



MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITÉ «Abbès LAGHROUR» DE KHENCHELA
FACULTÉ DES SCIENCES ET TECHNOLOGIE
Département des Sciences de la Matière



N° de série :.....

Mémoire de fin d'études

Pour l'obtention du diplôme de Master (L.M.D)

Filière : Chimie

Spécialité : Chimie des matériaux

Intitulé

**Synthèse et caractérisation de nouveaux
composés antimicrobiens à base de ligands
sulfonamides modifiés**

Réalisé par :

Hani Malika

Belaabed zahia

Dirigé par :

Dr. Boughougal Amina

Membres de jury :

Dr. Djebaili Kanza

Dr. Athmani Hamza

Présenté le: 27/08/2020

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

REMERCIEMENT

Ce mémoire n'aurait pas pu être ce qu'elle est, sans l'aide d'ALLAH source de toute connaissance qui m'a donné la force afin de l'accomplir **فَاللّٰهُمَّ لَكَ الْحَمْدُ كَمَا يَنْبَغِي لِجَلَالِ وَجْهِكَ** و عظيم سلطانك

A réalisation de ce mémoire à été possible grâce au concours de plusieurs personnes a' qui nous voudrions témoigner toute nos reconnaissances au cours de ce travail, on tient à adresser nos remerciements les plus sincères aux personnes qui nous ont apporté leur aide et qui ont contribué a l'élaboration de ce mémoire ainsi qu'à la réussite de notre formation.

Nous tenons à remercier particulièrement Mme, en tant qu'en. **Boughougal Amina** cadreur, elle s'est toujours montrée à l'écoute et très disponible tout au long de la réalisation de ce mémoire, ainsi pour le soutien, l'aide, et le temps qu'elle a bien voulu me consacrer et sans qui ce mémoire n'aurait jamais vu le jour.

Nos remerciements s'adressent également, aux membres du jury qui ont bien voulu accepter d'évaluer ce travail Mme **Dr. Djabaili Kenza** et **Dr. Athmani Hamz**

Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude et nos remerciements à tous les enseignants du département de Sciences de la Matière qui ont été pour beaucoup dans mon cursus Universitaire et surtout à on n'oublie pas nos petites famille pour leurs contributions, leurs soutiens, leurs encouragements et leurs patiences tout au long de mon parcours scolaire et Universitaire, sans eux on ne serait pas là aujourd'hui.

Enfin, on adresse nos plus sincères remerciements a tous nos proches et amis, qui nous ont toujours soutenus et encourages au cours de la réalisation de ce mémoire.

Malika

REMERCIEMENT

Je tiens à remercier DIEU le tout puissant pour toute la volonté et le courage qu'il j'ouvre a offert pour réaliser ce travail.

Ce mémoire a été dirigé par **Boughougal Amina**, également pour ses précieux conseils en me dirigeant tout au long de la réalisation de ce mémoire.

Je remercie chaleureusement Mme Dr. Djabaili Kenza et Dr. Athmani Hamz pour avoir participé avec intérêt à mon jury de mémoire en qualité d'examinatrice.

Enfin je veux dire merci à toute ma famille ; surtout à mes parents, mes frères et mes sœurs. Pour leur soutien tout au long de ces années. Soyez assuré de ma profonde gratitude.

Zahia

Dédicace

Merci Allah de m'avoir donné la capacité d'écrire et de réfléchir, la force d'y croire, la patience d'aller jusqu'au bout du rêve et le bonheur.

Je dédie ce mémoire:

_A mes chers parents ma mère **Dhaouia et mon père **Belgasem**.**

Pour leur patience ,leur amour, leur soutien et leur encouragement

_A ma sœur et mes frères pour leurs humours et leur aides précieuses (Hadil,****

Abdaraouf,

Chouki).

A mes très chères amies :Manel ,Narimane.****

En souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments agréables que nous avons passés ensemble

Malika

Dédicace

Dieu, je te remercie.

Je tiens à dédier ce travail :

à mes parents **tayabebelaabed ,yaminabelaabed**

à mes frères **Farse, Monire, Hakim, Sahraoui**

à mes sœurs **Kahina ,Salima ,Souziet Sakoura**

à mes angles **Mohammed, Sami, Zaza , Lila et Hafida , monira, Sousou**

à toute ma famille.

Mes cousines **Meriem , Imane, sousou, Rahma, Basma.**

ZAHIA

Sommaire

Liste des schèmes

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction Générale.....14

Chapitre I : Généralités sur les antibiotiques, Les techniques de caractérisation utilisée lors de ce travail

I.1 Les antibiotiques	16
I.1.1 Définition.....	16
I.1.2 Les types des antibiotiques.....	16
I.1.3 La classification des antibiotiques et leur mode d'action.....	16
I.2 Généralités sur les Sulfamides.....	19
I.2.1 Définition.....	19
I.2.2 Mode d'action.....	20
I.3 Les techniques de caractérisation utilisée lors de ce travail.....	20
I.3.1 Généralités.....	20
I.3.2 Définition.....	21
I.3.3 Principe.....	21
I.4 Technique Expérimental.....	22
I.4.1 Appareillage.....	22
I.4.2 Echantillonnage.....	22
I.4.3 La voltamètre cyclique.....	22

Chapitre II : Partie Expérimentale

II.1 L'énaminone.....	25
II .1.1 Introduction.....	25
II.1.2 Généralités sur les énamines.....	26
II.1.3 Méthode de synthèse.....	26
II.1.4 Réactivité des énamines.....	27
II.2 Synthèse et caractérisations des ligands à base d'antibiotique.....	29
II.2.1 Voie générale.....	29
II.3 Préparation de l'éther trifluorométhylée.....	30
II.3 .a la caractérisation RMN ¹ H.....	32

II.4	La condensation de l'antibiotique.....	33
II.4.a	Mécanisme de réaction.....	34
II.5	Condensation de la sulfadiazine.....	34
II .5.a	Mécanisme de réaction.....	35
II.5.b	Caractérisation RMN 1H (300 MHz, DMSO d ₆) de la sulfadiazine modifiée.....	35
II.5.c	La caractérisation électrochimique (voltamètre cyclique) de la sulfadiazine modifiée.....	37
II.6	Condensation de la sulfaméthoxazole.....	38
II.6.a	Mécanisme de réaction.....	38
II.6.b	Caractérisation RMN ¹ H (300MHz, DMSO d ₆) de la sulfaméthoxazole modifiée....	39
II.6.c	La caractérisation électrochimique (voltamètre cyclique) de la sulfaméthoxazole modifiée.....	41
II.7	Condensation de la sulfaméthoxine.....	42
II.7.a	Mécanisme de réaction.....	42
II.7.b	Caractérisation RMN ¹ H (300 MHz, DMSO d ⁶) de la Sulfaméthoxine modifiées...	43
II.7.c	Caractérisation électrochimique (voltamètre cyclique) de la Sulfaméthoxine modifiée.....	44
Conclusion.....	47
Annexe I	Synthèse de l'éther trifluorométhylé.....	49
Annexe I.1	Protocole.....	49
Annexe II	La condensation de la sulfonamide.....	49
Annexe II .1	Protocole.....	49
Annexe III	Caractérisation 1H RMN de ligand Sulfadiazine.....	50
Annexe III.1	Attribution des pics RMN.....	50
Annexe IV	Caractérisation RMN ¹ H de ligand Sulfaméthoxazole.....	51
Annexe IV.1	Attribution des pics RMN.....	51
Annexe V	Caractérisation RMN ¹ H du la Sulfadiméthoxine.....	52
Annexe V.1	Attribution des pics RMN.....	52
Annexe VI	Voltamètre cyclique des sulfonamides modifiées.....	53
Annexe VI.1	Protocole :.....	53
Annexe VII	Description de l'appareillage.....	54
Annexe VII.1	Spectroscopie RMN.....	54
Annexe VII.2	Mesures électrochimique.....	54
Références bibliographiques.....	55

Liste des schèmes

Schéma .II. 1- Stratégie classique de synthèse du motif énamine	26
Schéma. II.2 - Synthèse d'énamine dans les liquides ioniques	27
Schéma. II.3- Stratégie de synthèse d'énamines trifluorométhylées	27
Schéma. II.4- Réactivité du motif énamine vis-à-vis de centre électrophile (en haut), et de centres nucléophiles (en bas)	28
Schéma. II.5- Synthèse d'hétérocycles à partir du motif énamine	28
Schéma. II.6- Synthèse de cerpégine et ces analogues passant par l'énamine -y -lacétone	29
Schéma. II.7- Préparation de di-éminolactone	29
Schéma. II.9 - Réaction générale de la condensation de l'antibiotique	30
Schéma. II.10- Mécanisme de synthèse de l'éther trifluorométhylé	31
Schéma. II.11- Mécanisme de condensation de la sulfonamide	34
Schéma .II.12- Réaction de condensation de la sulfadiazine modifiée	35
Schéma .II.13- Réaction de la condensation de la sulfaméthoxazole	38
Schéma .II.14- Réaction de la condensation de la sulfadiméthoxine	42

Liste des figures

Figure. I.1- Pénicilline, famille des bêta lactames	17
Figure. I.2 –Structure d'un phénicol	18
Figure. I.3- Structure générale des aminosides	19
Figure. I.4 -Structure générales des sulfamides (1) : sulfadiazine ,(2) : sulfadiméthoxine ; (3) : sulfaméthoxazole	20
Figure. I.5 -Formule développée de la PABA	20
Figure. I.6 -schéma simplifié d'un montage électrochimique	23
Figure. II.1- Formule développée des ligands utilisés	26
Figure. II.2 -Structure de l'éther trifluorométhylé	32
Figure .II.3- Spectre RMN ^1H dans DMSO d_6 de l'éther trifluorométhylé synthétisé	32
Figure. II.4- Spectre ^{19}F de l'éther trifluorométhylé réalisé dans le DMSO	33
Figure .II.5 - Spectre RMN ^1H de la sulfadiazine modifiée réalisée dans le DMSO	35
Figure .II.6- Structure de la sulfadiazine modifiée	36
Figure .II.7- Spectre ^{19}F de la sulfadiazine modifiée réalisée dans le DMSO..	37
Figure. II.8- Voltammétrie cyclique de la sulfadiazine et sulfadiazine modifiée à 50 mv/s dans le DMF	38
Figure. II.9- Structure d'un sulfaméthoxazole modifiée	39
Figure.II.10- Spectre RMN ^1H de la sulfaméthoxazole modifiée réalisée dans le DMSO	39
Figure.II.11- Spectre ^{19}F de la sulfaméthoxazole modifiée réalisée dans leDMSO	41
Figure .II.12- Voltammétrie cyclique de la sulfaméthoxazole (en bleu) et sulfaméthoxazole modifiée (en rouge) à 300 mV/s et dans le DMF	41
Figure .II.13- Structure de la sulfadiméthoxinomodifiée	42
Figure. II.14- Spectre RMN ^1H de la sulfadiméthoxine modifiée réalisée dans le DMSO	43
Figure .II.15- Spectre ^{19}F de la sulfadiméthoxinomodifiée réalisée dans leDMSO	44
Figure .II.16- Voltammétrie cyclique de la sulfadiméthoxine et sulfadiméthoxine modifiée à 150 mV/s dans le DMF	45

Figure. 1 - Réaction de condensation d'une sulfonamide	50
Figure .2- Spectre RMN ¹ H de la sulfadiazine	50
Figure.3- : Structure de la sulfadiazine non modifiée	51
Figure .4- Spectre ¹ H de la sulfaméthoxazole	51
Figure .5- Structure d'un sulfaméthoxazole non modifiée	52
Figure .6- Spectre RMN ¹ H d'un sulfadiméthoxine	52
Figure .7- Structure de lasulfaméthoxine non modifiée	53
Figure .8- Blanc du carbone vitreux réalisé dans le DMF à 100 mV/s	53

Liste des tableaux

Tableau. II.1- Attribution du spectre RMN ^1H de l'éther trifluorométhylé	33
Tableau. II.2- Attribution des pics RMN ^1H d'un sulfaméthoxazole modifiée	40

Liste des abréviations

ADN	acide désoxyribonucléique
ARN	acide ribonucléique
ATB	Antibiotique
CCl4	Tétrachlorure de carbone
CDCl3	chloroforme deutéré
CD3COOD3	acétone-d6
CD3OD	Méthanal deutéré
CCM	chromatographique sur couche mince
CW	spectromètre à balayage ou a mode continue
DHPS	dihydroptéase synthétase
DMF	Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DMSOD6	diméthyle sulfoxyde-d6
E	Potentiel
FID	free induction decay
FTRMN	spectromètre par transformation de Fourier I: courant
i-E	courbe intensité-potentiel
Redox	Oxydoréduction
RMN	Résonance magnétique nucléaire

Introduction

Générale

Introduction Générale

« Les antibiotiques ce n'est pas automatique »

Nombreuses sont ceux à avoir entendu ce slogan. Utilisés de manière intensive après la seconde guerre mondiale des bactéries résistantes se sont développées jusqu'à devenir un vrai problème de santé publique internationale. Aujourd'hui la synthèse de nouvelles molécules actives sont nécessaires.

Un antibiotique est une substance naturelle ou synthétique qui détruit ou bloque la croissance des bactéries il existe huit familles dont celle des sulfonamides sur lesquelles nous avons travaillé.

Les sulfonamides sont des antibiotiques bactériostatiques. Ils inhibent la croissance et la reproduction des bactéries sans pour autant les tuer. Cependant l'apparition de maladie nosocomiale aboutit à l'utilisation de mélange d'antibiotiques plus actif que chaque entité isolée. Peu sont commercialisés.

L'objectif de ce travail est de modifier l'antibiotique par une réaction de condensation on ajoute un groupement énaminone trifluorométhyle à la sulfonamide afin d'augmenter les sites de coordination de la molécule et ainsi favoriser la complexation avec par exemple les ions métalliques antiseptiques, un réel travail d'optimisation et de caractérisation est à réaliser afin de constituer une carte d'identité de chacune des molécules synthétisées la résonance magnétique nucléaire pour caractériser la molécule en solution, l'électrochimie pour déterminer les propriétés d'oxydoréduction, le choix de ces antibiotiques était basé sur leurs propriétés antibactériennes et le fait qu'ils possèdent des atomes donneurs qui en font de bons ligands.

Notre travail est subdivisé en deux parties :

- **Une Partie théorique** : présentant une étude bibliographique sur les antibiotiques et

Les méthodes d'analyses utilisées dans ce travail

- **La partie pratique** : incluant le protocole expérimental et les différents résultats obtenus ; ainsi les mécanismes réactionnels impliqués et l'interprétation des différents résultats.

On a terminé par une conclusion générale, la bibliographie et une annexe

Partie Théorique

Chapitre I : Généralités sur les antibiotiques, Les techniques de caractérisation utilisée lors de ce travail

I.1 Les antibiotiques

I.1.1 Définition

L'origine du mot antibiotique (**ATB**) vient du grec anti : « contre », et bios : « la vie ». Les antibiotiques sont des substances chimiques exerçant à faible dose une action toxique envers les bactéries pathogènes. Un **ATB** idéal agit sur une fonction vitale de la bactérie sans affecter les cellules de l'hôte. Cette particularité nous fait dire que les antibiotiques possèdent une toxicité sélective. Les antibiotiques naturels sont synthétisés par des microorganismes dont principalement des bactéries comme par exemple les Sreptomycetes et les moisissures du genre Penicillium et Cephalosporim. Les antibiotiques peuvent également être synthétiques entièrement produits par voie chimique. Les antibiotiques semi-synthétiques sont des antibiotiques naturels chimiquement modifiés par l'ajout aux molécules de base d'un ou plusieurs groupements chimiques spécifiques.

I.1.2 Les types des antibiotiques

Les antibiotiques peuvent être soit bactéricide qui arrêtent le développement des micro-organismes par mort cellulaire, soit bactériostatiques qui arrêtent le développement des micro-organismes par inhibition partielle ou totale de leur croissance.^{1,2}

I.1.3 La classification des antibiotiques et leur mode d'action

Les antibiotiques ont été classés en différente famille, subdivisées en groupes et sous-groupes. Les critères de classifications sont : l'origine, la nature chimique, la modalité et le spectre d'action. Les cibles bactériennes principales sont la membrane plasmique, l'appareil de la synthèse des acides nucléiques et certaines enzymes impliquées dans le métabolisme. Au cours de ce travail, nous sommes intéressés à une seule famille : les Sulfamides ou sulfonamides. Cette dernière interfère sur l'enzyme dihydroptéroate-synthétase³

➤ **Les antibiotiques agissant sur la paroi membranaire interne**

- **Les β -lactamines** : elles comprennent les pénicillines, les céphalosporines et les Céphamycines. Les β -lactamines sont naturellement produits par *Penicillium chrysogenum*. Les β -lactamines agissent au niveau de la paroi bactérienne en inhibant la dernière étape de la synthèse du peptidoglycane entraînant une lyse bactérienne.

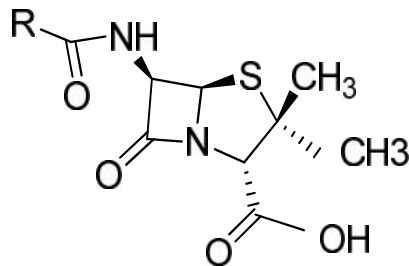


Figure. I.1- Pénicilline, famille des β lactames.

-**Les glycopeptides** : ils ont pour cible l'undécaprényl-phosphate (UDP), qui est un transporteur transmembranaire des précurseurs du peptido-glycane : la chaîne de peptido-glycane en formation.

-**Les fosfomycines** : elles inhibent une des phases cytoplasmiques de la synthèse de la paroi. Elle est bactéricide.

➤ **Antibiotiques agissent sur les membranes (externe et cytoplasmique)**

-**Les polymyxines** : elles se fixent sur les phospholipides membranaires. Les membranes se déforment et deviennent perméables. Elles sont bactéricides mais diffusent mal dans les tissus.

➤ **Les antibiotiques agissent sur l'appareil nucléaire**

-**Les Sulfamides et le triméthoprime** : ils agissent sur des enzymes de la voie de synthèse de l'acide folique et des folates, qui sont des cofacteurs de la synthèse des acides nucléique ; les sulfamides agissent sur la dihydroptéroate-synthétase tandis que le triméthoprime agit sur la dihydrofolate réductase. Ils sont bactéricides.

-**Les quinolones** : elles agissent sur des enzymes réglant la duplication de L'ADN (essentiellement les topo-isomérases II ou ADN gyrases). Elles ont bactéricides.

-Les Rifamycines : ce sont des produits inhibant la synthèse des ARN messager par inhibition de l'ARN polymérase ADN. Elles sont bactéricides et surtout utilisées pour le traitement de la tuberculose.

-Les nitro-imidazolés : réduits en dérivés actifs en atmosphère strictement anaérobie, ils forment un complexe avec un brin d'ADN provoquant une coupure de ce dernier.

➤ **Les antibiotiques agissent sur les ribosomes**

-Phénicolés : Ils se fixent sur le ribosome au niveau du site amino-acyl et inhibent l'élongation de la chaîne peptidique. Ils sont bactériostatiques. Citons par exemple le chloramphénicol produit par *Streptomyces venezuelae*, antibiotique à large spectre, qui engendre une toxicité pour l'hôte relativement importante qui limite son usage. Actuellement, cette famille est très peu employée car toxique sur la moelle osseuse.

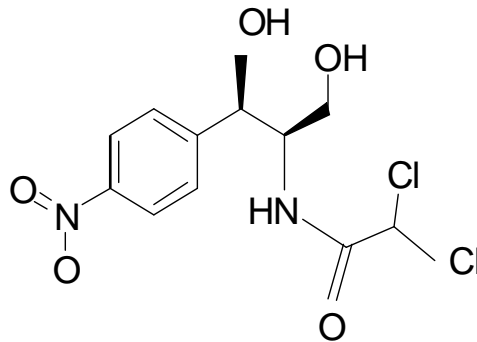


Figure. I.2 -Structure d'un phénicol.

-Les Tétracyclines : les tétracyclines regroupent trois antibiotiques d'origine naturelle : la Tétracycline, la Chlorotétracycline et l'Oxytétracycline. Elles se fixent sur le ribosome au niveau du site aminocyl mais aussi au niveau de site peptidyl quand les molécules d'acyl-tARN fixées antérieurement sont nombreuses. Elles sont bactériostatiques.

-Les macrolides : leurs substance type est l'Erythromycine qui est produits par *Streptomyces erythraeus*. Elle est souvent utilisée comme alternatives à la pénicilline et aux -lactamines chez les patients allergiques à ces antibiotiques.

-L'acide fusidique : il se fixe sur le site aminoacyl et bloque la translocation de la chaîne peptidique en formation. Il est bactériostatique.

-Les Aminosides : ils sont principalement produits par les *Streptomyces* et comprennent des antibiotiques d'application médicales importantes : *Streptomyces*,

Gentamycine, Néomycine. Ils se fixent irréversiblement au niveau des sous-unités 30S du ribosome provoquant des erreurs de lecture du message porté par L'ARN messager. Ils sont puissants bactéricides.

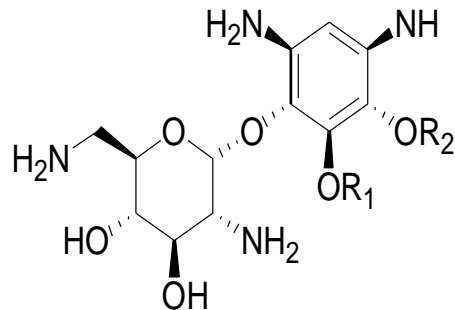


Figure. I.3- Structure générale des aminosides.

I.2 Généralités sur les Sulfamides

I.2.1 Définition

Médicaments chimiques préparés par synthèse et caractérisés par un groupement soufré et aminé (SO_2NH_2), dénommé groupement sulfonamide, par analogie avec le groupement amide (CONH_2).

Les sulfonamides fournissent à la thérapeutique trois familles de médicaments : des antiseptiques chlorés comme par exemple le, chloramine-T, des hypoglycémiant, utilisés dans le traitement du diabète sucré et enfin, des antimicrobiens. C'est cette dernière propriété que nous allons exploiter. Les sulfamides sont des antibiotiques bactériostatiques. Ils inhibent la croissance et la reproduction des bactéries sans pour autant les tuer. Ils présentent une structure de base avec un groupement R qui les différencient comme le montre la (Figure.1.4)

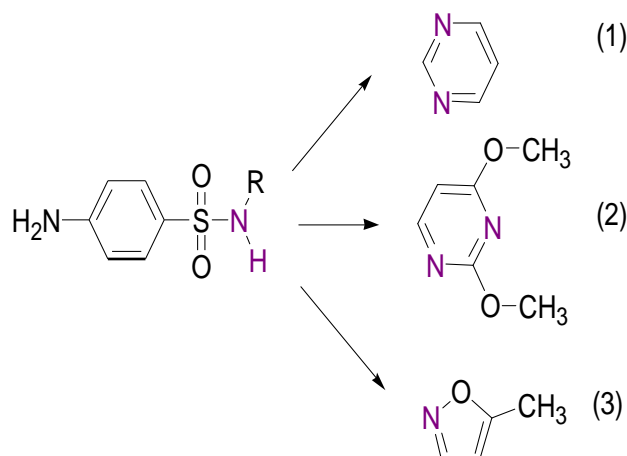


Figure. I.4 -Structure générales des sulfamides « (1) : sulfadiazine ;
(2) : sulfadiméthoxine ; (3) : sulfaméthoxazole.

I.2.2 Mode d'action

Ces antibiotiques présentent une structure proche de l'acide para amino benzoïque PABA « **Figure I.5** ». Cet acide est le précurseur de l'acide folique, acide responsable de la synthèse des bases puriques et pyrimidiques, base indispensable à la synthèse de L'ADN des bactéries. Les sulfonamides vont inhiber la dihydroptéase synthétase (DHPS), enzyme responsable de la synthèse de l'acide folique en mimant l'action de la PABA, ce qui explique l'arrêt de la croissance bactérienne.⁴

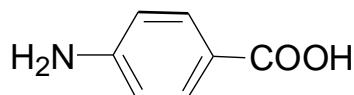


Figure. I.5 -Formule développée de la PABA.

I.3 Les techniques de caractérisation utilisée lors de ce travail

I.3.1 Généralités

La spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN) est fondée sur l'absorption de la radiation électromagnétique dans le domaine des fréquences radio, de 4 MHz à 750 MHz ce qui correspond à des longueurs d'onde de 75 nm à 0.4 nm. Le processus d'absorption à ces longueurs d'onde implique les noyaux et non plus les électrons. Cependant pour que le noyau absorbe les radiations, il est nécessaire d'exposer l'échantillon contenant le noyau concerné à un champ magnétique de

plusieurs teslas(T), qui a pour effet de produire les états d'énergie nécessaire pour qu'il puisse y avoir une absorption.

La spectroscopie RMN sert notamment à l'analyse des polymères, à la détermination de la pureté des médicaments, aux études in vivo du métabolisme du phosphore et l'imagerie médicale.

I.3.2 Définition

La RMN est une technique d'analyse non destructive. Elle constitue l'un des plus puissants instruments de détermination de la structure des espèces organiques comme inorganiques. Elle permet d'identifier les molécules, leur environnement chimique et de détermination certains propriétés physiques chimiques.

I.3.3 Principe

Le principe de la RMN est basé sur les propriétés magnétiques de certains noyaux atomiques possédant un spin nucléaire non nul (exemple ^1H , ^{13}C , ^{19}F). On place l'échantillon dans un champ magnétique statique intense. La molécule soumise à ce champ va connaître une perturbation des atomes qui la constitue. Ce phénomène est la résonance ; les atomes vont passer d'un état énergétique favorable à un état défavorable. Les noyaux dans cette position vont tendre à revenir à leur état d'équilibre appelé « mouvement de précession ». Ce dernier à une fréquence donnée est spécifique de chaque espèce et dépend de son environnement chimique .Le champ capté par récepteur sous forme de FID (Free Decay induction). En appliquent une transformée de Fourier, le signal FID est transformé en spectre RMN⁵.

Les paramètres importants sur un spectre RMN sont : les constantes de couplage J exprimé e, hertz, les déplacements chimiques en ppm ainsi que la multiplicité des pics.

Plusieurs types de RMN son aujourd'hui connus et utilisés. Nous pouvons citer : La RMN du proton ^1H et du carbone ^{13}C . COSY (RMN en 2D homo-nucléaire), HSQC (RMN 2D hétéro nucléaire).

I.4 Technique Expérimental

I.4.1 Appareillage

Il existe deux types de spectromètres, le spectromètre à balayage ou a onde continue (CW) et le spectromètre par transformation de Fourier (FTRMN), les éléments suivants sont indispensable pour constituer un spectromètre :

- Un aimant : pour produire le champ statique.
- Une source, de la radiation électromagnétique de fréquence appropriée (générateur).
- Une unité de balayages de fréquence : dans tout e domaine des absorptions.
- Une cellule : contenant l'échantillon
- Un détecteur : qui mesure la quantité de radiation absorbée par les cellules.
- Un enregistreur : qui trace l'énergie absorbée en fonction de la fréquence.

I.4.2 Echantillonnage

Pour l'étude on solution, l'échantillon est dissous dans un solvant la quantité de produits nécessaire pour RMN du proton est de 10 à 50mg .L'échantillon est placé dans un tube en verre mis en rotation au centre d'une bobine magnétique

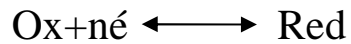
Le solvant choisi doit être d'éprouver d'hydrogènes, en effet les protons des solvants ne doivent pas masquer les protons de la cellule ou l'échantillon examine

Quelques Solvants employés : CCl_4 , CDCl_3 , CD_3COOD_3 , CD_3OD , DMSO...

I.4.3 La voltamètre cyclique

La voltamètre cyclique est une méthode électrochimique simple et rapide permettant la caractérisation d'un système redox ; son principe est basé sur un balayage aller retour du potentiel appliqué. Les paramètres étudiés sont : le courant i et le potentiel E .

Cette technique nécessite l'utilisation d'une électrode sur laquelle se produit un transfert de charge électrique à un potentiel donné, d'où le tracé de courbe intensité-potentiel I-E. Ce transfert de charge représente une transformation chimique : L'oxydoréduction⁶



Le matériel la plus utilisé permettant le tracé des courbes I-E est la méthode standard à 3 électrodes reliées à un potentiostat, La cellule électrochimique est présentée sur la « **figure. I.6** ».

Trois types d'électrodes sont utilisées⁷

- Electrode de travail permettant de mesurer les différents processus électrochimiques ayant lieu au sein de la cellule.
- Electrode de référence dont le potentiel est constant et connu il permet de contrôler le potentiel de l'électrode de travail.
- Contre électrode ou électrode auxiliaire qui mesure le courant de la cellule électrochimique.

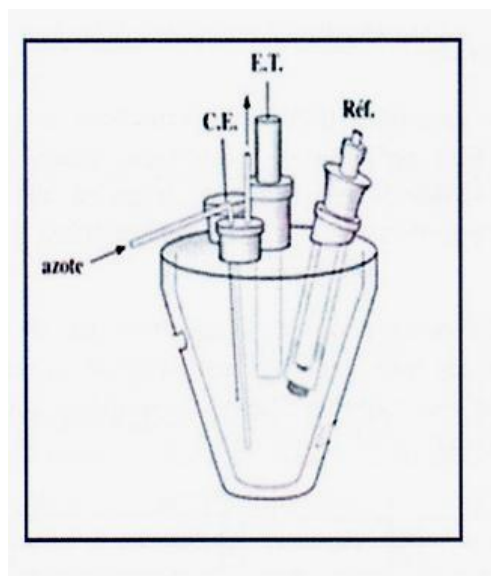


Figure. I.6 -schéma simplifié d'un montage électrochimique,

CE : Contre électrode. ET : Electrode de travail, Réf : Electrode de référence, Azote : dégage au diazote.

Partie Expérimentale

Chapitre II : Partie Expérimentale

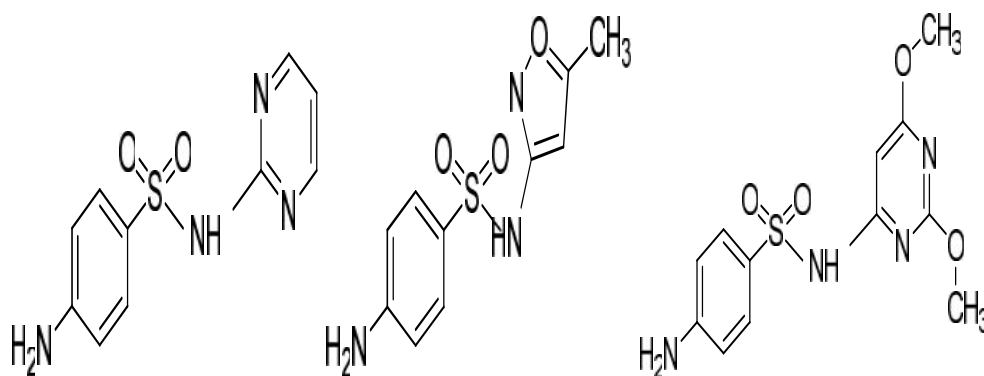
II.1 L'énaminone

II.1.1 Introduction

Le motif « énamine » est très intéressant en chimie de coordination car il possède la propriété de coordonner les ions métalliques. Afin d'obtenir des architectures moléculaires inédites, nous avons tenté d'ajouter ce motif par une réaction de condensation sur nos molécules bioactives L1H, L2H, L3H, augmentant ainsi le nombre de sites de coordination possibles. L'une des stratégies est d'utiliser la réactivité des groupements amine. Les sulfonamides L1H-L3H « **Figure II.1** » semblent alors de bons candidats du point de vue chimique pour élaborer ce type de synthèse car ils possèdent tous un groupement amine accessible.

A partir des travaux de **M. Hojo et Coll**⁸ dans lesquels, une série d'amine primaires aromatiques sont ainsi transformées, nous avons élaboré une stratégie de synthèse adaptée à notre problématique avec un motif « énamine et trifluorométhyle ». Ici, le choix du fluor semble adapté car cet élément intervient dans un grand nombre de mécanisme biochimique *in vivo*.

Dans ce chapitre, nous aborderons dans un premier temps des généralités bibliographiques sur le motif « énamine ». Ensuite, le mécanisme de nos synthèses sera développé. Pour nos ligands bioactifs isolés, l'analyse structurale par Résonance Magnétique Nucléaire RMN en solution sera détaillée. Enfin, les propriétés redox de ces nouvelles molécules seront étudiées par électrochimie.



Sulfadiazine(L1H). Sulfaméthoxazole (L2H). Sulfadiméthoxine (L3H).

Figure. II.1- Formule développée des ligands utilisés.

II.1.2 Généralités sur les énaminones

Les énaminones connues depuis longtemps, représentent des intermédiaires de synthèse particulièrement attractifs. On appelle énaminone en chimie organique tout composé ayant un groupe carbonyle adjacent à la double liaison d'une énamine^{9, 10, 11}

II.1.3 Méthode de synthèse

L'une des premières méthodes de préparation des énaminones est la réaction des composés 1,3 dicarbonylé avec diverses amines¹², ce genre de réaction est réalisée dans la plupart des cas en présence d'un catalyseur métallique de type acide de Lewis. J-X.Chen et coll¹³ ont élaboré cette synthèse dans des conditions douce comme par exemple l'addition d'une amine sur un dérivé activé du type éther d'énol ou d'halogénure vinylique «schéma II1».

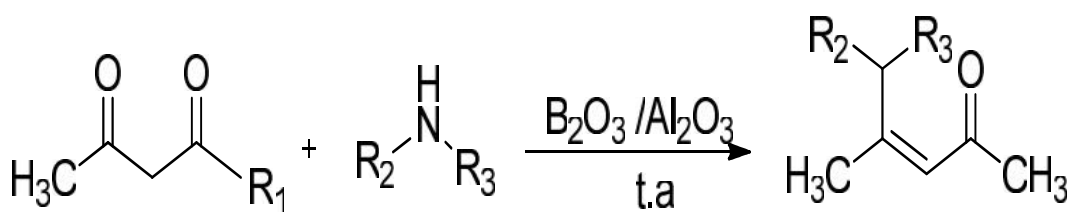


Schéma .II. 1-Stratégie classique de synthèse du motif énaminone.

Ensuite en 2008, A.P Macros et Coll¹⁴ ont proposé une synthèse d'énaminone dans les liquides ioniques et utilisant l'acétal de DMF « Schéma. II.2 ».

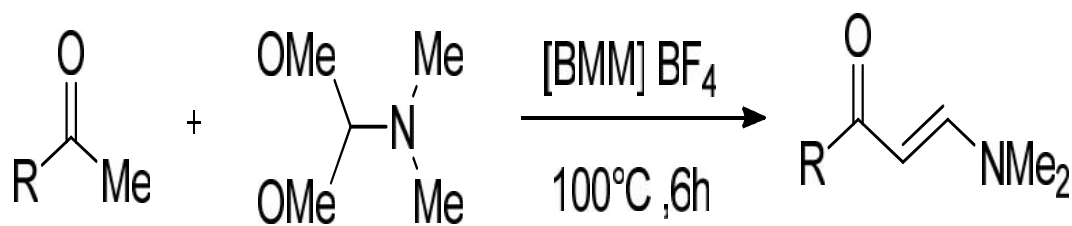


Schéma. II.2 - Synthèse d'énaminone dans les liquides ioniques.

Plus que la méthode classique, il existe d'autres méthodes permettant d'obtenir ce motif telle que l'addition d'une amine sur une cétone acétylénique¹⁵ ou l'acylation d'énamine ou encore par ouverture d'hétérocycle.^{16,17}

Comme nous avons signalé dans l'introduction de ce chapitre, nous sommes concentrés sur la synthèse de l'éther trifluorométhylées qui représente le motif commun de base à tous les ligands présentés ici. Ce dernier peut être synthétisé par différentes méthodes. Nous sommes intéressés tout particulièrement à l'échange amine-alcool sur un énone trifluorométhylée^{18, 19}. Cette réaction nécessite l'utilisation d'un éthyl d'énole ou d'acétal en présence d'anhydride trifluoroacétique, de pyridine en milieu anhydre. Le mécanisme de cette réaction d'acylation est présenté « Schéma. II.3 ».

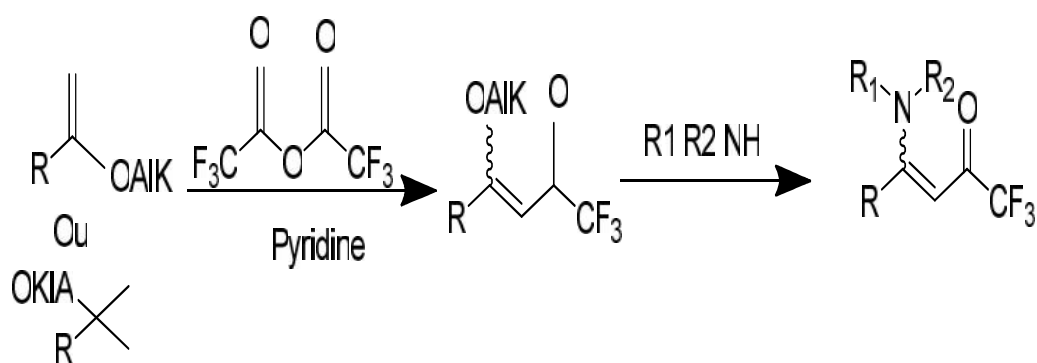


Schéma. II.3- Stratégie de synthèse d'énaminone trifluorométhylées.

II. 1.4 Réactivité des énaminones

Ces motifs sont de bons intermédiaires synthétiques ambivalents souples qui combinent la nucléophilie des énamines et l'électrophilie des énone²⁰ « Schéma. II.4 ».

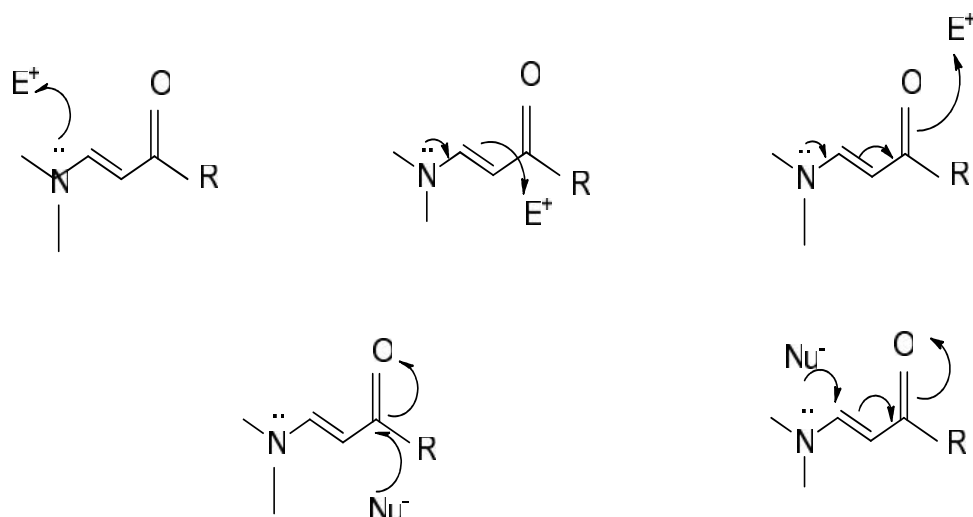


Schéma. II.4-Réactivité du motif énamine vis-à-vis de centre électrophile (en haut), et de centres nucléophiles (en bas).

En conséquence plusieurs sites d'attaque sont possibles que ce soit par des électrophiles ou par des nucléophiles. On peut citer notamment les travaux de B.Stanovnik et J. Svete²¹ en 2004 qui ont utilisés les énamines comme précurseurs pour la synthèse de différents hétérocycles « **Schéma. II.6** ».

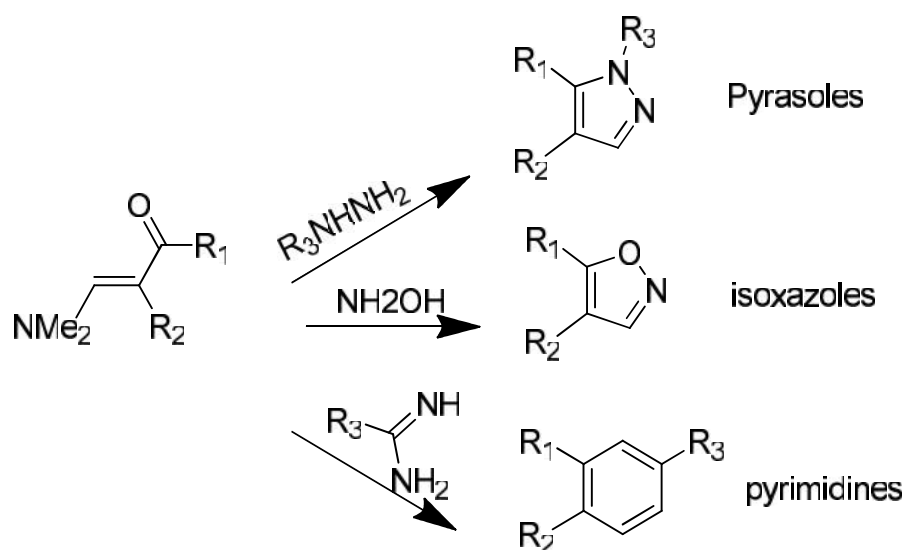


Schéma. II.5-Synthèse d'hétérocycles à partir du motif énamine.

Par ailleurs de nouvelles voies de synthèse comme par exemple les travaux de N.Draouise sont centrés sur la synthèse de crépine et ces analogues passant par l'énamine- γ -lactone « **Schéma. II.6** ». ²²Les travaux de K.Sun et collont développ

une nouvelle série de buténolides dont l'étape clé est la préparation de di-énaminolactone« **Schéma. II.7** ». ²³

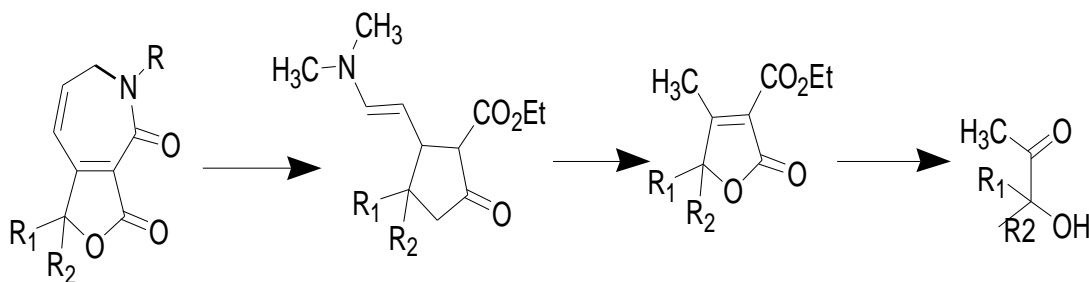


Schéma. II.6-Synthèse de cerpégine et ces analogues passant par l'énaminone -y - lacétone.

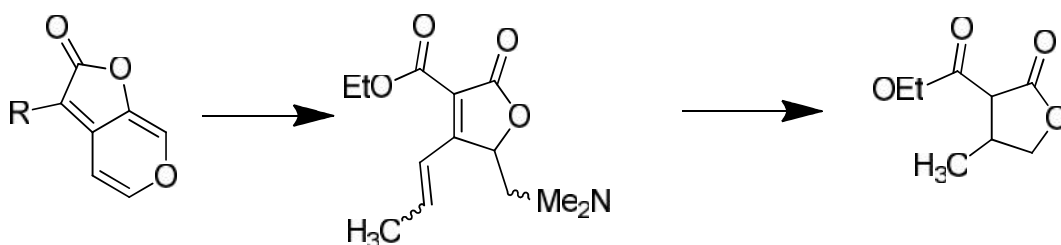


Schéma. II.7-Préparation de di-énaminolactone.

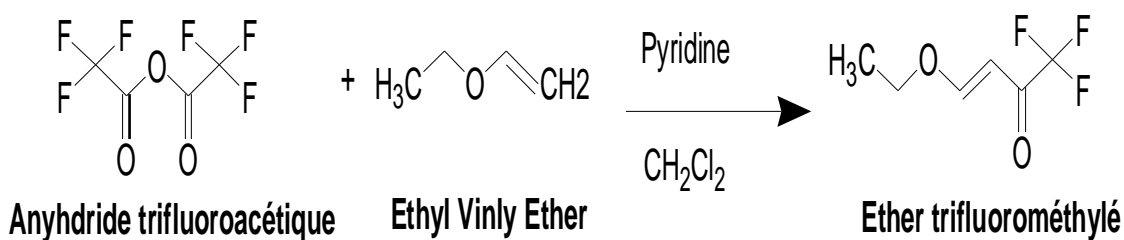
II.2 Synthèse et caractérisations des ligands à base d'antibiotique

II.2.1 Voie générale

Au sein de cette étude, nous avons réussi à synthétiser trois nouveaux ligands bioactifs en utilisant trois sulfonamides représentés dans « **la figure.II.1** ».

Une des voies les plus simples pour accéder aux ligands bioactifs coordonné sur l'atome d'oxygène du groupement énamine trifluorométhylé et l'atome d'azote de la sulfonamide consiste à ajouter le motif chélatant au niveau de la fonction amine des sulfonamides. Cette réaction est basée sur deux étapes. La première consiste à synthétiser le précurseur possédant le motif énamine en s'inspirant de la littérature⁸ (voir **Schéma II.3**). On fait réagir ce réactif avec la sulfonamide par une réaction de condensation dans laquelle le groupement énamine trifluorométhylé est ajouté au motif aminé. Cela conduit à augmenter les sites de coordination de la molécule et ainsi favoriser la complexation avec différents sels métalliques. Le « **Schéma. II.9** » présente le principe général de la réaction.

- **Première étape** : synthèse du précurseur, l'éther trifluorométhylé



- **Deuxième étape** : condensation de l'antibiotique.

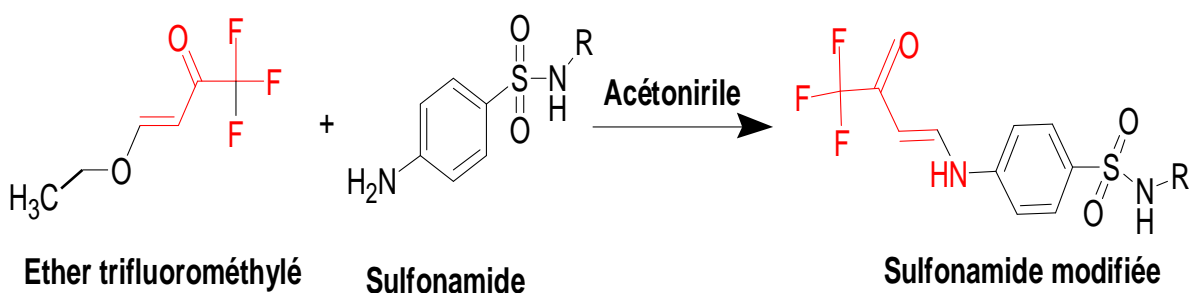


Schéma. II.9 -Réaction générale de la condensation de l'antibiotique.

II.3 Préparation de l'éther trifluorométhylé

Comme nous avons vu précédemment, la réaction de condensation des sulfonamide s'effectuent en deux étapes : la première étape consiste à former le précurseur (l'énaminotrifluorométhylé) lequel sera engagé dans la réaction de condensation. La synthèse de ce dernier nécessite l'utilisation d'un éthyle vinly éther et de l'anhydride trifluoroacétique en présence de pyridine dans le dichlorométhane anhydre.^{K8} Le mécanisme détaillé de cette réaction est présenté sur le « **Schéma. II.11** ». La réaction est réalisée dans des conditions opératoires douces et sous atmosphère inerte de diazote et en milieu anhydre en raison de la forte réactivité de l'anhydride trifluoroacétique et de son potentiel risque d'hydrolyse en acide trifluoroacétique (Voir le protocole détaillé dans l'annexe I).

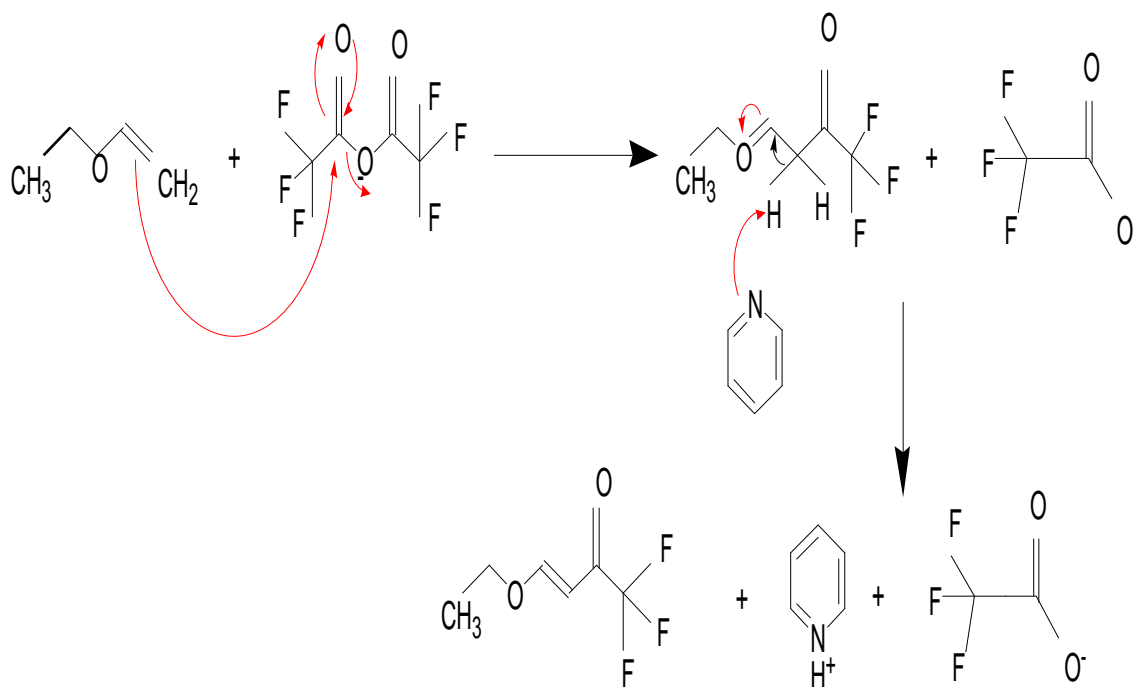


Schéma. II.10- Mécanisme de synthèse de l'éther trifluorométhylé.

L'étape de synthèse de l'éther trifluorométhylé est une étape importante car ce composé est le précurseur indispensable pour générer la réaction d'addition du motif « enaminone ». Il se présente sous forme d'une huile jaune. Après synthèse, la CCM (Chromatographie sur Couche Mince) du milieu réactionnel révèle la migration d'une tache unique. L'analyse du spectre RMN ^1H est présentée sur «**Figure II.3**».

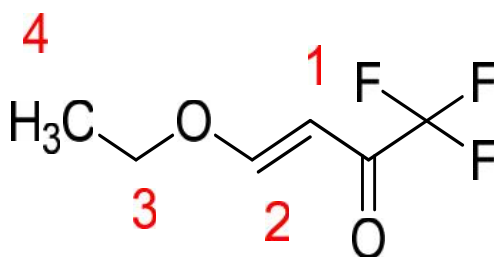


Figure. II.2 -Structure de l'éther trifluorométhylé.

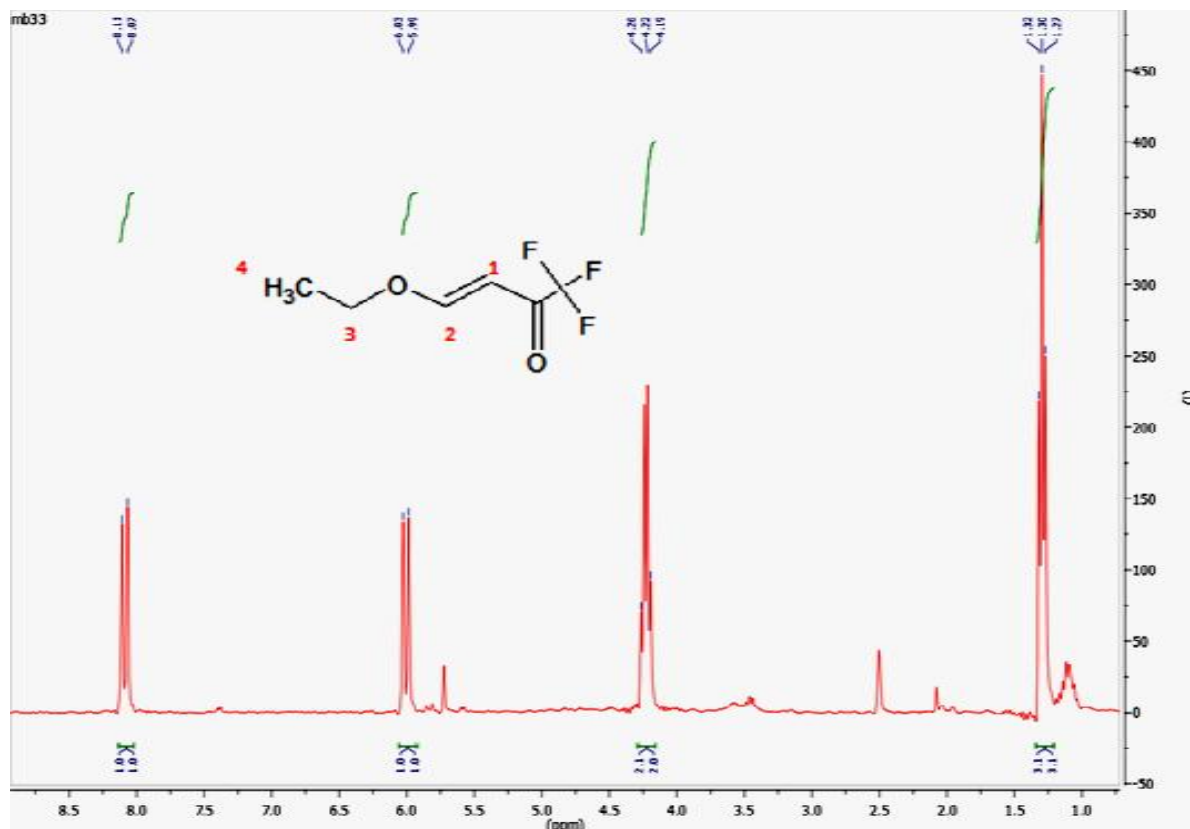
II.3 .a la caractérisation RMN ^1H 

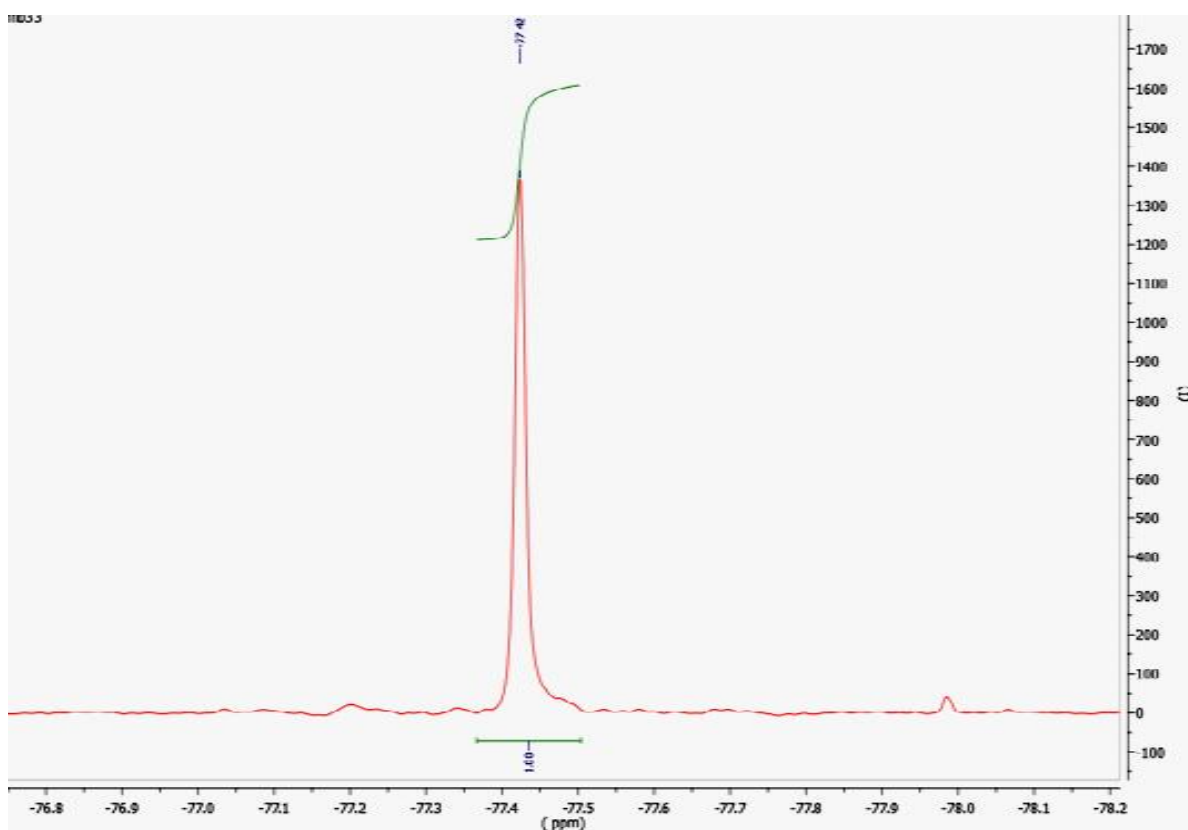
Figure .II.3- Spectre RMN ^1H dans $\text{DMSO } d_6$ de l'éther trifluorométhylé synthétisé.

L'attribution des signaux RMN est résumée sur le «**tableau II.1**» Chaque pic correspond aux protons de la molécule. De plus, la constante de couplage

$J_{12} = 12.2$ Hz démontre que seul l'isomère « trans » est présent dans le DMSO . Enfin, la RMN ^{19}F «**Figure .II.4**». montre un seul pic à -77.42 ppm, caractéristique des 3 fluors équivalents de l'éther trifluorométhylé. L'ensemble de nos résultats confirme que notre produit synthétisé est suffisamment pur pour pouvoir être engagé dans la réaction de condensation de l'antibiotique.

Tableau. II.1- Attribution du spectre RMN ^1H de l'éther trifluorométhylé.

Déplacement chimique (ppm)	Multiplicité	Intégrale	J(Hz)	Attribution
8.07	D	1	12.2	H ₁
5.99	D	1	12.2	H ₂
4.19	Q	2.1	7.0	H ₃
1.30	T	3.1	7.0	H ₄

Figure. II.4-Spectre ^{19}F de l'éther trifluorométhylé réalisé dans le DMSO.

II.4 La condensation de l'antibiotique

Cette étape permet d'augmenter les sites de coordination de l'antibiotique de départ. Cette condensation a été réalisée sur trois antibiotiques appartenant à la famille des sulfonamides. Nous présenterons de façon détaillée les trois sulfonamides. Nous avons suivi la même procédure de synthèse et caractérisation pour chaque sulfonamide.

Après synthèse, le sulfonamide modifié se présente sous forme d'une poudre jaune. L'analyse CCM (éluant composé de 60% d'éther de pétrole et 40% d'acétone) révèle une tâche unique (Voir le protocole dans l'annexe II).

II.4.a Mécanisme de réaction

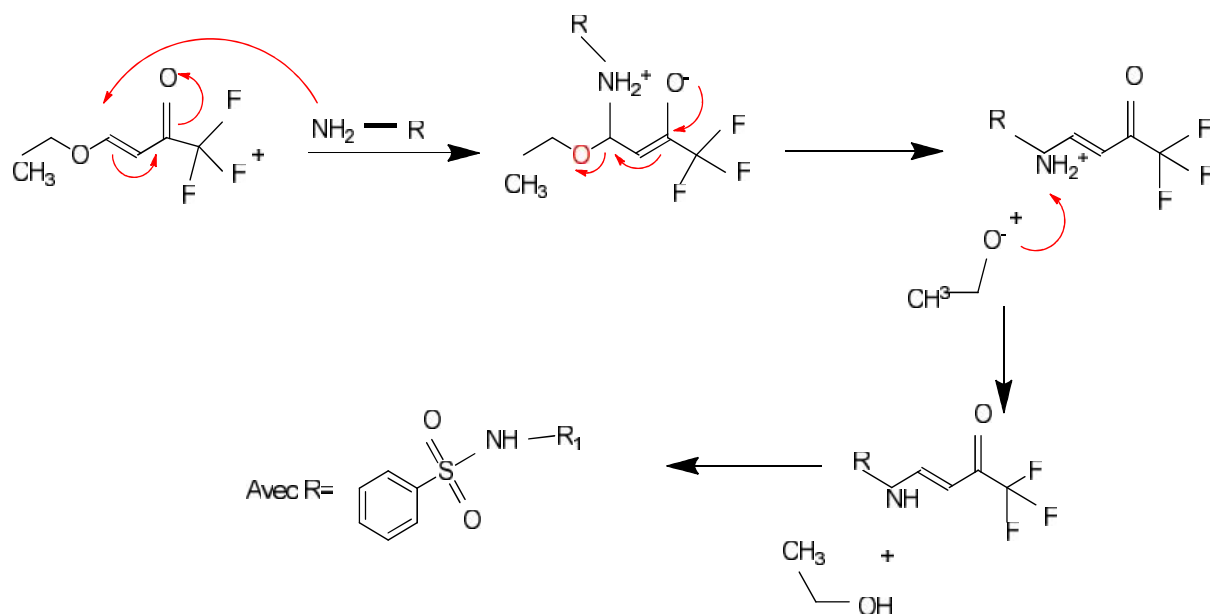


Schéma. II.11- Mécanisme de condensation de la sulfonamide.

II.5 Condensation de la sulfadiazine

Dans cette partie et comme nous l'avons signalé dans l'introduction nous allons présenter nos travaux dédiés à la synthèse de trois nouveaux ligands modifiés de type sulfonamide pour lesquels la RMN ^1H a été réalisée afin de caractériser la molécule en solution et l'électrochimie pour déterminer le degré d'oxydoréduction. Le «schéma. II.12» présente la réaction de condensation de la sulfadiazine.

II.5.a Mécanisme de réaction

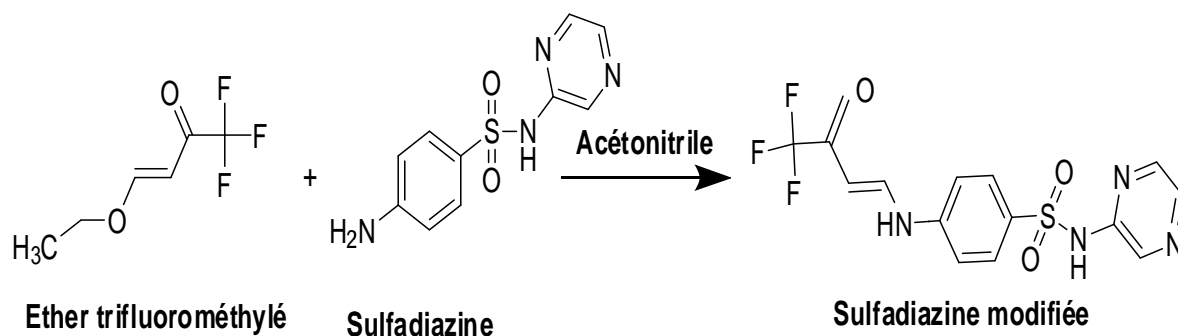
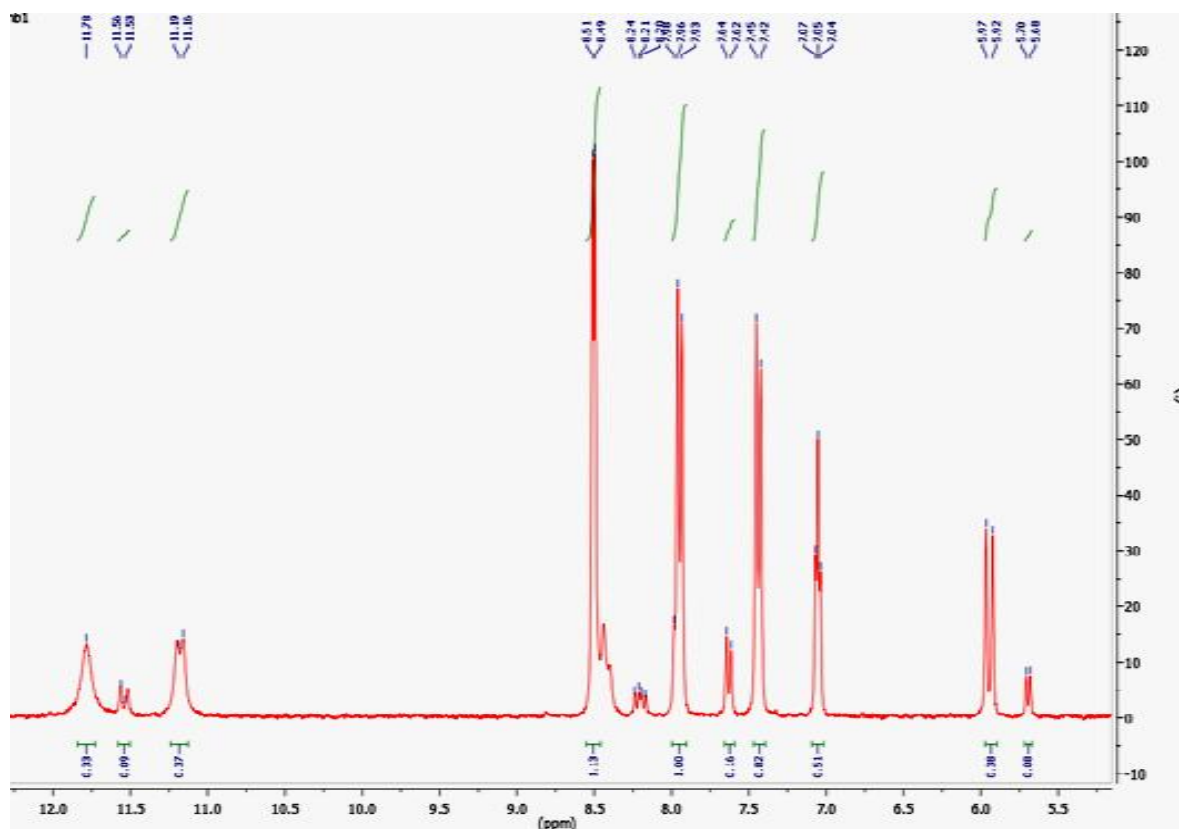


Schéma .II.12- Réaction de condensation de la sulfadiazine modifiée.

II.5.b Caractérisation RMN 1H (300 MHz, DMSO d6) de la sulfadiazine modifiée

Le spectre RMN 1H présenté sur la **figure. II.5** réalisé est comparé à celui de la sulfadiazine non modifiée (voir **figure 2, Annexe III**).

Figure .II.5 - Spectre RMN ¹H de la sulfadiazine modifiée réalisée dans le DMSO.

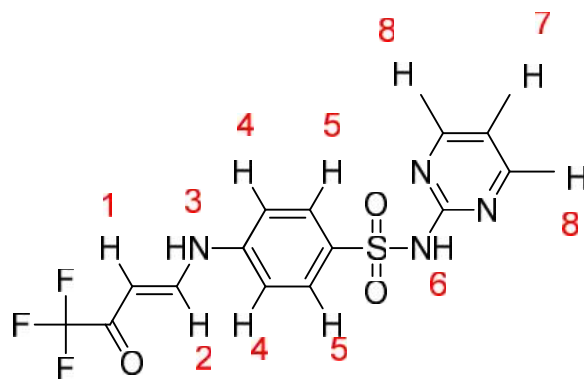


Figure .II.6-Structure de la sulfadiazine modifiée.

➤ Attribution des pics RMN ^1H

(ppm) : **5,7** (1H, d, cis, $J = 7,4$ Hz, H-1) ; **5,92** (1H, d, trans, $J = 12,3$ Hz, H-1) ; **7,07** (1H, t, $J = 4,7$ Hz, H.7) ; **7,45** (2H, d, $J = 8,3$ Hz, H-4) ; **7,64** (2H, d, $J = 8,7$ Hz, H-4) ; **7,98** (2H, d, $J = 7,4$ Hz, H.5) ; **8,20** (1H, dd, cis, $J=12,4/7,6$, H.2) ; **8,4** (1H, dd, trans, $J = 12,4/9,6$ Hz, H-2), **8,5**(2H,d, $J=4,8$,H-8) ;**11.19**(1H,d, trans , $J=8,7$,H-3) ;**11.5**(1H,d,cis, $J=8,7$,H-3) ; **11.78**(1H,s, H-6).

Nous pouvons observer la disparition du doublet caractéristique de groupement NH_2 (6.5 ppm). De même, on distingue clairement les protons éthyléniques $\text{CH}=\text{CH}$ à 5.68/5.92 ppm et 8,2/8,4ppm. Ce déplacement chimique caractérise le groupement « énamine éther trifluorométhylé ». Par ailleurs, il ressort des constantes de couplage J_{12} à 7.4 Hz et 12.3 Hz que le produit synthétisé existe sous 2 formes : 15% d'isomère « cis » ($J_{12} = 7.4$) et 85% d'isomère « trans » ($J_{12} = 12.3$ Hz).

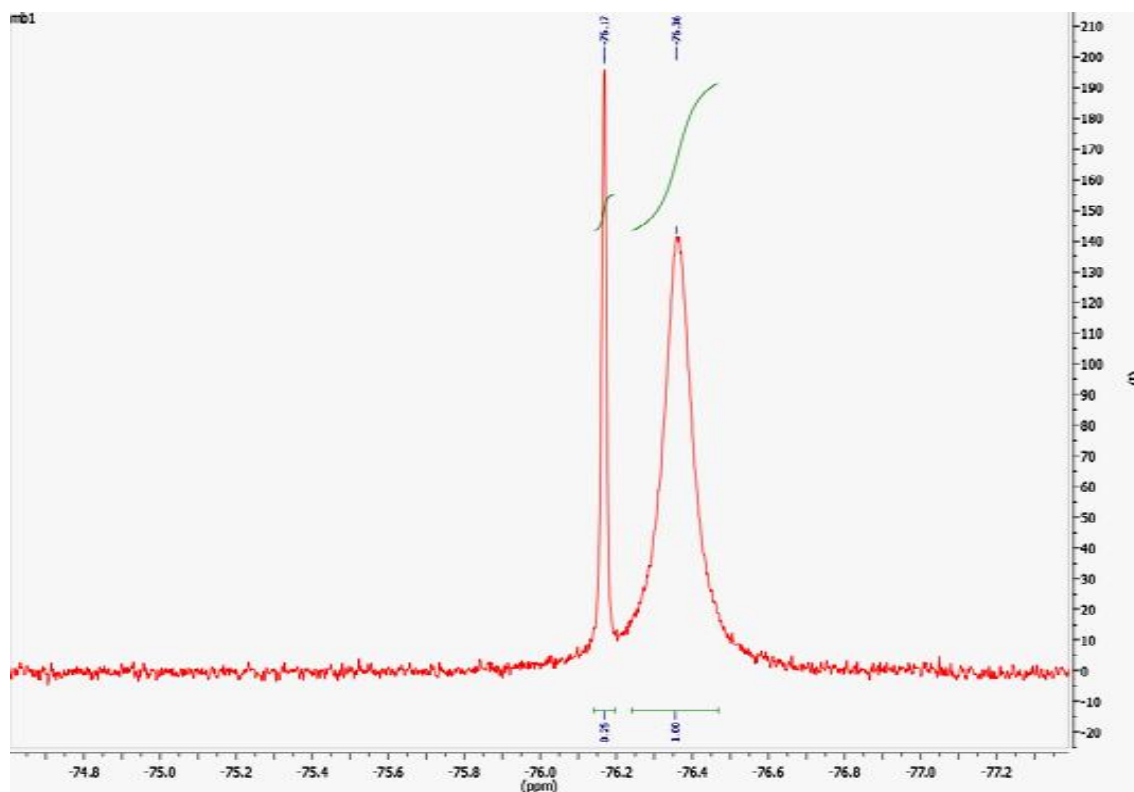


Figure II.7-Spectre ^{19}F de la sulfadiazine modifiée réalisée dans le DMSO.

Le spectre RMN ^{19}F de la «**figure II.7**» montre deux singlets à -76.17 ppm et -76.36 ppm. Ces deux pics pourraient correspondre aux deux formes de la molécule « cis » et « trans » confirmant alors le spectre RMN du ^1H . Cependant, nous ne pouvons expliquer à ce jour les formes différentes des deux singlets, l'un large et l'autre fin.

II.5.c La caractérisation électrochimique (voltamètre cyclique) de la sulfadiazine modifiée

Le comportement électrochimique des sulfonamides a déjà été publié. En particulier on observe, pour toute cette famille de composés, un pic d'oxydation irréversible caractéristique de l'oxydation de la fonction amine. La réaction de condensation conduit à la substitution du groupement amine en un groupement « énamine » plus difficilement oxydable. Nous attendons donc, du point de vue électrochimique, une disparition voire un décalage du pic d'oxydation caractéristique de NH_2 . Le protocole expérimental du voltamètre cyclique est détaillé à «**l'annexe VI**».

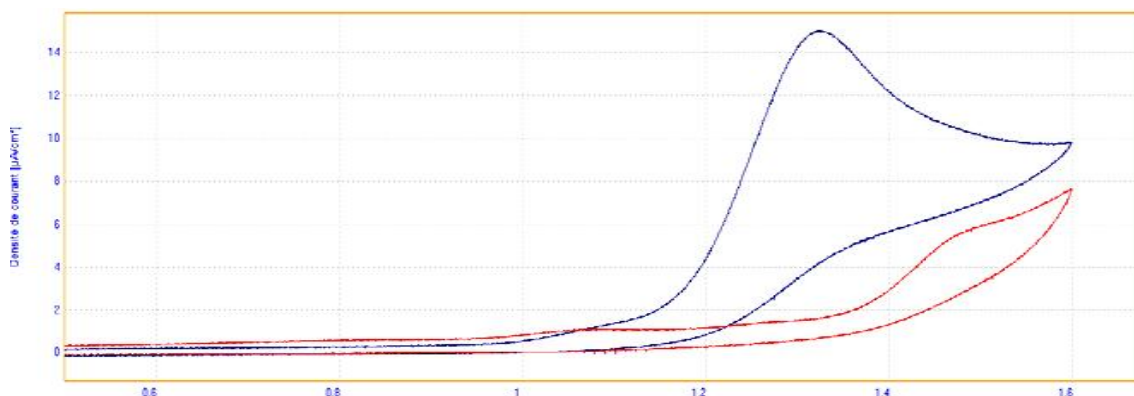


Figure. II.8- Voltammètre cyclique de la sulfadiazine et sulfadiazine modifiée à 50 mV/s dans le DMF (En bleu la sulfadiazine et en rouge la sulfadiazine modifiée).

La « **figure .II.8** » montre la superposition des voltammogrammes de la sulfadiazine (en bleu) et de la sulfadiazine modifiée (en rouge). La sulfadiazine de départ présente un pic d'oxydation irréversible vers un potentiel à 1,32 V. En revanche, ce pic disparaît pour la sulfadiazine modifiée. Ce comportement confirme encore une fois l'absence du groupement amine dans notre composé synthétisé. Ce phénomène est bien sûr généralisé aux autres composés de la famille.

II.6 Condensation de la sulfaméthoxazole

II.6.a Mécanisme de réaction

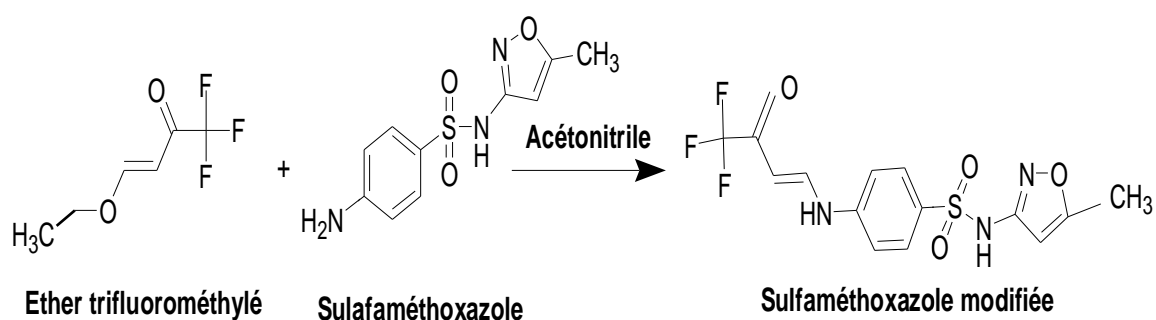


Schéma .II.13- Réaction de la condensation de la sulfaméthoxazole.

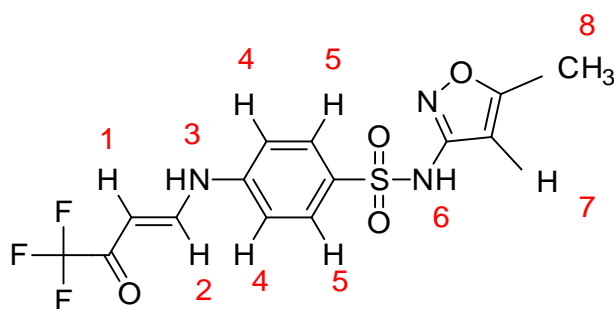


Figure. II.9-Structure d'un sulfaméthoxazole modifiée.

II.6.b Caractérisation RMN ^1H (300MHz, DMSO d_6) de la sulfaméthoxazole modifiée

Le spectre RMN ^1H sont présentés sur la «**figure .II.10**». Ce spectre est comparé au spectre de la sulfaméthoxazole (voir Annexe IV, figure 4).

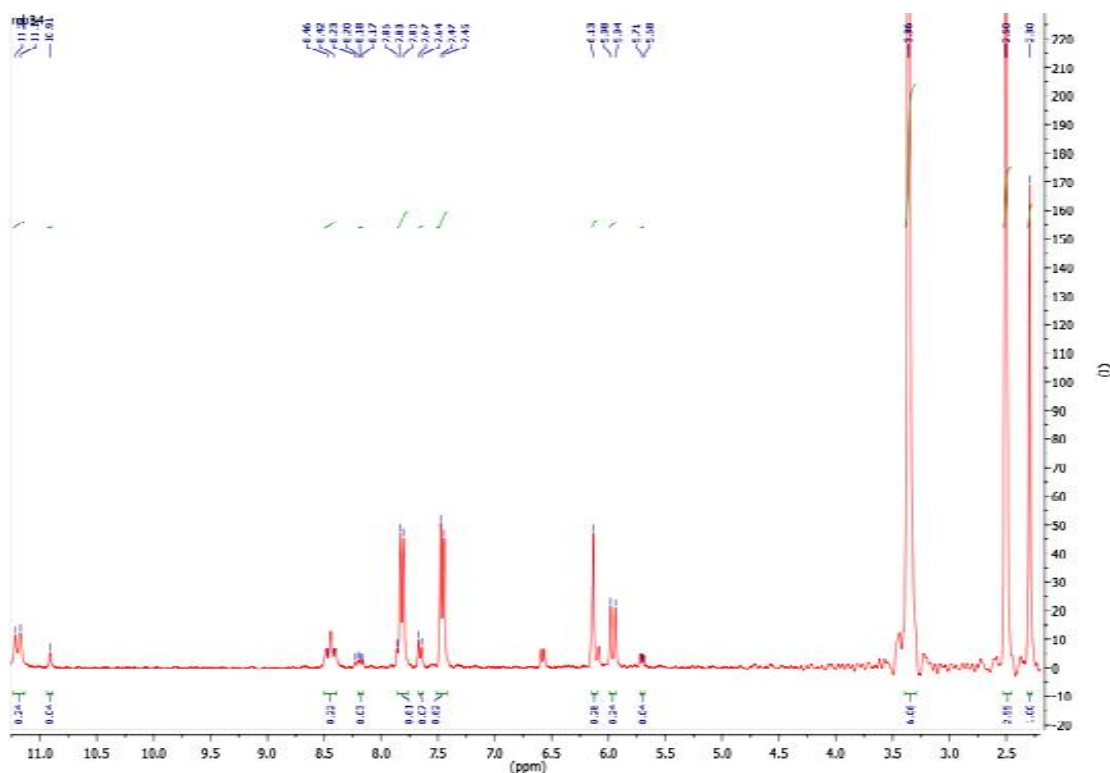


Figure.II.10- Spectre RMN ^1H de la sulfaméthoxazole modifiée réalisée dans le DMSO.

➤ Attribution des pics RMN

Le spectre RMN ^1H (figure II.10) présente quatre doublets à 8,2/8,4 et à 5,7/5,9 ppm qui correspondent aux protons éthyléniques CH=CH. Ce déplacement chimique

caractérise le groupement « énamine éther trifluorométhylé », De même, nous remarquons bien la disparition du doublet caractéristique de groupement NH_2 (6,5ppm). Les constantes de couplage $J_{12}=7,4$ Hz et $J_{12}=12,3$ Hz ont confirmé que notre produit synthétisé existe sous 2 formes : 15% d'isomère « cis » ($J_{12}=7,4$) et 85% d'isomère « trans » ($J_{12}=12,3$ Hz).

. Le tableau II.2 présente l'attribution de pics RMN ^1H de ce spectre

Tableau. II.2-Attribution des pics RMN ^1H d'un sulfaméthoxazole modifiée.

Déplacement Chimique (ppm)	Multiplicité	J(Hz)	Attribution
2.2	S	/	CH_3
2.2	S	/	DMSO
3.3	S	/	H_2O
5.7	D	6.3	H_1 cis
5.9	D	12.2	H_1 trans
6.1	S	/	H_7
7.4	D	8.3	H_4
7.6	D	8.5	H_4
7.8	D	8.6	H_5
8.2	Dd	7.17/12.22	H_2 trans
8.4	Massif	/	H_2 cis
10.91	Massif	/	NH
11.21	0.36	12.3	NH

Le spectre RMN ^{19}F de la «**figure .II.10**» nous a permis de localiser l'ensemble de protons : les deux singulets à -76,21 ppm et -76,39 ppm correspondent aux deux formes de la molécule « cis » et « trans » confirmant alors le spectre RMN du ^1H .

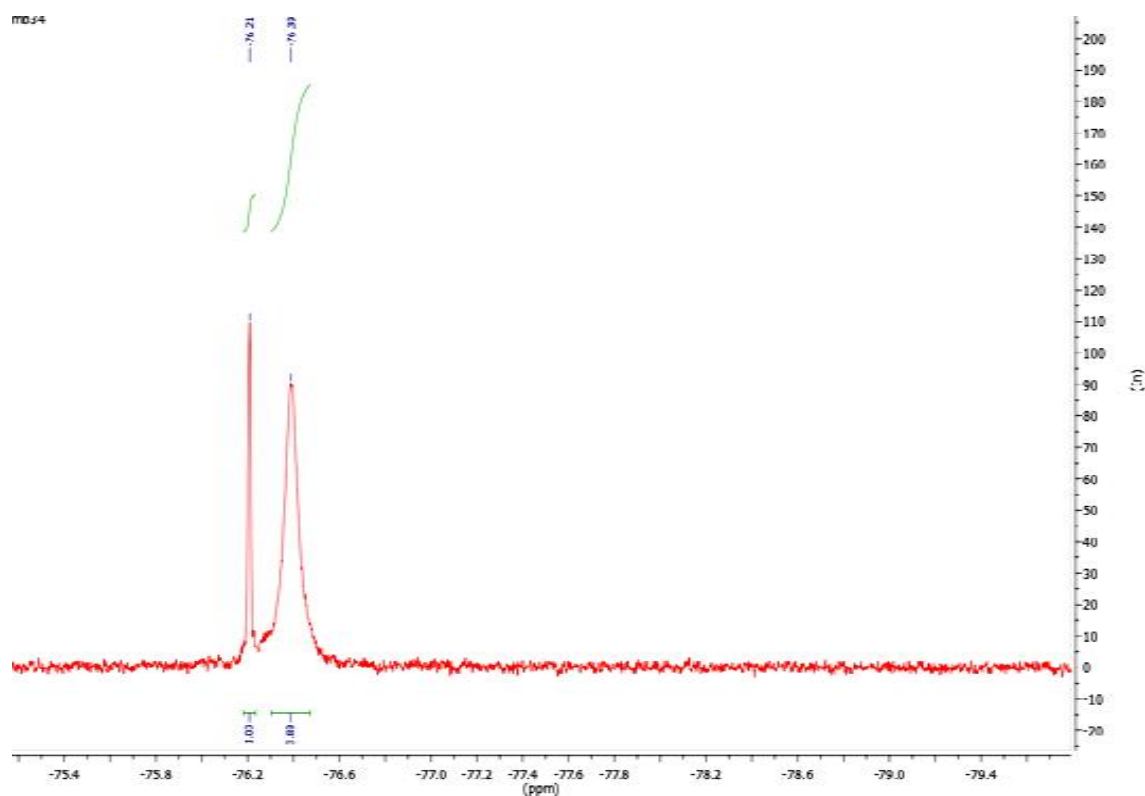


Figure. II.11-Spectre ^{19}F de la sulfaméthoxazole modifiée réalisée dans le DMSO.

II.6.c La caractérisation électrochimique (voltamètre cyclique) de la sulfaméthoxazole modifiée

La «figure. II.12» montre la superposition des voltammogrammes de la sulfaméthoxazole (en bleu) et de la sulfaméthoxazole modifiée (en rouge).

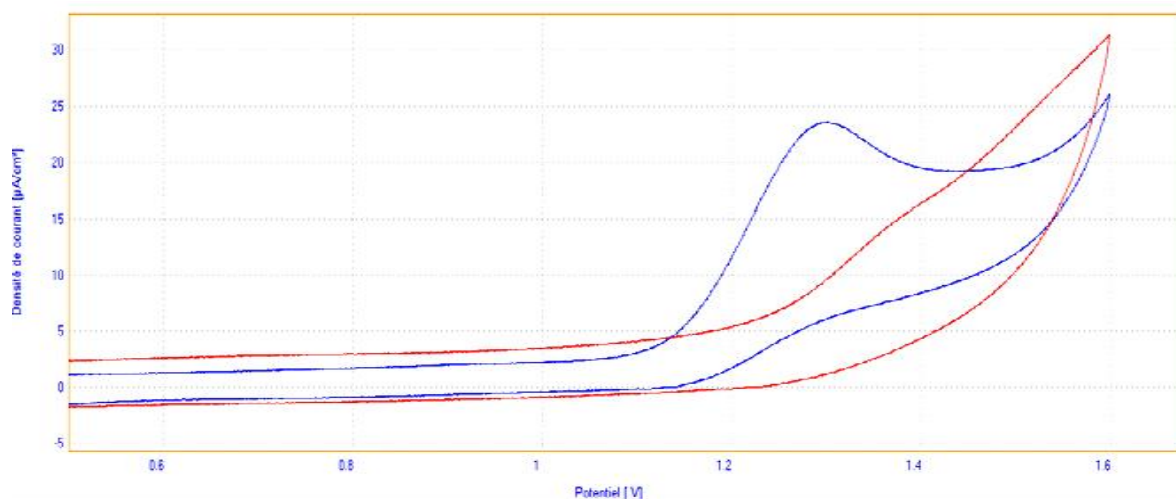


Figure .II.12-Voltamètre cyclique de la sulfaméthoxazole (en bleu) et sulfaméthoxazole modifiée (en rouge) à 300 mV/s et dans le DMF.

On observe clairement sur le ligand non modifiée (sulfaméthoxazole) la présence du pic d'oxydation irréversible vers un potentiel à 1,30 V caractéristique du groupement amine. En revanche, ce pic disparaît pour la sulfaméthoxazole modifiée, ce qui explique et confirme notre analyse RMN ^1H concernant l'absence du groupement amine dans notre composé synthétisé.

II.7 Condensation de la sulfaméthoxine

II.7.a Mécanisme de réaction

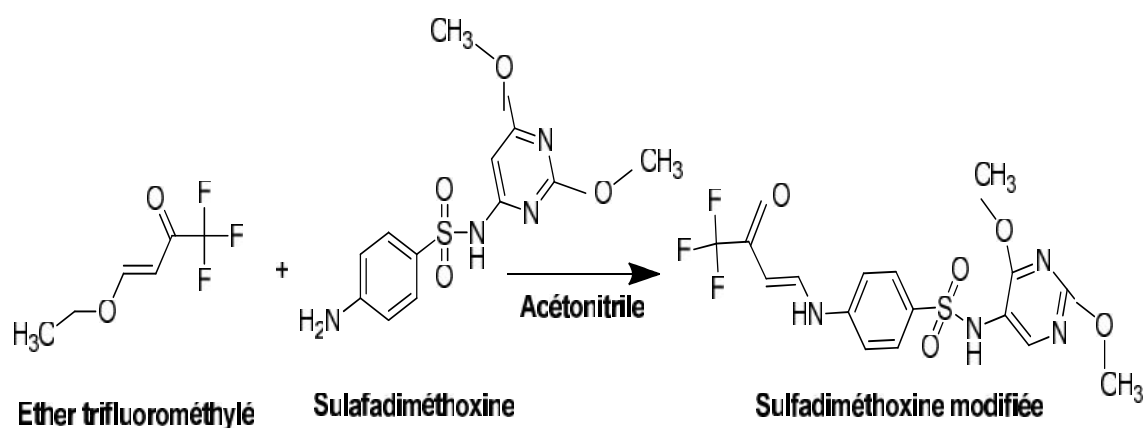


Schéma .II.14- Réaction de la condensation de la sulfadiméthoxine.

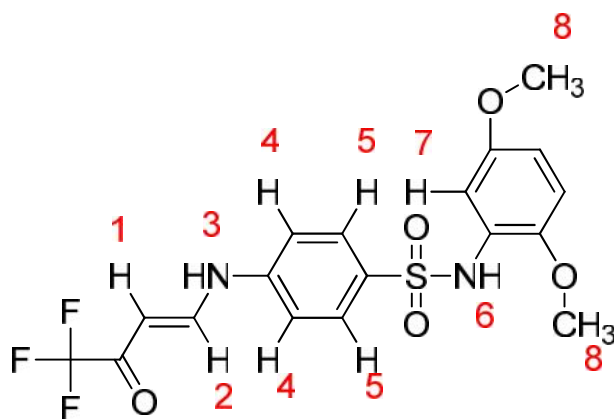


Figure .II.13- Structure de la sulfadiméthoxine modifiée.

II.7.b Caractérisation RMN ^1H (300 MHz, DMSO d^6) de la Sulfaméthoxine modifiées

Sulfadiméthoxine modifiée RMN ^1H (300 MHz, DMSO)

(ppm) : **3,8** (6H,s, J=9,3,H-8) ; **5,71** (1H,d, cis, J=7,6, H-1) ; **5,97** (1H,d, trans, J = 12,4 , H-1) ; **7,48** (2H,d, trans, J = 8.7 Hz, H-4) ; **7,67** (2H,d,cis, J = 8.7, H-4) ; **7,92** (2H,d, J = 9 , H-5) ; **8,2** (1H, dd, cis, J = 7,5/13,5, H-2) ; **8,45** (1H,t, trans, J = 11,3,H-2) ; **11,20** (1H,d, J = 12,7, H-3) ; **11,54** (1H,d, J = 14,3Hz, H-3).

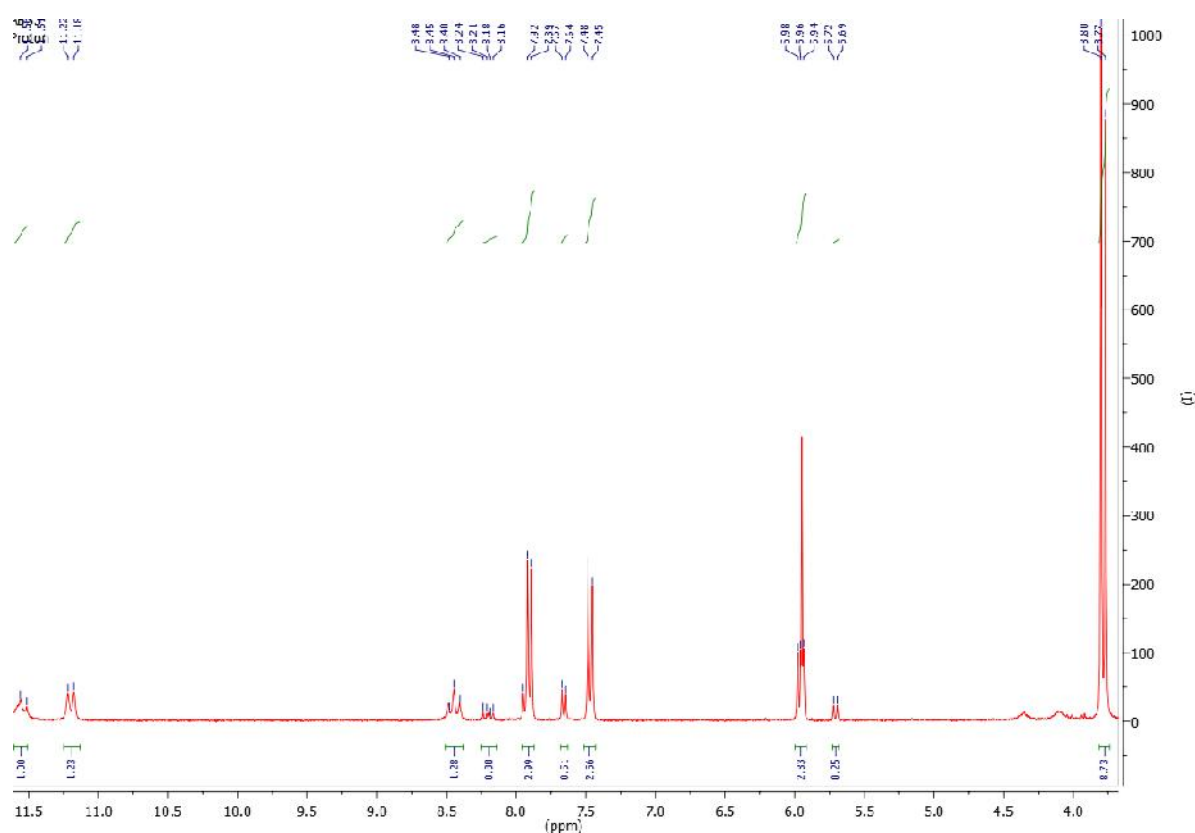


Figure. II.14-Spectre RMN ^1H de la sulfadiméthoxine modifiée réalisée dans le DMSO.

Les résultats de l'analyse RMN ^1H «**figure. II.14**» ont permis de localiser l'ensemble de protons. Les quatre doublets à 5.71/5.97 ppm et à 8.2/8.45 ppm caractérisent le groupement « énamine éther trifluorométhylé ». Par ailleurs, on observe la disparition du doublet caractéristique de groupement NH_2 , confirmé aussi par électrochimie avec la disparition du pic d'oxydation irréversible vers un potentiel de 1,34 V «**Figure. II.16**».

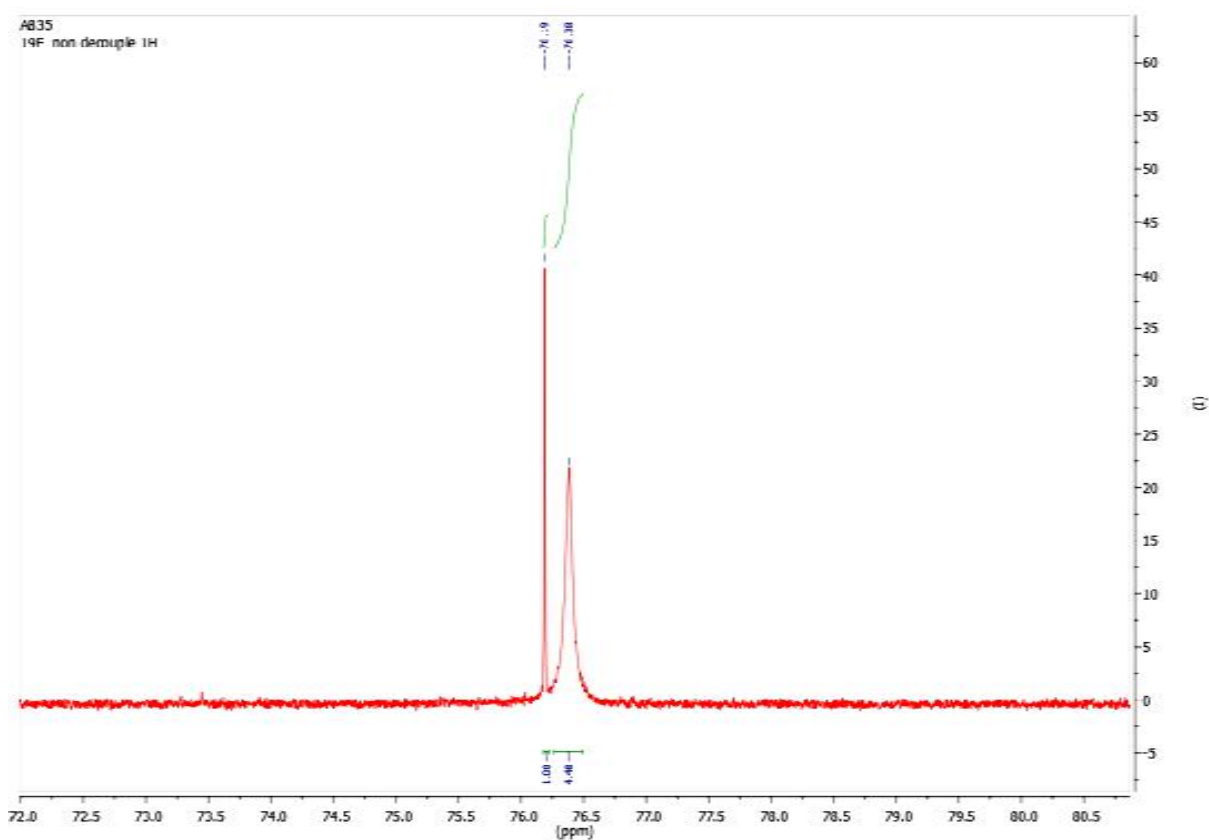


Figure .II.15- Spectre ^{19}F de la sulfadiméthoxine modifiée réalisée dans le DMSO.

Le spectre RMN ^{19}F de la « **figure .II.15** » montre deux singlets à -76.19 ppm et -76.38 ppm. Ces deux pics pourraient correspondre aux deux formes de la molécule « cis » et « trans » confirmant alors le spectre RMN ^1H .

II.7.c Caractérisation électrochimique (voltamètre cyclique) de la Sulfaméthoxine modifiée

La « **figure. II.16** » montre la superposition des voltammogrammes de la sulfadiméthoxine (en bleu) et de la sulfadiméthoxine modifiée (en rouge).

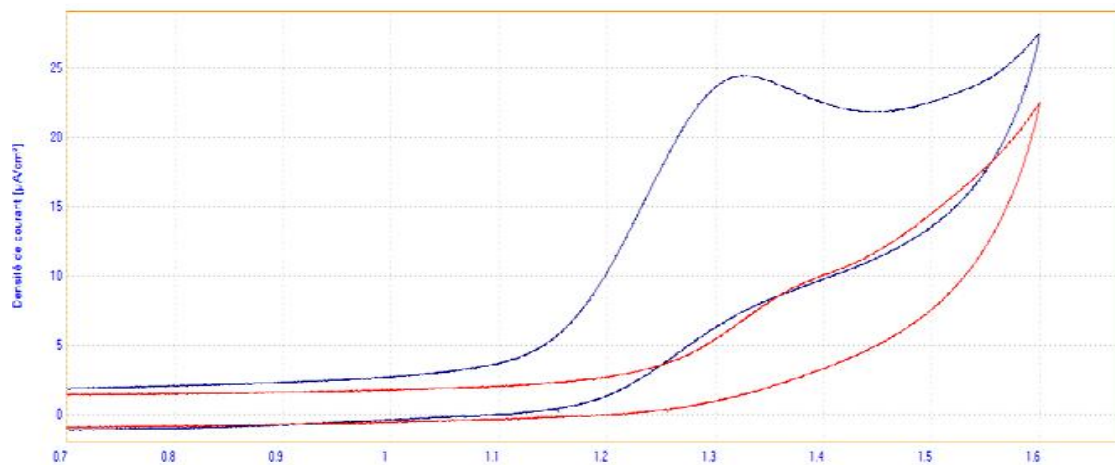


Figure .II.16- Voltamètre cyclique de la sulfadiméthoxine et sulfadiméthoxine modifiée à 150 mV/s dans le DMF.

Conclusion

Conclusion

Au cours de notre travail de mémoire et dans le but d'augmenter les sites de coordination et ainsi favoriser la complexation, nous avons synthétisé et caractérisé de nouvelles sulfonamide par fonctionnalisation par des enaminones. La synthèse a été effectuée en deux étapes. D'abord la synthèse de l'éther trifluorométhylé puis la condensation de l'antibiotique. Trois molécules de cette famille (sulfadiazine, sulfadimthoxazole, sulfadiméthoxine) ont ainsi été modifiées avec succès et caractérisés par différentes méthodes d'analyse telle que la RMN et l'électrochimie. Hélas les diverses tentatives de complexation que nous avons mise en œuvre ont échouées.

Annexes

Annexe I Synthèse de l'éther trifluorométhylé

Annexe I.1 Protocole

Dans un ballon de 50 ml, on prépare une solution de dichlorométhane déshydratée avec du sulfate de magnésium anhydre. On réalise le même protocole dans un autre ballon de 100 ml avec de la pyridine. On dégaze quelques minutes les ballons avec de l'argon. On transfère 20 ml de dichlorométhane CH_2Cl_2 anhydre sous atmosphère dans un Bicol de 200 ml. On se place ensuite sous agitation dans un bain glace/sel à une température comprise entre 0°C et 10°C . On rajoute 1.7ml de pyridine anhydre et 2 ml d'éthylvinlyl éther ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OCH}=\text{CH}_2$). 3ml d'anhydride trifluoroacétique est ensuite ajouté goutte à goutte. Une fois l'addition terminée, on laisse agiter pendant 30 minutes sous atmosphère inerte. La solution devient jaune très pale. Enfin, on retire le bain et on laisse réagir sous agitation à température ambiante pendant 18h. A la fin de la réaction, la solution devient jaune plus foncé. On lave trois fois avec l'acide chlorhydrique HCl_{aq} 1M, puis deux fois avec de l'eau déminéralisée. On sèche la phase organique sur sulfate de magnésium anhydre (MgSO_4) on filtre et on évapore la solution obtenue sous pression réduite. On obtient une huile jaune intense, caractéristique de l'éther trifluorométhylé avec un rendement de l'ordre de 70%.

Annexe II La condensation de la sulfonamide

Annexe II.1 Protocole

La condensation de l'antibiotique nécessite également un milieu anhydre et une atmosphère inerte. Comme précédemment, on déshydrate l'acétonitrile avec le sel Na_2SO_4 anhydre. Dans un Bicol de 200 ml muni d'un réfrigérant, on introduit 1 équivalent du réactif sulfonamide (200 mg). Après avoir dégazé avec de l'argon le dispositif à reflux, on ajoute successivement 20 ml d'acétonitrile anhydre, 1 équivalent (0.13g) du réactif trifluorométhylé. L'ensemble est chauffé à reflux pendant 3 heures. (Rendement : 70%)

Après réaction : la solution obtenue est filtrée si nécessaire, puis évaporée sous pression réduite.

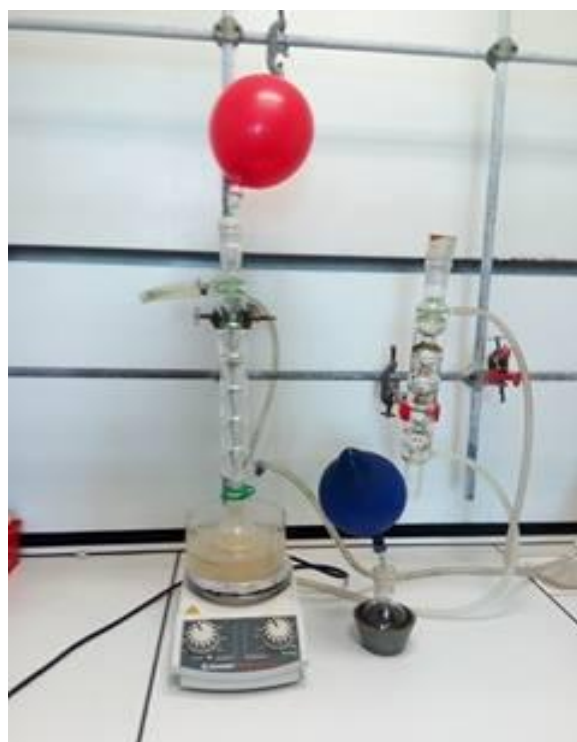


Figure. 1 - Réaction de condensation d'une sulfonamide.

Annexe III Caractérisation ^1H RMN de ligand Sulfadiazine

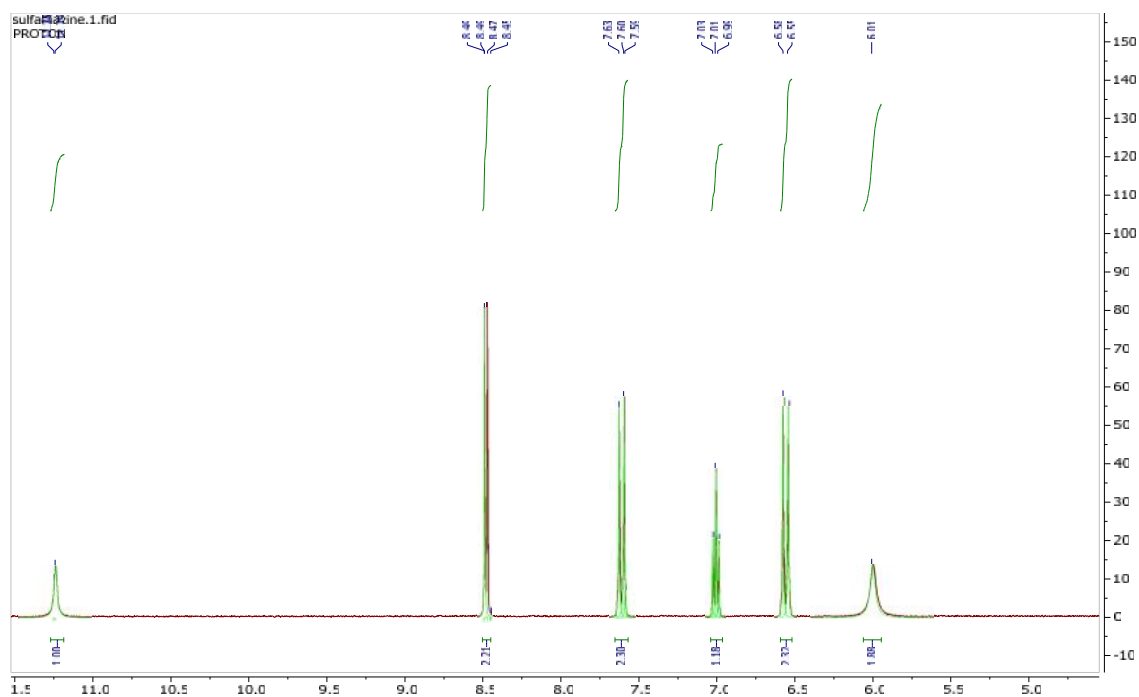


Figure .2- Spectre RMN ^1H de la sulfadiazine.

Annexe III.1 Attribution des pics RMN

Sulfadiazine RMN ^1H (300 MHz, DMSO)

(ppm) : 11.26 (1H , s, H-4) ; 6.5 (2H, d, cis, trans , H-2) ; 7.6 (2H,t, , H-6) ; 6.01 (1H, S.,H-1) ; 8.5(2H,d, H-5) ; 7.0 (2H, d , H-3).

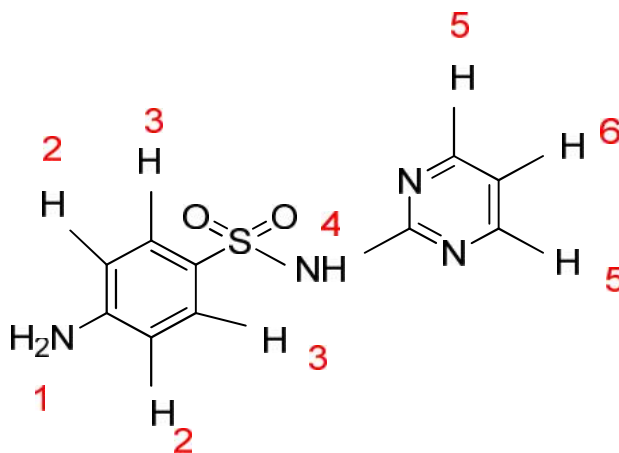


Figure.3- : Structure de la sulfadiazine non modifiée.

Annexe IV Caractérisation RMN¹H de ligand Sulfaméthoxazole

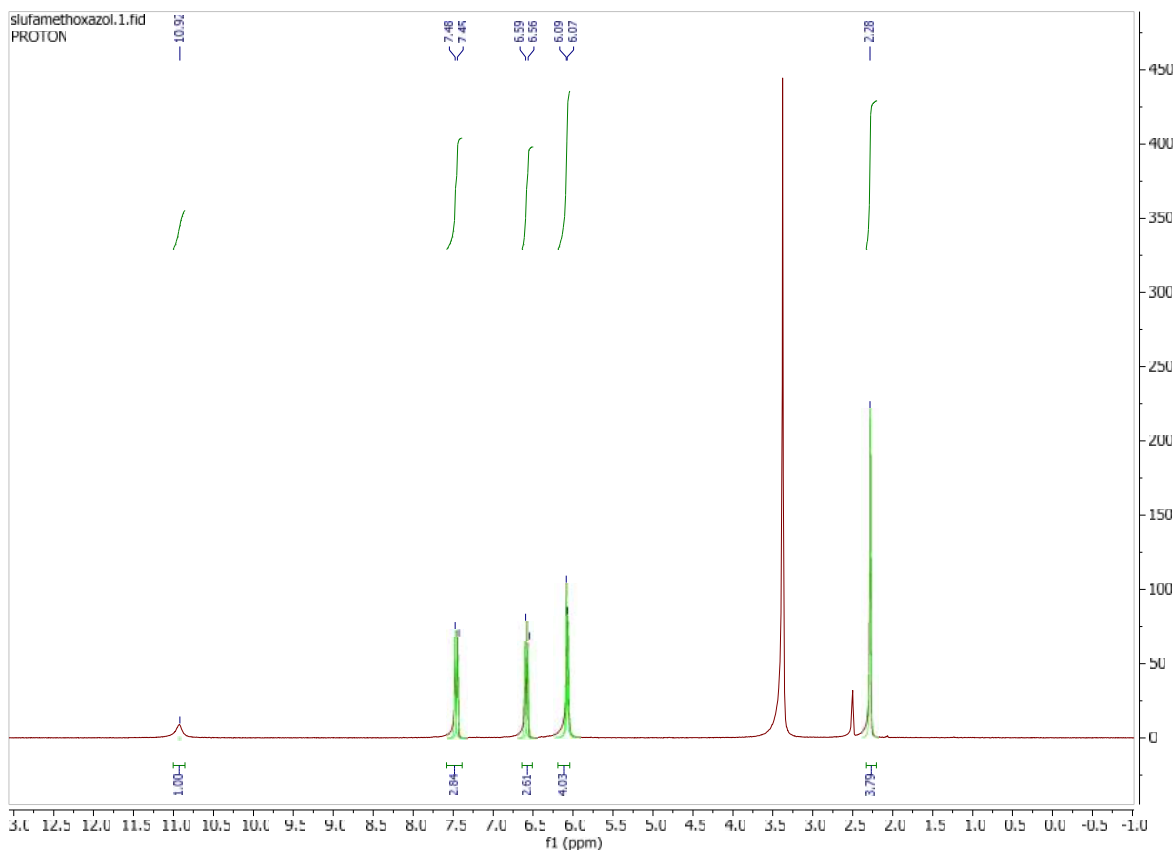


Figure .4-Spectre ¹H de la sulfaméthoxazole.

Annexe IV.1 Attribution des pics RMN

Sulfaméthoxazole RMN¹H (300 MHz, DMSO)

(ppm) : **2.3** (3H , s, H-6) ; **6.1** (2H, d/S H-1 et H-5) ; **6.5** (2H,d, H-2) ; **7.4** (2H, ,H-3) ; **10.9** (1H, s, , H-4).

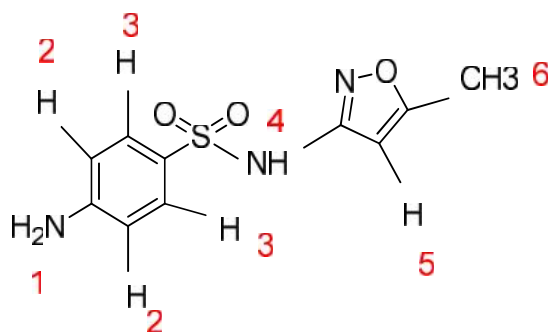


Figure .5-Structure d'un sulfaméthoxazole non modifiée.

Annexe V Caractérisation RMN ¹H du la Sulfadiméthoxine

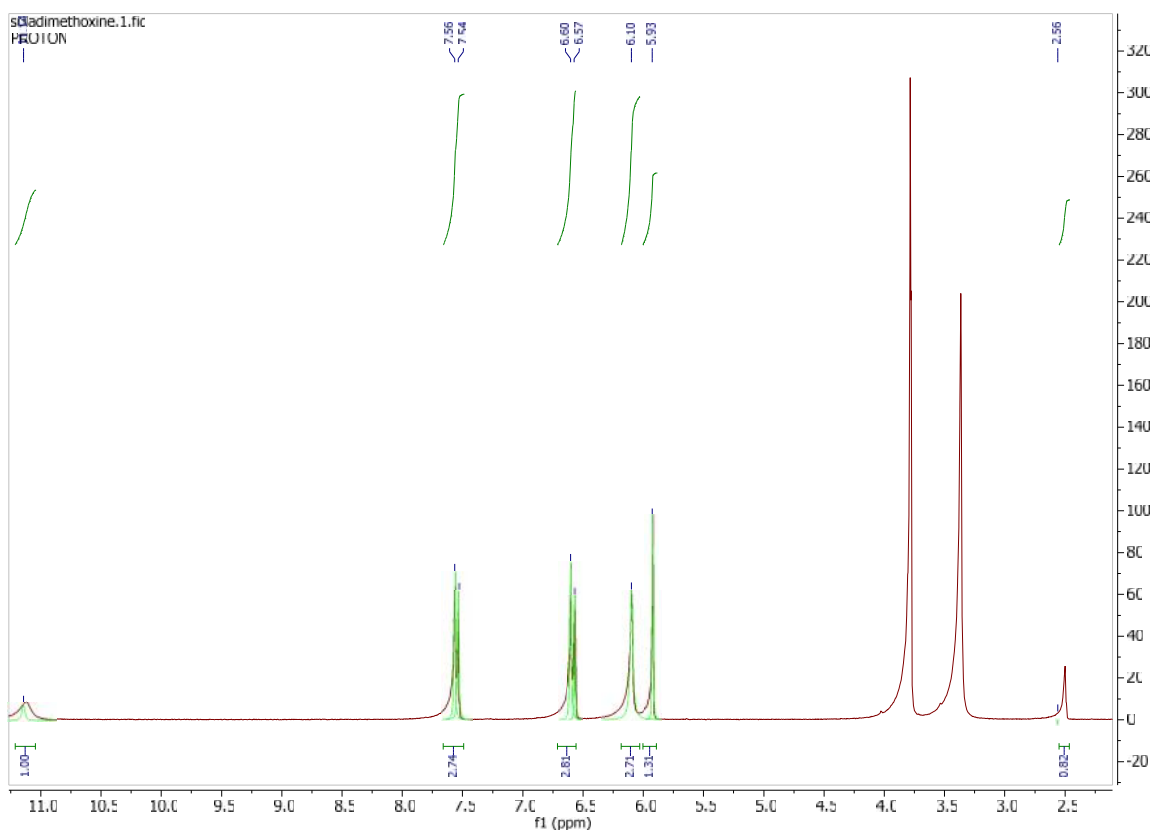


Figure .6-Spectre RMN ¹H d'un sulfadiméthoxine.

Annexe V.1 Attribution des pics RMN

Sulfadiméthoxine RMN¹H (300 MHz, DMSO) (ppm) :**2.3**(3H,s,H-6) ; **6.0**(S, H-1) ; **5.92** (1H,s, H-5) ; **6.5** (2H,d,H-2) ; **7.5** (2H, d,H-3), **11.14**(1H,s,H-4).

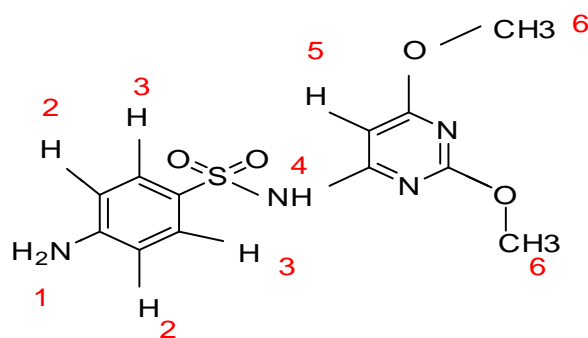


Figure .7-Structure de la sulfaméthoxine non modifiée.

Annexe VI Voltamètre cyclique des sulfonamides modifiées

Annexe VI.1 Protocole :

Le milieu d'étude utilisé est composé de N,N-diméthylformamide (DMF) comme solvant, et du sel tétrabutyl ammonium tétrafluoroborate comme électrolyte support à la concentration de 0,1 M. On introduit une quantité. Le tout est mis sous agitation et sous atmosphère inerte. Avant chaque rajout de réactif, un enregistrement du milieu solvant seul est réalisé afin de vérifier sa pureté.

On rajoute la sulfonamide à une concentration précise de l'ordre de $2 \cdot 10^{-3} \text{M}$. On effectue ensuite une mesure en oxydation à différentes vitesses de balayages entre 50 et 300 mV/s. Cette dernière montre un pic d'oxydation irréversible caractéristique de l'oxydation du groupement amine à environ 1,4 V.

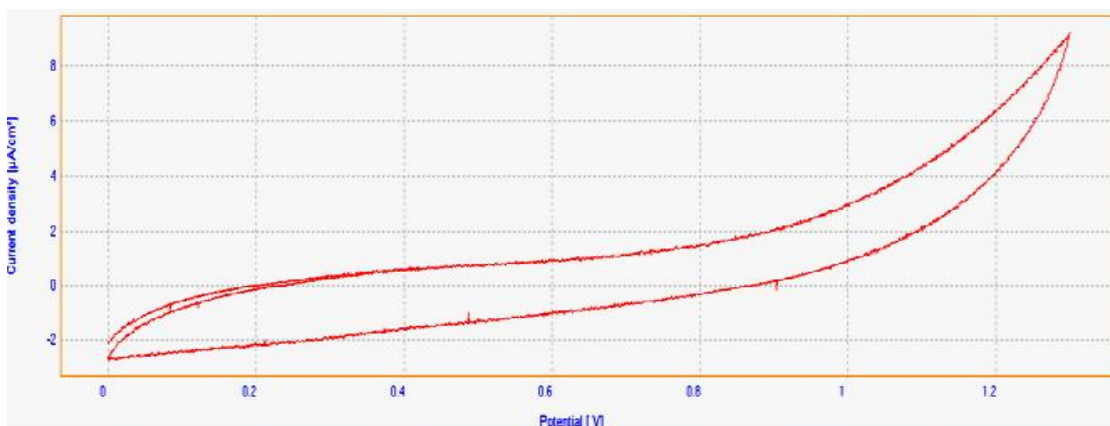


Figure .8- Blanc du carbone vitreux réalisé dans le DMF à 100 mV/s.

Annexe VII Description de l'appareillage

Annexe VII.1 Spectroscopie RMN

La spectroscopie RMN a été réalisée sur un spectromètre AVS 300 Bruker au centre commun de RMN à l'université de Claude Bernard Lyon 1 .le logiciel Mestre Nova a été utilisés pour visualiser et calculer les paramètres (intégrales, pics) des spectres RMN.

Annexe VII.2 Mesures électrochimique

Les mesures électrochimiques ont été enregistrés sur un orgalys utilisant une cellule électrochimique avec trois électrodes : une électrode de travail de carbone vitreux, une électrode saturée de calomel (ESC) comme référence et une électrode de platine comme électrode auxiliaire, les mesures sont faites dans la solution de N,N-diméthylormamide (DMF) comme solvant et du sel tétrabutylammoniumtétrafluoroborate comme électrolyte support à la concentration de 0,1 M .Le tout est mis sous agitation et sous atmosphère inerte. Avant chaque rajout de réactif, un enregistrement du milieu solvant seul est réalisé afin de vérifier sa pureté. On rajoute la sulfonamide à une concentration précise de l'ordre de $2.10^{-3}M$.

Références bibliographiques

- 01 <http://www.infirmiers.com/etudiants-en-ifs/cours/cours-pharmacologie-lesantibiotique.html>.
- 02 «cours de bactériologie générale » ; www.microbesedu.org/ « Pharmacologie »
- 03 www.sante.ujf-grenoble.fr/ « Biologie et recherche » ; www.123bio.net
- 04 24Sulfonamideetassociation-Pharmaétudes.
www.pharmaetudes.com/ressources/.../23-Sulfonamide-association.pdf
- 05 La résonance magnétique nucléaire Glycobase
« [glycobase.univ-lille1.fr/documents /livre RMN/PDF](http://glycobase.univ-lille1.fr/documents/livre_RMN/PDF)
- 06 Développement de microcapteurs électrochimiques pour l'analyse en phase liquide, B.TORBIERO de L'institut des Science appliquées de Toulouse, 2006
- 07 Voltampérométrie cyclique, « fr.wikipedia.org/wiki/Voltampérométrie-cyclique.
- 08 M. Hojo, R. Masuda, H. Kokuryo, H. Shioda, S. Matsuo, *J.ChemLett.* 1976, 499.
- 09 J.V. Greenhill., *J. Chem. Soc. Rev.* 1997, 277-249.
- 10 A.A. Elassar, A.A. El-khair, *J. Tetrahedron* 2003, 59, 8463-8480.
- 11 H.M.C. Ferraz, E.R.S. Gonaçalo, *J. Quim. Nova* 2007, 30, 957-964.
- 12 A. Venkov, P. Angelov, *J. Synt. comm.* 2003, 33, 3025.
- 13 J.X. Chen, Ch-F. Zhang, W-X. Gao, H-L. Jin, J.C-h. Dinga, H-Y. Wu, *J. Braz. Chem. Soc.* 2010, 1, 5.
- 14 A. Marcos, P. Clarissa, N. Dayse, *J. Catal. Commun.* 2008, 9, 1375-1378.,
- 15 D. Gatteschi, R. Sessoli, J. Villain, *Molecularnanomagnets*, Oxford universitypress, Oxford, 2006
- 16 E. Dominguez, E. Ibeas, E.M. Marigorta, J.K. Palacios, R. Sanmartin., *J. Org. Chem* 1961, 61, 5435-5439.
- 17 E. Vilsmaier, R. Dorrenbacher, L. Müller., *J. Tetrahedron*, 1990, 46, 8103-8116.,
- 18 A. Valla, B. Valla, D. Cartier, R. Guillou, R. Labia, P. Potier, *J. Tetrahedron* 2005, 46, 6671-6674
- 19 M. Hojo, R. Masuda, E. Okada, *Synthesis* 1986, 1013-1014
- 20 B. Stanovnik, J. Svete. *J. Chem* 2004, 104, 2433-2480

- 21** N. Cheikh, Thèse de doctorat, Université UABB, Tlemcen 2008
- 22** K. Sun, Y. Chen, T. Wagerle, D. Linnstaedt, M. Currie, P. Chmura, Y. Song, M. Xu, J. Tetrahedron , 2008,49,2922-2952.

Abstract

The development of structurally novel coordination compounds with diverse biological activity, such as antimicrobial, anti-inflammatory, antifungal, antioxidant and anticancer, is a rapidly evolving field of inorganic chemistry with potential for direct impact on improving the quality of life.

In this work, we have synthesized and characterized new sulfonamide by functionalization with enaminones. Three molecules of this family (sulfadiazine, sulfadimthoxazole, sulfadimethoxine) have thus been successfully modified and characterized by different methods of analysis such as NMR and electrochemistry.

Résumé

Le développement de nouveaux composés de coordination ayant diverses activités biologiques, tels que les antimicrobiens, les anti-inflammatoires, les antifongiques, les antioxydants et les anticancéreux, est un domaine de la chimie inorganique en évolution rapide, susceptible d'avoir un impact direct sur l'amélioration de la qualité de la vie.

Dans ce travail nous avons synthétisé et caractérisé de nouvelles sulfonamide par fonctionnalisation par des enaminones. La synthèse a été Trois molécules de cette famille (sulfadiazine, sulfadimthoxazole, sulfadiméthoxine) ont ainsi été modifiées avec succès et caractérisés par différentes méthodes d'analyse telle que la RMN et l'électrochimie.

يعد تطوير مركبات تنسيق جديدة ذات أنشطة بيولوجية مختلفة ، مثل مضادات الميكروبات ومضادات الالتهاب ومضادات الفطريات ومضادات الأكسدة والأدوية المضادة للسرطان ، مجالاً سريع التطور للكيمياء غير العضوية له القدرة على التأثير مباشرة في تحسين نوعية الحياة. في هذا العمل ، قمنا بتصنيع وتمييز السلفوناميد الجديد عن طريق التفعيل مع enaminones. يتكون التركيب من ثلاثة جزيئات من هذه العائلة (سلفاديازين ، سلفاديمثوكسازول ، سلفاديميثوكسين) تم تعديلها بنجاح وتميزت رق تحليل مختلفة مثل الرنين المغناطيسي النووي والكيمياء الكهربائية.

