

Projet DNDi

Drugs for Neglected diseases *initiative*



Travaux pratiques de chimie pharmaceutique 2018-2019

EPGL

Binôme A01

Le 04.04.19

Contexte général

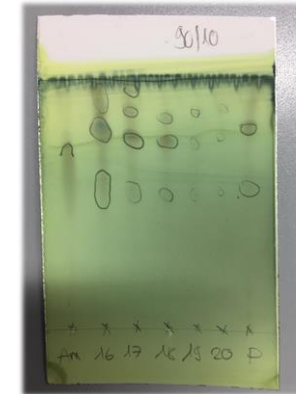


► Quoi ?

Collaborer avec l'Organisation DNDi luttant pour les maladies négligées: Leishmaniose et Maladie de Chagas.

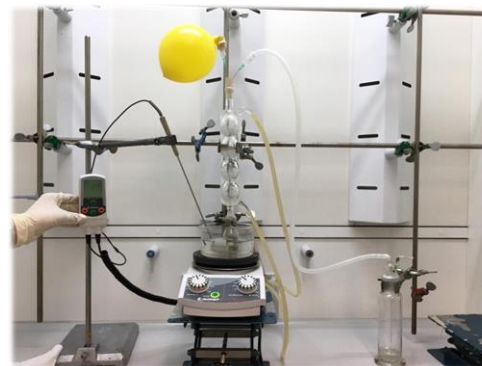
► Comment ?

En synthétisant un produit a effet potentiellement thérapeutique.

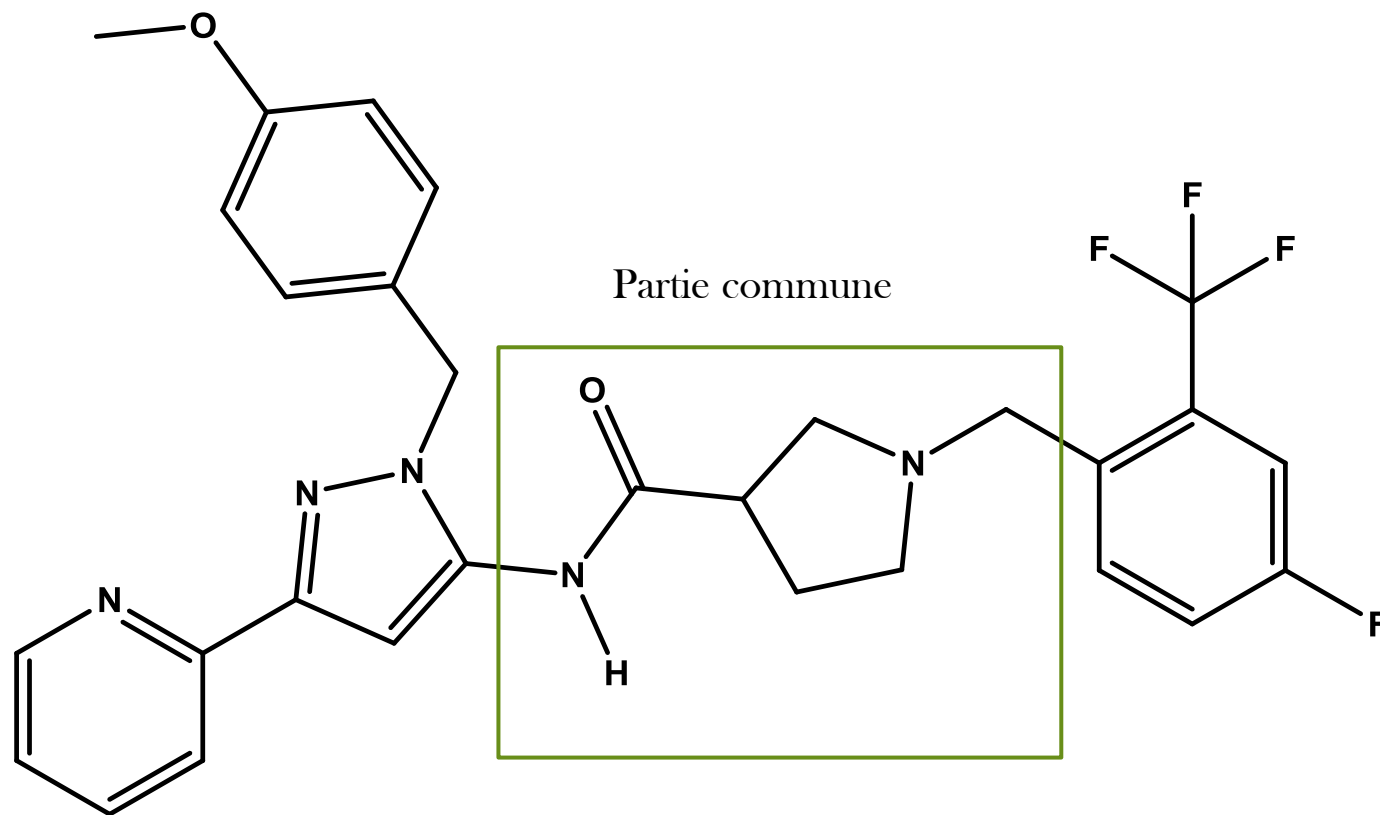


► Objectifs ?

Synthétiser 20 composés dérivés de la bêta-proline.



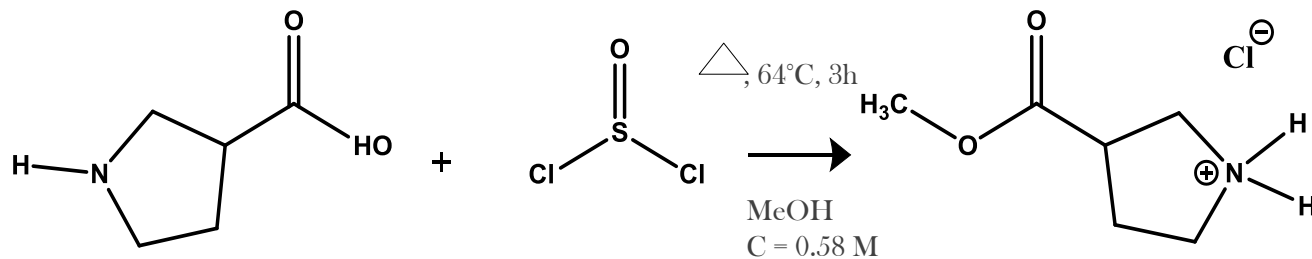
Molécule à synthétiser



1-(4-fluoro-2-(trifluoromethyl)benzyl)-N-(1-(4-methoxybenzyl)-3-(pyridin-2-yl)-1H-pyrazol-5-yl)pyrrolidine-3-carboxamide

Etape 1:

Protection d'un acide carboxylique par estérification



► But ?

Attaquer sélectivement l'amine.

► Manipulations ?

Chauffage à reflux, sous agitation; évaporation; séchage sous pompe à vide.

► Points + ou - ?

+ : Etape réussie; le produit attendu est obtenu : une huile jaunâtre + spectres.

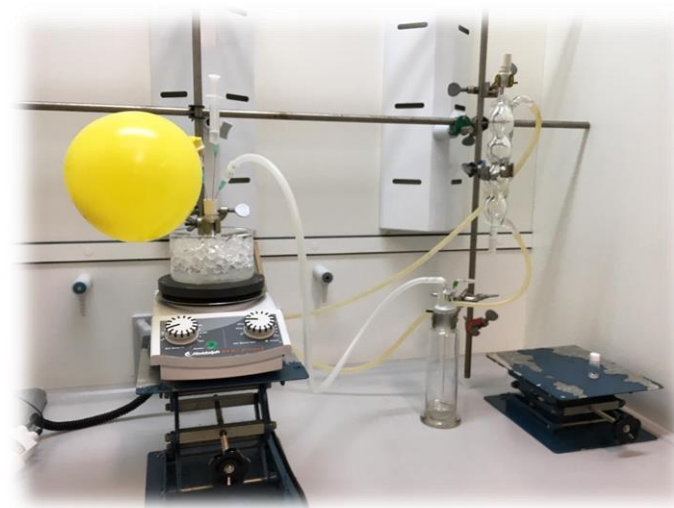
- : Etape de la CCM compliquée : pas de migration sur la plaque.

► Améliorations ?

- Technique d'exécution des CCM.
- Meilleur séchage sous pompe à vide : enlever les traces de solvants.

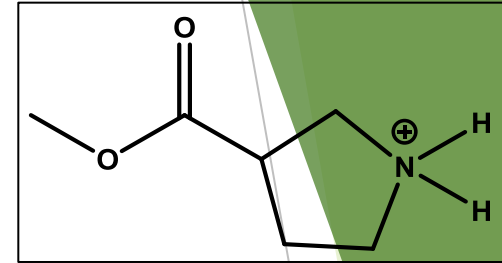
► Données spectrales?

- ✓ RMN : Un singulet de CH_3 : 1.53 ppm
- ✓ RMN : Deux singulets de NH_2 : 9.91 ppm
- ✓ MS : Pic intense de 130.1: masse exacte.
- ✓ IR : Apparition vibrations NH_2 .
- ✓ IR : Disparition vibration OH du COOH .

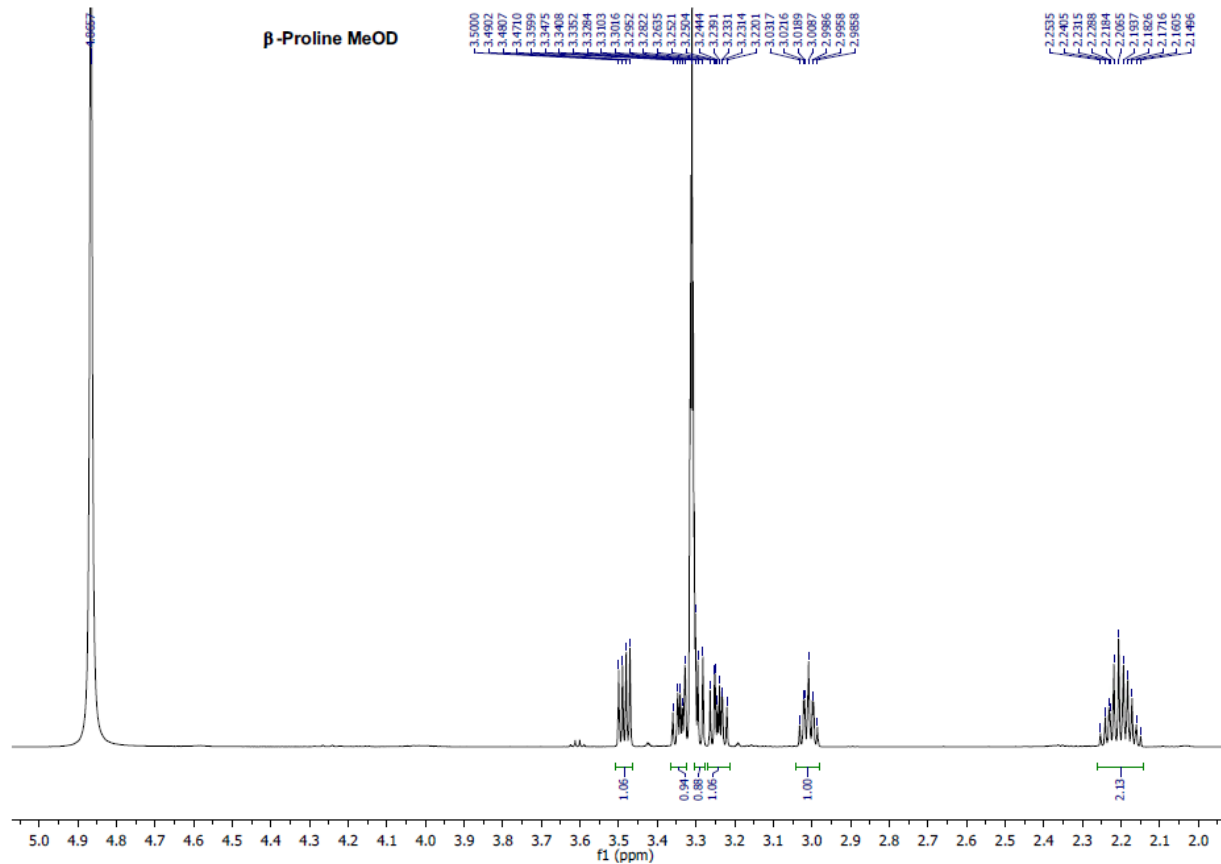


Analyse spectrale:

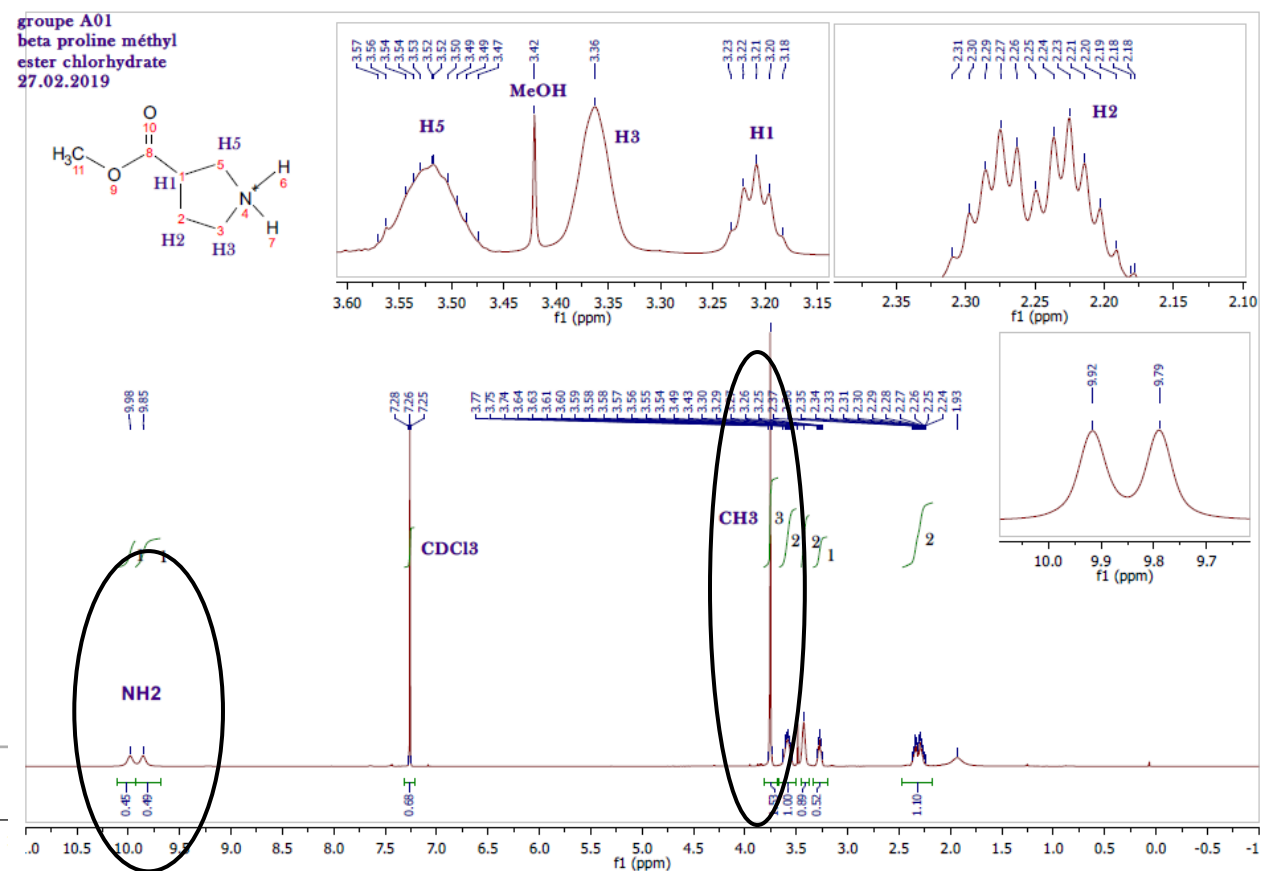
Comparaison spectres HRMN référence et produit : Etape 1



Référence :

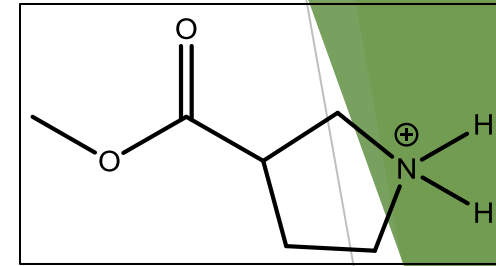


Produit :

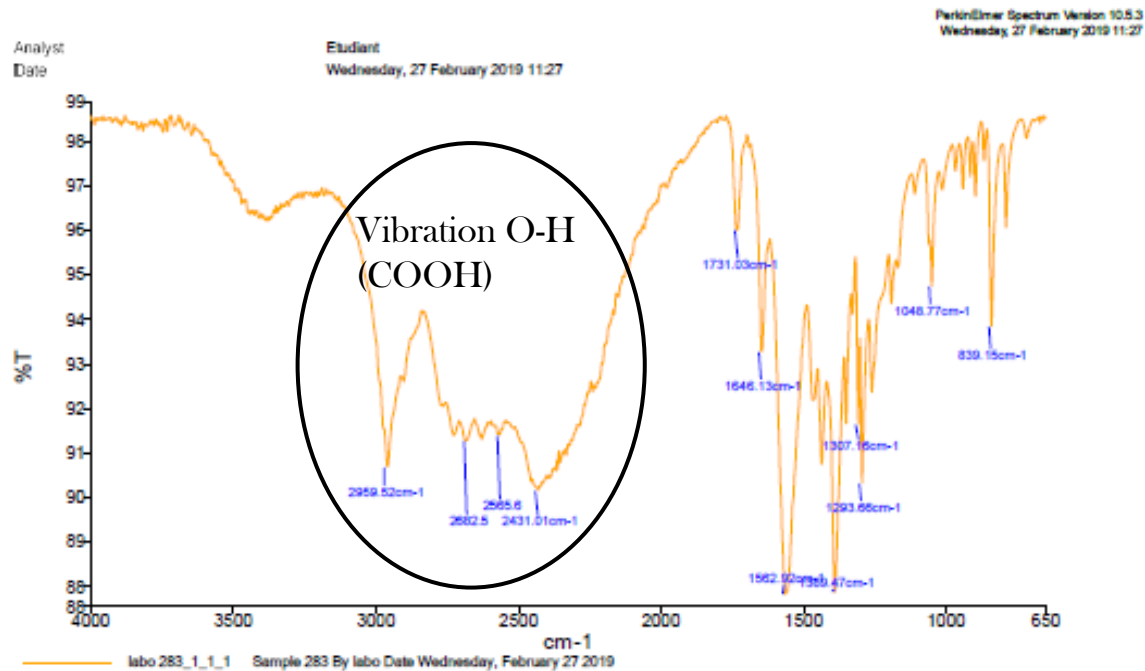


Analyse spectrale:

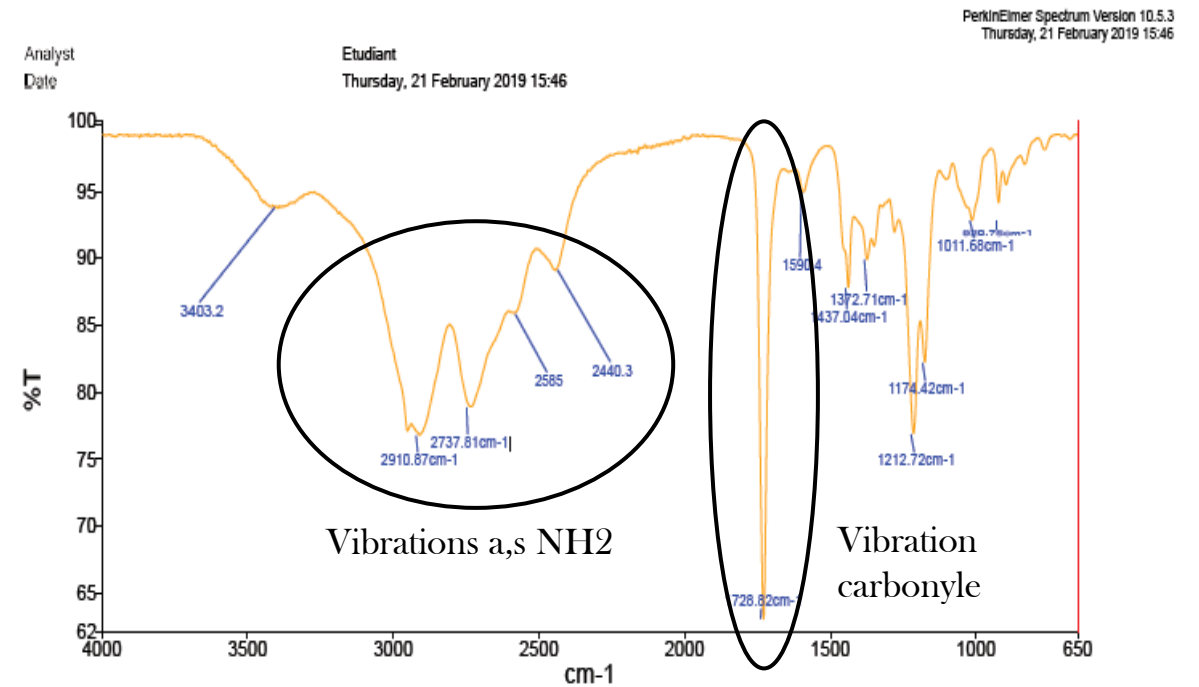
Comparaison spectres IR référence et produit : Etape 1



Référence :



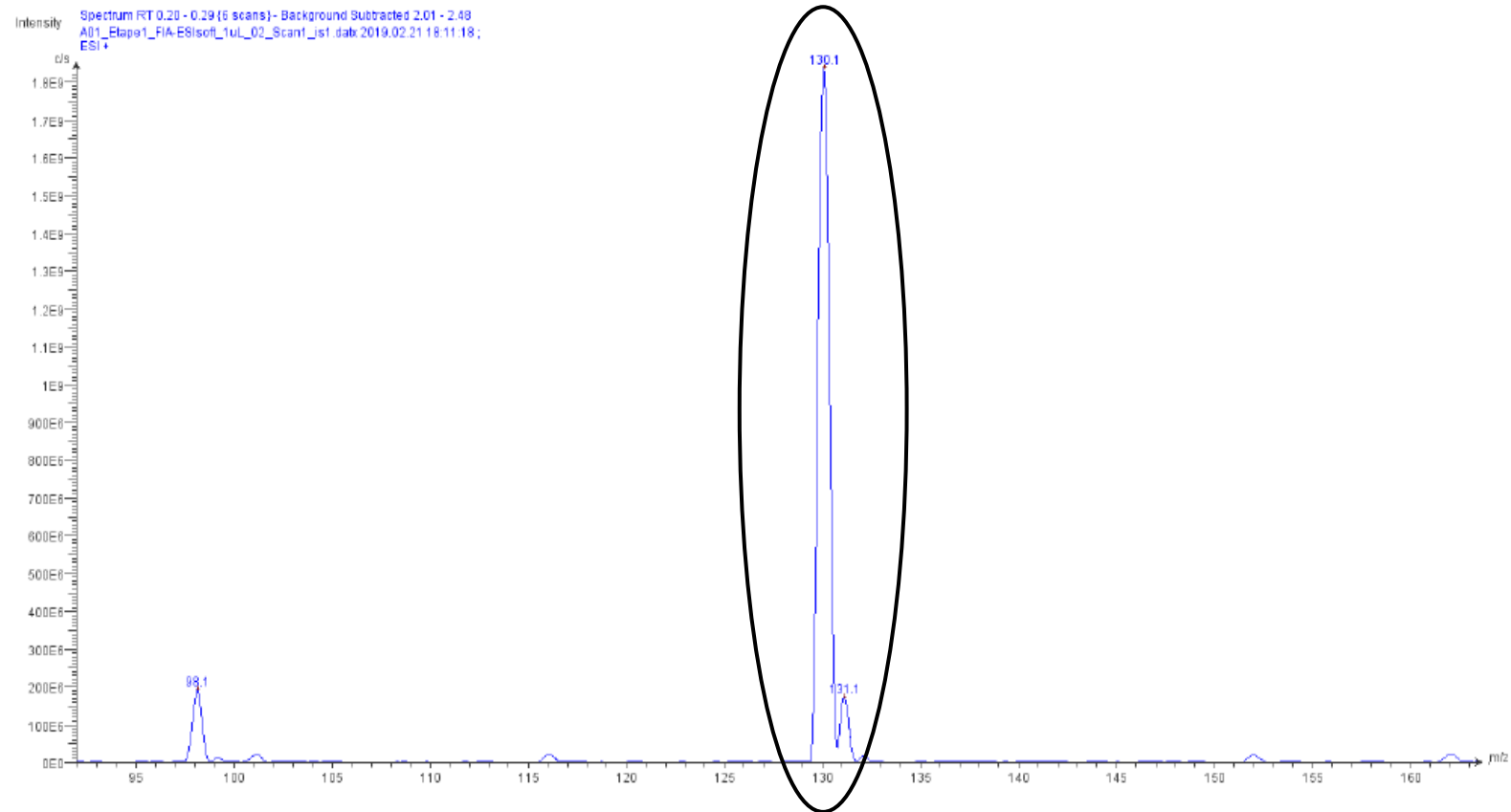
Produit :



Analyse spectrale :

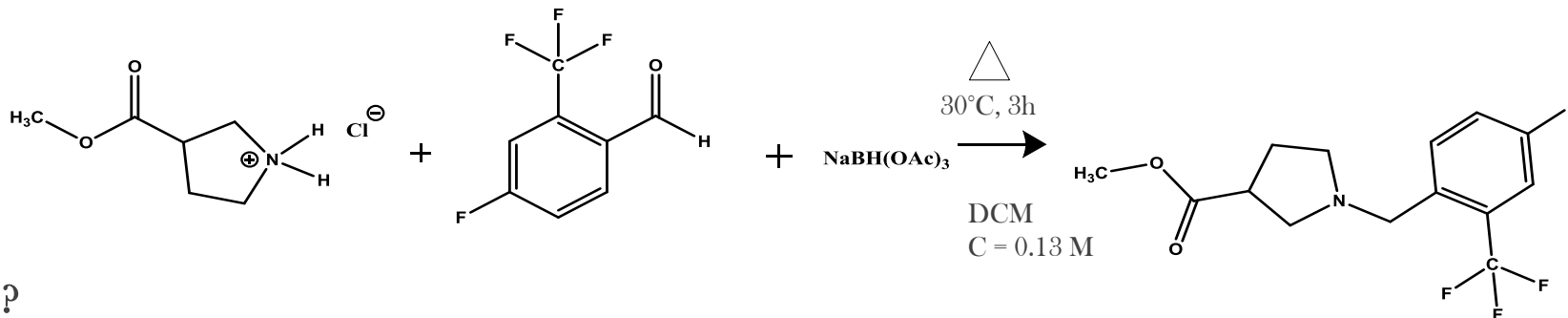
Spectre MS

Mass spectrum (ESI positive – soft conditions – zoomed m/z range)



Etape 2:

Amination réductrice



► But ?

Lier l'aldéhyde à la bêta-proline-méthyl-ester-chlorhydrate.

► Manipulations ?

Chauffage à reflux, sous agitation; filtration sur Celite 545; évaporation; chromatographie sur colonne flash; séchage sous pompe à vide.

► Points + ou - ?

+ : Etape réussie; le produit attendu est obtenu : une huile jaunâtre + spectres.

► Améliorations ?

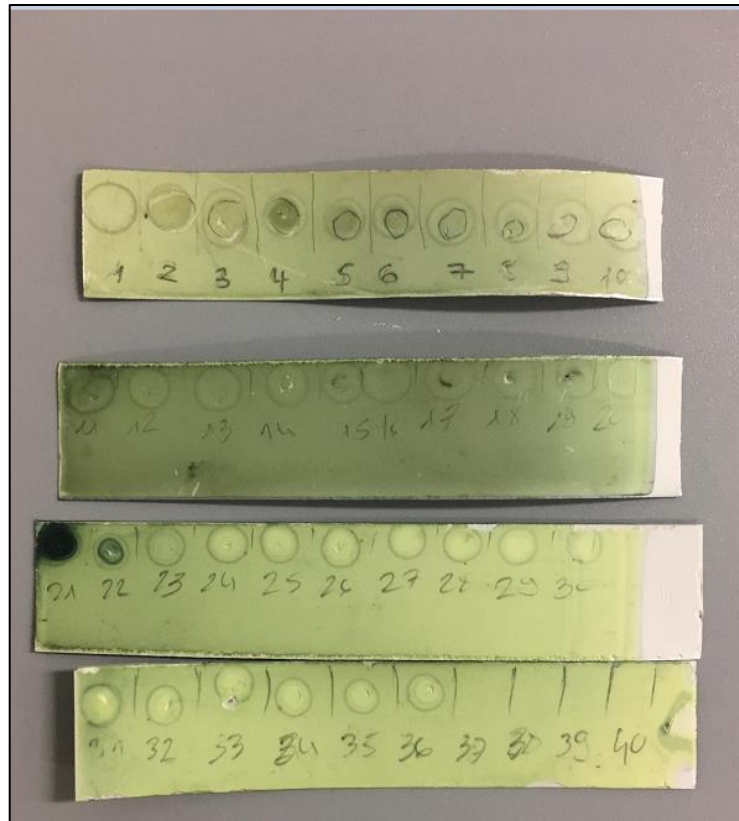
- Faire une colonne flash en plus : meilleur séparation / moins bon rendement (pertes).

► Données spectrales ?

- ✓ RMN : Disparition des deux singulets de NH_2
- ✓ RMN : Apparition des 3 protons aromatiques vers 7.2 ppm
- ✓ MS : Pic intense de 305.1 : masse exacte.
- ✓ IR : Disparition vibrations de NH_2 .
- ✓ IR : Apparition vibrations C-H aromatiques



CCM de l'étape 2 :



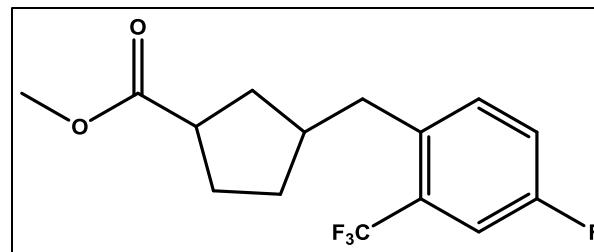
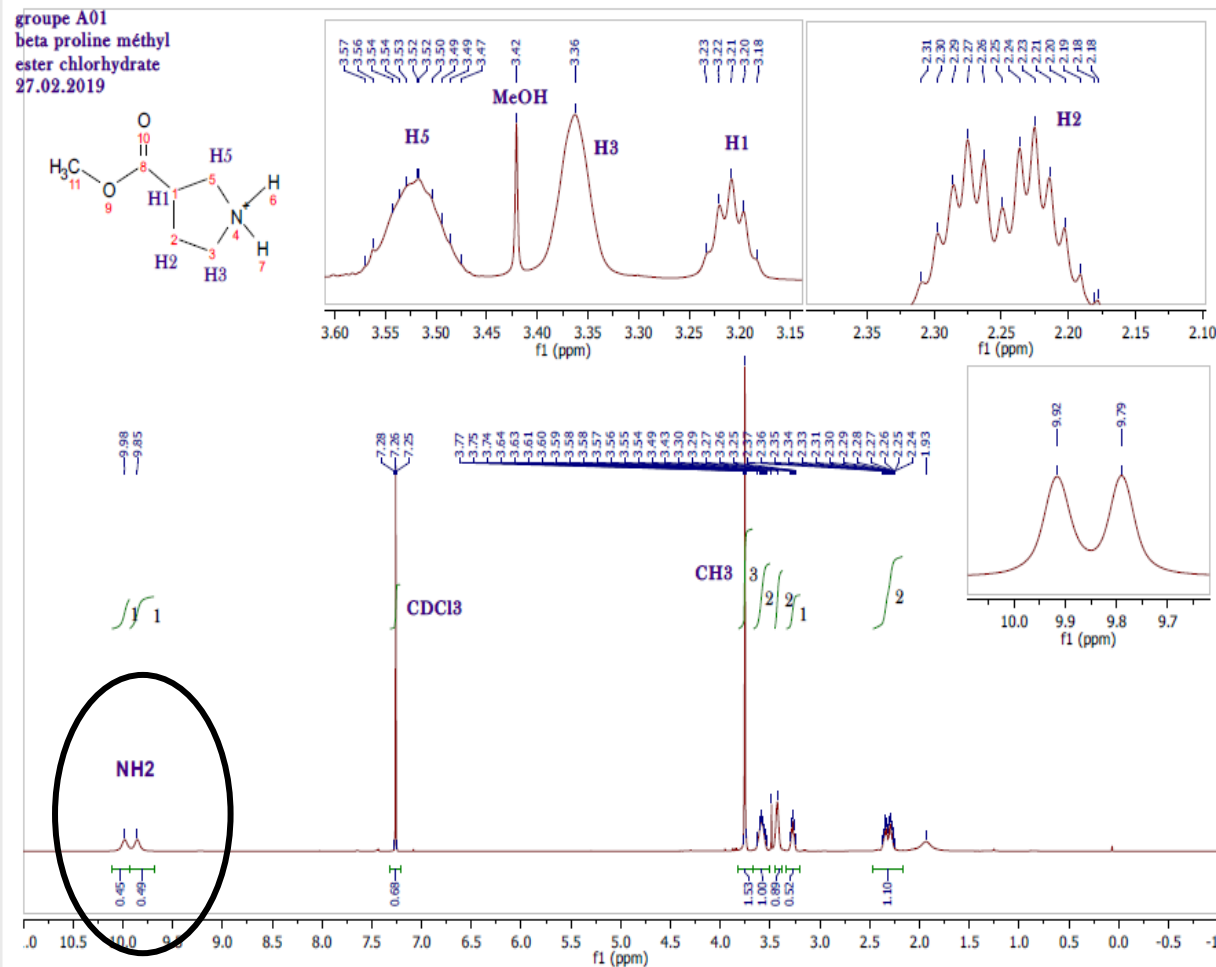
Aldéhyde

Produit

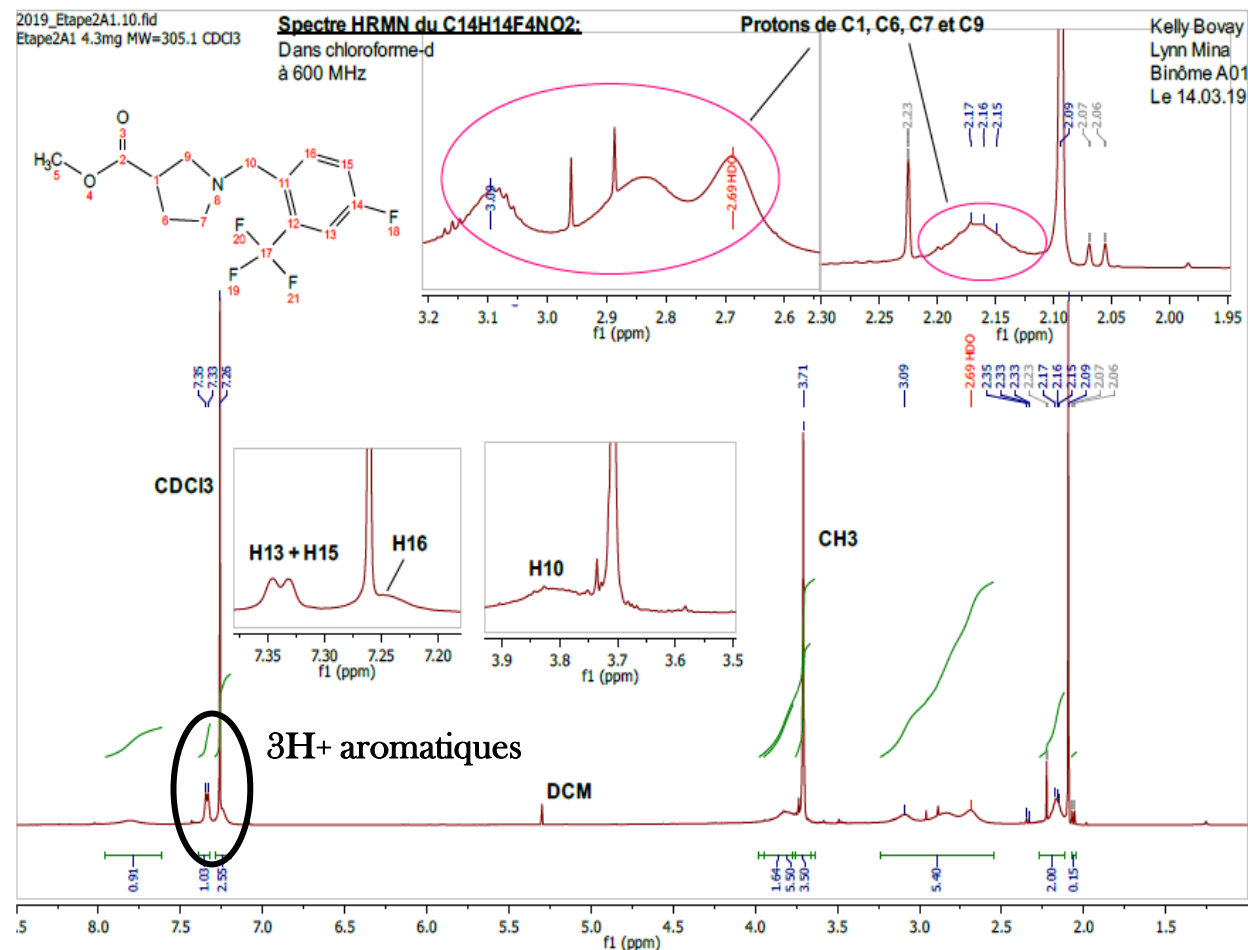
Analyse spectrale:

Comparaison spectres HRMN Etapes 1 et 2:

HRMN Etape 1 :

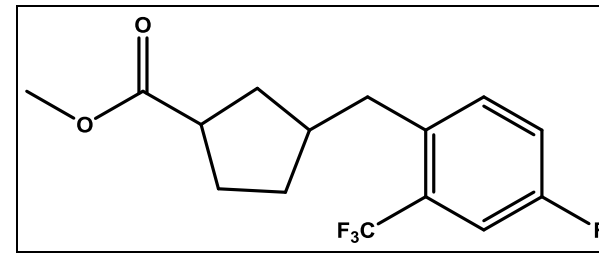


HRMN Etape 2 :

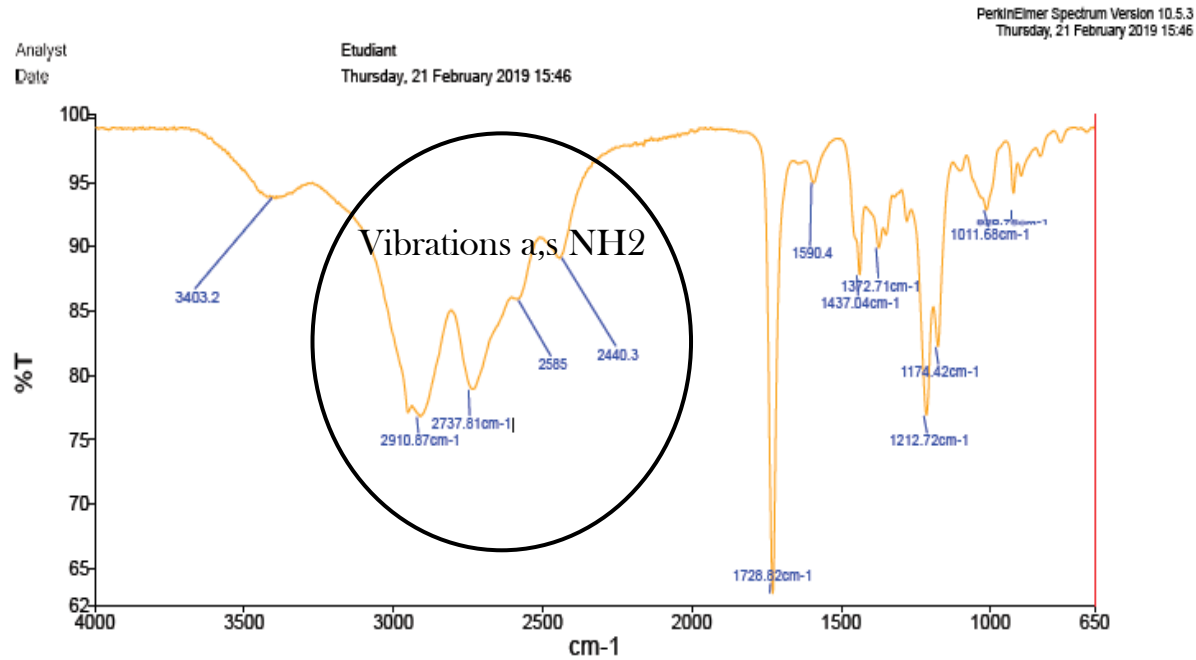


Analyse spectrale:

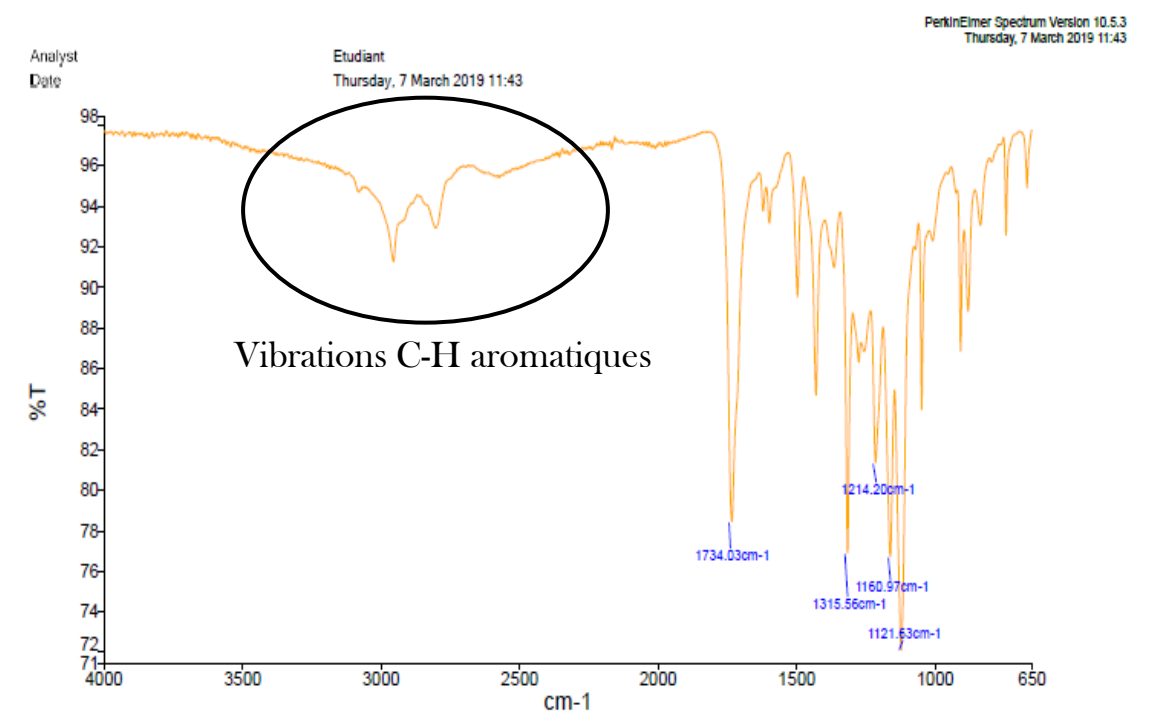
Comparaison spectres IR Etapes 1 et 2



IR Etape 1 :



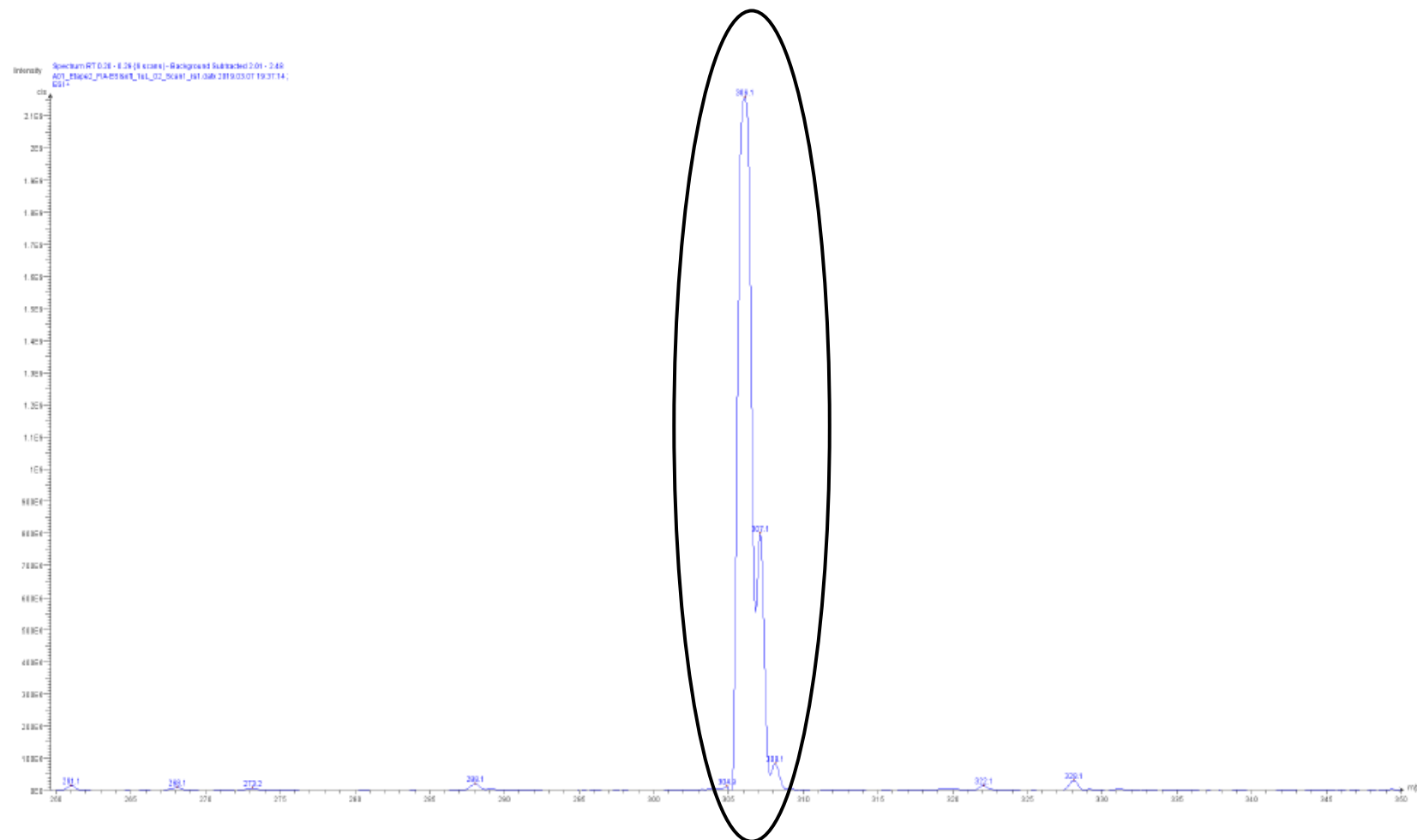
IR Etape 2 :



Analyse spectrale :

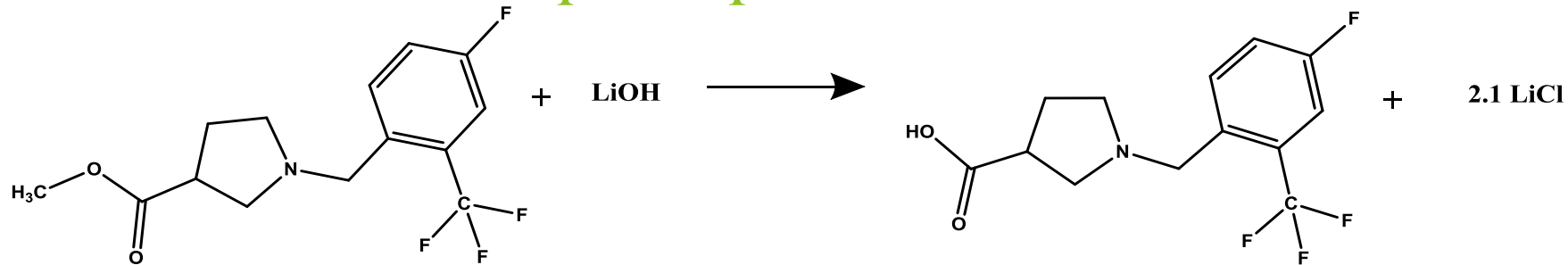
Spectre MS

Mass spectrum (ESI positive – soft conditions – zoomed m/z range)



Etape 3 :

Déprotection de l'ester par saponification



► But ?

Ré-introduire l'acide carboxylique.

► Manipulations ?

Mise en réaction sous agitation; chromatographie sur couche mince; évaporation; préparation ballon «back-up».

► Points + ou - ?

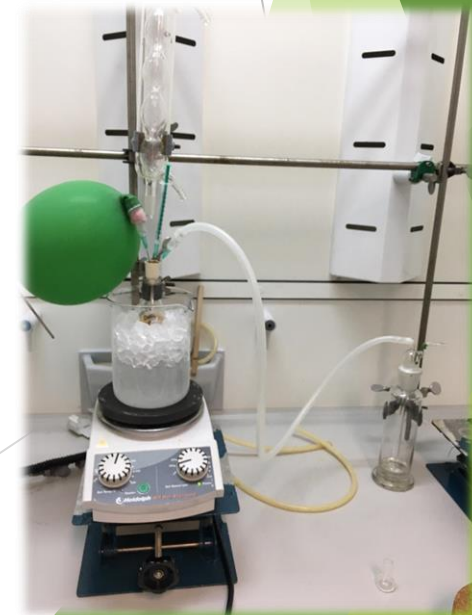
+ : Chromatographie couche mince qui montre un produit polaire : validé, passer à la suite.

► Améliorations ?

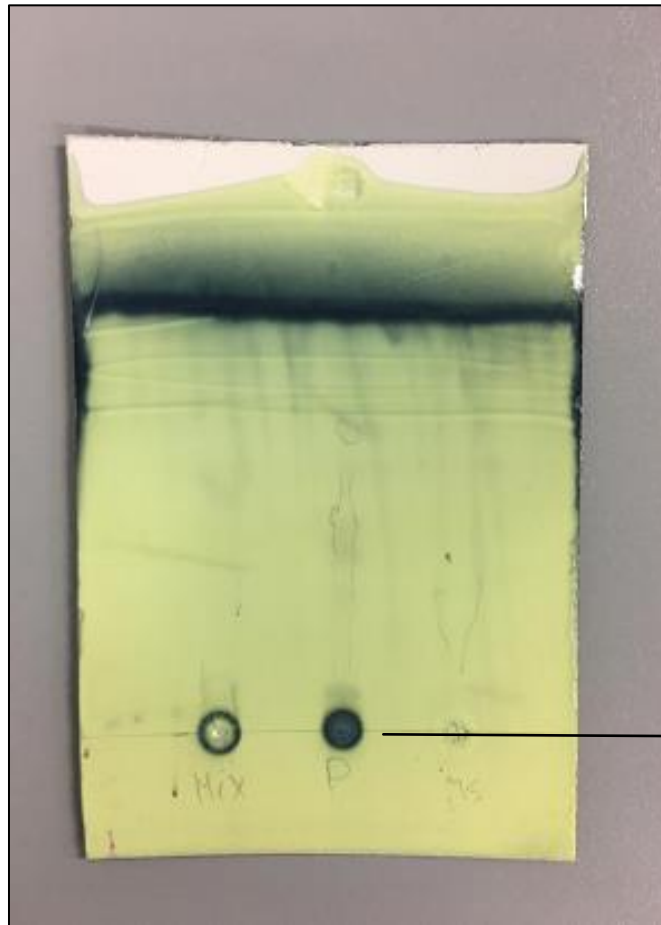
Quantité LiOH légèrement excessive. D'avantage de HCl nécessaire pour tamponner le mélange.

► Données spectrales ?

- ✓ RMN : Disparition du signal CH₃ à 3.7 ppm.
- ✓ RMN : Absence pic proton du COOH vers 12 ppm.
- ✓ MS : Pic intense de 289 : masse exacte.
- ✓ IR : Absence carbonyle, présence carboxylate.
- ✓ IR : Vibrations OH (COOH).



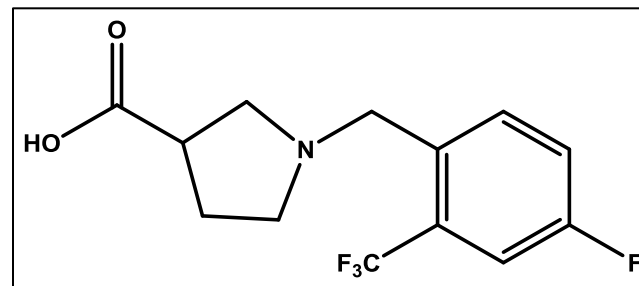
CCM de l'étape 3 :



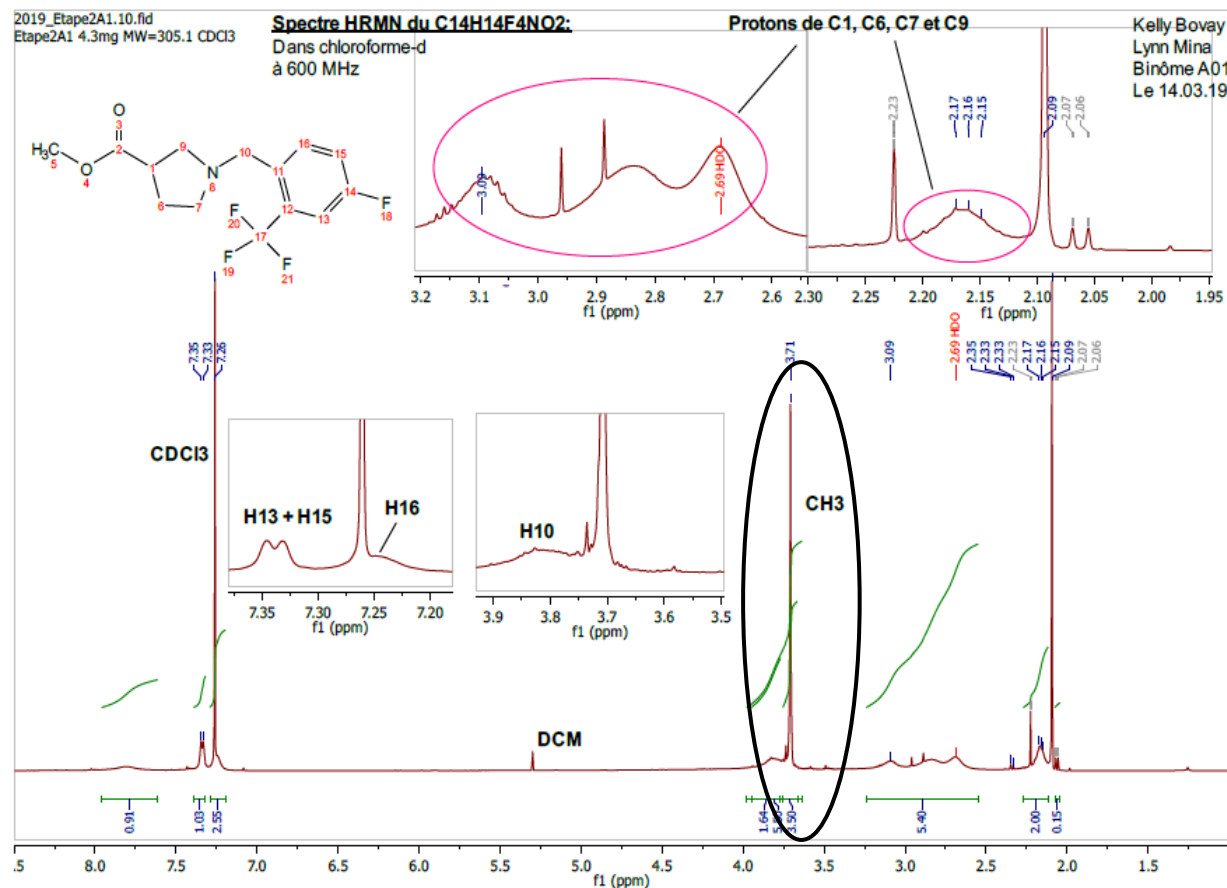
Intermédiaire polaire

Analyse spectrale:

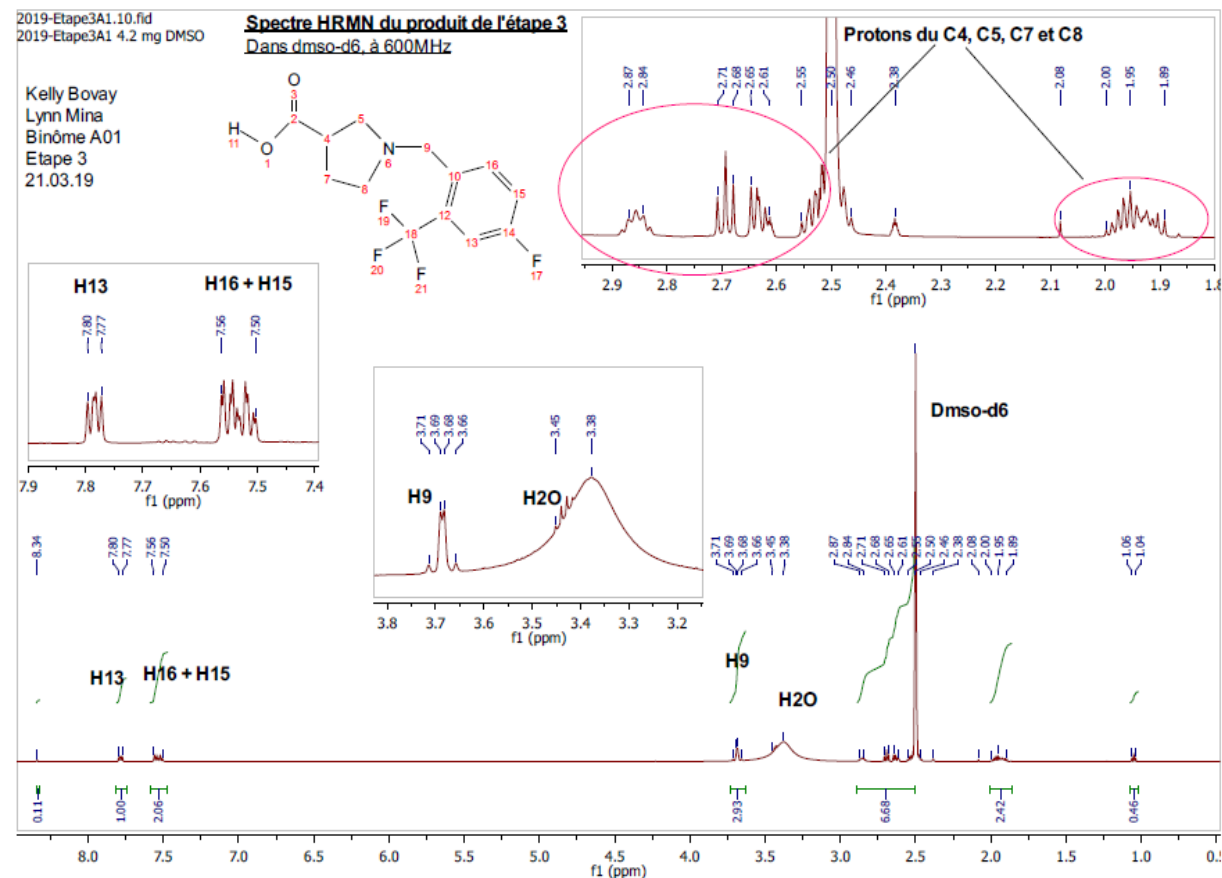
Comparaison des spectres HRMN Etape 2 et 3:



HRMN Etape 2 :

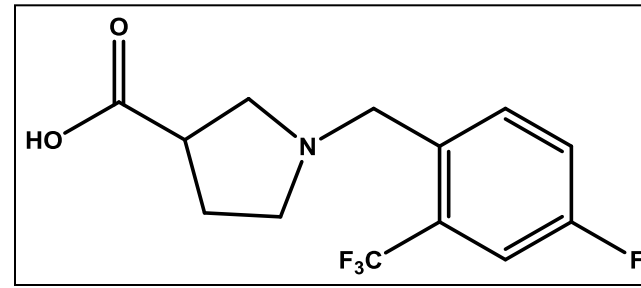


HRMN Etape 3 :

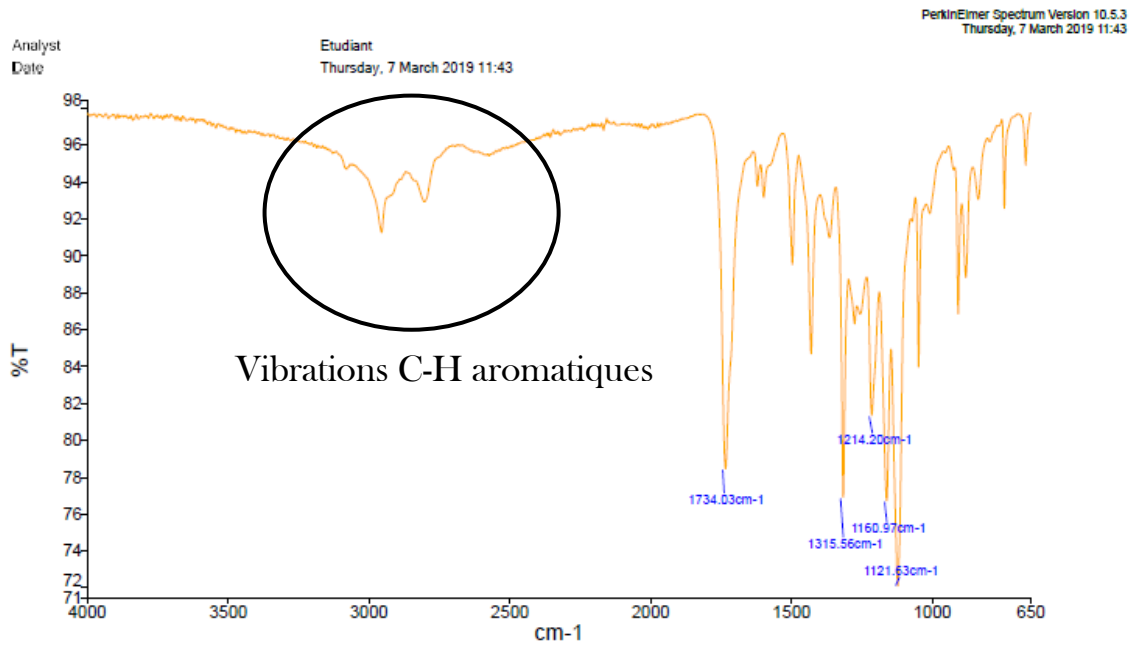


Analyse spectrale:

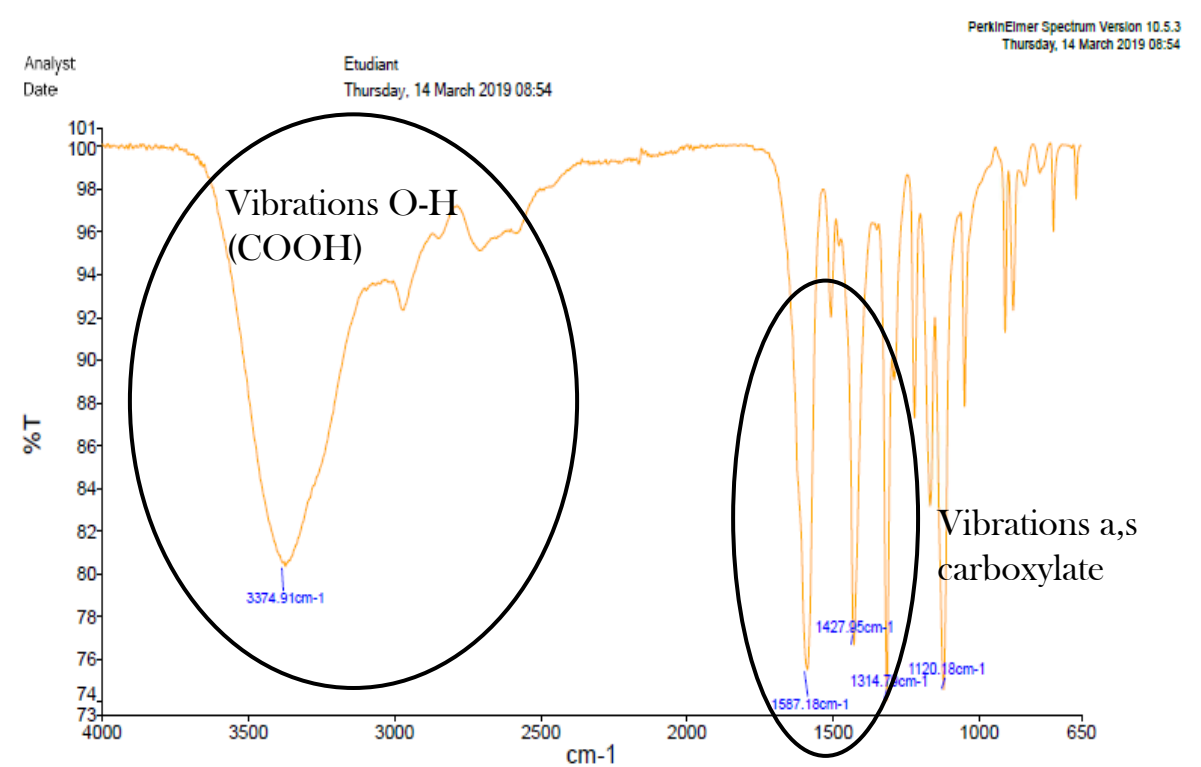
Comparaison des spectres IR Etape 2 et 3



IR Etape 2 :



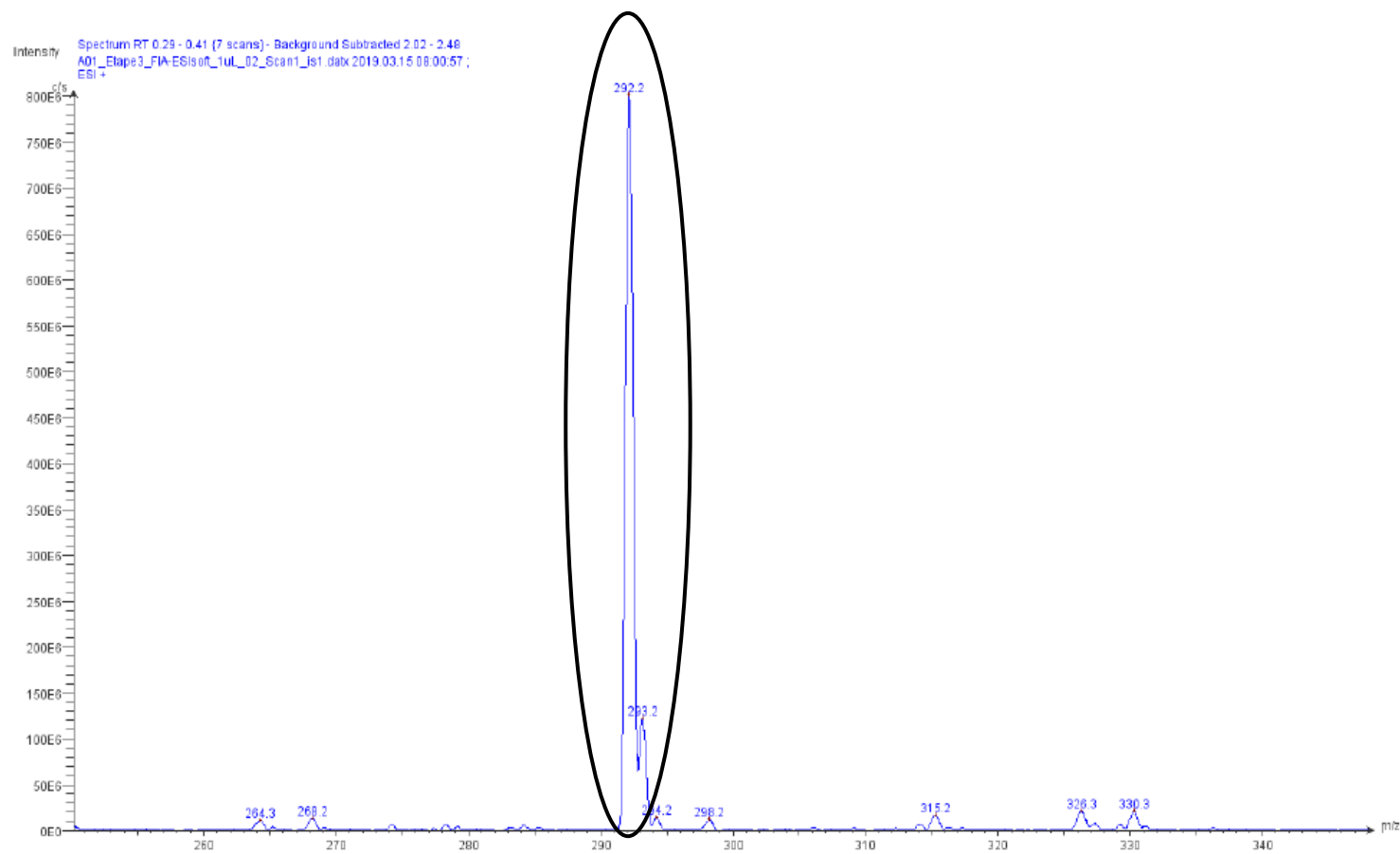
IR Etape 3 :



Analyse spectrale :

Spectre MS

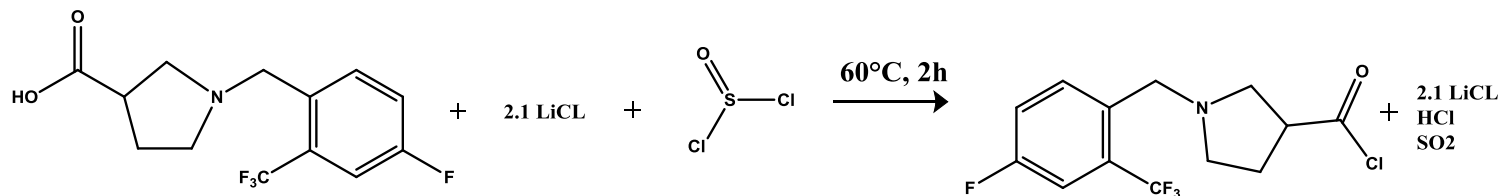
Mass spectrum (ESI positive – soft conditions – zoomed m/z range)



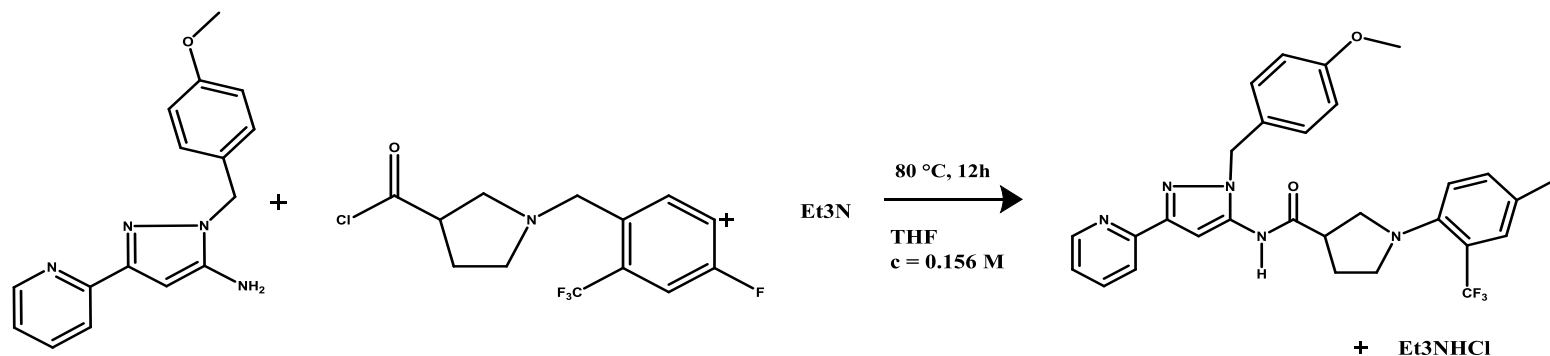
Etape 4 :

Couplage par amidation, stratégie séquentielle

Partie 1 :



Partie 2 :



► But ?

Introduire l'amine.

► Manipulations ?

Chauffage à reflux, sous agitation; extraction; filtration sur verre fritté; chromatographie sur colonne flash; évaporation; séchage sous pompe à vide.

► Points + ou - ?

+ : Le produit a été obtenu : spectre MS confirme.

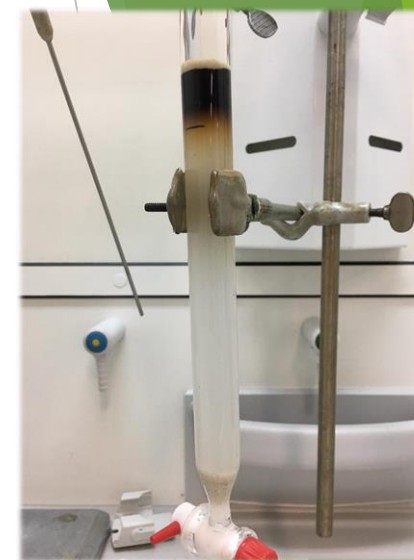
- : Traces d'amine présentes sur CCM. Pas de bonne séparation : nettoyage plutôt que purification.

► Améliorations ?

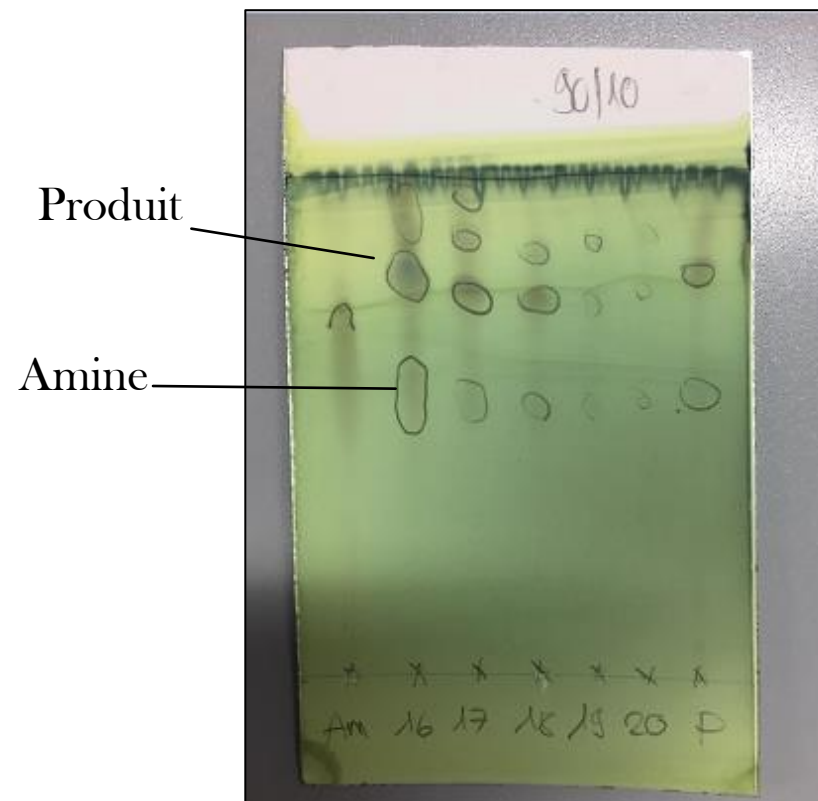
Commencer par un éluant plus faible en MeOH : par exemple 99% DCM/1% MeOH ou 98% DCM/2% MeOH.

► Données spectrales ?

- ✓ RMN : Apparition d'autres H⁺ aromatiques..
- ✓ RMN : Apparition du NH vers 10 ppm.
- ✓ RMN et MS : Traces de l'amine présente.
- ✓ MS : Pic intense de 554 : masse exacte.

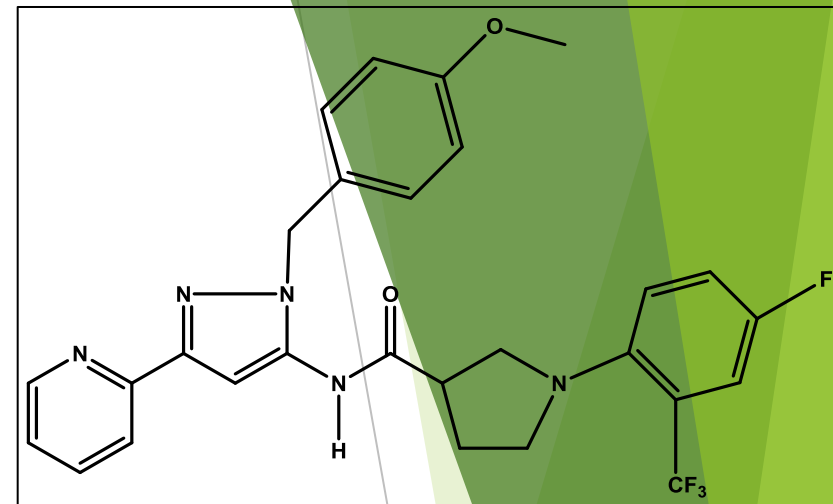


CCM de l'étape 4 :

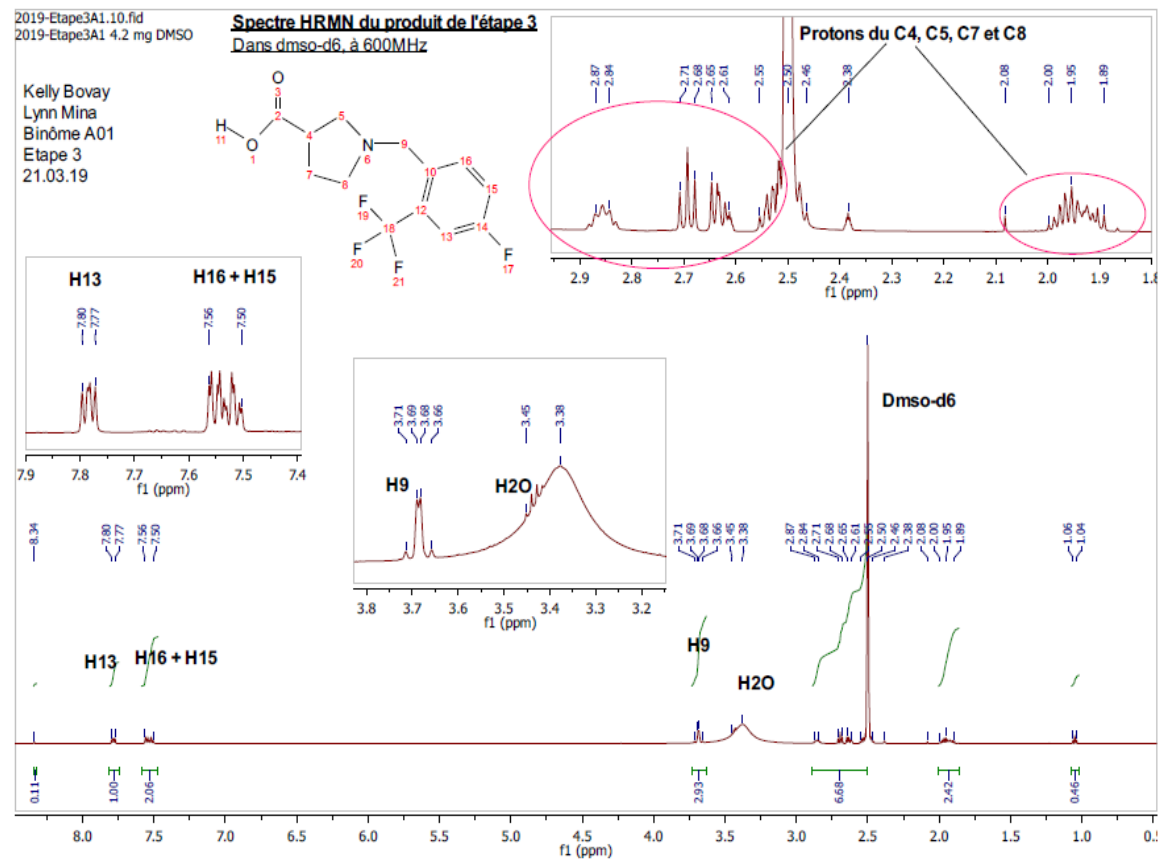


Analyse spectrale:

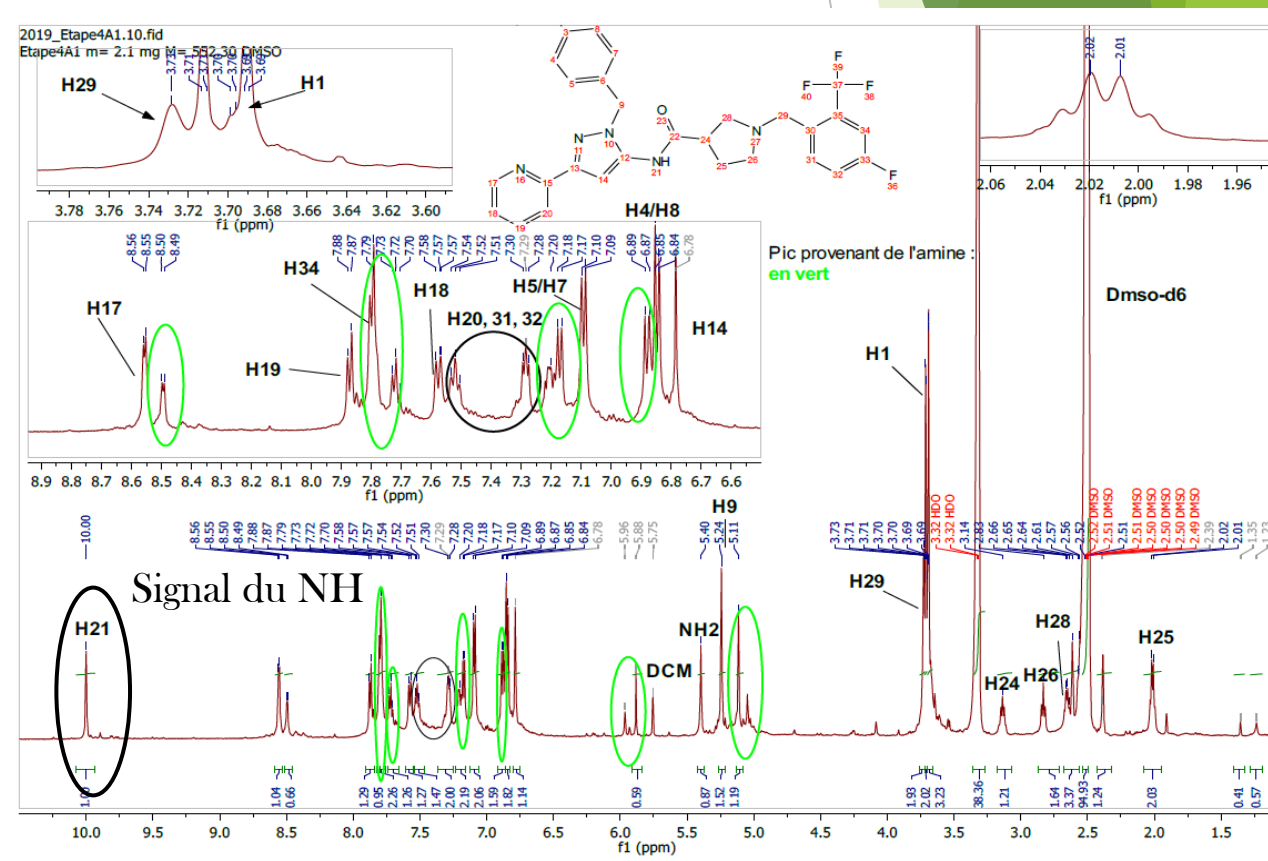
Comparaison des spectres HRMN Etape 3 et 4:



HRMN Etape 3 :



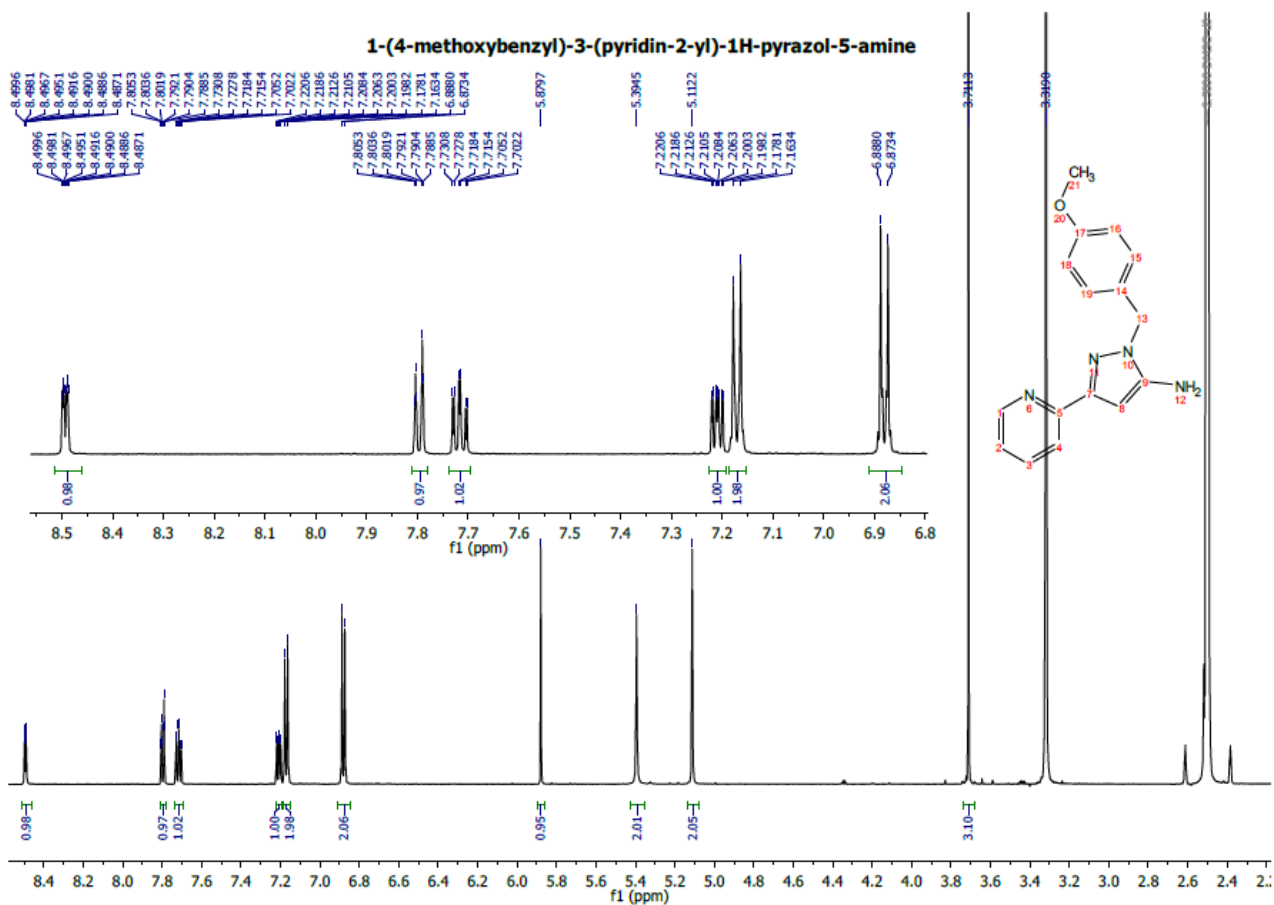
HRMN Etape 4 :



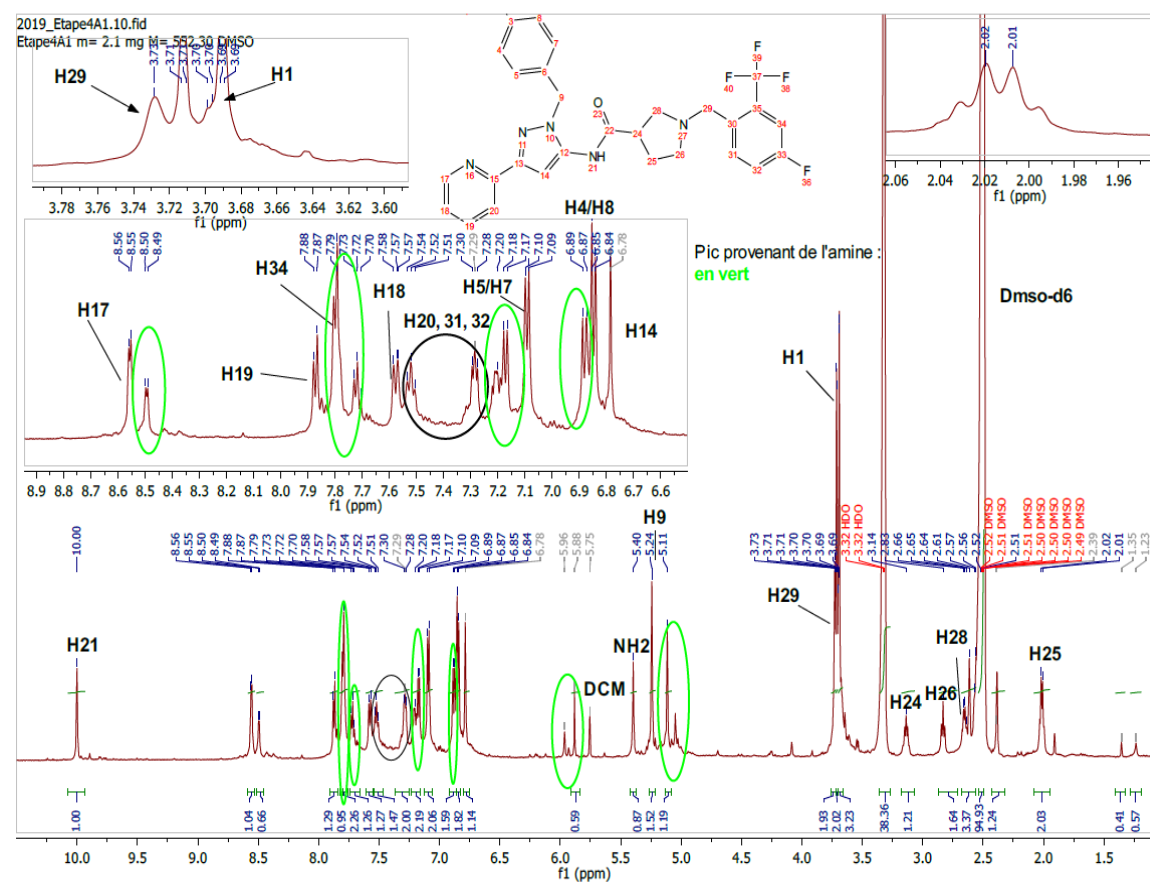
Analyse spectrale:

Comparaison des spectres HRMN Amine et Produit final:

HRMN Référence amine :



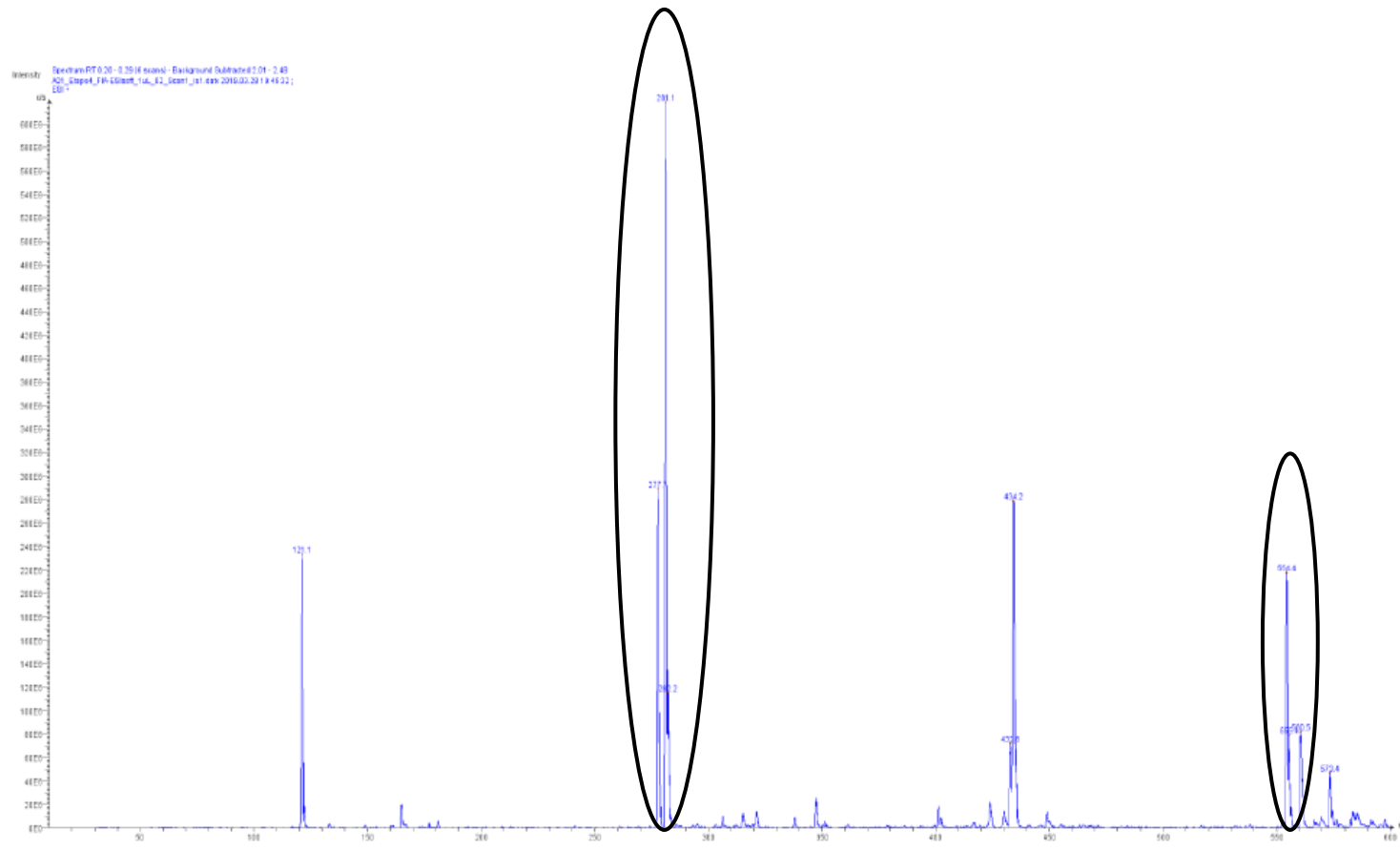
HRMN produit final :



Analyse spectrale :

Spectre MS

Mass spectrum (ESI positive – soft conditions – m/z range 10-600)



Rendement global:

Suivi des rendements :

- ▶ Etape 1 : 93 %
- ▶ Etape 2 : 61 %
- ▶ Etape 3 : 123 %
- ▶ Etape 4 : 56 %

Rendement global : **35 %**

+ : Relativement bon rendement : témoigne du peu de perte de produit durant les étapes successives.

- : Les CCM démontrent la présence d'amine, ce qui fausse le rendement global.



Conclusions et perspectives :

- ▶ Produit final obtenu: CCM et MS le confirme.
- ▶ Produit pas complètement purifié : présence d'amine (visible en MS, HRMN et CCM)
- ▶ Spectres RMN difficilement interprétables.
- ▶ Spectres IR : analyse en surface.
- ▶ Spectres MS : utiles pour valider les étapes.
- ▶ Technique de séparation sur colonne flash : permet une séparation grossière + pertes de produit non-négligeables.

FIN.