

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

UNIVERSITÉ BADJI MOKHTAR – ANNABA
BADJI MOKHTAR – ANNABA UNIVERSITY



جامعة باجي مختار – عنابة

Faculté : Sciences

Département : Chimie

Domaine : Science de la matière

Filière : Chimie

Spécialité : Chimie pharmaceutique

Mémoire

Présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Thème :

Synthèse, étude structurale et activité antimicrobienne de nouveaux dérivés de sulfonamide

Présenté par : *Merroudji Naima*

Encadrant : *Malika Berredjem* Grade Professeure Université Badji-Mokhtar Annaba

Jury de Soutenance :

Mme. Saifi Hayette	Pr	Université Badji Mokhtar Annaba	Présidente
Mme. Berredjem Malika	Pr	Université Badji Mokhtar Annaba	Encadrante
Mme. Rizi Aicha	MCB	Université Badji Mokhtar Annaba	Examinatrice
Mme. Grib Ismahene	MCB	Université Badji Mokhtar Annaba	Examinatrice

Année Universitaire : 2022/2023

Remerciements

Je remercie « **ALLAH** » le tout puissant de m'avoir donné la santé et la volonté d'entamer et terminer ce mémoire.

Tout d'abord, ce travail ne serait pas aussi riche et n'aurait pas pu avoir le jour sans l'aide de l'encadrement du **professeure Malika BERREDJEM**, je la remercie pour la qualité de son encadrement, pour sa patience, sa rigueur et sa disponibilité durant ma préparation de ce mémoire.

Je remercie également **Mme Hayette SAIFI, professeure** à l'université Badji Mokhtar - Annaba qui m'a fait l'honneur d'accepter de présider ce jury.

Mes remerciements les plus sincères vont aussi aux membres de jury : **Dr. Ismahane GRIB** et **Dr. RIZI Aicha** de m'avoir fait l'honneur de juger ce travail.

Mes remerciements s'adressent à **Melle Rania BAHADI**, Docteur en chimie pharmaceutique et aux Doctorantes **Meriem BOUSAKER** et **Rayenne REDJEMIA** qui m'ont aidé tout au long de mon stage au sein de laboratoire de chimie organique appliquée (LCOA) de l'université Badji Mokhtar — Annaba.

Mes remerciements s'adressent également à tous mes professeurs pour leurs générosités et la grande patience dont ils ont su faire preuve malgré leurs charges académiques professionnelles.

Enfin, je remercie tous les membres de l'équipe du laboratoire LCOA pour leur bonne humeur et la mise à disposition de toutes les facilités pour accomplir ce travail.

À tous les intervenants, je présente mes remerciements, mon respect et ma gratitude.

Dédicaces

A mes chères sœurs pour leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études.

A mon cher frère Rachid pour son appui et son encouragement.

A mes chers neveux et chères nièces pour leur amour.

A toute ma famille pour leur soutien tout au long de mon parcours universitaire.

A toutes les personnes qui m'ont soutenu tout au long de mon parcours universitaire.

Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégés et le fruit de votre soutien infailible.

Merci d'être toujours là pour moi.

Résumé

Au cours de ce travail, nous avons synthétisé de nouveaux dérivés de sulfonamide et N-acylsulfonamide.

Dans un premier temps, nous avons effectué une réaction d'acylation de sulfanilamide avec le chlorure de chloroacétyle dans le but de préparer un nouveau N-acylsulfonamide, ce dernier peut être utilisé comme intermédiaire dans une réaction de condensation avec l'urée ou le thio-urée.

La réaction d'acylation est réalisée dans des conditions respectueuses de l'environnement en utilisant les irradiations ultrasoniques.

Dans un second temps, nous avons préparé un sulfonamide à partir de la cystéine, par l'aménagement bifonctionnel de l'isocyanate de chlorosulfonyl (carbamylation et sulfamoylation). Le Boc-sulfonamide obtenu subit une réaction de déprotection pour former un sulfonamide libre.

L'activité antibactérienne des deux composés (protégé et déprotégé) a été évaluée *in vitro* sur des souches bactériennes.

La caractérisation des structures des composés synthétisés a été établie par les méthodes spectroscopiques : IR, RMN ¹H, RMN ¹³C.

Mots clés : sulfonamide, N-acylsulfonamide, activité antibactérienne, chimie verte, ultrason

Abstract

During this work, we synthesized new derivatives of sulfonamide and *N*-acylsulfonamide.

Firstly, we carried out an acylation reaction of sulfanilamide with chloroacetyl chloride to prepare a novel *N*-acylsulfonamide. This intermediate can be used in a condensation reaction with urea or thiourea.

The acylation reaction was conducted under environmentally friendly conditions using ultrasonic irradiation.

Subsequently, we prepared a sulfonamide from cysteine through bifunctional modification of chlorosulfonyl isocyanate (carbamylation and sulfamoylation). The obtained Boc-sulfonamide underwent deprotection to form a free sulfonamide.

The antibacterial activity of both the protected and deprotected compounds was evaluated *in vitro*.

Structural characterization of the synthesized compounds was performed using spectroscopic methods such as IR, ¹H NMR, and ¹³C NMR.

Keywords: sulfonamide, *N*-acylsulfonamide, antibacterial activity, green chemistry, ultrasound.

ملخص

خلال هذا العمل قمنا بتصنيع مشتقات جديدة من السلفوناميدات و N - سلفوناميد. في البداية، أجرينا تفاعل اسيلة للسلفانيلاميد مع كلوريد كلورواستيل من اجل تحضير N - اسيل سلفانيلاميد الجديد هذا الاخير يدخل كوسيط في تفاعل التكثيف مع اليوريا اوالتيوريا. يتم اجراء تفاعل الاسيلة في وسط ظروف وشروط صديقة للبيئة باستخدام الموجات فوق صوتية. في الخطوة الثانية قمنا بتحضير سلفوناميد من السيستيين، عن طريق ترتيب ثنائي الوظيفة لكلورو سيلفونيل ايزوسيانات (Carbamoylation et sulfamoylation).

يخضع Boc - سلفوناميد المتحصل عليه لتفاعل نزع الحماية لتكوين N -سلفوناميد حر. تم تقييم النشاط المضاد للبكتيريا للمركبين (المحمي وغير المحمي) في المخبر على السلالات البكتيرية. تم تحديد خصائص تراكيب المركبات المحضرة بالطرق الطيفية: الاشعة تحت الحمراء والرنين المغنطيسي النووي للبروتون والرنين المغنطيسي النووي للكربون 13.

الكلمات المفتاحية: السلفوناميد، النشاط المضاد للبكتيريا الكيمياء الخضراء، الموجات فوق الصوتية.

Sommaire

Remerciements	
Dédicaces.....	
Résumé.....	
Abstract.....	
ملخص.....	
Sommaire.....	I
Abréviations.....	V
Liste des figures.....	VII
Liste des schémas.....	IX
Liste des tableaux.....	X
Introduction générale.....	I

Chapitre I

Aperçu bibliographique sur les sulfonamides

Introduction	6
I.1 Intérêts pharmacologiques des sulfonamides.....	7
I.1.1 Sulfonamides antibactériens.....	8
I.1.2 Sulfonamides antidiabétiques.....	9
I.1.3 Sulfonamides diurétiques.....	11
I.2 Méthodes de synthèses de sulfonamides.....	12
I.2.1 A partir de l'isocyanate de chlorosulfonyle	12
I.2.2 Par oxydation de thiol.....	13
I.2.3 Synthèse de complexe métallique de sulfonamide	14

I.2.4 A partir de l'acide 2-chlorobenzoïque.....	14
I.2.5 Synthèse de sulfonamide via Grignard.....	15
Conclusion	16
Références bibliographiques.....	17

Chapitre II

Chimie verte et ultrasons

Introduction	21
II.1 Les douze principes de la chimie verte.....	22
II.2 Ultrasons.....	25
II.2.1 Généralités.....	25
II.2.2 Domaines d'applications des ultrasons.....	28
II.2.3 Ultrasons et cavitation.....	30
II.3 Sonochimie.....	31
II.3.1 Généralités.....	31
II.3.2 Avantages de la sonochimie.....	32
II.4 Réactions activées par ultrasons en synthèse organique.....	32
II.4.1 Réactions organique classique utilisant l'ultrasons.....	32
II.4.2 Quelques réactions très utilisées en synthèse organique.....	35
II.4.2.1 Réaction de Reformatsky.....	35
II.4.2.2 Réaction d'addition Aza-Michael.....	35
II.4.2.3 Synthèse de α -ureidophosphonates.....	36
Conclusion.....	37
Références bibliographiques.....	38

Chapitre III

Résultats et discussions

III.1 Synthèse de <i>N</i> -acylsulfonilamide	41
III.1.1 Mécanisme réactionnel proposé.....	41
III.1.2 Etude structurale.....	42
III.2 Réaction d'alkylation.....	44
III.2.1 Mécanisme réactionnel proposé.....	44
III.3 Synthèse de sulfonamide dérivé de la cystéine	45
III.3.1 A partir de l'isocyanate de chlorosulfonyle	45
III.3.2 Synthèse de l'aminoester	45
III.3.3 Synthèse de carboxylsulfonamide.....	46
III.3.3.1 Réaction de carbamoylation.....	46
III.3.3.2 Réaction de sulfamoylation.....	46
III.3.4 Mécanisme réactionnel proposé.....	47
III.3.4.1 Etude structurale.....	48
III.3.5 Déprotection de carboxylsulfonamide.....	49
III.3.5.1 Etude structurale.....	49
III.4 Conditions générales	50
Références bibliographiques.....	51

Chapitre IV

Evaluation biologique

IV.1 Matériels et méthodes.....	55
IV.2 Protocole expérimentale	56
IV.3 Résultats et discussion	59
Références	66
Conclusion générale	68

Abréviations

Unités			
°C	Degré Celsius	g	Gramme
h	Heure	ml	Millilitre
Hz	Hertz	M	Masse molaire
m/s	Mètre par seconde	min	Minute
t.a	Température ambiante	mol	Mole
μl	Microlitre	nm	Nanomètre
mm	Millimètre		
Solvants, réactifs et substituants			
		Me	Méthyle
ICS	Isocyanate de chlorosulfonyle	Et	Ethyle
TEA	Triéthylamine	EtOH	Ethanol
THF	Tétrahydrofurane	DMSO	Diméthylsulfoxyde
Autres abréviations			
AND	Acide Désoxyribonucléique	ppm	Partie par million
ARN	Acide Ribonucléique))))	Ultrason
DHPS	Enzyme dihydroptéroate synthétase	Rd	Rendement
PABA	Acide para aminobenzoïque	R _f	Rapport frontal
HCTZ	Hydrochlorothiazide	P _f	Point de fusion
CCM	Chromatographie sur couche mince	s	Singulet
RMN	Résonance magnétique nucléaire	d	Doublet
IR	Infrarouge	t	Triplet
ARA	Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine	q	Quadruplet

Boc	Butyloxycarbonyle	R	Radical
IECA	Inhibiteur d l'enzyme de conversion de l'angiotensine	eq	Equivalent
PA	Pression artérielle	d	Densité
V	Volume		

Liste des figures

N° figure	Titre	Page
1	Historique des épidémies	1
2	Exemples de quelques médicaments	2
3	Structures à activités biologiques contenant le motif sulfonamide	3
4	Structure générale de sulfonamide	6
5	Structure chimique d'une molécule de sulfonamide	6
6	Structures des sulfonamides qui présentent des activités biologiques	7
7	Mode d'action des sulfonamides antibactériens	8
8	Structures des sulfonamides antibactériens	9
9	Représentation schématique de cellule β -pancréatique et mécanisme d'action sulfonylurée	10
10	Structures des sulfonamides anti hyperglycémiques	10

11	Comparaison entre les sulfonamides hypoglycémiques de la première et de la seconde génération	11
12	Structures des composés pharmaceutiques diurétiques contenant le motif sulfonamide	12
13	Paliers de développement durable	21
14	Les douze principes de la chimie verte	22
15	Structure de l'Ibuprofène	24
16	Voies des synthèses de l'isocyanate	25
17	Bande de fréquences audibles par l'homme	26
18	Domaine de son en fonction de la fréquence	26
19	A-Bain à ultrasons, B-Sonde ultrasonique	28
20	A. Exploitation par ultrason (Echographie), B. Brosse à dents ultrasoniques C. Homogénéisation à ultrason, D. Extraction à ultrasons en industrie E. Nettoyeur de lunettes à ultrasons	29
21	Phénomène de cavitation	30
22	Ultrasons et la sonochimie	31
23	Spectre RMN ¹ H du composé acylé	43
24	Spectre RMN ¹³ C du composé acylé	43
25	Spectre IR du sulfonamide protégé	48
26	Spectre RMN ¹³ C de sulfonamide dérivé de la cystéine	49
27	Spectre RMN ¹ H de sulfonamide dérivé de la cystéine	50
28	Inhibition de la croissance de l'espèce	65

Liste des schémas

N° schéma	Titre	Page
1	Synthèse de sulfonamide et <i>N</i> -acylsulfonamide à partir de l'ICS	13
2	Synthèse d'une série des sulfonamides par oxydation de thiol	13
3	Synthèse de sulfonamide à partir de chlorure de 4-bromobenzenzulfonyle	14
4	Synthèse des sulfonamides à partir de l'acide 2-chlorobenzoïque	15
5	Synthèse de sulfonamide via Grignard	15
6	Quelques réactions activées par ultrasons avec diminution de temps	32
7	Condensation sous ultrasons	33
8	Réactions activées par ultrasons avec résultats différents	34
9	Réaction de Reformasky	35
10	Synthèse des <i>p</i> -toluenesulfonamides	36
11	Synthèse des α -ureidophosphonates	36
12	Synthèse de <i>N</i> -acylsulfanilamide	41
13	Mécanisme réactionnel de préparation de <i>N</i> -acylsulfanilamide	41
14	Réaction d'alkylation	44
15	Mécanisme réactionnel de l'alkylation	44
16	Estérification de la cystéine	46
17	Synthèse de carboxylsulfonamide	47
18	Mécanisme réactionnel de carboxylsulfonamide	47
19	Déprotection de carboxylsulfonamide	49

Liste des tableaux

N° tableau	Titre	Page
1	Domaines d'application d'ultrasons	28
2	Propriétés physiques du sulfanilamide acylé	44
3	Propriétés physiques du <i>N</i> -acylsulfanilamide alkylé	45
4	Propriétés physiques du sulfonamide protégé	48
5	Propriétés physiques du sulfonamide déprotégé	50
6	Microorganismes utilisés	55
7	Composition et préparation des milieux de cultures (1)	56
8	Zones d'inhibition	65

Introduction générale

Depuis l'antiquité, l'Homme a souffert de nombreuses épidémies et maladies chroniques. Elles font des ravages ont coûté la vie à un grand nombre de personnes et provoqué des crises majeures qui ont mis longtemps à être surmontées. Le journal Britannique « Daily Mail » (**Figure 1**) a publié un rapport sur les épidémies les plus meurtrières dans le monde ; de la peste, du choléra, de la grippe au coronavirus. Les agents pathogènes chez l'homme sont variés : virus, bactéries, champignons etc. Ils peuvent être responsables des maladies plus ou moins graves et touche tous les organes ou systèmes de l'organisme. La prise en charge des maladies diffère selon la nature de l'agent infectieux en cause.

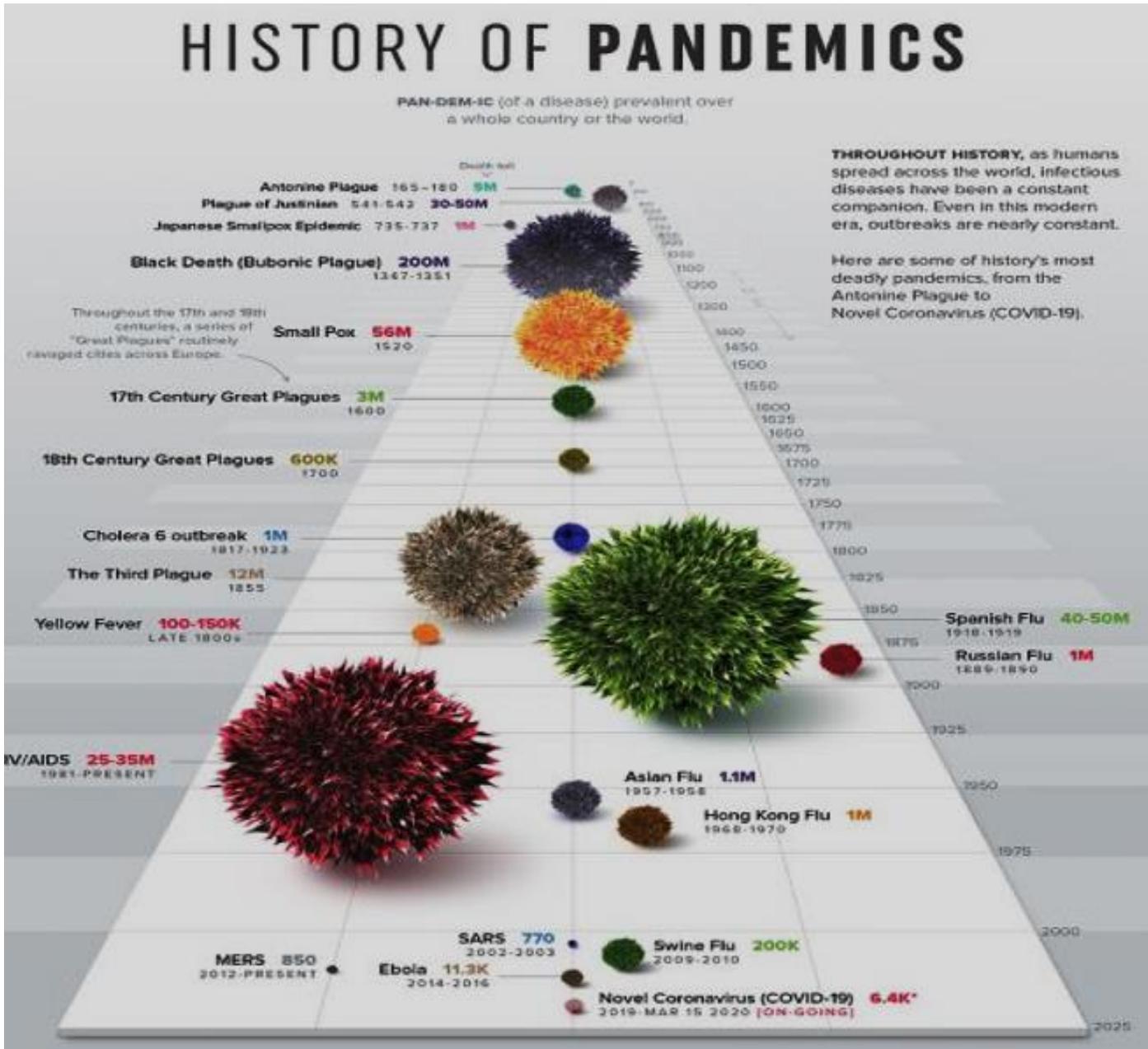


Figure 1. Historique des épidémies

L'histoire du médicament s'étale sur plus de **4000** ans. Après les travaux empiriques de l'antiquité, on voit apparaître l'industrialisation au XIX^e siècle. Le processus de sécurisation de médicament a commencé en 1941 et s'est intensifié jusqu'à aujourd'hui. Les instances sanitaires se sont développées au cours de 50 dernières années. Des chercheurs, des médecins, des chimistes et des pharmaciens ont contribué à la découverte des médicaments (**Figure2**). Le premier à chercher un médicament spécifique pour chaque maladie est le médecin Suisse Paracelse.



Figure 2. Exemples de quelques médicaments.

On distingue deux grandes familles de médicaments : les médicaments chimiques les plus anciens et les médicaments biologiques, qui sont plus développés aujourd’hui.

Les médicaments chimiques incluent les diurétiques, les anesthésiques, psychotropes ou antinéoplasiques et les médicaments cardiologiques. Leurs structures chimiques, leurs applications sont diverses citons l’exemple des sulfonamides qui ont joué un rôle déterminant dans l’histoire du développement de médicaments et continu d’être répondu aujourd’hui. Les êtres humains ont profité de la grande stabilité des sulfonamides, de leurs propriétés physicochimiques favorables et de leur forme tridimensionnelle dans une riche variété de médicaments depuis l’avènement des antibiotiques modernes. Parmi ceux, le premier sulfonamide antibactérien, le protosil (1)¹. Les sulfonamides sont utilisés aussi dans le traitement de l’épilepsie (acétazolamide (2))², l’hypertension artérielle (hydrochlorothiazide (3))³, arthrite (celecoxib (4))⁴ et de glaucome (méthiazolamide (5))⁵. Ils restent populaires à ce jour et présents en tant que ingrédients pharmaceutiques actifs des médicaments à petites molécules les plus vendus en 2018. Le motif sulfonamide $-\text{NH}-\text{SO}_2-$ est le groupe responsable de l’effet thérapeutique dans les différentes structures des médicaments.

(Figure 3).

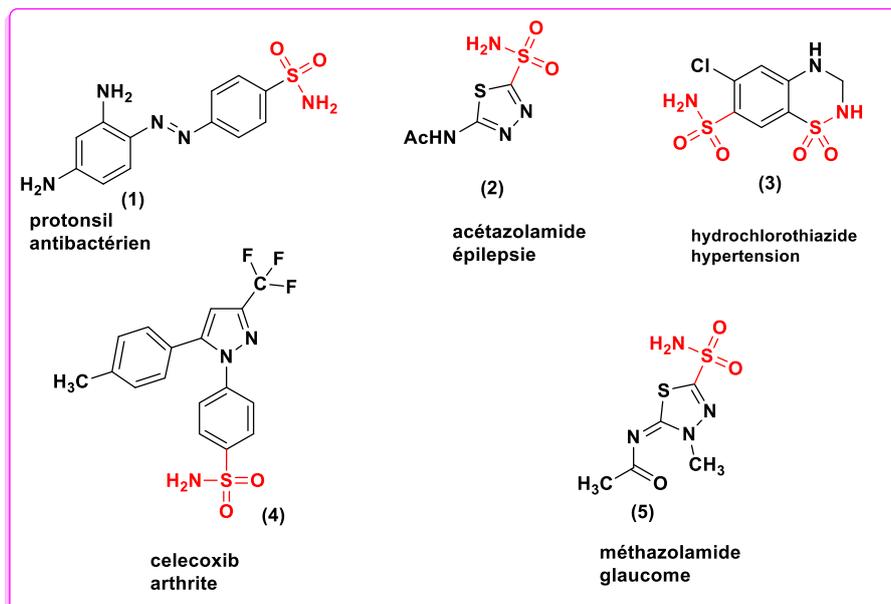


Figure 3. Structures à activités biologiques contenant le motif sulfonamide

Ce mémoire est basé sur quatre chapitres :

Le premier chapitre est initié par un aperçu bibliographique sur les sulfonamides, leurs structures représentant des activités biologiques et leurs intérêts pharmacologiques, suivi par diverses méthodes de synthèses.

Dans le deuxième chapitre, nous nous sommes concentrés sur l'explication du concept de la chimie verte, en particulier les 12 principes, les ultrasons et leurs vastes domaines d'application, la sonochimie et quelques exemples de réaction organiques activées par ultrasons et respectant l'environnement.

Le troisième chapitre est le fruit de notre travail pratique au laboratoire, consacré aux protocoles expérimentaux des synthèses réalisées ainsi que leurs études structurales.

Le quatrième chapitre présente l'évaluation et la valorisation biologique de quelques molécules obtenues.

Références bibliographiques

- ¹ G. Domagk, "Ein Beitrag zur Chemotherapie der bakteriellen Infektionen". *Dtsch. Med. Wochenschr.* **1935**, 61, 250.
- ² L.D. Ried, K.A. Carter, A. Ellsworth, J. *Wilderness Med.* **1994**, 5, 34.
- ³ L.D. Ried, K.A. Carter, A. Ellsworth, J. *Wilderness Med.* **1994**, 5, 34.
- ⁴ D.T. Penning, J.J. Talley, R.S. Bertenshaw, S.J. Carter, W.P. Collins, S. Docter, J.M. Graneto, F.L. Lee, W.J. Malecha, M.J., Miyashiro, S.R. Rogers, J.D. Rogier, S.S. Yu, D.G. Anderson, G.E. Burton, N.J. Cogburn, A.S. Gregory, M.C. Koboldt, E.W. Perkins, K. Seibert, W.A. Veenhuizen, Y.Y. Zhang, C.P. Isakson, *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 1347-1365.
- ⁵ G. Iyer, R. Bellantone, D. Taft, *J. Pharmacokinet Biopharm.* **1999**, 27, 45.

Chapitre I

Aperçu

bibliographique sur les sulfonamides

Introduction

Un sulfonamide, est une substance chimique dont la composition comprend du soufre, de l'oxygène et de l'azote, qui forment le noyau de la molécule du sulfonamide. Ils peuvent être décrits comme des amides sulfoniques (6) (Figure 4).

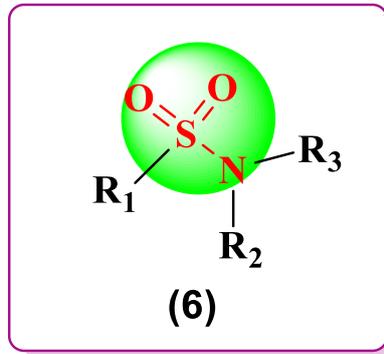


Figure 4. Structure générale de sulfonamide

Sur le plan chimique : les sulfonamides sont des composés chimiques qui contiennent dans la molécule le groupe sulfonamide ($\text{SO}_2\text{-NR}_2\text{R}_3$), ou R₂ et R₃ peuvent être des radicaux alkyle ou aryle, ou l'hydrogène (7) (Figure 5), c'est à dire un groupe sulfonyle attaché à un groupe amine. La formule générale $\text{R}_1\text{SO}_2\text{NH}_2$, prévoit que le radical R est également un groupe organique ou hydrogène, le composé parent dans lequel tous les R sont des hydrogènes, est également appelé sulfonamide. Ils doivent être considérés comme dérivés de l'acide sulfonique par substitution du groupe hydroxyle par une amine¹.

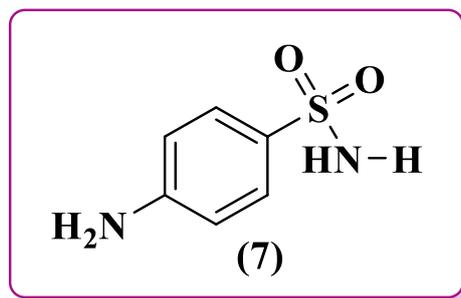


Figure 5. Structure chimique d'une molécule de sulfonamide

Sur le plan biologique : Le début de la chimiothérapie a été marqué en 1930 par l'introduction des sulfonamides en médecine clinique. Ces composés représentent une importante classe de médicament et présente un large spectre d'activité biologique². Ils sont fréquemment employés en tant qu'agents antibactériens³, inhibiteurs d'anhydrase carbonique⁴, agents diurétiques⁵, agents hypoglycémiques⁶, anti-tyroïdes⁷, anti-tumoraux⁸, anticancéreux⁹ et comme inhibiteurs de protéases¹⁰.

I.1 Intérêts pharmacologiques des sulfonamides

Dans la pharmacochimie, qui a pour objet la conception et synthèse des molécules à visées thérapeutiques, l'introduction d'atome de soufre dans une molécule biologiquement active a souvent tendance à modifier ses propriétés physico-chimiques (surtout en termes de lipophilicité et solubilité) et son profil pharmacologique¹¹.

Actuellement, la chimie de soufre est devenue un sujet très important grâce aux études de relation structure- activité de composés soufrés. Parmi ces composés, on trouve les sulfonamides¹². Ils appartiennent à trois grandes classes thérapeutiques : les antibactériens (8), les antidiabétiques (9) et les diurétiques (10) (**Figure 6**). Les sulfonamides constituent plus de 200 médicaments sur le marché.

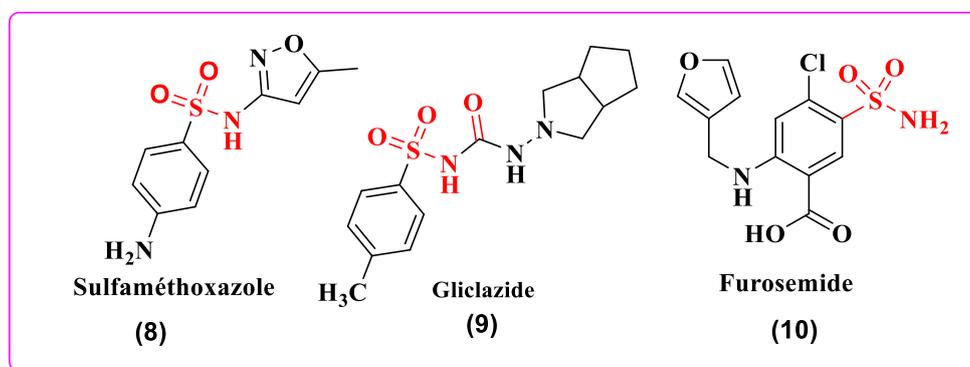


Figure 6. Structures des sulfonamides qui présentent des activités biologiques.

I.1.1 Sulfonamides antibactériens

Les sulfonamides antibactériens ont été découverts en **1935** avec la publication de G. Domagk¹³. Ils représentent une classe d'antibiotiques bactériostatiques synthétiques.

Actuellement, la plupart des composés commercialisés sont des analogues du sulfaméthoxazole (8). Ils agissent en inhibant la dihydroptéroate synthétase, enzyme impliquée dans la synthèse des bases de l'ADN et l'ARN bactériens¹⁴.

Dans les bactéries, les sulfonamides agissent comme des inhibiteurs compétitifs de l'enzyme dihydroptéroate synthétase DHPS (enzyme microbienne qui catalyse l'incorporation de l'acide para -aminobenzoïque PABA a dihydroptéroate, une étape clé dans la synthèse de folate. L'acide folique est nécessaire à la cellule pour synthétiser des acides nucléiques (ADN et ARN), et en son absence les cellules seront incapables de se diviser (**Figure 7**).

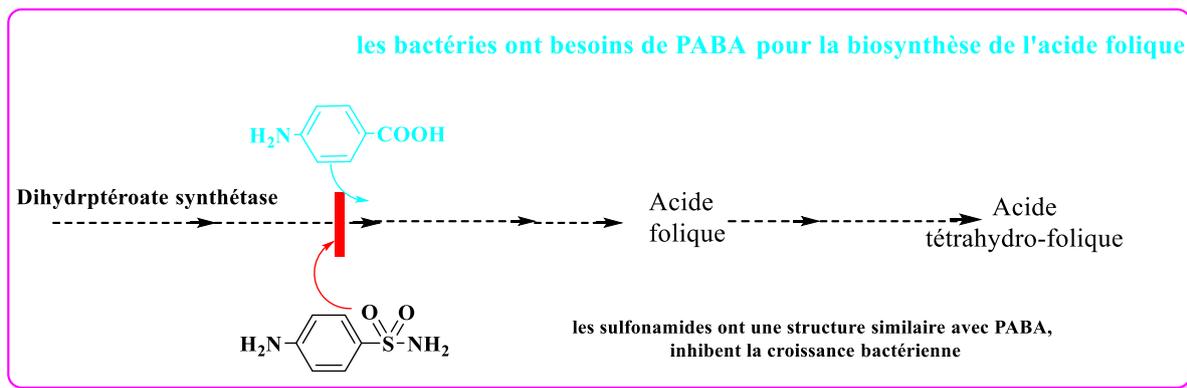


Figure 7. Mode d'action des sulfonamides antibactériens

EL-Gaby et coll.¹⁵ ont synthétisé et étudié l'action antimicrobienne de certains nouveaux dérivés de l'hydrazine (**11**), la thio-urée (**12**), de la bis-thio-urée (**13**) et de la pyrimidine fondue contenant des fragments sulfonamides (**14**). Quatre composés ont été criblés *in vitro* pour leurs activités antimicrobiennes contre quatre souches de bactéries *Staphylococcus aureus* (NCTC-7447), *Bacillus cereus* (ATCC-14579), *Serratiamarceus* (CMRU-70), *Proteus mirabilis* (NCTC-289) et deux souches du champignon *Aspergillus ochraceus wilhem* (AUCC-230) et *Penicillium chrysogenum*, Thom (AUCC5-30) par la technique de diffusion sur gélose (**Figure 8**).

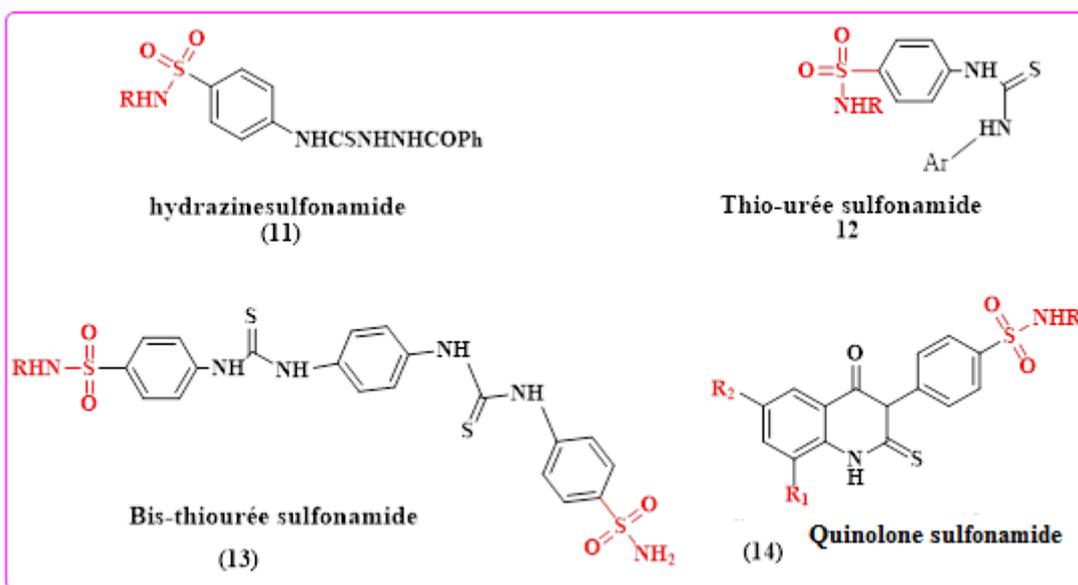


Figure 8. Structures des sulfonamides antibactériens

I.1.2 Sulfonamides antidiabétiques

En **1956**, l'Allemagne a introduit le tolbutamide (**15**), dérivé de sulfonamide, en tant que premier composé utilisé en clinique pour le traitement de diabète¹⁶⁻¹⁷. Les médicaments antidiabétiques contenant le motif sulfonamide sont couramment utilisés dans le traitement de diabète type 2. Les sulfonamides hypoglycémiant (**16**) ont la particularité de posséder un enchaînement sulfonylurée, $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}-$, leur permettant via une liaison hydrogène d'interagir avec un récepteur pancréatique, engendrant in fine la libération d'insuline

(**Figure 9**).

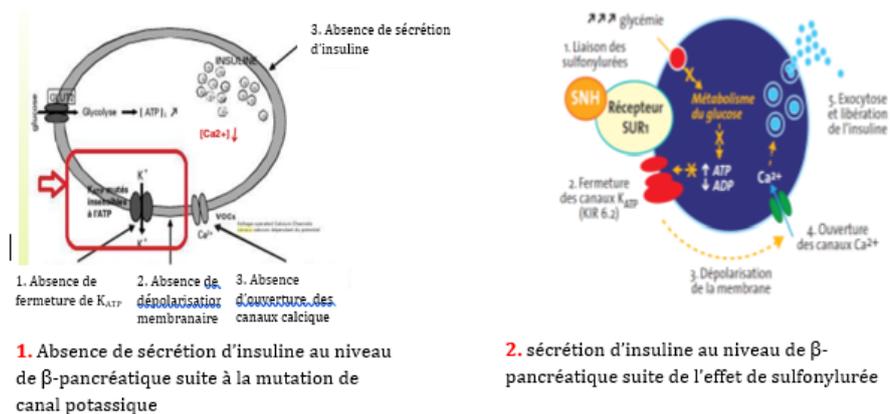


Figure 9. Représentation schématique de cellule β -pancréatique et mécanisme d'action des sulfonylurées

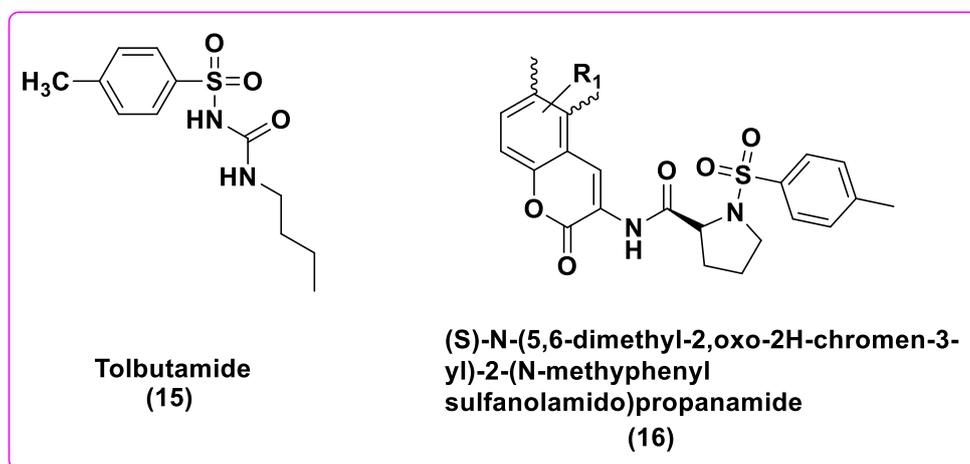


Figure 10. Structures des sulfonamides anti hyperglycémiques

Le Glibenclamide (**17**) de la seconde génération est plus actif (100 à 500 fois) que Gliclazide (**9**) de la première génération après le remplacement du substituant $R=CH_3$ par une chaîne lipophile avec une fonction amide. C'est l'azote de cette fonction qui permet d'établir une seconde liaison hydrogène avec le récepteur pancréatique (**Figure 11**).

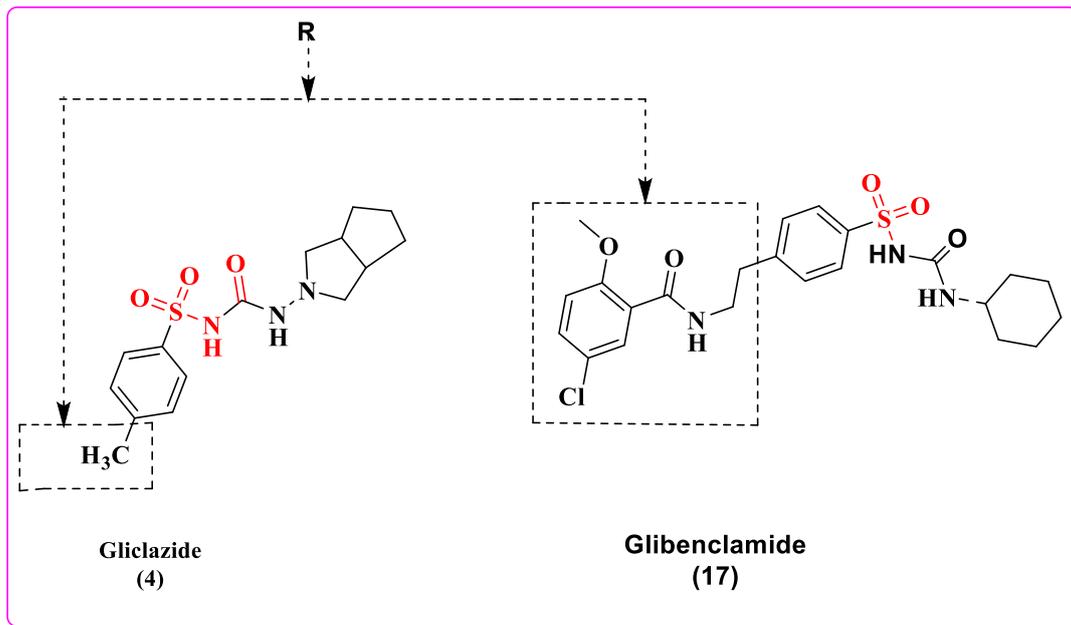


Figure 11. Comparaison entre les sulfonamides hypoglycémisants de la première et de la seconde génération.

I.1.3 Sulfonamides diurétiques

Le furosémide (**10**) est un médicament diurétique qui appartient à la famille des diurétiques de L'Anse, dont l'action est puissante et rapide. Il est utilisé dans le traitement de l'hypertension Artérielle et des œdèmes liés à une insuffisance cardiaque, hépatique ou rénale.

Le furosémide agit principalement au niveau de branche ascendante de l'Anse de Henlé où il inhibe la réabsorption du chlore et par suite du sodium.

Les diurétiques thiazidiques (**18**), (**19**), (**20**) et (**21**) font partie intégrante du traitement de base de l'hypertension artérielle. Parmi-ceux-ci, le hydrochlorothiazide (**17**) est l'agent de loin le plus utilisé, d'une part en raison de la longue expérience acquise après plus de **50 ans** d'utilisation et d'autre part parce qu'il se trouve dans une multitude de combinaisons à dosage fixe en association notamment avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA). Il importe cependant de mentionner que, depuis quelques années, nous utilisons des doses plus faibles d'HCTZ (12,5-25 mg/jour) afin de diminuer l'incidence des effets indésirables tant métaboliques (perturbations électrolytiques, intolérances au glucose etc.). Selon des données américaines de **2008**, l'HCTZ est utilisé à cette dose dans plus de **97%** des cas. Cependant l'utilisation des doses plus faibles a-t-elle un impact négatif sur l'effet antihypertenseur obtenu, Messerli et *Coll*¹⁸ ont récemment publié dans la revue JACC une méta-analyse évaluant les effets

antihypertenseurs de l'HCTZ sur la pression artérielle (PA) ambulatoire des 24 heures (**Figure 12**).

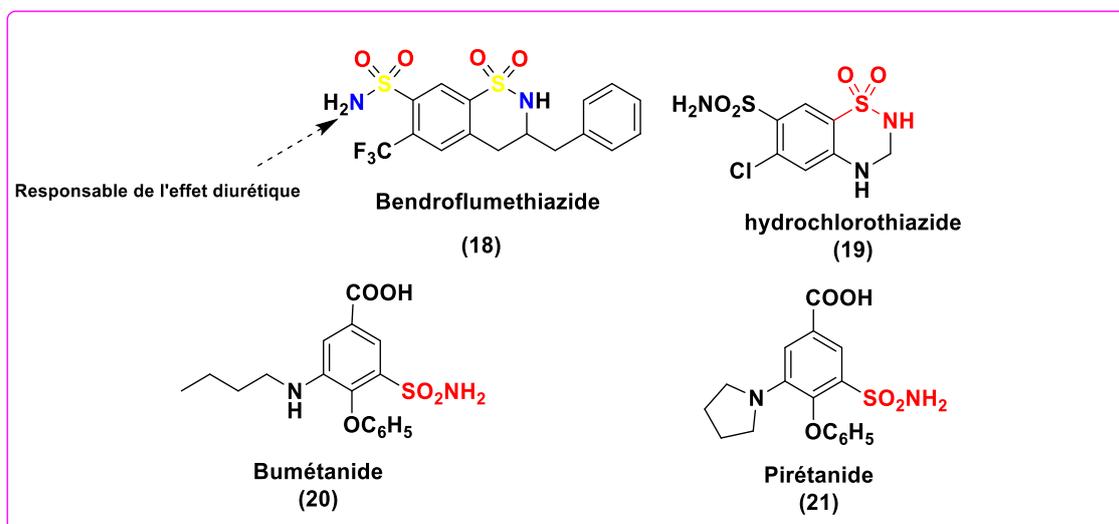


Figure 12. Structures des composés pharmaceutiques diurétiques contenant le motif sulfonamide.

I.2. Méthodes de synthèse des sulfonamides

Il existe un large éventail de méthodes de synthèses des sulfonamides qui ont été décrites dans la littérature, parmi lesquelles on peut citer les exemples suivants :

I.2.1 A partir de l'isocyanate de chlorosulfonyle

Les sulfonamides (**22**) ont été synthétisés selon une procédure standard par la condensation d'isocyanate de chlorosulfonyle, tertio-butanol et amine primaire ou secondaire correspondant, dans le dichlorométhane à 0 C° en présence de triéthylamine, la réaction est suivie par une déprotection¹⁹ du groupement Boc dans l'eau à 100 C°. En suite une réaction d'acylation des sulfonamides avec le lactate d'éthyle catalysée par le SnCl₄ qui a été réalisée par Bouchareb et *al.*²⁰ Les nouveaux analogues des *N*-acylsulfonamides ont été obtenus avec de bons rendements (**Schéma 1**).

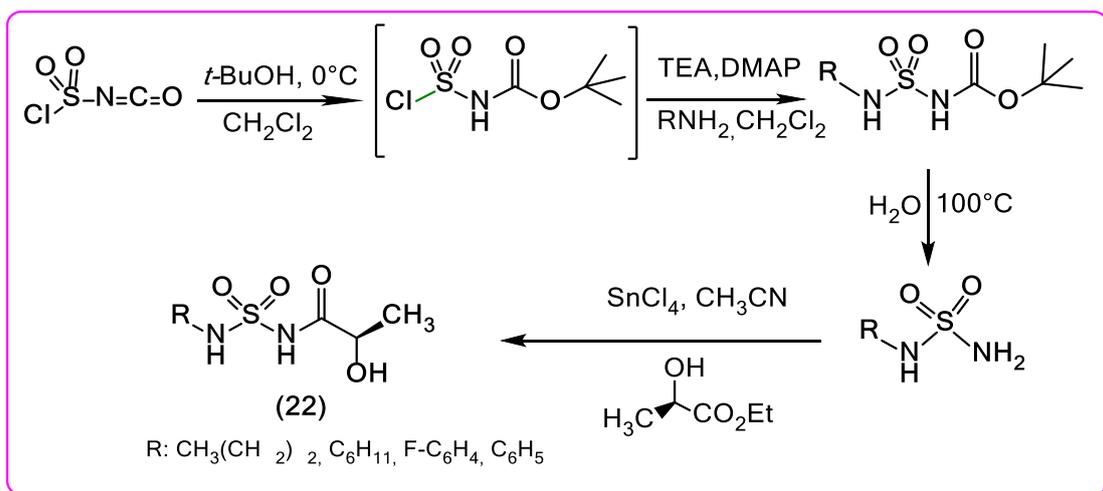


Schéma 1. Synthèse de sulfonamide et *N*-acylsulfonamides à partir de l'ICS.

I.2.2 Par oxydation de thiol

La synthèse de sulfonamide (**24**) a été décrite par Bahrami et al²¹ en deux étapes ; l'oxydation de thiol dans l'acétonitrile en présence de l'eau oxygénée et le chlorure de thionyl à température ambiante pendant une minute, le chlorure de sulfonyl (**23**) obtenu est engagé dans la sulfamoylation. Ce dernier est réalisé avec une série des amines primaires en présence de la pyridine, pendant 2 à 4 minutes. Les produits désirés sont obtenus avec de bons rendements (**Schéma 2**).

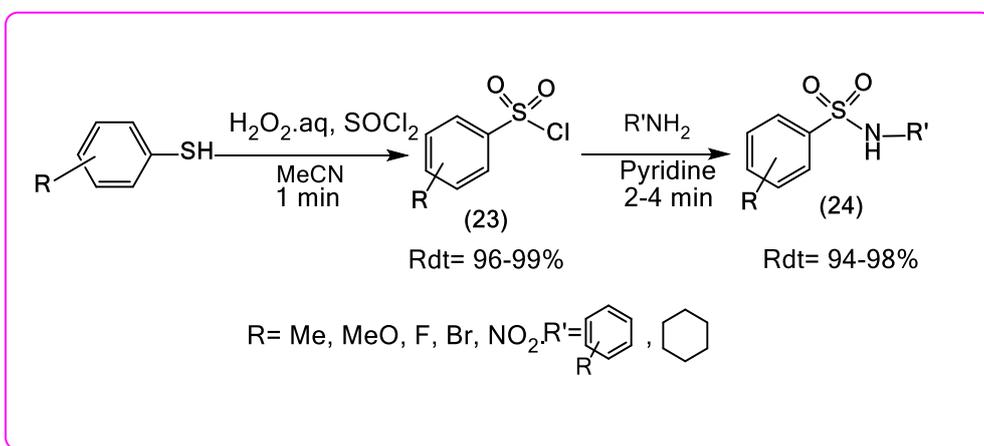


Schéma 2. Synthèse d'une série de sulfonamides par oxydation de thiol.

I.2.3 Synthèse de complexe métallique de sulfonamide

La synthèse de complexe métallique du sulfonamide est basée sur la condensation du chlorure de 4-bromobenzènesulfonyl avec une amine primaire en présence de carbonate de sodium, le dérivé obtenu (**25**) subit une complexation avec l'acétate de métal dans le but de former des complexes bioactifs²². (**26**) (**Schéma 3**).

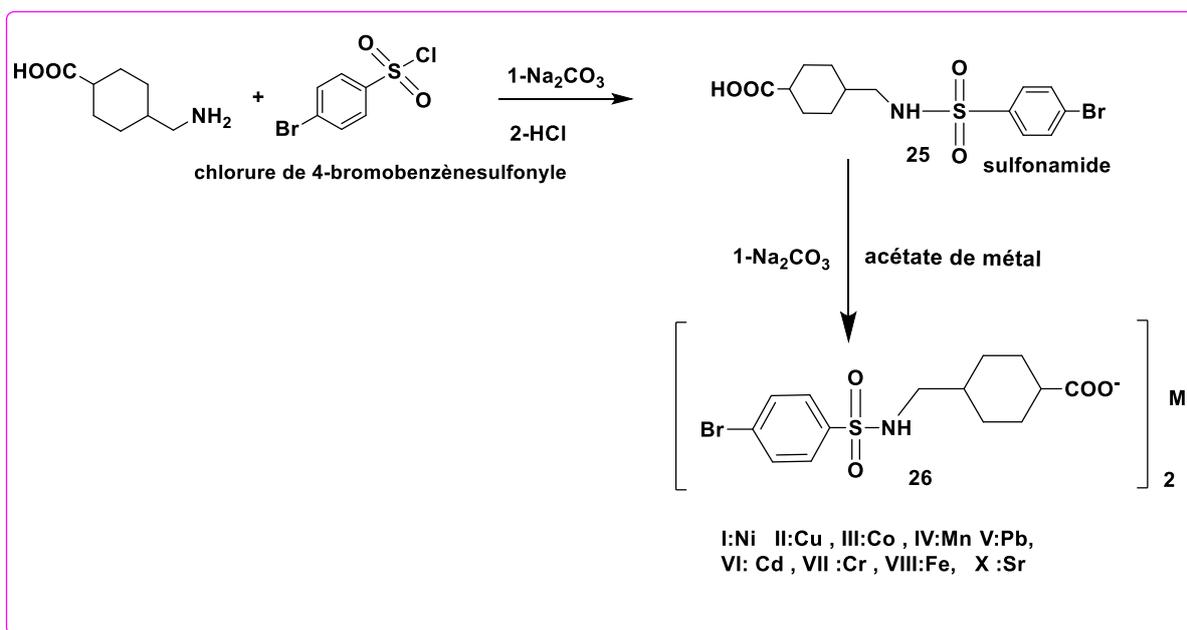


Schéma 3. Synthèse de sulfonamide à partir de chlorure de 4-bromobenzènesulfonyle

I.2.4 A partir de l'acide 2-chlorobenzoïque

Des composés hétérocycliques à base de sulfonamides sont préparés par le développement d'une stratégie de synthèse en trois étapes²³. Cette dernière commence par la condensation de l'acide 2-chlorobenzoïque avec l'acide chlorosulfonique qui conduit à la formation de l'acide 2,4-dichloro-5(chlorosulfonyl) benzoïque (**27**). Le produit obtenu réagit avec le NH_3 pour produire l'acide 2,4-dichloro-5-sulfonylbenzoïque (**28**). Ensuite, par l'action du chlorure de sulfuryle, on obtient le dérivé (**29**). La condensation de ce dernier avec diverses amines ou alcools en présence de triéthylamine (TEA) donne des dérivés hétérocycliques avec différents radicaux (**30 a-j**) (Schéma 4).

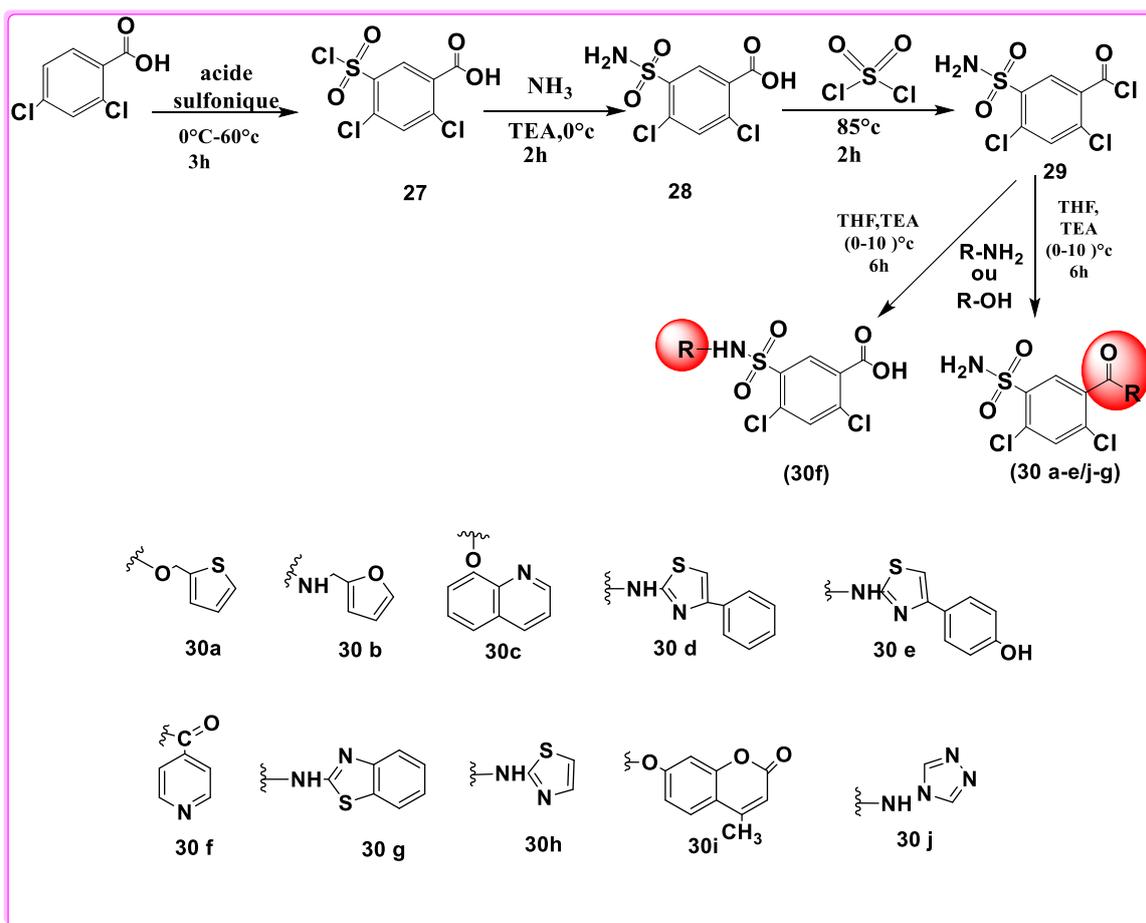


Schéma 4. Synthèse des sulfonamides à partir de l'acide 2-chlorobenzoïque

I.2.5 Synthèse de sulfonamide via Grignard

Une méthode innovante pour la préparation de chlorure de sulfonyle suivi de sulfonamide a été découverte par Pandya et *coll*²⁴. Les bromures d'aryle et d'hétéroaryle avaient d'abord été convertis en réactifs de Grignard correspondants (31) en utilisant du chlorure d'isopropylmagnésium, qui avait ensuite été mis à réagir avec du chlorure de sulfuryle et des amines pour produire des sulfonamides (33) (Schéma 5).

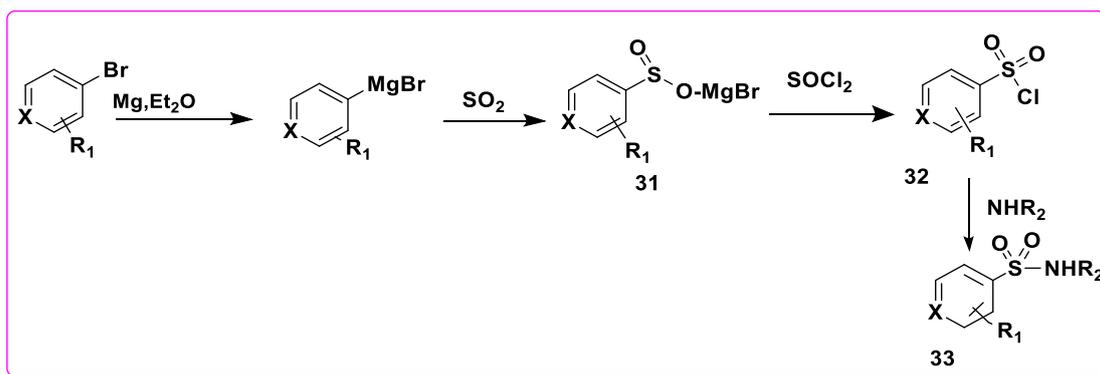


Schéma 5. Synthèse de sulfonamide via Grignard

Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons présenté un aperçu bibliographique sur les sulfonamides illustré par des structures qui représentent des activités pharmacologiques diverses, ensuite, nous avons cités quelques méthodes de synthèses des molécules contenant le motif sulfonamide.

Nous pouvons conclure que les sulfonamides et leurs dérivés représentent une classe très importante en chimie quant à la variété de leurs applications tant dans la synthèse organique et la médecine en vue de l'intérêt récent de ces composés en pharmacie, c'est ce qui en fait l'objet de recherches approfondies par des spécialistes dans le but d'améliorer et de développer les activités pharmacologiques des sulfonamides surtout dans le domaine de santé.

Références bibliographiques

- ¹<https://www.aquaportail.com/definition-11827-sulfonamide.html> class="motg"> sulfonamide
- ² (a) C. Hansch, P. G. Sammes, J. B. Taylor. *In Comprehensive Medicinal Chemistry*, Pergamon Press: Oxford, **1990**, Vol. 2. (b) E. E. Cannor, *Sulfonamide Antibiotics Prim. Care Update Ob. Gyn.* **1998**, 5, 32. (c) P. R. Hanson, D. A. Probst, R. E. Robinson, M. Yau, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4761.
- ³ A.R. Massah, H. Adibi, R. Khodarahmi, R. Abiri, M. B. Majnooni, S. Shahidi, B. Asadi, M. Mehrabi, M. A. Zolfigol, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 5465.
- ⁴ J.Y. Winum, A. Innocenti, J. Nasr, J. L. Montéro, A. Scozzafava, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 2353.
- ⁵ T. H. Maren, *Physiol. Rev.* **1967**, 47, 595.
- ⁶ J. Drew, *Science.* **2000**, 287, 1960.
- ⁷ T.H. Maren, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **1976**, 16, 309.
- ⁸ C.T. Supuran, A. Scozzafava, A. Casini, *Med. Res. Rev.* **2003**, 23, 146.
- ⁹ T. Tite, L. Tomas, T. Docsa, P. Gergely, J. Kovensky, D. Gueyrand, *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 959.
- ¹⁰ H. Tu, J. Powers, J. Liu, S. Ursu, A. Sudom, X. Yan, H. Xu, D. Meininger, M. DeGraffenreid, X. He, J. C. Jaen, D. Sun, M. Labelle, H. Yamamoto, B. Shan, N. P. C. Walker, Z. Wang, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 8922.
- ¹¹ a) S. Joshi, N. Khosla, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 52, 197. b) S. Joshi, N. Khosla, P. Tiwari, *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 571.
- ¹² I. Nishimori, T. Minakuchi, T. Kohsaki, S. Onishi, H. Takeuchi, D. Vullo, A. Scozzafava, C. Supuran, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 3585.
- ¹³ G. Domagk, *D. M.W.* **1935**, 61, 250-253.
- ¹⁴ M.K. Yun, Y. Wu, Z. Li, Y. Zhao, *Science*, **2012**, 335.
- ¹⁵ M. S. A El-Gaby, J. A. Micky, N. M. Taha, M. A. M. Sh. ElSharief, *J. Chinese. Chem. Soc.* **2002**, 49, 40.
- ¹⁶ A. Johannessen, S.E. Fagerberg, *Diabetologia.* **1973**, 9, 339-347.
- ¹⁷ I. De Leeuw, H. De Baere, P. Decraene, P. Lemmens, H. Verhaegen, *Diabetologia.* **1973**, 9, 364-366.
- ¹⁸ F.H. Messerdi, H. Makani, A. Benjo, *J. Amer. Coll. Card.* **2011**, 57, 590-600.
- ¹⁹ Z. Cherait, S. Ouarna, J. Zoubir, M. Berredjem, N. E. Aouf, *Int. J. Chem.* **2012**, 4, 3, 73, 79.
- ²⁰ F. Bouchareb, W. Boufas, H. Cheloufi, M. Berredjem, N. E. Aouf, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat Elem phosphorus sulfur*, **2014**, 189, 587.
- ²¹ a) K. Bahrami, M. M. Khodaei, M. Soheilizad, *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 9287. b) K. Bahrami, M. M. Khodaei, M. Soheilizad, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 4843.
- ²² M. Danish, M. A. Raza, H. Khalid, U. Iftikhar, M. N. Arshad, *Appl. Organomet. Chem.* **2020**, 35, 6033.
- ²³ L. R. Meena, V. S. Sharma, P. Swarnkar, *World. Scientific. News*, **2020**, 142, 120.
- ²⁴ R. Pandya, T. Murashima, L. Tedeschi, A. G. M. Barrett, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 8274.

Chapitre II

chimie verte et ultrasons

Introduction

La chimie verte ou la chimie propre est un ensemble de principes visant à réduire ou à éliminer l'usage ou les formations des substances dangereuses ou et toxiques dans la conception, la production et l'utilisation de produits chimiques.

La chimie verte ou « chimie durable » s'attache à économiser les ressources en matières premières et énergie et à respecter l'environnement et le bien être des consommateurs. Pour cela, il faut développer la chimie du végétal à la fois comme source de matières premières et comme source d'énergie. La mise au point d'outils de biotechnologie industrielle et de procédés durable et biosourcés aura un rôle important dans l'application des principes de la chimie verte. Cette dernière peut contribuer au développement durable qui répond au besoin de la génération du présent sans compromettre la capacité des générations futurs à répondre aux leurs.

Le développement durable, il faut qu'il soit économiquement viable, sur le plan social, il faut qu'il soit vivable, équitable et sur le plan environnemental, il y'a le changement climatique et les ressources environnementales (**Figure 13**).

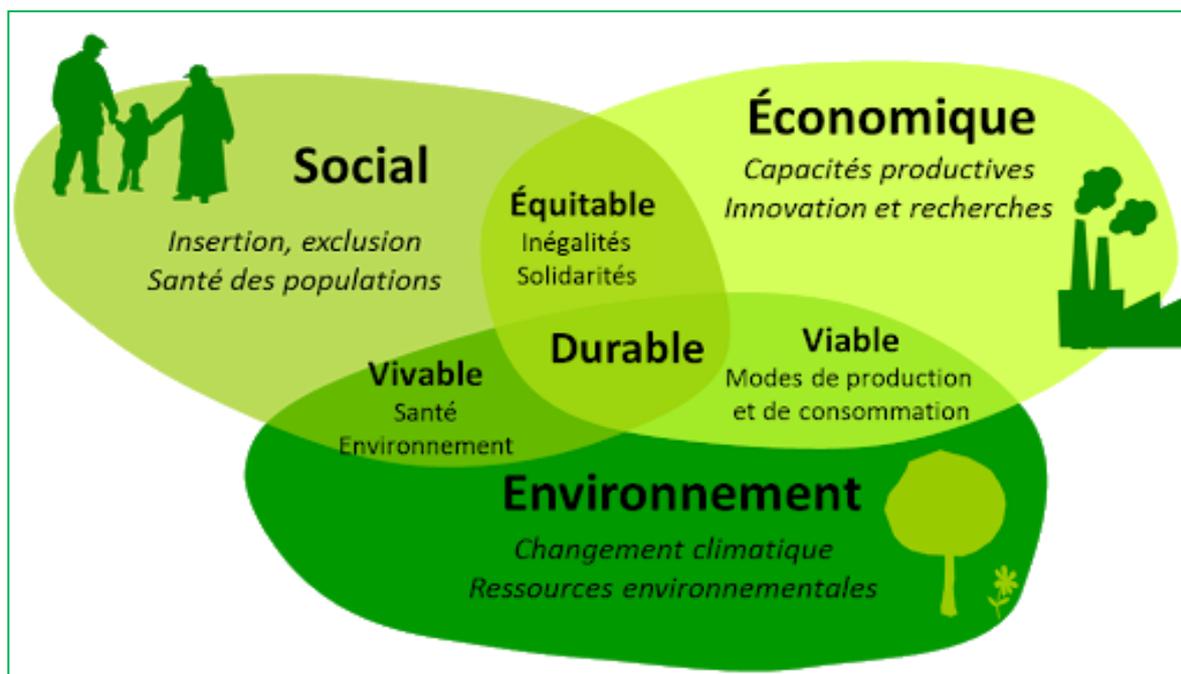


Figure 13. Paliers du développement durable

Le concept de la chimie verte est apparu aux états unis dans les années 90. A l'époque, le but recherché était de concevoir des produits et des procédés chimiques permettant de réduire, voire d'éliminer l'utilisation et la synthèse de substances dangereuses. Mais c'est en 1998 que Paul Anastas et John Warner, chercheurs à l'agence américaines pour l'environnement, ont jeté les bases théoriques de cette nouvelle discipline en publiant un ouvrage¹ énonçant 12 principes fondateurs².

II.1. Les douze principes de la chimie verte



Figure-14. Les 12 principes de la chimie verte

- **1. Prévention** : (prévenir la pollution da la source), c'est imaginer un procédé chimique qui évite la production de futurs résidus qui deviendront des déchets.
- **2. Economie d'atome** : C'est être capable, au sein d'une même matière première, de récupérer toutes les molécules utilisables pour diverses applications dans l'Energie, la cosmétique et l'agro-alimentaire. Il faut pour cela des outils de séparation très puissants.

- . **3. Synthèse chimiques moins nocives** : les méthodes de synthèse doivent être conçues pour utiliser et créer des substances faiblement ou non toxiques pour les humains et sans conséquences sur l'environnement.
- . **4. Conception de produits chimiques plus sécuritaires** : les produits chimiques doivent être conçus de manière à remplir leur fonction primaire tout en minimisant leur toxicité.
- . **5. Solvants et auxiliaires plus sécuritaires** : C'est rechercher des alternatives aux solvants organiques toxiques et polluants, tels que le benzène, le chloroforme trichloréthylène, produits chimiques de sinistre réputation.
- . **6. Amélioration du rendement énergétique** : C'est limiter les dépenses énergétiques et mettre aux points de nouveaux matériaux efficaces pour le stockage de l'énergie. C'est aussi rechercher de nouvelles sources d'énergie à faible teneur en carbone pour générer de faibles émissions de gaz à effet de serre.
- . **7. Utilisation de matières premières renouvelables** : C'est préférable à l'utilisation de ressources fossiles ; la biomasse, qui représente l'ensemble de la matière organique qui compose les plantes, les arbres, les déchets animaux, agricoles ou urbains, peut judicieusement servir de matière première renouvelable. Dans le même esprit, ce concept peut être étendu à l'utilisation d'énergies renouvelables.
- . **8. Réduction de la quantité de produits dérivés** : C'est préférer (lorsque c'est possible) mettre en œuvre des réactions directes. En effet, les étapes intermédiaires consomment des produits chimiques qui vont, fatalement devenir des déchets.
- . **9. Catalyse** : préférer les procédés catalytiques aux classiques ; un catalyseur est une substance rajoutée à une solution chimique et qui rend possible une réaction chimique. Il accélère la vitesse de réaction en baissant l'énergie nécessaire à apporter pour que deux molécules réagissent entre elles. Le catalyseur sort inchangé du processus chimique, il est donc recyclable.
- . **10. Conception de substances non-persistantes** : les produits chimiques doivent être conçus de façon à pouvoir se dissocier en produits de dégradation non nocifs, cela dans le but d'éviter leur persistance dans l'environnement.
- . **11. Analyse en temps réel de la lutte contre la pollution** : c'est prévenir la pollution, en contrôlant le suivi direct des réactions chimiques. Il faut être capable de détecter et de quantifier la présence d'agents chimiques et biologiques réputés toxiques, même à l'état de traces.

12. Chimie essentiellement sécuritaires afin de prévenir les accidents : C'est choisir judicieusement les matières premières chimiques pour prévenir les accidents, explosions, incendies et les émissions de composés dangereux. La forme du produit chimique et en outre importante : une molécule gazeuse diffuse plus dans l'environnement que la même molécule sous forme solide.

Pour illustration, citons le premier exemple de l'application de la chimie verte, qui est la synthèse de l'Ibuprofène (**Figure 15**), cet anti-inflammatoire est synthétisé en quantités industrielles depuis les années 1960 par le procédé Boots. Cette synthèse se déroule en six étapes et génère des quantités très importantes de déchets qu'il faut séparer et éliminer : la production annuelle de 2000 tonnes de déchets. Au début des années 1990, un procédé catalytique a été développé et mis en exploitation en trois étapes qui génère une quantité beaucoup plus faible de produits secondaires. Ces sous-produits sont par ailleurs récupérés et valorisés, ce processus ne génère finalement pas de déchets.

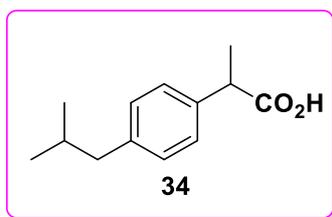


Figure 15. Structure de l'Ibuprofène

Le deuxième exemple, c'est le procédé historique au phosgène. De nombreux efforts sont entrepris pour substituer des réactifs verts aux réactifs toxiques dans les synthèses industrielles. La synthèse de l'isocyanate (**Figure 16**), composé de base de l'industrie des polymères est à cet égard un exemple parlant. Dans ce procédé de synthèse le phosgène qui est un gaz extrêmement toxique est remplacé par le dioxyde de carbone non-toxique.

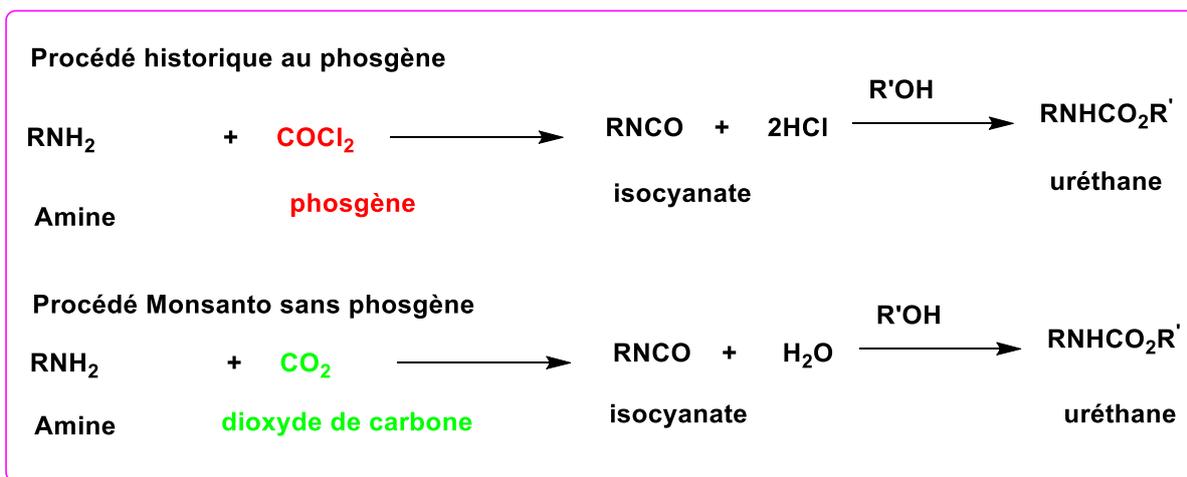


Figure 16. Voies de synthèse de l'isocyanate

II.2. Ultrasons

II.2.1 Généralités

De nos jours l'utilisation des ultrasons est surtout associée à la médecine avec les échographies pour le développement embryonnaire, au test mécanique non destructif des matériaux et à la technologie des SONARS dans le domaine maritime puis pour les sciences en général, notamment certaines fréquences ultrasoniques spécifiques ayant un effet sur certaines réactions chimiques, c'est le début de la sonochimie³. C'est en 1880, Pierre et Jacques Curie ont découverts l'effet piézo-électrique direct en observant la polarisation électrique d'un échantillon de quartz soumis à une contrainte mécanique⁴.

Les ultrasons sont produits par transformation d'une énergie électrique, transportée par des courants alternatifs de fréquence élevée, en énergie mécanique. Ce sont des ondes acoustiques sinusoïdales. On perçoit plusieurs types d'ondes acoustiques comme la montre la **figure 17** : les sons audibles par l'oreille humaine sont compris entre 20 Hz et 20000 Hz. Les sons dont la fréquence est inférieure à 20Hz sont appelés les infrasons et ceux supérieurs à 20000 Hz, les **ultrasons**. L'unité de mesure des ultrasons se nomme Hertz (**Hz**). Ils sont désignés par **US** ou représentés dans les schémas par quatre parenthèses «))))».

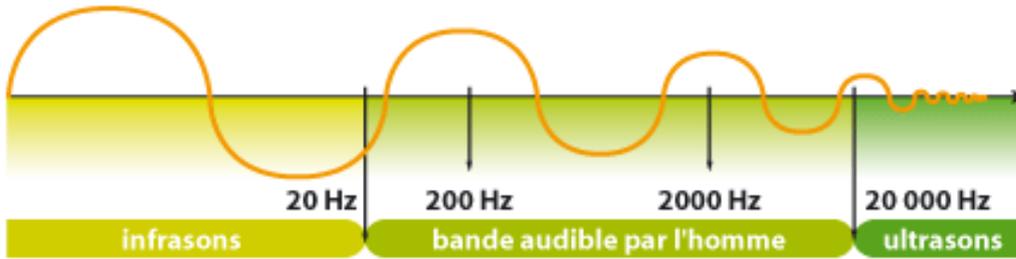


Figure 17. Bande de fréquences audibles par l'homme

De nombreux animaux perçoivent et émettent les ultrasons comme les insectes, les chiens... On sait tous que la chauve-souris ne possède pas le sens de la vision, mais elle arrive se déplacer sans heurter aucun obstacle et ceux par l'émission réception des ultrasons (**Figure18**).

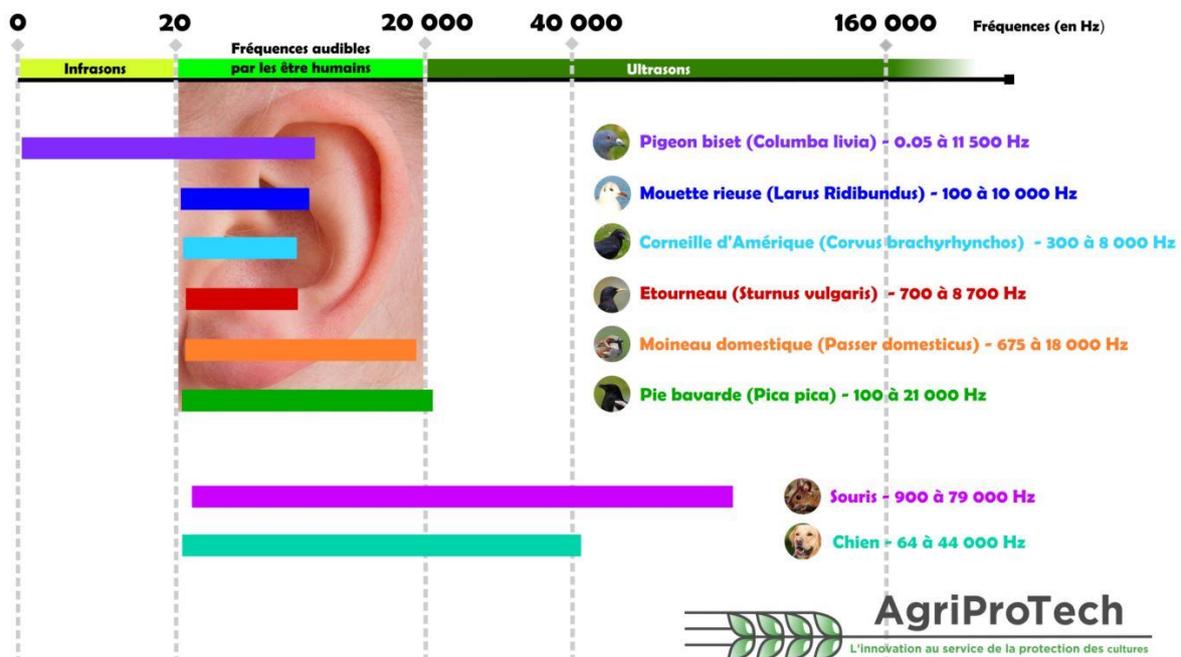


Figure 18. Domaines de son en fonction de la fréquence

Les ultrasons sont également divisés en deux catégories qui présentent chacune des fréquences, des intensités et des domaines d'application différents.

• **Les ultrasons de puissance** à basses fréquences de 16 à 1000 KHz et forte intensité. Ils peuvent entraîner des modifications physiques et chimiques (décapage, dégazage émulsification, modification de mécanisme réactionnel et production des radicaux libres).

• **Les ultrasons de diagnostic** à haute fréquence de 1 à 10 MHz et faibles intensités. Ils permettent de déterminer les caractéristiques physicochimiques du milieu qu'ils traversent.

Le concept de la cavitation acoustique était peu connu dans le domaine de la chimie appliquée. Avec le prix élevé des réactifs en chimie organique et leur grande toxicité, l'utilisation des ultrasons est devenue avenue intéressante pour le chimiste pour diminuer l'utilisation de réactifs et les temps de réaction. Depuis les 20 dernières années, plusieurs recherches ont été effectuées sur l'utilisation des ultrasons lors de réaction chimique, la sonochimie est née.

L'utilisation des ultrasons est aussi associé au domaine de la chimie verte car il diminue la consommation d'énergie pour certaines réactions chimiques et diminue aussi l'utilisation de divers réactifs toxiques pour l'environnement.

On peut réaliser une réaction chimique à l'aide d'ultrason soit en immergeant un réacteur dans un bain à ultrason (**Figure 19 A**) soit en plongeant une sonde ultrasonique dans le milieu réactionnel (**Figure 19 B**). Le domaine de fréquence utilisé en sonochimie se situe entre 20 et 40KHz.



Figure 19. A. Bain à ultrasons, B. Sonde ultrasonique.

II.2.2 Domaines d'application des ultrasons

Les ultrasons ont de nombreuses applications (**Tableau 1**).

Tableau 1. Domaines d'application des ultrasons

Domaine	Exemples d'application
Chimie	Sonochimie (Figure 21)
Médecine	Echographie (2-10 MHz) (Figure 20A)
Hygiène dentaire	-Nettoie les dents : brosse à dents ultrasonique (Figure 20 B) -Odontologie : nettoyage des appareils et des instruments de travail
Optique	Nettoyage des lunettes (Figure 20 E) et instruments optiques employés en médecine
Biologie	Le traitement par ultrasons peut désintégrer les matières fibreuses et cellulosiques en fines particules et briser les parois de la structure cellulaire
Géologie	Les techniques de transmissions du son par ultrasons ont été utilisés pour définir les propriétés mécaniques de matériaux géologiques
Téléométrie	Pour mesurer les distances
Téledétections	Pour le sonar
Agriculture	Par vibration (nébulisation) qui se transforme en aérosol et alimente le système racinaire en oxygène
Industrie	-Extraction : assure un gain de temps et une baisse de ratio solvant /charge (Figure 20 D) -Mélange, homogénéisation (Figure 20 C), le broyage, le dégazage, dispersion, l'émulsification -Toutes pièces ou ensembles mécaniques (bain avec liquide dégraissant)
Alimentaire	Nettoyage des cuves et conteneurs par immersion d'un transducteur

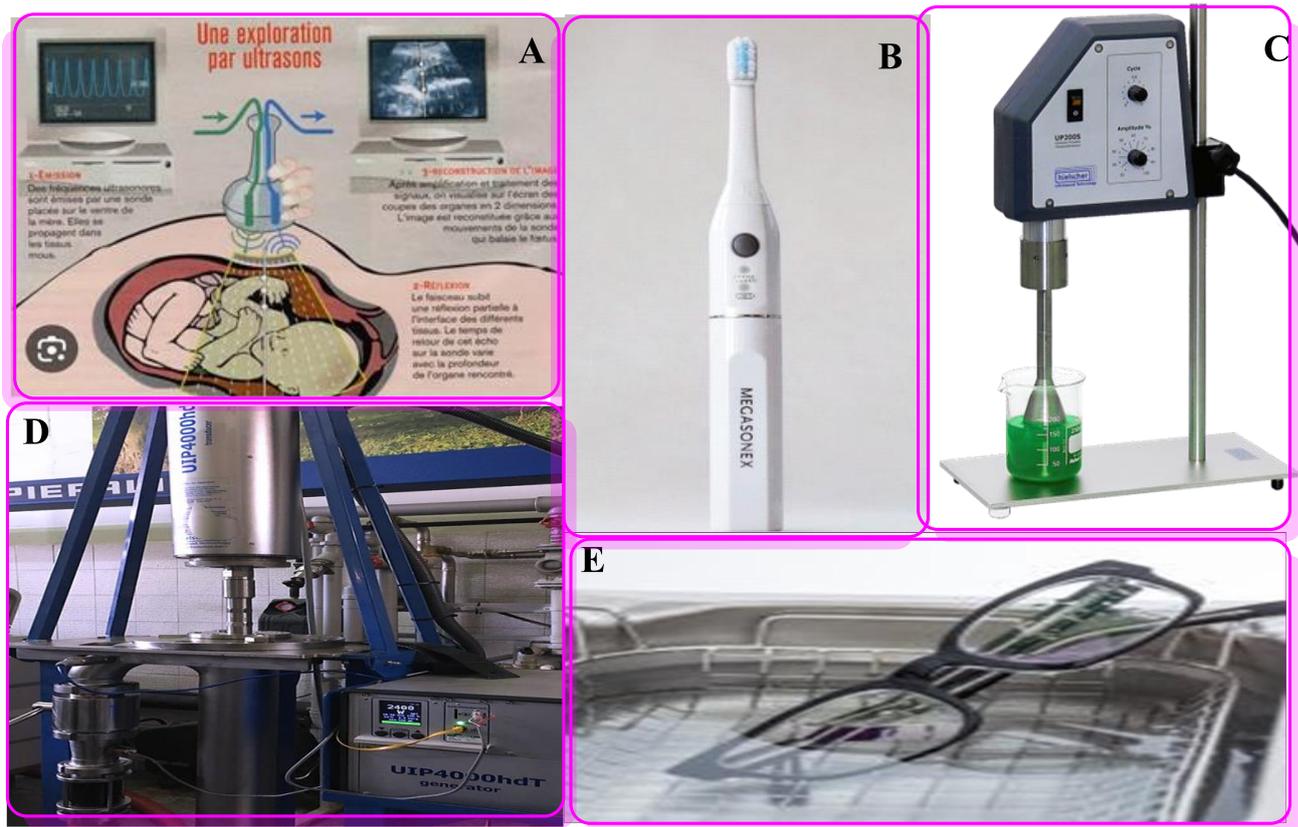


Figure 20. A. Exploration par ultrasons (Echographie), B. Brosse à dents ultrasoniques, C. Homogénéisateur à ultrasons, D. Extraction à ultrasons en industrie, E. Nettoyeur de lunettes à ultrason

II.2.3 Ultrasons et cavitation

Lorsqu'une onde ultrasonore traverse un liquide, celui-ci subit une série de compressions et de détentes. Plus, l'énergie délivrée par la source sonore est importante plus l'intensité de l'ultrason est grande et plus les compressions et détentes sont intenses.

Lorsqu'un ultrason traverse un liquide, il n'est donc pas étonnant que dans une zone à faible pression il y ait apparition d'une bulle de vapeur. Celle-ci va diminuer lorsqu'elle sera comprimée et va au contraire grossir lorsqu'elle sera détendue.

La bulle de vapeur va atteindre une taille critique (celle au-delà de laquelle elle ne pourra plus résister aux forces auxquelles elle est soumise de la part du liquide) et implosera à la compression suivante : l'implosion est violente ; la pression locale peut atteindre plusieurs centaines de milliers de bars et des températures de plusieurs milliers de degrés. Elle s'accompagne d'une onde de choc et de la projection d'un jet de liquide très puissant (sa vitesse peut atteindre 280m/s).

On donne à ce phénomène le nom de cavitation (**Figure 21**). Cette dernière a eu comme première application le nettoyage de matériel : on plonge du matériel très sale (matière accrochée aux parois) dans un bain de détergent que l'on fait traverser par des ultrasons. Les jets dus aux implosions des bulles de vapeurs vont décrocher la matière des parois. Cette méthode est particulièrement utile lorsque les surfaces à nettoyer possèdent des parties difficilement accessibles. La cavitation peut provenir plusieurs origines :

- Cavitation thermique : connu sous le nom d'ébullition
- Cavitation optique par application d'un faisceau laser de forte intensité
- Cavitation hydrodynamique provoquée par l'écoulement d'un liquide à forte vitesse
- Cavitation acoustique est à l'origine des effets des ultrasons de puissance.

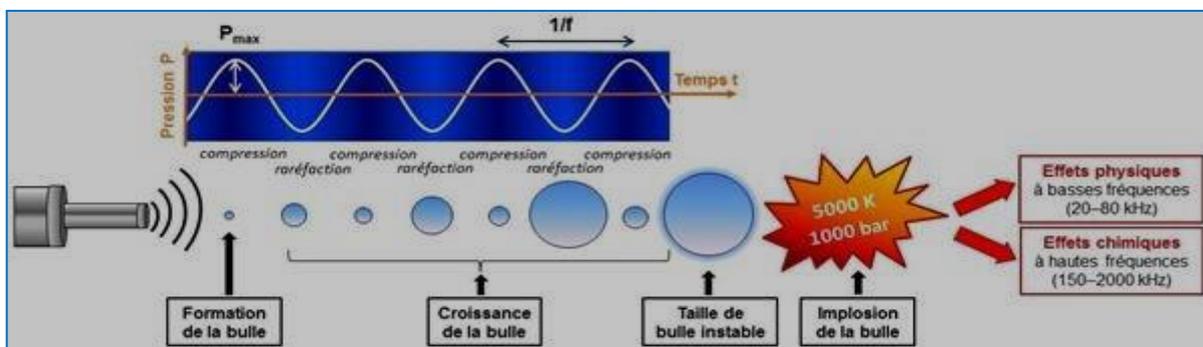


Figure 21. Phénomène de cavitation.

II. 3 Sonochimie

II. 3.1 Généralités

On parle de la sonochimie pour des réactions chimiques en solution qui utilisent l'énergie produite par des ultrasons qui traversent le solvant. Les ultrasons en se propageant dans un liquide produisent un phénomène physique appelé cavitation.

La sonochimie est une spécialité qui vise à étudier les effets des ondes ultrasonores sur les réactions chimiques (**Figure 22**). Les effets généralement observés en sonochimie ne sont pas liés à une interaction directe entre les ondes ultra-sonores et les molécules du milieu traité, mais résultent du phénomène de cavitation acoustique : la nucléation, croissance et implosion rapide de microbulles de cavitation. La propagation des ondes ultrasonores dans un milieu fluide induit un mouvement des molécules le constituant autour de leur position d'équilibre qui permet de vaincre les forces de cohésions du fluide, et ainsi la nucléation de microbulles. Ces microbulles

croissent en taille en remplissant de gaz et de vapeur de liquide jusqu'à atteindre une taille critique.



Figure 22. Ultrasons et la sonochimie.

II. 3. 2 Avantages de la sonochimie

En fait, de nombreux travaux ont montré que la sonochimie permet d'une part l'amélioration des conditions de réactions chimiques en termes de sélectivité, rendement, quantité de catalyseur utilisée en temps de réaction, gain de temps, respect de l'environnement, minimiser la pollution, mais également d'apporter de nouvelles solutions dans le domaine de la chimie.

II. 4 Réactions activées par ultrasons en synthèse organique

II-4-1 Réactions organiques classique utilisant l'ultrason

Depuis la découverte des irradiations ultrasoniques, de nombreuses réactions classiques couramment utilisées en synthèse organique peuvent être effectuées de manières plus efficaces en utilisant des ultrasons, notamment la condensation⁵, l'oxydation⁶ et la réduction⁷

Le résultat d'une réaction conduite avec ultrasons peut être :

- Soit** une diminution du temps nécessaire par rapport à une mise en œuvre classique sans ultrasons (**Schéma 6**). C'est le cas des quelques réactions suivantes (**Schéma 6a, 6b et 6c**).

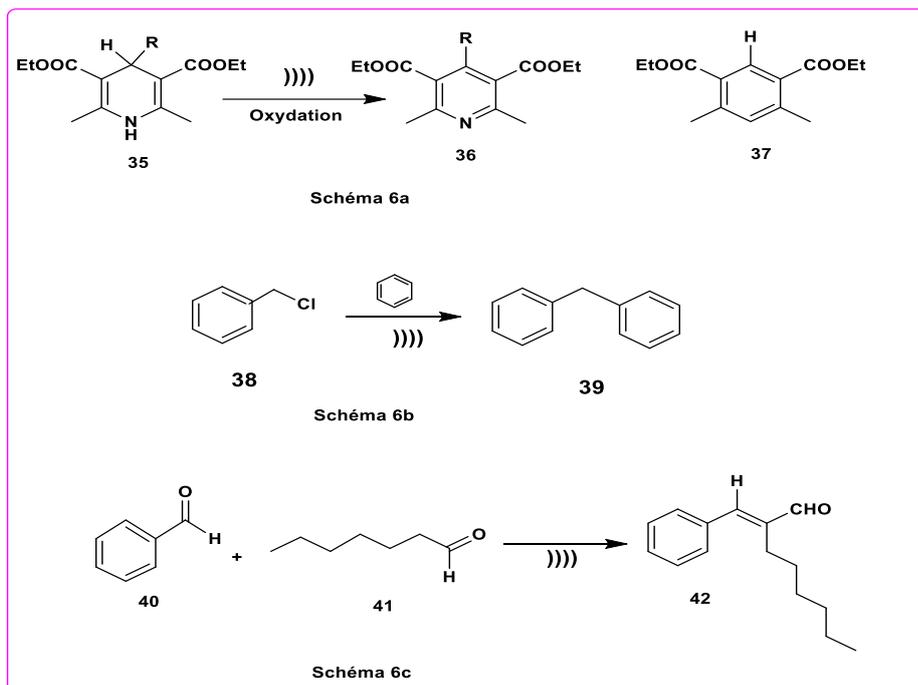


Schéma 6. Quelques réactions activées par ultrasons avec diminution de temps.

-**Soit** une diminution de temps de réaction et une diminution de la quantité de matière nécessaire.

Ainsi la réaction suivante conduite avec des ultrasons nécessite un excès de cuivre deux fois moindre et quatre fois moins de temps que sans ultrasons (**Schéma 7**).

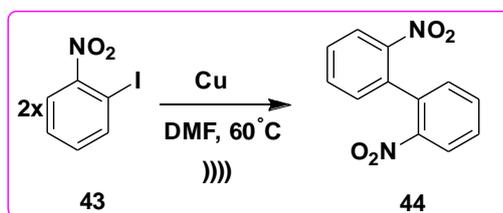


Schéma 7. Condensation sous ultrasons.

-**Soit** un résultat diffère de celui obtenu par la méthode classique (**Schéma 8**). On donnera deux exemples :

L'action d'une solution d'acide nitrique (**46**) sur l'octan-1-ol (**45**) conduit à l'ester nitrique (**47**) de cet alcool par la méthode classique (**Schéma 8d**).

avec des rendements élevés (**55**) et un gain de temps par rapport à la méthode classique (**56**) (Schéma 9).

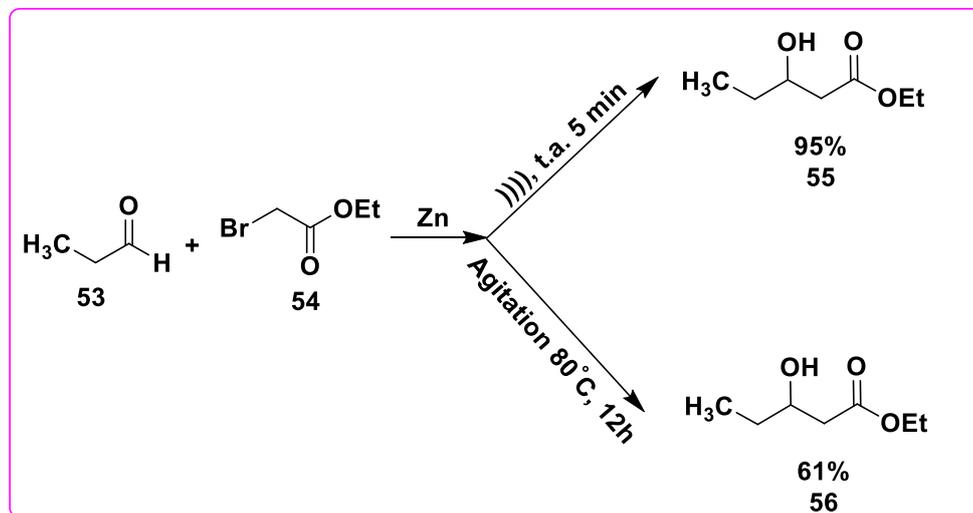


Schéma 9. Réaction de Reformatsky.

II.4.2.2 Réaction d'addition Aza-Michael

La synthèse de *p*-toluènesulfonamides (**59**) dérivés d'esters fumariques par une nouvelle approche qui a été développée par Imanzadeh et *al.*¹⁰ sous des conditions exemptes de solvant et en présence de base douce K_2CO_3 sous irradiations ultrasoniques (Schéma 10).

Les produits obtenus présentent une gamme étendue d'activités biologiques, notamment comme agents antibactériens, anticancéreux, anti-inflammatoires et antiviraux¹¹.

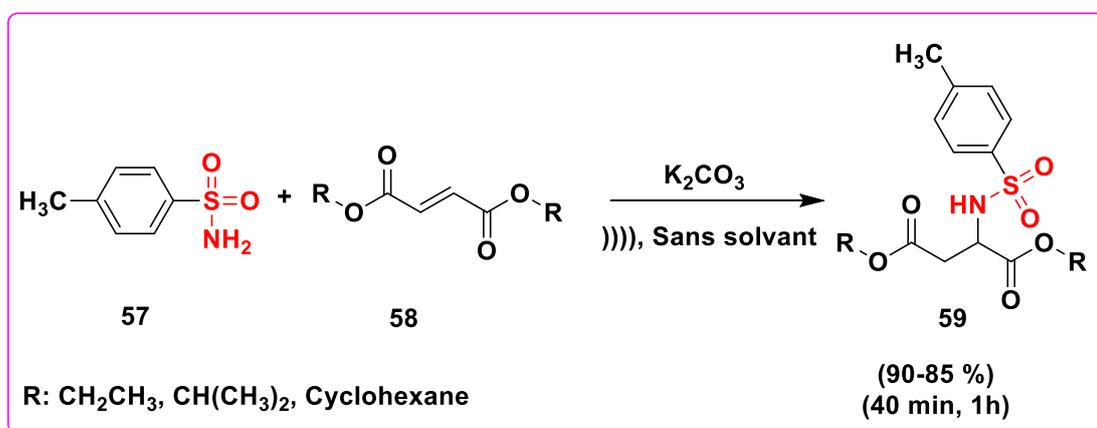


Schéma 10. Synthèse de *p*-toluènesulfonamides.

II .4.2.3 Synthèse de α -ureidophosphonates

Une procédure verte pour la synthèse des α -uréidophosphonates (**63**) sous irradiations ultrasoniques a été découvert en 2015 par Bouzina et al.¹² Une réaction multi composants en une seule étape en utilisant l'urée ou le thiourée (**60**) avec divers aldéhydes (**61**) et le triéthylphosphite (**62**) dans des conditions exemptent de solvant et de catalyseurs à 75°C. Les produits désirés ont été obtenu avec d'excellents rendements et en temps court de réaction de 15 à 30 mn (**Schéma 11**).

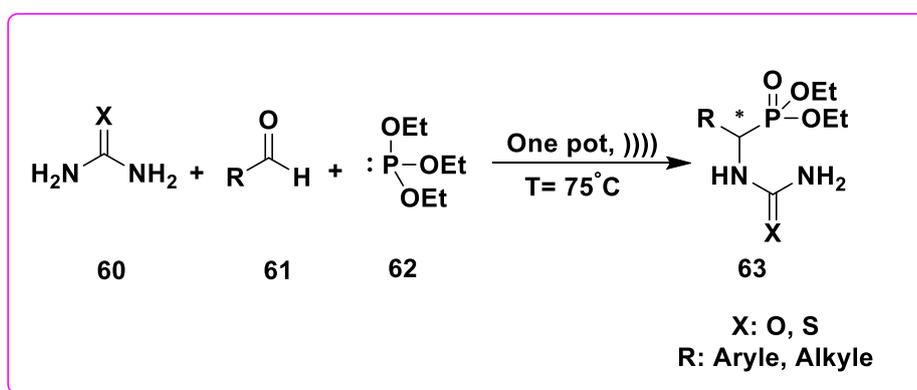


Schéma 11. Synthèse de α -ureidophosphonates.

Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons expliqué le concept de la chimie verte, ses douze principes et ses relations avec le développement durable, où nous avons abordé les applications de la chimie propre à travers les ultrasons, illustré de quelques synthèses organiques activées par irradiations ultrasoniques. Cette technique s'est avérée importante lorsqu'elle remplace le procédé classique de la synthèse organique dans une large gamme de réactions chimiques en termes de rendement, de résultats, de gain de temps et de préservation de l'environnement surtout en termes de pollutions, c'est pourquoi nous encourageons et recommandons l'utilisation des ultrasons.

Références bibliographiques

- ¹ P.T. Anastas, J.C. Warner, Green Chemistry: Theory and practice, Oxford University Press: New York, **1998**.
- ² S. Sarrade, la chimie d'une planète durable, Edition du pommier, **2011**.
- ³ F. Contamine, Analyse d'un réacteur Sonochimique : Puissance, Transfert de matière liquide solide et Réactions chimiques, Thèse INPT, Toulouse. 1993.
- ⁴ J. Curie, P.C. R. Curie, Acad.Sci.1880, 91,294
- ⁵ S. Yadav, S. Reddy, B.V.S. Reddy, K.B. Raj, K.R. Prasad, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **2001**,1,1939,
- ⁶ K. Tabatadaeian, M. Mamaghani, O.N. Mahmoudi, A. Khorchidi, *Catal. Commun.* **2007**,9,416.
- ⁷ R. A.J. Salvador, L.M. Sae Melo, S.A. Neves, A.S. Campos, *Tetrahedron lett.* **1993**, 34,357.
- ⁸ S. Roformasky, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**,20,1210.
- ⁹ B.H. Han, P.J. Boudjouk, *Org.Chem.* **1982**,47,5030.
- ¹⁰ G. Imanzadah, F. Kazemi, M. Zamanloo, Y. Mansoori, *Ultrason.Sonochem.* **2013**,20,722.
- ¹¹ (a) N.K.U. Koehler, C.Y. Yang, J. Varady, Y. Lu, X.W. Wu, M. Liu, D. Yin, M. Bartels, B.Y. Xu, P.P. Roller, Y.Q. Long, P. Li, M. Kattah, M.L. Cohn, K. Moran, E. Tilley, J.R. Richert, S. Wang, *S. J.Chem.* **2004**, 47 ,4989. (b) D.C. Cole, W.J. Lennox, S. Lombardi, J.W.W. Ellingboe, R.C. Bernotas, G.J. Tawa, H. Mazandarani, D.L. Smith, G. Zhang, J. Coupet, L.E. Schechter, *J.Med.Chem.* **2005**, 48,353. (c) M. Banerjee, A. Poddar, G. Mitra, A. Surolia, T. Owa, B.J. Bhattacharyya, *Med.Chem.* **2005**,48,547
- ¹² A. Bouzina, M. Berredjem, S. Bouacida, H. Merazig, N-E. Aouf, *RSC. Adv.* **2015**,5,99775.

Chapitre III

Résultats et discussion

III. 1 Synthèse de *N*-acylsulfanilamide

La synthèse des sulfonamides a connu un essor important surtout dans le domaine de la chimie pharmaceutique, c'est ce qui nous encourageons à synthétiser de nouveaux dérivés de sulfonamides (**Schéma 12**).

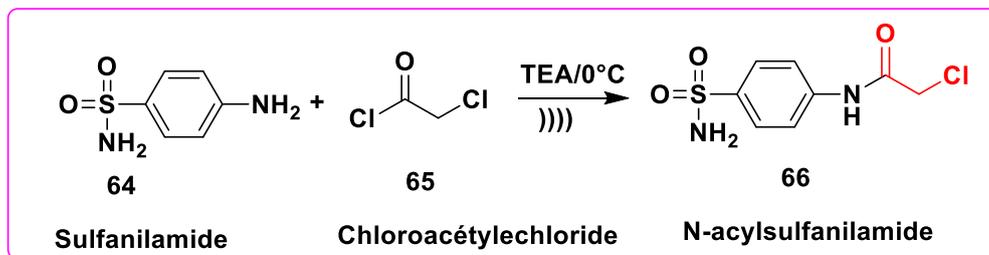


Schéma 12. Synthèse de *N*-acylsulfanilamide.

III-1-1 Mécanisme réactionnel proposé

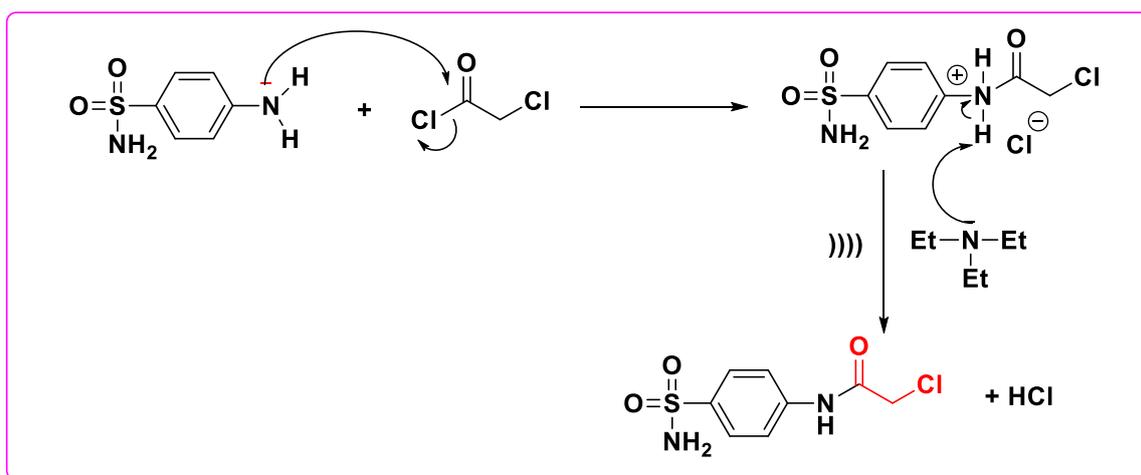


Schéma13. Mécanisme réactionnel de préparation de *N*-acylsulfanilamide

La réaction a été effectuée par deux méthodes :

1. Méthode verte

Mode opératoire

Dans un réacteur, on place 0,1 g de sulfanilamide dans 3 ml d'éthanol comme solvant, on ajoute 0,10ml de chlorure de chloroacétyle en excès à 0°C en présence de 0,08 ml de TEA comme base. Ensuite le réacteur est introduit dans un bain à ultrasons à 80°C pendant 1heure de temps. L'évolution de la réaction est suivie par CCM.

Traitement : le mélange réactionnel est évaporé, ensuite on ajoute le dichlorométhane pour cristalliser le produit de départ qui reste. Après filtration, on a fait un lavage acide suivi par un lavage à l'eau pour éliminer les sels de triéthylamine. Le produit désiré est obtenu sous forme de poudre blanche avec un rendement de 72%.

2. Méthode classique

Dans un ballon de 100 ml, on place 0,2 g de sulfanilamide dans 10 ml d'éthanol comme solvant, on ajoute le chlorure de chloroacétyle en excès à 0°C en présence de K_2CO_3 comme base. Ensuite le ballon est porté à reflux 80°C pendant 24 heures. L'évolution de la réaction est suivie par CCM.

Traitement : le mélange réactionnel est filtré pour éliminer le K_2CO_3 , ensuite on évapore l'éthanol puis le résidu est dissous dans le DCM pour cristalliser le produit de départ qui reste. Après filtration, le produit désiré est obtenu sous forme de poudre blanche avec un rendement de 60%.

III .1.2 Etude structurale

En $RMNH^1$, la réaction d'acylation est confirmée par l'apparition d'un nouveau signal sous forme de singulet à 4.15 ppm correspond au groupement méthylène du chlorure de chloroacétyle (**Figure23**).

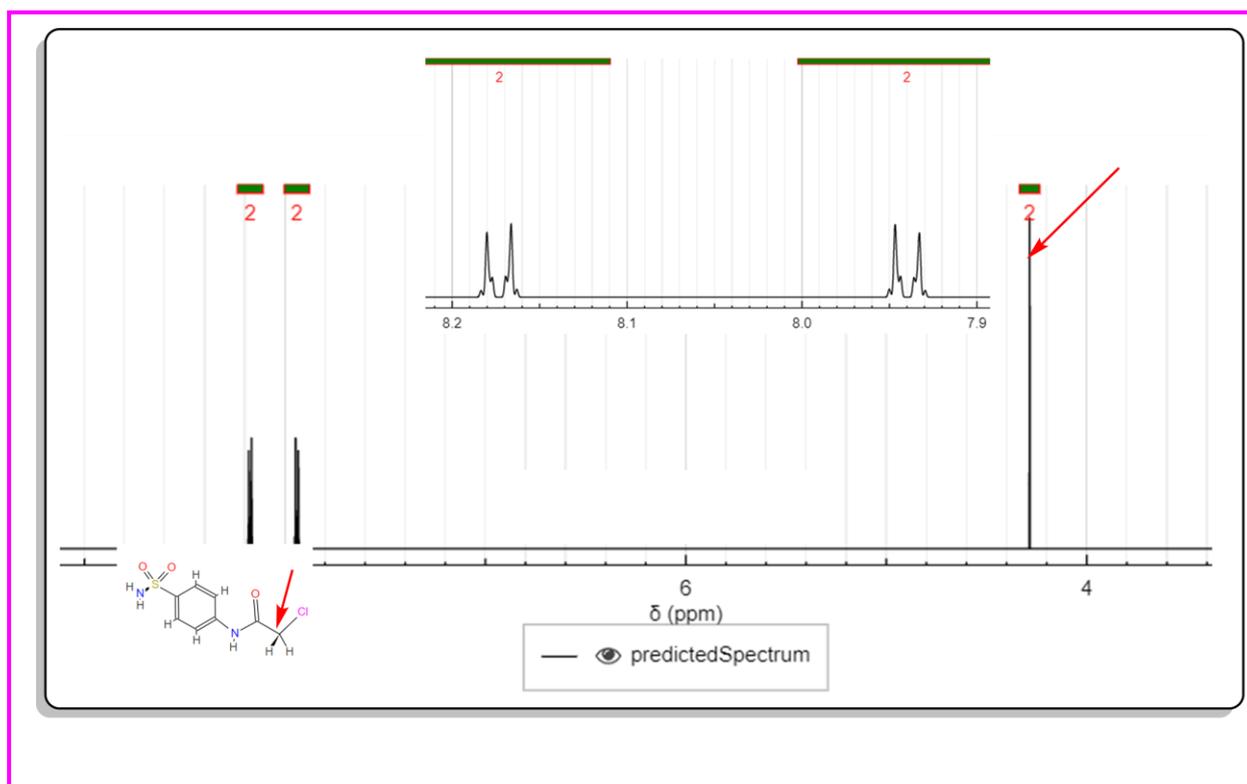


Figure 23. Spectre RMNH^1 du composé acylé.

En RMNC^{13} , l'acylation est confirmée par l'apparition d'un nouveau pic vers 43 ppm correspond au carbone du $\text{CH}_2\text{-Cl}$ (Figure 24).

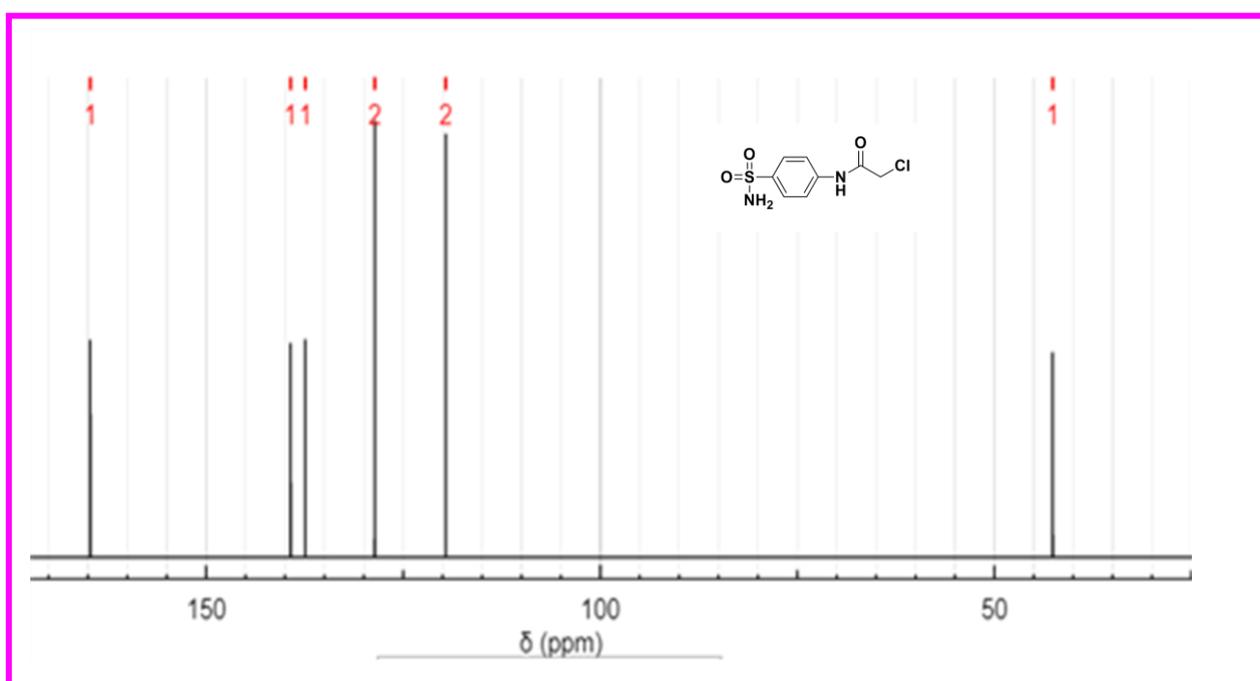
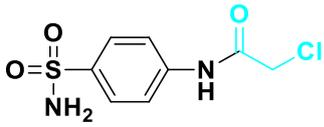


Figure 24. Spectre RMNC^{13} du composé acylé.

Tableau 2. Propriétés physicochimiques du sulfanilamide acylé

Structure	M g/mol	R _f *	Temps h		Rdt %	
			Ultrason	Classique	Ultrason	Classique
	248	0.54	1	24	72	60

*CH₂Cl₂/MeOH, 97/3%.

III.2 Réaction d'alkylation

Le produit acylé obtenu dans la réaction précédente, possède un bon groupement partant, ce qui nous a permis de faire une réaction de condensation avec l'urée dans le but de préparer un nouveau dérivé de sulfonamide.

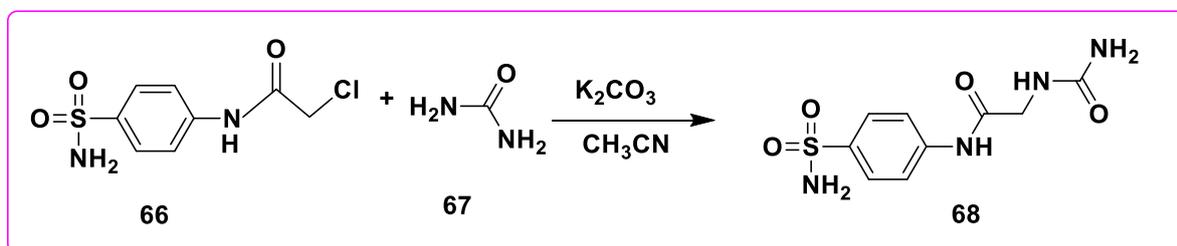


Schéma 14. Réaction d'alkylation

III.2.1 Mécanisme réactionnel proposé

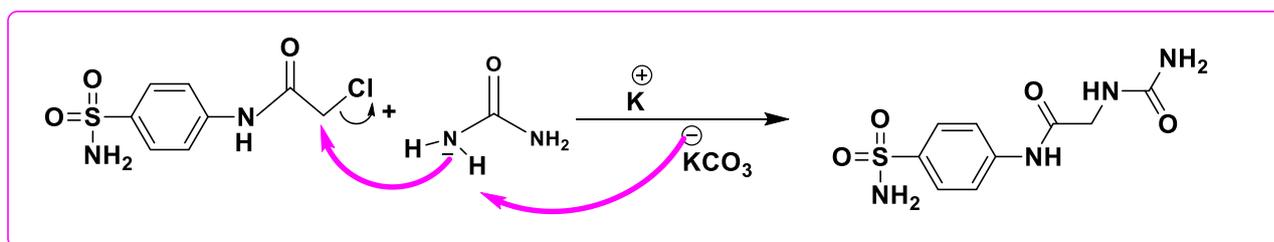


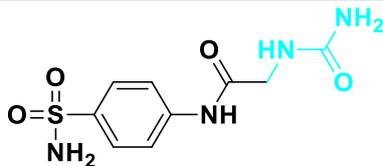
Schéma 15. Mécanisme réactionnel de l'alkylation.

Mode opératoire

Dans un ballon de 50 ml, on place 0,1 g de sulfanilamide acylé dans 10 ml d'acétonitrile, on ajoute 1 équivalent de l'urée en présence de K_2CO_3 comme base. Ensuite la réaction est portée à reflux pendant 2 heures à température $82^\circ C$. L'évolution de la réaction est suivie par CCM.

Traitement : le mélange réactionnel est filtré pour éliminer le K_2CO_3 , ensuite on évapore l'acétonitrile puis le résidu est dissous dans le DCM pour cristallisation. Après filtration, le produit désiré est obtenu sous forme de poudre blanche avec un rendement de 82%.

Tableau 3. Propriétés physicochimiques du *N*-acylsulfanilamide alkylé

Structure	M g/mol	Rdt %	R _f *	Temps h
	272	82	0.42	2

* $CH_2Cl_2/MeOH$:97/3

III. 3 Synthèse de sulfonamide dérivé de la cystéine

III .3 .1 A partir d'isocyanate de chlorosulfonyle

La synthèse de sulfonamide se déroule en quatre étapes : estérification de la cystéine, carbamoylation, sulfamoylation et déprotection à partir de la cystéine en utilisant l'isocyanate de chlorosulfonyle, qui est le réactif de base pour introduire le groupement sulfonyle.

III .3 .2 Synthèse de l'amoester

L'estérification d'acides aminés peut être effectuée par plusieurs méthodes, qui sont décrites dans la littérature : méthode classique de Fisher et la méthode de Brunner et Hubber. Dans notre travail nous avons choisis celle de Brunner et Hubber¹, une méthode qui permet d'accéder facilement aux aminoesters chlorures. Notre choix s'est porté sur la cystéine (**69**) comme acide aminé qui réagit avec le chlorure de thionyle (**70**) pour former un intermédiaire instable

(71), ce dernier réagit avec l'éthanol pour obtenir l'ainoester désiré (72) sous forme de poudre blanche (Schéma 16).

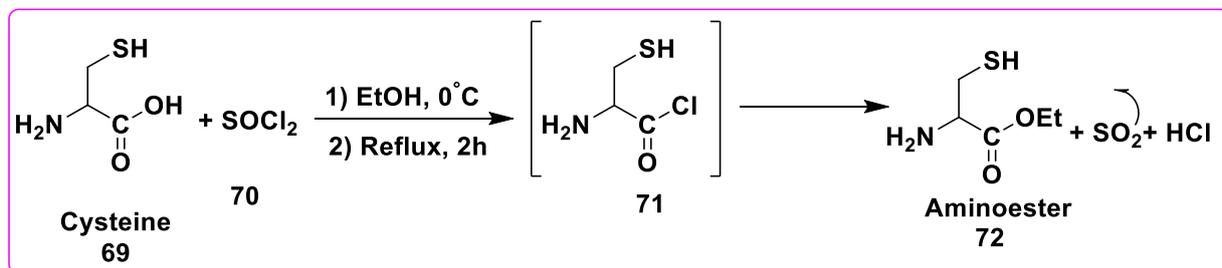


Schéma 16. Estérification de la cystéine.

Mode opératoire

Dans un ballon Bicol, on place 1g de la cystéine dans 30 ml d'éthanol comme solvant et réactif, puis on ajoute 1 ml de SOCl₂ goutte à goutte à l'aide d'une ampoule à brome. Le mélange est porté à 0°C, lorsque l'addition est terminée, on laisse la réaction pendant 30 minutes à température ambiante. La réaction se met à reflux pendant 2h de temps puis à évaporation pour éliminer l'éthanol, ensuite on fait une Co-évaporation deux fois pour éliminer l'éther diéthylique et l'excès de SOCl₂. Le produit désiré est obtenu après recristallisation dans l'éther diéthylique à 0°C.

III.3.3 Synthèse de carboxylsulfonamide :

L'aménagement bifonctionnel de l'isocyanate de chlorosulfonyle permet la formation de carboxylsulfonamide.

III.3.3.1 Réaction de carbamoylation

Le tertibutanol réagit avec l'ICS (73) dans le CH₂Cl₂ pour former le carbamate de chlorosulfonyle (74).

III.3.3.2 Réaction de sulfamoylation

L'addition de l'ainoester (72) obtenu sur le carbamate de chlorosulfonyle (74) en présence de la TEA conduit à la formation du carboxylsulfonamide correspondant (75) (Schéma 17).

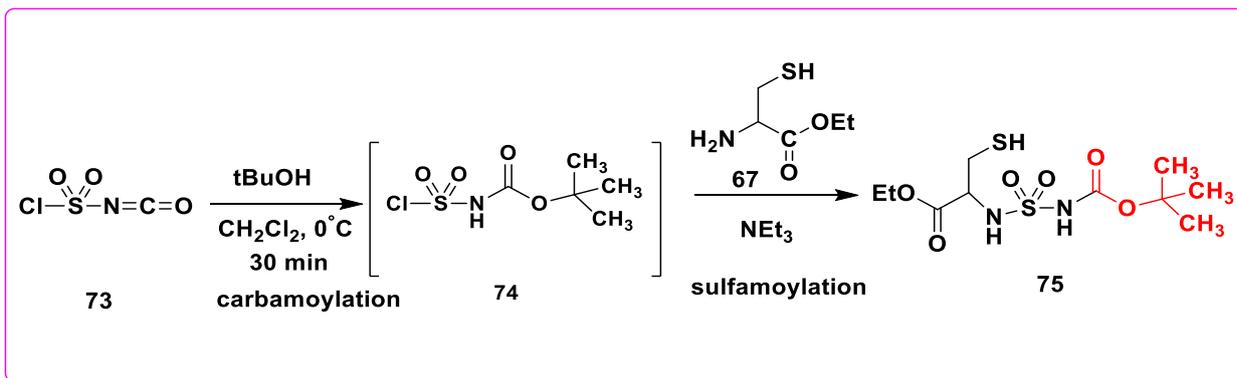


Schéma 17. Synthèse de carboxylsulfonamide

III.3.4 Mécanisme proposé

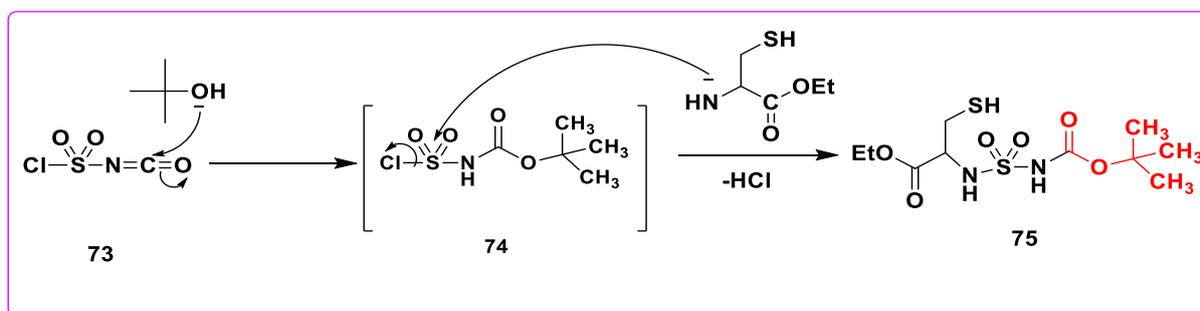


Schéma 18. Mécanisme réactionnel de carboxylsulfonamide.

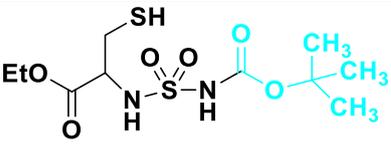
Mode opératoire

Dans un ballon de 100 ml, on place 0,3g de l'aminocétyle obtenu dans la première réaction avec 0,33 ml de TEA à 0°C. D'autre part dans un bicol émergé dans un bain de glace, on place une solution de l'ICS 0.17 ml dans le DCM et on ajoute 0,20 ml de ter-butanol dans le même solvant à l'aide d'une ampoule à brome surmontée d'une garde à chlorure de calcium sous argon. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation magnétique pendant 30 mn à température ambiante qui conduit à la formation du carbamate de chlorosulfonyle, cette solution est transvasée dans une ampoule à brome surmontée d'une garde à chlorure calcium puis additionnée goutte à goutte sur 0,3g de l'aminocétyle dans le DCM et placée dans un ballon bicol émergé dans un bain de glace, en même temps on ajoute 0,41ml de TEA goutte à goutte. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation magnétique pendant 2 heures de temps à température ambiante. La réaction est suivie par CCM, les produits sont révélés à la ninhydrine.

Traitement

Dans une ampoule à décanter, on met le produit de la réaction dans le DCM et on ajoute le HCl à 0,1N jusqu'à la neutralisation, ensuite on ajoute l'eau pour éliminer les sels formés. La phase organique est mise à l'évaporation sous vide pour éliminer le solvant. Le produit issu de cette réaction est recueilli directement.

Tableau 4. Propriétés physicochimiques du sulfonamide protégé

Structure	M g /mol	Rdt %	R _f *	Pf °C	Temps h
	328	90	0.35	130°C-131°C	2h

*CH₂Cl₂/MeOH :97/3

III.3.4.1 Etude structurale

En infrarouge, la structure de sulfonamide protégé est confirmée par deux bandes caractéristiques vers 1717 et 1734 cm⁻¹ qui correspondent aux groupements carbonyle. On remarque aussi deux bandes vers 3293 et 3254 cm⁻¹ des deux groupements NH (**Figure 25**).

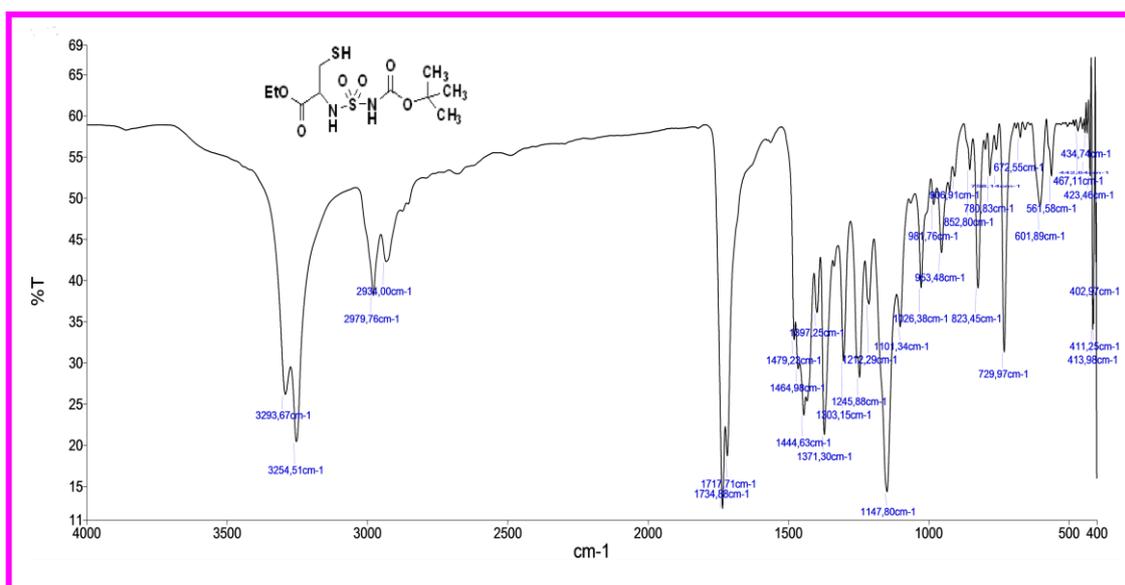


Figure 25. Spectre IR du sulfonamide protégé.

III.3.5 Déprotection de carboxylsulfonamide

La déprotection se fait dans l'eau distillée à reflux avec agitation magnétique et une température fixée à 100°C (Schéma 19).

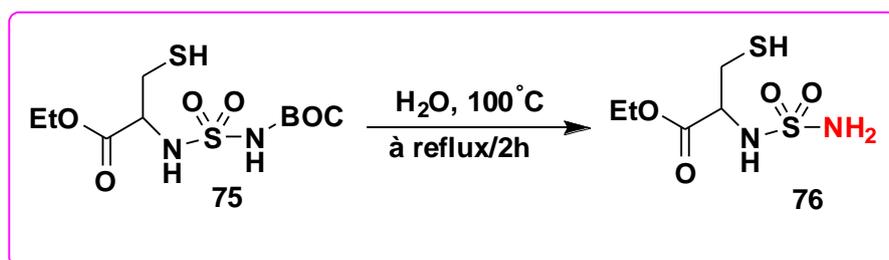


Schéma 19. Déprotection du carboxylsulfonamide

Mode opératoire

On place le produit protégé dans l'eau distillée à reflux pendant 2h avec agitation magnétique et une température fixée à 100°C. L'évolution de la réaction est suivie par CCM, ou l'apparition d'une tâche importante révélée à la ninhydrine. L'éluant est le DCM avec 3 gouttes de méthanol. Cette réaction de déprotection est suivie d'une neutralisation avec HCl puis une extraction avec l'acétate d'éthyle. Une évaporation est nécessaire pour l'élimination de l'acétate d'éthyle, ce qui conduit à la formation du sulfonamide désiré avec un bon rendement (Tableau 5).

Tableau 5. Propriétés physicochimiques du produit déprotégé

Structure	M	Rdt	R _f *	Pf	Temps
	228	90 %	0.31	Huile	2h

*CH₂Cl₂/MEOH,97/3%.

III.3.5.1 Etude structurale

En RMN C¹³, la déprotection est confirmée par la disparition des trois carbones des groupements méthyl et un carbone quaternaire de tert-butyl (Figure26).

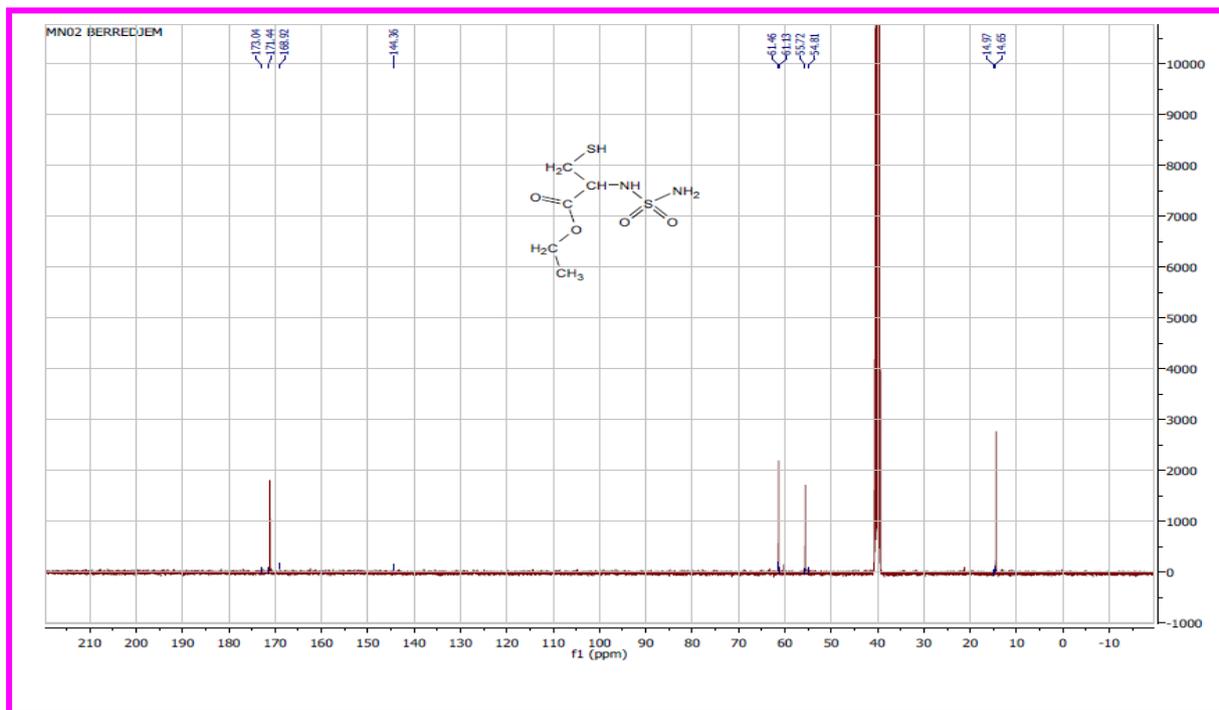


Figure 26. Spectre RMNC 13 du sulfonamide dérivé de la cystéine.

En RMN H^1 , la déprotection de carboxylsulfonamide synthétisé est confirmée par la disparition d'un singulet du groupement Boc à 1.5 ppm (Figure 27).

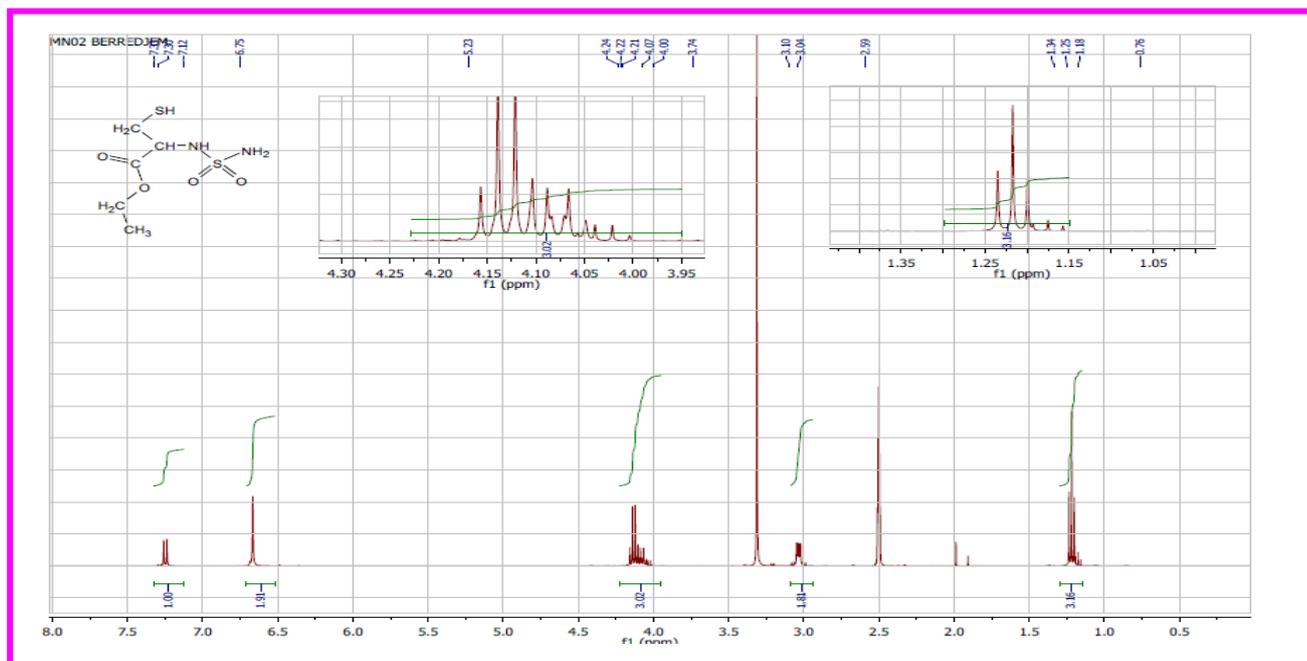


Figure 27. Spectre RMNH 1 du sulfonamide dérivé de la cystéine.

III -4 Conditions générales

❖ Chromatographie sur couche mince (CCM)

Le suivi des réactions a été réalisé par chromatographie sur couche mince (CCM) sur une plaque de silice en aluminium **Merck 60 F354(Art. 5554)**. Selon la nature des produits on a fait la révélation par pulvérisation de ninhydrine dans l'éthanol puis chauffage et à la lumière **UV (254 nm)** pour les composés contenant un ou plusieurs groupement(s) chromophore(s).

❖ Point de fusion

Les points de fusion ont été déterminés en capillaires sur un appareil électrothermal **Banc Kofler**.

❖ Spectrométrie de RMN

Les spectres RMN du proton ont été enregistrés au centre de recherche **CRAPC** Alger. Ils ont été effectués à température ambiante sur un appareil **Brüker AC 400**. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au signal du **CDCl₃** fixé à **7.24 ppm**. La multiplicité des signaux est indiquée par une ou plusieurs lettre(s) minuscule(s) : s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), m (multiplet). Les constantes de couplages **J** sont exprimées en Hertz (Hz).

❖ Ultrason

La sonication est effectuée dans un bain ultrasonique **ISOLAB** de fréquence de 40 KHz et de puissance de 250 W.

❖ Infrarouge IR

Les spectres infrarouges ont été enregistrés sur L'appareil : **Perkin Elmer** Spectrum Two, avec des cellules en chlorure de sodium à épaisseur fixe pour les solutions liquides en film. Pour les solides, les pastilles sont préparées (2-4mg) de l'échantillon dans 200-225 mg de KBr. La position des bandes caractéristiques est donnée en **cm⁻¹**, les lettres F, m et f placés après ces derniers signifient respectivement forte, moyenne, faible.

❖ Rapport Frontal

Le rapport frontal a été calculé à partir des plaques CCM, comme suit : $R_f = l/L$

En utilisant un système d'élution

❖ Réactifs et solvants

Les réactifs commerciaux ont été utilisés sans purification préalable.

Références bibliographiques

¹ Brunner, M.W. Hubber, *Hlev.Chim. Acta.* **1 953**,36,1114.

Chapitre IV

Evaluation biologique

IV.1 Matériels et méthodes

Matériel biologique :

On a utilisé dans cette étude des souches microbiennes différentes qui comprends des espèces bactériennes et une espèce fongique

Tableau 6 : microorganismes utilisés.

La souche microbienne	La famille	Gram	Provenance
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Enterobacteriaceae</i>	Gram-	Urine
<i>Escherichia coli</i>	<i>Enterobacteriaceae</i>	Gram-	Pus
<i>Serratia odorifera</i>	<i>Yersiniaceae</i>	Gram-	Infection cutanée
<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Enterococcaceae</i>	Gram+	Infection cutanée
<i>Candida albicans</i>	<i>Saccharomycetaceae</i>	/	Candidose vaginale
<i>Candida kefir</i>	<i>Saccharomycetaceae</i>	/	Infection cutanée
<i>Candida lusitaniae</i>	<i>Saccharomycetaceae</i>	/	Prélèvement rectal
<i>Candida tropicalis</i>	<i>Saccharomycetaceae</i>	/	Candidose buccale

Matériel chimique :

Les produits utilisés dans cette expérimentation sont :

- Les molécules
- Le DMSO
- Les antibiotiques
- Les antifongiques

Les milieux de cultures utilisés :

- Le milieu gélose nutritive (GN) : pour le repiquage des souches bactériennes
- Le milieu gélose Mueller-Hinton (MH) : pour l'étude de l'activité antibactérienne.
- Le milieu gélose Sabouraud (S) : pour le repiquage et l'étude de l'activité antifongique.

IV.2 Protocole expérimentale

Préparation des milieux

Tableau 7 : composition et préparation des milieux de cultures [1]

Milieu	Composition	Préparation	Photo
Gélose Nutritive	Composition : pH = 7,3±0.2	<ul style="list-style-type: none"> • Mettre 28g de poudre dans un bécher qui contient 1000mL d'eau distillée • Ajouter 20g d'agar • Ajouter le barreau magnétique • Mettre le bécher sur l'agitateur magnétique chauffant • Attendre jusqu'à la dissolution complète de la poudre • Verser le contenu du bécher dans des flacons stériles avec bouchons non serrés • Stériliser 20 minutes à l'autoclave à 120°C ou 30 à 40 minutes dans une cocotte-minute à 110°C. 	
	Mélange de peptone.....16.0 g		
	Extrait de levure.....2.0 g		
	D-glucose.....0.5 g		
	Chlorure de sodium.....7.0 g		
	Agar.....20.0 g		
	Eau distillée.....1000 MI		

Gélose Sabouraud

Composition : pH = 7,3±0.2

Mélange de peptone.....10.0 g

D-glucose.....20 g

Agar.....20.0 g

Eau distillée.....1000 ml

- Mettre 28g de poudre dans un bécher qui contient 1000mL d'eau distillée
- Ajouter 20g d'agar
- Ajouter le barreau magnétique
- Mettre le bécher sur l'agitateur magnétique chauffant
- Attendre jusqu'à la dissolution complète de la poudre
- Verser le contenu du bécher dans des flacons stériles avec bouchons non serrés
- Stériliser 20 minutes à l'autoclave à 120°C ou 30 à 40 minutes dans une cocotte-minute à 110°C.



Composition : pH = 7,3±0.1

Peptone.....17.5 g

Extrait de viande.....2.0 g

Amidon.....1.5 g

Agar.....20.0 g

Eau distillée.....1000 ml

- Mettre 21g de poudre dans un bécher qui contient 1000mL d'eau distillée
- Ajouter 20 g d'agar
- Ajouter le barreau magnétique
- Mettre le bécher sur l'agitateur magnétique chauffant
- Attendre jusqu'à la dissolution complète de la poudre
- Verser le contenu du bécher dans des flacons stériles avec bouchons non serrés
- Stériliser 20 minutes à l'autoclave à 120°C ou 30 à 40



Gélose Muller Hinton

minutes dans une cocotte-
minute à 110°.

Préparation des molécules

On pèse 4 mg de chaque molécule à l'aide d'une balance à précision puis on les verse dans des tubes à essais pour leur ajouter ensuite 1ml de DMSO, et on agite le tout avec un vortex.

Évaluation de l'activité antimicrobienne :

- **Repiquage des souches microbiennes**

- À partir des boîtes de pétri contenant les souches à étudier, prélever à l'aide d'une pipette Pasteur stérile quelques colonies et les transférer sur les mêmes milieux de cultures ayant permis sa croissance initiale et d'obtenir des cultures pures (gélose nutritive pour les bactéries et gélose sabouraud pour les levures).
- Incuber à 37°C pendant 24h pour les bactéries et 48h pour les levures.

- **Préparation de l'inoculum**

À partir d'une culture pure jeune de 18 à 24h sur le milieu d'isolement approprié, on prépare une suspension microbienne dans l'eau physiologique stérile (0,9 % NaCl) dont la densité optique est ajustée à 0,08 à 0,1 à 600 nm, correspondant à $(1 \times 10^8 \text{ UFC/mL})$ Mc Farland.
[2]

- **Méthode de diffusion par puits**

Couler les milieux MH et Sabouraud+ chloramphénicol dans les boîtes de pétri et jeter les billes en verre stériles dont le diamètre est de 6mm à l'aide d'une pince stérile d'une façon à respecter une distance de 25 à 30 mm entre les puits [3] :

1. Laisser la gélose refroidir.

2. Retirer les billes à l'aide d'une pince stérile.
- 3.ensemencer les boites avec un écouvillon stérile trempé dans l'inoculum.
4. Déposer les molécules dans les puits (10µl par puits)
5. Incuber à 37°C pendant 24h pour les bactéries et 48h pour les levures.
6. Pour le contrôle positif, on a utilisé un antibiogramme pour les bactéries et un puit rempli avec l'amphotéricine B (Fungizone. ®) pour les levures.
7. Pour le contrôle négatif, on a utilisé le DMSO.
8. L'expérience est répétée en duplicatas pour chaque espèce microbienne.

IV. 3 résultats et discussion

La lecture s'effectue par la mesure du diamètre de la zone d'inhibition, qui se traduit par un halo translucide autour de chaque puit ; la présence ou l'absence d'un halo expliquerait la sensibilité ou la résistance des germes vis-à-vis des molécules testées ; selon une échelle de notation symbolique allant de – à +++ se fait comme suit [4] :

- Non sensible (-) ou résistante : diamètre < 8mm
- Sensible (+) : diamètre compris entre 9 à 14mm
- Très sensible (++) : diamètre compris entre 14 à 19mm
- Extrêmement sensible (+++) : diamètre > 20mm

Tableau 8. Zones inhibition

Souches bactériennes	Molécules		Antibiogramme	
	Code	Diameter	Antibiotique	Diamètre
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	76	11.5mm	AM	R
			AMC	R
			AN	R
	75	12mm	CIP	R
			CTX	R
			CZ	R

			FOX GN NA NI SXT	R R R R R
<i>Escherichia coli</i>	76	R	AM AMC AN	R R 19 mm
	75	R	CIP CTX CZ FOX GN NA SXT	R R R R 22 mm R R
<i>Serratia odorifera</i>	76	R	AMC AMP ATM	R R 30mm
	75	R	CAZ CT CTX FOX GM IPM SXT	R 12mm R R R 22mm R

<i>Enterococcus faecium</i>	76	13.5mm		20mm
			AK	R
			AMC	R
	75	14mm	AMP	10mm
			AX	29mm
			E	24mm
			GM	25mm
			IPM	15mm
			P	31mm
			SXT	R
		Fox		

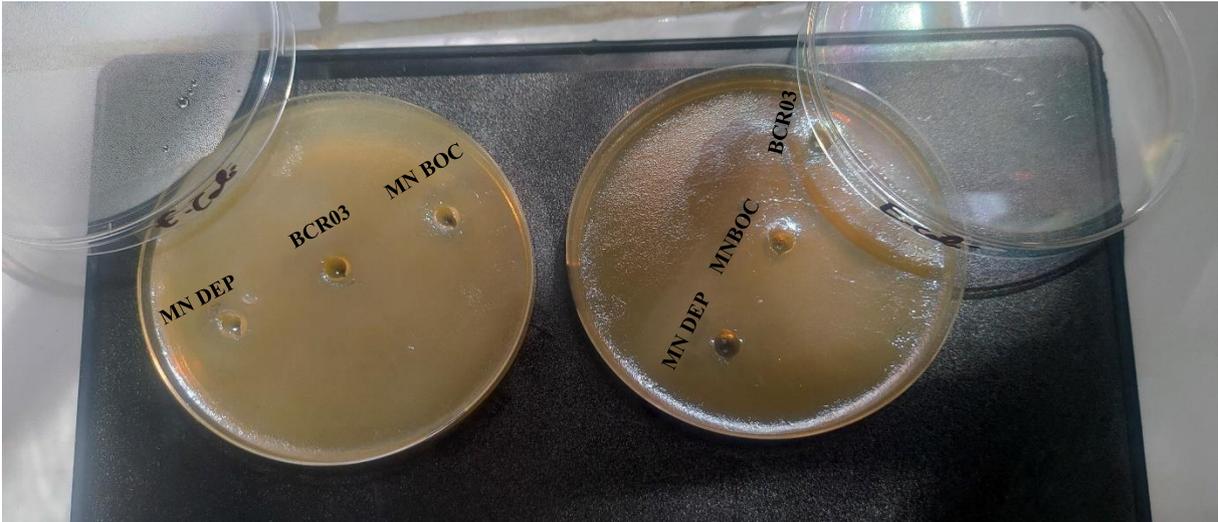
Souche fongique	Molécules		Fongiogramme	
	Code	Diamètre	Antifongique	Diamètre
<i>Candida albicans</i>	76	R	Amphotéricine B	30mm
	75	R		
<i>Candida kefyr</i>	76	20mm	Amphotéricine B	38mm
	75	16mm		
<i>Candida lusitaniae</i>	76	R	Amphotéricine B	40mm
	75	R		
<i>Candida tropicalis</i>	76	R	Amphotéricine B	35mm
	75	R		



Enterococcus faecium



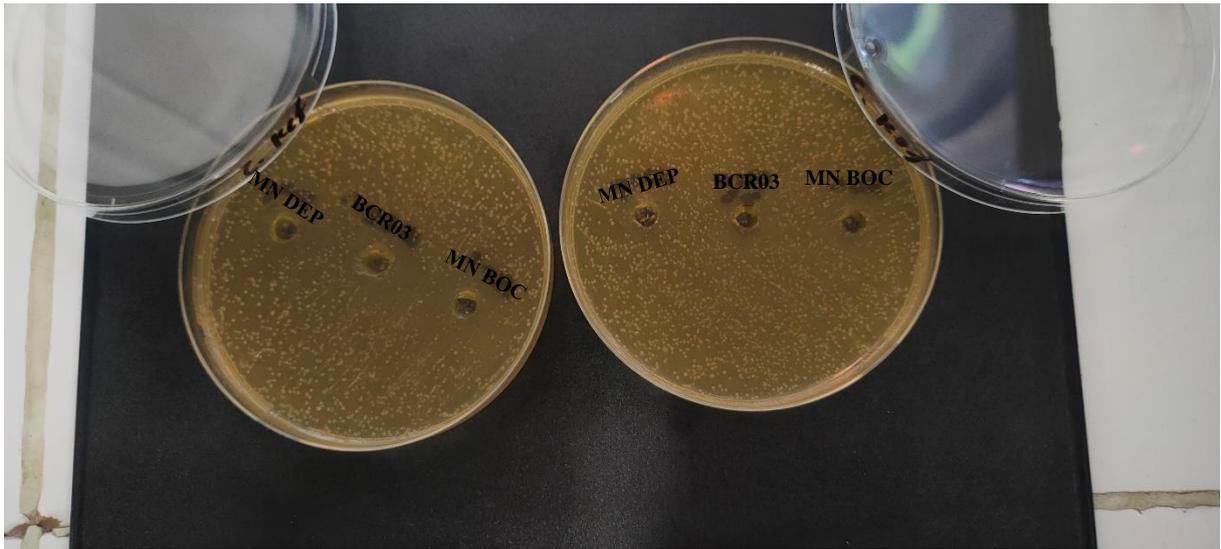
Klebsiella pneumoniae



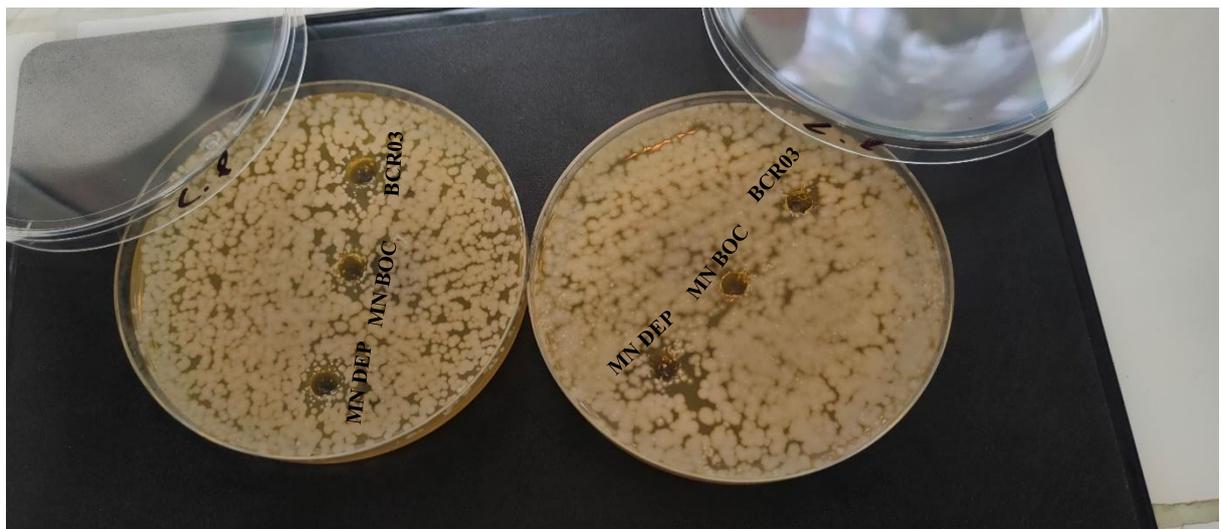
Escherichia coli



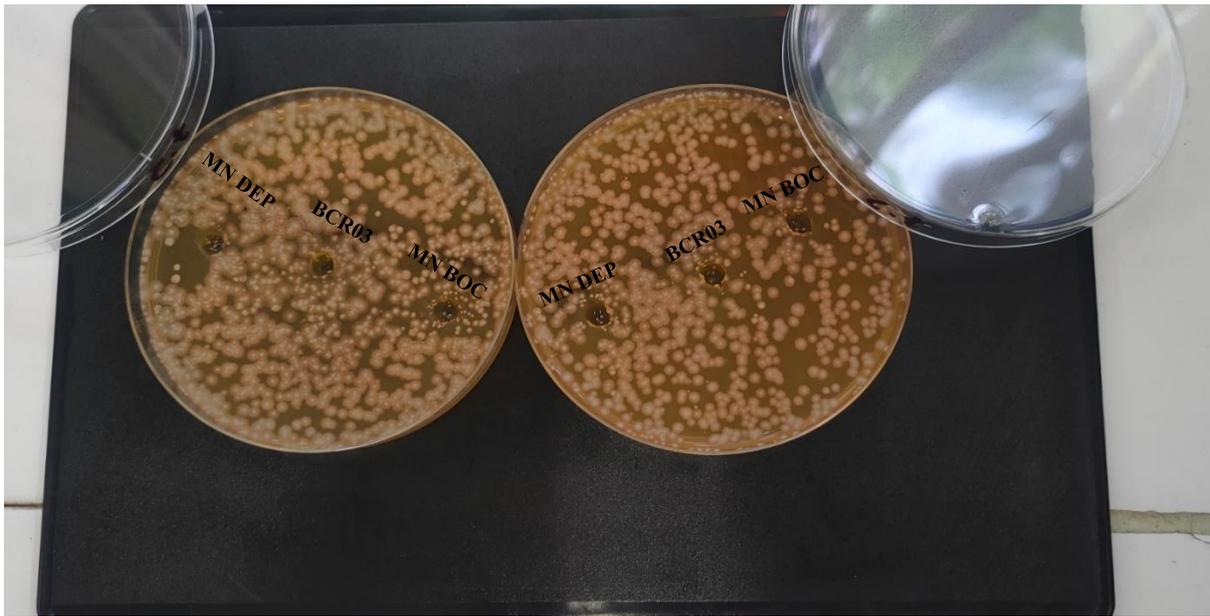
Candida albicans



Candida kefyr



Candida lusitaniae



Candida tropicalis

Figure 28. Inhibition de la croissance de l'espèce

Références bibliographiques

- ¹J.S. Garner, W.R. Jarvis, T.G. Emori, T. C. Horan, J.M. Hughes, *Am J Infect Control*, **1988**, 16, 128.
- ²H. Boughendjioua, Composition chimique et activité antibactérienne de l'huile essentielle de *Lavandula officinalis* cultivées dans la région de Skikda-Algérie. Chemical composition and antibacterial activity of essential oil of *Lavandula officinalis* grown in the region of Skikda-Algeria. *Bulletin de la Société Royale des Sciences de Liège*.
- ³A. Bouyahya, J. Abrini, Y. Bakri, N. Dakka, N. Screening phytochimique et évaluation de l'activité antioxydante et antibactérienne des extraits d'*Origanum compactum*. *Phytothérapie*, **2017**,15, 379-383.
- ⁴N.M. Ponce, C.A. Pujol, E.B. Damonte, M.L. Flores, C.A. Stortz, Fucoidans de l'algue brune *Adenocystis utricularis*: méthodes d'extraction, activité antivirale et études structurales. *Carbohydrate Research*, **2003**, 338,153.

Conclusion générale

Conclusion Générale

L'objectif de ce mémoire est de synthétiser de nouveaux composés incorporant le groupement sulfonamide à des fins thérapeutiques.

Tout d'abord, nous avons effectué une revue de littérature complète sur les sulfonamides, qui revêtent une importance significative dans le domaine de la chimie organique. Nous avons exploré leurs diverses applications pharmacologiques et les différentes méthodes employées pour accéder à ces composés.

Dans un second temps, nos recherches bibliographiques ont porté sur la chimie verte et l'utilisation des ultrasons comme approche alternative pour améliorer les conditions de synthèse par rapport aux méthodes traditionnelles.

L'objectif était d'optimiser le procédé de synthèse et de le rendre plus respectueux de l'environnement. Les dérivés *N*-acylsulfonamides désirés ont été synthétisés en deux étapes par l'acylation de sulfanilamide avec le chlorure de chloroacétyle sous irradiation ultrasonique, par la suite le produit obtenu subit une réaction de condensation avec l'urée pour former un nouveau dérivé de sulfonamide.

La deuxième réaction consiste à préparer un autre dérivé de sulfonamide à partir d'un amino acide qui est la cystéine. Cette réaction, consiste à utiliser l'isocyanate de cholo-sulfonyle comme réactif de base pour introduire le motif sulfonamide par une carbamoylation suivie par une sulfamoylation. Le Boc-sulfonamide obtenu est déprotégé pour donner le produit désiré.

Enfin, dans le dernier chapitre nous avons abordé la partie biologique. Cette évaluation a montré que les dérivés synthétisés (sulfonamide protégé et déprotégé) possèdent une activité antibactérienne contre *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecium* et *Serratia odorifera* et une activité antifongique contre *Candida albicans*, *Candida lusitaniae*, *Candida kefyr* et *Candida tropicalis*.

Quelques structures des composés synthétisés ont été identifiées par IR, RMN¹H et RMN¹³C. Ces méthodes ont été mises à profit pour établir les caractéristiques structurales propres à ces produits.