

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

BADJI MOKHTAR-ANNABA UNIVERSITY
UNIVERSITE BADJI MOKHTAR-ANNABA



جامعة باجي مختار-عنابة

Faculté des sciences
Département de chimie

Année 2016

THESE

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de DOCTORAT

Option : Synthèse et développement des molécules bioactives

SYNTHESE DE NOUVEAUX N-SULFAMOYL IMINES DANS DES CONDITIONS ECO-ENVIRONNEMENTALES

Présenté par : Mr Abderrahmene DJEMILI

Devant le jury :

Président:

Mr Zeineddine DJEGHABA Professeur Université Badji-Mokhtar-Annaba

Directeur de thèse :

Mr Nour-Eddine AOUF Professeur Université Badji-Mokhtar-Annaba

Examineurs :

Mr Zine REGAINIA Professeur Université de Mohamed Cherif Messadia S/ Ahras

Mr Messaoud LIACHA Professeur Université Badji-Mokhtar-Annaba

Mr Rachid MERDES Professeur Université 8 Mai 1945-Guelma

REMERCIEMENTS

*Ce travail a été réalisé au sein de groupe de chimie bioorganique du Laboratoire de Chimie Organique Appliqué (LCOA) sous la direction de monsieur le Pr. **Aouf Nour-Eddine**.*

Je tiens particulièrement à remercier mon directeur de thèse, Professeur Aouf Nour-Eddine d'avoir accepté d'encadrer ce travail. Pour sa grande disponibilité, sa gentillesse et pour m'avoir fait découvrir et aimer la chimie organique on l'occurrence la chimie verte avec tout ce qu'elle recèle d'aspects particuliers et surprenants. Je n'oublierai jamais sa patience et ses compétences didactiques qui m'ont éclairé sur bien des points, et pas seulement en chimie organique.

*Je remercie également le président du jury et les membres du jury, respectivement : Pr **Zinedine DJEGHABA**, Pr **Zine REGAINIA**, Pr **Messaoud LIACHA** et le Pr **Rachid MERDES** d'avoir accepté d'évaluer mes travaux de thèse à travers la lecture du manuscrit, l'écoute de la soutenance ainsi que la discussion qui s'en est suivie.*

Je remercie aussi tous les membres du laboratoire qui ont contribué de près ou de loin à l'aboutissement de ce travail.

Merci à tous le personnel du Département de Chimie, Faculté des Sciences, Université Badji-Mokhtar Annaba pour leurs encouragements, leur bonne humeur et leur gentillesse.

L'aspect humain est très important pour mener à bien un travail et c'est dans ce cadre que je suis très heureux d'avoir fait partie d'une équipe aussi sympathique, même si, comme dans la vie, il y a pu avoir des hauts et des bas. Merci à tous ceux qui m'ont soutenu et ce qui ont rendu cette période de ma vie inoubliable.

REMERCIEMENTS

Que vous dire, mes chers parents, ma tante adoptive «DADA», vous étiez toujours là pour m'écoutez, me soutenir, me réconforter et m'encourager dans les moments de doute....Tous les mots ne suffiraient pas...grâce à dieu et alors à vous, rien n'aurait été possible, merci pour votre soutien et votre amour.

Merci à mon épouse pour son soutien et sa présence à mes côtés.

RESUME

Dans le contexte d'une chimie verte et durable, il s'avère nécessaire de développer de nouvelles méthodologies de synthèse organique originales en permettant d'optimiser le temps de réaction et de diminuer le nombre d'étapes afin d'obtenir des composés organiques inédits à faire en synthèse organique classique.

Le travail de thèse présenté dans ce manuscrit est intitulé : Synthèse de nouvelles *N*-sulfamoyl imines dans des conditions éco-environnementales.

L'objectif de ce travail est de concevoir de nouvelles molécules du type : *N*-sulfamoyl imine liée à la moutarde à l'azote, nous nous sommes intéressés dans un premier temps à la synthèse d'imines dans des conditions éco-environnementales en l'occurrence la *N*-benzylidene-4-methoxyaniline produit essentiellement à partir d'un aldéhyde aromatique et d'une amine aromatique. Le respect de quelques principes de la chimie verte est mis à contribution dans cette réaction. Suite à ces résultats encourageants de cette méthode et inspirés par les récents travaux originaux de synthèse de sulfonamides de la moutarde d'azote en trois étapes (carbamoxylation, déprotection dans l'eau et sulfamoylation), nous avons développé ce procédé original de synthèse d'imines sur des aldéhydes avec des sulfamides comme des nucléophiles (*N*-chloroéthyl-sulfamides).

Dans un deuxième temps, nous avons développé notre méthode sur des sulfamides *N,N*-bis-chloroéthyle sulfamides et les aldéhydes aromatiques.

Dans un troisième temps, nous avons développé la synthèse d'imines à partir des aldéhydes aliphatiques et nos sulfamides. La stratégie conçue a conduit seulement à des imines avec les aldéhydes aliphatiques α,β -insaturés.

Notre objectif vise à mettre au point un procédé simple et efficace obéissant aux concepts de la chimie verte et du développement durable, l'activation par agitation magnétique nous a permis d'une part d'éviter l'utilisation des solvants organiques, les substances dangereuses, et les techniques de purification souvent utilisés dans les procédés conventionnels, et d'autre part de diminuer de façon importante le temps de réaction.

Les différentes méthodes spectroscopiques (RMN¹H, RMN ¹³C et IR) ont été mises à profit pour établir les caractéristiques structurales des composés synthétisés.

Mots clés : imine, sulfamide, sulfamoyl, chimie verte, moutarde à l'azote.

ABSTRACT

The work of thesis presented in this manuscript is entitled: Synthesis of novel *N*-sulfamoyl imine in eco-environmental conditions.

In the context of a green and sustainable chemistry, it is necessary to develop new original organic synthesis methodologies to optimize the response time and decrease the number of steps to obtain unpublished organic compounds to conventional organic synthesis.

The objective of this work is to develop new types of molecules: *N*-sulfamoyl imine linked to nitrogen mustard, we focused initially on the synthesis of imines in eco-environmental conditions in the occurrence *N*-benzylidene-4-methoxyaniline produced mainly from an aromatic aldehyde and an aromatic amine. Following certain principles of green chemistry is put to use in this reaction. Following these encouraging results of this approach and inspired by recent original works sulfonamides synthesis of nitrogen mustard in three stages (carbamoylation, deprotection in water and sulfamoylation), we developed this new process for synthesis imine of aldehydes with sulfonamides as nucleophiles (*N*-chloroethyl-sulfonamides).

Secondly, we have developed our method on sulfonamides (*N,N*-bis-chloroethyl- sulfonamide) and aromatic aldehydes.

Thirdly, we studied the synthesis of imine from aliphatic aldehydes and our sulfonamides. The strategy performed led only to imines, aliphatic aldehydes with α , β -unsaturated.

Our objective is to develop a simple and efficient process obeying the concepts of green chemistry and sustainable development, the magnetic stirring activation allowed us firstly to avoid the use of organic solvents, hazardous substances, and purification techniques often used in conventional processes, and also significantly decrease the reaction time.

The various spectroscopic methods (^1H NMR, ^{13}C NMR and IR) were used to determine the structural characteristics of the synthesized compounds.

Key words: imine, sulfamide, sulfamoyl, green chemistry, nitrogen mustards.

ملخص

عنوان هذه المذكرة: تركيب مشتقات جديدة من سلفامويل إيمين في ظروف المحافظة على البيئة.

في سياق الكيمياء الخضراء والمستدامة، فمن الضروري وضع منهجيات جديدة أصلية للتوليف لتحسين زمن التفاعل وتقليل عدد الخطوات للحصول على المركبات العضوية غير منشورة و حصرية في الكيمياء العضوية التقليدية.

والهدف من هذا العمل هو تطوير أنواع جديدة من الجزيئات: N-سلفامويل إيمين مرتبطة الخردل النيتروجين، وركزنا في البداية على توليف الإيمين في الظروف البيئية للبيئة في حدوث N-بنزليدين-4-ميتوأكسي أنيلين ينتج أساسا من أدهيد العظرية وأمين العظرية. مع انتساب هذا التفاعل للكيمياء الخضراء و التي تشارك في هذا التفاعل. وبهذه النتائج المشجعة لهذه الطريقة، و نظرا للأعمال السابقة الأصلية التي وصلنا إليها من اصطناع من السلفاميدات الموطارد الأزوتي N-كلوروايتيل على ثلاث مراحل (كربمولىسيون-سلفمولىسيون ورفع الحماية الأمنية في الماء). وضمننا هذه السولفاميدات الأخيرة مع الأدهيدات العظرية لاصطناع الإيمين في الشروط السابقة الذكر.

أما في الجزء الثاني أردنا توسيع هذه الدراسة على نوع آخر من السلفاميدات الاصطناعية الموطارد الأزوتية N,N-بيس-كلوروايتيل مع الأدهيدات العظرية في نفس الشروط السابقة.

ثالثا قمنا بدراسة مدى أهمية الأدهيدات العظرية في هذا التفاعل, لهذا قمنا بأستبدالها بالأدهيدات خطية.

وتبين أن هذا التفاعل لا يحدث الا مع الأدهيدات α,β الغير مشبعة.

هدفنا هو وضع عملية بسيطة وفعالة في إطار مبادئ الكيمياء الخضراء والتنمية المستدامة، حيث سمح التنشيط عند درجة حرارة عالية والتنشيط المغناطيسي من جهة تجنب المذيبات العضوية والمواد الخطرة وتقنيات التنقية المستخدمة غالبا في الطرق التقليدية، و من جهة أخرى تقليص وقت التفاعل بشكل كبير.

استخدمت الطرق الطيفية المختلفة (الرنين المغناطيسي النووي و الأشعة تحت الحمراء) لتحديد الخصائص الهيكلية للمركبات المصطنعة.

الكلمات المفتاحية: إيمين, سولفامويل, كيمياء خضراء, الموطارد الأزوتي.

SOMMAIRE

TITRE	PAGE
Remerciements	2
Résumé	5
Abstract	6
ملخص	7
Sommaire	8
Liste des abréviations	10
Liste des schémas & tableaux	11
Liste des figures	13
INTRODUCTION GENERALE	14
CHAPITRE I : BIBLIOGRAPHIE : CHIMIE DES IMINES	17
I.1. Introduction	18
I.2. Application des imines en synthèse organique, biotransformation et chimie pharmaceutique	19
I.2.1. Précurseur ou intermédiaire en synthèse organique	19
I.2.1.1. L'addition nucléophile	20
I.2.1.2. La réaction d'aza-Diels-Alder ADA	20
I.2.1.3. Formation de ligand	20
I.2.1.4. La réaction de Staudinger	21
I.2.1. L'utilisation d'imines comme intermédiaires dans la biotransformation	22
I.2.2. Comme substances à activité microbiologique	22
I.3. Synthèse des imines	23
I.3.1. <i>N</i> -alkyl imine	23
I.3.1.1. A partir d'une réaction de condensation d'aldéhyde avec une amine primaire	23
I.3.1.2. A partir d'oxydation catalytique des amines	24
I.3.1.3. Réaction d'addition de réactif de Grignard sur un aryl de cyanure	25
I.3.1.4. A partir de réaction de phénols et nitriles	25
I.3.1.5. Réaction d'un sel d'ammonium aromatique avec une cétone aromatique	26
I.3.1.6. Autres méthodes	27
I.4. Les <i>N</i> -organo-imines	28
I.4.1. Synthèse de <i>N</i> -Métallo imines	28

SOMMAIRE

CHAPITRE II : LES <i>N</i> -SULFONYL IMINES & LES <i>N</i> -SULFAMOYL IMINES	32
II.1. Synthèse des <i>N</i> -sulfonyl Imines	32
II.1.1. A partir d'une réaction de sulfamide et acétal	34
II.1.2. A partir d'une réaction de condensation de sulfonamide et aldéhyde	34
II.1.3. Préparation des imines dans des conditions de la chimie verte	35
II.1.3.1. Introduction à la chimie verte	35
II 1.3.2. Les 12 principes de la chimie verte :	36
II.1.3.3. Réaction sans solvant et sans catalyseur SF-CF	37
II.1.3.3.a. Définition d'un solvant	37
II.1.3.3.b. Techniques de réaction sans solvant	38
II.1.3.3.c. Définition d'un catalyseur	39
II.1.3.3.d. Technique de réaction sans catalyseur	40
II 1.3.4. Description des paramètres	41
II 1.3.5. Choix des notations	41
II 1.3.6. Limitations des réactions SF-CF	43
II.2. Synthèse des <i>N</i> -sulfamoyl imines	46
II.2.1. Synthèse de <i>N</i> -benzylidène-4-méthoxyaniline dans des conditions éco-compatible :	46
II.2.2. Synthèse de <i>N</i> -chloroéthylsulfonamide :	47
II.2.3. Synthèse de <i>N</i> -chloroéthylsulfamoyl imines :	48
II.2.4. Synthèse de <i>N,N</i> -bis-(2-chloroéthylsulfamoyl) imines:	50
CHAPITRE III : PROTOCOLES EXPERIMENTAUX :	54
III.1. Conditions générales	55
III.2. Protocole opératoire	55
III.2.1. La synthèse de <i>N</i> -benzylidène-4-méthoxyaniline 85	55
III.2.2. La synthèse des <i>N</i> - et <i>N,N</i> -bis-chloroéthyl sulfonamides 89 et 93	56
III.2.3. La synthèse des <i>N</i> - et <i>N,N</i> -bis-chloroéthylsulfamoyl imine.(91 a-g et 94 a-h)	57
CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES	69
ANNEXE : SPECTRE RMN ¹ H ET RMN ¹³ C & PUBLICATION	72

Abréviations

ADA	Aza Diels-Alder
°C	Degré Celsius
<i>e.e</i>	Excès énantiomérique
Pd	Palladium
Ac	Acétyle
<i>coll</i>	Collaborateur
Ph	Phényle
R	Radical
T° amb.	Température ambiante
Ar	Aryle
cat	Catalyseur
THF	Tétrahydrofurane
Me	Méthyle
U.S.A	United State of America
U.S.	United State
SF	Solvent-free
CF	Catalyst-free
MeOH	Méthanol
EtOH	Ethanol
SN	Substitution nucléophile
h	Heure
Rdt	Rendement
<i>t</i>-BuOH	<i>tertio</i> -buthanol
min	Minute
mmol	Milli-mole
TEA	Triéthylamine
RMN	Résonance magnétique nucléaire
IR	Infra-rouge
CCM	Chromatographie sur couche mince
Hz	Hertz
<i>J</i>	Constante de couplage
ppm	Partie par million
R_f	Rapport frontal
V	Volume
F	Point de fusion

LISTE DES SCHEMAS

N° DE SCHEMA	TITRE	PAGE
01	Représentation des sites réactifs des imines	18
02	Réactivité des imines en synthèse organique	19
03	Réaction d'addition nucléophile sur la fonction imine	20
04	Réaction d'aza-Diels-Alder	20
05	Structure de ligand d'imine-Pd	21
06	Réaction de Staudinger	21
07	Exemples de substances à activité thérapeutique incluant le motif d'imine	23
08	Réaction de Schiff pour la synthèse des imines	23
09	Condensation de l'aldéhyde aliphatique	24
10	Réaction d'oxydation catalytique	24
11	Réaction d'oxydation catalytique d'amine	25
12	Réaction d'addition d'un organolithien sur un aryle de cyanure	25
13	Synthèse d'imine à partir de phénol et nitrile	26
14	Synthèse d'imine à partir d'un phénylamide de sodium et la benzophénone	26
15	Réaction de métal-amine par le 2-bromoanisole	26
16	Synthèse d'imine à partir d'acétal et d'arylamine	27
17	Synthèse d'imine à partir d'oléfines	27
18	Structure d'un <i>N</i> -organo-imine	28
19	Synthèse de <i>N</i> -organo-imines	28
20	Synthèse des <i>N</i> -silyl imines	29
21	Synthèse des <i>N</i> -silyl imines à partir de réaction d'élimination de H ₂	30
22	Synthèse des <i>N</i> -étain imines	31

LISTE DES SCHEMAS & TABLEAUX

N° DE SCHEMA	TITRE	PAGE
23	Synthèse des <i>N</i> -sulfonyl imines à partir d'acétal benzaldéhyde et sulfamide	31
24	Réaction de condensation de sulfonamide et d'aldéhydes	31
25	Exemple de synthèse des γ -lactones- α,β -insaturés en absence de solvant	35
26	Synthèse d'imine sans l'utilisation de catalyseur	37
27	Les limitations des réactions SF-CF	41
28	Les méthodes alternatives pour des réactions en SF-CF	42
29	Synthèse de <i>N</i> -benzylidène-4-méthoxyaniline	46
30	Addition nucléophile de l'ICS sur les composés à hydrogène mobile	48
31	Synthèse de <i>N</i> -chloroéthylsulfonamides	48
32	Synthèse de <i>N</i> -chloroéthylsulfamoyl imines	49
33	Synthèse de <i>N,N</i> -bis-chloroéthylsulfonamide	51
34	Synthèse de <i>N,N</i> -bis-(2-chloroéthylsulfamoyl) imines	51

LISTE DES TABLEAUX

N° DE TABLEAU	TITRE	PAGE
01	Synthèse de <i>N</i> -benzylidène-4-méthoxyaniline à différente température	46
02	Synthèse des <i>N</i> -(2-chloroéthylsulfamoyl) imines	49
03	Synthèse des <i>N,N</i> -bis-(2-chloroéthylsulfamoyl) imines	52

INTRODUCTION GENERALE

INTRODUCTION GENERALE

Composante fondamentale de l'industrie chimique et pharmaceutique, la chimie organique, a connu un développement prodigieux au cours du siècle précédent, et ce principalement grâce à la découverte et à l'élaboration de nouvelles molécules à effets thérapeutiques. Leurs synthèses demeurent difficile et nécessitent des enchainements d'étapes dans des conditions plus au moins difficiles. Elle prend une part active à notre développement économique. Toutefois, sa forte dépendance vis-à-vis du pétrole, comme source de matières premières, menace considérablement son avenir. Déjà, à l'heure actuelle, ce secteur est confronté aux perturbations des cours du pétrole, engendrée par une demande mondiale grandissante en matière d'énergie. Mais aussi il doit prévenir l'épuisement programmé à court terme des ressources fossiles non renouvelables. D'autre part, cette chimie véhicule souvent une image négative auprès de la société aussi bien en matière de santé et de sécurité que d'environnement, et ce d'autant plus lorsqu'elle est à l'origine ou associée à des catastrophes écologiques et/ou humaines. Ainsi que les problèmes liés à la gestion des rejets et des déchets chimiques et à l'accumulation des gaz à effet de serre n'ont fait qu'accentuer cette crise de confiance. Pourtant, au cours de ces dernières années, l'industrie chimique a, pour sa part, profondément évolué en contrôlant la plupart des cycles de vie des produits chimiques (production, manipulation et recyclage) et en s'efforçant ainsi à intégrer les principes d'une chimie durable dite chimie éco-compatible ou chimie verte – c'est-à-dire plus soucieuse de l'environnement et qui cherche à prévenir la pollution tout en restant compétitive – devenant de ce fait un acteur majeur en matière de développement durable.¹

Les composés organiques présentant une fonction imine $C=N$, sont largement utilisés en tant qu'intermédiaires en synthèse organique qui sont relativement stables, parmi ces composés : les *N*-Sulfamoyl imines.

Grâce au groupement sulfonyl qui a prouvé être un bon groupement activant de la fonction imine, les *N*-Sulfamoyl imines sont d'excellents substrats dans de nombreuses réactions chimiques : addition nucléophile, réduction et la réaction ADA.²

¹ Sheldon R. A.; Arends I.; Hanefeld U.; *Green Chemistry and Catalysis*, Wiley-VCH, **2007**, 434.

² (a) M. Yi and H. N. C. Wong, *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 2892.; (b) H. Nishikori, R. Yoshihara, *Synlett*, **2003**, 561. (c) D. L. Boger, W. L. Corbett, T. T. Curran and A. M. Kasper, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 1713.

Les différentes méthodes de synthèse de ces composés, font appel à des conditions opératoires réactionnelles et post- réactionnelles drastiques et onéreuse, ce qui ne contribue pas aux principes d'un éco-chimiste.

À cet effet notre équipe de recherche de laboratoire de chimie organique appliquée (LCOA) déploient un effort considérable pour concevoir des méthodologies de réaction qui se concentrent principalement sur l'élimination des déchets de réactions, les catalyseurs et/ou les solvants usuels et l'introduction des méthodes de synthèse douces.³

Le thème principal de cette étude est la synthèse de nouvelles molécules : *N*-sulfamoyl imines dans des conditions éco-compatibles.

Au cours de la présentation de nos travaux, nous allons mettre en évidence les principes de la chimie verte et leurs applications, ce travail sera subdivisé en quatre parties :

- La première partie sera consacrée à la situation bibliographique du sujet qui renferme les méthodes de synthèses chimiques conventionnelles et les méthodes alternatives pour l'accès aux imines.
- La mise en œuvre d'une méthode originale de la synthèse de nouvelles *N*-sulfamoyl imines sera étudiée dans la seconde partie.
- La troisième partie renferme la partie expérimentale et les annexes associées.

La synthèse des travaux réalisés sera présentée en conclusion générale.

³ (a) Cheraiet, Z.; Hessainia, S.; Ouarna, S.; Berredjem, M.; Aouf, N.-E. *Green Chem. Lett. Rev.* **2013**, *6*, 211.
(b) Amira, A.; K'tir, H.; Berredjem, M.; Aouf, N.-E. *Monatch. Chem.* **2014**, *145*, 509.

CHAPITRE II :
LES N-SULFONYL IMINES & LES
N-SULFAMOYL IMINES

CHAPITRE II : LES N-SULFONYL IMINES & LES N-SULFAMOYL IMINES

Ce travail s'insère dans le cadre des projets de recherche développés au sein du Laboratoire de Chimie Organique Appliquée. Dans la continuité de ces recherches et au vu des résultats de travaux antérieurs⁴, notre contribution s'articule principalement autour du développement d'une méthode originale de synthèse de *N*-sulfamoyl imines dans des conditions éco-compatibles.

Dans le domaine de la recherche de nouvelles structures pouvant avoir des activités biologiques intéressantes, nos efforts se sont orientés vers l'élaboration de nouvelles structures contenant un motif "moutarde à l'azote". Le chlorhydrate de la 2-chloroéthyl amine et la *bis*-(2-chloroéthyl) amine sont les réactifs de base pour accéder aux molécules désirées.

Les travaux personnels que nous avons effectués font l'objet de ce chapitre, en présentant les voies de synthèses détaillées, la caractérisation des différentes structures et les mécanismes réactionnels proposés.

⁴ Cheraiet, Z.; Hessainia, S.; Ouarna, S.; Berredjem, M.; Aouf, N.-E. *Green Chem. Lett. Rev.* **2013**, *6*, 211.

Les bases de Schiff ont attiré plus l'attention des chercheurs que les drogues de synthèse antibactérienne, de nombreuses imines découvertes ont présenté une bonne activité pharmacologique.

Le développement de voies de synthèses efficaces (écologique et rentable) pour l'accès à ces molécules contenant la base structurale *N*-sulfamoyl imine devient donc une priorité.

1. Synthèse des *N*-sulfonyl imines :

Les *N*-sulfonyl imine ont été développées pour la première fois dans les travaux d'Albrecht et coll.⁵ Ce sont des composés synthétiques de structure générale : $\text{RSO}_2\text{N}=\text{C}-\text{R}_1\text{R}_2$.

1.1. À partir de sulfamide et acétal :

Albrecht et coll.³² ont synthétisé pour la première fois le *N*-sulfonyl imine à partir d'acétal benzaldéhyde et sulfamide, dans des conditions de température élevées (150 °C) (Schéma 24).

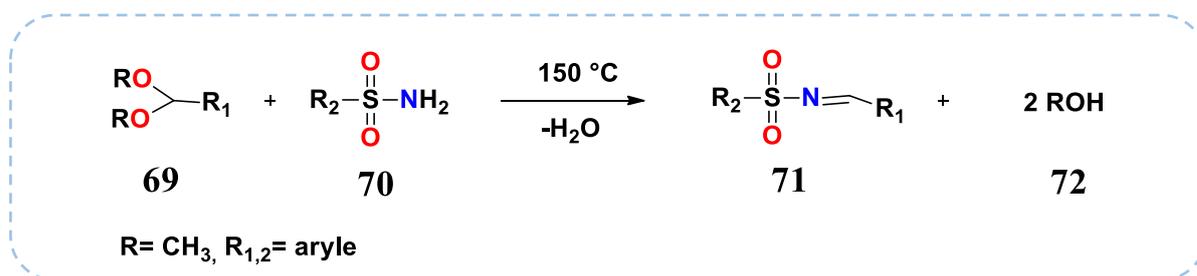


Schéma 24 : Synthèse des *N*-sulfonyl imines à partir d'acétal benzaldéhyde et sulfamide

1.2. À partir de réaction de condensation de sulfonamide et d'aldéhydes :

Une méthode de synthèse organique de ces composés, sans l'utilisation de solvant a été décrite dans les travaux de Alireza Hasaninejad et coll.⁶ Ils utilisent un support solide en l'occurrence P₂O₅/SiO₂ à une température de 110 °C. Un bon rendement de produit final est observé (Schéma 25).

⁵ Albrecht R, Kresze G, Mlakar B, *Chem. Ber.* **1964**, 97, 483

⁶ Alireza H.; Mohsen S.; *ARKIVOC* **2008**, XI, 64-74.

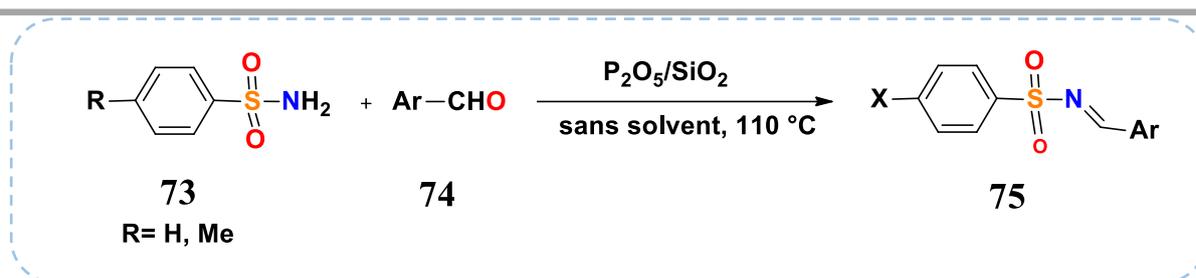


Schéma 25 : Réaction de condensation de sulfonamides et d'aldéhyde

Au cours des dernières années, une très grande attention a été portée aux réactions chimiques qui n'utilisent pas de solvant et/ou catalyseur chimique, ce qui a mené à une naissance de chimie dite : chimie verte, (Green Chemistry).

1.3. Préparation des imines dans des conditions de la chimie verte :

1.3.1. Introduction à la chimie verte :

La tendance actuelle de façon générale, et plus particulièrement en chimie organique est à la chimie propre ou chimie verte visant à minimiser le plus possible les effets néfastes écologiques et toxicologiques ainsi que la maîtrise des coûts. Cette nouvelle chimie requiert l'utilisation de produits moins toxiques, la diminution des sous-produits générés, l'économie d'atomes ou encore le recyclage des matières premières.

Beaucoup d'efforts sont menés en ce sens afin que la chimie durable réponde au mieux à ces critères. La littérature actuelle fait état de nombreux progrès en la matière, à tel point que de nouveaux journaux entièrement consacrés à la chimie verte ont vu le jour (*Green Chemistry, Green Chemistry Letters & Reviews, Green and Sustainable Chemistry...*).

Avec la récente prise de conscience de l'étendue et des effets de la pollution, une nouvelle approche de la chimie a été développée : la chimie verte.

Le concept de la chimie verte a été développé aux Etats-Unis au début des années 1990 dans le but d'offrir un cadre à la prévention de la pollution liée aux activités chimiques, par les deux chimistes Paul Anastas et John C. Warner. Donc la chimie verte prévoit l'utilisation de principes pour réduire ou éliminer l'usage ou la génération de substances néfastes pour l'environnement, par de nouveaux procédés chimiques et des voies de synthèses propres et respectueuses à l'environnement. A cet effet, le Dr. Terry Collins,

⁷ Anastas, P. T.; Warner, J. C; Green Chemistry, Theory and Practice, Oxford University Press, Oxford, UK, **1998**.

CHAPITRE II : LES N-SULFONYL IMINES & LES N-SULFAMOYL IMINES

Professeur de chimie à l'université de Carnegie Mello (U.S.A), avait l'habitude de dire : la chimie doit jouer un rôle important pour maintenir une civilisation durable sur terre.

En 1991, l'agence américaine pour la protection de l'environnement <U.S. Environmental Protection Agency > lance la première initiative de recherche en chimie verte en proposant la définition suivante :

La chimie verte a pour but de concevoir des produits chimiques permettant de réduire ou d'éliminer l'utilisation et la synthèse de substances dangereuses.

Cette définition a été développée en douze principes par les chimistes américains *Anastas* et *Warner* en 1998, qui ont contribué à faire naître et à populariser ce concept :

1.3.2. Les 12 principes de la chimie verte :

- **Prévention** : il vaut mieux produire moins de déchets qu'investir dans l'assainissement ou l'élimination des déchets.
- **Economie d'atomes** : les synthèses doivent être dans le but de maximiser l'incorporation des matériaux utilisés au cours du procédé dans le produit final.
- **Synthèses chimiques moins nocives** : lorsque c'est possible, 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.
- **Conception de produits chimiques plus sécuritaires** : les produits chimiques doivent être conçus de manière à remplir leur fonction primaire tout en minimisant leur toxicité.
- **Solvants et auxiliaires plus sécuritaires** : lorsque c'est possible, il faut supprimer l'utilisation de substances auxiliaires (solvant, agents de séparation...) ou utiliser des substances inoffensives.
- **Amélioration du rendement énergétique** : les besoins énergétiques des procédés chimiques ont des répercussions sur l'économie et l'environnement dont il faut tenir compte et qu'il faut minimiser. Il faut mettre au point des méthodes de synthèse dans les conditions de température et de pression ambiantes.
- **Utilisation de matières renouvelables** : lorsque la technologie et les moyens financiers le permettent, les matières premières utilisées doivent être renouvelables plutôt que non-renouvelables

- **Réduction de la quantité de produits dérivés** : lorsque cela est possible. Toute déviation inutile du schéma de synthèse (utilisation d'agents bloquants, protection/déprotection, modification temporaire du procédé physique/chimique) doit être réduite ou éliminée.
- **Catalyse** : les réactifs catalytiques sont plus efficaces que les réactifs stœchiométriques. Il faut favoriser l'utilisation de réactifs catalytiques les plus sélectifs possibles.
- **Conception de substances non-persistantes** : les produits chimiques doivent être conçus de manière à pouvoir se dissocier en produits de dégradation non nocifs à la fin de leur durée d'utilisation, ceci dans but d'éviter leur persistance dans l'environnement.
- **Analyse en temps réel de la lutte contre la pollution** : des analyses doivent être mis afin de permettre une surveillance et un contrôle en temps réel et en cours de production avant qu'il y est des substances dangereuses.
- **Chimie essentiellement sécuritaire et éviter les accidents** : les substances et la forme des substances employées dans procédé chimique doivent être choisies de façon à minimiser les risques d'accidents chimiques, incluant les rejets, les explosions et les incendies industriels.

Donc, et à partir de ce volet, nous présenterons quelques-unes de ces conditions dites vertes qui ont été le fil conducteur pour la majorité de nos synthèses.

1.3.3. Réaction sans solvant et sans catalyseur SF-CF :

1.3.3. a. Définition d'un solvant :

Un solvant est un liquide qui a la propriété de dissoudre, de diluer et d'extraire d'autres substances sans la modifier chimiquement. Généralement, les solvants utilisés en synthèse organique ont une température d'ébullition faible.

Le terme solvant organique se réfère, particulièrement, aux solvants qui sont des composés organiques qui contiennent au moins un atome de carbone (CH_2Cl_2 , THF, MeOH, EtOH, ...).

Quelques raisons peuvent être invoquées pour expliquer leur utilisation :

- Dans une réaction, pour que les réactifs réagissent entre eux, il faut qu'ils puissent se mouvoir avec suffisamment de liberté pour pouvoir adopter, à un moment donné, une conformation propice à la réaction, pour cela, les solvants permettent de dissoudre les réactifs

dans une même phase pour qu'ils puissent se concentrer, c'est un rôle primordial des solvants. Ils ne réagissent pas chimiquement avec le composé dissout : ils sont inertes.

- Parfois, la réaction chimique entre deux réactifs peut être très exothermique et peut présenter un risque de réaction violente voire une explosion. L'ajout de solvant permet une meilleure diffusion de la chaleur réactionnelle et donc de mieux contrôler la température de la réaction ; à cela s'ajoute aussi le fait d'éviter la dégradation des réactifs et la formation éventuelle de produits secondaires.

- Dans un autre cas, un solvant peut augmenter la réactivité des réactifs mis en jeu. Citons le cas, par exemple les réactions de substitutions nucléophile SN qui sont assistées par des solvants polaires favorisant la rupture d'une liaison Carbone-Nucléofuge pour que la réaction ait lieu.

- Les solvants peuvent aussi être utilisés pour extraire, purifier et récupérer les composés solubles dans mélange, l'exemple le plus commun étant l'infusion de thé dans l'eau chaude.

Toute fois les effets délétères de ces substances sur la santé humaine et sur l'environnement du fait de leur toxicité, de leur volatilité et de leur inflammabilité sans oublier le coût élevé ont été à l'origine d'une pression croissante pour réduire au minimum leur utilisation. De plus en plus de protocoles sans solvant sont donc mis au point.

1.3.3.b. Techniques de réaction sans solvant :

Les techniques de réaction sans solvant sont particulièrement adaptées aux conditions de la chimie verte. Beaucoup de travaux ont été rapportés dans la littérature⁸.

L'intérêt d'opérer sans solvant est connu chez les chimistes depuis longtemps. Il concerne la réactivité et la sélectivité des réactions. Une réaction sans solvant présente beaucoup d'avantages :

- Pollution réduite,
- Possibilité de travailler à haute température (en présence de solvant la réaction est limitée par la température d'ébullition de celui-ci).
- Manipulation plus facile.

⁸ Mazaahir Kidwai, **Green Chemistry - Environmentally Benign Approaches**, 2012.

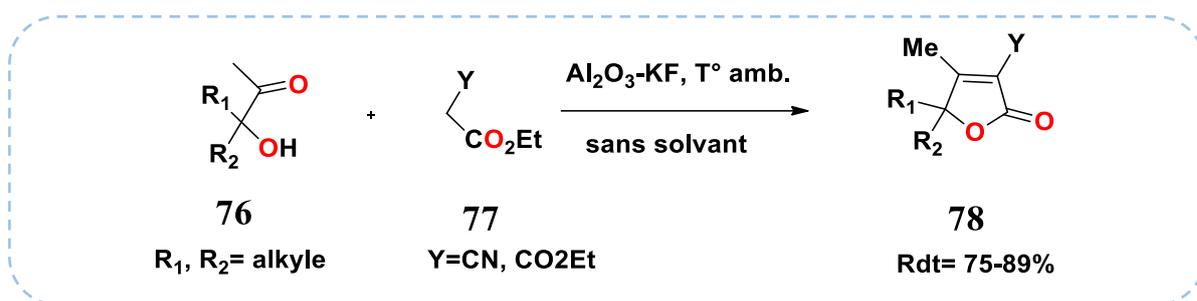


Schéma 26 : Exemple de synthèse des γ -lactones- α,β -insaturés en absence de solvant.

1.3.3. c. Définition d'un catalyseur :

En chimie, un catalyseur est une substance qui augmente la vitesse d'une réaction chimique ; il participe à la réaction mais il ne fait partie ni des produits, ni des réactifs et n'apparaît donc pas dans l'équation-bilan de cette réaction.

Il existe trois types de catalyses : la catalyse hétérogène, la catalyse homogène et la catalyse enzymatique.

Un catalyseur modifie le mécanisme réactionnel de la réaction étudiée, c'est-à-dire la nature des étapes permettant de passer des réactifs aux produits. En aucun cas, il ne pourra modifier le sens d'évolution d'un système, ni son état d'équilibre. Un catalyseur influe uniquement sur la cinétique de la réaction chimique considérée. Il n'est pas consommé et se retrouve inaltéré à la fin de la réaction. Il suffit alors d'une très petite quantité de catalyseur pour transformer rapidement une grande quantité de réactifs.

Un même catalyseur ne peut pas être efficace pour toutes les réactions. En général, un catalyseur catalyse une réaction déterminée et une réaction donnée ne peut être catalysée que par un nombre restreint de catalyseurs. On dit qu'un catalyseur est spécifique d'un type de réaction.

Un catalyseur peut également être sélectif si, à partir d'un système initial susceptible d'évoluer selon plusieurs réactions, il accélère préférentiellement l'une d'elles.

La plupart des procédés de synthèses industriels emploient des catalyseurs, leur utilisation permet une augmentation de la vitesse de réaction et évite aux industriels des coûts énergétiques trop importants. En effet, une hausse de la température du milieu a le même effet cinétique que l'utilisation d'un catalyseur. Cependant, le coût d'une élévation de température est nettement plus élevé, c'est pourquoi le choix du catalyseur est financièrement plus approprié. Néanmoins,

il présente un inconvénient majeur dans son élimination finale de la réaction ce qui est observé généralement en catalyse homogène.

1.3.3. d. Technique de réaction sans catalyseur :

Beaucoup de chimistes ont eu recours aux réactions chimiques sans utilisation de catalyseur, le défi est :

- Eviter la toxicité et le coût élevé des catalyseurs conventionnels (catalyseurs organométalliques).
- Réduire la pollution et les déchets de réaction.

Nous citons un exemple de réaction sans catalyseur décrit par Shen et coll⁹. Ces auteurs ont réussi à obtenir les dérivés d'isoindolin-1-imine (**82**) sans utilisation de catalyseur.

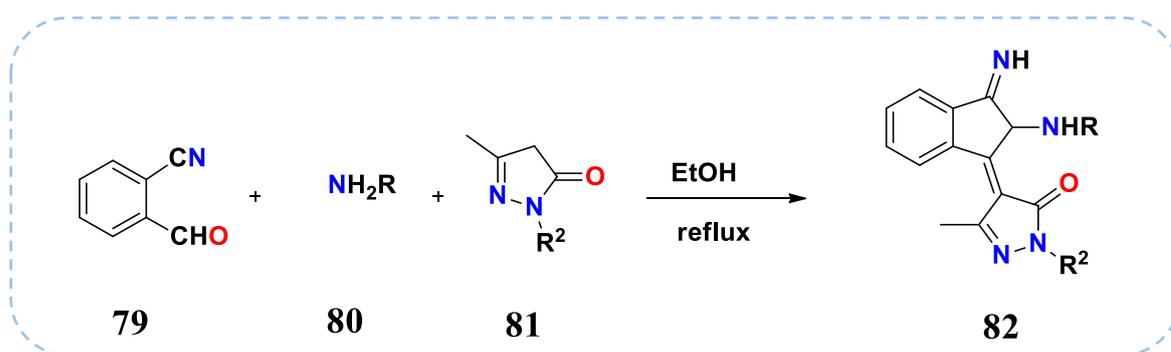


Schéma 27 : Synthèse d'imine sans l'utilisation de catalyseur.

Par ailleurs ces méthodes de réaction sans solvant et sans catalyseur ont montré des limites d'utilisation, qui présentent des inconvénients

- L'utilisation de l'un des réactifs en excès
- La miscibilité et la sélectivité
- L'apparition des produits secondaires et les rendements faibles

Les principes de la chimie verte sont rappelés dans les exemples ci-dessus. Elle s'attache avant tout à produire en minimisant les déchets de réaction, en réduisant au maximum l'emploi de produits toxiques et en utilisant des réactions rapides et efficaces.

Pouvons-nous nous dire que nous appliquons une chimie verte par le respect de ces principes ?

⁹ Sida Shen, Pham Van Khang, a Yijia Chen, Min Lei, Lihong Hu. ARKIVOC, **2013** (III) 413-423

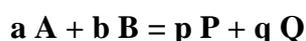
Depuis que le domaine de la chimie verte a pris un grand essor, les chimistes "Greeners" ont instauré des paramètres et des facteurs qui reflètent ces principes.

1.3.4. Description des paramètres :

L'équation de réaction est au centre de tous les calculs qui suivent. Nous distinguerons néanmoins deux types de paramètres : ceux issus de paramètres théoriques (masses molaires, nombre d'atomes) de ceux issus de valeurs expérimentales (masses, volumes, etc.).

1.3.5. Choix des notations :

Soit la réaction :



A est le réactif limitant, B le co-réactif, P le produit principal et Q un sous-produit. A, b, p et q sont les nombres stœchiométriques correspondants.

On note C le catalyseur, Si les solvants utilisés pour la synthèse, $S_{(PR)_i}$ et $R_{(PR)_i}$ les solvants et réactifs utilisés pour les traitements post-réactionnels (PR), c'est-à-dire extraction, lavage, neutralisation, séchage, purification etc.

On note D, l'ensemble des déchets dont on ne connaît pas la nature, essentiellement des produits parasites formés lors de la réaction ainsi que la quantité résiduelle de A ou de B n'ayant pas réagi.

Comme A est le réactif limitant : $\frac{n(A)}{a} > \frac{n(B)}{b}$

La conservation de la masse lors de la réaction se traduit par :

$$m(A) + m(B) = m(P) + m(Q) + m(D)$$

À quoi on doit rajouter, pour le traitement réactionnel, les solvants et le catalyseur :

$$m(c) + \sum_i m(S)_i$$

Et pour le traitement post réactionnel :

$$m_{\text{totale}} = \sum_i (m_{\text{réactif}})_i + m(I) + \sum_i m(S)_i + \sum_i m(S_{PR})_i + \sum_i m(R_{PR})_i$$

Avec :

$$\sum_i (m_{\text{réactif}})_i = m(A) + m(B) + m(P) + m(Q) + m(D)$$

- Economie de carbone : E_c

L'Economie de Carbone (CE , *Carbon Efficiency*) se calcul comme le rapport pondéré du nombre d'atomes de carbone du produit sur celui des réactifs :

$$E_c = \frac{v_{produit} \cdot n(C)_{produit}}{\sum_i |v_i| \cdot (n(C)_{réactif})_i}$$

- Économie d'atomes : E_{At}

On appelle économie d'atomes (AE , *Atom Economy*) la grandeur définie comme le rapport pondéré de la masse molaire du produit sur la somme des masses molaires des réactifs :

$$E_{At} = \frac{v_{produit} \cdot M_{produit}}{\sum_i |v_i| \cdot (M_{réactif})_i}$$

Dans un autre terme, c'est l'économie de carbone étendue à tous les atomes.

Une valeur proche de 1 de E_{At} met en évidence le peu de perte d'atomes en sous-produits lors de la réaction. Dans une réaction sans sous-produit prévu la valeur de E_{At} est égale à l'unité 1.

- Rendement : Rdt

Le rendement est le rapport pondéré de la quantité de matière du produit sur la quantité de matière du réactif limitant, ici, A :

$$Rdt = \frac{a}{p} \cdot \frac{n(p)}{n(A)}$$

La masse de produit collecté est :

$$m(P) = n(P) \cdot M(P) = Rdt \cdot N(A) \cdot M(P) \cdot \frac{p}{a}$$

Bien évidemment, un rendement de 1, ou 100%, montre que la réaction a été totale par rapport à la quantité de réactif limitant A.

- Le facteur environnemental, ou économie de matière : E_m

Le facteur environnemental (E Factor) introduit par Roger Sheldon¹⁰ est défini comme le rapport de la masse totale de déchets sur la masse de produit :

¹⁰ R.A. Sheldon, Atom Utilisation, E factors and the catalytic solution, The E Factor: fifteen years on, *Green Chem.*, **2007**, 9, 1273-1283.

$$E_m = \frac{\sum_i(m_{\text{dechets}})_i}{m_{\text{produit}}}$$

Un facteur environnemental ***E_m*** met en évidence l'importance de la masse de déchets générés lors d'une synthèse. Sa valeur idéale est la plus faible possible, en tendant vers zéro.

- Efficacité Massique de Réaction : EMR

L'Efficacité Massique de Réaction (*RME, Reaction Mass Efficiency*) est le rapport de la masse de produit obtenu sur la masse de réactifs introduits :

$$EMR = \frac{m_{\text{produit}}}{\sum_i m_{\text{réactifs}}}$$

Ce paramètre met en évidence la masse de produit sur la masse totale de réactifs introduits. Il nous donne une idée de l'efficacité de la réaction.

Une EMR de 1 signifie qu'il y a eu à la fois un rendement de 100 % et pas de perte d'atomes.

- Paramètre de Récupération de Matière, PRM

Le paramètre de récupération de matière (*MRP, Material Recovery Parameter*) permet de tenir compte du recyclage des solvants et/ou des catalyseurs utilisés au cours de la réaction et des traitements post-réactionnels.

Selon John Andraos¹¹, il est défini par :

$$PRM = \frac{\sum_i m_{\text{recyclés}}}{m_{\text{totale}} - \sum_i m_{\text{réactifs}}}$$

1.3.6. Limitations des réactions SF-CF

Les réactions de synthèse organique sans solvants et sans catalyseurs ont pris une grande attention ces dernières années. Beaucoup de réactions SF-CF ont été enregistrées dans la synthèse de précurseur de médicaments, produits pharmaceutiques et d'autres intermédiaires réactionnels en synthèse organique.

A partir de cela, l'opportunité de travailler en SF-CF est-il un avantage en chimie organique ?

Ce type de réaction SF-CF est limité par :

- solubilité substrats-réactifs

¹¹ **J. Andraos**, On the Use of « Green » Metrics un the Undergraduate Organic Chemistry Lecture and Lab to Assess the Mass Efficiency of Organic Reactions, *J. Chem. Ed.*, **2007**, *84*, 1004-1010.

- sélectivité des réactifs
- temps de réaction prolongé
- excès de réactifs
- très grande sélectivité de produit de réaction
- conditions de température et pression élevées.

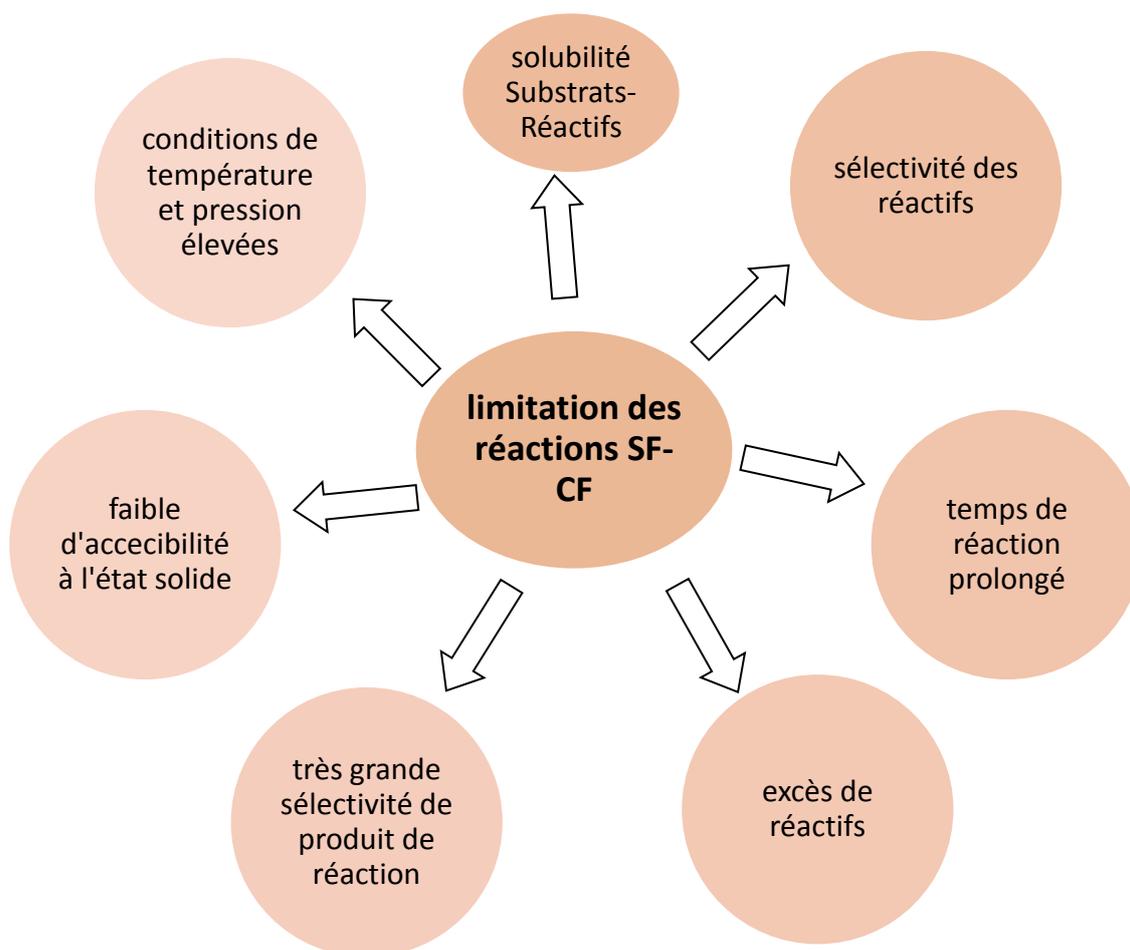


Schéma 28 : Les limitations des réactions SF-CF

Comment peut-on définir une réaction SF-CF ?

Une réaction SF-CF est une réaction de choix pour un grand nombre de méthodologies qui utilise des énergies alternatives tels que les micro-ondes, sonication (ultra-sons), agitation mécano-chimique et HSBM (High Speed Ball Miling).

Par ailleurs, le choix de sélection des réactifs est relatif à la méthode utilisée, nous distinguons que l'état de la matière des réactifs pour une réaction sous micro-ondes, sous ultrasons et chauffage thermique conventionnel n'est pas le même état de matière utilisée en agitation mécano-chimique et HSBM.

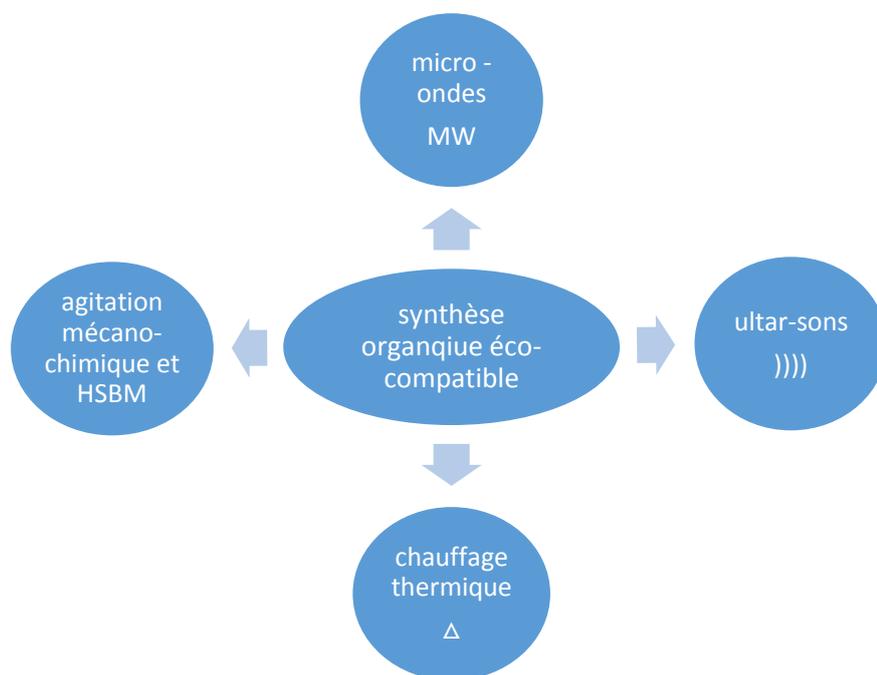


Schéma 29 : Les méthodes alternatives pour des réactions en SF-CF

CHAPITRE III :
PROTOCOLE EXPERIMENTAUX

1. CONDITIONS GENERALES

Tous les produits chimiques et les solvants proviennent de Sigma-Aldrich et d'Acros Organics. Ils ont été utilisés sans purification sauf cas mentionnés.

La chromatographie sur couche mince (CCM) a été réalisée sur des plaques de silice *Merck 60 F₃₅₄*.

Les spectres infrarouges ont été réalisés sur un appareil Perkin Elmer Spectrum 100. Les solides ont été mélangés à du KBr et mis en pastilles sous pression.

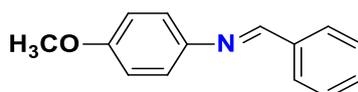
Les spectres RMN ¹H et ¹³C ont été enregistrés à température ambiante sur un appareil Brüker Avance respectivement 400 et 100, 75 Hz. Les solvants deutérés utilisés sont indiqués dans chaque cas. Les déplacements chimiques δ sont exprimés en partie par million (ppm) et les constantes de couplage J en Hz. Les multiplicités sont désignées par les abréviations suivantes : s (singulet), d (doublet), dd (double doublet), t (triplet), q (quadruplet) et m (multiplet, pour une multiplicité > 4).

2. Protocoles Opératoires :

2.1 La synthèse de *N*-benzylidene-4-méthoxyaniline **85**

Dans un ballon de 50 mL, on introduit 1 mmol de substrat (4-méthoxyaniline) avec 1.1 mmol de benzaldéhyde, à température égale à 100°C, la réaction est mise sous agitation magnétique. L'évolution de la réaction est suivie sur plaque CCM, après la fin de réaction, les impuretés du mélange de réaction sont éliminées par extraction à l'acétate d'éthyle (5mL), puis on laisse sécher dans l'étuve, le produit est récupéré quasi pure.

N-benzylidene-4-méthoxyaniline **85**



M (g/mol): 211.10 [C₁₄H₁₃NO]

Aspect: Huile

Rdt: 95%.

$R_f = 0.45$ (CH_2Cl_2).

IR (KBr, cm^{-1}): 1080 ν (C-O); 1615 ν (C=N).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): (s, 3H, CH_3O), 6.9 (d, J 4.5 Hz, 2H, H-Ar), 7.2 (d, J 4.5 Hz, 2H, H-Ar), 7.4 (m, 3H, H-Ar), 7.8 (m, 2H, H-Ar), 8.4 (s, 1H, H-C=N).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 55.4, 114.3, 122.1, 128.3, 128.5, 128.6, 128.9, 130.0, 131.0, 133.1, 136.4, 144.8, 158.2, 158.4.

2.2. Synthèse des *N*- et *N,N*-bis-chloroéthyl sulfonamides 89 et 93

2.2.1. Carbamoylation

Dans un ballon de 50 mL, on dissout 1 équivalent d'isocyanate de chlorosulfonyle (ICS) dans le dichlorométhane anhydre, puis on additionne à 0°C goutte à goutte une quantité équimolaire d'alcool tertibutylique (*tert*-BuOH) dissoute dans le même solvant. La solution est maintenue sous agitation magnétique pendant une demi-heure à température ambiante.

2.2.2 Sulfamoylation

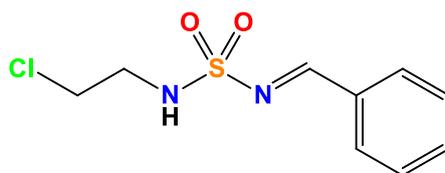
Dans un ballon de 100 mL, un équivalent-gramme de chloroéthylamine chlorhydrate (2-chloroéthylamine ou 2-*bis*-chloroéthylamine) et un équivalent-gramme de TEA sont agités dans le CH_2Cl_2 anhydre, ensuite la solution de carbamate de chlorosulfonyle préparée préalablement et un équivalent de TEA sont ajoutés goutte à goutte simultanément. La réaction est achevée au bout de 2 heures et le produit résultant est révélé par pulvérisation à la ninhydrine après chauffage.

Le mélange réactionnel est dilué dans le dichlorométhane, lavé avec une solution HCl (0,1N) jusqu'au pH acide puis à l'eau jusqu'au pH neutre. La phase organique est séchée sur MgSO_4 puis évaporée à sec. Le brut réactionnel est cristallisé dans l'éther diéthylique donnant le sulfonamide directement sous forme de poudre blanche ou purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 100/0 à 90/10 ; v/v).

2.3. Synthèse des *N*- et *N,N*-bis-chloroéthylsulfamoyl imine. (90 a-g et 94 a-h)

Dans un ballon de 50 mL, on introduit 1 mmol de substrat en l'occurrence *N*- et *N,N*-bis-chloroéthylsulfonamide avec 1.1 mmol de benzaldéhyde, à température égale à 100°C, la réaction est mise sous agitation magnétique. L'évolution de la réaction est suivi sur plaque CCM, après la fin de réaction, les impuretés du mélange de réaction sont éliminées par extraction à l'acétate d'éthyle (5mL), après séchage dans une étuve à 60°C, la plus part des produits sont récupérés quasi pure.

N-(2-chloroethyl)-*N*-(benzylidene) sulfonamide **90 a**



M (g/mol): 246.02 [C₉H₁₁ClN₂O₂S]

Aspect: Poudre blanche

Rdt: 80 %.

R_f = 0.50 (CH₂Cl₂).

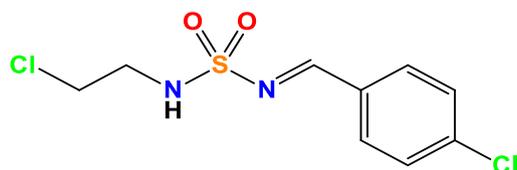
F°: 85-86 °C.

IR (KBr, cm⁻¹): 1100 et 1310 ν (SO₂); 1615 ν (C=N).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 3.6 (t, *J* 6.0 Hz, 2H, (N-CH₂)), 3.8 (t, *J* 6.0 Hz, 2H, (CH₂-Cl)), 5.2 (s, 1H, NH), 7.0-7.4 (m, 5H, Ar), 8.2 (s, 1H, =CH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ ppm): 42.3, 44.1, 127.1, 128.4, 128.5, 128.9, 129.2, 133.2, 171.1.

N-(2-chloroethyl)-*N*-(4-chloro-benzylidene) sulfonamide **90 b**



M (g/mol): 279.98 [C₉H₁₀Cl₂N₂O₂S]

Aspect: Poudre blanche

Rdt: 90%.

R_f = 0.50 (CH₂Cl₂).

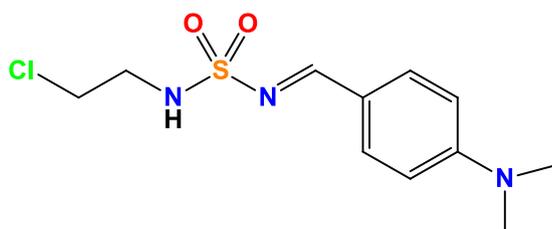
F°: 83-85 °C.

IR (KBr, cm⁻¹): 1160, 1310 v (SO₂); 1615 v (C=N).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 2.9 (q, *J* 6.0 Hz, 2H, N-CH₂), 3.4 (t, *J* 6.0 Hz, 2H, CH₂-Cl), 6.3 (s, 1H, NH), 6.8-7.2 (m, 4H, Ar), 8.2 (s, 1H, =CH).

RMN ¹³C (100 MHz, MHz, CDCl₃, δ ppm): 42.4, 50.8, 127.6, 127.9, 130.7, 131.6, 138.8, 166.6.

N-(2-chloroethyl)-*N*-(4-dimethylaminobenzylidene) sulfonamide **90 c**



M (g/mol): 289.07 [C₁₁H₁₆ClN₃O₂S]

Aspect: Huile

CHAPITRE III : PROTOCOLES EXPERIMENTAUX

Rdt: 90 %.

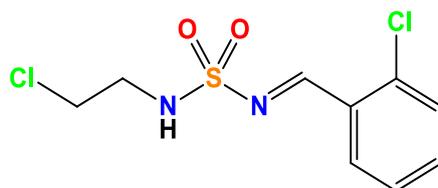
$R_f = 0.55$ (CH_2Cl_2).

IR (KBr, cm^{-1}): 1100, 1320 v (SO_2); 1615 v ($\text{C}=\text{N}$).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 3.1 (s, 6H, N- CH_3), 3.3 (q, J 6.8 Hz, 2H, N- CH_2), 3.6 (t, J 7.0 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-Cl}$), 5.2 (s, 1H, NH), 6.8 (d, J 9.0 Hz, 2H, H-Ar), 7.7 (d, J 9.0 Hz, 2H, H-Ar), 8.4 (s, 1H, H-C=N).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 41.5, 42.4, 43.5, 113.9, 122.3, 129.3, 155.4, 179.3.

N,*N*-(2-chloroethyl)-*N*-(2-chloro-benzylidene) sulfonamide **90 d**



M (g/mol): 279.89 [$\text{C}_9\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$]

Aspect: Poudre blanche

Rdt: 95 %.

$R_f = 0.50$ (CH_2Cl_2).

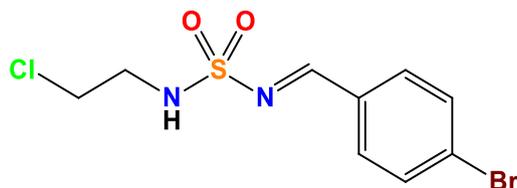
F°: 82-83 °C.

IR (cm^{-1}): 1150, 1330 v (SO_2); 1620 v ($\text{C}=\text{N}$).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 3.6 (q, J 6.5-6.4 Hz, 2H, N- CH_2), 3.7 (t, J 6.5-6.4 Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-Cl}$), 7.3-7.5 (m, 3H, H-Ar), 7.6 (s, 1H, NH), 8.8 (s, 1H, H-C=N).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 43.4, 52.8, 128.2, 129.1, 130.7, 135.6, 138.8, 166.6.

N-(2-chloroethyl)-*N*-(4-bromo-benzylidene) sulfonamide **90 e**



M (g/mol): 323.93 [C₉H₁₀BrClN₂O₂S]

Aspect: Poudre marron

Rdt: 92%.

R_f = 0.50 (CH₂Cl₂).

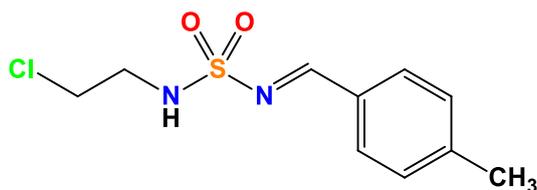
F°: 85 °C

IR (cm⁻¹): 1120, 1340 ν (SO₂); 1620 ν (C=N).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 3.4 (q, *J* 6.4-7.0 Hz, 2H, N-CH₂), 3.6 (t, *J* 6.4-6.6 Hz, 2H, CH₂-Cl), 5.2 (s, 1H, NH), 7.6 (d, *J* 6.9 Hz, 2H, H-Ar), 7.7 (d, *J* 6.9 Hz, 2H, H-Ar), 8.8 (s, 1H, H-C=N).

RMN ¹³C (100 MHz, MHz, CDCl₃, δ ppm): 43.2, 54.1, 130.7, 130.9, 132.4, 135.6, 169.2.

N-(2-chloroethyl)-*N*-(4-méthyl-benzylidene) sulfonamide **90 f**



M (g/mol): 260.04 [C₁₀H₁₃ClN₂O₂S]

Aspect: Poudre blanche

CHAPITRE III : PROTOCOLES EXPERIMENTAUX

Rdt: 85%.

$R_f = 0.60$ (CH_2Cl_2).

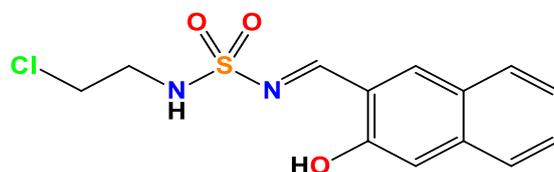
F°: 80-82 °C

IR (cm^{-1}): 1116, 1325 ν (SO_2); 1622 ν ($\text{C}=\text{N}$).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 1,39 (s, 3H, CH_3), 3.27 (t, 2H, J 7.4 CH_2Cl), 3.5 (t, 2H, J 7.4, CH_2N), 5.8 (s, 1H, NH), 6.9 (d, J 6.9 Hz, 2H, H-Ar), 7.2 (d, J 6.9 Hz, 2H, H-Ar), 8.2 (s, 1H, H-C=N).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 23.4, 41.5, 43.6, 122.2, 130.1, 133.8, 141.5, 171.4.

N-(2-chloroethyl)-*N*-(2-hydroxy-naphtylidene) sulfonamide **90 g**



M (g/mol): 312.03 [$\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$]

Aspect: Poudre blanche

Rdt: 90 %.

$R_f = 0.52$ (CH_2Cl_2).

F°: 66-67 °C.

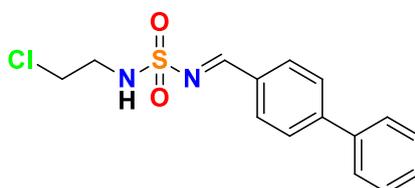
IR (cm^{-1}): 1130, 1335 ν (SO_2); 1626 ν ($\text{C}=\text{N}$).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 3.3 (q, 2H, J 7.40, CH_2N); 3.5 (t, 2H, J 7.42 CH_2Cl); 3.8 (s, 1H, OH), 5.2 (s, 1H, NH), 7.4-8.4 (m, 6H, H-Ar), 8.8 (s, 1H, N=CH).

CHAPITRE III : PROTOCOLES EXPERIMENTAUX

RMN ¹³C (100 MHz, MHz, CDCl₃, δ ppm): 42.3, 45.2, 120.1, 120.5, 124.6, 124.9, 126.9, 127.8, 128.1, 140.1, 140.8, 144.6, 176.3.

N, (2-chloroethyl)-*N*- (1,1'-[biphenyl]-4-ylmethylene) sulfonamide **90 h**



M (g/mol): 322.81 [C₁₅H₁₅ClN₂O₂S]

Aspect: Poudre blanche

Rdt: 92 %.

R_f = 0.55 (CH₂Cl₂).

F°: 60-62 °C.

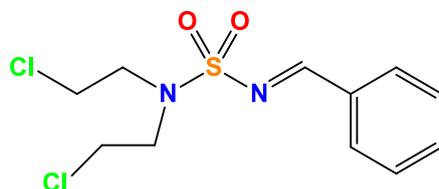
IR (cm⁻¹): 1135, 1330 v (SO₂); 1616 v (C=N).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 3.5 (q, 2H, *J* 6.80, CH₂N); 3.7 (t, 2H, *J* 6.80 CH₂Cl); 5.1 (s, 1H, NH), 7.4-8.1 (m, 9H, H-Ar), 8.9 (s, 1H, N=CH).

RMN ¹³C (100 MHz, MHz, CDCl₃, δ ppm): 43.8, 45.4, 127.3, 127.9, 128.7, 129.1, 131.0, 131.6, 139.4, 147.6, 169.20 .

N,N-bis-(2-chloroethyl)-*N*-(benzylidene) sulfonamide **93 a**

CHAPITRE III : PROTOCOLES EXPERIMENTAUX



M (g/mol): 308.02 [C₁₁H₁₄Cl₂N₂O₂S]

Aspect: poudre blanche

Rdt: 80 %.

R_f = 0.45 (CH₂Cl₂).

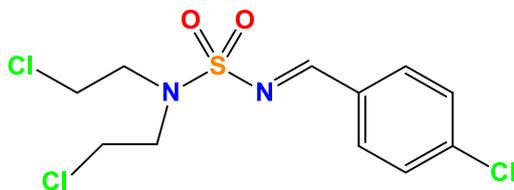
F°: 68-69 °C.

IR (cm⁻¹): 1130, 1350 ν(SO₂); 1630 ν (C=N).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 3.2 (t, 4H, J=7.4, CH₂Cl), 3.5 (t, 4H, J=7.4, 2CH₂N); 7.2-7.8 (m, 5H, H-Ar). 8.2 (s, 1H, N=CH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ ppm): 42.1, 52.3, 128.6, 129.2, 131.2, 132.2, 135.8, 139.2, 170.1.

N,N-bis-(2-chloroethyl)-*N*-(-4-chloro-benzylidene) sulfonamide **93 b**



M (g/mol): 341.95 [C₁₁H₁₃Cl₃N₂O₂S]

Aspect: Poudre blanche

CHAPITRE III : PROTOCOLES EXPERIMENTAUX

Rdt: 89 %.

$R_f = 0.55$ (CH_2Cl_2).

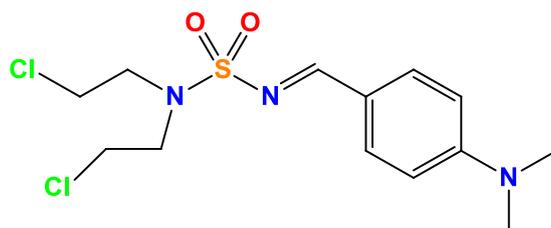
F°: 85°C

IR (cm^{-1}): 1100, 1320 ν (SO_2); 1615 ν (C=N).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 3.5 (t, J 6.4 Hz, 4H, 2(N- CH_2)), 3.70 (t, J 6.4 Hz, 4H, 2(CH_2 -Cl)), 7.6-7.7 (m, 5H, H-Ar), 8.8 (s, 1H, H-C=N)

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 42.3, 52.1, 129.8, 131.5, 133.1, 136.0, 169.4.

N,N-bis-(2-chloroethyl)-*N*-(4-dimethylaminobenzylidene)sulfonamide **93 c**



M (g/mol): 351.06 [$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$]

Aspect: Huile

Rdt: 90 %.

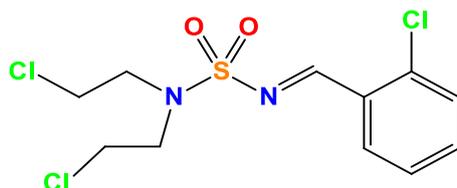
$R_f = 0.50$ (CH_2Cl_2).

IR (cm^{-1}): 1128, 1330 ν (SO_2); 1620 ν (C=N).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 3.1 (s, 6H, (N-(CH_3) $_2$)), 3.5 (t, J 6.8 Hz, 4H, 2(N- CH_2)), 3.7 (t, J 7.0 Hz, 4H, 2(CH_2 -Cl)), 6.6 (d, J 9.0 Hz, 2H, H-Ar), 7.7 (d, J 9.0 Hz, 2H, H-Ar), 8.6 (s, 1H, H-C=N).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 40.1, 42.3, 52.4, 111.6, 119.7, 133.6, 155.0, 168.8.

N,N-bis-(2-chloroethyl)-*N*-(2-chloro-benzylidene) sulfonamide **93 d**



M (g/mol): 341.98 [C₁₁H₁₃Cl₃N₂O₂S]

Aspect: Huile

Rdt: 95 %.

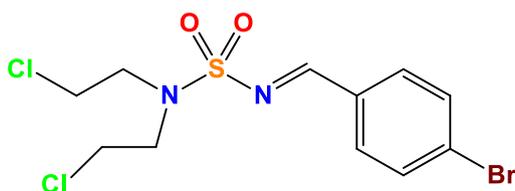
R_f = 0.59(CH₂Cl₂).

IR (cm⁻¹): 1100, 1320 ν (SO₂); 1615 ν (C=N).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 3.6 (t, *J* 6.4 Hz, 4H, 2(N-CH₂)), 3.7 (t, *J* 6.4 Hz, 4H, 2(CH₂-Cl)), 7.3-7.5 (m, 3H, H-Ar), 8.1 (dd, *J* 6.2-1.6 Hz, 1H, H-Ar), 9.3 (s, 1H, H-C=N)

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ ppm): 42.2, 52.4, 127.6, 129.9, 130.7, 135.6, 138.8, 166.6.

N,N-bis-(2-chloroethyl)-*N*-(4-bromo-benzylidene) sulfonamide **93 e**



M (g/mol): 385.93 [C₁₁H₁₃BrCl₂N₂O₂S]

CHAPITRE III : PROTOCOLES EXPERIMENTAUX

Aspect: Poudre blanche

Rdt: 95%.

$R_f = 0.56$ (CH_2Cl_2).

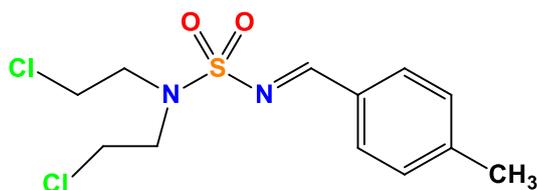
F°: 80-82 °C

IR (cm^{-1}): 1125, 1335 ν (SO_2); 1620 ν ($\text{C}=\text{N}$).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 3.5 (t, J 6.4 Hz, 4H, 2(N- CH_2)), 3.7 (t, J 6.4 Hz, 4H, 2($\text{CH}_2\text{-Cl}$)), 7.6 (d, J 6.9 Hz, 2H, H-Ar), 7.7 (d, J 6.9 Hz, 2H, H-Ar), 8.8 (s, 1H, H-C=N).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 42.1, 52.1, 129.7, 130.9, 132.1, 135.0, 168.6.

N,N-bis-(2-chloroethyl)-*N*-(-4-methyl-benzylidene) sulfonamide **93 f**



M (g/mol): 322 [$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$]

Aspect: Poudre blanche.

Rdt: 85 %.

$R_f = 0.45$ (CH_2Cl_2).

F°: 73-75 °C

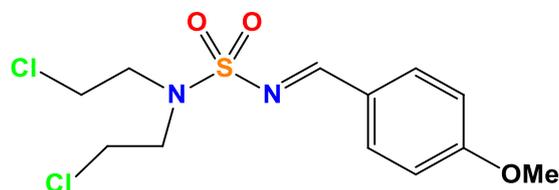
IR (cm^{-1}): 1139, 1340 ν (SO_2), 1606 ν ($\text{C}=\text{N}$).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 2.4 (s, 3H, CH_3Ar), 3.6 (t, J 6.0 Hz, 4H, 2(N- CH_2)), 3.8 (t, J 6.0 Hz, 4H, 2($\text{CH}_2\text{-Cl}$)), 7.5-7.8 (2d, J 6.0-9.0 Hz, 4H, H-Ar), 8.8 (s, 1H, H-C=N).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 21.2, 42.1, 52.3, 128.6, 129.2, 131.2, 132.2, 135.8, 139.2, 170.1.

CHAPITRE III : PROTOCOLES EXPERIMENTAUX

N,N-bis-(2-chloroethyl)-*N*-(-4-methoxy-benzylidene)sulfonamide **93 g**



M (g/mol): 338 [C₁₂H₁₆Cl₂N₂O₃S]

Aspect: Poudre blanche.

Rdt: 90 %.

R_f = 0.65 (CH₂Cl₂)

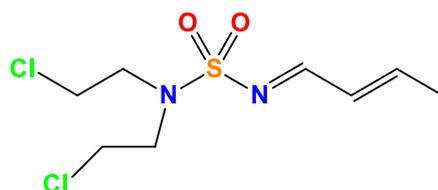
F°: 74-76 °C

IR (cm⁻¹): 1126, 1345 ν (SO₂); 1595 ν (C=N).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm):) 3.6 (t, *J* 6.7 Hz, 4H, 2(N-CH₂)), 3.7 (t, *J* 6.8 Hz, 4H, 2(CH₂-Cl)), 3.8 (s, 3H, CH₃O), 6.9 (d, *J* 8.7 Hz, 2H, H-Ar), 7.8 (d, *J* 8.7 Hz, 2H, H-Ar), 8.7 (s, 1H, H-C=N).

RMN ¹³C (100 MHz, MHz, CDCl₃, δ ppm): 42.2, 52.3, 55.7, 114.8, 125.1, 133.3, 165.3, 168.9.

N,N-bis-(2-chloroethyl)-*N*-((*E*)-but-2-en-1-ylidene)sulfonamide **93 h**



M (g/mol): 272 [C₈H₁₄Cl₂N₂O₂S]

CHAPITRE III : PROTOCOLES EXPERIMENTAUX

Aspect: Huile.

Rdt: 82 %.

$R_f = 0.69$ (CH_2Cl_2).

IR (cm^{-1}): 1115, 1350 ν (SO_2); 1615 ν ($\text{C}=\text{N}$).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 2.0 (d, J 3.0 Hz, 3H, CH_3), 3.4 (t, J 6.0 Hz, 4H, 2(N- CH_2)), 3.5 (t, J 6.0 Hz, 4H, 2($\text{CH}_2\text{-Cl}$)), 6.4 (d, J 3.0 Hz, H, H-C-CH=N), 6.8 (m, H, H-C- CH_3), 8.4 (d, J 9.0 Hz, 1H, H-C=N).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm): 19.5, 42.0, 52.2, 129.6, 155.0, 171.0.

CONCLUSION GENERALE

Conclusion générale

L'objectif de ce travail était la synthèse de nouvelles molécules en l'occurrence les *N*-sulfamoyl imines via une méthode qui respecte quelques principes de la chimie verte. La synthèse de molécules organique sans l'utilisation d'un solvant ou même d'un catalyseur nous a amené à inscrire notre travail partiellement dans le cadre de la chimie verte. Il est avéré que cette méthode prouve une efficacité remarquable sur le plan de sa mise en œuvre et les rendements obtenus. Au moment du bilan, et compte tenu des résultats exposés dans cette thèse, on peut considérer que l'objectif que nous nous sommes assigné est atteint.

Nous avons présenté des généralités sur les méthodes les plus significatives de synthèse des imines et leurs applications biologiques dans la situation bibliographique du sujet.

Nous avons mis diverses au point un protocole performant d'accès à diverses imines en utilisant une série d'aldéhydes aromatiques et une sulfonamides. Nous avons également étendu cette méthode aux sulfonamides chloroéthylé mono et bis.

En présence d'aldéhydes aliphatiques saturés, la réaction avec les sulfonamides et à bout de 36 heures n'aboutit pas au produit envisagé, par contre en faisant réagir l'aldéhyde aliphatique α,β -insaturés avec le *N,N*-bis-chloroéthyle sulfonamides et sous les même conditions fixées avant, nous avons obtenu l'imine correspondante.

Au cours de ce travail, nous avons mis au point des synthèses des *N*-sulfamoyl imines. Cette réaction nous a permis d'obtenir des substrats très répandus tels que les imines. Nous avons pu observer que la nature du substituant des aldéhydes influent directement sur l'efficacité de la réaction d'un point de vue temps de réaction. Un aldéhyde avec une conjugaison de la double liaison réagit facilement avec les sulfonamides. Nous avons également montré que la purification du produit obtenu se fait simple extraction. Un mécanisme a été proposé et argumenté afin d'expliquer l'influence du substituant de l'atome d'azote dans la sélectivité observée.

CONCLUSION GENERALE

Perspectives

- Une évaluation biologique des produits de réaction est attendue après cette étude de synthèse.
- Réduction stéréosélectives des *N*-sulfamoyl imine via différents nucléophile telles que les cyanures.
- Développement d'autres méthodes de synthèse organique en minimisant l'utilisation de solvant et catalyseurs chimiques, et contribuant l'évolution d'autres méthodes telles que l'utilisation de micro-ondes, ultrasons Etc...
- Solvants verts (eau, liquide ionique)

ANNEXES :
SPECTRE RMN ¹H ET ¹³C
& PUBLICATION

ANNEXES : SPECTRE RMN ¹H ET ¹³C & PUBLICATION

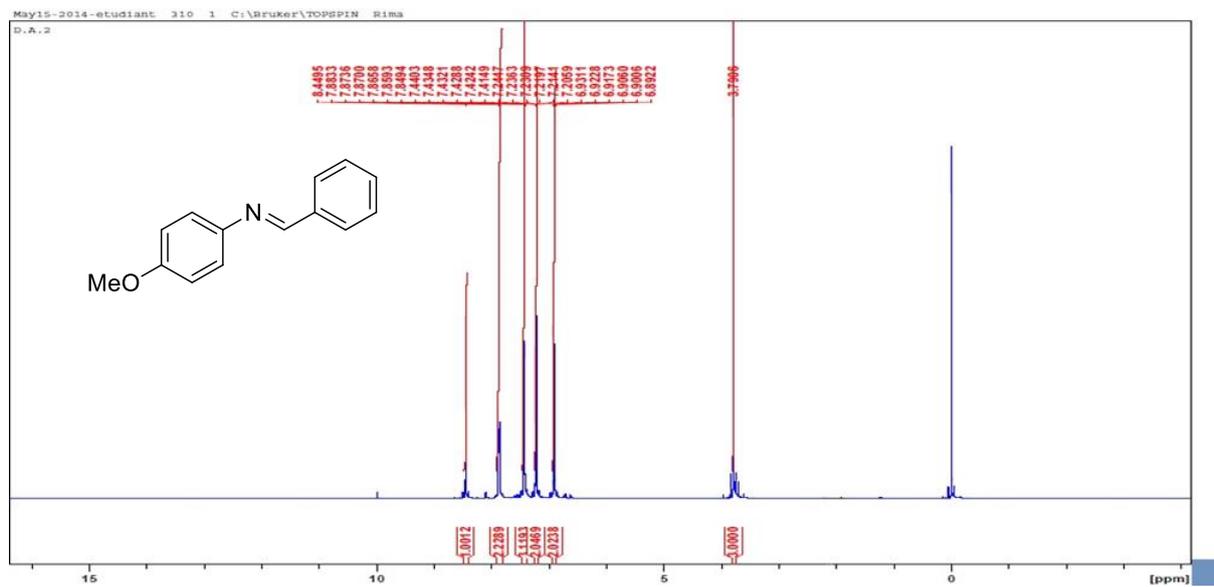


Figure 1 : Spectre RMN ¹H du composé : *N*-benzylidene-4-méthoxyaniline -85-

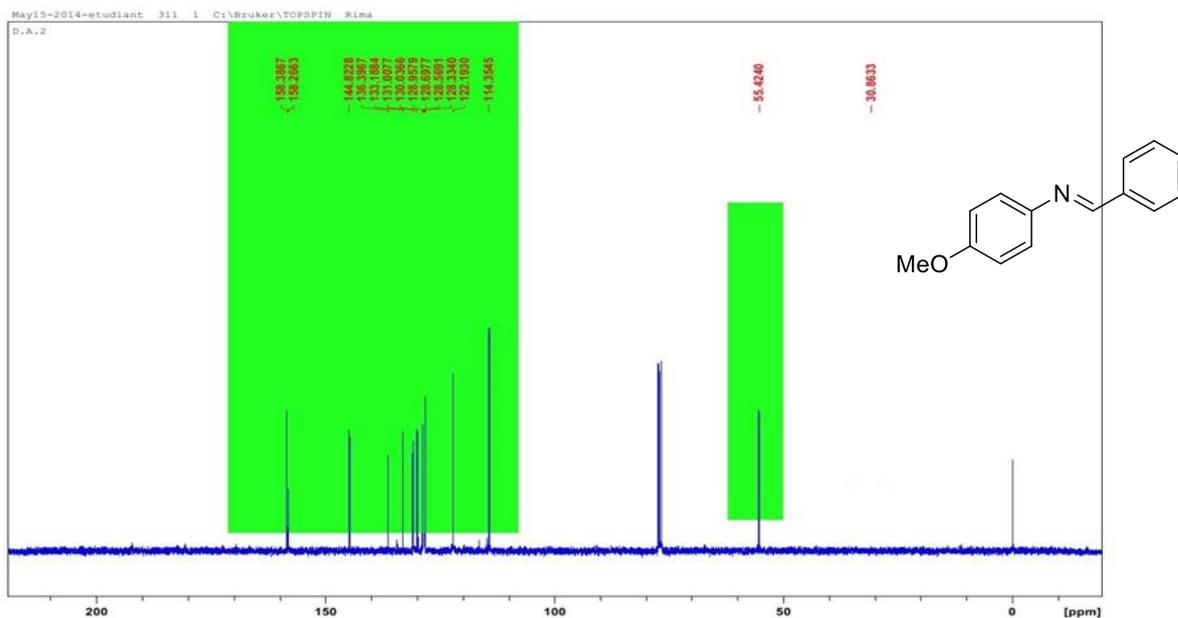


Figure 2 : Spectre RMN ¹³C du composé : *N*-benzylidene-4-méthoxyaniline -85-

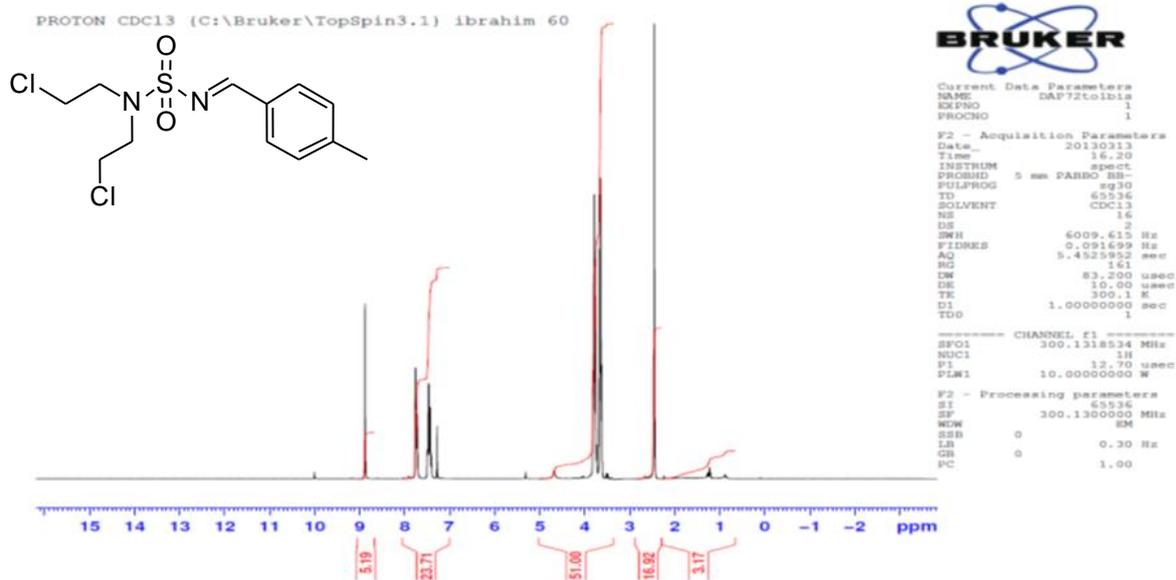


Figure 3 : Spectre RMN ¹H du composé : *N,N*-bis(2-chloroethyl)-*N*-(4-methylbenzylidene)sulfonamide -93 f-

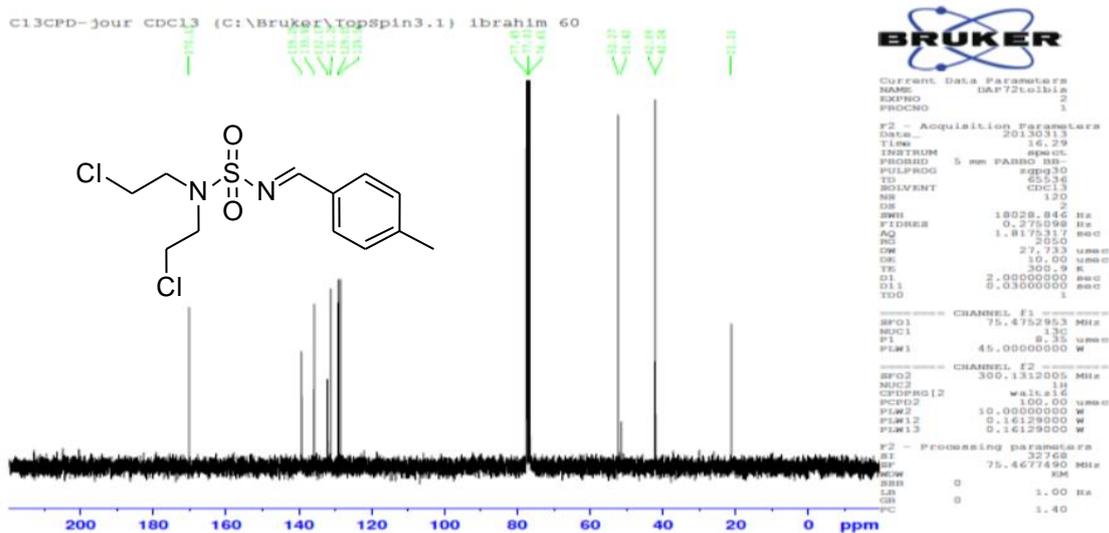


Figure 4 : Spectre RMN ¹³C du composé : *N,N*-bis(2-chloroethyl)-*N*-(4-methylbenzylidene)sulfonamide-93f-

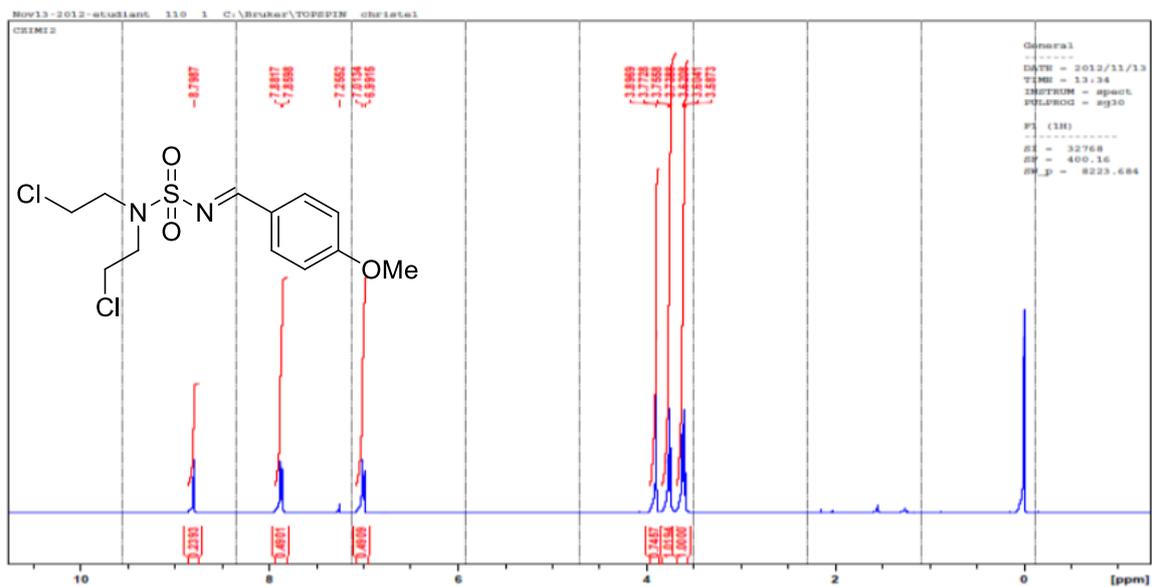


Figure 7 : Spectre RMN ¹H du composé : *N,N*-bis-(2-chloroethyl)-*N*-(4-methoxybenzylidene)sulfonamide-93g-

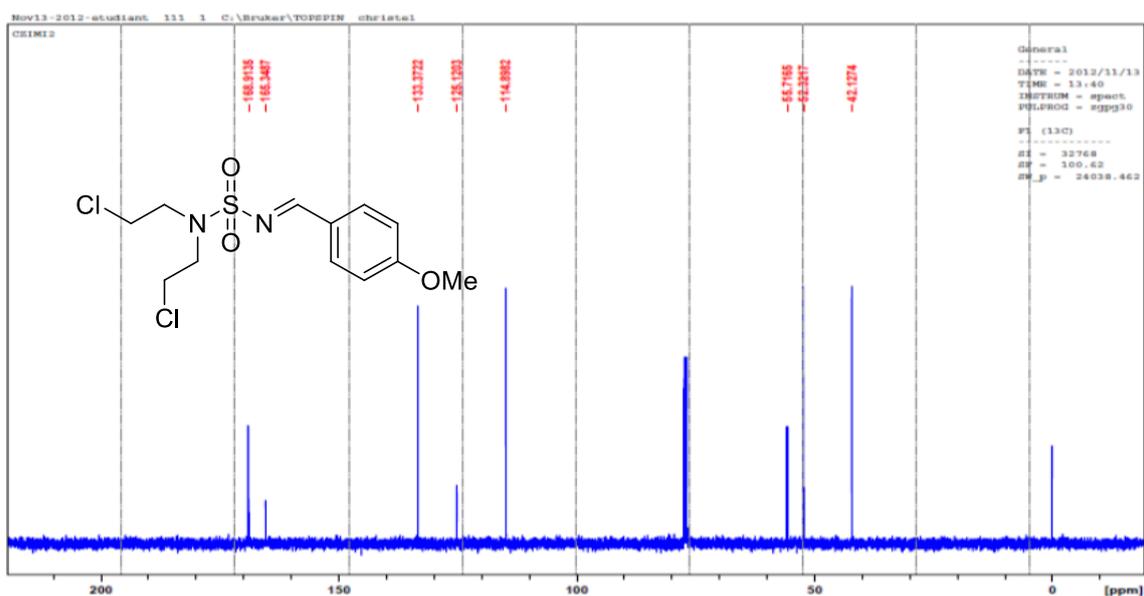


Figure 8 : Spectre RMN ¹³C du composé : *N,N*-bis-(2-chloroethyl)-*N*-(4-methoxybenzylidene)sulfonamide -93g-

ANNEXES : SPECTRE RMN ¹H ET ¹³C & PUBLICATION

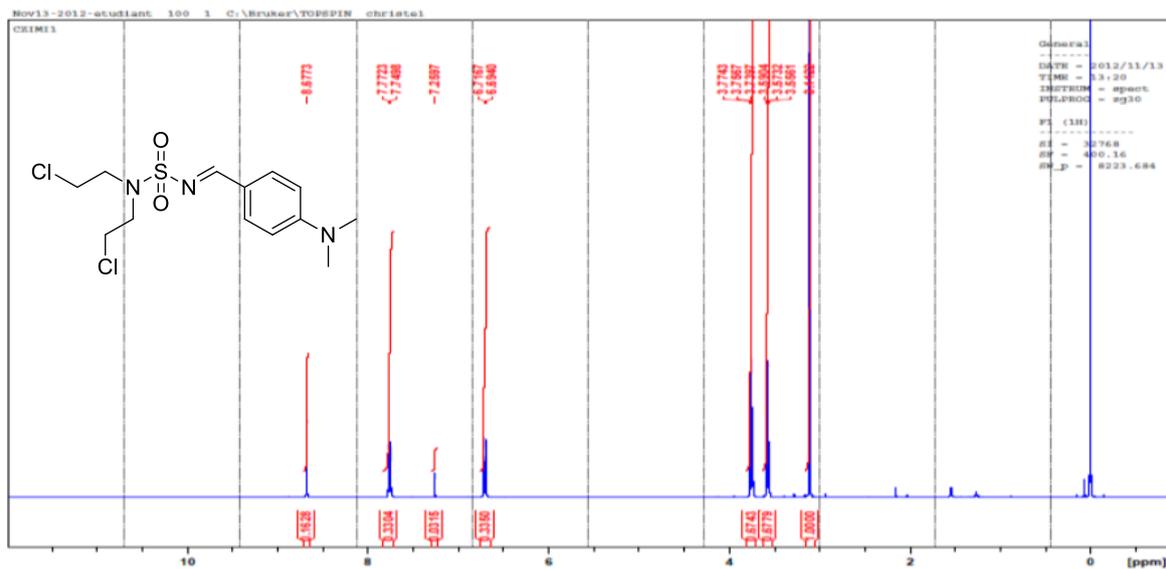


Figure 9 : Spectre RMN ¹H du composé : *N,N*-bis(2-chloroethyl)-*N*-(4-dimethylaminobenzylidene)sulfonamide-93c-

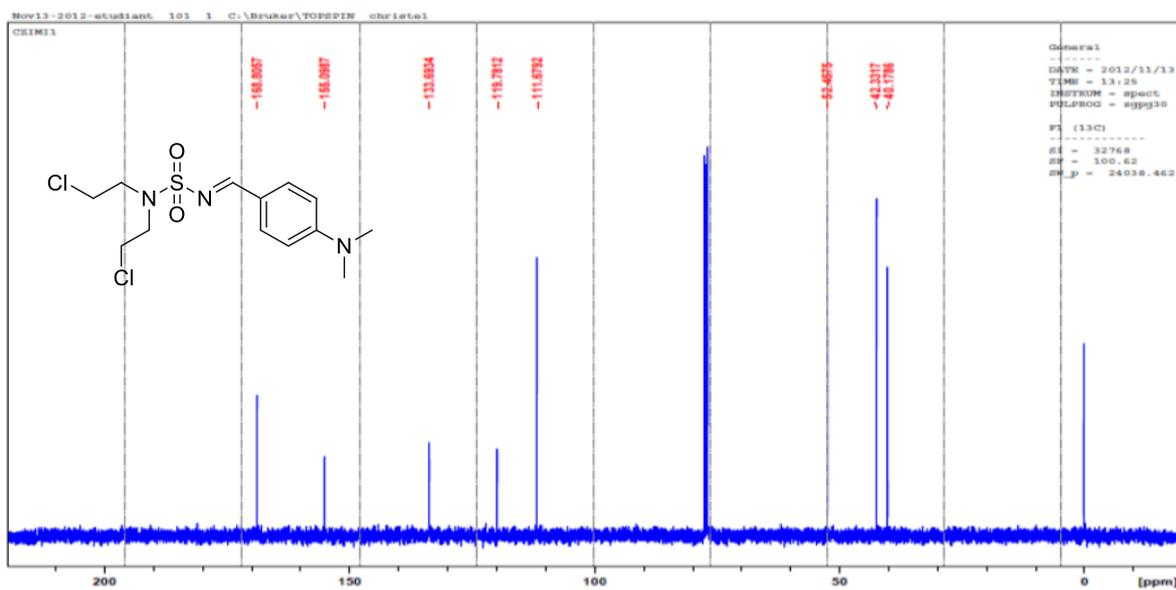


Figure 10 : Spectre RMN ¹³C du composé : *N,N*-bis(2-chloroethyl)-*N*-(4-dimethylaminobenzylidene)sulfonamide-93c-

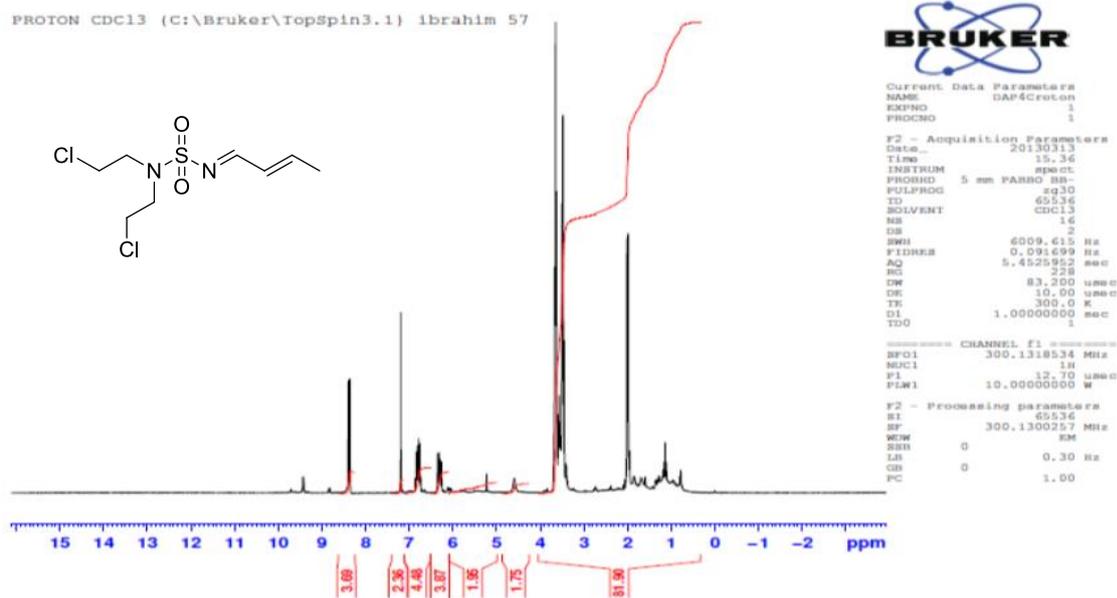


Figure 11 : Spectre RMN ¹H du composé : *N,N*-bis-(2-chloroethyl)-*N*-((*E*)-but-2-en-1-ylidene)sulfonamide-93h-

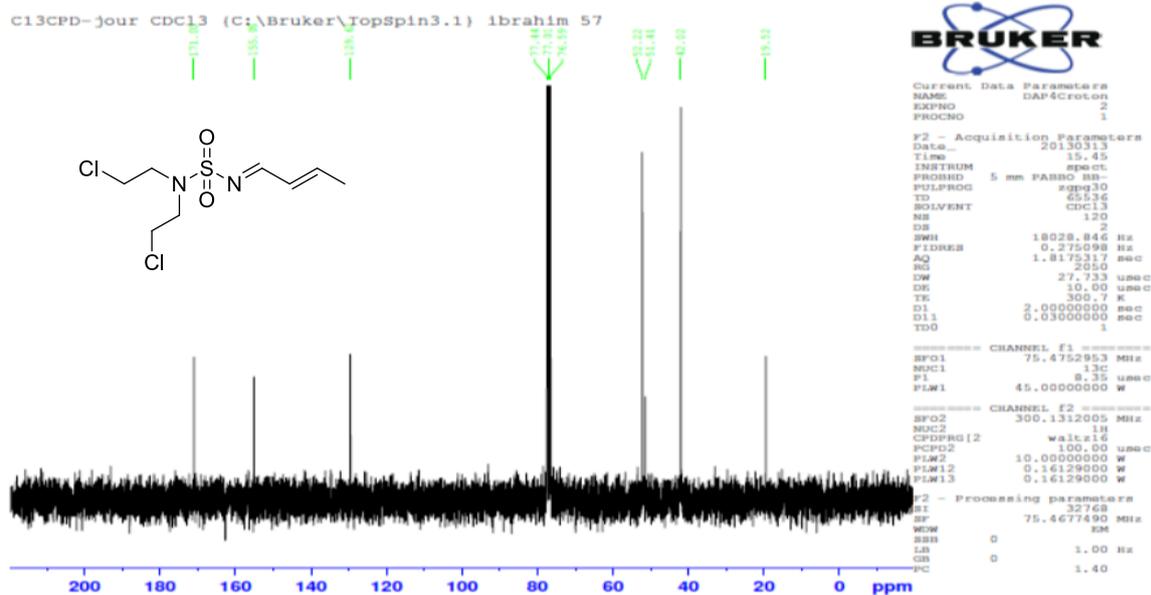


Figure 12 : Spectre RMN ¹³C du composé : *N,N*-bis-(2-chloroethyl)-*N*-((*E*)-but-2-en-1-ylidene)sulfonamide-93h-

ANNEXES : SPECTRE RMN ¹H ET ¹³C & PUBLICATION

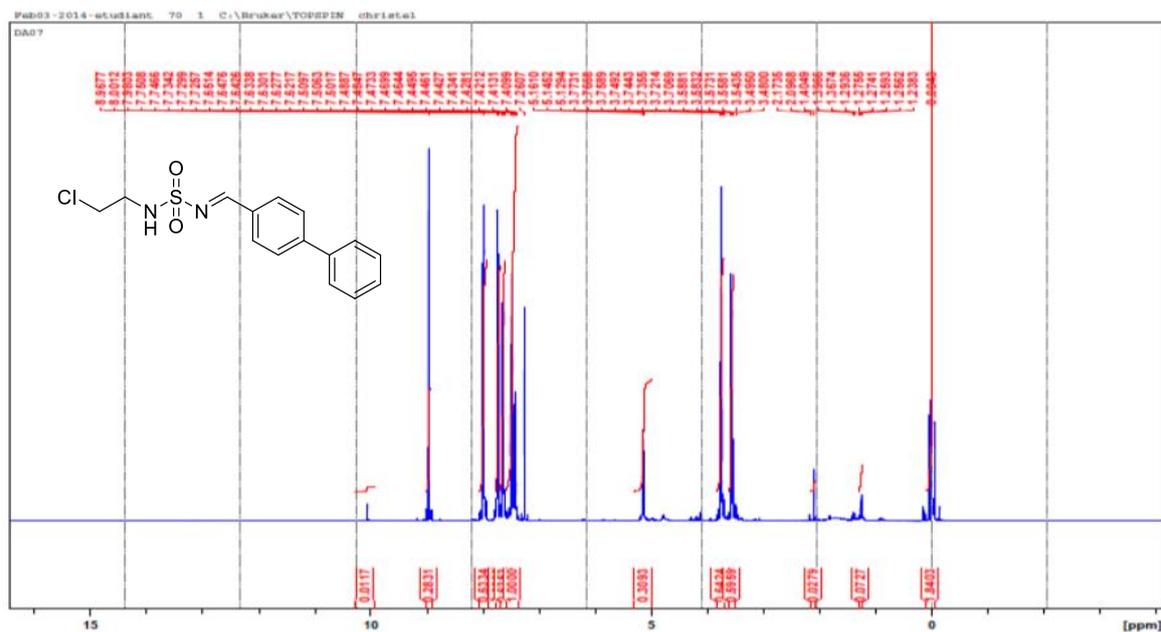


Figure 13 : Spectre RMN ¹H du composé : *N*-(2-chloroéthyl)-*N*-([1,1'-biphenyl]-4-ylméthylène)sulfonamide-90h-

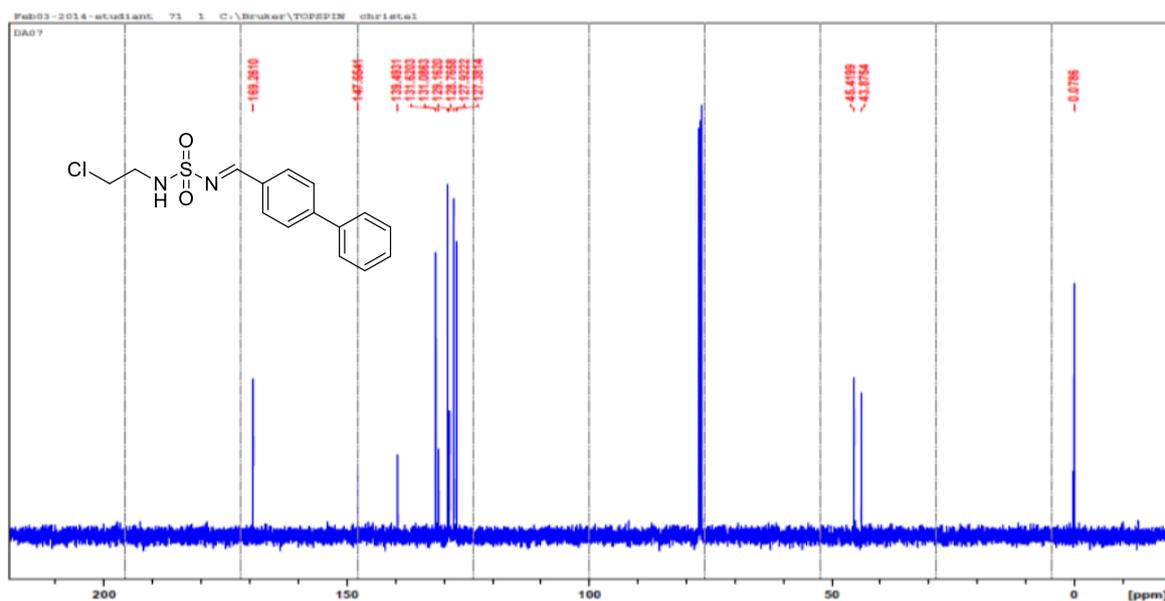


Figure 14 : Spectre RMN ¹³C du composé : *N*-(2-chloroéthyl)-*N*-([1,1'-biphenyl]-4-ylméthylène)sulfonamide-90h-

Green Chemistry Letters and Reviews :

A simple and highly efficient solvent- and catalystfree synthesis of novel N-sulfamoyl imines

To cite this article: Abderrehmane Djemili, Salah Lakrout, Zinelaabidine Cheraiet, Malika Berredjem & Nour-Eddine Aouf (2015) A simple and highly efficient solvent- and catalyst-free synthesis of novel N-sulfamoyl imines, Green Chemistry Letters and Reviews, 8:1, 48-53, DOI: 10.1080/17518253.2015.1027287 To link to this article: <http://dx.doi.org/10.1080/17518253.2015.1027287>