

Université de Montréal

**Méthylénation et diazotisation
en chimie en flux continu**

par

Clément Audubert

Département de Chimie
Faculté des Arts et Sciences

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures et postdoctorales en vue de l'obtention du
grade de *philosophiae doctor* (Ph. D.) en chimie

Juin 2018

© Clément Audubert, 2018

Résumé

Les composés diazoïques sont des produits contenant une molécule de diazote dans leur structure. La libération de cette molécule de diazote est thermodynamiquement favorisée, ce qui en fait des composés très réactifs. Pour cette raison, ce sont des composés très utilisés en synthèse organique notamment pour la formation d'esters ou dans des réactions catalysées par des métaux de transitions comme des cyclopropanations ou des méthylénations. Cependant, le fait de contenir une molécule d'azote confère également à ces composés une énergie élevée, ce qui les rend potentiellement explosifs. De plus ces composés présentent généralement une toxicité élevée. Ces considérations sont d'autant plus importantes lorsque l'échelle augmente. Pour éviter la manipulation de ces réactifs dangereux, les chimistes ont développé différentes alternatives. La génération *in situ* de ces composés est une des approches classiques des plus courantes. La chimie en flux continu ou en débit continu est une technologie qui permet la manipulation sécuritaire de produits dangereux. De ce fait, la chimie en flux continu s'est imposée comme une alternative sécuritaire pour la génération, la manipulation et l'utilisation des composés diazoïques.

Une réaction de méthylénation catalysée par des métaux de transition a été développée il y a quelques années dans le groupe du Pr. Lebel. Cette réaction utilise un composé diazoïque, le TMS-diazométhane, qui est connu pour être très toxique. De ce fait, la réaction de méthylénation a été transposée en chimie en flux continu afin de développer un procédé plus sécuritaire. Différentes approches ont été explorées afin d'améliorer cette réaction en flux continu.

Par la suite, une nouvelle méthodologie de synthèse du TMS-diazométhane par diazotisation a été développée. Après avoir développé la synthèse de l'amine sur grande échelle grâce à l'utilisation de la chimie en flux continu, la synthèse du TMSCHN₂ a été réalisée. Le

développement d'une purification du TMSCHN₂ pouvant être réalisées en flux continu, a permis d'obtenir un procédé rapide, efficace et adaptable sur grande échelle.

Le développement de la génération *in situ* du TMS-diazométhane afin de réaliser des estérifications a par la suite été investigué. Cette approche a débouché sur une méthodologie plus générale d'estérification par diazotisation *in situ* d'amines. Cette méthodologie permet de synthétiser une grande variété d'esters avec de bons rendements et donne une excellente chimiosélectivité. Des études mécanistiques ont par la suite été réalisées pour définir le mécanisme exact de la réaction.

Mots-clés : Flux continu, Débit continu, Méthylénation, Triméthylsilyl diazométhane, TMSCHN₂, Composé diazoïque, Diazotisation, Amine, Acide, Ester, Estérification

Abstract

Diazo compounds are products containing a molecule of nitrogen in their structure. The nitrogen release is thermodynamically favored making diazo compounds highly reactive. As such, diazo compounds are widely used in organic synthesis, in particular for the formation of esters or in transition metal-catalyzed reactions such as cyclopropanations or methylenations. However, the high energy property associated with diazo compounds makes them potentially explosive. In addition, the diazo compounds generally display a high toxicity. Such considerations are even more important on large scale. To avoid handling dangerous reagents, alternatives have been developed by chemists. *In situ* generation of diazo compounds is one of the most common classical approaches. Continuous flow synthesis is a technology that allows for the safe handling of hazardous products. As a result, continuous flow chemistry has emerged as a safe alternative for the generation, manipulation and use of diazo compounds.

A transition metal-catalyzed methylation reaction was developed a few years ago by Prof Lebel's group. The reaction uses a diazo reagent, TMS-diazomethane, which is known to be very toxic. As a result, the methylenation reaction has been transposed into continuous flow chemistry in order to develop a safer process. Different approaches have been explored to improve the continuous flow methylenation process.

Subsequently, a new methodology for the synthesis of TMS-diazomethane by diazotization has been developed. After having developed the amine synthesis on a large scale in continuous flow chemistry, the synthesis of TMSCHN₂ was investigated. Moreover, the purification of the obtained solution can be carried out in continuous flow. The overall process produces the TMSCHN₂ in a fast and efficient manner. Furthermore, the methodology is easily adaptable on a large scale.

The development of the *in situ* generation of TMS-diazomethane in order to perform esterifications has subsequently been investigated. The approach has resulted in a more general methodology for esterification by *in situ* diazotization of amine. Various esters were synthesized

in good yields and with excellent chemoselectivities. Mechanistic studies were performed to define the exact mechanism of the reaction.

Keywords : Continuous flow, Methylenation, Trimethylsilyl diazomethane, TMSCHN₂, Diazo, Diazotisation, Amine, Acid, Ester, Esterification.

Table des matières

Résumé.....	i
Abstract.....	iii
Table des matières.....	v
Liste des tableaux.....	ix
Liste des figures	x
Liste des schémas.....	xii
Liste des abréviations.....	xiv
Remerciements.....	xxi
Chapitre 1. Introduction générale. La chimie en flux continu	1
1.1. Comparaison avec la chimie classique	1
1.2. L'équipement et les technologies associées à la chimie en flux continu.....	3
1.2.1. L'injection.....	4
1.2.2. La zone de mélange	8
1.2.3. Les zones de réaction	14
1.2.4. Le régulateur de pression	16
1.2.5. Collection et réactions multiétapes	17
1.2.6. Méthodes d'analyse en flux continu	19
1.2.7. Méthode de purification en flux continu.....	20
1.2.8. Nomenclature	24
1.3. Les avantages de la chimie en flux continu	25
1.3.1. Réactions très rapides.	25
1.3.2. Réactions à haute température et haute pression.	28
1.3.3. Gestion de procédés à risque.....	29
1.3.4. Photochimie.	32
1.3.5. Synthèse multiétapes.....	33
1.3.6. Résumé et conclusion	34
1.4. Objectif de recherche	36

Chapitre 2. Développement de méthodologies d'oléfination catalysées par des métaux de transition en flux continu.	38
2.1. Introduction et mise en contexte	38
2.2. Méthylénation catalysée par le complexe de Wilkinson en flux continu.	42
2.2.1. Optimisation des conditions réactionnelles	42
2.2.2. Étendue réactionnelle.....	45
2.3. Méthylénation catalysée par des complexes de cuivre en flux continu	46
2.3.1. Optimisation des conditions réactionnelles	46
2.3.2. Étendue réactionnelle.....	49
2.4. Méthylénation avec des catalyseurs hétérogènes.....	50
2.4.1. Utilisation de tubes de cuivre.....	51
2.4.2. Méthylénation avec des catalyseurs de cuivre supporté	53
2.5. Utilisation d'autres composés diazoïques dans la réaction de méthylation.	61
2.5.1. Utilisation de diazométhane dans la réaction de méthylation.....	61
2.5.2. Utilisation de trifluorométhyldiazométhane pour la synthèse d'alcène fluoré.	70
2.5.3. Utilisation de diazoalcanes pour la synthèse d'alcènes trisubstitués.	71
2.6. Conclusion	72
Chapitre 3 : Développement d'une nouvelle stratégie de synthèse de TMS-diazométhane	
75	
3.1. Introduction générale	75
3.1.1. Synthèse classique du TMS-diazométhane.....	77
3.1.2. Tests préliminaires	78
3.2. Synthèse de la TMS-méthylamine en <i>batch</i>	84
3.3. Développement d'une voie de synthèse du TMS-diazométhane par diazotisation ..	85
3.3.1. Optimisation des conditions réactionnelles	88
3.3.2. Synthèse sur grande échelle	94
3.4. Utilisation du TMS-diazométhane dans diverses réactions.	95
3.4.1. Synthèse d'esters méthyliques	95
3.4.2. Synthèse de pyrazoles en un seul pot.....	96
3.5. Conclusion	98

Chapitre 4 Synthèse du TMS-diazométhane en flux continu	99
4.1. Introduction générale	99
4.1.1. Mise en contexte	99
4.1.2. Génération de composés diazoïques en flux continu	99
4.1.3. Synthèse par S _N 2 avec de l'ammoniaque en flux continu	102
4.2. Synthèse du TMSCHN ₂ et application en flux continu	105
4.2.1. Génération du TMSCHN ₂ en flux continu.....	105
4.2.2. Génération de TMSCHN ₂ et estérifications en ligne	107
4.2.3. Génération de TMSCHN ₂ et cycloadditions en ligne	109
4.3. Développement d'une purification du TMS-diazométhane applicable en flux continu	
111	
4.3.1. Purification par distillation	111
4.3.2. Développement d'un parachèvement aqueux	113
4.3.3. Transposition du parachèvement en flux continu	119
4.3.4. Génération et purification du TMSCHN ₂ en flux continu	120
4.4. Application du TMSCHN ₂ après purification.....	122
4.5. Conclusion	124
Chapitre 5 : Développement d'une nouvelle méthode d'estérification par diazotisation	
d'amines.....	125
5.1. Introduction et mise en contexte.....	125
5.2. Développement d'une nouvelle méthode d'estérification	130
5.2.1. Génération <i>in situ</i> de TMS-diazométhane.	130
5.2.2. Synthèse d'esters méthyliques par diazotisation <i>in situ</i> de la méthylamine ...	132
5.2.3. Synthèse d'esters par diazotisation <i>in situ</i> de benzylamines	137
5.2.4. Synthèse d'esters par diazotisation <i>in situ</i> d'alkylamines.....	141
5.3. Étude mécanistique	147
5.4. Conclusion	151
Conclusion	152
Bibliographie.....	158
Experimental section.....	xxiii

General.....	xxiii
Experimental section of Chapter 2.....	xxiv
Experimental section of Chapter 3 and 4.....	xxxvi
Experimental section of Chapter 5.....	lxx

Liste des tableaux

Tableau I.	Nombre de Reynold dans un tube avec du méthanol à 25 °C.....	9
Tableau II.	Oléfination de l'aldéhyde cinnamique avec différents catalyseurs métalliques	39
Tableau III.	Optimisation du temps et de la température en flux continu avec RhCl(PPh ₃) ₃	43
Tableau IV.	Optimisation de la pression en flux continu avec le catalyseur de Wilkinson	44
Tableau V.	Criblage de divers solvants en flux continu avec IMesCuCl.....	47
Tableau VI.	Effet de la température sur la méthylation avec IMesCuCl.....	49
Tableau VII.	Optimisation de la température avec des tubes de cuivres	52
Tableau VIII.	Synthèse de NHC de cuivre supporté	56
Tableau IX.	Évaluation des NHC de cuivre supporté dans la réaction de méthylation	57
Tableau X.	Lixiviation du cuivre dans la réaction de méthylation	59
Tableau XI.	Synthèse du diazométhane et extraction avec une solution aqueuse	66
Tableau XII.	Optimisation du nitrite et du solvant.....	89
Tableau XIII.	Optimisation de la quantité d'acide	90
Tableau XIV.	Synthèse de composés diazoïques silylés par diazotisation.....	93
Tableau XV.	Optimisation de la synthèse du TMSCH ₂ NH ₃ Cl en flux continu.....	103
Tableau XVI.	Optimisation de la diazotisation en flux continu	106
Tableau XVII.	Optimisation du parachèvement en flux continu	120
Tableau XVIII.	Optimisation du nitrite pour l'estérification avec la méthylamine	133
Tableau XIX.	Optimisation du temps et de la température pour l'estérification par diazotisation de la méthylamine.....	134

Liste des figures

Figure 1.	Comparaison d'une réaction en batch et en flux continu.....	2
Figure 2.	Les principaux éléments retrouvés en flux continu	4
Figure 3.	Fonctionnement d'une pompe-seringue a) avec clapet anti retour b) avec valve à 4 voies	5
Figure 4.	Fonctionnement d'une pompe à piston.....	5
Figure 5.	Schéma du système de boucle d'injection à six voies	6
Figure 6.	Réacteurs liquide-gaz.....	7
Figure 7.	Différents types de jonctions	11
Figure 8.	a) Représentation schématique d'un mélangeur multilamellaire; b) Photographie d'un mélangeur multilamellaire d'après Floyd <i>et al</i>	11
Figure 9.	Mélangeur statique hélicoïdal, à lames ou à plusieurs couches.....	12
Figure 10.	Exemples d'unités de mélange à contractions et/ou séparations	13
Figure 11.	Représentation schématique de contrôleur de pression fixe et variable	16
Figure 12.	Profil de distribution avec la dispersion. Gauche : idéal. Droite : observé.....	17
Figure 13.	Superposition de différents profils de distribution, en orange la réaction précédente et en bleu la nouvelle injection: a) Superposition de deux réactions, b) Réaction orange est un réactif, c) Réaction orange est un substrat.....	18
Figure 14.	Séparateur de phase a) à membrane b) par gravité	21
Figure 15.	Représentation d'un évaporateur de solvant en flux continu.....	23
Figure 16.	Symbole utilisé en chimie en flux continu.....	24
Figure 17.	Diagramme décisionnel pour la chimie en flux continu	35
Figure 18.	Conversion en fonction du temps et de la température en flux continu pour la réaction de méthylation catalysée par $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$	44
Figure 19.	Différentes stratégies de synthèse de complexes NHC de cuivre supportés	53
Figure 20.	Précurseurs <i>N</i> -nitroso de TMS-diazométhane	80
Figure 21.	Amines silylées synthétisées.....	85
Figure 22.	Échelle de nucléophilicité des composés diazoïques.....	86
Figure 23.	Évolution de la réaction de diazotisation sur 100 mmol.....	95
Figure 24.	Sous-produits observés lors de l'amination de TMSCH_2Cl	103

Figure 25.	Tests d'élimination du nitrite	113
Figure 26.	Tests de parachèvement biphasique avec des thiols	115
Figure 27.	Élimination des sous-produits avec le thioglycérol et Na ₂ SO ₃	117
Figure 28.	Spectre RMN après purification du TMSCHN ₂ par distillation	118
Figure 29.	Spectrogramme obtenu par GC-MS après purification du TMSCHN ₂ par distillation	118
Figure 30.	Synthèse d'ester par oxydation <i>in situ</i> d'hydrazones silylées.....	128
Figure 31.	Hypothèse mécanistique de la formation d'ester par diazotisation	148
Figure 32.	Profil d'énergie libre calculé de la formation du diazométhane	150

Liste des schémas

Schéma 1.	Monoaddition du phényllithium sur l'oxalate de diéthyle en flux continu.....	26
Schéma 2.	Interception d'un intermédiaire prédisposé à un réarrangement de Fries anionique en utilisant un mélange inférieur à la milliseconde.....	27
Schéma 3.	Synthèse du triaminophloroglucinol par nitration en flux continu	31
Schéma 4.	Étendue réactionnelle de la méthylation catalysée par RhCl(PPh ₃) ₃	40
Schéma 5.	Utilisation de la réaction de méthylation en synthèse totale	41
Schéma 6.	Étendue réactionnelle de la méthylation en flux continu avec le catalyseur de Wilkinson	45
Schéma 7.	Étendue réactionnelle de la méthylation en flux continu avec IMesCuCl....	50
Schéma 8.	Synthèse du complexe IBnCuCl	55
Schéma 9.	Test d'adsorption du cuivre sur une résine et méthylation	60
Schéma 10.	Génération de diazométhane en flux continu en milieu biphasique	62
Schéma 11.	Génération de diazométhane avec un <i>tube-in-tube</i> en flux continu.....	63
Schéma 12.	Test préliminaire de formation de diazométhane en flux continu	64
Schéma 13.	Mécanisme de formation du <i>p</i> -toluènesulfonate de méthyle	65
Schéma 14.	Génération et utilisation de diazométhane en flux continu dans la réaction de méthylation.	67
Schéma 15.	Génération de diazométhane en flux continu à partir d'un dérivé de Diazald [®] soluble en phase aqueuse	68
Schéma 16.	Méthylation avec du diazométhane généré dans un « <i>tube in tube</i> ».....	69
Schéma 17.	Génération du diazométhane en flux continu à partir de MNU	73
Schéma 18.	Utilisation du TMS-diazométhane en synthèse	75
Schéma 19.	Synthèse classique du TMS-diazométhane.....	77
Schéma 20.	Synthèse du TMS-diazométhane par transfert diazoïque à partir de composé lithié	79
Schéma 21.	Synthèse d'un analogue du Diazald [®] pour la génération TMSCHN ₂	80
Schéma 22.	Génération de TMSCHN ₂ à partir de 55 en flux continu.....	81
Schéma 23.	Synthèse d'un composé diazoïque silylé à partir de dérivés d'hydrazone.....	82
Schéma 24.	Synthèse du TMSCH ₂ NH ₂ rapportée dans la littérature ^{203,204}	84

Schéma 25.	Diazotisation catalysée par des acides avec des nitrites organiques.....	87
Schéma 26.	Mécanisme de la diazotisation catalysée par des acides.....	88
Schéma 27.	Influence de l'acide dans la diazotisation de TMSCH ₂ NH ₂ avec <i>i</i> -AmONO...	91
Schéma 28.	Influence de l'acide dans la diazotisation de TMSCH ₂ NH ₂ avec Pr(ONO) ₂	92
Schéma 29.	Génération du TMSCHN ₂ et estérification de divers acides	96
Schéma 30.	Génération du TMSCHN ₂ et cycloaddition en un seul pot.....	97
Schéma 31.	Synthèse et purification du TMSCH ₂ NH ₂ avec du NH ₄ OH sur une échelle de 500 mmol	104
Schéma 32.	Génération du TMSCHN ₂ en flux continu et estérification subséquente en <i>batch</i>	108
Schéma 33.	Génération du TMSCHN ₂ et estérification en ligne	109
Schéma 34.	Synthèse de pyrazoles en flux continu.....	110
Schéma 35.	Synthèse du TMS-diazométhane et purification en batch	112
Schéma 36.	Génération, purification et séchage de TMSCHN ₂ en flux continu.....	121
Schéma 37.	Étendue réactionnelle de la méthylation avec le TMSCHN ₂ généré par diazotisation	123
Schéma 38.	Estérification par génération <i>in situ</i> de TMSCHN ₂	131
Schéma 39.	Test préliminaire de diazotisation <i>in situ</i> de la méthylamine	132
Schéma 40.	Synthèse d'esters méthyliques par diazotisation de la méthylamine	135
Schéma 41.	Synthèse d'esters méthyliques dérivés de médicaments.....	136
Schéma 42.	Synthèse d'esters benzyliques par diazotisation de benzylamines	138
Schéma 43.	Synthèse d'esters par diazotisation de dérivés de aryl(méthylamine)amines.	139
Schéma 44.	Synthèse d'esters par diazotisation <i>in situ</i> d'alkylamines.....	142
Schéma 45.	Synthèse d'isopropylesters par diazotisation <i>in situ</i>	145
Schéma 46.	Synthèse d'esters par diazotisation <i>in situ</i> d'amines α-disubstituées	146

Liste des abréviations

))) : sonication

$[\alpha]_{D25}$: rotation optique spécifique basée sur la raie D du sodium (589 nm) à 25 °C

Å : ångström (10^{-10} m)

Ac : acétyle

Ad : adamantyle

Alk : alkyle

Am : amyle

API : principes actifs (*Active Pharmaceutical Ingredient*)

Ar : groupement aryle

Batch : chimie classique en ballon

BiBn : Bibenzyl

Bn : benzyle

Boc : *tert*-butoxycarbonyle

bp : point d'ébullition (*boiling point*)

br : large (*broad*)

BPR : régulateur de pression en retour (*Back Pressure Regulator*)

Bu : butyle

© : Copyright

°C : degré Celsius

cat. : catalyseur

Calcd. : calculé

Cbz : carbamate de benzyle

CCM : chromatographie sur couche mince

C-C : carbone-carbone

δ : déplacement chimique

3D : trois dimensions

d : doublet

\varnothing : diamètre intérieur

DaI : nombre de Damköhler

DBU : 1,8-diazabicycloundéc-7-ène

DCE : dichloroéthane

DCM : dichlorométhane

Diazald : *N*-méthyl-*N*-nitroso-*p*-toluènesulfonamide

diazo : composé diazoïque

DFT : théorie de la fonctionnelle de la densité

DME : 1,2-diméthoxyéthane

DMF : *N,N*-diméthylformamide

DMSO : sulfoxyde de diméthyle

DPPA : azoture de diphenylphosphoryle

DSC-TGA : Calorimétrie différentielle à balayage avec analyse thermogravimétrique

EDA : diazoacétate d'éthyle

ee : excès énantiomère

équiv. : équivalent(s)

ESI : *Electron Spray Ionization*

Et : éthyle

et al. : *et alius (et collaborateur)*

FEP : fluorinated ethylene propylene

Flow : chimie en flux continu

g : gramme(s)

GEA : groupe électroattracteur

GC-MS : chromatographie en phase gazeuse couplée une spectroscopie de masse

h : heure(s)

HFIP : 1,1,1,3,3,3-hexafluoropropanol

h ν : longueur d'onde, réaction photochimique

HRMS : spectre de masse à haute résolution (*High-Resolution Mass Spectrum*)

Hz : hertz

i : iso

ICP-MS : *Inductively Coupled Plasma-Mass Spectrometry*

IBn : bis(1,3-(benzyl)imidazol-2-ylidène)

IMes : bis(1,3-(2,4,6-triméthylphényl)imidazol-2-ylidène)

IPr : bis(1,3-(1,3-diisopropylphényl)imidazol-2-ylidène)

IR : spectroscopie infrarouge (*InfraRed*)

j : jour(s)

J : constante de couplage

kcal : kilocalorie(s)

kg : kilogramme(s)

h : heure(s)

LAH : tétrahydroaluminat de lithium

m : *meta*

m : multiplet

M : concentration molaire (mol/L)

Me : méthyle

MeCN : acétonitrile

MeOH : méthanol

Mes : mésityle

MFR : Régulateur de flux massique (Mass Flow Regulator)

mg : milligramme(s)

MHz : mégahertz

microchips : microréacteur

min : minute(s)

mL : millilitre(s)

mm : millimètre

mmol : millimole(s)

MNU : *N*-nitroso-*N*-méthylurée

mol % : pourcentage molaire

mp : point de fusion (*melting point*)

MS : tamis moléculaire (*Molecular Sieves*)

ms : milliseconde

MTBE : méthyl-tert-butyl ether

n-Bu : butyle (linéaire)

NHC : carbène *N*-hétérocyclique (*N-Heterocyclic Carbene*)

μL : microlitre(s)

nL : nanolitre(s)

μm : micromètre(s)

nm : nanomètre(s)

NMP : *N*-méthyl-2-pyrrolidone

o : *ortho*

OAc : acétate

p : *para*

pK_A : Constante d'acidité

PFA : perfluoro alcoxy alcane

Ph : phényle

ppm : partie par million

Pr : propyle

Pr. : professeur(e)

PS : polystyrène

psi: unité de pression (pound per inch)

Py : pyridine

Q : Débit

q : quadruplet

® : Marque déposée

ρ : Densité

R : groupement général

Re : nombre de Reynolds

rac : racémique

R_f : rapport frontal

RMN/NMR : résonance magnétique nucléaire

s : singulet

s : seconde

salen : 2,2'-éthylènebis(nitrilométhylidène)diphénol *N,N'*-éthylènebis(salicylimine)

sat. : saturée

slug flow : flux segmenté

SMB : *simulated moving bed*

S_N : Substitution nucléophile

t : triplet

t : *tert*

T : température

Taylor flow : flux segmenté

TBAF : fluorure de tetrabutylammonium

TBS : *t*-butyldiméthylsilyl

TBDPS : *t*-butyldiphénylsilyl

tfa : trifluoroacétate

THF : tétrahydrofurane

TMEDA : tétraméthyléthylènediamine

TMG : tétraméthyl guanidine

TMS : triméthylsilyle

Tol : toluène

TPP : Tetraphénylporphyrine

t_R : temps de résidence

Trizma : Tris(hydroxyméthyl)aminométhane

Ts : tosyle

Remerciements

Je tiens à remercier, dans un premier temps, la professeure Hélène Lebel de m'avoir accueilli dans son groupe de recherche durant ces 5 années. J'ai énormément apprécié la grande liberté qu'elle m'a accordée dans mes recherches, notamment pour pouvoir tester de nombreuses idées qui me passaient par la tête. Merci de m'avoir transmis la rigueur scientifique dont elle sait faire preuve ainsi que de m'avoir toujours motivé à persévérer dans mes recherches. Je suis également reconnaissant de sa patience, sa disponibilité et sa confiance à mon égard. Je la remercie pour son implication dans ma thèse tant au niveau de la recherche que pour les nombreuses corrections et relectures de mes divers travaux.

Dans un second temps, je tiens à remercier les professeurs André B. Charette et Shawn K. Collins de faire partie de mon jury de thèse. Je leur suis très reconnaissant d'avoir accepté de lire et d'évaluer mon manuscrit. Un merci également à Frank H. Schaper, qui a fait partie de mon comité de thèse durant les premières années de ma thèse

Je remercie également le professeur Jérôme Waser de l'  cole Polytechnique Fédérale de Lausanne d'avoir accepté de se joindre aux membres du jury en tant qu'examineur externe. Je lui en suis sincèrement reconnaissant.

Je tiens à exprimer ici ma gratitude envers les différents organismes subventionnaires. Je remercie la faculté des études supérieures et postdoctorales de l'Université de Montréal pour l'octroi de la bourse d'excellence pour mes études doctorales ainsi que le financement de ma dernière année. De la même manière, je suis reconnaissant envers le centre FONCER de chimie en flux continu pour l'aide financière accordée. J'ai également bénéficié de nombreuses bourses de voyage pour aller à divers congrès internationaux. Je tiens donc à remercier la FESP, le programme FONCER ainsi que le CCVC pour ces divers financements accordés.

Je voudrais adresser mes remerciements à tout le personnel du département de chimie qui permet aux étudiants au quotidien de travailler dans de bonnes conditions. Je remercie tout d'abord les membres du laboratoire de RMN, et les membres du département d'analyse pour

leur aide et leur collaboration au cours de ce doctorat. Je remercie également les membres de l'atelier mécanique de l'Université de Montréal avec lesquels j'ai beaucoup interagi pour construire de nombreuses idées et prototypes, notamment Jean-François Myre et Martin Lambert. Merci à Vanessa Kairouz pour la gestion et l'organisation du centre de chimie en flux continu, mais également de sa patience à mon égard.

Je voudrais par la suite exprimer mes remerciements à tous ceux qui ont partagé mon quotidien durant ces années. Un premier merci, à Oscar Gamboa, qui a réalisé deux stages en ma compagnie, pour sa collaboration et son travail dans ses projets. Je salue les collègues du début de mon doctorat Laura Mamani Laparra, Cendrella Maroun, Johan Bartholomeus et Maroua Khalifa pour les moments de travail et de joie partagés. Un merci particulier à mon collègue devenu ami, Henri Piras, qui m'a transmis de nombreuses valeurs, dont son implication et son investissement au travail. J'ai passé trois belles années à travailler à ses côtés et eu l'occasion de partager de nombreuses choses avec lui (mais pas sa verrerie!). Je remercie également mes partenaires de laboratoire Alexanne Bouchard, Emna Azek, Gary Mathieu et Guillaume Reynald qui ont partagé la fin de cette aventure avec moi. Un merci à Calvin Lai pour avoir pris la peine de relire ce manuscrit, mais également pour sa générosité et sa bonne humeur quotidienne.

J'adresse mes remerciements aux membres du groupe Charette avec lesquelles j'ai eu l'occasion d'interagir régulièrement. Merci, notamment, à André Charette de m'avoir laissé un accès à la machine à café qui fut un lieu d'échanges et de conversations scientifiques enrichissantes. Je salue ici Éric Levesque, Dr. Pauline Rullière, Dr. Sam Aspin, Nicolas Diercxens, Dr. Jean-Baptiste Rouchet, Morgane Sayes, Amandine Pons et Kévin Saint-Jacques. Je remercie plus particulièrement mes amis Guillaume Benoit et Maxence Bos avec qui j'ai toujours grand plaisir de parler de chimie ou d'aller boire une bière en terrasse.

Je voudrais remercier les différents membres du groupe Collins avec lesquels j'ai eu de nombreuses interactions au cours de ces dernières années. Merci également aux membres des groupes Hanessian, Schmitzer, Zargarian et Lubell pour les conversations agréables et les prêts de produits.

Je voudrais adresser toute ma gratitude à mes parents pour toujours m'avoir soutenu mentalement et financièrement dans mes études. Finalement, j'aimerais remercier Lucile, avec qui je partage ma vie depuis de nombreuses années et qui me supporte au quotidien. Merci de m'avoir soutenu dans cette belle aventure et écouté parler de choses auxquelles elle ne comprend rien.

Chapitre 1. Introduction générale.

La chimie en flux continu

La chimie en flux continu peut être appelée de différentes manières; on trouve notamment les termes de chimie en débit continu, chimie en microréacteurs, chimie microfluidique ou *flow* en anglais.¹ Ce type de chimie se retrouve dans de nombreux domaines tels que la chimie organique et bio-organique, la chimie des polymères ou encore les nanotechnologies.^{2,3} Bien que le concept ne soit pas très récent, elle a gagné en importance dans les vingt dernières années, notamment dans les laboratoires de synthèse de petites molécules.

1.1. Comparaison avec la chimie classique

Dans la chimie classique dite en *batch*, les réactions se font dans un ballon en ajoutant un réactif **A** à un réactif **B** déjà en solution (**Figure 1**). Le milieu est mélangé avec un agitateur magnétique ou mécanique pour assurer un bon contact entre les deux espèces. Lorsque la réaction va être terminée, elle sera neutralisée. Le temps entre l'ajout de **A** et la neutralisation est appelé temps de réaction. Lorsque l'on parle de chimie en flux continu, les réactifs **A** et **B** sont pompés à un certain débit dans des tuyaux de petits diamètres, puis seront mélangés dans un réacteur.

¹ Pour une revue récente sur la chimie en flux continu, voir: Plutschack, M. B.; Pieber, B.; Gilmore, K.; Seeberger, P. H. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 11796-11893.

² Shang, L.; Cheng, Y.; Zhao, Y. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 7964-8040.

³ Myers, R. M.; Fitzpatrick, D. E.; Turner, R. M.; Ley, S. V. *Chemistry* **2014**, *20*, 12348-12366.

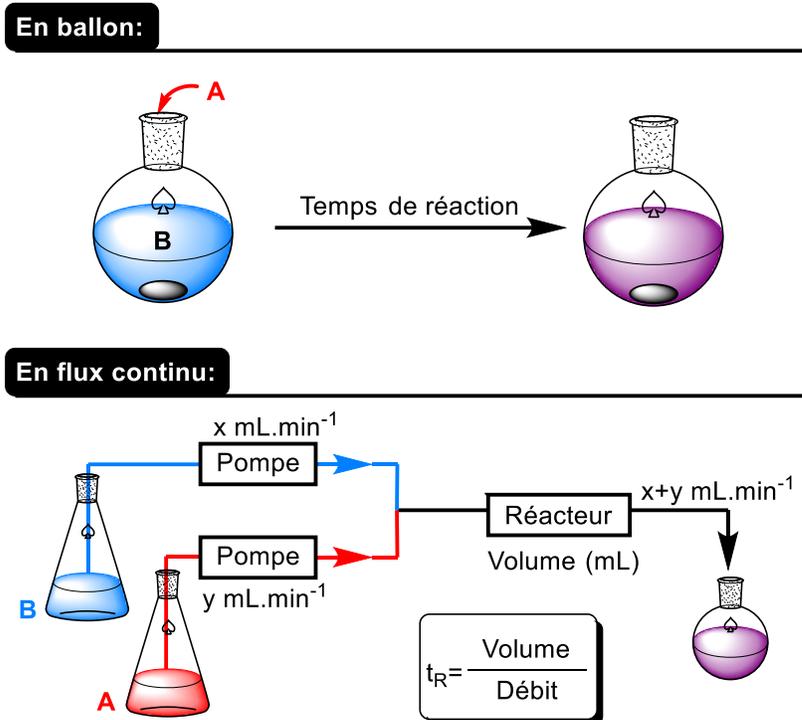


Figure 1. Comparaison d'une réaction en batch et en flux continu

Les débits des réactifs **A** et **B** ainsi que le volume du réacteur définissent le temps de la réaction appelé temps de résidence (t_R). La stœchiométrie des réactifs va dépendre de la concentration des solutions ainsi que des débits auxquels ils sont introduits dans le réacteur.

Dans une réaction réalisée dans un ballon, la concentration des réactifs diminue dans le temps tandis que celle du produit augmente. À un moment donné de la réaction, la concentration des produits et des réactifs sera uniforme dans tout le ballon. En chimie en flux continu, la réaction se produit au fur et à mesure que les réactifs passent à travers le réacteur. Donc la concentration en produit augmente tout le long du réacteur, celle des réactifs diminue. Le temps de résidence, le débit ou le volume du réacteur vont donc être ajustés pour que la réaction termine exactement à la sortie du réacteur où elle sera neutralisée. Il est ainsi possible de contrôler précisément la réaction et ainsi de la stopper avant que d'éventuels sous-produits ne se forment.

Les réactions très rapides sont souvent compliquées à contrôler dans un ballon. On diminue généralement la température pour ralentir la vitesse de réaction et que celle-ci soit plus lente que la vitesse de diffusion. En chimie en flux continu, l'échelle est miniaturisée, l'espace

dans lequel évoluent les molécules passe de plusieurs décimètres dans un ballon à quelques millimètres. Le mélange et la diffusion des molécules se font donc plus rapidement. Il sera donc plus facile de contrôler des réactions rapides en flux continu.

De la même manière, il est plus facile de contrôler des réactions exothermiques ou endothermiques en flux continu. Les transferts de chaleur sont proportionnels au ratio surface/volume, ainsi ils sont beaucoup plus efficaces dans un petit tuyau que dans un ballon. Il est donc possible de chauffer et refroidir une réaction très rapidement en flux continu. Grâce à des systèmes de maintien sous pression, des conditions de pressions et de températures assez élevées peuvent être obtenues en *flow*. Cela va permettre d'accélérer des réactions, tout en gardant un grand contrôle de la réaction.

Les avantages énumérés précédemment font de la chimie en flux continu un atout particulièrement intéressant d'un point de vue de la chimie des procédés. En effet, lorsqu'une réaction a besoin d'être mise à une échelle plus importante, les transferts de masse et de chaleur sont de moins en moins efficaces au fur et à mesure que la taille du ballon augmente. En flux continu, les augmentations d'échelles se font plus facilement, car il suffit souvent de pomper les réactifs pendant plus de temps. Pour augmenter le débit journalier, il est aussi possible d'augmenter la taille du réacteur et le débit.

1.2. L'équipement et les technologies associées à la chimie en flux continu

Afin de pouvoir faire de la chimie en flux continu un outil performant, capable de réaliser de bons transferts de masse et de chaleur, de nombreux équipements ont été développés. Dans un système de chimie en flux continu, 5 éléments importants vont généralement être retrouvés: l'injection, le mélange, la zone de réaction, un système de régulation de pression et la collection (**Figure 2**). Des modules optionnels de purification ou d'analyse peuvent être ajoutés à ce système.

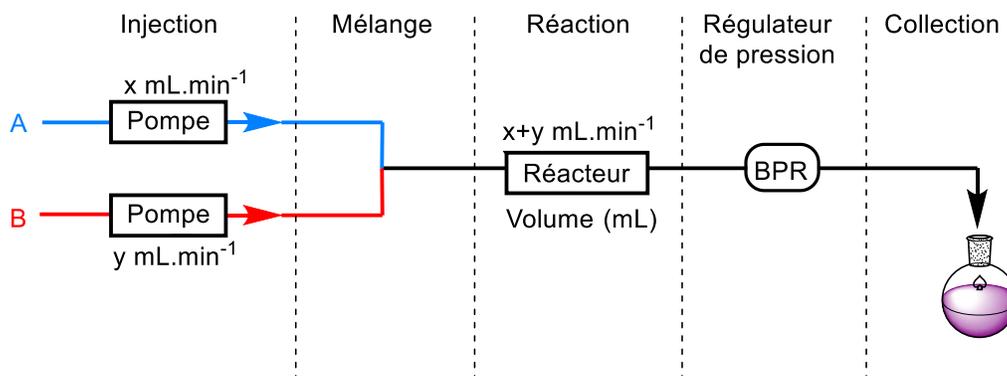


Figure 2. Les principaux éléments retrouvés en flux continu

1.2.1. L'injection

1.2.1.1. Injection de liquide

Il existe différents types de pompes permettant d'injecter les réactifs dans le réacteur. Le choix de celle-ci est important, car elle contrôle les débits et donc la stœchiométrie des produits. Il est donc nécessaire de s'interroger sur la précision des pompes en fonction de l'usage désiré.

Les pousse-seringues sont les modèles les plus simples pour aborder la chimie en flux continu. Un chariot est poussé mécaniquement contre le piston d'une seringue qui va pousser son contenu dans un réacteur. Les modèles les plus récents sont automatisés et peuvent être programmés à un certain débit en précisant le diamètre et le volume de la seringue. Le principal avantage de ce type d'appareillage est sa simplicité et son petit prix. Cela permet d'aborder la chimie en flux continu en laboratoire d'enseignement avec des étudiants.^{4,5} Cependant, ce type de montage ne supporte pas beaucoup de pression et ne pousse pas du solvant continuellement. Il est nécessaire d'enlever la seringue et de la remplir manuellement. Afin de pallier ce problème, des systèmes utilisant deux seringues actionnées simultanément ont été développés (**Figure 3**).

⁴ König, B.; Kreitmeier, P.; Hilgers, P.; Wirth, T. *J. Chem. Educ.* **2013**, *90*, 934-936.

⁵ Santandrea, J.; Kairouz, V.; Collins, S. K. *J. Chem. Educ.* **2018**, DOI: 10.1021/acs.jchemed.1027b00639. DOI: 10.1021/acs.jchemed.7b00639

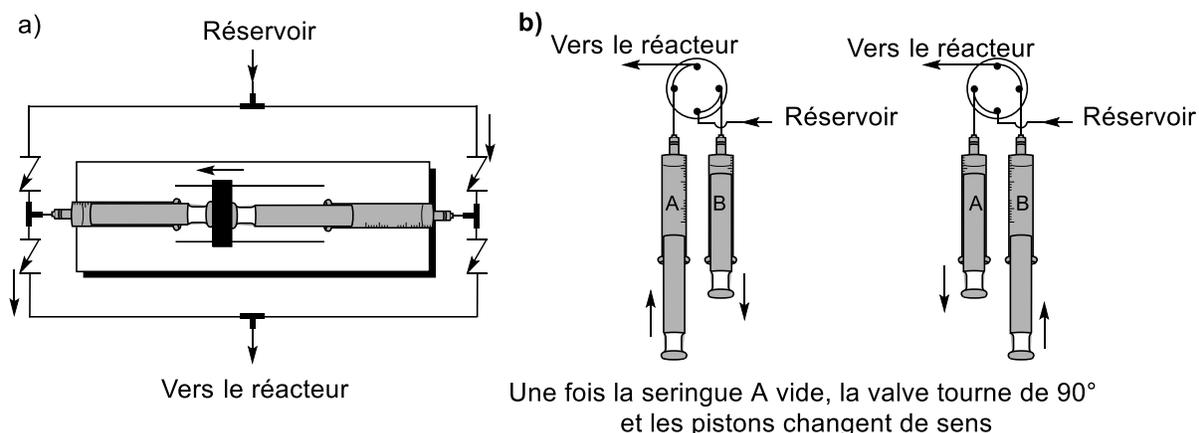


Figure 3. Fonctionnement d'une pompe-seringue a) avec clapet anti retour b) avec valve à 4 voies

Le fonctionnement de ces pompes est simple, pendant qu'une première seringue injecte un liquide dans le réacteur, une deuxième se remplit. Un système de valves va par la suite permettre de changer la fonction des deux seringues et ainsi permettre d'obtenir un flux continu. Les pompes Asia sont équipées d'un système similaire. Elles sont capables de fournir des débits très variables avec une très bonne précision même à très bas débit ($1 \mu\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ à $10 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$). Un autre avantage de ce type de pompe est leur tolérance à la présence de bulles d'air.

Un autre modèle de pompes souvent utilisé est celui que l'on retrouve dans les HPLC, qui sont appelées pompe à piston (**Figure 4**). Ce type de pompe se retrouve notamment sur les machines Vapourtec. Ces pompes marchent grâce à un système de came qui en tournant actionne un piston. Un système de clapet antiretour permet d'obtenir un mouvement du fluide dans une direction donnée.

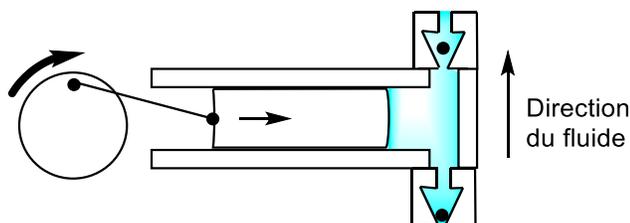


Figure 4. Fonctionnement d'une pompe à piston

Bien que souvent utilisées en chimie en flux continu, ces pompes présentent quelques désavantages. Le flux généré est souvent oscillant, ce qui est problématique pour travailler à faible débit. Le pompage de suspension ainsi que la présence de bulles sont mal tolérés dus au mécanisme de la pompe qui comprend des clapets antiretours. D'autres types de pompe sont parfois utilisés en industrie, mais ne seront pas abordés dans ce chapitre comme les pompes à membrane, à engrenage ou péristaltique.

Les solutions de réactifs peuvent être aspirées directement par la pompe : il est alors nécessaire de s'interroger sur la composition de celle-ci et de sa résistance vis-à-vis des réactifs. Si l'échelle est plus réduite (<10 mL), il est possible d'utiliser des systèmes d'injection à la sortie de la pompe. Un dispositif composé d'une valve à six voies et d'une boucle d'injection permet d'injecter un produit dans le système (**Figure 5**).

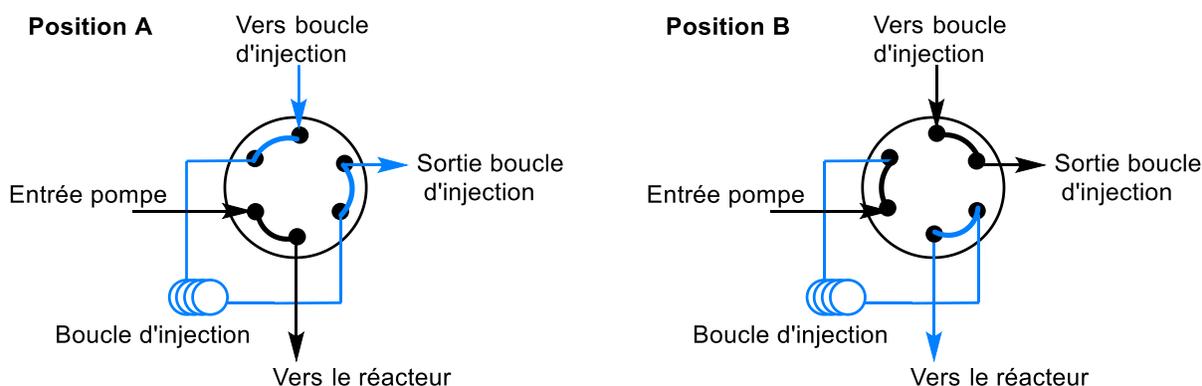


Figure 5. Schéma du système de boucle d'injection à six voies

Dans un premier temps, un réactif va être injecté dans la boucle d'injection pour la remplir (position A). La pompe envoie alors le solvant dans le réacteur sans se préoccuper de la boucle. Afin de pouvoir remplir la boucle complètement, la sortie de celle-ci est souvent reliée à une poubelle. Par la suite, la valve va tourner de 60 degrés, la boucle d'injection se retrouve dans le système et son contenu est injecté dans le réacteur (position B). La concentration de la solution et le volume de la boucle vont définir le volume injecté. Lorsque deux réactifs qui réagissent ensemble ont besoin d'être introduits dans le réacteur, plusieurs systèmes d'injection sont nécessaires. Les différents flux seront combinés dans une zone de mélange où débutera la réaction.

1.2.1.2. Injection de gaz

La chimie en flux continu étant un système pressurisé, celui-ci permet de travailler avec des gaz.^{6,7} L'injection de gaz ne se fait pas par des pompes, mais grâce à des régulateurs de flux massiques (*mass-flow controller*) qui permettent de contrôler la quantité de gaz injecté par unité de temps. Il existe aussi des réacteurs permettant de dissoudre des gaz dans les réactions. Ces réacteurs sont constitués d'un tuyau extérieur dans lequel passe un plus petit tuyau (*tube in tube, TiT*) qui lui est perméable aux gaz, mais pas aux liquides (**Figure 6**).

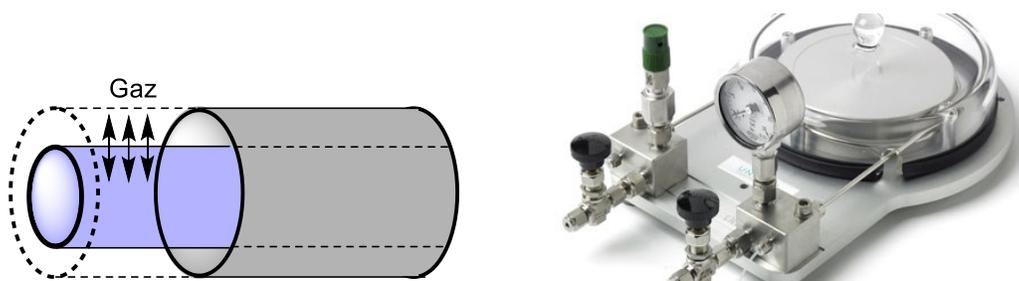


Figure 6. Réacteurs liquide-gaz⁸

Une pression positive de gaz va être appliquée dans un des tuyaux et va diffuser à travers le tuyau intérieur et saturer la solution de l'autre côté de la paroi. Il est possible de mettre le gaz à l'intérieur ou à l'extérieur. La configuration avec le gaz à l'intérieur sature plus rapidement la solution et permet d'obtenir un contrôle direct de la température du fluide sur la couche extérieure.⁹ Il est aussi possible d'ôter un gaz en appliquant une pression négative.¹⁰ Suivant la nature de la membrane perméable, il est possible d'utiliser différents gaz. De nombreux exemples utilisant de l'oxygène, du dioxyde de carbone¹¹ ou de l'éthylène¹² ont été développés.

⁶ Pour une revue sur l'utilisation de gaz en flux continu, voir: Mallia, C. J.; Baxendale, I. R. *Org. Process Res. Dev.* **2015**, *20*, 327-360.

⁷ Autre revue, voir: Brzozowski, M.; O'Brien, M.; Ley, S. V.; Polyzos, A. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 349-362.

⁸ Photo tirée de : https://www.cambridgereactor.design.com/Gastropod_online.html.

⁹ Yang, L.; Jensen, K. F. *Org. Process Res. Dev.* **2013**, *17*, 927-933.

¹⁰ Skowerski, K.; Czarnocki, S. J.; Knapkiewicz, P. *ChemSusChem* **2014**, *7*, 536-542.

¹¹ Seo, H.; Liu, A.; Jamison, T. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 13969-13972.

¹² Battilocchio, C.; Iannucci, G.; Wang, S.; Godineau, E.; Kolleth, A.; De Mesmaeker, A.; Ley, S. V. *React. Chem. Eng.* **2017**, *2*, 295-298.

De plus, l'utilisation de gaz dangereux devient plus sécuritaire et il devient plus aisé d'utiliser des gaz potentiellement dangereux tels que l'hydrogène¹³ ou le monoxyde de carbone.¹⁴ Il est ainsi facile d'injecter des gaz en chimie en flux continu et comme les ratios volume/surface sont plus importants dans un tube, la réactivité s'en trouve améliorée.

1.2.1.3. Injection de solide

L'injection de solide est assez rare en flux continu, en effet ces derniers ont tendance à s'accumuler et boucher les réacteurs. De même, la formation de solide durant la réaction est souvent un problème. L'utilisation de solide en flux continu se fait généralement dans des colonnes à lit supporté (voir 1.2.3.2 Les colonnes). Certains systèmes ont cependant été développés afin de pouvoir utiliser des solides en flux continu.¹⁵ À titre d'exemple, l'injection de gouttes de solide en suspension dans une matrice d'air ou d'huile a été rapportée.¹⁶

1.2.2. La zone de mélange

1.2.2.1. Théorie

Le mélange a une grande importance dans la chimie en flux continu, car il influence directement sur le transfert de masse et de chaleur. Dans un tube, le nombre de Reynolds (Re) permet de prédire le type régime obtenu dans le fluide. Trois types de régime existent: turbulent ($Re > 4000$) transitoire ($4000 > Re > 2300$) ou laminaire ($Re < 2300$). Dans la plupart des systèmes de chimie en flux continu en laboratoire, des flux laminaires sont observés (**Tableau I**).

¹³ Pour une revue sur les hydrogenations en flux continu, voir: Cossar, P. J.; Hizartzidis, L.; Simone, M. I.; McCluskey, A.; Gordon, C. P. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 7119-7130.

¹⁴ Chen, Y.; Hone, C. A.; Gutmann, B.; Kappe, C. O. *Org. Process Res. Dev.* **2017**, *21*, 1080-1087.

¹⁵ Pour une revue sur l'utilisation de solide en flux continu, voir: Wu, K.; Kuhn, S. *Chim. Oggi* **2014**, *32*, 62-66.

¹⁶ Olivon, K.; Sarrazin, F. *Chem. Eng. J.* **2013**, *227*, 97-102.

Tableau I. Nombre de Reynold dans un tube avec du méthanol à 25 °C

$\text{Re} = \frac{4 \rho Q}{\pi d \mu}$ <p>Q: Débit ρ: Densité d: Diamètre du tube μ: Viscosité dynamique</p>	Entrée	ø (mm)	Q (mL.min ⁻¹)	Re
	1	1	1	31
	2	1	10	309
	3	1	20	619
	4	0.5	20	1237
	5	0.25	20	2475

Dans un tube de 1 mm de diamètre avec un débit de 1 mL.min⁻¹, le nombre de Reynolds est de 31 avec du méthanol (MeOH) (Entrée 1). Pour un solvant visqueux, comme le diméthylsulfoxyde (DMSO), il va être de 12 alors que pour un solvant fluide comme l'éther diéthylique (Et₂O), il augmente à 70. Pour obtenir un régime turbulent, de très petits diamètres et des débits supérieurs à 10 mL.min⁻¹ sont nécessaires (Entrée 5). Cependant, dans une jonction en T, lorsque le nombre de Reynolds est supérieur à 250, des phénomènes d'engloutissement peuvent apparaître, ce qui améliore le mélange.¹⁷ En absence de turbulence, le temps de mélange repose sur la diffusion et celui-ci est proportionnel au carré du diamètre du réacteur. Donc plus le diamètre du tube est petit plus le mélange va être efficace.¹⁸

Il existe un grand nombre de types de mélangeurs plus ou moins efficaces.^{19,20} Cependant, il est nécessaire de s'interroger sur l'utilité du mélange dans la réaction et donc de sa cinétique. Dans la littérature, le nombre de Damköhler (Da_I) est souvent utilisé pour quantifier la vitesse de réaction par rapport à la diffusion. Cependant il est nécessaire de connaître l'ordre de la réaction pour évaluer ce dernier.¹⁸ Afin de simplifier ce problème, le groupe du Pr. Macchi a associé chaque type de réaction à un type de mélangeur, en fonction de leur cinétique, de leur dangerosité et du type de phase impliquée (homogène ou biphasique).²¹

¹⁷ Matsunaga, T.; Nishino, K. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 824-829.

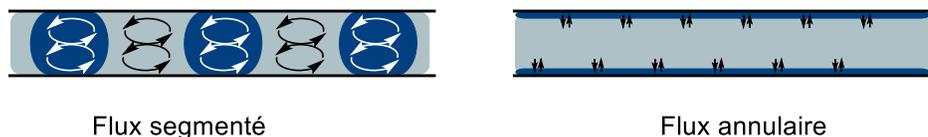
¹⁸ Nagy, K. D.; Shen, B.; Jamison, T. F.; Jensen, K. F. *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 976-981.

¹⁹ Pour une revue sur les mélangeurs, voir: Lee, C. Y.; Chang, C. L.; Wang, Y. N.; Fu, L. M. *Int. J. Mol. Sci.* **2011**, *12*, 3263-3287.

²⁰ Autre revue, voir: Ward, K.; Fan, Z. H. *J. Micromech. Microeng.* **2015**, *25*, 1-33.

²¹ Plouffe, P.; Macchi, A.; Roberge, D. M. *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 1286-1294.

Pour les réactions biphasiques en flux continu, le mélange va être optimisé en augmentant la surface de contact entre les deux phases. Dans un tuyau simple, la création de petites interfaces va permettre d'obtenir une amélioration d'un transfert de masse. Pour des réactions liquide-liquides, la formation d'un flux segmenté (*slug flow* ou *Taylor flow*) va offrir un bon contact entre les deux phases.



Chaque portion va se comporter comme un petit sous-réacteur où le mélange se fait par convection. L'efficacité du mélange va augmenter dans de petits segments, ainsi des tuyaux de petits diamètres sont préférables.^{22,23} Pour des réactions liquide-gaz, la formation d'un flux annulaire semble plus efficace grâce à la formation d'un film offrant une grande surface de contact. D'autres régimes intermédiaires existent, mais ne seront pas détaillés dans ce manuscrit.²⁴ Si la vitesse de réaction est limitée par le transfert de masse, un mélange plus important va être nécessaire. Des éléments vont être ajoutés dans les mélangeurs pour créer des perturbations dans le fluide afin d'obtenir un mélange efficace. Dans ce type de mélangeurs plus complexes, différents types d'écoulement vont être observés en fonction du débit.²⁵

1.2.2.2. Les différents types de mélangeurs

1.2.2.2.1. Les mélangeurs simples

Les mélangeurs simples comme les jonctions en T, en Y ou en forme de flèche (**Figure 7**) sont préconisés pour des réactions lentes, de quelques minutes à quelques heures, qui sont

²² Ueno, M.; Hisamoto, H.; Kitamori, T.; Kobayashi, S. *Chem. Commun.* **2003**, 936-937.

²³ Takebayashi, Y.; Sue, K.; Yoda, S.; Furuya, T.; Mae, K. *Chem. Eng. J.* **2012**, *180*, 250-254.

²⁴ Mishima, K.; Hibiki, T. *Int. J. Multiphase Flow* **1996**, *22*, 703-712.

²⁵ Plouffe, P.; Roberge, D. M.; Macchi, A. *Chem. Eng. J.* **2016**, *300*, 9-19.

transposées en flux continu pour des raisons sécuritaires. On retrouvera par exemple des réactions utilisant des réactifs dangereux qui ne nécessitent pas un mélange important.

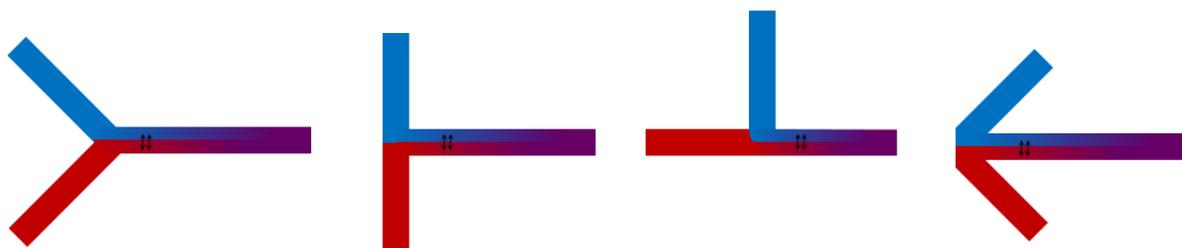


Figure 7. Différents types de jonctions

Ces types de connexion permettent d'obtenir un mélange acceptable pour des réactions homogènes. Les jonctions connectées frontalement en T ou celles en forme de flèche donnent, de manière générale, de meilleurs mélanges.²⁶ Dans le cas de réactions biphasiques, ces mélangeurs peuvent être utilisés pour créer un flux segmenté.

1.2.2.2.2. Mélangeurs multilamellaires.

Les mélangeurs multilamellaires ou stratifiés (*multilamination mixers*) permettent par exemple d'obtenir un excellent mélange dans le cas de systèmes homogènes. Ils divisent les solutions de réactifs en plusieurs pour les combiner en plusieurs petites sections (**Figure 8**).

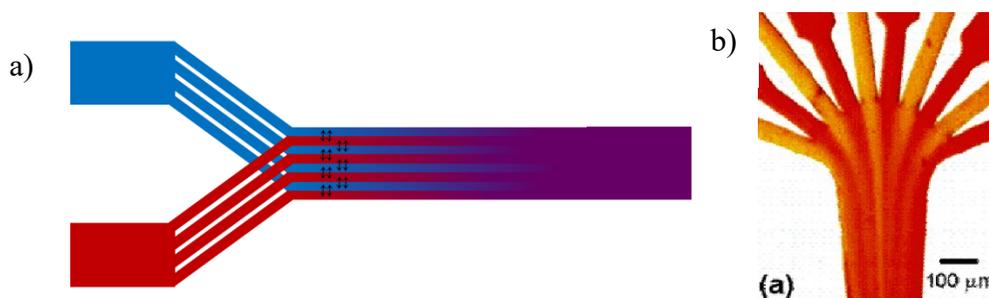


Figure 8. a) Représentation schématique d'un mélangeur multilamellaire; b) Photographie d'un mélangeur multilamellaire d'après Floyd *et al*²⁷

Les mélangeurs multilamellaires vont donc être utilisés pour des réactions homogènes extrêmement rapides, de l'ordre de la milliseconde à la seconde, dans lesquelles le mélange est

²⁶ Ammar, H.; Ould el Moctar, A.; Garnier, B.; Peerhossaini, H. *J. Fluids Eng.* **2014**, *136*, 121101-121110.

²⁷ Floyd, T. M.; Schmidt, M. A.; Jensen, K. F. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2005**, *44*, 2351-2358.

important. Il s'agit souvent de réactions avec des énergies d'activation relativement basses, comme des réactions avec des organomagnésiens, dont la vitesse de réaction est principalement contrôlée par le mélange et le transfert de masse.

1.2.2.2.3. *Mélangeurs statiques et Microréacteurs.*

Après une jonction classique en T ou Y, des éléments de mélanges peuvent être ajoutés en ligne afin de créer des turbulences.²⁸ Ce type de mélangeur se retrouve souvent dans des applications industrielles, mais des modèles de plus petits diamètres sont adaptables à la chimie en flux continu à l'échelle du laboratoire. Différentes géométries existent, mais les plus courantes sont hélicoïdales, à lames ou à plusieurs couches (**Figure 9**).



Figure 9. Mélangeur statique hélicoïdal,²⁹ à lames³⁰ ou à plusieurs couches³¹

Dans le cas de réactions homogènes, ce type de mélangeurs va se retrouver juste après la jonction pour permettre un mélange ou une dispersion de la chaleur efficace. Ces éléments peuvent aussi se retrouver tout le long d'un réacteur lorsqu'il est nécessaire de maintenir un mélange continu durant toute une réaction, notamment dans le cas de réactions biphasiques.

Des microréacteurs appelés *microchips* combinent un réacteur et un mélangeur. La zone de mélange présente des obstacles et des changements de direction afin de créer du désordre. Les chercheurs exploitent différents phénomènes physiques afin d'obtenir un bon mélange. Des

²⁸ Pour une revue sur les mélangeurs statiques, voir: Ghanem, A.; Lemenand, T.; Della Valle, D.; Peerhossaini, H. *Chem. Eng. Res. Des.* **2014**, *92*, 205-228.

²⁹ Photo tirée de : <http://www.koflo.com/static-mixers/custom-static-mixers/custom-teflon-static-mixers/?helical-mixing-elements>.

³⁰ Photo tirée de : <http://srsintldirect.com/product/static-mixers/>.

³¹ Photo tirée de : <http://www.stamixco-usa.com/x-grid>.

contractions ou des courbures vont créer des changements de vitesse dans le fluide et créer plus de turbulence (**Figure 10 a**). Des systèmes où le fluide se divise sur des obstacles puis se recombine (*split and recombine mixers* (SAR)) permettent d'obtenir un bon mélange (**Figure 10 b**). D'autres stratégies jouent sur la forme des canaux, on peut retrouver des formes de zigzag, de torsades ou de serpents 3D (**Figure 10 c**).

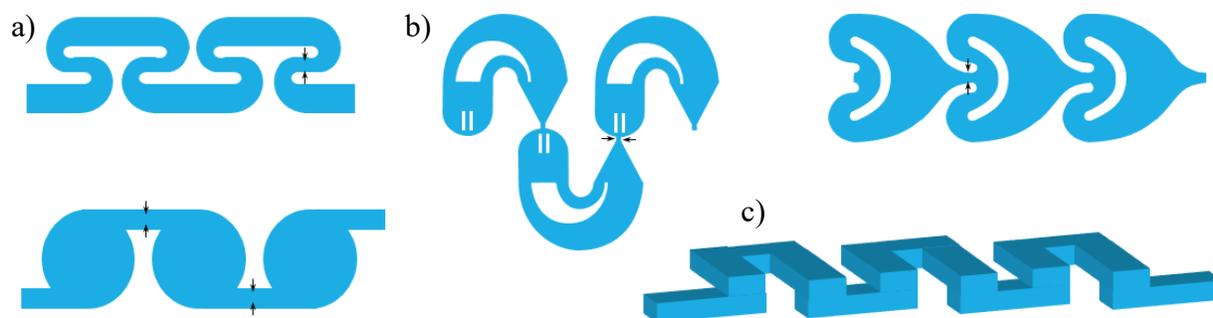


Figure 10. Exemples d'unités de mélange à contractions et/ou séparations

Tout comme les mélangeurs statiques, suivant le type d'utilisation, les éléments de mélange peuvent être présents à l'entrée ou tout le long du réacteur. Ces microréacteurs sont utiles pour créer de bons mélanges pour des réactions rapides, homogènes ou hétérogènes. Ils sont généralement aussi très utiles pour contrôler des processus exothermiques étant donné leurs grandes surfaces de contact. Ce type de réacteur résiste bien à des températures et pressions élevées. Ils sont souvent faits en verre ou d'autres matériaux comme des alliages métalliques. Cependant, la plus grande limitation est le coût élevé de ce type de réacteur. Le recours à l'utilisation de l'impression 3D permet de fabriquer des microréacteurs à moindre coût.³²

³² Pour une revue sur les impressions 3D de réacteurs, voir: Parra-Cabrera, C.; Achille, C.; Kuhn, S.; Ameloot, R. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 209-230.

1.2.2.2.4. *Mélangeurs actifs*

Les mélangeurs actifs sont une catégorie où une force extérieure va intervenir pour créer le mélange. Parmi les plus simples, les agitateurs mécaniques vont être retrouvés où des éléments de mélange vont être actionnés par un moteur. Les agitateurs magnétiques sont une autre classe de mélangeurs actifs. Des barreaux aimantés insérés dans une colonne ou dans de petits réacteurs placés au-dessus d'une plaque agitatrice vont permettre de créer un mélange.^{33,34} Un autre type de mélangeur actif efficace sont les mélangeurs acoustiques. Le mélange va être créé par la vibration acoustique de petites bulles d'air piégée à la jonction des deux entrées.³⁵ D'autres systèmes exploitent des phénomènes physiques plus complexes, mais ne seront pas abordés dans ce manuscrit.¹⁹

1.2.3. Les zones de réaction

1.2.3.1. Les réacteurs à bobines

Les réacteurs les plus simples sont des bobines de tuyaux enroulés sur eux-mêmes ou autour d'une structure (*coil reactor*). Les tubes existent généralement avec différents diamètres internes, ceux-ci coupés à une certaine longueur, vont définir le volume du réacteur. Plus le tuyau est petit, plus le ratio surface sur volume sera important et meilleur sera le transfert d'énergie. Il est donc préférable de prendre de petits diamètres dans le cas de réactions exo- ou endothermique. Ces tuyaux peuvent être chauffés ou refroidis avec de l'air, de l'eau ou de l'huile. Ils peuvent être fabriqués en perfluoro alcoxy alcane (PFA) ou en métal (acier inoxydable, Hastelloy cuivre). Les réacteurs en polymère FEP ou PFA sont utiles pour la photochimie, car ils sont transparents aux UV et à la lumière visible. Les réacteurs en PFA sont aussi assez résistants aux solutions corrosives; ils ont cependant tendance à se déformer lorsque des températures/pressions élevées sont appliquées (>150 °C, 20 bar). Les tubes d'acier

³³ Newby, J. A.; Huck, L.; Blaylock, D. W.; Witt, P. M.; Ley, S. V.; Browne, D. L. *Chemistry* **2014**, *20*, 263-271.

³⁴ Chapman, M. R.; Kwan, M. H. T.; King, G.; Jolley, K. E.; Hussain, M.; Hussain, S.; Salama, I. E.; González Niño, C.; Thompson, L. A.; Bayana, M. E.; Clayton, A. D.; Nguyen, B. N.; Turner, N. J.; Kapur, N.; Blacker, A. J. *Org. Process Res. Dev.* **2017**, *21*, 1294-1301.

³⁵ Ahmed, D.; Mao, X.; Shi, J.; Juluri, B. K.; Huang, T. J. *Lab Chip* **2009**, *9*, 2738-2741.

inoxydable sont très résistants dans des conditions extrêmes, mais ils peuvent être sensibles aux solutions acides, basiques ou oxydantes.

1.2.3.2. Les colonnes

Les réacteurs précédents tolèrent mal la formation ou l'utilisation de solides en flux continu. En effet, les solides ont tendance à s'accumuler et obstruer les tuyaux. Il est possible cependant d'utiliser des solides en flux continu grâce à des colonnes aussi appelées réacteurs à garnissage ou à lit fixe (*packed bed reactor*). Elles peuvent être remplies avec des réactifs solides insolubles dans le solvant de réaction (oxyde métallique, desséchant...). On peut aussi retrouver des catalyseurs ou des réactifs supportés sur différents supports (silice, polymère, zéolithe). Un des avantages de l'utilisation des réactifs supportés est qu'il n'y a généralement pas de sous-produits qui contaminent la solution. Ils peuvent donc être utilisés en excès et il est ainsi plus aisé de faire plusieurs réactions à la suite. Cependant, le recyclage des réactifs supportés peut être un problème. L'utilisation de catalyseurs supportés permet d'obtenir de grandes productivités par masse de catalyseur dans le cas où il n'y aurait pas de désactivation de celui-ci. Les colonnes peuvent aussi être utilisées pour des réactions biphasiques. Elles vont être remplies d'un garnissage métallique permettant d'augmenter la surface de contact (billes, anneaux de Raschig).

L'utilisation de colonnes peut présenter quelques désavantages. Leurs diamètres, souvent supérieurs à ceux des tuyaux, ne permettent pas toujours d'avoir un bon contrôle thermique de la réaction. Des augmentations de pression peuvent être observées à cause du garnissage de la colonne. Lorsque plusieurs réactions sont réalisées en ligne, ces effets peuvent se cumuler et apporter des complications.

1.2.3.3 Réacteurs divers

Des réacteurs spécialisés pour diverses applications ont été conçus, comme des réacteurs pour l'électrochimie.^{36,37} Ces réacteurs sont construits d'une face anodique et d'une autre cathodique séparées par une membrane. Le faible espacement entre les deux électrodes permet d'améliorer les performances. De plus, la quantité d'électrolyte requise est beaucoup plus faible, voire nulle. Ces réacteurs sont particulièrement intéressants lorsqu'il est nécessaire d'augmenter l'échelle d'un procédé électrochimique. Des réacteurs utilisant l'énergie microondes ont aussi été créés dans les premiers temps de la chimie en flux continu.³⁸

1.2.4. Le régulateur de pression

Le régulateur de pression (*Back Pressure Regulator* (BPR)) va permettre de fixer la pression en fin de montage. La pression dans le système va donc être supérieure ou égale à celle imposée par le régulateur. Cela permet de pouvoir chauffer des solvants ou des réactifs au-delà de leurs points d'ébullition et de travailler avec des gaz. Il existe des régulateurs fixes et des régulateurs variables (**Figure 11**).

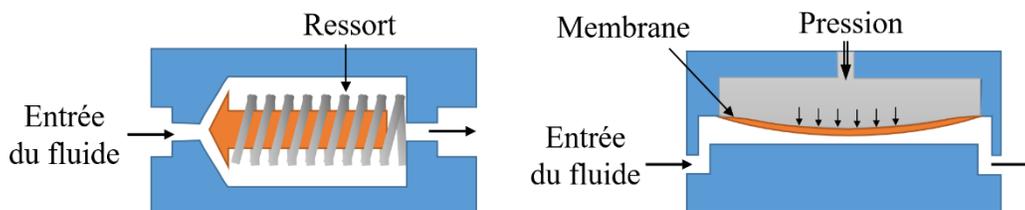


Figure 11. Représentation schématique de contrôleur de pression fixe et variable

Dans les régulateurs fixes, la pression est contrôlée par la force d'un ressort. Suivant la force du ressort, différentes valeurs peuvent être obtenues (par exemple 50, 100, 250 psi). Il est possible d'accéder à des pressions intermédiaires en additionnant différents régulateurs. Les régulateurs variables sont composés d'une membrane pressurisée qui va laisser passer le fluide

³⁶ Pour une revue sur l'électrochimie en flux continu, voir: Pletcher, D.; Green, R. A.; Brown, R. C. D. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 4573-4591. DOI :10.1021/acs.chemrev.7b00360

³⁷ Autre revue, voir: Atobe, M.; Tateno, H.; Matsumura, Y. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 4541-4572. DOI: 10.1021/acs.chemrev.7b00353

³⁸ Baxendale, I.; Hayward, J.; Ley, S. *Comb. Chem. High Throughput Screening* **2007**, *10*, 802-836.

que si la pression de celui-ci est supérieure à celle appliquée sur la membrane. Le contrôleur est relié à une bouteille d'air et c'est la pression indiquée par le manomètre qui va être appliquée. Ces régulateurs sont donc beaucoup plus précis et permettent d'obtenir un grand éventail de pression.

1.2.5. Collection et réactions multiétapes

La collection se fait généralement dans un ballon, toutefois des collecteurs automatisés peuvent être branchés en ligne pour récolter plusieurs réactions ou fractions. Si la réaction a besoin d'être neutralisée, le ballon peut contenir une solution neutralisante en agitation dans celui-ci. Normalement, la collection devrait débuter après le temps de résidence et finir après un temps égal au volume injecté divisé par le débit utilisé. Cependant, ce cas idéal est rarement observé, une certaine dispersion est observée le long du réacteur, ce qui va modifier le profil de distribution (**Figure 12**).

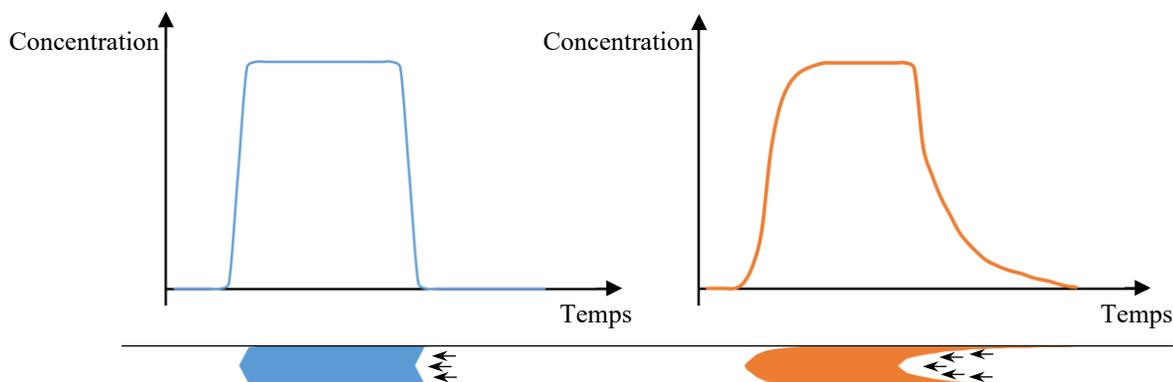


Figure 12. Profil de distribution avec la dispersion.
Gauche : idéal. Droite : observé

Dans un régime laminaire, une différence de vitesse entre le milieu et l'extérieur du réacteur va faire que le flux va prendre une forme parabolique ce qui va conduire à l'élargissement du temps de résidence. Plus le réacteur est long, plus cet effet va être important. Des algorithmes permettent de faire des estimations de ce profil, en fonction de la taille du réacteur et du débit, pour des cas simples. Pour des conditions hétérogènes (biphasiques, gaz ou solides supportés), il est assez compliqué de connaître le profil de distribution précis des produits

sans l'aide d'outils analytiques. Cependant, lorsque le volume injecté est important, cet effet est plus négligeable, car la réaction va atteindre un régime stationnaire (zone plate de la courbe).

Lors de synthèses multiétapes, cet effet est un élément important à prendre en compte. Si une entrée est connectée après une première réaction, même en considérant que l'injection se fasse dans le bon temps, il risque d'y avoir des zones où le produit sera en excès ou en défaut, et il sera très compliqué d'obtenir une bonne réactivité (**Figure 13 a**).

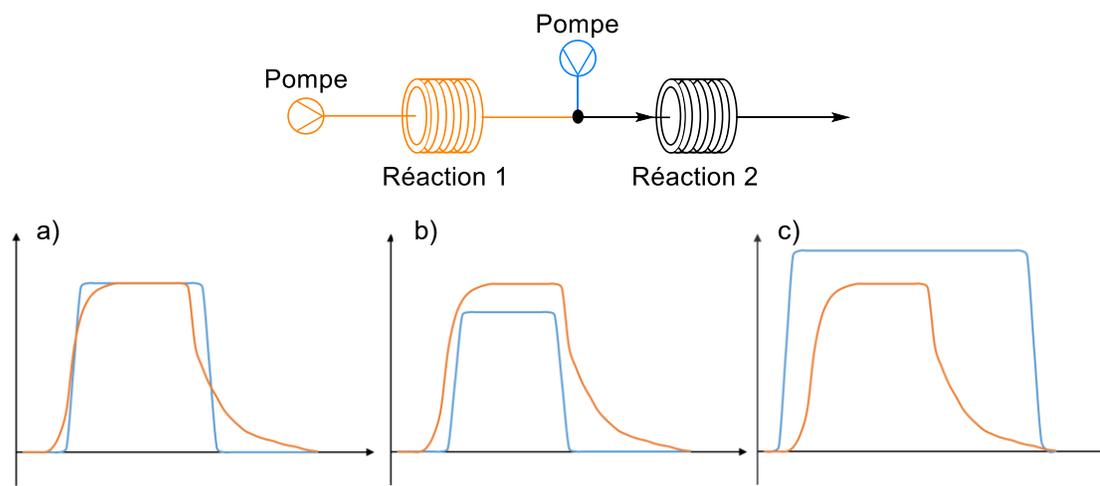


Figure 13. Superposition de différents profils de distribution, en orange la réaction précédente et en bleu la nouvelle injection: a) Superposition de deux réactions, b) Réaction orange est un réactif, c) Réaction orange est un substrat.

Il est alors nécessaire d'adapter le débit de la nouvelle entrée en fonction de deux cas de figure. Si par exemple, la première réaction implique la création d'un intermédiaire réactif qui va ensuite réagir avec un substrat, il est nécessaire d'adapter l'injection du substrat afin que la courbe orange couvre toute celle-ci (**Figure 13 b**). Dans le cas inverse, par exemple la deuxième réaction est une neutralisation de la première, il faudra que l'injection recouvre la première courbe de diffusion en orange (**Figure 13 c**). Ces deux méthodes permettent d'obtenir une réactivité suffisante cependant, la stœchiométrie des réactifs n'est pas respectée et un gaspillage important de réactif est observé.

Avant de collecter le produit, des modules optionnels peuvent être ajoutés. Des systèmes de purification et d'analyse ont été développés pour permettre et faciliter la synthèse multi-étape.

1.2.6. Méthodes d'analyse en flux continu

Des systèmes de spectroscopie ont été adaptés à la chimie en flux continu afin de pouvoir faire des analyses en ligne.³⁹ La spectroscopie infrarouge en ligne étant commercialement disponible, elle est la plus répandue.⁴⁰ En observant différentes fréquences de vibrations et leurs intensités, il est possible de pouvoir tirer de nombreuses informations qualitatives. Une calibration peut aussi éventuellement permettre d'obtenir des données quantitatives. Par exemple, le suivi d'une réaction peut être réalisé en observant la disparition d'un réactif et/ou l'apparition d'un produit. Cela est particulièrement intéressant pour le suivi de la formation d'intermédiaires dangereux.⁴¹ Il peut aussi être utilisé à des fins de contrôle de qualité d'un procédé sur une longue période de temps. Les spectromètres IR permettent de déterminer un profil de distribution exacte d'une réaction. Ils deviennent alors un atout pour pouvoir faire des réactions multiétapes. En enregistrant le profil de distribution, grâce à un logiciel, il va être possible d'adapter le débit d'une nouvelle entrée pour que l'injection corresponde à ce profil.⁴² Cela permet de conserver une stœchiométrie constante et évite les gaspillages. Il est aussi possible de déterminer un profil de distribution grâce à un détecteur UV-Vis.

La spectroscopie RMN en flux continu permet d'obtenir des informations beaucoup plus précises qu'avec l'infrarouge.⁴³ La formation des produits et la disparition des réactifs peuvent être observées à différents temps de la réaction.⁴⁴ Cela permet de réaliser des suivis de réaction, des études mécanistiques ou cinétiques. Elle peut aussi être utile pour détecter la formation d'impuretés ou d'intermédiaires réactionnels. Il est important de noter qu'il n'est pas nécessaire

³⁹ Pour une revue sur les méthodes d'analyses et de purifications en flux continu, voir: Ley, S. V.; Fitzpatrick, D. E.; Ingham, R. J.; Myers, R. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 3449-3464.

⁴⁰ Carter, C. F.; Lange, H.; Ley, S. V.; Baxendale, I. R.; Wittkamp, B.; Goode, J. G.; Gaunt, N. L. *Org. Process Res. Dev.* **2010**, *14*, 393-404.

⁴¹ Muller, S. T.; Murat, A.; Maillos, D.; Lesimple, P.; Hellier, P.; Wirth, T. *Chemistry* **2015**, *21*, 7016-7020.

⁴² Lange, H.; Carter, C. F.; Hopkin, M. D.; Burke, A.; Goode, J. G.; Baxendale, I. R.; Ley, S. V. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 765-769.

⁴³ Pour une revue sur la RMN en flux continu, voir: Gomez, M. V.; de la Hoz, A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 285-300.

⁴⁴ Ahmed-Omer, B.; Sliwinski, E.; Cerroti, J. P.; Ley, S. V. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 1603-1614.

de réaliser la réaction dans un solvant deutéré. Les appareils RMN en continu ne sont pas commercialement disponibles et sont souvent des RMN de paillasse dont la sonde est modifiée. La technicité de la réalisation d'un tel système limite souvent son utilisation.

Il existe dans la littérature quelques exemples d'utilisation de spectroscopie Raman.⁴⁵ Cependant, les nombreuses limitations associées en font un outil très peu utilisé en chimie organique. La spectrométrie de masse (MS) est aussi une technique utilisée. Cependant, la MS étant une méthode destructrice, son utilisation est plus un échantillonnage en ligne.⁴⁶ Après avoir été prélevé, l'échantillon ne pourra pas retourner dans le système.

1.2.7. Méthode de purification en flux continu

Afin de pouvoir réaliser des réactions multiétapes, de nombreuses technologies ont été développées pour pouvoir réaliser différentes purifications en lignes.⁴⁷ La méthode la plus simple à mettre en place est l'utilisation de support solide pour pouvoir piéger les sous-produits de réaction ou les réactifs en excès.⁴⁸ Il faut malgré tout veiller à la compatibilité chimique du produit désiré avec le piège. Il existe de nombreux réactifs supportés sur polymères ou sur silices vendus commercialement, mais leur coût est parfois important. Cependant, les supports solides ont une capacité d'absorption et une durée limitée. Leurs utilisations dans des processus continus nécessitent la mise en œuvre de dispositifs pour pouvoir changer et régénérer les supports sans stopper le processus.

Il est difficile de faire des purifications par chromatographie en flux continu. Si le produit à éliminer n'élut pas du tout dans le solvant de réaction, il est possible d'utiliser une petite colonne de silice. Sinon cela devient beaucoup plus complexe dans un processus continu. La chromatographie sur lit tournant simulé (*simulated moving bed (SMB) chromatography*) permet

⁴⁵ Acevedo, D.; Yang, X.; Mohammad, A.; Pavurala, N.; Wu, W.-L.; O'Connor, T. F.; Nagy, Z. K.; Cruz, C. N. *Org. Process Res. Dev.* **2018**, *22*, 156-165.

⁴⁶ Browne, D. L.; Wright, S.; Deadman, B. J.; Dunnage, S.; Baxendale, I. R.; Turner, R. M.; Ley, S. V. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **2012**, *26*, 1999-2010.

⁴⁷ Seeberger, P. H. *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 258-260.

⁴⁸ Mendonça, A. D. M.; de Oliveira, A. V. B.; Cajaiba, J. *Org. Process Res. Dev.* **2017**, *21*, 1794-1800.

de séparer des mélanges de produits en flux continu.^{49,50} Ce système est efficace si le composé à purifier est en tête ou fin de colonne, et si le mélange n'est pas trop complexe. Cette méthode complexe requiert beaucoup de matériel (colonnes, valves et pompe) et d'ingénieries (automatisation des valves et du système). Il est préférable d'utiliser un modèle commercial, mais il n'existe pas beaucoup de choix et ceux-ci sont assez coûteux.

En laboratoire, s'il est possible d'enlever un sous-produit en phase aqueuse, il est commun d'utiliser une ampoule à décanter pour réaliser une purification. Il est possible de reproduire la même chose en flux continu. Une phase aqueuse peut être injectée dans un réacteur après une première réaction afin d'enlever les sous-produits. L'efficacité de l'extraction devrait être améliorée grâce au transfert de masse accru en flux continu. Il est ensuite possible d'isoler la phase organique par l'utilisation d'un séparateur de phase en continu (**Figure 14**).

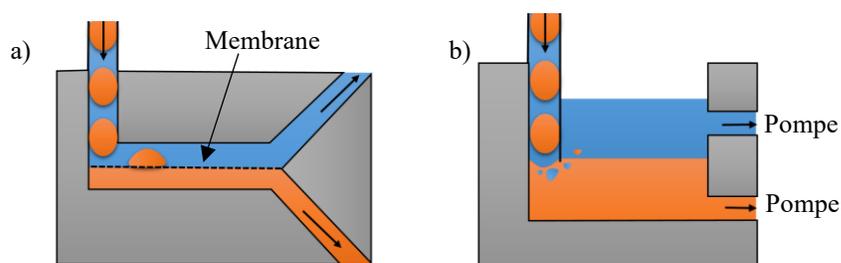


Figure 14. Séparateur de phase a) à membrane b) par gravité

Les séparateurs de phase à membrane sont assez efficaces pour séparer des mélanges biphasiques et ne nécessitent pas de pompe supplémentaire. Leur principe est basé sur les différences d'affinité et de perméabilité de la membrane avec l'une des deux phases.⁵¹ Il est nécessaire d'avoir une pression égale des deux côtés de la membrane pour assurer une bonne séparation.⁵² Il est donc préférable de les placer après le régulateur de pression. Si le système a besoin de rester pressurisé, il est nécessaire d'utiliser des régulateurs de pression variable afin

⁴⁹ O'Brien, A. G.; Horvath, Z.; Levesque, F.; Lee, J. W.; Seidel-Morgenstern, A.; Seeberger, P. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 7028-7030.

⁵⁰ Pour une vidéo explicative de la SMB, voir: *Introduction to SMB chromatography - Semba Biosciences tutorial* <https://www.youtube.com/watch?v=Harx2khTuEc>.

⁵¹ Bannock, J. H.; Phillips, T. W.; Nightingale, A. M.; deMello, J. C. *Anal. Methods* **2013**, *5*, 4991-4998.

⁵² Adamo, A.; Heider, P. L.; Weeranoppanant, N.; Jensen, K. F. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2013**, *52*, 10802-10808.

de trouver le bon équilibre assurant une séparation optimum. Si une colonne de desséchant est placée à la sortie de la phase aqueuse, celle-là peut créer un différentiel de pression. Il existe des modèles commerciaux comme le Zaiput[®] *liquid-liquid separator* ou le FLLEX de Syrris[®]. Il existe des systèmes de filtration hors ligne, comme les séparateurs de phase Biotage[®], qui ne laissent passer que la phase organique, celle-ci peut être pompée de nouveau par la suite.³³

Les séparateurs par gravité sont efficaces, mais nécessitent souvent d'utiliser une ou deux pompes supplémentaires pour s'assurer d'avoir un processus continu (**Figure 14 b**). Dans des systèmes fermés où les deux phases ont un débit identique, cela n'est pas nécessaire.^{53,54} Des systèmes automatisés utilisant une caméra et un logiciel permettent d'évacuer la phase aqueuse à mesure que le système se remplit.⁵⁵ Sur petite échelle, la diffusion de la réaction dans le volume mort du séparateur peut être problématique. Il est important de noter que l'efficacité de l'extraction d'un composé dépend essentiellement de son coefficient de partage entre les deux phases. Dans une ampoule d'addition, s'il est aisé de réaliser plusieurs lavages, cela devient beaucoup plus compliqué en flux continu.^{56,57}

La distillation est une méthode très utile en laboratoire que ce soit pour purifier un composé ou évaporer des solvants. Quelques modules permettant d'évaporer des solvants en continu existent afin de pouvoir changer de solvant entre deux réactions.⁵⁸ Le flux contenant le produit et le solvant va passer à travers un tube de très petit diamètre (**Figure 15**). Ce petit tube est inséré dans un tube de diamètre plus gros, branché à une entrée d'air. À la sortie du petit

⁵³ Day, C.; Saldarriaga, A.; Tilley, M.; Hunter, H.; Organ, M. G.; Wilson, D. J. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 1738-1743.

⁵⁴ O'Mahony, R. M.; Lynch, D.; Hayes, H. L. D.; Ni Thuama, E.; Donnellan, P.; Jones, R. C.; Glennon, B.; Collins, S. G.; Maguire, A. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 6533-6539.

⁵⁵ O'Brien, M.; Koos, P.; Browne, D. L.; Ley, S. V. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 7031-7036.

⁵⁶ Peer, M.; Weeranoppanant, N.; Adamo, A.; Zhang, Y.; Jensen, K. F. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 1677-1685.

⁵⁷ Weeranoppanant, N.; Adamo, A.; Sapparbaiuly, G.; Rose, E.; Fleury, C.; Schenkel, B.; Jensen, K. F. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2017**, *56*, 4095-4103.

⁵⁸ Deadman, B. J.; Battilocchio, C.; Sliwinski, E.; Ley, S. V. *Green Chem.* **2013**, *15*, 2050-2055.

tuyau, le solvant est nébulisé par un courant d'azote dans une colonne chauffée afin de créer une évaporation.

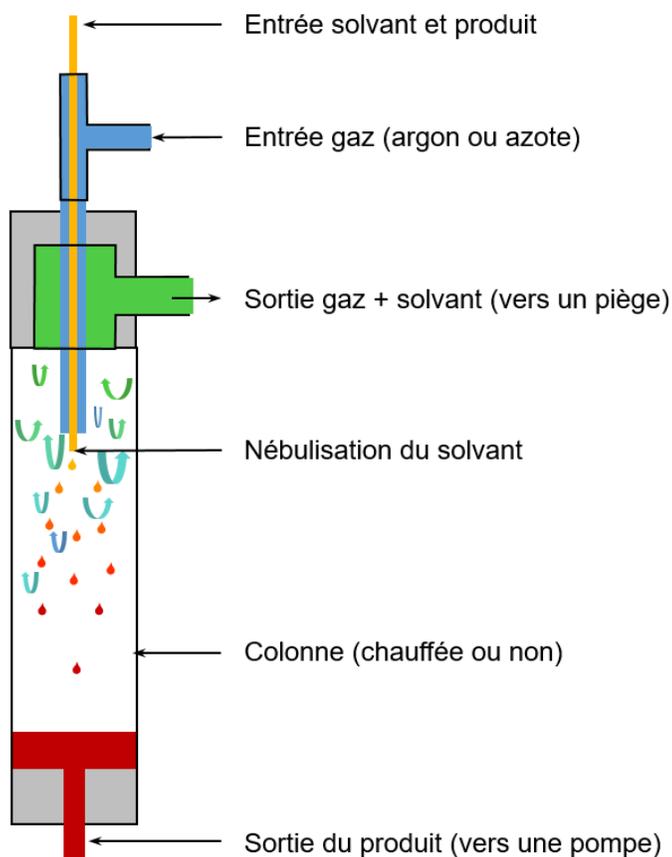


Figure 15. Représentation d'un évaporateur de solvant en flux continu

L'air contenant le solvant est évacué par le haut de la colonne ne laissant que le produit en bas de la colonne. Une pompe supplémentaire est nécessaire pour retirer le produit de la colonne et de créer un processus continu. Il est possible de rajouter une entrée d'un solvant moins volatil avant l'évaporateur afin de procéder à un changement de solvant.

1.2.8. Nomenclature

Afin de simplifier et clarifier les schémas, des symboles sont utilisés pour décrire des réactions en flux continu. Comme il n'existe pas de convention ou de norme bien établie pour décrire la chimie en flux continu, les symboles illustrés à la **Figure 16** seront utilisés dans ce manuscrit.

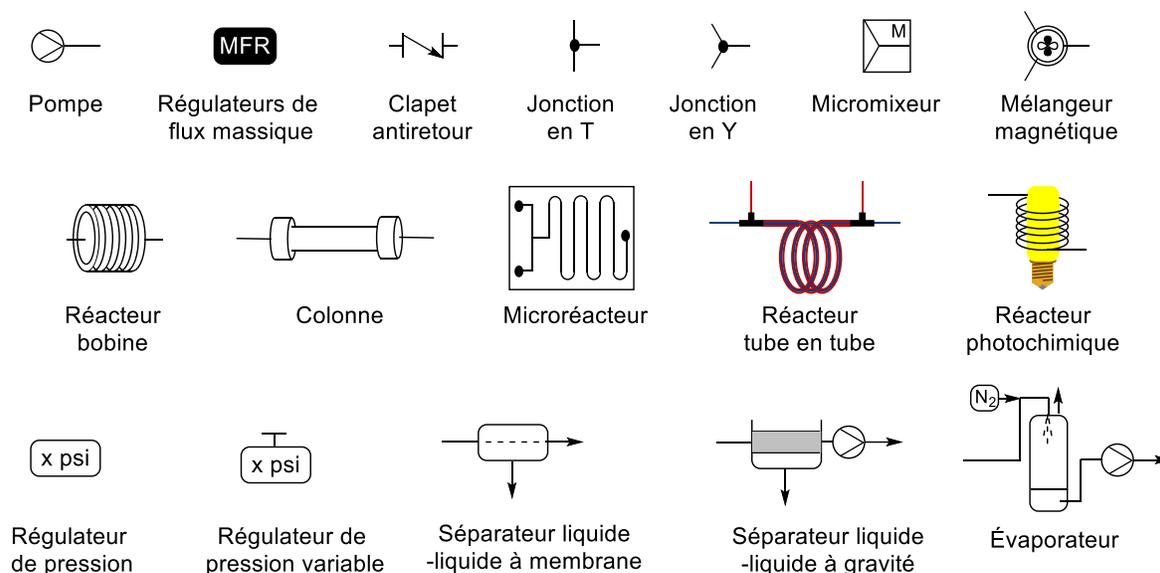


Figure 16. Symbole utilisé en chimie en flux continu

1.3. Les avantages de la chimie en flux continu

Il est intéressant de poser la question afin de déterminer quand utiliser la chimie en flux continu. Quels sont les avantages et comment les exploiter au mieux? En effet, la chimie en flux continu n'est pas la réponse à tous les problèmes et certaines réactions resteront plus efficaces dans un ballon. À travers différents exemples sélectionnés parmi la littérature récente, les différents bénéfices de la chimie en flux continu vont être explorés.

1.3.1. Réactions très rapides.

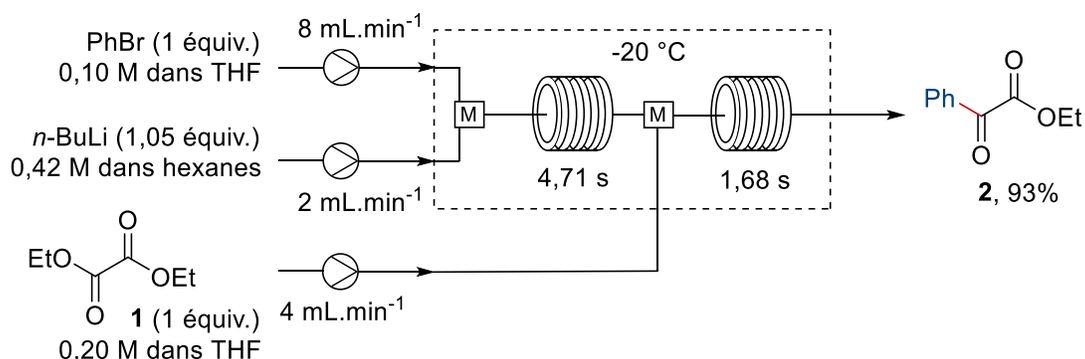
Le terme de chimie éclair (« *Flash Chemistry* ») est souvent retrouvé dans la littérature pour décrire des réactions très rapides.⁵⁹ Les temps de réaction sont souvent de l'ordre de la seconde ou de la milliseconde. Dans un ballon, il est difficile d'ajouter et de mélanger deux produits en moins d'une seconde, et cela augmente proportionnellement avec l'échelle de la réaction. De ce fait, ce type de réaction est très difficile à contrôler. En effet, pour exploiter au mieux et bien contrôler ce type de réaction, la vitesse de mélange doit être supérieure ou égale à celle de la vitesse de réaction. L'utilisation de mélangeurs multilaminaires permet d'obtenir des mélanges de l'ordre de la milliseconde et est donc particulièrement adaptée pour des réactions rapides. L'utilité de contrôler ce type de réactions a été mise en évidence à travers divers exemples.

Dès les premières années de chimie, il est enseigné qu'un réactif de Grignard ou un organolithien ne peut être ajouté sur un ester pour former la cétone correspondante. En effet, la cétone étant plus réactive que l'ester, celle-ci va réagir de nouveau pour former le produit de double addition. Pour éviter ce problème, différentes stratégies ont été développées comme la formation d'amide de Weinreb. Le groupe du professeur Yoshida a démontré qu'il était possible de réaliser une monoaddition grâce à l'utilisation de la chimie en flux continu (**Schéma 1**).⁶⁰

⁵⁹ Yoshida, J.; Takahashi, Y.; Nagaki, A. *Chem. Comm.* **2013**, 49, 9896-9904.

⁶⁰ Nagaki, A.; Ichinari, D.; Yoshida, J. *Chem. Comm.* **2013**, 49, 3242-3244.

Schéma 1. Monoaddition du phényllithium sur l'oxalate de diéthyle en flux continu.



Le bromure de benzène est mélangé avec du butyl lithium dans un premier réacteur pour former du phényl lithium qui est additionné à -20 °C à l'oxalate de diéthyle pour donner le produit de mono-addition **2** avec un rendement de 93%. La même réaction en batch donne un rendement maximum de 66% à -60 °C. Les micro-mélangeurs utilisés ont un diamètre de 250 μm . Si des diamètres de 500 ou 800 μm sont utilisés, les rendements chutent à 77% et 47% respectivement, et des produits de multi-addition sont observés. De la même manière, la réduction des débits diminue l'efficacité et la sélectivité de la réaction. Des réactions similaires ont été réalisées en utilisant d'autres esters,⁶¹ des chlorures d'acyles.⁶² Il est aussi possible de réaliser des additions sélectives sur des molécules comportant plusieurs sites électrophiles.^{63,64}

En utilisant ce même principe, il est possible de générer des intermédiaires qui ont tendance à réagir sur eux même et de les faire réagir plus rapidement avec une autre espèce. Par exemple, la formation d'un réactif de Grignard portant un groupement ester est prohibé chimie classique, ce qui n'est pas le cas en chimie en flux continu.⁶⁵ De la même manière, il a été montré

⁶¹ Odille, F. G. J.; Stenemyr, A.; Pontén, F. *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 1545-1549.

⁶² Moon, S.-Y.; Jung, S.-H.; Bin Kim, U.; Kim, W.-S. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 79385-79390.

⁶³ Nagaki, A.; Imai, K.; Ishiuchi, S.; Yoshida, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 1914-1918.

⁶⁴ Nagaki, A.; Ishiuchi, S.; Imai, K.; Sasatsuki, K.; Nakahara, Y.; Yoshida, J. *React. Chem. Eng.* **2017**, *2*, 862-870.

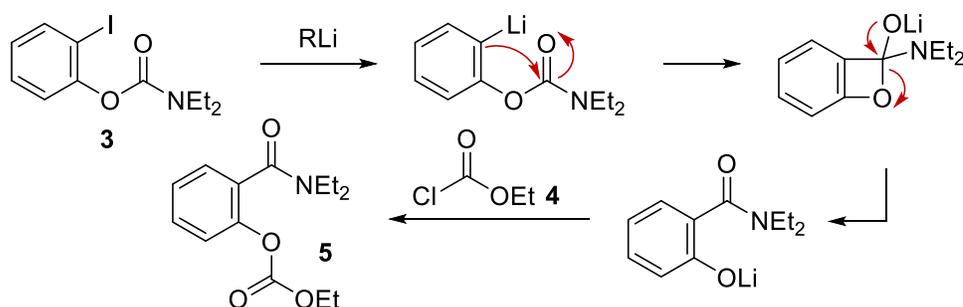
⁶⁵ Kim, H.; Nagaki, A.; Yoshida, J. *Nat. Commun.* **2011**, *2*, 264.

qu'il est possible de créer un composé lithié qui porte un halogène en alpha^{66,67} ou bêta^{68,69} sans observer d'élimination.

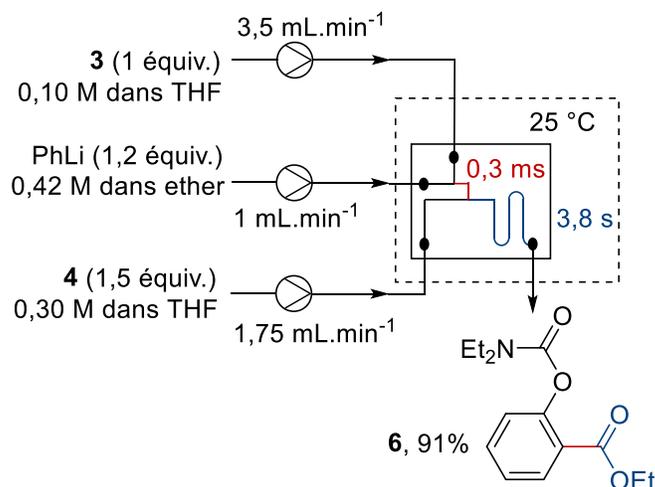
Les réactions intramoléculaires sont souvent beaucoup plus rapides que les réactions intermoléculaires. Le groupe du Pr. Yoshida a montré qu'il était possible d'outre passer des processus intramoléculaires comme le réarrangement de Fries anionique (**Schéma 2**).

Schéma 2. Interception d'un intermédiaire prédisposé à un réarrangement de Fries anionique en utilisant un mélange inférieur à la milliseconde

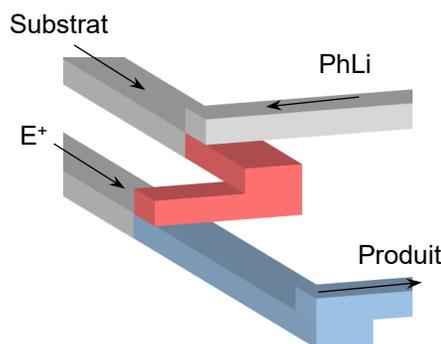
a) Mécanisme du réarrangement de Fries anionique



b) Interception de l'intermédiaire en flux continu



c) Représentation du microréacteur



⁶⁶ Degennaro, L.; Fanelli, F.; Giovine, A.; Luisi, R. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 21-27.

⁶⁷ Hafner, A.; Mancino, V.; Meisenbach, M.; Schenkel, B.; Sedelmeier, J. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 786-789.

⁶⁸ Nagaki, A.; Tokuoka, S.; Yoshida, J. *Chem. Comm.* **2014**, *50*, 15079-15081.

⁶⁹ Nagaki, A.; Matsuo, C.; Kim, S.; Saito, K.; Miyazaki, A.; Yoshida, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 3245-3248.

À l'aide de simulation par ordinateur, les auteurs ont déterminé la forme et la grandeur pour obtenir un mélange efficace. Le microréacteur idéal a par la suite été réalisé par empilement de feuilles de polyimide préalablement usinées. Le premier réacteur à une forme de serpent 3D et un volume de 25 nL ce qui permet un mélange efficace dans un temps très court de 0,3 ms. Lorsque la réaction est réalisée dans ce microréacteur le produit **6** a été obtenu avec un rendement de 91%. À titre de comparaison, avec microréacteur de 79 μ L et un temps de résidence de 628 ms, le produit **5**, issu du réarrangement, a été isolé avec un rendement supérieur à 90%. La réaction a été par la suite étendue aux esters plus réactifs que les carbamates. En diminuant la température à -70 °C, il est possible d'isoler le produit désiré avec des rendements allant jusqu'à 98%.

1.3.2. Réactions à haute température et haute pression.

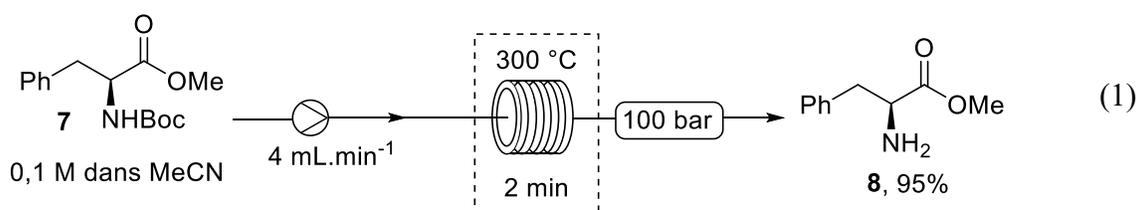
En chimie en flux continu grâce au système de pressurisation et la résistance des réacteurs il est possible d'accéder à des conditions de pression/température supérieures à celles en chimie classique. Selon la loi d'Arrhenius, la vitesse de réaction est reliée à la température. Cela va donc permettre d'accélérer des réactions à condition que les produits ne se dégradent pas avec la température. De plus, étant donné le bon transfert thermique, il est possible de contrôler précisément le temps de chauffage et la température. La chimie en micro-onde possède des caractéristiques similaires, cependant l'augmentation de l'échelle au-delà de la centaine de grammes est souvent compliquée, due à la taille des micro-ondes.^{70,71}

Pour une réaction à température élevée dans un ballon, on utilise souvent des solvants à point d'ébullition élevé, lesquels sont soit très polaires et solubles dans l'eau comme le *N,N*-diméthylformamide (DMF, $T_{\text{éb}}=153$ °C), la *N*-méthyl-2-pyrrolidone (NMP, $T_{\text{éb}}=202$ °C) ou le sulfolane ($T_{\text{éb}}=285$ °C), soit ont des poids moléculaires importants comme le xylène ($T_{\text{éb}}=140$ °C) ou le benzoate d'éthyle ($T_{\text{éb}}=213$ °C). Ces derniers ne pouvant pas être enlevés par extraction en phase aqueuse et difficilement par évaporation, il est souvent nécessaire de faire

⁷⁰ Kappe, C. O.; Dallinger, D. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2006**, *5*, 51-63.

⁷¹ Lehmann, H.; LaVecchia, L. *Org. Process Res. Dev.* **2010**, *14*, 650-656.

précipiter les produits pour se débarrasser du solvant. En effet, l'utilisation de solvants à points d'ébullition élevés complique les étapes de purification. De plus, le choix du solvant se limite au fur et à mesure que la température augmente. La chimie en flux continu offre l'avantage de pouvoir utiliser des solvants classiques bien au-delà de leur point d'ébullition. Le choix des solvants utilisés est donc plus vaste, car leurs points d'ébullition ne constituent plus une limite. En plus d'accélérer les réactions, le fait de pouvoir chauffer à température élevée peut permettre de passer des barrières énergétiques. À titre d'exemple, des chercheurs d'AbbVie ont montrés la déprotection d'un *tert*-butoxycarbonyle (Boc) à haute température (**Équation 1**).⁷²



Une solution de phénylalanine *N*-Boc protégée (**7**) dans l'acétonitrile est injectée dans un réacteur à 300 °C. Le produit déprotégé **8** a été isolé avec un rendement de 95%. La même réaction réalisée à 200 °C ne donne aucune conversion. Avec l'appareillage adéquat, il est même possible d'amener certains solvants au-delà de leurs points critiques.⁷³

1.3.3. Gestion de procédés à risque

1.3.3.1. Utilisation de produits dangereux

La chimie en flux continu permet de gérer des procédés dangereux de différentes manières.^{74,75} Étant donné que le système est fermé, il est possible d'injecter ou de générer des

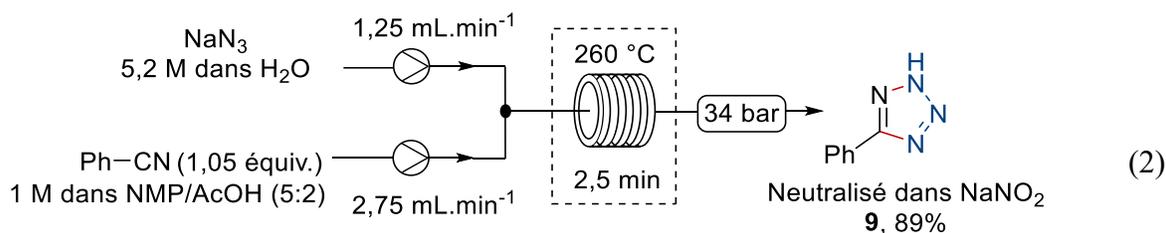
⁷² Bogdan, A. R.; Charaschanya, M.; Dombrowski, A. W.; Wang, Y.; Djuric, S. W. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1732-1735.

⁷³ Adeyemi, A.; Bergman, J.; Brånalt, J.; Sävmarker, J.; Larhed, M. *Org. Process Res. Dev.* **2017**, *21*, 947-955.

⁷⁴ Pour une revue sur l'utilisation de produits dangereux en flux continu, voir: Movsisyan, M.; Delbeke, E. I.; Berton, J. K.; Battilocchio, C.; Ley, S. V.; Stevens, C. V. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 4892-4928.

⁷⁵ Autre revue, voir: Kockmann, N.; Thenée, P.; Fleischer-Trebes, C.; Laudadio, G.; Noël, T. *React. Chem. Eng.* **2017**, *2*, 258-280.

produits dangereux et de les neutraliser en ligne rapidement. De nombreux groupes ont montré l'utilisation de gaz très corrosif comme l'acide chlorhydrique (HCl) ou l'ammoniac (NH₃). L'utilisation de gaz très oxydants tels que le dichlore (Cl₂) ou le difluore (F₂) s'est montré être sécuritaire en flux continu.⁷⁶ La génération en ligne de gaz extrêmement toxiques tels que le phosgène (COCl₂), le sulfure d'hydrogène (H₂S) ou le cyanure d'hydrogène (HCN) a aussi été rapporté. À titre d'exemple, le groupe du Pr. Kappe a rapporté l'utilisation de l'acide azothydrique (HN₃) pour la synthèse de tétrazoles (**Équation 2**).⁷⁷



Une solution de benzonitrile dans la NMP et de l'acide acétique (AcOH) est mélangée à un flux d'azoture de sodium (NaN₃) dans l'eau. L'acide azothydrique (HN₃) formé va réaliser une cyclisation avec le nitrile à 260 °C en 2,5 min. Le HN₃ résiduel est neutralisé dans le ballon de récupération avec une solution de nitrite de sodium. Pour plus de sécurité, une neutralisation en ligne aurait été préférable.

La chimie en flux continu a aussi montré son potentiel pour la génération d'espèces potentiellement explosives telles que des azotures^{78,79} ou des peroxydes.⁸⁰ La chimie des

⁷⁶ Pour une revue sur l'halogénéation en flux continu, voir: Cantillo, D.; Kappe, C. O. *React. Chem. Eng.* **2017**, *2*, 7-19.

⁷⁷ Gutmann, B.; Roduit, J.-P.; Roberge, D.; Kappe, C. O. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 7101-7105.

⁷⁸ Pour une revue sur les azotures en flux continu, voir: O'Brien, A. G.; Levesque, F.; Suzuki, Y.; Seeberger, P. H. *Chim. Oggi* **2011**, *29*, 57-60.

⁷⁹ Ichinari, D.; Nagaki, A.; Yoshida, J. I. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *25*, 6224-6228.

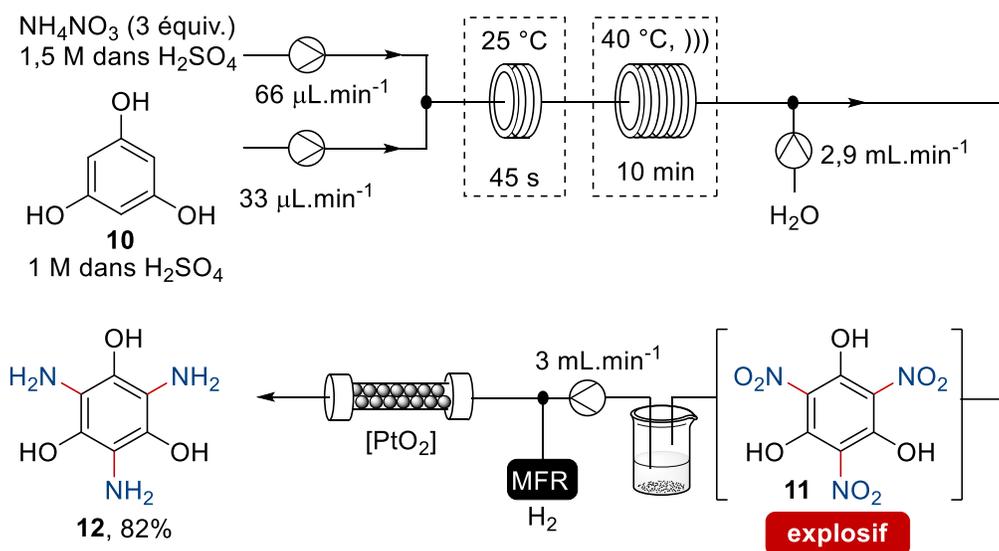
⁸⁰ Hua, J.; Guo, S.; Yang, Z.; Fang, Z.; Guo, K. *Org. Process Res. Dev.* **2017**, *21*, 1633-1637.

composés diazoïques^{81,82,83} et des sels de diazonium⁸⁴ a aussi été largement explorée, cette section sera vue plus en détail dans les chapitres suivants.

1.3.3.2. Réactions très exothermiques

La chimie en flux continu apporte aussi un aspect sécuritaire dans le cas de réactions très exothermiques. En effet, le bon transfert de chaleur va permettre de dissiper la chaleur rapidement. Par exemple, les réactions de nitration sont très exothermiques, de plus, les produits résultants peuvent parfois être explosifs. Un des exemples les plus probants est la synthèse du triaminophloroglucinol (**12**) rapporté par le groupe du Pr. Kappe (Schéma 3).

Schéma 3. Synthèse du triaminophloroglucinol par nitration en flux continu



La trinitration du phloroglucinol (**10**) est réalisée à température ambiante dans un premier réacteur de 0,8 mm de diamètre pour permettre une bonne dissipation de la chaleur.

⁸¹ Pour une revue sur les composés diazoïques en flux continu, voir: Muller, S. T.; Wirth, T. *ChemSusChem* **2015**, *8*, 245-250.

⁸² Deadman, B. J.; Collins, S. G.; Maguire, A. R. *Chemistry* **2015**, *21*, 2298-2308.

⁸³ Hock, K. J.; Koenigs, R. M. *Chemistry* **2018**, 10.1002/chem.201800136

⁸⁴ Pour une revue sur les sels de diazonium en flux continu, voir: Oger, N.; Le Grogne, E.; Felpein, F.-X. *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 590-614.

Celui-ci est relié à un deuxième réacteur à 40 °C pour réaliser les nitrations suivantes qui se trouvent être plus lentes. L'hydrogénation subséquente permet d'éviter l'accumulation du composé trinitré **11** instable et explosif.

D'autres réactions exothermiques comme l'oxydation de Swern,⁸⁵ la génération du réactif de Vilsmeier⁸⁶ ou des réactions avec des composés organométalliques^{87,88} peuvent également être facilement contrôlées en flux continu. Dans une perspective plus industrielle, des chercheurs de Boehringer ont étudié l'application de la réaction de Curtius en flux continu pour la production d'un inhibiteur de CCR1.⁸⁹ La génération d'un azoture sur grande échelle (50 kg) apporte des problèmes d'ordre sécuritaire. De plus, la décomposition de ce dernier peut être très exothermique. Le procédé finalement développé en flux continu est beaucoup plus sélectif et sécuritaire que celui en *batch*.

1.3.4. Photochimie.

La photochimie est une méthode alternative d'activation des molécules par la lumière. De nombreuses méthodologies photoredox ont été développées dans les dix dernières années mettant en lumière l'utilité et la puissance de ces procédés. Dans un contexte environnemental, la photochimie prend aussi une place importante. En *batch*, la photochimie nécessite souvent du matériel adapté comme des verreries n'absorbant pas les longueurs d'onde utilisées. De plus, la lumière est souvent rapidement absorbée par le milieu réactionnel et ne parcourt que quelques millimètres dans le ballon. En chimie en flux continu, l'utilisation de petits tubes transparents permet une irradiation homogène et efficace. Ces considérations deviennent importantes avec l'augmentation de l'échelle, l'utilisation de la chimie en flux continu devient alors un atout

⁸⁵ Kawaguchi, T.; Miyata, H.; Ataka, K.; Mae, K.; Yoshida, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 2413-2416.

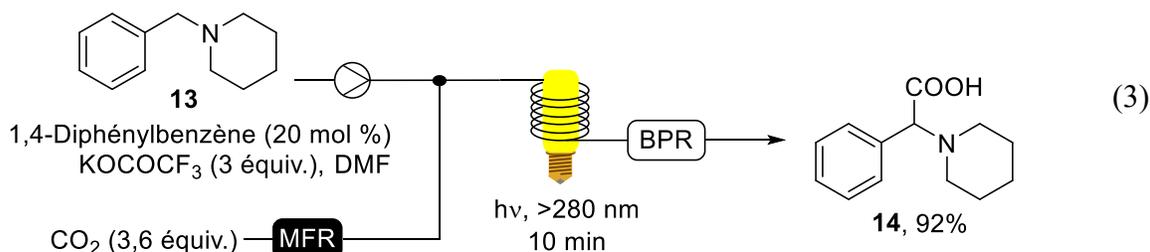
⁸⁶ Pellegatti, L.; Sedelmeier, J. *Org. Process Res. Dev.* **2015**, *19*, 551-554.

⁸⁷ Webb, D.; Jamison, T. F. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 568-571.

⁸⁸ Huck, L.; de la Hoz, A.; Diaz-Ortiz, A.; Alcazar, J. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3747-3750.

⁸⁹ Marsini, M. A.; Buono, F. G.; Lorenz, J. C.; Yang, B. S.; Reeves, J. T.; Sidhu, K.; Sarvestani, M.; Tan, Z. L.; Zhang, Y. D.; Li, N.; Lee, H.; Brazzillo, J.; Nummy, L. J.; Chung, J. C.; Luvaga, I. K.; Narayanan, B. A.; Wei, X. D.; Song, J. H. J.; Roschangar, F.; Yee, N. K.; Senanayake, C. H. *Green Chem.* **2017**, *19*, 1454-1461.

indispensable.⁹⁰ Les autres avantages de la chimie en flux continu s'additionnent et il devient possible de réaliser des réactions photochimiques avec des gaz de manière efficace. Un exemple récent développé par le groupe du Pr. Jamison illustre bien cela en utilisant du CO₂ pour la synthèse photoredox d'acides aminés (**Équation 3**).⁹¹



Le bon transfert liquide-gaz associé à l'efficacité de l'exposition en flux continu permet d'obtenir un rendement de 92% en 10 min pour le produit **14** contre 30% pour la réaction *batch* en 2 h. De nombreuses autres réactions photochimiques avec des gaz ont été développées, en utilisant de l'oxygène,⁹² l'éthylène¹² ou de l'hexafluorure d'antimoine (SbF₆).⁹³ Certains systèmes permettent de faire de la photochimie à température élevée.⁹⁴

1.3.5. Synthèse multiétapes.

Le développement d'outils d'analyse et de purification en flux continu a permis de développer des synthèses multiétapes. L'utilisation de colonne de réactifs supportés permet aussi de réaliser plusieurs réactions à la suite sans avoir besoin de réaliser de purification. Le Pr.

⁹⁰ Pour une revue sur la photochimie en flux continu, voir: Cambie, D.; Bottecchia, C.; Straathof, N. J.; Hessel, V.; Noel, T. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10276-10341.

⁹¹ Seo, H.; Katcher, M. H.; Jamison, T. F. *Nat. Chem.* **2017**, *9*, 453-456.

⁹² Emmanuel, N.; Mendoza, C.; Winter, M.; Horn, C. R.; Vizza, A.; Dreesen, L.; Heinrichs, B.; Monbaliu, J.-C. *M. Org. Process Res. Dev.* **2017**, *21*, 1435-1438.

⁹³ McTeague, T. A.; Jamison, T. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 15072-15075.

⁹⁴ Escribà-Gelonch, M.; Noël, T.; Hessel, V. *Org. Process Res. Dev.* **2018**, *22*, 147-155.

Ley est un pionnier dans l'utilisation de réactifs supportés en synthèse totale.^{95,96} En 2006, il réalise la synthèse totale de l'oxomaritidine en flux continu,⁹⁷ démontrant ainsi la possibilité de réaliser des séquences complexes en flux continu. De nombreux exemples de réactions multiétapes ont suivi, notamment pour la synthèse de principes actifs (*Actif Pharmaceutical Ingredient* (API)).^{98,99,100,101} Un des exemples les plus impressionnants est la réalisation d'un système capable de générer plusieurs API, de la synthèse à la formulation, par le Pr. Jamison et Pr. Jensen.¹⁰² Dans l'industrie, l'automatisation d'opérations permet de diminuer les coûts et d'améliorer la reproductibilité des procédés.

1.3.6. Résumé et conclusion

Les avantages de la chimie en flux continu ont été montrés au travers de derniers chapitres et divers exemples. Afin de résumer les derniers chapitres et de savoir s'il est nécessaire de développer ou d'adapter une réaction à la chimie en flux continu, un diagramme décisionnel a été développé par le Pr. Seeberger (**Figure 17**).¹ La première question à se poser est celle de la sécurité. Si le procédé n'est pas sécuritaire en *batch*, il gagnera forcément à être développé en flux continu. Deuxièmement, transférer un procédé en flux continu si celui-ci est

⁹⁵ Baxendale, I. R.; Ley, S. V.; Piutti, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2194.

⁹⁶ Storer, R. I.; Takemoto, T.; Jackson, P. S.; Brown, D. S.; Baxendale, I. R.; Ley, S. V. *Chemistry* **2004**, *10*, 2529-2547.

⁹⁷ Baxendale, I. R.; Deeley, J.; Griffiths-Jones, C. M.; Ley, S. V.; Saaby, S.; Tranmer, G. K. *Chem. Comm.* **2006**, 2566-2568.

⁹⁸ Pour une revue sur des synthèses multi-étapes, voir: Britton, J.; Raston, C. L. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 1250-1271.

⁹⁹ Pour une revue sur des synthèses d'API, voir: Porta, R.; Benaglia, M.; Puglisi, A. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 2-25.

¹⁰⁰ Gérardy, R.; Emmanuel, N.; Toupay, T.; Kassin, V.-E.; Tshibalanza, N. N.; Schmitz, M.; Monbaliu, J.-C. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, DOI : 10.1002/ejoc.201800149.

¹⁰¹ Ziegler, R. E.; Desai, B. K.; Jee, J. A.; Gupton, B. F.; Roper, T. D.; Jamison, T. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, DOI : 10.1002/anie.201802256.

¹⁰² Adamo, A.; Beingsner, R. L.; Behnam, M.; Chen, J.; Jamison, T. F.; Jensen, K. F.; Monbaliu, J. C.; Myerson, A. S.; Revalor, E. M.; Snead, D. R.; Stelzer, T.; Weeranoppanant, N.; Wong, S. Y.; Zhang, P. *Science* **2016**, *352*, 61-67.

sécuritaire en *batch*, qu'il fonctionne déjà avec un bon rendement sur l'échelle désiré et dans un temps acceptable, n'est pas forcément utile. Il est nécessaire de se questionner sur les avantages et les économies que pourraient amener un processus continu en termes de temps ou d'argent.

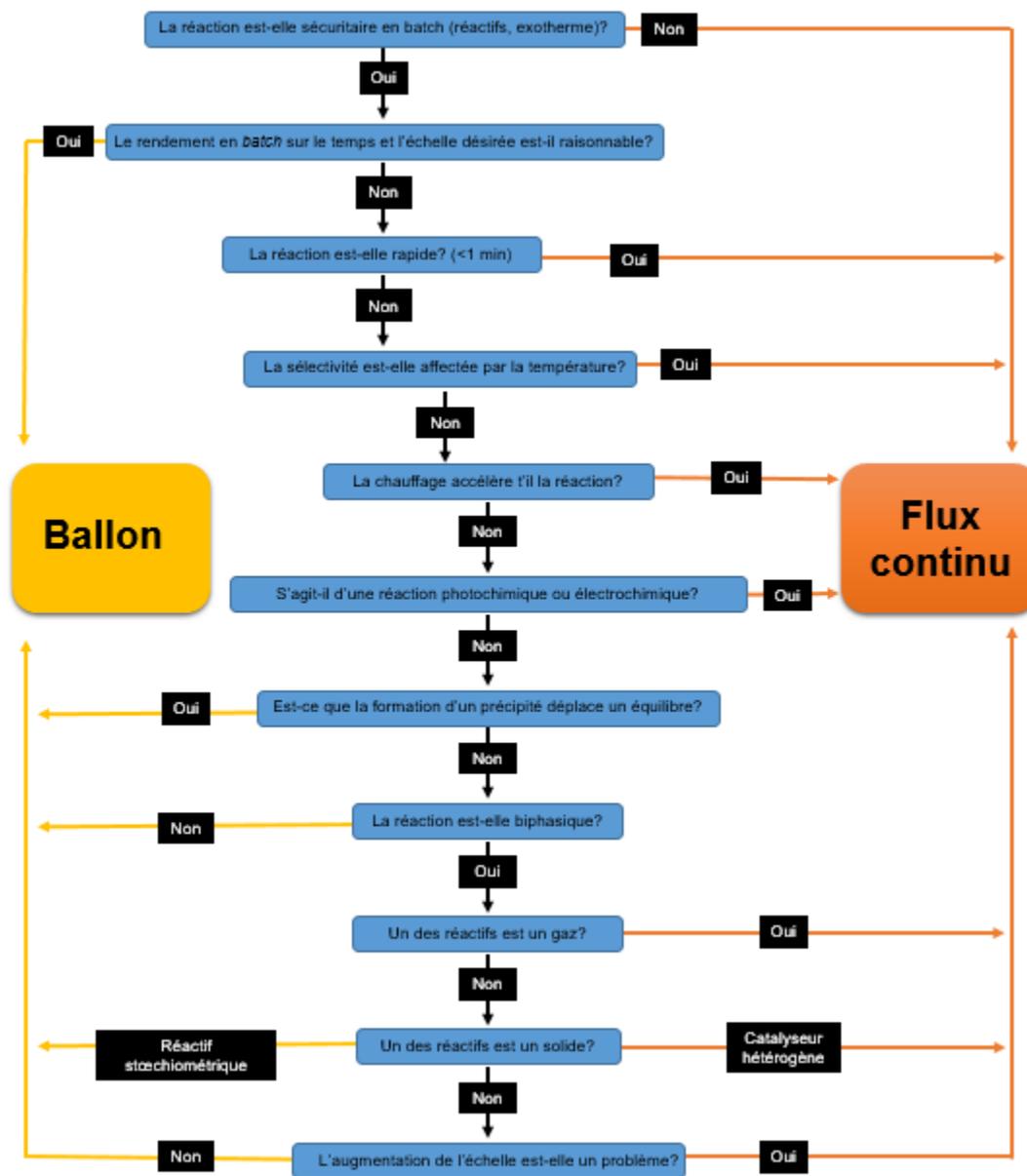


Figure 17. Diagramme décisionnel pour la chimie en flux continu

La troisième question que le Pr. Seeberger se pose, qui n'apparaît pas dans le diagramme ci-dessus, est si des paramètres ont besoin d'être optimisés. Une optimisation de variables telles que le solvant, les additifs ou les réactifs est souvent plus facile à réaliser en *batch*. De plus, ces optimisations peuvent être effectuées simultanément dans des réacteurs multipuits. En flux continu, les réactions se font de manière séquentielle, pour des réactions avec de longs temps de résidences cela peut prendre un temps conséquent. Cependant, il est plus facile de contrôler précisément le temps de réaction et la température en flux continu, ce qui peut être un avantage pour examiner ces paramètres. De plus, l'utilisation d'échantillonneur et d'automatisation permet de réduire les temps d'optimisation considérablement. Des systèmes de criblage en flux continu ont été développés, ceux-ci permettent de tester jusqu'à 1500 réactions par jour.¹⁰³

Les interrogations suivantes sont directement reliées aux avantages de la chimie en flux continu à savoir la possibilité de contrôler le mélange et la température. Les réactions photochimiques, électrochimiques ou biphasiques se trouvent améliorées en flux continu.

1.4. Objectif de recherche

Comme il a pu être observé à travers l'introduction, la chimie en flux continu offre de nombreux avantages. Dans ce manuscrit, différentes méthodes ont été explorées et développées en chimie en flux continu. Dans un premier temps, l'amélioration d'une réaction de méthylation catalysée par des métaux de transitions a été expérimentée en flux continu. Le développement de cette réaction en flux continu est intéressant à plusieurs points de vue. Cette réaction utilise un composé diazoïque, le triméthylsilyldiazométhane (TMS-diazométhane ou TMSCHN₂), qui est une alternative stable du diazométhane (CH₂N₂); cependant la toxicité de ce composé présente un certain risque. La décomposition du TMSCHN₂ dans la réaction de méthylation est exothermique, ce qui peut poser des problèmes pour des réactions à grandes échelles. La réaction de méthylation a dans un premier temps été testée en flux continu. Différents paramètres ont été évalués tels que la température, l'utilisation de catalyseurs

¹⁰³ Perera, D.; Tucker, J. W.; Brahmabhatt, S.; Helal, C. J.; Chong, A.; Farrell, W.; Richardson, P.; Sach, N. W. *Science* **2018**, *359*, 429-434.

supportés ainsi que l'utilisation d'autres composés diazoïques. Les résultats obtenus seront présentés au chapitre 2 de cet ouvrage.

Par la suite, la synthèse du TMS-diazométhane en flux continu a été explorée. En effet, la synthèse classique de ce composé présente de nombreux inconvénients. En plus de nécessiter de nombreuses heures de réaction et de manipulation, cette synthèse n'est pas adaptable à la chimie en flux continu, car elle implique un milieu hétérogène. Une approche alternative a donc dû être développée. La diazotisation de l'amine correspondante, la triméthylsilyl méthylamine ($\text{TMSCH}_2\text{NH}_2$), a été envisagée. Pour ce faire, cette amine devait être accessible en grande quantité, or cette dernière est dispendieuse. Afin de simplifier et de rendre plus sécuritaire la synthèse de cette amine, sa formation a été envisagée en flux continu par le déplacement direct du chlorure par de l'ammoniac. Avec l'amine en main, la diazotisation de celle-ci a été développée. Cette nouvelle méthode de production du TMS-diazométhane est rapide, sécuritaire et adaptable à la chimie en flux continu. Une purification applicable en flux continu a également été développée. Diverses applications utilisant le TMS-diazométhane formé ont été réalisées. Le détail de ces optimisations sera présenté dans les chapitres 3 et 4 de ce manuscrit.

Durant le projet de la synthèse de TMS-diazométhane, diverses applications ont été développées. Le développement de la génération *in situ* du TMSCHN_2 pour la formation d'esters a conduit à une nouvelle méthodologie d'estérification plus générale. Un procédé de diazotisation d'amine pour la formation d'esters en flux continu a été examiné à travers différents substrats et exemples. Au vu des résultats, le mécanisme de la réaction a par la suite été étudié afin d'expliquer la chimiosélectivité observée. Le détail de ces recherches sera vu dans le chapitre 5 de cet ouvrage.

Chapitre 2. Développement de méthodologies d'oléfinations catalysées par des métaux de transition en flux continu.

2.1. Introduction et mise en contexte

Au cours des vingt dernières années, plusieurs méthodes d'oléfinations catalysées par des métaux de transition, à partir de composés diazoïques, ont été développées.¹⁰⁴ Ces oléfinations opèrent dans des conditions neutres et douces, avec des aldéhydes et des cétones, donnant la double liaison correspondante avec de bons rendements et de bonnes stéréosélectivités. Différents systèmes catalytiques utilisant du molybdène,¹⁰⁵ du rhénium,¹⁰⁶ du ruthénium,^{107,108} du fer^{109,110,111} ou du cobalt¹¹² ont été développés (**Tableau II**). Ces méthodologies utilisent le diazoacétate d'éthyle (EDA, **(16)**) et des dérivés du phosphore, bien souvent la triphénylphosphine (PPh₃). D'autres systèmes utilisent des composés diazoaryles générés à partir de l'hydrazine correspondante et utilisent des catalyseurs de fer¹¹³ ou de rhodium.¹¹⁴ Le mécanisme généralement avancé est la formation du carbène métallique puis le transfert de celui

¹⁰⁴ Pour une revue, voir: Hu, Y.; Zhang, X. P. *Top. Curr. Chem.* **2012**, 327, 147-162.

¹⁰⁵ Lu, X.; Fang, H.; Ni, Z. *J. Organomet. Chem.* **1989**, 373, 77-84.

¹⁰⁶ Herrmann, W. A.; Wang, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1991**, 30, 1641-1643.

¹⁰⁷ Fujimura, O.; Honma, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 625-626.

¹⁰⁸ Sun, W.; Yu, B.; Kühn, F. E. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 1993-1996.

¹⁰⁹ Cheng, G.; Mirafzal, G. A.; Woo, L. K. *Organometallics* **2003**, 22, 1468-1474.

¹¹⁰ Zou, H.-B.; Yang, H.; Liu, Z.-Y.; Mahmood, M. H. R.; Mei, G.-Q.; Liu, H.-Y.; Chang, C.-K. *Organometallics* **2015**, 34, 2791-2795.

¹¹¹ Tyagi, V.; Fasan, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, 55, 2512-2516.

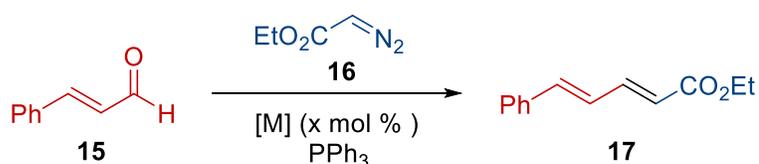
¹¹² Lee, M.-Y.; Chen, Y.; Zhang, X. P. *Organometallics* **2003**, 22, 4905-4909.

¹¹³ Aggarwal, V. K.; Fulton, J. R.; Sheldon, C. G.; de Vicente, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 6034-6035.

¹¹⁴ Zhu, S.; Liao, Y.; Zhu, S. *Org. Lett.* **2004**, 6, 377-380.

sur le composé phosphoré afin de créer un ylure. Ce dernier réagit par la suite avec le composé carbonylé pour donner la double liaison désirée.

Tableau II. Oléfination de l'aldéhyde cinnamique avec différents catalyseurs métalliques



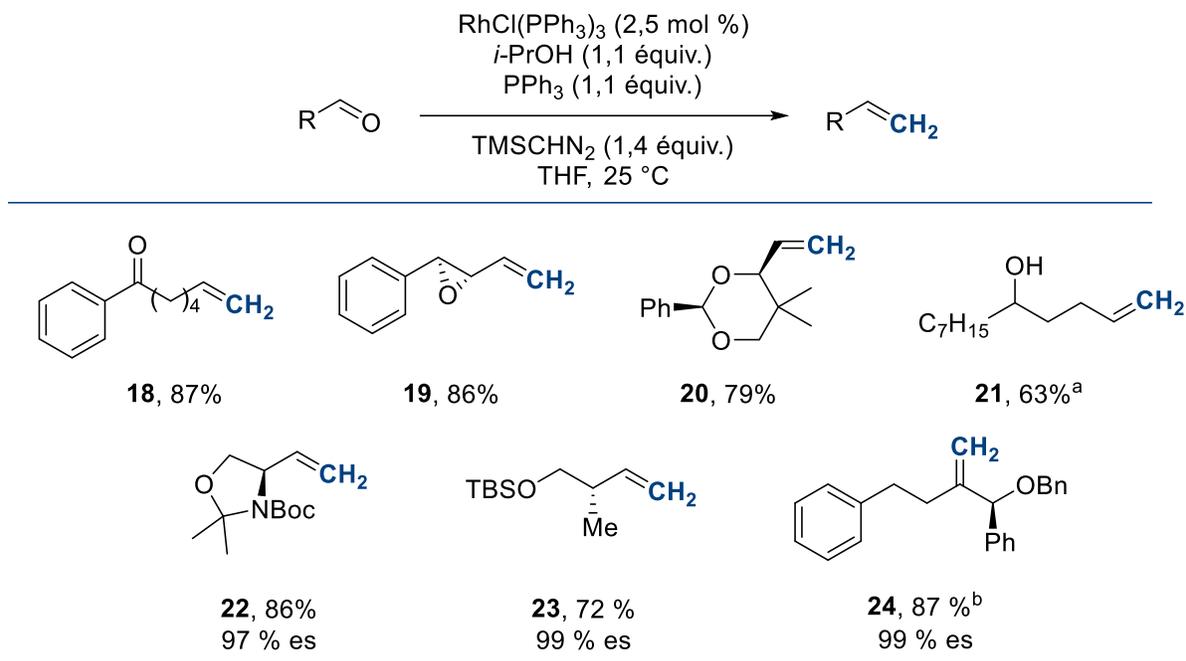
Catalyseur	x mol %	Conditions	Rendement	Sélectivité E:Z
MoO ₂ (S ₂ CNEt ₂) ₂	10	Benzène, 25 °C	64%	99:1
MeReO ₃	10	Benzène, 25 °C	97%	60:40
RuCl ₂ (PPh ₃) ₃	2,5	DCE, 50 °C	92%	90:10
Ru(salen)(PPh ₃) ₂	0,5	Toluène, 80 °C	90%	90:10
Fe(TPP)Cl	15	Toluène, 80 °C	99%	93:7
Co(TPP)	1	Toluène, 80 °C	86%	90:10

Le groupe du Pr. Lebel a développé une réaction de méthylation catalysée par divers métaux. Afin de créer l'unité CH₂, ces méthodologies utilisent du TMS-diazométhane et de l'isopropanol (*i*-PrOH). Le TMS-diazométhane a été trouvé comme un équivalent plus sécuritaire à l'utilisation du diazométhane. Le premier système développé par V. Paquet utilise des catalyseurs de ruthénium ou de rhodium, principalement le catalyseur de Wilkinson : RhCl(PPh₃)₃. Cette réaction donne de très bons rendements et chimiosélectivité (**Schéma 4**).¹¹⁵ Par exemple, la méthylation du composé **18**, dans les conditions développées, se fait avec une très bonne chimiosélectivité envers les aldéhydes. La même réaction avec une réaction de Wittig classique donne le composé désiré à hauteur 59% de rendement et environ 15 à 20% de produits de diméthylation.¹¹⁶ De la même manière, la réaction tolère la présence de nombreux groupements fonctionnels tels que des époxydes, des acétals ou des alcools libres.

¹¹⁵ Lebel, H.; Paquet, V.; Proulx, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2887-2890.

¹¹⁶ Lebel, H.; Paquet, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 320-328.

Schéma 4. Étendue réactionnelle de la méthylation catalysée par $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$



a) L'isobutanol a été utilisé à la place de l'isopropanol; b) Réaction dans le dioxane à 60 °C, TMSCHN_2 (2,4 \u00e9quiv.), *i*-PrOH (15 \u00e9quiv.), PPh_3 (1,5 \u00e9quiv.) et $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$ (2,5 mol %)

Les conditions non basiques permettent une bonne conservation de l'exc\u00e8s \u00e9nantiom\u00e9rique avec des substrats \u00e9nolisables (**22** \u00e0 **24**). La m\u00e9thylation de c\u00e9tones activ\u00e9es par des groupements CF_3 est \u00e9galement possible dans les conditions d\u00e9velopp\u00e9es.¹¹⁷ En augmentant le nombre d'\u00e9quivalents de r\u00e9actifs et la temp\u00e9rature, la m\u00e9thylation de c\u00e9tone non activ\u00e9e est \u00e9galement possible dans le dioxane \u00e0 60 °C.¹¹⁸ Par exemple, le produit **24** a \u00e9t\u00e9 obtenu avec un tr\u00e8s bon rendement et une totale r\u00e9tention de l'information chirale. Suite \u00e0 ces travaux, M. Davi d\u00e9sireux de d\u00e9velopper un syst\u00e8me utilisant des m\u00e9taux plus abondants et dont le prix est moins \u00e9lev\u00e9, a d\u00e9velopp\u00e9 une m\u00e9thylation avec des catalyseurs de cuivre. L'utilisation de sels de cuivre ou de complexes carb\u00e8nes *N*-h\u00e9t\u00e9rocycliques (NHC) comme catalyseur a donn\u00e9 de tr\u00e8s bons rendements.¹¹⁹ De plus, une bonne chimios\u00e9lectivit\u00e9 a \u00e9galement

¹¹⁷ Lebel, H.; Paquet, V. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1671-1674.

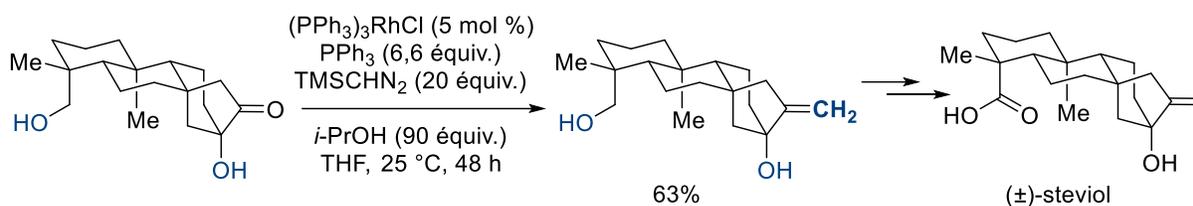
¹¹⁸ Lebel, H.; Guay, D.; Paquet, V.; Huard, K. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3047-3050.

¹¹⁹ Lebel, H.; Davi, M.; Diez-Gonzalez, S.; Nolan, S. P. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 144-149.

été observée avec ces catalyseurs.¹²⁰ La réaction fonctionne aussi avec d'autres composés diazoïques tels que l'EDA¹²¹ ou des diazo-aryles générés à partir d'hydrazone.^{122,123}

L'intérêt de ce type de réaction est que la génération de l'ylure de phosphore se fait dans des conditions non basiques et exemptes de sels. De ce fait, les méthodologies de méthylation développées dans le groupe du Pr. Lebel ont été appliquées en synthèse totale avec des substrats comportant des groupes fonctionnels sensibles.^{124,125} Par exemple, dans la synthèse totale du steviol par le groupe du Pr. Baran, cette stratégie a été appliquée et a donné un bon résultat (Schéma 5).¹²⁶

Schéma 5. Utilisation de la réaction de méthylation en synthèse totale



D'autres conditions de type Wittig ont été testées, mais le produit désiré n'a pu être obtenu avec un bon rendement. La tolérance des groupements alcools constitue un avantage et évite de réaliser des protections supplémentaires. Il est intéressant de noter que les réactifs ont été introduits en grand excès. En effet, les solutions commerciales de TMS-diazométhane sont souvent contaminées avec des résidus de synthèse qui influent grandement sur la réaction. Ce constat avait déjà été observé par V. Paquet.¹²⁷ De la même manière, suivant la pureté et la concentration du TMS-diazométhane, les résultats peuvent fluctuer.

¹²⁰ Lebel, H.; Davi, M.; Stoklosa, G. T. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6828-6830.

¹²¹ Lebel, H.; Davi, M. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2352-2358.

¹²² Sha, Q.; Ling, Y.; Wang, W.; Wei, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2145-2150.

¹²³ Sha, Q.; Wei, Y. *ChemCatChem* **2014**, *6*, 131-134.

¹²⁴ Yang, Y.; Haskins, C. W.; Zhang, W.; Low, P. L.; Dai, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 3922-3925.

¹²⁵ Akahori, Y.; Yamakoshi, H.; Hashimoto, S.; Nakamura, S. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2054-2057.

¹²⁶ Cherney, E. C.; Green, J. C.; Baran, P. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 9019-9022.

¹²⁷ Paquet, V. (2004), *Développement et application d'une nouvelle méthodologie de méthylation catalytique de composés carbonyles*, (Thèse de Doctorat), Université de Montréal.

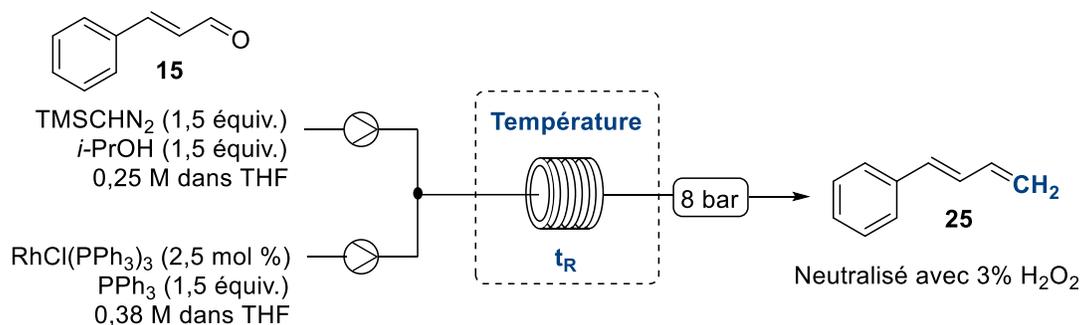
Comme vue durant cette brève introduction, la réaction de méthylation présente de nombreux avantages. Cependant, l'utilisation et la manipulation d'un composé diazoïque peuvent présenter quelques risques, notamment sur grande échelle. De plus, le TMS-diazométhane est très toxique. Le développement de cette réaction en flux continu pourrait apporter un avantage considérable. La réaction est également exothermique, ce qui pourrait être contrôlé de manière adéquate en flux continu.

2.2. Méthylation catalysée par le complexe de Wilkinson en flux continu.

2.2.1. Optimisation des conditions réactionnelles

Dans un premier temps, les conditions précédemment développées ont été testées en flux continu. Le cinnamaldéhyde a été choisi comme substrat d'optimisation, car celui-ci a montré la meilleure réactivité dans les systèmes précédemment développés. En effet, dans les conditions de V. Paquet, une conversion de 99% a été obtenue en 30 min à température ambiante. L'aldéhyde, le TMS-diazométhane et l'isopropanol ont été injectés par une première pompe. Une deuxième pompe injecte une solution contenant le catalyseur de Wilkinson et la triphénylphosphine. Cette ségrégation évite que les différents réactifs réagissent ensemble avant le début de la réaction. La réaction est neutralisée hors ligne dans un ballon contenant du peroxyde d'hydrogène (H₂O₂). Cela permet d'oxyder la phosphine et de détruire le composé diazoïque, qui pourrait rester. La conversion du cinnamaldéhyde (**15**) en phényl-1-4 butane diène (**25**) a été mesurée par GC-MS à différents temps de résidence à 30 °C et 45 °C (**Tableau III**). À 30 °C, une très faible conversion a été obtenue avec un temps de résidence de 15 min. Après 20 min, la réaction démarre et une conversion de 55% a été enregistrée (Entrée 1 et 2). La réaction est finalement complète après 60 min (entrée 5). Une période de latence de 15 à 20 min est observée avant que la réaction ne commence à se produire. Lorsque la réaction est réalisée à 45 °C, cette période est diminuée, au bout de 15 min, une conversion de 72% a été obtenue. Des conversions supérieures à 95% sont obtenues à partir de 30 min. Les conversions obtenues sont similaires à celles obtenues en *batch* à température ambiante, soit 99% en 30 min.

Tableau III. Optimisation du temps et de la température en flux continu avec $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$

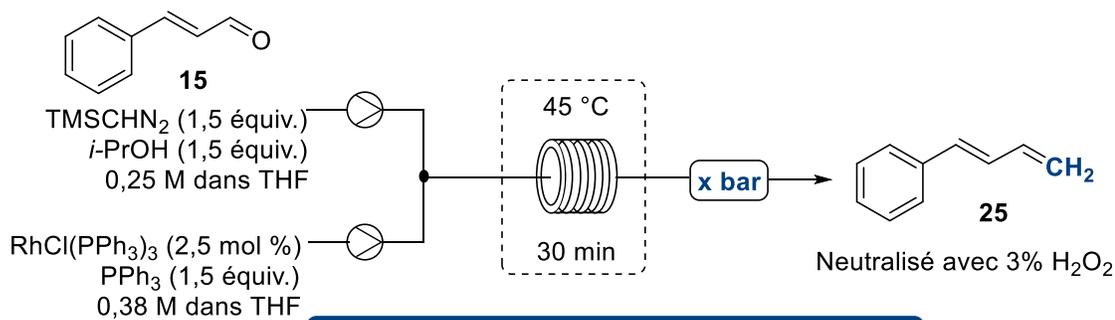


Entrée	Température	t_R (min)	Conversion GC
1		15	2%
2		22	55%
3	30 °C	30	75%
4		45	90%
5		60	97%
6		15	72%
7	45 °C	30	95%
8		45	97%
9		60	99%

L'effet de la pression sur la réaction a par la suite été évalué (**Tableau IV**). Lorsque la pression augmente, la conversion augmente légèrement. Cela peut s'expliquer par un meilleur contrôle du temps de résidence. En effet lors de la réaction de méthylation, un dégagement d'azote a lieu. Celui-ci crée alors de petites bulles qui occupent une certaine place dans les tuyaux et faussent le temps de résidence. Plus la pression est élevée, plus le gaz va être comprimé et, donc, moins l'espace occupé par ce dernier va être important.

La charge catalytique a par la suite été augmentée à 5 mol %. Comme attendu, une amélioration de la réactivité a été observée. Un criblage du temps et de la température a été réalisé par intervalle de 15 min et de 15 °C (**Figure 18**).

Tableau IV. Optimisation de la pression en flux continu avec le catalyseur de Wilkinson



Entrée	Pression (bar)	Conversion GC
1	8	82%
2	17	84%
3	25	88%
4	35	92%

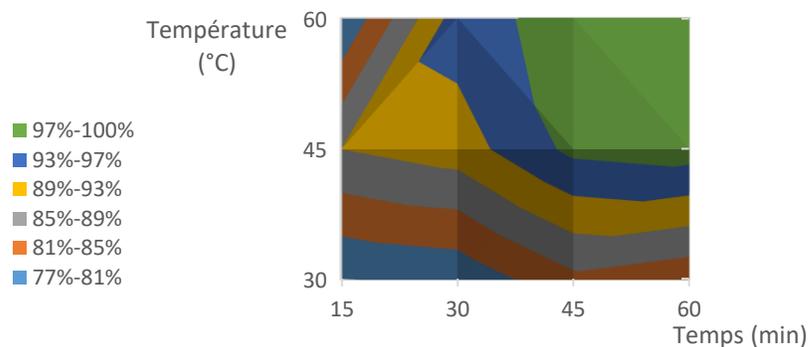
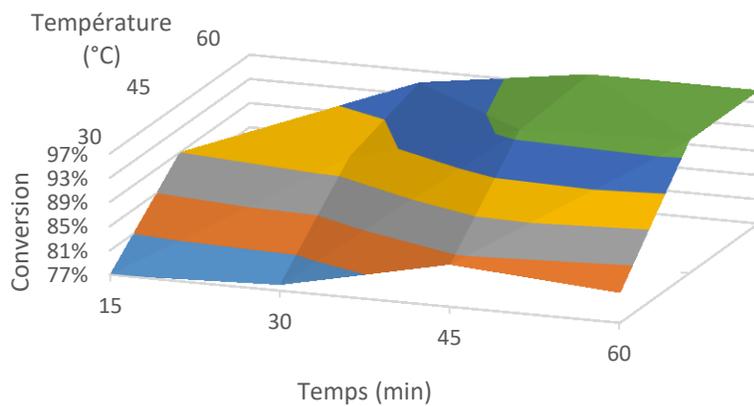


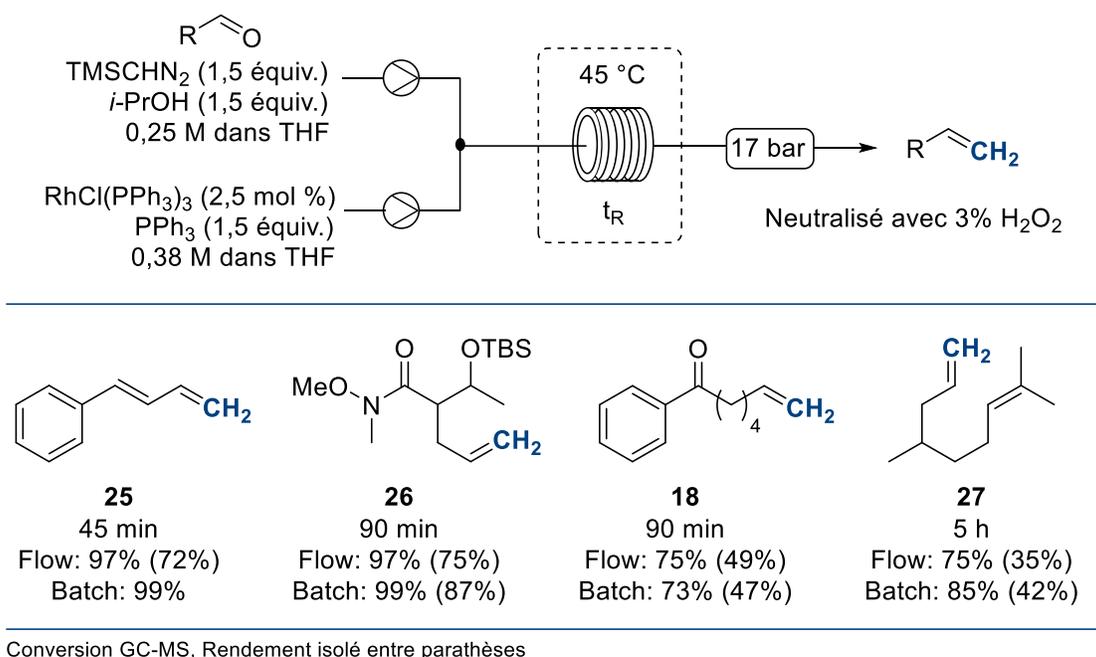
Figure 18. Conversion en fonction du temps et de la température en flux continu pour la réaction de méthylation catalysée par RhCl(PPh₃)₃

Les données recueillies mises sous forme de graphique 3D permettent de déterminer rapidement les meilleures conditions pour la réaction. À 45 °C, une conversion de 98% a été obtenue en 45 min, le produit a finalement été isolé avec un rendement de 72%. Le rendement est plus faible que la conversion, principalement à cause de la volatilité du produit.

2.2.2. Étendue réactionnelle

D'autres substrats ont par la suite été testés dans les conditions développées (45 °C, 17 bar). Les meilleurs résultats obtenus sont présentés dans le **Schéma 6**.

Schéma 6. Étendue réactionnelle de la méthylénation en flux continu avec le catalyseur de Wilkinson



Des conversions supérieures à 70% ont pu être obtenues pour les différents substrats. L'alcène **26** a été isolé avec un bon rendement. Le temps de résidence a dû être adapté pour chaque substrat. Les réactions requièrent parfois quelques heures pour être complétées, ce qui devient critique en flux continu. Étant donné la capacité maximum des réacteurs, des temps de résidence longs conduisent à l'utilisation de débits très faibles. La stœchiométrie et le mélange dans la réaction peuvent être alors affectés. Par exemple, avec le citronellal, une conversion de 75% a été observée au bout de 5 h et le produit a été isolé avec un rendement de 35%. Les mêmes conditions ont été appliquées en chimie conventionnelle. Des conversions et des

rendements similaires, voire supérieurs, à ceux obtenus en flux continu sont observés. En effet, cela est normal, car la réaction ne bénéficie pas d'avantages de la chimie en flux continu autre que celui d'être plus sécuritaire. Cependant, l'obtention de résultats supérieurs en *batch* peut s'expliquer par les effets de diffusion en flux continu. En effet, la réaction de méthylation est très sensible à la concentration. Il a parfois été observé que la conversion au milieu de la réaction est supérieure à la conversion totale

Le rhodium étant un métal assez coûteux, la catalyse par des complexes de cuivre a par la suite été investiguée. De plus, aucune période d'induction n'est observée avec ces derniers et la réaction est également beaucoup moins sensible.

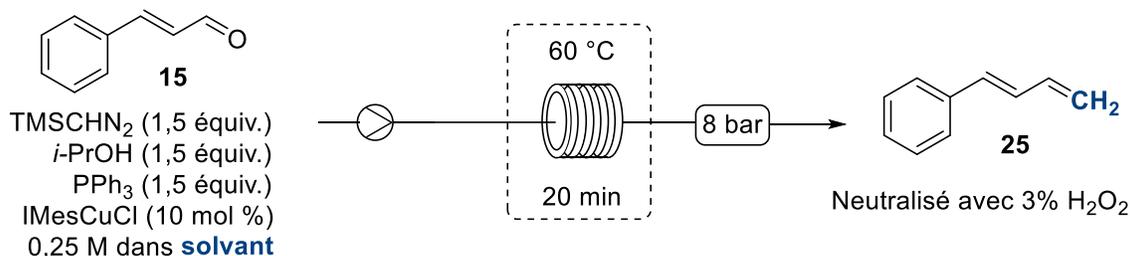
2.3. Méthylation catalysée par des complexes de cuivre en flux continu

2.3.1. Optimisation des conditions réactionnelles

Différentes sources de cuivre ont été rapportées par M. Davi pour catalyser la réaction de méthylation. Les sels de cuivre simple tels que CuCl ou CuI fonctionnent parfaitement dans la réaction. Cependant, ces derniers ne sont que partiellement solubles dans le milieu réactionnel. Les complexes NHC de cuivre donnent des réactivités semblables tout en étant parfaitement solubles. Le complexe IMesCuCl a été choisi comme catalyseur modèle pour les réactions en flux continu. La charge catalytique a été augmentée à 10 mol %, ce qui permet d'obtenir de meilleurs résultats sans que cela soit excessif. Afin de simplifier le montage, les réactifs sont mélangés manuellement juste avant l'injection dans le système de flux continu. La méthylation catalysée au cuivre réagit très lentement à température ambiante, 80% conversion seulement ont été obtenu après 16 h à 25 °C.¹²⁸ Avec un temps de résidence de 20 min, à 60 °C, une conversion de 91% a été obtenue dans les conditions classiques. Différents solvants ont été testés afin d'évaluer leurs potentiels à 60 °C.

¹²⁸ Davi, M. (2008), *Développement d'une nouvelle méthodologie d'oléfination catalysée par les complexes de cuivre*, (Thèse de Doctorat), Université de Montréal.

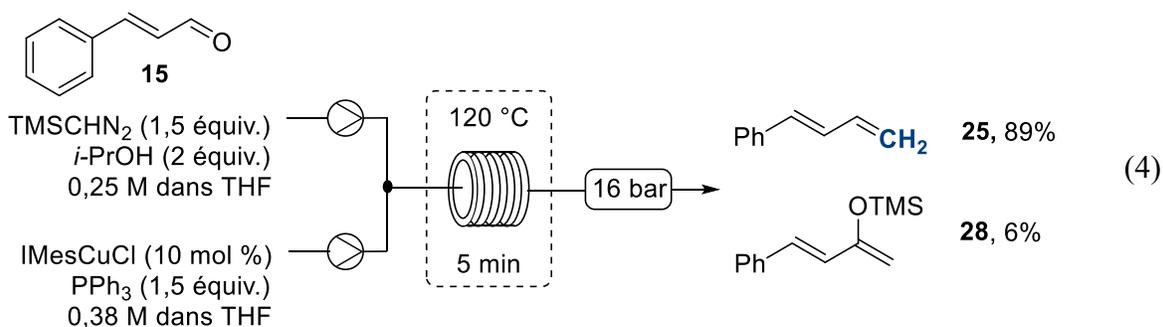
Tableau V. Criblage de divers solvants en flux continu avec IMesCuCl



Entrée	Solvant	Conversion GC
1	Dioxane	93%
2	THF	91%
3	2-MeTHF	91%
4	DME	91%
5	Et ₂ O	61%
6	MTBE	57%
7	Toluène	0%
8	DCM	0%
9	CHCl ₃	0%

Les éthers cycliques tels que le dioxane, le THF ou le 2-méthyle-tétrahydrofurane (2-MeTHF) fonctionnent très bien dans la réaction. Avec des éthers linéaires comme Et₂O, diméthoxyéthane (DME) ou le méthyl-*ter*-butyle éther (MTBE) des conversions de 57% à 91% sont obtenues. Les autres solvants testés se sont montrés inefficaces dans la réaction. Le THF a été conservé par la suite, car à réactivité similaire ce dernier est beaucoup moins toxique que le dioxane. Le 2-MeTHF aurait constitué un autre choix judicieux.

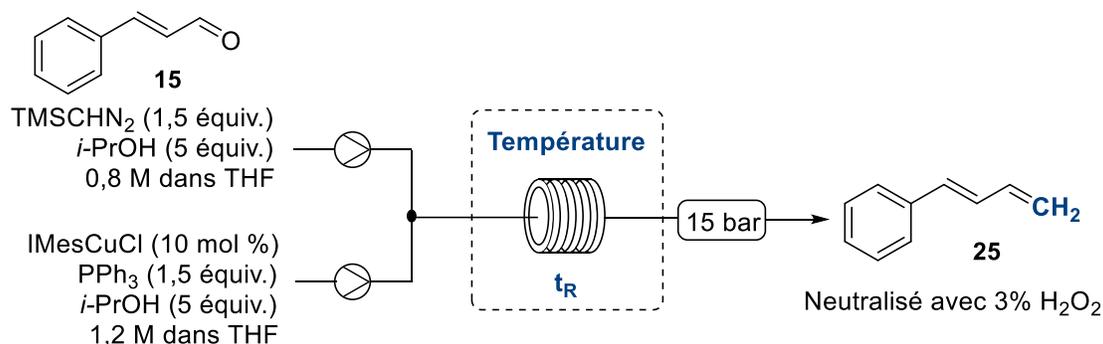
L'influence de la température a par la suite été évaluée. Lorsque la température est augmentée à 80, 100 ou 120 °C, des conversions de 90% environ sont observées en 20 min. Afin de voir réellement l'effet de la température sur la réaction, les conversions à des temps plus courts ont été enregistrées. À 120 °C, une conversion de 89% est observée en 5 minutes (**Équation 4**).



Un sous-produit, l'éther d'énol silylé **28**, a été observé à hauteur de 6%. Ce genre de sous-produit avait déjà été observé dans le groupe. Il provient de l'attaque du TMS-diazométhane sur l'aldéhyde suivi d'un réarrangement de Brook.¹²⁹ À 180 °C, la formation de ce sous-produit augmente à 14%. L'augmentation de la quantité d'isopropanol à 10 équivalents permet d'éliminer la formation de ce produit. Différentes températures ont été testées, les conversions ont été enregistrées par intervalle de 1 min. Les meilleurs résultats sont présentés dans le **Tableau VI**. Des conversions de l'ordre de 95% peuvent être obtenues en 5 min à 160 °C ou en 4 min à 190 °C. De moins bons résultats sont observés à 220 °C. À cette température-là, le TMS-diazométhane se décompose sûrement de manière non productive.

¹²⁹ Aggarwal, V. K.; Sheldon, C. G.; Macdonald, G. J.; Martin, W. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10300-10301.

Tableau VI. Effet de la température sur la méthylation avec IMesCuCl.

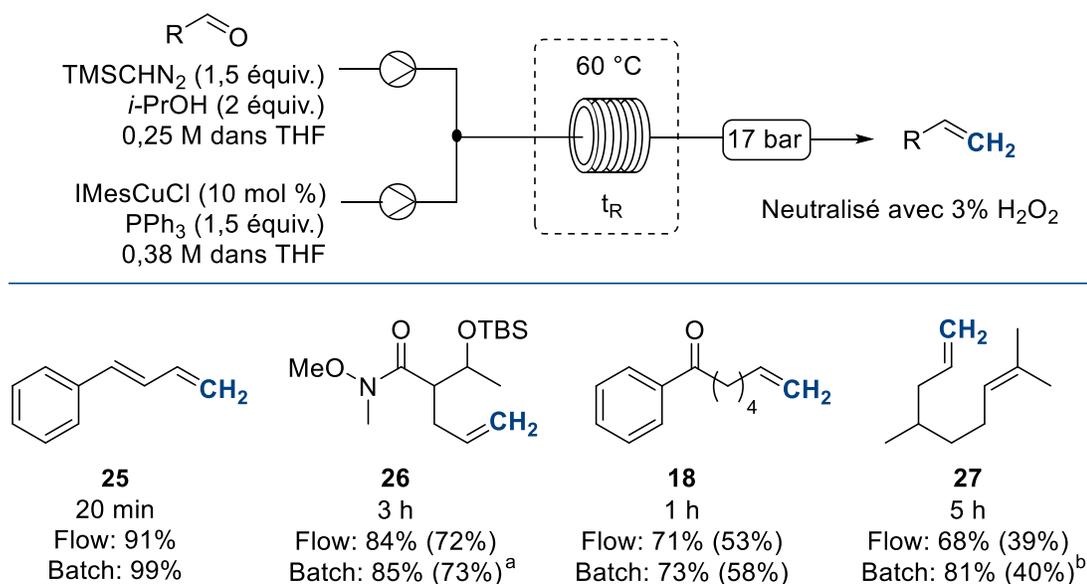


Entrée	Température	Temps (min)	Conversion GC
1		1	63%
2	160 °C	4	88%
3		5	95%
4	190 °C	1	64%
5		4	95%
6	220 °C	1	55%
7		4	65%

2.3.2. Étendue réactionnelle

Divers substrats ont été soumis aux premières conditions développées (Schéma 7). En effet, bien que l'augmentation de la température permette de diminuer les temps de réaction, ces derniers ont été divisés par 4 seulement pour une augmentation de 100 °C. Afin de conserver des conditions douces, l'étendue réactionnelle a été réalisée à 60 °C. En adaptant les temps de résidence, de bonnes conversions sont obtenues pour les différents substrats. Des rendements de 72% et 53% ont été obtenus pour les produits **26** et **18** respectivement. Encore une fois, l'alcène dérivé du citronellal nécessite des temps de résidence plus longs. Le produit **27** a été isolé avec un faible rendement de 39%. Cela peut être dû à la volatilité du produit, des isomérisations de la double liaison ont également parfois été observées.

Schéma 7. Étendue réactionnelle de la méthylation en flux continu avec IMesCuCl



Conversion GC-MS, Rendement isolé entre parenthèses; a) Temps de réaction 2 h 30; b) Temps de réaction 8 h

Les réactions réalisées en *batch* montrent encore une fois des conversions et des rendements très similaires. Outre l'aspect sécuritaire, l'utilisation d'une température élevée amène un bénéfice additionnel à réaliser la méthylation en flux continu. Cependant, les conditions développées n'ont pas été testées sur d'autres substrats que le cinnamaldéhyde. Par ailleurs, afin d'apporter un avantage supplémentaire, l'utilisation de catalyseurs supportés a été testée dans la réaction de méthylation.

2.4. Méthylation avec des catalyseurs hétérogènes

L'utilisation de catalyseurs hétérogènes en flux continu est très avantageuse. De petites quantités de catalyseurs peuvent convertir beaucoup de produits, si ces derniers ne se désactivent ou ne sont pas emportés. Cela permet d'obtenir une charge catalytique globale plus faible (voir 1.2.3.2 Les colonnes).

Les premiers tests ont été réalisés avec l'utilisation d'une colonne remplie avec du CuCl et de la célite. En 15 min, une conversion de 77% peut être obtenue. Malheureusement, le complexe de cuivre se fait emporter par le milieu réactionnel, lequel est brun à la sortie du réacteur, notamment par la triphénylphosphine, ce qui ne permet pas d'avoir un processus

continu. L'utilisation d'oxyde de cuivre, Cu₂O, a également été envisagée. L'utilisation de colonne de Cu₂O avait déjà été rapportée dans la littérature pour la production de complexes de cuivre NHC.¹³⁰ Néanmoins, l'utilisation de ce dernier dans la réaction de méthylation ne donne aucune conversion.

2.4.1. Utilisation de tubes de cuivre

Les tubes des réacteurs peuvent être en différents matériaux, dont le cuivre. De nombreuses réactions catalysées par des complexes de cuivre ont été transposées dans ce type de réacteur.¹³¹ Les réactions de cycloadditions d'azotures avec des alcynes de type Click ont été les premières applications développées dans des réacteurs en cuivre.¹³² Le groupe du professeur Jamison a développé des méthodes de couplage de Sonogashira et d'Ullman, ainsi que des décarboxylations.¹³³ De la même manière, les tubes de cuivre ont été utilisés par Patrick Cyr du groupe du Pr. Charette pour réaliser des hydroxylations d'iodures d'aryles.¹³⁴ Plus récemment, des réactions de couplage de type Chan-Lam Evans ont été développées.¹³⁵ Au vu de ces différentes applications utilisant des tubes de cuivre, la méthylation a été testée dans ce type de réacteur (**Tableau VII**). Lors de premiers tests, des conversions supérieures à 90% ont été obtenues à 60 °C et à 80 °C. Lorsque la réaction a été réalisée à 100 °C, le produit a été isolé avec 61% de rendement. Les résultats semblent être très prometteurs, cependant, ces derniers se sont révélés être très fluctuants. Des tests comparables avec le citronellal ont abouti aux mêmes conclusions. Lorsqu'un tube de cuivre neuf est utilisé, aucune trace de produit n'est observée. Il semblerait que ce soit les traces de cuivre oxyde dans les réacteurs qui permettent de catalyser la réaction. De plus, ces traces ont tendance à se dissoudre dans le milieu réactionnel, notamment en présence de base de Lewis, ce qui ne permet pas d'obtenir des résultats reproductibles.

¹³⁰ Opalka, S. M.; Park, J. K.; Longstreet, A. R.; McQuade, D. T. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 996-999.

¹³¹ Bao, J.; Tranmer, G. K. *Chem. Comm.* **2015**, *51*, 3037-3044.

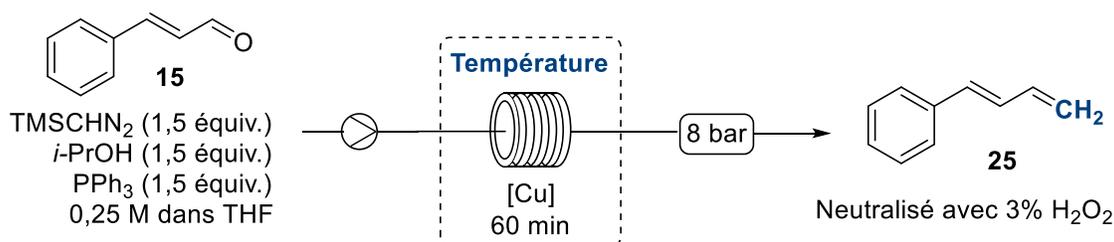
¹³² Bogdan, A. R.; Sach, N. W. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 849-854.

¹³³ Zhang, Y.; Jamison, T. F.; Patel, S.; Mainolfi, N. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 280-283.

¹³⁴ Cyr, P.; Charette, A. B. *Synlett* **2014**, *25*, 1409-1412.

¹³⁵ Bao, J.; Tranmer, G. K. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 654-657.

Tableau VII. Optimisation de la température avec des tubes de cuivres



Entrée	Température	Conversion GC
1	60 °C	93%
2	80 °C	97%
3	100 °C	99% (61%)
4	80 °C	0% ^a

Rendement isolé entre parenthèses, a) Avec un réacteur de cuivre neuf

Un des intérêts à l'utilisation de catalyseurs hétérogènes est le fait de minimiser les traces de métaux dans le produit final. Dans des procédés exempts de base de Lewis, pouvant aider à la solubilisation du cuivre, des taux de l'ordre de 3000 à 4700 ppm sont enregistrés.^{133,136} Des systèmes de purification en ligne, comme des colonnes de thio-urées supportées ou des extractions à l'ammoniaque, permettent de réduire significativement la teneur en cuivre. La proportion de cuivre dans le brut de notre réaction n'a pas été enregistrée, mais devait être considérable, étant donné la couleur bleue de la solution finale. Comme cette piste ne constituait pas un système viable, la création et l'utilisation de complexes NHC cuivre supporté a été explorée.

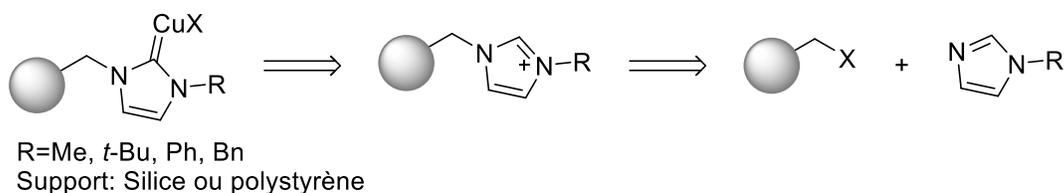
¹³⁶ Gemoets, H. P. L.; Laudadio, G.; Verstracte, K.; Hessel, V.; Noel, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 7161-7165.

2.4.2. Méthylénation avec des catalyseurs de cuivre supporté

Il existe de nombreux exemples de catalyseurs de cuivre supporté, notamment des complexes polydentates aminés.¹³⁷ Cependant, étant donné que la réaction fonctionne bien avec des complexes NHC de cuivre, la stratégie choisie a été d'utiliser ces complexes supportés sur des polymères ou sur silice. Dans la littérature, des exemples de tels complexes ont déjà été rapportés notamment pour des réactions de cycloadditions de Huisgen alcyne-azoture. Différentes stratégies pour supporter ces catalyseurs ont aussi été développées (**Figure 19**).

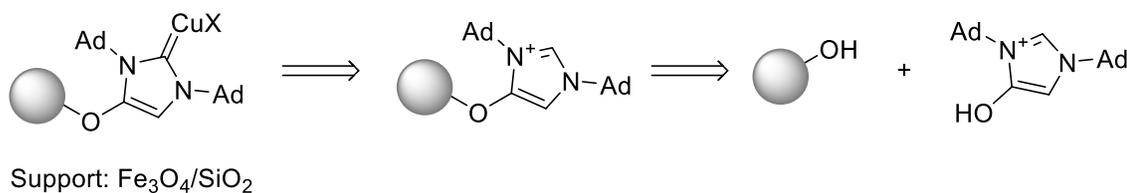
1. Attaché par l'azote

Réf: 134-136



2. Attaché en C4

Réf: 137



3. Attaché par le substituant

Réf: 138-141

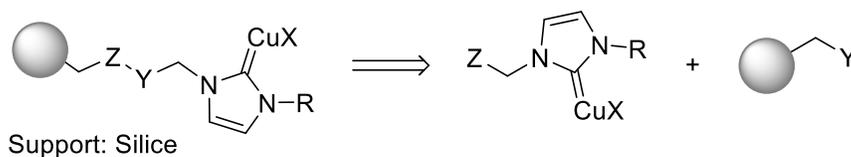


Figure 19. Différentes stratégies de synthèse de complexes NHC de cuivre supportés

La première méthode consiste à attacher un imidazole sur le support par un déplacement d'un halogénure afin de créer un imidazolium. Par la suite, ce dernier va être déprotoné pour

¹³⁷ Maestre, L.; Ozkal, E.; Ayats, C.; Beltrán, Á.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J.; Pericàs, M. A. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 1510-1515.

former un carbène persistant sur lequel va être fixé le cuivre.^{138,139,140} Un autre moyen développé est de créer un imidazolium avec une attache sur le carbone C4.¹⁴¹ Celui-ci pourra être par la suite lié sur le support, le complexe de cuivre sera fixé comme précédemment. La dernière méthode consiste à créer un complexe NHC de cuivre avec une fonctionnalité dessus. Cette fonctionnalité pourra ensuite être utilisée pour lier le complexe au support. Par exemple, des groupements thiols qui vont pouvoir être greffés sur des alcènes,¹⁴² des alcoxysilanes sur de la silice¹⁴³ ou de la cellulose¹⁴⁴. Il est aussi possible d'installer des groupements polymérisables comme des alcènes ou des alcynes¹⁴⁵.

Parmi les différentes stratégies, la première a été choisie pour sa simplicité, en utilisant du polystyrène comme support. En effet, les imidazoles de départ sont commercialement disponibles comme le méthyle imidazole ou facilement synthétisables en une étape de synthèse. Par exemple, le benzylimidazole a été synthétisé à partir de l'imidazole et de bromure de benzyle avec 91% de rendement. Le dérivé mésityle a été préparé par couplage catalysé par des complexes de cuivre.¹⁴⁶ La stratégie utilisée implique, dans un deuxième temps, de fixer les imidazoles obtenus sur des résines de polystyrène contenant des résidus chlorure de benzyle. Afin de vérifier la réactivité dans la méthylation de ce type NHC avec des chaînes latérales benzyliques, l'analogue non supporté a été synthétisé (**Schéma 8**). Le benzylimidazole précédemment obtenu est alkylé avec du chlorure de benzyle pour donner le produit correspondant avec un rendement quantitatif.

¹³⁸ Li, P.; Wang, L.; Zhang, Y.; Wang, M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6650-6654.

¹³⁹ Wang, M.; Li, P.; Wang, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 2255-2261.

¹⁴⁰ Tang, X.; Qi, C.; He, H.; Jiang, H.; Ren, Y.; Yuan, G. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2019-2028.

¹⁴¹ Collinson, J. M.; Wilton-Ely, J. D.; Diez-Gonzalez, S. *Chem. Comm.* **2013**, *49*, 11358-11360.

¹⁴² Yang, Y.; Rioux, R. M. *Green Chem.* **2014**, *16*, 3916-3925.

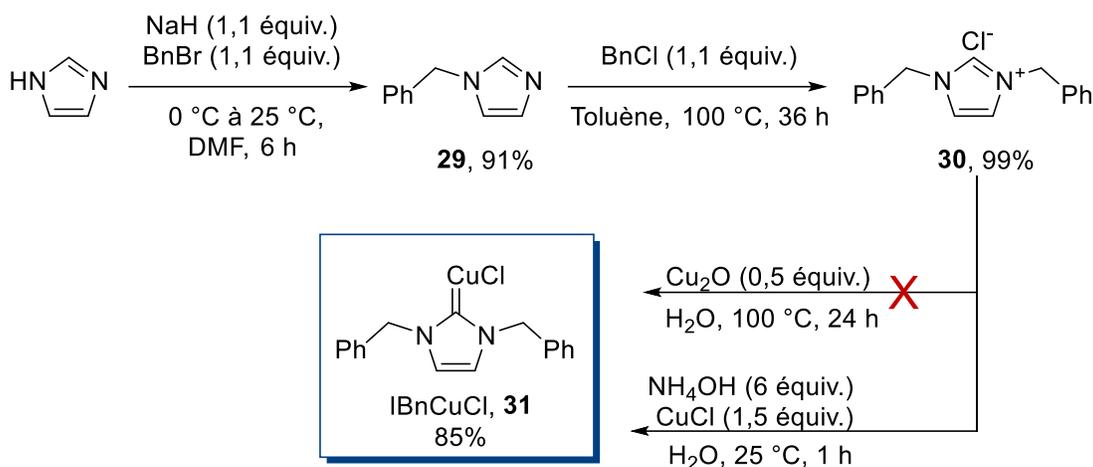
¹⁴³ Garcés, K.; Fernández-Alvarez, F. J.; García-Orduña, P.; Lahoz, F. J.; Pérez-Torrente, J. J.; Oro, L. A. *ChemCatChem* **2015**, *7*, 2501-2507.

¹⁴⁴ Pourjavadi, A.; Habibi, Z. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 99498-99501.

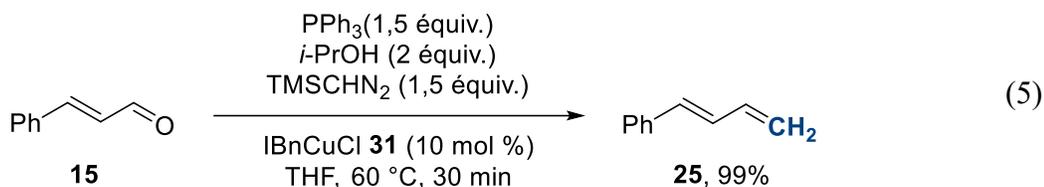
¹⁴⁵ Zhou, H.; Zhang, Q.-Y.; Lu, X.-B. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 44995-45000.

¹⁴⁶ Alcalde, E.; Dinarès, I.; Rodríguez, S.; Garcia de Miguel, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *8*, 1637-1643.

Schéma 8. Synthèse du complexe IBnCuCl



L'imidazolium **30** a ensuite soumis à différentes conditions pour créer le complexe NHC de cuivre. Les premiers tests en utilisant de l'oxyde de cuivre n'ont donné aucune conversion.¹⁴⁷ Les conditions développées par C. Guibard *et al.* ont finalement permis d'obtenir le produit désiré **31** avec un rendement de 85%.¹⁴⁸ Ce complexe a par la suite été testé dans la réaction de méthylation afin de vérifier son activité catalytique (**Équation 5**).



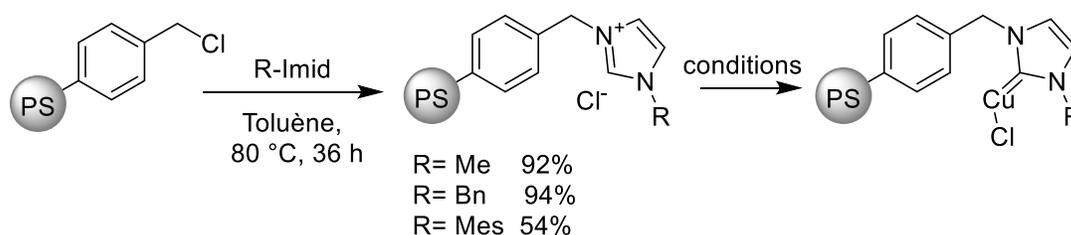
Dans les conditions classiques, une conversion complète a été obtenue en 30 min. Une fois cette étape validée, la synthèse de catalyseur sur support solide a été débutée. Les imidazoles précédemment obtenus ont été fixés sur des résines de polystyrène contenant des résidus chlorure de benzyle. Le rendement de cette étape a été estimé en mesurant la quantité d'imidazole retrouvée après la réaction. Des rendements supérieurs à 90% ont été obtenus pour le méthyle et le benzyle imidazole (**Tableau VIII**). Le dérivé mésityle n'a donné qu'un

¹⁴⁷ Citadelle, C. A.; Le Nouy, E.; Bisaro, F.; Slawin, A. M.; Cazin, C. S. *Dalton transactions* **2010**, 39, 4489-4491.

¹⁴⁸ Gibard, C.; Ibrahim, H.; Gautier, A.; Cisnetti, F. *Organometallics* **2013**, 32, 4279-4283.

rendement de 54%, sûrement à cause de son encombrement stérique. Par la suite, différentes conditions pour installer le cuivre ont été testées.

Tableau VIII. Synthèse de NHC de cuivre supporté

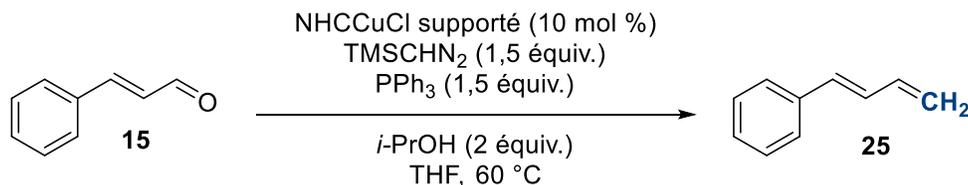


Entrée	Conditions	Couleur	Rendement
1	<i>t</i> -BuOK, CuCl THF, 25 °C	vert foncé	81%
2	<i>t</i> -BuONa, CuCl THF, 25 °C Glovebox	Jaune	99% (R=Bn ou Mes)
3	Ag ₂ O, THF 25 °C puis CuCl MeCN	Noir	99%
4	Cu ₂ O H ₂ O, 100 °C	Noir	99%
5	CuCl, NH ₄ OH THF, 25 °C	Vert pâle	82%

Des conditions classiques ont, dans un premier temps, été essayées. La déprotonation a été réalisée grâce à du *tert*-butylate de sodium (*t*-BuONa) ou de potassium (*t*-BuOK). Le chlorure de cuivre (CuCl) a par la suite été ajouté dans le milieu réactionnel. Des méthodes alternatives ont également été testées comme la formation du complexe NHC d'argent puis la transmétallation avec du cuivre. Les procédés utilisant l'oxyde de cuivre ou celle à l'ammoniaque ont été essayés. Les rendements de cette étape ont été mesurés en pesant la masse de polymère après la réaction. Cela ne fournit pas d'information très précise étant donné que 80% de la masse est le polymère lui-même. De plus, il est difficile de caractériser ces derniers. Des analyses IR ont été réalisées et semblent concorder avec les données de la littérature. Des analyses de RMN solide ont été effectuées, ces dernières sont difficiles à interpréter, mais montrent la disparition du proton de l'imidazolium sur le polymère. Afin de déterminer quelle

est la meilleure méthode, les catalyseurs synthétisés ont été testés dans des réactions de méthylation en batch (**Tableau IX**). Les tests ont été réalisés en utilisant 10 mol % du polymère en considérant que tous les Cl de départ ont été convertis en NHC de cuivre.

Tableau IX. Évaluation des NHC de cuivre supporté dans la réaction de méthylation

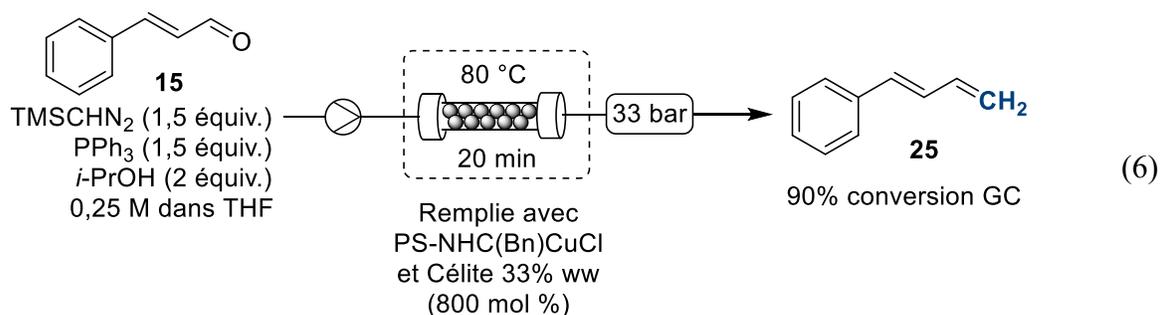


Entrée	Conditions	Temps (h)	Conversion
1	<i>t</i> -BuOK, CuCl THF, 25 °C	1,5	99%
2	<i>t</i> -BuONa, CuCl THF, 25 °C Glovebox	1 1	81% R=Bn 99% R=Mes
3	Ag ₂ O, THF 25 °C puis CuCl, MeCN	1,5	91%
4	Cu ₂ O H ₂ O, 100 °C	1,5 4	67% 88%
5	CuCl, NH ₄ OH THF, 25 °C	1,5 4	44% 88%

Les complexes supportés créés par les méthodes classiques ainsi que celle en passant par le NHC d'argent donnent des conversions supérieures à 90% en 60 à 90 minutes (Entrées 1 à 3). Cependant, les deux dernières méthodes ne donnent que de faibles conversions et la réaction est assez lente. Il faut attendre 4 heures pour obtenir des conversions de 88% (Entrée 5 et 6). Il est possible que ces dernières techniques ne fonctionnent pas très bien avec des supports solides. En effet, dans la méthode utilisée à l'entrée 4, les conditions sont hétérogènes, notamment à cause de la faible solubilité du Cu₂O. De plus, l'eau ne permet pas de faire gonfler le polymère, ce qui doit créer un genre de poche hydrophobe et n'assure pas une bonne réaction sur l'ensemble du polymère. Pour cette raison, du THF a été utilisé dans les conditions de l'entrée

5. L'hydroxyde d'ammonium étant dans l'eau il est possible que le mélange eau/THF ne permette pas de bien fonctionnaliser le polymère.

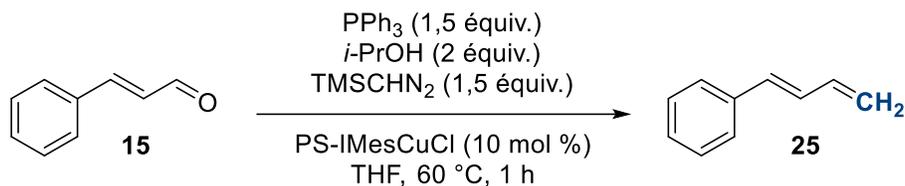
Le polymère de l'entrée 2 a été utilisé par la suite pour réaliser des tests en flux continu. Une solution contenant l'aldéhyde, le TMS-diazométhane, PPh₃ et l'isopropanol, est injectée à travers cette colonne contenant ce polymère. Cette colonne est remplie avec 800 mol % du polymère et de la Célite. Après optimisation de divers paramètres en utilisant la même colonne, 90% de conversion peuvent être obtenue en 20 min à 80 °C (**Équation 6**).



La réaction pressurisée à 33 bars montre une meilleure conversion qu'à des pressions inférieures. En effet, la création de gaz dans la colonne, si celui-là n'est pas suffisamment comprimé, crée des chemins préférentiels et fausse les temps de résidence. Au total, 15 réactions ont été réalisées avec cette colonne. Après cela, les conversions ont commencé à chuter. En effet, pour la même réaction que ci-dessus, réalisée au 11^e cycle, une conversion de 55% a été observée lors du 16^e cycle. Deux hypothèses peuvent expliquer cette baisse de réactivité, soit la désactivation ou l'empoisonnement du catalyseur, soit la lixiviation du cuivre dans le milieu réactionnel.

Afin de vérifier lequel des deux postulats étaient le bon, des expériences contrôlées ont été réalisées en batch. Des réactions ont été réalisées avec 10 mol % du catalyseur supporté. À la fin de chaque réaction, le mélange réactionnel est filtré, le catalyseur est lavé avec du THF puis ce dernier est réengagé dans la réaction suivante. La conversion de la réaction est enregistrée ainsi qu'une analyse de spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif (ICP-MS) afin de déterminer la quantité de cuivre présente dans le milieu réactionnel (**Tableau X**).

Tableau X. Lixiviation du cuivre dans la réaction de méthylation



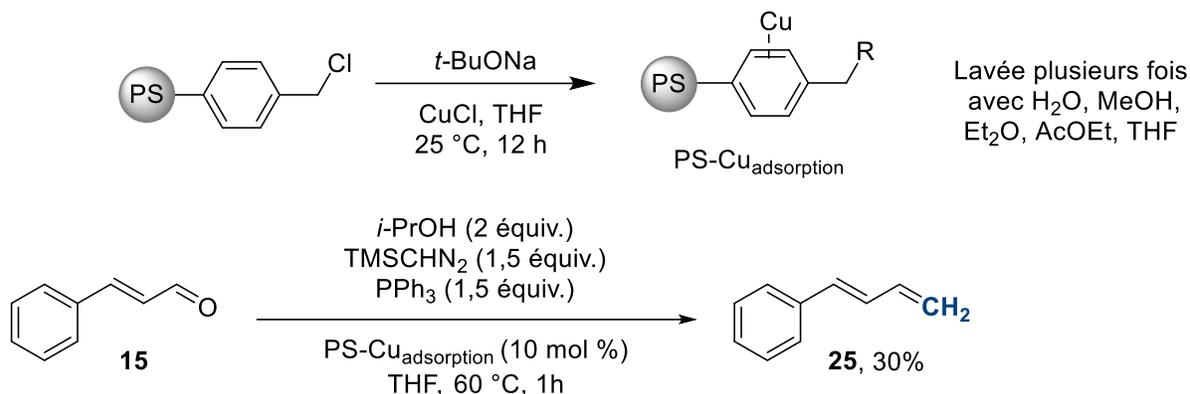
Cycle	Conversion GC	Lixiviation (Cu) ^a
1	99%	66%
2	71%	20%
3	22% ^b	12%
4	0% ^c	-

Total: 98%

a) Cuivre perdu lors de la réaction. Déterminé par ICP-MS;
b) Temps de réaction de 2 h; c) Temps de réaction de 20 h

Lors du premier cycle, une conversion de 99% a été obtenue, cependant, 66% du cuivre présent sur le polymère se retrouve dans les filtrats. La deuxième réaction montre une conversion un peu plus faible de 71% et une lixiviation de 20%. Les deux derniers tests montrent des conversions de 12% en 2 h puis de 0% même au bout de 20 h. En effet, si l'on regarde la quantité de cuivre perdu dans les filtrats après 3 réactions, on peut observer que 98% du cuivre n'est plus présent. Ce résultat est surprenant compte tenu de la robustesse des complexes NHC. Le seul élément de la réaction qui pourrait éventuellement arriver à lier le cuivre et déplacer le NHC est la triphénylphosphine. Cependant, la force de liaison entre les NHC et les métaux est plus forte que celle avec PPh_3 . Il est possible qu'étant donné le grand nombre d'équivalent de PPh_3 , ce dernier arrive à déplacer un peu le NHC. Le ligand NHC étant supporté est donc encombré, il se peut que ce dernier n'arrive pas à se recomplexer. Une autre hypothèse serait que le NHC de cuivre n'est pas réellement créé, et que le cuivre a juste été adsorbé ou encapsulé par le polymère. Afin de vérifier cette hypothèse, la résine contenant le chlorure de benzyle a été soumise aux conditions de la synthèse du NHC (**Schéma 9**). Cette dernière a ensuite été lavée plusieurs fois avec du THF, de l'eau et du méthanol. Par la suite, cette résine a été testée dans la réaction de méthylation.

Schéma 9. Test d'adsorption du cuivre sur une résine et méthylation



Une conversion de 30% est enregistrée après une heure de réaction. Le résultat de cette expérience montre que du cuivre a pu être retenu dans la matrice du polymère. Cependant, ce résultat n'explique pas totalement les rendements obtenus avec les résines NHC cuivre.

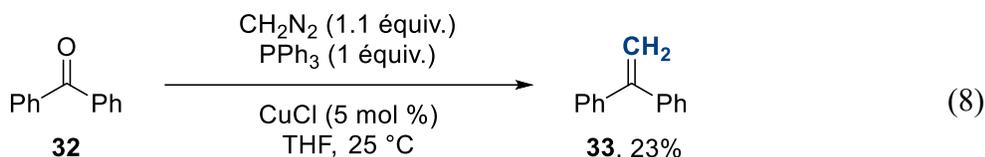
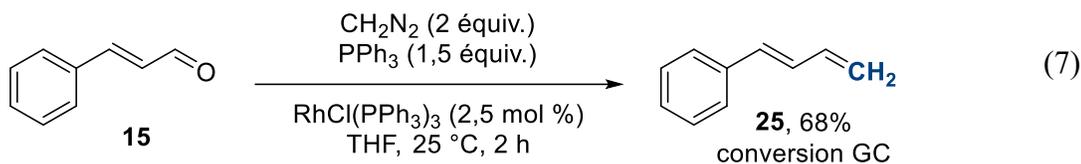
Étant donné les résultats décevants obtenus avec l'utilisation de catalyseurs supportés, les investigations concernant leurs synthèses et la lixiviation ont été interrompues. Il aurait été intéressant d'explorer les autres stratégies de synthèse de ces catalyseurs supportés. En effet, certaines stratégies consistent à attacher sur un polymère, voire même co-polymériser, des complexes NHC de cuivre portant des points d'attaches. Bien que la synthèse de ces précurseurs soit plus longue et plus compliquée, cette approche permet de réaliser qu'une étape sur le support. Cela permet un meilleur contrôle tout au long de la synthèse du catalyseur. Il serait notamment intéressant de comparer les deux stratégies afin de voir si une lixiviation est observée pour ces supports-là.

2.5. Utilisation d'autres composés diazoïques dans la réaction de méthylation.

2.5.1. Utilisation de diazométhane dans la réaction de méthylation

2.5.1.1. Introduction

Les réactions de méthylation précédemment développées utilisent toutes du TMS-diazométhane comme source d'unité méthylène. Ce dernier a été choisi, car il est une alternative stable du diazométhane. En effet, il est beaucoup moins explosif et il est possible de conserver des solutions pendant plusieurs mois. De plus, son point d'ébullition est beaucoup plus élevé, ce qui permet de réaliser des réactions en chauffant. Cependant, l'utilisation de composés dangereux en flux continu est permise. L'utilisation de diazométhane (CH_2N_2) permettrait une économie d'atome en éliminant le TMS ainsi que l'isopropanol. Des tests menés par V. Paquet avaient montré que la réaction de méthylation pouvait fonctionner avec du diazométhane (Équation 7).¹²⁷ De même, une certaine réactivité a également été observée avec un catalyseur de cuivre par Wittig (Équation 8).¹⁴⁹

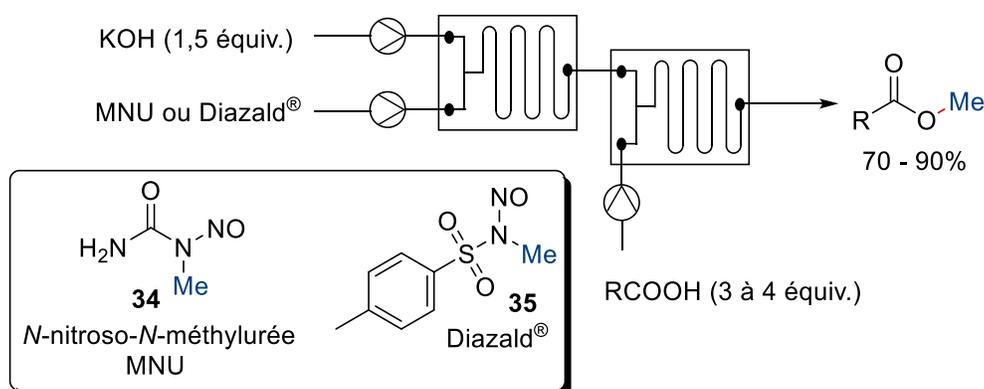


Au vu de cette réactivité, la génération de diazométhane en flux continu a été étudiée en vue de pouvoir l'utiliser en méthylation. Lorsque cette investigation a été commencée, des méthodes afin de générer du diazométhane en flux continu avaient déjà été rapportées. Les

¹⁴⁹ Wittig, G.; Schlosser, M. *Tetrahedron* **1962**, *18*, 1023-1028.

premiers exemples issus du milieu industriel sont intéressants, mais difficilement adaptables en laboratoire académique.^{150,151} Parmi les premiers exemples académiques, la génération du diazométhane suivi de l'estérification en ligne ont été rapporté en utilisant divers précurseurs de diazométhane comme le Diazald[®]¹⁵² ou la *N*-nitroso-*N*-méthylurée (MNU) (Schéma 10).¹⁵³

Schéma 10. Génération de diazométhane en flux continu en milieu biphasique



Des rendements de 75% à 90%, par rapport au précurseur de diazométhane, peuvent être obtenus en utilisant 3 à 4 équivalents d'acide benzoïque. Ces méthodes permettent d'obtenir d'excellents débits journaliers, cependant, le diazométhane est consommé directement et n'est pas isolé. Pour cette raison, aucune autre réaction que l'estérification n'a pu être réalisée. Afin de pallier cela, d'autres méthodes utilisant des membranes perméables au diazométhane ont été développées. Le premier exemple développé utilise un microréacteur avec deux canaux, le diazométhane est généré dans un premier canal et va traverser à travers une membrane pour réagir avec le substrat qui se trouve de l'autre côté.¹⁵⁴ Ce dispositif permet de générer du diazométhane anhydre, néanmoins 5 équivalents de Diazald[®] sont nécessaires pour obtenir une conversion complète de l'acide benzoïque. De plus, les petites dimensions du réacteur

¹⁵⁰ Archibald, T. G. *US Patent* **1998**, 5,854,405.

¹⁵¹ Proctor, L. D.; Warr, A. J. *Org. Process Res. Dev.* **2002**, 6, 884-892.

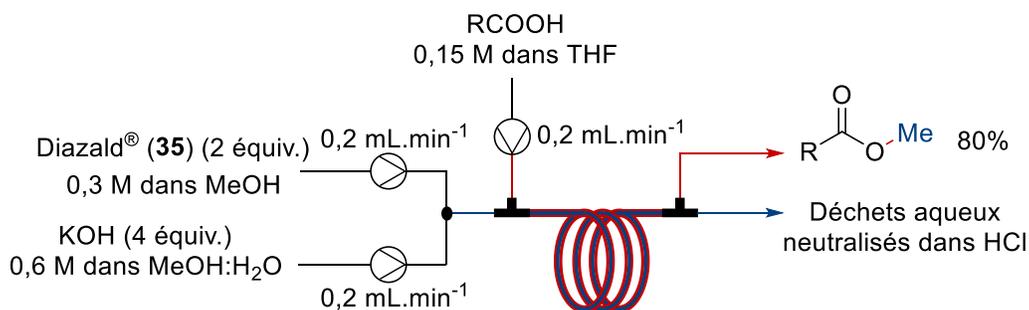
¹⁵² Struempel, M.; Ondruschka, B.; Daute, R.; Stark, A. *Green Chem.* **2008**, 10, 41-43.

¹⁵³ Rossi, E.; Woehl, P.; Maggini, M. *Org. Process Res. Dev.* **2012**, 16, 1146-1149.

¹⁵⁴ Maurya, R. A.; Park, C. P.; Lee, J. H.; Kim, D.-P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 5952-5955.

nécessitent l'utilisation d'un débit très faible se traduisant par une production journalière de seulement 3 mmol. Un système similaire a été développé par le groupe du Pr. Kappe en utilisant un «*tube-in-tube*» (Schéma 11).¹⁵⁵ Le diazométhane est généré dans le tube intérieur puis va passer au travers d'une membrane perméable au gaz pour réagir dans le second tube. Cette technique est intéressante, car elle combine la génération et la purification du diazométhane en un seul réacteur.

Schéma 11. Génération de diazométhane avec un *tube-in-tube* en flux continu



Ce système permet une production journalière de 40 mmol.j^{-1} . Le diazométhane obtenu est également anhydre, ce qui permet de réaliser différentes transformations comme des cyclopropanations ou des réactions d'Arndt-Eistert.¹⁵⁶ Cette technique semblait donc être une méthode de choix pour la méthylation, cette dernière étant très sensible à l'eau. Cependant, lorsque le projet a été commencé, ce genre de dispositif n'était pas disponible dans nos laboratoires. La création d'une nouvelle technique avec le matériel à notre disposition a donc été entreprise.

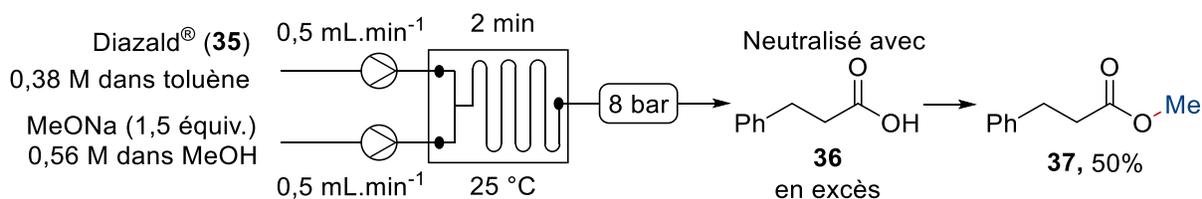
¹⁵⁵ Mastronardi, F.; Gutmann, B.; Kappe, C. O. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5590-5593.

¹⁵⁶ Pinho, V. D.; Gutmann, B.; Kappe, C. O. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 37419-37422.

2.5.1.2. Développement d'une méthode de génération de diazométhane en flux continu.

Étant donné les précédents de la littérature, il a été décidé de développer une méthode dans laquelle serait généré le diazométhane dans un premier temps, puis ce dernier serait extrait dans une phase organique. Parmi les différents précurseurs de diazométhane, le Diazald® a été choisi, car ce dernier est stable et commercialement disponible. De plus, la synthèse de ce précurseur en flux continu avait déjà été rapportée dans la littérature.¹⁵⁷ Les systèmes précédemment développés impliquent des systèmes biphasiques, ce qui implique d'avoir le matériel adéquat. De plus, ces méthodes utilisent des débits élevés, il est donc difficile de réaliser une séparation subséquente. Il a donc été décidé d'utiliser des bases solubles en milieu organique afin de pouvoir travailler avec des systèmes homogènes. Après un criblage de différentes bases, le méthanolate de sodium (MeONa) a été identifié comme étant la meilleure base dans notre système (**Schéma 12**). Le diazométhane est neutralisé avec un excès d'acide hydrocinnamique (**36**), le rendement de la réaction est mesuré par RMN sur l'ester méthylique **37** correspondant.

Schéma 12. Test préliminaire de formation de diazométhane en flux continu



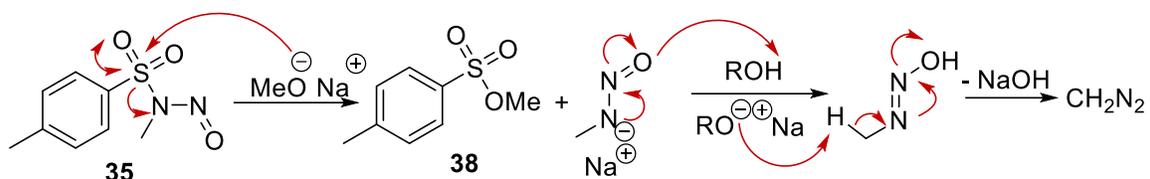
Rendement déterminé par RMN avec tétrachloroéthane comme étalon interne

Une conversion quasi complète du Diazald et un rendement de 50% ont été obtenus avec du méthanolate de sodium (MeONa) en 2 min à 25 °C. D'autres bases telles que de la NEt₃, la tétraméthyl guanidine (TMG), *t*-BuOK ou *t*-BuONa ont également été testées sans donner de conversions supérieures à 16%. En plus du produit attendu, un autre produit est observé à

¹⁵⁷ Struempel, M.; Ondruschka, B.; Stark, A. *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13*, 1014-1021.

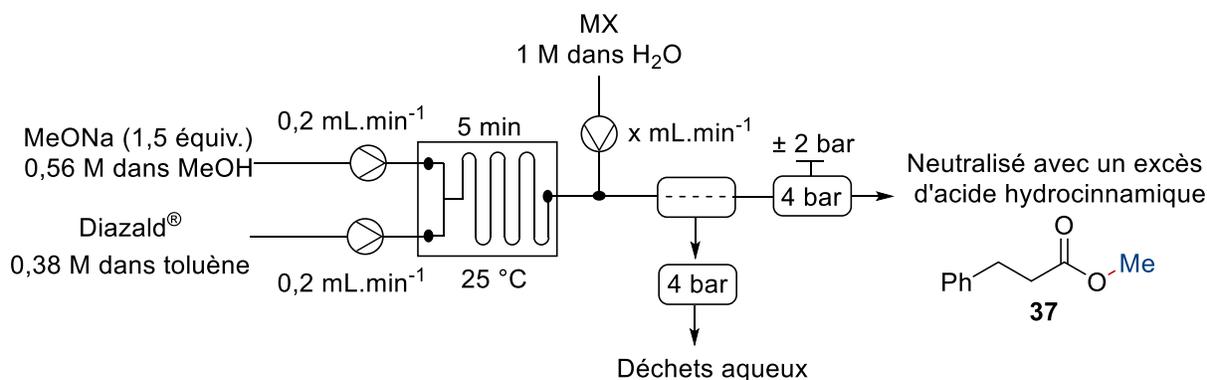
hauteur de 75% dans la réaction, le *p*-toluènesulfonate de méthyle (TsOMe, **38**). Ce produit provient de l'attaque nucléophile de MeONa sur l'atome de soufre du Diazald® (Schéma 13). Lorsque l'éthanolate de sodium est utilisé, le *p*-toluènesulfonate d'éthyle a été obtenu.

Schéma 13. Mécanisme de formation du *p*-toluènesulfonate de méthyle



Le développement des conditions d'extraction a par la suite été étudié. Afin de créer une séparation et d'extraire le diazométhane formé dans le toluène, une entrée de solution aqueuse est injectée en sortie du réacteur dans un tube de 50 cm (0,4 mL). Par la suite, la phase organique est extraite avec un séparateur liquide-liquide Zaiput. Il est nécessaire de pressuriser le système afin de garder le diazométhane en solution. Afin d'avoir des pressions identiques de chaque bord du séparateur pour obtenir une bonne séparation, un régulateur de pression fixé à 4 bar a été installé à la sortie de la phase aqueuse, un deuxième variable à la sortie de la phase organique. Cela permet de réguler précisément la pression et d'obtenir une séparation convenable. Puisque l'eau pure ne donne pas une bonne séparation dans le système, différentes solutions salines ont alors été injectées (**Tableau XI**). Dans un premier temps, une solution 1 M de NaCl a été utilisée à des débits variables.

Tableau XI. Synthèse du diazométhane et extraction avec une solution aqueuse

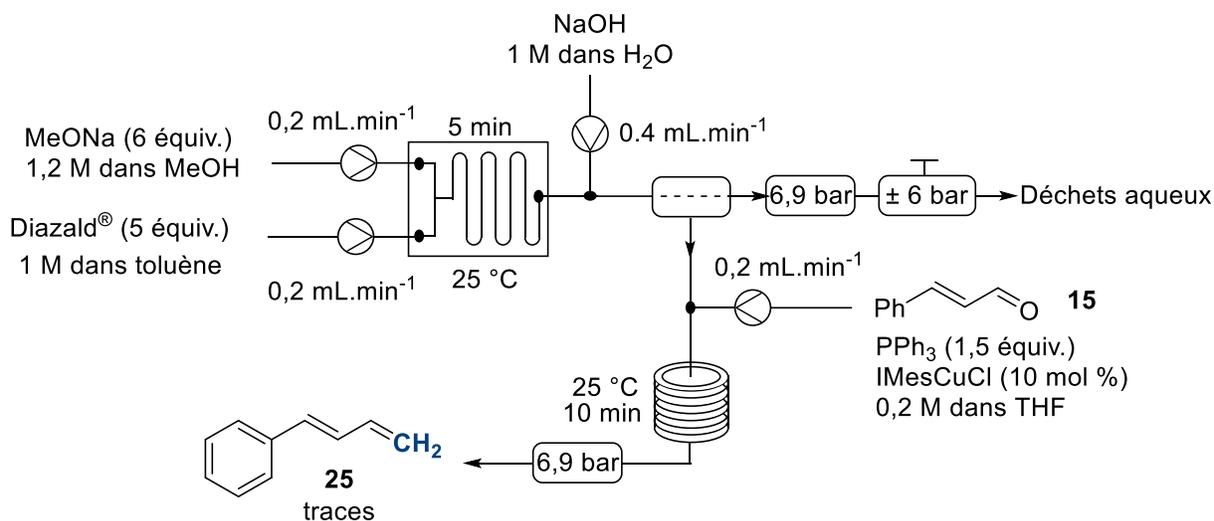


Entrée	MX	x mL.min ⁻¹	Rendement
1		0,2	22%
2		0,4	31%
3	NaCl	0,8	18%
4		1,2	14%
5	KOH	0,4	56%
6	NaOH	0,4	64%

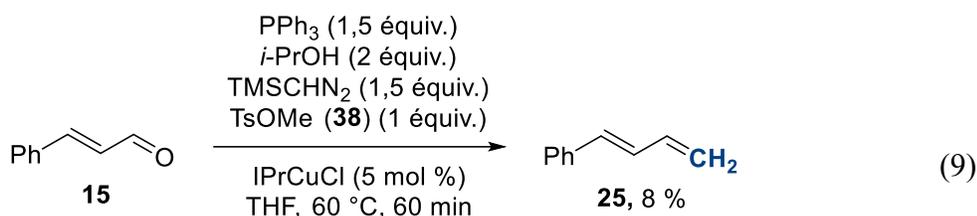
Rendement déterminé par RMN avec tétrachlorothane comme étalon interne

L'injection de la phase aqueuse à 0,4 mL.min⁻¹ donne la meilleure extraction et un meilleur rendement (Entrée 2). Si le ratio de phase aqueuse augmente, les rendements observés chutent (Entrée 3 et 4). De la même manière, l'utilisation d'un micro réacteur à la place d'un petit tuyau détruit complètement le diazométhane formé. L'utilisation de solutions basiques semble bénéfique pour la réaction (Entrée 5 et 6). Finalement, en utilisant une solution de NaOH 1 M, un rendement de 64% par rapport au Diazald® a été obtenu. Le TsOMe est observé à hauteur de 84% dans cette réaction. Avec les conditions précédemment obtenues, quelques tests de méthylation ont été essayés. Dans un premier temps, un système en ligne a été essayé (**Schéma 14**). Après le séparateur de phase, une nouvelle entrée contenant les réactifs de la méthylation est injectée. Le régulateur variable a été connecté à la sortie de la phase aqueuse afin d'avoir un meilleur contrôle sur la séparation.

Schéma 14. Génération et utilisation de diazométhane en flux continu dans la réaction de méthylation.

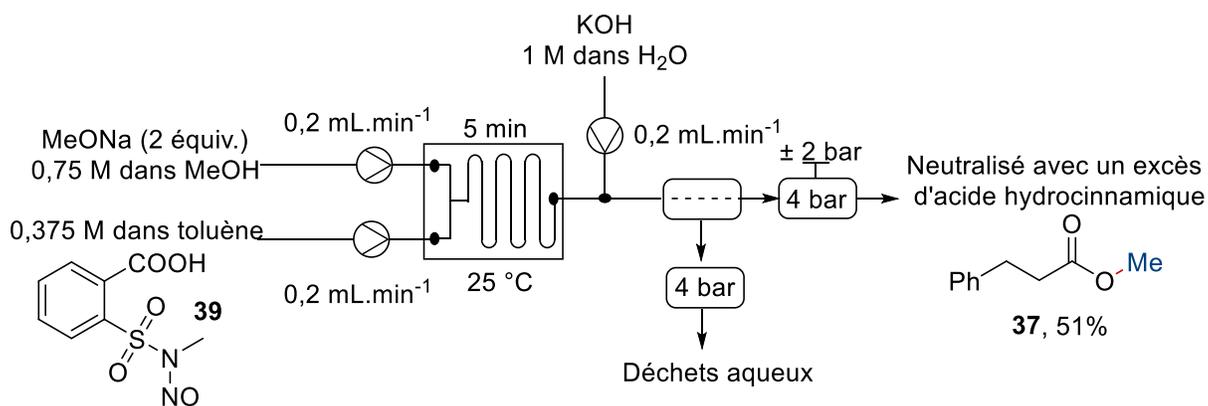


Le résultat de cette expérience n'a pas été concluant et le produit désiré n'a été obtenu seulement sous forme de traces. Plusieurs paramètres rentrent en compte pour expliquer ce résultat. Premièrement, lorsque les pressions sont élevées, la moindre différence de pression entre un côté et l'autre du séparateur crée une mauvaise séparation. Ainsi de l'eau va se retrouver dans la phase organique et perturber la réaction. Ces différences de pression sont difficiles à gérer avec la présence et la décomposition du diazométhane qui modifie sans cesse la pression du côté de la phase organique. Afin de s'affranchir de ces difficultés, la solution de diazométhane a été ajoutée goutte à goutte directement à la sortie du BPR dans un ballon contenant les réactifs pour la méthylation. Cependant, même dans ces conditions, seules des traces du produit désiré ont été obtenues. La phase organique étant en contact avec la phase aqueuse, il est possible qu'elle soit trop chargée en humidité pour être compatible avec la réaction de méthylation. L'utilisation d'une colonne remplie de desséchant a été envisagée. Cependant, cela ne constitue pas une solution viable, car une dégradation du diazométhane ou une perte de pression dans le système est observée. De plus, le TsOMe semble avoir une influence non négligeable dans la réaction. En effet en rajoutant un équivalent de ce dernier dans la réaction de méthylation une très faible conversion a été obtenue (Équation 9).



Afin de limiter la formation de ce produit, des alternatives ont été essayées telles que l'utilisation de base de type KOH ou NaOH. Ces tests n'ont donné aucun résultat probant même avec l'utilisation d'un catalyseur de transfert de phase. Une alternative a cependant été trouvée en utilisant un précurseur de diazométhane soluble en phase aqueuse (**39**) (Schéma 15). Ce dérivé développé par D. Moody comporte une fonction acide carboxylique qui donne un sous-produit soluble en phase aqueuse après déprotonation.¹⁵⁸ Ce même précurseur a, par ailleurs, été déjà utilisé afin de réaliser des cyclopropanations dans l'eau.¹⁵⁹ En utilisant les conditions précédemment obtenues, un rendement de 51% a été obtenu. L'ester méthylique a été obtenu sans aucune trace de sous-produit.

Schéma 15. Génération de diazométhane en flux continu à partir d'un dérivé de Diazald® soluble en phase aqueuse



Cette dernière méthode permet d'obtenir un rendement acceptable. Cependant, étant donné la disponibilité commerciale du Diazald®, le développement d'une méthode utilisant ce

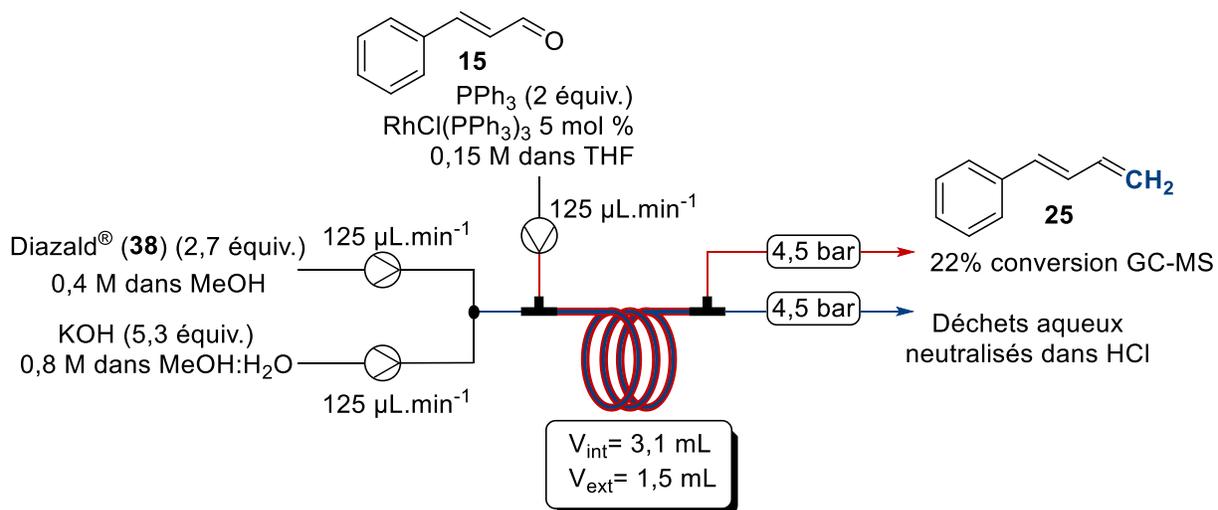
¹⁵⁸ Moody, D. *Patent* **2008**, *WO 2008/040947 A3*.

¹⁵⁹ Morandi, B.; Carreira, E. M. *Science* **2012**, *335*, 1471-1474.

dernier est préférable. Suite à ces différents problèmes, cette piste de génération de diazométhane a été abandonnée pour la réaction de méthylation.

Peu après, le centre de chimie en flux continu s'est doté de deux réacteurs «*tube in tube*». Les dimensions étant très différentes de celle utilisée dans le papier original, des optimisations ont été nécessaires. Un des problèmes rencontrés est l'absence de régulateur de pression dans le système rapporté dans la littérature. Des bulles de diazométhane se forment dans le tube intérieur ainsi que des bulles d'azote dans le tube extérieur suite à la décomposition de ce dernier. Cela ne permet pas un bon contrôle du temps de résidence et des résultats non reproductibles. Ce défaut a été corrigé dans les papiers suivants où des BPR ont été ajoutés de chaque bord du «*tube in tube*». ^{156,160} La génération du diazométhane a été optimisée pour l'estérification de l'acide hydrocinnamique. Après optimisation de la pression, des débits et du nombre d'équivalent, il a été trouvé qu'en utilisant 2,7 équivalents de Diazald, il a été possible d'obtenir 85% de rendement pour l'estérification. Ces conditions ont donc été testées dans la réaction de méthylation (**Schéma 16**).

Schéma 16. Méthylation avec du diazométhane généré dans un «*tube in tube*»



¹⁶⁰ Pinho, V. D.; Gutmann, B.; Miranda, L. S.; de Souza, R. O.; Kappe, C. O. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1555-1562.

En utilisant le catalyseur de Wilkinson, 22% de conversion pour le produit désiré ont été obtenus dans la réaction de méthylation. La réaction avec le cuivre n'a pas été testée, car celle-ci fonctionne généralement en chauffant et il est impossible de chauffer le tube extérieur sans chauffer celui de l'intérieur. Suite à ces résultats peu encourageants, il a été décidé d'interrompre les investigations concernant la méthylation en flux continu en utilisant du diazométhane. En effet, si l'on regarde le système dans son ensemble, l'économie d'atome entre le TMS-diazométhane et la génération du diazométhane n'est pas très optimale. Durant cette thèse, l'utilisation d'autres composés diazoïques a également été testée.

2.5.2. Utilisation de trifluorométhyldiazométhane pour la synthèse d'alcène fluoré.

Plusieurs réactions d'oléfination ont été développées en utilisant des composés diazoïques portant des groupements électroattracteurs, notamment avec le diazoacétate d'éthyle. À ce jour, aucune méthode d'oléfination n'a été développée en utilisant le trifluorométhyldiazométhane (CF_3CHN_2). Cela permettrait de générer des alcènes trifluorométhylés qui sont des synthons importants en synthèse,^{161,162} en plus de posséder des propriétés intéressantes.¹⁶³ Deux stratégies sont souvent employées pour synthétiser ce type de produit. Il est par exemple possible de réaliser des couplages croisés à partir d'alcènes halogénés ou borés.¹⁶⁴ La synthèse d'alcènes trifluorométhylés à partir de cétone ou d'aldéhyde est parfois compliquée par les méthodes classiques comme la réaction de Julia ou de Wittig. Dans la plupart des cas, afin d'éviter des réactions de β -éliminations, il est nécessaire d'utiliser des bases fluorées comme du fluorure de tétrabutylammonium (TBAF) ou de césium (CsF).^{165,166,167} Il serait donc été intéressant de développer une méthode douce de formation d'alcène

¹⁶¹ Lang, S. B.; Wiles, R. J.; Kelly, C. B.; Molander, G. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 15073-15077.

¹⁶² Kojima, R.; Akiyama, S.; Ito, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, DOI : 10.1002/anie.201803663.

¹⁶³ Wipf, P.; Henninger, T. C.; Geib, S. J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6088-6089.

¹⁶⁴ Liang, T.; Neumann, C. N.; Ritter, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 8214-8264.

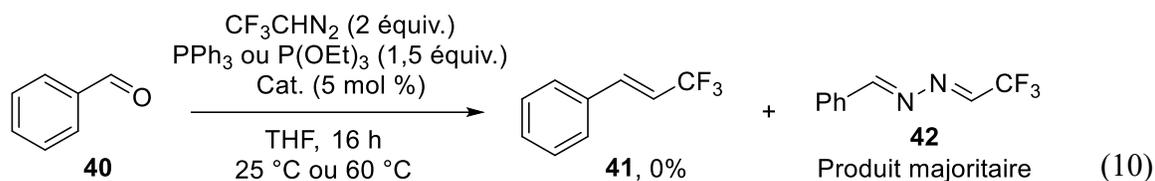
¹⁶⁵ Kobayashi, T.; Eda, T.; Tamura, O.; Ishibashi, H. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3156-3159.

¹⁶⁶ Hafner, A.; Fischer, T. S.; Bräse, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 7996-8003.

¹⁶⁷ Ayeni, D. O.; Mandal, S. K.; Zajc, B. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 6008-6011.

trifluorométhylé en utilisant le CF_3CHN_2 . De plus, des méthodes pour générer ce composé diazoïque en flux continu ont déjà été rapportées dans la littérature¹⁶⁸ ou dans le département.¹⁶⁹

Ces travaux ont été réalisés avec la collaboration d'Oscar Gamboa, un stagiaire d'été au Baccalauréat. Les conditions développées dans notre groupe ont été testées dans un premier temps. Par la suite, les autres systèmes catalytiques développés avec l'EDA ont été essayés (**Équation 10**).



Cat. : CuCl , IMesCuCl , $\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$, $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$, $(\text{PPh}_3)_2\text{ReOCl}_3$, FeTPP

Aucune trace du produit **41** n'a été observée dans ces réactions. Cela est dû à la formation d'un sous-produit qui stoppe la réaction. En présence de PPh_3 , le trifluorométhyl diazométhane forme très rapidement la phosphazine correspondante. Cette dernière réagit ensuite avec l'aldéhyde pour former l'azine **42**, produit majoritaire dans la plupart de ces réactions. L'utilisation de phosphite afin de limiter cette réaction a été envisagée, cependant cette approche est restée vaine.

2.5.3. Utilisation de diazoalcanes pour la synthèse d'alcènes trisubstitués.

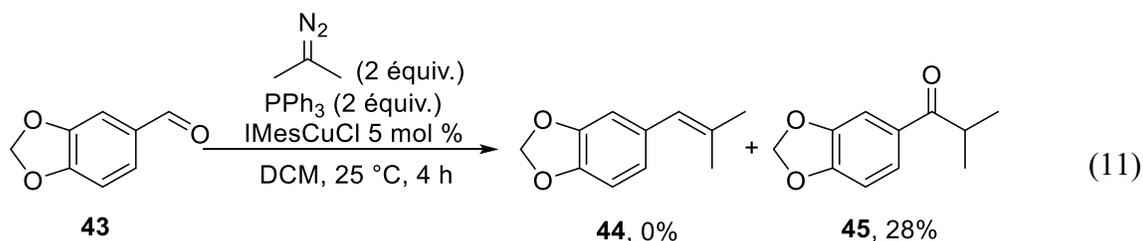
Une méthode de génération de composés diazoïques disubstitués par des groupements alkyles a été développée par Pauline Rullière du groupe du Pr. André Charrette.¹⁷⁰ Le détail de cette méthodologie sera abordé au chapitre 4.1.2. L'utilisation de ce type de composé pour synthétiser des alcènes trisubstitués a été testée. La réaction avec le 2-diazopropane permettrait par exemple de créer des motifs isopréniques. Cette réaction a été testée avec IMesCuCl , à

¹⁶⁸ Pieber, B.; Kappe, C. O. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1076-1079.

¹⁶⁹ Diercxsens, N. (2017), (Mémoire de Maitrise), Université de Montréal.

¹⁷⁰ Charette, A. B.; Rulliere, P.; Benoit, G.; Allouche, E. M. D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, DOI: 10.1002/anie.201802092.

température ambiante afin de limiter la dégradation du composé diazoïque (Équation 11). La réaction est effectuée dans le DCM car la génération du composé diazoïque ne fonctionne que dans ce solvant.



Aucune trace du produit désiré **44** n'est observée. Une conversion de 28% de l'aldéhyde est observée pour la formation du produit **45** via la réaction Büchner–Curtius–Schlotterbeck.^{171,172} Le reste du composé diazoïque doit sûrement dégrader par dimérisation. Un résultat similaire a été obtenu en utilisant le catalyseur de Wilkinson. Il aurait été intéressant de tester d'autres systèmes catalytiques en utilisant ces composés diazoïques.

2.6. Conclusion

En conclusion, la méthylation a été appliquée avec succès en flux continu, bien que cela ne permette pas d'avoir une réaction plus rapide. Le procédé en flux continu constitue, à rendement égal, un procédé plus sécuritaire et évite la manipulation du TMS-diazométhane. De plus, en utilisant des températures élevées, il est possible de réduire les temps de réaction. Des tests seraient cependant nécessaires afin de déterminer si cette procédure est généralisable à divers substrats. L'utilisation de catalyseurs supportés a été investiguée. La réaction de méthylation fonctionne bien, néanmoins, une lixiviation du cuivre est observée, ce qui ne permet pas d'obtenir un système viable à long terme. L'utilisation de stratégies alternatives pour la fixation de NHC cuivre sur le support solide serait à envisager.

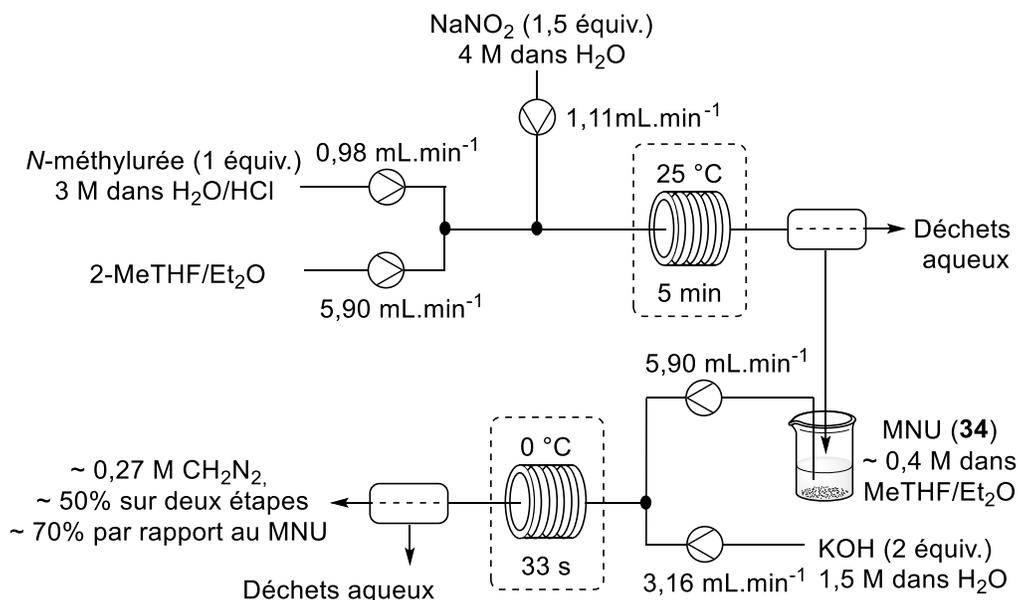
¹⁷¹ Buchner, E.; Curtius, T. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1885**, *18*, 2371-2377.

¹⁷² Schlotterbeck, F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1907**, *40*, 479-483.

L'usage du diazométhane dans la réaction de méthylation a également été exploré. En utilisant un «*tube in tube*», des conversions de l'ordre de 20% ont été observées. Cependant, les temps de résidence entre le tube intérieur et extérieur n'étant pas bien contrôlés, il est difficile de bien contrôler la stœchiométrie dans la réaction. L'utilisation de système plus simple comme celle d'un tube perméable au diazométhane dans un ballon serait à envisager afin de solutionner le problème.^{173,174}

Une nouvelle méthode de génération du diazométhane en flux continu a été créée. Les rendements de 64% à partir du précurseur sont encourageants. Cependant, depuis la création de cette méthode, un procédé similaire a été publié dans la littérature.¹⁷⁵ Ce procédé utilise de la MNU à la place du Diazald® (Schéma 17). Bien que la MNU soit toxique et explosive, dans la procédure rapportée, celle-ci est gardée en solution et générée en flux continu en amont.

Schéma 17. Génération du diazométhane en flux continu à partir de MNU



Comparée au Diazald, la MNU réagit avec un mécanisme différent, elle est également plus soluble dans les milieux aqueux, de ce fait, elle réagit rapidement dans des systèmes

¹⁷³ Dallinger, D.; Pinho, V. D.; Gutmann, B.; Kappe, C. O. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 5814-5823.

¹⁷⁴ Dallinger, D.; Kappe, C. O. *Nat. Protoc.* **2017**, *12*, 2138-2147.

¹⁷⁵ Lehmann, H. *Green Chem.* **2017**, *19*, 1449-1453.

biphasiques.¹⁷⁶ De plus, la MNU représente une certaine économie d'atomes comparés au Diazald, ce qui résulte en un procédé plus vert. Le rendement du diazométhane formé par rapport au MNU formé est d'environ 67%, ce qui est comparable aux résultats obtenus dans notre système. Cependant, le flux de diazométhane est assez pur dans le cas de ce système étant donné que tous les sous-produits sont solubles en phase aqueuse.

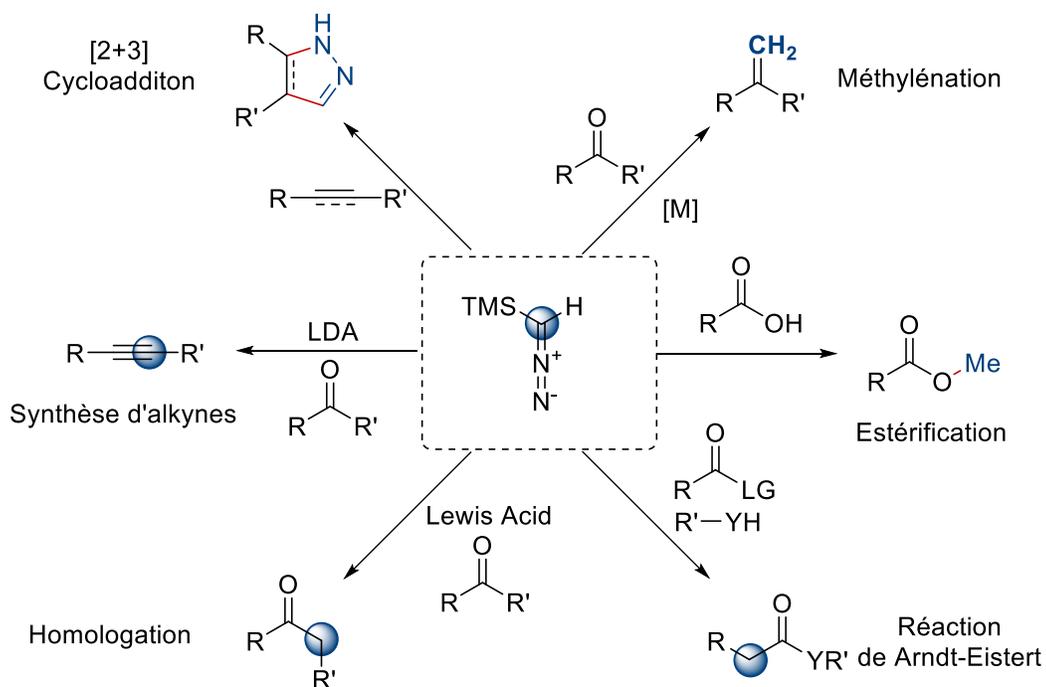
¹⁷⁶ Golding, B. T.; Bleasdale, C.; McGinnis, J.; Müller, S.; Rees, H. T.; Rees, N. H.; Farmer, P. B.; Watson, W. P. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 4063-4082.

Chapitre 3 : Développement d'une nouvelle stratégie de synthèse de TMS-diazométhane

3.1. Introduction générale

Le TMS-diazométhane est un réactif polyvalent, en effet, outre son utilisation dans la réaction de méthylation, il est utilisé dans de nombreuses réactions (**Schéma 18**).¹⁷⁷ Un des principaux usages du TMS-diazométhane est la synthèse de méthyle ester. Il permet de réaliser des réactions d'estérification de manière propre et rapide en présence de méthanol.¹⁷⁸

Schéma 18. Utilisation du TMS-diazométhane en synthèse



¹⁷⁷ Shioiri, T.; Aoyama, T.; Snowden, T. *EROS* **2006**.

¹⁷⁸ Kuhnel, E.; Laffan, D. D.; Lloyd-Jones, G. C.; Martinez Del Campo, T.; Shepperson, I. R.; Slaughter, J. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 7075-7078.

Le TMS-diazométhane est également utilisé dans diverses réactions d'homologation comme des extensions de cycle¹⁷⁹ ou des réactions d'Arndt-Eistert.¹⁸⁰ Il est également utilisé, après déprotonation, pour la synthèse d'alcyne à partir de carbonyle via le réarrangement de Colvin.¹⁸¹ Le TMS-diazométhane peut également réaliser des réactions 1,3 dipolaires avec des doubles ou triples liaisons pour former respectivement des pyrazolidines¹⁸² et des pyrazoles.¹⁸³ Il est également possible de former des cyclopropanes silylés avec un catalyseur de cuivre ou de palladium.^{184,185} Bien qu'utilisé dans de nombreuses réactions, ce dernier est très toxique, cancérigène et provoque de graves lésions au système pulmonaire. Au moins deux décès, suite à l'inhalation de ce produit, sont connus à ce jour.^{186,187}

Comme il a été vu dans le chapitre précédent, de nombreuses stratégies pour améliorer la méthylation en flux continu ont été essayées. Ces méthodologies tendent à minimiser la manipulation du TMS-diazométhane. Cependant, la synthèse de ce dernier est toujours réalisée en *batch* suivant la procédure développée dans les années 1980 par le Pr. Shioiri.¹⁸⁸ Cette synthèse nécessite de nombreuses heures de travail et de manipulation de ce composé toxique. Par conséquent, le développement d'un procédé de synthèse du TMS-diazométhane plus rapide et évitant la manipulation de ce composé serait très souhaitable. De plus, si ce procédé pouvait être transposable en flux continu cela représenterait un atout, car les manipulations seraient minimisées.

¹⁷⁹ Hashimoto, N.; Aoyama, T.; Shioiri, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 119-124.

¹⁸⁰ Aoyama, T.; Shioiri, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, *29*, 3249-3255.

¹⁸¹ Colvin, E. W.; Hamill, B. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 869.

¹⁸² Ahn, J. H.; Kim, H.-M.; Kang, S. K.; Ha, J. D.; Yum, E. K.; An, D. K.; Choi, J.-K.; Kim, S. S. *ChemInform* **2005**, *36*.

¹⁸³ Eckert-Maksic, M.; Zrinski, I.; Juribasic, M. *Heterocycles* **2006**, *68*, 1961-1967.

¹⁸⁴ Aoyama, T.; Iwamoto, Y.; Nishigaki, S.; Shioiri, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 253-256.

¹⁸⁵ France, M. B.; Milojevich, A. K.; Stitt, T. A.; Kim, A. J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 9287-9290.

¹⁸⁶ Murphy, N.; Varney, S.; Tallon, J.; Thompson, J.; Blanc, P. *Clinical Toxicology* **2009**, *47*, 702-765.

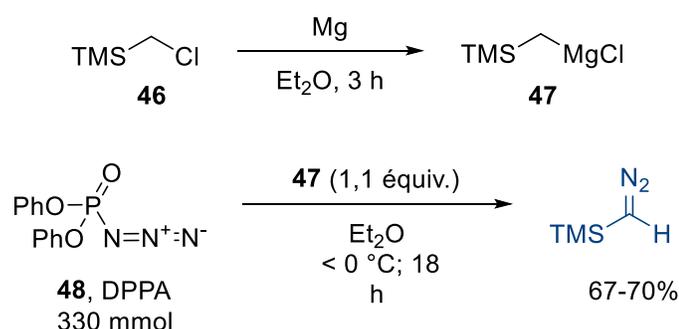
¹⁸⁷ Bray, P. A.; Sokas, R. K. *J Occup Environ Med* **2015**, *57*, e15-16.

¹⁸⁸ Shioiri, T.; Aoyama, T.; Mori, S. *Org. Synth.* **1990**, *68*, 1.

3.1.1. Synthèse classique du TMS-diazométhane

La synthèse de TMS-diazométhane développée par Shioiri est réalisée par transfert diazoïque à partir du réactif de Grignard dérivé du chlorure de méthyltriméthylsilane (TMSCH₂Cl (**46**)) (Schéma 19). Le réactif de Grignard **47** est additionné à 0 °C à une solution d'azoture de diphenylphosphoryle **48** (DPPA) pour obtenir un rendement de 67% à 70%.

Schéma 19. Synthèse classique du TMS-diazométhane

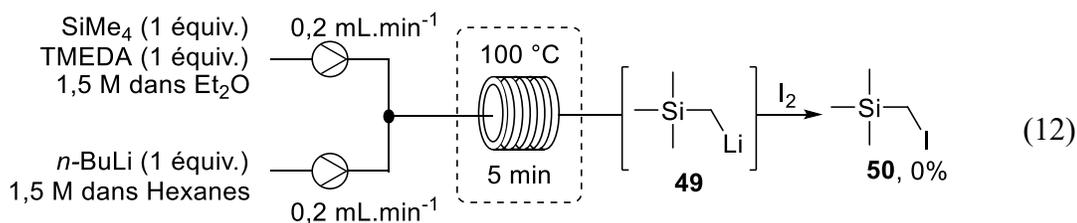


Bien qu'efficace, cette synthèse présente quelques désavantages. Premièrement, les temps de réaction sont assez longs. D'après le papier original, au moins 20 h de réaction sont nécessaires sans compter les temps de manipulation. De plus, bien que le DPPA soit commercialement disponible, ce dernier étant coûteux, sa synthèse est souvent réalisée au préalable en laboratoire. La réaction de formation du réactif de Grignard ainsi que sa réaction sur le DPPA sont des réactions exothermiques qui peuvent éventuellement poser des problèmes sur grande échelle. Lorsque la réaction est neutralisée, les sels de magnésium et le phosphoramidate forment une pâte très dense qu'il faut filtrer et laver. Cette étape est longue et fastidieuse, de plus, une grande quantité d'Et₂O est nécessaire pour récupérer tout le produit. Le TMS-diazométhane est alors obtenu avec une concentration très faible. Il est alors nécessaire de distiller méticuleusement l'Et₂O du TMS-diazométhane. Cette étape peut prendre du temps si l'on veut minimiser les pertes. Une fois la concentration désirée atteinte, un transfert sous vide est réalisé afin de se débarrasser des impuretés. Un accident durant la synthèse peut s'avérer dangereux, étant donné l'échelle de la réaction.

3.1.2. Tests préliminaires

3.1.2.1. Transposition du procédé existant en flux continu

Dans un premier temps, le procédé par transfert diazoïque précédemment développé par Shioiri a été testé en flux continu. Cependant, les conditions hétérogènes obstruent rapidement les tuyaux. Afin de s'affranchir de la formation des sels de magnésium, le dérivé lithié a été essayé. Une des premières idées a été de déprotoner directement le tétraméthylsilane. Cette approche serait assez économique tant sur le plan environnemental que sur le plan financier. Dans la littérature, il a été décrit qu'en utilisant un mélange de *n*-butyllithium et de tétraméthyléthylènediamine (TMEDA), il est possible d'obtenir 33% de déprotonation après 4 jours à température ambiante.¹⁸⁹ Quelques tests ont été réalisés en flux continu, afin de tenter d'accélérer cette déprotonation, en chauffant la réaction (**Équation 12**). Grâce à la chimie en flux continu, il est possible de chauffer le *n*-butyllithium de manière sécuritaire.



Une pompe injecte la solution commerciale de *n*-butyllithium, et l'autre, une solution de tétraméthylsilane et de TMEDA dans l'éther. La réaction est neutralisée avec de l'iode afin d'obtenir l'iodure de triméthyl(méthyle)silane (TMSCH₂I (**50**)) correspondant. À 50 °C comme à 100 °C, aucune trace de produit n'a été observée. Il est possible de chauffer des solutions de *n*-butyllithium jusqu'à 100 °C pendant de courte période de temps sans obtenir de dégradation.¹⁹⁰ Cependant, il est possible que le composé lithié **49** formé ne soit pas stable à cette température. L'utilisation d'autres composés lithiés n'a pas été testée. Cependant, la

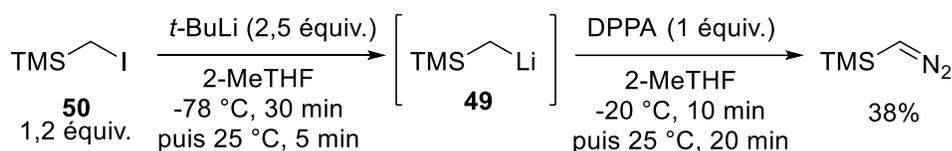
¹⁸⁹ Peterson, D. J. *J. Organomet. Chem.* **1967**, 9, 373-374.

¹⁹⁰ Finnegan, R. A.; Kutta, H. W. *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 4138-4144.

combinaison de *n*-BuLi avec du *t*-BuOK ou du *t*-BuONa, pour générer des bases de Schlosser, a été examinée, mais aucune trace du produit désiré n'a été obtenue.

Le TMSCH₂Li peut être obtenu par échange halogène-lithium entre le TMSCH₂I et du *tert*-butyllithium (**Schéma 20**).¹⁹¹ Le composé lithié **49** a donc dans un premier temps été formé puis additionné sur le DPPA à -20 °C. La réaction est agitée à cette température durant 10 min puis est laissée remonter à température ambiante pendant 20 min. Durant toutes ces étapes, le milieu reste assez homogène. La réaction est finalement neutralisée avec de l'eau. Le phosphoramidate formé précipite dans le milieu réactionnel et n'est soluble dans aucune des deux phases.

Schéma 20. Synthèse du TMS-diazométhane par transfert diazoïque à partir de composé lithié **49**



Le TMS-diazométhane a été obtenu avec un rendement de 38%. Cependant, les conditions non homogènes ne permettraient pas à cette approche d'être transférée en flux continu. L'utilisation d'autres agents de transfert diazoïque, dont l'amine conjuguée aurait pu être plus soluble, n'a pas été investiguée. Cette approche a finalement été abandonnée. Suite aux difficultés de transposer la synthèse existante en flux continu, d'autres stratégies de synthèse ont été explorées.

3.1.2.2. Utilisation de composés *N*-nitroso

Il existe de nombreuses approches pour synthétiser des composés diazoïques.¹⁹² Avant le développement de la synthèse actuelle du TMS-diazométhane,¹⁸⁸ d'autres approches avaient été développées. La première synthèse du TMSCHN₂ a été rapportée en 1967 par addition de

¹⁹¹ Wu, J.; Yang, X.; He, Z.; Mao, X.; Hatton, T. A.; Jamison, T. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 8416-8420.

¹⁹² Maas, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 8186-8195.

l'anion lithié du diazométhane sur du chlorure de triméthylsilane.¹⁹³ Des synthèses plus générales sont ensuite apparues. Beaucoup de diazoalcanes étaient, à cette époque, préparés par décomposition de composé *N*-nitroso. Différents précurseurs de TMS-diazométhane ont été synthétisés comme des dérivés de MNU silylés (**Figure 20**).^{194,195}

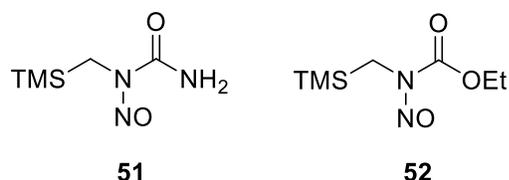
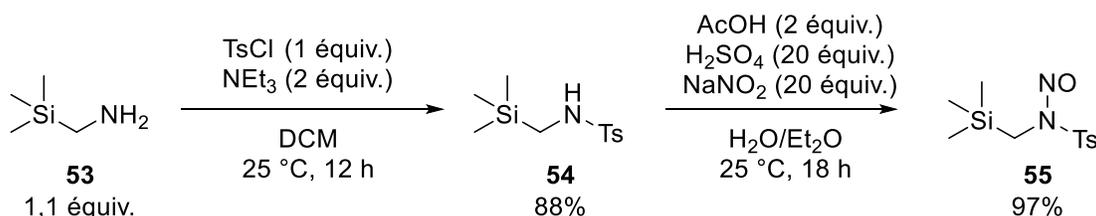


Figure 20. Précurseurs *N*-nitroso de TMS-diazométhane

Ils permettent de générer le TMS-diazométhane avec des rendements de 70%. Cependant, ces dérivés *N*-nitroso sont souvent considérés comme instables et très toxiques.¹⁹⁶ L'équivalent tosylé devrait être plus stable. De plus, les mêmes conditions que celles développées pour le Diazald[®] pourraient être appliquées. Ce composé a donc été synthétisé en deux étapes à partir de l'amine (**Schéma 21**). Dans un premier temps, la triméthylsilylméthylamine (TMSCH₂NH₂ (**53**)) a été tosylée.

Schéma 21. Synthèse d'un analogue du Diazald[®] pour la génération TMSCHN₂



¹⁹³ Lappert, M. F.; Lorberth, J. *Chem. Commun. (London)* **1967**, 836b.

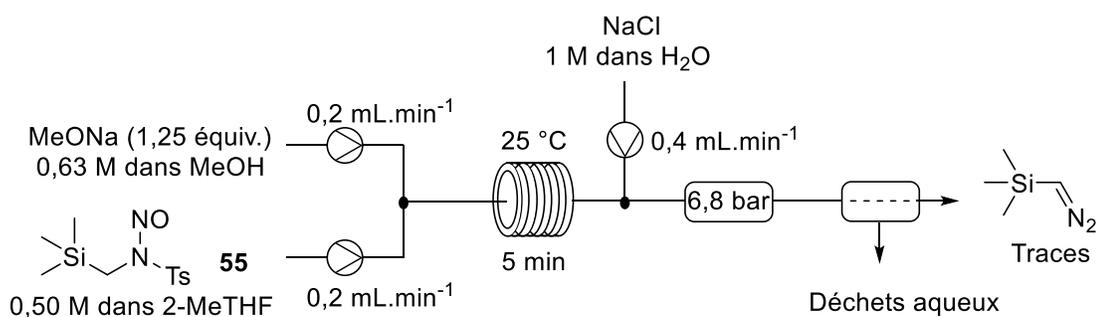
¹⁹⁴ Seyferth, D.; Dow, A. W.; Menzel, H.; Flood, T. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 1080-1082.

¹⁹⁵ Seyferth, D.; Menzel, H.; Dow, A. W.; Flood, T. C. *J. Organomet. Chem.* **1972**, *44*, 279-290.

¹⁹⁶ Ninomiya, S.-i.; Ebie, M.; Hakura, A.; Kohda, K.; Kawazoe, Y.; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5785-5788.

Par la suite, la fonction nitroso a été installée avec du nitrite de sodium et de l'acide sulfurique. Les rendements de la synthèse sont bons, mais cette dernière n'a pas été optimisée et un grand nombre d'équivalents de réactifs a été utilisé. Quelques tests ont été réalisés dans des conditions similaires à celles précédemment développées pour la synthèse du diazométhane (**Schéma 22**). Le substrat **55** est injecté dans le 2-MeTHF, car ce dernier est compatible avec la réaction de méthylation.

Schéma 22. Génération de TMSCHN₂ à partir de **55** en flux continu

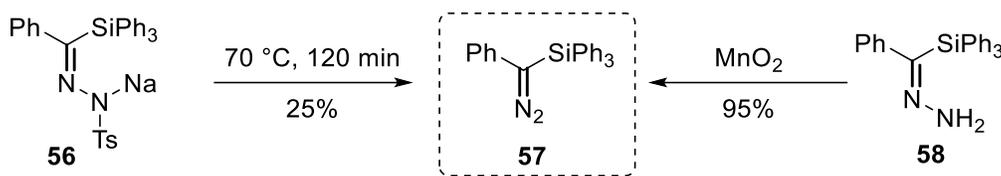


La réaction avec le méthanolate de sodium est réalisée durant 5 minutes à température ambiante. Par la suite, une entrée de NaCl est additionnée afin de neutraliser la réaction et de créer une séparation entre les phases. La quantité de TMS-diazométhane formé est mesurée par RMN avec du bibenzyle comme étalon interne. Malgré une conversion complète du substrat, seules des traces de produit sont observées. Le TMS-diazométhane est formé, mais il semble se dégrader très rapidement dans les conditions réactionnelles. En variant la nature de la phase aqueuse (KOH, NaOH ou H₂O), aucune amélioration n'a été apportée. L'utilisation de base de type KOH ou NaOH à la place du MeONa a également été testée, mais est restée sans succès. Finalement, le TMS-Diazald s'est trouvé ne pas être très stable et dégrade en quelques semaines.

3.1.2.3. Vers le développement d'une voie de synthèse alternative

D'autres approches ont par la suite été envisagées afin de synthétiser le TMSCHN₂. Les méthodologies à partir d'hydrazones pourraient être des pistes exploitables. De plus, la synthèse de certains composés diazoïques silylés a déjà été rapportée dans la littérature (**Schéma 23**). Par exemple, il est possible de générer le composé **57** par la réaction de Bamford-Stevens.¹⁹⁷

Schéma 23. Synthèse d'un composé diazoïque silylé à partir de dérivés d'hydrazone



L'oxydation de l'hydrazone correspondante **58** fonctionne également et de très bons rendements ont été obtenus.¹⁹⁸ Ces stratégies sont attrayantes pour générer le TMSCHN₂, toutefois pour obtenir l'hydrazone il faudrait partir de l'aldéhyde correspondant. Le formyltriméthylsilane est, non seulement, pas commercialement disponible, mais en plus il est instable à température ambiante : il a été rapporté qu'il se décomposait à des températures supérieures à -20 °C lorsqu'il était en solution.¹⁹⁹

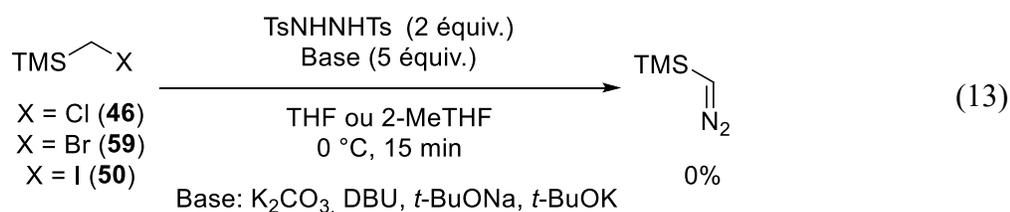
Parmi les différentes approches essayées, celle développée par le groupe du professeur Fukuyama a retenu notre attention. Cette méthode permet de synthétiser des diazoesters, à partir de dérivés bromoacétates, en présence de ditosyle hydrazine et d'une base.²⁰⁰ La synthèse du TMSCHN₂ à partir des dérivés d'halogénures d'alcane a donc été envisagée (**Équation 13**). Cette approche serait assez économique, car elle permettrait d'obtenir le composé désiré en une seule étape de synthèse.

¹⁹⁷ Brook, A. G.; Jones, P. F. *Can. J. Chem.* **1969**, *47*, 4353-4358.

¹⁹⁸ Kaufmann, K. D.; Auräth, B.; Träger, P.; Rühlmann, K. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 4973-4974.

¹⁹⁹ Linderman, R. J.; Suhr, Y. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1569-1572.

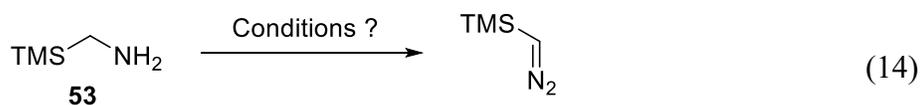
²⁰⁰ Toma, T.; Shimokawa, J.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3195-3197.



Les dérivés chlorés (**46**), bromés (**59**) et iodés (**50**) ont été essayés dans la réaction, avec différentes bases telles que du carbonate de potassium (K_2CO_3), du 1,8-diazabicyclo [5.4.0]undéc-7-ène (DBU) ou des bases plus fortes comme du *t*BuONa ou *t*BuOK. Le rendement de la réaction a été évalué par RMN, cependant, aucune trace de TMSCHN_2 n'a été observée dans ces différentes conditions. Il semblerait que la ditosyle hydrazine se fait déprotoner, mais n'arrive pas à réaliser la $\text{S}_{\text{N}}2$ sur le substrat, sûrement à cause de l'encombrement du TMS. Une fois déprotonée, si cette dernière ne réagit pas avec le substrat, elle va éliminer un tosylé. Le produit formé ($\text{TsN}=\text{NH}$) va subir une deuxième élimination par la base pour générer une molécule d'azote.

La formation de composés diazoïques à partir d'azotures a également été envisagée.^{201,202} Cependant, cette méthode utilisant un azoture ne fait que déplacer le problème de la sécurité à un autre composé. De plus, la phosphine utilisée est assez coûteuse et représenterait une génération importante de déchets.

Par la suite, notre intérêt s'est porté sur la génération du TMS-diazométhane par la diazotisation directe de l'amine correspondante (**Équation 14**). Cette amine est commercialement disponible, mais son prix est assez élevé (37,5 \$/g). Pour réaliser cette réaction, il faut être capable de produire l'amine de départ sur grande échelle à un coût raisonnable.



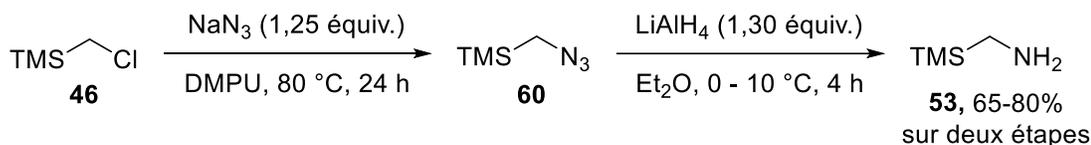
²⁰¹ Myers, E. L.; Raines, R. T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 2359-2363.

²⁰² Chou, H. H.; Raines, R. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14936-14939.

3.2. Synthèse de la TMS-méthylamine en *batch*

Dans la littérature, la triméthylsilyl-méthylamine est synthétisée en deux étapes à partir du chlorure (**Schéma 24**).²⁰³ Dans un premier temps, le TMSCH₂Cl est converti en azoture de méthyle triméthylsilylène (TMSCH₂N₃ (**60**)) dans du diméthyl-propyle urée (DMPU) à 80 °C avec de l'azoture de sodium (NaN₃).

Schéma 24. Synthèse du TMSCH₂NH₂ rapportée dans la littérature^{203,204}



L'azoture **60** est ensuite distillé du milieu réactionnel, ce qui peut poser des problèmes d'ordre sécuritaire sur grande échelle. Par la suite, le TMSCH₂N₃ est réduit avec du tétrahydroaluminat de lithium (LiAlH₄).²⁰⁴ Cette réaction est très difficile à contrôler. En effet, cette réaction libérant beaucoup de gaz est très exothermique. Cependant, la réaction est lente en dessous de 0 °C. Si la réaction est réalisée à cette température, il y a un risque d'accumulation de l'azoture. Il faut arriver à ajuster le débit de l'addition de l'azoture afin de maintenir la réaction entre 5 et 10 °C. Cette réaction nécessite donc une vigilance constante. La réaction de Staudinger pourrait éventuellement être envisagée, mais celle-ci sur grande échelle générerait beaucoup de déchets. La réduction par hydrogénation avec le palladium aurait pu être une bonne alternative, mais cette dernière n'a pas été testée. Après la réaction avec le LAH, la réaction est neutralisée avec 4 équivalents d'eau. Les sels d'aluminium sont filtrés et l'amine est alors récupérée dans le filtrat étheré. Une distillation minutieuse de l'Et₂O est ensuite nécessaire afin de minimiser les pertes. Finalement, la TMS-méthylamine a été obtenue avec un rendement de 65 à 80% sur deux étapes. La synthèse d'autres amines silylées a également été synthétisée par cette voie de synthèse (**Figure 21**). Un rendement de 50% environ sur deux étapes de synthèse a été obtenu sur une échelle de 10 mmol.

²⁰³ Anderson, W. K.; Milowsky, A. S. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 2241-2249.

²⁰⁴ Letellier, M.; McPhee, D. J.; Griller, D. *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 1975-1978.

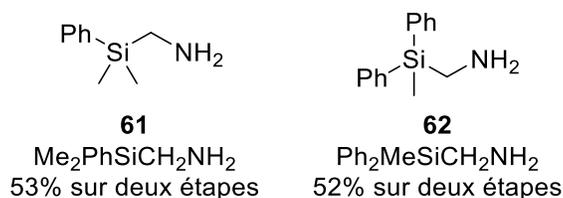
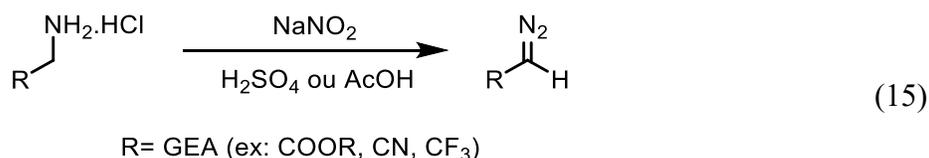


Figure 21. Amines silylées synthétisées

3.3. Développement d'une voie de synthèse du TMS-diazométhane par diazotisation

La synthèse de composés diazoïques par diazotisation est un processus utilisé depuis très longtemps. Cette technique est généralement utilisée pour générer des composés diazoïques portant des groupements électroattracteurs. Par exemple, un des premiers exemples est celui de la synthèse de l'EDA, à partir de l'ester éthylique de la glycine, découvert par Curtius en 1883.²⁰⁵ Quelques années plus tard, la synthèse du diazoacétonitrile a été publiée.²⁰⁶ La diazotisation de composés diazoïques portant des groupements CF₃ a été réalisée que 50 ans plus tard.²⁰⁷ Lorsque le groupe en alpha du diazo est très électroattracteur, il est possible de diazotiser le sel de l'amine avec du nitrite de sodium (NaNO₂) (**Équation 15**) Parfois, du chlorure de nitrosyle (NOCl) peut être aussi utilisé.



L'assistance d'un acide fort comme du H₂SO₄, du HCl ou d'AcOH est parfois nécessaire. Une échelle de nucléophilicité des composés diazoïques a été publiée en 2003 par le groupe du

²⁰⁵ Curtius, T. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, *16*, 2230-2231.

²⁰⁶ Curtius, T. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, *31*, 2489-2492.

²⁰⁷ Gilman, H.; Jones, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, *65*, 1458-1460.

Pr. Mayr (**Figure 22**).²⁰⁸ La nucléophilicité des composés diazoïques diminue lorsque ces derniers portent des groupements électroattracteurs.

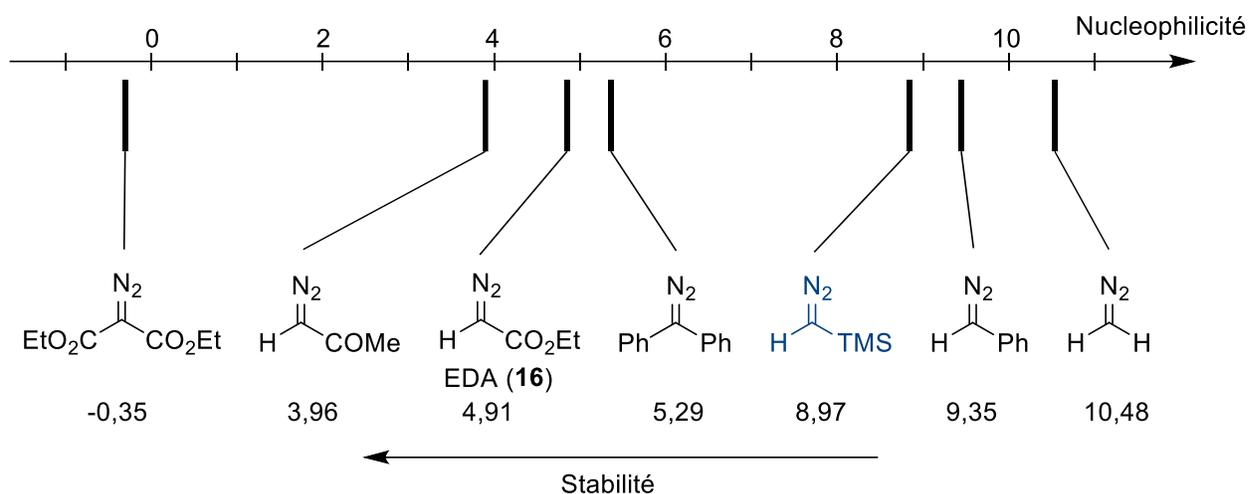


Figure 22. Échelle de nucléophilicité des composés diazoïques.

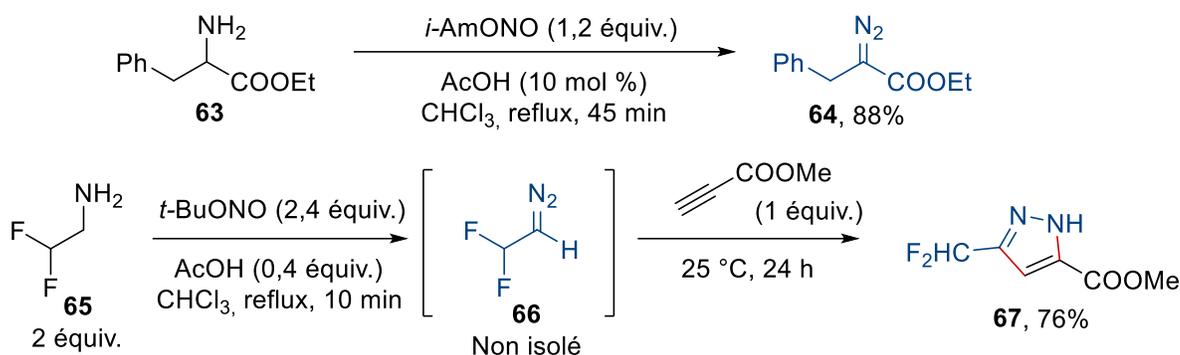
La stabilité des composés diazoïques est inversement proportionnelle à leur nucléophilicité. De la même manière, plus ce dernier est nucléophile, plus il aura tendance à réagir avec un acide. Les produits communément générés par diazotisation, comme l'EDA, se trouvent autour de 5. Il serait également intéressant d'avoir des données les composés substitués avec des groupements CN ou CF₃. Il est possible de générer ces composés en présence d'acide, car ces derniers n'y sont pas très sensibles. Si l'on regarde le TMS-diazométhane, ce dernier se trouve beaucoup plus haut à 8,97. Étant sur une échelle logarithmique, cela signifie que le TMS-diazométhane est 14 000 fois plus réactif vis-à-vis des électrophiles que l'EDA, donc il sera également plus réactif envers des acides.

Afin de pouvoir générer des composés diazoïques un peu plus sensibles, des stratégies de diazotisation un peu plus douces ont été développées. Celles-ci utilisent un nitrite organique et une quantité catalytique d'acide. Le premier exemple utilisant cette technique a été appliqué

²⁰⁸ Bug, T.; Hartnagel, M.; Schlierf, C.; Mayr, H. *Chemistry* **2003**, *9*, 4068-4076.

à des acides aminés pour synthétiser des diazoesters α -substitués (**Schéma 25**).²⁰⁹ L'amine libre est utilisée; celle-ci réagit avec du nitrite d'isoamyle (*i*-AmONO) et une quantité catalytique d'acide acétique.

Schéma 25. Diazotisation catalysée par des acides avec des nitrites organiques



Cette approche a été utilisée plus récemment pour générer le difluorométhyle diazométhane (F_2CHCHN_2).²¹⁰ Du nitrite de *tert*-butyle (*t*-BuONO) est utilisé avec 20 mol % d'AcOH pour générer le composé diazoïque **66**. Ce dernier est ensuite mis à réagir avec le propiolate de méthyle pour former le pyrazole correspondant avec 76% de rendement. Le difluorométhyle diazométhane n'est pas isolé et aucun rendement n'est rapporté.

Le mécanisme de la réaction de diazotisation est présenté au **Schéma 26**. L'amine va dans un premier temps réagir avec le nitrite pour former l'espèce **68**. Ce dernier va se transformer en **69** par réarrangement d'hydrogène. Il est très probable que ces deux étapes soient catalysées en présence d'acide.²¹¹ Par la suite, l'oxygène de l'espèce **69** va être protoné par l'acide. L'intermédiaire **70** peut alors former le composé diazoïque par une déshydratation-déprotonation concertée ou par étape. La déprotonation du H dépend de son acidité et donc des groupements R^1 et R^2 . Si ces derniers sont électroattracteurs, le proton va être plus acide et donc plus facile à arracher. Si ce proton n'est pas suffisamment acide, ou si la base n'est pas assez

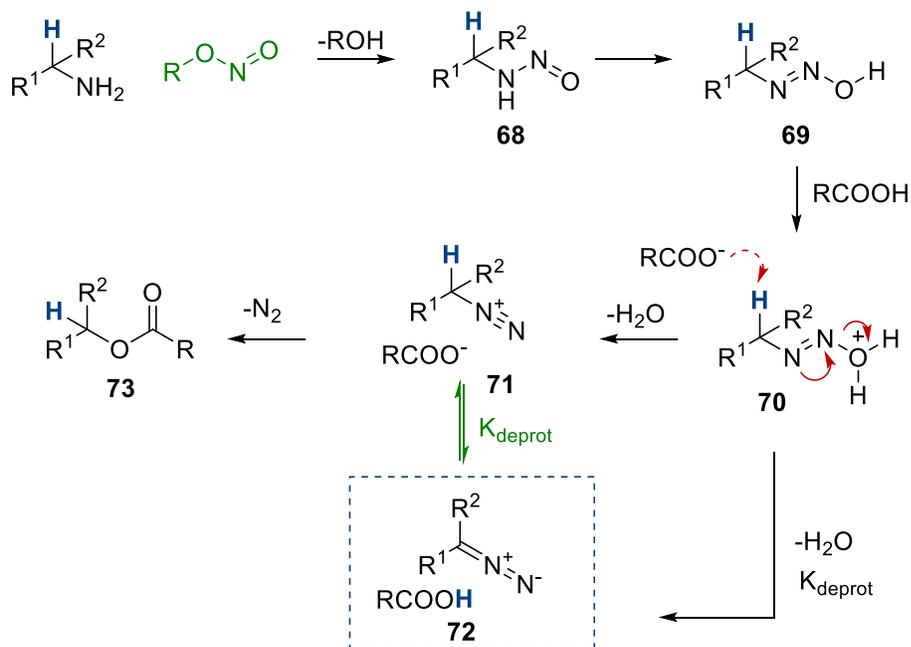
²⁰⁹ Takamura, N.; Mizoguchi, T.; Koga, K.; Yamada, S. *Tetrahedron* **1975**, *31*, 227-230.

²¹⁰ Mykhailiuk, P. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 6558-6561.

²¹¹ Crookes, M. J.; Williams, D. L. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1989**, 1319-1322.

forte pour le déprotoner, cela va conduire *in fine* à la formation de l'ester **73**. Cela représente une consommation du produit ainsi que de l'acide et donc une perte du catalyseur.

Schéma 26. Mécanisme de la diazotisation catalysée par des acides



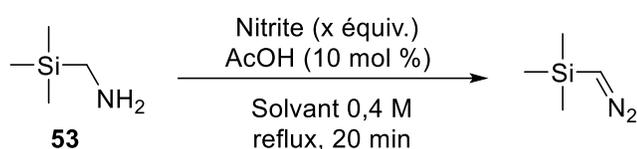
La diazotisation constitue un grand défi avec le TMS-diazométhane qui est connu pour réagir rapidement avec des acides. Cependant, le silicium est connu pour stabiliser les carbanions en alpha, il est possible que cet effet acidifie suffisamment le proton pour que le composé diazoïque puisse être formé. Deux paramètres principaux vont devoir être optimisés. Premièrement, le nitrite afin d'obtenir un transfert rapide sur l'amine. Puis, l'acide afin d'arriver à déplacer l'équilibre vers la formation du composé diazoïque.

3.3.1. Optimisation des conditions réactionnelles

Dans un premier temps, le sel de l'amine a été testé avec du $NaNO_2$. Dans ces conditions, aucune trace du produit désiré n'a été observée. Un dégagement gazeux a lieu lors de la réaction. Le TMS-diazométhane semble se former, mais est dégradé directement dans le milieu. Les conditions plus douces précédemment publiées dans la littérature ont, par la suite, été testées

avec la TMSCH₂NH₂ (**Tableau XII**). Le TMS-diazométhane étant volatile, le rendement a été mesuré par RMN. Il n'est pas possible de mesurer le rendement de réaction en faisant réagir le composé diazoïque avec un acide, car ce dernier pourrait catalyser la réaction. Les réactions ont donc, dans un premier temps, été réalisées directement dans le CDCl₃ à reflux et avec du bibenzyle comme étalon interne. En utilisant 10 mol % d'acide acétique, avec du *t*-BuONO aucune trace de produit n'a été observée.

Tableau XII. Optimisation du nitrite et du solvant



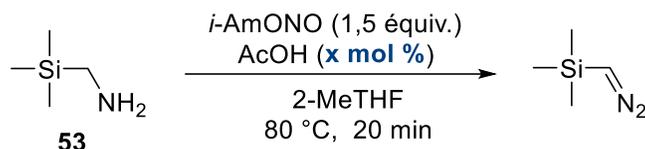
Entrée	Nitrite (x équiv.)	Solvant	Rendement RMN
1	<i>t</i> -BuONO (1,10)	CDCl ₃	0%
2	<i>i</i> -PrONO (1,10)	CDCl ₃	20%
3	<i>i</i> -AmONO (1,10)	CDCl ₃	35%
4	<i>i</i> -AmONO (1,50)	Toluène	43% ^a
5	<i>i</i> -AmONO (1,50)	Dioxane	41% ^a
6	<i>i</i> -AmONO (1,50)	2-MeTHF	46%

a) Réaction réalisée à 70 °C; Rendement RMN avec du bibenzyle comme étalon interne

Lorsque l'*i*-AmONO est utilisé, un rendement de 35% a été observé. Ce résultat encourageant nous a poussés à continuer l'investigation. Après optimisation d'un certain nombre de paramètres, il a été trouvé que 1,5 équivalent de nitrite pendant 20 min permettait d'augmenter le rendement. D'autres solvants ont été testés dans la réaction. En effet, le chloroforme peut contenir des traces de HCl qui dégraderait une partie du TMS-diazométhane formé. Un rapide criblage de solvant a montré qu'en utilisant du toluène, du dioxane ou du 2-MeTHF des rendements supérieurs à 40% pouvaient être obtenus. Le 2-MeTHF a été choisi pour la réaction, il permet d'obtenir un rendement de 46% avec le nitrite d'isoamyle.

La quantité d'acide a été changée afin de voir l'influence de ce dernier sur la réaction (**Tableau XIII**). Si aucun acide n'est utilisé, un rendement de 28% a été obtenu (Entrée 1). La quantité d'acide a été augmentée, par la suite, par incrémentation de 10%.

Tableau XIII. Optimisation de la quantité d'acide



Entr\u00e9e	AcOH (x mol %)	Rendement RMN
1	0	28%
2	10	46%
3	20	55%
4	30	51%

Rendement RMN avec du bibenzyle comme \u00e9talon interne

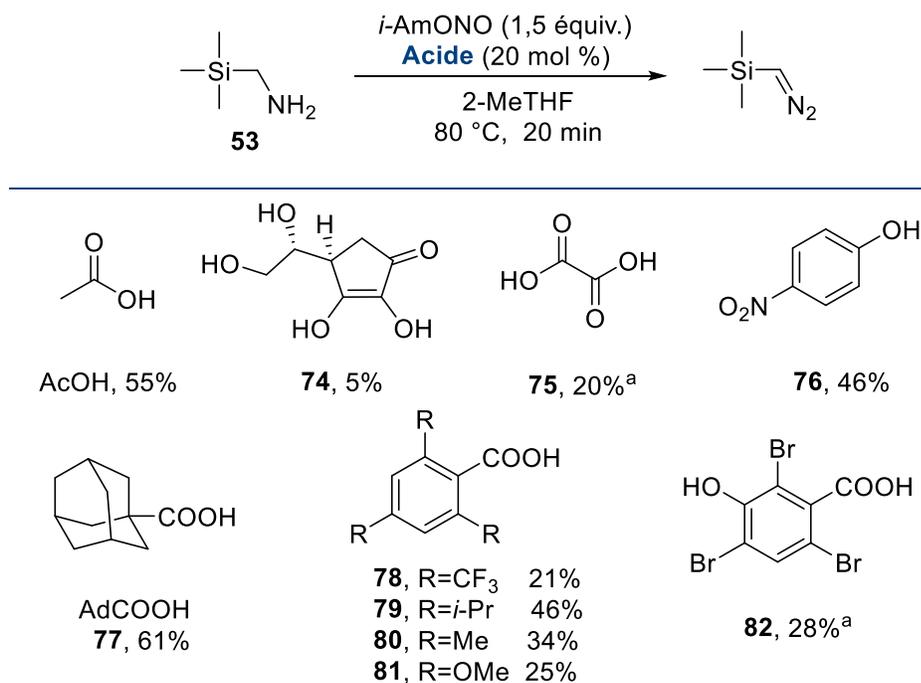
L'utilisation de 10 mol % de catalyseur fait augmenter le rendement \u00e0 46%. Le meilleur r\u00e9sultat a \u00e9t\u00e9 obtenu en utilisant 20 mol % d'acide ac\u00e9tique. Si plus d'acide est utilis\u00e9, les conversions sont meilleures, mais une chute des rendements a \u00e9t\u00e9 par la suite observ\u00e9e. De plus, l'utilisation d'une grande quantit\u00e9 d'acide fait baisser le rendement maximum, car celui-ci consomme cette m\u00eame quantit\u00e9 de produits.

La nature de l'acide utilis\u00e9 a par la suite \u00e9t\u00e9 vari\u00e9e dans la r\u00e9action (**Sch\u00e9ma 27**). Le but est de trouver le bon acide pour d\u00e9placer l'\u00e9quilibre vers la formation du TMS-diazom\u00e9thane. L'acide ascorbique (**74**) a \u00e9t\u00e9 test\u00e9, car celui-ci pourrait former des sous-produits facilement \u00e9liminables en phase aqueuse. Le rendement obtenu est tr\u00e8s faible. Les propri\u00e9t\u00e9s r\u00e9ductrices de ce dernier semblent incompatibles avec le nitrite ou le diazonium. En utilisant un acide plus fort comme l'acide oxalique, un rendement de 20% a \u00e9t\u00e9 obtenu.²¹² Les pK_a de l'acide et de l'ester m\u00e9thylique sont assez faibles (pK_a ~ 1,3), il est tr\u00e8s probable que dans ce cas-l\u00e0 l'\u00e9quilibre soit d\u00e9plac\u00e9 vers le diazonium qui doit d\u00e9composer rapidement dans le milieu.

²¹² Zolfigol, M. A. *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 905-910.

Des acides plus faibles devraient favoriser la formation du TMS-diazométhane. Cependant, la base conjuguée risque d'être plus nucléophile, ce qui peut favoriser la formation de l'ester. Le 4-nitrophénol (**76**) ($pK_a \sim 7,1$) a été testé dans la réaction et donne un rendement de 46%. Après 20 minutes, ce dernier n'est pas totalement consommé. Si la réaction est chauffée pendant 1h, un rendement de 38% a été obtenu.

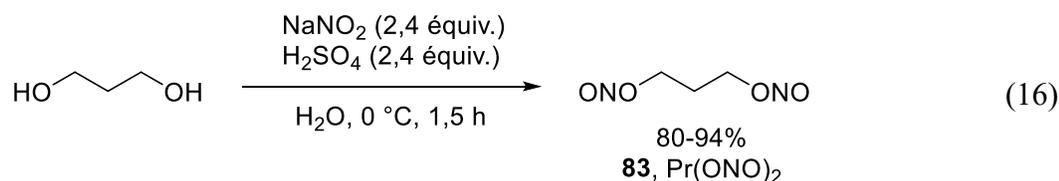
Schéma 27. Influence de l'acide dans la diazotisation de TMSCH₂NH₂ avec *i*-AmONO



Rendement RMN avec du bibenzyle comme étalon interne a) Réaction avec 10 mol % d'acide.

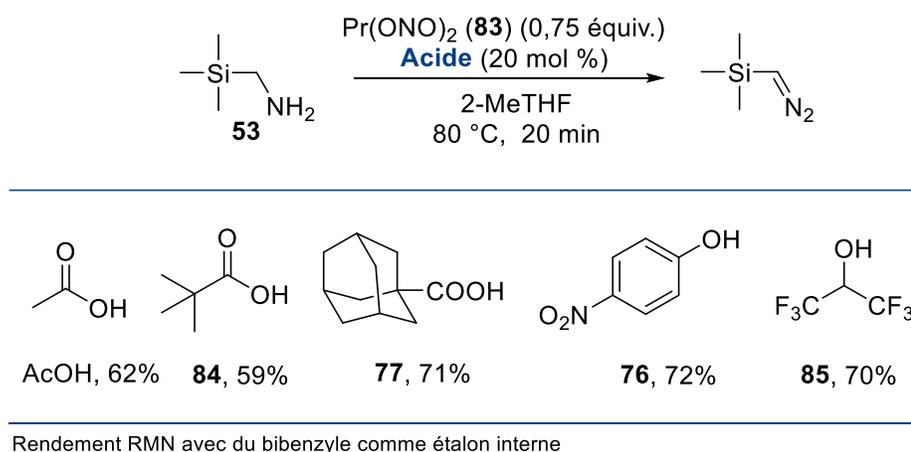
L'utilisation d'acides encombrés devrait permettre de limiter la substitution nucléophile grâce à la gêne stérique créée entre ce dernier et le groupement TMS du substrat. De plus, il est possible que l'utilisation d'un acide encombré limite également la reprotonation du TMS-diazométhane. L'acide carboxylique **77** dérivé de l'adamantane (AdCOOH) a été testé dans la réaction et donne un rendement de 61%. Des dérivés acides benzoïques ont également été testés dans la réaction. Lorsque l'encombrement augmente de méthyle à isopropyle, le rendement augmente. Le dérivé isopropyle **79** donne un rendement de 46% en 20 min. Si le temps de réaction est prolongé à une heure un rendement similaire a été obtenu. Si des acides plus forts (R=CF₃) ou plus faibles (R=OMe) sont utilisés, des rendements de 20% à 30% ont été obtenus.

Par la suite, il est apparu intéressant de développer un nitrite peu encombré et dont le sous-produit serait éliminable en phase aqueuse. À cette fin, le 1,3-dinitrite de propyle (Pr(ONO)₂, **83**) a été synthétisé à partir du 1,3-propanediol, du nitrite de sodium et de l'acide sulfurique (Équation 16). Le dinitrite se sépare de la phase aqueuse et est extrait pur.



Le Pr(ONO)₂ est un liquide stable stocké sur Na₂SO₄ qui peut se conservé pendant plusieurs semaines au réfrigérateur. Les études DSC-TGA montrent seulement une lente évaporation du produit. Aucun pic de décomposition n'a été observé. Ce nitrite s'est avéré donner de très bons résultats dans la réaction de diazotisation (Schéma 28).

Schéma 28. Influence de l'acide dans la diazotisation de TMSCH₂NH₂ avec Pr(ONO)₂



Un rendement de 60% environ a été obtenu avec l'acide acétique ou pivalique. L'AdCOOH (**77**) donne encore une fois de bons résultats et un rendement de 71% a été obtenu avec ce nitrite. Des acides faibles ont par la suite été testés dans la réaction; le *p*-nitrophénol donne un rendement similaire à celui obtenu avec l'AdCOOH. De la même manière, l'utilisation d'hexafluoropropanol (HFIP, **85**) a été testée dans la réaction. Le HFIP n'est pas très acide (pKa

9,3), il est cependant un bon candidat, car c'est un excellent donneur de liaison hydrogène; de plus, il est très encombré et non nucléophile. Ce dernier permet de former le produit désiré avec 70% de rendement. L'utilisation de perfluoro-*tert*-butanol n'a pas été testée dans la réaction mais ce dernier à toutes les caractéristiques (pKa 5) pour donner de bons résultats.

Après avoir identifié les conditions et les acides permettant d'obtenir de bons résultats pour la synthèse du TMS-diazométhane, la préparation d'autres composés diazoïques silylés a été testée. Les dérivés de méthylamine -diméthylphénylsilyl (Me₂PhSiCH₂NH₂, **61**) et -diphénylméthylsilyl (Ph₂MeSiCH₂NH₂, **62**) précédemment préparés, ont été soumis aux conditions précédemment développées (**Tableau XIV**). En utilisant de l'acide acétique, un rendement de 58% a été obtenu pour la synthèse de diméthylphénylsilyldiazométhane (Me₂PhSiCHN₂, **86**). La même tendance que pour le TMSCHN₂ semble être observée. En utilisant un acide encombré, le rendement augmente à 63% (Entrée 2). Avec le *p*-nitrophénol, un rendement de 77% a été obtenu (Entrée 3). Pour le dérivé **87** (Ph₂MeSi), les temps de réaction ont dû être adaptés; en 10 min avec AdCOOH un rendement de 73% a été obtenu (Entrée 4). La réaction est plus lente avec le *p*-nitrophénol et il faut attendre 40 min pour obtenir un rendement de 72%.

Tableau XIV. Synthèse de composés diazoïques silylés par diazotisation.

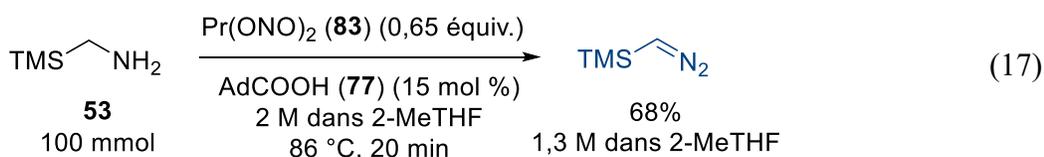
Entrée	R ₃ Si	Acide	Rendement
1		AcOH	58%
2	Me ₂ PhSi (86)	AdCOOH (77)	63%
3		<i>p</i> -NO ₂ C ₄ H ₆ OH (76)	77%
4	Ph ₂ MeSi	AdCOOH (77)	73% ^a
5	(87)	<i>p</i> -NO ₂ C ₄ H ₆ OH (76)	72% ^b

a) Temps de réaction de 10 min; b) Temps de réaction de 40 min
Rendement RMN avec du bibenzyle come étalon interne

Après optimisation de ces différents paramètres, le meilleur résultat pour la synthèse du TMS-diazométhane a été obtenu en utilisant du Pr(ONO)₂ et l'AdCOOH dans le 2-MeTHF à reflux pendant 20 min. Avec ces conditions en main, la synthèse à une échelle plus importante a pu être réalisée.

3.3.2. Synthèse sur grande échelle

Les réactions d'optimisation en batch ont permis de trouver des conditions pour générer le TMS-diazométhane avec 71% de rendement. Cependant, la concentration des réactions obtenues est assez faible (0,2 M). Pour réaliser la réaction sur grande échelle, la concentration a été augmentée. En augmentant la concentration de la TMSCH₂NH₂ à 2 M, le rendement n'est pratiquement pas affecté et un rendement de 68% a été obtenu (**Équation 17**). Cela permet de générer une solution de TMS-diazométhane à 1,3 M dans le 2-MeTHF.



À cette concentration, la réaction est très hétérogène au départ. En effet dans un premier temps l'acide et l'amine sont mélangés dans le 2-MeTHF. Le sel d'ammonium alors créé est très peu soluble dans le milieu (**Figure 23**). Cependant avec un bon agitateur magnétique, le milieu peut tout de même être mélangé correctement. Pour des réactions à plus grande échelle, cela pourrait être problématique et un agitateur mécanique serait sûrement nécessaire. Après 3 minutes de réaction, le milieu devient jaune et le mélange commence à être moins dense.

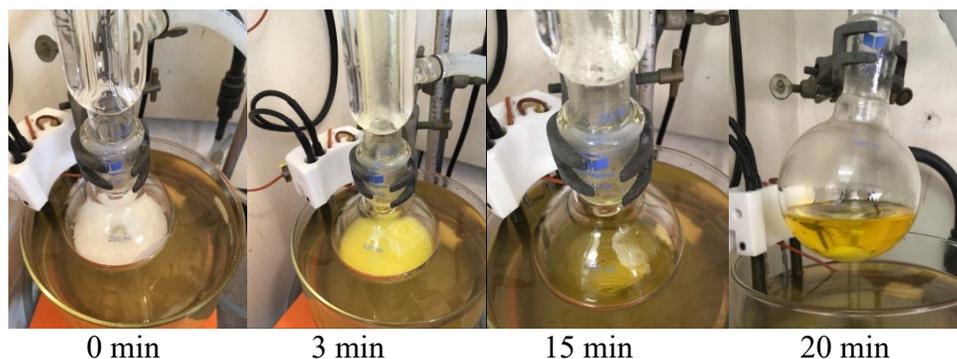


Figure 23. Évolution de la réaction de diazotisation sur 100 mmol

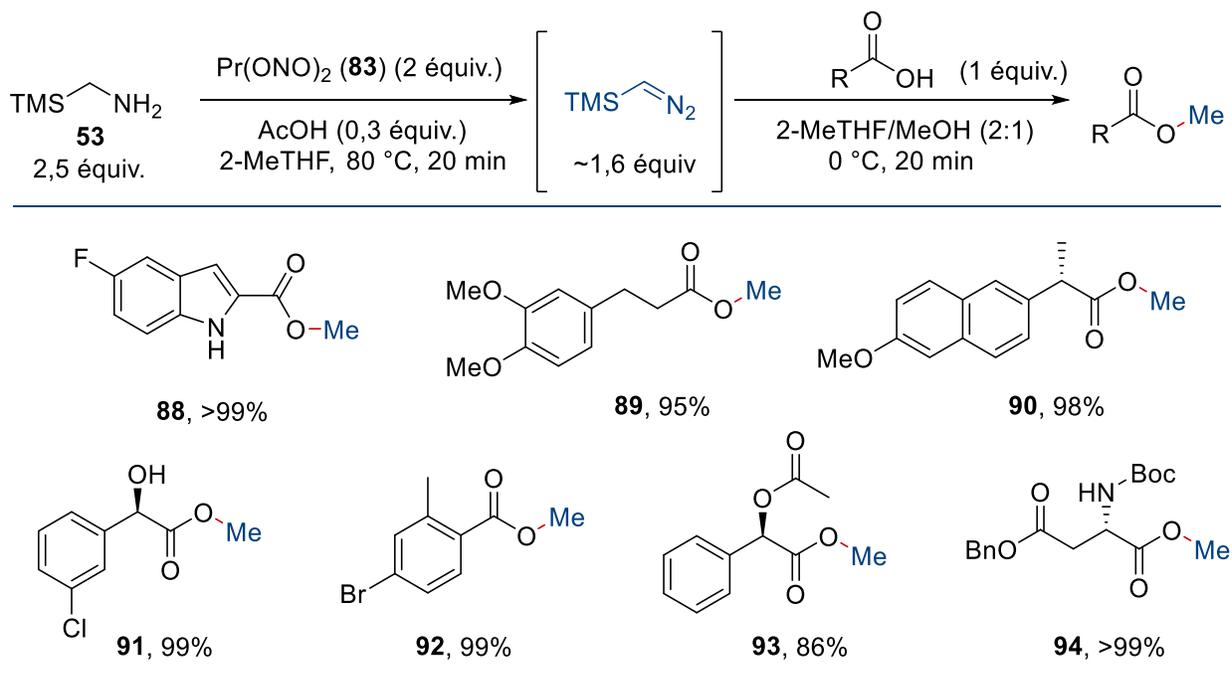
Après 15 min, le milieu est complètement homogène. La solution finale obtenue est jaune vif, couleur du TMS-diazométhane. Cette solution peut être utilisée directement dans diverses applications. Elle peut être stockée éventuellement au réfrigérateur pendant quelques jours. Une légère dégradation a été observée après plusieurs jours, si la réaction est laissée dans son milieu réactionnel. Une fois le procédé de synthèse bien établi en *batch*, diverses applications ont été réalisées

3.4. Utilisation du TMS-diazométhane dans diverses réactions.

3.4.1. Synthèse d'esters méthyliques

Une des applications principales du TMS-diazométhane est son utilisation en estérification. En effet, le TMSCHN₂ permet de convertir des acides carboxyliques en esters méthyliques dans le méthanol.¹⁷⁸ Cette méthode est neutre, douce et propre. Le TMS-diazométhane en excès est neutralisé par de l'acide à la fin de la réaction et bien souvent aucune purification n'est nécessaire. Les solutions obtenues précédemment ont alors été utilisées pour la synthèse d'esters méthyliques (**Schéma 29**). Dans un premier temps, 2,5 équivalents d'amine est diazotisée avec du Pr(ONO)₂ et de l'acide acétique. Cela permet de générer 1,6 équivalent de TMSCHN₂ qui est ensuite transféré sur l'acide en solution dans le MeOH. L'AcOH a été utilisé, car celui-ci ne génère que de l'acétate de méthyle facilement éliminable par évaporation. Divers acides ont été testés dans ces conditions.

Schéma 29. Génération du TMSCHN₂ et estérification de divers acides



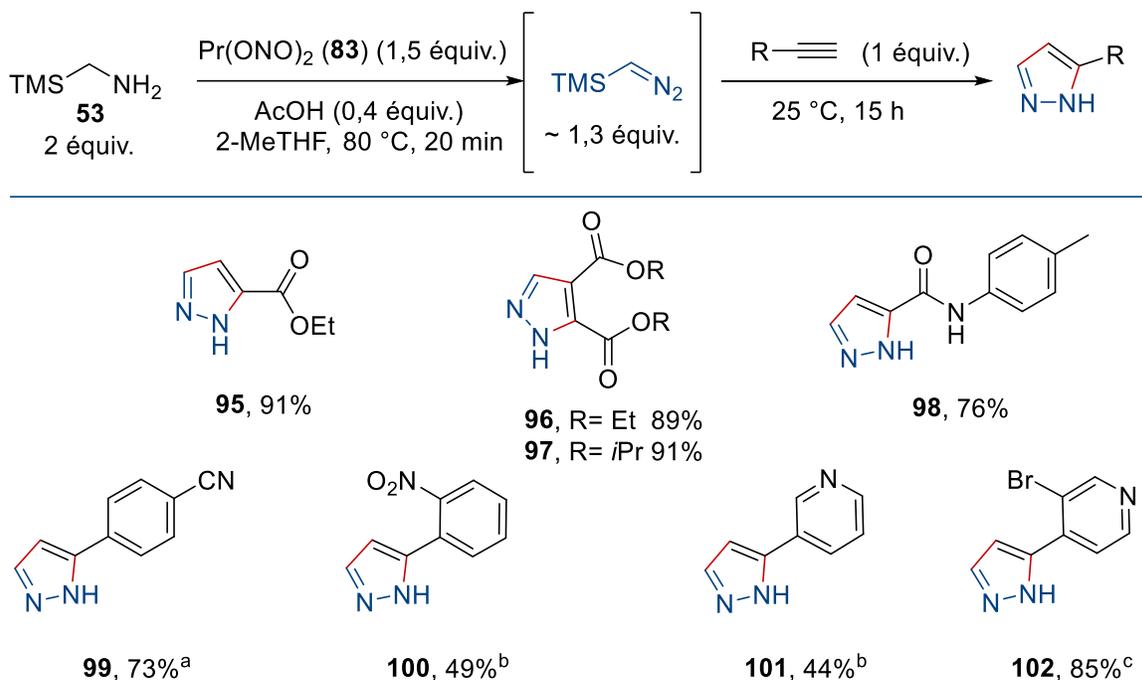
En utilisant cette méthode, de très bons rendements sont observés. Un rendement quantitatif a été obtenu avec l'indole libre **88** ou le dérivé d'acide aspartique **94**. Le naproxène **90** peut être converti en son ester méthylique avec un excellent rendement. La présence d'alcool libre est également tolérée comme le témoigne le bon rendement obtenu avec **91** à partir du dérivé d'acide mandélique. De plus, aucune racémisation n'est observée dans ces conditions réactionnelles sur les substrats **91**, **93** et **94**. Ce procédé est avantageux, car le produit de départ est une amine simple et l'isolation du TMS-diazométhane est évitée. Suite à l'obtention de ces bons résultats pour la synthèse d'esters, d'autres réactions ont été testées.

3.4.2. Synthèse de pyrazoles en un seul pot

Les pyrazoles sont des motifs importants en chimie médicinale. Il existe plusieurs manières de les synthétiser. Une des plus courantes est la condensation d'hydrazine sur des composés 1-3 dicarboxylés. La cycloaddition [2+3] de composés diazoïques sur des alcynes est une approche alternative. Cependant, la triple liaison a souvent besoin d'être activée par des groupements électroattracteurs. Un procédé en un seul pot a alors été testé pour la synthèse de

pyrazoles (**Schéma 30**). Le TMSCHN₂ est généré à partir de 2 équivalents d'amine dans les conditions utilisées précédemment puis l'alcyne est ajouté au milieu réactionnel.

Schéma 30. Génération du TMSCHN₂ et cycloaddition en un seul pot



a) 3 équiv. d'amine ont été utilisés, 50 °C, 36 h; b) 25 °C, 15 h puis 80 °C 4 h; c) 3 équiv. d'amine ont été utilisés; 25 °C, 60 h

La cycloaddition sur le propiolate d'éthyle permet d'obtenir le pyrazole **95** avec 91% de rendement. La réaction avec des alcynes diélectroattracteurs fournit les pyrazoles **96** et **97** avec d'excellents rendements. Lorsque l'alcyne est substitué par un amide, un rendement de 76% a été obtenu. Le motif obtenu est intéressant, car ce dernier se retrouve dans de nombreux composés bioactifs. Par la suite, des alcynes portant des groupements aryles ont été testés. En poussant un peu les conditions, il est possible d'obtenir les pyrazole **99** et **100** avec des rendements de 73%, et 49% respectivement. La présence de groupements électroattracteurs sur le cycle aromatique est nécessaire pour obtenir des rendements acceptables. Par exemple, avec le dérivé *p*-bromo, aucune trace de produit n'est observée après 48 h à température ambiante. La cycloaddition d'alcynes substitués par des pyridines permet de générer **101** et **102** avec des rendements modérés à acceptables. Nous verrons au chapitre 4 que les rendements avec les alcynes moins réactifs peuvent être améliorés en utilisant la chimie en flux continu.

3.5. Conclusion

Un nouveau procédé de synthèse du TMS-diazométhane a été développé. La diazotisation du $\text{TMSCH}_2\text{NH}_2$ avec le $\text{Pr}(\text{ONO})_2$ catalysée par l'AdCOOH permet d'obtenir des rendements de l'ordre de 72%. De plus, les temps de réaction et de manipulation sont considérablement réduits et la réaction fonctionne en 20 minutes. D'autre part, la réaction peut être réalisée sur grande échelle afin de produire des solutions à 1,3 M. L'utilisation des solutions produites dans des applications simples, comme des estérifications ou des cycloadditions, permet d'obtenir de bons rendements sans avoir à isoler le composé diazoïque.

Cette étude montre également qu'il est possible de repousser les limites de la diazotisation tel qu'elle est pratiquée depuis plusieurs décennies. Cela ouvre la porte à la génération de composés diazoïques portant des groupements peu électroattracteurs par cette méthodologie. Par exemple, les composés diazoaryles ont été testés dans les conditions développées. Des rendements de 30% pour la synthèse du phényldiazométhane ont été observés. Il serait intéressant d'essayer de varier le solvant et l'acide afin de concevoir une nouvelle synthèse de ce type de composés.

Après avoir développé cette nouvelle voie de synthèse, il serait intéressant de pouvoir la réaliser en flux continu. En effet, la réaction, bien que plus rapide, présente quelques risques lorsqu'elle est réalisée en batch, notamment lorsque la réaction est réalisée sur grande échelle. De plus, le développement d'un procédé de purification si possible applicable à la chimie en flux continu serait également un avantage.

Chapitre 4

Synthèse du TMS-diazométhane en flux continu

4.1. Introduction générale

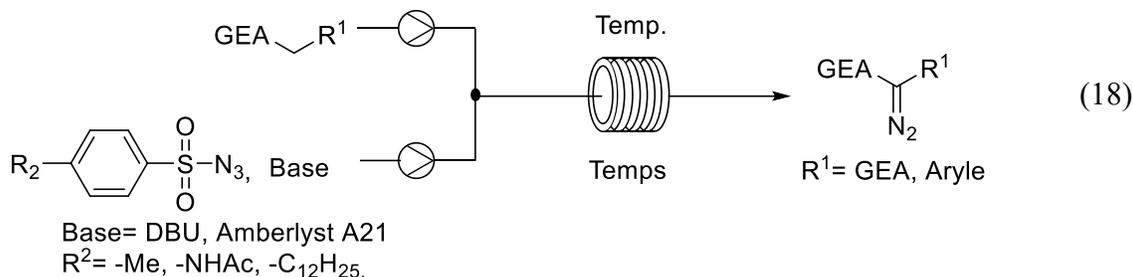
4.1.1. Mise en contexte

Comme présentée dans le chapitre précédent, une nouvelle synthèse de TMS-diazométhane a été développée. Cette méthodologie permet de minimiser la manipulation du TMS-diazométhane; cependant, la synthèse de ce dernier est toujours réalisée en batch, ce qui n'est pas très sécuritaire. Adapter cette approche en flux continu pourrait, en effet, apporter un bénéfice considérable. Le développement d'un procédé de purification en ligne, afin de minimiser les manipulations, présente également un défi intéressant. De ce fait, l'utilisation de la chimie en flux continu pour la synthèse du TMS-diazométhane par diazotisation a été étudiée.

4.1.2. Génération de composés diazoïques en flux continu

Au cours des dix dernières années, la chimie en flux continu s'est imposée comme une méthode de choix pour la génération et la manipulation de composés diazoïques.^{81,82,83} Le développement des technologies d'automatisation et de purification en ligne, associé à la génération et à la consommation rapides d'intermédiaires, évite la manipulation, l'accumulation et l'exposition à ces produits toxiques et énergétiques. Différentes stratégies de synthèse de composés diazoïques ont été adaptées à la chimie en flux continu. Par exemple, la synthèse de

composés diazoïques portant deux groupes électroattracteurs (GEA) ou d'autres donneurs accepteurs a été rapportée par des réactions de transfert diazoïques (**Équation 18**).^{213,214}



Ces approches ont été utilisées pour le développement de nouvelle voie de synthèse d'API.²¹⁵ La décomposition de sulfonyle hydrazone (réaction de Bamford-Stevens) a également été appliquée en flux continu.²¹⁶ Cette méthode permet d'accéder à des composés diazo-aryles avec de bons rendements, et cela, de manière sécuritaire. La synthèse de diazo-aryles peut également se faire par l'oxydation d'hydrazone avec l'oxyde de manganèse (MnO₂) ou de nickel (Ni₂O). Cette méthodologie a très largement été exploitée par le groupe du Pr. Ley (**Équation 19**).²¹⁷ Très récemment, la synthèse de composés diazoïques moins stable a été rapportée. L'oxydation d'hydrazone avec de l'oxyde d'argent (Ag₂O) permet de générer des composés diazoïques substitués par une ou deux chaînes alkyles.¹⁷⁰ La chimie en flux continu offre un grand avantage dans ce procédé. Le composé diazoïque est déplacé dès qu'il est créé, ce qui évite sa dégradation avec l'argent (0) formé lors de l'oxydation de l'hydrazone. La décomposition d'oxadiazolines en UV permet de générer *in situ* le même type de composés.²¹⁸

²¹³ McCaw, P. G.; Buckley, N. M.; Eccles, K. S.; Lawrence, S. E.; Maguire, A. R.; Collins, S. G. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 3666-3679.

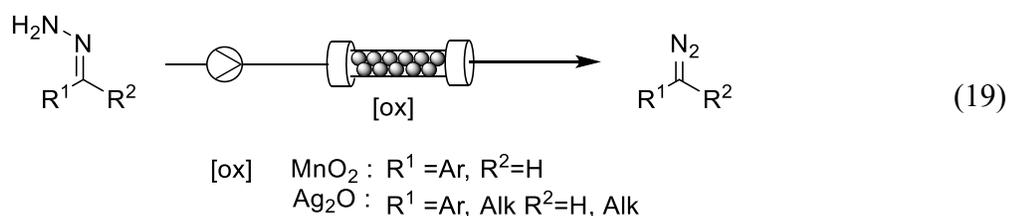
²¹⁴ Müller, S. T. R.; Murat, A.; Hellier, P.; Wirth, T. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 495-502.

²¹⁵ Gérardy, R.; Winter, M.; Vizza, A.; Monbaliu, J.-C. M. *React. Chem. Eng.* **2017**, *2*, 149-158.

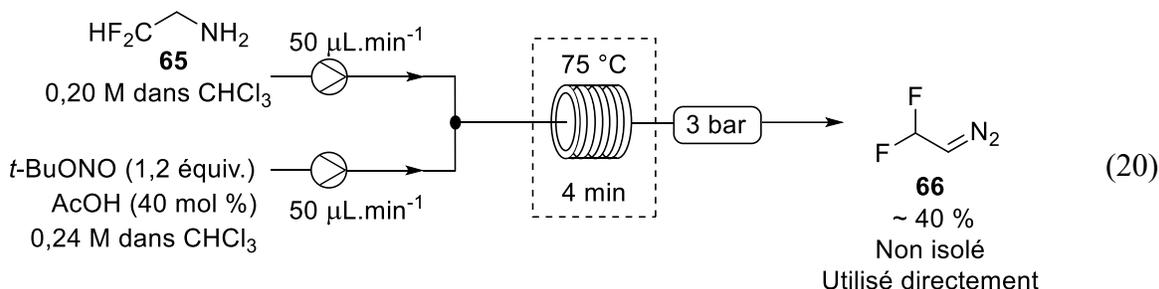
²¹⁶ Levesque, E.; Laporte, S. T.; Charette, A. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 837-841.

²¹⁷ Poh, J. S.; Makai, S.; von Keutz, T.; Tran, D. N.; Battilocchio, C.; Pasau, P.; Ley, S. V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 1864-1868.

²¹⁸ Greb, A.; Poh, J. S.; Greed, S.; Battilocchio, C.; Pasau, P.; Blakemore, D. C.; Ley, S. V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 16602-16605.



De nombreuses réactions de diazotisation ont également été adaptées en flux continu. Par exemple les synthèses de l'EDA²¹⁹ ou CF₃CHN₂^{168,169} ont été transposées en flux continu. Elles peuvent être réalisées dans l'eau, avec du NaNO₂, en présence d'acide fort et le produit désiré peut être extrait en phase organique. La diazotisation de CF₂HCH₂NH₂ (**65**) catalysée par un acide a également été adaptée à la chimie en flux continu (**Équation 20**).^{220,221,222} Le difluorométhyle diazométhane a été obtenu avec un rendement de 40% environ. Celui-ci n'est pas isolé et est utilisé directement pour la synthèse de pyrazoles.



La solution obtenue peut aussi être additionnée en sortie du système sur une solution contenant un catalyseur de rhodium et un alcène pour synthétiser des cyclopropanes. Aucune purification n'a cependant été rapportée. Les conditions sont similaires à celle développée en *batch*. La quantité d'acide a été augmentée pour être sûr d'obtenir une bonne conversion et que l'amine ne vienne pas interférer avec le catalyseur de rhodium dans le processus de cyclopropanation.

²¹⁹ Maurya, R. A.; Min, K.-I.; Kim, D.-P. *Green Chem.* **2014**, *16*, 116-120.

²²⁰ Mertens, L.; Hock, K. J.; Koenigs, R. M. *Chemistry* **2016**, *22*, 9542-9545.

²²¹ Hock, K. J.; Mertens, L.; Koenigs, R. M. *Chem. Comm.* **2016**, *52*, 13783-13786.

²²² Britton, J.; Jamison, T. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 8823-8827.

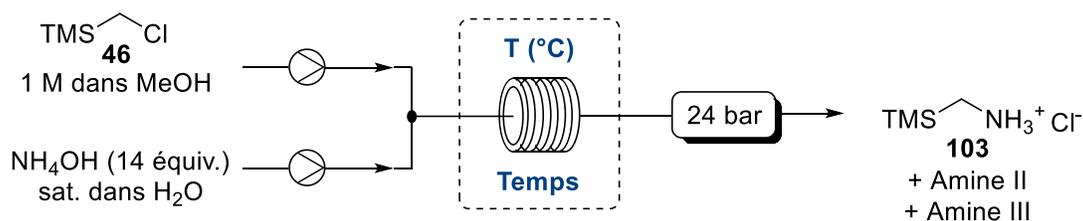
La chimie en flux continu est donc un outil très utile pour générer des composés diazoïques de manière sécuritaire. Notamment, différents processus de diazotisation ont été transposés en flux continu avec succès. Transposer le processus de synthèse de TMS-diazométhane en flux continu serait bénéfique. De plus, combiner la génération du TMSCHN₂ avec des applications en ligne pourrait apporter un avantage supplémentaire. Le développement d'une purification adaptable en flux continu serait également un réel plus. Avant toutes choses, la synthèse de l'amine a été envisagée en flux continu. En effet, la synthèse utilisée en *batch* présente quelques inconvénients, notamment la génération d'un azoture de faible poids moléculaire, qui sur grande échelle peut présenter des questions de sécurité. De ce fait, une voie de synthèse alternative a été envisagée.

4.1.3. Synthèse par S_N2 avec de l'ammoniaque en flux continu

La synthèse de la TMS-méthylamine a été envisagée en flux continu par le déplacement direct du chlorure par une molécule d'ammoniaque (**Tableau XV**).²²³ Ces travaux ont été réalisés avec Oscar Gamboa, étudiant du baccalauréat durant l'été 2016. Le TMSCH₂Cl (**46**) est injecté dans le méthanol avec une concentration de 1 M. Une solution commerciale d'hydroxyde d'ammonium dans l'eau est utilisée sans dilution. Les deux produits sont injectés avec un débit identique, ce qui représente 14 équivalents de NH₄OH. À 110 °C, le chlorure d'ammonium **103** a été obtenu avec 56% de rendement en 10 min. L'amine secondaire est observée à hauteur de 10% ainsi qu'une proportion négligeable d'amines tertiaires. Les temps de résidence ont été variés de 20 à 60 min. Bien que les variations ne soient pas très significatives, il a été défini que le meilleur temps de résidence pour la réaction était de 40 min (Entrée 1 à 5).

²²³ Saulnier, M. G.; Zimmermann, K.; Struzynski, C. P.; Sang, X.; Velaparthy, U.; Wittman, M.; Frennesson, D. B. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 397-399.

Tableau XV. Optimisation de la synthèse du TMSCH₂NH₃Cl en flux continu



Entrée	Temps	T (°C)	Rendement	Amine II
1	20	110	56%	9%
2	30	110	60%	12%
3	40	110	69%	12%
4	50	110	65%	10%
5	60	110	68%	10%
6	40	115	71%	10%
7	40	120	66%	9%
8	40	125	67%	6%

Par la suite, la température a été augmentée pour voir son effet. Lorsque la réaction est réalisée au-dessus de 120 °C, le rendement diminue. Si la réaction est chauffée trop fort ou trop longtemps, la formation des sous-produits **104** et **105** est observée (**Figure 24**). Ce type de sous-produit avait également été observé lors de l'amination de TMSCH₂Cl par de l'amidure de sodium dans l'ammoniac.²²⁴



Figure 24. Sous-produits observés lors de l'amination de TMSCH₂Cl

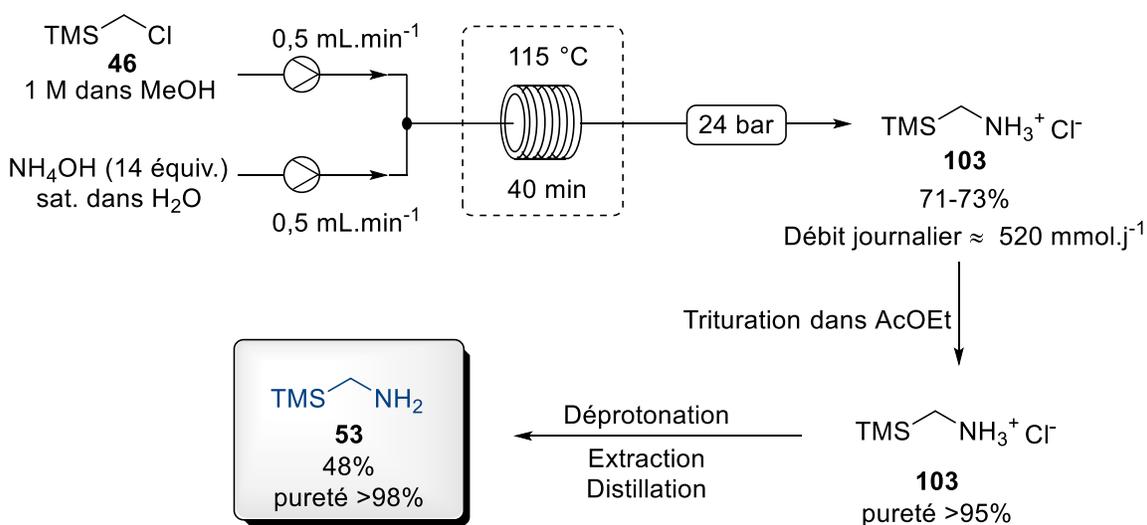
Ces sous-produits sont probablement issus d'un réarrangement de Brook de l'amine secondaire suivi d'une réorganisation avec le TMSCH₂NH₂. Les meilleures conditions trouvées sont finalement donc 115 °C en 40 min. Il est possible d'améliorer un peu le rendement et la sélectivité en augmentant le nombre d'équivalents d'ammoniac. En utilisant 140 équivalents

²²⁴ Noll, J. E.; Speier, J. L.; Daubert, B. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 3867-3871.

NH₄OH, le rendement augmente à 77% pour l'amine primaire et 6% pour la secondaire. Cependant, afin d'obtenir ces résultats, la concentration du substrat dans le MeOH a été divisée par 10, ce qui résulte d'un débit journalier beaucoup plus faible. La réaction a ensuite été lancée sur une grande échelle plus importante. Des tests sur 50 et 100 mmol ont été réalisés et un rendement de 70% environ a été obtenu. Comme il est nécessaire d'obtenir l'amine libre pour la diazotisation, l'amine a été déprotonée puis extraite dans l'éther et distillée. La distillation permet d'enlever l'amine secondaire qui a un point d'ébullition très différent de l'amine désirée. Cependant, le sous-produit formé 105 distille à une température très proche de celle de la TMSCH₂NH₂. Des tests de trituration de l'amine primaire dans différents solvants ont été réalisés. Il a finalement été trouvé que l'acétate d'éthyle (AcOEt) permet d'enlever tous les sous-produits ainsi que l'amine secondaire.

La réaction a été réalisée à partir de 500 mmol de TMSCH₂Cl (**Schéma 31**). Pour ce faire, des pompes Asia ont été utilisées, car celle-ci supporte la création de bulles créées par le pompage de l'ammoniaque. Quatre réacteurs de 10 mL ont été utilisés afin d'avoir un débit plus important. Des rendements comparables à ceux observés précédemment ont finalement été obtenus.

Schéma 31. Synthèse et purification du TMSCH₂NH₂ avec du NH₄OH sur une échelle de 500 mmol



Réaction réalisée sur une échelle de 500 mmol.

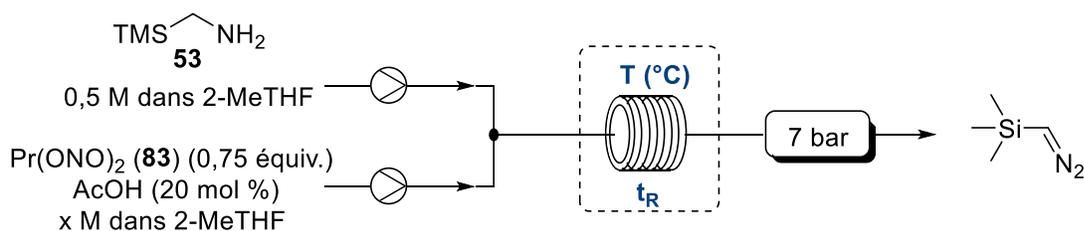
La production journalière moyenne obtenue avec ce système est de 520 mmol de TMSCH₂NH₃Cl par jour. En utilisant des systèmes industriels, cette production pourrait être augmentée en utilisant des réacteurs de volume plus important. La trituration dans l'AcOEt permet d'obtenir le sel d'ammonium avec une pureté supérieure à 95%. Ce sel est ensuite déprotoné avec du KOH et l'amine libre est extraite dans Et₂O. L'éther est ensuite enlevé par distillation, puis l'amine a été isolée avec un rendement global de 48%. Le rendement global de cette synthèse est plus faible que celui rapporté sur deux étapes en *batch* dans la littérature. Cependant, le procédé développé est beaucoup plus simple et sécuritaire et peut être adapté sur grande échelle facilement.

4.2. Synthèse du TMSCHN₂ et application en flux continu

4.2.1. Génération du TMSCHN₂ en flux continu

Les conditions de diazotisation précédemment développées en batch ont alors été transposées en flux continu (**Tableau XVI**). La solution d'amine dans le 2-MeTHF est injectée par une première pompe. La deuxième pompe injecte un mélange du dinitrite et de l'acide. Cette solution est stable pour quelques jours à température ambiante. Les deux solutions sont injectées au même débit dans un réacteur de 10 mL. L'acide acétique a dans un premier temps été utilisé, car ce dernier fournit des conditions plus homogènes que celles avec l'AdCOOH.

Tableau XVI. Optimisation de la diazotisation en flux continu



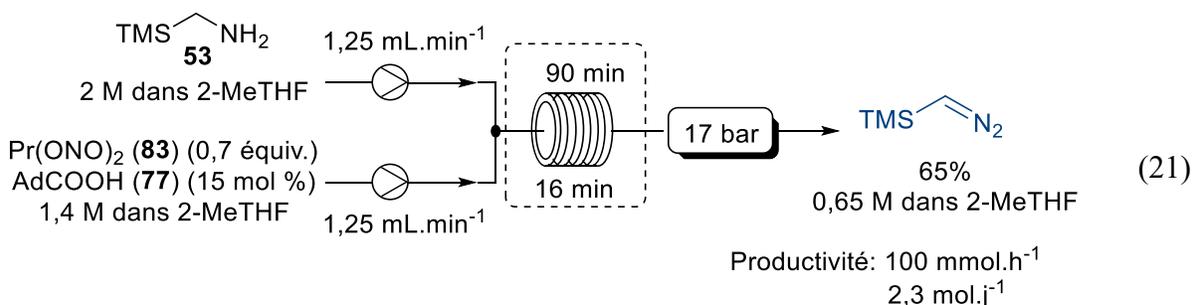
Entrée	Température (°C)	t_R (min)	Final Conc.	Rendement
1	80	10	0,25 M	61%
2	90	10	0,25 M	64%
3	100	10	0,25 M	58%
4	90	10	0,5 M	55%
5	90	15	0,5 M	64%
6	90	15	0,5 M	69% ^a

Rendement RMN déterminé avec le bibenzyl comme étalon interne.

a) AdCOOH a été utilisé

La température de la réaction a dans un premier temps été optimisée. La réaction en batch a lieu à reflux du 2-MeTHF, c'est-à-dire à 86 °C. Lorsque la réaction est réalisée à 80 °C, un rendement de 61% a été obtenu. Si l'on augmente la température à 90 °C, un rendement de 64% est observé. La réaction réalisée à plus haute température montre un rendement plus faible. La réaction a par la suite été testée à concentration plus élevée. Lorsqu'une solution à 1 M est utilisée, le rendement chute alors à 55%. En augmentant le temps de résidence à 15 min, un rendement de 64% peut être obtenu. En utilisant, l'acide adamantyle carboxylique, le rendement est amélioré à 69%. Cependant, cet acide semble difficilement applicable à grande échelle, car un peu de précipitation dans les tuyaux est observé. La création de solide a notamment lieu lorsque les deux solutions se rencontrent au niveau du T. Une fois dans le réacteur, avec la température, le solide finit par disparaître. Afin de minimiser la formation de ce solide, un mélange à chaud a été envisagé, cependant, cela affecte le rendement. Il est possible que la solution de nitrite dégrade en présence d'acide à chaud. Pour pouvoir adapter la réaction sur une plus grande échelle, le T a donc été placé à l'entrée du réacteur (**Équation 21**). Ainsi, juste après le mélange, la réaction est chauffée immédiatement. De plus, la réaction a été réalisée dans 4 réacteurs de 10 mL. Cela permet d'obtenir un débit plus important. Les solides formés sont alors

emportés rapidement, ce qui évite leur accumulation dans les tuyaux. En utilisant ce type de montage, la réaction avec une solution d'amine à 2 M dans le 2-MeTHF a pu être réalisée sur 80 mmol sans que le système ne se bloque.

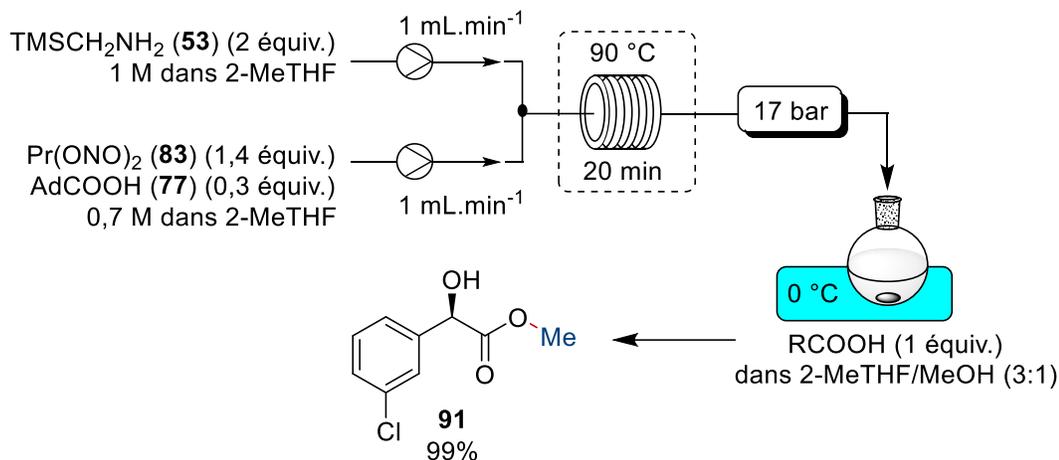


Les solutions sont injectées à $1,25 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ chacune dans des réacteurs à $90 \text{ }^\circ\text{C}$ pendant 16 min. Le rendement mesuré par RMN est de 65%. La concentration finale obtenue est de 0,65 M dans le 2-MeTHF. Le débit total étant de $2,5 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, cela permet d'obtenir une productivité horaire de 100 mmol. En extrapolant ces résultats, il serait possible de synthétiser 2,34 mol de TMS-diazométhane par jour avec ce système. À rendement comparable, le système en flux continu produit des solutions moins concentrées que la méthode développée en *batch*. Cependant, le processus est beaucoup plus sécuritaire en flux continu. L'utilisation d'autres acides plus solubles, tels que le nitrophénol ou le HFIP, n'a pas été investiguée. Cela permettrait potentiellement de travailler avec des solutions plus concentrées. Une fois la génération du TMS-diazométhane bien établie en flux continu, diverses applications en ligne ont par la suite été développées afin de combiner la génération et l'utilisation du TMSCHN₂ en ligne.

4.2.2. Génération de TMSCHN₂ et estérifications en ligne

Une des premières applications à avoir été testée en flux continu est l'utilisation du flux de TMS-diazométhane pour la formation d'ester méthylique. Le premier montage réalisé est la génération du TMS-diazométhane en flux continu puis la réaction subséquente de celui-ci avec un acide dans un ballon (Schéma 32). La sortie du flux de TMSCHN₂ est directement plongée dans la solution d'acide avec du MeOH/2-MeTHF (1:3) en agitation à $0 \text{ }^\circ\text{C}$. Le composé diazoïque est ainsi directement consommé par l'acide.

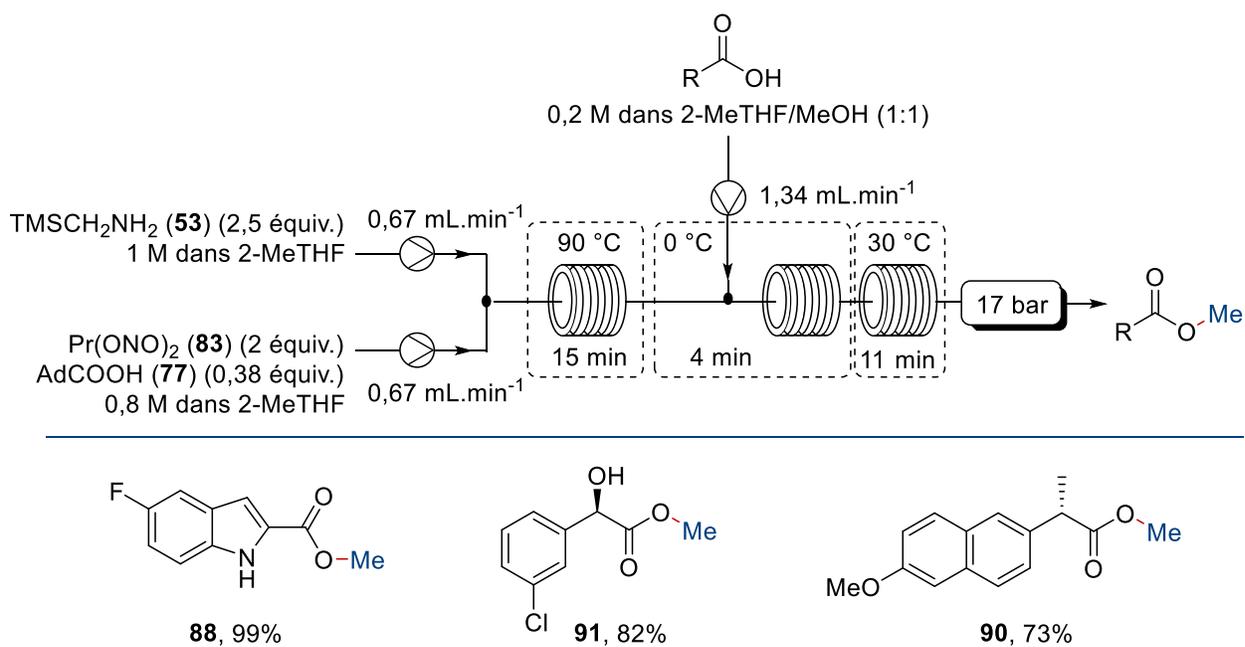
Schéma 32. Génération du TMSCHN₂ en flux continu et estérification subséquente en *batch*



Le méthyl ester du dérivé de l'acide mandélique **91** a été isolé avec un rendement quantitatif. Une purification par colonne chromatographie est nécessaire pour enlever l'adamantanoate de méthyle. Un léger excès de TMS-diazométhane est nécessaire afin d'assurer une conversion totale du substrat. La réaction est neutralisée à la fin par de l'acide acétique. Une accumulation de composé diazoïque n'est pas totalement sécuritaire.

De ce fait, un processus totalement en ligne a été mis au point. À la sortie du réacteur, le composé diazoïque est refroidi à 0 °C puis une nouvelle entrée injecte l'acide en solution dans le 2-MeTHF/MeOH (1:1) (**Schéma 33**). Le TMSCHN₂ réagit dans le premier réacteur à 0 °C puis la réaction est remontée à température ambiante. Le temps d'estérification totale est de 15 min, la réaction est par la suite collectée dans une solution en suspension contenant de l'AcOH pour neutraliser le TMS-diazométhane résiduel. Après parachèvement, la réaction est assez propre, car la plupart des sous-produits sont soit solubles en phase aqueuse (propane diol) soit volatile (AcOMe).

Schéma 33. Génération du TMSCHN₂ et estérification en ligne



Rendement isolé

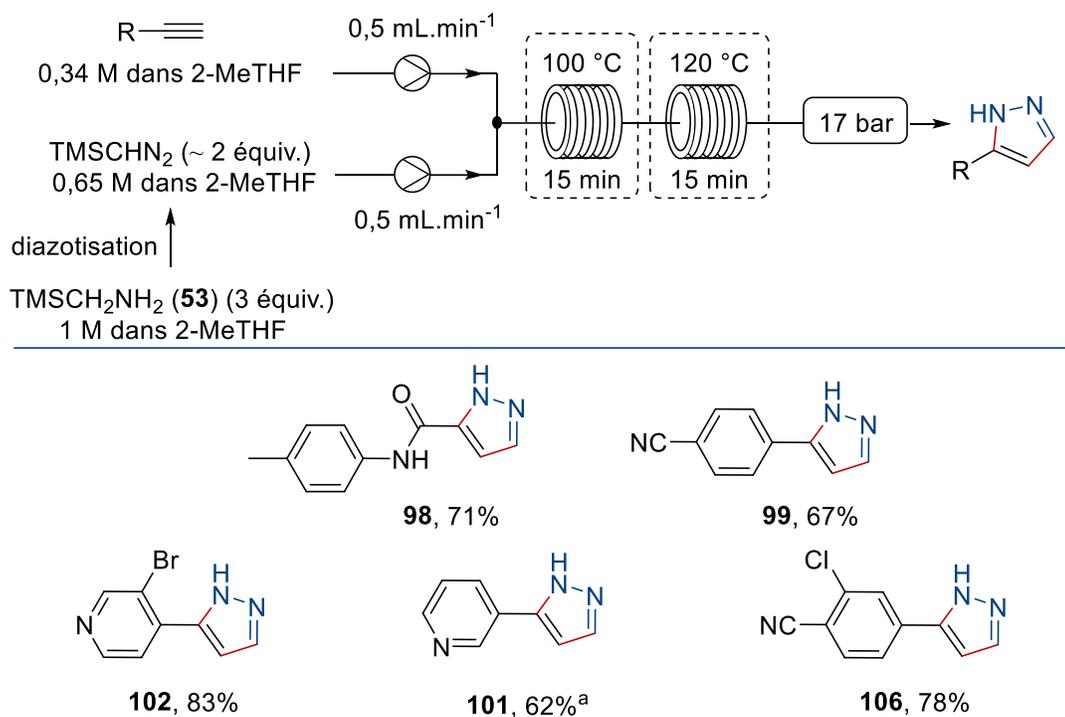
L'ester méthylique du fluoroindole **88** a été obtenu avec un rendement quantitatif. Avec ce montage, une production de 380 mmol, soit 68 g, par jour de ce produit peut être obtenue. La réaction avec d'autres substrats donne également de bons rendements. Cependant, des rendements plus importants sont attendus pour ce genre de réaction. En effet dans ces cas-là, la diffusion de la première réaction a été mal calculée par la machine et l'injection de l'acide ne s'est pas fait dans le bon temps. Ceci illustre la difficulté de développer ce genre de procédés et un autre procédé d'estérification plus fiable a été éventuellement élaboré (*vide infra*).

4.2.3. Génération de TMSCHN₂ et cycloadditions en ligne

Les réactions de cycloadditions avec le TMSCHN₂ en flux continu ont par la suite été étudiées. Comme nous l'avons vu précédemment, le TMSCHN₂ réagit bien avec les triples liaisons déficientes en électrons. La réaction sur des alcynes classiques est lente à température ambiante. Il est possible d'accélérer cette réaction en augmentant la température et la chimie en flux continu pourrait permettre de le faire de manière sécuritaire.¹⁸³ Afin de limiter les effets dus à la diffusion dans le premier réacteur, le TMSCHN₂ est généré en flux continu puis collecté

dans un ballon. La réaction de diazotisation est réalisée à partir de 3 mmol d'amine comme précédemment décrite dans l'expérience sur grande échelle. La solution obtenue est injectée avec l'alcyne dans une série de réacteurs: un premier réacteur à 110 °C puis dans un deuxième à 120 °C (**Schéma 34**). Ces réactions ont été réalisées avec Oscar Gamboa, étudiant de baccalauréat à l'été 2016.

Schéma 34. Synthèse de pyrazoles en flux continu



Rendement isolé. a) 30 min à 120 °C.

En utilisant ces conditions réactionnelles, il est possible d'obtenir les pyrazoles avec des rendements acceptables en seulement 30 min. Par exemple, la cycloaddition sur le 4-éthynylbenzonitrile fournit le pyrazole correspondant **99** avec un rendement de 67%. À titre comparatif, un rendement de 73% avait été obtenu en 3 jours à 50 °C en *batch*. Les pyrazoles dérivés de pyridines **102** et **101** ont été isolés avec un rendement de 83%, et 62% respectivement. Le

produit **106**, qui est un synthon dans la synthèse de la Darolutamide,²²⁵ a été obtenu à hauteur de 78%.

Les procédés de synthèse d'esters et de pyrazoles ont été adaptés avec succès en flux continu. Ces techniques permettent de générer le TMS-diazométhane et de le consommer directement dans le système sans risque d'exposition. Jusqu'à maintenant, c'est toujours les solutions brutes du TMS-diazométhane qui ont été utilisées. Or certaines réactions, dont la méthylation, ne sont pas compatibles avec les résidus de nitrite notamment. Il devient donc nécessaire de mettre au point une procédure de purification. Elle serait d'autant plus avantageuse, s'il était possible de l'adapter en flux continu.

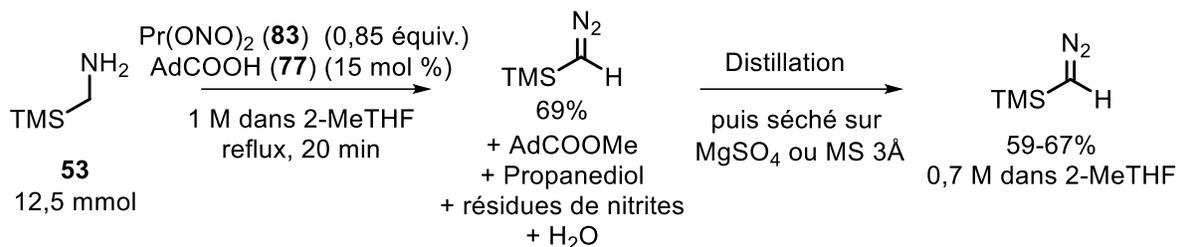
4.3. Développement d'une purification du TMS-diazométhane applicable en flux continu

4.3.1. Purification par distillation

Afin de purifier les solutions de TMS-diazométhane obtenues il est possible de distiller le milieu réactionnel (2-MeTHF et le TMSCHN₂). Des tests en batch sur plus petites échelles ont, dans un premier temps, été réalisés (**Schéma 35**). Cette stratégie pourrait être, par la suite, adaptée en flux continu. Durant la réaction, un certain nombre de sous-produits sont générés et vont pouvoir être enlevés par distillation. Ainsi, l'adamantanoate de méthyle qui provient de la réaction de l'acide avec TMSCHN₂, a un point d'ébullition élevé et restera dans le ballon lors de la distillation. Les résidus de nitrite et de propane diol peuvent également être éliminés par distillation.

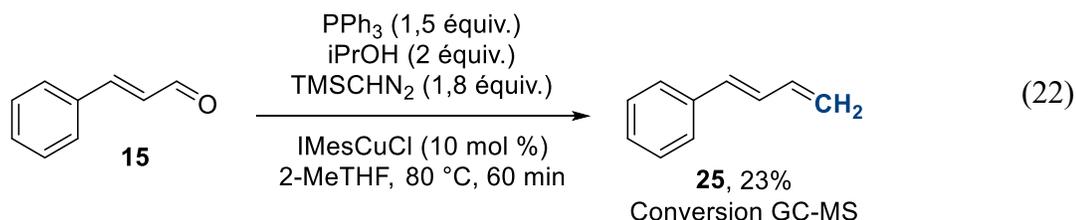
²²⁵ Törmäkangas, O.; Wohlfahrt, G.; Salo, H.; Ramasubramanian, R. D.; Patra, P. K. *Patent, WO 2012143599*, (2012).

Schéma 35. Synthèse du TMS-diazométhane et purification en batch



La concentration de la solution obtenue est mesurée par RMN en utilisant le bibenzyle. De l'eau est également formé durant la réaction de diazotisation et forme un azéotrope avec le 2-MeTHF, de sorte qu'elle se retrouve dans la solution finale. Il est donc nécessaire de sécher la solution obtenue. Par RMN et par GC-MS, les solutions obtenues semblent assez pures en utilisant ce processus. Néanmoins, la reproductibilité de ce procédé laisse à désirer. En effet, si la distillation est prolongée un peu trop longtemps ou chauffée un peu trop fort, des impuretés viennent parfois contaminer la solution.

Les solutions distillées de TMS-diazométhane ont été testées directement dans la réaction de méthylation (**Équation 22**). Après une heure de réaction, 23% de conversion a été obtenue dans la réaction avec un catalyseur de cuivre.



Ce résultat faible s'explique en partie par le fait que la solution n'a pas été séchée avec du tamis moléculaire. De plus, la reproductibilité de la distillation influe beaucoup sur la pureté du TMS-diazométhane et donc la réaction de méthylation. Le développement d'une stratégie alternative de purification plus reproductible devient donc nécessaire.

4.3.2. Développement d'un parachèvement aqueux

Une stratégie de purification pour enlever le nitrite du milieu réactionnel est nécessaire afin de produire du TMS-diazométhane avec une bonne pureté. Le développement d'un parachèvement aqueux serait intéressant, d'autant qu'on pourrait facilement l'adapter en flux continu. Il faut réussir à trouver un processus qui élimine les résidus de nitrite et ce sans éliminer le TMSCHN₂. Afin de réaliser les essais, la réaction de diazotisation a été lancée avec du CHCl₃ afin de simplifier les spectres RMN. Différentes espèces chimiques ont alors été testées pour éliminer l'*i*-AmONO (**Figure 25**). Les quantités de nitrites et de produits, avant et après le parachèvement, ont été évaluées en utilisant le bibenzyle comme étalon interne.

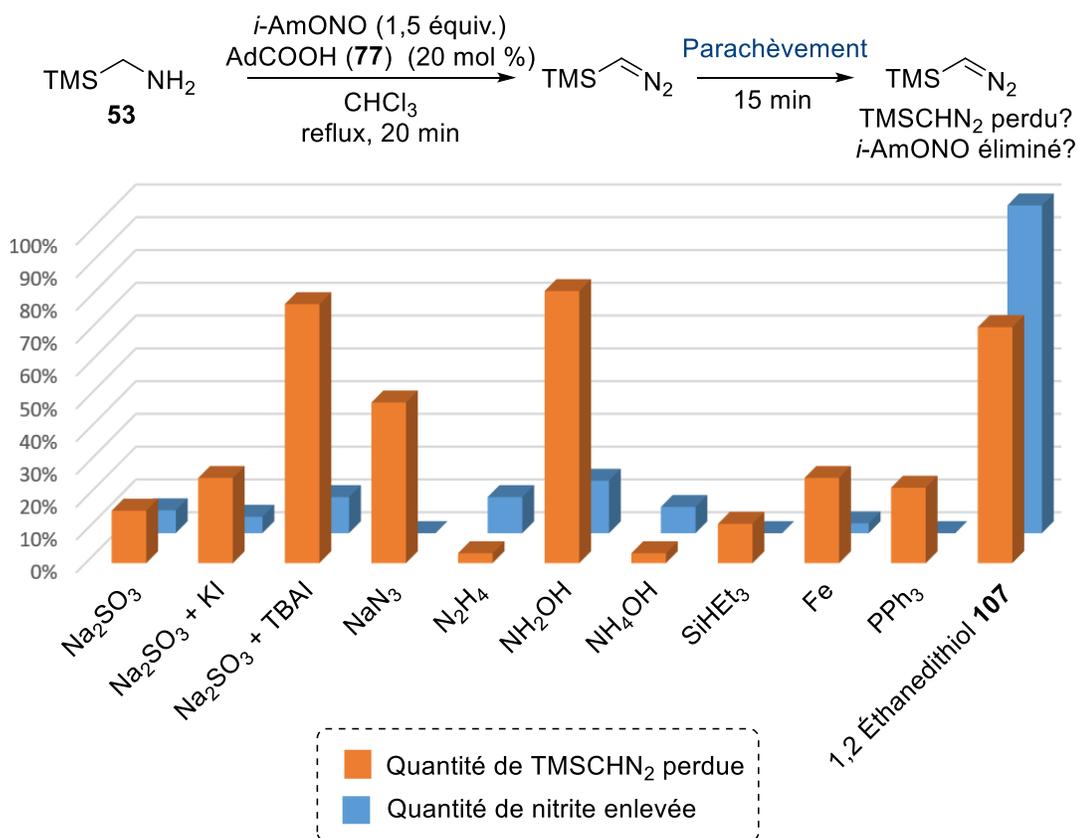


Figure 25. Tests d'\u00e9limination du nitrite

L'utilisation de réducteur comme le sulfite de sodium a, dans un premier temps, été explorée. Celui-ci n'a que peu d'effet seul; l'ajout d'anion I⁻, qui pourrait jouer le rôle de relais, a été testé. En effet, les ions I⁻ peuvent être oxydés en I₂ par de l'acide nitreux.^{226,227} Cependant, cet ajout n'a pas permis d'enlever de nitrite, mais a généré une grande perte de TMSCHN₂. Le potentiel redox du nitrite organique doit être inférieur à celui de l'acide nitreux (HONO). L'utilisation d'azoture de sodium a ensuite été testée. Ce dernier est connu pour se dégrader en présence d'acide et de NaNO₂ pour former du N₂ et du N₂O.²²⁸

De la même manière, l'hydrazine peut réagir avec du HONO pour donner de l'acide azothydrique.²²⁹ L'hydroxylamine est également connue pour réaliser ce genre de transformation.²³⁰ Ces stratégies n'ont pas donné de résultats concluants. Par la suite, différentes espèces ayant des propriétés réductrices, telles que du triéthylsilane (HSiEt₃),²³¹ du fer, du manganèse ou de la triphénylphosphine²³² ont été testées dans la réaction, sans grand succès.

Lorsque du 1,2 éthanedithiol (HSCH₂CH₂SH (**107**)) a été testé dans la réaction, malgré une grande perte de TMS-diazométhane, le nitrite est totalement détruit dans la réaction. Cette réaction, bien connue des biochimistes,²³³ est associée à la formation de composés nitrosothiol (RSNO).²³⁴ Cette réaction est relativement rapide ce qui représente une piste intéressante; toutefois, il fallait régler le problème de la destruction concomitante du TMS-diazométhane. L'utilisation de silice fonctionnalisée avec des thiols permet d'enlever une certaine partie du nitrite sans perte de TMS-diazométhane. Cependant, cette réaction est assez lente et il reste du nitrite même après 24 h. Des thiols pouvant être éliminés ou solubles en phase aqueuse ont alors

²²⁶ Abeledo, C. A.; Kolthoff, I. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1931**, *53*, 2893-2897.

²²⁷ Leis, J. R.; Peña, M. E.; Ríos, A. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1995**, 587-593.

²²⁸ Stedman, G. *J. Chem. Soc.* **1959**, 2949-2954.

²²⁹ Biddle, P.; Miles, J. H. *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1968**, *30*, 1291-1297.

²³⁰ Bothner-By, A.; Friedman, L. *J. Chem. Phys.* **1952**, *20*, 459-462.

²³¹ Chaudhary, P.; Korde, R.; Gupta, S.; Sureshbabu, P.; Sabiah, S.; Kandasamy, J. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 556-561.

²³² Boyer, J. H.; Woodyard, J. D. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 3329-3331.

²³³ Alcock, L. J.; Perkins, M. V.; Chalker, J. M. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 231-268.

²³⁴ Zhang, C.; Biggs, T. D.; Devarie-Baez, N. O.; Shuang, S.; Dong, C.; Xian, M. *Chem. Comm.* **2017**, *53*, 11266-11277.

été testés (**Figure 26**). La réaction avec la 2-thiopyridine (**109**) permet d'éliminer tout le nitrite cependant une grande perte de TMS-diazométhane est observée et le nitrosothiol est difficilement éliminable. Les carboxylates **110**, **111** et **112** donnent des résultats assez décevants. La cystéine (**113**) a également été testée, mais cette dernière ne produit que de la dégradation du TMS-diazométhane.

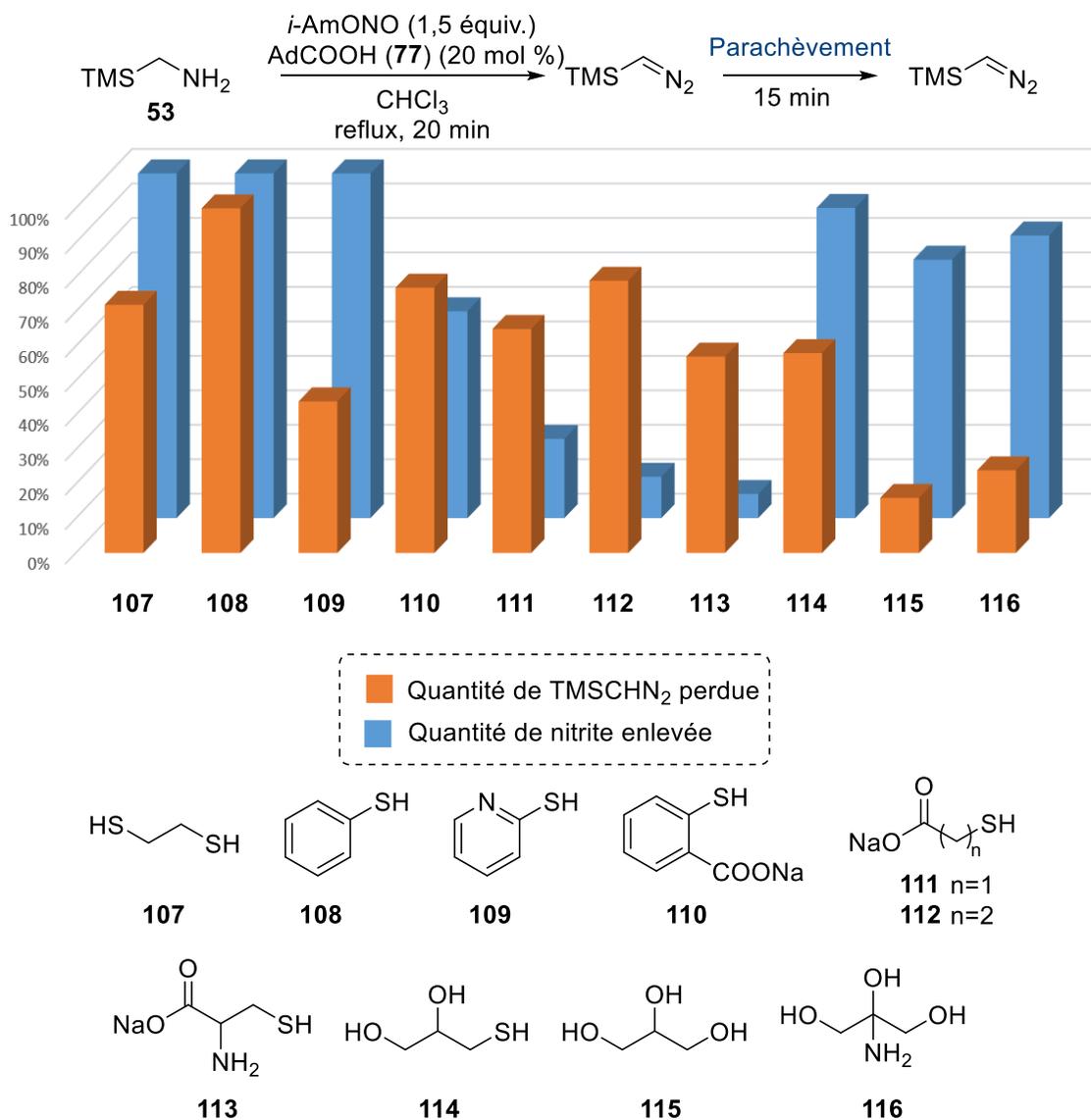


Figure 26. Tests de parachèvement biphasique avec des thiols

Le thioglycérol (**114**) donne une bonne élimination du nitrite et le dérivé nitrosothiol correspondant est soluble en phase aqueuse, lorsque la réaction est réalisée avec du chloroforme. Malgré ce bon résultat, une perte de TMSCHN₂ a également été observée. Cette dégradation observée avec de nombreux thiols peut être associée à l'instabilité des nitrosothiols primaires. Lorsque ces composés se dégradent, ils forment le disulfure en dégageant du NO. Ce composé est possiblement responsable de la dégradation du TMSCHN₂. D'autres composés similaires au thioglycérol, susceptible de capter le nitrite et de l'emmener en phase aqueuse, ont dans un premier temps été testés.

Les nitrites peuvent réaliser des réactions d'échange avec des alcools.²³⁵ De ce fait, l'emploi de glycérol a été testé. L'utilisation de Tris(hydroxyméthyl)aminométhane (Trizma, **116**) a également été essayé. En utilisant **115** ou **116**, une perte moins importante du TMSCHN₂ a été observée. De plus, cela permet d'éliminer plus de 75% du nitrite dans la solution. Cependant, la réaction semble beaucoup plus lente qu'avec les thiols. Dans un deuxième temps, une solution pour neutraliser le RSNO avant qu'il ne se dégrade a été envisagée.

Après recherche dans la littérature, il a été découvert que les ions ascorbates pouvaient réduire les fonctions nitrosothiol en thiol.²³⁶ Ce système est intéressant, car il permettrait d'utiliser le thioglycérol en quantité catalytique. Néanmoins, lorsque ce système a été testé pour le parachèvement de la réaction, une perte complète du TMS-diazométhane est observée. La réaction de réduction est très lente et le nitrosothiol s'accumule dans le système. Dans un deuxième temps, il a été rapporté dans la littérature que le sulfite de sodium (Na₂SO₃) réagit avec les nitrosothiols pour donner un composé appelé sel de Bunte (RSSO₃⁻).²³⁷ En utilisant une solution aqueuse de thioglycérol et de Na₂SO₃, le nitrite d'isoamyle est totalement éliminé sans perte de TMS-diazométhane. Si la réaction est réalisée dans le 2-MeTHF, le nitrosothiol dérivé du thioglycérol est soluble en phase organique. Une meilleure agitation est alors nécessaire. Le procédé de purification développé permet d'éliminer le nitrite cependant, l'alcool correspondant, l'alcool d'isoamyle, reste dans la phase organique. Toutefois, en utilisant le

²³⁵ Doyle, M. P.; Terpstra, J. W.; Pickering, R. A.; LePoire, D. M. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 3379-3382.

²³⁶ Kirsch, M.; Buscher, A. M.; Aker, S.; Schulz, R.; de Groot, H. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1954-1962.

²³⁷ Distler, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1967**, *6*, 544-553.

Pr(ONO)₂, le sous-produit, le 1,3-propanediol, est soluble dans l'eau et pourra donc être facilement éliminé.

Le processus de purification finale permet alors d'enlever une bonne partie des impuretés. Le thioglycérol va réagir avec le Pr(ONO)₂ pour générer le propanediol soluble en phase aqueuse (**Figure 27**). Le composé nitrosothiol **117** va se retrouver en phase organique et va par la suite réagir avec le Na₂SO₃ laissant une solution de TMS-diazométhane débarrassé de la plupart des impuretés.

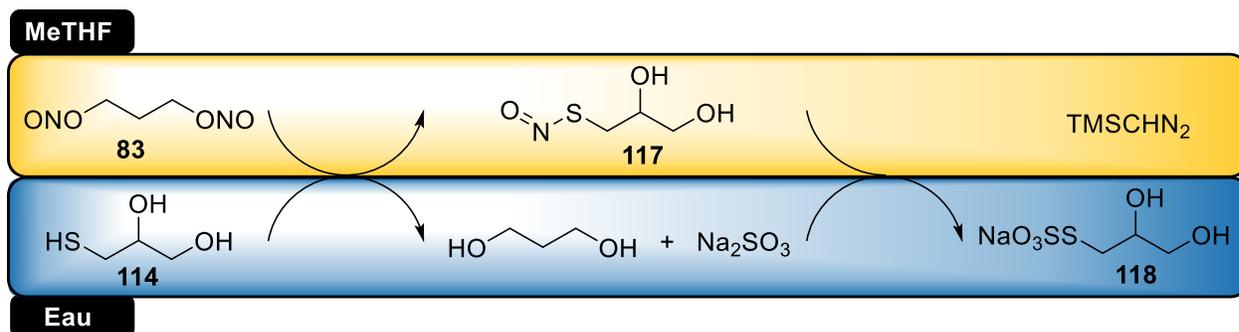


Figure 27. Élimination des sous-produits avec le thioglycérol et Na₂SO₃

La RMN de la solution obtenue montre la présence du produit avec une bonne pureté (**Figure 28**). Le pic à 2,59 ppm représente le H en alpha du composé diazoïque et celui à 0,14 ppm ceux du TMS. Les autres pics observés correspondent au 2-MeTHF et au bibenzyle (BiBn). La pureté a également été mesurée par GC-MS (**Figure 29**). Le spectrogramme montre la présence du 2-MeTHF (premier pic) et du produit (pic à 1,6 min).

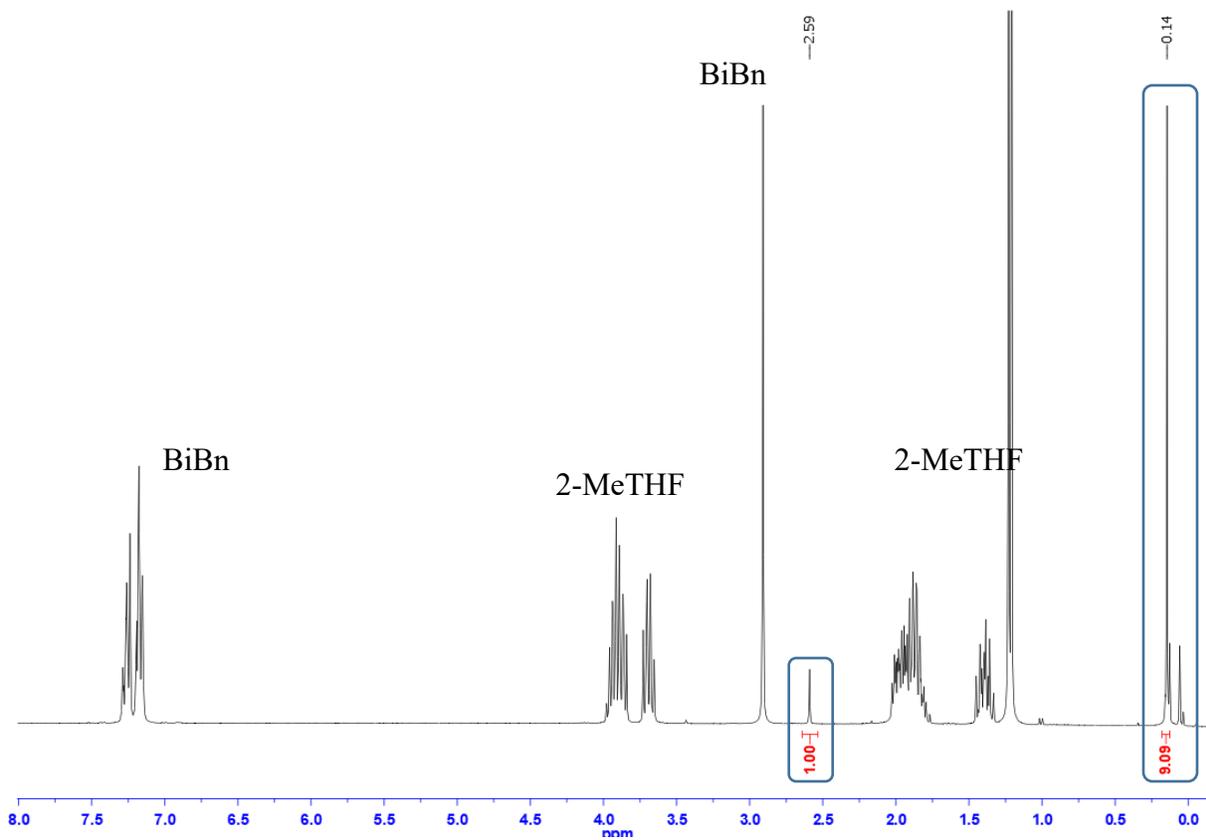


Figure 28. Spectre RMN après purification du TMSCHN₂ par distillation

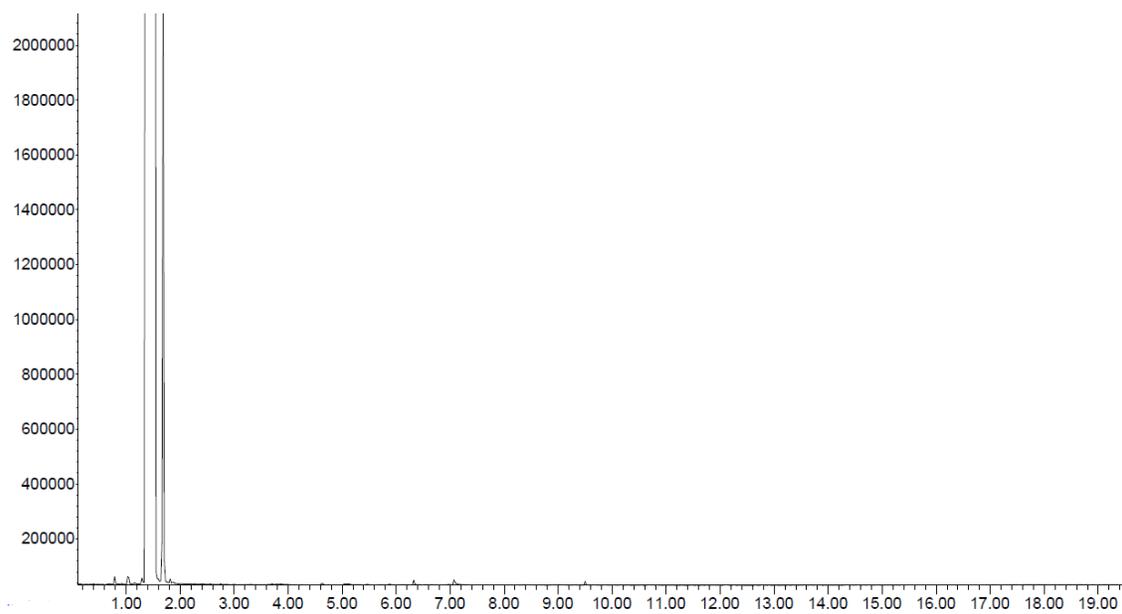
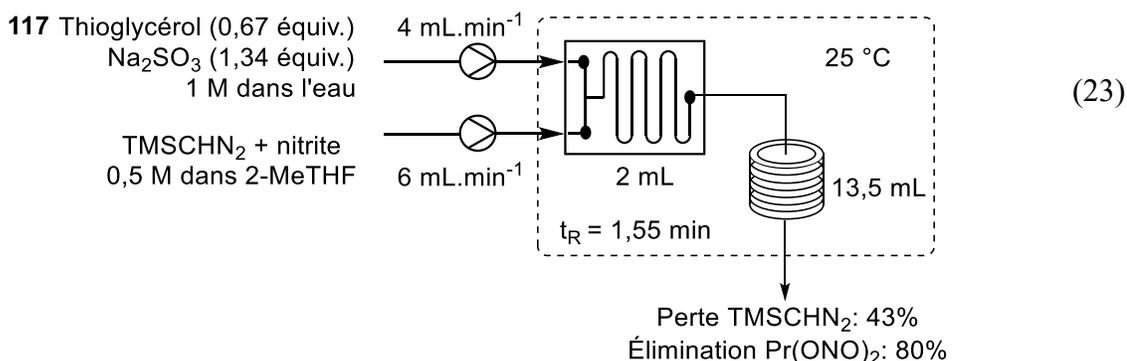


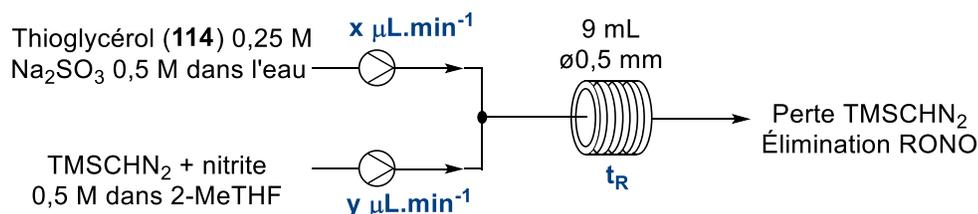
Figure 29. Spectrogramme obtenu par GC-MS après purification du TMSCHN₂ par distillation

4.3.3. Transposition du parachèvement en flux continu

En chimie en flux continu, avec le matériel adéquat, il est possible d'améliorer le transfert de masse dans des réactions biphasiques. La transposition de parachèvement en flux continu a donc été étudiée. Dans un premier temps, des montages utilisant une *microchip* Uniqsis de 2 mL ont été testés. Ce type de mélangeur fonctionne généralement efficacement à des débits élevés. Cependant, étant donné le petit volume du micromélangeur, des temps de résidence très courts ont été obtenus. De ce fait, 13,5 mL de réacteur ont été ajoutés après la microchip (**Équation 23**). Le meilleur résultat a été obtenu en utilisant un débit de 10 mL.min⁻¹. L'élimination du nitrite enregistré est de 33%. Néanmoins, une perte importante de TMS-diazométhane est également à noter. À de plus faibles débits, la dégradation du diazo est moindre et l'élimination ne dépasse pas 40%.



Des débits supérieurs à 10 mL.min⁻¹ n'ont pas été testés, car, à ces débits-là, il est déjà compliqué de réaliser une extraction avec un séparateur de phase. De plus, pour obtenir un débit de TMSCHN₂ de 6 mL.min⁻¹, des réacteurs de 90 mL minimum seraient nécessaires en amont, ce qui devient compliqué sur le type de machine utilisée. L'autre alternative pour obtenir un bon transfert de masse dans un système biphasique est l'utilisation de flux segmenté. Pour obtenir un *slug flow*, de faibles débits sont nécessaires et l'utilisation de tuyaux de petite taille permet d'augmenter le transfert de masse. Le parachèvement a donc été testé en utilisant ce genre de considération. En utilisant un tube de diamètre interne de 1 mm, 77% d'élimination du nitrite est observé.

Tableau XVII. Optimisation du parachèvement en flux continu

Entrée	x µL.min ⁻¹	y µL.min ⁻¹	t _r (min)	Nitrite Élim.	Perte TMSCHN ₂
1	450	450	10	77% ^a	0% ^a
2	450	450	10	84%	0%
3	600	300	10	94%	0%
4	675	225	10	97%	0%
5	450	150	15	98%	0%
6	225	113	20	99%	5%

Perte et élimination mesurés par RMN avec le bibenzyle comme étalon interne a) Un réacteur ø1 mm a été utilisé

Avec un diamètre interne de 0,5 mm, un meilleur transfert de masse est observé bien que l'effet ne soit pas très significatif. Le ratio entre la phase organique et aqueuse a par la suite été modifié en maintenant le temps de résidence à 10 min (Entrée 2 à 4). En utilisant un ratio de 3 pour 1, ce qui représente 1,5 équivalent de thioglycérol et 3 équivalents de Na₂SO₃, 97% du nitrite est enlevé de la solution (Entrée 4). Le temps de résidence a par la suite été modifié. Avec un temps de résidence de 15 min, seules quelques traces résiduelles de nitrite sont observées. Avec ces conditions en main, un système combinant la génération et la purification du TMS-diazométhane en flux continu a été testé.

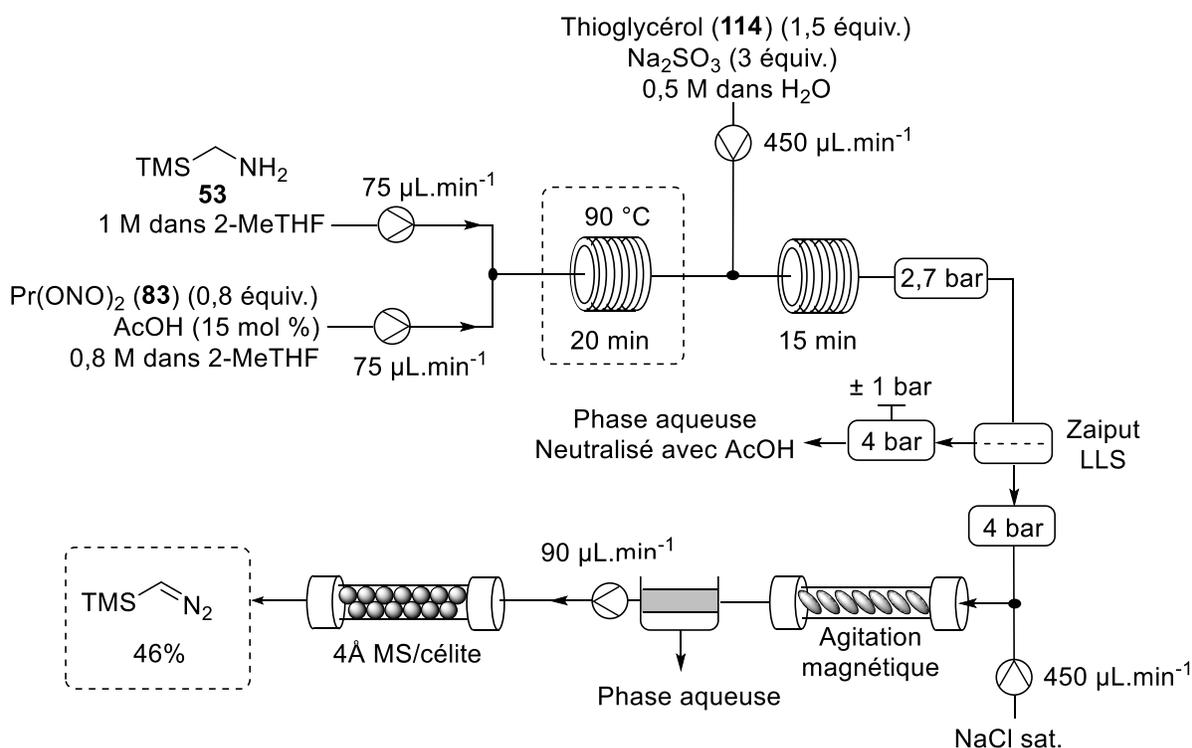
4.3.4. Génération et purification du TMSCHN₂ en flux continu

Afin de pouvoir utiliser la purification développée en flux continu, une adaptation des débits de la diazotisation est nécessaire. La génération du TMSCHN₂ avec AdCOOH à un faible débit obstrue les tuyaux. À 150 µL.min⁻¹, il est possible d'obtenir un rendement de 55% avec

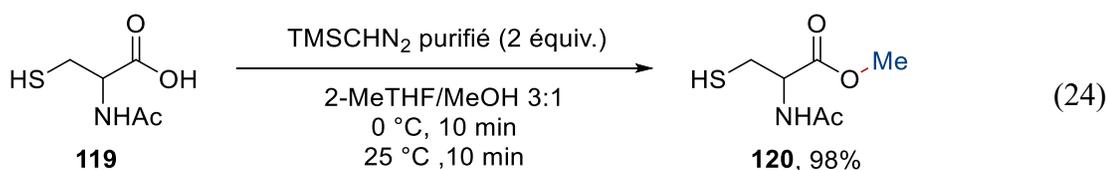
l'acide acétique en 20 min. Les deux procédés ont ainsi été mis à la suite l'un de l'autre (**Schéma 36**). De plus, un module afin de sécher la solution de TMSCHN₂ a été additionné.

Le TMSCHN₂ est généré dans un premier réacteur de 3 mL. Après 20 min de réaction à 90 °C, la sortie du réacteur est combinée avec celle de thioglycérol et de sulfite. Un premier régulateur de pression de 2,7 bar est installé à la sortie du réacteur. Une fois le nitrite neutralisé, la réaction arrive au séparateur liquide-liquide à membrane. La phase aqueuse est neutralisée par de l'AcOH. Deux régulateurs de pression de 4 bars, dont un variable, sont installés de part et d'autre des sorties. Le système au complet se retrouve donc pressurisé à une pression d'environ 7 bar. La phase organique poursuit son chemin et est alors combinée avec une entrée de saumure. Le mélange biphasique passe à travers une colonne dans laquelle des agitateurs magnétiques sont agités. La solution de NaCl saturé est ensuite décantée et extraite dans un séparateur par gravité. Cela permet une bonne séparation et d'éviter d'éventuelle contamination avec de l'eau. La phase organique est alors repompée et est passée à travers une colonne de tamis moléculaire afin de sécher la solution.

Schéma 36. Génération, purification et séchage de TMSCHN₂ en flux continu



Finalement, le TMS-diazométhane est obtenu avec un rendement de 46%. Une petite perte est observée, mais le nitrite est éliminé en grande partie de la solution. Les solutions obtenues ont par la suite été utilisées dans les réactions de méthylation. Cependant, ces dernières ne sont pas suffisamment anhydres en sortie de colonne et aucune conversion n'est observée. Néanmoins, les solutions obtenues sont pures et peuvent se conserver durant plusieurs mois sans dégradation. Ces solutions peuvent être facilement utilisées à des fins d'estérification. Par exemple, la réaction d'estérification du dérivé de cystéine **119** ne supporte pas la présence de nitrite (**Équation 24**).



En additionnant la solution obtenue en sortie du montage de purification en ligne à une solution de **120** en présence de méthanol, un excellent rendement a été obtenu.

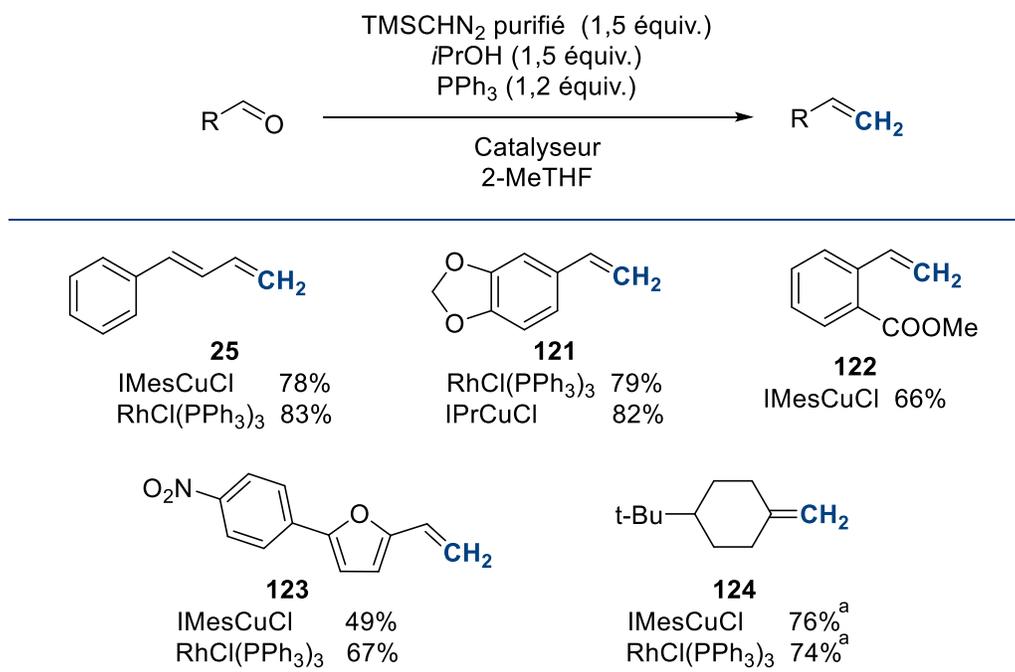
4.4. Application du TMSCHN₂ après purification

Suite aux difficultés de générer un flux de TMS-diazométhane très sec, la synthèse de celui-ci a été gardée en flux continu. Effectivement, à rendement comparable, la synthèse est plus sécuritaire en flux continu. Le parachèvement biphasique développé, utilisant du thioglycérol et du sulfite de sodium, a été appliqué en batch, car celui-ci est beaucoup plus simple à mettre en œuvre ainsi. Par la suite, la solution obtenue peut être lavée avec du chlorure d'ammonium (NH₄Cl) pour enlever les éventuelles traces résiduelles d'amine. La phase organique est lavée avec de la saumure et séchée avec du MgSO₄. La solution est ensuite distillée sous vide pour enlever les traces d'ester formé durant la réaction. Afin d'avoir des solutions très anhydres, la solution est séchée sur tamis moléculaire 3Å. La solution obtenue donne une pureté de 99% par GC-MS. Des applications ont ensuite été réalisées en batch en utilisant les solutions ainsi obtenues.

Dans un premier, la réaction de méthylation a été testée. S'il est possible de faire fonctionner celle-ci, c'est que les solutions générées sont propres, pures et sèches. Les solutions de TMSCHN₂ ont donc été utilisées dans les réactions de méthylation catalysée par des complexes de cuivre et de rhodium (**Schéma 37**). La réaction avec le cinnamaldéhyde donne une conversion GC-MS de 99% après 2h. La réaction est un peu plus lente, mais le produit a été isolé avec un rendement de 78%.

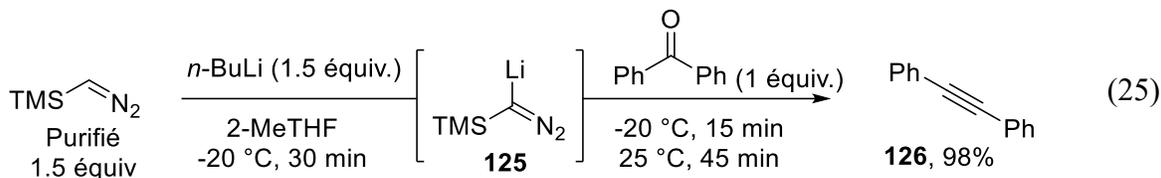
La réaction avec le catalyseur de Wilkinson donne un rendement similaire de 83% après une heure de réaction. La réaction a ensuite été testée avec d'autres substrats, des rendements de l'ordre de 80% sont observés avec le pipéronal. Les alcènes terminaux **122** et **123** ont été obtenus avec des rendements un peu plus faibles. Une légère polymérisation est observée avec le substrat **123**. En augmentant le nombre d'équivalents des réactifs, il est possible de réaliser la méthylation de cétone. Ainsi le produit **124** a été obtenu avec un rendement de 75% environ, avec le catalyseur de cuivre ou celui de rhodium.

Schéma 37. Étendue réactionnelle de la méthylation avec le TMSCHN₂ généré par diazotisation



Conditions: IMesCuCl ou IPrCuCl (5 mol %), 80 °C; RhCl(PPh₃)₃ (2,5 mol %) à 25 °C; a) PPh₃ (1,5 équiv.), TMSCHN₂ (2 équiv.), *i*PrOH (10 équiv.) ont été utilisé

Le TMSCHN₂ obtenu après purification semble donc très pur. Une autre réaction sensible à l'eau a été testée avec cette solution, le réarrangement de Colvin (**Équation 25**). Cette réaction permet de convertir un aldéhyde ou une cétone en alcyne. L'anion du TMS-diazométhane (**125**) a été formé par déprotonation avec du *n*-BuLi pendant 30 min à -20 °C. Par la suite, la benzophénone est ajoutée dans le milieu pour donner le diphénylacétylène (**126**) avec un rendement de 98%.



4.5. Conclusion

La synthèse du TMS-diazométhane a été appliquée avec succès en flux continu sur grande échelle. Un débit journalier de 2,4 mol a été obtenu avec le système développé. De plus, l'aspect sécuritaire apporté par l'utilisation de la chimie en flux continu est un grand avantage. Diverses applications en ligne ont permis de réaliser la synthèse d'esters et de pyrazoles sans avoir à manipuler le composé diazoïque. Un parachèvement biphasique a été développé en utilisant du thioglycérol et du sulfite de sodium. Ce dernier est applicable en flux continu et permet d'éliminer les résidus de nitrite. Après purification, les solutions obtenues ont été utilisées avec succès dans diverses réactions comme des méthylénations ou des réarrangements de Colvin.

Chapitre 5 : Développement d'une nouvelle méthode d'estérification par diazotisation d'amines

La réaction d'estérification est une des transformations les plus classiques et les utilisés en chimie. Diverses stratégies ont été développées pour synthétiser des esters, mais la plus simple reste l'estérification de Fischer.²³⁸ En présence d'un acide fort et d'un alcool, il est possible transformer un acide en ester. Bien souvent l'alcool joue le rôle de solvant dans ce type de réaction, ce qui peut être problématique dans le cas d'un alcool couteux ou non commercialement disponible. En utilisant d'autres stratégies, il est possible de synthétiser des esters plus complexes. Par exemple il est possible d'activer l'acide en le transformant en chlorure d'acyle ou à l'aide d'agent de couplage (carbodiimide).²³⁹ Une autre stratégie consiste à réaliser une substitution nucléophile avec le carboxylate. Il va donc falloir transformer l'alcool en un bon groupement partant (halogénure, Mitsunobu...)^{240,241} Une dernière stratégie permettant d'obtenir d'excellent rendement pour ce type de réaction est l'utilisation de composés diazoïques. Ces derniers réagissent rapidement avec les acides pour former l'ester désiré de manière douce et propre.

5.1. Introduction et mise en contexte

Pour surmonter les problèmes de sécurité dus à l'utilisation de composés diazoïques, de nombreuses alternatives ont été développées. Comme il a été vu dans les chapitres précédents, la chimie en flux continu est apparue dans les dix dernières années comme une bonne manière

²³⁸ Fischer, E.; Speier, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1895**, 28, 3252-3258.

²³⁹ Neises, B.; Steglich, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1978**, 17, 522-524.

²⁴⁰ Chakraborti, A. K.; Basak; Grover, V. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 8014-8017.

²⁴¹ Mitsunobu, O.; Yamada, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, 40, 2380-2382.

de générer et d'utiliser en toute sécurité des produits dangereux. Alternativement, de nombreuses méthodes de génération *in situ* ont été développées pour éviter l'isolement du composé diazoïque. Un des exemples les plus courants est la décomposition thermique d'hydrazones pour la génération *in situ* de composés diazoaryles.^{242,243} Cette méthode a été beaucoup exploitée pour réaliser des réactions avec des acides boroniques,²⁴⁴ la formation d'alcènes^{245,246} ou de cyclopropanes.^{247,248} La décomposition de composé *N*-nitroso amine *in situ* a également été étudiée.^{159,249} La diazotisation *in situ* d'amines portant un groupement électroattracteur comme un ester, un nitrile ou un substituant polyfluoré pour la cyclopropanation^{250,251,252,253} ou la cycloaddition [2 + 3]^{210,254,255} a également été décrite dans de nombreux exemples.

Le développement d'une méthode pour générer *in situ* le TMS-diazométhane afin de réaliser des estérifications constituerait une approche intéressante. Dans la littérature, il n'existe pas beaucoup de méthodes générales de génération *in situ* de composés diazoïques pour former

²⁴² Fulton, J. R.; Aggarwal, V. K.; de Vicente, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2005, 1479-1492.

²⁴³ Shao, Z.; Zhang, H. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 560-572.

²⁴⁴ Barluenga, J.; Tomas-Gamasa, M.; Aznar, F.; Valdes, C. *Nat. Chem.* **2009**, 1, 494-499.

²⁴⁵ Barluenga, J.; Valdes, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 7486-7500.

²⁴⁶ Barluenga, J.; Moriel, P.; Valdes, C.; Aznar, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 5587-5590.

²⁴⁷ Zhu, C.; Li, J.; Chen, P.; Wu, W.; Ren, Y.; Jiang, H. *Org. Lett.* **2016**, 18, 1470-1473.

²⁴⁸ Jia, M.; Ma, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, 55, 9134-9166.

²⁴⁹ Nefedov, O. M.; Tomilov, Y. V.; Kostitsyn, A. B.; Dzhemilev, U. M.; Dokitchev, V. A. *Mendeleev Commun.* **1992**, 2, 13-15.

²⁵⁰ Barrett, A. G. M.; Braddock, D. C.; Lenoir, I.; Tone, H. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8260-8263.

²⁵¹ Wurz, R. P.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2002**, 4, 4531-4533.

²⁵² Morandi, B.; Carreira, E. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, 49, 938-941.

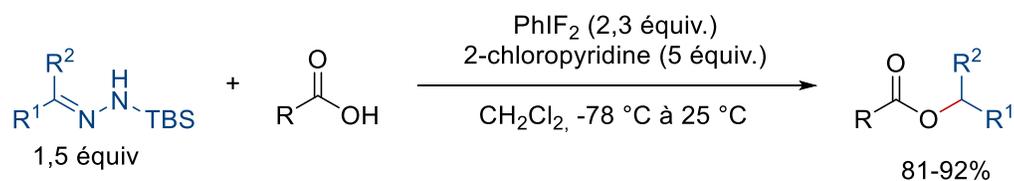
²⁵³ Morandi, B.; Dolva, A.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2012**, 14, 2162-2163.

²⁵⁴ Mykhailiuk, P. K. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 3438-3445.

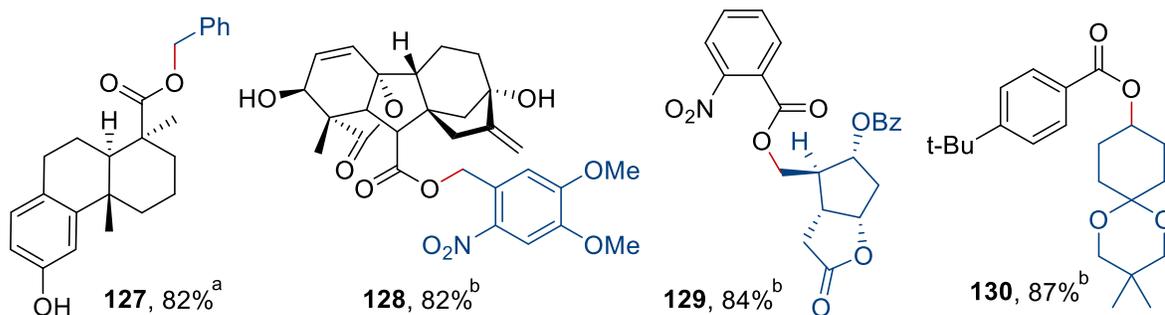
²⁵⁵ Mykhailiuk, P. K. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2015, 7235-7239.

des esters. Celles connues reposent généralement sur l'oxydation d'hydrazones pour former des esters diphénylméthyle (Dpm).^{256,257,258}

La première méthode générale développée par le groupe du Pr. Myer en 2004 utilise l'oxydation d'hydrazones silylées (**Figure 30**).²⁵⁹ Les conditions pour former le composé diazoïque *in situ* utilisent 2,3 équivalents de difluoroiodobenzène (PhIF₂) comme oxydant et 5 équivalents de 2-chloropyridine comme additif. Cependant, pour des substrats un peu plus sensibles, un plus large excès est bien souvent nécessaire. Cette méthode permet de préparer des esters benzyliques, mais également des esters substitués par des alkyles primaires et secondaires. Les rendements sont de l'ordre de 80% et une bonne chimiosélectivité est observée. La présence de groupement alcool, ester, alcène et même acétal est bien toléré dans la réaction. Dans le cas du phénol, un grand excès de l'hydrazone (9 équiv.) est utilisé pour éviter l'oxydation de ce dernier.



Exemples sélectionnés



a) Hydrazone (9 équiv.), PhIF₂ (8 équiv.), 2-CIPy (30 équiv.); b) Hydrazone (3 équiv.), PhIF₂ (4 équiv.), 2-CIPy (10 équiv.);

²⁵⁶ Zhou, H.; van der Donk, W. A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 593-596.

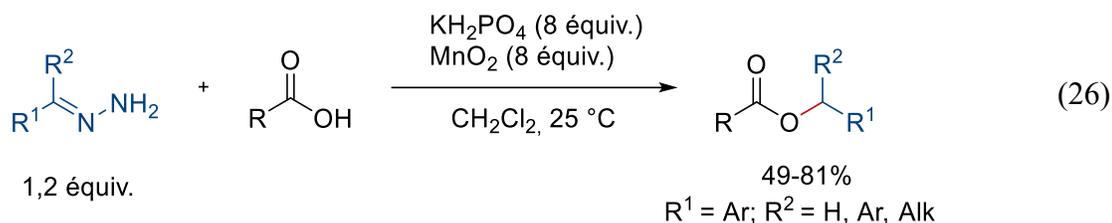
²⁵⁷ Curini, M.; Rosati, O.; Pisani, E.; Cabri, W.; Brusco, S.; Riscuzzi, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1239-1240.

²⁵⁸ Lapatsanis, L.; Miliadis, G.; Paraskewas, S. *Synthesis* **1985**, *1985*, 513-515.

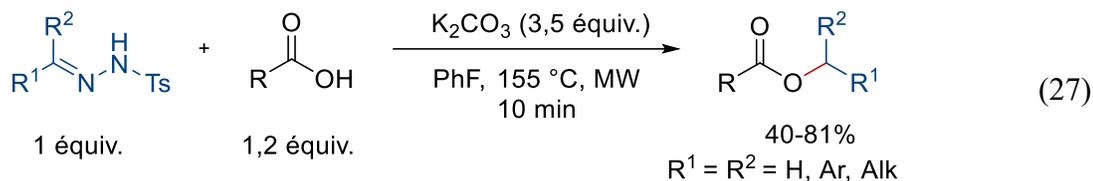
²⁵⁹ Furrow, M. E.; Myers, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12222-12223.

Figure 30. Synthèse d'ester par oxydation *in situ* d'hydrazones silylées

Bien que très efficace, cette méthode présente certains inconvénients. Premièrement, le PhFI_2 n'est pas stable et doit être fraîchement préparé avant la réaction. De plus, les hydrazones silylées doivent être préparées au préalable à partir de 1,2-bis(*tert*-butyldimethylsilyl)hydrazine et du triflate de scandium. Une deuxième méthode plus récente utilise l'oxydation d'hydrazones libres.²⁶⁰ Celles-ci sont oxydées par du MnO_2 en présence de l'acide à estérifier (**Équation 26**).



Il est nécessaire qu'un des deux groupements sur l'hydrazone soit un substituant aryle, sinon la réaction ne fonctionne pas. L'utilisation d' Ag_2O pourrait possiblement pallier ce problème. Cependant, un des inconvénients de cette méthodologie est, encore une fois, l'utilisation d'une quantité surstœchiométrique d'oxydant. La décomposition *in situ* de tosylo hydrazones en présence d'acide a également été rapportée (**Équation 27**).²⁶¹



La génération de composés diazoïques dialkyles est possible par cette méthode. Néanmoins, la chimiosélectivité de la réaction est assez faible. La présence de phénol ou d'alcool libre n'est pas tolérée dans la réaction.²⁶² De plus, la réaction semble passée par le

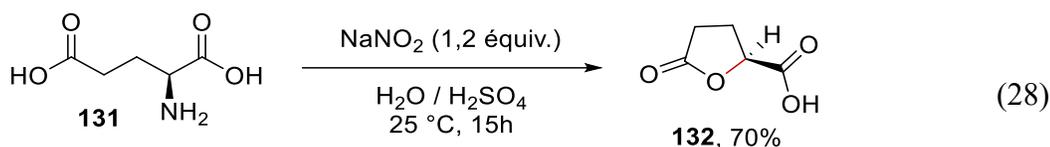
²⁶⁰ Squitieri, R. A.; Shearn-Nance, G. P.; Hein, J. E.; Shaw, J. T. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 5278-5284.

²⁶¹ García-Muñoz, A.-H.; Tomás-Gamasa, M.; Pérez-Aguilar, M. C.; Cuevas-Yañez, E.; Valdés, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 3925-3928.

²⁶² Barluenga, J.; Tomás-Gamasa, M.; Aznar, F.; Valdés, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 4993-4996.

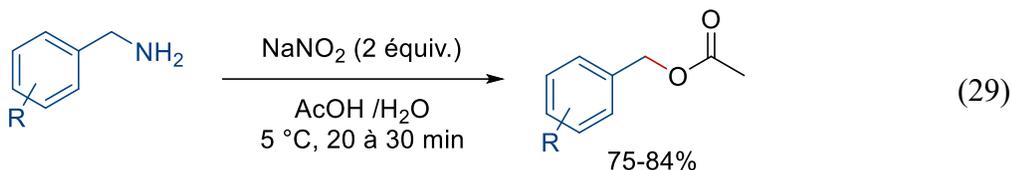
carbène libre, de sorte qu'on peut envisager des problèmes de compatibilité avec les alcènes et les alcynes.

La diazotisation a également été utilisée pour générer *in situ* des composés diazoïques dans des estérifications. Il s'agit souvent d'exemple intramoléculaire à partir d'acides aminés.²⁶³ L'intermédiaire formé durant la réaction est donc stabilisé par la présence de l'acide.²⁶⁴ Par exemple, l'acide glutamique est converti en la lactone **132** en présence de NaNO₂ et de H₂SO₄ (**Équation 28**).²⁶⁵



La conservation de la stéréochimie témoigne de l'assistance de l'acide en alpha de l'azote avant la cyclisation de l'acide terminal.

Un exemple rapporte la transformation d'amine benzylique en acétate (**Équation 29**).²⁶⁶ Les dérivés de benzylamines sont mis en solution dans de l'acide acétique, puis à cette dernière est ajoutée une solution aqueuse de NaNO₂.



Les esters benzyliques correspondants ont été isolés avec un rendement de 80% environ. Cette méthode est efficace pour produire des esters benzyliques, néanmoins elle présente quelques limitations. Si un acide plus fort est utilisé à la place de l'acide acétique, par exemple l'acide *p*-nitrobenzoïque, un rendement de 60% a été obtenu. Le reste du produit est converti en

²⁶³ Schmidt, U.; Kroner, M.; Griesser, H. *Synthesis* **1989**, 1989, 832-835.

²⁶⁴ Pirrung, M. C.; Brown, W. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 6388-6389.

²⁶⁵ Gringore, O. H.; Rouessac, f. P. *Org. Synth.* **1985**, 63, 121.

²⁶⁶ Naik, R.; Pasha, M. A. *Synth. Commun.* **2005**, 35, 2823-2826.

alcool benzylique. De la même manière, si la 2-phényléthylamine est utilisée, les rendements sont plus faibles et l'alcool a été obtenu à hauteur de 35%. De plus, l'amine étant le substrat, cela ne représente pas une méthode viable d'estérification. Si l'acide est utilisé comme substrat, seul des traces de produit sont obtenu.

Aucune de ces méthodes ne permet de former des esters méthyliques. La génération *in situ* de TMS-diazométhane pour des estérifications n'a été également jamais été rapportée. Le seul exemple connu dans la littérature est la décomposition de MNU pour réaliser des étherifications de phénols.²⁶⁷

5.2. Développement d'une nouvelle méthode d'estérification

5.2.1. Génération *in situ* de TMS-diazométhane.

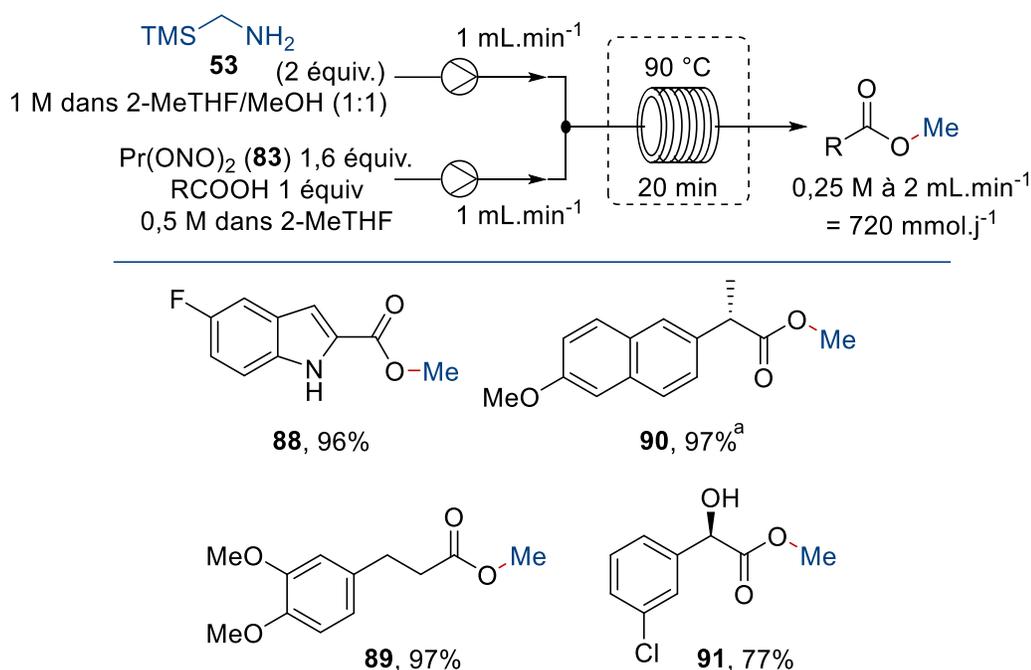
Comme il a été vu dans l'introduction, il n'existe aucune méthode pour générer des composés diazoïques *in situ* permettant de synthétiser des esters méthyliques. Dans ce contexte, il serait intéressant de créer une nouvelle méthodologie de génération *in situ* le TMS-diazométhane par diazotisation. En effet, lorsque l'acide adamantoiïque est utilisé pour générer le TMSCHN₂, celui se retrouve sous forme d'ester méthylique à la fin de la réaction. L'approche envisagée a donc été d'utiliser l'acide à estérifier directement au début de la réaction. L'acide serait alors le substrat et le catalyseur de la réaction de diazotisation.

La réaction a dans un premier temps été testée en batch dans les conditions développées pour la synthèse du TMS-diazométhane. Cependant, l'estérification avec le TMSCHN₂ requiert du méthanol. Ce dernier réalise un échange rapide avec le Pr(ONO)₂ pour former du nitrite de méthyle qui a un point d'ébullition de -16 °C et qui ne reste pas dans le milieu réactionnel. Pour résoudre ce problème, la réaction a par la suite été réalisée en flux continu (**Schéma 38**). L'acide à estérifier et le nitrite sont injectés par une première pompe, l'amine avec le MeOH par l'autre pompe. Les deux entrées sont combinées et la réaction est chauffée pendant 20 min à 90 °C.

²⁶⁷ Hecht, S. M.; Kozarich, J. W. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 1397-1400.

L'ester méthylique du fluorindole **88** a été obtenu avec un rendement de 97%. Ce système permet d'obtenir un débit journalier d'environ 700 mmol, soit 130 g de produit par jour dans le cas de **88**. Les produits **89** et **90** sont également isolés avec un excellent rendement. Dans le cas du Naproxène, les concentrations des solutions ont dû être divisées par deux pour des raisons de solubilité. Dans le cas de l'acide mandélique **91**, un rendement un peu plus faible de 77% a été obtenu.

Schéma 38. Estérification par génération *in situ* de TMSCHN₂



Rendement isolé. a) Les concentrations de toutes les solutions ont été divisées par 2

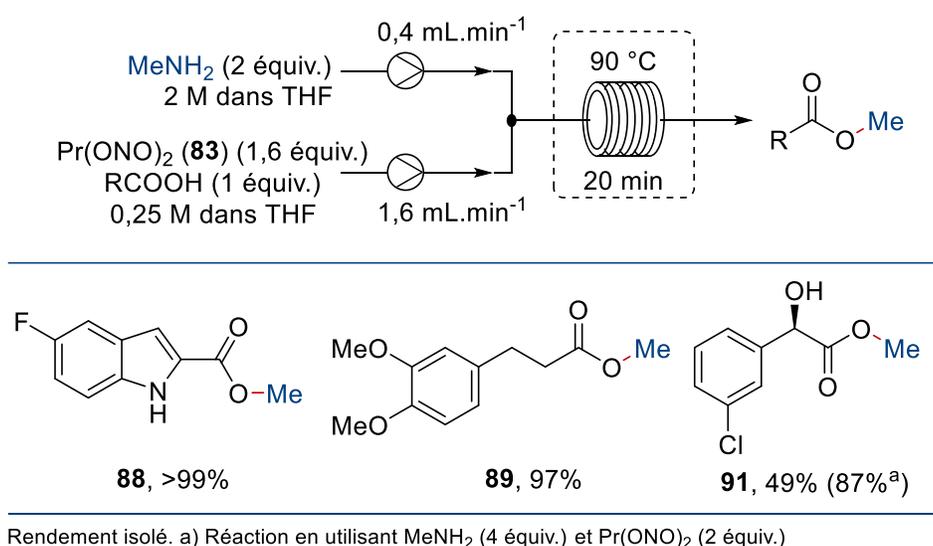
Ce système permet donc de générer *in situ* le TMS-diazométhane. Les rendements obtenus sont excellents et cela permet d'éviter la manipulation de ce dernier. La réaction avec la méthylamine a été ensuite testée à des fins d'expériences contrôles.

5.2.2. Synthèse d'esters méthyliques par diazotisation *in situ* de la méthylamine

5.2.2.1. Réactions préliminaires et optimisation

La réaction avec la méthylamine (MeNH_2) a donc été testée (Schéma 39). La méthylamine est vendue commercialement sous forme de solution 2 M dans le THF. Cette solution a donc été utilisée telle quelle, sans dilution préalable. Le débit et les concentrations de l'acide et du nitrite ont donc été ajustés afin d'obtenir la stœchiométrie désirée. La concentration idéale pour solubiliser la plupart des acides dans le THF est d'environ 0,2 M. L'acide a donc été utilisé à 0,25 M et le 1,3-dinitrite de propyle à 0,4 M (1,6 équiv.).

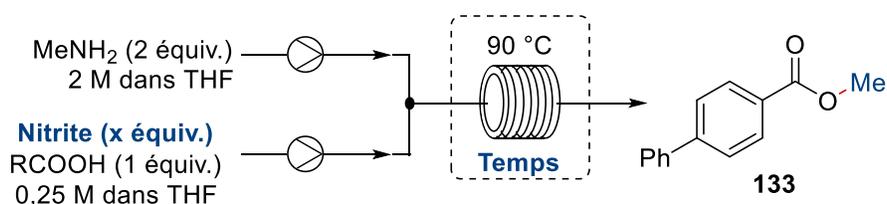
Schéma 39. Test préliminaire de diazotisation *in situ* de la méthylamine



La réaction avec les substrats **88** et **89** donne des rendements quasi quantitatifs. L'ester de l'acide mandélique **91** n'a été obtenu qu'avec un rendement de 49%. Cependant, aucune trace de sous-produit ou d'alkylation de la fonction alcool n'est observée. En utilisant un excès de méthylamine (4 équiv.), un rendement de 87% peut être obtenu. Étant donné le prix de la $\text{TMSCH}_2\text{NH}_2$, un excès de méthylamine est préférable. La suite de la diazotisation *in situ* d'amine a donc été effectuée avec MeNH_2 .

Avant de commencer à tester l'étendue réactionnelle de la réaction, une étude du réactif nitrite a été réalisée afin de déterminer les meilleures conditions réactionnelles (**Tableau XVIII**). L'acide biphenylcarboxylique a été utilisé pour cette optimisation. La réaction est réalisée en 5 min afin de pouvoir obtenir de bonnes données comparatives.

Tableau XVIII. Optimisation du nitrite pour l'estérification avec la méthylamine



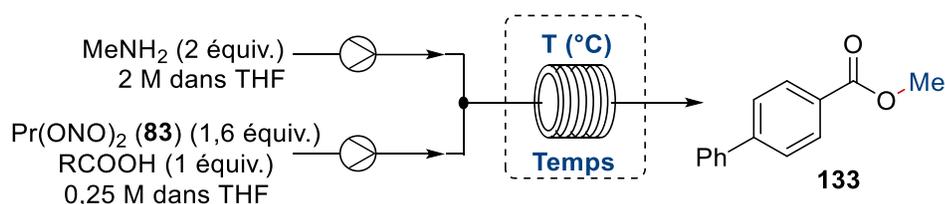
Entrée	Nitrite (x équiv.)	Temps	Rendement ^a
1	<i>i</i> -BuONO (2,00 équiv.)	5 min	10%
2	<i>t</i> -BuONO (2,00 équiv.)	5 min	14%
3	<i>i</i> -AmONO (2,00 équiv.)	5 min	33%
4	<i>i</i> -PrONO (2,00 équiv.)	5 min	34%
5	Pr(ONO) ₂ (1,00 équiv.)	5 min	64%
6	Pr(ONO) ₂ (1,25 équiv.)	5 min	77%
7	Pr(ONO) ₂ (1,50 équiv.)	5 min	87%
8	Pr(ONO) ₂ (1,25 équiv.)	10 min	91%
9	Pr(ONO) ₂ (1,50 équiv.)	10 min	99%

Rendement déterminé par RMN avec du bibenzyle comme étalon interne

Différents nitrites commerciaux ont été testés dans la réaction (Entrée 1 à 4). Le nitrite d'isobutyle et de *tert*-butyle donne un faible rendement. Un rendement de 33% environ a été obtenu avec le nitrite d'isoamyle et d'isopropyle. Néanmoins, avec le Pr(ONO)₂, un rendement deux fois supérieur a été obtenu dans ces conditions réactionnelles. Un équivalent de ce dernier a été utilisé afin de ne pas biaiser les résultats. La quantité de nitrite a ensuite été variée. Lorsque la quantité est augmentée à 1,50 équivalent, le rendement augmente à 87% (Entrée 7). Si le temps de résidence est allongé à 10 min, un rendement quantitatif a été obtenu (Entrée 9).

La température de la réaction a ensuite été évaluée pour voir s'il était possible d'accélérer la réaction (**Tableau XIX**). Le nitrite a été utilisé à hauteur de 1,6 équivalent. Le temps de réaction a dans un premier temps été fixé à 2 minutes.

Tableau XIX. Optimisation du temps et de la température pour l'estérification par diazotisation de la méthylamine



Entrée	T (°C)	Temps	Rendement ^a
1	90	2 min	41%
2	120	2 min	>99%
3	150	2 min	>99%
4	150	1 min	>99%

Rendement déterminé par RMN avec du bibenzyle comme étalon interne

À 90 °C, un rendement de 41% a été obtenu pour le produit désiré. Lorsque la réaction est chauffée à 120 ou 150 °C, un rendement quantitatif a été obtenu. Le temps de réaction peut même être diminué à 1 minute à 150 °C sans affecter le rendement. La RMN du brut des produits obtenus est assez propre et ne présente pas d'impuretés. Si la réaction est réalisée à plus haute température (180 °C), le rendement est identique cependant, la RMN montre des petites traces impuretés.

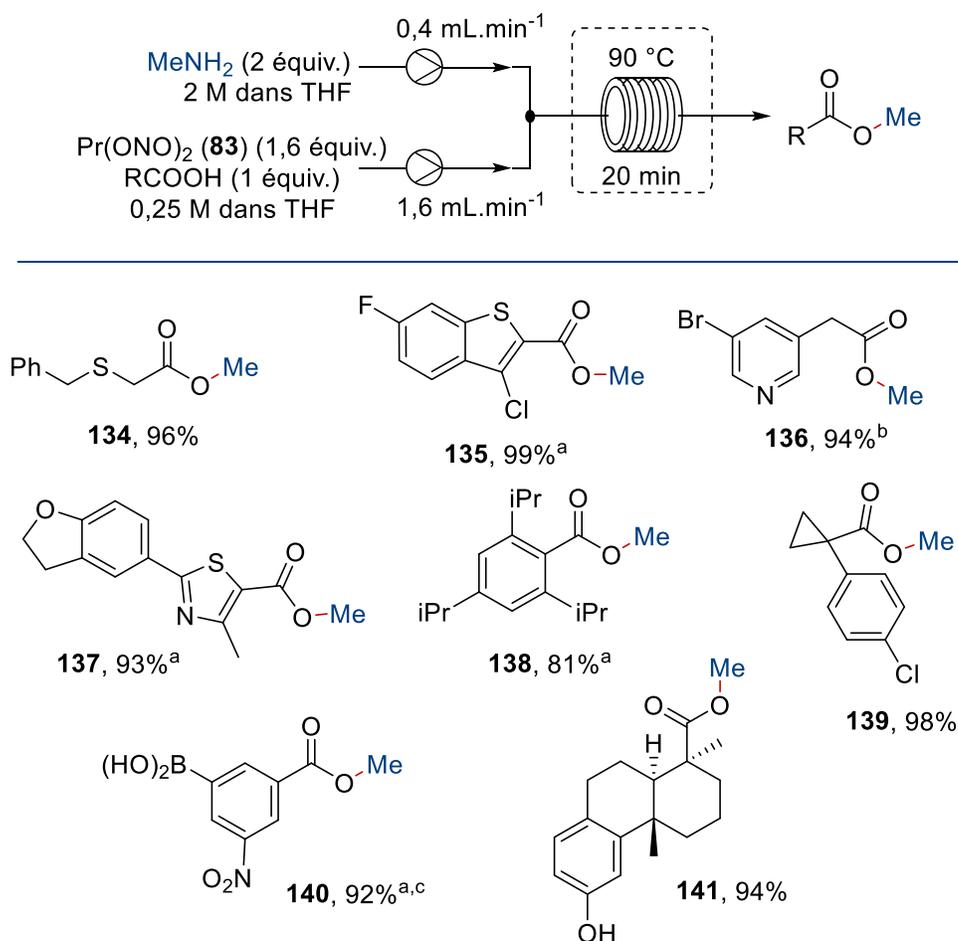
Bien qu'il soit possible d'accélérer la réaction en chauffant la réaction, les conditions réactionnelles initiales ont été maintenues. En effet, une meilleure tolérance de groupements fonctionnels est attendue dans des conditions plus douces comme à 90 °C. De plus, ces conditions sont plus proches que celle qu'il est possible de réaliser en *batch*. Étant donné que cette méthode permet de générer l'espèce réactive *in situ* cette méthode devient sécuritaire dans

un ballon également. Le choix de ces conditions est donc justifié par la volonté de toucher un plus large public.

5.2.2.2. Étendue réactionnelle

L'étendue réactionnelle de la réaction a ensuite été évaluée (**Schéma 40**). Différents acides ayant des fonctionnalités très diverses ont été testés dans les conditions développées.

Schéma 40. Synthèse d'esters méthyliques par diazotisation de la méthylamine



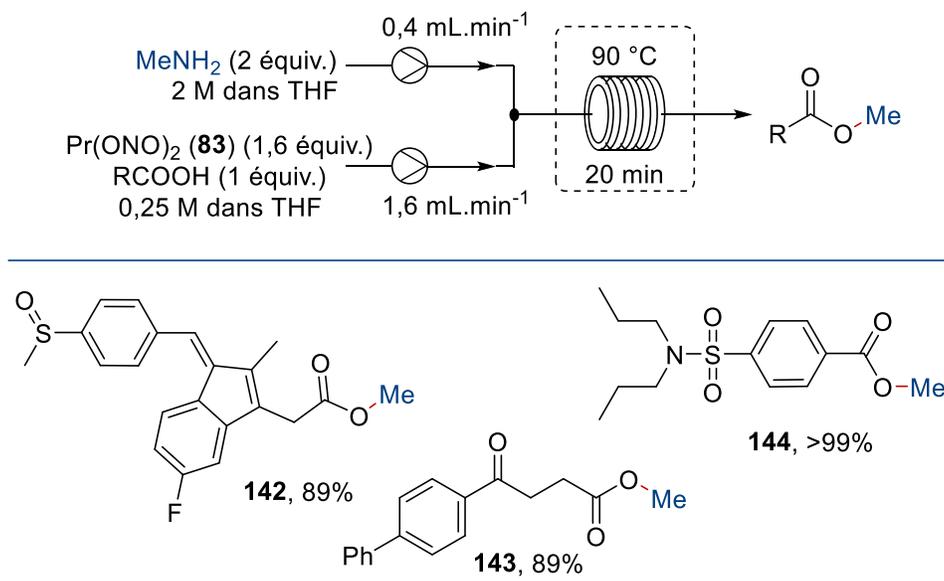
Rendement isolé. a) Réaction en utilisant MeNH₂ (4 équivalents) et Pr(ONO)₂ (2 équivalents) b) L'acide est mélangé avec la MeNH₂; c) Réaction à partir du Bpin correspondant suivie par le clivage par NaIO₄

La réaction tolère de nombreux groupements fonctionnels. Le thioéther **134** a été isolé avec un très bon rendement malgré les conditions potentiellement oxydantes de la réaction. La présence d'hétérocycles tels que le benzothiophène **135**, le thiazole **137** ou même des noyaux

encore plus nucléophiles comme la pyridine **136** ne semble pas affecter la réaction. Malgré la présence d'une base et du nitrite, la formation d'oxime en alpha de l'acide n'a jamais été observée. Des acides stériquement encombrés tels que **139** ou le dérivé de l'acide 1,3,5-triisopropylbenzoïque **138** ont pu être converti en leur ester méthylique correspondant avec un bon rendement. Des acides un peu plus sensibles aux composés diazoïques ont par la suite été testés. Le substrat portant l'ester de pinacolborate a été converti en ester méthylique correspondant sans aucune oxydation ou homologation. Le produit a été isolé sous forme d'acide boronique **140** après élimination du pinacol avec periodate de sodium (NaIO₄) avec un rendement de 92% sur deux étapes. L'acide podocarpique portant une fonction phénol a également été testé dans ces conditions. L'ester **141** a été obtenu avec un rendement de 94% laissant la fonction phénol intacte.

Par la suite, quelques acides dérivés de principes actifs ont été testés dans notre réaction (Schéma 41). Ainsi, l'ester méthylique du Sulindac (**142**) a été obtenu avec un rendement de 89%.

Schéma 41. Synthèse d'esters méthyliques dérivés de médicaments



La réaction avec le Fenbufen permet d'obtenir l'ester **143** avec un excellent rendement. De la même manière, cette méthodologie permet de produire l'ester du Procenib **144** avec un

rendement quantitatif. Par la même occasion, ces réactions mettent en lumière la tolérance de nombreux groupements fonctionnels tels que des cétones ou des sulfonamides.

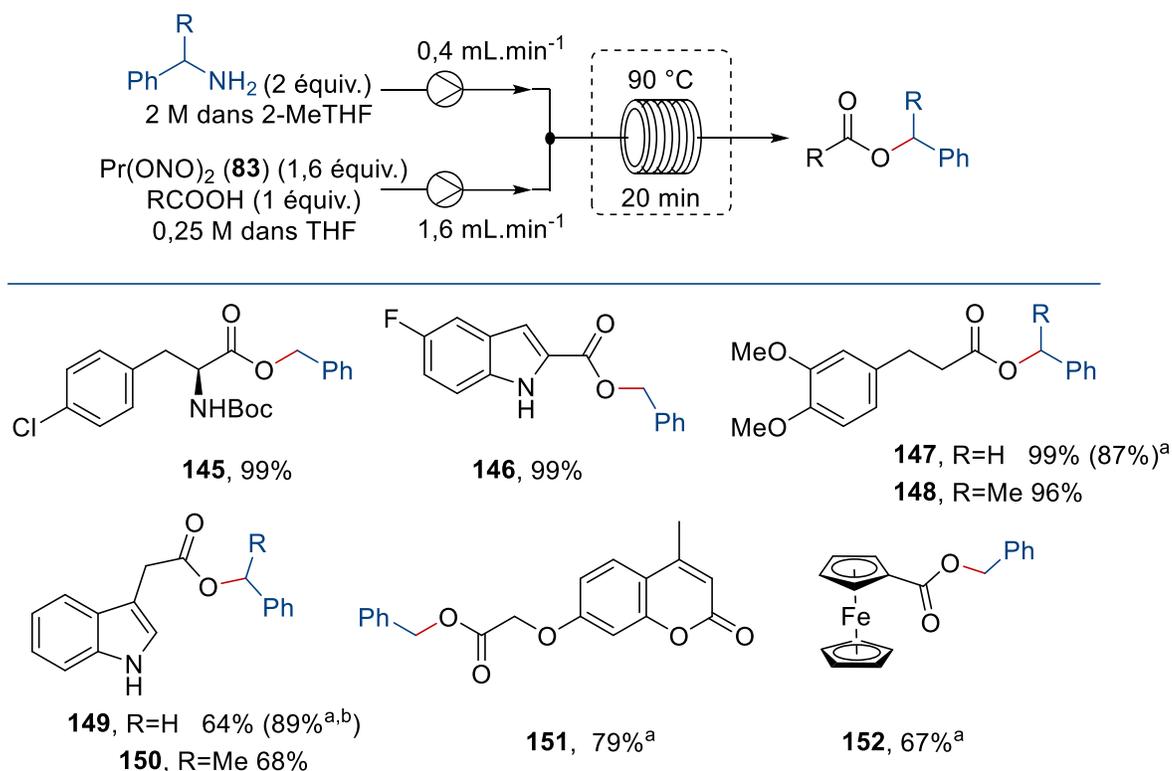
La méthode créée permet de diazotiser *in situ* la méthylamine pour obtenir l'ester méthylique correspondant de manière rapide et douce. Cette réaction a notamment montré une tolérance à de nombreuses fonctionnalités. Par la suite, d'autres amines ont été testées dans la réaction afin de pouvoir accéder à d'autres esters.

5.2.3. Synthèse d'esters par diazotisation *in situ* de benzylamines

Les esters méthyliques sont souvent utilisés pour leur simplicité et leur faible poids moléculaire. De plus, ces derniers sont facilement déprotégés par saponification. Afin de pouvoir réaliser des déprotections sélectives, d'autres types d'esters sont utilisés. Les esters benzyliques peuvent par exemple être facilement déprotégés par hydrogénolyse.²⁶⁸ La diazotisation *in situ* de benzylamine a donc été essayée dans nos conditions.

²⁶⁸ Felpin, F. X.; Fouquet, E. *Chemistry* **2010**, *16*, 12440-12445.

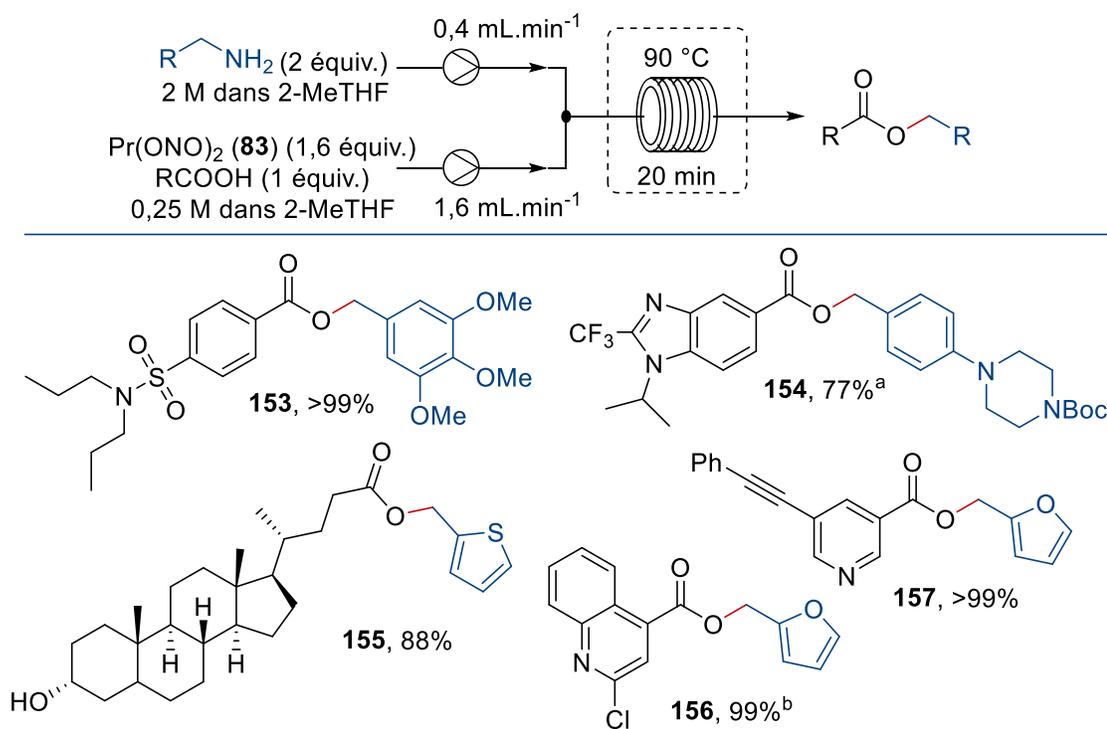
Schéma 42. Synthèse d'esters benzyliques par diazotisation de benzylamines



Rendement isolé. a) Réaction réalisée en *batch*; b) 1,1 équiv. de Pr(ONO)_2 a été utilisé

La réaction avec la benzylamine permet d'obtenir l'ester **145** à partir de l'acide aminé correspondant avec un rendement de 99%. De la même manière, l'indole substitué en position 2 permet d'obtenir le produit **146** avec un excellent rendement. L'activation de l'acide est souvent nécessaire pour pouvoir faire des esters benzyliques secondaires. Néanmoins, les produits **147** et **148** ont été isolés avec un rendement similaire dans ces conditions. De la même manière, **149** et **150** ont été synthétisés avec un rendement comparable d'environ 65%. Il est possible d'isoler 89% du produit **149** en diminuant la quantité de Pr(ONO)_2 . Pour les produits **148** ou **150**, si l'amine de départ est énantiométrique, le produit a été obtenu sous sa forme racémique. Les deux derniers exemples ont été réalisés dans des ballons à reflux du 2-MeTHF dû à la faible solubilité du produit dans le milieu. La réaction avec le dérivé de coumarine permet de fournir le produit **151** avec un bon rendement de 79% et l'ester du ferrocène **152** a lui aussi été obtenu avec un bon rendement. Par la suite, des benzylamines fonctionnalisées ou des dérivés hétérocycliques ont été testés dans la réaction (**Schéma 43**).

Schéma 43. Synthèse d'esters par diazotisation de dérivés de aryl(méthylamine)amines



Rendement isolé. a) Réaction réalisée en *batch* avec 1,1 équiv de Pr(ONO)₂; b) L'acide est injecté avec l'amine

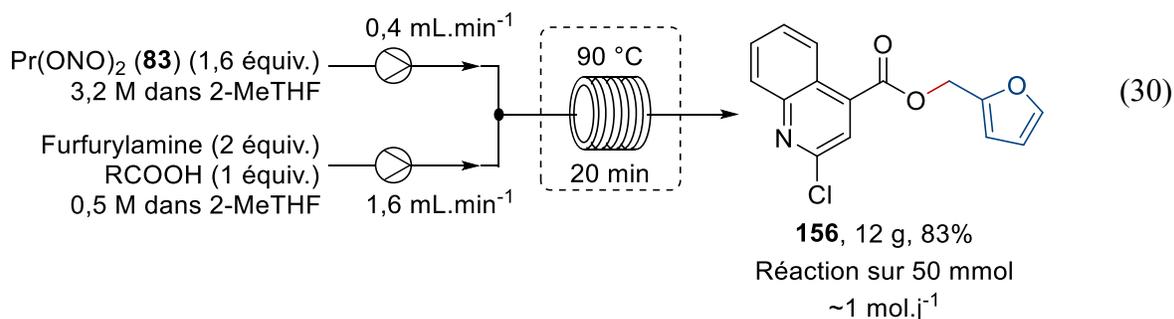
Le produit **153** a été obtenu avec un rendement quantitatif. Ce type d'ester peut être intéressant pour réaliser des protections parallèles, car il doit pouvoir facilement être clivé en conditions oxydantes.

Le produit **154** portant une pipéridine a été obtenu avec un rendement acceptable de 77%. Une partie du produit est perdue en raison de la réaction des amines tertiaires avec les nitrites.²⁶⁹ Les esters dérivés d'hétérocycles thiophène ou furane ont été également obtenus avec de très bons rendements. Dans le cas du produit **155**, l'alcool ne semble pas perturber la réaction. Cependant, une partie du produit se retrouve faire un échange entre la fonction alcool et nitrite.

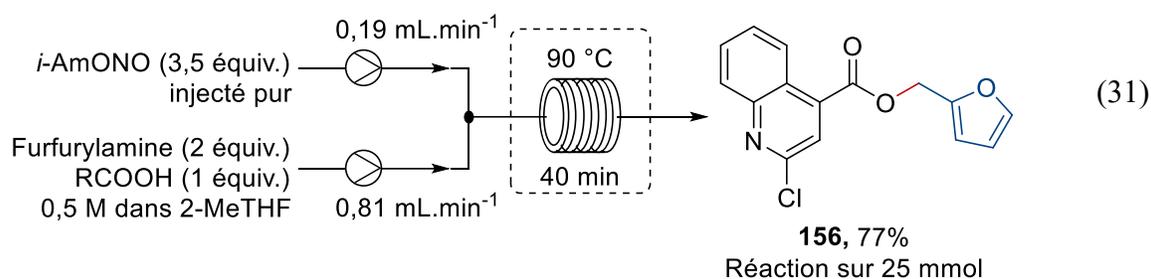
²⁶⁹ Verardo, G.; Giumanini, A. G.; Strazzolini, P. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4303-4332.

Un rendement de 88% a été obtenu après avoir réalisé un parachèvement avec du thioglycérol et du sulfite de sodium. La présence de la triple liaison est bien tolérée dans la réaction.

Afin de tester la robustesse du procédé développé, une réaction sur grande échelle a été réalisée (**Équation 30**). Les concentrations ont été augmentées afin de pouvoir obtenir un bon débit journalier. L'acide de départ n'est pas soluble dans le solvant de réaction à cause de sa forme zwitterionique. Cependant, en présence de furfurylamine, une solution d'une concentration maximale de 0,5 M dans le 2-MeTHF est réalisable. Le nitrite a été injecté à 3,2 M dans le 2-MeTHF. Celui-ci ne peut être pompé pur dans les pompes de Vapourtec en raison de sa faible tension de vapeur (formation de bulle). Les deux entrées sont injectées dans 4 réacteurs de 10 mL à 90 °C.



La réaction permet d'obtenir le produit **156** avec un rendement de 83% sur une échelle de 50 mmol. Cela représente une production de 1 mole par jour soit 290 g. Le rendement est inférieur à celui obtenu sur petite échelle due à la création d'azote. En effet sur petite échelle celui-ci n'a que peu d'influence. Cependant lorsque tous les réacteurs sont remplis, de grandes pertes de pression se créent. Cela se traduit par des successions de compressions-décompressions de l'azote dans les réacteurs ce qui créer *in fine* des temps de résidence variables. Pour éviter cela, il faudrait envisager d'utiliser des régulateurs de pression plus importants. Comme le Pr(ONO)_2 n'est pas disponible commercialement, cette même expérience a aussi été réalisée avec de l'*i*-AmONO (**Équation 31**).



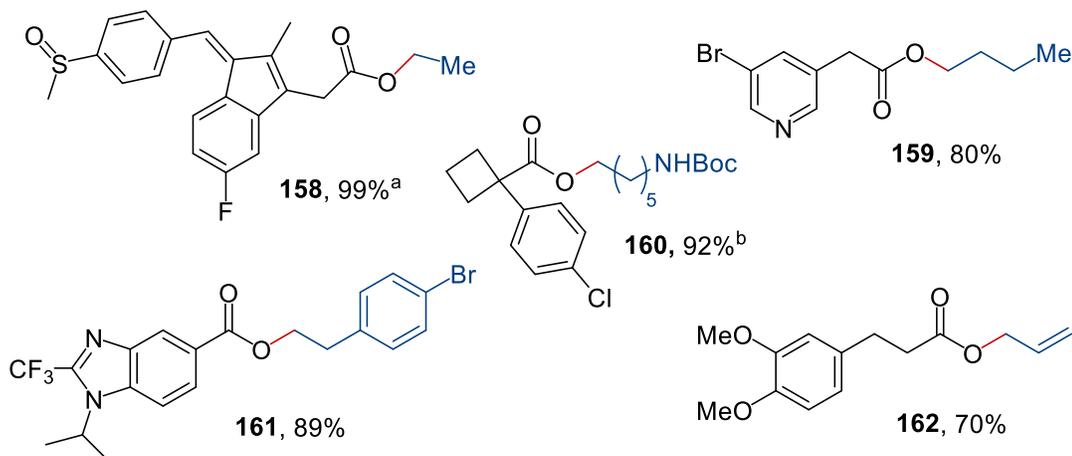
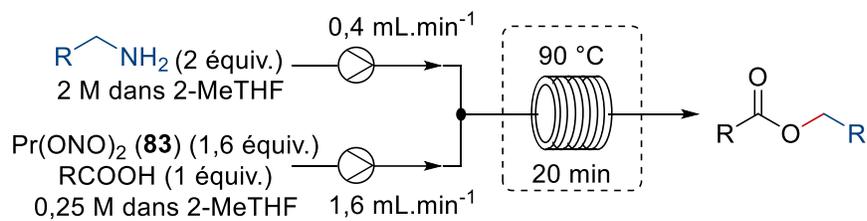
Il est possible d'obtenir un rendement similaire (bien qu'un peu moins élevé) à celui obtenu avec le $\text{Pr}(\text{ONO})_2$, en utilisant 3,5 équivalents d'*i*-AmONO avec un temps de résidence de 40 min.

5.2.4. Synthèse d'esters par diazotisation *in situ* d'alkylamines

Les composés diazoalcanes sont difficiles à synthétiser, car ceux-ci ne sont pas stables. La synthèse d'esters par diazotisation *in situ* des amines correspondantes permettrait de contourner le problème. L'utilisation d'amines aliphatiques a alors été testée dans nos conditions réactionnelles (**Schéma 44**). L'estérification du Sulindac avec l'éthylamine permet de produire le composé **158** avec un très bon rendement.

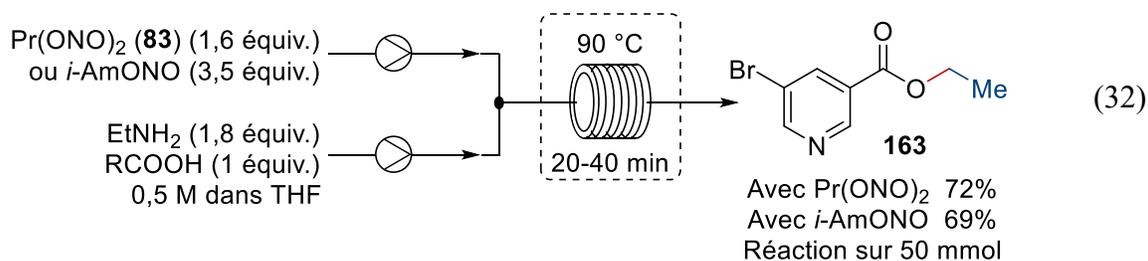
D'autres esters sont également obtenus avec de bons rendements comme l'ester butylique **159** ou encore **161**. L'utilisation d'une amine portant une fonctionnalité NHBoc a été testée en batch. L'ester correspondant **160** a été isolé avec un rendement de 90%. La synthèse d'ester allylique fonctionne également dans ces conditions. Ce type d'ester est également intéressant pour ces propriétés uniques de déprotection dans des conditions de type Tsuji-Trost.

Schéma 44. Synthèse d'esters par diazotisation *in situ* d'alkylamines

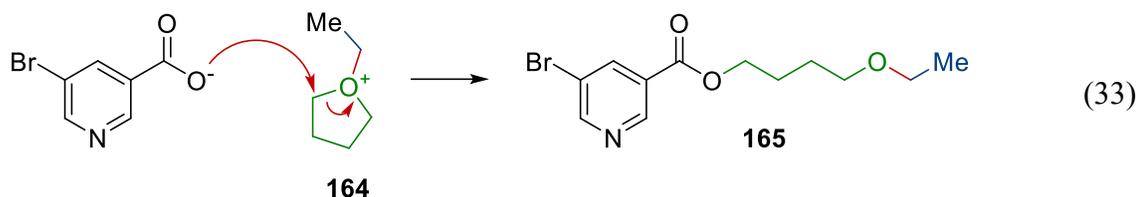


Rendement isolé. a) Réaction réalisée dans le THF b) Réaction réalisé en *batch*

Une réaction sur 50 mmol a également été réalisée pour la synthèse du nicotinate d'éthyle **163** en utilisant les conditions précédemment développées sur grande échelle (**Équation 32**). Le produit a été obtenu avec un rendement de 70% environ avec le $Pr(ONO)_2$ ou l'*i*-AmONO.



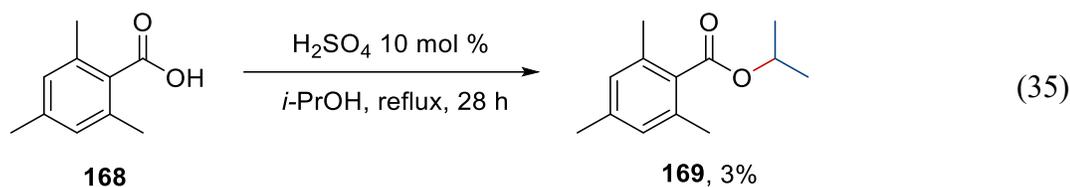
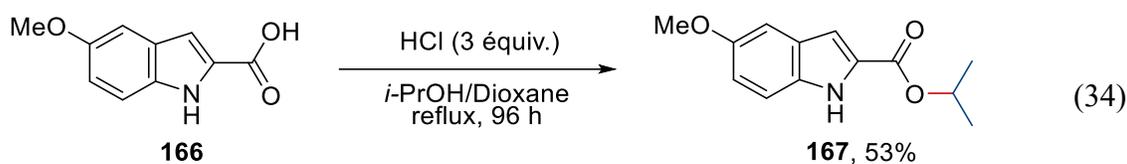
Ce rendement un peu plus faible peut être expliqué par la formation du sous-produit **165** qui a été observé dans cette réaction à hauteur de 10% (Équation 33). Ce produit provient de la décomposition du diazonium avec le THF pour former l'oxonium **164**. Le carboxylate peut ensuite attaquer une des positions en alpha de l'oxygène pour former le produit **163** ou **164**. L'utilisation de 2-MeTHF, plus encombré, pourrait limiter la formation d'un tel sous-produit.



Par la suite, la synthèse d'esters à partir d'amines portées par des carbones secondaires a été testée. Les premiers tests se sont concentrés sur l'utilisation de l'isopropylamine. En effet, la synthèse des esters isopropylique est parfois compliquée dans les conditions classiques pour des raisons d'encombrement stérique. Par exemple, avec le substrat **166** après 4 jours de réaction à reflux avec 3 équivalents de HCl, un rendement de 53% a été obtenu (Équation 34).²⁷⁰ De la même manière sur des substrats encombrés, seulement 3% de rendement a été rapporté pour le produit **169**, et ce même en utilisant un acide fort comme H₂SO₄ (Équation 35).²⁷¹

²⁷⁰ Trabbic, C. J.; Overmeyer, J. H.; Alexander, E. M.; Crissman, E. J.; Kvale, H. M.; Smith, M. A.; Erhardt, P. W.; Maltese, W. A. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 2489-2512.

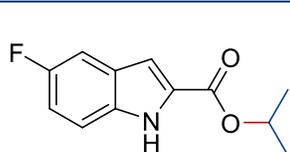
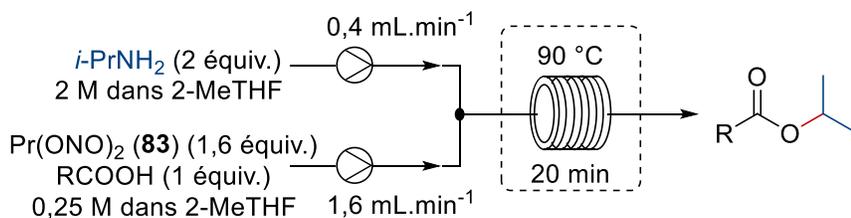
²⁷¹ Raner, K. D.; Strauss, C. R.; Trainor, R. W.; Thorn, J. S. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2456-2460.



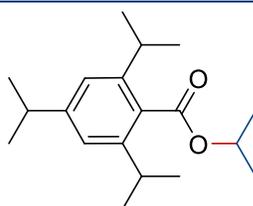
Afin d'obtenir de bons rendements, il est souvent nécessaire d'activer l'acide ou l'alcool. L'utilisation d'agent de couplage de type carbodiimide est souvent nécessaire. La synthèse à partir de bromure d'isopropyle et d'une base est également une voie de synthèse utilisée.

La réaction de diazotisation *in situ* de l'isopropylamine a été testée (Schéma 45). Un indole similaire à **166** a été testé dans un premier temps dans nos conditions. Le produit **170** a été obtenu avec un rendement de 51% en 20 min. Des alkylations de la partie indolique expliquent ce faible résultat. La réaction avec des acides encombrés produit l'ester désiré **171** avec un excellent rendement. Des rendements de 54% à 80% ont été obtenus pour les esters **172**, **173** et **174**. Le dérivé d'acide aminé **175** a été isolé avec un bon rendement. Il est difficile d'imaginer ce type de substrat pouvant être synthétisé après 24 h à reflux en présence d'un acide fort.

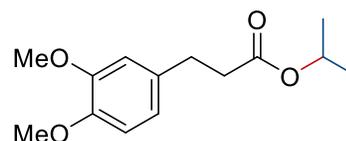
Schéma 45. Synthèse d'isopropylesters par diazotisation *in situ*



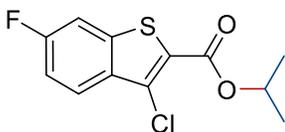
170, 51%



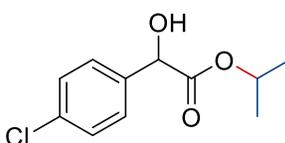
171, 94%^a



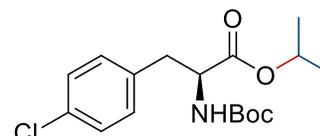
172
84% (80%)^b



173, 70%^{a,c}



174, 54%^a

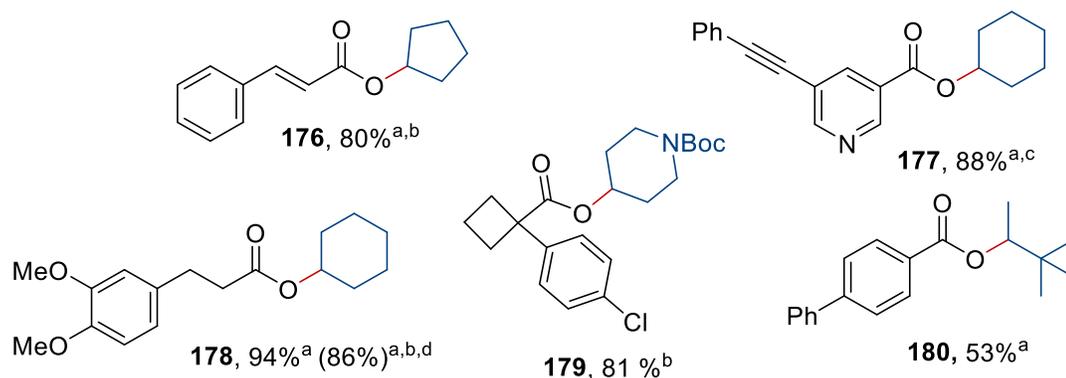
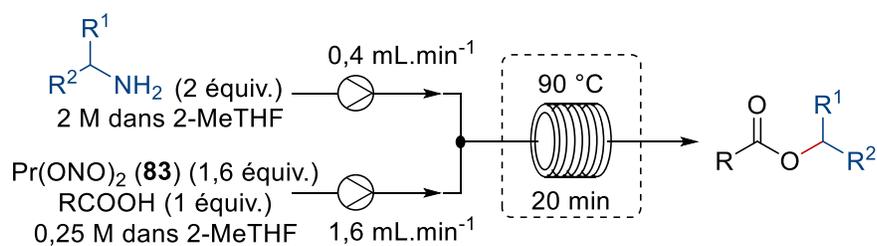


175, 77%

Rendement isolé. a) Réaction en utilisant MeNH_2 (4 équiv.) et $\text{Pr}(\text{ONO})_2$ (2 équiv.); b) Réaction réalisée en batch
 c) Réaction réalisée dans le CHCl_3

D'autres amines portées par des carbones secondaires ont également été testées dans notre réaction, notamment des amines cycliques (**Schéma 46**). Dans la plupart des réactions, 4 équivalents d'amine ont été utilisés, car les intermédiaires formés pendant la réaction ont tendance à se dégrader de manière non productive. La réaction de la cyclopentylamine avec l'acide cinnamique permet de générer le produit **176** avec un bon rendement. Aucune cycloaddition n'a été observée malgré le fait que la double liaison soit déficiente en électrons. De la même manière, **177** a été isolé avec un rendement de 88%. La présence de la triple liaison ainsi que de la pyridine est bien tolérée. La réaction avec la 4-aminopipéridine permet de fournir le produit correspondant avec un très bon rendement. La réaction peut également fonctionner avec des amines très encombrées comme en témoigne le produit **180**.

Schéma 46. Synthèse d'esters par diazotisation *in situ* d'amines α -disubstituées



Rendement isolé. a) Réaction en utilisant RNH_2 (4 équiv.) et $\text{Pr}(\text{ONO})_2$ (2 équiv.); b) Réaction réalisée en batch; c) Réaction réalisée dans le CHCl_3 d) Réaction réalisée dans le DCM

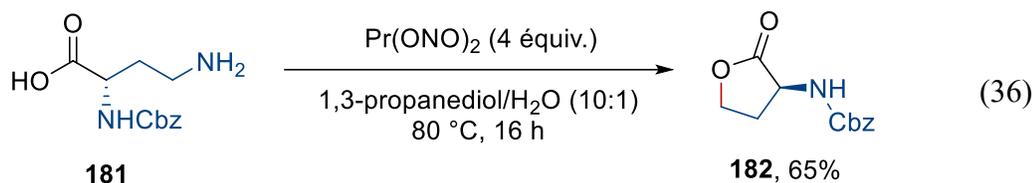
Des cycles plus petits ont également été testés dans la réaction. Cependant, ces derniers ont tendance à s'ouvrir dans la réaction. Par exemple, la réaction avec la cyclopropylamine fournit un mélange d'esters allyliques et cyclopropyloxy dans un ratio de 2 : 1. Ce constat avait déjà été observé par le Pr. Nefedov en utilisant le composé diazoïque correspondant.²⁷² Un mélange de produits est également obtenu lorsque la cyclobutylamine est utilisée mais un rendement d'environ 50% est observé par RMN.²⁷³

Un exemple intramoléculaire a également été testé en utilisant notre système (**Équation 36**). Une des principales difficultés a été de trouver un système capable de solubiliser le produit

²⁷² Tomilov, Y. V.; Okonnishnikova, G. P.; Shulishov, E. V.; Nefedov, O. M. *Russ. Chem. Bull.* **2004**, 53, 671-675.

²⁷³ Applequist, D. E.; McGreer, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 1965-1972.

de départ. En utilisant le 1,3-propane diol comme solvant et un peu d'eau, il est possible de solubiliser le produit de départ. Après 16 h de réaction à 80 °C en présence de 4 équivalents de nitrites, la lactone **182** a été isolée avec un rendement de 65%.

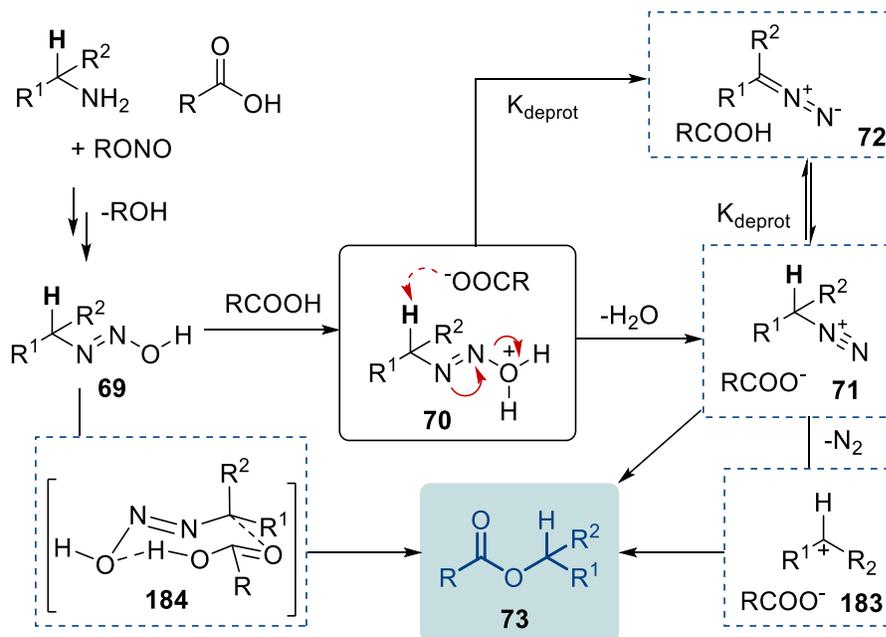


La méthodologie créée semble efficace avec de nombreuses amines. Il est ainsi possible de synthétiser des esters variés de manière rapide et efficace. Il est à noter que toutes les amines utilisées sont disponibles commercialement et ont été utilisées sans purification. De la même manière, la réaction est réalisée dans des solvants classiques sans se soucier d'être dans des conditions inertes. Le procédé ainsi développé est robuste et peut être utilisé sur plus grosse échelle. De plus, une excellente tolérance à de nombreux groupements fonctionnels a été observée. Certains substrats, potentiellement réactifs vis-à-vis des composés diazoïques, ont également été obtenus avec de bons rendements. Afin de déterminer le mécanisme exact de la réaction, des études ont été réalisées.

5.3. Étude mécanistique

Les premières étapes du mécanisme de la diazotisation sont similaires à celles présentées pour la synthèse du TMSCHN₂ (**Figure 31**). Après l'attaque de l'amine sur le nitrite, il est possible d'imaginer la formation de l'intermédiaire concerté à huit chaînons **184** afin de former l'ester.

Figure 31. Hypothèse mécanistique de la formation d'ester par diazotisation



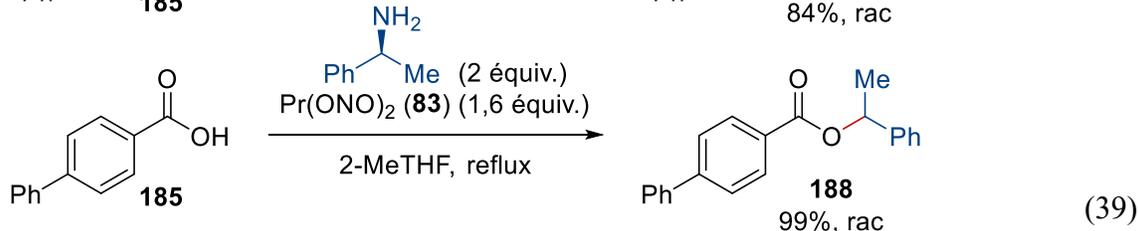
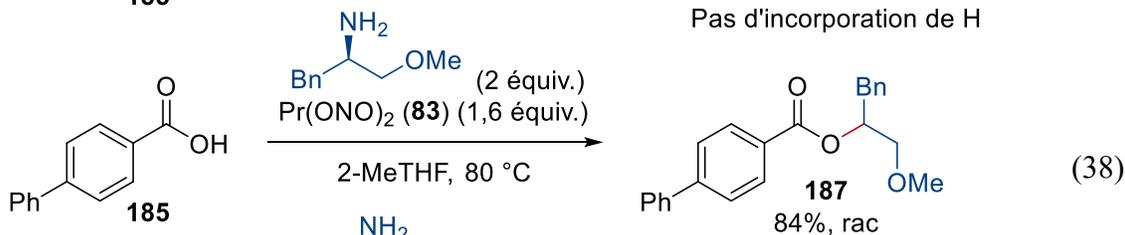
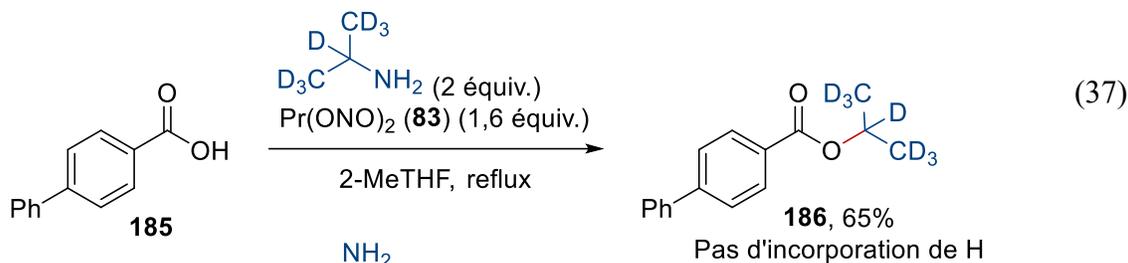
On peut aussi passer par une voie dans laquelle, l'intermédiaire **70** est obtenu. Celui-ci peut ensuite former le composé diazoïque **72** par déprotonation en passant par un mécanisme concerté ou par étape. La formation de l'ester passe forcément par la reprotonation de **72** pour former le diazonium **71**. Une autre hypothèse pouvant également mener à l'ester est la décomposition du diazonium **71** qui en perdant une molécule d'azote permet de générer le carbocation **183**. Des expériences de contrôles, afin de déterminer quel chemin emprunte la réaction, ont été réalisées.

Si la position en alpha de l'amine est deutérée, celle-ci devrait réaliser un échange avec l'acide si le composé diazoïque est formé.^{274,275} La vitesse d'échange dépendrait alors de K_{deprot} . La réaction a donc été réalisée avec de l'isopropylamine deutérée (**Équation 37**). Le produit obtenu ne présente pas de trace d'incorporation d'hydrogène dans le produit final. Par conséquent, la réaction ne passerait pas par le composé diazoïque, tout du moins dans le cas des

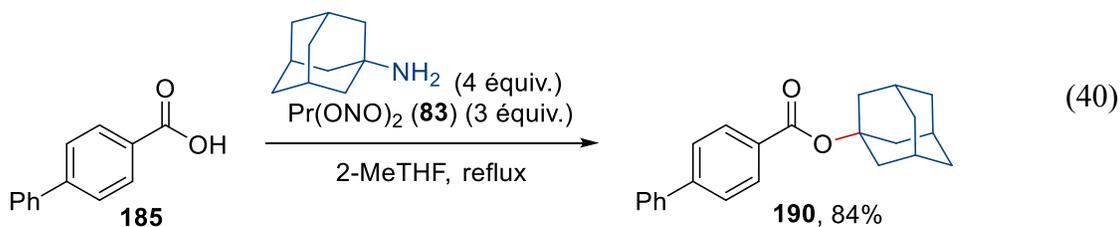
²⁷⁴ Li, S. G.; Han, Z. S.; Viereck, P.; Lee, H.; Kurouski, D.; Senanayake, C. H.; Tsantrizos, Y. S. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 894-897.

²⁷⁵ Friedman, L.; Jurewicz, A. T.; Bayless, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 1795-1799.

amines secondaires. La réaction a également été testée en utilisant des amines chirales énantiométriques (Équation 38 et 39).



Les esters **187** et **188** ont été obtenus sous forme de mélange racémique. Si le composé diazoïque n'est pas formé et que le centre chiral racémise dans la réaction, cela signifie que la réaction passe par la formation du carbocation **183**. Afin de prouver cette hypothèse, la réaction avec l'adamantamine a été réalisée (Équation 40). Celle-ci ne peut former le composé diazoïque et ne peut réagir que par la formation d'un carbocation.



Le produit **190** a été obtenu avec un rendement de 84%. Cela confirme l'hypothèse que, pour les carbones secondaires, la réaction passe par la formation d'un carbocation. Il est difficile de réaliser le même type d'expérience pour des carbones primaires. Cependant, la génération

d'un carbocation primaire semble peu probable. De plus, aucun réarrangement de chaîne aliphatique n'a été observé durant cette étude.

La réaction avec de la méthylamine deutéré n'a pas été réalisée car cette dernière est assez coûteuse. Des études DFT (B3LYP/6-31+G(d)) réalisées par Emna Azek, étudiante au doctorat conjointement dans notre groupe et celui de Matthias Ernzerhof ont montré que la déprotonation est possible avec la méthylamine (**Figure 32**). L'équilibre avec le diazonium passe par un intermédiaire peu élevé en énergie.

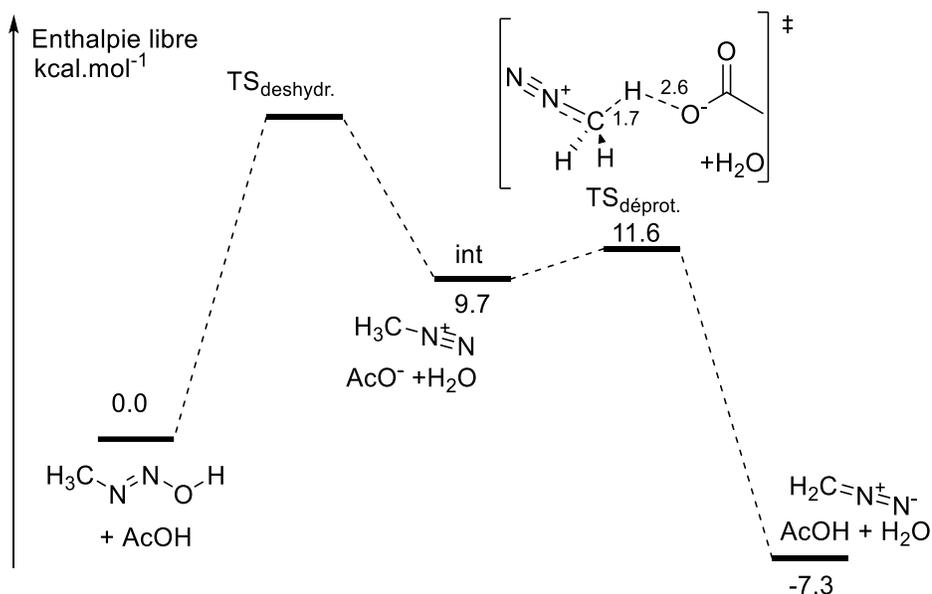


Figure 32. Profil d'énergie libre calculé de la formation du diazométhane

Ces calculs semblent donc montrer un équilibre qui penche vers la formation du diazométhane. La formation d'un carbocation présente une barrière d'activation assez haute en énergie. Finalement, la formation de l'ester est très favorisée et représente une libération d'énergie (-68 kcal.mol⁻¹). Cependant, l'état de transition de type S_N2 permettant d'aboutir à la formation de l'ester n'a pas pu être trouvé par les calculs de DFT. Il serait nécessaire d'obtenir cette donnée afin de la comparer avec la barrière d'activation de formation du composé diazoïque. Des études complémentaires sont donc nécessaires afin d'établir le mécanisme exacte.

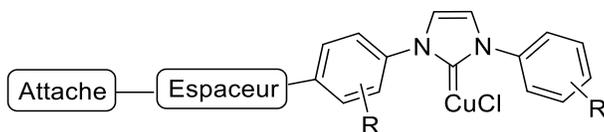
5.4. Conclusion

Une nouvelle méthode pour synthétiser des esters par la diazotisation d'amines a été développée. Cette réaction est compatible avec de nombreux groupements fonctionnels ainsi que des substrats très encombrés. De plus, cette méthode utilise des amines disponibles commercialement, de la simple méthylamine à des amines plus complexes et fonctionnalisées. Une étude a été réalisée afin de déterminer le mécanisme de la réaction. Dans le cas des amines secondaires, il a été déterminé que, dans les conditions réactionnelles développées, la réaction passe par un mécanisme de type S_N1 via la formation d'un carbocation. Pour les amines primaires, la réaction passe probablement par un simple déplacement de type S_N2 sur le diazonium créé. Finalement, il semblerait que la réaction ne procède pas par la formation d'un composé diazoïque et aucune accumulation de ce dernier n'est observée dans le système. Cette méthode permet donc de générer *in situ* la même espèce réactive que dans la réaction entre un acide et un composé diazoïque, mais sans avoir les inconvénients associés à l'utilisation de celui-ci. Ceci résulte en un procédé plus sécuritaire et une meilleure chimiosélectivité. De plus, les conditions développées sont assez douces et non acides.

Finalement, bien qu'il ne s'agisse pas de chimie verte à proprement parler, les sous-produits de la diazotisation sont de l'azote et de l'eau. La réaction est réalisée la plupart du temps dans le 2-MeTHF qui est un solvant considéré comme durable. L'utilisation du $\text{Pr}(\text{ONO})_2$ permet une économie d'atome, car deux molécules de nitrite sont disponibles pour 3 carbones. Le sous-produit après réaction de ce dernier est le 1,3-propane diol qui est également considéré comme un solvant vert. Ces différentes considérations font de la méthode développée un procédé assez respectueux de l'environnement.

Conclusion

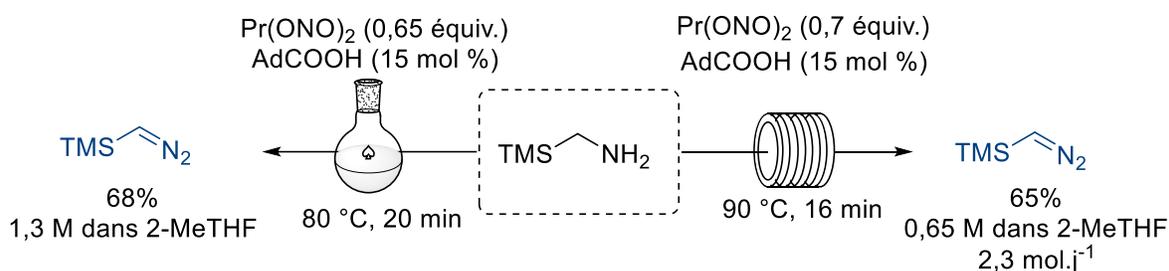
Les travaux réalisés au cours de cette thèse ont permis de créer des procédés sécuritaires grâce à l'utilisation de la chimie en flux continu. Dans un premier temps, la réaction de méthylation a été appliquée en flux continu. Les réactions catalysées par des complexes de cuivre et de rhodium permettent d'obtenir des réactivités comparables à celle obtenue en *batch*. Ces procédés permettent d'éviter la manipulation du TMSCHN₂ et permettent de réaliser ce type de réaction en toute sécurité. Au cours du développement de ce projet, une nouvelle méthode de génération de diazométhane en flux continu a été créée. Bien que ce procédé ne soit pas applicable dans la réaction de méthylation, cette méthode permet de générer un flux de diazométhane avec un bon rendement. Cela peut être utile pour réaliser des réactions peu sensibles comme des estérifications ou encore des cycloadditions. L'utilisation de tube et de catalyseur de cuivre supporté a également été investiguée. Cette piste est restée sans grand succès notamment dû à la lixiviation du cuivre. Cependant, d'autres approches pourraient être envisagées pour s'assurer de la fixation du cuivre sur les ligands NHC. Une approche permettant d'accrocher un complexe NHC cuivre, déjà préformé, sur un support solide serait plus facile. L'utilisation d'espaceur entre le centre réactif et le support pourrait également permettre une meilleure disponibilité du catalyseur en solution. L'utilisation de chaînes de polyéthylène glycol est parfois employée.



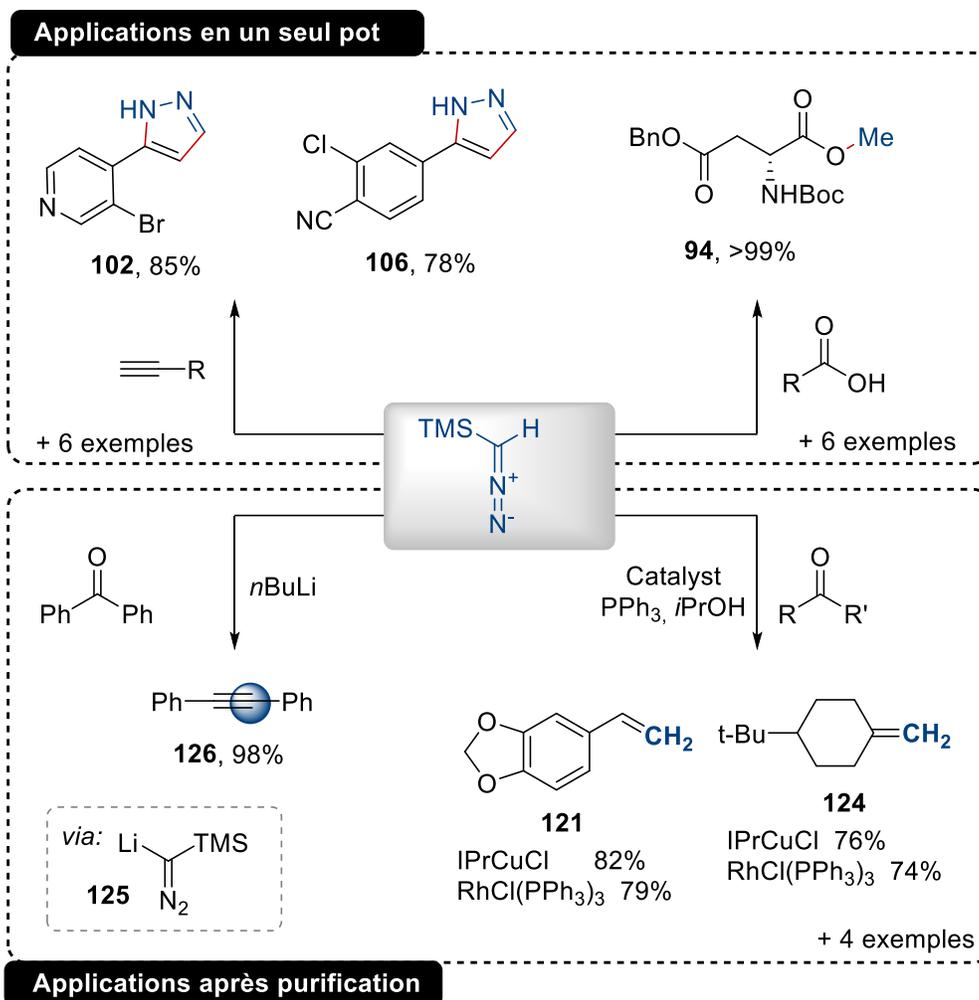
L'attache peut-être de différentes natures selon les fonctions présentes sur le support. Les réactions thiol-ènes ou les cycloadditions aux alcynes azotés pourraient être une piste envisageable. L'utilisation de silicate greffé sur des silices est aussi une approche utilisée dans la littérature. L'attache pourrait également être une fonction styrene polymérisable avec

d'autres fonctions styrénes. L'utilisation d'un analogue du catalyseur de Wilkinson supporté pourrait également être une solution alternative à envisager.

Le développement d'une nouvelle stratégie de synthèse du TMS-diazométhane par diazotisation de l'amine correspondante a été élaboré. En jouant sur les paramètres relatifs à la nucléophilicité de l'acide, un rendement supérieur à 70% peut être obtenu en utilisant une quantité catalytique d'AdCOOH. L'utilisation d'un nitrite dont le sous-produit est soluble en phase aqueuse a permis de trouver le 1-3 propyl dinitrite ($\text{Pr}(\text{ONO})_2$) comme étant le meilleur dans cette réaction. La réaction est réalisée en 20 min dans le 2-MeTHF, ce qui représente un gain important de temps important comparé à la synthèse précédemment développée. Cette stratégie est applicable en chimie en flux continu et permet de produire jusqu'à 2,4 moles par jour de TMSCHN_2 de façon sécuritaire.



De nombreuses applications, comme des cycloaddition ou des estérifications, utilisant les solutions de TMS-diazométhane générées ont été réalisées. Ces méthodes permettent d'obtenir des pyrazoles et des esters avec des rendements allant de bons à excellents. De plus, un parachèvement aqueux des solutions obtenues, utilisant du thioglycérol et du sulfite de sodium a été développé. Ce système permet d'enlever tous les résidus de nitrite en minimisant les pertes du TMSCHN_2 . Cette stratégie de purification est applicable à la chimie en flux continu. Différentes applications utilisant ces solutions purifiées ont été réalisées avec succès que ce soit pour des réactions de méthylation ou pour le réarrangement de Colvin.

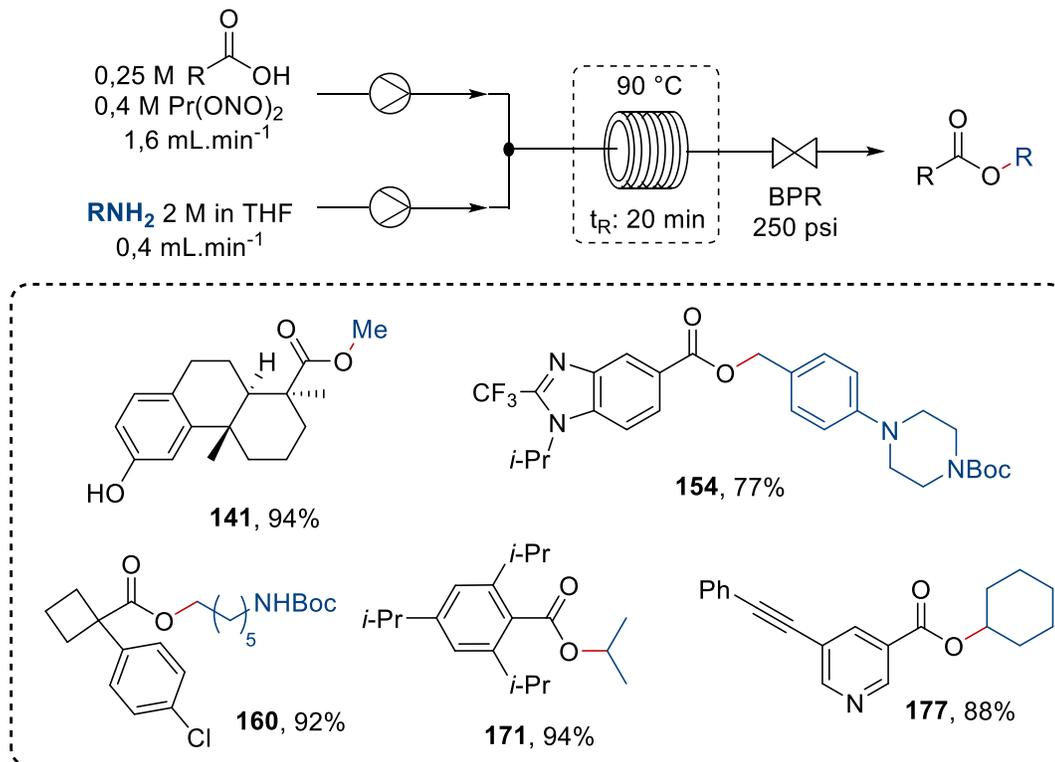


Le développement du procédé de génération et de purification en ligne reste à améliorer. En effet, un rendement de 46% a été obtenu dans ce système-là. Une des raisons est l'emploi d'acide acétique pour éviter la formation de solide dans la réaction. Cependant, l'AcOH présente des résultats plus faibles dans la réaction de diazotisation. L'utilisation de HFIP pourrait résoudre ce problème. Effectivement, avec ce dernier le milieu reste homogène et des rendements comparables à ceux obtenus avec l'AdCOOH sont observés.

La synthèse d'autres composés diazoïques par diazotisation d'amines possédant des groupements peu électroattracteurs pourrait également être envisagée par cette méthode. Des rendements d'environ 30% ont été obtenus pour la synthèse de composés diazoaryles. Un contrôle plus précis des paramètres de réaction telle que l'acide ou la température pourrait permettre d'améliorer ces résultats. L'utilisation de bases non-nucléophiles et qui ne réagissent

pas avec les nitrites tels que de la collidine serait également à tester dans la réaction. Il pourrait également être intéressant d'arriver à supporter le nitrite afin de s'affranchir des étapes de purifications.²⁷⁶

Le développement d'une méthode de génération de TMS-diazométhane *in situ* pour réaliser des estérifications nous a finalement conduits à une méthode beaucoup plus générale. Cette méthode est applicable pour synthétiser des esters méthyliques par diazotisation *in situ* de la méthylamine. En utilisant le $\text{Pr}(\text{ONO})_2$, il est possible d'obtenir d'excellents rendements en 20 min à 90 °C. Une très bonne chimiosélectivité a également été observée avec une grande variété d'acides. Cette stratégie représente une économie d'atome conséquente comparée aux méthodes de génération de diazométhane et à la synthèse de ses précurseurs.



La méthode peut, par ailleurs, être étendue à des amines benzyliques et aliphatiques. La réactivité et la tolérance des groupements fonctionnels ont été montrées aux travers de nombreux exemples. Notamment, cette méthode permet la formation d'esters isopropyliques avec de bons

²⁷⁶ Zarchi, M. A. K.; Noei, J. *J. Appl. Polym. Sci.* **2007**, *104*, 1064-1067.

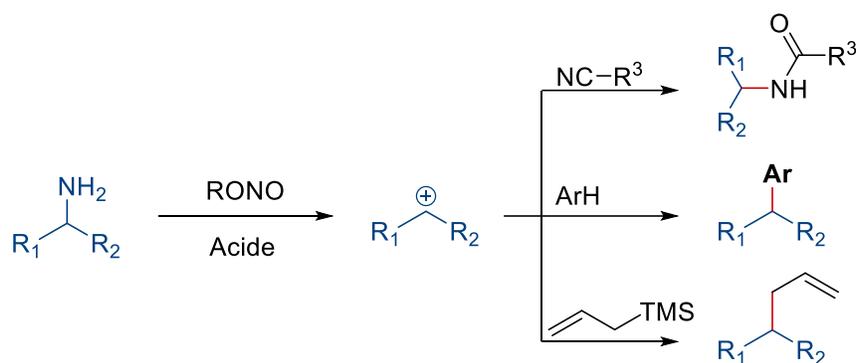
rendements, y compris pour des substrats encombrés. La génération des composés diazoïques correspondants reste compliquée et ne peut être réalisée que par l'oxydation d'hydrazones. Les études mécanistiques réalisées ont permis de déterminer que la réaction passe par la formation d'un carbocation avec les amines secondaires. De plus, le composé diazoïque ne semble pas être formé dans la réaction. Les amines primaires passeraient quant à elles par un mécanisme de type S_N2 . Cependant, afin de compléter l'étude mécanistique, il serait intéressant de réaliser l'expérience d'échange deutérium/hydrogène en utilisant de la méthylamine, de l'éthylamine ou encore de la benzylamine deutérée.

Cette méthode permet donc de réaliser des estérifications dans des conditions douces et non acides à partir d'amine comme substrat de départ. Comparée aux méthodes de la littérature, celle-ci offre l'avantage de partir de précurseurs disponibles commercialement. De plus, le composé diazoïque ne semble pas être formé ce qui apporte un aspect sécuritaire supplémentaire. De ce fait, il sera donc impossible d'utiliser cette méthode pour réaliser des utilisant des composés diazoïques, comme la cyclopropanation ou des homologations d'acides boroniques.

Il serait intéressant d'utiliser la méthode développée pour réaliser la formation d'autres esters plus complexes. Par exemple, la formation d'ester de *tert*-butyl pourrait être intéressante à exploiter. En effet les méthodes utilisées dans la littérature utilisent souvent du *tert*-butanol ou l'isoprène combiné à un acide fort. Cependant, cette réaction ne fonctionne actuellement pas dans les conditions développées. Il semblerait que le substrat soit trop encombré et réalise une élimination plutôt qu'une substitution. Il serait intéressant de trouver des conditions douces qui fonctionneraient pour synthétiser ce type d'ester.

Dans des perspectives à venir, il serait intéressant d'utiliser la méthode développée pour réaliser d'autres transformations. La diazotisation représente au final un moyen de transformer une amine en groupement partant. Ce genre de transformation est assez rare et est généralement

réalisé en installant des groupements très électroattracteurs sur l'amine.^{277,278,279} Une autre approche consiste à convertir l'amine en sel de pyridinium.²⁸⁰ Par ailleurs, d'après les études mécanistiques, la réaction avec les amines secondaires semble former des carbocations. En utilisant des acides dont le contre anions est non-nucléophile comme du HFIP, il serait possible d'exploiter la réactivité de ces derniers dans d'autres réactions. Il serait ainsi possible d'utiliser des amines pour réaliser des réactions de Friedel-Crafts^{281,282,283} ou des réactions de Ritter. L'utilisation de nucléophile de type TMS-allyl pourrait également être envisagée afin de créer des liaisons C-C.²⁸⁴



²⁷⁷ DeChristopher, P. J.; Adamek, J. P.; Lyon, G. D.; Galante, J. J.; Haffner, H. E.; Boggio, R. J.; Baumgarten, R. *J. J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 2384-2385.

²⁷⁸ Müller, P.; Minh Phuong, N. T. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 4727-4730.

²⁷⁹ Kato, Y.; Yen, D. H.; Fukudome, Y.; Hata, T.; Urabe, H. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4137-4139.

²⁸⁰ Katritzky, A. R.; Gruntz, U.; Kenny, D. H.; Rezende, M. C.; Sheikh, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1979**, 430.

²⁸¹ Friedman, L.; Jurewicz, A. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 1808-1811.

²⁸² Satumov, E. T.; Medvedev, J. J.; Nilov, D. I.; Sandzhieva, M. A.; Boyarskaya, I. A.; Nikolaev, V. A.; Vasilyev, A. V. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 4835-4844.

²⁸³ Qi, J.; Wang, Z.; Lang, B.; Lu, P.; Wang, Y. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 12640-12646.

²⁸⁴ Solic, I.; Seankongsuk, P.; Loh, J. K.; Vilaivan, T.; Bates, R. W. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *16*, 119-123.

Bibliographie

- (1) Plutschack, M. B.; Pieber, B.; Gilmore, K.; Seeberger, P. H. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 11796-11893.
- (2) Shang, L.; Cheng, Y.; Zhao, Y. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 7964-8040.
- (3) Myers, R. M.; Fitzpatrick, D. E.; Turner, R. M.; Ley, S. V. *Chemistry* **2014**, *20*, 12348-12366.
- (4) König, B.; Kreitmeier, P.; Hilgers, P.; Wirth, T. *J. Chem. Educ.* **2013**, *90*, 934-936.
- (5) Santandrea, J.; Kairouz, V.; Collins, S. K. *J. Chem. Educ.* **2018**, DOI: 10.1021/acs.jchemed.1027b00639.
- (6) Mallia, C. J.; Baxendale, I. R. *Org. Process Res. Dev.* **2015**, *20*, 327-360.
- (7) Brzozowski, M.; O'Brien, M.; Ley, S. V.; Polyzos, A. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 349-362.
- (8) https://www.cambridgeactordesign.com/Gastropod_online.html.
- (9) Yang, L.; Jensen, K. F. *Org. Process Res. Dev.* **2013**, *17*, 927-933.
- (10) Skowerski, K.; Czarnocki, S. J.; Knapkiewicz, P. *ChemSusChem* **2014**, *7*, 536-542.
- (11) Seo, H.; Liu, A.; Jamison, T. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 13969-13972.
- (12) Battilocchio, C.; Iannucci, G.; Wang, S.; Godineau, E.; Kolleth, A.; De Mesmaeker, A.; Ley, S. V. *React. Chem. Eng.* **2017**, *2*, 295-298.
- (13) Cossar, P. J.; Hizartzidis, L.; Simone, M. I.; McCluskey, A.; Gordon, C. P. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 7119-7130.
- (14) Chen, Y.; Hone, C. A.; Gutmann, B.; Kappe, C. O. *Org. Process Res. Dev.* **2017**, *21*, 1080-1087.
- (15) Wu, K.; Kuhn, S. *Chim. Oggi* **2014**, *32*, 62-66.
- (16) Olivon, K.; Sarrazin, F. *Chem. Eng. J.* **2013**, *227*, 97-102.
- (17) Matsunaga, T.; Nishino, K. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 824-829.
- (18) Nagy, K. D.; Shen, B.; Jamison, T. F.; Jensen, K. F. *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 976-981.
- (19) Lee, C. Y.; Chang, C. L.; Wang, Y. N.; Fu, L. M. *Int. J. Mol. Sci.* **2011**, *12*, 3263-3287.
- (20) Ward, K.; Fan, Z. H. *J. Micromech. Microeng.* **2015**, *25*, 1-33.
- (21) Plouffe, P.; Macchi, A.; Roberge, D. M. *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 1286-1294.
- (22) Ueno, M.; Hisamoto, H.; Kitamori, T.; Kobayashi, S. *Chem. Commun.* **2003**, 936-937.
- (23) Takebayashi, Y.; Sue, K.; Yoda, S.; Furuya, T.; Mae, K. *Chem. Eng. J.* **2012**, *180*, 250-254.
- (24) Mishima, K.; Hibiki, T. *Int. J. Multiphase Flow* **1996**, *22*, 703-712.
- (25) Plouffe, P.; Roberge, D. M.; Macchi, A. *Chem. Eng. J.* **2016**, *300*, 9-19.
- (26) Ammar, H.; Ould el Moctar, A.; Garnier, B.; Peerhossaini, H. *J. Fluids Eng.* **2014**, *136*, 121101-121110.
- (27) Floyd, T. M.; Schmidt, M. A.; Jensen, K. F. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2005**, *44*, 2351-2358.
- (28) Ghanem, A.; Lemenand, T.; Della Valle, D.; Peerhossaini, H. *Chem. Eng. Res. Des.* **2014**, *92*, 205-228.
- (29) <http://www.koflo.com/static-mixers/custom-static-mixers/custom-teflon-static-mixers/?helical-mixing-elements>.
- (30) <http://srsintldirect.com/product/static-mixers/>.

- (31) <http://www.stamixco-usa.com/x-grid>.
- (32) Parra-Cabrera, C.; Achille, C.; Kuhn, S.; Ameloot, R. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 209-230.
- (33) Newby, J. A.; Huck, L.; Blaylock, D. W.; Witt, P. M.; Ley, S. V.; Browne, D. L. *Chemistry* **2014**, *20*, 263-271.
- (34) Chapman, M. R.; Kwan, M. H. T.; King, G.; Jolley, K. E.; Hussain, M.; Hussain, S.; Salama, I. E.; González Niño, C.; Thompson, L. A.; Bayana, M. E.; Clayton, A. D.; Nguyen, B. N.; Turner, N. J.; Kapur, N.; Blacker, A. J. *Org. Process Res. Dev.* **2017**, *21*, 1294-1301.
- (35) Ahmed, D.; Mao, X.; Shi, J.; Juluri, B. K.; Huang, T. J. *Lab Chip* **2009**, *9*, 2738-2741.
- (36) Pletcher, D.; Green, R. A.; Brown, R. C. D. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 4573-4591.
- (37) Atobe, M.; Tateno, H.; Matsumura, Y. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 4541-4572.
- (38) Baxendale, I.; Hayward, J.; Ley, S. *Comb. Chem. High Throughput Screening* **2007**, *10*, 802-836.
- (39) Ley, S. V.; Fitzpatrick, D. E.; Ingham, R. J.; Myers, R. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 3449-3464.
- (40) Carter, C. F.; Lange, H.; Ley, S. V.; Baxendale, I. R.; Wittkamp, B.; Goode, J. G.; Gaunt, N. L. *Org. Process Res. Dev.* **2010**, *14*, 393-404.
- (41) Muller, S. T.; Murat, A.; Maillos, D.; Lesimple, P.; Hellier, P.; Wirth, T. *Chemistry* **2015**, *21*, 7016-7020.
- (42) Lange, H.; Carter, C. F.; Hopkin, M. D.; Burke, A.; Goode, J. G.; Baxendale, I. R.; Ley, S. V. *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 765-769.
- (43) Gomez, M. V.; de la Hoz, A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 285-300.
- (44) Ahmed-Omer, B.; Sliwinski, E.; Cerroti, J. P.; Ley, S. V. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 1603-1614.
- (45) Acevedo, D.; Yang, X.; Mohammad, A.; Pavurala, N.; Wu, W.-L.; O'Connor, T. F.; Nagy, Z. K.; Cruz, C. N. *Org. Process Res. Dev.* **2018**, *22*, 156-165.
- (46) Browne, D. L.; Wright, S.; Deadman, B. J.; Dunnage, S.; Baxendale, I. R.; Turner, R. M.; Ley, S. V. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **2012**, *26*, 1999-2010.
- (47) Seeberger, P. H. *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 258-260.
- (48) Mendonça, A. D. M.; de Oliveira, A. V. B.; Cajaiba, J. *Org. Process Res. Dev.* **2017**, *21*, 1794-1800.
- (49) O'Brien, A. G.; Horvath, Z.; Levesque, F.; Lee, J. W.; Seidel-Morgenstern, A.; Seeberger, P. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 7028-7030.
- (50) *Introduction to SMB chromatography - Semba Biosciences tutorial*
<https://www.youtube.com/watch?v=Harx2khTuEc>.
- (51) Bannock, J. H.; Phillips, T. W.; Nightingale, A. M.; deMello, J. C. *Anal. Methods* **2013**, *5*, 4991-4998.
- (52) Adamo, A.; Heider, P. L.; Weeranoppanant, N.; Jensen, K. F. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2013**, *52*, 10802-10808.
- (53) Day, C.; Saldarriaga, A.; Tilley, M.; Hunter, H.; Organ, M. G.; Wilson, D. J. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 1738-1743.
- (54) O'Mahony, R. M.; Lynch, D.; Hayes, H. L. D.; Ní Thuama, E.; Donnellan, P.; Jones, R. C.; Glennon, B.; Collins, S. G.; Maguire, A. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 6533-6539.
- (55) O'Brien, M.; Koos, P.; Browne, D. L.; Ley, S. V. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 7031-7036.

- (56) Peer, M.; Weeranoppanant, N.; Adamo, A.; Zhang, Y.; Jensen, K. F. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 1677-1685.
- (57) Weeranoppanant, N.; Adamo, A.; Sapparbaiuly, G.; Rose, E.; Fleury, C.; Schenkel, B.; Jensen, K. F. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2017**, *56*, 4095-4103.
- (58) Deadman, B. J.; Battilocchio, C.; Sliwinski, E.; Ley, S. V. *Green Chem.* **2013**, *15*, 2050-2055.
- (59) Yoshida, J.; Takahashi, Y.; Nagaki, A. *Chem. Comm.* **2013**, *49*, 9896-9904.
- (60) Nagaki, A.; Ichinari, D.; Yoshida, J. *Chem. Comm.* **2013**, *49*, 3242-3244.
- (61) Odille, F. G. J.; Stenemyr, A.; Pontén, F. *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 1545-1549.
- (62) Moon, S.-Y.; Jung, S.-H.; Bin Kim, U.; Kim, W.-S. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 79385-79390.
- (63) Nagaki, A.; Imai, K.; Ishiuchi, S.; Yoshida, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 1914-1918.
- (64) Nagaki, A.; Ishiuchi, S.; Imai, K.; Sasatsuki, K.; Nakahara, Y.; Yoshida, J. *React. Chem. Eng.* **2017**, *2*, 862-870.
- (65) Kim, H.; Nagaki, A.; Yoshida, J. *Nat. Commun.* **2011**, *2*, 264.
- (66) Degennaro, L.; Fanelli, F.; Giovine, A.; Luisi, R. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 21-27.
- (67) Hafner, A.; Mancino, V.; Meisenbach, M.; Schenkel, B.; Sedelmeier, J. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 786-789.
- (68) Nagaki, A.; Tokuoka, S.; Yoshida, J. *Chem. Comm.* **2014**, *50*, 15079-15081.
- (69) Nagaki, A.; Matsuo, C.; Kim, S.; Saito, K.; Miyazaki, A.; Yoshida, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 3245-3248.
- (70) Kappe, C. O.; Dallinger, D. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2006**, *5*, 51-63.
- (71) Lehmann, H.; LaVecchia, L. *Org. Process Res. Dev.* **2010**, *14*, 650-656.
- (72) Bogdan, A. R.; Charaschanya, M.; Dombrowski, A. W.; Wang, Y.; Djuric, S. W. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1732-1735.
- (73) Adeyemi, A.; Bergman, J.; Brånalt, J.; Sävmarker, J.; Larhed, M. *Org. Process Res. Dev.* **2017**, *21*, 947-955.
- (74) Movsisyan, M.; Delbeke, E. I.; Berton, J. K.; Battilocchio, C.; Ley, S. V.; Stevens, C. V. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 4892-4928.
- (75) Kockmann, N.; Thenée, P.; Fleischer-Trebes, C.; Laudadio, G.; Noël, T. *React. Chem. Eng.* **2017**, *2*, 258-280.
- (76) Cantillo, D.; Kappe, C. O. *React. Chem. Eng.* **2017**, *2*, 7-19.
- (77) Gutmann, B.; Roduit, J.-P.; Roberge, D.; Kappe, C. O. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 7101-7105.
- (78) O'Brien, A. G.; Levesque, F.; Suzuki, Y.; Seeberger, P. H. *Chim. Oggi* **2011**, *29*, 57-60.
- (79) Ichinari, D.; Nagaki, A.; Yoshida, J. I. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, *25*, 6224-6228.
- (80) Hua, J.; Guo, S.; Yang, Z.; Fang, Z.; Guo, K. *Org. Process Res. Dev.* **2017**, *21*, 1633-1637.
- (81) Muller, S. T.; Wirth, T. *ChemSusChem* **2015**, *8*, 245-250.
- (82) Deadman, B. J.; Collins, S. G.; Maguire, A. R. *Chemistry* **2015**, *21*, 2298-2308.
- (83) Hock, K. J.; Koenigs, R. M. *Chemistry* **2018**, 10.1002/chem.201800136
- (84) Oger, N.; Le Grogneac, E.; Felpin, F.-X. *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 590-614.
- (85) Kawaguchi, T.; Miyata, H.; Ataka, K.; Mae, K.; Yoshida, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 2413-2416.
- (86) Pellegatti, L.; Sedelmeier, J. *Org. Process Res. Dev.* **2015**, *19*, 551-554.
- (87) Webb, D.; Jamison, T. F. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 568-571.

- (88) Huck, L.; de la Hoz, A.; Diaz-Ortiz, A.; Alcazar, J. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3747-3750.
- (89) Marsini, M. A.; Buono, F. G.; Lorenz, J. C.; Yang, B. S.; Reeves, J. T.; Sidhu, K.; Sarvestani, M.; Tan, Z. L.; Zhang, Y. D.; Li, N.; Lee, H.; Brazzillo, J.; Nummy, L. J.; Chung, J. C.; Luvaga, I. K.; Narayanan, B. A.; Wei, X. D.; Song, J. H. J.; Roschangar, F.; Yee, N. K.; Senanayake, C. H. *Green Chem.* **2017**, *19*, 1454-1461.
- (90) Cambie, D.; Bottecchia, C.; Straathof, N. J.; Hessel, V.; Noel, T. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10276-10341.
- (91) Seo, H.; Katcher, M. H.; Jamison, T. F. *Nat. Chem.* **2017**, *9*, 453-456.
- (92) Emmanuel, N.; Mendoza, C.; Winter, M.; Horn, C. R.; Vizza, A.; Dreesen, L.; Heinrichs, B.; Monbaliu, J.-C. M. *Org. Process Res. Dev.* **2017**, *21*, 1435-1438.
- (93) McTeague, T. A.; Jamison, T. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 15072-15075.
- (94) Escribà-Gelonch, M.; Noël, T.; Hessel, V. *Org. Process Res. Dev.* **2018**, *22*, 147-155.
- (95) Baxendale, I. R.; Ley, S. V.; Piutti, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2194.
- (96) Storer, R. I.; Takemoto, T.; Jackson, P. S.; Brown, D. S.; Baxendale, I. R.; Ley, S. V. *Chemistry* **2004**, *10*, 2529-2547.
- (97) Baxendale, I. R.; Deeley, J.; Griffiths-Jones, C. M.; Ley, S. V.; Saaby, S.; Tranmer, G. K. *Chem. Comm.* **2006**, 2566-2568.
- (98) Britton, J.; Raston, C. L. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 1250-1271.
- (99) Porta, R.; Benaglia, M.; Puglisi, A. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 2-25.
- (100) Gérardy, R.; Emmanuel, N.; Toupy, T.; Kassin, V.-E.; Tshibalonza, N. N.; Schmitz, M.; Monbaliu, J.-C. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, DOI : 10.1002/ejoc.201800149.
- (101) Ziegler, R. E.; Desai, B. K.; Jee, J. A.; Gupton, B. F.; Roper, T. D.; Jamison, T. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, DOI : 10.1002/anie.201802256.
- (102) Adamo, A.; Beingessner, R. L.; Behnam, M.; Chen, J.; Jamison, T. F.; Jensen, K. F.; Monbaliu, J. C.; Myerson, A. S.; Revalor, E. M.; Snead, D. R.; Stelzer, T.; Weeranoppanant, N.; Wong, S. Y.; Zhang, P. *Science* **2016**, *352*, 61-67.
- (103) Perera, D.; Tucker, J. W.; Brahmabhatt, S.; Helal, C. J.; Chong, A.; Farrell, W.; Richardson, P.; Sach, N. W. *Science* **2018**, *359*, 429-434.
- (104) Hu, Y.; Zhang, X. P. *Top. Curr. Chem.* **2012**, *327*, 147-162.
- (105) Lu, X.; Fang, H.; Ni, Z. *J. Organomet. Chem.* **1989**, *373*, 77-84.
- (106) Herrmann, W. A.; Wang, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1991**, *30*, 1641-1643.
- (107) Fujimura, O.; Honma, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 625-626.
- (108) Sun, W.; Yu, B.; Kühn, F. E. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1993-1996.
- (109) Cheng, G.; Mirafzal, G. A.; Woo, L. K. *Organometallics* **2003**, *22*, 1468-1474.
- (110) Zou, H.-B.; Yang, H.; Liu, Z.-Y.; Mahmood, M. H. R.; Mei, G.-Q.; Liu, H.-Y.; Chang, C.-K. *Organometallics* **2015**, *34*, 2791-2795.
- (111) Tyagi, V.; Fasan, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 2512-2516.
- (112) Lee, M.-Y.; Chen, Y.; Zhang, X. P. *Organometallics* **2003**, *22*, 4905-4909.
- (113) Aggarwal, V. K.; Fulton, J. R.; Sheldon, C. G.; de Vicente, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6034-6035.
- (114) Zhu, S.; Liao, Y.; Zhu, S. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 377-380.
- (115) Lebel, H.; Paquet, V.; Proulx, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2887-2890.
- (116) Lebel, H.; Paquet, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 320-328.
- (117) Lebel, H.; Paquet, V. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1671-1674.
- (118) Lebel, H.; Guay, D.; Paquet, V.; Huard, K. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3047-3050.
- (119) Lebel, H.; Davi, M.; Diez-Gonzalez, S.; Nolan, S. P. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 144-149.

- (120) Lebel, H.; Davi, M.; Stoklosa, G. T. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6828-6830.
- (121) Lebel, H.; Davi, M. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2352-2358.
- (122) Sha, Q.; Ling, Y.; Wang, W.; Wei, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2145-2150.
- (123) Sha, Q.; Wei, Y. *ChemCatChem* **2014**, *6*, 131-134.
- (124) Yang, Y.; Haskins, C. W.; Zhang, W.; Low, P. L.; Dai, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 3922-3925.
- (125) Akahori, Y.; Yamakoshi, H.; Hashimoto, S.; Nakamura, S. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2054-2057.
- (126) Cherney, E. C.; Green, J. C.; Baran, P. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 9019-9022.
- (127) Paquet, V. (**2004**), *Développement et application d'une nouvelle méthodologie de méthylation catalytique de composés carbonyles*, (Thèse de Doctorat), Université de Montréal.
- (128) Davi, M. (**2008**), *Développement d'une nouvelle méthodologie d'oléfination catalysée par les complexes de cuivre*, (Thèse de Doctorat), Université de Montréal.
- (129) Aggarwal, V. K.; Sheldon, C. G.; Macdonald, G. J.; Martin, W. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10300-10301.
- (130) Opalka, S. M.; Park, J. K.; Longstreet, A. R.; McQuade, D. T. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 996-999.
- (131) Bao, J.; Tranmer, G. K. *Chem. Comm.* **2015**, *51*, 3037-3044.
- (132) Bogdan, A. R.; Sach, N. W. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 849-854.
- (133) Zhang, Y.; Jamison, T. F.; Patel, S.; Mainolfi, N. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 280-283.
- (134) Cyr, P.; Charette, A. B. *Synlett* **2014**, *25*, 1409-1412.
- (135) Bao, J.; Tranmer, G. K. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 654-657.
- (136) Gemoets, H. P. L.; Laudadio, G.; Verstraete, K.; Hessel, V.; Noel, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 7161-7165.
- (137) Maestre, L.; Ozkal, E.; Ayats, C.; Beltrán, Á.; Díaz-Requejo, M. M.; Pérez, P. J.; Pericàs, M. A. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 1510-1515.
- (138) Li, P.; Wang, L.; Zhang, Y.; Wang, M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6650-6654.
- (139) Wang, M.; Li, P.; Wang, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2008*, 2255-2261.
- (140) Tang, X.; Qi, C.; He, H.; Jiang, H.; Ren, Y.; Yuan, G. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2019-2028.
- (141) Collinson, J. M.; Wilton-Ely, J. D.; Diez-Gonzalez, S. *Chem. Comm.* **2013**, *49*, 11358-11360.
- (142) Yang, Y.; Rioux, R. M. *Green Chem.* **2014**, *16*, 3916-3925.
- (143) Garcés, K.; Fernández-Alvarez, F. J.; García-Orduña, P.; Lahoz, F. J.; Pérez-Torrente, J. J.; Oro, L. A. *ChemCatChem* **2015**, *7*, 2501-2507.
- (144) Pourjavadi, A.; Habibi, Z. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 99498-99501.
- (145) Zhou, H.; Zhang, Q.-Y.; Lu, X.-B. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 44995-45000.
- (146) Alcalde, E.; Dinarès, I.; Rodríguez, S.; Garcia de Miguel, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *8*, 1637-1643.
- (147) Citadelle, C. A.; Le Nouy, E.; Bisaro, F.; Slawin, A. M.; Cazin, C. S. *Dalton transactions* **2010**, *39*, 4489-4491.
- (148) Gibard, C.; Ibrahim, H.; Gautier, A.; Cisnetti, F. *Organometallics* **2013**, *32*, 4279-4283.
- (149) Wittig, G.; Schlosser, M. *Tetrahedron* **1962**, *18*, 1023-1028.
- (150) Archibald, T. G. *US Patent* **1998**, *5,854,405*.
- (151) Proctor, L. D.; Warr, A. J. *Org. Process Res. Dev.* **2002**, *6*, 884-892.

- (152) Struempel, M.; Ondruschka, B.; Daute, R.; Stark, A. *Green Chem.* **2008**, *10*, 41-43.
- (153) Rossi, E.; Woehl, P.; Maggini, M. *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 1146-1149.
- (154) Maurya, R. A.; Park, C. P.; Lee, J. H.; Kim, D.-P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 5952-5955.
- (155) Mastronardi, F.; Gutmann, B.; Kappe, C. O. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5590-5593.
- (156) Pinho, V. D.; Gutmann, B.; Kappe, C. O. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 37419-37422.
- (157) Struempel, M.; Ondruschka, B.; Stark, A. *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13*, 1014-1021.
- (158) Moody, D. *Patent* **2008**, *WO 2008/040947 A3*.
- (159) Morandi, B.; Carreira, E. M. *Science* **2012**, *335*, 1471-1474.
- (160) Pinho, V. D.; Gutmann, B.; Miranda, L. S.; de Souza, R. O.; Kappe, C. O. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1555-1562.
- (161) Lang, S. B.; Wiles, R. J.; Kelly, C. B.; Molander, G. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 15073-15077.
- (162) Kojima, R.; Akiyama, S.; Ito, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, DOI : 10.1002/anie.201803663.
- (163) Wipf, P.; Henninger, T. C.; Geib, S. J. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6088-6089.
- (164) Liang, T.; Neumann, C. N.; Ritter, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 8214-8264.
- (165) Kobayashi, T.; Eda, T.; Tamura, O.; Ishibashi, H. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3156-3159.
- (166) Hafner, A.; Fischer, T. S.; Bräse, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 7996-8003.
- (167) Ayeni, D. O.; Mandal, S. K.; Zajc, B. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 6008-6011.
- (168) Pieber, B.; Kappe, C. O. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1076-1079.
- (169) Diercxsens, N. (2017), (Mémoire de Maitrise), Université de Montréal.
- (170) Charette, A. B.; Rulliere, P.; Benoit, G.; Allouche, E. M. D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, DOI: 10.1002/anie.201802092.
- (171) Buchner, E.; Curtius, T. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1885**, *18*, 2371-2377.
- (172) Schlotterbeck, F. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1907**, *40*, 479-483.
- (173) Dallinger, D.; Pinho, V. D.; Gutmann, B.; Kappe, C. O. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 5814-5823.
- (174) Dallinger, D.; Kappe, C. O. *Nat. Protoc.* **2017**, *12*, 2138-2147.
- (175) Lehmann, H. *Green Chem.* **2017**, *19*, 1449-1453.
- (176) Golding, B. T.; Bleasdale, C.; McGinnis, J.; Müller, S.; Rees, H. T.; Rees, N. H.; Farmer, P. B.; Watson, W. P. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 4063-4082.
- (177) Shioiri, T.; Aoyama, T.; Snowden, T. *EROS* **2006**.
- (178) Kuhnel, E.; Laffan, D. D.; Lloyd-Jones, G. C.; Martinez Del Campo, T.; Shepperson, I. R.; Slaughter, J. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 7075-7078.
- (179) Hashimoto, N.; Aoyama, T.; Shioiri, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 119-124.
- (180) Aoyama, T.; Shioiri, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, *29*, 3249-3255.
- (181) Colvin, E. W.; Hamill, B. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1977**, 869.
- (182) Ahn, J. H.; Kim, H.-M.; Kang, S. K.; Ha, J. D.; Yum, E. K.; An, D. K.; Choi, J.-K.; Kim, S. S. *ChemInform* **2005**, *36*.
- (183) Eckert-Maksic, M.; Zrinski, I.; Juribasic, M. *Heterocycles* **2006**, *68*, 1961-1967.
- (184) Aoyama, T.; Iwamoto, Y.; Nishigaki, S.; Shioiri, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 253-256.
- (185) France, M. B.; Milojevich, A. K.; Stitt, T. A.; Kim, A. J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 9287-9290.

- (186) Murphy, N.; Varney, S.; Tallon, J.; Thompson, J.; Blanc, P. *Clinical Toxicology* **2009**, *47*, 702-765.
- (187) Bray, P. A.; Sokas, R. K. *J Occup Environ Med* **2015**, *57*, e15-16.
- (188) Shioiri, T.; Aoyama, T.; Mori, S. *Org. Synth.* **1990**, *68*, 1.
- (189) Peterson, D. J. *J. Organomet. Chem.* **1967**, *9*, 373-374.
- (190) Finnegan, R. A.; Kutta, H. W. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 4138-4144.
- (191) Wu, J.; Yang, X.; He, Z.; Mao, X.; Hatton, T. A.; Jamison, T. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 8416-8420.
- (192) Maas, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 8186-8195.
- (193) Lappert, M. F.; Lorberth, J. *Chem. Commun. (London)* **1967**, 836b.
- (194) Seyferth, D.; Dow, A. W.; Menzel, H.; Flood, T. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 1080-1082.
- (195) Seyferth, D.; Menzel, H.; Dow, A. W.; Flood, T. C. *J. Organomet. Chem.* **1972**, *44*, 279-290.
- (196) Ninomiya, S.-i.; Ebie, M.; Hakura, A.; Kohda, K.; Kawazoe, Y.; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5785-5788.
- (197) Brook, A. G.; Jones, P. F. *Can. J. Chem.* **1969**, *47*, 4353-4358.
- (198) Kaufmann, K. D.; Auräth, B.; Träger, P.; Rühlmann, K. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 4973-4974.
- (199) Linderman, R. J.; Suhr, Y. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1569-1572.
- (200) Toma, T.; Shimokawa, J.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3195-3197.
- (201) Myers, E. L.; Raines, R. T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 2359-2363.
- (202) Chou, H. H.; Raines, R. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14936-14939.
- (203) Anderson, W. K.; Milowsky, A. S. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 2241-2249.
- (204) Letellier, M.; McPhee, D. J.; Griller, D. *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 1975-1978.
- (205) Curtius, T. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, *16*, 2230-2231.
- (206) Curtius, T. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, *31*, 2489-2492.
- (207) Gilman, H.; Jones, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, *65*, 1458-1460.
- (208) Bug, T.; Hartnagel, M.; Schlierf, C.; Mayr, H. *Chemistry* **2003**, *9*, 4068-4076.
- (209) Takamura, N.; Mizoguchi, T.; Koga, K.; Yamada, S. *Tetrahedron* **1975**, *31*, 227-230.
- (210) Mykhailiuk, P. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 6558-6561.
- (211) Crookes, M. J.; Williams, D. L. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1989**, 1319-1322.
- (212) Zolfigol, M. A. *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 905-910.
- (213) McCaw, P. G.; Buckley, N. M.; Eccles, K. S.; Lawrence, S. E.; Maguire, A. R.; Collins, S. G. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 3666-3679.
- (214) Müller, S. T. R.; Murat, A.; Hellier, P.; Wirth, T. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 495-502.
- (215) Gérardy, R.; Winter, M.; Vizza, A.; Monbaliu, J.-C. M. *React. Chem. Eng.* **2017**, *2*, 149-158.
- (216) Levesque, E.; Laporte, S. T.; Charette, A. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 837-841.
- (217) Poh, J. S.; Makai, S.; von Keutz, T.; Tran, D. N.; Battilocchio, C.; Pasau, P.; Ley, S. V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 1864-1868.
- (218) Greb, A.; Poh, J. S.; Greed, S.; Battilocchio, C.; Pasau, P.; Blakemore, D. C.; Ley, S. V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 16602-16605.
- (219) Maurya, R. A.; Min, K.-I.; Kim, D.-P. *Green Chem.* **2014**, *16*, 116-120.
- (220) Mertens, L.; Hock, K. J.; Koenigs, R. M. *Chemistry* **2016**, *22*, 9542-9545.

- (221) Hock, K. J.; Mertens, L.; Koenigs, R. M. *Chem. Comm.* **2016**, 52, 13783-13786.
- (222) Britton, J.; Jamison, T. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, 56, 8823-8827.
- (223) Saulnier, M. G.; Zimmermann, K.; Struzynski, C. P.; Sang, X.; Velaparthy, U.; Wittman, M.; Frennesson, D. B. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 397-399.
- (224) Noll, J. E.; Speier, J. L.; Daubert, B. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 3867-3871.
- (225) Törmäkangas, O.; Wohlfahrt, G.; Salo, H.; Ramasubramanian, R. D.; Patra, P. K. *Patent, WO 2012143599*, (2012).
- (226) Abeledo, C. A.; Kolthoff, I. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1931**, 53, 2893-2897.
- (227) Leis, J. R.; Peña, M. E.; Ríos, A. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1995**, 587-593.
- (228) Stedman, G. *J. Chem. Soc.* **1959**, 2949-2954.
- (229) Biddle, P.; Miles, J. H. *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1968**, 30, 1291-1297.
- (230) Bothner-By, A.; Friedman, L. *J. Chem. Phys.* **1952**, 20, 459-462.
- (231) Chaudhary, P.; Korde, R.; Gupta, S.; Sureshbabu, P.; Sabiah, S.; Kandasamy, J. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360, 556-561.
- (232) Boyer, J. H.; Woodyard, J. D. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 3329-3331.
- (233) Alcock, L. J.; Perkins, M. V.; Chalker, J. M. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, 47, 231-268.
- (234) Zhang, C.; Biggs, T. D.; Devarie-Baez, N. O.; Shuang, S.; Dong, C.; Xian, M. *Chem. Comm.* **2017**, 53, 11266-11277.
- (235) Doyle, M. P.; Terpstra, J. W.; Pickering, R. A.; LePoire, D. M. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 3379-3382.
- (236) Kirsch, M.; Buscher, A. M.; Aker, S.; Schulz, R.; de Groot, H. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, 7, 1954-1962.
- (237) Distler, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1967**, 6, 544-553.
- (238) Fischer, E.; Speier, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1895**, 28, 3252-3258.
- (239) Neises, B.; Steglich, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1978**, 17, 522-524.
- (240) Chakraborti, A. K.; Basak, Grover, V. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 8014-8017.
- (241) Mitsunobu, O.; Yamada, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1967**, 40, 2380-2382.
- (242) Fulton, J. R.; Aggarwal, V. K.; de Vicente, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2005, 1479-1492.
- (243) Shao, Z.; Zhang, H. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 560-572.
- (244) Barluenga, J.; Tomas-Gamasa, M.; Aznar, F.; Valdes, C. *Nat. Chem.* **2009**, 1, 494-499.
- (245) Barluenga, J.; Valdes, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 7486-7500.
- (246) Barluenga, J.; Moriel, P.; Valdes, C.; Aznar, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 5587-5590.
- (247) Zhu, C.; Li, J.; Chen, P.; Wu, W.; Ren, Y.; Jiang, H. *Org. Lett.* **2016**, 18, 1470-1473.
- (248) Jia, M.; Ma, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, 55, 9134-9166.
- (249) Nefedov, O. M.; Tomilov, Y. V.; Kostitsyn, A. B.; Dzhemilev, U. M.; Dokitchev, V. A. *Mendeleev Commun.* **1992**, 2, 13-15.
- (250) Barrett, A. G. M.; Braddock, D. C.; Lenoir, I.; Tone, H. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8260-8263.
- (251) Wurz, R. P.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2002**, 4, 4531-4533.
- (252) Morandi, B.; Carreira, E. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, 49, 938-941.
- (253) Morandi, B.; Dolva, A.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2012**, 14, 2162-2163.
- (254) Mykhailiuk, P. K. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 3438-3445.
- (255) Mykhailiuk, P. K. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2015, 7235-7239.
- (256) Zhou, H.; van der Donk, W. A. *Org. Lett.* **2001**, 3, 593-596.

- (257) Curini, M.; Rosati, O.; Pisani, E.; Cabri, W.; Brusco, S.; Riscuzzi, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1239-1240.
- (258) Lapatsanis, L.; Milias, G.; Paraskewas, S. *Synthesis* **1985**, *1985*, 513-515.
- (259) Furrow, M. E.; Myers, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12222-12223.
- (260) Squitieri, R. A.; Shearn-Nance, G. P.; Hein, J. E.; Shaw, J. T. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 5278-5284.
- (261) García-Muñoz, A.-H.; Tomás-Gamasa, M.; Pérez-Aguilar, M. C.; Cuevas-Yañez, E.; Valdés, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 3925-3928.
- (262) Barluenga, J.; Tomas-Gamasa, M.; Aznar, F.; Valdes, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 4993-4996.
- (263) Schmidt, U.; Kroner, M.; Griesser, H. *Synthesis* **1989**, *1989*, 832-835.
- (264) Pirrung, M. C.; Brown, W. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6388-6389.
- (265) Gringore, O. H.; Rouessac, f. P. *Org. Synth.* **1985**, *63*, 121.
- (266) Naik, R.; Pasha, M. A. *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 2823-2826.
- (267) Hecht, S. M.; Kozarich, J. W. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 1397-1400.
- (268) Felpin, F. X.; Fouquet, E. *Chemistry* **2010**, *16*, 12440-12445.
- (269) Verardo, G.; Giumanini, A. G.; Strazzolini, P. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4303-4332.
- (270) Trabbic, C. J.; Overmeyer, J. H.; Alexander, E. M.; Crissman, E. J.; Kvale, H. M.; Smith, M. A.; Erhardt, P. W.; Maltese, W. A. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 2489-2512.
- (271) Raner, K. D.; Strauss, C. R.; Trainor, R. W.; Thorn, J. S. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2456-2460.
- (272) Tomilov, Y. V.; Okonnishnikova, G. P.; Shulishov, E. V.; Nefedov, O. M. *Russ. Chem. Bull.* **2004**, *53*, 671-675.
- (273) Applequist, D. E.; McGreer, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 1965-1972.
- (274) Li, S. G.; Han, Z. S.; Viereck, P.; Lee, H.; Kurouski, D.; Senanayake, C. H.; Tsantrizos, Y. S. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 894-897.
- (275) Friedman, L.; Jurewicz, A. T.; Bayless, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 1795-1799.
- (276) Zarchi, M. A. K.; Noei, J. *J. Appl. Polym. Sci.* **2007**, *104*, 1064-1067.
- (277) DeChristopher, P. J.; Adamek, J. P.; Lyon, G. D.; Galante, J. J.; Haffner, H. E.; Boggio, R. J.; Baumgarten, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 2384-2385.
- (278) Müller, P.; Minh Phuong, N. T. *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 4727-4730.
- (279) Kato, Y.; Yen, D. H.; Fukudome, Y.; Hata, T.; Urabe, H. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4137-4139.
- (280) Katritzky, A. R.; Gruntz, U.; Kenny, D. H.; Rezende, M. C.; Sheikh, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1979**, 430.
- (281) Friedman, L.; Jurewicz, A. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 1808-1811.
- (282) Satumov, E. T.; Medvedev, J. J.; Nilov, D. I.; Sandzhieva, M. A.; Boyarskaya, I. A.; Nikolaev, V. A.; Vasilyev, A. V. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 4835-4844.
- (283) Qi, J.; Wang, Z.; Lang, B.; Lu, P.; Wang, Y. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 12640-12646.
- (284) Solic, I.; Seankongsuk, P.; Loh, J. K.; Vilaivan, T.; Bates, R. W. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *16*, 119-123.
- (285) Maroun, C. (2015), *Progrès vers la synthèse totale de l'hodgsonox*, (Mémoire de Maitrise), Université de Montréal.
- (286) Brenna, S.; Posset, T.; Furrer, J.; Blumel, J. *Chemistry* **2006**, *12*, 2880-2888.
- (287) Altman, R. A.; Koval, E. D.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6190-6199.
- (288) Ambasht, S.; Chiu, S. K.; Peterson, P. E.; Queen, J. *Synthesis* **1980**, *1980*, 318-320.
- (289) Kuhn, L. P.; Wright, R.; DeAngelis, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2719-2722.

- (290) Wang, L.; Zu, L. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2016**, *18*, 25249-25256.
- (291) Zhu, Z.; Yuan, J.; Zhou, Y.; Qin, Y.; Xu, J.; Peng, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 511-514.
- (292) Judd, K. E.; Caggiano, L. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 5201-5210.
- (293) Lewis, H. J.; Ramage, G. R.; Robinson, R. *J. Chem. Soc.* **1935**, 1412.
- (294) Bodnar, B. S.; Vogt, P. F. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2598-2600.
- (295) Giordano, C.; Castaldi, G.; Cavicchioli, S.; Villa, M. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 4243-4252.
- (296) Zhu, S. F.; Chen, C.; Cai, Y.; Zhou, Q. L. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2008**, *47*, 932-934.
- (297) Xu, F.; Peng, L.; Shinohara, K.; Morita, T.; Yoshida, S.; Hosoya, T.; Orita, A.; Otera, J. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 11592-11608.
- (298) Itoh, T.; Matsushita, Y.; Abe, Y.; Han, S. H.; Wada, S.; Hayase, S.; Kawatsura, M.; Takai, S.; Morimoto, M.; Hirose, Y. *Chemistry* **2006**, *12*, 9228-9237.
- (299) Safi, S.; Jeanson, A.; Roques, J.; Solari, P. L.; Charnay-Pouget, F.; Den Auwer, C.; Creff, G.; Aitken, D. J.; Simoni, E. *Inorg. Chem.* **2016**, *55*, 877-886.
- (300) Bernardes, G. J.; Grayson, E. J.; Thompson, S.; Chalker, J. M.; Errey, J. C.; El Oualid, F.; Claridge, T. D.; Davis, B. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 2244-2247.
- (301) Vuluga, D.; Legros, J.; Crousse, B.; Bonnet-Delpon, D. *Green Chem.* **2009**, *11*, 156-159.
- (302) Aggarwal, V. K.; de Vicente, J.; Bonnert, R. V. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5381-5383.
- (303) Grandi, R.; Messerotti, W.; Pagnoni, U. M.; Trave, R. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1352-1355.
- (304) McLaughlin, M.; Marcantonio, K.; Chen, C. Y.; Davies, I. W. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4309-4312.
- (305) Li, X.; Yang, F.; Wu, Y. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4543-4550.
- (306) Roth, G.; Liepold, B.; Müller, S.; Bestmann, H. *Synthesis* **2003**, *2004*, 59-62.
- (307) Richardson, C.; Reed, C. A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4750-4755.
- (308) Ackermann, L.; Gschrei, C. J.; Althammer, A.; Riederer, M. *Chem. Comm.* **2006**, 1419-1421.
- (309) Xu, X. B.; Lin, Z. H.; Liu, Y.; Guo, J.; He, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 2716-2720.
- (310) Degnan, A. P.; Huang, H.; Snyder, L. B.; Yang, F.; Gillman, K. W.; Parker, M. F. *Patent* **2012**, *WO 2012064603 A1*.
- (311) Zhang, N.; Yang, R.; Zhang-Negrerie, D.; Du, Y.; Zhao, K. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8705-8711.
- (312) Nguyen, D. M.; Miles, D. H. *Synth. Commun.* **2011**, *41*, 1759-1771.
- (313) Wenkert, E.; Jackson, B. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 217-219.
- (314) Liao, S.; Coric, I.; Wang, Q.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10765-10768.
- (315) Su, Y. H.; Chiang, L. W.; Jeng, K. C.; Huang, H. L.; Chen, J. T.; Lin, W. J.; Huang, C. W.; Yu, C. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 1320-1324.
- (316) Hür, D.; Ekti, S. F.; Dal, H. *J. Organomet. Chem.* **2010**, *695*, 1031-1034.
- (317) Trabbic, C. J.; Zhang, F.; Walseth, T. F.; Slama, J. T. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 3593-3610.
- (318) Beak, P.; Carter, L. G. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2363-2373.
- (319) Iranpoor, N.; Firouzabadi, H.; Riazi, A.; Pedrood, K. *J. Organomet. Chem.* **2016**, *822*, 67-73.
- (320) Singh, S. P.; Michaelides, A.; Merrill, A. R.; Schwan, A. L. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6825-6831.

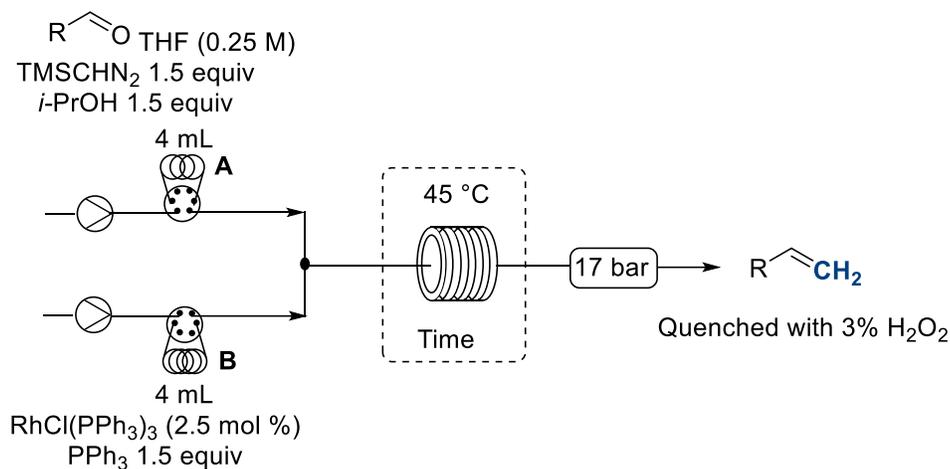
Experimental section

General

Analytical thin-layer chromatography (TLC) was performed using 0.25 mm silica gel 60-F plates. Visualization of the developed chromatogram was performed by UV absorbance, cerium ammonium molybdate, or aqueous potassium permanganate. Flash chromatography was performed using silica gel (230–400 mesh) with the indicated solvent system. Infrared spectra are reported in reciprocal centimeters (cm^{-1}). Only the most important and relevant frequencies are reported. ^1H NMR spectra were recorded in CDCl_3 , unless otherwise noted. Chemical shifts for ^1H NMR spectra were recorded in parts per million with the solvent resonance as the reference CDCl_3 ($\delta = 7.26$ ppm), DMSO-d_6 ($\delta = 2.50$ ppm) or CD_3OD ($\delta = 3.31$ ppm). Data are reported as follows: chemical shift, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, qn = quintet, m = multiplet and b = broad), coupling constant in Hz and integration. Chemical shifts for ^{13}C NMR spectra are recorded in parts per million using the central peak of CDCl_3 ($\delta = 77.16$ ppm), DMSO-d_6 (39.52 ppm) or CD_3OD ($\delta = 49.00$ ppm) as the reference. All ^{13}C NMR spectra were obtained with complete proton decoupling. When ambiguous, proton and carbon assignments were established through COSY, HSQC, and/or DEPT experiments. All NMR yields were determined using quantitative ^1H NMR spectra using bibenzyl, 1,3,5-trimethoxybenzene or tetrachloroethane as an internal standard with a 10-sec relaxation time. High resolution mass spectra analysis was performed by the Centre régional de spectroscopie de masse de l'Université de Montréal.

Experimental section of Chapter 2

General Procedure A for methylenation in continuous flow using Wilkinson's catalyst:



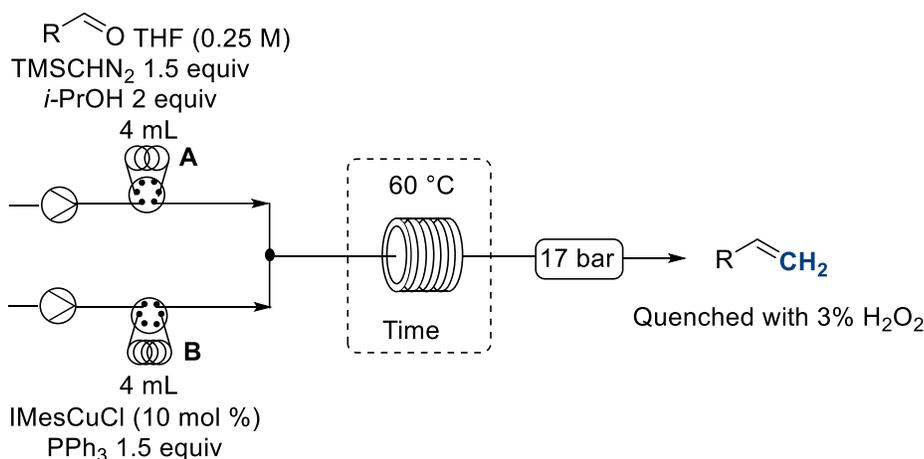
A 4 mL sample loop A was charged with the solution of aldehyde (1 mmol, 1 equiv), trimethylsilyldiazomethane (1.5 mmol, 1.5 equiv) and isopropanol (115 μ L, 1.5 mmol, 1.5 equiv) in THF (4 mL, 0.25 M). A 4 mL sample loop B was charged with a solution of triphenylphosphine (315 mg, 1.5 mmol, 1.5 equiv) and the chlorotris(triphenylphosphine)rhodium (23.1 mg, 0.025 mmol, 2.5 mol %) in THF (4 mL, 0.25 M). The 2 loops were injected in a 4x10 mL reactor at 45 °C with a back-pressure regulator at 250 psi. After the desired residence time, the product was collected in an opened flask containing H_2O_2 3% in water. The organic layer was extracted with dichloromethane (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL) and dried over $MgSO_4$. The solvent was removed under reduced pressure and the crude alkene was purified by flash chromatography on silica gel or by distillation.

General Procedure B for methylenation using Wilkinson's catalyst:

To a solution of chlorotris(triphenylphosphine)rhodium (23.1 mg, 0.025 mmol) and triphenylphosphine (315 mg, 1.50 mmol) in THF (4 mL, 0.25 M), was added 2-propanol (115

μL , 1.50 mmol), followed by the aldehyde (1.00 mmol). To the resulting red mixture, was then added a solution of trimethylsilyldiazomethane in THF (1.50 mmol). Gas evolution was observed and the resulting dark orange mixture was stirred at room temperature. When the reaction is completed by GCMS, ^1H NMR, or TLC analysis, 3% H_2O_2 (10 mL) was added and the organic layer was extracted with dichloromethane (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL) and dried over MgSO_4 . The solvent was removed under reduced pressure and the crude alkene was purified by flash chromatography on silica gel or by distillation.

General Procedure C for methylenation in continuous flow using IMesCuCl:



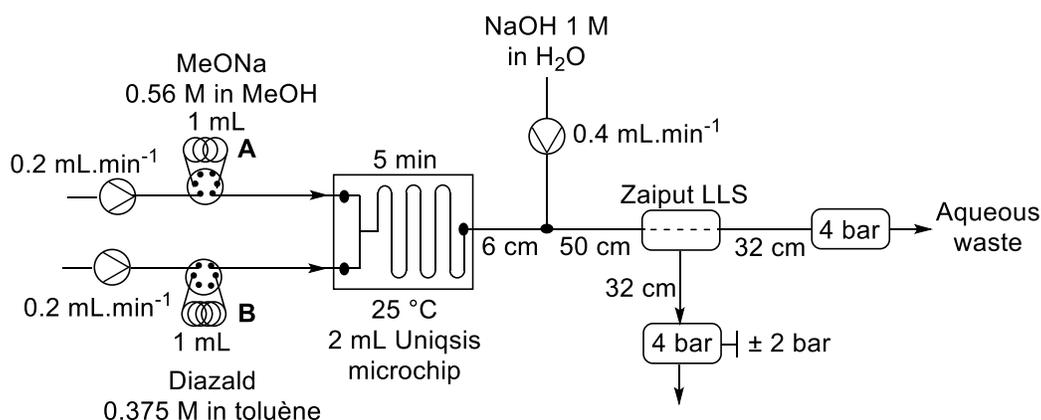
A 4 mL sample loop A was charged with the solution of aldehyde (1 mmol, 1 equiv), trimethylsilyldiazomethane (1.5 mmol, 1.5 equiv) and isopropanol (153 μL , 2 mmol, 2 equiv) in THF (4 mL, 0.25 M). A 4 mL sample loop B was charged with a solution of triphénylphosphine (315 mg, 1.5 mmol, 1.5 equiv) and the IMesCuCl (40 mg, 0.1 equiv, 10 mol %) in THF (4 mL, 0.25 M). The 2 loops were injected in a 4x10 mL reactor at 60 °C with a back-pressure regulator at 250 psi. After the desired residence time, the product was collected in an opened flask containing H_2O_2 3% in water. The organic layer was extracted with dichloromethane (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL)

and dried over MgSO_4 . The solvent was removed under reduced pressure and the crude alkene was purified by flash chromatography on silica gel or by distillation.

General Procedure D for methylenation using IMesCuCl :

To a solution of IMesCuCl (40 mg, 0.1 equiv, 10 mol %) and triphenylphosphine (315 mg, 1.50 mmol, 1.50 equiv) in THF (4 mL, 0.25 M), was added 2-propanol (153 μL , 2 mmol, 2 equiv), followed by the aldehyde (1.00 mmol). To the resulting red mixture, was then added a solution of trimethylsilyldiazomethane in THF (1.50 mmol, 1.50 equiv). Gas evolution was observed and the resulting dark orange mixture was stirred at room temperature. When the reaction is completed by GCMS, ^1H NMR, or TLC analysis, 3% H_2O_2 (10 mL) was added and the organic layer was extracted with dichloromethane (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL) and dried over MgSO_4 . The solvent was removed under reduced pressure and the crude alkene was purified by flash chromatography on silica gel or by distillation.

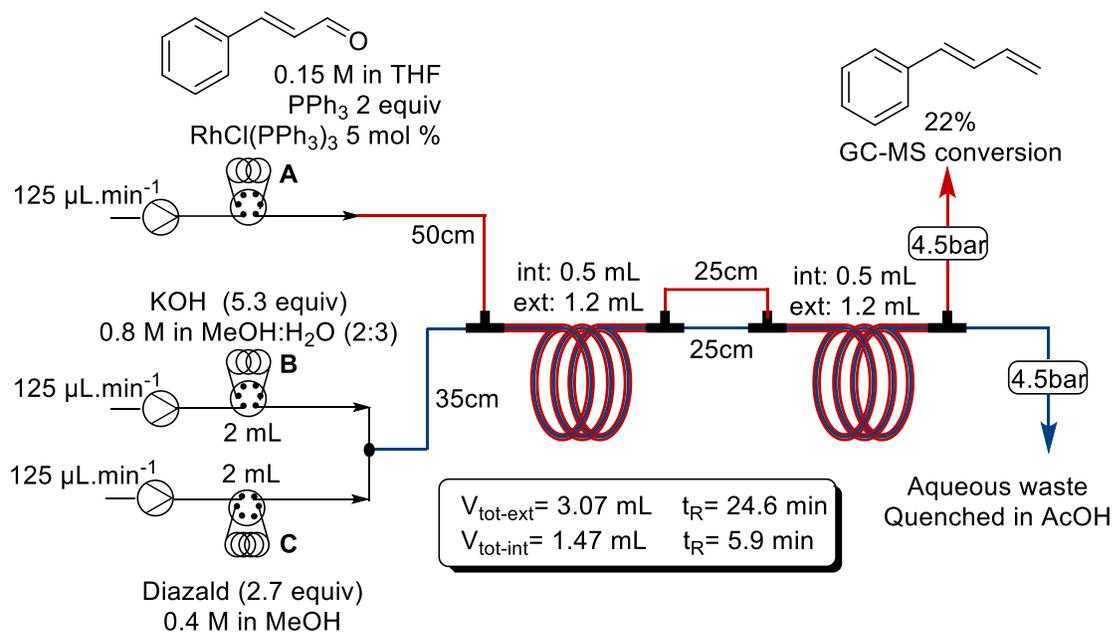
General procedure E to continuous flow production of diazomethane.



A 1 mL sample loop A was charged with the solution of sodium methoxide 0.563 M (0.563 mmol, 1.5 equiv) in MeOH. A 1 mL sample loop B was charged with a solution of Diazald 0.375 M (80 mg, 0.375 mmol, 1 equiv) in toluene. The 2 loops were injected in the system with a total flowrate of 0.4 mL.min⁻¹ in a 2 mL Uniqsis microchip reactor at room temperature. The output of the reactor was relied to a third pump which continuously pump

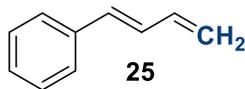
NaOH 1M in water. All stream were combined in a 50 cm tube, the two layers formed were separated using a Zaiput liquid-liquid separator. Controllable back pressure regulator were placed from side of the separator and were adjust with nitrogen pressure to insure a good separation.

Procedure for tube in tube continuous flow production of diazomethane.

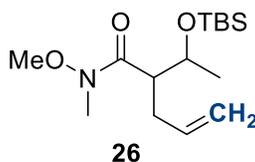


A 2 mL sample loop A was charged with the solution of cinnamaldehyde (38 μL , 0.30 mmol, 1 equiv), chlorotris(triphenylphosphine)rhodium (13.9 mg, 0.015 mmol, 5 mol %) and triphenylphosphine (157 mg, 0.6 mmol) in THF (2 mL, 0.15 M). A 2 mL sample loop B was charged with a solution of potassium hydroxide (90 mg, 1.6 mmol, 5.3 equiv) in mixture of methanol and water (2:3) (2 mL, 0.8M). A 2 mL sample loop C was charged with a solution of Diazald (171 mg, 0.8 mmol, 2.7 equiv) in MeOH (2 mL, 0.4 M). The loop A was injected with a flow rate of 125 $\mu\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ in the external tube of the reactor. The loops B and C were combined with a flow rate of 125 $\mu\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ each and injected in the internal tube of the reactor. The outputs of the reactor was pressurised with 4.5 bar on each side. A 22% conversion of cinnamaldehyde was recorded by GC-MS.

Characterisation Datas:



4-Phenyl-1,3-butadiene (25). The title compound was prepared according to the general procedure **A** using trans-cinnamaldehyde (125.9 μ L, 1.00 mmol) (reaction time: 1h). The crude mixture was purified by flash chromatography using pentane. The desired alkene **16** was isolated as a colorless liquid (94.1 mg, 0.724 mmol, 72% yield). Spectral and physical data matched those reported in the literature.¹¹⁹ **R_f** 0.53 (Pentane); **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.43-7.41 (m, 2H, ArH), 7.35-7.31 (m, 2H, ArH), 7.26-7.22 (m, 1H, ArH), 6.80 (dd, J = 16, 10 Hz, 1H, Ph-CH=CH-), 6.58 (d, J = 16 Hz, 1H, Ph-CH=CH-), 6.52 (dd, J = 17, 10 Hz, 1H, -CH=CH₂), 5.35 (d, J = 17 Hz, 1H, -CH=CH_{2-trans}), 5.19 (d, J = 10 Hz, 1H, -CH=CH_{2-cis}); **¹³C NMR** (125 MHz, CDCl₃) 137.0, 136.96, 132.7, 129.5, 128.5, 127.5, 126.3, 117.5.



2-(1-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)ethyl)-N-methoxy-N-methylpentmar5-4-enamide (26). The title compound was prepared according to the general procedure **A** using the corresponding aldehyde (113.8 mg, 0.375 mmol) (reaction time: 1 h). The aldehyde was prepared according to the previous reported synthesis.²⁸⁵ The crude mixture was purified by flash chromatography using AcOEt/Hex (15/85). The desired alkene **xx** was isolated as a colorless liquid (84.6 mg, 0.281 mmol, 75% yield). **R_f** 0.52 (15% EtOAc/Hexanes); **RMN ¹H** (300 MHz, CDCl₃) δ 5.79-5.65 (m, 1H, CH=CH₂), 5.02 (dd, J = 17.1, 1.3 Hz, 1H, CH=CH_{2-trans}), 4.94 (dd, J = 10.1, 1.6 Hz, 1H, CH=CH_{2-cis}), 3.94-3.85 (m, 1H, CH(OTBS)), 3.64 (s, 3H, NOCH₃), 3.14 (s, 3H, NCH₃), 2.96 (s (br), 1H, C(O)CH), 2.55-2.47 (m, 1H, CH₂CH=), 2.37-2.26 (m, 1H, CH₂CH=), 1.11 (d, J = 6.0 Hz, CH₃), 0.86 (s, 9H, Si(Me₂)t-Bu), 0.05 (s, 3H, Si(Me₂)t-Bu), 0.04 (s, 3H, Si(Me₂)t-

²⁸⁵ Maroun, C. (2015), *Progrès vers la synthèse totale de l'hodgsonox*, (Mémoire de Maitrise), Université de Montréal.

Bu); **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ 175.4, 136.4, 116.4, 70.2, 61.5, 49.6, 34.6, 32.1, 26.0, 22.5, 18.1, -4.1, -4.6.

2-(1-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)ethyl)-*N*-methoxy-*N*-methylpentmar5-4-enamide (26).

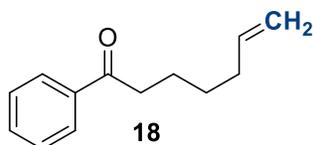
The title compound was prepared according to the general procedure **B** using the corresponding aldehyde (151.7 mg, 0.500 mmol) (reaction time: 1 h). The crude mixture was purified by flash chromatography using AcOEt/Hex (15/85). The desired alkene **xx** was isolated as a colorless liquid (130.4 mg, 0.433 mmol, 87% yield).

2-(1-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)ethyl)-*N*-methoxy-*N*-methylpentmar5-4-enamide (26).

The title compound was prepared according to the general procedure **C** using the corresponding aldehyde (113.8 mg, 0.375 mmol) (reaction time: 1 h). The crude mixture was purified by flash chromatography using AcOEt/Hex (15/85). The desired alkene **xx** was isolated as a colorless liquid (81.2 mg, 0.270 mmol, 72% yield).

2-(1-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)ethyl)-*N*-methoxy-*N*-methylpentmar5-4-enamide (26).

The title compound was prepared according to the general procedure **D** using the corresponding aldehyde (151.7 mg, 0.500 mmol) (reaction time: 1 h). The crude mixture was purified by flash chromatography using AcOEt/Hex (15/85). The desired alkene **xx** was isolated as a colorless liquid (130.4 mg, 0.433 mmol, 87% yield).



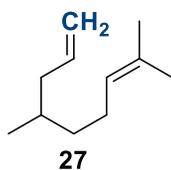
1-phenylhept-6-en-1-one (18): The title compound was prepared from corresponding from 6-oxo-6-phenylhexanal (110 mg, 0.578 mmol) according to the general procedure **A** (reaction time 1 h). The desired alkene (51.3 mg, 47%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (2% ethyl ether/hexane). Spectral and physical data matched those reported in the literature.¹¹⁹ **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 7.97-7.94 (m, 2H, $\text{ArH}_{\text{ortho}}$), 7.55-7.52 (m, 1H, ArH_{para}), 7.48-7.43 (m, 2H, ArH_{meta}), 5.88-5.75 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.05-4.98 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_{2\text{trans}}$), 4.98-4.93 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_{2\text{cis}}$) 2.97 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H, $\text{CH}_2(\text{CO})\text{Ph}$), 2.15-2.07 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 1.81-1.71 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CO})\text{Ph}$), 1.54-

1.44 (m, 2H, $\text{Ck}_2\text{CH}_2\text{CH}_2(\text{CO})\text{Ph}$); **RMN** ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) 200.4, 138.3, 137.1, 133.0, 128.7, 128.1, 114.8, 38.5, 33.6, 28.7, 23.8

1-phenylhept-6-en-1-one (18): The title compound was prepared from corresponding from 6-oxo-6-phenylhexanal (95.1 mg, 0.500 mmol) according to the general procedure **B** (reaction time 1 h). The desired alkene (46.0 mg, 0.244 mmol, 49%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (2% ethyl ether/hexane)

1-phenylhept-6-en-1-one (18): The title compound was prepared from corresponding from 6-oxo-6-phenylhexanal (105 mg, 0.552 mmol) according to the general procedure **C** (reaction time 1 h). The desired alkene (55.0 mg, 0.292 mmol, 53%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (2% ethyl ether/hexane)

1-phenylhept-6-en-1-one (18): The title compound was prepared from corresponding from 6-oxo-6-phenylhexanal (95.1 mg, 0.500 mmol) according to the general procedure **D** (reaction time 1 h). The desired alkene (55.0 mg, 0.292 mmol, 58%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (2% ethyl ether/hexane)

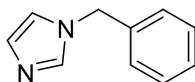


4,8-dimethylnona-1,7-diene (27) : The title compound was prepared from (\pm)-citronellal (180 μL , 1.00 mmol) according to the general procedure **A** (reaction time 5 h). The desired alkene (53.3 mg, 35% yield) was obtained as a colorless oil after flash chromatography (100% hexanes). Spectral and physical data matched those reported in the literature.¹¹⁹ **RMN** ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 5.85-5.71 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.13-5.07 (m, 1H, $\text{C}=\text{CH}_2$), 5.03-4.98 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.96 (t, $J=1.2\text{Hz}$, 1H, $\text{CH}=\text{CMe}_2$) 2.14-1.82 (m, 4H, alk), 1.68 (d, 3H, $J=1.0\text{ Hz}$, $\text{CH}=\text{CMe}_2$), 1.60 (s, 3H, $\text{CH}=\text{CMe}_2$), 1.57-1.47 (m, 1H, alk), 1.40-1.30 (m, 1H, alk), 1.20-1.11 (m, 1H, alk), 0.89 (d, $J=7\text{ Hz}$, 3H, CHMe); $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 166.7, 148.3, 131.6, 124.5, 122.5, 60.2, 39.8, 36.8, 32.2, 25.8, 25.6, 19.6, 17.8, 14.4;

4,8-dimethylnona-1,7-diene (27): The title compound was prepared from (\pm)-citronellal (180 μ L, 1.00 mmol) according to the general procedure **B** (reaction time 5 h). The desired alkene (64.6 mg, 42% yield) was obtained as a colorless oil after flash chromatography

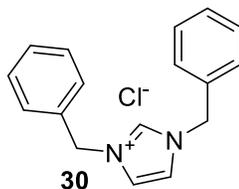
4,8-dimethylnona-1,7-diene (27): The title compound was prepared from (\pm)-citronellal (448 μ L, 2.50 mmol) according to the general procedure **C** (reaction time 8 h). The desired alkene (148.5 mg, 39% yield) was obtained as a colorless oil after flash chromatography

4,8-dimethylnona-1,7-diene (27): The title compound was prepared from (\pm)-citronellal (180 μ L, 1.00 mmol) according to the general procedure **D** (reaction time 8 h). The desired alkene (61.2 mg, 40%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography.

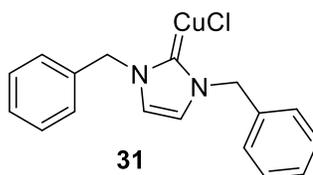


29

1-benzyl-1H-imidazole (29): To a suspension of sodium hydride (420 mg, 10.5 mmol, 1.05 equiv) in DMF (50 mL, 0.2 M), was added imidazole (680 mg, 10 mmol) at 0 °C. The reaction was stirred at room temperature for 2h. Benzylbromide (1.2 mL, 10 mmol) was added to resulting solution and the reaction was stirred at room temperature for 4 h. The DMF was then removed under reduced pressure. The resulting solid was dissolved in dichloromethane (25 mL) and water (25 mL). The organic layer was extracted with dichloromethane (2 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (50 mL) and dried over MgSO₄. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified by flash chromatography on silica gel (50/50 to 100% AcOEt/Hexanes). The desired product xx (1.46 g, 92% yield) was obtained as white solid after flash chromatography. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (s, 1H, NCHN), 7.43 – 7.29 (m, 3H, ArH), 7.20 – 7.12 (m, 2H, ArH), 7.09 (t, J = 1.0 Hz, 1H, NCHCHNPh), 6.90 (t, J = 1.2 Hz, 1H, NCHCHNPh), 5.12 (s, 2H, NCH₂Ph). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 137.5, 136.3, 129.9, 129.0, 128.3, 127.3, 119.4, 50.8.



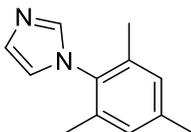
1,3-dibenzyl-1H-imidazol-3-ium chloride(30): This compound was synthesized according to the procedure reported in the literature.²⁸⁶ 1-Benzylimidazole (750 mg, 4.74 mmol) and Benzylchloride (0.60 mL, 5.21 mmol, 1.1 equiv) were dissolved in toluene (10 mL) and refluxed for three days. Without stirring, two phases rapidly formed, with a viscous oil at the bottom and toluene at the top. The phases were separated and the oil was washed with toluene (6x10 mL). After drying the oil under vacuum at 60 °C for one day, the desired imidazolium (1.37 g, 4.74 mmol, 100% yield) was obtained with a honey-like consistency at room temperature. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.45 (s, 1H, NCHN), 7.48 – 7.41 (m, 4H, ArH), 7.41 – 7.33 (m, 6H, ArH), 7.10 (d, J = 1.6 Hz, 2H, NCHCHN), 5.55 (s, 4H, NCH₂Ph). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 137.1, 133.2, 129.3, 128.9, 122.1, 122.1, 53.2.



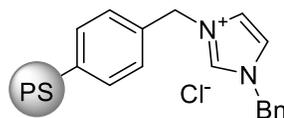
(1,3-dibenzyl-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-ylidene)copper(I) chloride (IBnCuCl, 31): This compound was synthesized according to the procedure reported in the literature.¹⁴⁸ Imidazolium chloride **30** (683 mg, 2.4 mmol) was dissolved in 14 mL of water. Copper chloride (356 mg, 3.6 mmol, 1.5 equiv) was added. The flask was stoppered and degassed by bubbling argon for 5 min. Then, a saturated solution of ammonia in water (917 μL, 15.7M, 14.4 mmol, 6 equiv) was added with a syringe through the septum, and the reaction vessel was degassed for 1 more minute. The mixture was stirred vigorously for 1 h at room temperature. The reaction mixture was transferred to a separating funnel containing 10 mL of dichloromethane. Extraction was performed three times. The combined organic phases were dried K₂CO₃ and solvent was removed under reduced pressure. The crude mixture was recrystallized in DCM by the dropwise

²⁸⁶ Brenna, S.; Posset, T.; Furrer, J.; Blumel, J. *Chemistry* **2006**, *12*, 2880-2888.

addition of *n*-pentane. The desired product (707 mg, 2.04 mmol, 85%) was obtained as a white powder. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.43 – 7.33 (m, 6H, ArH), 7.32 – 7.27 (m, 4H ArH), 6.85 (s, 2H, NCHCHN), 5.33 (s, 4H, NCH₂Ph). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 137.2, 128.8, 127.9, 127.9, 120.2, 54.5.



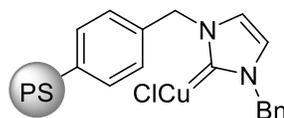
1-mesityl-1H-imidazole: This compound was synthesized according to a modified procedure reported in the literature.^{146,287} To a flame dried round bottom flask was added imidazole (408.5 mg, 6mmol, 1.2 equiv), Cs_2CO_3 (2.44g, 7.5 mmol, 1.5 equiv), phenanthroline (180 mg, 1 mmol, 20 mol %) and then copper oxide (71 mg, 0.5 mmol, 10 mol %). The vessel was evacuated and back-filled with argon or nitrogen, and this sequence was repeated an additional time. DMF(5 mL) was added follow by 2,4,6-trimethylbromobenzene (766 μL , 5 mmol). The reaction was heated at 150 $^\circ\text{C}$ during 4 days. The reaction was cooled to room temperature and the DMF was then removed under reduced pressure. The reaction was diluted with dichloromethane (20 mL) and water (20 mL). The organic layer was extracted with dichloromethane (2 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine (25 mL) and dried over MgSO_4 . The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified by flash chromatography on silica gel (20/80 to 60/40 AcOEt/Hexanes +2% NEt_3). The desired product xx (450 g, 48% yield) was obtained as white solid after recrystallization in hexanes. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40 (s, 1H, ArH), 7.20 (s, 1H, ArH), 6.95-6.93 (m, 2H, CH=CH), 6.87-6.85 (m, 1H, NCHN), 2.31 (s, 3H, CH_3), 1.96 (s, 6H, CH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 138.8, 137.5, 135.4, 133.4, 129.6, 129.0, 120.1, 21.0, 17.3.



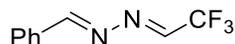
Supported benzyl -imidazolium chloride: This compound was synthesized according to the procedure reported in the literature. To a merrifield's resin (1.03 g, 2.2 mmol/g, 2.27

²⁸⁷ Altman, R. A.; Koval, E. D.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 6190-6199.

mmol) in dry toluene (8 mL) was added the desired benzyl imidazole (431 mg, 2.72 mmol, 1.2 equiv). The mixture was heated at 80 °C and stirred under argon during 36 h. The resin was filtrate on fritted glass and washed with toluene (20mL), chloroform (20mL), methanol (20mL) and ethyl acetate (20mL). The resin was dried under vacuum during 24 h at 60 °C. The yield was determinate by measuring the recovered starting materials after evaporation of the filtrate.

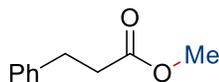


Supported (1,3-dibenzyl-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-ylidene)copper(I) chloride (PS-NHC(Bn)CuCl): This compound was synthesized according to a modified procedure reported in the literature. To the previously obtained imidazolium resin (1.00 g, 1.63 mmol) was added copper chloride (178 mg, 1.80 mmol, 1.1 equiv), potassium tert-butoxide (201 mg, 1.80 mmol, 1.1 equiv) and dry THF (25 mL) in sequence to an flame-dried flask. The resulting suspension was stirred at room temperature under a argon for 24 h. Then the solution was filtered and the resin was washed with water (3 x 10 mL), methanol (3 x10 mL) and acetone (3 x10 mL), respectively, and dried under vacuum at 60 °C overnight. The PS-NHC-Cu(I)catalyst was obtained as a green resin.



42

(E)-1-((E)-benzylidene)-2-(2,2,2-trifluoroethylidene)hydrazine (42): This product was formed in the reaction between PPh₃, PhCHO and CF₃CHN₂. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.54 (s, 1H, PhCH=N), 7.90 (q, J = 4.1 Hz, 1H, CF₃CH=N), 7.86 – 7.79 (m, 2H, ArH), 7.54 – 7.43 (m, 3H, ArH). ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -70.21 (d, J = 4.1 Hz).



37

Methyl hydrocinnamate (37): The diazomethane was produce according to the general procedure E. The tubing from organic layer containing the diazomethane was immerse in a stirred solution of hydrocinnamic acid (225 mg, 1.5 mmol, 4 equiv) in toluene (5 mL). The solvent was removed under reduced pressure. The yield was determinate to 64% by 1H NMR

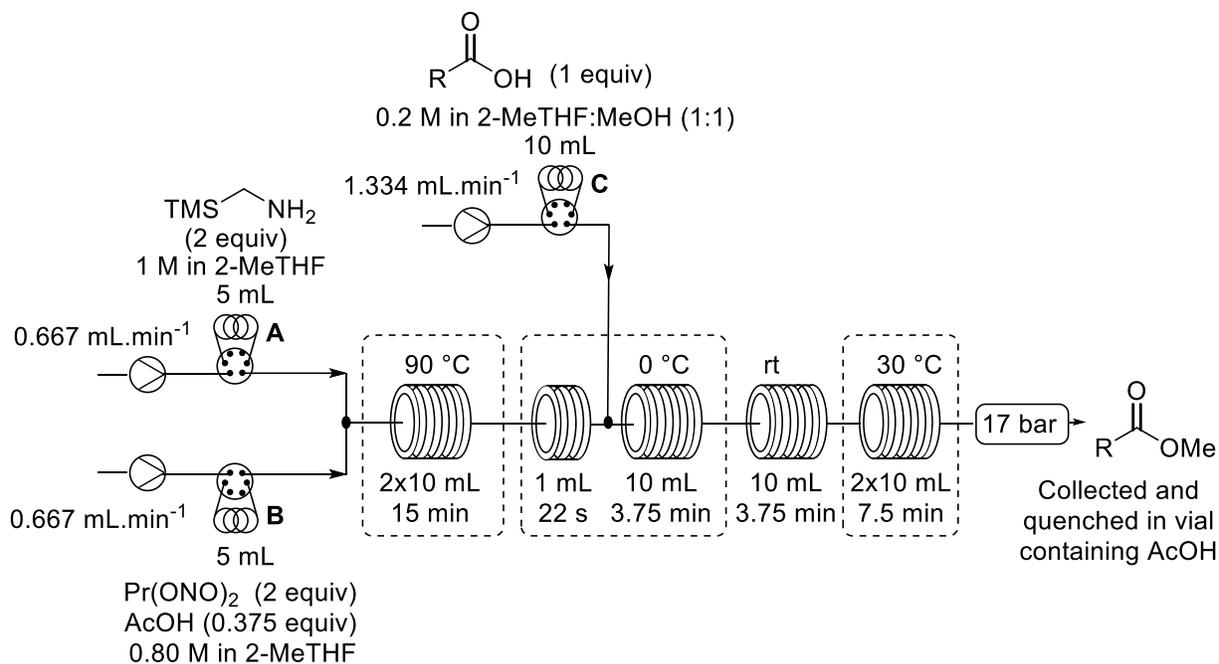
using tetrachloroethane (100 uL) as internal standard and a relaxation times of 10 sec. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.34 – 7.27 (m, 2H, ArH), 7.25 – 7.18 (m, 3H, ArH), 3.68 (s, 3H, COOCH_3), 2.90 (t, $J = 7.9$ Hz, 3H, PhCH_2), 2.65 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H, CH_2COOMe). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 173.4, 140.6, 128.6, 128.4, 126.4, 51.7, 35.8, 31.0.

Experimental section of Chapter 3 and 4

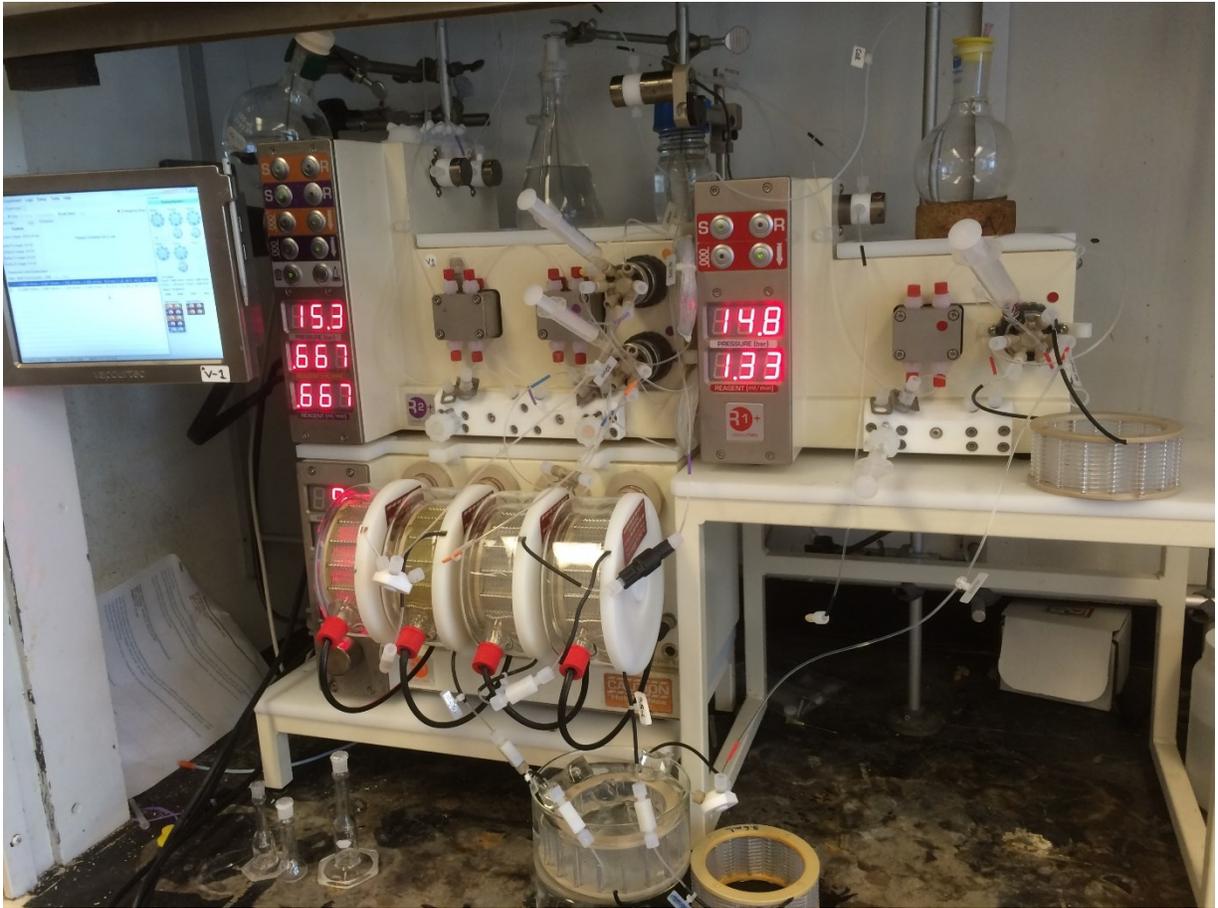
General Batch Procedure E for One-Pot Esterification of Carboxylic Acids with TMSCH₂NH₂

In a 10 mL flask with a magnetic stirring bar, 2-MeTHF (1 mL) was added at room temperature followed by TMSCH₂NH₂ (71.7 μ L, 1.00 mmol, 2.50 equiv) and AcOH (8.6 μ L, 0.15 mmol, 0.38 equiv). The microwave flask was placed in an oil bath at 80 °C with stirring and Pr(ONO)₂ (97.5 μ L, 0.800 mmol, 2.00 equiv) was added. The solution was stirred at 80 °C during 20 min then cooled to room temperature affording a yellow diazo solution. To another 10 mL flask containing the carboxylic acid (0.400 mmol, 1.00 equiv) in 2-MeTHF : MeOH (3 mL, 2:1) at 0 °C, was added dropwise the diazo solution. The resulting mixture was stirred at 0 °C for 20 min. AcOH (0.1 mL) was added to quench any residual diazo. Sat. aq. NaHCO₃ (10 mL) was added, then the layers were separated. The aqueous layer was extracted with DCM or AcOEt (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO₄. The solvent was removed under reduced pressure affording the ester which was purified by flash chromatography on silica gel using EtOAc /Hexanes as eluent.

General Flow Procedure F for One-Pot Esterification of Carboxylic Acids with Amines



A 5 mL sample loop A was charged with the solution of $\text{TMSCH}_2\text{NH}_2$ (670 μL , 5 mmol, 2.5 equiv) in 2-MeTHF (5 mL, 1 M). A 5 mL sample loop B was charged with a solution of $\text{Pr}(\text{ONO})_2$ (488 μL , 4 mmol, 2 equiv) and AcOH (43 μL , 0.75 mmol, 0.375 equiv) in 2-MeTHF (5 mL, 0.80 M). A 10 mL sample loop C was charged with the solution of acide (2 mmol, 1 equiv) in 2-MeTHF: MeOH (1:1) (10 mL, 0.2 M). The loops A and B were combined with a flow rate of 1.33 mL.min⁻¹ each and injected in 2 x 10 mL reactor at 90 °C. The reaction was then cooled to 0 °C in a 1 mL reactor. The loop C was injected and combined with the previous stream in a 10 mL reactor at 0°C. The reaction was then reheated to room temperature in a 10 mL reactor then warmed to 30 °C in 2x 10 mL reactor. The system was pressurised with a 250 psi BPR. The product was finally collected in a flask and quenched with acid. The reaction workup was the same as in batch.

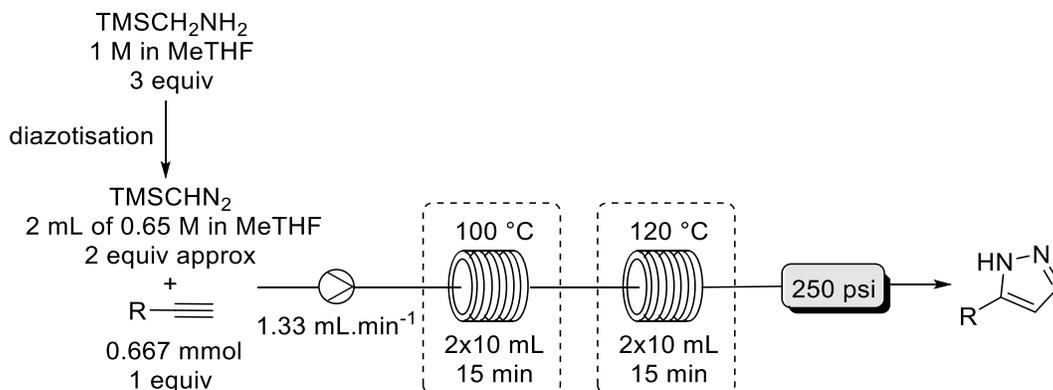


General Batch Procedure G for Synthesis of Pyrazoles by 1,3-Dipolar Cycloaddition

In a 10 mL flask equipped with a magnetic stirring bar, 2-MeTHF (1 mL) was added at room temperature followed by TMSCH₂NH₂ (71.7 μL, 1.00 mmol, 2.50 equiv) and AcOH (8.6 μL, 0.15 mmol, 0.375 equiv). The reaction mixture was heated at 80 °C with stirring, then Pr(ONO)₂ (97.5 μL, 0.80 mmol, 2.00 equiv) was added. The solution was stirred at 80 °C during 20 min then cooled to room temperature affording a yellow diazo solution. The alkyne was added to the diazo solution and the resulting mixture was stirred. The reaction was quenched with AcOH (0.1 mL), then NaHCO₃ (10 mL) was added. The aqueous layer was extracted with DCM or AcOEt (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO₄. The solvent was removed under reduced pressure and the product was purified by flash chromatography on silica gel using EtOAc /Hexanes as eluent

General Batch Procedure H for Synthesis of Pyrazoles by 1,3-Dipolar Cycloaddition

To a solution of TMSCHN₂ in 2-MeTHF (2 mL, 0.83 M (2.5 equiv)), was added the alkyne (0.667 mmol, 1.00 equiv). The mixture was injected in a 2 mL loop and was injected at 1.66 mL/min in the pressurized system (250 psi) using 2-MeTHF as solvent. The reaction was heated at 100 °C during 15 min in a 2 x 10 mL reactor, then at 120 °C during 15 min in 2 x 10 mL reactor. The reaction was worked up as described in the batch procedure.



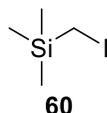
General Batch Procedure I for Methylenation with Wilkinson's catalyst using purified solution of TMSCHN₂

To a solution of chlorotris(triphenylphosphine)rhodium (23.1 mg, 0.025 mmol) and triphenylphosphine (315 mg, 1.20 mmol) in 2-MeTHF (4 mL, 0.25 M), was added 2-propanol (115 μ L, 1.50 mmol), followed by the aldehyde (1.00 mmol). To the resulting red mixture, was then added a solution of purified trimethylsilyldiazomethane in 2-MeTHF (1.04 mL, 1.45 M, 1.50 mmol). Gas evolution was observed and the resulting dark orange mixture was stirred at room temperature. When the reaction is completed by GCMS, ¹H NMR, or TLC analysis, 3% H₂O₂ (10 mL) was added and the organic layer was extracted with dichloromethane (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL) and dried over MgSO₄. The solvent was removed under reduced pressure and the crude alkene was purified by flash chromatography on silica gel or by distillation.

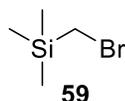
General Batch Procedure J for Methylenation with copper catalyst using purified solution of TMSCHN₂

To a solution of IMesCuCl (20.2 mg, 0.050 mmol, 5 mol %) or IPrCuCl (24.4 mg, 0.050 mmol, 5 mol %) and triphenylphosphine (315 mg, 1.20 mmol) in 2-MeTHF (10 mL, 0.10 M), was added 2-propanol (115 μ L, 1.50 mmol), followed by the aldehyde (1.00 mmol). To the resulting red mixture, was then added a solution of purified trimethylsilyldiazomethane in 2-MeTHF (1.04 mL, 1.45 M, 1.50 mmol). The resulting mixture was then heated at 60 °C until the reaction was completed by GCMS, ¹H NMR, or TLC analysis. 3% H₂O₂ (10 mL) was added and the organic layer was extracted with dichloromethane (3 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL) and dried over MgSO₄. The solvent was removed under reduced pressure and the crude alkene was purified by flash chromatography on silica gel or by distillation.

Characterisation datas:

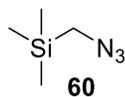


Trimethylsilylmethyl iodide (50): The compound was synthesized according to the procedure reported in the literature.²⁸⁸ A mixture of trimethylsilylmethyl chloride (14 mL, 100 mmol), sodium iodide (30 g, 200 mmol, 2 equiv) and tetrabutylammonium iodide (5.5 g, 15 mmol, 15 mol %) in water (20 mL) was heated under reflux for 2.5 h. After cooling at room temperature, the liquids layers was separated in a separatory funnel. The aqueous layer was extracted with pentane (3 x 10 mL). The combined phases were washed with brine and was dried over Na₂SO₄. Pentane was removed under reduced pressure. The crude product was purified by distillation at 139-140°C to obtain TMSCH₂I (18.7g, 87%). The product was protected from the light and stored in the fridge. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.01 (s, 2H, TMSCH₂I), 0.15 (s, 9H, SiMe₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ -1.4, -11.8.

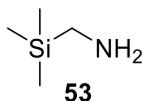


Trimethylsilylmethyl Bromide (59): The compound was synthesized according to the procedure reported in the literature.²⁸⁸ A mixture of trimethylsilylmethyl chloride (5.6 mL, 40 mmol), sodium bromide (12.4 g, 120 mmol, 3 equiv) and tetrabutylammonium bromide (2.6 g, 8 mmol, 20 mol %) in water (30 mL) was heated under reflux for 10 days. After cooling at room temperature, the liquids layers was separated in a separatory funnel. The aqueous layer was extracted with ether (3 x 25 mL). The combined phases were washed with brine and was dried over MgSO₄. Ether was removed under reduced pressure. The crude product was purified by careful distillation at 115 °C to obtain TMSCH₂Br (18.7g, 87%). The product was protected from the light and stored in the fridge. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.46 (s, 2H, TMSCH₂Br), 0.14 (s, 9H, SiMe₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 18.37, -2.32.

²⁸⁸ Ambasht, S.; Chiu, S. K.; Peterson, P. E.; Queen, J. *Synthesis* **1980**, *1980*, 318-320.



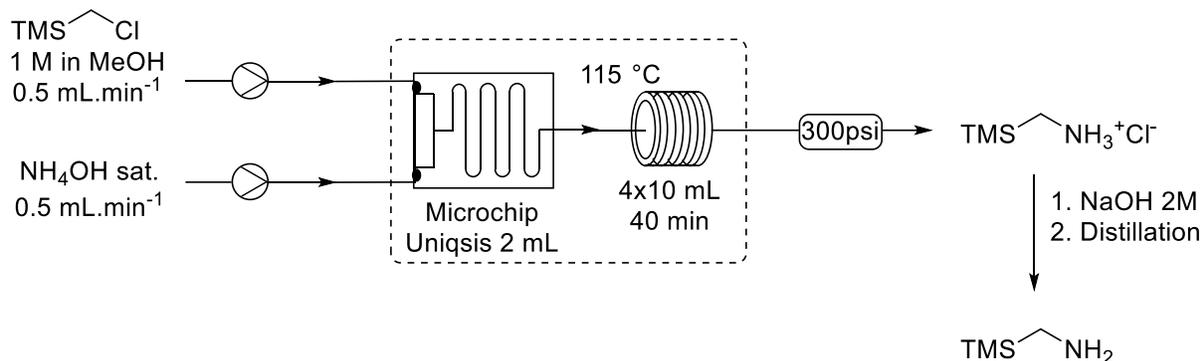
Trimethylsilylmethyl azide (60): The compound was synthesized according to the procedure reported in the literature.²⁰³ A mixture of chloromethyltrimethylsilane (41.9 mL, 300 mmol, 1 equiv.) and sodium azide (24.4 g, 375 mmol, 1.25 equiv.) in DMPU (100 mL) was stirred at 80 °C for 24 to 48 h. The mixture was cooled and the salt was filtered (Salts can be washed with minimum amount of ether, if a solution of azide in Et₂O is required). The product was distilled from the reaction mixture with a vacuum transfer apparatus. The pressure was slowly decreased until 30 mbar. When the pressure was 30 mbar an oil bath was added, the mixture was heated to 100 °C to ensure maximum yield. DMPU was then distilled with a high vacuum pump and an oil bath at 110 °C (bp=70 °C), 10 to 15 g of pure azide could be recovered in a vacuum trap. The two fractions were combined, TMSCH₂N₃ was obtained with 86-96% yield. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2.76 (s, 2H), 0.12 (s, 9H).



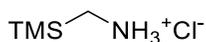
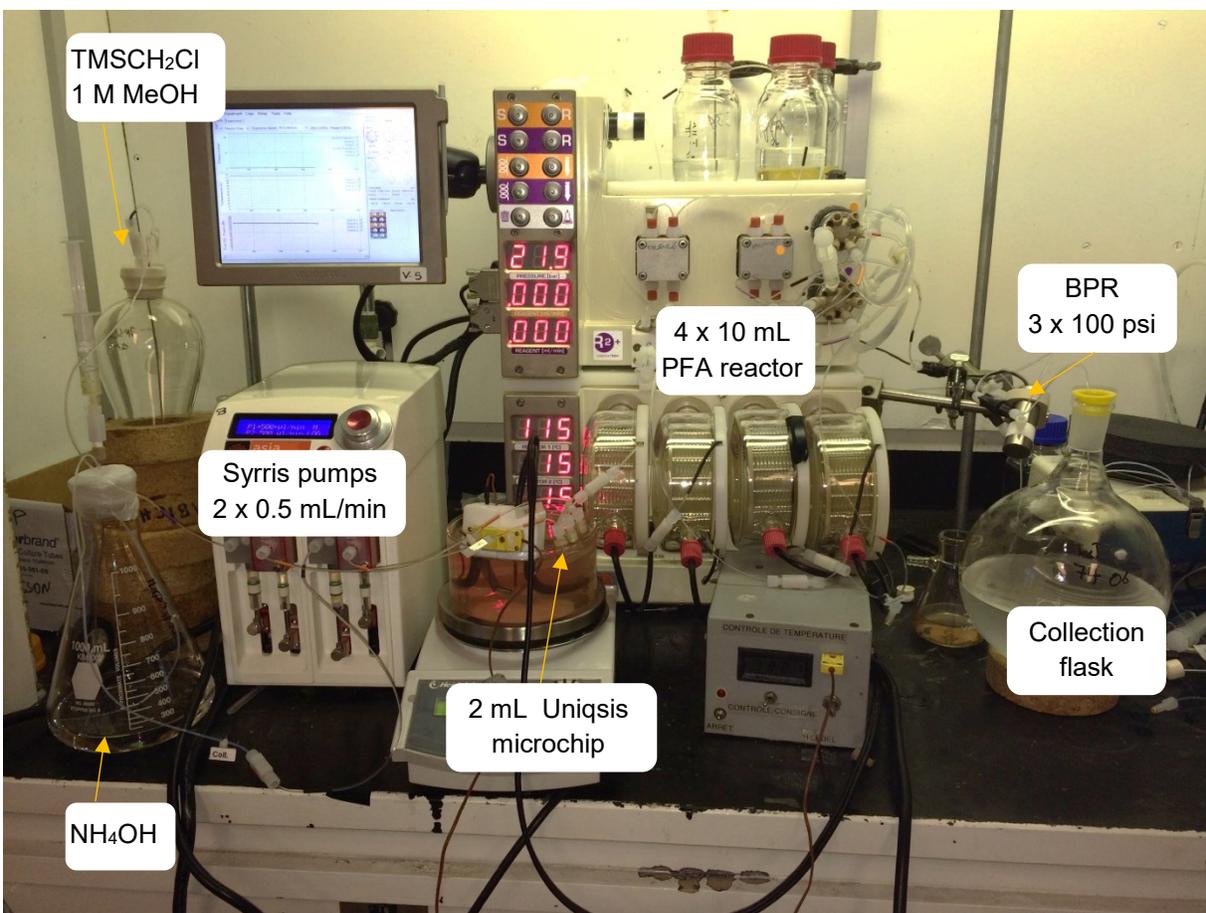
Trimethylsilylmethylamine (53): The compound was synthesized in batch according to the procedure reported in the literature.²⁰⁴ In a 1 L three-neck flask, a suspension of LiAlH₄ (13.3 g, 350 mmol, 1.3 equiv) in Et₂O (150 mL) was prepared and cooled at 8 °C. An addition funnel was charged with a solution of TMSCH₂N₃ (40 mL, 270 mmol, 1 equiv) in Et₂O (250 mL). The solution of azide was added dropwise (2 drop/sec) to the suspension (internal temperature should be between 8 and 20 °C: caution the reaction was highly exothermic and nitrogen evolved and the reaction was very slow under 8 °C). After the end of the addition the reaction was stirred to room temperature and was stopped when the evolution of nitrogen had ceased. The reaction was reversed and quenched by careful addition of the reaction mixture to a 1 L beaker containing 30 mL of water containing 1% NH₄OH under mechanical stirring at -20 °C. The mixture was filtered and the filtrate was dried over anhydrous Na₂SO₄. Et₂O was removed by distillation with a 15 cm height Vigreux column (oil bath from 50 °C to 85 °C) until 75 mL of the remaining solution remained. The solution was transferred to a 100 mL flask and the remaining ether was distilled until the vapor reached 85 °C, the amine was then collected. TMSCH₂NH₂ was obtained as a clear liquid with 70

to 86% yield. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2.16 (s, 2H), 1.00 (bs, 2H), 0.02 (s, 9H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 31.6, -3.0.

The compound was also synthesized in continuous flow according to the following procedure:



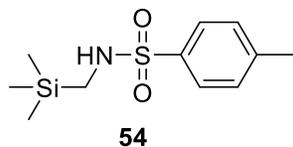
A solution of saturated NH_4OH and a 1 M solution of chloromethyltrimethylsilane (67.0 mL, 500 mmol) in MeOH (433 mL) were pumped at $0.5 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ each with an Asia Syrris pump. The reaction was mixed in a 2 mL Uniqsis microchip heated at $115 \text{ }^\circ\text{C}$ then injected in a $4 \times 10 \text{ mL}$ PFA reactor heated at $115 \text{ }^\circ\text{C}$ with R4 module from Vapourtec ($t_{\text{R}} = 42 \text{ min}$, $V_{\text{tot}} = 42 \text{ mL}$). The system was pressurized with $3 \times 100 \text{ psi}$ back pressure regulator (300 psi). After all reagent were pumped (approx. 16 h), the system was purged with MeOH during 1 h. The product was collected in a 2 L round bottom flask. The solvent was evaporated and the resulting residue was dried under high vacuum to yield a white powder. The solid was triturated during 1 h using AcOEt (2.1 L), then filtered and washed with AcOEt ($2 \times 200 \text{ mL}$). The product was dried under high vacuum affording TMSCH₂NH₃Cl (**103**). The product was then deprotonated with NaOH 2 M (500 mL) and extracted with Et₂O ($3 \times 250 \text{ mL}$). The solution of amine in Et₂O was fractionally distilled to give TMSCH₂NH₂ in 48% yield (27.5 g).



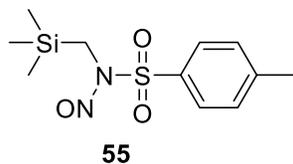
N-methyl-1-(trimethylsilyl)methanamine hydrochloride (**105**). This compound was a side product during the synthesis of **103**. ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 2.74 (s, 3H), 2.56 (s, 2H), 0.18 (s, 9H). ^{13}C NMR (75 MHz, D_2O) δ 40.0, 37.0, -3.7.



N-methyl-1-(trimethylsilyl)methanamine hydrochloride (**105**). This compound was a side product during the synthesis of **103**. ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 2.74 (s, 3H), 2.56 (s, 2H), 0.18 (s, 9H). ^{13}C NMR (75 MHz, D_2O) δ 40.0, 37.0, -3.7.

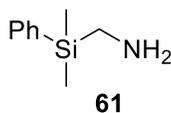


***N*-Tosyl (trimethylsilyl)methylamine (54):** To a mixture of (trimethylsilyl)methylamine (1.47 mL, 11 mmol, 1.1 équiv) and triethylamine (2.78 mL, 20 mmol) in CH₂Cl₂ (50 mL) was slowly added TsCl (1.90 g, 10 mmol) at 0 °C. The reaction was stirred at room temperature for 12 h. The reaction was washed with 10% NaHCO₃ (30 mL). The organic layers were washed with brine (25 mL) and dried over MgSO₄. The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was obtained without further purification (2.27g, 88% yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.78 – 7.70 (m, 2H, ArH), 7.35 – 7.28 (m, 2H, ArH), 4.27 (bs, 1H, NH), 2.43 (s, 3H, Me), 2.28 (d, J = 6.2 Hz, 2H, HNCH₂), 0.03 (s, 9H, Si(CH₃)₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 143.3, 135.6, 129.7, 127.6, 32.3, 21.5, -2.9.

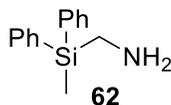


***N*-nitroso *N*-Tosyl (trimethylsilyl)methylamine (TMS-Diazald, 55):** In a 250 mL three necks flask *N*-Tosyl (trimethylsilyl)methylamine (2.3 g, 8.9 mmol) was diluted in Et₂O (50 mL) and cooled at 0 °C. Sodium nitrite (4g, 60 mmol, 6.7 equiv) and water (50 mL) was added to the reaction. AcOH (1 mL, 1 mmol, 2 equiv) was then introduced dropwise in the reaction. A 20 mL solution of H₂O/H₂SO₄ (9/1) was then dropwise added with an addition funnel. The reaction was stirred 1h after the addition of H₂SO₄ at 0°C. The reaction was followed by TLC and NaNO₂/H₂SO₄ was added until the conversion was complete (x3). The reaction was then stirred at room temperature for 12 h. The reaction was transferred in a separatory funnel. The aqueous layer was extracted with Et₂O (2 x 20 mL). The organic layers were combined and washed with brine (50 mL) and dried over MgSO₄. The solvent was removed under reduced pressure. The desired product (51.3 mg, 47%) was obtained as a yellow oil after flash chromatography (5% AcOEt/hexane). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.90 – 7.83 (m, 2H, ArH), 7.40 – 7.33 (m, 2H,

ArH), 3.24 (s, 2H, (NO)NCH₂), 2.45 (s, 3H, CH₃), 0.03 (s, 9H, Si(CH₃)₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 146.1, 130.3, 128.1, 37.1, 21.6, -1.6.

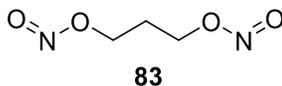


(dimethyl(phenyl)silyl)methylamine (61): A mixture of (dimethyl(phenyl)silyl)methyl chloride (1.80 mL, 10 mmol, 1 equiv.) and sodium azide (975 mg, 15 mmol, 1.5 equiv.) in DMPU (10 mL) was stirred at 80 °C for 48 h. The product was distilled from the reaction mixture with a vacuum transfer apparatus. The product obtained was directly engaged in the next reaction without further purification. A solution of LiAlH₄ (359 mg, 10 mmol, 1 equiv) in Et₂O (10 mL) was prepared and cooled at 8 °C. The azide was dissolved in Et₂O (10 mL) and added dropwise to the suspension. After the end of the addition the reaction was stirred to room temperature and was stopped when the evolution of nitrogen have cease. The reaction was quenched by careful addition of the reaction in a 3 mL of water containing 1 % NH₄OH. The mixture was filtrated and the filtrate was dried over anhydrous Na₂SO₄. Et₂O was removed under reduced pressure. The product was distillated under reduced pressure. The amine was obtained as clear liquid with 53% yield over two steps. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58 – 7.51 (m, 3H, ArH), 7.42 – 7.32 (m, 5H, ArH), 2.41 (s, 2H, CH₂NH₂), 1.10 (s, 2H, CH₂NH₂), 0.33 (s, 6H, Si(CH₃)₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 137.6, 133.9, 129.3, 128.0, 30.7, -4.4.



(diphenyl(methyl)silyl)methylamine (62): A mixture of (diphenyl(methyl)silyl)methyl chloride (2.47g, 10 mmol, 1 equiv.) and sodium azide (975 mg, 15 mmol, 1.5 equiv.) in DMPU (10 mL) was stirred at 80 °C for 48 h. The product was distilled from the reaction mixture with a vacuum transfer apparatus. The product obtained was directly engaged in the next reaction without further purification. A solution of LiAlH₄ (359 mg, 10 mmol, 1 equiv) in Et₂O (10 mL) was prepared and cooled at 8 °C. The azide was dissolved in Et₂O (10 mL) and added dropwise to the suspension. After the end of the addition the reaction was stirred to room temperature and

was stopped when the evolution of nitrogen have cease. The reaction was quenched by careful addition of the reaction in a 3 mL of water containing 1 % NH₄OH. The mixture was filtrated and the filtrate was dried over anhydrous Na₂SO₄. Et₂O was removed under reduced pressure. The product was distilled under reduced pressure. The amine was obtained as clear liquid with 52% yield over two steps. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.61 – 7.56 (m, 4H, ArH), 7.42 – 7.37 (m, 6H, ArH), 2.74 (s, 2H, SiCH₂N), 1.18 (bs, 2H, NH₂), 0.63 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 135.7, 134.7, 129.6, 128.1, 29.4, -5.6.

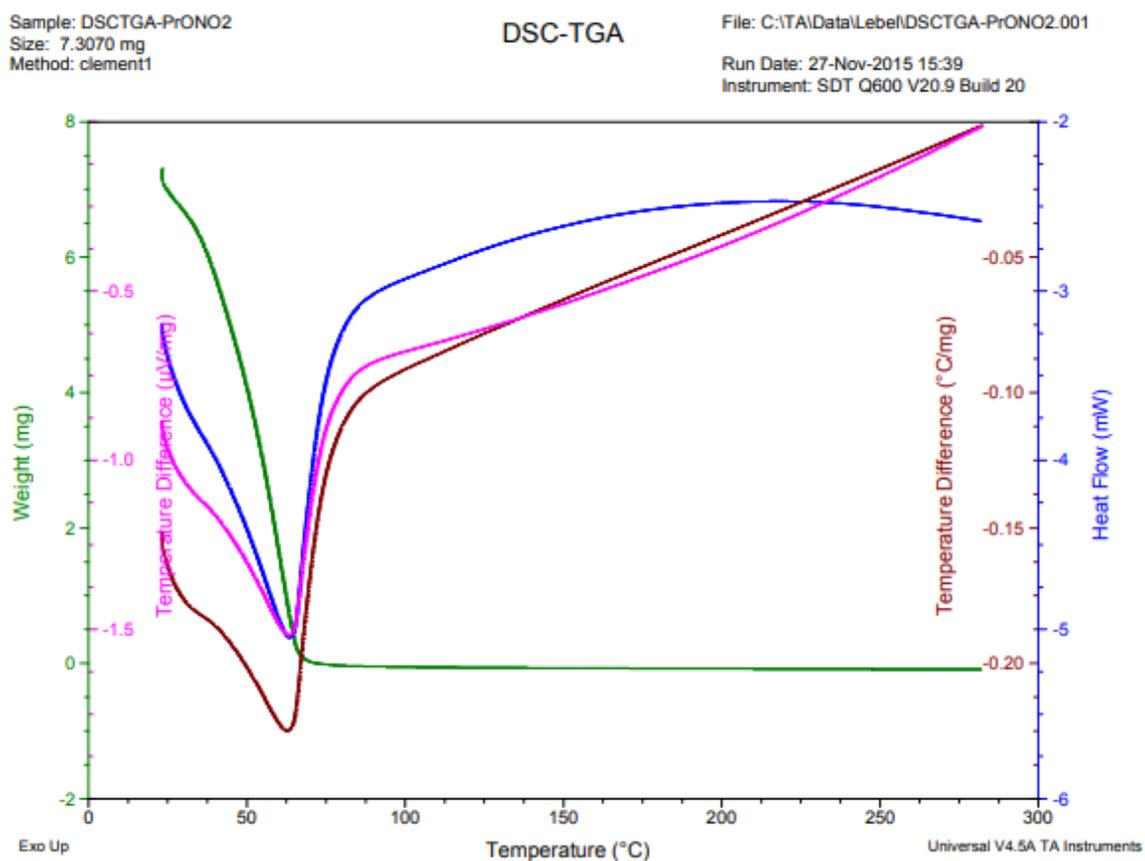


Propane-1,3-diyl dinitrite (83). This compound was prepared according to a slightly modified reported procedure.^{289,290} In a 100 mL round bottom flask with magnetic stirring bar, NaNO₂ (16.6 g, 240 mmol, 2.40 equiv) was dissolved in H₂O (30 mL). 1,3-propanediol (100 mmol, 1.00 equiv) was added and the solution was cooled to 0 °C. A solution of H₂SO₄ (12.8 mL, 240 mmol, 2.40 equiv) diluted in H₂O (30 mL) was added dropwise with an addition funnel over a period of 30 min. The reaction was stirred 60 min at 0 °C after the end of addition. The reaction was transferred in a separatory funnel and brine (30 mL) was added to help separation. The two layers were separated and the organic layer was washed with brine, then dried over Na₂SO₄. The title compound was isolated as a yellow liquid (93.9 mmol, 12.6 g, 94% yield). Propyldinitrite was stored on Na₂SO₄ at 0 °C during few weeks to two months without significant decomposition. Spectral data matched those reported in the literature.²⁷⁷ ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.78 (t, *J* = 6.1 Hz, 4H, ONO-CH₂-CH₂-CH₂-ONO), 2.18 (quint, *J* = 6.3 Hz, 2H, ONO-CH₂-CH₂-CH₂-ONO). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 65.17, 29.65. FTIR (neat) 2961, 1647, 1608, 1054, 948, 756, 681, 570.

²⁸⁹ Kuhn, L. P.; Wright, R.; DeAngelis, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 2719-2722.

²⁹⁰ Wang, L.; Zu, L. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2016**, *18*, 25249-25256.

We have never experienced any spontaneous explosion of this material, even when heating 1,3-propanedinitrite neat or in solution in toluene at 100 °C. 95% of the reagent was recovered after heating a toluene solution of Pr(ONO)2 for 24 hours at 100 °C. The DSC-TGA spectra of 1,3-propanedinitrite (Figure S1) revealed a slow evaporation of the material with no sudden decomposition. In the literature, thermal decomposition at 300 °C was reported to produce ethylene, NO + NO2, formaldehyde and CO2. 2 Overpressure might develop while heating 1,3-propanedinitrite in a closed vessel, due to the formation of gases.



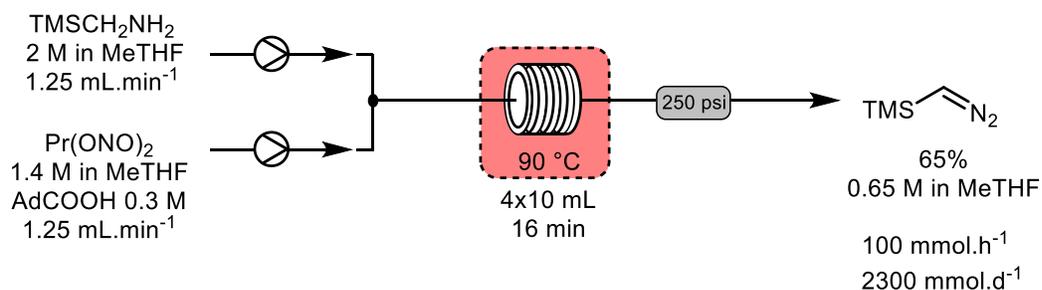
Large Scale Diazotization

Caution! TMSDiazomethane compounds are very toxic, irritating and could be explosive. Care should be taken when handling diazo compounds to limit personal exposure. While no explosion was reported during this studies, it is prudent to handle diazo compounds behind a blast shield.

Batch Synthesis of TMSCHN₂

In a 250 mL round bottom flask with large magnetic stirring bar, adamantyl carboxylic acid (2.40 g, 15.0 mmol, 0.150 equiv) was dissolved in dry 2-MeTHF (45 mL) and a small amount of water (0.25 mL) (wet 2-MeTHF without a stabilizer could also be used). Under agitation TMSCH₂NH₂ (13.4 mL, 100 mmol, 1.00 equiv) was added and a white precipitate appeared. A 30 cm height cooling condenser was installed on the flask, which was heated under stirring at 80 °C with an oil bath. Propyldinitrite (8.5 mL, 70 mmol, 0.7 equiv) was introduced by the top of the condenser and the reaction was stirred during 20 min at 80 °C. During this time the reaction gave a bright yellow coloration and an exothermic reaction was observed (high reflux). After 20 min, the reaction was cooled to room temperature, to afford the diazo solution in 2-MeTHF (60-68%). The crude solution of TMSdiazomethane can be used for methyl esterification or the synthesis of pyrazoles. This solution could be stored at 0 °C during 2-3 days: slow decomposition was observed in presence of nitrite residues. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.59 (s, 1H, TMSCHN₂), 0.09 (s, 9H, Si(CH₃)₃).

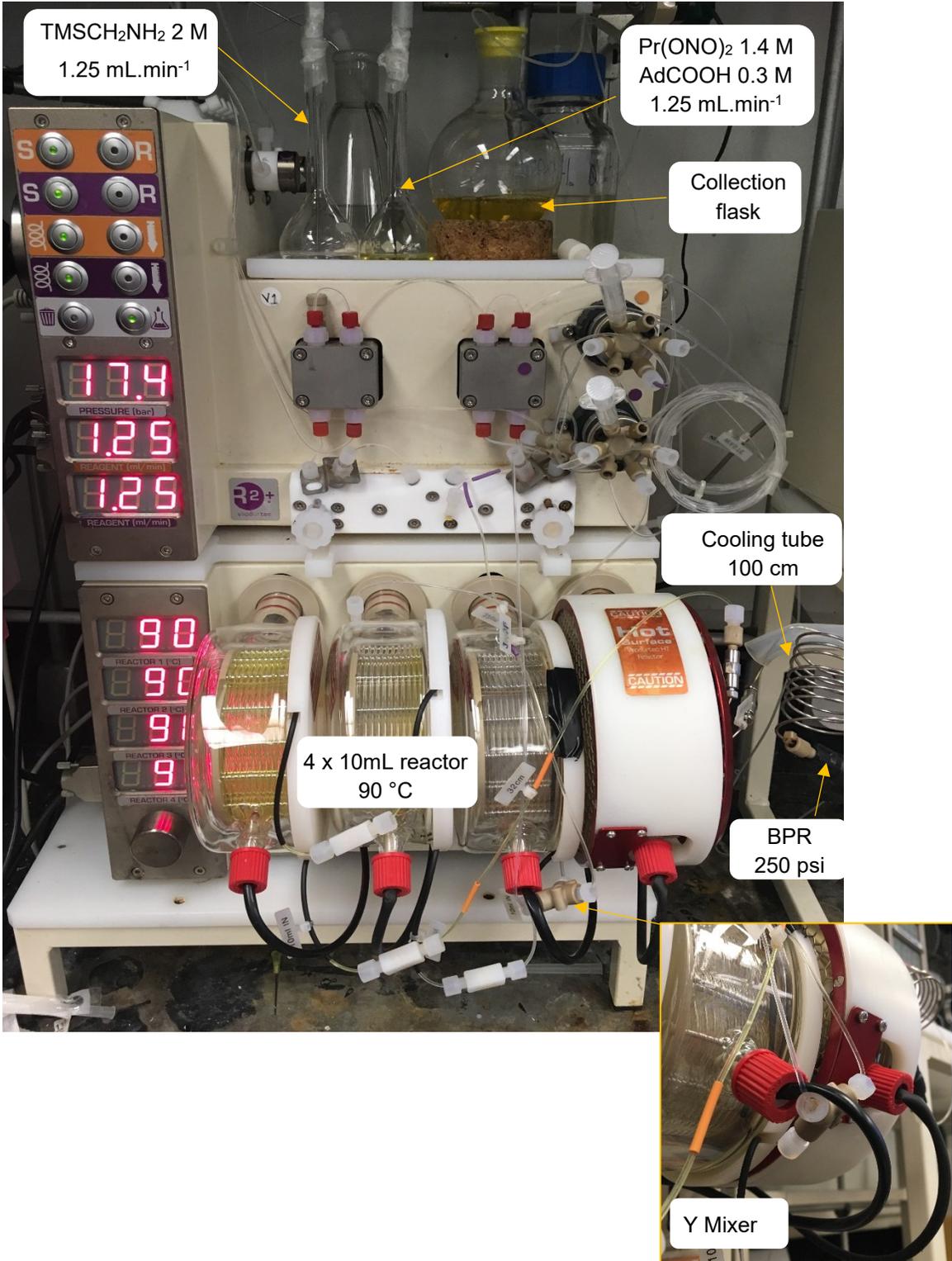
Continuous Flow Synthesis of TMSCHN₂



A solution of TMSCH₂NH₂ (2 M) in 2-MeTHF was injected with pump A (biphenyl can be added in the solution for direct titration). A solution of Pr(ONO) (1.4 M) and adamantyl carboxylic acid (0.3 M) in 2-MeTHF was injected with pump B. The two solutions were mixed in a 4 x 10 mL reactor heated at 90 °C followed by a cooling tube (100 cm) and a back-pressure

regulator at 250 psi. The two solution was injected with a rate of $2.5 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$, for a total residence time of 16 min. The reaction was performed on 80 mmol during 32 min which represented 40 ml of each solution (e.g $V_{\text{tot}}=80 \text{ mL}$). The product was collected in an open flask and yield was estimated by ^1H NMR using bibenzyl as internal standard (65%).

NB: It's important to performed the reaction at the same flow or higher for avoid clogging of the reactor. The position of the Y mixer was also important (see below), it have to be very close to reactor to avoid clogging at room temperature. The reaction can be performed with AcOH as catalyst with a lower flow rate.



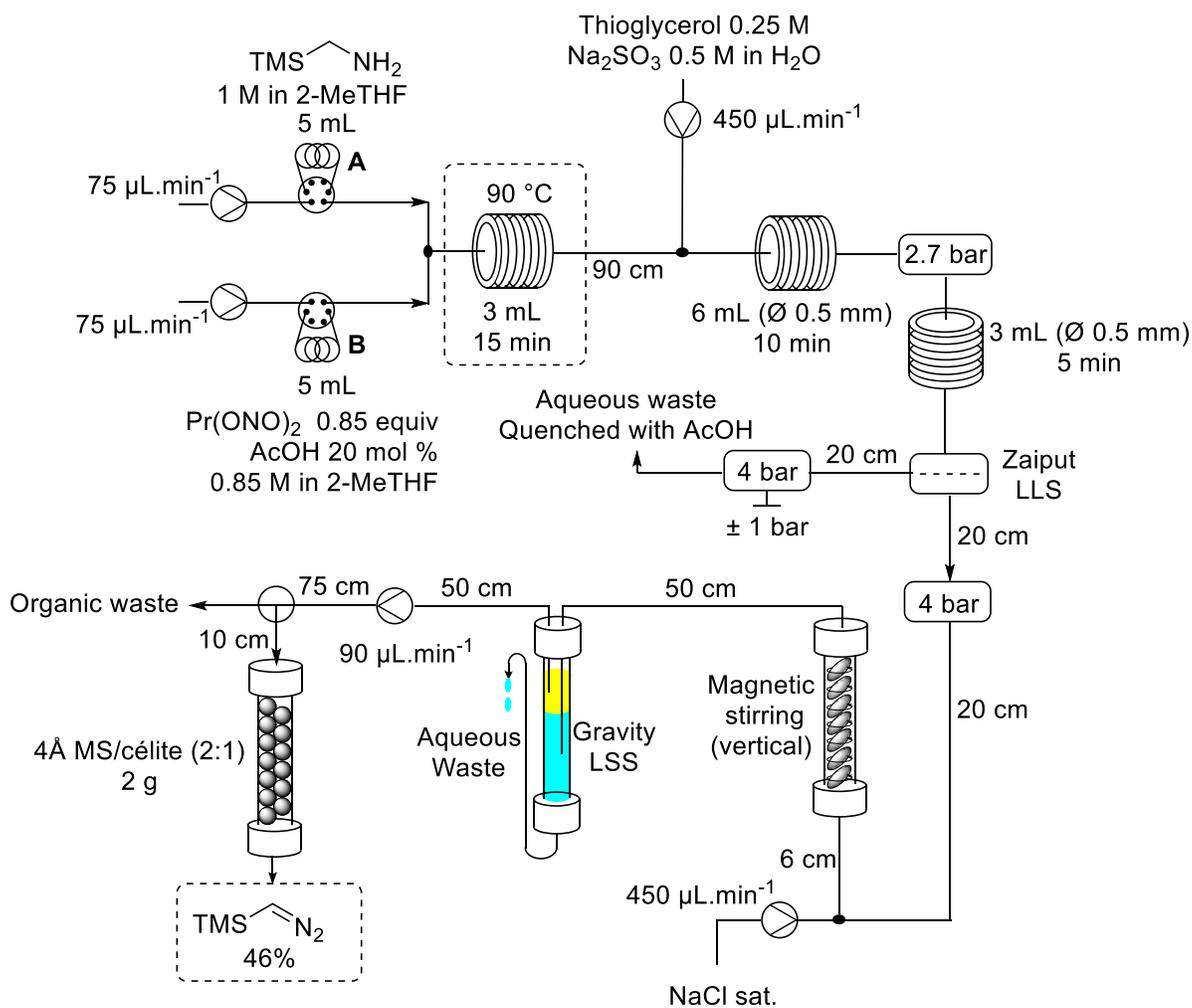
Purification of TMSCHN₂ in Batch

To the crude solution of TMSCHN₂ in 2-MeTHF at 10 °C, under high stirring, was added 100 mL solution of 1 M thioglycerol and 2 M Na₂SO₃. The resulting mixture turned red and the biphasic mixture was stirred for 10 min then warmed up to room temperature for 5 min. The reaction was transferred to a separatory funnel and the two layers were separated. The organic layer was washed with 30 mL of 0.3 M thioglycerol and 0.6 M Na₂SO₃, then with 50 mL NH₄Cl (100 g/L). The organic layer was washed with water (5 x 20 mL) and brine (25 mL) then dried over MgSO₄ and filtered. The diazo solution was vacuum transferred from methyl adamantate residue. The diazo was dried over 3Å molecular sieves and can be stored at 0 °C on 3Å MS during 2 weeks without significant decomposition. For longer storage it's recommended to remove the molecular sieve. The concentration of diazo was determined by quantitative NMR using bibenzyl as an internal standard. The concentration was determined as follow: $C = (4 \cdot m \cdot b) / (M \cdot V \cdot a)$ where M is the molecular weight of bibenzyl, V volume of solution of trimethylsilyldiazomethane, m is the mass of bibenzyl, a is the integral value of methylene protons (δ 2.99) of dibenzyl and b is the integral value of the methine proton (δ 2.60) of TMSdiazomethane.

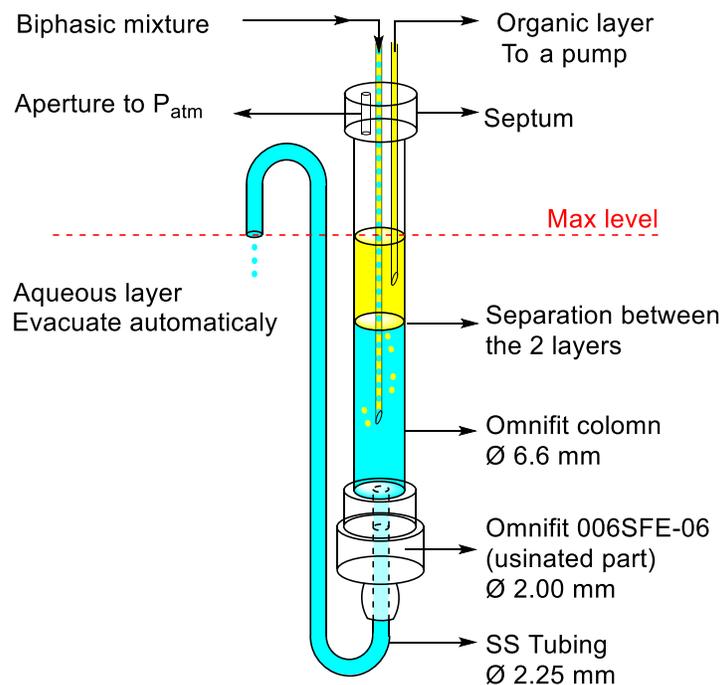
Purification of TMSCHN₂ in continuous flow

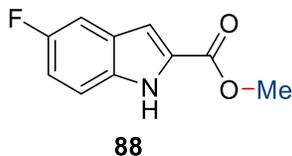
A 5 mL sample loop A was charged with the solution of TMSCH₂NH₂ (670 μ L, 5 mmol, 1 equiv) in 2-MeTHF (5 mL, 1 M). A 5 mL sample loop B was charged with a solution of Pr(ONO)₂ (518 μ L, 4.25 mmol, 0.85 equiv) and AcOH (57 μ L, 1 mmol, 0.2 equiv) in 2-MeTHF (5 mL, 0.85 M). The loops A and B were combined with a flow rate of 75 μ L.min⁻¹ each and injected in 3 mL reactor at 90 °C. After 15 min, the reaction was cooled down to room temperature in a 90 cm tube. A stream of thioglycerol (0.5 M) and sodium sulfite (0.25 M) in water was continuously injected at 450 μ L.min⁻¹. The biphasic mixture passed through three reactors of 3 mL with an internal bore of 0.5 mm. A back pressure regulator was placed after the second reactor to create more turbulence. The mixture was then separated using a Zaiput liquid liquid separator. The outputs of the separator were pressurised with 4 bar on each side to insure a good separation. A brine solution was continuously injected with a flow rate of 450

$\mu\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ with the organic phase. The mixture was passed through a column containing stir bar which were agitated using a magnetic stirrer. The layers were separated by gravity using a homemade liquid-liquid separator (Scheme below). The organic layer was continuously pump at $90 \mu\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$. The tubing was connected to a 3 ways valves. When TMSCHN₂ solution coming (yellow color), the stream was directed into a column containing 2 g of celite and molecular sieves 3 Å (1:2). The TMS-diazomethane was collected in a flask or directly use in the next reaction.



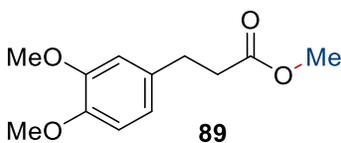
The gravity liquid-liquid separator construct for the setup consisted in automatic evacuation of the aqueous phase using gravity. The biphasic mixture is injected on the middle of an omnifit column (6.6 mm). Once the system was filled with solution, the max level was defined by the height of the output of the aqueous layer, thus the aqueous layer is continuously removed by gravity and collected in a beaker. The fixed part (006SFE-06) of the column was usinated, the filter was removed and the internal bore was enlarged to 2 mm. The organic layer was continuously removed and pumped through a needle. The top part of the column consist in a septum to keep the needle at the desired height. The system was also keep to atmospheric pressure using a needle or and argon line.





Methyl 5-fluoro-1H-indole-2-carboxylate (88). The title compound was prepared according to the general batch procedure **E** using 5-fluoroindole-2-carboxylic acid (71.7 mg, 0.400 mmol). The crude mixture was purified by flash chromatography using hexanes/AcOEt (85:15). Methyl ester **6** (77.4 mg, 0.400 mmol, >99% yield) was isolated as a yellow/white solid. Spectral and physical data matched those reported in the literature.²⁹¹ **Rf** 0.23 (80:20 hexanes/AcOEt); **mp** 202-204 °C (Lit. mp 200-201 °C);¹² **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.88 (br, s, 1H, NH), 7.36 (dd, *J* = 8.9, 4.3 Hz, 1H, ArH), 7.33 (dd, *J* = 9.2, 2.5 Hz, 1H, ArH), 7.17 (dd, *J* = 2.1, 0.9 Hz, 1H, ArH), 7.09 (td, *J* = 9.1, 2.5 Hz, 1H, ArH), 3.95 (s, 3H, COOCH₃); **¹⁹F NMR** (471 MHz, CDCl₃) δ -122.76 (ddd, *J* = 9.2, 9.2, 4.4 Hz); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 162.2, 158.3 (d, *J* = 236.9 Hz), 133.5, 128.8, 127.8 (d, *J* = 10.4 Hz), 114.7 (d, *J* = 27.0 Hz), 112.9 (d, *J* = 9.5 Hz), 108.7 (d, *J* = 5.4 Hz), 107.0 (d, *J* = 23.3 Hz), 52.3.

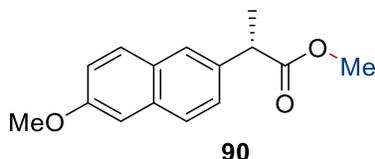
Methyl 5-fluoro-1H-indole-2-carboxylate (88). The title compound was also prepared according to the general flow procedure **F** using 5-fluoroindole-2-carboxylic acid (358 mg, 2.00 mmol). The crude mixture was purified by flash chromatography using hexanes/AcOEt (85:15). Methyl ester **6** (383 mg, 1.98 mmol, 99% yield) was isolated as a yellow/white solid.



Methyl 3-(3,4-dimethoxyphenyl)propanoate (89). The title compound was prepared according to the general batch procedure **E** using 3,4-dimethoxyhydrocinnamic acid (84.1 mg, 0.40 mmol). The crude mixture was purified by flash chromatography using hexanes/AcOEt (95:5). Methyl ester **2** (84.8 mg, 0.378 mmol, 95% yield) was isolated as colourless crystals.

²⁹¹ Zhu, Z.; Yuan, J.; Zhou, Y.; Qin, Y.; Xu, J.; Peng, Y. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2014, 511-514.

Spectral data matched those reported in the literature.²⁹² R_f 0.19 (80:20 hexanes/AcOEt); **mp** 38 °C (lit. mp 38-39 °C);²⁹³ $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 6.85-6.74 (m, 1H, ArH), 6.72-6.70 (m, 2H ArH), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 3.65 (s, 3H, COOCH_3), 2.88 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H, Ar CH_2), 2.59 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H, CH_2COOR); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 173.4, 148.9, 147.5, 133.2, 120.1, 111.7, 111.3, 55.9, 55.8, 51.6, 36.0, 30.6.



Methyl (S)-2-(6-methoxynaphthalen-2-yl)propanoate (90). The title compound was prepared according to the general batch procedure **E** using naproxen (92.1 mg, 0.400 mmol). The crude mixture was purified by flash chromatography using hexanes/AcOEt (95:5). Methyl ester **4** (95.6 mg, 0.391 mmol, 98% yield) was isolated as a white solid. Spectral and physical data matched those reported in the literature.²⁹⁴ The enantiomeric ratio was determined to be 99.9%ee by HPLC analysis using Chiralpak AD 25 cm column (1 mL.min⁻¹, gradient 1% *i*PrOH/Hexanes), t_1 12.5 min, t_2 13.9 min. R_f 0.34 (90:10 hexanes/AcOEt); **mp** 92 °C (lit. mp 89-90 °C);⁹ $[\alpha]_D^{25} +78.6$ (c 1.02, CHCl_3), lit. $[\alpha]_D^{25} +78$ (c 1.00, CHCl_3);²⁹⁵ $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, ArH), 7.66 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, ArH), 7.40 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H, ArH), 7.14 (dd, $J = 8.9, 2.4$ Hz, 1H, ArH), 7.11 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, ArH), 3.91 (s, 3H, OCH_3), 3.86 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H, ArCH), 3.67 (s, 3H, COOCH_3), 1.58 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 175.3, 157.8, 135.8, 133.8, 129.4, 129.1, 127.3, 126.3, 126.1, 119.1, 105.7, 55.5, 52.2, 45.5, 18.7

Methyl (R)-2-(3-chlorophenyl)-2-hydroxyacetate (7): The title compound was also prepared according to the general flow procedure **F** using Naproxen (460 mg, 2 mmol). The crude mixture

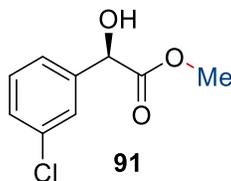
²⁹² Judd, K. E.; Caggiano, L. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 5201-5210.

²⁹³ Lewis, H. J.; Ramage, G. R.; Robinson, R. *J. Chem. Soc.* **1935**, 1412.

²⁹⁴ Bodnar, B. S.; Vogt, P. F. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2598-2600.

²⁹⁵ Giordano, C.; Castaldi, G.; Cavicchioli, S.; Villa, M. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 4243-4252.

was purified by flash chromatography using hexanes/AcOEt (95:5). Methyl ester **4** (356 mg, 1.46 mmol, 73% yield) was isolated as a white solid.



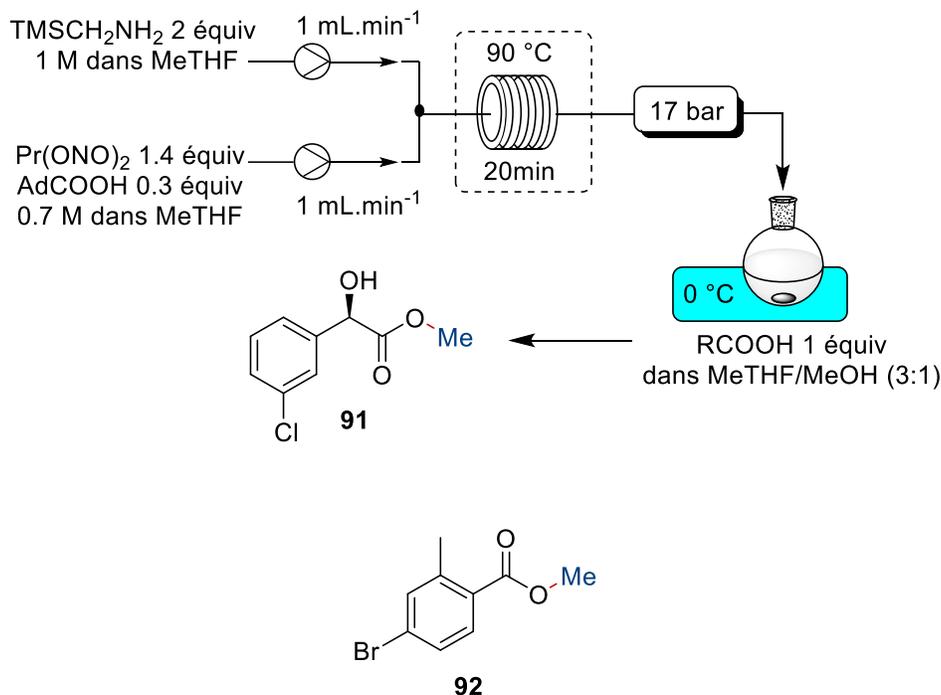
Methyl (*R*)-2-(3-chlorophenyl)-2-hydroxyacetate (91). The title compound was prepared according to the general batch procedure **E** using (*R*)-3-chloromandelic acid (74.6 mg, 0.400 mmol). The crude mixture was purified by flash chromatography using hexanes/AcOEt (80:20). Methyl ester **7** (79.1 mg, 0.394 mmol, >99% yield) was isolated as a colourless liquid. Spectral and physical data matched those reported in the literature.²⁹⁶ The enantiomeric ratio was determined to be 99.9%ee by HPLC analysis using Chiralcel AS-H 25cm column (1 mL.min⁻¹, 5% *i*PrOH/hexanes), *t*₁ 17.2 min, *t*₂ 20.3 min. *R*_f 0.22 (80:20 hexanes/AcOEt); [α]_D²⁰ -129.3 (c 1.22, CHCl₃), lit. [α]_D²⁵ -111 (c 1.8, CHCl₃, 88%ee);¹³ **1H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.43 (s, 1H, ArH), 7.36 – 7.23 (m, 3H, ArH), 5.15 (s, 1H, ArCH), 3.76 (s, 3H, COOCH₃), 3.66 (s, 1H, OH); **13C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 173.6, 140.2, 134.6, 129.9, 128.7, 126.8, 124.9, 72.3, 53.3.

Methyl (*R*)-2-(3-chlorophenyl)-2-hydroxyacetate (91): The title compound was also prepared according to the general flow procedure **F** using (*R*)-3-chloromandelic acid (373 mg, 2 mmol). The crude mixture was purified by flash chromatography using hexanes/AcOEt (80:20). Methyl ester **7** (329 mg, 1.64 mmol, 82% yield) was isolated as a colourless liquid.

Alternative procedure in continuous flow: A 2 mL sample loop was charged with solution of TMSCH₂NH₂ 1 M in MeTHF. An another 2 mL loop was charged with a solution of Pr(ONO)₂ 0.8 M and AdCOOH 0.15 M in MeTHF. The 2 loops were injected in the system with a flowrate of 2x1 mL.min⁻¹ using MeTHF as eluting solvent in a 4x10 mL reactor at 90 °C followed by a back-pressure regulator of 250 psi. After a residence time of 20 min the TMSdiazomethane was added on (*R*)-(-)-3-Chloromandelic acid (1 mmol, 186.6 mg) at 0 °C, after the end the addition

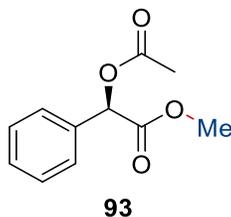
²⁹⁶ Zhu, S. F.; Chen, C.; Cai, Y.; Zhou, Q. L. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2008**, *47*, 932-934.

the reaction was reheated to room temperature and stirred for 10 min. The reaction workup was the same as in procedure E. The methyl ester (0.986 mmol, 197.8 mg, 99% yield) was isolated as a colourless liquid. The enantiomeric ratio was determined to be 99.9%ee by HPLC analysis.

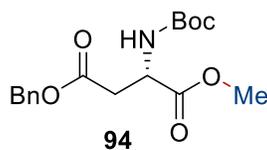


Methyl 4-bromo-2-methylbenzoate (92). The title compound was prepared according to the general batch procedure E using 4-bromo-2-methylbenzoic acid (86.0 mg, 0.40 mmol). The crude mixture was purified by flash chromatography using hexanes/AcOEt (95:5). Methyl ester **92** (91.1 mg, 0.397 mmol, 99% yield) was isolated as a colourless liquid. Spectral data matched those reported in the literature.²⁹⁷ *R_f* 0.57 (90:10 hexanes/AcOEt); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, ArH), 7.41 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, ArH), 7.37 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H, ArH), 3.88 (s, 3H, COOCH₃), 2.57 (s, 3H, ArCH₃); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 167.4, 142.6, 134.7, 132.3, 129.1, 128.5, 126.8, 52.1, 21.7.

²⁹⁷ Xu, F.; Peng, L.; Shinohara, K.; Morita, T.; Yoshida, S.; Hosoya, T.; Orita, A.; Otera, J. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 11592-11608.



Methyl (*R*)-2-acetoxy-2-phenylacetate (93). The title compound was prepared according to the general batch procedure **E** with *R*-*O*-acetylmandelic acid (77.7 mg, 0.400 mmol). The crude mixture was purified by flash chromatography using hexanes/AcOEt (90:10). Methyl ester **93** (71.5 mg, 0.343 mmol, 86% yield) was isolated as a yellowish oil. Spectral and physical data matched those reported in the literature.²⁹⁸ The enantiomeric ratio was determined to be 99.9%ee by HPLC analysis using Chiralpak AS-H 25 cm column (1 mL.min⁻¹, gradient 1% to 5% *i*PrOH/hexanes), *t*₁ 11.2 min, and *t*₂ 12.4 min. *R*_f 0.27 (90:10 hexanes/AcOEt); [α]_D²⁵ +124.1 (c 1.02, CHCl₃), (lit. [α]_D²⁵ = +123.8 (c 1.10, CHCl₃));⁸ ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.51-7.43 (m, 2H, ArH), 7.39-7.37 (m, 3H, ArH), 5.93 (s, 1H, ArCH), 3.71 (s, 3H, COOCH₃), 2.19 (s, 3H, O(CO)CH₃); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 170.4, 169.4, 133.8, 129.3, 128.9, 127.7, 74.5, 52.7, 20.8.

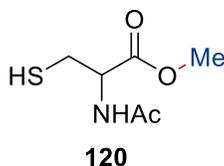


4-benzyl 1-methyl (tert-butoxycarbonyl)-L-aspartate (94). The title compound was prepared according to the general batch procedure **E** using Boc-L-aspartic acid 4-benzyl ester (129.3 mg, 0.400 mmol). The crude mixture was purified by flash chromatography using hexanes/AcOEt (80:20). Methyl ester **94** (134.6 mg, 0.399 mmol, >99% yield) was isolated as a white solid. Spectral data matched those reported in the literature.²⁹⁹ *R*_f = 0.25 (80:20 hexanes/AcOEt); **mp** 65-66 °C (Lit. mp 67-68 °C);¹¹ [α]_D²⁵ = -6.3 (c 1.01, methanol), lit. [α]_D²⁵ -6.9 (c 0.98,

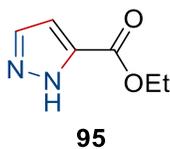
²⁹⁸ Itoh, T.; Matsushita, Y.; Abe, Y.; Han, S. H.; Wada, S.; Hayase, S.; Kawatsura, M.; Takai, S.; Morimoto, M.; Hirose, Y. *Chemistry* **2006**, *12*, 9228-9237.

²⁹⁹ Safi, S.; Jeanson, A.; Roques, J.; Solari, P. L.; Charnay-Pouget, F.; Den Auwer, C.; Creff, G.; Aitken, D. J.; Simoni, E. *Inorg. Chem.* **2016**, *55*, 877-886.

methanol);¹¹ ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.48 – 7.28 (m, 5H, ArH), 5.49 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, NHBoc), 5.14 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H, COOCH₂Ph), 5.10 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H, COOCH₂Ph), 4.70 – 4.50 (m, 1H, (CO)CHNH), 3.69 (s, 3H, COOCH₃), 3.04 (dd, *J* = 17.0, 4.5 Hz, 1H, (CO)CH₂), 2.87 (dd, *J* = 16.9, 4.8 Hz, 1H, (CO)CH₂), 1.44 (s, 9H, (CH₃)₃); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 171.6, 170.9, 155.5, 135.5, 128.7, 128.7, 128.5, 128.4, 80.3, 66.9, 52.8, 50.1, 37.0, 28.4.



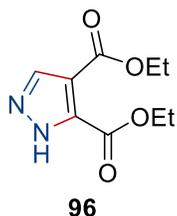
Methyl acetyl-L-cysteinate (120): Following the general batch procedure **E** with 2 equiv. of purified TMSdiazomethane with *N*-Acetyl-L-cysteine (1 mmol, 163.2 mg), the crude mixture was purified by flash chromatography using hexanes/AcOEt (50:50). The methyl ester **120** (0.981 mmol, 173.8 mg, 98% yield) was isolated as a white solid. Spectral and physical data matched those reported in the literature.³⁰⁰ **R_f** = 0.25 (50:50 hexanes/AcOEt). **Mp** = 78 °C (Lit. mp = 79-80 °C). **[α]_D²⁵** = -23.8 (c 1.13, MeOH), lit. : **[α]_D²⁵** = -23.2 (c 1, MeOH). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.35 (bs, 1H, NH), 4.90 (dt, *J* = 7.7, 4.1 Hz, 1H, CHCOOMe), 3.80 (s, 3H, COOCH₃) 3.03 – 3.00 (m, 2H, CH₂SH), 2.07 (s, 3H, NHCOCH₃), 1.33 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H, SH). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 170.8, 169.9, 53.7, 53.0, 27.0, 23.3.



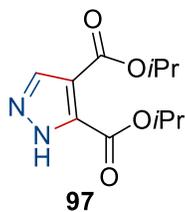
Ethyl 1H-pyrazole-3-carboxylate (95). The title compound was prepared according to the general batch procedure **G** using ethyl propiolate (98.1 mg, 1.00 mmol). The crude mixture was purified by flash chromatography using hexanes/AcOEt (70:30). Pyrazole **95** (128.2 mg, 0.915 mmol, 91% yield) was isolated as a yellow/white solid. Spectral and physical data matched those reported in the literature.¹⁷³ **R_f** 0.10 (70:30 hexanes/EtOAc); **mp** 161-162 °C (Lit. mp 162-163

³⁰⁰ Bernardes, G. J.; Grayson, E. J.; Thompson, S.; Chalker, J. M.; Errey, J. C.; El Oualid, F.; Claridge, T. D.; Davis, B. G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 2244-2247.

°C);¹⁴ ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, ArH), 6.86 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, ArH), 4.43 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, COOCH₂CH₃), 1.41 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, COOCH₂CH₃); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 163.0, 142.4, 133.7, 108.8, 62.0, 15.4.



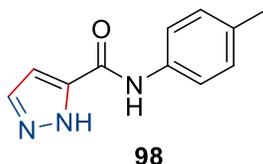
Diethyl 1H-pyrazole-3,4-dicarboxylate (96). The title compound was prepared according to the general batch procedure **G** using diethyl but-2-ynedioate (80 mg, 0.47 mmol). The crude mixture was purified by flash chromatography using hexanes/AcOEt (70:30). Pyrazole **96** (88.3 mg, 0.416 mmol, 89% yield) was isolated as a white solid. Spectral and physical data matched those reported in the literature.³⁰¹ *R_f* 0.11 (70:30 hexanes/EtOAc); **mp** 69-70 °C (Lit. **mp** 69-70 °C);¹⁵ ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.26 (s, 1H, ArH), 4.49 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, COOCH₂CH₃), 4.36 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, COOCH₂CH₃), 1.44 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, COOCH₂CH₃), 1.39 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, COOCH₂CH₃); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 163.1, 162.9, 142.9, 136.7, 115.9, 62.8, 61.8, 15.2, 15.1.



Diisopropyl 1H-pyrazole-3,4-dicarboxylate (97). The title compound was prepared according to the general batch procedure **G** using diisopropyl but-2-ynedioate (99.1 mg, 0.50 mmol.). The crude mixture was purified by flash chromatography using hexanes/AcOEt (70:30). Pyrazole **97** (111.4 mg, 0.464 mmol, 93% yield) was isolated as a white solid. *R_f* 0.14 (70:30 hexanes/EtOAc); **mp** 52-54 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.18 (s, 1H, ArH), 5.31 (hept, *J* = 6.2 Hz, 1H, COOCH(CH₃)₂), 5.19 (hept, *J* = 6.3 Hz, 1H, COOCH(CH₃)₂), 1.38 (d, *J* = 6.3

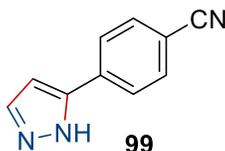
³⁰¹ Vuluga, D.; Legros, J.; Crousse, B.; Bonnet-Delpon, D. *Green Chem.* **2009**, *11*, 156-159.

Hz, 6H, COOCH(CH₃)₂), 1.33 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H, COOCH(CH₃)₂); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 162.6, 162.5, 143.4, 136.3, 116.1, 70.6, 69.3, 22.8, 22.7; FTIR (cm⁻¹) (neat): 3126, 2982, 1715, 1304, 1062, 765; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₁₁H₁₇N₂O₄ 241.11828; Found 241.11737.



***N*-(*p*-Tolyl)-1H-pyrazole-5-carboxamide (98).** The title compound was prepared according to the general batch procedure **G** using *N*-(*p*-tolyl)propiolamide (79.6 mg, 0.500 mmol). The crude mixture was purified by flash chromatography using hexanes/AcOEt (60:40). Pyrazole **98** (76.6 mg, 0.381 mmol, 76% yield) was isolated as a white solid. *R_f* 0.10 (60:40 hexanes/EtOAc); **mp** 187 °C; ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.89 (s, 1H, NH), 7.86 (s, 1H, ArH), 7.67 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, ArH), 7.10 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, ArH), 6.74 (s, 1H, ArH), 2.25 (s, 3H, ArCH₃); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 160.3, 146.8, 136.4, 132.3, 130.4, 128.9, 120.2, 105.6, 20.5; FTIR (cm⁻¹) (neat): 3377, 3133, 1641, 1593, 1537, 1509, 808, 745, 631, 509; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₁₁H₁₂N₃O 202.09749; Found 202.09707.

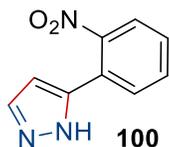
***N*-(*p*-Tolyl)-1H-pyrazole-5-carboxamide (98).** The title compound was prepared according to the general flow procedure **H** using 2 equiv of TMSCH₂NH₂ (214 μL, 1.60 mmol) and *N*-(*p*-tolyl)propiolamide (0.800 mmol, 127.3 mg). The crude mixture was purified by flash chromatography using hexanes/AcOEt (60:40). Pyrazole **11** (0.567 mmol, 114.1 mg, 71% yield) was isolated as a white solid.



4-(1H-Pyrazol-3-yl)benzonitrile (99). The title compound was prepared according to the general batch procedure **G** using 3 equiv of TMSCH₂NH₂ (268 μL, 2.00 mmol) and 4-ethynylbenzonitrile (85.6 mg, 0.667 mmol, 1.00 equiv). After the addition of the alkyne, the reaction was stirred at 50 °C during 36 h. The crude mixture was purified by flash chromatography using

hexanes/AcOEt (70:30). Pyrazole **99** (81.8 mg, 0.483 mmol, 73% yield) was isolated as a white solid. Spectral and physical data matched those reported in the literature.³⁰² **R_f** 0.16 (70:30 hexanes/EtOAc); **mp** 141-142 °C (Lit. mp 141-143 °C);¹⁸ **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 11.32 (brs, 1H, NH), 7.88 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, ArH), 7.67 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, ArH), 7.64 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, ArH), 6.69 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, ArH); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 150.0, 138.1, 133.6, 132.4, 127.1, 119.9, 112.1, 104.5.

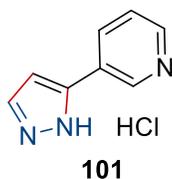
4-(1H-Pyrazol-3-yl)benzotrile (99): The title compound was prepared according to the general flow procedure **H** using 3 equiv of TMSCH₂NH₂ (268 μL, 2.00 mmol) and 4-ethynylbenzotrile (85.6 mg, 0.667 mmol, 1.00 equiv). After the addition of the alkyne, the reaction was stirred at 50 °C during 36 h. The crude mixture was purified by flash chromatography using hexanes/AcOEt (70:30). Pyrazole **99** (0.447 mmol, 75.6 mg, 67% yield) was isolated as a white solid.



5-(2-nitrophenyl)-1H-pyrazole (100). The title compound was prepared according to the general batch procedure **G** using 1-ethynyl-2-nitrobenzene (1 mmol, 147.1 mg), the crude mixture was purified by flash chromatography using hexanes/AcOEt (70:30). The pyrazole **100** (0.488 mmol, 128.2 mg, 49% yield) was isolated as a yellow/white solid. Spectral data matched those reported in the literature.³⁰³ **R_f** = 0.13 (Hexanes/EtOAc 70:30). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (dd, *J* = 3.5, 1.3 Hz, 1H, ArH), 7.71 (dd, *J* = 3.1, 1.3 Hz, 1H, ArH), 7.63 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, ArH), 7.60 (td, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H, ArH), 7.47 (ddd, *J* = 8.0, 7.5, 1.4 Hz, 1H, ArH), 6.50 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, ArH). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 150.1, 147.1, 132.8, 131.8, 131.6, 129.6, 127.9, 124.5, 105.7

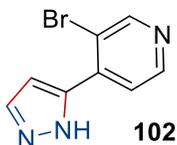
³⁰² Aggarwal, V. K.; de Vicente, J.; Bonnert, R. V. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5381-5383.

³⁰³ Grandi, R.; Messerotti, W.; Pagnoni, U. M.; Trave, R. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1352-1355.



3-(1H-Pyrazol-3-yl)pyridine hydrochloride (101.HCl). The title compound was prepared according to the general batch procedure **G** using 3-ethynyl pyridine (1 mmol, 103.1 mg). The crude mixture was purified by flash chromatography using AcOEt (100%). The corresponding pyrazole (0.443 mmol, 64.3 mg, 44 % yield) was isolated as an oil. The product was dissolved in dioxane and HCl (g) was bubbled: pyrazole **101** precipitate and was recovered by filtration. Spectral and physical data matched those reported in the literature.³⁰⁴ **R_f** 0.11 (AcOEt (deprotonated form)); **mp** 260 °C (Lit. mp 263-264 °C);¹⁷ **¹H NMR** (500 MHz, MeOD) δ 9.33 – 9.22 (m, 1H, ArH), 9.04 (ddd, $J = 8.2, 2.0, 1.4$ Hz, 1H, ArH), 8.77 (ddd, $J = 5.8, 1.3, 0.9$ Hz, 1H, ArH), 8.15 (ddd, $J = 8.2, 5.8, 0.6$ Hz, 1H, ArH), 7.86 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, ArH), 7.01 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, ArH); **¹³C NMR** (125 MHz, MeOD) δ 145.9, 143.6, 140.8, 139.3, 135.6, 132.4, 128.9, 104.7.

3-(1H-pyrazol-3-yl)pyridine hydrochloride (101). The title compound was prepared according to the general flow procedure **H** using 3-ethynyl pyridine (0.833 mmol, 85.9 mg) and the reactors were heated at 120 °C. The crude mixture was purified by flash chromatography using AcOEt (100%). The corresponding pyrazole (75.2 mg, 0.518 mmol, 62 % yield) was isolated as an oil. The product was dissolved in dioxane and HCl (g) was bubbled: pyrazole **101** precipitate and was recovered by filtration.

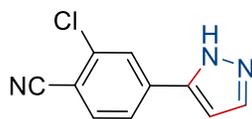


3-Bromo-4-(1H-pyrazol-5-yl)pyridine (102). The title compound was prepared according to the general batch procedure **G** using 3 equiv of TMSCH₂NH₂ (268 μ L, 2.00 mmol) and 3-bromo-4-ethynylpyridine (121.3 mg, 0.666 mmol). After the addition of the alkyne, the reaction was stirred at room temperature during 60 h. The crude mixture was purified by flash

³⁰⁴ McLaughlin, M.; Marcantonio, K.; Chen, C. Y.; Davies, I. W. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4309-4312.

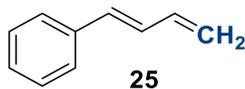
chromatography using hexanes/AcOEt (50:50). Pyrazole **102** (126.3 mg, 0.564 mmol, 85% yield) was isolated as a white solid. R_f 0.26 (50:50 hexanes/EtOAc); mp 144.5 °C; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 11.08 (sb, 1H, NH), 8.85 (s, 1H, ArH), 8.57 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H, ArH), 7.83 – 7.64 (m, 2H, ArH), 7.02 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, ArH); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 153.2, 148.2, 146.7, 140.7, 131.0, 124.5, 119.4, 106.9; FTIR (cm^{-1}) (neat): 1587, 1439, 1395, 1031, 840, 767, 668; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_8\text{H}_7\text{BrN}_3$ 223,98179; Found 223.98148.

3-Bromo-4-(1H-pyrazol-5-yl)pyridine (102). The title compound was prepared according to the general flow procedure **H** using 3-bromo-4-ethynylpyridine (121.3 mg, 0.666 mmol). The crude mixture was purified by flash chromatography using hexanes/AcOEt (50:50). The pyrazole (0.553 mmol, 124.0 mg, 83% yield) was isolated as white solid



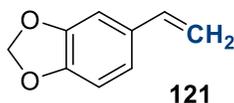
106

2-Chloro-4-(1H-pyrazol-3-yl)benzonitrile (106). The title compound was prepared according to the general flow procedure **H** using 2-chloro-4-ethynylbenzonitrile (107.7 mg, 0.667 mmol), the crude mixture was purified by flash chromatography using hexanes/AcOEt (60:40). Pyrazole **106** (105.9 mg, 0.520 mmol, 78% yield) was isolated as white solid. R_f 0.22 (60:40 hexanes/EtOAc); mp 144.5 °C; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 10.35 (bs, 1H, NH), 8.01 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H, ArH), 7.84 (dd, $J = 8.1, 1.3$ Hz, 1H, ArH), 7.73 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, ArH), 7.70 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, ArH), 6.74 (d, $J = 2.4$ Hz, 3H, ArH); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, DMSO) δ 147.4, 140.1, 135.9, 135.0, 130.7, 125.7, 124.1, 116.2, 109.8, 103.6; FTIR (cm^{-1}) (neat): 3245, 2224, 1603, 1437, 1190, 1041, 963, 873, 840, 744, 612, 493, 458; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_6\text{ClN}_3$ 204.03230; Found 204.03149.



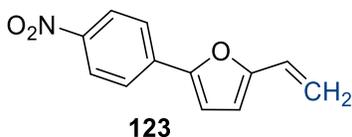
4-Phenyl-1,3-butadiene (25). The title compound was prepared according to the general procedure **I** using trans-cinnamaldehyde (125.9 μL , 1.00 mmol) (reaction time: 1h). The crude mixture was purified by flash chromatography using pentane. The desired alkene **25** was isolated as a colorless liquid (108,6 mg, 0.834 mmol, 83% yield). Spectral and physical data matched those reported in the literature.¹¹⁶

4-Phenyl-1,3-butadiene (25). The title compound was prepared according to the general procedure **J** using IMesCuCl and trans-cinnamaldehyde (125.9 μL , 1.00 mmol) (reaction time: 2h). The crude mixture was purified by flash chromatography using pentane. The desired alkene **25** was isolated as a colorless liquid (0.783 mmol, 101.9 mg, 78% yield).

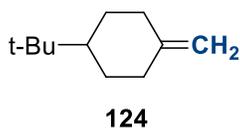


5-Vinylbenzo[1,3]dioxole (121). The title compound was prepared according to the general procedure **I** using with piperonal (150.1 mg, 1.00 mmol) (reaction time: 20h). The crude mixture was purified by flash chromatography using pentane. The desired alkene **121** was isolated as a colorless liquid (117,7 mg, 0.794 mmol, 79% yield). Spectral and physical data matched those reported in the literature.¹¹⁹ R_f 0.22 (Pentane); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 6.96 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, ArH), 6.83 (dd, $J = 8.0, 1.7$ Hz, 1H, ArH), 6.76 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, ArH), 6.62 (dd, $J = 17.5, 10.8$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.95 (s, 2H, $-\text{CH}_2-$), 5.57 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$ -trans), 5.13 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$ -cis); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 148.2, 147.5, 136.5, 132.3, 121.2, 112.1, 108.3, 105.6, 101.2.

5-Vinylbenzo[1,3]dioxole (121). The title compound was prepared according to the general procedure **I** using IPrCuCl with 1.1 mmol of 2-propanol (84 μL) and piperonal (150.1 mg, 1.00 mmol) (reaction time: 18h). The crude mixture was purified by flash chromatography using pentane. The desired alkene **121** was isolated as a colorless liquid (0.818 mmol, 121.2 mg, 82% yield).



2-(4-Nitrophenyl)-5-vinylfuran (123). The title compound was prepared according to the general procedure **I** using with 5-(4-nitrophenyl)furan-2-carbaldehyde (125.9 μL , 1.00 mmol) (reaction time: 18h). The crude mixture was purified by flash chromatography using hexanes/AcOEt (85:15). The desired alkene **123** was isolated as a yellow solid (144,5 mg, 0.672 mmol, 67% yield). R_f 0.31 (85:15 hexanes/AcOEt); mp 82 °C; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.27 – 8.21 (m, 2H, ArH), 7.82 – 7.77 (m, 2H, ArH), 6.87 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, ArH), 6.56 (dd, $J = 17.5, 11.3$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 6.42 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, ArH), 5.85 (dd, $J = 17.5, 0.7$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$ -*trans*), 5.31 (dd, $J = 11.3, 1.0$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$ -*cis*); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 154.8, 151.0, 146.5, 136.3, 124.7, 124.5, 124.0, 114.5, 111.0, 110.9; FTIR (cm^{-1}) (neat): 3099, 2924, 2432, 1830, 1686, 1595, 1503, 1324, 1105, 850, 795, 751; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NO}_3$ 216.06634; Found 216.06552.

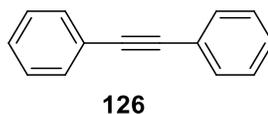


1-(tert-butyl)-4-methylenecyclohexane (124): The title compound was prepared according to the general procedure **I** using 10 equiv of 2-propanol (750 μL) and 4-tert-butylcyclohexanone (154.2 mg, 1.00 mmol). The resulting mixture was then heated at 60 °C and the reaction was stirred until the reaction was completed as gauged by GCMS, $^1\text{H NMR}$, or TLC analysis (reaction time: 24h.) The crude mixture was purified by flash chromatography using pentane. The desired alkene **124** was isolated as a colorless liquid (0.736 mmol, 112.1 mg, 74% yield). Spectral and physical data matched those reported in the literature.¹¹⁹ $R_f = 0.89$ (Pentane). $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 4.58 (t, $J = 1.7$ Hz, 2H), 2.38 – 2.29 (m, 2H), 2.04 – 1.93 (m, 2H), 1.86 (ddd, $J = 12.3, 4.4, 2.5$ Hz, 2H), 1.20 – 1.10 (m, 1H), 1.04 (tdd, $J = 12.0, 8.5, 3.3$ Hz, 2H), 0.85 (s, 9H). $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 150.5, 106.2, 48.0, 35.5, 32.6, 29.1, 27.8.

1-(tert-butyl)-4-methylenecyclohexane (124): The title compound was prepared according to the general procedure **J** using IPrCuCl , 10 equiv of 2-propanol (750 μL) and 4-tert-

butylcyclohexanone (154.2 mg, 1.00 mmol)(reaction time 24 h). The desired alkene (0.763, 116.2 mg, 76%) was obtained as a colorless oil after flash chromatography.

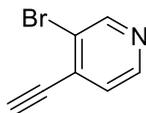
Procedure for Synthesis of Diphenylacetylene from Acetophenone



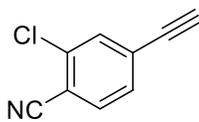
Diphenylacetylene (126). To flame dry round bottom flask under argon, dry 2-MeTHF (10 mL) was introduced followed by a solution of purified trimethylsilyldiazomethane (1.3 mL, 1.3 M, 1.5 mmol, 1.5 equiv). The reaction was cooled to -20 °C and *n*-Butyl lithium (0.715 mL, 2.1 M, 1.5 mmol, 1.5 equiv) was added dropwise under stirring. The solution was stirred 30 min at -20°C. Acetophenone (182.2 mg, 1.00 mmol, 1.00 equiv) in 2-MeTHF (2 mL) was then added at -20°C (nitrogen evolution was observed). The mixture was stirred 15 min at -20 °C, then warmed up to room temperature and stirred for 45 min. The solvent was evaporated, then the product was purified by flash chromatography using hexanes/AcOEt (98:2) as eluent. Diphenylacetylene **126** was isolated as a yellow/white solid (174.6 mg, 0.980 mmol, 98% yield). Spectral and physical data matched those reported in the literature.³⁰⁵ R_f 0.60 (90:10 hexanes/AcOEt); **mp** 60 °C (Lit. mp 60-62 °C);²² $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.55 – 7.53(m, 4H, ArH), 7.38 – 7.26 (m, 6H, ArH); $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3) δ 131.8, 128.5, 128.4, 123,4, 89,5.

³⁰⁵ Li, X.; Yang, F.; Wu, Y. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 4543-4550.

Procedure for Synthesis of Starting material for cycloaddition



3-bromo-4-ethynylpyridine: The alkyne was synthesised following the procedure from literature³⁰⁶ with 3-bromoisonicotinaldehyde (5 mmol, 930 g), the crude mixture was purified by flash chromatography using Hexanes/AcOEt (95:5). The alkyne (4.4 mmol, 802 mg, 88% yield) was isolated as a brown solid. **Rf**= 0.25 (Hexanes/EtOAc 90:10). **Mp**= 116°C. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.66 – 7.58 (m, 2H), 7.46 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 3.35 (s, 1H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 152.0, 147.9, 132.1, 127.6, 123.3, 86.6, 79.6. **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3152, 2098, 1397, 1026, 832, 734. **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₇H₄BrN 181.9599; Found 181.9602



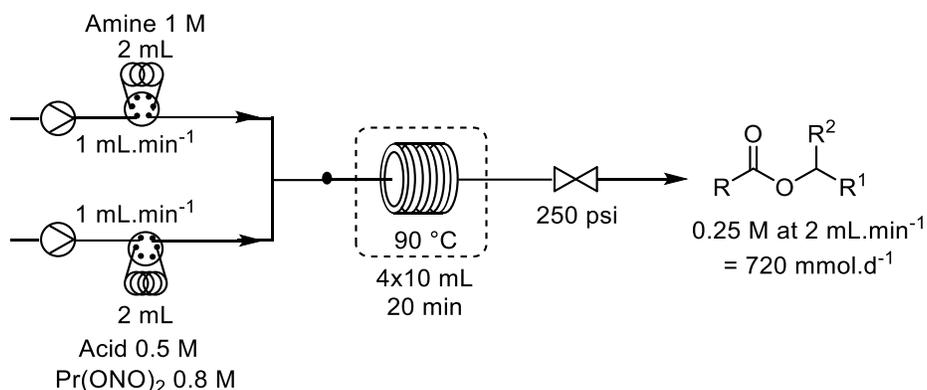
2-chloro-4-ethynylbenzonitrile: The alkyne was synthesised following the procedure from literature³⁰⁷ with 4-bromo-2-chlorobenzonitrile (5 mmol, 1.08 g), the crude mixture was purified by flash chromatography using Hexanes/AcOEt (60:40). The alkyne (1.32 mmol, 214.7 mg, 27% yield) was isolated as yellow solid. **Rf**= 0.21 (Hexanes/EtOAc 95:5). **Mp**= 131-132 °C. **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.68 – 7.56 (m, 2H), 7.46 (dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 3.35 (s, 1H). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 137.9, 134.7, 134.2, 131.6, 129.3, 116.5, 114.4, 83.8, 81.7. **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3250, 2230, 1595, 1477, 1379, 1261, 1053, 880, 831, 714, 696, 673, 602, 503. **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M+NH₄]⁺ Calcd for C₉H₁₂ClN 179.03665; Found 179.03705

³⁰⁶ Roth, G.; Liepold, B.; Müller, S.; Bestmann, H. *Synthesis* **2003**, 2004, 59-62.

³⁰⁷ Richardson, C.; Reed, C. A. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 4750-4755.

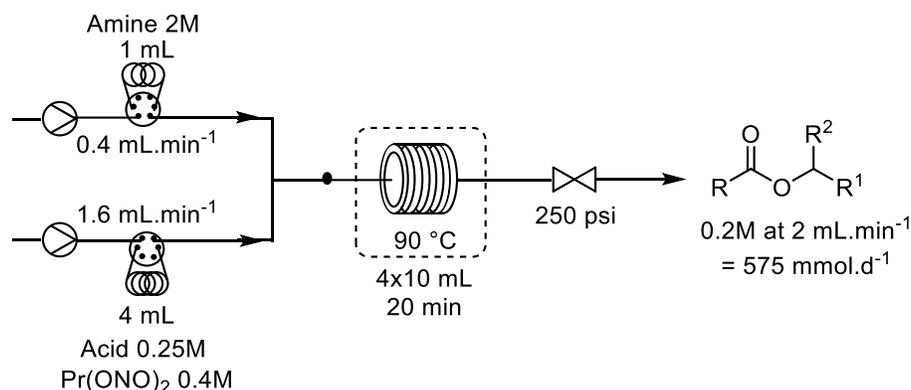
Experimental section of Chapter 5

General Flow Procedure K for Esterification of Carboxylic Acids with Amines



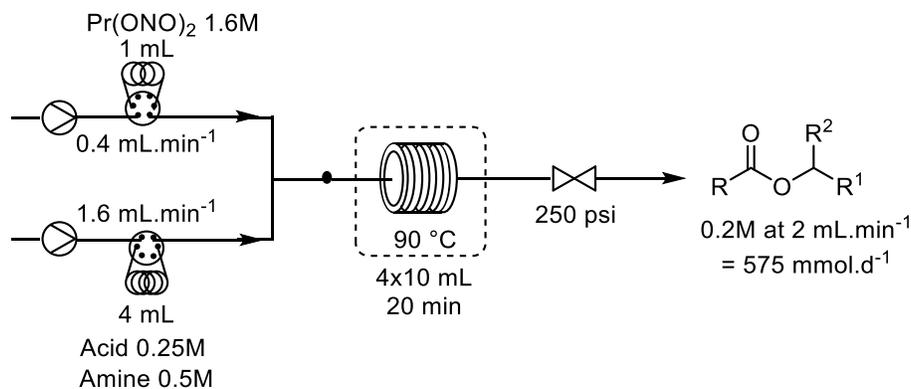
A 2 mL sample loop A was charged with the solution of amine 1M (2 mmol, 2 equiv) in the desired solvent. A 2 mL sample loop B was charged with a solution of carboxylic acid 0.5 M (1 mmol) and Pr(ONO)₂ 0.8 M (1.6 mmol, 1.6 equiv) in the desired solvent (MeTHF or MeTHF:MeOH (1:1) for esterification with TMSCH₂NH₂). The 2 loops were injected in the system with a total flowrate of 2 mL.min⁻¹ in a 4x10 mL reactor at 90 °C with a back-pressure regulator at 250 psi. After a residence time of 20 min, the product was collected in an opened flask. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography. Alternatively, the reaction can be quench with aqueous saturated NaHCO₃ to remove residual acid, then extracted three times with the appropriate solvent (AcOEt or DCM). The organic layer was then washed with brine and dried over MgSO₄. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography.

General Flow Procedure L for Esterification of Carboxylic Acids with Amines



A 1 mL sample loop A was charged with the solution of amine 2 M (2 mmol , 2 equiv) in the desired solvent. A 4 mL sample loop B was charged with a solution of carboxylic acid 0.25 M (1 mmol) and $\text{Pr}(\text{ONO})_2$ 0.4 M (1.6 mmol , 1.6 equiv) in the desired solvent (solution were prepared in a 5 mL gauge flask and injected in a 4 mL calibrate loop). When 4 equiv of amine was used, either the acid concentration was decreased to 0.125 M (0.500 mmol) and $\text{Pr}(\text{ONO})_2$ to 0.25 M (1 mmol , 2 equiv), or amine concentration was increased to 4 M (4 equiv). The 2 loops were injected in the system with a total flowrate of $2 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ ($0.4 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ for pump A and $1.6 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ for pump B) in a $4 \times 10 \text{ mL}$ reactor at $90 \text{ }^\circ\text{C}$ with a back-pressure regulator at 250 psi . After a residence time of 20 min , the product was collected in an opened flask. The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography. Alternatively, the reaction can be quench with aqueous saturated NaHCO_3 to remove residual acid, then extracted three times with the appropriate solvent (AcOEt or DCM). The organic layer was then washed with brine and dried over MgSO_4 . The solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography.

General Flow Procedure M for Esterification of Carboxylic Acids with Amines

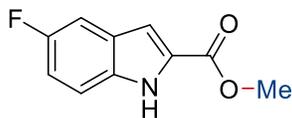


When the carboxylic acid is not soluble in the reaction solvent, an alternative procedure has been developed. A 1 mL sample loop A was charged with the solution of Pr(ONO)₂ 1.6M (1.6 mmol, 1.6 equiv) in the desired solvent. A 4 mL sample loop B was charged with a solution of carboxylic acid 0.25M (1 mmol) and the amine 0.5M (2 mmol, 2 equiv) in the desired solvent. When 4 equiv of amine was used, either the acid concentration was decreased to 0.125M and Pr(ONO)₂ to 1M, or amine concentration was increased to 1M and Pr(ONO)₂ to 2M. The 2 loops were injected in the system with a total flowrate of 2 mL.min⁻¹ (0.4 mL.min⁻¹ for pump A and 1.6 mL.min⁻¹ for pump B) in a 4x10 mL reactor at 90 °C with a back-pressure regulator at 250 psi. After a residence time of 20 min, the product was collected in an opened flask. The workup was performed as the one described in the general flow procedure.

General Batch Procedure N for One-Pot Esterification of Carboxylic Acids with Amines

In a round bottom flask with a magnetic stirring bar, the carboxylic acid was diluted in 2-MeTHF (0.1M to 0.01M). Pr(ONO)₂ (1.6 equiv) was then added under stirring at room temperature follow by the amine (2 equiv). The flask was placed in an oil bath at 80 °C and stirred until completion. The workup was performed as the one described in the general flow procedure.

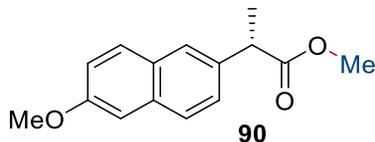
Characterization Datas



88

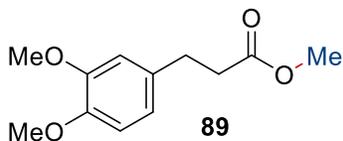
Methyl 5-fluoro-1H-indole-2-carboxylate (88). The title compound was prepared according to the general flow procedure **K** using (Trimethylsilyl)methylamine (2 equiv, 2 mmol, 268 μ L) in 2 mL of MeTHF:MeOH (1:1) and 5-fluoroindole-2-carboxylic acid (1 mmol, 179.1 mg) and $\text{Pr}(\text{ONO})_2$ (1.6 equiv, 1.6 mmol, 214 mg) in 2 mL of MeTHF. The crude mixture was purified by flash chromatography using hexanes/AcOEt (85:15). Methyl ester **88** (185.4 mg, 0.960 mmol, 96% yield) was isolated as a yellow/white solid.

Methyl 5-fluoro-1H-indole-2-carboxylate (88). The title compound was prepared according to the general flow procedure **L** using 2M methylamine solution in THF (2 equiv, 2 mmol, 2 mL) and 5-fluoroindole-2-carboxylic acid (179 mg, 1.00 mmol). The crude mixture was purified by flash chromatography using hexanes/AcOEt (85:15). Methyl ester **88** (193 mg, 1.00 mmol, 100% yield) was isolated as a yellow/white solid.



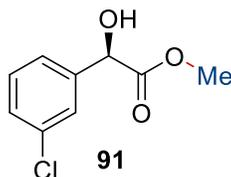
90

Methyl (S)-2-(6-methoxynaphthalen-2-yl)propanoate (90). The title compound was prepared according to the general flow procedure **K** using (Trimethylsilyl)methylamine (2 eq, 1 mmol, 134 μ L) in 2 mL of MeTHF:MeOH 1:1 (0.5 M) and Naproxen (0.5 mmol, 115.5 mg). The crude mixture was purified by flash chromatography using hexanes/AcOEt (95:5). Methyl ester **90** (0.485 mmol, 118.5 mg, 97% yield) was isolated as a white solid. The enantiomeric ratio was determined to be 99.3%ee by HPLC analysis.



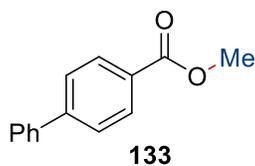
Methyl 3-(3,4-dimethoxyphenyl)propanoate (89). The title compound was prepared according to the general flow procedure **K** using (Trimethylsilyl)methylamine (1.5 equiv, 1.5 mmol, 201 μ L) in 2 mL of MeTHF:MeOH (0.75 M) and 3,4-dimethoxyhydrocinnamic acid (1 mmol, 210 mg). The crude mixture was purified by flash chromatography using hexanes/AcOEt (95:5). Methyl ester **89** (0.969 mmol, 217.2 mg, 97% yield) was isolated as colourless crystals.

Methyl 3-(3,4-dimethoxyphenyl)propanoate (89). The title compound was prepared according to the general flow procedure **L** using 2M methylamine solution in THF (2 equiv, 2 mmol, 2 mL) and 3,4-dimethoxyhydrocinnamic acid (1 mmol, 210 mg). The crude mixture was purified by flash chromatography using hexanes/AcOEt (95:5). Methyl ester **89** (0.98 mmol, 220 mg, 98% yield) was isolated as colourless crystals.

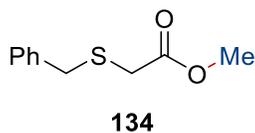


Methyl (R)-2-(3-chlorophenyl)-2-hydroxyacetate (91). The title compound was prepared according to the general flow procedure **K** using (Trimethylsilyl)methylamine (2 equiv, 2 mmol, 268 μ L) in 2 mL of MeTHF:MeOH (1:1) and R)-(-)-3-Chloromandelic acid (1 mmol, 186.6 mg). The crude mixture was purified by flash chromatography using hexanes/AcOEt (80:20). Methyl ester **91** (0.770 mmol, 154.5 mg, 77% yield) was isolated as a colourless liquid. The enantiomeric ratio was determined to be 95.5%ee by HPLC analysis.

Methyl (R)-2-(3-chlorophenyl)-2-hydroxyacetate (91). The title compound was prepared according to the general flow procedure **K** using 2M methylamine solution in THF (2 equiv, 2 mmol, 2 mL) and R)-(-)-3-Chloromandelic acid (1 mmol, 186.6 mg). The crude mixture was purified by flash chromatography using hexanes/AcOEt (80:20). Methyl ester **91** (0.87 mmol, 174 mg, 87% yield) was isolated as a colourless liquid.



Methyl 1,1'-biphenyl-4-carboxylate (133). The title compound was prepared according to the general flow procedure **L** using a 2 M methylamine solution in THF (1.00 mL, 2.00 mmol) in loop A and 4-phenylbenzoic acid (198mg, 1.00 mmol), Pr(ONO)₂ (195 μL, 1.60 mmol) in THF (4 mL) in loop B. The crude mixture was purified by flash chromatography using 5% EtOAc/hexanes. Methyl ester **133** (212 mg, 1.00 mmol, 100% yield) was isolated as colourless crystals. Spectral data matched those reported in the literature.³⁰⁸ **R_f** 0.40 (95:5 hexanes/AcOEt); **mp** 116 °C (lit. mp 117 °C); ¹**H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.17 – 8.05 (m, 2H, ArH), 7.73 – 7.65 (m, 2H, ArH), 7.64 – 7.56 (m, 2H, ArH), 7.52 – 7.44 (m, 2H, ArH), 7.44 – 7.33 (m, 1H, ArH), 3.94 (s, 3H, COOCH₃); ¹³**C NMR** (100 MHz, CDCl₃) δ 167.16, 145.78, 140.15, 130.24, 129.06, 129.03, 128.28, 127.41, 127.19, 52.26.

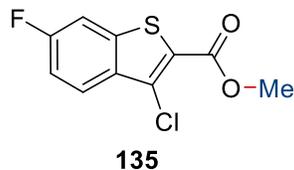


Methyl 2-(benzylthio)acetate (134). The title compound was prepared according to the general flow procedure **L** using a 2M methylamine solution in THF (1.00 mL, 2.00 mmol) in loop A and *S*-benzylthioglycolic acid (182 mg, 1.00 mmol), Pr(ONO)₂ (195 μL, 1.60 mmol) in THF (4 mL) in loop B. The crude mixture was purified by flash chromatography using 10% EtOAc/hexanes. Methyl ester **134** (188 mg, 0.957 mmol, 96% yield) was isolated as a pale yellow liquid. Spectral data matched those reported in the literature.³⁰⁹ **R_f** 0.35 (10% EtOAc/hexanes); ¹**H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.36 – 7.29 (m, 4H, ArH), 7.28 – 7.23 (m, 1H, ArH), 3.83 (s, 2H, ArCH₂S), 3.71 (s, 3H, COOCH₃), 3.08 (s, 2H, MeOOC-CH₂S); ¹³**C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 170.8, 137.2, 129.2, 128.6, 127.3, 52.3, 36.4, 32.1; **FTIR** (cm⁻¹) (neat):

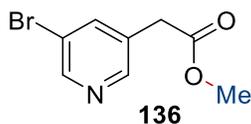
³⁰⁸ Ackermann, L.; Gschrei, C. J.; Althammer, A.; Riederer, M. *Chem. Comm.* **2006**, 1419-1421.

³⁰⁹ Xu, X. B.; Lin, Z. H.; Liu, Y.; Guo, J.; He, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 2716-2720.

2951, 1731, 1494, 1454, 1435, 1273, 1125, 1071, 1008, 909, 766, 698, 564, 471; **HRMS** (ESI-TOF) m/z : $[M+H]^+$ Calcd, d for $C_{10}H_{13}O_2S$ 197.06308; Found 197.06210.

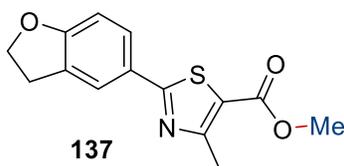


Methyl 3-chloro-6-fluorobenzo[b]thiophene-2-carboxylate (135). The title compound was prepared according to the general flow procedure **L** using a 2M methylamine solution in THF (1.00 mL, 2.00 mmol) in loop A and using 3-chloro-6-fluorobenzo[b]thiophene-2-carboxylic acid (115 mg, 0.500 mmol), $Pr(ONO)_2$ (122 μ L, 1.00 mmol) in THF (4 mL) in loop B. The crude mixture was purified by flash chromatography using 2% EtOAc/hexanes. Methyl ester **135** (121 mg, 0.495 mmol, 99% yield) was isolated as a colorless solid. R_f 0.35 (2% EtOAc/hexanes; **mp** 119 $^{\circ}C$; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) 7.93 (dd, $J = 9.0, 5.0$ Hz, 1H, ArH), 7.50 (dd, $J = 8.3, 2.3$ Hz, 1H, ArH), 7.24 (ddd, $J = 8.9, 8.9, 2.2$ Hz, 1H, ArH), 3.96 (s, 3H, $COOCH_3$); ^{19}F NMR (471 MHz, $CDCl_3$) δ -110.77 (td, $J = 8.5, 5.1$ Hz); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 162.9 (d, $J = 250.7$ Hz), 161.5, 139.9 (d, $J = 10.7$ Hz), 133.7, 127.3, 125.7 (d, $J = 9.6$ Hz), 125.5 (d, $J = 3.7$ Hz), 115.2 (d, $J = 24.9$ Hz), 108.9 (d, $J = 25.8$ Hz), 52.72. **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 1734, 1606, 1566, 1520, 1466, 1435, 1308, 1250, 1195, 1083, 846, 815, 758; **HRMS** (ESI-TOF) m/z : $[M+H]^+$ Calcd for $C_{10}H_7ClFO_2S$ 244.98338; Found 244.98300.

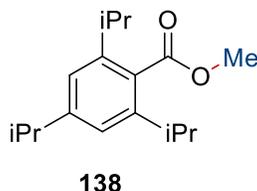


Methyl 2-(5-bromopyridin-3-yl)acetate (136). The title compound was prepared according to the general flow procedure **M** using $Pr(ONO)_2$ (98 μ L, 0.80 mmol) in THF (1 mL) in loop A and 5-bromo-3-pyridylacetic acid (108 mg, 0.500 mmol), a 2M methylamine solution in THF (0.5 mL, 1 mmol) in THF (4 mL) in loop B. The crude mixture was purified by flash chromatography using 10% to 20% EtOAc/hexanes. Methyl ester **136** (108 mg, 0.469 mmol,

94%) was obtained as a pale yellow oil. Spectral data matched those reported in the literature.³¹⁰ **R_f** 0.35 (10% EtOAc/hexanes); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 8.50 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H, ArH), 8.35 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H, ArH), 7.93 – 7.58 (m, 1H, ArH), 3.64 (s, 3H, COOCH₃), 3.55 (s, 2H, ArCH₂); **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 170.4, 149.6, 148.4, 139.4, 131.3, 120.5, 52.3, 37.6.

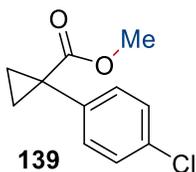


Methyl 2-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-4-methylthiazole-5-carboxylate (137). The title compound was prepared according to the general flow procedure **L** using a 2M methylamine solution in THF (0.6 mL, 1.20 mmol) in THF(1 mL) in loop A and using 2-(2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)-4-methylthiazole-5-carboxylic acid (78.4 mg, 0.300 mmol), Pr(ONO)₂ (73 μL, 0.600 mmol) in THF (4 mL) in loop B. The crude mixture was purified by flash chromatography using 1% to 3% DCM/MeOH. Methyl ester **137** (76.8 mg, 0.279 mmol, 93% yield) was isolated as a white solid. **R_f** 0.45 (1.5% MeOH/DCM); **mp** 167 °C; **¹H NMR** (500 MHz, C₆D₆) δ 7.84 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H, ArH), 7.76 (dd, *J* = 8.3, 1.9 Hz, 1H, ArH), 6.65 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, ArH), 3.94 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H, O-CH₂-CH₂Ar), 3.41 (s, 3H, ArH), 2.88 (s, 3H, CH₃), 2.39 (t, *J* = 8.7 Hz, 2H, ArCH₂-CH₂-O); **¹³C NMR** (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 169.5, 162.7, 162.0, 160.4, 129.0, 127.5, 124.9, 123.7, 119.4, 109.6, 71.9, 52.3, 28.6, 17.2. **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 2980, 2915, 1728, 1602, 1466, 1368, 1313, 1254, 1152, 1087, 1033, 953, 915, 894, 854, 813, 729, 535; **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₁₃H₁₃NO₃SH 276.06889; Found 276.06990



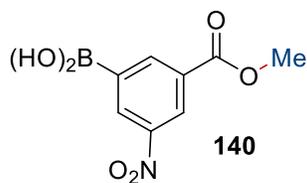
³¹⁰ Degnan, A. P.; Huang, H.; Snyder, L. B.; Yang, F.; Gillman, K. W.; Parker, M. F. *Patent* **2012**, *WO* 2012064603 A1.

Methyl 2,4,6-triisopropylbenzoate (138). The title compound was prepared according to the general flow procedure **L** using a 1M methylamine solution in THF (1.00 mL, 1.00 mmol) in loop A and 2,4,6-triisopropylbenzoic acid (124 mg, 0.500 mmol), Pr(ONO)₂ (98 μL, 0.80 mmol, 1.6 equiv) in THF (4 mL) in loop B. The crude mixture was purified by flash chromatography using 5% EtOAc/hexanes. Methyl ester **138** (106 mg, 0.404 mmol, 81% yield) was isolated as a white solid. Spectral data matched those reported in the literature.³¹¹ *R_f* 0.34 (5% EtOAc/hexanes); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.03 (s, 2H, ArH), 3.90 (s, 3H, COOCH₃), 2.91 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H, CH(CH₃)₂), 2.84 (hept, *J* = 6.8 Hz, 2H, 2x CH(CH₃)₂), 1.29 – 1.24 (m, 18H, 3x CH(CH₃)₂); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 171.5, 150.3, 144.9, 130.5, 120.9, 51.8, 34.6, 31.7, 24.2, 24.1.

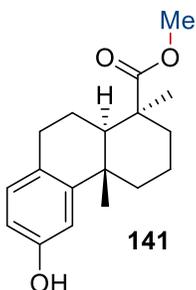


Methyl 1-(4-chlorophenyl)cyclopropane-1-carboxylate (139). The title compound was prepared according to the general flow procedure **L** using a 2M methylamine solution in THF (1.00 mL, 2.00 mmol) in loop A and 1-(4-chlorophenyl)cyclopropane-1-carboxylic acid (197 mg, 1.00 mmol), Pr(ONO)₂ (195 μL, 1.60 mmol) in THF (4 mL) in loop B. The crude mixture was purified by flash chromatography using 5% EtOAc/hexanes. Methyl ester **139** (206 mg, 0.978 mmol, 98% yield) was isolated as a white solid. *R_f* 0.26 (5% EtOAc/hexanes); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.38 – 7.18 (m, 4H, ArH), 3.63 (s, 3H, COOCH₃), 1.62 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H, CH cyclopropane), 1.61 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, CH cyclopropane), 1.17 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, CH cyclopropane), 1.15 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H, CH cyclopropane); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 174.8, 138.2, 133.2, 132.0, 128.5, 52.6, 28.6, 16.8; FTIR (cm⁻¹) (neat) 2961, 2932, 2870, 1720, 1607, 1461, 1384, 1363, 1282, 1252, 1140, 1102, 1073, 916, 876; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₁₁H₁₂ClO₂ 211.05200; Found 211.05220.

³¹¹ Zhang, N.; Yang, R.; Zhang-Negrerie, D.; Du, Y.; Zhao, K. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8705-8711.



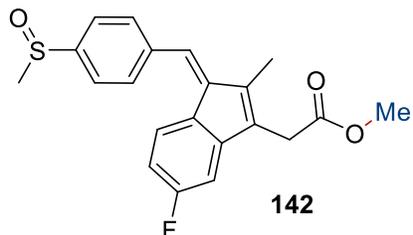
(3-(Methoxycarbonyl)-5-nitrophenyl)boronic acid (140). The title compound was prepared according to the general flow procedure **L** using a 2M methylamine solution in THF (4.00 mL, 8.00 mmol) in 4 mL loop and 3-nitro-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoic acid (586 mg, 2.00 mmol), Pr(ONO)₂ (590 μL, 4.00 mmol) in THF (4 mL) in a 10 ml loop. The two loop were combined in 4x10 mL reactor with a total flow rate of 2 mL.min⁻¹. The solvent was removed under reduced pressure. The residue was dissolved in AcOEt (25 mL) and aqueous HCl 10% (10 mL) was added. The two layers were separated and the organic layer was extracted with AcOEt (2 x 10 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL) and dried over MgSO₄. The solvent was removed under reduced pressure. The residue was dissolved in acetone (20 mL) and water (10 mL). Ammonium acetate (385 mg, 5.00 mmol) was added to this mixture, followed by sodium metaperiodate (1.28 g, 6.00 mmol). The heterogeneous mixture was stirred under nitrogen for 2 h at room temperature. The reaction mixture was filtered and the cake residue was washed with acetone (3 x 30 mL). The filtrate was concentrated under reduced pressure to afford a solid, which was recrystallized in DCM/hexanes to afford methyl ester **140** (412 mg, 1.83 mmol, 92% yield) as a yellow/white solid. **mp** 225 °C (decomp); **¹H NMR** (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.78 (dd, *J* = 2.3, 1.0 Hz, 1H, ArH), 8.74 – 8.62 (m, 1H, ArH), 8.62 – 8.45 (m, 1H, ArH), 3.91 (s, 3H, COOCH₃); **¹³C NMR** ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 164.8, 147.5, 140.5, 137.5, 132.4, 130.4, 125.0, 52.7; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3253, 3086, 2958, 2926, 1727, 1619, 1530, 1456, 1436, 1350, 1331, 1315, 1284, 1261, 1121, 1044, 1025, 1004, 976, 7725, 690; **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M-H]⁻ Calcd for C₈H₇BNO₆ 224.0366; Found 224.0355.



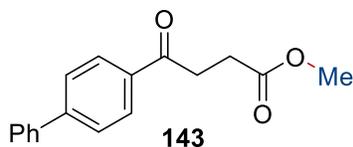
Methyl podocarpate (141). The title compound was prepared according to the general flow procedure **L** using a 2M methylamine solution in THF (1.00 mL, 2.00 mmol) in loop A and podocarpic acid (274 mg, 1 mmol) with Pr(ONO)₂ (195 μL, 1.6 mmol, 1.6 equiv) in THF in loop B. The crude mixture was purified by flash chromatography using hexanes/AcOEt (95:5). Methyl ester **141** (272 mg, 0.943 mmol, 94% yield) was isolated as a colorless crystal. Spectral data matched those reported in the literature.³¹² *R_f* 0.57 (90:10 hexanes/AcOEt); *mp* 204 °C (lit. *mp* 207 °C)⁹; [α]_D²⁵ +140.6 (c 1.18, CHCl₃), lit. [α]_D²⁵ + 104.6 (c 1, EtOH)³¹³; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.91 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, ArH), 6.74 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, ArH), 6.58 (dd, *J* = 8.2, 2.6 Hz, 1H, ArH), 4.65 (bs, 1H, OH), 3.66 (s, 3H, COOCH₃), 2.83 (ddd, *J* = 16.1, 5.2, 1.2 Hz, 1H, CH), 2.78 – 2.65 (m, 1H, CH), 2.28– 2.26 (m, 1H, CH), 2.19 – 2.1 (m, 2H, CH₂), 2.05 – 1.86 (m, 2H, CH₂), 1.63 – 1.57 (m, 1H, CH), 1.52 (dd, *J* = 12.3, 1.6 Hz, 1H, CH), 1.39 (td, *J* = 13.3, 4.1 Hz, 1H, CH), 1.27 (s, 3H, CH₃), 1.08 (td, *J* = 13.6, 4.2 Hz, 1H, CH), 1.02 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 178.1, 153.7, 149.7, 130.2, 127.7, 113.1, 112.2, 52.9, 51.4, 44.1, 39.5, 38.7, 37.7, 31.4, 28.7, 23.0, 21.2, 20.1; FTIR (cm⁻¹) (neat): 3422, 2951, 2936, 2846, 1692, 1607, 1506, 1431, 1380, 1326, 1247, 1209, 1194, 1149, 1095, 1031, 972, 860, 838, 601, 477.

³¹² Nguyen, D. M.; Miles, D. H. *Synth. Commun.* **2011**, *41*, 1759-1771.

³¹³ Wenkert, E.; Jackson, B. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 217-219.



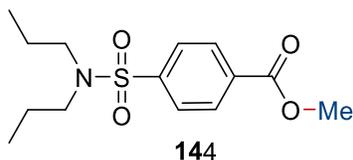
Sulindac methyl ester (142). The title compound was prepared according to the general flow procedure **L** using a 1M methylamine solution in THF (1.00 mL, 1.00 mmol) in loop A and sulindac (178 mg, 0.500 mmol), with Pr(ONO)₂ (98 μL, 0.80 mmol) in THF (4 mL) in loop B. The crude mixture was purified by flash chromatography using 1% to 3% DCM/MeOH. Methyl ester **142** (165 mg, 0.445 mmol, 89% yield) was isolated as a yellow solid. Spectral data matched those reported in the literature.³¹⁴ **R_f** 0.20 (2% MeOH/DCM); **mp** 123 °C; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.74 – 7.69 (m, 2H, ArH), 7.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, ArH), 7.18 – 7.11 (m, 2H, ArH), 6.87 (dd, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 1H, ArH), 6.58 – 6.56 (td, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H, ArH), 3.71 (s, 3H, COOCH₃), 3.57 (s, 2H, MeOOC-CH₂), 2.80 (s, 3H, (SO)CH₃), 2.20 (s, 3H, CH₃). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 170.8, 163.5 (d, *J* = 246.6 Hz), 146.8 (d, *J* = 8.8 Hz), 145.6, 141.8, 139.8, 138.3, 131.9 (d, *J* = 2.3 Hz), 130.4, 129.6 (d, *J* = 2.7 Hz), 128.3, 123.9, 123.8 (d, *J* = 9.0 Hz), 110.9 (d, *J* = 22.7 Hz), 106.2 (d, *J* = 23.9 Hz), 52.4, 44.0, 31.7, 10.7; **¹⁹F NMR** (471 MHz, CDCl₃) δ -112.88 (td, *J* = 9.0, 5.2 Hz); **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 2951, 1733, 1602, 1466, 1435, 1316, 1259, 1156, 1087, 1047, 1014, 953, 914, 855, 814, 728, 679, 646, 620, 590, 534, 472, 438; **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₂₁H₂₀FO₃S 371,1112; Found 371.1118.



Fenbufen methyl ester (143). The title compound was prepared according to the general flow procedure **L** using a 2M methylamine solution in THF (1.00 mL, 2.00 mmol) in loop A and fenbufen (254 mg, 1.00 mmol), Pr(ONO)₂ (195 μL, 1.60 mmol) in THF (4 mL) in loop B. The

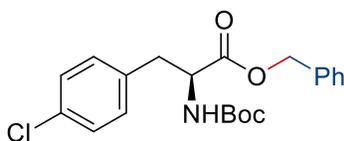
³¹⁴ Liao, S.; Coric, I.; Wang, Q.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10765-10768.

crude mixture was purified by flash chromatography using 10% to 20% EtOAc/hexanes. Methyl ester **143** (240 mg, 0.894 mmol, 89% yield) was isolated as a colorless solid. Spectral data matched those reported in the literature.³¹⁵ **R_f** 0.28 (20% EtOAc/hexanes); **mp** 100 °C (lit. mp 101 °C);³⁰³ **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.15 – 7.98 (m, 2H, ArH), 7.76 – 7.66 (m, 2H, ArH), 7.64 – 7.61 (m, 2H, ArH), 7.51 – 7.42 (m, 2H, ArH), 7.44 – 7.34 (m, 1H, ArH), 3.72 (s, 3H, COOCH₃), 3.35 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H, Ar(CO)CH₂), 2.80 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, MeOOC-CH₂); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 197.7, 173.5, 146.0, 139.9, 135.3, 129.1, 128.7, 128.4, 127.4, 127.4, 52.0, 33.5, 28.2; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 2949, 2911, 1734, 167, 1602, 1485, 1434, 1310, 1270, 1175, 1153, 975, 759, 689; **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₁₇H₁₇O₃ 269.11722; Found 269.11670.



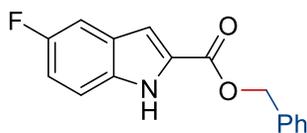
Methyl 4-(N,N-dipropylsulfamoyl)benzoate (144). The title compound was prepared according to the general flow procedure **L** using a 1M methylamine solution in THF (1.00 mL, 1.00 mmol) in loop A and probenecid (143 mg, 0.500 mmol), Pr(ONO)₂ (98 μL, 0.80 mmol) in THF (4 mL) in loop B. The crude mixture was purified by flash chromatography using 30% EtOAc/hexanes. Methyl ester **144** (150 mg, 0.500 mmol, 100% yield) was isolated as a colorless solid. **mp** 60-61 °C; **R_f** 0.32 (30% EtOAc/hexanes); **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.21 – 8.07 (m, 2H, ArH), 7.95 – 7.78 (m, 2H, ArH), 3.94 (s, 3H, COOCH₃), 3.19 – 3.00 (m, 4H, -N(CH₂-CH₂-CH₃)₂), 1.62 – 1.43 (m, 4H, -N(CH₂-CH₂-CH₃)₂), 0.85 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H, -N(CH₂-CH₂-CH₃)₂); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 165.9, 144.4, 133.5, 130.3, 127.1, 52.7, 50.0, 22.0, 11.2; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 2966, 2936, 2876, 1727, 1436, 1341, 1278, 1155, 1107, 1087, 990, 765, 738, 694, 600, 560. **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M-H]⁺ Calcd for C₁₄H₂₁NO₄S 300.1264; Found 300.1264.

³¹⁵ Su, Y. H.; Chiang, L. W.; Jeng, K. C.; Huang, H. L.; Chen, J. T.; Lin, W. J.; Huang, C. W.; Yu, C. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 1320-1324.



145

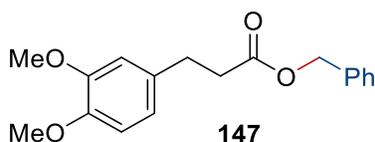
Benzyl (S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-(4-chlorophenyl)propanoate (145). The title compound was prepared according to the general flow procedure **L** using a 2M benzylamine solution in 2-MeTHF (1.00 mL, 2.00 mmol) in loop A and Boc-4-chloro- L-phenylalanine (300 mg, 1.00 mmol), Pr(ONO)₂ (195 μL, 1.60 mmol) in 2-MeTHF (4 mL) in loop B. The crude mixture was purified by flash chromatography using 5% to 10% EtOAc/hexanes. Benzyl ester **145** (387 mg, 0.994 mmol, 99% yield) was isolated as a white solid. **R_f** 0.32 (85:15 hexanes/AcOEt); **mp** 97 °C; **[α]_D²⁵** -3.9 (c 1.10, CHCl₃); **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.41 – 7.33 (m, 3H, ArH), 7.31 – 7.27 (m, 2H, ArH), 7.17 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, ArH), 6.94 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, ArH), 5.18 (d, *J* = 12.2 Hz, COOCH₂Ph), 5.08 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, COOCH₂Ph), 5.01 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, NH), 4.62 – 4.58 (m, 1H, (CO)CH), 3.08 (dd, *J* = 13.8, 6.1 Hz, 1H, PhCH₂), 3.02 (dd, *J* = 13.8, 5.8 Hz, 1H, PhCH₂), 1.42 (s, 9H, C(CH₃)₃); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 171.5, 155.1, 135.2, 134.5, 133.0, 130.8, 128.8, 128.77, 128.75, 128.73, 80.2, 67.3, 54.4, 37.8, 28.4; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3378, 2979, 2935, 2870, 1731, 1686, 1520, 1492, 1450, 1265, 1249, 1220, 1163, 1091, 1055, 1028, 1015, 979, 821, 746, 737, 697, 593, 489, 409; **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]⁺ Calcd for C₂₁H₂₄ClNNaO₄ 412.1286; Found 412.1303.



146

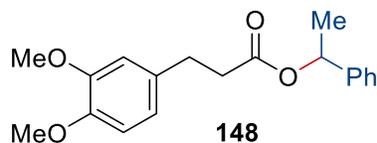
Benzyl 5-fluoro-1H-indole-2-carboxylate (146). The title compound was prepared according to the general flow procedure **L** using benzylamine (218.7 μL, 2.00 mmol) in 2-MeTHF (2 mL, 1 M) and 5-fluoroindole-2-carboxylic acid (179.1 mg, 1 mmol) and Pr(ONO)₂ (214 mg, 1.60 mmol, 1.60 equiv) in 2-MeTHF (2 mL, 0.5 M). The reaction was performed with 2 x 2 mL injection loop. The crude mixture was purified by flash chromatography using hexanes/AcOEt (85:15). Benzyl ester **146** (269.5 mg, 1.00 mmol, >99% yield) was isolated as a yellow/white solid. Spectral and physical data matched those reported in the literature.²⁹¹ **R_f** 0.32 (80:20 hexanes/AcOEt); **mp** 157 °C (Lit. mp 162-164 °C); **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.92 (br,

s, 1H, NH), 7.52 – 7.46 (m, 1H, ArH), 7.46 – 7.41 (m, 1H, ArH), 7.41 – 7.39 (m, 1H, ArH), 7.38 – 7.35 (m, 1H, ArH), 7.34 (dd, $J = 9.2, 2.5$ Hz, 1H, ArH), 7.26 (dd, $J = 2.1, 0.9$ Hz, 1H, ArH), 7.12 (td, $J = 9.1, 2.5$ Hz, 1H, ArH), 5.42 (s, 2H, COOCH₂Ph); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 161.4, 158.2 (d, $J = 237.0$ Hz), 135.6, 133.4, 128.7, 128.6, 128.5, 128.3, 127.6 (d, $J = 10.3$ Hz), 114.6 (d, $J = 27.0$ Hz), 112.8 (d, $J = 9.5$ Hz), 108.9 (d, $J = 5.4$ Hz), 106.8 (d, $J = 23.3$ Hz), 66.8; ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ -122.71 (td, $J = 9.1, 4.3$ Hz).

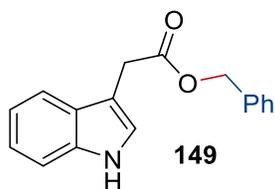


Benzyl 3-(3,4-dimethoxyphenyl)propanoate (147). The title compound was prepared according to the general flow procedure **L** using benzylamine (164 μ L, 1.50 mmol, 1.50 equiv) in 2-MeTHF (5 mL, 0.3 M) and 3,4-dimethoxyhydrocinnamic acid (210 mg, 1.00 mmol) and Pr(ONO)₂ (214 mg, 1.60 mmol, 1.60 equiv) in 2-MeTHF (5 mL, 0.2 M). The reaction was performed with 2 x 5 mL injection loop. The crude mixture was purified by flash chromatography using hexanes/AcOEt (80:20). Benzyl ester **147** (300 mg, 1.00 mmol, >99% yield) was isolated as a yellow oil. R_f 0.28 (80:20 hexanes/AcOEt); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.38 – 7.17 (m, 5H, ArH), 6.79 – 6.76 (m, 1H, ArH), 6.74 – 6.71 (m, 2H, ArH), 5.12 (s, 2H, COOCH₂Ph), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 2.93 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, ArCH₂), 2.67 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, (CO)CH₂); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 171.8, 148.0, 146.6, 135.0, 132.1, 127.6, 127.3, 127.3, 119.2, 110.7, 110.4, 65.3, 55.0, 54.9, 35.2, 29.7; FTIR (cm⁻¹) (neat): 2934, 1731, 1591, 1515, 1453, 1418, 1259, 1235, 1137, 1026, 738, 698; HRMS (ESI-TOF) m/z : [M+H]⁺ Calcd for C₁₈H₂₁O₄ 301.14411; Found 301.14344.

Benzyl 3-(3,4-dimethoxyphenyl)propanoate (147) The title compound was also prepared according to the general batch procedure **N** using 3,4-dimethoxyhydrocinnamic acid (210 mg, 1.00 mmol), Pr(ONO)₂ (214 mg, 1.60 mmol, 1.60 equiv) and benzylamine (164 μ L, 1.50 mmol, 1.50 equiv) in 2-MeTHF (5 mL, 0.2 M). The crude mixture was purified by flash chromatography using hexanes/AcOEt (80:20). Benzyl ester **147** (261 mg, 0.87 mmol, 87% yield) was isolated as a yellow oil.

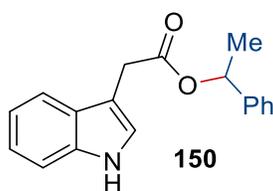


1-phenylethyl 3-(3,4-dimethoxyphenyl)propanoate (148). The title compound was prepared according to the general flow procedure **L** using 1-phenylethylamine (258 μL , 2.00 mmol, 2.00 equiv) in 2-MeTHF (5 mL, 0.4 M) and 3,4-dimethoxyhydrocinnamic acid (210 mg, 1.00 mmol) and $\text{Pr}(\text{ONO})_2$ (214 mg, 1.60 mmol, 1.60 equiv) in 2-MeTHF (2 mL, 0.1 M). The reaction was performed with 2 x 5 mL injection loop. The crude mixture was purified by flash chromatography using hexanes/AcOEt (80:20). Phenylethy ester **148** (303.1 mg, 0.964 mmol, 96% yield) was isolated as a yellow oil. R_f 0.30 (80:20 hexanes/AcOEt); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.37 – 7.24 (m, 5H, ArH), 6.78 – 6.76 (m, 1H, ArH), 6.74 – 6.68 (m, 2H, ArH), 5.89 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H, COOCH), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 2.90 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H, ArCH_2), 2.66 – 2.63 (m, 2H, $(\text{CO})\text{CH}_2$), 1.51 (t, $J = 5.5$ Hz, 3H, $\text{CH}-\text{CH}_3$). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 172.3, 148.9, 147.5, 141.7, 133.2, 128.6, 127.9, 126.1, 120.2, 111.7, 111.3, 72.4, 56.0, 55.8, 36.5, 30.7, 22.3. **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 2933, 1729, 1515, 1452, 1418, 1259, 1236, 1155, 1064, 1028, 762, 699; **HRMS** (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{NH}_4$ 332.18574; Found 332.18563.

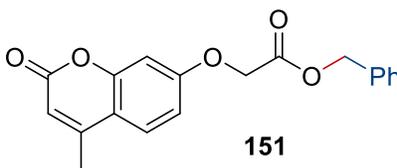


Benzyl 2-(1H-indol-3-yl)acetate (149). The title compound was prepared according to the general flow procedure **L** using 3-Indoleacetic acid (175 mg, 1.00 mmol) and benzylamine (218 μL , 2.00 mmol, 2.00 equiv). The crude mixture was purified by flash chromatography using hexanes/AcOEt (80:20) The corresponding ester **149** (171 mg, 0.644 mmol, 64% yield) was isolated as an oil. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.12 (s, 1H, ArH), 7.63 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, ArH), 7.42 – 7.28 (m, 6H, ArH), 7.25 – 7.18 (m, 1H, ArH), 7.18 – 7.12 (m, 1H, ArH), 7.11 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, ArH), 5.18 (s, 2H, COOCH_2Ph), 3.85 (d, $J = 0.4$ Hz, 2H, CH_2COOBn). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 172.2, 136.3, 136.1, 128.7, 128.4, 128.4, 127.4, 123.4, 122.4, 119.8, 119.1, 111.4, 108.4, 66.8, 31.5.

Benzyl 2-(1H-indol-3-yl)acetate (149). The title compound was prepared using 3-Indoleacetic acid (175 mg, 1.00 mmol) and benzylamine (218 μ L, 2.00 mmol, 2.00 equiv). 15 mL of MeTHF was added and the mixture was heated at reflux. When the solution became homogenous, Pr(ONO)₂ (122 μ L, 1.00 mmol, 1 equiv) was added and the mixture was stirred 1h at this temperature. The reaction was followed by TLC and Pr(ONO)₂ (12 μ L, 0.1 mmol, 0.1 equiv) was added each hour until complete consumption of the acid (1 addition, total reaction time: 1h30). The crude mixture was purified by flash chromatography using hexanes/AcOEt (80:20). The corresponding ester **149** (237 mg, 0.89 mmol, 89% yield) was isolated as an oil.

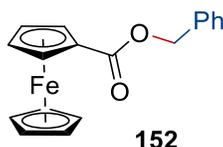


1-phenylethyl 2-(1H-indol-3-yl)acetate (150). The title compound was prepared according to the general flow procedure **L** using 3-Indoleacetic acid (175 mg, 1.00 mmol) and phenylethylamine (255 μ L, 2.00 mmol, 2.00 equiv). The crude mixture was purified by flash chromatography using hexanes/AcOEt (80:20). The corresponding ester **150** (237 mg, 0.89 mmol, 89% yield) was isolated as an oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (s, 1H, ArH), 7.60 (d, J = 7.9 Hz, 1H, ArH), 7.43 – 7.27 (m, 6H, ArH), 7.24 – 7.17 (m, 1H, ArH), 7.17 – 7.07 (m, 2H, ArH), 5.93 (q, J = 6.6 Hz, 1H, COOCHMePh), 3.83 (dd, J = 16.1, 0.5 Hz, 1H, CH₂COOR), 3.79 (dd, J = 16.0, 0.5 Hz, 1H, CH₂COO), 1.54 (d, J = 6.6 Hz, 3H, CHCH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.4, 141.8, 136.2, 128.6, 127.9, 127.4, 126.2, 125.5, 123.1, 122.3, 119.7, 119.1, 111.2, 72.8, 31.7, 22.3.



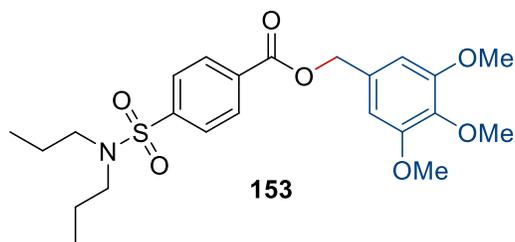
Benzyl 2-((4-methyl-2-oxo-2H-chromen-7-yl)oxy)acetate (151). The title compound was prepared according to the general flow procedure **L** using 7-(carboxymethoxy)-4-methylcoumarin (117 mg, 0.500 mmol) and benzylamine (109 μ L, 1.00 mmol) in 2-MeTHF (10

ml). The crude mixture was purified by flash chromatography using 30% EtOAc/hexanes, then recrystallized in DCM/Hexanes. Benzyl ester **151** (128 mg, 0.395 mmol, 79% yield) was isolated as a white solid. R_f 0.22 (30% EtOAc/hexanes); mp 92 °C; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.50 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, ArH), 7.46 – 7.17 (m, 5H, ArH), 6.89 (ddd, $J = 8.8, 2.5, 0.6$ Hz, 1H, ArH), 6.76 (dd, $J = 2.4, 0.8$ Hz, 1H, ArH), 6.15 (s, 1H, ArH), 5.24 (s, 2H, COOCH_2Ph), 4.72 (s, 2H, ArOCH_2), 2.39 (s, 3H, CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 168.0, 161.1, 160.7, 155.1, 152.4, 135.0, 128.81, 128.80, 128.7, 125.9, 114.6, 112.7, 112.6, 101.9, 67.5, 65.4, 18.8. FTIR (cm^{-1}) (neat): 1749, 1715, 1610, 1509, 1442, 1388, 1367, 1262, 1185, 1147, 1080, 1057, 975, 847, 744, 698, 579, 456; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{O}_5$ 325.10705; Found 325.10710.

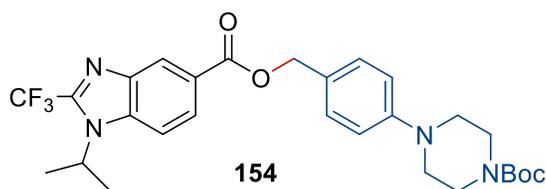


Benzyl-1-ferrocenoate (152). The title compound was prepared according to the general batch procedure **N** using ferrocenecarboxylic acid (57.5 mg, 0.250 mmol) and benzylamine (54.6 μL , 0.500 mmol) in solvent (5 ml). The crude mixture was purified by flash chromatography using 10% EtOAc/hexanes. Benzyl ester **152** (53.6 mg, 0.167 mmol, 67% yield) was isolated as an orange solid. Spectral data matched those reported in the literature.³¹⁶ R_f 0.34 (10% EtOAc/hexanes); mp 101 °C (lit. mp 88-93 °C)¹³; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.51 – 7.45 (m, 2H, ArH), 7.44 – 7.38 (m, 2H, ArH), 7.35 (ddd, $J = 7.3, 3.8, 1.3$ Hz, 1H, ArH), 5.28 (s, 2H, COOCH_2Ph), 4.92 – 4.76 (m, 2H, ArH), 4.52 – 4.32 (m, 2H, ArH), 4.22 – 3.98 (m, 5H, ArH); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 171.6, 136.7, 128.7, 128.4, 128.3, 71.5, 71.2, 70.3, 69.8, 65.9.

³¹⁶ Hür, D.; Ekti, S. F.; Dal, H. *J. Organomet. Chem.* **2010**, 695, 1031-1034.

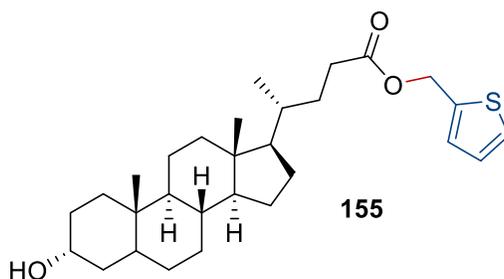


3,4,5-Trimethoxybenzyl 4-(*N,N*-dipropylsulfamoyl)benzoate (153). The title compound was prepared according to the general flow procedure **L** using 3,4,5-trimethoxybenzylamine (197 mg, 1.00 mmol) in 2-MeTHF (1 mL) in loop A and probenecid (143 mg, 0.500 mmol), Pr(ONO)₂ (98 μL, 0.80 mmol) in 2-MeTHF(4 mL) in loop B. The crude mixture was purified by flash chromatography using 30% EtOAc/hexanes. Trimethoxybenzyl ester **153** (234 mg, 0.500 mmol, 100% yield) was isolated as a colorless oil. *R_f* 0.31 (30% EtOAc/hexanes); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, ArH), 7.85 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, ArH), 6.66 (s, 2H, ArH), 5.29 (s, 2H, COOCH₂Ar), 3.86 (s, 6H, OCH₃), 3.83 (s, 3H, OCH₃), 3.11 – 3.03 (m, 4H, N(CH₂-CH₂-CH₃)₂), 1.58 – 1.44 (m, 4H, N(CH₂-CH₂-CH₃)₂), 0.84 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H, N(CH₂-CH₂-CH₃)₂); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 165.1, 153.5, 144.5, 138.3, 133.4, 131.1, 130.4, 127.1, 105.9, 67.7, 60.9, 56.2, 50.0, 22.0, 11.2; FTIR (cm⁻¹) (neat): 2965, 2937, 2876, 1720, 1592, 1507, 1459, 1422, 1376, 1331, 1267, 1237, 1155, 1124, 1101, 1086, 1041, 992, 868, 765, 740, 696, 602, 563; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₂₃H₃₂NO₇S 466.18940; Found 466.18880



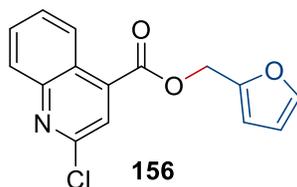
trifluoromethyl)-1H-benzo[d]imidazole-5-carboxylate (154) The title compound was prepared using 1-isopropyl-2-(trifluoromethyl)-1H-Benzimidazole-5-carboxylic acid (136 mg, 0.500 mmol) and tert-butyl 4-(4-(aminomethyl)phenyl)piperazine-1-carboxylate (291 mg, 1 mmol, 2 equiv). 25 mL of MeTHF was added and the mixture was heated at reflux. When the solution became homogenous, Pr(ONO)₂ (62 μL, 0.500 mmol, 1 equiv) was added and the mixture was stirred 1h at this temperature. The reaction was followed by TLC and Pr(ONO)₂ (6 μL, 0.05mmol, 0.1 equiv) was added each hour until complete consumption of the acid (1

addition, total reaction time: 2h). The crude mixture was purified by flash chromatography using hexanes/AcOEt (70:30) The corresponding ester **154** (210 mg, 0.384 mmol, 77% yield) was isolated as an oil. R_f 0.52 (60:40 hexanes/AcOEt); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.61 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H, ArH), 8.08 (dd, $J = 8.8, 1.5$ Hz, 1H, ArH), 7.64 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, ArH), 7.36 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, ArH), 6.91 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, ArH), 5.30 (s, 2H, COOCH_2Ar), 4.92 (hept, $J = 6.9$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.59 – 3.54 (m, 4H, $(\text{CH}_2)_2\text{NBoc}$), 3.16 – 3.11 (m, 4H, $(\text{CH}_2)_2\text{NAr}$), 1.69 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.46 (s, 9H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 166.5, 154.9, 151.4, 142.0 (q, $J = 38.2$ Hz), 141.7, 136.9, 129.8, 127.5, 126.1, 125.9, 124.7, 120.2, 118.0, 116.5, 112.8, 80.1, 66.9, 50.1, 49.3, 28.6, 21.5. $^{19}\text{F NMR}$ (471 MHz, CDCl_3) δ -62.10 (s).



2-Thienylmethyl lithocholate (155). The title compound was prepared according to the general flow procedure L using 2-thiophenemethylamine (x mL, 1.00 mmol) in 2-MeTHF (1 ml) in loop A and lithocholic acid (188 mg, 0.500 mmol), $\text{Pr}(\text{ONO})_2$ (98 μL , 0.80 mmol) in 2-MeTHF (4 ml) in loop B. The solvent was evaporated under reduced pressure. The crude mixture was dissolved in DCM (30 mL). Water (20 mL) containing thioglycerol (xx mg, xmmol) and Na_2SO_3 (xx mg, x mmol) was added. The mixture was stirred for 2 hours. The two layers were separated and the aqueous layer was extracted with DCM (2x20 mL). The combined organic layers were washed with brine and dried over MgSO_4 . The crude mixture was purified by flash chromatography using 20% EtOAc/hexanes. The desired ester **155** (207 mg, 0.438 mmol) was isolated as a solid. R_f 0.18 (20% EtOAc/hexanes); mp 88 °C; $[\alpha]_D^{25} +20.8$ (c 1.01, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.30 (dd, $J = 5.1, 1.2$ Hz, 1H, ArH), 7.12 – 7.03 (m, 1H, ArH), 6.97 (dd, $J = 5.1, 3.5$ Hz, 1H, ArH), 5.27 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H, COOCH_2Ar), 5.23 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H, COOCH_2Ar), 3.71 – 3.54 (m, 1H, CHOH), 2.47 – 2.31 (m, 1H, $\text{O}(\text{CO})\text{CH}_2$), 2.31 – 2.15 (m, 1H, $\text{O}(\text{CO})\text{CH}_2$), 1.93 (dt, $J = 12.3, 3.0$ Hz, 1H, CH_{cycle}), 1.89 – 1.72 (m, 6H, CH_{cycle}), 1.69 –

1.61 (m, 1H, CH_{cycle}), 1.59 – 1.46 (m, 2H, CH_{cycle}), 1.44 – 1.29 (m, 8H, CH_{cycle}), 1.26 – 1.18 (m, 3H, CH_{cycle}), 1.15 – 1.00 (m, 5H, CH_{cycle}), 1.00 – 0.92 (m, 1H, CH_{cycle}), 0.91 (s, 3H, CH₃), 0.88 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, CH₃CH), 0.60 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 174.0, 138.2, 128.2, 126.9, 126.8, 71.9, 60.4, 56.6, 56.0, 42.8, 42.2, 40.5, 40.3, 36.5, 35.9, 35.5, 35.4, 34.7, 31.3, 31.0, 30.6, 28.3, 27.3, 26.5, 24.3, 23.5, 20.9, 18.3, 12.1; FTIR (cm⁻¹) (neat): 3352, 2926, 2862, 1735, 1447, 1377, 1365, 1245, 1229, 1158, 1091, 1068, 1034, 1014, 964, 946, 854, 702; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+Na]⁺ Calcd for C₂₉H₄₄O₃SNa 495.2903; Found 495,2912.



Furan-2-ylmethyl 2-chloroquinoline-4-carboxylate (156). The title compound was prepared according to the general flow procedure **M** using Pr(ONO)₂ (195 μL, 1.6 mmol) in 2-MeTHF (1 ml) in loop A and 2-chloroquinoline-4-carboxylic acid (208 mg, 1.00 mmol), furfurylamine (177 μL, 2.00 mmol) in 2-MeTHF (4 ml) in loop B. The crude mixture was purified by flash chromatography using 10% EtOAc/hexanes. The desired ester **156** (288 mg, 1.00 mmol, 100% yield) was isolated as a solid. *R_f* 0.44 (15% EtOAc/hexanes); mp 81 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.78 – 8.66 (m, 1H, ArH), 8.10 – 7.99 (m, 1H, ArH), 7.87 (s, 1H, ArH), 7.81 – 7.71 (m, 1H, ArH), 7.70 – 7.57 (m, 1H, ArH), 7.53 – 7.43 (m, 1H, ArH), 6.56 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, ArH), 6.41 (dd, *J* = 3.2, 1.8 Hz, 1H, ArH), 5.42 (s, 2H, COOCH₂Ar); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 164.6, 150.2, 148.9, 148.6, 143.9, 137.5, 131.0, 129.2, 128.5, 125.7, 124.03, 124.02, 111.7, 110.9, 59.6. FTIR (cm⁻¹) (neat): 2973, 1730, 1576, 1553, 1504, 1438, 1366, 1279, 1268, 1237, 1183, 1150, 1135, 1101, 1077, 1002, 980, 930, 918, 895, 883, 867, 822, 794, 765, 746, 696, 605, 597, 581, 456; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+H]⁺ Calcd for C₁₅H₁₁ClNO₃ 288.0422; Found 288.0412.

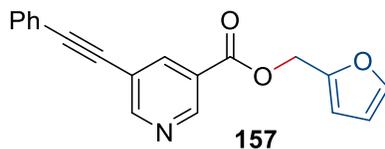
Large scale procedure using Pr(ONO)₂:

A solution of 2-chloroquinoline-4-carboxylic acid (10.4 g, 50.0 mmol) and furfurylamine (8.84 mL, 100 mmol) in 2-MeTHF (100 mL) was prepared at 0 °C. This solution was injected with pump A with a flow rate of 1.6 ml.min⁻¹. A solution of 1,3-propanedinitrite (9.75 mL, 80.0

mmol) in 2-MeTHF (25 mL) was injected with pump B with a flow rate of 0.4 mL.min⁻¹. The two solutions were combined in a 4x10 mL PFA reactor at 90 °C with a total flow rate of 2 mL.min⁻¹ (t_R = 20 min) and collected in a 250 mL flask. The solvent was evaporated under reduced pressure. The crude mixture was diluted in AcOEt (200 mL) and washed with aqueous HCl 10% (100 mL). The organic layer was washed with aqueous saturated NaHCO₃, brine and dried over MgSO₄. The solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was filtrated over silica gel using 20% EtOAc/hexanes (remove the dark color). The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was recrystallized in DCM/Hexane affording the desired ester **156** as a white solid (12.0 g, 41.7 mmol, 83 %)

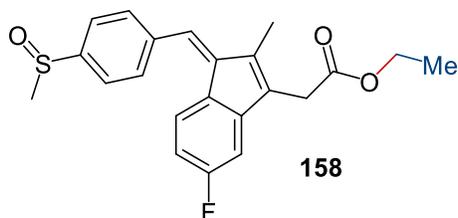
Large scale procedure using i-AmONO:

A solution of 2-chloroquinoline-4-carboxylic acid (5.19 g, 25.0 mmol) and furfurylamine (4.42 mL, 25.0 mmol) in 2-MeTHF (50 mL) was prepared at 0 °C. This solution was injected with pump A with a flow rate of 0.809 mL.min⁻¹. Isoamyl nitrite (11.8 mL, 87.5 mmol) was injected with pump B with a flow rate of 0.191 mL.min⁻¹. The two solutions were combined in a 4x10 mL PFA reactor at 90 °C with a total flow rate of 2 mL.min⁻¹ (t_R = 40 min) and collected in a 250 mL flask. The solvent was evaporated under reduced pressure. The crude mixture was diluted in AcOEt (200 mL) and washed with aqueous HCl 10% (100 mL). The organic layer was washed with aqueous saturated NaHCO₃, brine and dried over MgSO₄. The solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was filtrated over silica gel using 20% EtOAc/hexanes (remove the dark color). The solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was recrystallized in DCM/Hexane affording the desired ester **156** as a white solid (5.55 g, 19.3 mmol, 77 %)



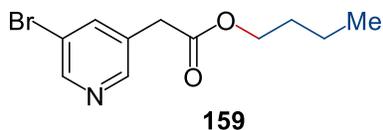
Furan-2-ylmethyl 5-(phenylethynyl)nicotinate (157). The title compound was prepared according to the general flow procedure **M** using Pr(ONO)₂ (98 μL, 0.80 mmol) in 2-MeTHF (1 mL) in loop A and 5-(2-phenyleth-1-ynyl)nicotinic acid (112 mg, 0.500 mmol), furfurylamine

(88.4 μ L, 1.00 mmol) in 2-MeTHF (4 mL) in loop B. The crude mixture was purified by flash chromatography using 10% to 20% EtOAc/hexanes. The desired ester **157** (151 mg, 0.498 mmol, 100% yield) was isolated as a colorless solid. R_f 0.39 (20% EtOAc/hexanes); mp 95 $^{\circ}$ C; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 9.14 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, ArH), 8.89 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, ArH), 8.40 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H, ArH), 7.58 – 7.50 (m, 2H, ArH), 7.47 (dd, $J = 1.8, 0.8$ Hz, 1H, ArH), 7.41 – 7.34 (m, 3H, ArH), 6.52 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, ArH), 6.40 (dd, $J = 3.3, 1.9$ Hz, 1H, ArH), 5.35 (s, 2H, COOCH_2Ar); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 164.5, 155.7, 149.6, 149.0, 143.7, 139.5, 131.9, 129.2, 128.6, 125.5, 122.2, 120.6, 111.5, 110.8, 93.9, 85.0, 59.1; FTIR (cm^{-1}) (neat): 2216, 1722, 1491, 1443, 1368, 13029, 1250, 1168, 1150, 1096, 955, 917, 884, 817, 752 688, 659, 599, 541, 519; HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{NO}_3$ 304,0974; Found 304.0979.

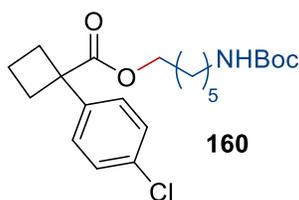


Sulindac ethyl ester (158). The title compound was prepared according to the general flow procedure **L** using a 1M ethylamine solution in THF (1.00 mL, 1.00 mmol) in loop A and sulindac (178 mg, 0.500 mmol), $\text{Pr}(\text{ONO})_2$ (98 μ L, 0.80 mmol) in THF (4 ml) in loop B. The crude mixture was purified by flash chromatography using 1% to 3% DCM/MeOH. Ethyl ester **158** (192 mg, 0.500 mmol, 100% yield) was isolated as a yellow solid. R_f 0.21 (2% MeOH/DCM); mp 102 $^{\circ}$ C; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.72 – 7.70 (m, 2H, ArH), 7.66 – 7.64 (m, 2H, ArH), 7.17 – 7.10 (m, 2H, ArH), 6.88 (dd, $J = 8.9, 2.4$ Hz, 1H, ArH), 6.55 (ddd, $J = 8.8, 8.8, 2.4$ Hz, 1H, ArH), 4.16 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$), 3.54 (s, 2H, $\text{O}(\text{CO})\text{CH}_2$), 2.80 (s, 3H, $(\text{SO})\text{CH}_3$), 2.20 (s, 3H, CH_3), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 170.3, 163.4 (d, $J = 246.5$ Hz), 146.9 (d, $J = 8.8$ Hz), 145.6, 141.8, 139.8, 138.2, 132.07 (d, $J = 2.3$ Hz), 130.3, 129.62 (d, $J = 2.7$ Hz), 128.2, 123.9, 123.7 (d, $J = 9.0$ Hz), 110.8 (d, $J = 22.7$ Hz), 106.2 (d, $J = 23.9$ Hz), 61.2, 44.0, 32.0, 14.3, 10.6; $^{19}\text{F NMR}$ (471 MHz, CDCl_3) δ -112.99 (ddd, $J = 9.0, 9.0, 5.2$ Hz). FTIR (cm^{-1}) (neat): 2980, 2915, 1728, 1602, 1466,

1368, 1313, 1254, 1152, 1087, 1033, 953, 915, 894, 854, 813, 729, 535; **HRMS** (ESI-TOF) m/z : $[M+H]^+$ Calcd for $C_{22}H_{22}FO_3S$ 385,1268; Found 385.1285.

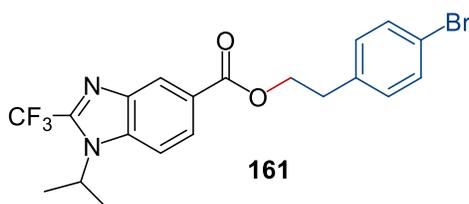


Butyl 2-(5-bromopyridin-3-yl)acetate (159). The title compound was prepared according to the general flow procedure **M** using $Pr(ONO)_2$ (98 μ L, 0.80 mmol) in 2-MeTHF (1 ml) in loop A and using 5-bromo-3-pyridylacetic acid (108 mg, 0.500 mmol), butylamine (98.8 μ L, 1.00 mmol) in 2-MeTHF (4 ml) in loop B. Butyl ester **159** (109 mg, 0.400 mmol, 80 %) was obtained as a pale yellow oil. R_f 0.33 (20% EtOAc/hexanes); 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.57 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, ArH), 8.41 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, ArH), 7.79 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H, ArH), 4.10 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, $COOCH_2CH_2$), 3.59 (s, 2H, $O(CO)CH_2$), 1.64 – 1.54 (m, 2H, $COOCH_2CH_2CH_2$), 1.39 – 1.28 (m, 2H, $-CH_2CH_2-CH_3$), 0.90 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, $CH_2CH_2CH_3$); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 170.2, 149.7, 148.6, 139.5, 131.6, 120.7, 65.4, 38.0, 30.6, 19.1, 13.7; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 2959, 2934, 2873, 1731, 1422, 1338, 1307, 1256, 1227, 1161, 1125, 1097, 1060, 1022, 863, 696, 675; **HRMS** (ESI-TOF) m/z : $[M+H]^+$ Calcd for $C_{11}H_{15}BrNO_2$ 272.0281; Found 272.0291.

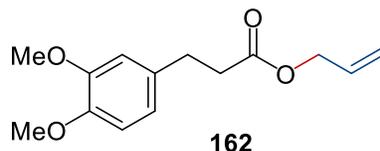


6-((tert-Butoxycarbonyl)amino)hexyl 1-(4-chlorophenyl)cyclobutane-1-carboxylate (160). The title compound was prepared according to the general batch procedure **N** using 1-(4-chlorophenyl)-1-cyclobutanecarboxylic acid (105 mg, 500 μ mol) and *N*-Boc-1,6-hexanediamine (224 μ L, 1.00 mmol) in 2-MeTHF (10 mL). The crude mixture was purified by flash chromatography using 10% to 20% EtOAc/hexanes. The corresponding ester **160** (188 mg, 0.459 mmol, 92% yield) was isolated as a colorless oil. R_f 0.44 (80:20 hexanes/AcOEt); 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32 – 7.26 (m, 2H, ArH), 7.26 – 7.19 (m, 2H, ArH), 4.56 (s (br),

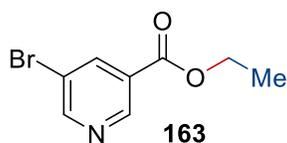
1H, NH), 4.03 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, COOCH₂CH₂), 3.07 (dd, $J = 12.2, 5.9$ Hz, 2H, -NHCH₂CH₂-), 2.87 – 2.76 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂ Cyclobutane), 2.52 – 2.40 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂ Cyclobutane), 2.09 – 1.99 (m, 1H, CH₂CH₂CH₂ Cyclobutane), 1.92 – 1.81 (m, 1H, CH₂CH₂CH₂ Cyclobutane), 1.61 – 1.49 (m, 2H, , NHCH₂CH₂), 1.45 (s, 9H, (CH₃)₃), 1.43 – 1.36 (m, 2H, NHCH₂CH₂), 1.31 – 1.02 (m, 4H, NH-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂.COOR); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) 175.5, 156.0, 142.5, 132.5, 128.4, 127.8, 79.1, 64.9, 52.1, 40.5, 32.3, 30.0, 28.5, 26.4, 25.5, 16.7; FTIR (cm⁻¹) (neat): 2973, 2949, 2868, 1723, 1690, 1491, 1365, 1274, 1235, 1198, 1167, 1122, 1092, 063, 1013, 865, 830, 764, 718, 520; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+Na]⁺ Calcd for C₂₂H₃₂ClNO₄Na 432.1912; Found 432.1899.



4-Bromophenethyl 1-isopropyl-2-(trifluoromethyl)-1H-benzo[d]imidazole-5-carboxylate (161). The title compound was prepared according to the general flow procedure L using 4-bromophenethylamine (155 μ L, 1.00 mmol) in 2-MeTHF (1 ml) in loop A and 1-isopropyl-2-(trifluoromethyl)-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid (136 mg, 0.500 mmol), (98 μ L, 0.80 mmol) in 2-MeTHF (4 ml) in loop B. The crude mixture was purified by flash chromatography using 10% to 20% EtOAc/hexanes. The desired ester **161** (202 mg, 0.444 mmol, 89% yield) was isolated as an oil. R_f 0.37 (20% EtOAc/hexanes); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.57 – 8.51 (m, 1H, ArH), 8.03 (dd, $J = 8.8, 1.6$ Hz, 1H, ArH), 7.66 (dd, $J = 8.8, 0.5$ Hz, 1H, ArH), 7.47 – 7.39 (m, 2H, ArH), 7.20 – 7.12 (m, 2H, ArH), 4.94 (hept, $J = 6.9$ Hz, 1H, N-CH(CH₃)₂), 4.54 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, COOCH₂CH₂Ar), 3.05 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, COOCH₂CH₂Ar), 1.71 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H, N-CH(CH₃)₂). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 166.3, 142.05 (q, $J = 38.3$ Hz), 141.7, 137.1, 137.0, 131.7, 130.8, 126.0, 125.6, 124.5, 120.6, 120.2, 118.0, 112.9, 65.3, 50.2, 34.8, 21.5; ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ -62.08 (s); FTIR (cm⁻¹) (neat): 2979, 1715, 1621, 1526, 1489, 1444, 1411, 1377, 1347, 1298, 1280, 1263, 1224, 1206, 1180, 1153, 1140, 1125, 1087, 1048, 1012, 771, 152; HRMS (ESI-TOF) m/z: [M+Na]⁺ Calcd for C₂₀H₁₈F₃N₂O₂Na 455.0577; Found 455.0579



Allyl 3-(3,4-dimethoxyphenyl)propanoate (162). The title compound was prepared according to the general flow procedure **L** using allylamine (150 μ L, 2.00 mmol, 2.00 equiv) 2-MeTHF (2 mL, 1 M) and 3,4-dimethoxyhydrocinnamic acid (210 mg, 1.00 mmol) and Pr(ONO)₂ (214 mg, 1.60 mmol, 1.60 equiv) in 2-MeTHF (2 mL, 0.5 M). The reaction was performed with 2 x 2 mL injection loop. The crude mixture was purified by flash chromatography using hexanes/AcOEt (80:20). Allyl ester **162** (176.2 mg, 0.704 mmol, 70% yield) was isolated as a yellow oil. **R_f** 0.30 (80:20 hexanes/AcOEt); **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 6.82 – 6.77 (m, 1H, ArH), 6.77 – 6.71 (m, 2H, ArH), 5.96 – 5.84 (m, 1H, CH=CH₂), 5.29 (ddd, *J* = 17.2, 3.1, 1.5 Hz, 1H, CH=CH₂-*trans*), 5.22 (ddd, *J* = 10.4, 2.6, 1.3 Hz, 1H, CH=CH₂-*cis*), 4.61 – 4.55 (m, 2H, COOCH₂Allyl), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 2.91 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, ArCH₂), 2.64 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, (CO)CH₂); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 171.7, 148.0, 146.6, 132.2, 131.3, 119.2, 117.4, 111.8, 110.4, 64.3, 55.0, 54.9, 35.3, 29.7; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 2934, 1733, 1591, 1516, 1464, 1419, 1260, 1237, 1029, 1026, 738, 698; **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₁₄H₁₉O₄ 251.12803; Found 251.12779.



Ethyl 5-bromonicotinate (163). The title compound was prepared according to the general flow procedure **L** using Pr(ONO)₂ (195 μ L, 1.60 mmol) in THF (1 ml) in loop A and 5-bromonicotinic acid (202 mg, 1.00 mmol), 1M ethylamine solution in THF (2.00 mL, 2.00 mmol) in THF (4 ml) in loop B. The crude mixture was purified by flash chromatography using 10% EtOAc/hexanes. Ethyl ester **163** (197 mg, 0.856 mmol, 86 %) was obtained as a white solid. Spectral data matched those reported in the literature.³¹⁷ **R_f** 0.46 (15% EtOAc/hexanes);

³¹⁷ Trabbic, C. J.; Zhang, F.; Walseth, T. F.; Slama, J. T. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 3593-3610.

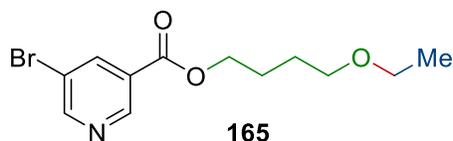
mp 38 °C (lit. mp 38-40 °C);¹⁴ **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) 9.10 (d, J = 1.4 Hz, 1H, ArH), 8.81 (d, J = 2.2 Hz, 1H, ArH), 8.42 (t, J = 2.0 Hz, 1H, ArH), 4.40 (q, J = 7.1 Hz, 2H, COOCH₂CH₃), 1.39 (t, J = 7.1 Hz, 3H, COOCH₂CH₃). **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 164.17, 154.57, 148.99, 139.63, 127.82, 120.72, 62.06, 14.36.

Large scale procedure using Pr(ONO)₂:

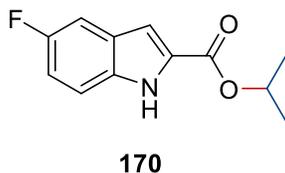
A 50 mL solution of 5-bromopyridine-3-carboxylic acid (10.1 g, 50 mmol) and ethylamine (45 mL, EtNH₂ 2M in THF, 90 mmol, 1.8 equiv) was prepared at 0 °C. This solution was injected with pump A with a flow rate of 1.822 mL.min⁻¹. A solution of 1,3-propanedinitrite (9.75 mL, 80.0 mmol) was injected neat with pump B with a flow rate of 0.178 mL.min⁻¹. The two solutions were combined in a 4x10mL PFA reactor at 90 °C with a total flow rate of 2 mL.min⁻¹ (t_R = 20 min) and collected in a 250 mL flask. The solvent was evaporated under reduced pressure. The crude mixture was diluted in AcOEt (200 mL) and washed with water (3 x 75 mL). The organic layer was washed with aqueous saturated NaHCO₃, brine and dried over MgSO₄. The solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was filtrated over silica gel using 15% EtOAc/hexanes. The desired ester **163** was obtained as a white solid (8.26 g, 35.9 mmol, 72%)

Large scale procedure using i-AmONO:

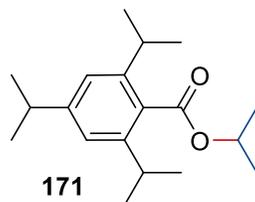
A 50 mL solution of 5-bromopyridine-3-carboxylic acid (10.1 g, 50 mmol) and ethylamine (45 mL, EtNH₂ 2M in THF, 90 mmol, 1.8 equiv) was prepared at 0 °C. This solution was injected with pump A with a flow rate of 0.809 mL.min⁻¹. Isoamyl nitrite (23.5 mL, 175 mmol, 3.5 equiv) was injected with pump B with a flow rate of 0.191 mL.min⁻¹. The two solutions were combined in a 4x10mL PFA reactor at 90 °C with a total flow rate of 2 mL.min⁻¹ (t_R = 40 min) and collected in a 250 mL flask. The solvent was evaporated under reduced pressure. The crude mixture was diluted in AcOEt (200 mL) and washed with water (3 x 75 mL). The organic layer was washed with aqueous saturated NaHCO₃, brine and dried over MgSO₄. The solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was filtrated over silica gel using 15% EtOAc/hexanes. The desired ester **163** was obtained as a white solid (7.89 g, 34.3 mmol, 69 %)



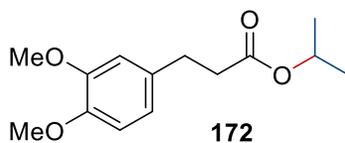
4-ethoxybutyl 5-bromonicotinate (165): This side product was observed during the synthesis of **164**. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.12 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, ArH), 8.83 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, ArH), 8.48 – 8.34 (m, 1H, ArH), 4.39 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, COOCH_2), 3.62 – 3.34 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$), 1.97 – 1.80 (m, 2H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_2$), 1.80 – 1.66 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$), 1.20 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, OCH_2CH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 164.2, 154.6, 149.0, 139.6, 127.8, 120.7, 70.0, 66.4, 65.9, 26.5, 25.7, 15.3.



Isopropyl 3-(3,4-dimethoxyphenyl)propanoate (170). The title compound was prepared according to the general flow procedure **L** using isopropylamine (171 μL , 2.00 mmol, 2.00 equiv) in 2-MeTHF (2 mL, 1 M) and 5-fluoroindole-2-carboxylic acid (179 mg, 1.00 mmol) in 2-MeTHF (2 mL, 0.5 M). The reaction was performed with 2 x 2 mL injection loop. The crude mixture was purified by flash chromatography using hexanes/AcOEt (85:15). Isopropyl ester **170** (113 mg, 0.512 mmol, 51% yield) was isolated as a white solid. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.23 (s, 1H), 7.36 (dd, $J = 9.0, 4.3$ Hz, 1H, NH), 7.32 (dd, $J = 9.2, 2.2$ Hz, 1H, ArH), 7.18 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H, ArH), 7.08 (td, $J = 9.1, 2.4$ Hz, 1H, ArH), 5.31 (hept, $J = 6.3$ Hz, 1H, $\text{COOCH}(\text{CH}_3)_2$), 1.41 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H, $\text{COOCH}(\text{CH}_3)_2$). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 161.6, 158.3 (d, $J = 236.2$ Hz), 133.6, 129.6, 127.8 (d, $J = 10.3$ Hz), 114.4 (d, $J = 27.2$ Hz), 112.9 (d, $J = 9.7$ Hz), 108.4 (d, $J = 5.4$ Hz), 106.8 (d, $J = 23.6$ Hz), 69.1, 22.1. $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, CDCl_3) δ -122.98 (td, $J = 9.2, 4.4$ Hz).



Isopropyl 2,4,6-triisopropylbenzoate (171). The title compound was prepared according to the general flow procedure **L** using isopropylamine (344 μL , 4.00 mmol) in 2-MeTHF (1 ml) in loop A and 2,4,6-triisopropylbenzoic acid (124 mg, 1.00 mmol), $\text{Pr}(\text{ONO})_2$ (244 μL , 2.00 mmol) in 2-MeTHF (4 ml) in loop B. The crude mixture was purified by flash chromatography using 5% EtOAc/hexanes. Isopropyl ester **171** (137 mg, 0.472 mmol, 94% yield) was isolated as a colorless oil. Spectral data matched those reported in the literature.³¹⁸ R_f 0.34 (95:5 hexanes/AcOEt); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.01 (s, 2H, ArH), 5.32 (hept, $J = 6.3$ Hz, 1H, $\text{COOCH}(\text{CH}_3)_2$), 2.97 – 2.84 (m, 3H, 3x ArCH(CH₃)₂), 1.36 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, $\text{COOCH}(\text{CH}_3)_2$), 1.29 – 1.22 (m, 18H, 3x ArCH(CH₃)₂); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 170.4, 150.1, 144.7, 131.0, 120.9, 68.5, 34.6, 31.4, 24.2, 24.1, 22.0; FTIR (cm^{-1}) (neat) 2953, 1719, 1495, 1434, 1292, 1196, 1164, 1093, 1015, 921, 826, 756, 718, 538, 494.

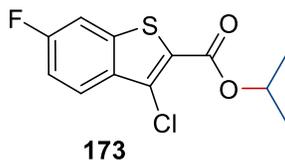


Isopropyl 3-(3,4-dimethoxyphenyl)propanoate (172). The title compound was prepared according to the general flow procedure **K** using isopropylamine (171 μL , 2.00 mmol, 2.00 equiv) in 2-MeTHF (2 mL, 1 M) and 3,4-dimethoxyhydrocinnamic acid (210 mg, 1.00 mmol) and $\text{Pr}(\text{ONO})_2$ (214 mg, 1.60 mmol, 1.60 equiv) in 2-MeTHF (2 mL, 0.5 M). The reaction was performed with 2 x 2 mL injection loop. The crude mixture was purified by flash chromatography using hexanes/AcOEt (80:20). Isopropyl ester **172** (212.3 mg, 0.841 mmol, 84% yield) was isolated as a yellow oil. R_f 0.35 (80:20 hexanes/AcOEt); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 6.79 – 6.75 (m, 1H, ArH), 6.73 – 6.71 (m, 2H, ArH), 4.99 (hept, $J = 6.3$ Hz, 1H, $\text{COOCH}(\text{CH}_3)_2$), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 3.83 (s, 3H, OCH_3), 2.87 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H, ArCH₂), 2.55

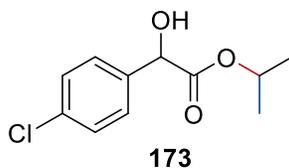
³¹⁸ Beak, P.; Carter, L. G. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 2363-2373.

(t, $J = 7.8$ Hz 2H, (CO)CH₂), 1.19 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H, COOCH(CH₃)₂); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 172.5, 148.8, 147.4, 133.3, 120.1, 111.6, 111.2, 67.7, 55.9, 55.8, 36.5, 30.7, 21.8; FTIR (cm⁻¹) (neat): 1725, 1514, 1465, 1418, 1373, 1259, 1235, 1138, 1106, 1028, 807, 764; HRMS (ESI-TOF) m/z : [M+H]⁺ Calcd for C₁₄H₂₁O₄ 253.14463; (253.14344.

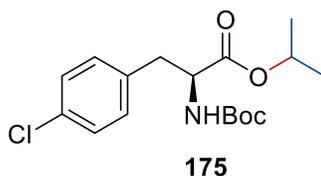
Isopropyl 3-(3,4-dimethoxyphenyl)propanoate (172) The title compound was also prepared according to the general batch procedure **N** using 3,4-dimethoxyhydrocinnamic acid (105 mg, 0.50 mmol), Pr(ONO)₂ (107 mg, 0.80 mmol, 1.60 equiv) and isopropylamine (86 μ L, 1.00 mmol, 2.00 equiv) in 2-MeTHF (2.5 mL, 0.2 M). The crude mixture was purified by flash chromatography using hexanes/AcOEt (80:20). Isopropyl ester **172** (101 mg, 0.40 mmol, 80% yield) was isolated as a yellow oil.



Isopropyl 3-chloro-6-fluorobenzo[b]thiophene-2-carboxylate (173): The title compound was prepared according to the general flow procedure **L** using Pr(ONO)₂ (122 μ L, 1.00 mmol) in CHCl₃ (1 ml) in loop A and 3-chloro-6-fluorobenzo[b]thiophene-2-carboxylic acid (115 mg, 0.500 mmol), isopropylamine (172 μ L, 2.00 mmol) in CHCl₃ (4 ml) in loop B. The crude mixture was purified by flash chromatography using 2% EtOAc/hexanes. Isopropyl ester **173** (94.9 mg, 0.348 mmol, 70% yield) was isolated as a colorless solid. R_f 0.35 (2% EtOAc/hexanes); mp 82 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (ddd, $J = 8.9, 5.1, 1.1$ Hz, 1H, ArH), 7.48 (ddd, $J = 8.3, 1.6, 0.6$ Hz, 1H, ArH), 7.23 (tdd, $J = 8.8, 2.2, 1.0$ Hz, 1H, ArH), 5.28 (hept, $J = 6.3$ Hz, 1H, COOCH(CH₃)₂), 1.41 (d, $J = 6.3$ Hz, 6H, COOCH(CH₃)₂); ¹⁹F NMR (471 MHz, CDCl₃) δ -111.09 – -111.16 (m). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 162.83 (d, $J = 250.3$ Hz), 160.7, 139.8 (d, $J = 10.6$ Hz), 133.8, 126.8, 126.5 (d, $J = 3.7$ Hz), 125.6 (d, $J = 9.6$ Hz), 115.1 (d, $J = 24.9$ Hz), 108.9 (d, $J = 25.8$ Hz), 70.0, 22.0; FTIR (cm⁻¹) (neat): 2976, 1714, 1685, 1605, 1562, 1516, 1465, 1307, 1286, 1238, 1181, 1108, 1075, 1047, 946, 926, 857, 803, 761; HRMS (ESI-TOF) m/z : [M+H]⁺ Calcd for C₁₂H₁₁ClO₂S 273.0147; Found 273.0138.

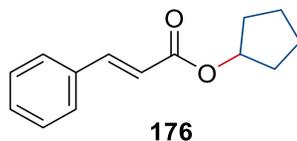


Isopropyl 2-(4-chlorophenyl)-2-hydroxyacetate (173): The title compound was prepared according to the general flow procedure **L** using isopropylamine (2 equiv, 2 mmol, 268 μ L) in 1 mL of MeTHF and (R)-(-)-3-Chloromandelic acid (1 mmol, 187 mg). The crude mixture was purified by flash chromatography using hexanes/AcOEt (80:20). The isopropylester **x** (123 mg, 0.538 mmol, 54% yield) was isolated as a colourless oil. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.47 – 7.44 (m, 1H, ArH), 7.35 – 7.26 (m, 3H, ArH), 5.15 – 4.98 (m, 2H, $\text{CHCOOCH}(\text{CH}_3)_2$), 3.70 (bs, 1H, OH), 1.30 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, $\text{COOCH}(\text{CH}_3)_2$), 1.13 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H $\text{COOCH}(\text{CH}_3)_2$). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 172.7, 140.6, 134.5, 129.8, 128.5, 126.7, 124.7, 72.3, 70.6, 21.8, 21.5.

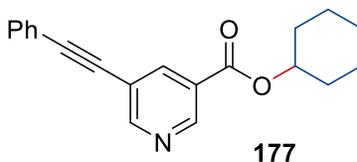


Isopropyl (S)-2-((tert-butoxycarbonyl)amino)-3-(4-chlorophenyl)propanoate (175). The title compound was prepared according to the general flow procedure **L** using isopropylamine (344 μ L, 4.00 mmol) in 2-MeTHF (1 ml) in loop A and Boc-4-chloro-L-phenylalanine (300 mg, 1.00 mmol), $\text{Pr}(\text{ONO})_2$ (244 μ L, 2.00 mmol) in 2-MeTHF (4 ml) in loop B. The crude mixture was purified by flash chromatography using 5% to 10% EtOAc/hexanes. Isopropyl ester **175** (262 mg, 0.766 mmol, 77% yield) was isolated as a white solid. R_f 0.40 (15% EtOAc/hexanes); mp 78 $^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{25}$ -37.6 (c 1.43, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.28 – 7.21 (m, 2H, ArH), 7.08 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, ArH), 5.00 (hept, $J = 6.3$ Hz, 2H $\text{COOCH}(\text{CH}_3)_2$), 4.49 (dd, $J = 13.6, 6.1$ Hz, 1H $\text{O}(\text{CO})\text{CH}$), 3.08 (dd, $J = 13.8, 5.9$ Hz, 1H, ArCH₂), 3.00 (dd, $J = 13.9, 5.9$ Hz, 1H, ArCH₂), 1.41 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3$), 1.22 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, $\text{COOCH}(\text{CH}_3)_2$), 1.19 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, $\text{COOCH}(\text{CH}_3)_2$). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 171.2, 155.1, 134.8, 133.0, 130.9, 128.7, 80.0, 69.4, 54.5, 37.9, 28.4, 21.9, 21.8; FTIR (cm^{-1}) (neat): 3354, 2979, 2933, 1712, 1492, 1454,

1366, 1342, 1250, 1213, 1165, 1104, 1057, 1016, 864, 845, 808, 780, 521; **HRMS** (ESI-TOF) m/z : $[M+Na]^+$ Calcd for $C_{17}H_{24}ClNO_4Na$ 364.1286; Found 364.1291.



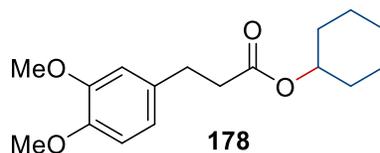
Cyclopentyl cinnamate (176). The title compound was prepared according to the general batch procedure **N** using cinnamic acid (148 mg, 1.00 mmol) and cyclopentylamine (395 μ L, 4.00 mmol) in 2-MeTHF (10 ml). The crude mixture was purified by flash chromatography using 5% EtOAc /hexanes. The desired ester **176** (170 mg, 0.790 mmol, 79% yield) was isolated as an oil. Spectral data matched those reported in the literature.³¹⁹ **R_f** 0.49 (5% EtOAc/hexanes); **¹H NMR** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.65 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, ArCH=CH-COOR), 7.56 – 7.47 (m, 2H, ArH), 7.43 – 7.31 (m, 3H, ArH), 6.41 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, ArCH=CH-COOR), 5.33 – 5.25 (m, 1H, COOCH(CH₂)₂), 2.00 – 1.85 (m, 2H, CH₂ cyclopentyl), 1.85 – 1.70 (m, 4H, CH₂ cyclopentyl), 1.69 – 1.56 (m, 2H, CH₂ cyclopentyl); **¹³C NMR** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 166.8, 144.2, 134.5, 130.1, 128.8, 128.0, 118.8, 76.8, 32.7, 23.8; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 2962, 2872, 1708, 1637, 1449, 1326, 1308, 1276, 1202, 1182, 1161, 990, 980, 768, 685; **HRMS** (ESI-TOF) m/z : $[M+Na]^+$ Calcd for $C_{14}H_{16}O_2Na$ 239.1043; Found 239.1038.



Cyclohexyl 5-(phenylethynyl)nicotinate (177). The title compound was prepared according to the general flow procedure **M** using $Pr(ONO)_2$ (122 μ L, 1.00 mmol) in $CHCl_3$ (1 ml) in loop A and 5-(2-phenyleth-1-ynyl)nicotinic acid (112 mg, 0.500 mmol), cyclohexylamine (229 μ L, 2.00 mmol) in $CHCl_3$ (4 ml) in loop B. The crude mixture was purified by flash chromatography using 10% to 20% EtOAc/hexanes. Cyclohexyl ester **177** (141 mg, 0.441 mmol, 88% yield) was isolated as a white solid. **R_f** 0.49 (15% EtOAc/hexanes); **mp** 110 °C; **¹H NMR** (500 MHz,

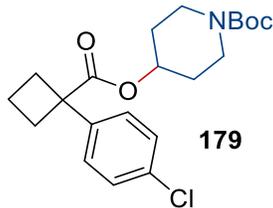
³¹⁹ Iranpoor, N.; Firouzabadi, H.; Riazi, A.; Pedrood, K. *J. Organomet. Chem.* **2016**, 822, 67-73.

CDCl₃) δ 9.14 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, ArH), 8.89 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, ArH), 8.40 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H, ArH), 7.63 – 7.49 (m, 2H, ArH), 7.45 – 7.33 (m, 3H, ArH), 5.19 – 4.96 (m, 1H, COOCH(CH₂)₂), 2.01 – 1.94 (m, 2H, CH₂ cyclohexyl), 1.84 – 1.78 (m, 2H, CH₂ cyclohexyl), 1.64 – 1.56 (m, 4H, CH₂ cyclohexyl), 1.51 – 1.44 (m, 2H, CH₂ cyclohexyl); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 164.2, 155.3, 149.5, 139.4, 131.9, 129.2, 128.6, 126.5, 122.3, 120.6, 93.7, 85.2, 74.3, 31.7, 25.5, 23.8; FTIR (cm⁻¹) (neat): 2935, 2858, 1718, 1491, 1444, 1324, 1308, 1256, 1172, 1107, 1012, 958, 910, 756, 690; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₂₀H₂₀NO₂ 306.1489; Found 306.1475.

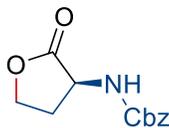


Cyclohexyl 3-(3,4-dimethoxyphenyl)propanoate (178). The title compound was prepared according to the general flow procedure **K** using cyclohexylamine (229 μL, 2.00 mmol, 2.00 equiv) in DCM (2 mL, 1 M) and 3,4-dimethoxyhydrocinnamic acid (210 mg, 1.00 mmol) and Pr(ONO)₂ (214 mg, 1.60 mmol, 1.60 equiv) in DCM (2 mL, 0.5 M). The reaction was performed with 2 x 2 mL injection loop. The crude mixture was purified by flash chromatography using hexanes/AcOEt (80:20). Cyclohexyl ester **178** (273.7 mg, 0.936 mmol, 94% yield) was isolated as a yellow oil. *R_f* 0.4 (80:20 hexanes/AcOEt); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.81 – 6.75 (m, 1H, ArH), 6.76 – 6.70 (m, 2H, ArH), 4.81 – 4.69 (m, 1H, COOCHCy), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 2.89 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, ArCH₂), 2.58 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, (CO)CH₂), 1.85 – 1.75 (m, 2H, CH₂ cyclohexyl), 1.75 – 1.61 (m, 2H, CH₂ cyclohexyl), 1.57 – 1.47 (m, 1H, CH₂ cyclohexyl), 1.43 – 1.28 (m, 4H, CH₂ cyclohexyl), 1.28 – 1.16 (m, 1H, CH₂ cyclohexyl); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 171.5, 147.9, 146.5, 132.4, 119.2, 110.7, 110.3, 71.7, 55.0, 54.9, 35.6, 30.7, 29.8, 24.5, 22.8; FTIR (cm⁻¹) (neat): 2935, 2858, 1726, 1556, 1452, 1332, 1264, 1235, 1156, 1065, 1030; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₁₇H₂₅O₄ 293.17505; Found 293.17474.

The title compound was also prepared according to the general batch procedure **N** using 3,4-dimethoxyhydrocinnamic acid (105 mg, 0.50 mmol), Pr(ONO)₂ (107 mg, 0.80 mmol, 1.60 equiv) and cyclohexylamine (114 μL, 1.00 mmol, 2.00 equiv) in DCM (2.5 mL, 0.2 M). The crude mixture was purified by flash chromatography using hexanes/AcOEt (80:20). Cyclohexyl ester **178** (125 mg, 0.43 mmol, 86% yield) was isolated as a yellow oil.



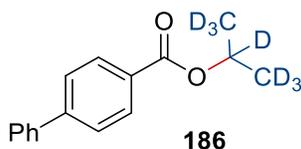
tert-Butyl 4-((1-(4-chlorophenyl)cyclobutane-1-carbonyl)oxy)piperidine-1-carboxylate (179). The title compound was prepared according to the general batch N procedure using 1-(4-chlorophenyl)-1-cyclobutanecarboxylic acid (105 mg, 500 μ mol) and 4-amino-1-Boc-piperidine (200 mg, 1.00 mmol) in 2-MeTHF (10 mL). The crude mixture was purified by flash chromatography using 10% to 20% EtOAc/hexanes. The desired ester **179** (159 mg, 0.404 mmol, 81% yield) was isolated as a clear oil. R_f 0.42 (20% EtOAc/hexanes); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.31 – 7.24 (m, 2H, ArH), 7.24 – 7.17 (m, 2H, ArH), 4.92 – 4.86 (m, 1H, $\text{COOCH}(\text{CH}_2)_2$), 3.49 – 3.34 (m, 2H, $\text{BocN}(\text{CH}_2)_2$), 3.32 – 3.16 (m, 2H, $\text{BocN}(\text{CH}_2)_2$), 2.87 – 2.73 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ Cyclobutane), 2.54 – 2.38 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ Cyclobutane), 2.14 – 1.97 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ Cyclobutane), 1.94 – 1.78 (m, 1H $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ Cyclobutane), 1.75 – 1.67 (m, 2H $\text{BocN}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2\text{CH-OR}$), 1.58 – 1.47 (m, 2H, $\text{BocN}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_2)_2\text{CH-OR}$), 1.44 (s, 9H $(\text{CH}_3)_3$); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 174.8, 154.8, 142.4, 132.6, 128.5, 127.8, 79.8, 69.8, 52.2, 40.6, 32.3, 30.3, 28.5, 16.7; **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 3382, 2974, 2935, 2861, 1711, 1509, 1492, 1455, 1391, 1365, 1245, 1198, 1168, 1124, 1092, 1061, 1033, 1013, 830, 764, 516; **HRMS** (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{ClNO}_4\text{Na}$ 416.1599; Found 416.1604.



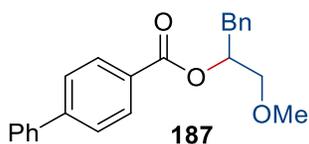
182, 65%

N-Benzyloxycarbonyl-(S)-homoserine lactone (182): The title compound was prepared according to the general batch procedure N using *N*-alpha-Benzyloxycarbonyl-D-2,4-diaminobutyric acid (126 mg, 0.50 mmol) in 1,3 propanediol (10 mL) and water (1 mL). The crude mixture was purified by flash chromatography using hexanes/AcOEt (50:50). The lactone **182** (240 mg, 0.894 mmol, 89% yield) was isolated as a colorless crystal. Spectral data matched

those reported in the literature.³²⁰ R_f 0.36 (50:50 hexanes/AcOEt); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.48 – 7.23 (m, 5H), 5.50 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.54 – 4.33 (m, $J = 8.7$ Hz, 2H), 4.29 – 4.14 (m, $J = 12.9$ Hz, 1H), 2.73 (s, 1H), 2.35 – 2.08 (m, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 175.1, 156.2, 136.0, 128.7, 128.4, 128.3, 67.4, 65.9, 50.5, 30.3.;

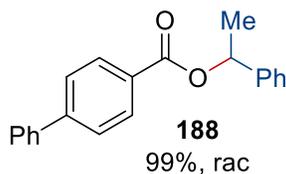


Propan-2-yl-d7 [1,1'-biphenyl]-4-carboxylate (186). The title compound was prepared according to the general flow procedure **L** using d_7 -isopropylamine (85.4 μL , 1.00 mmol) in 2-MeTHF (1 ml) in loop A, and 4-biphenylcarboxylic acid (99.1 mg, 0.500 mmol), $\text{Pr}(\text{ONO})_2$ (98 μL , 0.80 mmol) in 2-MeTHF (4 ml) in loop B. The crude mixture was purified by flash chromatography using 5% EtOAc/hexanes. The desired ester **186** (80 mg, 0.323 mmol, 65% yield) was isolated as a colorless oil. R_f 0.50 (10% EtOAc/hexanes); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 8.15 – 8.07 (m, 2H, ArH), 7.69 – 7.64 (m, 2H, ArH), 7.64 – 7.61 (m, 2H, ArH), 7.51 – 7.44 (m, 2H, ArH), 7.43 – 7.37 (m, 1H, ArH); $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 166.1, 145.5, 140.2, 130.1, 129.8, 129.0, 128.2, 127.4, 127.1, 68.19 – 67.59 (m), 21.65 – 20.54 (m); **FTIR** (cm^{-1}) (neat): 2954, 2924, 2856, 2231, 1709, 1608, 1467, 1295, 1284, 1236, 1151, 1114, 1044, 1007, 945, 858, 745, 696; **HRMS** (ESI-TOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{D}_7\text{O}_2$ 248.1662; Found 248.1651.



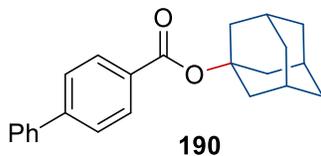
³²⁰ Singh, S. P.; Michaelides, A.; Merrill, A. R.; Schwan, A. L. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6825-6831.

(±)-1-methoxy-3-phenylpropan-2-yl [1,1'-biphenyl]-4-carboxylate (187). The title compound was prepared according to the batch procedure N using 4-biphenylcarboxylic acid (99.1 mg, 0.500 mmol) and (*R*)-1-methoxy-3-phenylpropan-2-amine (185 mg, 1.00 mmol), Pr(ONO)₂ (98 μL, 0.80 mmol) in 2-MeTHF (10 mL). The reaction was heated at reflux for 30 min. The crude mixture was purified by flash chromatography using 5% to 10% EtOAc/hexanes. The desired ester **187** (145 mg, 0.419 mmol, 84% yield) was isolated as a white solid. The enantiomeric ratio was determined to be racemic by SFC analysis using Lux Cellulose 1 column (3 mL.min⁻¹, 10% MeOH, 150bar), t₁ 4.65 min, and t₂ 5.15 min. **R_f** 0.31 (10% EtOAc/hexanes); **mp** 70 °C; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.17 – 8.07 (m, 2H, ArH), 7.72 – 7.59 (m, 4H, ArH), 7.52 – 7.44 (m, 2H, ArH), 7.44 – 7.37 (m, 1H, ArH), 7.35 – 7.27 (m, 4H, ArH), 7.25 – 7.16 (m, 1H, ArH), 5.55 – 5.41 (m, 1H, COOCH(CH₂)₂), 3.62 – 3.53 (m, 2H, CH-CH₂-OMe), 3.41 (s, 3H, OCH₃), 3.11 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H, Ph-CH₂CH); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 166.0, 145.8, 140.2, 137.2, 130.3, 129.7, 129.2, 129.1, 128.6, 128.3, 127.4, 127.1, 126.7, 74.1, 72.7, 59.4, 37.2; **FTIR** (cm⁻¹) (neat): 3029, 2923, 2891, 1709, 1608, 1487, 1453, 1405, 1264, 1179, 1099, 1075, 1048, 1007, 858, 744, 697, 510; **HRMS** (ESI-TOF) *m/z*: [M+H]⁺ Calcd for C₂₃H₂₃O₃ 347.1642; Found 347.1644.

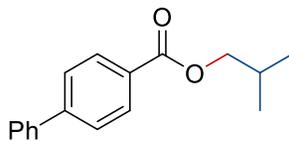


(±)-1-Phenylethyl [1,1'-biphenyl]-4-carboxylate (188). The title compound was prepared according to the general flow procedure L using (*R*)-phenylethylamine (129 μL, 1.00 mmol) in 2-MeTHF (1 ml) in loop A, and 4-biphenylcarboxylic acid (99.1 mg, 0.500 mmol), Pr(ONO)₂ (195 μL, 1.60 mmol) in 2-MeTHF (4 ml) in loop B. The crude mixture was purified by flash chromatography using 5% to 10% EtOAc/hexanes. Phenylethyl ester **188** (151 mg, 0.500 mmol, 100% yield) was isolated as a white solid. The enantiomeric ratio was determined to be racemic by HPLC analysis using Chiralcel AD-H 25 cm column (1 mL.min⁻¹, 3% *i*PrOH/hexanes), t₁ 15.48 min, and t₂ 17.49 min. **R_f** 0.46 (10% EtOAc/hexanes); **mp** 81 °C; **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.21 – 8.14 (m, 2H, ArH), 7.72 – 7.66 (m, 2H, ArH), 7.66 – 7.63 (m, 2H, ArH), 7.53 – 7.46 (m, 4H, ArH), 7.45 – 7.37 (m, 3H, ArH), 7.37 – 7.30 (m, 1H, ArH), 6.18 (q, *J* = 6.6 Hz,

¹H, COOCH(Ph)CH₃), 1.72 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H COOCH(Ph)CH₃); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 165.8, 145.8, 141.9, 140.2, 130.3, 129.4, 129.0, 128.7, 128.2, 128.0, 127.4, 127.1, 126.2, 73.0, 22.5; FTIR (cm⁻¹) (neat): 3032, 1712, 1608, 1487, 1450, 1404, 1267, 1178, 1101, 1062, 1007, 858, 747, 697, 550; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]⁺ Calcd for C₂₁H₁₈O₂Na 325.1199; Found 325.1192.



Adamantan-1-yl [1,1'-biphenyl]-4-carboxylate (190). The title compound was prepared according to the batch procedure N using 4-biphenylcarboxylic acid (99.1 mg, 500 μmol), adamantanamine (303 mg, 2.00 mmol), Pr(ONO)₂ (183 uL, 1.50 mmol) in 2-MeTHF (20 mL). The reaction was heated at reflux for 16 hours. The crude mixture was purified by flash chromatography using 2% to 5% EtOAc/hexanes. The desired ester **190** (140 mg, 0.421 mmol, 84% yield) was isolated as a colorless oil. *R_f* 0.56 (80:20 hexanes/AcOEt); *mp* 182 °C; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 8.11 – 8.03 (m, 2H, ArH), 7.69 – 7.58 (m, 4H, ArH), 7.52 – 7.44 (m, 2H, ArH), 7.44 – 7.36 (m, 1H, ArH), 2.32 – 2.26 (m, 6H, COOC(CH₂)₃), 2.26 – 2.16 (m, 3H, CH₃), 1.81 – 1.64 (m, 6H, (CH₂)₃); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 165.4, 145.2, 140.3, 131.0, 130.0, 129.0, 128.1, 127.4, 127.0, 81.2, 41.6, 36.4, 31.0; FTIR (cm⁻¹) (neat): 2913, 2851, 1703, 1608, 1321, 1271, 1185, 1102, 1056, 858, 748, 696; HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M+Na]⁺ Calcd for C₂₃H₂₄O₂Na 355.1669; Found 355.1676.



Isobutyl [1,1'-biphenyl]-4-carboxylate . The title compound was prepared according to the general flow procedure L using isobutylamine (397 μL, 4.00 mmol) in 2-MeTHF (1 ml) in loop A, and 4-biphenylcarboxylic acid (198 mg, 1.00 mmol), Pr(ONO)₂ (244 μL, 2.00 mmol) in 2-MeTHF (4 ml) in loop B. The crude mixture was purified by flash chromatography using 5% EtOAc/hexanes. The desired ester (234 mg, 0.922 mmol, 92% yield) was isolated as an oil.

Spectral and physical data matched those reported in the literature.³²¹ **R_f** 0.51 (10% EtOAc/hexanes); **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.21 – 8.13 (m, 2H, **ArH**), 7.73 – 7.58 (m, 4H, **ArH**), 7.53 – 7.38 (m, 3H, **ArH**), 4.17 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H, COO**CH**₂CH(CH₃)₂), 2.20 – 2.07 (m, 1H, COO**CH**₂CH(CH₃)₂), 1.08 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H, COO**CH**₂CH(CH₃)₂); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 166.5, 145.5, 140.0, 130.1, 129.3, 128.9, 128.1, 127.3, 127.0, 71.0, 28.0, 19.3.

³²¹ Gaspa, S.; Porcheddu, A.; De Luca, L. *Org. lett.* **2015**, *17*, 3666-3669.