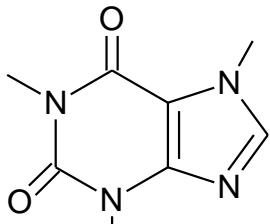


Étude comparative de deux méthodes d'obtention de la caféine

La caféine est une espèce chimique que l'on trouve à l'état naturel dans les grains de café et les feuilles de thé.

		
Représentation topologique de la molécule de caféine	Café vert	Feuilles de thé

La caféine stimule le cerveau, a un effet positif sur l'humeur et retarde la sensation de fatigue. Elle est utilisée dans la fabrication d'une large gamme de produits : cosmétiques, médicaments et boissons énergisantes.

L'industrie cherche actuellement à obtenir la caféine de façon plus économique et plus écologique.

Ce sujet propose d'étudier et de comparer deux méthodes d'obtention de la caféine : une extraction de grains de café vert robusta et une synthèse. Il est constitué de 3 parties indépendantes :

- partie 1 : étude de l'extraction de la caféine à l'échelle du pilote ;
- partie 2 : étude d'une synthèse de la caféine ;
- partie 3 : analyse des produits bruts obtenus pour sélectionner la méthode à privilégier

Partie 1 – Étude de l'extraction de la caféine

La première méthode industrielle d'obtention de la caféine a été son extraction à partir de café vert.

Une extraction est effectuée au laboratoire avec du café vert robusta composé de glucides (60 % de masse sèche), de lipides (11 à 17 % de masse sèche), de protéines (14 % de masse sèche), d'acide chlorogénique (6 à 11 % de masse sèche) et de caféine (2,0 % de masse sèche).

L'extraction est réalisée en deux étapes :

- première étape : la caféine est extraite des grains de café par de l'eau ;
- deuxième étape : l'extraction de la caféine de la solution aqueuse précédemment obtenue est réalisée par un solvant organique.

Le laboratoire dispose d'acétate d'éthyle, de dichlorométhane, d'éthanol et d'acétone. L'acétate d'éthyle est choisi comme solvant organique pour la deuxième étape.

Étude de la première étape : extraction solide-liquide

On extrait la caféine contenue dans une masse $m_0 = 1,5 \text{ kg}$ de café vert contenant 14 % d'eau en plus de la composition de masse sèche donnée plus haut.

1. À partir des données physicochimiques de la caféine, proposer une technique et justifier le solvant à utiliser pour mettre en œuvre l'extraction de la caféine au laboratoire.
2. Justifier que l'acide chlorogénique est aussi extrait des grains de café au cours de cette opération.

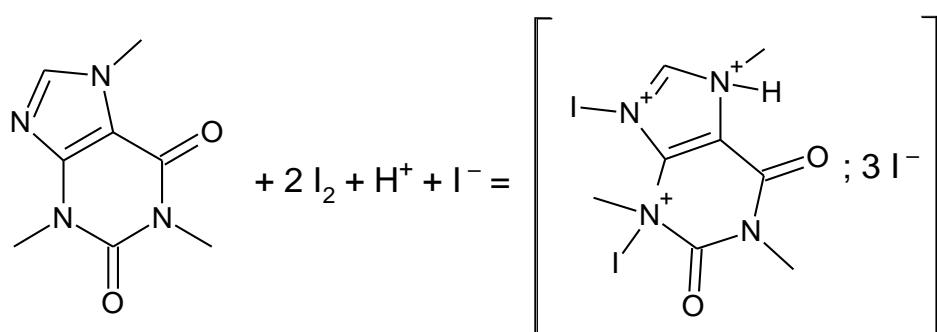
À l'issue de l'extraction, on obtient une masse $m_s = 5,95 \text{ kg}$ d'une solution aqueuse de caféine, notée S, et une masse $m_{1,h} = 2,45 \text{ kg}$ de grains de café humides.

On cherche maintenant à déterminer la masse de caféine effectivement extraite par cette méthode.

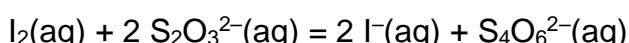
Dosage de la caféine dans la solution S par iodométrie.

À une prise d'essai de solution S de caféine, on ajoute un volume V_0 de solution acidifiée de diiode en présence d'un excès iodure de potassium (KI). La concentration de la solution de diiode ajoutée vaut $C(I_2) = 0,0500 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$.

Le diiode est introduit en excès. La caféine réagit totalement avec le diiode pour former un précipité selon la réaction d'équation :



Après filtration et élimination du précipité, le diiode en excès contenu dans un échantillon de solution S de volume $E = 10,00 \text{ mL}$ est dosé en présence d'acide sulfurique par une solution de thiosulfate de sodium de concentration $C_T = 0,050 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ suivant la réaction d'équation :



Le volume de solution d'ions thiosulfate versé à l'équivalence vaut $V_X = 10,360 \text{ mL}$.

On dose le même volume V_0 de solution de diiode en présence d'acide sulfurique par la solution de thiosulfate de sodium. Le volume de solution d'ions thiosulfate versé à l'équivalence lors de ce dosage vaut $V_T = 20,600 \text{ mL}$.

La notice METTLER TOLEDO indique les précautions suivantes à prendre pour réaliser ce dosage :

Remarks

The application method has been developed for the mentioned sample. It may be necessary to optimize the method for your sample.

It is necessary to perform back titration as excess iodine is titrated against $Na_2S_2O_3$.

On addition of I_2 and H_2SO_4 , formation of brick red precipitate takes place due to reaction of caffeine and iodine. After filtration, the unreacted iodine is titrated with $Na_2S_2O_3$. If the titrating solution is taken without filtration, the reaction gets reversed where the precipitate solubilizes on $Na_2S_2O_3$ addition, resulting into release of complete I_2 that was added in initial phase. Due to this, the value obtained for titration is same as that of back titration. Therefore, during sample titration (standard / pharmaceutical), it is necessary to filter the sample and titrate the filtrate.

3. Expliquer pourquoi il est nécessaire de filtrer le précipité avant d'effectuer le dosage par la solution d'ions thiosulfate.
4. Exprimer la quantité de matière en diiode présent dans le volume V_0 en fonction de V_T et C_T .

- Établir que la relation permettant de calculer la concentration en quantité de matière de la caféine dans la solution dosée, notée C_{caf} , s'exprime :
$$C_{\text{caf}} = \frac{C_T(V_T - V_X)}{4 E}$$
- Déterminer la concentration en masse de la solution S, notée $C_{\text{caf}}^{\text{mass}}$, exprimée en $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$.
- Sachant que la densité de la solution S vaut 1,005 à 20 °C, calculer le rendement d'extraction solide / liquide.

Étude de la deuxième étape : extraction liquide-liquide

- Donner deux arguments justifiant le choix de l'acétate d'éthyle comme solvant d'extraction.
- Établir les diagrammes de prédominance de la caféine et de l'acide chlorogénique puis proposer l'intervalle de pH adapté pour extraire uniquement la caféine lors de la seconde extraction.

Étude de l'extraction liquide-liquide à l'échelle du pilote.

On alimente une colonne d'extraction liquide-liquide avec une masse $m_s = 988 \text{ g}$ de solution S. La caféine est extraite dans de l'acétate d'éthyle.

Les résultats de l'extraction sont compilés dans le tableau ci-dessous :

		ρ (en $\text{kg}\cdot\text{dm}^{-3}$)	m (kg)	C ($\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)
Entrée	Alimentation	1,005	0,988	2,49
	Solvant	0,902	0,880	0
Sortie	Extrait	0,906	0,711	2,21
	Raffinat	0,994	0,970	

- Calculer les pertes globales de ce procédé.

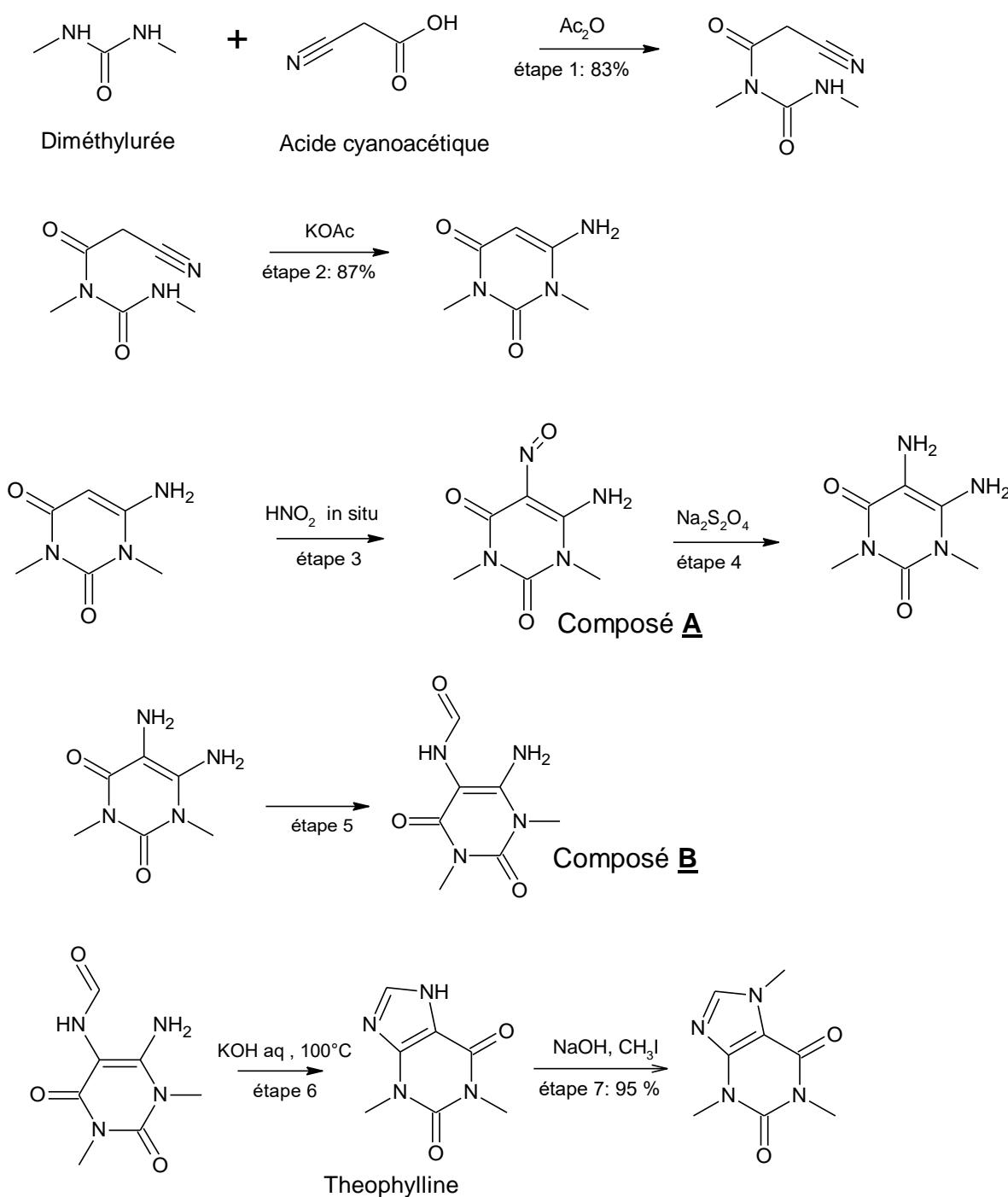
On considère que l'extraction liquide-liquide n'est à l'origine d'aucune perte de masse de caféine.

- Calculer la concentration en masse en caféine attendue dans le raffinat, donnée manquante du tableau précédent.
- Calculer le rendement de l'extraction liquide-liquide puis celui de l'ensemble des deux extractions.
- Nommer et décrire sommairement les deux techniques à mettre en œuvre au laboratoire pour obtenir de la caféine pure à l'issue de cette extraction.

L'obtention de caféine par extraction donnant lieu à un faible rendement, le laboratoire envisage une voie de synthèse.

Partie 2 – Étude d'une synthèse de la caféine

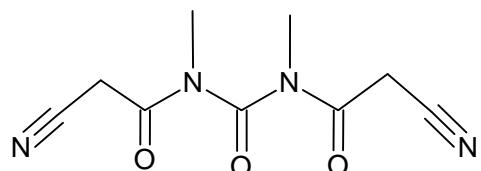
De nombreuses synthèses multi-étapes de la caféine existent à l'échelle industrielle. On considère ici la voie suivie à partir de l'acide cyanoacétique et de diméthylurée dont le schéma est donné ci-dessous.



Les étapes 3 à 6 sont réalisées "one pot". Le rendement cumulé des quatre transformations est de 55 %.

Le terme « One pot » signifie que les produits des étapes intermédiaires ne sont pas extraits du milieu réactionnel avant l'étape suivante.

Au cours de la première étape l'excès d'acide cyanoacétique peut conduire à la formation du produit secondaire suivant :



14. Après avoir identifié et caractérisé les sites réactionnels des deux réactifs, expliquer la formation du produit secondaire.
15. Expliquer pourquoi il est nécessaire de réaliser l'étape 3 « *in situ* ». Indiquer les avantages de mettre en œuvre certaines étapes de la synthèse « *one pot* ».

L'étape 4 est effectuée après avoir formé une masse $m_A = 3,7$ g de composé A lors de l'étape 3. Le protocole mis en œuvre est le suivant :

- ajouter 20 mL d'une solution d'ammoniac à 33 % en masse dans l'eau ;
- chauffer à 40 °C ;
- ajouter, avec un excès de 50 % en masse, une solution fraîchement préparée de dithionite de sodium à 18 % en masse.

16. Sachant que le couple oxydant-réducteur auquel appartient l'ion dithionite est $\text{HSO}_3^-(\text{aq}) / \text{S}_2\text{O}_4^{2-}(\text{aq})$, établir l'équation de réaction modélisant la transformation ayant lieu lors de l'étape 4. On pourra noter R-N=O, le composé **A**.
17. Montrer que la masse de dithionite de sodium **pur** nécessaire pour effectuer la transformation dans les conditions opératoires de la manipulation est égale à 10,5 g.
18. En s'appuyant sur le résultat de la question précédente, calculer la masse de dithionite de sodium **commercial** nécessaire pour préparer la solution de dithionite de sodium. En déduire la masse d'eau nécessaire pour préparer cette solution.
19. Recopier la structure du composé **B** sur la copie. Nommer et repérer la fonction chimique formée au cours de l'étape 5.
20. Préciser, en justifiant la réponse, le type de sélectivité qui caractérise l'étape 5.

L'optimisation de l'étape 7 est un enjeu majeur de cette synthèse multi-étapes. Le protocole, à optimiser, de cette dernière étape est le suivant :

- Place a solution of 2 g of theophylline in 50 mL of DMF in a 125 mL Erlenmeyer flask equipped with a Teflon-coated magnetic stirring bar.
- To this stirred solution, add 1.1 mL of 10 mol·L⁻¹ aqueous sodium hydroxide. Stir for 1 min and add 2 equivalents of iodomethane in two portions over a period of 5 min. Seal the flask with septum stopper, and stir the mixture for 3 h, during which time a fine precipitate forms.

- Leave the mixture overnight in the freezer, and isolate the resulting precipitate by suction filtration. Break up the filter cake and wash with anhydrous ether to yield caffeine as a fine white solid.

21. Dessiner la formule topologique de l'intermédiaire formé par la réaction entre la soude et la théophylline et identifier la nature de la réaction mise en jeu entre cet intermédiaire et l'iodométhane.

Deux paramètres sont identifiés pour optimiser le protocole de l'étape 7 : le solvant et la base.

Influence du solvant

Quatre solvants sont testés sans activation : l'eau, l'éthanol, le DMSO et le DMF. La quantité de solvant est ajustée pour obtenir une dissolution de la théophylline en milieu basique.

Solvant	Observations ; volume de solvant	Température de fusion du composé obtenu	Rendement brut
Eau	2 phases ; 50 mL	270 °C	13,9 %
Éthanol	50 mL	274 °C	48,5 %
DMSO	38 mL	235 °C	49,4 %
DMF	50 mL	236 °C	77,8 %

Influence de la base

Des publications scientifiques de recherche¹ indiquent les conditions et résultats suivants :

Conditions d'étude : Base (1 equiv.) ; CH₃I (2 equiv.) ; solvent (H₂O)

Method microwave, 120 °C, 200 psi, 4 min

entry	base	conversion
1	Cs ₂ CO ₃	85%
2	K ₂ CO ₃	91%
3	KOH	77%
4	NaOH	65%
5	LiOH	55%

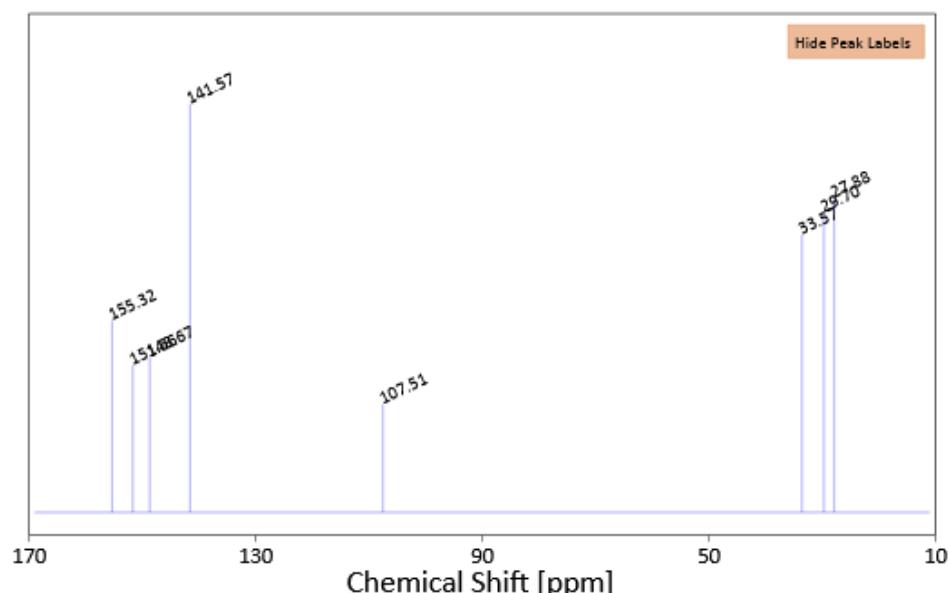
22. À l'aide de l'étude de l'influence du solvant, déterminer, en donnant trois arguments, le solvant à privilégier pour réaliser l'étape 7.

¹ *Synthesis of caffeine from theobromine [...]” D. Gonzales, C. Gonzales Romero and A. Fuentes-Benites*

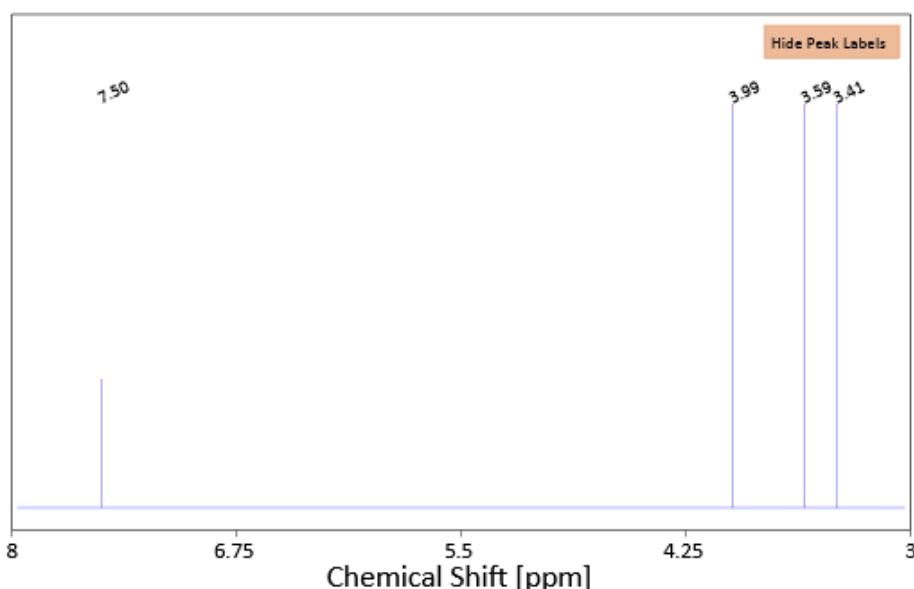
- 23.** Au cours d'une étape de synthèse organique, on cherche souvent à minimiser la quantité de solvant utilisé. Illustrer, en citant deux raisons, l'intérêt de cette diminution dans le cas de l'étape 7 de la synthèse.
- 24.** Identifier la nature de la méthode d'activation utilisée lors des travaux sur l'influence de la base et indiquer deux avantages de cette méthode par rapport au protocole de l'étape 7.
- 25.** À l'aide des résultats des deux études, proposer une expérience à réaliser pour valider les conditions optimales de réalisation de cette transformation.

Les spectres RMN ^{13}C et ^1H de la caféine synthétisée sont simulés. Leurs allures sont données ci-dessous.

Spectre RMN ^{13}C de la caféine synthétisée



Spectre RMN ^1H de la caféine synthétisée



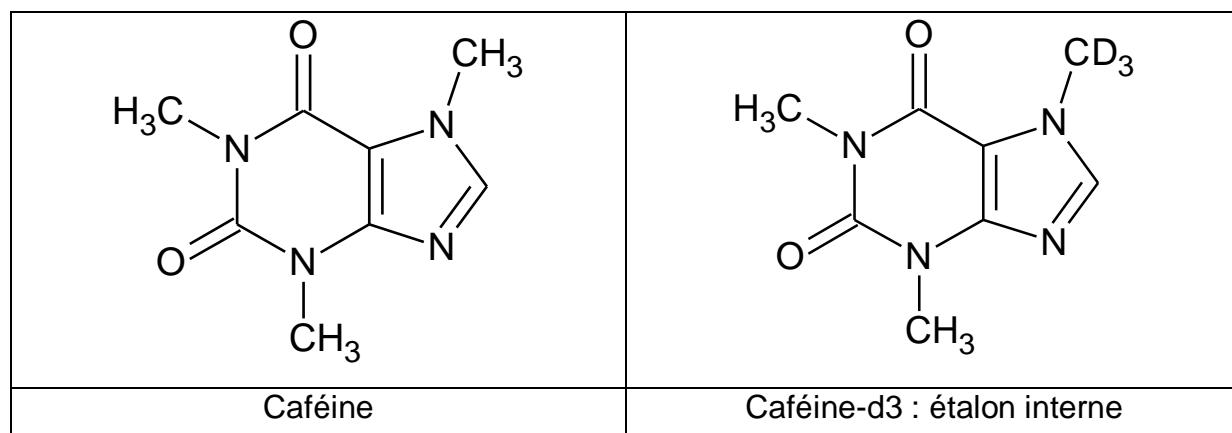
- 26.** Montrer que les nombres de signaux obtenus dans les deux simulations de spectres RMN sont cohérents avec l'obtention de caféine.
- 27.** Calculer le coût de la synthèse de 10 g de caféine à partir de théophylline. On néglige le prix de la soude et du solvant utilisés.

Les deux échantillons de caféine brute, extraite et synthétisée sont ensuite analysés.

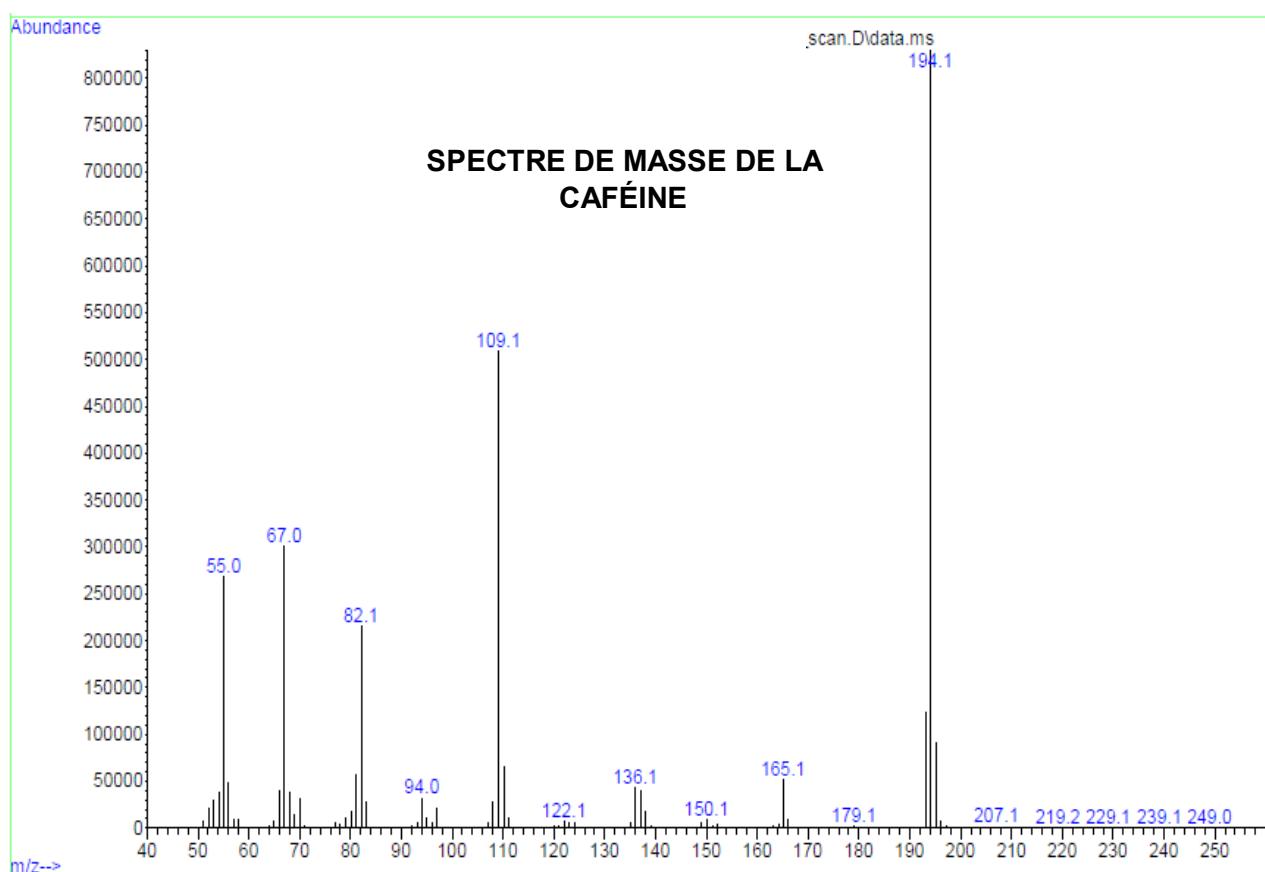
Partie 3 - Analyse des produits bruts pour sélectionner la méthode d'obtention de la caféine à privilégier

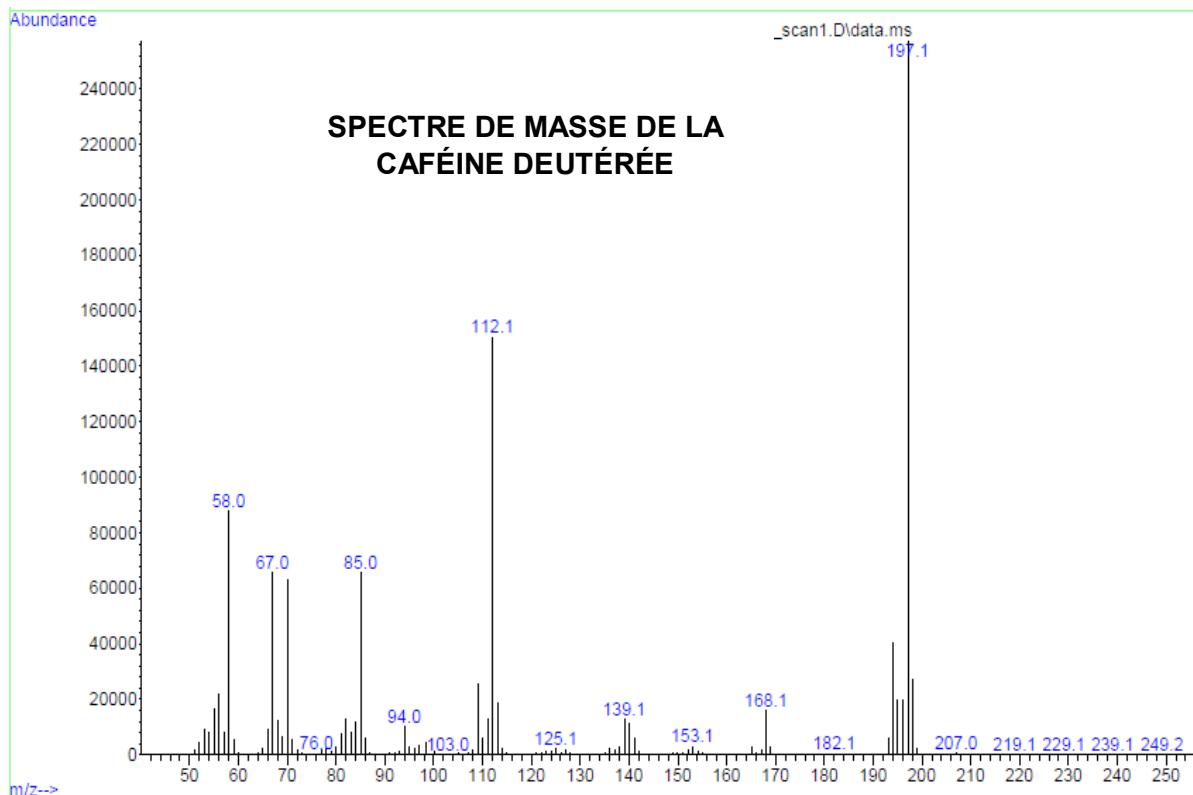
Les analyses sont menées par chromatographie en phase gazeuse, couplée à un spectromètre de masse (appareil GCMS) par la méthode de l'étalon interne utilisant la caféine partiellement deutérée (**caféine-d3**).

On rappelle que le deutérium (noté D) est un isotope de l'hydrogène de formule chimique ^2H .



On donne les spectres de masse simulés de la caféine et de la caféine deutérée obtenus en mode SCAN, c'est-à-dire pour un balayage correspondant à une plage de masses prédéterminée :





28. Vérifier la cohérence du pic parent de chaque spectre obtenu avec l'espèce correspondante.
29. Expliquer en quoi le choix d'une méthode par étalonnage interne améliore l'analyse.
30. Montrer que l'on peut dissoudre totalement 100 mg de caféine dans 100 mL d'éthanol.
31. Expliquer pourquoi des solutions aqueuses ne doivent pas être injectées dans la colonne utilisée.

1^{ère} étape du dosage : modélisation

L'analyse chromatographique se fait en mode SIM « specific ion monitoring » en ne balayant que les ions de $m/z = 194$ et 197 . En sortie de GC, on ne s'intéresse donc qu'aux ions parents. Le chromatogramme est alors reconstitué et l'aire de chaque pic peut alors être calculée par le logiciel.

On suit le protocole donné ci-dessous.

- Préparer deux solutions mères (E et E-d3) : environ 100 mg de caféine pesée exactement dans 100,00 mL d'éthanol (E) et environ 100 mg de caféine deutérée (caféine-d3) pesée exactement dans 100,00 mL d'éthanol (E-d3).
- Préparer les trois solutions standard en mélangeant 500 μ L de solution mère E avec 125 μ L, 250 μ L and 500 μ L de solution mère E-d3 dans trois fioles jaugées de 10,00 mL. Après ajustage avec de l'éthanol, les ratios en masse (caféine/caféine -d3) dans chaque solution sont respectivement 1/1, 2/1 et 4/1.
- Réaliser une injection de chaque solution standard dans l'appareil GC-MS.

Le rapport des aires des pics obtenus est tracé en fonction du rapport des concentrations en masse. On modélise l'évolution de ce rapport en fonction du rapport des concentrations en masse par une fonction mathématique affine.

Une solution de caféine de concentration proche de celles des échantillons à analyser est préparée pour modéliser la réponse du chromatogramme.

FEUILLE DE RESULTATS

- Solutions mères

$C(E)$ = concentration en masse de la caféine dans la solution E

$C_{d3}(E-d3)$ = concentration en masse de la caféine-d3 dans la solution E-d3

Solution E	
Masse de caféine dissoute (mg)	100,3
$C(E)$ (mg·L ⁻¹)	1003

Solution E-d3	
Masse de caféine-d3 dissoute (mg)	100,2
$C_{d3}(E-d3)$ (mg·L ⁻¹)	1002

- Solutions filles

C = concentration en masse de caféine dans les solutions filles

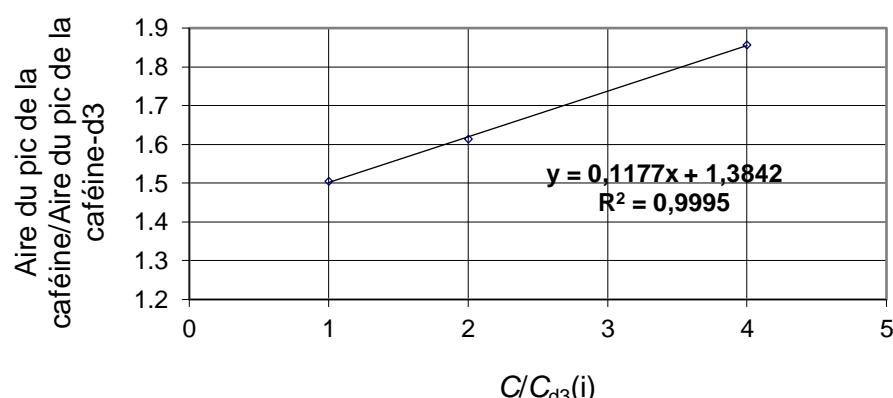
$C_{d3}(i)$ = concentration en masse de caféine-d3 dans la solution i

$V_E(i)$ = volume de solution mère E prélevé lors de la préparation de la solution i

$V_{E-d3}(i)$ = volume de solution mère E-d3 prélevé lors de la préparation de la solution i

Solution i	$V_E(i)$ (μ L)	$V_{E-d3}(i)$ (μ L)	Éthanol	$C(i)$ (mg.L ⁻¹)	$C_{d3}(i)$ (mg.L ⁻¹)
Solution 1	500	125	Complément à 10 mL	...	12,525
Solution 2	500	250			25,050
Solution 3	500	500			50,100

- Modélisation



32. Calculer la valeur de la concentration C de la solution préparée.

En GC-MS, la quantité injectée dans la colonne de caféine non deutérée doit être inférieure au seuil de 100 ng pour éviter de saturer la colonne.

33. Vérifier si les injections des solutions standard satisfont ce critère sachant que le volume injecté est de 1 µL.

34. Donner le nom du mode d'injection en GC permettant d'éviter la saturation de la colonne.

2ème étape du dosage : analyse des solutions de caféine extraite lors de la partie 1 et synthétisée lors de la partie 2

On prépare une solution notée S₁ en dissolvant une masse de 101,9 mg de caféine extraite dans 100,00 mL d'éthanol.

On prépare, de même, une solution notée S₂ en dissolvant une masse de 100,9 mg de caféine synthétisée dans 100,00 mL d'éthanol.

On mélange 500 µL de la solution S₁ avec 125 µL de la solution E-d3 dans une fiole jaugée de 10,00 mL en ajustant au trait de jauge avec de l'éthanol.

L'injection de 1 µL de cet échantillon dans la GC-MS permet d'obtenir :

- (Aire du pic de la caféine/Aire du pic de la caféine-d3) = 1,76

En procédant de manière analogue pour la solution S₂, on obtient :

- (Aire du pic de la caféine/Aire du pic de la caféine-d3) = 1,82

35. Déterminer la pureté de la caféine extraite puis de la caféine synthétisée.

Le candidat est invité à prendre des initiatives et à présenter correctement la démarche suivie. Elle sera valorisée même si elle n'a pas abouti.

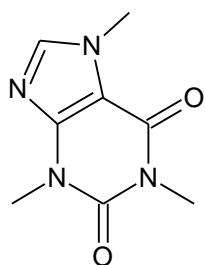
36. Compte tenu des résultats obtenus, rédiger une conclusion de 5 lignes maximum indiquant la méthode à privilégier parmi l'extraction ou la synthèse pour produire la caféine. On pourra construire un tableau synthétique.

ANNEXES

Document 1 - Données relatives à la caféine	2
Document 2 - Données relative à quelques produits	3
Document 3 - Injection en GC-MS	6
Document 4 – Table de quelques déplacements chimiques en RMN 1H	7
Document 5 - Table de quelques déplacements chimiques en RMN ¹³ C.....	7

Document 1 - Données relatives à la caféine

Caféine : $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2$



$$M = 194,19 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$$

Noté AH	Noté AH_2^+	Noté A^-

$$pK_{\text{A}1} (\text{AH}_2^+ / \text{AH}) = 0,7 \text{ à } 25 \text{ °C}$$

$$pK_{\text{A}2} (\text{AH} / \text{A}^-) = 10,4 \text{ à } 25 \text{ °C}$$

$$\rho = 1,23 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-3}$$

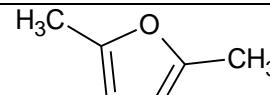
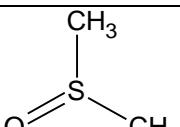
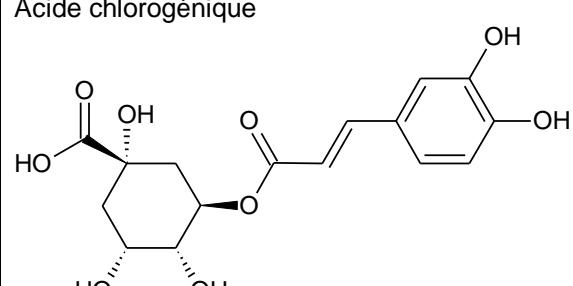
Température de fusion 235 °C

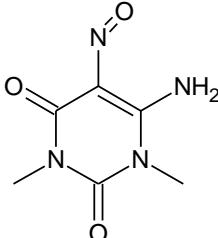
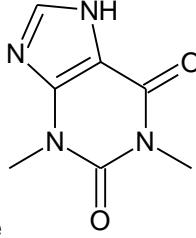
Solubilité dans différents solvants en fonction de la température

Solvant	Solubilité à 298 K en $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	Solubilité à 323 K en $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$
Eau	22,6	109,4
Ethanol	15,2	45,5
Acétone	11,9	32,2

Très soluble dans l'acétate d'éthyle et dans le dichlorométhane

Document 2 - Données relative à quelques produits

Produit	Pictogramme	Données relatives au produit	Dangers
Acétate d'éthyle	SGH02 SGH07	BP = 77 °C d = 0,902 10 €/L	H225 - Liquide et vapeurs très inflammables H319 - Provoque une sévère irritation des yeux H336 - Peut provoquer somnolence ou vertiges EUH 066 - L'exposition répétée peut provoquer dessèchement ou gerçures de la peau
Dichlorométhane	SGH08	BP = 40 °C	H351 - Susceptible de provoquer le cancer
 DMF	SGH07 SGH08 H360D	Miscible avec l'eau BP = 153 °C 169 €/L	H312 - Nocif par contact cutané H319 - Provoque une sévère irritation des yeux H332 - Nocif par inhalation H360D - Peut nuire au fœtus
 DMSO		Miscible avec l'eau BP = 189 °C 18 €/L	
Ethanol	SGH02	BP = 78 °C 5 €/L	H225 - Liquide et vapeurs très inflammables
Acétone	SGH02 SGH07	BP = -56 °C	H225 - Liquide et vapeurs très inflammables H319 - Provoque une sévère irritation des yeux H336 - Peut provoquer somnolence ou vertiges EUH 066 - L'exposition répétée peut provoquer dessèchement ou gerçures de la peau
Acide chlorogénique		pKa (A' H / A') = -2,6 d = 1,28 log P = -0,4	

	SGH08	M = 184,15 g/mol	
 Composé A		M = 180,16 g/mol MP = 273 °C $pK_A = 8,9$ peu soluble dans l'eau, et le chloroforme soluble dans les solutions alcalines 55 € / 100 g	
Acide nitreux HNO_2		instable	
Dithionite de sodium $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ Pureté 85 %	SGH02 SGH07	M = 174,11 g·mol ⁻¹ Couple : $\text{HSO}_3^- / \text{S}_2\text{O}_4^{2-}$	
Iodométhane CH_3I Pureté 99 %	SGH06 SGH08	M = 141,94 g·mol ⁻¹ 90 € pour 100 g	
Hydroxyde de potassium 90 %	SGH05	89 € 1 kg	
Soude 10 %	SGH05	21 €/L	
Carbonate de potassium	SGH07	M = 138,21 g·mol ⁻¹ 12 € les 500 g	

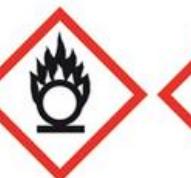
Source inrs



SGH01



SGH02



SGH03



SGH04



SGH05



SGH06



SGH07



SGH08



SGH09

Ces 9 pictogrammes de danger du règlement CLP proviennent du site de la Commission économique des Nations unies pour l'Europe (CEE-ONU).

Document 3 - Injection en GC-MS

Why injection of water in GC-MS is not recommended?

Poor repeatability with water samples is due mainly to problems with pressure and flow pulses in the inlet caused by the very large vapour volume. You are right to inject small volumes, and using as low an inlet temperature as possible will also help. Lower inlet temperatures can lead to adsorptive peak tailing, especially with diols so you need to ensure that your inlet liner is clean and well deactivated.

Water can also damage the stationary phase of the column. Siloxane phases are more vulnerable, stabilized wax phases are robust to water as long as it is present only as vapour. If water condenses on the column as liquid it will permanently disrupt the phase, so do not use a too low starting temperature for the column programme; certainly not below 80 °C and preferably above 100 °C. A retention gap with polar deactivation will help. You will also see shifts in retention of polar analytes like diols due to the water temporarily increasing the polarity of the stationary phase. The less water you put onto the column the better, so use split injections rather than splitless if you can.

If the amount of water you inject is small enough not to compromise the chromatography, and it passes through the column as vapour, it is not likely to have a serious impact on the MS - with very polar analytes like diols the limiting factor on detectability is adsorption in the inlet and column, not detector sensitivity.

Your plan to test methanol as a solvent is a good one - it is much more tractable than water.

Peter Apps

Senior researcher at Botswana Predator Conservation Trust

Document 4 – Table de quelques déplacements chimiques en RMN 1H

Groupe fonctionnel	Déplacement chimique (ppm)
CH ₃ saturé	~ 1
CH ₂ saturé	1 - 2
CH saturé	1 - 2
CH ₃ -C=O	2,0 - 2,7
CH ₃ -C=	1,9 - 2,7
CH ₃ -N	3 - 4
CH ₃ -O	3,5 - 4
H ₂ C=	4,5 - 6
HC=	4,5 - 7,5
C=C-OH	5 - 8
C=CH-N	5,7 - 8
RCHO	9,5 - 10

Document 5 - Table de quelques déplacements chimiques en RMN ¹³C

Type de carbone	δ / ppm	Type de carbone	δ / ppm
RCH ₃	5-35	CHCl ₃	77
R ₂ CH ₂	15-50	RCH ₂ NH ₂	20-70
R ₃ CH	30-60	RCH ₂ OH et RCH ₂ OR'	50-90
R ₄ C	25-40	RNO ₂	60-80
R ₂ C=CR ₂	100-150	RC≡N	110-130
RC≡CR'	50-95	RCONH ₂	150-170
aromatique	110-175	RCOCl et RCO-O-COR	150-170
RCH ₂ I	10-40	RCO ₂ R'	150-180
RCH ₂ Br	20-40	RCO ₂ H	160-190
RCH ₂ Cl	25-90	RCHO et RCOR'	190-220