



MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UNIVERSITE Abbes LAGHROUR DE KHENCHELA

FACULTE 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 analytique et environnement

Intitulé :

Etude électrochimique et chromatographique de nouvelles sulfonamide modifié

Réalisé par : -Ben Maarouf Rana Rahifa

-**Khirani** Aicha

Dirigé par Dr. **Boughoual** Amina

Membres de jury

Dr : **ROGUAI** Sabrina

Présidente

Dr : **RADJHI** Lamia

Examinatrice

Présenté le : 27/06/2022

REMERCIEMENT

Avant tout, en remerciant Dieu, le tout puissant, pour nous avoir donnée la force et la patience

Nos remerciements les plus sincères à notre encadrement Dr. BOUGHOU GAL AMINA, pour avoir accepté de diriger notre mémoire de mastère. Lui en remercie vivement pour le temps qu'il a consacré pour notre mémoire. Merci pour vos explications, pour vos conseils et pour votre patience.

Merci aux membres de jury M^{me} ROGUAI SBRINA, M^{me} RADJHI LAMIA d'avoir accepté d'examiner et de juger ce travail En souhaite particulièrement un grand remerciement.

En adressant un très grand et sincère remerciement à tous les enseignants du département science de la matière.

Nos remerciements s'adressent également à tous les collègues

A la fin En remerciant toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin.

Dédicaces

Je dédie ce mémoire de fin d'étude

A mes très chers parents

Grace à leurs tendres encouragements et leurs sacrifices, ils ont pu créer le climat affectueux et propice à la poursuite de mes études.

Aucune dédicace ne pourrait expliquer mon respect, ma considération et profonds sentiments envers eux

A mon unique frère LOUAI pour sa patience, soutien et ses sentiments d'amours aux moments les plus difficiles, Je te souhaite plein de succès, de joie et de bonheur. Que dieu te garde et illumine ton chemins.

A mes chers sœurs AMANI et LOUDJAINE, qui font de mon univers une merveille, je leurs souhaite beaucoup de bonheur et de réussite.

A mes oncles et mes tantes pour leur soutien et leur tendresse.

A toutes mes cousins et cousines surtout MINA pour leur gentillesse.

A ma grand-mère et l'âme de mes grands-parents.

A mes meilleurs amis SAFA, WALA, vous avez partagé avec moi les meilleurs moments de ma vie, aux moments les plus difficiles de ma vie, vous étiez toujours à mes côtés, Je vous remercie de ne m'avoir jamais déçu.

A ma chère sœur binôme AICHA merci de donner naissances à ce projet.

Enfin je dédie ce travaille à mon oncle FATEH et sa femme Tata HANANE pour son courage, son sagesse, et son force et son amour sincère pour moi.

Dédicace

Je dédie ce mémoire de fin d'étude

A mes très chers parents

Grace à leurs tendres encouragements et leurs sacrifices, ils ont pu créer le climat affectueux et propice à la poursuite de mes études.

Aucune dédicace ne pourrait expliquer mon respect, ma considération et profonds sentiments envers eux

A mes frère ABD ERAHMANE, YOUNES, IDRIS, IBRAHIM pour leurs patiences, soutien et ses leurs sentiments d'amours aux moments les plus difficiles, Je te souhaite plein de succès, de joie et de bonheur. Que dieu vous garde et illumine vos chemins.

A mes oncle MOHAMED, OMAR, SAMIR mes tantes GHANIYA, FATIHA, FATIMA, YAMINA, KALTHOUM, NAIMA, pour leur soutien et leur tendresse.

A ma grand-mère HADA.

A l'âme de mes grands-parents SELIMANE, BACHIR, MEBARKA, que dieu les accueille dans son vaste paradis

A ma cousine HADJER.

A mes meilleurs amis AMINA, KHAOULA

A ma chère sœur binôme RANA merci de donner naissances à ce projet.

Liste des abréviations

Liste des abréviations

PABA : Para-amino-benzoïque.

ATB : Antibiotique.

ADN : Acide Désoxyribo Nucléique.

UDP: User Datagram Protocol.

ARN: Acideribonucléique.

VIH: Le virus de l'immunitaire humaine.

JNJ: Jonhson and Jonhson.

USA: United States of America.

CCM : La chromatographie sur couche mince.

Rf : Le facteur de rétention.

UV : Ultraviolet.

IR : Infrarouge.

IRM : L'imagerie par résonance magnétique.

DMSO : Diméthylsulfoxyde.

DMF : Drug Master File.

AVS : Auxiliaire de vie scolaire.

ECS : Electrode au calomel saturé.

°C : Le degré Celsius.

PH : Potentiel hydrogène.

Mg : milligramme.

ml : millilitre.

PKa : Constante d'acidité.

cm : centimètre.

min : minute.

nm : nanomètre.

µnm : micro nanomètre.

Liste des abréviations

μ : micro.

TMS : Triméthylsilyle.

ppm : Parti par million.

δ : Liaison chimique covalente.

MHz : mégahertz.

V/s : Volt sur seconde.

Hz : Hertz.

h : heure.

g : gramme.

M : Molaire.

V : volt.

mV/s : millivolt sur seconde.

Liste des figures

Figures I.1 : structure générale des sulfonamides	(10)
Figures I.2 : quelques structures de sulfonamides et leurs applications	(11)
Figures I.3 : Formule développée de la PABA	(12)
Figures II.4 : appareillage servant à la CCM	(22)
Figures II.5 : Méthodes fondamentales de revêtement	(22)
Figures II.6 : mauvais chromatogrammes	(24)
Figures II.7 : Application de l'échantillon	(26)
Figures II.8 : visualisation des taches	(27)
Figures III.9 : formule développée du ligand utilisé	(36)
Figures III.10 : réaction de condensation d'un sulfonamides.....	(39)
Figures III.11 : spectre RMN ^1H dans DMSO d_6 de l'éther trifluorométhylé synthétisé.....	(41)
Figures III.12 : spectre ^{19}F de l'éther trifluorométhylé réalisé dans DMSO.....	(42)
Figures III.13 : spectre RMN ^1H de la sulfadiazine modifiée réalisée dans DMSO.....	(43)
Figures III.14 : structure de la sulfadiazine modifiée	(43)
Figures III.15 : spectre ^{19}F de la sulfadiazine modifiée réalisée dans le DMSO	(44)
Figures III.16 : spectre RMN ^1H de la sulfadiazine	(45)
Figures III.17 : structures de la sulfadiazine non modifiée	(45)
Figures III.18 : voltamètre cyclique de la sulfadiazine et sulfadiazine modifiée à 50 ms/s dans le DMF (en bleu la sulfadiazine et en rouge la sulfadiazine modifiée)	(46)
Figures III.19 : blanc da carbone vitreux réalisé dans le DMF à 100 mv/s	(47)

Liste des schémas

Schémas I.1 : caractère acide de la sulfonamides..... (15)

Schémas I.2: formation d'un sel d'amine en milieu acide (16)

Schémas I.3: stratégie classique de synthèse du motif énaminone (17)

Schémas I.4: synthèse d'énaminone dans les liquides ioniques (17)

Schémas I.5: stratégie de synthèse d'énaminonestrifluorométhylées (17)

Schémas I.6: réactivité du motif énaminones vis-à-vis de centre électrophile(en haut)
et de centres nucléophiles (en bas)..... (18)

Schémas I.7: synthèse d'hétérocycles à partir du motif énaminone (18)

Schémas I.8: synthèse de cerpégine et ces analogues passant par l'énaminone –y-
lacétone (19)

Schémas I.9: Préparation de di-énaminolacton..... (19)

Schémas II.10: Une expérience de voltamétrie cyclique (33)

Schémas III.11: réaction générale de la condensation de l'antibiotique..... (37)

Schémas III.12: mécanisme de synthèse de l'éther trifluorométhylée..... (38)

Schémas III.13: mécanisme de condensation de la sulfonamide.....(40)

Schémas III.14: réaction de condensation de la sulfadiazine modifiée.....(40)

Liste des tableaux

Liste des tableaux

Tableau I.1 : quelque structure de sulfonamides et leur application.....	(11)
Tableau I.2 : caractère organoleptiques des principaux sulfonamides.....	(13)
Tableau I.3 : Point de fusion des principaux sulfonamides.....	(13)
Tableau I.4 : Solubilité des principaux sulfonamides.....	(14)
Tableau I.5 : Pka des principaux sulfonamides.....	(15)
Tableau III.6 : Attribution du spectre RMN ¹ H de l'éther trifluorométhylé.....	(42)

Sommaire

Remerciement

Dédicace I

Dédicace II

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des schémas

Liste des tableaux

Introduction générale 2

Partie théorique

Chapitre I : généralités sur les antibiotiques, les sulfonamides, les énaminones

I.1 Les antibiotiques 6

I.1.1 Définition..... 6

I.1.2 Les types des antibiotiques 6

I.1.3 la classification des antibiotiques et leur mode d'action 6

I.2 Généralités sur les sulfonamides..... 10

I.2.1 Définition..... 10

I.2.2 Mode d'action..... 12

I.2.3 Propriétés physico-chimiques des sulfonamides 12

I.3 Généralités sur les énaminones 16

I.3.1 Méthode de synthèse 16

I.3.2 Réactivité des énaminones 18

Chapitre II : les méthodes d'analyses utilisées de ce travail

II.1 La chromatographie sur couche mince 21

II.1. Introduction 21

II.1.2 Technique de travail 21

II.1.3 Application de la CCM 27

II.2 Spectrométrie RMN du proton ^1H 29

Table de matière

II.2.1 Introduction	29
II.2.2 Principe.....	29
II.2.3 Blindage et dé blindage	29
II.2.4 Facteurs influençant	30
II.2.5 Hydrogènes équivalents	30
II.2.6 Intégrations.....	30
II.2.7 Couplage spin-spin.....	31
II.2.8 Appareillage	31
II.3 Le voltamètre cyclique	32
II.3.1 Généralités	32
II.3.1.1 Définition	32
II.3.1.2 Principe	32
II.3.2 Technique expérimental.....	33
II.3.2.1 Appareillage	33

Partie pratique

Chapitre III :Synthèse et caractérisations des nouveaux ligands à base des sulfonamides

III.1. Voie générale.....	37
III.2. les étapes de synthèse	38
III.2.1. Préparation de l'éther trifluorométhylée.....	38
III.2.1.1 Protocole.....	38
III.2.1.2. Mécanisme de réaction.....	39
III.2.2. La condensation de l'antibiotique.....	40
III.2.2.1 Protocole.....	40
III.2.2.2 Mécanisme de réaction.....	41
III.3. La caractérisation RMN ¹H.....	42
III.3.1. Caractérisation RMN 1H (300 MHz, DMSO d6) de la de L'éther trifluorométhylé.....	42
III.3.2. Caractérisation RMN 1H (300 MHz, DMSO d6) de la sulfadiazine modifiée. .	43
III.4. La caractérisation électrochimique (voltamètre cyclique) de la sulfadiazine modifiée.....	47
III.4.1 Protocole :.....	47

Table de matière

Conclusion.....	50
Référence bibliographique.....	51

Introduction générale

Introduction générale

L'homme évolue en même temps que son environnement. Ceci engendre l'apparition de nouvelles espèces et formes de bactéries qui cherchent à s'adapter au milieu actuel, amenant ainsi une résistance contre les traitements curatifs. Un exemple récent est le cas des bactéries capables de faire disparaître temporairement leur membrane dans l'organisme humain pour éviter d'être détruites par les médicaments [1]. Le problème de résistance est causé par le manque de solutions innovantes car la thérapie actuelle est obsolète. Cette alerte a poussé les chercheurs et chimistes à s'intéresser à de nouvelles sources de composés bioactifs.

Une étude tournée vers les sulfonamides s'est montrée satisfaisante. Ces composés, découverts au cours du dernier siècle, sont des dérivés du PABA qui empêchent la synthèse de l'acide folique, un intermédiaire nécessaire à la synthèse des bases foliques et donc à la vie de certaines bactéries. Leur groupement fonctionnel est largement utilisé en chimie médicinale pour la conception de produits et est présent dans un grand nombre de médicaments récemment commercialisés. Ils ont depuis été reconnus pour leur intérêt potentiel en médecine principalement à cause de leur composition chimique unique et leurs caractéristiques structurales [1]. Bon marché et faciles à synthétiser, ces anti-inflammatoires, anti-infectieux et anti-cancéreux ont alors constitué une alternative à de nombreux problèmes de santé. Plus loin, parmi plusieurs molécules d'intérêt pharmaceutique, de nature synthétique.

Les recherches pour l'amélioration des propriétés des sulfonamides a conduit les chercheurs à la complexation. L'objectif de ce travail est de modifier le sulfonamide par une réaction de condensation on ajoute un groupement énamino-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 la molécule synthétisée 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.

Introduction générale

Notre travail est subdivisé en deux parties :

- ✓ **Une Partie théorique** : présentant une étude bibliographique sur les antibiotiques, les énaminones 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
sulfonamides, les énaminones.**

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. [2]. [3]

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

Les antibiotiques ont été classés en différentes familles, 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 nous sommes intéressés à deux familles : les Sulfamides ou sulfonamides et les quinolones. La première famille interfère sur l'enzyme dihydroptéroate-synthétase tandis que la deuxième sur les enzymes réglant la duplication de l'ADN. [4]

- 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.

- **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 Sulfonamides 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 sulfonamides 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-isomérase II ou ADN gyrase). 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.

- **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 β -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

Chapitre I

ribosome provoquant des erreurs de lecture du message porté par L'ARN messenger. Ils sont puissants bactéricides.

Dans ce travail on s'intéresse plus particulièrement aux sulfonamides qui forment la première classe d'antibiotiques synthétiques.

Nous citons brièvement ci-après quelques généralités que les sulfonamides.

I.2 Généralités sur les sulfonamides

I.2.1 Définition

Le sulfonamide, ou amine sulfurique, correspond à un élément chimique obtenu par réaction de l'ammoniac avec du chlorure de sulfuryle. En médecine, ce composé soufre de formule $\text{SO}_2(\text{NH}_2)_2$ possède trois indications différentes. Ainsi, les sulfonamides antidiabétiques agissent sur la sécrétion d'insuline par le pancréas. De leur côté, les sulfonamides diurétiques augmentent l'élimination des urines par le rein. Enfin, les sulfonamides antibactériens, eux, ont une action antibiotique, néanmoins amoindrie par l'apparition de résistances bactériennes importantes.

Le groupement fonctionnel sulfonamide ($-\text{SO}_2\text{NH}_2$) (**Figure I.1**) est un motif largement utilisé en chimie médicinale pour la conception de produits d'activités biologiques spécifiques avec des applications pharmacologiques diverses.

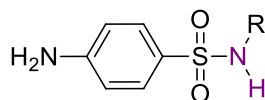


Figure I.1: Structure générale des sulfonamides.

Ce groupement est présent dans un grand nombre de médicaments récemment commercialisés dont des exemples sont présentés dans la **figure I.2 [5]**. Par ailleurs, ces dernières années, les molécules qui contiennent le groupement sulfonamide ont été également étudiées comme inhibiteurs de l'anhydrase carbonique[6], carboxypeptidase (A) [7], glycosidase[8], VIH-1 protéase [9], protéines de la membrane plasmique des cellules-1 [10], et autres.

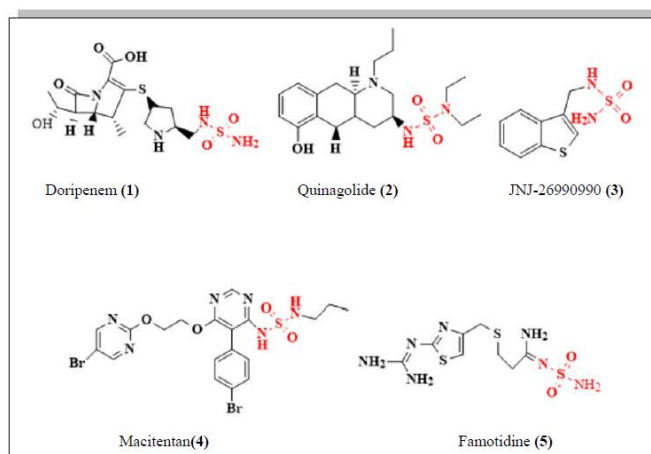


Figure I.2 : Quelques structures de sulfonamides et leurs applications. [1]

Composé	Indication	Stade de développement	Campanie
Doripenem (1)	Antibiotique à large spectre	Sur le marché	Shinogi/Jonhson&Jonhson
Quinagolide (2)	Hyperprolactinémie	Commercialisé en dehors USA/Japon	Feming Pharmaceuticals
JNJ-26990990 (3)	Anti convulsant à large spectre	Phase I	Jonhson&Jonhson
Macitentan (4)	Hypertension artérielle pulmonaire	PhaseII	Actelion
Famotidine (5)	Reflux gastro-osophagien	Sur le marché	Jonhson&Jonhson/Merck

Tableau I.1 : Quelques structures de sulfonamides et leurs applications [1].

Cette large utilité pharmaceutique des sulfonamides peut être attribuée à leur composition chimique unique et leurs caractéristiques structurales, ainsi que leur capacité à conférer des propriétés physiques souhaitables. La géométrie tétraédrique de l'atome de soufre et les multiples vecteurs de substitutions sur les atomes d'azote mènent à une diversité de conformation et de structure. Selon le degré de substitution, le nombre des sites donneurs et /ou accepteurs d'hydrogène peuvent être modifiés, par conséquent la lipophile de la molécule change aussi.

En outre, les sulfonamides peuvent être utilisés comme un bioisostère des amides, des urées, des carbamates, des céto-amides, des esters. Par rapport aux sulfonamides couramment utilisés de structure générale ($R_1SO_2NR_2R_3$) dont l'azote supplémentaire du sulfonamide offre davantage de possibilités de liaisons hydrogènes, ainsi que d'autres propriétés physiques telles que log P et la solubilité.

I.1.2 Mode d'action

Ces antibiotiques présentent une structure proche de l'acide para amino benzoïque PABA « **Figure I.3** ». 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. [11]

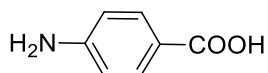


Figure I.3 : Formule développée de la PABA

I.2.3 Propriétés physico-chimiques des sulfonamides

a. Les propriétés physiques des sulfonamides

❖ Caractères organoleptiques

Les sulfonamides se présentent sous forme de poudres cristallines blanchâtres ou Jaunâtres, à l'exception des dérivés azoïques colorés, inodores et de saveur amère [12]. Le **Tableau I.2** résume les caractères organoleptiques des principaux sulfonamides.

Chapitre I

Sulfonamide	Caractère organoleptique
Sulfadiazine	Poudre cristalline blanche ou blanc Jaunâtre, et insipide.
Sulfadiméthoxine	Poudre cristalline blanche, quasiment inodore.
Sulfamidine	Poudre cristalline blanche ou blanc Jaunâtre, inodore et de saveur légèrement amère.
Sulfadoxine	Poudre cristalline blanche ou blanc.

Tableau I.2: Caractères organoleptiques des principaux sulfonamides [13, 14].

❖ Point de fusion

Le point de fusion de chaque dérivé est résumé dans le tableau suivant [13] (**Tableau I. 3**).

Sulfonamide	Point de fusion
Sulfadiazine	253 à 256°C
Sulfadimidine	197 à 200°C
Sulfadoxine	197 à 200°C
Sulfaméthoxazole	168 à 172°C

Tableau I.3: Point de fusion des principaux sulfonamides [13].

❖ Solubilité

A l'état de base, les sulfonamides sont pratiquement insolubles dans l'eau (quelques milligrammes par litre). Ils sont assez solubles dans l'alcool, l'acétone, mais non dans le chloroforme, le benzène et l'éther. Cependant les dérivés porteurs de fonctions méthoxy beaucoup plus lipophiles et se solubilisent dans ces solvants [13, 14].

Le **Tableau I.4** nous donne la solubilité des principaux sulfonamides :

Chapitre I

Sulfonamide	Solubilité
Sulfadiazine	Peu soluble dans l'acétone, très peu soluble dans l'alcool à 90°C et dans l'eau à 20°C. Pratiquement insoluble dans l'éther et le chloroforme.
Sulfadiméthoxine	Soluble dans HCl dilué et dans les solutions aqueuses de carbonates alcalins. La solubilité dans l'eau varie avec le ph : à ph 4.1 = 4.6 mg/100 ml, à ph 8.7 = 5170 mg/100 ml.
Sulfadoxine	Très légèrement soluble dans l'eau, légèrement soluble dans l'alcool, pratiquement insoluble dans l'éther.
Sulfadimidine	Soluble dans l'acétone, légèrement soluble dans l'alcool à 90°C, très légèrement soluble dans l'eau à 15°C.
Sulfaméthoxazole	Pratiquement insoluble dans l'eau, dans l'éther et le chloroforme, soluble dans l'acétone.

Tableau I.4: Solubilité des principaux sulfonamides [13, 14].

b. Propriétés chimiques des sulfonamides

Les sulfonamides sont caractérisés par la présence de deux groupements fonctionnels leur conférant un caractère amphotère. Le caractère basique est lié à la fonction amine primaire, le caractère acide à la fonction sulfonamide. Au pH biologique, le caractère acide domine, la fonction amine n'étant jamais sous forme ionisée [9].

c. Propriétés chimiques liées à la fonction sulfonamide

❖ Caractère acide des sulfonamides

La fonction sulfonamide est responsable du caractère acide des sulfonamides. La dissociation acide présentée sur le **schéma I.1**. Dépend de la nature de R₁. Cette dissociation est facilitée par un groupement R1 électroattracteur [13].

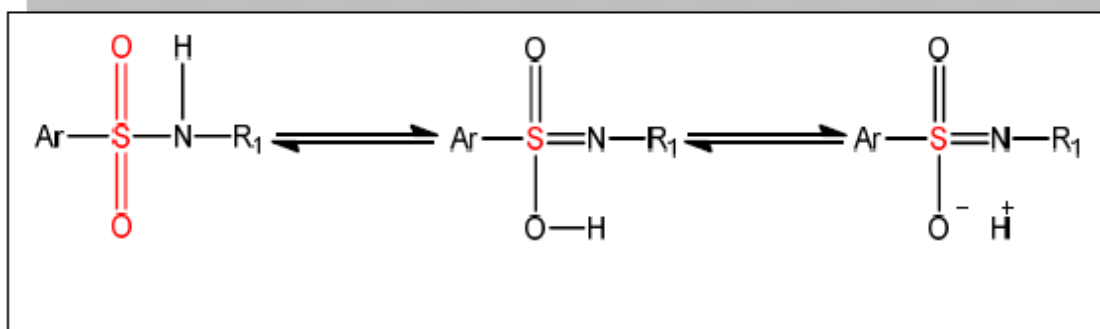


Schéma I.1: Caractère acide de la fonction sulfonamide [13].

Le caractère acide (PKa faible) est d'autant plus marqué que R₁ est riche en hétéroatomes et insaturé [13, 12]. Le **Tableau I.5** nous donne le PKa des principaux sulfonamides :

Sulfonamides	PKa
Sulfadiazine	6.4
Sulfadimérazine	7.4
Sulfadiméthoxine	6.2
Suladoxine	6.3

Tableau I.5: PKa des principaux sulfonamides [13,12].

d. Propriétés chimiques liées à la fonction amine

❖ Caractère basique des sulfonamides

La fonction amine permet la solubilisation des sulfonamides en milieu acide par formation d'un sel d'amine associé (**Schéma I.2**). Les sulfonamides ont cependant un

Chapitre I

caractère basique très faible qui n'intervient pas au pH sanguin, la fonction amine n'étant pas ionisée [15].

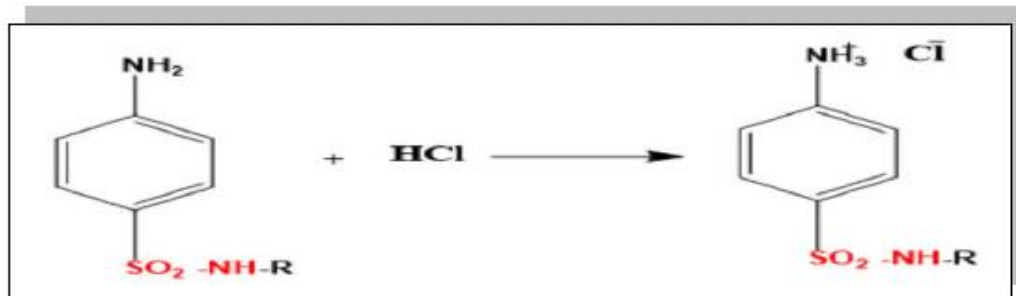


Schéma I.2 : Formation d'un sel d'amine en milieu acide [16].

❖ Différents modes d'accès aux sulfonamides

L'intérêt des sulfonamides en chimie thérapeutique a permis le développement de nouvelles méthodes pour accéder à ces composés. Nous citerons ici quelques méthodes les plus récentes qui ont été décrites dans la littérature.

- ✓ A partir des arylamines [15].
- ✓ A partir d'acide aminé [16].
- ✓ A partir de réaction d'hydroamination [17].
- ✓ A partir d'acide carboxylique [18].

I.3 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. [19,20,21]

I.3.1 Méthode de synthèse

L'une des premières méthodes de préparation des énaminones est la réaction des composés 1,3 dicarboxyle avec diverses amines. [22], ce genre de réaction est réalisé dans la plupart des cas en présence d'un catalyseur métallique de type acide de Lewis. J-X.Chen et coll [23] ont élaboré cette synthèse dans des conditions douces comme par

exemple l'addition d'une amine sur un dérivé activé du type éther d'énol ou d'halogénure vinylique. (**Schéma I.3**).

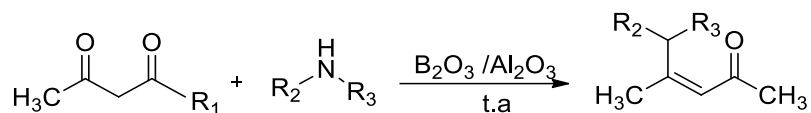


Schéma I.3: Stratégie classique de synthèse du motif énamine.

Ensuite en 2008, A.P Macros et Coll[24] ont proposé une synthèse d'énamine dans les liquides ioniques et utilisant l'acétal de DMF« **Schéma I.4**».

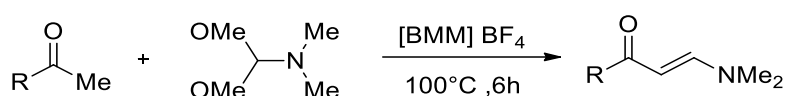


Schéma I.4 : Synthèse d'énamine dans les liquides ioniques.

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 acétylénique [25] ou l'acylation d'énamine ou encore par ouverture d'hétérocycle. [26,27]

Dans ce travail nous nous sommes concentrés sur la synthèse de l'éther trifluorométhylées qui représente le motif commun de base à notre ligand présenté ici. Ce dernier peut être synthétisé par différentes méthodes. Nous nous sommes intéressés tout particulièrement à l'échange amine-alcool sur un énonet trifluorométhylée, [28,29] Cette réaction nécessite l'utilisation d'un éthyld'énole ou d'acétal en présence d'anhydride trifluoroacétique, de pyridine en milieu anhydre. Le mécanisme de cette réaction d'acylation est présenté **Schéma I.5**.

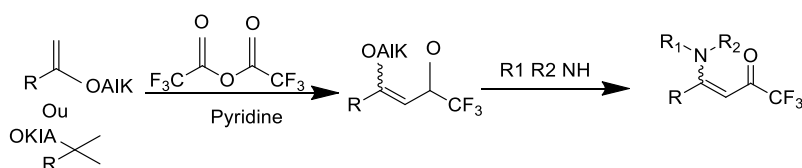


Schéma I.5 : Stratégie de synthèse d'énaminonetrifluorométhylées.

I.3.2 Réactivité des énaminones

Ces motifs sont de bons intermédiaires synthétiques ambidentes souples qui combinent la nucléophilie des énamines et l'électrophilie des énones. [30] Schéma I.6.

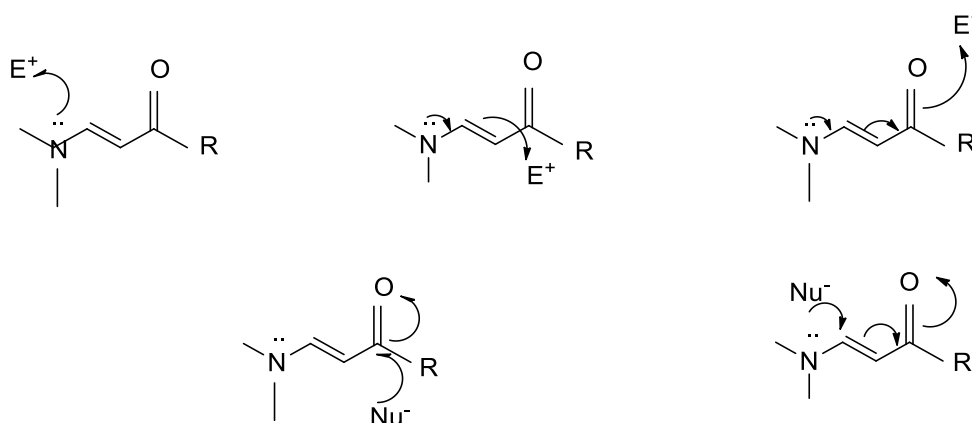


Schéma I.6 : Réactivité du motif énamine vis-à-vis de centre électrophile (en haut), et de centres nucléophiles (en bas).

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. Svete[31] en 2004 qui ont utilisés les énaminones comme précurseurs pour la synthèse de différents hétérocycles (Schéma I.7).

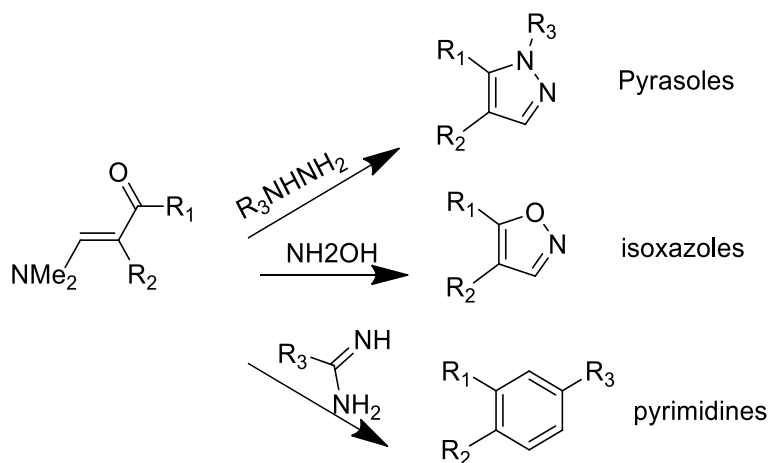


Schéma I.7 : Synthèse d'hétérocycles à partir du motif énamine.

Par ailleurs de nouvelles voies de synthèse comme par exemple les travaux de N. Draoui se sont centrés sur la synthèse de cerpépine et ces analogues passant par l'énaminone -γ-lacétone (Schéma I.8). [32] Les travaux de K. Sun et Coll ont

développé une nouvelle série de buténolides dont l'étape clé est la préparation de di-énaminolactone (**Schéma I.9**). [33]

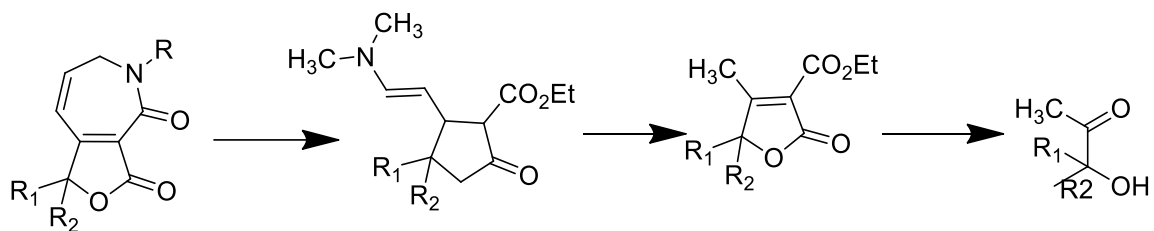


Schéma I.8 : Synthèse de cerpégine et ces analogues passant par l'énaminone -y – lacétone.

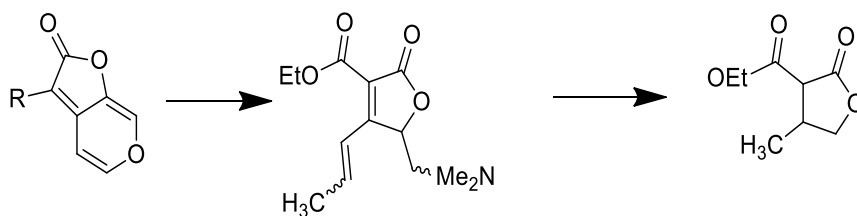


Schéma II.9 : Préparation de di-énaminolacton

**Chapitre II : les méthodes d'analyses utilisées de
ce travail**

II.1 La chromatographie sur couche mince

II.1.1 Introduction

La chromatographie sur couche mince, ou CCM, est une méthode physique de séparation qui repose sur la différence d'affinités des composés étudiés à l'aide de deux phases, l'une stationnaire, l'autre mobile. La chromatographie sur couche mince est la plus simple des techniques chromatographiques. Par utilisation de cette technique, on peut en quelques minutes s'éparer des substances aussi différentes que les ions minéraux, les complexes minéraux –organiques ou des composés organiques naturels ou synthétiques, avec un matériel peu coûteux

II.1.2 Technique de travail

A. appareillage :

La méthode suppose la réalisation d'une couche mince uniforme d'adsorbant sur plaque de verre ou tout autre support, l'équipement se compose donc d'un adsorbant, d'une plaque de verre et d'un dispositif permettant de les maintenir pendant le revêtement, d'un appareil pour appliquer la couche d'adsorbant et d'une cuivre pour le traitement des plaques, il faut encore pouvoir stocker les plaques préparées et disposer d'une étuve pour activation **Figure I.3**

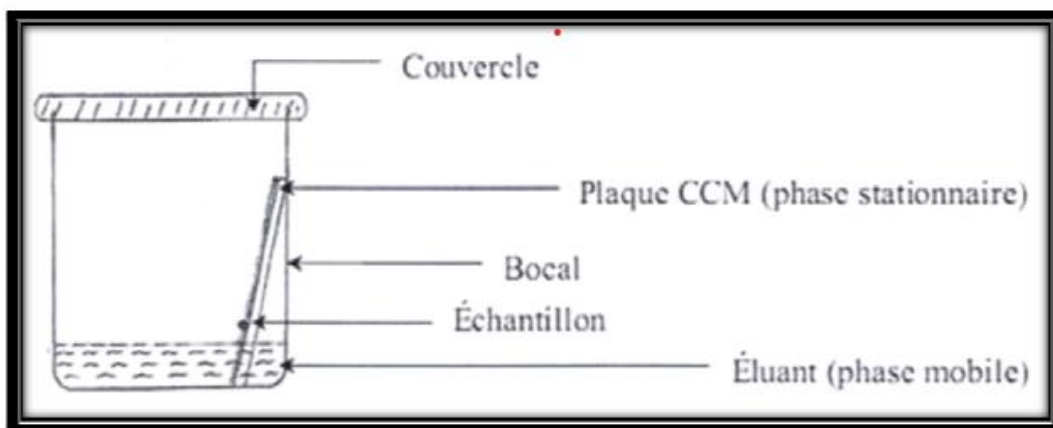


Figure II.4 : Appareillage servant à la CCM.

Chapitre II

A.1.Étalent :

La plus parts des appareils de revêtement comporte un étaler mobile et des plaques fixes.

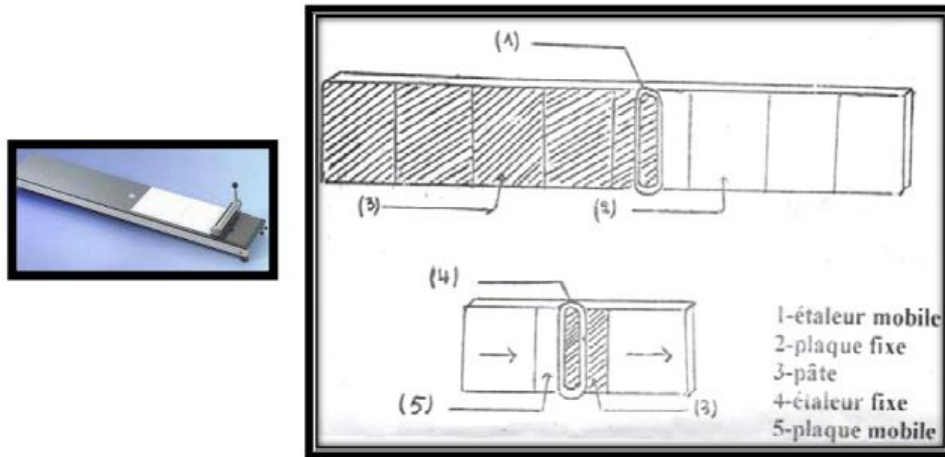


Figure II.5: Méthodes fondamentales de revêtement.

A.2.Adsorbant :

Il existe une grande variété d'adsorbants, on peut citer :

❖ le gel de silice :

Le gel de silice, légèrement acide est le plus courant, on l'utilise en principe additionné d'un liant pour améliorer l'adhésion de l'adsorbant sur la plaque, il s'agit habituellement du plâtre (sulfate de calcium hydraté) ajouté dans des proportions de 1 à 15. Le gel de silice est utilisé si les composés à séparer sont neutres et contiennent un ou deux groupements fonctionnels; le mélange peut être résolu sur couche de gel de silice activé, en développant normalement avec un solvant ou un mélange de solvants organiques, si les produits à séparer sont des bases organiques, le solvant de développement devra contenir une petite quantité d'hydroxyde d'ammonium ou de d'éthylamine inversement, une petite quantité d'acide acétique devra être ajoutée, au solvant utilisé dans la séparation d'acides.

❖ L'alumine Al_2O_3 :

Chapitre II

C'est un adsorbant légèrement basique qui présente un pouvoir de résolution inférieur à celui du gel de silice, il est aussi chimiquement plus réactif, ce qui provoque la dégradation de certains composés instables lors du dépôt sur la plaque.

❖ Le kieselguhr :

Il est utilisé pour la séparation de molécules très polaires telles que les aminoacides, les carbohydrates et d'autres composés naturels hydrophiles, et également dans le cas des séparations d'isomères très proches. [34]

A.3.La cuve :

La qualité de la cuve ne saurait être négligée car elle peut avoir une influence sur le degré de séparation. Une cuve standard doit permettre l'emploi de plaques de 20cm de côté, elle doit posséder un front plat à l'extérieur comme à l'intérieur de même qu'un couvercle et des bords rodés. [34]

B. Revêtement de la plaque :

L'adsorbant est délayé dans l'eau distillée, puis agité mécaniquement de préférence pour avoir l'homogénéité, la quantité d'eau nécessaire pour la fabrication de la pâte varie par couleurs selon la nature et la provenance de l'adsorbant, on peut se baser en gros sur une proportion de deux parts d'eau contre une d'adsorbant mais il vaut mieux consulter la notice de préparation. Les plaques doivent être nettoyées avec un détergent et rincées à l'eau chaude, avec d'être séchées par un linge afin d'éliminer la graisse qui pourrait modifier l'adhérence de la pâte aqueuse. [34,35]

En principe, on laisse reposer les plaques quelques instants après le revêtement avant de les placer sur un support métallique, on peut activer les couches de gel de silice ou de kieselguhr soit on les abonde au temps rature ambiante pendant une nuit, soit en les chauffant de 30à60 minute à 105-110 pour éliminer l'eau adsorbée. [36, 37].

C. Principe de la technique :

Lorsque la plaque sur laquelle on a déposé l'échantillon est placée verticalement dans la cuve, l'éluant monte à travers la phase stationnaire, essentiellement par

capillarité, en outre chaque composant de l'échantillon se déplace à sa propre vitesse derrière le front du solvant, cette dernière dépend d'une part des forces électrostatiques retenant le composant sur la phase stationnaire, et d'autre part de sa solubilité dans la phase mobile. Les composés se déplacent donc successivement de la phase stationnaire vers la phase mobile, l'action de rétention de la phase stationnaire étant principalement contrôlée par des phénomènes d'adsorption[35].

D. Recherche de l'éluant approprié :

Pour déterminer le solvant adéquat, on procède de la manière suivante : Sur une plaque couche mince (cm), et à quelques centimètres de l'extrémité inférieure de la plaque, on dépose des points de la solution du mélange à séparer; après séchage, on procède à l'élution par application au centre du point d'un tube capillaire rempli de solvant, il se forme une tache circulaire dans laquelle une séparation du mélange peut éventuellement être observée; cette opération est répétée avec différents solvants de polarités différentes jusqu'à l'obtention d'une bonne séparation. **Figure I.3 [36, 35]**

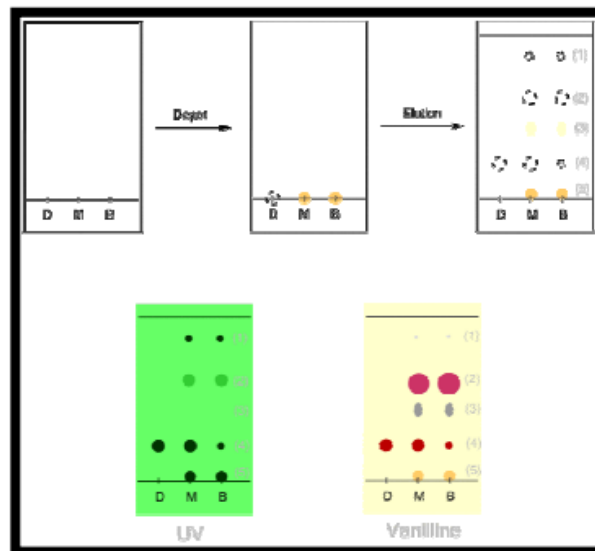


Figure II.6 : Mauvais chromatogrammes.

E. Préparation de la chambre de développement :

La chambre de développement, appelée plus communément cuve est en verre, son fond est généralement séparé en deux parties longitudinales, une partie est réservée à l'éluant alors que l'autre partie reste vide et sert au conditionnement de la plaque avant

Chapitre II

l'élution, après avoir versé l'éluant dans la partie qui lui est réservé, on place la plaque dans l'autre partie, on place le couvercle sur la cuve et on attend pendant 5 à 10 minutes que le système se sature de vapeurs, si la saturation est insuffisante, on observe une distorsion du front d'élution, en effet, l'éluant a tendance à migrer plus rapidement sur les bords que sur le milieu de la plaque, ce phénomène entraîne des différences dans la distance de migration des substances à séparer[34].

F. Préparation de la solution d'échantillon:

En couche mince, on travaille généralement avec des concentrations de solution voisines de 1‰; le solvant utilisé doit être inerte et, si possible facile à évaporer. Les solutions doivent être placées dans des tubes fermés, on n'utilise que des solutions fraîches [37].

G. Application des solutions :

Les solutions sont portées sur la plaque à l'aide d'un capillaire très fin, pour chaque solution on prend un tube propre et neuf, l'échantillon est appliqué à environ 8-10 min de l'extrémité de la plaque complètement couverte d'adsorbant, lors du dépôt de l'échantillon sur la plaque, il est important de n'appliquer que de petites quantités à la fois; accompagnées, si nécessaire d'un séchage intermédiaire afin de n'avoir que de petites taches. **Figure I.6.**

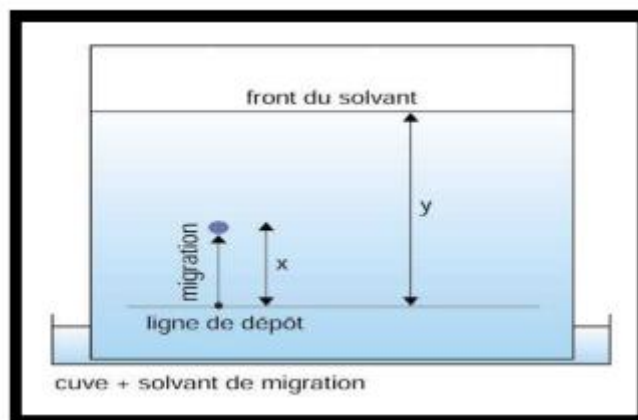


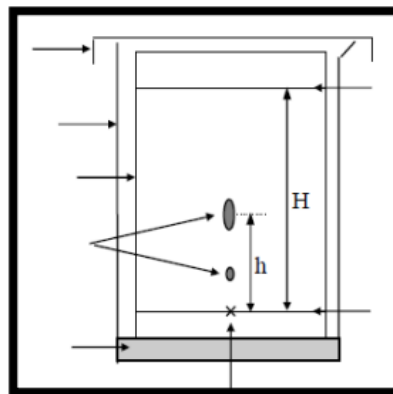
Figure II.7 : Application de l'échantillon.

H. Développement du chromatogramme :

Chapitre II

L'échantillon déposé est ensuite introduit dans la partie de la cuve qui ne contient pas d'éluant, le système reste fermé pour se saturer de vapeur pendant 5 à 10 minutes, Ensuite, il faut placer la plaque dans le compartiment d'éluant, il est important que cette opération soit réalisée rapidement afin de ne pas modifier l'atmosphère de la cuve. Le développement dépend de l'adsorbant et du solvant, on laisse éluer jusqu'au front, puis retire la plaque et marque immédiatement le front d'éluant avec un crayon. L'interprétation est effectuée par comparaison entre la distance de migration de l'échantillon et celle d'une substance de référence afin de définir cette distance de migration on utilise l'expression.

$$R_f = \frac{\text{Chemin parcouru par la substance depuis la ligne de dépôt}}{\text{Chemin parcouru par l'éluant depuis la ligne de dépôt}}$$



La valeur R_f est toujours inférieure à un (01), et on la calcule à deux chiffres après la virgule, la valeur R_f d'une substance est difficilement reproductible, car elle dépend de nombreuses conditions :

Type de phase stationnaire (fabricant, traitement préliminaire ...); granulométrie de la phase stationnaire ; saturation de la cuve, Technique de travail, Température, Quantité d'échantillon portée (capacité de la phase stationnaire) [36,35]

I. Visualisation des plaques ou révélation :

On utilise principalement trois méthodes de visualisation, ces méthodes sont simples et compatibles avec les caractéristiques de la CCM, ce sont l'exposition à la

Chapitre II

vapeur d'iode, l'irradiation par UV d'adsorbants contenant des dérivés phosphorescents, et l'utilisation d'acide sulfurique [36].

La visualisation par l'iode s'effectue en plaçant la plaque développée et séchée dans une cuve contenant de l'iode en paillettes.

Les vapeurs d'iodes sont adsorbées par les composés organiques se trouvant sur l'adsorbant et donnent ainsi des taches brunes sur fond blanc.

On peut également utiliser la lumière UV à des différentes longueurs d'ondes :

Lumière UV 366nm; pour les substances fluorescentes, les tâches de substances deviennent lumineuses sur le fond non de plaque ;

Lumière UV 254nm, pour les substances qui absorbent la lumière UV, les substances apparaissent sans forme de tâches foncées sur le fond fluorescent vert-clair de la plaque qui est imprégnée d'un produit luminescent[35].

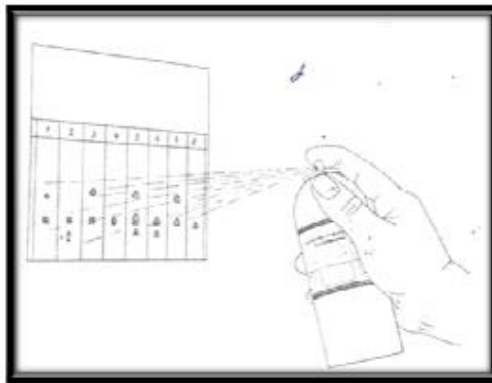


Figure II.8 : Visualisation des taches.

II.1.3 Application de la CCM

A. Analyse qualitative

L'identification d'une substance peut se faire par comparaison avec un témoin, en faisant migrer sur la même plaque le produit à identifier et le témoin pur, lorsque les deux tâches migrent identiquement, il y a présomption d'identité entre le témoin et la substance analysée, s'il en est de même lorsqu'on change de solvant, cette identité a de fortes chances d'être réelle[36,35].

La tâche correspondant au produit à identifier peut aussi être grattée de la plaque, le produit est ensuite désorbé par un solvant convenable; peut être utilisé immédiatement pour une analyse spectro-photométrique UV ou en IR sous forme de micro pastillage dans du bromure de potassium [38].

B. Analyse quantitative

B.1. Dimensions des tâches

La mesure de l'intensité de la tâche colorée constitue une méthode semi-quantitative simple; mais peu précise; on chromatographie sur la même plaque la substance à doser et des quantités comme de cette même substance. [37]

- **Méthode spectro-photométriques :**

- a. Méthodes directes :**

Elles présument que les substances possèdent des propriétés optiques ou qu'elles puissent être transformées par réaction quantitative sur la couche mince en dérivés ayant ces propriétés –Ainsi un produit incolore et n'absorbant pas en UV pourra être soumis à un réactif donnant un dérivé coloré ou un dérivé fluorescent. [37,36]

Les mesures optiques sont de trois types :

Adsorption, la quantité de substance est proportionnelle à la diminution d'intensité selon une fonction logarithmique, Fluorescence, la quantité de substance est proportionnelle à l'intensité mesure de l'émission extinction de fluorescence, la fonction de proportionnalité est la même qu'en adsorption, la couche contient un indicateur de fluorescence. [36]

- a. Méthode indirecte :**

On détache la couche d'adsorbant aux endroits des tâches ou élue les substances qui s'y trouvent pour les doser quantitativement par UV ou IR. On peut opérer avantageusement sur des plaques en plastique, ou en alumine avec un dépôt linéaire de 50-250 μ après la chromatographie, on découpe la zone utile avec des ciseaux.

L'adsorbant est lavé avec un solvant adéquat et on effectue la détermination spectrophotométrique, des standards peuvent être analysés dans les mêmes conditions pour calculer la précision de la mesure qui est en générale de 97-100%

II.2 Spectrométrie RMN du proton ^1H

II.2.1 Introduction

La RMN est parmi les techniques analytiques les plus utilisées dans la détermination structurale des composés aussi bien organiques que minéraux. Les applications de la RMN ne sont cependant pas limitées à la biologie, puisque cette technique est aussi bien appliquée à la chimie des matériaux (zéolites, polymères, cristaux liquides) qu'à la recherche en cosmétique. Elle est aussi utilisée de manière standard comme outil de diagnostic médical (IRM: Imagerie par Résonance Magnétique) et trouve même des applications dans la recherche de nouvelles sources de pétrole.

II.2.2 Principe

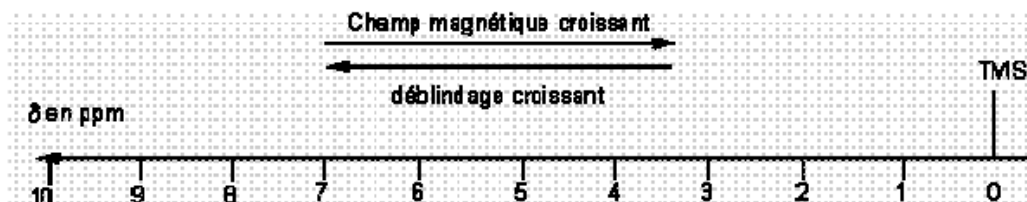
La RMN permet de sonder la structure moléculaire en faisant interagir l'aimantation naturelle des noyaux avec un champ magnétique. En RMN, l'interaction entre le noyau atomique et le champ magnétique est quantifiée et seule une fréquence particulière (appelée fréquence de Larmor) permet cette interaction. Cette fréquence dépend du type de noyau observé (proton, carbone, azote, etc.), mais aussi de l'environnement chimique de ce noyau, c'est-à-dire des autres noyaux présents autour, et des électrons impliqués dans la liaison chimique, ce qui signifie par exemple qu'un proton porté par un groupement méthyle ne résonnera pas à la même fréquence qu'un proton d'aldéhyde. La fréquence de résonance permet donc de remonter à la structure de la molécule.

II.2.3 Blindage et dé blindage

Lorsqu'un noyau est soumis à un champ magnétique externe, les électrons tournent autour du noyau en créant un champ magnétique local qui peut :

Chapitre II

- S'opposer au champ extérieur : le noyau est blindé, le champ extérieur doit être plus fort pour que se produise la résonance, déplacement des pics vers la droite du spectre
- S'ajouter au champ extérieur : le noyau est déblindé, il résonne vers les champs faibles (gauche du spectre).



II.2.4 Facteurs influençant

Effets électroniques : Un effet électronique attracteur dé blindé les protons, le signal se déplace vers les grands δ . Un effet électronique donneur blinde les protons, le signal se déplace vers les faibles δ .

II.2.5 Hydrogènes équivalents

Les protons chimiquement équivalents présentent le même signal au même déplacement chimique

II.5.6 Intégrations

L'intensité relative d'un signal correspond à l'abondance relative du noyau qui en est la cause. En mesurant la surface sous un pic et en le comparant aux autres pics, il est possible d'estimer le nombre de protons correspondant à chaque pic. Les spectromètres RMN sont équipés d'un intégrateur électronique qui trace une courbe d'intégration au-dessus de chaque pic. Les hauteurs de ces courbes d'intégration sont proportionnelles aux surfaces sous les pics.

II.2.7 Couplage spin-spin

Lorsqu'un noyau de ^1H possède des noyaux ^1H dans son voisinage, il subit non seulement le champ magnétique de l'appareil, mais également ceux de petits champs induits par les ^1H voisins

II.2.8 Appareillage

Un spectromètre de R.M.N. est constitué d'un électro-aimant à l'origine de B_0 . L'élévation de température nécessite la mise en place d'un circuit de refroidissement de l'aimant. Pour des champs importants (2 tesla et plus), on a recours à des cryoaimants utilisant des bobines supraconductrices refroidies à l'hélium liquide.

Les appareils de routine actuels utilisent des électro-aimants dont les champs magnétiques valent 1,409 ; 2,115 ; 5,872 et 11,743 correspondant respectivement à 60, 90, 250 et 500MHz, pour la résonance du proton. On utilise d'ailleurs très souvent cette grandeur, la fréquence, pour caractériser l'appareil. Dans ces appareils à onde continue, la fréquence est fixée par l'émetteur et on fait un balayage en faisant varier très légèrement le champ B_0 à l'aide d'un variateur de champ pour obtenir la résonance. Mais un besoin de sensibilité et de résolution plus élevées ont conduit à la production d'appareils de fréquence allant de 200 à 500 et même 600 MHz. Pour tous les appareils de fréquence supérieure à 100 MHz, on utilise des cryoaimants.

Le spectromètre est aussi équipé d'un émetteur-récepteur de radiofréquence : il s'agit d'une bobine alimentée par un courant alternatif. Le tube contenant l'échantillon est placé dans une sonde, qui contient les bobines d'émission et de réception, et sur un support spécial « spinner » qui permet de faire tourner l'échantillon autour de son axe vertical dans le but d'améliorer l'homogénéité du champ.

II.3 Le voltamètre cyclique

II.3.1 Généralités

II.3.1.1 Définition

La voltampérométrie cyclique est une technique d'électroanalyse basée sur la mesure de flux du courant résultant de la réduction ou de l'oxydation des composés tests présents en solution sous l'effet d'un balayage cyclique de la différence de potentiel entre deux électrodes spécifiques. Elle permet d'identifier et de mesurer quantitativement un grand nombre de composés et également d'étudier les réactions chimiques incluant ces composés.

La voltampérométrie cyclique est une méthode de choix pour l'étude de la réversibilité d'un transfert électronique puisque l'on trace sur la même courbe voltampérométrique (voltampérogramme) les courbes d'oxydation et de réduction. [38]

II.3.1.2 Principe

La voltampérométrie cyclique est utilisée pour caractériser les réactions électrochimiques, elle trouve également beaucoup d'applications analytiques, et elle sert aussi pour l'étude des phénomènes d'adsorption. [39]

Le principe fondamental de cette technique basé sur l'étude de la relation qui s'établit entre le potentiel d'électrode E et le courant i qui parcourt une cellule électrochimique lorsque ce potentiel est imposé. Le courant mesuré reflète le mécanisme et le taux des différentes réactions associé à un processus d'électrode, et permet une détermination qualitative ou quantitative des paramètres caractéristiques (thermodynamiques et cinétiques) associés lorsqu'un modèle théorique du processus est disponible. La technique de voltammétrie cyclique est généralement applicable à tous types d'électrodes et électrolytes. [40]

II.3.2 Technique expérimental

II.3.2.1 Appareillage

En voltamètre cyclique, le potentiel varie linéairement avec une vitesse de balayage de ladite vitesse mesurée généralement en volts par seconde (V / s). Le potentiel Elle est mesurée entre la 'électrode de référence, à un potentiel constant, et l'électrode de travail, tandis que le courant est mesuré entre l'électrode de travail et la compteur; du courant ici (la) Il est montré contre le potentiel appliqué (et) Pour donner le ciclovoltammogramma soi-disant. En faisant varier le potentiel de chaque analytique peut être réduit (ou oxydée) il y a un échange d'électrons avec l'électrode de travail, de manière à obtenir une variation du courant qui produit un pic dans le voltammogramme mesuré. Si le processus est réversible lorsque la tension atteint la valeur qui sera inversée riossider à (ou réduire) le produit formé dans la première partie du balayage produisant un courant de polarité opposée. Un nouveau sommet apparaît dans la voltammogramme avec une forme similaire à la précédente, mais avec inversion de polarité. De celui-ci obtient le potentiel d'oxydo-réduction et la vitesse de la réaction électrochimique se sont produites. Dans le cas d'un analyte en solution, si le transfert d'électrons électrode est rapide et le processus est limité par la propagation des espèces vers la surface dell 'électrode, l'intensité de courant de crête est proportionnelle à la racine carrée de la vitesse de balayage, comme décrit dans l'équation Cottrell. L'intensité de courant de crête est proportionnelle à la vitesse de balayage lors de la diffusion ne limite pas le transfert d'électrons, comme dans le cas des substances électro actives adsorbés sur la surface l'électrode.[41]

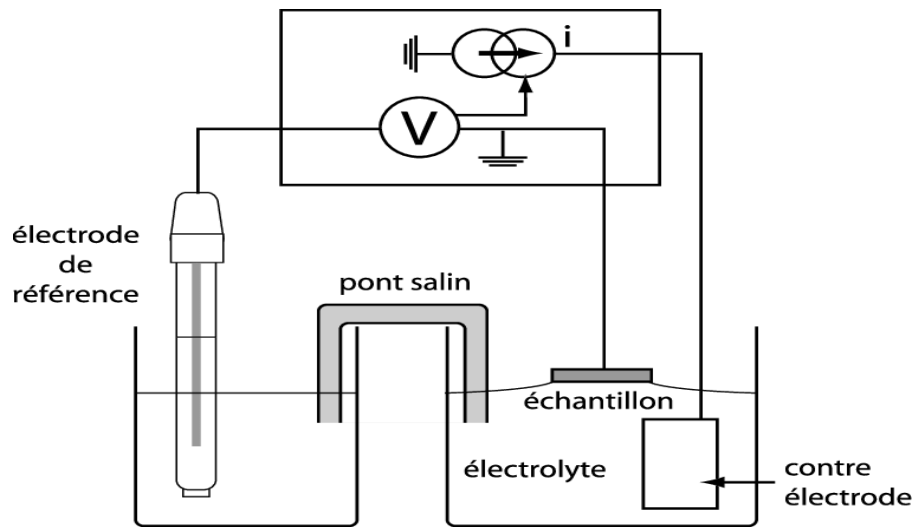


Schéma II.10 : Une expérience de voltamétrie cyclique.

Partie pratique

Chapitre III :

**Synthèse et caractérisations des nouveaux ligands
à base des sulfonamides**

III.1. Voie générale

Au sein de cette étude, nous avons réussi à synthétiser un nouveau ligand bioactifs en utilisant le sulfonamide représenté dans « **la figure III.9** ».

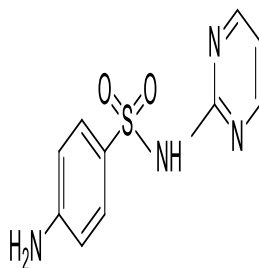
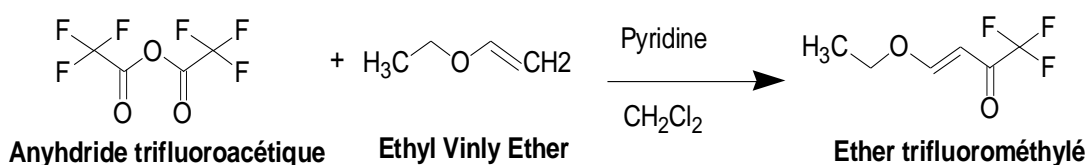


Figure III.9 : Formule développée du ligand utilisé.

Une des voies les plus simples pour accéder aux ligands bioactifs coordonné sur l'atome d'oxygène du groupement énaminonetrifluorométhylé et l'atome d'azote de la sulfonamide consiste à ajouter le motif chélatant aux niveaux de la fonction amine des sulfonamides. Cette réaction est basée sur deux étapes. La première consiste à synthétiser le précurseur possédant le motif énaminone en s'inspirant de la littérature [28]. On fait réagir ce réactif avec la sulfonamide par une réaction de condensation dans laquelle le groupement énaminonetrifluorométhylé 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 III .11** » présente le principe général de la réaction.

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



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

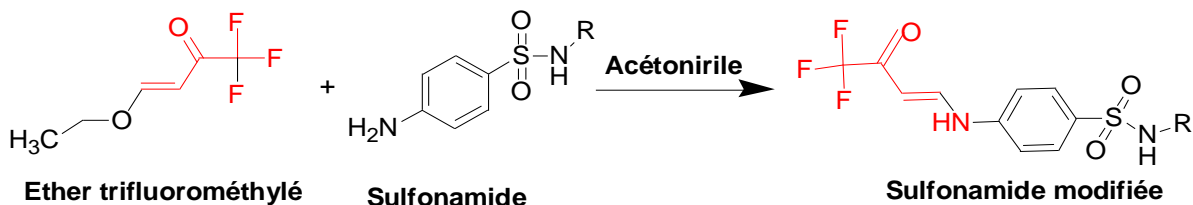


Schéma III.11 : Réaction générale de la condensation de l'antibiotique.

III.2. Les étapes de synthèse

III.2.1. 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. Le mécanisme détaillé de cette réaction est présenté sur le « **Schéma III. 12** ». 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 .

III.2.1.1 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'éthylvinly éther ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OCH}=\text{CH}_2$). 3ml d'anhydride

Chapitre III

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 foncée. 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%.

III.2.1.2. Mécanisme de réaction

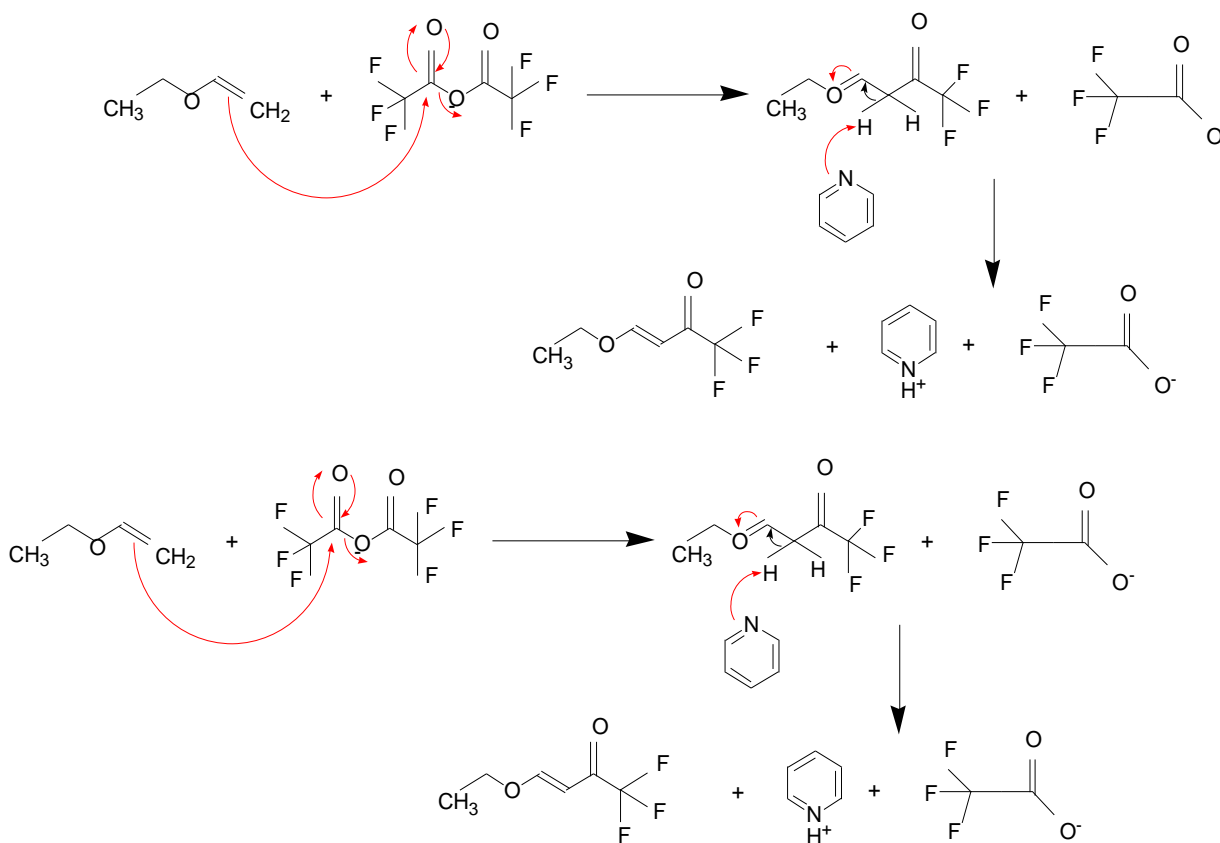


Schéma III.12- Mécanisme de synthèse de l'éther trifluorométhylé.

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 « énamine ». 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 III .9**».

III.2.2. 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 un antibiotique apparent à la famille des sulfamides. Nous présenterons de façon détaillée les trois sulfonamides.

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 tache unique.

III.2.2.1 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 sulfamide (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.

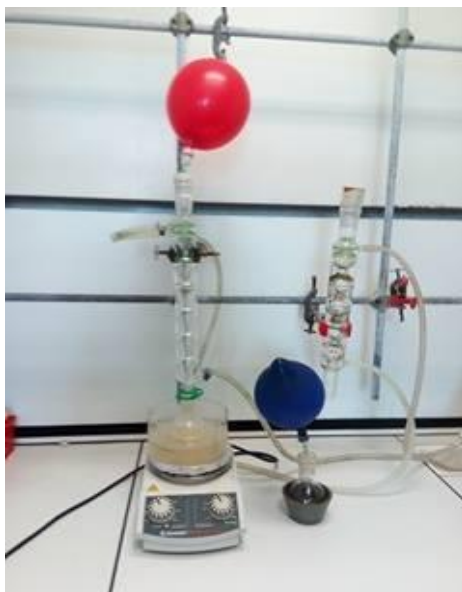


Figure III.10 : Réaction de condensation d'un sulfamide.

III.2.2.2 Mécanisme de réaction

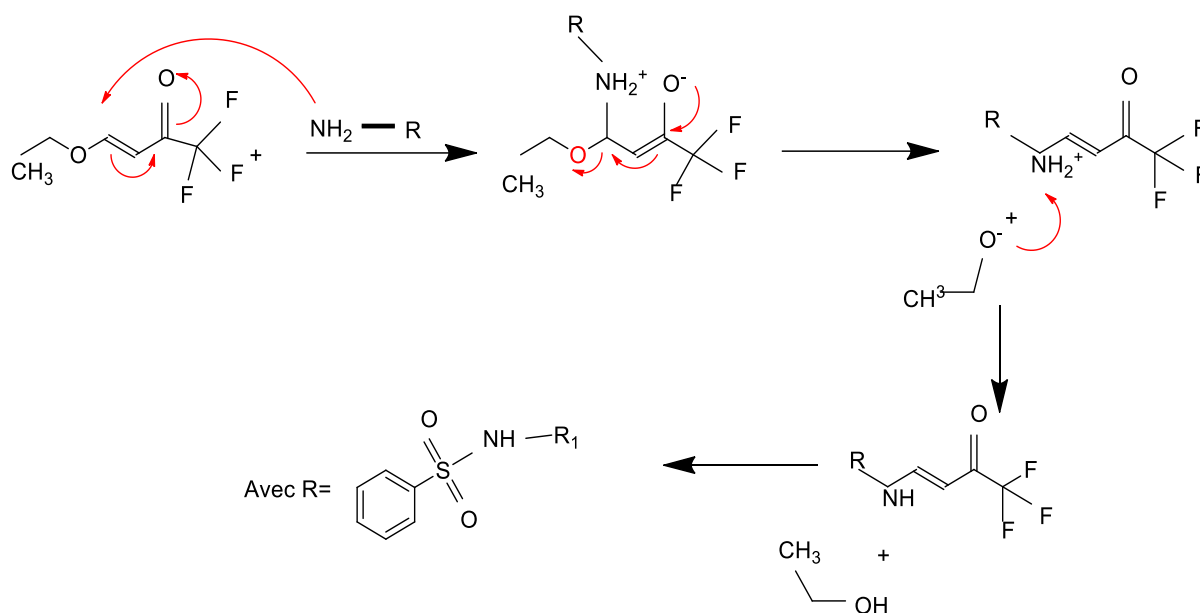


Schéma III.13 : Mécanisme de condensation de la sulfonamide.

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 III 14» présente la réaction de condensation de la sulfadiazine.

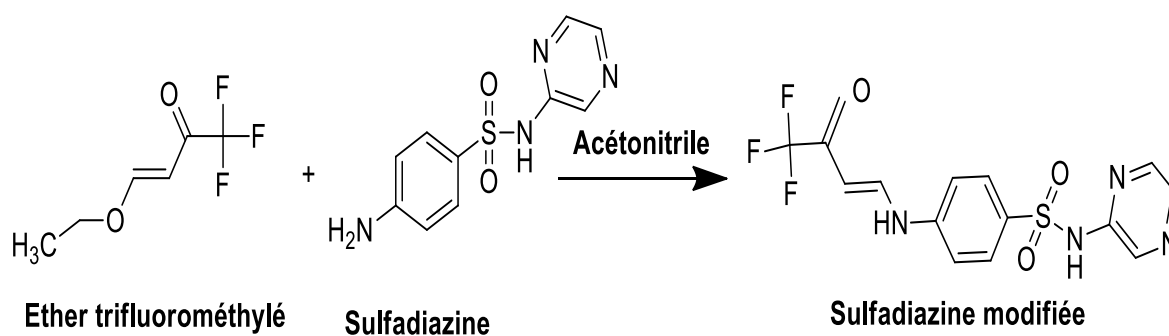


Schéma III.14: Réaction de condensation de la sulfadiazine modifiée.

III.3. La caractérisation RMN ^1H

III.3.1. Caractérisation RMN ^1H (300 MHz, DMSO d_6) de la de L'ether trifluorométhylé

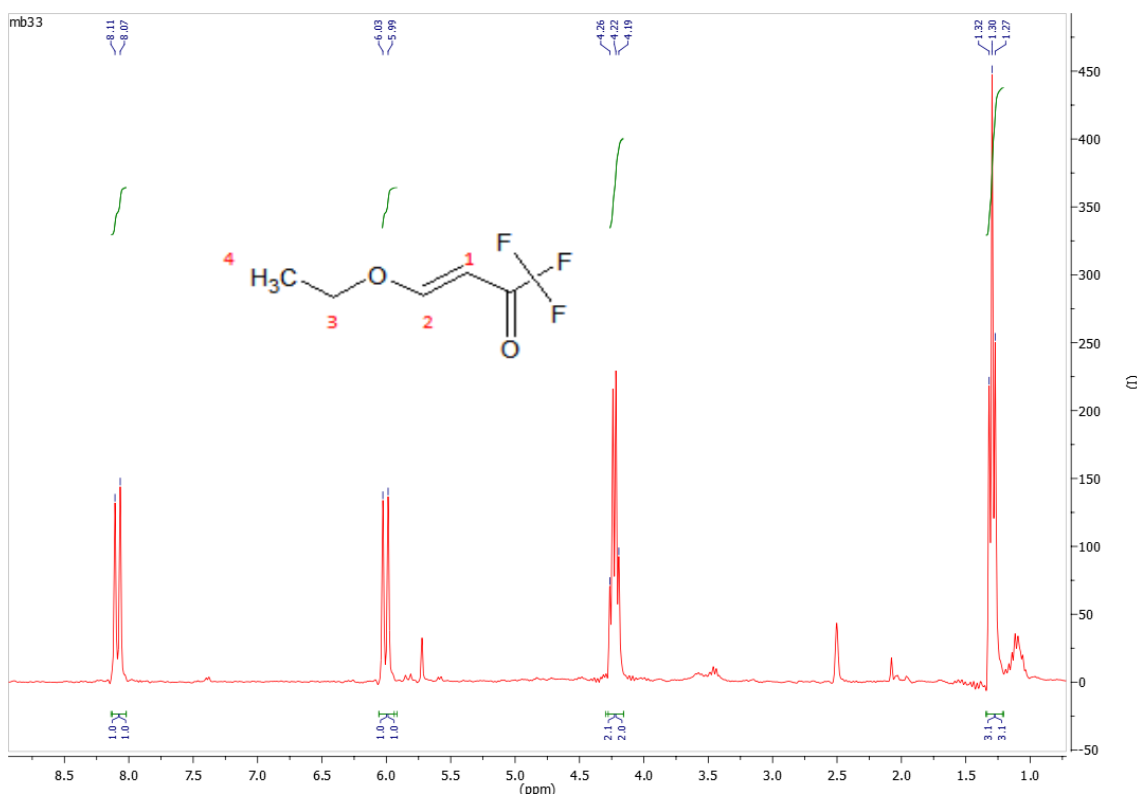


Figure III.11 : Spectre RMN ^1H dans DMSO d_6 de l'ether trifluorométhylé synthétisé.

L'attribution des signaux RMN est résumée sur le «Tableau III.6» 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 III.11».montre un seul pic à -77.42 ppm, caractéristique des 3 fluors équivalents de l'ether 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 III.6 : Attribution du spectre RMN ^1H de l'ether 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

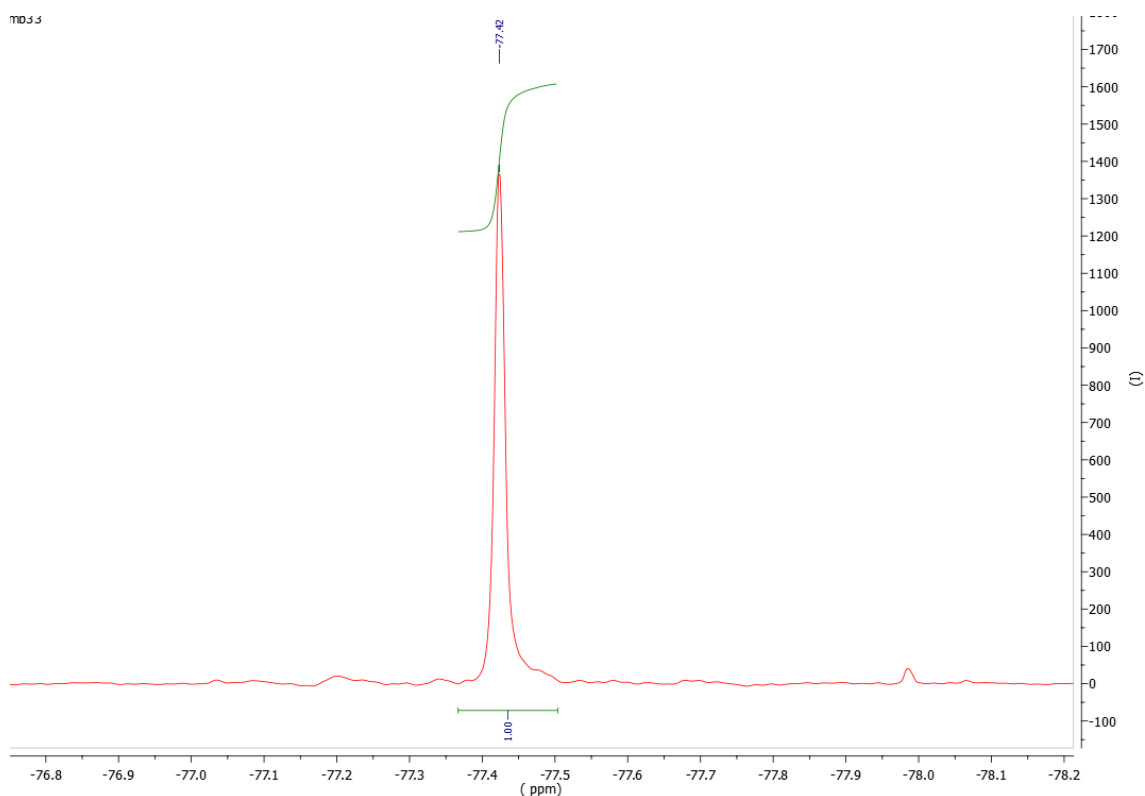


Figure III. 12 : Spectre ¹⁹F de l'éther trifluorométhylé réalisé dans le DMSO.

III.3.2. Caractérisation RMN 1H (300 MHz, DMSO d6) de la sulfadiazine modifiée

Le spectre RMN ¹H présenté sur la figure III. 13 réalisé est comparé à celui de la sulfadiazine non modifiée.

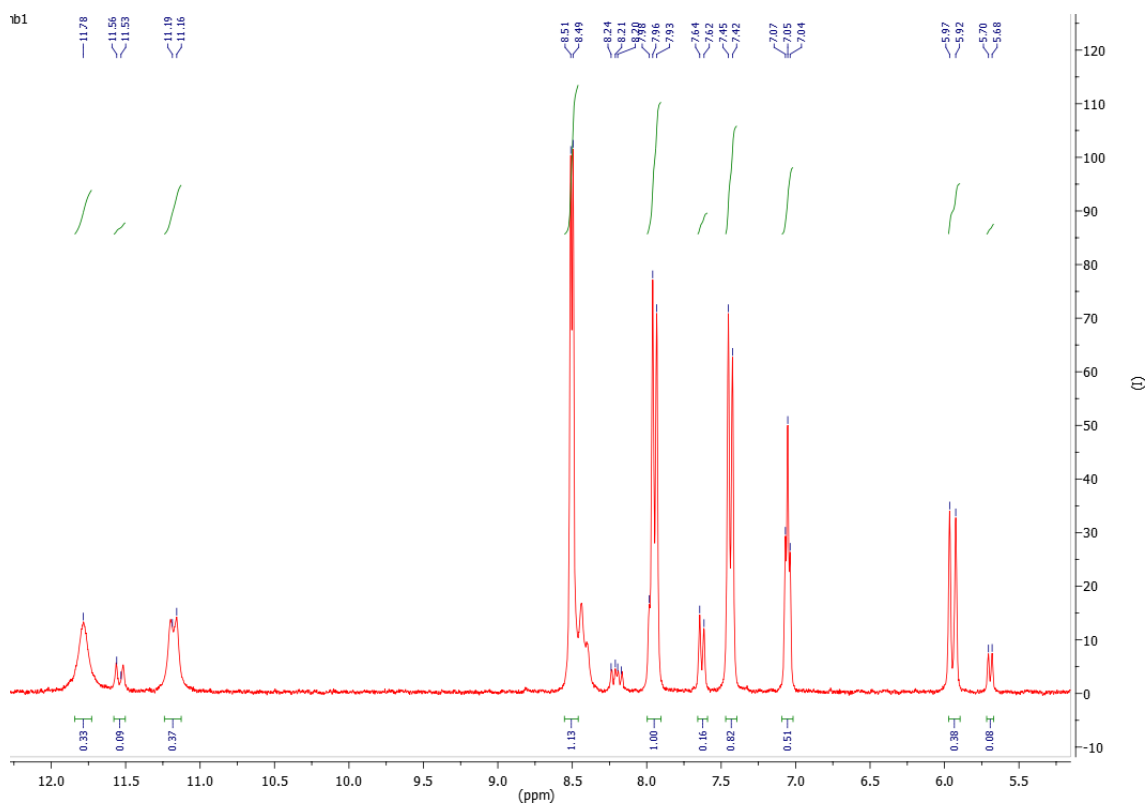


Figure III.13 : Spectre RMN ^1H de la sulfadiazine modifiée réalisée dans le DMSO.

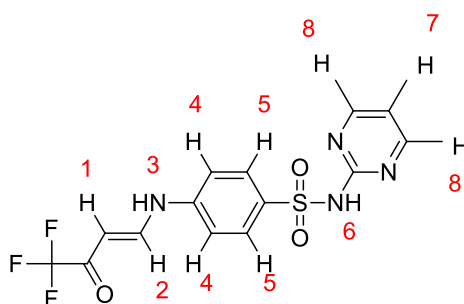


Figure III.14 : Structure de la sulfadiazine modifiée.

➤ Attribution des pics RMN ^1H

δ (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).

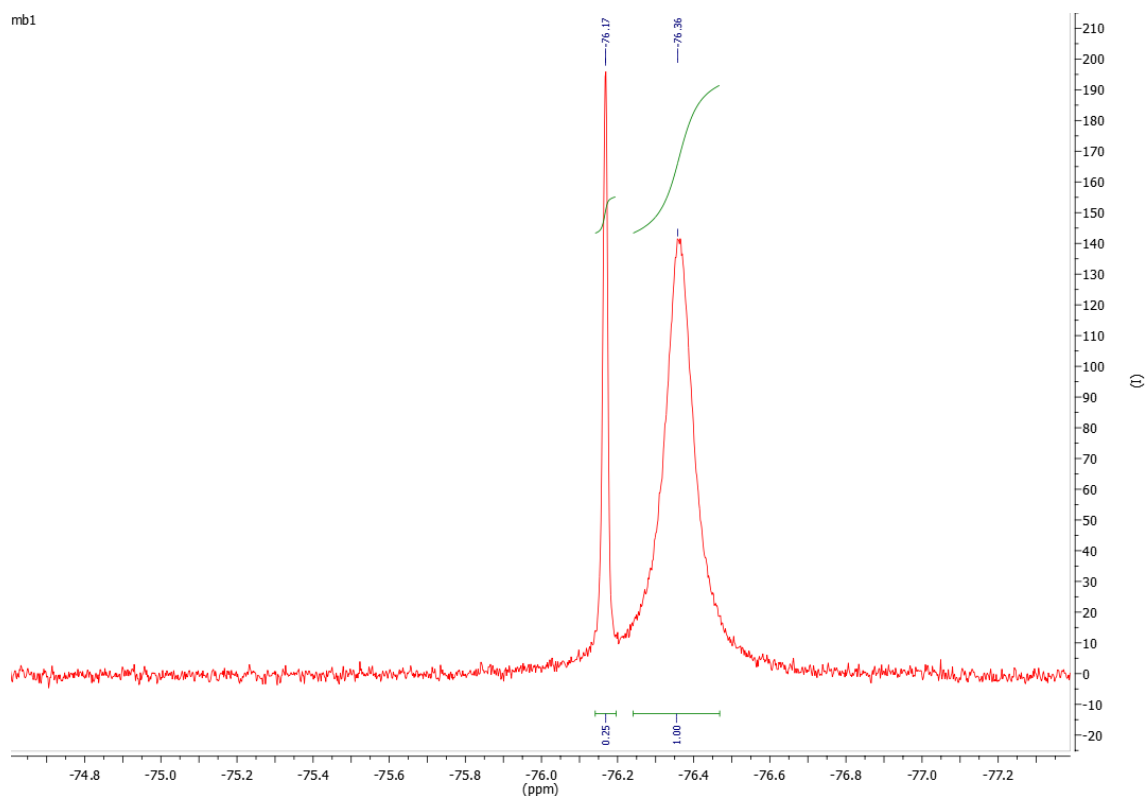


Figure IV. 15 : Spectre ^{19}F de la sulfadiazine modifiée réalisée dans le DMSO.

Le spectre RMN ^{19}F de la «**figure III.15**» 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.

Caractérisation ^1H RMN de ligand Sulfadiazine

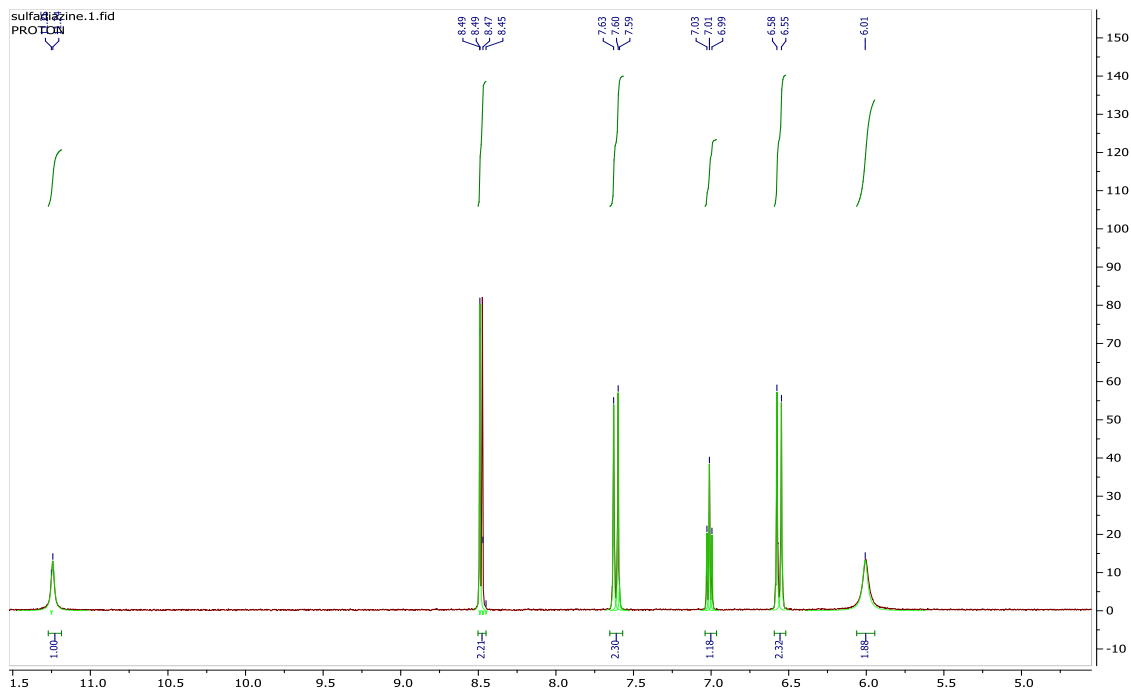


Figure III. 16: Spectre RMN ^1H de la sulfadiazine.

Attribution des pics RMN

Sulfadiazine RMN ^1H (300 MHz, DMSO)

δ (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).

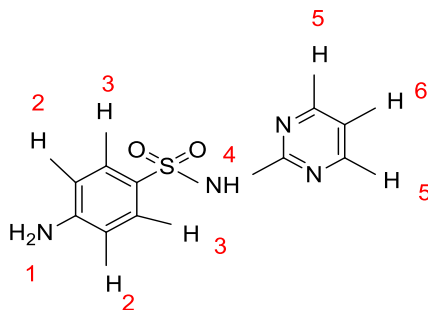


Figure III.17 : Structure de la sulfadiazine non modifiée.

III.4. La caractérisation électrochimique (voltamètre cyclique) de la sulfadiazine modifiée

Le comportement électrochimique de sulfonamide 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 .

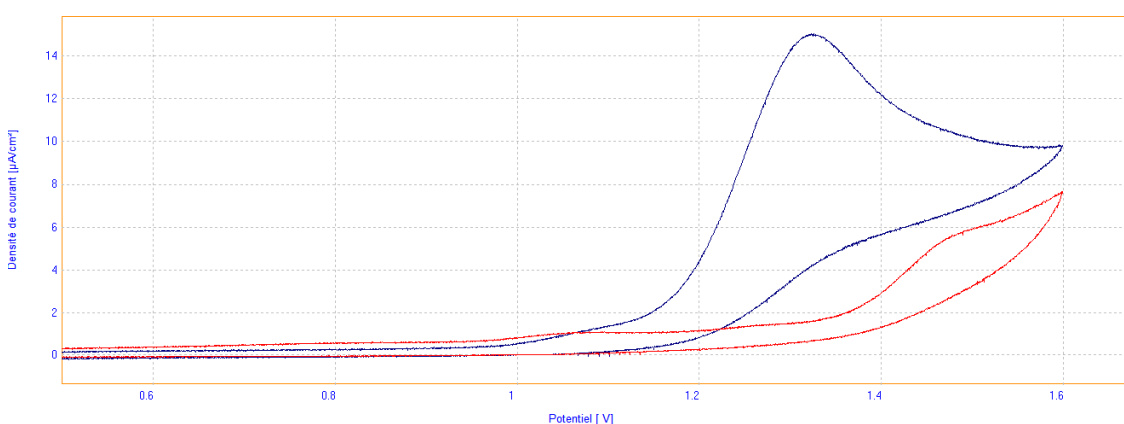


Figure III.18 : Voltamètre cyclique de la sulfadiazine et sulfadiazine modifiée à 50 mV/s dans le DMF (En bleu la sulfadiazine et en rouge la sulfadiazine modifiée).

La « **figure III.18** » 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.

III.4.1 Protocole :

Le milieu d'étude utilisé est composé de N,N-diméthylormamide (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.

Chapitre III

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.

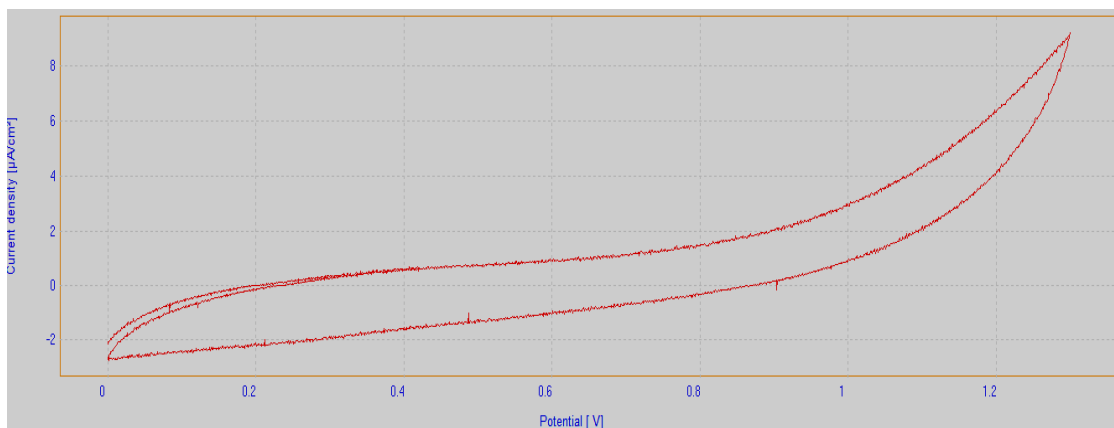


Figure III.19 : Blanc du carbone vitreux réalisé dans le DMF à 100 mV/s

Description de l'appareillage

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 utilisé pour visualiser et calculer les paramètres (intégrales, pics) des spectres RMN.

Chromatographie sur couche mince : (éluant composé de 60% d'éther de pétrole et 40% d'acétone)

Mesures électrochimique

Les mesures électrochimiques ont été enregistrées 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

Chapitre III

seul est réalisé afin de vérifier sa pureté. On rajoute la sulfonamide à une concentration précise de l'ordre de $2 \cdot 10^{-3} \text{M}$.

Conclusion

Conclusion

Conclusion

Au cours de notre travail de mémoire et dans le but d'augmenter les sites de coordination et ainsi favoriser la complexations, nous avons synthétisé et caractérisé de nouvelle sulfonamide par fonctionnalisation par des énaminones. La synthèse a été effectuée en deux étapes. D'abord la synthèse de l'éther trifluorométhylé puis la condensation de l'antibiotique. Une molécule de cette famille (sulfadiazine) a ainsi été modifiée avec succès et caractérisé par différentes méthodes d'analyse telle que la RMN et l'électrochimie la chromatographie sur couche mince. Hélas les diverses tentatives de complexation que nous avons mise en œuvre ont échouées.

Référence bibliographique

Référence bibliographique

[1] : Nessaib, M. Synthèse, Structure, étude spectrofluorimétrique et évaluation biologique des N-sulfamoyloxazolidinones et de leurs dérivés. **2012**

[2] : <http://www.infirmiers.com/etudiants-an-ifsu/cours/cours-pharmacologie-lesantibiotique.html>

[3] : «cours de bactériologie générale » ; www.microbesedu.org/ « Pharmacologie »

[4] : www.sante.ujf-grenoble.fr/ « Biologie et recherche » ; www.123bio.net

[5]: Enriquez, J.B.; Milhaud, G.; Kolf-Clauw, M.; Sulfamides, quinolones, nitrofuranes et nitroimidazoles à propriétés antibactériennes. Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, Pharmacie-toxicologie. Volume, 1999, page.

[6]: Guo, C.; Dong, L.; Kephart, S.; Hou, X. Tetrahedron Letters. **51, 2010, 2913.**

[7]: Casini, A.; Winum, J.Y.; Montero, J.L.; Scozzafava, A.; Supuran, C. T. Bioorg. Med. Chem. Lett. **13, 2003, 840**

[8]: Park, J. D.; Kim, D. H.; Kim, S.J.; Woo, J.R. J. Med. Chem. **45, 2002, 5295.**

[9]: Benlifa, M.; Garcia Moreno, M.I.; Ortiz Mellet, C.; Garcia Fernandez, J.M.; Wadouachi, A. Bioorg. Med. Chem. Lett. **18, 2008, 2805.**

[10]: Hulten, J.; Andersson, H. O.; Schaal, W.; Danielson, H. U.; Classon, B.; Kvarnstrom, I.; Karlen, A.; Unge, T.; Samulesson, B.; Hallberg, A. J. Med. Chem. **42, 1999, 4061**

[11]: www.pharmaetudes.com/ressources/.../23-Sulfonamide-association.pdf

[12]: Knieps, S.; Englert, H. C.; Gerlach, U.; Goegel, H.; Heitsch, H. WO. **063722, 2006, A1.**

[13]: Patel, S. D.; Habeski, W. M.; Cheng, A. C.; de la Cruz, E.; Loh, C.; Kablaoui, N. M. Bioorg. Med. Chem. Lett. **19, 2009, 3339.**

[14]: Dorvault, F. L'Officine 20 ème ed. Paris Vigot. **1978, 1827.**

[15]: U.S. pharmacopeia, the standard of quality. The United States Pharmacopeial convention. **2003.**

[16]: Nasrollahzadeh, M.; Ehsani, A.; Rostami-Vartouni, A. Ultrason. Sonochem. **275, 2014, 21.**

[17]: Hennessy, E.J.; Grewal, G.; Byth, K.; Kamhi, V.M.; Li, D.; Lyne, P.; Oza, V. Ronco, L.; Rooney, M.T.; Saeh, J.C.; Su, Q. Bioorg. Med. Chem. Lett, **2041, 2015, 25.**

[18]: Ruppel, J. V.; Kamble, R. M.; Zhang, X. P. Org. Lett, **4889, 2007, 9.**

[19]: J.V. Greenhill., J. Chem. Soc. Rev. **1997, 277-249**

Référence bibliographique

- [20]: A.A. Elassar, A.A. El-khair, J. Tetrahedron **2003**, 59, 8463-8480
- [21]: H.M.C. Ferraz, E.R.S. Gonaçalo, J. Quim. Nova **2007**, 30, 957-964
- [22]: A. Venkov, P. Angelov, J. Synt. comm. **2003**, 33, 3025
- [23]: 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.
- [24]: A. Marcos, P. Clarissa, N. Dayse, J. Catal. Commun. **2008**, 9, 1375-1378
- [25]: D. Gatteschi, R. Sessoli, J. Villain, Molecular nanomagnets, Oxford university press, Oxford, **2006**
- [26]: E. Dominguez, E. Ibeas, E.M. Marigorta, J.K. Palacios, R. Sanmartin, J. Org. Chem **1961**, 61, 5435-5439.
- [27]: E. Vilsmaier, R. Dorrenbacher, L. Müller. J. Tetrahedron, **1990**, **46**, 8103-8116
- [28]: M. Hojo, R. Masuda, H. Kokuryo, H. Shioda, S. Matsuo, J. Chem Lett. **1976**, 499
- [29]: A. Valla, B. Valla, D. Cartier, R. Guillou, R. Labia, P. Potier, J. Tetrahedron **2005**, 46, 6671-6674
- [30]: M. Hojo, R. Masuda, E. Okada, Synthesis **1986**, 1013-1014
- [31]: B. Stanovnik, J. Svete. J. Chem **2004**, 104, 2433-2480.
- [32]: N. Cheikh, Thèse de doctorat, Université UABB, Tlemcen 2008
- K. Sun, Y. Chen, T. Wagerle, D. Linnstaedt, M. Currie, P. Chmura, Y. Song, M. Xu, J. Tetrahedron, **2008**, 49, 2922-2952
- [33]: K. Sun, Y. Wagerle, D. Linnstaedt, M. Currie, P. Chmura, Y. Song, M. Xu, J. Tetrahedron, 2008, 49, 2922-2952
- [34]: G. MAHUZIER. M. HAMON. Abrégé de chimie analytique
- [35]: GARYD. CHRISTIAN. Instrumental analysis
- [36]: J. LOISE LEUR. Techniques de laboratoire T1
- [37]: J.M. ROBBITT. Introduction à la chromatographie
- [38]: A. Tallec, Electrochimie organique: Synthèse et mécanismes, Edit. Masson, (1985)
- [39]: A.J. Bard, L. R. Faulkner, Electrochimie, Principes, Méthodes et Applications, Ed, Masson., (1983)
- [40]: I. Fotsing. (2015). Etude par voltammétrie cyclique des conditions de électrodeposition de phosphore de zinc pour des applications photovoltaïques. Thèse mémoire. Université de Montréal.
- [41]: <https://boowiki.info/art/voltametrie/voltametrie-cyclique.html>

Résumé

L'objectif de ce travail est de modifier le sulfonamide par une réaction de condensation on ajoute un groupement énamino-trifluorométhyle à la sulfonamide afin d'augmenter les sites de coordination de la molécule et ainsi favoriser la complexation. Dans ce travail nous avons synthétisé et caractérisé de nouvelle sulfonamide par fonctionnalisation par des énamines.

Abstract

The objectives of this work is to modify the sulfonamide by a condensation reaction we add a trifluoromethylenaminone group to the sulfonamide in order to increase the coordination sites of the molecule and thus promote the complexation. In this work we have synthesized and characterized new sulfonamide by functionalization by enamines.

ملخص

تتمثل أهداف هذا العمل في تعديل السلفوناميد عن طريق تفاعل تكثيف، نضيف مجموعة ثلاثي فلوروميثيل إينامينون إلى السلفوناميد من أجل زيادة مواقع التنسيق للجزيء وبالتالي تعزيز التعقيد، في هذا العمل قمنا بتركيب وتمييز السلفوناميد الجديد عن طريق التفعيل بواسطة إينامينون.

