

Chimie Générale Avancée II

Fonctions et réactivités en chimie organique

Mardi, 8h15-10h00, Vendredi, 12h15-14h00, MXF1

Zoom

<https://epfl.zoom.us/j/84912193501?pwd=c2phenl2TTVCUDFrblwTkpsd0FYdz09>

Vidéos

<https://mediaspace.epfl.ch/channel/CH-120+Chimie+g%C3%A9n%C3%A9rale+avanc%C3%A9e+II/29520>

Prof. Jérôme Waser

Laboratory of Catalysis and Organic Synthesis

BCH 4306 - jerome.waser@epfl.ch

Group Website: <http://lcsso.epfl.ch/>

Chef Assistant:

Clément Tanguy

BCH 4404 – clement.tanguy@epfl.ch

1. Introduction

Chimie Organique (Waser)

- Structures des composés organiques
- Réactions basiques en chimie organique
- Analyse de la structure et de la réactivité

Chimie Analytique (Patiny)

- Détermination pratique de la structure des molécules
- Focus sur masse, NMR, IR

Bachelor

Chimie générale avancée I et II (Jerome Waser)

Principles, acids and bases, green chemistry, structures, addition, elimination and substitution reactions
BA1-2 *Introduction Lab (2 days)* **OBL**

Fonctions/Réactions Organiques I (Jieping Zhu)

Thermodynamic, Kinetics, Carbonyls, Rearrangements

BA3*OC Lab I (7 days)***OBL CHEM/ING****Organic Function/Reactions II** (Nicolai Cramer)

Aromatic Compounds, Heterocycles, Cycloadditions

BA5*OC Lab II (7 days)***OBL CHEM****Asymmetric Synthesis and Retrosynthesis**

(Stefano Nicolai, Sandrine Gerber)

Stereoselective methods and synthesis of building blocks

BA6**BLO****Preparative Chemistry II**

(Hu, Severin)

Advanced Synthesis Lab

BA6**BLO**

Master

Physical/Computational

Org. Chemistry (C. Corminboeuf)

Mechanisms and Calculations

BLO**Structure and Reactivity**

(Nicolai Cramer)

Rearrangement, cycloadditions, metals

BLO**Natural Product Synthesis**

(Jieping Zhu)

Complex synthesis

BLO**Asymmetric Catalysis**

(Jerome Waser)

Recent research, primary literature.

OPT

Research Projects (10, 28, 70 days), Catalysis Design for Synthesis, Chemistry of Small Biological Molecules, Pharmacological Chemistry, Supramolecular Chemistry, Organic Materials, Polymer Chemistry, Food Chemistry

OPT

La Présentation

- Description des concepts
- Matière à mémoriser

Les compléments durant le cours

- Au tableau noir: exemples illustratifs
- Quizz et exercices techniques pour tester le niveau de compréhension
- Vidéos sur Switchtube

Moodle

- Informations générales et fichiers (cours + exercices)
- Forums

Séances d'exercices

- Temps estimé: 1 heure en classe avec l'aide du professeur et des assistants, + 1 heure à domicile
- Essentielles pour exercer les concepts vus au cours
- Excellente préparation pour l'examen
- Exercices sur moodle 2-3 jours à l'avance, solutions 2-3 jours après la séance d'exercices
- Aide chez le professeur, les assistants ou via les forums

Bibliographie et Support

- **Livre principal:** Vollhard/Schore, traité de chimie organique (De Boeck, 5^{ème} édition en Français, ou Freeman, 6th edition in English): Bon pour semestres 1-3 du bachelor, livre très soigné et facile à comprendre
- Autre livres conseillés:
 - Clayden, Greeves, Warren and Wothers: Organic Chemistry, Oxford: en Anglais, plus complet, bon pour la totalité du bachelor pour les chimistes
 - Bruckner, Organic Mechanisms: plus avancé, le meilleur livre pour les mécanismes en chimie organique
- Software: Chemdraw (tutorial sur moodle)

Examen

- Examen écrit de 3h30, la partie organique compte 2/3, la partie analytique 1/3
- Aide autorisée: modèle moléculaire, calculatrice non programmable et tableau périodique
- Exercices appliqués uniquement

1. Introduction

- 1.1 Buts et structure du cours
- 1.2 Bases de la chimie verte
- 1.3 Intermédiaires réactifs en chimie organique

2. Structure des composés organiques

- 2.1 Constitution, configuration et conformation
- 2.2 Chiralité: importance, mesure et séparation des énantiomères
- 2.3 Eléments de chiralité, symétrie et nomenclature R et S
- 2.4 Diastéréoisomères et nomenclature de Fischer
- 2.5 Conformation des composés non-cycliques saturés
- 2.6 Conformation des composés cycliques saturés

3. Chimie des Alcanes: Les réactions radicalaires

- 3.1 Importance et structure des alcanes non-cycliques
- 3.2 Importance et structure des alcanes cycliques
- 3.3 Synthèse/origine des alcanes
- 3.4 Fonctionalisation des alcanes: réactions radicalaires
- 3.5 Fonctionalisation des alcanes: autres réactions

4. Chimie des systèmes de carbones insaturés: Réactions d'addition

4.1 Chimie des alcènes

4.1.1 Importance et structure

4.1.2 Synthèse/origine

4.1.3 Additions sur les alcènes

4.2 Chimie des alcynes

4.2.1 Importance et structure

4.2.2 Synthèse/origine

4.2.3 Réactivité des alcynes

4.3 Introduction sur la chimie des composés aromatiques

5. Systèmes saturés et hétéroatomes: Réactions de substitutions et d'éliminations

5.1 Chimie des halogénoalkanes

5.1.1 Importance et structure des halogénoalkanes

5.1.2 Synthèse des halogénoalkanes

5.1.3 Substitution S_N1 et S_N2

5.1.4 Elimination $E1$ et $E2$

5.1.5 Compétition élimination-substitution

5.2 Chimie des alcools et éthers

5.2.1 Importance et structure des alcools

5.2.2 Synthèse/origine des alcools

5.2.3 Substitution et élimination avec les alcools

5.2.4 Oxydation des alcools

5.2.5 Chimie des éthers

5.3 Chimie des composés de soufre et d'azote

Annexe: Nomenclature

1.2 Introduction à la chimie verte

Attention: depuis 2023 la chimie verte est testée lors de l'examen!



Whiteker, G. T. *Org. Process Res. Dev.* **2019**, 23, 2109.
<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.oprd.9b00305>

Source: wikipédia/ <https://www.acs.org/content/acs/en/greenchemistry/principles/12-principles-of-green-chemistry.html> (review: Anastas, P. T.; Eghbali, N. Green Chemistry: Principles and Practice. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 301. <https://doi.org/10.1039/B918763B>)

1. **Prévention:** il vaut mieux produire moins de déchets qu'investir dans l'assainissement ou l'élimination des déchets.

Commentaire: Dans ce cours nous considérerons surtout comment éviter les produits secondaires non désirés (la sélectivité!). L'optimisation des procédés sera vue en génie chimique.

2. **Economie d'atomes:** les synthèses doivent être conçues dans le but de maximiser l'incorporation des matériaux utilisés au cours du procédé dans le produit final.

Commentaire: Ce sera un point essentiel de ce cours au niveau moléculaire. Egalement très important: économie d'étapes: on doit obtenir un produit désiré en utilisant le moins d'étapes possibles.

3. **Synthèse sans produits toxiques:** Lorsque c'est possible, les méthodes de synthèse doivent être conçues pour utiliser et créer des substances faiblement ou non toxiques pour les humains et sans conséquences sur l'environnement.

Commentaire: Il est essentiel pour le chimiste de connaître la toxicité des réactifs, catalyseurs, solvants, etc.. qu'il emploie!

4. **Produits non toxiques:** Les produits chimiques doivent être conçus de manière à remplir leur fonction primaire tout en minimisant leur toxicité;

Commentaire: OK pour les produits bien connus, mais plus difficile pour les nouveaux produits! Certains groupes fonctionnels servent de signaux d'alarme.

5. **Substances auxiliaires:** Lorsque c'est possible, il faut supprimer l'utilisation de substances auxiliaires (**solvants, agents de séparation**, etc.) ou utiliser des substances inoffensives. Des méthodes non conventionnelles d'activation peuvent être utilisées: utilisation de l'eau comme solvant, de fluides supercritiques, chauffage par micro-ondes, remplacement par des liquides ioniques, etc.

Commentaire: Essentiel, discuté dans les cours de génie chimique surtout.

6. **Energie minimale ou propre:** Les besoins énergétiques des procédés chimiques ont des répercussions sur l'économie et l'environnement dont il faut tenir compte et qu'il faut minimiser. Il faut mettre au point des méthodes de synthèse dans les conditions de température et de pression ambiantes.

Commentaire: Efforts majeurs à l'EPFL pour utiliser l'énergie solaire ou électrique pour la chimie et des catalyseurs pour diminuer la température nécessaire pour les réactions.

7. **Matières premières renouvelables:** Lorsque la technologie et les moyens financiers le permettent, les matières premières utilisées doivent être renouvelables plutôt que non renouvelables.

Commentaire: Les technologies actuelles sont basées sur les dérivés du pétrole. Un effort majeur et collaboratif EPFL/ETHZ (NCCR catalysis) a débuté pour changer la situation.

8. **Synthèse directe:** Lorsque c'est possible, toute déviation inutile du schéma de synthèse (utilisation d'agents bloquants, protection/déprotection, modification temporaire du procédé physique/chimique) doit être réduite ou éliminée.

Commentaire: Les groupes protecteurs sont pour le moment malheureusement un « mal nécessaire », avec de nombreux efforts pour les minimiser. Ils seront brièvement discutés.

9. **Catalyseurs:** Les réactifs catalytiques sont plus efficaces que les réactifs stœchiométriques. Il faut favoriser l'utilisation de réactifs catalytiques les plus sélectifs possibles.

Commentaire: La définition de wikipedia est malheureuse, car un catalyseur ne réagit pas, mais il permet d'utiliser des réactifs moins toxiques/plus abondants et moins d'énergie, c'est un sujet majeur de recherche à l'EPFL (NCCR catalysis), qui est discuté dans de nombreux cours avancés.

- 10. Produits dégradables:** Les produits chimiques doivent être conçus de façon à pouvoir se dissocier en produits de dégradation non nocifs à la fin de leur durée d'utilisation, cela dans le but d'éviter leur persistance dans l'environnement.

Commentaire: Un problème majeur pour les plastiques par exemple, ou les pesticides. Il est essentiel de trouver de meilleures solutions.

- 11. Contrôle des réactions:** Des méthodologies analytiques doivent être élaborées afin de permettre une surveillance et un contrôle en temps réel et en cours de production avant qu'il y ait apparition de substances dangereuses.

Commentaire: Très important en génie chimique.

- 12. Sécurité:** Des substances et la forme des substances utilisées dans un procédé chimique devraient être choisies de façon à minimiser les risques d'accidents chimiques, incluant les rejets, les explosions et les incendies.

Commentaire: Safety first: La sécurité doit toujours être au centre de l'attention des chimistes!

1. Au niveau de la réaction (Ce cours)

1.1 Sélectivité: On distingue la chimio/régiosélectivité (produits différents) et la stéréosélectivité (diastéréoisomères et énantiomères, discutés en détails au chapitre 2). La sélectivité est généralement indiquée en ratio ou en %. Une bonne sélectivité est essentielle pour éviter la formation de mélanges souvent difficiles à séparer.

1.2 Economie d'atome: Nombre d'atomes des produits de départ qui se retrouvent dans le produit désiré (en %).

2. Au niveau du procédé (Introduction, détails dans les cours de génie chimique)

2.1 Facteur E: Ratio de la masse de déchets produite par rapport à la masse de produits désirés. Facteurs E caractéristiques: Industrie du pétrole: 0.1, chimie bulk: 1-8, chimie fine: 8-50, chimie pharmaceutique: 20-100.

2.2 PMI (Process Mass Intensity): Masse totale de matériel nécessaire pour produire une unité de produit (par exemple 1 kg). Attention, il faut inclure tous les matériaux (produits de départ, réactifs, solvants) utilisés durant la réaction et la purification.

3. Au niveau global: Carbon Footprint, Planet Boundaries et LCA (Life Cycle Analysis) (voir master)

Mass allocation of a benchmark Pharma process

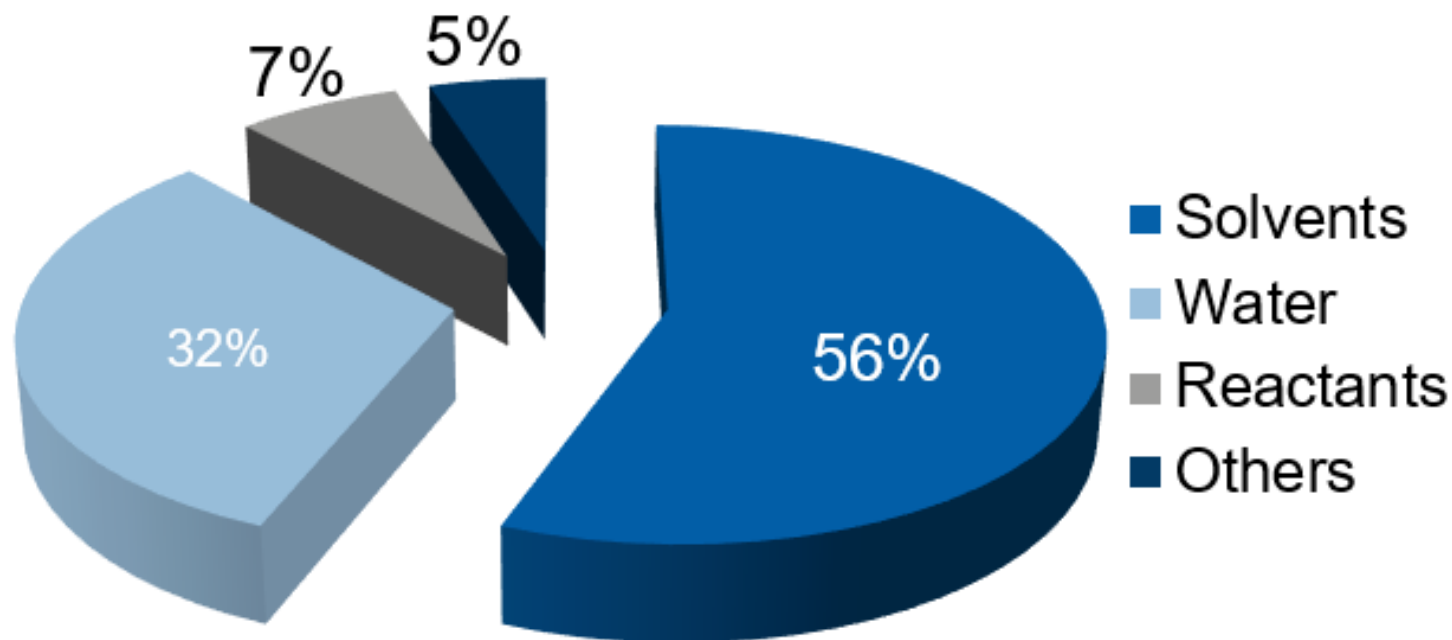


Schéma du Dr. Fabrice Gallou de Novartis

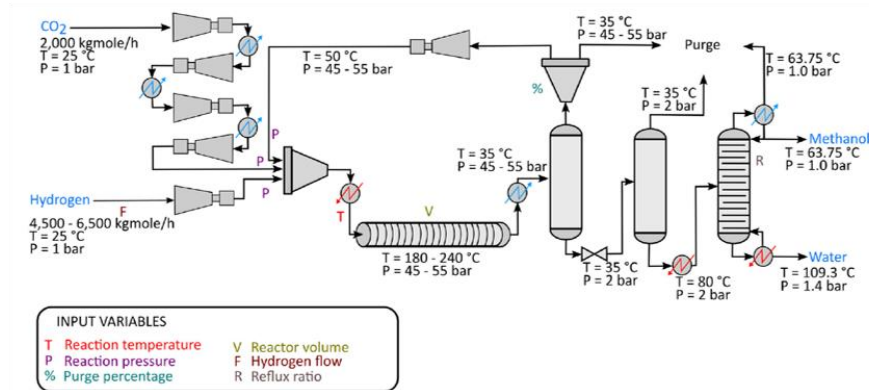
Org. Process Res. Dev. **2015**, 19, 740–747

Utiliser moins de solvants et des solvants plus verts a donc un très fort impact (voir classification des solvants du cours chimie générale avancée I)

Chemical reaction



Process simulation



Electricity



Heat



Reactants

X kg CO₂
Y kg H₂

Direct emissions

ecoinvent

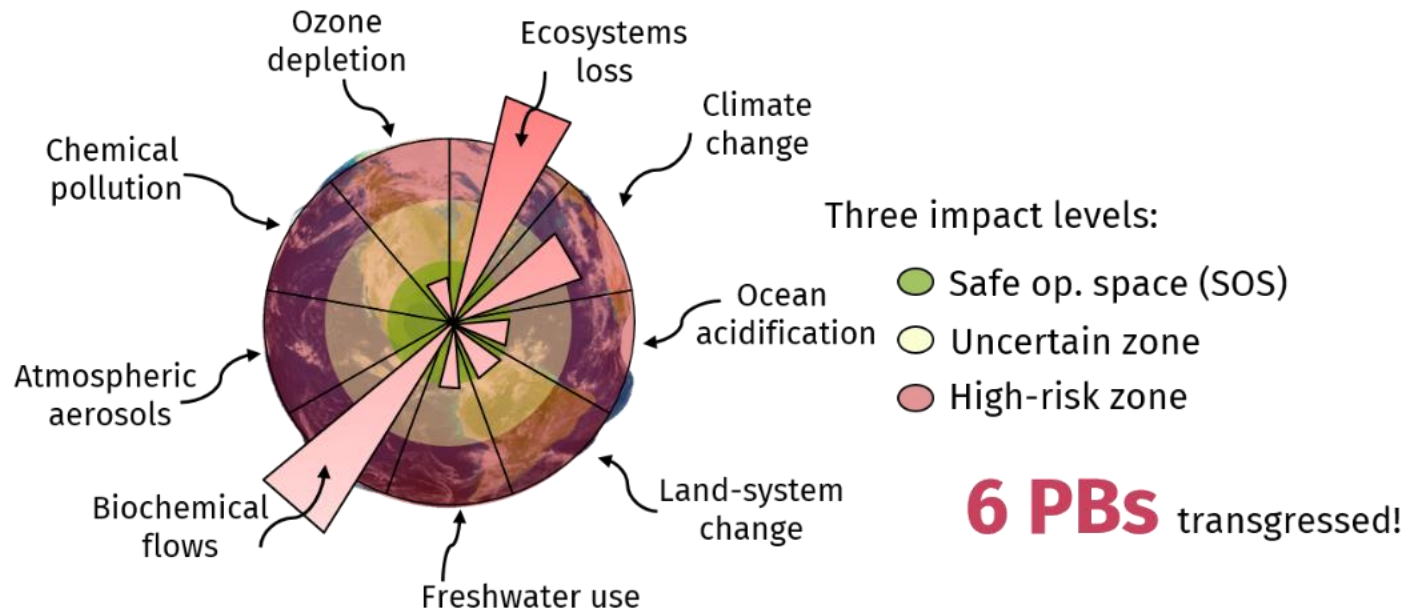
Emissions per
unit of flow

Fossil MeOH: **0.723 kgCO₂eq/kg**Green MeOH (H₂ wind, CO₂ from DAC): **-0.681 kgCO₂eq/kg**

La méthode plus avancée des LCAs prend en considération beaucoup plus de facteurs, comme la provenance des produits de départ, l'énergie ou les émissions et les déchets.

Illustration du Prof. Gonzalo Guillén Gosalbez, ETHZ, NCCR Catalysis

Planetary boundaries (PBs) on nine **Earth-system processes** key for resilience



Nature **2009**, 461, 472-475

Science Advances **2023**, 9, 1-16

L'approche des "Planetary Boundaries" prend en considération l'impact sur 9 systèmes essentiels pour l'environnement. Dans chacun des systèmes, l'impact est classifié comme durable, incertain ou haut risque.

Illustration du Prof. Gonzalo Guillén Gosalbez, ETHZ, NCCR Catalysis



NCCR Catalysis



Swiss National
Science Foundation

Transforming carbon dioxide
into fuels and chemicals

Computational design of
new catalysts

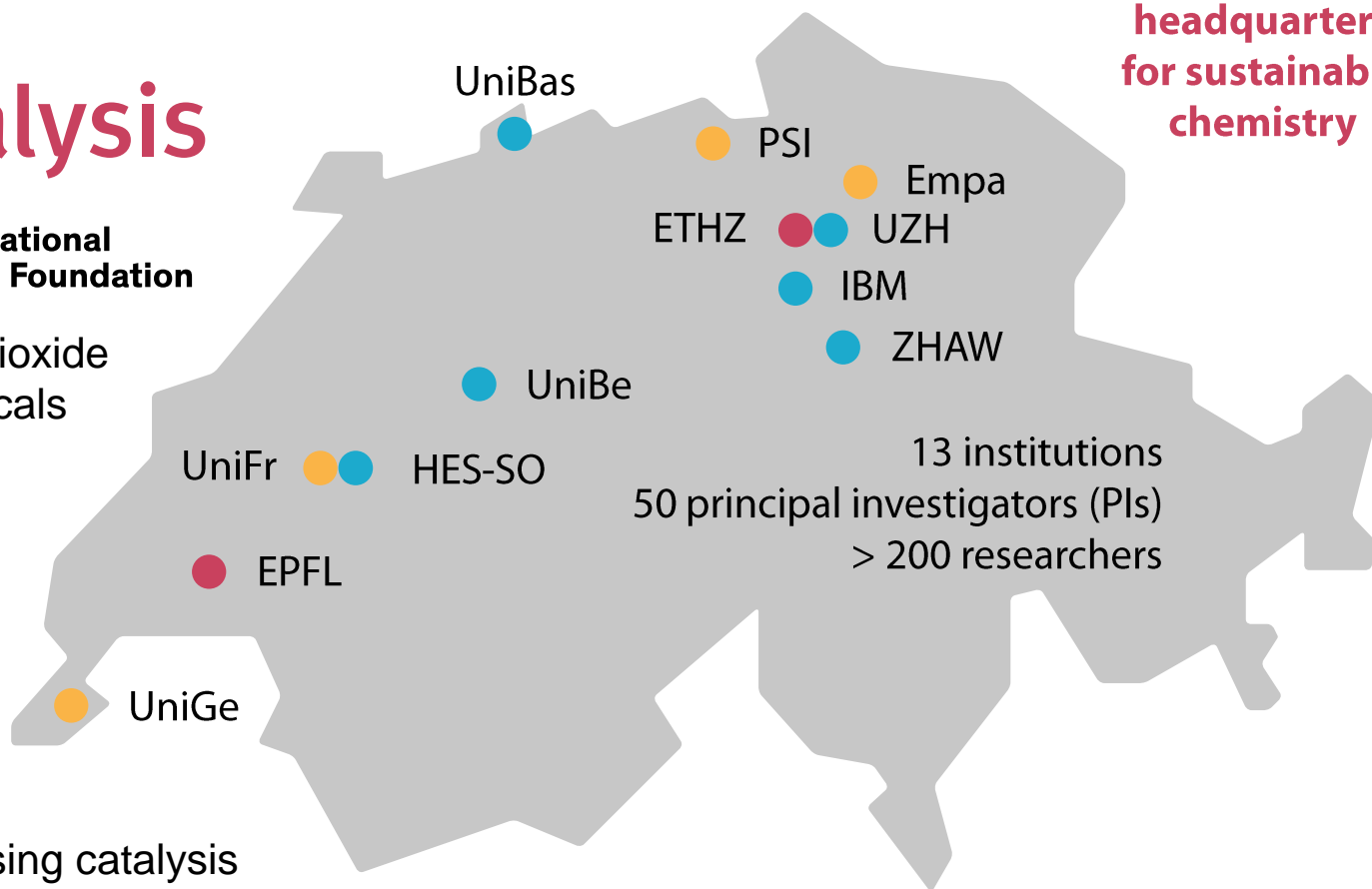
From nature to drugs using catalysis
and sun light

From nitrogen in the air to
fertilizers directly on the field

Planetary (plant-to-planet)
assessment of chemicals

From wood to consumer goods

Swiss
headquarters
for sustainable
chemistry



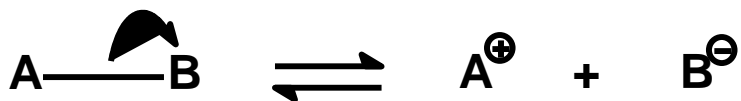
<https://nccr-catalysis.ch>

1.3 Intermédiaires réactifs en chimie organique

Homolytique

- partage de la paire d'électrons liante
- formation de radicaux libres
- énergie de dissociation

Réactions radicalaires : engendrées par des radicaux libres (température, irradiation, initiateurs)

Hétérolytique

- prise en charge de la paire d'électrons liante par un seul partenaire; lacune électronique sur l'autre
- formation d'une entité anionique (base de Lewis) et d'une entité cationique (acide de Lewis)

Rupture hétérolytique : nécessite une force égale aux forces coulombiennes entre ions

Les radicaux, cations et anions ne sont souvent que des intermédiaires dans les réactions, et l'étude de leur stabilisation est essentielle pour comprendre la chimie organique.

TABLE 3-1

Bond-Dissociation Energies of Various A-B Bonds
(ΔH° in kcal mol⁻¹)

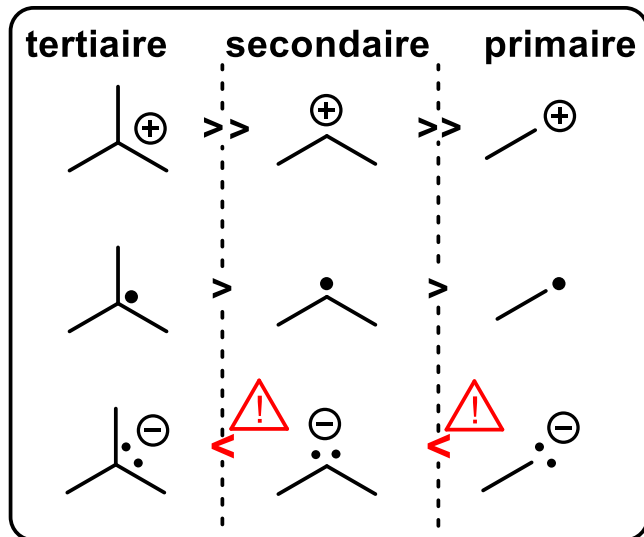
A in A-B	B in A-B						
	-H	-F	-Cl	-Br	-I	-OH	-NH ₂
H—	104	136	103	87	71	119	108
CH ₃ —	105	110	85	70	57	93	84
CH ₃ CH ₂ —	101	111	84	70	56	94	85
CH ₃ CH ₂ CH ₂ —	101	110	85	70	56	92	84
(CH ₃) ₂ CH—	98.5	111	84	71	56	96	86
(CH ₃) ₃ C—	96.5	110	85	71	55	96	85

Note: These numbers are being revised continually because of improved methods for their measurement. Some of the values given here may be in (small) error.

Les liaisons fortes (H-F, H-OH) peuvent néanmoins subir facilement une rupture hétérolytique (en milieu aqueux par exemple).

Les liaisons sont plus fortes lorsqu'elles résultent d'un recouvrement entre orbitales de taille et d'énergie semblables.

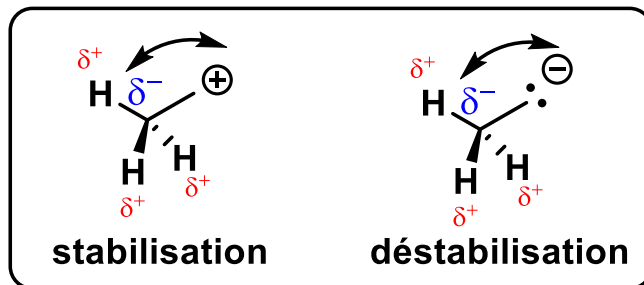
STABILITE



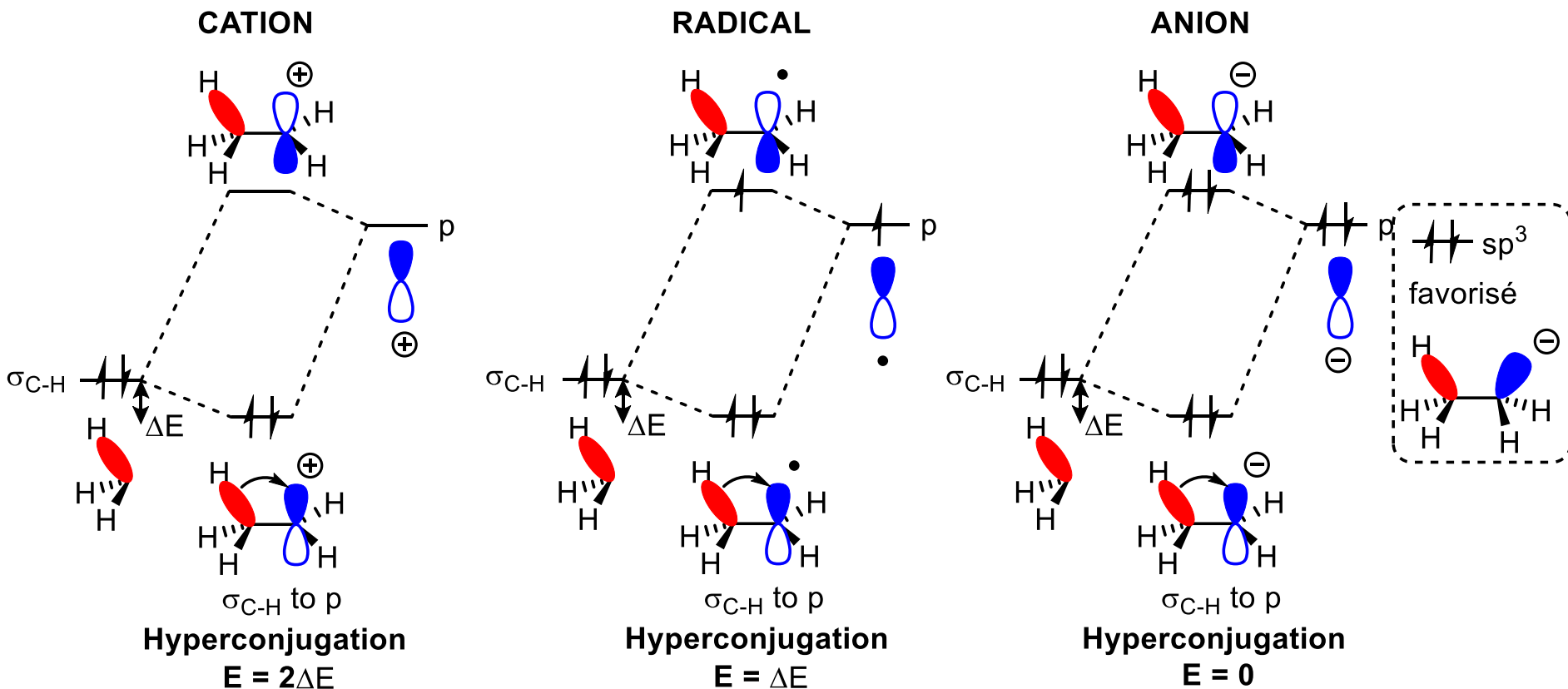
Pour les radicaux et les cations, les positions tertiaires sont plus stables que les secondaires, qui sont elles-mêmes plus stables que les primaires. L'ordre de stabilité est inversé pour les anions.

Les différences sont très fortes pour les cations, fortes pour les radicaux et moins fortes pour les anions.

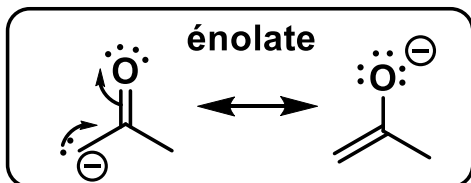
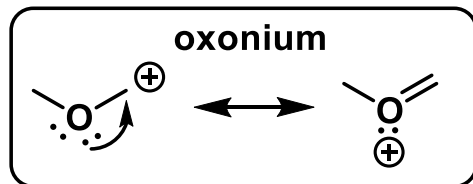
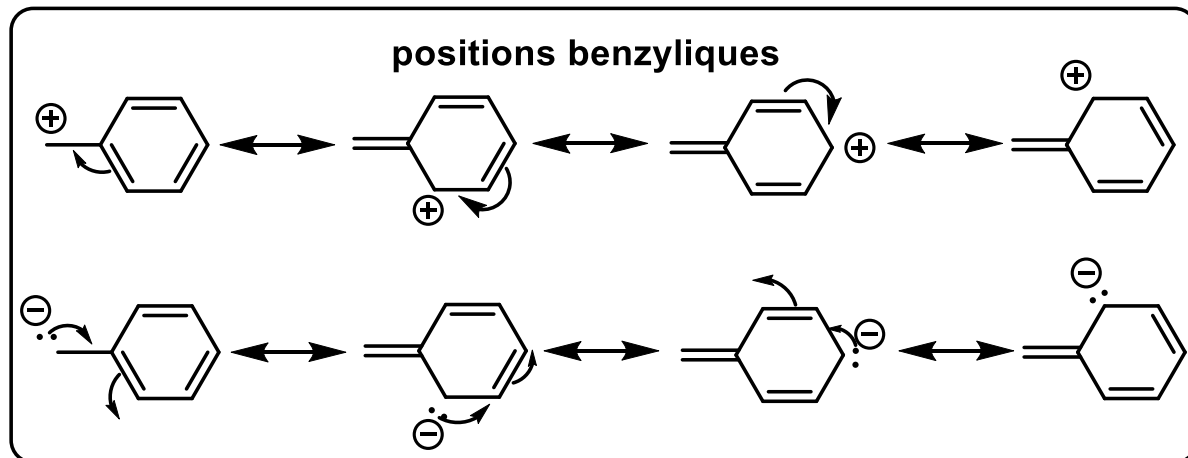
EFFETS INDUCTIFS



Une explication basée sur les effets inductifs permet de rationaliser les effets sur les cations et les anions, mais est moins adéquate pour les radicaux



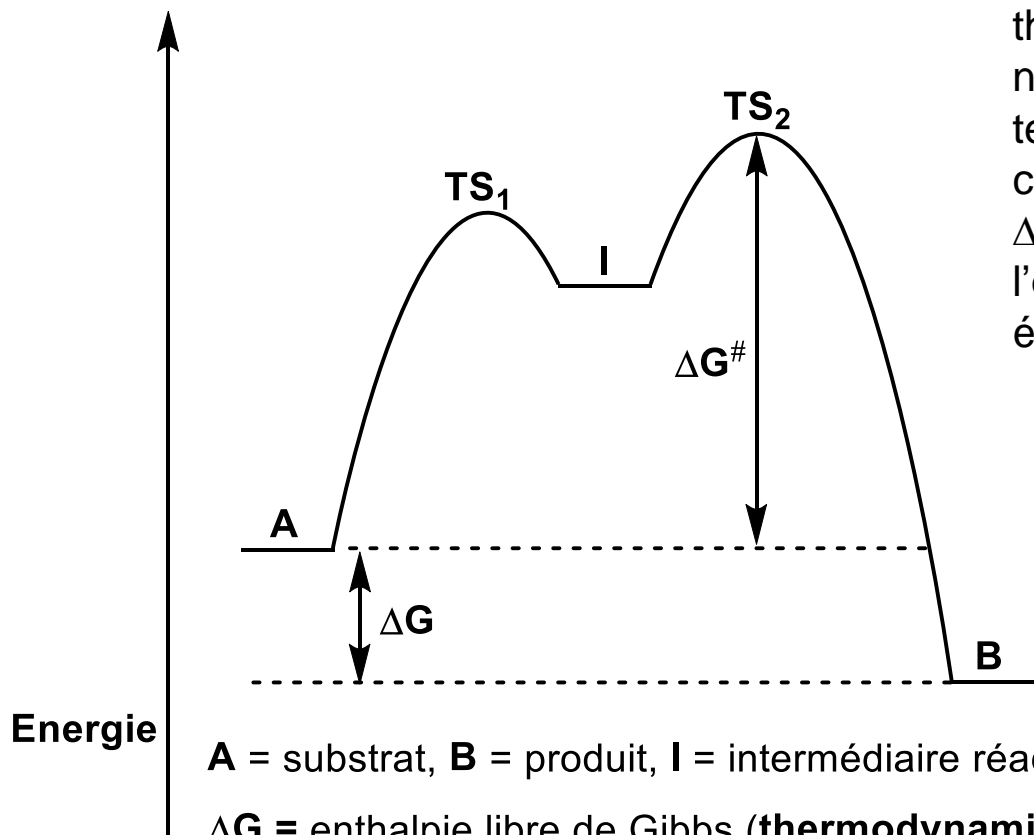
Le modèle des orbitales permet de mieux expliquer les stabilités observées. L'interaction orbitale entre l'orbitale σ_{C-H} et l'orbitale p (appelée hyperconjugation) conduit à la stabilisation de 2 électrons par substituants alkyles pour les cations, un pour les radicaux et aucun pour les anions. Dans le derniers cas, l'hybridation sp^3 est alors la plus favorable.



Il y a un nombre très grand d'exemples de stabilisations d'intermédiaires réactifs par résonance, dès que des paires d'électrons ou des systèmes non saturés sont présents. Parmi eux, les oxoniums, les énolates et les positions benzyliques sont parmi les plus importants.

L'enthalpie libre de Gibbs ΔG détermine si une réaction est favorable ou non (exothermique) du point de vue thermodynamique. Cependant, cela ne nous dit pas si la réaction se passe à température ambiante. Pour cela, il faut considérer l'enthalpie libre d'activation ΔG^\ddagger , l'énergie nécessaire pour atteindre l'état de transition le plus haut en énergie.

Postulat de Hammond: la structure et l'énergie d'un état de transition ressemblent à ceux des intermédiaires réactifs I.



A = substrat, **B** = produit, **I** = intermédiaire réactif

ΔG = enthalpie libre de Gibbs (**thermodynamique**)

ΔG^\ddagger = enthalpie libre d'activation (**cinétique**)

1. Principes et métriques de la chimie verte
2. Intermédiaires réactifs et leur stabilisation