

Le présent travail se place dans le contexte d'une recherche fondamentale et originale sur les **macrodiolides antibiotiques à 16 chaînons**.

Pour cela nous avons étudié l'analyse conformationnelle des macrocycles symétriques ($n_1 = n_2 = 4$) et dissymétriques ($n_1 = 3, n_2 = 5$) à 16 chaînons.

Les macrocycles symétriques constituent les squelettes de base pour beaucoup des macrodiolides antibiotiques à 16 chaînons. Puis nous avons étudié l'influence d'un substituant sur la stéréosélectivité où on a introduit deux radicaux bromures dans des diverses positions sur le macrocycle symétrique à 16 chaînons. Enfin nous avons établi des corrélations (structure-activité) entre l'activité biologique des nouveaux macrodiolides et leurs structures chimiques.

L'analyse des conformères obtenus basée sur les caractères structuraux, permet de les regrouper en six familles conformationnelles, qui sont présentes dans la majorité des cas dans un domaine énergétiques de 8.31 Kcal/mol au dessus du minimum globale.

Les résultats de l'analyse conformationnelle montrent que la structure symétrique a la mobilité conformationnelle la plus élevée, avec trois conformères stables dans un domaine énergétique de 2 kcal/mol. Le macrocycle symétrique est caractérisé par un conformère le plus favorisé de type 4 avec un taux de 31.3% ; alors que le macrocycle dissymétrique est caractérisé par un conformère privilégié de type 6 avec un taux de 47.8%.

Les résultats montrent aussi que la contribution majoritaire par rapport à l'énergie stérique totale est celle de van der Waals puis celle de flexion.

On remarque que la comparaison structurale et électronique pour un exemple type du macrocycle symétrique ; présente une similitude de résultats entre les différentes méthodes : la méthode empirique (MM); la méthode semi-empirique (PM3) et la méthode quantique Ab initio.

CONCLUSION GÉNÉRALE

L'étude de l'influence de la substitution sur le macrocycle symétrique a permis de définir les motifs structuraux intervenant dans les propriétés antibiotiques et tensioactives des nouveaux macrodiolides. En effet dans les composés substitués, le composé (6), di-brome-7,15 macrodiolide présente la plus faible gap HOMO-LUMO (09,6230 ev), donc il est le plus actif chimiquement ; dans ce macrodiolide, 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 ou azotés en C2.

Les résultats de la recherche sur la relation **structure-activité** dans ces nouveaux macrodiolides, ont permis de montrer les motifs structuraux intervenant dans l'activité biologique et les propriétés tensioactives des macrodiolides antibiotiques à 16 chaînons à l'interface hydrophobe/hydrophile.

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), il a par conséquence une meilleure distribution dans les tissus.

Le Pyrenophorol présente le coefficient de partage (Log P) le plus bas (1.55), puis le Clavosolide A (1.88), ces deux molécules sont les produits les plus hydrophiles ; ils se traduisent par une meilleure tolérance gastrique. Le 11,11'-di-O-méthylelaiolide et l'Efomycine qui ont les valeurs les plus élevées ; respectivement 8.26, 8.14, ils présentent des capacités importantes à se lier aux protéines plasmatiques des bactéries.