



**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET
POPULAIRE**

**UNIVERSITE ABBES LAGHROUR KHENCHELA
FACULTE DES SCIENCES ET TECHNOLOGIES
DEPARTEMENT DES SCIENCES DE LA MATIERE**



Mémoire de fin d'étude

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de

MASTER

Option : Chimie analytique

Thème

Synthèse, caractérisation d'un nouveau Sulfaméthoxazole modifié

Présenté par :

Bouharkate WIAME

Elmoharat CHAIMA

Dirigé par : Dr.Boughougal AMINA

Année : 2022/2023

Remerciements

*Le remerciement infini avant tout est à dieule plus puissant qui m'a comblé
desbienfaits de l'Islam et de la Science.*

A mon encadreur

*Dr Bouhoulgal .A. Je ne pourrais jamais assez-vous remercier pour tout le temps
que vous m'avez consacré, votre gentillesse, votre disponibilité et vos précieux conseils
m'auront été d'une aide inestimable tout au long de la rédaction de ce projet.*

*Veillez accepter mes remerciements les plus sincères pour votre investissement dans un
mémoire qui me tenait particulièrement à cœur, et que vous avez personnellement
inspiré.*

A mes profs de département des sciences alimentaires

*Je remercie particulièrement tous mes enseignants chacun par son nom qui depuis mon
entrée à l'université ont contribué au savoir auquel j'ai acquis, je leur exprime ma
gratitude la plus sincère, ainsi qu'à tout le personnel du laboratoire de recherche, aux
techniciens des différents laboratoires de recherche qui ont toujours répondu présents.*

A ma famille

*J'exprime ma gratitude à ma famille qui m'a toujours soutenue et encouragée dans la
voie que je m'étais fixée. Je remercie particulièrement mes parents qui m'ont stimulé
et encouragé pendant mes études.*

En fin, je remercie tous ceux qui m'ont aidée et soutenue de près ou loin

Dédicace

Tout d'abord, je tiens à remercier DIEU de m'avoir donné la force et le courage de mener à bien ce modeste travail.

Je tiens à dédier cet humble travail à :

A ma tendre mère et mon très cher père

A mes précieuses sœurs.

A mon frère

Spécial dédicace à vous: madame Boughougal Amina

A tous mes amis d'enfance et du long parcours scolaire et universitaire.

A toute ma famille

Tous ceux qui m'aiment et que j'aime

ملخص

في هذا العمل المقدم، قمنا بتغيير المضادات الحيوية السلفوناميد. قسمنا العمل إلى ثلاثة فصول

الفصل الأول: تعريف المضادات الحيوية، والمينا،

الفصل الثاني: : يشمل البروتوكول التجريبي والطرق التحليلية المستخدمة في هذا العمل.

الفصل الثالث: بما في ذلك التوليف والخصائص ومناقشة النتائج

بروتوكول تبديل السلفوناميد يتكون من خطوتين:

الخطوة الأولى: إضافة بيريدين إلى تفاعل أنهيدريد ثلاثي فلوروأسييتيكوايثيل فانلي إيثر لتكوين

ثلاثي فلوروميثيللايثر.

الخطوة الثانية: إضافة أسيتونيتريل إلى تفاعل أثيرأفلوروميثيلو السلفوناميد لتكوين السلفوناميد

المعدل كزيت

للتأكد من أن متغير سلفايميثوكساز فعال، استخدمنا ثلاث تقنيات:

التقنية الأولى: تقنية طبقة اللوني للتأكد من صفاءها بوجود الهجرة

التقنية الثانية: تقنية الرنين المغناطيسي النووي، ونلاحظ من خلال المنحنيات قبل وبعد تغيير مادة

السلفوناميد أن هناك اختفاء للبروتون.

التقنية الثالثة : الكيمياء الكهربائية التي تؤكد لنا اختفاء الإلكترون

الكلمات المفتاحية: المضادات الحيوية، الإينامينون، السلفاديموتكزازول، تقنية كروماتوغرافيا الطبقة

الرقيقة، تقنية الرنين المغناطيسي النووي، تقنية الكيمياء الكهربائية

Résumé

Dans ce travail présenté, nous avons changé les antibiotiques sulfamides, nous avons divisé le travail en trois chapitres :

- Le chapitre I : Généralités sur les antibiotiques, les énaminones
- Le chapitre II : incluant le protocole expérimental et les méthodes d'analyses utilisées dans ce travail.

Le chapitre III : incluant la synthèse, les caractérisations, la discussion des résultats

Le protocole de changement de sulfamide comprend deux étapes :

- La première étape: Addition de pyridine à la réaction de l'anhydride trifluoroacétique et de l'éther éthylique de vanly pour former l'éther trifluorométhyle.
- La deuxième étape : Ajout d'acétonitrile à la réaction de l'étherafluorométhyle et d'un sulfonamide pour former le sulfonamide modifié sous forme d'huile

Pour confirmer que le variant sulfaméthoxazole est efficace, nous avons utilisé trois techniques :

- La première technique : La technique de la couche mince pour vérifier qu'elle est pure par la présence de migration
- La deuxième technique : La technique de résonance magnétique nucléaire. On remarque à travers les courbes avant et après changement de sulfamide qu'il y a une disparition du proton.
- La troisième technique : L'électrochimie, qui nous assure qu'il y a disparition d'un électron

Mots clés : antibiotiques, énaminone, sulfaméthozazole, technique de chromatographie sur couche mince, technique de résonance magnétique nucléaire, technique d'électrochimie.

Liste des figures

Figure I.1 : Famille des béta lactames	5
Figure I.2 : Structure générale des aminosides.....	5
Figure I.3 : Structure d'un phénicol.....	6
Figure I.4 : Structure de la tétracycline.....	6
Figure I.5 : structure des macrolides.....	7
Figure I.6 : structure de sulfamide	7
Figure I.7 : structure de quinolone	7
Figure I.8 : structure chimique de la Vancomycine	8
Figure I.9 : Structure générales des sulfamides « (1) : sulfadiazine ;	11
Figure I.10 : Formule développée de la PABA.....	11
Figure II.1 : Réaction de condensation d'une sulfonamide.....	17
Figure II.2. Blanc du carbone vitreux réalisé dans le DMF à 100 mV/s.	18
Figure II.3 : Appareillage de CCM référence.....	19
Figure II.4 : Allure générale d'une courbe voltammetrie.....	25
Figure II.5 : L'allure générale de la courbe voltampérométrique et ses grandeurs Caractéristiques.....	26
Figure II.6 : Une expérience de voltamétrie cyclique.....	27
Figure II.7 : l'appareillage de voltamètre cyclique.....	28
Figure III.1. Formule développée du ligand utilisé (sulfaméthoxazole).....	30
Figure III.2. Structure de l'éther trifluorométhylé.....	32
Figure III.3. Spectre RMN 1H dans DMSO d6 de l'éther trifluorométhylé synthétisé.....	32
Figure III.4: Spectre 19F de l'éther trifluorométhylé réalisé dans le DMSO.....	33
Figure III.5 : Structure d'un sulfaméthoxazole modifiée.....	34
Figure III.6 : Spectre RMN1H de la sulfaméthoxazolemodifiée réalisée dans le DMSO....	35
Figure III.7: Spectre 19F de la sulfaméthoxazole modifiée réalisée dans le DMSO.....	37
Figure III.8: Voltammétrie cyclique de la sulfaméthoxazole(en bleu) et sulfaméthoxazole modifiée (en rouge) à 300 mv/s et dans le DMF.....	37

Liste des tableaux

Tableau I.1: Résumé des mécanismes d'action des antibiotiques.....9

Tableau II.1 : Attribution du spectre RMN 1H de l'éther trifluorométhylé.....33

Tableau II.2 : présente l'attribution de pics RMN 1H de ce spectre.....36

Liste des schémas

Schéma I.1 : Stratégies classiques de synthèse du motif énamine. Erreur ! Signet non défini.	
Schéma I.2 : Synthèse d'énamine dans les liquides ioniques. Erreur ! Signet non défini.	
Schéma I.3 : Stratégie de synthèse d'énamine trifluorométhylées. Erreur ! Signet non défini.	
Schéma I.4 : Réactivité du motif énamine vis-à-vis de centre électrophile (en haut), et de centres nucléophiles (en bas). Erreur ! Signet non défini.	
Schéma I.5 : Synthèse d'hétérocycles à partir du motif énamine. . Erreur ! Signet non défini.	
Schéma I.6 : Préparation de di-éminolactone.	14
Schéma II.1 : Réaction générale de la condensation de l'antibiotique	31
Schéma II.2 : Mécanisme de synthèse de l'éther trifluorométhylée	31
Schéma II.3 : Mécanisme de condensation de la sulfonamide.	34
Schéma II.4 : Réaction de la condensation de la sulfaméthoxazole.	34

Liste des abréviations

PABA : Para-amino-benzoïque.

ATB : Antibiotique.

ADN : Acide Désoxyribo Nucléique.

CCM : La chromatographie sur couche mince.

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.

µm : micro nanomètre.

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.

Sommaire

Remerciement	
Dédicace	
Résumé	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Liste des schémas	
Liste des abréviations	
Introduction générale.....	2
Chapitre I : Généralités sur les antibiotiques, les énaminones	
I.1 Les antibiotiques	5
I.1.1 Définition.....	5
I.1.2. La famille des antibiotiques.....	5
I.1.3. La classification des antibiotiques et leur mode d'action.....	8
I.1.4.Mode d'action des antibiotiques.....	8
I.2. Généralités sur les sulfonamides	10
I.2.1. Définition.....	10
I.2.2. Mode d'action	11
I.3. Généralités sur les énaminones	11
I.3.1. Méthode de synthèse	11
I.3.2.Réactivité des énaminones.....	13

Chapitre II : le protocole expérimental et Les techniques d'analyses utilisées lors ce travail

II.1. Protocole et montage expérimental utilisé pour la synthèse.....	16
II.1.1.Synthèsedel'éther trifluorométhylé.....	16
Protocole.....	16
II.1.2.La condensation de la sulfonamide.....	16
Protocole.....	16
II.2.Voltamètre cyclique du sulfonamide modifiée	17
Protocole.....	17
II.3.Description de l'appareillage.....	18
II.3.1.Spectroscopie RMN.....	18
II.3.2.Chromatographie sur la couche mince.....	18
II.3.3.Mesures électrochimique.....	18
II.4.Généralités sur les techniques de caractérisation	19
II.4.1. la chromatographie sur couche mince	19
II.4.1.1. Introduction	19
II.4.1.2.Principedelatechnique.....	19
II.4.1.3.Appareillage.....	19
II.4.1.4.Techniquedetravail.....	20
II.4.2.Spectrométrie RMN du proton ^1H	21
II.4.2.1.Introduction:.....	21
II.4.2.2.Le déroulement de l'analyse.....	22
II.4.2.3.Lesprincipaux paramètres caractéristiques du signal RMN.....	22
II.4.2.4.Commenttraiter un spectre RMN.....	24

II.4.2.5.Appareillage.....	24
II.4.3.Levoltamètre cyclique.....	25
II.4.3.1.Généralités.....	25
II.4.3.2.Définition.....	26
II.4.3.3.Principe.....	26
II.4.3.4.Technique expérimental.....	27
II.4.3.5.Appareillage.....	28
 Chapitre III : Synthèse, Caractérisations, Discussion des résultats	
III.1.Voie générale.....	30
III.2.Préparation de l'éther trifluométhylée.....	31
III.2.1.Mécanisme de synthèse de l'éther trifluorométhylée.....	31
III.2.2.La caractérisation RMN du proton.....	32
III.3.La condensation de l'antibiotique.....	34
III.3.1.Mécanisme de réaction.....	34
III.3.2.Caractérisation RMN 1H.....	35
III.3.3. La caractérisation électrochimique (voltammétrie cyclique) de la sulfaméthoxazole modifiée.....	37
Conclusion générale.....	40
Référence bibliographique	
Annexe	



Introduction générale



Introduction générale

Introduction générale

. Le sulfonamide c'est l'un des premiers antibiotiques synthétiques efficace contre de nombreuses infections bactériennes, il a joué un rôle majeur dans la thérapie antibactérienne entre les années 1930 et 1940, jusqu'à ce que la pénicilline devienne largement disponible. Le développement des dérivés sulfonamides a entraîné une forte diminution du nombre de décès résultant de nombreuses maladies infectieuses, L'utilisation des sulfonamides permet de sauver de nombreuses vies pendant la Seconde Guerre mondiale [1–4]. Ces composés 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 [5–9]. La présence d'un groupe amino libre en position située en position para d'un groupe sulfonamide est nécessaire pour l'activité antibactérienne

Les recherches pour l'amélioration des propriétés des sulfonamides a conduit les chercheurs à la complexation . L'objectifs 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'entité de chacune des molécules synthétisées la résonance magnétique nucléaire pour caractériser la molécule en solution ,l'électrochimie pour déterminer les propriété 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.

Dans ce travail de mémoire nous avons choisi l'utilisation du sulfaméthoxazole comme un ligand, ce dernier c'est un antibiotique bactériostatique dont l'association avec le triméthoprime est utilisée, sous le nom de cotrimoxazole, dans le traitement de diverses maladies bactériennes. Elle fait partie de la liste des médicaments essentiels de l'organisation mondiale de la santé.

Notre travail est subdivisé en 3 chapitres :

Chapitre I : présentant une étude bibliographique sur les antibiotiques, les énamino

Chapitre II : incluant le protocole expérimental et les méthodes d'analyses utilisées dans ce travail.

Chapitre III: incluant les différents résultats obtenus ainsi les mécanismes réactionnels impliqués et l'interprétation des différents résultats.

Introduction générale

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



Chapitre I :

Généralités sur Les antibiotiques, Les énaminones



I.1 Les antibiotiques

I.1.1 Définition [10.11]

Les antibiotiques sont des substances chimiques organiques exerçant à faible dose une action toxique envers les bactéries pathogènes.

- Certaines antibiotiques sont naturels, c'est-à-dire en totalité synthétisés par des microorganismes dont principalement des bactéries du genre *Streptomyces* et des Moisissures du genre *Penicillium* et *Cephalosporium*.

- Les antibiotiques peuvent être aussi synthétiques, ils sont alors entièrement produits par voie chimique.

- Les antibiotiques semi-synthétiques sont des antibiotiques naturels, chimiquement modifiés par l'ajout à la molécule de base de groupements chimiques spécifiques.

I.1.2. La famille des antibiotiques

Les antibiotiques sont classés en plusieurs familles :

✚ Les bêta-lactamines :

Elles comprennent les Pénicillines, les Céphalosporines et les Céphamycines. Les bêta lactamines sont naturellement produites par *Penicillium notatum* et *Penicillium chrysogenum*

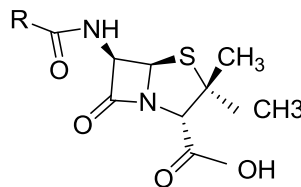


Figure I.1 : Famille des bêta lactames

✚ Les Aminosides

Ils sont principalement produits par des *Streptomyces* et comprennent des antibiotiques d'application médicale importante, Streptomycine, Gentamycine, Néomycine

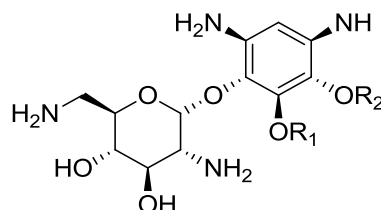


Figure I.2 : Structure générale des aminosides

✚ Phénicolés

Le chloramphénicol, produit par *Streptomyces venezuelae*, est un antibiotique à large spectre mais il engendre une toxicité pour l'hôte relativement importante qui limite son usage aux seuls cas où il ne peut être remplacé par un autre antibiotique.

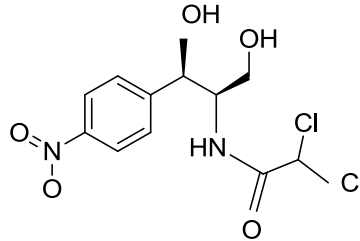


Figure I.3 : Structure d'un phénicol

✚ Les Tétracyclines

Les tétracyclines regroupent trois antibiotiques d'origine naturelle : la Tétracycline, la Chlorotétracycline et l'Oxytétracycline.

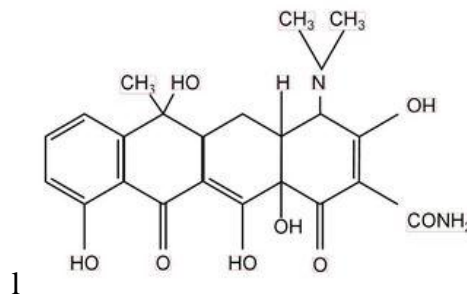


Figure I.4 : Structure de la tétracycline

✚ Les Macrolides

Trois groupes d'antibiotiques (les macrolides, les lincosamides et streptogramines) présentent de nombreux points communs dans leurs propriétés, leur spectre antibactérien et leurs modalités d'action.

La plupart des macrolides sont produits par divers streptomyces, la formule de toutes ces substances comporte un grand cycle lactone, d'où le terme de macrolides. A ce cycle sont liés un ou plusieurs sucres, aminés ou non

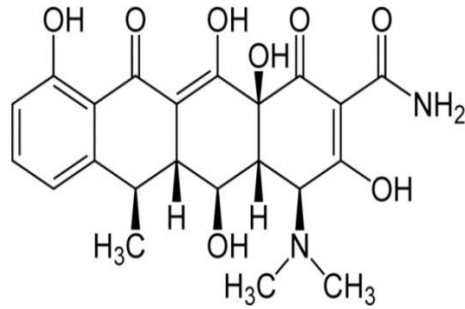


Figure I.5 : structure des macrolides

✚ Les sulfamides

Découvert en 1932 par Domagk. Les sulfamides sont des analogues structuraux de l'acide para-aminobenzoïque (PAB)

Les modifications de la formule ont été faites par substitution soit sur le groupement NH₂, soit sur le groupement SO₂NH₂. Plusieurs composés obtenus par substitution sur le radical SO₂NH₂ se sont révélés intéressants et plus actifs

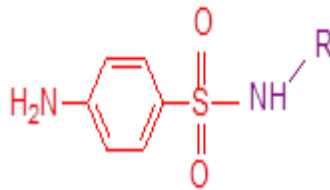


Figure I.6 : structure de sulfamide

✚ Les quinolones

Ce sont des agents antibactériens de synthèse chimique, utilisés jusqu'ici surtout pour le traitement des infections urinaires comme l'acide nalidixique

Il a surtout été étudié pour l'acide nalidixique. Ce produit inhibe à la fois la synthèse de l'ADN et de l'ARN, ces deux actions étant indépendantes

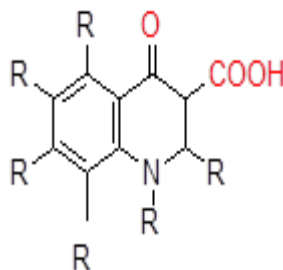


Figure I.7 : structure de quinolone

✚ Glycopeptides

Vancomycine et teicoplanine sont deux molécules comprend une fonction glucidique associée à des acides aminés

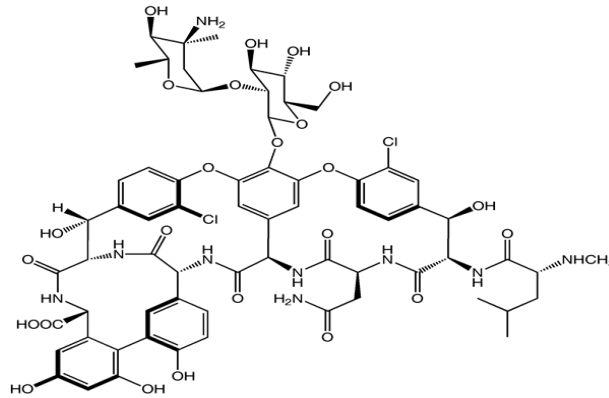


Figure I.8 : structure chimique de la Vancomycine

I.1.3. La classification des antibiotiques et leur mode d'action [12]

Les antibiotiques sont classés selon leur structure chimique, leur origine, ou leur mode d'action

- ✚ **Origine** : élaboré par un organisme (naturel) ou produit par synthèse (synthétique ou semi synthétique)
- ✚ **Mode d'action** : paroi, membrane cytoplasmique, synthèse des protéines, synthèse des acides

Nucléiques

- ✚ **Spectre d'activité** : liste des espèces sur lesquelles les antibiotiques sont actifs (spectre étroit ou large)
- ✚ **Nature chimique** : très variable, elle est basée souvent sur une structure de base (ex : cycle β lactame) sur laquelle il y a émis synthèse.

I.1.4. Mode d'action des antibiotiques

Le principe d'action des antibiotiques consiste à bloquer sélectivement une étape d'un mécanisme essentiel à la survie ou à la multiplication des micro-organismes, Il existe ainsi quelques grandes familles de mécanisme d'action pour les antibiotiques.

a. Action sur la membrane des cellules :

Il existe un certain nombre de molécules antibiotiques qui agissent sur la membrane des cellules, soit en agissant comme des détergents qui désorganisent les lipides

b. Inhibition de la synthèse protéique :

La synthèse des protéines est un processus essentiel des cellules vivantes, dans ce cas les

molécules antibiotiques sont capables de bloquer sélectivement la traduction des protéines chez les bactéries en inhibant l'action des facteurs de traduction associés au ribosome.

c. Inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne :

Certaines bactéries sont protégées de l'environnement extérieur par une paroi. Il existe une machinerie de synthèse qui fabrique les composants de cette paroi et qui est composée d'enzymes et de systèmes de transport acheminant les composants à la surface cellulaire.

Il existe un ensemble d'antibiotiques qui bloquent différentes étapes de cette machinerie.

d. Inhibition de la synthèse de l'acide nucléique :

La synthèse des acides nucléiques, ADN et ARN est absolument vitale pour les cellules, sans elle, la division cellulaire et la fabrication des protéines est impossible

Les mécanismes d'actions pour ces antibiotiques sont regroupés dans le tableau I.1.

Tableau I.1: Résumé des mécanismes d'action des antibiotiques

Antibiotique	Mécanisme d'action
β- lactamines	Inhibition de la synthèse de peptidoglycane
	inhibition des PLP, par analogue structurale du cycle β- lactame avec le dipeptide terminal D-ala-D-ala du précurseur disaccharide pentapeptide. Entrainant une lyse bactérienne. Les β- lactamines sont bactéricides
Glycopeptides	fixation sur le dipeptide terminal D-ala-D-ala du disaccharide pentapeptide empêchant par encombrement stérique, l'action des transglycosylases. Ils sont bactériostatiques.
Aminosides	Inhibition de la synthèse protéique
	Les aminosides sont bactéricides, ils inhibent la translocation du peptide en formation; par fixation sur la sous-unité 30S du ribosome.
Tétracyclines	Inhibition de la fixation de l'aminocycle-ARNt par fixation sur la sous-unité 30S du ribosome. ils sont bactériostatiques
Phénicolés	Fixation réversible à la sous-unité 50S de ribosomes ; ils bloquent l'élongation du peptide en réduisant l'activité catalytique de peptidyltransférase, les Phénicolés sont bactériostatiques.

Macrolides	Inhibition de la fixation de l' aminoacyl-ARNt de la liaison peptidique par fixation à la sous-unité 50S du ribosome, ils sont bactériostatiques.
Quinolones	Inhibition de la synthèse des acides nucléiques Fixation sur le complexe "ADN-ADN.gyrase et formation d'un autre complexe ADN gyrasequinolone en empêchant la réplication et la transcription de l'ADN bactérien. Les quinolones ont une action bactéricide.
Sulfamides	Les sulfamides ont une activité bactériostatique. Ils entrent en compétition avec le PAB bloquant ainsi l'action de dihydroptéroate synthétase et donc l'acide tétrahydrofolique (cofacteur de la synthèse ultérieure des bases puriques et pyrimidiques).

Dans ce travail on s'intéresse plus particulièrement aux sulfonamides , ici nous présentons des généralités sur cette famille

I.2. Généralités sur les sulfonamides

I.2.1. Définition

Médicaments chimiques préparés par synthèse et caractérisés par un groupement soufré et aminé ($\text{SO}_2 \text{NH}_2$), 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.I.9**».

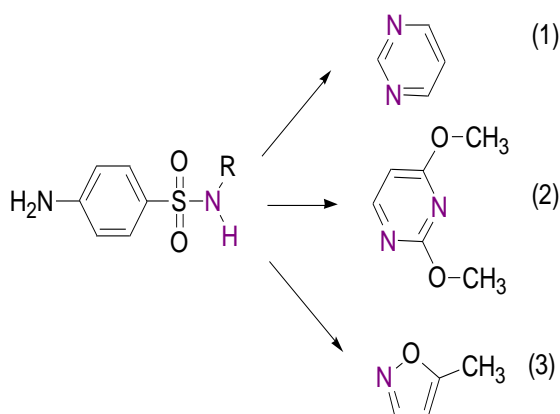


Figure I.9: Structure générales des sulfamides « (1) : sulfadiazine ;

(2) : sulfadiméthoxine ; (3) : sulfaméthoxazole.

I.2.2. Mode d'action [13]

Ces antibiotiques présentent une structure proche de l'acide para amino benzoïque PABA « **Figure I.10** ». 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 référence

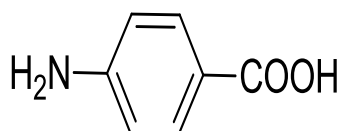


Figure I.10 : Formule développée de la PABA

I.3. Généralités sur les énamines

Les énamines connues depuis longtemps, représentent des intermédiaires de synthèse particulièrement attractifs. On appelle énamine en chimie organique tout composé ayant un groupe carbonyle adjacent à la double liaison d'une énamine. [14-16]

I.3.1. Méthode de synthèse

L'une des premières méthodes de préparation des énamines est la réaction des composés 1,3 dicarbone avec diverses amines [17], 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 coll[18] 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.1**).

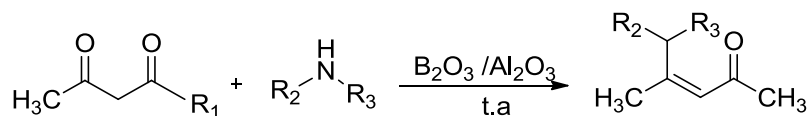


Schéma I.1 : Stratégies classiques de synthèse du motif énaminone.

Ensuite en 2008, A.P Macros et Coll [19] ont proposé une synthèse d'énaminone dans les liquides ioniques et utilisant l'acétal de DMF« **Schéma I.2**»..

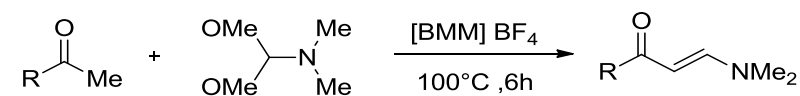


Schéma I.2: Synthèse d'énaminone dans les liquides ioniques.

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 acétylénique [20] ou l'acylation d'énamine ou encore par ouverture d'hétérocycle [21,22]

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, [23,24] Cette réaction nécessite l'utilisation d'un éther 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 I.3**.

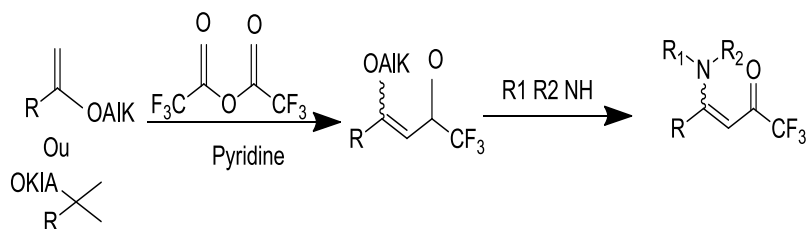


Schéma I.3 : Stratégie de synthèse d'énaminone trifluorométhylées.

I.3.2. Réactivité des énaminones

Ces motifs sont de bons intermédiaires synthétiques ambivalents souples qui combinent la nucléophilie des énamines et l'électrophilie des énones [25] **Schéma I.4**.

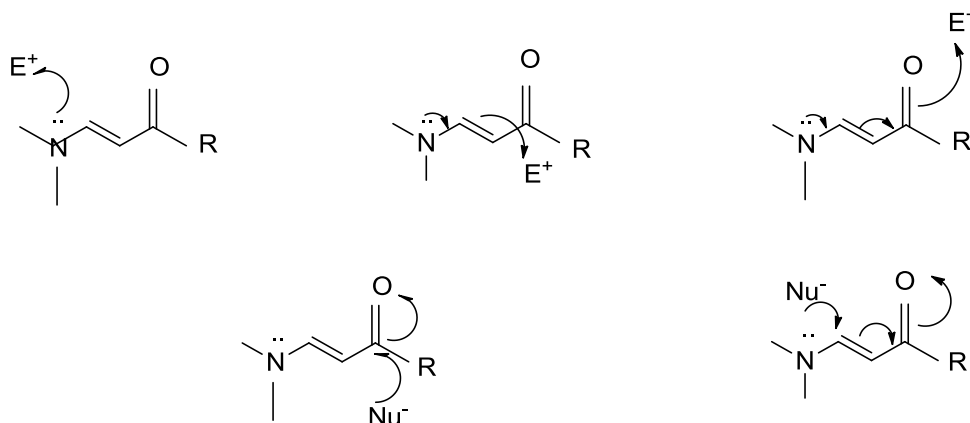


Schéma I.4 : Réactivité du motif énaminoénone vis-à-vis de centre électrophile (en haut), et de centres nucléophiles (en bas).

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 [26] en 2004 qui ont utilisés les énaminones comme précurseurs pour la synthèse de différents hétérocycles (**Schéma I.5**).

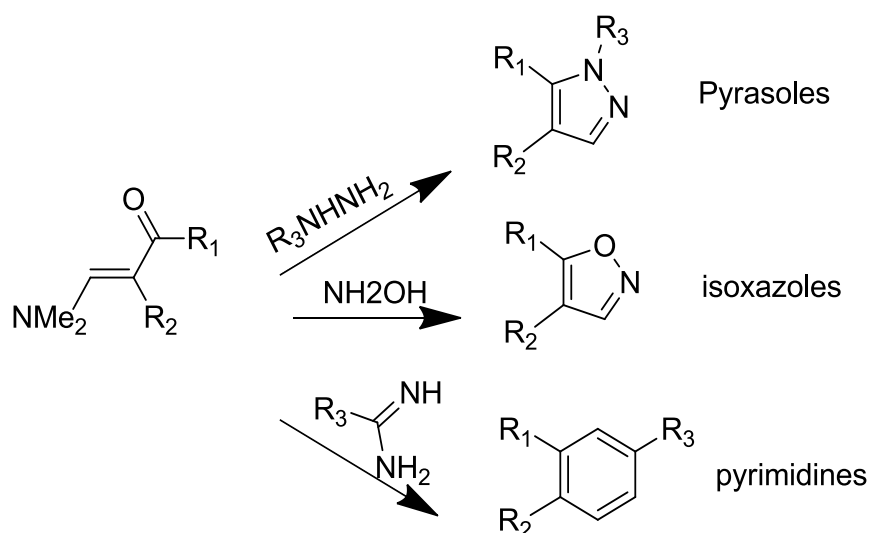
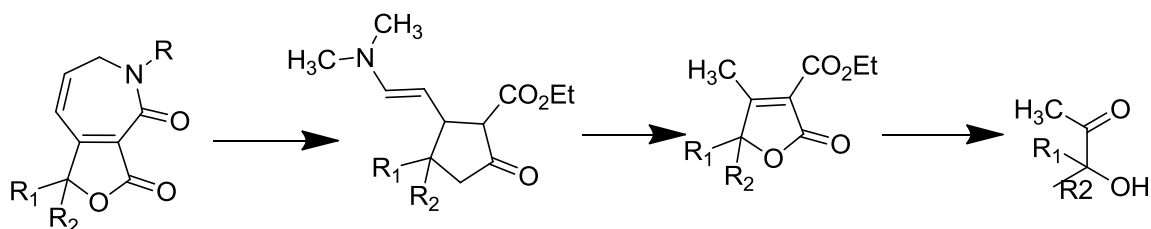


Schéma I.5 : Synthèse d'hétérocycles à partir du motif énaminoénone.

Par ailleurs de nouvelles voies de synthèse comme par exemple les travaux de N. Draoui se sont centrés sur la synthèse de cerpégine et ces analogues passant par l'énaminone - γ -lacétone (**Schéma I.8**).[27] 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.6**).[28]



Synthèse de cerpégine et ces analogues passant par l'énaminone - γ -lacétone.

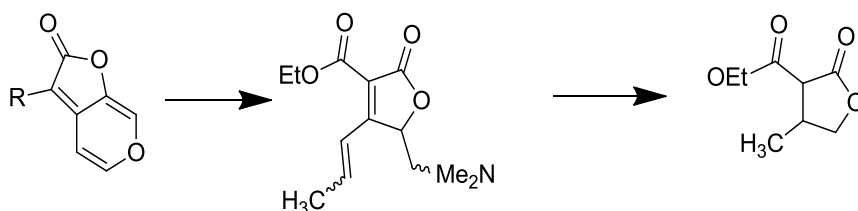
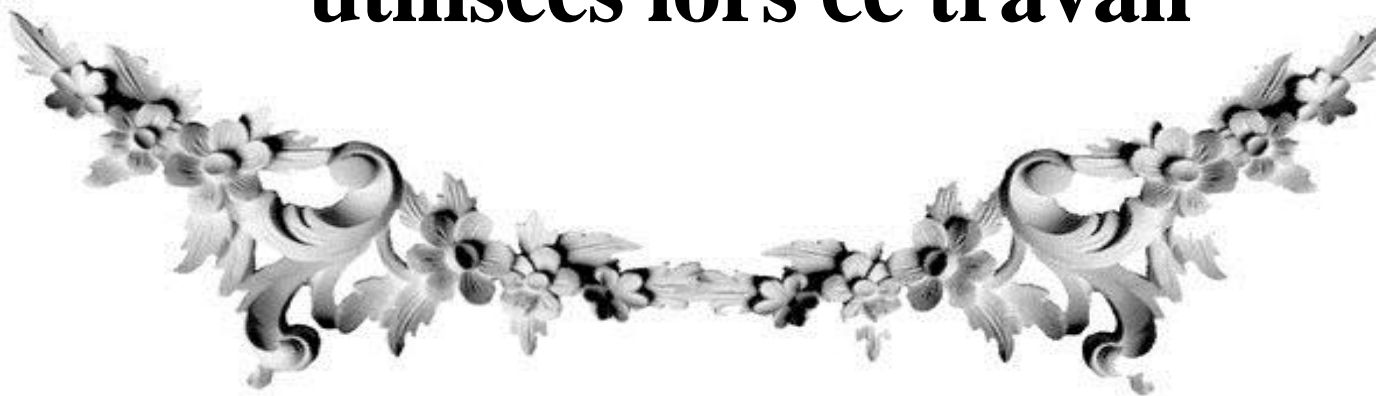


Schéma I.6 : Préparation de di-énaminolactone



Chapitre II

**Le protocole expérimental et
les techniques d'analyses
utilisées lors ce travail**



II.1. Protocole et montage expérimental utilisé pour la synthèse

II.1.1. Synthèse de l'éther trifluorométhylé

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%.

II.1.2. La condensation de la sulfonamide

Protocole

La condensation de l'antibiotiques 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 20ml 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 II.1 : Réaction de condensation d'une sulfonamide

II.2. Voltamètre cyclique du sulfonamide modifiée

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.

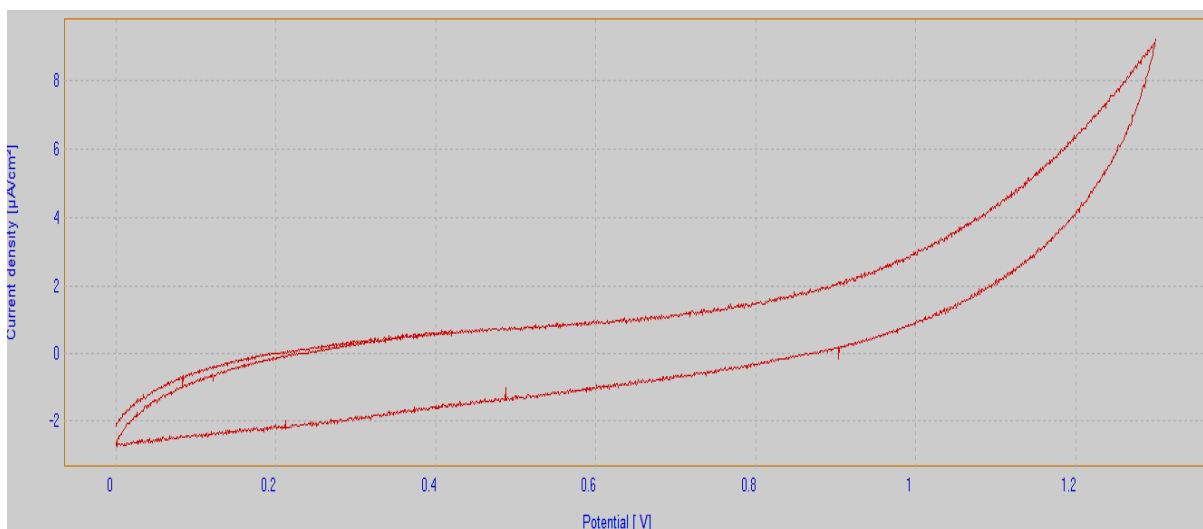


Figure II.2 : Blanc du carbone vitreux réalisé dans le DMF à 100 mV/s.

II.3. Description de l'appareillage

II.3.1. 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 utilisé pour visualiser et calculer les paramètres (intégrales, pics) des spectres RMN.

II.3.2. Chromatographie sur couche mince : (éluant composé de 60% d'éther de pétrole et 40% d'acétone)

II.3.3. 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-diméthylformamide (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 $2 \cdot 10^{-3}$ M.

II.4. Généralité sur les techniques de caractérisation

II.4.1. la chromatographie sur couche mince

II.4.1.1. Introduction

La chromatographie sur couche mince (CCM) est une technique chromatographique utilisée pour séparer les composants d'un mélange en utilisant une phase stationnaire mince supportée par un support inerte. Elle peut être effectuée à l'échelle analytique comme moyen de surveiller la progression d'une réaction, ou à l'échelle préparative pour purifier de petites quantités d'un composé. CCM est un outil analytique largement utilisé en raison de sa simplicité, de son coût relativement bas, de sa sensibilité élevée et de sa vitesse de séparation. La CCM fonctionne sur le même principe que toute chromatographie: un composé aura des affinités différentes pour les phases mobile et stationnaire, et cela affecte la vitesse à laquelle il migre. Le but de la CCM est d'obtenir des spots bien définis et bien séparés.

II.4.1.2. Principe de la technique

Lorsque la plaque sur laquelle on a déposé l'échantillon est placée 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 vitesse dépend d'une part, des forces électrostatiques retenant le composant sur la plaque stationnaire et, d'autre part, de sa solubilité dans la phase mobile. Les composés se déplacent donc alternativement de la phase stationnaire à la phase mobile, l'action de rétention de la phase stationnaire étant principalement contrôlée par des phénomènes d'adsorption. Généralement, en chromatographie sur couche mince, les substances de faible polarité migrent plus rapidement que les composants polaires.

II.4.1.3. Appareillage

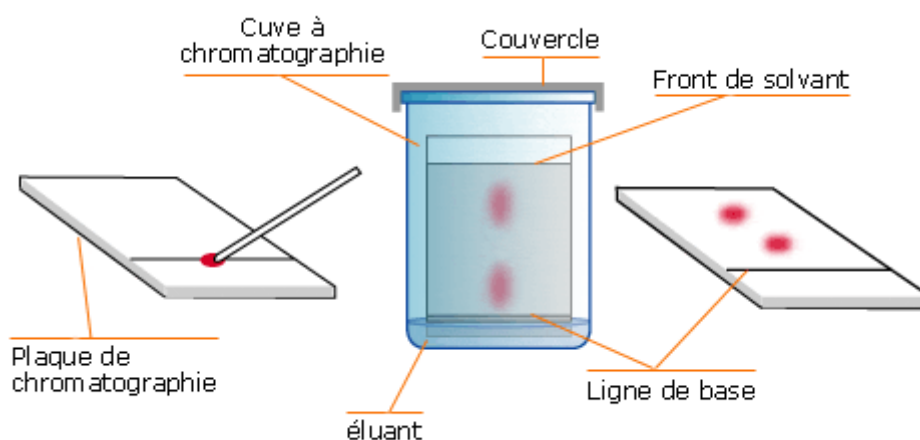


Figure II.3 : Appareillage de CCM référence

Chapitre II : Le protocole expérimental et les techniques d'analyses utilisées

Les principaux éléments d'une séparation chromatographique sur couche mince sont :

- + la cuve chromatographique : un récipient habituellement en verre, de forme variable, fermé par un couvercle étanche.
- + la phase stationnaire : une couche d'environ 0,25 μm de gel de silice ou d'un autre adsorbant est fixée sur une plaque de verre à l'aide d'un liant comme le sulfate de calcium hydraté (plâtre de Paris) l'amidon ou un polymère organique.
- + l'échantillon : environ un microlitre (μl) de solution diluée (2 à 5 %) du mélange à analyser, déposer en un point repère situé au-dessus de la surface de l'éluant.
- + l'éluant : un solvant pur ou un mélange : il migre lentement le long de la plaque en entraînant les composants de l'échantillon.

II.4.1.4. Technique de travail

+ Étape 01

Choix du support (phase stationnaire) et de l'éluant (phase mobile).

- Choix de la phase stationnaire (exemple : plaque d'aluminium recouverte de gel de silice).
- Choix de la phase mobile. C'est un solvant ou un mélange de solvants (exemple : dichlorométhane, éther de pétrole, etc.).

+ Étape 02

Préparation de la cuve à chromatographie et du support.

- On verse environ 0,5 à 1 cm d'éluant dans la cuve à chromatographie que l'on referme avec un couvercle de manière à ce que l'éluant sature la cuve en vapeur.
- On trace alors un trait fin appelé ligne de dépôt (ou ligne de base) sur la plaque à chromatographie de manière à ce que ce trait soit au-dessus du niveau de l'éluant.

+ Étape 03

Préparation des dépôts.

- Sur la ligne de base, on doit réaliser les différents dépôts :
- le mélange.
- les témoins : ce sont les produits susceptibles d'entrer dans la composition du mélange.

On respecte des espaces réguliers entre chaque dépôt. On place de fines croix à l'endroit de ces dépôts et on les repère par une lettre ou un nom.

- On doit enfin sécher ces dépôts pour bien les fixer sur le support.

✚ Étape 04

Réalisation de la chromatographie.

- La plaque est placée dans la cuve à la verticale et le couvercle est remis en place.
- On laisse l'éluant migrer par capillarité.
- On sort la plaque lorsque ce dernier arrive à ~0,5 cm du haut de la plaque en y traçant un nouveau trait appelé front du solvant.

La tache constituée du mélange va migrer vers le haut en se divisant en autant de taches qu'il y a de constituant.

✚ Étape 05

Révélation et analyse du chromatogramme par comparaison.

Les taches ne sont pas nécessairement visibles. Parfois, il est nécessaire de plonger la plaque dans un révélateur qui va les rendre visibles.

On compare la hauteur des taches issues du mélange à celles des témoins.

II.4.2. Spectrométrie RMN du proton ^1H

II.4.2.1. Introduction :

RMN signifie Résonance magnétique nucléaire: il s'agit d'une technique d'analyse qui permet de déterminer la structure d'une molécule organique.

Il existe plusieurs types de RMN. Celle que nous allons étudier est la RMN du proton, c'est-à-dire celle mettant en jeu les atomes d'hydrogène, atomes composés d'un proton et d'un électron

La spectrométrie RMN est une technique qui exploite les propriétés magnétiques de certains noyaux atomiques. Elle est basée sur le phénomène de résonance magnétique nucléaire (RMN), utilisé également en imagerie médicale sous le nom d'IRM.

Les applications les plus importantes pour la chimie organique sont la RMN du proton et du carbone ^{13}C effectuée sur des solutions liquides. Mais la RMN est aussi applicable à tout noyau possédant un spin non nul, que ce soit dans les solutions liquides ou dans les solides. Certains gaz comme le xénon peuvent aussi être mesurés lorsqu'ils sont absorbés dans des matériaux poreux par exemple.

Contrairement à la spectroscopie RMN des solutions qui est utilisée de manière routinière dans les laboratoires académiques ou industriels, la RMN des solides reste légèrement moins abordable sans une connaissance plus approfondie du phénomène RMN.

II.4.2.2. Le déroulement de l'analyse

Généralement pour une analyse chimique analytique de résonance magnétique nucléaire on utilise les appareils de 300 à 600 MHz. Les appareils de 700 à 1000 MHz sont très coûteux et couramment utilisés pour les grandes molécules comme les protéines.

L'analyte en solution est placée dans un fin tube en verre mis en rotation au centre d'une bobine magnétique, la quantité de produit nécessaire pour le RMN du proton est de 10 à 50 mg, le solvant est un solvant deutéré (hydrogènes remplacés par son isotope le deutérium) car le deutérium n'est pas excité par le champ magnétique. Il n'interfère donc pas avec le signal du soluté par exemple DMSO, CDCl_3 .

Ensuite le tube est introduit au sein de l'appareil dans un champ magnétique appliqué qui provoque une désorganisation des atomes considérés. Après quelques microsecondes les noyaux génèrent à leur tour un micro-champ magnétique qui sera capté par une bobine réceptrice,

Enfin c'est le signal RMN (données), Le traitement mathématique ou transformée de Fourier permet de transformer le signal en spectre RMN. Le manipulateur doit ensuite l'interpréter.

II.4.2.3. Les principaux paramètres caractéristiques du signal RMN

Chaque signal RMN se caractérise par trois paramètres qui donnent des informations sur le proton et son environnement

- Le déplacement chimique (δ) ;
- La constante de couplage J ;
- L'intensité de signal qui sont caractéristiques de chaque noyau considéré,

Le déplacement chimique

Le déplacement chimique (δ) est défini par rapport au signal de la référence tétraméthylsilane $\text{Si}(\text{CH}_3)_4$ noté TMS, ce dernier possède 12 protons équivalents, il donne un seul signal intense (12H) de la référence, inerte et volatil et apparaît le premier à l'extrême droite du spectre. Pratiquement au lieu de mesurer la fréquence de résonance des protons on mesure le déplacement chimique en (ppm) qui est donné par la relation :

$$\delta_{\text{ppm}} = \frac{\nu_i - \nu_{\text{ref}}}{\nu_0} \cdot 10^6$$

ν_i : fréquence de résonance

ν_{ref} : fréquence de référence

ν_0 : fréquence de champ statique H_0

Chapitre II : Le protocole expérimental et les techniques d'analyses utilisées

Afin de déterminer les signaux d'un spectre de RMN aux protons d'une molécule, il est nécessaire de utiliser un tableau présente des intervalles de déplacement chimique qui dépendent de l'environnement chimique du proton.

Réellement les protons qui ont le même déplacement chimique et le même environnement sont magnétiquement équivalents et les protons qui n'ont pas le même déplacement chimique et le même environnement ne sont pas magnétiquement équivalents.

- Si un signal est **blindé** : la densité électronique est très forte, le champ fort et voisin de celui de la référence (TMS), le déplacement chimique est alors faible. Par contre -
- Si un signal est **déblindé** : la densité électronique est moins intense, le champ faible et loin de celui de la référence (TMS). Le déplacement chimique sera plus grand

✚ L'intensité de signal

Les protons chimiquement identiques ont la même fréquence de résonance et le même déplacement chimique, l'intensité du signal considéré sera directement proportionnelle au nombre de protons impliqués dans ce signal, L'intensité est mesurée par sa surface d'intégration des surfaces. Les signaux de cette dernière se présentent sous la forme d'une série de paliers. La hauteur de chaque palier est proportionnelle au nombre de H correspondants.

✚ Couplage spin – spin

À un noyau donné le signal relatif est divisé en plusieurs pics, leur nombre est appelé multiplicité.

La multiplicité se produit lorsqu'il ya une interaction entre les protons voisins, cette interaction entraîne un couplage spin-spin, si les protons voisins sont magnétiquement équivalents, il donne lieu à un singulet.

Cette multiplicité en fonction du nombre des autres noyaux avec lesquels ce noyau est couplé. Notons que ce phénomène de couplage peut intervenir que les autres noyaux qui interagissent ou non au même élément et que dans les multiplets d'atomes couplés la séparation entre pics sont égale. Pour les noyaux dont le nombre quantique de spin nucléaire est de $\frac{1}{2}$, le nombre de pics observés dans un multiplet est de $(n+1)$ en posant n égal au nombre de noyaux équivalents couplés avec un atome adjacent

• Le nombre de protons

Il est important de considérer le nombre de protons voisins, en effet le nombre de raies spectrales d'un proton est égal à $2n$ sachant que n est le nombre de protons couplés aux protons observé, l'intensité de ces raies est donnée par le triangle de Pascal.

1 aucun couplage singulet (s)

1 1 1 noyau couplé, 2 raies d'intensité 1 :1, doublet (d)

1 2 1 2 noyaux couplés, 3 raies d'intensité 1 :2 :1, triplet (dd)

1 3 3 1 3 noyaux couplés, 4 raies d'intensité 1 :3 :3 :1, quadruplet (ddd)

1 4 6 4 1 etc.....

1 5 10 10 5 1

- **La constante de couplage (J)**

La constante de couplage est exprimée en Hertz, elle est importante dans la détermination structurale et conformation des molécules, cette valeur prend en considération deux éléments :

-Le nombre de noyaux voisins : les noyaux couplés au noyau observé.

-L'angle qui existe entre les deux noyaux considère : sa valeur est importante puisqu'elle détermine la largeur du signal observé.

II.4.2.4. Comment traiter un spectre RMN

Le spectre RMN représente la position du signal qui repérée par une valeur appelée le déplacement chimique (δ) en (ppm) à la place de la fréquence de résonance car cette fréquence dépend du champ magnétique appliqué qui est fonction de l'appareil en fonction de la multiplicité du signal soit sur le nombre de pics composant le signal.

Voici une méthode pour traiter un spectre de RMN

- Evaluer le nombre de signaux afin de déterminer le nombre de groupes de protons équivalents.
- Exploiter la courbe d'intégration pour déterminer la proportion de protons liée à chaque signal.
- Distinguer la multiplicité de signaux pour compter les protons équivalents voisins des protons responsables d'un signal.
- Utiliser un tableau de valeurs de déplacement chimique afin de vérifier la formule de la molécule obtenue.

II.4.2.5. Appareillage

Pratiquement il existe deux types de spectromètres, la spectromètre à balayage ou à onde continu (continuous -wave, cw) et le spectromètre par transformation de Fourier (FTNMR).

Dans un spectromètre à onde continu généralement on utilise une fréquence fixe. la sensibilité et la résolution dépendent fortement de la puissance et de la qualité de l'aimant. Plus l'aimant est puissant, plus on dispose d'une forte sensibilité et d'une bonne résolution.

En remplacement des techniques à onde continu, permettant d'exciter successivement et individuellement les toutes fréquences de la molécule, on utilise de plus en plus la technique à

Chapitre II : Le protocole expérimental et les techniques d'analyses utilisées

transformation de Fourier dans laquelle on irradie toutes les fréquences simultanément en appliquant une impulsion haute fréquence intense pendant quelques microsecondes seulement. Pratiquement les éléments suivants sont indispensables pour former un spectromètre :

Un aimant : il existe 3 types des aimants, les aimants permanents, les électroaimants et les aimants supraconducteurs, généralement on utilise les aimants pour produire les champs statiques H_0 .

Une source : des radiations électromagnétiques de fréquence appropriée

Une unité de balayage de fréquence

Une cellule : contenant l'échantillon

Un détecteur : permet de mesurer la quantité de radiation absorbée par la cellule

Un enregistreur : qui représente l'énergie absorbée en fonction de la fréquence.

II.4.3. Le voltamètre cyclique

II.4.3.1. Généralité

La voltamétrie cyclique est l'une des méthodes analytiques qui permettent de préciser les conditions dans lesquelles une réaction d'oxydation et de réduction est réalisable par voie électrochimique et éventuellement d'en établir le mécanisme. Le principe général de la voltamétrie est donc l'obtention d'une réponse (le courant) du système étudié à l'excitation (le potentiel) responsable de la réaction électrochimique désirée.

Cette opération est réalisée en effectuant une exploration par imposition et variation progressive du potentiel d'électrode (balayage de potentiel).

Pour pouvoir imposer le potentiel d'électrode, le faire varier et produire ainsi des réactions électrochimiques, il faut opérer dans une cellule d'électrolyse comportant trois électrodes auxquelles un circuit extérieur se trouve connecté.

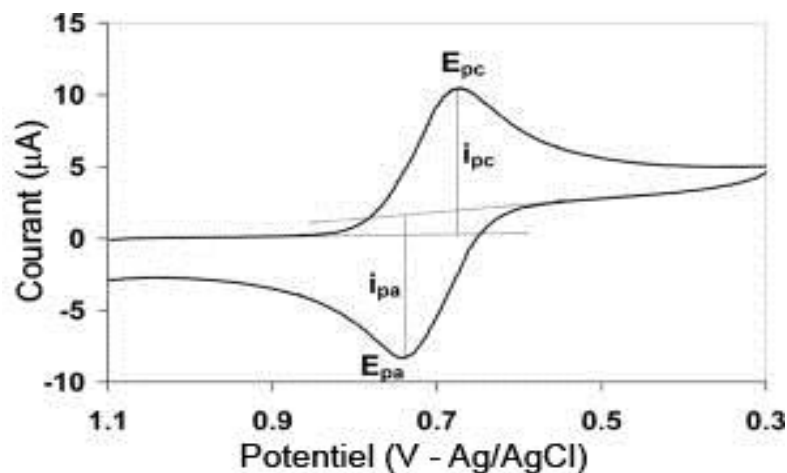


Figure II.4 : Allure générale d'une courbe voltamétrique

II.4.3.2. 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.

Cette méthode consiste en un balayage en potentiel d'un domaine donné avec une vitesse imposée.

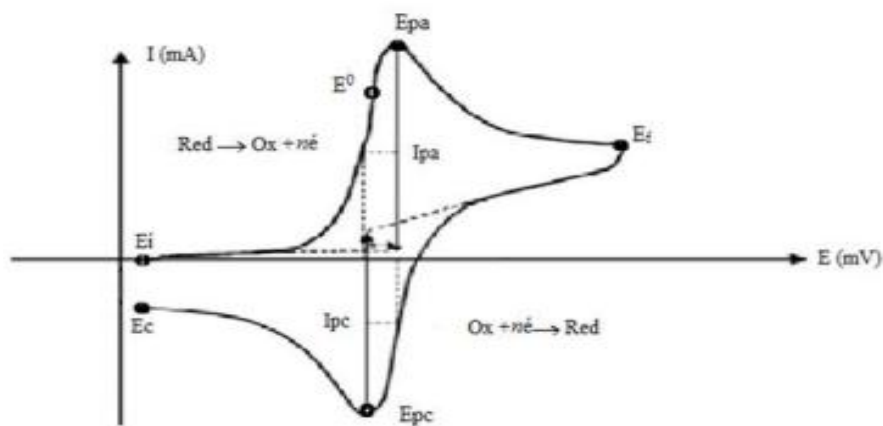


Figure II.5 : L'allure générale de la courbe voltampérométrique et ses grandeurs caractéristiques

II.4.3.3. 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.

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 associées 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.

II.4.3.4. Technique expérimental

En voltamètre cyclique, le potentiel varie linéairement avec une vitesse de balayage de ladite vitesse mesurée généralement en volts par seconde (V / s).

La 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 (i_a) 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 '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.

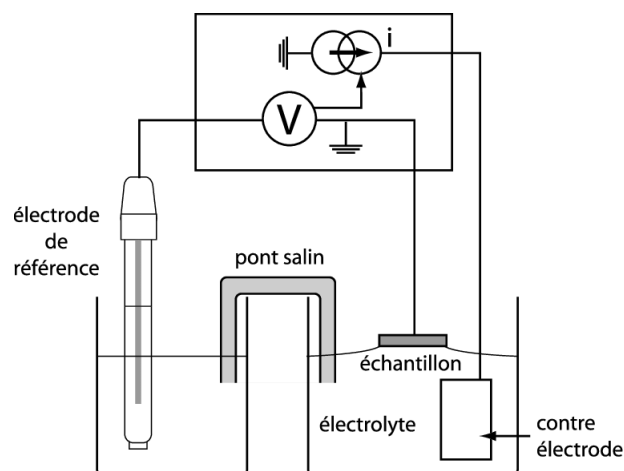


Figure II.6 : Une expérience de voltamétrie cyclique.

II.4.3.5.Appareillage

- ✚ Une cellule de voltamètre cyclique
- ✚ Une électrode de travail en platine
- ✚ Une électrode en platine (contre-référence)
- ✚ Une électrode de référence Ag /AgCl (Calomel)
- ✚ Un potentiostat
- ✚ Un agitateur magnétique
- ✚ Une toile abrasive imprégnée de poudre d'alumine

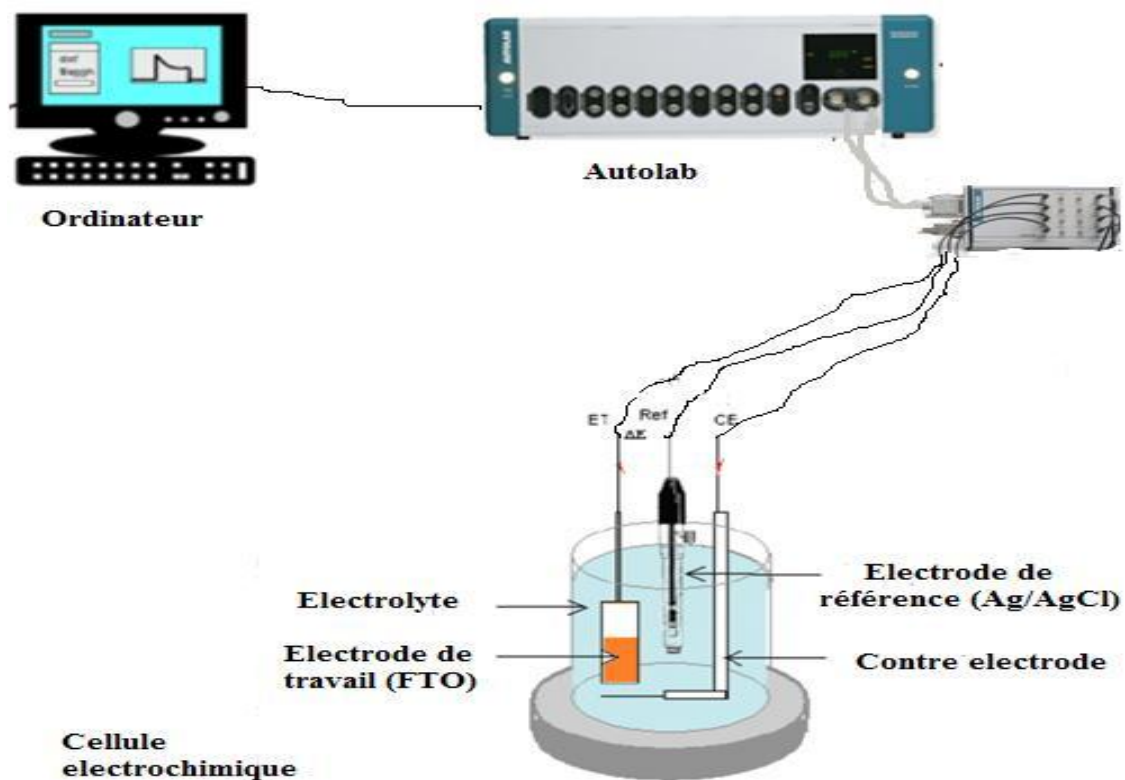


Figure II.7 : l'appareillage de voltamètre cyclique



Chapitre III

Synthèse, Caractérisations, Discussion des résultats



III.1. Voie générale

Dans ce chapitre nous allons présenter nos résultats dédiés à la synthèse d'un nouveau ligand modifiée de type sulfonamide. La formule développée du ligand utilisé représenté dans la Figure III.1. la RMN ^1H a été réalisée afin de caractériser la molécule en solution et l'électrochimie pour déterminer le degré d'oxydoréduction.

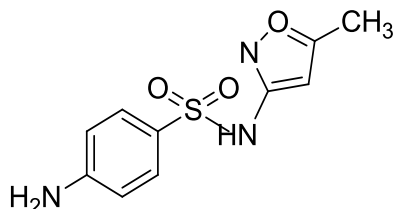
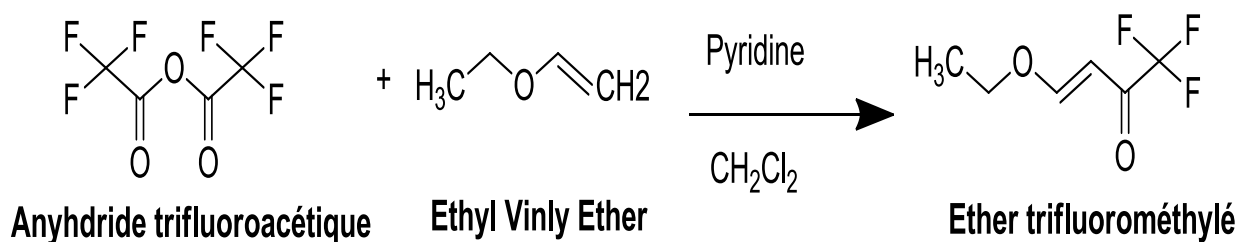


Figure III.1 : Formule développée du ligand utilisé (sulfaméthoxazole)

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 littérature⁹⁶. 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 III.1 présente le principe général de la réaction.

Première étape : synthèse du précurseur, l'éther trifluorométhylé



Deuxième étape : condensation de l'antibiotique

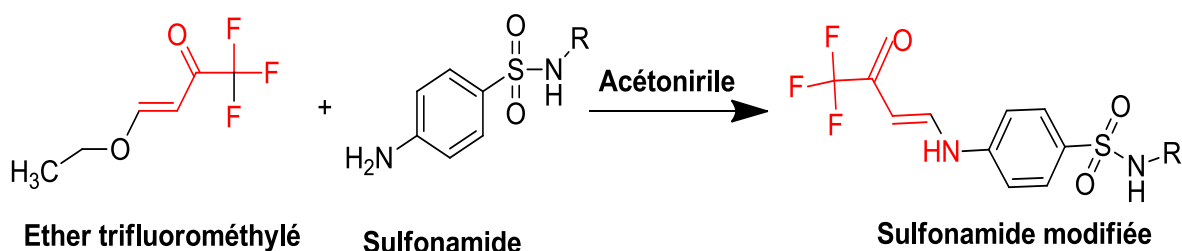


Schéma II. 1: Réaction générale de la condensation de l'antibiotique.

III.2..Préparation de l'éther trifluorométhylé

III.2.1.Mécanisme de synthèse 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 éthylvinlyl éther et de l'anhydride trifluoroacétique en présence de pyridine dans le dichlorométhane anhydre.⁹⁶ 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. Schéma III.2 représente le mécanisme de synthèse

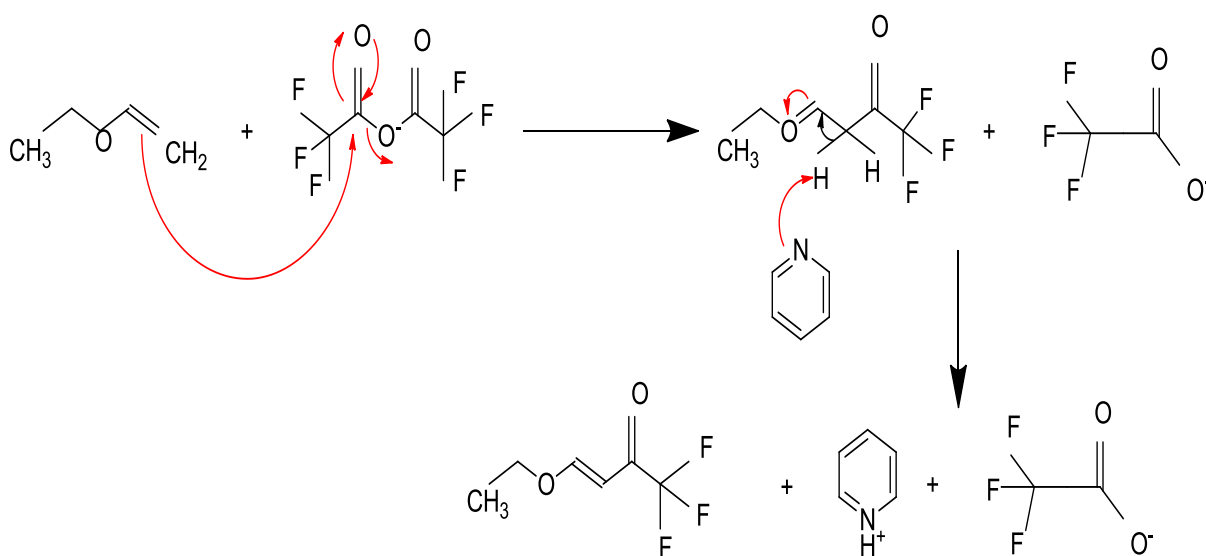


Schéma III.2 : Mécanisme de synthèse de l'éther trifluorométhylé

- 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 RMN¹H est présentée sur la **Figure III.2**.

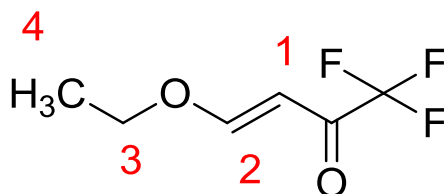


Figure III.2 : Structure de l'éther trifluorométhylé

III.2.2 La caractérisation RMN du proton

Caractérisation RMN ¹H (300 MHz, DMSO d₆) de l'éther trifluorométhylé

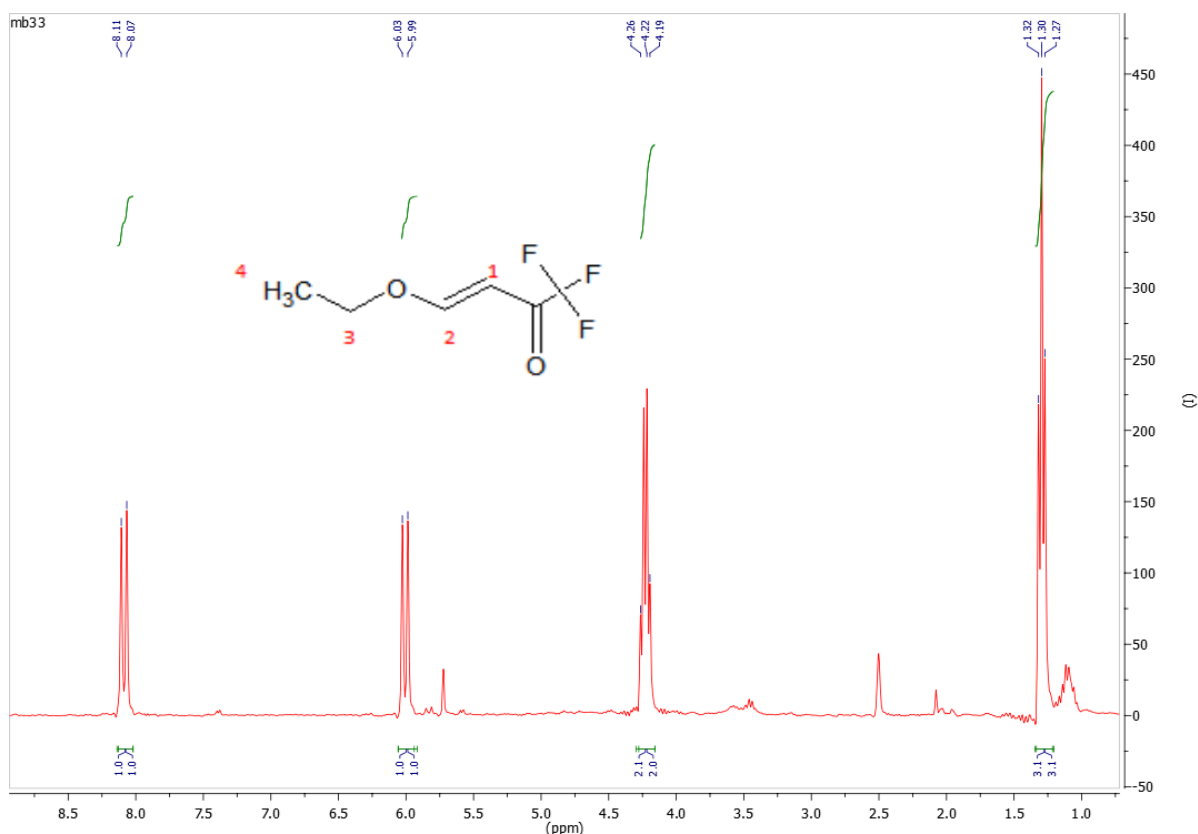


Figure III.3 : Spectre RMN ¹H dans DMSO d₆ de l'éther trifluorométhylé synthétisé.

Chapitre III : Synthèse, Caractérisations, Discussion des résultats

L'attribution des signaux RMN est résumée sur le tableau III.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 III.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

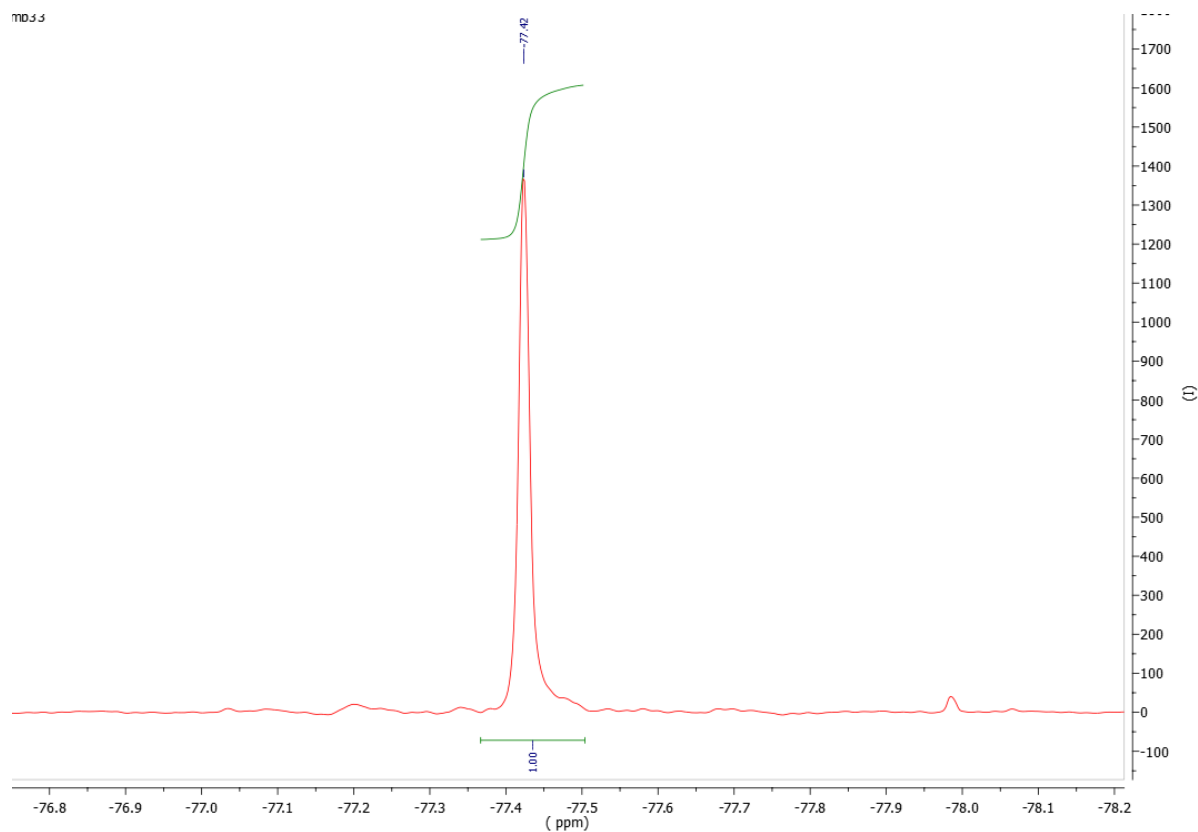


Figure III.4: Spectre ^{19}F de l'éther trifluorométhylé réalisé dans le DMSO

III.3. 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 le 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

III.3.1. Mécanisme de réaction

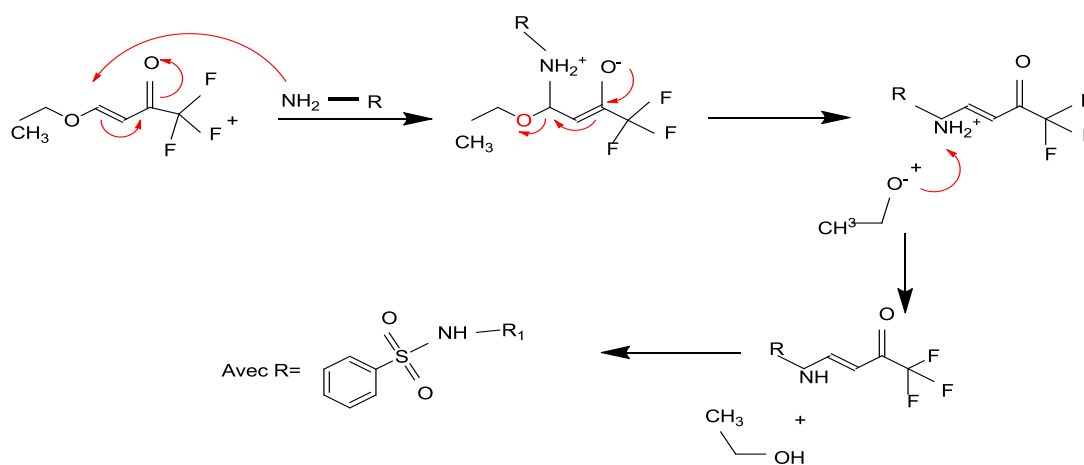


Schéma II.3 : Mécanisme de condensation de la sulfonamide

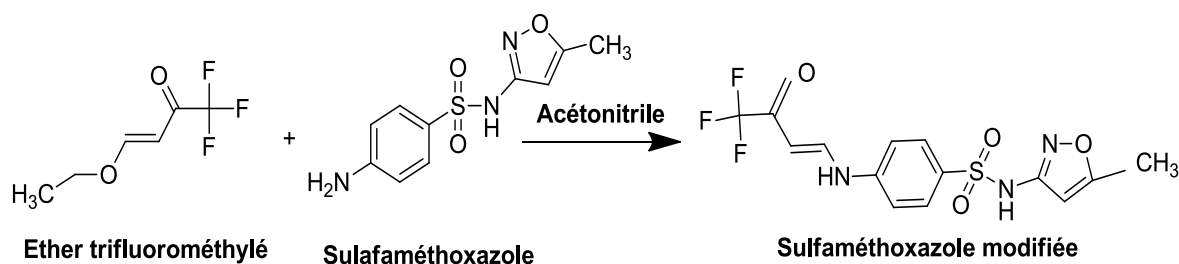


Schéma II.4 : Réaction de la condensation de la sulfaméthoxazole

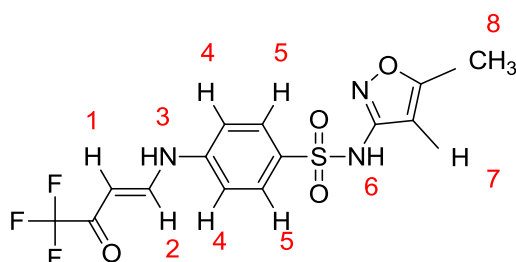


Figure III.5 : Structure d'un sulfaméthoxazole modifiée

III.3.2. Caractérisation RMN ^1H (300MHz, DMSO d_6) de la sulfaméthoxazole modifiée

Le spectre RMN ^1H sont présentés sur la figure III.6.. Ce spectre est comparé au spectre de la sulfaméthoxazole (voir annexe 1, figure 1).

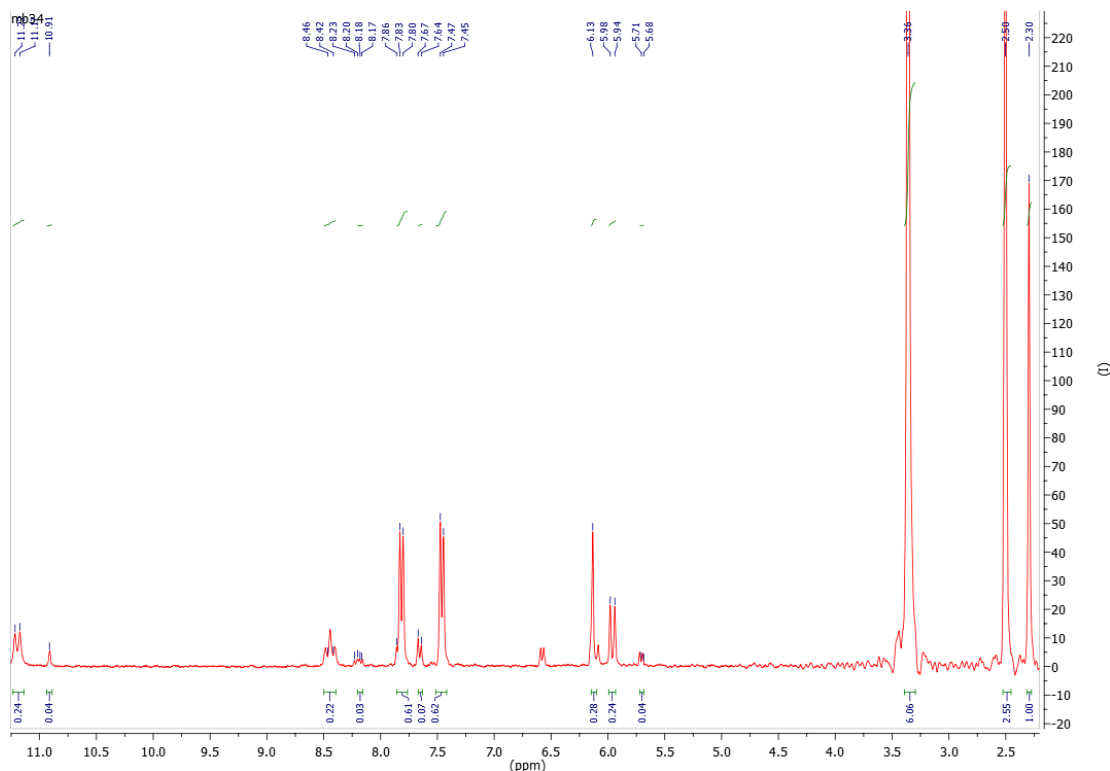


Figure III.6 : Spectre RMN ^1H de la sulfaméthoxazole modifiée réalisée dans le DMSO

Attribution des pics RMN

Le spectre RMN ^1H (figure III.6.) présente quatre doublets à 8,2/8,4 et à 5,7/5,9 ppm qui correspondent aux protons éthyléniques $\text{CH}=\text{CH}$. Ce déplacement chimique caractérise le groupement « énamine éther trifluorométhyle ». De même, nous remarquons bien la disparition du doublet caractéristique de groupement NH_2 (6,5 ppm). Les constantes de couplage $J_{12} = 7,4 \text{ Hz}$ et $J_{12} = 12,3 \text{ Hz}$ ont confirmé que notre produit synthétisé existe sous 2 formes : 15% d'isomère « cis » ($J_{12} = 7,4$) et 85% d'isomère « trans » ($J_{12} = 12,3 \text{ Hz}$).

Tableau II.2 : présente l'attribution de pics RMN ^1H de ce spectre

Déplacement Chimique (ppm)	Multiplicité	J(Hz)	Attribution
2.2	s	/	CH ₃
2.2	s	/	DMSO
3.3	s	/	H ₂ O
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 III.7 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 .

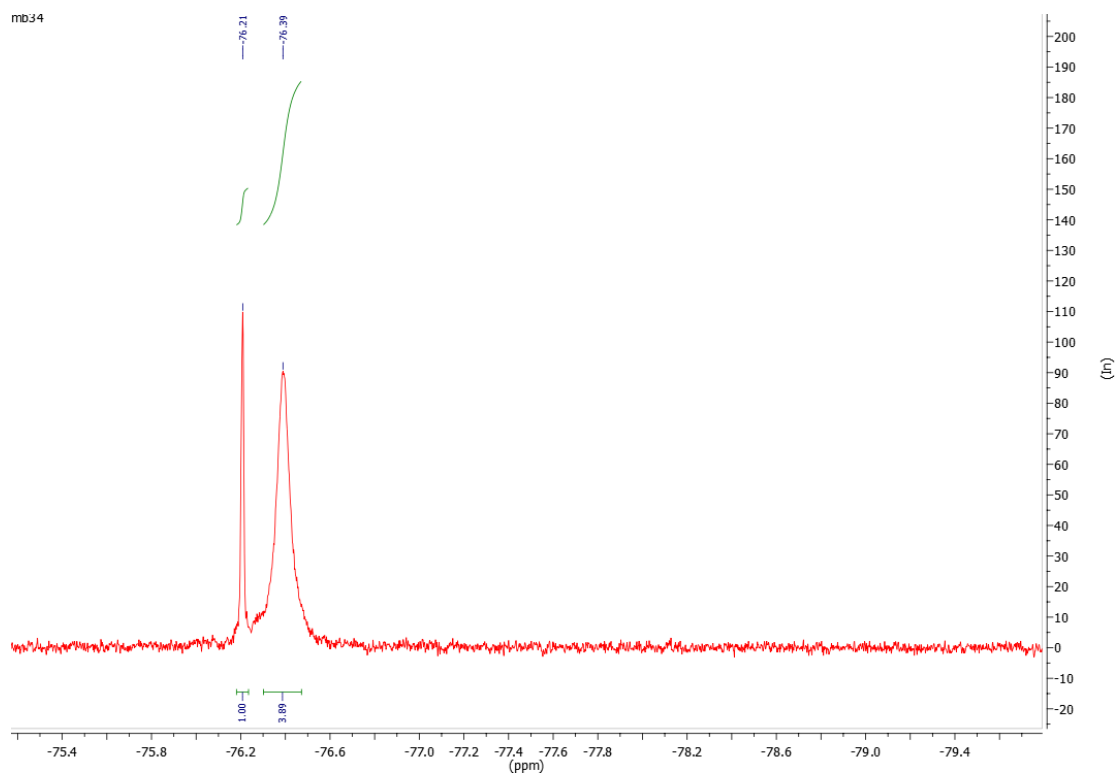


Figure III.7 : Spectre ^{19}F de la sulfaméthoxazole modifiée réalisée dans le DMSO

III.3.3. La caractérisation électrochimique (voltammétrie cyclique) de la sulfaméthoxazole modifiée

La figure III.8 montre la superposition des voltammogrammes de la sulfaméthoxazole (en bleu) et de la sulfaméthoxazole modifiée (en rouge).

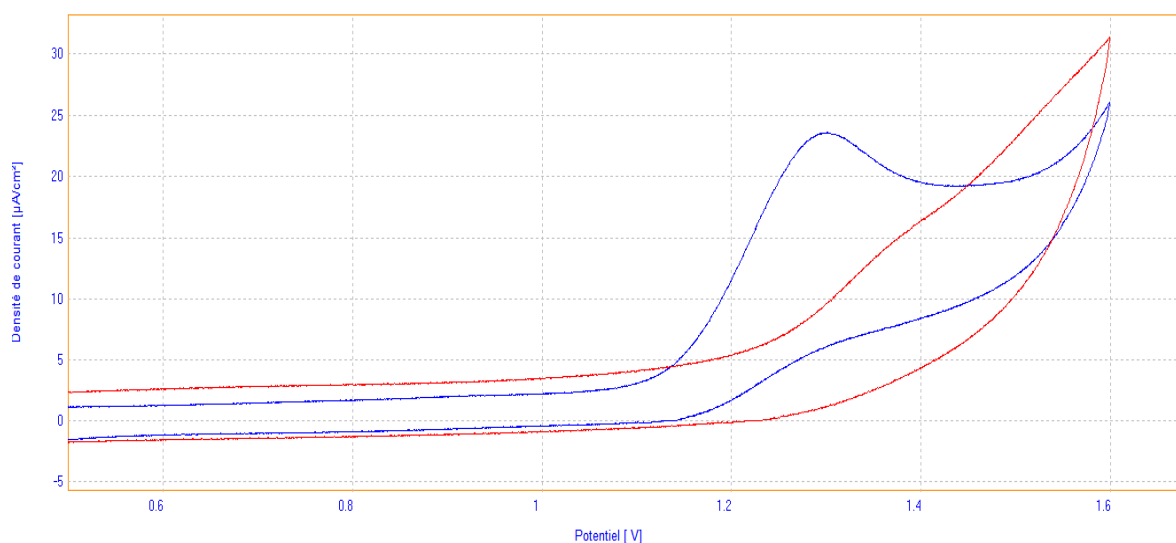


Figure III.8 : Voltammétrie cyclique de la sulfaméthoxazole (en bleu) et sulfaméthoxazole modifiée (en rouge) à 300 mv/s et dans le DMF.

Chapitre III : Synthèse, Caractérisations, Discussion des résultats

On observe clairement sur le ligandsulfaméthoxazolenon modifiée 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 sulfaméthoxazolemodifiée, ce qui explique et confirme notre analyse RMN ^1H concernant l'absence du groupement amine dans notre composé synthétisé.



Conclusion Générale



Conclusion générale

Conclusion générale

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 énamines. 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 (sulfaméthoxazole) 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



Références
Bibliographiques



Références bibliographiques :

- [1] J.E. Toth, G.B. Grindey, W.J. Ehlhardt, J.E. Ray, G.B. Boder, J.R. Bewley, K.K. Klingerman, S.B. Gates, S.M. Rinzel, R.M. Schultz, L.C. Weir, J.F. Worzella, Sulfonimidamide analogs of oncolytic sulfonylureas, *J. Med. Chem.* 40 (6) (1997) 1018–1025,
- [2] J.E.F. Reynolds, Martindale. *The Extra Pharmacopoeia*, Royal Pharmaceutical Society, London, 1982.
- [3] H.C. Zahid, M.H. Youssoufi, A. Jarrahpour, T. Ben Hadda, Identification of antibacterial and antifungal pharmacophore sites for potent bacteria and fungi inhibition: indolanyl sulfonamide derivatives, *Eur. J. Med. Chem.* 45 (3) (2010) 1189–1199,
- [4] N.H. Georgopapadakou, T.J. Walsh, Antifungal agents: chemotherapeutic targets and immunologic strategies, *Antimicrob. Agents Chemother.* 40 (2) (1996) 279–291, doi: 10.1128/AAC.40.2.279.
- [5] T. Owa, T. Nagasu, Novel sulphonamide derivatives for the treatment of cancer, *Expert Opin. Ther. Pat.* 10 (11) (2000) 1725–1740,.
- [6] W. Haasnoot, G. Cazemier, J.D. Pre, A. Kemmers-Voncken, M. Bienenmann-Ploum, R. Verheijen, Sulphonamide antibodies: from specific polyclonals to generic monoclonals, *Food Agric. Immunol* 12 (1) (2000) 15–30,.
- [7] K. Suganya, S. Kabilan, Substituent and solvent effects on electronic absorption spectra of some N-(substitutedphenyl) benzene sulphonamides, *Spectroch. Acta Part A* 60 (5) (2004) 1225–1228,
- [8] P. Patel, S. Korgaokar, K. Parikh, H. Parekh, Synthesis and Biological Activity of 2-azetidionones, Sulphonamides, Arylamides and Thiourea derivatives, *Indian J. Chem. B.* 38 (6) (1999) 696–700.
- [9] L. Monti, N.M. Ana Pontoriero, C. Giulidori, E. Hure, A.M.W. Patricia, M.V. Rodríguez, G. Feresin, D. Campagnoli, M. Rizzotto, Biometals, synthesis, characterization and antimicrobial properties of a Co (II)-phthalylsulfathiazolate complex, *Biometals* 23 (6) (2010) 1015–1028,.

Références bibliographiques

- [10] <http://www.infirmiers.com/etudiants-an-ifsu/cours/cours-pharmacologie>
lesantibiotique.html
- [11] «cours de bactériologie générale » ; www.microbesedu.org/ « Pharmacologie »
- [12] www.sante.ujf-grenoble.fr/ « Biologie et recherche » ; [www.123 bio.net](http://www.123bio.net)
- [13] www.pharmaetudes.com/ressources/.../23-Sulfonamide-association.pdf
- [14] J.V. Greenhill., *J. Chem. Soc. Rev.* 1997, 277-249
- [15] A.A. Elassar, A.A. El-khair, *J. Tetrahedron* 2003, 59, 8463-8480
- [16] H.M.C. Ferraz, E.R.S. Gonaçalo, *J. Quim. Nova* 2007, 30,957-964
- [17] A. Venkov, P. Angelov, *J. Synt. comm.*2003, 33, 3025
- [18] 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.
- [19] A. Marcos, P. Clarissa, N. Dayse, *J. Catal. Commun.* 2008, 9,1375-1378
- [20] D. Gatteschi, R. Sessoli, J. Villain, *Molecular nanomagnets*, Oxford university press, Oxford, 2006
- [21] E. Dominguez, E. Ibeas, E.M. Marigorta, J.K. Palacios, R. Sanmartin., *J. Org. Chem*1961, 61, 5435-5439.
- [22] E. Vilsmaier, R. Dorrenbacher, L. Müller., *J. Tetrahedron*, 1990, 46,8103-8116
- [23] : M. Hojo, R. Masuda, H. Kokuryo, H. Shioda, S. Matsuo, *J. ChemLett.* 1976, 499
- [24] : A. Valla, B. Valla, D. Cartier, R. Guillou, R. Labia, P. Potier, *J. Tetrahedron* 2005, 46, 6671-6674
- [25]:M. Hojo, R. Masuda, E. Okada, *Synthesis* 1986, 1013-1014
- [26]:B. Stanovnik, J. Svete. *J. Chem*2004, 104, 2433-2480.
- [27]: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

Références bibliographiques

[28] : K. Sun, Y. Wagerle, D. Linnstaedt, M. Currie, P. Chmura, Y. Song, M. Xu, J. Tetrahedron , 2008,49,2922-2952



Les Annexes



Annexe 1

Caractérisation RMN ^1H de ligand Sulfaméthoxazole

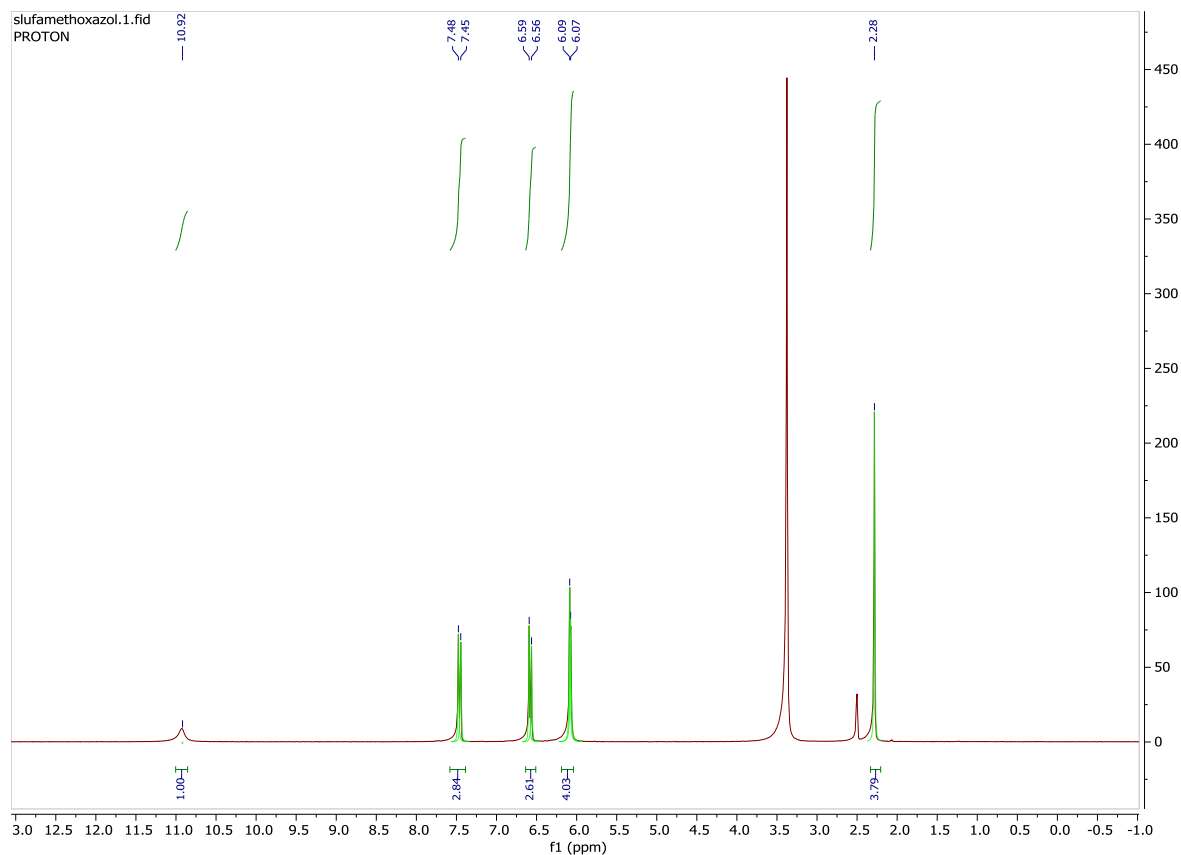


Figure 1 : Spectre ^1H de la sulfaméthoxazole

Attribution des pics RMN

Sulfaméthoxazole RMN ^1H (300 MHz, DMSO)

δ (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).

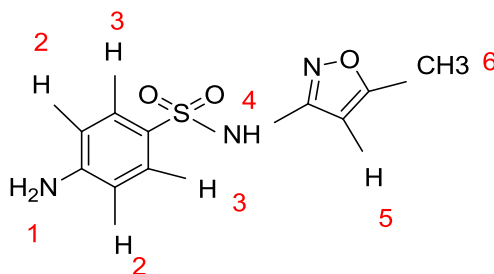


Figure IV 6 : Structure d'un sulfaméthoxazole non modifiée