

**République Algérienne Démocratique et Populaire**  
**Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique**



**Université 8 Mai 1945 Guelma**  
**Faculté des Sciences et de la Technologie**  
**Département de Génie des Procédés**

**Mémoire**

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de

**MAGISTER**

---

---

***Etude de la synthèse par catalyse d'un médicament  
analogue du paracétamol***

---

---

**Filière** : Génie des Procédés

**Option** : Génie des Matériaux

**Présenté par** : saber MESSAADIA

**Devant le jury:**

Abderrafik NEMAMCHA	M.C.A.	Université de Guelma	Président
Rachid MERDES	Professeur	Université de Guelma	Rapporteur
Mabrouk TEGUICHE	Professeur	Université de Guelma	Examineur
Leila NOUAR	Professeur	Université de Guelma	Examineur

**Année 2012**

# REMERCIEMENT

*Je tiens en premier lieu à remercier mon directeur de mémoire : MERDES Rachid professeur à l'Université de Guelma qui a bien voulu diriger ce travail. Il m'a fait profiter de ses conseils, de son soutien constant et de son indéfectible bonne humeur.*

*Je remercie l'ensemble des membres du jury : Monsieur, A R, NEMAMCHA M.C.A de chimie à l'Université de Guelma, qui m'a fait l'honneur d'accepter de présider ce jury, Madame NOUAR Leila Professeur à l'Université de Guelma et Monsieur, TEGUICHE Mabrouk Professeur à l'Université de Guelma qui ont bien voulu être les examinateurs.*

*Un grand merci à mes parents pour leur encouragements et leur soutien.*

*Je remercie mes collègues qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail*

*Enfin, je ne peux pas oublier de remercier Dieu, le grand puissant, pour m'avoir aidé à terminer ce travail.*

# DEDICACE

*Je dédie ce modeste travail à :*

*Mes très chers parents :*

*Mes chers frères et sœur.*

*Tous mes amis*

*Toute la promotion de génie des procédés 2012.*

*- SABER -*

## ***Résumé***

Notre travail est la mise au point des conditions expérimentales de la réaction d'amidation pour l'obtention des composés d'intérêt biologique. Les aminoalcools possèdent deux sites réactifs. La réaction se fait en milieu aqueux ou en milieu carboxylique. Parmi les molécules que nous avons préparé, nous citons l'acétamide, N-phénylbutanamide et le N,N'-diphénylbutanediamide. Nous avons utilisé les sulfates, les oxalates et les chlorhydrates comme catalyseurs. Après plusieurs essais réalisés, les meilleures conditions expérimentales sont :

1. La réaction se fait à reflux.
2. L'addition du réactif doit se faire à chaud.
3. Utiliser un solvant organique facile à évaporer.

## ***Mots clé :***

Médicament, catalyse, synthèse, Amides, solvants

***Abstract:***

Our work is the development of the experimental conditions of the amidation reaction to obtain compounds of biological interest. Aminoalcohols have two reactive sites. The reaction takes place in aqueous solution or carboxylic acid solution. Among the molecules that we have prepared, we cite the acetamide, N-phenylbutamide and N,N'-diphenylbutanediamide. We used sulphates, oxalates and hydrochlorides as catalysts. After several reactions, the best experimental conditions are :

1. The reaction takes place at reflux.
2. The addition of the reagent must be hot.
3. The use an organic solvents easy to be evapored.

***Keywords:***

Medicament, catalysis, synthesis, amides, solvents

ملخص

عملنا هو تطوير الظروف التجريبية للتفاعل الاميدي للحصول على مركبات ذات اهمية

بيولوجية عالية. الكحولات الامينية لها موقعين للتفاعل. التفاعل يحدث في وسط مائي او وسط

كربوكسيل. من بين الجزيئات التي اعددناها نذكر اسيتاميد و **N** فينيل بوطان اميد و **N,N'** ديفينيل

بوطان دي اميد. استعملنا السولفات و الاوكسلات و الهيدرو كلورايد كمحفزات. بعد عدة تجارب

الشروط الاحسن هي :

**1.** يحدث التفاعل تحت درجة الغليان

**2.** اضافة المتفاعلات و هي ساخنة

**3.** استخدام مذيبات سهلة التبخر

الكلمات المفتاح.

المذيبات ، التحفيز، التوليف، الأميدات

## LISTE DES ABREVIATIONS

**ADN:** Acide désoxyribonucléique

**ARN:** acide ribonucléique

**DMF:** diméthylformamide

**DMSO:** diméthylsulfoxyde

**DBU :** 1,8 diazabicyclo[5,4,0] undec-7 ène

**Bz :** benzène

**Ar :** aryle

**Ph :** phényle

**MsCl :** méthane sulfonyle

**THF :** tétrahydrofurane

**Me :** méthyle

**Et :** éthyle

**Ipr :** isopropyle

**tbu :** tertibutyle

**IBCF :** isobutylchloroformate

**OCN:** isocyanate

**DIPEA:** diisopropylethanamine

**r,t :** température ambiante

**h:** heure

**min :** minute

**eq:** équivalent

**CDI:** carbonyldiimidazole

**DPQ:** diphenoquinone

**HFIP:** hexafluoroisopropyl

**MW :** micro-onde

## Listes des figures

<b>Figure I.1</b> : un amide.....	2
<b>Figure II.1</b> : montage utilisé pour la préparation des chlorhydrates d'amine.....	26
<b>Figure II.2</b> : Appareillage utilisé dans la méthode 1.....	31
<b>Figure II.3</b> : Appareillage utilisé dans la méthode 2.....	32
<b>Figure II.4</b> : Le montage de Dean Stark .....	37
<b>Figure III.1</b> : spectre IR du pipéridine chlorhydrate selon la référence [31].....	47
<b>Figure III.2</b> : spectre IR d'oxalate de Manganèse selon la référence [31].....	47
<b>Figure III.3</b> : spectre IR d'oxalate de Fer II.....	48
<b>Figure III.4</b> : spectre IR de l'acétanilide (essai 1).....	48
<b>Figure III.5</b> : spectre IR du N-phenylbutanamide (essai 3).....	49
<b>Figure III.6</b> : spectre IR du N, N'-diphenylbenzene-1,2-dicarboxamide (essai 5).....	49
<b>Figure III.7</b> : spectre IR du N, N'-diphenylbutanediamide (essai 6).....	50
<b>Figure III.8</b> : spectre RMN du proton de l'aniline (tiré de la littérature).....	50
<b>Figure III.9</b> : spectre RMN du proton de l'acétanilide (tiré de la littérature).....	51

## Liste des schémas

<b>Schéma I.1</b> : réaction d'acylation par voie enzymatique.....	3
<b>Schéma I.2</b> : préparation d'un amide à partir d'un acide carboxylique.....	4
<b>Schéma I.3</b> : préparation d'un amide à partir d'un chlorure d'acyle .....	5
<b>Schéma I.4</b> : réaction de Schotten-Baumann.....	6
<b>Schéma I.5</b> : produits obtenus avec les trois classes d'amine .....	7
<b>Schéma I.6</b> : aminolyse du formiate d'éthyle .....	8
<b>Schéma I.7</b> : la mésomérie d'un amide .....	8
<b>Schéma I.8</b> : structure électronique.....	9
<b>Schéma I.9</b> : stabilité des amides .....	9
<b>Schéma I.10</b> : basicité des amides .....	10
<b>Schéma I.11</b> : acidité des amides .....	10
<b>Schéma I.12</b> : réaction de Schmidt .....	12
<b>Schéma I.13</b> : amidation des acides gras .....	12
<b>Schéma I.14</b> : synthèse de N,N dialkyle formamide .....	13
<b>Schéma I.15</b> : préparation de la formation avec l'emploi du I <sub>2</sub> et In.....	13
<b>Schéma I.16</b> : conversion des acides aminés en amides correspondants.....	13
<b>Schéma I.17</b> : protection de la fonction carboxylique.....	14
<b>Schéma I.18</b> : condensation d'un acide avec une amine.....	14
<b>Schéma I.19</b> : utilisation de l'isocyanate.....	14
<b>Schéma I.20</b> : utilisation de l'azoture.....	15

<b>Schéma I.21</b> : des amides à partir des chlorures.....	15
<b>Schéma I.22</b> : transamidation.....	15
<b>Schéma I.23</b> : à partir d'un ester en présence de DBU.....	16
<b>Schéma I.24</b> : le catalyseur est le nitrure de magnésium.....	16
<b>Schéma I.25</b> : à partir des dérivés maloniques.....	17
<b>Schéma I.26</b> : mélange d'aldéhyde et d'amine.....	17
<b>Schéma I.27</b> : le catalyseur est le fer.....	18
<b>Schéma I.28</b> : mélange d'un aldéhyde et d'un alcool.....	18
<b>Schéma I.29</b> : conversion des méthylcétones en amides.....	19
<b>Schéma I.30</b> : le catalyseur est l'or (Au).....	19
<b>Schéma I.31</b> : transamidation.....	20
<b>Schéma I.32</b> : transamidation en milieu neutre.....	20
<b>Schéma II.1</b> : préparation des oxalates.....	22
<b>Schéma II.2</b> : préparation de l'oxalate de cobalt.....	23
<b>Schéma II.3</b> Principe de la formation des chlorhydrates.....	24
<b>Schéma II.4</b> : préparation de quelques chlorhydrates.....	25
<b>Schéma II.5</b> : préparation des amides par acylation.....	28
<b>Schéma II.6</b> : mécanisme d'acylation d'une amine primaire.....	29
<b>Schéma II.7</b> : schéma réactionnel des différentes réactions .....	30
<b>Schéma II.8</b> : mécanisme d'acylation avec les oxalates comme catalyseurs.....	39
<b>Schéma II.9</b> : mécanisme d'acylation avec les sulfates comme catalyseurs.....	41
<b>Schéma II.10</b> : mécanisme d'acylation avec les chlorhydrates comme catalyseurs.....	42

## Liste des tableaux

<b>Tableau I.1</b> : Utilisation de quelque amide (tonne) en France 2005.....	10
<b>Tableau I.2</b> : Quelques amides ont un intérêt biologique.....	11
<b>Tableau II.1</b> : Les réactifs utilisés dans la préparation des chlorhydrates.....	26
<b>Tableau II.2</b> : Les anhydrides utilisés lors de la synthèse des amides.....	29
<b>Tableau II.3</b> : quantité des réactifs utilisé.....	32
<b>Tableau II.4</b> : Les rendements des réactions .....	33
<b>Tableau II.5</b> : températures de fusion des amides obtenus.....	34
<b>Tableau II.6</b> : absorbances des groupes caractéristiques.....	35
<b>Tableau II.7</b> : différents azéotrope entre l'eau et un solvant organique.....	37
<b>Tableau II.8</b> : les résultats obtenus avec les oxalates comme catalyseurs.....	40
<b>Tableau II.9</b> : les résultats obtenus avec les sulfates comme catalyseurs.....	41
<b>Tableau II.10</b> : les résultats obtenus avec les chlorhydrates comme catalyseurs.....	43
<b>Tableau II.11</b> : les meilleurs résultats obtenus.....	44

## *TABLE DE MATIERE*

Remerciement

Dédicace

Résumé

ملخص

Liste des abréviations

Listes des figures

Liste des schémas

Liste des tableaux

### *Sommaire*

Introduction générale.....	1
<b>Chapitre I : étude bibliographique sur les amides</b>	
I.1 Introduction.....	2
I.2 Approches à la formation de l'amide.....	2
I.3 mécanismes de préparations des amides .....	3
I.3.1 Par acylation.....	3
I.3.1.1 L'acylation par voie enzymatique.....	3
I.3.1.2 L'acylation par voie chimique.....	4
I.3.2 Aminolyse d'un ester .....	7
I.4 Propriétés des amides .....	8
I.4.1 Propriétés physique .....	8
I.4.2 Propriétés chimiques .....	8
I.5 importance des amides.....	10
I.6 Récente littérature.....	12
I.6.1 à partir d'acides carboxyliques.....	12
I.6.2 à partir de carbonyles.....	17
I.6.3 à partir des amides.....	20

## Chapitre II : synthèse, résultat ...et discussion

II.1 Introduction.....	21
II.2 Préparation des catalyseurs.....	21
II.2.1 Les oxalates.....	21
La chimie de L'acide oxalique.....	21
II.2.1.1 L'oxalate de fer II .....	22
II.2.1.2 L'oxalate de Cobalt .....	23
II.2.1.3 L'oxalate de Zinc et Manganèse.....	23
II.2.2 Les chlorhydrates.....	24
II.3 Caractérisation des différents catalyseurs.....	26
II.3.1 Point de fusion.....	27
II.3.2 Spectre infrarouge.....	27
II.4 Conclusion.....	27
II.5 Acylation des amines : formation des amides.....	28
II.5.1 Modes opératoires.....	31
II.5.2 Quantité des réactifs utilisés.....	32
II.5.3 Les résultats obtenus.....	33
II.5.4 Discussion des rendements des amides .....	33
II.6 Caractérisation des amides obtenus .....	34
II.6.1 Point de fusion .....	34
II.6.2 Spectre infrarouge .....	34
II.7 Conclusion .....	35
II.8 Les résultats obtenus avec les catalyseurs .....	36
II.8.1 Les produits utilisés .....	36
II.8.2 Mode opératoire générale .....	36
II.8.3 Description de l'appareillage utilisé .....	36
II.8.4 Résultats de la réaction avec les oxalates.....	39
II.8.5 Résultats de la réaction avec les sulfates.....	40
II.8.6 Résultats de la réaction avec les chlorhydrates d'amines .....	42

II.8.7 Conclusion.....	43
II.9 Les essais offrant des bons résultats .....	44
Conclusion générale.....	45
Annexe.....	47
Référence bibliographique	

## **INTRODUCTION GENERALE**

La préparation des molécules qui possèdent un intérêt biologique et thérapeutique, est une opération occupant une place de plus en plus importante en chimie. Parmi ces molécules on rencontre les amides primaires et secondaires. Ces derniers sont des molécules connues depuis des dizaines d'années. Ils sont utilisés comme des principes actifs de plusieurs médicaments antalgiques et antipyrétiques et antimicrobiens.

Nous nous intéressons dans ce mémoire à l'étude de la synthèse par catalyse des amides. C'est à dire optimiser leurs préparations en catalyse en employant de nouveaux catalyseurs tels les oxalates, les hydrates, les sulfates, étudier la possibilité d'utiliser des solvants azéotropes à la place des solvants toxiques. Ce travail est présenté en deux chapitres :

Le premier chapitre est un rappel des généralités sur les amides, des méthodes de leurs préparations.

Le deuxième chapitre est consacré pour les différentes manipulations de synthèses faites au laboratoire ainsi que la discussion des différents résultats obtenus puis on termine avec une conclusion générale.

*PREMIERE PARTIE*

*CHAPITRE UN*

*ETUDE*

*BIBLIOGRAPHIQUE SUR*

*LES AMIDES*

## I.1 Introduction

L'atome d'azote (N) se rencontre dans de nombreuses substances naturelles : protéines, alcaloïdes, ADN, ARN,... Cet atome avec d'autres éléments forment plusieurs groupements fonctionnels : énamines, amines... et amides.

La fonction amide est omniprésente en chimie organique, chimie physique, et en biochimie et constitue l'un des groupements les plus fréquents des substances naturelles et synthétiques à activité biologique et thérapeutique.

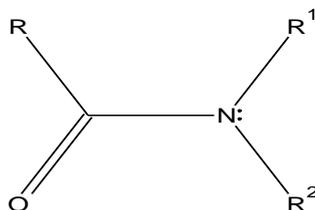


Figure I.1 : un amide

Les amides sont utilisés comme groupements protecteurs en chimie organique de synthèse du fait de leur grande stabilité [1]. Ils fournissent aussi les modèles les plus simples pour l'étude des caractéristiques structurales et conformationnelles des épines dorsales en polypeptides et protéines [2]. Les liens internes d'hydrogène entre C=O et les groupes de N-H constituent un facteur important déterminant la structure géométrique de ces macromolécules.

## I.2 Approches à la formation de l'amide

Il y a trois manières différentes de préparer des amides bien qu'ils ne soient pas toujours distinguables :

- 1- l'agent d'acylation est formé dans une étape séparée, avant la réaction avec l'amine.
- 2- le réactif acylant est isolé et purifié avant la réaction.
- 3- le réactif est produit *in situ* en présence du groupe amino en ajoutant l'agent d'activation à un mélange des deux réactifs [7].

### I.3 Mécanismes de préparation des amides :

#### I.3.1 Par acylation :

Elle est définie comme l'établissement d'une liaison covalente entre un groupe acyle et un groupe nucléophile amine (primaire ou secondaire). Il existe deux voies d'acylation possible : la voie chimique et la voie enzymatique.

L'avantage de cette réaction est son rendement important, mais son manque de spécificité nécessite la mise en place de procédés de protection et déprotection, ce qui entraîne inévitablement une baisse de rendement. Les autres inconvénients de cette méthode de synthèse sont directement liés aux conditions expérimentales de mise au point de la réaction : température élevée, pH acide, utilisation de solvants toxiques (DMF, DMSO, toluène...), formation des produits secondaires (sel) qui ne répondent plus de nos jours aux exigences en matière d'environnement.

##### I.3.1.1 L'acylation par voie enzymatique

Le principe de l'acylation enzymatique est d'utiliser une enzyme hydrolytique (le plus souvent une lipase ou triacylglycérol) dans un milieu non aqueux. Dans ces conditions, la réaction est favorisée et permet ainsi la formation d'une liaison covalente d'un groupe acyle avec une fonction nucléophile (schéma I.1).

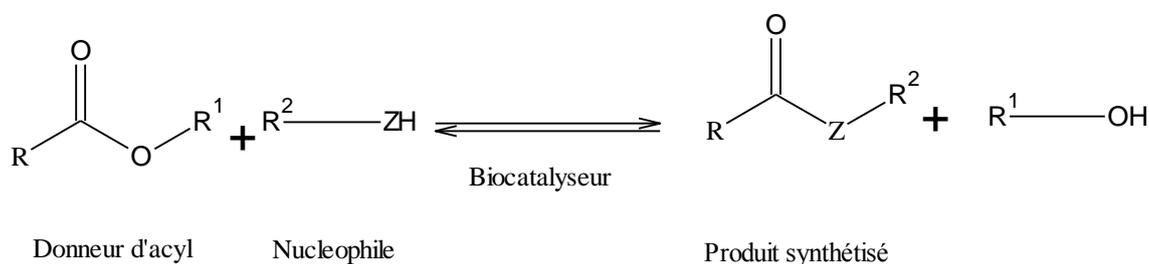


Schéma I.1: réaction d'acylation par voie enzymatique.

Les principaux avantages liés à l'utilisation de cette voie de synthèse sont :

- Des vitesses de réaction plus grandes
- Des conditions de réaction plus douce, une température en dessous de 100 °C, un pH proche de la neutralité et une pression normale).
- Spécificité de réaction plus grande, il ne donne que rarement des produits secondaires.

### I.3.1.2 L'acylation par voie chimique

Il s'agit de la réaction entre une *amine primaire* ou *secondaire* et un agent acylant : *halogénure d'acyle*, *anhydride d'acide*, *acide carboxylique*. Elle fournit un amide. On observe une réaction du même type avec l'ammoniac. La présence d'au moins un atome d'hydrogène sur l'azote est essentielle. C'est la raison pour laquelle les amines tertiaires ne peuvent être acylées.

#### A. Avec les acides carboxyliques

L'acylation directe d'une amine par un acide carboxylique est difficile à réaliser. En effet, la réaction acide-base de Bronsted entre l'acide et l'amine conduit à la formation du carboxylate d'ammonium. Ainsi disparaissent à la fois le caractère nucléophile de l'amine et le caractère déjà faiblement électrophile de l'acyle. Néanmoins, à haute température et sous haute pression, la réaction est réalisable, mais les conditions sont très dures et ne peuvent être utilisées en chimie fine. Elle fait intervenir le résidu de formes acide et amine encore présent.

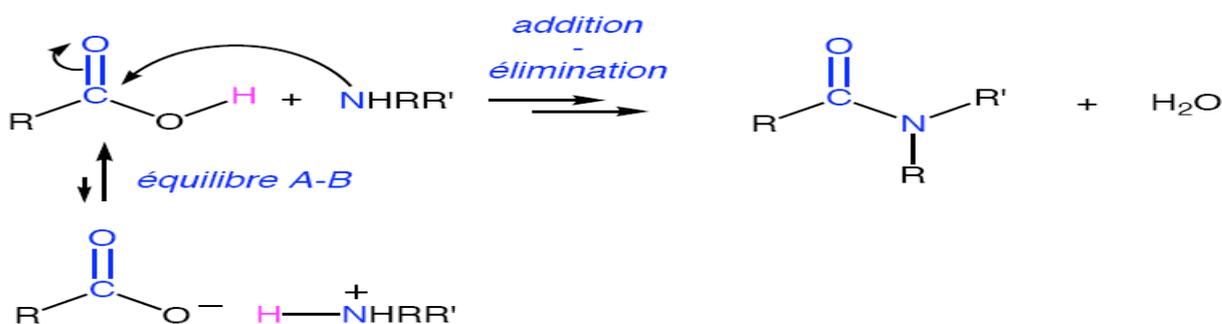


Schéma I.2 : préparation d'un amide à partir d'un acide carboxylique

L'équilibre acido-basique est à l'origine en faveur de la formation du carboxylate, mais le processus de la formation de l'amide (addition-élimination) déplace l'équilibre en faveur de la consommation du carboxylate.

## B. Avec les chlorures d'acyles et anhydrides

La réaction entre une amine primaire ou secondaire et un chlorure d'acyle ou un anhydride permet la préparation des amides. La méthode la plus ancienne est celle de *Schotten-Baumann*. La réaction est effectuée en milieu aqueux avec une solution diluée d'ions hydroxyde ( $\text{OH}^-$ ) dont le rôle est de neutraliser l'acide formé. L'amine est suffisamment nucléophile pour que la réaction concurrente des ions hydroxyde vis à vis de l'halogénure d'acyle soit négligeable.

### B.1 Mécanisme dans le cas des halogénures d'acyles

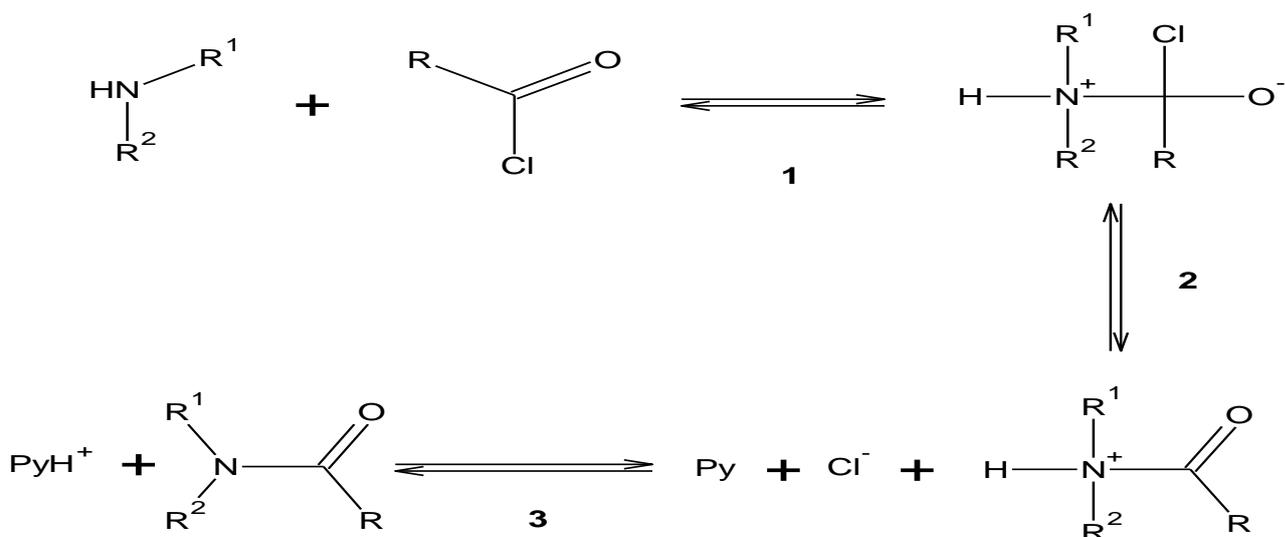


Schéma I.3 : préparation d'un amide à partir du chlorure d'acyle

Les trois étapes principales de la synthèse d'un amide à partir d'un chlorure d'acyle sont :

- 1-Addition nucléophile
- 2-Fragmentation de l'intermédiaire tétraédrique

3-L'ion acylaminium est ensuite déprotoné par une base telle la pyridine

Le rôle de la pyridine est double :

- Elle neutralise l'acide formé
- Il s'agit d'un catalyseur nucléophile qui forme un adduit intermédiaire avec le chlorure d'acyle.

Les deux étapes sont alors équilibrées. En présence d'un excès d'eau, l'ion redonne l'amine et l'acide carboxylique parent du chlorure d'acyle.

#### ▪ Exemple : la réaction de Schotten Baumann

C'est une méthode pour synthétiser des amides à partir d'une amine et d'un chlorure d'acide. Le nom de cette réaction est également employé pour indiquer la réaction entre un chlorure d'acide et un alcool pour former un ester. La réaction a été décrite la première fois en 1883 par les chimistes Allemand Karl Schotten et Eugene Baumann. Nous présentons l'exemple de la benzylamine avec le chlorure d'acétyle.

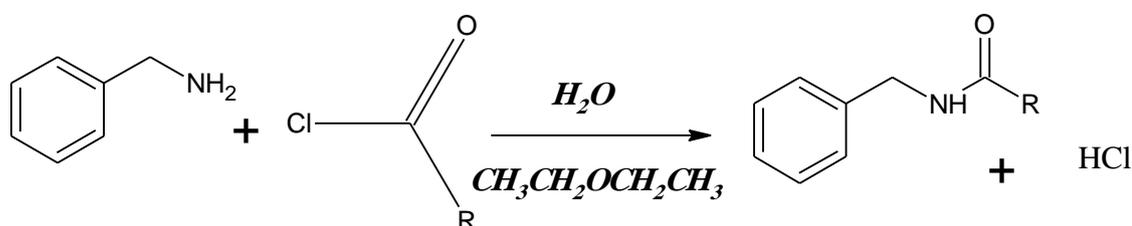


Schéma I.4 : réaction de Schotten Baumann

#### ▪ Applications de La réaction de Schotten Baumann

La réaction de Schotten Baumann est largement employée dans la synthèse de:

1. N-vanillyl nonanamide, également connu sous le nom de capsaïcine synthétique.
2. Synthèse de benzamide à partir du chlorure de benzoyle et du phenethylamine.

3. Acylation du benzylamine par le chlorure d'acétyle (l'anhydride acétique).
4. Dans la synthèse de peptide de Fischer (Hermann Emil Fischer, 1903) un chlorure d'acide est condensé par ester d'un acide aminé. L'ester est alors hydrolysé et l'acide est converti en chlorure acide permettant la prolongation de la chaîne de peptide par une autre unité. Dans une étape finale de la synthèse du peptide. L'atome de chlorure est remplacé par une fonction amine [3].

## B.2 Le cas des anhydrides d'acide avec les trois types d'amine :

Les produits obtenus en mélangeant l'anhydride et les trois types d'amines sont présentés ci-dessous.

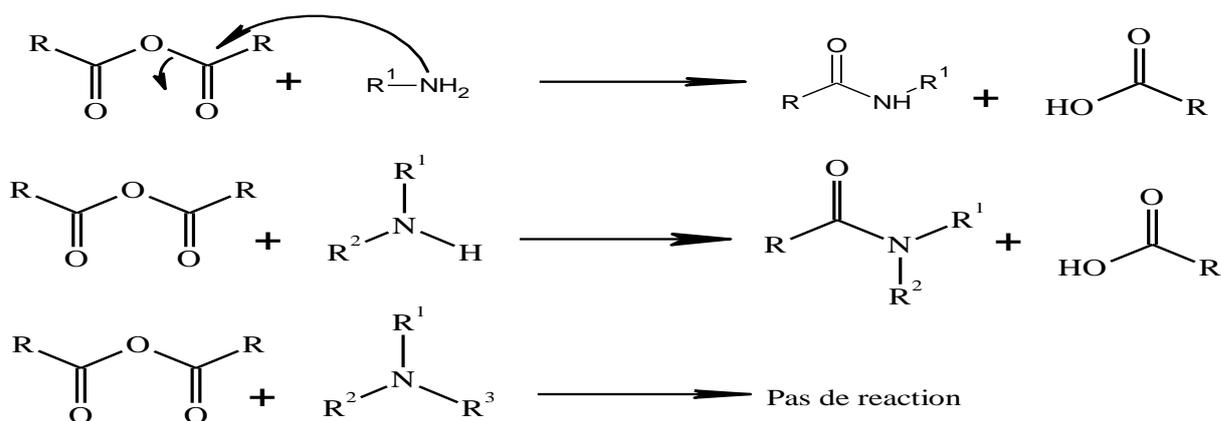


Schéma I.5 : produits obtenus avec les trois classes d'amine

### I.3.2 Aminolyse d'un ester :

La réaction entre une amine primaire ou secondaire et un ester constitue une méthode douce de préparation des amides. Ce type de réaction est utilisé pour préparer des amides macrocycliques, ou macrolactames. On s'en sert également pour créer des liaisons amides à partir de composés bifonctionnels. Un exemple de ce type est la synthèse des benzodiazépines [4].

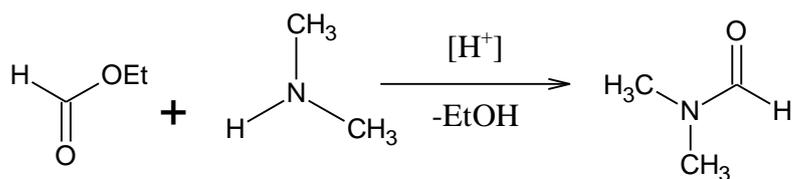


Schéma I.6 : aminolyse du formiate d'éthyle

## I.4. Propriétés des amides

### I.4.1 Propriétés physique :

A température ordinaire ce sont des solides ou des liquides huileux, fréquemment volatils et relativement instables à l'air et à la lumière. Ils présentent souvent une odeur ammoniacale. Leur solubilité est variable. La fonction amide est hydrophile en raison d'une mésomérie faisant apparaître une forme dipolaire

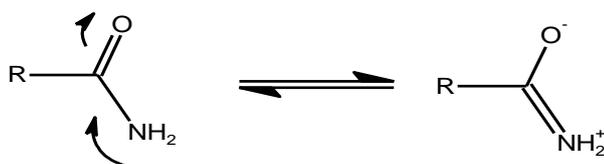


Schéma I.7 : mésomérie d'un amide

Les premiers dérivés sont ainsi hydrosolubles, alors que les dérivés de haut poids moléculaire sont hydrophobes et liposolubles.

### I.4.2 Propriétés chimiques :

L'azote des amides est moins réactif que celui des amines en raison de la mésomérie citée plus haut. Tous ces dérivés sont néanmoins sensibles à l'hydrolyse.

- **Structure électronique**

La paire non liante sur l'atome d'azote est délocalisée sur l'ensemble des trois atomes de la fonction. Cela se traduit par l'existence de deux formes limites. La forme dipolaire acquiert ici une certaine importance car :

- l'atome d'oxygène plus électronégatif que l'atome d'azote draine la densité électronique ;
- l'azote moins électronégatif que l'oxygène est davantage donneur par effet mésomère que ce dernier.

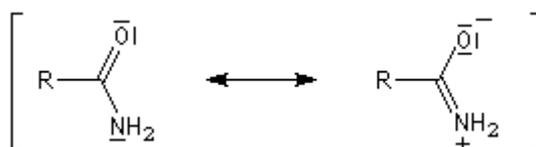


Schéma I.8

Un amide bicyclique tel que celui représenté ci-dessous est moins stable qu'un amide ordinaire. La résonance est empêchée du fait de l'impossibilité d'avoir une double liaison en tête de pont (règle de Bredt).

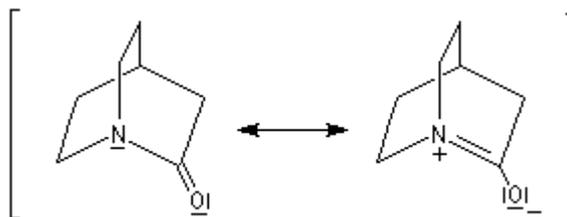


Schéma I.9

En résumé, l'atome de carbone d'un amide est le moins électrophile de tous les dérivés d'acides. Les amides ont une réactivité électrophile moindre que celle des esters.

#### ▪ Basicité

Les amides sont des bases très faibles, beaucoup plus faibles que les amines. Cela peut s'expliquer par le fait que le doublet de l'atome d'azote est délocalisé sur plusieurs atomes. La protonation s'effectue de préférence au niveau de l'atome d'oxygène. La protonation sur l'atome d'azote détruit la conjugaison.

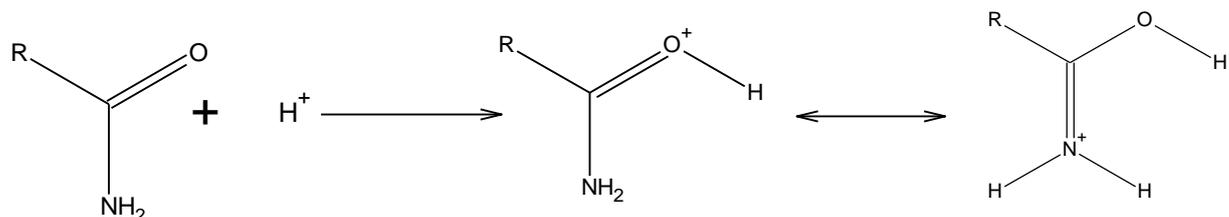


Schéma I.10

### Acidité

Les amides sont des acides très faibles ( $pK \sim 16$ ), mais notablement plus acides que l'ammoniac ( $pK = 33$ ). L'anion amidate est stabilisé par résonance.

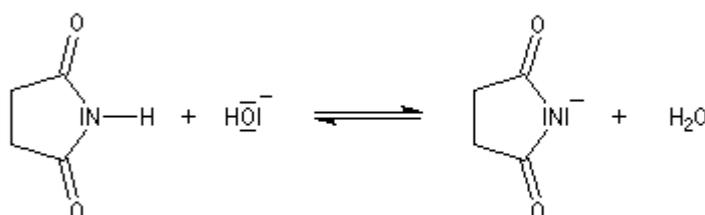


Schéma I.11

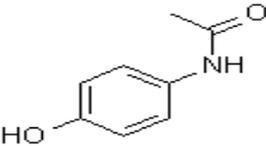
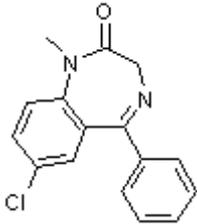
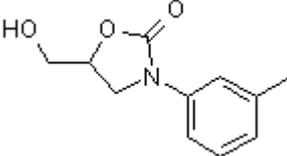
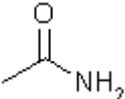
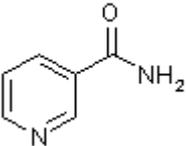
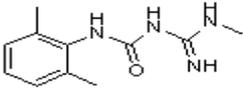
### I.5 importance des amides.

Les amides sont des composés fréquemment utilisés dans notre vie quotidienne. Ils occupent une place importante dans l'industrie alimentaire, agricole et industrielle notamment dans la fabrication du produit cosmétique et thérapeutique.

Tableau I.1 : utilisation de quelque amide (tonne) en France 2005 [6].

formamide	acétamide	N_ <sub>-</sub> methylformamide	N_ <sub>-</sub> methylacetamide	N, N_dimethylacetamid	N, N_ <sub>-</sub> dimethylformamide
5.9	0.3	219	59	1510	4552

Tableau I.2 : quelques amides ont un intérêt biologique.

Nom	Structure	intérêt
acétaminophen Tylenol®		Analgésique et antipyrétique
diazépam Valium®		agent d'anti-inquiétude et décontractant de muscle
toloxatone		antidepressant
acétamide		solvant et plastifiant industriel
niacinamide		une forme de vitamine B <sub>3</sub> ; un composant crucial des coenzymes NAD <sup>+</sup> et NADP <sup>+</sup>
lidocaine		Agent d'anesthésie

## I.6 Récente littérature

Avant de présenter les travaux récents, nous allons citer les trois voies principales de préparation des amides. La première voie est celle que nous avons présenté ci-dessus, la réaction Schotten Baumann. La deuxième voie, la réaction de Schmidt, l'amide est obtenu à partir d'un carbonyle. La troisième voie, la réaction d'Ugi, c'est une transformation d'un amide en un autre amide.

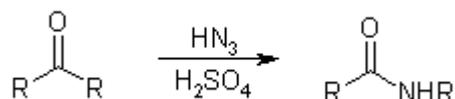


Schéma I.12 : réaction de Schmidt

### I.6.1 à partir d'acides carboxyliques

Les acides carboxyliques sont les plus employés pour la préparation des amides. Récemment en 2011, M. Hosseini-Sarvari et collaborateurs ont utilisé le dioxyde de titane sulfaté préparé par un procédé sol-gel pour une amidation directe des acides gras [8] et des acides benzoïques (Schéma I.13). Il a aussi en 2006 obtenu un N,N dialkyle formamide avec un très bon rendement en présence du monoxyde de zinc [9] (Schéma I.14).

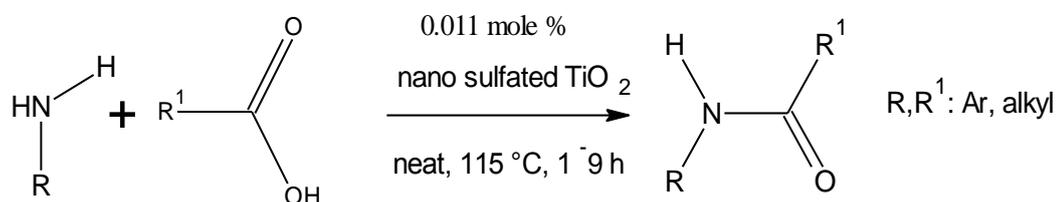


Schéma I.13 : amidation des acides gras

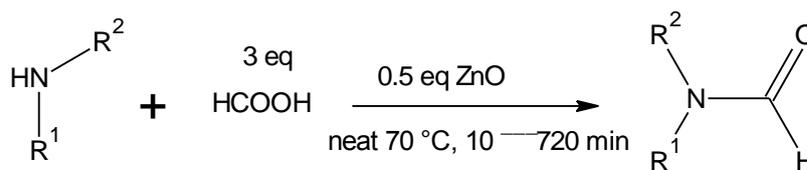
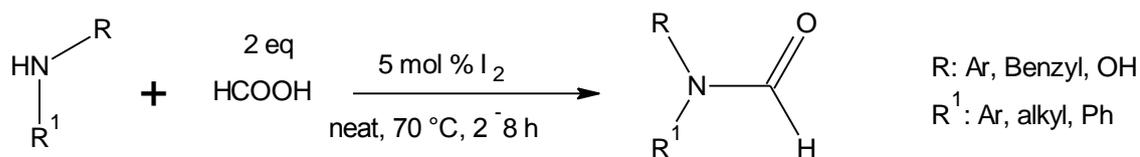


Schéma I.14 : synthèse de N,N dialkylformamide

En 2010, nous citons les travaux de M. G. Kim et collaborateurs pour la préparation du formamide. Cette méthode a été utilisée avec les mêmes auteurs pour l'amidation des acides aminés. Ils n'ont pas constaté d'épimérisation. Ils ont employé deux catalyseurs, l'un est l'iode [10] (Schéma I.15), l'autre est le métal Indium [11].

Schéma I.15 : préparation de la formation avec l'emploi de I<sub>2</sub> et In

Les acides aminés ont été convertis en amides correspondants. Aucune racémisation n'a été observé. En 2011, les travaux de L. Mao [12] et collaborateurs montrent l'efficacité de cette réaction dans des conditions douces. Il a utilisé du méthane sulfonyle et de la N méthyle imidazole.

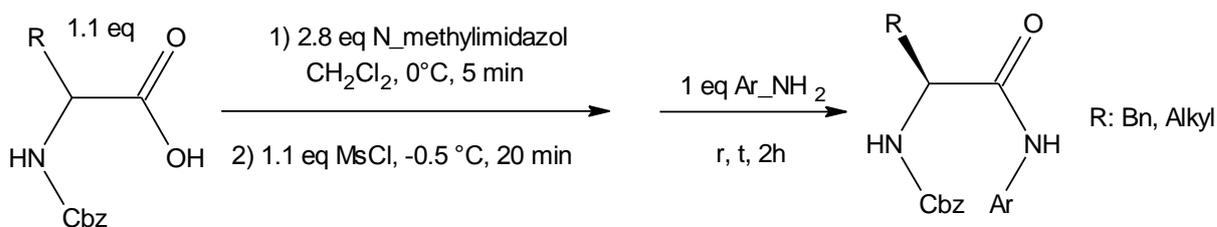
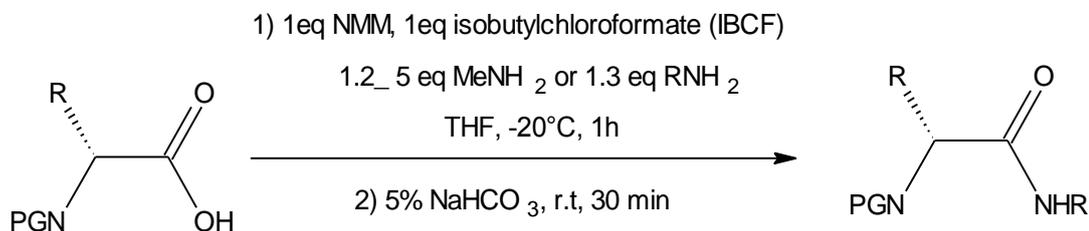


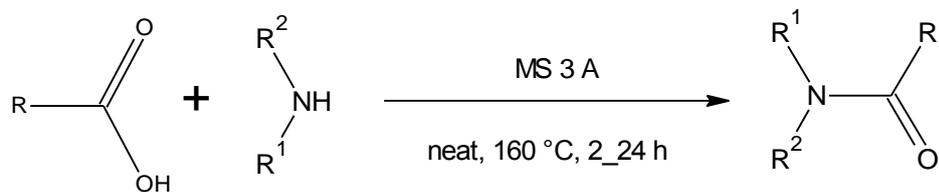
Schéma I.16 : conversion des acides aminés en amides correspondants

La même réaction a été utilisée par D. M. Shendage [13] et collaborateurs dans la protection de la fonction carboxylique d'acide aminé.



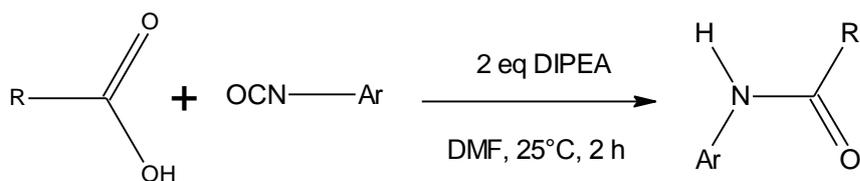
**Schéma I.17 : protection de la fonction carboxylique**

La condensation [14] d'un acide carboxylique avec une amine primaire ou secondaire sous l'effet de la chaleur est une réaction délicate. Elle conduit à des amides correspondants avec de bons rendements.



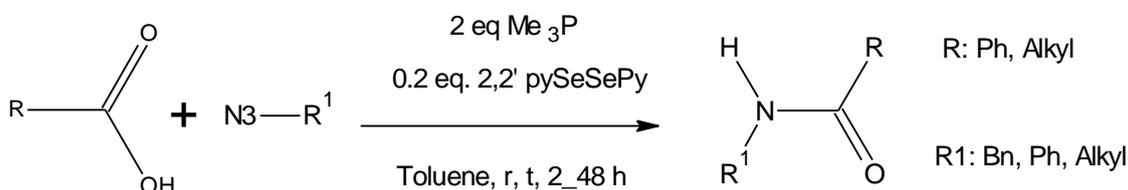
**Schéma I.18 : condensation d'un acide avec une amine**

Récemment en 2011, K. Sasaki [15] et collaborateurs ont employé les isocyanates d'aryle pour la synthèse des amides. C'est une réaction de condensation avec perte d'une molécule de dioxyde de carbone. Elle est réalisée à température avec un rendement quantitatif.



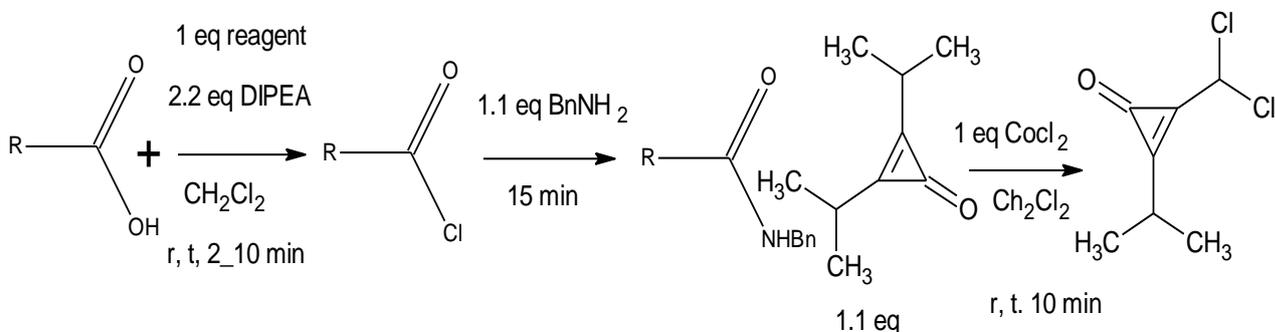
**Schéma I.19 : utilisation de l'isocyanate**

J. Burés [16] et ses collaborateurs ont utilisé des azotures, en présence du triméthylphosphine et du 2,2'-dipyridyl diséléniure. La réaction est conduite à température ambiante avec de bons rendements.



**Schéma I.20 : utilisation de l'azoture**

Les acides carboxyliques ne sont pas employés directement pour l'amidation. Ils servent à préparer des intermédiaires qui donnent des amides. Nous citons les travaux J. E. Hardee [17] qui en 2010 a synthétisé des amides en préparant des chlorures. Le catalyseur, 3,3 dichlorocyclopropène, est préparé in situ.



**Schéma I.21 : des amides à partir des chlorures**

Nous présentons aussi les travaux de C. Larrive-Aboussafy [18] qui a obtenu un amide à partir d'un acide carboxylique, puis une transamidation. Le catalyseur employé est le 1,8 diazabicyclo[5,4,0] undec-7 ène (DBU).

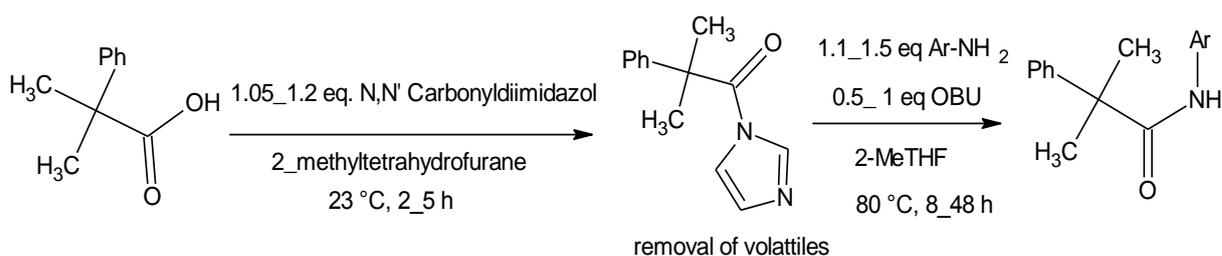


Schéma I.22 : transamidation

Les dérivés d'acides carboxyliques sont utilisés pour la préparation des amides. Nous citons l'exemple des travaux de X. Yang [19] qui utilise comme catalyseur le mélange DBU et le triazole-1,2,4.

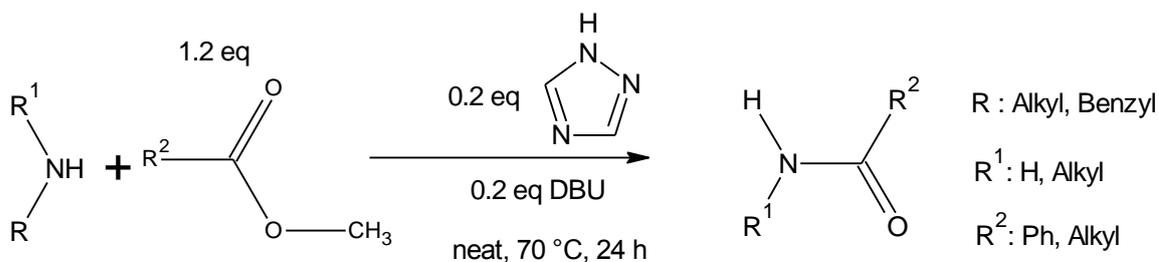


Schéma I.23 : à partir d'un ester en présence de DBU

Le nitrure [20] de magnésium est utilisé pour la conversion directe des esters de méthyle d'éthyle, d'isopropyle et de tertio-butyle en carboxamides correspondants, avec de très bons rendements.

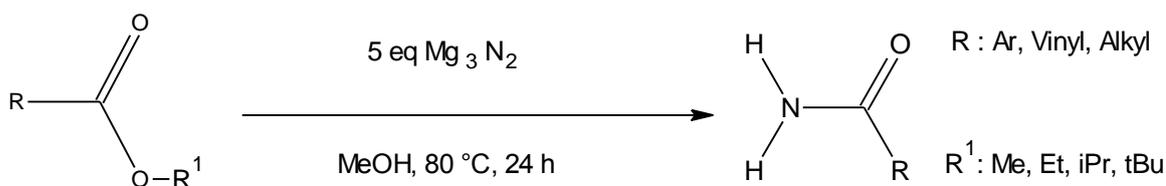


Schéma I.24 : le catalyseur est le nitrure de magnésium

Les dérivés de l'acide malonique subissent une décarboxylation anormale et douce en présence de N,N' carbonyldiimidazole (CDI), à température ambiante, afin de générer un carbonyle imidazole intermédiaire avec un rendement quantitatif. L'attaque d'un nucléophile conduit à l'amide correspondant [21].

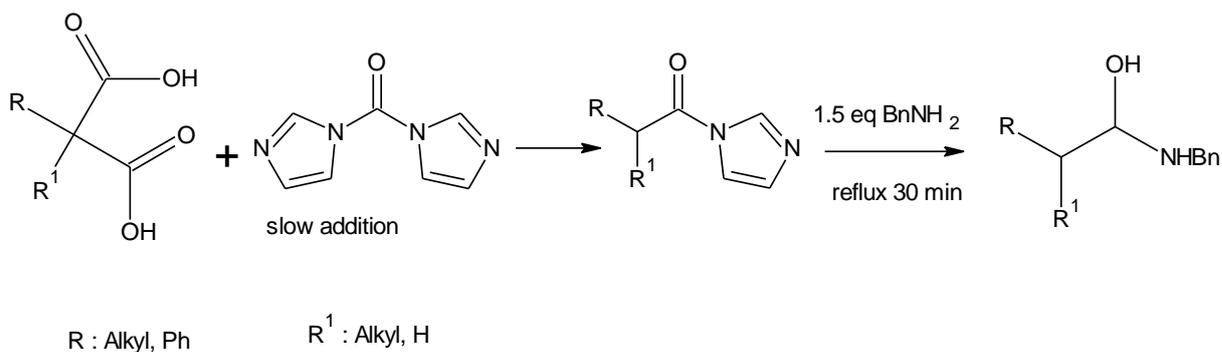


Schéma I.25 : à partir des dérivés maloniques

### I.6.2 à partir de carbonyles

Une amidation légère et efficace des aldéhydes utilise des chlorhydrates, du peroxyde de tertiobutanol comme oxydant. Le catalyseur est l'iodure de cuivre [22].

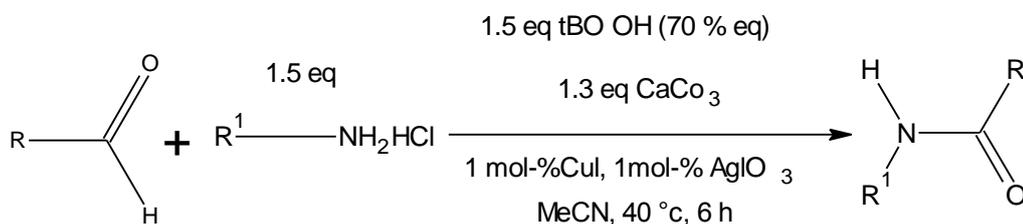
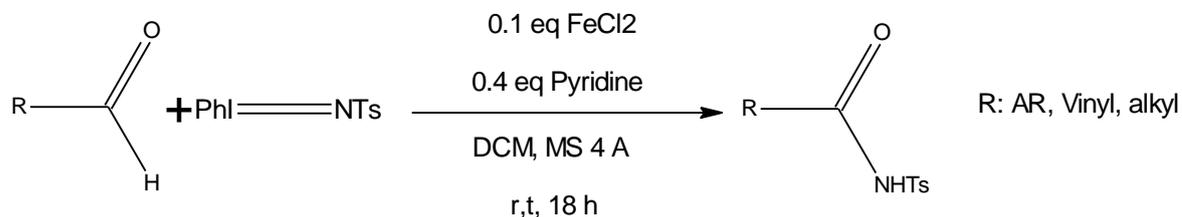


Schéma I.26 : mélange d'aldéhyde et d'amine

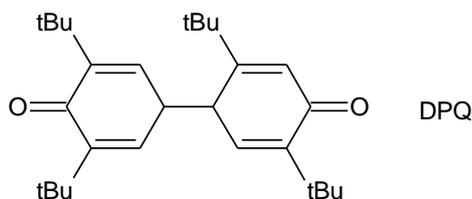
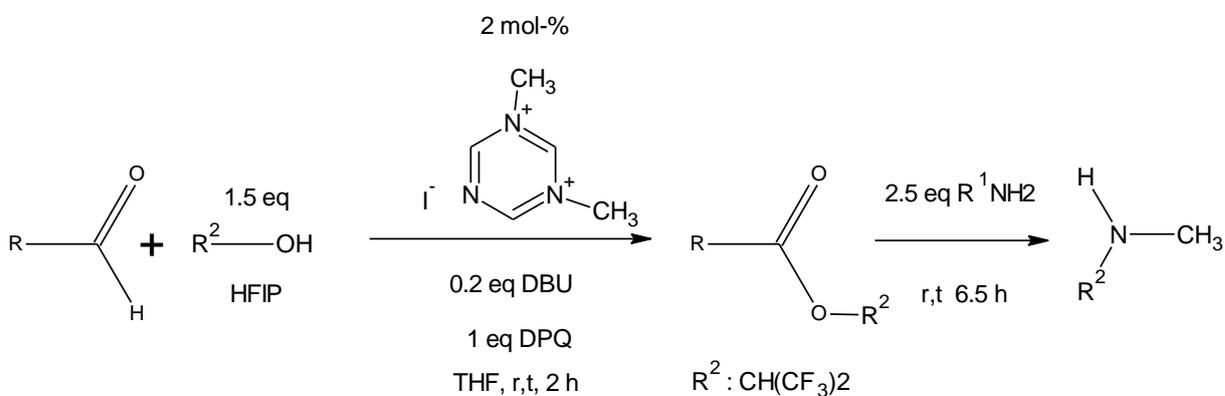
L'équipe de T. M. U. Ton [23], en 2011 a pu mettre une méthode d'amidation très efficace. La réaction est réalisée dans des conditions douces et à température ambiante

ou micro-ondes. Les rendements sont qualitatifs avec une très grande chimiosélectivité. Le fer est un catalyseur bon marché.



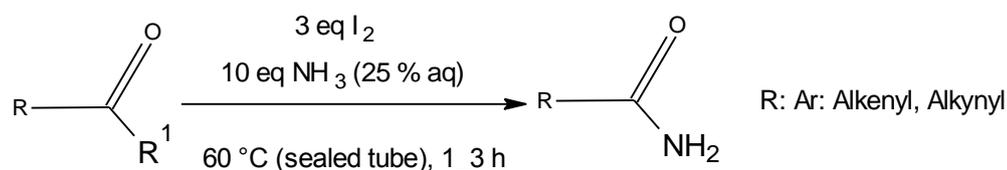
**Schéma I.27 : le catalyseur est le fer**

Le mélange aldéhyde et alcool est transformé en ester puis en amide correspondant. Un carbène N hétérocyclique catalyse l'estérification par oxydation d'aldéhyde en présence d'acide 3,3',5,5' tetra -tertio- butyl-diphenoquinone pour donner l'hexafluoro isopropyl ester. L'addition d'une amine à température ambiante conduit à l'amide correspondant.



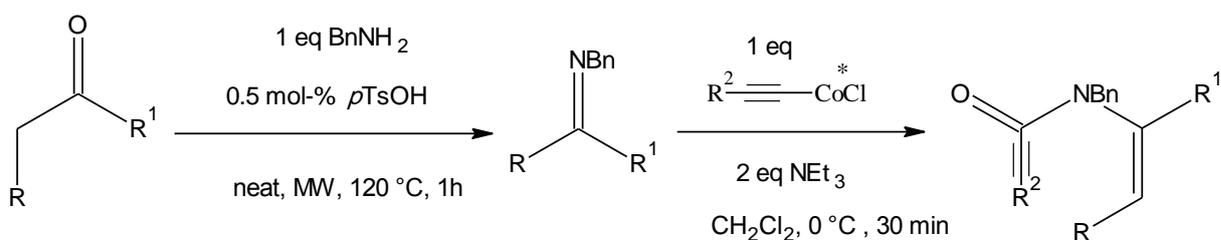
**Schéma I.28 : mélange d'un aldéhyde et d'un alcool [24].**

Les amides primaires sont obtenus à partir des méthylcétones [25] avec des rendements quantitatifs. Le mélange iode, ammoniacal et eau permet la conversion directe de la cétone en amide correspondant.



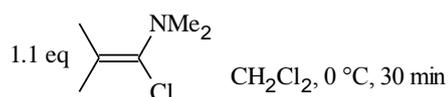
**Schéma I.29 : conversion des méthylcétones en amides**

Nous citons les travaux de l'équipe H. Imase [26]. Ils décrivent la formation de N alcényl alkynylamides par N acylation d'imines avec des chlorures d'acides carboxyliques, en présence du cation I de l'or et de triphénylphosphine.



\* in situ preparation using 1 eq  $\text{R}^2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{COOH}$ :

3 eq  $\text{SOCl}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $40\text{ }^\circ\text{C}$ , 3 h or



**Schéma I.30 : le catalyseur est l'or (Au)**

### I.6.3 à partir des amides

Les travaux de T. A. Dineen [27] décrivent la transformation d'un amide primaire en amide dialkylé en passant par l'amidine. La réaction de N,N-dialkylformamide acétal diméthyle avec des amides primaires produit le N'-acyl-N,N-dialkylformamidine qui en présence des acides de Lewis conduit au produit de transamidation.

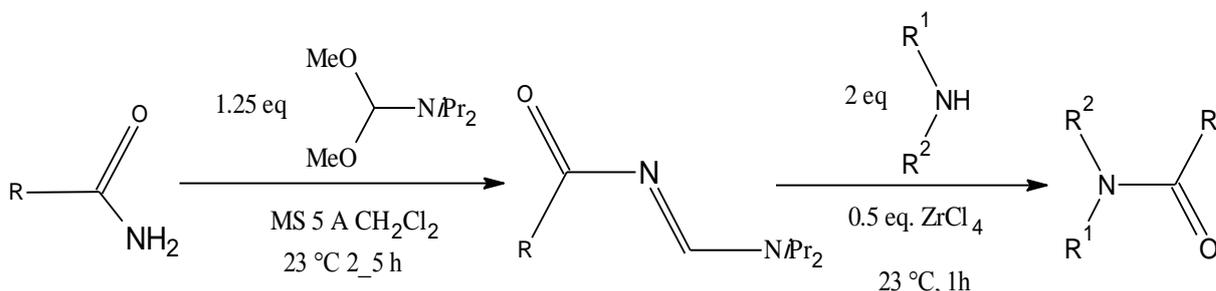


Schéma I.31 : transamidation

Le 2-acyl-4,5-dichloropyridazin-3-one [28] et les amines primaires réagissent pour donner des amides correspondants. C'est une réaction qui se produit dans un milieu neutre.

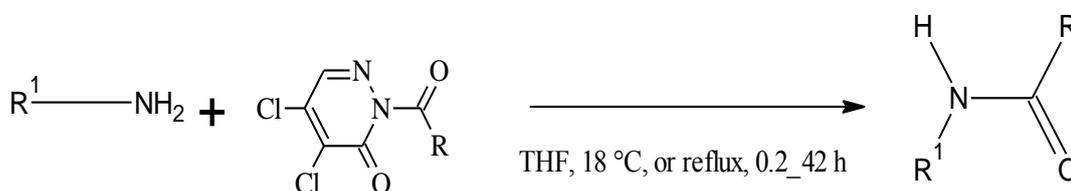


Schéma I.32 : transamidation en milieu neutre

*DEUXIEME PARTIE*

*CHAPITRE DEUX*

*SYNTHESE... RESULTAS ET*

*DESCUSSION*

## II.1 Introduction

Les amides sont omniprésents en chimie organique et en biochimie. On les rencontre plus fréquemment dans des substances naturelles et synthétiques à activité biologique et thérapeutique.

On a voulu étudier la synthèse de quelques amides par catalyse. C'est à dire optimiser leurs préparations en catalyse en employant de nouveaux catalyseurs tels les oxalates, les hydrates et les sulfates... étudier la possibilité d'utiliser des solvants azéotropes pour l'élimination de l'eau, ainsi améliorer le rendement de cette équilibre chimique.

## II.2 Préparation des catalyseurs

La catalyse traduit une interaction chimique intermédiaire entre les réactifs et les catalyseurs, et elle fournit ainsi une nouvelle voie réactionnelle, par laquelle les réactifs se transforment en produits de la réaction.

Dans le cadre de recherche de nouveaux catalyseurs pour la synthèse de nos amides, nous avons utilisé les catalyseurs suivants : L'oxalate de Fer ( $\text{FeC}_2\text{O}_4$ ), l'oxalate de Zinc ( $\text{ZnC}_2\text{O}_4$ ), l'oxalate de Cobalt ( $\text{CoC}_2\text{O}_4$ ), l'oxalate de manganèse ( $\text{MnC}_2\text{O}_4$ ), le chlorhydrate de dibutylamine( $(\text{C}_4\text{H}_9)_2\text{NH.HCl}$ ), le chlorhydrate de dibenzylamine( $(\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2)_2\text{NH.HCl}$ ), le chlorhydrate de pipéridine ( $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{NH.HCl}$ ).

### II.2.1 Les oxalates.

- **La chimie de L'acide oxalique**

L'acide oxalique de formule brute  $\text{HOOC-COOH}$  ou l'acide éthanedioïque d'après la nomenclature officielle est le plus simple des acides dicarboxyliques aliphatiques. Le produit commercial est dihydraté,  $\text{HOOC-COOH.2H}_2\text{O}$

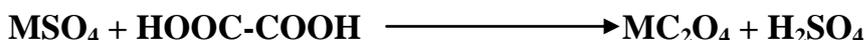
Le composé chimique pur a été découvert en 1776 par le chimiste suédois Carl Wilhelm Scheele en procédant à l'oxydation du sucre par l'acide nitrique d'où son autre nom : l'acide de sucre. Friedrich Wöhler synthétise en 1824 ce produit naturel, et inaugure ainsi la synthèse chimique de produit naturel, détruisant la vigueur des doctrines vitalistes qui séparaient drastiquement autrefois le règne minéral du règne

végétal ou animal. Les oxalates sont présents dans l'urine animale et humaine, ils forment aussi des composés minéraux dans les rognons de silex [29].

De façon industrielle (Rhône-Poulenc), l'acide oxalique est obtenu par deux oxydations successives, à l'aide d'acide nitrique puis de dioxygène de l'air en présence d'un catalyseur .

▪ **Préparation des oxalates (MC<sub>2</sub>O<sub>4</sub>) :**

Le principe de la réaction figure sur le schéma suivant :



**Schéma II.1 : préparation des oxalates**

Nous avons préparé l'ensemble des oxalates par action d'une solution d'acide oxalique (1 M) sur un sulfate renfermant l'ion métallique choisi et en chauffant légèrement. On obtient un sel solide qui sera lavé et séché à l'étuve. C'est une réaction d'échange entre les deux protons de l'acide oxalique et le cation métallique.

**II.2.1.1L'oxalate de fer II :**

*Principe* : l'oxalate de fer est préparé à partir du sel de Mohr par action de l'acide oxalique en milieu sulfurique.

*Mode opératoire* :

- Dans un bécher de 250 ml. Introduire 30 ml d'eau chaude (60-70°) +2.5 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 30% (volume) + 7.5g sel de Mohr (Fe(SO<sub>4</sub>). (NH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. 6 H<sub>2</sub>O).
- Ajouter 37.5 ml de solution de l'acide oxalique à 100g/l.
- Chauffer doucement jusqu'à la température d'ébullition : un précipité jaune d'oxalate de fer II apparaît.
- Laisser décanter et éliminer la solution qui surnage.
- Ajouter 25 ml d'eau chaude (60°), agiter puis filtrer sous vide.

- Laver le solide jaune avec 2 fois 15 ml d'eau chaude puis 3 fois 10 ml d'acétone, laisser l'aspiration se poursuivre pendant 15 minutes.
- Peser le précipité obtenu séché.

### II.2.1.2L'oxalate de Cobalt :

Il s'agit ici d'un complexant oxalate, aussi appelé diméthylglyoxime – (issu de l'acide oxalique,  $\text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4$ ) associé au cation cobalt ( $\text{Co}^{2+}$ ) issu d'une solution de chlorure de cobalt (II) hexahydraté ( $\text{CoCl}_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ ).

*Préparation des solutions :*

- Solution d'acide oxalique. Il faut prendre env. 1.3 g d'acide oxalique dihydraté ( $\text{H}_2\text{C}_2\text{O}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$ ) auxquels on ajoute 5 ml d'ammoniaque ( $\text{NH}_4\text{OH}$ ) 4 M et 100 ml d'eau distillée. Après dissolution, le pH devrait être supérieur à 7.
- Solution de chlorure de cobalt hexahydraté.
- Sel de base :  $\text{CoCl}_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ ,  $V = 100 \text{ ml}$ ,  $c = 24 \text{ g/L}$ ,  
Masse à prélever = 2.4 g.

Au moyen d'une burette, on ajoute la solution de chlorure de cobalt hexahydraté à la solution d'acide oxalique, goutte à goutte. Le mélange réactionnel est refroidi dans un bain de glace, et il se forme un précipité couleur crème. Ce précipité est filtré sous vide, puis lavé et enfin séché une journée dans un dessiccateur. Dans le dessiccateur il y a un desséchant le silicagel. Le précipité a été placé dans une étuve pour être pesé plus tard.

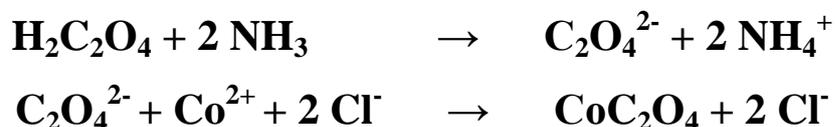


Schéma II.2 : préparation de l'oxalate de cobalt

### II.2.1.3L'oxalate de Zinc et de Manganèse:

Préparer une solution aqueuse 0.100 M de  $\text{ZnSO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$  (0.100 M de  $\text{MnSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ) en utilisant flacon volumétrique de 100 ml, Dans un deuxième ballon

jaugé de 100 ml, préparer une solution aqueuse 0.100 M  $(\text{NH}_4)_2\text{C}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ . Après, on verse 200 ml de d'eau distillé dans un grand bécher (400/600 ml).

- Verser les deux solutions dans le bécher.
- agiter, laisser décanter.
- Un précipité blanche d'oxalate de Zinc apparaît, éliminer la solution qui surnage.
- filtrer sous vide, et peser[31].

### II.2.2 Les chlorhydrates.

La méthode suivie pour la préparation des chlorhydrates est la suivante. La préparation de l'acide chlorhydrique gazeux, c'est une réaction de type minérale. L'addition de l'acide sulfurique concentré goutte à goutte sur le sel de cuisine commercial (chlorure de sodium) conduit à l'acide chlorhydrique gazeux selon le schéma réactionnel ci-dessous. L'acide est séché en le faisant barboter dans de l'acide sulfurique concentré.



Schéma II.3 : préparation du chlorhydrate

L'action de l'acide chlorhydrique gazeux sur une amine conduit au chlorhydrate correspondant selon le schéma réactionnel suivant :

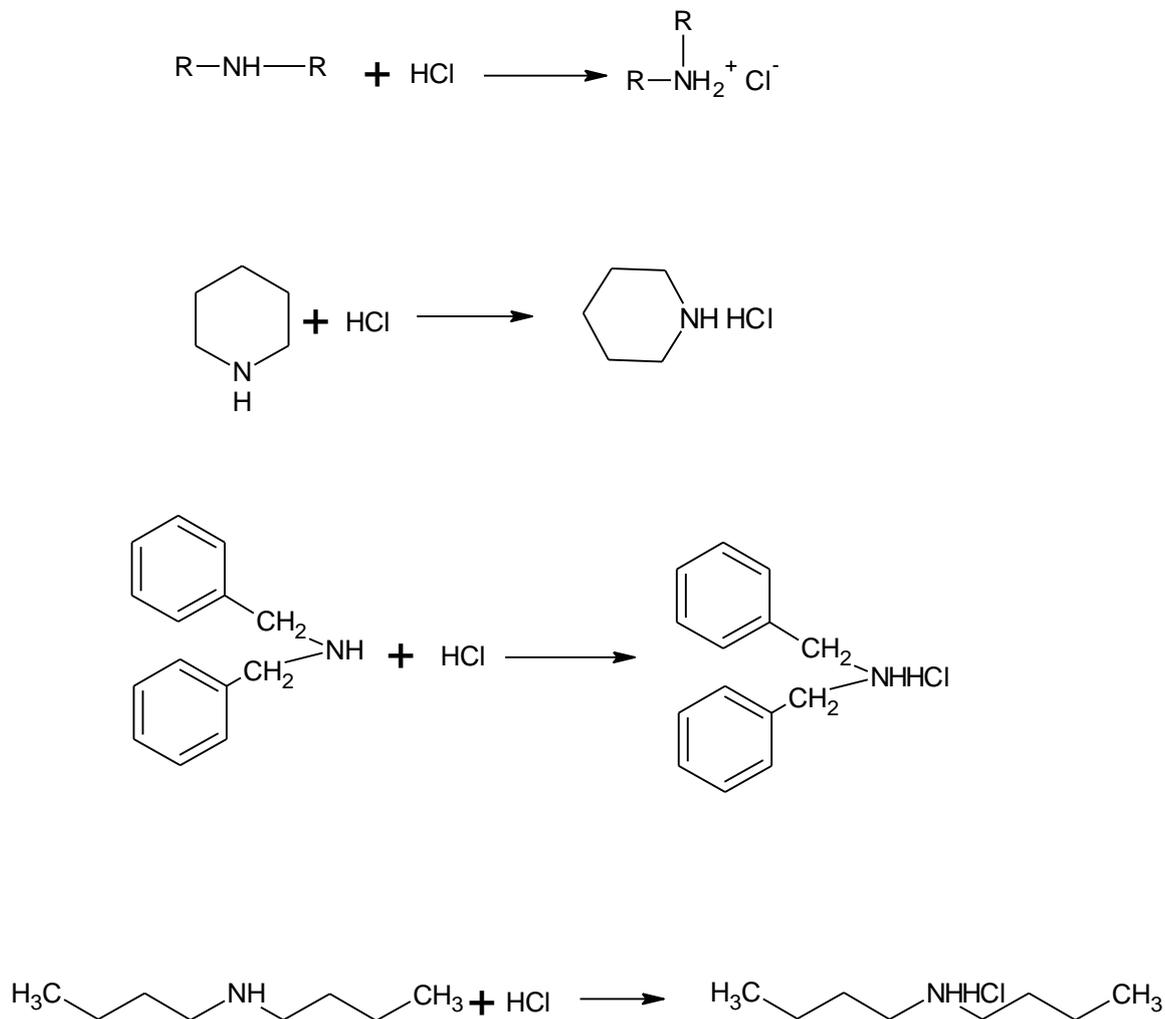


Schéma II.4 : préparation de quelques chlorhydrates.

Dans une solution d'amine pure, on fait passer un courant de l'acide chlorhydrique gazeux préparé précédemment, séché sur une solution d'acide sulfurique concentré. Après sept heures de barbotage d'acide, la réaction est terminée, et on obtient un solide blanc. On filtre le solide obtenue est lavé avec une petite quantité d'hexane, puis séché dans un étuve à 50 °C pendant 4 heures. La figure 1 représente l'appareillage de la manipulation.

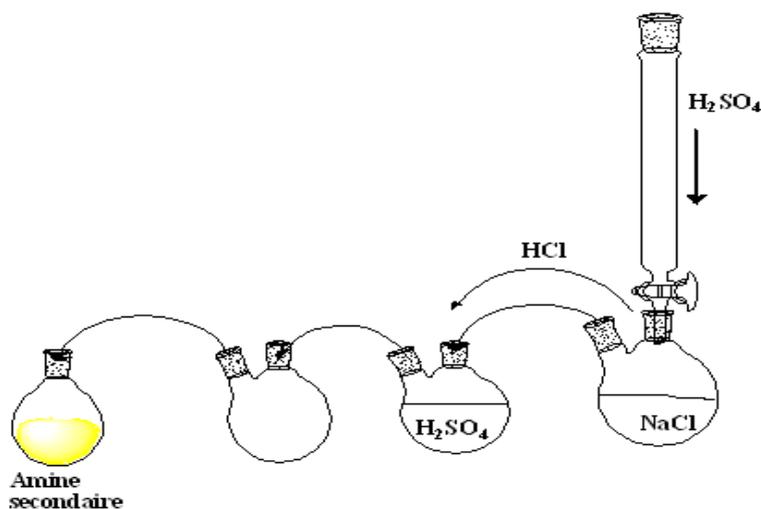


Figure II.1 : Montage utilisé pour la préparation des chlorures d'amine.

Tableau II.1 : Les réactifs et les quantités utilisés dans la préparation des chlorures.

Réactifs	moles	poids (g)	volume (ml)
Chlorure de sodium (NaCl)	0,2	11,7	-
Acide sulfurique (H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> )	0,1	9,8	5.35
Dibutylamine (C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>2</sub> NH	0,02	3,80	05,00
Dibenzylamine (C <sub>7</sub> H <sub>7</sub> ) <sub>2</sub> NH	0,02	5.13	05,00
Pipéridine C <sub>5</sub> H <sub>10</sub> NH	0,05	4.3	05,00

### II.3 Caractérisation des différents catalyseurs :

Bien que ces catalyseurs soient obtenues à partir des réactions ioniques simples et connues (réaction d'échange et acido-basique), nous avons essayé de vérifier leurs identifications.

### II.3.1 Point de fusion :

Les oxalates et la pipéridine chlorhydrate sont des composés solides de couleur blanche, ayant des points de fusion relativement élevés. La pipéridine chlorhydrate possède un point de fusion de 248°C. La dibenzylamine chlorhydrate possède un point de fusion de 256°C, alors que les points de fusion des oxalates sont tout supérieurs à 400°C. Ces catalyseurs sont tous des sels

### II.3.2 Spectre infrarouge :

En spectrophotométrie IR La structure de la pipéridine chlorhydrate est confirmé par deux bandes d'absorption caractéristiques, l'une vers 3718  $\text{cm}^{-1}$  correspondant à la vibration du groupement (N-H) avec un effet hypsochrome très net dû à une grande interaction de l'atome d'hydrogène avec l'atome de chlore (N-HCl), l'autre vers 2949  $\text{cm}^{-1}$  correspond à une vibration des (C-H) cyclique.

Pour les oxalates on constate l'apparition d'une bande d'absorption très caractéristique qui se situe vers 1652  $\text{cm}^{-1}$  correspondant au groupement (C=O) des ions oxalates ( $\text{C}_2\text{O}_4^-$ ).

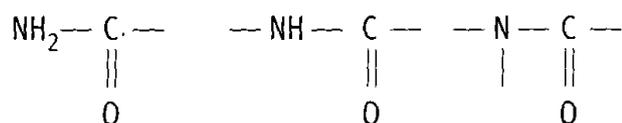
## II.4 Conclusion

La préparation des oxalates de Fer II, l'oxalate de Zinc ( $\text{ZnC}_2\text{O}_4$ ), l'oxalate de Cobalt ( $\text{CoC}_2\text{O}_4$ ), l'oxalate de manganèse ( $\text{MnC}_2\text{O}_4$ ), ainsi que le chlorhydrate de dibutylamine ( $\text{C}_4\text{H}_9$ )<sub>2</sub>NH.HCl, le chlorhydrate de Dibenzylamine ( $\text{C}_7\text{H}_7$ )<sub>2</sub>NH.HCl, le chlorhydrate de Pipéridine  $\text{C}_5\text{H}_{10}$ NH.HCl, s'est avérée une opération très aisée. Il s'agit de réactions ioniques simples, conduisant à des sels organiques dont l'identification ne pose aucun problème particulier. Ces catalyseurs ont été obtenus avec des rendements quantitatifs. Leur utilisation peut être très utile dans l'industrie plus propre, évitant ainsi les problèmes de la pollution et de la corrosion des installations industrielle, liés à l'utilisation traditionnelle de l'acide sulfurique. D'autres avantages qui peuvent être signalés, sont la capacité de récupérer ces catalyseurs et de les réutiliser comme catalyseurs homogènes dans beaucoup de réaction effectuée en phase liquide, et la possibilité de leur utilisation dans les processus continue.

Parmi les réactions dans lesquelles ce genre de catalyseurs peut être employé avec succès, on peut citer les réactions d'alkylation, de déshydratation, de cyclisation et d'estérification.

### II.5 Acylation des amines : formation des amides

Les amides portent le groupe caractéristique —N-CO—, qui est lié, par des liaisons simples, à des atomes de carbone ou d'hydrogène. Les différentes formules semi développées possibles d'un amide sont:



La littérature signale plusieurs voies d'accès aux amides faisant intervenir différents agents acylants (chlorures, anhydrides, acides,...). La plus privilégiée est celle qui utilise l'action de l'aniline sur un anhydride.

Pour synthétiser des amides nous avons utilisé comme des réactifs l'aniline (amine primaire) et des anhydrides aliphatiques et cycliques, ces réactions fournissent des amides de structures variées et constituent un motif de choix pour la formation de composés à activité biologique potentielle[1]. C'est-à-dire On veut réaliser une réaction d'acylation : action de l'anhydride sur l'aniline, pour former l'amide correspondant.

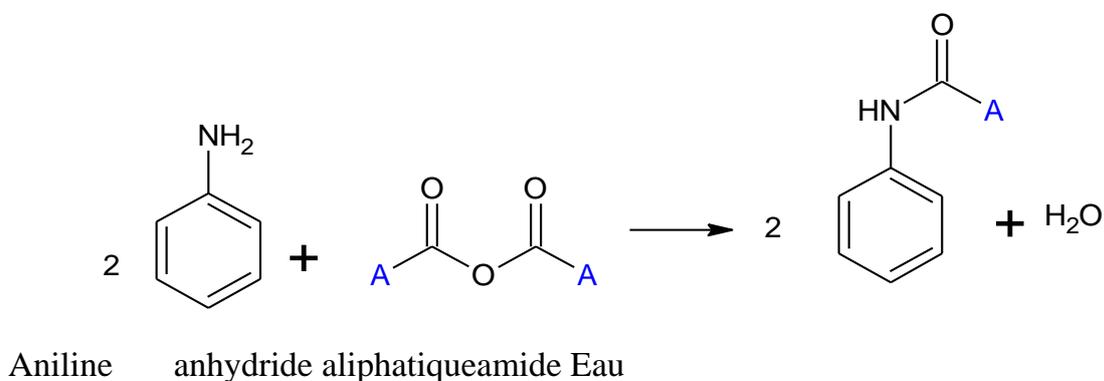


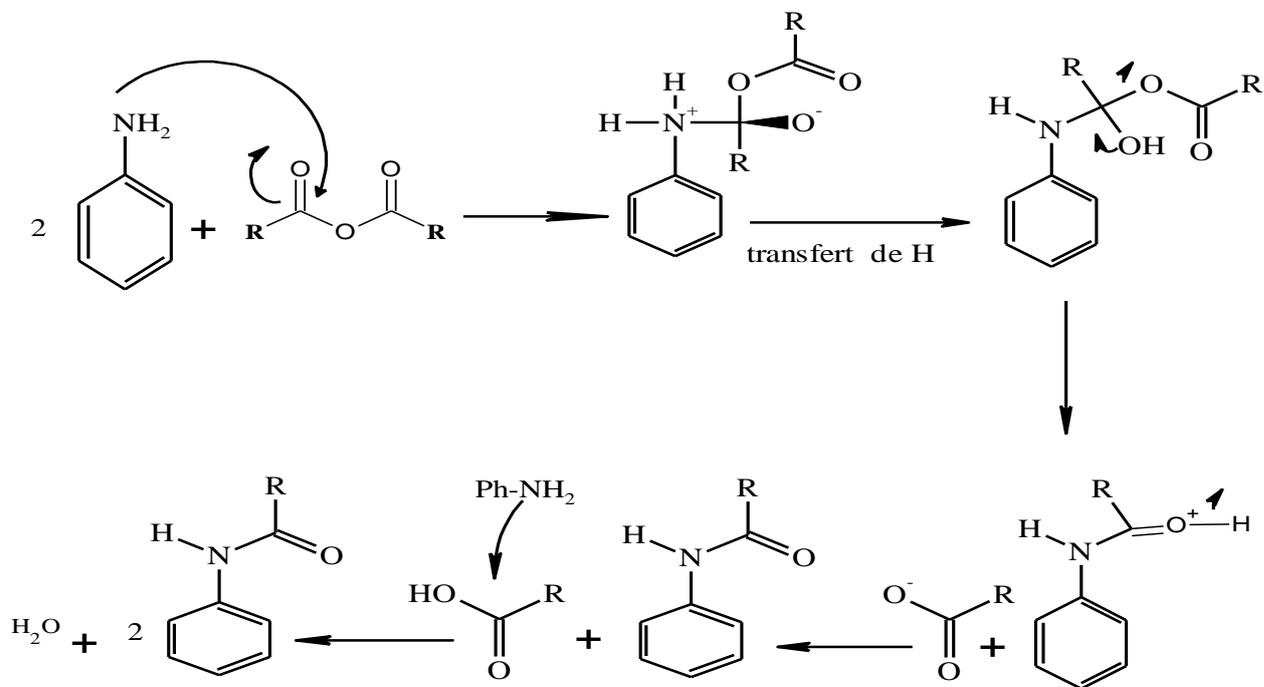
Schéma II.5 : préparation des amides par acylation

Sur le tableau ci-dessous figurent les anhydrides utilisés et les produits obtenus.

**Tableau II.2 : les anhydrides utilisés lors de la synthèse des amides.**

Anhydride		Amide correspondant
Formule	Nom	
$(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$	Acétique	Acétanilide
$(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO})_2\text{O}$	Butyrique	N-phenylbutanamide
$(\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO})_2\text{O}$	Valérique	N-phenylpentanamide
$\text{C}_8\text{H}_4\text{O}_3$	Phtalique	N,N'-diphénylbenzene-1,2-dicarboxamide
$\text{C}_4\text{H}_4\text{O}_3$	Succinique	N,N'-diphénylbutanediamide

Les réactions de l'aniline avec les différents anhydrides schématisés dans le schéma II.6 dans la page suivante se déroulent selon le mécanisme.



**Schéma II.6 : mécanisme d'acylation d'une amine primaire.**

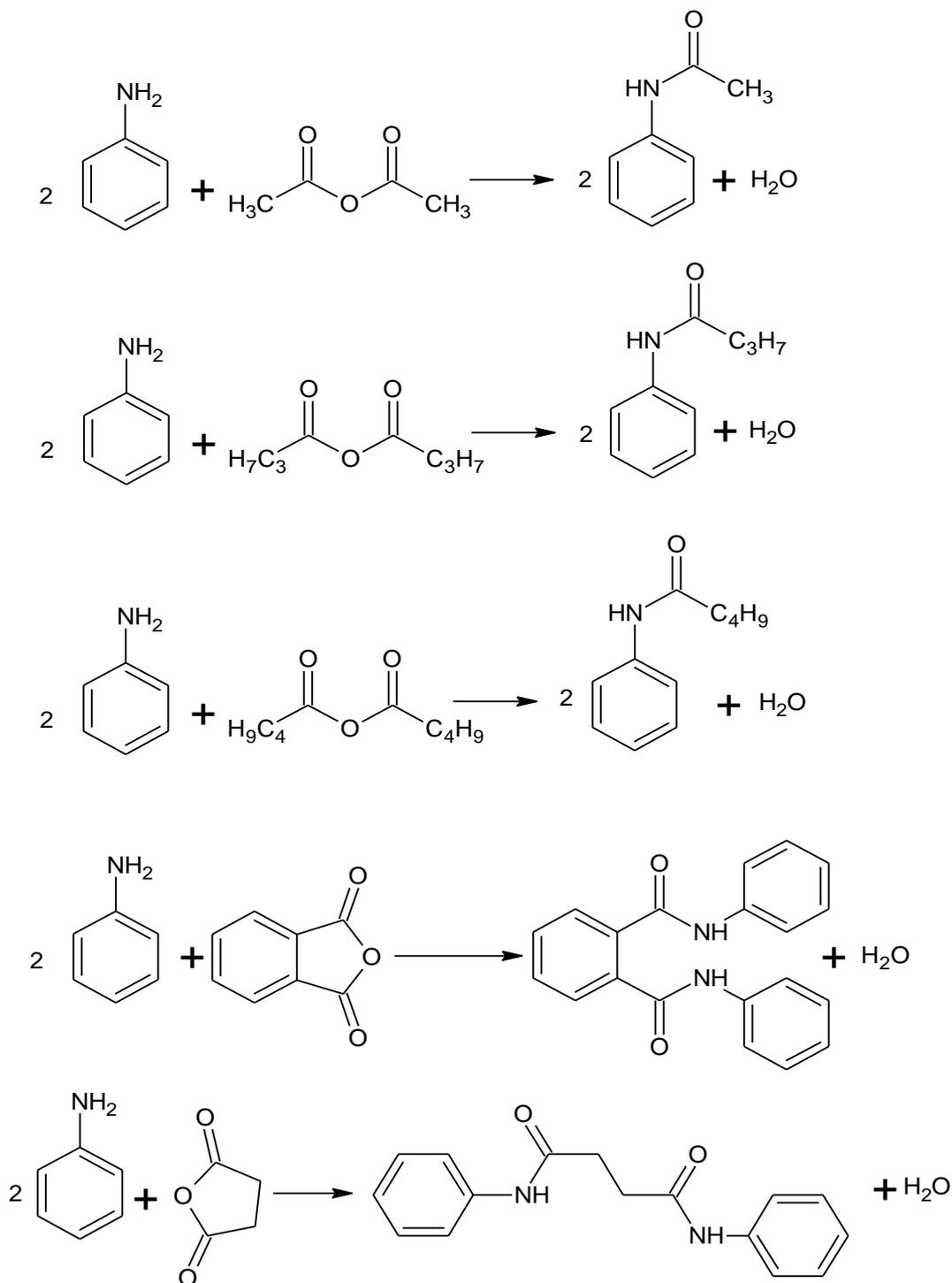


Schéma II.7 : schéma réactionnel des différentes réactions

### II.5.1 Mode opératoire

Nous avons préparé les amides par deux méthodes différentes.

▪ **Méthode 1 :**

Dans un ballon de 100 ml équipé d'une agitation magnétique, d'un condenseur à reflux total, on dissout l'aniline (phénylamine) dans l'anhydride. L'appareillage utilisé est illustré dans la figure II.2.

**Méthode 2 :**

Dans un ballon de 100 ml équipé d'une agitation magnétique, placé dans un bain de glace on introduit l'aniline, puis à l'aide d'une burette on ajoute l'anhydride goutte à goutte. La figure 3 représente l'appareillage de la manipulation.

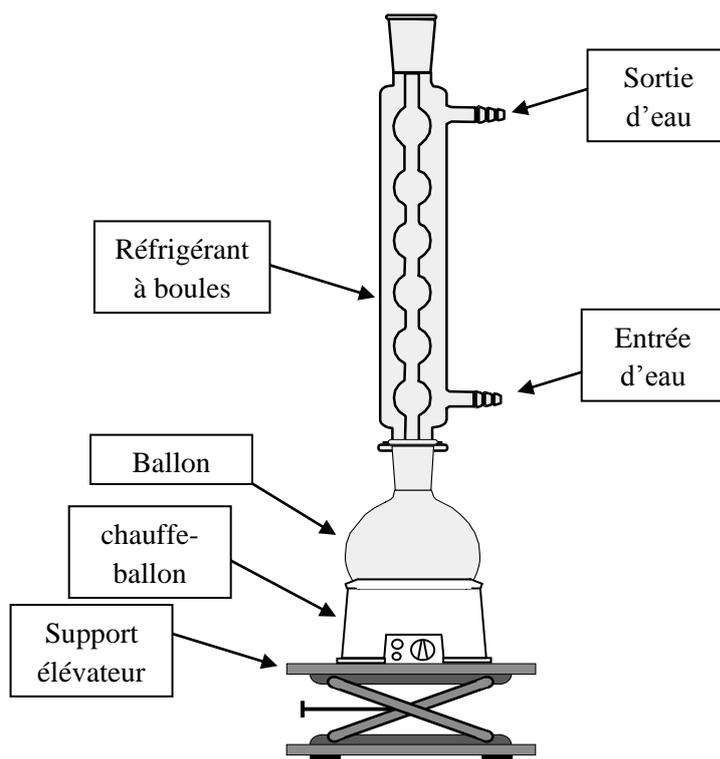


Figure II.2 : Appareillage utilisé dans la méthode 1.

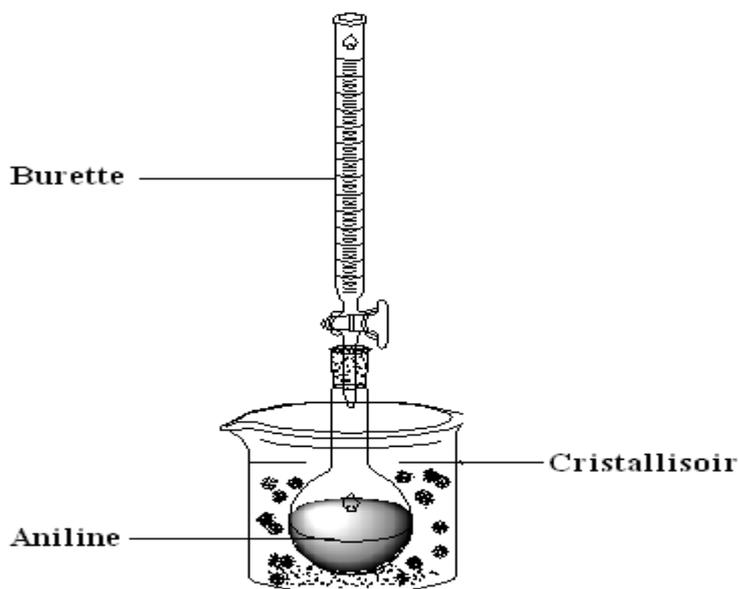


Figure II.3 : Appareillage utilisé dans la méthode 2.

### II.5.2 Quantité des réactifs utilisés

La quantité des réactifs utilisés dans chaque essai sont reportés dans le tableau suivant :

Tableau II.3 : Quantité des réactifs utilisés

N° d'essai	Aniline		Anhydride			Méthode	solvant
	m	n	Nom	m	n		
01	20.44	0.220	acétique	11.32	0.110	01	-
02	5.11	0.054	acétique	2.75	0.027	02	-
03	05.00	0.053	butyrique	4.18	0.026	02	-
04	05.00	0.053	valérique	05.00	0.026	02	-
05	06.29	0.067	phtalique	05.00	0.033	01	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>
06	09.31	0.100	succinique	05.00	0.050	01	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>

### II.5.3 Les résultats obtenus

Les résultats de synthèse effectuée lors des essais précédents sont réunis dans le tableau suivant :

**Tableau II.4 : les rendements des réactions**

N° d'essai	Méthode	m d'amide obtenue (g)	Rendement (%)
01	01	23.4	78.78
02	02	3.20	43.90
03	02	3.00	35.40
04	02	3.20	34.80
05	01	7.82	73.44
06	01	8.30	61.94

Sachant que le rendement R des réactions est calculé selon la relation :

$$R (\%) = \frac{\text{masseduproduitréellementobtenue}}{\text{masseduproduittheoriquementobtenue}} * 100$$

### II.5.4 Discussion des rendements des amides :

Selon les résultats dans le tableau précédent on remarque que :

- lors de la synthèse de l'acétanilide : le rendement dans l'essai 1 (méthode 1) est plus élevé que celle de l'essai 2 (méthode 2). Cette différence est justifiée par l'effet de température, plus on chauffe plus la réaction d'amidation est privilégiée.
- Les amides obtenus par la méthode 2 dans les essais 2, 3 et 4 ont des rendements décroissant ( $R_2 > R_3 > R_4$ ) ; cette diminution est justifiée par la décroissance de l'acidité des anhydrides utilisés. Le groupe méthylène ( $\text{CH}_2$ ) diminue l'acidité de l'anhydride réagissant avec l'aniline qui est une base faible c'est à dire (l'acide le plus

fort réagis mieux avec une base faible). Les groupes alkyles possèdent un effet inductif donneur qui diminue l'acidité des acides carboxyliques.

- Le rendement en amides dans les essais 5 et 6 est plus élevé que celle des autres essais à cause de l'effet de solvant qui solubilise l'anhydride et facilite les interactions intermoléculaires dans le milieu réactionnel.

## II.6 Caractérisation des amides obtenus :

### II.6.1 Point de fusion :

Les amides obtenus sont des composés solides de couleur blanche possédant des points de fusion peu élevés comme il est illustré dans le tableau suivant. Nos points de fusion sont identiques avec ceux donnés dans la littérature.

**Tableau II.5 : températures de fusion des amides obtenus.**

Amide	Point de fusion (°C)
acétanilide	115
N-phenylbutanamide	96
N,N'-diphenylbenzene-1,2-dicarboxamide	196
N,N'-diphenylbutanediamide	158

### II.6.2 Spectre infrarouge :

L'analyse se fait à l'aide d'un spectrophotomètre IR de type *FTIR*, 8400 *SSHIMADZU*.

L'appareille se compose de quatre parties : la source de rayonnement, le porte échantillon, le système optique et le système de mesure et d'enregistrement. Notons que le champ de mesure de l'appareil s'étendant de 4000 à 400  $\text{cm}^{-1}$ .

Nous avons analysés les produits récapitulés au tableau IV.2.

Les spectres enregistrés figurant dans l'annexe montrent dans tous les cas la présence des bandes d'absorption caractéristiques des amides :

**Tableau II.6 : absorbances des groupes caractéristiques.**

Bande d'absorption	Type de vibration	Absorbance (cm <sup>-1</sup> )
La fonction carbonyle C=O (bande I).	Elongation	1655– 1700
La liaison N-H (bande II).	Déformation angulaire	1620-1650
La liaison N-H	Elongation	3100-3400
La liaison C-N	Elongation	Vers 1400
Les liaisons C-H aromatiques	Elongation	2900-3000

## II.7 Conclusion :

Nous avons synthétisé une série d'amides par acylation d'une amine primaire (l'aniline) avec des anhydrides en suivant deux méthodes différentes. Les amides obtenus présentent des structures variées et possédant un intérêt biologique potentiel.

De bons rendements sont obtenus avec les anhydrides cycliques. En revanche une baisse importante du rendement de l'acétylation est observée avec les anhydrides aliphatique ou peu nucléophiles.

L'emploi des quantités stœchiométrique des produits de départ est très bénéfique du point de vue économie et rentabilité. Aussi l'augmentation de la température nous a permis d'élever la vitesse de réaction, tout en évitant la formation des sous produits indésirables.

Enfin, les caractéristiques structurales des amides obtenus ont été confirmées par des méthodes physicochimiques usuelles.

## II.8 Les résultats obtenus avec les catalyseurs

### II.8.1 Les produits utilisés

Pour connaître l'effet des catalyseurs sur la synthèse des amides nous avons utilisés tout le long de notre étude les produits suivants : l'anhydride succinique, l'aniline, le chloroforme (Le solvant) et les catalyseurs (les oxalates de Fe, Co, Mn, Zn. les chlorhydrates de dibutylamine, de pépirdineet dedibenzylamine. les sulfates de Ni, Cr, Fe, Cu, Mn).

### II.8.2 Mode opératoire générale

Dans un ballon équipé d'une agitation magnétique placé dans un bain d'huile de silicone, on introduit 2 g d'anhydride succinique et on ajoute un volume suffisant de solvant, puis 3.72 g d'aniline, et le catalyseur. Le montage est présenté à la figure 4. Le rendement des réactions est calculé grâce à la quantité d'eau recueillie dans la partie gradué du Dean Stark.

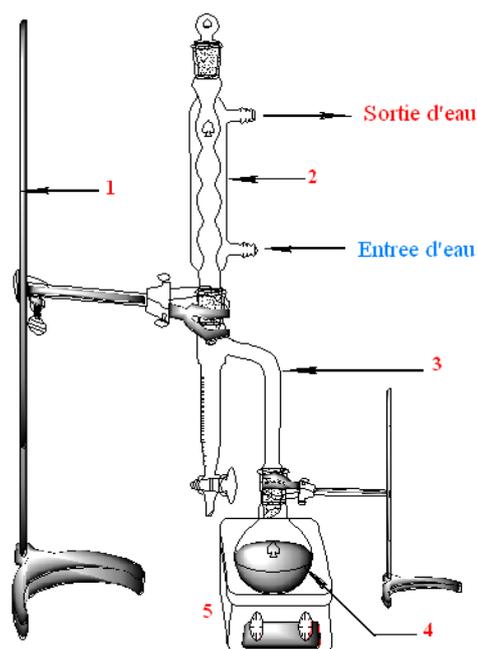
Le solvant utilisé est le chloroforme, on évite d'utilisé d'autre solvant comme le toluène dans la préparation des produits (ont un intérêt biologique et thérapeutique) à cause de la toxicité de ce dernier.

### II.8.3 Description de l'appareillage utilisé

L'appareillage utilisé lors de la synthèse est le Dean Stark ce système est utile puisque notre réactions libèrent l'eau. Lorsque les réactions sont réversibles ou équilibrés, il est nécessaire d'éliminer l'eau afin de déplacer l'équilibre.

On peut bien sur utiliser des agents déshydratants dans le milieu réactionnel. Mais les agents déshydratant tels que l'acide sulfurique ( $H_2SO_4$ ) ou les anhydrides d'acide ( $R-CO-O-CO-R$ ) peuvent parfois induire des réactions parasites.

On préfère donc de mettre en œuvre une méthode physique : le Dean Stark. Ce système fonctionne grâce à la propriété que possède l'eau à former des azéotropes avec un certain nombre de solvants. Les azéotropes négatives sont les seuls utilisés car ils ont un point d'ébullition inférieur à celui du solvant et de l'eau. Ils distillent donc en premier.



**Figure II.4 : Le montage de Dean Stark.**

- |                          |  |
|--------------------------|--|
| 1 : support élévateur    | 2 : réfrigérant a boule                    |
| 3 : Dean Stark           | 4 : ballon contenant le milieu réactionnel |
| 5 : agitateur magnétique |  |

Si, de plus le solvant et l'eau ne sont pas miscibles à froid on parle d'hétéroazéotrope (dans le cas contraire, d'homoazéotrope). Lors de l'ébullition, la vapeur contient un certain pourcentage d'eau. Elle se condense dans le réfrigérant et des liquides condensés tombent par gravité dans le tube verticale du Dean Stark ou ils se séparent grâce à leurs différences de densité.

Dans le cas d'un solvant organique plus légère celui-ci retourne dans le ballon de la réaction quant le tube verticale est plein. Il est important que la vapeur se condense dans le réfrigérant, il est donc préférable d'isoler thermiquement le tube oblique du Dean Stark, avec par exemple une feuille d'aluminium ou à l'aide du laine de verre.

Plusieurs solvants donne des azéotropes avec l'eau. Les principaux azéotropes sont regroupés dans le tableau ci-dessous avec les températures d'ébullition du solvant à l'état pure et de l'azéotrope, ainsi que la fraction molaire en eau. Les hétéroazéotropes, sont notés avec le signe (-) dans la ligne miscibilité.

Pour un fractionnement efficace du Dean Stark, il faut que les températures d'ébullition de l'azéotrope et de du solvant pur soient suffisamment différentes et que la fraction en eau soit importante. De plus durant la réaction les produits doivent être solubles dans le solvant utilisé et en fin de réaction. Il faut que le solvant puisse être facilement éliminé au rotavapeur. Le toluène, le chloroforme et le cyclohexane sont les solvants les plus utilisés.

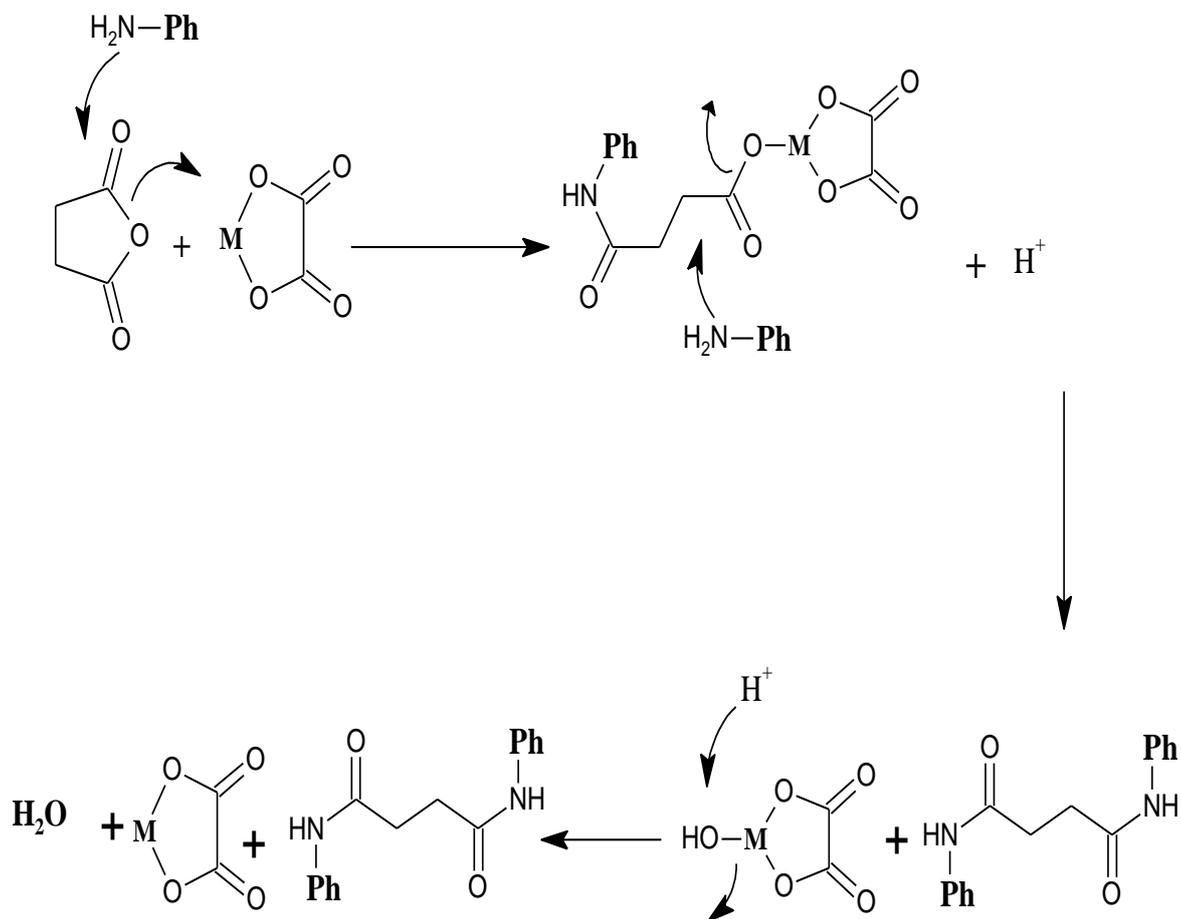
Si ces solvants ne conviennent pas, il est toujours possible d'enlever l'eau grâce a un homoazéotrope, mais cela impose alors de soutirer en continue le mélange eau solvant du tube verticale et donc de rajouter du solvant sec dans le mélange réactionnel au fur et à mesure de l'ébullition de l'azéotrope.

**Tableau II.7 : Différents azéotrope entre l'eau et un solvantorganique**

<b>solvant</b>	<b>T<sub>eb</sub> (°C)</b>	<b>T<sub>azé</sub> (°C)</b>	<b>Fra mol eau</b>	<b>Miscibilité (T<sub>amb</sub>)</b>
<b><i>Chloroforme</i></b>	61.2	56.1	0.160	-
<b>Acétonitrile</b>	81.6	76.5	0.307	+
<b>éthanol</b>	78.3	78.2	0.096	+
<b>pyridine</b>	115.3	93.6	0.755	+
<b>Chlorobenzène</b>	131.2	90.2	0.712	-
<b>cyclohexane</b>	80.7	69.5	0.300	-
<b>toluène</b>	110.6	84.1	0.444	-
<b>heptane</b>	98.0	79.2	0.452	-
<b>éthylbenzène</b>	136	92.0	0.744	-

### II.8.4 Résultats de la réaction avec les oxalates

En se basant sur les mécanismes d'acylation des amines par les anhydrides nous pouvons proposer le mécanisme réactionnel suivant :



**Schéma II.8: Mécanisme d'acylation avec les oxalates comme catalyseurs.**

Les résultats de synthèse en présence des oxalates comme catalyseurs sont reportés dans le tableau :

**Tableau II.8 : les résultats obtenus avec les oxalates comme catalyseurs**

N° d'essai	catalyseur		Volume d'eau (ml)	Rendement (%)
	Formule	Quantité (g)		
07	FeC <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	0.10	0.241	67.16
08	CoC <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	0.10	0.255	70.89
09	MnC <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	0.10	0.248	69.02
10	ZnC <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	0.10	0.249	69.29

**Discussion :**

- Les rendements sont compris entre 67.16 et 70.89 %
- Par comparaison avec la réaction sans catalyseurs on remarque que tous les catalyseurs utilisés augmentent le rendement de la réaction manière observable (environ 5.22 à 9.21 unités).
- Le meilleur résultat est obtenu avec l'oxalate de cobalt tandis que le mauvais est celui obtenu avec l'oxalate de fer.

**II.8.5 Résultats de la réaction avec les sulfates**

Nous avons essayé avec d'autres catalyseurs solides, donc nous avons choisi les sulfates qui sont les produits de départ des oxalates. Le mécanisme réactionnel est illustré sur le schéma suivant :

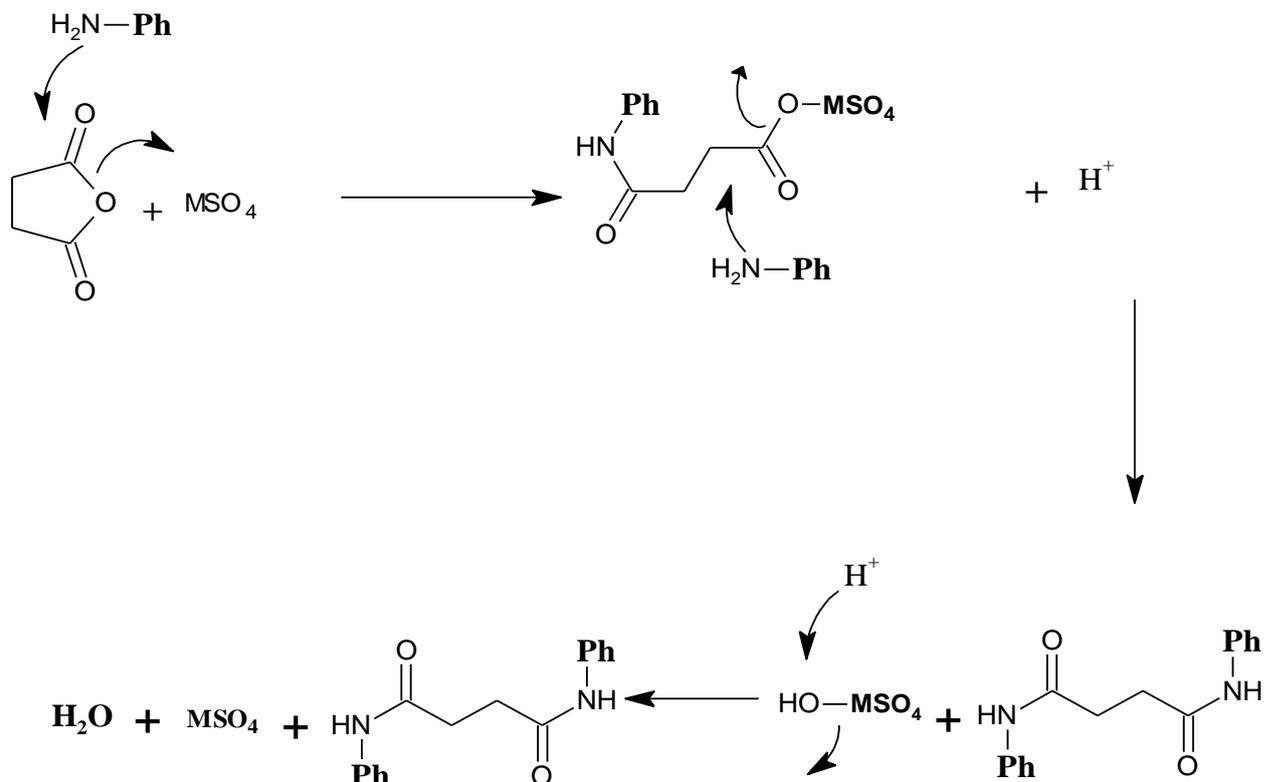


Schéma II.9 : Mécanisme d'acylation avec les sulfates comme catalyseurs

Les résultats de la réaction en présence des sulfates de métaux comme catalyseurs sont reportés dans le tableau suivant :

Tableau II.9 : les résultats obtenus avec les sulfates comme catalyseurs.

N° d'essai	catalyseur		Volume d'eau ml	Rendement (%)
	Formule	Quantité		
11	$\text{MnSO}_4$	0.10 g	0.241	67.16
12	$\text{CrSO}_4$	0.10 g	0.248	69.02
13	$\text{FeSO}_4$	0.10 g	0.251	69.96
14	$\text{CuSO}_4$	0.10 g	0.255	70.89
15	$\text{NiSO}_4$	0.10 g	0.261	72.76

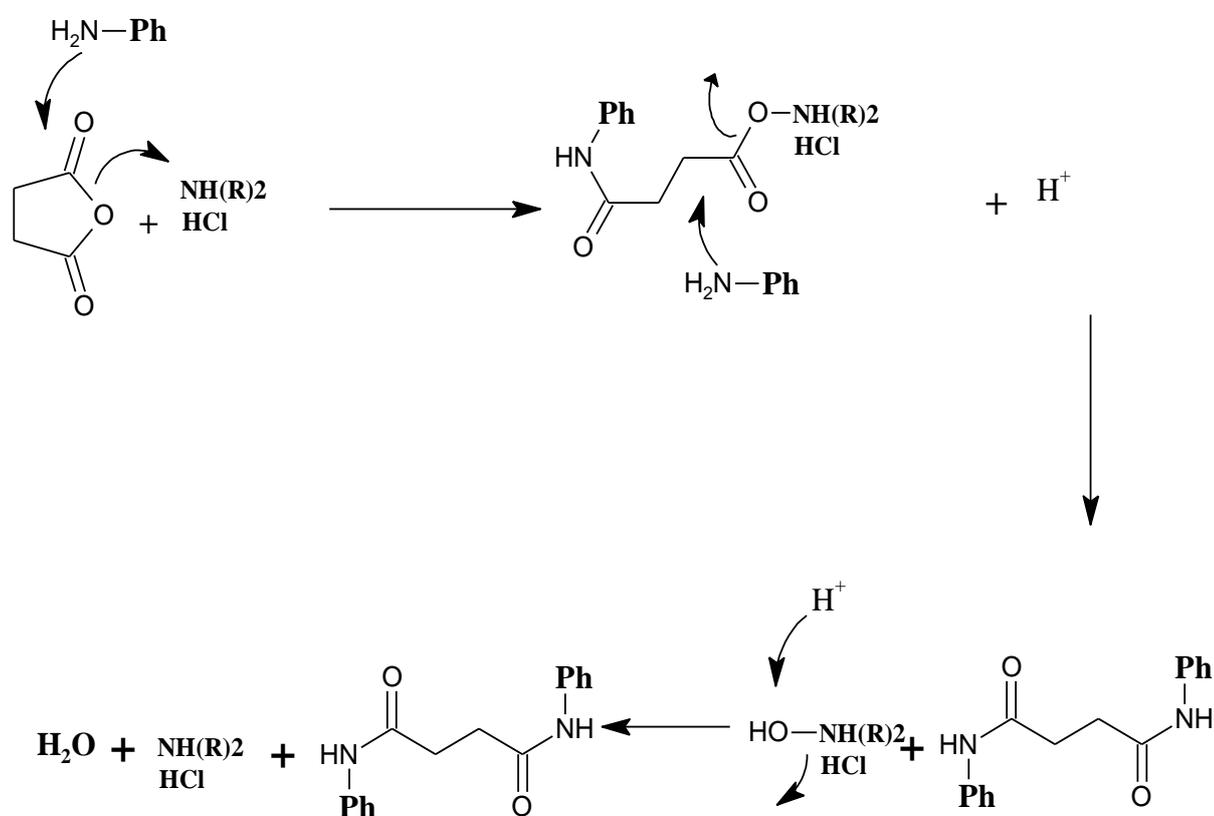
**Discussion :**

- Les rendements sont compris entre 67.16 et 72.76 %
- Par comparaison avec la réaction sans catalyseurs on remarque que tous les catalyseurs utilisés augmentent le rendement de la réaction manière observable (environ 5.22 à 10.82 %).
- Le meilleur résultat est obtenu avec le sulfate de nickel tandis que la mauvaise est celle obtenu avec le sulfate de manganèse.
- Il est préférable d'utiliser les sulfates à la place des oxalates, car ils sont moins coûteux que lester oxalates.

**II.8.6 Résultats de la réaction avec les chlorhydrates d'amines**

Nous avons utilisés aussi les chlorhydrates d'amines comme catalyseurs à savoir : le chlorhydrate de pipéridine, de dibutylamine et de dibenzylamine.

On peut schématiser le mécanisme réactionnel comme suit :



**Schéma II.10 : Mécanisme d'acylation avec les chlorhydrates comme catalyseurs**

Les résultats obtenus sont reportés dans le tableau suivant :

**Tableau II.10 : les résultats obtenus avec les chlorhydrates comme catalyseurs**

N° d'essai	Catalyseur		Volume d'eau ml	Rendement (%)
	Nom	Quantité		
16	Pipéridine chlorhydrate	0.10 g	0.248	69.02
17	Dibutylamine chlorhydrate	0.10 g	0.223	62.15
18	Dibenzylamine chlorhydrate	0.10 g	0.228	63.43

#### Discussion :

- Les rendements sont compris entre 62.15 et 69.02 %
- Par comparaison avec la réaction sans catalyseur on remarque que tous les catalyseurs utilisés augmentent le rendement de la réaction.
- Le meilleur résultat est obtenu avec le pipéridine chlorhydrate.

#### II.8.7 Conclusion

- L'utilisation des sulfates, des oxalates et des chlorhydrates comme des catalyseurs augmente les rendements de manière observable.
- Nous avons augmenté la température jusqu'à 150 °C, ce qui nous permis d'accroître de façon considérable la vitesse d'acylation, tout en évitant la formation des sous produits.
- Un autre avantage que nous avons pu atteindre avec ces catalyseurs, c'est que ces derniers sont des produits solides à la température ambiante. A la fin de la réaction, après refroidissement du mélange réactionnel les oxalates se déposent, et on peut les séparer d'une façon très simple.

- Les produits obtenus ont des couleurs blanche et claire, donc on peut éviter l'addition des produits décolorants.

## II.9 Les essais offrant des bons résultats

Le tableau suivant récapitule tous les essais qui ont donné des résultats satisfaisants à savoir le rendement :

**Tableau II.11 : les meilleurs résultats obtenus**

N° d'essai	catalyseur		Volume d'eau ml	Rendement (%)
	Nom	Quantité		
08	CoC <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	0.10 g	0.255	70.89
15	NiSO <sub>4</sub>	0.10 g	0.261	72.76
13	FeSO <sub>4</sub>	0.10 g	0.251	69.96
16	Pipéridine chlorhydrate	0.10 g	0.248	69.02

### Discussion :

- Notre première constatation est l'absence des catalyseurs protoniques (l'acide sulfurique), car ces derniers sont aussi des catalyseurs très efficaces pour les réactions lorsque le milieu réactionnel est chauffé.
- En comparant les différents résultats, nous pouvons remarquer qu'avec l'oxalate de cobalt, les sulfates de nickel, de fer et la pipéridine chlorhydrate les rendements sont satisfaisants.
- les catalyseurs employés présentent les mêmes avantages en ce qui concerne le traitement de la solution réactionnelle, donc après refroidissement ces catalyseurs se déposent au fond du ballon, et nous pouvons facilement les séparer. Un autre, les produits obtenus sont clairs (très blanc), tandis qu'avec le sulfate de cuivre, Chromeet de fer les produits sont un peu colorés.

## CONCLUSION GENERALE

Ce travail a été réalisé au laboratoire de chimie appliqué (LCA) à l'université de Guelma. Il porte sur la mise au point et le développement d'une méthode de synthèse aboutissant à une série d'amides à savoir l'acétamide, N-phénylbutanamide et le N,N'-diphénylbutanediamide...

Dans un premier temps, nous avons donné un aperçu général sur les propriétés des amides ainsi que leurs méthodes de préparation et leurs importances biologiques. Ces substances doivent répondre strictement aux normes exigées par les législations internationales.

Ces produits ont été obtenus en suivant deux méthodes de synthèse différentes. C'est dans cette optique que nous avons opté pour une nouvelle alternative utilisant les oxalates, les sulfates et les chlorhydrates comme catalyseurs en mettant le profil sur la performance de ces catalyseurs, et entièrement satisfaisante pour la préparation des amides importants.

Au terme de cette étude, on peut tirer la conclusion suivante :

De bons rendements sont obtenus avec les anhydrides aliphatiques peu encombrés. En revanche une baisse importante du rendement de l'acylation est observée avec les anhydrides encombrés ou peu nucléophiles.

En revanche l'utilisation de nouveaux catalyseurs donne des rendements quantitatifs, et la qualité des produits obtenus est nettement supérieure. Dans tous les cas on obtient des produits de couleur plus claire, ce qui évite des opérations de traitement coûteux et souvent très complexe.

L'augmentation de la température jusqu'à 150°C permet d'élever considérablement la vitesse de l'acylation, tout en évitant la formation de produit de dégradation.

Il convient de signaler que les catalyseurs employés possèdent une activité et une sélectivité accrue. Les meilleurs rendements ont été obtenus avec l'oxalate de cobalt, les sulfates de nickel et de fer et avec le pipéridine chlorhydrate.

Les structures des amides que nous avons préparé on été identifiées par des méthodes physicochimiques et spectrophotométriques.

L'utilisation des ces nouveaux catalyseurs, peut être importante dans le développement des technologies propres, puisqu'elle évite la pollution et la corrosion des installations industrielles. Un autre avantage est la capacité de les récupérer et de les réutiliser.

Le paracétamol est une molécule possédant deux fonctions, une fonction alcool et une fonction amide. Le produit de départ est un aminoalcool. La préparation du paracétamol se fait dans un milieu aqueux ou dans un milieu où il y a un excès d'acide carboxylique. Ces deux conditions ne sont pas rentables. Pour préparer des analogues du paracétamol à partir de l'anisidine et des différents acides carboxyliques, il est souhaitable de vérifier les conditions suivantes :

1. Utiliser un catalyseur (faire plusieurs essais pour trouver le bon catalyseur).
2. Choisir un solvant facile à éliminer (par exemple le dioxane à la place de l'éther).
3. La réaction se fait à reflux (pour privilégier la formation de l'amide au lieu de l'ester).
4. L'addition des réactifs doit se faire à chaud (pour privilégier la formation de l'amide au lieu de l'ester).

# *ANNEXE*

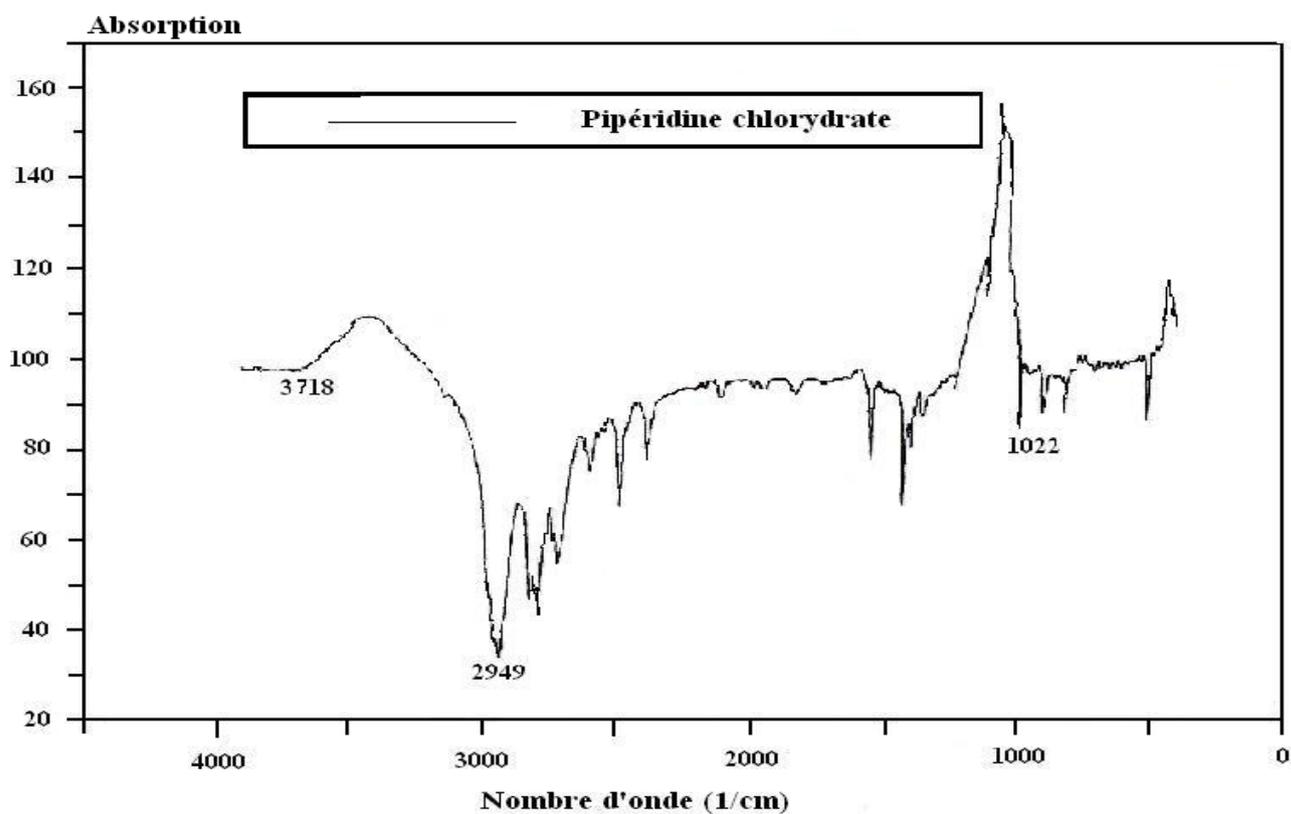


Figure III.1 : spectre IR du pipéridine chlorhydrate selon la référence [31].

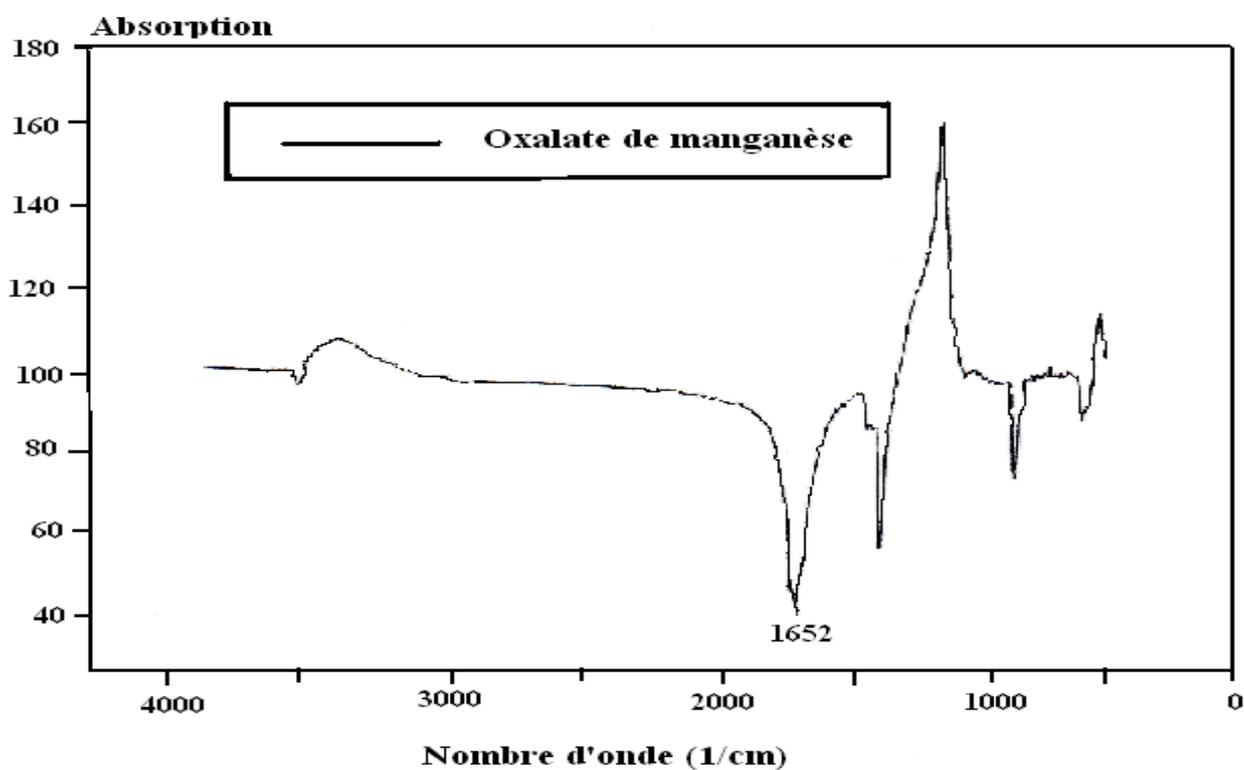


Figure III.2 : spectre IR d'oxalate de Manganèse selon la référence [31].

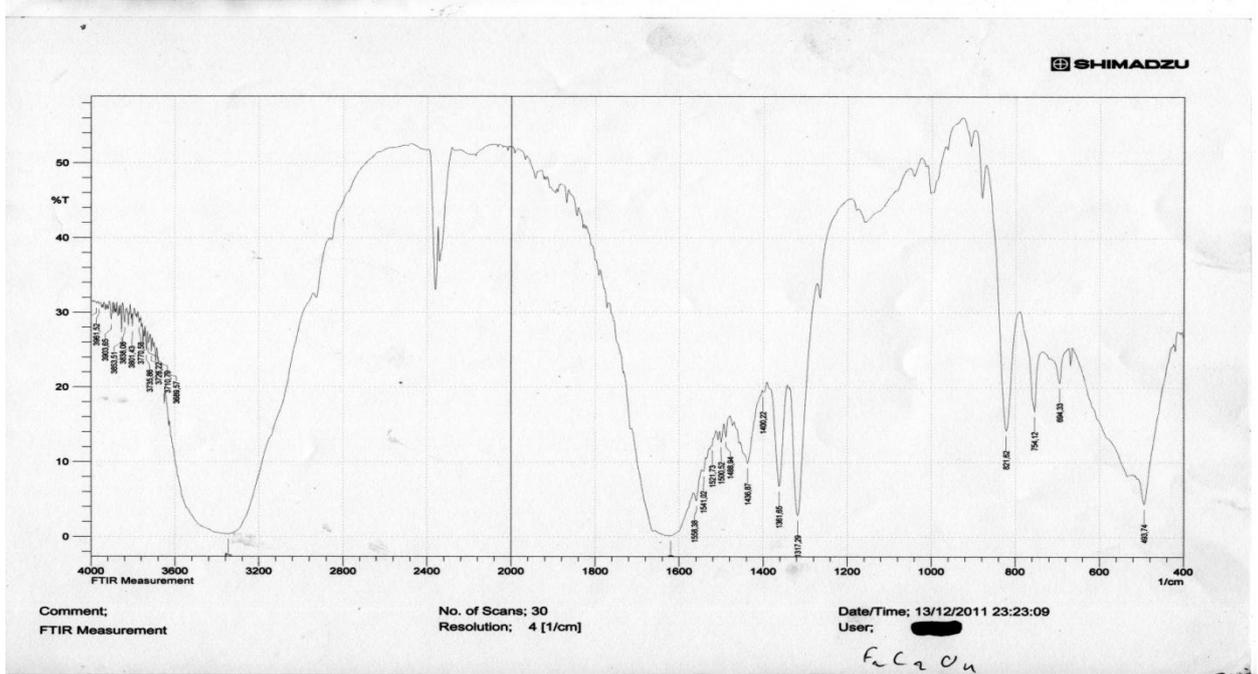


Figure III.3 : spectre IR d'oxalate de Fer II.

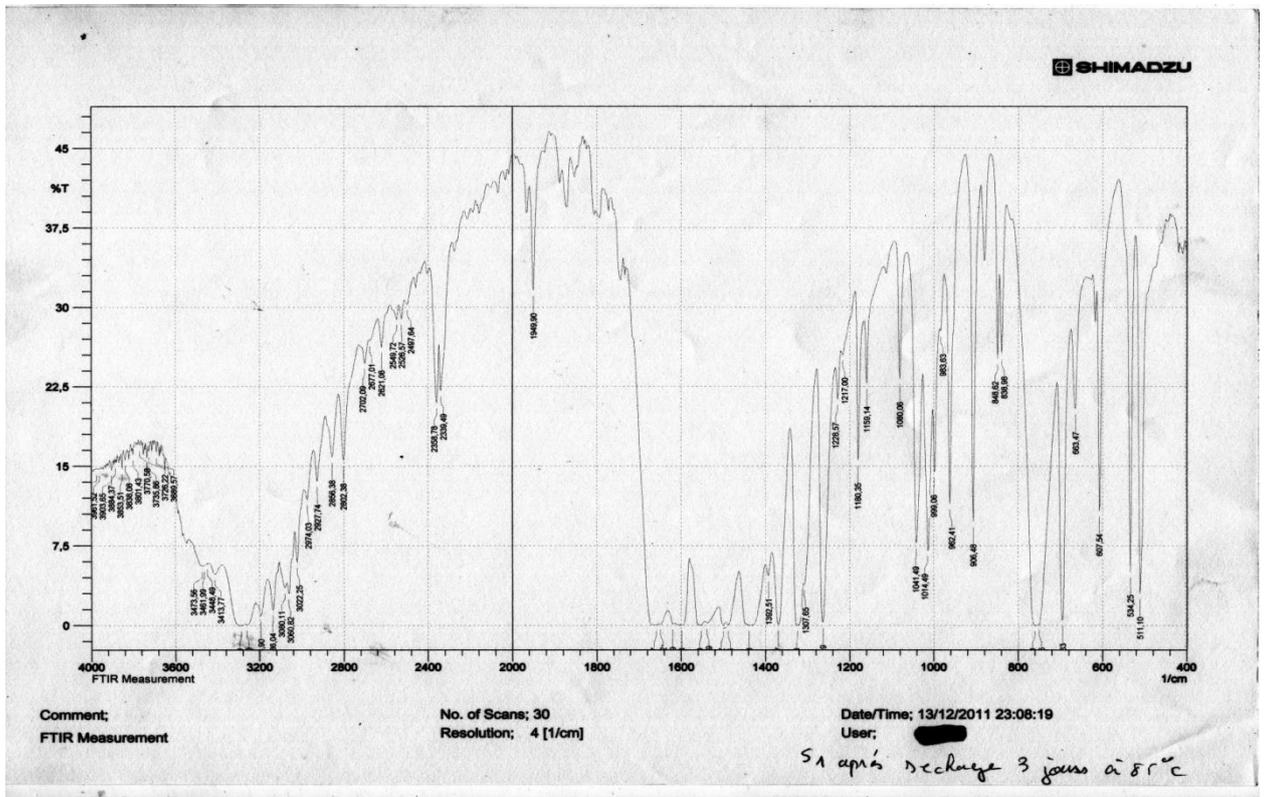


Figure III.4 : spectre IR de l'acétanilide (essai 1).

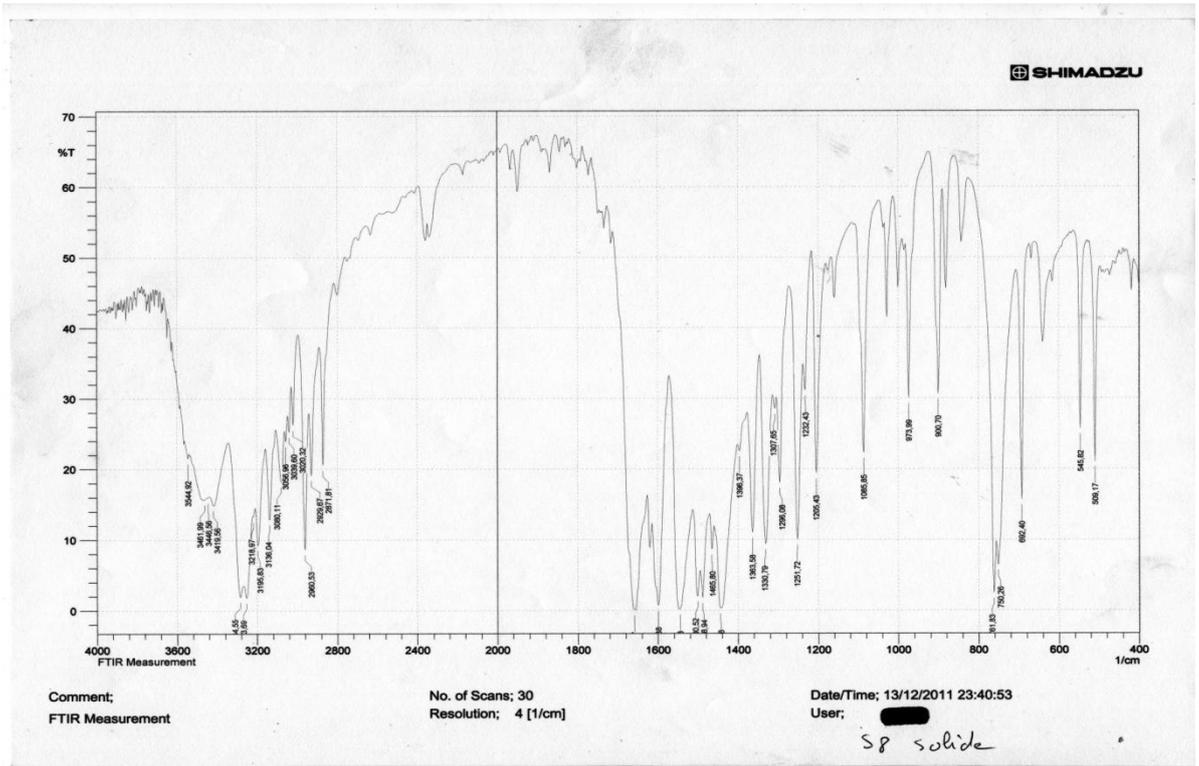


Figure III.5: spectre IR du N-phenylbutanamide (essai 3).

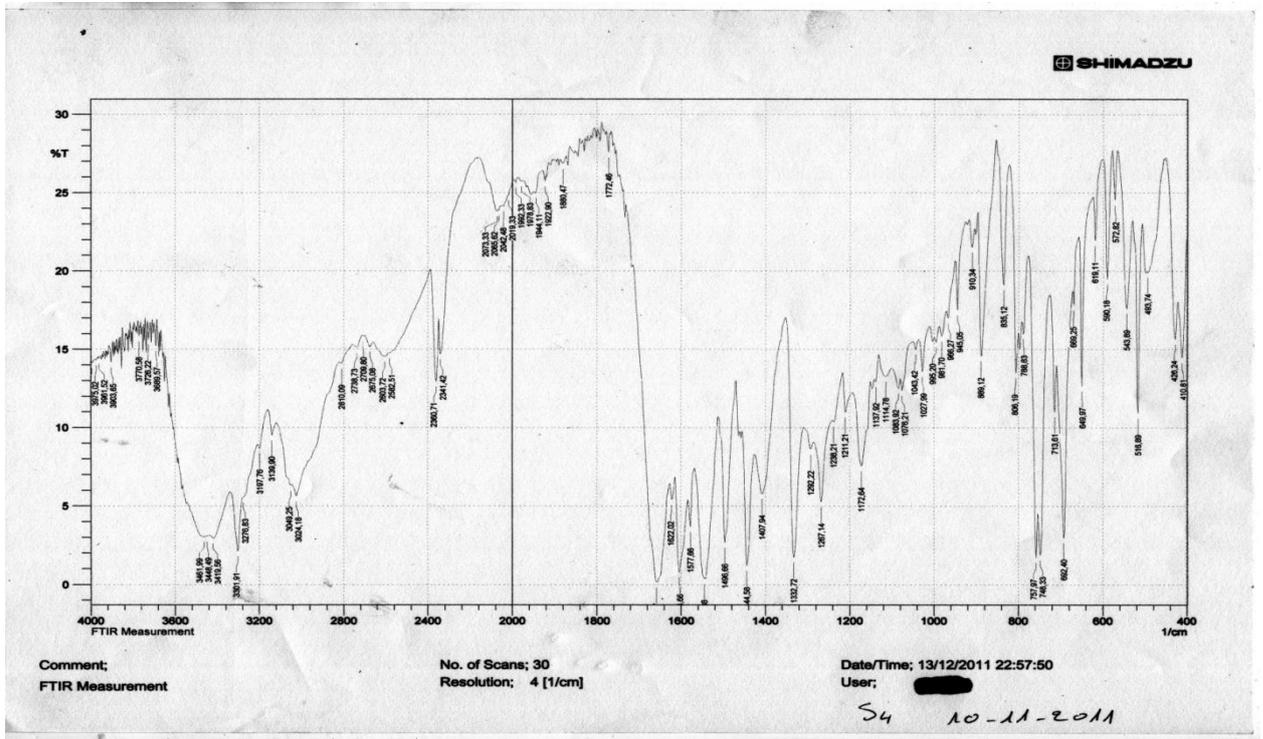


Figure III.6: spectre IR du N, N'-diphenylbenzene-1,2-dicarboxamide (essai 5).

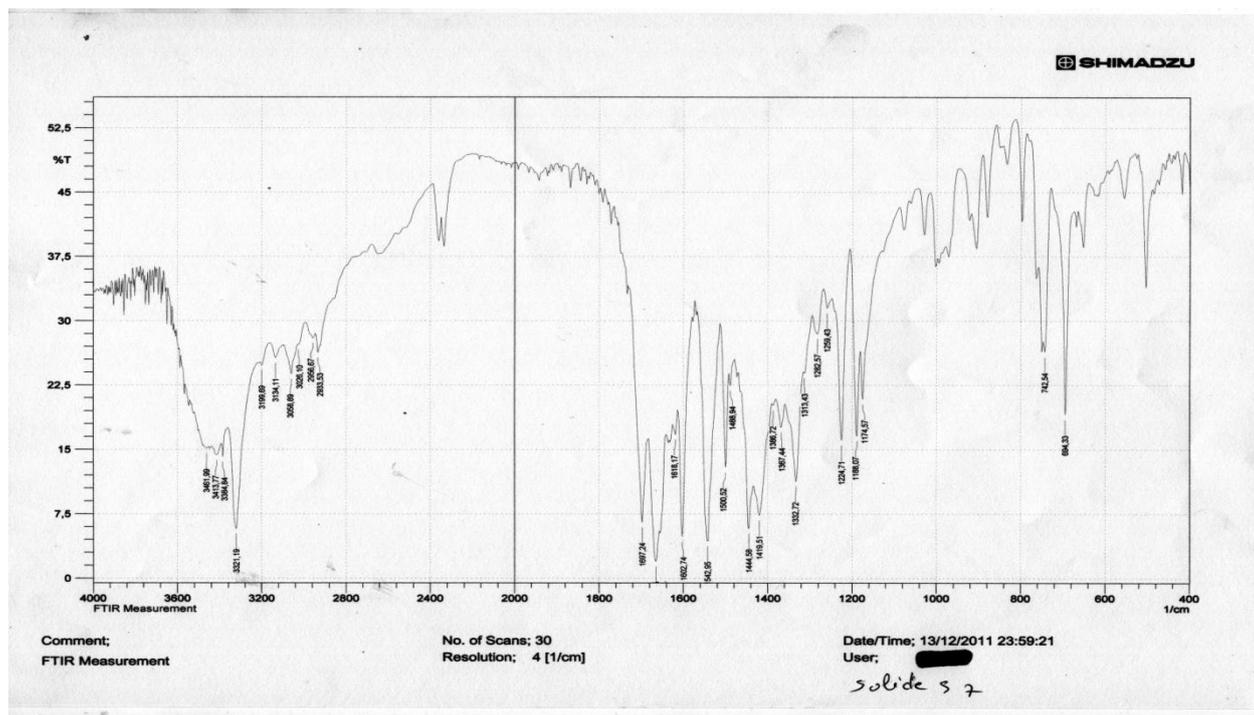


Figure III.7: spectre IR du N, N'-diphenylbutanediamide (essai 6).

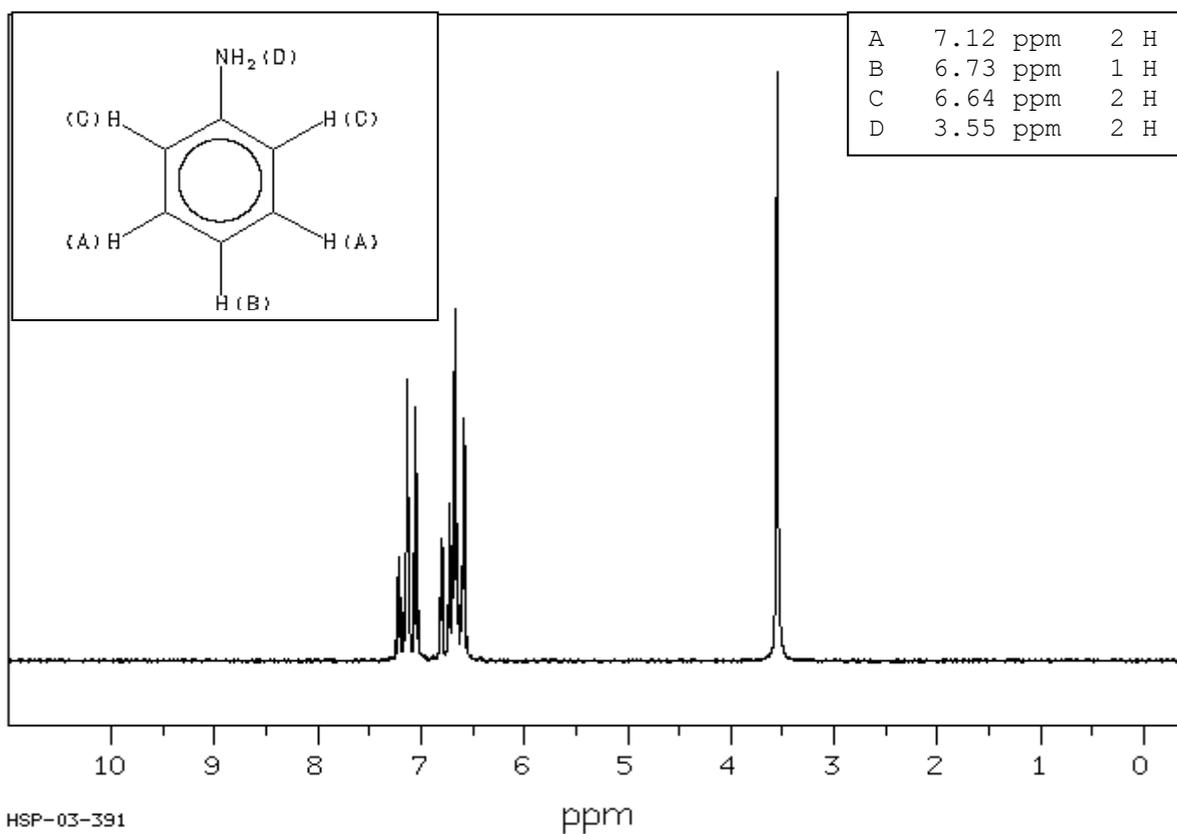


Figure III.8 : spectre RMN du proton de l'aniline (tiré de la littérature).

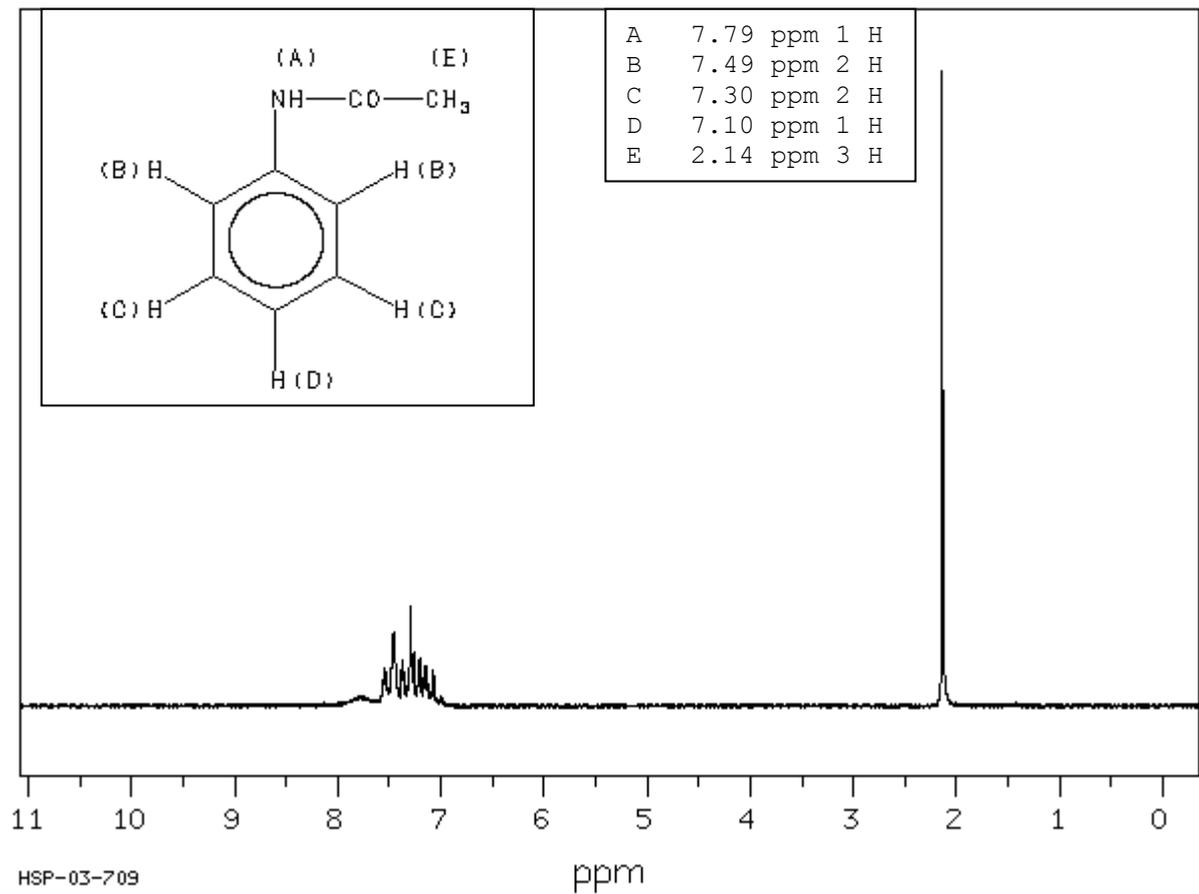


Figure III.9 : spectre RMN du proton de l'acétanilide (tiré de la littérature).

- [1] : N. LAIDAOUI, A. MILOUDI, G. BOYER, D. EL ABED ; Synthèse d'amide (R)-(+)- $\alpha$ -methylbenzyliques, substances a activité biologique potentielle ; Journal de la Société Algérienne de Chimie **2006**, 16(2), 203-208.
- [2] : Eric Husson ; thèse de doctorat institut national polytechnique de Lorraine **2008**.
- [3] : M B Smith, J March. March's Advanced Organic Chemistry (Wiley, **2001**)
- [4] : Manuel d'expériences de chimie - UNESCO Société chimique de France -Université de Montpellier.
- [5] : R. Brückner - Mécanismes réactionnels en chimie organique, De Boeck Université **1999**.
- [6] : Vincent R ; inventaire des agents chimique CMR utilisés en France en **2005**.
- [7] : Madeleine M. Joullié and Kenneth M. Lassen ; Evolution of amide bond formation ; ARKIVOC **2010** 189-250.
- [8] : M. Hosseini-Sarvari, E. Sodagar, M. M. Doroodmand, J. Org. Chem., **2011**, 76, 82853-259
- [9] : M. Hosseini-Sarvari, H. Sharghi, J. Org. Chem., **2006**, 71, 6652-6654.
- [10] : J.-G. Kim, D. O. Jang, Synlett, **2010**, 2093-2096.
- [11] : J.-G. Kima, D. O. Jang, Synlett, **2010**, 1231-1234
- [12] : L. Mao, Z. Wang, Y. Li, X. Han, W. Zhou, Synlett, **2011**, 129-133. L. Mao, Z. Wang, Y. Li, X. Han, W. Zhou, Synlett, **2011**, 129-133.
- [13] : D. M. Shendage, R. Froehlich, G. Haufe, Org. Lett., **2004**, 6, 3675-3678.
- [14] : L. J. Gooben, D. M. Ohlmann, P. P. Lange, Synthesis, **2009**, 160-164.
- [15] : K. Sasaki, D. Crich, Org. Lett., **2011**, 13, 2256-2259.
- [16] : J. Burés, M. Martín, F. Urpí, J. Vilarrasa, J. Org. Chem., **2009**, 74, 2203-2206.
- [17] : D. J. Hardee, L. Kovalchuke, T. H. Lambert, J. Am. Chem. Soc., **2010**, 132, 5002-5003.

- [18] : C. Larrive-Aboussafy, B. P. Jones, K. E. Price, M. A. Hardink, R. W. McLaughlin, B. M. Lillie, J. M. Hawkins, R. Vaidyanathan, *Org. Lett.*, **2010**, 12, 324-327.
- [19] : X. Yang, V. B. Birman, *Org. Lett.*, **2009**, 11, 1499-1502.
- [20] : G. E. Veitch, K. L. Bridgwood, S. V. Ley, *Org. Lett.*, **2008**, 10, 3623-3625.
- [21] : D. Lafrance, P. Bowles, K. Leeman, R. Rafka, *Org. Lett.*, **2011**, 13, 2322-2325.
- [22] : W.-J. Yoo, C.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 13064-13065.
- [23] : T. M. U. Ton, C. Tejo, S. Tania, J. W. W. Chang, P. W. H. Chan, *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 4894-4904.
- [24] : S. De Sarkar, A. Studer, *Org. Lett.*, **2010**, 12, 1992-1995.
- [25] : L. Cao, J. Ding, M. Gao, Z. Wang, J. Li, A. Wu, *Org. Lett.*, **2009**, 11, 3810-3813.
- [26] : H. Imase, K. Noguchi, M. Hirano, K. Tanaka, *Org. Lett.*, **2008**, 10, 3563-3566.
- [27] : T. A. Dineen, M. A. Zajac, A. G. Myers, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 16406-16409.
- [28] : Y.-J. Kang, H.-A. Chung, J.-J. Kim, Y.-J. Yoon, *Synthesis*, **2002**, 733-738.
- [29] : P. Arnould ; cours de chimie organique ; Ghatier-Villars **1985**.
- [30] : CHIMIE ORGANIQUE ; Stéréochimie, entités réactives et réactions ; René MILCENT ; EDP science **2007**.
- [31] : M<sup>ème</sup>. BOUZIT Habiba, mémoire de Magister, Préparation des plastifiants et des Aromates, Etude de la réaction de l'estérification, Université de Guelma, **2006**.
- [32] : Silverstein, Basler ; Identification spectrométrique de composés organiques ; DeBoek Universite **1998**.
- [33] : Jean piere Bayle ; 400 manipulations de chimie organique V 1; Ellipses **2006**.