

**MINSTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEURE ET DE
LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

UNIVERSITE DE MOHAMED KHIDER BISKRA

**FACULTÉ DES SCIENCES
ET SCIENCES DE L'INGÉNIEUR**

DÉPARTEMENT DE CHIMIE

Mémoire

Présenté pour l'obtention du diplôme de

MAGISTER EN CHIMIE

Option : Chimie théorique

Par

YOUCEF Oumhani

Thème

*Analyse multivariée de la relation structure-activité dans
des nouveaux macrolides antibiotiques par la modélisation
moléculaire*

Soutenu publiquement le : 22 / 06 / 2008

Devant le jury composé de :

Mr. **DIBI AMMAR**
Mr. **BELAIDI SALAH**
Mr. **OMARI MAHMOUD**
Mr. **BARKAT Djamel**

Prof. **Université de Batna**
Prof. **Université de Biskra**
Prof. **Université de Biskra**
Prof. **Université de Biskra**
2007-2008

Président
Rapporteur
Examineur
Examineur

Remerciement

Je voudrais en premier lieu, remercier mon encadreur M. Belaidi Saleh professeur à l'Université de Biskra pour son encadrement, ses efforts, son esprit critique vis-à-vis de mon travail.

Je tiens à remercier également les membres de mon jury, le professeur DIBI Ammar de l'Université de Batna, le professeur OMARI Mahmoud de l'Université de Biskra et BARKAT Djamel de l'Université de Biskra, de me faire l'honneur de juger mon travail de mémoire.

Je remercie aussi profondément mes collègues au laboratoire de chimie théorique de Biskra surtout Faiza, Hanane, Louiza et pour leur esprit de collaboration.

Sincèrement toute ma gratitude va à ma famille, mes parents, mes frères Imad et Achraf et ma chérie Saida pour leur aide, leur patience et leur encouragement pendant mon travail.

LISTE DES TABLEAUX

Tab. III-1 : Ecart énergétique et population de Boltzmann pour différents types conformationnels des macrolides 12.....	74
Tab. III-2 : Valeurs des angles dièdres des conformations pour chaque macrocycle.....	76
Tab. III-3-a : Contribution des différents facteurs à l'énergie stérique totale en kcal/mol pour le système symétrique.....	77
Tab. III-3-b : Contribution des différents facteurs à l'énergie stérique totale en kcal/mol pour le système dissymétrique (1-3).....	77
Tab. III-3-c : Contribution des différents facteurs à l'énergie stérique totale en kcal/mol pour le système dissymétrique (3-1).....	78
Tab. III-4: Distances entre atomes en Å (sT3).....	82
Tab. III-5: Angles de valence en degré (sT3).....	83
Tab. III-6: Angles dièdres en degré (sT3)	83
Tab. IV-1 : Valeurs des différentes énergies stériques, chaleurs de formation et moments dipolaire des macrocycles étudiés.....	89
Tab. IV-2 : Valeurs énergétiques pour les différents conformères substitués du macrocycle symétrique T3.	89
Tab. IV-3-a : Les charges nettes des différents macrocycles substitués (C2 à C6).....	91
Tab. IV-3-b : Les charges nettes des différents macrocycles substitués (C7 à C11).....	92
Tab. IV-4 : Paramètres amphiphiles pour les macrolides à 12 chaînons.....	104
Tab.A1 : Charges, coordonnées et la masse de chaque atome par la méthode : PM3 (HyperChem 7.0) du macrocycle sT3 (Annexe A).....	115
Tab.A2 : Charges, coordonnées et la masse de chaque atome par la méthode : Ab initio (HyperChem 7.0) du macrocycle sT3 (Annexe A).....	116
Tab.B1 : Population Electronique de chaque orbitale atomique par la méthode : PM3 (HyperChem 7.0) du macrocycle sT3 (Annexe B).....	118
Tab.B2 : Population Electronique de chaque orbitale atomique par la méthode : Ab initio (HyperChem 7.0) du macrocycle sT3 (Annexe B).....	119

LISTE DES FIGURES

Fig. I-1 : Mécanisme d'action des antibiotiques.....	8
Fig. I-2 : Exemples des composés macrocycliques naturels.....	14
Fig. I-3 : Structure chimique du picromycine.....	15
Fig. I-4: Squelette de base des macrolides.....	16
Fig. I-5 : Exemple de la nomenclature des macrolides simples.....	17
Fig. I-6: Exemples des macrolides antibiotiques.....	18
Fig. I-7 : Structure chimique de l'épothilone B (14) et le mycolactone B (15).....	19
Fig. I-8 : Exemples des macrolides ayants des activités pharmacologiques.....	19
Fig. I-9 : Exemples des macrolides simples ayant des influences sur les plantes.....	20
Fig. I-10 : Classification des macrolides antibiotiques.....	21
Fig. I-11: Dégradation de l'érythromycine en milieu acide.....	22
Fig. II-1 : Elongation entre deux atomes.....	41
Fig. II-2 : Déformation des angles de valence.....	42
Fig. II-3 : Angle dièdre formé par les atomes 1-2-3-4.....	43
Fig. II-4: Courbe d'énergie de Van der Waals.....	44
Fig. II-5 : Interactions électrostatiques entre deux atomes.....	45
Fig. II-6 : Couplage élongation-flexion.....	46
Fig.III-1 Conformation du dièdre.....	69
Fig.III-2 Conformation de la fonction ester α , β -insaturée.....	69
Fig. III-3 Conformation de deux chaînes carbonées.....	70
Fig. III-4 Disposition des méthylènes.....	70
Fig. III-5 Disposition des plans B.....	71
Fig. III-6: Types conformationnels pour les différents macrocycles.....	72
Fig. III-7 : Différentes conformations du macrocycle 12s.....	73
Fig.III-8 : Schéma du macrocycle sT3.....	79
Fig. III-9 : Structure du macrocycle sT3 (HyperChem).....	81
Fig. IV-1 : Schéma détaillé du macrocycle.....	88
Fig. IV-2 : Les orbitales moléculaires HOMO et LUMO du macrocycle substitué en C3.....	90
Fig. IV-3: Structures chimiques des principaux antibiotiques à 12 chaînons.....	94

Fig. IV-4 : Structures chimiques des Cladospolides.....	95
Fig. IV-5 : Structures chimiques des macrolides à 12 chaînons (Patulolides & Pandangolides).....	97
Fig. IV-6 : Structures chimiques des macrolides à 12 chaînons (Sporiolides).....	99
Fig. IV-7-a : Structures chimiques des mycolactones (A et F).....	100
Fig. IV-7-b : Structures chimiques des mycolactones (B, C et E).....	102

LISTE DES ABREVIATIONS ET DES GLOSSAIRES

- **C** : carbone.
- **CMI** : concentration minimale d'inhibition.
- **CNDO** : Complete Neglecting of differential.
- **Conc** : concentration.
- **Cytochrome P450** : enzyme catalyse un grand nombre des réactions d'oxydations les êtres vivants.
- **3D** : trois dimensions.
- **12d** : macrocycle dissymétrique à 12 chaînons.
- **DFT** : density functional theory.
- **DM** : Dynamique Moléculaire.
- **ΔE** : écart énergétique.
- **Gram (+)** : bactéries retiennent les colorants de Gram.
- **Gram (-)** : bactéries ne retiennent pas les colorants de Gram.
- **HOMO** : Highest Occupied Molecular Orbital.
- **INDO** : Intermediate Neglect of Differential Overlapping.
- **IUPAC** : International Union of Pure and Applied Chemistry.
- **LCAO** : Linear Combination of Atomic Orbital.
- **LUMO** : Lowest Unoccupied Molecular Orbital.
- **μ** : moment dipolaire.
- **MC** : Monte Carlo.
- **min** : minute.
- **MM** : Mécanique Moléculaire.
- **MM2** : Mécanique Moléculaire / 2 (champ d'Allinger n° 2).
- **MM3** : Mécanique Moléculaire / 3 (champ d'Allinger n° 3).
- **O** : Oxygène.
- **Peptide** : non génétique des produits naturels ou non, résultant de l'union de plusieurs acides aminés.

- **Plasma** : liquide de base de divers tissus : sang, lymphe... etc.
- **Log P** : coefficient de partage.

- **QSAR** : Quantitative Structure-Activity Relationship.
- **Ribosome** : acide ribonucléique associé à des protéines et à des histones.
- **RMN** : Résonance Magnétique Nucléaire.
- **RX** : diffraction des rayons X.
- **T** : type conformationnel.
- **12s** : macrocycle symétrique à 12 chaînons.
- **SCF** : Self Consistent Field.

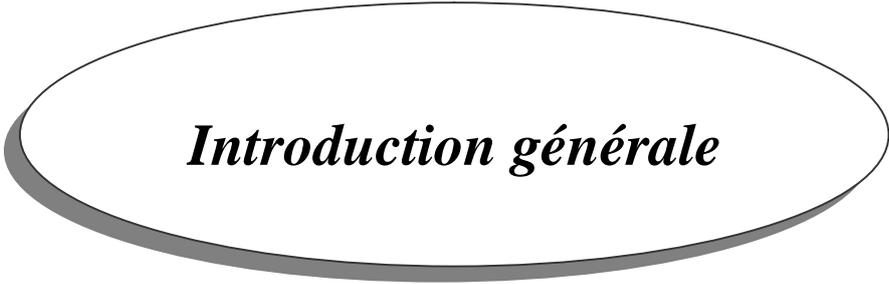
Table de matière

INTRODUCTION GENERALE	1
CHAPITRE I : Généralités sur les macrolides antibiotiques	6
CHAPITRE I : Généralités sur les macrolides antibiotiques	6
I-1.GÉNÉRALITÉS SUR LES MALADIES INFECTIEUSES	7
I-2.RAPPEL SUR LES ANTIBIOTIQUES	8
I-2-1. Introduction	8
I-2-2.Définition	9
I-2-3.Utilisations des antibiotiques	10
I-2-4. Pharmacocinétique des antibiotiques	10
I-2-4-1. Résorption	11
I-2-4-2. Diffusion	11
I-2-4-3. Elimination	11
I-2-4-4. Transformation in vivo	12
I-2-5. Classification des antibiotiques	12
I-2-6. Pharmacodynamique des antibiotiques	13
I-2-7. Résistance bactérienne aux antibiotiques	13
I-2-7-1 Résistance naturelle :	14
I-2-7-2. Résistance acquise :	14
I-2-7-3. Mécanisme de résistance	14
I-3. MACROLIDES ANTIBIOTIQUES.	15
I-3-1. Introduction	15
I-3-2. Définition	16
I-3-3. Nomenclature	17
I-3-4. Sources et utilisations	18
I-3-5. Mécanisme d'action et spectre d'activité	21
II-3-6.Classification des macrolides	22
I-3-7. Pharmacocinétique des macrolides	23
I-3-7-1. Absorption	23
I-3-7-2. Distribution	23
I-3-7-3. Elimination	24
I-3-8- Des exemples d'étude des macrolides a 12 chaîons.	24

I-5. RÉFÉRENCES	25
CHAPITRE II Modélisation moléculaire	27
II-1. DESCRIPTION DE LA MÉTHODE	28
II-1-1. Introduction	28
II-1-2. Base de la chimie quantique	28
II-1-2-1. Equation de Schrödinger	28
II-1-2-2. Hamiltonien moléculaire :	29
II-1-2-3. Fonction d'onde électronique	31
II-1-3. Comparaison sommaire des différentes méthodes.	31
II-2. REPRÉSENTATION DES MÉTHODES DE CALCUL.	32
II-2-1. mécanique moléculaire	32
II-2-1-1. Introduction	32
II-2-1-2. Energie d'élongation	33
II-2-1-3. Energie de flexion	34
II-2-1-4. Energie de torsion	35
II-2-1-5. Energie de Van der Waals	36
II-2-1-6. Energie électrostatique	37
II-2-1-7. Adjonction de termes croisés	38
II-2-2. dynamique moléculaire	39
II-2-2-1. Introduction	39
II-2-2-2. Principes de la dynamique moléculaire.	39
II-2-2-3. Applications de la dynamique moléculaire	42
II-2-3. simulations de Monte Carlo	42
II-2-3-1. Introduction	42
II-2-3-2. Principes de base des simulations de Monte Carlo	43
II-2-3-3. Analyse conformationnelle par la Monte Carlo	44
II-2-3-4. Quelques Applications de la Monte Carlo	45
II-2-4. méthode quantique : ab initio	45
II-2-4-1. Méthode Hartree-Fock	46
II-2-4-2. Méthode post-Hartree-Fock	47

II-2-4-3. Théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)	48
II-2-5. Méthodes semi-empiriques	49
II-2-5-1. Introduction.	49
II-2-5-2. Méthode semi-empirique (CNDO)	49
II-2-5-3. Méthode semi-empirique (PM3)	50
II-2-6. Méthodes de corrélation quantitative (QSAR)	51
II-2-6-1. Introduction.	51
II-2-6-2. Volume et surface moléculaire :	51
II-2-6-3. L'énergie d'hydratation :	52
II-2-6-4. Paramètre de lipophilie.	52
II-2-6-5. Polarisabilité :	54
II-2-6-6. Paramètres associés à la topologie 1D	54
II-3. MÉTHODE DE RECHERCHE DES MINIMA	55
II-3-1. Introduction	55
II-3-2. Algorithmes de minimisation	56
II-3-2-1. La méthode de "steepest descent"	56
II-3-2-2. La méthode du gradient conjugué.	57
II-3-2-3. La méthode Newton-Raphson.	58
II-3-2-4. La méthode du recuit simulé.	58
II-4. DOMAINE D'APPLICATION DE LA MODÉLISATION MOLÉCULAIRE	59
II-4-1. Introduction	59
II-4-2. Etude de structures	60
II-4-3. Interprétation de la réactivité	60
II-4-4. Analyse conformationnelle	60
II-5. GRANDEURS DERIVÉS DE L'ÉNERGIE STÉRIQUE	61
II-5-1. Enthalpie de formation	62
II-5-2. Énergie de tension	62
II-6. LIMITATION DE LA MODÉLISATION MOLÉCULAIRE	63
II-7. PROGRAMMES UTILISÉS ET MATÉRIELS	64
II-8. RÉFÉRENCES	64

Analyse conformationnelle des macrolides à 12 chaînons	67
<i>III-1. ANALYSE QUANTITATIVE ET QUALITATIVE DES MACROCYCLES :</i>	68
III-1-1. Introduction	68
III-1-2. Résultats de la recherche conformationnelle	69
III-1-2-1. Paramètres structuraux	69
III-1-2-2. Familles conformationnelles	71
III-1-2-3. Énergies relatives et population du Boltzmann	75
III-1-2-4. Contributions des différents facteurs à l'énergie stérique totale	78
III-1-3. Comparaison structurale et électronique d'un exemple type	80
III-2. CONCLUSION	85
III-3. RÉFÉRENCES	86
CHAPITRE IV : ETUDE DE LA RELATION STRUCTURE-ACTIVITÉ DANS LES MACROLIDES À 12 CHAÎNONS	87
<i>IV-1. INTRODUCTION</i>	88
<i>IV-2. ETUDE DE L'EFFET DU SUBSTITUANT SUR LE SQUELETTE DE BASE DE LA MOLECULE AYANT SEULEMENT LA FONCTION ESTER α, β-INSATUREE :</i>	89
<i>IV-3. L'EFFET DES MOTIFS STRUCTURAUX DES MACROLIDES À 12 CHAÎNONS SUR L'ACTIVITÉ BIOLOGIQUE</i>	94
IV-3-1. Introduction	94
IV-3-2. Les antibiotiques : méthymycine; néométhymycine et YC - 17	94
IV-3-3. Les cladospolidés	95
IV-3-4. Les Pandangolidés.	97
IV-3-5. Les Patulolidés	98
IV-3-6. Les Sporiolidés.	99
IV-3-7. Les Mycolactones	100
<i>IV-4. MODELISATION DES CONFORMATIONS DES MACROLIDES À UNE INTERFACE HYDROPHOBE / HYDROPHILE :</i>	104
IV-4-1. Introduction	104
IV-4-2. Etude des paramètres amphiphiliques	104
IV-5. CONCLUSION	107
IV-6. RÉFÉRENCES	108
Annexes	113



Introduction générale

Le développement important des moyens informatiques (*microprocesseur plus puissant, mémoire plus importante, calcul scientifique, infographie, ...*) au cours de ces dernières années a permis à la chimie de s'enrichir d'outils informatiques spécialement dédiés à la représentation des molécules. Ainsi un nouvel outil est apparu permettant à tout chimiste de mieux appréhender les problèmes liés au domaine moléculaire : la modélisation moléculaire [1, 2].

La modélisation moléculaire implique l'utilisation de méthodes de calcul théoriques (*mécanique moléculaire, dynamique moléculaire, mécanique quantique ab initio ou semi-empirique par exemple la CNDO ; PM3 ...*) permettant de déterminer la représentation graphique de la géométrie ou de la configuration des atomes d'une molécule et d'évaluer les propriétés physico-chimiques associées [2].

Les objectifs de la modélisation moléculaire sont principalement : La visualisation infographique et dessin des molécules à partir de données structurales, l'obtention d'informations sur les mouvements dynamiques des molécules et sur leurs énergies et la prédiction qualitative des propriétés des molécules [3].

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 des molécules connues permet aux scientifiques de développer des nouvelles molécules, avec une assez bonne anticipation [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. L'association des variations de l'activité biologique aux paramètres structuraux permet d'obtenir un système d'équations qui donne, pour une série chimique donnée et pour une activité définie, une équation de corrélation. L'intérêt essentiel de cette équation est qu'elle doit permettre de déterminer les valeurs des paramètres qui correspondent à une activité biologique maximale et de prédire l'activité des molécules qui n'ont pas encore été synthétisées [5].

La validité d'un modèle QSAR (*Quantitative Structure-Activity Relationships*) dépendra donc du choix que l'on aura fait sur les paramètres. Il est ainsi judicieux d'identifier et d'évaluer quantitativement les paramètres les plus pertinents à utiliser en fonction de l'activité et des molécules sélectionnées.

Dans tous les macrolides doués d'une activité antibactérienne significative ou toxique présentent une structure chimique commune constituée d'un macrocycle lactonique comprenant un ensemble de 12, 14, 15 ou 16 atomes [6]. Les lactones macrocycliques sont en générale, substitués par les résidus de deux sucres non classiques à travers des liaisons glycosidiques [7] ou bien des chaînes carbonées latérales.

Les macrolides à 12 chaînons, méthymycine, et néométhymycine sont dérivés de la macrolactone 10-deoxymethynolide; isolés à partir de *Streptomyces venezuelae*; ces macrolactones sont synthétisés par un modulaire polyketide synthéases (PKSs) d'une façon similaire à la biosynthèse des acides gras chez les animaux [8 , 9].

L'augmentation de la résistance aux antibiotiques est alarmante dans ces derniers temps, développée par un nombre croissant de bactéries infectieuses. En effet, le rythme actuel du développement de l'antibiorésistance laisse présager d'ici 10 à 20 ans, que les antibiotiques classiques seront inefficaces dans le traitement de certaines infections bactériennes graves. Il ne s'agit pas d'une hypothèse, déjà plusieurs maladies infectieuses d'origine bactérienne résistent à certains antibiotiques et quelques bactéries résistent à tous les antibiotiques connus. Les spécialistes craignent le retour des épidémies mortelles [3,4].

La mise au point d'un nouvel antibiotique est longue et complexe. On comprend maintenant les investissements énormes des firmes pharmaceutiques au cours de ces dix dernières années, dans l'élaboration de nouveaux logiciels de modélisation moléculaire pour aider à la conception de nouvelles molécules antibiotiques. Actuellement la mécanique moléculaire connaît un essor considérable grâce à sa rapidité de calcul et la facilité de l'information qu'elle délivre, et surtout parce qu'elle se prête très bien à l'étude des grosses molécules [3].

Notre travail se place dans le contexte d'une recherche fondamentale et originale sur les macrolides antibiotiques à 12 chaînons, dans le but de contribuer à la conception de nouveaux antibiotiques. En effet le présent travail est divisé en deux parties :

Ü *La première partie concerne une synthèse bibliographique, composée de deux chapitres contenant respectivement :*

- Le **premier chapitre**, intitulé **généralités sur les macrolides antibiotiques**, au début, on représente un bref aperçu sur les maladies infectieuses puis des généralités sur les macrolides antibiotiques du point de vue structures, activités biologiques et la résistance des bactéries aux antibiotiques. Enfin, on a terminé ce chapitre par un exemple d'étude d'un macrolide antibiotique à 12 chaînons : la cladospolide.
- Dans le **deuxième chapitre**, nous décrivons le formalisme de la méthodologie choisie : **la modélisation moléculaire** (mécanique moléculaire, dynamique moléculaire, QSAR, PM3, CNDO et Ab initio), qui constituent la base des programmes utilisés.

Ü *La seconde partie, dans laquelle nous analysons les résultats de nos calculs, elle est composée de deux chapitres contenant respectivement :*

- **Le troisième chapitre** est une analyse conformationnelle des macrolides antibiotiques à 12 chaînons. **Nous avons étudié dans ce chapitre les conformations des macrocycles symétriques et dissymétriques à 12 chaînons** et les contributions des diverses énergies à l'énergie stérique totale. Enfin, on a fait une comparaison structurale et électronique sur un exemple type.
- Enfin le **quatrième chapitre**, intitulé **l'étude des paramètres amphiphiliques à l'interface hydrophobe/hydrophile dans des macrolides antibiotiques à 12 chaînons**, est consacré à l'étude de la relation structure-activité dans les macrolides à 12 chaînons.

A la fin de ce mémoire une **conclusion générale** qui résume ce travail est donnée.

RÉFÉRENCES

1. E. Derety, *J. Mol. Structr. (Theochem)*, 1999, 459, 273
2. S. Belaidi, M. Omari, T. Lanez et A . Dibi, *J. Soc.Alger. Chim.*, 2004, 14, 27.
3. S. Belaidi, *Thèse de doctorat, Université de BATNA*, 2002.
4. J.Acar, *La recherche*, 1998, 314,50.
5. Z.R.Boissier, J.Asselimean, J.P.Zalta "Les antibiotiques, structures et exemples de mode D'action" *Herman.Paris* .1993.
6. F. Van Bambeke, J. Verhaegen, D. Tyteca, R. Auckenthaler et P.M. Tulkens, *louv.med*, 2000,119, 259.
7. J. G. Benarous, N. E. Todeschi, P. Ladam, G. Bertho, M. Delaforge and J. P. Girault, R. J. Carbajo, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2*, 1999, 529.
8. Y. Xue, D. Wilson, D. H. Sherman, *Gene*, 2000, 245.
9. S. Chen, J. B. Roberts, Y. Xue, D. H. Sherman, K. A. Reynolds, *Gene*, 263, 2001,255.

CHAPITRE I

Généralités sur les macrolides antibiotiques

I-1.GENERALITES SUR LES MALADIES INFECTIEUSES

Les maladies infectieuses sont les maladies les plus fréquentes, plus de tiers des malades hospitalisés reçoivent au moins un antibiotique. On distingue les maladies *bactériennes* dues aux bactéries et les maladies *virales* dues aux virus ; bactéries et virus sont encore appelés microbes, germe ou micro-organisme. Les infections peuvent être également d'origine *fongique* ou *parasitaire*.

Une bactérie est un parasite, si elle vit aux dépens d'un autre organisme, *saprophyte* dans le cas inverse : l'appellation *pathogène* caractérise un agent infectieux qui induit une maladie infectieuse ; le passage de l'état de saprophyte à celui de parasite est en fonction à la fois de la bactérie qui acquiert une virulence nouvelle et de la défaillance des défenses de l'hôte (immunodépression par exemple). A l'état normal, l'homme héberge sur sa peau, ses muqueuses, dans ses voies aériennes et son tube digestif un grand nombre de bactéries saprophytes qui ne provoquent pas d'infection. *Le pouvoir pathogène* d'une bactérie est dû à son aptitude propre à envahir les tissus en résistant aux défenses de l'hôte et en se multipliant (virulence). Il peut également être dû à l'aptitude du germe à sécréter une toxine, c'est une macromolécule douée d'une action toxique chez l'homme (ex : toxine diphtérique et tétanique), on parle alors de toxicité [1].

Les bactéries sont des micro-organismes formés d'une seule cellule de très petite taille (1 à 10 microns)

La classification des bactéries est essentiellement basée sur [2] :

- Leur morphologie :
 - En sphères : coques ou cocci.
 - En bâtonnets : bacilles.
 - En spirales : tréponèmes, vibrons.
- Leur affinité à la coloration de Gram : certaines bactéries retiennent les colorants utilisés dans la réaction de Gram. Elles sont dites Gram positives alors que celles ne le retenant pas sont dites Gram négatives.

La structure bactérienne est constituée par :

- Le noyau : c'est le patrimoine génétique de la cellule.
- Le cytoplasme : il est délimité par la membrane cytoplasmique.
- La paroi : elle donne à la bactérie sa forme, sa rigidité ses antigènes ; Elle n'est absente que chez les mycoplasmes ; le constituant essentiel de la paroi est le peptidoglycane. Le peptidoglycane est un hétéropolymère : il est composé de chaînes glucidiques reliées les unes aux autres par des chaînons peptidiques.

La synthèse du peptidoglycane s'effectue par sous-unités dans le cytoplasme, le peptidoglycane est la cible d'un enzyme présent dans tout le règne vivant, le lysozyme, qui découpe les chaînes glucidiques quand elles sont accessibles (germes à Gram positif).

Les antibiotiques, tels que bêta lactamines, glycopeptides, bacitracine et fosfomycine agissent sur les processus de la synthèse du peptidoglycane.

I-2.RAPPEL SUR LES ANTIBIOTIQUES

I-2-1. Introduction

La chimiothérapie, c'est à dire l'utilisation des substances chimiques en thérapeutique, a vu le jour en 1909 par *Paul Ehrlich* (1854 - 1915), son principe de base est : une substance chimiothérapeutique utilisable par voie générale dans le traitement des maladies infectieuses, doit être nuisible pour le micro-organisme pathogène, mais inoffensive pour les cellules de l'organisme hôte. Les recherches de Ehrlich aboutiront à soigner la syphilis, ce qui lui vaudra le prix Nobel en 1908.

L'action bactériostatique de certains micro-organismes envers d'autres avait été observée en 1877 par *Louis Pasteur* (1822 - 1895) et *M. Joubert* (à propos du bacille charbonneux), mais ce n'est qu'en 1929 que *Sir Alexander Fleming* (1881 - 1955) constate que la culture en boîte de *Pétri de staphylocoques* est inhibée par la présence de moisissures du genre *Penicillium*. *Fleming* proposa que le champignon secrète une substance chimique bactériostatique, utilisable en thérapeutique humaine. Un peu plus tard, la culture en masse permit de disposer de grandes quantités de cette substance : ***la pénicilline***.

En dehors des micro-organismes du genre *Penicillium*, les bactéries du genre *streptomyces* produisent de nombreux antibiotiques. Les bactéries du genre *streptomyces* sont des bactéries filamenteuses à coloration Gram positive, strictement aérobies. Les *Streptomyces* ont pour habitat naturel le sol où ils jouent un rôle important dans la décomposition et la minéralisation des matières organiques, grâce à la synthèse de nombreuses enzymes (amylases, chitinases, cellulases, protéases). Les *streptomyces* produisent environ deux tiers de tous les antibiotiques connus. L'abondance et la diversité structurale des antibiotiques synthétisés par ces bactéries ne se retrouve dans aucun autre genre bactérien. Depuis les années 60, de nombreux antibiotiques sont obtenus par synthèse totale ou semi-synthèse [3].

I-2-2.Définition

On appelle antibiotique toute substance élaborée par un micro-organisme capable de tuer (agent bactéricide) ou d'inhiber la multiplication d'autres micro-organisme (agent bactériostatique). Cette définition peut être étendue aux produits obtenus par synthèse ou hémisynthèse et doués d'une de ces propriétés [1].

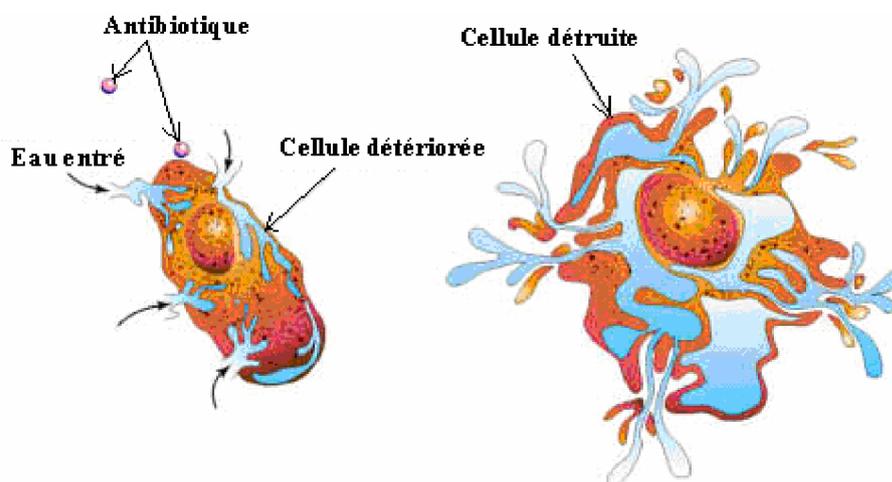


Figure I-1 : Mécanisme d'action des antibiotiques

Les modes de production des antibiotiques sont : les organismes vivants tels que : les champignons, les bactéries, les végétaux supérieures et aussi la synthèse chimique à partir des molécules naturelles ; par exemple : la pénicilline est produite par un champignon "penicillium notatum " et l'érythromycine est produit par la bactérie " streptemyses erythreus, par contre le chloramphénicol est un antibiotique de synthèse chimique [1, 4, 5].

Les antibiotiques sont définis par leur [5] :

- Activité antibactérienne (spectre d'activité),
- Toxicité sélective (mode d'action),
- Activité en milieu organique (pharmacocinétique),
- Bonne absorption et diffusion dans l'organisme.

I-2-3.Utilisations des antibiotiques

Ces substances agissent sur les bactéries ; aussi sur quelques virus, les champignons, et même sur certaine cellules cancéreuses [4].

L'usage extensif des antibiotiques est la cause majeure d'apparition des résistances. Il y a surprescription, mais il est bien difficile de cerner à quel niveau cet excès se situe car plus une maladie est bénigne, moins son diagnostic est facile [6].

Au départ sont des molécules naturelles, cependant, des modifications chimiques sont souvent apportées pour améliorer l'activité et/ou modifier des paramètres pharmacocinétiques essentiels [7]. Aujourd'hui, la plupart des antibiotiques en usage clinique sont donc obtenus

par semi-synthèse. Récemment, les progrès de la chimie ont permis de réaliser dans des conditions économiques satisfaisantes la synthèse totale de plusieurs d'entre eux.

Une nouvelle famille d'antibiotiques dérivés de l'érythromycine telle que l'azithromycine et la josamycine ont été récemment développée dans le but d'améliorer le spectre antimicrobien et de chercher de nouveaux antibiotiques non familiers avec les bactéries usuelles pour éviter le phénomène qui a pris de l'ampleur récemment qui est la résistance des bactéries aux antibiotiques, l'azithromycine (*zithromax*) est parmi les antibiotiques issu de la synthèse totale et il a été considéré comme le plus efficace actuellement [6].

I-2-4. Pharmacocinétique des antibiotiques

I-2-4-1. Résorption

Elle correspond au passage de l'antibiotique dans la circulation sanguine. Certains antibiotiques ne sont pas résorbés par voie orale et ne peuvent être administrés que par voie parentérale (ex : aminosides) [1].

- ***Résorption digestive : voie orale***

Pour être résorbé, l'antibiotique doit traverser la muqueuse intestinale et ne pas être inactive dans la lumière digestive. D'une façon générale, la voie orale est à réserver aux infections à priori bénignes ou comme relais de la voie parentérale [1].

- ***Voie parentérale***

La résorption est rapide voire immédiate : c'est la voie nécessaire au traitement d'une infection grave. La voie strictement intraveineuse en perfusion peut être rendue nécessaire par le caractère irritant du produit (ex : vancomycine) [1].

I-2-4-2. Diffusion

La diffusion conditionne les taux sanguins humoraux et tissulaires, elle est importante à connaître car l'antibiotique doit pouvoir atteindre le lieu de l'infection après son passage dans le sang.

La diffusion tissulaire est variable selon les antibiotiques [1] :

- Certains antibiotiques ont une bonne diffusion tissulaire : quinolones, bêta lactamines, macrolides.
- Les tétracyclines, le chloramphénicol peuvent par ailleurs diffuser à l'intérieur des cellules.
- En fin, les taux tissulaires varient beaucoup, pour un même antibiotique, en fonction de l'organe à atteindre.

I-2-4-3. Elimination

L'élimination des antibiotiques se fait par deux voies principales : urinaire (pénicillines, aminosides, sulfamides,...) et biliaire (thiamphénicol) [1].

I-2-4-4. Transformation in vivo

Certains antibiotiques ne sont pas modifiés dans l'organisme, ils sont éliminés inchangés, sous formes actives, par exemple : pénicilline, certaines céphalosporines, aminosides, tétracyclines et polymyxines.

D'autres, au contraire, subissent des transformations au niveau hépatique qui peut aboutir à leur inactivation totale ou partielle ; dans le cas d'une insuffisance hépatique, la toxine de cet antibiotique peut être majorée (chloramphénicol, érythromycine et rifampicine) [1].

I-2-5. Classification des antibiotiques

Les antibiotiques peuvent être classés selon plusieurs critères : l'origine, la nature chimique, le mécanisme d'action et le spectre d'action, charge électrique, composition chimique et caractère de résistance bactérienne [5, 8].

Parmi les classifications connues : est classé les antibiotiques comme des grandes familles [4] en citent [5] :

§ Les bêtas lactames ;

§ Les aminosides ou aminoglycosides ;

- § Phénicoles (chloramphénicol et thiamphénicol) ;
- § Les tétracyclines ;
- § Les polypeptides ;
- § Macrolides, Lincosanides, Synergistines ;
- § Les quinolones ;
- § Sulfamides et associations ;
- § Association sulfamethoxazole-trimethoprimine ;
- § Les nitrofuranes ;
- § Les 5 nitromidazoles ;
- § Acide fusidique ;
- § Novobiocine ;
- § Les rifamycines ;
- § Les antituberculeux.

I-2-6. Pharmacodynamique des antibiotiques

La connaissance des propriétés pharmacodynamiques des antibiotiques permet aujourd'hui d'envisager leur emploi de façon nettement plus rationnelle qu'auparavant en ce qui concerne leur posologie et leur schéma d'administration.

Les travaux expérimentaux et cliniques ont permis de mettre ces propriétés en évidence et d'en apprécier l'importance. Les β -lactames, les glycopeptides, les macrolides et les tétracyclines sont typiquement des antibiotiques à temps-dépendants et le temps pendant lequel la concentration demeure maintenue au de la de la CMI du germe combattu est le meilleur paramètre prédictif de leur efficacité.

Par contre, les fluoroquinolones et les aminoglycosides sont des antibiotiques concentration-dépendants. L'étude justifiée d'employer les fluoroquinolones à une dose journalière suffisante tout en répartissant celle-ci en plusieurs administrations. Par contre,

les aminoglycosides seront à la fois plus efficaces et moins toxiques si la dose journalière est rassemblée en un nombre limité d'administrations. Ceci conduit à introduire le concept d'administration univoquotidienne pour ces antibiotiques [9].

I-2-7. Résistance bactérienne aux antibiotiques

La résistance bactérienne est un concept qui fait de plus en plus parler de lui depuis quelques années. Les conséquences de la résistance bactérienne aux antibiotiques sont considérables : augmentation de la morbidité et dans certains cas, de la mortalité, augmentation des coûts du système de santé. Mais surtout, pourrait-on un jour se retrouver désarmé pour combattre une infection ? On est loin de l'optimisme qui régnait à la fin des années 60, lorsque les infections semblaient pour certain problème en voie d'extinction. En réalité, les maladies infectieuses constituent sans conteste la plus grande menace pour la santé à l'échelle planétaire [10].

On distingue deux types de résistance [8,11] :

I-2-7-1 Résistance naturelle :

La résistance aux antibiotique peut être naturelle : par exemple, la paroi des colibacilles est imperméable aux pénicillines G ou M.

Le spectre d'un antibiotique désigne l'ensemble des espèces bactériennes sensibles à l'antibiotique par effet bactéricide ou bactériostatique. Les espèces non sensibles sont dites résistantes.

I-2-7-2. Résistance acquise :

La résistance peut être acquise .Le spectre d'activité naturel de l'antibiotique est rétréci en raison d'une modification génétique de la bactérie : il apparaît alors au sein de la population bactérienne sensible des souches résistantes. L'acquisition d'une résistance vis-à-vis des antibiotiques résulte de deux types de mécanismes génétiques :

- Mutation chromosomique, affectant le chromosome, elle est rare, spontanée, stable, indépendante de l'antibiotique.

- La résistance est la plus souvent liée à l'acquisition d'un somique, qui gouverne la synthèse d'enzymes inactivant un ou plusieurs antibiotiques. Cette résistance *plasmidique* porte sur plusieurs antibiotiques et est transférable en bloc, d'où l'apparition de bactéries multirésistantes.

I-2-7-3. Mécanisme de résistance

Il existe plusieurs mécanismes de résistance, dont certains fort complexes, qui ne sont que le reflet de l'évolution et de l'adaptation du monde microbien envers les agresseurs tels que les antibiotiques. Il faut voir l'émergence de la résistance bactérienne comme la conséquence d'une évolution dans la nature et les bactéries existent depuis la nuit des temps.

Les mécanismes de résistance principalement invoqués sont :

- La modification de la cible de l'antibiotique (site de liaison ribosomale) ;
- La production d'enzymes inactivantes ;
- L'efflux (phénomène de porte tournante).

Il en existe d'autres, mais leur importance est toutefois moins cruciale pour les agents pathogènes que l'on rencontre dans la pratique courante, surtout extrahospitalière [10,12].

Nous avons un besoin urgent de nouveaux antibiotiques. Mais pour être vraiment innovants ces derniers ne doivent pas se trouver confrontés aux mécanismes de résistance existants vis-à-vis des molécules antérieures. Ils doivent donc viser de nouvelles " cibles " d'action chez les bactéries. Devant l'étendue et la gravité du problème, et donc la possibilité de profit, les laboratoires pharmaceutiques se sont à nouveau mobilisés [7].

Des sociétés de biotechnologies ont vu le jour depuis le début des années 1990, exploitant les acquisitions les plus récentes de la biologie moléculaire, la chimie computationnelle, la chimie combinatoire, la physiologie et de nouvelles technologies, etc..... Cependant, ces approches ont été développées récemment dans le but de synthétiser de nouveaux antibiotiques non familiers, donc l'apport important des chimistes de proposer de nouvelles structures [11].

I-3. MACROLIDES ANTIBIOTIQUES.

I-3-1. Introduction

La chimie des composés macrocycliques a débuté en 1926 quand *Ruzika* élucida les structures de *Civetones* (1) et *Muscone* (2) comme des cétones Macrocycliques [13].

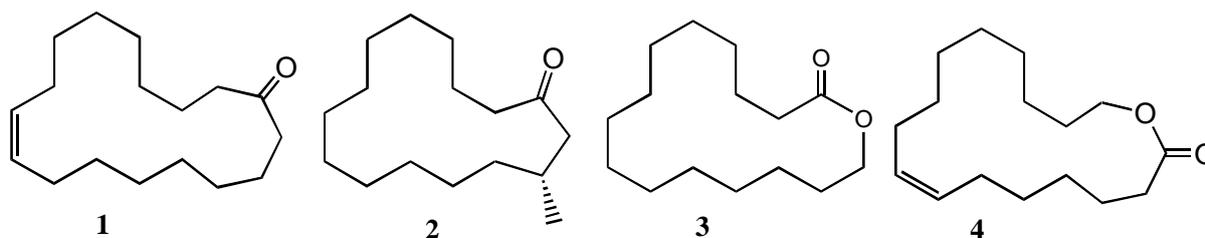


Figure I-2 : Exemples des composés macrocycliques naturels : Civetones (1), Muscone (2), Exaltolide (3) et Ambrettolide (4) .

En 1927 *Kerchbaum* a isolé les premiers lactones macrocycliques *exaltolide* (3) et *Ambrettolide* (4) de racine de l'angélica et de l'huile de la semence de l'ambrette, respectivement. La découverte de ces huiles végétales du musc a éveillé l'intérêt de trouver des méthodes de synthèse. Les macrolides ont prouvé leur importance commerciale dans l'industrie du parfum [14].

La grande percée de la chimie des macrolides a débuté en 1950 quand *Brockmann et Henkel* ont isolé le premier macrolide antibiotique la *picromycine* (5) d'une culture de *l'actinomyces* [15]. Depuis la découverte de l'érythromycine en 1952, la classe des macrolides s'est enrichie au fil des années de l'*azithromycine* (Zitromax®), de la *clarithromycine* (Biclar®), de la *dirithromycine* Unibac®, de la *miocamycine* (Merced®), de la *roxithromycine* (Rulid®) et de la *spiramycine* (Rovamycine®) [16,17].

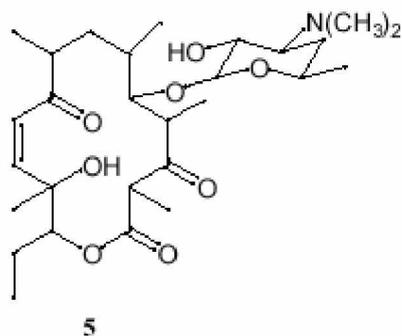


Figure I-3 : Structure chimique du picromycine.

I-3-2. Définition

Le terme *macrocycle* désigne les grands composés cycliques ayant 12 ou plus des atomes dans le cycle. Les structures macrocycliques, qui ont un ou plusieurs groupements esters, généralement sont nommées les “ *macrolides* ” ou “ *lactones macrocycliques* ”.

Les macrolides appartiennent à une classe des antibiotiques dérivés de *streptomyces* et contiennent d’aglycone lactonique macrocyclique hautement substitué avec peu de doubles liaisons et un ou plusieurs sucres ; lequel peut avoir un sucre aminé, ou sucre simple ou bien les deux [15]. Les macrolides peuvent aussi être synthétisés par condensation de molécules d’acétate, de propionate et, dans certains cas, de butyrate [16]. A notre connaissance, le grand macrolide naturel est le *Qinolidomicine* à 60 chaînons [15].

La plupart des macrolides ayant une activité biologique ont la forme générale suivante (figure I-4) [15].

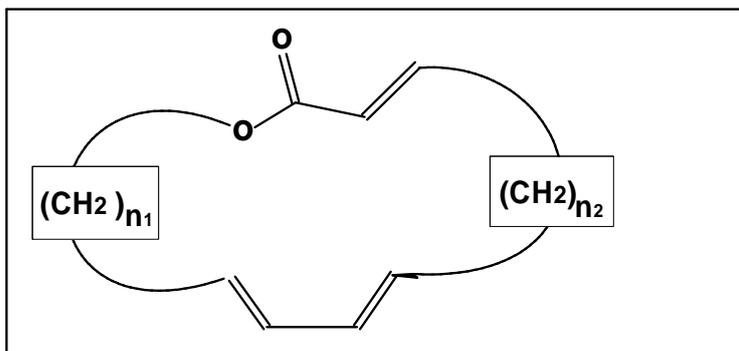


Figure I-4: Squelette de base des macrolides

I-3-3. Nomenclature

La nomenclature des macrolides est systématique mais les noms insignifiants ou vulgaires sont largement utilisés, surtout pour les macrocycles lactoniques produits naturellement.

D'après les règles de l'IUPAC, les macrolides aussi bien que les autres lactones devraient être nommés en ajoutant " *olide* " comme un suffixe au nom de l'hydrocarbure qui a le même nombre des atomes du carbone. La numérotation commence par le carbone du carbonyle de l'ester.

Les règles de l'IUPAC donnent aussi un chemin alternatif de nommer les lactones, Ils sont basés sur les règles de la nomenclature des hétérocycles. D'après cette règle, les lactones sont nommées comme un oxalocyclocétones et la numérotation du cycle commence par l'oxygène. Le programme de nomination "Auto-Nom" utilise cette dernière règle bien que la nomination (*olide*) est utilisé généralement dans la littérature, par exemple, la figure I-5 représente les noms alternatifs de deux macrolides [15].

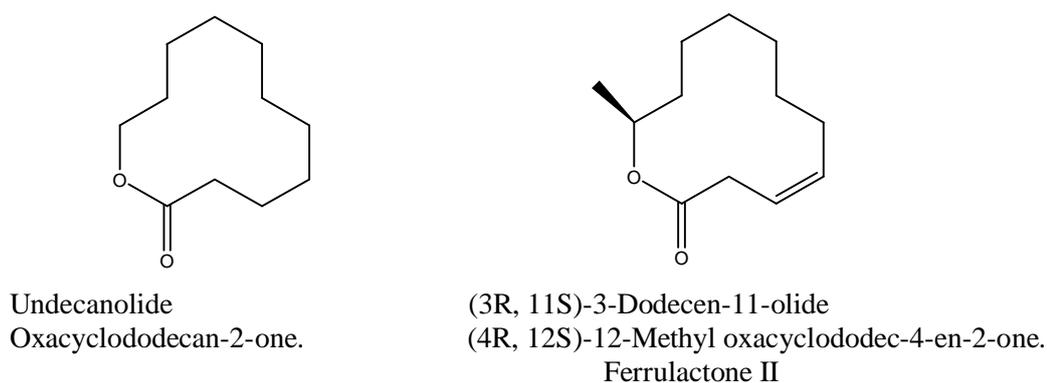


Figure I-5 : Exemple de la nomenclature des macrolides simples.

I-3-4. Sources et utilisations

L'intérêt croissant à la chimie des macrolides peut être compris, si on jette un coup d'œil sur la diversité des structures et les effets physiologiques des macrolides. Les produits naturels qui contiennent une structure macrolactonique sont trouvés dans les plantes, les insectes et les bactéries et ils peuvent être d'origine terrestre ou marine.

Les propriétés utiles des macrolides s'allongent du domaine de parfumerie à l'activité biologique, agronomique et médicinale.

Les macrolides antibiotiques jouent un rôle thérapeutique important. Ils sont considérés comme des antibiotiques qui n'ont pas de danger thérapeutique, ils ont été utilisés avec succès dans le traitement des infections causées par les organismes à Gram-positifs et certain Gram-négatifs et les bactéries anaerobiques. Les macrolides les plus utilisés sont l'érythromycine et la josamycine, apparentent à des groupes de dérivés de 14 chaînons et 16 chaînons, respectivement.

La large variété des structures des macrolides dans la nature peut être appréciée justement par consultation de quelques exemples de différents types des macrolides antibiotiques (figure I-6) [15].

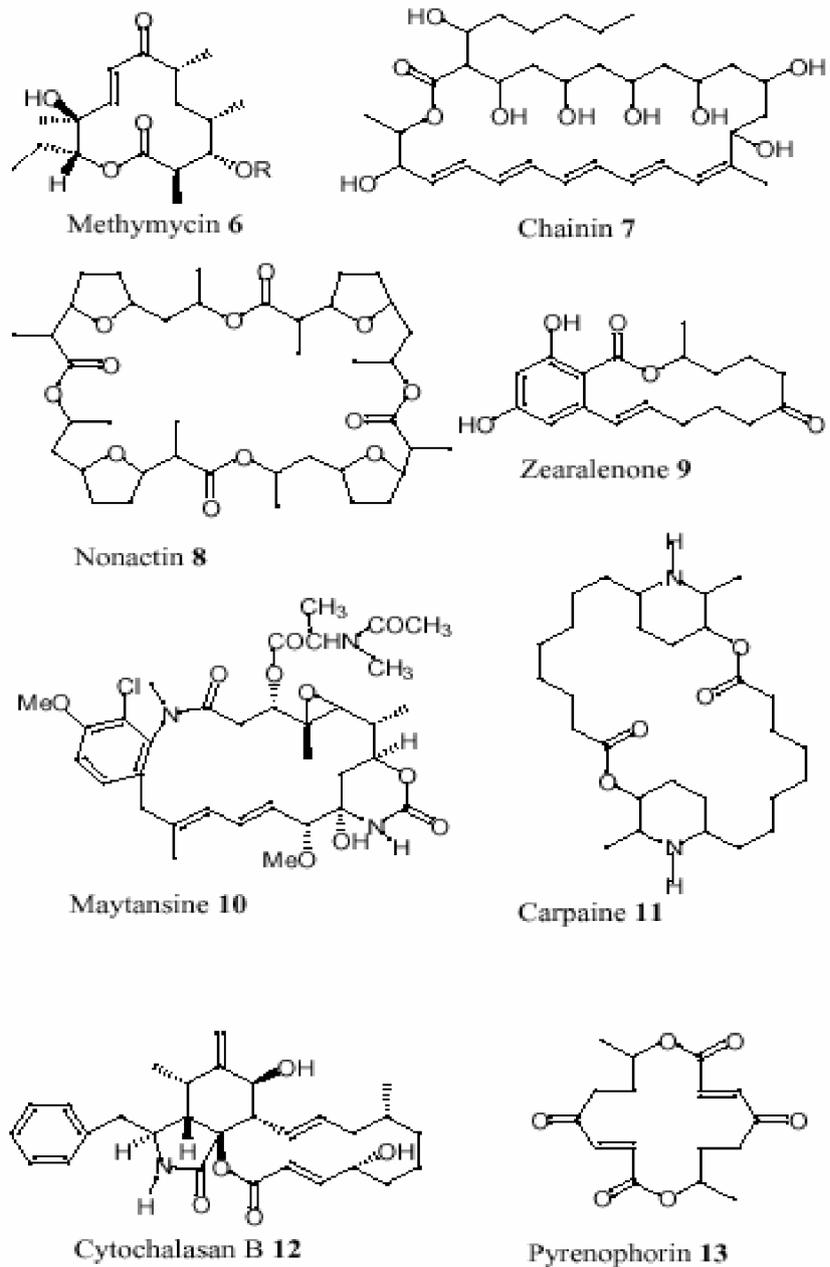


Figure I-6: Exemples des macrolides antibiotiques: polyoxo-macrolide (6), polyene-macrolide (7), ionophore-macrolide (8), macrolide d'acide β -resorcyclique (9), ansamycins (10), macrolides alcaloïdiques (11), macrolides cytochalasans (12) et macrotrienolides (13).

Quelques uns des macrolides ont prouvé une activité antitumorale. Un groupe de nouvelles molécules antitumorales est représenté par l'épothilone B (**14**). Elle est considérée comme des nouvelles candidates les plus prometteuses pour la chimiothérapie du cancer.

Epothilone est aussi le premier composé naturel, dont le profil biologique a été montré pour un anticancer [19].

Les découvertes récentes dans le domaine des macrolides incluent les premières toxines isolées du mycobactérie, le mycolactone A et son isomère B (**15**), contiennent un cycle de 12 chaînons. Les mycolactones sont les causes de certaines maladies de la peau [20].

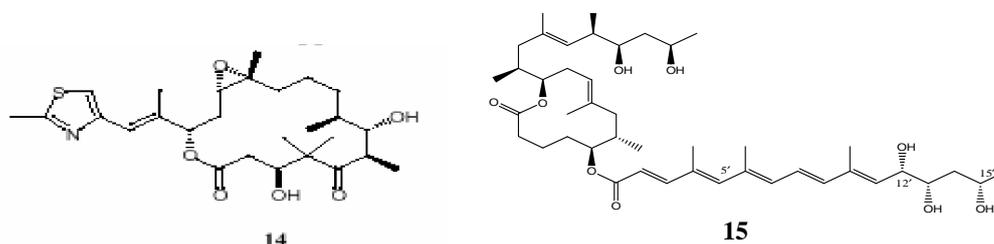


Figure I-7 : Structure chimique de l'Epothilone B (**14**) et le Mycolactone B (**15**).

La plupart des macrolides actifs pharmacologiquement ont des structures hautement substitués ou peu substitués (figure I-9). Cependant, la complexité des structures n'est pas essentielle pour l'activité de l'antibiotique. Les macrolides relativement simples comme le macrolides A26771 B (**16**) et patulolides A (**17**), B (**18**) et C (**19**) sont des composés antimicrobiennes [21].

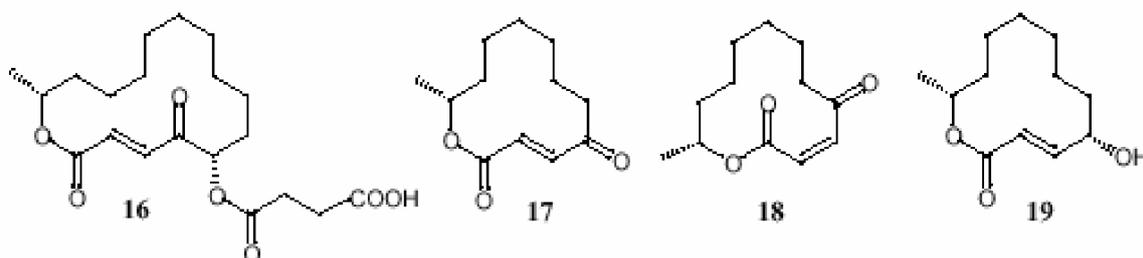


Figure I-8 : Exemples des macrolides ayant des activités pharmacologiques

Les macrolides ont aussi des influences sur les plantes. Le lactone à 14 chaînons *seiricuprolide* (**20**) est phytotoxique et aussi un des causes de la maladie du cancer dans les

arbres des cyprès [22]. La structure très semblable du *nigrosporolide* (**21**) inhibe le développement des blanches coléoptiles fanées [23].

Les deux isomères du macrolide à 12 chaînons ; *cladosporolide A* (**22**) et *B* (**23**) ont un effet inverse sur le développement des plantes de la laitue, le macrolide (**22**) ayant un effet d'inhibition et le macrolide (**23**) ayant un effet de promotion des plantes [24].

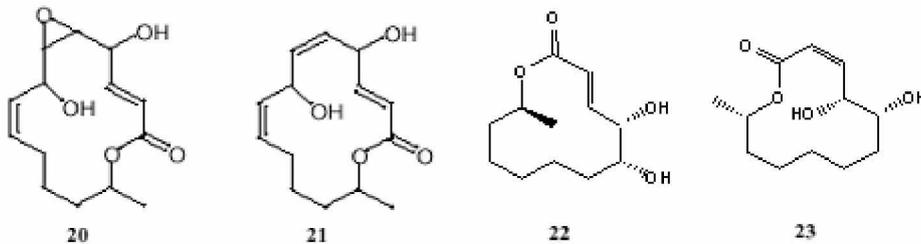


Figure I-9 : Exemples des macrolides simples ayant des influences sur les plantes.

I-3-5. Mécanisme d'action et spectre d'activité

Les macrolides agissent en inhibant la synthèse protéique bactérienne. Ils se fixent sur l'unité 50 S du ribosome et bloquent ainsi la réunion du dernier stade de la synthèse. Ils sont bactériostatiques.

Ces substances ont un spectre relativement étroit limité aux germes suivants [5]:

- Cocci à Gram positif (Streptocoques, Stap hylocoques méti. S.) ;
- Cocci à Gram négatif (Neisseria, Moraxella catarrhalis) ;
- Bacilles à Gram négatif (Bordetella, Campylobacter et l'Helicobacter) ;
- Bacilles à Gram positif (Corynebactéries, Bacillus anthracis, Erysipelothrix, Listéria) ;
- Germes anaérobies (Propionibactérium acnes, Eubacte-rium) ;
- Germes intra - cellulaires (Mycoplasma pneumoniae, Chlamydiae, Borrelia).

Tréponéma, legionella pneumophila (excepté pour la spiramycine, la dirithromycine, et l'azithromycine pour lesquelles il est classé comme modérément sensible), toxoplasma gondii ; mycoplasma hominis sont uniquement sensibles à la spiramycine, la josamycine et la midécamycine. La clarithromycine présente une activité sur mycobacterium avium.

- Les entérobactéries sont naturellement résistantes aux macrolides du fait de leur paroi. L'azithromycine possède une activité forte sur certaines souches.

II-3-6. Classification des macrolides

Les macrolides sont classés en fonction de la taille de leur macrocycle [6, 7,15], les principaux familles sont :

- **12 atomes** par exemple : methymycine, néomethymycine, patulolide.
- **14 atomes** par exemple : érythromycine, oléandomycine, troléandomycine, roxithromycine.
- **15 atomes (azalides)** par exemple : azithromycine
- **16 atomes** par exemple : spiramycine, carbomycine, miocamycine.
- **Les kétolides, dérivés des macrolides** par exemple : télithromycine (HMR3647), céthromycine (ABT-773).

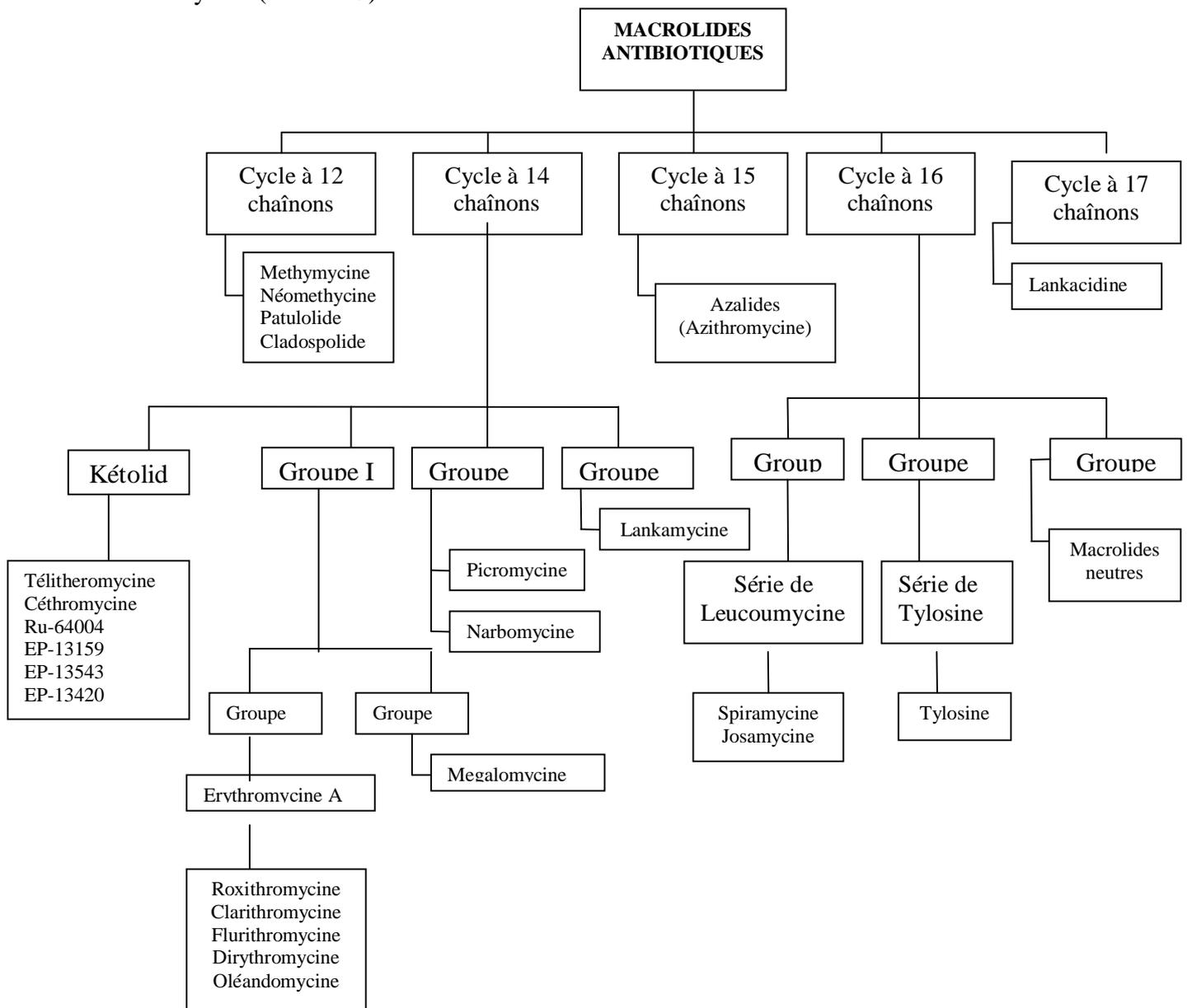


Figure I-10 : Classification des macrolides antibiotiques

I-3-7. Pharmacocinétique des macrolides

I-3-7-1. Absorption

L'absorption orale des macrolides est très variable si l'on considère l'érythromycine et les autres macrolides. L'érythromycine est caractérisée par une instabilité en milieu acide, ce qui entraîne une biodisponibilité médiocre et surtout très variable en fonction du niveau de l'acidité gastrique. Ce phénomène est dû à la dégradation du macrocycle dans le milieu acide de l'estomac (voir figure I-11): il y a une réaction de cyclisation intramoléculaire entre le cétone en C9 et l'hydroxyle en C6, conduisant à la formation de produits microbiologiquement inactifs.

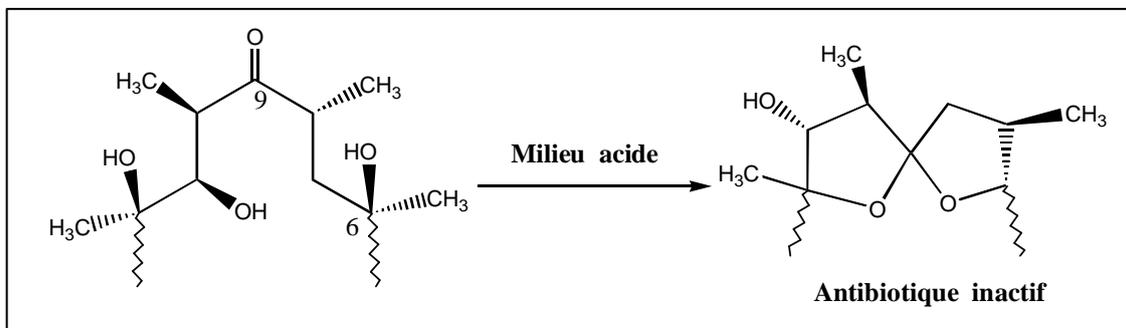


Figure I-11: Dégradation de l'érythromycine en milieu acide

La compréhension de ce phénomène a permis la synthèse rationnelle de dérivés plus stables :

- Ø soit en supprimant la fonction cétone en C9 (érythromycylamine, roxithromycine, azithromycine).
- Ø soit en méthylant la fonction hydroxyle en C6 (clarithromycine).

N'ayant pas de fonction cétone dans le cycle, les macrolides à 16 atomes sont intrinsèquement plus stables [3].

I-3-7-2. Distribution

Les macrolides se distribuent largement dans l'organisme. Ils se diffusent dans les tissus (à l'exception du liquide céphalo-rachidien) et se concentrent dans les lieux vasculaires (poumons, foie, rein, os).

In vivo, les macrolides présentent une *accumulation tissulaire* importante. En effet, les macrolides sont des molécules liposolubles et basiques, ce qui leur permet de se diffuser aisément à travers des membranes biologiques et de s'accumuler dans les compartiments cellulaires acides et principalement les lysozymes. Ceci explique que le volume de distribution de ces molécules soit nettement plus élevé que celui de molécules plus polaires comme les aminoglycosides ou les bêta-lactames [3].

L'accumulation cellulaire est spectaculaire pour l'azithromycine. En effet, sa concentration intracellulaire peut être 40 à 100 fois supérieure à la concentration extracellulaire. Cette accumulation explique que le taux sérique de l'azithromycine demeure très bas et se traduit par un volume de distribution exceptionnel, ce qui distingue clairement cet antibiotique des autres macrolides [3].

I-3-7-3. Elimination

L'élimination des macrolides est biliaire, après métabolisation hépatique. La métabolisation de l'érythromycine par le cytochrome P450 conduit à la formation d'un dérivé capable de s'y lier avec forte affinité, ce qui conduit à un risque d'interférences médicamenteuses.

La demi-vie de l'érythromycine est courte. Celle des nouveaux macrolides, en particulier de l'azithromycine, est considérablement allongée en raison de leur rétention dans les tissus [3].

I-3-8. Des exemples d'étude des macrolides à 12 chaînons.

L'introduction de ces macrolides empêche les plantes de se coucher sur le sol et produit une meilleure récolte.

La conversion d'une plante normale en une naine (petite plante) est généralement provoquée par des retardateurs chimiques qui agissent sur la plante.

Au cours d'une recherche basée sur la relation entre la croissance des plantes naturelles et les produits métaboliques créés par les champignons du sol, on a trouvé un champignon, *Cladosporium tenuissimum*, qui a montré une activité retardatrice sur les petites plantes de riz. Le filtrat de la culture contenait trois catégories de macrolides à 12 chaînons, dont les cladospolidés A ; B et C [25].

Hirota et al. ont isolé des structures de cladospolidés A et B produites par C [25, 26]. Ils ont

également indiqué que la croissance des racines des plantules de laitue est inhibée par la cladospolide A et promue par la cladospolide B.

I-5. REFERENCES

1. D. Labayle, "Guide Pharmaco", *édition lamare, Paris*, 2001, 568.
2. N. A. Campbell, "Biology", *Deboeck Université*, 3^{ème} Ed, Canada, 1995, 515.
3. K. Zitouni, *Thèse de magister, Université de OUARGLA*, 2005.
4. A. Gherib, "Chimie Thérapeutique", *Office de Publication Universitaire, Alger*, 1983, 1.
5. D. Yala, A. S. Merad, D. Mohamedi, M. N. Ouar Korich, *Medicine du Maghreb*, 2001, 91.
6. J. G. Benarous, N. E. Todeschi, P. Ladam, G. Bertho, M. Delaforge and J. P. Girault,
R. J. Carbajo, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2*, 1999, 529.
7. Z. R. Boissier, J. Asselimean, J. P. Zalta, "Les antibiotiques, Structures et exemples de mode d'action", *Herman, Paris*, 1993.
8. M. Neuman, "Vade-Mecum des antibiotiques et agents chimiothérapeutiques anti-infectieux", *Maloine S. A. Editeur*, 4^{ème} ed, 1979, 7.
9. F. Van Bambeke, D. Tyteca, Y. Ouadhri, P. M. Tulkens, *Louv. Med*, 1999, 118, 43.
10. K. Weiss, *Le Médecin du Québec*, 2002, 37(3), 41.
11. J. Acar, *La recherche*, 1998, 314, 50.
12. A. P. Jonson, *Hospital Pharmacist*, 2003, 10, 380.
13. L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta*, 1926, 9, 230. .
14. M. Kerschbaum, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1927, 60B, 902.
15. L. Kaisalo, *thèse de doctorat*, Université de Helsinki, 2002.
16. M. Schordert, "Pharmacologie des concepts fondamentaux aux application thérapeutique", *Office de Publication Universitaire, Alger*, 1989, 715-718.
17. M. Bernard, *Journal de Pharmacie de Belgique*, 2003, 58(1), 10.
18. S. Belaidi, *thèse de doctorat*, Université de Batna, 2002.
19. Winkler, J.D.; Holland, J. M.; Kasparec, J.; Axelsen, P.H. *Tetrahedron*, 1999, 55, 8199.
20. K. M. George, D. Chatterjee, G. Gunawardana, J. Hayman, L. Lee, D. Welty, P. L. C. Small, *Science*, 1999, 283, 854.

21. D. Rodphaya, J. Sekiguchi, Y. Yamada, *J. Antibiot.*, 1986, 39, 629.
22. A. Ballio, A. Evidente, A. Graniti, G. Randazzo, L. Sparapano, *Phytochemistry*, 1988, 27, 3117.
23. J. S. Harwood, H.G. Cutler, JM. Jacyno, *Nat. Prod. Lett.*, 1995, 6 181.
24. A. Hirota, H. Sakai, A. Isogai, *Agric. Biol. Chem.*, 1985, 49, 731.
25. Y. Fujll, A. Fukuda, T. Hamasaki, I. Ichimoto and H. Nakajima, *Phytochemistry*, 1995, 40, 1443-1444.
26. A. Hirota, A. Isogai, and H. Sakai, *Agric.Biol. Chem*, 1981, 45, 799.

CHAPITRE II

Modélisation moléculaire

II-1. DESCRIPTION DE LA MÉTHODE

II-1-1. Introduction

Avec l'arrivée de méthodes théoriques de calcul de plus en plus sophistiquées et les ressources de computation plus accessibles, la *chimie informatique* est maintenant devenue un outil de plus en plus utile à la fois pour l'industrie et le milieu académique [1].

La modélisation par ordinateur d'une molécule implique généralement une présentation graphique de la géométrie ou de la configuration des atomes de la molécule, suivie de l'application d'une méthode théorique [2].

La modélisation moléculaire est un terme général qui englobe différentes techniques de graphisme moléculaire et de chimie computationnelle permettant d'afficher, simuler, analyser, calculer et stocker les propriétés des molécules [3].

La modélisation moléculaire (Mécanique et Dynamique Moléculaire) est une méthode qui permet la détermination de la structure et de l'énergie d'entités moléculaires.

II-1-2. Base de la chimie quantique

II-1-2-1. Equation de Schrödinger

La mécanique quantique postule la dualité onde-particule de la matière et définit une particule comme une onde c'est à dire distribuée à travers l'espace plutôt que possédant une trajectoire bien définie.

L'évolution au cours du temps t du système de N particules avec leurs positions symbolisées par r_1, r_2, \dots, r_N , décrit par sa fonction d'onde $\Psi(r_1, r_2, \dots, r_N, t)$, est déterminée par l'équation suivante:

$$\hat{H}\Psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_N, t) = -i\hbar \frac{\partial \Psi(\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_N, t)}{\partial t} \quad \text{(II-1)}$$

qui est appelée équation de Schrödinger dépendante du temps, avec H l'hamiltonien du système.

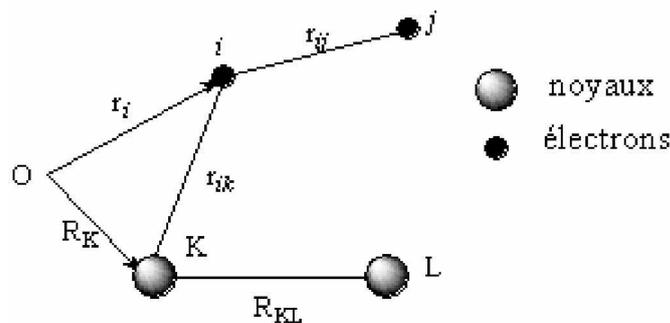
Donc :

$$\hat{H}\Psi = E\Psi \quad (\text{II-2})$$

où E est l'énergie associée à la fonction d'onde $\Psi(r_1, r_2, \dots, r_N)$, obtenue en résolvant l'équation de Schrödinger indépendante du temps. [4]

II-1-2-2. Hamiltonien moléculaire :

Soit un système constitué de N noyaux de numéro atomique Z_K , de masse M_K et de n électrons de charge e et de masse m . Leurs positions peuvent être repérées par des vecteurs R_K et r_i relatifs à une origine quelconque O .



L'Hamiltonien \hat{H} de ce système s'écrit sous la forme d'une somme d'opérateurs associés aux divers termes de l'énergie cinétique et potentielle.

$$\hat{H} = -\sum_{K=1}^N \frac{\hbar}{2M_K} \Delta(K) - \sum_{i=1}^n \frac{\hbar}{2m_i} \Delta(i) + \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \left\{ \sum_{K<L}^N \frac{eZ_K Z_L}{R_{KL}} + \sum_{i,K=1}^{n,N} \frac{-e^2}{r_{iK}} + \sum_{j>i}^n \frac{e^2}{r_{ij}} \right\} \quad (\text{II-3})$$

On pose :

- énergie cinétique des noyaux :

$$\hat{T}_N = -\sum_{K=1}^N \frac{\hbar}{2M_K} \Delta(K) \quad (\text{II-4})$$

- énergie cinétique des électrons :

$$\hat{T}_e = - \sum_{i=1}^n \frac{\hbar^2}{2m_i} \Delta(i) \quad (\text{II-5})$$

Les énergie électrostatiques font intervenir les distances entre les particules, qui peuvent être exprimées en fonction des R_K et des r_i mais qui seront écrite selon des notations plus simplifier :

- interaction noyaux-noyaux :

$$\hat{V}_{NN} = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \left\{ \sum_{K<L}^N \frac{eZ_K Z_L}{R_{KL}} \right\} \quad (\text{II-7})$$

- interaction noyaux-électrons :

$$\hat{V}_{Ne} = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \left\{ \sum_{i,K=1}^{n,N} \frac{-eZ_K}{r_{iK}} \right\} \quad (\text{II-8})$$

-interaction électrons-électrons :

$$\hat{V}_{ee} = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \left\{ \sum_{i<j}^n \frac{e}{r_{ij}} \right\} \quad (\text{II-9})$$

Comme la masse des électrons est très petite "environ 1800 fois moins pour l'hydrogène" devant celle des noyaux, On peut considérer en première approximation, que la répartition des électrons change pratiquement instantanément, lors des mouvement relatif des noyaux, au cours des réactions chimiques ou des vibrations moléculaires. La fonction d'onde électronique peut donc être calculée, à un instant donné en considérant que les noyaux sont immobiles "approximation classique de Born-Oppenheimer". Il en résulte que :

$$\hat{T}_N = 0$$

et

$$\hat{V}_{NN} = \text{constante}$$

L'Hamiltonien devient donc :

$$\hat{H}' = \hat{T}_e + \hat{V}_{Ne} + \hat{V}_{ee} + \hat{V}_{NN} \quad (\text{II-10})$$

On pose :

$$\widehat{H}_{el} = \widehat{T}_e + \widehat{V}_{Ne} + \widehat{V}_{ee} \quad (\text{II-11})$$

où \widehat{H}_{el} est l'Hamiltonien électronique. Il suffit donc de résoudre l'équation aux valeurs propres :

$$\widehat{H}_{el}|\psi\rangle = E_{el}|\psi\rangle \quad (\text{II-12})$$

On aura alors :

$$\widehat{H}_{el}|\psi\rangle = (E_{el} + V_{NN})|\psi\rangle \quad (\text{II-13})$$

L'énergie totale est obtenue en ajoutant à E_{el} le terme de répulsion nucléaire V_{NN} .

II-1-2-3. Fonction d'onde électronique

La résolution de l'équation aux valeurs propre, impose impérativement une fonction d'onde qui doit satisfaire le principe de Pauli ; pour cela, elle doit inclure le spin de l'électron, sous la forme de spin-orbitale. Sa détermination exigera en outre des approximations qui lui imposent une forme a priori : l'approximation orbitale, et le développement en une combinaison linéaire d'un nombre limité d'orbitales atomiques (LCAO) [5].

II-1-3. Comparaison sommaire des différentes méthodes.

Les principales méthodes qui permettent de déterminer la géométrie d'une molécule sont les méthodes de diffractions, les méthodes spectroscopiques et les techniques de calcul. Les informations que ces méthodes peuvent apporter concernant la structure moléculaire sont de deux sortes : *qualitatives* (forme générale et symétrie d'une molécule) et/ou *quantitatives* (positions relatives de tous les atomes dans une molécule, angles et longueurs des liaisons et angles de torsion).

Parmi les méthodes dont dispose le chimiste théoricien, les méthodes quantiques et les méthodes dites de champ de force ou "**MÉCANIQUE MOLÉCULAIRE**" qui conduisent à la connaissance de la structure **3D** des molécules.

La mécanique moléculaire est basée sur un champ de force empirique. C'est une méthode non quantique. En effet le système électronique n'est pas considéré explicitement mais les effets sont pris en compte indirectement. Les atomes sont assimilés à des boules reliées par des tiges ou ressorts. Une déformation de la structure entraîne un changement de l'énergie potentielle du système[1].

Les méthodes quantiques les plus simples sont : La méthode de **Hückel**, qui ne prend en considération que les électrons (π) et la méthode de Hückel étendue (E.H.T) laquelle prend en considération tous les électrons de valences, ces deux méthodes sont purement qualitatives.

Les méthodes semi-empiriques (ex: **CNDO, INDO, MNDO, PM3, AM1, ...**) ne considèrent que les électrons de valence et néglige certaines intégrales ou les remplacent par une paramétrisation adaptée.

Les méthodes quantiques les plus sophistiquées sont les méthodes dites ab-initio et la DFT qui tiennent compte de tous les électrons mais qui souffrent cependant de certaines limitations, en particulier les résultats dépendent de la base choisie (définition de la fonction d'onde) et nécessitent un temps de calcul très long, même pour des molécules de taille moyenne [6].

Quel que soit la méthode quantique utilisée la différence entre le temps d'un calcul par Mécanique Moléculaire et par une méthode quantique est de l'ordre de quelques puissances de dix. Cette différence énorme augmente en fonction de la taille de la molécule ; ceci explique pourquoi les industriels s'y intéressent [7], elle permet, donc de passer en revue des séries de grosses molécules, des produits pharmaceutiques ou des colorants. La Mécanique Moléculaire permet de faire un **tri** avant de passer au stade expérimental [8].

II-2. REPRÉSENTATION DES MÉTHODES DE CALCUL.

II-2-1. Mécanique moléculaire

II-2-1-1. Introduction

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,.... [9]

$$\mathbf{E(stérique)} = \mathbf{E(totale)} = \mathbf{E(L)} + \mathbf{E(\theta)} + \mathbf{E(\phi)} + \mathbf{E(VdW)} + \mathbf{E(e),...} \quad \mathbf{(II-14)}$$

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 [10].

Ce modèle mathématique est établi pour représenter aussi précisément que possible les variations de l'énergie potentielle avec la géométrie moléculaire.

II-2-1-2. Energie d'élongation

Les liaisons entre les atomes dans un édifice moléculaire ont souvent tendance à s'allonger ou à se contracter (figure II-1).

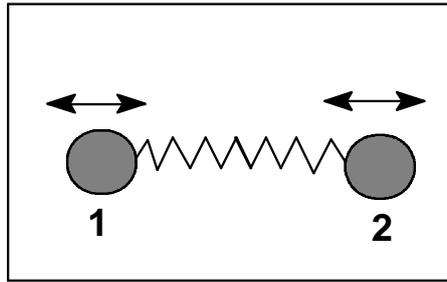


Figure II-1 : Elongation entre deux atomes.

Cette déformation est régie en première approximation par loi de "Hooke" d'élongation des ressorts. On peut ainsi lui associer une énergie d'élongation de la forme:

$$E(L) = 1/2[K_1(L-L_0)^2] \quad (\text{II-15})$$

Où K_1 : est la constante d'élongation ou constante de Hooke

L_0 : la longueur de la liaison de référence.

L : la longueur de la liaison dans le modèle.

Tous ces termes d'élongation sont sommés sur l'ensemble des liaisons de la molécule. Un terme cubique $(L-L_0)^3$ est généralement ajouté pour des déformations importantes. Le calcul de cette énergie impose donc de connaître au minimum les deux paramètres indissociables $\{K_1 \text{ et } L_0\}$ qui représentent un sous-ensemble du champ de force. En effet il ressort du développement en série de l'expression mathématique de la courbe de Morse traduisant l'interaction existante, entre deux atomes en fonction de leur distance respective[1].

II-2-1-3. Energie de flexion

La fluctuation des atomes autour de leur position d'équilibre engendre une déformation des angles de valence (figure II-2) [1].

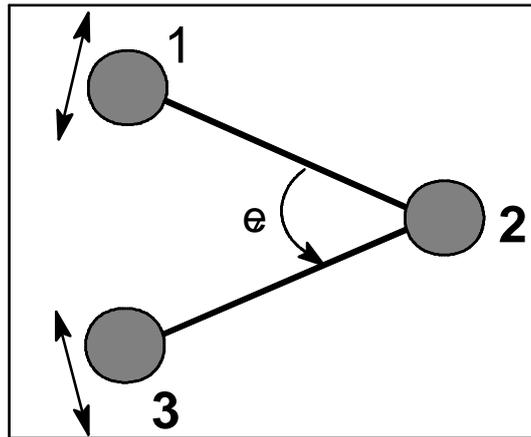


Figure II-2 : Déformation des angles de valence.

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 :

$$E(\theta) = 1/2[K_f(\theta - \theta_0)^2] \quad (\text{II-16})$$

K_f : constante de flexion

θ_0 : angle de valence de référence

θ : angle de valence dans la molécule

Le couple $\{ K_f, \theta_0 \}$ représente ici encore un sous-ensemble du champ de force.

II-2-1-1-4. Energie de torsion

Elle concerne l'angle dièdre formé par les atomes 1-2-3-4. Elle rend notamment compte de la structure 3D de la molécule (figure II-3) [1].

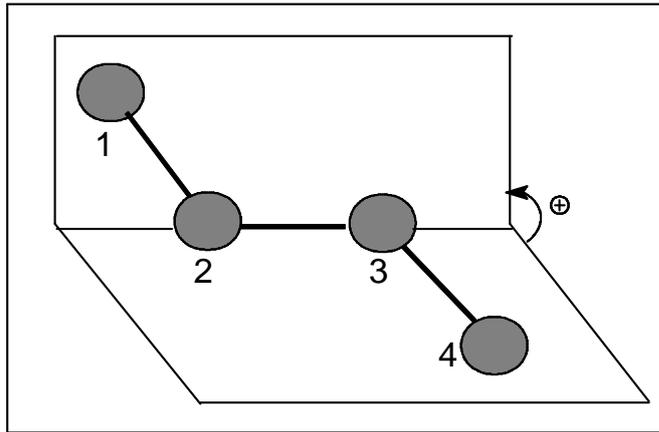


Figure II-3 : Angle dièdre formé par les atomes 1-2-3-4.

L'évaluation de cette énergie $E(\phi)$ se fait par une fonction développée en série de Fourier.

$$E(\phi) = 1/2 [V_1(1+\cos\phi)+V_2(1 - \cos2\phi)+V_3(1+\cos3\phi)] \quad (\text{II-17})$$

L'angle dièdre (ϕ) définit la torsion autour de la liaison 2-3.

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

II-2-1-1-5. Energie de Van der Waals

Cette énergie concerne les atomes non liés entre eux et non liés à un atome commun [9]. Elle se compose de deux parties, l'une répulsive et l'autre attractive, et peut être exprimée par l'équation suivante[1] :

$$E(\text{vdw})= \varepsilon^*[- C_1(r^*/r)^6 +C_2 \exp(-C_3(r/r^*))] \quad (\text{II-18})$$

ε^* : paramètre d'énergie qui caractérise la profondeur du puits de potentiel a la distance r^* , appelé aussi "dureté".

r^* : somme des rayons de VdW des atomes interagissants.

r : distance interatomique.

C_1, C_2, C_3 : constantes du champ de force.

On peut donc représenter cette énergie en fonction de la distance interatomique "r" de la manière suivante:

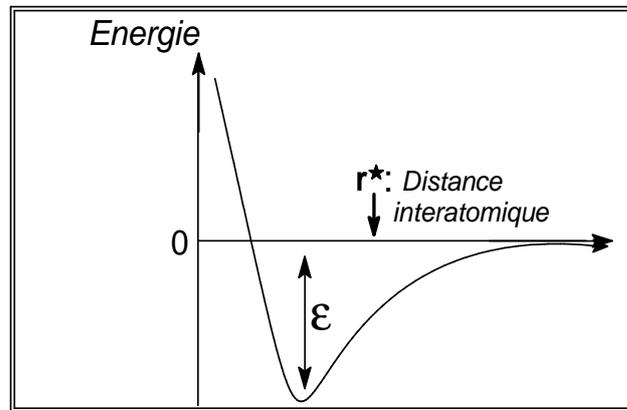


Figure II-4: Courbe d'énergie de Van der Waals

II-2-1-1-6. Energie électrostatique

Les interactions électrostatiques peuvent, dans certains cas, prendre une importance considérable, en particulier dans le cas des molécules comportant deux ou plusieurs hétéroatomes Meyer et al [11] ont proposé d'introduire un terme électrostatique même pour les hydrocarbures. IL peut s'exprimer à partir des charges atomiques ou des moments dipolaires de chaque liaison [1].

Dans le premier cas :

$$E(e) = \sum q_1 q_2 / D \cdot d_{12} \quad (\text{II-19})$$

D: constante diélectrique locale du milieu

q₁q₂: charges partielles atomiques des atomes 1,2

d₁₂: distance interatomique.

Dans le deuxième :

$$E(e) = \mu_1 \mu_2 (\cos X - 3 \cos a_1 \cdot \cos b_2) / D \cdot r_{12}^3 \quad (\text{II-20})$$

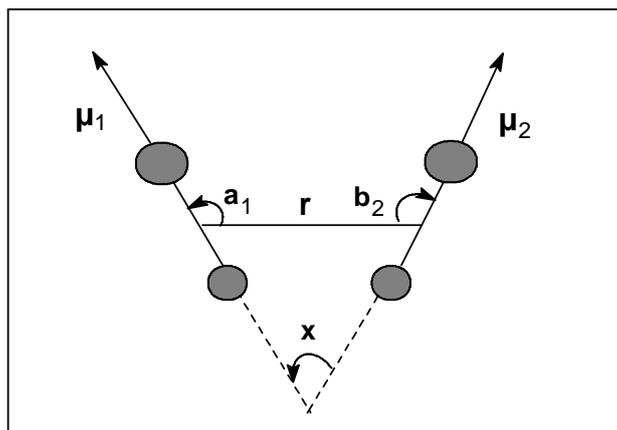


Figure II-5 : Interactions électrostatiques entre deux atomes

r: distance entre les milieux des deux liaisons

μ_1, μ_2 : représentent respectivement les moments dipolaires des deux liaisons.

X: l'angle entre les deux vecteurs moments.

a₁, b₂: angles formés respectivement entre μ_1 et r et μ_2 et r

II-2-1-1-7. Adjonction de termes croisés

L'ensemble des termes énergétiques répertoriés jusqu'ici représente des mouvements simples des atomes dans la molécule. Pour tenir compte des effets de couplages entre deux mouvements non indépendants, il est d'usage de rajouter un ou plusieurs termes supplémentaires d'interaction [12]. Les plus couramment formulés sont[1] :

Le terme d'élongation-flexion $E(L, \theta)$ (figure II-6) qui s'exprime par

$$E(L, \theta) = K_{lf}(L - L_0)(\theta - \theta_0) \quad (\text{II-21})$$

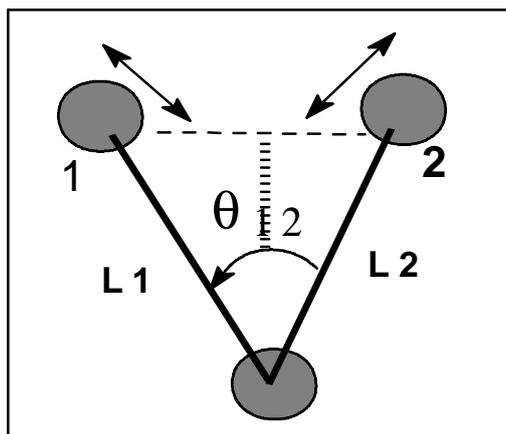


Figure II-6 : Couplage élongation-flexion

et le terme de flexion-torsion $E(\phi, \theta)$ qui s'exprime par:

$$E(\phi, \theta) = K_{ft}(\theta - \theta_0)(\phi - \phi_0). \quad (\text{II-22})$$

II-2-2. Dynamique moléculaire

II-2-2-1. Introduction

Nous avons utilisé la dynamique moléculaire et les simulations de Monte Carlo, pour la recherche conformationnelle et pour raffiner les structures obtenues par RX. La dynamique moléculaire est une méthode d'étude des mouvements et de l'évolution de la configuration spatiale des systèmes moléculaires. En pratique, on opère par résolution des équations classiques du mouvement de Newton, étant donné une fonction énergie potentielle et son champ de force associé.

Le mouvement des atomes est inhérent à tout système chimique par suite des vibrations atomiques dépendant de la température. Au niveau moléculaire, cet effet se traduit par une compression/extension des liaisons ou par la variation des angles de liaison ou de torsion.

II-2-2-2 Principes de la dynamique moléculaire.

La dynamique moléculaire est une technique de modélisation sur ordinateur par laquelle l'évolution en fonction du temps ou trajectoire, d'une molécule est décrite par les principes de la mécanique classique Newtonienne [13].

En dynamique moléculaire, on essaie 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. Si l'énergie fournie virtuellement au système est suffisamment élevée, des barrières énergétiques importantes peuvent être franchies.

L'avantage majeur de la dynamique moléculaire est de conduire à des conformations qui dépendent moins de la structure initiale que celles obtenues par mécanique moléculaire. Depuis 1990, l'accès à des moyens informatiques de plus en plus puissants a permis de développer des méthodes de calcul de dynamique moléculaire qui ont un double but :

a) Simuler les mouvements intramoléculaires et si possible aboutir à une description thermodynamique du système étudié (entropie, énergie libre, ...).

b) Optimiser les structures d'une façon plus efficace en évitant plus facilement les minima multiples en particulier lorsqu'on introduit dans le calcul un recuit simulé. L'échelle des temps actuelle est environ de 10^{-14} à 10^{-10} s par simulation. D'autre part, la dynamique moléculaire simule les mouvements instantanés et présents d'un système moléculaire. Pour cela, chaque atome est traité comme une particule obéissant à la loi d'action de masse de Newton ;

$$\vec{\Sigma F} = m \vec{a} \quad (\text{II-23})$$

Des intégrations successives de cette équation en fonction du temps conduit à une **trajectoire** de l'atome en fonction du temps sous la forme d'une série de positions et de vitesses dans l'espace. L'analyse est effectuée par périodes de temps de l'ordre de 1-100 ps. Plusieurs mouvements sont alors effectués durant ces périodes.

Les simulations de dynamique moléculaire introduisent donc la dimension du temps dans l'étude des molécules. Cette évolution temporelle (trajectoire) d'une molécule est décrite par la résolution des équations de mouvement de Newton [14].

La molécule est donc perçue comme une entité dynamique dont les atomes modifient leurs positions spatiales au cours du temps. Ces changements sont influencés par leur énergie cinétique ($1/2k_B T_o$ par degré de liberté, si la simulation a été réalisée à la température T_o) et la résultante des forces qui s'exercent sur eux par les atomes environnants. Au temps t , chaque atome i , de vecteur position x_i et de masse m_i subira une accélération a_i telle que selon la loi de Newton :

$$\vec{\Sigma F} = \vec{ma} = \frac{m d\vec{V}}{dt} = \frac{m d^2\vec{r}}{dt^2} \quad (\text{II-24})$$

m = masse des atomes

a = accélération (2ième dérivée)

t = temps

r = coordonnées cartésiennes de l'atome

Ainsi une molécule se comporte comme une structure dynamique ayant des coordonnées atomiques qui vont changer en fonction du temps à cause de leur énergie cinétique et des forces exercées par les atomes environnants :

$$\frac{d^2\vec{x}_i}{dt^2} = \vec{a}_i = \frac{\vec{F}_i}{m_i} ; \vec{F}_i = \frac{d\vec{V}}{d\vec{x}_i} \quad (\text{II-25})$$

V = fonction de l'énergie potentielle totale d'interaction auquel est soumise la molécule

On peut alors intégrer les équations de mouvement et obtenir une **trajectoire** pour chaque atome en fonction du temps. Pour cela on utilise l'algorithme de précision de 2e ordre de Verlet (en troncature de la série de Taylor). Sa validité est aisément testée à l'aide de la 3^{ième} loi fondamentale de la thermodynamique qui implique que l'énergie totale d'un système doit être conservée au cours d'une simulation.

En dynamique moléculaire on explore une surface conformationnelle, c'est-à-dire des points dans tout l'hyperespace. Cependant, le résultat n'est pas nécessairement réaliste car les structures obtenues ne sont pas minimisées. On a donc une image de l'ensemble en fonction du temps « time dépendent Picture ».

II-2-2-1-3. Applications de la dynamique moléculaire

Une application importante de la dynamique moléculaire est l'analyse des modes normaux de vibration le long de la trajectoire. Une autre application est l'optimisation et le raffinement des structures 3D d'après les données de la cristallographie et/ou de la RMN. La

mise en œuvre de cette méthode requiert néanmoins des moyens de calcul particulièrement puissant (CRAY par exemple) et elle est coûteuse en temps et en argent. Elle se généralise cependant pour les études de peptides et de petites protéines [15].

En effet, un des problèmes de fond de la technique de dynamique moléculaire est l'inadéquation entre l'échelle de temps des phénomènes physiques observés et celle des simulations accessibles par la technologie actuelle. L'une des plus longues simulations (en absence de solvant est à 298 K) a durée 300 ps et a été réalisée sur la myoglobine (1423 atomes). Tandis que les échelles de temps des processus dynamiques observés varient de la femtoseconde (e.g. l'élongation des liaisons covalentes) à la seconde, voire plus (e.g. la vibration des cycles aromatiques des résidus d'acides aminés).

II-2-3. Simulations de Monte Carlo

II-2-3-1. Introduction

Nous avons utilisé les simulations de Monte Carlo pour la recherche multiconformationnelle. En effet, les méthodes de Monte Carlo consistent à des simulations de problèmes mathématiques dans lesquelles des nombres aléatoires sont utilisés pour trouver une solution qui peut ne pas être aléatoire [16].

Historiquement, le développement de cette méthode coïncide avec l'élaboration de la bombe atomique. En effet, la diffusion aléatoire de neutrons dans un matériau fossile était un problème majeur qui allait être soumis avec succès à l'expérimentation numérique.

Vers 1948, Métropolis applique cette méthode à la chimie théorique et obtenaient des estimations des valeurs propres de l'équation de Schrödinger par une méthode de Monte Carlo [17].

II-2-3-2. Principes de base des simulations de Monte Carlo

Cette procédure de Monte Carlo est une méthode **stochastique** qui consiste à générer un enchaînement de conformations où les propriétés thermodynamiques et structurales sont obtenues par moyennage.

Il faut générer un très grand nombre de conformations ou de configurations. Une distribution de **Boltzmann** du type $\exp(-\Delta E_i/kT)$ permet ce moyennage. Contrairement à une minimisation d'énergie, l'approche Monte Carlo ne trouve pas un minimum d'énergie mais échantillonne un ensemble d'états moléculaires avec des états énergétiques croissants avec la température.

Mais les états trop hauts en énergie auront peu de contributions sur la stabilité du système car si l'énergie du système augmente, le terme de Boltzmann devient petit. L'algorithme qui effectue cet échantillonnage est celui de **Métropolis**.

Par opposition à la dynamique moléculaire, en Monte Carlo on peut prendre des sauts plus grands pour optimiser. De plus, on peut effectuer des pas différents pour les rotations, les translations, les coordonnées internes, et optimiser chacun indépendamment. La dynamique moléculaire est plutôt un processus **déterministique**. Il n'y a pas d'aspect aléatoire dans les calculs. Tout est déterminé au point initial de départ et on laisse évoluer le système.

L'algorithme Métropolis [17] sert à déterminer si la nouvelle configuration était retenue ou non. La probabilité que la nouvelle structure soit gardée est son facteur de Boltzmann, qui vaut :

$$B = \exp(-\Delta E_i/kT) \quad (\text{II-26})$$

Autrement dit, un nombre i de l'intervalle $[0,1]$, tiré au hasard, est comparé au facteur de Boltzmann B . Si i est inférieur à B , la nouvelle configuration sera acceptée. Sinon, elle sera rejetée et l'ancienne configuration sera de nouveau soumise à une autre perturbation élémentaire, en résumé l'algorithme **Métropolis** :

1. sélection au hasard d'un atome et déplacement au hasard de Δx , Δy , Δz
2. calcule du changement ΔE_{pot} . après le déplacement de l'atome
3. si $\Delta E < 0 \Rightarrow$ accepte nouvelle conformation
4. si $\Delta E > 0 \Rightarrow$ choisie un nombre i au hasard entre $[0,1]$
 - a) si $\exp(\Delta E/kT) < 1 \Rightarrow$ accepte la nouvelle conformation

b) si $\exp(\Delta E/kT) > 1 \Rightarrow$ garde la conformation originale et retourne à (1.)

L'ensemble des configurations retenues est ainsi progressivement construit et forme une **chaîne de Markov**. C'est une façon naturelle de faire une recherche de l'espace conformationnel. Les structures obtenues peuvent être le point de départ pour une minimisation future. Si sur un essai, le déplacement d'un atome est dans la même direction que le lien covalent, la surface énergétique sera "accentuée" et il y aura une probabilité élevée que ce déplacement ne sera pas accepté.

II-2-3-3. Analyse conformationnelle par la Monte Carlo

Dans une première approximation, on tient compte uniquement des forces intramoléculaires pour calculer les propriétés conformationnelles d'une molécule. Une nouvelle approche maintenant consiste à développer des fonctions générant des conformations multiples ("multiconformer search"). Plutôt que de se baser sur une technique de recherche systématique ("systematic search"), la méthode d'analyse utilise l'approche **Monte Carlo (MC)**.

Elle est basée sur une évaluation progressive des angles de torsion ("torsion search method"), développée par Still et Lipton [18]. Cette approche est plus rapide car elle n'optimise que les angles dièdres plutôt que chaque angle de liaison. Ce sont les angles dièdres qui fluctuent le plus lors d'une minimisation.

Rappelons que contrairement à une minimisation d'énergie, la méthode Monte Carlo ne cherche pas une énergie minimum mais fait plutôt un échantillonnage d'un **ensemble** d'état conformationnel, sondant des états énergétiques de plus haute énergie en augmentant la température.

II-2-3-4. Quelques Applications de la Monte Carlo

a) Molécules cycliques

Cette technique ne semble pas appropriée à l'étude des molécules cycliques. En effet, pour une molécule linéaire, les combinaisons d'angles dièdres possibles peuvent varier à l'infini. A l'inverse, pour les systèmes cycliques, seules certaines combinaisons fermeront le

cycle [19].

b) Evaluation de l'énergie de solvation

La meilleure méthode est d'entourer le soluté de plusieurs centaines de molécules de solvant et d'utiliser soit la dynamique moléculaire, soit la méthode Monte Carlo. Ainsi on offre une fraction des configurations du solvant disponible afin d'obtenir une moyenne des énergies de solvation. Pour estimer la polarisation, il faut une méthode de perturbation d'énergie libre. On utilise le programme **OPLS** (efficace en solvation mais pas en analyse conformationnelle).

II-2-4. Méthode quantique : Ab initio

Les méthodes Ab initio sont caractérisées par l'introduction d'une base arbitraire pour étendre les orbitales moléculaires et alors le calcul explicite toutes les intégrales exigées qui impliquent cette base.

Les calculs Ab initio peuvent être exécutés au niveau d'approximation de Hartree-Fock, qui est équivalent à un calcul du champ auto – cohérent SCF (*Self Consistent Field*). L'option et Les niveaux Hartree-Fock inclut les effets de corrélation qui n'est pas incluse au niveau d'approximation d'Hartree-Fock d'une solution non - relativiste pour l'équation de Schrödinger.

II-2-4-1. Méthode Hartree-Fock

L'approximation orbitale décrit la fonction d'onde à n électrons comme un produit de n fonctions d'espace et de spin associées à chaque électron (ou spin-orbitales). Ceci est valable pour un modèle de particules indépendantes où le terme de répulsion inter-électronique de l'hamiltonien est omis. L'équation de Schrödinger à n électrons peut être séparée en n équations à un électron. Cependant la fonction d'onde à n électrons décrite de cette manière ne satisfait pas au principe de Pauli (les électrons sont des fermions), car elle n'est pas asymétrique sous une permutation de deux électrons. Ce problème est levé par la description de la fonction d'onde comme un déterminant de Slater construit à partir des n spin-orbitales (les n spin- orbitales Ψ proviennent des $n/2$ orbitales spatiales combinées avec

deux fonctions de spin α et β).

$$\Psi = \frac{1}{\sqrt{(2n)!}} \begin{vmatrix} \psi_1(1) & \psi_1(2) & \dots & \psi_1(n) \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ \psi_n(1) & \dots & \dots & \psi_n(n) \end{vmatrix} \quad (\text{II-27})$$

De par la méthode variationnelle, le choix des meilleures spin-orbitales correspond au minimum de l'énergie électronique (E^c). Cette fonction d'onde électronique optimale, atteinte pour l'énergie la plus basse, sera toujours au-dessus de l'énergie exacte. La procédure de minimisation de l'énergie est une procédure auto-cohérente avec des contraintes d'orthonormalité pour les orbitales. Les valeurs propres de cette équation sont les énergies mono-électroniques associées aux fonctions d'ondes qui sont, dans ce cas, les orbitales.

$$H^{\text{HF}} \phi_i = \varepsilon_i \phi_i \quad (\text{II-28})$$

Une solution exacte des équations HF, avec l'obtention des orbitales atomiques, est possible pour les atomes comprenant un noyau et un électron. Des développements supplémentaires sont nécessaires pour résoudre l'équation de Schrödinger pour des systèmes poly-électroniques. La méthode de Roothaan est basée sur la méthode LCAO ("linear combination of atomic orbitals") qui décrit les orbitales moléculaires en terme de combinaison linéaire d'orbitales atomiques. Les orbitales atomiques utilisées pour représenter les orbitales moléculaires constituent ce qui est appelé les "bases " du système; plus ces bases sont étendues plus les orbitales moléculaires seront proches de celles obtenues en résolvant directement les équations HF, avec la limite HF pour des bases de dimensions infinies. La carence majeure de la méthode HF est le manque de corrélation électronique.

II-2-4-2. Méthode post-Hartree-Fock

Les méthodes les plus importantes, dans l'utilisation courante, pour introduire la corrélation électronique sont d'une part les méthodes appelées post-HF avec l'interaction de configuration (CI), les méthodes de "coupled cluster" (CC) et les "many-body perturbation

theory" (MP2, MP4, ...) et, d'autre part, les méthodes qui dérivent de la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT).

La résolution des équations de HF donne une fonction d'onde de référence sous la forme d'un déterminant de Slater.

La fonction d'onde de la méthode CI est une combinaison linéaire de déterminants de Slater représentant l'état fondamental et des configurations excitées. Ces dernières correspondent à l'excitation d'un, de deux ou plus électrons d'une orbitale occupée à une virtuelle. Les coefficients de cette combinaison linéaire sont déterminés selon le principe variationnel; l'énergie qui en découle est donc une limite supérieure à l'énergie exacte. L'IC totale ("Full CI") est la limite que l'on peut atteindre dans une base donnée, c'est à dire qu'elle comprend toutes les excitations possibles des n électrons. Cependant l'IC totale accroît énormément les calculs avec le nombre d'électrons et la dimension des bases utilisées. Pour ces raisons de tels calculs servent habituellement de référence pour des systèmes comprenant un petit nombre d'électrons ($n \leq 20$). La méthode CI limitée à un nombre d'excitation inférieure à la totalité des possibilités ("truncated CI) n'est pas "size consistent" (c'est à dire, par exemple, que l'énergie d'un dimère placé à distance infinie n'est pas égale à deux fois l'énergie du monomère). Cette propriété importante est garantie par des méthodes non variationnelles comme "many-body perturbation theory" ou "coupled cluster methods".

Dans le formalisme de Moller-Plesset, l'hamiltonien est représenté comme la somme de l'hamiltonien HF de l'état fondamental et d'une différence, entre l'hamiltonien exact et HF, traitée comme une perturbation. Dans la théorie de perturbation, la fonction d'onde et l'énergie, pour un état donné, donnent l'état appelé "zéro" ou fondamental auquel est ajouté des corrections successives résultant des différents ordres de perturbation pour le traitement du système. L'approximation MP2 comprend des substitutions simples et doubles, la théorie des perturbations d'ordre 4 (MP4) ajoute des substitutions triples et quadruples.

Les méthodes "coupled cluster" (CC) sont actuellement les plus puissantes des méthodes ab initio. La théorie CC commence par un postulat sur la fonction d'onde à n électrons à savoir que cette fonction d'onde est multipliée par une exponentielle naturelle

d'une somme d'opérateurs d'excitation d'électrons (T); T2 implique une double substitution. CCSDT comprend jusqu'à un opérateur de triple excitation.

II-2-4-3. Théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT)

La théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT) s'est beaucoup développée ces dernières années. Dans cette approche l'énergie de l'état fondamental d'un système est une fonctionnelle d'une densité électronique tridimensionnelle. L'application du principe variationnel donne les équations appelées équations de Kohn-Sham qui sont similaires aux équations de Hartree-Fock. En principe, il suffit de remplacer la contribution d'échange de l'opérateur de Fock par un potentiel d'échange et de corrélation qui correspond à la dérivation de la fonctionnelle d'énergie d'échange et de corrélation par rapport à la densité. Le point crucial en DFT est que l'énergie d'échange et de corrélation n'est pas connue de façon exacte. Néanmoins les formules approchées pour cette énergie donnent des résultats qui sont comparables ou meilleurs que ceux donnés par MP2 à un moindre coût de ressource informatique.

Les premières approximations de la DFT sont similaires à celles appliquées aux méthodes HF. L'équation de Schrödinger est non-dépendante du temps et non-relativiste. A partir de l'approximation de Born-Oppenheimer le formalisme et les approximations divergent [4].

HyperChem (7.0) généralement exécute les calculs d'ab initio (SCF). Il peut aussi calculer l'énergie de la corrélation (peut être ajouté à l'énergie totale par la méthode SCF) par la procédure d'option Hartree-Fock, appelé MP2 qui font le calcul de Møller-Plesset au second ordre de perturbation. La procédure MP2 est disponible pour les calculs de "single point". L'énergie de corrélation MP2, peut être ajouté à l'énergie totale (SCF) à cette configuration du "single point".

II-2-5. Méthodes semi-empiriques

II-2-5-1. INTRODUCTION.

La mécanique quantique est une technique mathématique rigoureuse basée sur l'équation de Schrödinger. La solution de cette équation permet d'obtenir des informations

précises sur les propriétés géométriques et électroniques de la molécule. Les calculs peuvent être de type *ab initio* ou semi-empirique (ex : *CNDO*, *PM3*). En *ab initio* on tient compte de tous les électrons de la molécule et on vise une solution rigoureuse de l'Hamiltonien [20].

Les calculs semi-empiriques traitent seulement les électrons de valence et utilisent un Hamiltonien plus simple ayant des facteurs de correction basés sur des données expérimentales. L'équation de Schrödinger d'un système moléculaire peut être résolue sans approximation (*ab initio*) ou en introduisant des approximations (*semi-empirique*).

II-2-5-2. Méthode semi-empirique (CNDO)

En mécanique quantique on se préoccupe de la distribution des électrons (orbitales) dans l'espace. Les meilleurs programmes comportent des processus d'optimisation de la géométrie [21].

L'objectif de la mécanique quantique est principalement de déterminer l'énergie et la distribution électronique. Ainsi les énergies moléculaires sont calculées en utilisant l'équation de Schrödinger avec le formalisme des orbitales moléculaire (MO). Par les méthodes MO, les énergies peuvent être extraites via le formalisme SCF ("*Self Consistent Field*") ou par une méthode de perturbation comme PCILO.

On utilise un potentiel Hartree-Fock qui consiste à manipuler en jeu d'orbitales sans paramétrisation. Le calcul s'arrête lorsque la convergence est jugée satisfaisante. On dit que le processus en cours est auto-cohérent ("*Self-Consistent Field*").

Pour les systèmes polyélectroniques, l'équation de Schrödinger n'est pas résolue car on traite ici d'un problème à N-corps. Il faut donc aussi faire des approximations orbitales en tenant compte de chaque électron de façon indépendante. On parle alors d'un développement linéaire de combinaisons d'orbitales atomiques ("*LCAO*") pour chaque électron. Notons qu'en mécanique moléculaire, les calculs sont plus rapides (~10X) car l'énergie obtenue provient d'une sommation simple de chacune des coordonnées atomiques de la molécule sans passer par une diagonalisation matricielle.

En mécanique quantique, on étudie la distribution électronique (orbitale) dans l'espace. Les propriétés moléculaires qui peuvent être calculées sont la géométrie, les spectres de vibration, les spectres d'absorption UV, les moments dipolaires, les spectres électroniques et les fonctions responsables de la réactivité chimique (Orbital HOMO, LUMO).

La méthode CNDO : Complete Neglecting of Differential Overlapping (Négligence complète du recouvrement différentiel) a été développée par Pople en vue d'étudier la structure électronique et spatiale des molécules.

Contrairement à la mécanique moléculaire, ici on est moins dépendant des paramètres empiriques et spécifiques. Les programmes commerciaux de mécanique quantique sont excellents et donnent d'excellents résultats, mais les faiblesses sont:

- a) la méthode est très exigeante en temps de calcul et demande de gros ordinateurs
- b) actuellement, la mécanique quantique est valable que pour des systèmes de moins de 40 atomes par *ab initio* et environ 100 atomes par des calculs semi-empiriques.

II-2-5-3. Méthode semi-empirique (PM3)

PM3 est une méthode semi-empirique (SCF) pour les calculs chimiques ; il est une paramétrisation de la méthode AM1.

PM3 et AM1 généralement sont les méthodes les plus rigoureuses dans le logiciel HyperChem (7.0), 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.

II-2-6. Méthodes de corrélation quantitative (QSAR)

II-2-6-1. Introduction.

Le modèle QSAR (*Quantitative Structure-Activity Relationships*) est une corrélation basée sur un calcul statistique, de paramètres physico-chimiques avec l'activité biologique [22].

La comparaison de l'activité biologique de certaines molécules et de leur structure a permis d'établir dans de nombreux cas des corrélations entre les paramètres structuraux et les propriétés d'une molécule. L'association des variations de l'activité aux paramètres structuraux permet d'obtenir un système d'équations qui donne, *pour une série chimique donnée et pour une activité définie, une équation de corrélation.*

L'intérêt essentiel de cette équation est qu'elle doit permettre de déterminer les valeurs des paramètres qui correspondent à une activité maximale et ainsi de prédire l'activité des molécules qui n'ont pas encore été synthétisées [23].

La validité d'un modèle QSAR dépendra donc du choix que l'on aura fait sur les paramètres. Il est ainsi judicieux d'identifier et d'évaluer quantitativement les paramètres les plus pertinents à utiliser en fonction de l'activité et des molécules sélectionnées.

Les principaux paramètres entrant en jeu dans l'activité d'une molécule sont :

II-2-6-2. Volume et surface moléculaire :

Le volume moléculaire et la surface moléculaire sont défini par détermination du volume (ou la surface) occupé par l'enveloppe de Van der Waals de la molécule considérée.

le volume est défini par la relation

$$V = \frac{MW}{d} \quad (\text{II-29})$$

où:

MW: est la masse moléculaire.

d: est la densité.

II-2-6-3. L'énergie d'hydratation :

L'énergie d'hydratation est le facteur clé, déterminant la stabilité des différentes conformations moléculaires.

Les liaisons hydrogènes constituent un cas particulier d'une interaction dipôle – dipôle. Les groupements donneurs sont : F-H, O-H, N-H, Cl-H, P-H, et parfois C-H . Les

groupement accepteurs doivent obligatoirement porter un doublet disponible : F, O, N, mais aussi Cl, S et P et les entités chargées telles que l'anion carboxylate , par exemple .

L'énergie de liaison hydrogène est généralement de 2 à 10 Kcal/mol et les longueurs des liaisons hydrogène sont intermédiaires, elles sont plus longues que les liaisons covalentes mais plus courtes que les liaisons de Van der Waals.

L'union de deux moléculaires par une liaison hydrogène constitue un cas particulier, de ce que l'on nomme les complexes donneurs-accepteurs qui sont établis par attraction électrostatique entre une molécule riche en électrons et une molécule accepteuse d'électrons [24].

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 leur interaction. Ces interactions de faible énergie, que l'on observe notamment entre messagers et récepteurs, sont généralement réversibles [25].

II-2-6-4. Paramètre de lipophilie.

Le caractère lipophile d'une molécule traduit souvent des propriétés biologiques comme le métabolisme, la distribution dans les tissus, la liaison avec le site récepteur... . Une variation de la lipophilie entraîne ainsi une modification de la concentration de la molécule sur le site récepteur.

La lipophilie est par conséquent une *variable importante* dans les équations de corrélation utilisées pour prédire l'activité biologique (QSAR).

Pour évaluer les effets imputables à la lipophilie, on détermine le **coefficient de partage** appelé également coefficient de partition **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. S'agissant de contaminants, ce même partage conditionne leur devenir dans notre environnement en particulier leur accumulation dans les organismes aquatiques ; le partage est donc une propriété physico-chimique importante qui peut être utilisée pour représenter la nature lipophile ou hydrophile d'une molécule.

Le coefficient de partage **P** d'une molécule dans un système biphasique constitué de deux solvants non-miscibles (le plus souvent le système *n*-octanol/eau), est reconnu pour sa faculté à mimer le passage de cette molécule à travers les membranes biologiques. Pour des solutions diluées, ce coefficient de partage *n*-octanol/eau est le rapport de la concentration d'une molécule de soluté dans le *n*-octanol sur sa concentration dans l'eau lorsque le système biphasique est en équilibre. [26]

Plus communément le logarithme du coefficient de partage, **Log P**, dans un mélange 1-octanol/eau, en utilisant l'une des méthodes suivantes :

Méthode de Hansch (méthode semi-empirique):

$$\log P_{RX} = \log P_{RH} + \Pi_X + \Pi_{CORR} \quad (\text{II-30})$$

où:

P_{RX} et **P_{RH}**: représentent respectivement les coefficients de partage des molécules **R_H** et **R_X** dans un système *n*-octanol/eau.

Π_X : est le paramètre lipophile du substituant **X**.

Π_{CORR} : est un terme correctif tenant compte de l'effet entraîné par les ramifications, les doubles liaisons, les fermetures de cycle, les liaisons intramoléculaire, les repliements de molécule

Méthode de Rekker (méthode fragmentale)

$$\log P = \sum_n a_n F_n + F_{\text{CORR}} \quad (\text{II-31})$$

où:

a_n : nombre de fragments identiques dans la molécule.

f_n : constante fragmentale hydrophobe.

f_{CORR} : terme correctif multiple entier d'une *constante magique* (0,289) et décrivant des caractéristiques structurales spécifiques (atomes d'hydrogène attachés à des groupes polaires, conjugaison aryl-aryl, proximité de groupes polaires, ...).

Il peut être intéressant de remarquer qu'une propriété moléculaire aussi complexe que la lipophilie est, encore aujourd'hui, calculée principalement sur la base de valeurs de fragments ou d'atomes déterminées de façon empirique et en faisant abstraction des processus impliqués dans le phénomène de solvation et des propriétés moléculaires qui les affectent. [26]

II-2-6-5. Polarisabilité :

On appelle polarisabilité, la facilité avec laquelle un nuage électronique se déforme sous l'influence d'un champ électrique. La molécule subit une certaine déformation et acquiert un moment électrique dipolaire induit proportionnel au champ E [27].

$$\mathbf{P}_{(e)} = \epsilon_0 \alpha \mathbf{E} \quad (\text{II-32})$$

Où :

$\mathbf{P}_{(e)}$: Coefficient de polarisabilité.

ϵ_0 : Constante diélectrique .

α : Moment électrique dipolaire induit .

II-2-6-6. Paramètres associés à la topologie 1D

Paramètre de corrélation des forces de dispersion des substituants dans les réactions biochimiques: la réfractivité moléculaire qui est définie par la relation suivante [10] :

$$\text{MR} = \frac{\text{MW}}{d} \frac{n^2 - 1}{n^2 + 1} \quad (\text{II-33})$$

où:

n: est l'indice de réfraction

MW: est la masse moléculaire

d: représente la densité

L'indice de réfraction ne variant pas énormément pour la plupart des composés organiques, la réfraction molaire dépend essentiellement du volume.

II-3. MÉTHODE DE RECHERCHE DES MINIMA

II-3-1. Introduction

La minimisation donne parfois des hydrogènes et des doublets disposés autour de l'atome dans des positions structurales impossibles. Ceci est souvent dû à un mouvement initial inapproprié de ces atomes légers quand une structure fortement distordue est introduite. Cela peut également se produire si on démarre avec une structure planaire. C'est pourquoi le programme effectue une "seconde passe" de minimisation après avoir repositionné les atomes légers.

Une autre difficulté de la minimisation concerne le problème du minimum local. Les routines d'optimisation sous contrainte, ont en effet la fâcheuse tendance de trouver un minimum d'énergie le plus proche de la structure d'entrée [28].

En général, les distances et les angles de liaison sont correctement minimisés, si bien que le problème du minimum local peut se résumer à l'optimisation des angles dièdres (il faut beaucoup plus d'énergie pour déformer une liaison ou un angle de valence par rapport à un angle dièdre). Les approches suivantes ont pour but d'extraire la molécule de son puits de potentiel.

Presque toutes les méthodes de minimisation ont au moins un point en commun : on commence en un endroit donné de l'hypersurface et on descend vers le minimum le plus

proche, sans savoir si ce minimum est local ou absolu. On doit donc présenter à l'ordinateur plusieurs conformations de départ, sous forme de coordonnées internes, en s'inspirant de modèles moléculaires[1].

II-3-2. Algorithmes de minimisation

Pour une molécule comprenant N atomes, la fonction à minimiser comprend donc 3N variables. Une telle fonction comprend en général un minimum global et des minima locaux. A partir de la géométrie initiale, on recherche le jeu de coordonnées cartésiennes qui réduit à son minimum la somme de toutes les contributions énergétiques.

En principe, il suffit de prendre la dérivée première de l'énergie stérique par rapport à chacun des degrés de liberté de la molécule et de trouver l'endroit sur l'hypersurface énergétique où, pour chaque coordonnée r_i , $(dE/dr_i) = 0$.

Les procédures pour atteindre ce but sont de deux types: Les unes utilisent uniquement la pente de la surface (dérivée première), les autres, à la fois cette pente et la courbure de la surface (les dérivées première et seconde).

II-3-2-1. La méthode de "steepest descent"

Le premier programme de minimisation pouvant effectuer une optimisation de géométrie est due à Wiberg [29] et utilise la méthode de la plus grande pente (steepest-descent). Après avoir calculé l'énergie correspondant à une géométrie initiale, on déplace chaque atome individuellement selon ses trois coordonnées cartésiennes et l'on recalcule l'énergie après chaque déplacement.

Ceci revient à calculer la dérivée première uniquement. Ensuite on déplace tous les atomes sur une distance qui dépend de (dE/dr_i) , et ainsi de suite. Cet algorithme suivra donc la direction imposée par les forces interatomiques dominantes.

C'est pourquoi il se révèle très efficace pour supprimer les mauvais contacts ou les principaux problèmes stéréochimiques qui existent dans les coordonnées brutes d'une structure cristalline ou modélisée, tout en perturbant très peu cette dernière.

Cependant cette méthode aléatoire est généralement longue vers la fin de chaque cycle de minimisation et la convergence devient très lente au-delà des premiers cycles (phénomènes oscillants, remontée d'énergie).

En effet, la méthode consiste à rechercher la direction de plus grande pente au cours de laquelle la fonction objective $F(x)$ décroît le plus rapidement. La direction suivie sera celle indiquée par l'opposé du gradient d'énergie, c'est-à-dire la direction de la plus grande pente de la fonction d'énergie, qui est la direction dans laquelle l'énergie diminue le plus vite, du moins localement.

II-3-2-2. La méthode du gradient conjugué.

Cette méthode, fondée sur le même principe que la précédente (direction opposée au gradient d'énergie), prend également en compte les étapes précédentes, afin de déterminer plus finement la direction et le pas. Pour une surface d'énergie quadratique, fonction de $3N$ variables, cette méthode converge en $3N$ pas [30].

Elle conserve une bonne efficacité, mais est plus coûteuse en temps de calcul (un facteur 2 par rapport à "steepest descent"). Le pas est ajusté à chaque cycle pour obtenir la meilleure diminution d'énergie. L'intérêt de cet algorithme est d'éviter un comportement oscillatoire autour du minimum et d'accélérer la convergence. Il se révèle cependant moins efficace ou même inutilisable (pas de convergence) pour des structures qui présentent beaucoup de mauvais contacts, telles que les structures moyennées sur la trajectoire d'une dynamique moléculaire.

II-3-2-3. La méthode Newton-Raphson.

Une amélioration supplémentaire de la convergence peut encore être obtenue en ayant recours à une approximation quadratique Q de la fonction F , obtenue par développement en série de Taylor [31].

La méthode consiste à chercher à chaque pas le minimum du développement à l'ordre 2 de la fonction F. Cette méthode dite de "Newton-Raphson", a recours aux dérivées secondes. Maintenant on fait plutôt appel à cette technique d'optimisation. Elle évalue les dérivées secondes de l'énergie moléculaire par rapport aux paramètres géométriques et converge donc plus rapidement.

En résumé, l'optimisation complète selon la méthode Newton-Raphson demande de calculer la matrice complète des dérivées secondes (matrice des constantes de force). Cette matrice contient $3N \times 3N$ éléments pour une molécule de N atomes. Les dimensions $3N$ correspondent aux trois degrés de mouvement pour chaque atome.

L'optimisation de la géométrie requière cependant seulement $3N-6$ degrés de liberté puisque les trois translations et les trois rotations ne sont pas accompagnées par des changements d'énergie. Les constantes de forces sont alors manipulées sous la forme d'une matrice de dérivées secondes.

II-3-2-4. La méthode du recuit simulé.

Les méthodes que nous venons de décrire ont la particularité de faire décroître à chaque pas la fonction F ; ces méthodes ne peuvent donc pas échapper au minimum local proche de la structure de départ, et ont par conséquent, un rayon de convergence toujours restreint. La méthode de *recuit simulé* "**anneal**", développée par Kirkpatrick [32], autorise la fonction F à augmenter momentanément afin de franchir des barrières d'énergie pour retomber dans un minimum plus profond.

Le franchissement de ces barrières permet d'aller au-delà des minima locaux au voisinage de la structure initiale pour explorer de façon plus extensive l'espace conformationnel accessible, afin de découvrir des minima plus profonds et plus éloignés de la structure initiale que les minima locaux.

En conclusion, un minimiseur est une boîte noire mathématique qui demeure un outil important pour la recherche d'un minimum d'énergie. En général, on utilise plusieurs minimiseurs. On passe à un deuxième ou un troisième si ça ne converge pas assez vite. Tout dépend aussi du nombre de variables ou du nombre de variations d'angle de liaison introduit.

II-4.DOMAINE D'APPLICATION DE LA MODÉLISATION MOLÉCULAIRE

II-4-1. Introduction

Les études théoriques s'orientent actuellement vers la conceptualisation rationnelle "Rational design" qui signifie que la connaissance des relations entre les propriétés et la structure moléculaire des molécules connues permet au scientifique de développer des nouvelles molécules, avec une assez bonne anticipation tel que le produit final aura un ensemble sur mesure de propriétés prédéfinies [33] .

La mécanique moléculaire est la méthode de base pour les calculs de modélisation moléculaire destinée aux grosses moléculaires, elle s'est largement développée pour permettre de déterminer la conformation des molécules, leurs propriétés thermodynamiques et leurs spectres vibrationnels. C'est une méthode empirique résultant de l'ajustement (filtrage) de résultats expérimentaux sur des fonctions mathématiques simples. D'un certain point de vue, on peut considérer la mécanique moléculaire comme un système expert constitué d'un modèle mathématique et d'un jeu de paramètres permettant de représenter différentes molécules. Cet ensemble (potentiel/fonction mathématique) est appelé champ de force.

Il faut remarquer que la mécanique moléculaire ne saurait être un outil isolé ; par exemple on peut faire quelques calculs ab-initio sur des systèmes très simplifiés et intégrer les résultats dans un champ de force de la mécanique moléculaire ; la MM peut aussi constituer une base de départ pour un calcul quantique ultérieur, certains chercheurs ont en effet réalisé le couplage de la Mécanique Moléculaire et la Mécanique Quantique [34] . L'association des deux méthodes a permis alors d'étendre le domaine d'application à des systèmes conjugués et à ceux comportant plusieurs hétéroatomes.

On peut diviser les applications de la MM en plusieurs catégories selon les différentes informations obtenues [1] :

II-4-2. Etude de structures

Très souvent la Mécanique Moléculaire est utilisée pour obtenir une géométrie à laquelle on attache de l'intérêt. Elle peut en particulier guider l'interprétation des résultats provenant des études de structure par rayons X et diffraction électronique ou bien de les raffiner. Elle est prête aussi à servir et à modéliser une molécule pour les besoins de l'infographie[1].

II-4-3. Interprétation de la réactivité

La MM peut permettre l'interprétation des effets stériques sur la réactivité. On peut distinguer dans ce cas deux méthodes d'exploitation :

- 1) Les comparaisons dans un ensemble de molécules similaires pour caractériser des relations entre les changements de structure ou des substituants et la réactivité.
- 2) Les comparaisons intramoléculaires pour prévoir une voie de réarrangement, une régiosélectivité ou une stéréosélectivité.

II-4-4. Analyse conformationnelle

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.

La recherche multiconformère consiste à trouver un ensemble de conformères. Deux types de méthodes sont possibles: stochastique ou déterministe. Parmi les méthodes stochastiques citons par exemple la dynamique Brownienne, ou Monte Carlo Métropolis. Parmi les méthodes déterministes, il existe en particulier des méthodes de déformations spatiales séquentielles et des méthodes de déformations spatiales temporelles sous le nom générique de D.M. (Dynamique moléculaire).

De toutes ces méthodes il faut retenir qu'aucune d'elles ne permet à coup sûr d'obtenir toutes les conformations réellement existantes dans une fenêtre énergétique donnée quels que soit les durées offertes pour le calcul. Généralement on utilise plusieurs méthodes en même temps pour être plus sûr d'avoir toutes les conformations les plus probables.

Un ensemble de conformères issu de ces calculs peut être scindé en familles conformationnelles caractérisées par une spécificité géométrique donnée et une énergie moyenne [1].

On utilise, la distribution de Boltzmann [35] , pour l'examen du taux de population de chaque type conformationnel.

$$P_i = \frac{\exp(-E_i / kT)}{\sum_i^n g_i \exp(-E_i / kT)} \quad (\text{II-34})$$

avec $P_i = \frac{n_i}{n_t}$

P_i : la population du niveau i d'énergie E_i parmi n conformations.

n_i : nombre de conformations d'énergie E_i .

n_t : nombre totale de conformations.

k : constante de Boltzmann.

T : température en degré K.

II-5. GRANDEURS DERIVES DE L'ENERGIE STERIQUE

Nous exposons dans cette partie la détermination, à partir de l'énergie stérique totale, de deux autres grandeurs: l'enthalpie de formation qui constitue un point de repère expérimental très important et l'énergie de tension indispensable pour la comparaison des molécules dissemblables [36].

II-5-1. Enthalpie de formation

Elle s'écrit :

$$\Delta H^{\circ}f = E_{tot} + E(I) \quad (\text{II-35})$$

E(l) : énergie de liaison donnée par la somme d'incrément a_x associés à chaque type de liaison, ce qui est équivalent à chaque type de groupe (CH_3, CH_2, CH, \dots);

Les incréments sont déterminés par comparaison entre les $\Delta H^{\circ f}$ expérimentales et les $E(\text{tot})$ calculées des molécules ayant servi à élaborer le champ de force [36] .

$$E(l) = a_{CH_3} \cdot n_{CH_3} + a_{CH_2} \cdot n_{CH_2} + a_{CH} \cdot n_{CH} + \dots \quad (II-36)$$

n_{CH_3} : nombre de groupes CH_3

II-5-2. Energie de tension

L'énergie stérique peut servir à comparer les stabilités thermodynamiques d'isomères de conformation ou d'isomères géométriques ou encore celles d'autres molécules isologues comportant le même nombre d'unités CH_3, CH_2, CH etc....).

En revanche pour toute autre comparaison il faut avoir recours à une autre grandeur, "l'énergie de tension" définie par l'équation [36] :

$$E(\text{Ten}) = \Delta H^{\circ f} - ELST \quad (II-37)$$

ELST : est l'énergie de liaison "sans tension", qui est exprimée de la même façon que $E(l)$.

$$ELST = b_{CH_3} \cdot n_{CH_3} + b_{CH_2} \cdot n_{CH_2} + b_{CH} \cdot n_{CH} + \dots \quad (II-38)$$

Les incréments b sont calculés pour que **E (Ten)** soit égale à zéro pour un certain nombre de molécules de référence.

Ce qui nous intéresse n'est pas la valeur absolue de l'énergie de tension mais la différence entre les valeurs relatives à deux ou plusieurs composés qui se ressemblent.

II-6. LIMITATION DE LA MODÉLISATION MOLÉCULAIRE

La Modélisation Moléculaire s'adresse surtout à des organiciens intéressés par des problèmes de réactivité et de structure de molécules comportant déjà un nombre significatif d'atomes, elle s'adresse aussi au bio-chimistes et pharmaciens préoccupés par la relation structure-activité [1].

Si l'on veut exploiter intelligemment les programmes disponibles pour le calcul et la visualisation, certains principes de base doivent être retenus, il est nécessaire de connaître les origines de la méthode, ses potentialités et ses limites.

Cette méthode empirique, ne s'applique bien que lorsqu'on étudie des molécules voisines de celles qui ont servi à établir le champ de force. Plus on sophistique le champ de force de la mécanique moléculaire (*MM2*----->*MM3*) plus on a besoin de paramètres; il est difficile d'avoir un champ de force général et on s'oriente plutôt vers des champs de force spécifiques, sur les hydrocarbures conjugués [37] , les protéines, les peptides [38] et les polymères,...etc.Enfin il faut toujours valider une étude en Modélisation Moléculaire par confrontation avec l'expérience (RX, RMN....) sur des molécules types.

II-7. PROGRAMMES UTILISES ET MATERIELS

Ce travail de ce mémoire a été effectué au sein du laboratoire de chimie informatique de Biskra.

L'investigation des différentes conformations préférentielles des macrocycles et le calcul structure-activité, a été réalisé par la modélisation moléculaire (mécanique moléculaire, dynamique moléculaire et QSAR), en utilisant le logiciel HyperChem (7.0) [39] dans un PC (MICRO PROCESSUS INTEL P IV, CPU 2.80 GHz, DISQUE DUR 40 G, 512 Mo de RAM).

Un calcul type du macrocycle 12s d'une première minimisation a duré quelques minutes par la mécanique moléculaire, alors que pour la recherche conformationnelle sur P.C environ 24 heures par la dynamique moléculaire.

Pour faire la comparaison électronique d'un exemple type des macrocycles symétriques (T3), le calcul par la méthode MM est duré 2 min, par la méthode PM3 est duré 18 min, par CNDO 26 min et par les méthodes ab initio "minimum et small" de 25 à 34 heure.

II-8. RÉFÉRENCES

1. S. Belaidi, *Thèse de doctorat, Université de BATNA*, 2002.
2. T. Clark, "Handbook of Computational Chemistry", *Edition, Wiley*, London, 1985.
3. P. Kollman, *Acc. Chem. Res.*, 1996, 29, 462.
4. N. Vulliermet, *Thèse de doctorat, Université de Genève (Suisse)*, 2000.
5. S. Meskaldji, *Thèse de doctorat, Université de CONSTANTINE*, 2008.

6. W.C. Ripka & J.M. Blaney, "Topics In Stereochemistry", *Eds .Eliel & Wilen*,1991.
7. J. S.Lomas, *act.chimique*, 1986, 5, 14.
8. K. B. Lipkowitz et D. B. Boyd, "The Application of Quantitative Design Strategies in Pesticide Discovery".*Rewiews in Computational Chemistry*, p. 119,1990.
9. N.L. Allinger, X. Zhou, J. Bergsma, *J. Mol. Structr. (Theochem)*, 1994,312, 69.
10. W.C. Still, "Molecular Mechanics", *Columbia Univ. Press*, 1986.
11. A.Y.Meyer and R.F.Forrest, *J.Am.Chem.Soc.*1981, 103, 4664.
12. K.B. Lipkowitz, *J. Chem. Educ.* , 1995,72, 1070.
13. J. Tirado-Rives & W.L. Jorgensen, *J. Am. Chem. Soc.* , 1990,112, 2773.
14. M. Karplus & G.A. Petsko, *Nature*, 1990,347, 631
15. J.A. McCammon & S.C. Harvey, "Dynamics of Proteins and Nucleic Acids", *Cambridge,Univ. Press*, 1987.
16. D.R. Ripoll & U.A. Scheraga, *J. Prot. Chem.*, 1989, 8, 263.
17. N. Métropolis, A. Rosenbluth, M. Rosenbluth, A. Teller et E. Teller, *J. Chem. Phys.*,1953,21, 1087.
18. Still et Lipton, *J. Comput. Chem.*, 1990 , 11, 440
19. F. Chaplin, *Pour la Science* , Nov. 1985.
20. J.L.Rivail "Elément de chimie quantique à l'usage des chimistes". *Inter Editions. Paris*. 1994.
21. J. A. Sordo, M. Probst, G. Corongiu, S. Chin et E. Clementi, *J.Am.Chem.Soc.*, 1987, 109, 1702 .
22. V. N. Viswanadhan, M. R. Reddy, R.J. Bacquet et M.D. Erion, *Journal of computational chemistry*, 1993,14, 1019
23. V. N. Viswanadhan , A. K. Ghose et J. N. Weinstein, *Biochimica et Biophysica Acta* , 1990, 1039, 356.
24. Y. Cohen, "Pharmacologie moléculaire", *Masson*, paris, 1978.
25. S. Belaidi, M. Omari, T. Lanez et A . Dibi, *J. Soc.Alger. Chim.*, 2004, 14, 27.
26. A. Carpy, *ANALUSIS © EDP Sciences, Wiley-VCH*, 1999, 1 3, 27.
27. B. Yavorski et A. Detlaf, "Aide-mémoire de phisique",p 376, *Editions Mir, Moscou*, 1980.
28. V.Brenner, *thèse de doctorat*, Université de Paris-Sud ,octobre, 1993
29. K.B.Wiberg, *J.Am. chem. Soc.* . 1965, 87,1070.
30. W.H.Press, B.P.Flanning,S.A. Teukolsky et W.T. Vetterling," Numerical Recipies", *Cambridge U.P., New-York*,pp.274, 1986.

31. A. Warshel and S. Lifson, *J. Chem. Phys.*, 1970, 53, 582.
32. S. Kirkpatrick, C.D. Gellet, M.P. Vecchi, *Science*, 1983, 220, 671.
33. H.R. Allcock, *Science*, 1992, 225, 1106
34. P. Kollmann, *Acc. Chem. Res.* 1985, 18, 105.
35. J. Koca, *J. Mol. Struct.* 1993, 291, 255.
36. W. F. van Gunsteren et H. J. C. Berendsen, "Computer Simulation of Molecular Dynamics" *Angew. Chem. International Edition England* , 1990.
37. N.L. Allinger, F. Li and L. Yan , *J. Am. chem. Soc.* 1990, 117, 868.
38. P.W. Schiller, et M. Goodman , *Biopolymers* , 1990, 29, 179.
39. HyperChem 7.0 (Molecular Modelling System) *Hypercube, Inc., 1115 NW 4th Street, Gainesville, FL 32601 ; USA*, (2002).

CHAPITRE III

***Analyse
conformationnelle des
macrolides à 12 chaînons***

III-1. ANALYSE QUANTITATIVE ET QUALITATIVE DES MACROCYCLES :

III-1-1. Introduction

La stéréosélectivité conformationnelle des composés macrocycliques a été étudiée en 1981, quand Still et Galynker [1] et ils ont publiés leur investigation sur les conséquences chimiques de la conformation dans les composés macrocycliques [2].

On a utilisé la Modélisation Moléculaire (Mécanique Moléculaire, Dynamique moléculaire et Mécanique quantique (Ab initio et semi empirique)). Pour évaluer les propriétés conformationnelles des lactones macrocycliques et aussi les propriétés physicochimiques associées. Ceci permettra de définir une stratégie tout à fait originale d'accès aux composés de la famille des macrolides [3].

Dans cette partie de notre travail, nous avons réalisé une étude conformationnelles du macrocycles à 12 chaînons (schéma 1) symétrique que l'on désignera par 12s ($n_1 = n_2 = 2$) ; dissymétrique que l'on désignera par 12d(1-3) tel que ($n_1 = 1, n_2 = 3$) et dissymétrique que l'on désignera par 12d(3-1) tel que ($n_1 = 3, n_2 = 1$) ; n étant le nombre de groupement CH_2 dans chacune des deux chaînes carbonées latérales, ceci en vue de déterminer les géométries les plus probables de ces modèles. C'est à dire les conformations de plus basse énergie, sur la base des considérations énergétiques et géométriques et à l'aide d'un calcul statistique utilisant la distribution de Boltzmann [4]. On détermine en suite quels sont les isomères de conformations qui ont le plus chance d'exister.

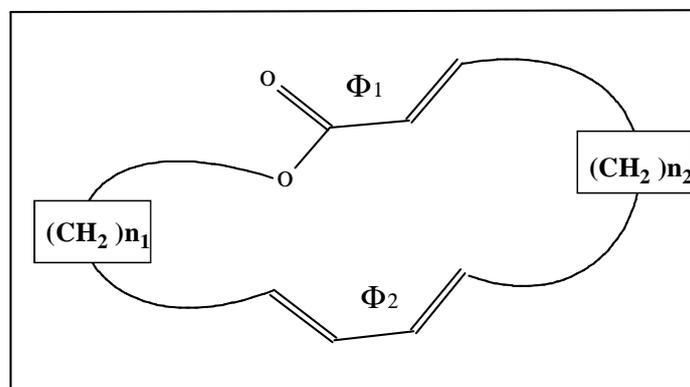


Schéma 1

Parmi ces conformations explorées, une partie seulement d'entre elles répond aux critères de distance et d'angle. Un calcul type du macrocycle 12s d'une première minimisation à duré quelques minutes, alors que pour la recherche conformationnelle sur P.C environ 24 heures [5].

III-1-2. Resultats de la recherche conformationnelle

Les différentes conformations calculées se déduisent les unes des autres par des rotations d'atomes de carbone autour de la liaisons simple .Il existe une infinité de dispositions relatives possible pour les groupements méthyles, groupe ester α , β -insaturée et le diène. Parmi ces conformations, on distingue des cas extrêmes de plus basse énergie. L'interprétation des propriétés de ces composés en termes de conformations constitue l'analyse conformationnelle.

Les résultats obtenus sur les deux premiers caractères structuraux permettent pour un ensemble de conformères issu de ce calcul, d'être scindé en familles conformationnelles caractérisées par une spécificité géométrique donnée et une énergie moyenne .Les variations conformationnelles au sein de chaque famille ne sont dues qu'a la variabilité des deux chaînes carbonées.

On a regroupé les conformations de structure identique (les écarts énergétiques sont dus à de légers décalages des atomes, en particulier au niveau des atomes d'hydrogène). Cette étude préalable, a met en évidence l'existence de conformations différentes dans un domaine d'énergie restreint [6].

III-1-2-1. Paramètres structuraux

L'étude détaillée des géométries de plus basses énergies de ces macrocycles permet de montrer que ces macrolides possédant trois principaux caractères structuraux :

- ✓ La conformation du diène.
- ✓ La conformation de la fonction ester α , β -insaturée.
- ✓ la conformation de deux chaînes carbonées saturées.

- **Conformation du diène**

Le diène a deux conformations : S-CIS (figure III-1-a) ou S-TRANS (figure III-1-b) [6].

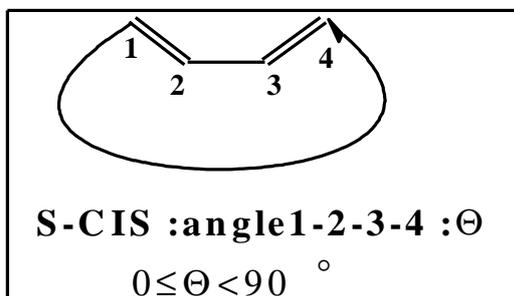


Figure III-1-a

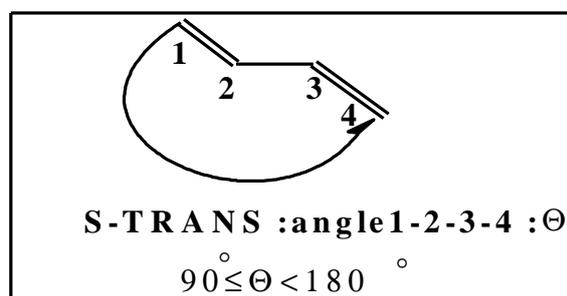


Figure III-1-b

Figure III-1 : Conformation du diène.

- **Conformation de la fonction ester α , β -insaturée:**

Le groupe ester α , β -insaturée a deux conformations : S-CIS (figure III-2-a) ou S-TRANS (figure III-2-b) [6].

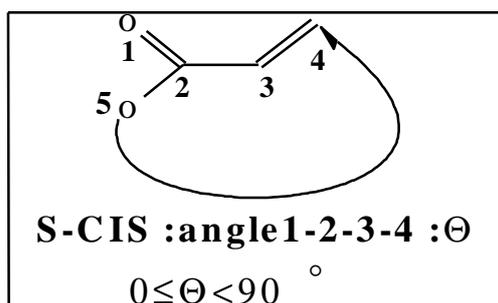


Figure III-2-a

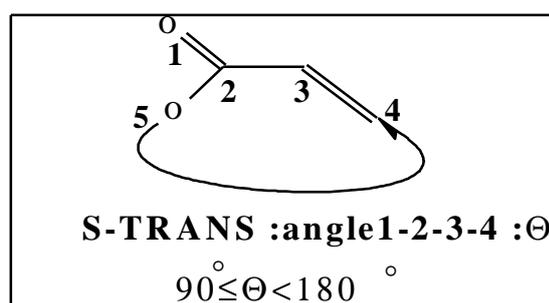


Figure III-2-b

Figure III-2 : Conformation de la fonction ester α , β -insaturée.

- **Conformation de deux chaînes carbonées**

On observe deux types de relations particulières entre deux chaînes ; dans le premier cas qui est dominant, les deux chaînes du cycle sont parallèles et superposables (figure III-3-a), dans le second les deux chaînes sont croisées (figure III-3-b) [6].

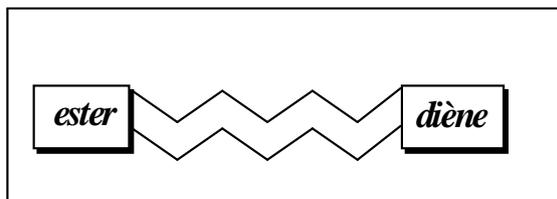


Figure III-3-a

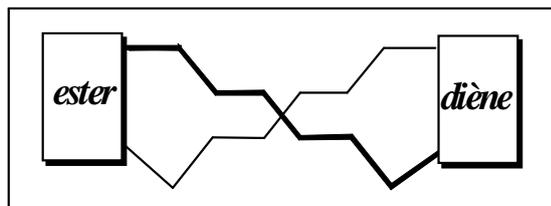


Figure III-3-b

Figure III-3 : Conformation de deux chaînes carbonées.

Dans notre travail, Les deux systèmes symétriques et dissymétriques de macrocyclo à 12 chaînons ont la première disposition (Figure III-3-a) où presque la totalité des méthylènes sont en conformation anti-anti (figure III-4-a).

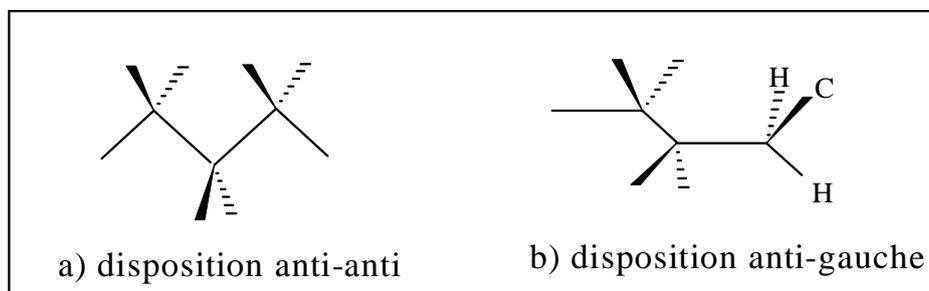


Figure III-4 : Disposition des méthylènes.

III-1-2-2. Familles conformationnelles

Nous avons décrit ainsi, huit familles conformationnelles, qui sont présentés dans la majorité des cas, dans un domaine énergétique de 13 Kcal/mol au-dessus du minimum globale, ceci est en accord avec les travaux de Belaidi et al. [7].

Or comme ces deux chaînes n'interviennent pas dans le problème de réactivité qui nous intéresse, la conformation de ces deux chaînes ne sera pas prise comme caractéristique importante et sera ignorée dans la suite de notre raisonnement.

Huit familles conformationnelles principales ont été retenues (Figure III-6) :

- Ø Type1 : Les deux fonctions ester α , β –insaturé et diène ont la forme s-cis, les plans B pseudo – antiparallèles (Figure III-5-a).

- ∅ Type2 : Les deux fonctions ester α , β –insaturé et diène ont la forme s-cis, les plans B pseudo – parallèles (Figure III-5-b).
- ∅ Type3 : Les fonctions ester α , β –insaturé et diène ont la forme s-trans, les plans B pseudo – antiparallèles.
- ∅ Type4 : Les fonctions ester α , β –insaturé et diène ont la forme s-trans, les plans B pseudo –parallèles.
- ∅ Type5 : La fonction ester α , β –insaturé a la forme s-cis, alors que la fonction diène a la forme s-trans, les plans B pseudo – antiparallèles.
- ∅ Type6 : La fonction ester α , β –insaturé a la forme s-cis, alors que la fonction diène a la forme s-trans, les plans B pseudo – parallèles.
- ∅ Type7 : La fonction ester α , β –insaturé a la forme s-trans, alors que la fonction diène a la forme s-cis, les plans B pseudo – antiparallèles.
- ∅ Type8 : La fonction ester α , β –insaturé a la forme s-trans, alors que la fonction diène a la forme s-cis , les plans B pseudo –parallèles [6].

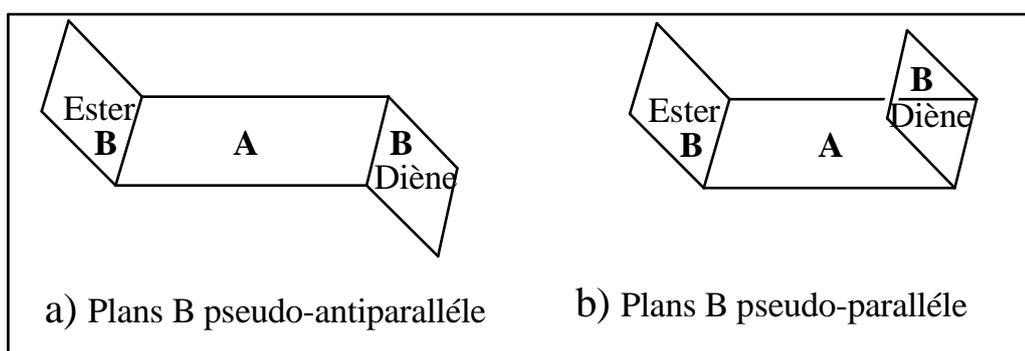


Figure III-5 : Disposition des plans B.

Les systèmes diène et ester α, β -insaturé de forme *s-trans* (figures : III-1-b, III-2-b) est plus stable par rapport aux les systèmes diène et ester α, β -insaturé de forme *s-cis* (figures : III-1-a, III-2-a) [8].

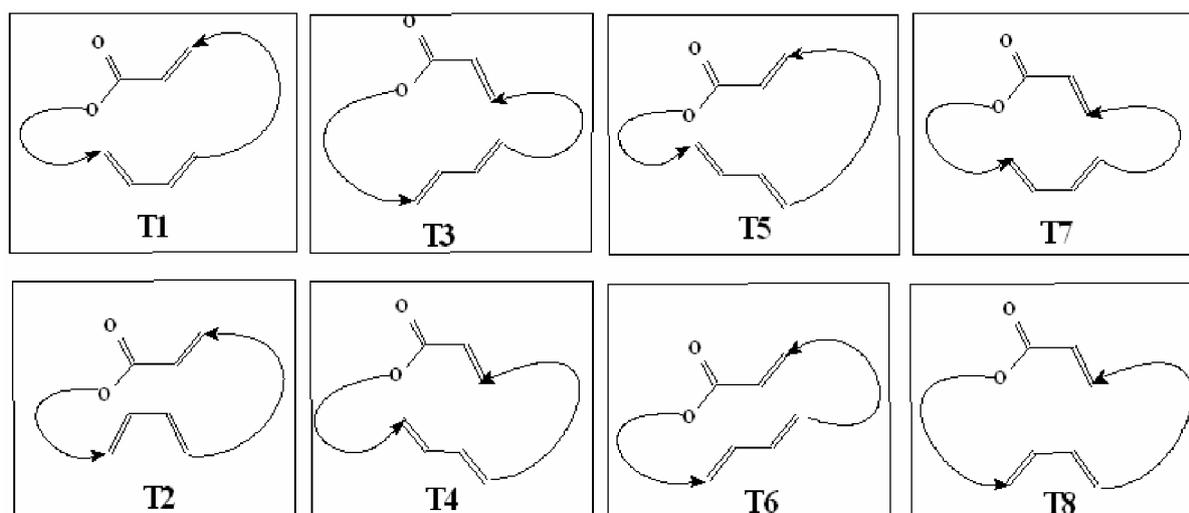
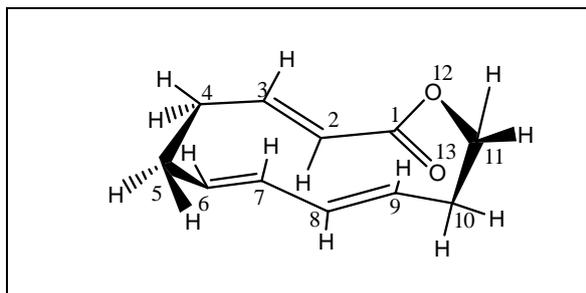
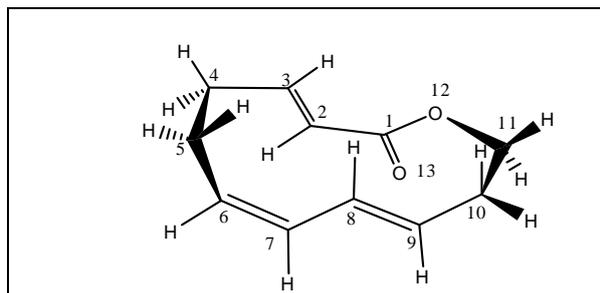


Figure III-6: Types conformationnels pour les différents macrocycles.

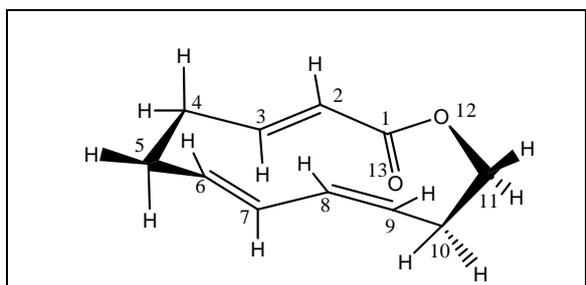
On remarque aussi que pour deux conformations qui ne diffèrent que par l'arrangement entre les deux systèmes les valeurs des moments dipolaires sont élevées pour l'arrangement pseudo – parallèle et faible dans le cas contraire [5]. (Par exemples μ (T3)=2.23 Debye, μ (T4)=2.97 Debye pour les macrocycles symétriques ; μ (T3)=2.45 Debye, μ (T4)=3.02 Debye pour les macrocycles dissymétriques (1-3) et μ (T3)=2.28 Debye, μ (T4)=2.73 Debye pour les macrocycles dissymétriques (3-1).



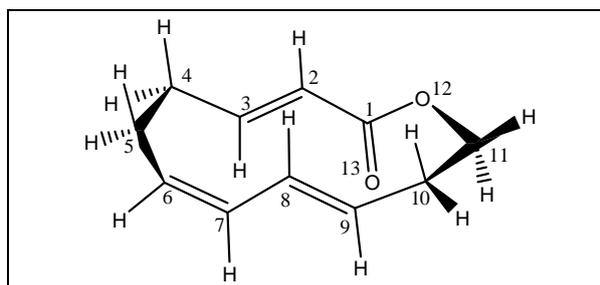
Type3; $\Delta E= 00.00$ Kcal/mol; $\mu= 2.23$ D



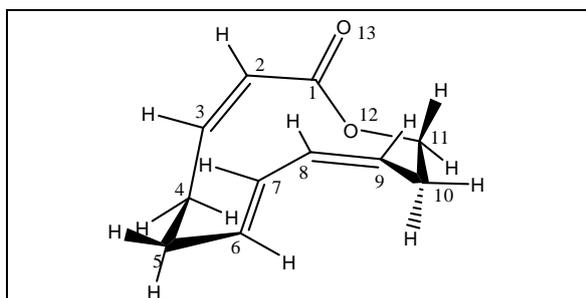
Type4; $\Delta E= 00.20$ Kcal/mol; $\mu= 2.97$ D



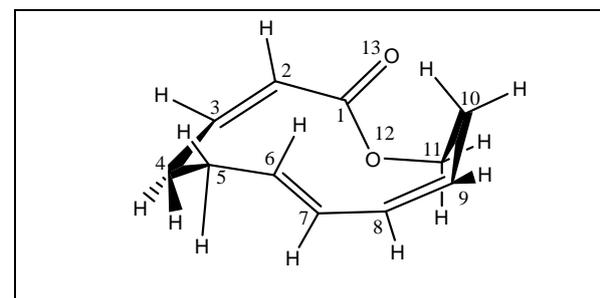
Type5; $\Delta E= 02.16$ Kcal/mol; $\mu= 2.27$ D



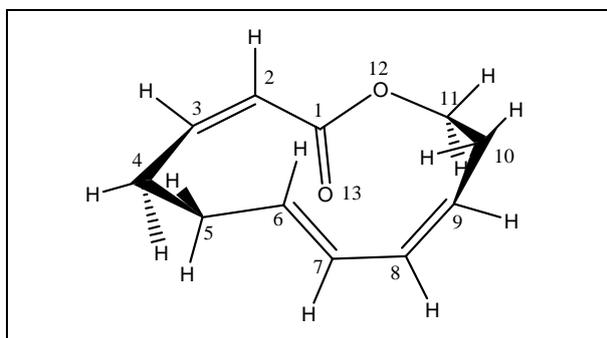
Type6; $\Delta E= 03.46$ Kcal/mol; $\mu= 3.07$ D



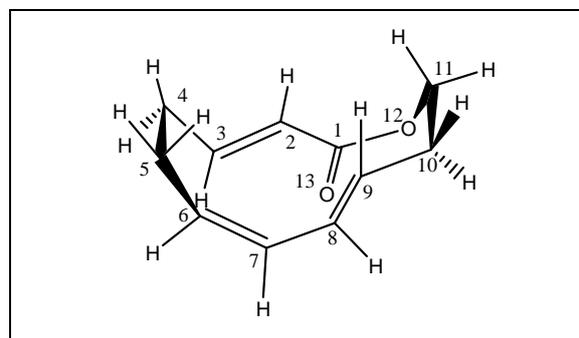
Type8; $\Delta E= 07.02$ Kcal/mol; $\mu= 3.10$ D



Type7; $\Delta E= 08.80$ Kcal/mol; $\mu= 2.73$ D



Type1; $\Delta E= 11.32$ Kcal/mol; $\mu= 2.49$ D



Type2; $\Delta E= 11.87$ Kcal/mol; $\mu= 3.46$ D

FIGURE III-7 : DIFFERENTES CONFORMATIONS DU MACROCYCLE 12S.

III-1-2-3. Energies relatives et population du Boltzmann

Nous avons utilisé la dynamique moléculaire pour la recherche conformationnelle et pour raffiner les structures obtenus en employant le logiciel HyperChem (7.0) [9].

Dans le tableau III-1 sont rassemblées les conformères de chaque macrocycle et leurs énergies relatives pour les trois systèmes symétriques et dissymétriques, à 2 Kcal/mol et supérieur à 2Kcal/mol à partir du minimum absolu. Le taux de peuplement de chaque famille conformationnelle a été calculé à partir de la distribution de Boltzmann [10].

Tableau III-1 : Ecart énergétique et population de Boltzmann pour différents types conformationnels des macrolides 12.

Macrolides	12 symétrique ($n_1 = n_2 = 2$)			12 dissymétrique ($n_1 = 1, n_2 = 3$)			12 dissymétrique ($n_1 = 3, n_2 = 1$)		
	Type	ΔE	%	Type	ΔE	%	Type	ΔE	%
à 2 kcal/mol	3	00.00	29.5	3	00.00	35.0	3	00.00	24.9
	4	00.20	28.1	4	00.34	32.2	8	00.71	21.0
							4	01.26	18.4
							7	01.68	16.6
	5	02.16	17.4	7	05.07	10.2	5	05.13	07.2
	6	03.46	12.7	8	06.15	07.8	6	06.96	04.6

Supérieur à 2 Kcal/mol	8	07.02	05.3	5	07.45	05.7	2	07.48	04.0
	7	08.80	03.5	6	07.49	05.7	1	08.31	03.3
	1	11.32	01.9	1	11.66	02.1			
	2	11.87	01.6	2	13.31	01.4			
ΔE :Ecart par rapport au minimum absolu					% :Population de Boltzmann				

Un examen des structures permet de constater que dans une fenêtre énergétique de 2 Kcal/mol à partir du minimum absolu, le macrocycle 12s est caractérisé par un premier conformère le plus favorisé de type 3 (Figure III-7) avec un taux de 29.5 % suivi par le type 4 avec 28.1 % ; alors que le macrocycle 12d (1-3) se présente préférentiellement dans deux conformations premièrement de type 3 avec un taux de 35.0 % puis de type 4 avec 32.2 % ; pour le macrocycle 12d (3-1) est caractérisé par quatre types sont successivement : de type 3 avec 24.9 % ; de type 8 avec 21.0 % ; de type 4 avec 18.4 % et de type 7 avec 16.6 %. Les pourcentages des autres conformations sont consignés dans le Tableau III-1.

Le taux de population du conformère le plus privilégié du macrocycle 12d (1-3) est supérieur à celui du macrocycle 12s et même du macrocycle 12d (3-1). Dans un écart énergétique de 2 Kcal/mol, le macrocycle 12d (3-1) a la mobilité conformationnelle la plus forte.

Les angles dièdres du système ester et diène sont regroupés dans le tableau III-2. Pour les deux systèmes, les deux valeurs de Φ_1 et Φ_2 sont dans la majorité des cas proches de la valeurs d'un système diène aliphatique (0° ou 180°). La faible déviation observée est due essentiellement aux répulsions de Van der Waals entre les atomes d'hydrogènes ainsi qu'à la contrainte du squelette du cycle qui impose des paramètres géométriques pour obtenir la conformation la moins énergétique [10].

Pour la géométrie du conformère le plus privilégié ; le système ester α , β -insaturé a une conformation s-trans avec un angle $\Phi_1 = O13-C1-C2-C3 = 173.9^\circ$ pour le macrocycle 12s et $\Phi_1 = O13-C1-C2-C3 = 174.2^\circ$ pour le cycle 12d (1-3) et $\Phi_1 = O13-C1-C2-C3$

=175.7° pour le cycle 12d (3-1). Le système diène a une conformation s-trans avec un angle de torsion $\Phi_2 = C6-C7-C8-C9 = 166.7^\circ$ pour 12s et $\Phi_2 = C7-C8-C9-C10 = 166.8^\circ$ pour 12d (1-3) et $\Phi_2 = C5-C6-C7-C8 = 169.5^\circ$ pour 12d (3-1).

Tableau III-2 : Valeurs des angles dièdres des conformations pour chaque macrocycle.

Macrolides symétriques ($n_1 = n_2 = 2$)			Macrolides dissymétriques ($n_1 = 1, n_2 = 3$)			Macrolides dissymétriques ($n_1 = 3, n_2 = 1$)		
Type	Φ_1 :système ester	Φ_2 :système diène	Type	Φ_1 :système ester	Φ_2 :système diène	Type	Φ_1 :système ester	Φ_2 :système diène
3	s-trans 173.97	s-trans 166.74	3	s-trans 174.29	s-trans 166.87	3	s-trans 175.79	s-trans 169.52
4	s-trans 175.91	s-trans 167.27	4	s-trans 174.96	s-trans 165.50	8	s-trans 176.58	s-trans 018.03
5	s-cis 003.08	s-trans 166.07	7	s-trans 173.98	s-cis 009.38	4	s-trans 176.46	s-trans 171.14
6	s-cis 002.92	s-trans 166.79	8	s-trans 176.26	s-cis 010.55	7	s-trans 175.25	s-cis 015.71
8	s-trans 179.27	s-cis 009.44	5	s-cis 004.78	s-trans 168.47	5	s-cis 014.16	s-trans 160.32
7	s-trans 176.77	s-cis 014.24	6	s-cis 014.98	s-trans 162.62	6	s-cis 014.22	s-trans 161.88
1	s-cis 006.48	s-cis 009.65	1	s-cis 006.14	s-cis 010.73	2	s-cis 007.81	s-cis 017.09
2	s-cis 010.76	s-cis 013.04	2	s-cis 013.91	s-cis 017.41	1	s-cis 015.51	s-cis 018.36

III-1-2-4. Contributions des différents facteurs à l'énergie stérique totale

L'énergie stérique minimale calculée par la méthode de la Mécanique Moléculaire (MM+/ HyperChem) est la somme des contributions apportées par les énergies d'élongation $E(l)$, de flexion $E(\theta)$, de torsion $E(\Phi)$ de Van der Waals $E(VdW)$, électrostatique $E(\text{élec})$, [11].

$$E(\text{Sté}) = E(l) + E(\theta) + E(\Phi) + E(VdW) + E(\text{élec}) \dots \dots \quad (\text{III-1})$$

Nous allons entreprendre un examen de leurs contributions et de leurs influences sur l'énergie stérique totale (Les valeurs des énergies sont exprimées en Kcal/mol).

Tableau III-3-a : Contribution des différents facteurs à l'énergie stérique totale en kcal/mol pour le système symétrique.

Macrocycle	T3	T4	T5	T6	T8	T7	T1	T2
Energie stérique	16.72	16.92	18.88	20.18	23.74	25.52	28.04	28.59
E (l)	00.81	00.81	00.92	00.89	00.68	00.70	00.84	00.86
E (θ)	04.04	04.31	04.52	04.57	10.68	09.32	10.76	10.40
E (Φ)	04.18	03.79	05.09	06.20	03.28	06.45	06.79	07.70
E (VdW)	09.20	09.41	09.77	09.60	10.35	10.43	10.86	10.16
E (élec)	-01.71	-01.59	-01.61	-01.29	-01.57	-01.69	-01.56	-00.87

Tableau III-3-b : Contribution des différents facteurs à l'énergie stérique totale en

kcal/mol pour le système dissymétrique (1-3).

Macrocycle	T3	T4	T7	T8	T5	T6	T1	T2
Energie stérique	18.78	19.12	23.85	24.93	26.23	26.27	30.44	32.04
E (I)	00.83	00.81	00.79	00.77	01.15	00.87	00.88	00.92
E (θ)	04.34	04.25	07.97	09.75	04.65	06.04	09.42	11.38
E (Φ)	05.41	05.76	06.88	05.98	10.68	10.39	11.31	09.71
E (VdW)	09.70	09.63	09.74	09.68	10.99	09.53	10.09	10.55
E (élec)	-01.71	-01.58	-01.78	-01.54	-01.47	-00.86	-01.58	-00.93

Tableau III-3-c : Contribution des différents facteurs à l'énergie stérique totale en kcal/mol pour le système dissymétrique (3-1).

Macrocycle	T3	T8	T4	T7	T5	T6	T2	T1
Energie stérique	24.57	25.28	25.83	26.25	29.70	31.53	32.05	32.88
E (I)	01.01	00.75	00.97	00.73	01.12	01.49	00.90	00.99
E (θ)	07.78	10.66	08.25	09.06	06.82	06.07	10.23	09.29
E (Φ)	05.52	04.72	06.43	07.82	10.45	12.30	11.71	12.08
E (VdW)	11.71	10.61	11.59	10.18	12.02	12.39	10.41	11.96
E (élec)	-01.83	-01.75	-01.78	-01.85	-01.15	-01.03	-01.60	-01.78

A la lumière de ces résultats on constate que dans les trois systèmes les contraintes majoritaires dans l'énergie stérique totale sont celles de Van der Waals puis celles de flexion et de torsion.

Les macrocycles relativement sont moins tendus, la taille du cycle favorise plus un alignement anti des groupements méthylènes (figure III-5-a). Dans ce cas le terme de Van der Waals est de loin la plus importante contribution vu le nombre important d'interactions transannulaires créés par les atomes d'hydrogènes. Sa valeur la plus élevée calculée pour le conformère type 1 est $E(\text{VdW}) = 10.86$ Kcal/mol du système 12s, et pour le conformère type 5 est $E(\text{VdW}) = 10.99$ Kcal/mol du système 12d (1-3) et pour le conformère type 6 est $E(\text{VdW}) = 12.30$ Kcal/mol du système 12d(3-1). La valeur la plus faible est calculée pour le conformère type 3 est $E(\text{VdW}) = 9.20$ Kcal/mol de 12s et pour le conformère type 6 est

$E(\text{VdW}) = 9.53 \text{ Kcal/mol}$ de 12d(1-3) et pour le conformère type 7 est $E(\text{VdW}) = 10.18 \text{ Kcal/mol}$ de 12d(3-1).

L'importance de la contribution de l'énergie de flexion et l'énergie de torsion entre eux s'apparaît d'une manière alternative dans les systèmes symétriques et dissymétriques.

Dans le cas où le terme de déformation angulaire $E(\theta)$ est élevé par rapport au terme de torsion (exemple : pour le type 4 le système 12s est $E(\theta) = 04.31 \text{ Kcal/mol}$; $E(\Phi) = 03.79 \text{ Kcal/mol}$), ceci s'explique par des angles de torsion favorable. En effet tous les groupements méthylènes sont en position anti dans une conformation constituée de deux chaînes parallèles.

Par contre, où la contribution de torsion est supérieure à celle de flexion (exemple : pour le type 4 de système 12d (1-3) est $E(\Phi) = 5.76 \text{ Kcal/mol}$; $E(\theta) = 4.25 \text{ Kcal/mol}$) ; cela est dû essentiellement à des angles de torsion défavorable, car il n'est pas possible d'obtenir des conformations parfaitement décalées au niveau de la majorité des liaison C-C, comme dans le cas des autres conformations. L'angle C-C-C n'est pas trop influencé par la longueur de la chaîne cyclique et reste voisine d'une valence tétraédrique normale de 109° [12, 13].

La contribution d'élongation est la contrainte la moins importante pour tous les conformères examinées. Elle ne diffère pas fortement entre eux. Ceci est dû à la longueur des liaisons qui reste pratiquement voisine à celles des valeurs de références.

Dans chaque cycle il s'établit un compromis entre les énergies de torsion, de flexion et de Van der Waals, pour que chacune de ces molécules adopte la conformation correspondante à l'énergie stérique totale minimale [12].

III-1-3. Comparaison structurale et électronique d'un exemple type

Nous avons étudié en détail les paramètres structuraux et électroniques de la

conformation privilégiée pour un exemple type du système symétrique (sT3) qui a la structure suivante (figure III-8) :

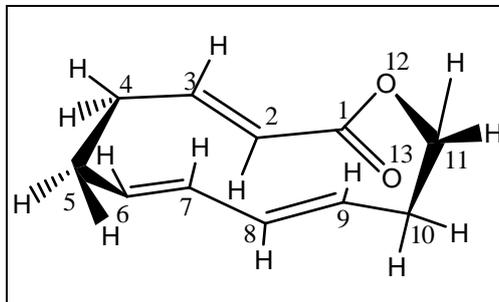


Figure III-8 : Schéma du macrocycle sT3

On a utilisé les méthodes de calcul théorique suivantes :

- Mécanique Moléculaire (**MM+**) ;
- Dynamique moléculaire ;
- Mécanique quantique : - **Ab initio** : **Small**;
- Semi empirique : **PM3**.

Le but de notre étude est de calculer les caractéristiques structurales et électroniques avec différentes méthodes de calcul théorique et d'obtenir une éventuelle similitude entre les calculs obtenus.

Les calculs visent les caractéristiques suivantes :

- Les distances entre les atomes liés (Tableau III-4) ;
- Les angles de valence formés par trois atomes liés (Tableau III-5) ;
- Les angles dièdres formés par quatre atomes successifs (Tableau III-6) ;

- Les charges, les coordonnées et la masse de chaque atome par la méthode PM3 et la méthode Ab initio (annexe A) ;
- La population électronique de chaque orbitale atomique par la méthode PM3 et la méthode Ab initio (annexe B).

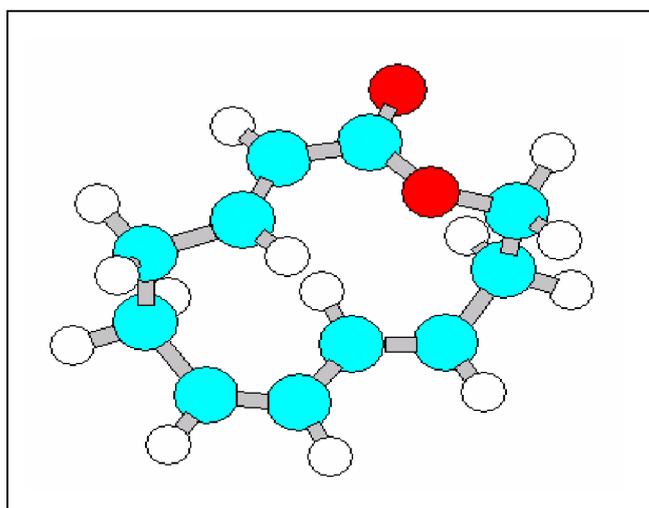


Figure III-9 : Structure du macrocycle sT3

L'étude géométrique permet de voir clairement que le système ester α , β -insaturé pour le macrocycle symétrique de type 3 a une forme S-TRANS avec un angle dièdre

O13-C1-C2-C3 = 173.972° d'après le calcul de la mécanique moléculaire; 165.348° par la méthode PM3 et de 167.056° par la méthode Ab initio et le système diène a une forme S-TRANS, d'angle de torsion C6-C7-C8-C9 = 166.749° d'après le calcul de la mécanique moléculaire, 130.034° par PM3 et de 149.076° par Ab initio.

D'autre côté le système ester α , β -insaturé pour le macrocycle dissymétrique (1-3) de type 3 a une forme S-TRANS avec un angle dièdre O13-C1-C2-C3 = 174.296° d'après le calcul de MM; 170.456° par la méthode PM3. Le système diène a une forme S-TRANS, d'angle de torsion C7-C8-C9-C10 = 171.454° d'après le calcul de MM, 178.515° par la méthode PM3.

Le système ester α , β -insaturé pour le macrocycle dissymétrique (3-1) de type 3 a une forme S-TRANS avec un angle dièdre O13-C1-C2-C3 = 175.798° d'après le calcul de la mécanique moléculaire; 172.998° par la méthode PM3, et le système diène a une forme S-TRANS, d'angle de torsion C5-C6-C7-C8 = 169.525° d'après le calcul de la mécanique moléculaire, 122.812° par PM3.

Les deux systèmes ester α , β -insaturé et diène pour les deux macrocycles sont perpendiculaire aux plans moyens des cycles.

Les valeurs des distances entre atomes liés et non liés sont proches des valeurs de référence (Tableaux III-4). La population électronique des orbitales atomiques de base pour le calcul est présenté dans l'annexe A, on remarque dans la méthode Ab initio, que le nombre des orbitales atomiques qui définissent la base est cinq fois plus important que celui de la méthode de Hückel, dans cette dernière on considère seulement les orbitales de valences.

On remarque aussi, que la valeur la plus élevée de la charge nette positive des atomes par la méthode PM3 est celle de carbone n° 1 (0.411590) et la valeur la plus négative est celle de l'atome d'oxygène du carbonyle (O13) (-0.356232); ceci s'explique par l'existence d'un dipôle très important dans le système carbonyle.

Enfin, on peut dire qu'il y a une similitude de résultat entre les calculs par la méthode empirique : la mécanique moléculaire et la méthode semi-empirique : PM3 et la méthode quantique : Ab initio.

Tableau III-4: Distances entre atomes en Å (sT3)

Distance	MM+	PM3	Ab initio
C1-O12	1.3497	1.3846	1.3625
C1-O13	1.2115	1.2136	1.2061
C1-C2	1.3602	1.4809	1.4709
C2-C3	1.3437	1.3362	1.3203
C3-C4	1.5098	1.4858	1.5003
C4-C5	1.5451	1.5306	1.5679
C5-C6	1.5148	1.4900	1.5168
C6-C7	1.3465	1.3376	1.3254
C7-C8	1.3434	1.4579	1.4709
C8-C9	1.3433	1.3372	1.3210
C9-C10	1.5130	1.4881	1.5090
C10-C11	1.5418	1.5339	1.5442
C11-C12	1.4121	1.4174	1.4536

Tableau III-5: Angles de valence en degré (sT3)

Angle	MM+	PM3	Ab initio
C1-C2-C3	120.815	121.908	120.971
C2-C3-C4	123.408	124.002	125.272
C3-C4-C5	109.708	109.419	108.582
C4-C5-C6	112.512	113.111	112.919
C5-C6-C7	126.760	125.732	126.929
C6-C7-C8	124.500	123.946	125.414
C7-C8-C9	124.243	121.708	123.848
C8-C9-C10	121.888	122.689	123.356
C9-C10-C11	110.093	111.880	110.049
C10-C11-O12	110.525	113.206	109.404
C11-O12 -C1	118.520	118.204	119.327
O12-C1-O13	120.374	117.759	122.213
C2-C1-O13	117.517	126.326	112.453

Tableau III-6: Angles dièdres en degré (sT3)

Angle	MM+	PM3	Ab initio
C1-C2-C3-C4	166.394	167.874	164.256
C2-C3-C4-C5	089.819	106.255	100.541
C3-C4-C5-C6	061.621	086.687	066.264
C4-C5-C6-C7	081.571	088.645	086.829
C5-C6-C7-C8	002.570	002.360	002.099
C6-C7-C8-C9	166.749	130.034	149.076
C7-C8-C9-C10	168.485	173.073	168.192
C8-C9-C10-C11	091.054	121.898	100.502
C9-C10-C11-O12	051.628	048.146	051.000
C10-C11-O12-C1	061.621	071.792	078.874
C11-O12 -C1-C2	139.136	132.736	147.687
C11-O12-C1-O13	030.217	047.952	028.387
O12-C1-C2-C3	004.325	015.406	008.878
O13-C1-C2-C3	173.972	165.348	167.056

III-2.CONCLUSION

L'étude statique et dynamique des propriétés conformationnelles des macrolides à 12 chaînons permet de dégager les remarques suivantes :

- *Dans les trois structures, symétrique et dissymétrique, on a trouvé huit types conformationnels dans un écart énergétique de 13 Kcal/mol.*
- *Le macrocycle symétrique est caractérisé par un conformère le plus favorisé de type 3 avec un taux de 29.7% ; alors que le macrocycle dissymétrique(1-3) est caractérisé par un conformère privilégié de type 3 avec un taux de 35.0% et le macrocycle dissymétrique(3-1) est caractérisé par un conformère privilégié de type 3 avec un taux de 24.9% .*

- *La structure 12d(3-1) a la mobilité conformationnelle la plus forte, car dans une fenêtre énergétique de 2 Kcal/mol a partir de minimum absolu, le macrocycle 12s présente deux types conformationnels T3 et T4, le macrocycle 12 d(1-3) présente deux types conformationnels T3 et T4 alors que le macrocycle 12d(3-1) présente quatre conformations de type T3; T8; T4 et T7.*
- *Du point de vue des différentes contributions énergétiques : la contribution majoritaire dans l'énergie stérique est celle de Van der Waals puis celle de flexion et de torsion.*
Ceci est dû essentiellement aux l'interactions entre les hydrogènes transannulaires. La contrainte de l'élongation est généralement la moins importante.
- *On a réalisé une comparaison structurale et électronique avec différentes méthodes théorique (MM, PM3, Ab initio) et on a trouvé une similitude entre leurs résultats.*

III-3. RÉFÉRENCES

1. L. Kaisalo, J. Koskimies and T. Hase, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 2000, 1477.
2. X. C. Still and I. Galynker, *Tetrahedron Lett.*, 1981, 37, 3981.
3. J.O. Klein, *Contemporary Paediatrics*, 1994, 11, 44
4. J. Koca, *J. Mol. Struct.*, 1993, 291, 255.
5. S. Belaidi, M. Omari et A.Dibi, *J. Soc. Alger. Chim.*, 2000,10(2), 221.
6. S. Belaidi, *thèse de doctorat*, Université de Batna, 2002.
7. S. Belaidi et A.Dibi, *Turk J. Chim.*, 2002, 26, 491.
8. M. Slimani, *Thèse de magister*, Université de Constantine, 1996.
9. HyperChem (Molecular Modelling System) *Hypercube, Inc., 1115 NW 4th Street, Gainesville, FL 32601 ; USA*, (2002).
10. S. Belaidi et M. Omari, *J. Soc. Alger. Chim.*, 2000,10 (1), 31.

11. N. L. Allinger, X. Zhou and J. Bergsma, *J. Mol. Structr. (Theochem)*, 1994, 312, 69.
12. N.L. Allinger, M. P. Cava, Dejonch, C. R. Johnson, N. A. Lebel and C. L. Stevens
“Organic chemistry”, 1, p 45, *Mc Graw-Hill. New York*, 1976.
13. H. Meislich, H.Nechamkin et J. Smarefkin “Chimie Organique” p 142, *Mc Graw-Hill. Québec*, 1979.

CHAPITRE IV

***Etude de la relation
structure-activité dans les
macrolides à 12 chaînons***

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 macrolides antibiotiques, dans le but de contribuer à la conception de nouveaux antibiotiques 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 MOLECULE AYANT SEULEMENT LA FONCTION ESTER α , β -INSATUREE :

Cette étude concerne les macrocycles symétriques qui représentent le noyau de base de la plus part des macrolides à 12 chaînons.

Afin d'étudier le rôle qui peut jouer un nouveau substituant sur la stabilité thermodynamique et conformationnelle, on a étudié exclusivement les quatre types qui ont la conformation S-TRANS pour la fonction ester α , β insaturée, ce sont les types T3, T4, T7 et

T8; puis on a introduit un radical méthoxy dans diverses positions sur le macrocycle symétrique ayant la conformation la plus privilégiée (Figure IV-1).

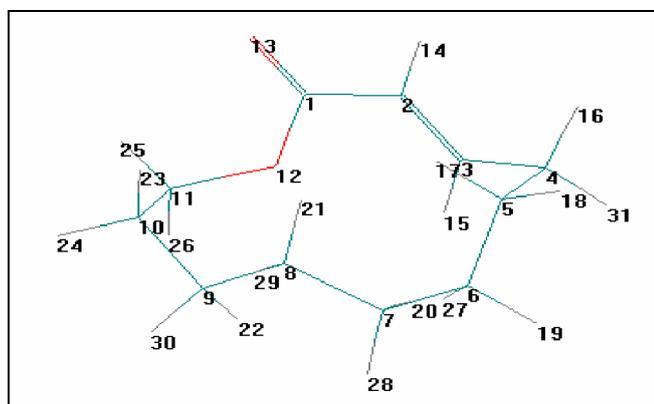


Figure IV-1 : Schéma détaillé du macrocycle.

L'analyse conformationnelle des types T3, T4, T7, T8 montre que le type T3 est celle de la conformation la plus privilégiée (Tableau IV-1); ($E_{\text{(stérique)}} = 22.319 \text{ Kcal/mol}$ et $\Delta H = -90.173 \text{ Kcal/mol}$); donc on sélectionne ce type pour faire la substitution, en ajoutant un méthoxy dans la chaîne carbonée.

Les types des macrocycles	E (MM+) en Kcal/mol	ΔH (PM3) en Kcal/mol	μ (PM3) en debye
T3	22.319	-90.173	3.459
T4	23.239	-90.986	3.288
T7	23.355	-93.562	2.242
T8	24.212	-91.818	2.495

Tableau IV-1 : Valeurs des différentes énergies stériques, chaleurs de formation et moments dipolaire des macrocycles étudiés.

Dans ces macrocycles substitués, le composé (2), methoxy-3 macrolide présente la plus faible gap HOMO-LUMO (09,7948 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).

OCH ₃	ΔHf (kcal/mol)	HOMO (ev)	LUMO (ev)	ΔE (ev)	μ (debye)
C ₂ (exo)	-125.0066	-10.2447	-0.2453	09.9994	3.721
C ₃ (exo)	-130.6766	-09.6895	0.1053	09.7948	3.982
C ₄ (endo)	-124.4180	-10.5634	-0.2641	10.2993	3.092
C ₅ (exo)	-125.8578	-10.4398	-0.2318	10.2080	3.488
C ₆ (exo)	-124.9404	-10.4486	-0.1390	10.3096	3.277
C ₇ (exo)	-126.2266	-10.5878	-0.2411	10.3467	3.611
C ₈ (endo)	-120.7306	-10.3834	-0.1292	10.2542	1.678
C ₉ (exo)	-120.784	-10.5491	-0.2113	10.3379	3.701
C ₁₀ (exo)	-126.4752	-10.5884	-0.2492	10.3392	3.609
C ₁₁ (exo)	-130.4132	-10.6112	0.0571	10.6683	1.763

Tableau IV-2 : Valeurs énergétiques pour les différents conformères substitués du macrocycle symétrique T3.

Dans ce macrolide substitué, les charges négatives, les plus importantes se trouvent sur les deux oxygènes, mais le carbone C2 a la charge négative la plus importante (-0.279004), et l'orbital moléculaire HOMO de type π est localisé sur les deux carbones C2 et C3 (Figure IV-2); donc on il est préféré pour subir une attaque électrophile; ceci a pour conséquence la formation des macrolides sulfonés, halogénés et azotés en C2.

Le carbone C1 a une charge positive la plus grande (0.434282), puis en deuxième position vient le carbone C3 avec une charge (0.126599), ces deux carbones sont privilégiés de recevoir des attaques nucléophiles (Tableaux IV-3-a et IV-3-b).

Enfin, on remarque aussi que le macrolide substitué en C3 a également la valeur maximale du moment dipolaire, ceci est en accord avec l'expérience [9].

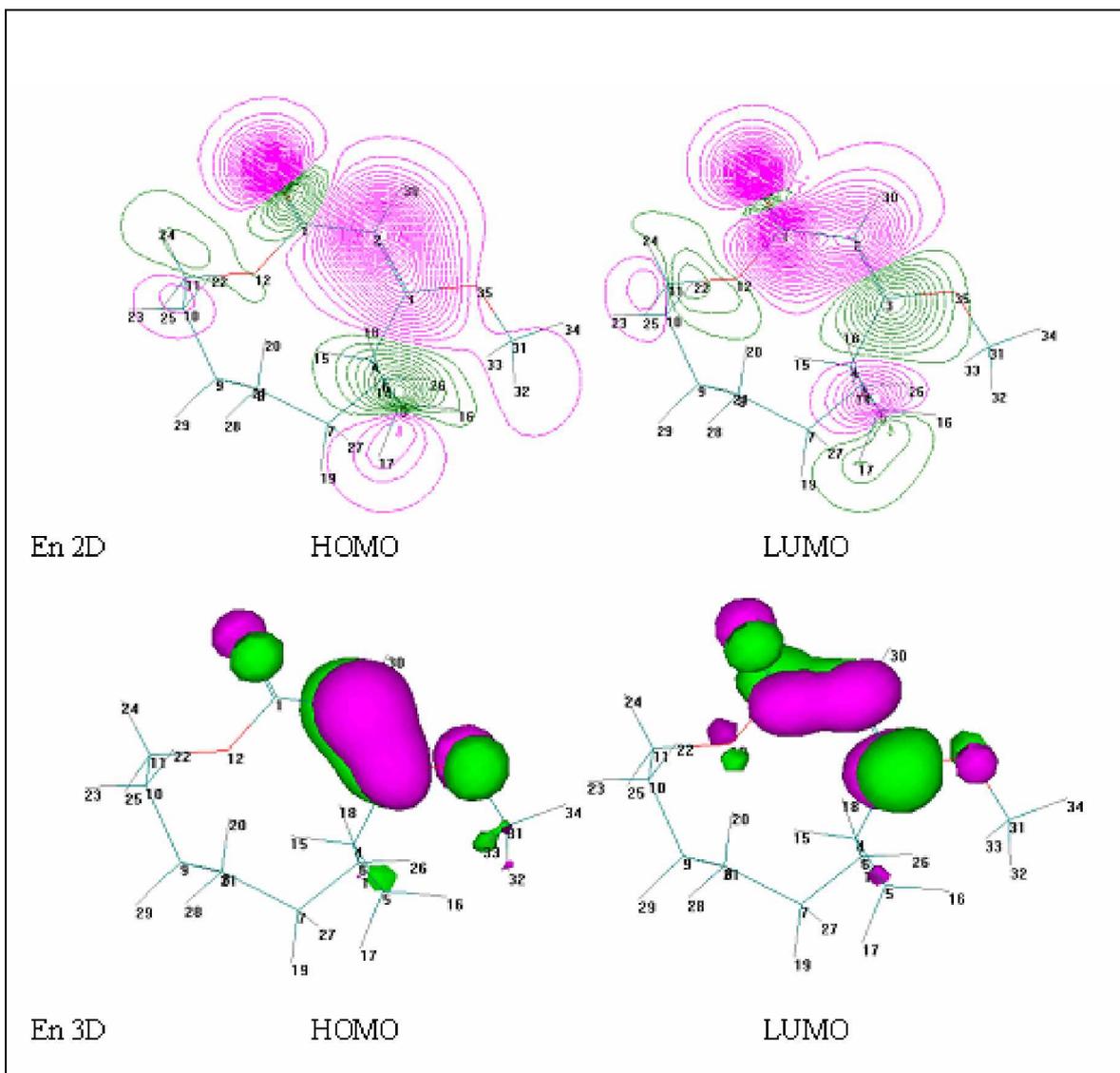


Figure IV-2 : Les orbitales moléculaires HOMO et LUMO du macrocycle substitué en C₃.

Composé 1 /C2			Composé 2/ C3			Composé 3 /C4			Composé 4/ C5			Composé 5/ C6		
Atom	Z	Charge												
1	6	0.405748	1	6	0.434282	1	6	0.410370	1	6	0.410740	1	6	0.412313
2	6	-0.042263	2	6	-0.279004	2	6	-0.184166	2	6	-0.198522	2	6	-0.208326
3	6	-0.093236	3	6	0.126599	3	6	-0.095395	3	6	-0.056919	3	6	-0.053146
4	6	-0.072604	4	6	-0.142478	4	6	0.093008	4	6	-0.114198	4	6	-0.078385
5	6	-0.101846	5	6	-0.099298	5	6	-0.123096	5	6	0.071340	5	6	-0.096604
6	6	-0.097106	6	6	-0.109974	6	6	-0.105420	6	6	-0.136003	6	6	0.070873
7	6	-0.110718	7	6	-0.099187	7	6	-0.118844	7	6	-0.101427	7	6	-0.154552
8	6	-0.115115	8	6	-0.102076	8	6	-0.111481	8	6	-0.114721	8	6	-0.105192
9	6	-0.101253	9	6	-0.117833	9	6	-0.093736	9	6	-0.094962	9	6	-0.095216
10	6	-0.140031	10	6	-0.141772	10	6	-0.137846	10	6	-0.138560	10	6	-0.138031
11	6	0.078292	11	6	0.077075	11	6	0.079702	11	6	0.080104	11	6	0.079751
12	8	-0.291102	12	8	-0.279178	12	8	-0.286251	12	8	-0.288522	12	8	-0.287476
13	8	-0.336819	13	8	-0.383200	13	8	-0.356544	13	8	-0.355421	13	8	-0.359843
14	6	0.047088	31	6	0.040806	17	8	-0.252492	31	8	-0.259963	20	6	0.048162
35	8	-0.191285	35	8	-0.193591	32	6	0.024440	32	6	0.038484	35	8	-0.264644
16	1	0.068340	16	1	0.055041	16	1	0.078700	16	1	0.075637	16	1	0.058810
17	1	0.064483	17	1	0.058765	14	1	0.125641	17	1	0.062923	17	1	0.073677
18	1	0.058882	18	1	0.068716	18	1	0.060201	18	1	0.077622	18	1	0.057609
19	1	0.053289	19	1	0.053818	19	1	0.060759	19	1	0.058590	19	1	0.063134
20	1	0.051871	20	1	0.060013	20	1	0.060149	20	1	0.059171	14	1	0.126046
21	1	0.059225	21	1	0.070434	21	1	0.062524	21	1	0.060158	21	1	0.074256
22	1	0.061814	22	1	0.076411	22	1	0.059789	22	1	0.059895	22	1	0.061585
23	1	0.063837	23	1	0.058776	23	1	0.058376	23	1	0.064311	23	1	0.061341
24	1	0.060566	24	1	0.059247	24	1	0.064108	24	1	0.058013	24	1	0.063753
25	1	0.059322	25	1	0.053240	25	1	0.058019	25	1	0.058857	25	1	0.057575
26	1	0.058226	26	1	0.051092	26	1	0.059173	26	1	0.056342	26	1	0.058838
27	1	0.060080	27	1	0.047716	27	1	0.056539	27	1	0.064987	27	1	0.056301
28	1	0.050031	28	1	0.047757	28	1	0.054318	28	1	0.052947	28	1	0.045051
29	1	0.052608	29	1	0.049557	29	1	0.052604	29	1	0.053898	29	1	0.062237
30	1	0.051902	30	1	0.143050	30	1	0.052021	30	1	0.048042	30	1	0.050101
31	1	0.049802	14	1	0.068886	31	1	0.047673	14	1	0.128668	31	1	0.047159
32	1	0.019420	32	1	0.037779	15	1	0.134351	15	1	0.123671	32	1	0.018274
33	1	0.035792	33	1	0.030212	33	1	0.034127	33	1	0.019509	33	1	0.047047
34	1	0.050327	34	1	0.054291	34	1	0.029338	34	1	0.027028	34	1	0.024888
15	1	0.132430	15	1	0.124027	35	1	0.049342	35	1	0.048280	15	1	0.122635

Tableau IV-3-a : Les charges nettes des différents macrocycles substitués (C2 à C6).

Composé 6/ C7			Composé 7 /C8			Composé 8 /C9			Composé 9 /C10			Composé 10/ C11		
Atom	Z	Charge	Atom	Z	Charge	Atom	Z	Charge	Atom	Z	Charge	Atom	Z	Charge
1	6	0.408220	1	6	0.414651	1	6	0.405387	1	6	0.406562	1	6	0.426201
2	6	-0.204540	2	6	-0.214394	2	6	-0.212950	2	6	-0.208817	2	6	-0.194271
3	6	-0.065101	3	6	-0.042908	3	6	-0.060782	3	6	-0.059576	3	6	-0.042189
4	6	-0.081546	4	6	-0.077777	4	6	-0.075913	4	6	-0.079329	4	6	-0.105052
5	6	-0.091743	5	6	-0.092394	5	6	-0.101747	5	6	-0.101638	5	6	-0.083063
6	6	-0.140968	6	6	-0.087138	6	6	-0.096154	6	6	-0.097108	6	6	-0.111887
7	6	0.056058	7	6	-0.176278	7	6	-0.136887	7	6	-0.112027	7	6	-0.117740
8	6	-0.148470	8	6	0.078374	8	6	-0.135106	8	6	-0.110960	8	6	-0.084951
9	6	-0.099257	9	6	-0.128271	9	6	0.084991	9	6	-0.142015	9	6	-0.099152
10	6	-0.142961	10	6	-0.147363	10	6	-0.175333	10	6	0.023332	10	6	-0.102211
11	6	0.080925	11	6	0.081098	11	6	0.080791	11	6	0.049809	11	6	0.218754
12	8	-0.294528	12	8	-0.296135	12	8	-0.308241	12	8	-0.293655	12	8	-0.284475
13	8	-0.341309	13	8	-0.344120	13	8	-0.317961	13	8	-0.331392	13	8	-0.375145
31	8	-0.258039	22	6	0.042471	23	6	0.027661	31	8	-0.252510	26	8	-0.282843
32	6	0.038991	35	8	-0.260228	35	8	-0.256820	32	6	0.038831	31	6	0.044347
16	1	0.058724	16	1	0.062240	16	1	0.057545	16	1	0.057903	16	1	0.058386
17	1	0.066345	17	1	0.057543	17	1	0.062415	17	1	0.063564	17	1	0.089630
18	1	0.061704	18	1	0.051214	18	1	0.061181	18	1	0.063208	18	1	0.047349
19	1	0.054355	19	1	0.050937	19	1	0.052905	19	1	0.053620	19	1	0.049851
20	1	0.065288	20	1	0.051759	20	1	0.053427	20	1	0.051446	20	1	0.067215
21	1	0.071178	21	1	0.069657	21	1	0.077740	21	1	0.058754	21	1	0.045247
22	1	0.069487	14	1	0.127396	22	1	0.064148	22	1	0.065715	22	1	0.040754
23	1	0.059935	23	1	0.063065	14	1	0.127607	23	1	0.071261	23	1	0.071583
24	1	0.059228	24	1	0.070153	24	1	0.070374	24	1	0.080261	24	1	0.051563
25	1	0.055442	25	1	0.060391	25	1	0.060751	25	1	0.068716	25	1	0.070007
26	1	0.060793	26	1	0.057689	26	1	0.050200	26	1	0.060967	14	1	0.122252
27	1	0.060569	27	1	0.059991	27	1	0.077083	27	1	0.051348	27	1	0.047712
28	1	0.061561	28	1	0.061603	28	1	0.051389	28	1	0.052048	28	1	0.075393
29	1	0.054384	29	1	0.079983	29	1	0.061616	29	1	0.055946	29	1	0.054100
30	1	0.080519	30	1	0.069558	30	1	0.060997	30	1	0.068045	30	1	0.043310
14	1	0.125631	31	1	0.062284	31	1	0.059804	14	1	0.127054	15	1	0.093743
15	1	0.126197	32	1	0.019928	32	1	0.047330	15	1	0.124296	32	1	0.068922
33	1	0.025600	33	1	0.045411	33	1	0.031370	33	1	0.020377	33	1	0.046374
34	1	0.046537	34	1	0.020833	34	1	0.029848	34	1	0.049561	34	1	0.036947
35	1	0.020791	15	1	0.108776	15	1	0.121332	35	1	0.026404	35	1	0.023337

Tableau IV-3-b : Les charges nettes des différents macrocycles substitués (C7 à C11).

IV-3. L'EFFET DES MOTIFS STRUCTURAUX DES MACROLIDES A 12 CHAINONS SUR L'ACTIVITE BIOLOGIQUE

IV-3-1. Introduction

Les macrolides antibiotiques jouent un rôle thérapeutique très important, ils sont considérés comme des médicaments de choix pour le traitement des infections respiratoires causé par des microorganismes non typiques [10], les différences structurales dépendent de la taille du cycle lactonique, des groupements fonctionnelles greffés sur le cycle et aussi du nombre et de la nature du sucre (neutre ou basique) [11].

Dans tous les macrolides doués d'une activité antibactérienne significative ou toxique présentent une structure chimique commune constituée d'un macrocycle lactonique comprenant un ensemble de 12, 14, 15 ou 16 atomes [12]. Les lactones macrocycliques sont en générale substitués par les résidus de deux sucres non classiques à travers des liaisons glycosidiques [11] ou bien des chaînes carbonées latérales.

La famille des macrolides qu'on a présentée dans ce travail est constituée par des molécules comprenant 12 atomes dans le cycle.

IV-3-2. Les antibiotiques : méthymycine; néométhymycine et YC - 17

Les macrolides à 12 chaînons méthymycine, et néométhymycine sont dérivés de la macrolactone 10-deoxymethynolide; à partir de *Streptomyces venezuelae*; ces macrolactones sont synthétisés par un modulaire polyketide synthases (PKSs) d'une façon similaire à la biosynthèse des acides gras chez les animaux [13, 14].

La dernière étape de la formation de ces macrolides, est une hydroxylation régiospécifique des glycosylées intermédiaires YC-17. Les extraits cellulaires libres de *S.venezuelae* peuvent se convertir à un mélange de deux composés, la méthymycine et la néométhymycine. Les études ont identifié YC-17 comme le substrat pour l'hydroxylase natif, de 10-deoxymethynolide, ils indiquent aussi que l'addition de désosamine précède l'oxydation [15]. Cette hydroxylation concerne le carbone tertiaire placé en position C10 dans la molécule YC-17 sur le cycle macrolactonique; alors que la néométhymycine est dérivé de YC-17 par hydroxylation du carbone secondaire du C11 [16]. Le monooxygénase brut de *S.venezuelae* a été caractérisé en outre comme un cytochrome P-450, en montrant une exigence

absolue pour NADPH et une dépendance sur la ferredoxine et l'oxidoreductase NADPH. En revanche, il ne pourrait pas être déterminé si les hydroxylations qui mènent à la formation de méthymycine et néométhymycine ont été catalysés par un P-450 seul ou deux protéines distinctes. Les résultats expérimentaux montrent que le méthymycine et néométhymycine, ont deux chaînes de sucre aminé latéral, liées en C3 par des liaisons glycosidiques [10].

Ces macrolides sont caractérisés par une instabilité en milieu acide, ce qui entraîne une biodisponibilité médiocre et surtout très variable en fonction du niveau de l'acidité gastrique [17]. Cette instabilité est due de façon très précise à la présence de la fonction cétone en C7, (Figure IV-3).

La différence structurale entre ces trois molécules est le groupement hydroxyle (OH). Dans la méthymycine, l'hydroxylation est sur le carbone (C10), alors que pour la néométhymycine est sur le carbone (C11).

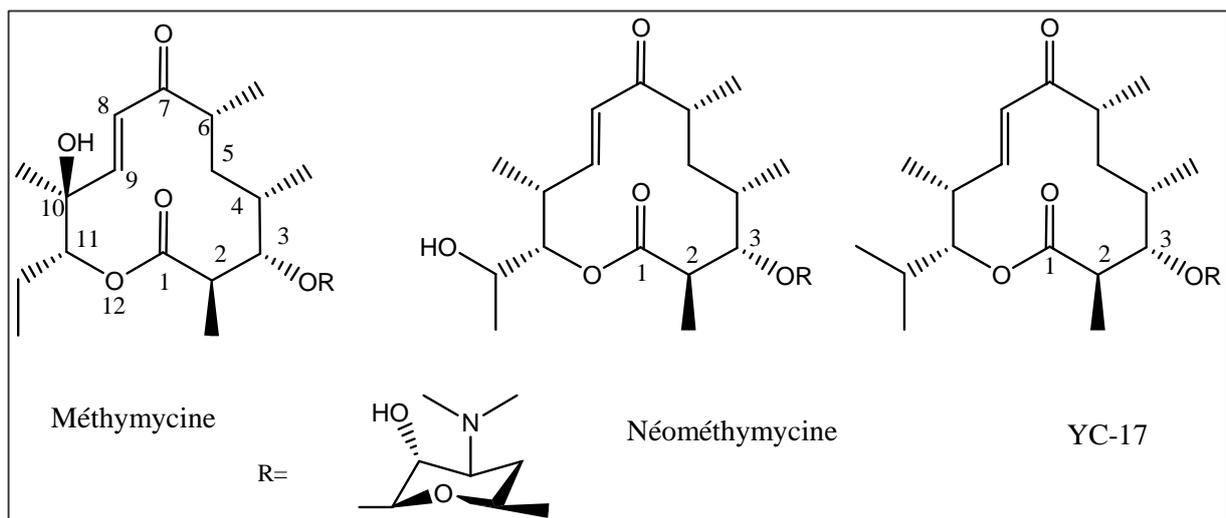


Figure IV-3: Structures chimiques des principaux antibiotiques à 12 chaînons.

IV-3-3. Les cladospolides

La similitude dans les structures des macrolides de la sous famille des cladospolides, est due à la préparation de ces macrolides par la même voie de biosynthèse, et se sont les macrolides marqueurs de ce genre [1], (Figure IV-4).

Les nouveaux composés cladospolide A, cladospolide B et cladospolide C ont été isolées à partir du champignon de sol, *Cladosporium tenuissimum*, dont la culture a montré

une activité inhibitrice de la croissance des jeunes plantes de riz de façon significative [1, 18, 19, 20].

Cladospolides A et B ont attiré l'attention des pharmaciens et leurs synthèses totales ont été établies avec un rendement acceptable. Cladospolide C a été synthétisé en huit étapes avec un rendement total de 5% [20].

Cladospolide A, est un macrolide produite aussi par *Cladosporium cladosporioides* c'est un inhibiteur de la croissance des racines de plante de laitue. La synthèse totale de ce produit naturel a été signalée, au cours de préparation par l'ésépoxydation [1, 22].

Cladospolide B a été isolé aussi avec cladospolide C de *Cladosporium tenuissimum*. Cladospolide B a été discerné pour inhiber la croissance des racines de plante de laitue et l'allongement des pousses des jeunes plantes de riz (*Oryza sativa*), sans endommager les cellules [1, 18, 19, 20, 23, 24]. Aussi, il a un effet fortifiant, car il empêche les plantes de se coucher sur le sol et il produit donc, une meilleure récolte.

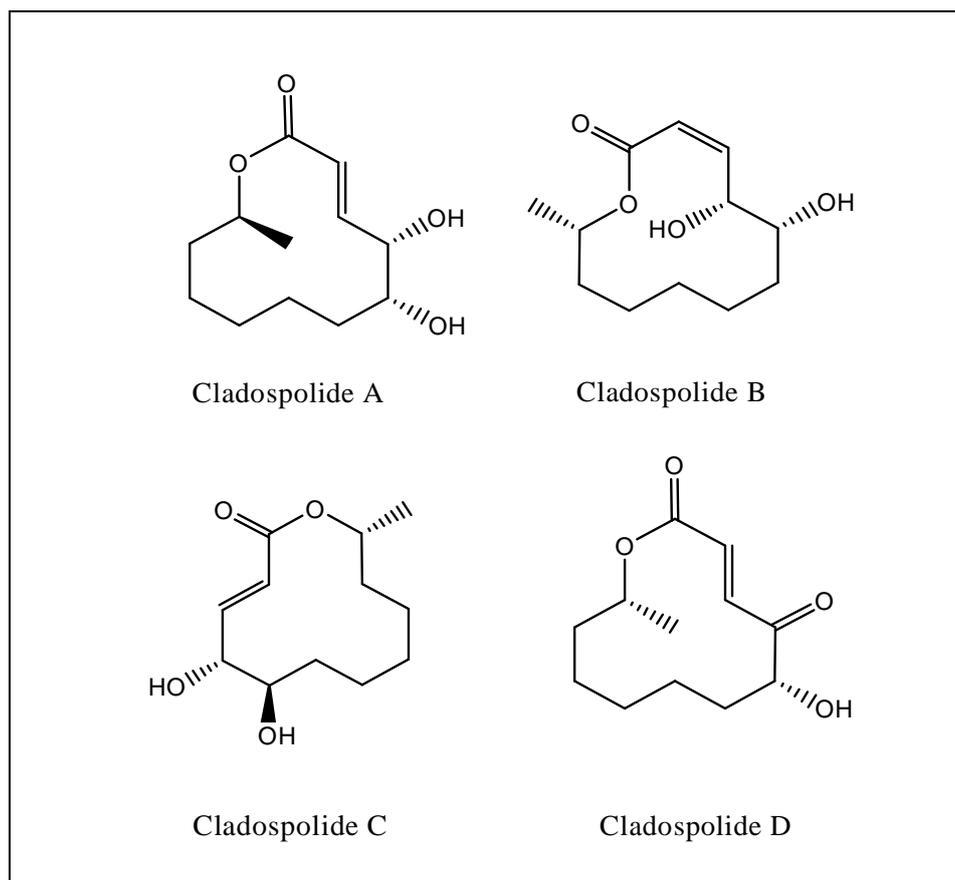


Figure IV-4 : Structures chimiques des Cladospolides

Nos calculs indiquent que les deux hydroxyles en C4 et C5 sont en conformation CIS entre eux et se sont aussi en conformation EXO dans la cladospolide A et sont en conformation ENDO dans la cladospolide B par rapport au méthyle de C11.

Dans la cladospolide C, les deux hydroxyles sont en conformation TRANS entre eux et l'hydroxyle de C4 est en conformation ENDO par rapport au méthyle du C11.

Alors que dans la cladospolide D, l'hydroxyle du C4 est remplacé par un carbonyle et l'autre hydroxyle du C5 est dans le plan moyen du cycle, ainsi le méthyle du C11. Nos résultats sont en accord avec les résultats expérimentaux des analyses spectrales par RMN. [1].

Cladospolide C est un diastéréoisomère de cladospolide A [1, 19, 20], ayant une activité biologique qui endommage la croissances des plantes et cause de la nécrose [23].

Récemment, cladospolide D a été isolé de *Cladosporium* sp. Il a montré une activité antimicrobienne contre l'exposition du *Mucor racemosus* et *Pyricularia oryzae* avec des valeurs CI50 de 0,15 et 29 µg/ml respectivement [18], et il possède aussi une activité fongicide [20, 22].

IV-3-4. Les Pandangolides.

La conformation de pandangolide 1 est caractérisée par deux groupements carbonyles en C1 et C4, qui sont orientés vers l'extérieur du cycle, deux hydroxyles en conformation CIS dans les positions C3 et C5 et un méthyle en C11 en conformation TRANS par rapport aux hydroxyles.

La différence structurale entre pandangolide 1 et pandangolide 2, est la présence d'un groupement thioalkyl accolé au carbone C3 à la place d'hydroxyle. La comparaison structurale entre Les pandangolides 1 et 3 , outre la présence d'un groupement thioalkyl greffé sur le carbone C3 à la place d'hydroxyle, en plus l'orientation du carbonyle C4 à l'intérieur du cycle lactonique.

Pandangolide 3 est un nouveau composé isolé qui a été obtenue comme l'huile. Selon les rapports Smith et coll., ces composés ont une faible activité vis-à-vis les Gram positif et les Gram négatif. Cela semble confirment les observations précédemment établi que l'activité de ces macrolides à 12 chaînons est lié à la présence d'une double liaison carbonyle

entre les deux carbones C2 et C3, cette dernière est présente dans tous les macrolides antibiotiques à 12 chaînons, qui ont une activité antibactérienne significative [1].

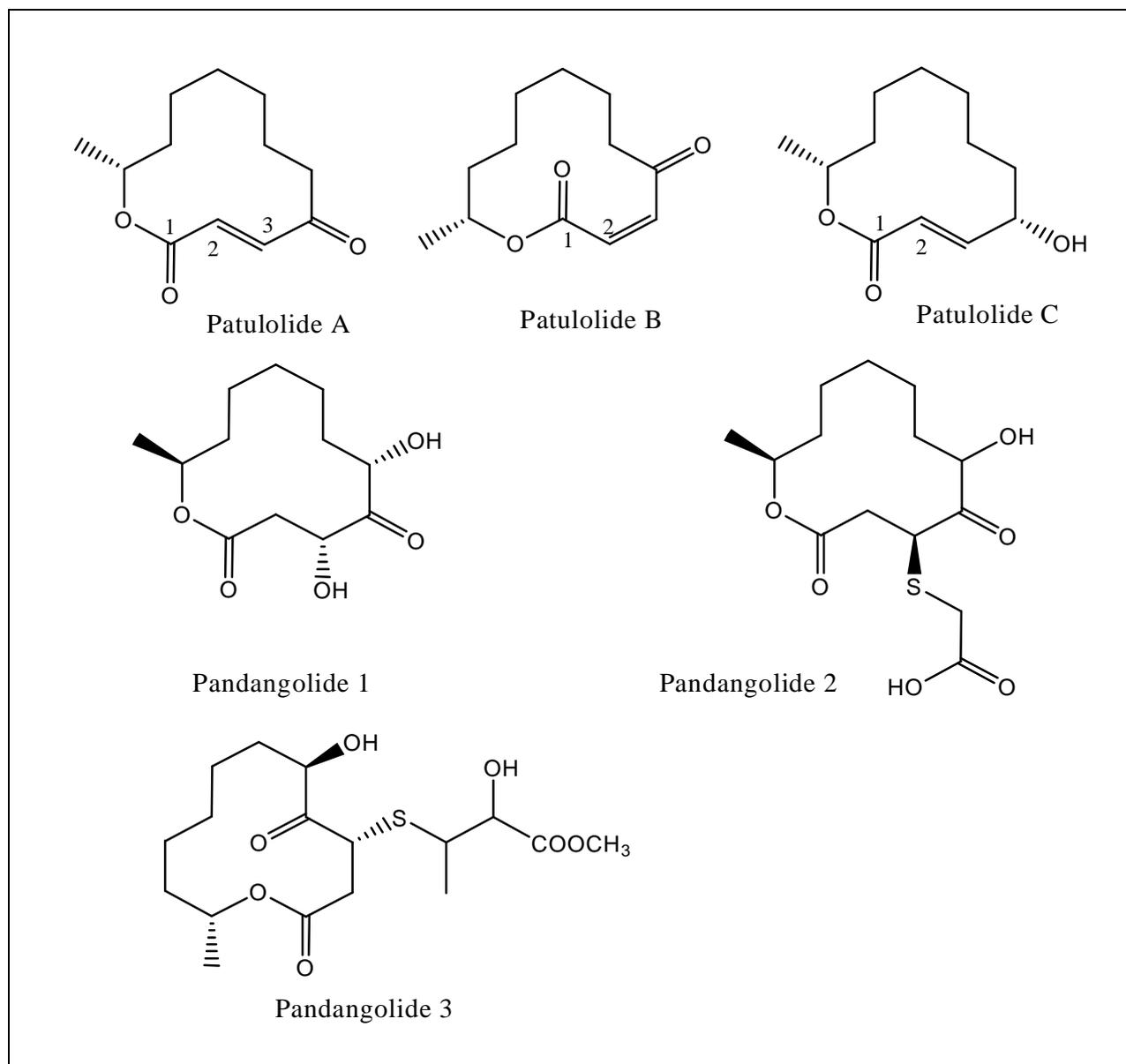


Figure IV-5 : Structures chimiques des macrolides à 12 chaînons (Patulolides & Pandangolides).

IV-3-5. Les Patulolides

Patulolide A, a été isolé du bouillon de la culture d'urticae *Penicillium* S11R59 en 1985 et plus tard les patulolides B et C, ont été isolés aussi de urticae *Penicillium* [22].

Les Patulolides A et B inhibent plusieurs moisissures et levures et ils montrent quelque activité contre le gram positif et le gram négatif

Les patulolides A et B sont plus actifs que le patulolide C, cela est dû à la différence structurale entre ce dernier et les deux autres, cette différence est caractérisé par le manque du carbonyle du C4, qui est hydraté en hydroxyle dans le patulolide C (Figure IV-5).

Les Patulolides ont été déjà observés comme des antifongiques, inhibiteurs de la croissance des plantes et inhibiteurs de l'inflammation allergique. Plusieurs synthèses totales des patulolides et quelques synthèses de leurs précurseurs ont été publiées [22].

IV-3-6. Les Sporiolides.

Deux nouveaux macrolides cytotoxiques à douze chaînons, sporiolides A et B, (Figure IV-6) ont été isolés du bouillon de culture d'un champignon *Cladosporium* ps., qui a été séparé d'une algue marin Okinawan brune *Actinotrichia fragilis*.

Les sporiolides A et B présentait une toxicité contre les cellules lymphome L1210 murines avec valeurs CI50 de 0,13 et 0,81 µg/ml respectivement.

Spoliolide A a montré une activité antifongique contre *Candida albican*, *Aspergillus niger*, *Cryptococcus neoformans* et *Neurospora crassa*, et une activité antibactérienne contre *Micrococcus luteus*, tandis que sporiolide B avaient une activité antibactérienne contre *Micrococcus luteus* [25].

La conformation de spoliolide A est caractérisée par deux groupements carbonyles en C1 et au groupement latéral du C3, qui sont dans le plan moyen du cycle, un hydroxyle en C5 et un méthyle en C11 en conformation EXO par rapport au cycle.

La différence structurale entre spoliolide A et spoliolide B, est la présence d'un groupement méthoxy à la place du groupement latérale ; l'hydroxyle en C5 et le méthyle en C11 sont en conformation CIS entre eux et en conformation ENDO par rapport au cycle.

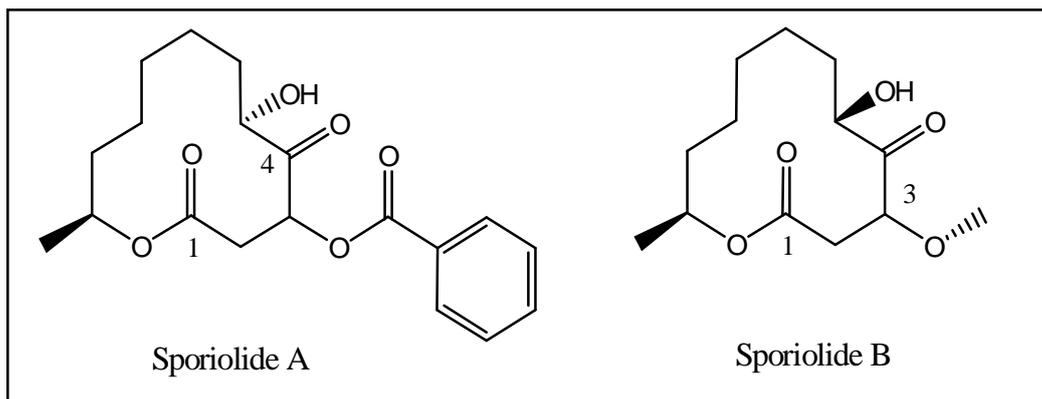


Figure IV-6 : Structures chimiques des macrolides à 12 chaînons (Sporiolides).

IV-3-7. Les Mycolactones

La plupart des bactéries pathogènes produisent des toxines qui jouent un rôle très important dans la maladie. Les mycolactones sont des toxines produites par la bactérie *Mycobacterium ulcerans*.

Mycobacterium ulcerans, est une bactérie pathogène émergent à l'origine de l'ulcère de Buruli responsable de lésions de la peau chroniques et névrosante, s'est rapidement révélé être une cause importante de morbidité à travers le monde. Sa prévalence en ouest Africain semble avoir considérablement augmenté depuis les années 1980.

L'ulcère de Buruli est considéré comme la troisième maladie mycobactérienne la plus répandue chez les sujets immunocompétents, après la tuberculose et la lèpre. Contrairement aux autres pathogènes mycobactériens, *M. ulcerans* semble demeurer extracellulaire pendant la durée de l'infection et produit une toxine macrolide, la mycolactone.

Le projet de séquençage du génome de *M. ulcerans* entre en phase de finition mais a déjà fourni beaucoup d'informations concernant le mécanisme de production de mycolactone, la toxine macrolidique responsable de la pathologie associée à l'ulcère de Buruli [26].

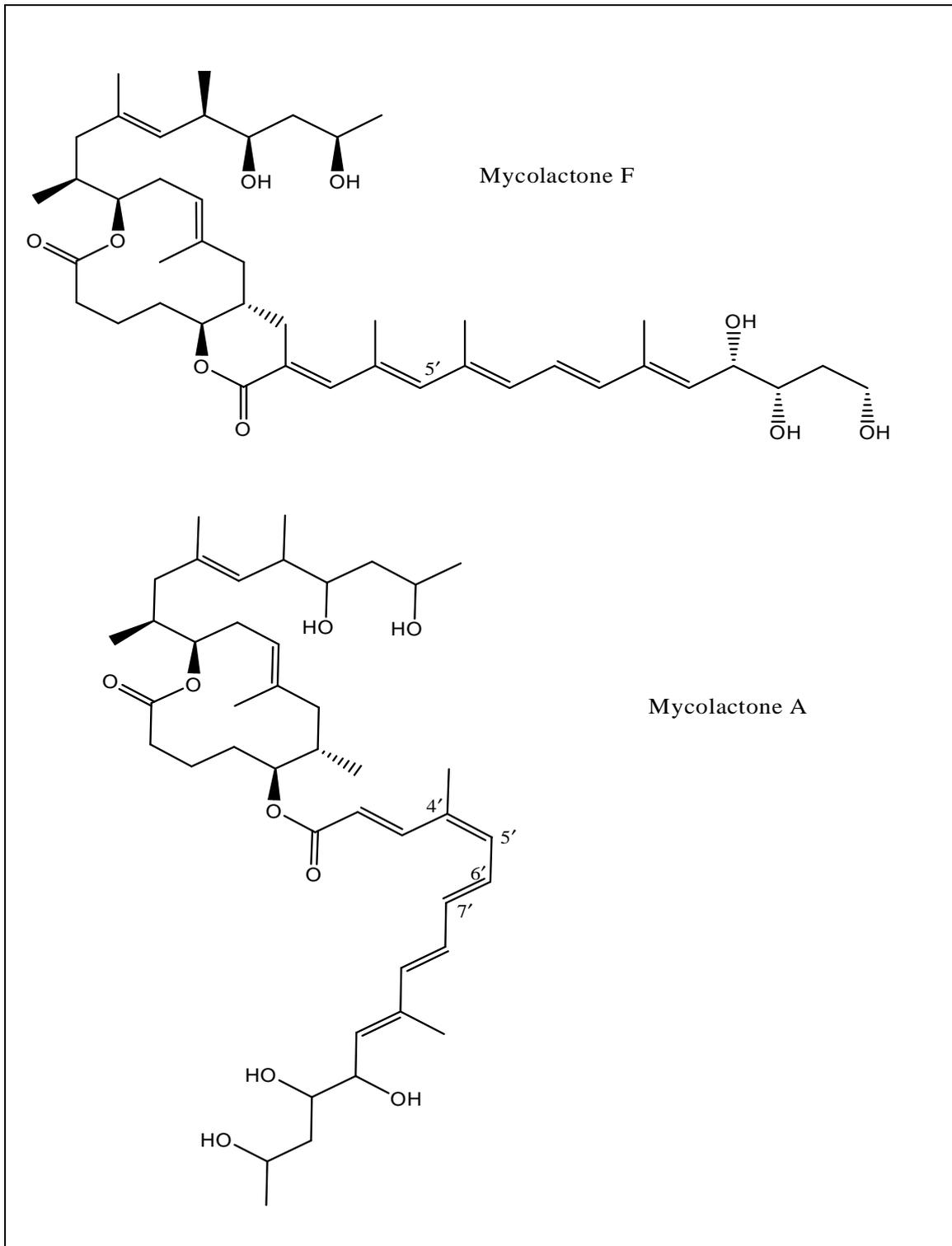


Figure IV-7-a : Structures chimiques des mycolactones (A et F).

Il s'agit d'une affection cutanée provoquée par *Mycobacterium ulcerans*, bactérie de la même famille que celles responsables de la tuberculose et de la lèpre. Il commence habituellement par un nodule ou une papule cutanée indolore qui, en l'absence de traitement, évolue vers une ulcération massive de la peau.

Ce sont souvent les extrémités qui sont touchées. L'antibiothérapie étant révélée décevante jusque là, la chirurgie est devenue désormais le traitement de choix [27].

Bien que la structure de la lactone du cœur soit conservée dans les cinq mycolactones, l'acide gras chaîne latérale diffère dans le nombre, des groupes hydroxyles et les liaisons doubles.

Les *M. ulcerans* toxines comprennent une famille de macrolides polyketides, les mycolactones qui sont formés à travers une condensation de deux polyketides enchaînés et ayant une activité biologique semblable.

Les mycolactones produisent un phénotype distinct sur murine fibroblastes L929, l'activité cytopathique de la mycolactone E était 100 ng/ml, en comparaison avec 1 ng/ml pour les mycolactones A/B [28].

La faible puissance de la mycolactone E par rapport aux mycolactones A/B est semblable à la puissance de la mycolactone C et peut refléter l'absence du groupe de l'hydroxyle à C12 dans l'acide gras de la chaîne latérale [28, 29], (Figure IV-7-a & b) .

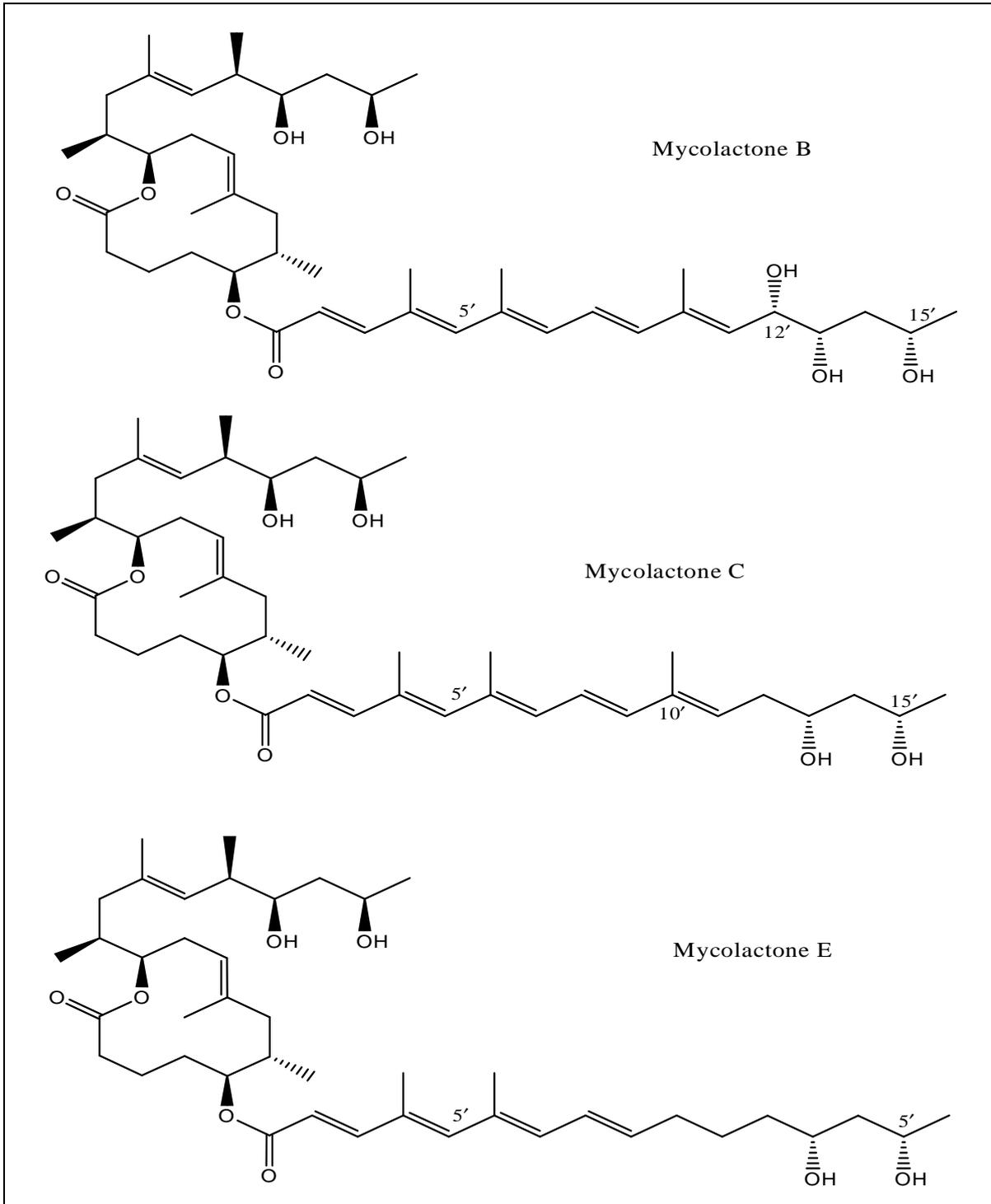


Figure IV-7-b : Structures chimiques des mycolactones (B, C et E).

V-4. MODELISATION DES CONFORMATIONS DES MACROLIDES A UNE INTERFACE HYDROPHOBE / HYDROPHILE :

IV-4-1. Introduction

Dans cette partie du travail, nous nous intéressons à l'étude de la lipophilie des macrolides 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: le coefficient de partition (Log P) entre l'octanol et l'eau d'une part et la balance amphiphilique (hydrophile/hydrophobe) à l'interface lipide/eau d'autre part [30].

La manière la plus courante de caractériser le comportement d'un composé dans ce domaine est l'expression de son coefficient de partition entre l'octanol et l'eau. 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 7.0 [31] 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 [32], avec une précision sur le calcul de 3%. Dans le tableau IV-4, sont rassemblées les paramètres amphiphiliques ainsi l'énergie stérique totale.

macrolides	E (MM+) (Kcal/mol)	Volume Moléculaire (Å³)	Surface Moléculaire (Å²)	Masse Moléculaire (uma)	LogP	Energie d'hydratation (Kcal/mol)	Polarisabilité (Å³)
méthymycine	44.450	1324.521	709.552	469.619	3.376	-5.694	49.617
Néométhy-mycine	47.2778	1332.030	711.049	469.619	3.483	-5.304	49.617
YC-17	43.732	1351.548	721.440	467.646	4.727	-1.478	50.815
Cladospolide A	20.5947	696.538	414.994	228.288	1.591	-7.656	23.825
Cladospolide B	20.564	699.040	418.608	228.288	1.591	-10.029	23.825
Cladospolide C	27.2333	689.945	414.379	228.288	1.591	-8.770	23.825
Cladospolide D	19.626	683.482	408.871	226.273	1.189	-5.995	23.274
Patulolide A	17.768	656.943	397.729	210.273	2.763	-0.330	22.637
Patulolide B	41.048	646.126	389.778	210.273	2.763	-0.981	22.637
Patulolide C	27.208	675.196	411.752	212.289	2.360	-5.437	23.188
Pandangolide 1	19.061	713.430	423.606	244.288	1.341	-9.242	24.103
Pandangolide 2	22.275	837.203	474.734	318.385	1.603	-3.760	30.859
Pandangolide 3	29.326	1015.292	572.231	376.465	1.800	-8.267	37.001
Sporiolide A	25.262	970.017	557.306	348.396	3.383	-5.375	35.684
Sporiolide B	23.433	748.108	438.928	258.315	1.619	-4.113	25.938
Mycolactone A	58.6626	2047.948	1043.474	729.007	6.517	-15.135	82.192
Mycolactone B	60.4794	2224.598	1228.488	745.006	5.643	-19.372	82.829
Mycolactone C	47.9538	2109.635	1063.577	723.046	7.911	-06.193	84.396
Mycolactone E	42.7875	2086.520	1077.397	715.023	7.401	-06.125	81.747
Mycolactone F	71.5455	2198.892	1211.229	741.018	6.048	-15.193	83.253

Tableau IV-4 : Paramètres amphiphiles pour les macrolides à 12 chaînons

A 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 macrolides est : mycolactone C, mycolactone F, mycolactone B, mycolactone A, mycolactone E, YC-17, méthymycine, néométhymycine, pandangolide 3,

sporiolide A, pandangolide 2, sporiolide B, pandangolide 1, cladospolide A, cladospolide B, cladospolide C, cladospolide D, patulolide C, patulolide A et patulolide B , (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 quelque structures par rapport à la majorité des structures étendus. 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 [33].

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 [34] sur les surfactines C13, C14 et C15. Ayant des noyaux semblables aux macrolides, ils ont trouvé que leurs surfaces varient de 129 à 157 Å² [6]. Par contre pour ces macrolides, nous avons trouvé que les surfaces varient de 389.778 à 1228.488 Å². Ces macrolides ont une grande variation de volume de distribution, en particulier mycolactone F et mycolactone

B qui ont des volumes respectifs: 2198.892 et 2224.598 Å³ (tableau IV-4).

L'énergie d'hydratation en valeur absolue, la plus importante est celle de mycolactone B (19.372 kcal/mol) et la plus faible est celle de patulolide A (00.330 kcal/mol).

La mycolactone B possède cinq sites donneurs de proton (5 sites OH sur les deux groupements alkyls) et deux sites accepteurs de proton (1 C=O sur le groupement alkyl et 1 C=O sur le cycle principal) et les mycolactones C et E possèdent quatre sites donneurs de proton (4 OH sur les deux groupements alkyls) et deux sites accepteurs de proton (1 C=O sur le groupement alkyl et 1 C=O sur le cycle principal). Par contre patulolide A ne possède que deux sites accepteurs (2 C=O).

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 macrolide qui a une activité biologique toxique, 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].

Cladospolide D présente le coefficient de partage (Log P) le plus bas (1.18), vient ensuite pandangolide 1 (1.34) ; ces molécules sont les produits les plus hydrophiles. Quand le coefficient de partage est assez bas, il a pour conséquence une meilleure tolérance gastrique. mycolactone C et mycolactone E qui ont les valeurs les plus élevées respectivement 7.91 et 7.40, qui sont des molécules toxiques présentent des capacités importantes à se lier aux protéines plasmatiques.

IV-5.CONCLUSION

L'analyse conformationnelle montre que le type T3 est celle de la conformation la plus privilégiée ($E_{(stérique)} = 22.319$ Kcal/mol et $\Delta H = -90.173$ Kcal/mol).

L'étude de l'influence de la substitution sur le macrocycle symétrique, qui représente les noyaux de base de la plus part des macrolides antibiotiques à 12 chaînons, a permis de définir les motifs structuraux intervenant dans les propriétés antibiotiques et tensioactives des nouveaux macrolides. En effet dans ces macrocycles substitués, le composé (2), methoxy-3 macrolide présente la plus faible gap HOMO-LUMO (09,7948 ev), donc il est le plus actif chimiquement.

Dans ce macrolide 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

(-0.279004, donc la position C2 est la plus privilégiée pour subir une attaque électrophile; ceci a pour conséquence la formation des macrolides sulfonés, halogénés et azotés en C2.

Le carbone C1 a une charge positive la plus grande (0.434282), puis en deuxième position vient le carbone C3 avec une charge (0.126599), 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 Mycolactone B (19.372 kcal/mol). Il est par conséquence malheureusement la meilleure distribution dans les tissus.

Le Cladospolide D présente le coefficient de partage (Log P) le plus bas (1.18), puis le Pandangolide 1 (1.34), Ces deux molécules sont les produits les plus hydrophiles. Il se traduit par une meilleure tolérance gastrique. Le Mycolactone C et le Mycolactone E qui ont les valeurs les plus élevées ; respectivement 7.91, 7.40, 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. S. Pereyre, B. De Barbeyrac, H. Renaudin, F. Poutiers, C. Bébéar and C. M. Bébéar, *J. antimicrob Chemother*, 2001, 47, 240.
11. J. G. Benarous, N. E. Todeschi, P. Ladam, G. Bertho, M. Delaforge and J. P. Girault, R. J. Carbajo, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2*, 1999, 529.
12. F. Van Bambeke, J. Verhaegen, D. Tyteca, R. Auckenthaler et P.M. Tulkens, *louv.med*, 2000, 119, 259.
13. Y. Xue, D. Wilson, D. H. Sherman, *Gene*, 2000, 245.
14. S. Chen, J. B. Roberts, Y. Xue, D. H. Sherman, K. A. Reynolds, *Gene*, 2001.
15. E. I. Graziani, D. E. Cane, M. C. Betlach, J. T. Kealey, and R. McDaniel, *Bioorg. Med. Chem. Lett*, 1998, 8.
16. Y. Xue, D. Wilson, L. Zhao, H-w. Liu and D. H. Sherman, *Chemistry & Biology*, 1998, 5.
17. F. Van Bambeke, D. Tyteca, Y. Ouadhriri, P. M. Tulkens, *Louv. Med*, 1999, 118, 43.
18. S. K. Pandey, P. Kumar, *Tetrahedron Letters*, 2005, 46, 6625.
19. Y. Fujll, A. Fukuda, T. Hamasaki, I. Ichimoto, H. Nakajima, *Phytochemistry*, 1995, 40.
20. C. Y. Chou, D.R. Hou, *J. Org. Chem.* 2006, 71.
21. G. Solladi, A. Almario, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1995, 6.
22. L. Kaisalo, *thèse de doctorat*, Université de Helsinki, 2002.
23. G. V. M. Sharma, J. J. Reddy, K. L. Reddy, *Tetrahedron Letters*, 2006, 47.
24. G. V. M. Sharma, J. J. Reddy, K. L. Reddy, *Tetrahedron Letters*, 2006, 47.
25. H. Shigemori, Y. Kasai, K. Komatsu, M. Tsuda, Y. Mikami, and J. ichi Kobayashi, *Mar. Drugs*, 2004, 2.

26. E. H. Hinchcliffe, C. Li, E. A. Thompson, J. L. Maller, G. Sluder, *Science*, 1999, 283, 851-854.
27. K. Asiedu, R. Scherpbier, M. Raviglione, Organisation mondiale de la Santé, 2000.
28. A. Mve-Obiang, R. E. Lee, E. S. Umstot, K. A. Trott, T. C. Grammer, J. M. Parker, B. S. Ranger, R. Grainger, E. A. Mahrous, and P. L. C. Small, *American Society for Microbiology*, 2005, 73, 3307-3312.
29. A. Mve-Obiang, R. E. Lee, F. Portaels, and P. L. C. Small, *American Society for Microbiology*, 2003, 71, 774-783.
30. S. Morimoto, T. Nagate, K. Sugita, T. Ono, K. Numata, Y. Miyachi, S. Omura, *J. Antibiot. Tokyo*, 1990, 43, 295.
31. HyperChem 7.0 (Molecular Modelling System) *Hypercube, Inc.*, 1115 NW 4th Street, Gainesville, FL 32601 ; USA, (2002).
32. K.J. Miller, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, 112, 8533.
33. B. Yavorski et A. Detlaf, "Aide-mémoire de physique", p.376, *Editions Mir, Moscou*, 1980.
34. TAMMO (Theoretical Analysis of Molecular Membrane Organization) *Editions CRC Press: Boca Raton, Florida, USA* (1995).

Conclusion générale

Le présent travail se place dans le contexte d'une recherche fondamentale et originale sur les macrolides antibiotiques à 12 chaînons.

Pour cela nous avons étudié l'analyse conformationnelle des macrocycles symétriques ($n_1 = n_2 = 2$) et dissymétriques ($n_1 = 1, n_2 = 3$) et ($n_1 = 3, n_2 = 1$) à 12 chaînons.

Les macrocycles symétriques constituent les squelettes de base pour beaucoup des macrolides antibiotiques à 12 chaînons. Puis nous avons étudié l'influence d'un substituant sur la stéréosélectivité où on a introduit un radical méthoxy dans diverses positions sur le macrocycle symétrique à 12 chaînons. Enfin nous avons établi des corrélations (structure-activité) entre l'activité biologique des nouveaux macrolides et leurs structures chimiques.

L'analyse des conformères obtenus basée sur les caractères structuraux, permet de les regrouper en huit familles conformationnelles, qui sont présentes dans la majorité des cas dans un domaine énergétiques de 13 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. Le macrocycle symétrique est caractérisé par un conformère le plus favorisé de type 3 avec un taux de 29.7% ; alors que le macrocycle dissymétrique (1-3) est caractérisé par un conformère privilégié de type 3 avec un taux de 35.0% et le macrocycle dissymétrique (3-1) est caractérisé par un conformère privilégié de type 3 avec un taux de 24.9%.

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 des macrocycles symétriques présente des résultats similaires entre les méthodes empiriques (MM); les méthodes semi-empirique (CNDO et PM3) et la méthode quantique Ab initio.

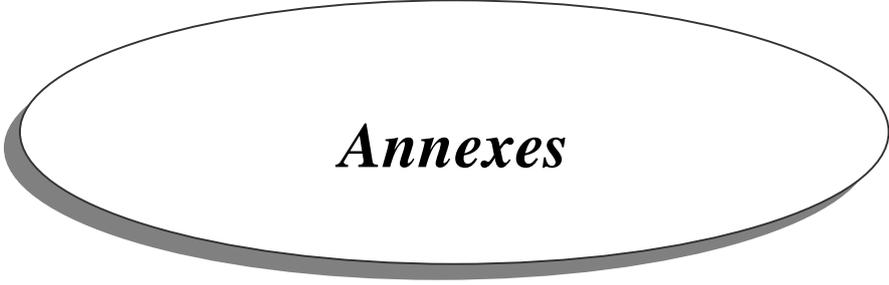
L'analyse conformationnelle montre que le type T3 est celle de la conformation la plus privilégiée ($E_{\text{(stérique)}} = 22.319 \text{ Kcal/mol}$ et $\Delta H = -90.173 \text{ Kcal/mol}$).

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 macrolides. En effet dans les composés substitués, le composé (2), methoxy-3 macrolide présente la plus faible gap HOMO-LUMO (09,7948 eV), donc il est le plus actif chimiquement ; dans ce macrolide, les charges négatives les plus importantes se trouvent sur les deux oxygènes, mais le carbone C2 a la charge négative la plus importante (-0.279004), donc la position C2 est la plus privilégiée pour subir une attaque électrophile; ceci a pour conséquence la formation des macrolides sulfonés, halogénés ou azotés en C2.

Les résultats de la recherche sur la relation **structure-activité** dans ces nouveaux macrolides, ont permis de montrer les motifs structuraux intervenant dans l'activité biologique et les propriétés tensioactives des macrolides antibiotiques à 12 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 Mycolactone B (19.372 kcal/mol), il est par conséquent la meilleure distribution dans les tissus.

Le Cladospolide D présente le coefficient de partage (Log P) le plus bas (1.18), puis pandangolide 1 (1.34), ces deux molécules sont les produits les plus hydrophiles ; il se traduit par une meilleure tolérance gastrique. Mycolactone C et mycolactone E qui ont les valeurs les plus élevées ; respectivement 7.91, 7.40, présentent des capacités importantes à se lier aux protéines plasmatiques des bactéries.



Annexes

Annexe A

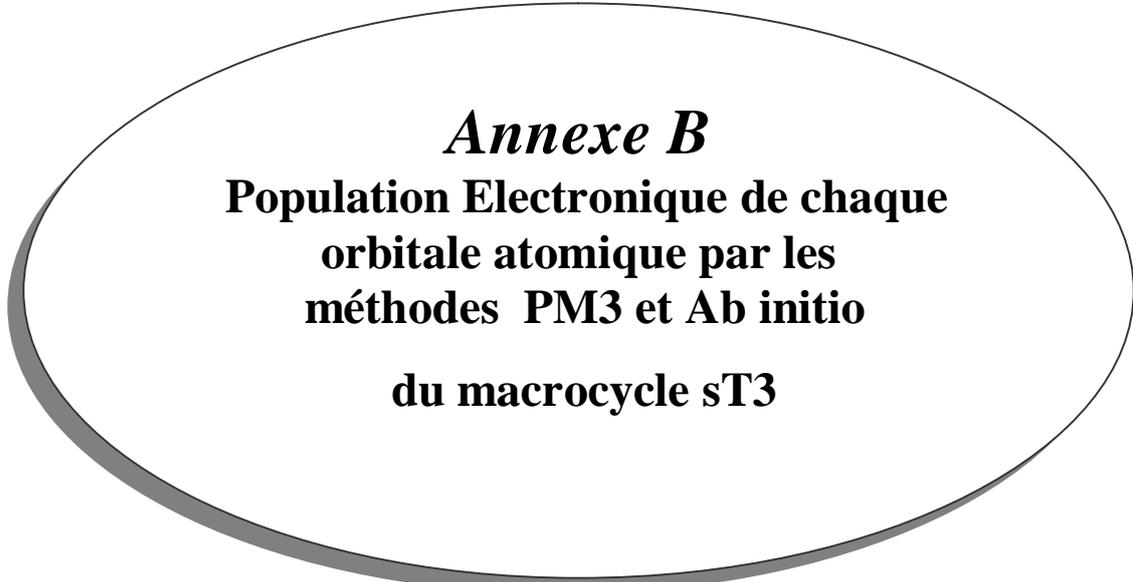
**Charges, coordonnées et la masse de
chaque atome par les
méthodes PM3 et Ab initio
du macrocycle sT3**

Tableau A1 : Charges, coordonnées et la masse de chaque atome par la méthode : PM3
(HyperChem 7.0) du macrocycle sT3 (Annexe A)

Atom	Z	Charge	Coordinates(Angstrom)			Mass
			x	y	z	
1	6	0.41159	-1.62415	-0.80184	0.74288	12.011
2	6	-0.203035	-1.53375	0.58559	1.25274	12.011
3	6	-0.059639	-1.2011	1.60888	0.4605	12.011
4	6	-0.071689	-0.84464	2.96296	0.95771	12.011
5	6	-0.057853	0.66502	3.17455	0.81992	12.011
6	6	-0.143476	1.11465	3.27441	-0.59714	12.011
7	6	-0.104153	1.4742	2.24864	-1.37674	12.011
8	6	-0.121501	1.43037	0.85294	-0.95746	12.011
9	6	-0.130174	0.84378	-0.08756	-1.70552	12.011
10	6	-0.10697	0.65323	-1.48621	-1.23436	12.011
11	6	0.086101	-0.82492	-1.89611	-1.24346	12.011
12	8	-0.287421	-1.67389	-0.93839	-0.63413	15.999
13	8	-0.356232	-1.67086	-1.81254	1.4132	15.999
14	1	0.125655	-1.67302	0.70444	2.33501	1.008
15	1	0.124602	-1.08305	1.4714	-0.62643	1.008
16	1	0.057366	-1.14336	3.0988	2.01608	1.008
17	1	0.063716	-1.39912	3.72932	0.38178	1.008
18	1	0.059205	1.20399	2.35536	1.33927	1.008
19	1	0.054279	0.94919	4.10381	1.35181	1.008
20	1	0.096898	1.14441	4.29075	-1.00936	1.008
21	1	0.102456	1.79691	2.43091	-2.40965	1.008
22	1	0.110062	1.85627	0.61902	0.02813	1.008
23	1	0.105326	0.4242	0.15194	-2.69079	1.008
24	1	0.063418	1.08103	-1.62769	-0.22111	1.008
25	1	0.066726	1.21413	-2.174	-1.89759	1.008
26	1	0.057961	-0.95608	-2.89906	-0.79627	1.008
27	1	0.05678	-1.2402	-1.9107	-2.26663	1.008

Tableau A2 : Charges, coordonnées et la masse de chaque atome par la méthode : Ab initio
(HyperChem 7.0) du macrocycle sT3 (Annexe A)

Atom	Z	Charge	Coordinates(Angstrom)			Mass
			x	y	z	
1	6	-0.386625	-1.49010410	-1.49010410	1.30407988	12.01100
2	6	-0.128146	-1.26848825	-1.26848825	0.53407656	12.01100
3	6	-0.465026	-0.89153921	-0.89153921	1.02142165	12.01100
4	6	-0.459817	0.65521428	0.65521428	0.84353894	12.01100
5	6	-0.207064	1.08406550	1.08406550	-0.61120888	12.01100
6	6	-0.234755	1.38163595	1.38163595	-1.36958438	12.01100
7	6	-0.249638	1.30941424	1.30941424	-0.94755939	12.01100
8	6	-0.174685	1.03014606	1.03014606	-1.76464425	12.01100
9	6	-0.519488	0.70550425	0.70550425	-1.28854734	12.01100
10	6	-0.076615	-0.82174402	-0.82174402	-1.31660685	12.01100
11	6	-0.714952	-1.48481274	-1.48481274	-0.61994839	15.99900
12	8	-0.629489	-1.48869740	-1.48869740	1.38649064	15.99900
13	8	0.253154	-1.53315247	-1.53315247	2.37337874	1.00800
14	1	0.299669	-1.23648322	-1.23648322	-0.52429547	1.00800
15	1	0.227739	-1.14136167	-1.14136167	2.06889588	1.00800
16	1	0.230891	-1.40637169	-1.40637169	0.45169222	1.00800
17	1	0.232661	1.15379216	1.15379216	1.38874137	1.00800
18	1	0.228321	0.93731771	0.93731771	1.30621103	1.00800
19	1	0.226178	1.11653527	1.11653527	-1.06094476	1.00800
20	1	0.231450	1.63143476	1.63143476	-2.40232294	1.00800
21	1	0.234669	1.39650755	1.39650755	0.10425308	1.00800
22	1	0.220614	0.91460125	0.91460125	-2.82004091	1.00800
23	1	0.241586	1.06129869	1.06129869	-0.27506898	1.00800
24	1	0.226022	1.17135661	1.17135661	-1.91740692	1.00800
25	1	0.247605	-1.08188003	-1.08188003	-0.85168165	1.00800
26	1	0.229869	-1.20545983	-1.20545983	-2.32281042	1.00800
27	1	-0.386625	-1.49010410	-1.49010410	1.30407988	12.01100



Annexe B
**Population Electronique de chaque
orbitale atomique par les
méthodes PM3 et Ab initio
du macrocycle sT3**

Tableau B1 : Population Electronique de chaque orbitale atomique par la méthode : PM3
(HyperChem 7.0) du macrocycle sT3 (Annexe B).

AO:	1 S C	1 Px C	1 Py C	1 Pz C	2 S C
	1.179133	0.721881	0.879277	0.808120	1.192429
AO:	2 Px C	2 Py C	2 Pz C	3 S C	3 Px C
	1.075155	0.931211	1.004240	1.201673	0.904491
AO:	3 Py C	3 Pz C	4 S C	4 Px C	4 Py C
	0.945313	1.008162	1.150704	0.957110	0.952611
AO:	4 Pz C	5 S C	5 Px C	5 Py C	5 Pz C
	1.011264	1.147947	0.943707	1.020551	0.945647
AO:	6 S C	6 Px C	6 Py C	6 Pz C	7 S C
	1.196088	1.004802	0.980197	0.962388	1.181079
AO:	7 Px C	7 Py C	7 Pz C	8 S C	8 Px C
	1.001553	0.934546	0.986975	1.181573	1.008598
AO:	8 Py C	8 Pz C	9 S C	9 Px C	9 Py C
	0.938113	0.993218	1.194473	0.992011	0.949650
AO:	9 Pz C	10 S C	10 Px C	10 Py C	10 Pz C
	0.994040	1.158307	0.971605	0.956413	1.020645
AO:	11 S C	11 Px C	11 Py C	11 Pz C	12 S O
	1.158453	0.882226	0.917084	0.956135	1.841871
AO:	12 Px O	12 Py O	12 Pz O	13 S O	13 Px O
	1.609452	1.604856	1.231242	1.863809	1.386165
AO:	13 Py O	13 Pz O	14 S H	15 S H	16 S H
	1.415567	1.690692	0.874345	0.875398	0.942634
AO:	17 S H	18 S H	19 S H	20 S H	21 S H
	0.936284	0.940795	0.945721	0.903102	0.897544
AO:	22 S H	23 S H	24 S H	25 S H	26 S H
	0.889938	0.894674	0.936582	0.933274	0.942039
AO:	27 S H				
	0.943220				

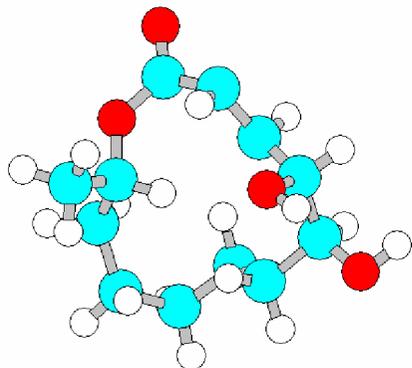
Tableau B2 : Population Electronique de chaque orbitale atomique par la méthode : Ab initio
(HyperChem 7.0) du macrocycle sT3 (Annexe B).

C 1 S	C 1 S	C 1 Px	C 1 Py	C 1 Pz
1.987087	0.439572	0.342071	0.653268	0.515016
C 1 S	C 1 Px	C 1 Py	C 1 Pz	C 2 S
0.507138	0.425852	0.144381	0.069744	1.988211
C 2 S	C 2 Px	C 2 Py	C 2 Pz	C 2 S
0.391306	0.458524	0.595905	0.590026	0.950939
C 2 Px	C 2 Py	C 2 Pz	C 3 S	C 3 S
0.660499	0.200641	0.550577	1.988556	0.401422
C 3 Px	C 3 Py	C 3 Pz	C 3 S	C 3 Px
0.356753	0.606642	0.620358	0.916106	0.471335
C 3 Py	C 3 Pz	C 4 S	C 4 S	C 4 Px
0.233569	0.533406	1.989438	0.345276	0.517064
C 4 Py	C 4 Pz	C 4 S	C 4 Px	C 4 Py
0.542596	0.555510	1.142528	0.408408	0.401049
C 4 Pz	C 5 S	C 5 S	C 5 Px	C 5 Py
0.563158	1.989400	0.344095	0.509420	0.559051
C 5 Pz	C 5 S	C 5 Px	C 5 Py	C 5 Pz
0.537793	1.139655	0.390409	0.581858	0.408136
C 6 S	C 6 S	C 6 Px	C 6 Py	C 6 Pz
1.987975	0.391495	0.423939	0.604419	0.561965
C 6 S	C 6 Px	C 6 Py	C 6 Pz	C 7 S
0.898796	0.571114	0.420794	0.346567	1.988018
C 7 S	C 7 Px	C 7 Py	C 7 Pz	C 7 S
0.396716	0.423345	0.607053	0.576691	0.900393
C 7 Px	C 7 Py	C 7 Pz	C 8 S	C 8 S
0.582977	0.259017	0.500544	1.988234	0.395676
C 8 Px	C 8 Py	C 8 Pz	C 8 S	C 8 Px
0.423004	0.602544	0.588635	0.913295	0.578157
C 8 Py	C 8 Pz	C 9 S	C 9 S	C 9 Px
0.248793	0.511300	1.988132	0.393036	0.419099
C 9 Py	C 9 Pz	C 9 S	C 9 Px	C 9 Py
0.589436	0.584570	0.895062	0.560371	0.260108
C 9 Pz	C 10 S	C 10 S	C 10 Px	C 10 Py
0.484872	1.989457	0.345626	0.529166	0.543374
C 10 Pz	C 10 S	C 10 Px	C 10 Py	C 10 Pz
0.555442	1.151999	0.387340	0.427954	0.589129
C 11 S	C 11 S	C 11 Px	C 11 Py	C 11 Pz
1.988642	0.362366	0.521054	0.485538	0.536398
C 11 S	C 11 Px	C 11 Py	C 11 Pz	O 12 S
1.020442	0.322235	0.355274	0.484666	1.986543
O 12 S	O 12 Px	O 12 Py	O 12 Pz	O 12 S
0.406494	0.773809	0.726740	0.606427	1.521173

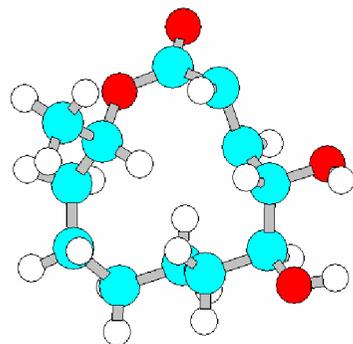
O 12 Px	O 12 Py	O 12 Pz	O 13 S	O 13 S
0.989018	0.922227	0.782521	1.987477	0.424946
O 13 Px	O 13 Py	O 13 Pz	O 13 S	O 13 Px
0.589393	0.710713	0.782176	1.565620	0.823384
O 13 Py	O 13 Pz	H 14 S	H 14 S	H 15 S
0.820924	0.924856	0.472251	0.274595	0.472549
H 15 S	H 16 S	H 16 S	H 17 S	H 17 S
0.227782	0.471955	0.300306	0.470023	0.299086
H 18 S	H 18 S	H 19 S	H 19 S	H 20 S
0.472073	0.295266	0.472647	0.299032	0.478651
H 20 S	H 21 S	H 21 S	H 22 S	H 22 S
0.295171	0.477195	0.291355	0.478141	0.287190
H 23 S	H 23 S	H 24 S	H 24 S	H 25 S
0.476967	0.302419	0.469273	0.289141	0.469420
H 25 S	H 26 S	H 26 S	H 27 S	H 27 S
0.304558	0.481307	0.271087	0.486115	0.284016

Annexe C

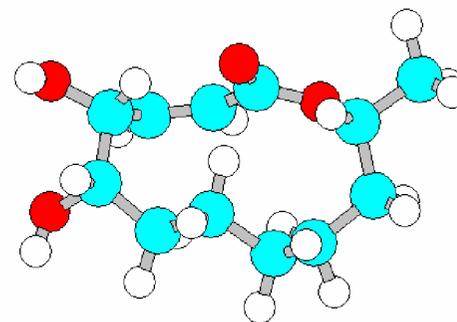
**Présentation en 3D des structures à
12 chaînons**



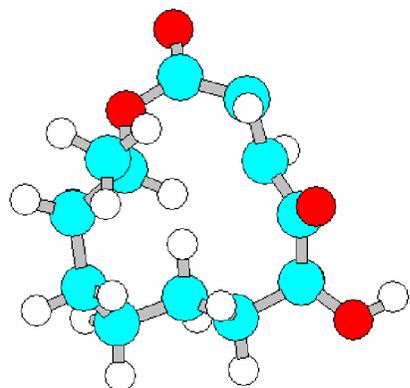
Cladospolide A



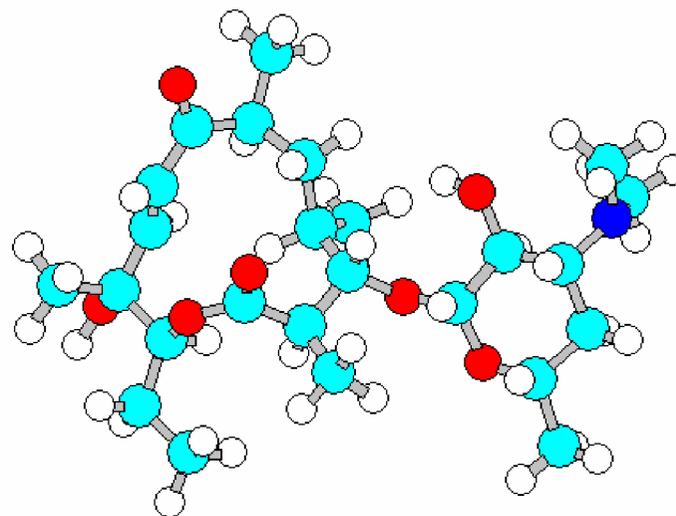
Cladospolide B



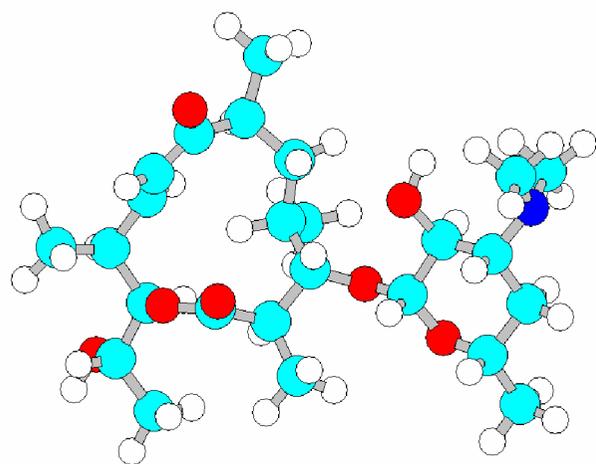
Cladospolide C



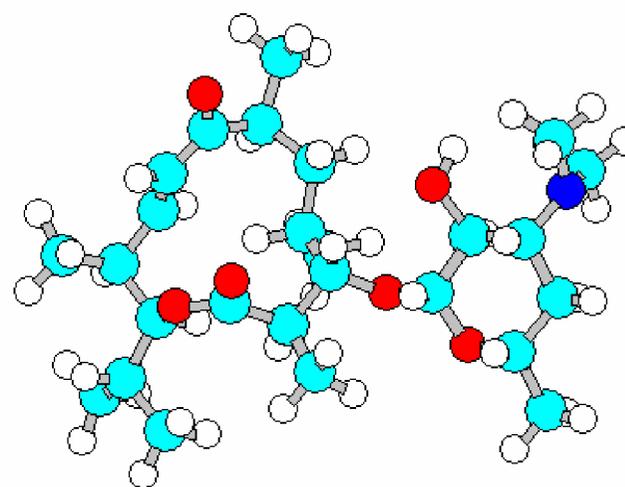
Cladospolide D



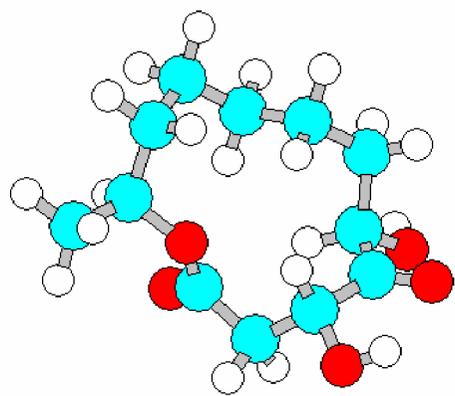
Methymycine



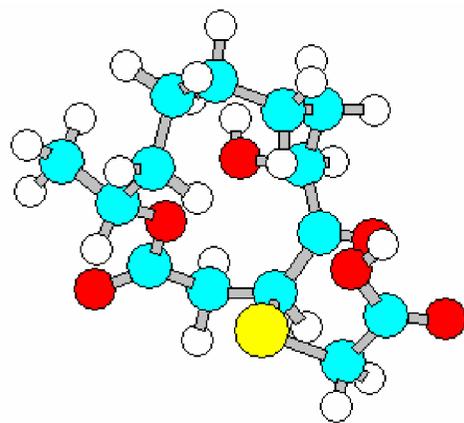
Neomethymycin



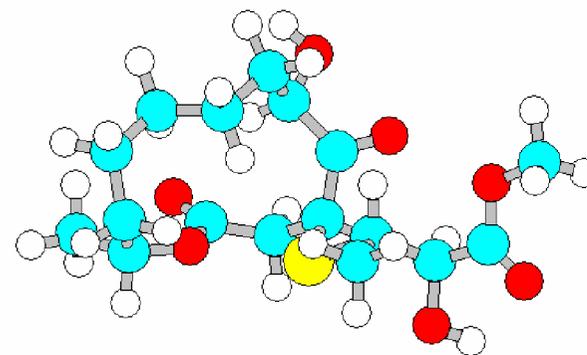
YC-17



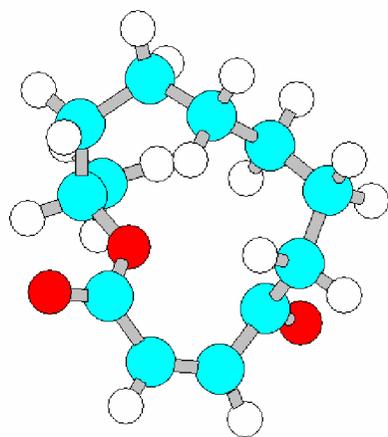
Pandangolide 1



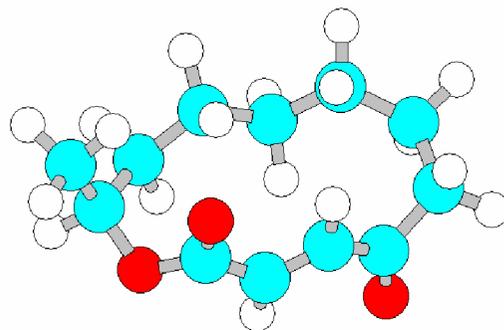
Pandangolide 2



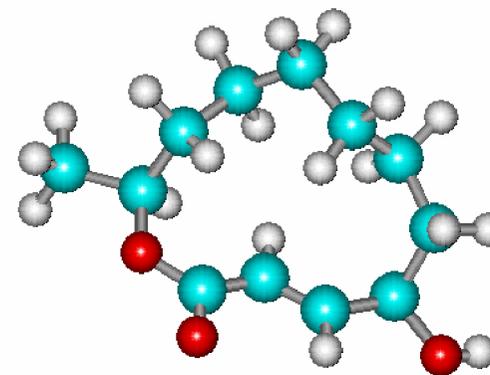
Pandangolide 3



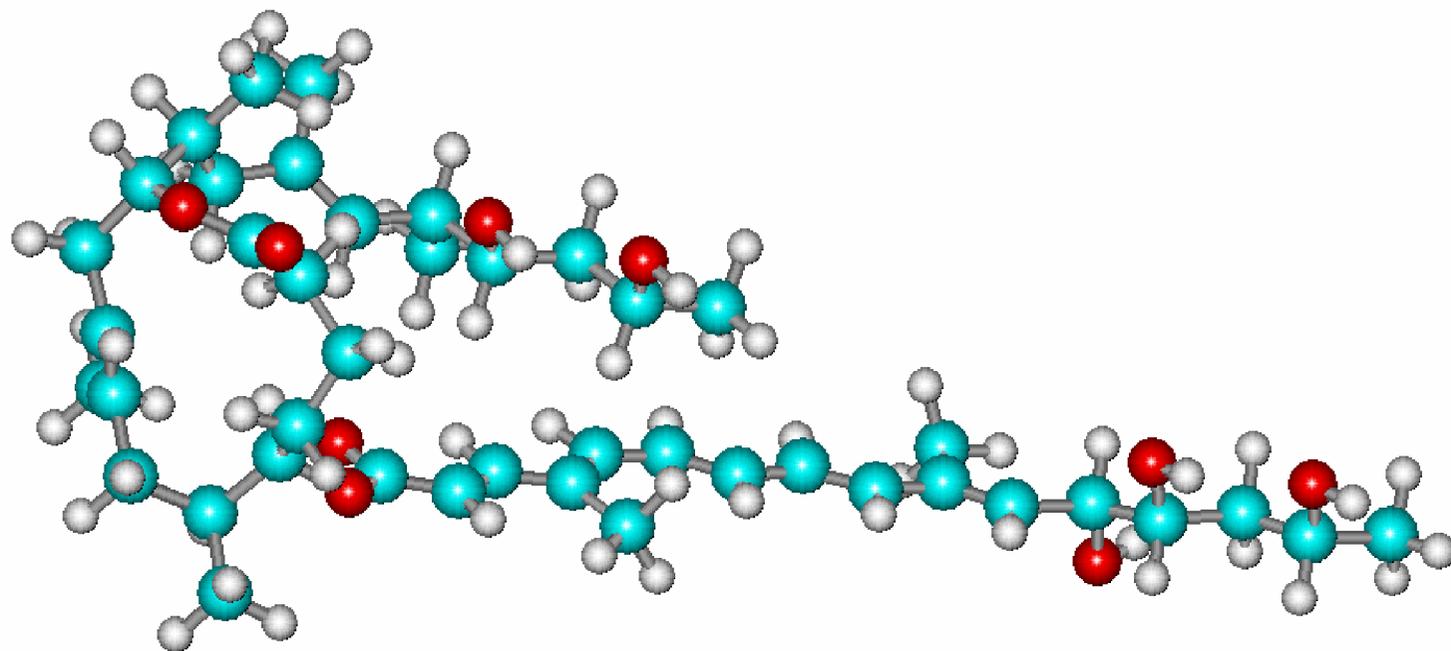
Patulolide A



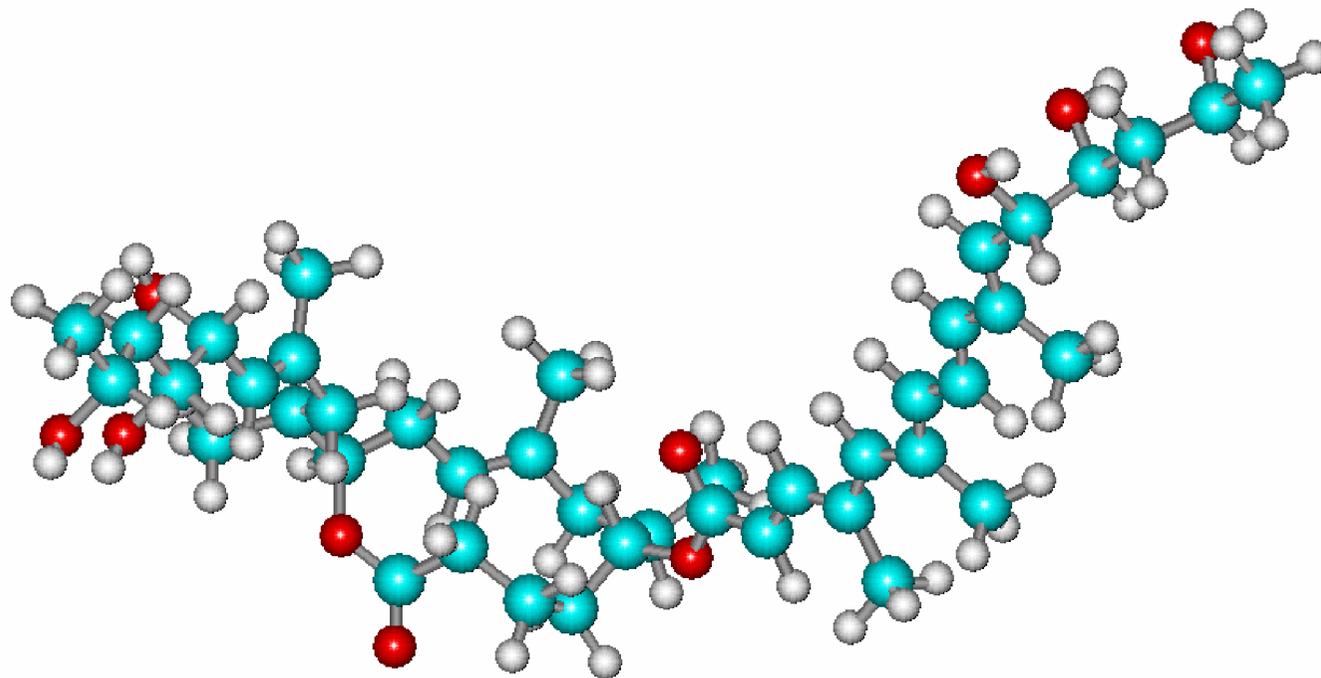
Patulolide B



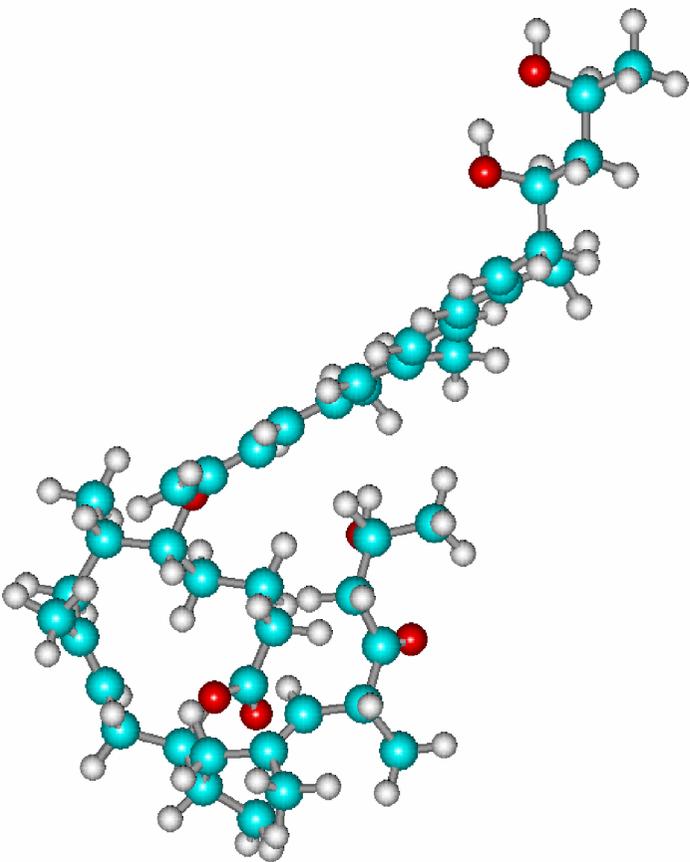
Patulolide C



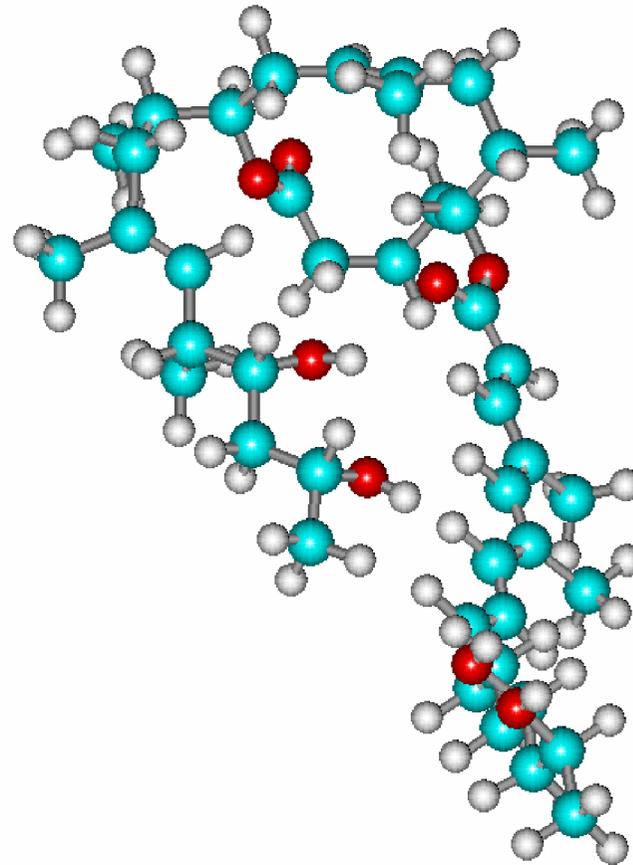
Mycolactone A



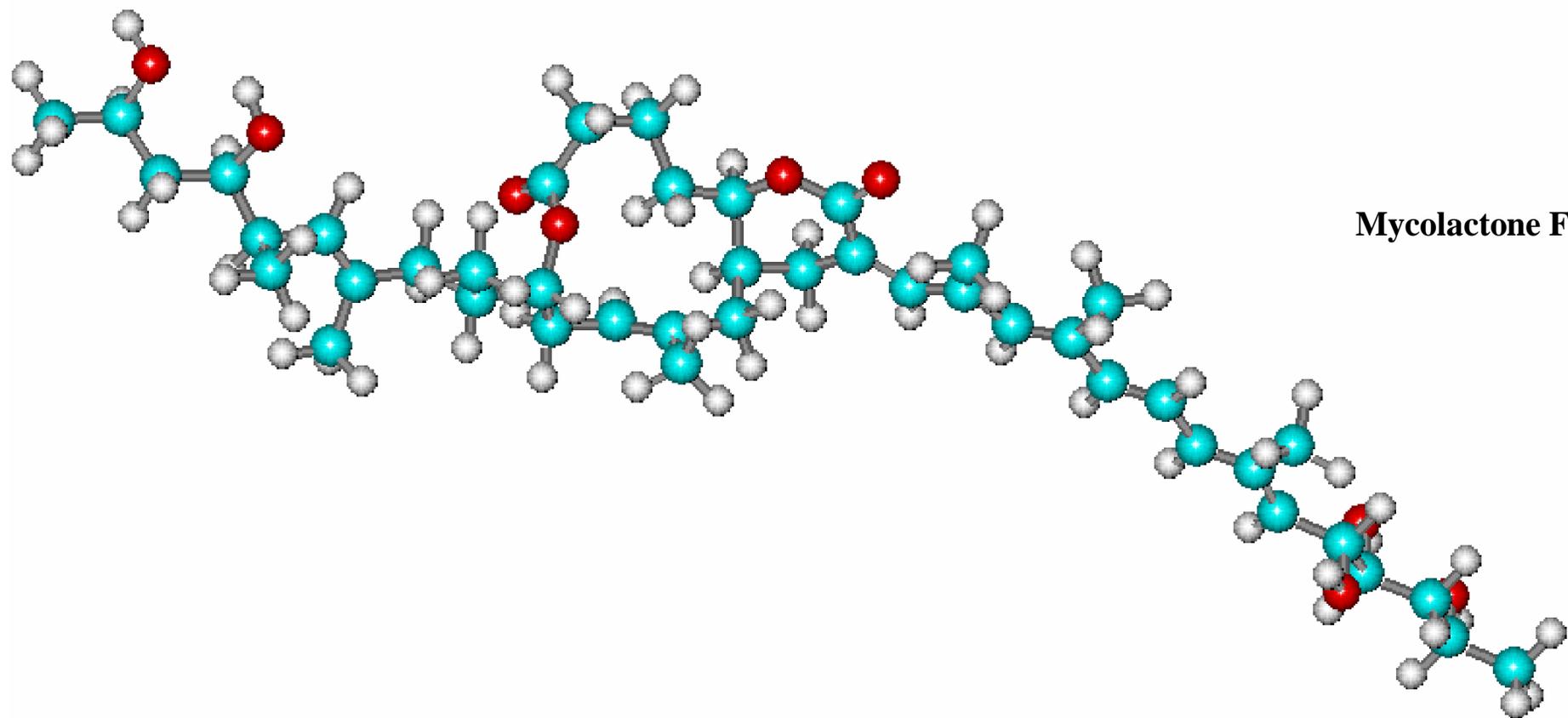
Mycolactone B



Mycolactone C



Mycolactone E



Mycolactone F

Résumé

RESUME: le présent travail concerne une recherche fondamentale sur la relation structure-activité dans des nouveaux macrolides antibiotiques à 12 chaînons. Il est basé sur la modélisation moléculaire (QSAR, mécanique moléculaire et dynamique moléculaire, PM3 et Ab initio). L'analyse conformationnelle des macrocycles symétriques et dissymétriques à 12 chaînons montre que les macrocycles 12s ont une mobilité conformationnelle les plus élevées. Les types conformationnels les plus privilégiés dans les systèmes symétriques et dissymétriques sont T3. La structure symétrique représente le noyau de base de nombreux macrolides antibiotiques à 12 chaînons nous avons défini les motifs structuraux intervenant dans les propriétés antibiotiques des nouveaux macrolides. Des composés substitués, le composé (2), methoxy-3 macrolide est le plus actif chimiquement, et le carbone (2), est plus privilégié pour subir une attaque électrophile. Cladospolide D et Pandangolide 1 présente les coefficients de partage (log P) les plus bas (1.18 et 1.34 respectivement). Il se traduit par une meilleure tolérance gastrique.

MOTS CLES : macrolide, hydrophile, hydrophobe, modélisation moléculaire, conformation, relation structure-activité.

خلاصة : العمل الحالي يدخل في إطار بحث أساسي حول العلاقة بنية-فعالية للمضادات الحيوية الماكروليدية ذات 12 ذرة، و هو يعتمد أساسا على النمذجة الجزيئية (QSAR، الميكانيكا و الديناميكا الجزيئية، PM3، Ab initio). التحليل الامتثالي للحلقات الكبيرة المتناظرة و اللامتناظرة ذات 12 ذرة أظهر أن الحركية الامتثالية للحلقات الكبيرة 12s عالية مقارنة بالحلقات الكبيرة 12d ، الأنماط الامتثالية المفضلة لدى الأنظمة المتناظرة و اللامتناظرة هي T3 . وجدنا أن البنية المتناظرة تمثل النواة الأساسية للعديد من المضادات الحيوية الماكروليدية ذات 12 ذرة. لقد عرفنا العوامل البنيوية التي تدخل في الخصائص الحيوية لهذه الماكروليديات الجديدة. في المركبات المستبدلة، المركب (2)، مثيل اكسي-3 ماکروليد هو الأكثر نشاطا كيميائيا، و الكربون (2) هو المفضل لإجراء هجوم قطب مشحون. كلادوسبوليد د و باندانغوليد 1 يظهران قيم معامل الفصل الأقل (1.18 و 1.34 على الترتيب). والذي يفسر أن لهما تقبلا معويا أفضل.

الكلمات الدالة: ماکروليد، محب للماء، كاره للماء، النمذجة الجزيئية، الامتثال، العلاقة بنية-فعالية.