



République Algérienne Démocratique et Populaire

FSESNV

كلية العلوم الدقيقة وعلوم الطبيعة والبيئة
FACULTÉ DES SCIENCES EXACTES
ET DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université de Larbi Tébessi –Tébessa-

Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Sciences de la matière

Option : Chimie organique

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de MASTER

Synthèse des nouveaux dérivés de N-Sulfamoylurée

Présenté par:

M^{elle}. ABDELMALEK Assia

M^{elle}.TADJINE Rawnak

DIRECTEUR DE MEMOIRE : Dr. *CHERAIET Zinelaabidine*

Devant le jury

BOUDIBA Louiza
HADJAR Samah

Pr
MCB

Université de Tébessa
Université de Tébessa

Présidente
Examinatrice



Date de soutenance : juin2021



République Algérienne Démocratique et Populaire



كلية العلوم الدقيقة وعلوم الطبيعة والحياة
FACULTÉ DES SCIENCES EXACTES
ET DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université de Larbi Tébessi –Tébessa-

Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Sciences de la matière

Option : Chimie organique

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de MASTER

Synthèse des nouveaux dérivés de N-Sulfamoylurée

Présenté par:

M^{elle}. ABDELMALEK Assia

M^{elle}.TADJINE Rawnak

DIRECTEUR DE MEMOIRE : Dr. *CHERAIET Zinelaabidine*

Devant le jury

BOUDIBA Louiza
HADJAR Samah

Pr
MCB

Université de Tébessa
Université de Tébessa

Présidente
Examinatrice

Date de soutenance : juin2021

Déclaration sur l'honneur de non-plagiat

(à joindre obligatoirement au mémoire, remplie et signée)

Je soussigné(e),

Nom, Prénom : *Hadjara Rima / HADJAR HIBA*

Régulièrement inscrit(e) en Master au département : *Science de la matière*

N° de carte d'étudiant : *15 AS 3403875 / 161634019745*

Année universitaire : *2020/2021*

Domaine : *Science de la matière*

Filière : *chimie*

Spécialité : *chimie produits naturels*

Intitulé du mémoire : *Evaluation de l'ajout de élève naturel dans le bain d'électrodeposition*

Atteste que mon mémoire est un travail original et que toutes les sources utilisées ont été indiquées dans leur totalité. Je certifie également que je n'ai ni recopié ni utilisé des idées ou des formulations tirées d'un ouvrage, article ou mémoire, en version imprimée ou électronique, sans mentionner précisément leur origine et que les citations intégrales sont signalées entre guillemets.

Sanctions en cas de plagiat prouvé :

L'étudiant sera convoqué devant le conseil de discipline, les sanctions prévues selon la gravité du plagiat sont :

- L'annulation du mémoire avec possibilité de le refaire sur un sujet différent ;
- L'exclusion d'une année du master ;
- L'exclusion définitive.

Fait à Tébessa, le : *15/07/2021*

Signature de l'étudiant(e) :



Remerciement

Tout d'abord, nous voudrions dire "Al-Hamduli Allah", nous remercions Dieu de nous avoir donné la santé, le courage, la force et la volonté de faire ce travail.

Nos sincères remerciements et notre gratitude à notre superviseur, le Dr. CHERAIET Zinelaabidine pour avoir accepté de superviser et de diriger ce travail avec distinction.

En plus de ces conseils avisés, nous le remercions pour sa présence, sa grande patience, et ses précieux conseils et commentaires.

Nos sincères remerciements au Professeur Boudiba Louiza pour l'honneur qu'elle nous a fait en acceptant de présider le jury pour nous défendre.

Et le Dr Hadjar Samah pour l'importance qu'il attache à notre travail en vous acceptant comme membre de ce jury et pour le temps que vous avez consacré à l'examen de ce manuscrit.

Nous remercions également la communauté du Département des Sciences des Matériaux de la Faculté des Sciences Exactes, de la Nature et de la Vie de l'Université de Tébessa : les enseignants et surtout Dr. Boudiba Samah, les administrateurs et les étudiants comme nous saluent chaleureusement tous les compagnons de la mémoire. .

Enfin, nous tenons à remercier toutes les personnes qui ont été directement ou indirectement impliquées dans ce projet

Dédicace

Je dédie ce modeste travail qui n'aurait pu aboutir et voir la lumière sans l'aide de dieu le tout puissant ;

A ma très chère mère louazna

Tu es l'exemple de dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Et Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver t'accorder santé, longue vie et bonheur.

A mon cher père Ali

Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Ce travail est fruit de tes sacrifices qui tu as consentis pour mon éducation et ma formation.

A me frère : Abderaouf

Aux personnes les plus proches de mon cœur; mes sœurs et surtout lamia Que Dieu ait pitié d'elle.

Les petits adorables mes nièces et neveux ; Taha ayoub mayssrim yassine

A Sans oublier mes amies et surtout insaf et rima et hiba et nour a Tous ceux qui m'ont connus.

A mon binôme rawnak.

ASSIA

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail

A mes chers parents, mon papa et ma mère

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vos consentis pour mon instruction et mon bien-être.

Merci à vous deux pour tout le soutien et l'amour que vous avez manifestés depuis mon enfance et j'espère que vos bénédictions m'accompagnent toujours.

A ma chère sœur, la prune de mes yeux, Rim.

A mes meilleurs amis, Fatma DJEFNI et Hiba RAIS Sara DJOUDOUANI.

A mon binôme Assia.

Sans parler des amis de l'université, en particulier Hiba Hadjar et Rima Halfaya.

A qui je souhaite un avenir radieux et prospère.

A toute ma famille.

A tous ceux que j'aime et à ceux qui m'aiment.

Rawnak

ملخص

الهدف من هذا العمل هو دمج أرييل سلفامويل اليوريا على بيريميدين في نفس الهيكل من خلال طريقة تركيبية بسيطة وفعالة مقارنة بالعمل في المراجع السابقة. تم الحصول على المركبات المصنعة بعائد مقبول وتم توضيح هيكل المركبات المرغوبة بالطرق الطيفية **H1 NMR** و **C13 NMR** و **HSQC** و **HMBC**.

من ناحية أخرى، قمنا بتقييم نشاطه المضاد للأكسدة في المختبر عن طريق الاختبار باستخدام **DPPH** من أجل إظهار القوة المضادة للأكسدة للجزيئات التي تم الحصول عليها.

الكلمات الأساسية: أرييل سلفامويل يوريا ، أمينوبيريميدين ، سلفامويل يوريا ، سلفوناميدات.

Abstract

The aim of this work is to introduce the aryl sulfamoylureido moiety and pyrimidine in the same scaffold using a simple and efficient synthetic process compared to literature work. The synthesized compounds were obtained with an acceptable yield and were characterized by usual spectroscopic methods ^1H NMR, ^{13}C NMR, HSQC and HMBC.

On the other hand, we are evaluated in vitro antioxidant activity by the test of DPPH in order to demonstrate the antioxidant capacity of the obtained molecules.

Key words: aryl sulfamoylureido, aminopyrimidine, sulfamoylureido, sulfonamide.

Résumé

L'objectif de ce travail est d'introduire le motif arylsulfamoyle urée sur la pyrimidine dans la même structure par une voie de synthèse simple et efficace par rapport aux travaux de littérature. Les composés synthétisés ont été obtenus avec un rendement acceptable et les structures des composés souhaités ont été élucidées par les méthodes spectroscopiques RMN¹H, RMN¹³C, HSQC et HMBC

D'autre part, nous avons évalué l'activité antioxydante in vitro par le teste avec le DPPH afin de démontrer le pouvoir antioxydant des molécules obtenus.

Mots clés : arylsulfamoyl urée, aminopyrimidine, sulfamoyle urée, sulfamides.

Liste des schémas

I-1 : Synthèse d'arylsulfonylurées	9
I-2 : Synthèse de 2-(<i>N</i> -((4-arylopyrimidin-2-carbamoyl)sulfamoyl)- <i>N,N</i> -dimethylnicotinamide	10
I-3 : Synthèse de 2-Chloro- <i>N</i> - ((4-méthoxy-6-méthyl-1,3,5-triazin-2-yl) carbamoyl) - 5vinylbenzènesulfonamide.	10
I-4 : Préparation de <i>N</i> - (5-chlorpyrimidin-2-ylaminosulfonyl) benzamide à chlorure de benzoysulfamoyl	11
I-5 : Synthèse de dérivés de 2-(3-(<i>N</i> -(phényle substitué) sulfamoyl) urée) benzothiazole.	14
I-6 : Synthèse de sulfahydantoïne urée.	15
I-7 : Réaction multi-composants pour la synthèse des nouveaux dérivés de cyclosulfamidecarboxamide.	15
II-1 : Synthèse de 2-amino-4,6-diméthylpyrimidine.	18
II-2 : Synthèse de 2-(3-(<i>N</i> - phenylsulfamoyl)urée)pyrimidine	23
II-3 : Mécanisme probable pour expliquer la formation de dérivés 2-(3-(<i>N</i> -phenylsulfamoyl) urée) pyrimidine.	26
II-4 : réduction du DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle).	35

Liste des figures

1 : Structure des molécules biologiquement actives contenant le motif pyrimidine urée et le sulfonyl urée.	2
2 : Designe de 2-(3-(<i>N</i> -phenylsulfamoyl)ureido)pyrimidine.	3
I-1 : Structures de principes actifs comportant un groupement sulfonyl et sulfonamide.	5
I-2 : Arylsulfonylurées à une activité antimicrobienne	7
I-3 : Structure des sulfonylurées monosubstituées à une activité antituberculeuse	8
I-4 : Structure des diarylsulfonylurées à une activité anticancéreuse	8
I-5 : Structures de principes actifs comportant un groupement sulfamoyl.	12
I-6 : structure du motif <i>N</i> -Sulfamoylurée.	13
I-7 : Structure du motif sulfamoyluréecyclique.	13
II-1 : spectre RMN ¹ H de 2-amino-4,6-diméthylpyrimidine.	19
II-2 : spectre RMN ¹³ C de 2-amino-4,6-diméthylpyrimidine.	20
II-3 : Spectre HSQC de 2-amino-4,6-diméthylpyrimidine.	20
II-4 : Spectre HMBC de 2-amino-4,6-diméthylpyrimidine.	21
II-5 : Spectre RMN ¹ H de produit (2d').	23
II-6 : Spectre RMN ¹ H de deux prduits (2d') et (2d).	24
II-7 : Spectre RMN ¹ H de produit (2d).	27
II-8 : Spectre RMN ¹³ C de produit (2d).	28
II-9 : Spectre RMN 2D HSQC de produit (2d).	30
II-10 : Spectre RMN 2D HMBC de produit (2d).	29
II-11 : Spectre RMN ¹ H de produit (2c).	30
II-12 : Spectre RMN ¹³ C de produit (2c).	31
II-13 : Spectre RMN 2D HMBC de produit (2c).	32
II-14 : Spectre RMN 2D HSQC de produit (2c).	33
II-15 : Variation de l'inhibition du DPPH en fonction de la concentration des produits.	36
II-16 : Activité anti-radicalaire des produits 2-(3-(<i>N</i> -(phenyl)sulfamoyl)urée) pyrimidine et le As.	38

Liste des tableaux

II-1 : caractérisations physico-chimiques de composé (1).	18
II-2 : Synthèse des 2-(3-(<i>N</i> -arylsulfamoyl)ureido) pyrimidine.	27
II-3 : Propriétés antioxydantes des 2-(3-(<i>N</i> -(phényl)sulfamoyl)urée)pyrimidine synthétisés (IC50)	38

LISTE DES ABREVIATIONS

Unités

%	Pourcentage
°C	Degré Celsius
°T	Température
P _f	Point de fusion
Eq	Nombre d'équivalents grammes
G	Gramme
Hz	Hertz
M	Masse moléculaire
Min	Minute
S	Second
Ppm	Partie par million
Mmol	millimole
h	heure
μl	Microlitre
IC ₅₀	Concentration inhibitrice médiane
PI	Pourcentage d'inhibition
Mmol	Millimole
μM	micromole
T.amb	température ambiante
ND	non déterminé
CMI	concentration minimale inhibitrice
Rf	Rapport frontal

Solvants et Substituants

DCM	Dichlorométhane
TEA	Triéthylamine
CH ₃ CN	Acétonitrile
MeOH	Méthanol
ETOH	éthanol
HCl	Acide chlorhydrique
Na ₂ SO ₄	Sulfate de sodium
CSI	L'isocyanate de chlorosulfonyl
As	Acide ascorbique
DPPH	2,2- diphényl-1-picrylhydrazyle
Na ₂ CO ₃	carbonate de sodium
K ₂ CO ₃	Le carbonate de potassium

D'autres abréviations

CCM	Chromatographie sur couche mince
RMN	Résonance magnétique nucléaire
J	Constante de couplage
Rdt	Rendement
VIH-1	Virus de l'immunodéficience humaine
TB	Tuberculose
Ar	Aryl
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Coherence
UV	Ultraviolet
UV-Vis	Ultraviolet/Visible
NLPR3	NOD-, LRR-, and pyrin domain-containing
MDR	La multi-résistance bactérienne aux antibiotiques
ACAT	acyl-coenzyme A-cholestérol acyltransférase

Sommaire

Remerciements	I
Dédicace	II
ملخص	IV
Abstract	V
Résumé	VI
Liste des schémas	VII
Liste des figures	VIII
Liste des tableaux	IX
Liste des abréviations	X

Introduction générale	1
-----------------------	---

Chapitre I : Aperçu Bibliographique sur Les *N*-Sulfonylurée et les *N*-Sulfamoylurée

I.1. Introduction	5
I.2. Intérêt pharmacologique des sulfonylurées	6
I.2.1. Activité antimicrobienne	7
I.2.2. Activité antituberculeuse	7
I.2.3. Activité anticancéreuse	8
I.3. Les différents modes d'accès aux sulfonylurées	9
I.3.1. A partir un aryl d'isocyanate et 4-hydrazinylbenzènesulfonamide	9
I.3.2. Par condensation des Arylsulfonyle carbamates avec des 2-amino-4-aryl pyrimidines	9
I.3.3. A partir de chlorure de benzoylsulfamoyl	10
I.4. Intérêt pharmacologique des sulfamoylurées	11
I.4.1. Synthèse des <i>N</i>-Sulfamoylurée	12
I.4.2. Structures chimiques de la sulfamoylurée cyclique	13
I.4.3. Synthèse des <i>N</i>-Sulfamoyl urée à partir de chlorure de (benzothiazol-2-ylcarbamoyle) sulfamoyl	13

I.4.4. Synthèse des (sulfahydantoïne urée) à partir de sulfamide dérivés d'ainoester	14
I.4.5. Synthèse des 1,2,5-thiadiazolidine-1,1-dioxyde de carboxamide analogues des <i>N</i> -Sulfamoylurée	14
I.5. Conclusion	16

Chapitre II : Synthèse des *N*-Sulfonylurée et des *N*-Sulfanoylurée

II.1. Introduction	18
II.2. Résultats et discussions	18
II.2.1. Synthèse des 2-amino-4,6-diméthylpyrimidine	18
II.2.1.a. Caractérisation	18
II.2.1.b. Caractéristiques spectroscopiques	19
II.2.2. Chimie de L'isocyanate de chlorosulfonyle	22
II.3. Synthèse des 2-(3-(<i>N</i> -(phenyl)sulfamoyl)ureido)pyrimidine	22
II.3.1. Étude spectrale	28
II.4. L'activité Antioxydante	34
II.4.1. Les antioxydants	34
II.4.2. Classification des antioxydants n fonction de leur activité	35
II.4-3. Test de piégeage du radical 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle (DPPH)	35
II.4.4. l'activité antioxydant de 2-(3-(<i>N</i> -(phenyl)sulfamoyl)urée)-4,6-diméthylpyrimidine	35
II.5. Conclusion	39
Conclusion générale	41

Chapitre III : Partie expérimentale

III.1. Conditions générales	44
III.1.1. Chromatographie	44
III.1.2. Résonance magnétique nucléaire (RMN)	44
III.2. Procédures de synthèse et données Spectroscopique	44
III.2.1. Synthés de 2-amino-4,6-diméthylpyrimidine	44
III.2.2. Synthés de 2-(3-(<i>N</i> -(phenyl)sulfamoyl)ureido)-4,6-diméthylpyrimidine	45

Introduction
générale

Introduction générale

Introduction générale

Actuellement, les applications de la chimie organique existent partout dans nos notre quotidienne: médicaments, cosmétiques, produits ménagers, matériaux, carburants, etc... Par conséquent, durant ces dernières années, la recherche scientifique s'est concentrée sur la découverte de nouvelles méthodologies de synthèse flexibles et modulables permettant l'acquisition de nouvelles molécules biologiquement actives.

Dans ce contexte, développer un chemin de synthèse des substances bioactives à base d'hétérocycles est l'un des défis les plus passionnants pour le chimiste chercheur. Ce défi demande beaucoup d'imagination, mais aussi de grandes connaissances et une longue expérience dans le domaine.

Les hétérocycles sont une classe de composés dans lesquels un atome ou plus d'un carbone est remplacé par un hétéroatome comme l'oxygène, l'azote, le phosphore, le soufre,... etc. Mais les plus courants contiennent de l'azote et de l'oxygène. Ils sont très intéressants sur le plan synthétique et biologique en raison de leurs potentialités d'application dans différents domaines, pour cela leur synthèse est devenue un sujet très important et toujours d'actualité. Il existe plusieurs types hétérocycliques : les sucres, les bases puriques et les pyrimidiques...etc. Diverses études pharmacologiques ont été établies sur des composés hétérocycliques ayant des activités biologiques intéressantes et ont conduit au développement de nouveaux agents pour traiter diverses infections.^{1,2} Les composés portant le motif pyrimidine sont bien connus dans les biomolécules synthétiques et leur synthèse constitue un domaine d'intérêt en synthèse organique vue son large spectre d'application en chimie thérapeutique.

En outre, différents pyrimidine substitués en position **C-2** avec le motif urée présentent un intérêt considérable pour leur application thérapeutique variée. Nous citerons quelques exemples de composés contenant du pyrimidine-urée en position C-2 qui ont été étudiés de

¹Koci, J.; Klimesova, V.; Waissner, K.; Kaustova, J.; Dahse, H. M.; Mollmann, H. M. Heterocyclic benzazole derivatives with antimycobacterial in vitro activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 3275. PII: S0960-894X(02)00697-2

²Rana, A.; Siddiqui, N.; Khan, S. A. Benzothiazoles: A new profile of biological activities. *Ind. J. Pharm. Sci.* **2007**, *69*, 10–17.

Introduction générale

manière approfondie en tant que agent antituberculeux (1) (inhibiteur de *Mycobacterium tuberculosis H37Rv*)³ (Figure 1), agents insecticide puissants (2).⁴

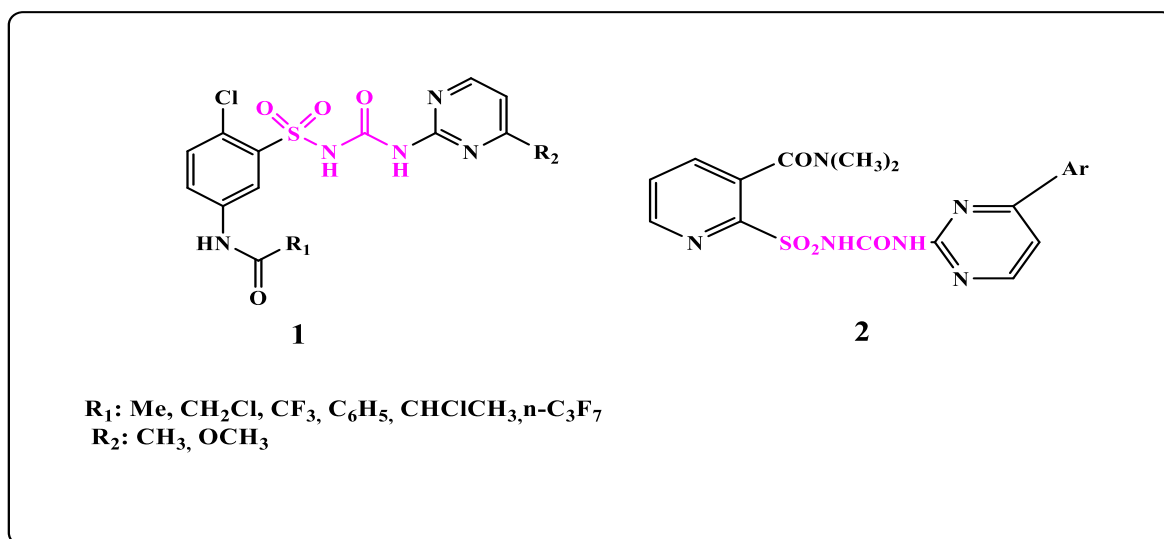


Figure1 : Structure des molécules biologiquement actives contenant le motif pyrimidine urée et le sulfonyl urée.

D'autre part, les dérivés de sulfonyleurée présentent un large spectre d'activité biologique, y compris des agents hypoglycémiques,⁵ des inhibiteurs de l'ACAT⁶ et des herbicides^{3,7}, inhibiteurs de la 15-lipoxygénase.⁸ Le sulfamoyl urée (NHCONHSO₂NH) est un enchainement important trouvée dans de nombreuses molécules utiles comme anti VIH⁹ et inhibiteurs de l'inflammasome NLRP3.¹⁰

Par conséquent, et dans le cadre de nos travaux de recherche sur la synthèse des biomolécules, nous prévoyons que l'incorporation d'arylsulfamoyl et de pyrimidine urée dans la même structure en utilisant le motif sulfamoylurée pourrait conduire à l'élargissement du spectre d'application de ce motif comme l'activité anti-microbienne et l'activité anti inflammatoire (Figure 2).

³Levitt, G. US Patent 4,786,311.

⁴Kharbanda, C.; Sarwar, A. M.; Hamid, H.; Javed, K.; Shafi, S.; Ali, Y.; Alam, P.; Pasha, M. A. Q.; Dhulap, A.; Bano, S.; Nazreen, S.; Haide, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, 24, 5298–5303.

⁵Reinhard Sarges, Donald E. Kuhla, Hans E. Wiedermann, Dale A. Mayhew. *J. Med. Chem.* 1976, 19, 5, 695–709.

⁶Le brevet des Etas Unis de l'Amérique N°. 4845. 128 de Harper et coll. **1989**. *J. Med. Chem.*, **1990**, 2393-2406.

⁷Fahmy, M. A. H.; Fukuto, T. R. (University of California, Berkeley, USA). *Eur. Pat. Appl. Ep*, **1980**, 36.

⁸El-Sherbeny, M. A.; Abdel-Aziz, A. A.-M.; Ahmed, M. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 689–697.

⁹Pendri, A. et al. *WO* **2016**, 172424, PCT, US. **2016**-028762.

¹⁰Alumt, E. et al. *WO* **2017**, 140778 A1, PCT, EP. **2017**-053498.

Introduction générale

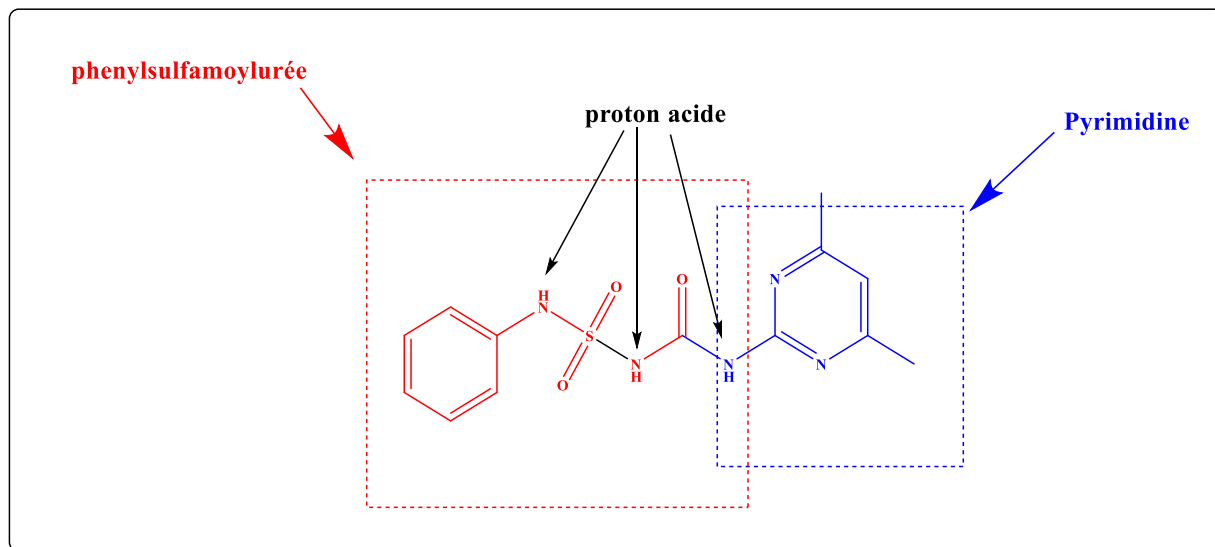


Figure2 : Designe de 2-(3-(N-phénylsulfamoyl)ureido)pyrimidine.

Nous avons développé une synthèse simple sur le plan expérimental de nouveaux composés **2a-g** dérivés du sulfamoyleurée pyrimidine et d'étudier leur activité antioxydante.

Notre travail sera présenté comme suit :

Dans le premier chapitre, nous aborderons une mise au point bibliographique sur les applications chimiques et biologiques des sulfonylurées et sulfamoylurées.

La synthèse et l'étude structurale des sulfamoylurée et leur activité antioxydant seront décrite dans le deuxième chapitre.

Dans le troisième chapitre, nous présenterons les protocoles expérimentaux.

Chapitre I

Aperçu

Bibliographique sur

Les N-Sulfonylurée et les N-Sulfamoylurée

I.1. Introduction

Dans le domaine chimie médicinale, l'introduction d'un atome de soufre dans une molécule biologiquement active a souvent tendance à modifier ses propriétés physico-chimiques (surtout en termes de lipophilicité et de solubilité) et son profil pharmacologique¹¹.

Les études des relations structure-activité de composés soufrés ont permis de mettre en évidence l'importance de la chimie de soufre qui est devenue un sujet très étudié à l'heure actuelle. Parmi les composés chimiques qui contiennent le motif sulfonyl, on trouve les sulfonamides¹². Nous citerons trois grandes classes thérapeutiques : les antibactériens (**2**), les antidiabétiques (**3**) et les diurétiques (**1**). (Figure I-1)

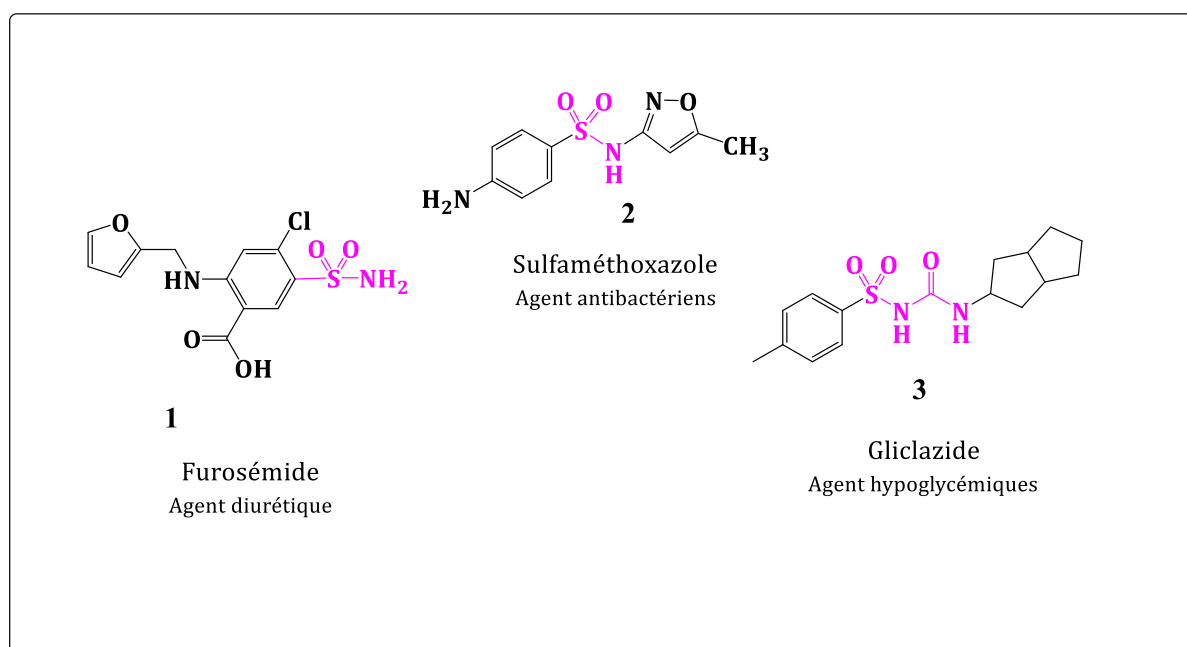


Figure I-1 : Structures de principes actifs comportant un groupement sulfonyl et sulfonamide.

¹¹a)Joshi,S.;Khosla,N.;*Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 52, 197.b)Joshi, S.;Khosla,N.;Tiwari, Bioorg. P.Med. Chem.**2004**, 12, 571.

¹²Nishimori, I.;Minakuchi, T.;Kohsaki, S.;Onishi, H.; Takeuchi, D.;Vullo, A.;Scozzafara, C. Supuran, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 3585.

Les sulfamides sont une famille d'antibiotiques importante¹³ et constituent un motif de départ préférés dans plusieurs études en chimie médicinale afin d'élaborer de nouvelles molécules ayant des activités biologiques intéressantes. En effet, Les sulfamides jouent un rôle essentiel en synthèse de molécules pouvant présenter des propriétés pharmacologiques importantes tels que ; anhydrase carbonique,¹⁴ la protéase du VIH,¹⁵ protéase de serine,¹⁶ cyclooxygénase.¹⁷

Vue les effets secondaires limités du motif sulfamide, il est essentiel de l'introduire en synergie avec d'autres motifs dans le but d'améliorer les propriétés pharmacologiques variées pour aboutir à la meilleure activité biologique. Du ce fait l'attention des chimistes organiciens s'est portée sur la synthèse de composés présentant une combinaison des différents pharmacophores avec les sulfamides tels que les sulfonyl urée et les sulfamoyl urée.

I.2. Intérêt pharmacologique des sulfonylurées

Les sulfonyl urée constituent une très grande famille chimique de diverses molécules. Elles ont maintenu une place importante en chimie médicinal depuis la découverte de leurs activités biologiques. En effet, certains de ces composés présentent des activités hypoglycémiantes¹⁸ et sont utilisés comme agents antidiabétiques (Gliclazide³). En outre, certaines sulfonylurées possèdent des activités herbicides¹⁹ et antimycosiques, qui sont des composés d'usage agricole croissant. Quelques dérivés de sulfonylurées sont des agents anticancéreux potentiels.^{20,21}

¹³Solnsky, R. *Med. Clin. North Am.* **2006**, 90, 233.

¹⁴Gitto, R.; Agnello, S.; Ferro, S.; De Luca, L.; Vullo, D.; Brynda, J.; Mader, P.; Supuran, C. T.; Chimirri, A. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 2401.D.

¹⁵(a) Markgrem, P. O.; Schaal, W.; Hamalainen, M.; Karlen, A.; Hallberg, A.; Samuelsson, B.; Danielson, U. *H.J. Med. Chem.* **2002**, 2, 5430. (b) Stranix, B. R.; Sauvé, G.; Bouzide, A.; Coté, A.; Sévigny, J. Y.; Perron, V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 3971.

¹⁶(a) Casini, A.; Antel, I.; Abbate, F.; Scozzafava, A.; David, S.; Waldeck, H.; Schäfer, S.; Supuran, C. T. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, 13, 841. (b) Thiry, A.; Dogne, J. M.; Supuran, C. T.; Masereel, B. *Curr. Pharm. Design.* **2008**, 14, 661.

¹⁷Supuran, C. T.; Casini, A.; Scozzafava, A. *Med. Res. Rev.* **2003**, 23, 558.

¹⁸Lamer, J. In Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 6th ed.; Gilman, A. G.; Goodman, L. S.; Gilman, A.; Eds. *Macmillan Publishing Co., Inc.*, New York, **1980**, 1510.

¹⁹Levitt, G. *ACS Symp. Ser.* **1991**, 17, 443.

²⁰Howbert, J. J.; Grossman, C. S.; Growell, T. A.; Reider, B. J.; Harper, R. W.; Kramer, K. K.; Toa, E. V.; Aikens, J.; Poore, G. A.; Rinzel, S. M.; Grindey, G. B.; Shaw, W. N.; Todd, G. C. *J. Med. Chem.* **1991**, 33, 2393.

²¹Le brevet des Etats Unis de l'Amérique N°. 4845. 128 de Harper et coll. **1989**. *J. Med. Chem.*, **1990**, 2393-2406.

I.2.1. Activité antimicrobienne :

Certains dérivés des sulfonyl urée synthétisés par Avupati et *al.*²² Présentent une activité antimicrobienne (Figure I-2) vis à vis des souches à Gram-positive et à Gram-négative, et ils ont montré aussi une activité antifongique vis-à-vis différents types de champignons (*Aspergillus niger*, *Aspergillus oryzae* et *Penicillium chrysogenum*).

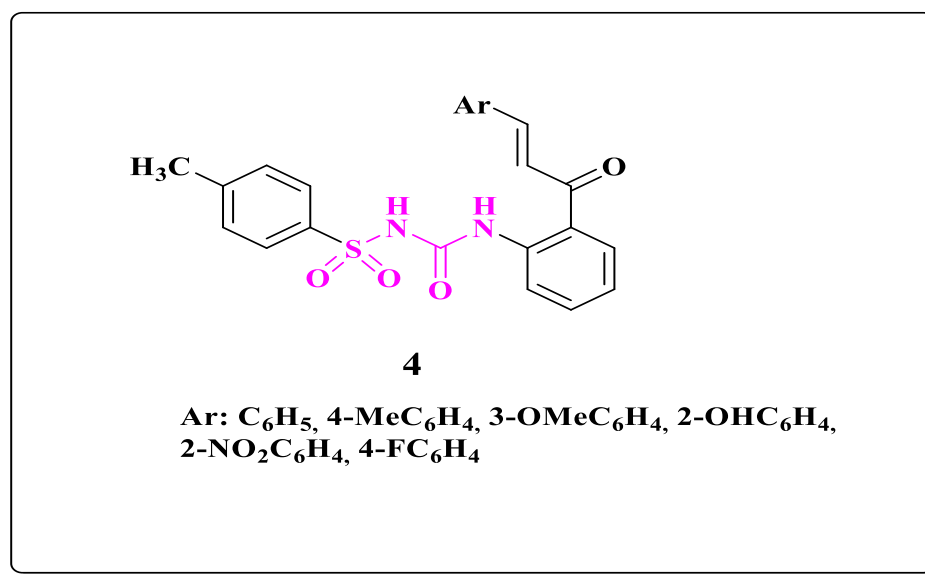


Figure I-2 : Arylsulfonylurées.

I.2.2. Activité antituberculeuse :

La tuberculose (TB) reste la préoccupation de santé publique internationale. Plus de 2 milliards de personnes, environ un tiers de la population dans le monde, sont infectées par le bacille tuberculeux, les microbes qui causent la tuberculose. La recherche des nouveaux agents antituberculeux a occupé une place importante en médecine et en chimie pharmaceutique. Des nouvelles arylsulfonylurées contenant le motif pyrimidine ont été synthétisées,²³ et évaluées pour leur activité antituberculeuse *in vitro* vis-à-vis *Mycobacterium tuberculosis H37Rv* avec des valeurs minimales de la CMI de 10 mg/L. (Figure I-3)

²²Avupati V. R.; Yejella R.P.; Guntuku G.; Gunta P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 1031–1035.

²³Pan, L.; Jiang, Y.; Liu, Z.; Liu, X.-H.; Liu, Z.; Wang, G.; Li, Z.-M.; Wang, D. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, 50, 18-26.

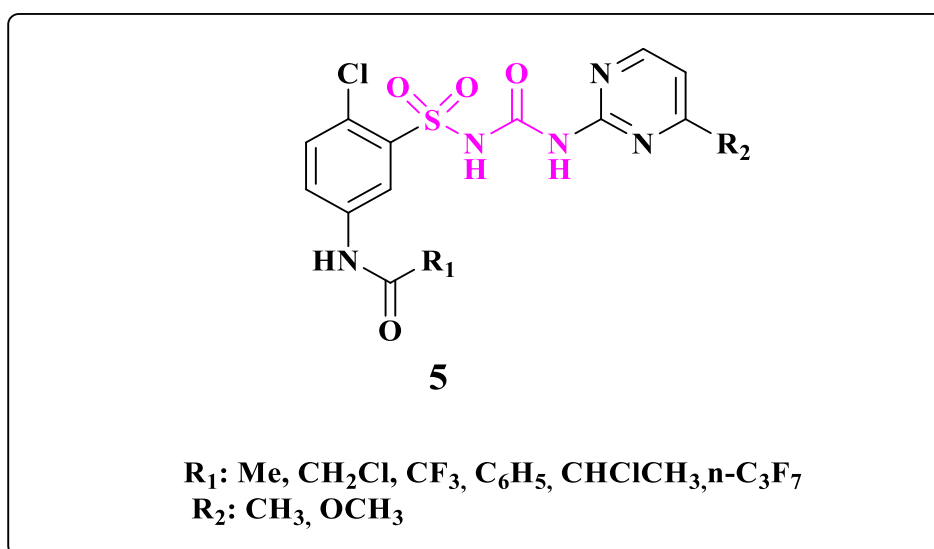


Figure I-3 : Structure des sulfonylurées monosubstituées.

I.2.3. Activité anticancéreuse :

L'équipe d'El-Sherbeny²⁴ a découvert des nouvelles séries de diarylsulfonylurées en utilisant le sulofenur comme structure de base. Ces nouvelles molécules ont été conçues pour explorer l'effet de la substitution isostérique des groupements aryles sur l'activité antitumorale. Certains dérivés ont montré une sélectivité contre un seul type de cancer (cancer de colon). (Figure I-4)

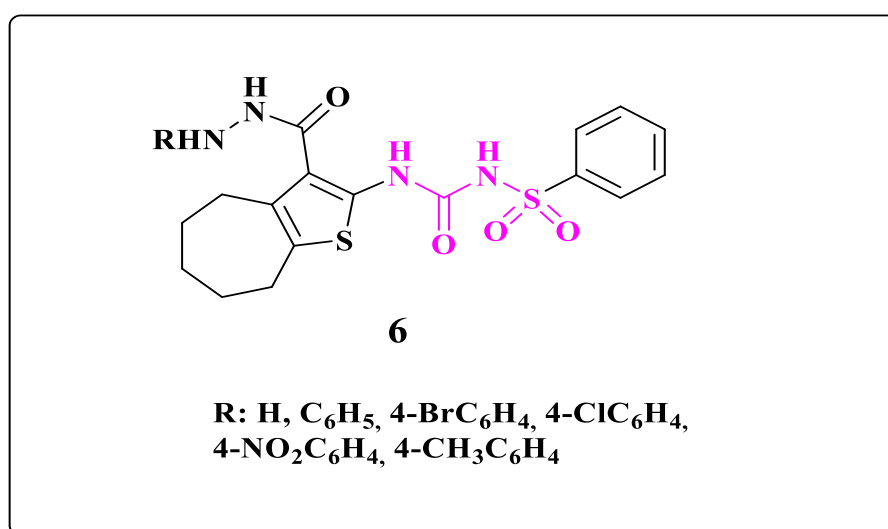


Figure I-4 : Structure des diarylsulfonylurées.

²⁴El-Sherbeny, M. A.; Abdel-Aziz, A. A.-M.; Ahmed, M. A. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 689–697.

I.3. Les différents modes d'accès aux sulfonylurées

I.3.1. A partir un aryl d'isocyanate et 4-hydrazinylbenzènesulfonamide :

Le groupe de Kharbanda²⁵ mis au point une stratégie de synthèse qui permet d'accéder à de nouveaux benzène-sulfonylurées contenant le motif thiophénylpyrazoline. La condensation de 4-hydrazinylbenzènesulfonamide pyrazoline avec un aryl d'isocyanate ou d'isothiocyanate en milieu basique conduit aux produits désirés avec de bons rendements. (Schéma I-1)

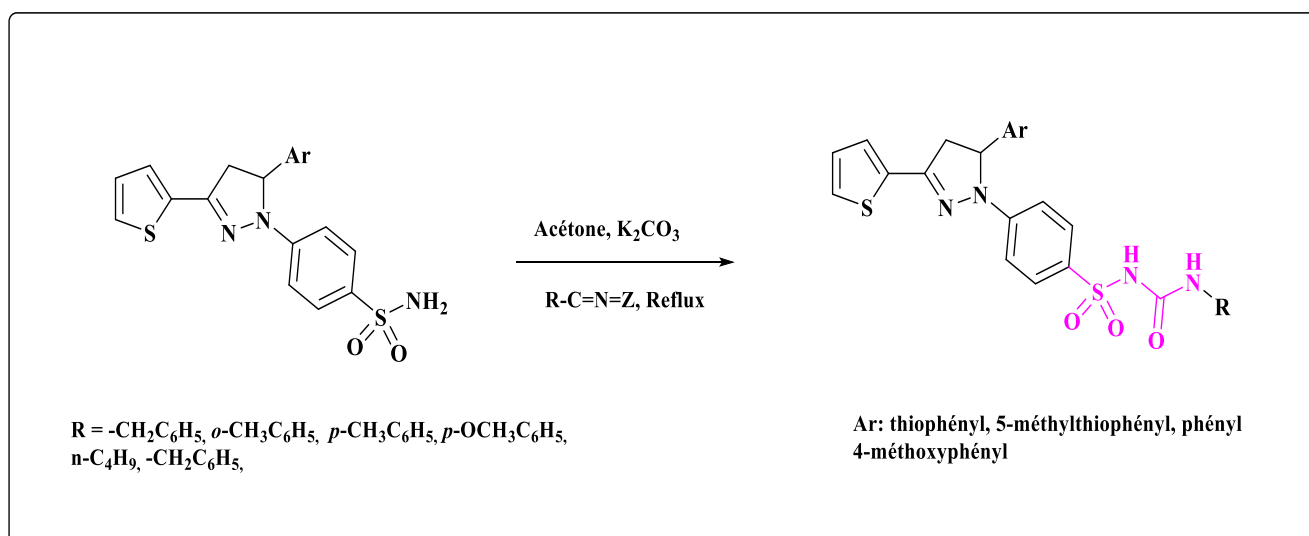


Schéma I-1 : Synthèse d'arylsulfonylurées.

I.3.2. Par condensation des Arylsulfonyl carbamates avec des 2-amino-4-aryl pyrimidines :

Wei et al ont décrit la préparation des 2-(*N*-((4-arylopyrimidin-2-carbamoyl) sulfamoyl)-*N*, *N*-dimethylnicotinamide en une seule étape. Ils ont utilisé la condensation des sulfonyl carbamate avec le 2-amino-4-arylopyrimidine à reflux dans le toluène. Les produits désirés sont obtenus avec de bons rendements.²⁶ (Schéma I-2)

²⁵Kharbanda, C.; Sarwar, A. M.; Hamid, H.; Javed, K.; Shafi, S.; Ali, Y.; Alam, P.; Pasha, M. A. Q.; Dhulap, A.; Bano, S.; Nazreen, S.; Haide, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, 24, 5298–5303.

²⁶CHEN Wei, LI Yuxin, SHI Yanxia³, WEI Wei^{1,2}, CHEN Youwei^{1,2}, LI Yonghong¹, LIU Jingbo^{1,2}, LI Baoju, LI Zhengming *Chem. Res. Chin. Univ.*, **2015**, 31(2), 218–223.

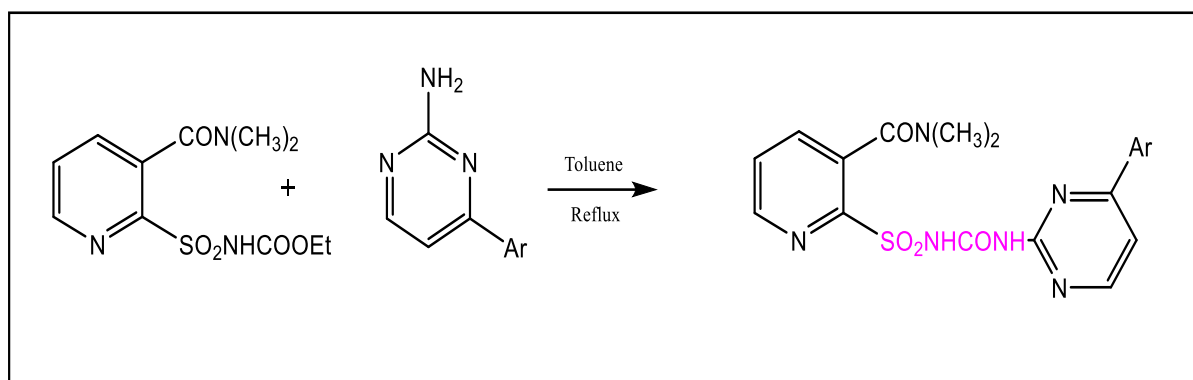


Schéma I-2 : Synthèse de 2-(N-((4-arylopyrimidin-2-carbamoyl)sulfamoyl)-N,N-diméthylnicotinamide.

Récemment les mêmes conditions réactionnelles ont été utilisées pour la synthèse du 2-Chloro-N-((4-méthoxy-6-méthyl-1,3,5-triazin-2-yl)carbamoyl)-5-vinylbenzènesulfonamide. Ce composé a présenté un bon pouvoir antifongique.²⁷ (Schéma I-3)

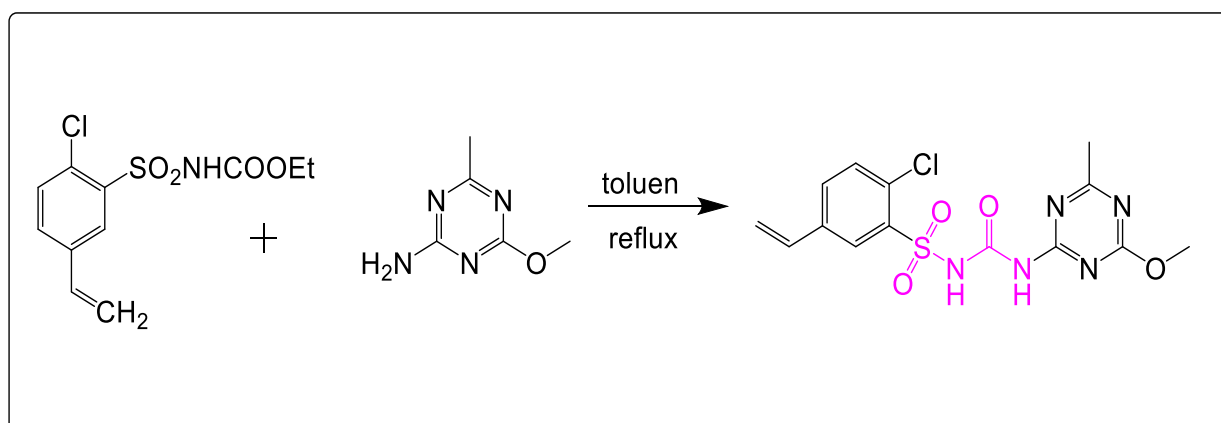


Schéma I-3 : Synthèse de 2-Chloro-N-((4-méthoxy-6-méthyl-1,3,5-triazin-2-yl)carbamoyl)-5-vinylbenzènesulfonamide.

I.3.3. A partir de chlorure de benzoylsulfamoyl :

Bodenteich et *al* ont préparé des aminosulfonylurées possédant une activité herbicide potentielle par la condensation d'aminopyrimidine avec le chlorure de

²⁷Wei Wei, Dandan Cheng, Jingbo Liu, Yuxin Li, Yi Ma, a Yonghong Li, Shujing Yu, Xiao Zhang, Zhengming Li. *Org and Biomol Chem.*2016.

benzoylsulfamoyl. Ce dernier a été obtenu par la condensation directe de chlorosulfonyl isocyanate avec l'acide benzoïque.²⁸ (Schéma I-4)

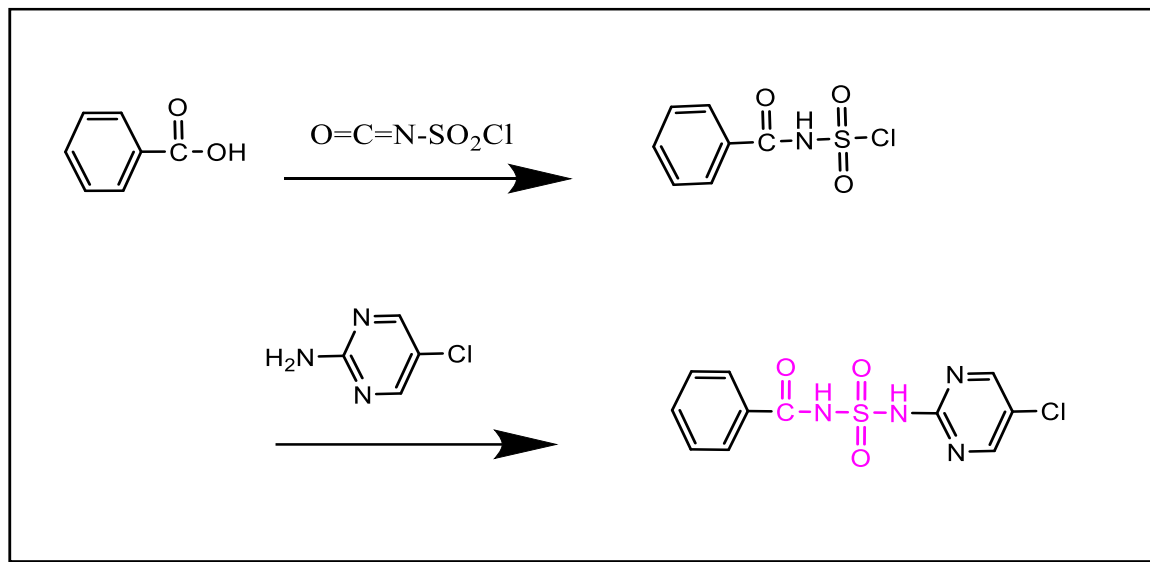


Schéma I-4 : Préparation de N - (5-chloropyrimidin-2-ylaminosulfonyl) benzamide à chlorure de benzoylsulfamoyl.

I.4. Intérêt pharmacologique des sulfamoylurées :

Ces dernières années beaucoup de travaux ont été consacré à la recherche de nouveaux composés biologiquement importants contenant du motif sulfamoylurée (NHCONHSO₂NH) représentant une analogie avec les sulfonylurées (RCONHSO₂NH) et est un motif présent dans de nombreuses molécules présentant des activités biologiques.

La famille des sulfamoylurées a occupés une place importante dans le domaine pharmaceutique. Les modifications structurales ont permis l'apparition de nouveaux dérivés présentant un large spectre d'activités biologiques.

Le motif sulfamoylurée possède des applications potentielles dans le domaine médical vue la présence du groupement SO₂ qui est un motif structural important en chimie pharmaceutique, toutes ces propriétés confèrent aux sulfamoylurée un fort potentiel en tant qu'agents thérapeutiques telles que l'inhibition de la réplication du VIH,⁹ (7) les inhibiteurs de l'inflammasome NLRP3,¹⁰ (8) et une potentiel activité antibactérienne.²⁹ (9) (Figure I-5)

²⁸Michael Bodenteich, Hartmut Inselsbacher, Peter Kroiss and Herfried Griengl *Monatshefte für Chemie*. **1986**, 117, 123—126.

²⁹Zinelaabidine, C.; Saida, M.; Mounir, N.; Sihem, H.; Abbas, B.; Abdelghani, D.; Zine. R. *Arch Pharm Chem Life Sci*. **2019**; 352: 1800341.

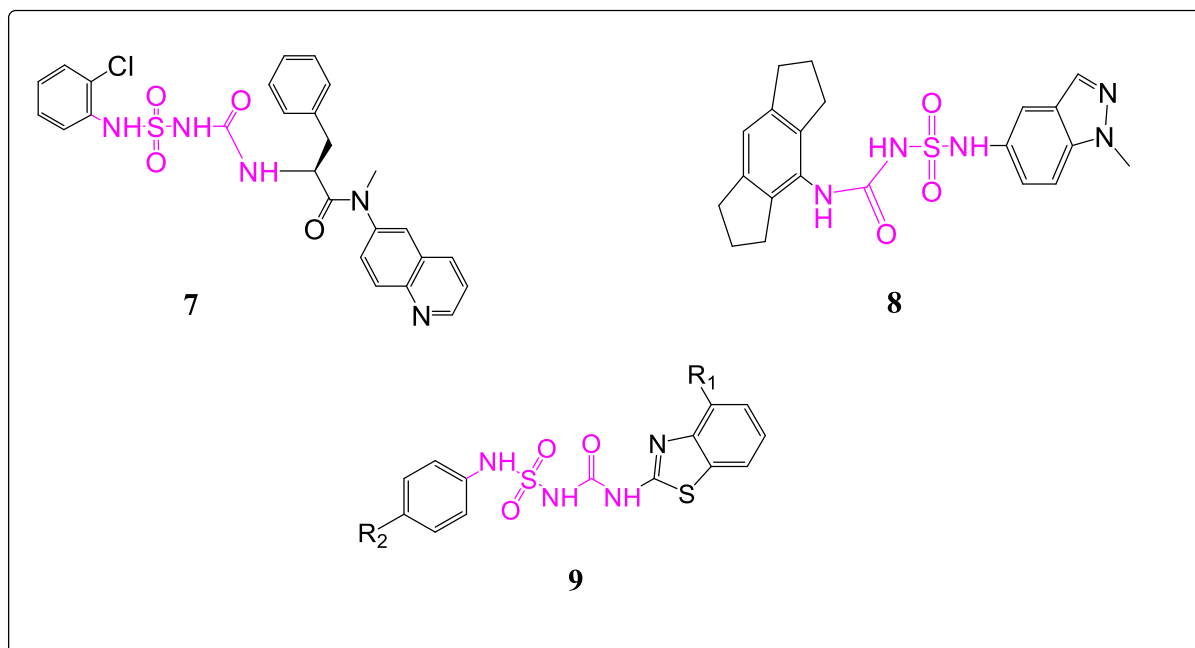


Figure I-5 : Structures de composés portant le motifsulfamoyl.

I.4.1. Structure des N-Sulfamoyl urée :

Des nouvelles sulfamoylurées et des composés apparentés liés à des formulations pharmaceutiques et des modalités de traitement ont été synthétisés avec de tels composés, en particulier les troubles inflammatoires induits par NLRP3 inflammasome et les diagnostics associés.²⁸ (Figure I-6)

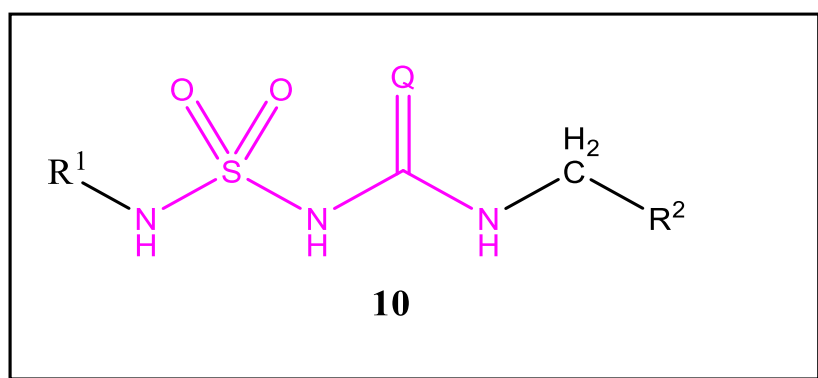


Figure I-6 : Structure du motif N-Sulfamoylurée.

I.4.2. Structure chimique de La sulfamoylurée cyclique :

La recherche sur la synthèse des biomolécules a démontré que le motif sulfamoylurée est utilisé en tant qu'agent hypoglycémiant³⁰, inhibiteurs de l'ACAT et herbicides³¹. De grandes série des sulfamoylurées linéaires ont été synthétisées à partir de la conjugaison à trois composants, de deux ventilateurs nucléophyles amine et CSI.³² (Figure I-7)

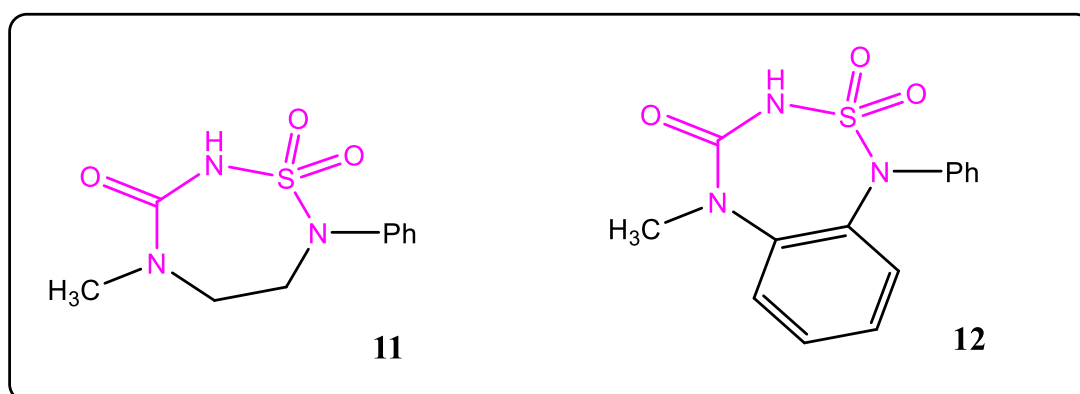


Figure I-7 : Structure du motif sulfamoylurécyclique.

I.4.3. Synthèse des N-Sulfamoyl urée à partir de chlorure de (benzothiazol-2-ylcarbamoyle) sulfamoyle :

Une série de sulfamoylurée contenant le benzothiazole a été préparée par la réaction de (benzothiazol-2-ylcarbamoyle)sulfamoylchlorure avec des amines aromatiques, en partant du CSI et benzothiazol. Ces composés ont montré une activité antibactérienne contre les bactéries de référence et les bactéries MDR.²¹ (Schéma I-5)

³⁰(a) Sarges, R.; Kuhla, D. E.; Wiedermann, H. E.; Mayhew, D. A. *J. Med. Chem.* **1976**, 19, 695–709. (b) McManus, J. M.; McFarland, J. W.; Gerber, C. F.; McLamore, W. M.; Laubach, G. D. *J. Med. Chem.* **1965**, 8, 766–776. (c) McManus, J. M. *J. Med. Chem.* **1966**, 9, 967–968. (d) McManus, J. M.; Gerber, C. F. *J. Med. Chem.* **1966**, 9, 256–257.

³¹(a) Fahmy, M. A. H.; Fukuto, T. R. (University of California, Berkeley, USA). *Eur. Pat. Appl. Ep.* **1980**, 36. (b) Levitt, G. US Patent 4,786,311.

³²Otto, E.; Duerckheimer, W.; Muschaweck, R. (*Hoechst A.-G., Fed. Rep. Ger.*). *Ger. Offen. De.* **1975**, 18.

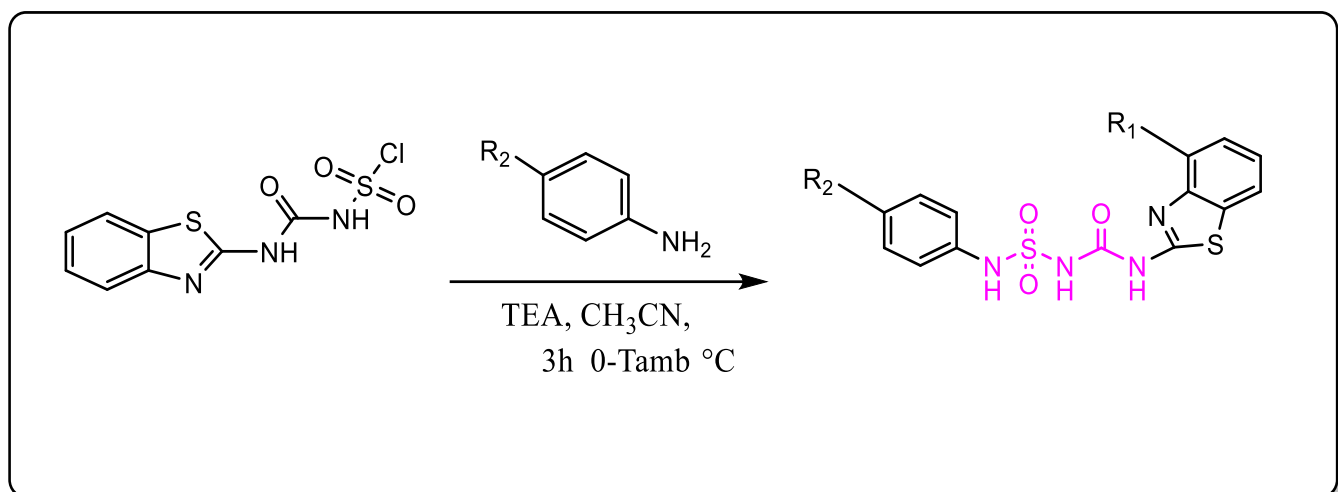


Schéma I-5: Synthèse de dérivés de 2-(3-(N-(phényle substitué) sulfamoyl) urée) benzothiazole.

I.4.4. Synthèse des (sulfahydantoïne urée) à partir de sulfamide dérivés d'ainoester :

Joseph et *al* ont préparé des sulfahydantoïne urée, en se basant sur l'attaque de l'azote sulfamoylurée dans lesulfamide dérivés d'ainoester en présence d'un excès de TEA à température ambiante. Ces produits sont obtenus comme des sous produits de la réaction de trans-sulfamoylation.³³ (Schéma I-6)

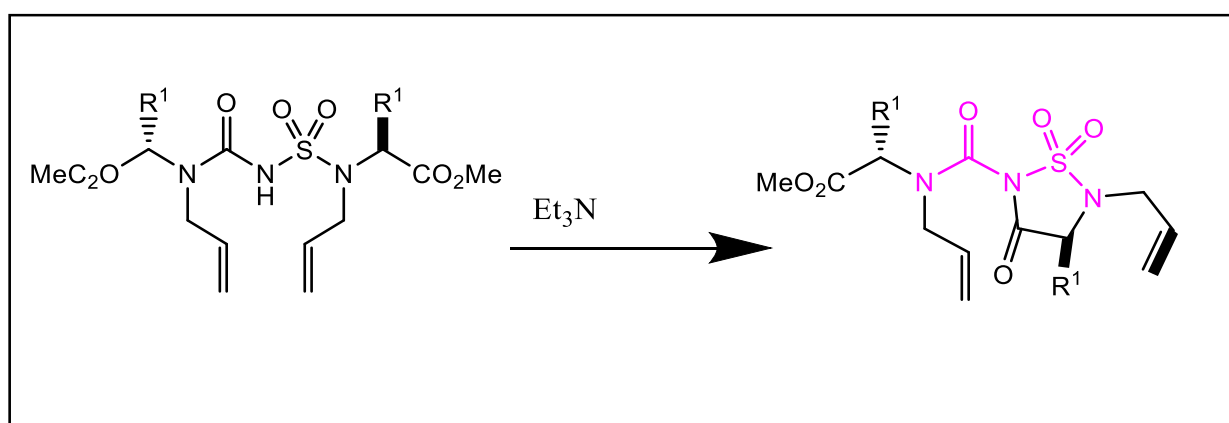


Schéma I-6 : Synthèse de sulfahydantoïne urée.

³³Joseph, M.; Dougherty, A.B.; Mari,A.; Jime, N. B. and Paul, R.;Hanson, b. *Tetrahedron*.61, **2005**, 6218–6230.

I.4.5. Synthèse des 1,2,5-thiadiazolidine-1,1-dioxyde de carboxamide analogues des N-Sulfamoylurée:

Les dérivés de N-(phényle substitué) 1,2,5-thiadiazolidine-1,1-dioxyde de carboxamide sont de nouveaux composés hétérocycliques qui sont synthétisés par la réaction de condensation à plusieurs composants, anilines substitués, le chlorosulfonylisocyanate et 2-Chloroéthylamine chlorhydrate. Cette réaction est effectuée à température ambiante et avec un temps de réaction court. Les produits sont obtenus avec des bons rendements.³⁴ (Schéma I-7)

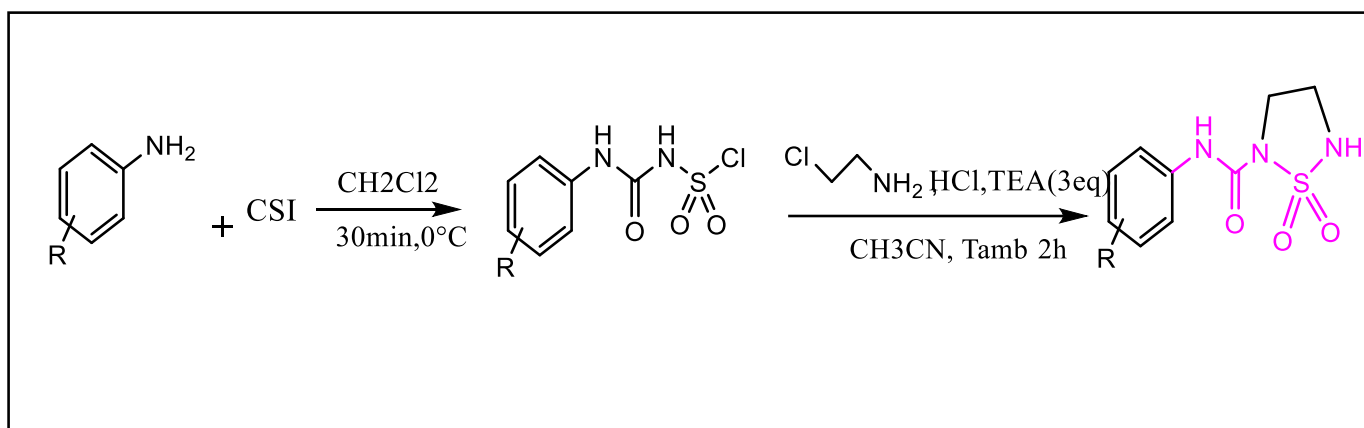


Schéma I-7 : Réaction multi-composants pour la synthèse des nouveaux dérivés de cyclosulfamidecarboxamide.

³⁴Sihem, H.; Abbas, B.; Zinelaabidine, C. *J.Het Chem.*,3767. **2019**, DOI: 10.1002.

Conclusion

Au cours de ce chapitre nous avons sommé un aperçu bibliographique sur les sulfamoylurées et les sulfonylurées. Nous avons également présenté quelques activités biologiques et leurs méthodes de synthèse.

Chapitre II
Synthèse et
activité antioxydante
des N-Sulfanoylurée

II.1. Introduction

L'importance biologique des *N*-sulfamoyl urée est, ces dernière années, à l'origine de nombreuses études pharmacologiques et a considérablement contribué au développement des nouveaux composés ayant des activités diverses.

II.2. Résultats et discussions

II.2.1. Synthèse des 2-amino-4,6-diméthylpyrimidine :

Le 2-amino-4,6-diméthylpyrimidine (**1**) est aisément obtenue selon une procédure rapportée dans la littérature³⁵ en une seule étape, cette synthèse est révélée comme une méthode simple et quantitative. Il s'agit de faire réagir pentan-2,4-dione avec le chlorhydrate de guanidine à température ambiante dans l'eau pendant 30 min, puis l'utilisation de 0.7 équivalent du carbonate de sodium à reflux pendant 3 heures pour conduire au produit brut attendu par une simple filtration. Le produit est purifié par recristallisation dans le mélange eau:éthanol. Le composé (**1**) est obtenu avec un rendement de **87%**. La réaction est représentée dans le (Schéma II-1) ci-dessous.

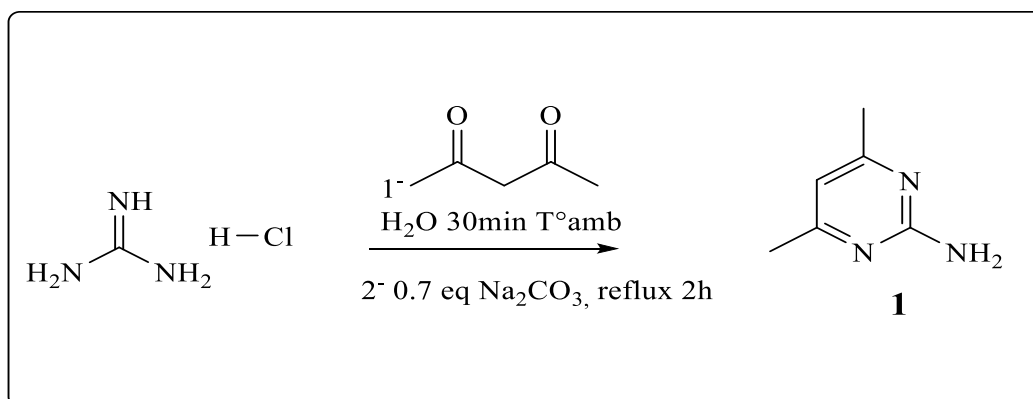


Schéma II-1: Synthèse de 2-amino-4,6-diméthylpyrimidine.

II.2.1.a. Caractérisation :

Les propriétés physiques du composé (**1**) sont regroupées dans le Tableau (II-1).

➤ **Tableau II.1 :** Caractérisations physico-chimiques de composé (**1**).

Composé	M [g/mole]	Formule brute	R _f ^o	Rdt[%]
1	123.08	C ₆ H ₉ N ₃	0.65	87%

³⁵Yi-Chao Ma, Ying-Hui Yu, Guang-Feng Hou, Ji-Han Huang, Jin-Sheng Gao. *HETEROCYCLES*, 92, 5, 2016, 829 - 843.

Solvant d'élution ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$) (85/15).

Le rendement est calculé après la recristallisation dans l'eau:éthanol.

Les caractéristiques physico-chimiques de 2-amino-4,6-diméthylpyrimidine préparé sont conformes à celles décrites dans la littérature.

II.2.1.b. Caractéristiques spectroscopiques :

RMN : Le 2-amino-4,6-diméthylpyrimidine synthétisé est caractérisé en RMN ^1H par l'apparition : d'un singulet résonnant dans la zone des champs fort à 2.17 ppm, ce signal est caractéristique des protons portés par les deux méthyles en C_6 et C_4 , singulet à 6.33 ppm correspondant au proton H_5 , et un autre singulet qui est le plus blindé correspondant aux deux protons porté par la fonction amine en position C_2 . (Figure II-1)

En RMN ^{13}C , Les deux carbones C_4 et C_6 résonnent dans la zone des champs faible à 167.23 ppm et aussi le C_2 à 163.78 ppm, le carbone C_5 résonne à champ moyen à 109.14 ppm et les deux carbones des méthyles résonnent à champ forts à 23.70 ppm. (Figure II-2)

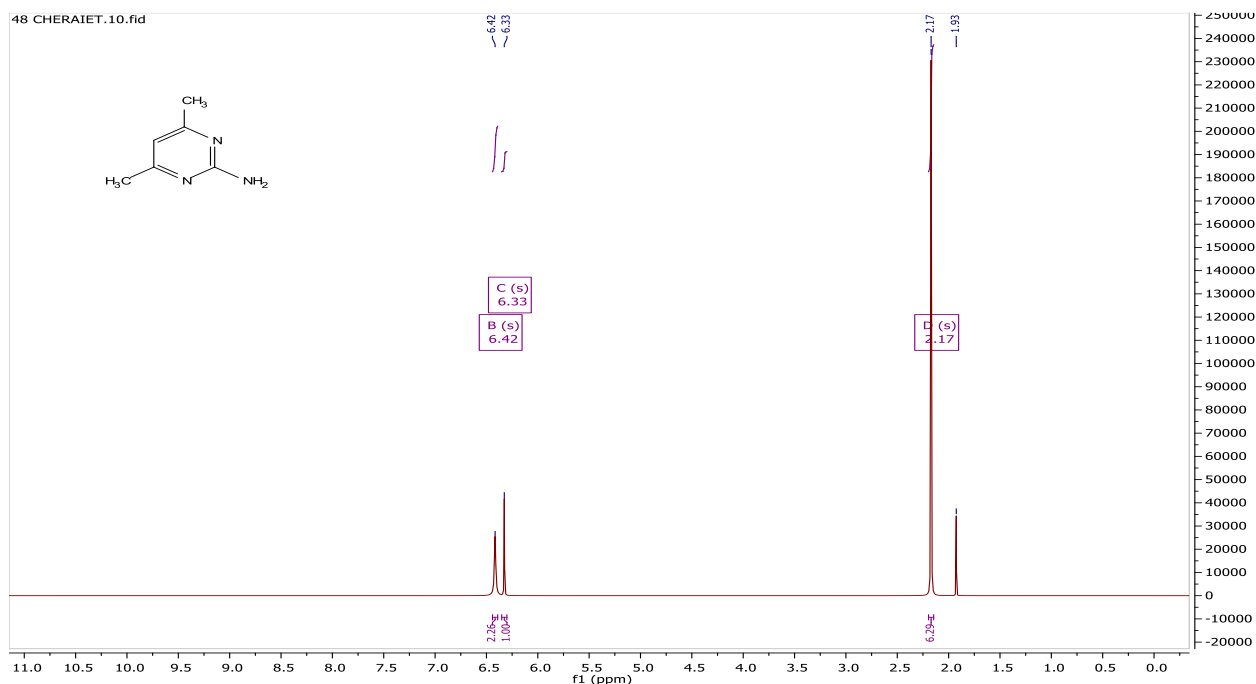


Figure II-1 : spectre RMN ^1H de 2-amino-4,6-diméthylpyrimidine.

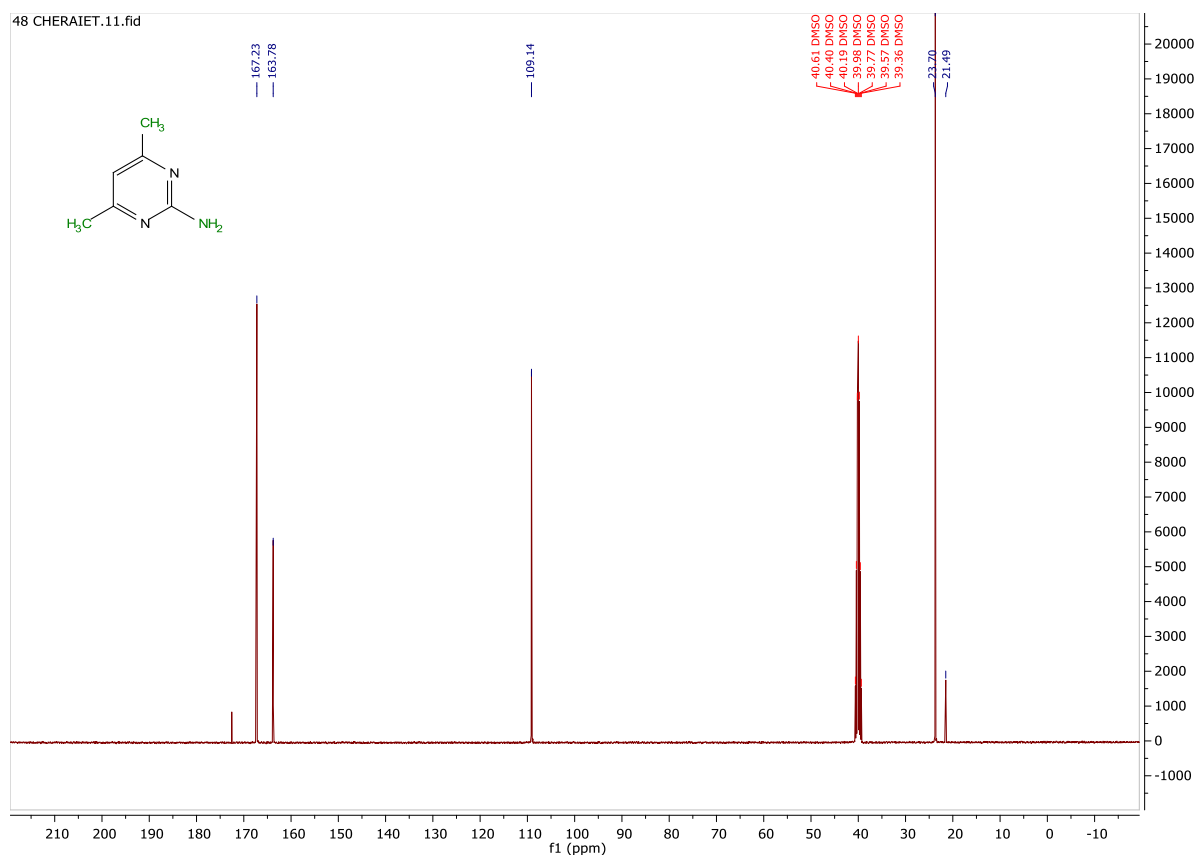


Figure II-2 : spectre RMN ^{13}C de 2-amino-4,6-diméthylpyrimidine.

L'élucidation de la structure de la structure du composé est confirmée par l'étude du spectre RMN 2D HSQC. Les corrélations proton-carbone (corrélation 1-2), dans lequel nous avons pu associer chaque carbone à l'hydrogène qu'il porte et on a aussi pu confirmer que le singulet à 6.42 ppm correspond au signal des de six protons porté par l'azote N-C₂. (Figure II-3)

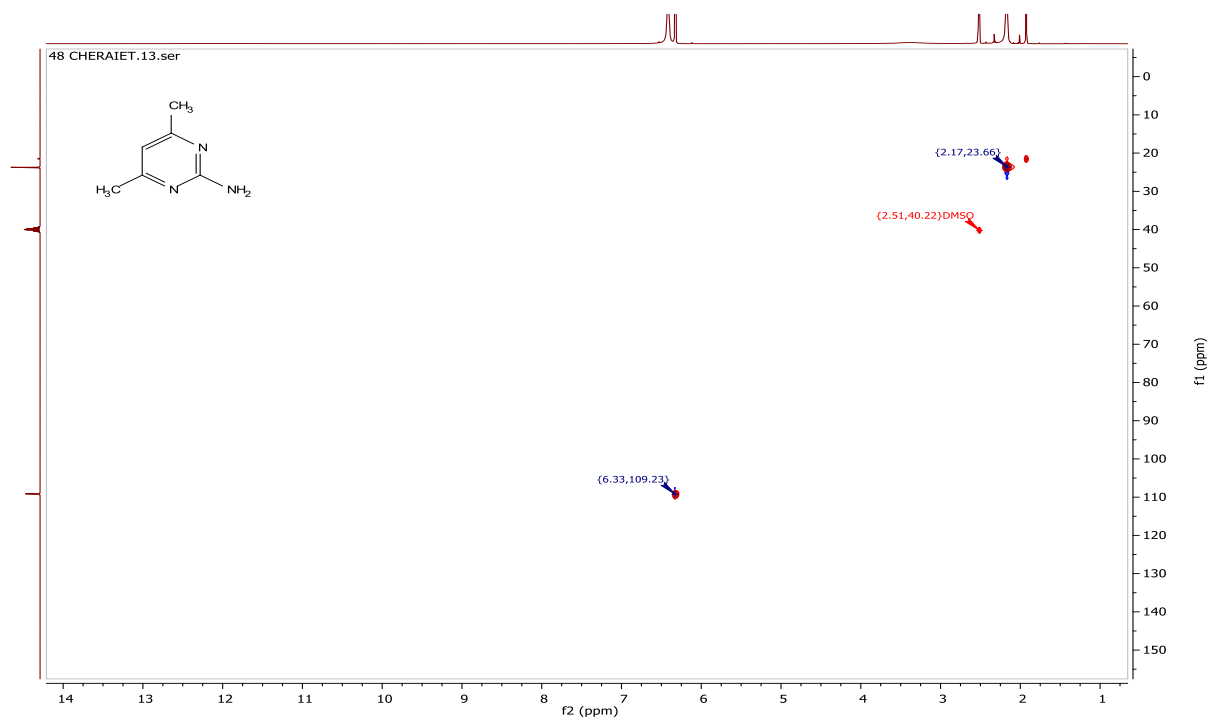


Figure II-3 : Spectre HSQC de 2-amino-4,6-diméthylpyrimidine.

En spectroscopie RMN 2D HMBC : le spectre relatif à l'expérience HMBC, montre bien les taches de corrélation des protons avec les carbones voisins avec deux type de corrélation 1-3 et 1-4. (Figure II-4)

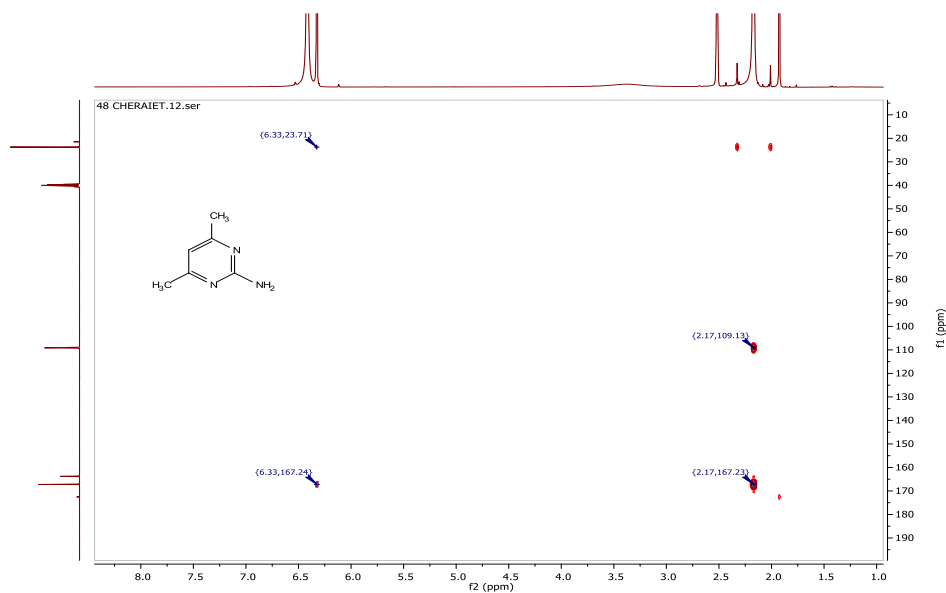


Figure II-4 : Spectre HMBC de 2-amino-4,6-diméthylpyrimidine.

II.2.2. Chimie de *L*'isocyanate de chlorosulfonyle :

L'isocyanate de chlorosulfonyl (ICS), découvert par Graf il y a 53 ans,³⁶ fut préparé au laboratoire par action de l'anhydride sulfurique ou de trioxyde de soufre (SO₃) sur le chlorure de cyanogène (Cl-CN) 16.³⁷ Il possède deux sites électrophiles, le carbone du carboxylate et le soufre du chlorure de sulfonyle. Sa réactivité exceptionnelle vis-à-vis des réactifs à hydrogène mobile tels que les alcools, les thiols, les phénols et les amines^{38,39} lui confère une place importante en synthèse organique. La très grande réactivité de la fonction isocyanate par rapport à la fonction sulfonyle vis-à-vis des composés à hydrogène mobile, est due à la polarisation de la liaison N=C, induite par le groupement électroattracteur SO₂Cl. Les composés à hydrogène mobile réagissent en premier lieu sur la fonction isocyanate par addition nucléophile.

Nous avons exploité la dualité électrophile du CSI dans notre synthèse par une addition-substitution nucléophile des amines afin d'obtenir le Sulfamoyl urée.

II.3. Synthèse des 2-(3-(*N*-(phenyl)sulfamoyl)urée)pyrimidine :

La première étape consiste à la condensation du 2-amino-4,6-diméthylpyrimidine et du CSI pour aboutir au chlorure de (pyrimidine-2-ylcarbamoyl) sulfamoyle. Dans la seconde étape, la réaction entre ce dernier et les anilines substituée et les deux aminopyridine en présence de 1,2 équivalents de TEA dans le DCM conduit à la formation d'un mélange de deux produits qui ont presque les mêmes rapports frontales sur CCM, ce qui rend la séparation sur colonne difficile.

Nous avons été surpris par l'instabilité de l'intermédiaire en présence d'humidité et l'insolubilité dans le DCM lors de l'étape sulfamoylation. En raison du type de réaction et du problème de solubilité, le CH₃CN s'est avéré être le solvant approprié pour la réaction par rapport au THF et DMSO.

Si le brut de la première étape a été utilisé sans purification avec le mélange Hexane-DCM, alors on observe la formation du précipité avant le post-traitement de la réaction. Le sous-produit **2d'** a été obtenu avec un faible rendement (**5.29%**) (Figure II-5). Pour cela nous avons choisi de travailler avec la deuxième méthode, qui consiste à effectuer la réaction en utilisant le produit brut après une filtration rapide sous pression réduite avec un mélange de

³⁶Graf, R. Chem. Ber. **1956**, 89, 1071.

³⁷Graf, R. Org. Synth. **1966**, 46, 23.

³⁸Graf, R. Chem. Ber. **1959**, 92, 509.

³⁹ (a) Graf, R. Chem. Ber. **1963**, 96, 56. (b) Sceers, E-H. U. S. Patent **1963**, 311, C. A. **1964** 60,53956.

solvants (Hexane / DCM) (3/7), où les produits requis **2a-g** ont été obtenus avec relativement bons rendements (**39% - 4%**) par rapport aux travaux de la littérature²⁸ (**4%**) La réaction s'est généralement révélée très propre. (Tableau-II-2)

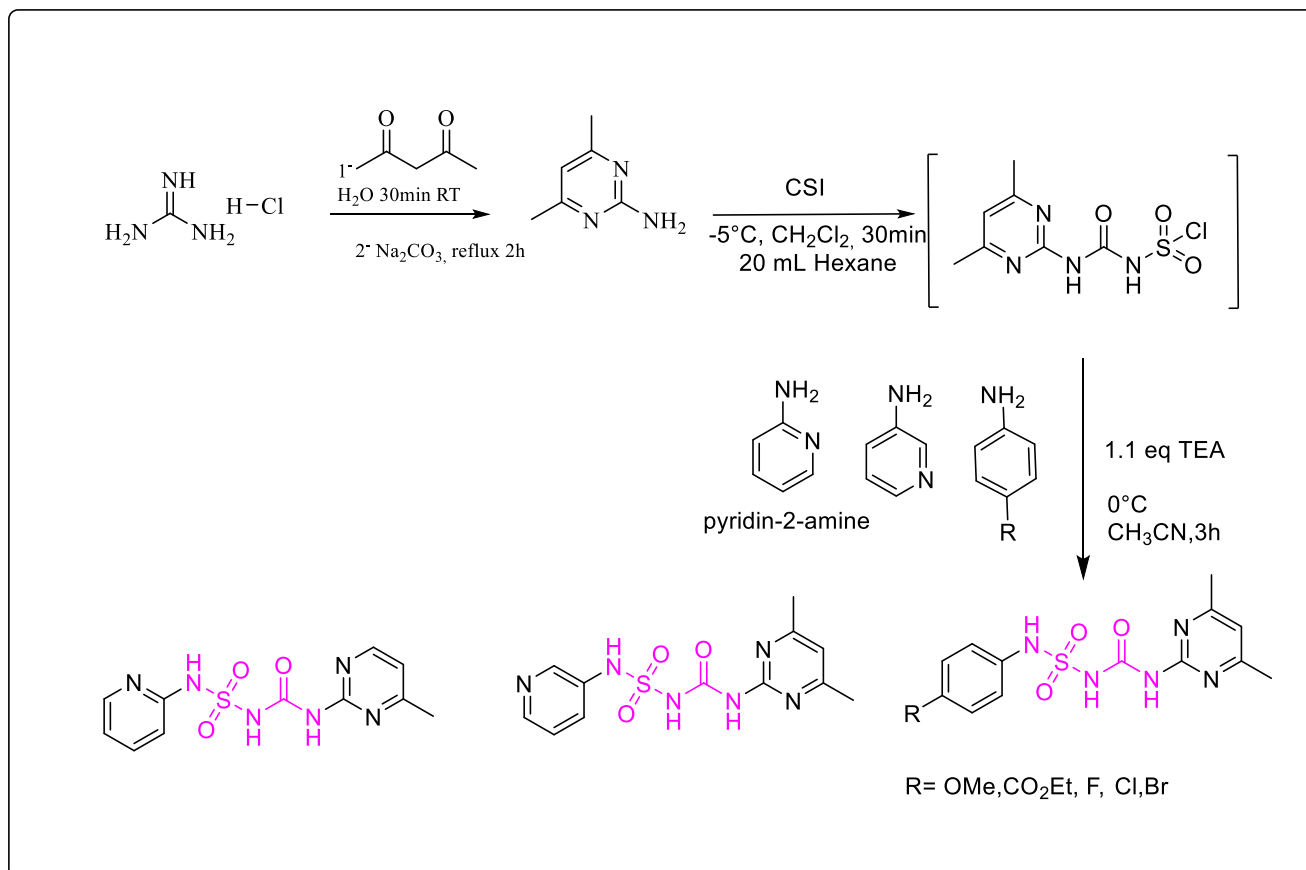


Schéma II-2 : Synthèse de 2-(3-(*N*-phenylsulfamoyl)urée)pyrimidine.

Le sous-produit **2d'** est obtenu par une simple filtration avant la recristallisation et sa structure est élucidée en RMN de proton, le spectre suivant confirme cette structure (figure II-5), l'inversement de l'attaque nucléophile des deux amines sur l'ICS est confirmé par la superposition des deux spectres correspondants **2d** et **2d'** (voir figure II-6). On remarque l'apparition d'un seul proton porté par un atome d'azote dans le spectre du **2d'** par rapport **2d** où les trois protons portés par des atomes d'azote sont présents sur le spectre qui sera détaillé dans le paragraphe suivant.

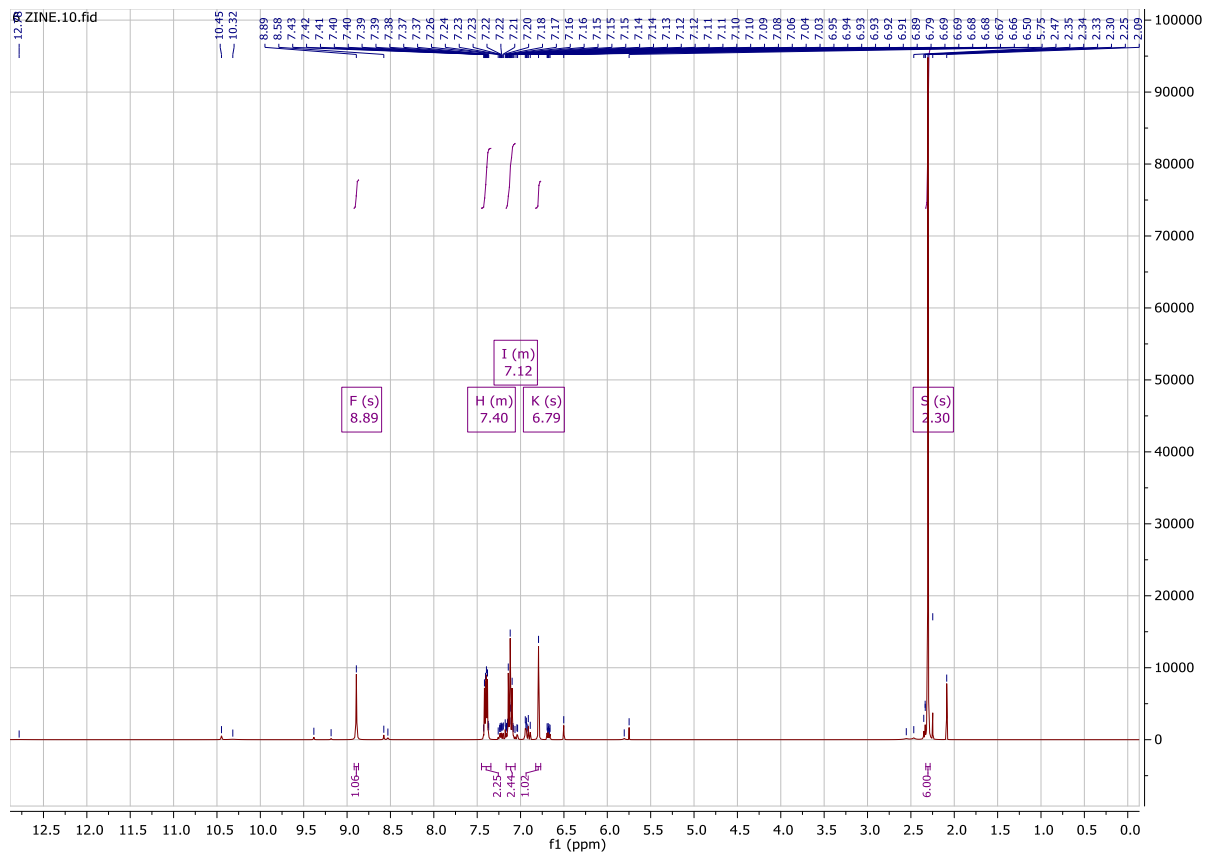


Figure II-5 : Spectre RMN ¹H de produit (2d').

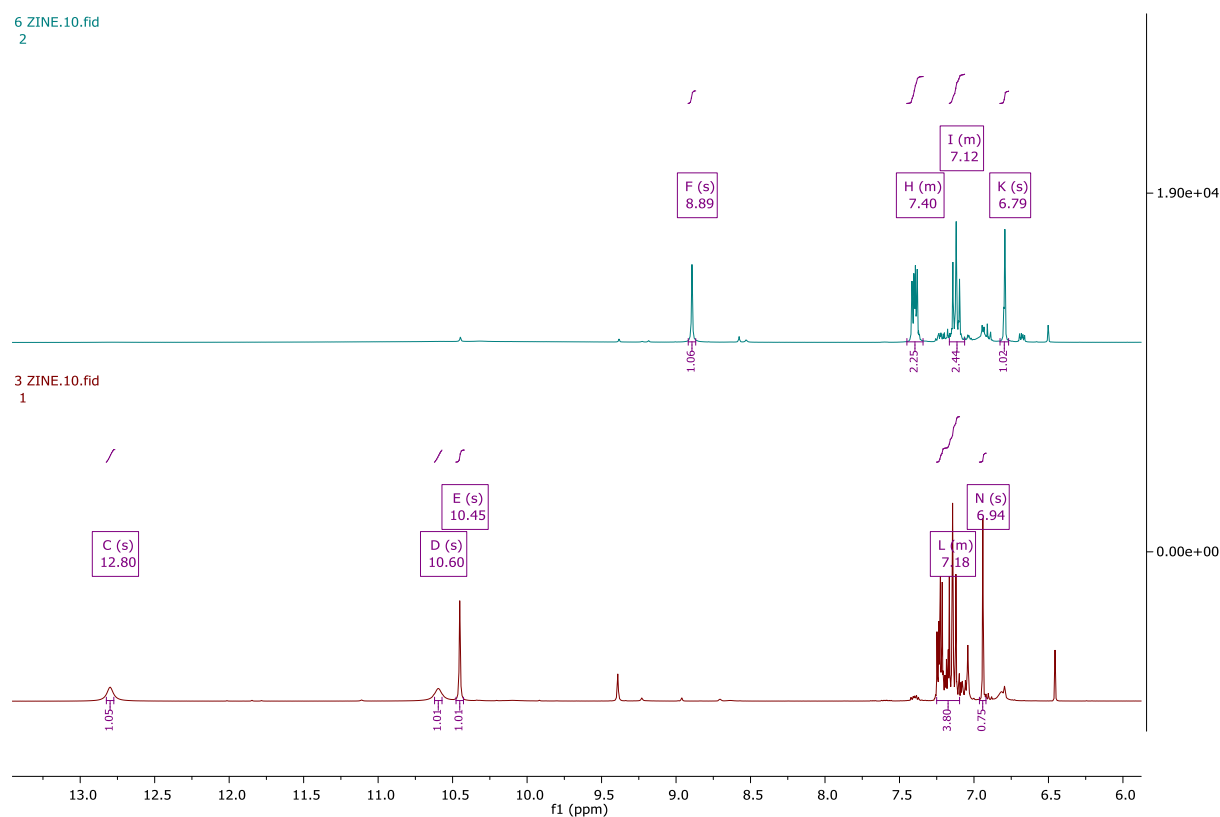


Figure II-6 : Spectre RMN ^1H de deux produits ($2\text{d}'$) et (2d).

➤ *Mécanisme proposé :*

Le doublet électronique porté par l'atome d'azote de la pyrimidine assure l'addition nucléophile sur l'isocyanate de l'ICS pour conduire à l'intermédiaire urée (NH CO NH). Cet intermédiaire réagit alors avec les anilines substituée qui assurent une substitution nucléophile du chlore porté par le groupement sulfonyl.

La triéthylamine est une base nécessaire pour la déprotonation lors de deuxième attaque sur l'CSI (Schéma II-3).

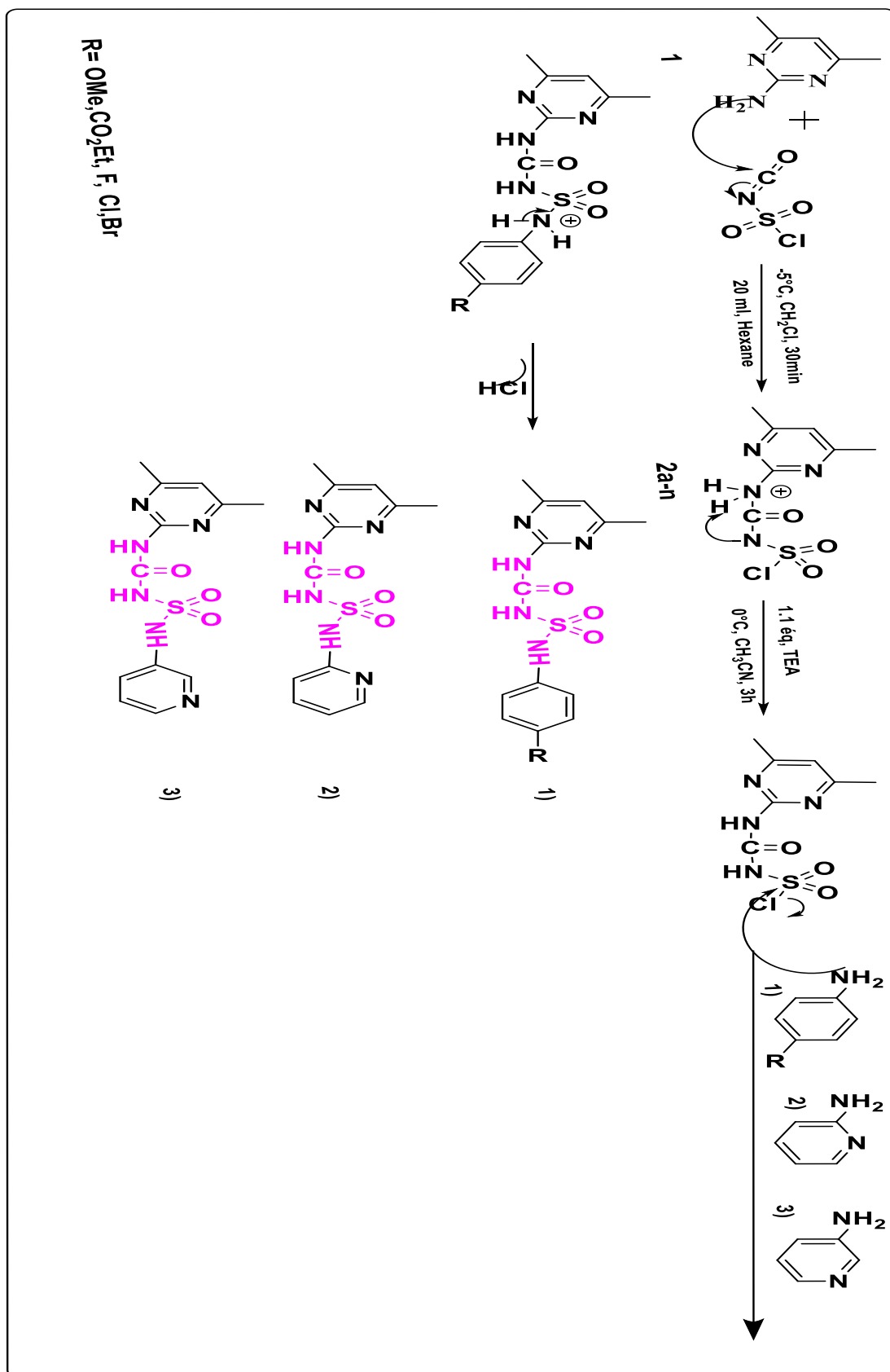
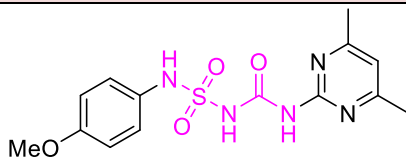
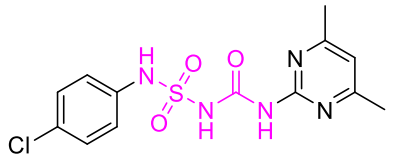
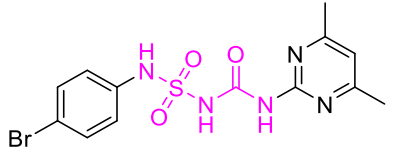
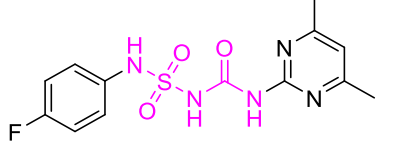
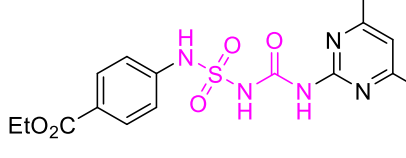
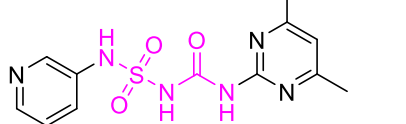
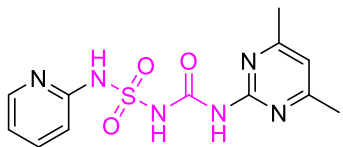
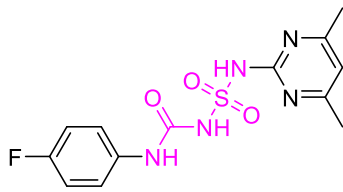


Schéma II-3 : Mécanisme probable pour expliquer la formation de dérivés 2-(3-(N-phenylsulfamoyl) urée) pyrimidine.

Un groupement électro-attracteur par effet inductif (les halogènes) ou mésomère (CO₂Et) en position *para* sur les anilines nécessite un temps de réaction relativement long par rapport aux groupements donneurs d'électrons (OMe). Avec les conditions réactionnelles optimales, l'efficacité de cette réaction a été bien évaluée en utilisant une variété de dérivés d'aniline substitués et des aminopyrimidines. Les résultats en terme de rendement et temps de réaction sont rassemblés dans le (Tableau II-2).

Tableau II.2 : Synthèse des 2-(3-(*N*-arylsulfamoyl)ureido) pyrimidine.

produit	Structure	Temps (heures)	Rendement (%)	P _f
2a		2.5	20,98	149,7
2b		3	39,53	155,7
2c		3	24,96	158
2d		3	15,56	138,7
2e		4	34,38	145,7
2f		3	25.16	158,3

2g		3	4.29	173
2d'		3	5.29	165.6

II.3.1. Étude spectrale

L'identification des structures des nouveaux produits synthétisés **2a-2g** a été réalisée par plusieurs techniques d'analyses spectroscopiques usuelles : **RMN ¹H**, **RMN ¹³C**, **RMN 2D**, **HSQC**, **HMBC**.

Spectroscopie RMN ¹H : l'analyse spectrale de tous les composés dérivés de *N*-Sulfamoyl urée synthétisés est caractérisée en RMN du proton par la présence de trois singulets à 12.8, 10.6, 10.4 ppm attribuées respectivement pour le proton carbamique **CONH**SO₂, **ArNH**CO et **SO₂-NH**-C. L'apparition de deux singulets vers 6.9 et 2.3 ppm qui correspondent respectivement C₅-H et les six protons méthyliques du motif pyrimidine confirme le greffage de ce dernier sur le squelette de la molécule. Le signal de ces protons est plus blindé dans la molécule de la pyrimidine libre ce qui expliqué peut être par l'effet du motif sulfamoyl urée sur le déplacement chimique. Les protons aromatiques sont observés dans la zone habituelle à 7.1-8.2ppm. (Figure II-7)

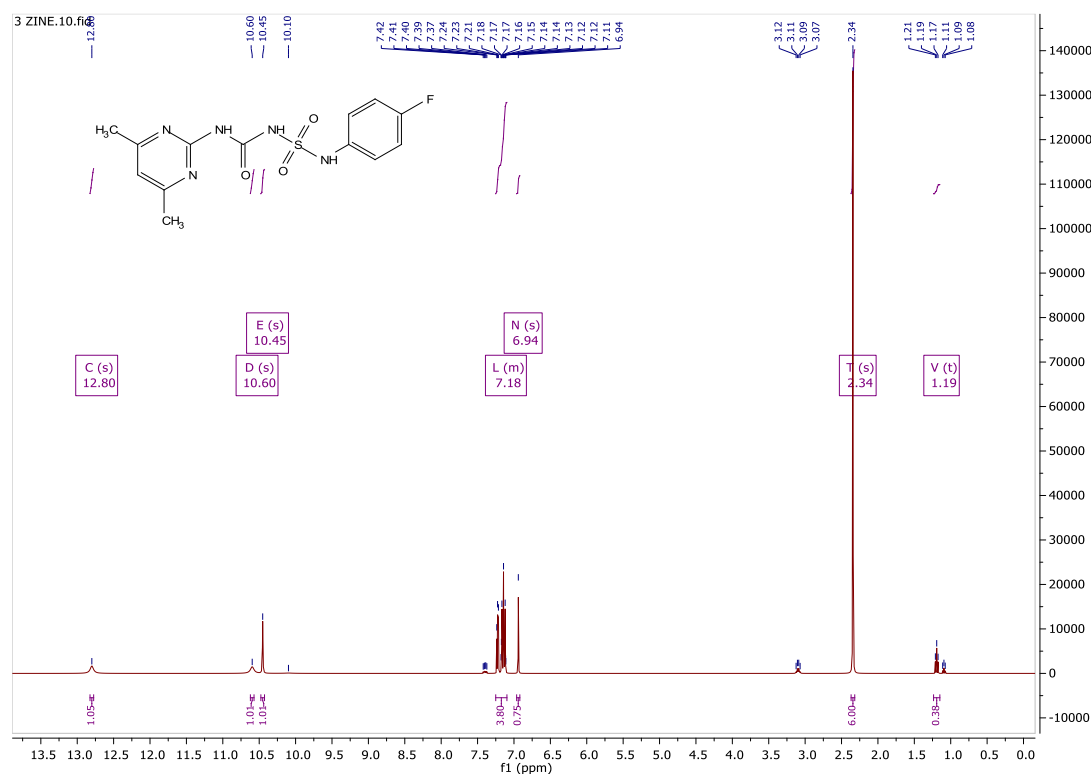


Figure II-7 : Spectre RMN ^1H de produit (2d).

Spectroscopie RMN ^{13}C : les structures sont confirmées par l'apparition des pics qui correspondent aux carbones C_{4-6} , C_5 et CH_3 de la structure de la pyrimidine aussi déblindée sous l'effet du motif *N*-Sulfamoyl urée, respectivement vers 168.10, 115.10, 23.69 ppm.

Pour la structure du composé **2d**, La présence des pics du cycle aromatique avec des signaux de carbones couplés avec l'atome du fluor à 122.54 (d, $J_{\text{C-F}}=8.3$ Hz), 120.94 (d, $J_{\text{C-F}}=7.9$ Hz), 116.30 (d, $J_{\text{C-F}}=22.7$ Hz), 115.82 (d, $J_{\text{C-F}}=22.4$ Hz) avec des constantes de couplage en accord avec la littérature⁴⁰ confirme la formation de la molécule. (Figure II-8)

⁴⁰Matheus P. Freitas, Michael Bühl, David O'Hagan, Rodrigo A. Cormanich, and Claudio F. Tormena. *J. Phys. Chem. A* **2012**, 116, 1677–1682

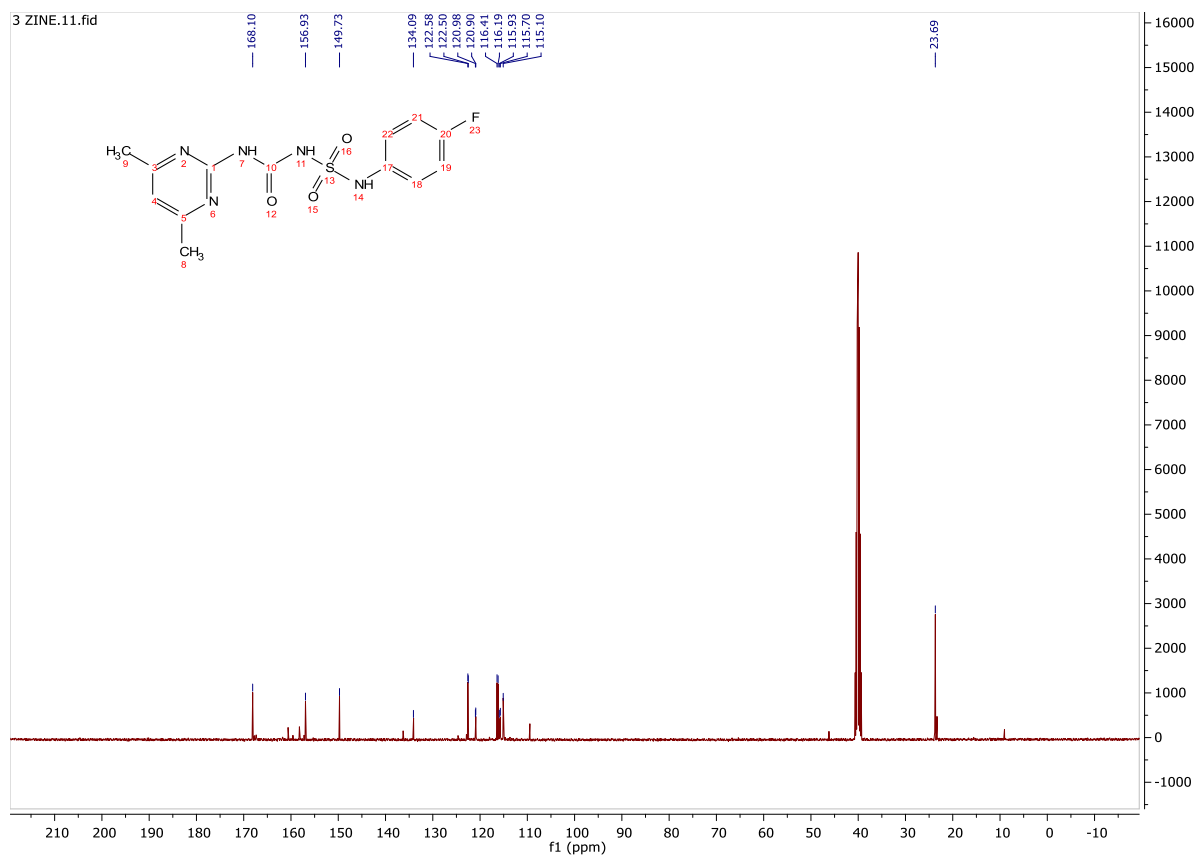


Figure II-8 : Spectre RMN ^{13}C de produit (2d).

Spectroscopie RMN 2D HSQC : L'élucidation de la structure des composés est confirmée par l'étude du spectre HSQC. Les corrélations proton-carbone (corrélation 1-2), dans lequel nous avons pu associer chaque carbone à l'hydrogène qu'il porte et aussi confirmer l'attribution relative de Proton-azote par l'absence des pics croisés. (Figure II-9)

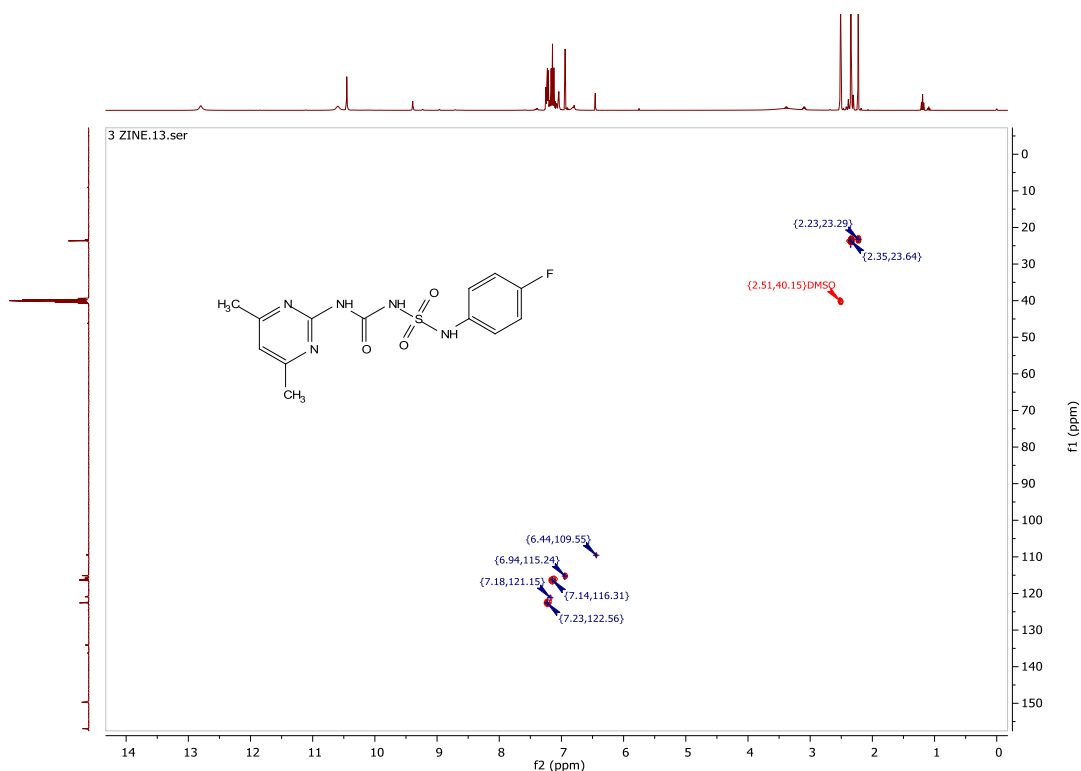


Figure II-9 : Spectre RMN 2D HSQC de produit (2d).

Spectroscopie RMN 2D HMBC : le spectre relatif à l'expérience HMBC, montre bien les taches de corrélation des protons avec les carbones voisins (corrélation 1-3 et 1-4). (Figure II-10)

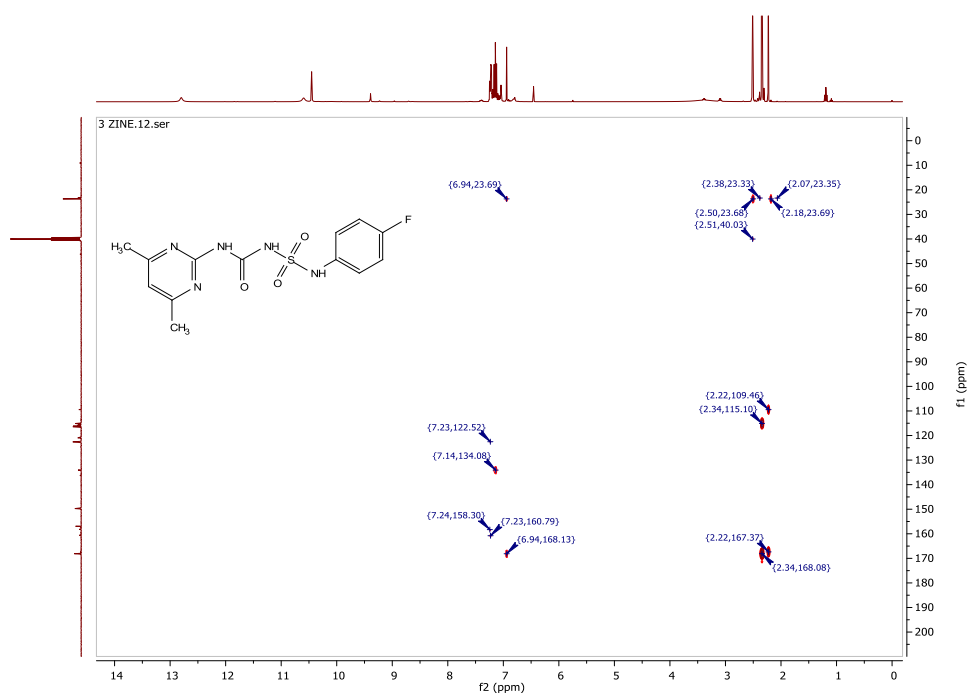


Figure II-10 : Spectre RMN 2D HMBC de produit (2d).

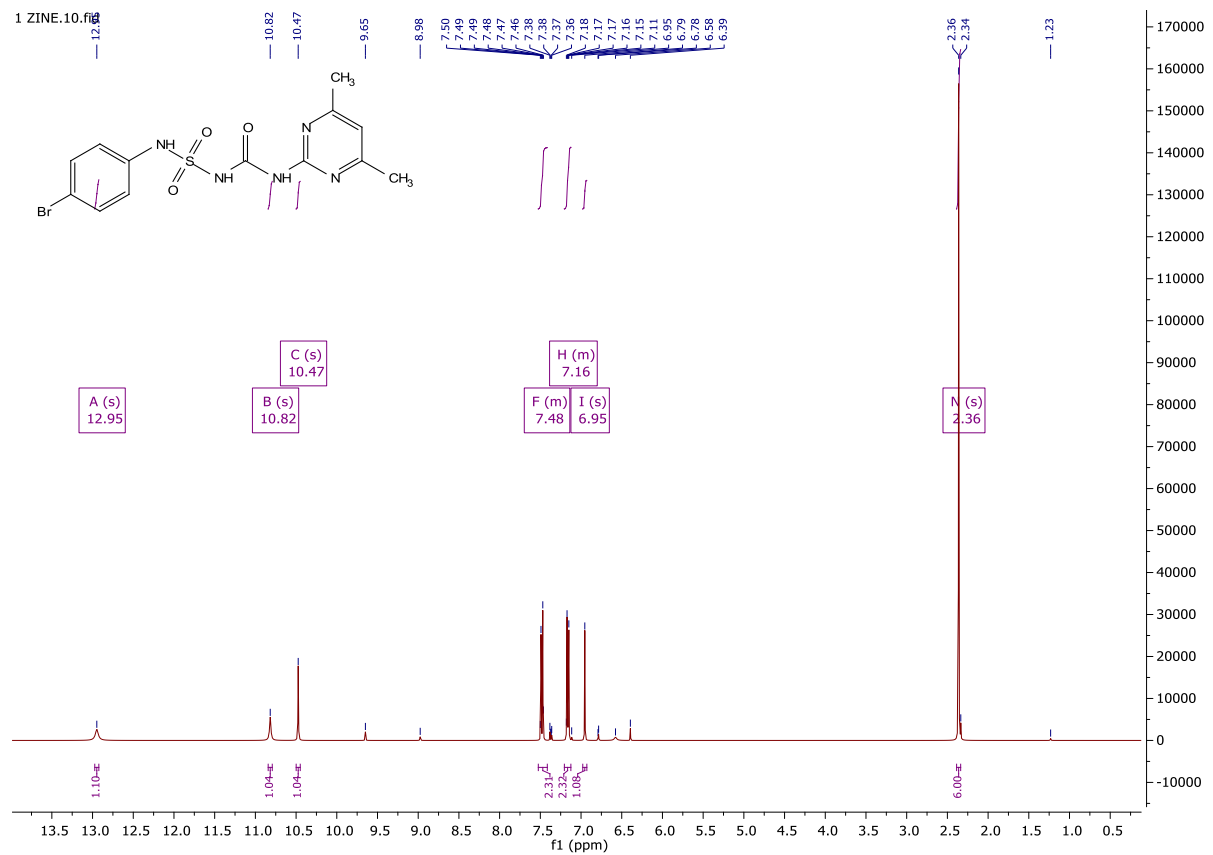


Figure II-11: Spectre RMN ¹H de produit (2c).

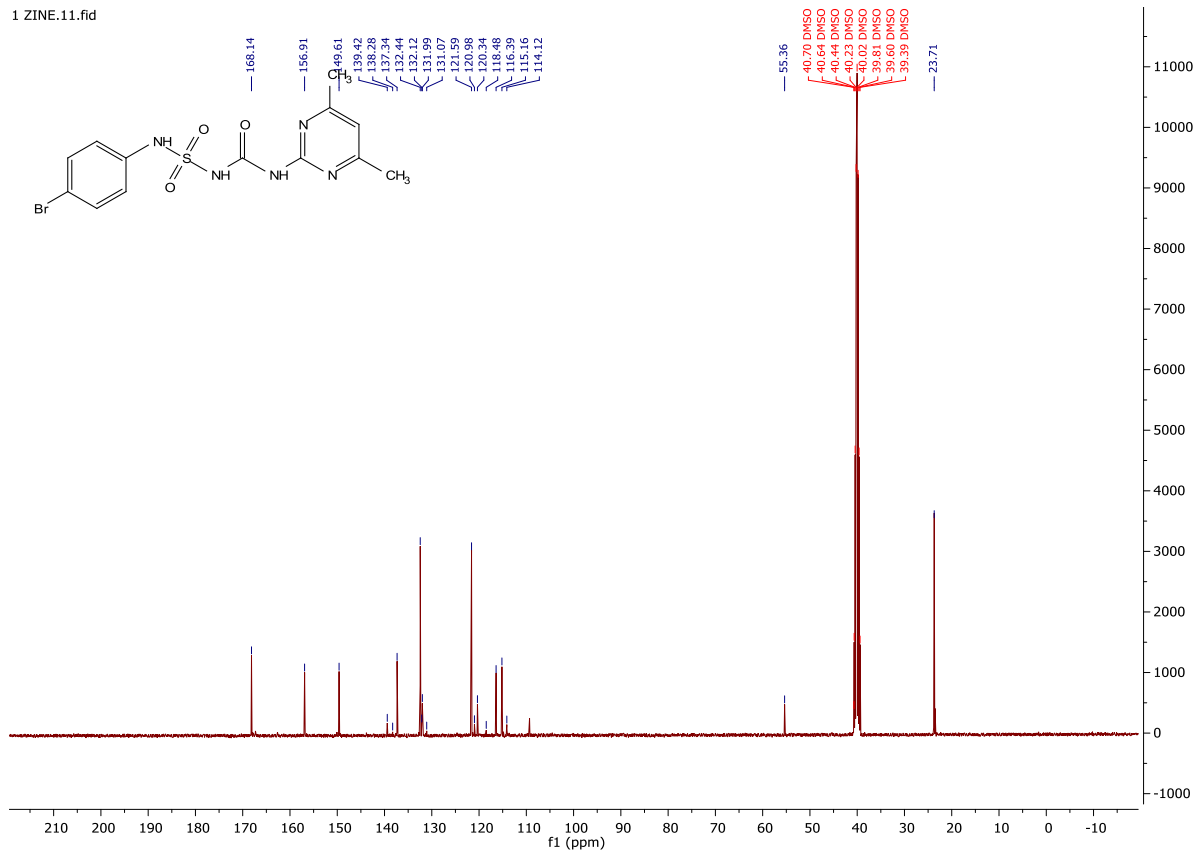


Figure II-12 : Spectre RMN ^{13}C de produit (2c).

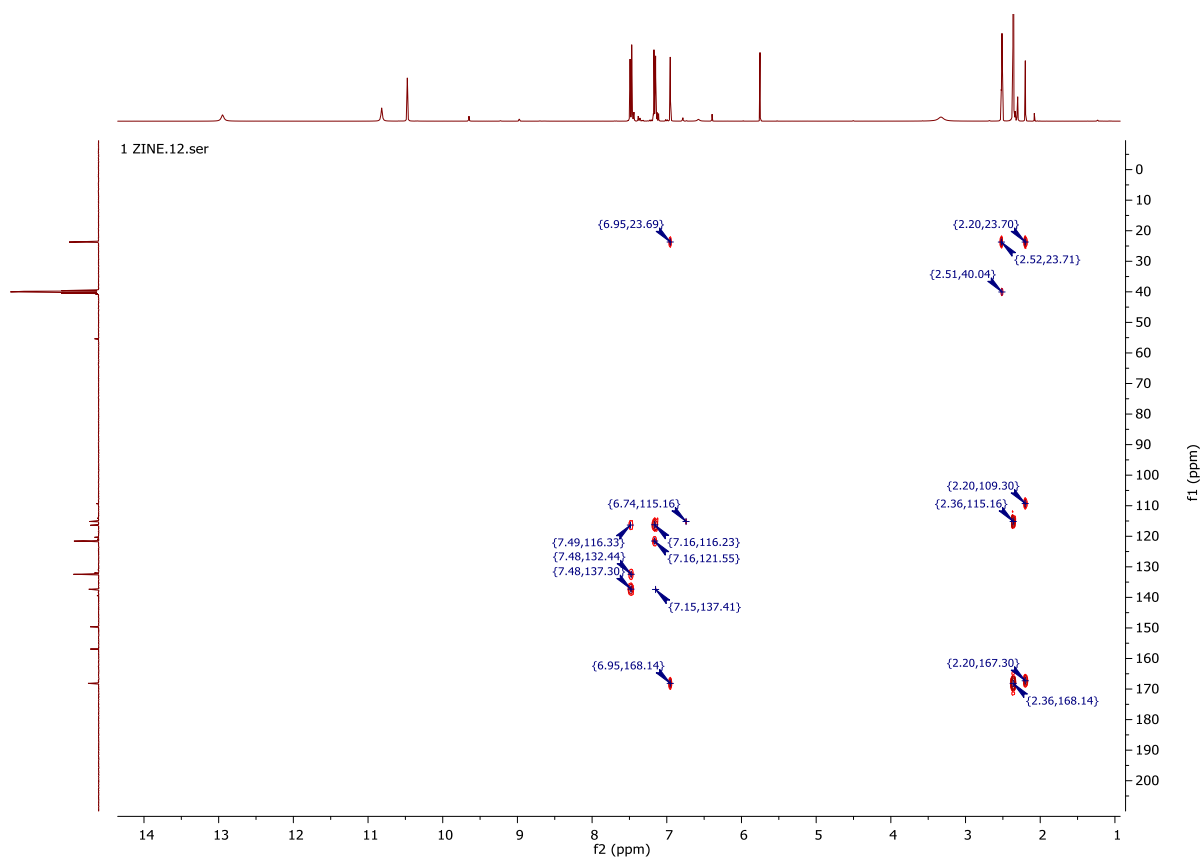


Figure II-13 : Spectre RMN 2D HMBC de produit (2c).

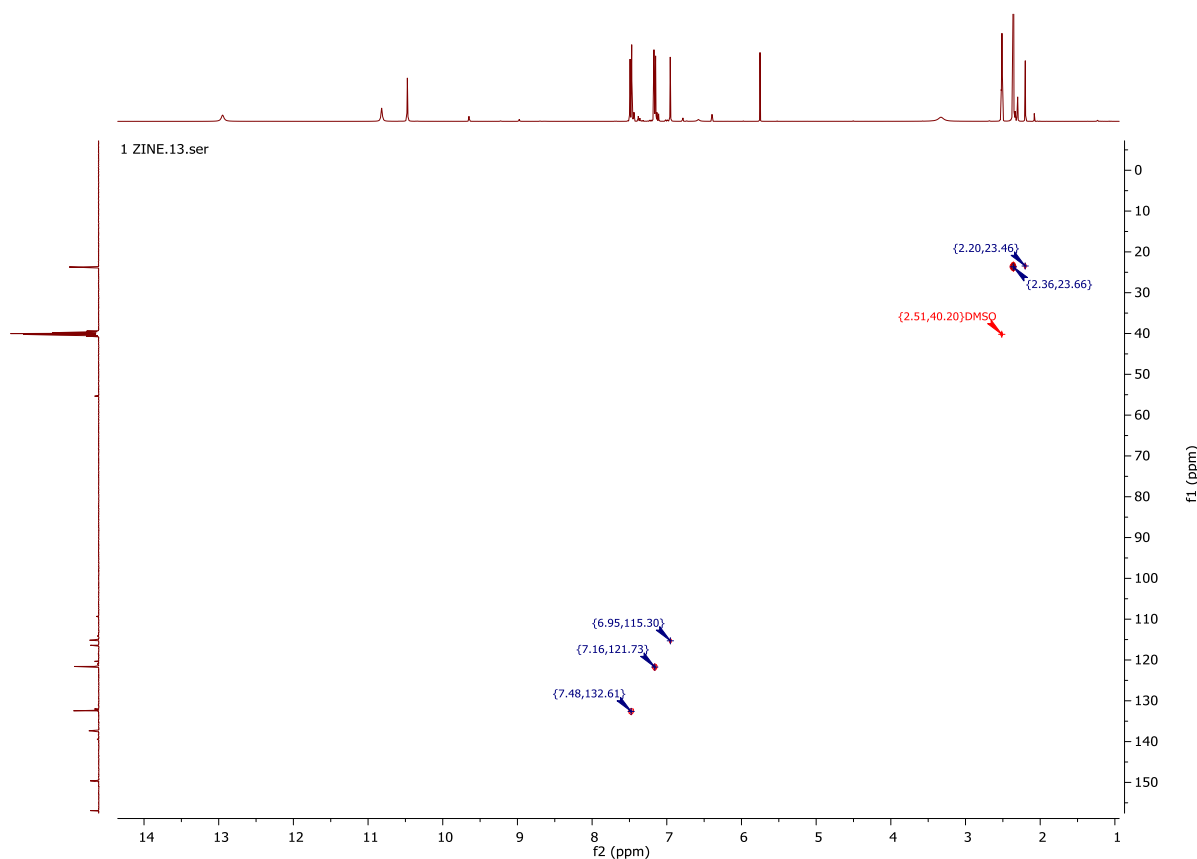


Figure II-14 : Spectre RMN 2D HSQC de produit (2c).

II.4. L'activité antioxydante

II.4.1. Les Antioxydants :

Un antioxydant est une molécule naturelle ou synthétique qui inhibent ou retardent l'oxydation Des autres molécules en intervenant à différents stades du processus d'oxydation.⁴¹ C'est une molécule suffisamment stable pour donner un électron ou un atome d'hydrogène à un radical libre déchaîné et le neutraliser, réduisant ainsi sa capacité d'endommager.⁴²

⁴¹Maurent, K.Synthèse de composés phénoliques de type diarylheptanoïde, évaluation de leurs propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires. Thèse de Doctorat Chimie organique, Université Paul Sabatier de Toulouse, 2017.

⁴²Nimse, S.B.; D.Pal D. RSC advances journal, 2015, 5, 27986-28006.

II.4.2. Classification des antioxydants en fonction de leur activité :

L'activité antioxydante est la capacité à piéger les radicaux libres, par rapport à un atome d'hydrogène ou à un électron et la stabilisation des espèces formées. Sur la base de cette activité, ils existent plusieurs méthodes pour mesurer l'activité antioxydante dans un système biologique *in vitro*, mais il reste très compliqué *in vivo*. Elles peuvent être classées en deux groupes selon deux mécanismes: soit par le transfert d'atome d'hydrogène, soit par le transfert d'un simple électron.

II.4.3. Test de piégeage du radical 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle (DPPH) :

Le DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle) est généralement le substrat le plus utilisé pour l'évaluation rapide et directe de l'activité antioxydante en raison de sa stabilité en forme radicale libre et la simplicité de l'analyse.⁴³ Il possède dans sa structure un électron non apparié sur un atome du pont azote-azote. Sa particularité provient de la modification de ses propriétés d'absorption UV-Visible selon son état : la forme réduite absorbe à 517 nm alors que sa forme oxydée ne présente pas de pic d'absorption.⁴⁴

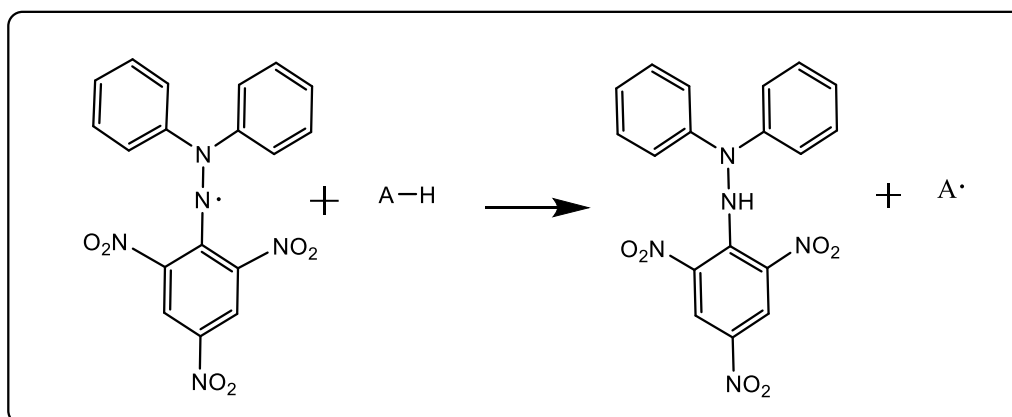


Schéma II-4 : Réduction du DPPH par un antioxydant.

II.4.4. L'activité antioxydant de 2-(3-(N-(phényl)sulfamoyl)urée)-4,6-diméthylpyrimidine :

L'activité du DPPH a été mesurée selon le protocole décrit par Blois,⁴⁵ le principe de cette méthode est la réduction du DPPH (2,2-diphényl-1-picryl hydrazyl) de couleur violette en 2,2-diphényl-1-picryl hydrazine de couleur jaune par un mécanisme combinant le transfert d'un atome d'hydrogène et le transfert d'électrons. Le DPPH absorbe à 517 nm, mais lors de

⁴³Evenamed.K.S. ; Kpegba,K.; Simalou,O.; Boyode,P.; Agbonon,A.; Gbeassor,M. Etude comparative des activités antioxydantes d'extraits éthanoliques de feuilles, d'écorces et de racines de *Cassia sieberiana*. International Journal of Biological and Chemical, **2017**.

⁴⁴T.Desmier, Les Antioxydants De Nos Jours, Définition et Applications. Thèse de doctorat, Université de Limoges, **2016**.

⁴⁵ Blois, M.S. Antioxydant determinations by the use of a stable free radical, *Nature*, **1958**, 181, 1199-1200.

la réduction par un antioxydant, son absorption diminue. Brièvement, une solution de 0,4 mM de DPPH préparée dans le méthanol, 1000µl de cette solution ont été ajoutés à 1000µl d'échantillon avec différentes concentrations. Trente minutes plus tard, l'absorbance a été mesurée à 517 nm. L'acide ascorbique est utilisé comme référence pour la comparaison de l'activité avec les produits utilisés. La faible valeur d'absorbance du mélange indique une activité de piégeage des radicaux libres supérieure. La capacité à piéger le radical DPPH a été calculée selon l'équation suivante :

$$PI = ((A_{\text{control}} - A_{\text{produit}}) / A_{\text{control}}) * 100$$

A_{control} : l'absorbance de la réaction ne contenant que les réactifs.

A_{produit} : l'absorbance de la réaction contenant les réactifs et l'extrait.

•Détermination quantitative du pouvoir antiradicalaire :

Afin de déterminer le pouvoir anti-radicalaire des produits et de composé de référence (As), nous avons tracé les courbes de la variation du pourcentage d'inhibition (%) en fonction de la concentration massique (mg/ml) (Figures II-15).

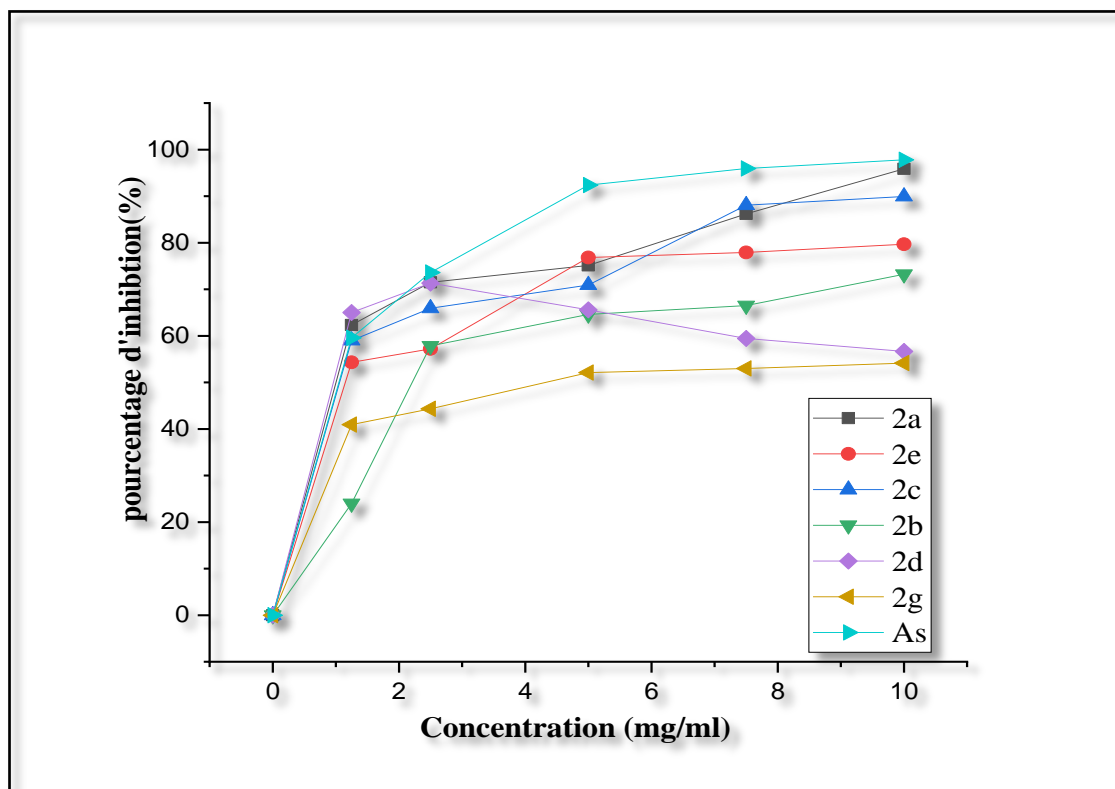


Figure II-15 : Variation de l'inhibition du DPPH en fonction de la concentration des produits.

L'activité antiradicalaire de notre produit est exprimée en IC50 comme étant la concentration de substrat qui cause la perte de 50% de l'activité de DPPH.

•**Calcul des IC50 :**

Ces IC50 sont déterminées à partir de (Figure II-15) dont l'abscisse représente la concentration du produit brut et l'ordonnée l'activité antioxydante en pourcentage. Selon les équations suivantes:

Produit : $Y = a x + b$;

As : $Y = ax + b$.

Y : % d'inhibition de la DPPH

X : concentration minimale de produit (antioxydant) qui inhibe 50% du radical libre ($\mu\text{M/ml}$)

a :Pente de la droite (slope)

b : L'ordonnée à l'origine (intercept)

Tableau II.3 : Valeurs d'IC50 2-(3-(N-(phenyl)sulfamoyl)urée) pyrimidine et le As.

les composés	2a	2b	2c	2d	2e	2f	2g	As
IC50 ($\mu\text{M/ml}$)	6,37 \pm 0,50	9,85 \pm 0,59	8.15 \pm 0.16	10.43 \pm 0.15	8,0 \pm 0,45	ND	20,89 \pm 0,52	12,16 \pm 0,74

ND: non déterminé.

Le tableau II-3 présente la capacité de piégeage du DPPH de 2-(3-(N-(phenyl)sulfamoyl)urée) pyrimidine synthétisés (**2a-g**). Le résultat obtenu montre une activité antioxydante intéressante des composés en particulier 2a, 2b, 2c, 2d, 2e, 2g ($6.37 < \text{IC}_{50} < 20.89 \mu\text{M/ml}$) par rapport le référence As 12.16 $\mu\text{M/ml}$. (Figure II-16)

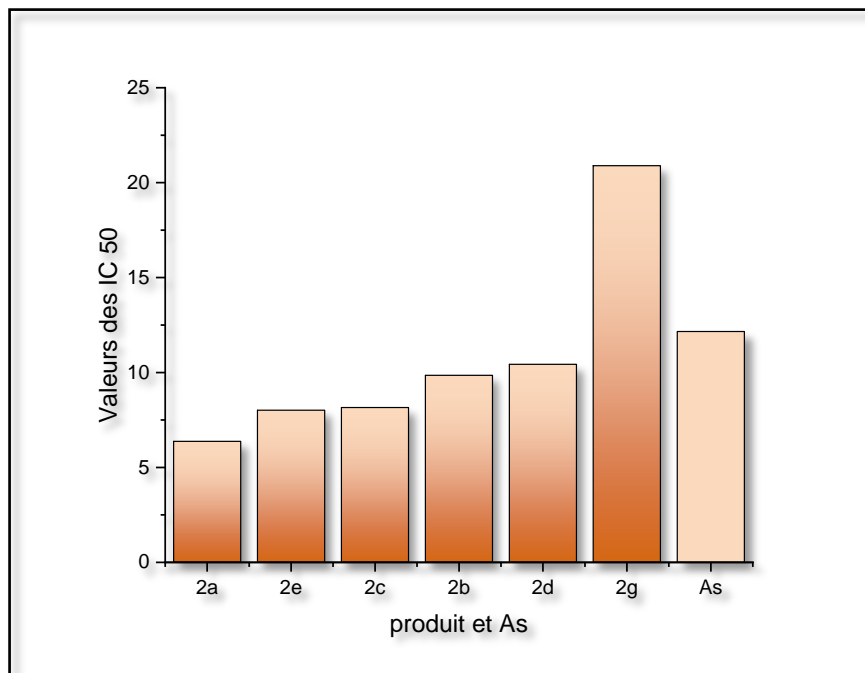


Figure II-16 : Activité anti-radicalaire des produits 2-(3-(N-(phenyl)sulfamoyl)urée) pyrimidine et le As.

L'activité antioxydante en terme IC₅₀ confirme le design du motif sulfamoyl urée dans les molécules synthétisées où ils contiennent des protons labiles capable de se transférés dans le teste de piégeage du DPPH.

II.5. Conclusion

En conclusion, nous avons réussi à introduire pour la première fois un fragment sulfamoylurée sur le motif pyrimidine en utilisant un procédé de synthèse simple dans un temps de réaction court et sans purification chromatographique. Ce qui est recommandé en synthèse organique.

L'activité antioxydante des composés testés peut être expliquée par le caractère acides des protons porté par le motif sulfamoyl.

Conclusion
générale

Conclusion générale

Conclusion générale

Au cours de ce travail, nous avons mis au point une recherche bibliographique contenant des généralités sur les applications chimiques et biologiques des sulfonyles et sulfamoylurée.

Nous avons réussi pour la première fois à l'incorporation d'arylsulfamoylurée avec la pyrimidine dans la même structure en utilisant le CSI comme précurseur, par une méthode de synthèse simple et avec des rendements acceptables dans un temps de réaction relativement court et sans purification chromatographique. Ce qui est recommandé en synthèse organique.

La structure des produits synthétisés est bien confirmée par les méthodes spectroscopiques RMN¹H, RMN¹³C, HSQC et HMBC.

Vue le résultat obtenu pour l'activité antioxydante in vitro elle est en accord avec les relations structure-activité des molécules synthétisées. En analysant les résultats, il a été trouvé que l'activité antioxydante dépend de la présence du fragment sulfamoyl urée qui est essentiel pour que la structure soit un agent potentiel contre le stress oxydatif.

Chapitre III

Partie

expérimentale

III.1. CONDITIONS GENERALES

Tous les produits chimiques et les solvants proviennent de **Sigma-Aldrich** ont été utilisés sans purification sauf aux cas mentionnés.

III.1.1. Chromatographie :

Le suivi des réactions a été fait par chromatographie sur couche mince (CCM) et réalisée sur des plaques de silice *Merck 60 F₃₅₄ (Art. 5554)*, ils sont révélées par UV et par révélateur (ninhydrine).

III.1.2. Résonance magnétique nucléaire (RMN) :

Les spectres RMN (¹H, ¹³C, HSQC et HMBC) ont été enregistrés à température ambiante sur un appareil BrükerBruKer AC 400 MHz. Les solvants deutérés utilisés sont indiqués dans chaque cas. Les déplacements chimiques δ sont exprimés en partie par million (ppm) et les constantes de couplage *J* en Hz. Les multiplicités sont désignées par les abréviations suivantes : s (singulet), sl (singulet large), d (doublet), dd (double doublet), t (triplet), q (quadruplet) et m (multiplet, pour une multiplicité > 4).

III.2. Procédures de synthèse et données Spectroscopique

III.2.1. Synthés de 2-amino-4,6-dimethylpyrimidine

Mode opératoire :

A une solution *guanidine chlorhydrate* de (1 éq, 0.15 mol) dans l'eau (10 mL), on introduit goutte à goutte le pentane-2,4-dione (1.3éq, 11.3mol).La solution obtenue est agité à température ambiante pendant 30 min, puis on ajoute le carbonate de sodium (0.8 éq, 9.96 mol), le mélange est chauffé à reflux sous agitation magnétique pendant 3 heures. Le précipité formé après refroidissement est filtré sous vide puis lavée avec 10 mL d'eau et séché à l'aire libre.

III.2.2. Synthés de 2-(3-(*N*-(phenyl)sulfamoyl)urée)-4,6-diméthylpyrimidine

Mode opératoire :

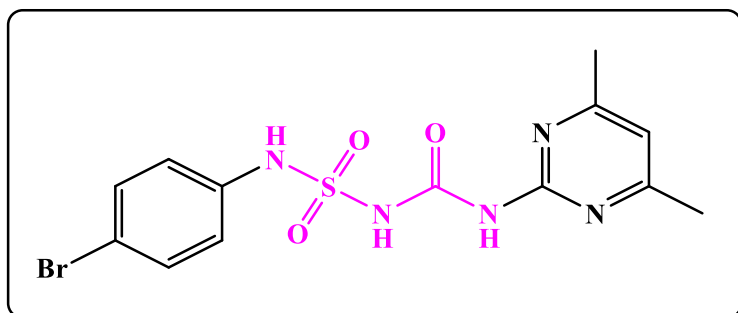
Dans un ballon de 50 ml, on introduit le chlorosulfonyl isocyanate CSI (3,45 mmol, 0,3 ml) dans 10 mL DCM anhydre à température 0°C et on ajoute goutte à goutte une solution de 2-amino 4,6-diméthylpyrimidine (1éq, 0,425 g) dans 10 mL DCM anhydre, le mélange est porté sous agitation pendant 30 min et 20 mL de l'hexane est ajouté. Une précipité jaunâtre est filtré sous vide et rapidement solubilisé dans 10 mL d'acétonitrile.

Cette intermédiaire de chlorure de ((4,6-diméthylpyrimidin-2-yl)carbamoyl)sulfamoyl est utilisé immédiatement goutte à goutte à 0°C sur une solution d'aniline et de pyridine substituée (1 éq, 3,45 mmol) et de TEA (1.2éq, 5.67mmol) la réaction est suivi sur CCM jusqu'à consommation de l'intermédiaire réactionnel.

Le mélange réactionnel est dilué avec du DCM (20 ml) puis lavé avec du 20 mL d'acide chlorhydrique (0.1N) suivi par un lavage à l'eau.

La phase organique a été séchée avec le sulfate de sodium anhydre et évaporé sous vide pour donner les dérivés de 2-(3-(*N*-4-bromophenylsulfamoyl)ureido)-4,6-diméthylpyrimidine requis.

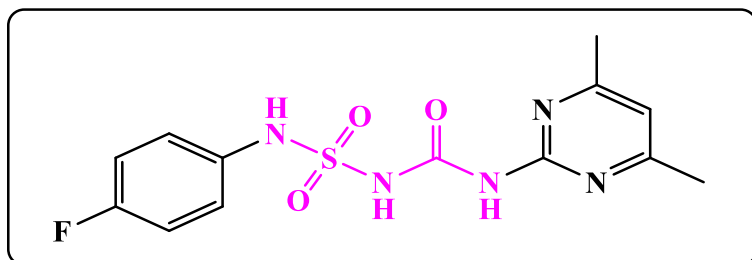
2-(3-(*N*-4-bromophenylsulfamoyl)ureido)-4,6-diméthylpyrimidine:



Caractérisation spectroscopique

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 12.95 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 10.47 (s, 1H), 7.52 – 7.45 (m, 2H), 7.18 – 7.13 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 2.36 (s, 6H).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 168.14, 156.91, 149.61, 137.34, 132.44, 121.59, 116.39, 115.16, 23.71.

2-(3-(*N*-4-fluorophenylsulfamoyl)ureido)-4,6-dimethylpyrimidine 2d :**Caractérisation spectroscopique:**

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 12.80 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 7.26 – 7.01 (m, 4H), 6.94 (s, 1H), 2.34 (s, 6H),

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ = 168.10, 156.93, 149.73, 134.09, 122.54 (d, $J_{\text{C-F}}=8.3\text{Hz}$), 120.94 (d, $J_{\text{C-F}}=7.9\text{Hz}$), 116.30 (d, $J_{\text{C-F}}=22.7\text{Hz}$), 115.82 (d, $J_{\text{C-F}}=22.4\text{Hz}$), 23.69.

***N*-4-fluorophenyl-*N*-(4,6-dimethylpyrimidin-2-yl)sulfamoylureido 2d' :**

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 8.89 (s, 1H), 7.45 – 7.34 (m, 2H), 7.17 – 7.06 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 2.30 (s, 6H)

