beta_p x_{n,i} \quad (4)$$

Les résidus peuvent donc être définis comme la différence entre les valeurs prédites et observées de Y .

$$\varepsilon = y_i - \hat{y}_i \quad (5)$$

III.1.7.2. Test de la signification globale de la régression :

a. Coefficient de détermination (R^2)

Le coefficient de détermination R^2 est la mesure de degré de liaison entre Y_n et X_j .

R^2 déterminé par différentes relations suivantes :

$$R^2 = \frac{ESS}{TSS} = 1 - \frac{RSS}{TSS} \quad (6)$$

Un bon ajustement correspondra à un R^2 proche de l'unité.

b. Coefficient de corrélation (R)

C'est le coefficient de corrélation de Bravais Pearson entre \hat{y}_i et Y , c'est-à-dire entre valeurs observées et prédites par le modèle de régression, il est noté R , sa valeur variée entre 0 et 1

c. Test Fischer-Snedecor (F)

Le test Fischer permet de justifier la liaison globale entre Y_n et X_j , une version dérivée de cet indicateur peut juger du degré de pertinence des variables du modèle. Il s'agit de vérifier pour chaque variable X_j si, lorsqu'on passe du modèle complet à p prédicteurs au modèle simplifié obtenu en t mesure en fait l'apport marginal de variable X_j à l'explication de Y_n .

On peut définir quelques paramètres utilisés dans la régression multilinéaire.

$$\text{Somme des carrés totaux : } TSS = \sum (Y_i, \text{obs} - \bar{Y})^2 \quad (7)$$

$$\text{Somme des carrés expliqués : } ESS = \sum (Y_i, \text{cal} - \bar{Y})^2 \quad (8)$$

$$\text{Somme des carrés résiduels : } RSS = \sum (Y_{\text{obs}} - Y_{\text{cal}})^2 \quad (9)$$

Ainsi, $TSS = ESS + RSS$

Où $y_{i,\text{cal}}$ est chaque point de données individuelles, \bar{y} est la moyenne de jeu de données,

F peut s'écrire comme suit :

$$F = \frac{ESS}{P} \frac{n-p-1}{Rss} \quad (10)$$

La forme de l'équation (10) représente le nombre de degrés de liberté associé avec chaque paramètre. Le ESS associé avec p degrés de liberté et le RSS associé $n-p-1$ degrés de liberté.

Le test de Fischer mesure le rapport entre la variance de la variable dépendante expliquée et non expliquée par le modèle de régression. En d'autres termes le test de Fischer permet de tester l'hypothèse nulle selon laquelle chaque β est significativement différent de zéro, ce qui est signe d'une relation évidente entre la variable expliquée et les variables explicatives.

Intuitivement, nous rejeterons l'hypothèse nulle lorsque la somme des carrés expliquée par la régression est grande. En d'autres termes, la région critique de ce test est de la forme ($F > \text{seuil}$). Si la quantité F observée dépasse le seuil, on rejette l'hypothèse H_0 dans le cas contraire, on conserve H_0 .

Pour éviter de raisonner sur F , le programme fournit la p -value associée au F observé. La p -valeur est le niveau de significativité du test de Fischer-Snedecor, c'est-à-dire la probabilité de dépasser le F observé si l'hypothèse nulle est vraie. On compare la p -value au risque α choisi (par exemple $\alpha=0.05$).

Si p -valeur $\leq \alpha$, alors on rejette l'hypothèse nulle $\beta_1 = \dots = \beta_p = 0$.

Ces résultats permettent d'interpréter les tables d'analyse de variance complètes fournies par tout logiciel mettant en œuvre la régression linéaire. La table complète est du type suivant

Tableau.III.3 : Tableau d'analyse de variance. [34]

Source	Degrees of freedom (df)	Sum of Squares (SS)	Mean Squared Error (MS)	F
Régression	P	$RSS = \sum(Y_{i,obs} - Y_{i,cal})^2$	$RMS = \frac{RSS}{P}$	$F = \frac{ESS}{P} \frac{n-p-1}{RSS}$
Erreur	$n-p-1$	$ESS = \sum(Y_{i,cal} - \bar{Y})^2$	$EMS = \frac{ESS}{n-P-1}$	
Total	$n-1$	$TSS = \sum(Y_{i,obs} - \bar{Y})^2$		

d. Ecart type (s)

L'écart type (s) est un autre paramètre habituellement rapporté ; il indique dans quelle mesure la fonction de régression prédite les données observées, ce paramètre est donnée par :

$$S = \sqrt{\frac{RSS}{n-p-1}} \quad (11)$$

Dont p est le nombre de variables indépendants.

e. Facteur de qualité (Q)

Le facteur de qualité est calculé par l'équation :

$$Q = \frac{r}{s} \quad (12)$$

S = Où r est la variance et S est l'écart type. Le surajustement et la chance corrélation, en raison de l'excès de nombre de descripteurs, peut être détectée par une valeur Q . la Valeur positive pour ce modèle QSAR suggère son pouvoir prédictif élevé et le manque de surajustement. [35]

f. Coefficient de prédiction (Q^2)

Si R^2 est une mesure de la justesse de la corrélation, Q^2 est une mesure de la justesse de la n prédiction. Il mesure la capacité prédictive d'un modèle et donné par :

$$Q^2 = 1 - \frac{PRESS}{SSY} \quad (13)$$

III.1.7.3. Validation de modèle

Quel que soit le but ultime du modèle QSAR, il doit être obligatoirement validé avant d'être interprété ou utilisé à fins prédictives. Il existe différentes solutions pour s'assurer de validité d'un modèle. La validation croisée *LOO* (*leave-one-out*) est un processus qui permet de tester la précision prédictive d'un modèle, cette méthode basée sur le calcul de quelques paramètres statistiques tels que : la somme des carrés résiduels RSS (PRESS), Somme des carrés totaux SSY, qualité d'ajustement R^2_{adj} , coefficient de corrélation de validation croisée R^2_{cv} , la validation standard des erreurs de prédiction (SPRESS) et l'erreur de prédiction (PE). Ces paramètres statistiques sont calculés à partir des relations suivantes :

$$\text{PRESS} = \sum (Y_{\text{obs}} - Y_{\text{calc}})^2 \quad (14)$$

$$\text{SSY} = \sum (Y_{\text{obs}} - Y_{\text{mean}})^2 \quad (15)$$

$$R^2_{\text{adj}} = (1 - r^2) \left(\frac{n-1}{n-p-1} \right) \quad (16)$$

$$R^2_{\text{cv}} = 1 - \frac{\text{PRESS}}{\text{SSY}} \quad (17)$$

$$\text{SPRESS} = \sqrt{\frac{\text{PRESS}}{n}} \quad (18)$$

$$\text{PE} = 0.6745(1-r^2)/\sqrt{n} \quad (19)$$

Où $y_{i,obs}$ et $y_{i,cal}$ sont les valeurs expérimentales (observées) et prédit (calculé) de l'activité respectivement \bar{y} est la valeur moyenne de $y_{i,obs}$, n est le nombre de composés utilisés, p est le nombre de paramètres (descripteurs) utilisés dans le modèle. Pour un modèle fiable, les valeurs de R^2_{cv} (ou q^2) valeurs doivent être $> 0,6$. Le modèle est considéré d'être excellent si R^2_{cv} (ou q^2) est $> 0,9$. Le SPRESS est de bon paramètre à utiliser pour discuter l'incertitude dans la prédiction. Plus la valeur de ce paramètre est basse, plus la capacité prédictive du modèle sera le meilleur.

Il est discuté que PRESS est une bonne estimation de l'erreur de prédiction réelle du modèle. Si PRESS est plus petite que SSY, le modèle prévoit mieux et peut être considéré Statistiquement significatif. Le rapport PRESS/SSY peut être utilisé pour calculer approximativement les intervalles de confiance de prédiction de nouvelles observations (composés). [34]

III.1.8 Les propriétés QSAR qui caractérisant la structure moléculaire :

a) Surface moléculaire : (SAG)

C'est une enveloppe entourant les atomes localisés à la périphérie, qui explique la surface de contact Ligand-Récepteur c'est-à-dire l'affinité de liaison L-R [36-37]. L'HyperChem permet de calculer la surface grille (SAG), c'est une méthode de grille où une méthode plus rapide plus approximative; quelque soit la zone accessible au solvant ou la surface de van der Waals [38].

b) Volume moléculaire : (V)

C'est un volume occupé par un corps, c'est un volume spécifique (à température et pression normales). Son calcul est très similaire à celui de la Surface (Grid), il emploie une méthode de grille décrite par Bodor et al.

Le volume est défini par la relation suivante [39] :

$$V = \frac{W}{d}$$

Où:

W: est la masse moléculaire.

d: est la densité.

c).Le poids moléculaire :

Noté **MW** (appelé aussi le poids de formule), mesuré en daltons (Da). Le descripteur de poids moléculaire a été utilisé comme descripteur dans des systèmes tels que des études de transport où la diffusion est le mode de fonctionnement. Il s'agit d'une variable importante dans les études QSAR concernant la résistance croisée de divers médicaments dans des lignées cellulaires multirésistantes. [40] Le poids moléculaire est corrélé avec la taille de la molécule. [41].

d).Energie d'hydratation :

La liaison hydrogène (ou liaison H) est de type électrostatique (charge partielle, dipôle) et stérique entre deux groupements d'une même molécule ou de deux molécules voisines.

La liaison hydrogène joue un rôle primordial dans solubilité des molécules médicamenteuse et leurs interactions avec les récepteurs biologiques [42].

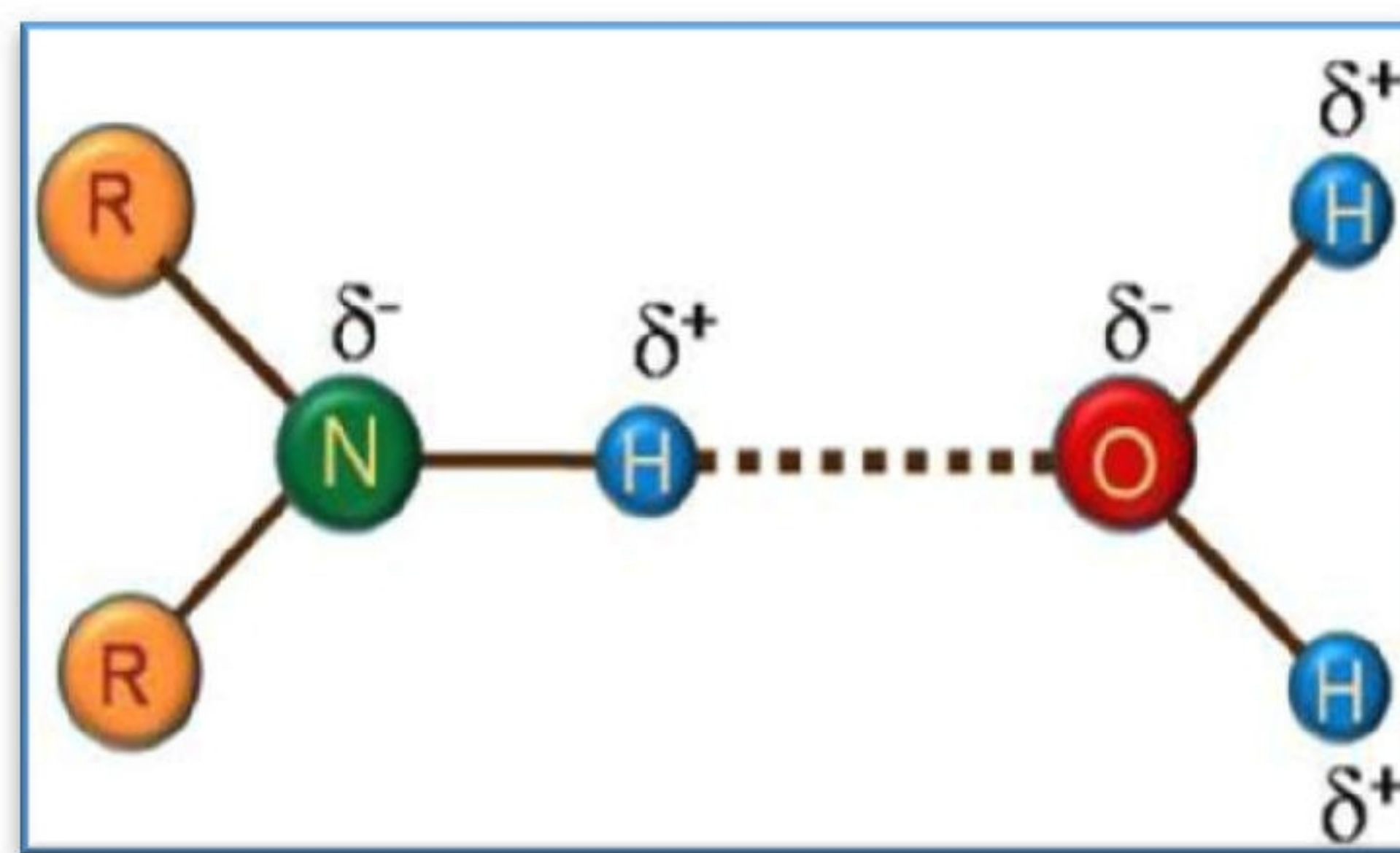


Figure III.2 : La liaison hydrogène. [43]

Dans le figure I.3, l'oxygène (O) est appelé l'accepteur (accepteur de proton H⁺) et l'azote (N) est appelé le donneur (donneur de proton H⁺).

Les liaisons hydrogènes sont à la fois plus longues et plus faibles que les liaisons covalentes établies entre les mêmes atomes. La solubilité des substances dans un milieu aqueux dépend fortement de leur capacité de former des liaisons hydrogènes avec l'eau. Hine et Mookerjee ont proposé un modèle qui considère que l'énergie libre des interactions entre les petites molécules et l'eau peut être estimée par une fonction additive de leurs groupes constitutifs [44].

e). Coefficient de partition (Log P) :

Le partage d'une molécule entre une phase aqueuse et une phase lipidique conditionne en partie ses propriétés biologiques telles que le transport, le passage à travers les membranes, la biodisponibilité (distribution et accumulation), l'affinité pour un récepteur et la fixation par une protéine, l'activité pharmacologique ou encore la toxicité.

Log P, est l'un des paramètres largement utilisées dans des études de relations structure-activité quantitatives (QSARs) dans les sciences pharmaceutiques, biochimiques, toxicologiques et dans les sciences de l'environnement. La lipophilie intéresse donc tout autant la communauté qui étudie les problèmes de santé humaine que celle qui est impliquée dans les problèmes de l'environnement.

Un médicament doit être caractérisé par une balance correcte entre ses propriétés hydrophiles et hydrophobes. Pendant leur parcours à travers du corps, les molécules médicamenteuses doivent se dissoudre dans les milieux aqueux de cytoplasme et des liquides extracellulaires ainsi que dans le milieu apolaires de la membrane cellulaire (**Figure III.3**). Ainsi, la solubilité dans des milieux à la fois polaires et apolaires joue un rôle important dans la disponibilité et de la distribution des médicaments.[23]

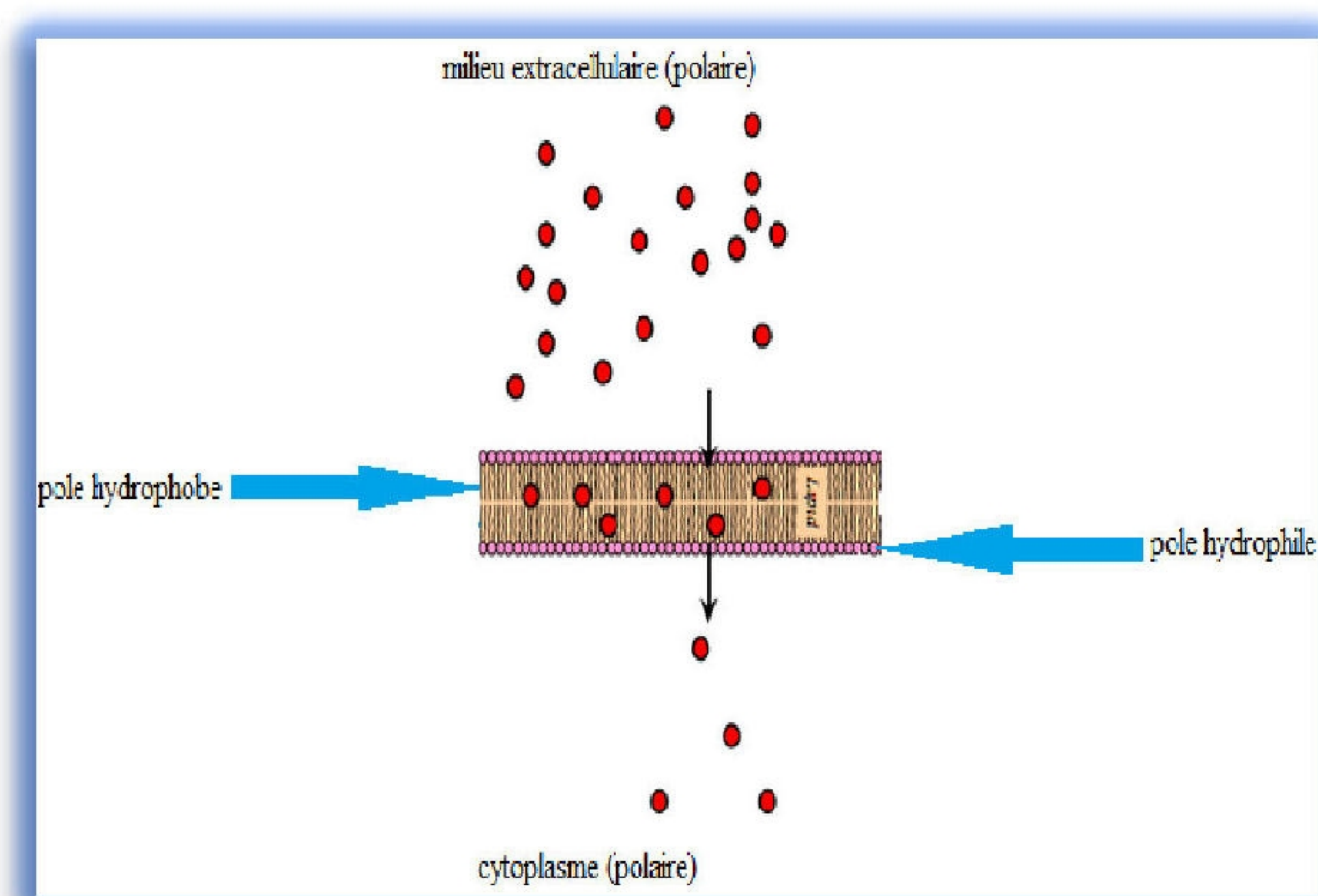


Figure III.3 : Polarité des différents milieux cellulaires. [45]

Le coefficient de partage d'une substance chimique entre deux phases non miscibles est le rapport des concentrations à l'équilibre du composé dans la phase organique apolaire et la phase aqueuse. Le solvant organique couramment utilisés pour mesurer expérimentalement le coefficient de partage des molécules médicamenteuses est le 1-octanol. Le coefficient de partage P se calcule de la manière suivante : [46]

$$P = \frac{\text{Concentration du composé en solution dans l'octanol}}{\text{Concentration du composé en solution dans l'eau}}$$

La phase aqueuse est habituellement tamponnée à pH 7,4.

Log P, est souvent appelée la constante de lipophilie d'une molécule.

Une valeur positive pour log P, ($P > 1$), indique que le composé est lipophile.

Une valeur négative pour log P, ($P < 1$) indique que le composé est hydrophile.

f). Réfractivité molaire (MR) :

La réfractivité est un cas particulier de volume moléculaire, c'est une réfractivité ramenée à une quantité de matière, ainsi que la réfractivité est la qualité de réfringence d'un corps, elle est utilisées dans la radioélectricité, en biologie... [47] En chimie, la réfractivité moléculaire est un critère important pour mesurer le facteur stérique, elle est importante dans le cas où le substituent possède des électrons π ou des doublets libres [48] La réfractivité moléculaire est définie par la relation suivante :

$$MR = \frac{(n^2 - 1)}{(n^2 + 2)} \cdot \frac{MW}{d}$$

Où

n : indice de réfraction.

MW : masse moléculaire.

d : densité.

MW/d : volume.

(n₂ - 1) / (n₂ + 2) : facteur correctif.

g).Polarisabilité : (Pol)

On appelle polarisabilité d'une molécule, la facilité avec laquelle son nuage électronique se déforme par un champ électrique externe. La polarisabilité d'une molécule peut améliorer sa solubilité aqueuse. Cette caractéristique joue un rôle très important dans la modélisation de nombreuses propriétés moléculaires [48].

$$\mathbf{P(e)} = \epsilon_0 \alpha \mathbf{E}$$

Où :

P(e) : Coefficient de polarisabilité.

ε₀ : Constante diélectrique.

α : Moment dipolaire électrique induit.

III.1.9. Programmes utilisées et matériels :

Le travail de ce mémoire a été effectué au sein de l'équipe de chimie informatique et pharmaceutique du laboratoire LMCE (Laboratoire de chimie moléculaire et environnement) à l'université de Biskra.

Le logiciel ChemDrew a été utilisé pour dessiner les composés .et le logiciel HyperChem (8.0.7) pour étude des propriétés électroniques et structurales de benzimidazole et ses dérivés, a été réalisée par la modélisation moléculaire (mécanique moléculaire et QSAR) .Et la dernière étape, nous utilisons logiciel SPSS (21.0) pour étude quantitative de la relation structure-activité a été réalisée .

Tous les calculs sont effectués dans un PC (Lenovo Micro-processeur Intel® Core™ i5-3230M CPU @ 2.60GHz 2.60 GHz 4.00Go de RAM).

III.2. Résultats et discussions

III.2.1. Etude des propriétés QSAR d'une série bioactives des dérivés de benzimidazole.

III.2.1.1 . Sélection d'une série bioactives de benzimidazole.

Un objectif important de cette étude était d'évaluer le domaine physico-chimique des dérivés de benzimidazole rapportés dans la littérature à une activité biologique . Ces molécules sont caractérisées par une structure de base de benzimidazole (figure III.1) .Nous avons sélectionné une série bioactives de dérivés de benzimidazole. Les structures dix-neuf ses molécules bioactives sont représentées dans le **Tableau III.4.**

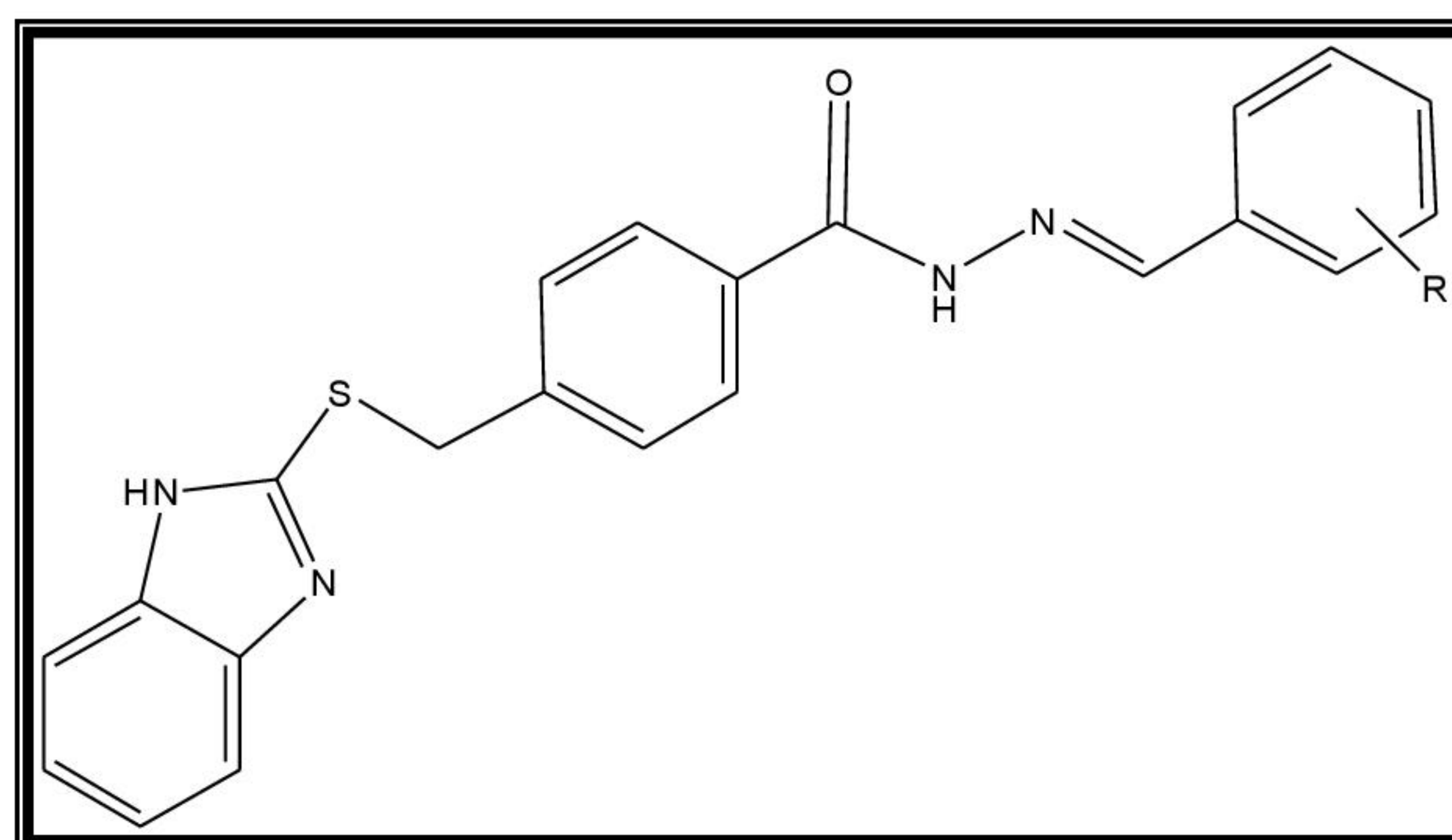
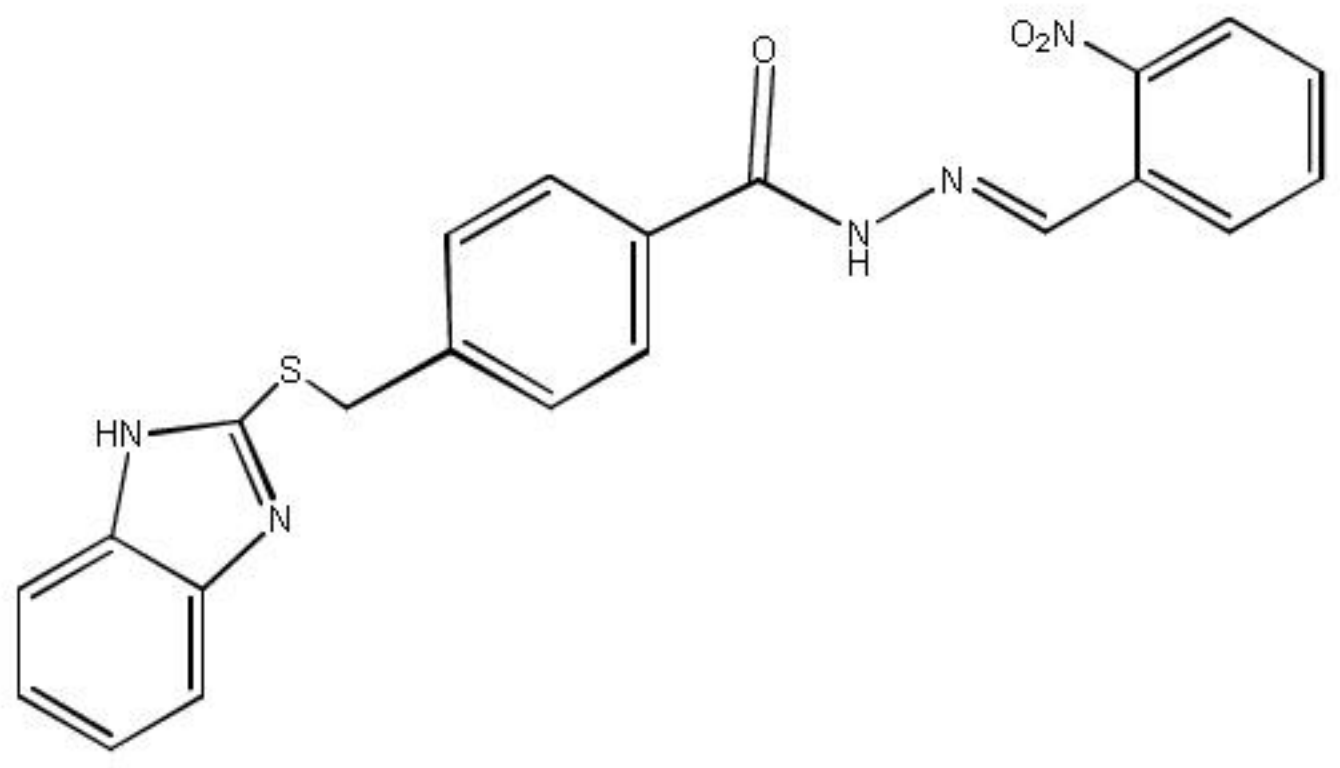
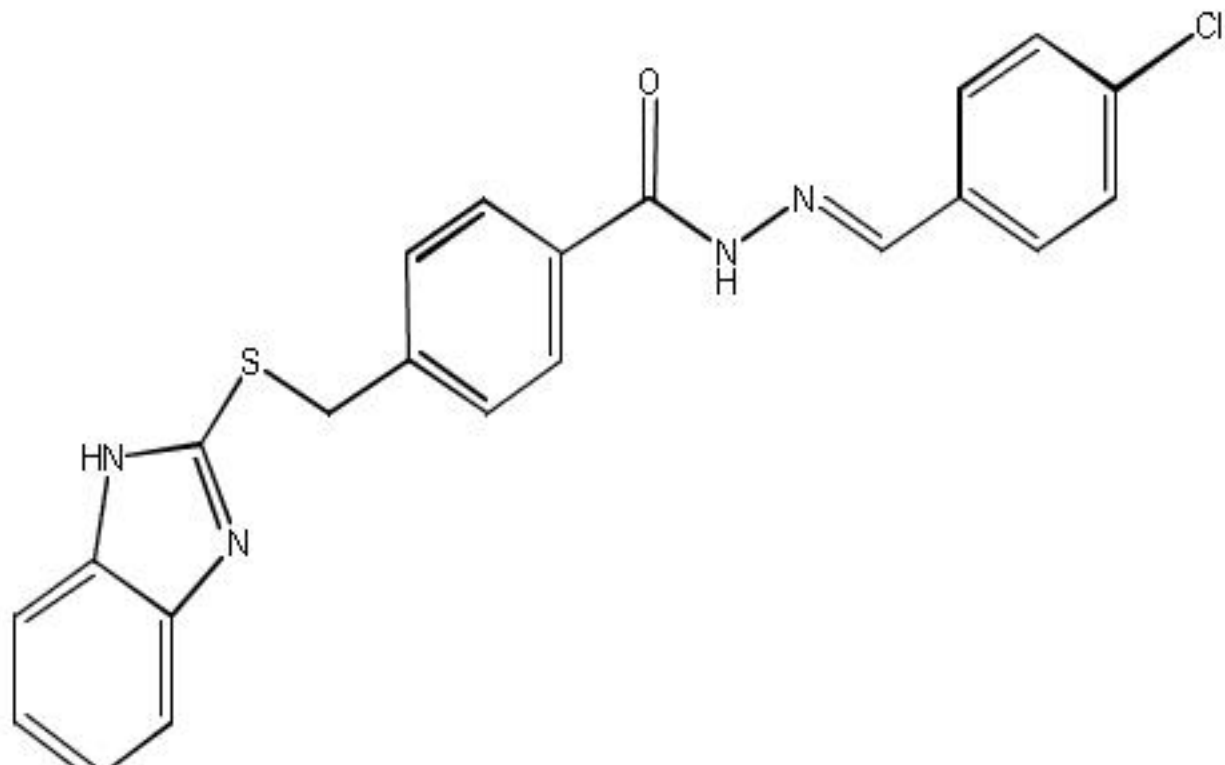
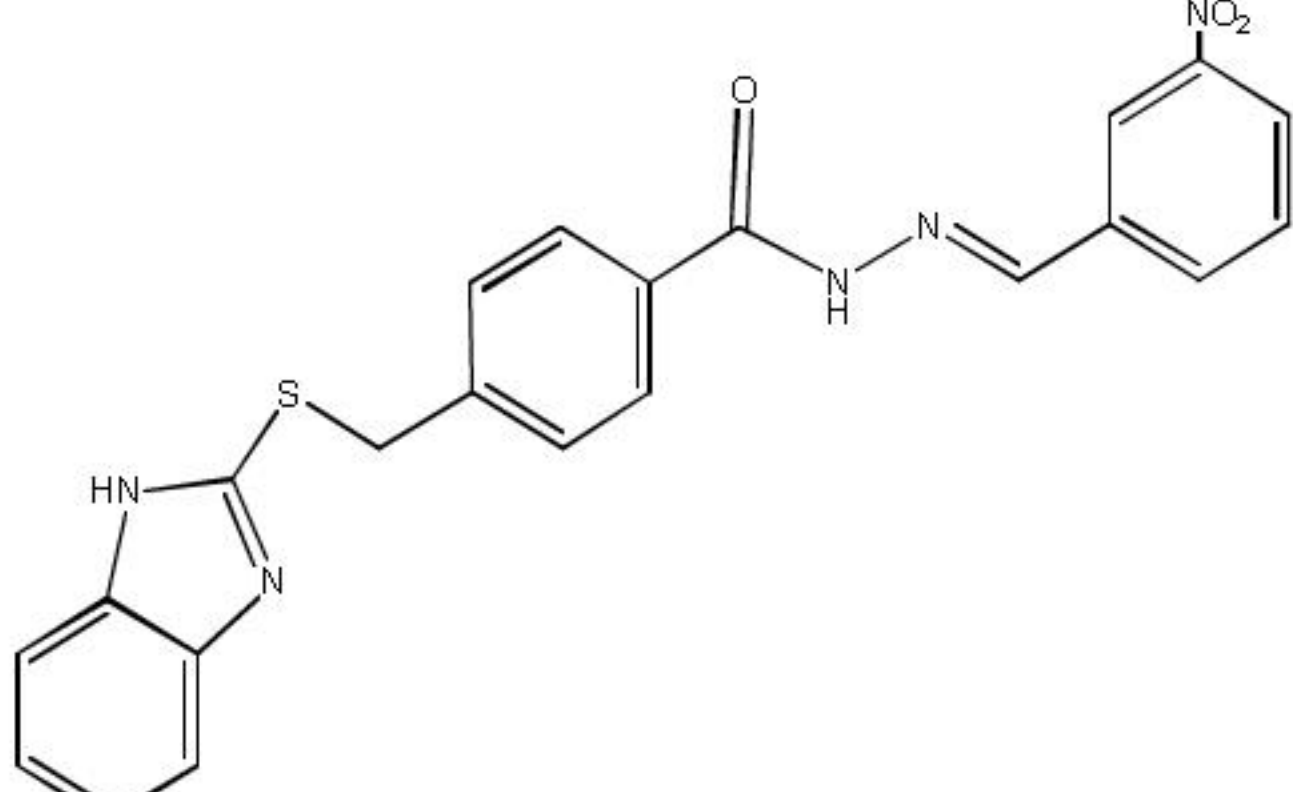
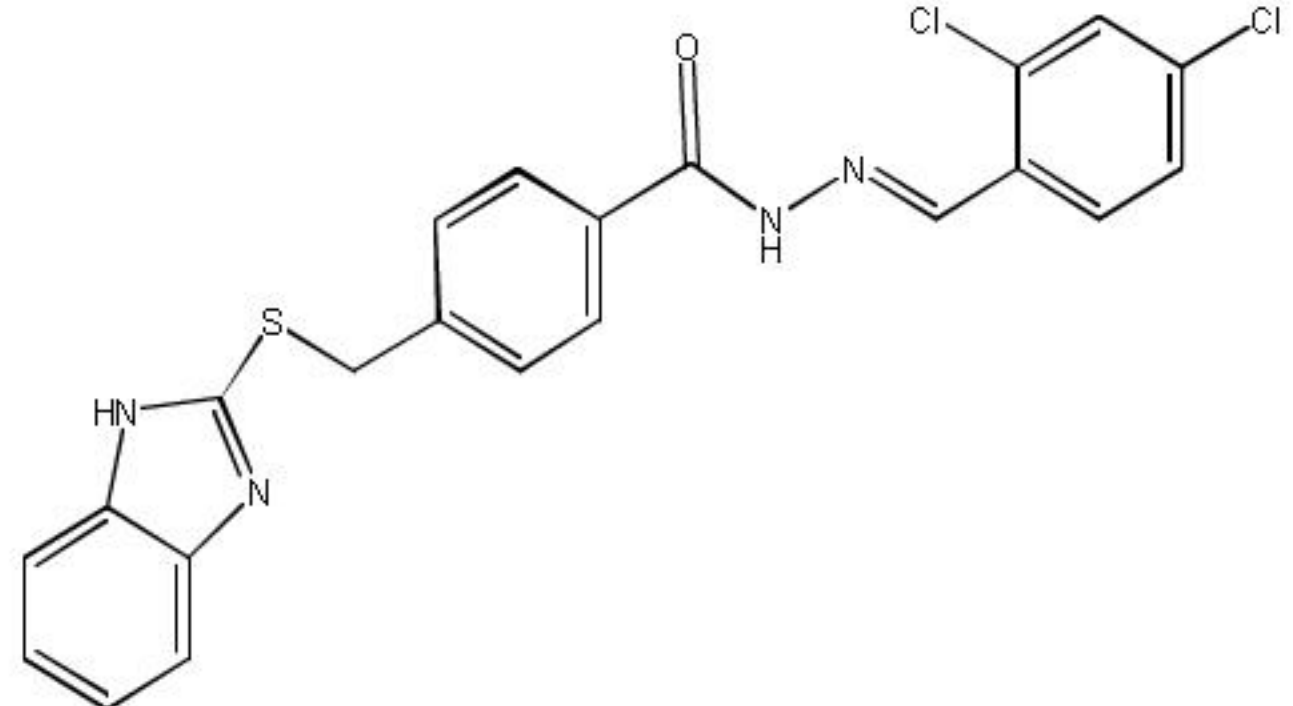
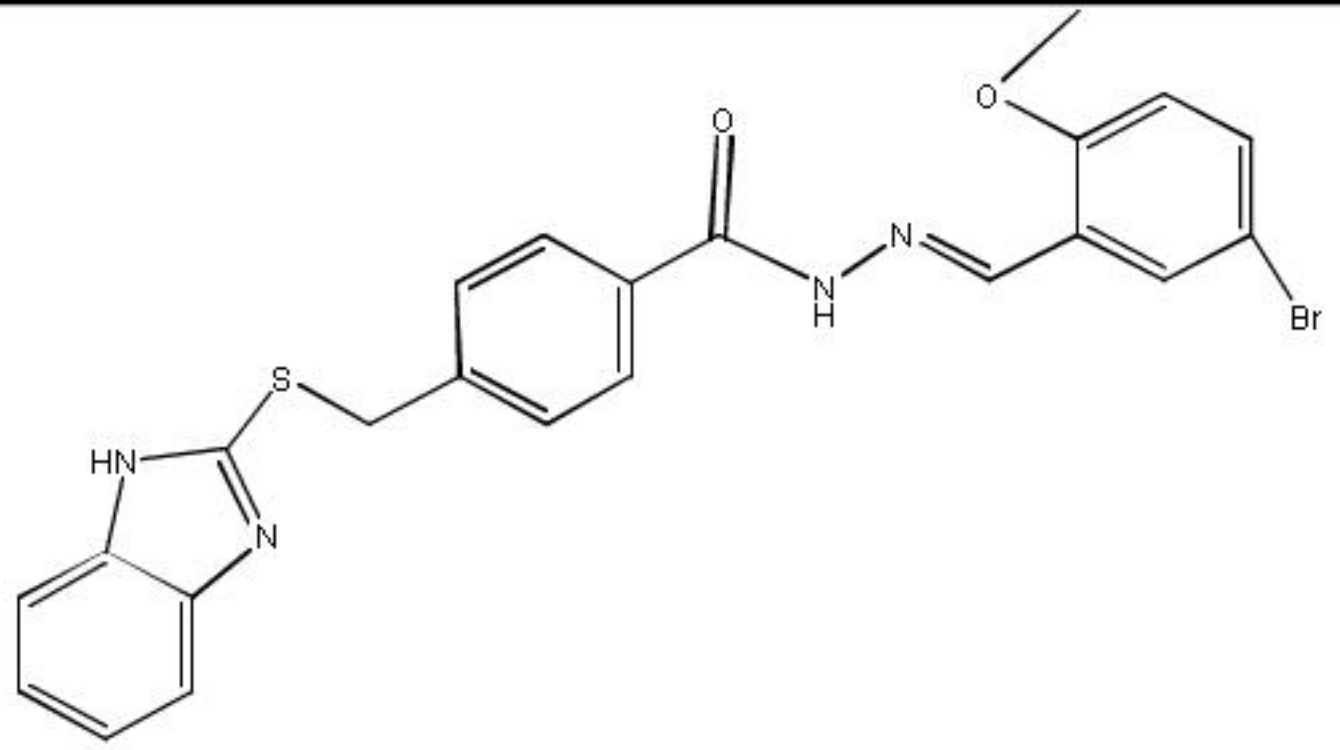
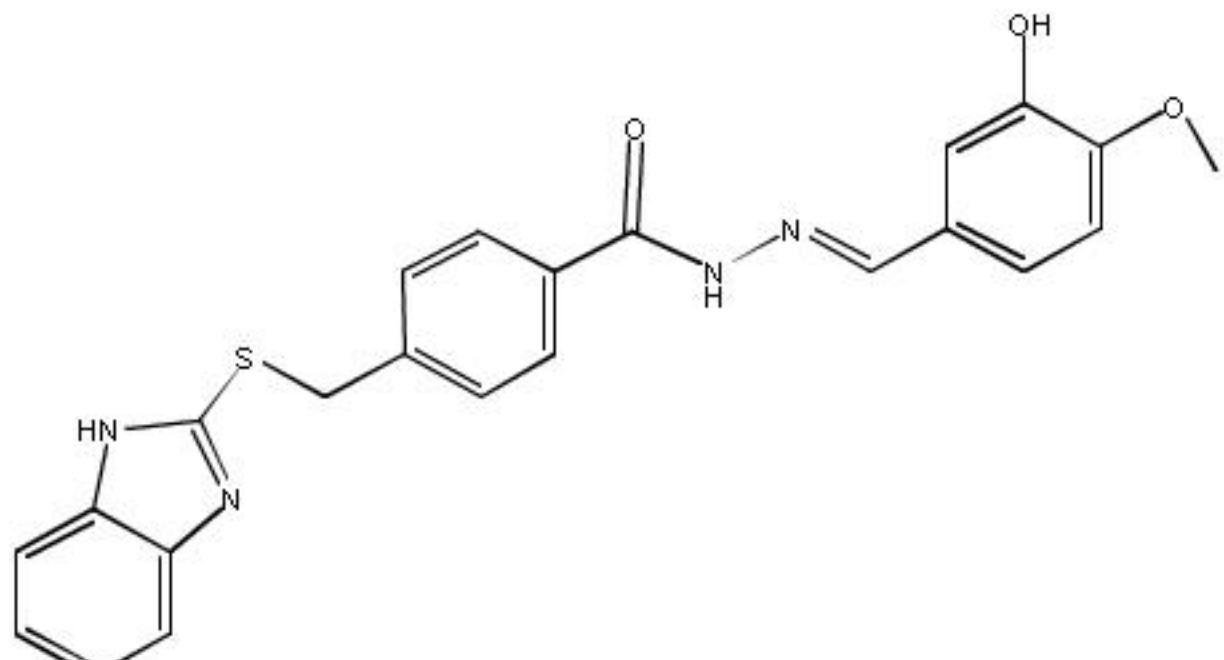
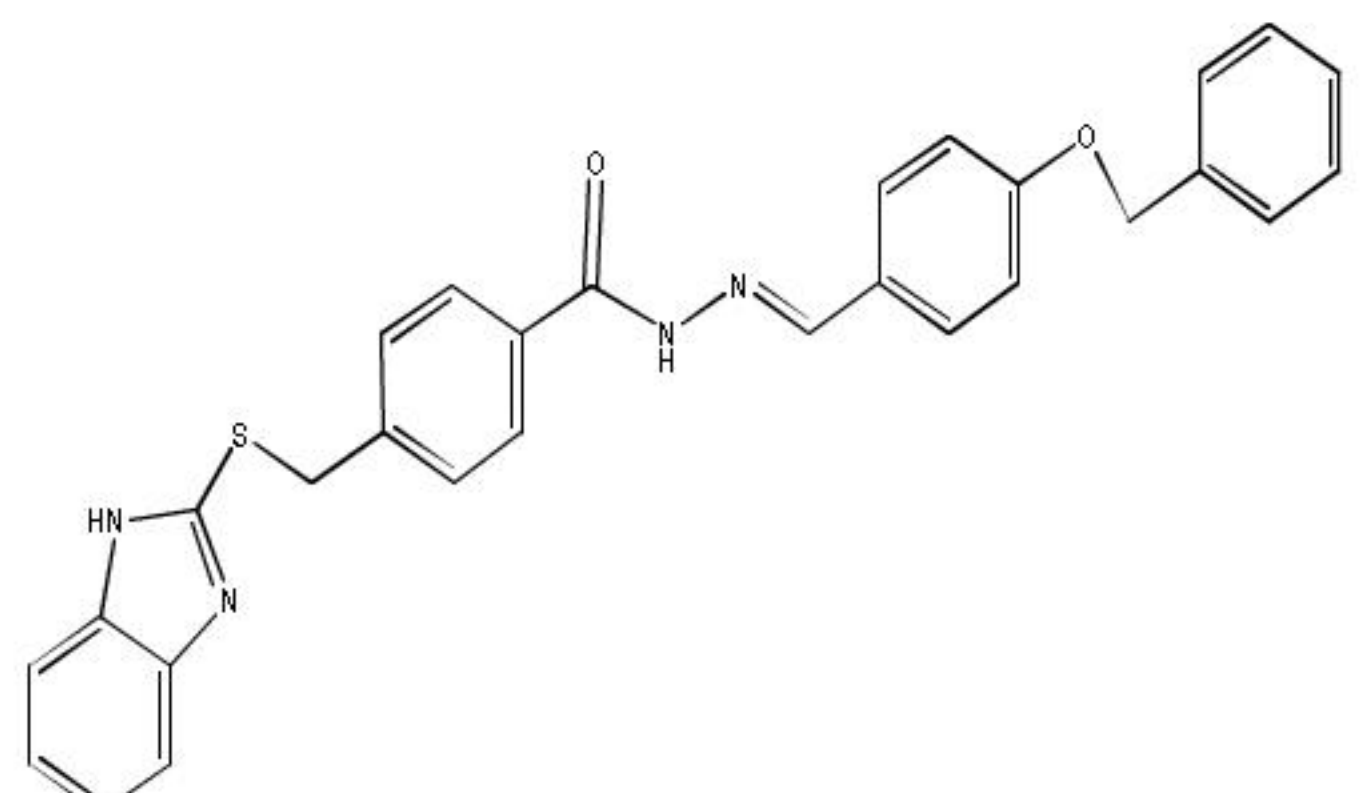
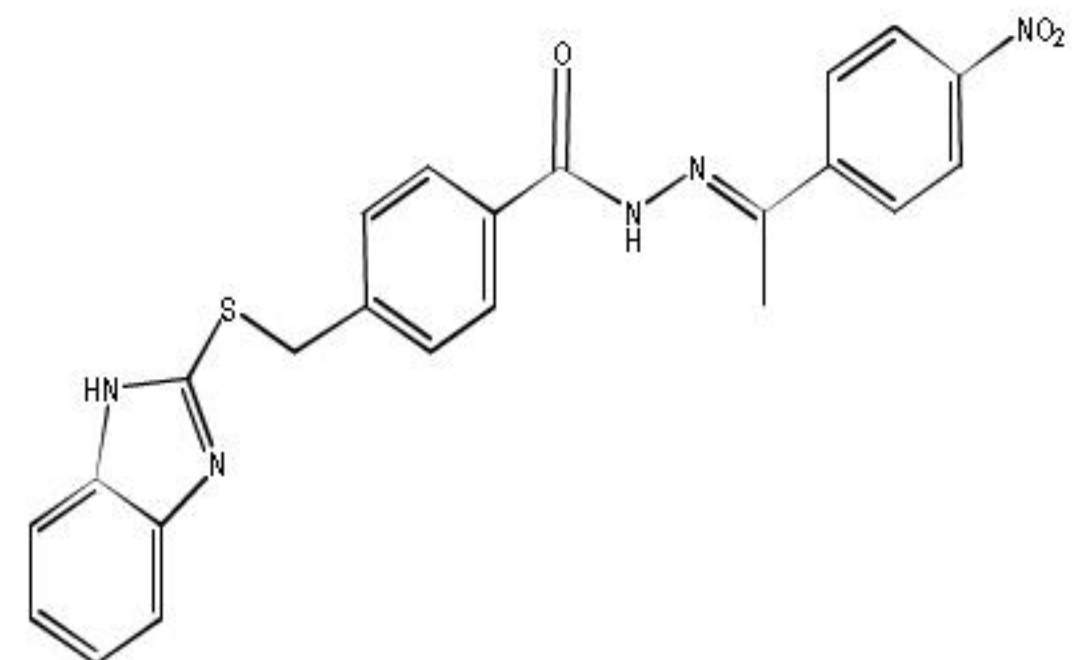
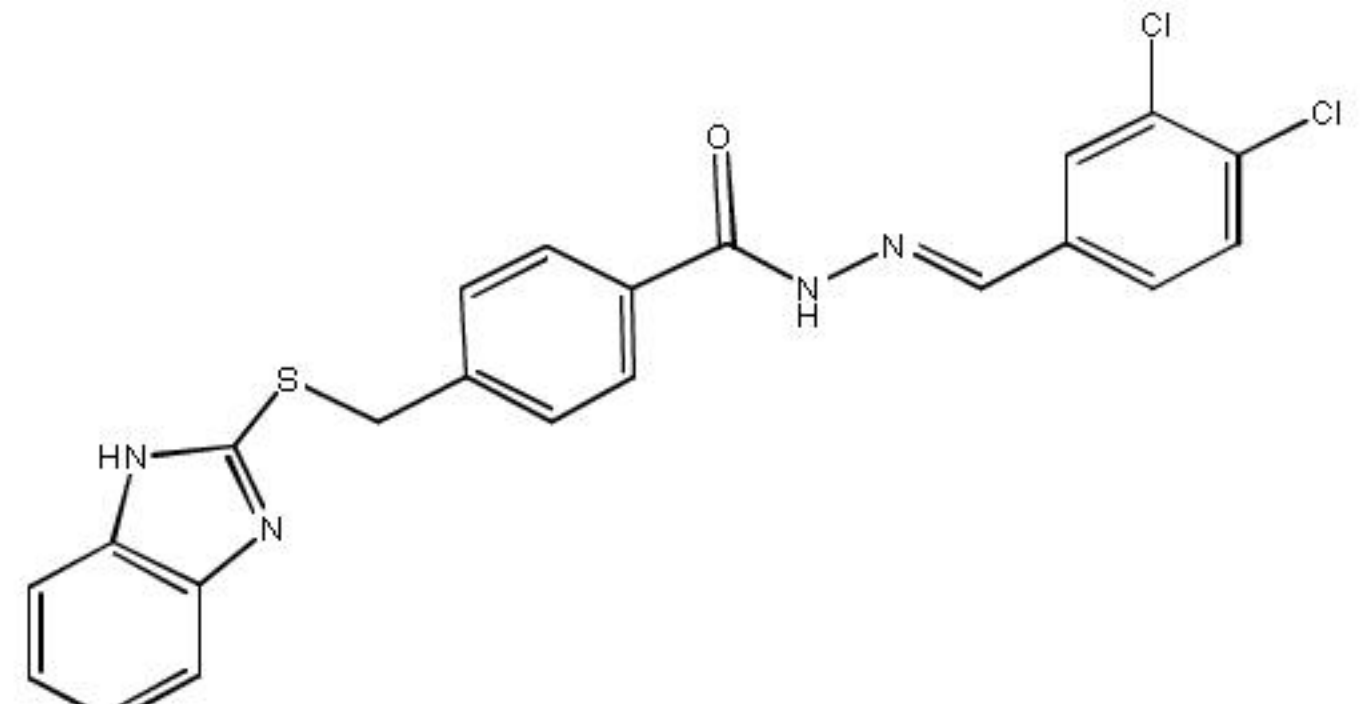
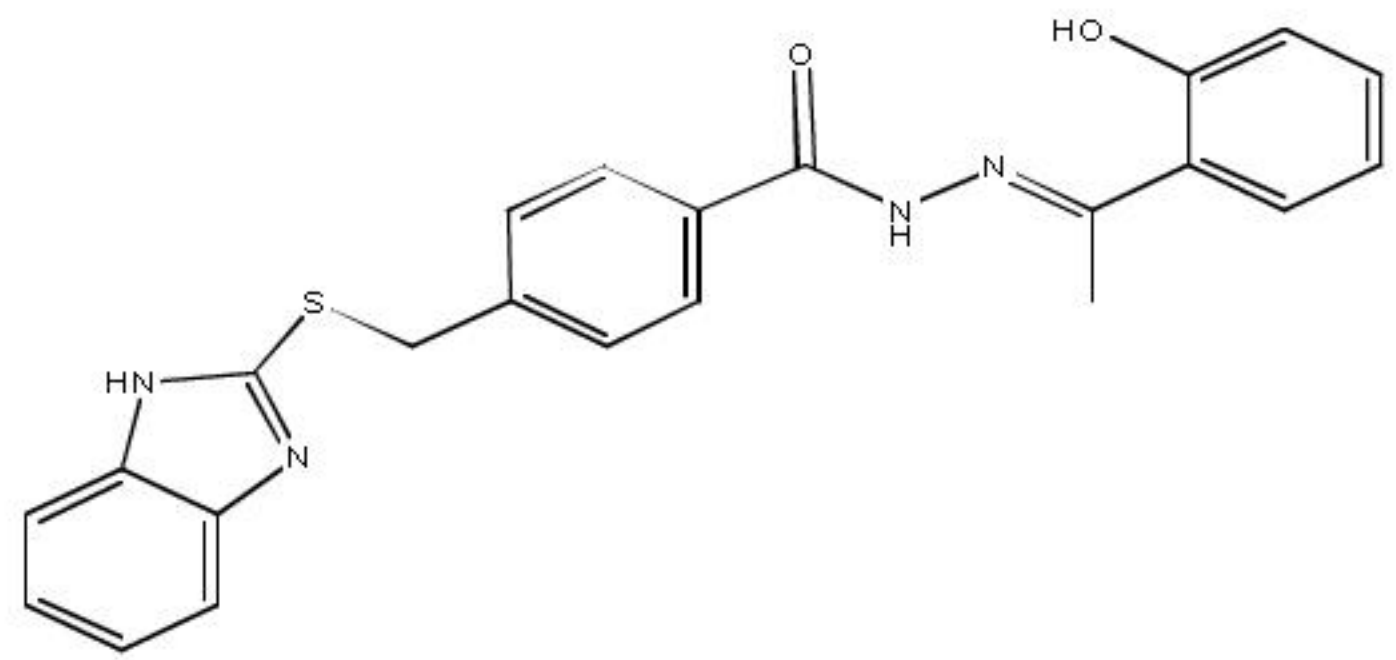
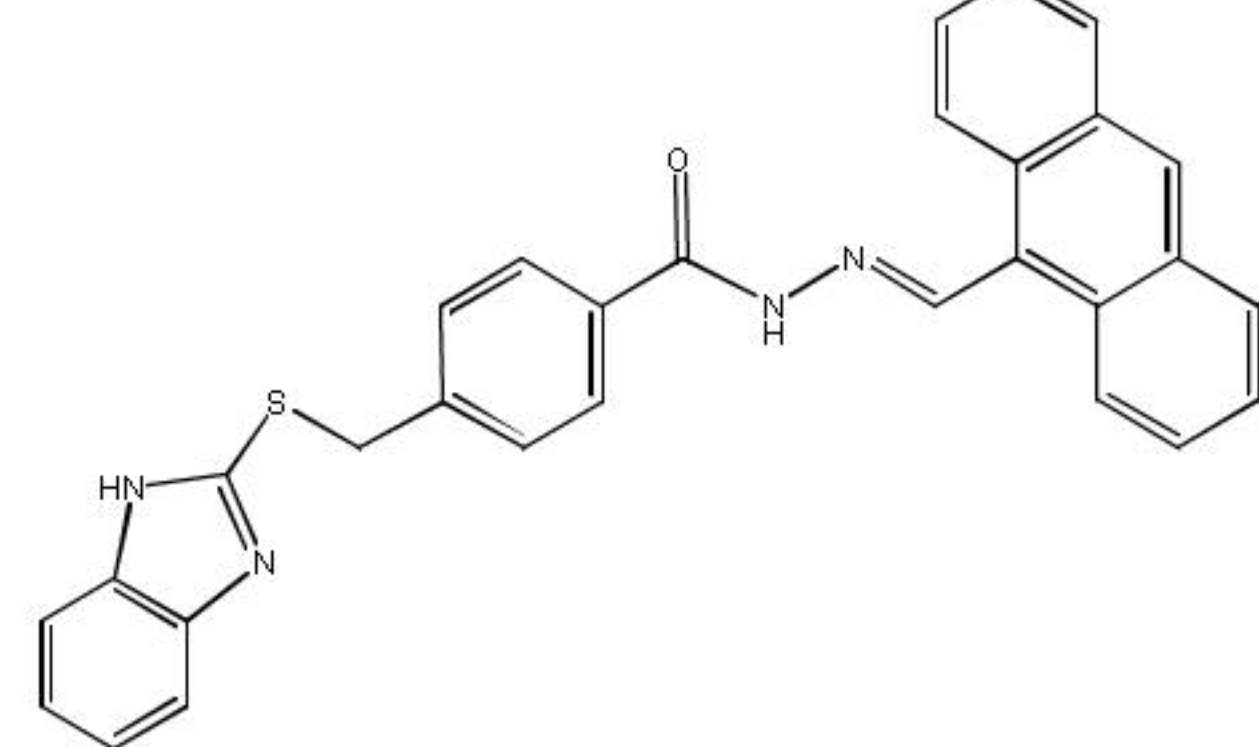
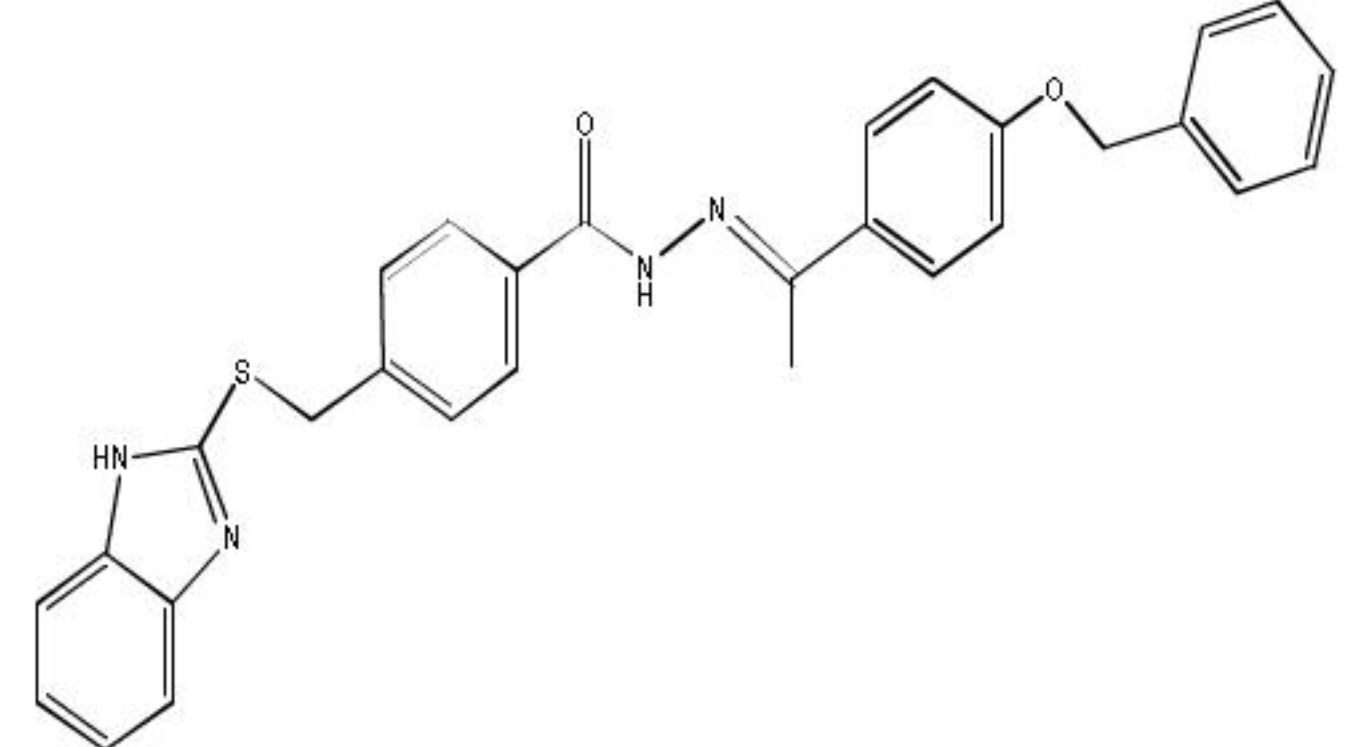
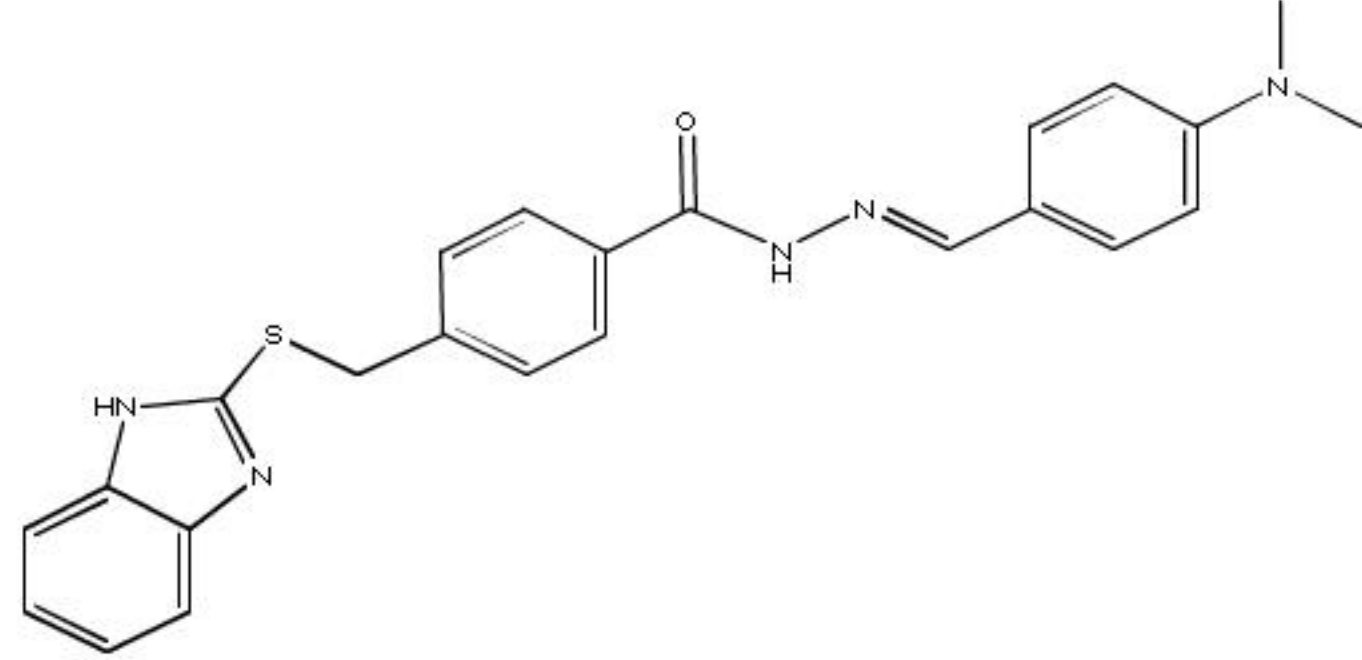
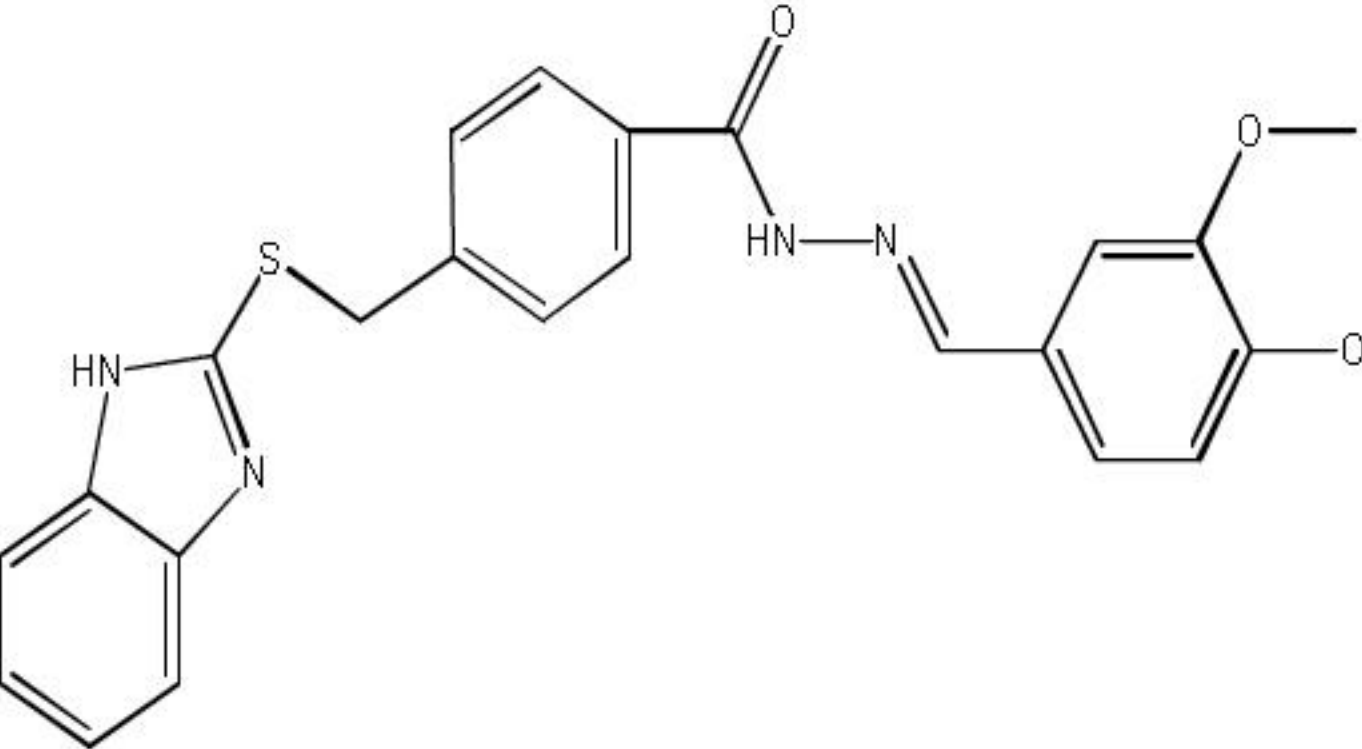
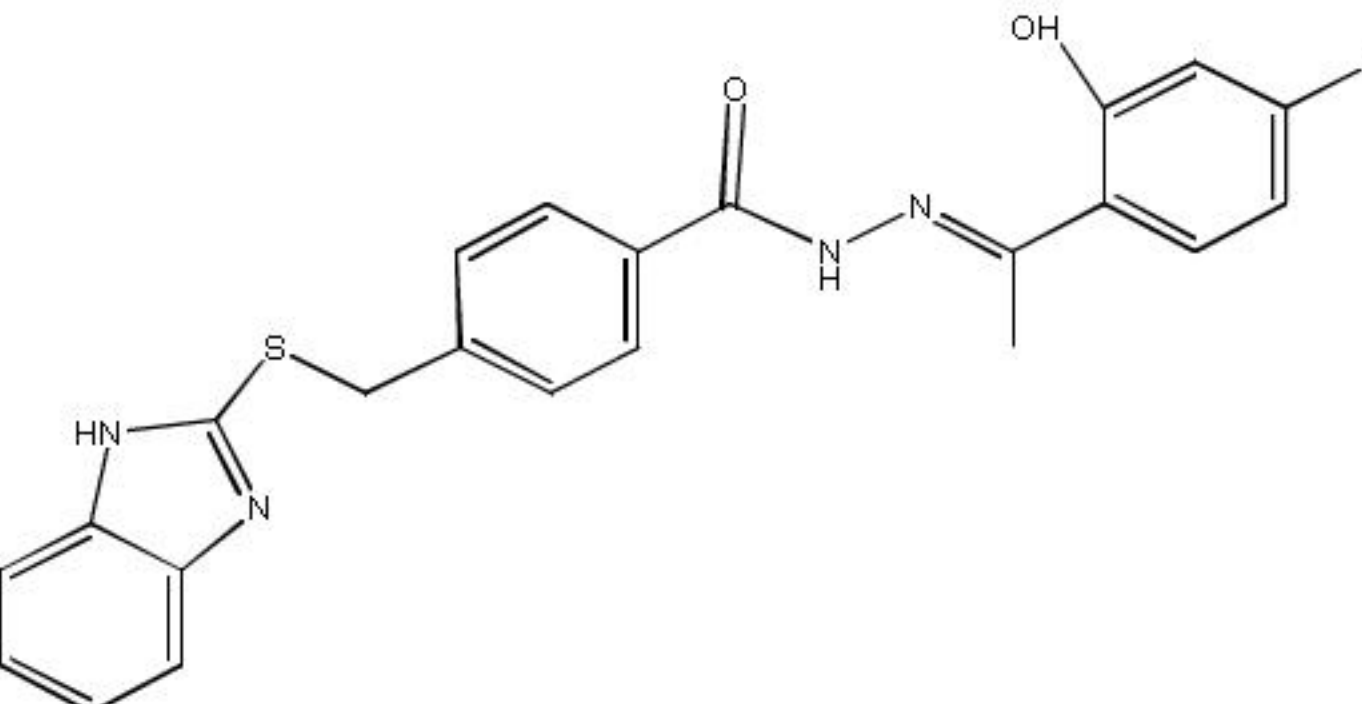
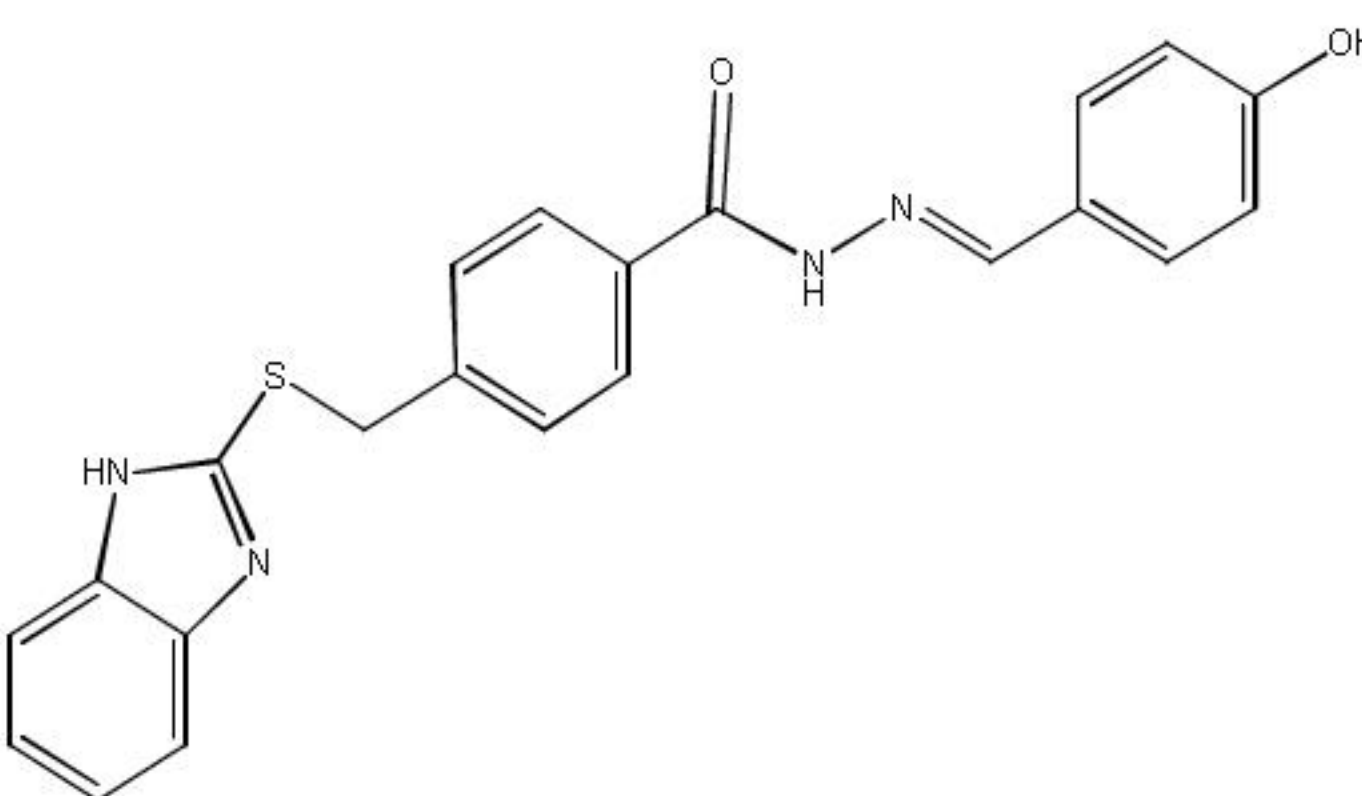
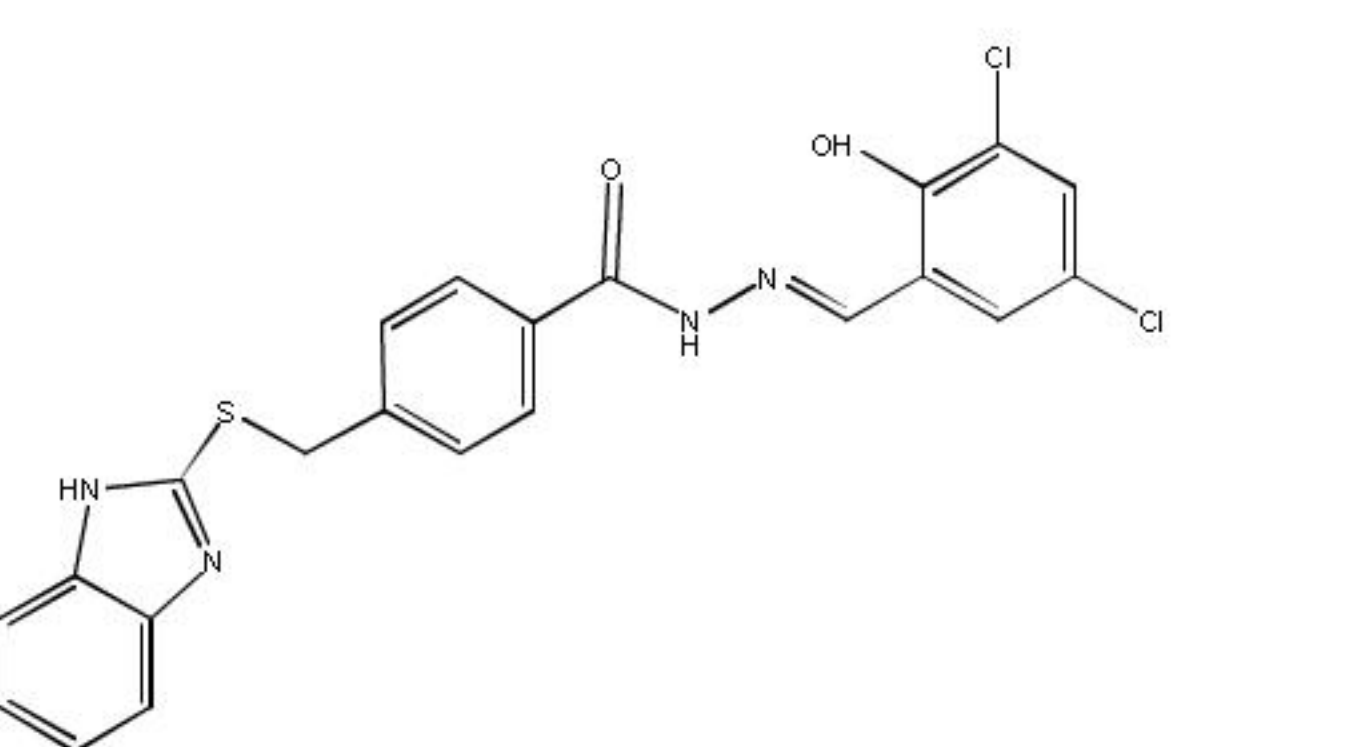
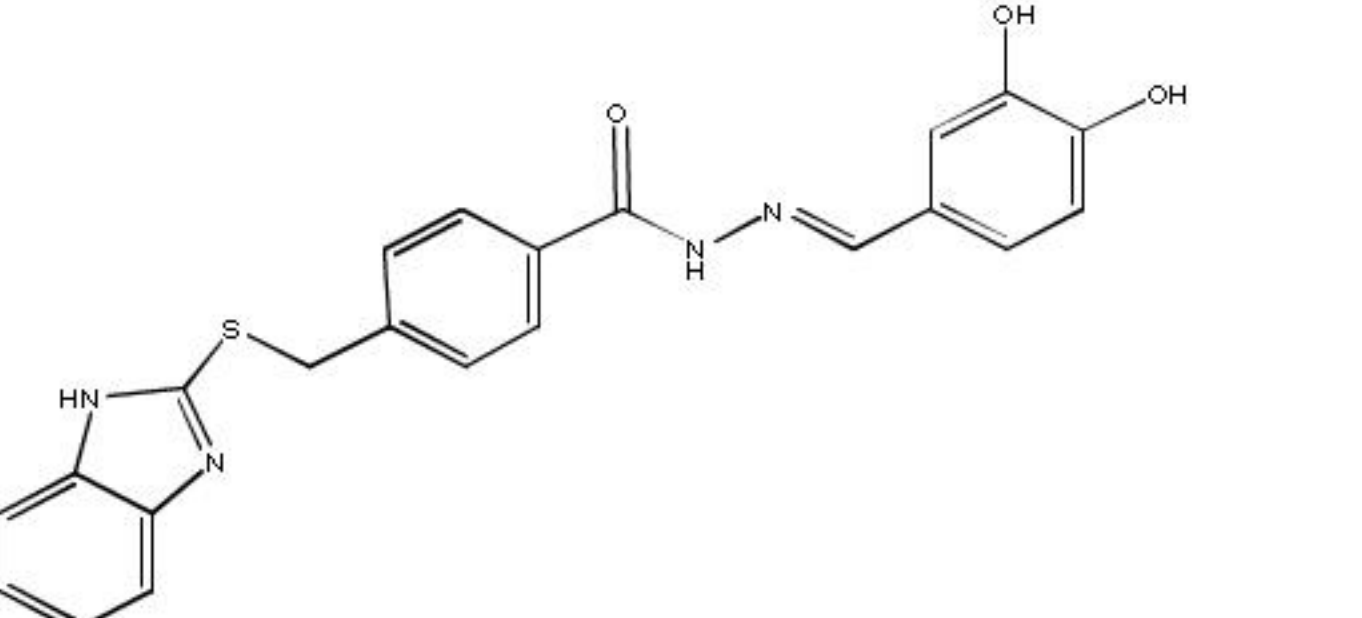


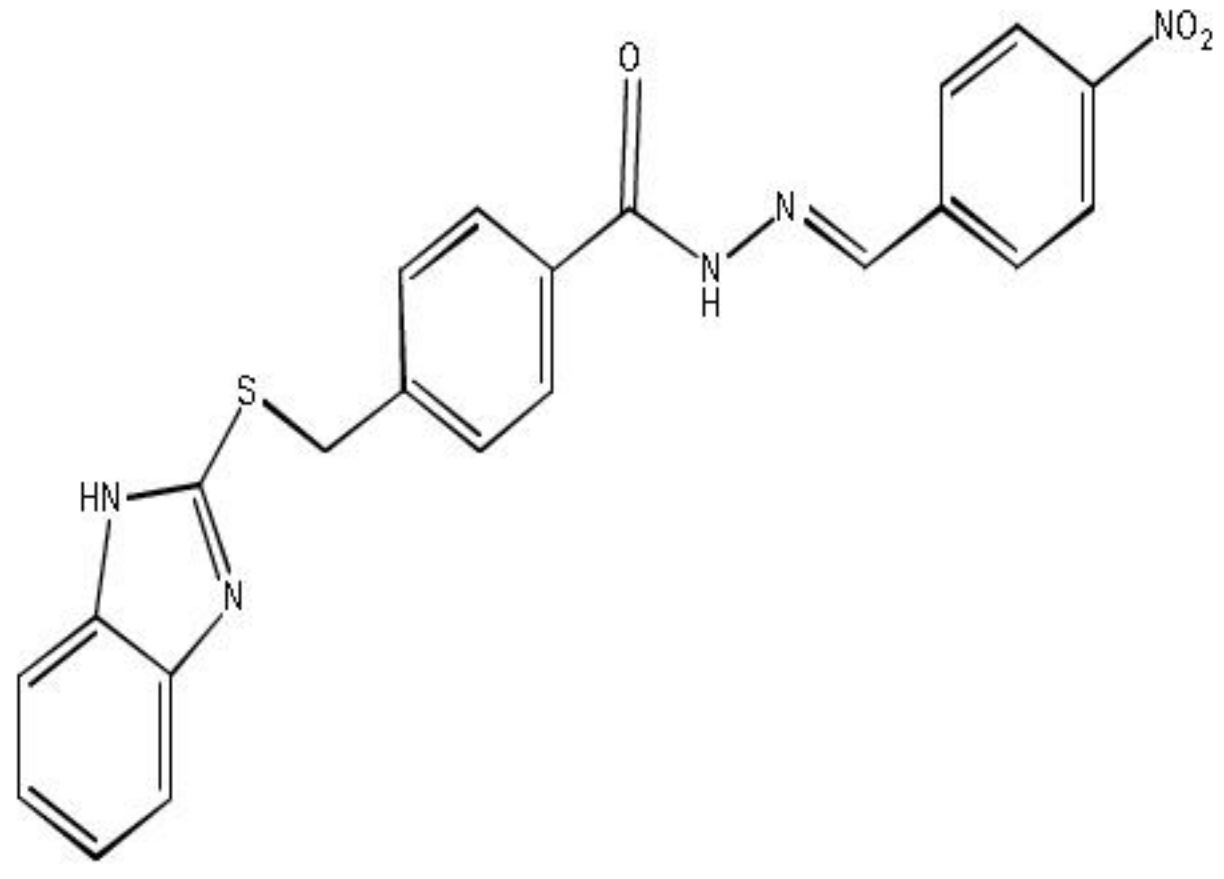
Figure III.4 : Structures chimiques des dérivés de Benzimidazole

Tableau III.4 : Structures chimiques des dérivés de Benzimidazole.[49]

<i>composé</i>	<i>Nom</i>	<i>Structure</i>	<i>PIC50</i>
01	(E)-4-(((1H-benzo[d]imidazol-2-yl)thio)methyl)-N'-(2-nitrobenzylidene)benzohydrazide.		-0.66
02	(E)-4-(((1H-benzo[d]imidazol-2-yl)thio)methyl)-N'-(4-chlorobenzylidene)benzohydrazide.		-0.93
03	(E)-4-(((1H-benzo[d]imidazol-2-yl)thio)methyl)-N'-(3-nitrobenzylidene)benzohydrazide.		-1.18
04	(E)-4-(((1H-benzo[d]imidazol-2-yl)thio)methyl)-N'-(2,4-dichlorobenzylidene)benzohydrazide.		-0.50
05	(E)-4-(((1H-benzo[d]imidazol-2-yl)thio)methyl)-N'-(5-bromo-methoxybenzylidene)benzohydrazide		-1.11

06	(E)-4-(((1H-benzo[d]imidazol-2-yl)thio)methyl)-N'-(3-hydroxy-4-methoxybenzylidene)benzohydrazide.		-0.14
07	(E)-4-(((1H-benzo[d]imidazol-2-yl)thio)methyl)-N'-(4-(benzyloxy)benzylidene)benzohydrazide		-1.26
08	(E)-4-(((1H-benzo[d]imidazol-2-yl)thio)methyl)-N'-(1-(4-nitrophenyl)ethylidene)benzohydrazide		-1.19
09	(E)-4-(((1H-benzo[d]imidazol-2-yl)thio)methyl)-N'-(3,4-dichlorobenzylidene)benzohydrazide		-0.70
10	(E)-4-(((1H-benzo[d]imidazol-2-yl)thio)methyl)-N'-(1-(2-hydroxyphenyl)ethylidene)benzohydrazide		-0.07
11	(E)-4-(((1H-benzo[d]imidazol-2-yl)thio)methyl)-N'-(anthracen-9-ylmethylene)benzohydrazide.		-1.54
12	(E)-4-(((1H-benzo[d]imidazol-2-yl)thio)methyl)-N'-(1-(4(benzyloxy)phenyl)ethylidene)benzohydrazide.		-1.49

13	(E)-4-(((1H-benzo[d]imidazol-2-yl)thio)methyl)-N'-(dimethylamino)benzylidene)benzohydrazide.		-1.13
14	(E)-4-(((1H-benzo[d]imidazol-2-yl)thio)methyl)-N'-(4-hydroxy-3-methoxybenzylidene)benzohydrazide.		-0.27
15	(E)-4-(((1H-benzo[d]imidazol-2-yl)thio)methyl)-N'-(1-(2,4-dihydroxyphenyl)ethylidene)benzohydrazide		-0.85
16	(E)-4-(((1H-benzo[d]imidazol-2-yl)thio)methyl)-N'-(4-hydroxybenzylidene)benzohydrazide.		-0.81
17	(E)-4-(((1H-benzo[d]imidazol-2-yl)thio)methyl)-N'-(3,5-dichloro-2-hydroxybenzylidene)benzohydrazide		-0.91
18	(E)-4-(((1H-benzo[d]imidazol-2-yl)thio)methyl)-N'-(3,4-dihydroxybenzylidene)benzohydrazide.		0.04

19	(E)-4-(((1H-benzo[d]imidazol-2-yl)thio)methyl)-N'-(4-nitrobenzylidene)benzohydrazide .		-1.17
----	--	---	-------

III.2.1.2. Etude des propriétés physicochimiques des dérivés de Benzimidazole :

Dans ce travail, nous avons étudié sept propriétés physicochimiques de dix-neuf des dérivés de benzimidazole (tableau. III.4). Toutes les propriétés physicochimiques des dix-neuf dérivés sélectionnés ont été optimisées par la méthode de mécanique moléculaire (champ de force MM+) puis calculées par le module « propriété QSAR » en utilisant le logiciel HyperChem (8.03) pour calculer les paramètres suivants: **la polarisabilité (Pol), le coefficient de partage octanol/eau (log P), l'énergie d'hydratation (HE), le volume molaire (MV), la surface moléculaire (SAG) et le masse moléculaire (MW)**. Les résultats de calculs des paramètres physicochimiques de la série sélectionnées sont représentés dans le tableau suivant :

Tableau III.5 : Paramètres physicochimiques des dérivés de Benzimidazole.

Composé	Masse moléculaire (uma)	Surface moléculaire (Å ²)	Volume moléculaire (Å ³)	Polarisabilité (Å ³)	Réfractivité molaire (Å ³)	Energie d'hydratation (kcal/mol)	Coefficient de partition (log P)
1	431.47	700.24	1181.79	45.82	131.17	-14.86	-3.29
2	420.92	710.89	1173.51	45.90	130.67	-12.62	1.16
3	431.47	706.39	1176.66	45.82	131.17	-16.05	-3.29
4	455.36	733.67	1210.68	47.83	135.39	-11.71	0.94

5	495.39	756.32	1261.36	49.07	139.86	-11.99	0.44
6	423.50	721.88	1210.53	47.09	133.94	-18.60	-0.63
7	492.59	814.73	1407.54	56.11	161.08	-13.32	1.41
8	445.50	732.20	1226.17	47.65	135.65	-15.10	-2.33
9	455.36	736.57	1217.16	47.83	135.39	-12.02	0.94
10	416.50	724.85	1202.86	46.45	132.04	-14.34	1.32
11	486.59	802.22	1366.54	56.34	162.35	-12.25	1.54
12	506.62	871.87	1472.20	57.94	165.56	-13.28	2.37
13	429.54	761.00	1272.69	49.00	139.58	-11.63	0.44
14	433.50	726.85	1201.65	47.18	133.13	-17.39	-0.25
15	432.50	731.04	1220.09	47.09	133.664	-21.29	0.29
16	402.47	701.91	1147.98	44.61	127.56	-19.76	0.36
17	471.36	742.37	1224.19	48.47	136.99	-16.74	-0.08
18	418.47	717.24	1179.11	45.25	129.17	-25.06	-0.66

19	431.47	731.35	1196.21	45.82	131.17	-17.69	-3.29
----	--------	--------	---------	-------	--------	--------	-------

III.2.2. Etude quantitative des relations structure-activité QSAR:

III.2.2.1 Développement des modèles QSAR :

Dans la première étape de notre étude, les différents des dérivés de benzimidazole ont été évalués pour leur activité de l'inhibition de l'enzymes de l'uréase. L'activité biologique a été introduite dans cette étude et les résultats sont illustrés dans le *Tableau III.5*

Dans cette étude nous avons essayé de développer le meilleur modèle QSAR pour expliquer les corrélations entre les paramètres physico-chimiques et des valeurs PIC50 de l'activité biologique de dérivés de benzimidazole, une série de 19 dérivés de cette dernière molécule ont été utilisés pour la production du modèle de régression multilinéaire. Différents descripteurs physico-chimiques ont été utilisés comme variables indépendantes et ont été corrélées avec l'activité biologique.

Le développement d'un modèle QSAR exige un ensemble de diverses données, pour cet effet, un nombre considérable de descripteurs doivent être considérés dans l'étude QSAR.

Les descripteurs sont des valeurs numériques qui codent les différentes caractéristiques structurales des molécules. La sélection d'un ensemble de descripteurs appropriés à partir d'un grand nombre de descripteurs utilisés, nécessite un procédé qui est capable de discriminer entre les paramètres. La matrice de corrélation de Pearson a été effectuée sur tous les descripteurs en utilisant le logiciel SPSS. L'analyse de la matrice a révélé sept descripteurs pour le développement du modèle QSAR. Les valeurs des descripteurs sélectionnés pour le modèle QSAR sont présentées dans le *tableau III.5*

L'analyse par la méthode de régression linéaire multiple a été réalisée au moyen de logiciel SPSS 21.0 pour Windows [50].

Parmi les différentes équations QSAR, les meilleurs modèles QSAR ont été sélectionnés sur la base de divers paramètres statistiques tels que:

- coefficient de corrélation R qui mesure le degré d'association de ligne entre deux Variables. Il varie en valeur de 0 à 1.
- Le carré de Coefficient de corrélation ($R^2 > 0.6$) qui est la mesure relative de la qualité d'ajustement.
- L'erreur type d'estimation représentant la mesure absolue de la qualité d'ajustement.

- La valeur de Fischer (F) (F le rapport de Fisher), reflète le rapport de la variance expliquée par le modèle et la variance due à l'erreur dans la régression. Les valeurs élevées du test F indiquent que le modèle est statistiquement significatif. [51]

La corrélation entre les activités biologiques et les descripteurs exprimés par les relations suivantes :

Modèle

$$\text{Log}(1/IC50) = 1.608 + 0.344 \text{POL} - 0.143 \text{MR} - 0.042 \text{HE} + 0.092 \text{LogP}$$

$$N=19 ; R=0.85 ; R^2=0.72 ; SE=0.239 ; F=6.68 ; Q=3.4$$

Où :

n : indique le nombre de composés.

R : coefficient de corrélation.

SE : erreur standard de l'estimation.

F : statistique Fischer.

Q : la qualité de l'ajustement ou bien l'adaptation.

III.2.2.2 Interprétation :

Les valeurs de la fraction de la variance peuvent varier entre 0 et 1. Le modèle QSAR doit considérer un $R^2 > 0.6$ pour qu'il soit valide [52]. la valeur $R=0.85 ; R^2=0.72$ nous permis d'indiquer fermement la corrélation entre les différents descripteurs utilisés et l'activité biologique dans (PIC50).

La valeur F est jugée la signification statistique au niveau de 95%, pour toutes les valeurs de F calculées est supérieures par rapport aux valeurs lus dans la table du Fischer

$$F_{\text{calculé}} = 6.60 > F_{\text{critique}} = 3.29$$

La valeur positive de facteur de qualité (Q) de ce modèle QSAR et suggère son haut pouvoir prédictif. [53]

Dans les équations de modèle, de coefficient négatif de la réfractivité molaire provoque une diminution de l'activité biologique, c'est-à-dire que notre noyau ne doit pas posséder des substituent avec l'une ou l'autre électron π ou paires électroniques libres.

le coefficient négatif de l'énergie d'hydratation et positif de Log P explique que toute augmentation de la lipophilie des molécules provoque une augmentation de l'activité biologique, ce qui correspond à l'hydrophobicité de la molécule. On peut observer que l'augmentation de coefficient positive de la polarisabilité provoque à une augmentation de l'activité biologique.

Tableau .III.6: Matrice de corrélation des descripteurs moléculaires appropriés impliqués dans le modèle.

	Pic50	POL	MR	HE	LogP
Pic50	1,000				
POL	-0,623	1,000			
MR	-0.620	0.998	1.000		
HE	-0.482	0.463	0.453	1,000	
logP	-0.055	0.564	0.540	0.345	1.000

La matrices de corrélation entre les descripteurs obtenus par l'analyse MLR et l'activité biologique est reportée dans le tableau III.6 .Les descripteurs obtenus après sont corrélés entre eux et avec l'activité biologique. Le tableau III.6 montre que logP et la plus importants dans la corrélation entre les descripteurs sélectionnés et et l'activité biologique des dérivés de benzimidazole.

III.2.2.3. Validation de modèle QSAR :

Afin de tester la validité de pouvoir prédictif des modèles QSAR sélectionnés (eq $\log(1/IC_{50})$), la technique de validation croisée *LOO* (*leave-one-out*) a été utilisée.

Le modèle développés a été validés par le calcul des paramètres statistiques suivants : la somme des carrés résiduels (PRESS), la somme des carrés totaux (SSY), le rapport de la somme de carrés résiduels sur la somme des carrés totaux (PRESS / SSY), qualité d'ajustement R^2_{adj} , coefficient de corrélation de

validation croisée R^2_{cv} , la validation standard des erreurs de prédiction (SPRESS) et l'erreur de prédiction (PE) (Tableau III.7).

Tableau III.7 : Paramètres de validation croisée.

Modèle	PRESS	SSY	PRESS/SSY	SPRESS	R^2_{cv}	R^2_{adj}	6PE
01	0.723	2.670	0.270	0.195	0.729	0.667	0.251

La somme résiduelle prédictive des carrés (PRESS, *Predictive Residual Sum of Squares*) est une mesure des capacités prédictives d'un modèle. La petite valeur de PRESS signifie la meilleure prévisibilité du modèle [52]. En outre, pour un modèle raisonnable de QSAR, le rapport PRESS/SSY doit être inférieur à 0,4 [53]. Les résultats présentés dans le tableau.III.7 indiquent que ce rapport est de 0.270.

Les valeurs élevées du R^2_{cv} et R^2_{adj} sont des critères essentiels pour une meilleure qualification des modèles QSAR [52]. Les résultats obtenus de R^2_{cv} , R^2_{adj} pour le modèle QSAR ont été de 0.729 et 0.667 respectivement.

On peut également utiliser le paramètre SPRESS qui rend compte des variations d'erreurs des prédictions. Le modèle QSAR développé présente une faible valeur de SPRESS 0.195 ce qui indique que le modèle présente des petites valeurs résiduelles entre les activités biologiques observées et prédites.

L'erreur prédictive du coefficient de corrélation (PE) est un autre paramètre utilisé pour évaluer la puissance prédictive des modèles proposés [54]. Le calcul de la valeur PE de modèle proposé est présent dans le (tableau III.7). Pour ce modèle, la condition $R > 6 PE$ est satisfaite et on peut donc dire qu'ils ont une bonne puissance prédictive.

Le calcul des valeurs prédites (PIC50) préd et résiduelles (PIC50) résiduel de l'activité biologique des dérivés de Benzimidazole est un autre moyen pour estimer le pouvoir prédictif de modèle développé (le Tableau III.7).

La figure.III.5. présente la corrélation entre les valeurs prédites et expérimentales pour l'activité biologique des dérivés de benzimidazole. Du point de vue des performances statistiques, ce modèle présente un coefficient de corrélation R^2 de valeur significatif. Les valeurs de R^2 est égale à 0,729. Il indique que ce modèle peut être appliqué avec succès pour prédire l'activité spécifique de l'inhibition de l'enzyme de l'uréase pour les dérivés de benzimidazole étudiés.

Tableau III.8 : Valeurs des activités prévues et résiduelles de l'ensemble de dérives de benzimidazole.

Composé	PIC50	Valeur Prédite	Résiduel
1	-0.66	-1.0325	0.37252
2	-0.93	-0.5764	-0.3562
3	-1.18	-0.9861	-0.19391
4	-0.50	-0.7755	0.27548
5	-1.11	-0.9549	-0.15515
6	-1.14	-0.6513	0.51127
7	-1.26	-1.4072	0.14719
8	-1.19	-1.0398	-0.15016
9	-0.70	-0.7637	0.6374
10	-0.07	-0.5302	0.46024
11	-1.54	-1.4706	-0.06944
12	-1.49	-1.4274	-0.06262
13	-1.13	-0.9607	-0.16928
14	-0.27	-0.6297	-0.35967
15	-0.85	-0.4289	-0.42111
16	-0.81	-0.3021	-0.50794
17	-0.91	-0.7475	-0.16248
18	0.04	-0.2635	0.30350
19	-1.17	-0.9221	-0.24791

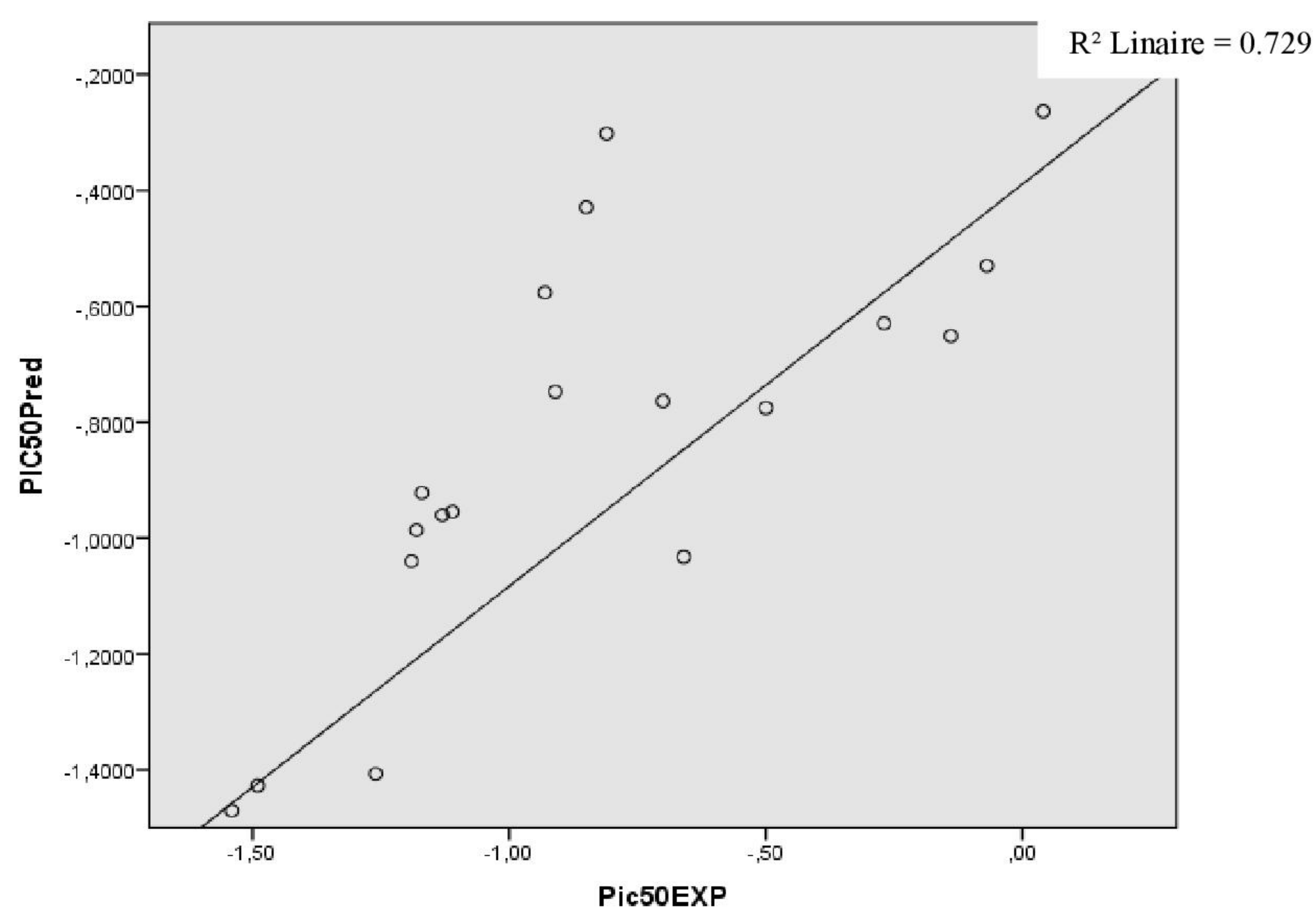


Figure.III.5 : Corrélation entre l'activité biologique expérimentale et prédite pour le modèle (SPSS 21.0).

Pour rechercher la présence d'une erreur systématique dans l'élaboration des modèles QSAR, les valeurs résiduelles de l'activité biologique (PIC50) ont été tracées en fonction des valeurs expérimentales, comme montre la figure. **III.6.**

La répartition des résidus dans les deux côtés de l'axe des abscisses c'est-à-dire dans les deux coté de zéro indique l'absence de l'erreur systémique [54]. Il indique que ce modèle peut être appliqué avec succès pour prédire l'activité biologique de l'activité inhibitrice de l'enzyme de l'uréase pour l'ensemble des dérivés de Benzimidazole utilisées dans le développement de modèle QSAR.

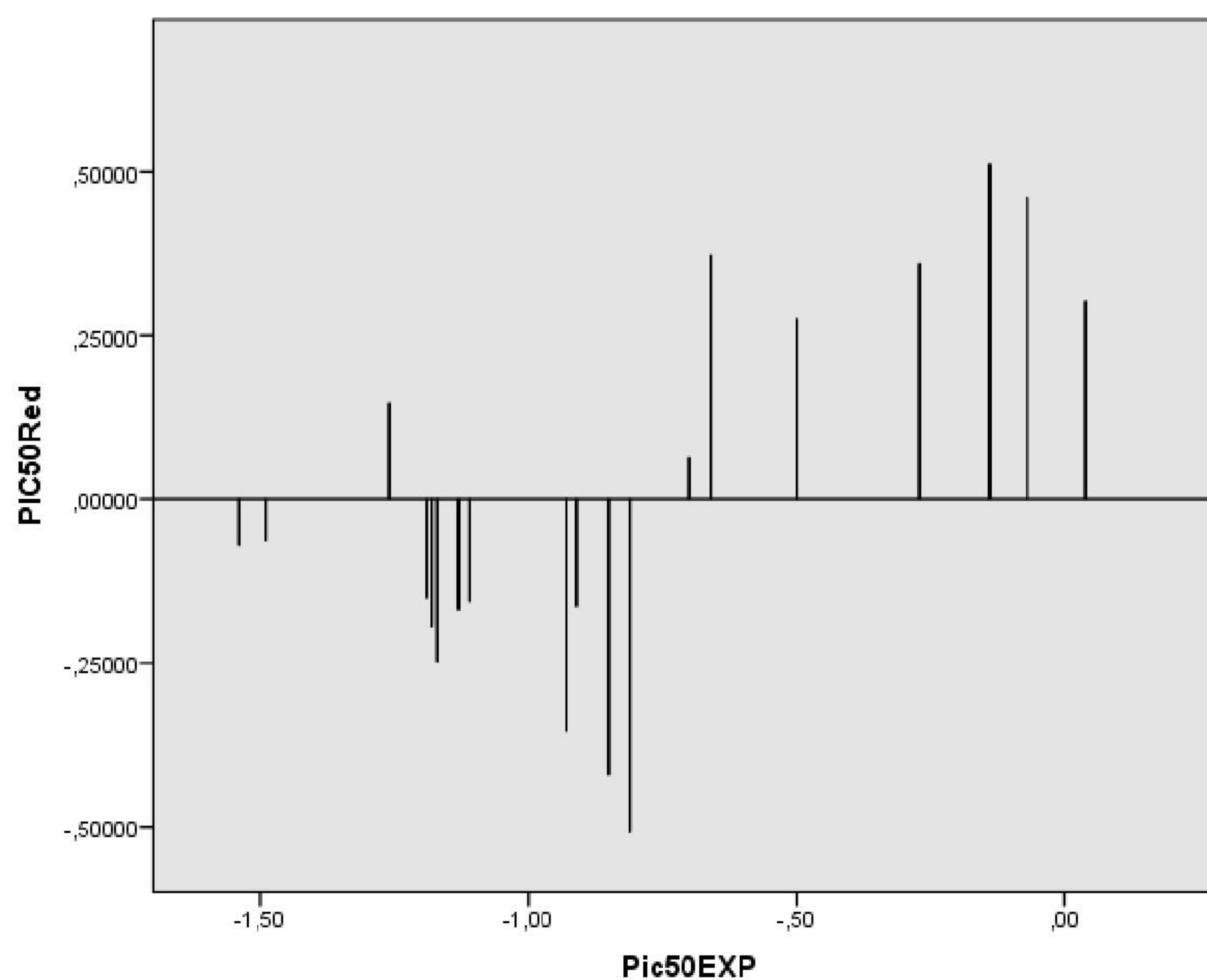


Figure IV.6 : *Corrélation entre les valeurs résiduelles et les valeurs expérimentales.*

(SPSS21.0)

III.2.3. Conclusion :

La présente étude de QSAR a permis de déterminer la relation quantitative entre de la structure moléculaire des composés avec leurs activités a été réalisée.

La modélisation moléculaire et l'analyse QSAR ont été effectuées pour déterminer quantitativement l'effet de la structure moléculaire des composés étudiés sur leur activité biologique. à partir de descripteurs moléculaires appartenant à la série dérivés de benzimidazole. Notre modèle de QSAR développé est basé sur les descripteurs suivants: *Pol,MR,HE,LogP*.

La validité de modèle obtenus ont été établie par la détermination des paramètres statistiques appropriés. Le modèle mis en place a été utilisé pour prédire l'activité biologique des dérivés de benzimidazole étudiés. Les valeurs prédites sont plus proches que les valeurs expérimentales pour l'activité biologique de l'activité inhibitrice de l'enzyme de l'uréase .

Les faibles valeurs résiduelles de l'activité biologique et les grandes valeurs du coefficient de validation croisé (R^2_{CV}) obtenus suggèrent une bonne capacité prédictive de modèle QSAR développé. Il indique que ce modèle peut être appliqué avec succès pour prédire l'activité de l'inhibition de l'enzyme de l'uréase de ces classes de molécules.

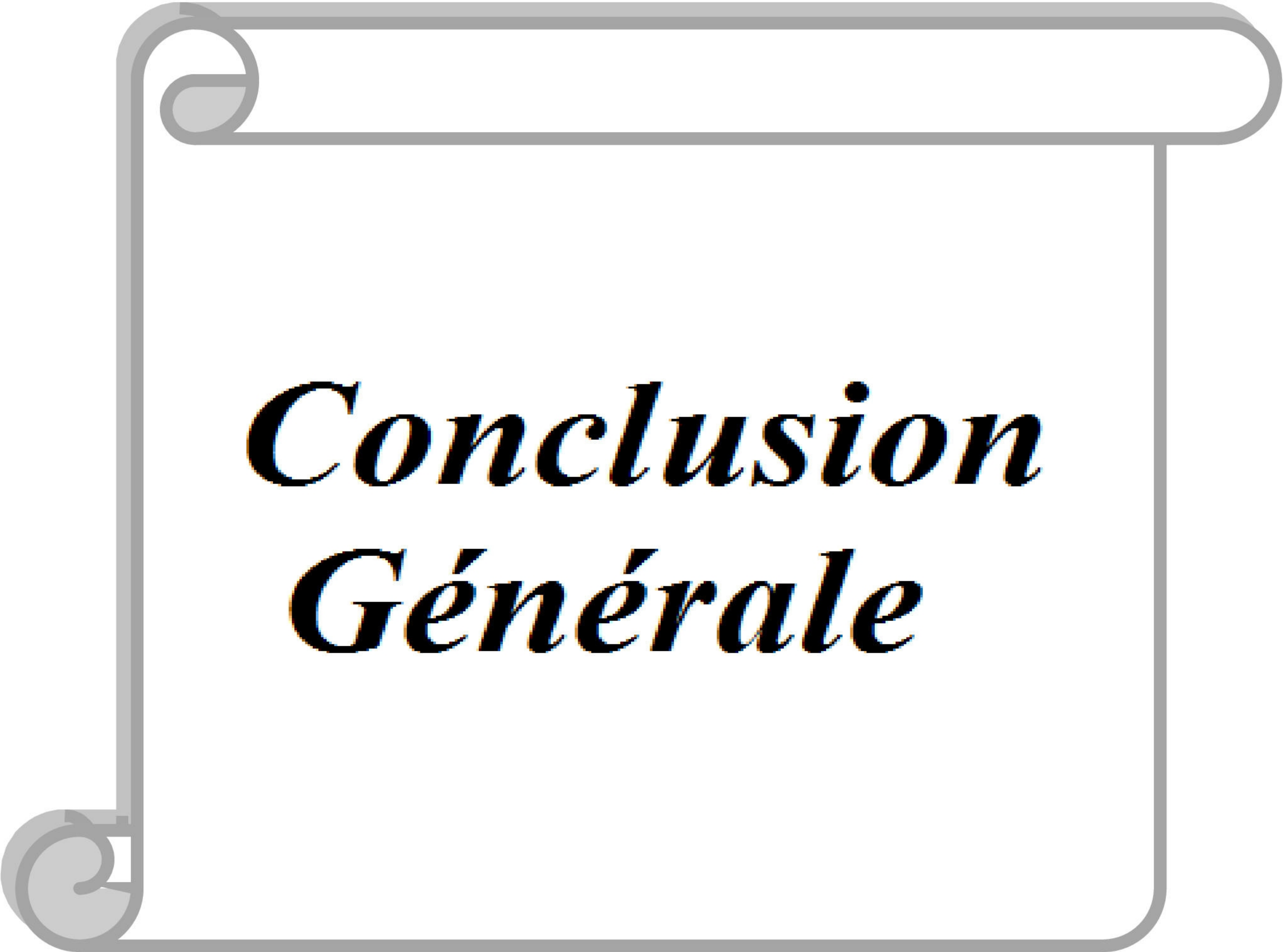
Références bibliographiques :

- [1] : S. Belaidi, M. Mellaoui, *Organic Chemistry International*, 7.(2011)
- [2] : S. Belaidi, Z. Almi, D. Bouzidi, *Journal of Computational and Theoretical Nanoscience*, 11, 2481-2488.(2014)
- [3] : C.A. Lipinski, F. Lombardo, B.W. Dominy, P.J. Feeney, *Advanced Drug Delivery* 11, 2481-2488.(2014)
- [4] : R.T. Borchardt, E.H. Kerns, C.A. Lipinski, D.R. Thakker, B. Wang, *Pharmaceutical Profiling in Drug Discovery for Lead Selection*, (Eds.), AAPS Press, USA,(2004)
- [5] : V. N. Viswanadhan, M. R. Reddy, R. J. Bacquet et M. D. Erion , *J. Comp. Chem*, 14:1019-1026.(1993)
- [6] : V. N. Viswanadhan, A. K. Ghose et J. N. Weinstein, *biochimica et biophysica Acta (BBA)-Protein Structure and Molecular Enzymology*, 1039: 356-366.(1990)
- [7] : A.F.A Cros, *Action de l'alcool amylique sur l'organismell*, thèse de doctorat, faculté de médecine, université Strasbourg, Strasbourg .(1863)
- [8] : A.C. Crum-Brown and T.R. Fraser, *On the Connection Between Chemical Constitution and Physiological Action, Part I: On the Physiological Action of the Salts of the Ammonium Bases, Derived from Strychnia, Brucia, Thebia, Codeia, Morphia, Nicotia*", *Earth and Environmental Science Transactions of the Royal Society of Edinburgh*, 25, 151–203; (1868)," *On the Connection between Chemical Constitution and Physiological Action. Part II: On the Physiological Action of the Ammonium Bases derived from Atropia and Conia*", *Earth and Environmental Science Transactions of the Royal Society of Edinburgh*, 25,693–739.(1869)
- [9] : M.C. Richet, " *Noté sur le rapport entre la toxicité et les propriétés physiques des corps*", " *Comptes rendus des séances de la Société de biologie et de ses filiales*", Paris, 45, 7756. (1893)
- [10] : H. Meyer, *Zur Theorie der Alkoholnarkose. Erste Mittheilung. Welche Eigenschaft Der Anäs the ticabedingtihrenar kotische Wirkungl*, *Archiv fürexperimentelle Pathologie and Pharmakologie*, 42, 109–118.(1899)
- [11] : a - R.L. Lipnick, "Charles Ernest Overton: narcosis studies and a contribution to general pharmacology", *Trends in Pharmacological Sciences*, 7, 161–164.(1986) b- R.L. Lipnick, "Hans Horst Meyer and the lipid theory of narcosis", *Trends in Pharmacological Sciences*, 10(7), 265–269.(1989)

- [12] : H. Fühner and E. Neubauer, "Ämolyse durch Substanzen homologen Reihen", Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie, 56, 333–345.(1907)
- [13] : O.R. Hansen, "Hammett Series with Biological Activity", Acta Chemica Scandinavica, 16, 1593–1600. (1962)
- [14] : C. Hansch and T. Fujita, "p- σ - π Analysis. A Method for the Correlation of Biological Activity and Chemical Structure", Journal of the American Chemical Society, 86(8), 1616–1626.(1964)
- [15] : S.M. Free and J.W. Wilson, "A Mathematical Contribution to Structure-Activity Studies", Journal of Medicinal Chemistry, 7(4), 395–399.(1964)
- [16] : C. Hansch and E.J. Lien, —Structure-activity relationships in antifungal agents. Aurveyll, Journal of Medicinal Chemistry, 14(8), 653–670. (1971)
- [17] : S.Y. Tham and S. Agatonovic-Kustrin, —Application of the artificial neural network in quantitative structure-gradient elution retention relationship of phenylthiocarbamyl amino acids derivativesll, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 28(3), 581-590.(2002)
- [18] : Hansen OC. Quantitative structure-activity relationships (QSAR) and pesticides:Ministry of the Environment, Environmental Protection Agency.(2004)
- [19] : AC. Brown, TR. Fraser. V.—On the connection between chemical constitution and physiological action. Part. I.—On the physiological action of the salts of the ammonium bases, derived from strychnia, brucia, thebaia, codeia, morphia, and nicotia. Earth and Environmental Science Transactions of The Royal Society of Edinburgh. 25(1):151-203. (1868)
- [20] : Y.Saihi , Etude de la relation quantitative structure-activité inhibitrice des enzymes hydrolytiques: cas des alpha-glucosidases,thèse doctorant ,université badjimokhtar – Annaba .(2015)
- [21] : M. Zhao, Z. Li, L. Peng, Y. R. Tang, C. Wang, Z. Zhang, S. Peng, Bioorg. Med. Chem. 15, 2815–2826.(2007)
- [22] : J. Leszczynski, Challenges and advances in computational chemistry and physics, Université Jackson state, U.S.A.(2010)
- [23] : N. Melkemi, Thèse de doctorat, Université de Biskra .(2013)
- [24] : O.Afoufou, Etude quantitative des relations Structure-activité dans les 4- aniloquinozalines , agents anticancéreux , mémoire de master université Biskra.(2013)

- [25] : M.Lacroix , “optimisation d’une méthode de dosage de neurotransmetteurs par le couplage LC/FLUO/MS , études théorique par spectrométrie de masse haute résolution, modélisation moléculaire et étude quantitative de relation structure-temps de rétention (3D-QSAR)B , thèse de doctorant .(2007)
- [26] : R. Mannhold, P. Krogsgaard-Larsen, H.Timmerman. QSAR: Hansch analysis and related approaches: John Wiley & Sons.(2008)
- [27] : Z. Zhou ,RG. Parr. Activation hardness: new index for describing the orientation of electrophilic aromatic substitution.Journal of the American Chemical Society.112(15) :5720-4.(1990)
- [28] : Wiener, H. Structural determination of paraffin boiling points. Journal of Chemical Information and Computer Sciences, 69, 17-20.(1947)
- [29] : Randić, M. On characterization of molecular branching. Journal of the American Chemical Society, 97, 6609-6614. (1975)
- [30] : Balaban, A.T. Highly discriminating distance-based topological index. Chemical PhysicsLetters, 89, 399-404 .(1982)
- [31] : A. Fortuné, Thèse de doctorat, Université Joseph Fourier – Grenoble I.(2006)
- [32] : Y. Dodge, Statistique Dictionnaire encyclopédique, Springer-Verlag, Paris.(2007)
- [33] : I. Charif, Thèse de doctorat, Université de Tlemcen .(2012)
- [34] : A. Kerassa, Thèse de doctorat, Université de Biskra.(2015)
- [35] : R.P. Verma, C. Hansch , European journal of medicinal chemistry, 45,1470-1477.(2010)
- [36] : A. Thakur, M. Thakur, Total QSAR study on Phenyl Acridine Derivatives in Reference to DNA Binding Affinity, 3rd International conference on Medical, Biological and Pharmaceutical Sciences .(2013)
- [37] : Kubinyi, Hugo, GerdFolkers, and C. Yvonne. Martin, eds. 3D QSAR in Drug Design:Volume 2: Ligand-Protein Interactions and Molecular Similarity. Vol. 2. Springer Science & Business Media.(1998)
- [38] : HyperChem help.
- [39] : Y. Cohen, “Pharmacologie moléculaire”, Masson, Paris ,(1978)
- [40] : Y. Madhu ,Bioinformation. 7, 388-392.(2011)
- [41] : H. Edward Kerns and Li Di., Elsevier Science.1-552.(2008)
- [42] : M. Autin Ludovic, Thèse de Doctorat, Paris 5.(2005)

- [43] : http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/2009_Strasbourg_Pigault_ForcesIntermoleculaires/co/12_Contentu_FI.html
- [44] : G. Pèpe, G. Guiliani, S. Loustalet, P. Halfon, European journal of medicinal chemistry, 37, 865.(2002)
- [45] : Influence of physicochemical properties of a drug on its pharmacokinetics. (n.d.). Quizlet. <https://quizlet.com/51635426/influence-of-physicochemical-properties-of-adrug-onitspharmacokinetics-flash-cards/>
- [46] : D.Harkati , Etude de la structure et des propriétés physico-chimiques associées , de quelques molécules bioactives à intérêt pharmaceutique , Thèse de doctorat , universitéBiskra. (2015)
- [47] : M. Fattouche , étude par des méthodes QSAR de plusieurs séries de molécules hétérocycliques à intérêt pharmaceutique , mémoire de master , université Biskra .(2015)
- [48] : N. Melkmi , and S.Belaidi , Strucutre –proprety Relationships and QSAR Modeling of Detoxicationproprties of some 1,2-Dithiole -3-thione Drevatives , international journal chimicalresearch , vol.14 , 134-139 .(2012)
- [49] : K. Zamana, R. Fazal , M. Tahab, H. Ullaha, A. Wadoodc , M. Nawaza, F. Khana ,Z.Wahabd, S. A. A. Shahe, Ashfaq Ur Rehmanc,(Abdel-Nasser Kawdeg, M Gollapallih.Journal bioorganic chemistry, 89(103024), 4-5.(2019)
- [50] : SPSS software packages , SPSS Inc., 444 North Michigan Avenue, Suite 3000, Chicago, Illinois, 60611, USA.
- [51] : K.J. Sanmati, J. Rahul, S. Lokesh, K. Y. Arvind, J. Chem. Pharm. Res. 4: 3215- 3223.(2012)
- [52] : S.O. Podunavac-Kuzmanović, D.D. Cvetković, D.J. Barna , Int. J. Mol. Sci., 10, 1670. (2009)
- [53] : Ajeet, K. Bijander, International Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences,4 suppl, 445 .(2012)
- [54] : M. Jalali-Heravi and A. Kyani, J. Chem. Inf. Comput. Sci., 44 : 1328-1335.(2004)



***Conclusion
Générale***

Conclusion générale :

Dans ce travail, nous avons appliqué les méthodes de la chimie informatique sur d'une série de benzimidazole.

Ce travail est une étude propriétés de la relation structure-activité d'une série de benzimidazole bioactives que basé sur la méthode QSAR, consiste à trouver une corrélation entre une activité biologique mesurée pour un panel des composés et certains descripteurs moléculaires.

L'étude quantitative de la relation structure-propriétés (QSAR) a été effectuée sur une série de dérivés de benzimidazole. Un modèles QSAR a été établi en utilisant la méthode de régression multilinéaire (MLR). Le modèle QSAR obtenu « $\text{Log}(1/IC50) = 1.608 + 0.34 \text{POL} - 0.143 \text{MR} - 0.042 \text{HE} + 0.092 \text{LogP}$ » peut être utilisé pour prédire l'activité spécifique de inhibitrice de l'uréase des dérivés benzimidazoles, ce modèle indique que ces descripteurs ont des relations significatives avec la bioactivité observée.

Le pouvoir prédictif des modèles obtenus a été confirmé par la méthode de validation croisée LOO. Une forte corrélation a été observée entre les valeurs expérimentales et prédites des activités biologiques, ce qui indique la validité et la qualité des modèles QSAR obtenus.

Résumé

Dans le cadre de travaux de recherche, le présent travail comporte une étude fondamentale et originale sur les dérivés de benzimidazoles pour prédire la réactivité chimique et l'activité biologique des composés étudiés.

Une étude quantitative de la relation structure-activité « QSAR » a été effectuée sur dix-neuf molécules de dérivés de benzimidazole par la méthode de régression linéaire multiple (RML) qui a été utilisée pour quantifier les relations entre les descripteurs moléculaires et l'activité biologique. Le pouvoir prédictif des modèles obtenus ont été confirmé par la méthode de validation croisée LOO. Une forte corrélation a été observée entre les valeurs expérimentales et prédites des activités biologiques, ce qui indique la validité et la qualité des modèles QSAR obtenus.

Mots-clés : Benzimidazole, QSAR, RML, LOO.

Abstract

As part of research work, this work includes a fundamental and original study on benzimidazole derivatives to predict the chemical reactivity and biological activity of the compounds studied.

A quantitative study of the structure-activity relationship "QSAR" was carried out on nineteen molecules of benzimidazole derivatives by the method of multiple linear regression (MLR) which was used to quantify the relationships between the molecular descriptors and biological activity. The predictive power of the obtained models was confirmed by the LOO cross validation method. A strong correlation was observed between the experimental and predicted values of biological activities, indicating the validity and quality of the QSAR models obtained.

KEYWORDS: Benzimidazole, QSAR, RML, LOO.

المخلص

يحتوي هذا العمل على دراسة الاساسية و الاصلية عن مشتقات البنزيميدازول للتنبؤ بالتفاعل الكيميائي والنشاط البيولوجي للمركبات المدروسة. تم اجراء دراسة كمية لعلاقة التركيب بالنشاط QSAR على تسعة عشر جزيء من مشتقات البنزيميدازول بطريقة الانحدار الخطي المتعدد (RML) التي استخدمت لتحديد العلاقات بين الواصفات الجزيئية والنشاط البيولوجي.

تم تاكيد القدرة تنبؤ بالنموذج الذي تم الحصول عليه بواسطة طريقة التحقق من صحة LOO ولوحظ وجود علاقة ارتباط قوية بين القيم التجريبية والمتوقعة للأنشطة البيولوجية, مما يشير الى صحة وجودة نماذج QSAR التي تم الحصول عليها .

الكلمات المفتاحية : البنزيميدازول , QSAR , RML , LOO .

Annexe : Tableau de Fisher –Snedecor

v_2/v_1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	12	15	20	24	30	40	60	120	∞
1	161.44	199.50	215.70	224.58	230.16	233.98	236.76	238.88	240.54	241.88	243.00	243.94	244.68	245.25	245.69	246.04	246.31	246.49	246.58
2	18.517	19.000	19.164	19.246	19.296	19.328	19.353	19.371	19.384	19.395	19.417	19.430	19.445	19.454	19.467	19.470	19.478	19.487	19.495
3	10.128	9.5521	9.2766	9.1172	9.0135	8.9406	8.8867	8.8452	8.8123	8.7855	8.7446	8.7029	8.6602	8.6385	8.6166	8.5944	8.5720	8.5494	8.5264
4	7.7086	6.9443	6.5914	6.3882	6.2561	6.1631	6.0942	6.0410	5.9988	5.9644	5.9117	5.8578	5.8025	5.7744	5.7459	5.7170	5.6877	5.6581	5.6281
5	6.6079	5.7861	5.4095	5.1922	5.0500	4.9503	4.8759	4.8183	4.7725	4.7351	4.6777	4.6188	4.5581	4.5272	4.4957	4.4638	4.4314	4.3985	4.3650
6	5.9104	5.1433	4.7571	4.5337	4.3874	4.2839	4.2067	4.1468	4.0990	4.0600	3.9999	3.9381	3.8742	3.8415	3.8082	3.7743	3.7398	3.7047	3.6689
7	5.3914	4.7374	4.3408	4.1203	3.9715	3.8660	3.7870	3.7257	3.6767	3.6365	3.5747	3.5107	3.4448	3.4105	3.3758	3.3404	3.3045	3.2674	3.2298
8	5.0177	4.4590	4.0602	3.8379	3.6875	3.5806	3.5005	3.4381	3.3881	3.3472	3.2839	3.2184	3.1508	3.1152	3.0794	3.0428	3.0059	2.9689	2.9276
9	4.7474	4.2885	3.8825	3.6531	3.4917	3.3838	3.2927	3.2296	3.1785	3.1373	3.0729	3.0061	2.9385	2.9025	2.8657	2.8289	2.7912	2.7535	2.7107
10	4.5446	4.1028	3.7003	3.4700	3.3058	3.2172	3.1355	3.0717	3.0204	2.9782	2.9130	2.8450	2.7740	2.7372	2.6996	2.6609	2.6211	2.5801	2.5379
11	4.3843	3.9523	3.5574	3.3267	3.2019	3.0946	3.0123	2.9480	2.8962	2.8536	2.7876	2.7186	2.6464	2.6090	2.5705	2.5309	2.4901	2.4480	2.4045
12	4.2472	3.8253	3.4303	3.2002	3.1059	2.9980	2.9134	2.8486	2.7964	2.7534	2.6866	2.6169	2.5436	2.5055	2.4663	2.4259	2.3842	2.3410	2.2962
13	4.1272	3.7056	3.3105	3.0811	2.9854	2.9153	2.8321	2.7669	2.7144	2.6710	2.6037	2.5331	2.4589	2.4202	2.3803	2.3392	2.2966	2.2524	2.2064
14	4.0201	3.7389	3.3439	3.1122	2.9582	2.8477	2.7642	2.6987	2.6458	2.6022	2.5342	2.4630	2.3879	2.3487	2.3082	2.2664	2.2229	2.1778	2.1307
15	3.9241	3.6823	3.2874	3.0556	2.9013	2.7905	2.7060	2.6408	2.5870	2.5437	2.4753	2.4034	2.3275	2.2878	2.2468	2.2043	2.1601	2.1141	2.0658
16	3.8380	3.6337	3.2389	3.0069	2.8524	2.7413	2.6572	2.5911	2.5377	2.4937	2.4247	2.3522	2.2756	2.2354	2.1938	2.1507	2.1058	2.0589	2.0096
17	3.7613	3.5915	3.1968	2.9647	2.8100	2.6987	2.6143	2.5480	2.4943	2.4499	2.3807	2.3077	2.2304	2.1908	2.1477	2.1040	2.0584	2.0107	1.9604
18	3.6939	3.5546	3.1599	2.9277	2.7729	2.6613	2.5767	2.5102	2.4563	2.4117	2.3421	2.2686	2.1906	2.1507	2.1071	2.0629	2.0166	1.9681	1.9168
19	3.6357	3.5110	3.1174	2.8851	2.7300	2.6183	2.5335	2.4668	2.4127	2.3679	2.2980	2.2241	2.1456	2.1052	2.0613	2.0164	1.9695	1.9207	1.8700
20	3.5852	3.4828	3.0904	2.8581	2.7029	2.5910	2.5061	2.4393	2.3851	2.3400	2.2700	2.1957	2.1168	2.0759	2.0316	1.9862	1.9388	1.8895	1.8388
21	3.5418	3.4608	3.0725	2.8401	2.6848	2.5727	2.4876	2.4205	2.3660	2.3210	2.2504	2.1757	2.0960	2.0540	2.0102	1.9645	1.9165	1.8667	1.8157
22	3.5039	3.4434	3.0491	2.8167	2.6613	2.5491	2.4638	2.3965	2.3419	2.2967	2.2258	2.1508	2.0707	2.0283	1.9842	1.9380	1.8894	1.8390	1.7873
23	3.4709	3.4221	3.0289	2.7955	2.6400	2.5277	2.4422	2.3748	2.3201	2.2747	2.2036	2.1282	2.0478	2.0050	1.9605	1.9139	1.8648	1.8138	1.7617
24	3.4427	3.4028	3.0098	2.7763	2.6207	2.5082	2.4226	2.3551	2.3002	2.2547	2.1834	2.1077	2.0267	1.9835	1.9379	1.8910	1.8414	1.7895	1.7369
25	3.4187	3.3852	2.9912	2.7577	2.6020	2.4894	2.4037	2.3361	2.2812	2.2356	2.1643	2.0889	2.0075	1.9638	1.9162	1.8678	1.8167	1.7644	1.7113
26	3.3982	3.3690	2.9752	2.7416	2.5858	2.4731	2.3873	2.3196	2.2646	2.2190	2.1477	2.0718	1.9900	1.9458	1.8978	1.8480	1.7964	1.7436	1.6900
27	3.3807	3.3548	2.9610	2.7273	2.5714	2.4586	2.3727	2.3049	2.2498	2.2041	2.1328	2.0565	1.9743	1.9296	1.8812	1.8310	1.7788	1.7256	1.6717
28	3.3650	3.3404	2.9467	2.7129	2.5569	2.4440	2.3581	2.2902	2.2350	2.1891	2.1177	2.0411	1.9586	1.9135	1.8647	1.8142	1.7616	1.7078	1.6534
29	3.3508	3.3277	2.9340	2.7001	2.5440	2.4310	2.3451	2.2771	2.2218	2.1758	2.1043	2.0275	1.9446	1.9000	1.8513	1.8005	1.7476	1.6934	1.6385
30	3.3379	3.3158	2.9223	2.6882	2.5320	2.4189	2.3330	2.2649	2.2096	2.1635	2.0920	2.0148	1.9317	1.8874	1.8384	1.7873	1.7341	1.6795	1.6242
40	3.0847	3.2513	2.8387	2.6060	2.4495	2.3359	2.2490	2.1802	2.1240	2.0772	2.0055	1.9245	1.8389	1.7929	1.7444	1.6918	1.6375	1.5813	1.5239
60	2.8082	3.1594	2.7581	2.5252	2.3683	2.2540	2.1665	2.0970	2.0402	1.9926	1.9204	1.8364	1.7480	1.7001	1.6491	1.5943	1.5385	1.4813	1.4233
120	2.5201	3.0718	2.6802	2.4472	2.2899	2.1750	2.0860	2.0164	1.9588	1.9105	1.8377	1.7505	1.6587	1.6064	1.5543	1.4952	1.4380	1.3819	1.3239
∞	2.3415	2.8957	2.6049	2.3719	2.2141	2.0985	2.0096	1.9394	1.8790	1.8307	1.7522	1.6664	1.5705	1.5173	1.4591	1.3940	1.3280	1.2714	1.2130