

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique

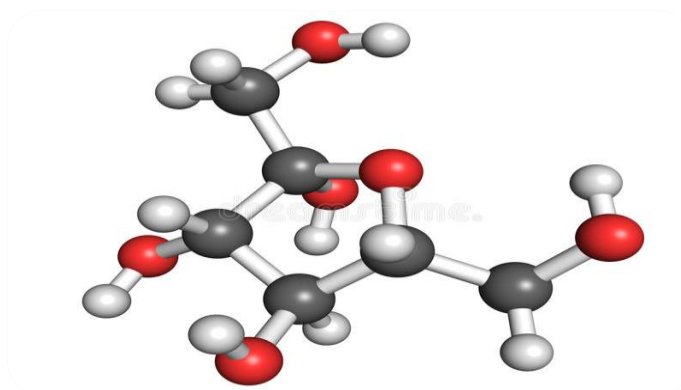


Université Badji-Mokhtar –Annaba-
Faculté des sciences
Département de chimie
Laboratoire de chimie organique appliqué



Travaux pratique Master chimie pharmaceutique

Synthèse des molécules bioactives à intérêt pharmaceutique



Année universitaire 2020/2021

Consignes de sécurité

1. Par mesure d'hygiène, il est interdit de manger dans le laboratoire.
2. Le port de la blouse 100% coton est obligatoire. La blouse doit être de longueur raisonnable et à manches longues.
3. Les étudiants doivent toujours manipuler debout. Aucun objet ne doit encombrer les paillasses.
4. Les tabourets ou les chaises doivent être rangés sous les paillasses afin de ne pas encombrer les allées.
5. Pour chaque manipulation présentant un risque, le port des lunettes de protection et de gants en latex est impératif. Les cheveux longs doivent être attachés derrière la tête.
6. Toute manipulation de produits chimiques présentant un risque doit être réalisée sous une hotte ventilée, avec vitres protectrices.
7. Le pipetage à la bouche est interdit. Utiliser les propipettes.
8. IL est interdit de regarder de près les récipients contenant des liquides en ébullition.
9. Ne pas respirer le contenu d'un récipient pour l'identifier à son odeur.
Reboucher tout flacon immédiatement après usage.
10. Ne jamais prendre de produits solides avec les doigts, utiliser une spatule.
11. Utiliser des verreries résistantes aux hautes températures (verrerie Pyrex) lorsqu'il faut chauffer.
12. Éviter de faire subir des chocs thermiques à la verrerie (ne pas refroidir brutalement un récipient chaud).
13. Les pictogrammes de sécurité doivent être connus.

 T : Toxique Tue !	 T+ : Très toxique Tue !	 Xn : Nocif Empoisonne !	 Xi : Irritant Pique !	 F : Facilement inflammable Flambe !
 F+ : Extrêmement inflammable Flambe !	 O : Comburant Fait flamber !	 C : Corrosif Ronge !	 E : Explosif Explose !	 N : Dangereux pour l'environnement Pollue !

Travaux pratiques de chimie organique

14. Les paillasses doivent être nettoyées au cours de la séance et laissées parfaitement propres et sèches en fin de séance.

15. Il est impératif de se laver soigneusement les mains après manipulation.

16. Il est recommandé de ne jamais jeter dans les éviers de laboratoires, les produits à risque : Verser les solutions dans les flacons de récupération prévus à cet effet.

Les premiers soins aux victimes d'accident :

1. En cas de projection cutanée :

- Rincer la peau longuement et abondamment à l'eau claire jusqu'à ce que le produit soit éliminé.
- Attention, ne pas chercher à neutraliser les produits acides ou basiques.

2. En cas de projection oculaire :

- Rincer immédiatement et abondamment à l'eau froide.
- Consulter systématiquement un ophtalmologue.

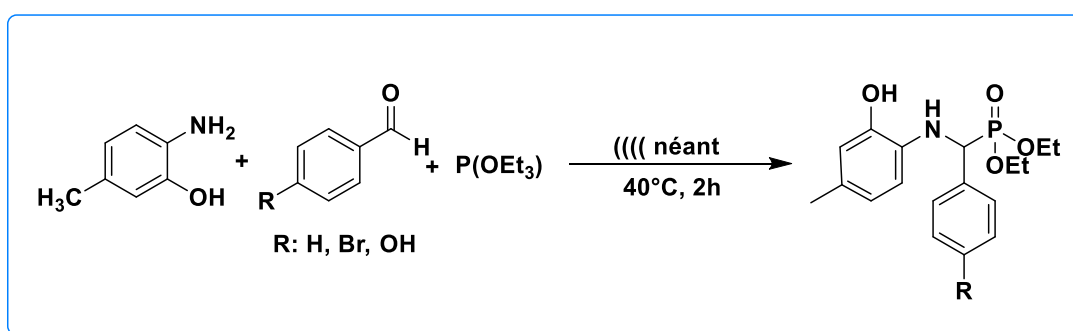
3. En cas d'ingestion accidentelle :

- En cas d'ingestion, rincer la bouche. Boire un verre d'eau.
- En cas d'inhalation de vapeurs (Eau de Javel, Brome...), amener la personne dans un endroit aéré.

TP N° 01

Préparation d'un α -aminophosphonate

Notre thématique de recherche est axée sur la synthèse hautement sélective de synthons aminophosphonates. Au-delà de l'intérêt apporté par le groupe phosphonate en synthèse organique, lorsqu'il est associé à une amine il forme un pharmacophore émergent. Ainsi, les aminophosphonates couvrent un large spectre d'utilisation allant des herbicides, insecticides et fongicides à des composés plus intéressants: inhibiteur HIV, anti-tumoraux, antibactériens...



Mode opératoire

Introduire dans un tube à ultrason, 1 équivalent gramme d'aminophénol (0.1g), 1 eq. d'aldéhyde puis 1.2 eq de triéthylphosphite sous irradiation ultrasonique de 40 KHz à une température de 40 °C. La réaction est suivie par CCM qui montre l'apparition d'une nouvelle tache correspondante au produit désiré. Le produit final est récupéré après purification sur colonne de gel de silice ou bien une recristallisation dans l'éther diéthylique à (-0°C).

Questions

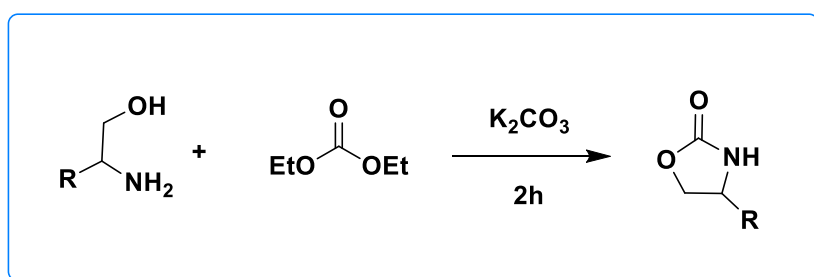
1. Détailler le mécanisme réactionnel ?
2. Décrire brièvement la méthode ultrasonique et ses avantages ?
3. Décrire la réaction de **Kabachnik-Fields** ?
4. Calculer le rendement ?
5. Proposer un spectre RMN¹H au produit final ?

TP N° 02

Synthèse d'un oxazolidinone

Les oxazolidin-2-ones constituent une classe importante de molécules organiques ayant une pertinence biologique significative. C'est une classe chimique qui regroupe des agents antibactériens, antidépresseurs, inhibiteurs de monoamine oxydase (IMAO) pour le traitement de dépression et de la maladie de parkinson, psychotropes, antifongiques, cardiotoniques, anti-VIH, antidiabétiques, agents antiallergiques, immunosuppresseurs, anticancéreux et dans de nombreuses autres applications.

Elles sont préparés à partir des aminoalcools.



Mode opératoire

Introduire dans un ballon 1équivalent gramme d' aminoalcool (0.5g), 2.05 éq de diéthyl carbonate et 0.2 éq de carbonate de potassium K_2CO_3 , mettre le mélange sous un système à reflux pendant 2h à haute température.

La réaction est suivie par CCM qui montre l'apparition d'une nouvelle tâche correspondante au produit désiré. Le produit final est récupéré après purification sur colonne de gel de silice ou bien une recristallisation dans l'éther diéthylique.

Questions

1. Détailler le mécanisme réactionnel ?
2. Décrire le but de la préparation des oxazolidinones.
3. Calculer le rendement ?
4. Proposer un spectre RMN¹H au produit final ?

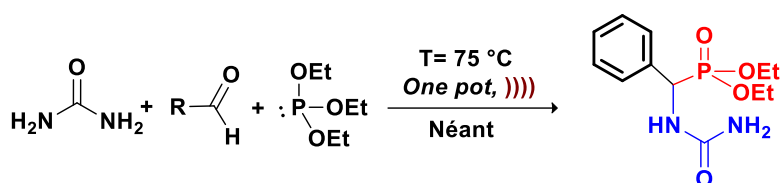
TP N° 03

Synthèse des uréidophosphonates

Les uréidophosphonates sont des dérivés de la famille acide aminophosphonique. Ce sont les moins connus de cette famille, ils comportent un groupement d'urée en position α , β ou γ des phosphonates.

Les uréidophosphonates ont été utilisés comme des précurseurs dans la synthèse des α -aminophosphonates chiraux.

Les molécules possédant un groupement uréidophosphonate ont un spectre d'activités biologiques étendu. Parmi les exemples cités dans la littérature nous avons trouvé des composés qui ont montré de puissantes activités antivirales contre le TMV, ainsi des inhibiteurs de l'angiotensine utilisé comme agent antihypertenseur.



Mode opératoire

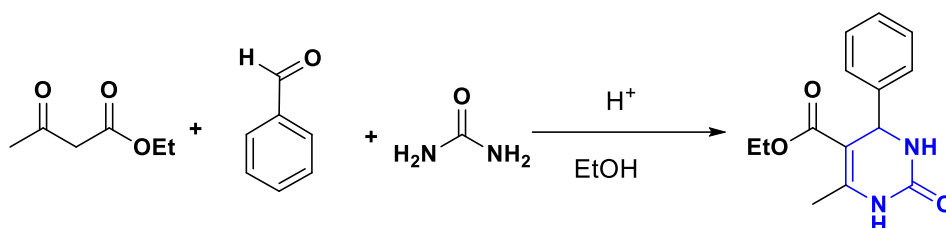
Dans un tube en verre (diamètre: 25 mm; volume: 20 mL), on place un mélange de 1 mmol d'aldéhyde avec 1 mmol d'urée et 1 mmol de triéthylphosphite est ajouté. Le mélange réactionnel a été irradié dans une cuve d'ultrason (FUNJILAB) avec un chauffage de 75°C et un maximum de 250 W pendant 20 min. L'évolution de la réaction est suivie par chromatographie sur couche mince qui montre l'apparition d'un produit plus polaire. Ensuite la réaction est refroidie à température ambiante puis le mélange a été transféré dans un flacon à fond rond. Un mélange d'éther éthylique/hexane (6/4) a été ajouté à la réaction. Le produit est cristallisé pendant une nuit.

Questions

1. Détailler le mécanisme réactionnel ?
2. Décrire le but de la préparation de ce composé ?
3. Calculer le rendement ?
4. Proposer un spectre RMN^1H au produit final

Synthèse de dihydropyrimidinone (DHPM) : Réaction de Biginelli

La réaction de Biginelli est une réaction « one pot » dans le même ballon, on place au départ tous les réactifs et ceux-ci vont réagir ensemble pour former une dihydropyrimidinone (DHPM). Ce type de réaction évite de passer par plusieurs étapes pour obtenir un produit, ce qui minimise le temps de manipulation et les risques de perte de produits lors des étapes intermédiaires. L'attention portée à cette réaction repose sur le fait qu'elle permet la synthèse de molécules d'intérêt biologique. Cette synthèse fait intervenir trois molécules: à l'origine l'urée, le benzaldéhyde et un β -cétoester (acétoacétate d'éthyle).



Mode opératoire

Placer dans un ballon de 100 mL (1 mmol) d'urée, (1 mmol) de benzaldéhyde, (1.5 mmol) d'acétoacétate d'éthyle, 5,0 mL d'éthanol et ajouter 1 mL d'acide chlorhydrique concentré, puis mettre à reflux pendant 1h30 min. Pendant le chauffage l'urée se dissout et la solution prend une coloration jaune. Après 1 h et 30 minutes, la solution change de couleur et devient jaune pâle. Refroidir la suspension avec un bain de glace à environ 0°C. Il se forme un précipité blanc jaunâtre. Filtrer sur Buchner et laver le solide avec l'éthanol froid.

Questions

1. Détailler le mécanisme réactionnel ?
2. Décrire le but de la préparation de dihydropyrimidinone?
3. Calculer le rendement ?
4. Proposer un spectre RMN¹H au produit final