

5. Chimie des systèmes de carbones saturés: Réactions de substitution et d'élimination

5. 1 Chimie des halogénoalkanes

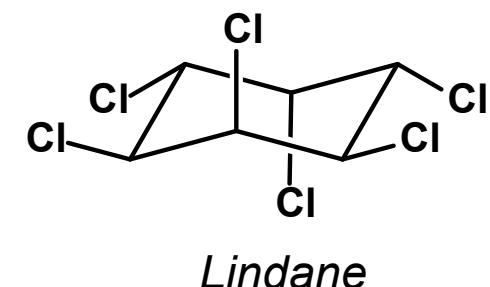
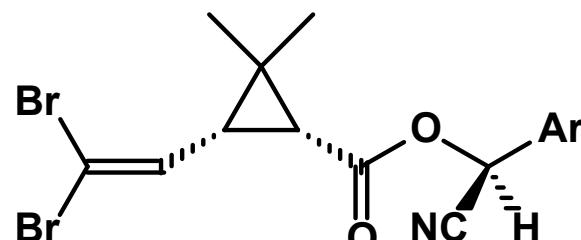
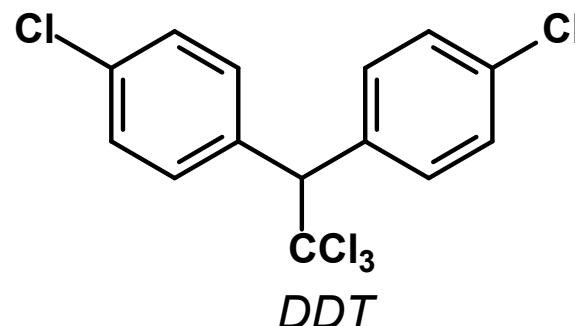
Importance et Structure

Bibliographie:

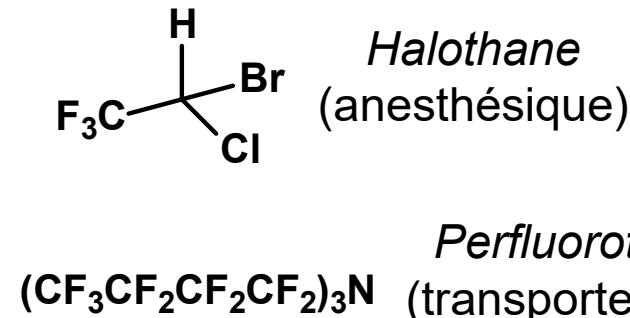
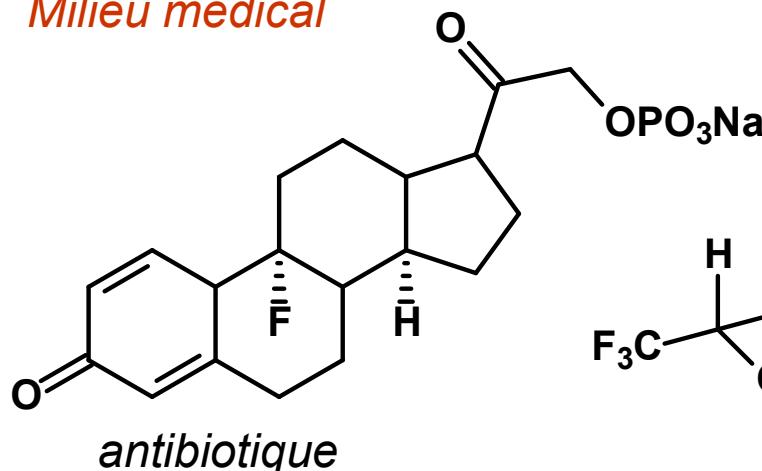
- Vollhardt 6th ed., Ch. 6-7
- Claisen, Ch. 17, 19

Peu de produits naturels contiennent des atomes d'halogène mais les dérivés halogénés de chlore, brome et iodé sont des intermédiaires de synthèse très importants, ayant de nombreuses applications

Insecticides



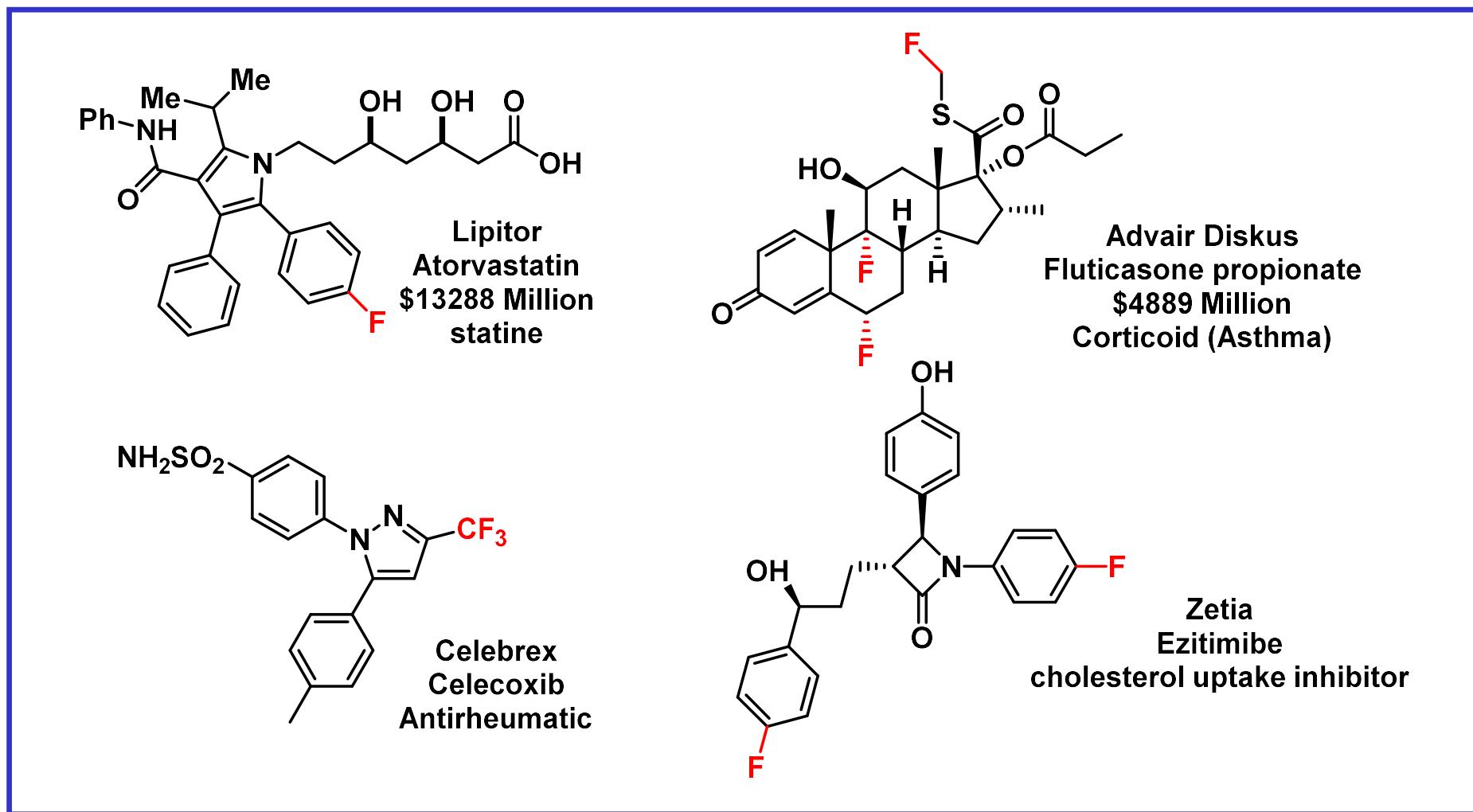
Milieu médical



Fréons, solvants,
propulseurs d'aérosols,
dégraissants.....

Les produits fluorés sont moins utiles en tant qu'intermédiaires réactifs, mais sont devenus très populaires récemment pour les médicaments et les produits agrochimiques pour deux raisons:

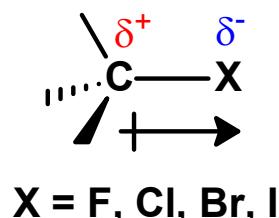
- 1) Ils augmentent la lipophilie et donc l'absorption dans le corps.
- 2) Ils bloquent le métabolisme de dégradation biologique des molécules.



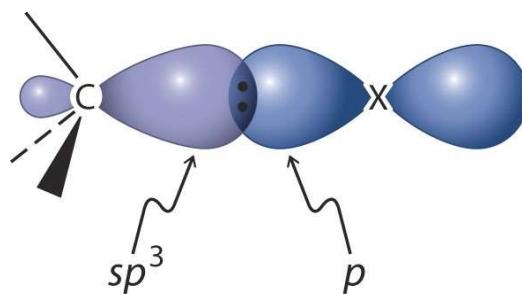
Propriétés physiques différentes de celles des alcanes correspondants

→ Taille du substituant halogéné

→ Polarité de la liaison carbone-halogène



- La densité électronique le long de la liaison C-X est déplacée vers l'halogène
- Le carbone électrophile est sujet à des attaques par des anions ou des espèces nucléophiles
- T_{eb} plus élevées que pour les alcanes correspondant : interactions dipole/dipole et T_{eb} augmente avec la taille croissante de X (interactions de London)



La taille de l'orbitale p de l'halogène augmente selon la séquence F puis Cl puis Br puis I

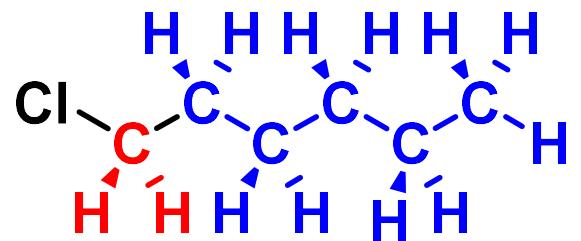
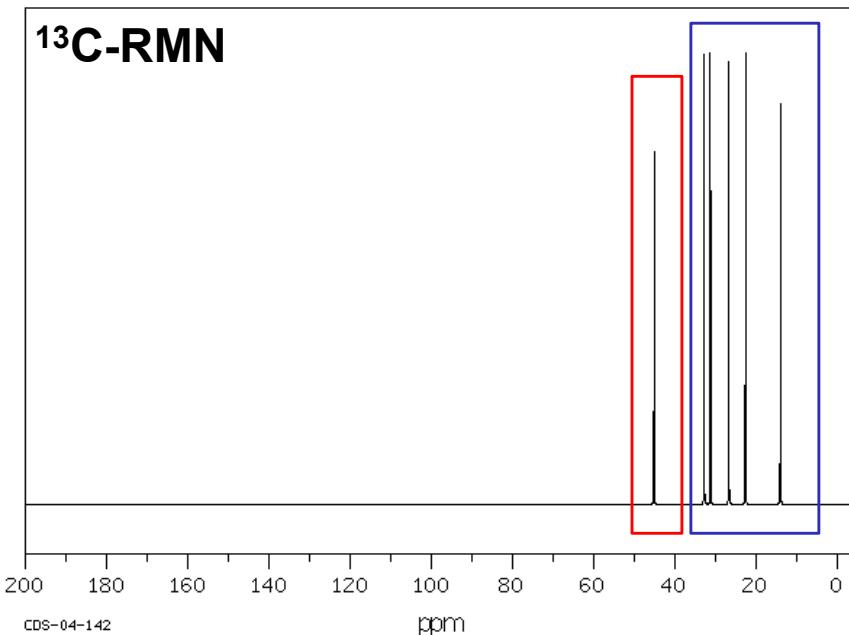
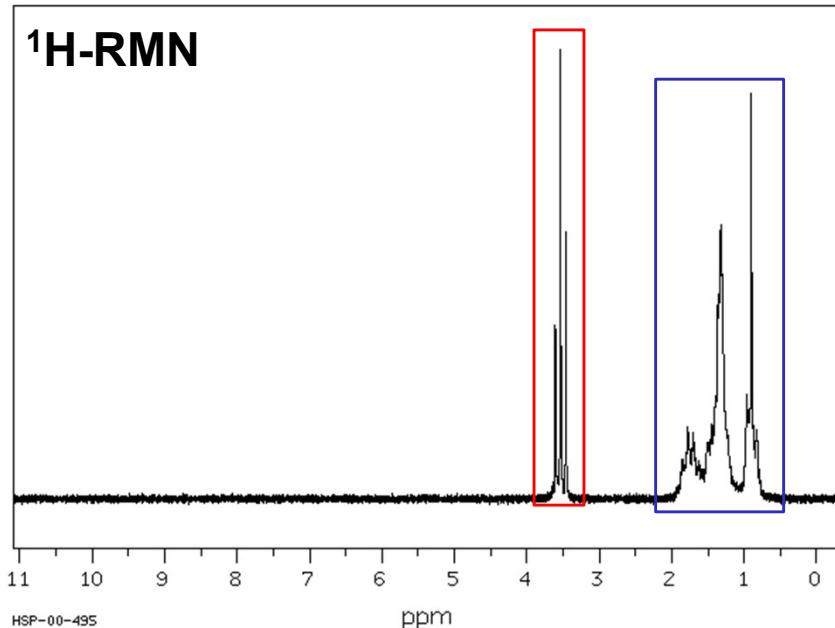
→ le nuage électronique autour de X devient plus diffus et la force de la liaison C-X diminue

TABLE 6-1
C-X Bond Lengths and Bond Strengths in CH_3X

Halo-methane	Bond length (Å)	Bond strength (kcal mol ⁻¹)
CH_3F	1.385	110
CH_3Cl	1.784	85
CH_3Br	1.929	70
CH_3I	2.139	57

Spectres des composés halogénés

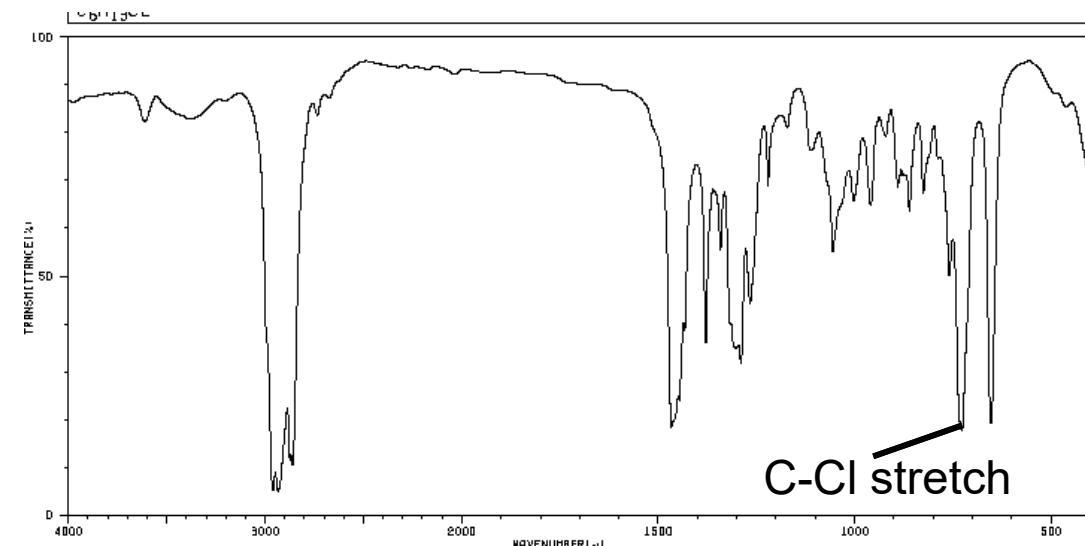
EPFL



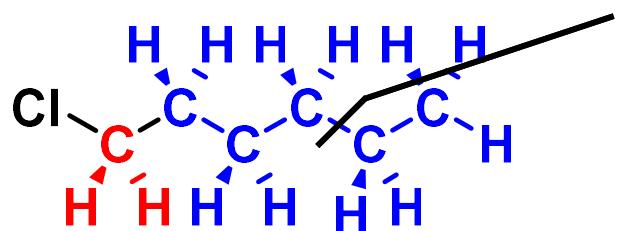
Les halogènes ont un effet de déblindage sur les protons et les carbones (entre 3 et 4 ppm pour les protons et 40 et 50 ppm pour le carbones pour le chlore, attention pour l'iode: l'effet est inversé pour les carbones!)

Spectres des composés halogénés

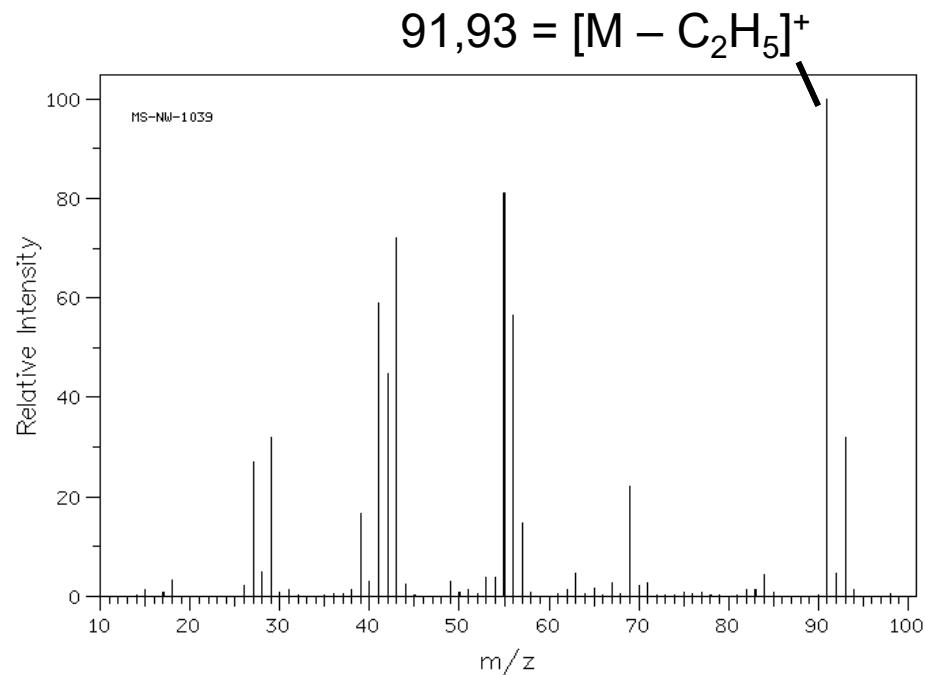
EPFL



Avec le poids plus lourd des atomes, les vibrations avec les halogènes viennent à des longueurs d'ondes plus basses



La répartition des isotopes permet d'identifier les fragments contenant du chlore ($^{35}\text{Cl} = 3 \times ^{37}\text{Cl}$) ou brome ($^{79}\text{Br} = 81\text{Br}$)



5. 1 Chimie des halogénoalkanes

Synthèse

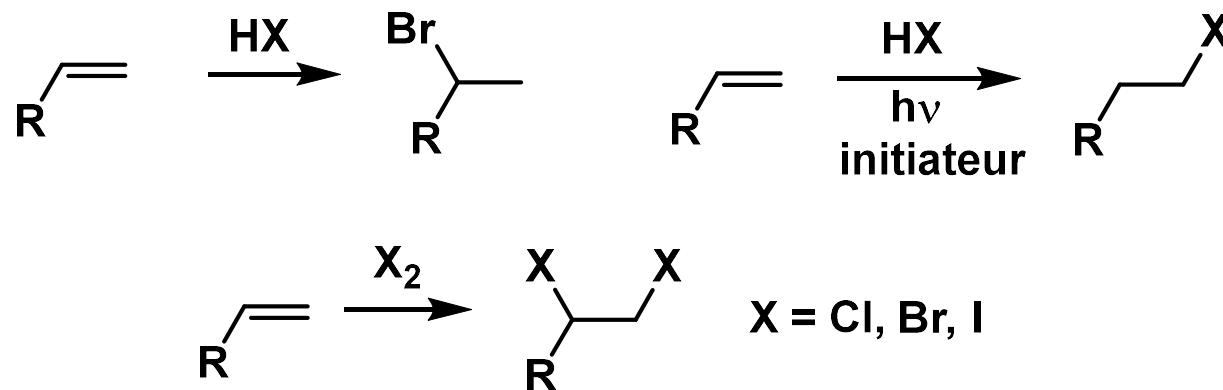
Synthèse des halogénoalkanes

EPFL

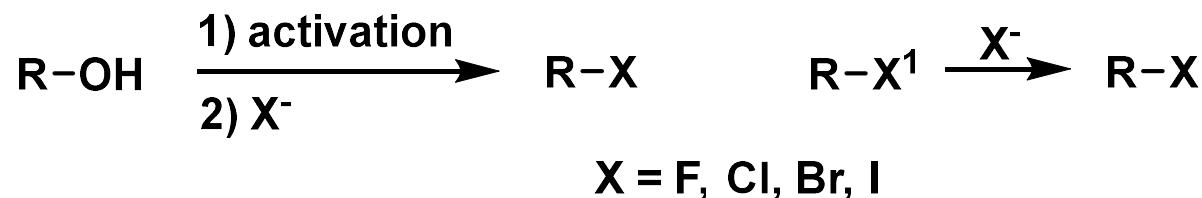
1) A partir des alkanes (voir Ch. 3.4)



2) Par addition sur les alcènes (voir Ch. 4.1)

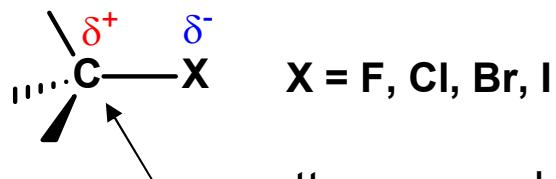


3) Par réaction de substitution à partir d'autres halogénures et/ou dérivés d'alcools (voir Ch. 5.1 et 5.2)

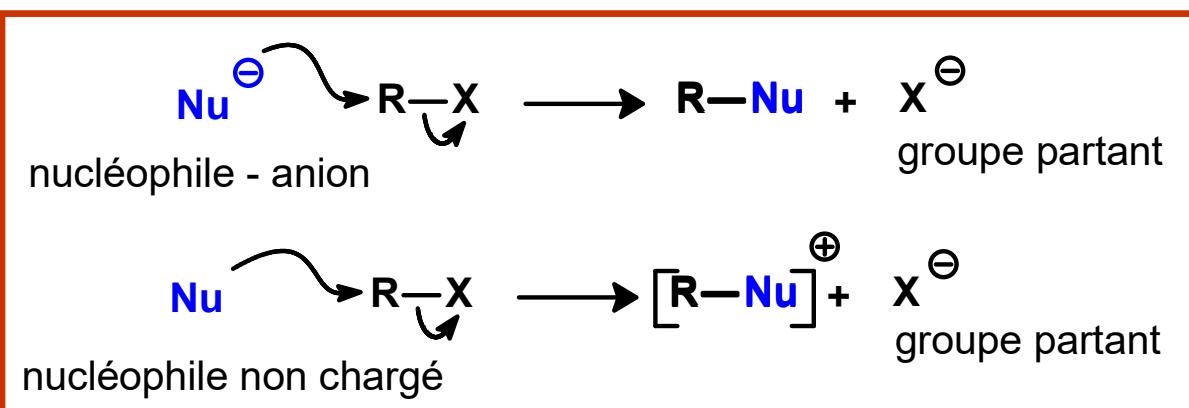


5. 1 Chimie des halogénoalkanes

Réactions de substitutions et éliminations



attaque par des espèces possédant une paire d'électrons libres



Utilisation très variée en synthèse : accès à de nombreuses molécules nouvelles

Réaction	Produit	
$\text{R-X} + \text{HO}^-$	R-OH	alcool
$\text{R-X} + \text{R}'\text{O}^-$	$\text{R-OR}'$	éther
$\text{R-X} + \text{R}'\text{CO}_2^-$	$\text{R-O}_2\text{CR}'$	ester
$\text{R-X} + \text{NH}_3$	R-NH_2	amine primaire
$\text{R-X} + \text{N}_3^-$	R-N_3	azoture
$\text{R-X} + \text{CN}^-$	R-CN	nitrile
$\text{R-X} + \text{HS}^-$	R-SH	thiol
$\text{R-X} + \text{R}'\text{S}^-$	$\text{R-SR}'$	sulfure
$\text{R-X} + \text{PR}'_3$	$\text{R-PR}'_3^+$	sel de phosphonium

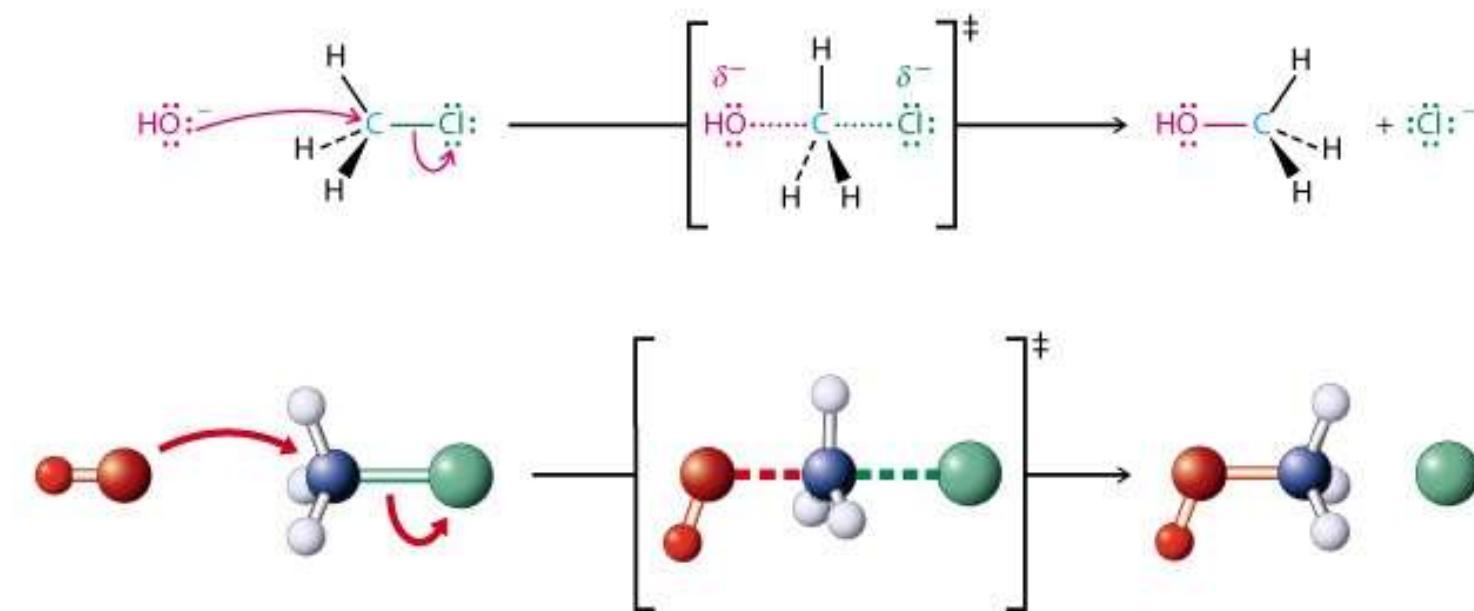
Une grande variété de nucléophiles peut participer à ce processus

Cinétique d'ordre 2



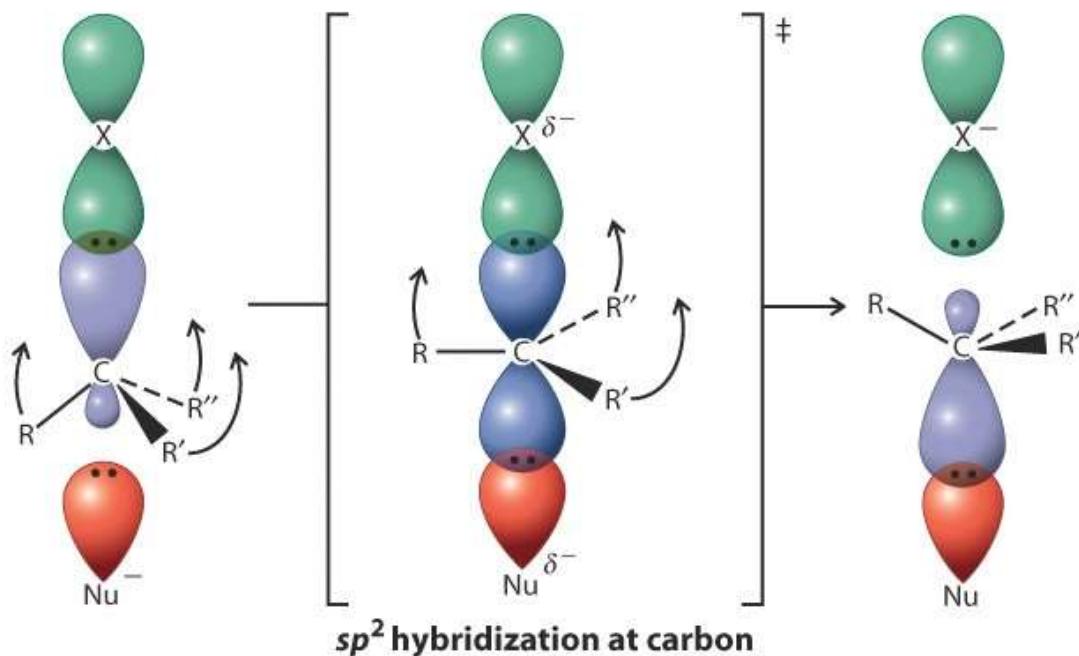
Processus en une seule étape : le nucléophile attaque l'halogénoalcane avec expulsion simultanée du groupe partant. La formation de la liaison C-Nu a lieu en même temps que la rupture de la liaison C-X \longrightarrow réaction concertée

Approche du nucléophile à l'opposé du groupe partant



Les S_N2 sont des réactions stéréospécifiques. Dans le cas de carbones asymétriques, la réaction procède avec **inversion de configuration**.

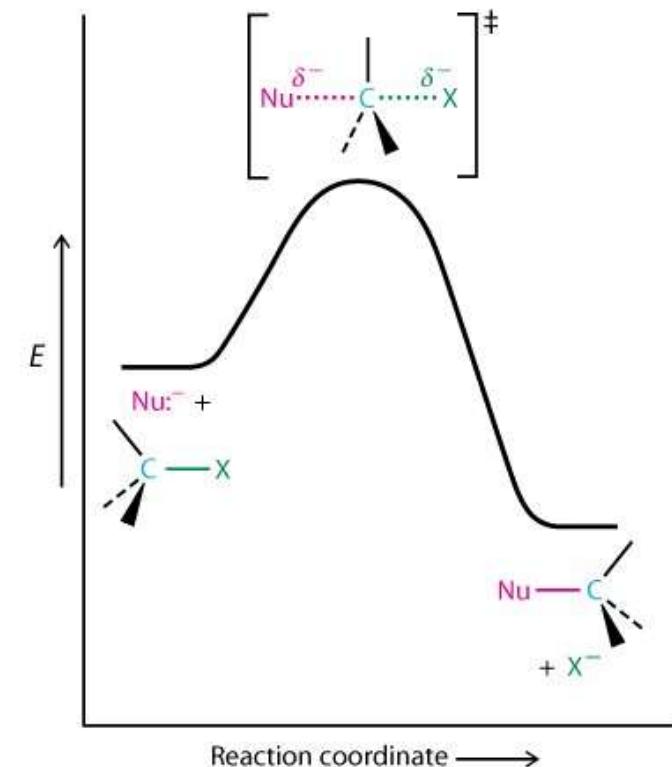
Représentation orbitalaire (basée sur orbitales atomiques)



A l'ET[#], la molécule devient planaire par changement d'hybridation du carbone de sp³ en sp².

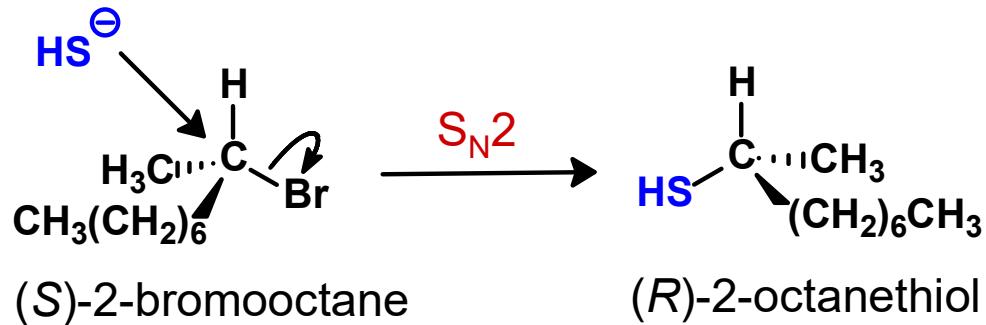
A l'obtention du produit de la réaction, l'inversion est terminée et le carbone retrouve un état d'hybridation sp³.

Diagramme d'énergie potentielle



A l'ET[#], la charge négative du nucléophile est partiellement délocalisée sur X

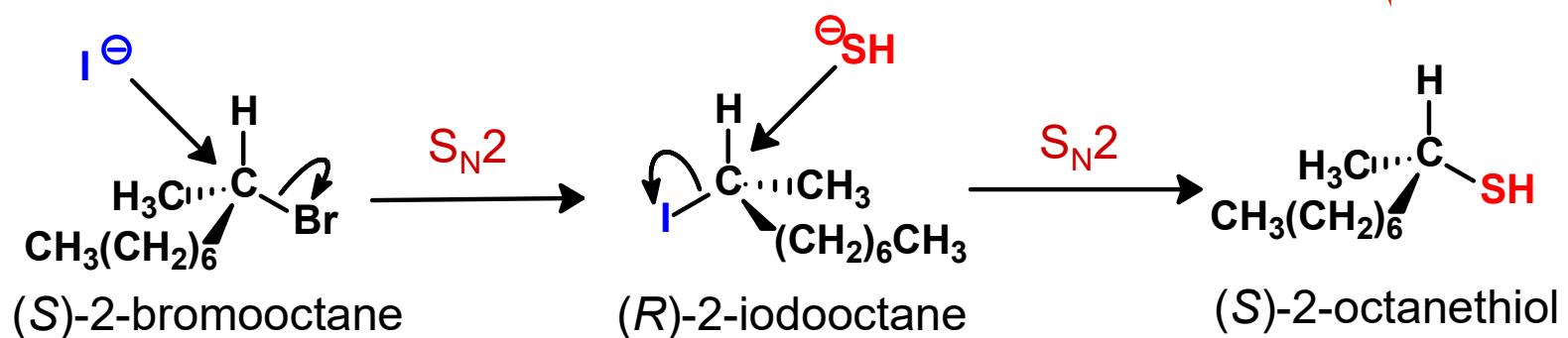
Inversion de configuration



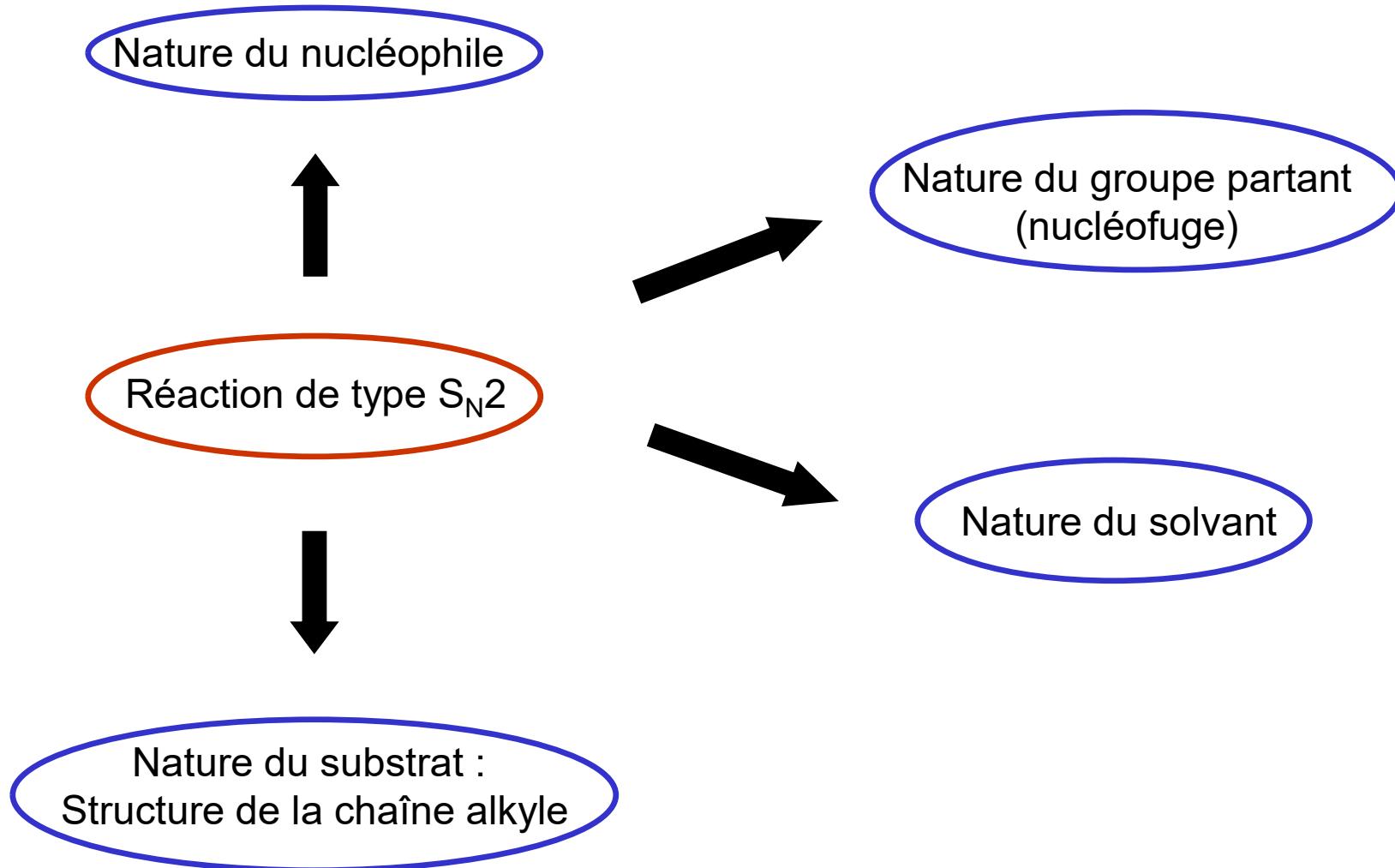
Comment pourrait-on obtenir spécifiquement l'autre énantiomère?



Double inversion = rétention de configuration



Pour des substrats comportant plusieurs stéréocentres, l'inversion de configuration est uniquement observée sur les carbones subissant l'attaque nucléophile.



L'influence de ses différents paramètres est évaluée par des mesures cinétiques

Nucléophilie : dépend de plusieurs facteurs tels que la charge, la basicité, la polarisabilité la nature des substituants et le solvant (notation n).

Influence de la charge



Pour un même atome réactif, l'espèce anionique est un nucléophile plus puissant que l'espèce neutre

Influence du numéro atomique/de l'électronégativité



Sur une même ligne du tableau périodique, la nucléophilie diminue lorsqu'on se déplace vers la droite et que l'électronégativité augmente



La nucléophilie est en corrélation avec la basicité, qui est corrélée à l'électronégativité!



phénomène cinétique
(constante de vitesse)

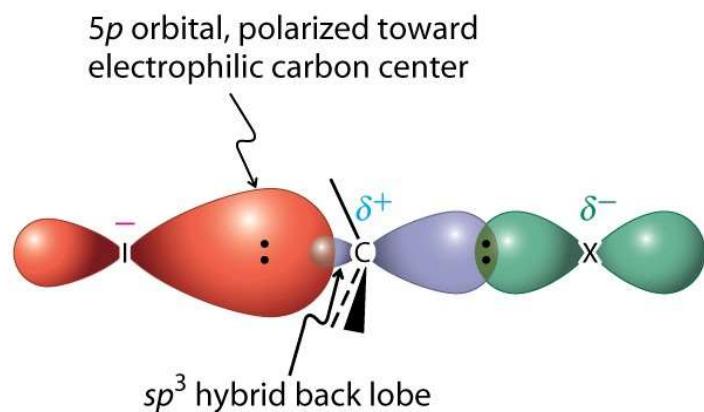
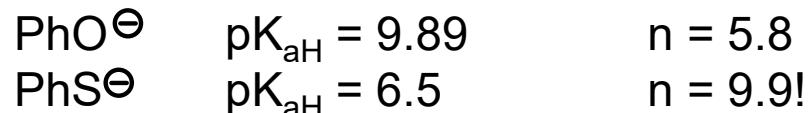


propriété thermodynamique
(constante d'équilibre)

Polarisabilité

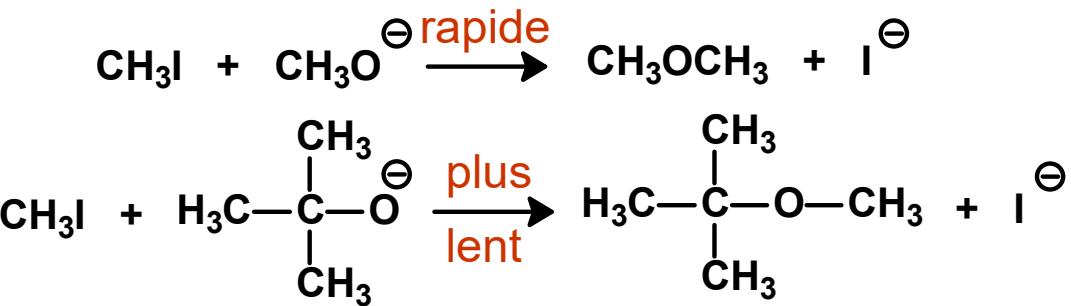
Plus l'atome nucléophile est gros, plus le nuage électronique est diffus et polarisable

→ Meilleur recouvrement orbitalaire dans l'état de transition



Encombrement stérique

Plus l'espèce nucléophile possède des substituants volumineux, plus la réactivité est faible.



CHEM VS. COVID TIMELINE

22 OCT 2020

FDA approves first COVID-19 antiviral

Nucleoside analogues

Nucleoside analogues, molecules which resemble naturally-occurring building blocks that make up virus RNA, have been developed for COVID-19. They're picked up by the virus enzyme which copies RNA, RNA polymerase, but stop it from functioning, stopping the virus copying itself.

Adenosine triphosphate
One of four nucleosides that make up RNA

Remdesivir (active form)

The structural changes in nucleoside analogues are responsible for sabotaging the virus's RNA replication process.

Remdesivir became the first antiviral drug to be approved in the USA for the treatment of COVID-19. It is not as effective as first thought but similar drugs are in development.

How did it help?

- More effective medicines**
Understanding how antivirals against SARS-CoV-2 work, even if they are not particularly effective, helps scientists work out how to make more effective drugs.
- Combination therapy**
Giving antiviral drugs in combination rather than individually is more effective at blocking virus replication, so the more options we have the better.
- Future viruses**
Some of the drugs being developed against SARS-CoV-2 may also be effective against other viruses, making them potentially useful during future pandemics.

Other treatment candidates

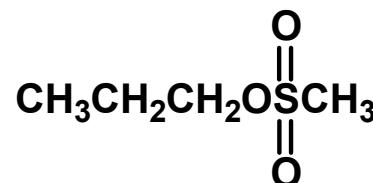
The WHO have said there is insufficient evidence that remdesivir is effective against SARS-CoV-2, and cautioned against its use. But another nucleoside analogue, molnupiravir, does reduce the risk of hospitalisation and death from COVID-19.

Molnupiravir (active form)

Molnupiravir exists as two interchangeable structures. One form mimics the uridine (U) nucleoside, the other form mimics the cytidine (C) nucleoside.

Protease inhibitor drugs have also shown promise. These drugs bind to the viral protease enzyme and stop the virus from copying itself. Pfizer's PF-07321332 is an example which is currently in clinical trials.

Influence du solvant



Solvant polaire protique



$$\begin{array}{ll} X = \text{Cl} & \text{lent} \\ X = \text{Br} & \text{plus rapide} \\ X = \text{I} & \text{le plus rapide} \end{array}$$

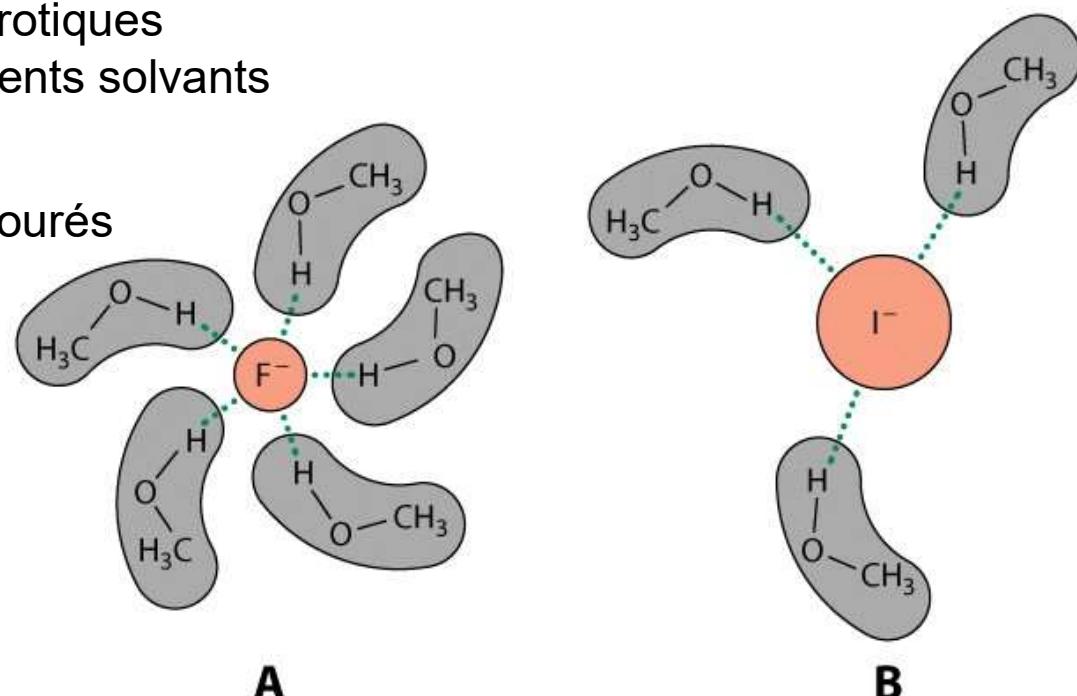
La nucléophilie augmente lorsque l'on progresse vers le bas du tableau périodique. Cette tendance est à l'opposé de la basicité qui diminue lorsque l'on descend une colonne du tableau périodique (effet de polarisation). Cet effet est faible dans les solvants aprotiques, mais très fort dans les solvants protiques

→ interaction des anions avec les différents solvants

En solution, les ions et les molécules sont entourés de molécules de solvant : ils sont **solvatés**.

En général, la solvatation diminue la nucléophilie en amoindrissant sa capacité à attaquer des électrophiles.

La solvatation est d'autant plus importante que l'anion est petit.

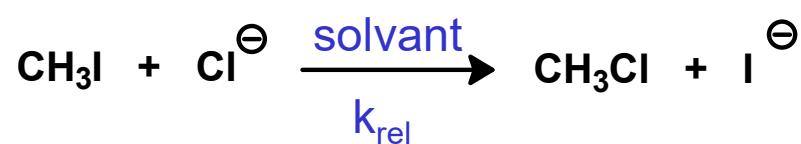


Seuls les **solvants polaires** sont capables de dissoudre les sels : séparation des ions de charge opposée

Influence du solvant

Solvants polaires protiques : MeOH, EtOH, H₂O. Formation de liaisons hydrogène fortes avec les nucléophiles anioniques → la nucléophilie diminue lorsque la taille de l'anion diminue.

Solvants polaires aprotiques : acétone, acétonitrile, diméthylformamide, diméthylsulfoxyde, nitrométhane. Il n'y a pas d'hydrogène polarisés δ+ → solvatation faible des anions, augmentation de la réactivité des nucléophiles.



MeOH (protique), k_{rel} = 1

Formamide (protique), k_{rel} = 12.5

Dimethylformamide (aprotique), k_{rel} = 1200000

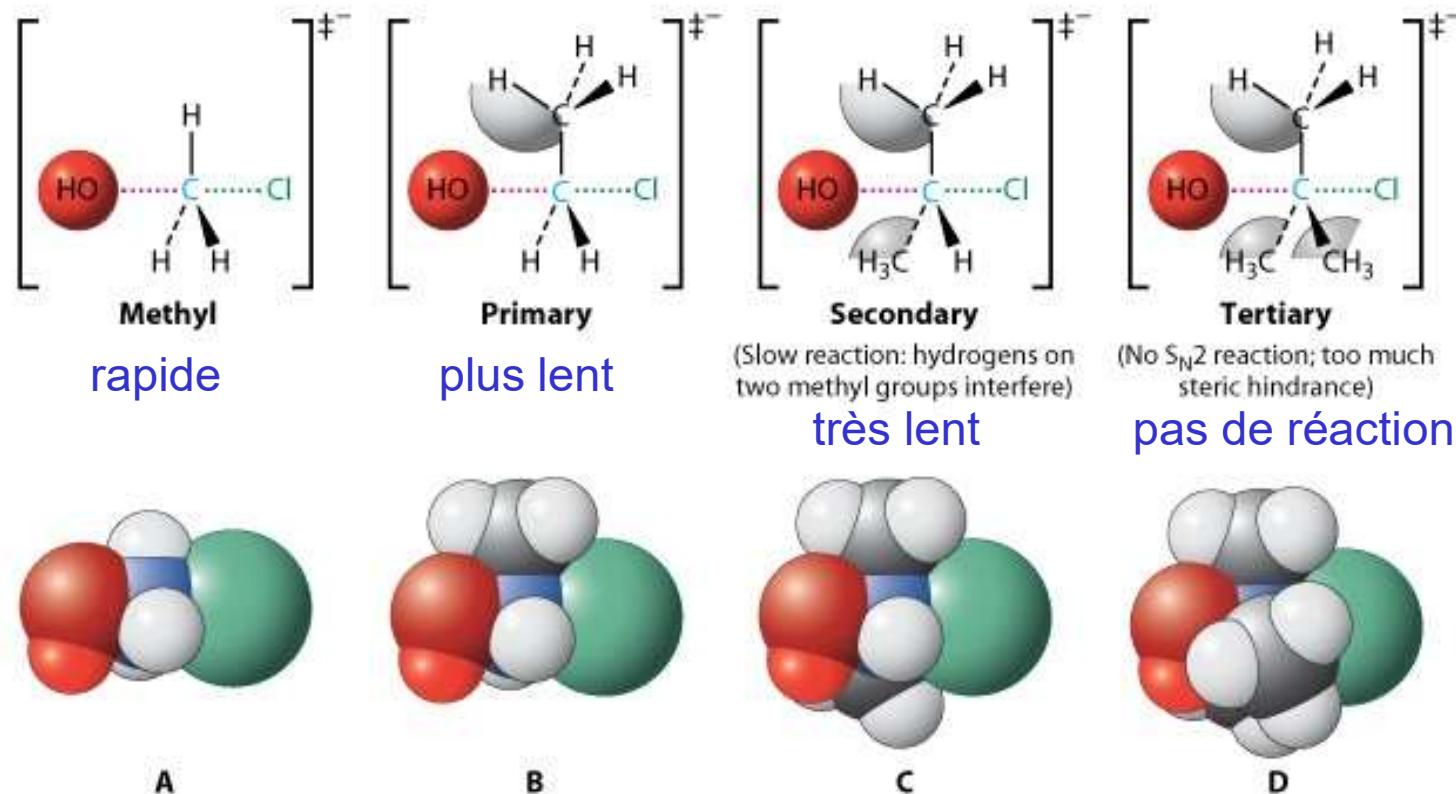
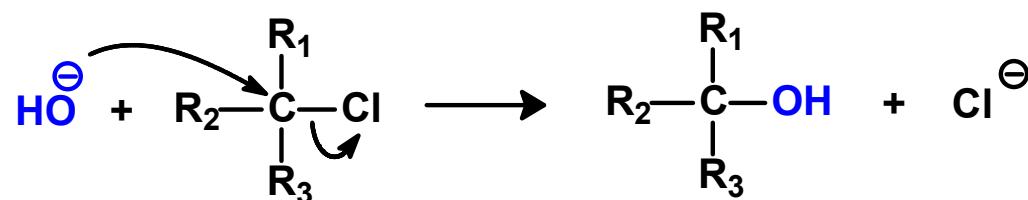
La différence de nucléophilie entre les anions halogénures est plus faible et on observe parfois un ordre de réactivité inversé.

Conclusion

La **nucléophilie** est contrôlée par de nombreux facteurs. La présence d'une charge négative et la progression de droite à gauche sur une ligne du tableau périodique augmente la nucléophilie. Sur une même colonne du tableau périodique, plus l'élément est gros, meilleure est la nucléophilie.

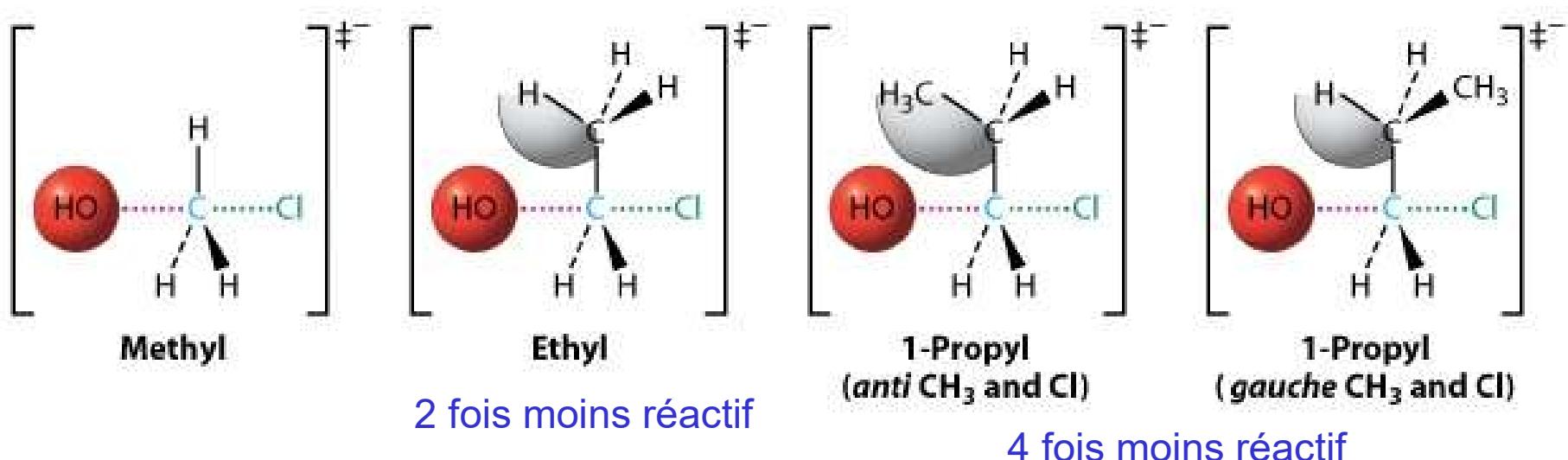
La **solvatation** par des solvants polaires protiques diminue la nucléophilie et affecte particulièrement les anions de petite taille. L'utilisation de solvants polaires aprotiques augmente la nucléophilie, en particulier pour les anions de petite taille (suppression des liaisons hydrogène).

Effet de substituant sur le carbone réactif



La réactivité décroît rapidement à mesure que l'on substitue le carbone réactif par interaction stérique avec le nucléophile entrant → augmentation de l'énergie de l' $\text{ET}^\#$ jusqu'à devenir inaccessible pour les substrats tertiaires.

Allongement de la chaîne carbonée



énergie requise pour passer à
la conformation *gauche*, moins stable

Au-delà, l'allongement de la chaîne n'a plus d'influence car il n'y a pas d'augmentation de l'encombrement stérique autour du carbone réactif dans l'ET[#]

Substitution sur la position adjacente au carbone réactif

$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{H}-\text{CCH}_2\text{Br} \\ \\ \text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}-\text{CCH}_2\text{Br} \\ \\ \text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CCH}_2\text{Br} \\ \\ \text{H} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CCH}_2\text{Br} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	Réactivité relative avec I [⊖]
1	0.8	0.03	1.3×10^{-5}	Cas «néopentyl»

Capacité nucléofuge

Elle se mesure par l'aptitude du groupe partant à accommoder une charge négative. Une corrélation est établie avec la force de l'acide conjugué correspondant.

→ les bases faibles sont les plus aptes à accommoder une charge négative (les acides correspondants sont forts).

TABLE 6-4 Base Strengths and Leaving Groups

Conjugate acids	Leaving groups	Conjugate acids	Leaving groups
<i>Strong</i>	<i>Good</i>	<i>Weak</i>	<i>Poor</i>
HI (strongest)	$pK_a = -5.2$	I^- (best)	HF
H_2SO_4	-5.0	HSO_4^-	CH_3CO_2H
HBr	-4.7	Br^-	HCN
HCl	-2.2	Cl^-	CH_3SH
H_3O^+	-1.7	H_2O	CH_3OH
CH_3SO_3H	-1.2	$CH_3SO_3^-$	H_2O
			NH_3
			H_2 (weakest)
			35
			38
			H^- (worst)

Substrat

Primaire : S_N2 très favorable
Secondaire : S_N2 mais cinétique plus lente
Tertiaire : pas de S_N2

**Nucléofuge**

Bon

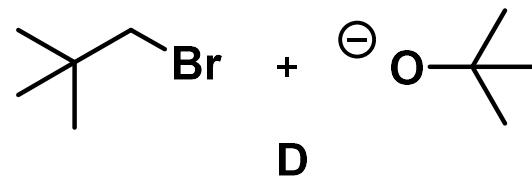
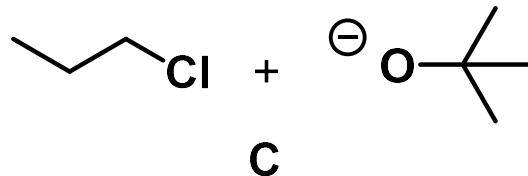
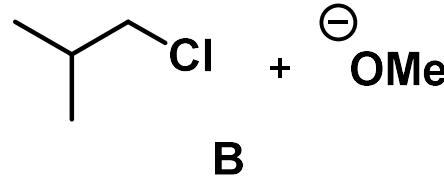
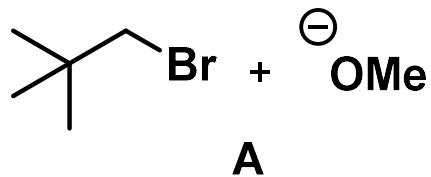
**Nucléophile**

Fort (anionique) : favorise une S_N2

**Solvant**

Polaire, aprotique
favorise une S_N2

Laquelle des réactions suivantes est la plus rapide?



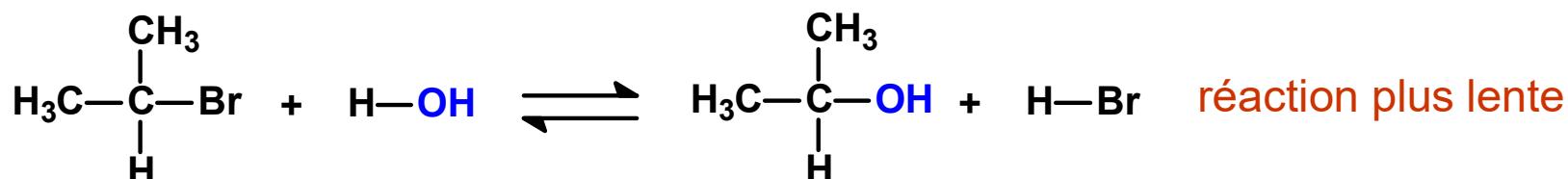
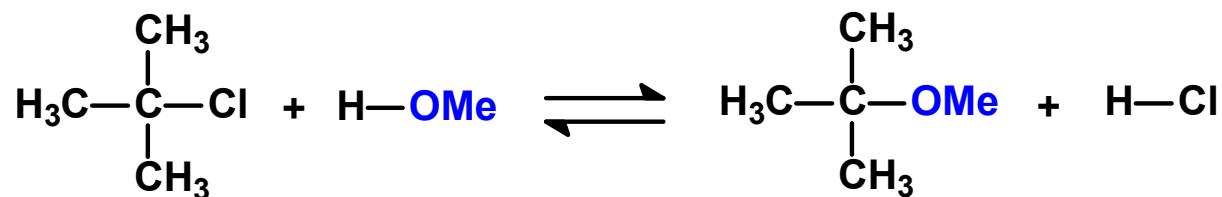
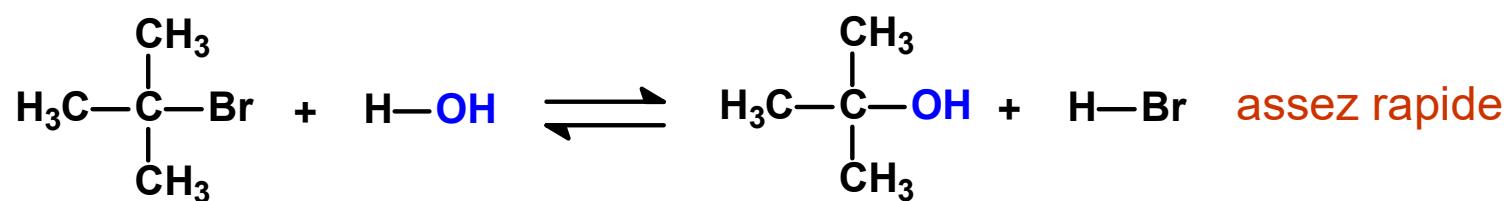
Solution: B.

L'effet stérique très fort de la position néopentyl domine sur les qualités de nucléofuge du brome comparé au chlore. L'effet stérique très important du *tert*-butoxide domine sur l'effet du groupe méthyl supplémentaire pour B.

Pour les S_N2 sur RX, l'ordre de réactivité est : R primaire > R secondaire >> R tertiaire

} subissent des substitutions selon un autre mécanisme

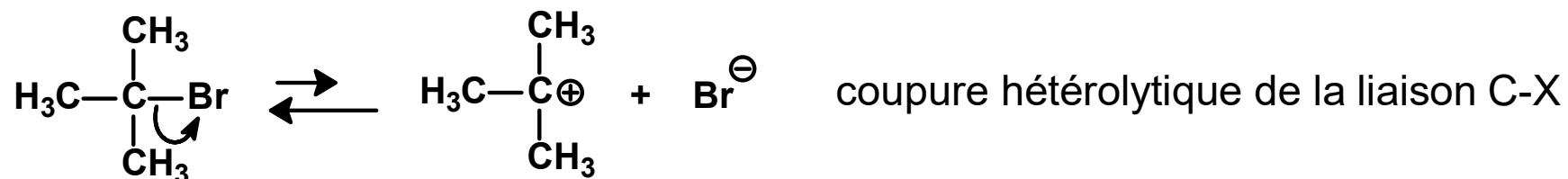
Solvolyse des halogénures secondaires et tertiaires



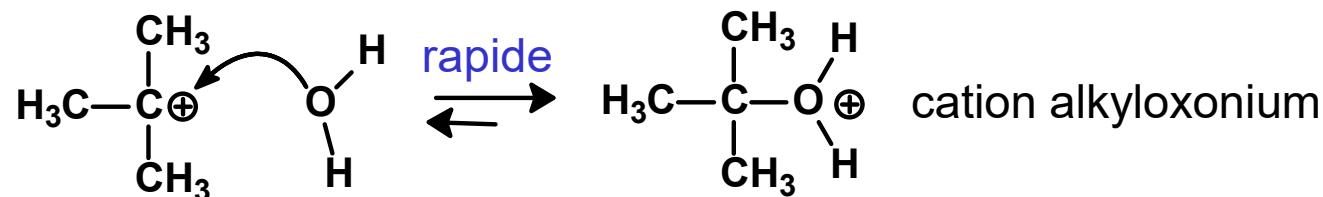
Les halogénures primaires ne réagissent pas dans les réactions de solvolyse.

- 1) Cinétique d'ordre 1 : $v = k[RX]$ → seul l'halogénure de départ intervient dans l'étape déterminante.
- 2) Les réactions de type S_N1 ne sont pas stéréospécifiques.
- 3) On observe un ordre de réactivité opposé à celui des S_N2.

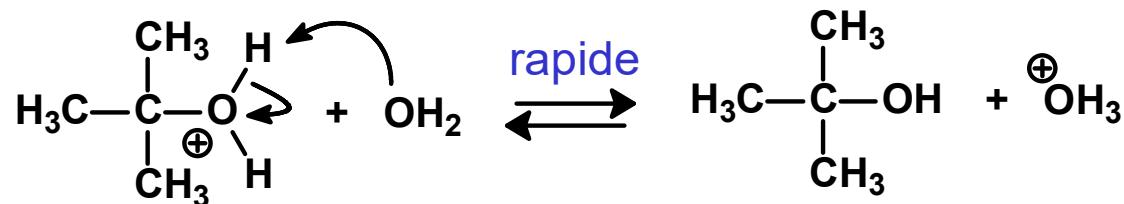
Etape 1 : dissociation de l'halogénure pour former un carbocation (étape déterminante)

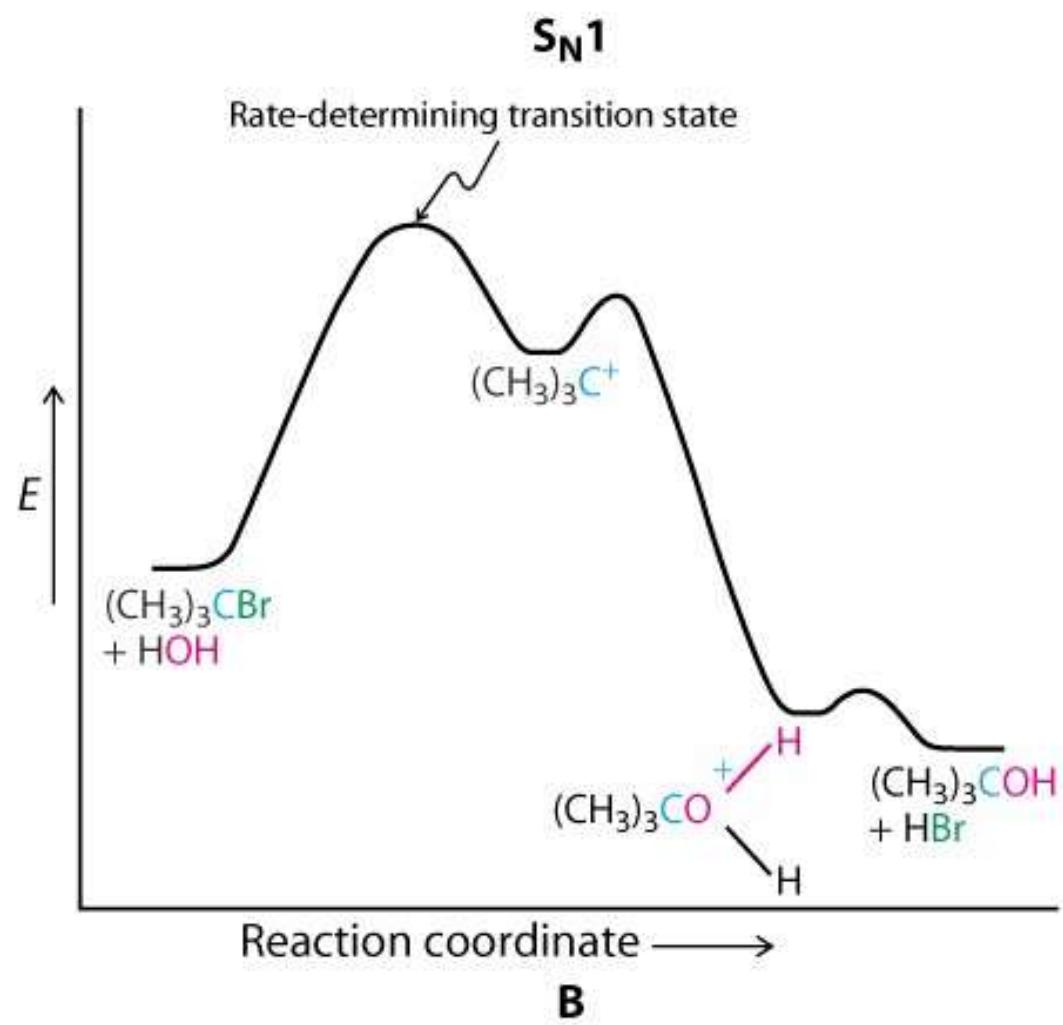
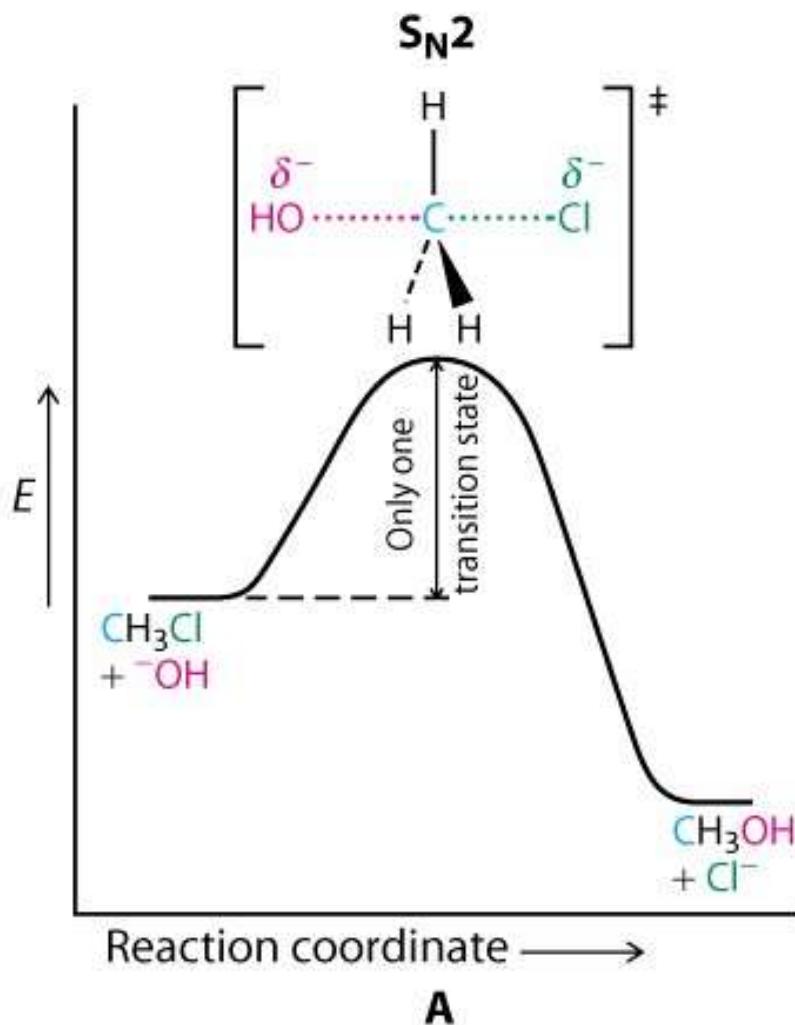


Etape 2 : attaque nucléophile par une molécule de solvant



Etape 3 : déprotonation

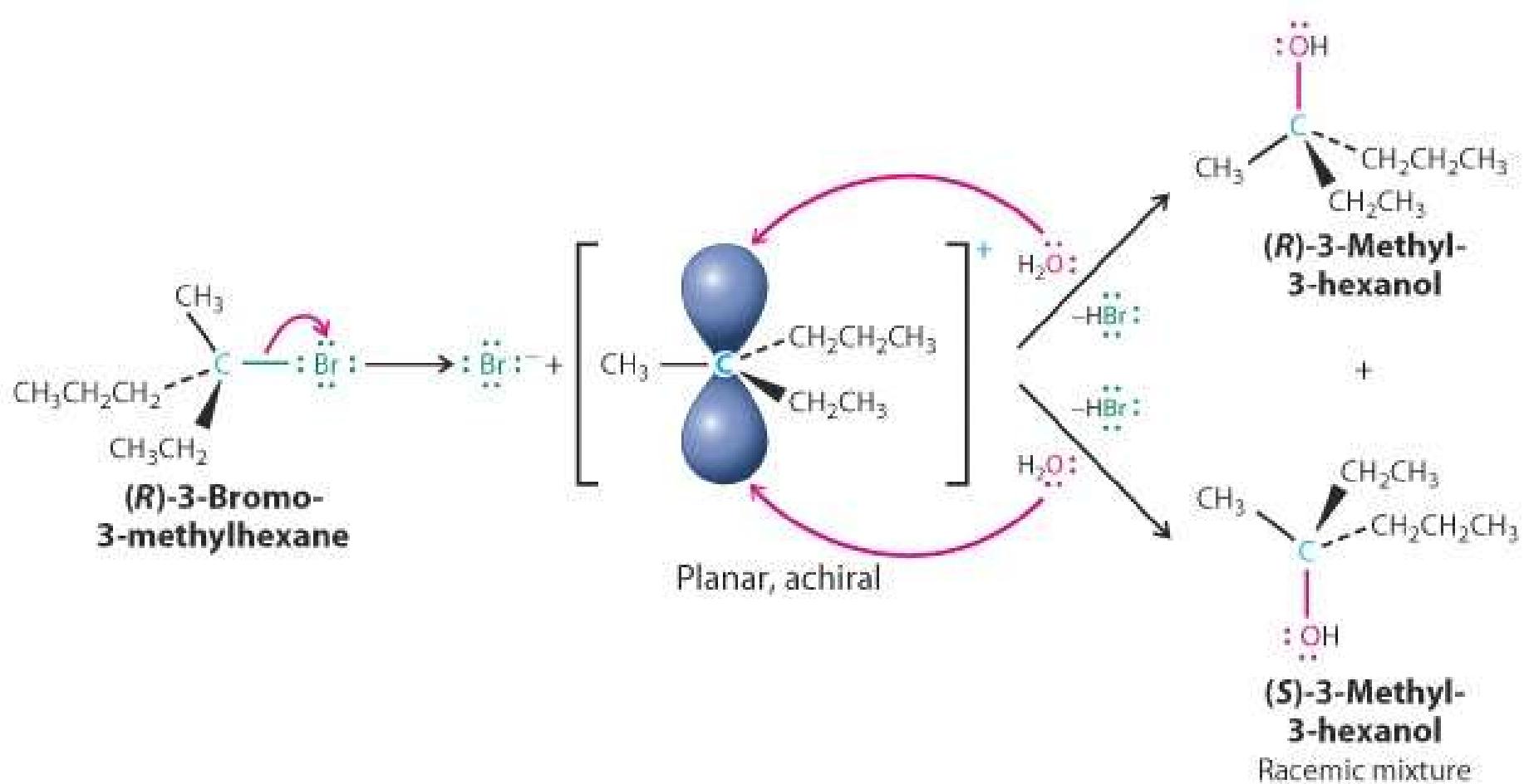




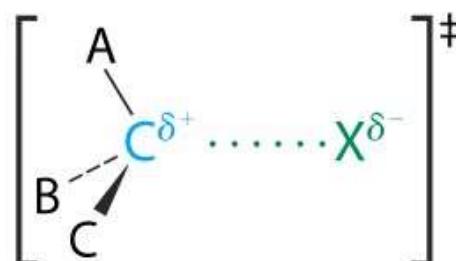
Il y a 3 états de transition (un par étape).
L'état de transition le plus haut en énergie est celui de l'étape déterminante.

Passage par un intermédiaire carbocation \longrightarrow géométrie planaire trigonale (sp^2)

Dans le cas de substrat optiquement actif, il y a racémisation : carbocation achiral.

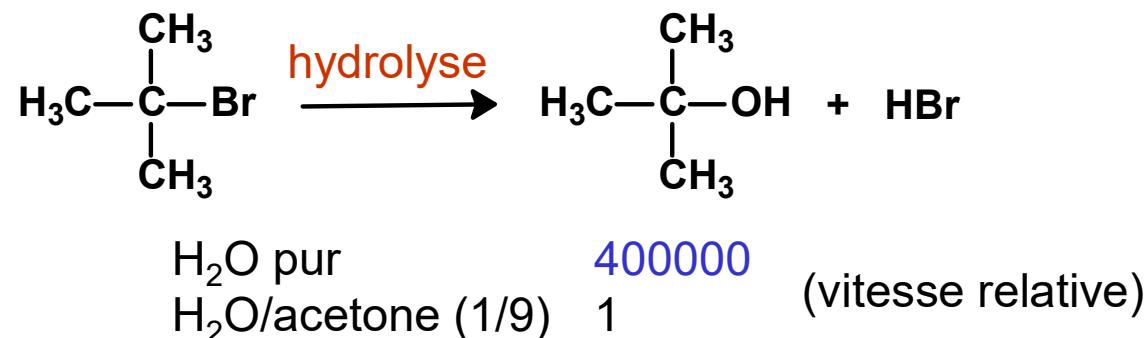


Influence du solvant



S_N1
Opposite charges
are separated

Dans l'étape déterminante, il y a coupure hétérolytique de la liaison C-X via un état de transition fortement polarisé → les réactions de type S_N1 sont accélérées dans des solvants polaires. Lorsque le solvant est protique l'accélération est encore plus marquée car il stabilise bien l'ET[#].



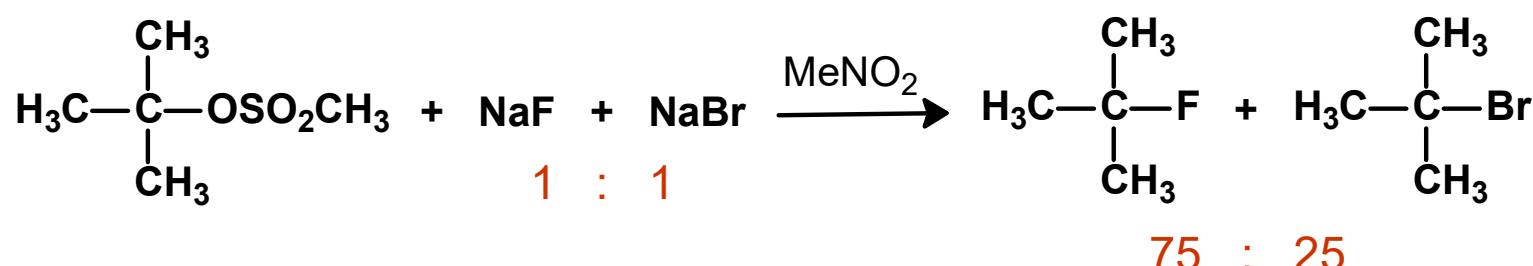
Influence du nucléofuge

Le nucléofuge part dans l'étape déterminante → les réactions S_N1 sont plus rapides en présence de bons groupes partants.

Vitesse relative de solvolysé de RX : X = -OSO₂R' > -I > -Br > -Cl

Influence du nucléophile

Le nucléophile n'intervient pas dans l'étape déterminante → la nature du nucléophile n'affecte pas la vitesse de disparition de l'halogénoalcane de départ. Lorsque plusieurs nucléophiles sont en compétition pour la capture du carbocation intermédiaire, leurs forces relatives et leurs concentrations peuvent largement influencer la distribution de produits finaux.



Nature du substrat

Halogénoalcane primaire : S_N2 uniquement → peu d'encombrement stérique

Halogénoalcane secondaire : S_N1 ou S_N2 selon les conditions

Halogénoalcane tertiaire : S_N1 uniquement → stabilisation du carbocation

Stabilité relative des carbocations

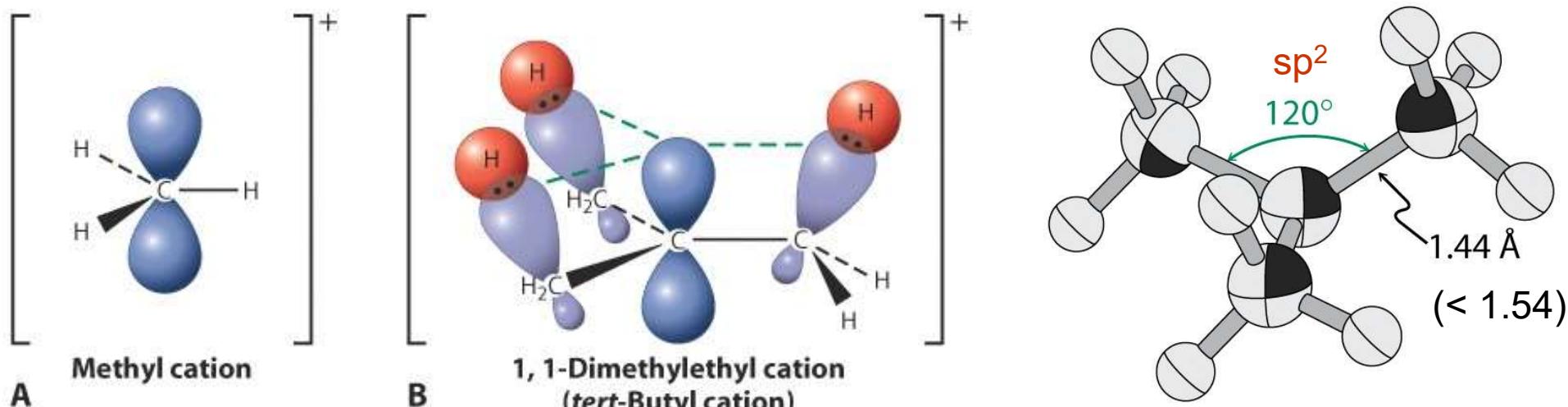


ne se forme pas dans
les conditions de S_N1



Stabilisation des carbocations par hyperconjugaison

Définition : l'hyperconjugaison résulte du recouvrement entre une orbitale p et une orbitale moléculaire liante voisine (liaison C-H ou C-C).



stabilisation par 3 interactions de type hyperconjugaison

Halogénoalcane secondaire

→ S_N1 si très bon nucléofuge, nucléophile faible et solvant polaire protique

→ S_N2 si bon nucléophile (concentration élevée), solvant polaire aprotique

Substrat

Tertiaire : S_N1 très favorable
Secondaire : S_N1 , dépend des autres critères
Primaire : pas de S_N1

**Nucléofuge**

Excellent : S_N1

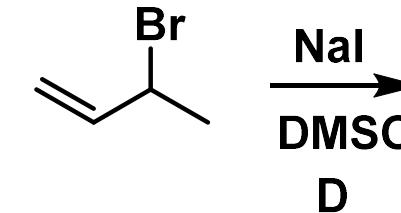
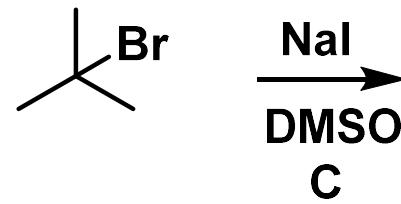
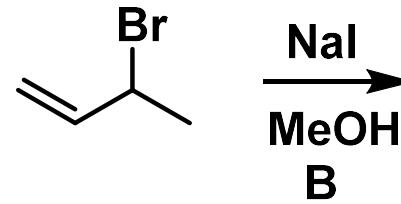
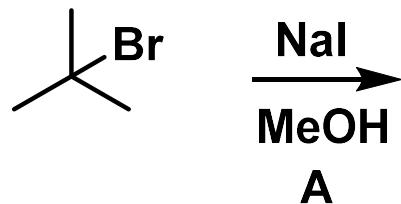
**Nucléophile**

Moyen : S_N1

**Solvant**

Polaire, protique
favorise une S_N1

Laquelle des réactions suivantes ne suit pas un mécanisme S_N1?



Solution: D.

L'effet stérique très fort de la position tertiaire ne permet pas un S_N2.
L'utilisation du solvant protique MeOH diminue la nucléophilie de l'iode et facilite la formation du carbocation allylique stabilisé. Ce n'est pas le cas dans le DMSO.

THE MATERIALS SCIENCE OF CYCLING

May is National Bike Month in the US. Bicycle manufacturers use various alloys and polymers to make bike frames, tires, and accessories. Here we take a closer look at these materials.

BIKE FRAME MATERIALS

The density of the bike frame's material affects the bike's weight. The material's tensile strength determines how hard it is to deform.

Steel alloys

Fe alloyed with elements including C, Cr, Mn, Mo, and Si

DENSITY: High

STRENGTH: Medium

Pricier and heavier than aluminum frames, but more durable—though steel can rust.

Aluminum alloys

Al alloyed with elements including Cr, Cu, Mg, Mn, Si, and Zn

DENSITY: Low

STRENGTH: Low

Lower strength than steel, so manufacturers use larger tubes in frames.

Titanium alloys

Ti alloyed with elements including Al, Fe, and V

DENSITY: Medium

STRENGTH: High

Pricier than steel or aluminum frames. Good resistance to corrosion.

Carbon fiber

Plastic reinforced with carbon fibers

DENSITY: Very low

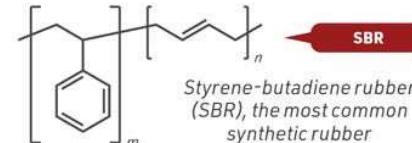
STRENGTH: Very high

Properties can vary with orientation of fibers. Expensive but corrosion resistant.

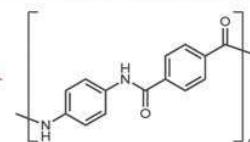


BIKE TIRE MATERIALS

Tire treads are made from rubber with reinforcing fillers such as carbon black and silica. The air-containing inner tubes are also made from rubber.

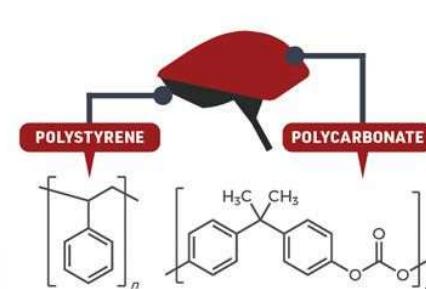


Nylon casing inside the tire holds the inner tube in place. The bead, where the tire meets the wheel rim, stops the tire falling off. Cheaper tires have beads made of steel wire, whereas more expensive tires use flexible Kevlar.



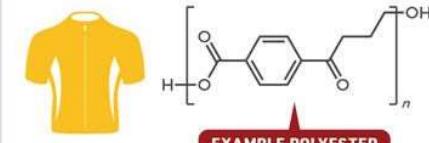
BIKE ACCESSORIES

Bike helmets

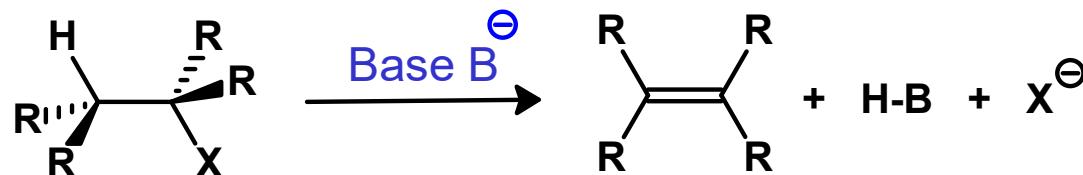


Most bike helmets have an inner impact-absorbing material made of polystyrene foam. The outer shell of the helmet is commonly made of polycarbonate plastic.

Bike jerseys

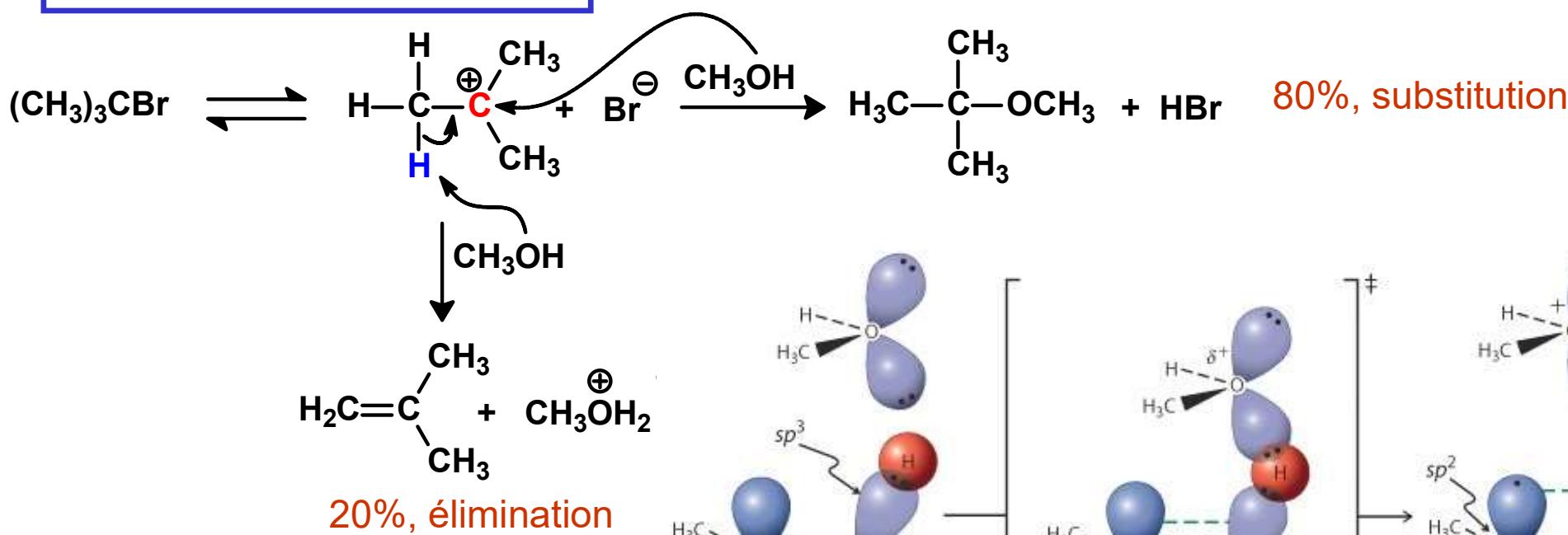


Most bike jerseys are made from polyester, which helps wick away sweat during cycling. Sometimes elastane is added to give additional strength and elasticity to the jersey.

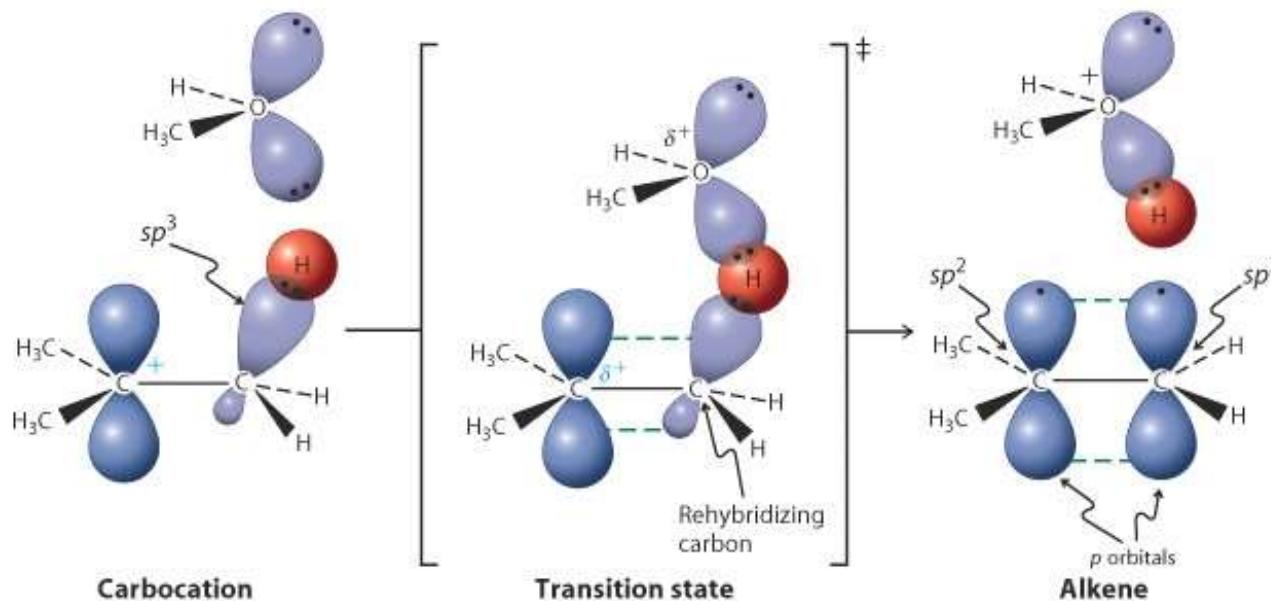


Les éliminations 1,2 peuvent se dérouler selon différents mécanismes

Elimination unimoléculaire E1

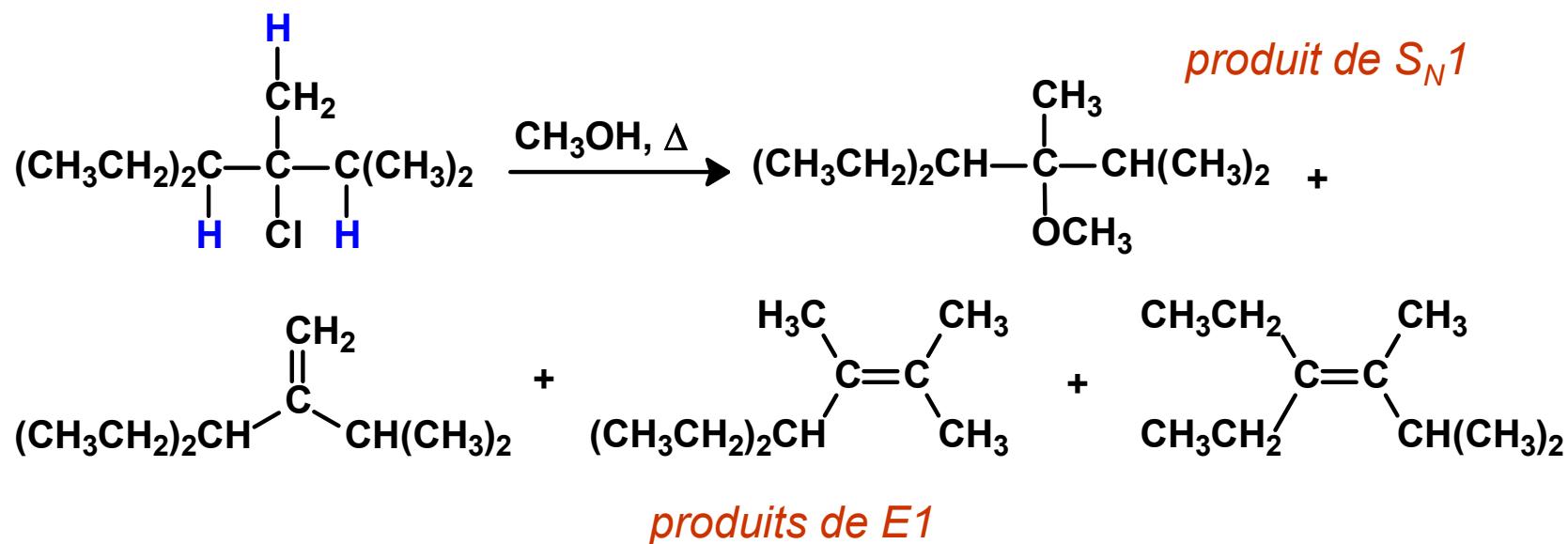


Lors du transfert de proton,
le carbone repasse de sp³ à sp²
et les électrons se redistribuent
dans les 2 orbitales p
→ double liaison



Obtention de plusieurs produits

Chaque hydrogène situé sur un carbone en α du centre réactif peut participer à la réaction E1 → mélange de produits de réaction



Nature du nucléofuge : peu d'influence sur le rapport $S_N1 / E1$ car le carbocation intermédiaire est le même.

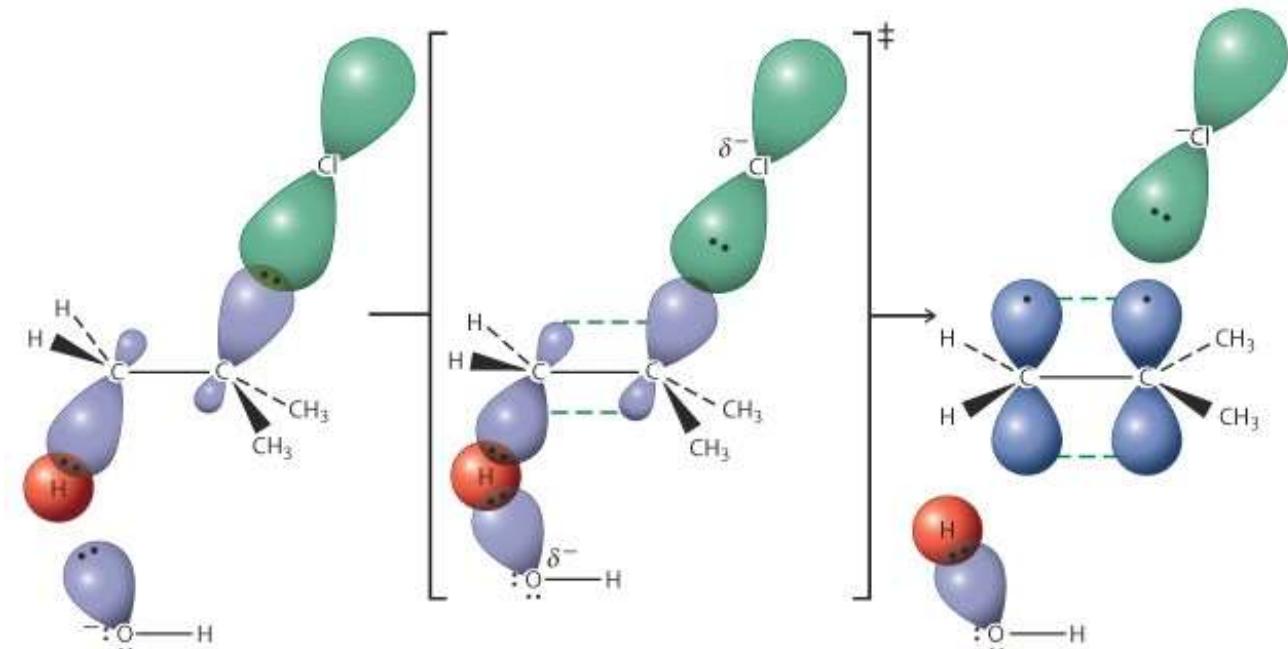
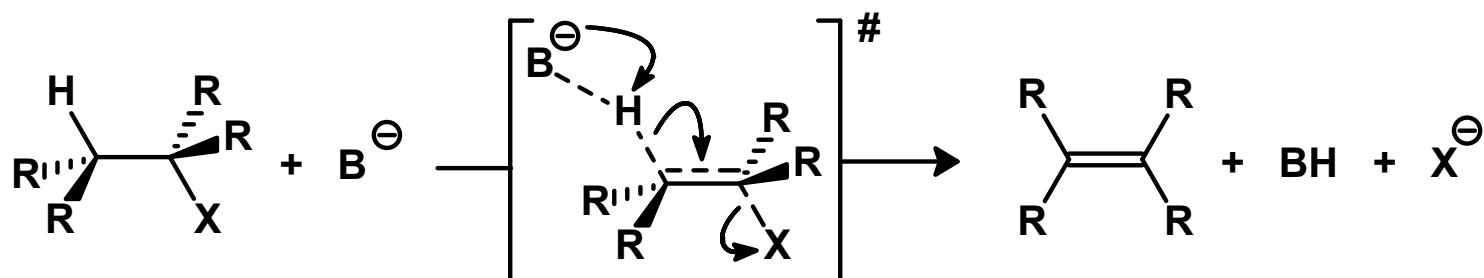
Nature de la base :

- A faible concentration l'addition de base n'a pas d'influence sur le rapport $S_N1 / E1$
- A haute concentration d'une base forte, la proportion d'élimination augmente mais la réaction a lieu selon un autre processus : E2

Lorsque les halogénoalcanes sont en présence de nucléophiles qui sont des bases fortes, il y a la possibilité d'observer un autre mécanisme → élimination E2

En présence de bases fortes en concentration élevée, la vitesse de formation de l'alcène devient proportionnelle à la concentration de RX et de base : **cinétique d'ordre 2**

Mécanisme

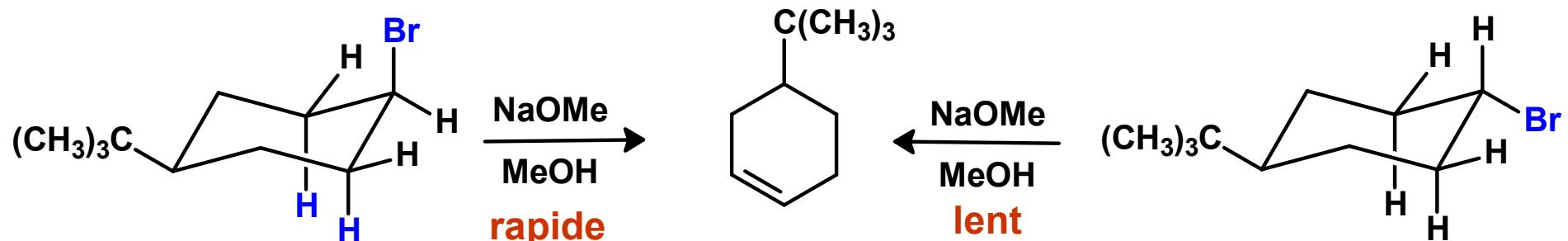


En une seule étape :

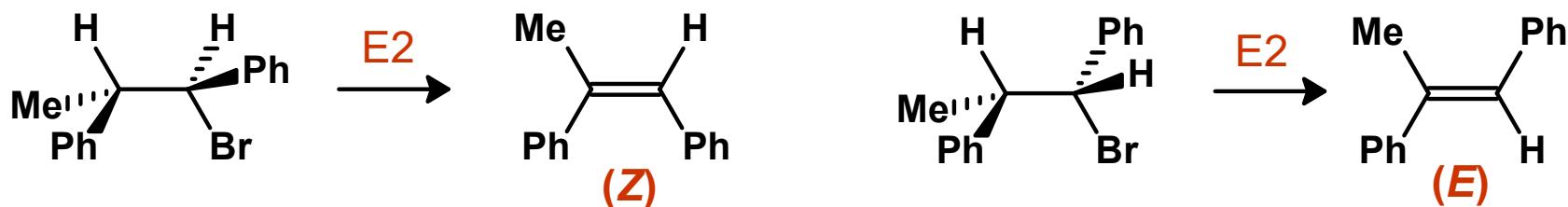
- déprotonation par une base
- départ du nucléofuge
- réhybridation de sp³ en sp² pour fournir les 2 orbitales p de la double liaison

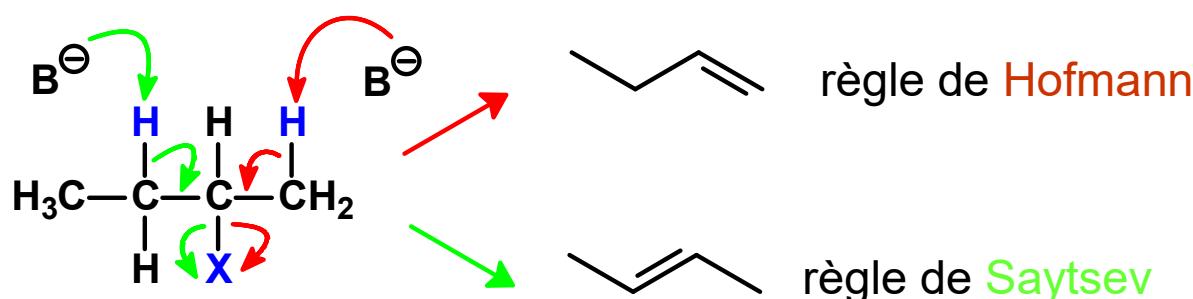
Stéréospécificité

Au moment de l'attaque par la base, les liaisons H-C et C-X qui sont rompues doivent être **coplanaires** et en relation *anti*.



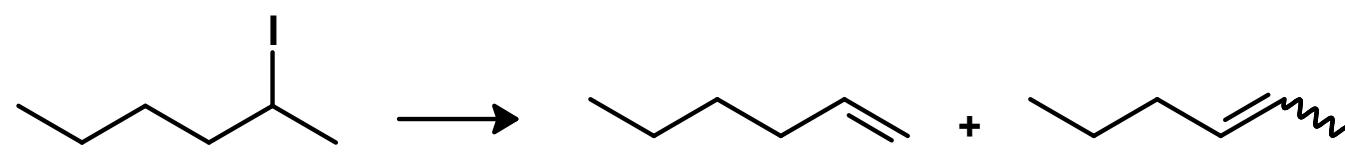
nécessiterait le passage au conformère diaxial ou l'élimination d'un H en relation gauche avec Br → trop couteux en énergie





En général, on observe la formation de l'oléfine la **plus substituée**, mais il faut tenir compte de la nature de la base.

Oléfine la plus substituée : en présence d'une base peu encombrée et d'un bon nucléofuge.
Base encombrée : l'oléfine la moins substituée devient majoritaire



Conditions :	MeO^- , MeOH	19% : 81%
	tBuO^- , tBuOH	78% : 22%

Nature du solvant

Solvant aprotique polaire : accélère les E2 car le contre ion de la base forte sera bien solvaté.
Solvant protique polaire : forme des liaisons hydrogène avec la base et ralentit donc les E2

Nature de la base

- Bases faibles : $\text{H}_2\text{O}^\ominus, \text{ROH}^\ominus, \text{PR}_3^\ominus, \text{X}^\ominus, \text{RS}^\ominus, \text{RCOO}^\ominus, \text{N}_3^\ominus$

S_N^\ominus plus probable

- Bases fortes : $\text{HO}^\ominus, \text{RO}^\ominus, \text{R}_2\text{N}^\ominus, \text{H}_2\text{N}^\ominus$

E plus probable

Encombrement du substrat

- Halogénures d'alkyle primaire :

S_N^\ominus plus probable

- Halogénures 1^{aires} branchés, 2^{aires}, 3^{aires}
probabilité de E augmente

Encombrement du nucléophile (base)

- Nu peu encombré : $\text{HO}^\ominus, \text{MeO}^\ominus, \text{EtO}^\ominus, \text{H}_2\text{N}^\ominus$
 S_N^\ominus peut se produire

- Nu encombré : $\text{tBuO}^\ominus, (\text{iPr})_2\text{N}^\ominus$
E très favorisée

TABLE 7-4

Likely Mechanisms by Which Haloalkanes React with Nucleophiles (Bases)

Type of haloalkane	Type of nucleophile (base)			
	Poor nucleophile (e.g., H_2O)	Weakly basic, good nucleophile (e.g., I^-)	Strongly basic, unhindered nucleophile (e.g., CH_3O^-)	Strongly basic, hindered nucleophile (e.g., $(\text{CH}_3)_3\text{CO}^-$)
Methyl Primary	No reaction	S_N2	S_N2	S_N2
Unhindered Branched	No reaction	S_N2	S_N2	E2
Secondary	Slow $S_N1, E1$	S_N2	E2	E2
Tertiary	$S_N1, E1$	$S_N1, E1$	E2	E2

Aroma Chemistry

THE AROMA OF FRESH-BAKED BREAD

WHAT CREATES BREAD'S AROMA?



INGREDIENTS



FERMENTATION

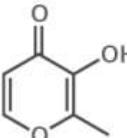


BAKING



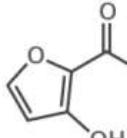
The compounds that help to generate baked bread's aroma are influenced by the ingredients of the bread, and also by compounds generated during the fermentation process. Caramelisation and non-enzymatic Maillard reactions during baking help produce characteristic aroma compounds.

A SELECTION OF SIGNIFICANT AROMA COMPOUNDS FROM BAKED BREAD



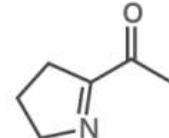
MALTOL

Both formed from D-fructose. Well-known contributors to bread and bread crust flavour and aroma.



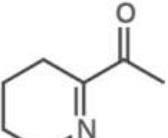
ISOMALTOL

Key odorant in wheat-bread crust, responsible for cracker-like properties.



2-ACETYL-1-PYRROLINE

Also a significant crust odorant. It and 2-acetyl-1-pyrroline are both have low odour thresholds.

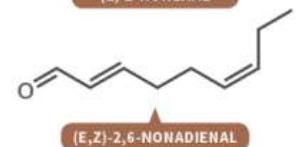


2-ACETYLtetrahydropyridine

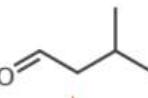


(E)-2-NONENAL

Amongst the key odorants of bread crumb; also found in the crust. Weirdly enough, these are also key odorants of cucumber.

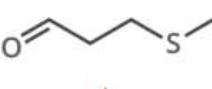


(E,Z)-2,6-NONADIENAL



3-METHYLBUTANAL

3-methylbutanal (malty), found in the crust, has a significantly higher value in the crust of rye breads, as does methional (also a key odorant in the crumb). Diacetyl adds buttery notes.



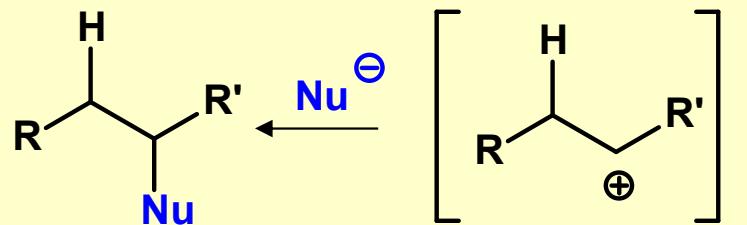
METHIONAL

IN SHORT

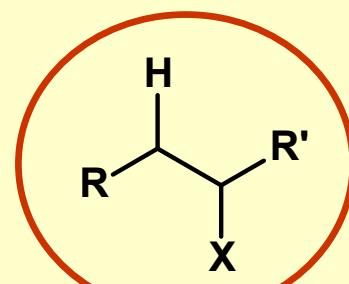
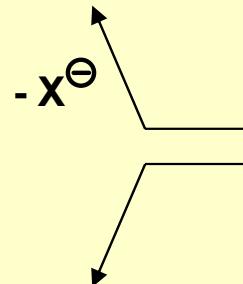
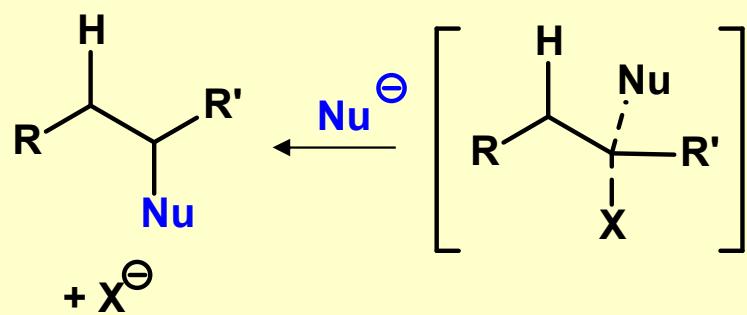
No one compound conjures up the smell of baked bread; instead a mixture of compounds are responsible. 2-acetyl-1-pyrroline is a significant contributor to the crust aroma.

 © COMPOUND INTEREST 2016 - WWW.COMPOUNDCHM.COM | @COMPOUNDCHM
Shared under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives licence.



1^{er} ordre

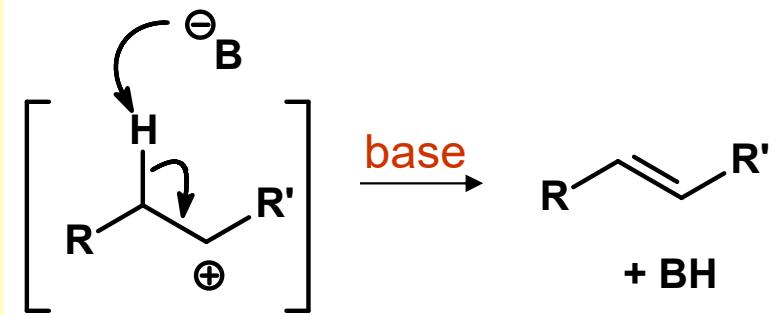
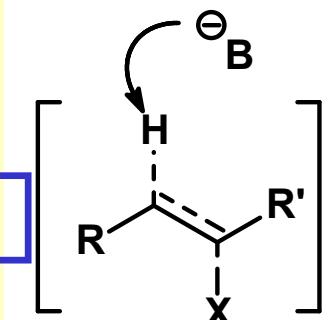
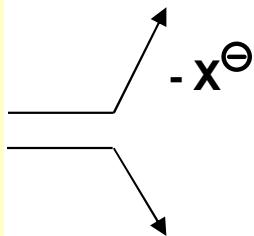
intermédiaire

 $+\text{X}^-$ 2^{ème} ordre

état de transition

 $+\text{X}^-$

Substitution

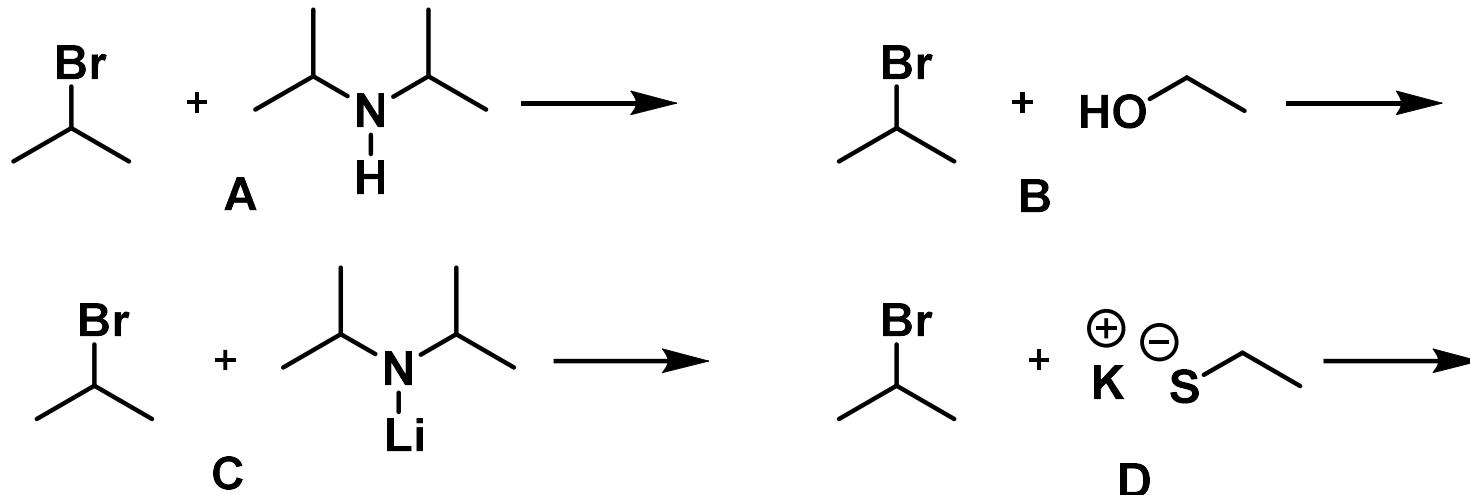
 $-\text{X}^-$  $+ \text{BH}$ $+ \text{BH}$

Elimination

Réactivité pour X : F << Cl < Br < I

Mécanisme extrêmes : S_N1, S_N2, E1, E2

Laquelle des réactions suivantes conduit à une élimination?



Solution: C.

Le LDA est une base très forte et stériquement encombrée qui va conduire à une élimination E2.

5.2 Chimie des Alcools et Ethers

5.2.1 Importance et structure des alcools

Bibliographie:

- Vollhardt Ch. 8-9

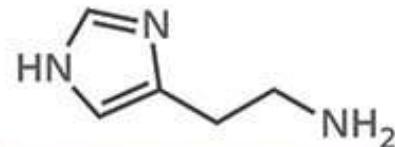
ALLERGIES & ANTIHISTAMINES

It's currently the time of year when allergies plague many of us. Here, we shine a light on one of the chemical culprits in allergic reactions and some of the medications that help relieve runny noses and itchy eyes.



ALLERGIC RESPONSE

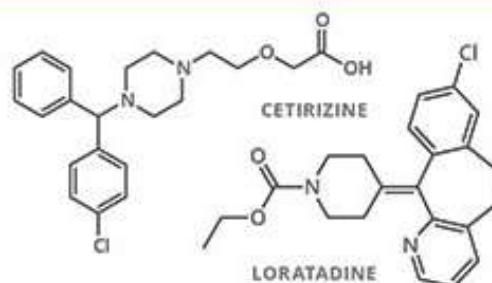
Scientists think allergies occur as a result of the body's immune system "overreacting" to allergens such as pollen and producing antibodies to combat them. These antibodies trigger the release of chemicals that produce an inflammatory response.



HISTAMINE

Histamine is one of the key chemicals involved in an allergic reaction. It helps trigger an immune response. When allergens trigger histamine's release from mast cells, it causes smooth muscle to contract, which can lead to airway constriction.

ANTIHISTAMINES



Histamine exerts its actions by binding to proteins in the body called H₁ receptors. Antihistamines work by also binding to H₁ receptors, blocking histamine's path and thereby preventing the allergic response. If histamine is already bound to the receptors when antihistamines are administered, however, the drugs can't easily disrupt the interaction. So they should ideally be taken when allergy symptoms are expected, rather than after they've started.

OTHER MEDICATIONS



Corticosteroids such as beclometasone act elsewhere on the immune system to reduce allergy symptoms, rather than blocking the action of histamine directly. They can take several days of dosing to reach their full preventative power, though they are considered to be more effective than antihistamines. Sodium cromoglycate, commonly used in eye drop solutions, helps prevent the release of histamine.



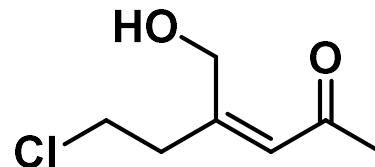
Priorité décroissante



- Radicaux**
- Anions**
- Cations**
- Composés zwittérioniques**
- Acides (COOH, puis C(O)OOH)**
- Anhydrides**
- Esters**
- Halogénures d'acides**
- Amides**
- Hydrazides**
- Imides**
- Nitriles**
- Aldéhydes**
- Cétones**
- Alcools et phénols**
- Hydroperoxydes**
- Amines**
- Imines**
- Hydrazines, phosphanes**
- Ethers**
- Peroxydes**

Groupement	Formule	Préfixe	Suffixe
Acide carboxylique	-COOH	Carboxy-	acide carboxylique ique / oïque
Ester	-COOR	R-oxy carbonyl-	carboxylate / ate de R
Aldéhyde	-CHO	Formyl (1 carbon) Oxo-	-carbaldéhyde (1 carbon) /-al
Cétone	-C=O	Oxo-	-one
Alcool	-OH	Hydroxy-	-ol
Amine	-NH ₂	Amino-	-amine

Quel nom est correcte pour la molécule ci-dessous?



A

(Z)-6-chloro-4-(hydroxymethyl)hex-3-en-2-one

B

(Z)-4-(2-chloroethyl)-5-hydroxy-pent-3-en-2-one

C

(E)-4-(2-chloroethyl)-5-hydroxy-pent-3-en-2-one

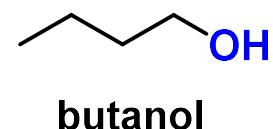
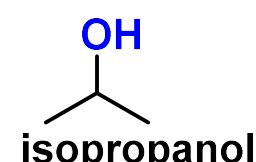
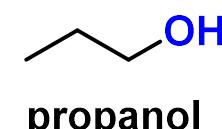
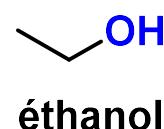
D

(Z)-2-(2-chloroethyl)-4-oxo-pent-2-en-1-ol

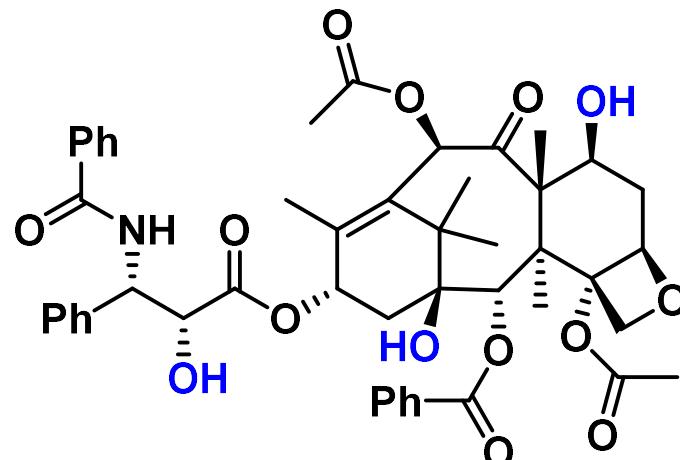
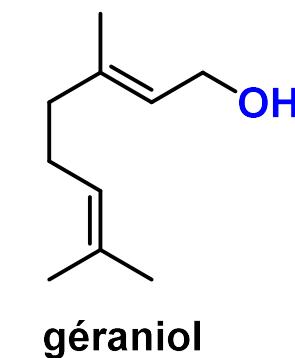
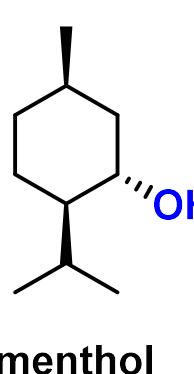
Solution: B.

Le groupe prioritaire principal est la cétone, puis l'alcool. La chaîne doit contenir ces deux groupes avec le plus petit suffixe pour la cétone prioritaire.

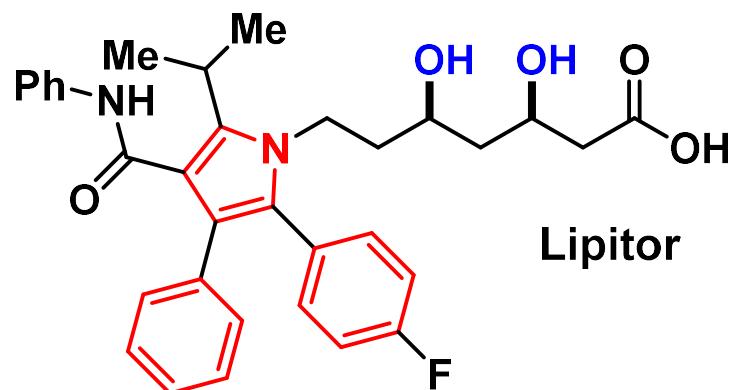
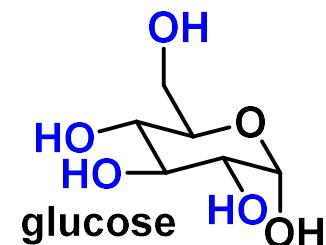
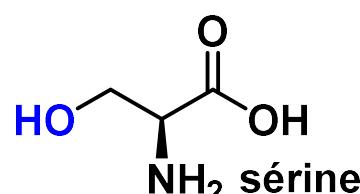
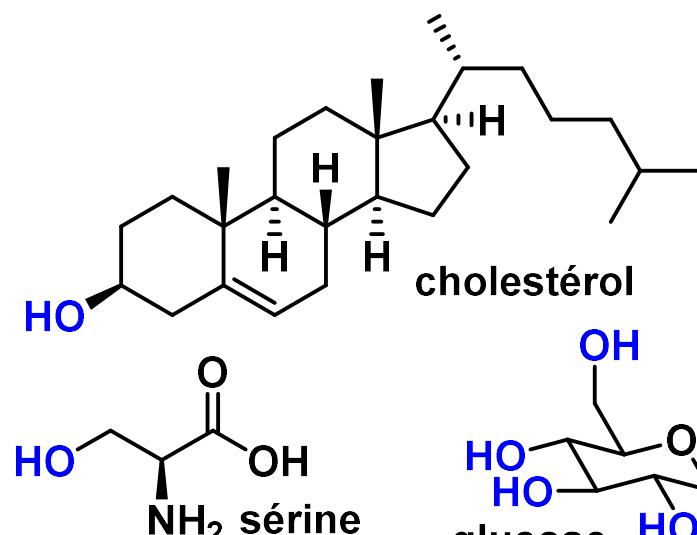
Solvants, carburants,
désinfectants et
drogues



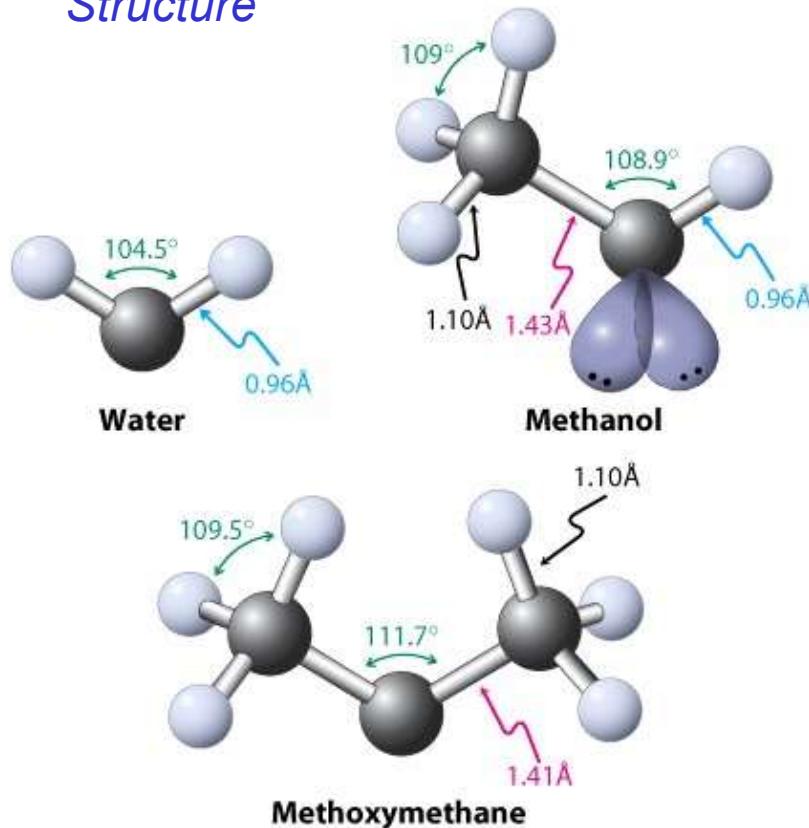
Produits naturels



Hormones, acides
aminés, hydrates de
carbone et
médicaments

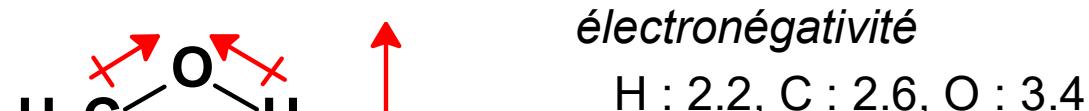


Structure



- O : hybridation sp^3
 - angles : quasi tétrahédrique
 - O-H : liaison plus courte que C-H (électronégativité de O)
 - $DH^\circ(O-H) = 104 \text{ kcal/mol}$
 - $DH^\circ(C-H) = 98 \text{ kcal/mol}$

Polarisation de la liaison O-H



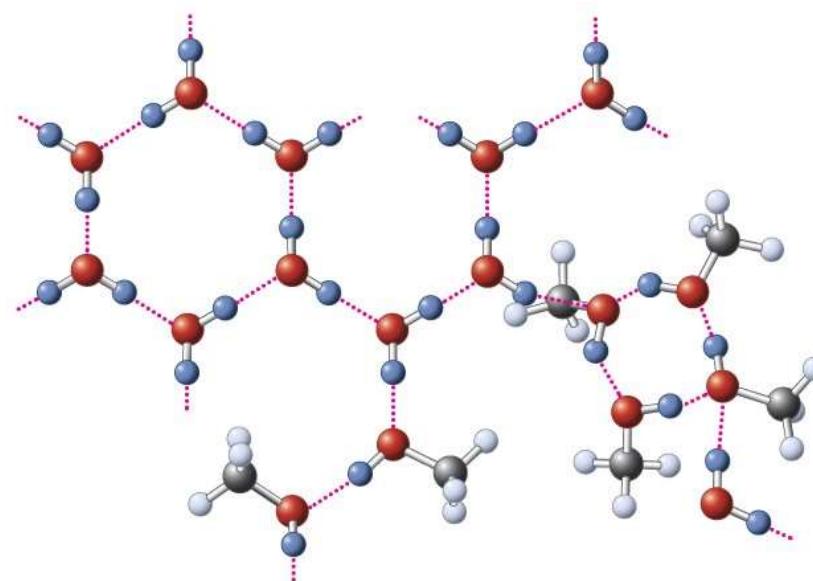
dipôle moléculaire

électronégativité

H : 2.2, C : 2.6, O : 3.4

Liaisons hydrogène (5-6 kcal / mol)

Large réseau d'interactions : Teb élevée (H₂O, M = 18, Teb = 100°C)



Solubilité dans l'eau

Formation de liaisons hydrogène par l'eau et les alcools → bonne solubilité de nombreux alcools dans l'eau.

Méthanol

Téb = 65°C

solubilité dans l'eau : infinie

Méthane

Téb = -161.7°C

solubilité dans l'eau : 3.5 mL / 100 mL

Butan-1-ol

Téb = 117.3°C

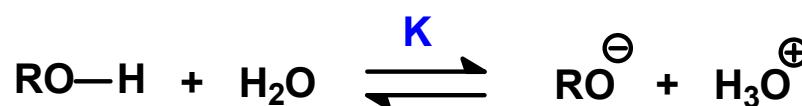
solubilité dans l'eau : 8.0 g / 100 mL

Alcanes, groupes alkyles : **hydrophobes**

Groupes OH, COOH, NH₂ : **hydrophiles**

Acidité et basicité des alcools

acidité

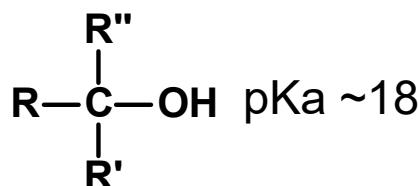


$$K_a = K[\text{H}_2\text{O}] = \frac{[\text{H}_3\text{O}^\oplus][\text{RO}^\ominus]}{[\text{ROH}]}$$

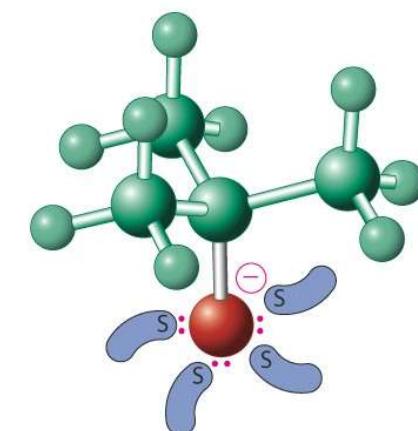
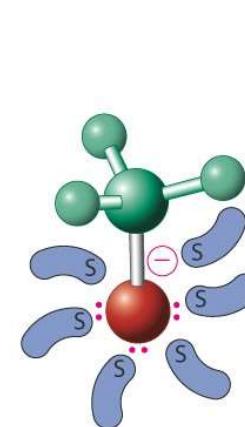
RCH₂OH pKa ~15-16

R—CHOH pKa ~17

R'



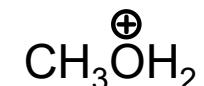
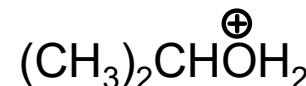
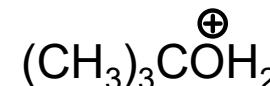
Les liaisons hydrogène et la solvation stabilisent la charge négative.



Acidité et basicité des alcools

Basicité

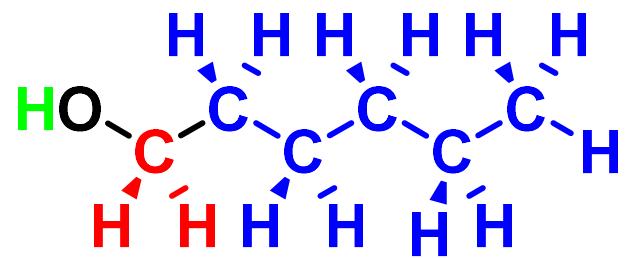
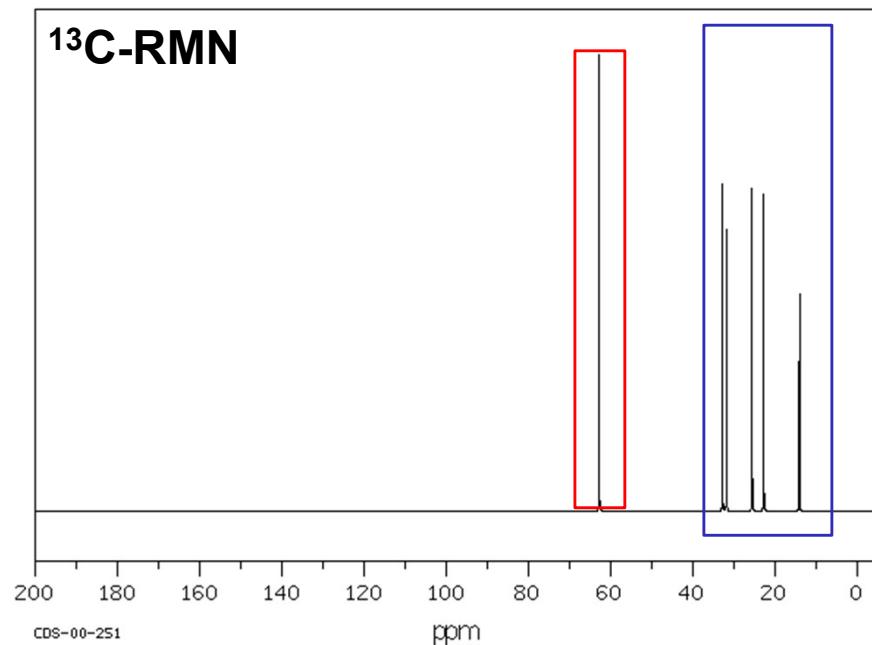
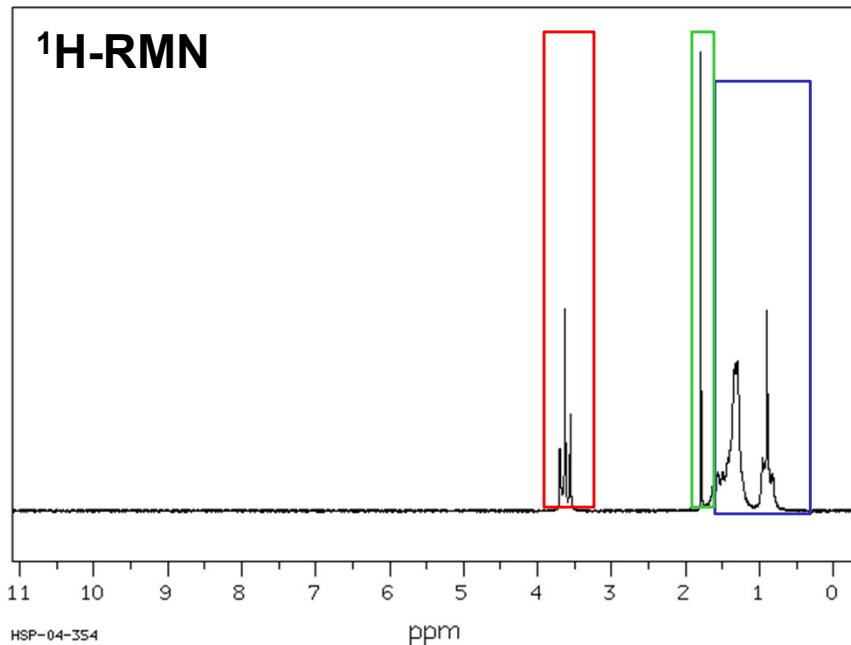
protonation par des acides très forts

 $\text{pK}_a = -2.2$  $\text{pK}_a = -3.2$  $\text{pK}_a = -3.8$ *Caractère amphotère des alcools*

Caractéristique de la réactivité chimique des alcools

Spectres des alcools

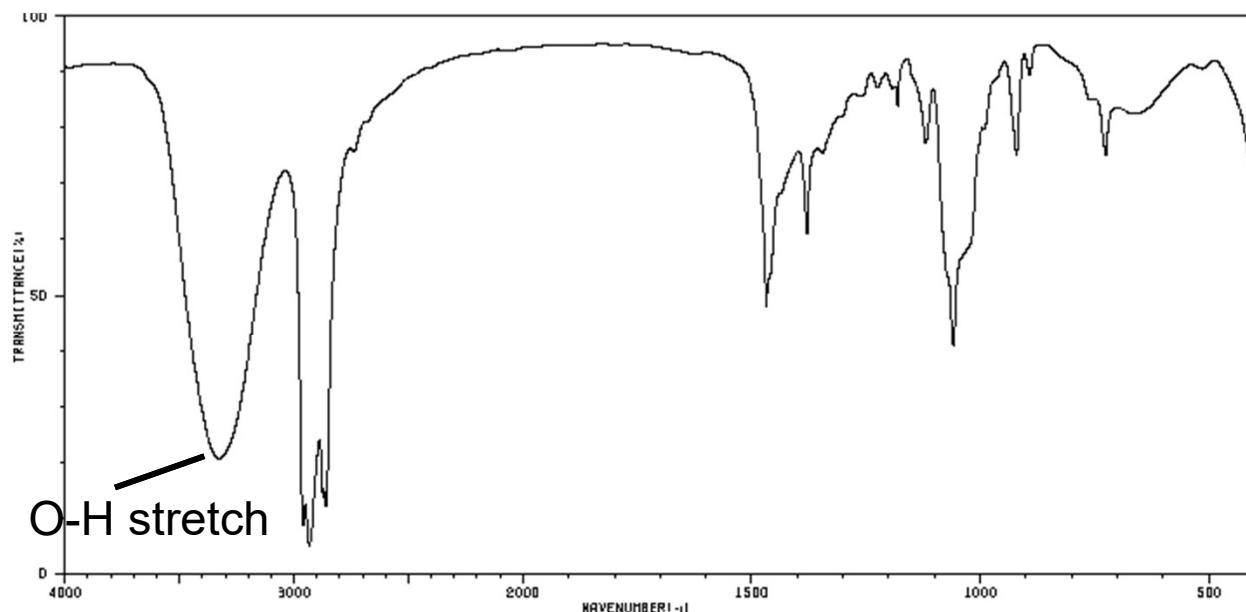
EPFL



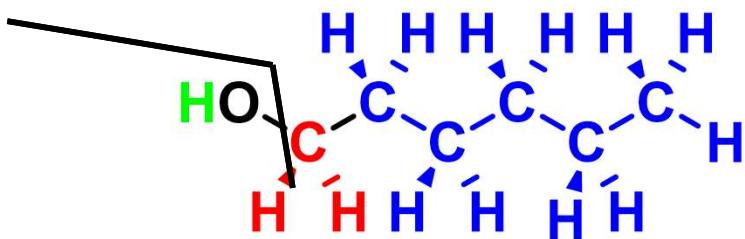
Les oxygènes ont un effet de déblindage sur les protons et les carbones (entre 3 et 4 ppm pour les protons et 50 et 80 ppm pour le carbones. A cause de potentiel pont d'hydrogène et d'échange, le proton de l'alcool a un shift et une intensité très variable.

Spectres des alcools

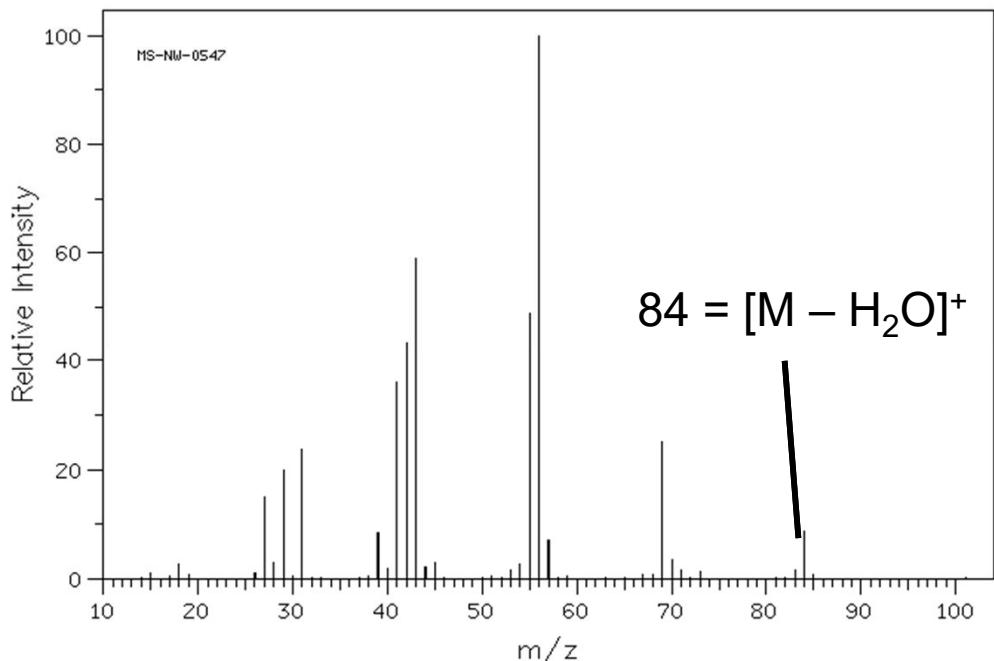
EPFL



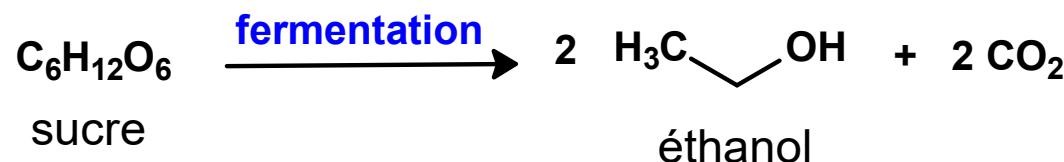
Les vibrations du groupe O-H sont très caractéristiques (vers 3200-3500 cm⁻¹)



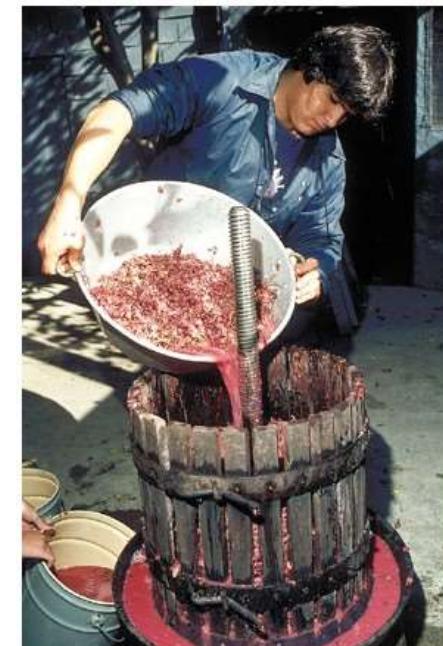
La perte d'eau est souvent observée dans le spectre de masse des alcools



5.2.2 Origine et synthèse des alcools



L'éthanol est contenu dans les boissons alcoolisées. Le bioéthanol est un carburant intéressant, mais sa préparation devrait éviter l'utilisation d'aliments.



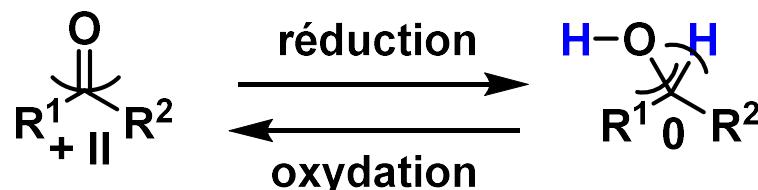
La production de méthanol est possible à grande échelle à partir de l'oxidation du méthane, mais utilise des ressources fossiles.



Les méthodes de réduction du dioxyde de carbone sont très prometteuses, mais pour le moment moins économiques, car la concentration du dioxyde de carbone à partir de l'air coûte beaucoup d'énergie, et l'hydrogène est lui aussi cher à produire. C'est pourquoi les groupes de recherches à l'EPFL et ailleurs se concentrent sur les problèmes de captage et réduction du CO₂ (Groupes Berend Smit, Raffaella Buonsanti) ou du «water splitting» (Groupes Xile Hu, Kevin Sivula,...)

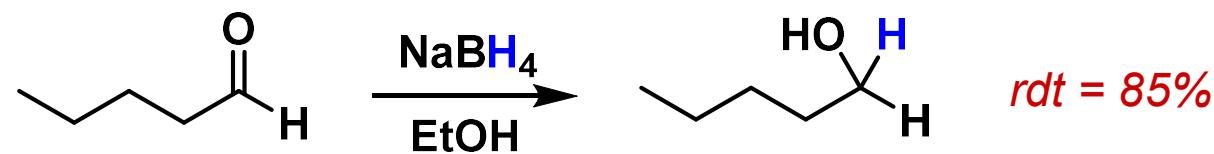
Réduction des composés carbonylés

oxydation = perte d'électrons, l'état d'oxydation augmente, réduction = gain d'électrons, l'état d'oxydation diminue. Pour les composés organiques, souvent l'oxydation correspond à l'addition d'atomes électronégatifs (O, X) ou à la perte d'hydrogène et la réduction à la perte d'atomes électronégatifs ou à l'addition d'hydrogène.

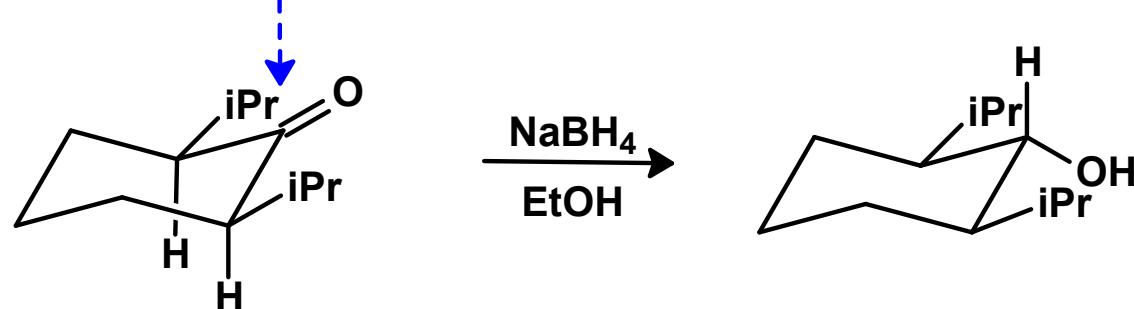


Agents réducteurs : hydrures (NaBH_4 , LiAlH_4)

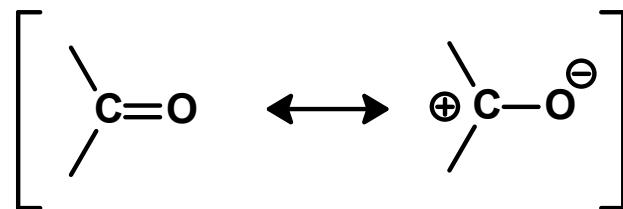
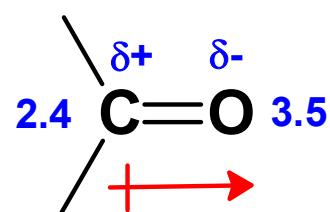
Exemples



Stéréosélectivité

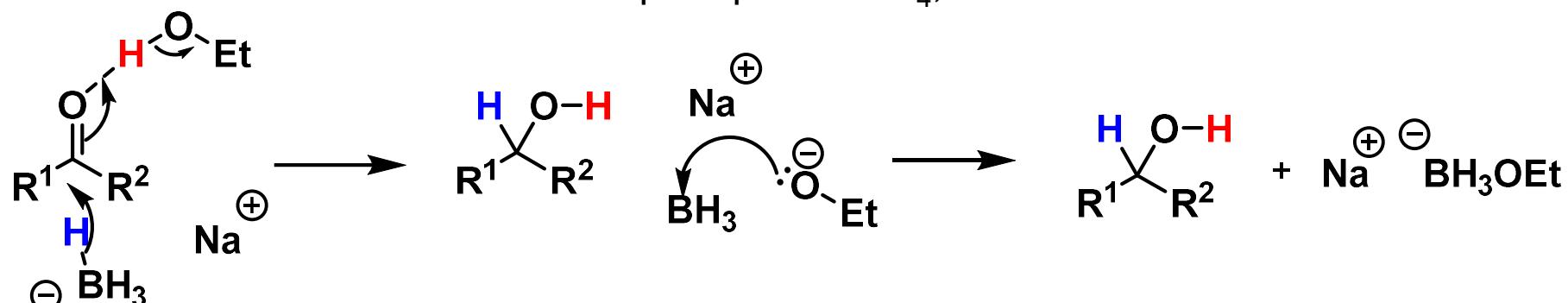


Mécanisme

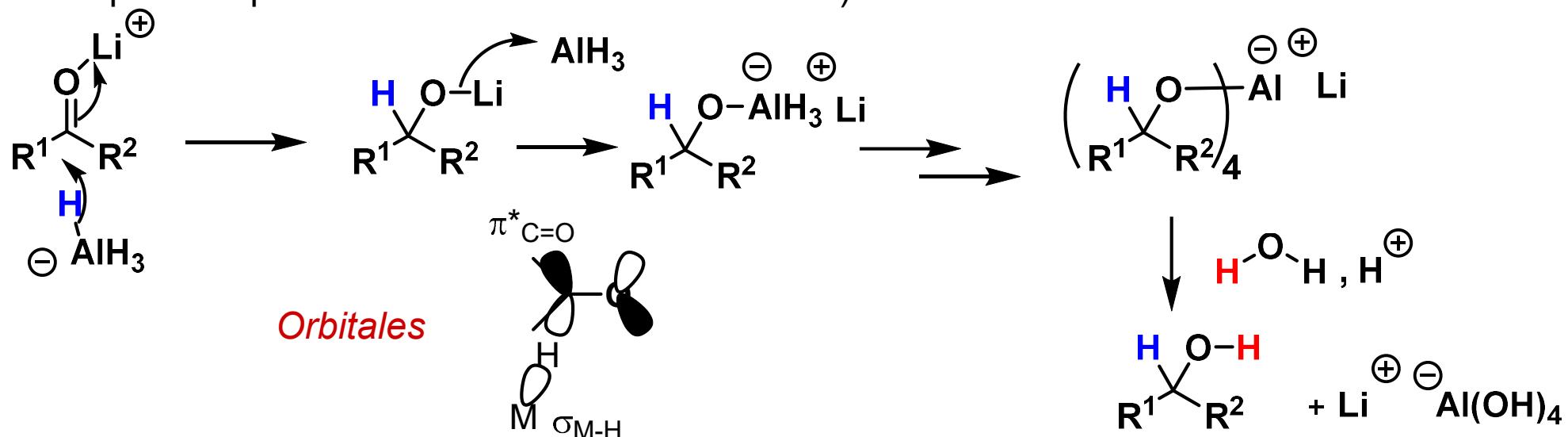


caractère polaire
de la fonction
carbonyle

Cas 1: faible acide de Lewis dans solvant protique: NaBH_4 , EtOH

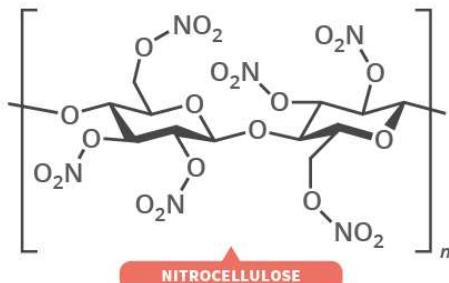


Cas 2: acide de Lewis plus fort dans solvant aprotique: LiAlH_4 , THF, suivi d'un work-up acide (souvent pas indiqué dans les conditions de réactions)

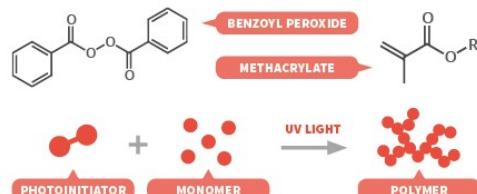


THE CHEMISTRY OF NAIL POLISHES

FILM-FORMING POLYMERS



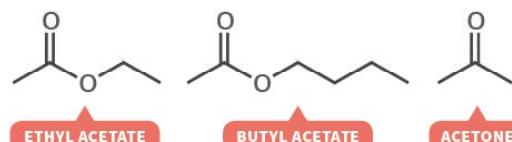
Conventional nail polish contains a polymer dissolved in a solvent. When applied the solvent evaporates and the polymer forms a film. The most common polymer is nitrocellulose.



Gel nail polish is made up of methacrylate monomers and a photoinitiator such as benzoyl peroxide. Exposed the mixture to UV light triggers polymerisation and solidification.



SOLVENTS & PLASTICISERS



Ethyl acetate and butyl acetate are commonly used solvents, and give nail polish its characteristic smell. Ethyl acetate and acetone are used in nail polish removers. Plasticisers (below) stop polish from cracking or chipping.



PIGMENTS & OTHER AGENTS

Pigments in nail polish are either inorganic pigments (such as iron oxide) or organic (carbon-based) pigments. Thermochromic and photochromic pigments are also possible.

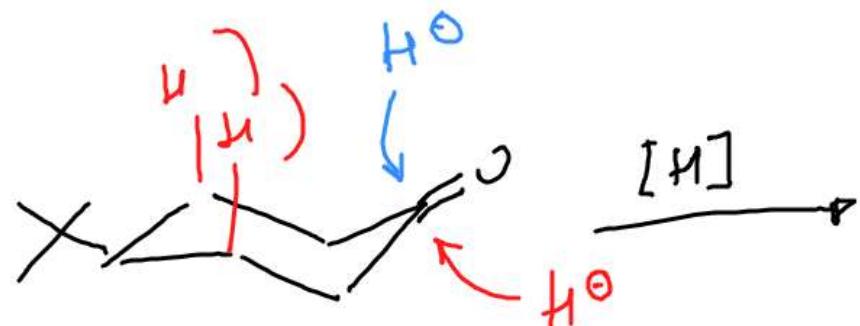


Pearlescent effects are due to materials such as titanium dioxide and mica. Some polishes also contain glitter. Thickeners (e.g. stearalkonium hectorite) suspend these in the polish.



As some nail polishes can last for up to two weeks, stabilisers are added to prevent the polishes changing colour when exposed to sunlight. Benzophenone-1 is commonly used.





$[\text{H}] = \text{LiBH}_4$

9 : 91

L-selectride 86 : 14

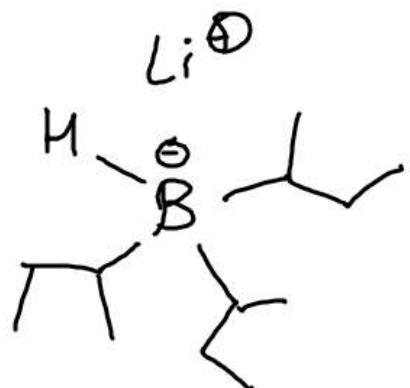
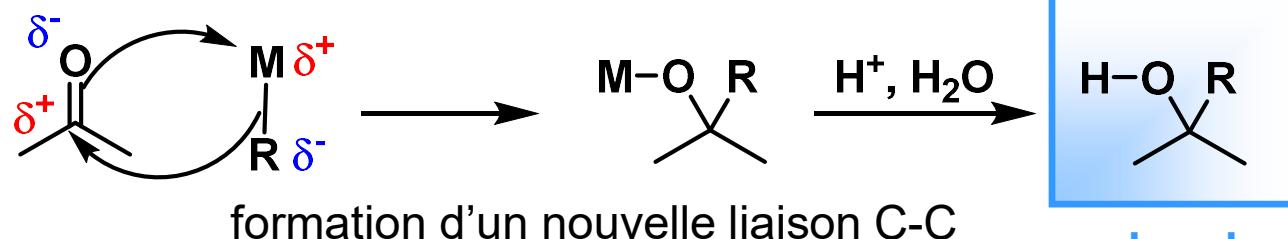


Schéma général

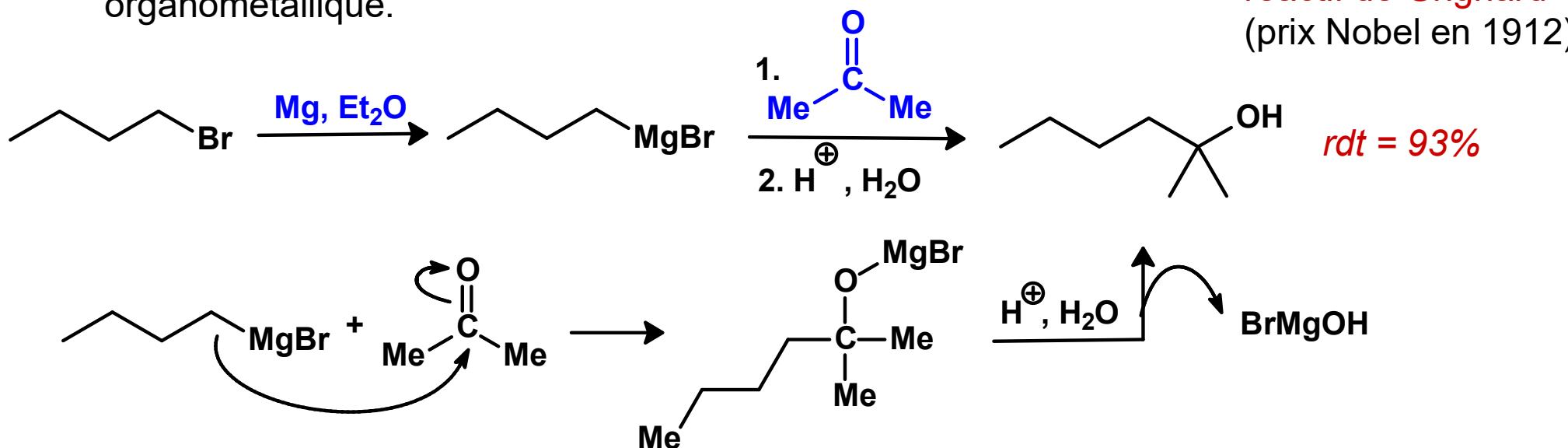
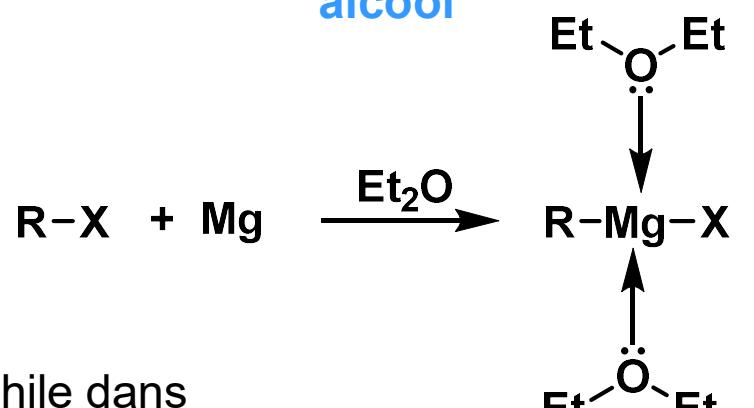


Formation de composés organométalliques



La liaison C-metal est fortement polarisée, avec le métal fortement électropositif

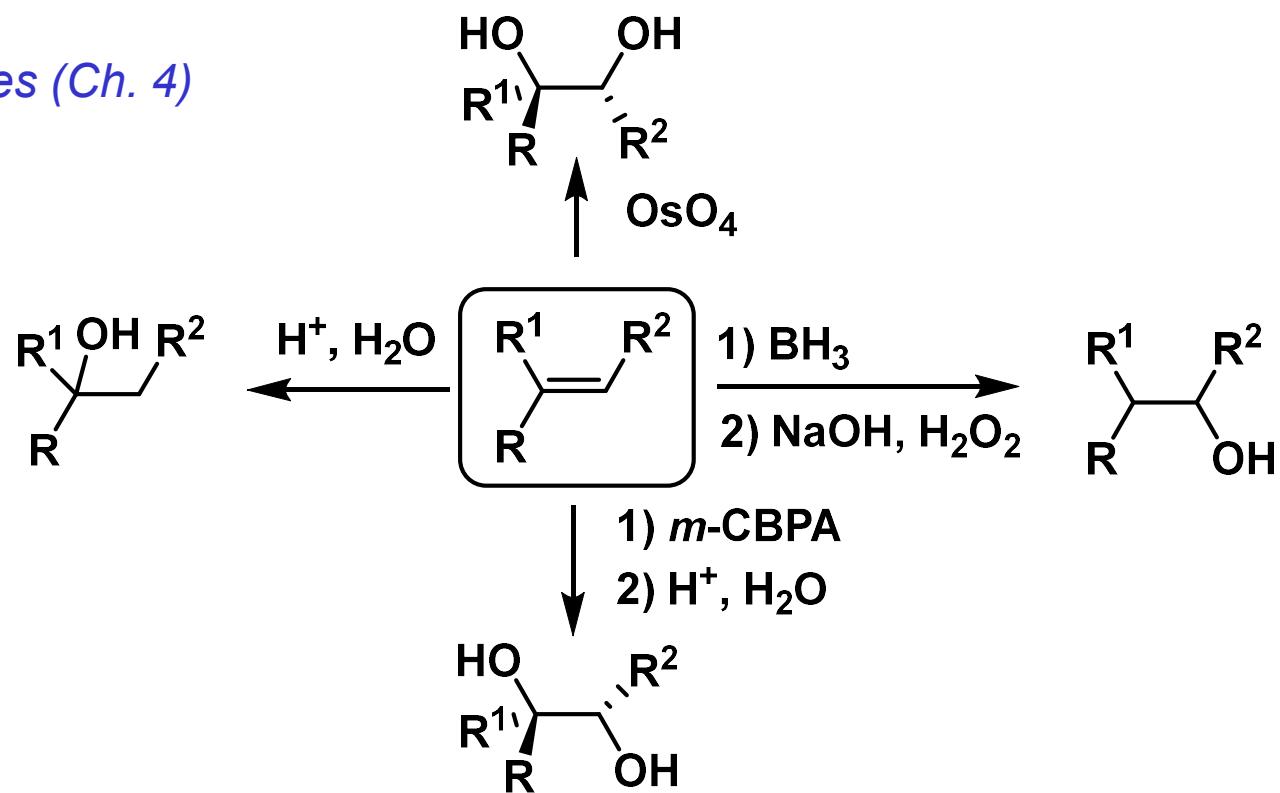
➡ inversion de polarisation : le carbone qui était électrophile dans l'halogénoalcane devient une centre nucléophile dans l'espèce organométallique.



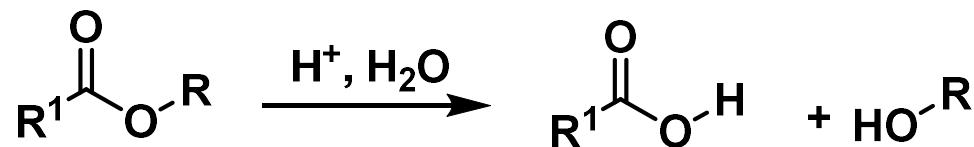
Substitution des halogénoalkanes (Ch. 5.1)



A partir des alcènes (Ch. 4)

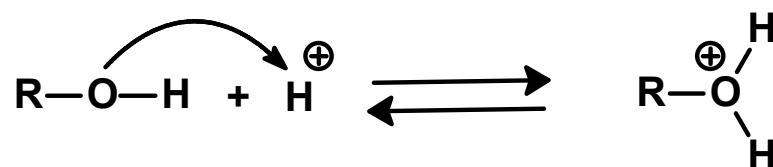


Hydrolyse des esters (Cour du Prof. Jieping Zhu de 2^{ème} année)

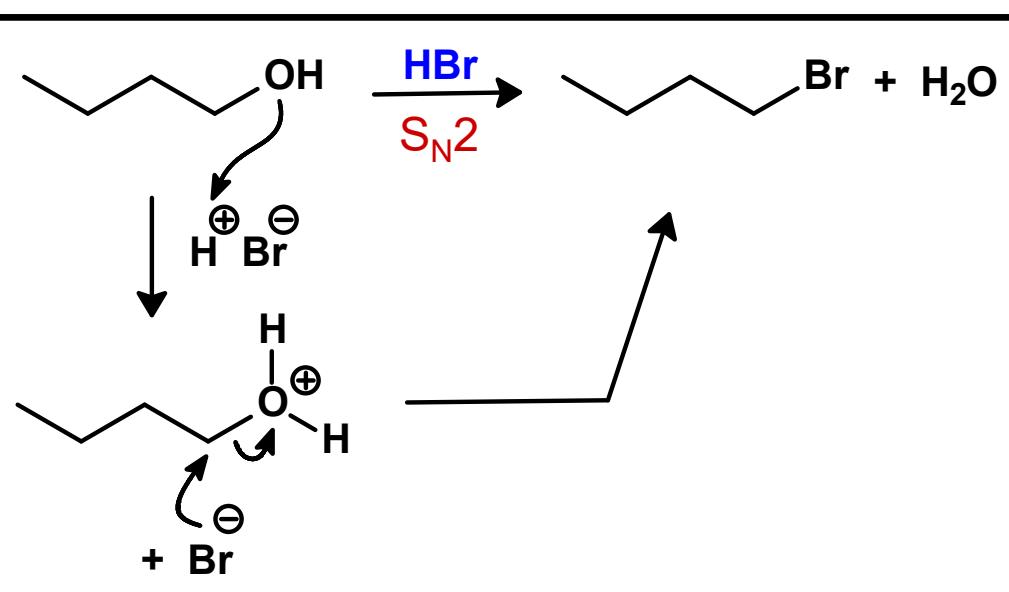


5.2.3 Substitutions et éliminations avec les alcools

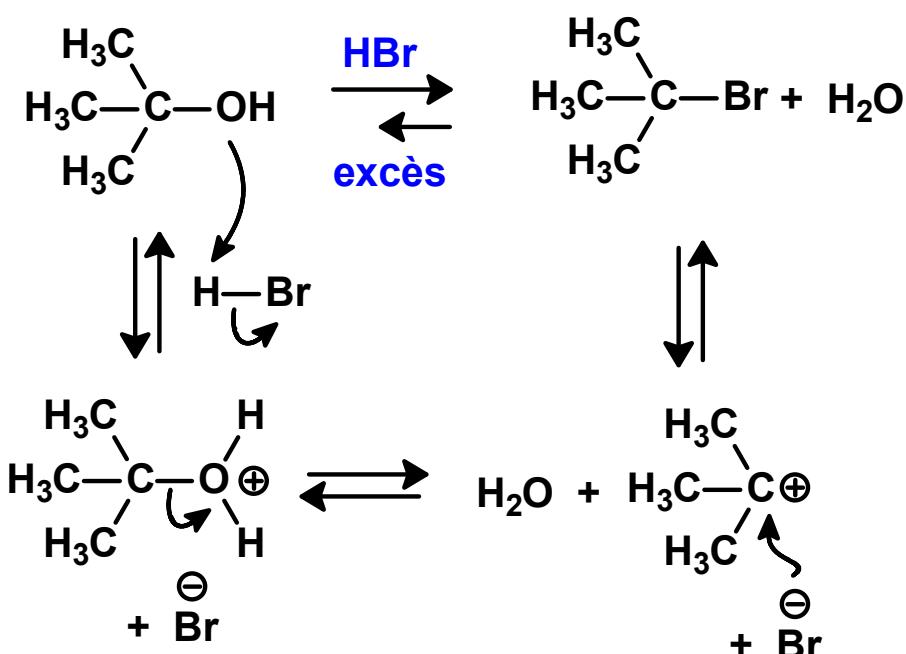
→ Le groupe –OH doit être converti en un bon nucléofuge



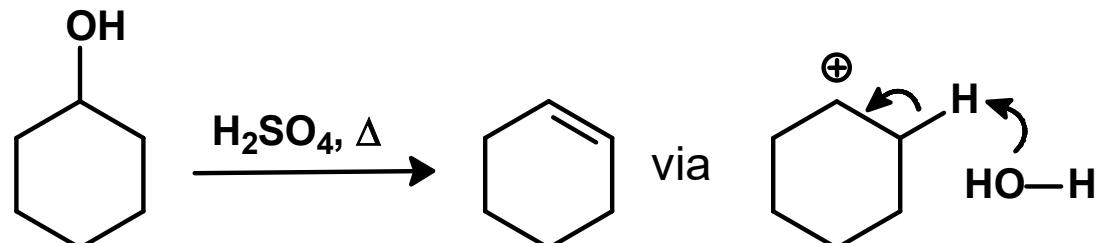
Ions alkyloxonium d'alcools primaires : S_N2
Ions alkyloxonium d'alcools secondaires et tertiaires : S_N1 et E1



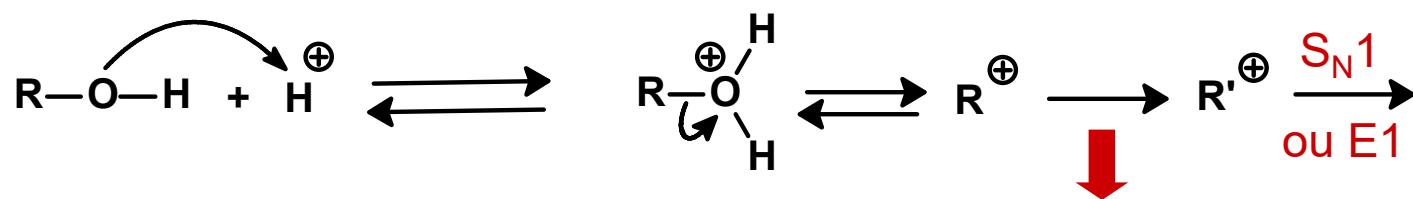
S_N1 : en présence de bons Nu



E1 : mauvais Nu, T élevée

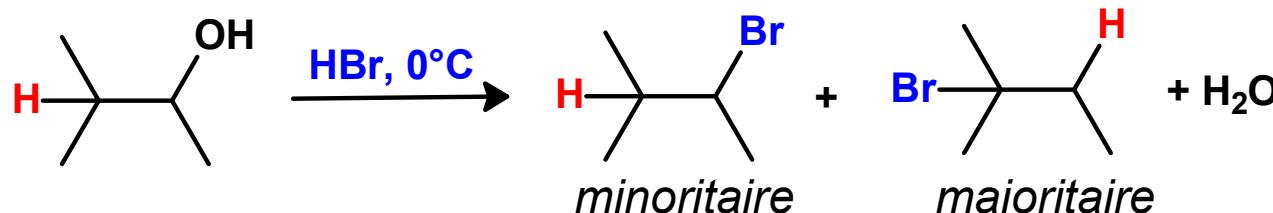


Carbocations formés à basse T : on évite le processus d'élimination



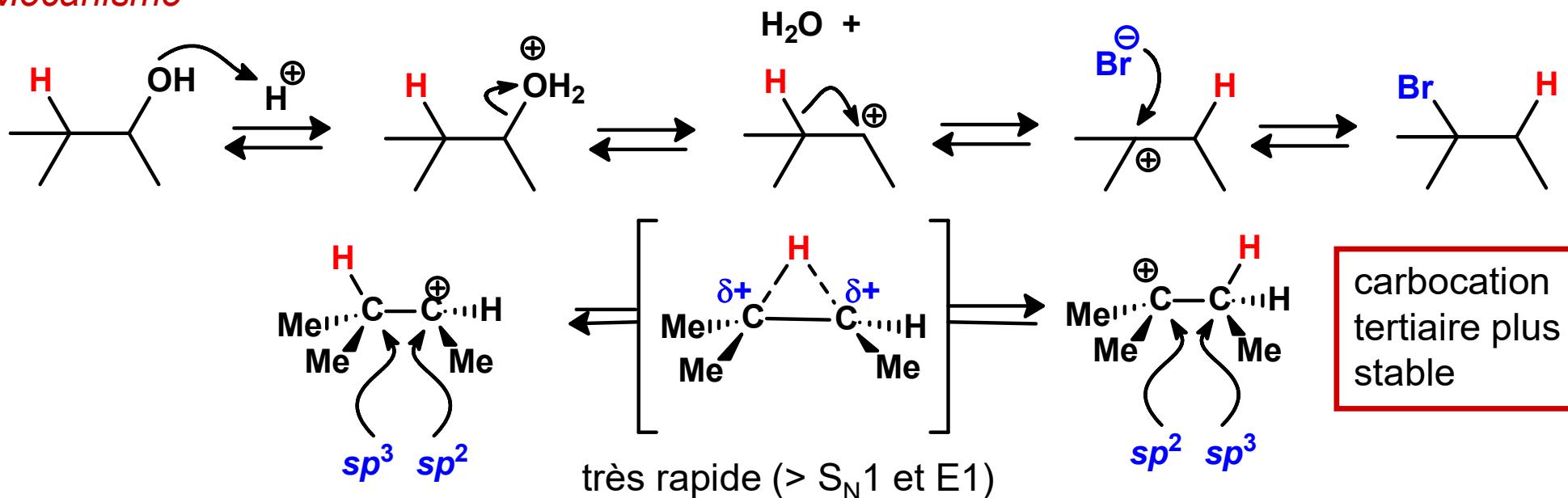
migration de proton ou de groupes alkyles et aryles

Transfert de proton – réaction $\text{S}_{\text{N}}1$



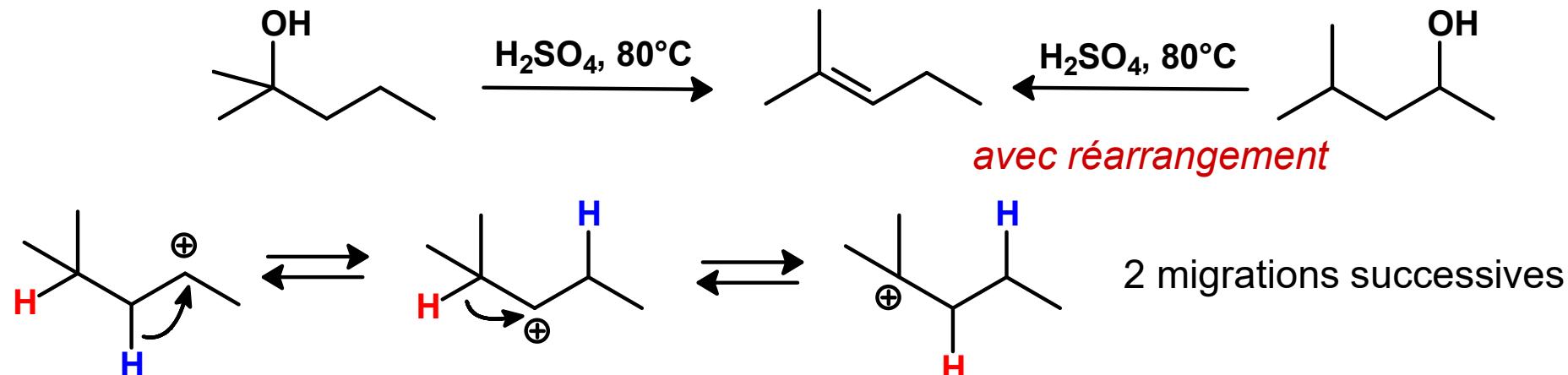
L'atome de H est transféré avec 2 électrons sur l'atome de C adjacent.

Mécanisme



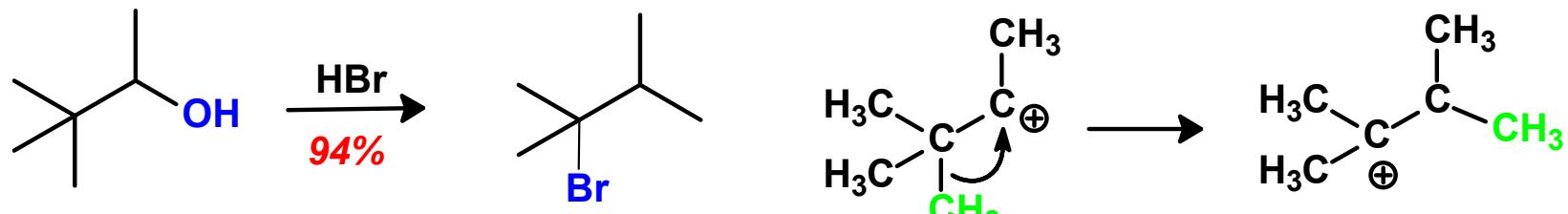
Migration de H suivie d'une élimination

température élevée



Migration de groupes alkyles

Lorsqu'il n'y a pas d'hydrogène en α du carbocation



Lorsque la molécule peut donner lieu à des migrations de groupes alkyles et d'hydrogène, le processus conduisant au carbocation le plus stable est observé.

TODAY IN CHEMISTRY HISTORY

12TH MAY - DOROTHY HODGKIN'S BIRTHDAY



DOROTHY HODGKIN

BORN

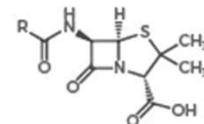
12 May 1910

DIED

29 July 1994



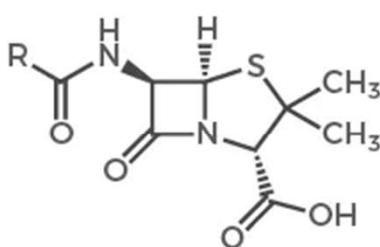
1964



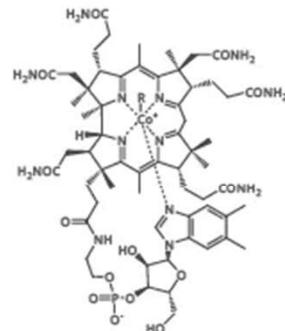
Hodgkin used X-ray crystallography to determine the structure of vitamin B₁₂, for which she won a Nobel Prize. She went on to determine the structure of insulin.

KEY STRUCTURES DETERMINED BY HODGKIN

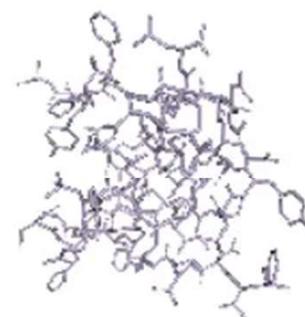
PENICILLIN (1945)



VITAMIN B₁₂ (1955)



INSULIN (1969)



Hodgkin confirmed the structure of penicillin – the first time the structure of a whole molecule had been calculated using X-ray data.

Vitamin B₁₂ was, at the time, the most complex molecule tackled by X-ray crystallography. Its structure took Hodgkin eight years to solve.

Hodgkin first grew crystals of insulin in 1935, but it was another 34 years before she determined its three-dimensional structure.



© Andy Brunning/Compound Interest 2019 - www.compoundchem.com

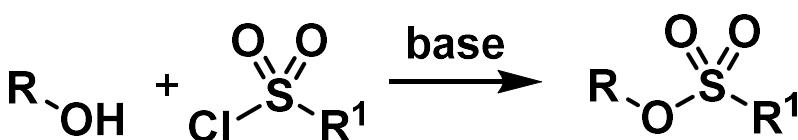
Shared under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives licence.

Image: National Portrait Gallery, CC-BY-NC-ND licence.

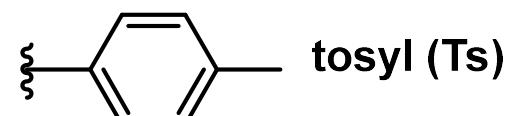


Comme l'activation des alcools par des acides demandent des acides forts et conduit à un contrôle difficile des substitutions et éliminations, d'autres méthodes d'activation plus douces ont été employées

1) Préparation de sulfonates



$\text{R}^1 = \text{Me}$ mésyl (Ms)



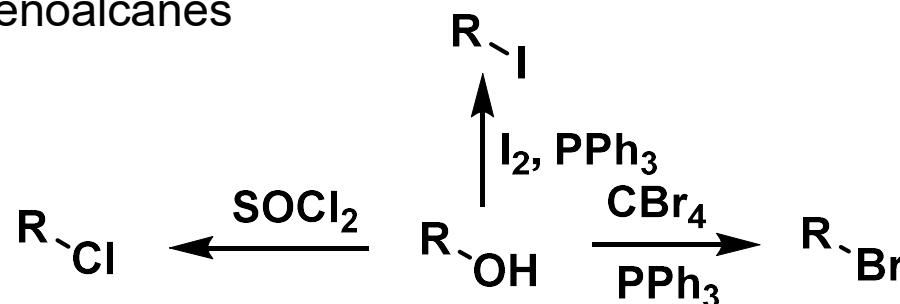
tosyl (Ts)

bons groupes partants: mésylate et tosylate (^-OMs , ^-OTs)

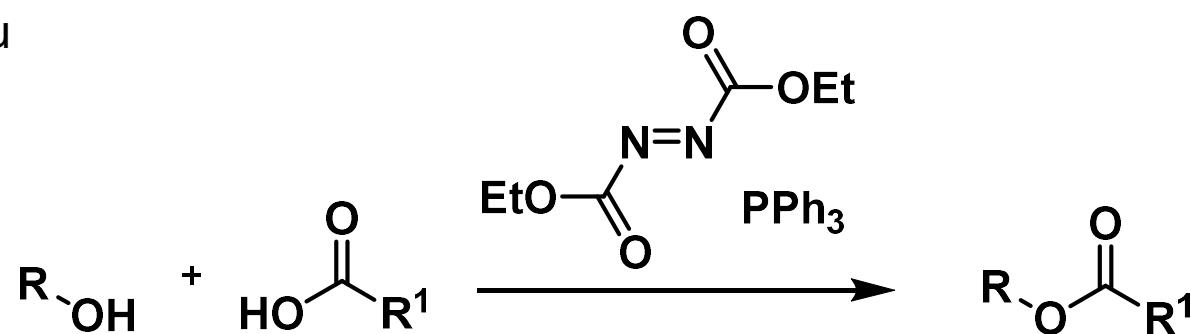
$\text{R}^1 = \text{CF}_3$ triflyl (Tf)

excellent groupe partant: triflate (^-OTf)

2) Préparation d'halogénoalcanes

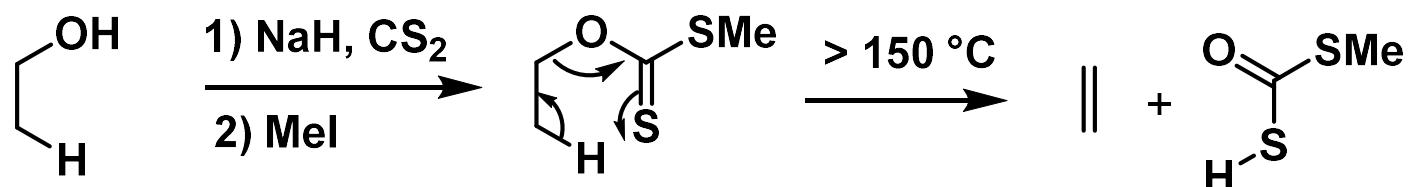


3) Réaction de Mitsunobu

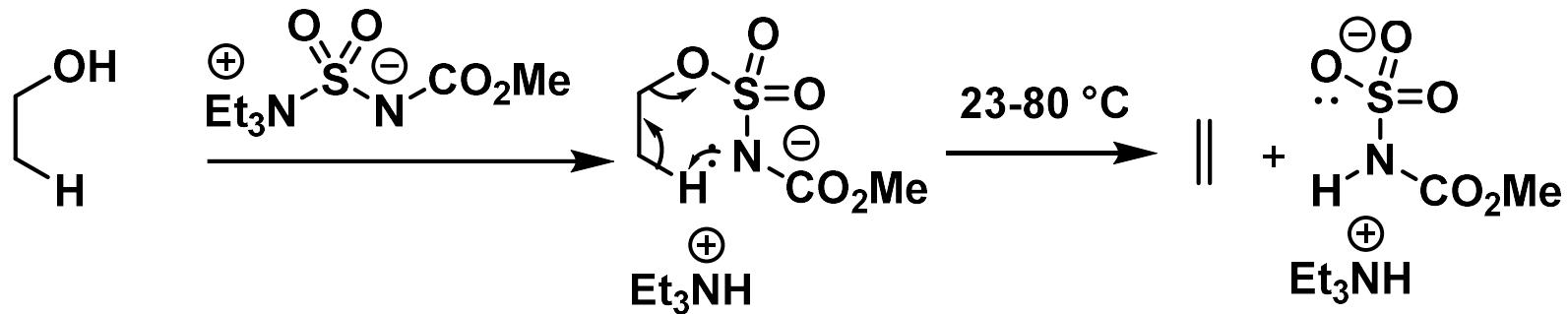


4) Eliminations par état de transition cyclique

Réaction de Chugaev



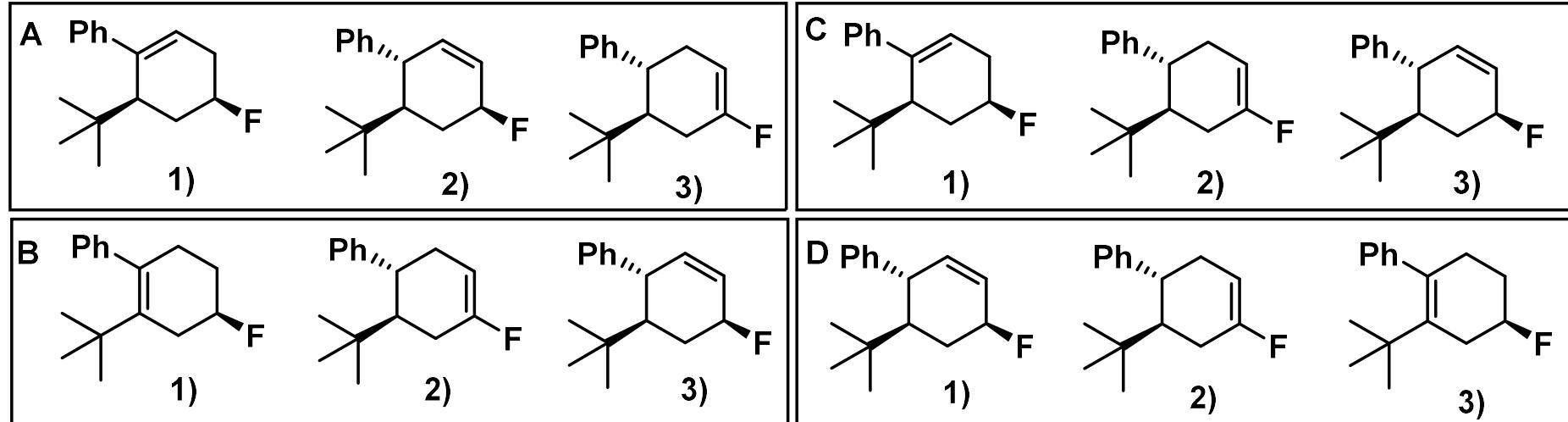
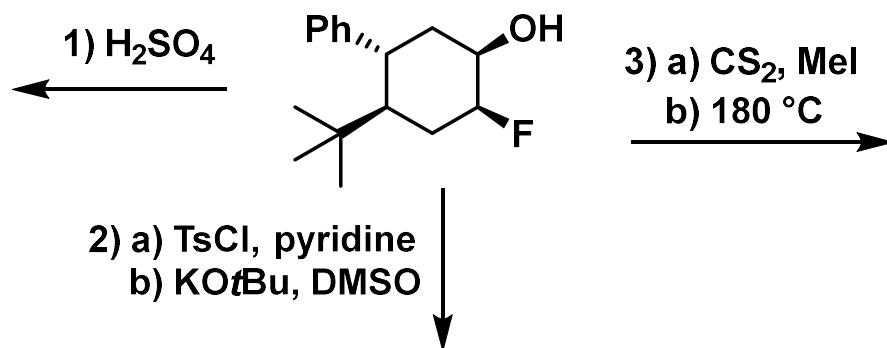
Elimination avec le réactif de Burgess



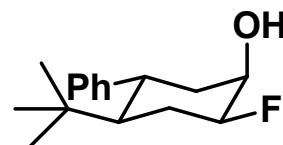
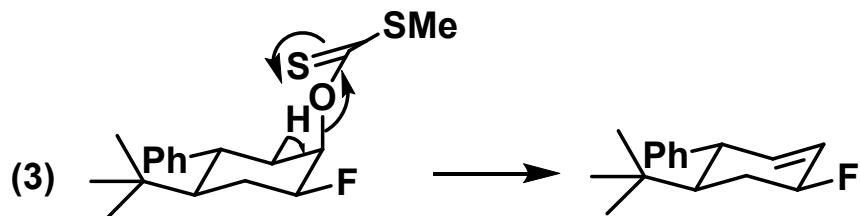
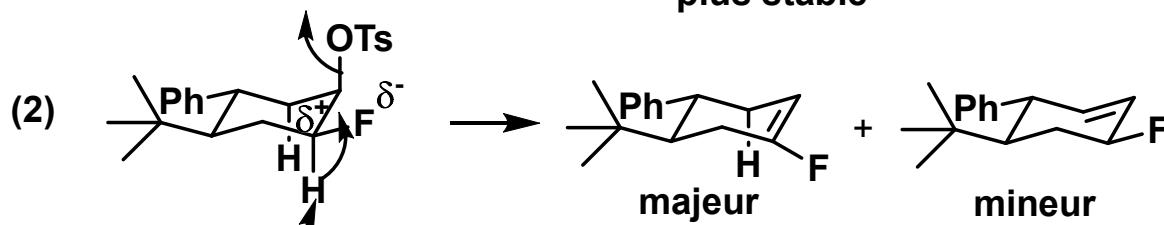
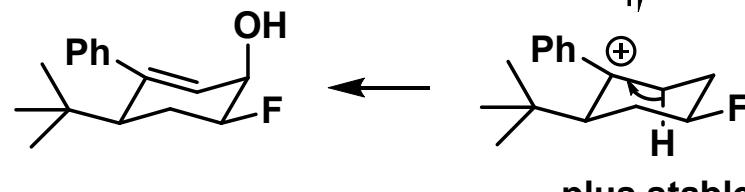
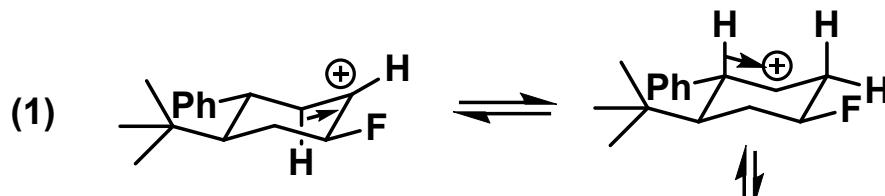
Quiz 17

EPFL

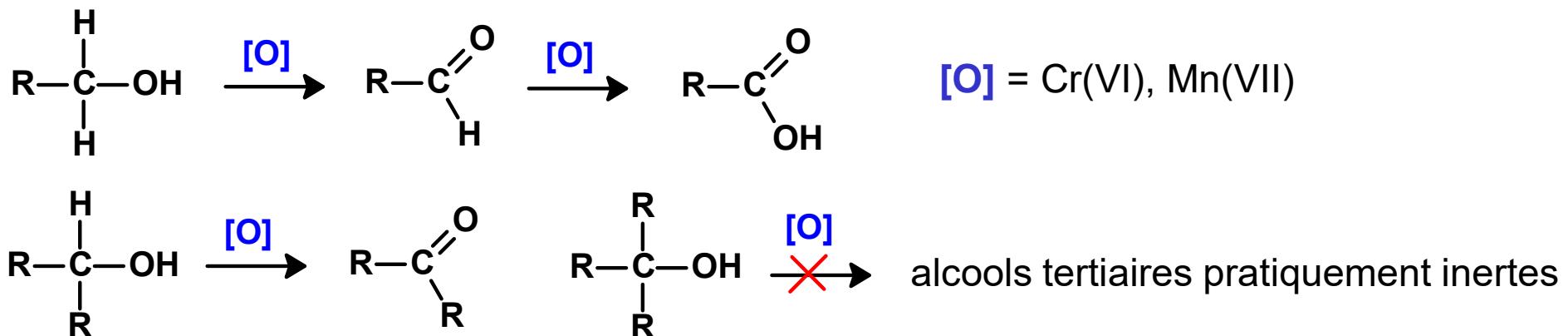
Pour la conversion de la molécule ci-dessous utilisant les 3 conditions indiquées, quel est le/les produit(s) le plus probable?



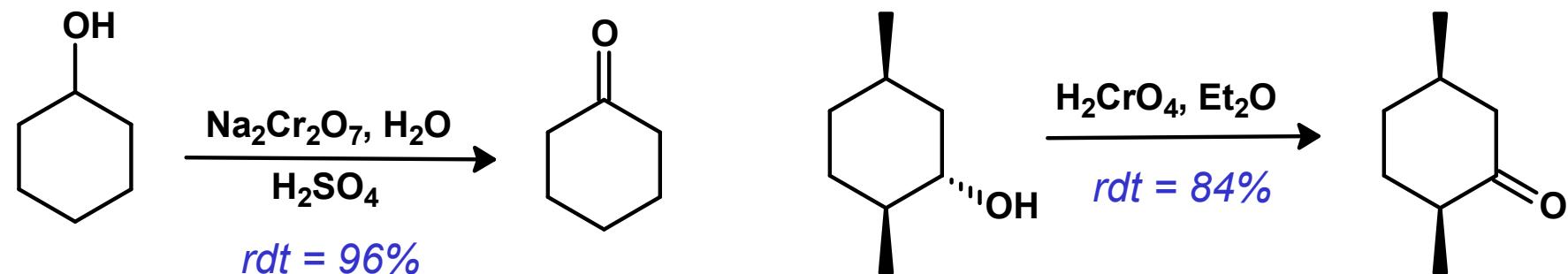
Solution C:

conformation favorisée (*tert*-butyl en équatorial)

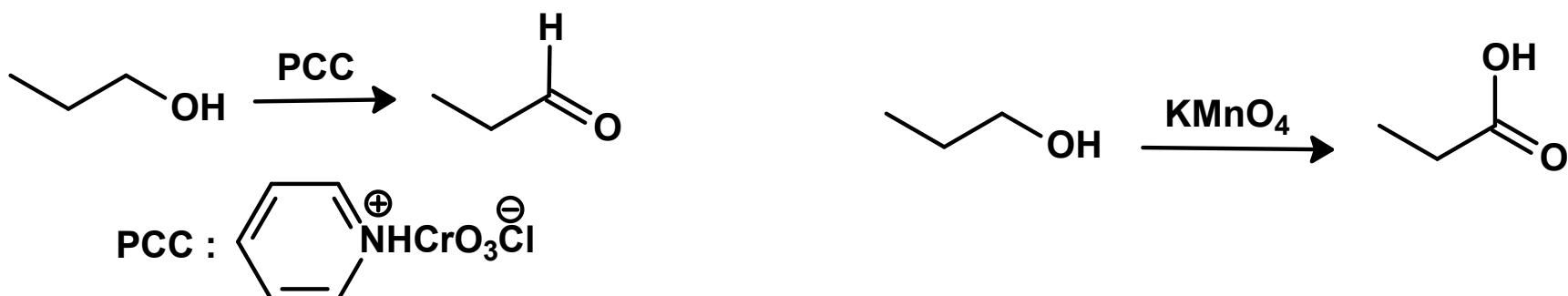
5.2.4 Oxydation des alcools



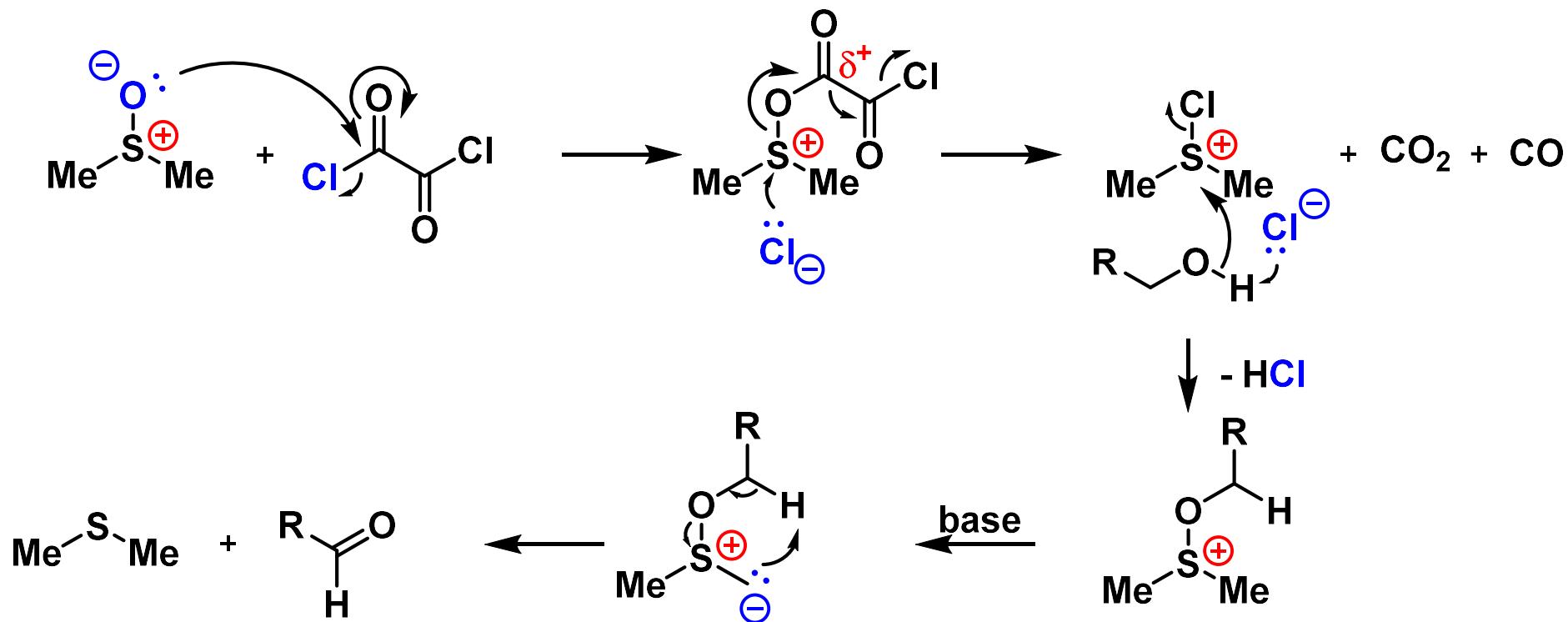
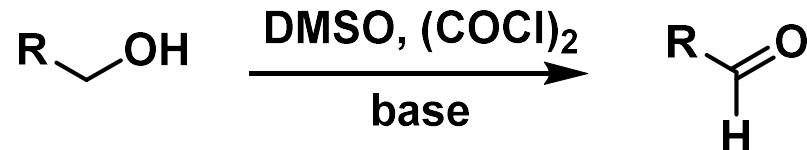
Exemples



Pour s'arrêter à l'aldéhyde : absence d'eau



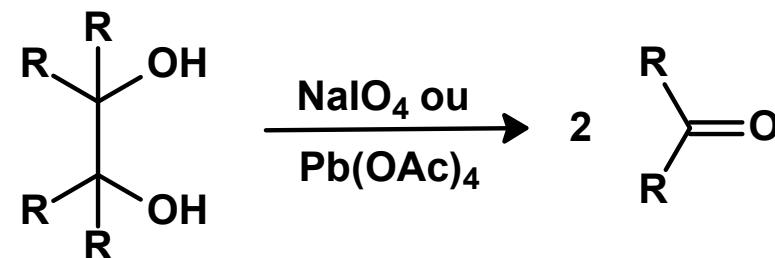
Variation ne nécessitant pas l'utilisation de métaux toxiques: Moffat-Swern



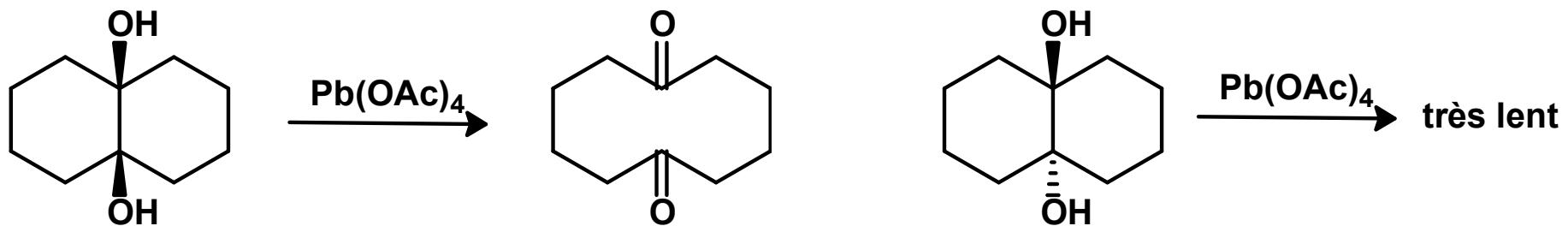
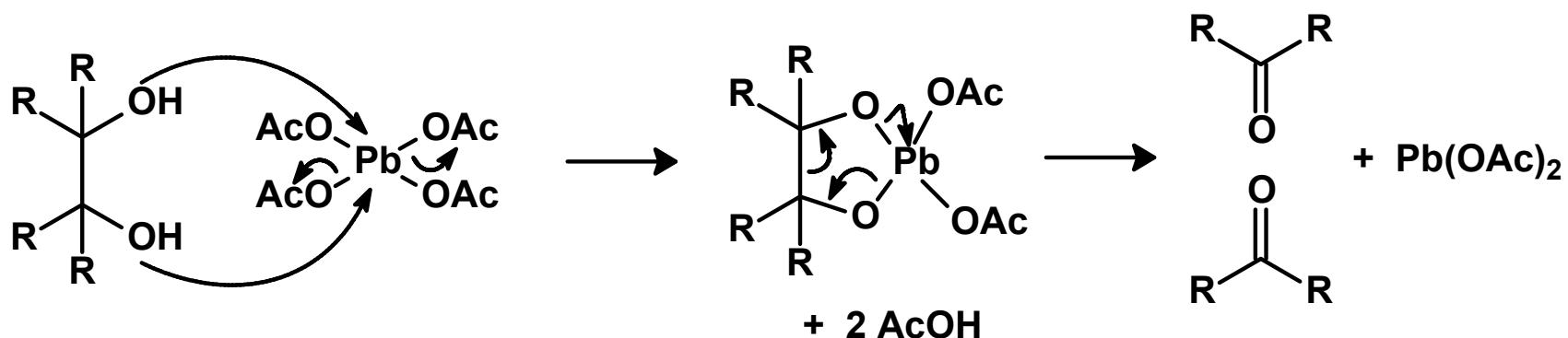
Il existe des centaines de méthodes d'oxydation d'alcools!

Oxydation des diols-1,2

Schéma général



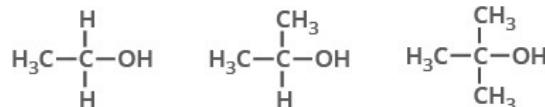
Mécanisme



A GUIDE TO OXIDATION REACTIONS OF ALCOHOLS

Compounds containing the alcohol functional group ($-OH$) can be oxidised to produce carbonyl compounds. Here's how it happens.

THE REAGENTS



PRIMARY (1°) ALCOHOL
Carbon attached to $-OH$ has one other carbon directly attached.

SECONDARY (2°) ALCOHOL
Carbon attached to $-OH$ has two other carbons directly attached.

TERTIARY (3°) ALCOHOL
Carbon attached to $-OH$ has three other carbons directly attached.

Alcohols can be oxidised to carbonyl compounds (containing a $\text{C}=\text{O}$ bond) using an oxidising agent. Acidified dichromate (VI) salts can be used, though due to their toxicity alternative reagents can also be utilised, such as pyridinium chlorochromate (PCC).

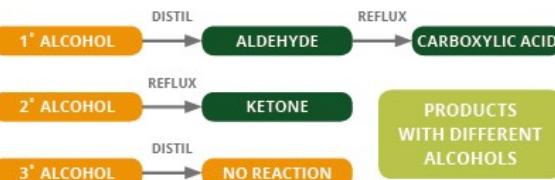


SODIUM DICHROMATE

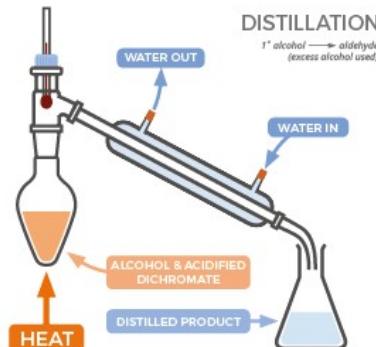


POTASSIUM DICHROMATE

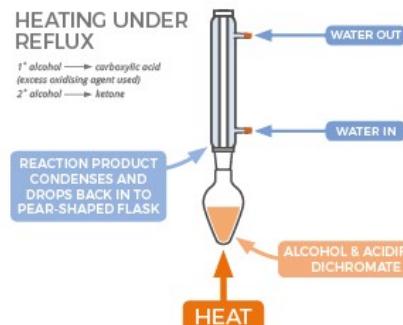
The type of compound obtained from the reaction depends on the starting alcohol (shown below). When an oxidation reaction is carried out with a dichromate salt, the dichromate ion ($\text{Cr}_2\text{O}_7^{2-}$) is reduced to the Cr^{3+} ion, giving a colour change from orange to dark green.



THE APPARATUS

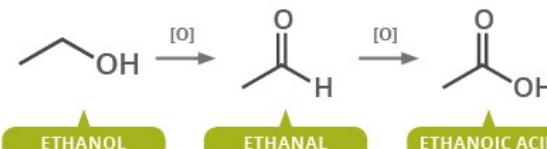


An aldehyde can be obtained from primary alcohols using distillation (above). Otherwise, heating under reflux (below) is used to make sure the alcohol is fully oxidised before distilling off the product.



TESTING FOR REACTION PRODUCTS

Oxidising agents can be represented simply in chemical equations as $[O]$. An example reaction is shown below.



Note: In step 1, water (H_2O) is lost as a side product of the reaction



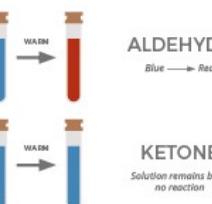
DICHROMATE (ORANGE)

CHROMIUM ION (GREEN)

There are two different chemical reactions that can be used to identify the products of oxidation reactions.

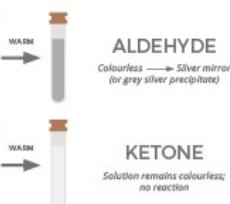
FEHLING'S SOLUTION

Contains complexed Cu^{2+} ions. Aldehydes reduce these ions to red copper (I) oxide. Ketones don't react with Fehling's solution.



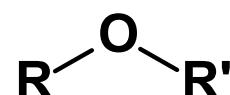
TOLLEN'S REAGENT

Contains the diamine silver ion, $[\text{Ag}(\text{NH}_3)_2]^+$. Aldehydes reduce this to metallic silver, forming a silver mirror on the glass surface.

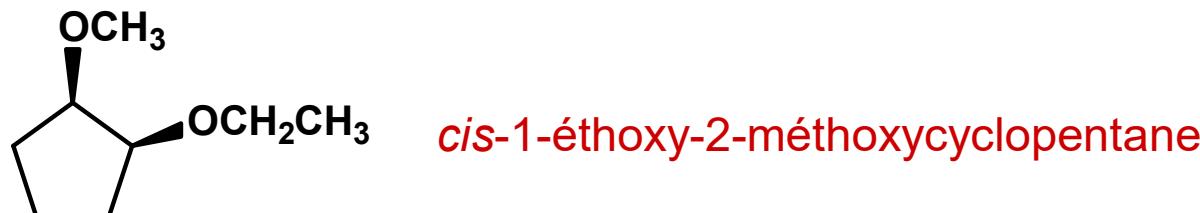


5.2.5 Chimie des éthers

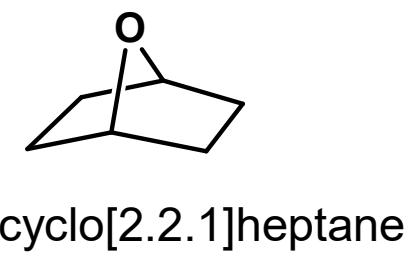
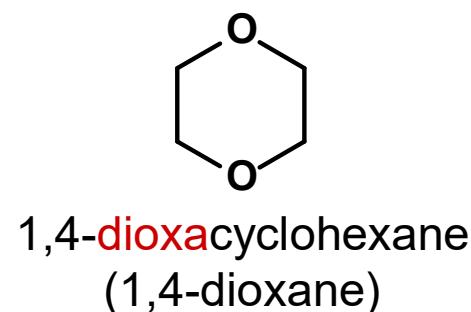
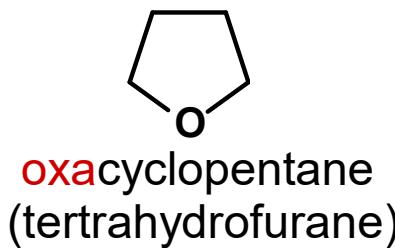
Formule générale



Nomenclature : sont considérés comme des alcanes portant un substituant alkoxy. Parfois on énonce les noms des 2 groupes R et R' suivis du suffixe éther.

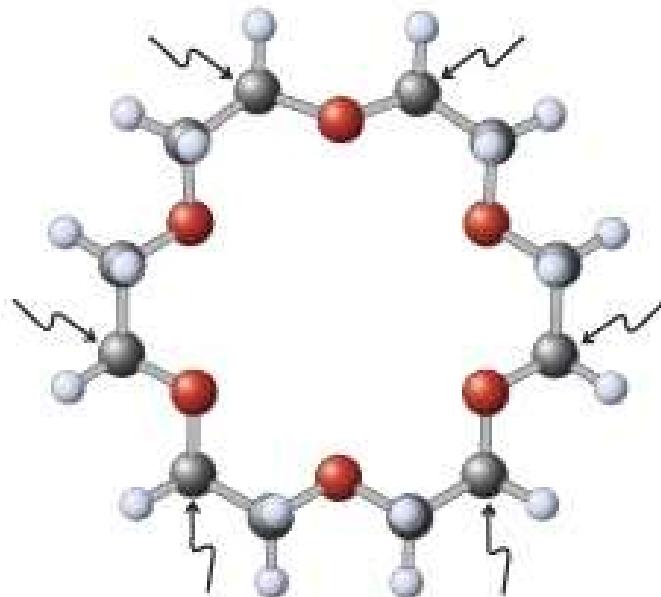
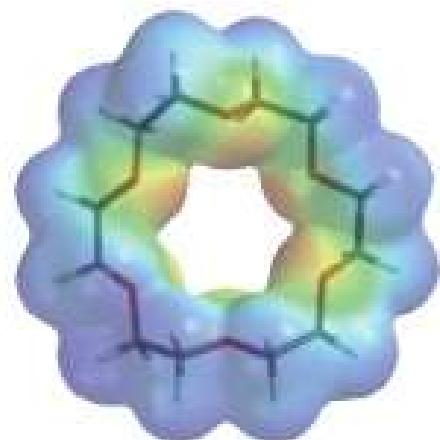


éthers cycliques : le préfixe oxa indique le remplacement d'un atome de carbone du cycle par un atome d'oxygène.



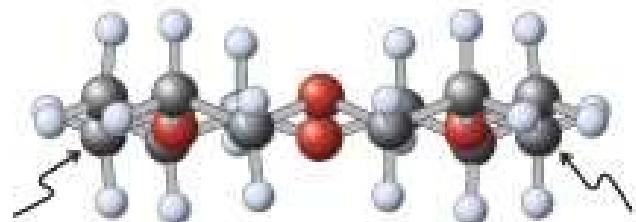
Les éthers ne peuvent pas faire de liaisons hydrogène : points d'ébullition beaucoup plus bas que ceux des alcools correspondants (EtOH, Téb = 78.5°C; MeOMe, Téb = -23.0°C)

Les polyéthers cycliques qui comprennent des motifs de type 1,2-dioxyéthane sont appelés éthers couronnes → conformation de type couronne à l'état cristallin et probablement à l'état liquide.



In this perspective, six of the H atoms are hidden by the attached carbons (marked by arrows).

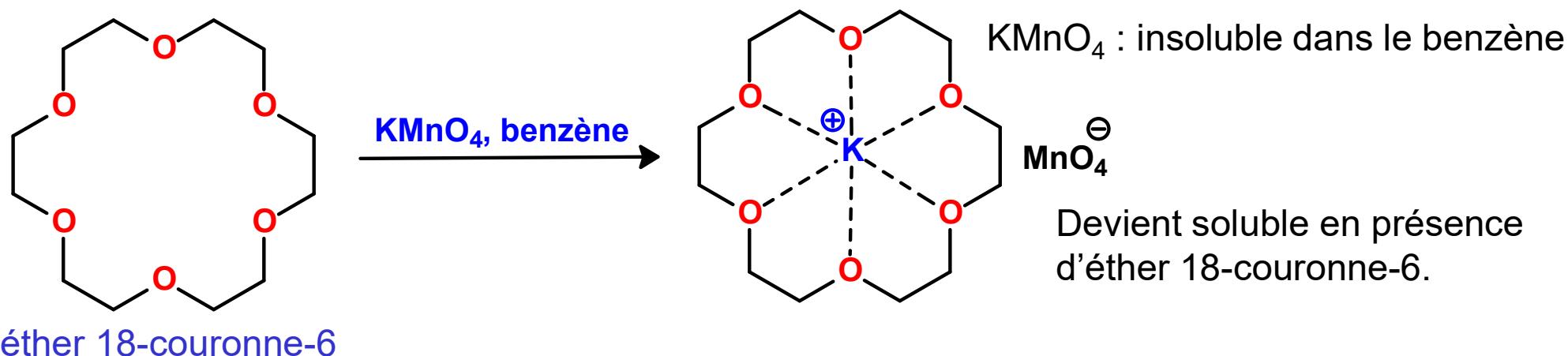
La partie interne de la couronne est riche en électrons en raison des paires d'électrons sur les atomes d'oxygène.



In this perspective, two of the O atoms are masked by the attached carbons (marked by arrows).

→ Les paires d'électrons libres sur les oxygènes peuvent coordiner des métaux électrodéficients et des cations métalliques

→ Solvatation de cations métalliques. Peut permettre la dissolution de sels dans des solvants organiques.



KMnO₄ : insoluble dans le benzène



Devient soluble en présence
d'éther 18-couronne-6.

→ Possibilité de moduler la taille de la cavité de l'éther cyclique pour permettre la solvatation sélective de certains cations uniquement, ceux dont le rayon ionique correspond à la taille de la cavité

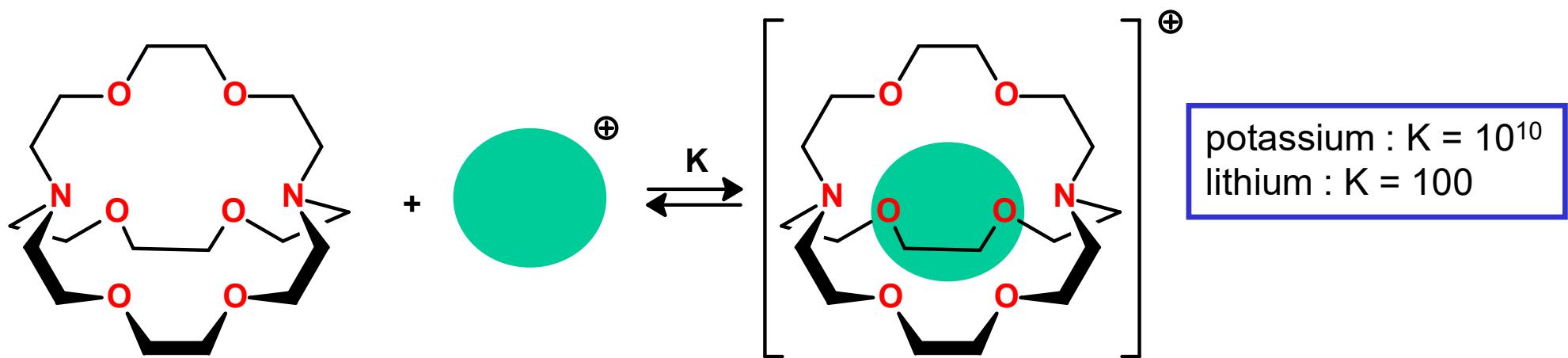
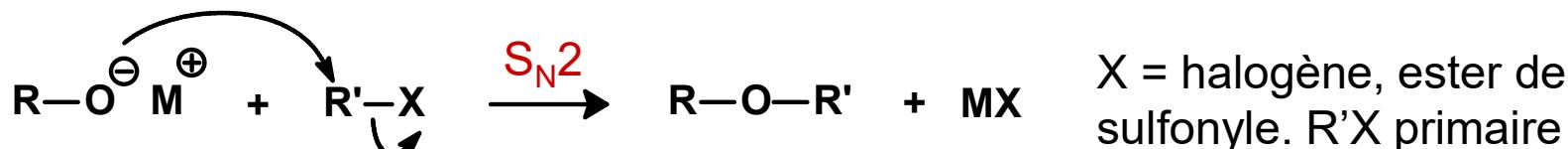
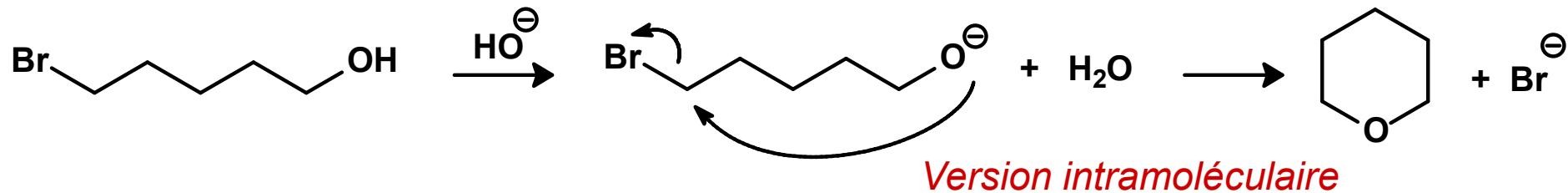
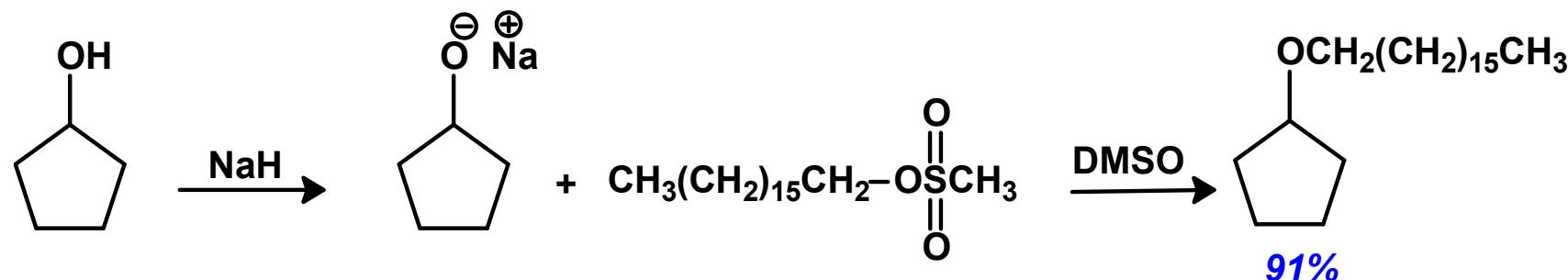
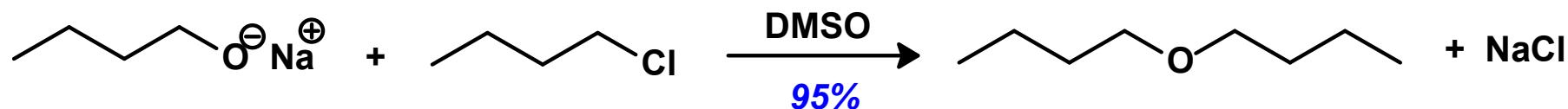


Schéma général

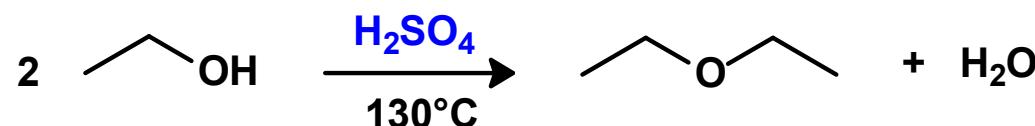


Si l'alcool dont dérive l'anion alcoolate est peu cher, il peut être utilisé comme solvant. Des solvants polaires tels que le sufoxyde de diméthyle (DMSO) et l'hexamethylphosphorique triamide (HMPA) sont des solvants de choix.

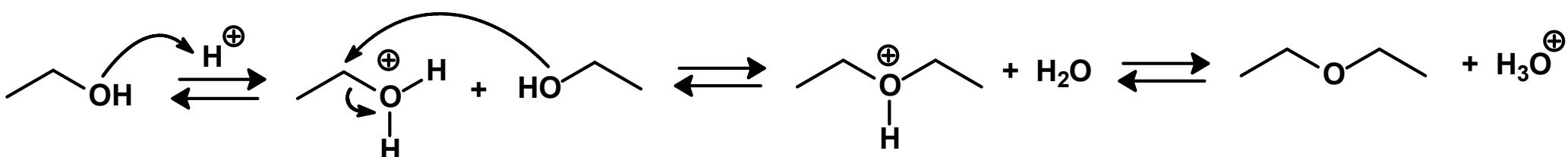
Exemple



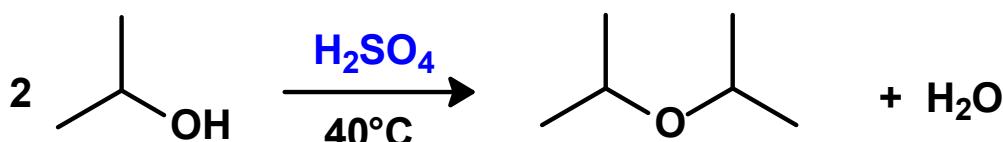
Alcools primaires → réaction S_N2



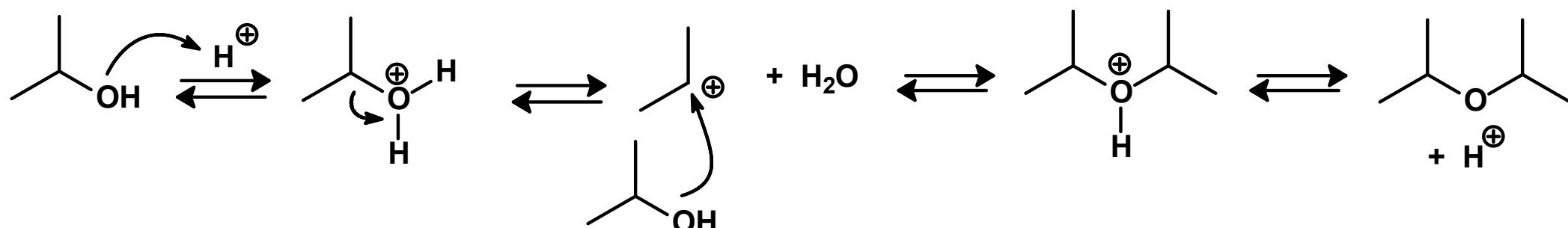
Méthode limitée à la préparation d'**éthers symétriques**. Possibilité de réaction secondaire d'élimination.



Alcools secondaires et tertiaires → réaction S_N1



Réaction secondaire : élimination E1, surtout pour des températures élevées.

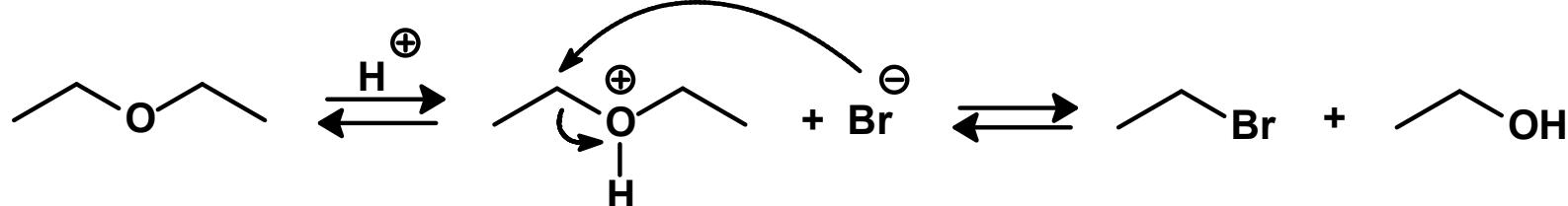


En présence d'un alcool tertiaire et d'un alcool primaire, il est possible de préparer des **éthers mixtes** (formation du carbocation à partir de l'alcool tertiaire).

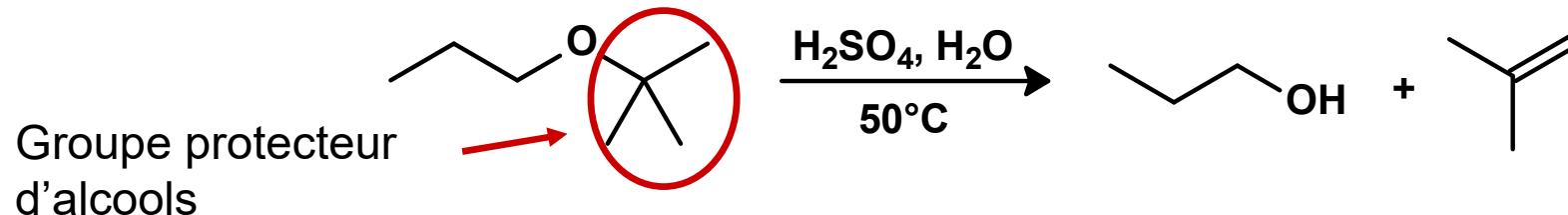
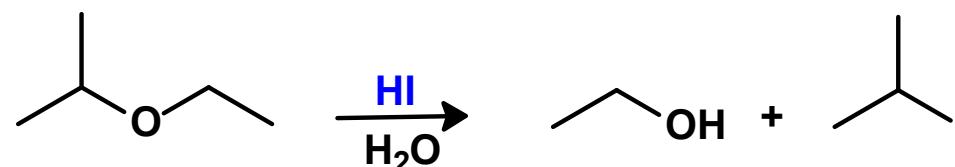
→ Formation d'hydropéroxydes et de peroxydes

→ Coupure des éthers

Ethers d'alcools primaires : réaction de type S_N2 en présence d'acides



Ethers d'alcools tertiaires : réaction de type S_N1 , ou E1 en l'absence de bons nucléophiles



The chemistry of hydrangea color changes

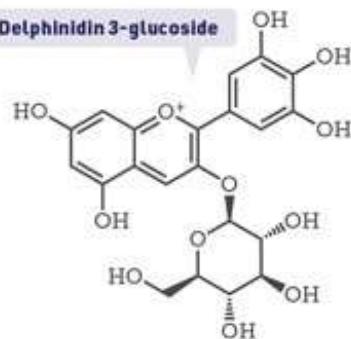


Hydrangeas change color depending on soil acidity. Here we take a look at the science behind their varying colors and how you can fine-tune their hues with soil additives.

Hydrangea hues

As with many other plants, the main pigments contributing to color in hydrangeas are anthocyanins. Delphinidin 3-glucoside, which produces a pink-red color, is the primary anthocyanin in hydrangeas.

Delphinidin 3-glucoside



The color of hydrangeas' petal-like structures, called sepals, is sensitive to soil acidity. This sensitivity is unique to hydrangeas. The soil's pH can create blue, purple, or pink sepals.

Blue



pH 5

Purple



pH 6

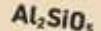
Pink



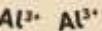
pH 7

pH, aluminum, and hydrangea color

Hydrangeas' varying shades depend on the presence or absence of aluminum ions in the soil. Aluminum in the soil usually takes the form of silicates or oxides. Lower soil pH can release aluminum ions.



Above pH 5.5



At or below pH 5.5



Changing hydrangea color

You can tune your soil's pH to change the color of hydrangeas.



To make blue

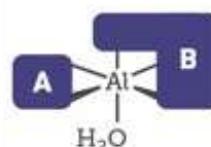
Reduce soil pH by adding sulfur or aluminum sulfate.



To make pink

Increase soil pH by adding lime (calcium oxides and hydroxides).

It takes weeks for soil pH changes to alter hydrangeas' colors.



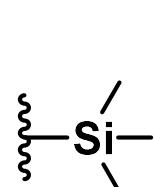
Proposed
aluminum
complex
structure



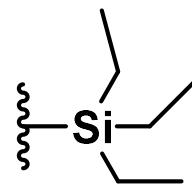
Les éthers de silyl sont faciles à introduire et à enlever sur les alcools. Ils sont souvent installés provisoirement pour «protéger» la fonction alcool si sa réaction n'est pas désirée. Ils sont faciles à enlever ensuite en utilisant par exemple la très grande affinité du silicium pour le fluore, avec des réactifs comme l'acide fluorhydrique ou le tétrabulyammonium fluoride (TBAF).



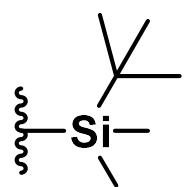
La stabilité des éthers de silyl est surtout contrôlée par leur taille: les plus petits comme le triméthylsilyl (TMS) partent même avec de l'eau et un acide faible, tandis que les plus grands demandent une forte source de fluorure. Cela permet de planifier la synthèse.



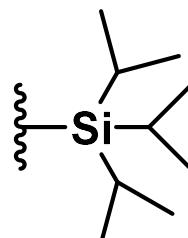
triméthylsilyl
TMS



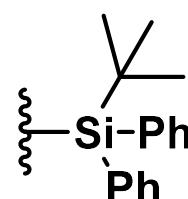
triéthylsilyl
TES



tert-butyldiméthylsilyl
TBDMS, TBS



tri*isopropylsilyl*
TIPS

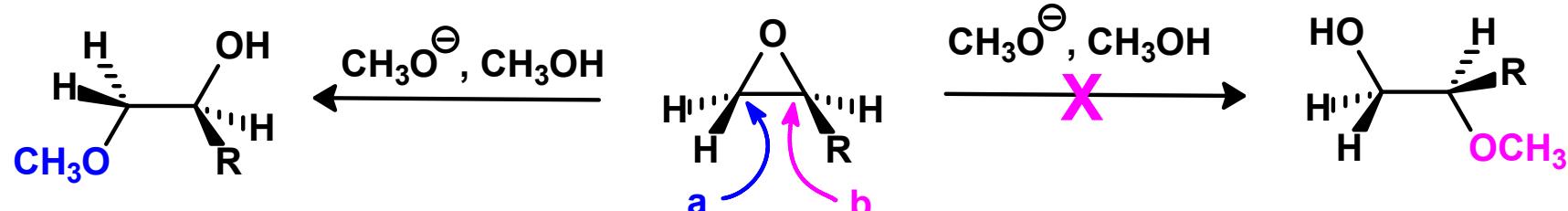


tert-butyldiphénylsilyl
TBDPS

Stabilité croissante

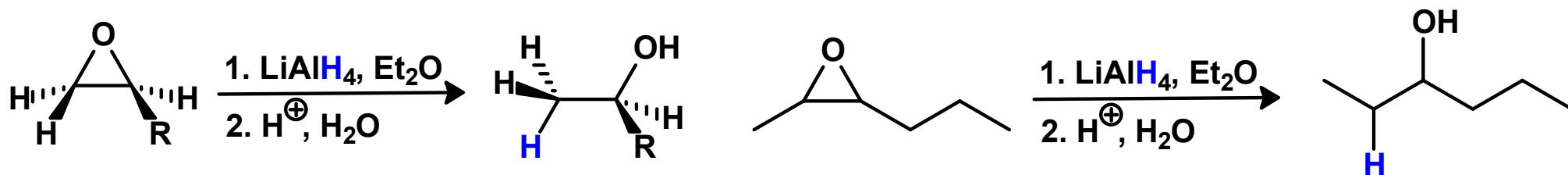
Les éthers ordinaires sont relativement stables. En revanche, les oxacyclopropanes (époxides) peuvent subir des réactions d'ouvertures nucléophiles en raison de leur tension de cycle.

→ Réaction de type S_N2 régiosélective et stéréospécifique



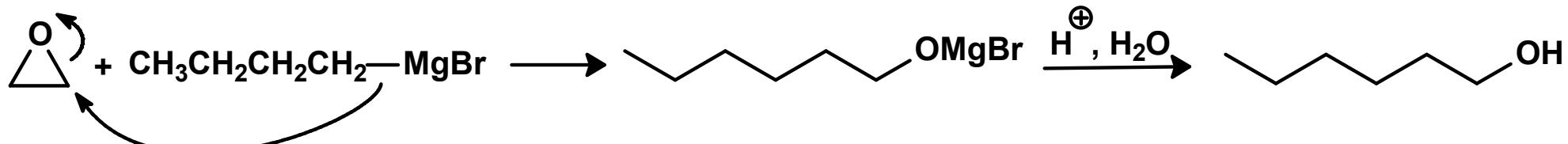
L'attaque nucléophile a lieu sur le carbone le moins substitué et lorsque l'attaque a lieu sur un stéréocentre, on observe un **inversion de configuration**.

Ouverture par un hydrure

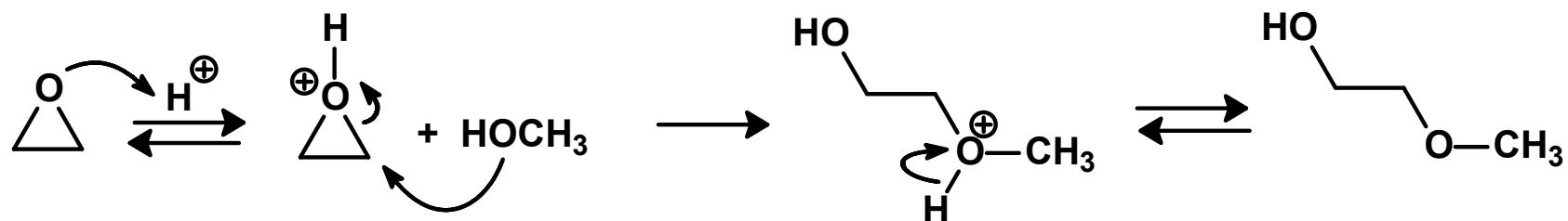


Ouverture des oxacyclopropanes

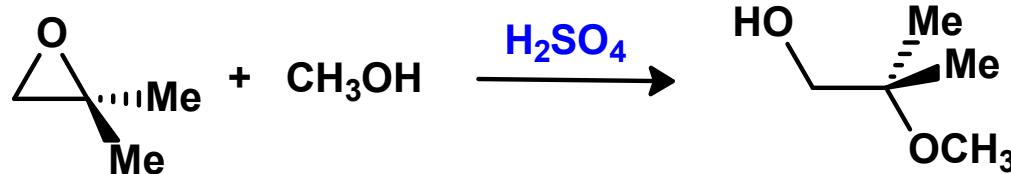
III → Ouverture par des réactifs organométalliques



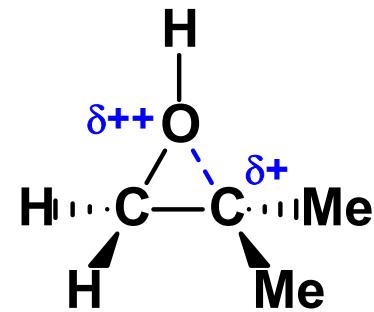
III → Ouverture en milieu acide



Régiosélectivité et stéréosélectivité



Attaque du nucléophile sur le carbone le plus substitué. S'il s'agit d'un stéréocentre, il y a inversion de configuration.



Polarisation de la liaison C-O. La présence de groupes Me induit une charge positive plus importante sur le C tertiaire.

5.3 Chimie des composés de soufre et d'azote

Bibliographie:

- Vollhardt Ch. 9.10, Ch. 21

TABLE 1-2

Electronegativities of Selected Elements

H							
2.2							
Li	Be	B	C	N	O	F	
1.0	1.6	2.0	2.6	3.0	3.4	4.0	
Na	Mg	Al	Si	P	S	Cl	
0.9	1.3	1.6	1.9	2.2	2.6	3.2	
K						Br	
0.8						I	

Note: Values established by L. Pauling and updated by A. L. Allred (see *Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry*, 1961, 17, 215).

O : 2e, 6e

S : 2e, 8e, 6e

R-SH : thiol; groupe SH : mercapto

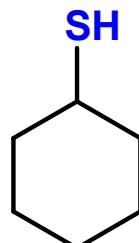


suffixe ajouté au nom de l'hydrure fondamental

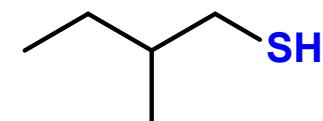
R-S-R' : sulfure



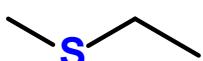
methanethiol



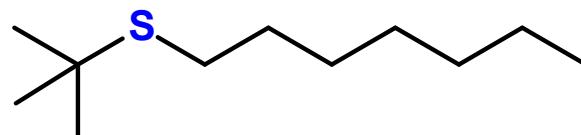
cyclohexanethiol



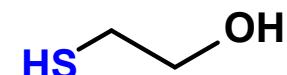
2-méthylbutane-1-thiol



sulfure d'éthyle et de méthyle



sulfure de *tert*-butyle et d'heptyle



2-mercaptopropanoic acid

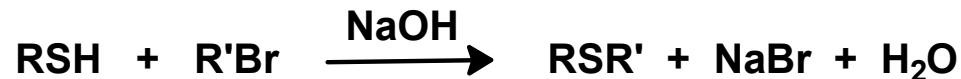
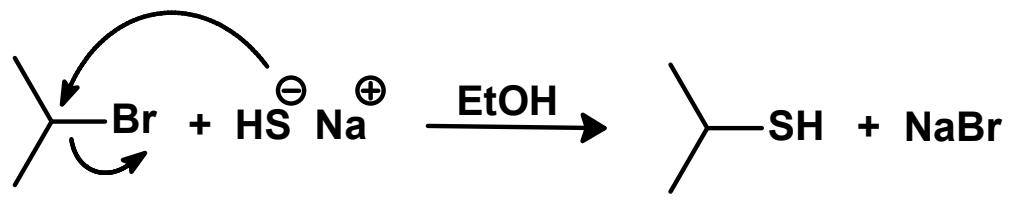


S : taille importante, orbitales diffuses, liaison S-H peu polarisée, donc ne forme pas facilement des liaisons H. Téb plus bas que pour les alcools correspondants.

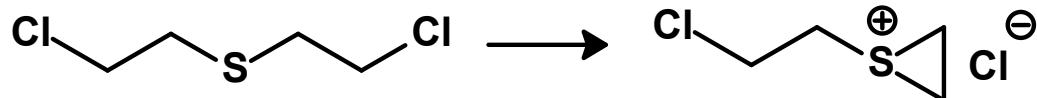
Réactivité

$$pK_a = 10-12$$

Le soufre est plus nucléophile que l'oxygène : réaction de S_N avec les halogénures d'alkyles



Gaz moutarde

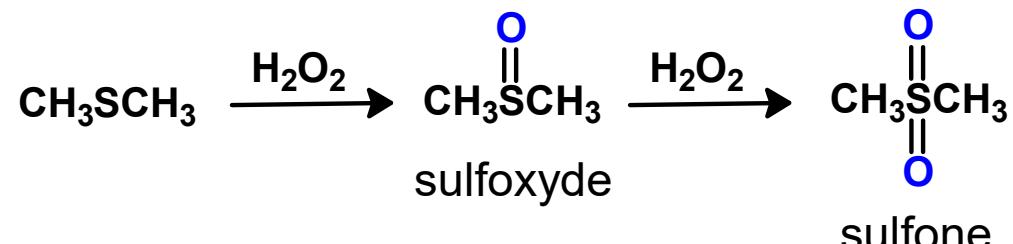
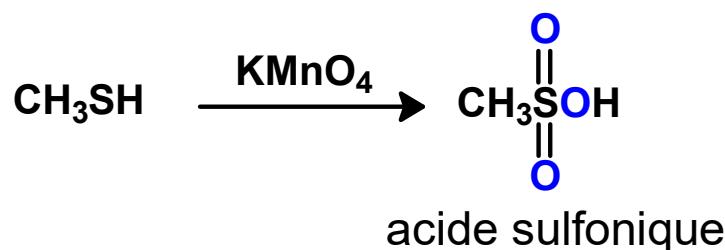


Arme chimique dévastatrice. Les nucléophiles du corps humain réagissent avec le sel de sulfonium

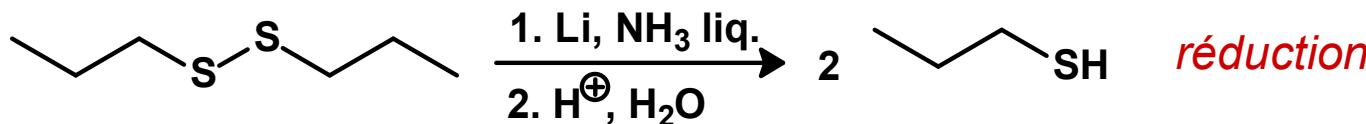
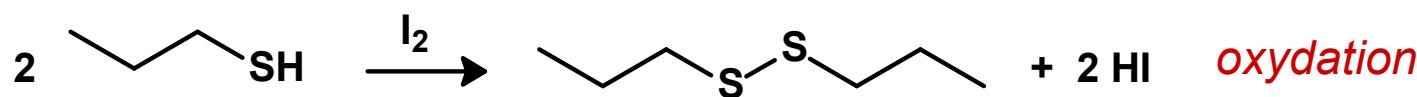


S : élément de la 3^{ème} ligne, avec des orbitales *d*; peut donc accepter plus d'électrons que ceux définis par la règle de l'octet (jusqu'à 10 ou 12). Les thiols peuvent être oxydés.

Oxydants forts



Oxydants doux



La formation de thiols est un processus biologique important , permettant de lier des chaînes d'acides aminés.

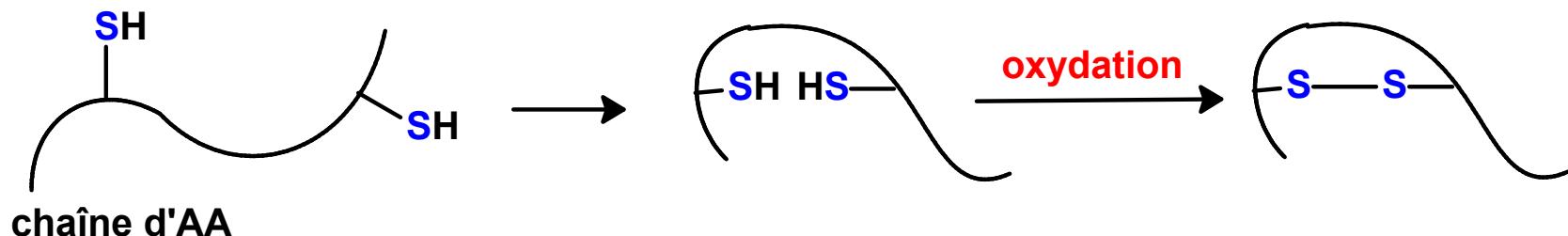


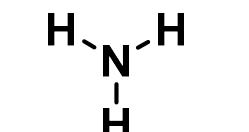
TABLE 1-2 Electronegativities of Selected Elements

H						
2.2						
Li	Be	B	C	N	O	F
1.0	1.6	2.0	2.6	3.0	3.4	4.0
Na	Mg	Al	Si	P	S	Cl
0.9	1.3	1.6	1.9	2.2	2.6	3.2
K						Br
0.8						3.0
						I
						2.7

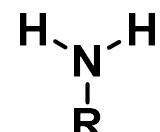
Note: Values established by L. Pauling and updated by A. L. Allred (see *Journal of Inorganic and Nuclear Chemistry*, 1961, 17, 215).

R-NH₂ : amine; groupe NH₂ : amino

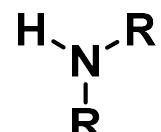
suffixe ajouté au nom de l'hydrure fondamental



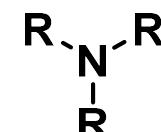
ammoniaque



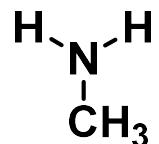
amine primaire



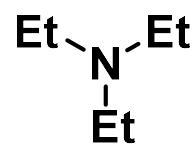
secondaire



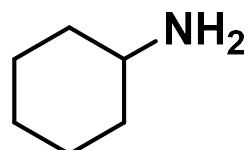
tertiaire



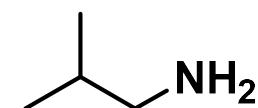
méthanamine (méthylamine)



triéthanamine (triéthylamine)



cyclohexanamine (cyclohexylamine)

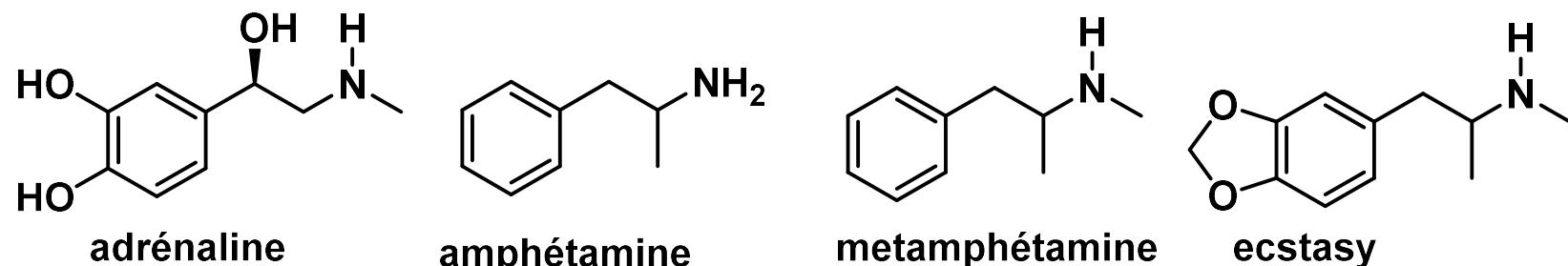


2-methyl-1-propanamine

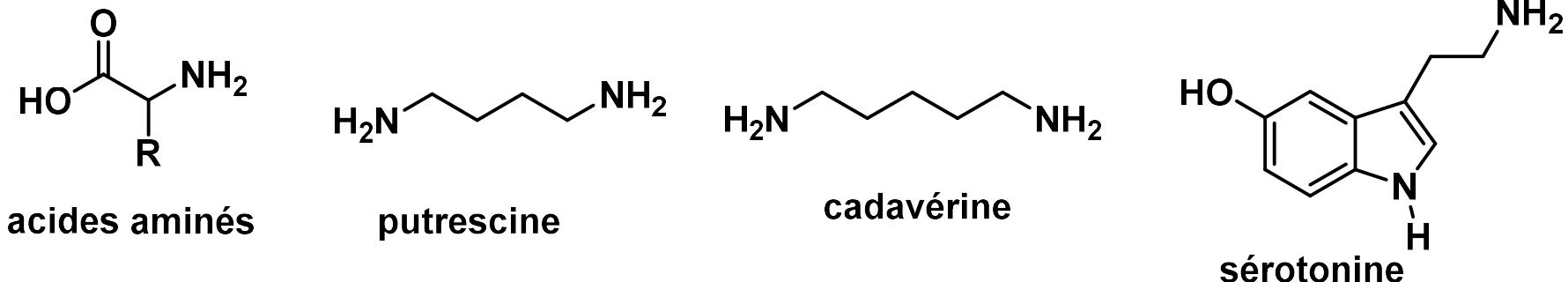
Les noms triviaux avec le préfixe en «yl» sont fréquemment utilisés en chimie organique

Les amines: Importance

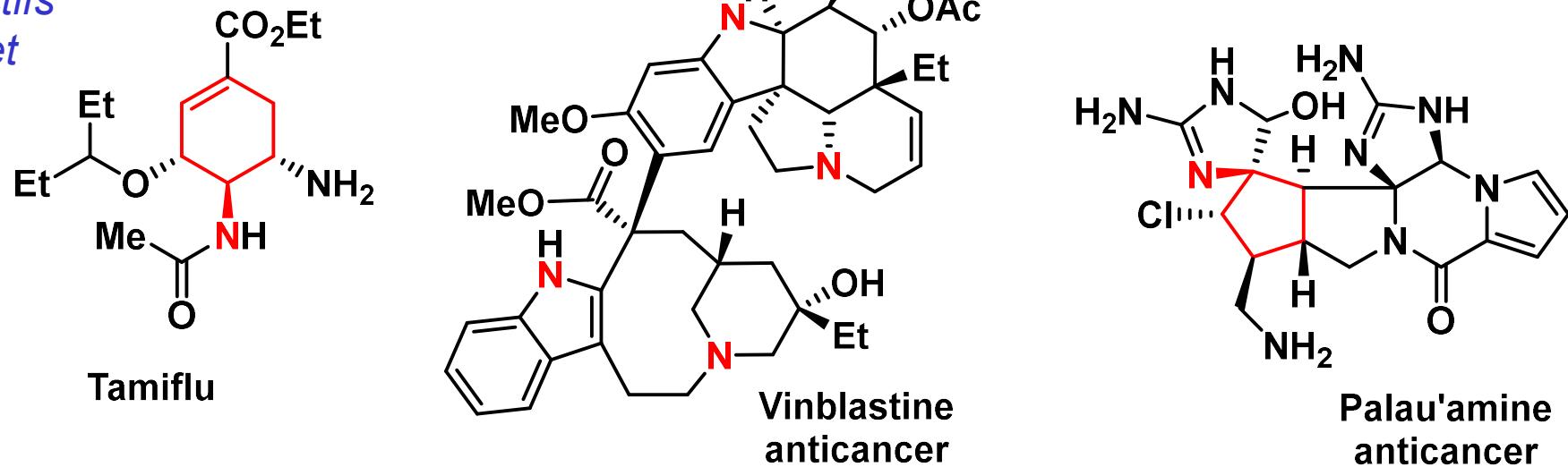
Substances psychoactives



Autres petites biomolécules



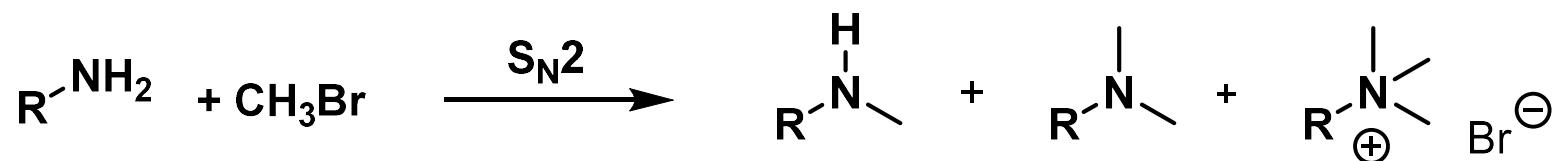
Produits bioactifs synthétiques et naturels



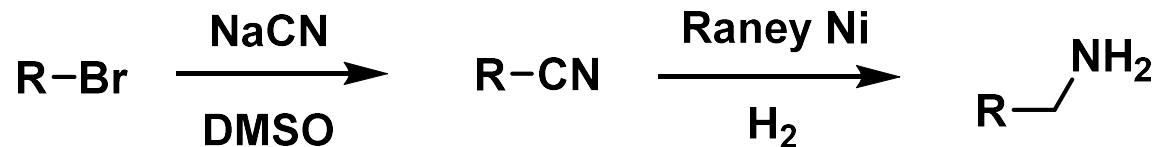
A cause de l'électronégativité plus basse de l'azote, les amines sont plus nucléophiles et basiques que les alcools. En même temps elles sont moins acides. La protonation des amines est donc relativement facile et elles sont souvent utilisées comme bases en chimie organique. Les amines déprotonées sont des bases extrêmement forte, utilisées quand les alkoxides ne suffisent plus.

$\begin{array}{c} \text{H}-\text{N}-\text{H} \\ \\ \text{R} \end{array}$	$\text{pK}_{\text{aH}} = 9-12$ bon nucléophile bonne base	$\text{pK}_a = 30-36$ très faible acide	$\begin{array}{c} \text{O}-\text{H} \\ \\ \text{R} \end{array}$	$\text{pK}_{\text{aH}} = -2-0$ faible nucléophile faible base	$\text{pK}_a = 15-18$ faible acide
--	---	--	---	---	---------------------------------------

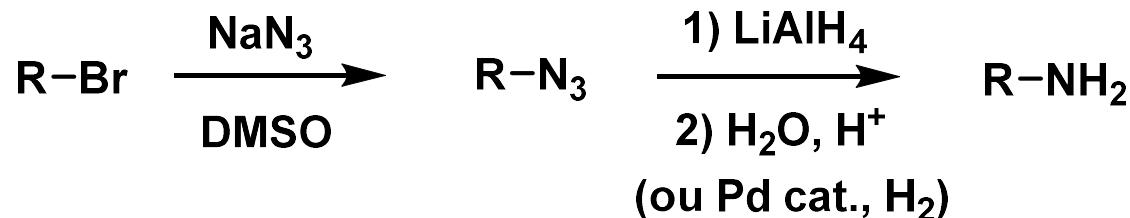
Les amines sont des bons nucléophiles pour les réactions de S_N2 . Cependant, ces réactions sont difficiles à contrôler, surtout avec des petits réactifs, car le produit obtenu est lui également un bon nucléophile. La réaction d'alkylation peut ainsi continuer jusqu'à la formation d'un ammonium.



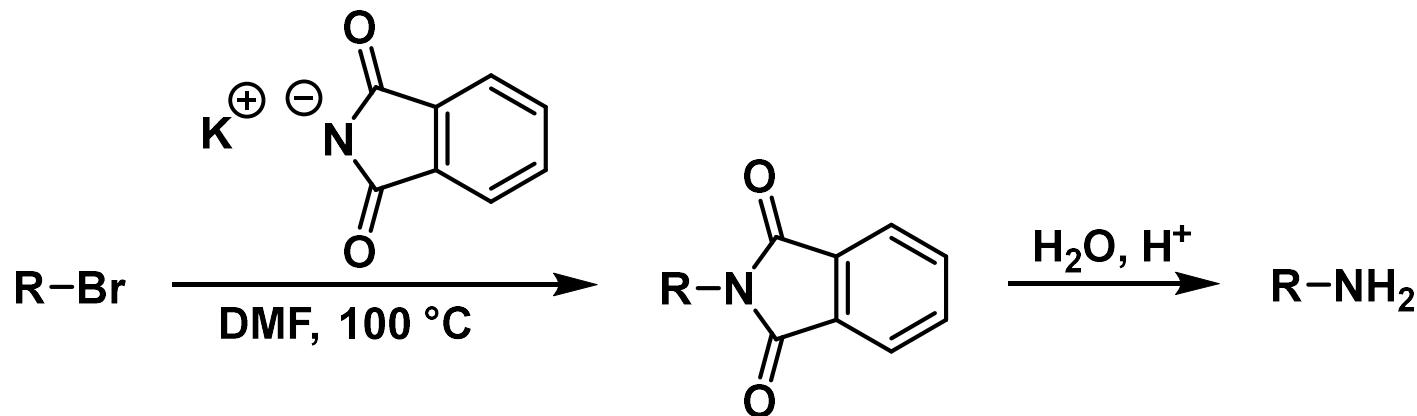
1) Synthèse à partir des nitriles



2) Synthèse à partir des azotures



3) Synthèse de Gabriel



Pour les amines secondaires: voir Cours du Prof. Zhu en 2^{ème} année



Cadaverine

Insights into industrial chemistry

Markus Fischer

06.09.2021

Swiss Summer School 2021



MERCK

Cadaverine – 1,5-Diaminopentane



- **Cadaverine** is a foul-smelling compound produced by the **putrefaction of animal tissue** (Putrefaction is the fifth stage of death, decomposition of proteins, liquefaction of most organs) → “smell of death”
- It is partially responsible for the distinctive **odors** of **urine** and **semen**
- Cadaverine can be used in **hetarylation** with halopyridines
- It can be used to synthesize **poly-imidazolium and Polyurethan polymers**
- Important for the food industry as **analytical standard** (quantification of meat decomposition)
- Used for **protein crystallization** and in **pharmaceutical ind.**

Cadaverine is needed by different **Customers** for different applications → different **Products**



New hype during COVID-19 pandemic



Cadaverine



Putrescine



Spermidine

Aliphatic Di- and Triamines show positive effects in mRNA vaccines

- Adjuvant: Improved immune response for patients ^{1,2}
- Spermidine conjugates can be used as delivery system for mRNA for vaccination against SARS-CoV-2 ³

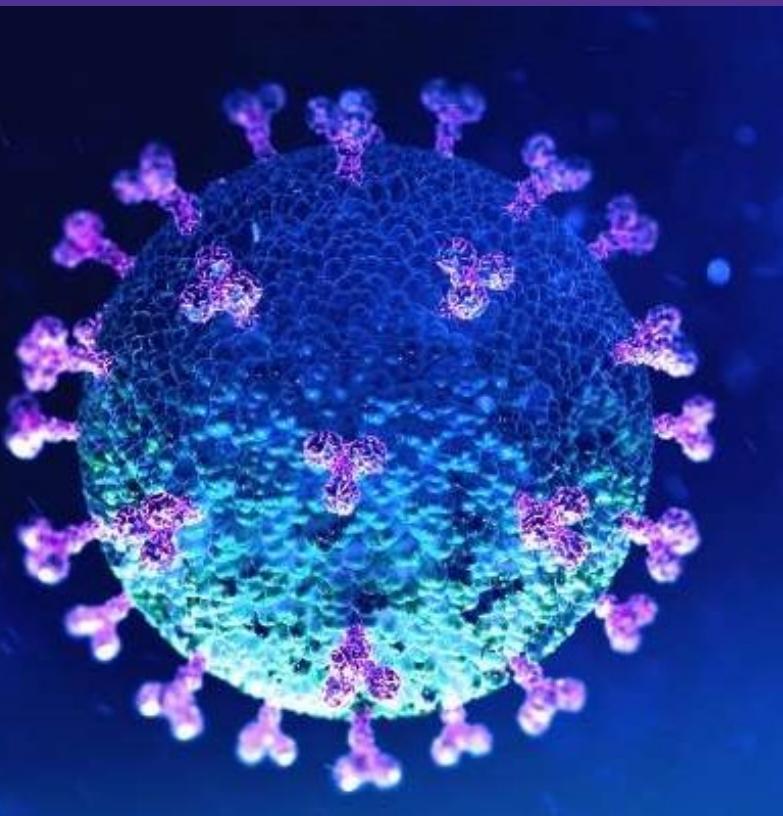
Consequence

- **New products** had to be created for the regulated market (e.g. customer specific ones for use in vaccines)
- Vaccine producers ask for **unprecedented huge amounts** of these compounds for R&D and as adjuvants for the regulated (GMP) market
- **Supply chain** for larger amounts must be ensured by Merck

1) Autophagy in T cells from aged donors is maintained by spermidine, and correlates with function and vaccine responses, G. Alsaleh et. al. (Oxford Univ.), *eLife* 2020;9:e57950

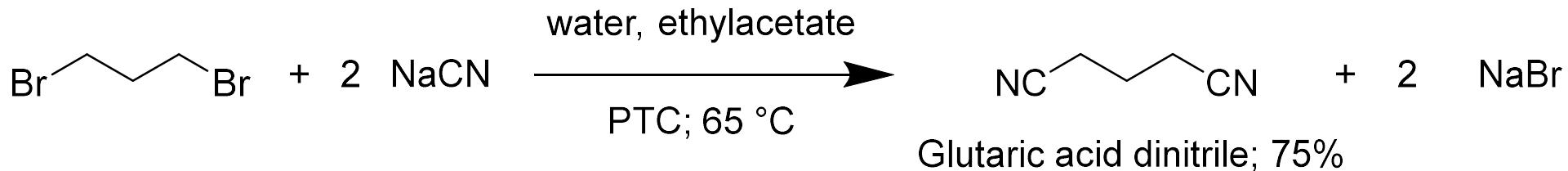
2) Polyamines Control eIF5A Hypusination, TFEB Translation, and Autophagy to Reverse B Cell Senescence, Zhang et al., 2019, *Molecular Cell* 76, 110

3) Delivery of mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 Using a Polyglucin:Spermidine Conjugate, L. Karpenko et. al., *Vaccines* 2021, 9, 76.



Step 1

Production Process & Supply chain Cadaverine



Toxicology / Sustainability

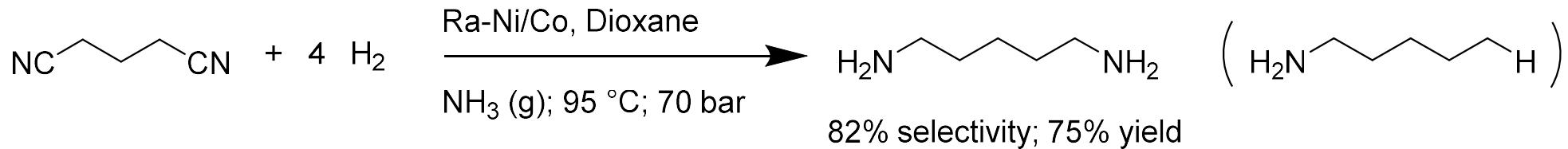
- NaCN + 1,3-Dibromopropane are highly aquatoxic (special waste disposal)
- Extra efforts for decontamination (reactors, vacuum pumps, mobile equipment)
- E-factor = total waste (kg) / product (kg) = 16.2 (special waste)

Employee and Process safety

- Use of >50 kg NaCN in closed production systems (but system failure risk)
- Full employee protection with external air supply suit (PPE: exhausting, sweat)
- Thermal process safety (Distillation):
decomposition temperature is close to technical feasible temperature
→ problematic for larger amounts due to elongated time of thermal stress



Step 2 - Hydrogenation Production Process & Supply chain Cadaverine



Sustainability

- E-factor = total waste (kg) / product (kg) = 11.2
- E-factor (2 steps) = 30.9 (1 kg product → 31 kg waste)
- High pressure reaction at high temperature needs a lot of energy



Regulation (ICH Q3D)

- Ni and Co residues are toxic in pharmaceutical application (ICH Q3D → class 2a)
- Limits: Co ≤ 0.5 ppm and Ni ≤ 2 ppm (parenteral)

Supply chain (lead time)

- Hydrogenation at site in Germany (no hydrogenation reactor in Buchs)
- Down stream processing (purification) in Buchs (Switzerland)

Supply chain Lead time

Final QC/QA release and warehouse: (2 weeks)

Downfilling: Final package size for customer, labelling (1 week)

Step 2 (Downstream): Prod., bulk filling, QC (2 weeks)

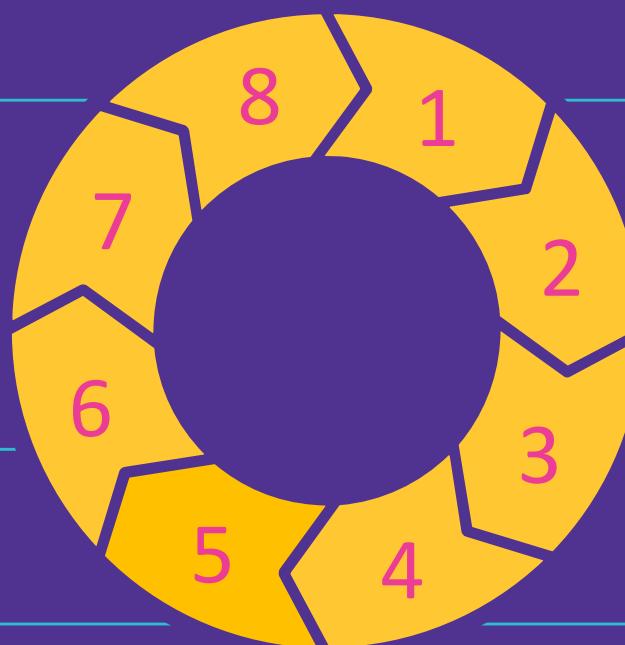
Transfer to Switzerland: Prepare transfer, customs, transport, warehouse (3 weeks)

PO/preparation Step 1: order mat., plan process into production (4 weeks)

Step 1: Prod., QC release, bulk packaging, warehouse (2 weeks)

Transfer to Germany: Prepare transfer, customs, transport, warehouse (2 weeks)

Step 2 (Hydrogenation): prep., prod., QC release, warehouse (3 weeks)



≈19 weeks leadtime (0.4 years) → response to customer demand is slow

MERCK

Summary

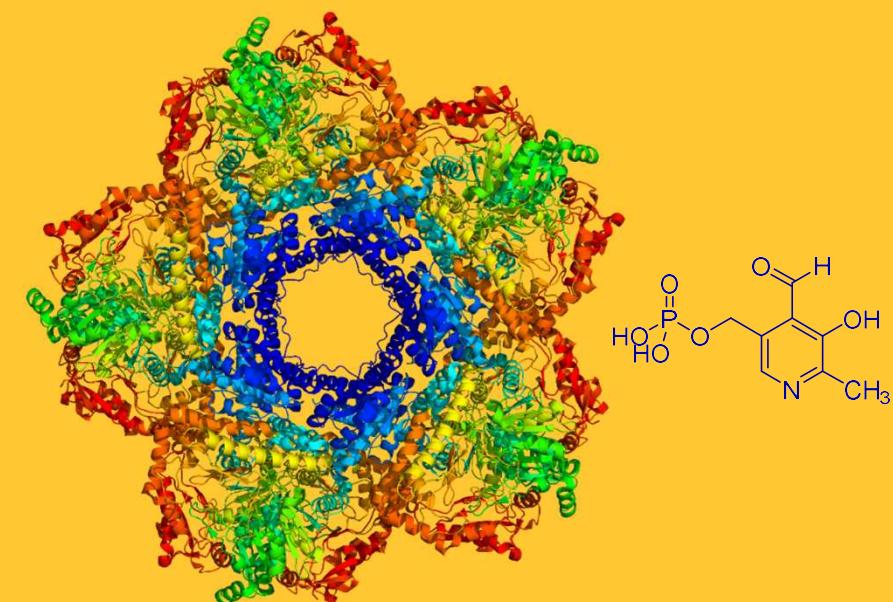
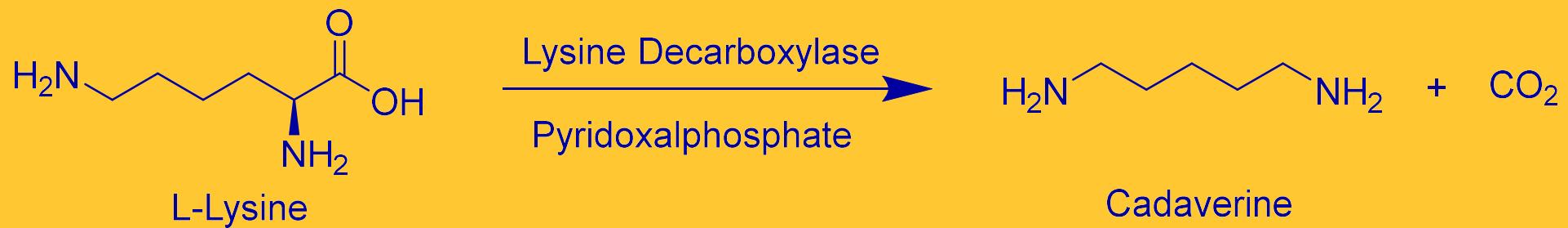
- **Drastically increased demand for Cadaverine** due to pandemic
- Process contains highly **aquatoxic starting materials**
- **Process is not "green"** → 31 kg toxic waste / kg product
- Employees must handle **highly toxic substances** → exhausting work due to personal protective equipment
- **Long lead time** does not fit to customer's expectations
- **Production cost are high:** low total yield (56%), cost for toxic waste disposal, energy intensive (high pressure/temperature), transport between sites and warehousing
- **Regulated market:** Use of Ni/Co-catalyst and CMR solvent Dioxane (H351)



Improved Production process needed



Cadaverine synthesized by nature



Summary

- **No toxic materials** involved → No personal protective equipment needed / less risky
- **Sustainability:** Process is “green” → 100% of waste is biodegradable
- **Regulation:** Avoided use of Ni/Co-catalyst and CMR solvent Dioxane (H351)
- **Supply chain:** Lead time of ≈5 weeks (old process ≈19 weeks)
→ fulfills customer expectations
- **Yield 85%** (v.s. 56% for 2 step process)
- **Production cost drastically reduced**

» **Being a good chemist is a very good basis to master many challenges in industry**



MERCK

1. Nomenclature des composés halogénés, des alcools, des thiols et des amines
2. Réaction de S_N2 et S_N1 : mécanismes et facteurs les favorisant
3. Réactions d'élimination E1, E1cb, E2: mécanismes et facteurs les favorisant
4. Analyse de la compétition entre les différentes réactions de substitution et d'élimination
5. Réduction des groupes carbonyles par les hydrures
6. Réaction des groupes carbonyles avec les réactifs organométalliques (Grignard)
7. Substitution et élimination avec les alcools
8. Méthodes d'activation douce des alcools (sulfonates, halogénures, Mistunobo, élimination par intermédiaire cyclique)
9. Oxydation des alcools (réactifs de chrome et Swern)
10. Chimie des éthers: synthèse, réactivité et éthers de silicium
11. Ouverture des époxides (oxacyclopropanes)
12. Chimie des composés soufrés: nucléophilicité et oxydation
13. Chimie des amines: synthèse des amines primaires