

UNIVERSITE KASDI MERBAH OUARGLA



FACULTE DES SCIENCES ET SCIENCES DE L'INGENIEUR

Département de Génie des Procédés



Mémoire

Présenté pour l'obtention du diplôme de

MAGISTER

Spécialité : Chimie

Option : Chimie organique physico-chimie et moléculaire

Par : Belfar mohamed lakhdar

Thème

SYNTHÈSE ET SEPARATION DE DEUX CONFORMÈRES
DE N'- FERROCENYLMETHYL -N'- PHENYLALCANEHYDRAZIDE

Soutenu publiquement le : 12 /03/2008

Devant le jury composé de :

Mr SAIDI Mokhtar	Professeur	Université de Kasdi Murbah Ouargla	Président
Mr SEGNI Ladjel	Maitre de conf	Université de Kasdi Murbah Ouargla	Examineur
Mr YOUSFI Mohamed	Maitre de conf	Université de Amar Telidji Laghouat	Examineur
Mr LANEZ Touhami	Professeur	C. Universitaire d'El-oued	Rapporteur

INTRODUCTION GENERALE

Introduction générale

C'est justement à Strasbourg que l'une des découvertes fondamentales de la chimie Organique avait été réalisée par Louis Pasteur en 1848^[1], au cours d'une étude sur la dissymétrie et l'activité optique des sels de l'acide tartrique, un constituant du raisin.

Pasteur, le premier, mit en évidence le rôle déterminant de l'asymétrie dans les systèmes vivants. Nourries avec des cristaux de tartrate gauche, les moisissures prolifèrent ; elles dépérissent avec le tartrate droit. La propriété de chiralité est omniprésente en chimie organique et étudiée dans de nombreuses molécules.

Depuis Pasteur, la stéréochimie est devenue primordiale en biologie, car de nombreux composés présents dans les organismes vivants (entre autres, les acides aminés et les acides nucléique, ARN et ADN) ont un ou plusieurs atomes de carbone sont asymétriques. La plupart des réactions biologiques sont efficacement catalysées par des enzymes qui possèdent un site actif chiral en raison de la présence de nombreux acides aminés et de la structure tertiaire du bio polymère. Quand le substrat est chiral, un seul des énantiomères est transformé parce qu'il s'adapte à la cavité chirale, comme une main dans un gant. Quand le substrat est achiral, mais que l'enzyme catalyse sa transformation en un produit chiral, l'un des énantiomères est formé soit exclusivement, soit en proportion majoritaire : la synthèse est asymétrique.

Dans le domaine de la pharmacologie (médicaments) très souvent seul l'un des énantiomères possède l'activité désirée, les autres stéréoisomères sont soit inactifs ou plus ou moins toxiques, soit présentent une activité différente. En 1963, la sensibilité des molécules de la vie à la chiralité a été dramatiquement confirmée quand on traita les nausées matinales des femmes enceintes par la thalidomide : les enfants de ces femmes présentaient de graves malformations parce que l'un des énantiomères de ce composé chiral est tératogène. De ce fait, les organismes qui contrôlent la mise sur le marché des nouveaux médicaments imposent désormais aux industriels de fournir les études biologiques et toxicologiques de tous les stéréoisomères possibles d'un médicament potentiel avant sa commercialisation. Les enjeux économiques sont très importants. Afin de résoudre ces problèmes, de nouvelles techniques en chimie organique ont

été mises au point qui ont pour but de n'obtenir qu'un seul des deux énantiomères. Il existe

quatre méthodes générales^[2] permettant d'accéder aux composés optiquement purs :

- Dédoublage par un agent de dédoublement énantiomériquement pur et si possible récupérable ; la moitié du matériel à l'origine racémique peut être récupérée.
- Transformation d'un composé énantiomériquement pur possédant déjà un ou plusieurs centres asymétriques de configuration désirée ; très souvent ce produit de départ provient de source naturelle.
- Utilisation d'un auxiliaire chiral en quantité stoechiométrique et de façon provisoire pour contrôle de la stéréochimie d'une ou plusieurs étapes de la synthèse ; en fin de synthèse, l'auxiliaire est soit récupéré, soit détruit.
- Utilisation d'un catalyseur chiral utilisé en quantité sous-stoechiométrique qui permet de créer un ou plusieurs centres chiraux ; le catalyseur doit également être récupéré.

Le travail rapporté dans ce mémoire concerne la synthèse asymétrique de trois

Composés sous forme conformères : N- ferrocenylméthyl -N'- phénylalcanehydrazide

À partir du sel quaternaire puis une tentative de séparation des trois produits par cristallisation.

Dans une première partie on va s'accentuer sur la stéréochimie, la chiralité et les énantiomères comme aspect théorique général, et ce dans le premier chapitre. Dans le deuxième chapitre on va détailler et discuter les méthodes et les tentatives de synthèse du N- ferrocenylméthyl -N'- phénylalcanehydrazide.

Dans une deuxième partie et au premier chapitre, nous aborderons la synthèse de ces produits entre le sel quaternaire et les alcanehydrazide, suivie d'une étude spectroscopique par RMN ¹ H , RMN ¹³ C

Dans le deuxième chapitre on va tenter de séparer les produits sous formes énantiomères par cristallisation .puis les analysés par RMN ¹ H , RMN ¹³ C et rayon X .

On finalise ce mémoire par une étude spectroscopique comparative avant et après la cristallisation et la définition des cristaux pur par rayon X.

PARTI – I
CHAPITRE1
La stéréochimie

I- La stéréochimie

Historique :

La stéréochimie se réfère à la chimie en 3 dimensions (grec: **stereos** = solide). C'est une science créée par **Pasteur** (1860), **van'Hoff** (1874) et **LeBel** (1874): carbone au centre d'un **tétraèdre**. On distingue la stéréochimie statique: (architecture des objets moléculaires) et la stéréochimie dynamique (stéréochimie des réactions, analyse conformationnelle).

Les Prix Nobel ont récompensé des spécialistes de la stéréochimie:

1902: Emil Fischer: structure du D -glucose

1937: Sir Walter Norman Haworth: structure des sucres et de la Vit. C; Paul Karrer: structures des caroténoïdes, flavines, vit. A et B2.

1947: Sir Robert Robinson : alcaloïdes

1964: Dorothy Crowfoot Hodgkin: Rayons X, structures des protéines

1965: Robert Burns Woodward: art dans la synthèse organique

1969: Sir Derek H. R. Barton et Odd Hassel: analyse conformationnelle; importance de la conformation en chimie

1975: Sir John Warcup Cornforth: stéréochimie des réactions catalysées par les enzymes et Vladimir Prelog: stéréochimie des molécules et des réactions chimiques

1981: Kenichi Fukui et Roald Hoffmann: théorie sur la stéréochimie des réactions péricycliques

1987: Donald J. Cram, Jean-Marie Lehn et Charles J. Pedersen: sélectivité dans les interactions molécules/molécules

1990: Elias James Corey: théorie et méthodologie de la synthèse organique

2001: William S. Knowles, Ryoji Noyori, K. Barry Sharpless: synthèse asymétrique par catalyse asymétrique^[3,5].

1. Chiralité et énantiométrie

1.1. Définitions

La constitution d'une entité moléculaire précise la nature et les modes d'union des atomes formant cette entité, en incluant la multiplicité des liaisons sans tenir compte de leur

disposition dans l'espace.

La configuration d'une entité moléculaire est la disposition spatiale des atomes ou des groupes d'atomes de cette entité. Ce terme est propre aux stéréo-isomères dont l'isomérisation n'est pas due à des différences de conformations.

L'étude structurale des stéréoisomères est l'objet de la stéréochimie, qu'on appelait autrefois la chimie dans l'espace et dont l'origine remonte aux travaux du chimiste hollandais J. H. Van't Hoff et du chimiste français J. A. Le Bel qui émirent indépendamment en 1874 l'hypothèse du carbone tétraédrique.^[6]

1.2. Chiralité

Un objet *chiral*, en particulier une entité moléculaire chirale, n'est pas superposable à son image dans un miroir plan. C'est le cas des coquilles d'escargots représentées ci-dessous.

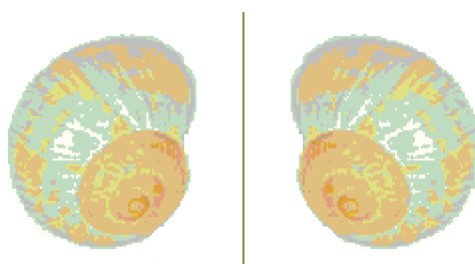
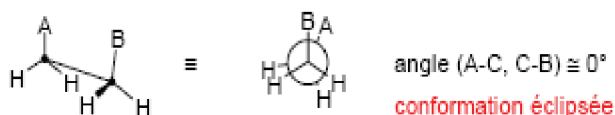
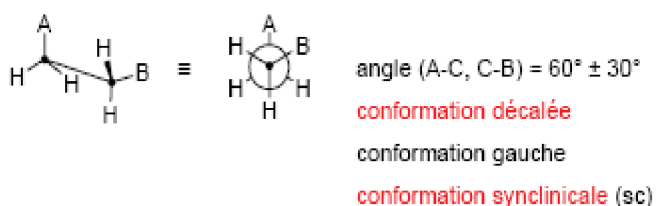
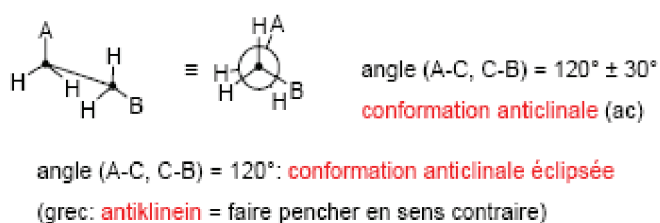
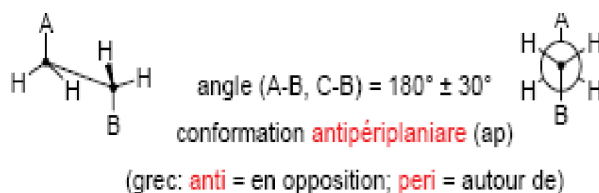


Figure (1)

La chiralité est une caractéristique intrinsèque d'une entité moléculaire liée à l'absence de certains éléments de symétrie. Le mot *chiralité* vient du grec : *cheir* qui signifie main. On en retrouve la racine dans le mot chiromancie qui est une activité assez éloignée des préoccupations des scientifiques^[4,7].

1.3. Conformations

dispositions spatiales des atomes qui peuvent être inter converties par rotation autour de liaisons simples ^[3] :



1.4. Enantiométrie

L'objet chiral et son image, elle-même chirale, sont appelés *énantiomères*. L'énantiométrie est une *relation* entre deux structures. Des énantiomères étaient appelés autrefois antipodes ou inverses optiques.

Deux stéréoisomères non énantiomères sont appelés diastéréo-isomères.

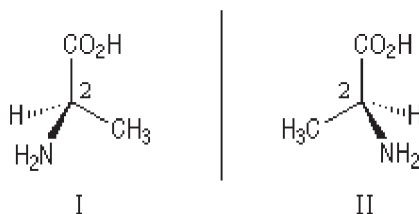
L'alanine naturelle est la molécule représentée à droite (II) mais on sait synthétiser une autre molécule d'alanine représentée à gauche (I). Ces deux molécules sont images l'une de l'autre dans un miroir plan et non superposables. Ce sont donc des *énantiomères*.^[3,4]



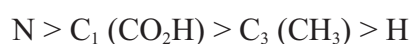
Figure (II)

L'alanine naturelle est la molécule représentée à droite. On l'appelle *L*-alanine dans la nomenclature de Fischer. C'est un composé dextrogyre caractérisé par un pouvoir rotatoire spécifique. $[\alpha]_D = 32,3^\circ$ (AcOH).

Ces énantiomères sont représentés ci-dessous en utilisant le mode de représentation de Cram.



La configuration absolue d'une entité moléculaire chirale ou d'un groupe chirale est la disposition spatiale des atomes ou des groupes d'atomes qui distingue cette entité ou ce groupe de son image dans un miroir. Les configurations absolues des énantiomères de l'alanine permettent de les distinguer au moyen des stéréodescripteurs *R* et *S*, obtenus par application des règles de Cahn, Ingold, Prelog.^[4]



Molécule	I	II
Configuration absolue	<i>R</i>	<i>S</i>

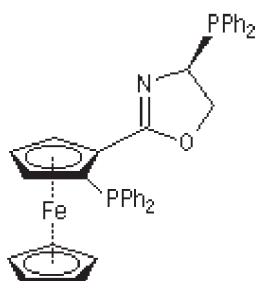
L'alanine naturelle est donc l'acide (+)-(2*S*)-2-aminopropanoïque.

1.5. Stéréochimie des métallocènes

Les métallocènes constituent un groupe important dont le représentant le plus connu est le ferrocène.

- le ferrocène lui même est achiral (symétrie D_{5d}) ;
- les dérivés monosubstitués sont achiraux ;
- les dérivés disubstitués sur un cycle sont chiraux et le mélange racémique est dédoublable en deux énantiomères.

L'exemple ci-dessous concerne un ligand chiral utilisé dans certaines additions de Michaël énantiosélectives sur les α -énones.^[8,17]



1.6. Stéréosélectivité

1.6.1. Définitions

Il est fréquent qu'au cours d'une réaction, un substrat **S** conduise à plusieurs produits *stéréoisomères* : **P**₁, **P**₂, ... , **P**_n. Une réaction est *stéréosélective* si elle conduit de façon préférentielle, voire exclusive, à l'un d'entre-eux.



- Si les produits sont des *énantiomères* la réaction est qualifiée *d'énantiosélective*.^[5]

1.6.2. Excès énantiomérique

Considérons une solution constituée d'un mélange d'énantiomères **A**₁ et **A**₂. Faisons l'hypothèse que l'un des énantiomères, par exemple **A**₁ est prépondérant. Désignons respectivement par **C**₁ et **C**₂ les concentrations des énantiomères **A**₁ et **A**₂. On appelle rapport énantiomérique, la quantité :

$$er = \frac{C_1}{C_2} \times 100$$

On préfère en général faire intervenir l'excès énantiomérique *ee* :

$$ee = \frac{C_1 - C_2}{C_1 + C_2} \times 100$$

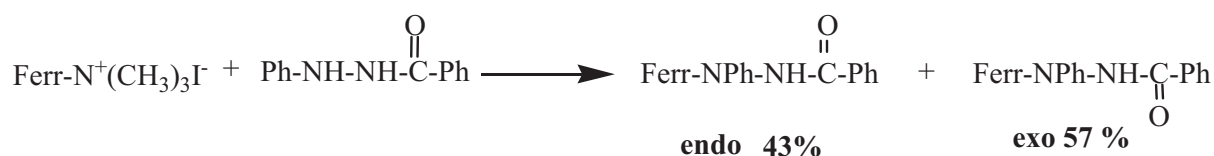
- si l'énantiomère **A**₁ est pur, *ee* = 100 ;
- si le mélange est un mélange racémique de **A**₁ et de **A**₂, *ee* = 0.

La pureté énantiomérique peut être reliée à la pureté optique sans lui être équivalente dans tous les cas.

Ces notions s'appliquent en particulier à une réaction énantiosélective qui transforme un substrat **A** en deux produits énantiomères **A**₁ et **A**₂.



La réaction entre le sel quaternaire ou l'iodure de ferrocénylméthyltriméthylamonium et le phénylhydrazide configuration fournit les énantiomères du N-Phénylferrocnyl-N'-Phénylhydrazide différentes. Il s'agit d'une réaction énantiosélective^[5]



La sélectivité de la réaction est mesurée par la différence entre les pourcentages des énantiomères formés ou *excès énantiomérique ee*. Dans l'exemple précédente : $ee = 57 - 43$.
 $ee = 14 \%$

1.7. Propriétés chimiques des énantiomères

Les propriétés chimiques des énantiomères sont les mêmes vis à vis d'un réactif non chiral. En revanche, vis à vis d'un réactif chiral, elles peuvent être très différentes.^[9]

Les pK_a des couples impliquant les acides (2*S*)-2-hydroxypropanoïque et (2*R*)-2-hydroxypropanoïque énantiomères (acides lactiques) sont égaux. Leur vitesses d'estérification par le méthanol sont les mêmes.^[10]

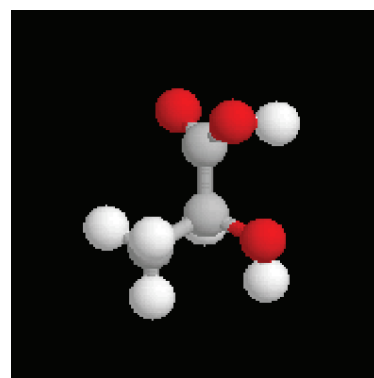
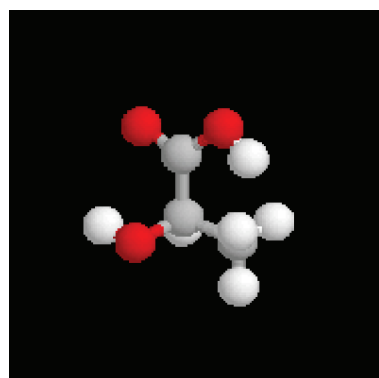
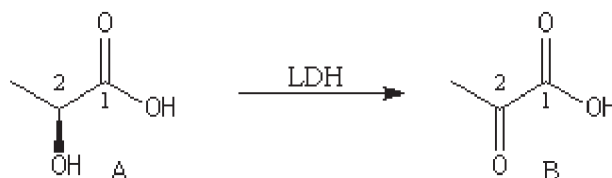


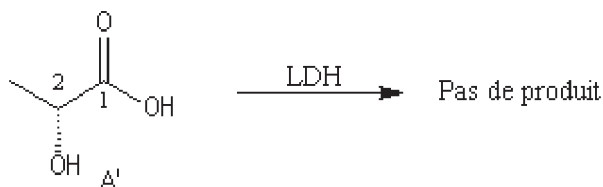
Figure (III)

L'acide (2*R*)-lactique est l'acide (2*R*)-2-hydroxypropanoïque, représenté sur l'image de gauche. Il est *lévogyre* (–). Ce composé a été découvert par Scheele dans le lait laissé longtemps à l'air (on dit que "le lait est tourné"). Son énantiomère, l'acide (2*S*)-lactique (image de droite) est *dextrogyre* (+). On le trouve dans le sang. Son accumulation dans les muscles, chez les sportifs soumis à un long effort est à l'origine des crampes.

En milieu biologique, l'acide (2*S*)-2-hydroxypropanoïque ou (2*S*)-lactique A peut être oxydé en acide 2-oxopropanoïque ou acide pyruvique B par la forme oxydée du nicotinamide adénine-dinucléotide NAD^+ grâce à la présence d'une molécule chirale : l'enzyme lactate déshydrogénase (LDH).^[10]



Son énantiomère, l'acide (2*R*)-2-hydroxypropanoïque ou (2*R*)-lactique A', dans les mêmes conditions, n'est pas oxydé. Il s'agit d'un exemple de réaction énantiosélective.^[10]



Les mécanismes de la perception des odeurs ne sont pas parfaitement élucidés. On constate expérimentalement que des énantiomères ont des odeurs différentes.^[10]

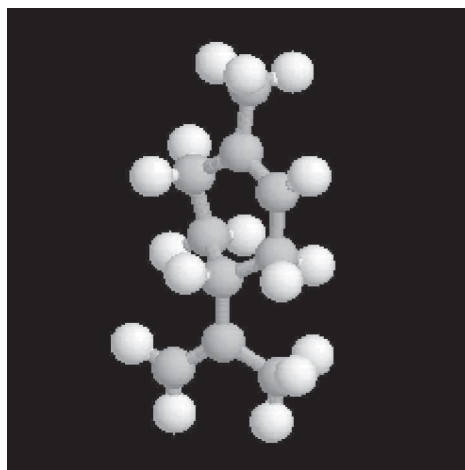
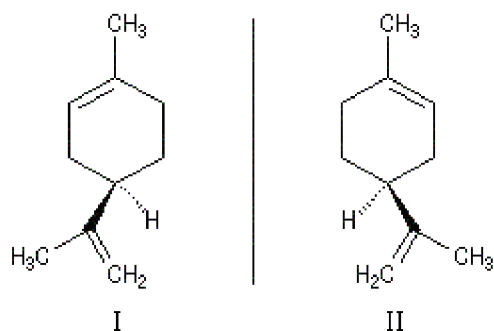


Figure (VI)

Le limonène est constitué de deux énantiomères qui sont utilisés dans l'industrie des parfums :

- le (*R*)-limonène possède. **Figure (VI)** une odeur d'orange.
- le (*S*)-limonène a une odeur de citron.



Il en est de même des récepteurs du goût.

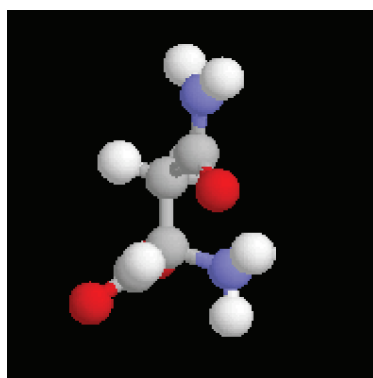
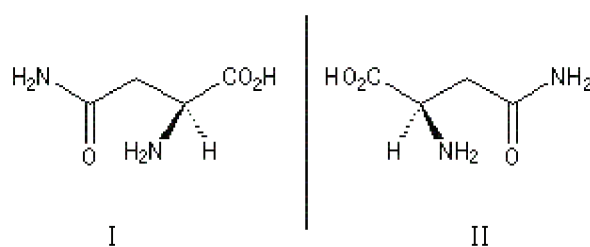


Figure (V)

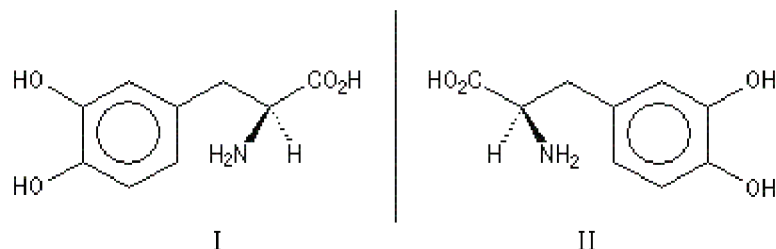
La (*S*)-asparagine (I) représentée ci-contre, se trouve à l'état naturel dans les jeunes asperges auxquelles elle confère une saveur amère caractéristique.

A. Piutti découvrit en 1886 que son énantiomère d'origine synthétique, la (*R*)-asparagine (II), possède un goût sucré.



Les propriétés pharmaceutiques de deux énantiomères peuvent être très différentes. Lorsqu'on est certain de l'innocuité de l'énantiomère d'une molécule active, le médicament est prescrit sous forme racémique (ce qui constitue la majorité des cas). Mais il peut arriver que l'un des énantiomères ait une activité thérapeutique complètement différente de celle de l'autre ou bien soit toxique : exemple de la thalidomide. ^[11]

Un précurseur de la dopamine, utilisé comme traitement dans la maladie de Parkinson, existe sous deux formes énantiomères. Seul l'énantiomère I, appelé L-DOPA a une activité thérapeutique, l'autre est toxique. ^[12]



Notons qu'il existe des cas où bien que le principe actif soit constitué de l'un des énantiomères pur, une racémisation intervient in-vivo.

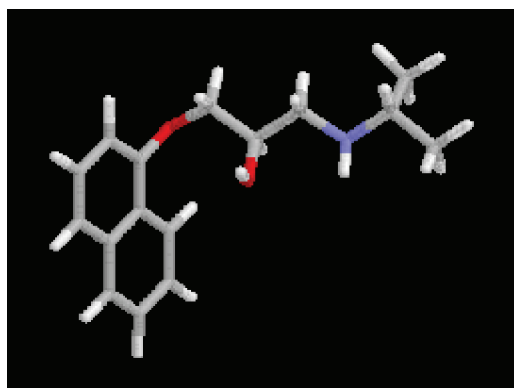


Figure (IV)

Il existe deux molécules de propanolol énantiomères. Leurs effets physiologiques sont différents :

- le (*R*)-propanolol est un contraceptif.
- le (*S*)-propanolol est un β -bloquant.

1.8. Séparation des énantiomères d'un mélange racémique

- Généralités

La séparation de deux énantiomères d'un mélange racémique s'appelle résolution. La première résolution d'un racémique a été réalisée par le chimiste français L. Pasteur en 1848. Ce dernier, qui avait d'excellentes connaissances en cristallographie, réussit à séparer par tri manuel, les sels d'ammonium et de sodium des acides tartriques (+) et (–) en se fondant sur la légère dissymétrie présentée par les cristaux. ^[13]

Acides (2*R*, 3*R*)-tartrique et (2*S*, 3*S*)-tartrique**Figure (IIV)**

deux acides tartriques chiraux :

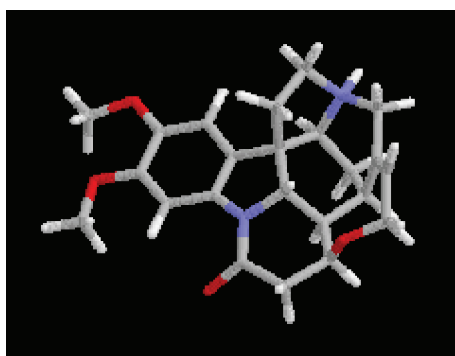
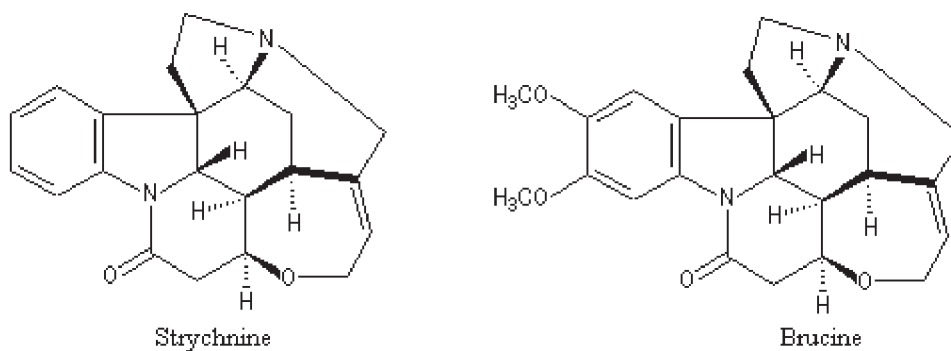
- le (+)-(2*R*, 3*R*)-2,3-dihydroxybutane-1,4-dioïque (image de gauche) se trouve à l'état naturel dans de nombreux fruits ;
- le (-)- (2*S*, 3*S*)-2,3-dihydroxybutane-1,4-dioïque (image de droite) est l'énantiomère du précédent

Ce mélange racémique est constitué d'un conglomerat de cristaux dissymétriques non superposables. Le mot racémique vient du latin *racémus* qui signifie grappe de raisin. On trouve en effet un sel de potassium de l'acide (+)-tartrique dans le jus de raisin. La réussite d'une telle méthode de résolution reste cependant exceptionnelle.^[13]

- Utilisation d'agents résolvants chiraux

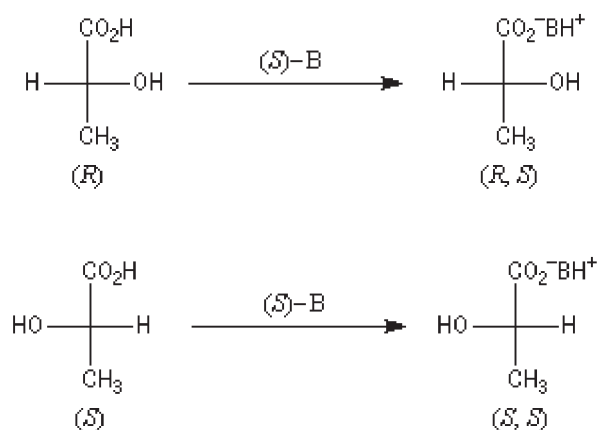
Une méthode générale de résolution d'un mélange racémique consiste à effectuer une réaction entre les deux énantiomères du mélange et un agent résolvant chiral. On obtient ainsi deux composés diastéréo-isomères dont les propriétés physiques sont différentes. La réaction ne doit évidemment pas modifier la stéréochimie des centres chiraux.

Lorsque les énantiomères possèdent une fonction basique on utilise des agents résolvants acides comme les acides (+)-tartrique et (-)-tartrique. Lorsque les énantiomères possèdent une fonction acide, on utilise des amines chirales comme la brucine ou la strychnine qui existent à l'état naturel. L'inversion de l'atome d'azote de ces composés est rendue impossible du fait de l'existence d'un système ponté rigide à l'exemple de la base de Tröger. Les structures de la brucine et de la strychnine sont donnés ci-dessous ^[13,14] :

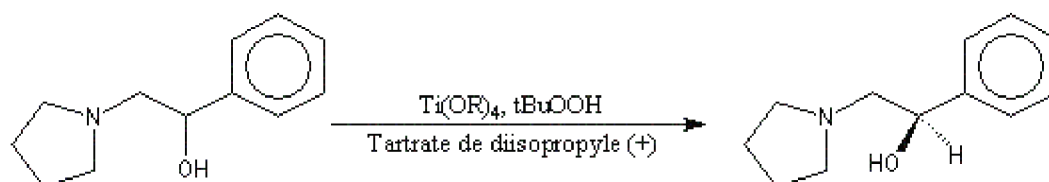
**Figure (IIIV)**

La brucine et la strychnine sont des alcaloïdes (de *alcali* : base) présents à l'état naturel dans la noix vomique (*strychnus Nux-vomica*), fruit du vomiquier. Ce sont tous les deux des poisons violents. La strychnine a été utilisée dans certains poisons de flèches. Leur structure a été établie par R. Robinson en 1932. R. B Woodward en a effectué la synthèse totale en 1954.

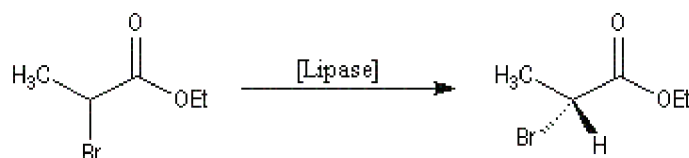
L'exemple ci-dessous concerne la résolution de l'acide lactique racémique par la (*S*)-brucine symbolisée par (*S*)-B.^[15]



La résolution cinétique est basée sur la différence de vitesse de réaction de chaque énantiomère vis à vis d'un même réactif chiral. Les états de transitions correspondants sont des diastéréoisomères qui possèdent des énergies différentes.

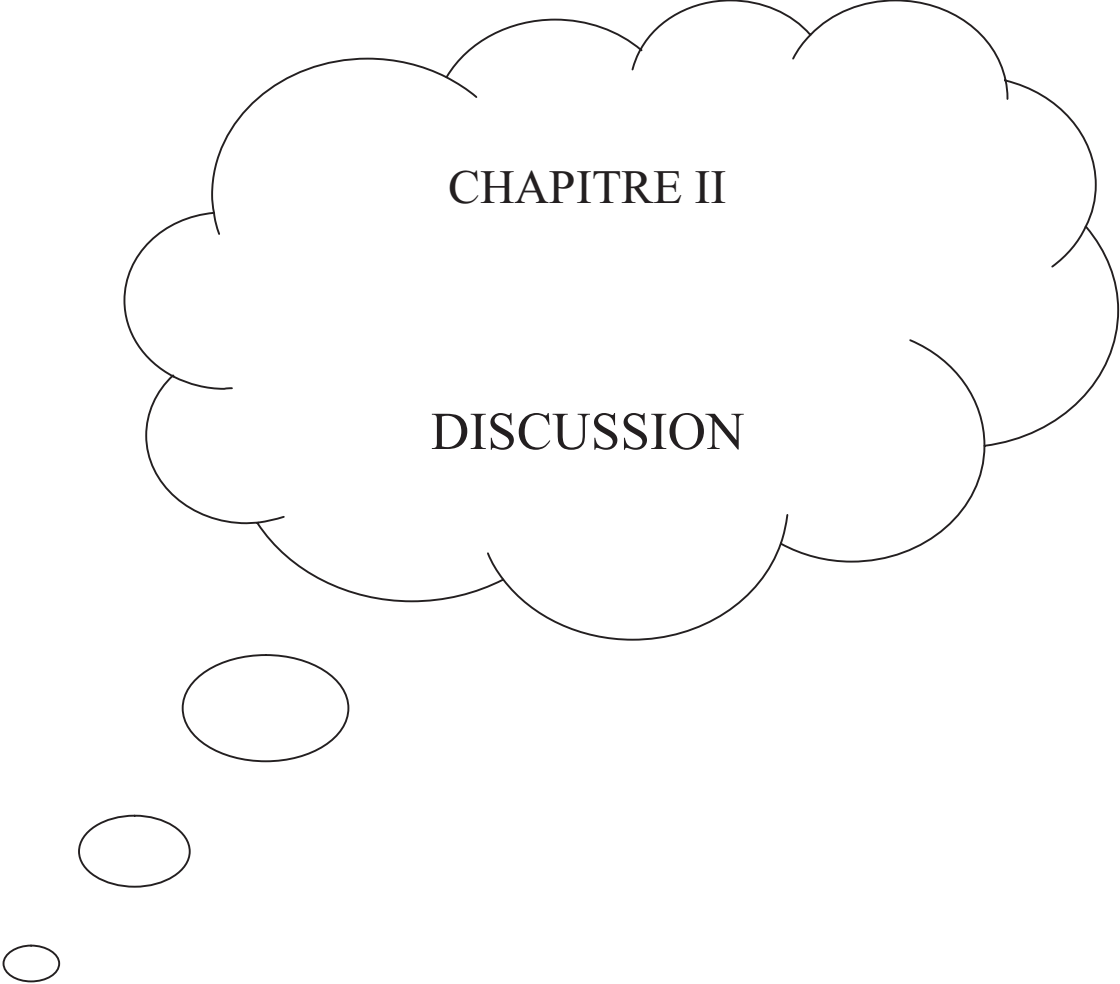


La résolution enzymatique peut être considérée comme un cas particulier du précédent dans lequel le catalyseur est une enzyme.



Une technique plus récente, qui peut être utilisée à l'échelle industrielle, consiste à utiliser la chromatographie liquide haute performance (HPLC) avec une phase stationnaire chirale. Les cyclodextrines sont fréquemment utilisées.^[16]

Dans le chapitre suivant, on doit aborder les méthodes et les techniques réalisés par les chercheurs pour la synthèse des composés N- Acyl -N'- alkylferrocénylméthylehydrazides dont on doit confirmer, leur existence sous forme conformationnelle expérimentalement dans le deuxième parti.



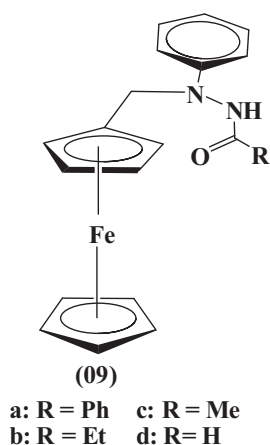
CHAPITRE II

DISCUSSION

SYNTHESE DES N-ACYL-N'-ALKYLFERROCENYLMETHYLEHYDRAZIDES

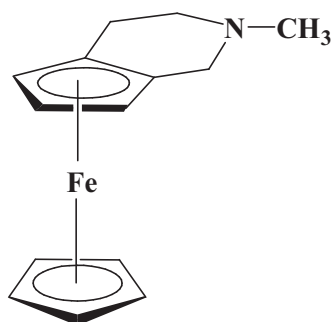
II.1. Historique et stratégies de synthèse

L'objectif de notre travail dans la première partie de ce chapitre consiste à aborder les stratégies de synthèse de quelques hydrazides ferrocéniques. Dans ces complexes, deux atomes d'azote liés au ferrocène d'une part et à un alkyle d'autre part. Le schéma II.1. ces hydrazides peuvent être cyclisés selon les mêmes conditions sous lesquelles les amides ferrocéniques se cyclisent.



SCHEMA.II.1

Nesmeyanov et ses collaborateurs sont les premiers qui ont publié en 1954 la synthèse de ce type de composés ^[18], selon le schéma II.2.

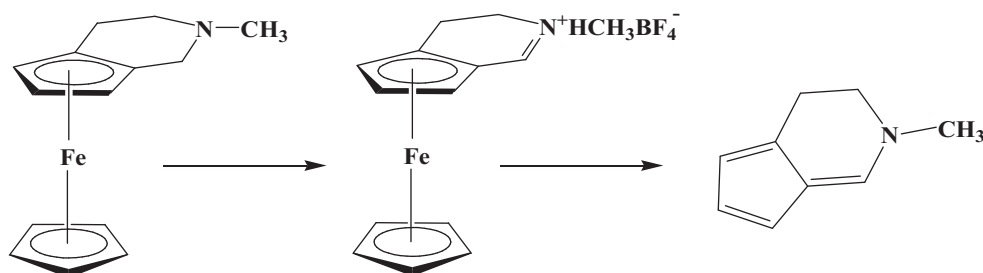


SCHEMA.II.2

premier hétérocycle ferrocénique synthétisé

Après quelques années, I. U. Khand et ses collaborateurs ont réussi à préparer le sel peridineium par la réduction de l'hétérocycle ferrocénique présenté dans le schéma.II.2.

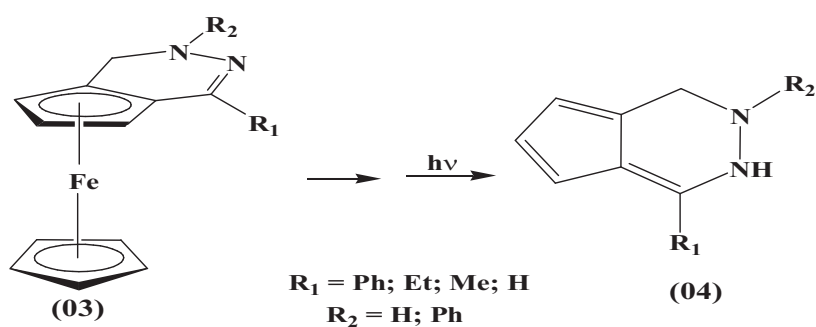
L'existence de la charge positive sur l'atome d'azote du sel ammonium rend la molécule sensible à la photodégradation, en produisant une structure fulvénique ^[19], suivant le schéma.II.3.



SCHEMA.II.3

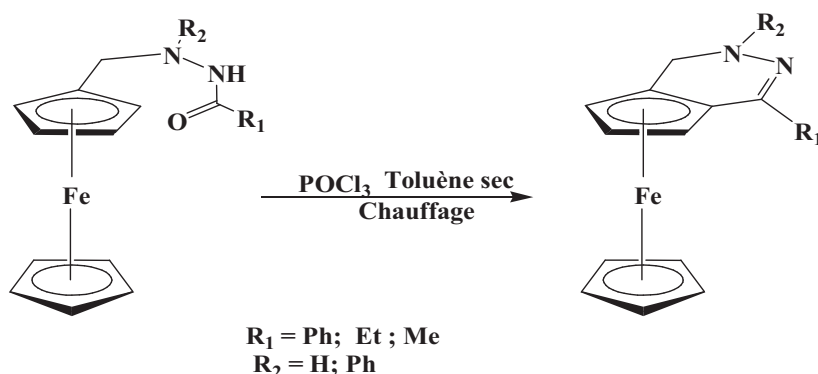
La réactivité de ces hétérocycles ferrocéniques envers la photodégradation par la lumière a permis de les utiliser dans la synthèse d'une large gamme de composés fulvéniques, difficilement synthétisables par voies ordinaires ^[19,20].

Dans ce travail, on propose d'élargir les chemins de synthèse des hétérocycles ferrocéniques, en synthétisant des sels hydrazinium ferrocéniques. La photodégradation de ces derniers doit produire les structures fulvéniques biazotées correspondantes, comme le montre le schéma.II.4



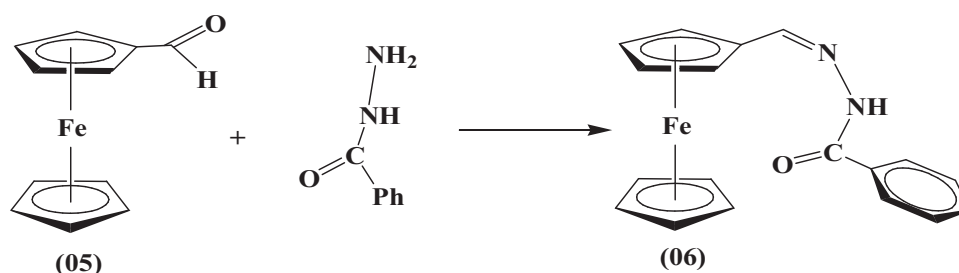
SCHEMA.II.4

Afin d'aboutir à la synthèse des ces hydrazide ferrocéniques, on a proposé les chemins suivants. (Schéma II.5).



SCHEMA.II.5

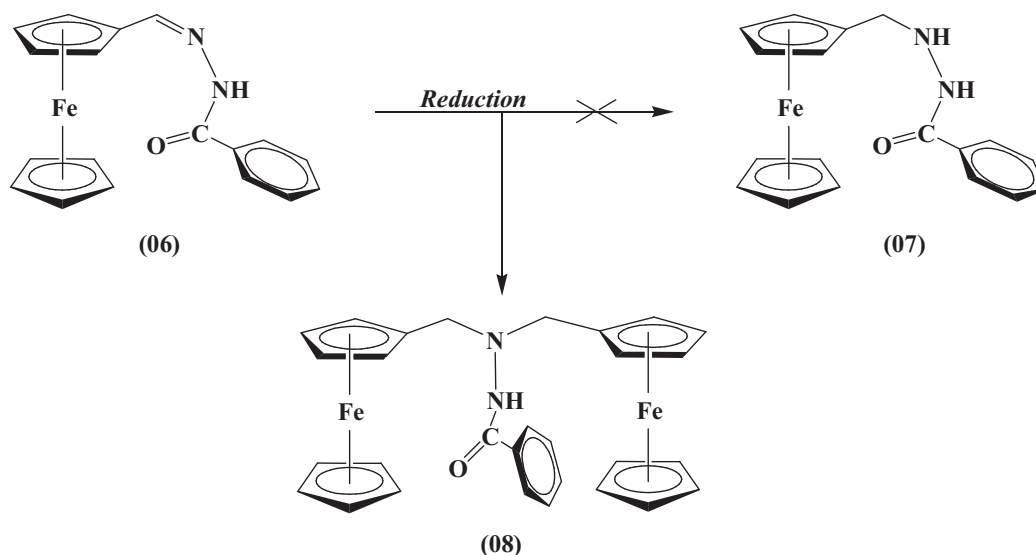
Historiquement, les tentatives de synthèse des hydrazides ferrocéniques ont été établies par T. Lanez et P. L. Pauson^[21]. Dans la première tentative, T. Lanez et Pauson ont essayé de préparer le dérivé **(06)** déjà préparée en 1963 par F. D. Popp et J. A. Kirby^[22] par la réaction de condensation de l'aldéhyde ferrocénique **(05)** et le benzoylhydrazide, selon la réaction suivante:



SCHEMA.II.6

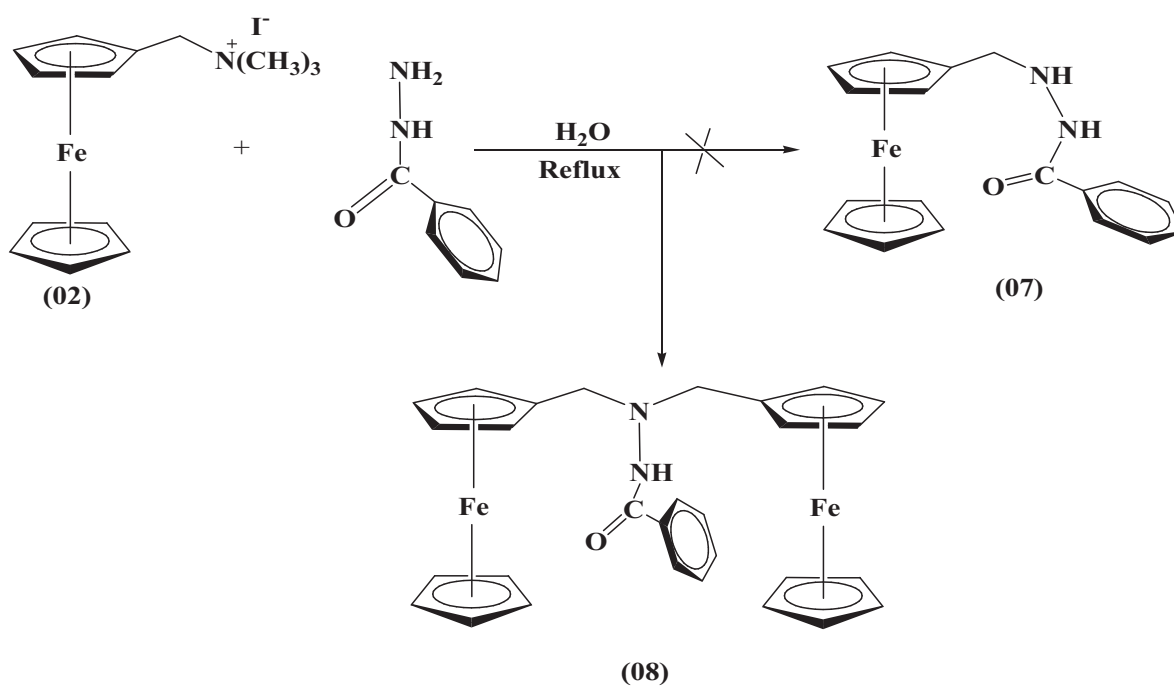
T. Lanez et P. L. Pauson ont utilisé, dans leur tentative de cyclisation, l'alcool amylique et l'éthanol absolu saturé par le chlorure d'hydrogène à 0°C, selon des conditions similaires à celles utilisées pour l'analogue benzénique^[23]. L'oxychlorure de phosphore a été aussi utilisé sous différentes conditions.

Les difficultés rencontrées au cours de la cyclisation de ferrocénylméthylidènbzoylhydrazide **(06)**, selon Lanez et ses collaborateurs, peuvent être liées à la présence de la double liaison carbone-azote dans la molécule. La réduction de cette liaison réalisée par T. Lanez, en utilisant le borohydrure de sodium a révélé la formation du composé biferrocénique indésirable **(08)** comme le montre le schéma.II.7. Différents réactifs de réduction sont utilisés, mais en aucun cas l'hydrazide **(07)** n'a été isolé^[21].



SCHEMA.II.7

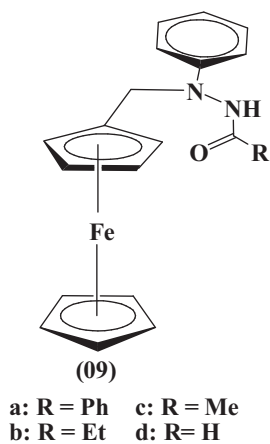
Dans une deuxième tentative, T. Lanez a essayé de préparer l'hydrazide (07) par la réaction de benzoylhydrazide avec le sel quaternaire (02), selon le schéma.II.8^[21].



SCHEMA.II.8

La grande réactivité de l'atome d'azote aminique (en position α par rapport au groupement ferrocényle) dans les molécules (06) et (07) mène à la formation des dimères ferrocéniques (08), et gêne la réaction de cyclisation qui doit produire les hétérocycles (03) désirés. Pour inhiber cette réactivité, on a proposé de substituer l'hydrogène de l'atome d'azote aminique par un cycle

benzénique. Les trois hydrazides ferrocéniques qui seront obtenus (schéma.II.9) seront utilisés en tant que réactifs pour la synthèse des hétérocycles ferrocéniques.

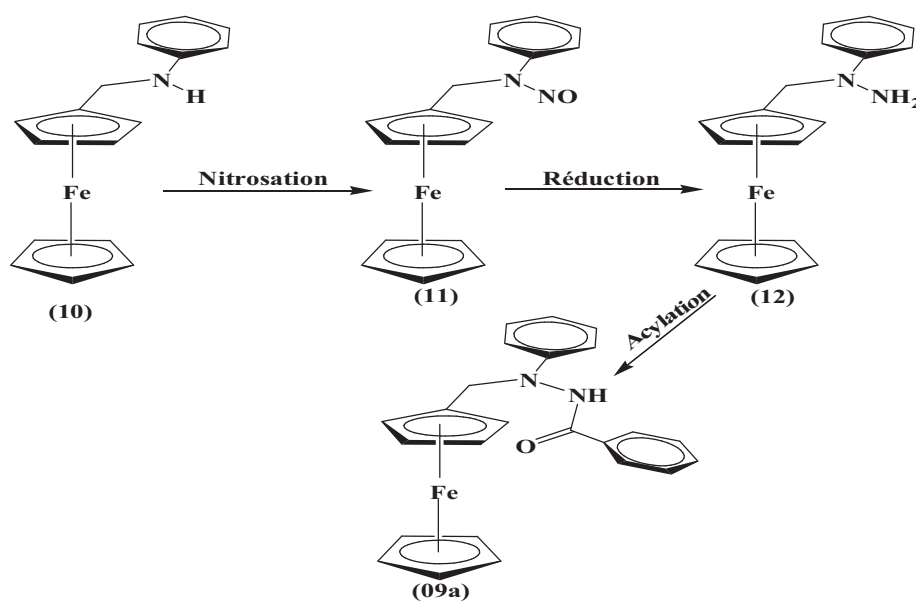


SCHEMA.II.9

II.2. Synthèse et détermination structurale de N'-ferrocénylméthyl-N'-phénylbenzohydrazide (09a)

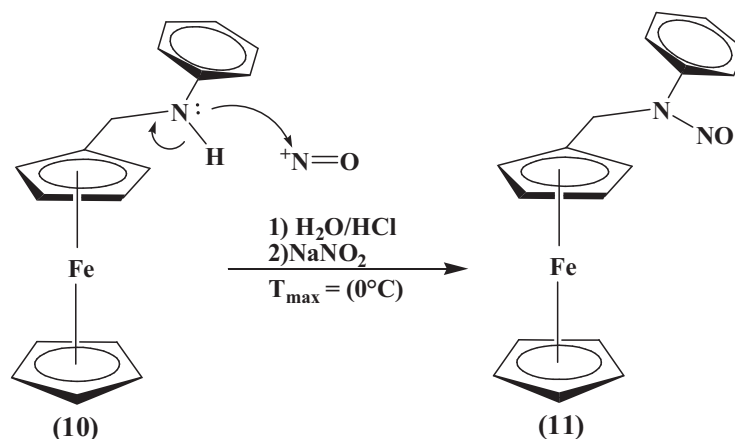
II.2.1. Tentative de synthèse par nitrosation

L'essai de synthèse du dérivé (09a) consiste à réaliser une nitrosation de ferrocénylméthylaniline (10) suivie par une réduction puis une acylation comme l'indique le schéma.II.10.



SCHEMA.II.10

La synthèse de N-ferrocénylméthyl-N-Nitrosoaniline (**11**) est réalisée par l'action du nitrite de sodium sur le méthylferrocéylaniline (**10**) en milieu aqueux, fortement acide en utilisant des conditions similaires à celles publiées par Hartman, Babcock et Peterson^[23-24], selon le schéma suivant:

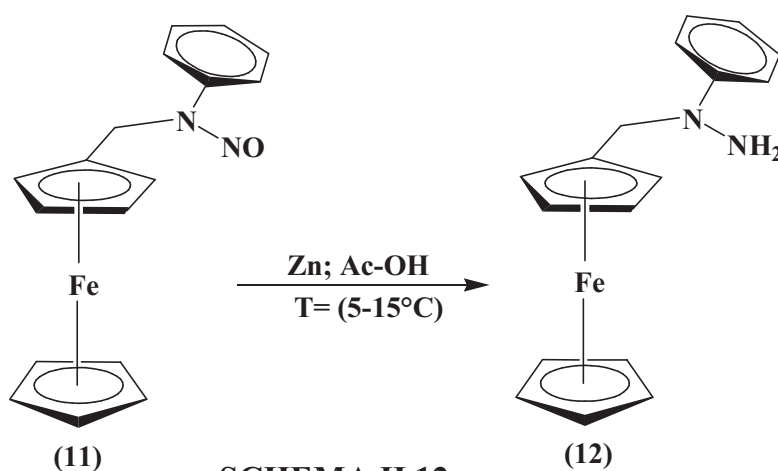


SCHEMA.II.11

A cause du caractère exothermique de la réaction de nitrosation d'une part, et de l'instabilité thermodynamique de l'ion nitrosonium d'autre part, le réacteur chimique est placé dans un bain glace-sel. La solution de nitrite de sodium est additionnée goutte à goutte au mélange acide chlorhydrique / méthylferrocéylaniline, de telle façon que la température n'excède pas 0°C.

Le suivi de la réaction de nitrosation par C.C.M. a montré la formation d'un seul produit avec une conversion totale.

Le produit de nitrosation est réduit immédiatement par le zinc dans l'acide acétique selon la procédure déjà publiée dans la littérature^[26,27], (schéma.II.12).

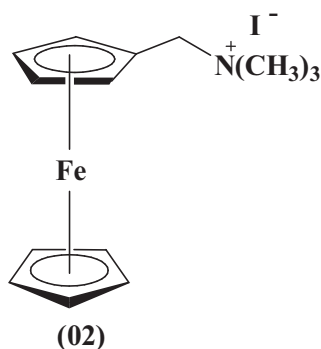


SCHEMA.II.12

Ce chemin réactionnel est abandonné à cause de l'apparition de plusieurs produits lors de la réduction, ainsi que les difficultés de séparation dues aux propriétés physicochimiques très proches des produits obtenus.

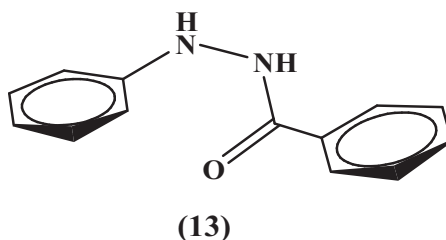
II.2.2. Synthèse via le sel quaternaire (02)

Le groupement triméthylamine du sel quaternaire (02), comme l'indique le schéma.II.13, lui confère une haute réactivité vis-à-vis des attaques nucléophiles.



SCHEMA.II.13

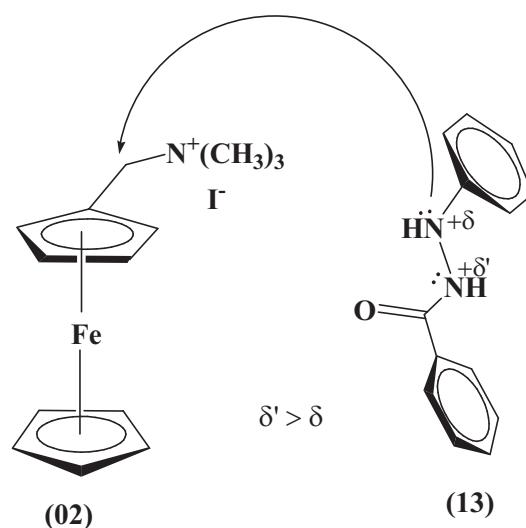
Cette propriété a permis de préparer l'hydrazide (09) par l'action de N'-phénylbenzohydrazide (13) qui porte deux sites. Le plus actif, l'azote phénylique, permet d'orienter la réaction avec le sel quaternaire (02).



SCHEMA.II.14

L'effet nucléophile de l'atome d'azote amidique est très faible comparé à celui de l'atome d'azote aminique^[19,20,21, 28]. Ce réactif (13) peut donc se comporter comme une amine aromatique vis-à-vis de la réaction avec le sel quaternaire (02). Des travaux antérieurs ont montré que l'azote des amines aromatiques telles que l'aniline, réagissent facilement avec l'iodure du ferrocénylméthyltriméthylamonium^[18,19].

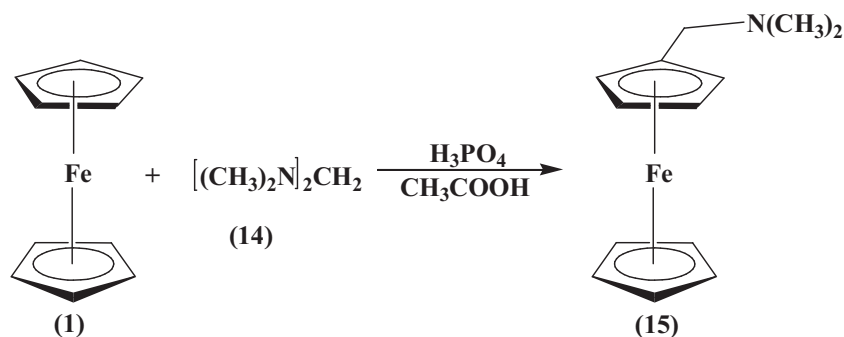
Le chemin de synthèse choisi, consiste donc à préparer le sel quaternaire de l'iodure du ferrocénylméthyltriméthylamonium (02) en premier temps, et de le faire réagir avec le N'-phénylbenzohydrazide (13) dans un deuxième temps, suivant le schéma.II.15.



SCHEMA.II.15

Le sel quaternaire **(02)** est préparé selon la méthode de Lindsay et Hauser^[18,29], modifiée légèrement par Osgerby et Pauson^[21]. Cette préparation est réalisée en deux étapes:

Dans la première, l'attaque du réactif de Mannich sur le ferrocène est catalysée par l'acide phosphorique en utilisant l'acide acétique comme solvant^[31] comme le montre le schéma.II16.



SCHEMA.II.16

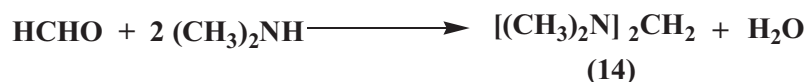
Le réactif de Mannich réagit uniquement avec l'un des deux cycles en donnant le composé monosubstitué **(15)** facilement séparable et avec un rendement appréciable.

Dans la deuxième étape, on fait réagir le composé **(15)** avec l'iodométhane pour donner l'iodure du ferrocénylméthyltriméthylamonium **(02)** thermodynamiquement stable et suffisamment pur pour l'usage dans d'autres réactions^[32].

Ces propriétés précitées donnent au composé **(02)** une grande importance en synthèse organique.

II.2.2.1. Synthèse du réactif de Mannich (14)

Le réactif de Mannich (14) est synthétisé par la condensation de diméthylamine avec le formaldéhyde^[29], à une température inférieure à 15°C (schéma.II.17).



SCHEMA.II.17

Le spectre infrarouge du réactif de Mannich (35) est caractérisé par les bandes d'adsorptions spécifiques au groupement : CH₂, N-CH₃, et C-N, successivement à 750, 1045.3, 1020 et 1259 cm⁻¹.

Le spectre RMN ¹H est caractérisé par deux pics à 2.20 ppm relatifs aux douze protons de quatre groupements méthyle et un pic à 2.70 ppm relatif aux deux protons du groupement méthylène.

Le spectre RMN ¹³C montre clairement un signal à 42.66 ppm relatif au groupement méthyle, et un autre pic à 83.33 ppm correspondant au groupement méthylène.

II.2.2.2. Synthèse de l'amine ferrocénylméthyl diméthylamine (15)

L'amine tertiaire (15) est préparée par la réaction entre le réactif de Mannich (14) et le ferrocène (1) dans un mélange d'acide acétique glacial et l'acide phosphorique selon la méthode d'Osgerby et Pauson^[30].

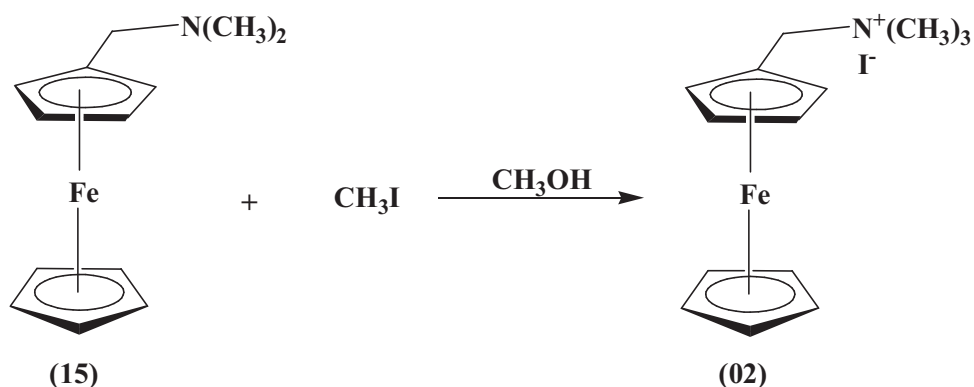
La structure de l'amine ferrocénylméthyl diméthylamine (15) est confirmée par les méthodes spectrales suivantes :

Le spectre RMN ¹H montre quatre signaux à 2.14, 3.24, 4.07, 4.14 ppm, correspondant successivement aux six hydrogènes de deux groupements méthyle, aux deux hydrogènes du groupement méthylène, aux cinq hydrogènes du cycle pentadiényle non substitué et aux quatre hydrogènes du cycle pentadiényle aminométhylé.

Le spectre RMN ¹³C présente deux signaux à 44.76 et 59.14, correspondant successivement aux carbones de deux méthyles et au carbone du groupement méthylène. Quatre autres signaux à 83.15, 70.04, 67.97 et à 68.43 ppm caractérisent les carbones de ferrocényle.

II.2.2.3. Synthèse de l'iodure de ferrocénylméthyltriméthylamonium (02)

L'iodure du ferrocénylméthyltriméthylamonium (**02**) est préparé par l'ajout d'un excès d'iodométhane à une solution de l'amine tertiaire (**15**) dans le méthanol ^[33], selon le schéma.II.18.



SCHEMA.II.18

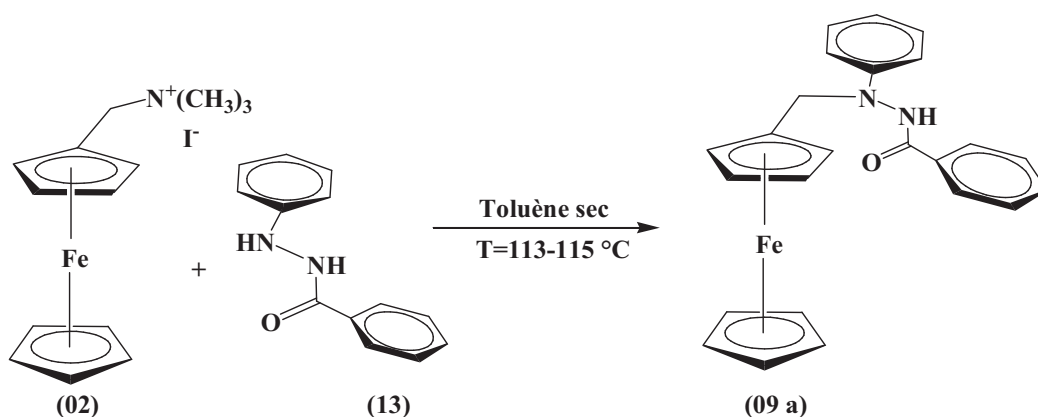
Le spectre RMN ^1H du sel quaternaire (**02**) présente cinq signaux caractéristiques : le premier à 3.26 ppm représente les neuf protons du groupement méthyle, le deuxième à 4.26 ppm relatif aux cinq protons de cyclopentadièneyle non substitué, le troisième et le quatrième à 4.29, 4.56 ppm correspondent aux quatre protons de cyclopentadièneyle substitué, et un signal relatif aux deux protons du groupement méthylène à 4.87 ppm.

Le spectre RMN ^{13}C montre cinq signaux, le premier à 52.68 ppm équivalent aux 9 carbones de méthyle, le deuxième à 67.16 relatif au carbone du groupement méthylène, et dix signaux à 69.63, 70.71 et 72.29 ppm relatifs aux neuf carbones de ferrocène.

II.2.2.4. Synthèse de N'-ferrocénylméthyl-N'-phénylbenzohydrazide (09a)

Le dérivé N'-ferrocénylméthyl-N'-phénylbenzohydrazide (**09a**) est préparé par la réaction de l'iodure de ferrocénylméthyltriméthylamonium (**02**) et le N'-phénylbenzohydrazide (**13**)^[34] dans le toluène ou l'eau bouillante.

Le choix du solvant est extrêmement important. L'utilisation de l'eau bouillante, sous une bonne agitation magnétique a mené à la disparition complète des réactifs au bout de 20 minutes. L'inconvénient de cette réaction est la formation simultanée de deux produits, ce qui diminue le rendement et complique l'obtention du produit désiré à l'état pur. Ainsi, l'utilisation du toluène sec fraîchement distillé à une température du réacteur d'environ 115°C mène à la formation d'un seul produit avec un rendement de 82 %, dans une durée d'environ 8 heures. schéma.II.19.



SCHEMA.II.19

Pour étudier la conformation de cette molécule (**09a**) On a procédé à des calculs par modélisation moléculaire.

La structure de composé (**09a**) été confirme par RMN ^1H , RMN ^{13}C (les spectres voir l'annexe). la structure a été également confirme par RX.

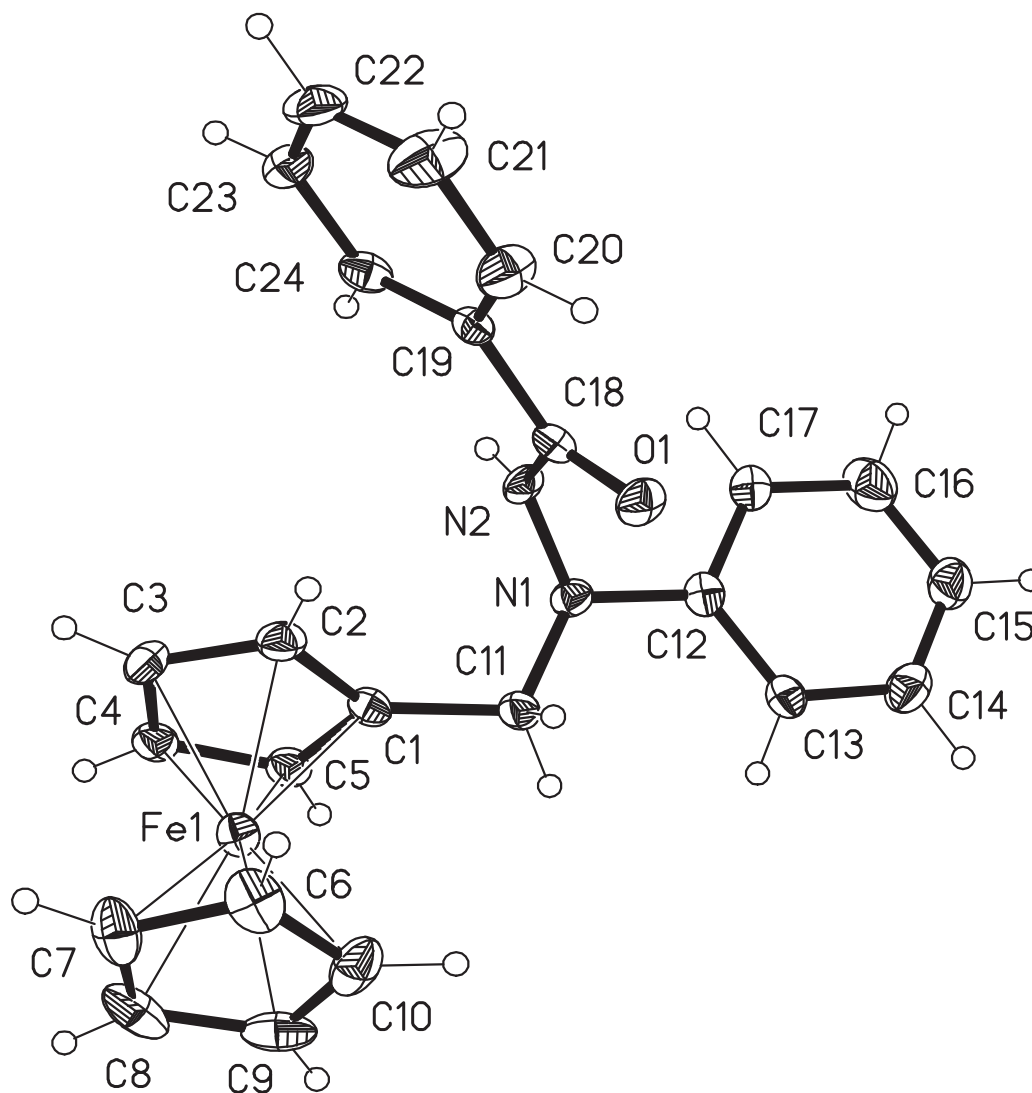


FIGURE.II.1

Vue en perspective de l'unité asymétrique N'-ferrocényméthyl-N'-phénylbenzohydrazide (**09a**)

Les calculs ont été effectués en utilisant la modélisation moléculaire (mécanique moléculaire, dynamique moléculaire), avec le logiciel P.C.M. (6.1) ^[43] sur un PC (pentium .IV). La mécanique moléculaire est une méthode pour la détermination de la structure qui emploie la mécanique quantique (VESCF) dans une séquence interactive et basée sur le champ MM2 d'Allinger^[43]. Ces calculs utilisent des simulations «Monte Carlo» et l'algorithme Metropolis ^[44].

La méthode de la recherche conformationnelle inclut des recherches systématiques et des recherches aléatoires, en utilisant les coordonnées internes (angle de torsion) et les coordonnées externes (coordonnées cartésiennes). Elle est basée sur la mécanique moléculaire.

L'énergie a été calculée par le logiciel PCM avec les options suivantes : DP-DP (dipôle-dipôle), SCF (Self-Consistent Field), RHF (Restricted Hartree Fock).

Les algorithmes de minimisation utilisés à plusieurs reprises dans le calcul de la conformation privilégiée sont dans l'ordre suivant : la plus grande pente (steepest-descent), le gradient conjugué (conjugate gradient) et Newton-Raphson; on arrête les procédures de calcul lorsque l'énergie minimale obtenue reste constante.

Nous avons utilisé aussi la dynamique moléculaire pour la recherche conformationnelle, avec les options de calcul suivantes : 1000 K sous vide, le pas d'intégration 0,001 ps, le temps de relaxation 0,1 ps. Puis en se basant sur ces calculs et la distribution de Boltzmann ^[45], notre but est de déterminer ensuite toutes les conformations à basse énergie. Les populations de Boltzmann des conformères sont basées sur les énergies stériques.

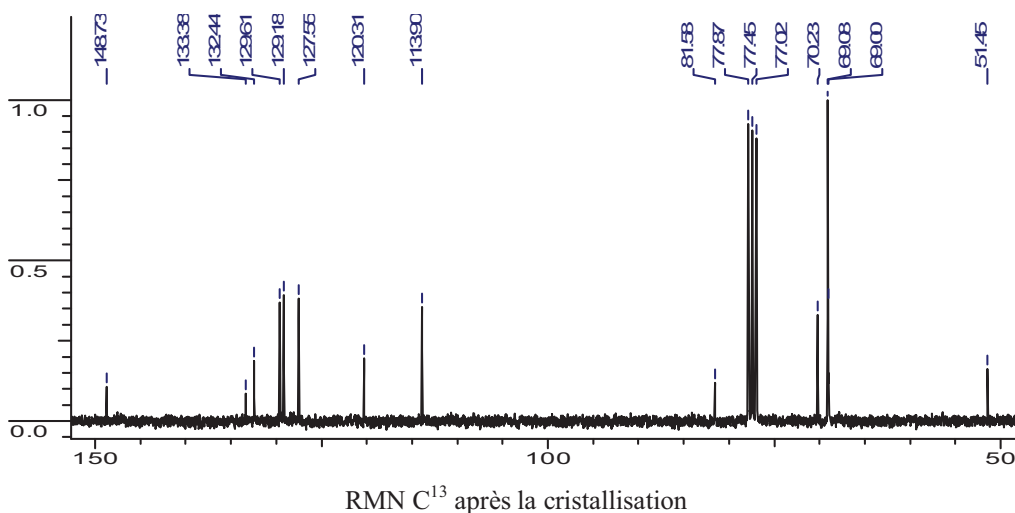
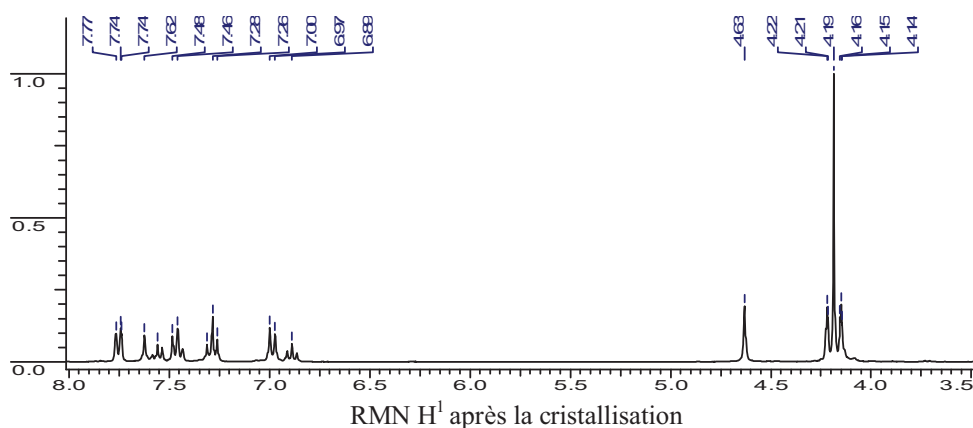
Pour le N'-ferrocénylméthyl-N'-phénylbenzohydrazide (**09a**), il a été trouvé deux conformères à l'équilibre. Tandis que le groupement carbonyle est "exo" par rapport au ferrocène pour le premier conformère et "endo" pour le deuxième conformère.

Ces calculs qui utilisent le champ de force MM2 indiquent une différence de 1.14 kcal/mol entre le conformère minoritaire "endo" et le conformère majoritaire "exo", qui correspond à un rapport d'équilibre de 43 : 57. Le conformère majoritaire obtenu par le calcul est similaire à celui obtenu par la diffraction des rayons X (figure. II.1). Il a été trouvé une bonne corrélation entre les valeurs calculées et les valeurs expérimentales, l'écart varie de 0.05 Å à 2.5 Å pour les distances et de 0.1° à 2.6° pour les angles. Cette molécule a une mobilité conformationnelle très faible par rapport aux autres macrocycles de types macrolides. En effet, dans une fenêtre énergétique de 2 kcal/mol, il a été trouvé seulement deux conformations

privilégiées ^[46-47]. Le spectre RMN ¹H, RMN ¹³C d'hydrazide (**09a**) et l'étude par RX réalisation d'un seul conformère.

On a pensé que la cristallisation du composé (**09a**) a même séparation d'un seul conformère.

On se basant sur ces remarques on a essayé de donner une analyse par RMN ¹H, RMN ¹³C de la molécule (**09a**) avant la cristallisation.



la comparaison de deux spectres RMN ^1H , RMN ^{13}C de composé **(09a)** avant et après cristallisation montre que la cristallisation a causé la séparation des conformères.

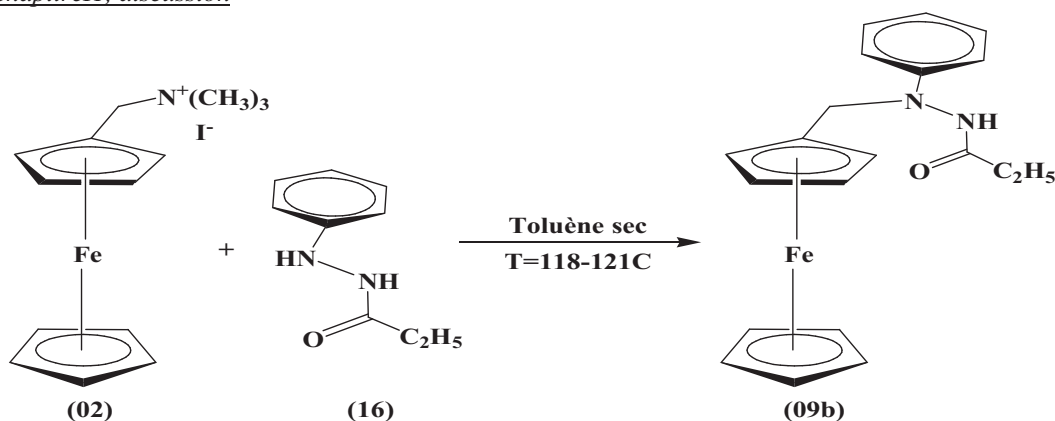
II.3. Synthèse de N'-ferrocénylméthyl-N'-phénylpropiono-hydrazide (**09b**)

II.3.1. Synthèse

Le dérivé N'-ferrocénylméthyl-N'-phénylpropionohydrazide (**09b**) est préparé à partir du sel quaternaire de l'iodure de ferrocénylméthyltriméthylamonium (**02**), selon un chemin de synthèse constitué de deux étapes :

La première étape consiste à traiter le phénylhydrazine par l'anhydride propionique pour donner le N'-phénylpropionohydrazide (**16**)^[33].

La deuxième étape consiste à faire réagir le N'-phénylpropionohydrazide (**16**) avec le l'iodure de ferrocénylméthyltriméthylamonium (**09**), selon le chemin réactionnel illustré dans le schéma.II.21:



SCHEMA.II.21

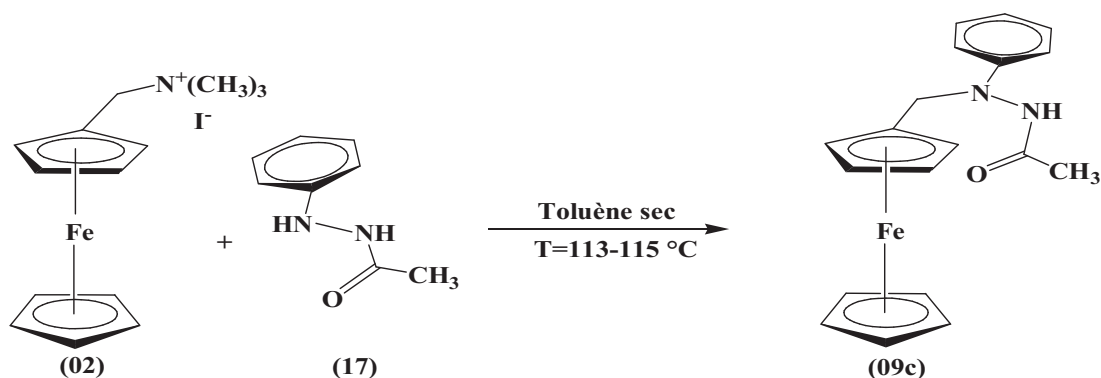
Les remarques concernant l'existence des conformer sont discutées dans la partie expérimentale .

Le dérivé **(09b)** est thermiquement moins stable, comparé avec celui de l'analogue **(09a)**. La purification du nouveau composé **(09b)** par cristallisation a été gênée par son instabilité thermique et thermodynamique en solution. Cependant, le produit **(09b)** est purifié par flash chromatographique sur colonne, en utilisant des solvants plus ou moins volatiles.

II.4. Synthèse du N'-ferrocénylméthyl-N'-phénylaceto-hydrazide (09c)

II.4.1. Synthèse

La synthèse de N'-ferrocénylméthyl-N'-phénylaceto-hydrazide **(09c)** est réalisée par la réaction de l'iodure du ferrocénylméthyltriméthylamonium **(02)** avec le N'-phénylaceto-hydrazide **(17)** ^[36], préparé par l'acétylation de phénylhydrazine. La synthèse de N'-ferrocénylméthyl-N'-phénylaceto-hydrazide **(09c)** est représentée selon le schéma réactionnel suivant :



SCHEMA.II.25

La réaction de synthèse de N'-ferrocénylméthyl-N'-phénylaceto-hydrazide **(09c)** est réalisée dans le toluène fraîchement distillé sous atmosphère d'azote. Le mélange réactionnel est peu soluble dans le toluène, la suspension doit être alors bien agitée.

Les remarques concernant l'existence des conformere sont discutées dans la partie expérimentale .

PARTIE EXPERIMENTALE

INDICATIONS GENERALES

I. Indications générales

Le spectre de Résonances Magnétique Nucléaire ^1H ont été enregistrés à 300MHz à l'aide d'appareils BRUKER AC-200, BRUKER 300, VARIAN 300.

Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au TMS (chloroforme à 7,26 ppm). Les constantes de couplage sont notées J et sont exprimées en Hz.

Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire ^{13}C ont été enregistrés à 75 MHz à l'aide d'appareils BRUKER AC-200. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au TMS (chloroforme CDCl_3 à 77.16 ppm).

Les abréviations s, d, t, q, qu, sext et m désignent la multiciplité des signaux, soit respectivement singulet, doublet, triplet, quadruplet, quintuplet, sextuplet et multiplet.

Les spectres infrarouges sont enregistrés par un appareil à transformer de Fourier FTIR 830 marque SHIMADZU. Les produits solides sont analysés sous forme de pastilles de KBr, alors que les huiles sont analysées sous forme d'un film.

Les points de fusion ont été obtenus grâce à un appareil de mesure de point de fusion de marque Gallenkamp. Les valeurs obtenues ne sont pas corrigées.

Les réactions ont été réalisées par le laboratoire de VPRS à université de ouargla

Les colonnes analytiques utilisées pour purification.

Les chromatographies sur colonne ont été effectuées sur de la silice 70-230 Mesh (E.MERCK)

Le déroulement des réactions a été suivi par chromatographie sur couche mince (C.C.M.) à l'aide de plaques Kieselgel 60F254 (E. MERCK). Le développement des spots à été réalisé avec un révélateur (une solution permanganate de potassium -KOH, iode, UV).

Les solvants ont été séchés avant leur utilisation :

- Les solvants ont été distillés sous atmosphère d'azote avant utilisation.
- le toluène et l'éther diéthylique (Et_2O) sur sodium et benzophénone.
- le dichlorométhane (CH_2Cl_2) et le chloroforme (CHCl_3) sur P_2O_5 .

Toutes les opérations de synthèse faisant intervenir des ferrocényles sont réalisées sous une atmosphère d'azote.

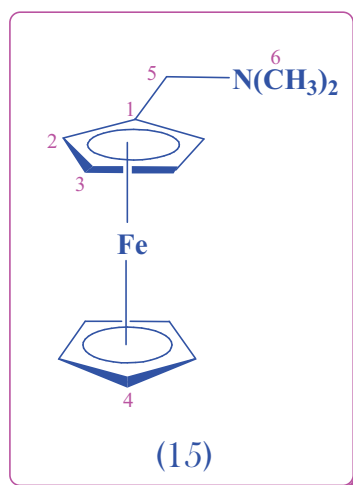
Le rota-vapeur utilisé pour l'évaporation des solvants est de marque Janke et Kankel RV 05-ST.

CHAPITRE I

**SYNTHESE DE N'-
FERROCENYLMETHYL-N'-
ALCANBENZOHYDRAZIDE**

I. PROCEDES EXPERIMENTAUX

A. Synthèse de diméthylaminométhylferrocène^[31]



Dans un tricol de 1 litre équipé d'un réfrigérant, d'un agitateur magnétique et adapté à un courant d'azote continu, on y introduit (46.4 g, 0.25 mole) de ferrocène, (43.2 g, 0.422 mole) de méthylène-bis-diméthylamine, (43.2 g, 0.45 mole) d'acide orthophosphorique et 400 ml d'acide acétique. Le mélange est chauffé dans un bain d'eau bouillante sous forte agitation magnétique et sous un flux d'azote pendant 5 heures. La solution obtenue, de coloration marron foncé, est refroidie à température ambiante et diluée avec 550 ml d'eau distillée. Le ferrocène non réagi est extrait par 3 x 325 ml d'éther, et la couche aqueuse obtenue est refroidie dans un bain de glace et rendue fortement alcaline par l'addition des pastilles d'hydroxyde de potassium. Une couche huileuse noire de l'amine ferrocénique tertiaire est apparue à la surface de la solution alcaline. Cette couche est redissoute par l'addition d'une quantité supplémentaire d'eau.

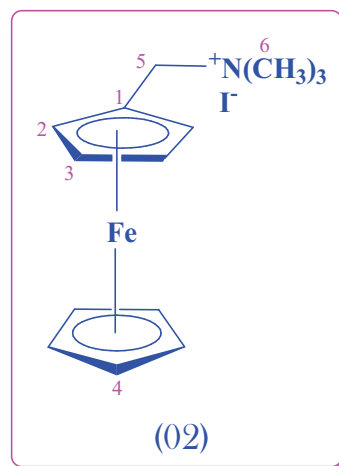
Le mélange obtenu est extrait par 3 x 500 ml d'éther. La solution organique obtenue est lavée à l'eau et séchée sur le sulfate de sodium. Après l'évaporation de l'éther, on obtient un liquide visqueux de diméthylaminométhylferrocène, de couleur rouge foncé et de masse 54.70 g, avec un rendement de 90% (Littérature : 95.38 %)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)

2.14 (s, 6H, H6), 3.24 (s, 2H, H5), 4.07 (s, 5H, H4) et 4.14 (s, 4H, H2 et H3)

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)

44.76 (2C, C6), 59.14 (C, C5), 67.97 (2C, C2 ou C3), 68.43 (5C, C4), 70.04 (2C, C3 ou C2), 83.15 (1C, C1)

B. Synthèse d'iodure du ferrocénylméthyltriméthylamonium ^[33]

Une quantité de (54.70 g, 0.225 mole) de N-diméthylaminométhylferrocène est dissoute dans 60 ml de méthanol et chauffée sur un bain d'eau bouillante pendant 5 minutes. Une quantité de 54 ml (123 g 0.87 mole) d'iodométhane est ajoutée à la solution goutte à goutte (la réaction est exothermique et l'addition rapide peut causer des ébullitions brutales).

L'iodure du ferrocénylméthyltriméthylamonium obtenue et refroidie à température ambiante et versé dans un bêcher d'un litre, devient solide par l'addition de 800 ml d'éther. Le solide obtenu est filtré, lavé avec de l'éther et séché à température ambiante. On obtient un précipité jaune d'iodure du ferrocénylméthyltriméthylamonium (81.43 g, 0.2115 mole) avec un rendement de 94.45% (Lit: rendement est de 95%) ; sa température d'ébullition est de 218° C (Lit : 220°C).

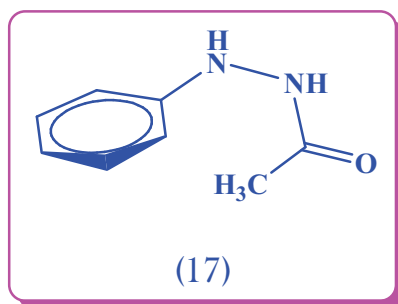
IR (KCl, disc) 1238.2 ; 1473.5 ; 2399.3 ; 3012.6 et à 3618.2 cm^{-1}

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3)

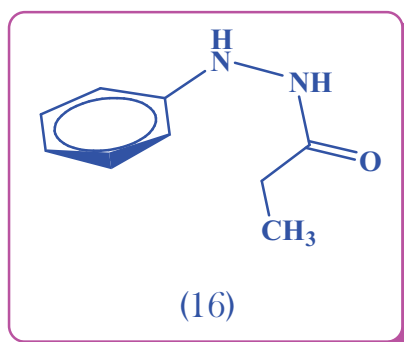
3.26 (s, 9H, H6), 4.26 (s, 5H, H4), 4.29 (s, 2H, H2 ou H3), 4.56 (s, 2H, H3 ou H2), 4.87 (s, 2H, H5)

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)

52.68 (9C, C6), 67.16 (2C, C5), 69.63 (5C, C4), 70.71 (2C, C3 ou C2), 72.29 (2C, C2 ou C3)

C. Synthèse de N'-phenylacetohydrazide ^[34]

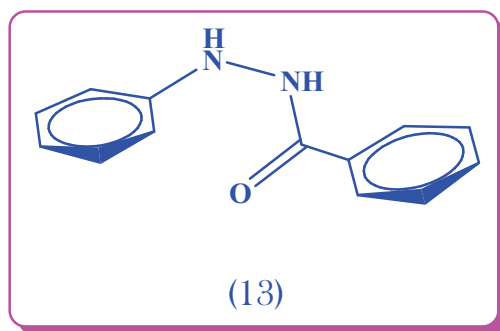
Dans un ballon de 250 ml, équipé d'un agitateur, d'un thermomètre mécanique et refroidi dans un bain de glace, on verse (10.81g, 0.1 mole) de phénylhydrazine et 50 ml du toluène. Sous une forte agitation magnétique, on verse goutte à goutte une quantité de (10.21g, 0.1mole) d'acide acétique anhydre, de telle façon que la température reste inférieure à 15°C. Après l'addition, le flacon est laissé reposer pendant une nuit. A la fin de cette opération, la suspension obtenue, refroidie dans un bain de glace est filtrée, puis lavée avec 100 ml de toluène froid. Après lavage et séchage, on obtient un solide blanc cristallisé dans un mélange eau/méthanol (1/1) pour donner (10.43 g , 69 %) de cristaux blancs de 1-acetyl-2-phenylhydrazine sous forme d'aiguilles.

D. Synthèse de N'-phenylpropionohydrazide ^[35]

Dans un ballon de 500 ml immergé dans un bain de glace et muni d'un agitateur magnétique, on verse (10.8 g, 0.1 mole) de phénylhydrazine et 50 ml du toluène fraîchement distillé. On ajoute lentement sous agitation (16.42 g 0.1 mole) de l'anhydride propionique de manière que la température ne dépasse pas 15°C. Une fois l'addition terminée, la suspension est refroidie et filtrée sous vide, puis lavée avec 200 ml d'éther de pétrole. Après séchage, le solide du 1-propionyl-2-phenylhydrazine obtenu est séché et cristallisé dans un mélange

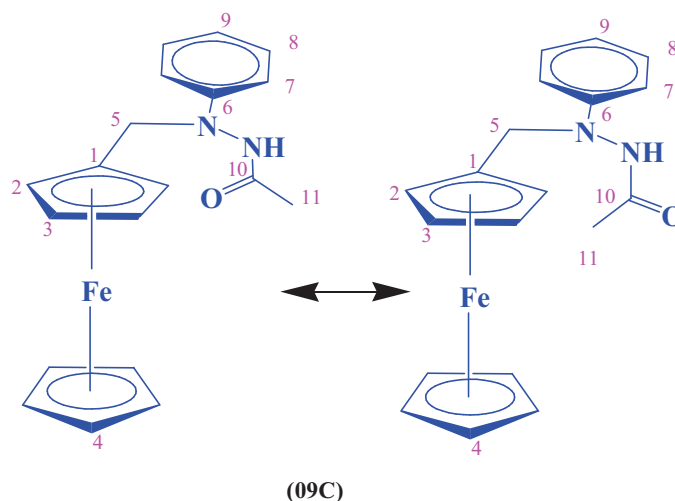
éthanol/eau pour donner 14.5 g, avec un rendement de cristallisation de 88 %, et une température de fusion de 158–159°C.

E. Synthèse de N'-phénylbenzohydrazide ^[37]



Dans un ballon de 250 ml, équipé d'un agitateur magnétique et d'un thermomètre mécanique, on verse du phénylhydrazine (10.814g, 0.1 mole), de la pyridine (7.9 g, 0.1 mole) et 50 ml de toluène. Après refroidissement dans un bain de glace, on verse lentement sous agitation une quantité de (14.057g, 0.1mole) de chlorure de benzoyle à température inférieure à 10°C. A la fin de la réaction, le solide est séparé par filtration, lavé avec l'éther de pétrole, séché et cristallisé dans l'éthanol 95%, pour donner 19.12 g de cristaux sous forme d'aiguilles avec un rendement de 91%, et une température de fusion de 120°C.

F. Synthèse de N' ferrocényméthyl -N'- phénylacetohydrazide



R_f = 0, 80 (toluene/ether 1/2)

C₁₉H₂₁FeN₂O

M: 346 g/mol

Dans un tricol de 1 litre muni d'un réfrigérant, et d'un agitateur magnétique, adapté à un courant continu d'azote, on verse de l'iodure du ferrocényméthyltriméthylamonium (7.750g, 20 mmole), de N'-phénylacetohydrazide (3g, 20 mmole) et de 500 ml de toluène anhydre fraîchement distillé. Le mélange est chauffé sous reflux pendant 5 heures dans un bain d'huile de 118-121°C. A la fin de la réaction, le mélange obtenu est refroidi à température ambiante, et la solution marron orange obtenue est séparée du résidu solide par filtration sous vide.

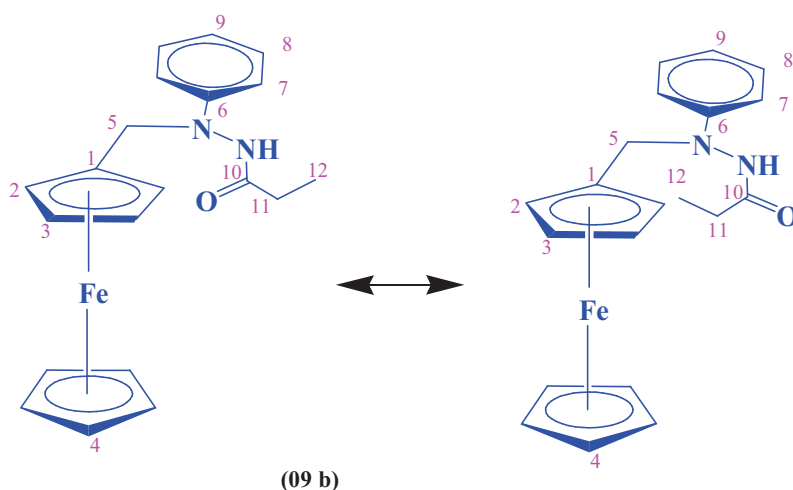
Le filtrat est lavé par 5 x 150 ml d'eau pour éliminer les traces des réactifs, et le toluène est évaporé pour obtenir du N' ferrocényméthyl-N'-phénylacetohydrazide. Le solide obtenu est purifié par chromatographie sur colonne ou utilisant le gel de silice et un mélange de 1,2-dichloroéthane/acétone (4/1v/v) comme éluant. Le solide récupéré est de couleur jaune pâle de masse (5.22g, 75%), et de température de fusion de 158°-159C.

RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃)

1.90 et 2.01 (s, s', 6H', H11 et H'11'), 4.10-4.35 (m, 18H, H2, H3, H4, H2', H3' et H4'), 4.46 et 4.51 (s, s', 4H', H5 et H5'), 6.89-7.00 et 7.26-7.36 (m, m', 12H, H7, H8, H7', H8', H9, H9', NH et NH')

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)

19.41 et 21.13 (2C, C11 et C11'), 51.09 et 54.32 (2C, C5 et C5'), 68.67 et 69.90 (10C', C4 et C4'), 68.84, 69.03, 69.82 et 70.01 (8C, C2, C2', C3 et C3'), 80.21 et 81.42 (2C, C1, C1'), 113.40 et 114.54 (4C, C7 et C7'), 119.78 et 121.00 (2C, C9 et C9'), 129.19 et 129.43 (4C, C8 et C8'), 148.20, 148.74 (2C, C6 et C6'), 169.17, 175.99 (2C, C10 et C10')

G. Synthèse de N' ferrocénylméthyl -N'- phénylpropionohydrazide

$R_f = 0,83$ (toluene/ether 1/1)

$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{FeN}_2\text{O}$

M: 360 g/mol

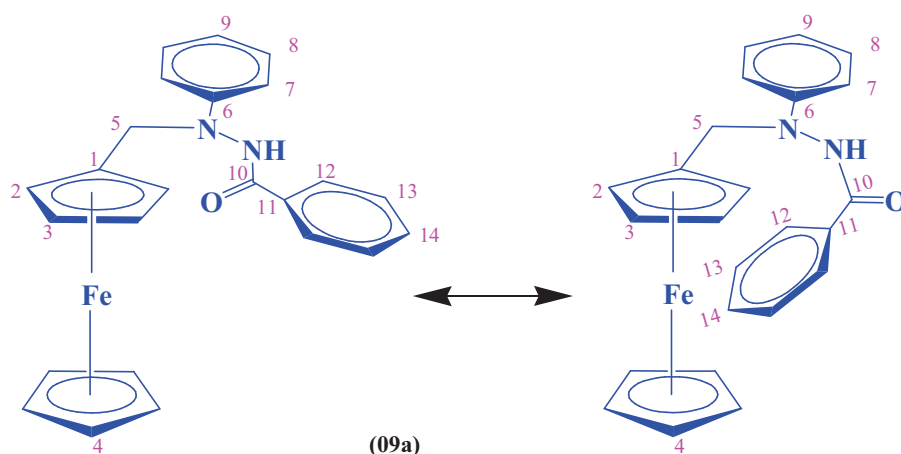
Dans un tricol de 500 ml, doté d'un réfrigérant, d'un agitateur magnétique et adapté à un courant d'azote continu, de l'iodure ferrocénylméthyltriméthylammonium (7.750g, 20 mmole) est mélangé avec le N'-phénylpropionohydrazide (3.28 g, 20 mmole) dans le toluène anhydre. Le mélange est mis sous reflux à 120°C pendant 5 heures. Après refroidissement, le mélange est filtré, et la solution obtenue est bien lavée avec de l'eau et séchée par MgSO_4 . Le résidu obtenu après évaporation et un produit jaune d'une masse de (5.64 g, 78 %) de N'- ferrocénylméthyl-N'-phénylpropionohydrazide est obtenue. Le produit est purifié par chromatographie sur colonne, en utilisant un éluant de 1,2-dichloroéthane/acétone (5/2v/v). La température de fusion est de 148-149°C.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3)

1.00 et 1.18 (t, t', 6H, H12 et H12'), 2.16-2.26 (m, 4H, H11,H11'), 4.04-4.26 (m, 18H, H2, H3, H4,H2', H3', H4'), 4.48 et 4.53 (s, s', 4H, H5 et H5'), 6.81-6.94 (m, m', 6H, H7, H8, H7' et H8'), 7.24-7.31(m,m', 4H, H9 et H9'), 6.70 et 7.05(s, s', 2H, NH et NH').

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)

8.57 et 9.83 (2C, C12 et C12'), 24.68 et 27.74 (2C, C11 et C11'), 51.02 et 54.42 (2C, C5 et C'5), 68.62, 69.04, 69.86 et 69.96 (8C, C2,C2', C3 et C3'), 68.68 et 68.85 (10C, C4 et C4'), 80.12 et 81.43 (2C, C1 et C1'), 113.40 et 114.58 (4C, C7 et C7'), 119.77 et 120.94 (2C, C9 et C9'), 129.21 et 129.43 (4C, C8 et C8'), 148.40 et 148.84 (2C, C6 et C6'), 172.74 et 178.90 (2C, C10 et C10').

H. Synthèse de N'- ferrocénylméthyl -N'- phénylbenzohydrazide

R_f = 0, 77 (toluene /ether 1/1)

C₂₄H₂₂FeN₂O

M: 408g/mol

Dans un tricol bien sec de 500 ml, équipé d'un agitateur magnétique et d'un réfrigérant et adapté à un courant d'azote continu, sont placés : 300 ml de toluène anhydre, de N'-phenylbenzohydrazide (4.67g, 22 mmole) et d'iodure du ferrocénylméthyltriméthylamonium (7.70g, 20 mmole). Le ballon est immergé dans un bain d'huile à 119°C, et l'agitation est déclenchée sous reflux. Le mélange obtenu après 6 heures. Après refroidissement, le mélange est

filtré, et la solution obtenue est bien lavée avec de l'eau et séchée par MgSO_4 . Le résidu obtenu après évaporation et un produit jaune pâle d'une masse de (7.4 g, 82 %) de N'-ferrocénylméthyl-N'-phénylbenzohydrazide est obtenue. Le produit est purifié par chromatographie sur colonne, en utilisant un éluant de 1,2-dichloroéthane/acétone (4/2v/v). Ce nouveau produit se dégrade avant sa fusion à une température de 169°C .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)

4.13-4.26 (m, 18H, H2, H3, H4, H2', H3', H4'), 4.60 (s, 2H, H5), 6.86-6.91 (t, 2H, H9 et H9'), 6.94-6.97 (d, 4H, H7 et H7'), 7.27-7.31 (t, 4H, H8 et H8'), 7.44-7.49 (t, 4H, C13 et C13'), 7.54-7.56 (t, 2H, C14 et C14'), 7.73-7.75 (d, 4H, C12 et C12'), 7.59-7.61 (s, 2H, N-H et N-H').

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)

51.17 (1C, C5), 68.82 (2C, C2 ou C3), 68.92 (5C, C4), 70.05 (2C, C3 ou C2), 81.41 (1C, C1), 113.62 (2C, C7), 120.03 (1C, C9), 127.26 (2C, C12), 128.90 (2C, C13), 129.34 (2C, C8), 132.16 (C, C14), 133.08 (C, C11), 148.43 (1C, C6), 166.57 (1C, C10).

Méthode recrystallisation

Généralité

La recrystallisation consiste à purifier un produit brut obtenu lors d'une synthèse. Pour cela, il faut trouver un solvant dans lequel ce produit pourra cristalliser seul et où des impuretés seront solubilisées. Cette opération commence par une mise à ébullition du solvant (ou du mélange de solvants) choisi avec le produit à purifier, et se termine par une filtration à froid, ou à chaud puis à froid, selon les cas.

Recrystallisation N'-ferrocénylméthyl- N'- phénylbenzohydrazide

- Placer 5g de N'- ferrocénylméthyl-N'-phénylbenzohydrazide dans un ballon (monocol ou bicol équipé d'une ampoule de coulée) et introduire du éthanol aqueux de façon à recouvrir à peine le solide.
- Assembler le ballon et le réfrigérant, l'alimenter en eau et porter à ébullition.
- On ajouter par l'ampoule de coulée la plus petite quantité de éthanol possible de façon à dissoudre tout le solide.
- On Laisser refroidir à l'air quelques minutes.
- Transvaser dans un bécher et faire refroidir dans un bain d'eau puis dans un bain de glace pour faire cristalliser le produit à purifier

• On utilisera le filtrat pour laver les cristaux ou un peu de éthanol refroidi. Ce nouveau cristaux (2.5g ; 50%) à une température de fusion 169°C. de cristaux en forme d'aiguilles d'une couleur jaune/ orange.

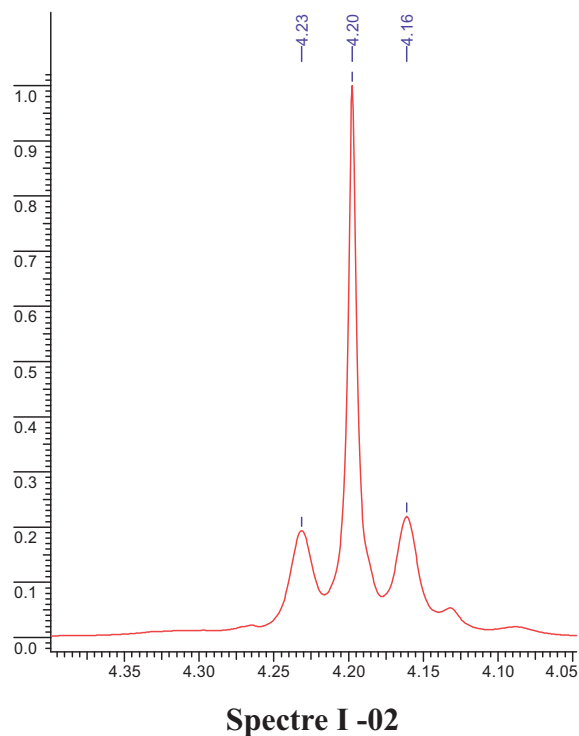
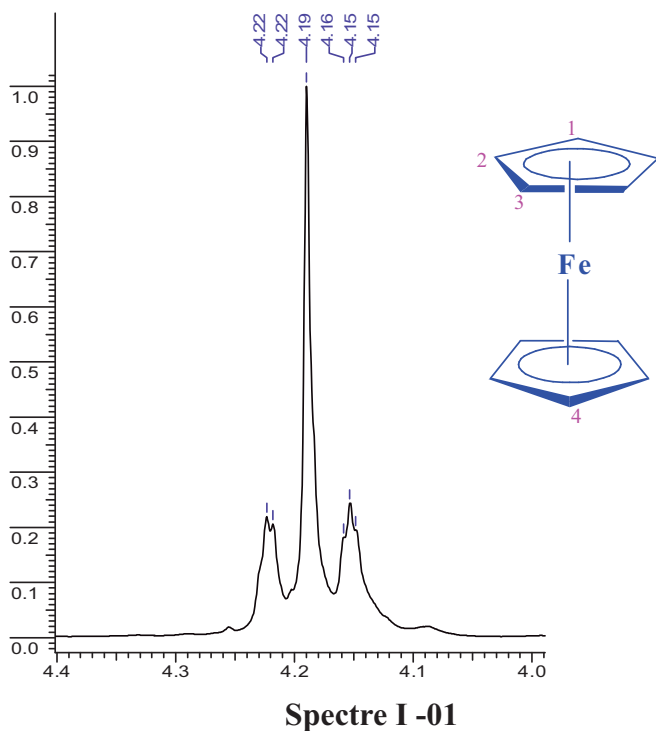
Les analyses spectrales avant et après la recrystallisation par RMN ^1H sont figurées sur les **Spectres I - 01, I -02, I -03. et I -04**

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3)

4.14 (s, 2H, H2 ou H3), 4.18 (s, 5H, H4), 4.21 (s, 2H, H3 ou H2), 4.60 (s, 2H, H5), 6.86 (t, 1H, H9), 6.97 (d, 2H, H7), 7.27 (t, 2H, H8), 7.44 (t, 2H, C13), 7.54 (t, H, C14), 7.73 (d, 2H, C12), 7.59 (s, H, N-H).

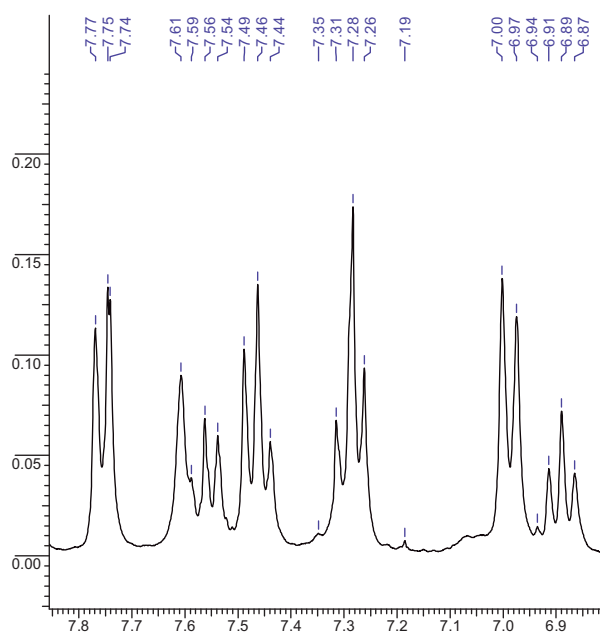
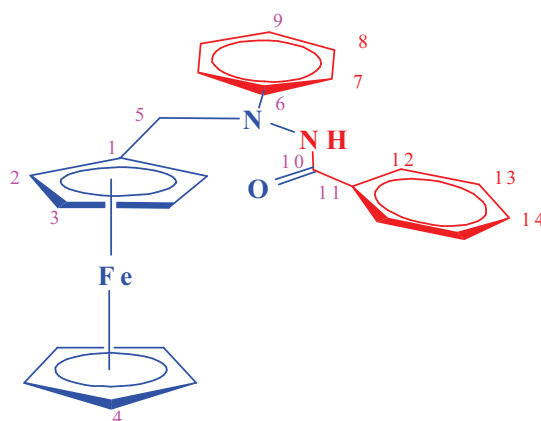
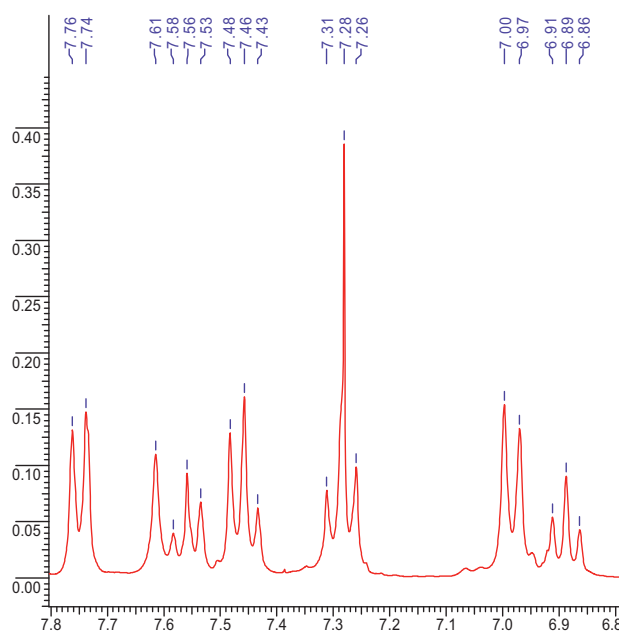
RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) : énantiomère majoritaire

Proton	δ (ppm)	multiplicité
H cyclopentadienyle	4.13 – 4.26	m, 9H, H2, H3, H4 ($J_3 = 21.2 \text{ Hz}$)



RMN ^1H (CDCl_3 300 MHz) : énantiomère majoritaire

Proton	δ (ppm)	multiplicité
H arom.	6.86-6.91	t, 2H, H9 et H9'
	6.94-6.97	d, 4H, H7 et H7'
	7.27-7.31	t, 4H, H8 et H8'
	7.44 -7.49	t, 4H, C13 et C13'
	7.54-7.56	t, 2H, C14 et C14'
	7.73-7.75	d, 4H, C12 et C12'
N-H	7.59-7.61	s, 2 H, N-H et N-H'

**Spectre I-03****Spectre I-04**

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)

51.17 (1C, C5), 68.82 (2C, C2 ou C3), 68.92 (5C, C4), 70.05 (2C, C3 ou C2), 81.41(1C, C1), 113.62 (2C, C7), 120.03 (1C, C9), 127.26 (2C, C12) 128.90 (2C, C13), 129.34 (2C, C8), 132.16 (C, C14), 133.08 (C, C11), 148.43 (1C, C6), 166.57 (1C, C10).

Recristallisation N'- ferrocénylméthyl- N'- phénylacetohydrazide et N'- ferrocénylméthyl - N'- phénylpropionohydrazide successivement.

Pour le N'- ferrocénylméthyl -N'- phénylacetohydrazide et N'- ferrocénylméthyl -N'- phénylpropionohydrazide par l'application de la même méthode et le même solvant de recristallisation on obtient des rendements très faibles et des formes de cristaux uniforme.

Les analyses d' RMN ^1H RMN ^{13}C après la recristallisation est la même qu'avant.

CONCLUSION GENERAL

CONCLUSION GENERAL

La synthèse des hydrazides ferrocéniques N'-ferrocénylméthyl-N'-phénylalcane(ou benzo) hydrazides ont été réalisées avec succès en traitant l'iodure de ferrocénylméthyltriméthylamonium par les N'-phénylalcane(ou benzo) hydrazides. Une étude par modélisation basée sur la mécanique et la dynamique moléculaire en utilisant un programme P.C.M 6.1 a montré que le dérivé N'-ferrocénylméthyl-N'-phénylbenzohydrazide existe sous forme de deux conformères, Le groupement carbonyle dans le premier conformère est en position exo par rapport au ferrocène tandis que dans le deuxième il est en position endo avec une barrière d'énergie de 1.14 kcal/mol entre le conformère majoritaire (exo) et le minoritaire (endo), dans un rapport 43/57

On appelant ce rapport axe énantiomorphe, cet axe est petit ce qui rend l'opération de recristallisation très difficile.

Les synthèses organique des composés précédents dans le labo VPRS et les analyses par RMN¹³C, RMN¹H ont prouvés que cet étude expérimentale confonde à l'étude similaire et qu'ils se trouvent on forme conformères.

L'opération de recristallisation de ces produits et les analyses faites par RMN¹³C, RMN¹H, ont montrés que la séparation a été réussit avec un seul composé

Le conformère majoritaire obtenu par calcul est similaire à celui obtenu par diffraction des rayons X et les valeurs calculées sont en accord avec les valeurs expérimentales.

La difficulté apparut pendant la séparation est dus a notre approvisionnement que l'axe (ee) est très petit est tend ver zéro.

بنجاح تم تصنيع الهيدرازيدات الفيروسينية : ن- فيروسينيل مئيل-ن-فينيل ألكان (بنزو) هيدرازيد بمعالجة يوديد الفيروسينيل مئيل- ثلاثي مئيل أمينيوم بفينيل الكان (أو بنزو) هيدرازيد. بينت الدراسة بطريقة المحاكاة بالاعتماد على الديناميكا والميكانيكا [2] الجزيئية باستعمال البرنامج (P.C.M 6.1) بأن المركب ن-فيروسينيل مئيل-ن-فينيل بنزو هيدرازيد يتواجد على شكل هيئتين. تتواجد مجموعة الكربونيل في الهيئة الأولى بالوضعية إكزو بالنسبة للفيروسين بينما يتواجد في الهيئة الثانية بالوضعية أوندو حيث حاجز الطاقة في حدود 1.14 كيلوحريرة.مول⁻¹. النسبة بين الهيئتين إكزو/أوندو تأخذ المقدار 43/57 [1]. هذا المقدار المعبر عنه بالمحور التخائلي (ee) المحور التخائلي صغير بحيث يصعب عملية الفصل لهذه المتخائيلات . عملية إعادة البلورة للمركبات الناتجة وبعد تحاليل ¹³RMNC , ¹H RMN بينت أن عملية الفصل نجحت مع مركب واحد فقط. بينت الدراسة باستعمال أشعة X لهذا المركب توافقا تاما مع النتائج المحصل عليها باستعمال المحاكاة حيث أن لهيئة إكزو الأكثر نسبة في كلتا الدراستين. نرجع صعوبة الفصل للمركبين الآخرين لتوقعنا أن المحور التخائلي (ee) صغير وقريب من الصفر.

الكلمات الدالة : التصنيع ، هيدرازيدات فيروسينية ، فصل المتشاكلات ، البلورة

Résumé :

La réaction du sel quaternaire de l'iodure de ferrocénylmethyltriméthylammonium avec le N'-phénylalcanehydrazide produit deux conformères en équilibre. Le groupement carbonyle dans le premier confoemère est en position exo par apport au ferrocène tandis que dans le deuxième est en position endo. Une étude par modélisation moléculaire basée sur la mécanique et la dynamique moléculaire a montré que le dérive N'-ferrocénylméthyl-N'- phénylbenzohydrazide existe sous forme de deux conformères avec une barrière d'énergie égale à 1.14 kcal/mol entre le conformère majoritaire (exo) et le minoritaire (endo), cela correspond à un rapport égale 43/57. Ces résultats sont confirmés par diffraction des rayons X et les valeurs obtenues par calcul sont en accord avec les valeurs expérimentales [1].

Dans ce travail on propose de synthétiser trois dérivés de N'-ferrocénylméthyl-N'-phénylalcanehydrazide (R= Me ; Et et Ph) par la réaction du sel quaternaire de l'iodure de ferrocénylméthylammonium avec le correspond N'-phénylalcanehydrazide [2], après purification sur colonne chromatographie une étude spectroscopique sera réalisée afin de confirmer l'existence des conformères. La séparation des ces derniers sera réalisée par cristallisation.

Mots clés : synthèse, hydrazides ferrocéniques, conformères séparation, cristallisation.

Summary:

The reaction of the quaternary salt iodide ferrocénylmethyltriméthylammonium with N'-phénylalcanehydrazide produced two conformers balanced. The carbonyl group in the first confoemère is in a position by exo contribution to ferrocène while in the second position is endo. A study by molecular modeling based on the mechanics and molecular dynamics has shown that the drift N'-ferrocénylméthyl-N'- phénylbenzohydrazide exists in the form of two conformères with a barrier of energy equal to 1.14 kcal / mol between conformère majority (exo) and the minority (endo), this corresponds to a report equal 43/57. These results were confirmed by X-ray diffraction and values are calculated in accordance with the experimental values [1]. In this paper we propose to synthesize three derivatives N'-ferrocénylméthyl-N'-phénylalcanehydrazide (R = Me; Et and Ph) by the reaction of the quaternary salt iodide ferrocénylméthylammonium with the corresponding N'-phénylalcanehydrazide [2] after purification column chromatography on spectroscopic study will be conducted to confirm the existence of conformères. The separation of these will be carried out by crystallization.

Keywords: synthesis, hydrazides ferrocéniques, conformères separation, crystallization.

[1] B. Terki, T. Lanez, S. Belaidi, H. Gomitzka, and A. Ourari, Asian J.Chem. Vol. 18, 3 (2006).

[2] B. Terki, these doctorat, Université de Batna. (2007).

Références bibliographiques

- [1] L. Pasteur, *Compt. Rend.*, **1849**, *XXIX*, 297.
- [2] R. Noyori, *Science*, **1990**, *248*, 1194-1199.
- [3] E. L. Eliel et F. J. Biros, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 3334 (1966).
- [4] V. Pellegrin - Les représentations graphiques bidimensionnelles des molécules en chimie organique (Bulletin de l'Union des Physiciens, février 1999). [3] D. Y. Curtin, *Rec. Chem. Prog.* **15**, 111 (1954).
- [5] J. E. Blackwood et coll. *J. am. Chem. Soc.*, *1968*, *90*, 509.
- [6] J. E. Blackwood et coll. *J. am. Chem. Soc.*, *90*, 509, (1968).
- [7] D. J. Cram et F. A. Abd Elhafez, *J. am. Chem. Soc.*, *74*, 5828 (1952).
- [8] M. Cherest, H. Felkin, N. Prudent, *Tetrahedron lett.*, *1968*, *18*, 2199, 2204.
- [9] N. T. Anh, O. Eisenstein *Tetrahedron lett.*, *1976*, 155.
- [10] K. Soai. *Nature* *1295*, 378, 767.
- [11] K. Soai. *Tetrahedron : Asymmetry*, *1997*, *8*, 1717.
- [12] R. Noyori et al *J. am. Chem. Soc.* , *111*, 9134-9135 (1989).
- [13] R. Noyori et al *J. Am. Chem. Soc.*, *108*, 6071, 1986.
- [14] Prelog. V, *Helv. Chim. Acta.* *1953*, *36*, 308.
- [15] Nozaki, H.; Moriuti, S.; Takaya, H.; Noyori, R., *Tetrahedron lett.*, *1966*, 6239.
- [16] Chemistry and Engineering news, octobre 1997.
- [17] K. Tanaka, J. Matsui, H. Suzuki, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, *1993*, 15.
- [18] A.N. Nesmeyanov, E.G. Perevalova et R. V. Golovnya, *Dokl, akad. Nauk. SSSR*, (1954), *99*, 539.
- [19] I. U. Khand, T. Lanez, P. L. Pauson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* (1989), **1**, 2075.
- [20] T. Lanez, P. L. Pauson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* (1990), **1**, 2436.
- [21] Thesis Submitted to University Of Strathclyde, Degree Of Doctor Of Philosophy By Touhami Lanez, Department Of Pure And Applied Chemistry (1988).
- [22] F. D. Popp and J. A. Kirby, *J. Chem. Eng. Data* *1963*, **8**, 604, [C. A. (1964), **60**,505].
- [23] J. S. Aggarwal, N. . Darbari, and J. N. Ray, *J. Cham. Soc.*, (1929), 1941.
- [24] Cohen and Clavert, *J. Chem. Soc.*, (1898),**73**, 164.
- [25] W. W. Hartman and L. J. Roll. *Organic Syntheses*, (1943), **2**, 418.
- [26] Wells, Babcock, and France, *J. Am. Chem. Soc.*, (1936), **58**, 2630.
- [27] W. W. Hartman and W. D. Peterson. *Organic Syntheses*, (1943), **2**, 211.
- [28] T. Lanez, L. Bechki, B. Dadamoussa, et al., *J. Soc. Alger. Chim.*, (2003), **13 N°2**, 251.

- [29] J. K. Lindsay and C. R. Hauser, *J. Org. Chem.*, (1957), **22**, 355.
- [30] J. M. Osgerby and P. L. Pauson, *J. Chem. Soc.*, (1958), 656.
- [31] D. Lednicer and C. R. Hauser, *Org. Syn.*, (1960), **40**, 31.
- [32] D. Lednicer, J. K. Lindsay, and C. R. Hauser, *J. Org. Chem.*, (1958), **23**, 653.
- [33] P. J. Graham, R. V. Lindsey, G. W. Parshall, M. L. Peterson, and G. M. Witman, *J. Am. Chem. Soc.*, (1957), **79**, 3416.
- [34] Aleea Grigore Ghica, Iasi, Rom. *Revue Roumaine de Chimie* (1999), **44(2)**, 143.
- [35] Pusan, S. Korea. *Bulletin of the Korean Chemical Society* (1994), **15(2)**, 173.
- [36] Kekenadze, M.; Rusia, M.; Bezarashvili, G.; Dzotsenidze, Z.; Gigauri, R. *Bulletin of the Georgian Academy of Sciences* (2001), **163(3)**, 477.
- [37] G. Wilkinson, *Organic Syntheses*, (1956), **36**, p.31.
- [38] Wilkinson and Birmingham, *J. Am. Chem. Soc.*, (1954), **76**, 4281; Wilkinson and Cotton, *Chem. & Ind. (London)*, (1954), 307; Birmingham, Fischer, and Wilkinson, *Naturwiss.*, (1955), **42**, 96; Wilkinson, Cotton, and Birmingham, *J. Inorg. Nuclear Chem.*, (1956), **2**, 95; Cotton and Wilkinson, *Z. Naturforsch.*, (1954), **9b**, 417; Wilkinson, *J. Am. Chem. Soc.*, (1952), **74**, 6146; Wilkinson, *J. Am. Chem. Soc.*, (1952), **74**, 6148; Cotton, Whipple, and Wilkinson, *J. Am. Chem. Soc.*, (1953), **75**, 3586; Wilkinson and Birmingham, *J. Am. Chem. Soc.*, (1954), **76**, 6210; Pauson and Wilkinson, *J. Am. Chem. Soc.*, (1954), **76**, 2024.
- [39] Lukehart, Charles M. *Fundamental Transition Metal Organometallic Chemistry*; Wadsworth, Inc.: Belmont, CA, (1985); 87.
- [40] M. A. Lynch, Jr; and J. C. Brantly, *Brit. Pat.*; 785, 760, C. A. (1958), **52**, 11126.
- [41] F. S. Arimoto, *U. S. Pat.*; 2,804, 468 C. A. (1958), **52**, 2086.
- [42] K. L. Rinehart, and K. L. Motz, *Chem. And Ind. (London)*, (1957), 1150.
- [43] Pro Chemist Model (Molecular modeling software) Editions Cadcom, St Denis, France, (2002).
- [44] N. Metropolis, A. Rosenbluth, M. Rosenbluth, A. Teller, and E. Teller, *J. Chem. Phys.*, (1953), **21**, 1087..
- [45] J. Koca, *J. Mol. Structr.*, (1993), **291**, 255.
- [46] S. Belaidi, T. Lanez, M. Omari, and A. Botrel, *Asian J. Chem.*, (2005), **17**, N° 2, 859.
- [47] S. Belaidi, M. Omari, T. Lanez, A. Dibi, *J. Soc. Alger. Chem.*, (2005), **14**, 27.