

Université de Montréal

**Trifluorométhylthiolation par C-H activation et synthèse
d'amines primaires en chimie en flux continu**

par Alexanne Bouchard

Département de chimie
Faculté des arts et des sciences

Mémoire présenté
en vue de l'obtention du grade de *Maître ès Science* (M. Sc.)
en chimie

Septembre 2018

© Alexanne Bouchard, 2018

Résumé

Ce mémoire se divise en deux parties, soit la synthèse de sels d'ammonium primaires à partir d'halogénures et la trifluorométhylthiolation de lien C(sp³)-H inerte catalysée par un complexe de Pd(II). Ces deux projets ont comme point commun l'utilisation de la chimie en flux continu.

Les amines primaires sont des synthons importants en synthèse organique dû à la prépondérance des atomes d'azote dans les molécules possédants des activités biologiques. De ce fait, de nombreuses méthodes ont été élaborées pour la formation de celles-ci. Cependant, une de ces méthodes, la mono-alkylation d'ammoniac, est réputée comme peu fiable, car elle donne souvent des rendements modestes compte tenu de la faible nucléophilie de l'ammoniac et de la formation de sous-produits di- et tri-alkylés. Dans ce mémoire, la chimie en flux continu a été utilisée pour développer une méthode rapide et efficace d'amination directe d'halogénures. La méthodologie a ensuite été incorporée dans une synthèse en continu montrant la possibilité d'élaborer de courtes synthèses automatisées de composés d'intérêt.

Le motif SCF₃ est de plus en plus présent en chimie pharmaceutique et agroalimentaire étant donné sa grande lipophilicité et son caractère électro-attracteur. Parallèlement, l'activation de liens C-H est devenue une méthode de choix pour fonctionnaliser une molécule de façon élégante et en peu d'étapes. La formation de lien C-S par activation de lien C-H demeure un domaine relativement inexploré. Cependant, le groupe du Pr Pannecoucke a développé une méthode intéressante de trifluorométhylthiolation par activation de liens C(sp³)-H inertes, catalysée par un complexe de Pd(II) et en utilisant un groupement directeur bidentate. Des temps de réaction relativement longs sont nécessaires pour obtenir des rendements de modestes à bons. De ce fait, la chimie en flux continu a été utilisée pour développer une réaction plus rapide et efficace.

Mots-clés : Débit continu, amination, halogénure, C-H activation, catalyseur de Pd(II), aminoquinoline, trifluorométhylthiolation

Abstract

This thesis is divided into two parts: primary amine synthesis from halides and Pd(II)-catalyzed trifluoromethylthiolation of C(sp³)-H bonds. Both methods were developed in continuous flow chemistry.

Primary amines are important building blocks in synthetic chemistry. Therefore, numerous methods for the synthesis of primary amines have been developed. However, mono-alkylation of ammonia, is unreliable, as only modest yields are obtained, due to the poor nucleophilicity of ammonia and the formation of di- and tri-alkylated by-products. In this dissertation, flow chemistry has been used to develop a fast and efficient method for the direct amination of halides with ammonia. In addition, the methodology has been applied to an in-line synthesis showing the possibility for automated synthesis of various compounds.

There is a growing interest of the pharmaceutical and agrochemical industries toward the SCF₃ moiety, due to its high lipophilicity and electron-withdrawing character. On the other hand, C-H activation has proven to be an elegant way to functionalize a molecule in an atom- and step-economical fashion. Although C-S bond formation by C-H activation has been relatively underexplored, Pr Pannecoucke and colleagues have elaborated a Pd(II)-catalyzed trifluoromethylthiolation of non-activated C(sp³)-H bonds using a bidentate directing group. Unfortunately, in some cases, the yields remained modest and long reaction times are needed. Using a continuous flow approach, the reaction proceeded 120–429 times faster and afforded the desired product with improved yields.

Keywords : Flow chemistry, amination, halide, C-H activation, trifluoromethylthiolation, Palladium(II), aminoquinoline

Table des matières

Résumé.....	i
Abstract.....	ii
Table des matières.....	iii
Liste des tableaux.....	v
Liste des figures.....	vi
Liste des schémas.....	vii
Liste des abréviations.....	viii
Remerciements.....	xii
Chapitre 1 : <i>Introduction</i>	1
1.1 Chimie en flux continu.....	1
1.1.1 Fonctionnement d'un appareil en chimie en flux continu.....	1
1.1.2 Comparaison entre la chimie classique et la chimie en flux.....	4
1.1.3 Applications de la chimie en flux continu.....	5
1.2 Les amines primaires.....	11
1.3 Activation de liens C-H et trifluorométhylthiolation.....	15
1.3.1 Trifluorométhylthioéther (-SCF ₃).....	15
1.3.2 Synthèse de trifluorométhylthioéther.....	18
1.3.2 Réactifs de trifluorométhylthiolation.....	20
1.3.3 Activation de liens C-H catalysée par des complexes de palladium.....	21
Chapitre 2 : <i>Synthèse de sels d'ammonium en chimie en flux continu</i>	25
2.1 Introduction et mise en contexte.....	25
2.1.1 Précédent dans le groupe Lebel.....	27
2.2 Synthèse de sels d'ammonium primaires à partir d'halogénures.....	29
2.2.2 Optimisation de la réaction d'amination sur le (2-bromoéthyl)benzene.....	30
2.2.3 Optimisation de la réaction d'amination sur le chlorobutane.....	31
2.2.4 Purification par trituration.....	32
2.3 Étendue réactionnelle.....	33
2.3.1 Limitations de la méthode.....	38
2.3 Paal-Knorr/Acétylation en séquence continue.....	40

2.5 Conclusion	44
Chapitre 3 : <i>Trifluorométhylthiolation par activation de liens C-H en chimie en flux continu</i>	45
3.1 Introduction et mise en contexte	45
3.1.1 C-H activation et chimie en flux continu	47
3.2 Première optimisation de la réaction de trifluorométhylthiolation en chimie en flux continu.....	48
3.3 Trifluorométhylthiolation par activation de liens C-H catalysée par un complexe de nickel.....	50
3.5 Deuxième optimisation de la réaction de trifluorométhylthiolation en chimie en flux continu.....	52
3.5.1. Montage en chimie en flux continu	52
3.5.2 Optimisation de la concentration et du temps de réaction	53
3.6 Étendue réactionnelle.....	55
3.6.1 Synthèse des substrats.....	55
3.6.2 Étendue réactionnelle des substrats aliphatiques au carbone alpha	57
3.7 Conclusion	61
Conclusion et perspectives.....	63
Partie expérimentale.....	65
Bibliographie.....	67
ANNEXE 1 : <i>Experimental section</i>	i
Experimental section of Chapter 2.....	i
Experimental section of Chapter 3.....	xi
.....	xxiii

Liste des tableaux

Tableau I.	Constante de Hammett pour quelques substituants fluorés	17
Tableau II.	Optimisation de la synthèse de sels d'ammonium à partir d'halogénures.....	30
Tableau III.	Optimisation de la réaction d'amination sur le chlorobutane	32
Tableau IV.	Optimisation de la purification par trituration	32
Tableau V.	Optimisation du mélange de solvant pour l'extraction de l'amine primaire ^a ...	43
Tableau VI.	Première optimisation de la réaction de trifluorométhylthiolation ^a	48
Tableau VII.	Optimisation du solvant de la réaction de trifluorométhylthiolation ^a	50
Tableau VIII.	Tentatives de trifluorométhylthiolation catalysé par un complexe de nickel	51
Tableau IX.	Optimisation du temps et de la température de la réaction de trifluorométhylthiolation.....	54
Tableau X.	Optimisation de la concentration de la réaction de trifluorométhylthiolation ..	55

Liste des figures

Figure 1.	Représentation du dispositif de malaxage en forme d'échiquier ayant un effet de multi-laminage et d'étirement du flux développé par Adeosun et Lawal.....	3
Figure 2.	Comparaison de la chimie en <i>batch</i> et en flux.....	4
Figure 3.	Représentation d'un <i>tube-in-tube</i>	8
Figure 4.	Exemples de produits d'importance biologique comportant une amine primaire	12
Figure 5.	Exemples de composés biologiquement actifs comportant le motif SCF ₃	17
Figure 6.	Exemples de réactifs électrophiles pour la trifluorométhylthiolation.....	21
Figure 7.	Montage en chimie en flux continu pour la réaction d'amination.....	29
Figure 8.	Sous-produits possiblement observés lors de la synthèse du composé 49 par réaction d'amination	38
Figure 9.	Représentation d'un évaporateur de solvant en chimie en flux continu développé par le Pr Ley	42
Figure 10.	Mécanisme proposé pour la réaction de trifluorométhylthiolation.....	47
Figure 11.	Montage pour la trifluorométhylthiolation	53
Figure 12.	Complexe de coordination possible pour le substrat menant au produit 69	61
Figure 13.	Substrat du composé 70 (73) et substrat potentiel (74).....	61

Liste des schémas

Schéma 1. Représentation schématique d'un montage en chimie en flux continu	1
Schéma 2. Synthèse en plusieurs étapes du Diazepam en chimie en flux continu	10
Schéma 3. Exemple de méthodologies pour former des amines primaires.....	13
Schéma 4. Formation de l'amine secondaire lors de la réaction avec l'ammoniac	15
Schéma 5. Approches générales pour la formation de trifluorométhylthioéther	19
Schéma 6. Méthode générale de fonctionnalisation par activation de liens C-H avec un groupement directeur	22
Schéma 7. Mécanisme général du cycle catalytique de Pd (II/IV) avec un groupement directeur aminoquinoline	24
Schéma 8. Exemple de réactions de formation de liens C-N en chimie en flux continu	25
Schéma 9. Synthèse du TMSCH ₂ NH ₂ en chimie en flux continu. ⁴⁶	27
Schéma 10. Synthèse sur grande échelle du TMSCH ₂ NH ₂ en chimie en flux continu ⁴⁶	28
Schéma 11. Synthèse de sels d'ammonium primaires à partir d'halogénoalcanes aromatiques	34
Schéma 12. Synthèse de sels d'ammonium primaires à partir d'halogénoalcanes aliphatiques	35
Schéma 13. Limitations de la méthode	39
Schéma 14. Essais d'élimination de l'ammoniac par un CSTR.....	41
Schéma 15. Voies de synthèse pour les substrats amides	56
Schéma 17. Réaction de trifluorométhylthiolation avec différentes aminoquinolines	57
Schéma 18. Réaction de trifluorométhylthiolation avec des substrats aromatiques	58
Schéma 19. Limitations de la méthode de trifluorométhylthiolation en chimie en flux continu	60
Schéma 20. Synthèse hypothétique du carvedilol en utilisant des réactions d'amination en séquence continue	64

Liste des abréviations

Ac : acétyle

aq. : aqueux

API : ingrédient pharmaceutique actif (*Active Pharmaceutical Ingredient*)

Ar : groupement aryle

BHT : hydroxytoluène butylé

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

br : large (*broad*)

bpy : 2,2'-bipyridine

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

bpy : 2,2'-bipyridine

°C : degré Celsius

c.-à-d. : c'est-à-dire

cat : catalyseur

Calcd. : calculé

C-H : carbone-hydrogène

C-N : carbone-azote

C-S : carbone-souffre

CSTR : *Continuous Stirred Tank Reactors*

Cy- : Cyclohexyl

δ : déplacement chimique

d : doublet

dba : dibenzylidèneacétone

DCE : 1,2-dichloroéthane

DCM : dichlorométhane

DIPEA : diisopropyle éthylamine

DMA : diméthylacétamide

DMF : *N,N*-diméthylformamide 19

DMI : 1,3-diméthyl-2-imidazolidinone

DMSO : sulfoxyde de diméthyle

Éq. : équation

équiv. : équivalent(s)

ESI : *Electron Spray Ionization*

Et : éthyle

FEP : *Fluorinated Ethylene Propylene*

Fig. : Figure

g : gramme(s)

h : heure(s)

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

Hz : hertz

IR : spectroscopie infrarouge (*InfraRed*)

J : constante de couplage

LDA : diisopropyle amidure de lithium (*Lithium DiisopropylAmide*)

LLS : séparateur liquide-liquide

m : *meta*

m : multiplet

M : concentration molaire (mol/L)

[M] : complexe métallique

m-CPBA : acide méta-chloroperoxybenzoïque

MeCN : acétonitrile

mg : milligramme(s)

MHz : mégahertz

min : minute(s)

mL : millilitre(s)

mmHg : millimètres de mercure

mmol : millimole(s)

mol % : pourcentage molaire

mp : point de fusion (*melting point*)

MS : tamis moléculaire (*Molecular Sieves*)

MW : chaleur par micro-onde (*Microwave*)

NBS : *N*-bromosuccinimide

NCS : *N*-chlorosuccinimide

NMP : *N*-méthyl-2-pyrrolidone

o : *ortho*

OAc : acétate

p : *para*

PFA : *PerFluoroAlcoxy*

Ph : phényle

Pht : phtalimide

ppm : partie par million

PTFE : polytétrafluoroéthylène

Py : pyridine
q : quadruplet
R : groupement général
rac : racémique
rdt : rendement
Rf : rapport frontal
RMN/NMR : résonance magnétique nucléaire
 σ^+ : paramètre de Hammett pour les carbocations
s : singulet
sat. : saturée
t : triplet
t-Bu : tert-butyl
T : température
Tf : triflique
TEMPO : (2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1-yl)oxy
TMS : triméthylsilyle
TFA : acide trifluoroacétique
THF : tétrahydrofurane
Tol : toluène
 t_R : temps de rétention
Ts : p-toluènesulfonyle
UV : ultra-violet

Remerciements

J'aimerais tout d'abord adresser mes plus sincères remerciements à ma directrice de recherche, Hélène Lebel. Je la remercie de m'avoir accueilli dans son groupe et de toute la confiance et l'autonomie dont j'ai pu profiter durant les deux dernières années. Le bagage d'expériences techniques et personnelles que j'ai acquis durant ma maîtrise me sera sans aucun doute utile lors de ma carrière et j'en suis très reconnaissante. En espérant avoir été à la hauteur de vos attentes.

Ensuite, j'aimerais remercier le Pr Charette et le Pr Collins d'avoir accepté d'évaluer ce mémoire. La lecture de mémoire/thèse n'étant probablement pas palpitante, je les remercie de l'effort et du temps consacré à la lecture de celle-ci. En espérant que ce mémoire ne vous ennuiera pas trop.

J'aimerais aussi remercier mes collègues dont la présence a grandement aidé à l'accomplissement de ce mémoire. Je remercie les anciens membres du groupe pour leur soutien et/ou d'avoir débroussaillé les projets auxquels j'ai travaillé. Je remercie spécialement Calvin Lai qui a dû subir mon bordel et mes farces plates pendant deux ans. Je la remercie aussi pour les discussions enrichissantes ou amusantes que nous avons eues durant ces dernières années. Merci aussi à Clément Audubert qui a été un soutien scientifique incroyable durant ma maîtrise. Il a grandement aidé au développement des projets élaborés dans ce mémoire en plus d'être relativement sympathique. Merci aussi à Gary Mathieu avec qui j'ai eu le plaisir de collaborer pendant quelque temps. En espérant le meilleur dans la suite de vos carrières respectives.

J'aimerais mentionner l'aide technique dont nous avons accès à l'Université de Montréal. Les services de RMN, spectrométrie de masse et l'atelier mécanique m'ont été très utiles. Je mentionnerai également les membres des groupes Charette et Collins pour l'aide et la solidarité entre organiciens. Finalement, je remercie le centre de synthèse en flux continu et Vanessa Kairouz pour le support financier et technique. En espérant une bonne continuation.

Des remerciements s'imposent envers ma famille qui m'a toujours soutenu dans mon cheminement scolaire. Je remercie mes parents qui m'ont toujours poussé à étudier et me

dépasser. Aujourd'hui, si je réussis ce petit fait d'armes, je vous suis entièrement redevable. En espérant vous avoir rendu fier.

Pour finir, j'aimerais remercier l'homme qui partage ma vie, Francis St-Laurent, qui a accepté de manger trop tard et de m'écouter me plaindre constamment lors des deux dernières années. La gratitude que j'éprouve pour le soutien et les encouragements qu'il m'a donnés lors de cette aventure est incommensurable. En espérant que tu accepteras de me suivre dans mille autres aventures.

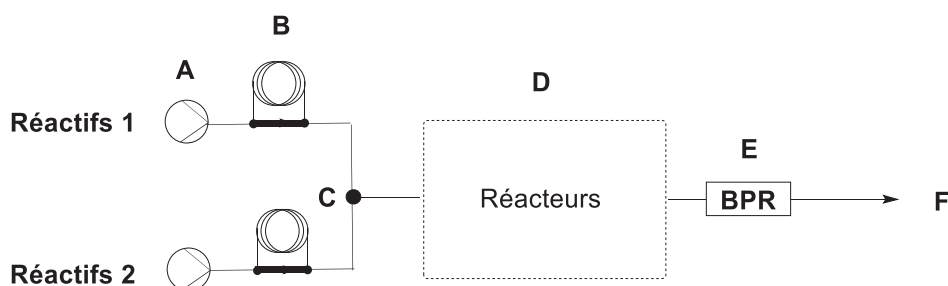
Chapitre 1 : Introduction

1.1 Chimie en flux continu

Si les premiers exemples de microréacteurs peuvent remonter aussi loin que les années 40,¹ c'est au cours des deux dernières décennies que la chimie en flux continu a pu vraiment écrire ses lettres de noblesse, notamment dans les laboratoires de synthèse de petites molécules. Cette nouvelle technologie offre comme perspective des réactions automatisées plus sécuritaires et plus efficaces.

Le concept de chimie en flux continu est assez large, les différents réacteurs pouvant varier en tailles, matériaux et utilités. Les réacteurs sont le lieu où le processus chimique désiré se produit. Au lieu d'être mis dans des ballons, les réactifs servant à ces processus chimiques sont débités dans des tubes étroits (**Schéma 1**).

Schéma 1. Représentation schématique d'un montage en chimie en flux continu



- A. Pompe
- B. Boucle d'injection
- C. Mixeur
- D. Réacteurs (bobine, colonne, micro...)
- E. Régulateur de pression en retour
- F. Opération(s) en aval (analyse en ligne, purification en ligne, collection...)

1.1.1 Fonctionnement d'un appareil en chimie en flux continu

Même si le montage d'un appareil en chimie en flux continu peut sembler intimidant à première vue, son fonctionnement est fort simple et intuitif. Les pompes (**A** dans la **Schéma 1**) servent à contrôler le débit en pompant le solvant de réaction. Il peut s'agir d'une pompe HPLC, d'une pompe à seringues ou d'une pompe péristaltique. Par exemple, le module R2 Vapourtec utilisé dans les Chapitres 2 et 3 de ce mémoire contient une pompe HPLC alors que l'Asia Syrris contient une pompe à seringues doubles. La pompe HPLC envoie du solvant par la motion d'un piston dans une chambre hydraulique, ce qui crée des impulsions pouvant ne pas être idéales pour des réactions nécessitant un mélange précis. La pompe est abordable et permet de hauts débits, mais est sujette à des cavitations si les solvants sont trop volatils puisqu'il y a variation de pression. La pompe à seringue permet de moins hauts débits, par contre, la pompe à deux seringues résout partiellement ce problème en permettant un rythme plus continu. En effet, lorsqu'une des seringues se vide du solvant qu'elle contient, l'autre se remplit permettant un débit continu et constant. Dans les deux cas, les pompes ne permettent pas d'écouler un mélange avec de fines suspensions alors que la pompe péristaltique peut y arriver. La pompe péristaltique est constituée d'un rotor faisant tourner des branches qui s'appuient sur un tube flexible forçant le liquide à avancer.

Ensuite, le solvant pompé amène les réactifs, à partir de la boucle d'injection (**B** du **Schéma 1**) ou directement pompé s'il y a un grand volume de réactif, vers un embranchement (**C** du **Schéma 1**). Cette étape permet le mélange passif de deux ensembles de réactifs. Ainsi, il est possible de choisir quand les différents réactifs se rencontrent. Des connexions en Y ou T sont souvent utilisés et donnent des résultats satisfaisants. Cependant, si dans la réaction il y a une espèce très réactive, il vaut mieux utiliser des dispositifs plus élaborés en rajoutant des obstacles et un effet d'étirement dans le flux pour augmenter la surface de contact entre les deux fluides (**Figure 1**).²

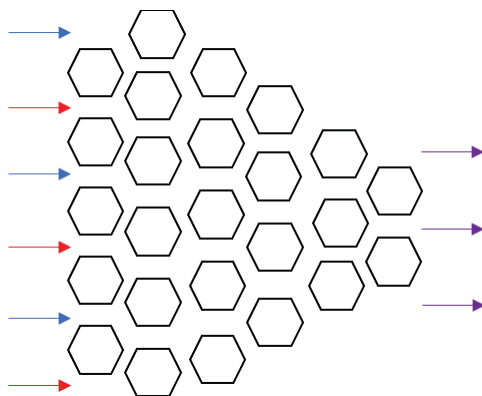


Figure 1. Représentation du dispositif de malaxage en forme d'échiquier ayant un effet de multi-laminage et d'étirement du flux développé par Adeosun et Lawal³

Le flux réactionnel se dirige ensuite vers le(s) réacteur(s). Les réacteurs peuvent avoir différentes formes, mais 3 types sont généralement observés : réacteurs en bobine, réacteurs en colonne et réacteurs en micropuce.⁴ Les réacteurs en bobine peuvent être faits de différents matériaux par exemple des fluoropolymères (FEP, PFA et PTFE) ou de l'acier inoxydable. En fonction de s'ils sont chauffés, irradiés, refroidis, en contact avec des électrodes ou s'il y a une catalyse hétérogène, le bon type de réacteurs doit être choisi. Si une liste exhaustive de tous les réacteurs et des réactions qui y sont possibles n'est pas faite ici, des exemples d'application seront montrés (**Section 1.1.4**).

Le régulateur de pression en retour (BPR) ajoute de la pression au système permettant à la réaction d'aller au-dessus de la température d'ébullition du solvant et favorise la solubilisation des composés gazeux. La réaction peut être analysée en aval par FT-IR, Raman, UV-vis ou RMN sans interrompre le flux ce qui permet des optimisations rapides. Aussi, la réaction peut être purifiée en séquence continue, par exemple, par une extraction liquide-liquide ou une purification chromatographique. Sinon, le produit est simplement recueilli et les analyses et purifications sont faites postérieurement.

1.1.2 Comparaison entre la chimie classique et la chimie en flux

La chimie classique (dite en *batch*) se fait dans des ballons en verre avec un barreau magnétique. Même s'il s'agit d'un dispositif utilisé depuis plusieurs décennies, des lacunes inhérentes y sont associées (**Fig. 2**). Tout d'abord, la concentration est variable avec le temps c.-à-d. qu'à l'ajout des réactifs une partie de l'espace du ballon est très concentrée puis elle se diffuse en fonction du courant que l'agitateur crée, et du produit se forme non uniformément dans le ballon. Ainsi, à chaque point de temps, les espaces du ballon n'ont pas nécessairement la même concentration de produits et de réactifs ce qui peut affecter la cinétique de la réaction. La même chose s'applique lorsque le ballon est en contact avec une source de lumière ou de chaleur. La source de chaleur va transférer son énergie à la couche externe du ballon. La couche externe va ensuite transférer sa chaleur à la couche un peu plus interne et ainsi de suite jusqu'au centre. Donc, il est impossible de dire que la température est constante et stable dépendamment du temps et de l'espace au cours de la réaction.

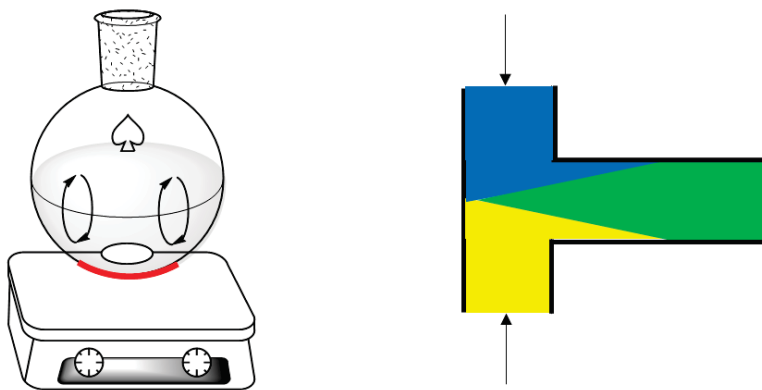


Figure 2. Comparaison de la chimie en *batch* et en flux

En chimie en flux continu, la réaction à un temps donné possède un ratio réactif/produit équivalent en fonction de l'endroit de la réaction, puisque chaque portion de la solution va avoir réagi le même temps, de sorte qu'il n'y a pas de gradient de concentration. Si chaque portion du réacteur peut être vue comme des entités séparées, il y a donc plusieurs réactions se faisant simultanément dans des volumes minimes. De ce fait, ces petits volumes

peuvent emmagasiner et dissiper la chaleur plus facilement. En outre, le *mixing* est proportionnel à la diffusion dans ces petits volumes et est beaucoup plus efficace.

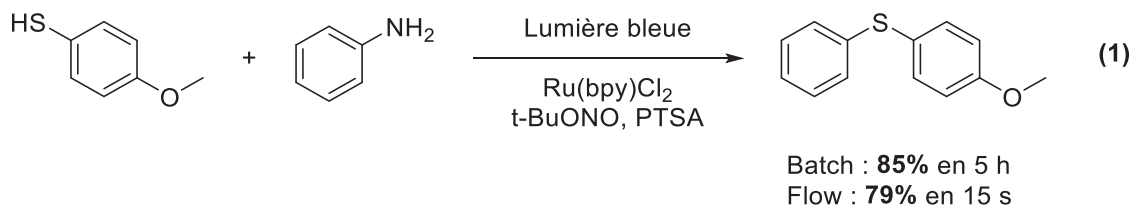
Il y a tout de même certaines limitations à la chimie en flux continu, la plus frustrante étant sans doute que le système n'est pas compatible avec la précipitation de solides. En effet, les produits solides vont s'agréger et empêcher le flux de passer. La pression va s'accumuler dans les tuyaux et il y a risque de brèche. S'il est possible de faire la catalyse hétérogène avec un support solide, cette solution ne peut pas être vraiment appliquée à un réactif stœchiométrique ou à la formation d'un sous-produit solide en cours de réaction. Par ailleurs, l'achat coûteux des appareils de flux en continu et l'élaboration parfois laborieuse d'un montage peuvent être vus comme des inconvénients.

1.1.3 Applications de la chimie en flux continu

1.1.3.1 Photochimie

La photochimie utilise la lumière comme source énergétique ou catalyseur dans une réaction. Ainsi, l'efficacité de la réaction découle directement de la qualité de l'irradiation. La lumière s'atténuant au fil de son trajet, une grande partie de la lumière est absorbée lors du premier centimètre de parcours de la lumière dans une solution, donc, dans un ballon, la majorité du mélange réactionnel n'est pas irradiée ce qui n'est pas le cas pour le *tubing* en chimie en flux continu. En cas d'irradiation en UV, il est préférable de prendre un tubing en FEP qui a une meilleure transmittance en UV, mais il est plus dispendieux et est moins tolérant aux températures élevées que d'autres fluoropolymères.

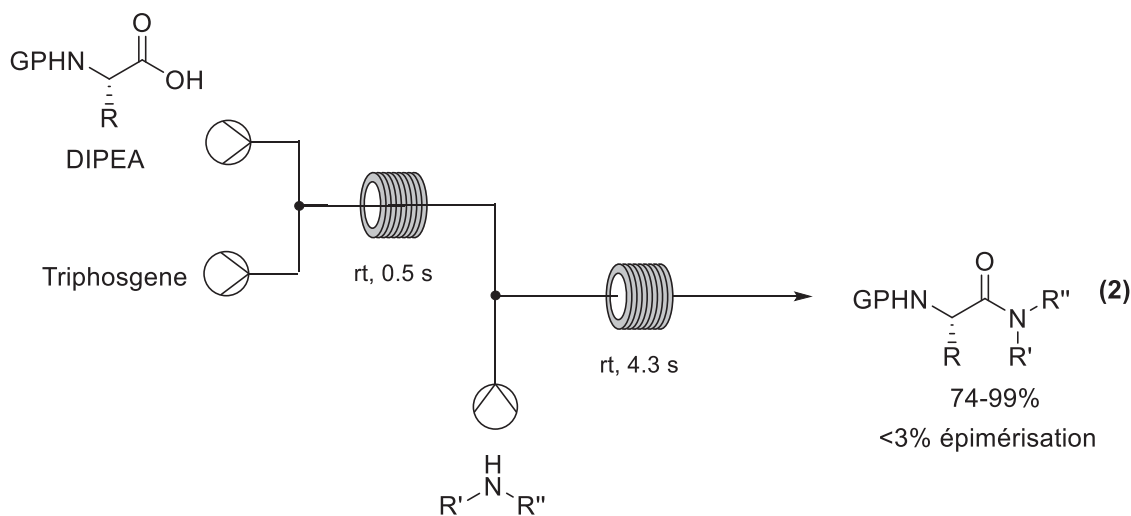
L'**équation 1**⁵ montre l'accélération de la réaction que permet la meilleure irradiation en chimie en flux continu qu'en chimie classique. Le groupe du Pr Noël arrive à des rendements similaires pour cette synthèse de thioéthers en flux et en batch, mais il y parvient 1200x plus rapidement en chimie en flux continu. De plus, puisque le temps de résidence peut être précisément contrôlé, les problèmes de suroxydation/réduction pouvant arriver en photochimie peuvent être diminués.



1.1.3.2 Intermédiaires dangereux

Comme en chimie en flux continu le profil réactionnel est en fonction de l'espace et non du temps, ceci permet l'apparition séquentielle d'un intermédiaire ce qui peut être utile si un intermédiaire dangereux est formé. En effet, une petite quantité est formée à un point d'espace et il peut ensuite réagir à un autre point d'espace. Par conséquent, une plus petite quantité d'intermédiaires dangereux est présente à chaque moment qu'en batch. De plus, la chimie en flux continu fait en sorte que le système est fermé et il est possible de parachever la réaction en séquence continue sans avoir à manipuler l'intermédiaire dangereux.

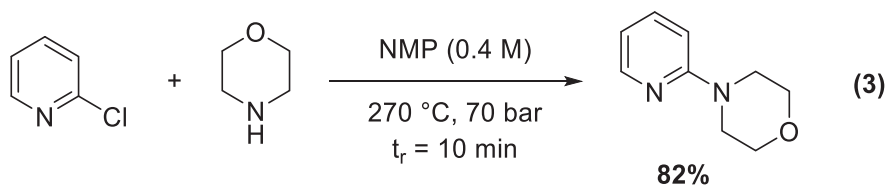
Le groupe du Pr Takahashi s'est servi de la chimie en flux continu pour générer in-situ, à partir du triphosgène, un gaz mortel, le phosgène, lequel réagit avec un acide carboxylique pour donner un chlorure d'acyle qui ensuite va, en présence d'une amine, former le lien peptidique (éq. 2).⁶



L'utilisation de microréacteurs permet des temps de résidence très rapide et précis ce qui permet de minimiser l'épimérisation et la formation de sous-produits. La formation d'un chlorure d'acyle, très réactif, permet de faire réagir des amines moins nucléophiles, lesquelles seraient inactives en présence d'un intermédiaire plus neutre, comme un ester actif. Les seuls sous-produits seraient théoriquement du CO₂ et du HCl ce qui est avantageux par rapport des méthodes d'amidation plus conventionnelles.

1.1.3.3 Réaction à haute température/pression

Lorsqu'on augmente la pression dans un système, il est possible de chauffer des réactions à une température plus élevée que la température d'ébullition du solvant. Pour ce faire, la pompe doit être en mesure d'appliquer une pression plus élevée que celle dans le système. Dans la Vapourtec R2, la pression maximale est de 50 bars. Par conséquent, des réactions pouvant prendre plusieurs heures voire plusieurs jours en chimie classique peuvent être faites dans des temps formidablement courts. Par exemple, la S_NAr donne souvent des rendements modestes sur des hétéroarènes non-électroattracteurs même si la réaction est réalisée à température élevée sur plusieurs heures⁷ et, conséquemment, des métaux de transition sont souvent ajoutés à la réaction. Kappe (éq. 3)⁸ a montré l'avantage de la chimie en flux sur ce point en faisant cette réaction à haute température/pression dans un temps très rapide de 10 min. Il utilise des réacteurs en acier inoxydable qui peuvent supporter cette température et pression avec un appareil X-cube Flash de ThalesNano Nanotechnology. Le choix du solvant est crucial pour l'homogénéité de la réaction.



1.1.3.4 Réaction gaz-liquide

Les réactions gaz-liquide dans un laboratoire peuvent être pénibles en particulier si l'équipement permettant de pressuriser le système n'est pas disponible. Même si cet équipement est présent, les risques associés à l'utilisation de gaz (toxicité, feu et explosions) sont élevés. L'utilisation de la chimie en flux continu présente plusieurs avantages pour les réactions gaz-liquide. Une pression peut être facilement appliquée en microfluidique et la surface de contact gaz-liquide est augmentée, donc, la solubilité du gaz dans le liquide est augmentée. Ensuite, un montage *tube-in-tube* (**Figure 3**) permet une manipulation contrôlée des gaz où la perméabilité de la membrane et le débit de gaz sont des facteurs connus rendant la reproductibilité et l'augmentation de l'échelle plus aisée.

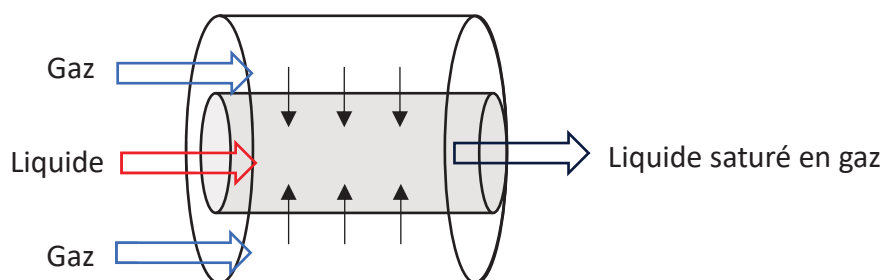
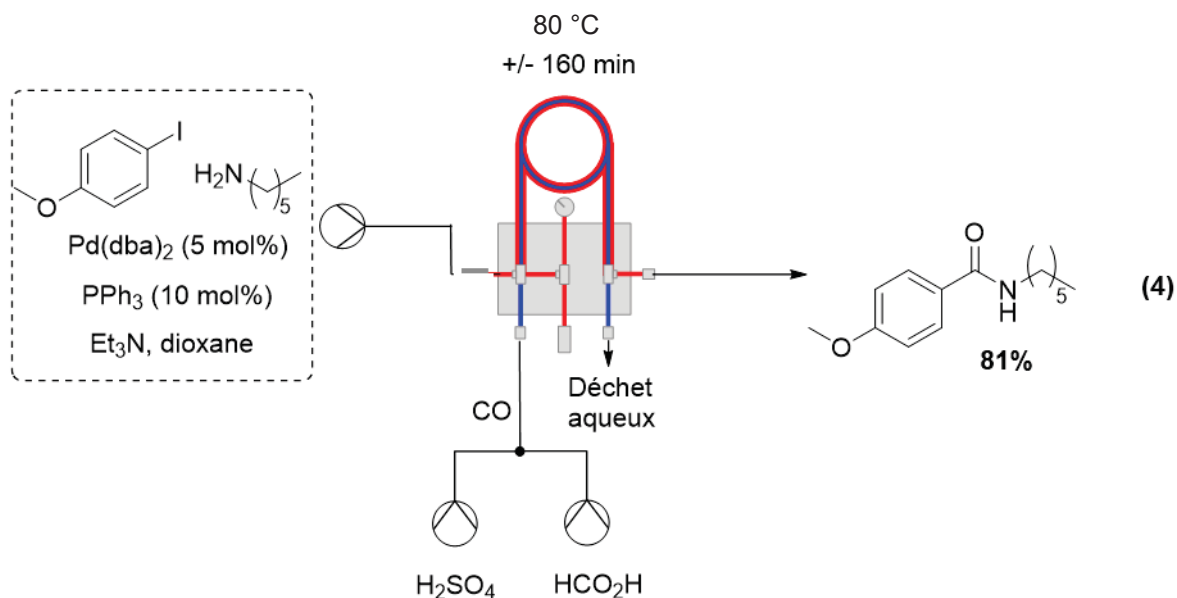


Figure 3. Représentation d'un *tube-in-tube*

L'autre avantage de faire des réactions gaz-liquide en chimie en flux continu est la possibilité de générer des composés *in situ* et de les consommer dans la réaction sans avoir à les manipuler ce qui peut être utile lorsqu'on utilise des gaz dangereux par exemple le monoxyde de carbone (CO). L'équation 4 illustre bien cet avantage. Le Pr Ryu et ses collègues ont déshydraté de l'acide formique avec de l'acide sulfurique pour former du monoxyde de carbone.⁹ Le gaz formé peut ainsi pénétrer dans la membrane semi-perméable du *tube-in-tube* pour aller dans le milieu réactionnel et permettre la carboxylation de Heck. Le CO, un gaz toxique et inodore, a été généré et consommé sans besoin de bombonne de gaz ou de manipulation. Un autre point intéressant est l'utilisation de la triéthylamine et de l'acide sulfurique dans la même réaction sans que cela ne pose problème. Effectivement, la membrane semi-perméable, le Teflon AF-2400 dans le cas présent, peut laisser passer le monoxyde de

carbone, mais pas le H_2SO_4 . Ainsi, l'acide et la base sont présents dans la même réaction, cependant, ils ne se rencontrent jamais.

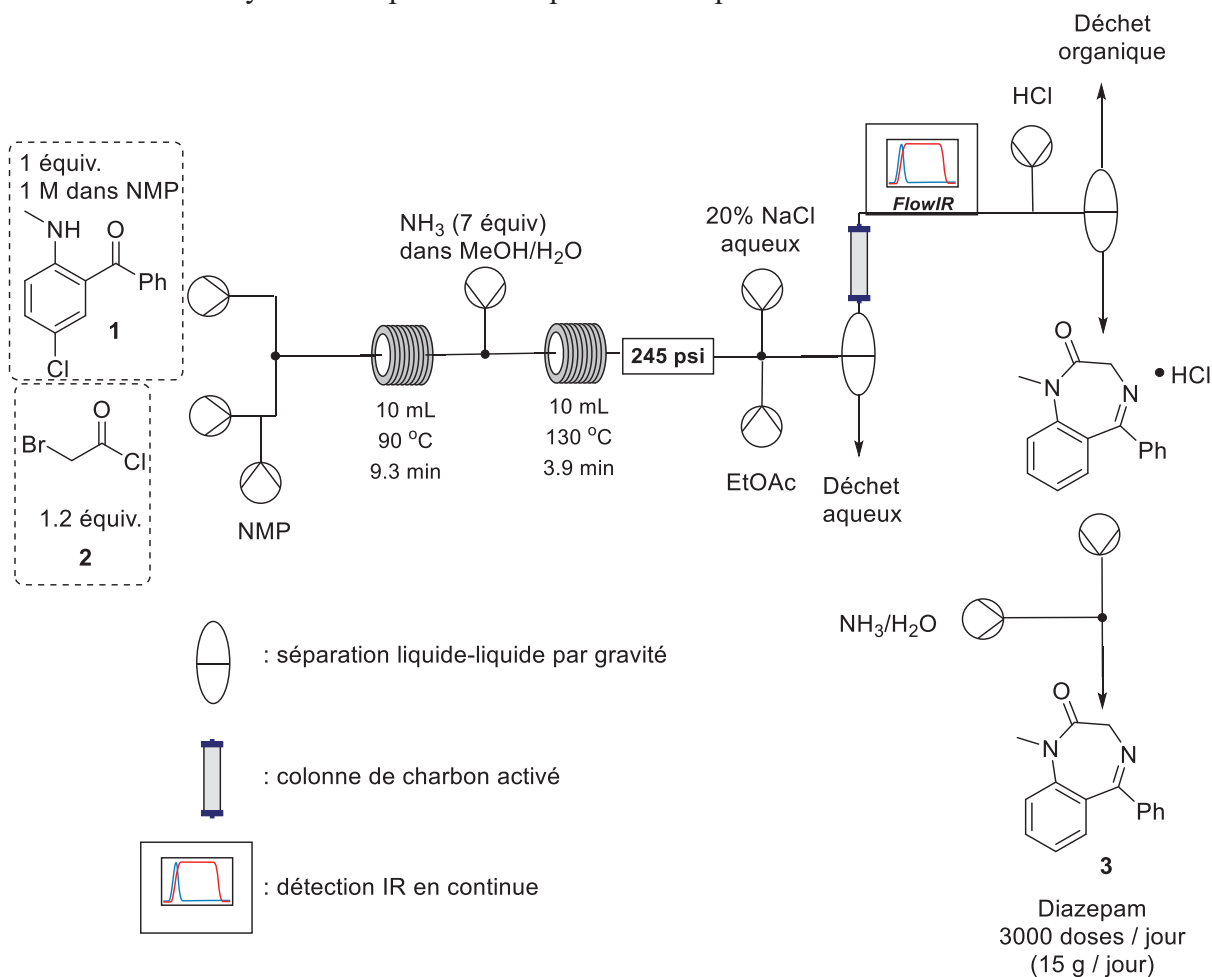


1.1.3.5 Synthèse à plusieurs étapes

Une autre application de la chimie en flux continu est de réaliser une synthèse sur plusieurs étapes dans une séquence continue. Le temps et l'espace requis pour une synthèse donnée sont ainsi amoindris permettant une économie d'argent et de déchets. En 2016, Adamo *et al.* ont prouvé l'efficacité de la chimie en flux continu pour effectuer des synthèses dans un temps rapide (**Schéma 2**).¹⁰ Grâce un montage compact et reconfigurable, il a été possible de synthétiser quatre API dans des temps variant de 13 à 36 minutes. Dans la synthèse du Diazepam, une acétylation du 5-chloro-2-(méthylamino)benzophénone (**1**) par le bromoacétylchlorure(**2**) est faite en 9.3 min à 90 °C. Il y a ensuite cyclisation intramoléculaire en 3.9 min à 130 °C après l'ajout d'ammoniac pour donner le brut du Diazepam. La possibilité de faire des purifications dans un flux continu a été exploitée. La première purification est une extraction liquide-liquide par gravité. Cet appareil consiste à un tube Dean-Stark avec une

ouverture vers le haut et vers le bas. À l'intérieur de ce tube, il y a un capteur calculant la surface de contact entre l'eau et la phase organique permettant le contrôle du débit d'eau pour s'assurer qu'il y a toujours une bonne séparation entre les deux phases.

Schéma 2. Synthèse en plusieurs étapes du Diazepam en chimie en flux continu



Un autre type de séparateur liquide-liquide est un séparateur à membrane semi-perméable hydrophobe ce qui permet de pousser la phase aqueuse vers le haut (le côté d'où vient le courant) et de laisser passer la phase organique à travers la membrane. Après la séparation, la réaction va dans une colonne de charbon activé pour filtrer les produits de dimérisation. Les colonnes sont un type de réacteurs qui peuvent être utilisés en chimie en flux

continu et celles-ci peuvent remplies de moult matériaux et réactifs *e.g.* de catalyseurs, de silice, d'oxydants...⁴ Le détecteur IR sert à une analyse en continu sans avoir à prendre des aliquotes. Ceci est très utile pour une synthèse comportant plusieurs étapes, car cela facilite la collecte des produits ou l'entrée d'autres réactifs, puisqu'on sait où et à quelle concentration est le produit désiré. En effet, si le temps de résidence théorique est facilement calculé par le volume de réacteurs et le débit, souvent d'autres facteurs, par exemple la solubilité du gaz dans la phase liquide, peuvent altérer le temps de résidence réel et donner des calculs de distribution du mélange réactionnel dans l'espace erroné. Finalement dans le processus décrit dans le **Schéma 2**, du HCl est réagi avec le brut et les impuretés non-basiques sont enlevés par extraction. Le sel en solution est ensuite cristallisé une première fois avec de l'ammoniac pour donner le Diazepam.

1.1.3.5 Récapitulatif

La chimie en flux a de nombreux avantages : meilleure capacité de mélange, meilleur transfert de chaleur et possibilité de faire des réactions en ligne entre autres. Ces avantages permettent des réactions plus rapides, sécuritaires et sélectives. Ces avantages seront utiles pour développer les deux méthodologies présentées dans ce mémoire, soit l'amination d'halogénures et la trifluorométhylthiolation par activation de liens C-H. Certaines limitations par rapport à l'homogénéité de la réaction devront être résolues pour bon déroulement de ces deux réactions. De plus, la chimie en flux continue étant connexe à l'ingénierie chimique, l'élaboration d'un montage et des considérations techniques devront être prises en compte.

1.2 Les amines primaires

Il y a des centaines d'exemples de composés naturels comportant une amine. Les amines primaires, quant à elles, sont aussi présentes dans des composés d'importances biologiques en plus d'être des synthons versatiles pouvant être fonctionnalisés facilement.¹¹

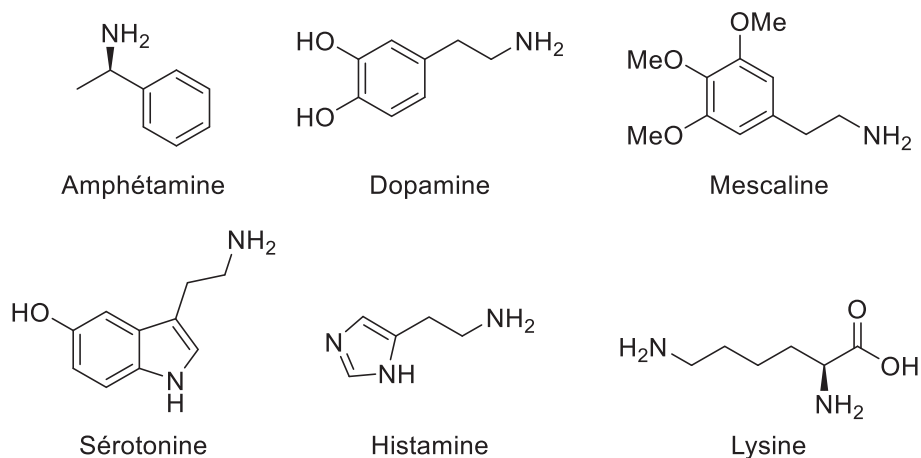


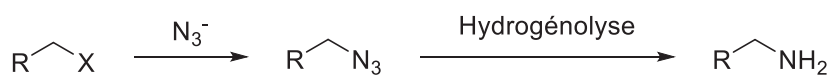
Figure 4. Exemples de produits d'importance biologique comportant une amine primaire

La présence d'amines primaires dans une multitude de composés biologiques (acide aminé, neurotransmetteur, vitamine...) fait en sorte que, depuis une centaine d'années, de nombreuses méthodes pour leur synthèse ont été développées. Les halogénures d'alkyle sont connus pour réagir avec les azotures, les nitriles et les phtalimides en déplaçant l'halogène pour former un produit de substitution.^{12,13,14} Celui-ci n'est pas nucléophile et ne réagira pas avec l'halogénure de départ. Une étape de réduction ou de déprotection est par la suite réalisée pour donner l'amine primaire. Pour les halogénures d'acyle, après addition de l'azoture, un réarrangement de Curtius peut être réalisé.¹⁵ Le réarrangement de Curtius est une réaction très utilisée en chimie de synthèse due au grand nombre de nucléophiles pouvant réagir avec l'intermédiaire d'isocyanate. Finalement, la réaction d'amination réductrice est aussi très utilisée en chimie de synthèse. L'ammoniac (ou n'importe quelle amine) réagit avec une

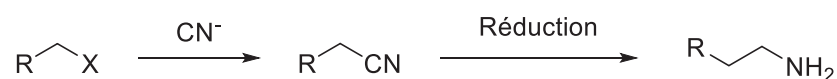
cétone ou un aldéhyde pour former l'imine qui est ensuite réduite pour former l'amine. Ces deux étapes sont souvent réalisées dans une réaction unipot.¹⁶

Schéma 3. Exemple de méthodologies pour former des amines primaires.

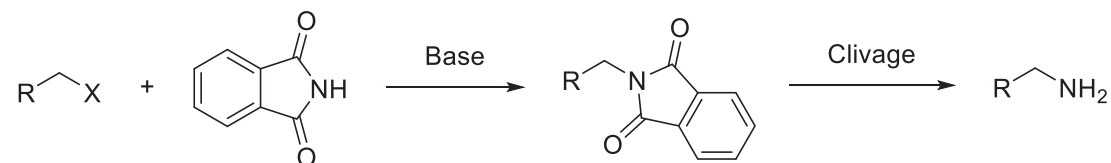
Réduction d'azoture



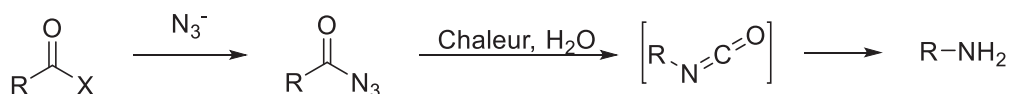
Réduction de nitrile



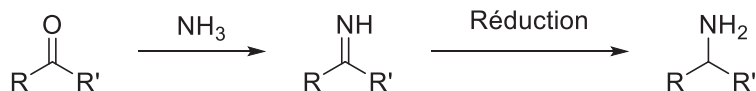
Synthèse de Gabriel



Réarrangement de Curtius



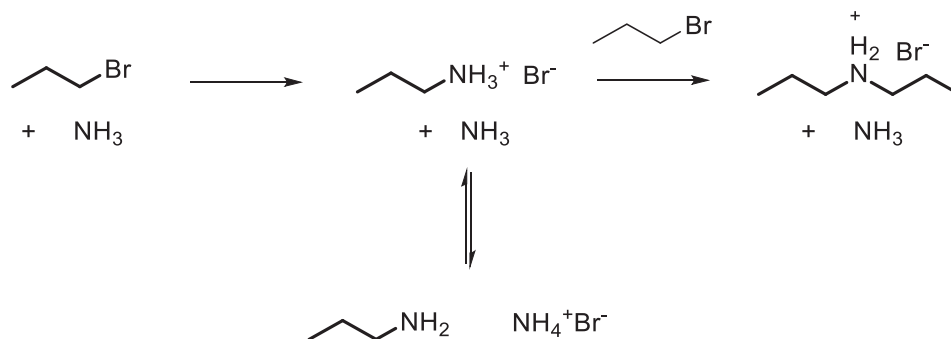
Amination réductrice



En considérant ces exemples, on réalise que la réaction à effectuer est de déplacer l'halogène par un mécanisme de S_N2 avec de l'ammoniac. Cependant, si la réaction a été décrite, elle est peu utilisée pour la synthèse des amines primaires. En effet, l'inconvénient majeur est que l'amine primaire est plus nucléophile que l'ammoniac. Subséquemment,

l'amine primaire va aller réagir avec l'halogénure pour former le produit dialkylé et ainsi de suite jusqu'à former le sel d'ammonium quaternaire si l'halogénure est en excès (**Schéma 4**).

Schéma 4. Formation de l'amine secondaire lors de la réaction avec l'ammoniac



Ensuite, l'ammoniac n'étant pas un très bon nucléophile, il faut chauffer la réaction longtemps pour avoir une bonne conversion. En plus de ne pas aider à contrôler la formation d'amine secondaire, le chauffage de la réaction ne peut être fait qu'à un certain degré puisque l'ammoniac est très volatil et n'est pas soluble dans beaucoup de solvant organique. La chimie en flux continu peut sembler utile pour cette réaction, car comme dit précédemment, elle permet des réactions à plus haute température que la température d'ébullition du solvant et la pression augmentée permet une meilleure solubilité gaz-liquide.

L'ammoniac est vendu en bombonne sous forme de gaz liquéfié : c'est un gaz sous haute pression toxique et corrosif. L'ammoniac est aussi vendu en solution notamment dans l'eau (14 M), le MeOH (7 M), l'EtOH (2 M) ou dans le dioxane (0.5 M). Si sa solubilité est exceptionnelle dans l'eau, elle décroît dans des solvants plus lipophiles. De plus, à température pièce, il a tendance à s'évaporer ce qui peut fausser la concentration de la solution. En effet, la solubilité d'un gaz diminue lorsque la température augmente. Le choix du solvant est primordial dans le cas d'une réaction avec de l'ammoniac, car il faut trouver un solvant dans lequel l'ammoniac et le produit organique sont un tant soit peu solubles.

1.3 Activation de liens C-H et trifluorométhylthiolation

1.3.1 Trifluorométhylthioéther (-SCF₃)

Les molécules contenant du fluor correspondent approximativement à 30% des produits agrochimiques et 20% des produits pharmaceutiques présentement sur le marché.¹⁷ L'introduction du petit atome de fluor peut changer la lipophilicité, le pKa et la biodisponibilité. En fait, le fluor, l'atome le plus électronégatif sur le tableau périodique, peut moduler le pKa des groupements fonctionnels proches et la densité électronique des aromatiques. De plus, les liens C-F étant très forts, ils sont difficilement oxydables par le cytochrome p450 ; les molécules comportant un lien C-F sont par conséquent, éliminées moins facilement et deviennent plus biodisponibles. Si le lien C-F est très fort et polaire, il est aussi très petit et compact ce qui le rend peu polarisable et, donc, hydrophobe.¹⁸

Parmi les motifs fluorés utilisés dans le développement de nouveaux médicaments et matériaux, les trifluorométhylthioéthers (-SCF₃) peuvent sembler plus exotiques ; cependant, de plus en plus de composés d'intérêt pharmaceutiques et agrochimiques contiennent ce motif (**Fig. 5**). Par exemple, le Fipronil (**5**) un insecticide et antiparasitaire vétérinaire, est un antagoniste de GABA, un neurotransmetteur présent chez l'homme, mais essentiel chez les insectes et autres animaux à sang froid. Le Fipronil conduit à une inhibition non-compétitive de GABA sur le canal de chlorure du récepteur GABA/glutamate.¹⁹ Le CF₃, de par son électro-attractivité, servirait à rendre l'oxygène du sulfoxyde moins propice à faire des ponts hydrogènes.²⁰ Le toltrazuril est un antiparasitaire contre la classe de parasite Coccidiasida responsable de la coccidiose chez les animaux.²¹ D'autres exemples de produits biologiquement actifs contenant un groupement SCF₃ sont le Tiflorex, un puissant anorexigène ou le Cefazaflur un analogue de la céphalosporine, un antibiotique contre les bactéries Gram positif²².

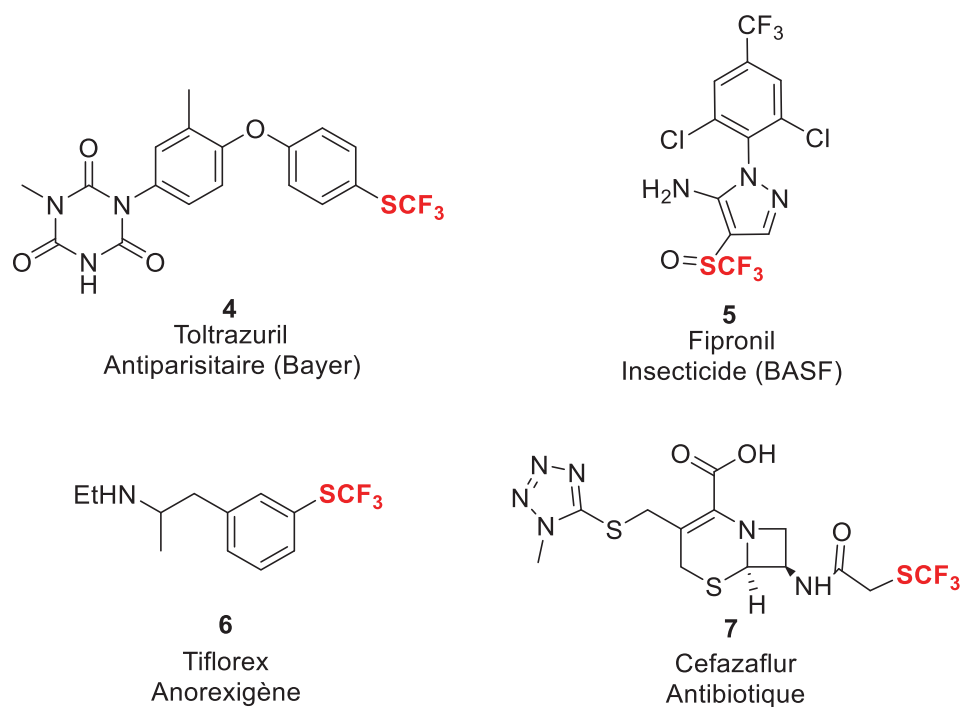


Figure 5. Exemples de composés biologiquement actifs comportant le motif SCF₃

Le SCF₃ a un caractère électroattracteur qui est légèrement inférieur à celui du groupement CF₃, ce qu'on peut constater en comparant les constantes de substituants de Hammett (**Tableau I**). Ceci est attribuable aux deux paires d'électrons libres sur le soufre. En effet, en oxydant le soufre en sulfoxyde ou en sulfone, le groupement devient très électroattracteur. Un autre aspect intéressant du motif SCF₃ est sa lipophilicité (constante de Hansch = 1.44 pour le SCF₃ versus 0.88 pour CF₃) ce qui peut être intéressant pour le design de médicaments. Une molécule plus hydrophobe peut mieux pénétrer les membranes cellulaires et ainsi être plus disponible biologiquement. Cependant, s'il existe plusieurs méthodes de fluorination²³ et de trifluorométhylation,²⁴ des méthodes de synthèses efficaces pour former les trifluorométhylthioéthers ne sont apparues que récemment.

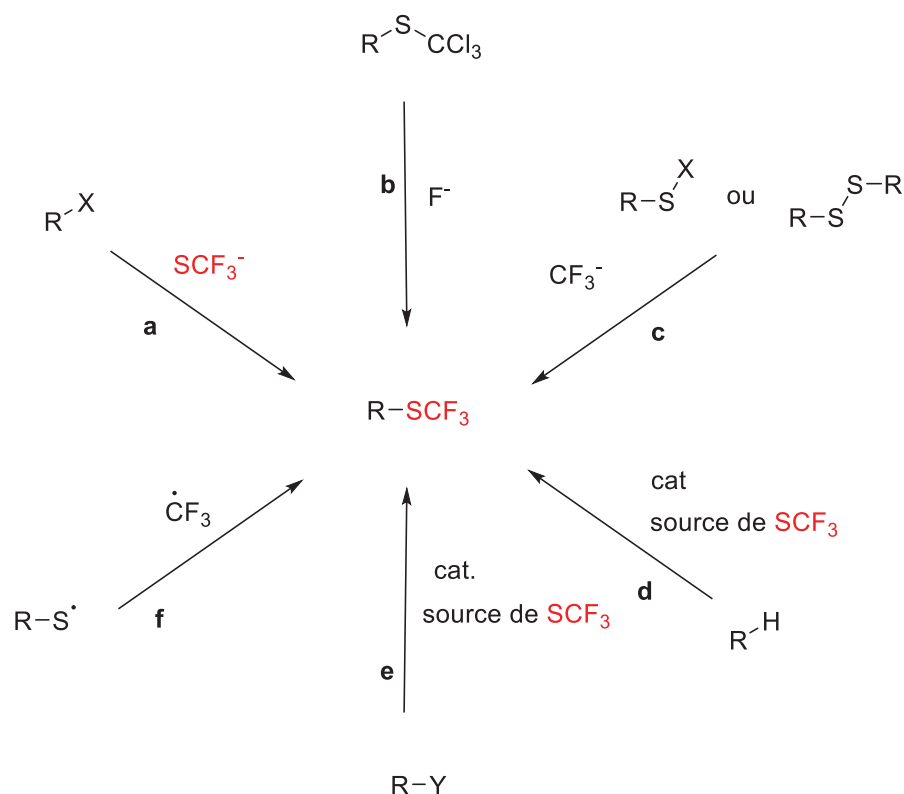
Tableau I. Constante de Hammett pour quelques substituants fluorés

Substituants	σ_m	σ_p
H	0,00	0,00
F	0,34	0,06
CF ₃	0,43	0,54
SCF ₃	0,40	0,50
SOCF ₃	0,63	0,69
SO ₂ CF ₃	0,82	0,96
OCF ₃	0,38	0,35

1.3.2 Synthèse de trifluorométhylthioéther

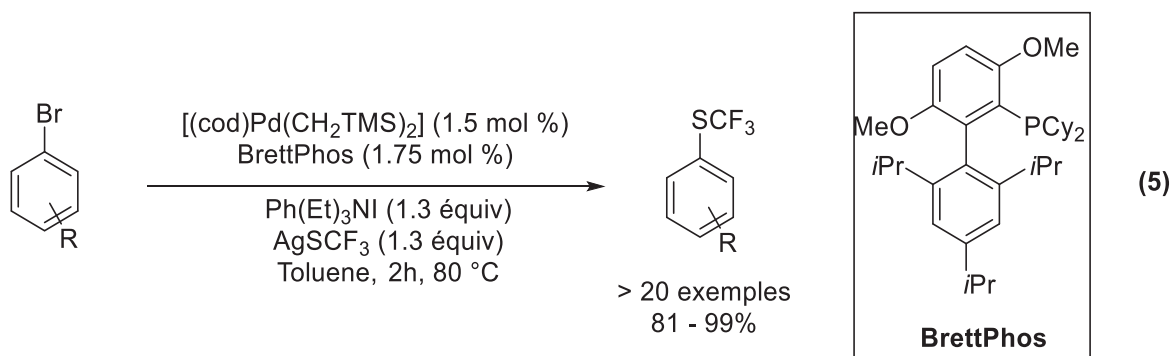
Différentes liaisons peuvent être construites pour former le motif SCF₃. Une substitution nucléophile pour former le lien C-S (voie **a**, **Schéma 5**) est envisageable. En revanche, l'anion de SCF₃ n'est pas particulièrement nucléophile ce qui force l'emploi de températures élevées et peut conduire à des rendements modestes.²⁵ La voie qui a été le plus utilisée pour former des trifluorométhylthioéthers aliphatiques au cours des dernières décennies est sans doute la voie **c** dans laquelle un CF₃ nucléophile vient attaquer le soufre. Cependant, l'anion provient souvent d'un réactif coûteux qui doit souvent être utilisé en excès à des températures élevées.²⁶ Dans les deux cas de substitutions nucléophiles, la réaction fonctionne moins bien lorsque le substrat est électrodonneur. Il n'y a peu d'exemples de la voie **b** et l'étendue réactionnelle est très limitée.²⁷

Schéma 5. Approches générales pour la formation de trifluorométhylthioéther



La voie radicalaire est intéressante (voie **f**), car elle se fait dans des conditions douces et est compatible avec plusieurs groupements fonctionnels, en particulier les groupements électrodonneurs. Les premiers essais dans les années 80 avec les gaz CF_3Br et CF_3Cl ont donné des résultats mitigés avec des rendements modestes et beaucoup de sous-produits.²⁸ Cependant, plus récemment, de nouveaux réactifs stables contenant un motif SCF_3 sont apparus (voir section **1.3.3**) et des radicaux SCF_3 ont pu être utilisés pour faire directement le lien C-S avec des résultats nettement meilleurs. La chimie des radicaux est souvent très dépendante du substrat et des problèmes de sélectivité peuvent s'en suivre.²⁹ Des méthodes de couplage et de couplage croisé (voie **e**) avec des métaux de transition ont également été développées avec succès. Par exemple, en 2011, le groupe du Pr. Buchwald a fait un couplage avec un complexe de palladium et son ligand BrettPhos.³⁰ Le nucléophile $AgSCF_3$ en excès est

utilisé en présence d'un ammonium quaternaire pour donner d'excellents rendements même avec des substrats comportant des groupements électrodonneurs.



L'exploration de la voie **d**, celle de l'activation de liens C-H, n'a commencé que voilà quelques années, mais elle reste sous exploitée, avec très peu d'exemples par rapport à l'activation de liens C-H pour former des liens C-S.³¹ Comme pour la trifluorométhylthiolation radicalaire ou le couplage croisé, l'émergence de la trifluorométhylthiolation par activation de liens C-H est directement relié au développement récent de nouveaux réactifs électrophiles SCF₃.

1.3.2 Réactifs de trifluorométhylthiolation

Les réactifs nucléophiles de trifluorométhylthiolation sont souvent des sels, par exemple, AgSCF₃, CuSCF₃ ou [R₄N][SCF₃] assez simples à faire et stables, ce qui explique que les premières réactions de trifluorométhylthiolation étaient des substitutions nucléophiles.

Avant l'apparition de nouveaux réactifs électrophiles, les seuls disponibles étaient les composés **15** et **16** (**Fig. 6**), deux gaz toxiques et volatiles. Au début des années 2000, de nouveaux réactifs électrophiles ont été développés, dont les plus communs et utilisés comportent un lien N-SCF₃.²⁷ Les réactifs O-SCF₃ **12** et **13** ont été obtenus, lorsque que des chercheurs ont tenté de synthétiser des analogues iodinanes du réactif de Togni, un réactif très utilisé pour la trifluorométhylation.³² Les réactifs **12** et **13** ont été utilisés dans des réactions de trifluorométhylthiolation, mais se sont avérés moins stables que les réactifs N-SCF₃. Si les

autres réactifs sont inspirés d'autres réactifs utilisés pour d'autres motifs, le composé **14** est assez innovateur. Le réactif est réduit *in situ* pour donner un réactif de type $OSCF_3$ qui est ensuite directement consommé.³³

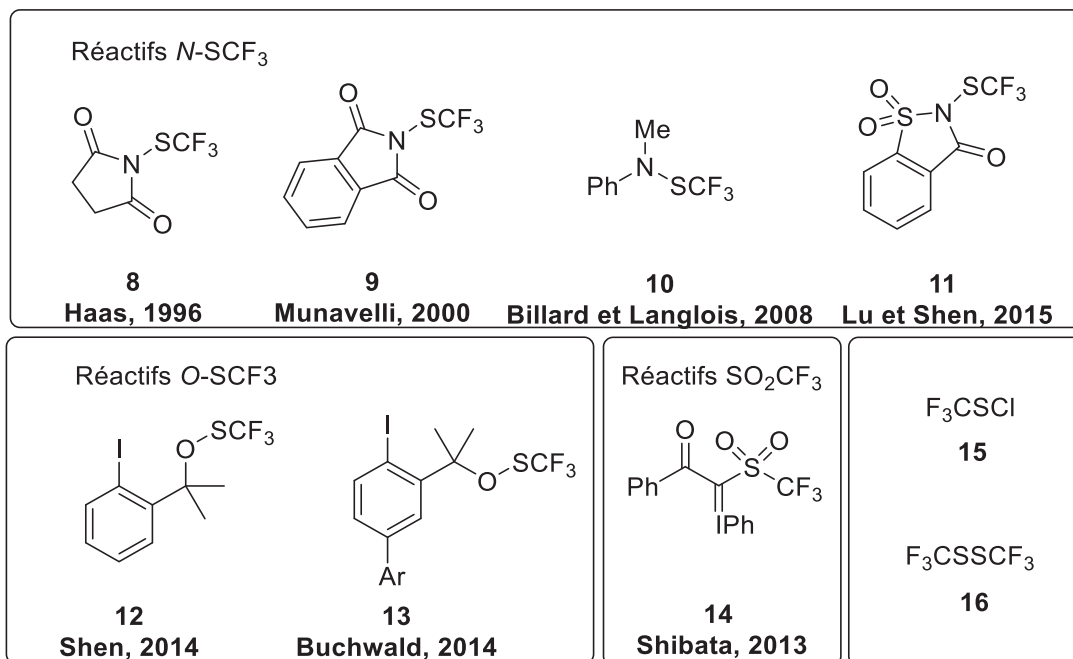


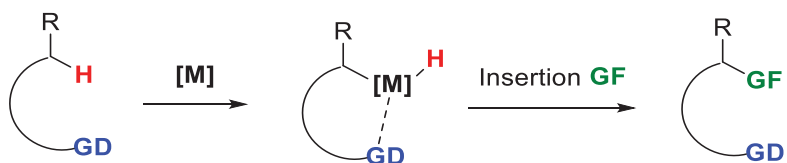
Figure 6. Exemples de réactifs électrophiles pour la trifluorométhylthiolation³⁴

1.3.3 Activation de liens C-H catalysée par des complexes de palladium

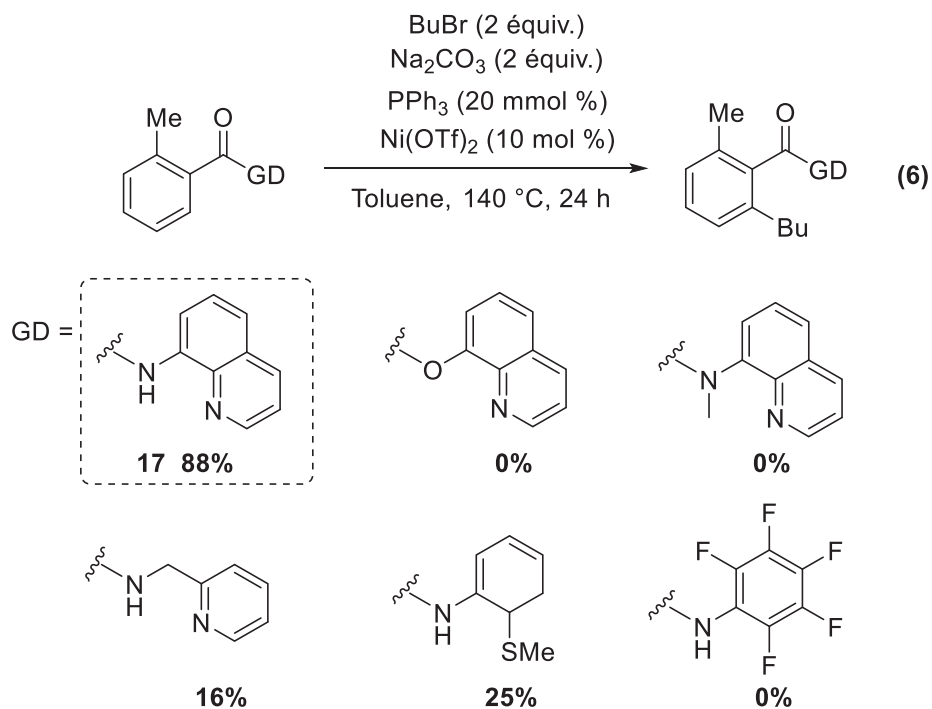
Le développement de la réaction d'activation de liens C-H au cours des dernières décennies a été justifié par de nombreux avantages. Ainsi, on retrouve de nombreuses liaisons C-H dans les molécules et il serait souhaitable de pouvoir les faire réagir sans avoir à les préfonctionnaliser. Cependant, l'activation de liaisons C-H amène de nombreux défis. En effet, il est difficile de sélectivement cliver un lien C-H puisqu'ils sont très nombreux. De plus, les liens C-H sont souvent peu réactifs étant peu polaires et sont des liens très forts puisqu'ils possèdent une énergie de dissociation élevée.³⁵

Une des façons pour contrer le problème de sélectivité est d'utiliser un groupement directeur. Cette approche, développée par Chatani et Murai dans les années 90,³⁶ est maintenant largement exploitée dans les réactions d'activation de liens C-H avec des métaux de transition. Le groupement directeur force le métal à aller s'insérer dans une liaison C-H spécifique. Le groupement fonctionnel (**GF**) va ensuite s'insérer dans le lien carbone-métal pour donner le produit fonctionnalisé.

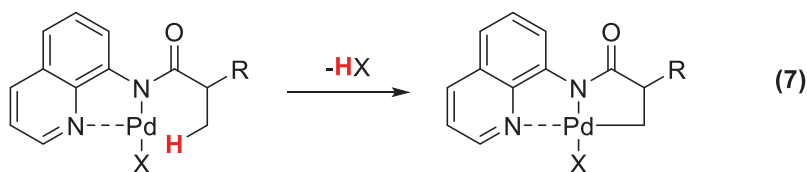
Schéma 6. Méthode générale de fonctionnalisation par activation de liens C-H avec un groupement directeur



Un bon groupement directeur devrait être facilement inséré et clivé, voire directement fonctionnalisé en un groupement d'intérêt. De plus, il doit pouvoir effectuer plusieurs réactions et fonctionner avec différents métaux. Dans cette optique, la 8-aminoquinoline est un excellent choix en tant que groupement directeur.³⁷ Depuis la publication pionnière de Daugulis en 2005, de nombreuses réactions d'activation de liens C-H ont été réalisées avec ce groupement directeur.³⁸ La 8-aminoquinoline (**17**) est stable à la plupart des conditions d'activation de liens C-H, se clive avec une base et est facile à ajouter. De plus, sa rigidité et le fait qu'il n'y a aucun lien C-H benzylique présent sur le groupement directeur semblent lui conférer un avantage par rapport à d'autres groupements directeurs (**éq 6**).³⁹

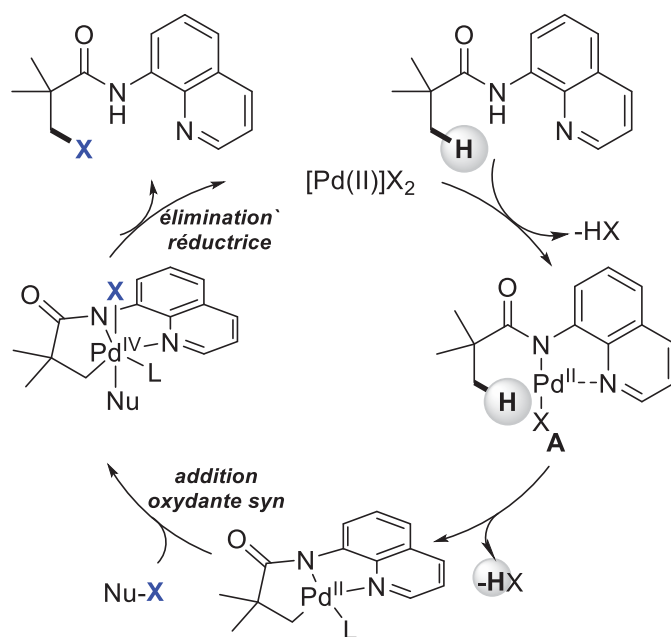


Le groupement directeur 8-aminoquinoline a été utilisée avec divers complexes métalliques, par exemple, de cuivre, de nickel, de ruthénium et de palladium.³² Les complexes de palladium ont souvent été utilisés dans les méthodes d'activation de liens C-H. En effet, les complexes de palladium sont compatibles avec beaucoup d'oxydants permettant la formation de différents types de liens avec le carbone, en plus de fonctionner avec plusieurs groupements directeurs et de tolérer une certaine humidité.⁴⁰ Le groupement directeur d'aminoquinoline est connu pour coordonner les complexes de palladium (II) et réagit avec un lien C-H, en éliminant une molécule de HX (Éq. 7).



Le cycle catalytique de palladium (II/IV) est assez usuel lorsqu'il y a une activation de liens C-H par un groupement directeur. Tout d'abord, il y a addition oxydante d'un réactif de type nucléophile-X où X est un groupement électrophile pour donner l'espèce instable Pd(IV). Il s'en suit une élimination réductrice pour former le lien C-X et reformer le catalyseur de départ.³⁵

Schéma 7. Mécanisme général du cycle catalytique de Pd (II/IV) avec un groupement directeur aminoquinoline



Bref, l'utilisation du groupement directeur aminoquinoline avec un Pd (II) semble être une combinaison intéressante pour effectuer une réaction de trifluorométhylthiolation. La réaction pourrait être réalisée dans le but de fonctionnaliser une liaison C(sp²)-H ou C(sp³)-H. Au cours de ce mémoire, l'auteure expliquera sa démarche pour développer une réaction de trifluorométhylthiolation dans des conditions catalytiques en chimie en flux continu.

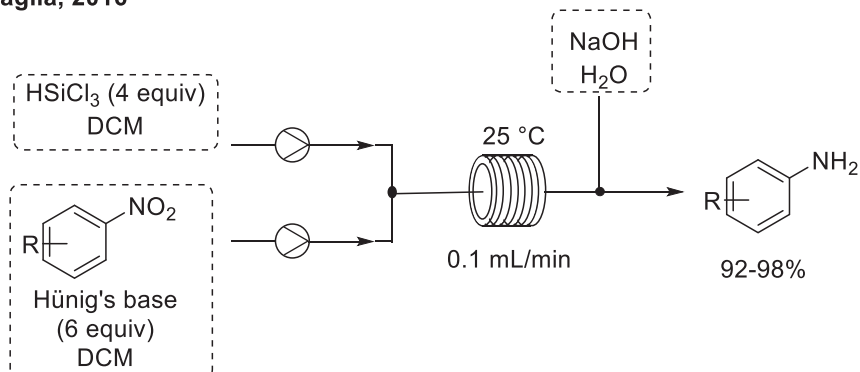
Chapitre 2 : *Synthèse de sels d'ammonium en chimie en flux continu*

2.1 Introduction et mise en contexte

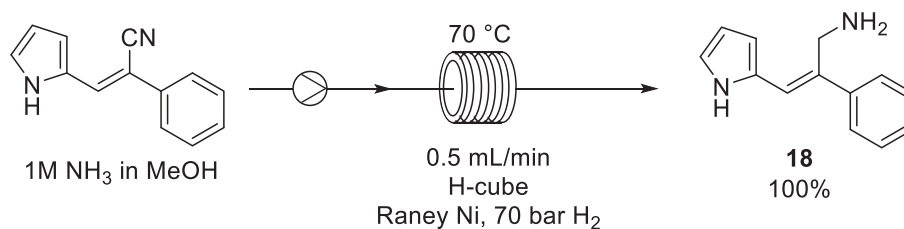
Les amines sont des motifs omniprésents en chimie de synthèse. De ce fait, quelques méthodologies ont été développées enfin de former des amines de façon simple et efficace en chimie en flux continu. Différents exemples sont présentés dans le **Schéma 6** : d'excellents rendements sont obtenus avec des temps de résidence variant entre 20 min à 2 heures. Ainsi, la réduction sans métal d'un groupement nitro se fait en cinq minutes et fonctionne autant sur des composés aliphatiques que sur des aromatiques.⁴¹ Pour la réduction du groupement nitrile, la réaction a été réalisée au cours d'une courte synthèse du 2-phenyl-3-(1H-pyrrol-2-yl)propan-1-amine (**17**) dans laquelle l'ajout d'ammoniac dans le MeOH était nécessaire pour la réduction en amine primaire; autrement, la simple réduction de l'alcène était observée.⁴² Par ailleurs, le groupe de Ley a développé une réaction de Paal-Knorr en utilisant un réacteur *tube-in-tube* avec de l'ammoniac ce qui a permis d'obtenir des pyrroles avec de très bon rendements.⁴³ La concentration de l'ammoniac sous forme gazeuse dans le solvant a pu être suivi par un titrage ce qui a permis d'avoir des résultats reproductibles.

Schéma 8. Exemple de réactions de formation de liens C-N en chimie en flux continu

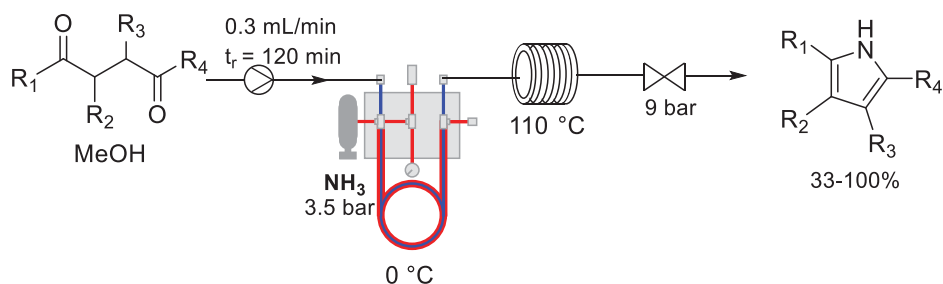
Benaglia, 2016



McCluskey, 2011



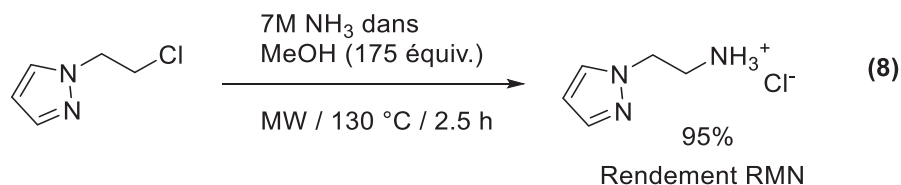
Ley, 2012



À la connaissance de l'auteur de ce mémoire, il existe très peu de méthodes en chimie en flux pour former des amines primaires à partir d'halogénures et d'ammoniaque. Un processus décrivant l'amination du (3-chloropropyl)triéthoxysilane en débit continu a été breveté, mais, la formation significative d'amines secondaires (30-35%) a été observée.⁴⁴

Le groupe du Saulnier a aussi développé une méthode de mono-alkylation d'ammoniac qui utilise le micro-onde (éq. 8). La réaction fonctionne avec une variété d'halogénures, mais une petite quantité d'amine secondaire est toujours observé. Des avantages similaires à ceux de la chimie en flux continu sont associés à l'utilisation d'un micro-onde, comme par

exemple, un meilleur transfert de chaleur et la possibilité de chauffer à une température plus élevée que la température d'ébullition du solvant.⁴⁵ En revanche, la chimie au micro-onde est difficile à mettre en œuvre sur plus grande échelle et il y a un risque accru d'explosion par rapport à la chimie en flux continu, car les tubes de micro-onde possèdent un espace de tête dans lequel la pression peut s'accumuler.⁴³



Somme toute, il existe peu de méthodes modernes de synthèse d'amines primaires via le déplacement d'halogène par l'ammoniac. En effet, la difficulté de cette réaction est connue depuis plus de cent ans⁴⁶ et les rendements de ce type de réaction sont, en général, modestes.⁴⁷ Cependant, l'amination directe de l'ammoniac est, hypothétiquement, la méthode la plus économique en atomes pour former des amines primaires à partir d'halogénures. De ce fait, l'élaboration de cette réaction en chimie en flux continu est particulièrement intéressante.

2.1.1 Précédent dans le groupe Lebel

En 2017, le groupe du Pr. Lebel a développé une méthode peu coûteuse et efficace pour faire l'amination directe du (chlorométhyl)triméthylsilane (**19**) afin d'obtenir le (méthylamine)triméthylsilane (**23**) (**Schéma 9**).⁴⁸ En effet, la réaction du TMSCH_2Cl avec le NH_4OH en chimie en flux continu permet la formation de l'hydrochlorure de $\text{TMSCH}_2\text{NH}_2$ (**20**) avec un rendement de 71%. Ensuite, le sel est purifié par trituration et mélangé avec une base (NaOH 2M) pour donner un rendement de 48% de l'amine désirée après purification par distillation. Cette synthèse a été réalisée sur une échelle de 500 mmol (**Schéma 10**).⁴⁶

Schéma 9. Synthèse du TMSCH₂NH₂ en chimie en flux continu.⁴⁶

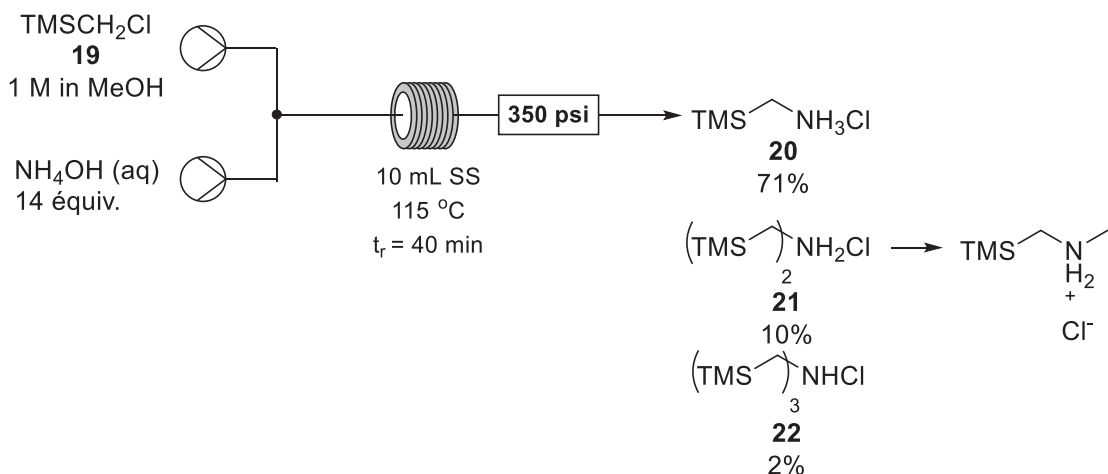
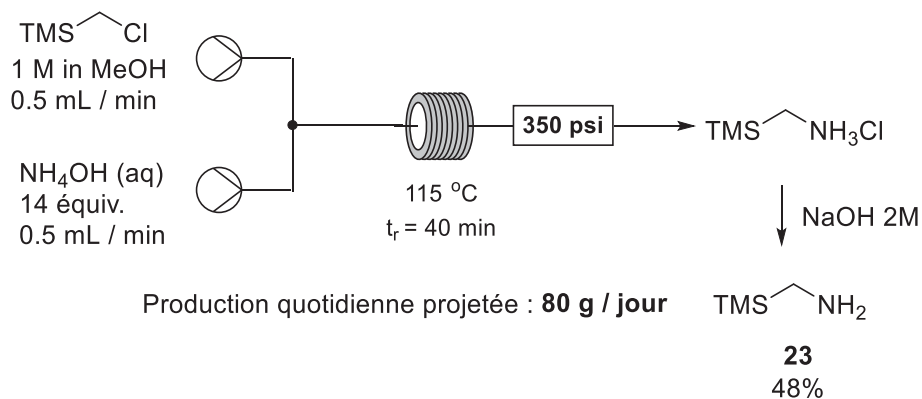


Schéma 10. Synthèse sur grande échelle du TMSCH₂NH₂ en chimie en flux continu ⁴⁶



Le montage de flux continu pour cette réaction est très simple (**Figure 7**). La pompe A du module R2 de la machine VapourTec pompe l'halogénure en solution dans le solvant de la réaction et la pompe B pompe le NH₄OH aqueux. Les deux flux se rencontrent dans un mélangeur en Y. Le flux va ensuite dans deux réacteurs de 10 mL en acier inoxydable chauffés par le module R4 de la VapourTec. Les réacteurs SS tolèrent une plus grande pression ce qui est très utile puisque le NH₃ est très volatil. La pression en retour (*BPR*) envoie de la pression dans le système et évacue la pression excédentaire ce qui permet d'avoir une pression permettant le chauffage à des températures plus élevées que la température

d'ébullition du solvant tout en évitant une trop grande pression dans les tubes. La réaction est ensuite collectée dans un ballon ouvert.

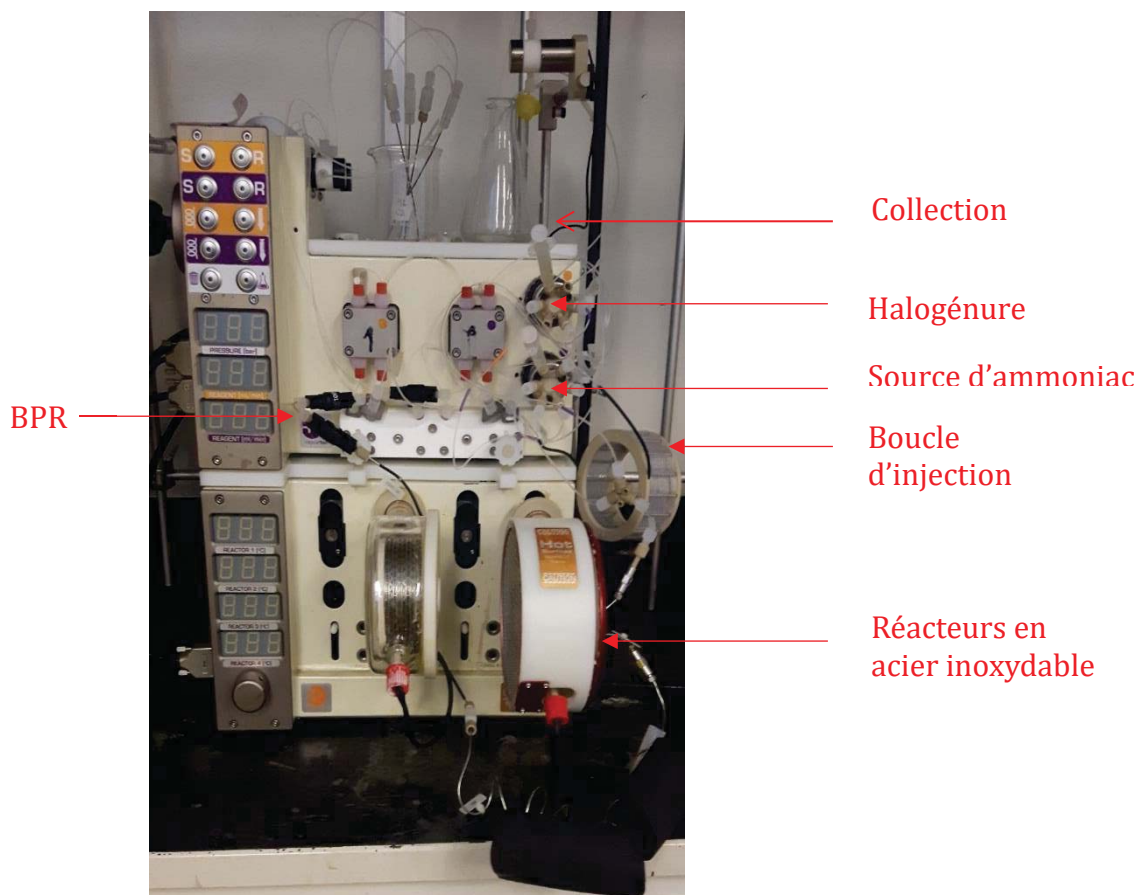
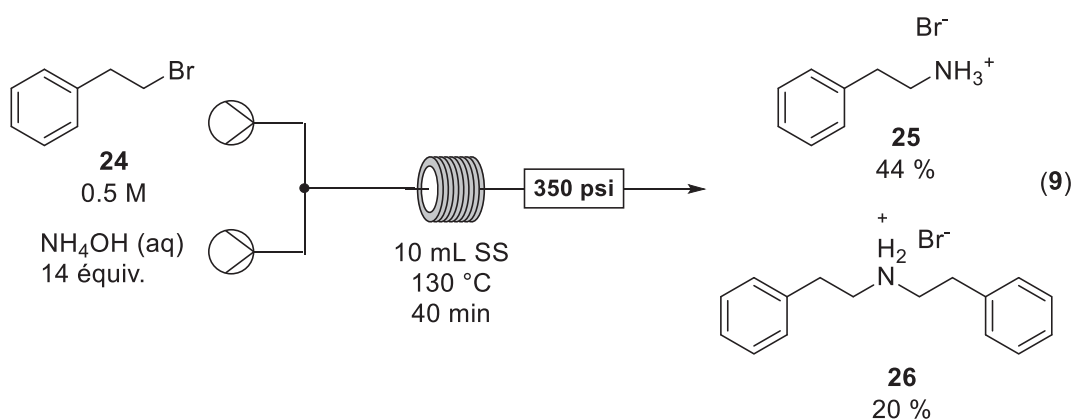


Figure 7. Montage en chimie en flux continu pour la réaction d'amination

2.2 Synthèse de sels d'ammonium primaires à partir d'halogénures

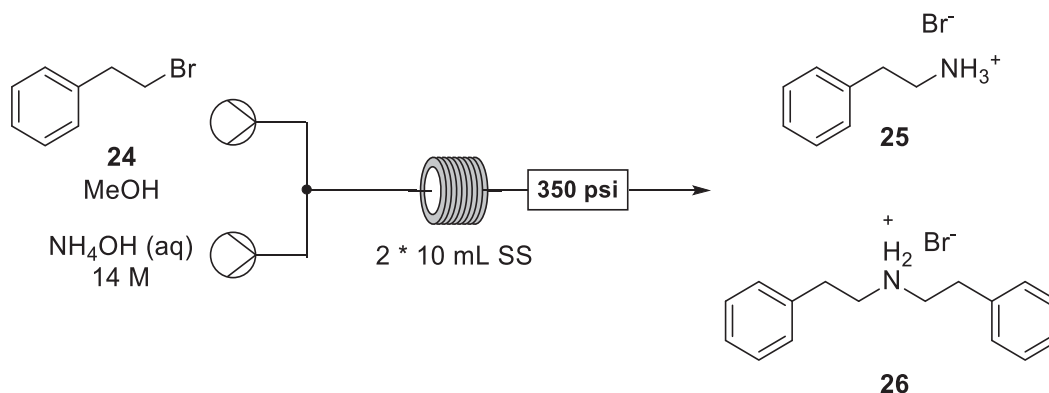
À la suite de ces résultats, l'auteur de ce mémoire a voulu voir si cette réaction d'amination développée pour synthétiser la $\text{TMSCH}_2\text{NH}_2$ pouvait être utilisée pour préparer différents sels d'ammonium primaires à partir d'halogénures d'alkyle variés. Les premiers

essais ont été réalisés sur le (2-bromoéthyl)benzene (**24**) en utilisant les conditions développées pour la synthèse de la TMSCH₂NH₂ et ont donné des résultats mitigés (Éq. 9). Non seulement la conversion n'était pas complète, mais surtout, la quantité de l'amine secondaire formée était élevée. De façon à développer une réaction rapide, efficace et simple qui soit applicable à plusieurs substrats, l'auteur de ce mémoire a entrepris une optimisation des paramètres réactionnels.



2.2.2 Optimisation de la réaction d'amination sur le (2-bromoéthyl)benzene

Afin de favoriser la conversion tout en minimisant la quantité d'amine secondaire formée, la température a été augmentée de même que le débit. L'ajout d'un deuxième réacteur pour un volume total de réacteur de 20 mL a permis d'augmenter le débit indépendamment du temps de résidence. Dans ces conditions, la conversion du substrat est complète (Tableau II, entrées 1-4). Un débit plus élevé permet un meilleur mélange et ainsi peut améliorer la conversion. Cependant, la formation de l'amine secondaire reste significative. Un autre solvant a été testé (entrée 5), mais ceci n'a pas affecté le ratio amine primaire / amine secondaire. Cependant, en diminuant la concentration de l'halogénure, la formation de l'amine secondaire a pu être minimisée et un excellent rendement pour le produit désiré a été obtenu (entrée 6)

Tableau II. Optimisation de la synthèse de sels d'ammonium à partir d'halogénures

Entrée	Débit (mL/min)	Temps (min)	Concentration du substrat (M)	T (°C)	Rdt 25 (%) ^a	Rdt 26 (%) ^a
1	2,00	10	0,25	160	74	13
2	2,00	10	0,25	140	71	10
3	1,00	20	0,25	140	72	12
4	0,667	30	0,25	120	74	13
5 ^a	0,667	30	0,5	130	67	16
6	2,00	10	0,1	160	94	3

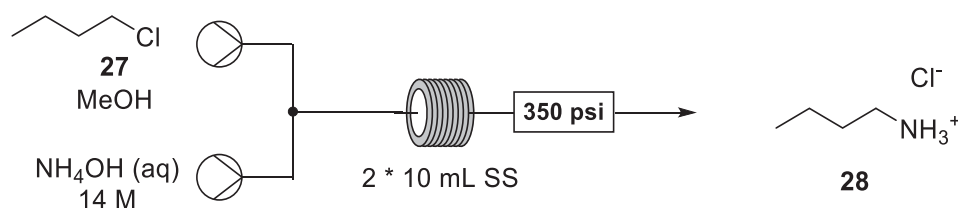
^aRendement RMN avec l'acide maléique comme étalon interne. ^a IPA comme solvant de la réaction

2.2.3 Optimisation de la réaction d'amination sur le chlorobutane

Par la suite, l'amination du chlorobutane a été étudiée. D'après les résultats du **Tableau III**, la réaction semble fonctionner plus facilement avec cet halogénure d'alkyle par rapport au (2-bromoéthyl)benzène. En effet, aucune amine secondaire n'est observée par RMN et la réaction se fait plus rapidement et avec des concentrations plus élevées en halogénures. On peut présumer que la substitution nucléophile est plus rapide sur un bromure que sur un chlorure, ce qui veut dire que la substitution avec l'ammoniac sera plus rapide avec le (2-bromoéthyl)benzène qu'avec le chlorobutane. Toutefois, la réaction parasite conduisant à

l'amine secondaire sera également plus rapide, d'autant que la phényléthylamine est possiblement plus nucléophile que la *n*-butylamine dans l'eau.^{49, 50}

Tableau III. Optimisation de la réaction d'amination sur le chlorobutane



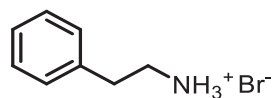
Entrée	Concentration du substrat (M)	Temps (min)	T (°C)	Rdt 6 (%) ^a
1	1	60	150	96
2	0,5	60	150	100
3	0,5	45	160	78
4	0,25	10	160	97
5	0,25	5	160	97

^aRendement RMN avec l'acide maléique comme étalon interne

2.2.4 Purification par trituration

Avant de se lancer dans l'étude de l'étendue réactionnelle, il fallait trouver une méthode de purification permettant l'isolement de la molécule d'intérêt. Comme dit précédemment, la distillation peut être ardue pour séparer l'amine primaire et de l'amine secondaire surtout sur une petite échelle. De ce fait, une purification par trituration du sel d'ammonium devrait être adéquate, car l'amine secondaire, plus lipophile, devrait être plus soluble dans les solvants organiques. L'idée est de maximiser la perte de le sel d'ammonium secondaire en le solubilisant dans un solvant, et ce en minimisant la solubilisation du sel d'ammonium primaire désiré. Dans cette optique, le meilleur résultat obtenu a été un mélange de solvant AcOEt / hexanes (3 : 7) (**Tableau IV**).

Tableau IV. Optimisation de la purification par trituration



25

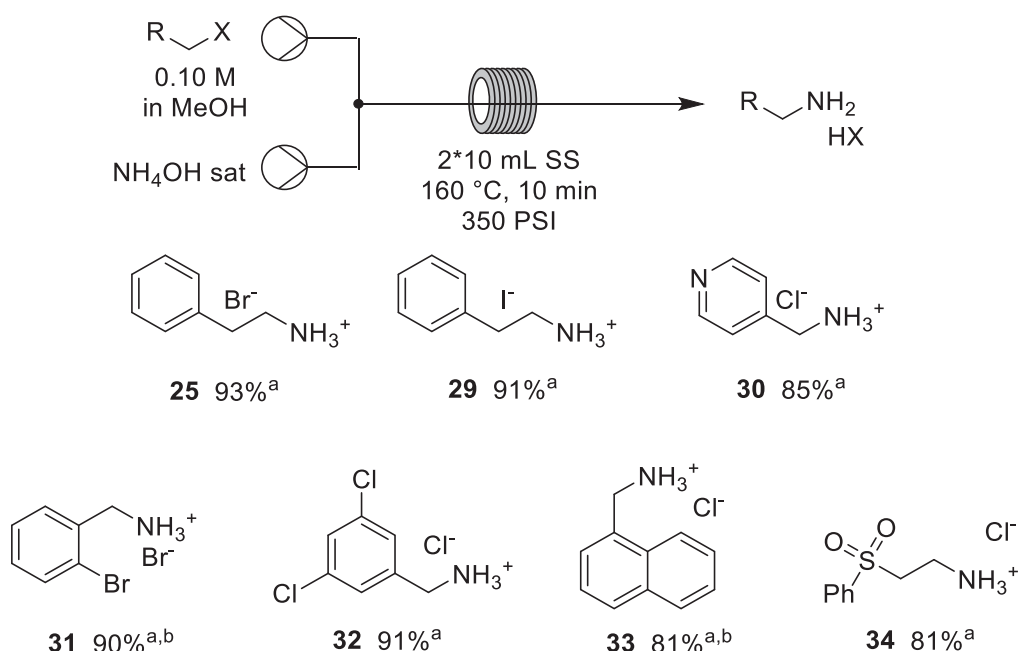
Solvant	Perte d'amine primaire (%)	Perte d'amine secondaire (%)
Éther	26	50
Hexanes	0	10
THF	21	20
AcOEt	50	90
THF / hexanes (1 : 1)	15	80
AcOEt / hexanes (1 : 1)	15	99
AcOEt / hexanes (3 : 7)	3	>99

2.3 Étendue réactionnelle

À la suite de ces observations, des études ont été faites sur l'étendue de la réaction. Puisque la réaction se fait en chimie en flux continu, la solubilité des composés est un défi important. La synthèse de sels d'ammonium primaires à partir d'halogénures aromatiques a tout d'abord été étudiée (**Schéma 11**). La différence minimale de rendement entre les composés **25** et **29** indique que l'halogène n'a pas tant d'influence sur l'efficacité de la réaction. La réaction fonctionne aussi avec un noyau pyridine (composé **30**). Lorsque l'halogène est en position benzylique, il pourrait être attendu que la formation d'amine secondaire soit exacerbée puisque le carbone est plus électropositif, donc, plus réactif. Cependant, ce n'est pas ou très peu observé. Ceci peut être dû à la rapidité de la réaction et le fait que l'ammoniaque soit en grand excès. Le composé **33** est un composé particulièrement lipophile avec ces deux groupements aromatiques. De ce fait, un mélange MeOH/THF doit être utilisé. Le rendement

est un peu moins bon que celui d'autres composés aromatiques en raison de la formation de l'amine secondaire correspondante, mais aussi de sous-produits non identifiés. Les halogènes aromatiques ne semblent pas affecter la solubilité, ni le rendement par ailleurs (composés **31** et **32**). De plus, la réaction tolère la présence d'un groupement sulfone (composé **34**) et donne de bons rendements.

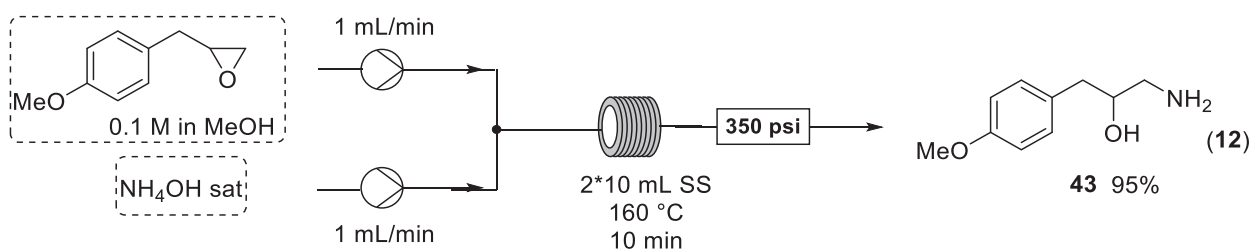
Schéma 11. Synthèse de sels d'ammonium primaires à partir d'halogénoalcanes aromatiques



^aRendement isolé ^b MeOH / THF (1 : 1)

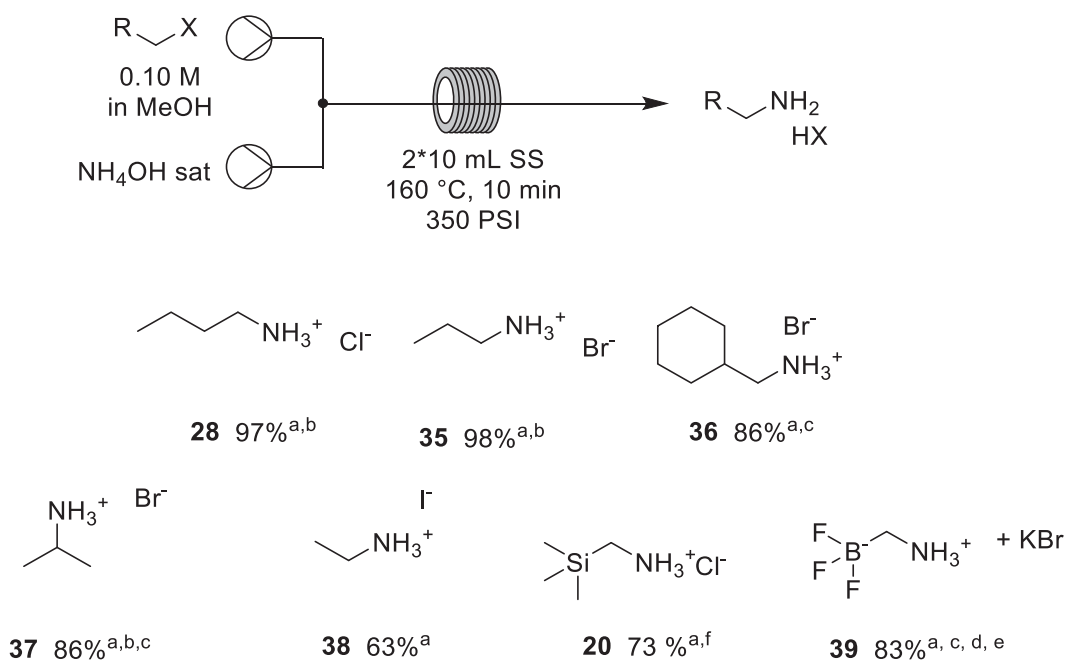
A priori, il devrait être possible d'utiliser d'autres électrophiles que des halogénures d'alkyle, tels que des époxydes, dans ces conditions d'amination avec l'ammoniac. Cette hypothèse a été validée par Clément Audubert, étudiant au doctorat dans le groupe du Pr Lebel, avec un époxyde qu'il avait synthétisé, en utilisant les conditions développés par l'auteur de ce mémoire (**équation 12**). Le β -amino-alcool **43** a ainsi été obtenu avec un excellent rendement. De plus, la réaction est chimiosélective, puisque l'attaque de l'ammoniac se produit sur le carbone le moins encombré ce qui va dans le sens d'un

mécanisme S_N2 , lequel est le mécanisme habituellement observé lors de l'ouverture d'un époxyde en milieu basique.



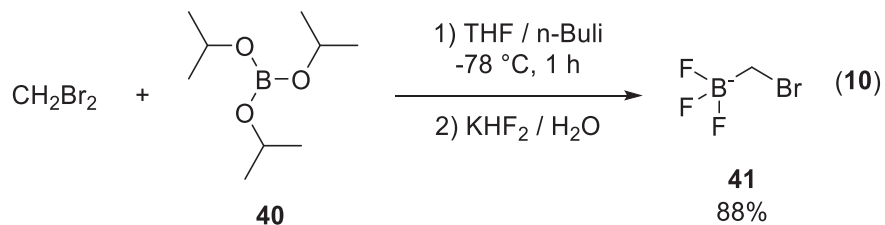
La réaction fonctionne aussi très bien avec des halogénures aliphatiques (**Schéma 12**). Encore une fois, l'halogène ne semble pas affecté significativement l'efficacité de la réaction (composés **28** et **35**). La réaction donne d'excellents rendements avec des halogénures secondaires (composé **36** et **37**). Souvent, avec les halogénures aliphatiques, il est possible de faire la réaction plus rapidement ou avec une concentration plus élevée du substrat. Ces nouvelles conditions réactionnelles ont été testée à nouveau sur le $TMSCH_2Cl$ par Clément Audubert et le rendement pour le produit **20** est supérieur à ce qui avait été obtenu auparavant (73% de rendement isolé par rapport à 65% lors de la première optimisation).

Schéma 12. Synthèse de sels d'ammonium primaires à partir d'halogénoalcanes aliphatiques

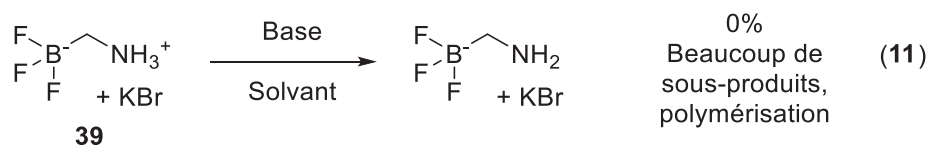


^aRendement isolé ^b0.25 M dans le MeOH. ^c $t_r = 5$ min. ^d0.1 M dans l'eau. ^e Rendement RMN avec l'acide maléique comme étalon interne ^f Synthèse réalisée par Clément Audubert

Le rendement le plus faible a été obtenu avec l'iodoéthane comme substrat pour former le composé **38**. Ceci pourrait être expliqué par la volatilité du substrat ($T_{éb} = 72$ °C). Il est possible que même avec un régulateur de pression à 350 psi, le substrat ne soit plus sous sa forme liquide lorsque chauffé à 160 °C. Le composé **40** a un attrait particulier, car il pourrait être fonctionnalisé et ainsi greffé un substituant trifluoroborate sur une molécule d'intérêt. Le substrat de départ est le bromométhyltrifluoroborate préparé selon la méthode de Molander (éq. **10**).⁵¹ Le bromométhyltrifluoroborate n'est pas trop sensible à l'eau par rapport à d'autres composés ayant un atome de bore protégé. En effet, nos essais avec un halogénure portant un groupement Bpin n'avaient pas été concluants. Il aurait été intéressant de voir si d'autres groupements boronates auraient pu supporter les conditions réactionnelles.

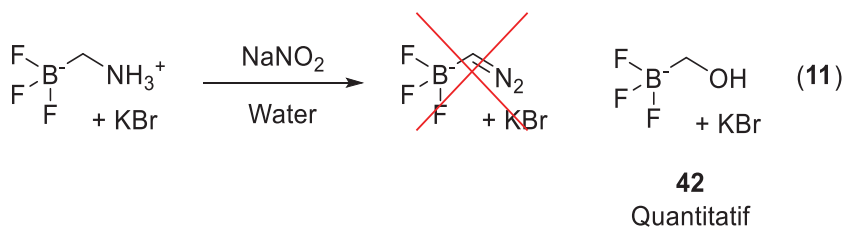


Le composé **39** a été obtenu avec un rendement de 83% par rendement RMN. Si le substrat de départ peut être éliminé par la trituration décrite précédemment, il est difficile de séparer le bromure de potassium de l'amine puisque les deux sont des sels. Des essais ont été réalisés pour avoir l'amine libre. L'équation **11** présente les différents mélanges de bases et de solvants qui ont été testés. Aucun d'entre eux n'a donné lieu à un résultat satisfaisant. Effectivement, l'amine libre semble faire des réarrangements et de la polymérisation ce qui rend l'interprétation des spectres RMN et l'isolation de l'amine libre très difficile. La tendance de l'amine libre à polymériser avait été d'ailleurs rapportée par Molander.⁵²



Base = K₂CO₃, KHCO₃, KOAc
 Solvant = Eau, DMSO, Acétone

Puisque le seul sous-produit est le sel KBr, il semblait intéressant d'essayer une réaction de fonctionnalisation pour savoir si le produit tel quel pouvait servir à des réactions subséquentes. La diazotisation du composé **39** a donc été étudiée (éq. **11**). Celui-ci, en présence de nitrite de sodium, réagit et un dégagement gazeux a été observé. Cependant, le composé diazoïque désiré n'a pas été observé, car il a probablement réagi avec l'eau (d'où le dégagement gazeux) pour former l'alcool correspondant lequel a été isolé (composé **42**). La diazotisation du composé **19** avec des nitrites organiques dans un solvant non protique pourrait possiblement conduire au produit désiré.



2.3.1. Limitations de la méthode

Comme mentionné précédemment, le plus grand défi lorsqu'on utilise la chimie en flux continu est d'avoir une solution homogène. En effet, s'il y a précipitation, le système sera bouché, la pression augmentera et ceci arrêtera le système. La réaction d'amination fonctionne moins bien dans un système biphasique : il faut un mélange de solvant au moins partiellement soluble dans l'eau. Les amines **44** et **45** ont pu être isolés, par contre, la réaction ne peut être faite sur une échelle plus grande que 0.5 mmol. La réaction sur 0.5 mmol précipite, mais juste assez pour ne pas créer de surpression. Le même problème est observé pour l'amine **48**. Dans le cas de l'urée cyclique conduisant au dérivé d'uracile **46**, un mélange de sous-produits est remarqué par RMN. En effet, il y a présence sur le spectre RMN d'un groupement OH pouvant correspondre à un acide carboxylique. Dans tous les cas, le spectre RMN ne correspond pas à l'amine **46**. L'allyl **47** ne donne pas de bons rendements et plusieurs sous-produits sont observés sur le spectre RMN. Il est difficile de savoir exactement quels sous-produits ont été formés. Le boronate **49** provient du BpinCH₂I, lequel n'est pas soluble dans un solvant miscible avec l'eau; il a donc été solubilisé dans le toluène. Malgré cela, l'hydrolyse du groupement Bpin est observée ainsi que la formation subséquente de sous-produits tels que la boroxine (**52**) et l'acide borique (**53**) (**Fig. 8**).

Figure 8. Sous-produits possiblement observés lors de la synthèse du composé **49** par réaction d'amination

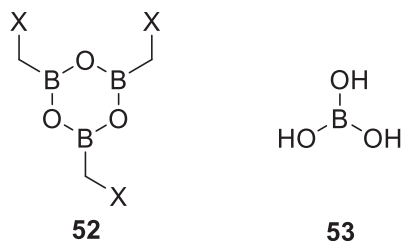
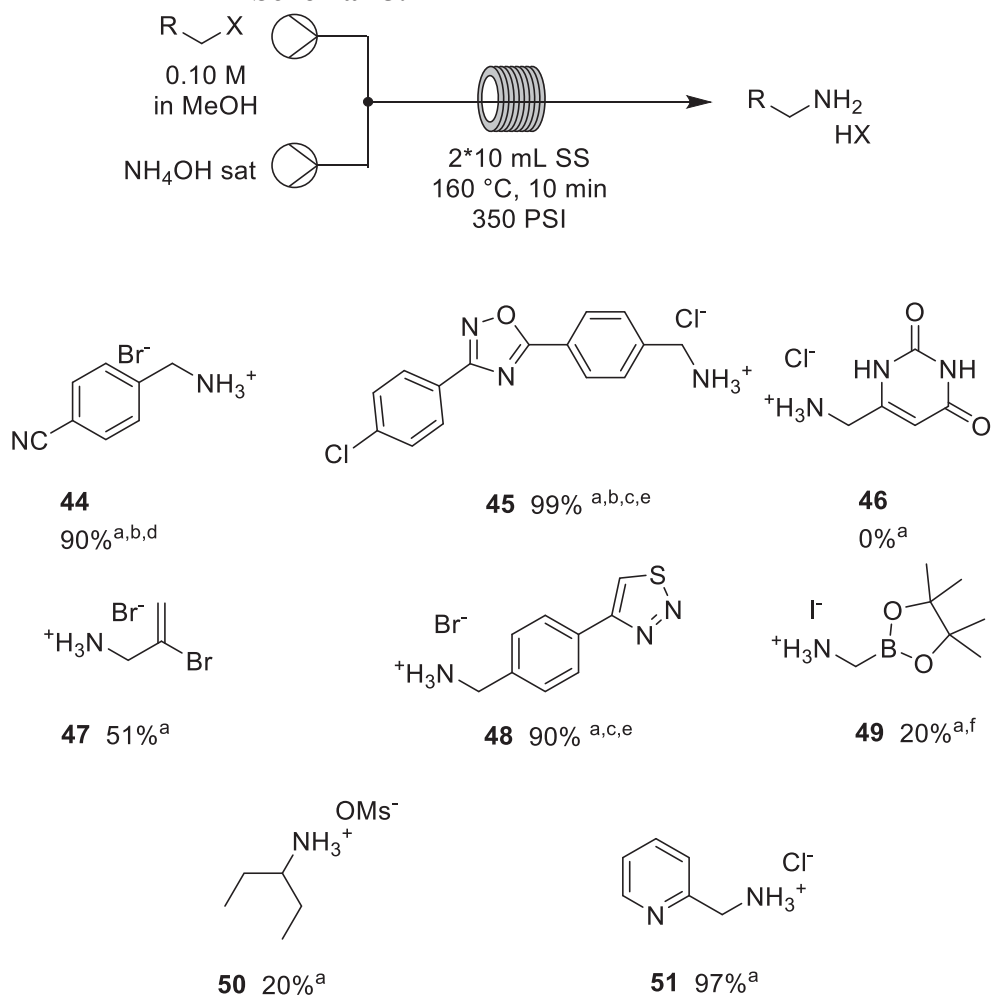


Schéma 13. Limitations de la méthode



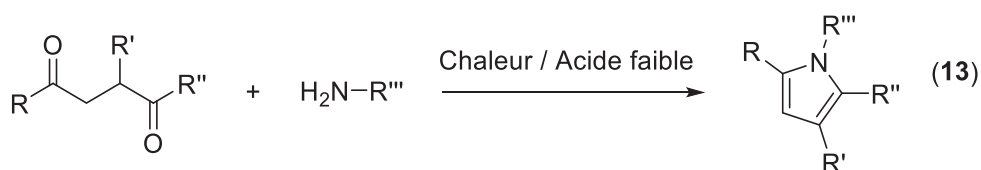
^aRendement RMN avec l'acide maléique comme étalon interne. ^b Rendement isolé. ^c $t_r = 5 \text{ min}$.

^d MeOH/THF (5: 1). ^e MeOH/THF (1: 1). ^f Toluene.

Le composé **50** (Schéma 13) n'a pas été obtenu avec un bon rendement, en partie parce que le groupement mésylate est hydrolysé en alcool lors de la réaction. Une approche qui aurait pu être tentée est de faire une solution saturée de NH₃ dans un solvant aprotique. Cependant, les solutions préparées dans ces solvants sont souvent de faible concentration par rapport à l'hydroxyde d'ammonium. Finalement, le composé **51** est obtenu avec un excellent rendement. Le problème est que le substrat de départ, le sel de pyridine•HCl, est corrosif pour les réacteurs en acier inoxydable, ce qui est un problème connu avec ce type de réacteurs. De ce fait, le produit est noir et contient des traces de métal difficiles à enlever. L'utilisation de la pyridine libre comme substrat ou prendre d'autres types de réacteurs (en Hastelloy par exemple) aurait pu être une solution à ce problème.

2.3 Paal-Knorr/Acétylation en séquence continue

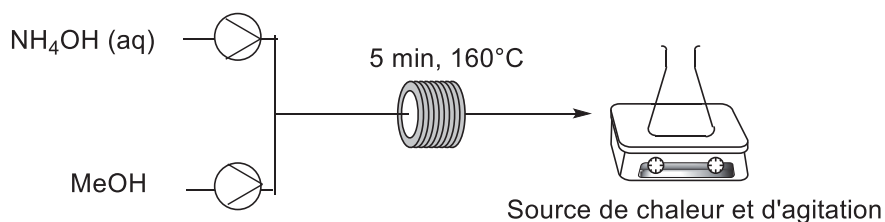
Un des avantages de la chimie en flux continu est que plusieurs réactions, de même que leur purification, peuvent être réalisées en une séquence continue. Ceci permet des synthèses plus rapides et automatisées. Dans cette optique, il était intéressant de voir si le sel d'ammonium pouvait être utilisé pour faire une autre réaction dans une séquence continue. La réaction de Paal-Knorr (équation 13) a été sélectionnée, puisqu'il s'agit d'une réaction versatile, qui fonctionne avec plusieurs amines et 1,4-dicétones. De plus, la réaction est souvent catalysée par un acide faible ce qui permettait d'espérer que la réaction se fasse avec le sel d'ammonium sans avoir l'amine libre. Le défi pour réaliser cette réaction en séquence avec l'amination à l'ammoniac est d'enlever l'excès de ce dernier réactif.



Comme le point d'ébullition de l'ammoniac est bas, l'utilisation d'un réacteur ouvert à cuve agitée (CSTR) a été envisagée.⁴⁷ Le CSTR est particulièrement utile lorsque la réaction précipite, car le système ne peut pas boucher. En revanche, le contrôle sur le temps de

résidence est amoindri et il y a du rétro mélange (*backmixing*) vapeur-liquide.⁵³ Il faut donc un contrôle précis du temps, de la température et du *mixing* pour obtenir des résultats reproductibles. Cependant, aucune tentative n'a donné de résultats satisfaisants, car même si l'ammoniac n'est présent qu'à 0.1 M, il demeure plus abondant que le sel d'ammonium primaire (**Schéma 14**).

Schéma 14. Essais d'élimination de l'ammoniac par un CSTR

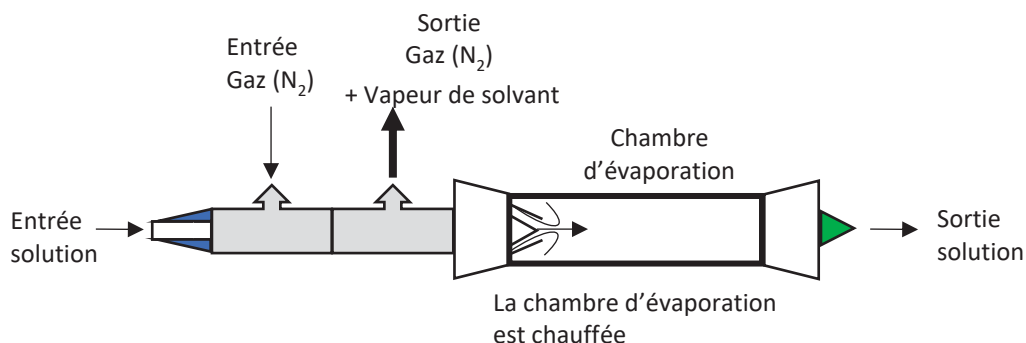


Après 30 min de chauffage sans bullage de N_2 :
0.6 M d'ammoniac restant

Après 30 min de chauffage avec bullage de N_2 :
0.1 M d'ammoniac restant

Clément Audubert, étudiant au doctorat dans le groupe du Pr Lebel, a ensuite tenté d'élaborer un autre montage *in-line*. L'utilisation du prototype d'évaporateur *in-line* développée par le groupe de Ley a été testé (**Figure 9**).⁵⁴ Celui-ci devrait permettre d'enlever l'ammoniac et, potentiellement le MeOH. En effet, en ajoutant du toluène dans le système fluide, il serait possible d'éliminer le MeOH qui a une température d'ébullition plus faible que le toluène. L'ajout du toluène est aussi nécessaire, car le MeOH et l'ammoniac ont $T_{éb}$ assez basse et il serait difficile d'enlever sélectivement le NH_3 .

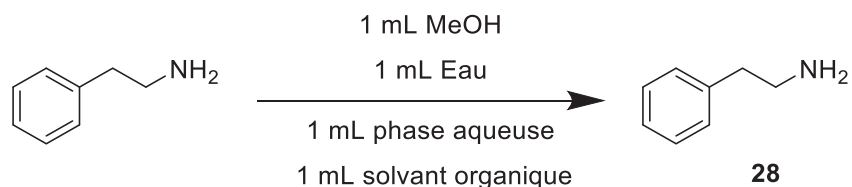
Figure 9. Représentation d'un évaporateur de solvant en chimie en flux continu développé par le Pr Ley



Le prototype fabriqué par Clément Audubert a très bien fonctionné pour enlever l'ammoniac, mais il restait du MeOH et de l'eau dans le mélange réactionnel. Le mélange obtenu a été utilisé pour la réaction subséquente de Paal-Knorr, mais le rendement obtenu pour le pyrrole a été faible. Possiblement que la présence d'eau est un problème, mais également le fait que nous ayons un sel d'ammonium, plutôt qu'une amine.

Clément Audubert a donc envisagé une stratégie qui impliquait la transformation du sel d'ammonium en amine et l'élimination de l'eau, ce qui devrait être possible en utilisant une extraction en milieu basique en séquence continue. Dans un premier temps, il fallait identifier un système biphasique permettant une bonne extraction de l'amine primaire (potentiellement soluble dans l'eau) vers la phase organique. Le **Tableau V** indique que le dichloroéthane est le solvant organique de choix avec un mélange aqueux de KOH 2M et NaCl 2M.

Tableau V. Optimisation du mélange de solvant pour l'extraction de l'amine primaire^a

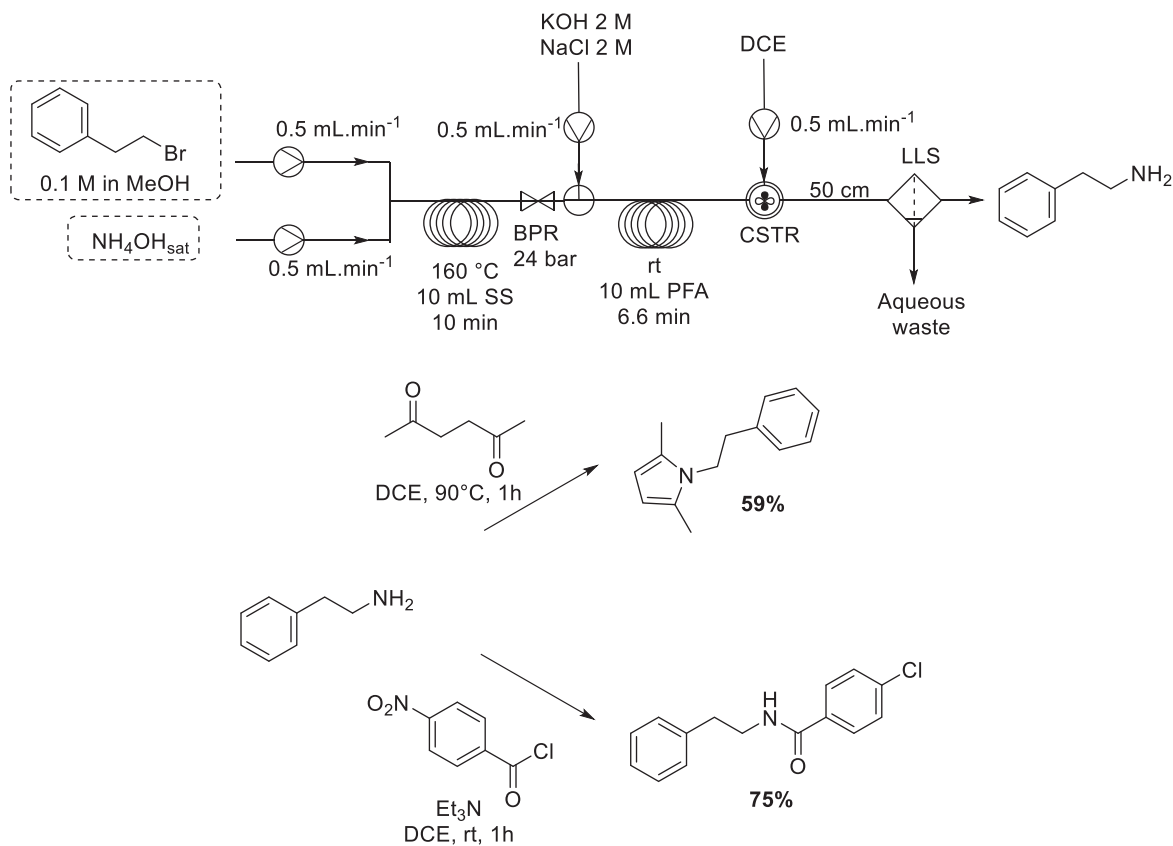


Solvant organique	Phase aqueuse	28 récupéré (%)
Et2O	KOH 2M	64
Toluène	KOH 2M	75
DCE	KOH 2M	92
DCE	KOH 1M	88
DCE	KOH 5M	93
DCE	KOH 2M + NaCl 2M	100

^aCette optimisation a été réalisée par Clément Audubert.

Avec ce système biphasique, la réaction d'amination/ Paal-Knorr en séquence a été réalisée en flux continu par Clément Audubert. Puisque le séparateur liquide-liquide de Zaiput ne donnait pas une extraction assez efficace, l'extraction a été réalisée dans un CSTR. Le rendement obtenu pour la synthèse du pyrrole à partir du (2-bromoéthyl)benzene est de 59%. La même stratégie a été appliquée pour la réaction d'acétylation pour donner le produit désiré avec un rendement de 75% (**Schéma 13**). Les réactions d'acétylation et de Paal-Knorr ont été faites en *batch* dû à la complexité technique engendrée par une séquence continue. En effet, les calculs théoriques permettant de savoir la diffusion du mélange réactionnel dans les réacteurs restent approximatifs et il est donc difficile de savoir précisément quelle est la concentration de la réaction à divers points d'espace sans l'aide d'un outil de détection (ex. Spectre IR) dans la séquence en continue.^[4]

Schéma 15. Réaction d'amination et de Paal-Knorr en séquence continue



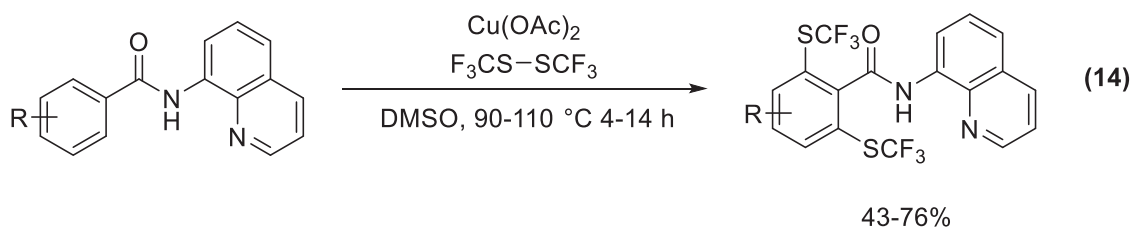
2.5 Conclusion

En conclusion, une méthodologie simple et rapide pour la synthèse efficace de sels d'ammonium primaires a été développée. En effet, un temps de réaction de 10 min permet des rendements allant jusqu'à 98 %. Plusieurs groupements fonctionnels sont compatibles avec les conditions réactionnelles et la réaction est assez versatile. Le seul bémol est l'utilisation de substrats très lipophiles lesquels ne sont solubles dans les conditions développées. Des conditions permettant une réaction efficace et la solubilisation de ces composés seraient désirables. Une purification par trituration a été aussi élaborée ce qui permet d'isoler le produit même sur une très faible quantité. Finalement, une séquence de deux réactions en chimie en flux continu a été réalisée permettant la synthèse de produits aminés variés.

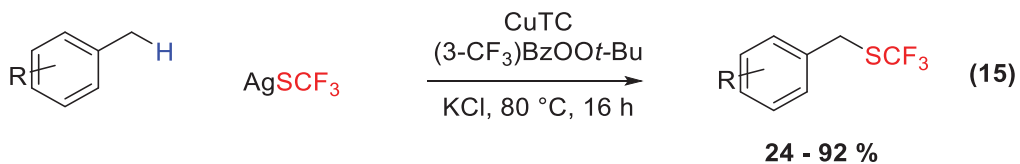
Chapitre 3 : Trifluorométhylthiolation par activation de liens C-H en chimie en flux continu

3.1 Introduction et mise en contexte

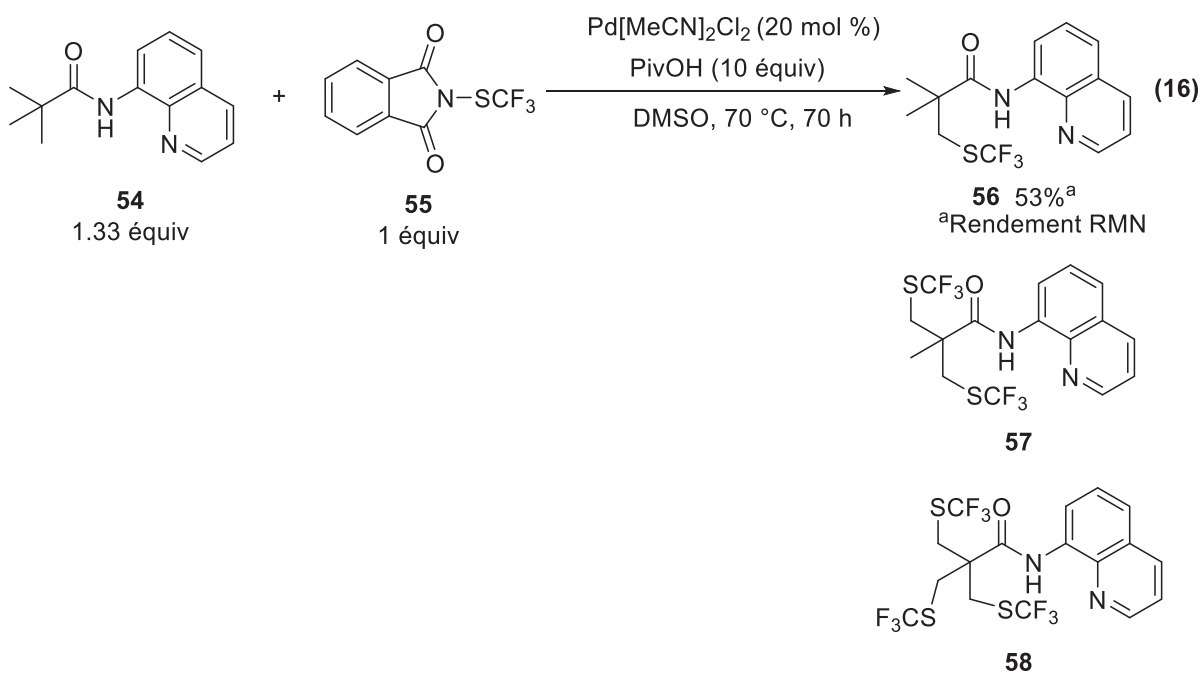
Une des premières approches de trifluorométhylthiolation par activation de liens C-H catalysée par un complexe métallique, a été réalisée par le groupe du Pr. Daugulis en 2012 (éq 14).⁵⁵ La réaction catalysée par le cuivre donne le produit di-trifluorométhylthiolé. L'activation de liens C-H aromatiques est dirigé par l' aminoquinoline, un groupement directeur. Le $(\text{SCF}_3)_2$, un gaz toxique et volatil, attaque spécifiquement la liaison $\beta\text{-C}(\text{sp}^2)\text{-H}$. Cependant, la mono-trifluorométhylthiolation ne peut être obtenue qu'en bloquant une des deux positions *ortho*.



En 2014, le Pr. Qing et ses collègues ont publié une méthode de trifluorométhylthiolation par activation du lien $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ benzylique (éq 15).⁵⁶ La réaction sur le lien benzylique activé n'a pas besoin de groupement directeur et se fait avec un complexe catalytique de cuivre. L'étendue réactionnelle ne montre que des exemples sur des liens benzyliques non-substitués et utilise 60 équivalents du substrat.



En 2015, la première réaction de trifluorométhylthiolation via activation de liens C(sp³)-H inerte par un complexe métallique a été développée par le Pr Pannecoucke et la Dr Tatiana Besset (éq. 16).⁵⁷ La réaction utilise un cycle catalytique Pd(II/IV) et le PhtSCF₃ (55), un électrophile SCF₃ stable comparativement à d'autres agents de trifluorométhylthiolation. Cependant, des problèmes de sélectivité sont observés et les produits di-(57) et trifluorométhylthiolé(58) sont également formés dans la réaction. Ainsi, les rendements demeurent modestes (8-53%) et les temps de réaction sont relativement longs (40-143 h). Dans ce contexte, la chimie en flux continu pourrait aider à résoudre ces problèmes.



Afin d'élucider le mécanisme réactionnel, la réaction a été réalisée en présence de piègeurs radicalaires typiques (TEMPO, BHT) et aucune perte notable de rendement a été observée. Ces observations ont permis de rejeter l'hypothèse d'un mécanisme radicalaire. En se basant sur d'autres mécanismes rapportés pour l'activation de liens C(sp³)-H avec un groupement directeur,⁵⁸ un mécanisme a été proposé par le groupe de Pannecoucke et Dr Besset (Fig. 10).

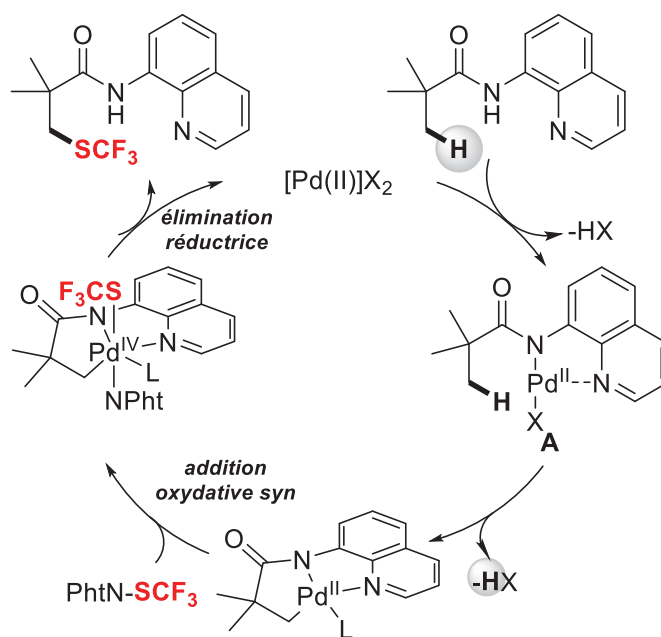


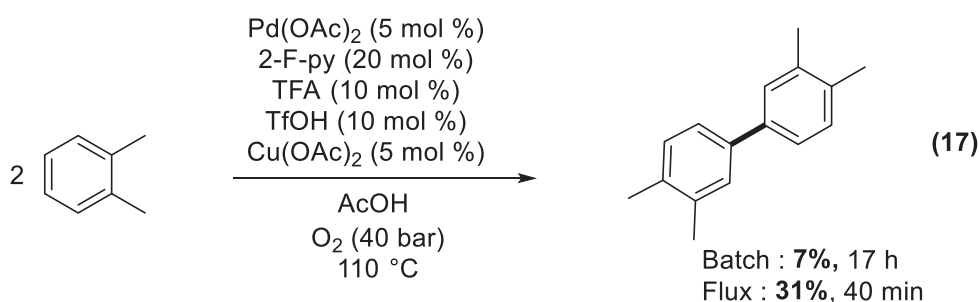
Figure 10. Mécanisme proposé pour la réaction de trifluorométhylthiolation

3.1.1 C-H activation et chimie en flux continu

Les conditions d'activation de liens C-H sont, en général, assez dures, car les liaisons C-H sont difficiles à cliver. De ce fait, la chimie en flux continu permet de faire ces conditions à température et pression élevées, de façon plus sécuritaire et plus reproductible, ce qui est un

avantage dans ce type de réaction. De plus, le contrôle des paramètres réactionnels et le *mixing* plus efficace pourraient permettre de surmonter les problèmes de sélectivité.⁵⁹

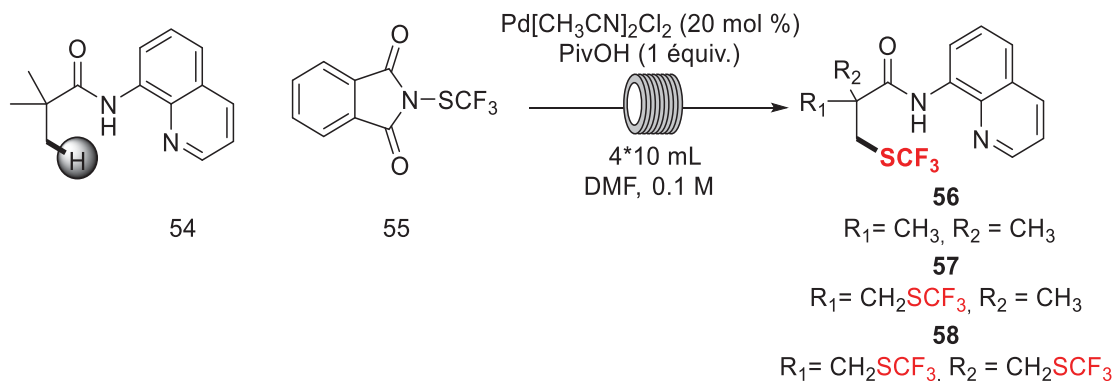
Par exemple, le groupe du Pr Noël a pris les conditions développées par le Pr. Stahl⁶⁰ pour former des composés biaryles par activation de liens C-H de façon régiosélective et les a appliquées en chimie en flux continu pour (éq. 17).⁶¹ Ce faisant, le temps de réaction a été grandement diminué et le rendement a été augmenté. Ceci est dû au meilleur transfert de chaleur et au fait que l'oxygène injecté fait un flux segmenté et a ainsi une meilleure surface de contact avec le mélange réactionnel.



3.2 Première optimisation de la réaction de trifluorométhylthiolation en chimie en flux continu

La première optimisation (Tableau VI) de la réaction de trifluorométhylthiolation en flux continu, a été réalisée par Maxime Manneveau, un étudiant à la maîtrise du groupe du Pr Pannecoucke. En se basant sur les meilleurs résultats obtenus en *batch*, les paramètres ont été variés pour voir leur effet sur le rendement en chimie en flux continu. La conversion se base sur la quantité d'électrophile qui a réagi avec le substrat **54** : ainsi pour l'entrée 1, on 16% de produit mono-trifluorothiolé (donc 16% de **54** qui a réagi), 6% de produit di-trifluorothiolé (donc 12% de **54** qui a réagi), et 2% de produit tri- trifluorothiolé (donc 6% de **54** qui a réagi) pour une conversion totale de 34% (16 + 12 + 6).

Tableau VI. Première optimisation de la réaction de trifluorométhylthiolation^a



Entrée	Débit (mL / min)	T _r (h)	Équiv. 54	T (°C)	Rdt 56, 57, 58 (%) ^b	Conversion (%)
1	0,11	6	1,33	110	16, 6, 2	34
2	0,22	3	1,33	110	24, 10, 1	47
3	0,22	3	1,33	100	29, 7, 2	49
4	0,22	3	1,33	90	8, 6, 0	20
5	0,22	3	2	100	41, 5, 1	54
6	0,22	3	3	100	47, 2, 0	51

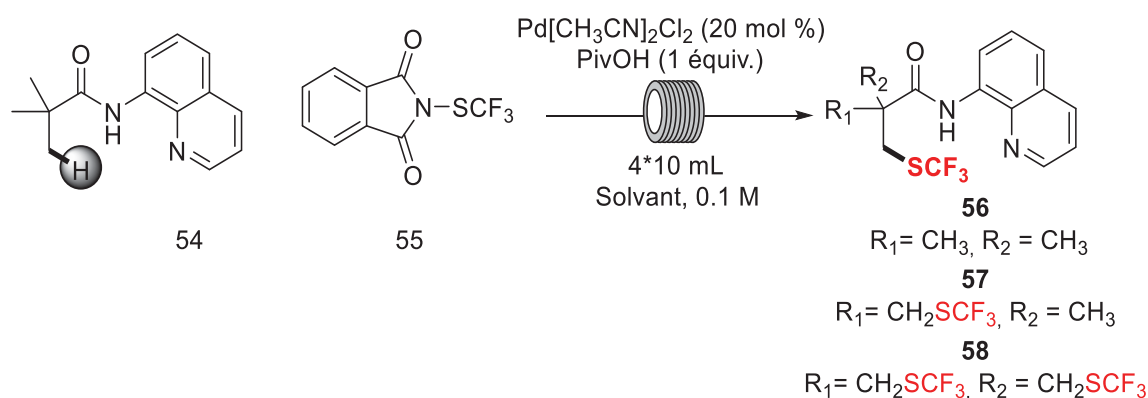
^a Optimisation réalisée par Maxime Manneveau. ^b Rendement RMN avec le trifluorotoluène comme étalon interne.

La différence entre l'entrée 1 et l'entrée 2 peut être expliquée par le fait que la réaction est dépendante du débit. Effectivement, après 3h de réaction à 110 °C, il n'y a plus de traces de l'électrophile **55**, qui se dégrade à cette température (possiblement en $\text{CF}_3\text{S}-\text{SCF}_3$) puisqu'il n'y a pas d'autres sous-produits formés. Ainsi, la réaction doit se faire rapidement et le débit plus élevé est positif. Cependant, la conversion n'a jamais été très élevée même en variant la température. L'augmentation de la quantité du substrat **54**, même si ceci n'est pas idéal, permet de favoriser la formation de produits mono-trifluorométhylthiolés. (entrées 5-6).

Différents solvants ont été testés par Maxime Manneveau (**Tableau VII**). Les solvants devaient être polaires et aprotiques, avoir un point d'ébullition élevé et solubiliser tous les réactifs pour donner un milieu réactionnel homogène. Dans tous les cas, le DMF est resté le meilleur solvant. Dans la même optique, l'évaluation de différents complexes de palladium n'a

pas permis de trouver un meilleur catalyseur que le $\text{Pd}(\text{MeCN})_2\text{Cl}_2$. De plus, Maxime a établi qu'il n'y a pas de différence entre l'utilisation de 1 équivalent de PivOH ou de 10 équivalents comme décrit dans l'équation 16. Ainsi, la diminution de la quantité d'additif a été gardé pour la prochaine optimisation et a permis une meilleure solubilité du mélange réactionnel et aussi économiser la quantité de réactifs nécessaire pour la réaction.

Tableau VII. Optimisation du solvant de la réaction de trifluorométhylthiolation^a



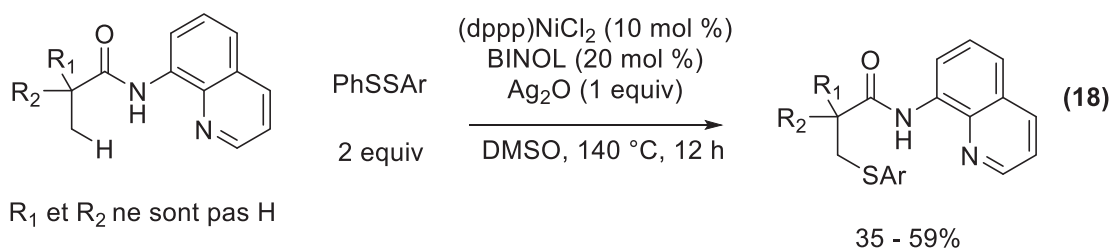
Solvant	Rendement 56, 57, 58 (%)
DMF	29, 7, 2
NMP	14, 8, 5
DMA	14, 2, 1
DMI	0, 0, 0

^a Optimisation réalisée par Maxime Manneveau.

Suite à l'optimisation réalisée par Maxime Manneveau, des rendements similaires à ceux obtenus en *batch* sont obtenus en 3 heures (au lieu de 70 h) en utilisant 3 équivalents du substrat amide **54** (Entrée 5, **tableau VI**). Les conversions ne sont pas élevées et les temps de réaction sont plutôt longs pour une réaction en chimie en flux continu. C'est à ce moment que l'auteur de ce mémoire a repris le projet.

3.3 Trifluorométhylthiolation par activation de liens C-H catalysée par un complexe de nickel

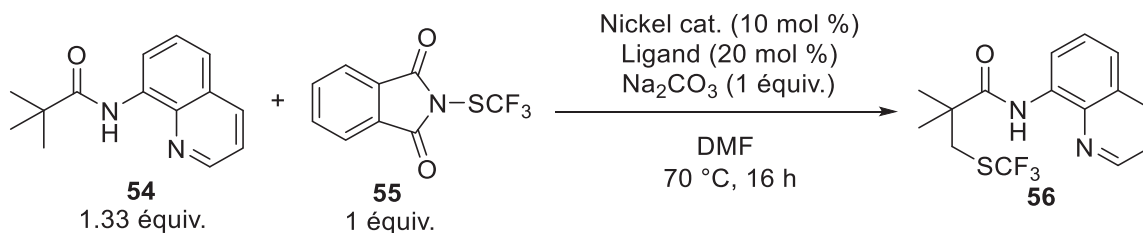
Le palladium a été maintes fois utilisé pour des réactions de C-H activation due à sa versatilité et sa robustesse. Cependant, c'est un métal rare, coûteux et relativement toxique. Au cours de la dernière décennie, des efforts ont été mis pour développer des réactions d'activation de liens C-H avec des complexes de métaux de transitions de la première rangée du tableau périodique, tel que le nickel, qui sont plus abondants sur terre.⁶²



En 2015 le groupe de Shi a publié une méthode de C-H activation pour la formation de lien C-S en utilisant un complexe de Ni(II) comme catalyseur et le groupement 8-aminoquinoline (éq. 18).⁶³ La réaction se fait dans des conditions assez dures dans lesquelles 2 équivalents d'électrophiles sont utilisés. Cependant, aucun exemple n'a été fait pour la formation d'un lien C-SCF₃.

Différents complexes de nickel ont été utilisés en variant le ligand. NaHCO₃ a été ajouté afin d'aider à la l'élimination réductrice (Tableau VIII).⁶⁴ Dans tous les cas, seulement des traces du produit désiré ont été obtenues et aucune présence de l'électrophile SCF₃ n'a été détectée à la fin de la réaction. Une hypothèse expliquant que la catalyse au nickel n'a pas fonctionné est que les conditions nécessaires sont trop dures pour le PhtSCF₃. Ainsi, l'utilisation d'un réactif de trifluorométhylthiolation plus stable ou plus réactif pourrait faire en sorte que la réaction fonctionne. Cependant, au cours de ce mémoire, aucun autre essai n'a été fait pour développer une réaction de trifluorométhylthiolation par C-H activation catalysée au nickel et l'auteur de ce mémoire s'est par la suite concentrée à faire fonctionner la réaction catalysée au palladium en chimie en flux continu.

Tableau VIII. Tentatives de trifluorométhylthiolation catalysé par un complexe de nickel



Cat. de Nickel	Ligand	Rdt (%)
NiBr ₂	PPh ₃	0
NiBr ₂	MesCOOH	0
NiBr ₂	Acide pivalique	0 ^a
Ni(acac) ₂	PPh ₃	Traces
Ni(acac) ₂	PPh ₃	Traces ^b
Ni(acac) ₂	MesCOOH	0
NiF ₂	PPh ₃	Traces
NiF ₂	PCy ₃	0
NiF ₂	BINOL	0
NiCl ₂ - 6 H ₂ O	PPh ₃	0

^a Sans NaHCO₃. ^b Aucun électrophile SCF₃⁺ restant.

3.5 Deuxième optimisation de la réaction de trifluorométhylthiolation en chimie en flux continu

3.5.1. Montage en chimie en flux continu

Avant d'entreprendre les essais de la réaction de trifluorométhylthiolation en chimie en flux continu, l'auteure de ce mémoire s'est penchée sur le montage utilisé. Puisque la réaction

se fait dans le DMF, un solvant non-volatil, il n'est pas nécessaire de prendre des réacteurs pouvant supporter des pressions élevées, tels que des réacteurs en acier inoxydable. Ainsi, quatre réacteurs de PFA de 10 mL ont été utilisés, de façon à pouvoir utiliser un débit élevé, ce qui, comme mentionné précédemment, semble bénéfique pour la réaction. Il faut noter que le PFA supporte des températures allant jusqu'à 150 °C, ce qui peut être une limitation. Une seule pompe a été utilisée, car selon les essais de Maxime Manneveau, il n'y avait pas de différence importante selon qu'on utilisait 1 pompe ou 2 pompes.



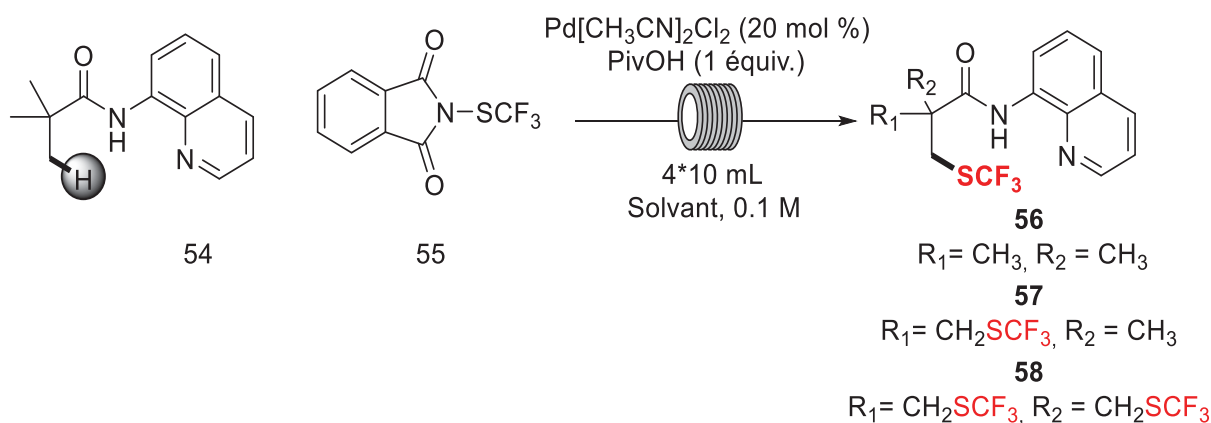
Figure 11. Montage pour la trifluorométhylthiolation

3.5.2 Optimisation de la concentration et du temps de réaction

Après les essais effectués par Maxime Manneveau, deux variations n'avaient pas été testées : des essais de courte durée à des températures très élevées et des essais avec un milieu réactionnel plus concentré dans le but d'augmenter la conversion. (**Tableaux IX et X**). Avec un temps de réaction de 20 min et une température de 150 °C (Entrée 3, **Tableau IX**), on parvient à des conversions et des rendements similaires à ceux obtenus en 3 h auparavant. La

conversion ne change pas si le temps de réaction est augmenté et est diminué lorsque le temps de réaction est diminué (Entrées 2 et 5). La température permise par la Vapourtec pour les réacteurs PFA est de 150 °C et puisqu'on voulait garder un débit élevé (soit avec le plus grand volume total de réacteurs possible), des essais avec des température plus élevées n'ont pas été réalisés. Par ailleurs, la diminution de température entraîne une diminution de rendements. Puisque l'électrophile **55** se dégrade à température élevée, des essais avec plus d'équivalents de **55** ont été réalisés sans meilleur résultat.

Tableau IX. Optimisation du temps et de la température de la réaction de trifluorométhylthiolation



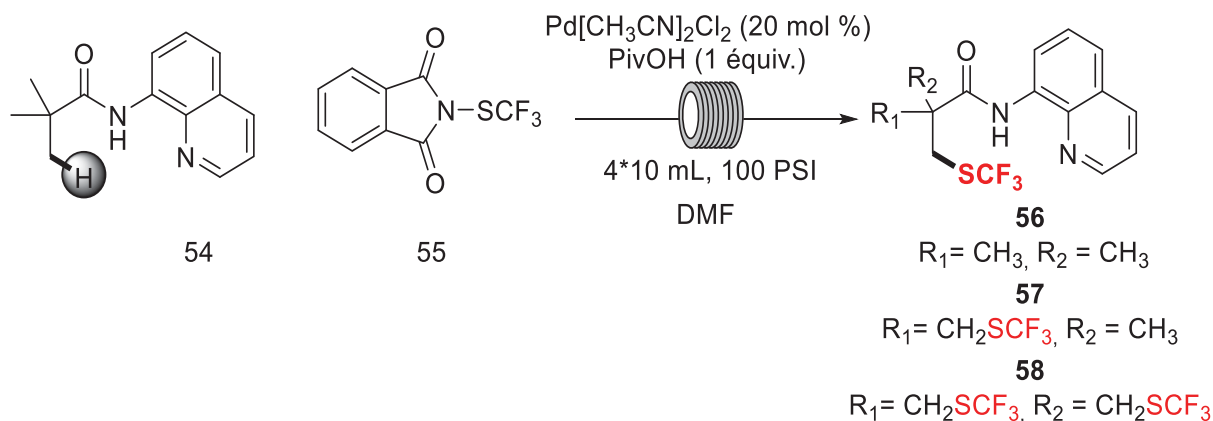
Concentration (M)	Débit (mL/min)	t_r (min)	T (°C)	Équiv. 54	Équiv. 55	Rdt 56, 57, 58 (%) ^a
0,1	0,667	60	130	1	2	28, 15, 0
0,1	0,667	60	150	1	2	30, 15, 0
0,1	2,00	20	150	1	1	34, 14, 0
0,1	2,00	20	150	1	1,5	24, 12, 0
0,1	2,00	20	150	1,5	1	32, 12, 0
0,1	4,00	10	150	1	1	18, 7, 0
0,1	2,00	20	130	1	1	16, 7, 0

^aRendement GC/MS

En prenant le meilleur résultat du **Tableau IX** (Entrée 3), des essais avec un milieu réactionnel plus concentré ont été réalisés. Avec une concentration de 0.75 M (Entrée 1, **Tableau X**), un rendement de seulement 24% est obtenu. Cependant, 24% du produit de di-

trifluorométhylthiolation ont également été formé, ce qui signifie que le réactif **55** a été consommé à 72%, ce qui est la meilleure conversion obtenue jusqu'à présent. Par conséquent, en augmentant le nombre d'équivalents du substrat amide **54** de façon à favoriser la formation du produit trifluorométhylthiolé, un rendement isolé de 62% a été obtenu, ce qui est supérieur au rendement obtenu en *batch*, et ce, en seulement 20 min (Entrée 4).

Tableau X. Optimisation de la concentration de la réaction de trifluorométhylthiolation



Entrée	Concentration (M)	Débit (mL/min)	t_r (min)	T (°C)	Équiv. 54	Équiv. 55	Rdt 56, 57, 58 (%) ^a
1	0,75	2	20	150	1	1	24, 24, 0
2	0,4	2	20	150	2	1	48 (50), 12, 0
3	0,4	2	20	150	2,5	1	62, 10, 0
4	0,75	2	20	150	2,5	1	65 (62) 10, 0

^aRendement GC/MS. Rendement isolé entre parenthèse

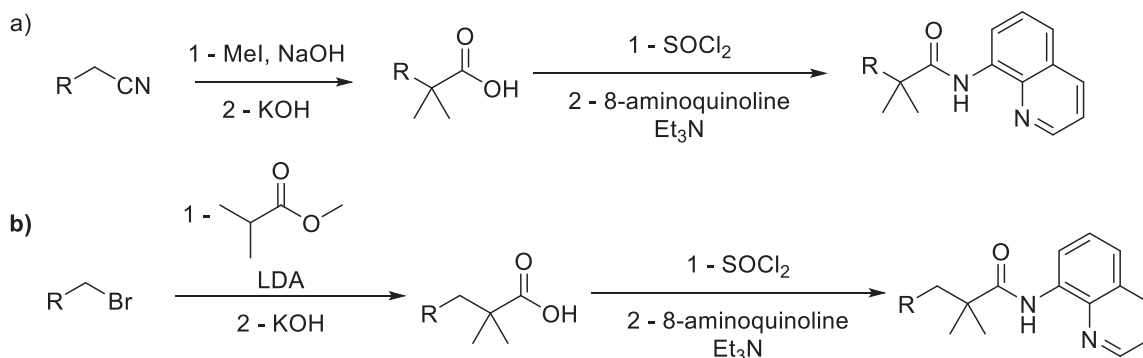
3.6 Étendue réactionnelle

3.6.1 Synthèse des substrats

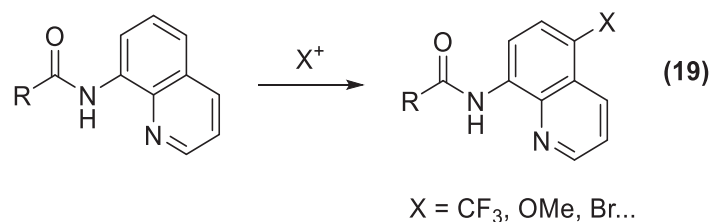
De façon à étudier l'étendue réactionnelle de la réaction de trifluorométhylthiolation en flux continu, différents substrats amides ont été synthétisés. Lorsque l'acide carboxylique n'est pas disponible commercialement, deux voies de synthèse ont été utilisées pour avoir différents substituants sur le carbone en alpha du carbonyle. Dans le cas de substrats avec un groupement phényle, une diméthylation a été réalisée sur le carbone en alpha d'un nitrile suivi d'une hydrolyse pour donner l'acide carboxylique correspondant (voie **a**, **Schéma 15**). Pour

un substrat avec un groupement benzylique, l'addition nucléophile de l'énolate du méthyl isobutyrate sur le bromure suivi de l'hydrolyse permet d'obtenir l'acide carboxylique correspondant (voie **b**, **Schéma 15**). Dans les deux cas, l'acide carboxylique est subséquemment transformé en chlorure d'acyle et le lien amide est formé avec la 8-aminoquinoline.

Schéma 15. Voies de synthèse pour les substrats amides

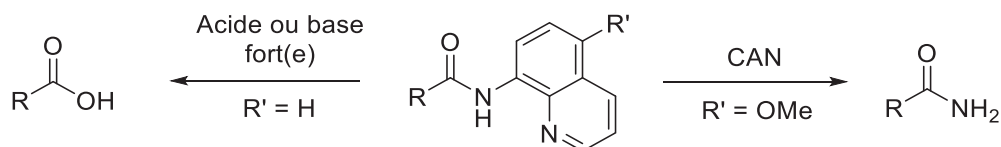


Une autre modification pouvant être réalisée est l'ajout d'un groupement à la position 5 de la quinoline (**éq. 19**), soit la position la plus activée du groupement directeur. Ceci peut modifier l'effet électronique de l'aminoquinoline et, donc, la réactivité du substrat.



De plus, si le groupement directeur est la 8-amino-5-méthoxyquinoline, il est possible de faire un clivage oxydatif pour obtenir l'amide libre (**Schéma 16**).⁶⁵ Ceci est un avantage par rapport à un clivage acide ou basique pour les substrats sensible au pH et/ou encombré stériquement.

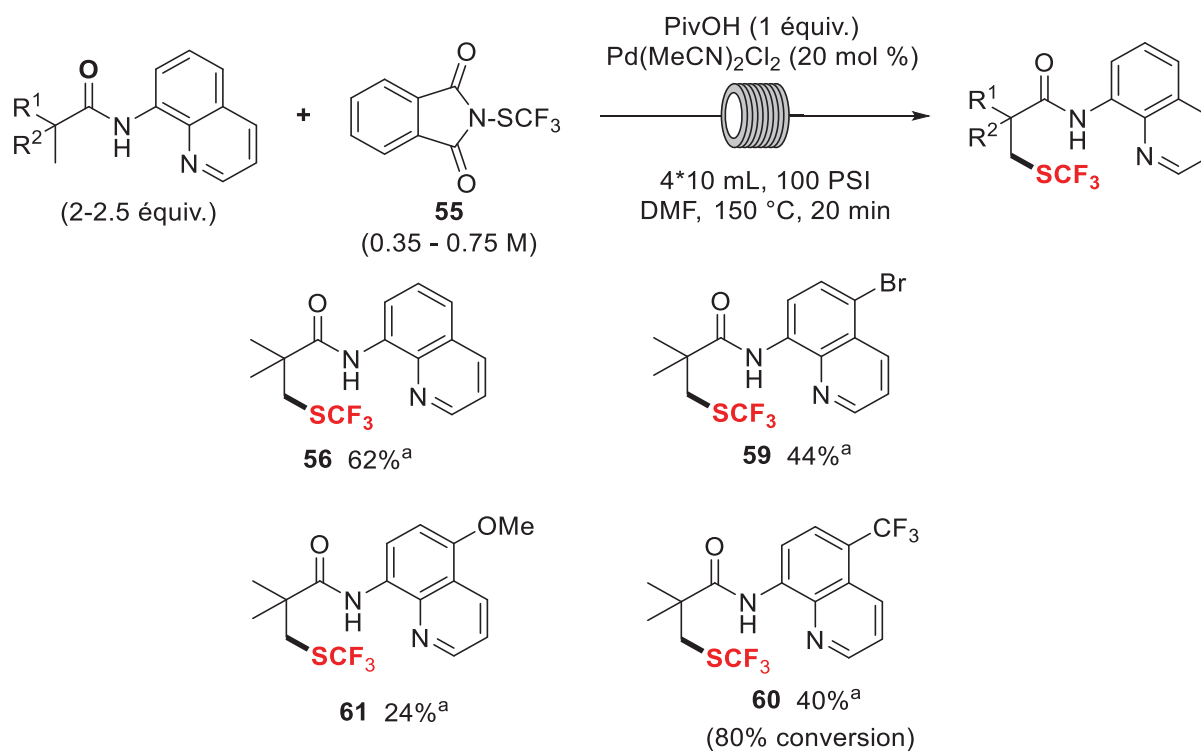
Schéma 16. Déprotection du groupement 8-aminoquinoline



3.6.2 Étendue réactionnelle des substrats aliphatiques au carbone alpha

Les aminoquinolines substitués à la position 5 (composés **59-61**, Schéma 17) ont mieux fonctionné quand le substituant est un groupement électroattracteur. Un groupement électroattracteur peut potentiellement aider à l'insertion du lien C-H dans le complexe de Pd (II) en déstabilisant la chélation du catalyseur avec le groupement directeur. Cependant, le meilleur rendement a été obtenu pour la formation du produit **56**, qui ne comporte aucun substituant à la position 5. En fait, un des problèmes encourus avec les aminoquinolines substitués à la position 5 est leur solubilité plus faible dans le DMF : il a souvent fallu diminuer la concentration et/ou le nombre d'équivalent du substrat, ce qui a eu pour effet de diminuer l'efficacité de la réaction.

Schéma 17. Réaction de trifluorométhylthiolation avec différentes aminoquinolines

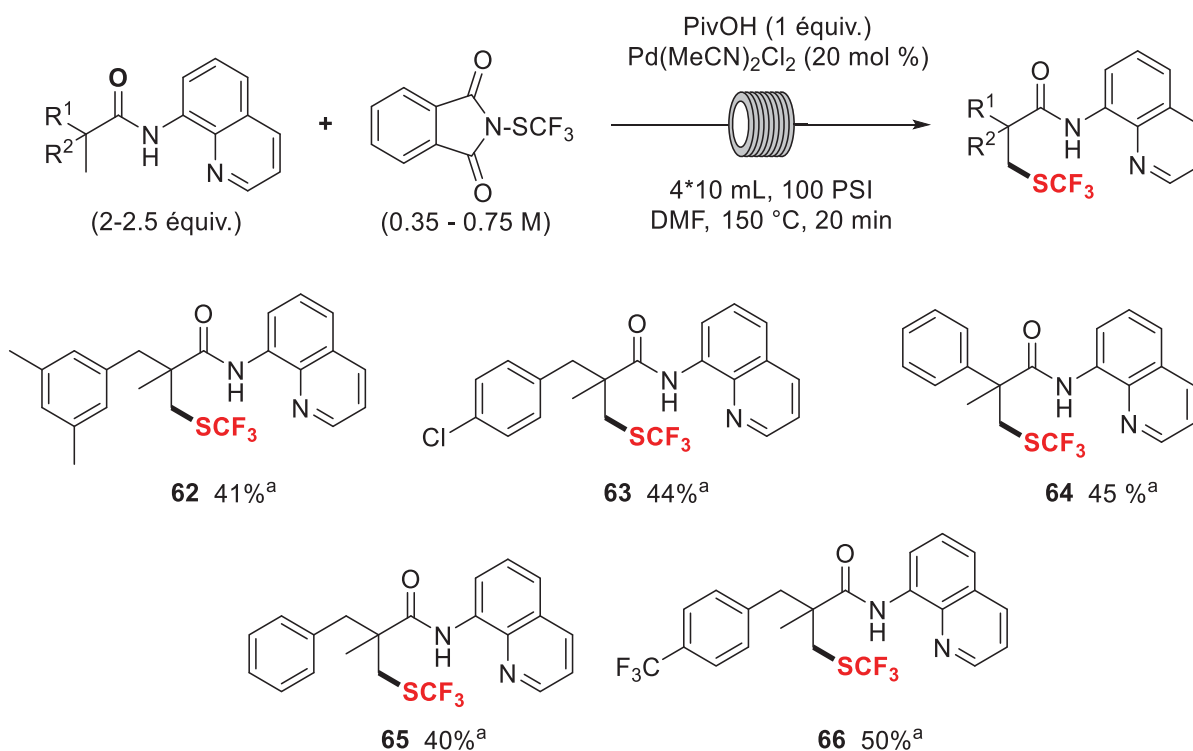


^aRendement isolé

La réaction de trifluorométhylthiolation en flux continu fonctionne aussi avec des substrats comportant des groupements phényles ou benzyliques sur le carbone en alpha du carbonyle (**Schéma 18**). Le groupe du Pr Pannecoucke et Dr Besset avait noté une certaine baisse de rendement avec les substrats comportant des groupements phényles sur le carbone en alpha du carbonyle.¹⁶ Cependant, lorsqu'on réalise la réaction en flux continu dans les

nouvelles conditions, la baisse de rendement est moins marquée et des rendements similaires pour former les produits **63** à **67** ont été observés (**Schéma 18**). Il est intéressant de constater que l'addition du « SCF₃ » a lieu sur le lien C-H non-benzylique alors que celui-ci possède une énergie de dissociation moins élevée que le lien C-H qui a réagi (composés **63-64**, **66-67**). Ceci vient appuyer le fait qu'il y a interaction entre l'amide, la quinoline et le palladium. Le palladium, dirigé par le groupement bidentate va aller s'insérer dans le lien C-H le moins encombré stériquement. Les rendements sont supérieurs à ce qui a été obtenu en *batch*, et la réaction est beaucoup plus rapide.

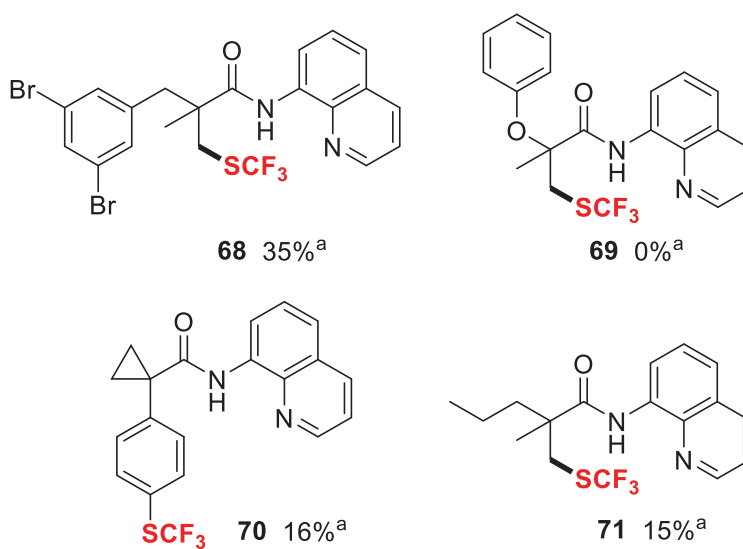
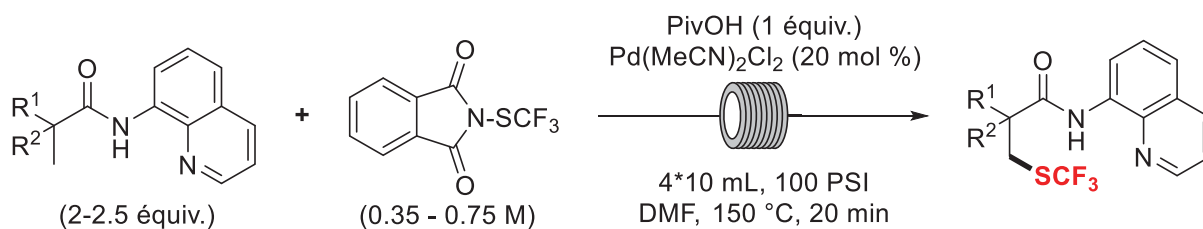
Schéma 18. Réaction de trifluorométhylthiolation avec des substrats aromatiques



^aRendement isolé

Le problème récurrent de la chimie en flux continu est la solubilité des composés. Par exemple, le composé **68** (**Schéma 19**) n'a pu être solubilisé qu'à une concentration de 0.35 M et en utilisant deux équivalents du substrat. Ainsi, la réaction a été beaucoup moins efficace et un rendement de 35% a été obtenu.

Schéma 19. Limitations de la méthode de trifluorométhylthiolation en chimie en flux continu



^aRendement GC/MS

Lorsqu'un oxygène est présent à la position alpha du carbonyle, il n'y a aucune conversion et le substrat amide est retrouvé à la fin de la réaction (composé **69**). Il est probable que l'oxygène interfère avec le cycle catalytique en se chélatant avec le palladium rendant l'énergie d'activation pour faire l'insertion dans le lien C-H trop élevée (**Figure 12**).

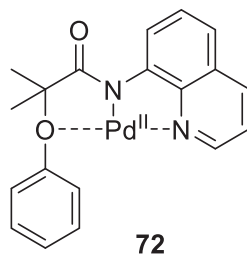


Figure 12. Complexe de coordination possible pour le substrat menant au produit **69**

Il n'a pas été possible d'activer le lien C-H d'un cyclopropane, et la réaction a eu lieu plutôt sur le noyau aromatique et a conduit à la substitution du chlore par le motif SCF₃ (**Figure 13**, composé **73**). La liaison C (β)-H du cyclopropane a une énergie dissociation plus faible que d'autres cycles aliphatiques, il devrait être théoriquement possible de le cliver.⁶⁶ Il aurait été intéressant d'étudier la réaction avec l'amide **74**, afin de voir si la réaction aurait lieu sur le C-H du cyclopropane ou sur le groupement méthyle (**Fig. 13**).

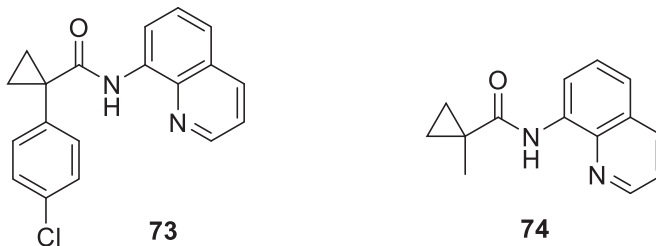


Figure 13. Substrat du composé **70** (**73**) et substrat potentiel (**74**)

3.7 Conclusion

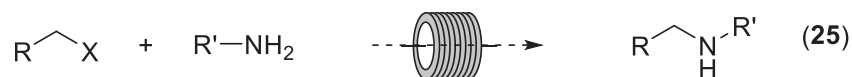
Pour résumer, une réaction de trifluorométhylthiolation par activation d'un lien C(sp³)-H catalysée par un complexe de palladium a, tout d'abord, été développé en *batch* par le groupe du Pr Pannecoucke. Ceci a été réalisé avec des temps de réaction relativement long et donnant des rendements modestes. La réaction développée en flux continu donne de meilleurs rendements et, surtout, une accélération de la réaction (120 à 429 fois plus vite). Il aurait été

intéressant d'utiliser cette accélération pour faire la synthèse d'un produit trifluorométhylthiolé sur grande échelle.

Conclusion et perspectives

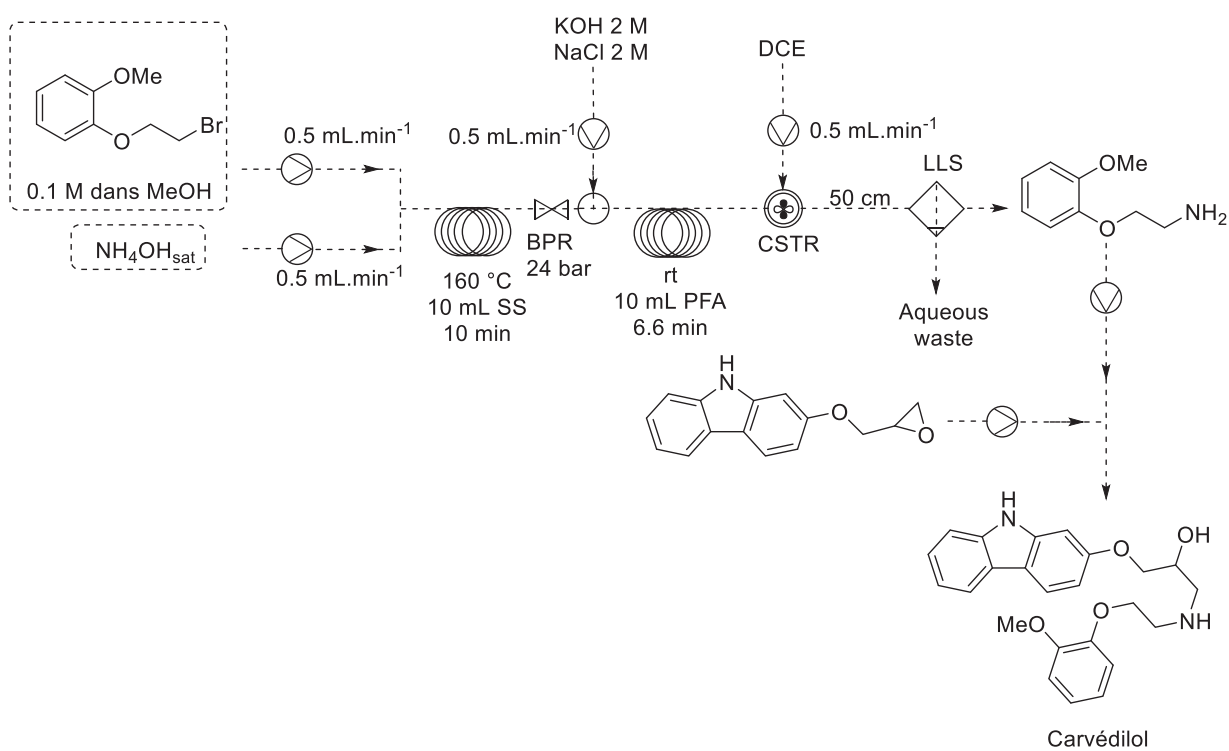
En conclusion, deux projets ont été abordés dans ce mémoire : la formation sels d'ammonium primaires à partir d'halogénures en chimie en flux continu et la trifluorométhylthiolation par activation de liens C(sp³)-H inertes catalysée par un complexe de palladium.

Premièrement, la réaction d'amination permet la formation sels d'ammonium primaires avec d'excellents rendements (83-97%) et dans des temps très rapide ($t_r = 10$ min). La réaction fonctionne avec une variété d'halogénures qu'ils soient primaires ou secondaires. Cependant, la réaction n'a été faite qu'avec l'ammoniac pour donner des amines primaires. Il serait intéressant de faire la réaction d'une amine primaire avec l'halogénure pour former l'amine secondaire. Cette réaction risque de poser un problème de sélectivité encore plus grand, car l'amine secondaire est très nucléophile, mais peut-être que la chimie en flux continu pourrait permettre de la résoudre grâce à sa capacité de faire réagir sélectivement des espèces très réactives. Peu de méthodes pour former des amines secondaires à partir d'halogénures ont été développées, l'amination réductrice à partir d'aldéhyde ou de cétone étant largement préférée.⁶⁷ Le développement d'une méthode d'amination directe permettrait, donc, de ne pas avoir à passer par une étape de réduction (éq. 25).



Ensuite, une séquence de réactions a été réalisée en combinant l'amination à une réaction de Paal-Knoor et d'acétylation (59% et 75% respectivement). Ceci permet d'envisager de faire la synthèse d'un composé d'intérêt en une séquence continue. Par exemple, si on arrive à développer la méthodologie de mono-alkylation d'une amine, il serait envisageable de synthétiser le Carvédilol⁶⁸ (Schéma 22), un médicament utilisé dans les cas d'insuffisance cardiaque, via un processus en continue qui pourrait être automatisé.

Schéma 20. Synthèse hypothétique du carvédilol en utilisant des réactions d'amination en séquence continue



Deuxièmement, une méthode en chimie en flux continu de trifluorométhylthiolation par activation de liens C-H a été développée. La réaction se fait dans des temps rapides (20 min comparativement à 45-170 h en *batch*) et donne des rendements légèrement supérieurs à ce qui a été obtenu en chimie classique. La réaction, catalysé par un complexe de palladium, a aussi été testé avec un complexe de nickel, un métal plus abordable et abondant. Si les résultats n'ont pas été concluants, des essais avec d'autres agents de trifluorométhylthiolation plus stables et/ou plus réactifs pourraient rendre la réaction possible. Ceci pourrait permettre une réaction plus économique et plus écologique.

Partie expérimentale

Toutes les réactions nécessitant des conditions anhydres ont été faites sous atmosphère d'argon avec de la verrerie séchée, un minimum de 12h à l'étuve ou à la flamme, refroidie sous courant d'argon selon des techniques standards utilisées pour la manipulation de réactif à l'air. Les rendements indiqués sont des rendements isolés correspondant au produit pur obtenu par trituration, recristallisation, chromatographie sur gel de silice ou distillation.

Les solvants utilisés sont de qualité ACS et proviennent de la compagnie VWR. L'ammoniaque utilisée provient de EMD et contient 28-30% (w/w) de NH₃. Les solvants anhydres sont séchés et désoxygénés grâce un système de colonnes de type GlassContour (Irvine, Californie). Tous les produits chimiques utilisés proviennent de Sigma-Aldrich Chemical Company, Alfa Aeser, Maybridge Chemical Co. Ltd ou Strem Chemical Inc. et sont de qualité *reagent*. Ces produits sont utilisés directement sans purification supplémentaire à moins d'avis contraire.

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées à l'aide de plaques de gel de silice sur support de verre (EMD Gel de silice 60 F₂₅₄, 0,25 mm d'épaisseur) imprégné d'un indicateur de fluorescence. Après élution, les plaques sont révélées par lumière UV et/ou par révélateur chimique : solution aqueuse de KMnO₄, solution aqueuse d'acide phosphomolybdique (PMA) et solution aqueuse de molybdate d'ammonium et de sulfate cérique (CAM).

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) ¹H, ¹³C, ¹⁹F et ¹¹B ont été enregistrés sur les appareils Bruker AV-300 (300 MHz ¹H et 75,4 MHz ¹³C) et AV-400 (400 MHz ¹H, 282 MHz ¹⁹F et 96,3 MHz ¹¹B) avec un découplage complet du proton dans le cas du ¹³C. Tous les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport à une référence interne provenant du résiduel non deutéré dans le cas des spectres ¹H. L'analyse des spectres de résonance magnétique nucléaire est présenté en spécifiant le déplacement chimique du système suivi de sa multiplicité (s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, qn = quintuplet, m= multiplet, br = singulet élargi), de sa ou ses constantes de couplage exprimées en Hz, de son intégration et de son assignation. Tous les systèmes sont analysés comme des

systèmes de premier ordre. Au besoin, l'assignation complète des systèmes a été appuyée par des expériences de type DEPT-135 ou COSY.

Les points de fusion ont été mesurés par un appareil Gallenhamp et ne sont pas corrigés. Tous les spectres infrarouges ont été enregistrés sur un spectromètre FT-IR, Bruker Alpha équipé d'un *Platinum ATR*. Seules les bandes d'absorption les plus intenses ou les plus caractéristiques de fonctions organiques sont rapportées en cm^{-1} . Les spectres de masse de résolution ont été obtenus sur un appareil de chromatographie liquide couplée à un spectromètre de masse LC/MSD TOF (*Time-of-Flight Mass Spectrometer System*) d'Agilent Technologies et réalisés par le Centre régional de spectrométrie de masse de l'Université de Montréal. Les analyses élémentaires ont été effectuées au Laboratoire d'analyse élémentaire de l'Université de Montréal.

Les protocoles expérimentaux et la caractérisation de l'ensemble des produits synthétisés dans le cadre de cette thèse sont décrits à l'Annexe 1. En accord avec la politique du Département de chimie de l'Université de Montréal, cette partie sera rédigée en anglais pour être conforme aux articles scientifiques publiés.

Bibliographie

- [1] K. S. Elvira, X. C. i Solvas, R. C. R. Wootton, A. J. deMello, *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 905.
- [2] A. Nagaki, M. Togai, S. Suga, N. Aoki, K. Mae, J.-i. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11666-11675.
- [3] Y. K. Suh, S. Kang, *Micromachines* **2010**, *1*, 82.
- [4] M. B. Plutschack, B. Pieber, K. Gilmore, P. H. Seeberger, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 11796-11893.
- [5] X. Wang, G. D. Cuny, T. Noël, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7860-7864.
- [6] S. Fuse, N. Tanabe, T. Takahashi, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 12661-12663.
- [7] S. Narayan, T. Seelhammer, R. E. Gawley, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 757-759.
- [8] T. Razzaq, T. N. Glasnov, C. O. Kappe, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *2009*, 1321-1325.
- [9] C. Brancour, T. Fukuyama, Y. Mukai, T. Skrydstrup, I. Ryu, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2794-2797.
- [10] A. Adamo, R. L. Beingessner, M. Behnam, J. Chen, T. F. Jamison, K. F. Jensen, J.-C. M. Monbaliu, A. S. Myerson, E. M. Revalor, D. R. Snead, T. Stelzer, N. Weeranoppanant, S. Y. Wong, P. Zhang, *Science* **2016**, *352*, 61-67.
- [11] M. G. Saulnier, K. Zimmermann, C. P. Struzynski, X. Sang, U. Velaparthi, M. Wittman, D. B. Frennesson, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 397-399.
- [12] M. S. Gibson, R. W. Bradshaw, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1968**, *7*, 919-930.
- [13] L. Benati, G. Bencivenni, R. Leardini, D. Nanni, M. Minozzi, P. Spagnolo, R. Scialpi, G. Zanardi, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2499-2502.
- [14] S. Gomez, J. A. Peters, T. Maschmeyer, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 1037-1057.
- [15] H. Lebel, O. Leogane, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4107-4110.
- [16] E. M. Dangerfield, C. H. Plunkett, A. L. Win-Mason, B. L. Stocker, M. S. M. Timmer, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5470-5477.
- [17] K. Müller, C. Faeh, F. Diederich, *Science* **2007**, *317*, 1881-1886.
- [18] S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320-330.
- [19] D. Hainzl, L. M. Cole, J. E. Casida, *Chem. Res. Toxicol.* **1998**, *11*, 1529-1535.
- [20] E. Taillebois, Z. Alamiddine, C. Brazier, J. Graton, A. D. Laurent, S. H. Thany, J.-Y. Le Questel, *Biorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 1540-1550.
- [21] F. Leroux, P. Jeschke, M. Schlosser, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 827-856.
- [22] P. A. Champagne, J. Desroches, J.-D. Hamel, M. Vandamme, J.-F. Paquin, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9073-9174.
- [23] N. Shibata, A. Matsnev, D. Cahard, *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, 65.
- [24] K. Yamaguchi, K. Sakagami, Y. Miyamoto, X. Jin, N. Mizuno, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 9200-9206.
- [25] C. Chen, Y. Xie, L. Chu, R.-W. Wang, X. Zhang, F.-L. Qing, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2492-2495.
- [26] L. Saint-Jalmes, *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 85-90.

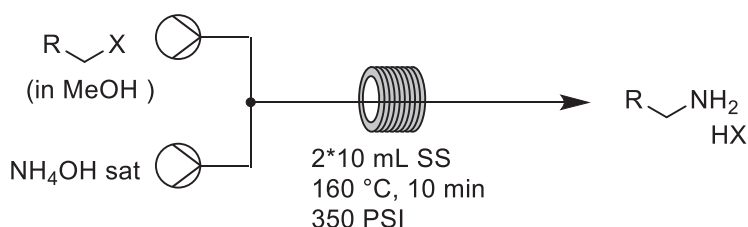
- [27] C. Wakselman, M. Tordeux, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 793-794.
- [28] S. Mukherjee, B. Maji, A. Tlahuext-Aca, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 16200-16203.
- [29] G. Teverovskiy, D. S. Surry, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7312-7314.
- [30] Q. Wang, F. Xie, X. Li, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 8361-8366.
- [31] X. Shao, C. Xu, L. Lu, Q. Shen, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1227-1236.
- [32] Y.-D. Yang, A. Azuma, E. Tokunaga, M. Yamasaki, M. Shiro, N. Shibata, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8782-8785.
- [33] H. Chachignon, D. Cahard, *Chin. J. Chem.* **2016**, *34*, 445-454.
- [34] H. M. L. Davies, D. Morton, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 343-350.
- [35] S. Murai, F. Kakiuchi, S. Sekine, Y. Tanaka, A. Kamatani, M. Sonoda, N. Chatani, *Nature* **1993**, *366*, 529.
- [36] M. Corbet, F. De Campo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9896-9898.
- [37] V. G. Zaitsev, D. Shabashov, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13154-13155.
- [38] Y. Aihara, N. Chatani, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5308-5311.
- [39] T. W. Lyons, M. S. Sanford, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147-1169.
- [40] R. Porta, A. Puglisi, G. Colombo, S. Rossi, M. Benaglia, *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 2614-2619.
- [41] M. Tarleton, A. McCluskey, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1583-1586.
- [42] P. B. Cranwell, M. O'Brien, D. L. Browne, P. Koos, A. Polyzos, M. Pena-Lopez, S. V. Ley, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 5774-5779.
- [43] T. D. Balduf, T. D. Göbel, H. Grethe, W. D. Lortz, J. D. Pohlisch, S. D. Wieland, Google Patents, **2002**.
- [44] T. N. Glasnov, C. O. Kappe, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 11956-11968.
- [45] E. A. Werner, *Journal of the Chemical Society, Transactions* **1918**, *113*, 899-902.
- [46] W. Wang, P. Devasthale, A. Wang, T. Harrity, D. Egan, N. Morgan, M. Cap, A. Fura, H. E. Klei, K. Kish, C. Weigelt, L. Sun, P. Levesque, Y.-X. Li, R. Zahler, M. S. Kirby, L. G. Hamann, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 6646-6651.
- [47] C. Audubert, O. J. Gamboa Marin, H. Lebel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 6294-6297.
- [48] F. Brotzel, Y. C. Chu, H. Mayr, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3679-3688.
- [49] E. N. Wiedemann, F. A. Mandl, I. D. Blank, C. Ochsenfeld, A. R. Ofial, S. A. Sieber, *ChemPlusChem* **2015**, *80*, 1673-1679.
- [50] G. A. Molander, J. Ham, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2031-2034.
- [51] N. Fleury-Brégeot, J. Raushel, D. L. Sandrock, S. D. Dreher, G. A. Molander, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9564-9570.
- [52] M. R. Chapman, M. H. T. Kwan, G. King, K. E. Jolley, M. Hussain, S. Hussain, I. E. Salama, C. González Niño, L. A. Thompson, M. E. Bayana, A. D. Clayton, B. N. Nguyen, N. J. Turner, N. Kapur, A. J. Blacker, *Org. Process Res. Dev.* **2017**, *21*, 1294-1301.
- [53] M. Brzozowski, M. O'Brien, S. V. Ley, A. Polyzos, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 349-362.
- [54] L. D. Tran, I. Popov, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18237-18240.
- [55] C. Chen, X.-H. Xu, B. Yang, F.-L. Qing, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3372-3375.

- [56] H.-Y. Xiong, T. Besset, D. Cahard, X. Pannecoucke, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 4204-4212.
- [57] R. K. Rit, M. R. Yadav, A. K. Sahoo, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3724-3727.
- [58] G. Laudadio, T. Noël, in *Strategies for Palladium-Catalyzed Non-Directed and Directed C-H Bond Functionalization* (Ed.: D. Maiti), Elsevier, **2017**, pp. 275-288.
- [59] D. Wang, Y. Izawa, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 9914-9917.
- [60] N. Erdmann, Y. Su, B. Bosmans, V. Hessel, T. Noël, *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 831-835.
- [61] N. Chatani, in *C-H Bond Activation and Catalytic Functionalization II* (Eds.: P. H. Dixneuf, H. Doucet), Springer International Publishing, Cham, **2016**, pp. 19-46.
- [62] S.-Y. Yan, Y.-J. Liu, B. Liu, Y.-H. Liu, Z.-Z. Zhang, B.-F. Shi, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 7341-7344.
- [63] C. Lin, W. Yu, J. Yao, B. Wang, Z. Liu, Y. Zhang, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1340-1343.
- [64] M. Berger, R. Chauhan, C. A. B. Rodrigues, N. Maulide, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 16805-16808.
- [65] D. S. Roman, A. B. Charette, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4394-4397.
- [66] O. S. Nayal, V. Bhatt, S. Sharma, N. Kumar, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 5912-5918.
- [67] M. Packer, A. J. S. Coats, M. B. Fowler, H. A. Katus, H. Krum, P. Mohacsi, J. L. Rouleau, M. Tendra, A. Castaigne, E. B. Roecker, M. K. Schultz, C. Staiger, E. L. Curtin, D. L. DeMets, *N. Engl. J. Med.* **2001**, *344*, 1651-1658.
- [68] H.-T. Luu, S. Wiesler, G. Frey, J. Streuff, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2478-2481.
- [69] V. Matoušek, E. Pietrasiak, R. Schwenk, A. Togni, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6763-6768.
- [70] C. Xu, Q. Shen, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2046-2049.
- [71] M. L. Czyz, D. W. Lupton, A. Polyzos, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 14450-14453.
- [72] C. Wang, Y. Yang, *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 935-940.

ANNEXE 1 : *Experimental section*

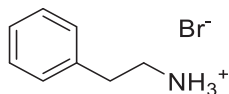
Experimental section of Chapter 2

Reagent: Most of the halides used in this section were commercially available from Aldrich or Alfa Aesar. NH_4OH (sat) was purchased from EMD. Potassium bromomethyltrifluoroborate was made according to the literature.⁴¹



General Procedure

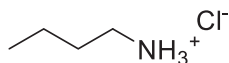
Halide (0.1 or 0.25 M) in MeOH was pumped (flow rate = 1 mL/min or 2 mL/min with a Vapourtec R2 pumping module) and combined with a Y-mixer to a solution of saturated NH_4OH (flow rate = 1 mL/min or 2 mL/min with a Vapourtec R2 pumping module). After all the halide's solution is injected, the reactors are purged with MeOH. The combined solution reacted in 2*10 mL stainless steel reactor heated at $160\text{ }^\circ\text{C}$ by a R4 module from Vapourtec for a residence time of 5 or 10 minutes. The system was pressurized with a back-pressure regulator (350 psi). The product was collected in an open flask. The solvent was evaporated and the residue was dried under high vacuum. If necessary, the product was triturated in AcOEt/Hexanes (3 : 7, 10 mL for 1 mmol) for 30 min, filtered, and wash (2 * 10 mL AcOEt/Hexanes [3 : 7]) to give the pure product.



2-Phenylethan-1-aminium bromide (25)

The title compound was prepared from (2-bromoethyl)benzene (136 μ L, 1 mmol, 0.1 M) according to the general procedure, with a residence time of 10 min. The desired ammonium was obtained as a white solid (188 mg, 93%) after trituration.

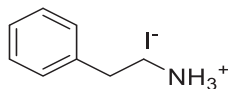
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ : 7.78 (br, 3H, $-\text{NH}_3$), 7.34 – 7.31 (m, 2H, Ar-H), 7.26-7.23 (m, 3H, Ar-H), 3.03 (t, $J = 8.6$, 2H, CH_2), 2.87 (t, $J = 8.6$, 2H, CH_2). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, DMSO) δ : 137.30, 128.64, 128.60, 126.73, 39.94, 32.94. **IR** (neat) 2989, 1593, 1496, 1461, 1390, 1257, 1135, 1012, 934, 904, 779, 744, 693, 591, 494. **mp** 248-250 $^\circ\text{C}$. **HRMS** (ESI +) calcd. for $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N} [\text{M}]^+$: 122.0964; found 122.0968 (ESI -) calcd. for $\text{Br} [\text{M}]^-$: 78.9194; found: 78.9204



Butan-1-aminium chloride (28)

The title compound was prepared from 1-Chlorobutane (53 μ L, 0.5 mmol, 0.25 M) according to the general procedure, with a residence time of 10 min. The desired ammonium was obtained as a white solid (106 mg, 97%) without purification

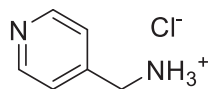
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, D_2O) δ : 3.05 (t, $J = 7.5$ Hz , 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 1.69 (qn, $J = 7.6$ Hz , 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 1.43 (sex, $J = 7.5$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$) 0.97 (t, $J = 7.4$ Hz , 3H, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$) $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, D_2O) δ : 39.33, 28.77, 19.03, 12.88 **mp** 205-207 $^\circ\text{C}$ **IR** (neat) 2959, 2929, 2871, 1602, 1510, 1399, 1161, 1075, 1025, 914, 741, 479, 434. **HRMS** (ESI +) calcd. for $\text{C}_4\text{H}_{12}\text{N} [\text{M}+\text{H}]^+$: 74.0964; found : 74.0966



2-Phenylethan-1-aminium iodide (29)

The title compound was prepared from (2-iodoethyl)benzene (72 μ L, 0.5 mmol, 0.1 M) according to the general procedure, with a residence time of 10 min. The desired ammonium was obtained as a white solid (113 mg, 91%) after trituration.

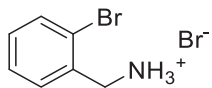
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 7.64 (br, 3H, NH₃), 7.37 - 7.25 (m, 5H, Ar-H), 3.04 (t, J =8.8 Hz, 2H, CH₂-NH₃), 2.88 (t, J = 8.8 Hz, 2H, CH₂). **¹³C NMR** (75 MHz, D₂O) δ : 137.30, 128.65, 128.61, 126.73, 39.87, 32.93 **mp** 262-265 °C **IR** (neat) 3026, 2303, 1602, 1494, 1453, 1384, 1145, 1073, 1024, 733, 696, 587, 491. **HRMS** (ESI +) calcd. for C₈H₁₂N [M]⁺: 122.0964; found 122.0965 (ESI -) calcd. for I [M]⁻: 126.9050, found 126.9062



Pyridin-4-ylmethanaminium chloride (30)

The title compound was prepared from 4-(Chloromethyl)pyridine hydrochloride (82 mg, 0.5 mmol, 0.1 M) according to the general procedure, with a residence time of 10 min. The desired ammonium was obtained as a white solid (123 mg, 85%) after trituration.

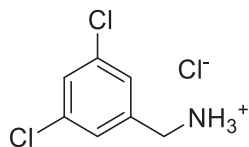
¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ : 8.61 (d, J = 6.1 Hz, 2H, Ar-H), 7.52 (d, J = 6.1 Hz, 2H, Ar-H), 4.29 (s, 2H, CH₂) **¹³C NMR** (75 MHz, D₂O) δ : 149.18, 143.00, 123.56, 41.70. **mp** 188-190 °C **IR** (neat) 2824, 1610, 1524, 1392, 1223, 1125, 987, 837, 797, 590, 505. **HRMS** (ESI +) calcd. for C₆H₉N₂ [M]⁺: 109.0760; found: 109.0764



(2-Bromophenyl)methanaminium bromide (31)

The title compound was prepared from 1-Bromo-2-(bromomethyl)benzene (124.96 mg, 0.5 mmol, 0.1 M) according to the general procedure, with a residence time of 10 min. The desired ammonium was obtained as a white solid (240 mg, 90%) after trituration

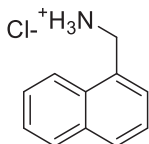
¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ : 7.74 (dd, $J = 7.95, 1.1$ Hz, 1H, Ar-H), 7.54-7.44 (m, 1H, Ar-H), 7.40-7.35 (m, 1H, Ar-H), 4.35 (s, 2H, CH₂) **¹³C NMR** (75 MHz, D₂O) δ : 133.24, 131.86, 131.21, 131.11, 128.38, 123.76, 43.21. **mp** 159-161°C **IR** (neat) 2886, 1493, 1434, 1026, 757, 657, 450, 427, 408 **HRMS** (ESI +) calcd. for C₇H₉BrN [M]⁺: 185.9912; found: 185.9917 (ESI -) calcd. for Br [M]⁻: 78.9189; found: 78.9193



(3,5-Dichlorophenyl)methanaminium chloride (32)

The title compound was prepared from 1,3-Dichloro-5-(chloromethyl)benzene (391 mg, 2 mmol, 0.1 M) according to the general procedure, with a residence time of 10 min. The desired ammonium was obtained as a white solid (288 mg, 91%) after trituration.

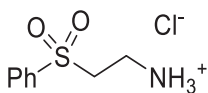
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 8.32 (br, 3H, NH₃), 7.64 (s, 3H, Ar-H), 4.04 (s, 2H, CH₂). **¹³C NMR** (75 MHz, DMSO) δ : 128.29, 133.89, 127.86, 127.81, 40.92. **mp** 240-242 °C **IR** (neat) 2924, 1573, 1524, 1431, 1209, 1100, 904, 879, 858, 836, 795, 667, 433. **HRMS** (ESI +) calcd. for C₇H₈Cl₂N [M]⁺: 176.0028; found: 176.0021



Naphthalen-1-ylmethanaminium chloride (33)

The title compound was prepared from 1-(Chloromethyl)naphthalene (374 μ L, 2.25 mmol, 0.1 M in MeOH/THF [1 : 1]) according to the general procedure, with a residence time of 10 min. The desired ammonium was obtained as a white solid (353 mg, 81%) after trituration

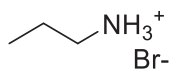
^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 8.31 (br, 3H, NH_3) 8.14 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, Ar-**H**), 7.97 (t, $J = 9.6$ Hz, 2H, Ar-**H**), 7.66-7.52 (m, 4H, A-**H**) 4.49 (s, 2H, CH_2) **^{13}C NMR** (75 MHz, DMSO) δ : 133.21, 130.66, 130.00, 129.03, 128.65, 127.27, 126.74, 126.23, 125.36, 123.48, 38.78. **mp** 243-245 **IR** 2887, 1572, 1493, 1403, 1140, 917, 858, 797, 772, 667, 434, 409 . **HRMS** (ESI +) calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}$ $[\text{M}]^+$: 158.0964; found: 158.0956.



2-(Phenylsulfonyl)ethan-1-aminium chloride (34)

The title compound was prepared from 2-Chloroethyl phenyl sulfone (102 mg, 0.5mmol, 0.1 M) according to the general procedure, with a residence time of 10 min. The desired ammonium was obtained as a white solid (90 mg, 81%) after trituration.

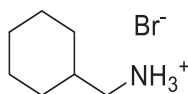
^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 8.25 (br, 3H, NH_3), 7.94 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, Ar-**H**), 7.81 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, Ar-**H**), 7.71 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H, Ar-**H**), 3.72 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-NH}_3$), 2.99 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, CH_2). **^{13}C NMR** (75 MHz, DMSO) δ : 138.01, 134.49, 129.78, 50.02, 33.11 **mp** 155-158 $^\circ\text{C}$ **IR** 2833, 1562, 1447, 1400, 1298, 1144, 1084, 827, 803, 750, 689, 533 **HRMS** (ESI +) calcd. for $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}_2\text{SH}$: 186.0583; found: 186.0583



Propan-1-aminium bromide (35)

The title compound was prepared from 1-Bromopropane (69 μ L, 0.5 mmol, 0.25 M) according to the general procedure, with a residence time of 10 min. The desired ammonium was obtained as a white solid (69 mg, 98%) without purification

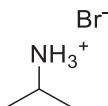
^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ : 2.99 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 1.70 (sex, $J = 7.4$, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 1.00 (t, $J = 7.5$, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$) **^{13}C NMR** (75 MHz, D_2O) δ : 41.07, 20.23, 10.05 **mp** 157-160 $^\circ\text{C}$ **IR** (neat) 2966, 1499, 1393, 988, 753, 446 **HRMS** (ESI +) calcd for $\text{C}_3\text{H}_{10}\text{N}$ $[\text{M}]^+$: 60.08078; found 60.08107 (ESI -) calcd. for Br $[\text{M}]^-$: 78.9194; found: 78.9185



Cyclohexylmethanaminium bromide (36)

The title compound was prepared from (bromomethyl)cyclohexane (193 mg, 1 mmol, 0.1 M) according to the general procedure, with a residence time of 5 min. The desired ammonium was obtained as a white solid (166 mg, 86%) after trituration

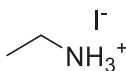
^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 7.66 (br, 3H, NH_3), 2.63 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H, CH_2), 1.73 - 1.48 (m, 6H, Cy-**H**), 1.22 - 1.07 (m, 3H, Cy-**H**), 0.95 - 0.86 (m, 2H, Cy-**H**) **^{13}C NMR** (75 MHz, DMSO) δ : 44.35, 35.38, 29.67, 25.60, 24.00 **mp** 262-265 $^\circ\text{C}$ **IR** (neat) 2920, 2850, 1597, 1503, 1393, 990, 470. **HRMS** (ESI +) calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}$ $[\text{M}]^+$: 158.09643; found : 158.09560 (ESI -) calcd. for Br $[\text{M}]^-$: 78.9194; found: 78.9203



Propan-2-aminium bromide (37)

The title compound was prepared from 1-Chlorobutane (469 μL , 5 mmol, 0.25 M) according to the general procedure, with a residence time of 5 min. The desired ammonium was obtained as a yellowish solid (600 mg, 86%) without purification

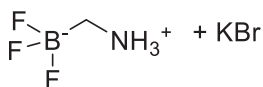
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, D_2O) δ : 3.53 (sep, $J = 6.6$ Hz, 1H, CH) 1.32 (d, $J = 6.6$ Hz, 6H, CH_3).
 $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, D_2O) : 44.05, 19.79 **mp** > 230°C **IR** (neat) 2977, 1620, 1504, 1396, 1213
HRMS (ESI +) calcd. for $\text{C}_3\text{H}_{10}\text{N}$ $[\text{M}]^+$: 60.0808; found: 60.0800 (ESI -) calcd. for Br $[\text{M}]^-$: 78.9189, found: 78.9185



Ethanaminium iodide (38)

The title compound was prepared from iodoethane (160 μL , 1 mmol, 0.1 M) according to the general procedure, with a residence time of 5 min. The desired ammonium was obtained as a white solid (52 mg, 63%) after trituration

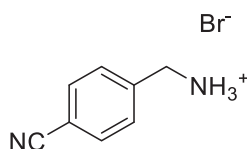
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, D_2O) δ : 2.96 (q, $J = 7.35$ Hz, 2H, CH_2), 1.19 (t, $J = 7.35$ Hz, 3H, CH_3)
 $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, D_2O) δ : 34.93, 11.84. **mp** 166-168 °C **IR** (neat) 3025, 1454, 1121, 926, 745, 696, 494. **HRMS** (ESI +) calcd. for $\text{C}_2\text{H}_7\text{N}$ (ESI -) calcd. for I $[\text{M}]^-$: 126.9050; found: 126.9051



(Ammoniomethyl)trifluoroborate and potassium bromide (39)

The title compound was prepared from potassium bromomethyltrifluoroborate(41, 1.00 g, 5 mmol) according to the general procedure, with a residence time of 5 min. The desired ammonium was obtained as a white solid (900 mg, 83%) after trituration

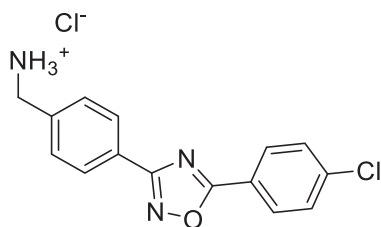
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ: 7.27 (br, 3H, NH₃), 2.37 (s, 2H, CH₂) ¹¹B NMR (96 MHz, DMSO) δ: 0.28 (q, *J* = 14.6 Hz) ¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ: 24.6 ¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ: 139.83 mp 299-301 °C IR (neat) 3018, 1498, 1405, 1164, 920, 794, 576, 482.



(4-cyanophenyl)methanaminium bromide (44)

The title compound was prepared from 4-(bromomethyl)benzonitrile (38.4 mg, 0.2 mmol, 0.1 M) solubilize in MeOH/THF (5 ; 1) according to the general procedure. The desired ammonium was obtained as a white solid (38.4 mg, 90 %)

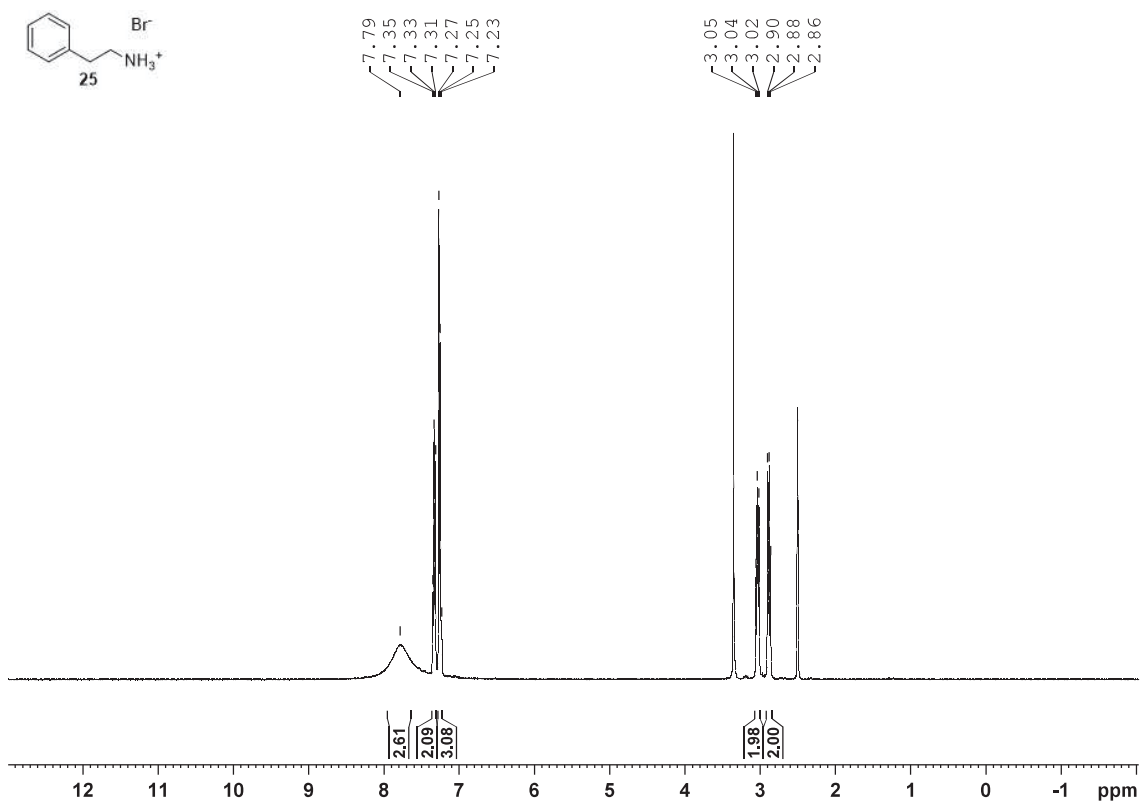
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ:8.25 (br, 3H), 7.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.5 (s, 2H), ¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ: 139.5, 132.5, 129.8, 118.5, 111.2, 41.7 mp : 220-223 °C. IR (neat) 2977, 2880, 2031, 1991, 1589, 1460, 1378, 1215, 1101, 960, 874, 552 HRMS (ESI +) calcd. for C₈H₉N₂ [M+H]⁺: 133.0766 ; found: 133.0761



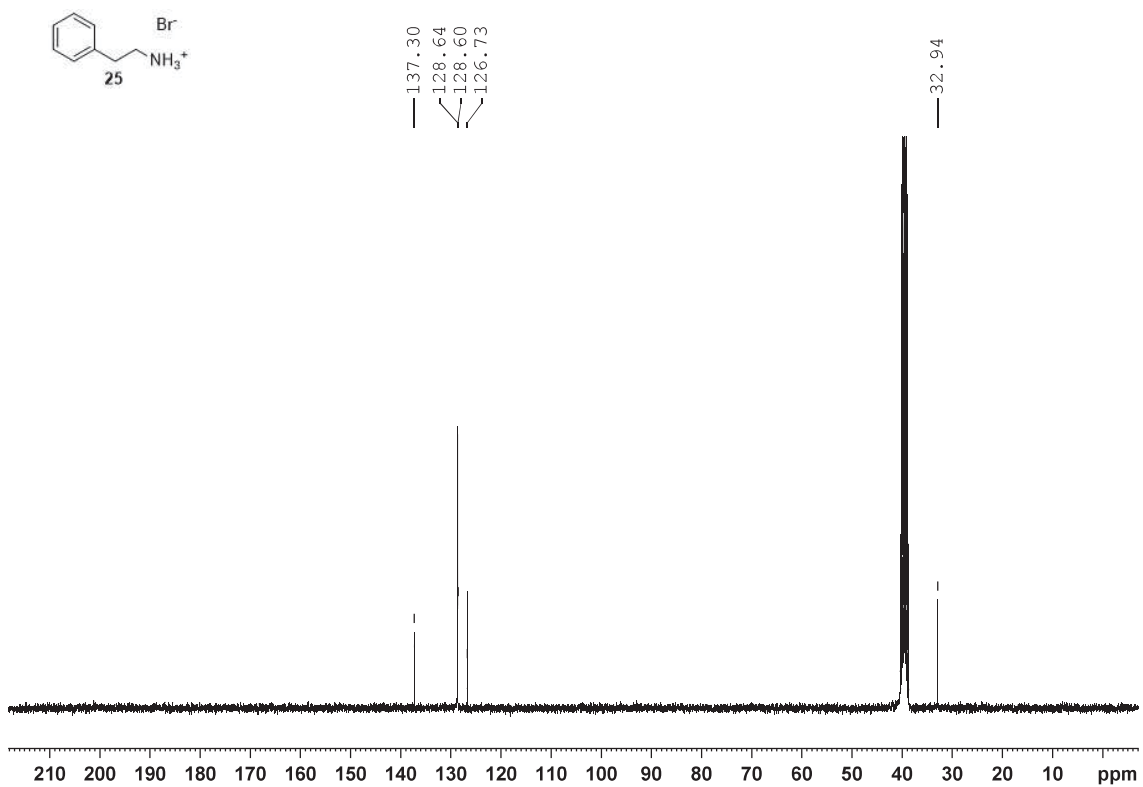
4-(3-(4-(chloromethyl)phenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)benzenaminium chloride (45)

The title compound was prepared from 4-(3-(4-(chloromethyl)phenyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl)benzenaminium chloride (61 mg, 0.2 mmol, 0.1 M) solubilize in MeOH/THF (1 ; 1) with a residence time of 5 min according to the general procedure. The desired ammonium was obtained as a orange solid (63 mg, 97 %)

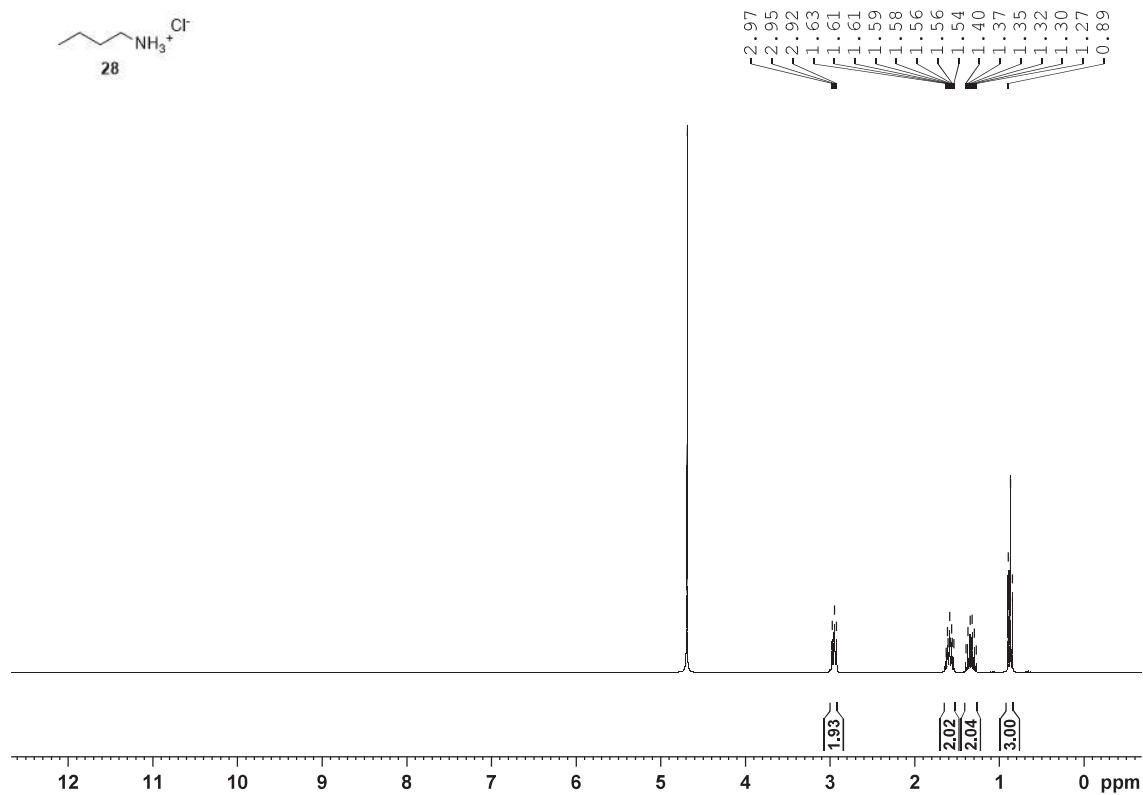
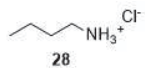
¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ : 8.24 (d, $J = 8$. Hz, 2H), 8.11 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.94 (br, 3H), 7.77 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.70, (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 4.14 (s, 2H), **¹³C NMR** (75 MHz, DMSO) δ : 175.8, 168.0, 140.1, 136.9, 130.4, 130.0, 129.4, 128.6, 125.4, 123.6, 42.4 **mp** : 215-218 °C. **IR** (neat) 2964, 2170, 2043, 1991, 1596, 1466, 1409, 1094, 835, 758 **HRMS** (ESI +) calcd. for C₁₅H₁₀Cl₂N₂O [M]⁺: 286.0742; found: 286.0734



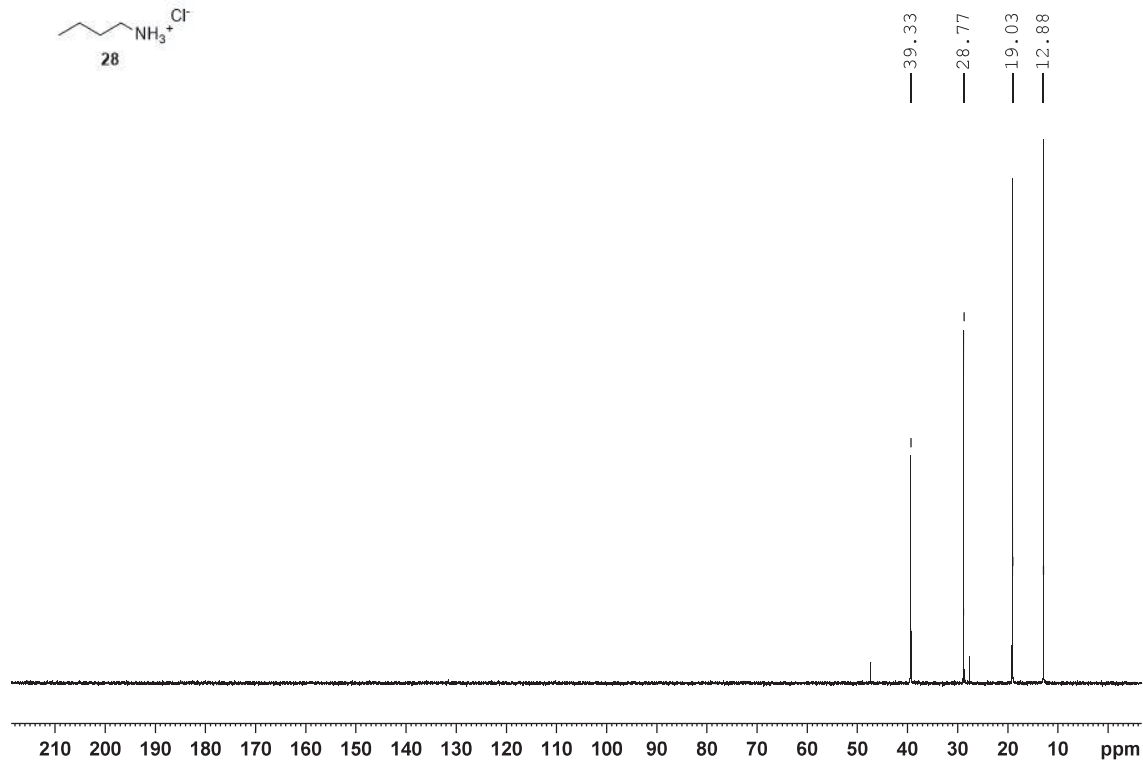
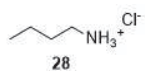
qnp.carbon1k DMSO D:\ chimie 10



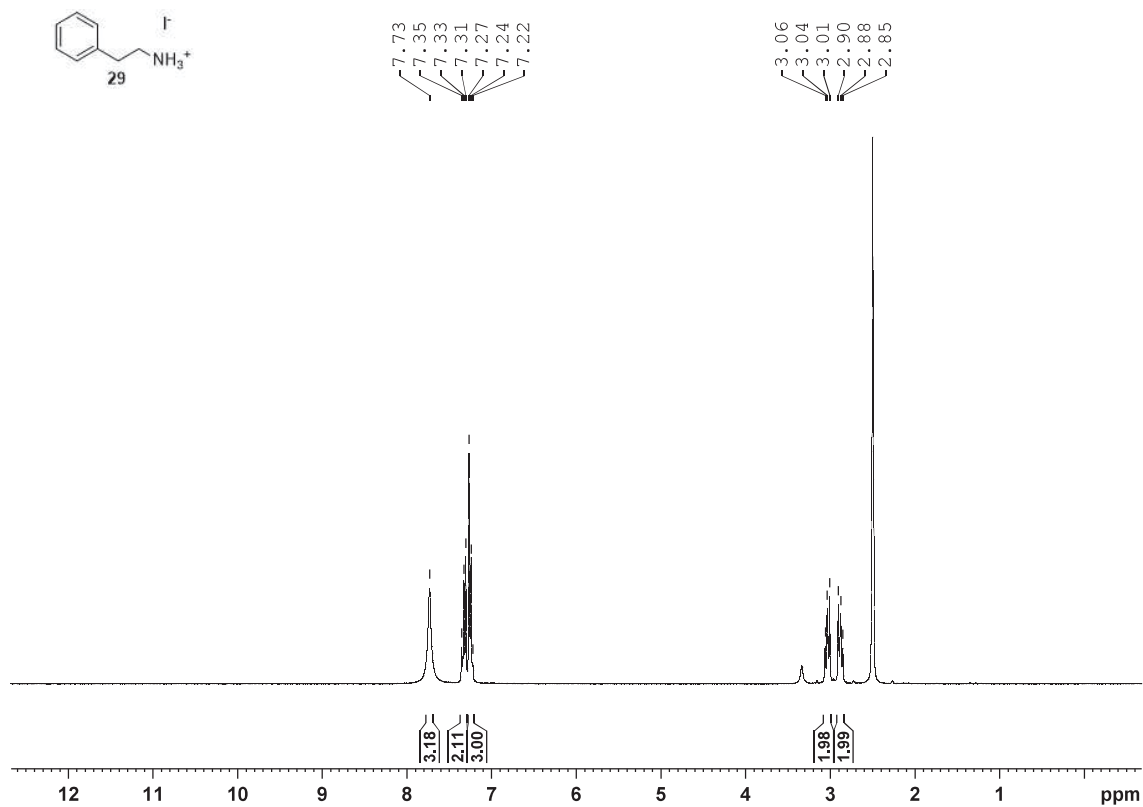
qnp.proton D2O D:\ chimie 1



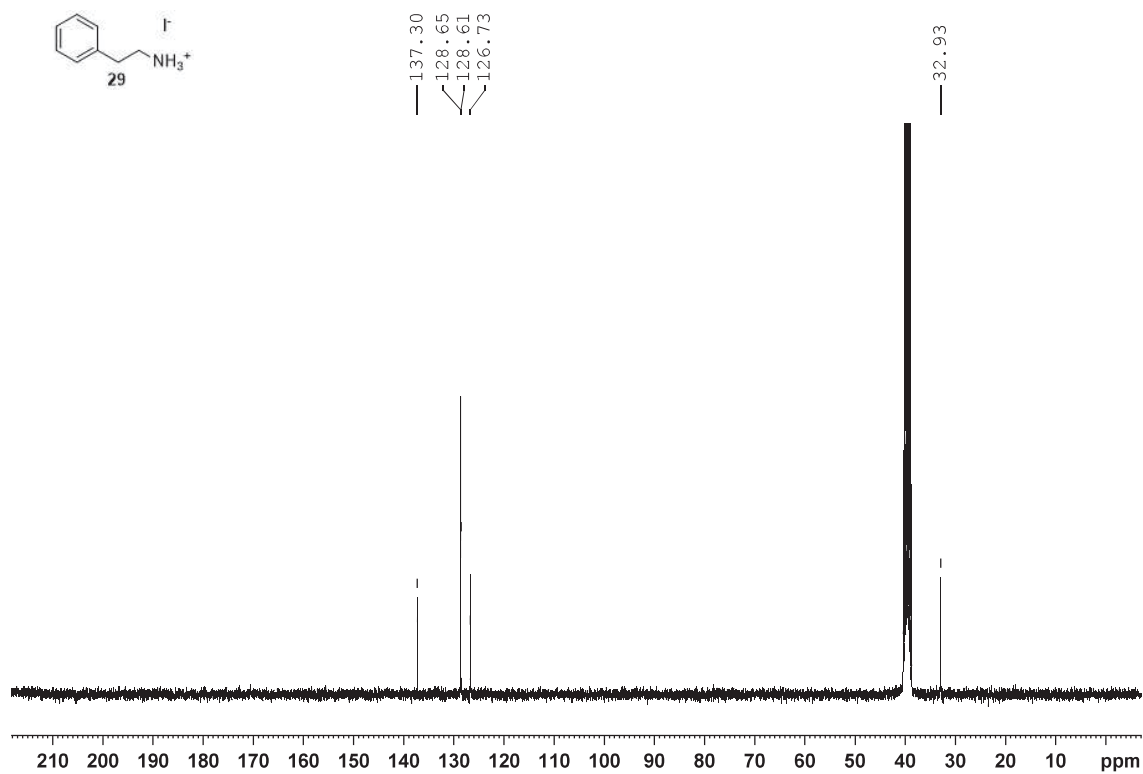
qnp.carbon1k D2O D:\ chimie 1



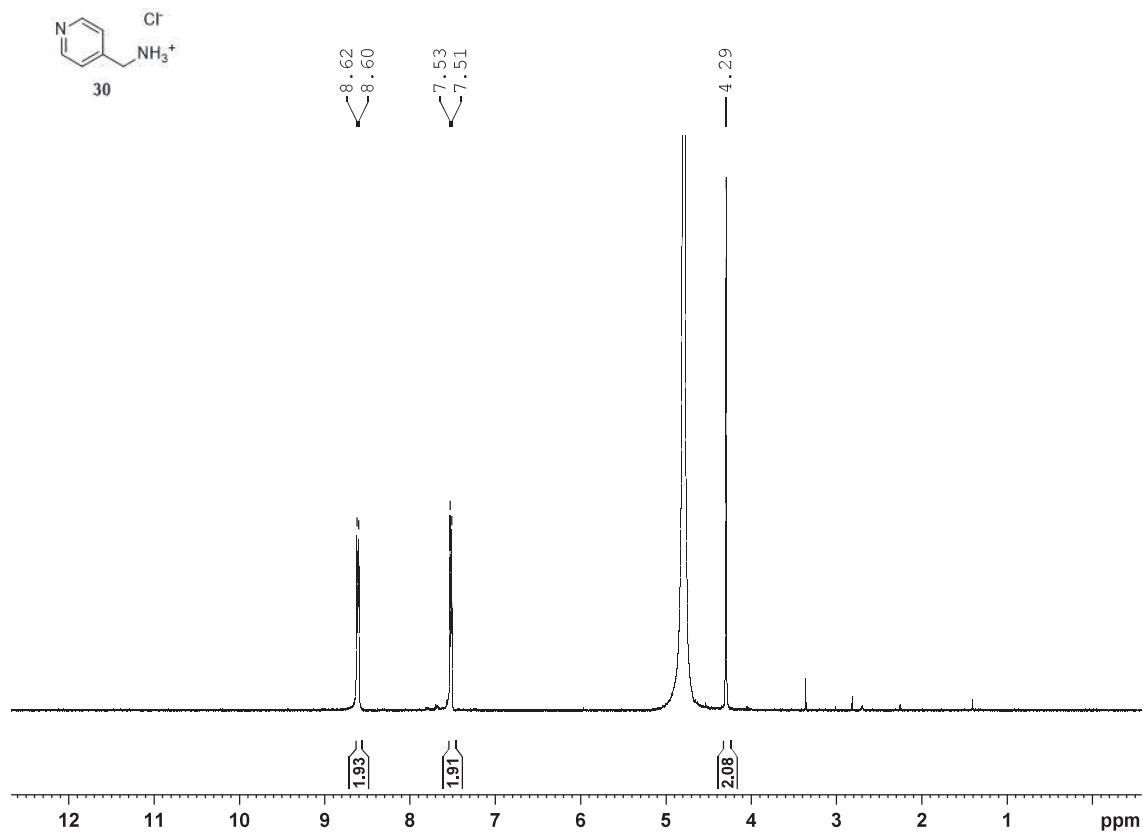
qnp.proton DMSO D:\ chimie 40



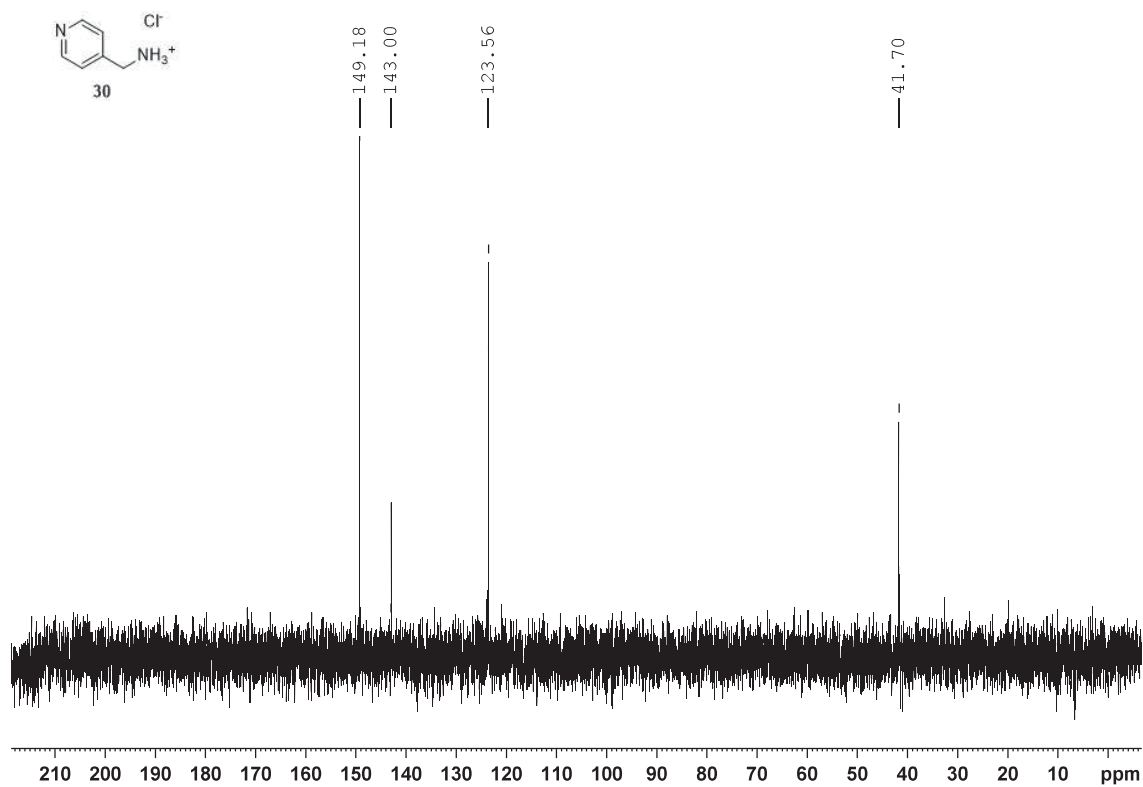
qnp.carbon1k DMSO D:\ chimie 40



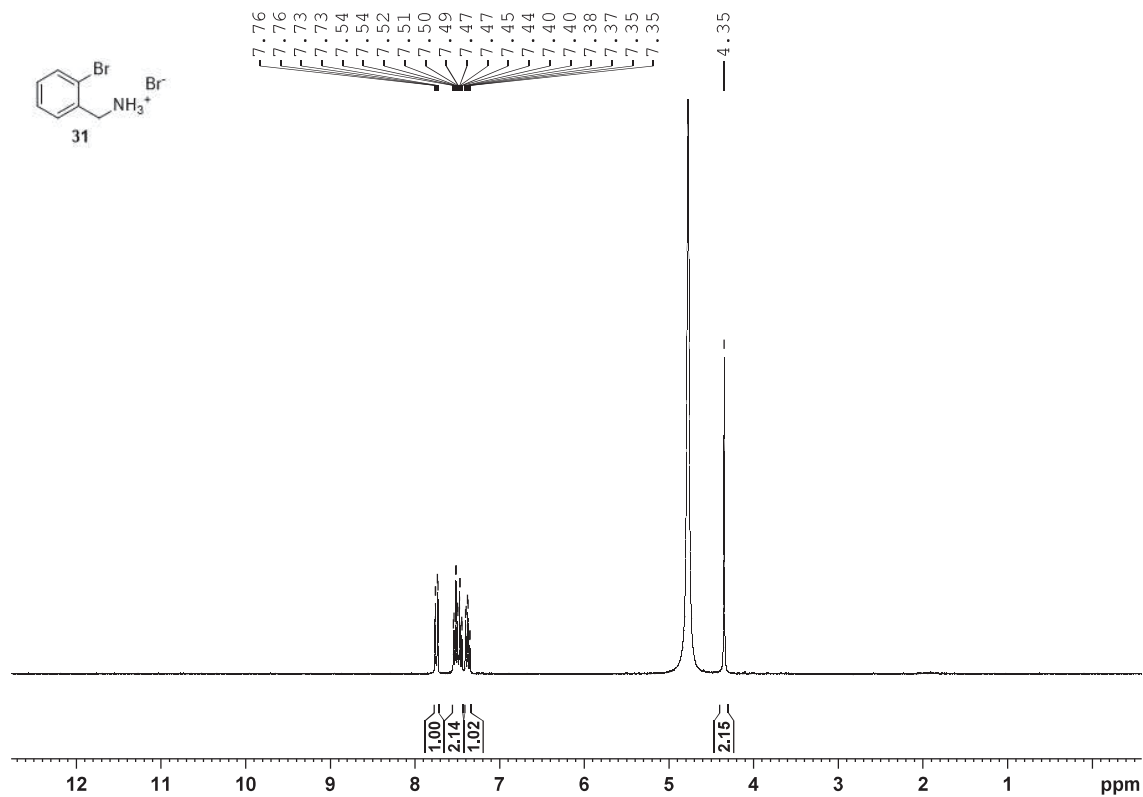
qnp.proton D2O D:\ chimie 39



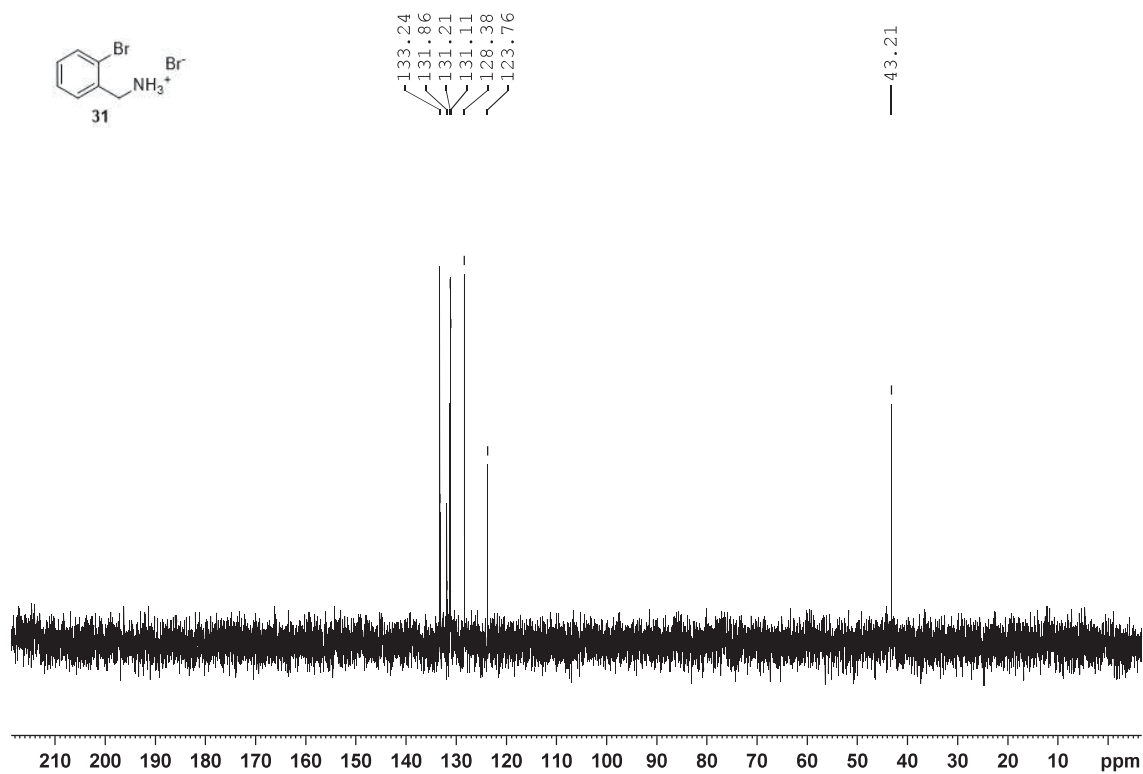
qnp.carbon1k D2O D:\ chimie 39



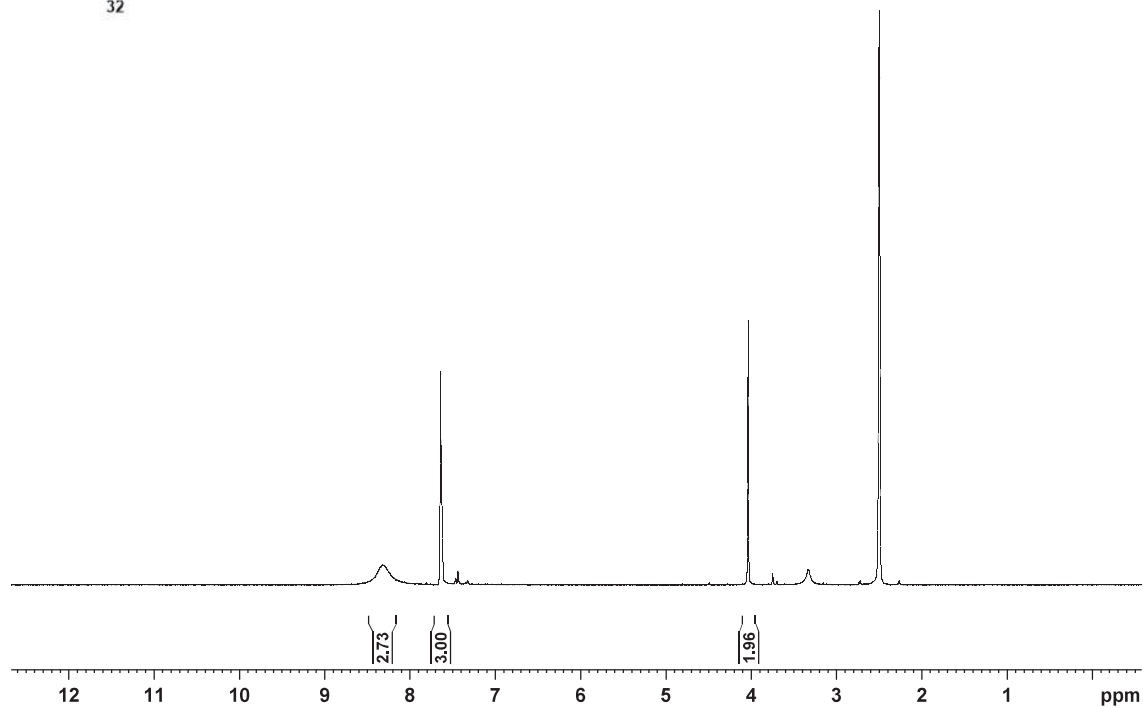
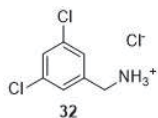
qnp.proton D2O D:\ chimie 36



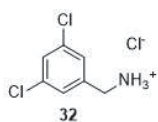
qnp.carbon1k D2O D:\ chimie 35



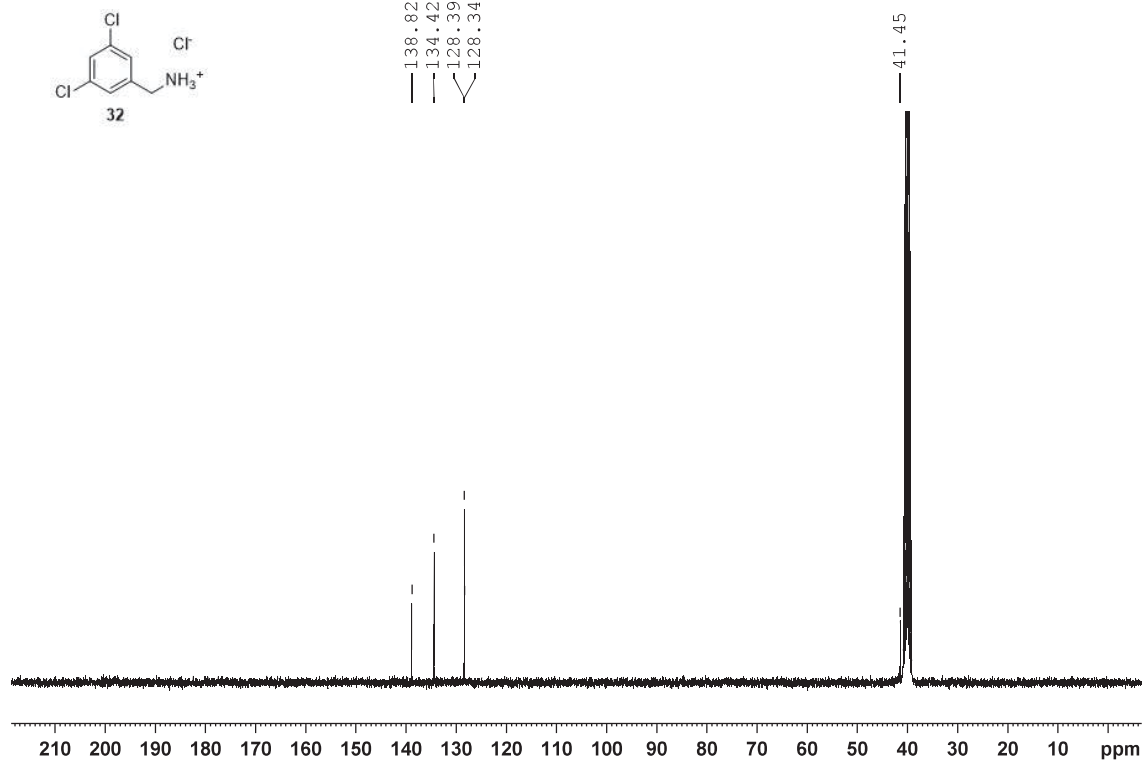
qnp.proton DMSO D:\ chimie 57

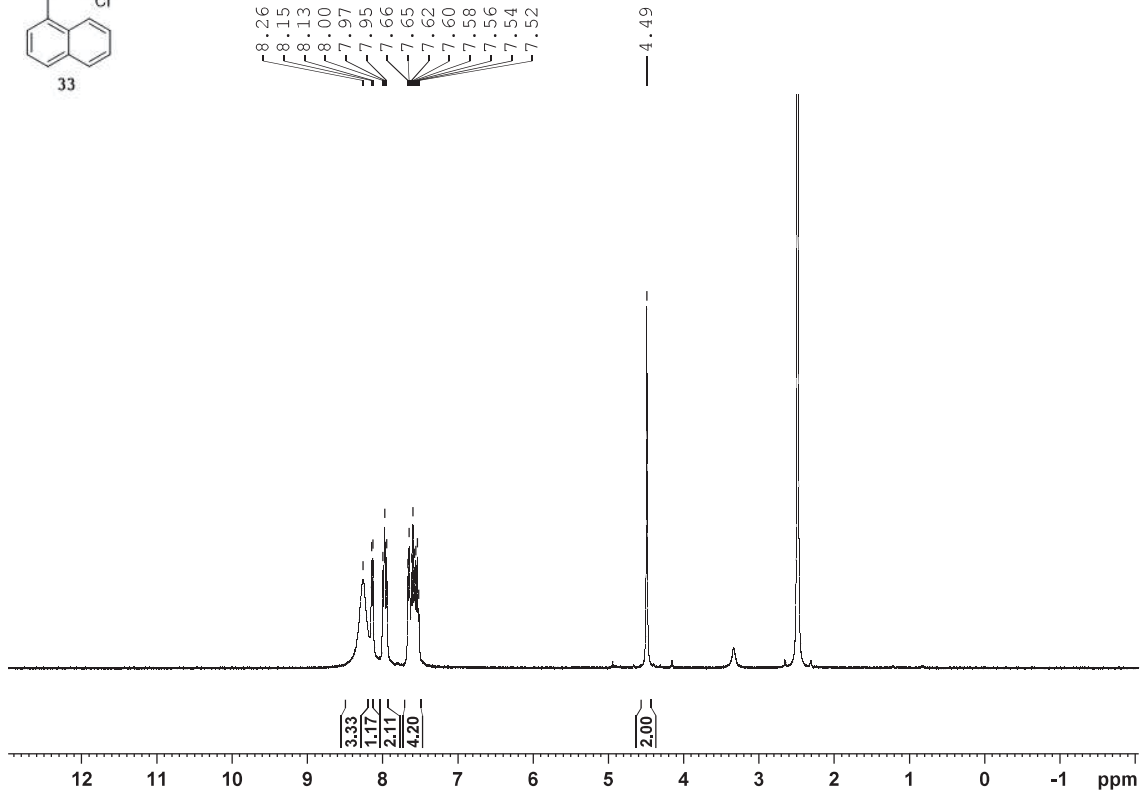
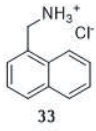


qnp.carbon1k DMSO D:\ chimie 38

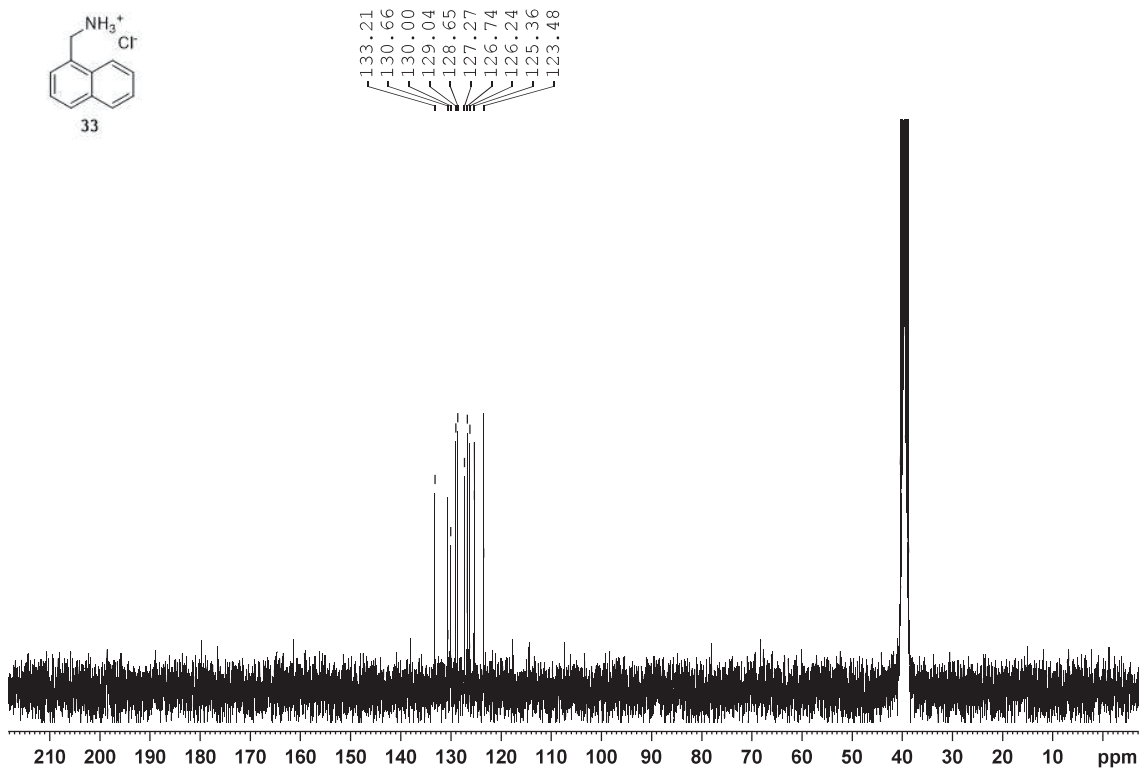
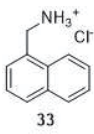


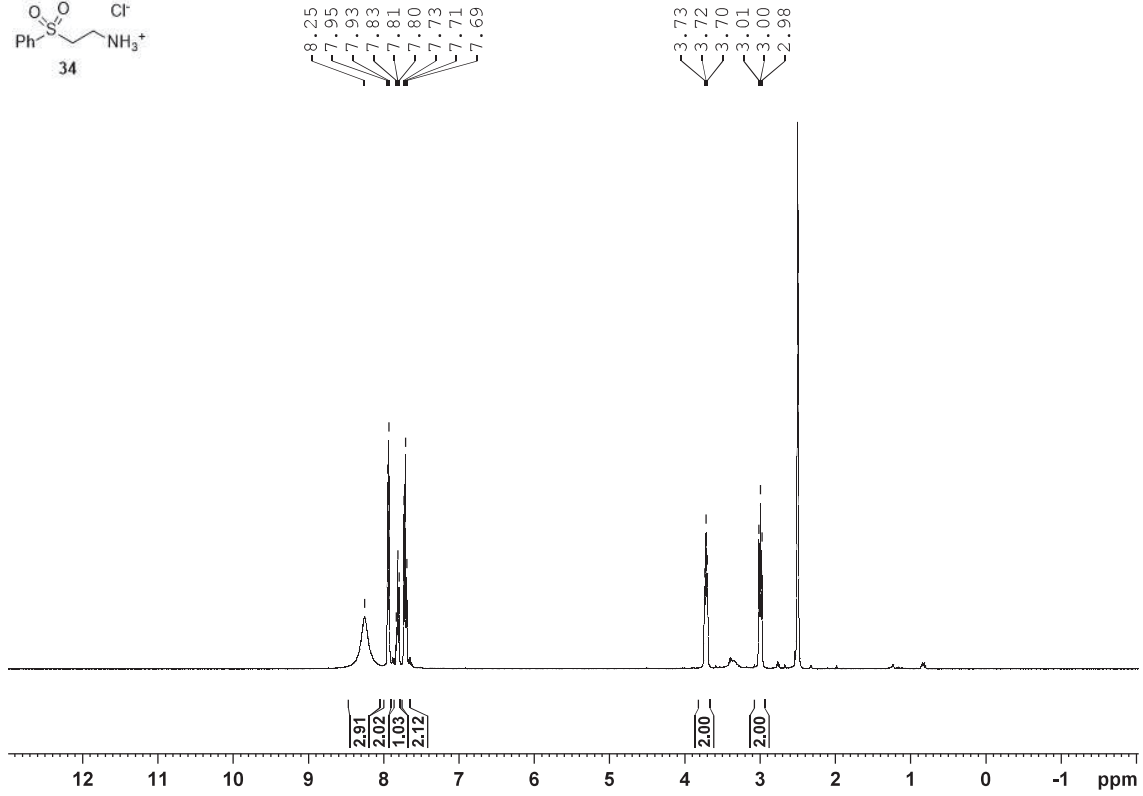
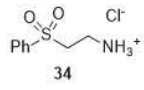
138.82
134.42
128.39
128.34



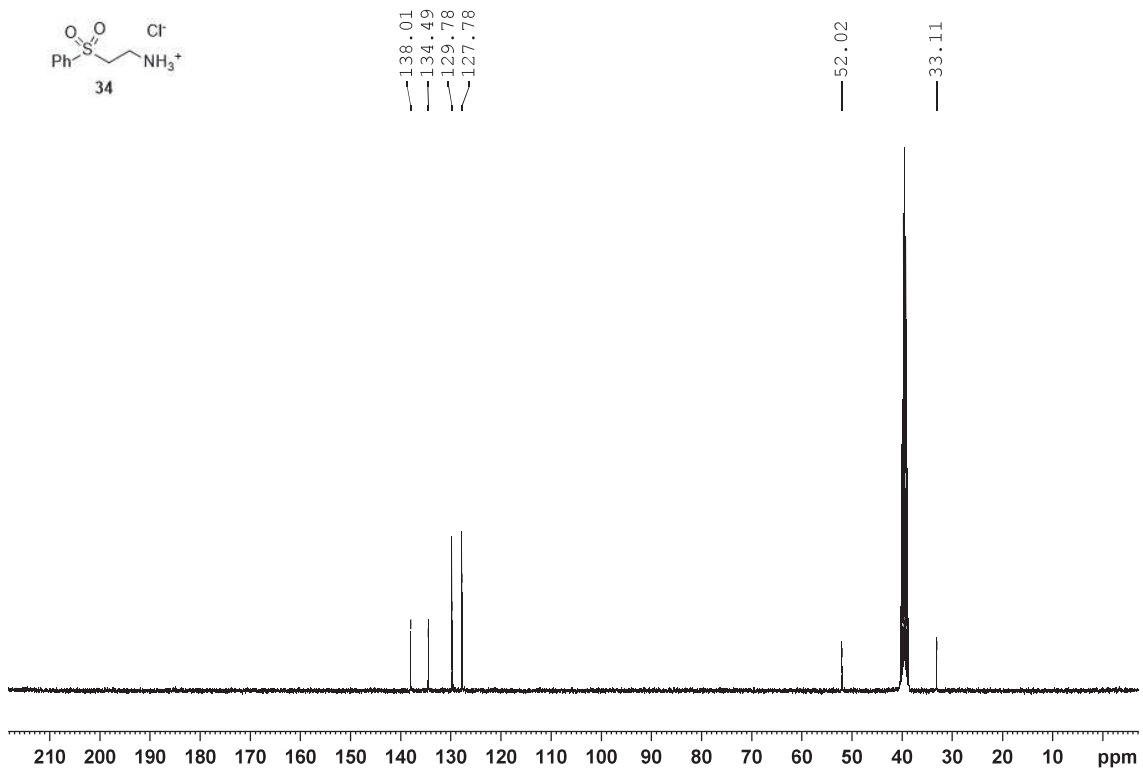
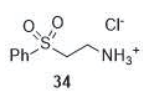


qnp.carbon1k DMSO D:\ chimie 51

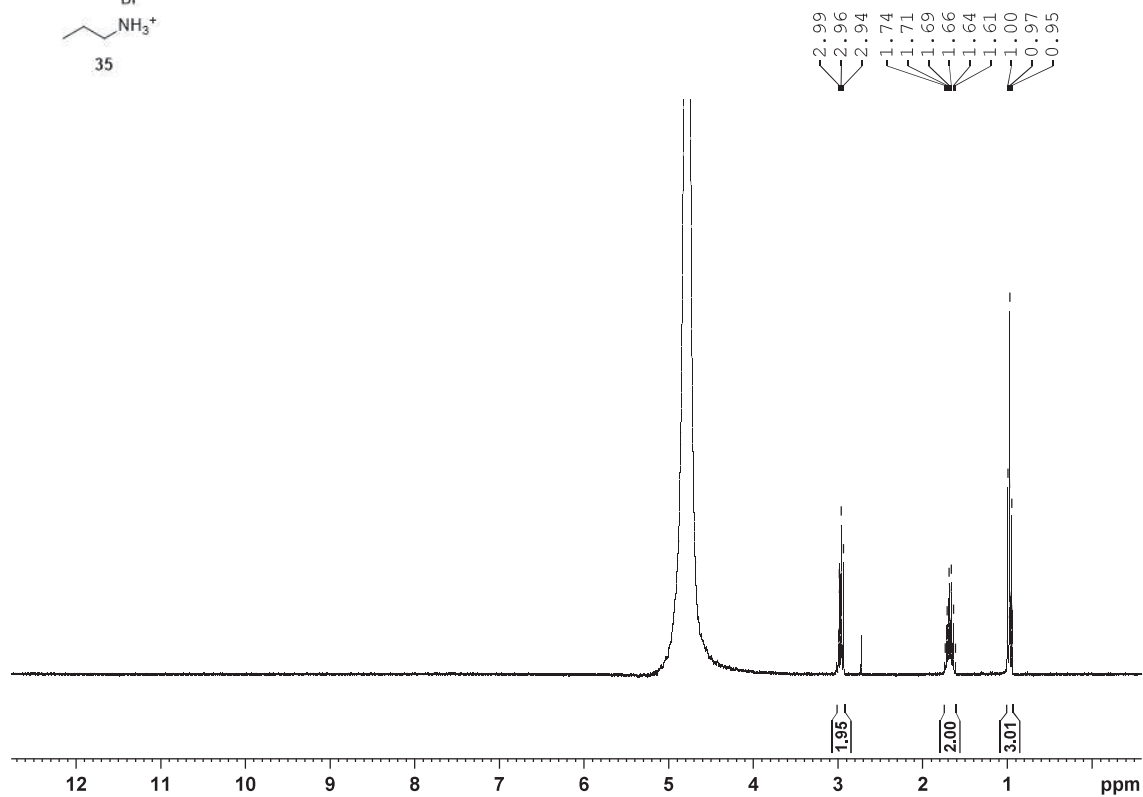
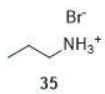




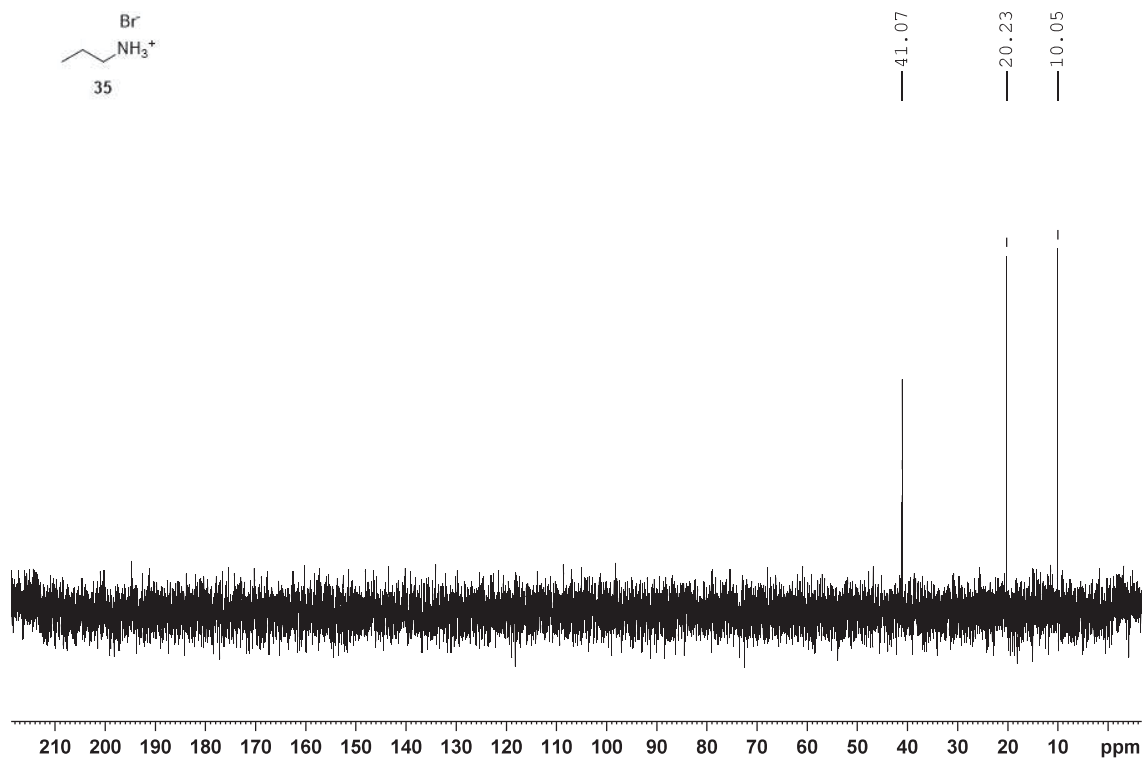
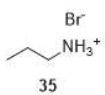
qnp.carbon1k DMSO D:\ chimie 50

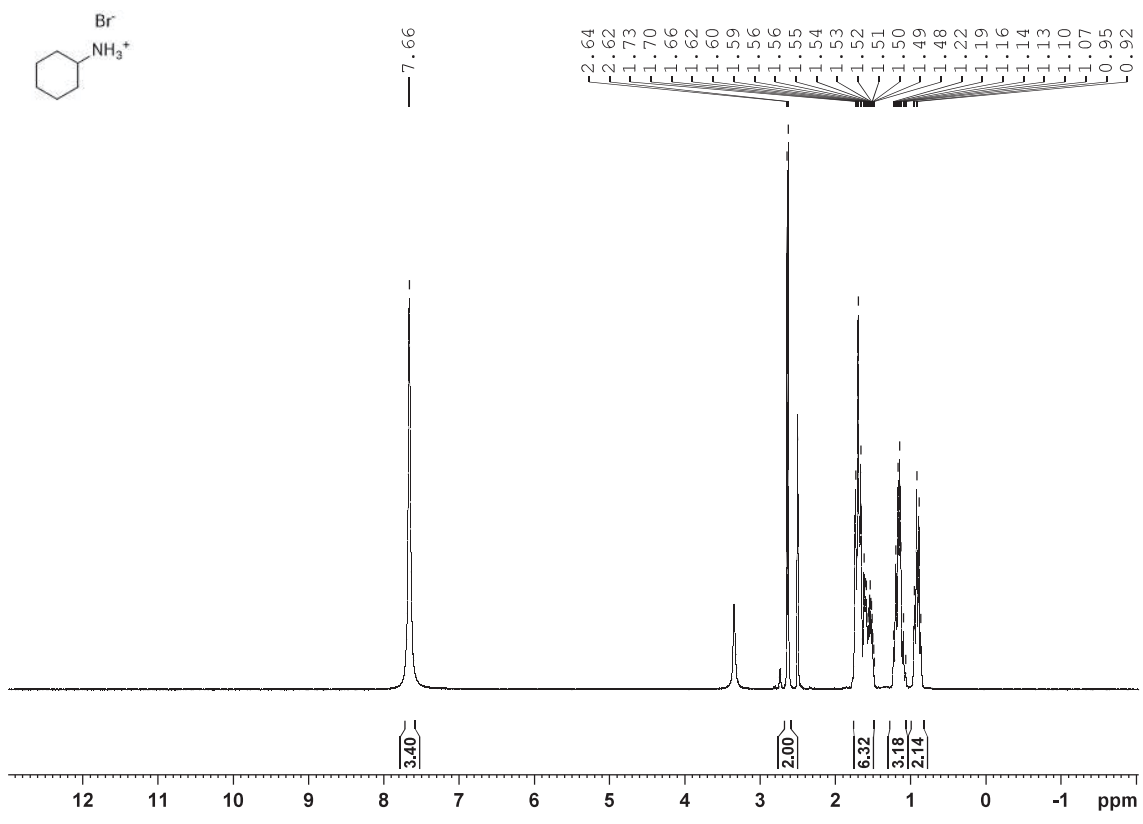


qnp.proton D2O D:\ chimie 54

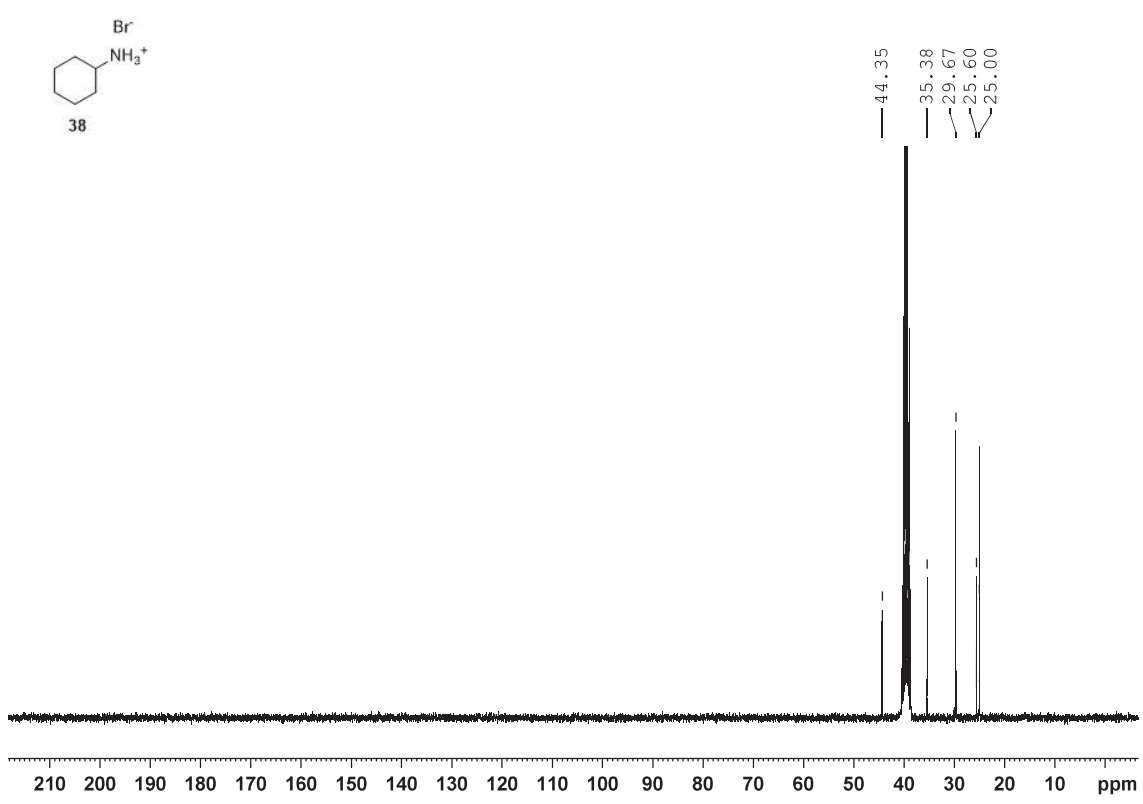


qnp.carbon D2O D:\ chimie 45

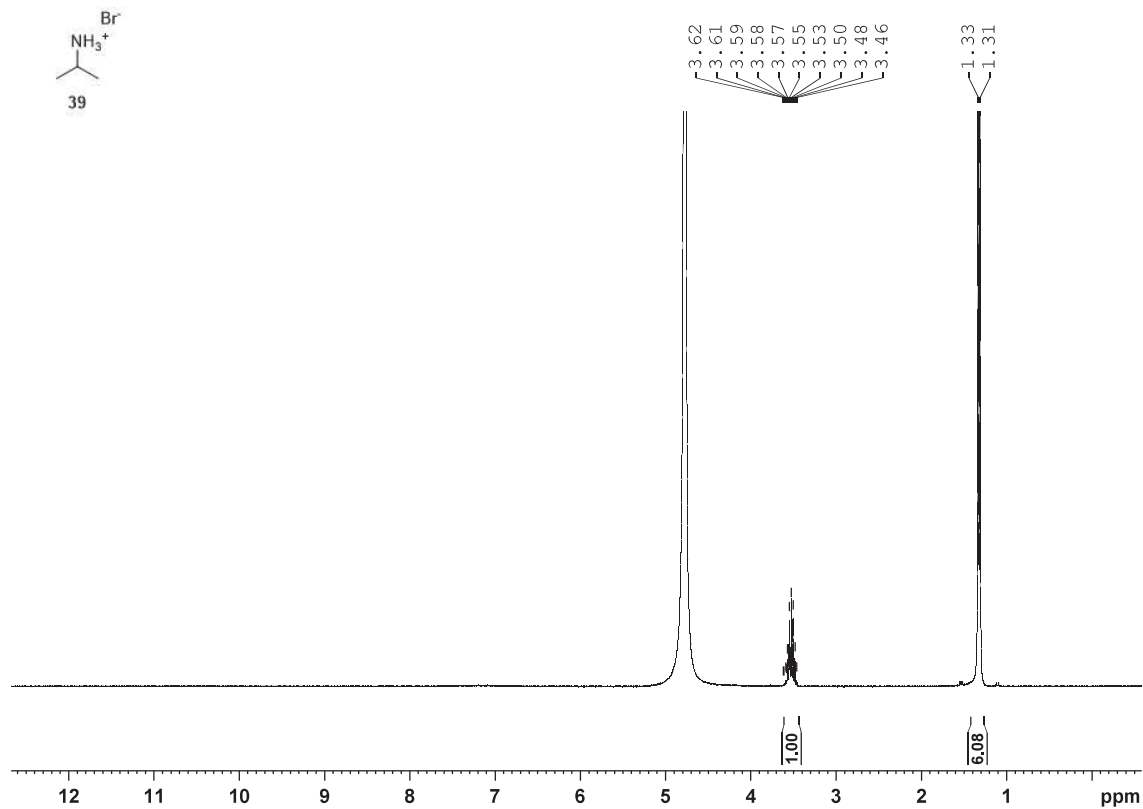




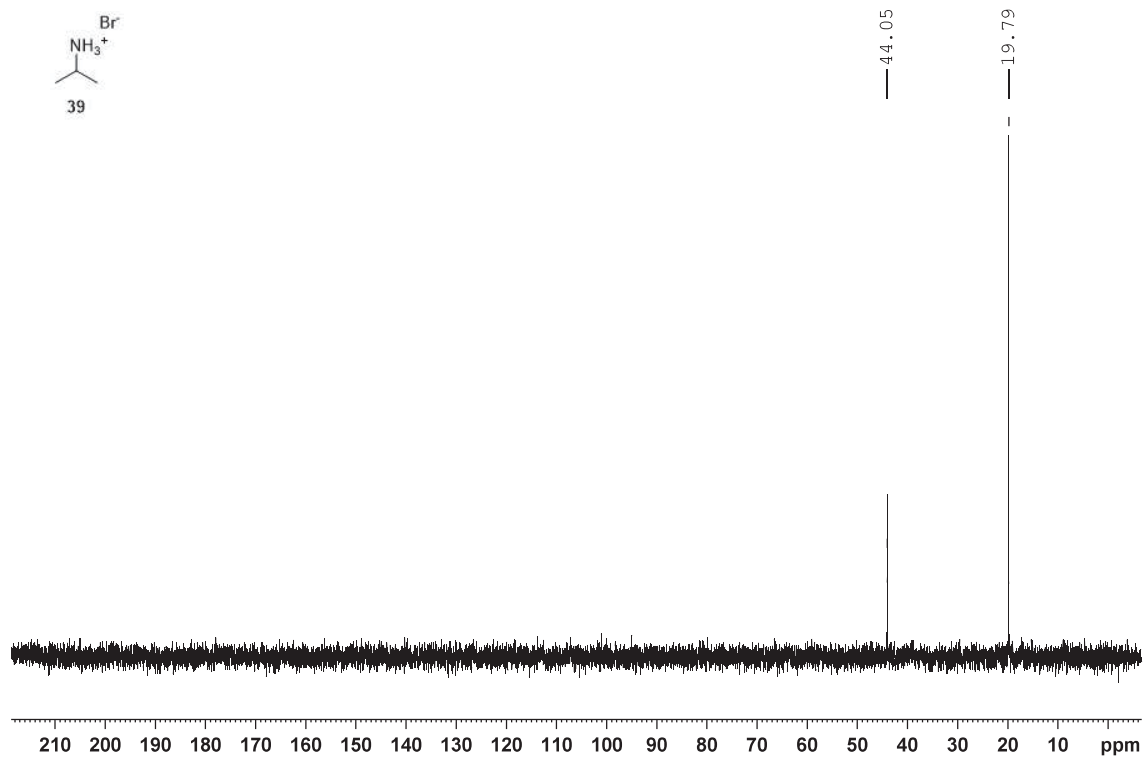
qnp.carbon1k DMSO D:\ chimie 11



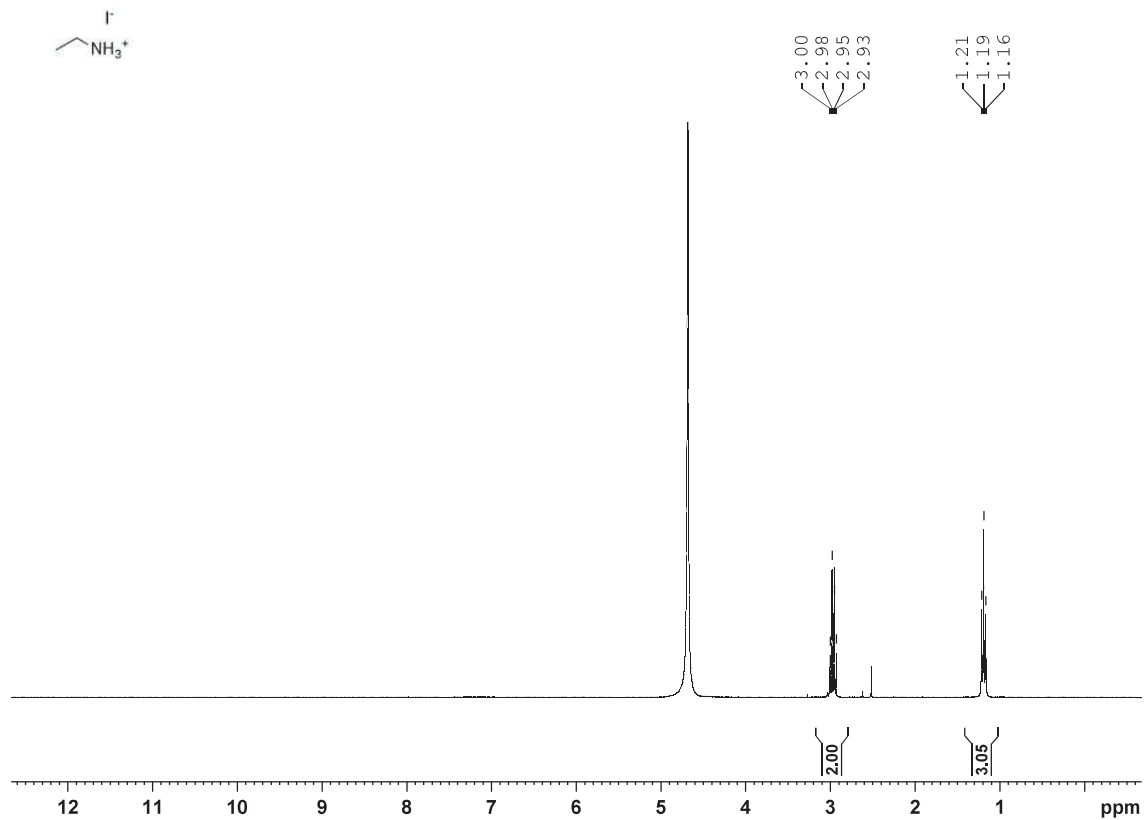
qnp.proton D2O D:\ chimie 56



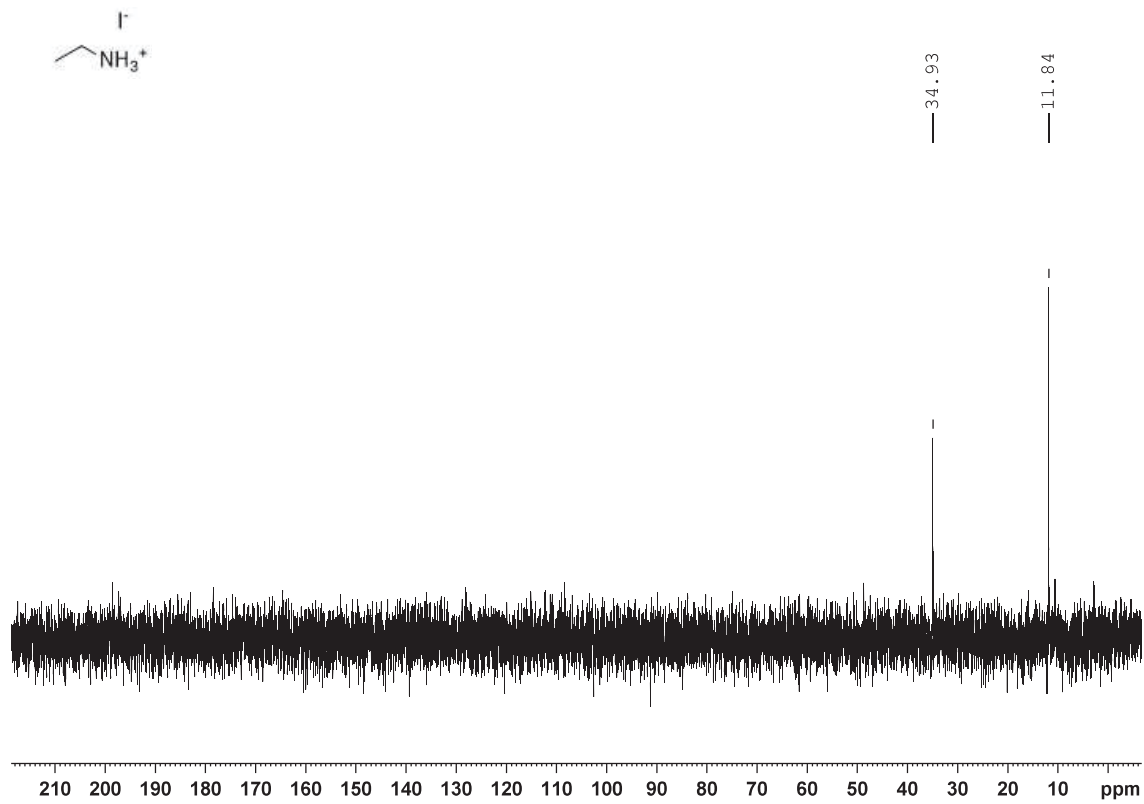
qnp.carbon1k D2O D:\ chimie 37

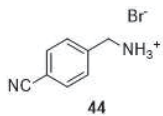


qnp.proton D2O D:\ chimie 36

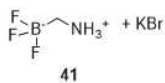
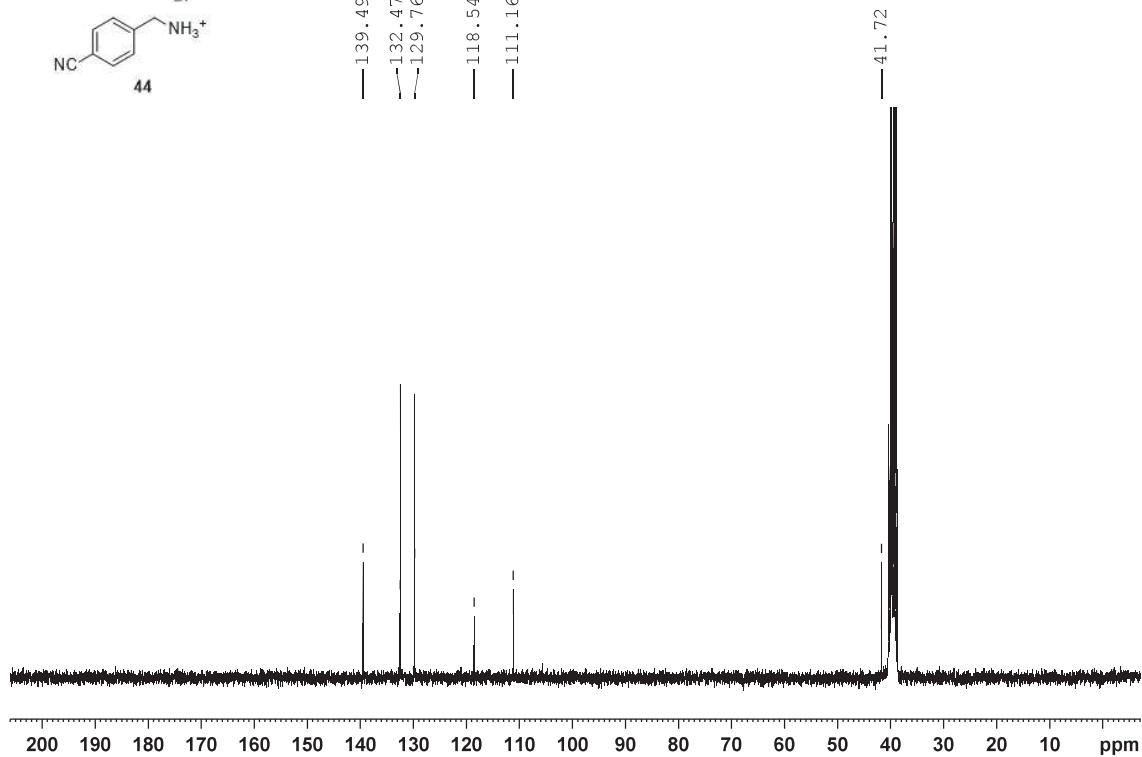


qnp.carbon1k D2O D:\ chimie 36

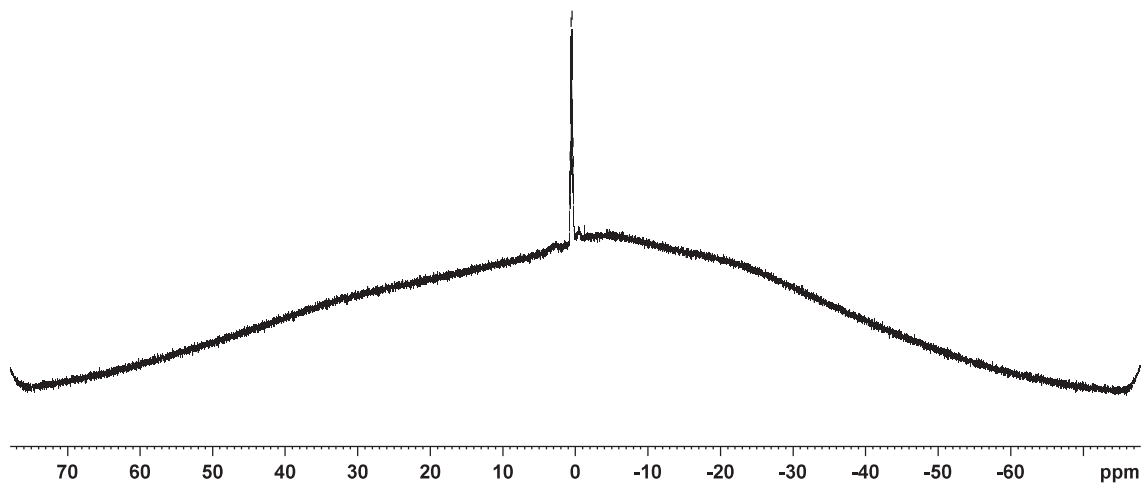




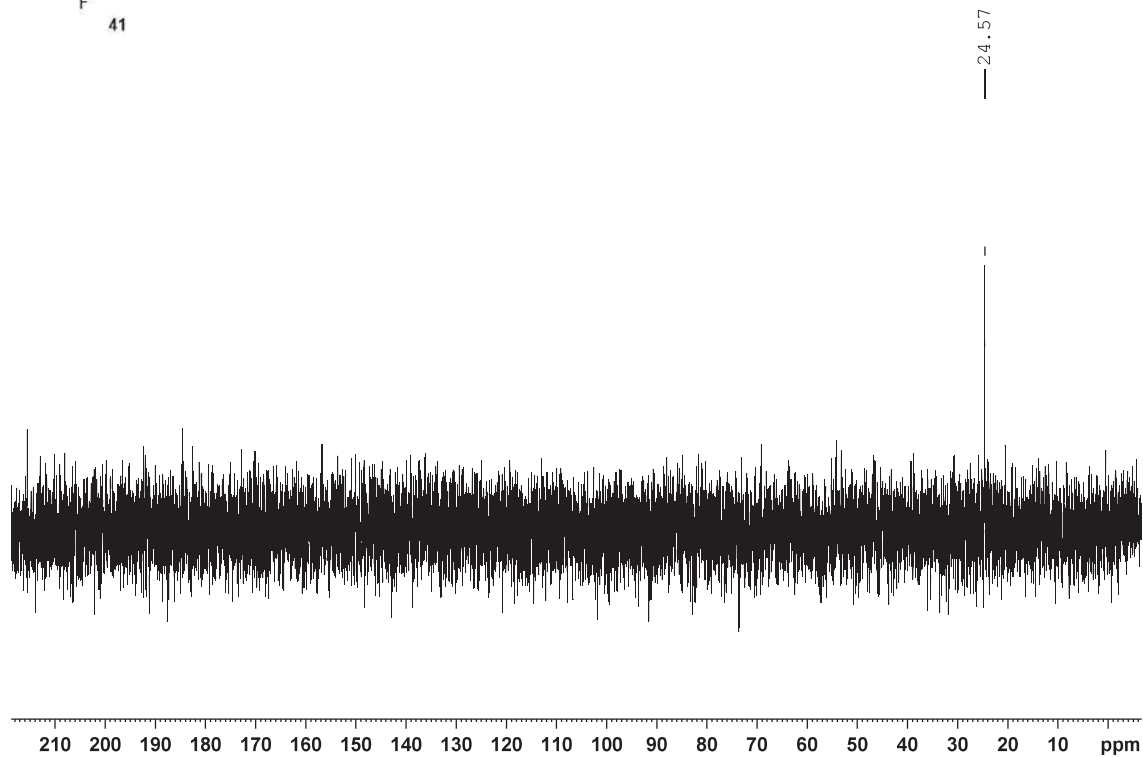
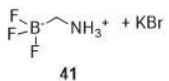
139.49
132.47
129.76
118.54
111.16



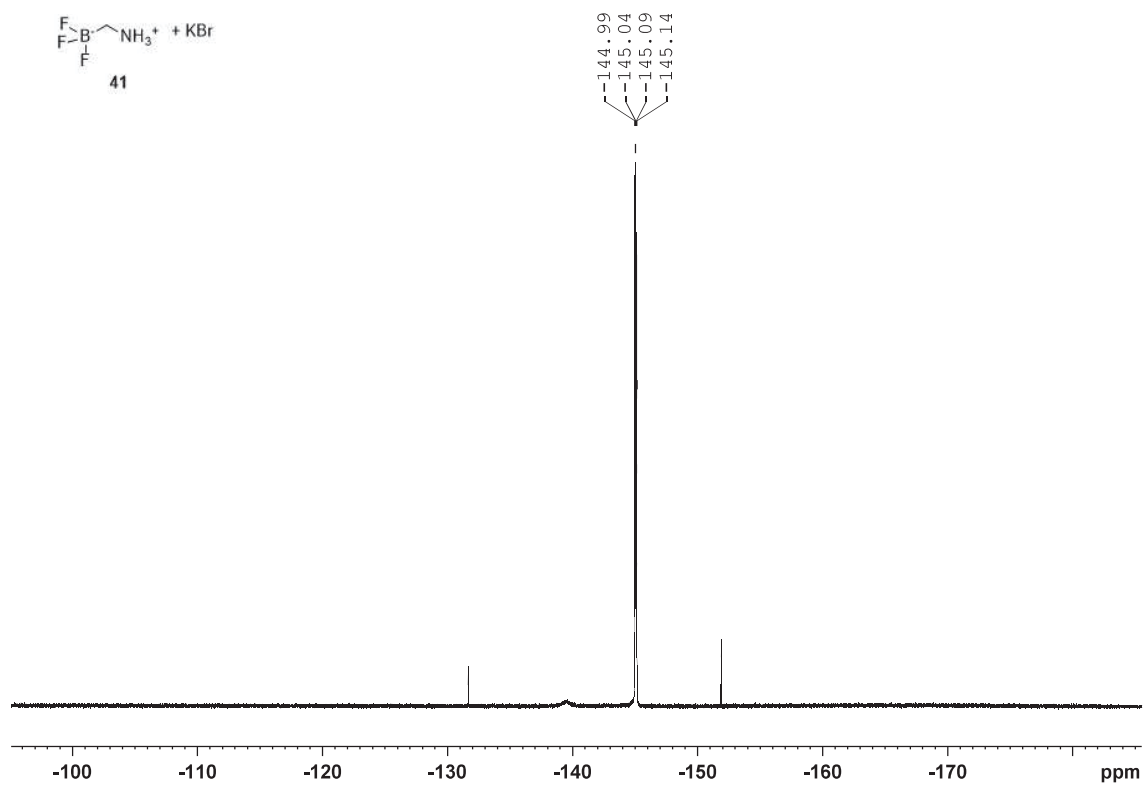
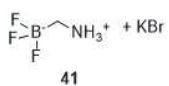
0.73
0.59
0.46
0.32



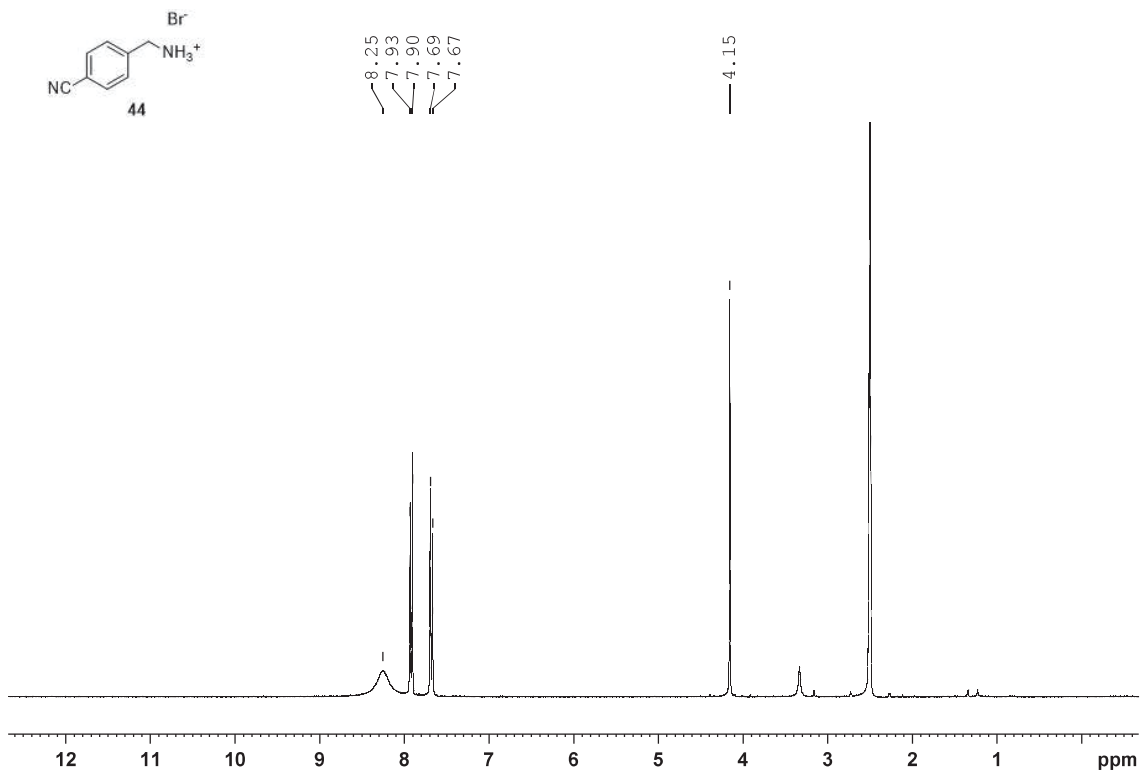
qnp.carbon1k D2O D:\ chimie 44



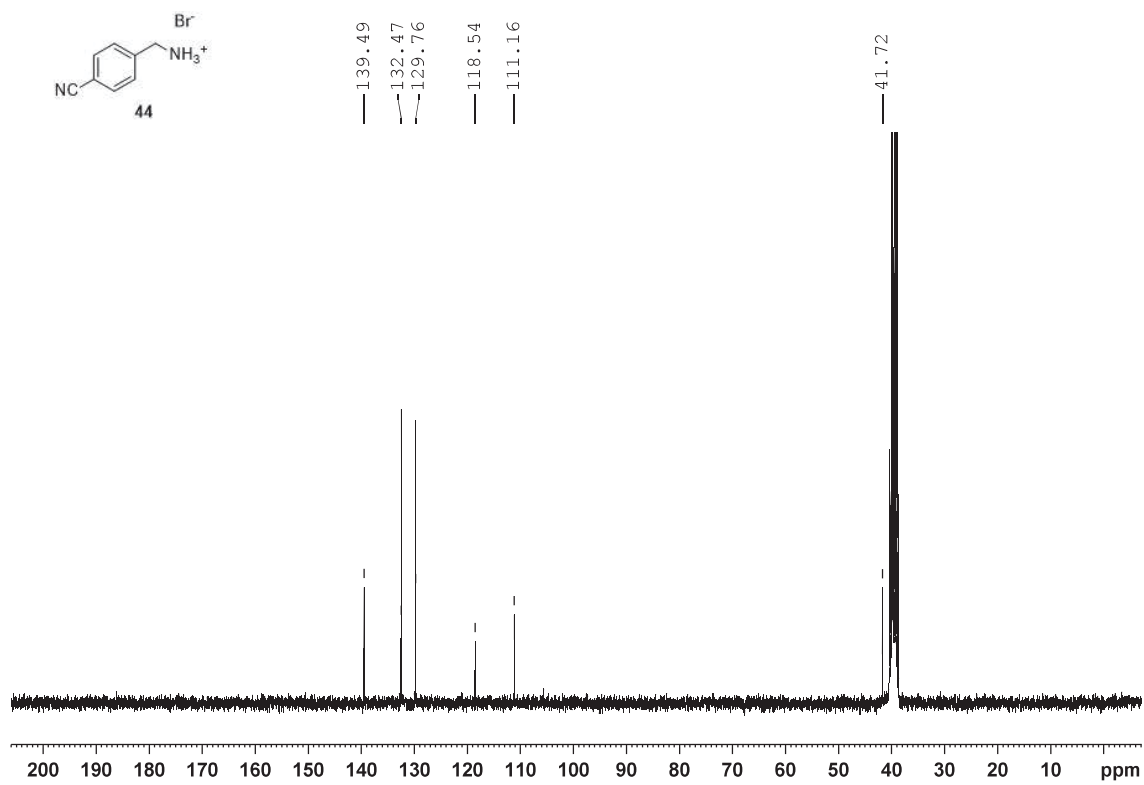
qnp.f19 D2O D:\ chimie 44

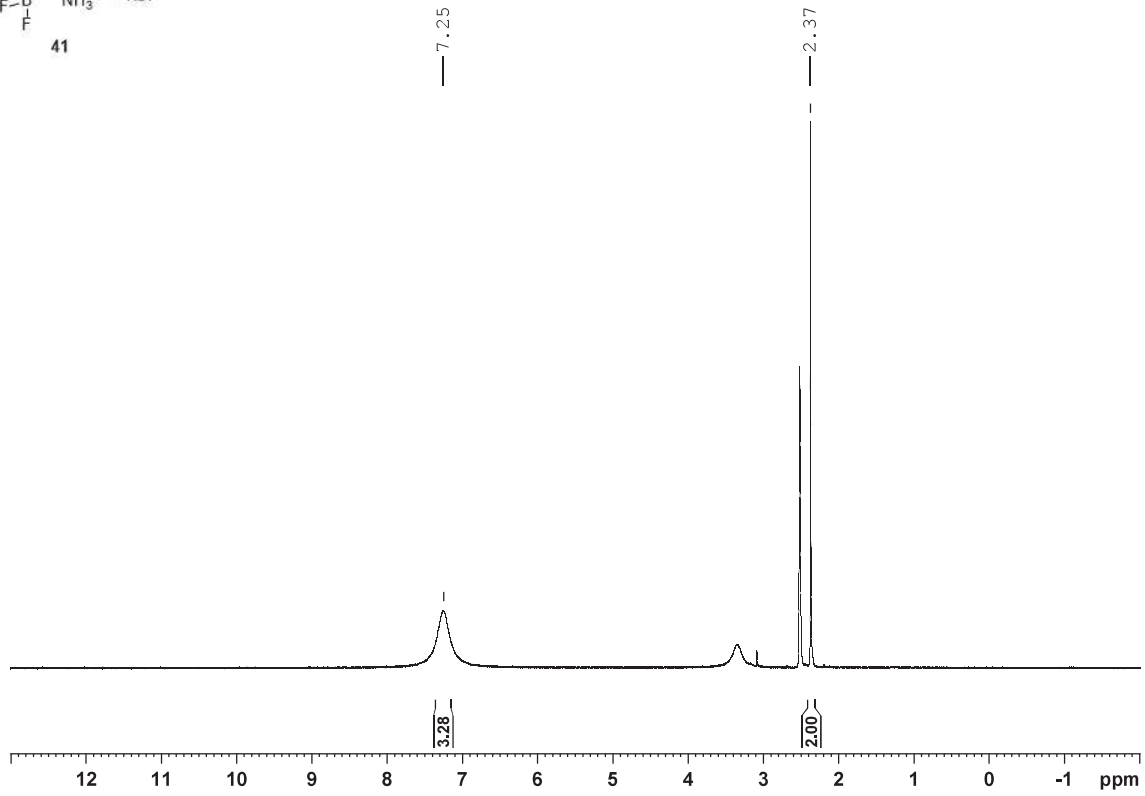
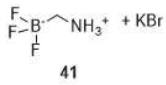


qnp.proton DMSO D:\ chimie 23

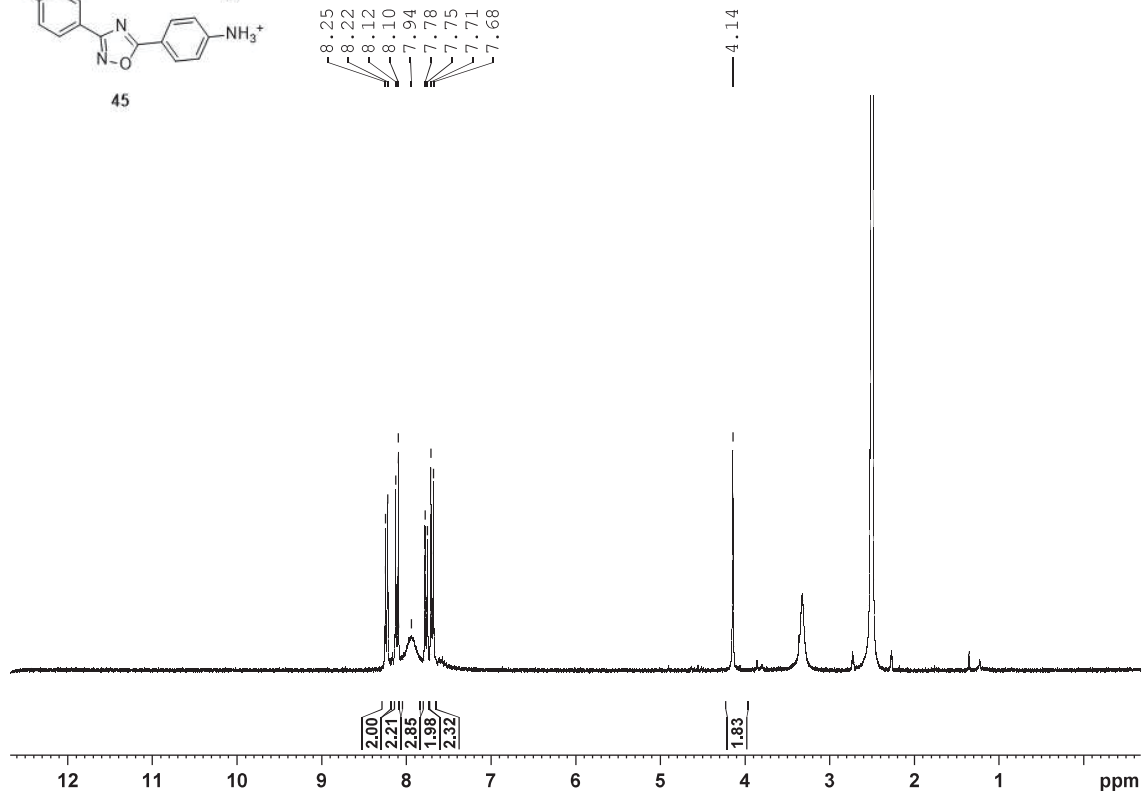
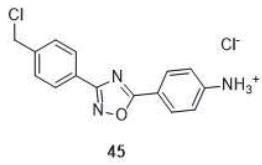


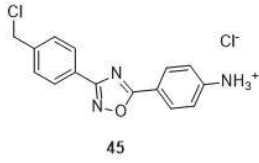
qnp.carbon1k DMSO D:\ chimie 23





qnp.proton DMSO D:\\ chimie 22





175.80

168.02

140.07

136.94

130.43

129.99

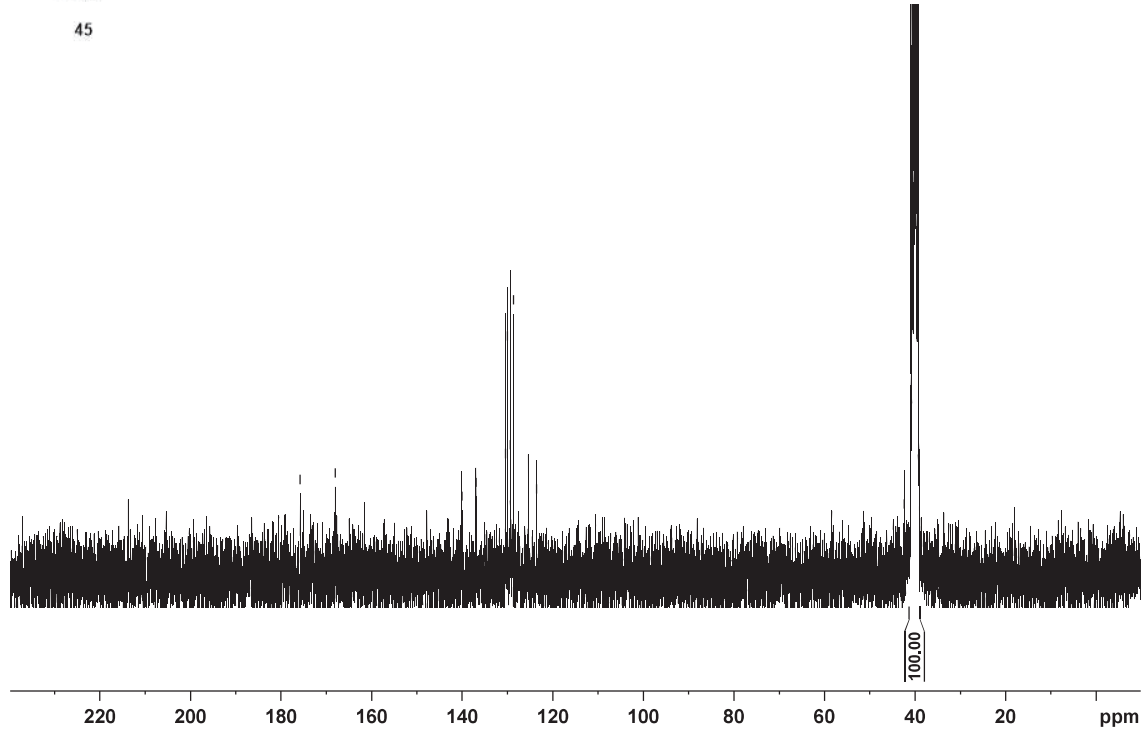
129.39

128.62

125.40

123.56

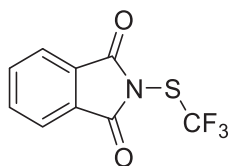
42.37



Experimental section of Chapter 3

Reagents : Most of the reagents used in this section were commercially available from Aldrich or Alfa Aesar. Pd[MeCN]₂Cl₂ and Togni's reagent were made according to the literature^{69,70} and are also available commercially. LDA was made from freshly distilled diisopropylamine and *n*-Buli (previously titrated with diphenylacetic acid).

Electrophilic reagent

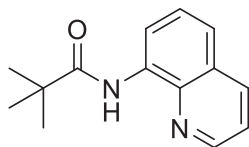


2-((Trifluoromethyl)thio)isoindoline-1,3-dione (55)

The title compound was prepared according to the literature.⁷¹ All physical and spectroscopic data were identical to previously reported.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (dd, *J* = 3.1, 1.0 Hz, 2H, Ar-H), 7.87 (dd, *J* = 3.1, 1.0 Hz, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 165.8, 135.4, 131.5, 127.9 (q, *J* = 316 Hz), 124.7. ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -49.4 (s).

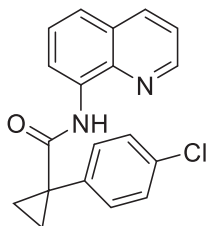
Analytical data for starting material



N-(Quinolin-8-yl)pivalamide (54)

The title compound was prepared according to the literature.⁵⁵ All physical and spectroscopic data were identical to previously reported.

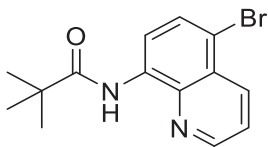
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 10.27 (s (br), 1H, N-H), 8.82-8.78 (m, 2H, Ar-H), 8.11 (dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1H, Ar-H), 7.54-7.39 (m, 3H), 1.43 (s, 9H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 177.3, 148.3, 138.9, 136.3, 134.8, 128.0, 127.5, 121.6, 121.3, 116.3, 40.4, 27.8.



1-(4-Chlorophenyl)-*N*-(quinolin-8-yl)cyclopropane-1-carboxamide (64)

To an oven-dried flask containing 1-(4-chlorophenyl)cyclopropane-1-carboxylic acid (10.0 mmol, 1.97 g, 1 equiv) in dry DCM (100 mL) and DMF (40.0 μL , 500 μmol , 0.05 equiv) was slowly added SOCl_2 (1.10 mL, 15.0 mmol, 1.5 equiv). The reaction mixture was stirred at rt for 3 h and then evaporated under vacuum to provide the crude acid chloride, which was used immediately without further purification. Dichloromethane (10 mL) was added to the acid chloride. A solution of 8-aminoquinoline (1.44 g, 10 mmol, 1 equiv) and triethylamine (1.67 mL, 12 mmol, 1.2 equiv) in dichloromethane (0.25 M) was then added dropwise at 0 $^\circ\text{C}$ to the solution of the acid chloride. The reaction mixture was warmed up to room temperature and stirred overnight. The reaction mixture was diluted with dichloromethane (20 mL) and washed with water (20 mL) and saturated aqueous NaHCO_3 (20 mL). The combined aqueous layers were extracted with dichloromethane (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (x mL), dried over MgSO_4 , filtered, and evaporated under vacuum. The residue was purified by flash column chromatography (EtOAc/ Hexanes 1/9) on silica gel to afford the corresponding amide as an off-white solid (2.00 g, 62%)

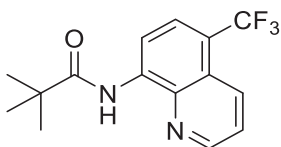
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.89 (s (br), 1H, N-H), 8.67 (dd, $J = 7.1, 1.6$ Hz, 1H, Ar-H), 8.51 (dd, 5.9, 2.6 Hz, 1H, Ar-H), 8.06 (dd, $J = 8.3, 1.6$ Hz, 1H), 7.42-7.54 (m, 6H, Ar-H), 7.33 (dd, $J = 8.1, 4.2$ Hz, 1H, Ar-H), 1.78 (dd, $J = 3.0, 1.0$ Hz, 2H, CH_2), 1.20 (dd, $J = 3.0, 1.0$ Hz, 2H, CH_2).



***N*-(5-Bromoquinolin-8-yl)pivalamide (75)**

The title compound was prepared according to the literature.⁶⁸ All physical and spectroscopic data were identical to previously reported.

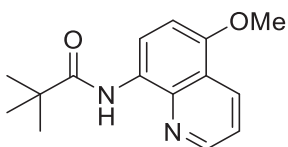
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.32 (s (br), 1H, N-H), 8.83 (dd, *J* = 5.9, 2.6 Hz, 1H, Ar-H), 8.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, Ar-H), 8.52 (dd, *J* = 8.6, 1.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.56 (dd, *J* = 8.5, 4.2 Hz, 1H, Ar-H), 1.42 (s, 9H, CH₃). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 177.5, 148.5, 139.3, 136.1, 134.5, 131.0, 127.2, 122.5, 117.0, 113.9, 40.4, 27.6.



***N*-(5-(Trifluoromethyl)quinolin-8-yl)pivalamide (76)**

The title compound was prepared according to the literature.⁷⁵ All physical and spectroscopic data were identical to previously reported.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.4 (s (br), 1H), 8.89 (dd, *J* = 4.0, 1.8 Hz, 1H), 8.81 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.50 (dt, *J* = 9.0, 1.8 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 9.0, 4.0 Hz, 1H), 1.43 (s, 9H). ¹⁹F NMR (368 MHz, CDCl₃) δ -59.3 (s).

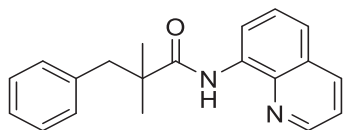


***N*-(5-Methoxyquinolin-8-yl)pivalamide (77)**

The title compound was prepared according to the literature.⁷² All physical and spectroscopic data were identical to previously reported.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.03 (s (br), 1H, N-H), 8.81 (dd, *J* = 4.2, 1.5 Hz, 1H, Ar-H), 8.72 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, Ar-H), 8.55 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H, Ar-H), 7.42 (dd, *J* = 8.4, 4.2 Hz,

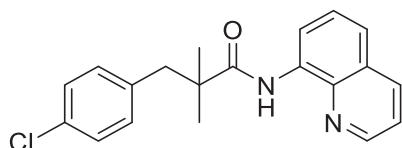
1H, Ar-H), 6.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, Ar-H), 3.97 (s, 3H, OCH₃), 1.42 (s, 9H, CH₃). ¹³C NMR (75.5 MHz, CDCl₃) δ 176.8, 150.0, 148.6, 139.4, 131.1, 128.1, 120.6, 120.4, 116.2, 104.3, 55.7, 40.1, 27.7.



2,2-Dimethyl-3-phenyl-N-(quinolin-8-yl)propanamide (78)

The title compound was prepared according to the literature.⁵⁵ All physical and spectroscopic data were identical to previously reported.

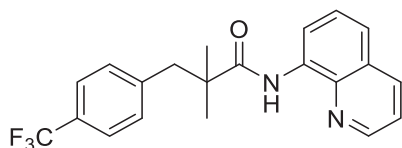
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 10.17 (s (br), 1H), 8.84 (dd, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 1H), 8.74 (dd, $J = 4.2, 1.6$ Hz, 1H), 8.13 (dd, $J = 8.3, 1.6$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 8.3, 1.3$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 8.2, 4.2$ Hz, 1H), 7.23-7.09 (m, 5H), 3.05 (s, 2H), 1.41 (s, 6H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 176.0, 148.1, 138.8, 137.9, 136.2, 134.5, 130.3, 128.0, 127.9, 127.4, 126.3, 121.5, 121.3, 116.2, 46.8, 44.9, 25.2.



3-(4-Chlorophenyl)-2,2-dimethyl-N-(quinolin-8-yl)propanamide (79)

The title compound was prepared according to the literature.⁵⁵ All physical and spectroscopic data were identical to previously reported.

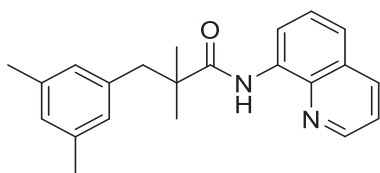
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 10.13 (s (br), 1H), 8.83-8.78 (m, 1H), 8.73 (dd, $J = 4.1, 1.6$ Hz, 1H), 8.13 (dd, $J = 8.1, 1.2$ Hz, 1H), 7.54 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 8.2, 1.1$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 8.2, 4.2$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 2.99 (s, 2H), 1.41 (s, 6H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 175.6, 148.2, 138.7, 136.4, 136.2, 134.3, 132.2, 131.5, 128.1, 127.8, 127.3, 121.5, 121.5, 116.2, 46.2, 44.9, 25.2.



2,2-Dimethyl-N-(8-quinolinyl)-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)propanamide (80)

The title compound was prepared according to the literature.⁵⁵ All physical and spectroscopic data were identical to previously reported.

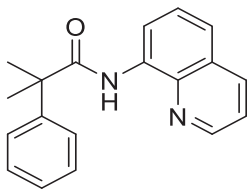
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.12 (s (br), 1H), 8.80 (dd, *J* = 7.2, 1.8 Hz, 1H), 8.72 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.14 (dd, *J* = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.58-7.49 (m, 2H), 7.44-7.40 (m, 3H), 7.31-7.28 (m, 2H), 3.01 (s, 2H), 1.44 (s, 6H). ¹⁹F NMR (282.4 MHz, CDCl₃): δ -63.0 (s). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 175.6, 148.5, 142.3, 138.9, 136.4, 134.4, 130.7, 128.9 (q, *J* = 32.4 Hz), 128.1, 127.5, 125.1 (q, *J* = 3.8 Hz), 125.05, 124.5 (q, *J* = 273 Hz), 121.7, 116.5, 46.8, 45.2, 25.5.



3-(3,5-Dimethylphenyl)-2,2-dimethyl-N-(quinolin-8-yl)propanamide (81)

The title compound was prepared according to the literature.⁷³ All physical and spectroscopic data were identical to previously reported.

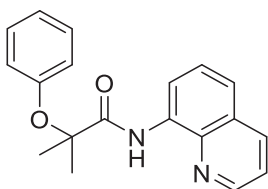
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 10.1 (s (br), 1H), 8.84 (dd, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 8.73 (dd, *J* = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.13 (dd, *J* = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 7.57-7.46 (m, 2H), 7.42 (dd, *J* = 8.2, 4.2 Hz, 1H), 6.87-6.75 (m, 3H), 2.97 (s, 2H), 2.14 (s, 6H) 1.42 (s, 6H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 176.02, 148.14, 138.76, 137.91, 136.20, 134.47, 130.25, 127.95, 127.86, 127.40, 126.32, 121.47, 121.31, 116.23, 46.83, 44.92, 25.22.



2-Methyl-2-phenyl-*N*-(quinolin-8-yl)propanamide (82)

The title compound was prepared according to the literature.⁵⁵ All physical and spectroscopic data were identical to previously reported.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 9.87 (s (br), 1H), 8.77 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.59 (dd, *J* = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.06 (dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.50 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.33 (dd, *J* = 8.2, 4.2 Hz, 1H), 7.30 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 1.78 (s, 6H). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 175.8, 148.1, 144.8, 138.6, 136.0, 134.7, 128.7, 127.8, 127.3, 127.0, 126.3, 121.4, 121.2, 115.9, 48.3, 27.0.

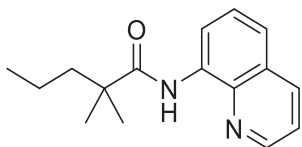


2-Methyl-2-phenoxy-*N*-(quinolin-8-yl)propanamide (83)

A solution of phenol (941 mg, 10 mmol) in acetone (40 mL) was cooled to 0 °C with an ice bath. NaOH (1.72 g, 43.0 mmol, 4.3 equiv) was added portion wise and then chloroform (10 mL). The reaction was heated at reflux for 5 hours. After the reaction was cooled to rt, water was added to mixture and the aqueous phase was washed with CHCl₃ (3 x 20 mL). The two layers were separated and the aqueous layer was then acidified with 2 M HCl until the pH = 2. The aqueous layer was then extracted with diethyl ether (3 x 30 mL). The combined organic layers were washed with brine (20 mL), dried over MgSO₄, filtered, and evaporated under vacuum to afford the corresponding carboxylic acid, which was used directly for the next step without further purification. To an oven-dried flask containing 2-methyl-2-phenoxypropanoic acid (1 equiv) was slowly added SOCl₂ (10 mL). The reaction mixture was heated at reflux for

3 h and then evaporated under vacuum to provide the crude acid chloride, which was used immediately without further purification. Dichloromethane (25 mL, 0.4 M) was added to the acid chloride. A solution of 8-aminoquinoline (1.44 g, 10 mmol, 1 equiv) and Et₃N (1.67 mL, 12 mmol, 1.2 equiv) in dichloromethane (50 mL, 0.5 M) was then added dropwise at 0 °C to the solution of the acid chloride. The reaction mixture was warmed up to room temperature and stirred overnight. The reaction mixture was diluted with dichloromethane (20 mL) and washed with water (20 mL) and saturated aqueous NaHCO₃ (20 mL). The combined aqueous layers were extracted with dichloromethane (3 x 25 mL). The combined organic layers were washed with brine (25 mL), dried over MgSO₄, filtered, and evaporated under vacuum. The residue was purified by flash column chromatography (EtOAc/ Hexanes 1/9) on silica gel to afford the corresponding amide as an orange solid (0.700 g, 23%)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.20 (s (br), 1H), 8.84 (dd, *J* = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 8.78 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.14 (dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.51-7.60 (m, 2H), 7.42 (dd, *J* = 8.3, 4.2 Hz), 7.13-7.05 (m, 3H), 1.67 (s, 6H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 173.8, 154.8, 148.7, 139.2, 136.2, 134.5, 129.4, 128.1, 127.4, 123.6, 122.1, 122.0, 121.7, 116.5, 82.4, 25.4.

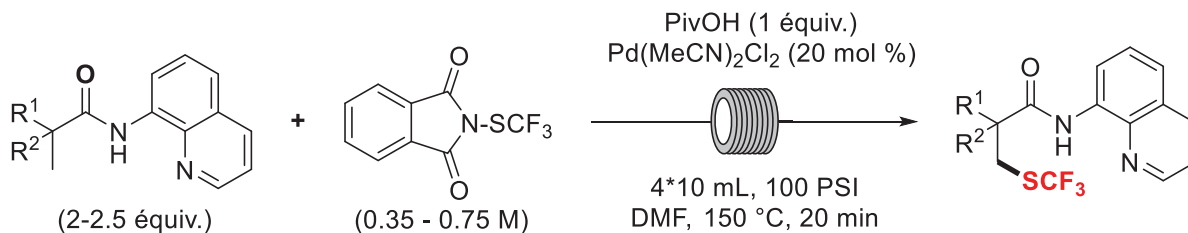


2,2-Dimethyl-*N*-(quinolin-8-yl)pentanamide (84)

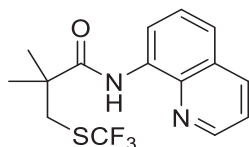
The title compound was prepared according to the literature.⁶² All physical and spectroscopic data were identical to previously reported.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.25 (s (br), 1H), 8.79-8.83 (m, 2H), 8.16 (dd, *J* = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.56-7.43 (m, 3H), 1.67-1.72 (m, 2H), 1.40-1.35 (m, 8H), 0.92 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 176.9, 154.8, 148.7, 139.2, 136.3, 134.5, 129.4, 128.1, 127.4, 123.6, 122.2, 122.0, 121.7, 116.5, 44.1, 44.0, 25.7, 18.3, 14.7.

General Procedure for the Pd(II)-Catalyzed Trifluoromethylthiolation of Amides



The C-H insertion reaction was performed in a Vapourtec R-series continuous flow system equipped with 4 PFA reactors (10 mL, 1.00 mm i.d) heated at 150 °C. The amide (2.0-2.5 equiv), 2-((trifluoromethyl)thio)isoindoline-1,3-dione (**55**) (1 equiv), Pd[MeCN]₂Cl₂ (20 mol %) and PivOH (1 equiv) were dissolved in DMF (0.4-0.75 M). The resulting solution was pumped into the PFA reactors at 150 °C for 20 minutes with a flow rate of 2.00 mL/min. Upon exiting the fourth flow reactor, the reaction stream passed a back-pressure regulator (100 psi) before being collected into a flask.. The reaction mixture was cooled to room temperature and diluted with diethyl ether (20 mL) and water (x mL). The two layers were separated and the organic layer was washed with saturated aqueous NaHCO₃ (3 × 20 mL) and brine (20 mL), dried over MgSO₄, filtered, and evaporated under vacuum. The crude mixture was purified by flash chromatography on silica gel to give the desired product.

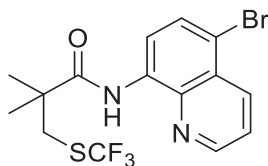


2,2-Dimethyl-N-(quinolin-8-yl)-3-((trifluoromethyl)thio)propanamide (**56**)

The title compound was prepared according to the general procedure using *N*-(Quinolin-8-yl)pivalamide (**54**) (107 mg, 469 μmol, 2.5 equiv) and electrophile **55** (46.3 mg, 187.5 μmol) in DMF (0.250 mL, 0.75 M). The crude mixture was purified by flash chromatography (pentane: dichloromethane 60:40) to afford the desired product as a pale yellow solid (36.5 mg, 59%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 10.30 (s (br), 1H), 8.83 (dd, *J* = 4.2, 1.5 Hz, 1H), 8.79–8.69 (m, 1H), 8.17 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.58–7.50 (m, 2H), 7.47 (dd, *J* = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 3.22 (s, 2H), 1.58 (s, 6H). ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -42.3 (s). ¹³C NMR (75 MHz,

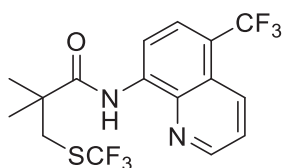
CDCl₃) δ 174.0, 148.4, 138.7, 136.4, 134.0, 131.1 (q, $J = 306.5$ Hz), 127.9, 127.4, 121.8, 121.7, 116.6, 44.4, 39.2 (q, $J = 2.3$ Hz), 25.2.



***N*-(5-Bromoquinolin-8-yl)-2,2-dimethyl-3-((trifluoromethyl)thio)propanamide (59)**

The title compound was prepared according to the general procedure using *N*-(5-bromoquinolin-8-yl)pivalamide (**75**) (61.4 mg, 0.200 mmol, 2.0 equiv) and electrophile **55** (24.7 mg, 100 μ mol) in DMF (0.250 mL, 0.4 M). The crude mixture was purified by flash chromatography (pentane/dichloromethane 50:50) to afford the desired product as a yellow oil (17.9 mg, 44%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.25 (s (br), 1H), 8.84 (dd, $J = 4.2, 1.6$ Hz, 1H), 8.64 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.53 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 8.3, 4.2$ Hz, 1H), 3.21 (s, 2H), 1.56 (s, 3H). **¹⁹F NMR** (282 MHz, CDCl₃) δ -42.3 (s). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 174.2, 149.0, 139.5, 136.1, 134.0, 131.1 (q, $J = 302$ Hz), 131.0, 127.3, 122.8, 118.7, 117.2, 114.7, 44.5, 39.5 (q, $J = 2.0$ Hz), 25.2. **IR** (DCM) 2292, 2851, 1523, 1364, 1113, 931, 838, 606. **HRMS** (ESI +) calcd. for C₁₅H₁₅BrF₃N₂OS [M+H]⁺: 407.0035; found: 407.0046.

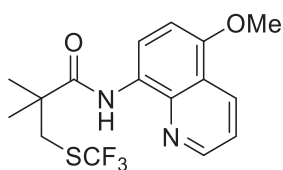


2,2-Dimethyl-*N*-(5-(trifluoromethyl)quinolin-8-yl)-3-((trifluoromethyl)thio)propanamide (60)

The title compound was prepared according to the general procedure using *N*-(5-(trifluoromethyl)quinolin-8-yl)pivalamide (**76**) (88.9 mg, 0.3 mmol, 2.0 equiv) and electrophile **55** (37.1 mg, 150 μ mol) in DMF (0.250 mL, 0.6 M). The crude mixture was

purified by flash chromatography (hexanes /dichloromethane 50 : 50) to afford the desired product as a yellow oil (21 mg, 35%).

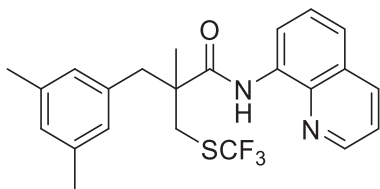
Rf : 0.33 (DCM/Hexanes 1/1). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 10.47 (s (br), 1H), 8.91 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 8.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H) 8.52 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J* = 8.6 ,4.0 Hz , 1H), 3.22 (s, 2H), 1.58 (s, 6H). **¹⁹F NMR** (282 MHz, CDCl₃) δ -41.9 (s), -59.0 (s). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 174.6, 149.0, 138.7, 137.6, 133.5, 131.2 (q, *J* = 306 Hz), 126.7 (q, *J* = 5.7 Hz), 124.4, 123.1, 120.3, 120.0, 114.5, 44.7, 39.2, 25.3. **IR** (CDCl₃) 3345, 2926, 2855, 1686, 1526, 1389, 1327, 956, 854, 791. **HRMS** (ESI +) calcd. for C₁₆H₁₄F₆N₂OS [M]⁺: 396.0731; found: 396.7824.



***N*-(5-Methoxyquinolin-8-yl)-2,2-dimethyl-3-((trifluoromethyl)thio)propanamide (61)**

The title compound was prepared according to the general procedure using *N*-(5-methoxyquinolin-8-yl)pivalamide (77) (80.7 mg, 0.25 mmol, 2.0 equiv) and electrophile **55** (30.9 mg, 125 μmol) in DMF (0.250 mL, 0.5 M). The crude mixture was purified by flash chromatography (DCM 100 %) to afford the desired product as a yellow solid (12 mg, 27%)

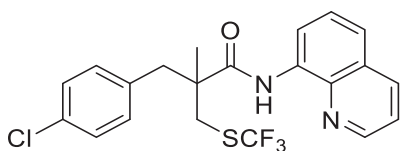
Rf : 0.28 (DCM 100 %) **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 10.05 (s (br), 1H), 8.83 (dd, *J* = 4.3, 1.7 Hz, 1H), 8.66 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H) 8.58 (dd, *J* = 8.4, 1.7 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.6, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.21 (s, 2H), 1.56 (s, 6H). **¹⁹F NMR** (282 MHz, CDCl₃) δ -42.3 (s). **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 173.7, 150.6, 149.0, 139.5, 131.4, 131.3 (q, *J* = 311 Hz), 127.6, 120.9, 120.6, 116.8, 104.4, 56.9, 44.3, 39.5, 25.3. **IR** (DCM) 3365, 2920, 2850, 1664, 1553, 1496, 1401, 1270, 1111, 786, 606. **HRMS** (ESI +) calcd. for C₁₆H₁₇F₃N₂NaO₂S₂ [M+Na]⁺: 381.0855; found: 381.08609.



2-(3,5-Dimethylbenzyl)-2-methyl-N-(quinolin-8-yl)-3-((trifluoromethyl)thio)propenamide (63)

The title compound was prepared according to the general procedure using 3-(3,5-dimethylphenyl)-2,2-dimethyl-*N*-(quinolin-8-yl)propanamide (**81**) (104 mg, 0.312 mmol, 2.5 equiv) and electrophile **55** (30.9 mg, 125 μ mol) in DMF (0.250 mL, 0.5 M). The crude mixture was purified by flash chromatography (toluene:hexane 75:25) to afford the desired product as an amorphous solid (23 mg, 41%).

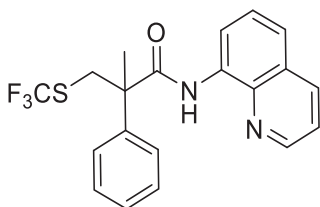
R_f: 0.61 (100% DCM) **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) 10.06 (s (br), 1H), 8.75 (dd, *J* = 7.1, 1.8 Hz, 1H), 8.71 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.15 (dd, *J* = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.59–7.51 (m, 2H), 7.44 (dd, *J* = 8.3, 4.2 Hz, 1H), 6.75–6.72 (m, 3H), 3.52 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.13 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 3.00 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 2.91 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 2.08 (s, 6H) 1.57 (s, 3H). **¹⁹F NMR** (282.4 MHz, CDCl₃): δ -42.0 (s). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 170.9, 148.3, 137.8, 135.8, 134.0, 131.2 (q, *J* = 306.5 Hz), 128.7, 128.3, 128.2, 127.5, 121.9, 121.7, 116.7, 49.0, 45.5, 38.2, 21.2. **IR** (DCM) 3356, 3007, 2969, 2344, 1676, 1531, 1275, 1260, 1115. **HRMS** (ESI +) calcd. for C₂₃H₂₄F₃N₂OS [M+H]⁺: 433.1556; found: 433.1562.



2-(4-Chlorobenzyl)-2-methyl-N-(quinolin-8-yl)-3-((trifluoromethyl)thio)propenamide (64)

The title compound was prepared according to the general procedure using 3-(4-chlorophenyl)-2,2-dimethyl-*N*-(quinolin-8-yl)propanamide (**79**) (102 mg, 0.3 mmol, 2.0 equiv) and electrophile **55** (37.1 mg, 150 μ mol) in DMF (0.250 mL, 0.6 M). The crude mixture was purified by flash chromatography (hexanes /dichloromethane 60:40) to afford the desired product as a yellow oil (29 mg, 44%).

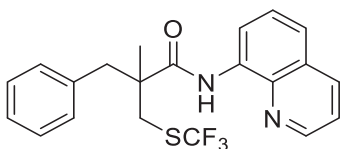
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 10.10 (s (br), 1H), 8.82–8.70 (m, 2H), 8.18 (dd, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.58–7.50 (m, 2H), 7.45 (dd, *J* = 8.1, 4.2 Hz, 1H), 7.19–7.11 (m, 4H), 3.52 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 3.27 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 3.03 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 2.92 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 1.60 (s, 3H). **¹⁹F NMR** (282.4 MHz, CDCl₃) δ –42.0 (s). **¹³C NMR** (75.5 MHz, CDCl₃) δ 172.3, 148.4, 138.6, 136.3, 134.5, 133.6, 133.0, 131.4, 130.2 (q, *J* = 306.5 Hz), 127.9, 127.3, 122.1, 121.7, 116.6, 48.9, 44.7, 38.2 (q, *J* = 1.5 Hz), 20.8.



2-Methyl-2-phenyl-*N*-(quinolin-8-yl)-3-((trifluoromethyl)thio)propanamide (65)

The title compound was prepared according to the general procedure using 2-methyl-2-phenyl-*N*-(quinolin-8-yl)propanamide (**82**) (50 mg, 0.172 mmol, 2.0 equiv) and electrophile **55** (21.3 mg, 86 μmol) in DMF (0.250 mL, 0.35 M). The crude mixture was purified by flash chromatography (toluene:pentane, 60:40 + 1% Et₃N) to afford the desired product as a white solid (15 mg, 45%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9.84 (s (br), 1H), 8.70 (dd, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 8.61 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.13 (dd, *J* = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.58–7.51 (m, 4H), 7.47–7.43 (m, 2H), 7.41–7.39 (m, 2H), 3.74 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.40 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 2.04 (s, 3H). **¹⁹F NMR** (282.4 MHz, CDCl₃) δ –42.5 (s). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 173.6, 148.4, 141.0, 138.6, 136.3, 134.3, 131.0 (q, *J* = 306.5 Hz), 129.3, 128.3, 128.0, 127.4, 126.8, 121.9, 121.8, 116.3, 52.2, 39.8, 22.4.

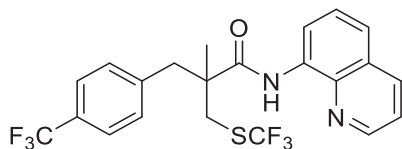


2-Benzyl-2-methyl-*N*-(quinolin-8-yl)-3-((trifluoromethyl)thio)propanamide (66)

The title compound was prepared according to the general procedure using 2,2-dimethyl-3-phenyl-*N*-(quinolin-8-yl)propanamide (**78**) (95.2 mg, 0.33 mmol, 2.5 equiv) and electrophile

55 (30.9 mg, 125 μ mol) in DMF (0.250 mL, 0.5 M). The crude mixture was purified by flash chromatography (hexanes /dichloromethane 60:40) to afford the desired product as a white solid (21 mg, 41%).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 10.12 (s (br), 1H), 8.76–8.70 (m, 2H), 8.13 (dd, $J = 8.3, 1.6$ Hz, 1H), 7.53–7.51 (m, 2H), 7.42 (dd, $J = 8.3, 4.2$ Hz, 1H), 7.18–7.13 (m, 5H), 3.50 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 3.23 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 2.98 (d, $J = 11.8$ Hz, 2H), 1.57 (s, 3H). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -42.2 (s). $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 172.8, 148.4, 138.8, 136.4, 136.0, 133.9, 131.0 (q, $J = 306.5$ Hz), 130.3, 128.4, 128.0, 127.5, 127.3, 121.1, 122.0, 116.7, 49.0, 45.6, 38.2 (q, $J = 1.5$ Hz), 21.1.

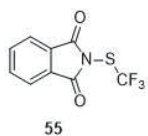


2-Methyl-N-(quinolin-8-yl)-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)-3-((trifluoromethyl)thio)propanamide (66)

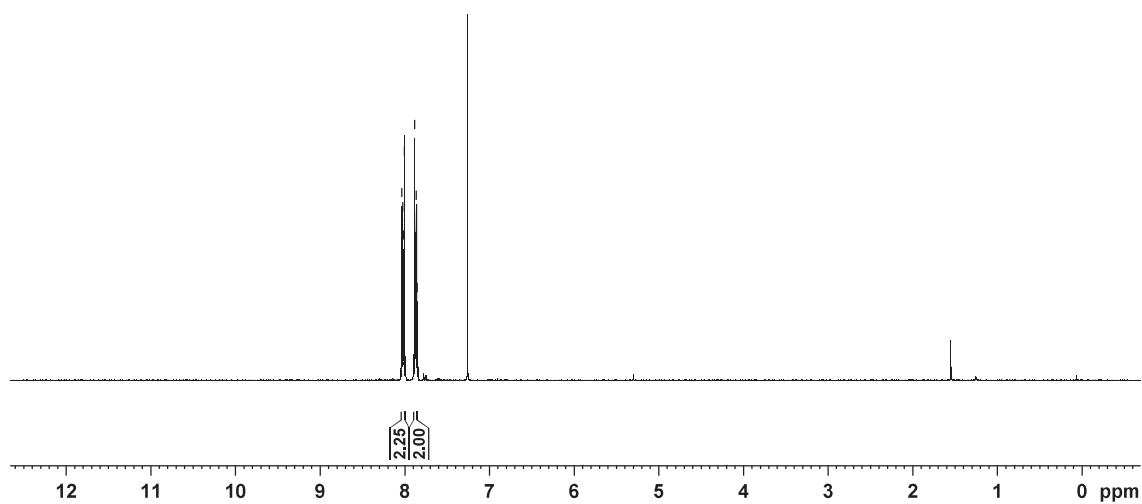
The title compound was prepared according to the general procedure using 2,2-dimethyl-N-(8-quinolinyl)-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)propanamide (**80**) (116 mg, 0.313 mmol, 2.5 equiv) and electrophile **55** (30.9 mg, 125 μ mol) in DMF (0.200 mL, 0.6 M). The product was purified with flash chromatography (hexanes /dichloromethane 60:40) as a yellow oil (20 mg, 34%).

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 10.04 (s (br), 1H), 8.75–8.67 (m, 2H), 8.15 (dd, $J = 8.4, 1.5$ Hz, 1H), 7.56–7.50 (m, 2H), 7.39–7.30 (m, 3H), 7.26 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 3.52 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 3.34 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 3.00 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 2.91 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 1.58 (s, 3H). $^{19}\text{F NMR}$ (282.4 MHz, CDCl_3) δ -42.0 (s), -63.1 (s). $^{13}\text{C NMR}$ (75.5 MHz, CDCl_3) δ 172.2, 148.5, 140.2, 138.5, 136.3, 133.5, 130.9 (q, $J = 306.5$ Hz), 130.4, 129.3 (q, $J = 33.2$ Hz), 127.8, 127.3, 125.2 (q, $J = 3.8$ Hz), 124.0 (q, $J = 271.8$ Hz), 122.1, 121.7, 116.6, 49.0, 45.2, 38.5, 20.9.

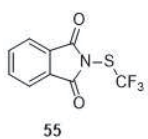
qnp.proton CDCl3 D:\\ chimie 1



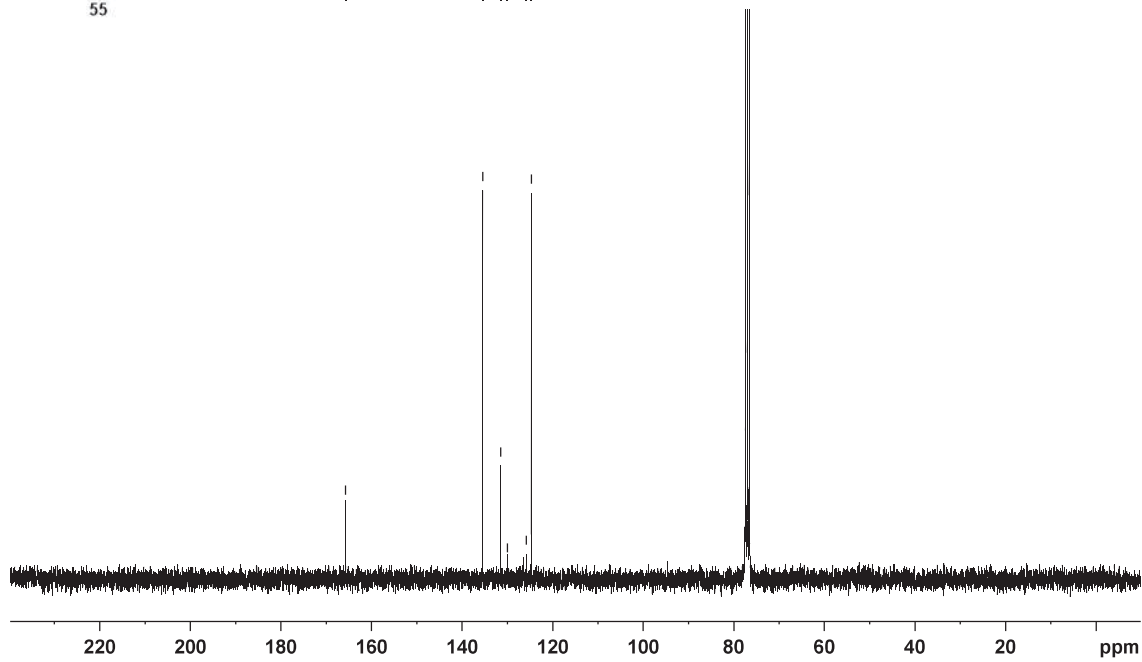
8.03
8.02
8.02
8.00
7.89
7.88
7.87
7.86



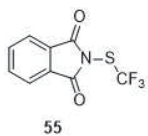
qnp.carbon1k CDCl3 D:\\ chimie 1



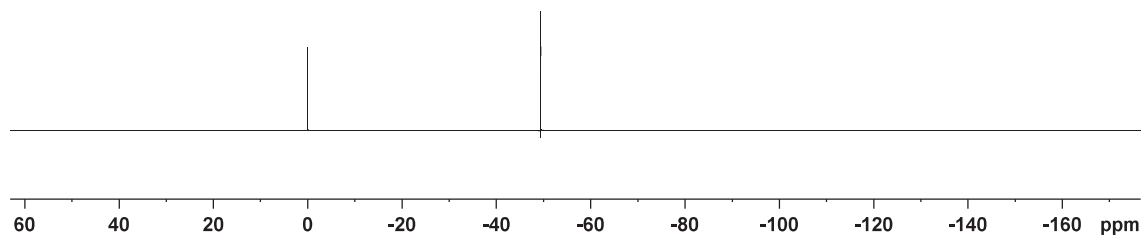
165.75
135.39
131.47
129.97
125.80
124.69



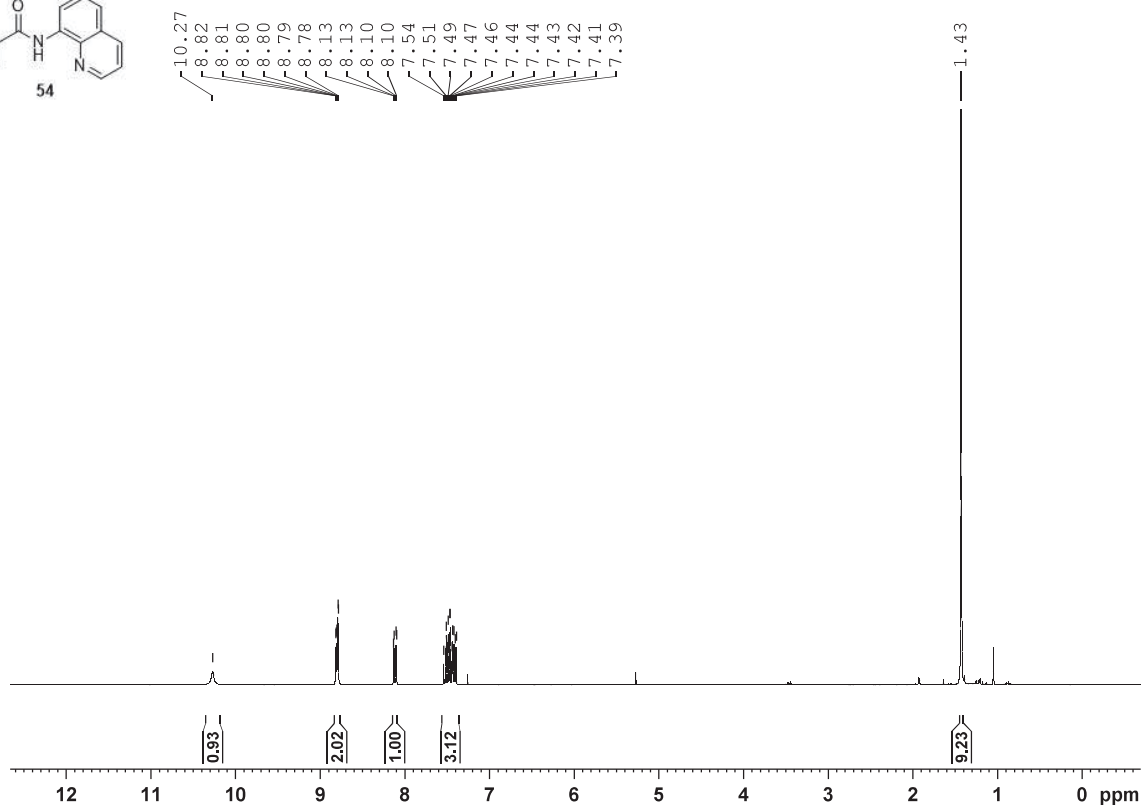
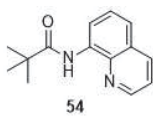
qnp.f19 CDC13 D:\\ chimie 53



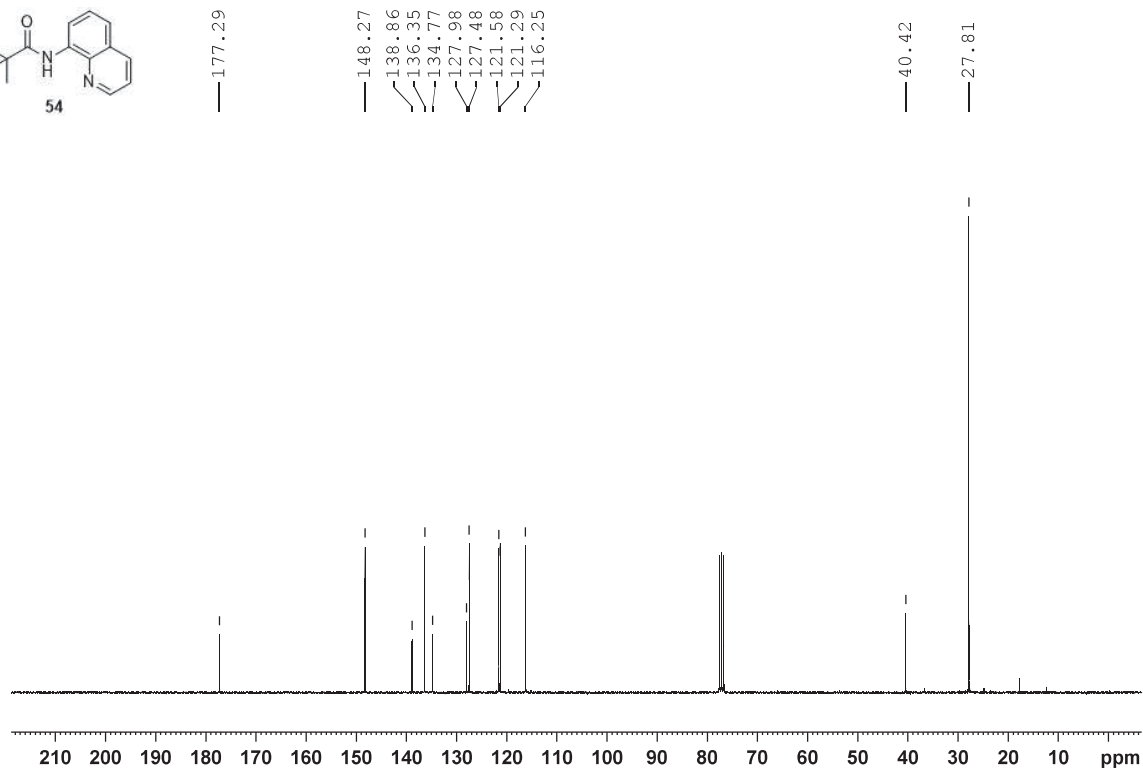
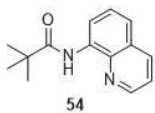
-49.41



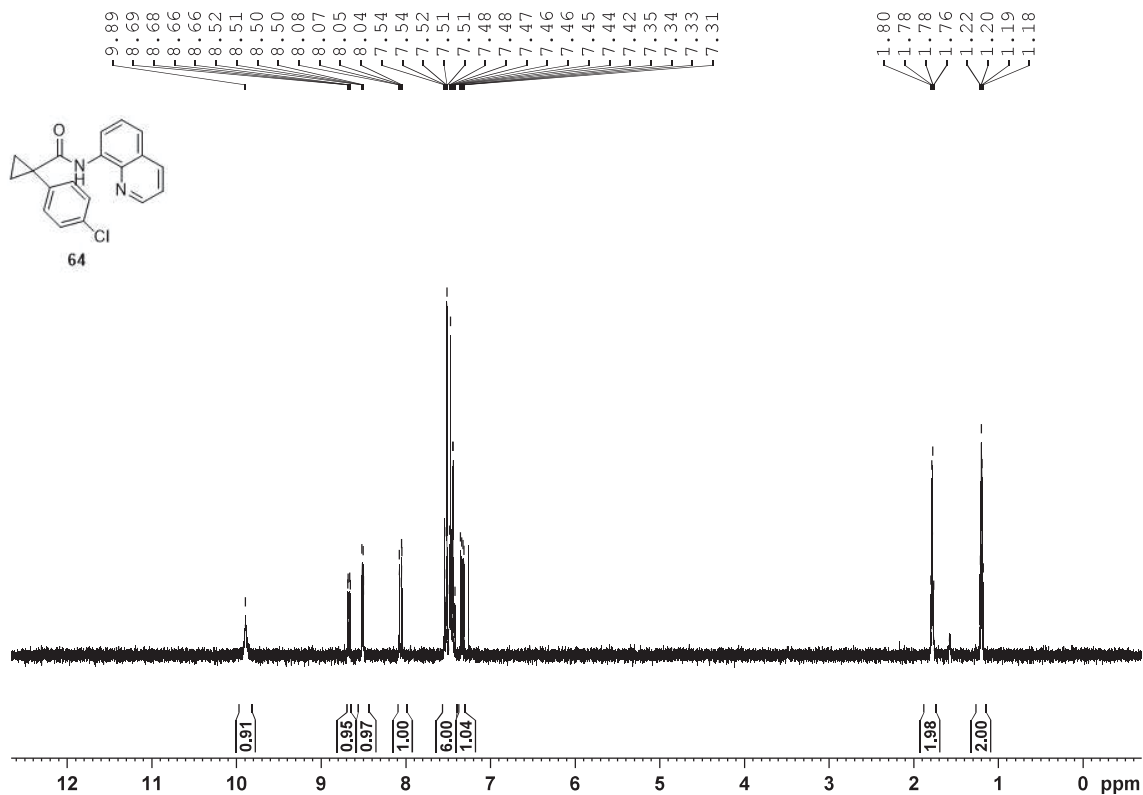
qnp.proton CDC13 D:\\ chimie 1



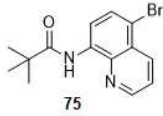
qnp.carbon1k CDC13 D:\\ chimie 1



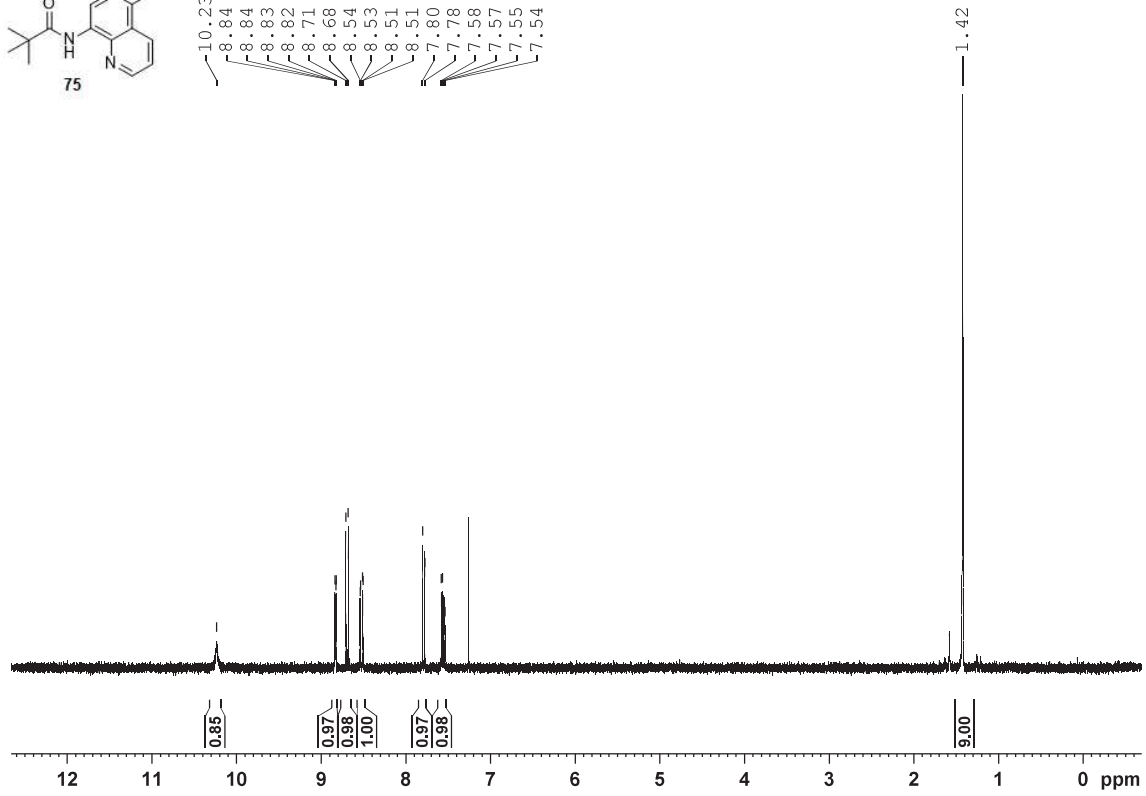
qnp.proton CDC13 D:\\ chimie 52



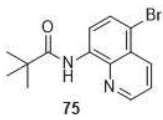
qnp.proton CDC13 D:\\ chimie 51



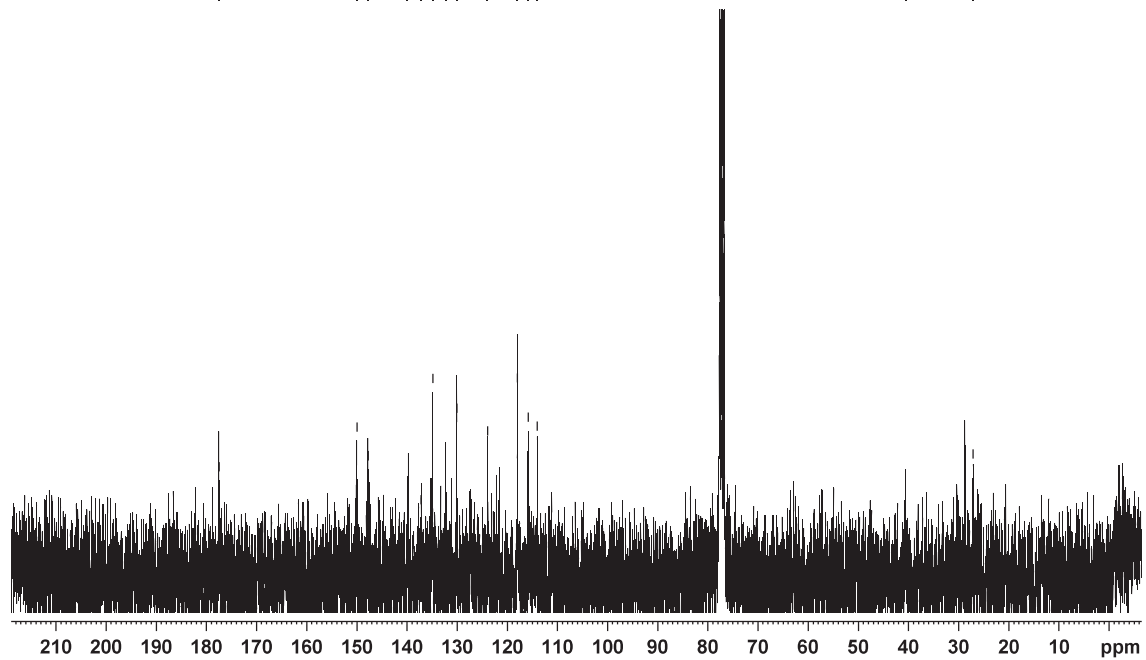
10.23
8.84
8.84
8.83
8.82
8.71
8.68
8.54
8.53
8.51
8.51
7.80
7.78
7.58
7.57
7.55
7.54



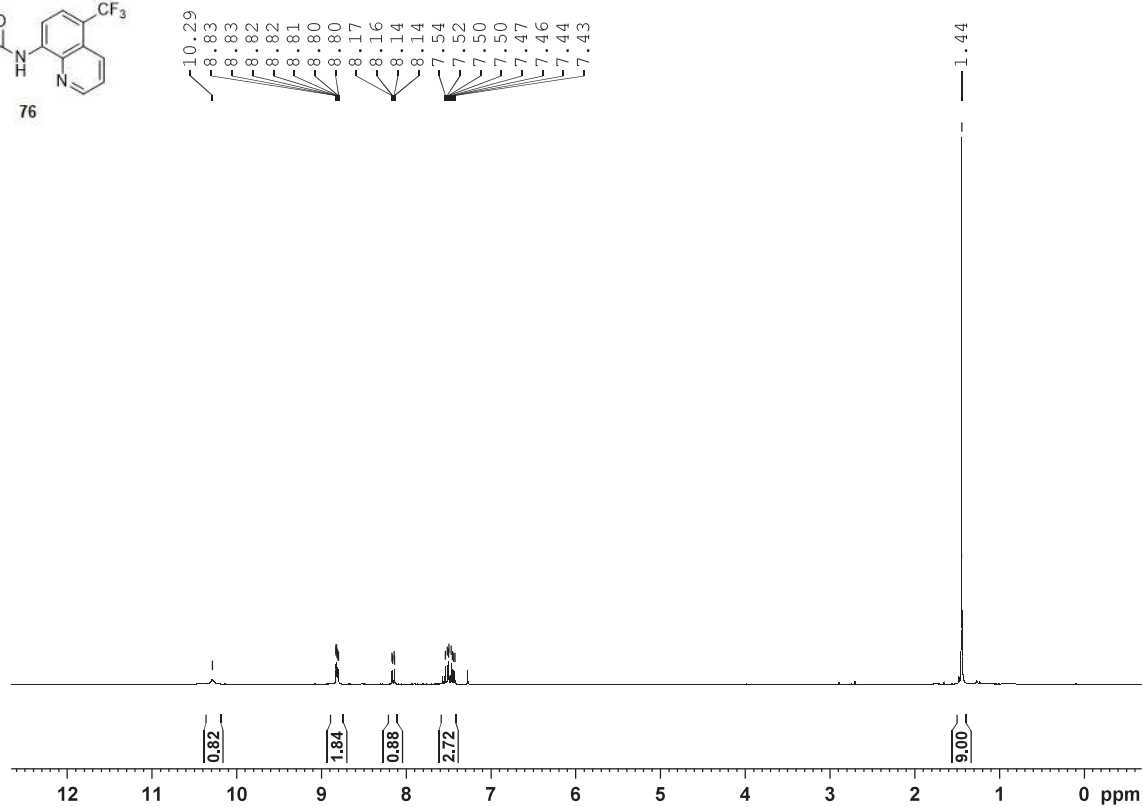
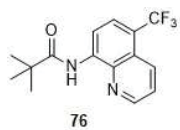
qnp.carbon1k CDC13 D:\\ chimie 51



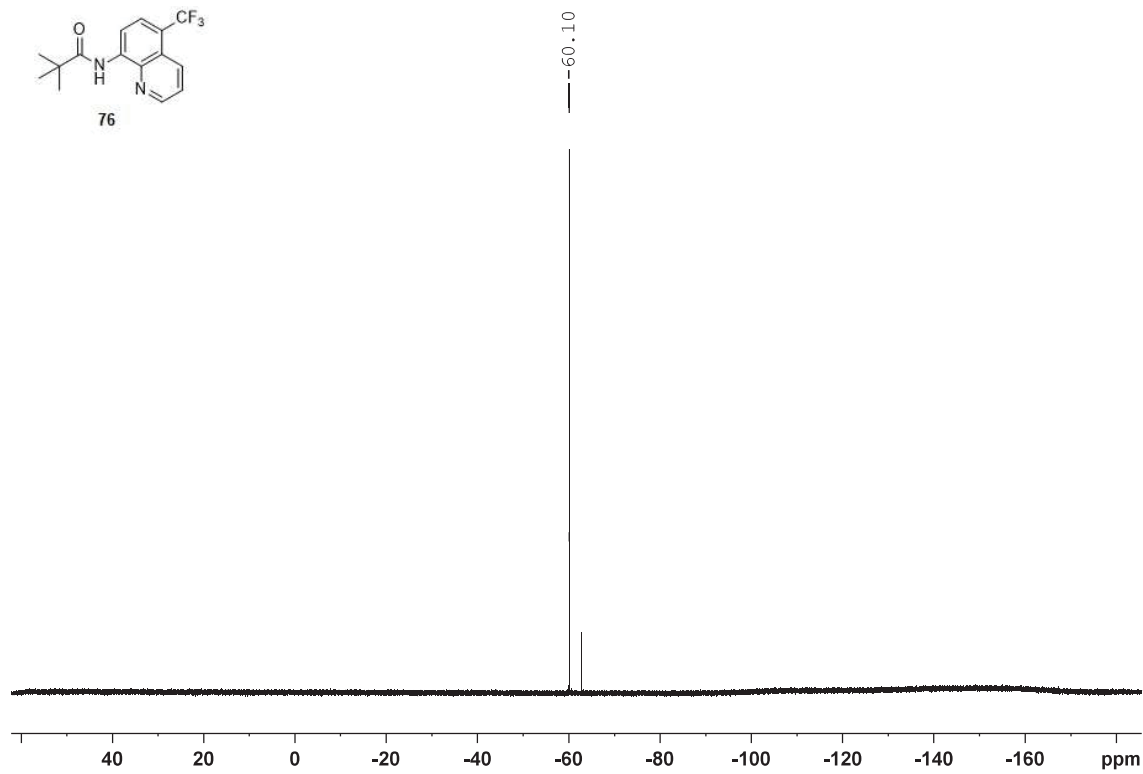
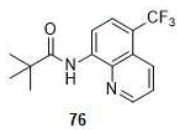
177.50
149.99
147.77
139.94
137.20
134.84
132.25
130.04
123.96
118.00
115.83
114.03
40.50
27.13



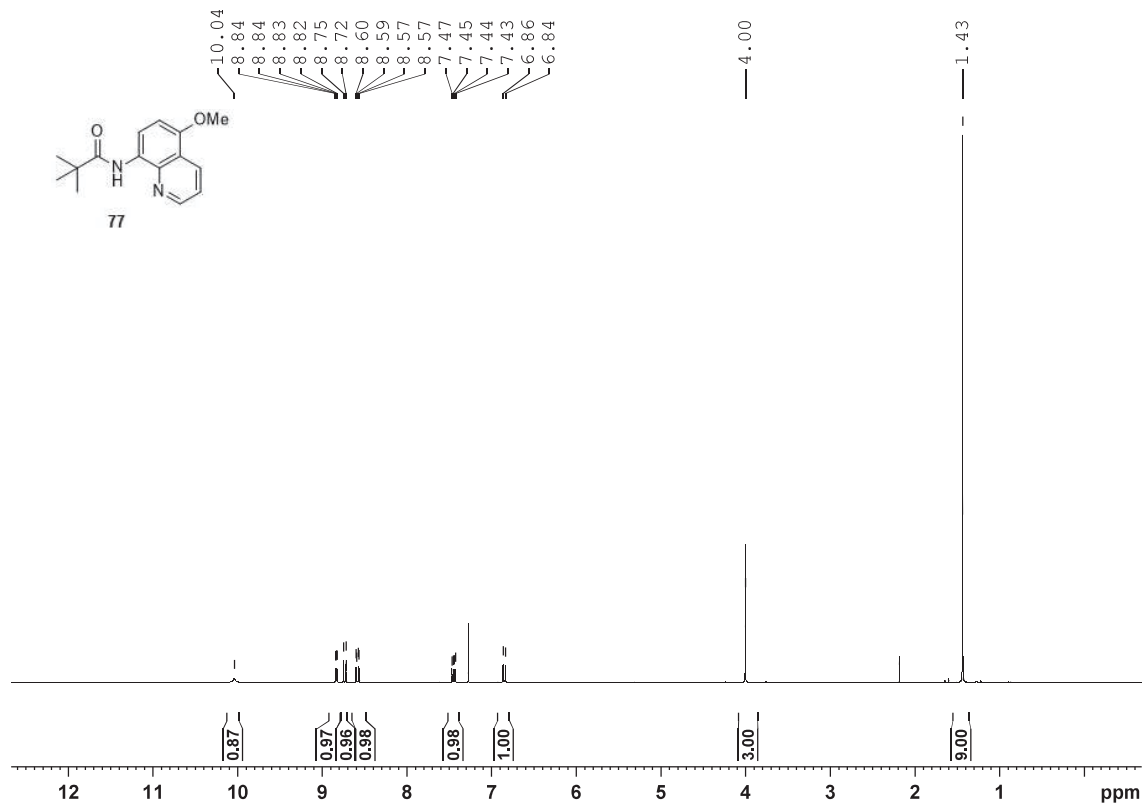
qnp.proton CDC13 D:\ chimie 34



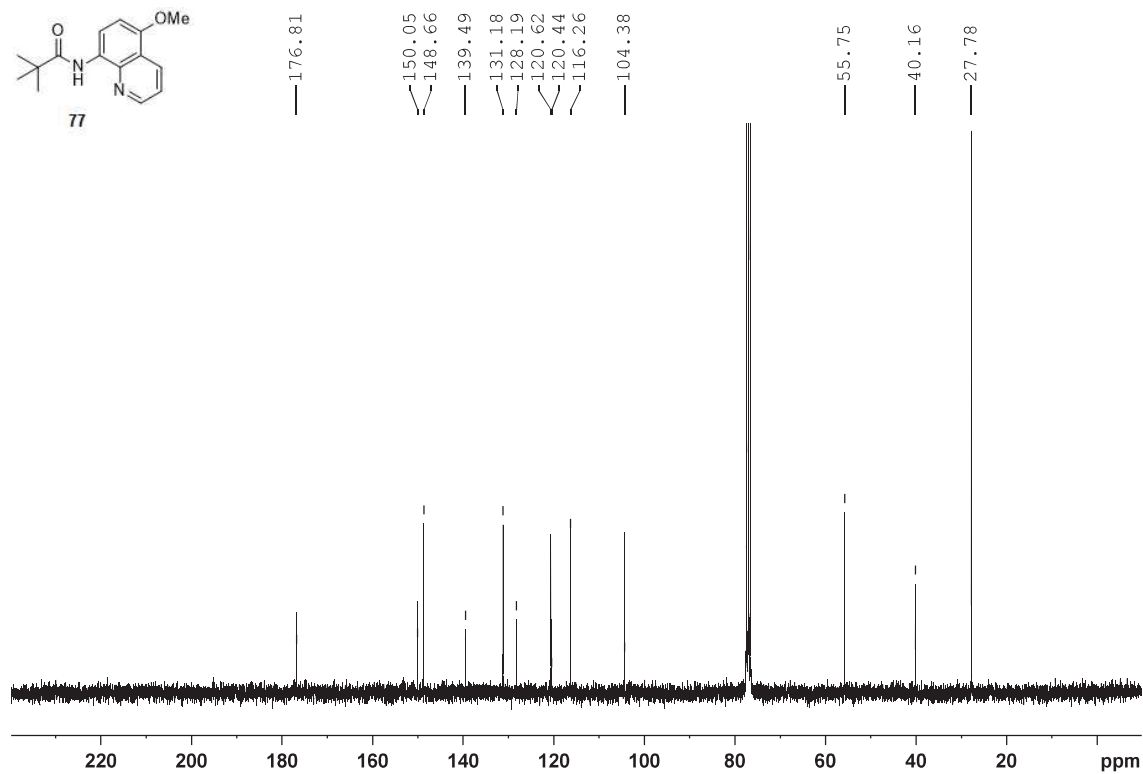
qnp.f19 CDC13 D:\ chimie 54



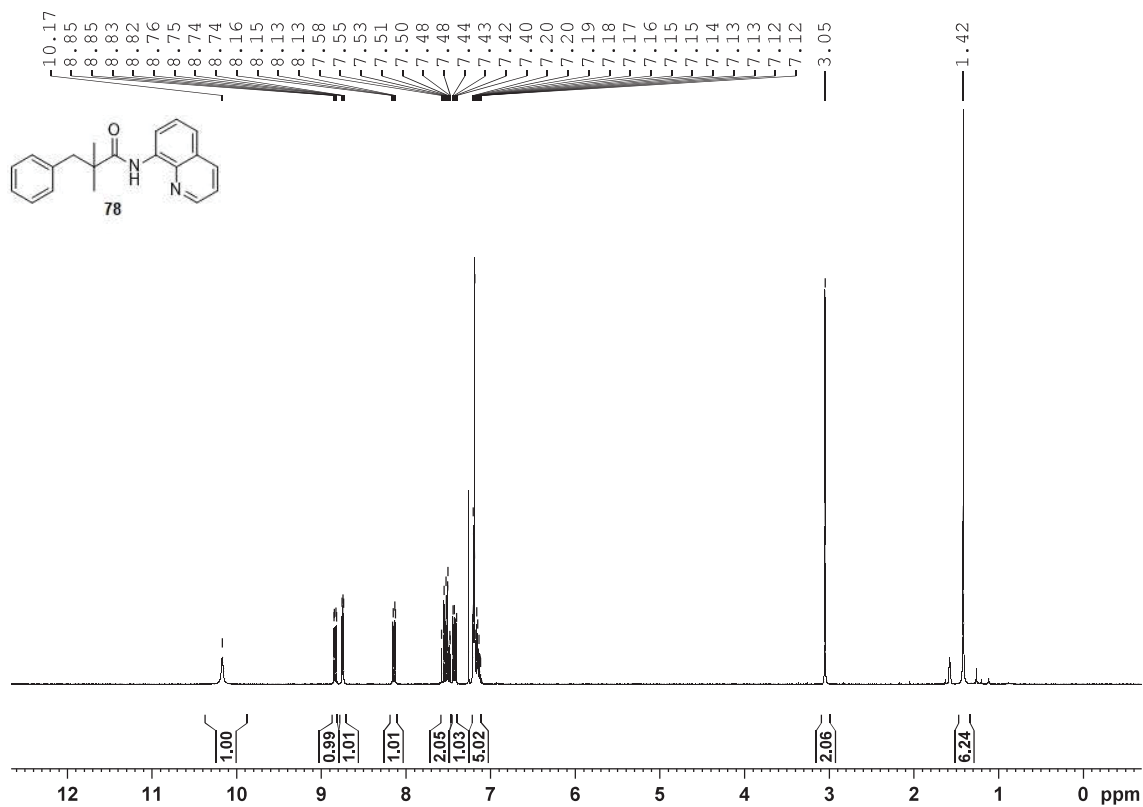
qnp.proton CDC13 D:\\ chimie 57



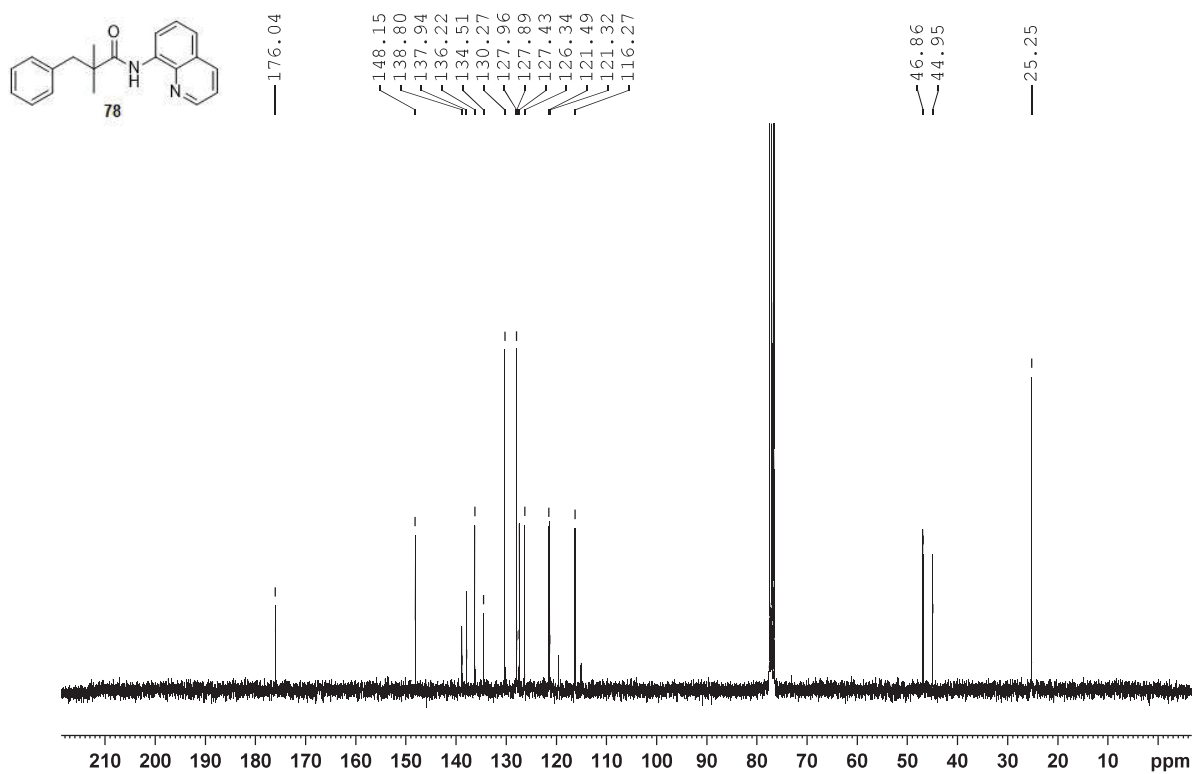
qnp.carbon1k CDC13 D:\\ chimie 57



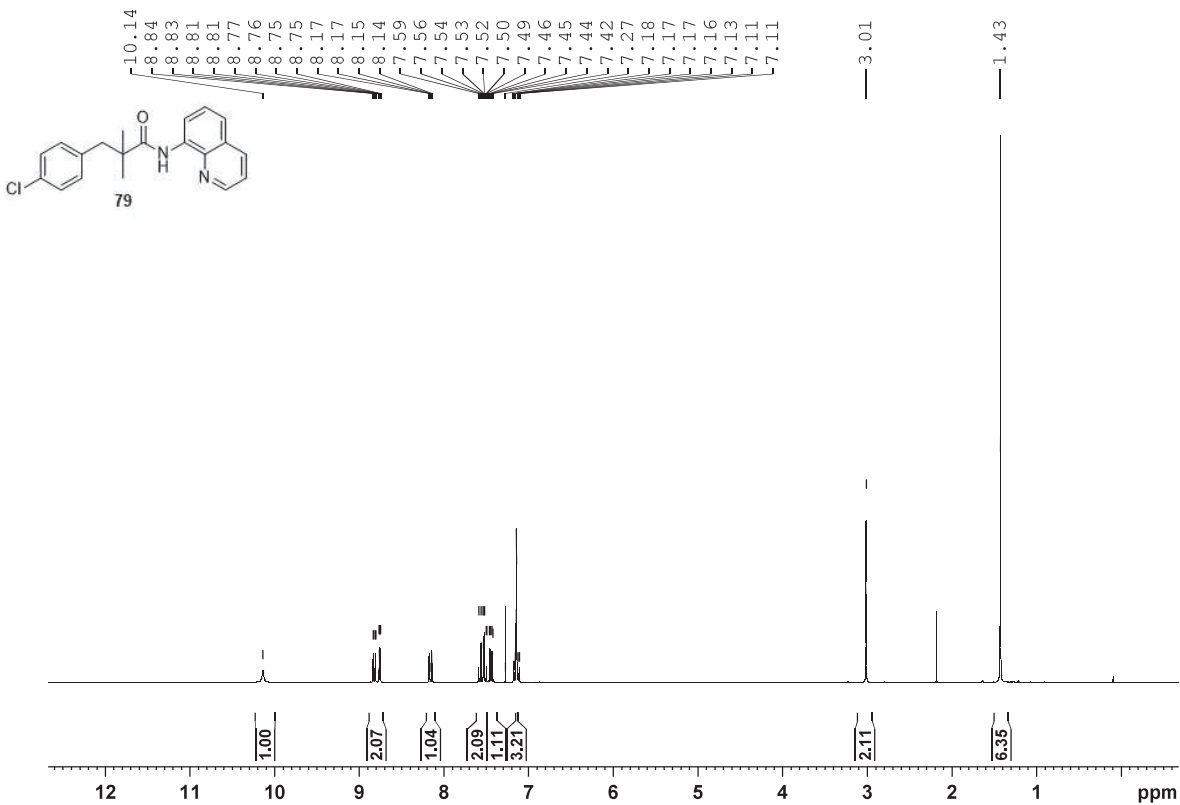
qnp.proton CDCl3 D:\\ chimie 2



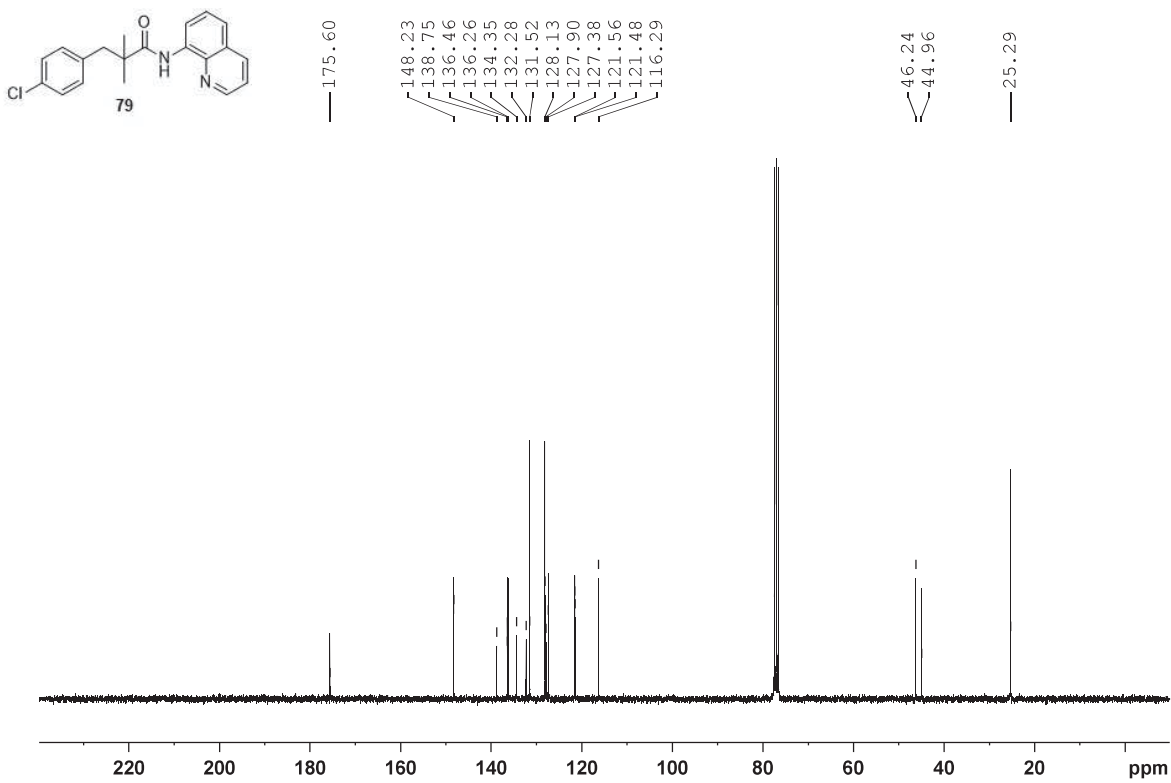
qnp.carbonk CDCl3 D:\\ chimie 2



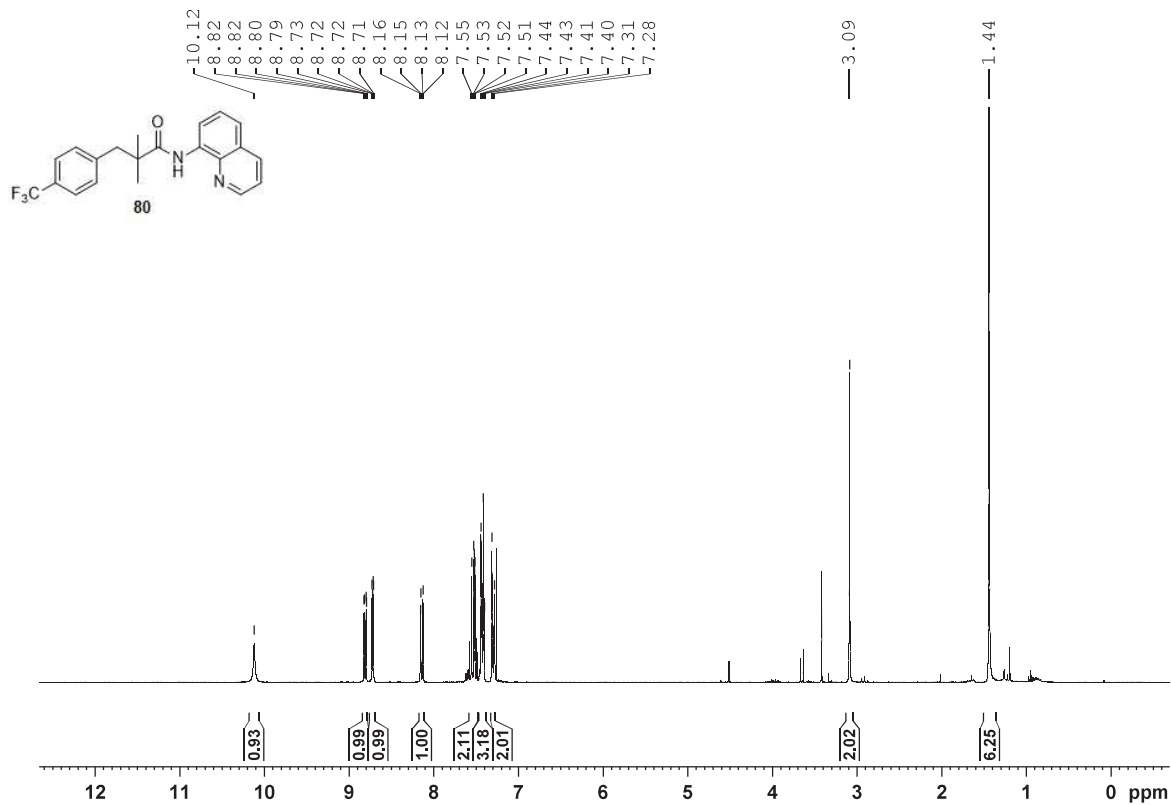
qnp.proton CDC13 D:\\ chimie 56



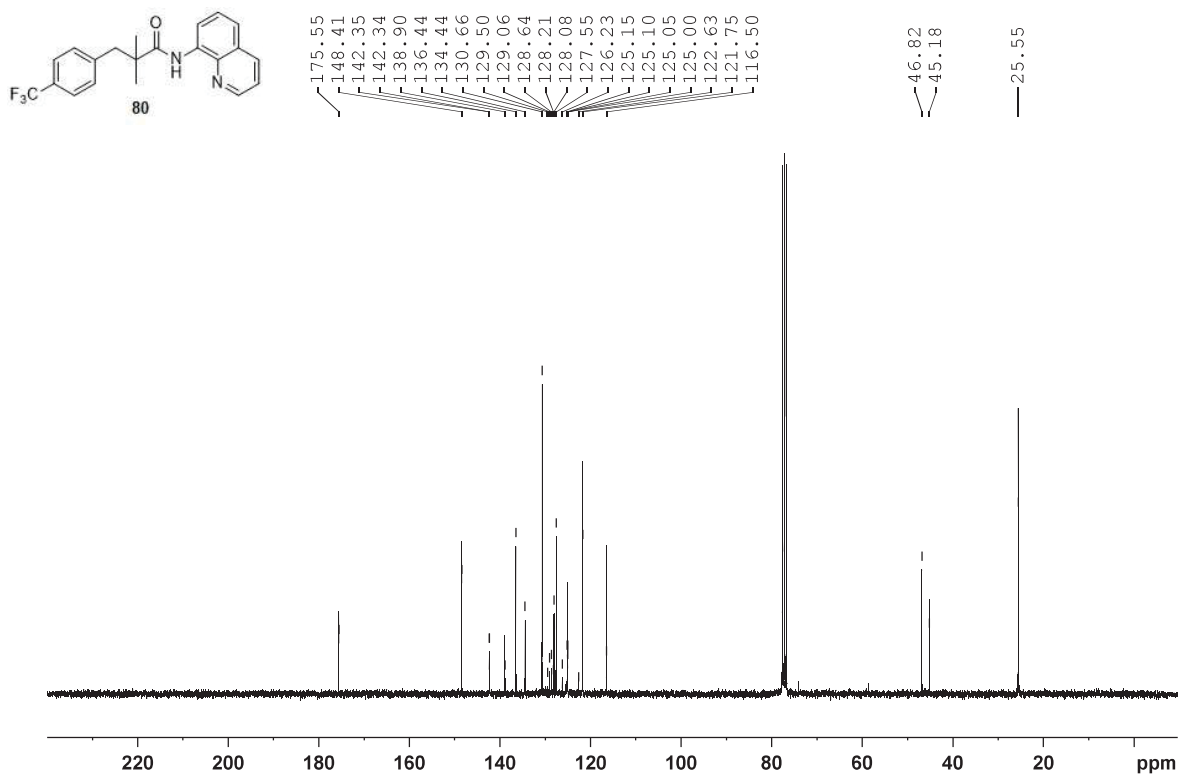
qnp.carbon1k CDC13 D:\\ chimie 56



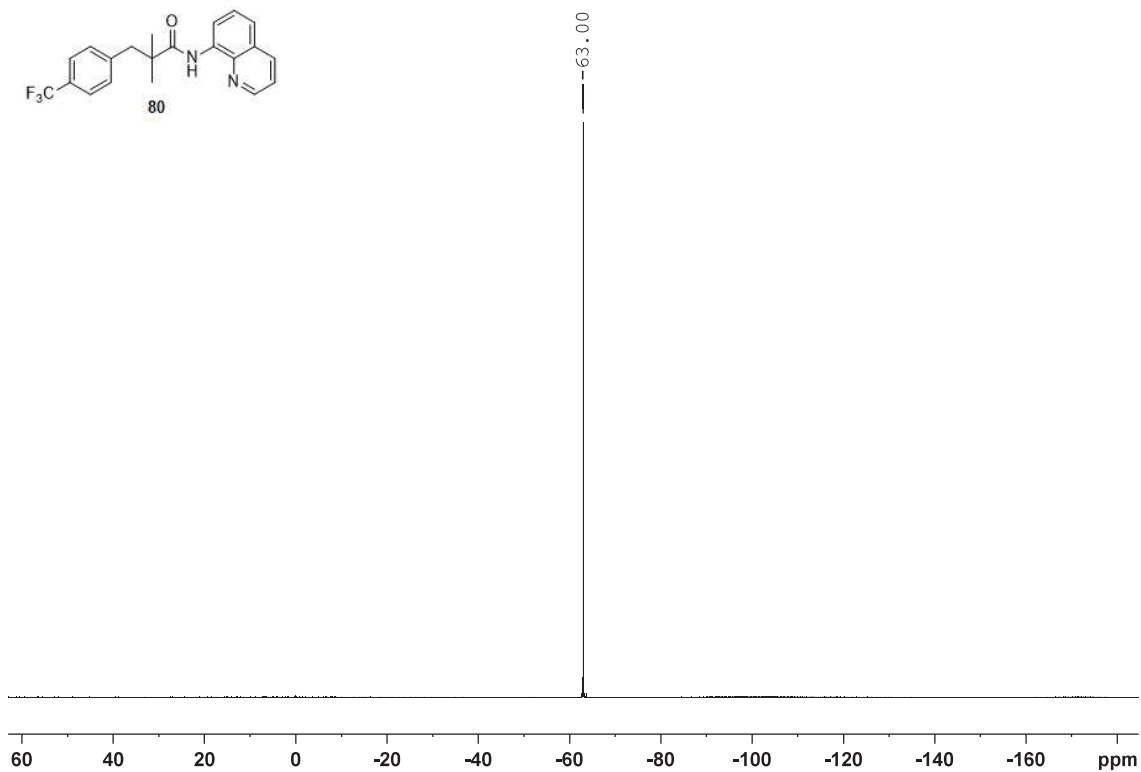
qnp.proton CDC13 D:\\ chimie 28



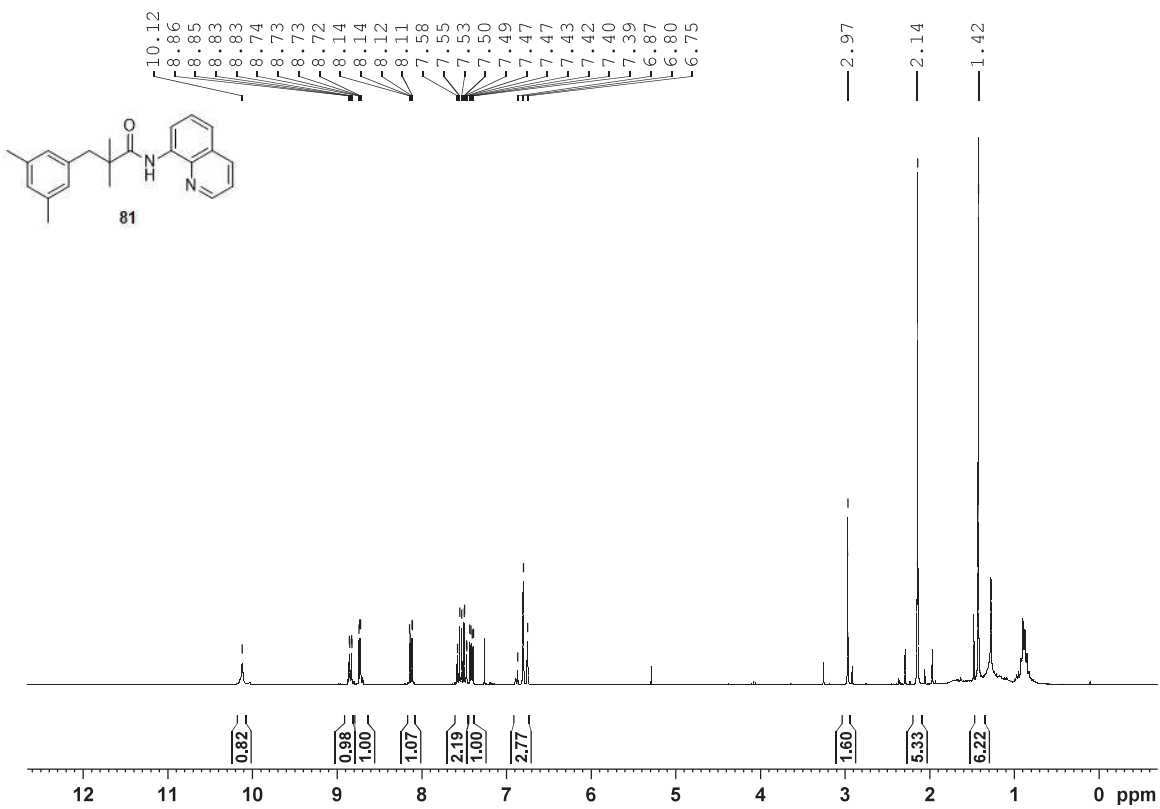
qnp.carbon1k CDC13 D:\\ chimie 28



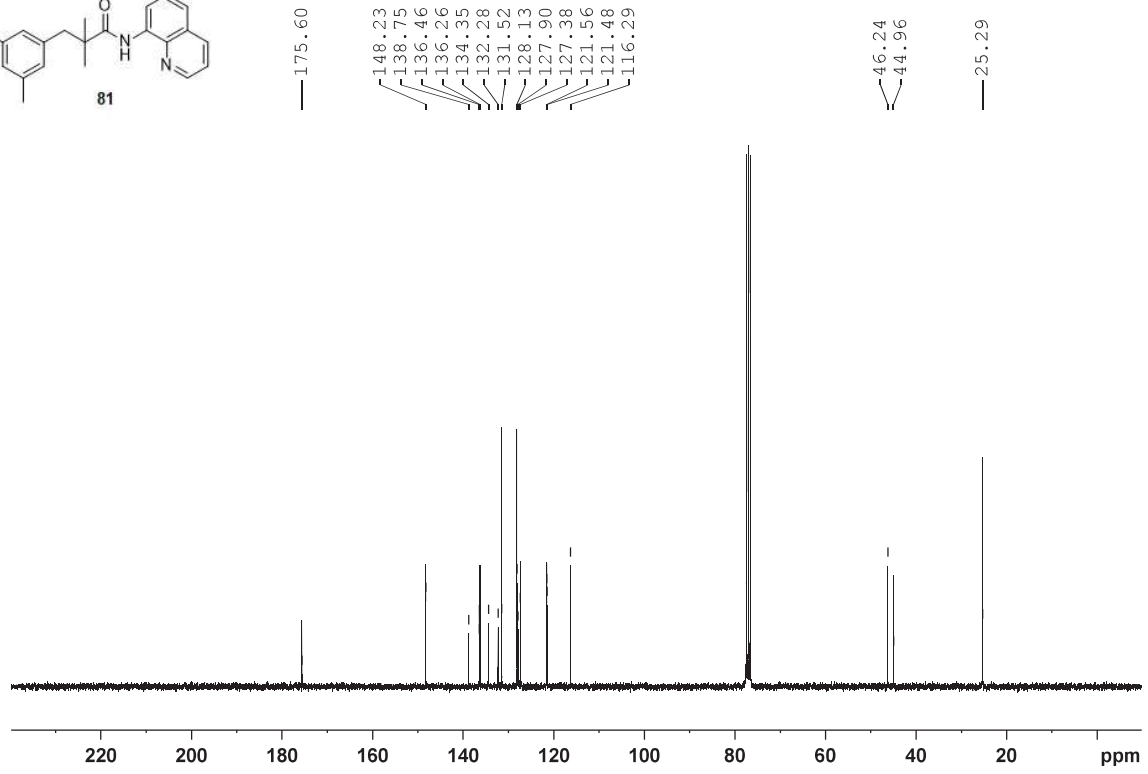
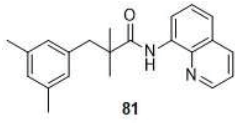
qnp.f19 CDC13 D:\ chimie 28



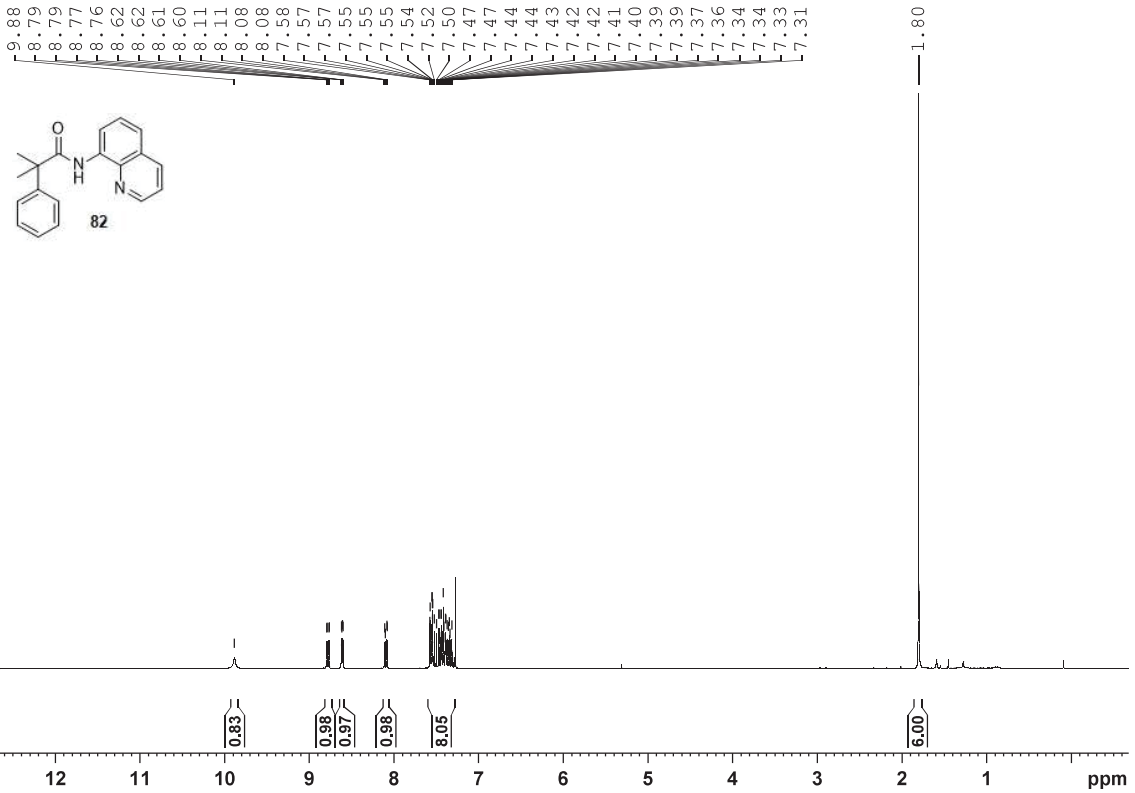
qnp.proton CDC13 D:\ chimie 57



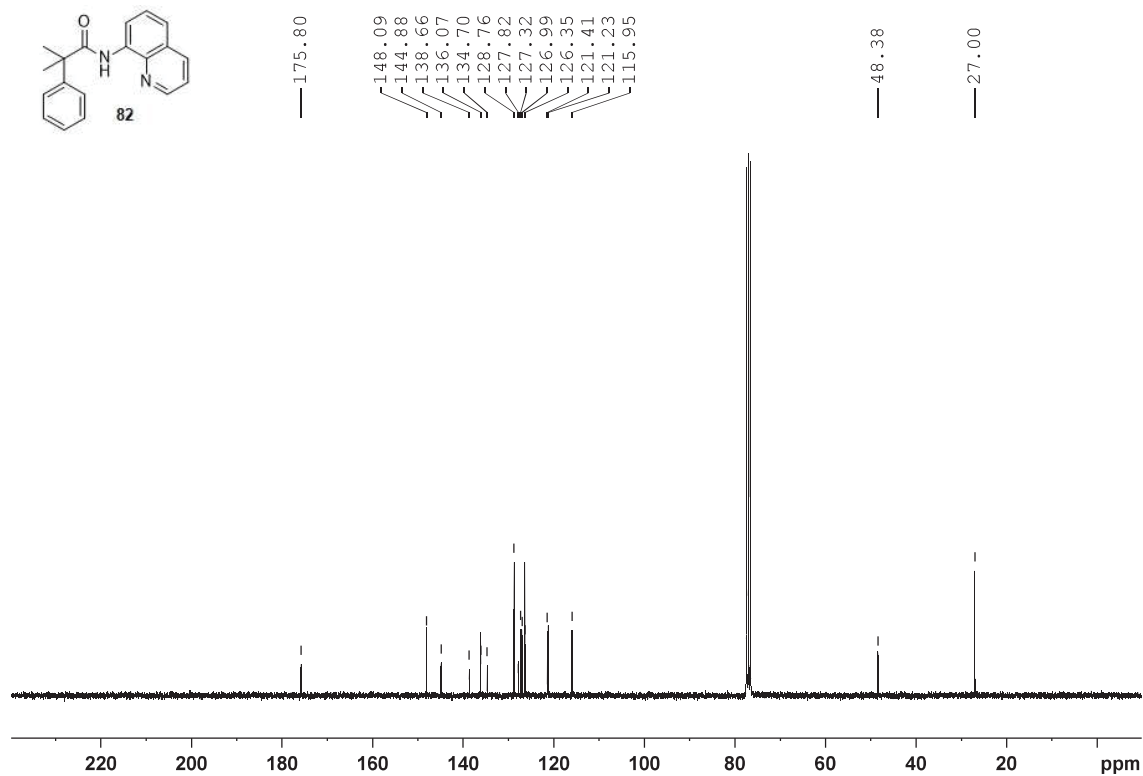
qnp.carbon1k CDC13 D:\ chimie 56



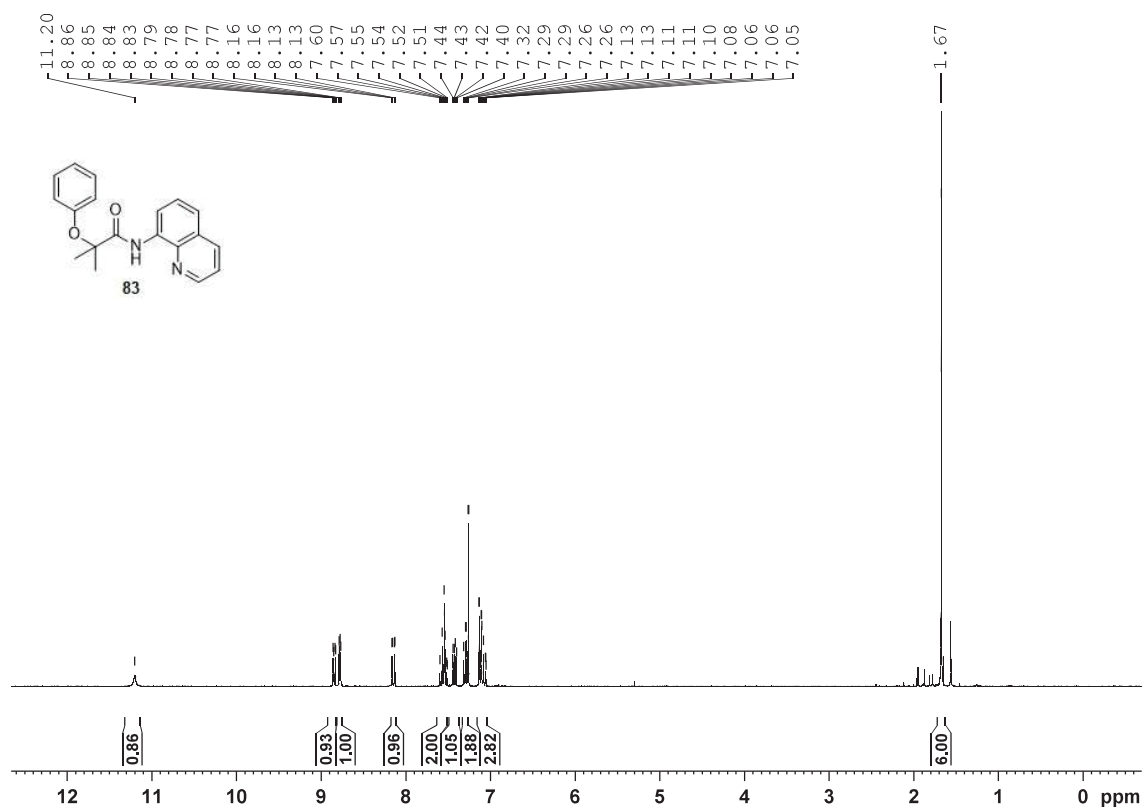
qnp.proton CDC13 D:\ chimie 14



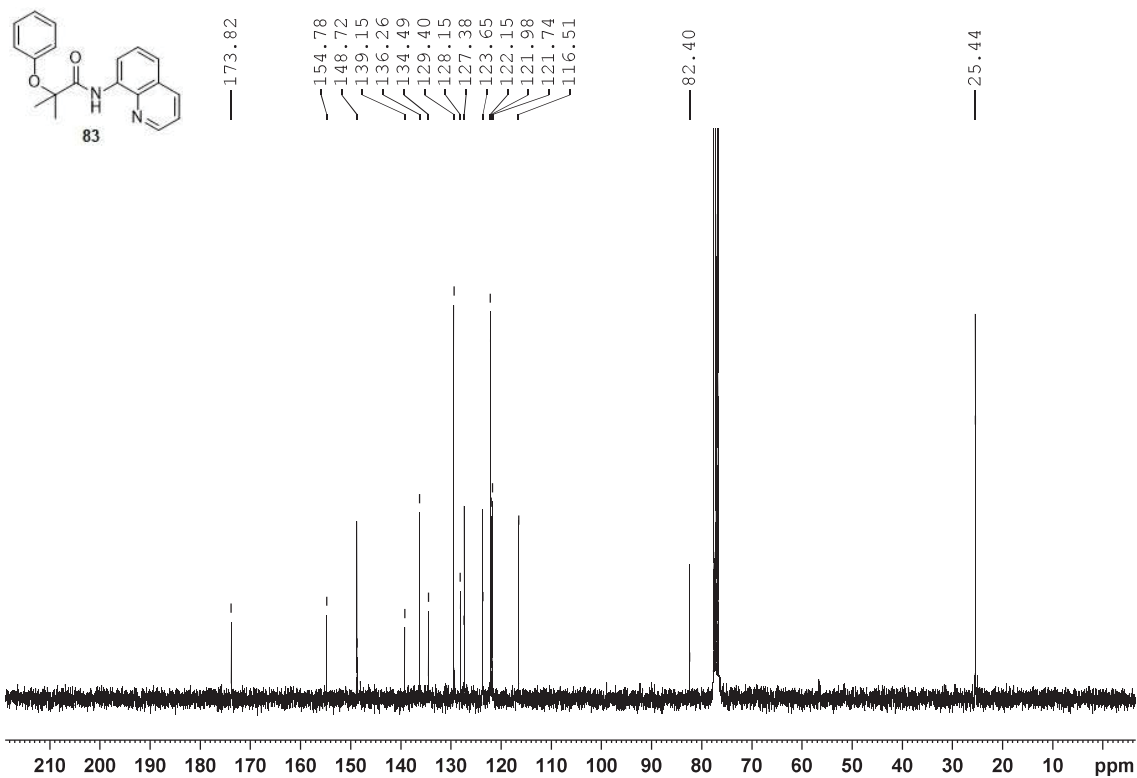
qnp.carbon1k CDC13 D:\\ chimie 14



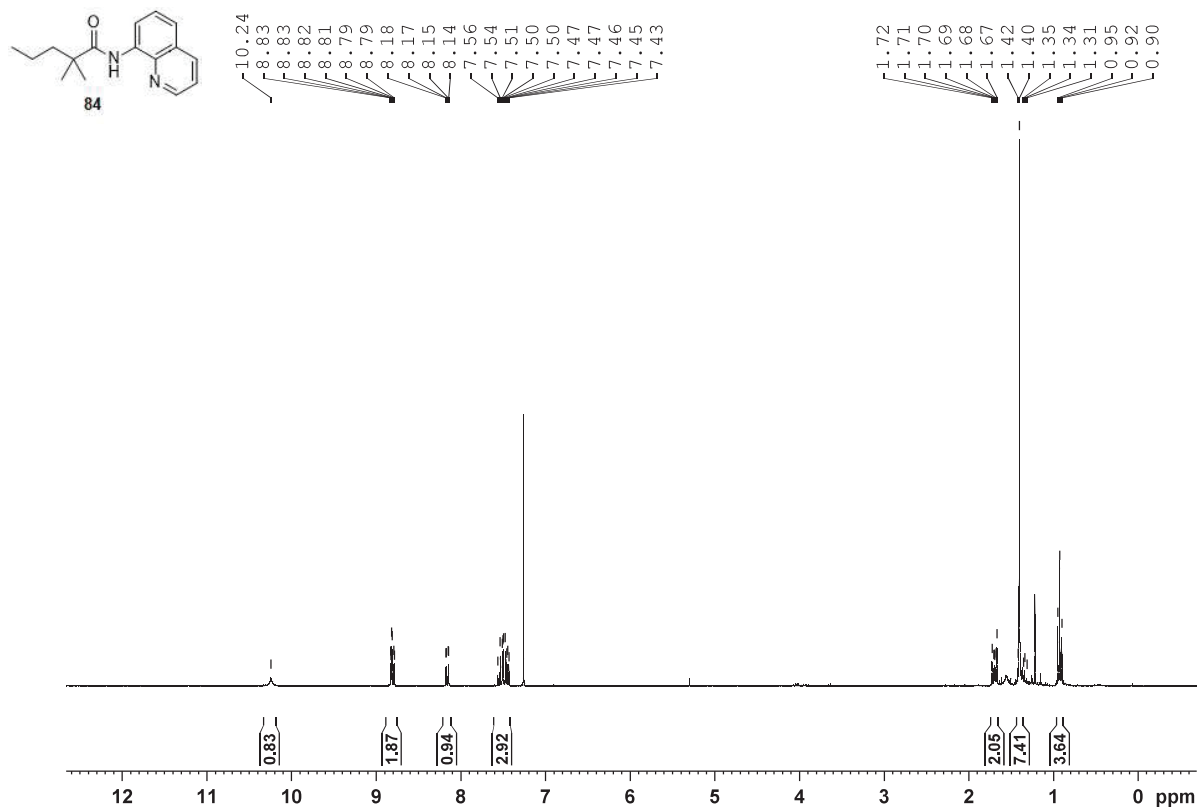
qnp.proton CDC13 D:\\ chimie 32



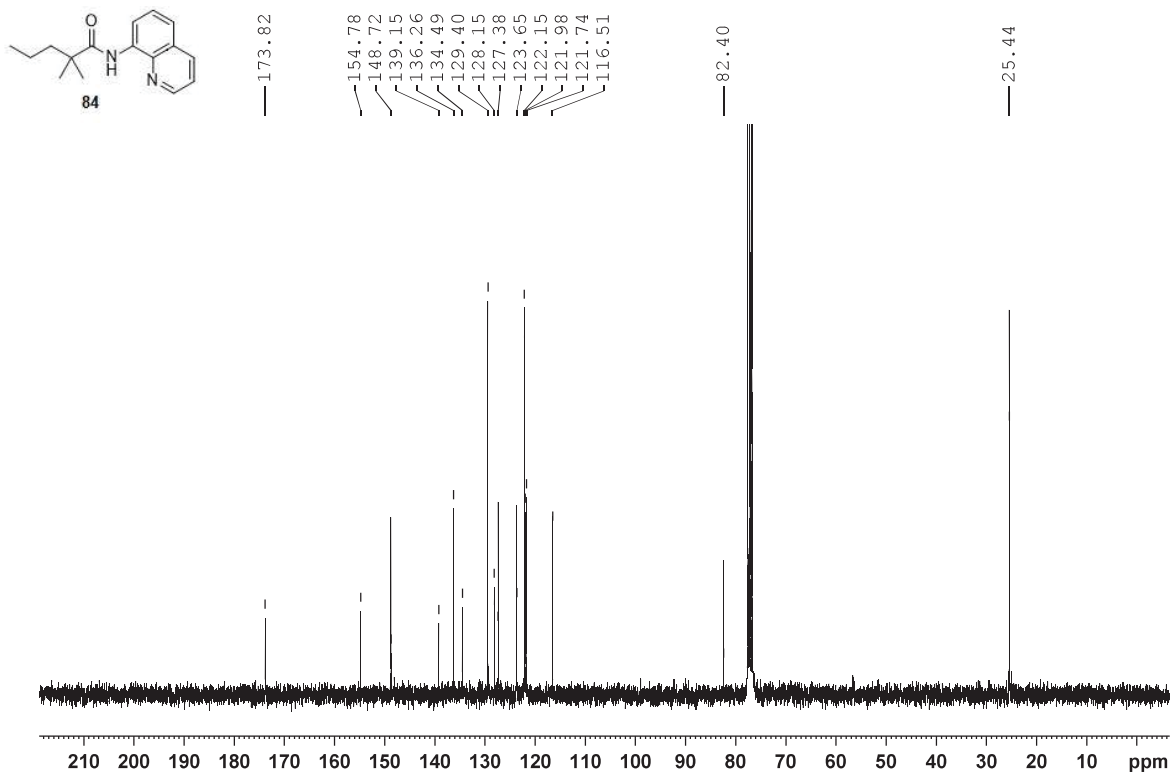
qnp.carbon2k CDC13 D:\\ chimie 32



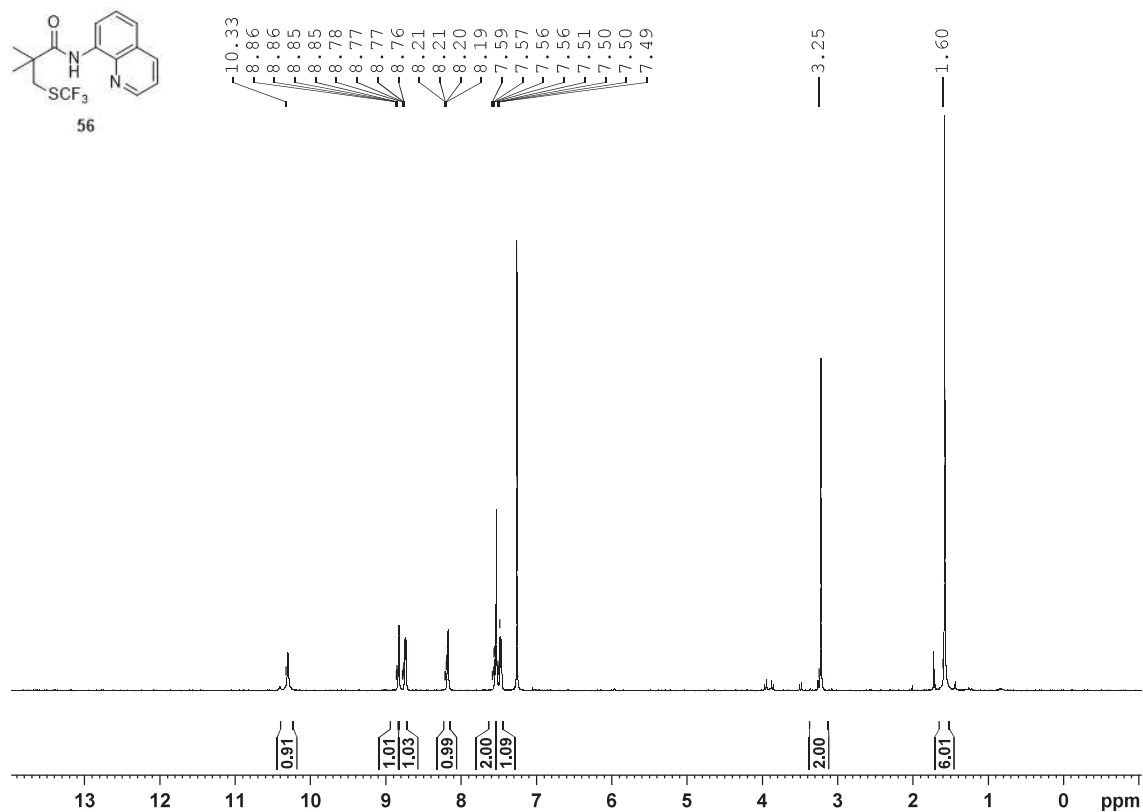
qnp.proton CDC13 D:\\ chimie 30



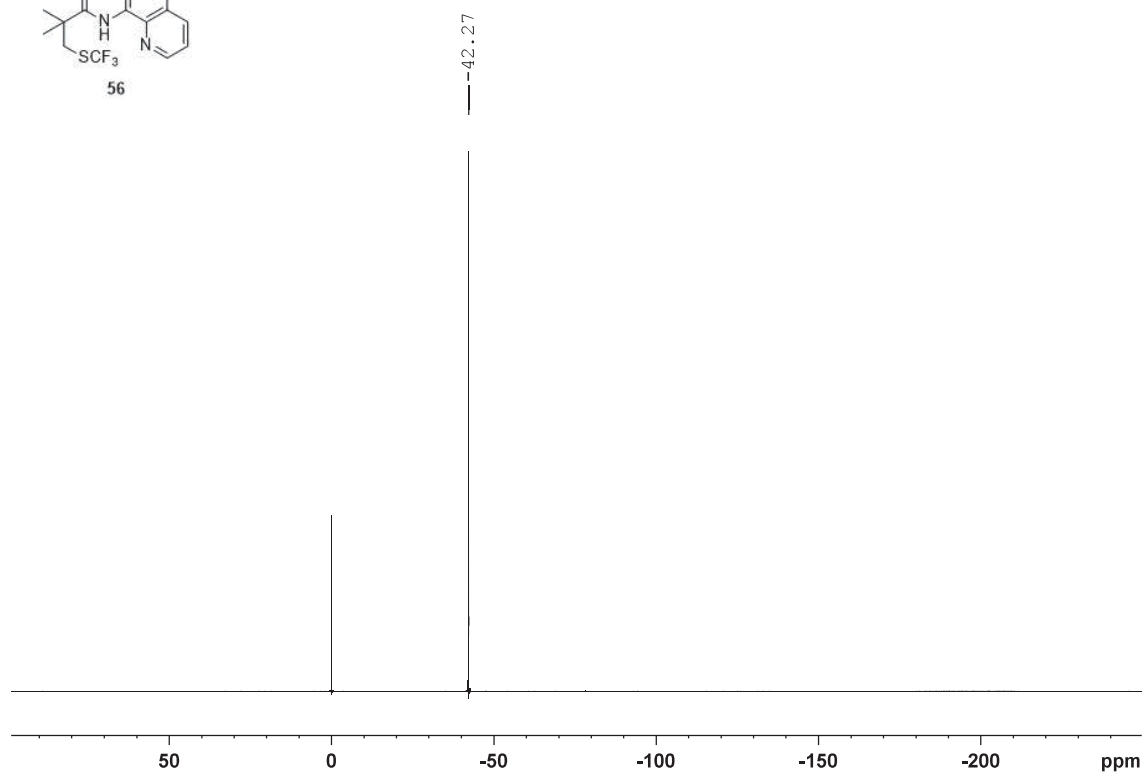
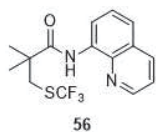
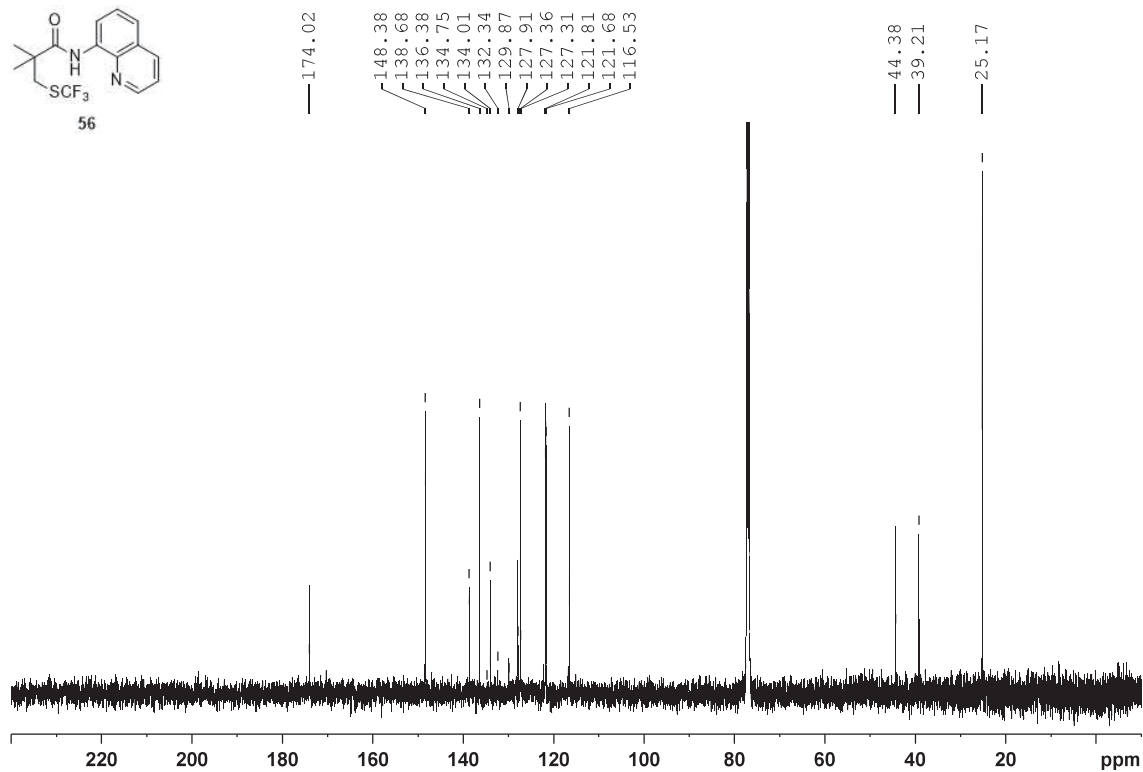
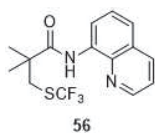
qnp.carbon2k CDC13 D:\\ chimie 32

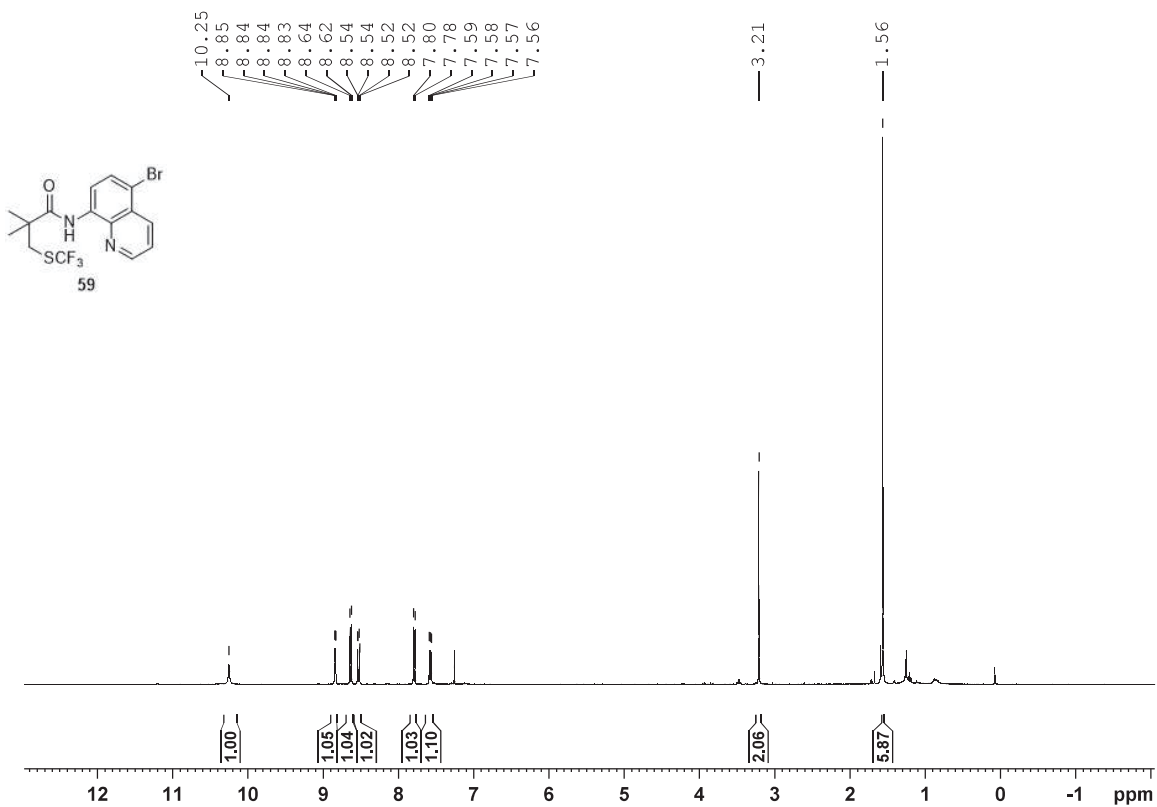


bbfo.proton CDC13 /d chimie 4

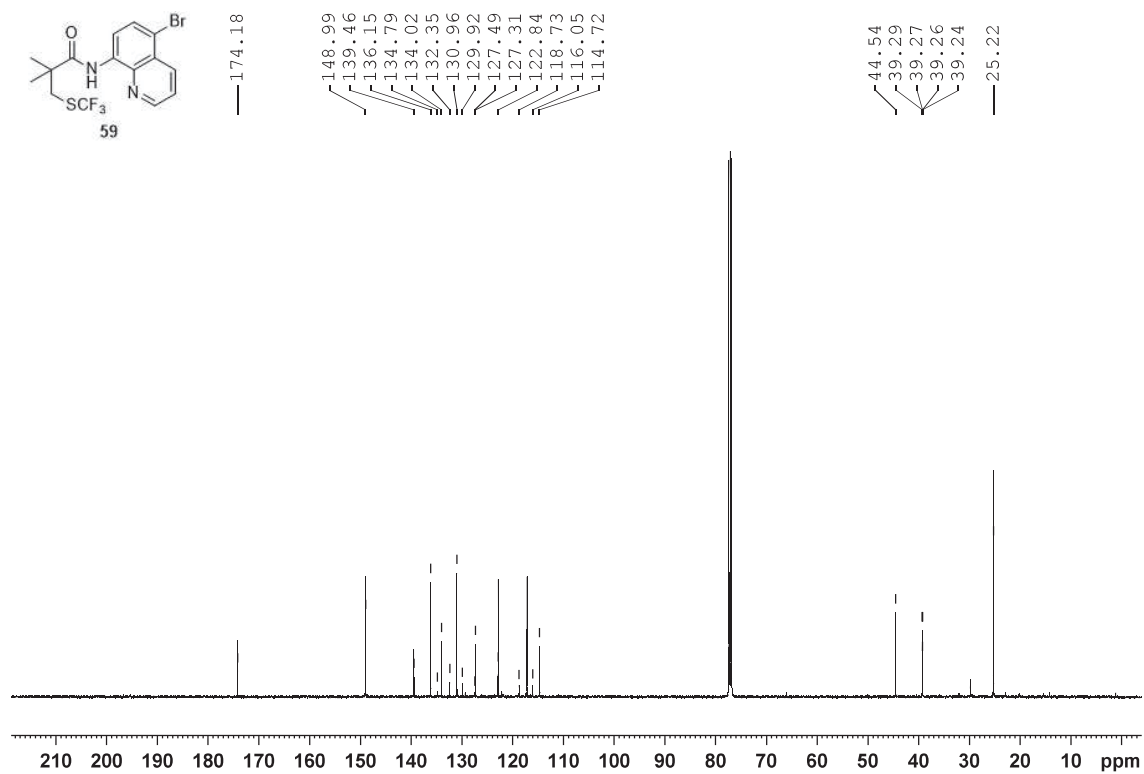


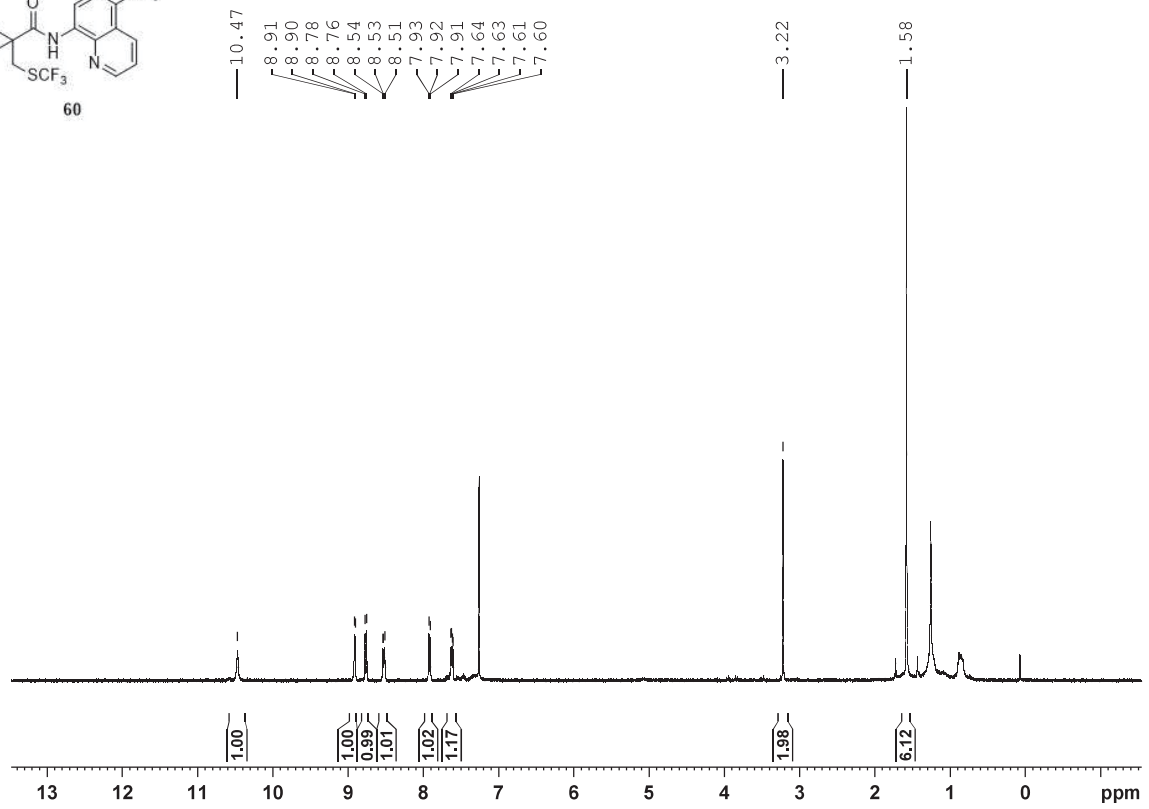
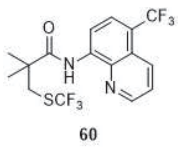
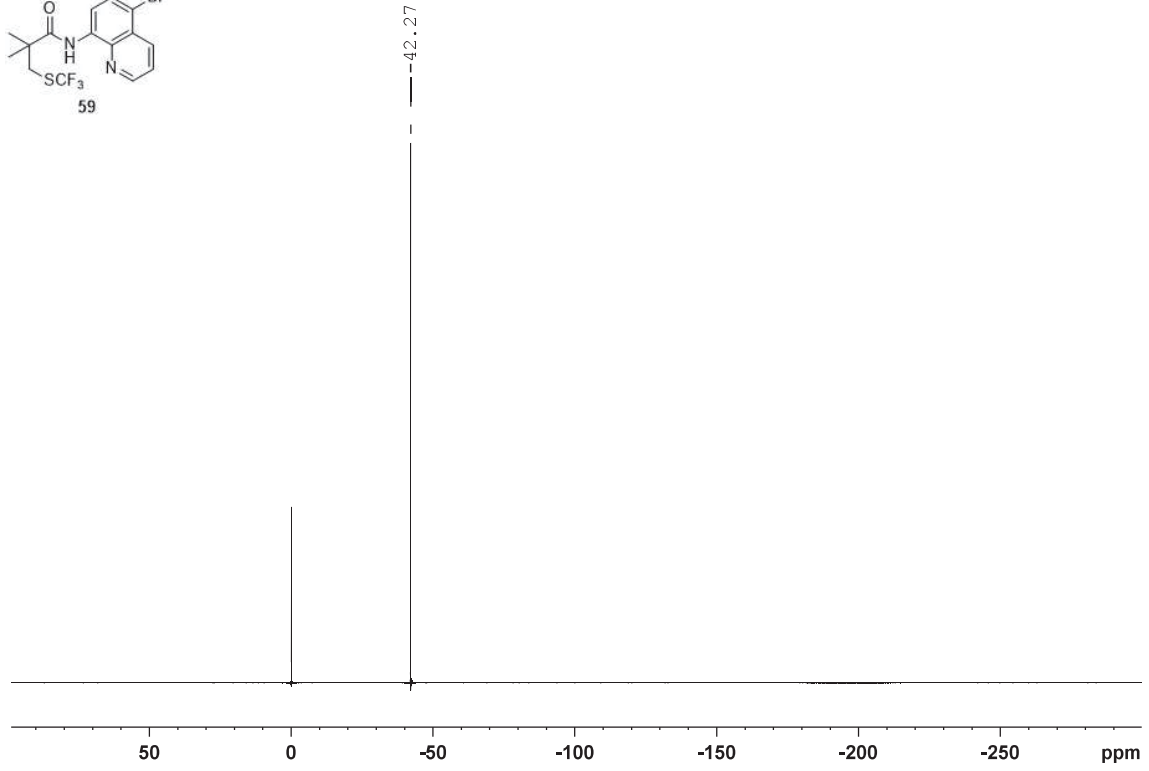
sx_carbon2k CDC13 /d chimie 4



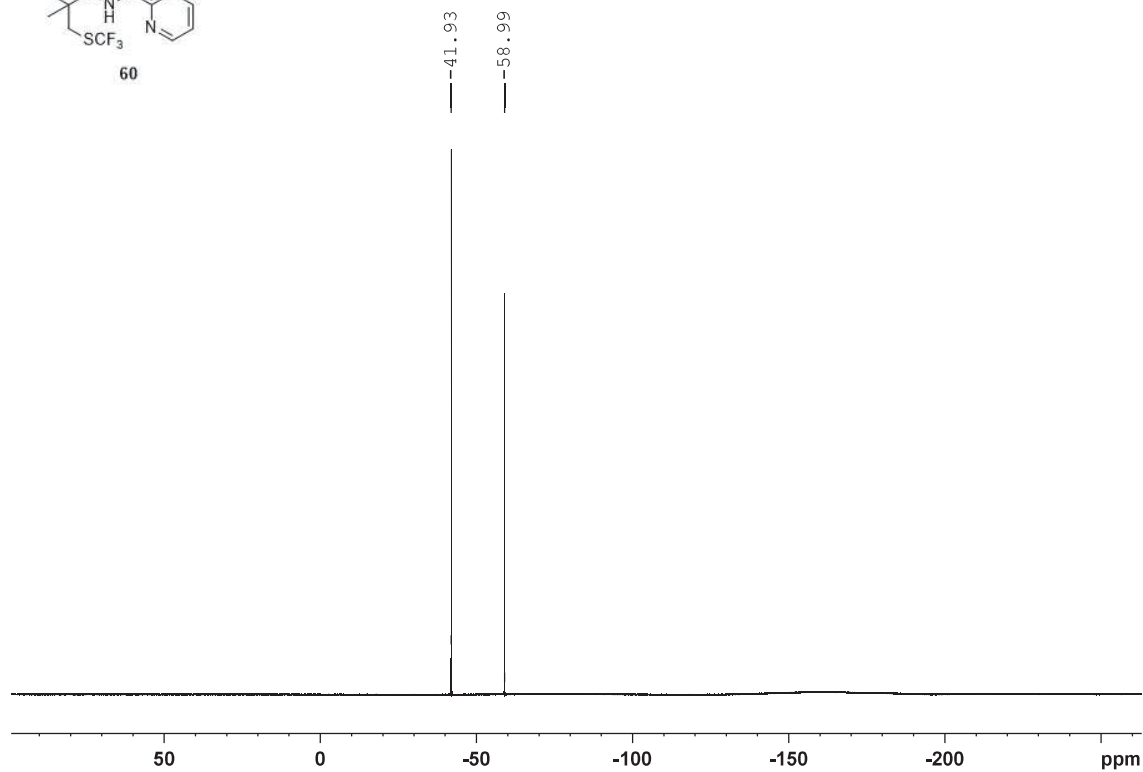
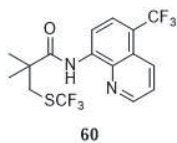
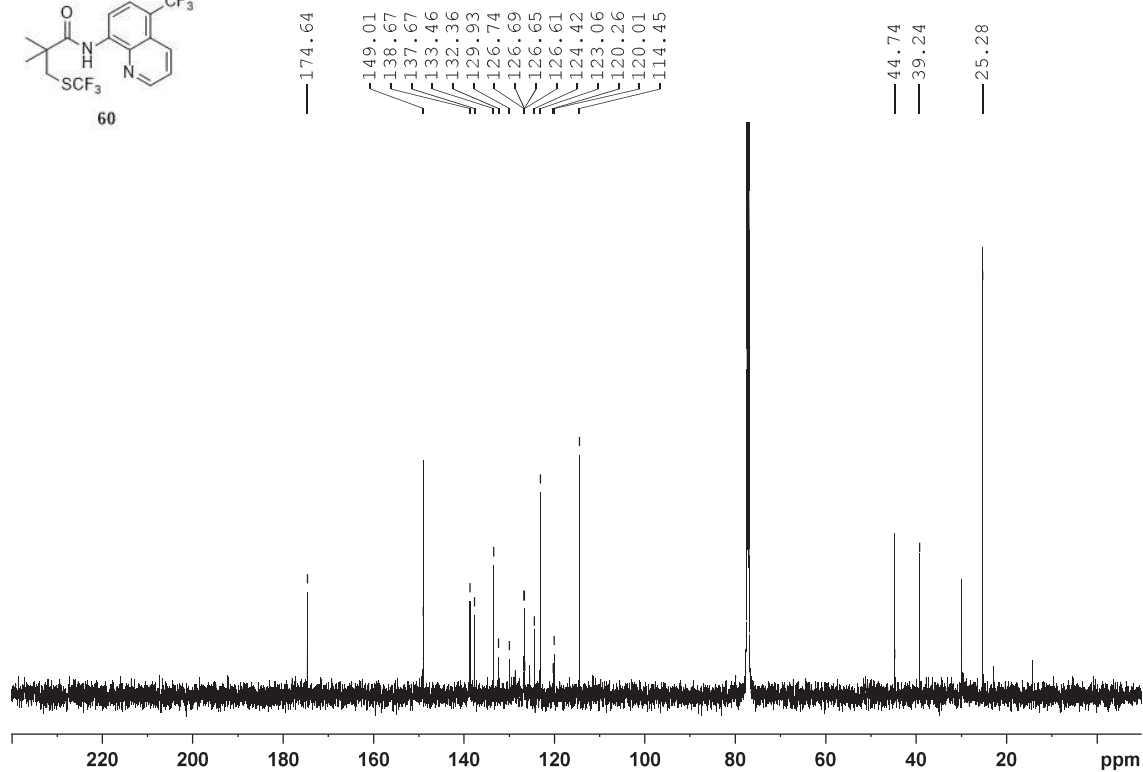
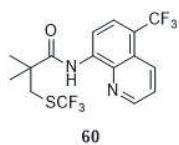


sx_carbon2k CDC13 /d chimie 10

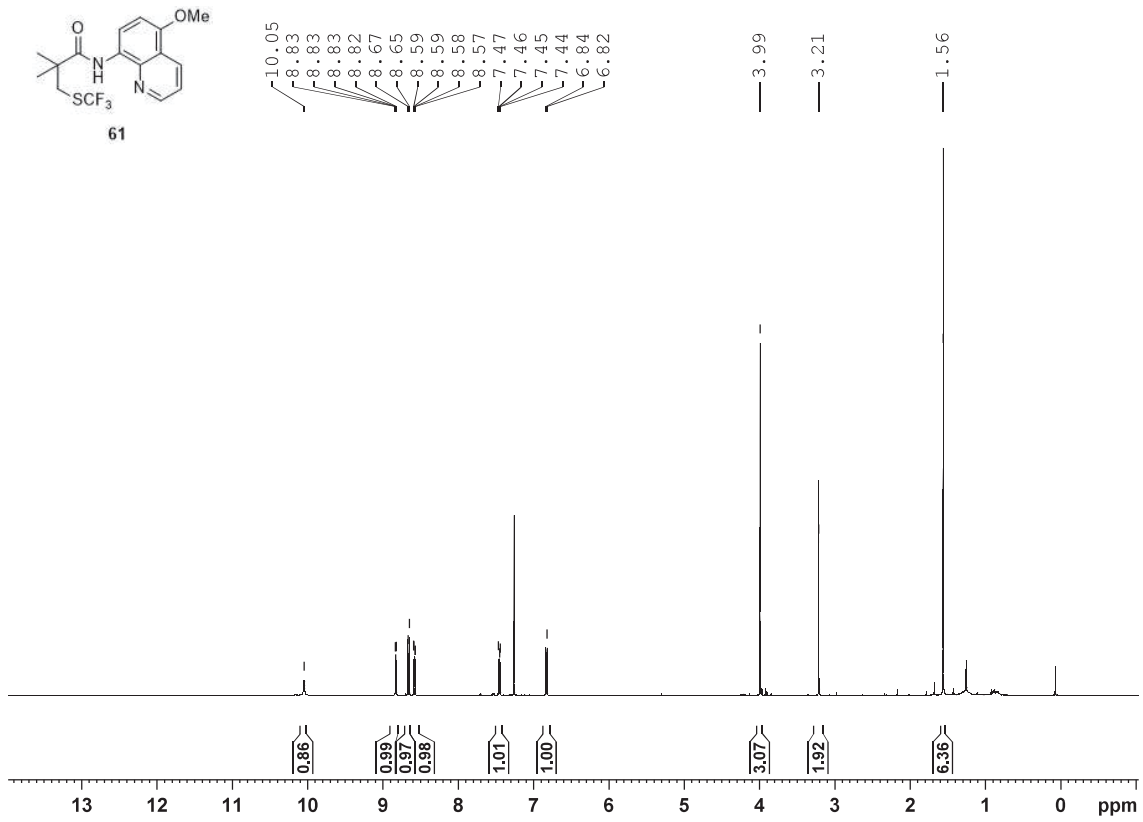




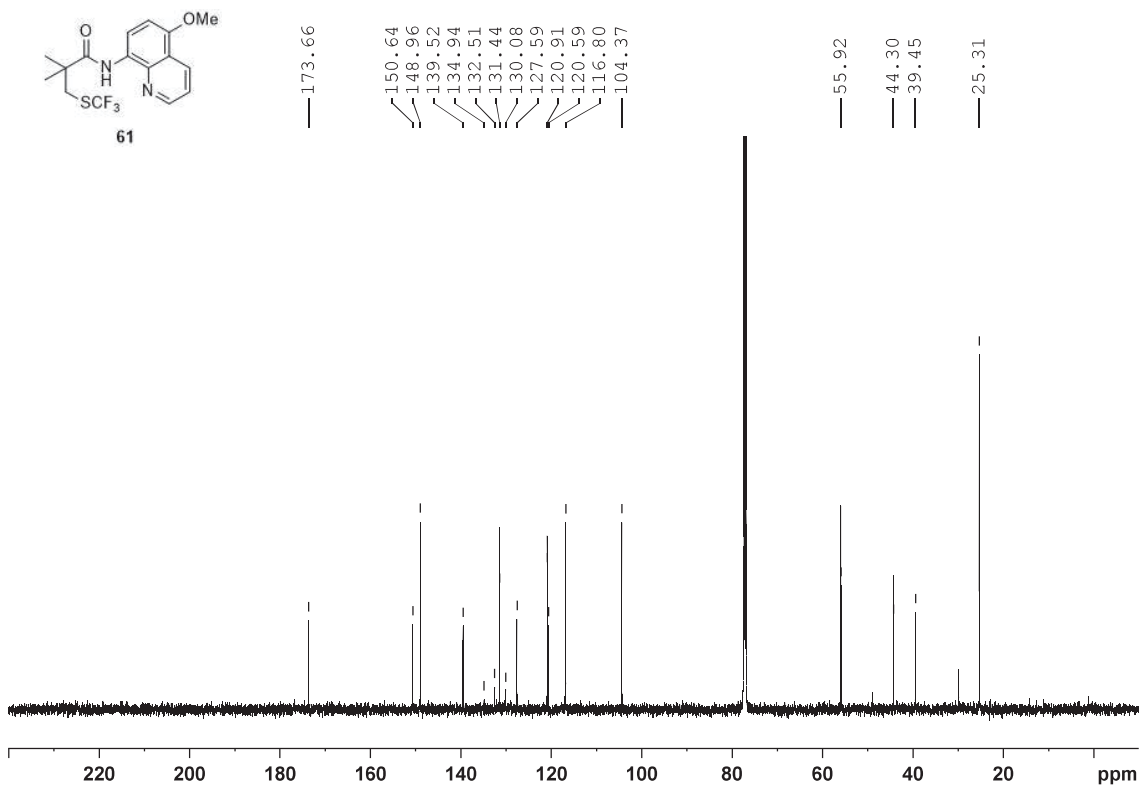
sx_carbon2k CDC13 /d chimie 2



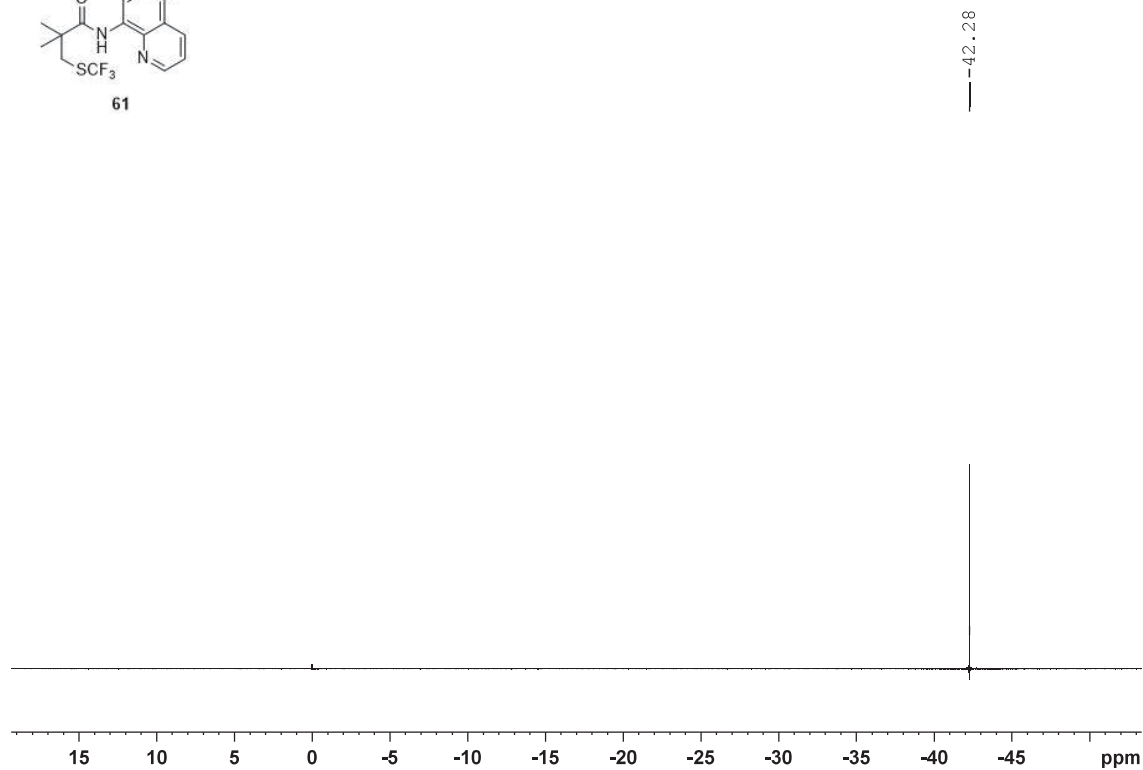
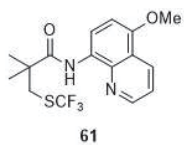
bbfo.proton CDC13 /d chimie 1



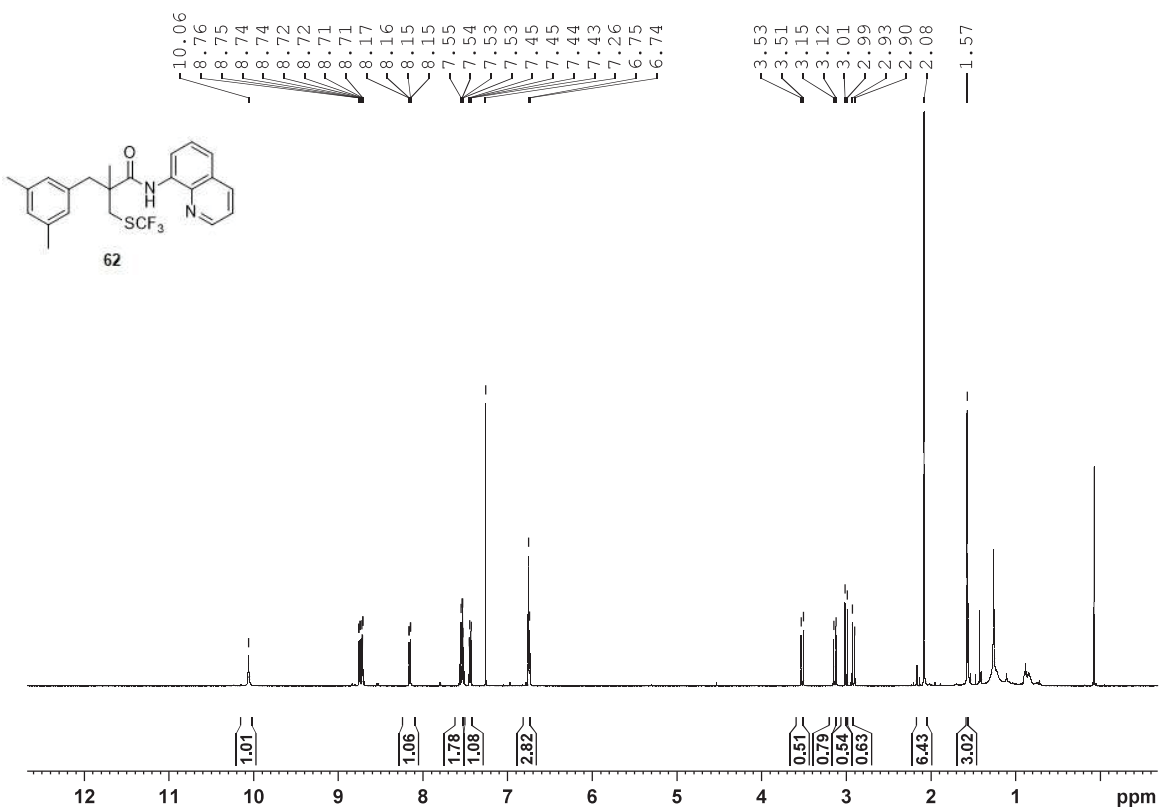
sx_carbon2k CDC13 /d chimie 1



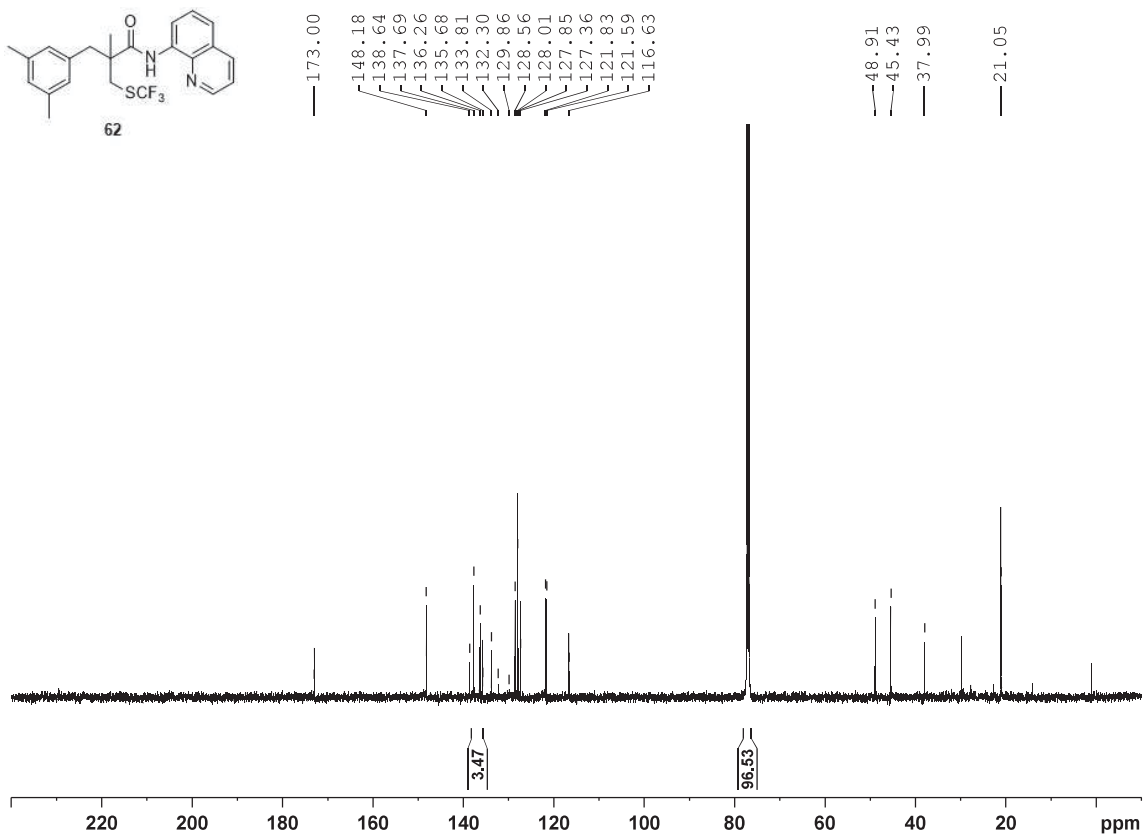
sx_19F CDC13 /d chimie 1



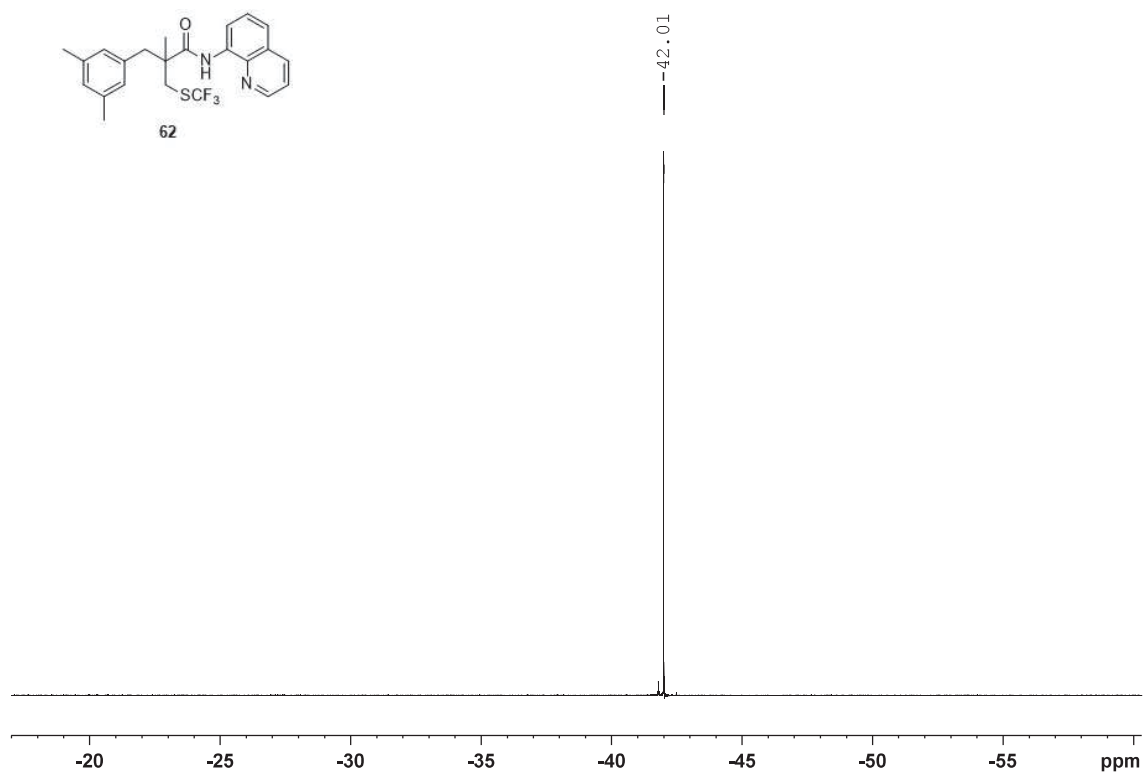
bbfo.proton CDC13 /d chimie 9



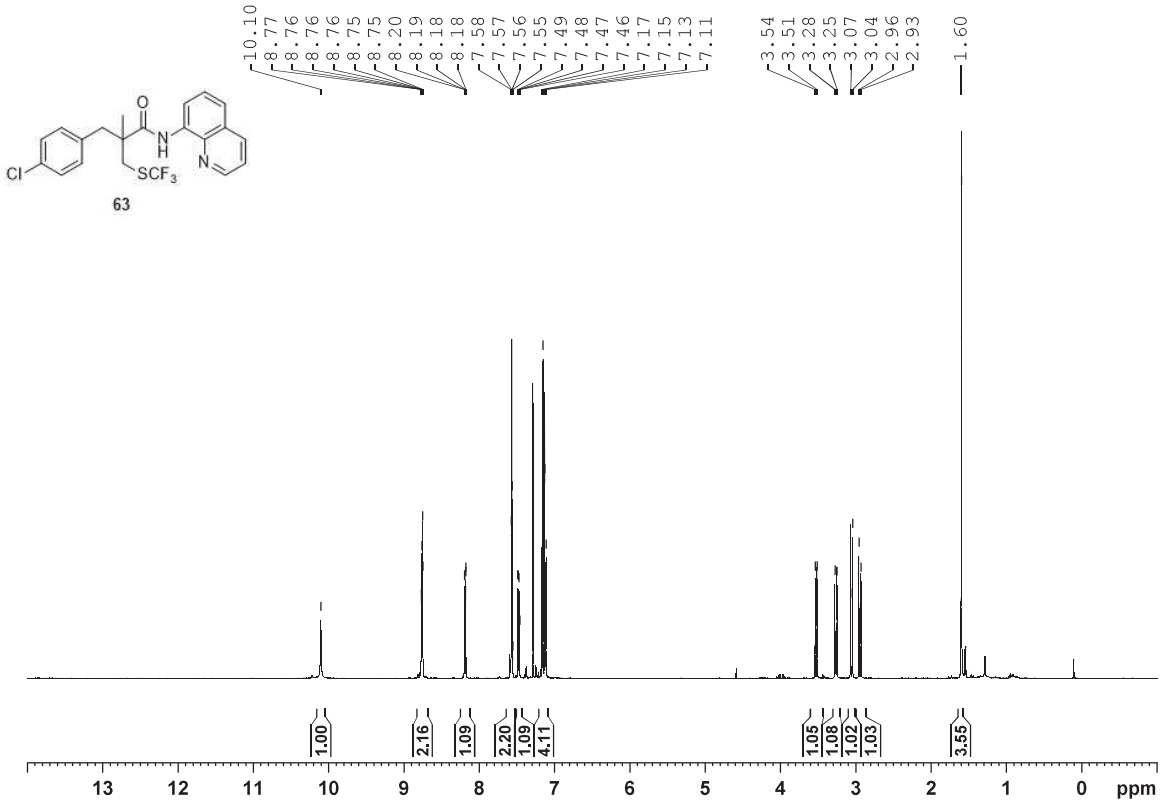
sx_carbon2k CDC13 /d chimie 9



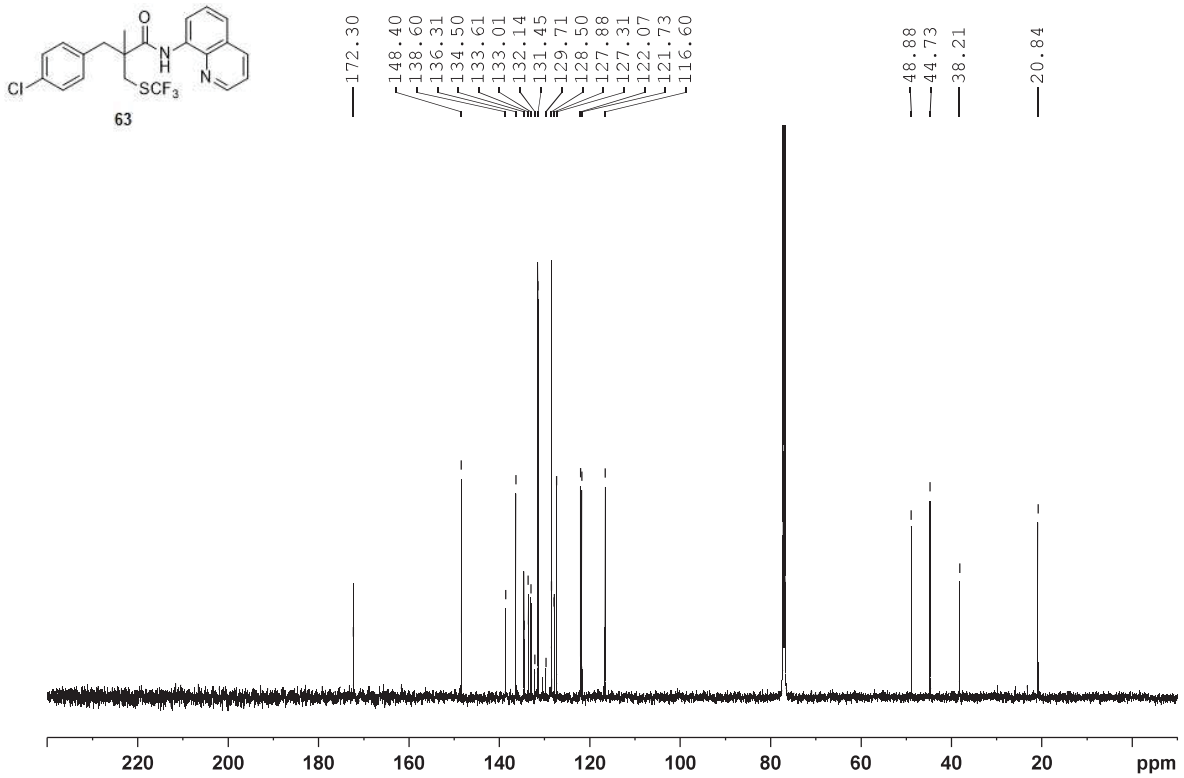
sx_19F CDC13 /d chimie 9

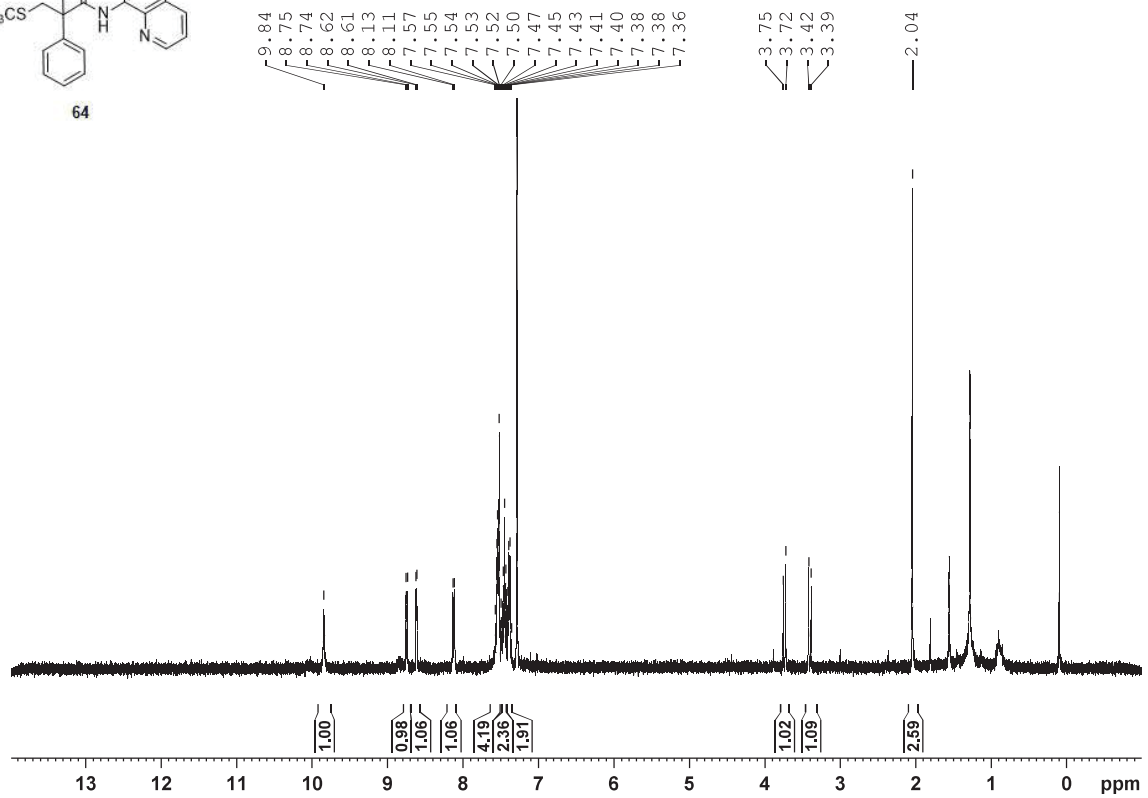
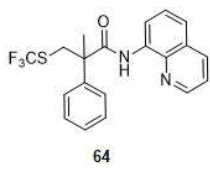
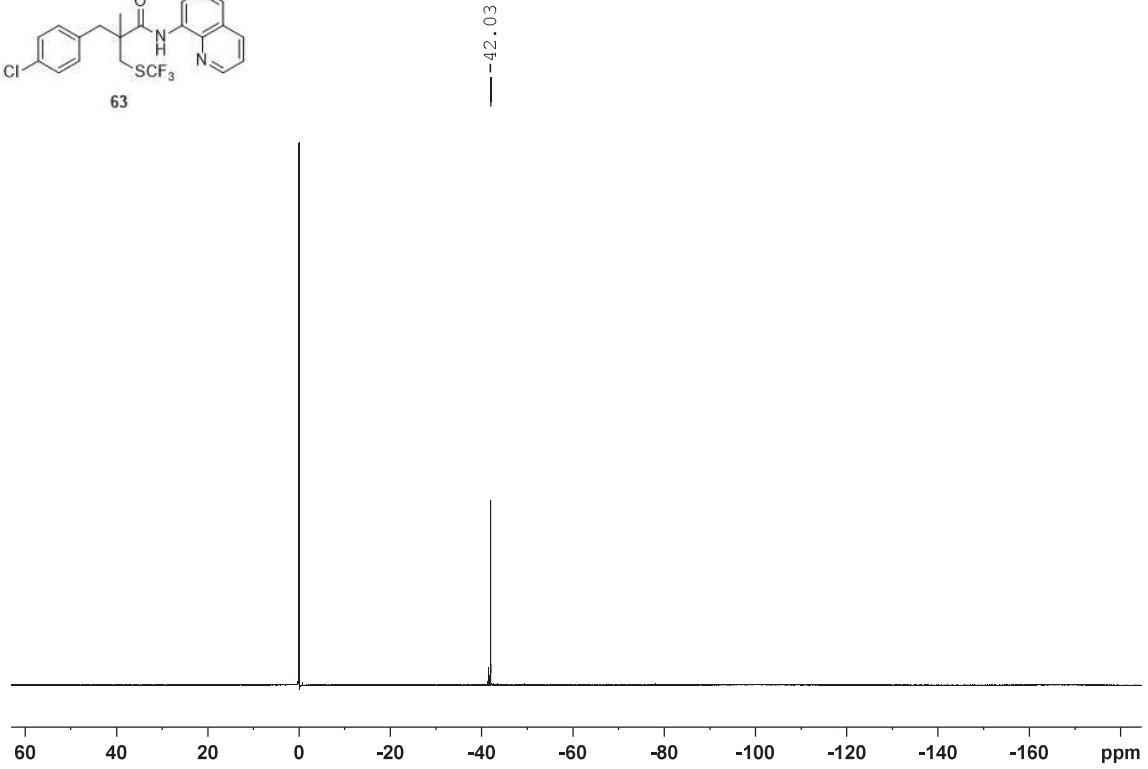
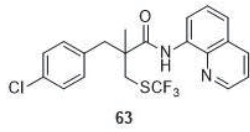


bbfo.proton CDC13 /d chimie 4

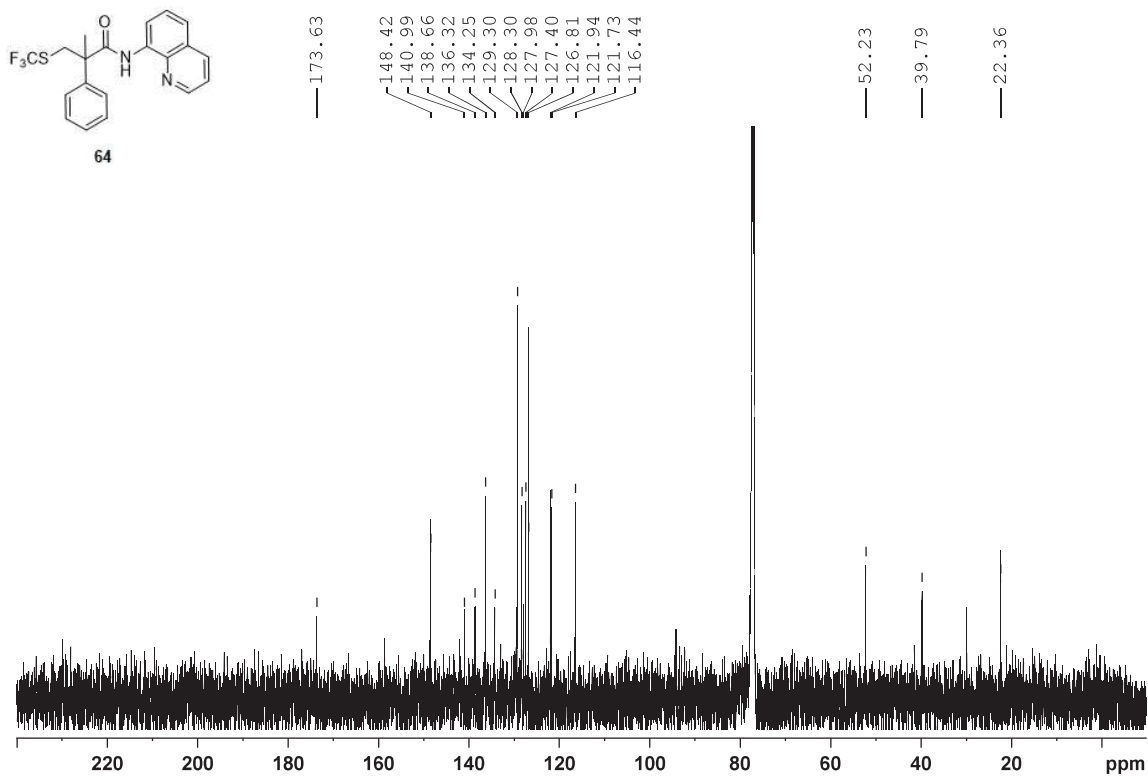


sx_carbon2k CDC13 /d chimie 4

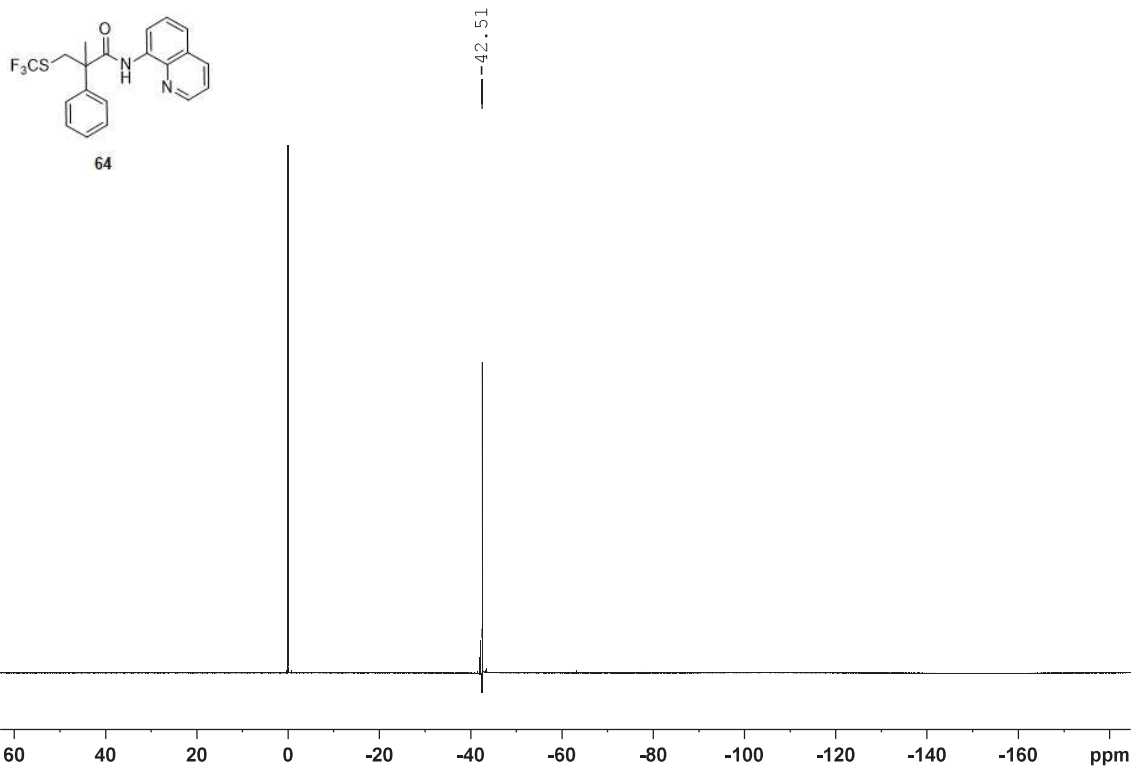


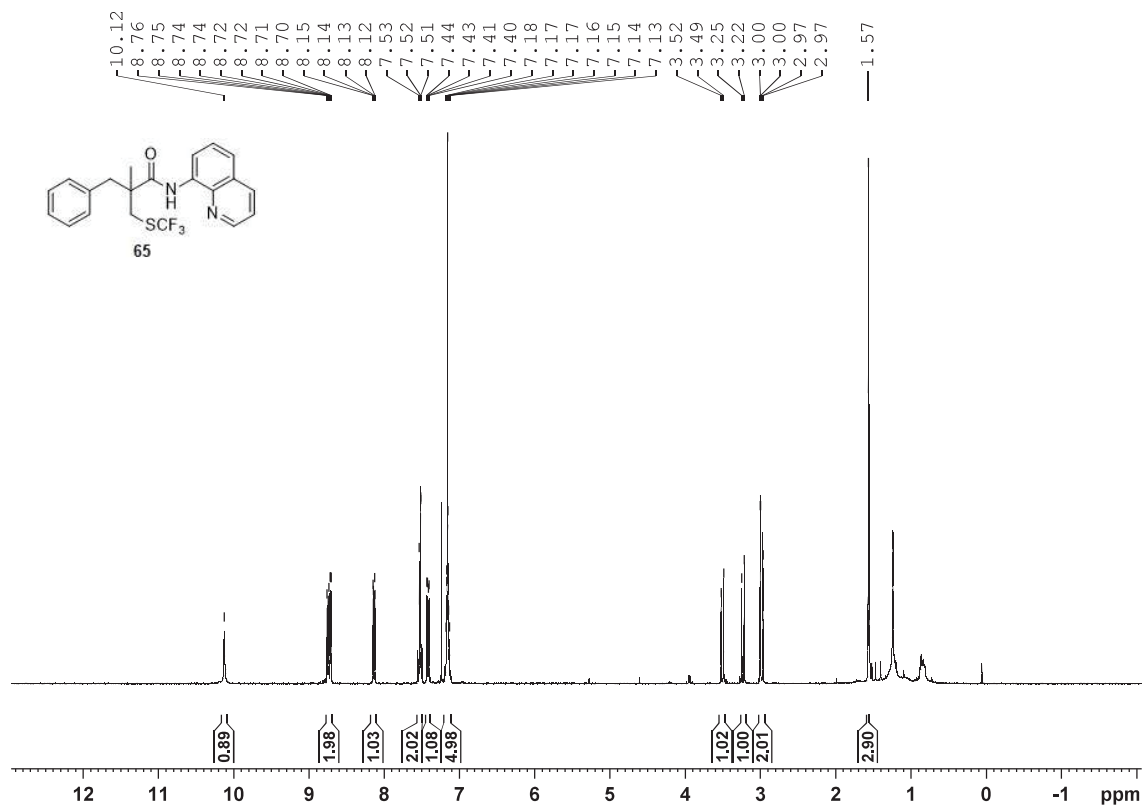


sx_carbon2k CDC13 /d chimie 3

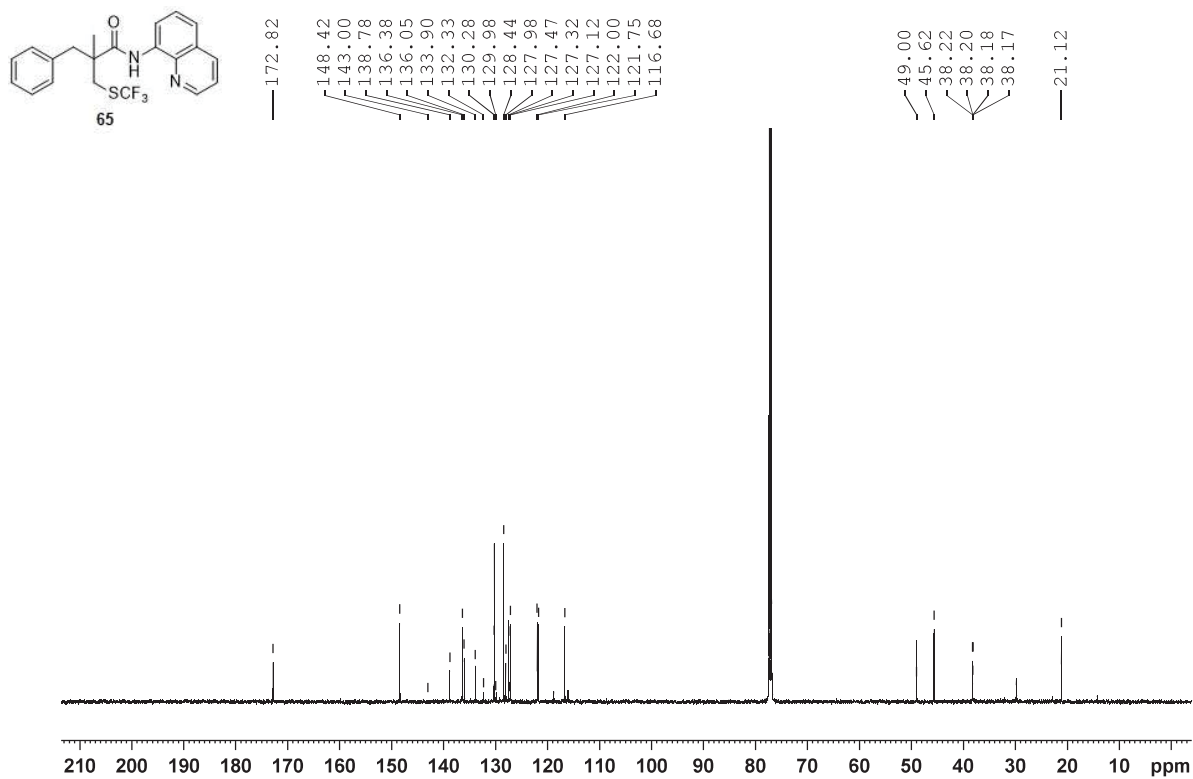


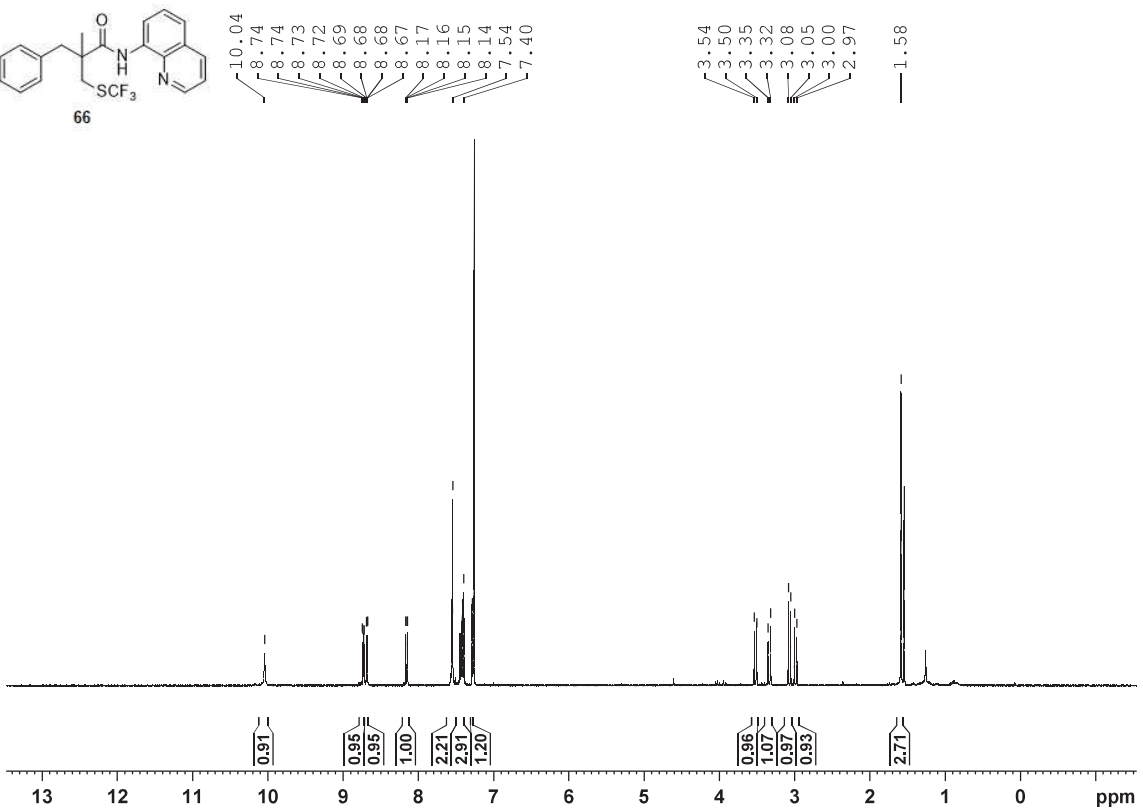
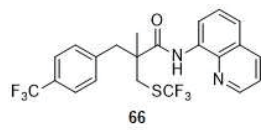
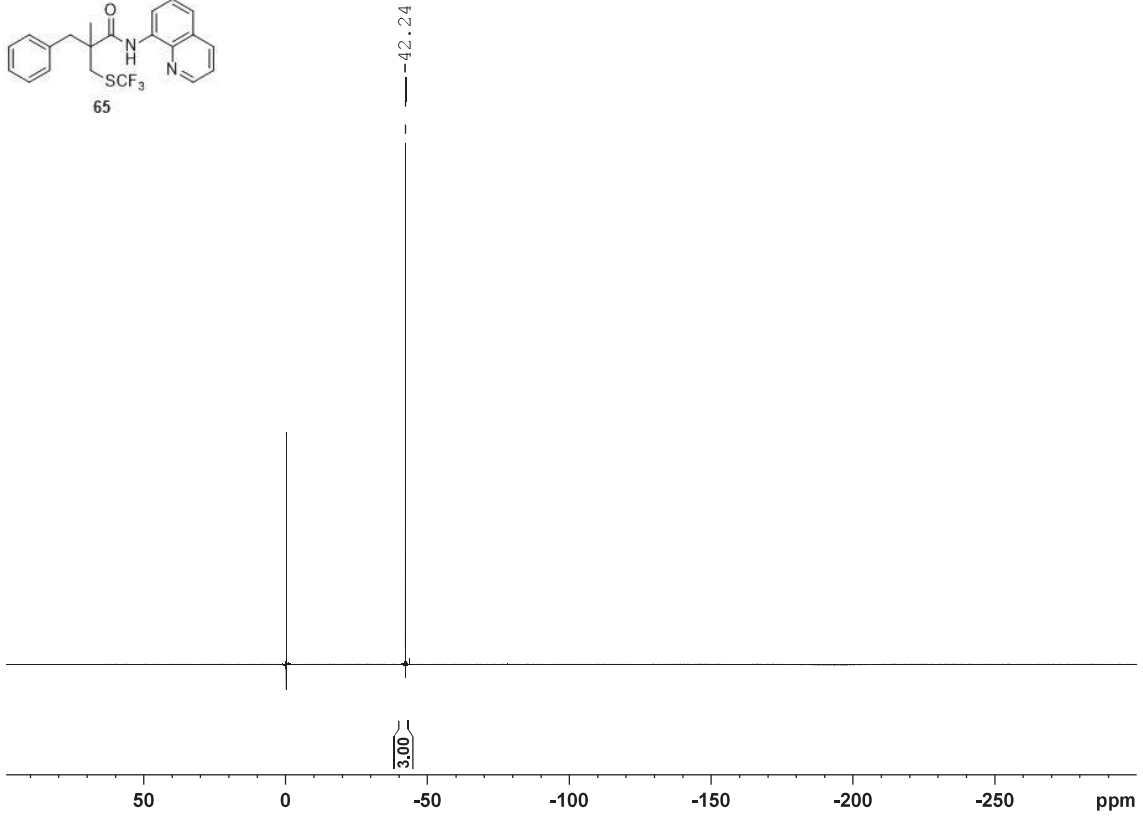
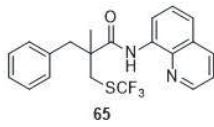
qnp.f19 CDC13 D:\\ chimie 10



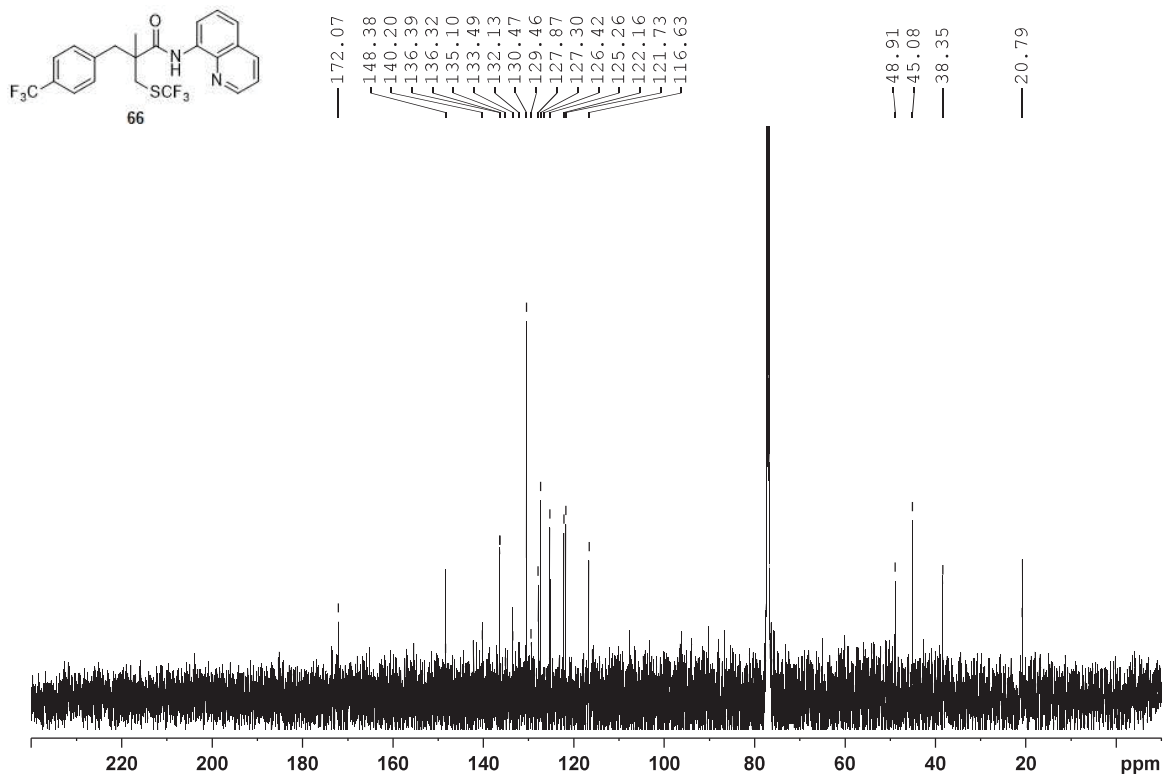


sx_carbon2k CDC13 /d chimie 3

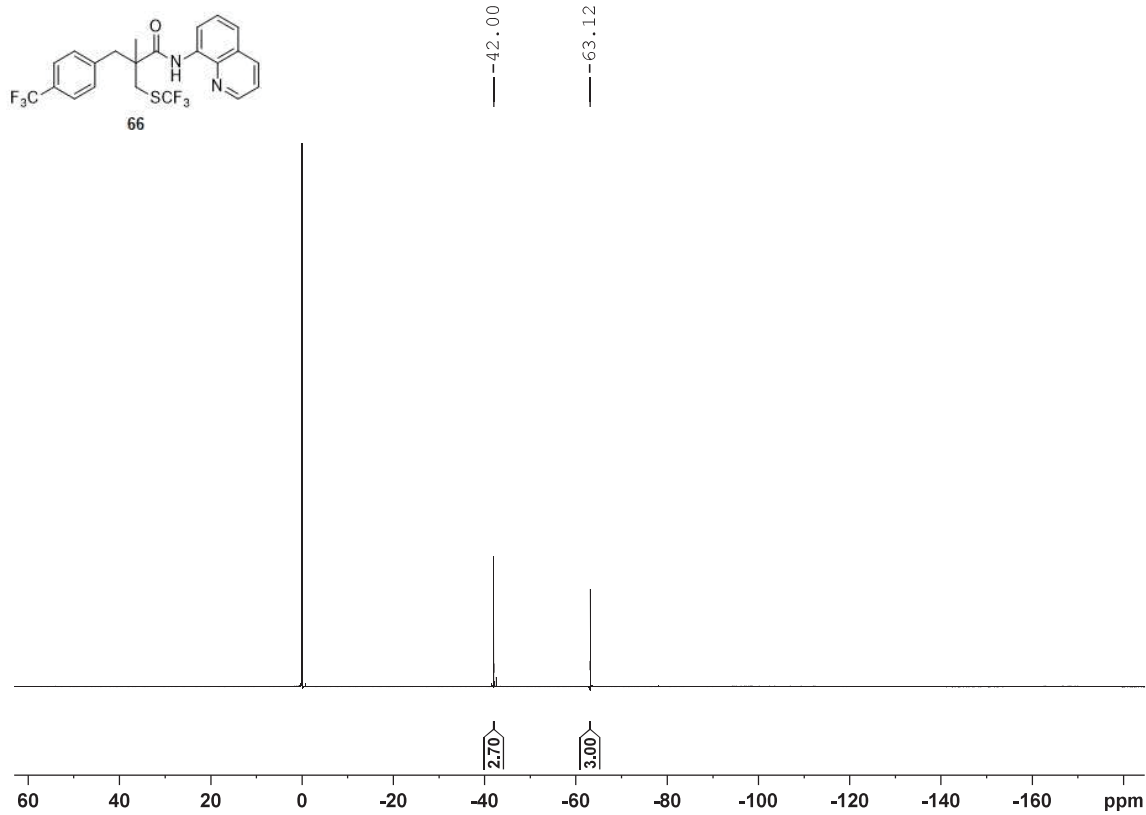




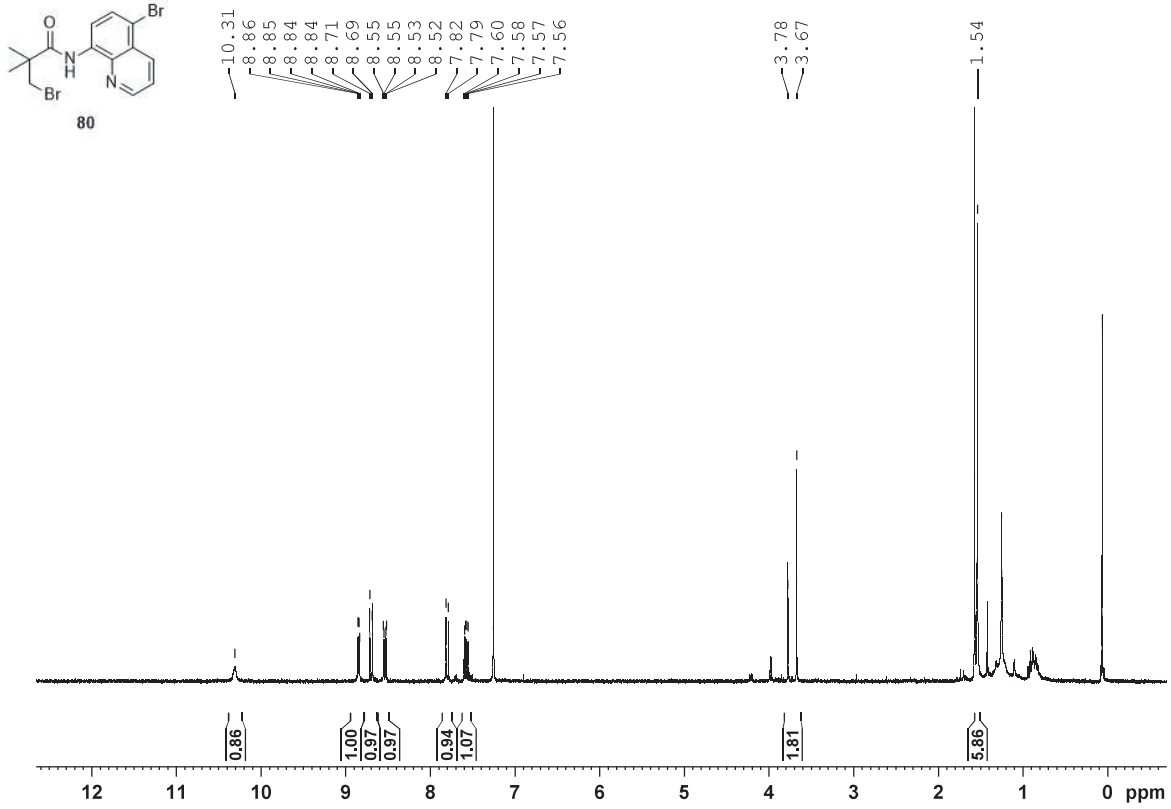
sx_carbon2k CDC13 /d chimie 2



qnp.f19 CDC13 D:\\ chimie 9



qnp.proton CDC13 D:\\ chimie 13



qnp.carbon6k CDC13 D:\\ chimie 56

