

## **O1: Study of stability constant and complexing capacity of humic acid extracted from Sahara soil with Ni(II), Zn(II) and Cd(II) by quenching of fluorescence**

TERBOUCHE Achour<sup>a, b</sup>, AIT RAMDANE-TERBOUCHE Chafia<sup>b</sup>, BENALI-BAITICH Ouassini<sup>b</sup> and DJEBBAR Safia<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Centre de Recherche Scientifique et Technique en Analyses Physico-chimiques (CRAPC), BP 248 Alger RP, 16004, Algérie.

<sup>b</sup>Laboratoire d'Hydrométallurgie et Chimie Inorganique Moléculaire (Chimie de Coordination), Faculté de Chimie, Université USTHB, BP 32 El Alia, 16111 Bab-Ezzouar, Alger, Algérie.

Achour\_t@yahoo.fr

### **Abstract:**

Humic substances play a role in the dissolution, transport and deposition of charged positively inorganic ions such as heavy metals. The complexation of these ions by humic substances is widely studied because it plays a very important role on the chemical speciation of these elements, and therefore their reactivity in an ecosystem<sup>1-5</sup>. The objective of this study is to determine the complexing capacity of humic acid extracted from Sahara soil (Tamanrasset: THA) with Ni(II), Zn(II) and Cd(II) and the stability constants of formed complexes by quenching of fluorescence, and to compare the results with other methods. This work allows a preliminary study to highlight a biosensor of heavy metals using Algerian humic acid. The calculated complexing capacity indicates that the degree of association of metal ion with Tamanrasset humic acid is higher than other humic acids found in the literature<sup>5</sup>. For the examined humic acid, the stability constants ( $\log K_{ML}$ ) of M-THA formed complexes follow the order: Ni(II) > Zn(II) > Cd(II). Basing on these results, THA may play a role of biocaptor of polluting metals.

**Key words:** Tamanrasset humic acid; Heavy metal; Stability constant; Complexing capacity; Fluorescence

### **Références:**

1. R. A. Saar and J. H. Weber, *Anal. Chem.*, 52, 2095-2100 (1980).
2. Y. Lu and H. E. Allen, *Water Res.*, 36, 5038-5101 (2002).
3. J. Cao, K. C. Lam, R. W. Dawson, W. X. Liu and S. Tao, *Chemosphere*, 54, 507-514 (2004).
4. A. Terbouche, S. Djebbar, O. Benali-Baitich and G. Bouet, *Soil Sed. Contam.*, 19, 21-41 (2010).
5. A. Terbouche, S. Djebbar, O. Benali-Baitich, D. Hauchard, *Water Air Soil Poll.*, 216, 679-691 (2011).

## O2 : Acylation d'alcools ferrocéniques 1,2-disubstitués par catalyse lipasique : étape clé pour accéder aux énantiomères ferrocéniques enrichis.

Mounia MERABET-KHELASSI<sup>a</sup>, Louisa ZOUIOUECHE-ARIBI \*<sup>a</sup>, Olivier Riant<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Equipe de Synthèse Asymétrique et Biocatalyse, LCOA, Université Badji Mokhtar-Annaba, BP12. Annaba. Algérie.

<sup>b</sup> Unité de chimie organique et médicinale, Université catholique de Louvain, Louvain-La-Neuve, Belgium.

### Introduction :

Depuis la découverte du ferrocène en 1951 par Kealy et Pauson<sup>1</sup>, d'innombrables molécules contenant cette unité ont été synthétisées et les domaines d'application ne cessent de s'étendre, tels que : la catalyse homogène<sup>2</sup>, chimie des matériaux<sup>3</sup>, et dans le domaine thérapeutique<sup>4</sup>. Les dérivés 1,2- disubstitués du ferrocène énantiomériquement purs, sont largement utilisés en catalyse homogène asymétrique, ils dérivent d'un précurseur commun décrit par Ugi et al<sup>5</sup>, la *N-N*-diméthylferrocényléthylamine, synthétisée sous forme racémique à partir du ferrocényl éthanol, puis dédoublée. Des exemples typiques synthétisés à base de cette amine d'Ugi telles que : l'aminophosphine ppfa<sup>6</sup>, la diphosphine JOSIPHOS<sup>7</sup> et la XYLIPHOS<sup>8</sup>. La synthèse de ces derniers passe par le même protocole synthétique : *ortho*-lithiation hautement diastéréosélective, dirigée par un groupement *ortho*-directeur, avec le *n*-BuLi ou le *t*-BuLi suivi d'un piégeage électrophile des espèces lithiées. De notre part nous sommes intéressés à la conception du 2-hydroxy-méthyl-1-phénylthioferrocène (+/-)-4 et du 2-hydroxy-méthyl-1-arylferrocène (+/-)-7, énantiomériquement enrichis, possédant uniquement une chiralité planaire, et ce, par voie enzymatique. La conception de ces derniers par dédoublement cinétique enzymatique, reste la méthode la plus simple à mettre en œuvre,

<sup>1</sup>T. J. Kelly. ; P. L. Pauson ;*Nature (London)*, **1951**, 168, 1039.

<sup>2</sup>(a) A. Togni ; T. Hayashi ; *Ferrocenes*. VCH, New York, **1995**; (b) D. Guillaneux, H. B; Kagan, *J. Org.Chem.*, **1995**, 60, 2502-2505; (c) G. Argouarch, O. Samuel, O. Riant, J-C. Daran, H. B; Kagan, *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, 2893-2899; (d) A. Farrell, R. Goddard, P. J. Guiry, *J. Org.Chem.*, **2002**, 67, 4209-4217; (e) S. Yasuike, C. C. Kofink, R. J. Kloetzing, N. Gommermann, K. Tappe, A. Gavryushin, P. Knochel, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, 16, 3385-3393; (f) R. J. Kloetzing, P. Knochel, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, 17, 116-123.

<sup>3</sup>(a) T. Chuard.; S. J. Cowling.; M. Fernandez-Ciurleo.; I. Jauslin.; J. W. Googby.; R. Deschenaux. *Chem. Comm.* **2000**, 2109; (b) S. Basurto, O. Riant, D. Moreno, J. Rojo, D. Torroba, *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 4673-4688.

<sup>4</sup>(a) S. Top.; J. Tang. ; A. Vessière.; D. Carrez. ; C. Provot. ; G. Jaouen. *Chem. Comm.* **1996**, 955.(b) G. Jaouen, A. Vessière, S. Top.; R. Alberto; *J. Organomet.Chem.*, **2000**, 600, 23; (c) R. H. Fish, G. Jaouen, *Organometallics*, **2003**, 22, 2166-2177.

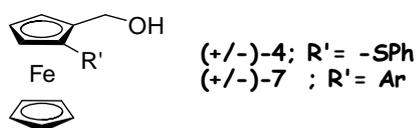
<sup>5</sup>I. K. Ugi.; D. Marquarding.; H. Klusacek. ; G. Kogel. ; P. Hoffmann. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 5389-5393.

<sup>6</sup>T. Hayashi.; T. Mise.; M. Fukushima. ; M. Kagotani. ; N. Nagashima, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, 53, 1138.

<sup>7</sup>A. Togni.; C. Breutel.; A. Schnyder.; *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4062.

<sup>8</sup>H. P. Jalett.; F. Spindler.; H. U. Blaser.; R. G. Hanreich (Ciba-Geigy A. G., Switzerland) PCT Int. Appl. WO 9641793 AI 19961227, **1996**.

la moins chère, et la plus puissante d'un point de vue énantiosélective<sup>9</sup>. Cette approche est modérément utilisée pour le premier<sup>10</sup> et quasi non exploitée pour le second.

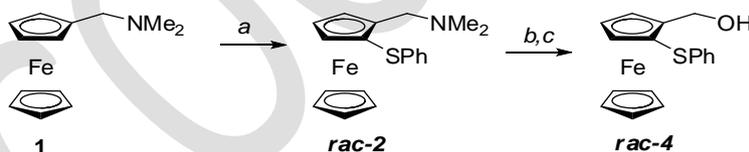


Dans ce travail, nous avons mis au point une nouvelle méthode de dédoublement cinétique enzymatique des racémiques via une lithiation contrôlée. Nous présenterons ces méthodes de synthèse chimio-lipasique de dérivés ferrocéniques à chiralité planaire, et ce, après la description de la génération de la chiralité planaire à partir d'un réactif commun la DMAF, soit par métallation suivie d'un piégeage électrophile, soit par génération d'une liaison carbone-carbone via un couplage de Negishi.

## 2-Résultats et discussion :

### 2-1- Synthèse du (+/-)-2-hydroxyméthyl-1-phénylthioferrocène (+/-)-4 :

Pour accéder à la chiralité planaire du ferrocényl sulfide (+/-)-4, l'*ortho*-lithiation contrôlée de dérivés ferrocéniques monosubstitués, est choisie. Pour cela, le groupement diméthylamino-, de la *N,N*-diméthylaminoferrocène 1 dirigera la lithiation par effet de chélation.



a: *i*: t-BuLi, Et<sub>2</sub>O, rt, 15 min, *ii*: PhSSPh, T, 12 h (92%)  
b: Ac<sub>2</sub>O, 80°C, 12h (95%)  
c: K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, MeOH, 1h (95%)

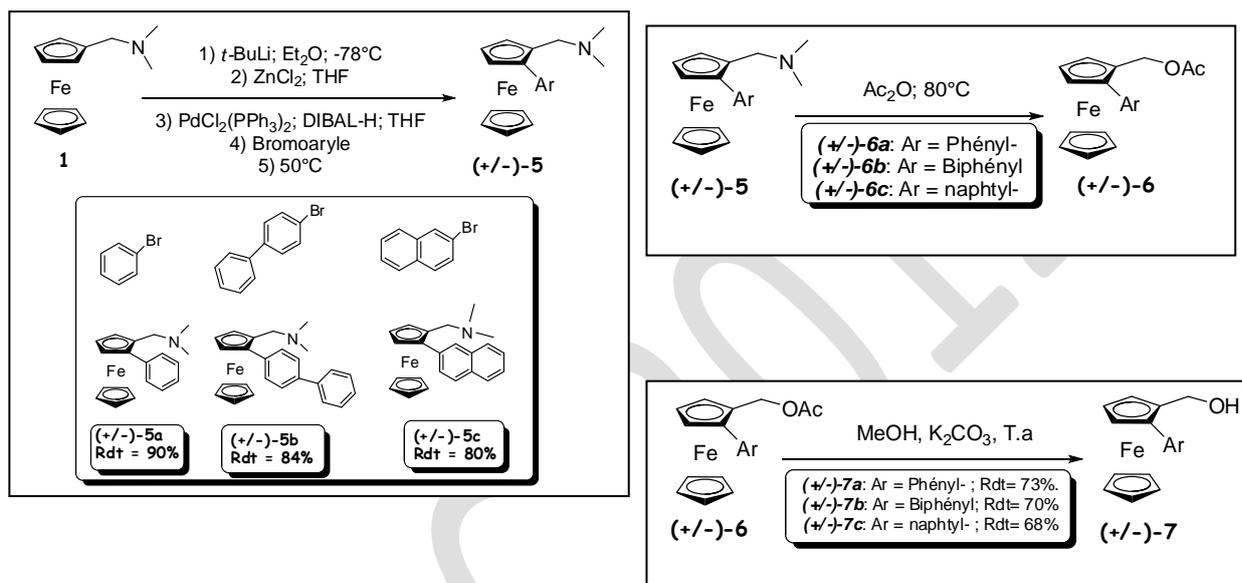
L'amine (+/-)-2 a été obtenue avec un bon rendement chimique. Cette dernière subit un traitement avec de l'anhydride acétique suivi d'une réaction de méthanolyse afin d'obtenir l'alcool racémique (+/-)-4 quantitativement. Les caractéristiques structurales de l'amine (+/-)-2, de l'acétate (+/-)-3 et de l'alcool (+/-)-4 sont élucidées par les méthodes spectroscopiques suivantes : infrarouge (IR), résonance magnétique nucléaire du proton (RMN <sup>1</sup>H) et du carbone (RMN <sup>13</sup>C) et la spectroscopie de masse (SM).

<sup>9</sup>A-N. R. Alba; R. Rios; *Molecules*, **2009**, 14, 4747-4757.

<sup>10</sup>(a)G. Nicolosis ; A. Patti ; R. Morrone ; M. Piattelli; *Tetrahedron:Asymmetry*; **Vol.5, N°7**; **1994**, 1275-1280.(b)[M.Merabet-Khellasi,L. Zouioueche-Aribi](#), O. Riant. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2009**, 20, 1371-1377.(c)[M. Merabet-Khellasi, L. Aribi-Zouioueche, O. Riant](#), *Tetrahedron Asymmetry*,**2008**,19, 2378-2384.

## 2-2- Synthèse du (+/-)-2-hydroxyméthyl-1-arylferrocène (+/-)-7 :

La première étape de cette synthèse consiste en une formation de liaison carbone-carbone, entre un halogénure d'aryle et un zincique ferrocénique. Pour ce faire, on fait appel à la réaction de couplage de Negishi catalysée par des complexes de palladium (0)<sup>11</sup>. La génération de la liaison carbone-carbone est suivie par une substitution nucléophile du groupement diméthylamino-, et enfin une réaction d'alcoolyse.



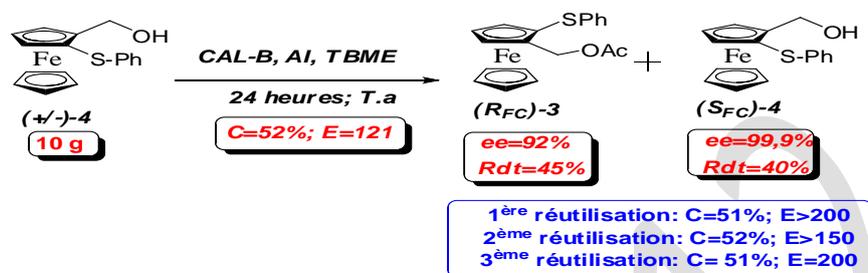
Les amines (+/-)-5, ont été isolé avec de bons rendements chimiques. Un traitement avec de l'anhydride acétique à reflux fournit les acétates correspondants. Sans purification, une réaction d'alcoolyse a été établit, afin de récupérer les alcools (+/-)-7 avec de bons rendements chimiques. Les caractéristiques structurales de l'amine (+/-)-5 et des alcools (+/-)-7 sont élucidés par les méthodes spectroscopiques suivantes : infrarouge (IR), résonance magnétique nucléaire du proton (RMN <sup>1</sup>H) et du carbone (RMN <sup>13</sup>C) et la spectroscopie de masse (SM).

Pour des problèmes de purification des acétates (+/-)-6b et (+/-)-6c, nous avons poursuivis nos investigations avec le (+/-)-2-hydroxyméthyl-1-phénylferrocène (+/-)-7a.

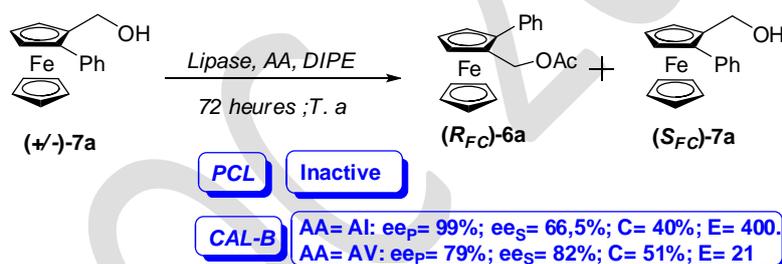
## 2-3- DCE des alcools ferrocéniques (+/-)-4 et (+/-)-7 à chiralité planaire :

<sup>11</sup> J.-M. Campagne, D. Prim, « Les complexes de palladium en synthèse organique », CNRS Editions, 2001.

Une étude complète sur les différents paramètres pouvant intervenir fortement sur le déroulement du dédoublement cinétique enzymatique du ferrocényl sulfide (+/-)-4, a été élaborée par notre équipe<sup>10b-10c</sup>. Nous sommes parvenus à reproduire cette réaction à l'échelle de multigrammes, avec une bonne énantiosélectivité par catalyse lipasique. Un recyclage du biocatalyseur a été effectué avec un maintien total de la sélectivité lipasique.



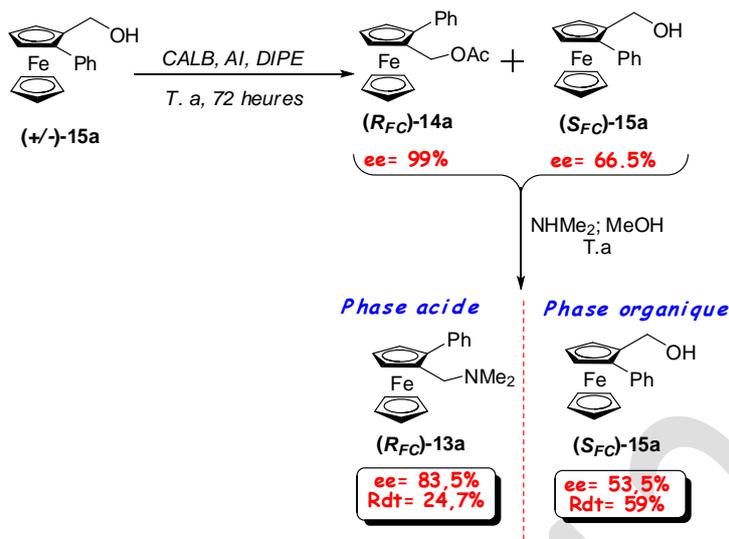
Le DCE de l'alcool (+/-)-7 a été effectué avec deux esters d'énol : l'acétate d'isopropényle et l'acétate de vinyle, en présence d'une quantité catalytique de lipase dans le *di*-isopropyléther<sup>12</sup>. Les lipases exploitées sont la *CAL-B* et la *PCL*.



La *CALB*, montre une très bonne énantiosélectivité de  $E = 400$ , pour le DCE de (+/-)-7a, avec l'acétate d'isopropényle comme donneur d'acyle. Par contre, l'utilisation de l'acétate de vinyle offre une sélectivité modérée de  $E=21$ . La réactivité de la *CALB* n'est pas perturbée en changeant l'agent acylant. La *PCL* ne donne aucun avancement de la réaction dans les mêmes conditions, et ce, quelque soit l'agent acylant utilisé.

Afin d'économiser l'étape de séparation chromatographique. Le mélange des deux énantiomères obtenus après DCE, est traité avec la diméthylamine dans le méthanol, pour accéder à un mélange d'alcool (*S<sub>FC</sub>*)-7a et d'amine (*R<sub>FC</sub>*)-5a, qui est séparé aisément par une simple extraction acide-base.

<sup>12</sup> M. Merabet-Khelassi ; Thèse de doctorat, « *Mode d'action de quelques additifs sur l'énantiosélectivité dans la réaction de dédoublement cinétique enzymatique* : accès à quelques alcools ferrocéniques chiraux » ; 2009. Université Badji Mokhtar – Annaba-

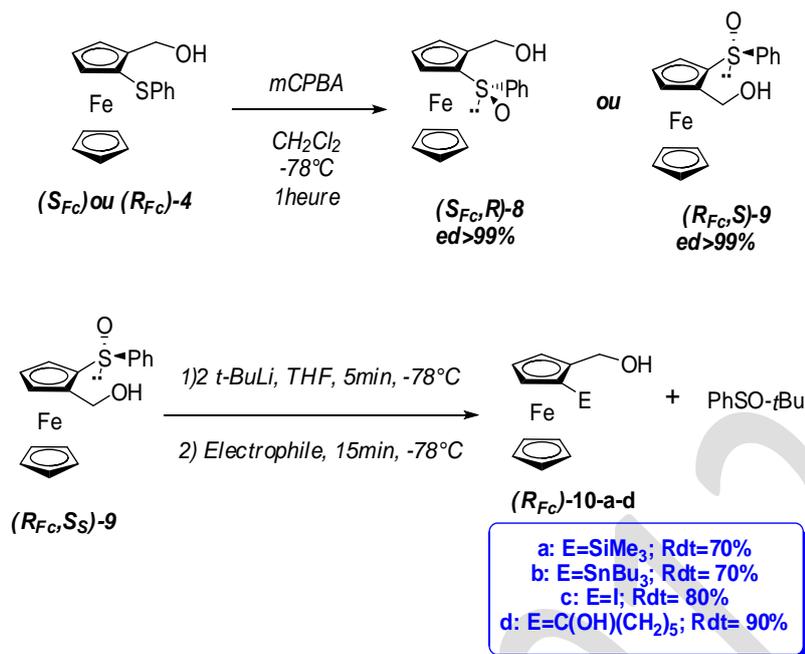


Malgré l'avantage que présente cette méthode, pour la séparation des énantiomères par une simple extraction liquide-liquide, et la récupération des énantiomères avec un bon rendement chimique isolé, nous avons rencontré une difficulté majeure, de racémisation partielle des produits obtenus. En effet, nous observons une perte de pureté optique pour l'amine (R<sub>FC</sub>)-5a de  $\Delta ee = 15,5\%$  ; et pour l'alcool (S<sub>FC</sub>)-7a de  $\Delta ee = 13\%$ .

#### 2-4- Synthèse de dérivés ferrocéniques optiquement enrichis à partir de (S<sub>FC</sub>)-4 ou (R<sub>FC</sub>)-4 :

Après la mise au point d'un système biocatalytique efficace qui a permis la synthèse des sulfures ferrocéniques chiraux (R<sub>FC</sub>)-4 et (S<sub>FC</sub>)-4, avec une haute pureté optique, nous avons utilisé ces deux énantiomères pour la synthèse de différents dérivés à noyau ferrocénique, 1,2-di substitué, possédant soit une chiralité planaire, soit des chiralités planaire et centrale. Pour ce faire nous avons choisi une stratégie de synthèse facile, basée sur des séquences d'ortho-lithiation stéréospécifique-substitution, et qui permet la conservation de la stéréochimie plane des ferrocènes sans racémisation des deux énantiomères de départ.

Notre stratégie de synthèse est basée sur un dédoublement cinétique enzymatique de la structure de (+/-)-4, suivie d'une oxydation des énantiomères sulfures (R<sub>FC</sub>)-4 et (S<sub>FC</sub>)-4. Les sulfoxydes obtenus subissent une séquence d'ortho-lithiation-capture électrophile afin de remplacer le groupement sulfinyle par d'autres groupements fonctionnels



Les sulfoxydes obtenus à partir des deux énantiomères 4, sont isolés avec de bons rendements chimiques (75%). On obtient un seul diastéréoisomère, avec maintien total de la pureté optique que les synthons de départ. Le groupement sulfinyle a été substitué par d'autres groupements fonctionnels. Les alcools ferrocéniques disubstitués 10a-d, sont obtenus avec de bons rendements chimiques isolés, après une séparation et/ou une purification par *flash* chromatographie, les rendements en produits isolés varient de 70% à 90%.

### 3- Conclusion :

Nous avons accédés aux alcools primaires ferrocéniques, possédant uniquement une chiralité planaire, le 2-hydroxyméthyl-1-phénylthioferrocène (+/-)-4 et le 2-hydroxyméthyl-1-phénylferrocène (+/-)-7a, avec de bonnes énantiosélectivités  $E > 200$ . La sélectivité obtenue avec le substrat (+/-)-4, est la meilleure décrite avec ces substrats. Le substrat (+/-)-7a, n'a été jamais dédoublé auparavant. Il est à souligner que les alcools primaires sont particulièrement difficiles à résoudre. Nous avons élaborés, ensuite, une nouvelle voie de synthèse des dérivés ferrocéniques disubstitués possédant uniquement une chiralité planaire, à partir des énantiomères issus de la réaction de dédoublement cinétique enzymatique à l'échelle multigramme, avec maintien total de la même pureté optique des synthons de départ.