

IV-1. INTRODUCTION

L'inhibition d'un organisme par une hôte a été observée au début par les microbiologistes, et le terme antibiotique ensuite a été utilisé pour signifier "une substance chimique qui a la capacité d'inhiber la croissance et même détruire les autres micro-organismes en solutions diluées". L'agriculture antibiotique est utilisée comme additifs pour l'alimentation animale ou végétale protecteurs contre les infections bactériennes, virales et fongiques. D'autres sont utilisées comme conservateurs ou réactifs biochimiques [1].

La modélisation moléculaire implique l'utilisation des méthodes de calcul théorique (mécanique moléculaire, dynamique moléculaire, mécanique quantique, semi empirique et QSAR) permettant de déterminer la géométrie d'une molécule et évaluer les propriétés physico-chimiques associées [2].

Les études théoriques s'orientent actuellement vers la conception rationnelle “ *Rational design* ” qui signifie que la connaissance des relations entre les propriétés physico-chimiques et la structure moléculaire, permet au scientifique de mettre au point de nouvelles molécules actives, avec une assez bonne anticipation [3,4].

La comparaison de l'activité biologique de certaines molécules et de leurs structures a permis d'établir dans de nombreux cas des corrélations entre les paramètres structuraux et les propriétés d'une molécule [2,5].

De nombreuses corrélations ont été établies entre l'activité biologique d'une molécule et la surface accessible de certains de ses substituants non polaires. La surface accessible et la lipophilie de groupements non polaires sont très étroitement liées [6,7].

La représentation volumique d'une molécule : forme, volume et surface accessible au milieu (solvant, récepteur), permet une approche de la complémentarité des interactions drogues-récepteur est assurée lorsqu'il y a ajustement optimal de la surface de contact des deux partenaires [8].

Cette partie du travail se place alors dans le contexte d'une recherche fondamentale sur la relation structure-activité dans des macrodiolides antibiotiques, dans le but de

contribuer à la conception de nouveaux antibiotiques et pour lutter contre le phénomène qui a pris récemment de l'ampleur, qui est la résistance des bactéries aux antibiotiques.

IV-2. ETUDE DE L'EFFET DU SUBSTITUANT SUR LE SQUELETTE DE BASE DE LA MOLÉCULE AYANT SEULEMENT LA FONCTION ESTER α , β -INSATURÉE :

Cette étude concerne les macrocycles symétriques qui représentent le noyau de base de la plus part des macrodiolides à 16 chaînons.

Afin d'étudier le rôle qui peut jouer un nouveau substituant sur la stabilité thermodynamique et conformationnelle, on a introduit deux radicaux dans diverses positions sur le macrocycle symétrique ayant la conformation la plus privilégiée (Figure IV-1).

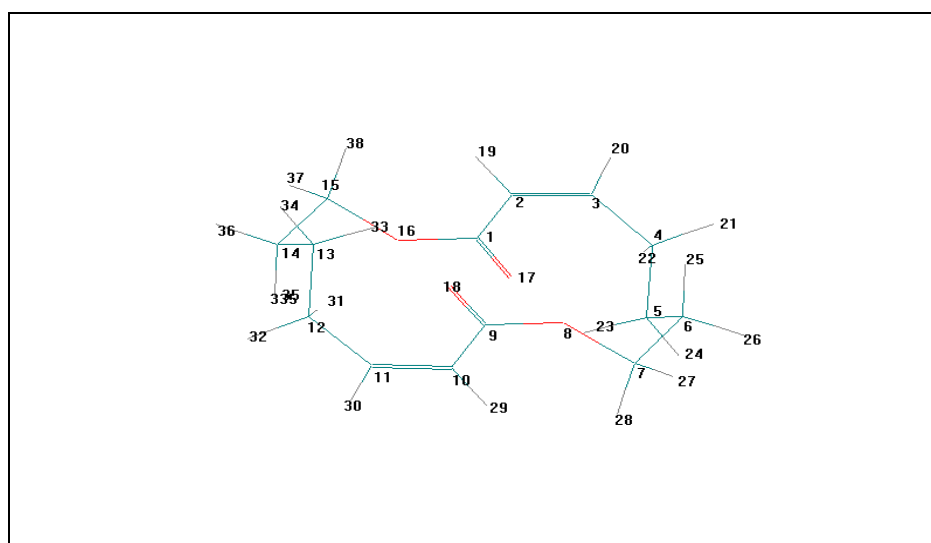


Figure IV-1 : Schéma détaillé du macrocycle.

Donc on sélectionne le type4 pour faire la substitution, en ajoutant le Brome dans la chaîne carbonée.

Dans ces macrocycles substitués, le composé (6), dibromo-7,15 macrodiolide présente le plus faible gap HOMO-LUMO (09,6230 ev), donc il est le plus actif chimiquement (Tableau IV-2).

Quand l'écart énergétique HOMO-LUMO est élevé, l'écoulement des électrons n'est pas facile, qui rend la molécule dure et moins réactive, par contre quand le gap énergétique HOMO-LUMO est faible, a pour conséquence un écoulement facile des électrons, ce qui rend la molécule molle, ceci est gouverné par le principe de HSAB (Hard Soft Acid and Base).

Tableau IV-1 : Valeurs énergétiques pour les différents conformères substitués du macrocycle symétrique T4.

COMPOSES	ΔH_f (kcal/mol)	HOMO (ev)	LUMO (ev)	ΔE (ev)	μ (debye)
1 :2,10-bromure	-135.5028	-10.6157	-0.8924	09.7233	0.005
2 :3,11-bromure	-136.7194	-10.7945	-0.7449	10.0496	0.026
3 :4,12-bromure	-142.4503	-11.0003	-1.0801	09.9202	0.016
4 :5,13-bromure	-141.7951	-10.5734	-0.4069	10.1665	0.006
5 :6,14-bromure	-143.5413	-10.8834	-0.7032	10.1802	0.008
6 :7,15-bromure	-139.4200	-10.3241	-0.7011	09.6230	02.82

Dans ce macrodiolide substitué, les charges négatives, les plus importantes se trouvent sur les deux oxygènes, mais le carbone C2 a la charge négative la plus importante (-0.214105), et l'orbital moléculaire HOMO de type π est localisé sur les deux carbones C2 et C3 (Figure IV-2); donc C2 est préféré pour subir une attaque électrophile; ceci a pour conséquence la formation des macrodiolides sulfonés, halogénés et azotés en C2.

Le carbone C9 a une charge positive la plus grande (0.423441), puis en deuxième position vient le carbone C1 avec une charge (0.411688), ces deux carbones sont privilégiés de recevoir des attaques nucléophiles (Tableaux IV-3-a et IV-3-b).

Enfin, on remarque aussi que le macrodiolide disubstitué en C7 et C15 a également la valeur maximale du moment dipolaire, ceci est en accord avec l'expérience [9].

Tableau IV-2 : Les charges nettes des différents macrocycles substitués

position	Composés					
	1	2	3	4	5	6
C-1	0.413699	0.396693	0.383179	0.388654	0.398530	0.411688
C-2	-0.241154	-0.192023	-0.164281	-0.207254	-0.218378	-0.214105
C-3	-0.028846	-0.062995	-0.095455	-0.065438	-0.053299	0.044416
C-4	-0.095995	-0.073023	-0.019442	-0.114620	-0.106463	-0.113464
C-5	-0.101689	-0.109699	-0.116535	-0.030116	-0.114328	-0.090613
C-6	-0.105560	-0.106111	-0.115093	-0.121769	-0.029446	-0.147545
C-7	0.036339	0.049932	0.051733	0.039127	0.024655	0.142638
O-8	-0.230123	-0.237025	-0.243797	-0.222809	-0.245840	-0.255859
C-9	0.413761	0.396861	-0.164336	0.388582	0.398491	0.423441
C-10	-0.241053	-0.192355	0.383180	-0.207237	-0.218364	-0.185661
C-11	-0.028895	-0.062677	-0.164336	-0.065439	-0.053303	-0.044446
C-12	-0.095976	-0.073154	-0.019288	-0.114595	-0.106414	-0.107133
C-13	-0.101665	-0.110047	-0.116379	-0.030142	-0.114308	-0.103285
C-14	-0.105526	-0.105943	-0.115242	-0.121715	-0.029607	-0.147710
C-15	-0.036216	0.049869	0.051853	0.039127	0.024657	0.165713
O-16	-0.229963	-0.236862	-0.243922	-0.222848	-0.245906	-0.258770
O-17	-0.314591	-0.323774	-0.314914	-0.331249	-0.321717	-0.300640
Br-18	0.03508	-0.006293	-0.108567	-0.115885	-0.126235	-0.125353
O-19	-0.314459	-0.323737	-0.315017	-0.331253	-0.321836	-0.370457
Br-20	0.034969	-0.006362	-0.108728	-0.115807	-0.126045	-0.197097

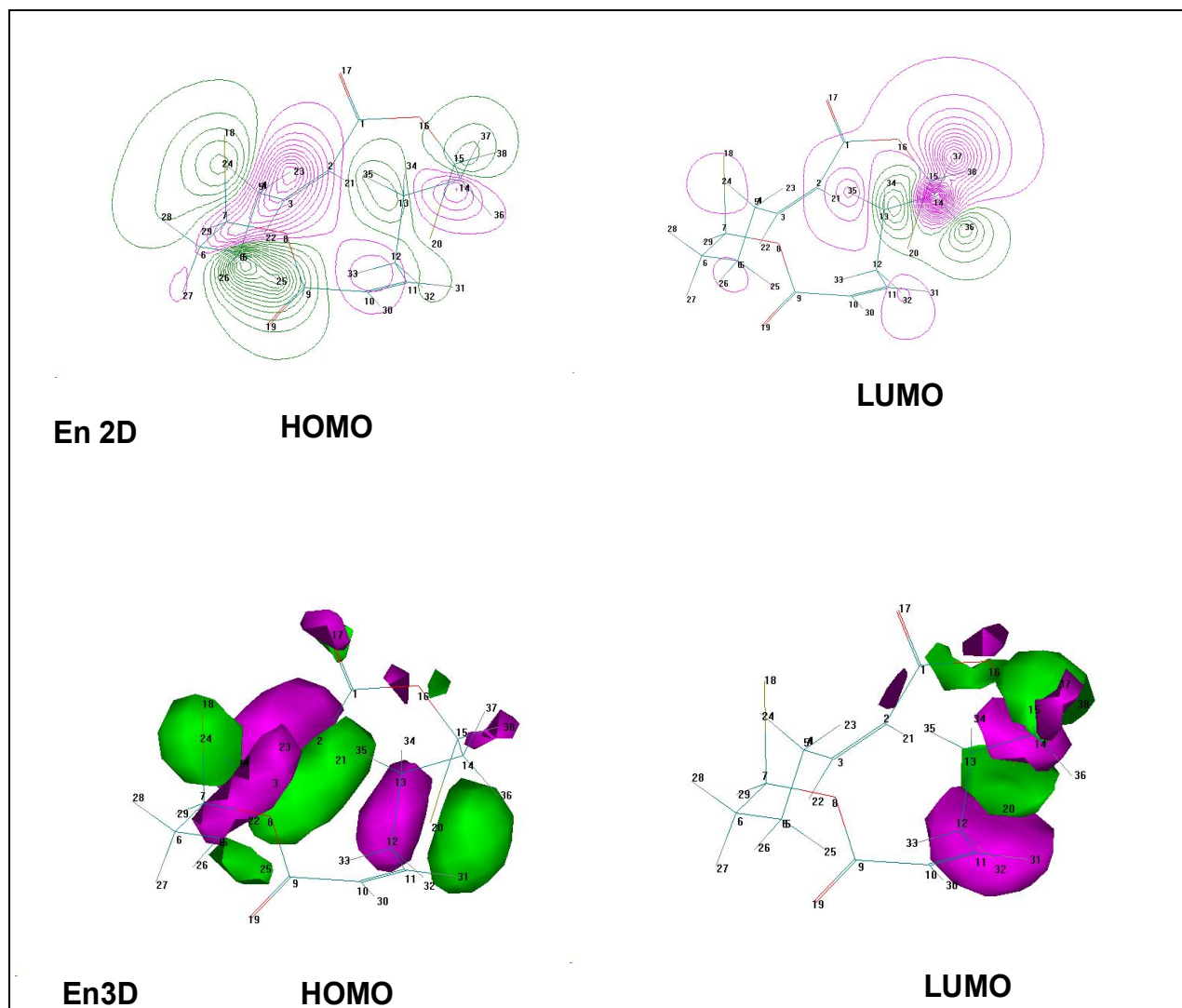
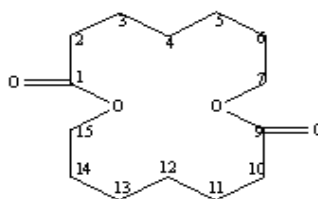


Figure IV-2 : Les orbitales moléculaires HOMO et LUMO du macrocycle substitué en C7 et C15.

IV-3. COMPARAISON STRUCTURALE DES MACRODIOLIDES ANTIBIOTIQUES A 16 CHAINONS

La différence structurale entre le noyau de base de macrodiolide et les composés : le pamamycin607, le pamamycin621, LC28, la clavosolide, le pyrenophorol, la pyrenophorine, la vermiculine, l'elaiophyline, l'elaiolide, 11,11'-di-O-methylelaiophylidene, l'efomycine est présenté comme suit : fig. IV-1

Noyau de base des macrodiolides



composés	substituants
Pamamycin 607	
Pamamycin 621	
LC 21	
Clavosolide	
Pyrenophorol	
Pyrenophorine	
vermiculine	
Elaiophyline	
Elaiolide	
11,11'-di-O-methyl-elaiophylidene	
Efomycine	

Figure IV-3 : structures chimiques des macrodiolides antibiotiques

- pour la pamamycine607 : la présence d'un groupement méthyle aux carbones C2, C6, C10,, d'un tétra hydro furane aux carbones C4,C12, et d'un groupement latéral au carbone C7 composé d'un tétra hydro furane et di méthyl amine ,et d'un groupement propyle au carbone C15 [10].

- pour la pamamycine621 : la présence d'un groupement méthyle aux carbones C2,C6,C10,C14, d'un tétra hydro furane aux carbones C4,C12, et d'un groupement latéral au carbone C7 composé d'un tétra hydro furane et di méthyl amine ,et d'un groupement propyle au carbone C15 [10].
- pour la LC28 : la présence d'un groupement méthyle aux carbones C2 ,C10, d'un groupement éthyle au carbone C7,C15, et d'un tétra hydro furane au carbone C4,C12 [11].
- pour la clavosolide : la présence d'un groupement latéral au carbone C7, C15 compose d'un tri méthyl cyclo propyle, et d'un groupement latéral au carbone C4, C12 compose d'un éther de formule $C_{13}H_{21}O_6$ [12].
- pour le pyrenophorol: la présence d'un groupement hydroxylique au carbone C4, C12, et d'un groupement méthyl au carbone C7, C15 [13].
- pour la pyrenophorine : la présence d'un groupement carboxylique au carbone C4, C12, et d'un groupement méthyl au carbone C7, C15 [14].
- pour la vermiculine : la présence d'un groupement carboxylique au carbone C4, C12, et d'un groupement latéral au carbone C7, C15 compose d'une propanone [15].
- pour l'elaiophyline : la présence d'un groupement méthyl au carbone C6, C14, et d'un groupement latéral au carbone C7, C15 compose d'un éther de formule $C_{17}H_{29}O_7$ [16].
- pour l'elaiolide : la présence d'un groupement méthyl au carbone C6, C14, et d'un groupement latéral au carbone C7, C15 compose d'un éther de formule $C_{10}H_{22}O_4$ [17].
- pour la 11,11'-di-O-méthyl-elaiophylidène : la présence d'un groupement méthyl au carbone C6, C14, et d'un groupement latérale au carbone C7, C15 compose d'un éther de formule $C_{11}H_{24}O_4$ [18].

- pour l'efomycine: la présence d'un groupement méthyl au carbone C6, C14, et d'un groupement latéral au carbone C7, C15 composé d'un di méthyl-1,3ethyl-7one-4diol-2,8nonéne-5 [19].

IV-4. MODELISATION DES CONFORMATIONS DES MACRODIOLIDES A UNE INTERFACE HYDROPHOBE / HYDROPHILE :

IV-4-1. Introduction

Dans cette partie du travail, nous nous intéressons à l'étude de la lipophilie des macrodiolides antibiotiques à une interface hydrophobe/hydrophile. La première caractéristique physico-chimique à prendre en compte dans cette étude est l'hydrophobicité qui signifie la tendance qu'à un composé à réduire son aire de contact avec une phase aqueuse.

Deux paramètres caractérisant l'hydrophobicité (lipophilie) d'un composé sont: la balance amphiphilique (hydrophile/hydrophobe) à l'interface lipide/eau d'une part le coefficient de partition (Log P) entre l'octanol et l'eau et d'autre part [20].

En effet le composé se répartie entre les deux liquides non miscibles en fonction de son affinité pour l'une et l'autre des deux phases. La détermination de Log P se fait par un calcul à l'aide des constantes hydrophobiques fragmentales.

IV-4-2. Etude des paramètres amphiphiliques

L'estimation des paramètres amphiphiles a été réalisée par la méthode QSAR en utilisant le logiciel HyperChem 7.5 [21] pour le calcul des paramètres à l'interface octanol/eau.

La polarisabilité a été calculée à l'aide d'une formule empirique par addition d'incrément atomiques suivant la méthode de Miller [22], avec une précision sur le calcul de 3%. Dans le tableau IV-4, sont rassemblés les paramètres amphiphiliques.

Tableau IV-3 : Paramètres amphiphiles pour les macrodiolides à 16 chaînons

macrodiolides	Volume Moléculaire (Å ³)	Surface Moléculaire (Å ²)	Masse Moléculaire (uma)	LogP	Énergie d'hydratation (Kcal/mol)	Polarisabilité (Å ³)
Pamamycine 607	1712.50	861.64	607.87	5.36	4.00	66.61
Pamamycine 621	1714.24	843.68	621.90	5.86	3.80	68.48
LC-28	1101.66	584.32	396.52	3.11	1.42	41.54
Clavosolide	2254.00	1140.89	857.05	1.88	-2.11	85.19
Amphidinolide-x	1304.44	708.29	448.60	4.25	1.00	48.72
Pyrenophorol	865.49	493.24	312.36	1.55	-2.84	31.70
Pyrenophorine	858.42	496.38	308.33	2.35	-3.60	30.59
Vermiculine	1070.75	608.34	392.41	2.21	-1.42	38.11
Elaiophyline	2466.14	1125.10	1026.29	7.86	-16.64	105.69
Elaiolide	1999.44	955.18	796.03	7.70	-9.39	83.86
11,11'-Di-O-Methylelaiolide	2105.17	1024.37	824.08	8.26	-9.67	87.53
Efomycine	2109.76	1142.89	728.96	8.14	-9.46	80.08

A la lumière de ces résultats, on remarque que les valeurs de la polarisabilité sont généralement proportionnelles aux valeurs des surfaces et des volumes, l'ordre décroissant de la polarisabilité pour ces macrodiolides est : l'elaiophyline, la 11,11'-di-O-methylelaiolide, la clavosolide, l'elaiolide, l'efomycine, la pamamycine621, la pamamycine607, l'amphidinolide, la LC28, la vermiculine, le pyrenophorol, la pyrenophorine, (tableau IV-4).

L'ordre de la polarisabilité est presque le même pour les volumes, mais il est un peu différent pour l'ordre des surfaces ; cela est dû essentiellement au repliement des surfaces de quelques structures par rapport à la majorité des structures étendues. Ceci s'explique aussi par la relation entre la polarisabilité et le volume, pour les molécules relativement non polaires. Ces derniers sont liés directement, car les centres de gravité des charges négatives et

positives, en absence de champ extérieur se coïncident et le moment dipolaire de la molécule est nul. La polarisabilité de la molécule ne dépend que de son volume, l'agitation thermique des molécules non polaires n'a aucune influence sur l'apparition de moments dipolaires dans ces molécules, donc la polarisabilité ne dépend pas de la température.

Par contre pour les molécules polaires, la polarisabilité de la molécule ne dépend pas uniquement du volume mais dépend aussi d'autres facteurs à savoir la température, en raison de la présence du dipôle permanent [23].

On remarque aussi que la surface et le volume de distribution de ces molécules sont nettement plus élevés que celui de molécules plus polaires comme les lipopeptides ou les β -lactames. Par exemple, Deleu et al. ont utilisé le logiciel TAMMO [24] sur les surfactines C13, C14 et C15. Ayant des noyaux semblables aux macrodiolides, ils ont trouvé que leurs surfaces varient de 129 à 157 Å² [6]. Par contre pour ces macrodiolides, nous avons trouvé que les surfaces varient de 493.94 à 1142.89 Å². Ces macrodiolides ont une grande variation de volume de distribution, en particulier la clavosolide et l'elaiophyline qui ont des volumes respectifs: 2254.00 et 2466.14 Å³ (tableau IV-4).

L'énergie d'hydratation en valeur absolue, la plus importante est celle d'elaiophyline (16.64 kcal/mol) et la plus faible est celle d'amphidinolide X (01.00kcal/mol).

L'elaiophyline possède huit sites donneurs de proton (8 sites OH 4 sur les deux groupements alkyls et 4 sur les deux sucre) et deux sites accepteurs de proton (2 C=O sur le cycle principal). Par contre amphidinolide X ne possède que trois sites accepteurs (3 C=O 2 sur le cycle principal et 1 sur le groupement alkyl) et elle ne possède pas des sites donneurs de proton

La différence essentielle entre la première molécule et la dernière molécule qui a la valeur d'énergie d'hydratation la plus faible est le manque des sites donneurs de protons. Cette propriété favorise le premier macrodiolide qui a une activité biologique très active, non seulement par la fixation sur le récepteur, mais en plus l'active, c'est-à-dire déclenche une série de réactions enzymatiques. Il s'agit donc d'un antagoniste par rapport au récepteur.

En effet dans les milieux biologiques les molécules polaires, s'entourent de molécules d'eau. Il s'établit des liaisons hydrogène entre une molécule d'eau et ces molécules. Les sites donneurs de proton interagissent avec l'atome d'oxygène de l'eau et les sites accepteurs de proton avec l'atome d'hydrogène. Les premiers correspondent au complexe avec la plus forte

liaison hydrogène. Ces molécules hydratées se déshydratent au moins partiellement avant et lors de leurs interactions. Ces interactions de faible énergie, que l'on observe notamment entre messagers et récepteurs, sont généralement réversibles [8].

Le pyrenophorol présente le coefficient de partage (Log P) le plus bas (1.55), vient ensuite la clavosolide A (1.88) ; ces molécules sont les produits les plus hydrophiles. Quand le coefficient de partage est assez bas, il a pour conséquence une meilleure tolérance gastrique. La 11,11'-di-O-methylelaiolide et l'efomycine qui ont les valeurs les plus élevées respectivement 8.26 et 8.14, qui sont des molécules toxiques pour les bactéries présentent des capacités importantes à se lier aux protéines plasmatiques.

IV-5.CONCLUSION

L'étude de l'influence de la substitution sur le macrocycle symétrique, qui représente le noyau de base de la plus part des macrodiolides antibiotiques à 16 chaînons, a permis de définir les motifs structuraux intervenant dans les propriétés antibiotiques et tensioactives des nouveaux macrodiolides. En effet dans ces macrocycles substitués, le composé (6), di-bromo-7,15 macrodiolide présente le plus faible gap HOMO-LUMO (09, 6230 ev), donc il est le plus actif chimiquement.

Dans ce macrodiolide le plus actif, les charges négatives les plus importantes se trouvent sur les deux oxygènes, mais le carbone C2 a la charge négative la plus importante (-0.214105), donc la position C2 est la plus privilégiée pour subir une attaque électrophile; ceci a pour conséquence la formation des macrodiolides sulfonés, halogénés et azotés en C2.

Le carbone C9 a une charge positive la plus grande (0.423441), puis en deuxième position vient le carbone C1 avec une charge (0.411688), ces deux carbones sont les plus privilégiés de recevoir des attaques nucléophiles.

Les valeurs de la polarisabilité sont directement proportionnelles aux valeurs des volumes de distribution. L'énergie d'hydratation en valeur absolue, la plus importante est celle de l'elaiophyline (16.64 kcal/mol).

Le pyrenophorol présente le coefficient de partage (Log P) le plus bas (1.55), vient ensuite la clavosolide A (1.88) ; ces molécules sont les produits les plus hydrophiles, il se

traduit par une meilleure tolérance gastrique. La 11,11'-di-O-méthylelaïolide et l'efomycine qui ont les valeurs les plus élevées respectivement 8.26 et 8.14, qui sont des molécules toxiques pour des bactéries ; ils présentent des capacités importantes à se lier aux protéines plasmatiques.

IV-6. RÉFÉRENCES

1. R. C. Jadulco, *thèse de doctorat*, Université de Würzburg, 2002.
2. G. Grant W. Richards, ‘‘Computational Chemistry’’, *Oxford Chemistry Primers*, Oxford, 1995.
3. R. E. Taylor, Y. Chen, and A. Beatty, *J. Am. Chem. Soc.*, 2003, 125, 26
4. P. D. Mosier and P. C. Jurs, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, 2002, 42, 1460.
5. N. H. de Leeuw D. Mkhonto, and C. R. A. Catlow, *J. Phys. Chem. B.*, 2003, 107, 1.
6. M. Deleu, *thèse de doctorat es sciences*, FUSAGx, Belgique, 2000.
7. K. B. Lipkowitz, *J. Chem. Educ.*, 1995, 72, 1070.
8. S. Belaidi, M. Omari, T. Lanez et A. Dibi, *J. Soc. Alger. Chim.*, 2004, 14, 27.
9. A. Kumar, S. Tripathi and B.P.Y Adav, *Asian J. Chem.*, 18, 2006, 2459-2462
- 10 P.lefévre,P.peirs,M.Braibant,M.Fauville-ufaux,R.Vanhoof,K.Huygen.X.M.Wang,B.Pogell
Y.Wang,P.Fischer,P.Metz,J.content,J.Antimicrobial chemotherapy,2004,54,824,827.
- 11R.Y.Jois.Annapoorna Sarak ,S.Gurusiddaih , J.Antimicrobial chemotherapy,
1986,458-464
- 12Chris Willis , Chem.comm ,2005 ,5097
- 13 P.Lerario, A. Granite, *Phytopath.Medic*, 1985, 24, 230.
- 14 G. Bates, S. Ramawani, *S. Can.J.Chem*, 1983, 61,2466.
15. K. Steliou, A.Poupartm, *J.Am.Chem.soc*, 1983, 105, 7130.
16. S.No Zoe,K.Hirai, K.Ishibashi, M.Shirazaka, J.F.Grove.*Tetrahedron.Lett*,1965,4675.
17. J. F.Nemec,P.Khun,I.J.Antibiot, 1972, 25, 208.
- 18.A.Kira Morita,ShigefumKuwahara,tetrahedron letters48,2007,3163,3166.
- 19.Roland Barth , Johanne Mulzer , *tetrahedron* 64,2008,4718,4735.
- 20 S.Morimoto ,T. Nagate , K. Sugita ,T. Ono, K. Numata ,Y. Miyachi , S. Omura,
J. Antibiot. Tokyo, 1990, 43, 295.
- 21 HyperChem 7.0 (Molecular Modelling System) *Hypercube, Inc.* , 1115 NW 4th Street,

- Gainesville, FL 32601 ; USA, (2002).
- 22 K.J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, 112, 8533.
- 23 B. Yavorski et A. Detlaf, ‘‘Aide-mémoire de physique’’, p.376, *Editions Mir, Moscou*, 1980.
- 24 TAMMO (Theoretical Analysis of Molecular Membrane Organization) *Editions CRC Press*: Boca Raton, Florida, USA (1995).