



HAL
open science

Formation de liaisons C-S et C-C par activation photo- et électrochimique en flux

Elise Leclercq

► **To cite this version:**

Elise Leclercq. Formation de liaisons C-S et C-C par activation photo- et électrochimique en flux. Chimie organique. Université de Lille, 2023. Français. NNT : 2023ULILR037 . tel-04724028

HAL Id: tel-04724028

<https://theses.hal.science/tel-04724028v1>

Submitted on 7 Oct 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



UNIVERSITÉ DE LILLE – FACULTÉ DES SCIENCES

École doctorale des Sciences de la Matière, du Rayonnement et de l'Environnement

Thèse

Discipline/S spécialité : Chimie Organique

Réalisée au sein de l'Unité de Miniaturisation pour la Synthèse, l'Analyse et la Protéomique
(MSAP, CNRS UAR 3290)

Elise LECLERCQ

Formation de liaisons C-S et C-C par activation photo- et
électrochimique en flux

Thèse dirigée par le Pr. Maël PENHOAT

Co-dirigée par le Dr. Laëtitia CHAUSSET-BOISSARIE

Soutenue le 25 septembre 2023

Membres du jury :

Dr. Aurélie CLARAZ	Chargée de Recherche, ICSN UPR 2301 <i>Paris- Saclay</i>	Rapporteure
Dr. Zacharias AMARA	Maître de conférences, CNAM, <i>Paris</i>	Rapporteur
Pr. Sandrine PIGUEL	Professeure des universités, Université de <i>Paris-Saclay</i>	Examinatrice
Pr. Mathieu SAUTHIER	Professeur des universités, Université de <i>Lille</i>	Président du jury
Pr. Maël PENHOAT	Professeur des universités, Université de Lille	Directeur de thèse
Dr. Laëtitia CHAUSSET- BOISSARIE	Chargée de recherche, Université de Rouen Normandie	Co-directrice de thèse

« L'avenir n'est jamais que du présent à mettre en ordre.

Tu n'as pas à le prévoir, mais à le permettre »

Antoine de Saint-Exupéry

Remerciements

Mes remerciements vont d'abord aux rapporteurs **Dr. Aurélie Claraz** et **Dr. Zacharia Amara** et les examinateurs **Pr. Sandrine Piguel** et **Pr. Mathieu Sauthier** qui ont accepté d'évaluer ces travaux de thèse. Ainsi que le **Pr. Thomas Poisson** qui lors des comités de suivi individuels (CSI), les a évalués à deux reprises.

Merci également au CNRS et à la région hauts-de-France qui ont financé cette thèse et permis de mener à bien ce projet.

Je remercie le **Pr. Ahmed Mazzah**, directeur du laboratoire de Miniaturisation pour la Synthèse, l'Analyse et la protéomique (MSAP), de m'avoir permis de réaliser mes travaux de recherche au sein de son laboratoire.

Je tiens à remercier vivement le **Pr. Maël Penhoat**, mon directeur de thèse. Merci pour tes conseils, le partage de tes connaissances, le temps et la confiance que tu m'as accordés.

Je remercie le **Dr. Laetitia Chausset-Boissarie**, sans qui cette thèse n'aurait pu être ce qu'elle est, je te dois tout, merci pour ton implication, ta patience, la confiance que tu m'as accordée dès le début, ta pédagogie. J'ai beaucoup aimé apprendre à tes côtés. Et finalement, merci de m'avoir emmenée avec toi à Rouen, c'était une chouette expérience. Merci pour tout !

Je remercie également, le **Dr. Aurélien Moncomble** et **Mathieu Beaucamp** pour leur contribution aux cours de ces travaux de recherches.

Stéphanie, Merci pour ton aide pendant ma thèse, pour ta gentillesse, pour tes conseils, pour les bons moments passés à tes côtés. Je te souhaite le meilleur !

Céline (la'ziz), merci pour ton travail, ton investissement. Je suis ravie d'avoir travaillé à tes côtés. Je te souhaite le meilleur pour tes projets professionnels et personnels.

Je remercie vivement tous les membres du MSAP (**Dr. Christian Rolando**, **Dr. Fabrice Bray**, **Manal**, **Françoise**, **Lamis**, **Ranin**) c'était un plaisir de travailler avec vous au laboratoire.

Ma dernière année de thèse a été particulièrement riche en rencontres et en souvenirs. En effet, j'ai eu la chance de réaliser une partie de mes manipulations au laboratoire COBRA à

l'université de Rouen. Je remercie vivement le **Dr. Julien Legros**, pour l'accueil qu'il m'a réservé au sein de son laboratoire.

Merci à :

Maxime, mon premier stagiaire, tout d'abord merci pour ton implication lors de ton stage, j'ai beaucoup aimé travailler avec toi. C'était un réel plaisir de t'avoir retrouvé à Rouen pendant un cours instant certes mais nous en avons bien profité. Bon courage pour la fin de ta thèse !

Mélanie, ma grande sœur de thèse (tout est déjà dit), tout a commencé au MSAP à Lille puis tu m'as quittée non sans peine pour de nouvelles aventures (et tu avais bien raison), mais quelle joie de t'avoir ensuite retrouvée à Rouen quelques mois plus tard, merci de m'avoir accompagnée tout au long de ma thèse, merci pour ton soutien infaillible, pour tes conseils, ton expertise, ta bonne humeur, pour nos rires jusqu'aux larmes. A nos longues discussions scientifiques existentielles mais pas que ! J'ai gagné une amie merci mille fois pour tout !

Katia (avec un i), ostéopathe à tes heures perdues, comme je te l'ai sûrement déjà dit je suis heureuse de t'avoir rencontrée ! Tu es une très belle personne ! Merci pour tous les bons moments passés ensemble, ton soutien, les restos imprévus ou semi-organisés, ta faculté à modifier les expressions. A la prochaine pour des sushis ! Merci pour tout, je te souhaite le meilleur ! **Titouan** (alias Titou), merci pour le partage de tes connaissances, les débats scientifiques mais pas seulement, merci pour ta bonne humeur ! pupic !

Léna, j'ai aimé partager le labo 210 avec toi, je te souhaite bon courage pour ta thèse et toujours la méga forme !!

Valmirzinho, une rencontre qui a tout changé, tu as rendu mon aventure dans le bureau/labo 210 exceptionnelle, tu sais déjà tout mais il est important pour moi de te remercier évidemment pour tout mais particulièrement pour ton aide tout au long de cette dernière année de thèse, pour m'avoir accueillie au labo 210, merci aussi pour ton partage de tes connaissances scientifiques mais aussi en origami (j'ai encore beaucoup de travail pour arriver à ton niveau), en bricolage, en portugais « Não contavam com minha astúcia ». Merci pour les discussions philosophiques, les fous rires, pour ta patience qui me paraît sans limites. Merci de faire partie de ma vie !

Je remercie plus largement **Youssou, Mathias, Laly, Seydou, Moussa, Alexandre, Emilie, Sergui, Victor** je suis contente d'avoir fait votre rencontre et d'avoir travaillé à vos côtés, Je remercie également tous les autres membres du laboratoire COBRA pour votre accueil chaleureux, j'ai beaucoup appris en votre compagnie.

Je remercie également le personnel pédagogique de l'IUT de Lille et de Rouen pour m'avoir permis d'encadrer les Travaux Pratiques de chimie analytique en 1^{er} et 2^{ème} année de DUT chimie.

Je tiens à remercier également tous mes amis et ma famille, et plus particulièrement :

Céline, mon acolyte de course à pied, merci pour les défis sportifs que l'on s'est infligées, ce n'est que le début, accroche-toi !! **Cyril**, merci pour ta bonne humeur, les fous rires, les jeux de mots et tous les bons moments passés ! **Romain et Antoine** (parce que souvent l'un ne va pas sans l'autre), merci de me supporter depuis tant d'années, mes frères de cœur, merci d'avoir toujours été là pour moi ! **Bastien**, merci d'être présent depuis toutes ces années (je ne les compte plus), merci pour tout ! **Amélie**, mon binôme du DUT au master, et toujours présente 8 ans après, merci de m'accompagner depuis toutes ces années, pour tes conseils, ton écoute, ton réconfort, merci d'être toujours là pour moi. Merci pour les popotes du mercredi soir. **Marjolaine et Mylène**, alias Marjo et Mymy respectivement, 8 ans aussi que l'on se connaît, merci pour les weekends de folies, les mercredis popote, les fous rires, d'être toujours présentes pour moi, merci d'être vous !

Mes parents, sans lesquels je ne serais pas là où je suis aujourd'hui, je suis vraiment reconnaissante de la vie que vous m'offrez, merci mille fois pour votre écoute et votre soutien à chaque période de ma vie.

À mes étoiles.

Résumé

Ce travail de thèse décrit le développement de nouvelles méthodologies pour la formation de liaisons C-C et C-S *via* une activation électro- et photochimiques afin de mettre au point des procédés plus écoresponsables en batch et en flux continu. L'utilisation de photons offre aux chimistes de synthèse une excellente opportunité d'introduire un niveau élevé de complexité moléculaire dans un environnement «sans réactif». L'électrosynthèse organique permet de remplacer l'utilisation d'agents chimiques oxydants et réducteurs par l'ajout ou le retrait d'un ou plusieurs électrons issus d'électrodes, qui peut être assimilé comme un réactif vert, propre et sans trace et qui peut être issu d'électricité renouvelable. C'est pourquoi l'électrosynthèse est de plus en plus attrayante pour la réalisation de réactions d'oxydo-réductions. De plus, la transposition de procédés photochimiques et électrochimiques en réacteurs fluidiques est d'autant plus intéressante qu'elle permet de réduire considérablement les coûts énergétiques, les temps de réaction mais aussi d'améliorer les sélectivités des réactions.

Dans une première partie, ce travail porte sur le développement d'une réaction de sulfonylation électrochimique d'imidazo[1,2-*a*]pyridines en réacteur conventionnel et en flux. Cette méthode est compatible avec une large gamme d'hétérocycles azotés et de substituants (37 exemples décrits avec un rendement maximal de 90%).

Une deuxième partie concerne le développement d'une nouvelle méthode de trifluorométhylation d'hétérocycles azotés *via* une activation électrochimique en réacteur conventionnel et en flux continu. Dans un premier temps une large gamme de pyridinones trifluorométhylées protégées et non protégées a été obtenue avec des rendements moyens à bons sans électrolyte support. Dans un second temps, une méthode d'oxy- et de trifluorométhylation d'énamides cycliques a été développée. L'utilisation de dispositif en flux étant limitée aux réactions totalement homogènes afin éviter tout phénomène de bouchage, seule la réaction d'oxytrifluorométhylation a été réalisée en réacteur fluidique permettant également la suppression d'électrolyte. La réaction tolère de nombreux substituants aussi bien sur le cycle benzylique que sur le cycle énamide. L'influence du nucléophile sur la réaction d'oxytrifluorométhylation a aussi été étudiée et des rendements moyens à excellents (55% à 90%) ont été obtenus.

Enfin, dans une troisième partie, nous avons voulu développer une nouvelle méthode de formation de liaison C-C par activation photochimique *via* de nouveaux photo précurseurs d'arynes. Les résultats préliminaires obtenus sont encourageants pour la suite de l'étude pour une transposition en réacteur fluide.

En conclusion, ce travail permet de montrer les apports et les limitations de la technologie en flux continu notamment pour des procédés photochimiques et d'électrosynthèses. L'utilisation de dispositifs microfluidiques en électrosynthèse permet la décarbonation de réactions d'oxydo-réductions organiques accompagné d'une réduction importante de la consommation d'électricité d'un tiers à productivité constante, tout en limitant l'emploi d'électrolytes support dans une démarche d'économie d'atomes. Cette approche méthodologique couplée à une source d'électricité bas carbone s'avère ainsi vertueuse et propose ainsi une solution aux problématiques environnementales actuelles. De plus, le développement d'une nouvelle méthode de génération d'arynes en utilisant une activation verte peut se révéler prometteur pour l'avenir.

Abstract

This thesis describes the development of new methodologies for the formation of C-C and C-S bonds via electro- and photochemical activation in order to develop eco-friendlier batch and continuous flow processes. The use of photons offers organic chemists an excellent opportunity to introduce a high level of molecular complexity in a “reagent-free” environment. Organic electrosynthesis makes it possible to replace the use of oxidizing and reducing chemical agents by the addition or removal of one or more electrons from electrodes, which can be assimilated as a green, clean and trace-free reagent and which can be derived from renewable electricity. That’s why, electrosynthesis is more and more attractive for carrying out oxidation-reduction reactions. In addition, the transposition of photochemical and electrochemical in flow is also more interesting as it makes possible to considerably reduce energy costs, reaction time but also to improve the selectivity of reactions.

In the first part, this work focuses on the development of an imidazo[1,2-a]pyridines electrochemical sulfonylation reaction in conventional and flow reactors. This method is compatible with a wide range of nitrogen heterocycles and substituents (37 examples described with a maximum yield of 90%).

The second part concerns the development of a new method for trifluoromethylation of nitrogenous heterocycles by electrochemical activation in conventional and flow reactors. This methodology makes possible to obtain a wide range of protected and unprotected trifluoromethyl pyridinones with average to good yields and without supporting electrolyte. Moreover, the conversion of this reaction to a method of oxy- and trifluoromethylation of cyclic enamides is introduced in a last part. The use of flow devices being limited to completely homogeneous reactions and to avoid any clogging phenomenon, only the reaction of oxy-trifluoromethylation could be carried out in fluidic reactor also allowing electrolyte suppression. The reaction tolerates many substituents both on the benzyl cycle and on the enamide cycle and the influence of the nucleophile on the oxy-trifluoromethylation reaction has been studied and led to average to excellent yields (55% to 90%).

Finally, in the last section, we set out to develop a new method for C-C bond formation by photochemical activation *via* new aryne photoprecursors. The preliminary results obtained are encouraging for further study, with a view to transposition to a fluidic reactor.

In conclusion, this work demonstrates the benefits and limitations of continuous flow technology, particularly for photochemical and electrosynthesis processes. The use of microfluidic devices in electrosynthesis enables the decarbonization of organic oxidation-reduction reactions, accompanied by a significant reduction in electricity consumption by a third at constant productivity, while limiting the use of supporting electrolytes in an atom-saving approach. This methodological approach coupled with a low-carbon electricity source is thus virtuous and thus offers a solution to current environmental problems. In addition, the development of a new methodology for generating arynes using green activation may prove promising for the future.

Table des matières

Remerciements	iv
Résumé.....	x
Abstract	xii
Liste des figures.....	xx
Liste des tableaux.....	xxvi
Liste des abréviations.....	xxviii
Préambule	1
Chapitre 1 : Electrosynthèse et photochimie en flux continu	3
I. Chimie en flux.....	3
I.1. Les principes fondamentaux :	3
I.2. Miniaturisation d'un réacteur	8
I.3. Composition d'un système en flux	8
I.3.1. Système d'introduction des réactifs	9
I.3.2. Les pompes HPLC	10
I.3.4. Les poussettes-seringues	10
I.3.5. Mélangeur	10
I.3.6. Contrôleur de pression.....	11
I.3.7. Réacteurs.....	12
II. Electrochimie.....	13
II.1. Réacteur électrochimique	13
II.1.1. Les électrodes.....	14
II.1.2. Réacteur non divisé et divisé	17
II.1.3. Le type d'alimentation	17
II.1.3.1. Electrodes de référence aqueuses	18
II.1.3.2. Electrodes de référence organiques	18
II.2. Les lois de l'électrochimie	19
II.3. Potentiel standard	21
II.4. Voltampérométrie cyclique.....	22
II.5. Electrolyte	23
II. Application industrielle	24
III.1 Les réacteurs	24
III.2. Procédé chloro-alcali.....	29

III.3. L'électrolyse de l'eau pour la production de l'hydrogène	31
III.4. Production d'ammoniaque par électrochimie	32
IV. Electrochimie en Flux	33
IV.1. Les avantages de l'électrochimie en flux	33
IV.2. L'importance du transfert de masse	34
IV.3. Exemples d'applications à l'échelle du laboratoire et industrielle	37
IV.3.1. La méthoxyméthylation électrochimique des alcools en flux	37
IV.3.2. Nouveau procédé Monsanto	38
V- Photochimie	39
V.1. Généralités	39
V.1.1. Lois de la photochimie	39
V.1.2. Modèle de Bohr	40
V.1.3. Principe de Franck-Condon	41
V.1.4. Diagramme de Jablonski	42
V.2. La photochimie en synthèse organique	44
V.2.1. Les photoréacteurs	45
V.2.2. Les sources d'irradiation	47
V.2.2.1. Lampes de mercure à décharge :	48
V.2.2.2. Les diodes électroluminescentes (LED)	49
V.2.2. Le solvant	49
V.3. Les limitations de la photochimie en ballon	50
V.4. La photochimie en flux	50
V.4.1. Flux de photon	50
V.4.2. Efficacité photonique	51
V.4.3. Photoréacteurs fluidiques	51
V.4.4. Exemple de photochimie en flux	51
VI- Projets de thèse	52
Chapitre 2 : Sulfonation électrochimique d'imidazopyridines	54
I- Le noyau imidazopyridine	54
II-Fonctionnalisation électrochimique d'imidazo[1,2-a]pyridines en réacteur conventionnel	56
III-. Sulfonation d'imidazo[1,2-a]pyridine	61
III.1. Oxydation des sulfénylimidazo[1,2-a]pyridines	65

III.2. Sulfonylation catalysée à base de diiode	66
III.3. Sulfonylation métallo-catalysée	66
III.4. Sulfonylation photocatalysée	67
IV- Résultats et discussion	70
IV.1. Synthèse des imidazopyridines	70
IV.2. Optimisation de la réaction de sulfonylation en Batch et en flux continu	76
IV.3. Etude de l'étendue de la réaction	83
IV.4. Mécanisme	88
IV.5. Etude cinétique	90
IV.6. Etude de l'influence de la géométrie de la cellule	91
V- Conclusion	92
Chapitre 3 : Trifluorométhylation électrochimique d'hétérocycles azotés	94
I-Intérêt du groupement trifluorométhyle	94
II-Méthode d'introduction du groupement trifluorométhyle	95
II.1. Réaction de trifluorométhylation nucléophile	96
II.2. Réaction de trifluorométhylation électrophile	96
II.3 Réaction de trifluorométhylation radicalaire	97
II.3.1. Trifluorométhylation radicalaire photocatalysée	99
II.3.2 Trifluoromethylation radicalaire par électrosynthèse	103
II.3.2.1 Trifluorométhylation par oxydation anodique	104
a) Trifluorométhylation utilisant le triflate de zinc $Zn(SO_2CF_3)_2$	104
b) Trifluorométhylation utilisant le réactif de Langlois	105
II.3.2. Trifluorométhylation par réduction cathodique	108
II.3.3. Trifluorométhylation par électrosynthèse couplée	110
III- Les Pyridones	111
III.1. Intérêt des pyridones	111
III.2. Méthode de trifluorométhylation de pyridones	113
III.2.1. Trifluorométhylation de pyridones en milieu oxydant	113
III.2.2. Trifluorométhylation de pyridones cupro-catalysée	114
III.2.3. Trifluorométhylation de pyridones photocatalysée	116
IV. Résultats et discussion	118
IV.1. Synthèse des pyridinones	118

IV.2. Optimisation de la trifluorométhylation électrochimique en cellule conventionnelle	120
IV.3. Etude de l'étendue de la réaction.....	126
IV.4. Optimisation de la trifluorométhylation électrochimique en réacteur fluide .	130
IV.5. Etude cinétique	135
IV.6. Mécanisme	136
IV.7. Conclusion	140
V- Généralités sur les énamides.....	143
V.1. Intérêt des énamides	143
V.2. Oxytrifluorométhylation et trifluorométhylation d'énamides	145
V.3. Résultats et discussion	149
V.3.1. Synthèse des énamides.....	149
V.3.2. Optimisation de l'oxytrifluorométhylation en réacteur conventionnel	152
V.3.3. Etude de l'étendue de la réaction.....	156
V.3.4. Optimisation de l'oxytrifluorométhylation en flux continu.....	159
V.3.5. Champs d'application de la réaction en réacteur fluide.....	160
V.3.6. Optimisation trifluorométhylation en réacteur discontinu et fluide	162
V.3.7. Etude de l'étendu de la réaction.....	166
V.3.8. Mécanismes	167
V.3.9. Conclusion	169
Chapitre 4 : Synthèse de nouveaux précurseurs d'arynes.....	170
I-Intérêt des arynes	170
I.1. Généralités	170
I.2. Structure des arynes.....	171
I.3. Réactivité des arynes.....	172
I.3.1. Les réactions de cycloadditions [2+2]	173
I.3.2. Les réactions de cycloadditions 1,3-dipolaire	175
I.3.3. Les réactions de cycloadditions [4+2]	175
I.3.3.1. Les réactions 1,4-dipolaires.....	176
I.3.3.2. Les réactions de Diels-Alder :	176
I.3.4. Les réactions ène :	177
I.4. Génération des arynes	178
II-Photogénération des arynes	180

III-Résultats et discussions	183
III.1. Synthèse des précurseurs	183
III.2. Etude des différents précurseurs	184
III.3. Photogénération des arynes et piégeage	184
III.3.1. Premiers essais	185
III.3.2. Etude des spectres UV-Visibles :	185
III.3.3. Optimisation en réacteur discontinu	187
III.3.4. Etude de différents précurseurs	190
III.4. Mécanisme proposé	190
III.4. Conclusion	191
Conclusion et perspectives.....	192
Partie Expérimentale	198
I. Materials and methods	198
I.1. Electrode materials.	198
I.2. Power supplies.	198
I.3. Pumps.....	198
I.4. Analysis.....	199
II. Experimental procedures and characterization data.....	200
II.1. Synthesis of imidazo[1,2-a]pyridines	200
II.2. Synthesis of sulfonium sulfonates.....	206
II.3. Synthesis of benzo[d]imidazo[1,2-b]thiazoles	209
II.4. Synthesis of tosylimidazo[1,2-a]pyridine	212
II.4.1. General Procedure 4. Electrochemical sulfonylation under batch condition..	212
II.4.2. General Procedure 5. Electrochemical sulfonylation under flow condition....	212
II.5. Synthèse des 2-pyridinones	228
II.6. Synthèses électrochimique des 2-pyridinones trifluorées.....	241
II.6.1. General Procedure 7. Electrochemical sulfonylation under batch condition..	241
II.6.2. General Procedure 8. Electrochemical trifluoromethylation under flow condition	241
II.7. Synthèses des piperidones	253
II.8. Synthèse électrochimiques des 3,4-dihydro-2-pyridone	261
II.9. Synthèse électrochimiques des énamides oxytrifluorées.....	268
II.9.1. General Procedure 11. Electrochemical oxytrifluoromethylation under batch condition.....	269

II.10.2. General Procedure 12. Electrochemical oxytrifluoromethylation under flow condition.....	269
II.10. Synthèse électrochimiques des énamides trifluorés	278
II.11. Synthèse des benzènesulfonamides	279
II.12. Synthesis of <i>N</i> -(1H-benzo[<i>d</i>][1,2,3]triazol-1-yl)benzenesulfonamide	280
II.13 Photogénération et piégeage de l'aryne.....	281

Liste des figures

Figure 1: a) Schéma d'un flux laminaire, b) Schéma d'un flux turbulent.	5
Figure 2: Schéma d'un système fluïdique.	9
Figure 3: Photo d'un pousse-seringue chemyx et Harvard résistant à la pression.....	10
Figure 4: Photo d'un régulateur de pression.	12
Figure 5: Réacteur fluïdique microstructuré avec mélangeur, module de temps de séjour et échange de chaleur.	12
Figure 6 : Hydrogénation asymétrique à haute pression développée par Johnson et son équipe.	13
Figure 7: Passage d'un réacteur non divisé à un réacteur divisé.	17
Figure 8: Schéma d'un réacteur électrochimique.	19
Figure 9: Potentiels d'oxydoréduction approximatifs de différents groupes fonctionnels organiques et médiateurs de réaction rédox.....	22
Figure 10: Allure d'un voltamogramme Pic d'oxydation est observé avec un courant positif contrairement à la vague de réduction qui montre un courant négatif. E^a et E^c correspondent aux potentiels d'oxydation et de réduction du composé.	23
Figure 11: Capillary Gap Cell, image provenant du livre Electrochemical Dictionary.....	25
Figure 12: Cellule à réservoir.....	26
Figure 13: Cellules à plaques et à cadres.	26
Figure 14: Schéma d'une cellule électrochimique rotative.	27
Figure 15: Cellules à électrodes tridimensionnelles.	28
Figure 16: (a) Cellule monopolaire, (b) Cellule bipolaire.	29
Figure 17: Equation de réaction du procédé chloro-alcali.....	30
Figure 18: Equation de l'électrolyse alcaline de l'eau.	31
Figure 19: Equation de l'électrolyse de l'eau pour les électrolyseurs PEMEL.....	32
Figure 20: a) Schéma du réacteur Electrosyn Flux IKA, b) Cellule Vapourtec, c) Cellule Ammonite8.....	36
Figure 21: Réacteur électrochimique en flux développé par l'équipe du Dr. Wirth.....	36
Figure 22: Synthèse d'un éther méthoxyméthylques à partir de l'éther méthylque chlorométhylque.	37
Figure 23 : a) Photo de l'électrode dans la cellule en flux imprimée, b) Chemin diffusionnel imprimé, c) cellule fluïdique imprimée.	38
Figure 24: Nouveau procédé Monsanto.	39
Figure 25: Modèle de Franck-Condon.....	42
Figure 26: Diagramme de Jablonski.	43
Figure 27: Photoréacteur à puits d'immersion.	46
Figure 28: Photoréacteur à film tombant.	46
Figure 29: Photoréacteur Rayonet.....	47
Figure 30: Formation de liaison C-C par activation photochimique en flux continu.	52
Figure 31: Exemple de formation de liaisons C-C par activation photochimique en flux continu.	52
Figure 32: Médicaments et composés bioactifs contenant des structures de type imidazohétérocycles.....	55

Figure 33: Nomenclature du cycle imidazo[1,2-a]pyridine.....	56
Figure 34: Formes mésomères de l'imidazo[1,2-a]pyridine.	56
Figure 35: Fonctionnalisation électrochimique directe en position C3 de l'imidazo[1,2-a]pyridine.	57
Figure 36: Dimérisation électrochimique développée par Huan.....	58
Figure 37: Amination électrochimique développée par Lei et al.....	58
Figure 38: Iodination électrochimique développée par l'équipe de Kim.	58
Figure 39: Thiométhylation électrochimique de Wang et al.	59
Figure 40: Cyanation électrochimique développée par l'équipe de Sun.....	60
Figure 41: Thiocyanation et séléno-cyanation électrochimique développée par Liu et Sun....	60
Figure 42: Sélénylation électrochimique développée par Kim.	61
Figure 43: Sulfénylation électrochimique développée par Lei et al.	61
Figure 44: Exemples de composés sulfonés présentant des propriétés thérapeutiques ou agrochimiques.....	62
Figure 45: Oléfination de Julia.....	62
Figure 46: Réaction de Ramberg-Bäcklund.	62
Figure 47: Méthode de sulfonylation utilisant des catalyses avec ou sans métaux de transition. ¹²⁸⁻¹³⁵ ,,,,,,	64
Figure 48: Sulfonylation du 2-phényl-imidazo[1,2-a]pyridines.....	65
Figure 49: Oxydation des sulfénylimidazo[1,2-a]pyridines.....	66
Figure 50: Couplage à deux composantes entre l'imidazo[1,2-a]pyridine et un sulfinate aryle.....	66
Figure 51: Sulfonylation catalysée par le cuivre.	67
Figure 52: Sulfonylation photocatalysée développée par Piguel.....	68
Figure 53: Sulfonylation électrochimique développée par Wu et son équipe.	69
Figure 54: Sulfonylation électrochimique développée par Lei et son équipe.	69
Figure 55: Sulfonylation électrochimique développée par Oh et son équipe.	70
Figure 56: Synthèse d'imidazopyridine par Donohoe et al.....	71
Figure 57 : Cyclocondensation développée par Chen et son équipe.....	71
Figure 58: Synthèse de l'imidazo[1,2-a]pyridine développée par le groupe de Stasyuk.....	71
Figure 59: Synthèse des imidazo[1,2-a]pyridines par Hajra.	72
Figure 60: Synthèse des imidazo(1,2-a)pyridines par Lei et al.....	72
Figure 61: Synthèse de l'imidazo[1,2-a]par cyclocondensation de sels d'alcyliodonium et de la 2-aminopyridine.	72
Figure 62: Synthèse de l'imidazo[1,2-a]pyridine par Tschitschibabin.....	73
Figure 63: Synthèse des imidazo[1,2-a]pyridines.	74
Figure 64: Synthèse des sels de sulfonate de sodium.....	75
Figure 65: Synthèse des imidazohétérocycles.	76
Figure 66: Sulfonylation électrochimique de l'imidazo[1,2-a]pyridine.....	77
Figure 67: Photographie du montage fluide.....	81
Figure 68: Etude de l'étendue de la réaction avec les imidazo[1,2-a]pyridines.	85
Figure 69: Etude de l'influence de la nature du sel de sulfonate.....	86
Figure 70: Etude de la nature de l'hétérocycle.	88

Figure 71: Etude de Voltampérométrie cyclique.	89
Figure 72: Mécanisme proposé.....	89
Figure 73: Etude cinétique de la réaction de sulfonation avec l'imidazo[1,2-a]pyridine.	90
Figure 74: Etude de l'influence de la distance inter-électrode sur le rendement.	91
Figure 75: Etude de l'influence du rapport surface/volume sur le rendement.	92
Figure 76: Azidation électrochimique en cours de développement au laboratoire.....	93
Figure 77: Molécules pharmaceutiques possédant un groupement trifluorométhyle.	95
Figure 78: Décomposition du groupement trifluorométhyle.	96
Figure 79: Réactifs de trifluorométhylation électrophile.....	97
Figure 80: Trifluorométhylation électrophile.....	97
Figure 81: Réaction de couplage entre des radicaux trifluorométhylés et des radicaux alkyles.	98
Figure 82: Trifluorométhylation radicalaire développée par le groupe de Fu.....	99
Figure 83: Trifluorométhylation radicalaire développée par les groupes de Gooben.	99
Figure 84: α -trifluorométhylation d'aldéhydes via une catalyse duale	100
Figure 85: α -trifluorométhylation radicalaire photoinduite.	100
Figure 86: Trifluorométhylation directe d'arènes et d'hétéroarènes en présence de chlorure de trifluorométhanesulfonyle photocatalysée.	101
Figure 87: Hydro-trifluorométhylation d'alcènes en présence du réactif de Langlois photocatalysée.....	102
Figure 88: Trifluorométhylation, hydroxytrifluorométhylation et aminotrifluorométhylation d'alcènes en présence du réactif d'Umemoto photocatalysée.	103
Figure 89: Trifluorométhylation d'arènes et d'hétéroarènes a) en présence de TBHP et b) en présence de $Zn(SO_2CF_3)_2$	104
Figure 90: Mécanisme de la trifluorométhylation électrochimique.....	104
Figure 91 : Oxytrifluorométhylation d'alcènes en présence du réactif de Langlois via une oxydation anodique.....	105
Figure 92: Mécanisme réactionnel d'oxytrifluorométhylation.....	106
Figure 93: Oxytrifluorométhylation de styrènes en présence du réactif de Langlois via une oxydation anodique.....	106
Figure 94: Trifluorométhylation électrochimique d'allylamine.	107
Figure 95: Difluorométhylation électrochimique de dérivés d'énamides et d'hydroxydifluorométhylation d'alcènes.....	107
Figure 96: Chlorotrifluorométhylation d'alcènes en présence du réactif de Langlois via une oxydation anodique.....	108
Figure 97: Trifluorométhylation d'arènes en présence du réactif de Langlois via une réduction cathodique.....	108
Figure 98: Molécules non électroactives.	109
Figure 99: Mécanisme de la trifluorométhylation par réduction cathodique.	109
Figure 100: Trifluorométhylation par oxydation et réductions couplées.....	110
Figure 101: Mécanisme réactionnel de la trifluorométhylation couplée.	111
Figure 102: Forme tautomères de la 2-pyridinone.	112
Figure 103: Pyridinone ayant des propriétés pharmaceutiques.....	113

Figure 104: Trifluorométhylation de 2-pyridones en présence de difluorure de xénon.....	114
Figure 105: Trifluorométhylation des 2-pyridinones développée par l'équipe de Zou.....	114
Figure 106: Trifluorométhylation de pyridones cupro-catalysée.	115
Figure 107: Mécanisme réactionnel de la trifluorométhylation cupro-catalysée en présence de PIFA.....	115
Figure 108: Trifluorométhylation de la 2-pyridone développée par le groupe de Stephenson.	116
Figure 109: Trifluorométhylation de la 2-pyridone et ses dérivés.....	117
Figure 110: Trifluorométhylation de la 1-méthylpyridin-2(1H)-one.....	117
Figure 111: 2-pyridinones synthétisées.	119
Figure 112: 2-pyridinones non protégées commerciales ou synthétisées.	120
Figure 113: Synthèse de la 4-méthoxypyridone.	120
Figure 114: Etude de l'étendue de la réaction de trifluorométhylation de 2-pyridinone substituées par un groupement benzyle diversement fonctionnalité.	127
Figure 115: Etude de l'étendue de la réaction de trifluorométhylation des 2-pyridinone....	129
Figure 116: Diagramme de Hammett. $\text{Log}(\text{rdtX}/\text{rdtH}) = f(\sigma)$ des substituants.	130
Figure 117: Etude de l'étendue de la réaction de trifluorométhylation de 2-pyridinones. ..	133
Figure 118: Etude cinétique de la réaction de trifluorométhylation de la N-benzyl-2-pyridinone 1a en flux continu.....	136
Figure 119: Etude de voltampérométrie cyclique.....	137
Figure 120 : Piégeage des radicaux.	137
Figure 121: Mécanisme réactionnel proposé avec deux voies possibles.	138
Figure 122: Intermédiaire radicalaire cationique 132a ⁺	139
Figure 123: Calculs DFT.	139
Figure 124: Structure de l'énamide.....	143
Figure 125: Enamides secondaires et tertiaires.....	143
Figure 126: Forme de résonance.	144
Figure 127: Molécules pharmaceutiques constituées d'énamides.....	144
Figure 128: Méthoxytrifluorométhylation de N-vinylacétamides.	146
Figure 129: Mécanisme de la trifluorométhylation et la méthoxytrifluorométhylaiton de N-vinylacétamides.....	146
Figure 130: Trifluorométhylation d'énamides ferro-catalysée développée par le groupe de Gillaizeau.	147
Figure 131: Mécanisme de la trifluorométhylation d'énamides ferro-catalysée.....	147
Figure 132: Oxytrifluorométhylation d'énecarbamates photocatalysées développée par le groupe de Masson.....	148
Figure 133: Mécanisme de l'oxy-, amino-, carbotrifluorométhylaiton d'énecarbamates....	148
Figure 134: Synthèse des piperidones.	150
Figure 135: Synthèse de la 1-phenylpiperidine-2,6-dione.....	150
Figure 136: Synthèse de pipéridones.....	151
Figure 137: Synthèse des énamides cycliques.	152
Figure 138: Etude de l'étendu de la réaction d'oxytrifluorométhylation des énamides cycliques.....	158

Figure 139: Influence de la nature du nucléophile.	159
Figure 140: Etude de la portée de la réaction d'oxytrifluorométhylation électrochimique des énamides en réacteur fluidique.	161
Figure 141: a) Cellule électrochimique IKA® ElectraSyn Flow, volume de réacteur de 600 μ L et surface des électrodes de 12 cm^2 , b) Cellule électrochimique en flux Vapourtec®, volume de réacteur de 600 μ L et surface des électrodes de 12 cm^2	162
Figure 142: Substrats essayés en trifluorométhylation.	165
Figure 143: Etendue de la réaction de trifluorométhylation électrochimique d'énamides cycliques.	167
Figure 144: Etude de voltampérométrie cyclique.....	168
Figure 145: Mécanisme réactionnel de l'oxytrifluorométhylation en rouge et de la trafluorométhylation en bleu.....	169
Figure 146: Structure du 2,3-didehydrobenzofurane.	170
Figure 147: Génération de l'o-benzyne par Robert.	171
Figure 148: Isomères des benzynes.	171
Figure 149: Formes structurales de l'aryne: alcyne, biradicalaire et cumulène.	171
Figure 150: Piégeage de l'aryne par un éther d'énol silylé.....	173
Figure 151: Piégeage de l'o-benzyne avec un énamide.....	174
Figure 152: Piégeage de l'o-benzyne par un thione.....	174
Figure 153: Piégeage de l'aryne à l'aide d'un aldéhyde.....	174
Figure 154: Formation d'un biphénylène.....	174
Figure 155: Piégeage de l'o-benzyne par cycloaddition [3+2].	175
Figure 156: Synthèse des anthraquinones.....	176
Figure 157: Synthèse des anthracyclinones.	176
Figure 158: Réaction de Diels-Alder avec l'o-benzyne.....	177
Figure 159: Réaction intramoléculaire permettant la formation de composés aromatiques et polycycliques.	177
Figure 160: Réactions de type ène développées par le groupe de Cheng.....	178
Figure 161: Réaction ène intramoléculaire développée par le groupe de Lautens.....	178
Figure 162: Formation de l'o-benzyne.	179
Figure 163: Précurseurs d'arynes.....	180
Figure 164: Photogénération de l'aryne développée par Kampmeier et son équipe.	181
Figure 165: Synthèse de l'aryne par activation photochimique, méthodes développées par les équipes de DeCamp et Chapman.....	181
Figure 166: Photogénération de l'aryne et photodégradation du peroxyde de phtaloyle. ..	182
Figure 167: Photogénération de l'o-benzyne et piégeage à l'aide de d'azotures, méthode développée par Schnarr.	182
Figure 168: Photolyse du 1-tosyl-1,2,3-triazole.	182
Figure 169: Synthèse de la benzosulfonamide.	184
Figure 170: Précurseurs d'arynes synthétisés au laboratoire.....	184
Figure 171: Photogénération de l'aryne et piégeage avec le 1-phénylpyrrole.....	185
Figure 172: Spectre UV-Visible des benzosulfonamides synthétisés.....	186
Figure 173: Spectre UV-Visible des benzosulfonamides déprotonnées par le sec-BuLi.....	186

Figure 174: Etude de différents photoprécurseurs.....	190
Figure 175: Mécanisme proposé pour la photogénération de l'aryne et son piégeage avec le furane.	190
<i>Figure 176: Sulfonylation électrochimique des imidazopyridines et ses dérivés.</i>	<i>193</i>
<i>Figure 177: Amidation électrochimique de l'imidazo[1,2-a]-pyridine.....</i>	<i>194</i>
<i>Figure 178: Trifluorométhylation électrochimique de pyridones.</i>	<i>194</i>
<i>Figure 179: oxytrifluorométhylation d'énamides.</i>	<i>195</i>
<i>Figure 180: Trifluorométhylation électrochimique d'énamides.</i>	<i>195</i>
<i>Figure 181: Photogénération de l'aryne à partir des différentes benzosulfonamides synthétisées.</i>	<i>195</i>

Liste des tableaux

Tableau 1: Surpotentiel d'activation pour l'évolution de la formation de l'hydrogène et de l'oxygène.	14
Tableau 2: Propriétés des électrodes.....	16
Tableau 3: Etude de l'influence de la cathode sur la réaction.	77
Tableau 4: Etude de l'influence du ratio acétonitrile/eau.	78
Tableau 5: Influence de la concentration et de la nature de l'électrolyte.....	79
Tableau 6: Etude de l'influence du courant et du temps.....	80
Tableau 7: Optimisation de la réaction de sulfonylation électrochimique des imidazohétérocycles en flux continu.a : cellule divisée par une membrane en Nafion 324. ...	83
Tableau 8: Calcul de l'énergie massique consommée.	93
Tableau 9: Influence du couple d'électrode.....	121
Tableau 10: Influence de la nature de l'électrolyte.	122
Tableau 11: Influence du solvant.	123
Tableau 12: Influence du courant et du temps sur la réaction.....	124
Tableau 13: Influence du courant et du temps en absence d'électrolyte support.....	125
Tableau 14: Etude de divers paramètres de la réaction telle que la concentration du substrat de départ, en régime potentiostatique, et sans courant.....	126
Tableau 15: Etude de l'influence des substituants avec la constante σ radicalaire des substituants.....	130
Tableau 16: Optimisation de la réaction en réacteur fluide.....	132
Tableau 17: Calcul de l'énergie massique consommée.	135
Tableau 18: Indicateur qualitatifs de durabilité et mesures vertes pour les procédés de trifluorométhylation de 2-pyridones.	141
Tableau 19: Influence du couple d'électrodes.	153
Tableau 20: Etude de l'influence du ratio acétonitrile/eau sur la réaction.	154
Tableau 21: Influence de l'électrolyte.....	155
Tableau 22 Influence du nombre de Faraday utilisé lors de la réaction.....	156
Tableau 23: Optimisation de la réaction d'oxytrifluorométhylation en réacteur fluide ..	160
Tableau 24: Influence du couple d'électrode sur la réaction de trifluorométhylation	163
Tableau 25: Influence de l'électrolyte sur la trifluorométhylation des énammides.....	164
Tableau 26. Influence de l'intensité du courant et du temps de réaction.	164
Tableau 27: Influence du nombre de Faraday sur la réaction.	166
Tableau 28: Première optimisation de la photogénération de l'aryne et de son piégeage avec le 1-phénylpyrrole.	185
Tableau 29: Etude de l'influence du temps de réaction.	187
Tableau 30: Etude de l'influence de la concentration en benzosulfonamide.....	187
Tableau 31: Etude de l'influence de la nature de la base.	188
Tableau 32: Etude de la nature de la base à 0,10 mM de benzosulfonamide.....	189
Tableau 33: Etude de l'influence du solvant.	189
Tableau 34: Comparaison entre un réacteur électrochimique conventionnel et un réacteur électrochimique en flux.	193

Liste des abréviations

Ac : Groupement acétyle

ACN/MeCN : Acétonitrile

AChE : Acétylcholinestérase

AEL : Electrolyse alcaline

AFM : Microscopie à force atomique

Ag : Argent

Ar : Composé aromatique

BDD : Diamant dopé au Bore (*Boron-Doped Diamond*)

BHT : Hydroxytoluène butylé

Bn : Groupement benzyle

BPR : Régulateur de contre-pression (*Back-Pressure Regulator*)

Bpy : bipyridyl

Calc. : Calculé

C/Gr : Carbone graphite

CF₃ : Trifluorométhyle

CGI/GI : Carbone vitreux (*glassy carbon*)

CV : Voltampérométrie cyclique

DABCO : 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane

DABSO : DABCO.(SO₂)₂

DCM : Dichlorométhane

DFT : Théorie fonctionnelle de la densité (*Density Functional Theory*)

DIEA/DIPEA : *N,N*-Diisopropyléthylamine

DMAP : 4-diméthylaminopyridine

DMF : *N,N*-Diméthylformamide

DMSO : Diméthylsulfoxyde

DNIP : 10,11-diiodonaphtol[1,2,3,4-g,h,i]perylène

dr : ratio diastéréoisomérique

E : Paramètre d'Électrophilie/ Électrophile

EPDM : Ethylène-propylène-diène monomère (caoutchouc)

Éq./Équiv. : Équivalent

ESE : Extended Surface Electrolysis

Et : Éthyle

EtOAc : Acétate d'éthyle

EtOH : Ethanol

Ex : Exemple

FEP : Ethylène-propylène-fluoré ou Fluoropolymère (*fluorinated ethylene propylene*)

GC-FID : Chromatographie en phase gazeuse couplée à un détecteur à ionisation de flamme (*gas chromatography -flame ionization detection*)

HDDA : Réaction d'héxadéhydro Diels-Alder

Hét : Hétéroatome

HOMO : Orbitale moléculaire occupée la plus haute

HPLC : Chromatographie en Phase Liquide Haute Performance

HRMS : Spectrométrie de masse haute résolution

J : Densité de courant

LEDs : Diode électroluminescente

LUMO : Orbitale moléculaire inoccupée la plus basse (*Lowest Unoccupied Molecular Orbital*)

KSCN : Thiocyanate de potassium

m-CPBA : Acide *m*-chloroperbenzoïque (*m*-CPBA)

Me : Méthyle

MeOH : Méthanol

MOMCl : Ether méthylique chlorométhylque

Nu : Nucléophile

OTf : Groupement triflate

Pe : Nombre de Péclet

PEMEL : Electrolyseur à membrane échangeuse de protons

PDSM : Polydiméthylsiloxane

PG : Groupement protecteur (*Protecting group*)

PFA : perfluoroalkoxyalcane

Ph : Groupement phényle

PIFA : [Bis(trifluoroacetoxy)iodo]benzène

PMB : *p*-méthoxybenzyl

PMI : Intensité de la masse du processus (*Processus Masse Intensity*)

PMMA : Polyméthacrylate de méthyle

Ppy : 2-(2,4-difluorophényl)-5-(trifluorométhyl)pyridine,

PTFE : Polytétrafluoroéthylène

Re : Nombre de Reynolds

RMN : Résonance magnétique nucléaire

RVC : Carbone Vitreux Réticulé (*Reticulated Vitreous Carbon*)

***s*-BuLi** : *sec*-Butyllithium

SCE : Electrode au calomel saturée

SET : Transfert mono électronique

SOEL : Electrolyseur à oxyde solide

SST : Acier inoxydable

TA : Température ambiante

TBADT : decatungstate de tétrabutylammonium

TBHP : hydroperoxyde de tert-butyle

TBS : *tert*-butyldiméthylsilyle

TEMPO : (2,2,6,6-Tétraméthylpipéridin-1-yl)oxy

TFAA : Anhydride trifluoroacétique

TFE : Alcool trifluoroéthylrique

TFSP : 4-(diméthylamino)-1-((trifluorométhyl)sulfonyl)pyridin-1-ium

TMSCF₃ : trifluorométhylméthylsilane

Ts : Tosyle

Tf : Triflate

THF : Tétrahydrofurane

Ts : Groupement tosylé

UV : Ultra-violet

V : Volt

Vis : Visible

Préambule

Durant ces dernières années, les scientifiques se tournent vers des méthodes de synthèses plus « vertes » afin de répondre aux enjeux environnementaux. L'électrochimie ainsi que la photochimie semblent donc être des méthodes privilégiées. En effet, historiquement, l'électrochimie a été longtemps délaissée suite aux problèmes de reproductibilité causés par une mauvaise connaissance de la géométrie des réacteurs électrochimiques décrites dans la littérature. Aujourd'hui, elle revient au goût du jour avec de nombreux avantages. En effet le développement d'un réacteur standardisé, comme par exemple la cellule électrochimique ElectraSyn de IKA®, a permis de régler ce principal inconvénient. De plus, l'électrochimie permet d'effectuer des synthèses organiques de manière plus douce et à moindre coût étant donné que les électrodes ainsi que l'électron sont utilisés comme réactif et permettent donc de remplacer les agents oxydants ou réducteurs toxiques. La photochimie est également de plus en plus utilisée pour développer de nouveaux procédés. En effet, cette méthode permet de remplacer à la fois les oxydants ou les réducteurs toxiques par des photons. Ce qui rend le procédé plus éco-compatible.

La transposition de ces deux méthodes en réacteurs fluidiques est très intéressante puisqu'elle permet d'améliorer les conditions de mélanges et d'avoir un meilleur contrôle des transferts de charges et de masse et ainsi de jouer sur la cinétique et la sélectivité des réactions. Cette technique permet d'améliorer la sécurité des procédés, la qualité mais également la productivité puisqu'il est possible de diminuer considérablement le temps de réaction.

Cette thèse aura permis de développer des méthodes de fonctionnalisation électrochimiques de différents hétérocycles mais également d'étudier la formation d'arynes à l'aide du développement d'un nouveau précurseur et leur piégeage. Elle se découpera selon 5 chapitres.

Le premier chapitre portera sur les principes fondamentaux de la synthèse en flux continu comme fil conducteur de ce travail de thèse. Afin de montrer les intérêts de cette méthode ainsi que son utilisation en industrie. Seront présentés la transposition de l'électrosynthèse et de la photochimie en réacteurs continus.

Le deuxième chapitre présentera la sulfonylation des imidazopyridines. En première partie nous décrirons l'intérêt des imidazopyridines, puis en deuxième partie nous présenterons nos travaux sur la sulfonylation électrochimiques de ces espèces.

Le chapitre trois traitera de la trifluorométhylation des hétérocycles azotés. Il se découpera selon deux parties, la première concerne la trifluorométhylation des pyridinones et la seconde la trifluorométhylation des énamides.

Et enfin, le dernier chapitre montrera l'étude du développement de nouveaux photo-précurseurs d'aryne et leur application pour la formation de liaison C-C.

La thèse s'achèvera sur une conclusion générale qui pourra proposer des perspectives. Puis une partie expérimentale viendra clôturer ce travail, afin d'apporter plus de détails sur les expériences réalisées au sein du laboratoire.

Chapitre 1 : Electrosynthèse et photochimie en flux continu

I. Chimie en flux

Suite à une forte demande pour produire de plus en plus de composés organiques en un temps record en local, l'utilisation de la chimie en flux continu a connu une émergence fulgurante en synthèse organique. En effet, en plus de permettre une production en continu, elle permet de palier à certaines problématiques environnementales telles que la réduction de la consommation énergétique et la diminution de la production de déchets. La chimie en flux permet également la mise en place de procédés plus sûrs en termes de sécurité. Plus récemment, l'utilisation des systèmes fluidiques permet aux industriels de repenser leurs installations industrielles afin de réduire l'empreinte au sol en réduisant la taille des usines chimiques et ainsi diminuer les coûts énergétiques annexes à la production.¹ L'ascension soudaine de la chimie en flux s'explique également par une modulation aisée des équipements, des dispositifs d'analyses et la possibilité d'automatiser aussi bien les procédés simples que plus complexes (multi-étapes). En effet, en 2002, l'équipe de Ley a démontré qu'il était possible de réaliser des synthèses organiques complexes avec des temps réactionnels bien inférieurs par rapport aux conditions classiques.² L'utilisation de la chimie en flux permet également d'obtenir des procédés plus reproductibles grâce à un meilleur contrôle des conditions réactionnelles.^{3,4}

Avant d'utiliser la chimie en flux, il est important de connaître les principes fondamentaux de celle-ci afin d'utiliser tout son potentiel.

I.1. Les principes fondamentaux :

Premièrement, le temps de séjour est différent du temps total de réaction. En effet, le temps de résidence correspond au temps de réaction à l'intérieur du réacteur, il dépend donc du volume du réacteur et du débit. Le temps total de la réaction dépend quant à lui du volume à

¹ Laurent Falk, J.-f. P. e. J.-M. C. *Micro-engineering* **2017**, 418-419

² Ley, S. V.; Baxendale, I. R. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2002**, 1 (8), 573-586

³ Guidi, M.; Seeberger, P. H.; Gilmore, K. *Chem. Soc. Rev.* **2020**, 49 (24), 8910-8932

⁴ Pastre, J. C.; Browne, D. L.; Ley, S. V. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42 (23), 8849-8869

injecter et du débit, il correspond donc au temps nécessaire pour injecter la totalité du réactif afin d'obtenir le produit en sortie.

$$t_s = \frac{V_{\text{réacteur}}}{Q}$$

t_s : Temps de séjour (min), $V_{\text{réacteur}}$: Volume du réacteur (mL), Q : Débit (mL.min⁻¹)

$$t_{\text{total}} = \frac{V_{\text{injection}}}{Q}$$

t_{total} : temps total de réaction (min), $V_{\text{injection}}$: Volume d'injection (mL)

De nombreuses réactions chimiques impliquent plusieurs phases (gaz-liquide, solide-liquide, liquide-liquide ou solide-liquide-gaz) afin d'obtenir la meilleure réactivité possible, il est nécessaire d'avoir un mélange efficace. En réacteur discontinu le mélange en ballon de laboratoire est plutôt bien contrôlé et pose peu de problème, cependant lorsque le réacteur atteint un volume de l'ordre du mètre cube le temps du macromélange peut atteindre plusieurs minutes, il devient alors difficile de prédire les rendements et les sélectivités des réactions. Le passage en réacteur fluide permet ainsi de réduire considérablement le temps de mélange. Le temps de diffusion (ou temps de mélange) peut être calculé à partir du diamètre des canaux et du coefficient de diffusion de la façon suivante :

$$t_D \approx \frac{d^2}{D}$$

t_D : Temps de diffusion, d : diamètre du canal (m), D : coefficient de diffusion (m².s⁻¹).

Le coefficient de diffusion peut être calculé à partir de l'équation de Einstein-Stokes qui se base sur la viscosité dynamique et le rayon de la molécule, ce qui donne la formule suivante :

$$D = \frac{k_B T}{6\pi\eta r}$$

k_B : la constante de Boltzmann, T : La température absolue, η : la viscosité dynamique, r : le rayon de la molécule..⁵

Le principal avantage de l'utilisation de la chimie en flux est d'accéder à un temps de mélange très court de l'ordre de la milliseconde, ce qui est impossible en réacteur conventionnel.

⁵ D. C. CASSIDY, J. R., and R. SCHULMANN, . 1989, 2,

Le mélange est directement lié au régime d'écoulement. Pour chaque système multiphasique il existe différents régimes d'écoulements multiphasiques. Ces régimes dépendent des débits, de la viscosité et des dimensions des canaux. Pour des canaux de 0,25 à 0,75 mm, un régime d'écoulement en bouchon est le plus probable. Dans le cas d'un système liquide-liquide, il existe de nombreux régimes différents mais les plus courants sont les régimes laminaires et l'écoulement par bouchon.⁶ Le nombre de Reynolds permet de déterminer de quel type d'écoulement il s'agit. Le nombre de Reynolds (Re) est un coefficient de transfert de masse sans dimension.

$$Re = \frac{\text{Force d'inertie}}{\text{Force de viscosité}} = \frac{\rho v d}{\eta}$$

Re : Nombre de Reynolds (sans unité), ρ : Masse volumique de la solution (kg.m^{-3}), v : Vitesse caractéristique de l'écoulement (m.s^{-1}), d : diamètre du canal (m), η : Viscosité dynamique du fluide (Pa.s)

Un nombre de Reynolds inférieur à 2000 correspond à un régime laminaire et un nombre supérieur à 2500 correspond au régime turbulent (Figure 1). Entre ces deux valeurs on dit que le régime est transitoire.⁷

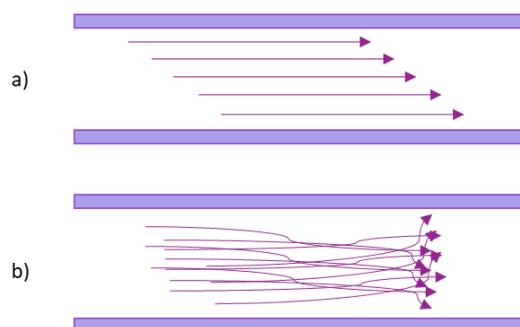


Figure 1: a) Schéma d'un flux laminaire, b) Schéma d'un flux turbulent.

Les réactions en flux continu peuvent être effectuées dans des réacteurs de différentes tailles (micromètre à millimètre) pour produire quelques milligrammes à quelques kilogrammes. On

⁶ Plutschack, M. B.; Pieber, B.; Gilmore, K.; Seeberger, P. H. *Chem. Rev.*, **2017**, *117* (18), 11796-11893

⁷ Chu, D. C.; Karniadakis, G. E. *J. Fluid Mech.* **1993**, *250*, 1-42

parle de microréacteur lorsque le dispositif a une dimension caractéristique inférieure à 500 μm au-delà ce sont des mini- ou mésoréacteurs. Ces derniers permettent de produire de grande quantité de matière atteignant plusieurs kilogrammes, et sont donc transposables en industrie.

L'objectif de transposer les réactions en réacteurs fluidiques est d'améliorer les performances des équipements et des processus. Pour cela, la réaction en microréacteur est très populaire car elle permet d'intensifier les phénomènes de transport de chaleur, de masse, d'électrons et de photons et permet l'utilisation d'équipements modulables.⁸

Le transfert thermique est un paramètre à prendre en compte lors d'une réaction chimique en effet, une variation de température au sein d'un réacteur va directement influencer la cinétique de la réaction. L'utilisation de la chimie en flux présente un grand avantage à ce niveau puisqu'elle permet de contrôler précisément les conditions réactionnelles. Il a été montré qu'un réacteur tubulaire d'un diamètre de 5 mm permettait un transfert de chaleur 100 fois plus efficace qu'un réacteur tubulaire de 10 cm de diamètre. Il est possible alors de mesurer le temps caractéristique de transfert thermique par la formule suivante :

$$t_{thermique} = \rho C_p \left[\frac{V}{UA} \right]$$

t_{thermique} : temps caractéristique de transfert de chaleur, ρC_p : capacité thermique volumique du fluide réactionnel (en J.m^{-3}), V : le volume, U : Coefficient d'échange thermique global (en $\text{W.m}^{-2}.\text{C}^{-1}$), A : Surface d'échange (en m^2).

Le transfert de chaleur, dépendant de la taille du réacteur, du type de réacteur et de l'agitation, influe également sur la sélectivité de la réaction. D'où l'intérêt d'utiliser la chimie en flux afin de contrôler plus précisément ces paramètres. Il est intéressant de noter qu'il est possible de travailler sous pression afin de travailler au-delà de la température d'ébullition des solvants afin d'avoir des temps de réactions très courts.

La performance d'une réaction chimique dépend également du transfert de masse. Le transfert de matière définit le transport des molécules dans un système.⁹ Ce concept utilisé

⁸ Plouffe, P.; Macchi, A.; Roberge, D. M. *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18* (11), 1286-1294

⁹ S. Marre, and C. Aymonier. *Organometallic Flow Chemistry*, **2016**, p. 177-211.,

en génie chimique peut être calculé pour un réacteur fluide selon deux situations différentes. La première étant un réacteur gaz/liquide ou liquide/liquide avec un diamètre D (en m).

$$t_{matière} \cong \frac{D}{4k_L}$$

$t_{matière}$: temps caractéristique de transfert de masse, D : coefficient de diffusion ($m^2.s^{-1}$) k_L : coefficient de transfert de matière (en s^{-1}).

Cependant, dans le cas de réacteurs catalytiques gaz/solide ou liquide/solide où le solide est déposé sur la surface interne de la tubulure avec une épaisseur de quelques microns, le temps caractéristique de transfert de masse se calcule de la façon suivante :

$$t_{matière} = \frac{1}{a_s k_{mat}} = \frac{d^2}{4D}$$

a_s : surface spécifique (en $m^2.m^{-3}$), k_{mat} : coefficient d'échange de matière (en $m.s^{-1}$), d : diamètre du canal (en m), D : coefficient de diffusion moléculaire moyen des espèces relatives (en $m^2.s^{-1}$).¹⁰

L'amélioration des conditions de mélange par miniaturisation du canal permet ainsi un meilleur transfert de matière et ainsi d'améliorer les sélectivités des réactions. Deux phénomènes distincts ont lieu dans le cadre du transfert de masse et de chaleur, ce sont la convection et la diffusion. C'est au XIX^{ème} siècle, qu'Eugène Péclet a mis au point le nombre de Péclet (Pe) qui joue le même rôle que le nombre de Reynolds (Re) en mécanique des fluides mais ici pour le transfert de masse et de chaleur. Le nombre de Péclet est un nombre sans dimension qui correspond au rapport du temps de diffusion sur le temps de convection,

$$Pe = \frac{t_D}{t_C}$$

$$t_C = \frac{d}{v}$$

t_D : temps de diffusion, t_C : temps de convection, v : vitesse du fluide, d : diamètre du canal.

¹⁰ L. Falk, J.-M. C. a. J.-F. P. *Technique de L'ingénieur* 2021, 1-13

Pour un petit nombre de Péclet ($Pe < 1$), le transfert se fait principalement par diffusion, pour un grand nombre de Péclet ($Pe > 1$) les molécules sont emportées par l'écoulement et la convection est prédominante.¹¹

I.2. Miniaturisation d'un réacteur

Dans ce manuscrit, nous utiliserons le terme microfluidique lorsqu'au moins l'un de nos éléments est de l'ordre du micromètre. Si la miniaturisation d'un réacteur entraîne une production a priori amoindrie du fait d'un volume de réacteur plus petit, cela permet d'avoir un mélange plus homogène. L'utilisation d'un microréacteur conduit à limiter la « sélectivité masquée » expliquée par Rys¹² grâce à la diminution de la quantité à mélanger mais aussi en améliorant la reproductibilité des procédés (avec une géométrie des réacteur identiques et précisément mesurée, l'utilisation de pompes afin de contrôler les vitesses d'introduction des réactifs). Le fait de travailler en microréacteur permet également d'avoir un excellent rapport surface/Volume qui peut être calculé de la manière suivante :

$$\frac{S}{V} = \frac{2\pi hr}{\pi hr^2} = \frac{2}{r} = \frac{4}{D}$$

S : la surface, V : le volume, h : la longueur des canaux (m), r : le rayon des canaux (m), D : le coefficient de diffusion ($m^2.s^{-1}$).

Le rapport Surface/volume est inversement proportionnel au diamètre des canaux, ce qui signifie que plus le diamètre est petit plus la surface de contact est grande pour un même volume.

L'autre avantage à utiliser un réacteur miniaturisé est de conserver des conditions thermiques proches de l'isotherme lors de réactions exothermiques, ce qui s'explique par une plus grande évacuation de la chaleur par unité de volume.

I.3. Composition d'un système en flux

Dans un dispositif en flux continu, il y a un écoulement constant des réactifs au sein d'un réacteur. Ces réactifs sont introduits par des pompes, des pousses seringues ou des

¹¹ C. J., Gomme and J., Tharakan. *Am. J. Phys.* **2020**, *88* (6), 439-447

¹² Rys, P. *Acc. Chem. Res.* **1976**, *9* (10), 345-351

débitmètres au sein d'un réacteur *via* une ou plusieurs entrées à un débit constant. Le réacteur peut être soumis à différents stimuli tels que le chauffage, la lumière, l'électricité, les micro-ondes, etc. Un suivi analytique peut être effectué en ligne comme par exemple *via* des analyses de spectroscopie UV-visible ou encore de RMN avant de collecter le produit (Figure 2). Les réactions en flux continu peuvent être effectuées dans des réacteurs de différentes tailles (micromètre à millimètre) pour produire quelques milligrammes à quelques kilogrammes. Il existe des réacteurs commerciaux pour une utilisation à plus grande échelle toutefois il est possible d'utiliser des réacteurs à façon pour les systèmes à petite échelle.

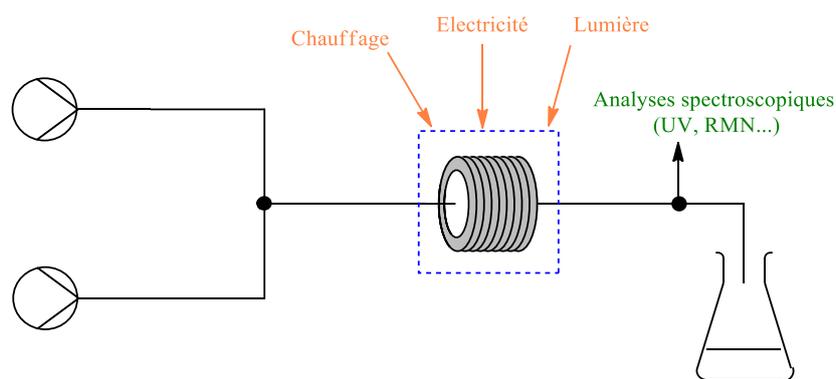


Figure 2: Schéma d'un système fluide.

1.3.1. Système d'introduction des réactifs

En chimie en flux, les réactifs sont introduits en continu au sein du réacteur. Les appareils permettant l'insertion de ces réactifs se divisent en deux catégories :

- Les dispositifs mécaniques qui regroupent les pousset-seringues, les pompes péristaltiques et les pompes HPLC.
- Les dispositifs non-mécaniques tels que les pompes hydrauliques, ou les pompes électro-hydrodynamiques.¹³

Dans ce manuscrit, nous discuterons uniquement des dispositifs d'introduction mécaniques car ce sont les seuls qui ont été utilisés pour réaliser les travaux de cette thèse.

Il est important de rappeler que les réactifs sont introduits au sein du montage à des débits constants et qu'il est nécessaire de contrôler précisément ce paramètre pour assurer une bonne reproductibilité du procédé. Parmi les appareils mécaniques on retrouve :

¹³ Z., Ma, and D., Sameoto,.. *Micromachines*, 13(11), 1881.

1.3.2. Les pompes HPLC

Les pompes HPLC permettent l'introduction des réactifs à des débits élevés, toutefois, leurs joints ont une durée de vie limitée à cause des bulles de gaz et des particules. Le fluide va être poussé au sein du réacteur à l'aide d'un piston.¹⁴

1.3.4. Les pousSES-seringues

Les pousSES-seringues mécaniques permettent l'introduction des réactifs à l'aide d'une seringue (en inox ou en plastique) (Figure 3). Il est constitué d'un piston et d'un berceau permettant de positionner la seringue. La collerette de la seringue se fixe sur le chariot du piston qui permet un maintien de la seringue et une vis sans fin permet au piston de se déplacer. Ce type de dispositif permet l'introduction des réactifs à faibles débits, cependant il est réservé pour les réactions à petites échelles au vu de son volume de charge limité. Certains pousSES seringues sont résistants à la pression comme par exemple le pousse seringue Fusion 6000-X high pressure ou Harvard Apparatus.



Figure 3: Photo d'un pousse-seringue chemyx et Harvard résistant à la pression.

1.3.5. Mélangeur

Comme nous l'avons vu précédemment, un mélange efficace au sein du réacteur est indispensable. Si les composés ne sont pas préalablement mélangés, on parle alors d'addition séquentielle, un mélangeur doit obligatoirement être ajouté au montage. Ce mélangeur va alors créer un point turbulent. Après ce point, le régime redevient laminaire. L'intérêt d'utiliser un tel dispositif permet de réaliser des réactions exothermiques ou d'utiliser des réactifs sensibles dans des conditions opératoires sécurisées pour le manipulateur. Cependant, il existe différents types de mélangeurs qui vont influencer le rendement et la sélectivité de la

¹⁴ K., Shoykhet; K., Broeckhoven; M. W., Dong, *LC GC North America* **2019**, 37 (6), 374-384

réaction. Ils sont classés en fonction de comment ils favorisent le mélange et le type d'écoulement. On retrouve notamment les mélangeurs actifs ou les mélangeurs passifs.¹⁵

- Les mélangeurs sont dits actifs quand le mélange est induit par une énergie externe au montage fluidique.¹⁶
- Les mélangeurs sont dits passifs quand le mélange dépend de la géométrie du dispositif et d'un écoulement naturel. Dans ce cas aucune source d'énergie externe n'intervient dans ce processus. Ce type de système semble plus fiable car il ne nécessite aucune source d'énergie extérieure. De plus, il est également plus économique au niveau de la consommation énergétique totale du procédé. Ces types de mélangeurs fonctionnent soit par gravité soit *via* la tension de surface. On retrouve notamment la multi-lamination, les mélangeurs en Y, T et W les méthodes de division/recombinaison, les canaux tortueux, la méthode basée sur les jets et les mélangeurs à base de gouttelettes.¹⁷

Au cours de la thèse, cet aspect n'a pas été étudié car les solutions ont été préalablement mélangées puis activées au sein du réacteur.

1.3.6. Contrôleur de pression

L'ensemble du système fluidique peut être pressurisé par ajout d'une contre-pression ce qui permet de solubiliser les gaz ou d'effectuer des réactions au-dessus des points d'ébullition des réactifs ou des solvants.¹⁸ Lorsque le milieu réactionnel est constitué d'une phase gazeuse et d'une phase liquide il est nécessaire d'utiliser une contre-pression, qui va induire une résistance opposée à la circulation du fluide à l'aide d'une valve (Figure 4). La contre pression permet ainsi d'avoir une homogénéisation des phases. Elle est classée selon une valeur en psi pouvant aller de 0,5 psi jusqu'à plusieurs centaines de psi.

¹⁵ C. Y., Lee; C. L., Chang; Y. N., Wang; and L. M., Fu. *Int. J. Mol. Sci.* **2011**, *12* (5), 3263-3287

¹⁶ V., Hessel; H., Löwe and F., Schönfeld. *Chem. Eng. Sci.* **2005**, *60* (8), 2479-2501

¹⁷ Green, J.; Holdø, A.; Khan, A. *Int. J. Multiphysics* **2007**, *1* (1), 1-32

¹⁸ M., Guidi, P. H.; Seeberger and K.; Gilmore. *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49* (24), 8910-8932



Figure 4: Photo d'un régulateur de pression.

1.3.7. Réacteurs

Les premiers réacteurs qui ont été développés étaient des réacteurs microstructurés en verre, en céramique ou en acier pour obtenir un transfert de chaleur rapide (Figure 5). Ce type de réacteur est très efficace pour les réactions fortement exothermiques (oxydations ou fluorations) cependant sa fabrication est très coûteuse et de petites particules peuvent facilement l'obstruer.¹⁹

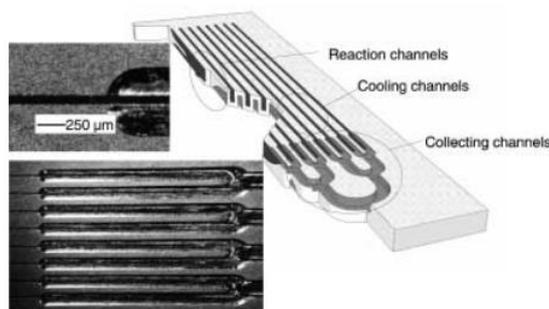


Figure 5: Réacteur fluide microstructuré avec mélangeur, module de temps de séjour et échange de chaleur.²⁰

Afin de faciliter la montée en échelle, plusieurs réacteurs peuvent être connectés en série mais cela crée des flux de fluides très complexes, c'est pourquoi des réacteurs plus grands ont été développés.

Désormais en laboratoire des tubulures en polymère de type perfluoroalcoxy (PFA) ou PTFE ou en inox sont couramment utilisées.²¹

Des chercheurs d'Eli Lilly ont comparé l'utilisation d'un réacteur fluide à un réacteur conventionnel pour effectuer une hydrogénation asymétrique (Figure 6). Ils ont démontré que

¹⁹ V. Hessel, A. R. E., Jaap C. Schouten and J.I., Yoshida. A comprehensive handbook. **2009**, 1412

²⁰ K. Jähnisch, V.; Hessel, H.; Löwe and M.; Baerns. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43 (4), 406-446

²¹ K. F., Jensen,. *AIChE J.* **2017**, 63 (3), 858-869

le système en flux permettrait de diminuer les coûts par dix. De plus, il permet d'obtenir un procédé plus pratique, plus sûr, plus rapide et plus flexible.²²

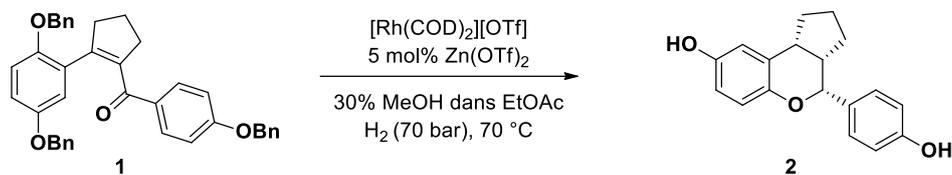


Figure 6 : Hydrogénation asymétrique à haute pression développée par Johnson et son équipe.

Un tel processus fluide présente de nombreux avantages en comparaison avec un réacteur discontinu. Notamment, une réduction des étapes de purification, du temps de synthèse, des déchets et des opérations manuelles. Des suivis analytiques peuvent également être effectués en ligne en sortie du réacteur. Il est également possible d'ajouter plusieurs réacteurs les uns à la suite des autres. Mais cela entraîne l'introduction des sous-produits ou du produit de départ qui n'a pas réagi dans le réacteur suivant. Le deuxième problème majeur de ce type de méthode est que les débits s'additionnent. Si un temps de séjour plus important est nécessaire uniquement dans l'un des réacteurs du dispositif, il sera donc obligatoire d'augmenter le volume de ce réacteur dans le cas de réacteurs successifs pour des synthèses multi-étapes.

II. Electrochimie

L'électrochimie est une technique de synthèse organique caractérisée par un transfert d'au moins un électron entre un composé et une électrode.²³ Au cours de la réaction, deux phénomènes se succèdent au sein du réacteur, le premier étant la conversion du substrat à la surface de l'électrode de travail pour générer un intermédiaire radicalaire anionique ou cationique. Cet intermédiaire réactionnel subira, ensuite un processus chimique en solution pour former le produit désiré.

II.1. Réacteur électrochimique

²² M. D., Johnson; S. A. May, J. R.; Calvin, J.; Remacle, J. R., Stout, W., Diseroad, N.; Zaborenko; B. D. Haeberle, W. M.; Sun; Miller, M. T.; et al. *Org. Process Res. Dev.* **2012**, 16 (5), 1017-1038

²³ Sperry, J. B.; Wright, D. L. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, 35 (7), 605-621

II.1.1. Les électrodes

Un réacteur électrochimique se constitue d'au moins deux électrodes (l'anode et la cathode). Ces électrodes pourront avoir différentes natures (carbone, platine, plomb, cuivre). Certains réacteurs possèdent une troisième électrode qui correspond à l'électrode de référence. En électrochimie l'anode est associée au pôle positif, la cathode au pôle négatif. Concernant l'électrode de référence, elle permet de contrôler le potentiel imposé à l'électrode de travail. L'électrode de travail fait référence à l'électrode où la réaction a lieu, la seconde électrode est alors appelée « contre-électrode ».

Tout matériel conducteur peut théoriquement être utilisé. Toutefois, chaque matériau a un potentiel différent auquel il faut prêter attention (Tableau 1).

Tableau 1: Surpotentiel d'activation pour l'évolution de la formation de l'hydrogène et de l'oxygène.²⁴

Electrodes	Hydrogène	Oxygène
Acier	-0,42 V	+0,28 V
Platine	-0,09 V	+1,11 V
Nickel	-0,32 V	+0,61 V
Graphite	-0,47 V	+0,50 V
Or	-0,12 V	+0,96V
Carbone vitreux	-1.13 V	-

Le principal rôle des électrodes est de transférer les électrons à un composé en solution mais elles peuvent également adsorber les composés organiques et vont donc influencer sur la réactivité du substrat ainsi que sur la sélectivité, enfin elles peuvent agir comme un réactif, c'est le cas par exemple des anodes sacrificielles qui deviennent une source d'électrons et de cations pour la réduction cathodique. Cependant, l'utilisation d'une électrode sacrificielle peut poser des problèmes car au cours de la réaction l'électrode est consommée et se décompose en cation, ce qui implique un changement de l'électrode très régulier. Les types de matériaux choisis pour les électrodes vont dépendre de leur rôle. Plusieurs paramètres sont à prendre en compte lors du choix de l'électrode. Le premier paramètre qui entre en jeu est la stabilité physique du matériau, c'est-à-dire qu'il doit être résistant au milieu réactionnel

²⁴ Heard, D. M.; Lennox, A. J. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, 59 (43), 18866-18884

(électrolyte, réactifs, produits). L'électrode doit également avoir une bonne stabilité chimique, cela signifie qu'elle doit être résistante à la corrosion et à la formation d'oxydes ou d'hydrures ainsi qu'au dépôt de films organiques inhibiteurs. Le troisième paramètre à considérer est la géométrie de l'électrode, elle doit avoir une forme appropriée au réacteur avec une densité surfacique de courant appropriée à la réaction. Elle doit également posséder une bonne conductivité électrique afin d'avoir une distribution uniforme du courant et du potentiel et ainsi éviter les pertes énergétiques. Et enfin le rapport coût/durée de vie est à prendre en compte, il est important de vérifier la reproductibilité du montage avec un temps de vie qui peut atteindre plusieurs mois voire plusieurs années par soucis de rentabilité.²⁵

Il est ensuite important de déterminer le caractère sacrificiel ou non de l'électrode. Pour une anode sacrificielle des électrodes d'aluminium, de zinc, de magnésium ou d'argent sont utilisées alors que pour une électrode non-sacrificielle le platine ou tous les matériaux composés de carbone (graphite, vitreux, RVC, Boron doped diamond) seront favorisés (Tableau 2: Propriétés des électrodes..

La plupart des électrodes sacrificielles se dissolvent dans le milieu quand elles sont utilisées en anode.

²⁵ Couper, A. M.; Pletcher, D.; Walsh, F. C. *Chem. Rev.*, **1990**, *90* (5), 837-865

Tableau 2: Propriétés des électrodes.

Anode sacrificielle (Magnésium, Aluminium, Zinc, Fer, Nickel, Etain, Plomb, Cuivre, Mercure, Argent)	Dissolution au cours de la réaction
Platine	Possède : des propriétés inerte (elle résiste sous condition oxydative), large gamme de potentiels grâce au surpotentiel d'oxygène important, l'une des plus communes
Graphite	Haute stabilité Large gamme de potentiel Possible absorption ou intercalation de composés organiques Très utilisée, très facile d'utilisation, peu couteuse
Carbone vitreux	Forme amorphe de carbone Très dur Bonne stabilité chimique et large gamme de potentiel
Carbone Vitreux Réticulé (RVC)	Grande surface de contact Même propriétés que le carbone vitreux
Diamant dopé au Bore (Boron-Doped Diamond BDD)	Très stable sous condition oxydante Large gamme de potentiel par rapport à la réduction de l'oxygène et de l'hydrogène Utilisé pour le traitement des eaux usées (minéralisation complète des molécules organiques grâce aux radicaux OH formés et permet la génération d'ozone

La cathode sera choisie en fonction du surpotentiel de l'électrode. Le surpotentiel, aussi appelé chute ohmique, est la différence de potentiel entre le potentiel thermodynamique d'une demi-réaction et le potentiel où la réaction d'oxydoréduction est observée. Dans le cas de la formation de dihydrogène ou de dioxygène, ce surpotentiel permet de sélectionner un type d'électrode afin d'éviter les réactions parasites associées aux étapes d'oxydation ou de réduction. Prenons l'exemple d'une oxydation anodique souhaitée, nous allons choisir une cathode où la réduction des protons est facilement réalisable c'est-à-dire que l'on va choisir un matériau possédant un faible surpotentiel de réduction de l'ion H^+ (comme par exemple, le platine). Dans le cas contraire, si la réaction de choix est une réduction électrochimique,

nous choisirons donc une cathode possédant un surpotentiel de réduction des protons élevé afin d'éviter cette réaction parasite et de favoriser la réaction souhaitée.²⁶

II.1.2. Réacteur non divisé et divisé

L'électrochimie se différencie des réactions d'oxydoréductions par le fait qu'elle utilise l'électron comme réactif et remplace les agents oxydants ou réducteurs par les électrodes (l'anode joue le rôle de l'oxydant et la cathode celui du réducteur).²⁷ Il est toutefois, possible que des réactions secondaires s'effectuent à la contre-électrode dans ce cas pour les éviter il est nécessaire de travailler en réacteur divisé et ainsi ajouter une membrane poreuse échangeuse d'ion (ex : Nafion® (échangeuse de cations, Fumasep® (échangeuse d'anions)) entre le compartiment cathodique et anodique (Figure 7).

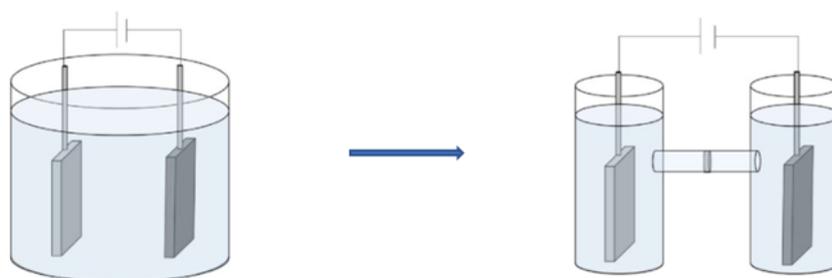


Figure 7: Passage d'un réacteur non divisé à un réacteur divisé.

II.1.3. Le type d'alimentation

Deux paramètres fondamentaux sont à prendre en considération le potentiel et le courant. Le potentiel correspond à la force motrice du processus redox, c'est-à-dire que la source d'énergie pousse les électrons de la cathode vers l'anode. Dans le cas où il n'y a pas d'électrode de référence, le potentiel mesuré correspond au potentiel entre l'anode et la cathode. Le courant est quant à lui la vitesse de mouvement des électrons.

Il est indispensable de choisir entre le mode galvanostatique ou le mode potentiostatique qui sont les deux types d'alimentation possible, dans le premier cas la réaction s'effectue à courant constant (la valeur du potentiel varie) dans le deuxième cas la réaction se réalise à potentiel fixe (le courant varie). Le contrôle du potentiel de la réaction (paramètre thermodynamique) permet un meilleur contrôle de la réaction en contrôlant la densité de

²⁶ Heard, D. M.; Lennox, A. J. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59* (43), 18866-18884

²⁷ Frontana-Urbe, B. A.; Little, R. D.; Ibanez, J. G.; Palma, A.; Vasquez-Medrano, R. *Green Chem.* **2010**, *12* (12), 2099-2119

courant et donc les propriétés cinétiques de la réaction et cela permet aussi une meilleure sélectivité. Pour travailler en régime potentiostatique, une électrode de référence doit être ajoutée au montage afin de mesurer précisément le potentiel de l'électrode de travail. Les électrodes de références peuvent être classées selon deux catégories : les électrodes de références aqueuses et les électrodes de références organiques (Figure 8).²⁸

II.1.3.1. Electrodes de référence aqueuses

L'une des électrodes de référence aqueuse la plus utilisée est celle d'argent/chlorure d'argent (Ag/AgCl), cette électrode est constituée d'un fil d'argent recouvert d'une fine couche d'AgCl en immersion dans une solution de chlorure de potassium saturé.²⁹ L'autre électrode de référence aqueuse très utilisée est l'électrode au calomel saturé (SCE), elle est constituée de sulfate de mercure (Hg/Hg₂SO₄) et d'oxyde mercurique (Hg/HgO) (Figure 8).³⁰

II.1.3.2. Electrodes de référence organiques

Lorsque les réactions se déroulent dans un solvant organique il faut utiliser une électrode de référence non aqueuse afin d'éviter une contamination du milieu par l'eau. La plus courante est l'électrode d'ions argent-argent (Ag/Ag⁺) utilisée dans les solutions à base d'acétonitrile.³¹ Cependant, cette électrode présente une faible stabilité du fait de la lixiviation des ions argent de l'électrode dans la solution. Le potentiel de l'électrode de référence Ag/Ag⁺ doit donc être vérifié avant et après chaque expérience, en mesurant le potentiel par rapport à une électrode de référence stable. Si les ions argent réagissent avec le solvant (comme par exemple avec le DMF), le cryptage d'argent-argent³² ou l'amalgame de cadmium-mercure³³ peuvent être utilisés comme référence (Figure 8).

²⁸ McKenzie, E. C. R.; Hosseini, S.; Petro, A. G. C.; Rudman, K. K.; Gerroll, B. H. R.; Mubarak, M. S.; Baker, L. A.; Little, R. D. *Chem. Rev.*, **2022**, *122* (3), 3292-3335

²⁹ Safari, S.; Selvaganapathy, P.; Derardja, A.; Deen, M. *Nanotechnology* **2011**, *22* (31), 315601

³⁰ Ives, D. J.; Janz, G. J. *Reference electrodes*; Academic Press, New York, **1961**.

³¹ Larson, R. C.; Iwamoto, R. T.; Adams, R. N. *Anal. Chim. Acta* **1961**, *25* (1), 371-374

³² Izutsu, K.; Ito, M.; Sarai, E. *Anal. Sci.* **1985**, *1* (4), 341-344

³³ Hall, J. L.; Jennings, P. W. *Anal. Chem.* **1976**, *48* (13), 2026-2027

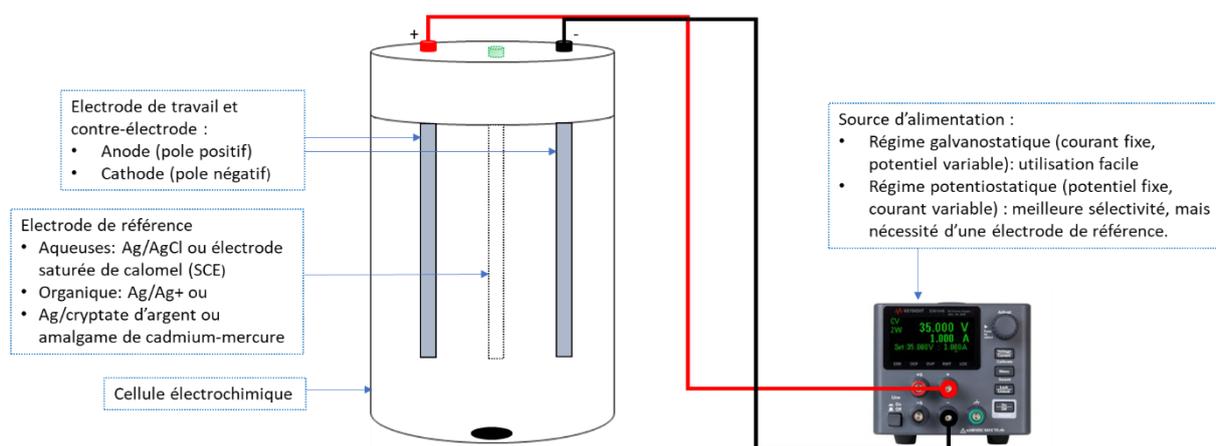


Figure 8: Schéma d'un réacteur électrochimique.

L'électrochimie impose de travailler en milieu suffisamment conducteur ce qui conduit souvent à l'ajout d'électrolyte support ($n\text{Bu}_4\text{NBF}_4$, LiClO_4 etc...). Le choix du solvant va donc être limité aux solvants relativement polaires (et protiques quand un transfert de proton est nécessaire). De plus, en réacteur conventionnel, la montée en échelle est complexe car les équipements sont coûteux, imposants et peu pratiques d'utilisation, c'est pourquoi il est intéressant d'étudier des approches de miniaturisation en réacteur continu pour limiter les coûts et améliorer la performance de ces systèmes en optimisant le transfert électronique.³⁴

II.2. Les lois de l'électrochimie

Une réaction électrochimique est régie selon plusieurs lois fondamentales.

La première étant la loi d'Ohm, permet de relier le potentiel et le courant *via* la résistance du milieu :

$$U = R * I$$

U : potentiel en Volt (V), R : résistance du milieu en ohm (Ω), I : courant en ampère (A).

Cette formule montre qu'il n'est donc pas possible de contrôler le courant et le potentiel sans toucher à la résistance du milieu et inversement, la résistance du milieu impose le courant à potentiel constant ou le potentiel à courant constant. A courant constant, si le potentiel est élevé cela signifie que la résistance du milieu est élevée. Afin de diminuer le potentiel et la

³⁴ Kingston, C.; Palkowitz, M. D.; Takahira, Y.; Vantourout, J. C.; Peters, B. K.; Kawamata, Y.; Baran, P. S. *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53* (1), 72-83

résistance, plusieurs solutions peuvent être envisagées. L'espacement entre les électrodes peut être réduit, il est également possible de diminuer la densité de courant en augmentant la surface des électrodes ou encore l'ajout d'un électrolyte support qui permet d'améliorer la conductivité du milieu. L'intérêt d'un faible potentiel est la diminution des réactions indésirables.

La charge totale nécessaire peut être calculée grâce au courant en fonction du temps.

$$Q = I * t$$

Q : charge totale en Coulomb (C = A.s), t : temps en seconde (s).

Mais la charge totale peut également être calculée à partir du nombre d'électrons nécessaires pour la réaction, du nombre de moles de substrat et de la constante de Faraday (96485 s.A.mol⁻¹).

$$Q = z * n * F$$

Q : charge totale en Coulomb (C = A.s), z : nombre d'électrons échangés, n : nombre de moles de substrat utilisé dans la réaction (mol), F : constante de Faraday (96485 s.A.mol⁻¹).

A partir de ces formules, il est maintenant possible de calculer le temps théorique nécessaire pour réaliser la réaction, grâce à la formule suivante :

$$t = \frac{z * n * F}{I}$$

Le courant étant inversement proportionnel au temps, cela implique qu'une diminution du courant entraîne une augmentation du temps de réaction. Dans ce cas, les conditions de réactions seront plus douces car le potentiel sera également diminué, il sera donc possible d'augmenter la sélectivité et la stabilité des électrodes.

L'efficacité faradique peut également être calculée grâce à la charge totale théorique divisée par la charge expérimentale. Ce calcul permet de déterminer le nombre d'électrons transférés lors de la réaction pour former le produit désiré en prenant en compte le rendement de la réaction.³⁵

³⁵ Schotten, C.; Nicholls, T. P.; Bourne, R. A.; Kapur, N.; Nguyen, B. N.; Willans, C. E. *Green Chem.* **2020**, *22* (11), 3358-3375

$$rf = \frac{Q_{théo}}{Q_{exp}} * 100$$

rf : rendement faradique en pourcent (%), $Q_{théo}$: charge totale théorique en Coulomb (C), Q_{exp} : charge totale expérimentale

$$Q_{théo} = z_p * n_p * F = z * n * Y * F$$

z_p : nombre d'électron par produit formé, n_p : nombre de moles de produit formé (mol), Y : rendement de la réaction en pourcent (%).

$$Q_{exp} = I * t = z * F * equiv$$

equiv : nombre d'électron équivalents.

En condition potentiostatique, le nombre d'électrons mise en jeu peut être calculés uniquement en ajoutant un multimètre qui enregistre le courant au cours de la réaction car le courant n'est pas constant, il varie pour maintenir un potentiel fixe. L'intégration du courant en fonction du temps permet ainsi de calculer les électrons équivalents.

Le potentiel indiqué par le générateur correspond à un potentiel total produit par la résistance du montage et du milieu. Il est donc important d'ajouter une électrode de référence pour travailler en régime potentiostatique afin de contrer ces deux phénomènes et pouvoir imposer le potentiel désiré à l'électrode de travail, ce qui n'est pas le cas pour le régime galvanostatique. Cette électrode de référence se doit d'être totalement inerte (ex : Ag/AgCl). On obtient ainsi un procédé plus sélectif qu'en régime galvanostatique et avec des conditions plus douces qu'en réaction d'oxydo-réduction classique. Pour connaître le potentiel standard de chaque réactif, des tableaux ont été mis en place ou des études de voltampérométrie cycliques peuvent être réalisées.

II.3. Potentiel standard

Le transfert d'électrons entre une électrode et un substrat est un processus hétérogène. Le potentiel de l'électrode permet ainsi de déterminer s'il y a suffisamment d'énergie pour réaliser le transfert d'électron. Comme expliqué précédemment, le potentiel d'une électrode correspond à la différence de potentiel entre une électrode et une électrode de référence. La

loi de Nernst permet de relier le potentiel généré par une cellule électrochimique à l'activité des espèces chimiques qui interviennent dans la réaction ainsi que le potentiel standard E° .³⁶

Energie libre Gibbs :

$$\Delta G_T^0 = \Delta H_T^0 - T\Delta S^0$$

ΔG^0 : Energie libre de Gibbs (en $J \cdot mol^{-1}$), ΔH^0 : enthalpie (en J), T : température (en K) et ΔS^0 : entropie (en $J \cdot K^{-1}$)

$$\Delta G^0 = -nFE^0$$

N : nombre d'électron échangé dans la réaction, F : constante de Faraday ($96485 C \cdot mol^{-1}$) et E^0 : potentiel standard.

Le potentiel standard d'une cellule électrochimique est relié au changement d'énergie libre de Gibbs, il est donc possible de prédire les potentiels d'un grand nombre de substances.³⁷

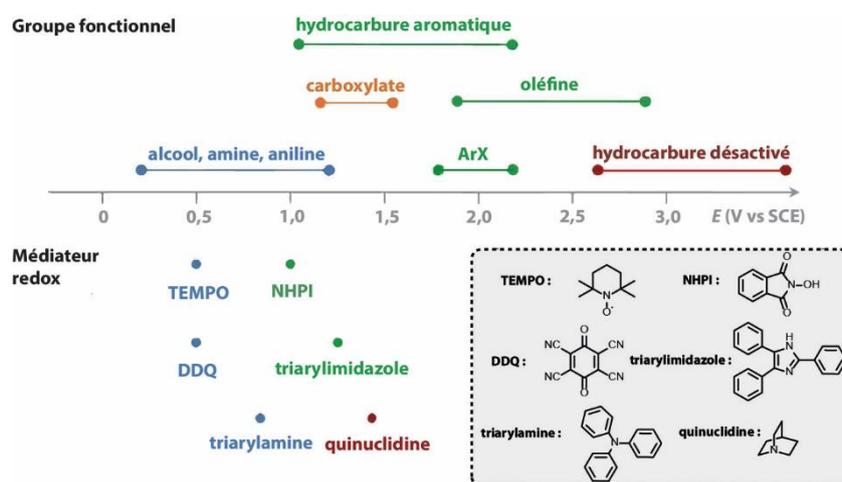


Figure 9: Potentiels d'oxydoréduction approximatifs de différents groupes fonctionnels organiques et médiateurs de réaction redox.³⁸

II.4. Voltampérométrie cyclique

La voltampérométrie cyclique est généralement la première expérience réalisée en électrochimie. En effet, elle permet de connaître le potentiel redox des espèces réactionnelles. Cette méthode permet d'étudier les espèces électroactives diffusant à la surface d'une électrode, les phénomènes interfaciaux à la surface d'une électrode et les propriétés des matériaux (notamment la nature des électrodes). Pour cela, cette technique

³⁶ Rieger, P. H., *Electrochemistry*. 2 Edition, Chapman & Hall, Inc., 1994

³⁷ Sperry, J. B.; Wright, D. L. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, 35 (7), 605-621

³⁸ Reid, Lacey M.; Li, T.; Cao, Y.; Berlinguette, C. P. *Sustainable Energy & Fuels* **2018**, 2 (9), 1905-1927

consiste à effectuer un balayage du potentiel induit à une électrode de travail par rapport à une électrode de référence. Le balayage du potentiel démarre à un potentiel où il n'y a aucune électrolyse qui se produit, il se poursuit à une vitesse de balayage préalablement définie jusqu'au potentiel de commutation puis s'inverse et revient au potentiel initial. Plusieurs cycles peuvent être réalisés. Les potentiels de commutation correspondent aux valeurs minimale et maximale de potentiels. Ces potentiels ainsi que la vitesse de balayage sont modifiables. La vitesse de balayage peut aller de 0.001 à 200 V.s⁻¹. Cette étude permet d'obtenir un voltampérogramme qui représente le courant (axe des ordonnées) en fonction du potentiel (axe des abscisses) avec une forme triangulaire ou cyclique.³⁹ L'allure de la courbe permet également de déterminer si c'est un système réversible ou irréversible. Par exemple, si le système est irréversible, un pic d'oxydation ou de réduction sera observé. Une séparation des potentiels entre les pics anodiques et cathodiques traduit un système de transfert électronique lent. Concernant l'appareillage, le montage est constitué d'un système à trois électrodes, avec comme électrodes de référence une électrode saturée de calomel (SCE) ou une électrode de chlorure d'argent (Ag/AgCl). Le potentiel entre l'électrode de travail et la référence peut ainsi être contrôlé avec une compensation de la résistance de la cellule. En effet, l'ajout d'électrolyte à forte concentration permet de réduire la résistance de la cellule et de minimiser la migration électronique.⁴⁰⁻⁴²

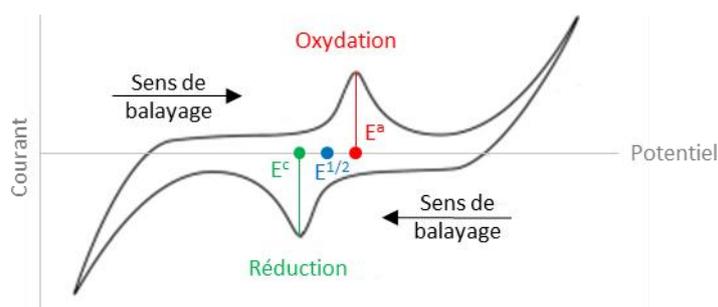


Figure 10: Allure d'un voltammogramme Pic d'oxydation est observé avec un courant positif contrairement à la vague de réduction qui montre un courant négatif. E^o et E^c correspondent aux potentiels d'oxydation et de réduction du composé.

II.5. Electrolyte

³⁹ Elgrishi, N.; Rountree, K. J.; McCarthy, B. D.; Rountree, E. S.; Eisenhart, T. T.; Dempsey, J. L. *J. Chem. Educ.* **2018**, 95 (2), 197-206

⁴⁰ Evans, D. H.; O'Connell, K. M.; Petersen, R. A.; Kelly, M. J. *J. Chem. Educ.* **1983**, 60 (4), 290

⁴¹ Kissinger, P. T.; Heineman, W. R. *J. Chem. Educ.* **1983**, 60 (9), 702

⁴² Rusling, J. F.; Suib, S. L. *Adv. Mater.* **1994**, 6 (12), 922-930

Le choix de l'électrolyte est également un paramètre crucial dans la réalisation d'une réaction électrochimique en effet l'électrolyte forme une double couche à la surface de l'électrode. Par exemple, pour l'anode qui est chargée positivement, l'ion négatif de l'électrolyte va former une couche chargée négativement autour de l'électrode puis l'ion positif va ensuite former une couche chargée positivement, ces deux couches correspondent à la double couche électrochimique (ou couche externe de Helmholtz). Les transferts d'électrons à l'électrode se font par cette double couche, c'est pourquoi la nature de l'électrolyte support a un effet sur la réaction.⁴³ L'ajout d'un électrolyte support permet également de limiter la chute ohmique en diminuant la résistance du milieu.

II. Application industrielle

III.1 Les réacteurs

L'utilisation de l'électrochimie en industrie remonte aux années 1800. La réaction la plus connue est la réaction de Kolbe qui date de 1848.⁴⁴ Cette réaction consiste en la décarboxylation électrochimique d'un acide carboxylique et une dimérisation du radical formé. Aujourd'hui de nombreux procédés électrochimiques industriels ont été mis en place.

Les installations électrochimiques industrielles sont toutes constituées d'un local cellulaire, comprenant la cellule électrochimique, la tuyauterie qui relie la cellule électrochimique aux réservoirs d'électrolytes et leurs pompes, les redresseurs et la source d'alimentation, le contrôle du procédé et de la sécurité. Plus les électrodes sont grandes plus le local cellulaire est grand et donc plus il sera coûteux, ce qui pose un problème majeur. Pour résoudre ce problème, BASF a mis en place en 1960 une « cellule à puits capillaire » (Figure 11), elle fait partie des réacteurs les plus utilisés, c'est une cellule constituée d'un empilement d'électrodes cylindriques percées au centre, qui permet d'y introduire les réactifs. Les électrodes sont généralement séparées par une entretoise en polytétrafluoroéthylène (PTFE) d'une épaisseur de 0,3 mm à 0,5 mm.⁴⁵ Les électrodes inférieures et supérieures sont les seules à être connectées au générateur, les électrodes intermédiaires sont polarisées dans le champ

⁴³ Moeller, K. D. *Chem. Rev.* **2018**, *118* (9), 4817-4833

⁴⁴ *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1848**, *64* (3), 339-341

⁴⁵ Hornut, J. M.; Lopicque, F.; Storck, A. *Chem. Eng. J.* **1990**, *43* (3), 107-120

électrique et se comportent comme des électrodes bipolaires. Ce système convient donc à la production de produits sur les deux électrodes.⁴⁶

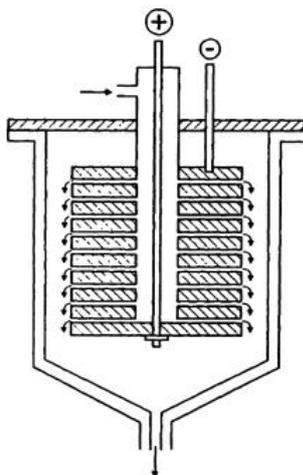


Figure 11: Capillary Gap Cell, image provenant du livre *Electrochemical Dictionary*.

Une fois la réaction terminée la purification est réalisée selon trois étapes. Les solvants sont retirés et recyclés par distillation, puis l'électrolyte est éliminé et recyclé et enfin le produit est récupéré.

Il existe une multitude de cellules électrochimiques différentes. Mais trois autres types de cellules sont utilisées tels que :

1. « Cellule à réservoir » (tank cells)
2. « Cellules à plaques et à cadres » (Plate and frame cells)
3. Les cellules à électrodes tridimensionnelles

Les « cellules à réservoir » (tank cells) sont très utilisées en industrie sucrière (Figure 12). La mise en échelle de la réaction est réalisée au sein d'un réacteur de Grignard modifié pour effectuer l'oxydation indirecte de l'acide galacturonique afin de former l'acide mucique.⁴⁷ Le réacteur est ainsi constitué d'une cuve avec une agitation mécanique et des électrodes cylindriques.⁴⁸

⁴⁶ Scholz, A. J. B. G. I. a. F. **2008**,

⁴⁷ Sakuta, R.; Takeda, K.; Igarashi, K.; Ohno, H.; Nakamura, N. *J. Mol. Catal. B: Enzym.* **2016**, *133*, S76-S79

⁴⁸ Gabe, D. R.; Wilcox, G. D.; Gonzalez-Garcia, J.; Walsh, F. C. *J. Appl. Electrochem.* **1998**, *28* (8), 759-780

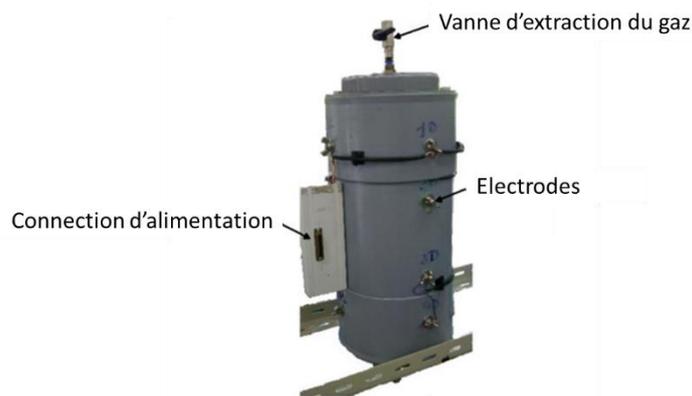


Figure 12: Cellule à réservoir.

Les cellules « Cellules à plaques et à cadres » (Plate and Frame cells)⁴⁹ sont surtout utilisées comme réacteurs divisés (Figure 13). Le compartiment anodique est séparé du cathodique par une membrane. Ils ont des systèmes de circulation séparés avec des alimentations, des sorties et une purification des gaz résiduels séparés. Par contre ce type de réacteur est plus couteux et pose problème par rapport au temps de vie de la membrane et des électrodes. Lorsque les électrodes n'ont pas d'effets négatifs l'une sur l'autre, la cellule non divisée peut être utilisée.

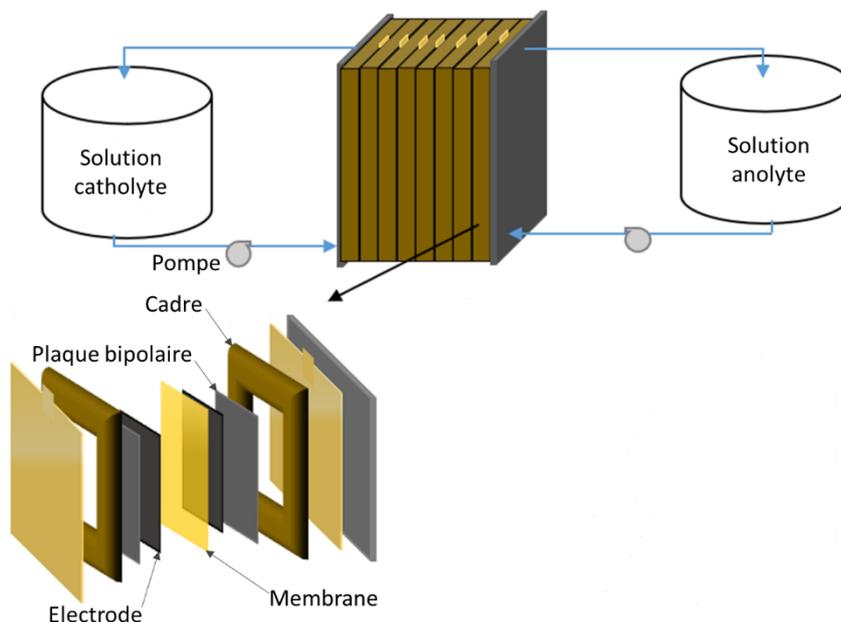
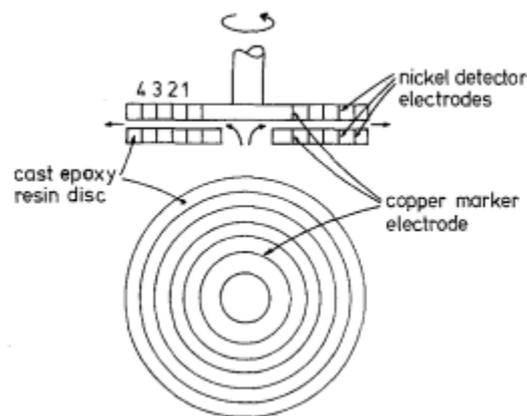


Figure 13: Cellules à plaques et à cadres.

⁴⁹ Baizer, M. M. *J. Appl. Electrochem.* **1980**, *10* (3), 285-290

Dans le cas d'une électrolyse indirecte (utilisation d'un médiateur qui permettra le transfert d'électron avec le réactif en solution), ou des électrolyses de gaz, les électrodes tridimensionnelles sont utilisées, elles ont été conçues selon deux paramètres clés, un transfert de masse élevé et/ou une large surface d'électrode.

- Les cellules qui possèdent un transfert de masse important sont des réacteurs possédant une densité de courant importante et qui crée des turbulences en mettant



les électrodes en mouvement. Le principal défaut de ces réacteurs est la surface des électrodes limitée et particulièrement petite. Pour donner quelques exemples, on retrouve les « pump cells »⁵⁰, la cellule Chemlec et les cellules avec des électrodes ou des électrolytes vibrants (Figure 14).⁵¹

Figure 14: Schéma d'une cellule électrochimique rotative.

- Les cellules possédant une large surface d'électrode dans un petit volume de cellule ont conduit au développement de la cellule à cathodes multiples⁵², la « Swiss-roll »⁵³ ou les cellules ESE (Extended Surface Electrolysis) (Figure 15)⁵⁴

⁵⁰ Jansson, R. E. W.; Marshall, R. J. J. *Appl. Electrochem.* **1978**, 8 (4), 287-291

⁵¹ Walsh, F. C. *Hydrometallurgy* **1993**, 33 (3), 367-385

⁵² Storck, A.; Robertson, P. M.; Ibl, N. *Electrochim. Acta* **1979**, 24 (4), 373-380

⁵³ Robertson, P. M.; Schwager, F.; Ibl, N. *J. Electroanal. Chem. Interfacial Electrochem.* **1975**, 65 (2), 883-900

⁵⁴ Keating, K. B.; Williams, J. M. *Resour. Recovery Conserv.* **1976**, 2 (1), 39-55

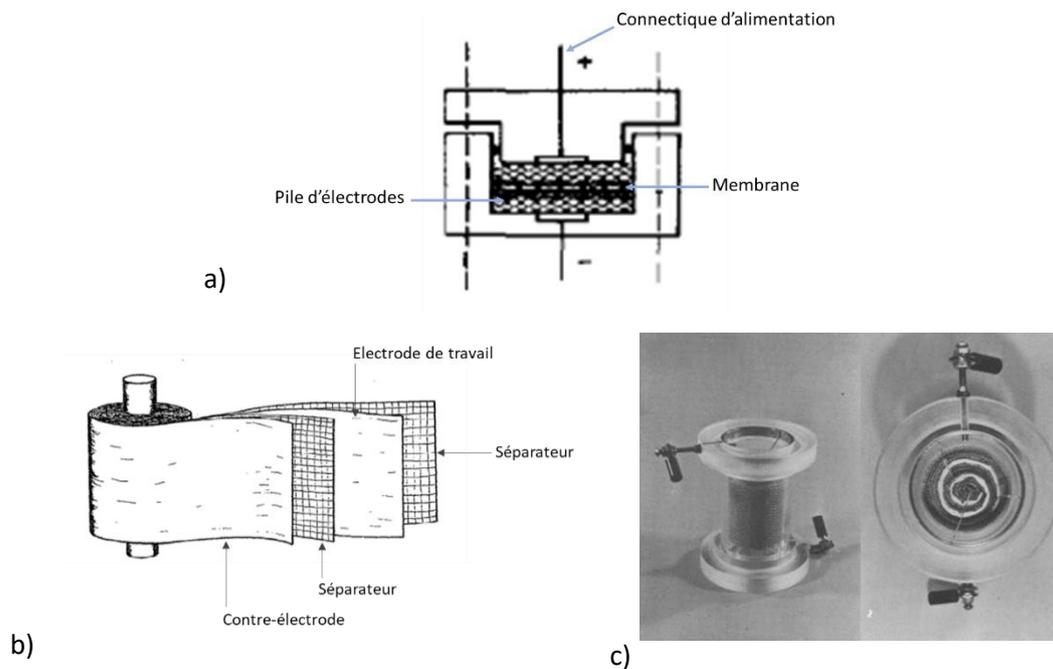


Figure 15: Cellules à électrodes tridimensionnelles.

a) cellule à cathodes multiples, b) cellule en spirale « Swiss-roll », c) cellule ESE.

- Les cellules tri-dimensionnelles pour améliorer les coefficients de transfert de masse et augmenter la surface spécifique des électrodes⁵⁵

Dans le cas d'une électrolyse indirecte (utilisation d'un médiateur qui permettra le transfert d'électron avec le réactif en solution), ou des électrolyses de gaz, les électrodes tridimensionnelles sont utilisées.

L'appareillage utilisé va dépendre du type de réaction désirée, c'est-à-dire qu'il va falloir choisir entre une électrolyse directe et indirecte. A savoir qu'en mode indirect, deux choix de cellules sont possibles, *In* cellule (le substrat est dans l'électrolyte) ou *Ex* cellule (le substrat entre en contact avec l'électrolyte à l'extérieur de la cellule).

De manière générale, une réaction électrochimique à l'échelle industrielle est réalisée en mode galvanostatique car l'appareillage est moins coûteux. Ces conditions vont entraîner un second choix qui va permettre de choisir entre un mode bipolaire ou monopolaire.

En mode bipolaire, l'anode et la cathode sont en contact direct, cela entraîne une polarisation des électrodes, c'est le cas pour le réacteur décrit en Figure 11. Une cellule bipolaire est

⁵⁵ Jüttner, K.; Galla, U.; Schmieder, H. *Electrochim. Acta* **2000**, 45 (15), 2575-2594

constituée de deux électrodes aux extrémités qui sont les électrodes d'alimentation et entre ces dernières, nous pouvons trouver des électrodes bipolaires. Ce qui permet de n'avoir que deux électrodes connectées au générateur. Afin de calculer la charge transmise à l'électrolyte, le courant est multiplié par le nombre d'anodes et de cathodes.

Dans le cas d'une cellule monopolaire, toutes les électrodes sont connectées au générateur. Elles sont également toutes séparées entre elles, la somme des courants entre chaque couple d'électrodes correspond au courant global et la tension de la cellule est appliquée entre chaque paire électrode. Ce mode impose un haut courant et une faible tension, tandis que le mode bipolaire impose le contraire (Figure 16).⁵⁶

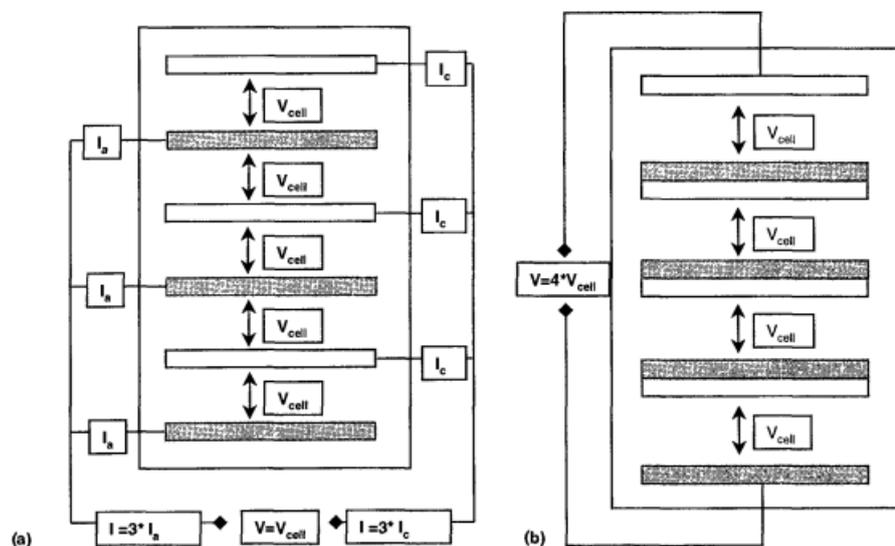


Figure 16: (a) Cellule monopolaire, (b) Cellule bipolaire.

III.2. Procédé chloro-alcali

En 1851, la cellule à diaphragme a vu le jour pour la production électrochimique de l'hydroxyde de sodium et du chlore. Aujourd'hui, ce procédé électrochimique industriel est le plus répandu. Cette réaction est appelée procédé chlore-alcali. Il consomme toutefois beaucoup d'énergie. Entre 1880-1890 plusieurs usines à diaphragme ont vu le jour. C'est en 1890 que la cellule de Griesham a été mise en service en Allemagne. Le diaphragme était principalement constitué d'amiante afin de séparer l'hydroxyde de sodium du chlore. Cette

⁵⁶ Hammerich, O.; Lund H., *Organic electrochemistry*, CRC press **2001**,

cellule permet de fabriquer de la soude caustique à 12%, l'inconvénient est qu'elle contient beaucoup de sels. Des recherches ont été réalisées pour améliorer la composition des membranes, un polymère a donc été ajouté à de la boue d'amiante afin de former un diaphragme stable dans le temps. Puis des membranes bipolaires avec un côté anodique et un côté cathodique ont fait leur apparition. Ces membranes assemblées à la cellule s'approchent d'une cellule « plate-and-frame ».

Initialement, les anodes de ces cellules étaient en platine ou magnétite mais elles ont ensuite été remplacées par du carbone graphite car le platine était trop coûteux et la densité de courant trop faible. Puis elles ont été remplacées par une électrode de titane recouverte d'une couche d'oxydes mixtes. Ces électrodes ont connu un véritable succès dû à leur longévité et à la faible tension de cellule qu'elles imposent.

A l'anode, l'oxydation du chlorure de sodium se déroule pour former le dichlore et à la cathode, la réduction de l'ion H^+ se produit, ce qui dégage du dihydrogène. Les ions sodiums traversent le diaphragme et réagissent avec les ions hydroxydes pour former l'hydroxyde de sodium à une concentration d'environ 14% du côté cathodique (Figure 17). La solution ainsi obtenue est envoyée dans plusieurs processus d'évaporation pour atteindre une concentration de 50%. Le sel (NaCl) cristallise et est filtré puis réutilisé dans le processus. Toutefois, la qualité de la soude caustique obtenue par cette méthode est faible dû à sa forte concentration de sel (NaCl) (1,3 %), mais aussi à la présence de chlorure de sodium (0,3 %).⁵⁷ Elle contient également d'autres impuretés à hauteur de 0,3 %. Aujourd'hui, l'amiante étant interdite d'utilisation, il a fallu développer des membranes sans amiante.

A l'anode :



A la cathode :

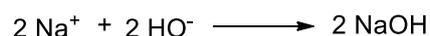


Figure 17: Equation de réaction du procédé chloro-alcali.

⁵⁷ Lakshmanan, S.; Murugesan, T. *Clean Technol. Environ. Policy* **2014**, *16* (2), 225-234

III.3. L'électrolyse de l'eau pour la production de l'hydrogène.

Aujourd'hui cette méthode ne représente que 4% de la production d'hydrogène mais elle est prometteuse pour le futur. En effet, encore aujourd'hui la production d'hydrogène est réalisée principalement à partir d'énergie fossile par gazéification du charbon ou reformage du gaz naturel. Il serait donc possible de réduire les rejets de gaz à effet de serre avec cette technique et de limiter les coûts énergétiques en utilisant une source d'énergie renouvelable comme source d'alimentation. L'électricité permet de diviser l'eau en hydrogène et en oxygène, puis l'énergie électrique est convertie en énergie chimique. Les technologies utilisées sont l'électrolyse alcaline (AEL, l'électrolyseur à membrane échangeuse de protons (PEMEL) et l'électrolyseur à oxyde solide (SOEL). Deux catégories d'électrolyseurs d'eau PEMEL sont retrouvées : les PEMEL acides qui sont largement commercialisés et les PEMEL alcalins.⁵⁸

L'électrolyse alcaline a été la première à voir le jour. Dans ce système l'anode et la cathode constituées de nickel sont immergées dans une solution aqueuse de KOH ou NaOH entre 70°C et 90°C à 30 bars. Le compartiment anodique est séparé du compartiment cathodique par une membrane en Zirfon de 500 µm. L'eau est d'abord réduite à la cathode pour former le dihydrogène gazeux et des ions hydroxydes. Ces derniers vont ensuite réagir à l'anode pour former par oxydation de l'oxygène et de l'eau (Figure 18).

A la cathode :



A l'anode :



Figure 18: Equation de l'électrolyse alcaline de l'eau.

La principale limite de cette méthode porte sur la désactivation de la potasse au cours du temps par le dioxyde de carbone. C'est pourquoi le développement d'électrolyseurs à membranes échangeuses de protons a vu le jour.

Pour les électrolyseurs PEMEL, la membrane est un polymère fluoruré et sulfoné d'une épaisseur de 250 µm qui permet la traversée des protons. L'eau est d'abord amenée à l'anode

⁵⁸ Cavaliere, P. D.; Perrone, A.; Silvello, A. *Metals* **2021**, *11* (11), 1816

où elle est oxydée pour former l'oxygène gazeux puis les protons ainsi formés traversent la membrane et se réduisent à la cathode en dihydrogène.

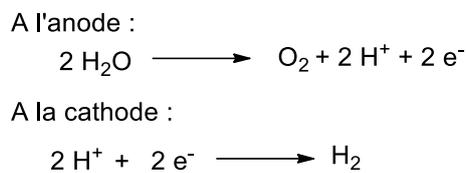


Figure 19: Equation de l'électrolyse de l'eau pour les électrolyseurs PEMEL.

L'anode est constituée d'iridium tandis que la cathode est en platine et le collecteur de courant est en titane afin d'assurer une bonne longévité de la cellule. Pour un PEMEL alcalin, la membrane sera une membrane échangeuse d'anions.

Cette méthode de génération de l'hydrogène est très prometteuse étant donné que l'hydrogène peut être utilisé dans de nombreux domaines tels que la production d'acier au carbone, des métaux spéciaux, l'électronique... Mais la majorité de la production de l'hydrogène se fait aujourd'hui avec de l'énergie fossile. Afin de pallier aux problèmes environnementaux, il est évident que cette production devrait se tourner vers des procédés plus éco-compatibles.

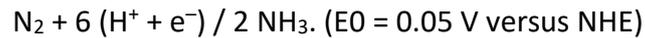
III.4. Production d'ammoniaque par électrochimie

La production d'ammoniaque dépasse 200 millions tonnes par an. Elle est principalement utilisée dans la production d'engrais, d'explosifs, de produits pharmaceutiques et de produits d'entretiens. L'ammoniaque est principalement produit à l'aide du procédé Haber-Bosch (90%) qui est très énergivore et est alimenté par des combustibles fossiles (méthane). La réaction ayant été récompensée trois fois par un prix Nobel est toutefois trop gourmande. L'utilisation de l'électrochimie serait donc une bonne alternative.⁵⁹

Le NH₃ est une source de combustible qui entraîne la production d'hydrogène sans dégagement de CO₂ et le N₂ généré et rejeté dans l'atmosphère dans un cycle fermé. Le processus consiste à combiner le diazote de l'air avec du dihydrogène obtenu par reformage du méthane à la vapeur endothermique (CH₄+H₂O=CO+3H₂).

⁵⁹ Andersen, S. Z.; Čolić, V.; Yang, S.; Schwalbe, J. A.; Nielander, A. C.; McEnaney, J. M.; Enemark-Rasmussen, K.; Baker, J. G.; Singh, A. R.; Rohr, B. A.; et al. *Nature* **2019**, *570* (7762), 504-508

La synthèse électrochimique de l'ammoniaque a été développée pour la première fois en 1807 par Humphrey Davy puis un brevet a été déposé en 1908. Cette technique de synthèse est intéressante car elle possède une meilleure efficacité énergétique que le procédé Haber-Bosch, une meilleure compatibilité environnementale, il est possible d'utiliser une source d'alimentation à base d'énergie renouvelable (solaire, éolienne), la production de l'hydrogène pourrait être générée par électrolyse de l'eau et est généré *in situ*.



Toutefois, la présence d'oxygène dans l'espace cathodique détériore la réaction de réduction de l'azote. Cela entraîne une faible sélectivité pour la formation de NH_3 et une perte d'efficacité car la réaction de l'hydrogène est intrinsèquement plus rapide, elle a besoin d'un potentiel plus positif, des études cinétiques et de modélisations ont été réalisées, elles montrent que la réaction de l'hydrogène est d'ordre zéro tandis que celle de l'azote est du deuxième ordre. Donc les paramètres électrochimiques (tels que la disponibilité et l'activité des protons, les propriétés de l'électrode, la nature de l'électrolyte et les conditions de réaction) doivent être optimisés pour minimiser les réactions de l'hydrogène indésirables.

Des efforts considérables ont été effectués sur ce type de réaction mais il y a encore beaucoup de défis à relever pour avoir une « économie verte de l'ammoniaque ». Bien qu'elle soit thermodynamique, elle nécessite des potentiels élevés pour surmonter la barrière cinétique pour cliver la liaison NHN . De plus, les rendements et l'efficacité faradique sont trop faibles pour avoir un procédé commercialement fiable. Il faudra donc redoubler d'efforts pour que la voie électrochimique soit compétitive face à la production industrielle actuelle.

IV. Electrochimie en Flux

IV.1. Les avantages de l'électrochimie en flux

Comme nous l'avons vu dans la partie électrochimie en réacteur conventionnel, il est souvent nécessaire d'utiliser un électrolyte support ce qui rend le procédé plus coûteux et rajoute une étape de purification. De plus, des points chauds ou morts peuvent apparaître en

réacteur conventionnel dû à un mauvais transfert de chaleur ou une distribution non uniforme du courant et du potentiel.⁶⁰

L'électrochimie en flux peut être une solution pour résoudre certains de ces problèmes. En effet, l'espacement entre les électrodes est beaucoup plus petit qu'en réacteur discontinu. Le rapport surface/volume du réacteur étant plus élevé permet de réduire considérablement les temps de réaction et les problèmes liés au transfert d'électrons car le réacteur présente une meilleure densité de courant. Les températures sont également mieux contrôlées et homogènes au sein du réacteur fluide. Il est également possible de réduire ou supprimer la quantité d'électrolyte support car les deux électrodes étant très proches, leurs couches de diffusion peuvent se chevaucher, les ions ainsi générés sont capables de se diffuser dans la solution et de transporter la charge électrique d'une électrode à l'autre.⁶¹ De plus, le fait d'avoir un écoulement continu permet de lutter contre le phénomène de sur-oxydation que l'on retrouve couramment en réacteur conventionnel.⁶²

Bien souvent, le réacteur est constitué de deux électrodes qui se font face, séparées par un joint, le fluide circule et réagit à la surface des électrodes puis est collecté en sortie du réacteur. En régime galvanostatique, nous pouvons calculer la quantité de charge appliquée au mélange réactionnelle en utilisant la loi de Faraday et le courant.⁶³

$$Q = \frac{I}{V * c * F}$$

Q : charge totale (en F.mol⁻¹), I : courant (en mA), V : débit (en mL.min⁻¹), c : concentration du substrat (en mol.L⁻¹) et F : constante de Faraday (1608,0889 min.A.mol⁻¹).

IV.2. L'importance du transfert de masse

Un procédé électrochimique est considéré comme étant un système hétérogène. Les substrats et/ou les médiateurs d'électrons doivent être transportés dans la masse de la solution jusqu'à la surface de l'électrode afin de procéder à l'échange électronique. Ce phénomène ainsi que la cinétique de la réaction sont des paramètres déterminants pour la

⁶⁰ Folgueiras-Amador, A. A.; Wirth, T. *J. Flow Chem.* **2017**, 7 (3), 94-95

⁶¹ Watts, K.; Baker, A.; Wirth, T. *J. Flow Chem.* **2014**, 4 (1), 2-111

⁶² Elsherbini, M.; Wirth, T. *Acc. Chem. Res.* **2019**, 52 (12), 3287-3296

⁶³ Maljuric, S.; Jud, W.; Kappe, C. O.; Cantillo, D. *J. Flow Chem.* **2020**, 10 (1), 181-190

conception d'un réacteur électrochimique. L'étape limitante de la réaction est l'étape la plus lente. Deux scénarios extrêmes sont alors possibles, le premier serait que la réaction soit limitée par le transfert de charge et le second par le transfert de masse. Le régime est laminaire dans ce type de réacteur ce qui signifie qu'il n'y a pas de transfert de masse par convection. Il repose donc sur deux phénomènes, à savoir la migration (mouvement des espèces chargées dans un champ de potentiel) ou la diffusion (mouvement des molécules à l'aide d'un gradient de concentration qui se produit au cours de la consommation du substrat). Lorsque la quantité d'électrolyte est largement supérieure à la quantité de substrat, le transfert de masse par migration peut être négligé. C'est-à-dire que le transfert de masse se fait essentiellement par diffusion au sein du microréacteur. Ainsi, plus les chemins diffusionnels seront petits plus les réactions seront rapides.

Au sein d'un réacteur électrochimique en flux, l'écoulement est laminaire. Le transfert de masse le long des électrodes se fait par diffusion, créé par un gradient de concentration dû à la progression de la réaction et la migration des réactifs chargés dans un champ de potentiel.

De nombreux systèmes d'électrochimie en flux ont été développés. Qu'ils soient faits à façon ou commerciaux, ils présentent différents avantages.

Certains réacteurs en flux sont commercialisés c'est le cas du réacteur développé par IKA® par exemple, qui est constitué de deux électrodes séparées par un joint en polytétrafluoroéthylène (PTFE) ou en EPDM (caoutchouc). Ce système est comprimé entre deux plaques métalliques et des vis.⁶⁴ A la différence d'IKA® (Figure 20, a), Vapourtec® (Figure 20, b) a ajouté un chemin diffusionnel entre les électrodes.⁶⁵ On retrouve également les cellules Ammonites® qui sont composées d'électrodes circulaires et d'un chemin diffusionnel en spirale. Il existe deux tailles de réacteur, l'Ammonite8 (Figure 20, c) permet de synthétiser quelques grammes en plusieurs heures, et l'Ammonite15 qui elle est adaptée à une petite montée en échelle permettant d'obtenir plusieurs dizaines de grammes.⁶⁶

⁶⁴ IKA Processing Equipment - ElectraSyn Flow. <https://www.ikaprocess.com/en/Products/Electro-synthesis-cph-45/ElectraSynflow-csb-ES/> (accessed Oct 19, 2019).

⁶⁵ Vapourtec, Electrochemical reactor- <https://www.vapourtec.com/products/flow-reactors/ion-electrochemical-reactor-features/>

⁶⁶ Cambridge Reactor design, The Ammonite Family of Electrolysis Cells. <https://www.cambridgereactor design.com/ammonite/> (accessed Oct 19, 2019).

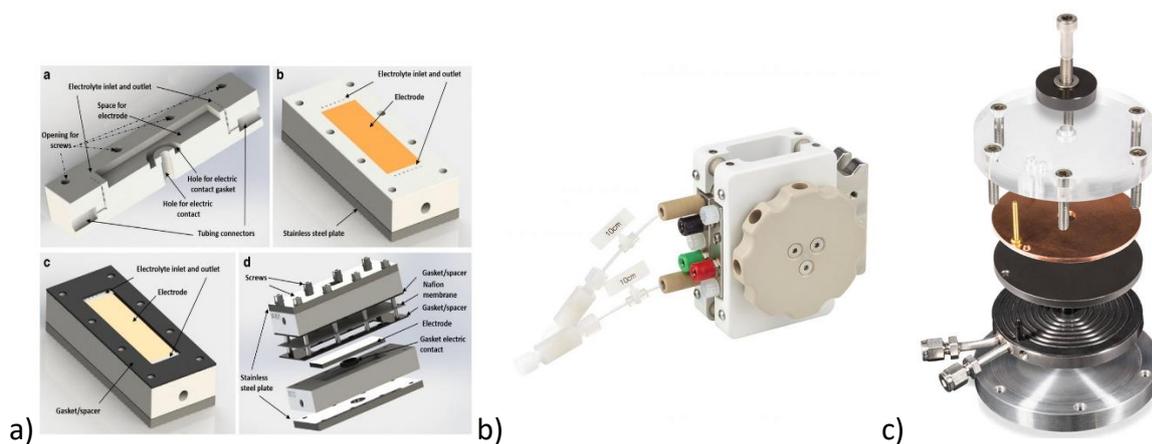


Figure 20: a) Schéma du réacteur Electrosyn Flux IKA, b) Cellule Vapourtec, c) Cellule Ammonite8..

Le groupe de Wirth a développé en 2011, leur propre réacteur électrochimique en flux. Il est constitué de deux électrodes de platine circulaires de 0,1 mm d'épaisseur montées de deux disques de polytétrafluoroéthylène (35 mm de diamètre et 4 mm de hauteur). Les deux électrodes sont séparées par une feuille d'éthylène-propylène-fluoré (FEP) dont l'épaisseur varie et dans laquelle un chemin de 23 μL est découpé. Le système est pris en sandwich par deux cylindres en aluminium serré par des vis et des écrous à ailettes (Figure 21). Ce réacteur a été utilisé pour la synthèse de sels de diaryliodonium⁶⁷ et pour la déprotection du groupement isonicotinyloxy-carbonyl (iNoc) des carbonates et des thiocarbonates⁶⁸ avec des résultats similaires pour les deux méthodes. La première méthode décrit 10 exemples avec des rendements de 18 à 72% et la seconde 8 exemples et des rendements de 18 à 98%.

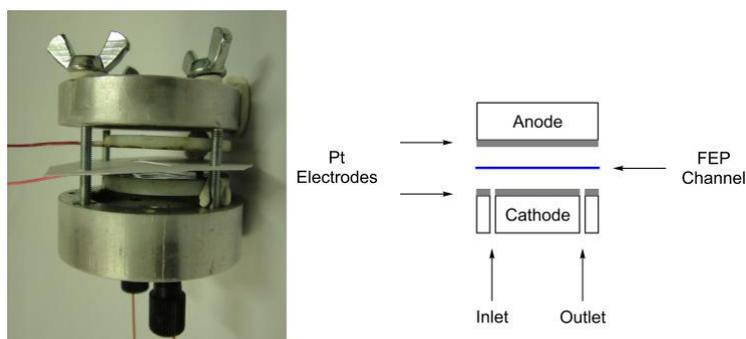


Figure 21: Réacteur électrochimique en flux développé par l'équipe du Dr. Wirth.

⁶⁷ Watts, K.; Gattrell, W.; Wirth, T. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 1108-1114

⁶⁸ Arai, K.; Wirth, T. *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18* (11), 1377-1381

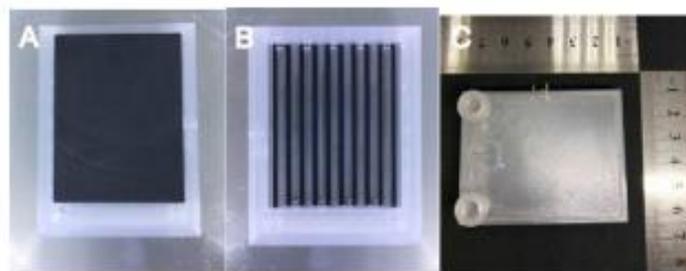


Figure 23 : a) Photo de l'électrode dans la cellule en flux imprimée, b) Chemin diffusionnel imprimé, c) cellule fluidique imprimée.

Un problème de suroxydation de l'éther MOM a été observé en réacteur discontinu, mais surmonté grâce à l'utilisation de la chimie en flux continu. Cela s'explique par le fait que le temps de séjour est minimal afin que le produit une fois formé quitte la cellule électrochimique et n'a donc pas le temps de surréagir mais aussi le régime laminaire permet de limiter le contact de l'éther avec la surface de l'anode car il forme un carbocation et sera donc plus proche de la cathode.⁷²

IV.3.2. Nouveau procédé Monsanto

L'hydrodimérisation électrochimique de l'acrylonitrile en adiponitrile (précurseur du nylon 6-6) est le plus gros procédé électrochimique industriel, il a permis la production de 0,34 millions de tonnes par an en 2010 (Figure 24). Le premier procédé développé en 1965 était un système en réacteur discontinu ce qui permettait une production de 900 tonnes par an. Ce procédé utilisait une cellule divisée avec des électrodes en plomb et oxyde de plomb et d'un catholyte composé de 16 % d'acétonitrile, 16 % d'adiponitrile, 40 % d'éthylsulfate de tétrabutylammonium et 28 % d'eau. Chaque cellule est alimentée par une tension de 12 V et avec une densité de courant allant de 0,4 à 0,6 A.cm⁻² ce qui permet d'obtenir une sélectivité de 92 % d'adiponitrile. Afin d'améliorer la productivité, le procédé a subi différentes améliorations qui permet aujourd'hui d'obtenir des sélectivités comparables mais une séparation de l'eau et de l'air avec un montage en cellule fluidique non divisée. Cette cellule est constituée de feuilles d'acier au carbone et de feuille de cadmium comme électrodes. Le mélange réactionnel est une émulsion d'acétonitrile et d'adiponitrile dans de l'eau contenant 0,4 % d'hexaméthylène-bis(éthylidibutylammonium) et de 15 % d'hydrogène phosphate disodique. L'espacement interélectrode a été divisé par 350 (0,7 cm contre 2 mm en flux) ce

⁷² Van Melis, C. G. W.; Penny, M. R.; Garcia, A. D.; Petti, A.; Dobbs, A. P.; Hilton, S. T.; Lam, K. *ChemElectroChem* **2019**, *6* (16), 4144-4148

qui a permis de réduire considérablement la quantité d'électrolyte support (de 40 % à 15,4 %).

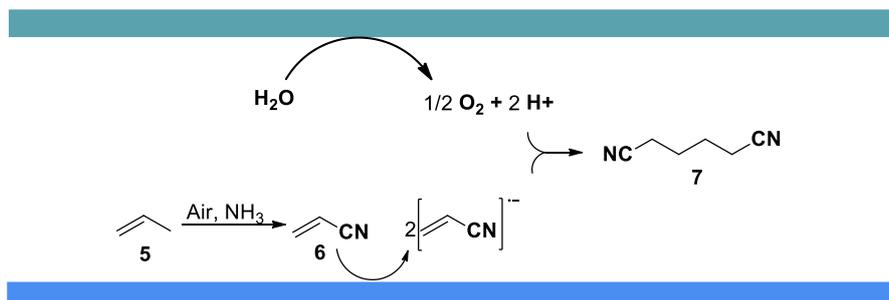


Figure 24: Nouveau procédé Monsanto.

Le produit est récupéré par une extraction puis une distillation en sortie du réacteur. Aujourd'hui, la production d'adiponitrile dépasse 300 000 tonnes par an avec une diminution de l'énergie consommée de 37 % (2500 kWh.tonne⁻¹).⁷³

V- Photochimie

La photochimie étudie les effets chimiques induits par un rayonnement ultraviolet, visible ou infrarouge.⁷⁴ Cette technique se base sur l'émission de rayonnements à un composé photosensible afin de réaliser un échange de photon à un composé en solution. Ce composé sera donc excité ou activé. L'utilisation du photon comme source d'énergie permet à la photochimie d'être considéré comme une bonne alternative de synthèse face aux problèmes environnementaux. De plus, l'utilisation de LEDs a permis de préparer des molécules complexes.

V.1. Généralités

V.1.1. Lois de la photochimie

La photochimie est contrôlée par deux lois fondamentales. La première est celle de Grotthuss et Draper précise qu'une réaction photochimique a lieu quand la lumière est absorbée par un composé.⁷⁵ Ce qui signifie que suite à l'absorption de photon par le milieu réactionnel, des changements chimiques se produisent lorsque la barrière d'activation de la réaction est

⁷³ Danly, D. E. *J. Electrochem. Soc.* **1984**, 131 (10), 435C

⁷⁴ Braslavsky, S. E. *Pure Appl. Chem.* **2007**, 79 (3), 293-465

⁷⁵ Albini, A. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2016**, 15 (3), 319-324

atteinte. Les études de Stark et d'Einstein sur la théorie des rendements quantiques ont permis d'établir la seconde loi qui indique que pour chaque photon absorbé par un système chimique, une molécule au plus est activée pour faire une réaction chimique.⁷⁶ Quelques années plus tard, les travaux de Warburg et Bodenstein ont permis de clarifier les confusions antérieures entre l'absorption de photons et le changement chimique observé. En effet, ils mettent en évidence la différence entre les molécules excitées suite à l'absorption de photons et le fait qu'elles deviennent chimiquement actives. Dans d'autres termes, les molécules excitées peuvent perdre leur énergie de manière non chimique ou entraîner des réactions thermiques. De ces travaux en découle la notion de rendement quantique qui définit l'efficacité de la réaction photochimique. Il se calcule de la façon suivante :

$$\varphi = \frac{\text{Nombre de molécules } A \text{ ayant réagies}}{\text{Nombre de photons absorbés par } A}$$

Le rendement quantique est compris entre 0 et 1. Le nombre 1 étant le cas idéal, cela signifie que chaque photon émis conduirait à la photolyse d'une molécule du réactif. Cependant, pour le cas de réactions en chaîne comme par exemple la réaction de photopolymérisation des rendements quantiques supérieurs à 1 peuvent être obtenus.⁷¹

Différents modèles ont été développés en photochimie.

V.1.2. Modèle de Bohr

Le modèle de Bohr démontre que les photons et les neutrons occupent une zone centrale dense qui correspond au noyau atomique. Les électrons quant à eux se déplacent en orbites autour de ce noyau. La relation de Planck, indique que les électrons peuvent passer d'un niveau d'énergie seulement si l'énergie qu'ils reçoivent ou libèrent est égale à la différence d'énergie entre l'état excité et l'état fondamentale des orbites. Ce qui a mené à l'équation de Planck :

$$\Delta E = h\nu = \frac{hc}{\lambda}$$

⁷⁶ Roth, H. D. *Pure Appl. Chem.* **2001**, 73 (3), 395-403

ΔE : quantum d'énergie associé au photon (J), h : constante de Planck ($6,626 * 10^{-34}$ J.s), ν : fréquence d'irradiation émise ou absorbée (s^{-1}), c : célérité ($3 * 10^8$ m.s⁻¹), λ : longueur d'onde (m).

Lorsque l'énergie reçue est suffisante, l'électron passe à un niveau d'énergie supérieur. Le modèle de Bohr a ainsi permis de prédire les niveaux d'énergie des orbites pour l'atome d'hydrogène.⁷⁷ Ce modèle a pu être étendu aux autres atomes en utilisant le modèle de Schrödinger qui met en évidence la présence d'orbites elliptiques. Cela signifie qu'au sein du même niveau d'énergie, il existe des sous-niveaux d'énergie.

V.1.3. Principe de Franck-Condon

Franck et Condon ont mis au point le modèle d'énergie pour les molécules diatomiques. Ce modèle tient compte des sous-niveaux vibrationnels qui constitue l'état fondamental et l'état excité. Ils ont supposé que le noyau était beaucoup plus lourd que les électrons, le passage d'un électron du plus bas niveau vibrationnel de l'état fondamental au niveau le plus haut de l'état excité est très rapide, plus rapide qu'une réponse nucléaire. Ce qui signifie que le noyau conserve sa position pendant cette transition électronique mais gagne toute de même cette énergie vibratoire. Suite à cette excitation un phénomène de dissipation instantanée de l'énergie va avoir lieu sous forme de chaleur et ainsi l'électron excité retrouvera son sous-niveau vibratoire le plus bas de l'état excité. Et enfin, la relaxation vers l'état fondamental s'accompagne de l'émission de photons, on parle alors de fluorescence (Figure 25).

⁷⁷ Brown, M. B.; Priest, G. *Eur. J. Philos. Sci.* **2015**, 5 (3), 297-314

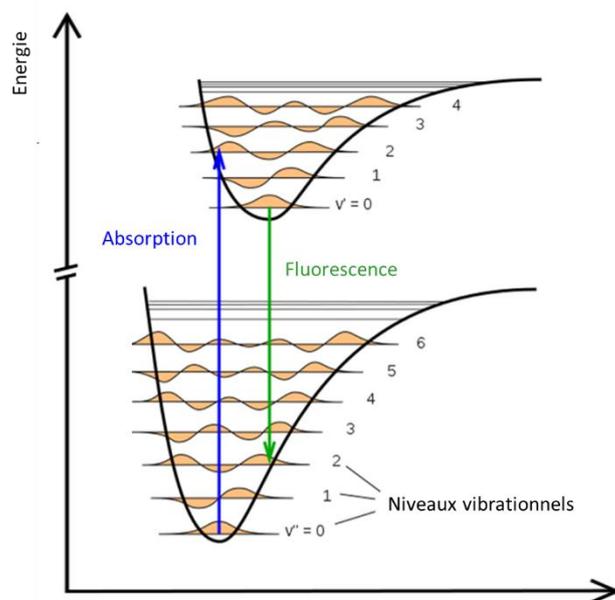


Figure 25: Modèle de Franck-Condon.

V.1.4. Diagramme de Jablonski

Le principe de Franck-Codon ne s'applique pas pour des molécules organiques constituées de plus de deux atomes. De ce fait, le diagramme de Jablonski a été développé afin de montrer de manière plus générale, les différentes voies que pouvait prendre une molécule excitée lors de la relaxation. Comme nous l'avons vu précédemment, une molécule excitée se retrouve dans le plus haut niveau vibrationnel. Mais l'état excité est aussi constitué de sous-niveaux rotationnels et vibrationnels. En fonction du moment angulaire du spin de l'électron, les états excités peuvent être classés en état triplet ou singlet (Figure 26).⁷⁸

⁷⁸ M. Montalti, A. C., L. Prodi, M. T. Gandolfi. *Taylor & Francis* 2006

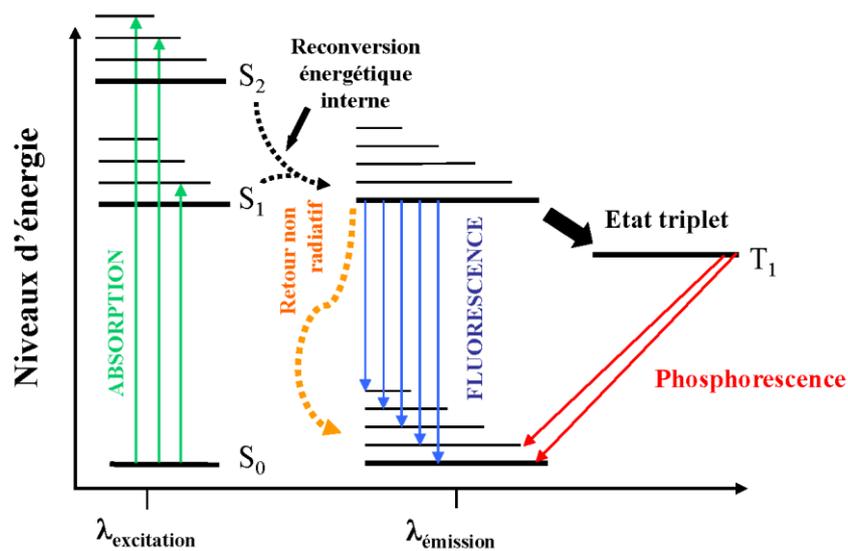


Figure 26: Diagramme de Jablonski.

En accord avec le principe de Pauli, les électrons sont appariés en paires avec des spins opposés lorsqu'ils occupent une orbitale liante ou non liante. La molécule sera alors diamagnétique possédant un état fondamental à spin nul. Ainsi, la molécule possèdera un unique état d'énergie singulet dans un champ magnétique. Cependant plusieurs exceptions existent, c'est le cas par exemple, du dioxygène qui possède des électrons non appariés, ayant le même état de spin et occupant différentes orbitales, la molécule est alors paramagnétique et possède un spin de 1 à l'état fondamental. Dans un champ magnétique, l'état fondamental a trois niveaux d'énergies aussi appelés triplet (-1, 0, +1). Cependant, la plupart des molécules organiques possèdent un état excité singulet. Une fois la molécule excitée, celle-ci va perdre son énergie selon plusieurs chemins possibles qui vont dépendre de sa structure et du milieu réactionnels. Deux types de transition sont possibles à la molécule pour retrouver son état fondamental : la transition radiative ou non-radiative.

Transition radiative :

Fluorescence :

La fluorescence est un phénomène radiatif très rapide puisqu'elle correspond à l'émission d'un photon lors du passage de l'état excité à l'état fondamental. Lors de ce processus la multiplicité de spin est conservée.⁷⁹

Phosphorescence :

La phosphorescence est également une transition radiative. On parle de phosphorescence lorsque la molécule passe d'un état excité triplet à un état fondamental singulet. Lors de ce passage de l'état excité à l'état fondamental une perte d'énergie est observée qui est due à une relaxation vibrationnelle. Lors du passage à l'état excité un retournement de spin se produit pour passer à un état excité triplet donc lors du retour à l'état fondamental un nouveau retournement de spin doit avoir lieu pour retourner à un état fondamental singulet, ce qui rend le processus beaucoup plus long que la fluorescence pouvant atteindre plusieurs secondes (10^{-3} à 10^2 s).

Transition non-radiative :

-Conversion interne et relaxation vibrationnelle :

La conversion interne correspond au passage d'un état excité à un état fondamental sans perte de multiplicité. L'excès d'énergie vibrationnelle sera libéré en relaxation vibrationnelle. La relaxation vibrationnelle fait également partie des transitions non-radiatives. La molécule excitée va perdre son excès d'énergie par collision ou par émission de chaleur.

Croisement intersystème :

La conversion intersystème correspond au passage d'un état singulet à un état triplet, dans ce cas le spin de l'électron est inversé. De ce fait, ce phénomène est beaucoup plus lent que la conversion interne. Cette transition a lieu via un couplage spin-orbite.

V.2. La photochimie en synthèse organique

La photochimie a fait son apparition en chimie organique en 1834, lorsque Trommsdorf a mis en évidence que l'exposition au soleil de la santonine provoquait son jaunissement et

⁷⁹ Valeur, B.; Berberan-Santos, M. N. *J. Chem. Educ.* **2011**, *88* (6), 731-738

l'éclatement de ses cristaux.⁸⁰ En 1872, Sestini obtient le « photosantonine » suite à l'irradiation de la santonine dans une solution aqueuse à 65% d'éthanol, puis quelques années plus tard, Cannizzaro confirme la formation de l'acide photosantonique.⁸¹

Suite à cela, de nombreuses études ont vu le jour en photochimie. Notamment, en 1901, Ciamician et Silber se voient attribuer les fondamentaux de la synthèse photochimique moderne pour la première démonstration des états singulet et triplet et les états excités n,π^* et π,π^* mais aussi pour le développement de la première cycloaddition intramoléculaire [2+2] de cétones par activation photochimique.⁸²

Désormais, elle représente un domaine de la chimie organique prédominant étant donné qu'elle permet de réaliser des synthèses organiques tout en suivant au maximum les principes de la chimie verte.

V.2.1. Les photoréacteurs

Le réacteur discontinu le plus fiable à l'échelle du laboratoire est le photoréacteur à puits d'immersion associé à des lampes à décharge à vapeur de mercure. Ce dispositif permet de réaliser des photoréactions de l'échelle du milligramme à quelques grammes. Il est généralement constitué d'une paroi en pyrex contenant la lampe dans un puit d'immersion à double enveloppe refroidi à l'eau (Figure 27).⁸³ Bien que ce dispositif permette un transfert lumineux optimal au milieu réactionnel du fait de l'immersion de la source lumineuse, il présente un inconvénient important pour le mélange du milieu réactionnel dû à l'encombrement de cette source lumineuse.

⁸⁰ Trommsdorff, H. *Ann. Pharm. (Lemgo, Ger.)* **1834**, 11 (2), 190-207

⁸¹ Roth, H. D. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1989**, 28 (9), 1193-1207

⁸² Ciamician, G.; Silber, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1908**, 41 (1), 1071-1080

⁸³ Knowles, J. P.; Elliott, L. D.; Booker-Milburn, K. I. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, 8 (1), 2025-2052

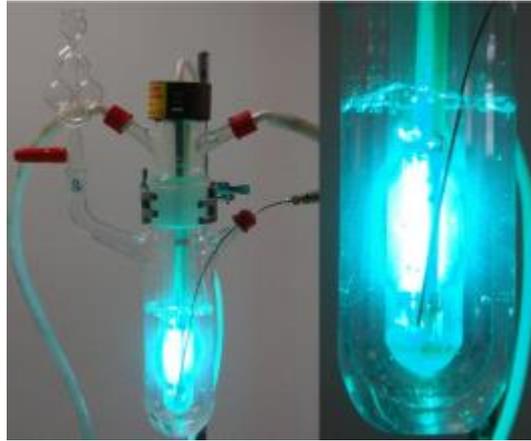


Figure 27: Photoréacteur à puits d'immersion.

Le réacteur à film tombant

Le réacteur à film tombant est un type de réacteur annulaire (Figure 28). Un réacteur annulaire est constitué d'une source lumineuse interne puisque la lumière est placée dans l'axe central du réacteur, le milieu réactionnel se situe autour de la lampe dans un cylindre externe.⁸⁴ La réaction photochimique se réalise par le biais de l'irradiation d'un film contenant le milieu réactionnel en continu. Le principal avantage de ce type de réacteur est la courte distance entre la lampe et le mélange réactionnel mais la courte durée d'irradiation impose la recirculation du milieu à plusieurs reprises pour obtenir un temps d'irradiation optimale ce qui peut favoriser des réactions secondaires.⁸⁵

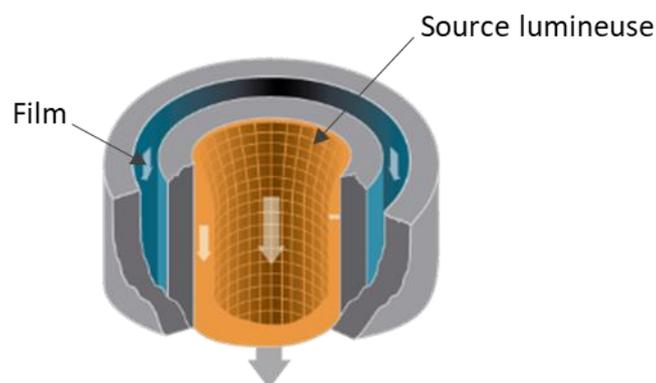


Figure 28: Photoréacteur à film tombant.

Rayonnet :

⁸⁴ Chong, M. N.; Lei, S.; Jin, B.; Saint, C.; Chow, C. W. K. *Sep. Purif. Technol.* **2009**, 67 (3), 355-363

⁸⁵ Jähnisch, K.; Dingerdissen, U. *Chem. Eng. Technol.* **2005**, 28, 426-427

Le dispositif Rayonet est une boîte à l'intérieure de laquelle se trouve des lampes en tube rangées de manière circulaires, derrière ces lampes se trouvent des plaques d'aluminium permettant la réflexion de la lumière (Figure 29). Le réacteur se place ensuite au centre de la boîte. Le dispositif est refroidi à l'aide d'un ventilateur, le tube en quartz contenant le milieu réactionnel est disposé au centre du dispositif. Le principal avantage de ce dispositif est le système de réflexion des rayons lumineux permettant de concentrer le flux lumineux sur le milieu réactionnel.⁸⁶



Figure 29: Photoréacteur Rayonet.

La verrerie :

Le choix de la verrerie est également tout aussi important, en effet certains matériaux peuvent absorber dans les conditions photochimiques choisis et créer un phénomène d'atténuation. Mais en contrepartie il peut également être utilisé comme un filtre afin de ne laisser passer que la longueur d'onde désirée. Le réacteur se doit d'être transparent afin de laisser passer le flux de photons. Généralement de la verrerie en Quartz ou en Pyrex sont utilisés en photochimie. Le quartz est un bon matériau puisqu'il est transparent à partir de 170 nm. Le pyrex est quant à lui transparent à 275 nm.

V.2.2. Les sources d'irradiation

La source d'irradiation est l'un des éléments le plus important d'une réaction photochimique. En effet la lumière permet de jouer sur l'efficacité et la sélectivité de la réaction. Les sources d'irradiation sont généralement choisies en fonction du chevauchement des spectres d'émissions de la lampe et d'absorption des composés photoactifs ou des catalyseurs. Mais

⁸⁶ Bachollet, S.; Terao, K.; Aida, S.; Nishiyama, Y.; Kakiuchi, K.; Oelgemöller, M. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2015-2021

leur puissance d'émission est également un critère important. Plusieurs types de lampes existent, on peut les classer selon deux catégories : les polychromatiques et les monochromatiques.

V.2.2.1. Lampes de mercure à décharge :

Les lampes de mercure à décharge sont les sources d'irradiation UV les plus courantes. Il s'agit d'un tube en verre sous vide contenant de la vapeur de mercure et traversée par une décharge électrique. Les atomes de mercure Hg sont alors excités et des rayons UV sont émis. Les lampes basses et moyennes pressions sont les plus courantes.

Les basses pressions

Ces sources d'irradiation sont similaires aux lampes fluorescentes. Leur puissance d'entrée est de 6 à plus de 300 W. Elles sont constituées de deux raies d'absorption, une à 185 nm et l'autre à 254 nm qui correspond à plus de 80% du flux de photons. L'avantage de ces lampes est leur durée de vie relativement longue et leur bon rendement électrique. De plus, elles sont considérées comme « sources froides » car elles n'émettent pas dans l'infrarouge. Il est possible de faire varier la longueur d'onde d'émission jusqu'à atteindre les UVA et UVB en y ajoutant du phosphore (on parle alors de tube compact fluorescent).⁸⁷

Les moyennes pressions

Ces lampes possèdent une puissance bien plus élevée allant de 125 à 60 kW. Elles émettent à large bande entre 300 et 370 nm. Elles sont idéales pour les chromophores qui absorbent fortement entre 290 et 400 nm. Elles possèdent une durée de vie de quelques centaines d'heures. Cependant, leur forte émission dans l'infrarouge explique leurs températures de fonctionnement élevées, il est donc nécessaire d'utiliser un système de refroidissement pour ces dispositifs.⁸⁸

Lampe de mercure pressurisée

Les lampes à haute pression sont des sources lumineuses polychromatiques possédant un large spectre d'émission allant des UVC au visible avec une puissance d'émission importante. Cependant, elles fonctionnent à haute température, il est donc nécessaire d'utiliser un

⁸⁷ Cutler, T. D.; Zimmerman, J. J. *Anim Health Res Rev* **2011**, *12* (1), 15-23

⁸⁸ Knowles, J. P.; Elliott, L. D.; Booker-Milburn, K. I. *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8* (1), 2025-2052

système de refroidissement. Ces lampes sont souvent utilisées avec un filtre pour obtenir la longueur d'onde d'irradiation désirée.

V.2.2.2. Les diodes électroluminescentes (LED)

Les diodes électroluminescentes sont des sources lumineuses possédant une large gamme de longueurs d'ondes d'émission allant de l'UV au visible (365 nm au rouge).⁸⁹ Les LEDs sont de plus en plus utilisées. En effet, elles présentent un bon nombre d'avantages, leur consommation énergétique est beaucoup plus faible que celle des sources lumineuses polychromatiques. De plus, leur étalement spectral étant limité, elles peuvent être considérées comme source de lumière monochromatique. L'utilisation d'une lumière monochromatique permet de minimiser les pertes d'énergie.⁹⁰ Leur puissance d'émission peut atteindre plusieurs Watts. Ces lampes chauffent peu à l'échelle du laboratoire, elles ne nécessitent donc pas de gros systèmes de refroidissement. Finalement, les LEDs possèdent une longue durée de vie, avec un faible coût d'achat, et un rendement énergétique élevé. Ce qui en font une source d'irradiation intéressante.

La miniaturisation de ces dispositifs permet une bonne adaptation de la lampe au montage fluide

V.2.2. Le solvant

Le choix du solvant est très important en photochimie. En effet, il est nécessaire d'avoir une bonne solubilité de tous les composés mais surtout le solvant doit être inerte dans les conditions photochimiques choisies. C'est-à-dire qu'il est important de porter attention à la longueur d'onde d'absorption du solvant utilisé. Un solvant qui absorbe dans les conditions photochimiques pose problème, puisqu'il empêcherait le flux de photon d'atteindre les molécules réactives ciblées mais il pourrait également intervenir dans des réactions parasites.⁹¹ Il est également important de noter que la durée de vie des espèces excitées dépend également de la nature du solvant.⁹² En photochimie, l'acétonitrile est le solvant le plus couramment utilisé, de par le fait qu'il permet de solubiliser un grand nombre de

⁸⁹ Haas, C. P.; Roeder, T.; Hoffmann, R. W.; Tallarek, U. *React. Chem. Eng.* **2019**, *4* (11), 1912-1916

⁹⁰ Williams, J. D.; Kappe, C. O. *Curr. Opin. Green Sustainable Chem.* **2020**, *25*, 100351

⁹¹ Shvydkiv, O.; Gallagher, S.; Nolan, K.; Oelgemöller, M. *Org. Lett.* **2010**, *12* (22), 5170-5173

⁹² Scaiano, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102* (26), 7747-7753

composés organiques, il est également facile de le séparer des produits formés et finalement il n'absorbe pas au-dessus de 200 nm.

V.3. Les limitations de la photochimie en ballon

La photochimie en ballon est limitée par une production réduite à l'échelle du laboratoire. Notamment dû aux problèmes de transferts thermiques avec une mise en place nécessaire de systèmes de refroidissement. Le flux de photons émis doit être important et efficace ce qui peut être dangereux pour les manipulateurs si les longueurs d'onde sont trop basses. Et finalement, un bon mélange est nécessaire afin que l'ensemble du milieu réactionnel puisse être irradié. Ainsi le passage en réacteur microfluidique semble donc être une bonne alternative afin de pallier ces problèmes. En effet, les caractéristiques de conception et de fonctionnement des microréacteurs fluidiques sont très avantageuses pour les réactions photochimiques, surtout si elles sont combinées avec une source d'irradiation miniaturisée.⁹³

V.4. La photochimie en flux

V.4.1. Flux de photon

Le flux de photon est caractérisé par le nombre de photons fournis au milieu réactionnel par unité de temps. Il peut être déterminé par actinométrie et peut permettre de calculer le rendement quantique d'une réaction. En effet, le nombre de photon émis par la source lumineuse est différent du nombre de photons fournis au milieu réactionnel du souvent aux problèmes de géométrie et de dimensions du réacteur et de la source lumineuse. Le groupe de Loubière a comparé le flux de photon reçu par un réacteur discontinu et un réacteur fluidique avec une même source lumineuse. Un réacteur conventionnel reçoit $7,40 \cdot 10^{-6}$ ein. s^{-1} alors qu'un réacteur fluidique reçoit $4,07 \cdot 10^{-6}$ ein. s^{-1} ne travaillant pas sur les mêmes volumes de réacteurs il est nécessaire de diviser ce résultat par le volume du réacteur utilisé ce qui même aux résultats suivant $0,033$ ein. $s^{-1} \cdot m^{-3}$ contre $5,02$ ein. $s^{-1} \cdot m^{-3}$, un microréacteur reçoit 150 fois plus de photons que le réacteur en ballon.⁹⁴ Les cinétiques des réactions sont donc accélérées en microréacteur.

⁹³ Oelgemöller, M.; Shvydkiv, O. *Molecules* **2011**, *16* (9), 7522-7550

⁹⁴ Aillet, T.; Loubiere, K.; Dechy-Cabaret, O.; Prat, L. *Int. J. Chem. React. Eng.* **2014**, *12* (1), 257-269

V.4.2. Efficacité photonique

L'efficacité photonique est un autre facteur important d'un procédé photochimique. Il correspond au rapport de la vitesse de la réaction sur le flux de photons noté Q.

$$\xi = \frac{\text{vitesse de réaction}}{Q}$$

En réacteur classique la valeur de l'efficacité photonique est comprise entre 0,0086 et 0,0042.⁹⁵ Le groupe de Noël a décrit en 2015, que l'efficacité photonique pouvait être améliorée en utilisant des microréacteurs couplés à des LEDs miniaturisées.⁹⁶

V.4.3. Photoréacteurs fluidiques

Comme pour les réacteurs en ballon, les réacteurs fluidiques utilisés en photochimie doivent être transparents à la longueur d'onde d'irradiation souhaitée. Certains polymères peuvent être utilisés dans ce type de réactions telles que le polyméthacrylate de méthyle (PMMA), le polydiméthylsiloxane (PDMS), le perfluoroproalkoxyalcane (PFA), le polytétrafluoroéthylène (PTFE) ou l'éthylène propylène fluoré (FEP). Il est important de faire attention à la compatibilité chimique entre le matériau et le solvant utilisé, en effet, le PMMA et le PDMS sont compatibles uniquement avec des solvants aqueux alors que le PTFE, PFA et le FEP sont très résistants aux solvants organiques et aux hautes températures. Des réacteurs constitués de certains types de verres peuvent être utilisés tels que le quartz ($\lambda > 170$ nm), le pyrex ($\lambda > 275$ nm), le Corex ($\lambda > 260$ nm) ou le Vycor ($\lambda > 220$ nm).

V.4.4. Exemple de photochimie en flux

De nombreux exemples de réactions photochimiques en flux continu ont été reportés dans la littérature, tels que des isomérisations, des photocatalyses, des polymérisations, des photocycloaddition.

En 2016, l'équipe de Fagnoni a mis au point une méthode de formation de liaison C-C par activation photochimique en flux continu par l'irradiation du chlorure d'aryle correspondant en présence de mésitylène pour former un biphenyle. L'irradiation est réalisée à l'aide d'une lampe à mercure à moyenne pression d'une puissance de 500 W (Figure 30).⁹⁷

⁹⁵ Jamali, A.; Vanraes, R.; Hanselaer, P.; Van Gerven, T. *Chem. Eng. Process.: Process Intensif.* **2013**, *71*, 43-50

⁹⁶ Su, Y.; Hessel, V.; Noël, T. *AIChE J.* **2015**, *61* (7), 2215-2227

⁹⁷ Bergami, M.; Protti, S.; Ravelli, D.; Fagnoni, M. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358* (7), 1164-1172

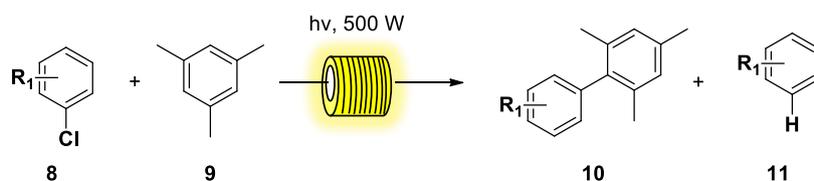


Figure 30: Formation de liaison C-C par activation photochimique en flux continu.

Très récemment, le groupe de Baumann a développé une méthode de formation de liaison C-C d'aldéhydes arylés médiée par le decatungstate de tétrabutylammonium (TBADT) à une longueur d'onde de 390 nm avec un temps de résidence de 30 min (Figure 31).⁹⁸

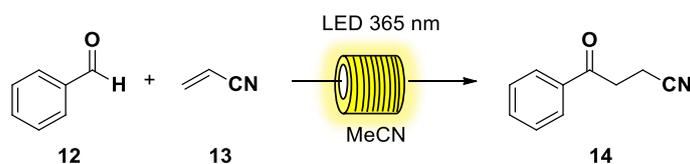


Figure 31: Exemple de formation de liaisons C-C par activation photochimique en flux continu.

VI- Projets de thèse

Mon travail de thèse se découpe selon trois études principales, les deux premiers portant sur la fonctionnalisation électrochimique d'hétérocycles azotés qui se différencient par le groupement introduit et la famille d'hétérocycles ciblées. Le premier objectif de ces trois années était de développer une méthode de sulfonylation électrochimique d'imidazo[1,2-*a*]pyridines en cellule conventionnelle et en réacteur fluide. Le deuxième objectif portait sur la trifluorométhylation électrochimique de pyridinones et d'énamides. La dernière partie de ma thèse consistait à photogénérer un aryne à partir d'un nouveau précurseur et de le piéger par cycloaddition, à l'aide de différents arynophiles.

⁹⁸ Cruise, A.; Baumann, M. *ChemCatChem* **2023**, *15* (2)

Chapitre 2 : Sulfonation électrochimique d'imidazopyridines

I- Le noyau imidazopyridine

Le noyau imidazopyridines constitue un motif structural privilégié. En effet, on retrouve ce motif dans de nombreuses molécules bioactives possédant des propriétés médicinales variées telles que des anti-inflammatoires⁹⁹, antiviraux¹⁰⁰, antibactériens¹⁰¹, anticancers¹⁰² et antifongiques¹⁰³. Plusieurs médicaments disponibles sur le marché possèdent le noyau imidazopyridine, comme par exemple, le Zolpidem¹⁰⁴ (somnifère), le Miroprofen¹⁰⁵ (Analgésique), le Divaplon¹⁰⁶ (anxiolytiques), le Zolimidine¹⁰⁷ (antiulcéreux), l'Olprinone¹⁰⁸ (agent cardiotonique) et l'acide Minodronic¹⁰⁹ (utilisé pour le traitement de l'ostéoporose). Ceci explique l'intérêt porté à la fonctionnalisation de ces hétérocycles (Figure 32).

⁹⁹ Rimoli, M. G.; Avallone, L.; de Caprariis, P.; Luraschi, E.; Abignente, E.; Filippelli, W.; Berrino, L.; Rossi, F. *Eur. J. Med. Chem.* **1997**, *32* (3), 195-203

¹⁰⁰ Moog, C.; Wick, A.; Le Ber, P.; Kirn, A.; Aubertin, A.-M. *Antiviral Res.* **1994**, *24* (4), 275-288

¹⁰¹ Shukla, N. M.; Salunke, D. B.; Yoo, E.; Mutz, C. A.; Balakrishna, R.; David, S. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2012**, *20* (19), 5850-5863

¹⁰² Baviskar, A. T.; Madaan, C.; Preet, R.; Mohapatra, P.; Jain, V.; Agarwal, A.; Guchhait, S. K.; Kundu, C. N.; Banerjee, U. C.; Bharatam, P. V. *J. Med. Chem.* **2011**, *54* (14), 5013-5030

¹⁰³ Fisher, M. H.; Lusi, A. *J. Med. Chem.* **1972**, *15* (9), 982-985

¹⁰⁴ Swainston Harrison, T.; Keating, G. M. *CNS drugs* **2005**, *19* (1), 65-89

¹⁰⁵ Maruyama, Y.; Anami, K.; Terasawa, M.; Goto, K.; Imayoshi, T.; Kadobe, Y.; Mizushima, Y. *Arzneimittelforschung* **1981**, *31* (7), 1111-1118

¹⁰⁶ Feely, M.; Boyland, P.; Picardo, A.; Cox, A.; Paul Gent, J. *Eur. J. Pharmacol.* **1989**, *164* (2), 377-380

¹⁰⁷ R. Chermat, Y. Minaire, M. C. Chesneau and P. Simon, *Thérapie*, 1977, **32**, 643-648.

¹⁰⁸ Mizushige, K.; Ueda, T.; Yukiiri, K.; Suzuki, H. *Cardiovasc. Drug Rev.* **2002**, *20* (3), 163-174

¹⁰⁹ Nandikolla, A.; Srinivasarao, S.; Karan Kumar, B.; Murugesan, S.; Aggarwal, H.; Major, L. L.; Smith, T. K.; Chandra Sekhar, K. V. G. *RSC adv.* **2020**, *10* (63), 38328-38343

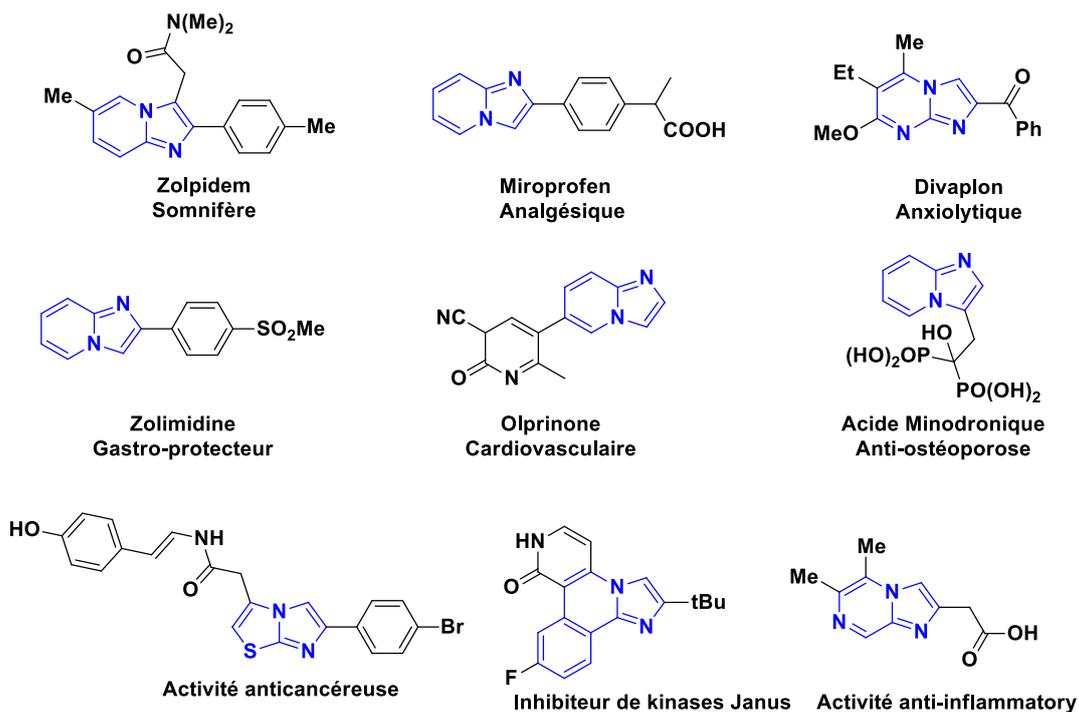


Figure 32: Médicaments et composés bioactifs contenant des structures de type imidazohétérocycles.

Les imidazopyridines sont des bicycles aromatiques possédant un azote angulaire résultant de la fusion d'une pyridine et d'un imidazole. Le cycle pyridine est numéroté à l'aide de lettres allant de a à c, tandis que l'imidazole est numéroté par des chiffres de 1 à 5. Une fois le bicyclic fusionné, la numérotation des atomes suit la nomenclature classique des hétérocycles. Le nom des isomères ainsi formés dépend des atomes et de la liaison fusionnée.

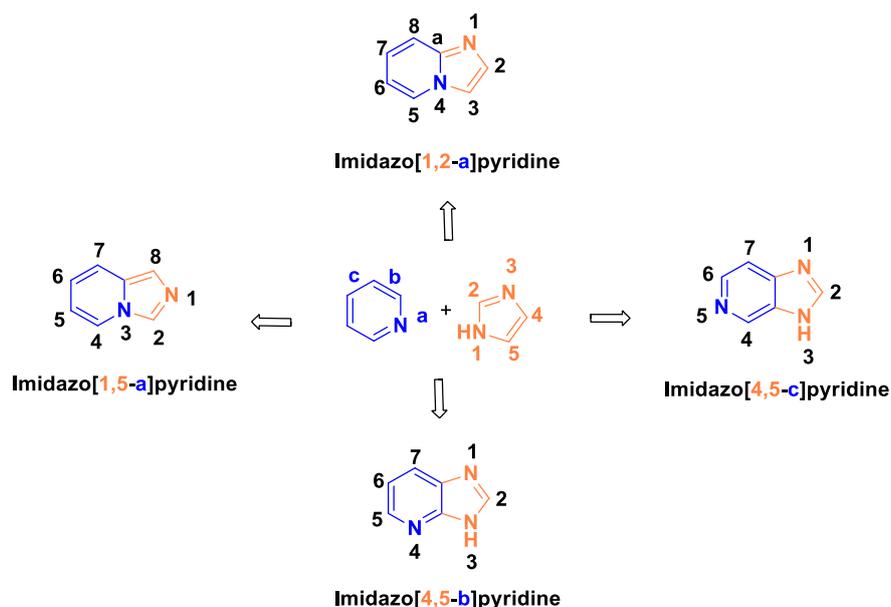


Figure 33: Nomenclature du cycle imidazo[1,2-a]pyridine.

Quatre isomères existent en fonction de la position des atomes d'azote sur l'hétérocycle (Figure 33). Chaque noyau d'imidazopyridine possède des propriétés physico-chimiques différentes.¹¹⁰

L'imidazo[1,2-*a*]pyridine est le plus commun des imidazopyridines utilisés en chimie pharmaceutique, c'est pourquoi nous nous intéresserons plus particulièrement à cet isomère dans ce manuscrit. Le noyau imidazo[1,2-*a*]pyridine étant constitué de 8 électrons π et 2 électrons p délocalisés, il possède un caractère aromatique et deux sites d'attaque électrophile en position 2 et 3 (Figure 34).

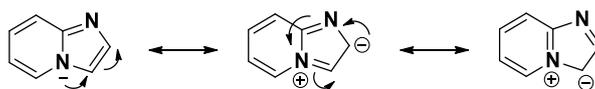


Figure 34: Formes mésomères de l'imidazo[1,2-a]pyridine.

II-Fonctionnalisation électrochimique d'imidazo[1,2-a]pyridines en réacteur conventionnel

Ces dernières années, diverses fonctionnalisations directes électrochimiques des imidazo[1,2-*a*]pyridines ont été décrites dans la littérature. On y retrouve notamment, des aminations, des

¹¹⁰ Vanda, D.; Zajdel, P.; Soral, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2019**, *181*, 111569

cyanations, des thio-cyanations, des sulfénylations, des sélénylations et des iodations (Figure 35).¹¹¹

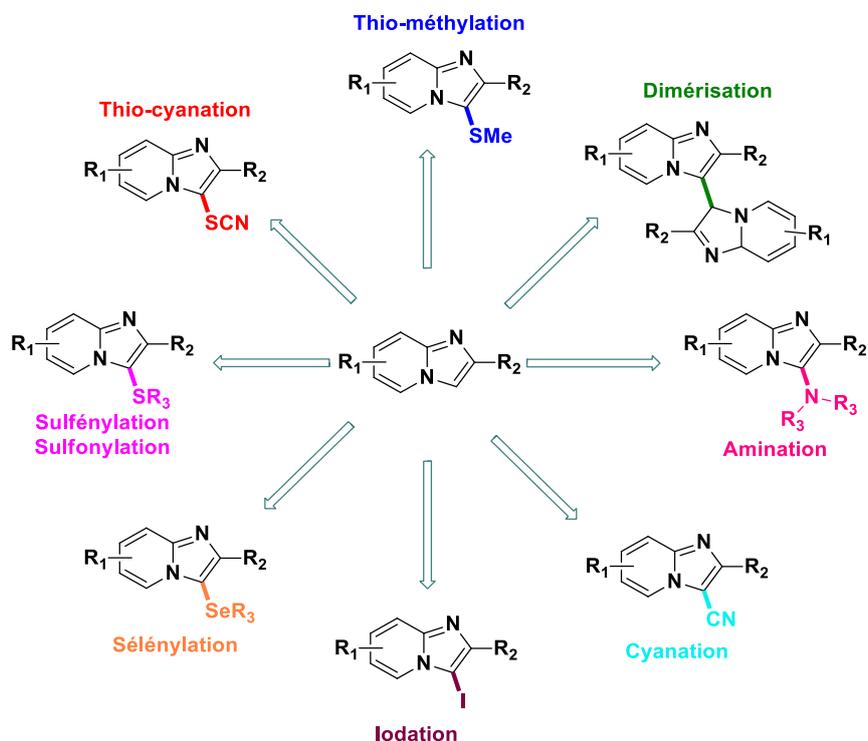


Figure 35: Fonctionnalisation électrochimique directe en position C3 de l'imidazo[1,2-a]pyridine.

En 2018, Han et son équipe ont mis au point une méthode de dimérisation électrochimique d'imidazo[1,2-a]pyridine qui conduit à la formation de bi-hétéroaryles avec de bons rendements et une bonne régiosélectivité (Figure 36). La réaction est réalisée en cellule non divisée avec l'anode en carbone graphite et la cathode en platine en présence de tétrabutylammonium hexafluorophosphate comme électrolyte support dans un mélange d'acétonitrile et de trifluoroéthanol (v/v, 2 :1). La réaction tolère de nombreux substituants à différentes positions sur le cycle phénylique mais aussi en position C6, C7 et C8 du cycle pyridine. Cette méthode est extensible à différents imidazohétérocycles tels que des phenylbenzo[*d*]imidazo[2,1-*b*]thiazoles substitués ou encore le 6-phenylimidazo[2,1-*b*]thiazole avec de bons rendements compris entre 64 et 81%.¹¹²

¹¹¹ Ghosh, D.; Ghosh, S.; Hajra, A. *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363* (22), 5047-5071

¹¹² Gao, Y.; Wang, Y.; Zhou, J.; Mei, H.; Han, J. *Green Chem.* **2018**, *20* (3), 583-587

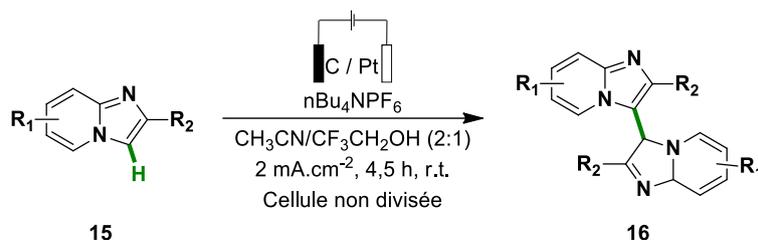


Figure 36: Dimérisation électrochimique développée par Huan.

Une amination directe par activation électrochimique d'imidazohétérocycles a été développée par le groupe de Lei, en 2019 (Figure 37). En régime galvanostatique à 8 mA, pendant 50 h à 50°C, 18 exemples de fonctionnalisation d'imidazo[1,2-*a*]pyridines et d'imidazohétérocycles ont été décrits avec des rendements allant de 40 à 85%.¹¹³

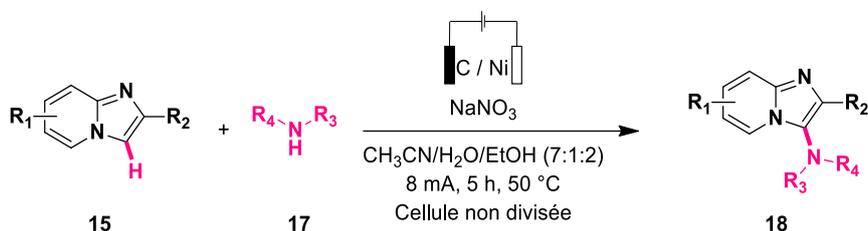


Figure 37: Amination électrochimique développée par Lei et al.

L'équipe de Kim a réalisé une méthode d'iodation de ces hétérocycles par électrochimie en utilisant de l'iodure de sodium en l'absence d'électrolyte support (Figure 38). Le platine est utilisé pour les deux électrodes et un courant de 5 mA est imposé pendant 4 h. 17 exemples ont été décrits avec de très bons rendements (51-91%). La bromation du 2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine a été testée, le produit désiré a été obtenu avec un rendement de 94%. Le NaI étant une source d'iode peu coûteuse, non toxique et facile à manipuler, il rend cette réaction d'autant plus intéressante.¹¹⁴

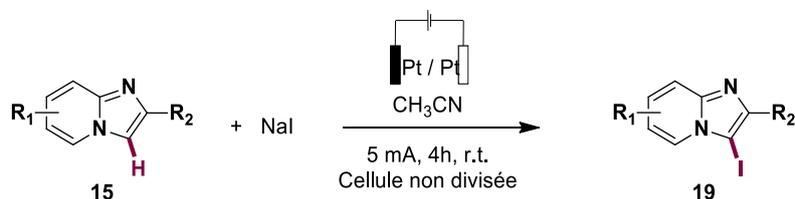


Figure 38: Iodination électrochimique développée par l'équipe de Kim.

¹¹³ Yu, Y.; Yuan, Y.; Liu, H.; He, M.; Yang, M.; Liu, P.; Yu, B.; Dong, X.; Lei, A. *Chem. Commun.* **2019**, 55 (12), 1809-1812

¹¹⁴ Park, J. W.; Kim, Y. H.; Kim, D. Y. *Synth. Commun.* **2020**, 50 (5), 710-718

En 2020, Wang et *al.* ont développé une méthode de thiométhylation électrochimique de ces composés par un couplage à trois composantes avec l'imidazopyridine, le thiocyanate de potassium et le méthanol (Figure 39). Dans cette réaction le substrat subit une oxydation anodique et forme un radical, en parallèle le KSCN subit lui aussi une oxydation à l'anode pour former (SCN)₂ puis est converti en radical thiocyanyle, les deux radicaux réagissent ensemble pour former un intermédiaire thiocyanate. Le thiocyanate, en présence d'une base réagit avec le méthanol par un mécanisme d'addition-élimination, où est formé le cyanate de méthyle. L'atome de soufre portant désormais une charge négative va attaquer le méthyle de ce cyanate de méthyle pour former le produit désiré. La réaction est réalisée à courant constant de 15 mA pendant 3 h en présence de perchlorate de lithium dans un mélange d'acétonitrile/méthanol (v/v, 95/5), l'électrode de travail est en carbone graphite (anode) et la cathode en platine. Cette étude a donné lieu à 22 exemples avec des rendements excellents (70-99%). De plus, la méthode tolère également des hétérocycles de différentes natures tels que des phenylbenzo[d]imidazo[2,1-b]thiazoles et des imidazo[1,2-a]pyrimidine, 1-méthyl-1H-imidazole et benzo[d]oxazole.¹¹⁵

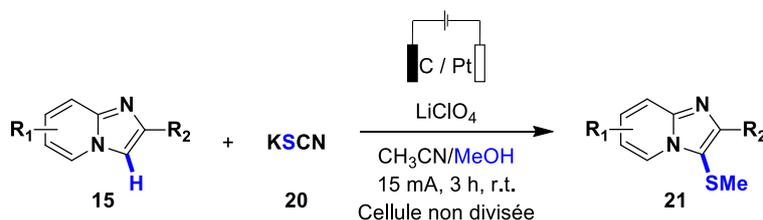


Figure 39: Thiométhylation électrochimique de Wang et *al.*

Récemment, Sun et son équipe ont effectué une cyanation électrochimique d'imidazo[1,2]pyridines sans électrolyte en présence de cyanure de triméthylsilyle en utilisant une anode en carbone graphite et une cathode de platine dans l'acétonitrile et une solution tampon à pH = 9 en proportion 8:2 (Figure 40). La réaction se déroule à courant constant pendant 6 h. La réaction supporte divers substituants à la fois sur le cycle phénilique et sur le cycle pyridine en position C7 et C8 principalement avec des rendements compris entre 65 et 86%. D'autres types d'imidazohétérocycles sont également bien tolérés. Cependant, lorsque le phényle en position C2 est substitué par des groupements électrodonneurs ou

¹¹⁵ Wen, J.; Niu, C.; Yan, K.; Cheng, X.; Gong, R.; Li, M.; Guo, Y.; Yang, J.; Wang, H. *Green Chem.* **2020**, *22* (4), 1129-1133

électroattracteurs ou par un hydrogène, la réaction ne fonctionne pas, l'étude de voltampérométrie cyclique n'a montrée aucun pic d'oxydation entre 0 et 0,2 V pour ces composés, ce qui indique qu'ils ne sont pas électro-actifs dans ces conditions et ne permettent donc pas la réaction.¹¹⁶

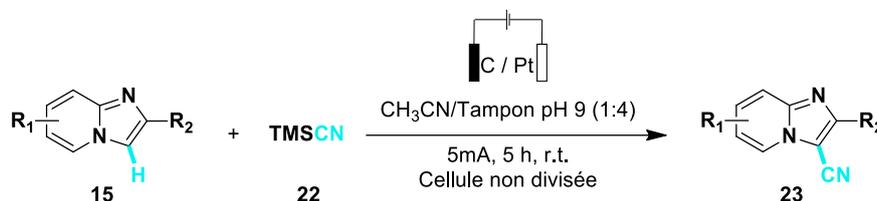


Figure 40: Cyanation électrochimique développée par l'équipe de Sun.

Une méthode de thiocyanation électrochimique des imidazopyridines et des arènes riches a été décrite en 2021 par Liu, Sun et leurs collaborateurs (Figure 41). Les conditions optimales sont en régime galvanostatique à 5 mA, pendant 6 h en cellule non divisée avec le platine comme anode et cathode. La réaction se déroule dans l'acétonitrile et avec le tétrabutylammonium hexafluorophosphate comme électrolyte support et le thiocyanate d'ammonium comme source de thiocyanate. Les produits sont obtenus avec de bons rendements (66-88%).

Dans cet article, les chercheurs ont également reportés la sélénocyanation des imidazo[1,2-*a*]pyridines avec des conditions réactionnelles identiques à celle de la thiocyanation. Ce qui montre la robustesse du procédé développé.¹¹⁷

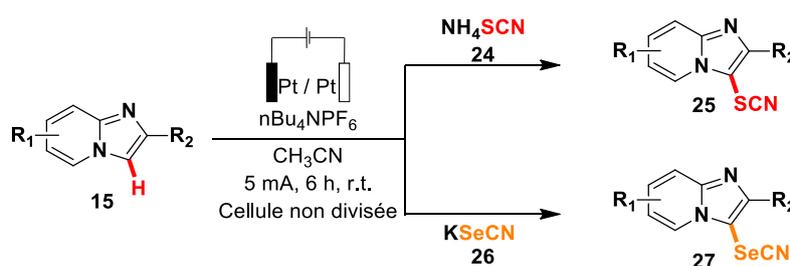


Figure 41: Thiocyanation et sélénocyanation électrochimique développée par Liu et Sun.

Kim et son équipe ont élaborés une sélénylation par oxydation électrochimique des imidazo[1,2-*a*]pyridines avec des diséléniures (Figure 42). Cette méthode fonctionne en régime galvanostatique avec un temps de réaction relativement bas (1 h). Les électrodes

¹¹⁶ Cui, T.; Zhan, Y.; Dai, C.; Lin, J.; Liu, P.; Sun, P. *J. Org. Chem.* **2021**, *86* (22), 15897-15905

¹¹⁷ Cui, T.; Zhang, X.; Lin, J.; Zhu, Z.; Liu, P.; Sun, P. *Synlett* **2020**, *32* (03), 267-272

utilisées sont en carbone vitreux. La réaction se faisant dans l'acétonitrile seul, le lithium perchlorate est nécessaire afin d'assurer une bonne conductivité du milieu. Les composés désirés sont obtenus avec de bons à excellents rendements (63-98%).¹¹⁸

Au vu du temps de réaction court, cette méthode pourrait être potentiellement transposable en réacteur fluide si les composés sont suffisamment solubles dans ces conditions.

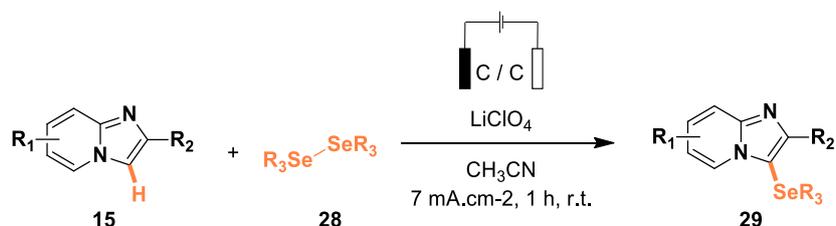


Figure 42: Sélénylation électrochimique développée par Kim.

Finalement, en 2018, une méthode de sulfénylation des imidazo[1,2-a]pyridines a été décrite par Lei et *al.*, cette réaction nécessite le carbone graphite comme anode et le nickel en cathode. Elle se déroule à courant constant de 12 mA, pendant 3 h à 40 °C. Le tétrabutylammonium hexafluorophosphate est utilisé comme électrolyte dans l'acétonitrile et le méthanol (v/v, 95/5) (Figure 43). Cette méthode donne accès à 28 exemples avec des variations de la source de thiol mais également de l'imidazo[1,2-a]pyridine substitués par des groupements électrodonneurs, électroattracteurs et des halogènes avec des rendements de 16 à 90%.³¹⁵

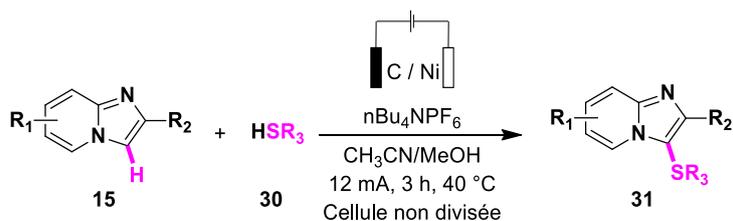


Figure 43: Sulfénylation électrochimique développée par Lei et al.

III-. Sulfonylation d'imidazo[1,2-a]pyridine

¹¹⁸ Kim, Y. J.; Kim, D. Y. *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60* (10), 739-742

³¹⁵ Yuan, Y., Cao, Y., Qiao, J., Lin, Y., Jiang, X., Weng, Y., Tang, S., Lei, A. *Chin. J. Chem.*, **2019**, *37*, 49-52

De nombreuses fonctionnalisations directes de la liaison C-H en position C3 d'imidazo[1,2-*a*]pyridine ont été décrites dans la littérature. Parmi ces fonctionnalisations, nous retrouvons l'alkylation, l'arylation, la carbonylation, l'halogénéation et la sulfénylation de ces hétérocycles.

L'introduction de groupement soufrés sur un carbone est très intéressante. En effet, les sulfones sont très présents dans les molécules naturelles, thérapeutiques comme par exemple l'antibiotique thiamphénicol et dans les molécules agrochimiques telles que l'herbicide Pyroxasulfone (Figure 44).

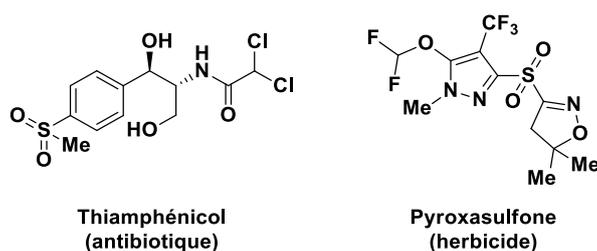


Figure 44: Exemples de composés sulfonés présentant des propriétés thérapeutiques ou agrochimiques.

Mais elles possèdent également de nombreuses activités chimiques et physiques. En effet, elles peuvent être utilisées comme des plateformes moléculaires polyvalentes permettant des transformations chimiques classiques comme l'oléfination de Julia (Figure 45)¹¹⁹ ou la réaction de Ramberg-Bäcklund (Figure 46).¹²⁰

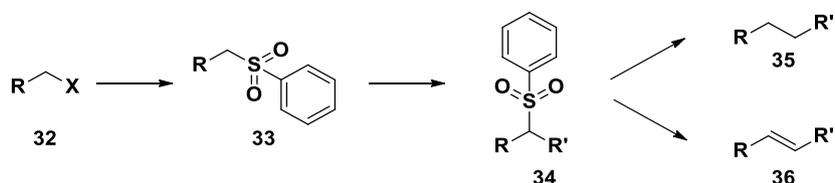


Figure 45: Oléfination de Julia.

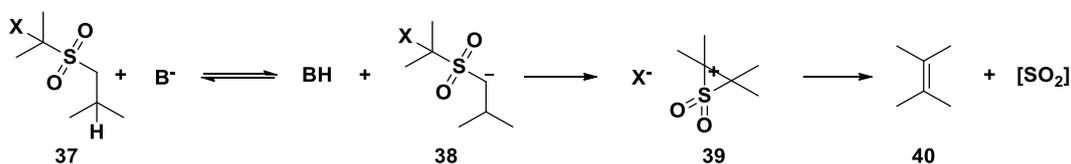


Figure 46: Réaction de Ramberg-Bäcklund.

La liaison C-S confère une bonne activité biochimique en augmentant l'hydrophilie des molécules bioactives. Dans ce contexte, de nombreuses méthodes de sulfonylation ont été

¹¹⁹ Julia, M.; Paris, J.-M. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14* (49), 4833-4836

¹²⁰ Bordwell, F. G.; Williams, J. M., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90* (2), 435-439

développées, elles sont notamment basées sur (i) une substitution nucléophile à l'aide de sels de sulfonates¹²¹, (ii) une sulfonation aromatique électrophile avec des chlorures de sulfonyles¹²² et (iii) une addition radicalaire de sulfonyles sur des alcènes et des alcynes.¹²³ Des méthodes de sulfonation catalysées avec métaux ont également été mises au point à partir de sels d'acides sulfiniques, ces méthodes montrent une meilleure efficacité et régiosélectivité en utilisant des conditions plus douces.¹²⁴⁻¹²⁶ De nombreuses méthodes de sulfonation directe ont également été développées pour permettre des procédés plus durables en faisant attention à l'économie d'atomes. Ces méthodes utilisent des catalyses avec ou sans métaux de transition (Figure 47).¹²⁷

¹²¹ Liang, S.; Hofman, K.; Friedrich, M.; Manolikakes, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 2020 (30), 4664-4676

¹²² Singh, R. P.; Kamble, R. M.; Chandra, K. L.; Saravanan, P.; Singh, V. K. *Tetrahedron* **2001**, 57 (1), 241-247

¹²³ Caddick, S.; Hamza, D.; Wadman, S. N. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40 (40), 7285-7288

¹²⁴ Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Goggiamani, A.; Parisi, L. M.; Bernini, R. *J. Org. Chem.* **2004**, 69 (17), 5608-5614

¹²⁵ Zhu, W.; Ma, D. *J. Org. Chem.* **2005**, 70 (7), 2696-2700

¹²⁶ Umierski, N.; Manolikakes, G. *Org. Lett.* **2013**, 15 (1), 188-191

¹²⁷ Shaaban, S.; Liang, S.; Liu, N.-W.; Manolikakes, G. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 15 (9), 1947-1955

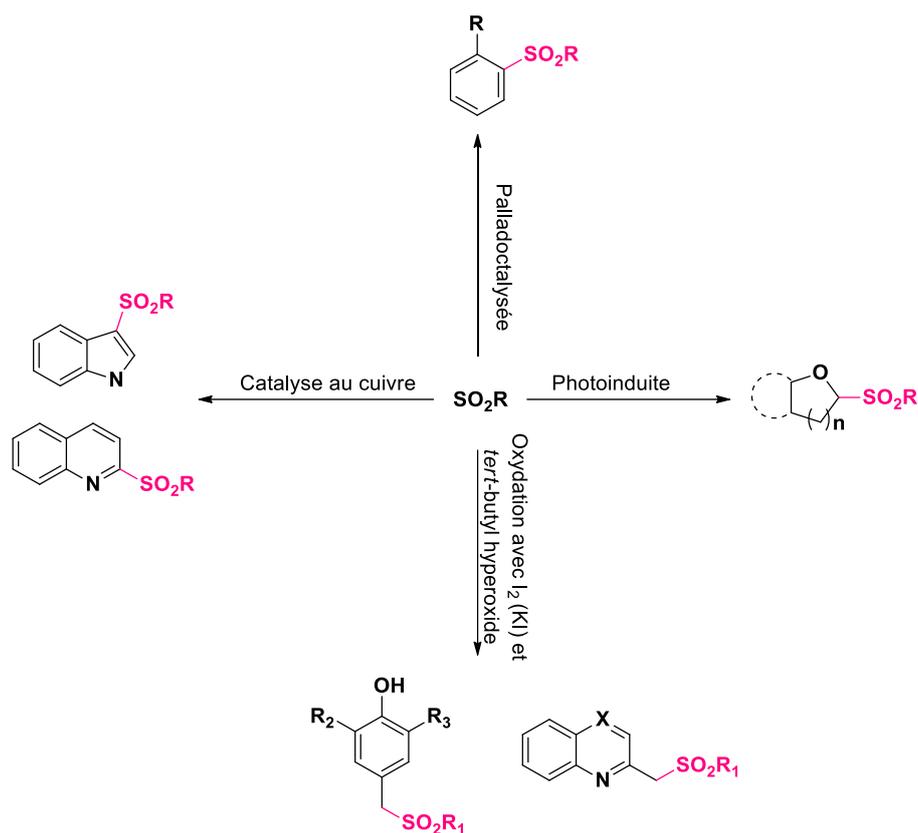


Figure 47: Méthode de sulfonation utilisant des catalyses avec ou sans métaux de transition.¹²⁸⁻¹³⁵

A ce jour, peu de méthodes de sulfonation directes d'imidazo[1,2-*a*]pyridines ont été décrites (Figure 48).

¹²⁸ Zhao, X.; Dong, V. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50* (4), 932-934, Xu, Y.; Liu, P.; Li, S.-L.; Sun, P. *T. J. Org. Chem.* **2015**, *80* (2), 1269-1274

¹²⁹ Xu, Y.; Liu, P.; Li, S.-L.; Sun, P. *J. Org. Chem.* **2015**, *80* (2), 1269-1274

¹³⁰ Zhang, D.; Cui, X.; Zhang, Q.; Wu, Y. *J. Org. Chem.* **2015**, *80* (3), 1517-1522

¹³¹ Xia, C.; Wei, Z.; Shen, C.; Xu, J.; Yang, Y.; Su, W.; Zhang, P. *RSC adv.* **2015**, *5* (65), 52588-52594

¹³² Du, B.; Qian, P.; Wang, Y.; Mei, H.; Han, J.; Pan, Y. *Org. Lett.* **2016**, *18* (16), 4144-4147

¹³³ Yang, W.-C.; Dai, P.; Luo, K.; Wu, L. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358* (20), 3184-3190

¹³⁴ Xiao, F.; Chen, S.; Chen, Y.; Huang, H.; Deng, G.-J. *Chem. Commun.* **2015**, *51* (4), 652-654

¹³⁵ Kamijo, S.; Hirota, M.; Tao, K.; Watanabe, M.; Murafuji, T. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55* (40), 5551-5554

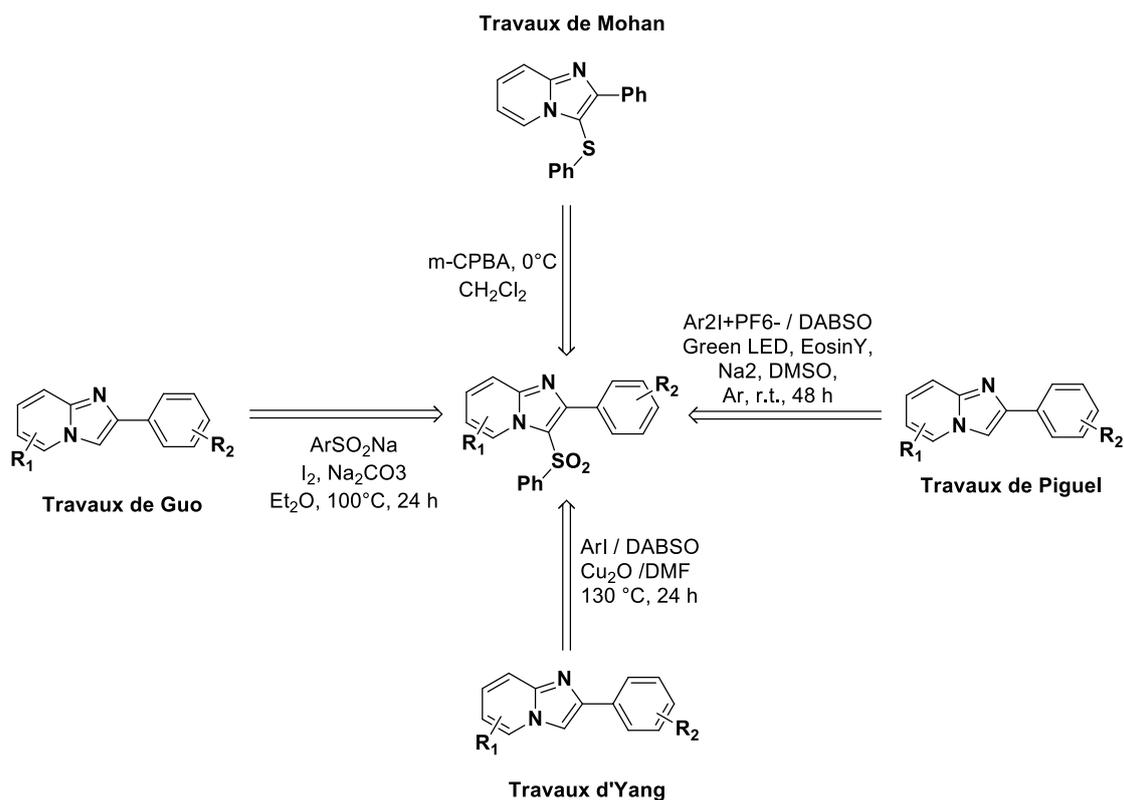


Figure 48: Sulfonylation du 2-phényl-imidazo[1,2-*a*]pyridines.

III.1. Oxydation des sulfénylimidazo[1,2-*a*]pyridines

Dans un premier temps, l'équipe de Mohan a décrit une oxydation des sulfénylimidazo[1,2-*a*]pyridines en présence de l'acide *m*-chloroperbenzoïque (*m*-CPBA) pour obtenir la 2-phényl-3-phényl(sulfonyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine avec un rendement de 40% (Figure 49). La possibilité d'effectuer un couplage à trois composants de la pyridine aminée, du méthylcétone et du disulfure de diphenyle suivi par l'oxydation au *m*-CPBA pour former le produit désiré en one-pot est un avantage majeur de cette méthode. L'imine intermédiaire est formée par la réaction de Mannich de la 2-aminopyridine et de l'acétophénone. L'énamine obtenue par tautomérisation de l'intermédiaire imine réagit avec le iodure de cuivre en présence d'oxygène pour former un complexe, l'élimination réductive va permettre d'obtenir la 2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridines. La réaction du diphenyle disulfide avec le CuI génère une espèce électrophile PhS⁺, qui va réagir par une attaque électrophile régiosélective sur l'imidazopyridine en position C3 pour former l'intermédiaire imidazolénium. Ensuite, la

déprotonation permet la formation du sulfénylimidazo[1,2-*a*]pyridine qui va subir une oxydation par l'acide méta-chloro perbenzoïque pour former le produit sulfoné désiré.¹³⁶

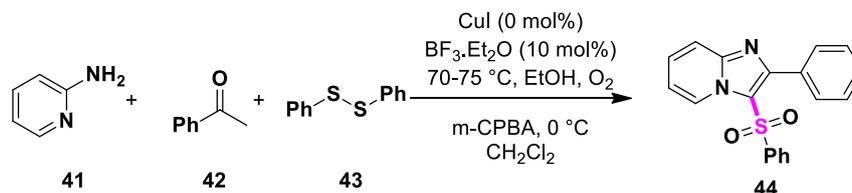


Figure 49: Oxydation des sulfénylimidazo[1,2-*a*]pyridines.

III.2. Sulfonylation catalysée à base de diiode

Les travaux de Guo portent sur le développement d'un couplage à deux composants entre des imidazo[1,2-*a*]pyridines et des sulfinates aryliques induits par l'iode (Figure 50). Les produits sulfonés sont obtenus avec des rendements allant de 7 à 92%. Cette méthode de synthèse permet d'éviter l'utilisation de métal de transition et est compatible avec une large gamme d'imidazo[1,2-*a*]pyridines. Concernant le mécanisme de la sulfonylation de l'imidazo[1,2-*a*]pyridine, la première étape consisterait à la réaction du sulfinatate de sodium avec le diiode pour former un intermédiaire iodé qui subit une homolyse pour former le radical sulfonyle. Ce radical va attaquer l'imidazo[1,2-*a*]pyridine pour donner un intermédiaire radicalaire qui va à son tour réagir avec un radical iode. Le produit désiré sera alors obtenu par élimination. Une seconde voie réactionnelle peut être proposée, le radical sulfonyle pourrait réagir sur l'imidazo[1,2-*a*]pyridine iodé en position C3 puis permettrait la formation du produit désiré par élimination du radical iode.¹³⁷

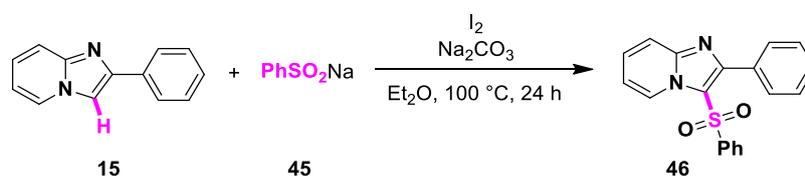


Figure 50: Couplage à deux composants entre l'imidazo[1,2-*a*]pyridine et un sulfinatate arylique.

III.3. Sulfonylation métallo-catalysée

¹³⁶ Mohan, D. C.; Rao, S. N.; Ravi, C.; Adimurthy, S. *Asian J. Org. Chem.* **2014**, 3 (5), 609-613

¹³⁷ Guo, Y.-J.; Lu, S.; Tian, L.-L.; Huang, E.-L.; Hao, X.-Q.; Zhu, X.; Shao, T.; Song, M.-P. *J. Org. Chem.* **2018**, 83 (1), 338-349

En 2018, Yang *et al.* ont développé un couplage à trois composants entre l'imidazo[1,2-*a*]pyridine, un dérivé iodé et le DABCO.(SO₂)₂ (DABSO) comme substitut du dioxyde de soufre catalysé par du cuivre. Cette méthode a permis d'obtenir des imidazopyridines sulfonés avec des rendements modérés à bons (53-85%), sans utilisation de base ou de ligand (Figure 51).

La première étape réactionnelle est une addition oxydante du Cu(I) avec un halogénure d'aryle pour former un intermédiaire Cu(III) qui réagit avec du dioxyde de soufre (DABSO) pour former un intermédiaire sulfoné et constitué d'un Cu(III) comme contre-ion. Puis une métallation électrophile a lieu entre l'intermédiaire et un hétéroaryle conduisant à un nouvel intermédiaire constitué d'un Cu(III). L'élimination réductrice de cet intermédiaire permet d'obtenir le produit désiré et de régénérer l'espèce catalytique Cu(I).¹³⁸

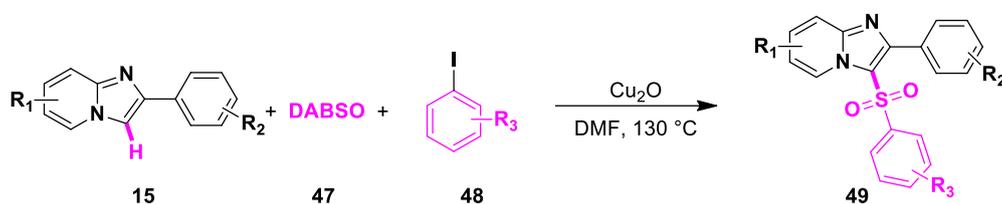


Figure 51: Sulfonylation catalysée par le cuivre.

III.4. Sulfonylation photocatalysée

Enfin, la dernière méthode décrite par l'équipe de Piguel utilise la photocatalyse afin de réaliser un couplage à trois composants également entre l'imidazo[1,2-*a*]pyridine, un iodonium arylique et le DABSO permettant l'obtention des produits désirés avec des rendements modérés à bons (44-55%) (Figure 52). L'utilisation d'une longueur d'onde faisant partie du spectre visible permet à la réaction d'être plus éco-compatible et durable que les méthodes précédentes. De plus, cette méthode est extensible à d'autres types d'imidazohétérocycles tels que 2-phenylimidazo[2,1-*a*]isoquinoline, la 6-phenylimidazo[2,1-*b*]thiazole benzo[*d*]imidazo[2,1-*b*]thiazole et la 2-phenylimidazo[1,2-*a*]pyrimidine.

Lors de l'irradiation par la lumière verte, l'EosinY est excitée, l'EosinY* va être ainsi générée. L'EosinY* va permettre le transfert d'un seul électron au sel de diphenyl iodonium, conduisant à la formation du cation EosinY⁺ et du radical phényle Ph•. Le radical Ph• va être piégé par le SO₂ obtenu à partir du DABSO pour former un radical sulfonyle qui va réagir sur l'imidazo[1,2-

¹³⁸ Yang, D.; Sun, P.; Wei, W.; Liu, F.; Zhang, H.; Wang, H. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24* (17), 4423-4427

a]pyridine et ainsi former une espèce radicalaire. EosinY+ va subir un transfert d'électron du radical précédemment formé pour reconduire à l'EosinY initiale et l'imidazopyridine cationique qui par élimination formera le produit désiré.¹³⁹

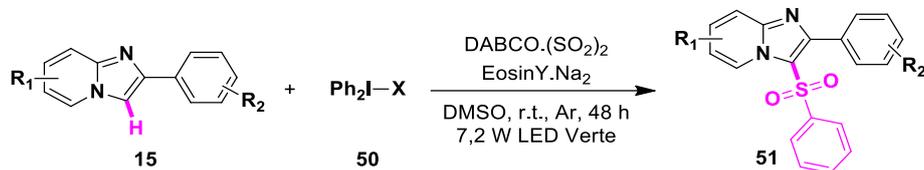


Figure 52: Sulfonation photocatalysée développée par Piguel.

Cependant, ces quatre méthodes décrites utilisent des agents toxiques et/ou coûteux, notamment des catalyses métalliques, des oxydants chimiques ou des temps de réactions très longs.

Le but de ce projet est donc de développer une méthode électrochimique permettant d'accéder à des méthodes moins coûteuses, plus soucieuses de l'environnement avec une consommation énergétique amoindrie.

Lors de nos investigations, trois méthodes de sulfonation électrochimiques des imidazo[1,2-a]pyridines en réacteur discontinu ont été décrites. La première a été développée par Wu et son équipe en 2021. La sulfonation électrochimique a été effectuée en régime galvanostatique avec un courant de 5 mA pendant 9 h, avec une anode en carbone graphite et une cathode de nickel. La réaction est effectuée avec 3 équivalents de source de sulfinates dans l'acétonitrile et l'eau (v/v, 2:1) (Figure 53). 28 exemples ont été décrits avec une variation de la source de sulfinat et différents substitutants sur l'imidazo[1,2-a]pyridine avec des rendements de bons à excellents (42 à 95%). Le principal avantage de cette méthode étant la suppression de l'électrolyte.¹⁴⁰

¹³⁹ Breton-Patient, C.; Naud-Martin, D.; Mahuteau-Betzer, F.; Piguel, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 2020 (42), 6653-6660

¹⁴⁰ Han, L.; Huang, M.; Li, Y.; Zhang, J.; Zhu, Y.; Kim, J. K.; Wu, Y. *Org. Chem. Front.* **2021**, 8 (12), 3110-3117

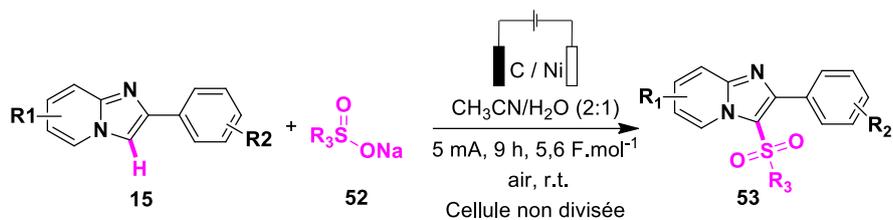


Figure 53: Sulfonylation électrochimique développée par Wu et son équipe.

La même année, Lei et *al.* ont également développé cette réaction mais cette fois le couple d'électrodes est constitué d'une anode en carbone circulaire et d'une cathode en acier inoxydable, le régime d'alimentation est de type galvanostatique avec un courant de 10 mA et un temps de réaction de 4,3 h. La combinaison de solvants utilisés est identique à la première méthode mais le ratio acétonitrile/eau varie (10 :1 vs 2:1). Ici le $n\text{Bu}_4\text{NBF}_4$ a été utilisé comme électrolyte support. Cette méthode a permis la synthèse de 23 imidazopyridine sulfonées avec des rendements similaires (43 à 94%) (Figure 54).¹⁴¹

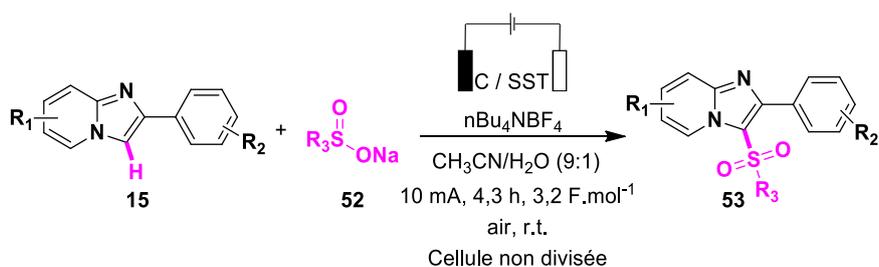


Figure 54: Sulfonylation électrochimique développée par Lei et son équipe.

Et enfin, l'équipe de Oh a également développé 32 exemples de la réaction de sulfonylation électrochimique en régime galvanostatique mais à 7 mA pendant 4 h, avec une anode en carbone graphite et une cathode de platine en présence de perchlorate de lithium dans l'acétonitrile et l'eau (v/v, 2,5:1) (Figure 55). Les rendements obtenus sont aussi similaires aux deux précédentes méthodes décrites (40 à 92%). Ils ont également montré que cette réaction peut être appliquée sur les indolizines avec de bons rendements (28% à 87%). Cependant la réaction a nécessité une optimisation du procédé et des modifications ont eu lieu comme le changement du couple d'électrode, de la combinaison de solvant et son ratio, et le temps de réaction.¹⁴²

¹⁴¹ Zhu, J.; Chen, Z.; He, M.; Wang, D.; Li, L.; Qi, J.; Shi, R.; Lei, A. *Org. Chem. Front.* **2021**, 8 (14), 3815-3819

¹⁴² Kim, W.; Kim, H. Y.; Oh, K. *J. Org. Chem.* **2021**, 86 (22), 15973-15991

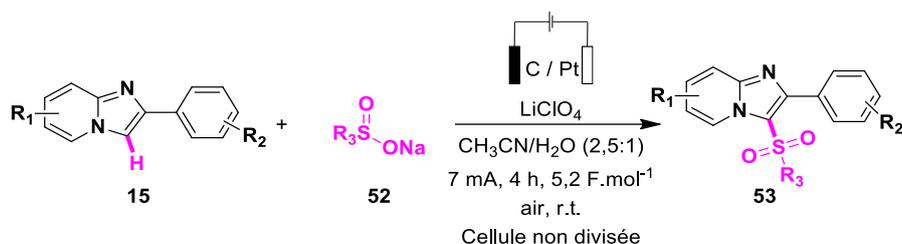


Figure 55: Sulfonylation électrochimique développée par Oh et son équipe.

De notre côté, nous avons étudié la sulfonylation électrochimique des imidazo[1,2-*a*]pyridines mais aussi des imidazo[1,2-*a*]-pyrimidines, -quinoléine, -isoquinoléine aux benzo[*d*]imidazo[1,2-*a*]-thiazoles en réacteur conventionnel et fluïdique. Une étude cinétique ainsi qu'une étude de l'influence de la géométrie de la cellule ont été réalisées.

IV- Résultats et discussion

IV.1. Synthèse des imidazopyridines

De nombreuses méthodologies ont été décrites dans la littérature pour la synthèse du squelette imidazo[1,2-*a*]pyridine.¹⁴³ Notamment, des cyclocondensations, des cyclisations oxydantes des activations ou fonctionnalisations C-H, des procédés en tandem, des réarrangements et des réactions multicomposantes à partir de différents précurseurs tels que des pyridines, des sels de pyridinium, des imidazoles et des 2-aminopyridines qui sont les plus utilisées. Des méthodes de synthèse des imidazo[1,2-*a*]pyridine à partir de la 2-aminopyridine ont été retranscrites dans ce manuscrit.

Donohoe *et al*, ont développé en 2012, une cyclocondensation à partir d'une cétone α -iodo réactives et de 2-aminopyridine (Figure 56). Dans cette étude, 3 exemples d'imidazohétérocycles ont été mis au point avec des rendements de 55 à 71%.¹⁴⁴

¹⁴³ Pericherla, K.; Kaswan, P.; Pandey, K.; Kumar, A. *Synthesis* **2015**, 47 (07), 887-912

¹⁴⁴ Donohoe, T. J.; Kabeshov, M. A.; Rathi, A. H.; Smith, I. E. D. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10 (5), 1093-1101

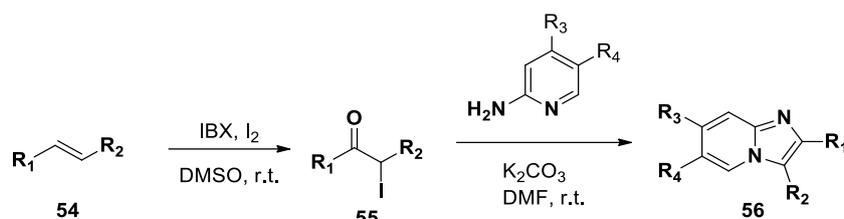


Figure 56: Synthèse d'imidazopyridine par Donohoe et al.

En 2010, Chen et son équipe ont développé la synthèse des imidazo[1,2-a]pyridines catalysée par l'iodobenzène à partir d' α -tosyloxycétone et de 2-aminopyridines en présence de l'oxydant m-CPBA dans un liquide ionique. Un exemple a été développé avec 82% de produit désiré (Figure 57).¹⁴⁵ L' α -tosyloxycétone a été préparé selon les résultats décrits par Togo en 2003 à partir d'alcools.¹⁴⁶

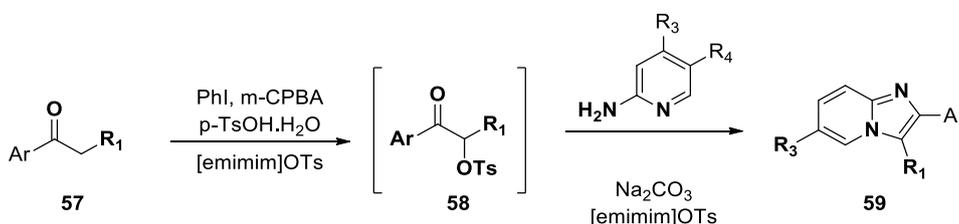


Figure 57 : Cyclocondensation développée par Chen et son équipe.

Le groupe de Stasyuk a réalisé une condensation de la 2-aminopyridine avec des cétones aromatiques sous les conditions de la réaction d'Ortovela-King suivi d'une cyclisation grâce à l'ajout d'une base (Figure 58). Cette méthode a donné accès à 10 exemples d'imidazo[1,2-a]pyridines substituées avec de bons rendements allant de 39 à 61%.¹⁴⁷

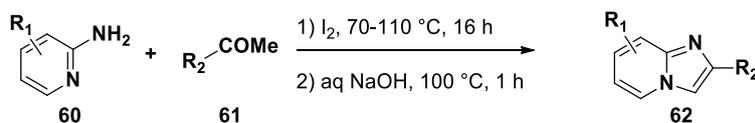


Figure 58: Synthèse de l'imidazo[1,2-a]pyridine développée par le groupe de Stasyuk.

Une catalyse au cuivre développée par Hajra et ses collaborateurs a permis l'obtention d'imidazo[1,2-a]pyridines avec des rendements de 30 à 84% (25 exemples). Cette réaction se

¹⁴⁵ Chang, Y.-L.; Wang, H.-M.; Hou, R.-S.; Kang, I.-J.; Chen, L.-C. *J. Chin. Chem. Soc.* **2010**, 57 (2), 153-156

¹⁴⁶ Ueno, M.; Nabana, T.; Togo, H. *J. Org. Chem.* **2003**, 68 (16), 6424-6426

¹⁴⁷ Stasyuk, A. J.; Banasiewicz, M.; Cyrański, M. K.; Gryko, D. T. *J. Org. Chem.* **2012**, 77 (13), 5552-5558

réalisée également à partir de la 2-aminopyridine avec l'acétophénone en présence de phénanthroline, d'iodure de zinc dans le dichlorobenzène (Figure 59).¹⁴⁸

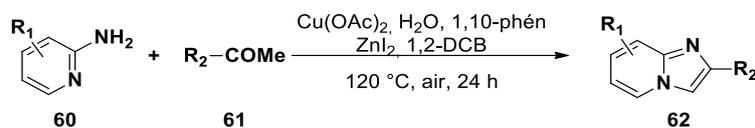


Figure 59: Synthèse des imidazo[1,2-a]pyridines par Hajra.

Trois autres méthodes de synthèses des imidazopyridines catalysée par le cuivre et utilisant le dioxygène comme agent oxydant ont fait leur apparition la même année.¹⁴⁹⁻¹⁵¹

En 2012, l'équipe de Lei a décrit un couplage croisé oxydatif entre la 2-aminopyridine et les alcynes terminaux en présence de carbonate d'argent pour synthétiser les imidazo[1,2-a]pyridines avec des rendements modérés à bons (Figure 60). De plus, avec cette méthode le Zolimidine (médicament commercialisé) peut être facilement synthétisé.¹⁵²

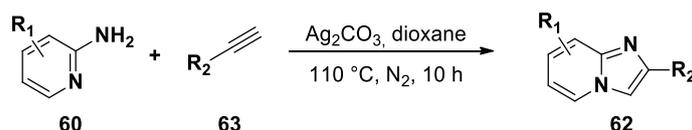


Figure 60: Synthèse des imidazo[1,2-a]pyridines par Lei et al.

L'équipe de Zheng et l'équipe de Clegg ont développé simultanément une cyclo-condensation de sels d'alcynyl iodonium avec la 2-aminopyridine. Les imidazo[1,2-a]pyridines sont obtenues avec de bons rendements (Figure 61).

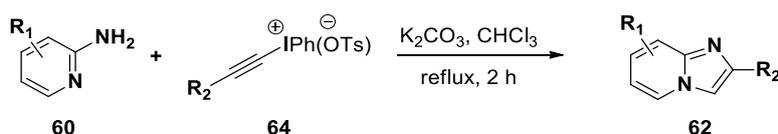


Figure 61: Synthèse de l'imidazo[1,2-a]pyridine par cyclocondensation de sels d'alcynyliodonium et de la 2-aminopyridine.

Toutefois, la méthode la plus utilisée a été développée par Tschitschibabin en 1925, elle consiste en une cyclocondensation régiosélective d'une 2-aminopyridine avec un dérivé

¹⁴⁸ Bagdi, A. K.; Rahman, M.; Santra, S.; Majee, A.; Hajra, A. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355 (9), 1741-1747

¹⁴⁹ Chandra Mohan, D.; Reddy Donthiri, R.; Nageswara Rao, S.; Adimurthy, S. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355 (11-12), 2217-2221

¹⁵⁰ Cai, Z.-J.; Wang, S.-Y.; Ji, S.-J. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355 (13), 2686-2692

¹⁵¹ Zhang, Y.; Chen, Z.; Wu, W.; Zhang, Y.; Su, W. *J. Org. Chem.* **2013**, 78 (24), 12494-12504

¹⁵² He, C.; Hao, J.; Xu, H.; Mo, Y.; Liu, H.; Han, J.; Lei, A. *Chem. Commun.* **2012**, 48 (90), 11073-11075

carbonylé α -halogéné (Figure 62).¹⁵³ Cette méthode permet l'utilisation d'une large variété de substrats commerciaux dans des conditions relativement douces avec de bons rendements. Cette méthode a été utilisée pour la synthèse des imidazo[1,2-a]pyridines, utilisés dans notre étude, avec de rendements de moyen à excellent (26%-99%) (Figure 63).

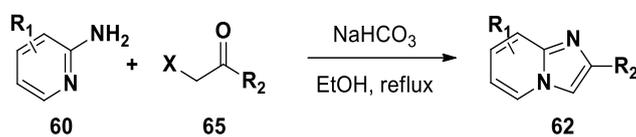


Figure 62: Synthèse de l'imidazo[1,2-a]pyridine par Tschitschibabin.

¹⁵³ Tschitschibabin, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges. A/B.* **1925**, 58, 1704

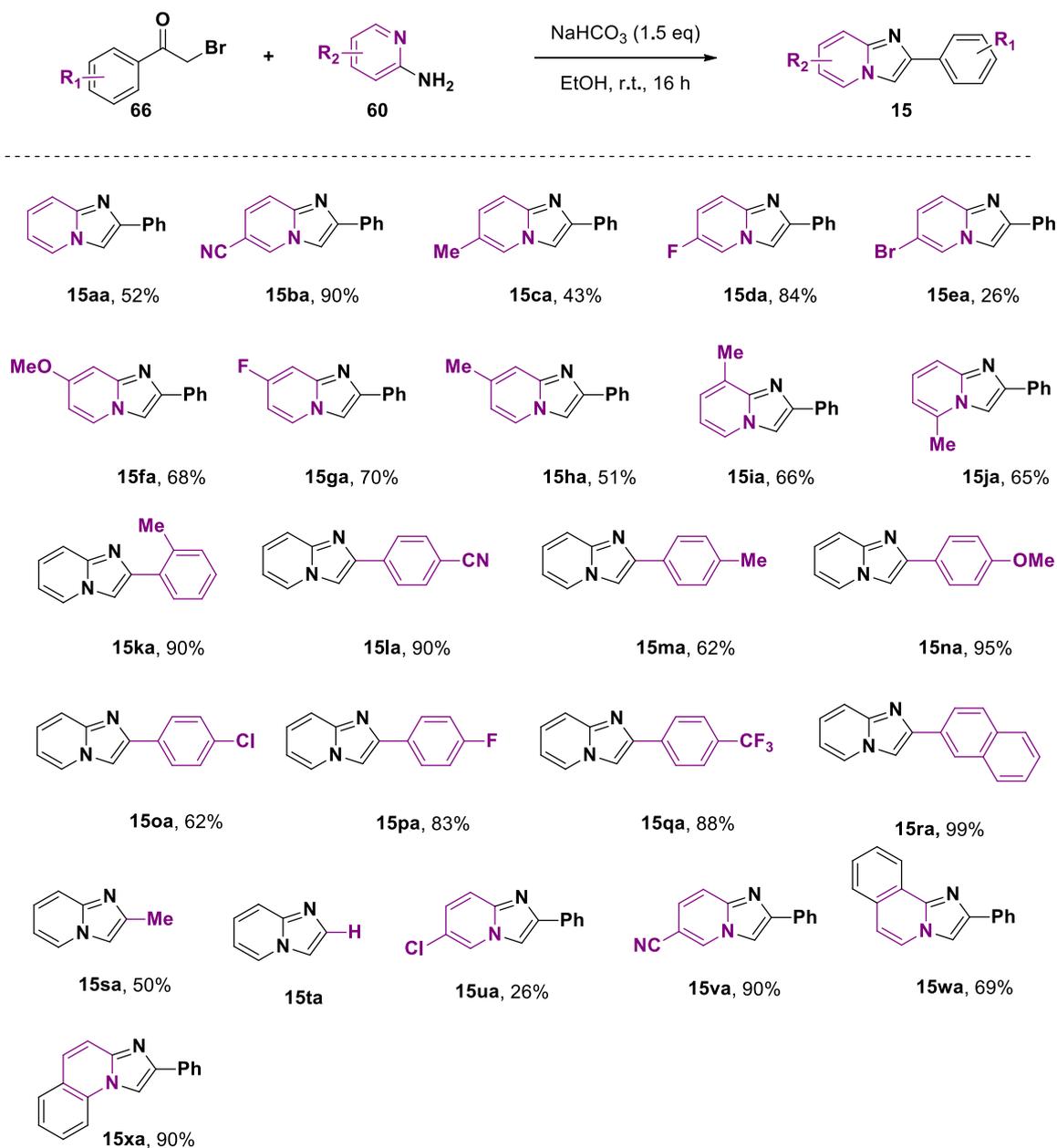


Figure 63: Synthèse des imidazo[1,2-a]pyridines.

Afin d'étudier la possibilité de la variation de la source de sulfonates, plusieurs sels ont été synthétisés suivant une méthodologie décrite par l'équipe de Oh des rendements bons à excellents (Figure 64).¹⁵⁴⁻¹⁵⁶

¹⁵⁴ Kim, W.; Kim, H. Y.; Oh, K. *Org. Lett.* **2020**, *22* (16), 6319-6323

¹⁵⁵ Bogonda, G.; Patil, D. V.; Kim, H. Y.; Oh, K. *Org. Lett.* **2019**, *21* (10), 3774-3779

¹⁵⁶ Meyer, A. U.; Straková, K.; Slanina, T.; König, B. *Chem. - Eur. J.* **2016**, *22* (25), 8694-8699

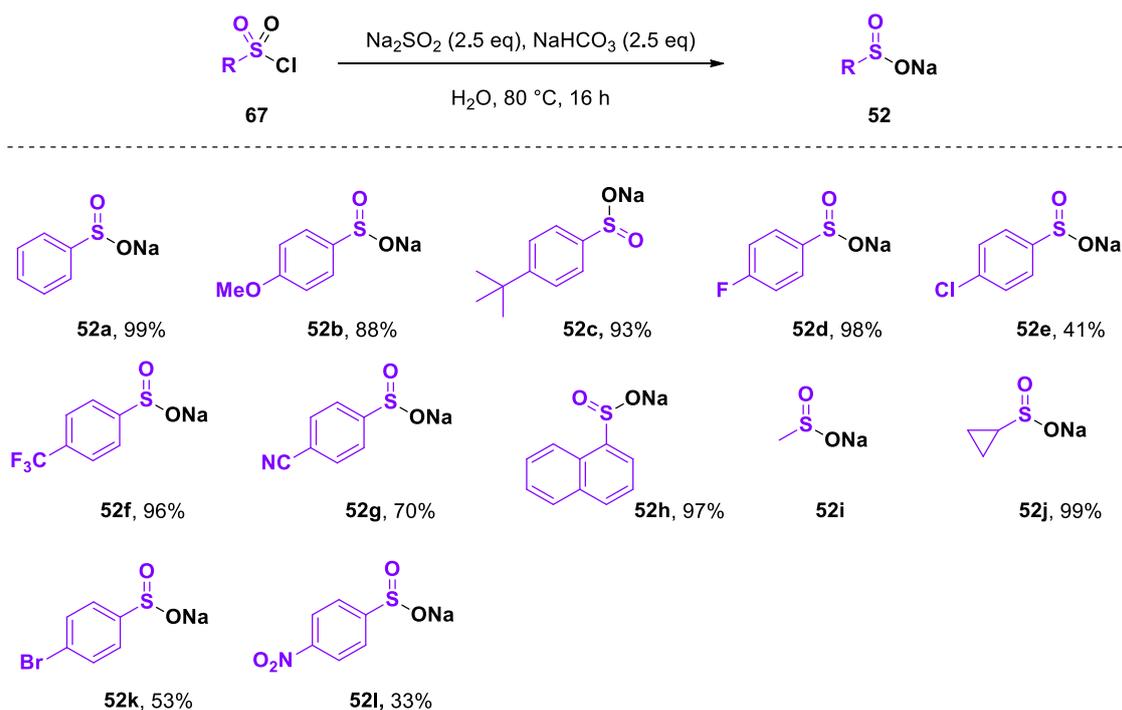


Figure 64: Synthèse des sels de sulfonate de sodium.

Plusieurs imidazohétérocycles tels que des imidazo[1,2-*b*]benzothiazoles ou encore l'imidazo[1,2-*a*]-pyrimidine, -quinoline, -isoquinoline ont été synthétisés à partir de conditions décrites dans la littérature par l'équipe de Kamal¹⁵⁷, pour étudier l'influence de la nature de l'hétérocycles sur la réaction. Les composés ont ainsi été préparés *via* une cyclocondensation régiosélective de la bromoacétophénone avec le bicyclic ou tricyclic correspondant pour obtenir les produits désirés avec des rendements allant de 13% à 90% (Figure 65).

¹⁵⁷ Baig, M. F.; Nayak, V. L.; Budaganaboyina, P.; Mullagiri, K.; Sunkari, S.; Gour, J.; Kamal, A. *Bioorg. Chem.* **2018**, *77*, 515-526

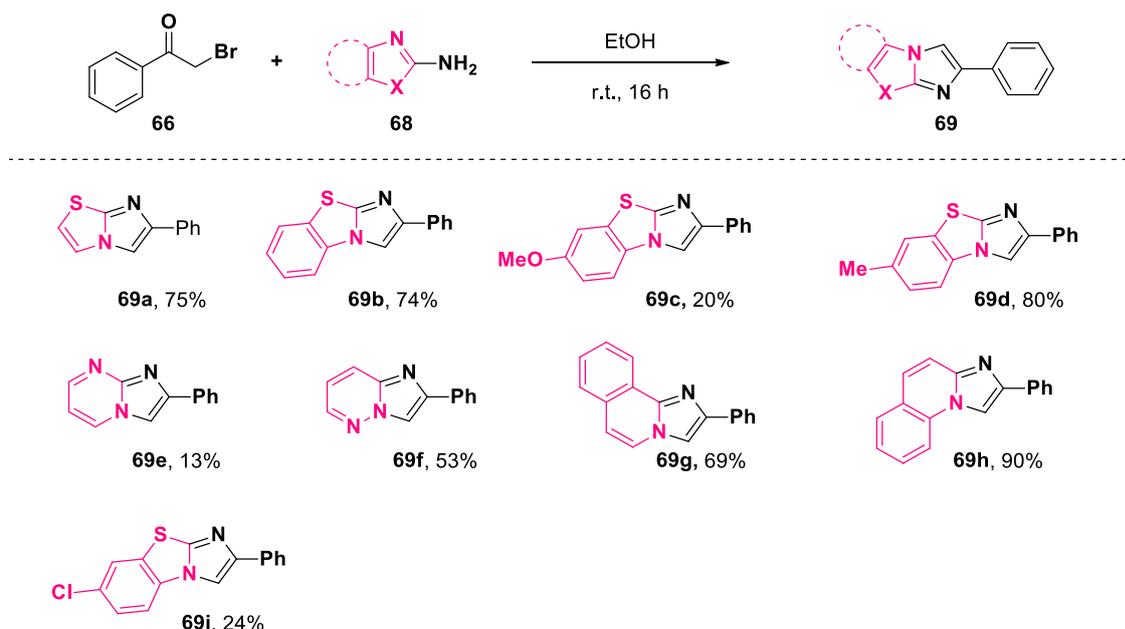


Figure 65: Synthèse des imidazohétérocycles.

IV.2. Optimisation de la réaction de sulfonylation en Batch et en flux continu

Toute réaction chimique se doit en premier lieu d'être optimisée en variant les différents paramètres réactionnels. En électrochimie, les principaux paramètres qu'il est possible d'ajuster sont : le couple d'électrodes, la nature de l'électrolyte support, le solvant, le courant ou le potentiel en fonction du mode d'alimentation choisi, le temps de réaction et la géométrie de la cellule (cellule divisée ou non).

Pour déterminer les meilleures conditions réactionnelles, la 2-phénylimidazo[1,2-a]pyridine ainsi que le 4-méthyl-benzène-méthanésulfinate de sodium ont été utilisés comme substrats modèles. Pour réaliser les électrosynthèses en cellule conventionnelle, un potentiostat/galvanostat OrigaLys® OrigaFlex OGF01A a été utilisé en mode galvanostatique avec une alimentation OrigaFlex OGFPWR. Un réacteur commercial IKA® de 10 mL a été utilisé avec des électrodes IKA® ElectraSyn de graphite, platine et nickel. Les rendements ont été déterminés par RMN à l'aide de l'ajout du 1,3,5-triméthoxybenzène comme standard interne. Cet étalon interne étant électroactif il est indispensable de l'ajouter en fin de réaction.

En se basant sur les conditions réactionnelles précédemment décrites pour la phosphorylation électrochimique, nous avons débuté notre étude avec les conditions suivantes : anode en graphite et cathode en platine en présence de lithium perchlorate

comme électrolyte support dans un mélange d'acétonitrile et d'eau (v/v 5:2) en conditions galvanostatiques à 10 mA sous air à température ambiante pendant 2 h, l'imidazole sulfoné désiré a été obtenu avec un rendement de 68% (Figure 66). (Tableau 1, entrée 1)

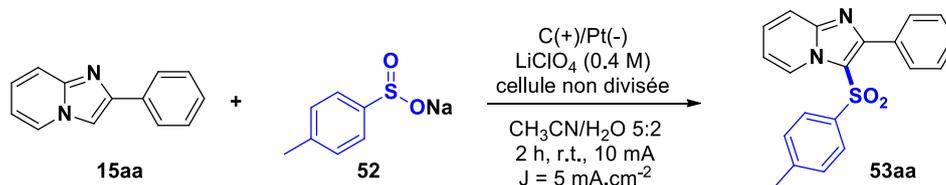
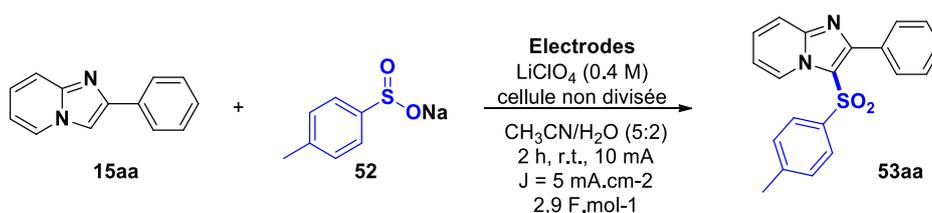


Figure 66: Sulfonylation électrochimique de l'imidazo[1,2-a]pyridine.

La première étape de l'optimisation de la réaction concernait l'étude du couple d'électrodes, nous avons pu en conclure qu'en remplaçant la cathode par une électrode de nickel ou de graphite des rendements plus faibles de 60 % et 56 % ont été obtenus respectivement (entrées 2-3).

Tableau 3: Etude de l'influence de la cathode sur la réaction.



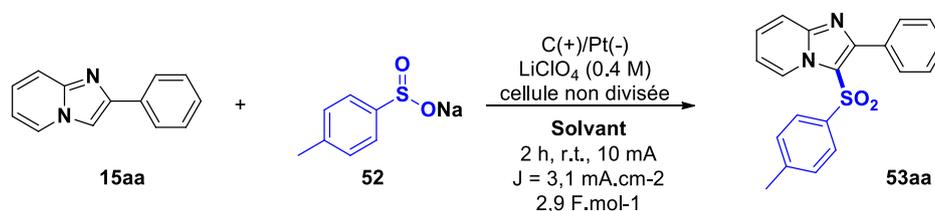
Entrée	Electrodes	Rendement (%)
1	C(+)/Pt(-)	68
2	C(+)/Ni(-)	60
3	C(+)/C(-)	56

Entre chaque manipulation l'anode de graphite est poncée afin d'éviter une baisse d'efficacité de l'électrode qui peut faire chuter le rendement de 20%. Le ponçage permet d'éliminer la couche de graphite qui aurait pu subir un phénomène de greffage des molécules de départ ou des intermédiaires réactionnels.

Le choix du solvant est assez limité en électrochimie en effet, il est nécessaire d'utiliser un solvant avec une gamme de potentiel compatible avec la réaction désirée qui solubilise suffisamment les réactifs et qui est assez conducteur. Nous avons ainsi ensuite étudié le ratio acétonitrile/eau. L'eau permet d'améliorer la conductivité du milieu et elle est nécessaire pour

solubiliser le sel de sulfinate ce qui est nécessaire pour transposer la réaction en réacteur fluide. L'étude du ratio acétonitrile/eau a permis de montrer que l'augmentation de la quantité d'eau par rapport à l'acétonitrile fait chuter considérablement le rendement jusqu'à atteindre 18% de rendement et entraîne une forte dégradation du milieu (Tableau 4, entrée 2). La diminution de la quantité d'eau provoque quant à elle une légère baisse du rendement. L'utilisation de méthanol à la place de l'eau ou de l'héxafluoropropan-2-ol (HFIP¹⁵⁸) en remplacement de l'acétonitrile ne permet pas d'obtenir le produit désiré (Tableau 4, entrées 4 et 5). Le choix s'arrête donc sur le mélange acétonitrile/eau (5:2) qui permet d'obtenir le produit de sulfonation avec un rendement satisfaisant et en limitant la dégradation des composés. (Tableau 4, entrée 1)

Tableau 4: Etude de l'influence du ratio acétonitrile/eau.



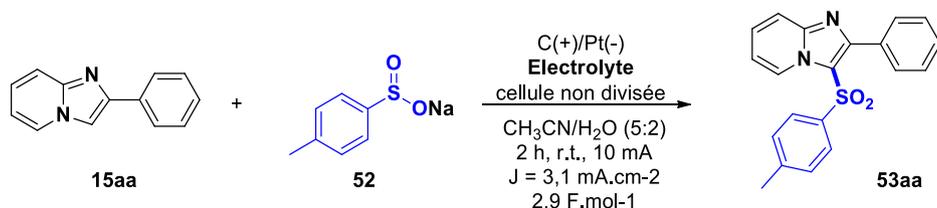
Entrée	Solvant	Rendement (%)
1	CH ₃ CN/H ₂ O (5:2)	68
2	CH ₃ CN/H ₂ O (6:4)	18
3	CH ₃ CN/H ₂ O (8:2)	63
4	CH ₃ CN/MeOH (5:2)	0
5	HFIP/H ₂ O (8:2)	0

Afin de limiter l'impact environnemental et les coûts de notre réaction, nous avons diminué la concentration de l'électrolyte de 0,4 M à 0,1 M, cependant une baisse significative du rendement a été observée avec le lithium perchlorate. Nous avons ensuite étudié le contre-ion qui a un impact important sur la réaction (Tableau 5). Par exemple, avec le tétrabutylammonium tétrafluoroborate, la cinétique est fortement ralentie. Toutefois, le tétrabutylammonium hexafluorophosphate ou le tétrabutylammonium perchlorate sont

¹⁵⁸ Waldvogel, S.; Röckl, J.; Dörr, M. *ChemElectroChem* **2020**, 7(18), 3686-3694

particulièrement adaptés pour la réaction, puisqu'ils permettent d'obtenir des rendements similaires aux conditions initiales mais avec une concentration d'électrolyte divisée par quatre (68 et 70 % respectivement vs. 68%). En l'absence d'électrolyte, le produit est formé mais avec un rendement plus faible de 62%.

Tableau 5: Influence de la concentration et de la nature de l'électrolyte.

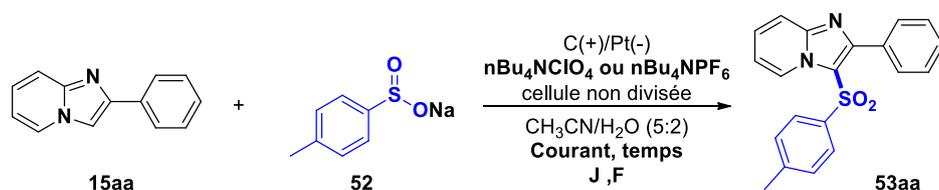


Entrée	Electrolyte (M)	Rendement (%)
1	LiClO ₄ (0,4)	68
2	LiClO ₄ (0,1)	49
3	nBu₄NClO₄ (0,1)	70
4	nBu₄NPF₆ (0,1)	68
5	nBu ₄ NBF ₄ (0,1)	20
6	-	62

Finalement, dans cette dernière phase d'optimisation, nous avons fait varier le courant et le temps simultanément car comme indiqué dans le chapitre 1 ces deux paramètres sont fondamentalement liés. Etant donné que deux électrolytes supports permettaient d'obtenir des résultats similaires, nous avons commencé l'étude en utilisant ces deux électrolytes. Cependant, nous avons remarqué qu'ils n'adoptaient pas le même comportement en fonction de l'intensité du courant et du temps. Le nBu₄NPF₆ entraîne une baisse du rendement lorsque le courant augmente, en effet pour un courant de 10 mA le rendement est de 68% contre 63% avec un courant de 15 mA. (Tableau 6, entrées 1 et 2) Lorsque le courant diminue une importante dégradation est observée (Tableau 6, entrée 3). De ce fait, nous avons poursuivi l'étude avec le nBu₄NClO₄ qui semble plus stable dans nos conditions. Nous avons observé que pour un même nombre de Faraday de 2,9 F.mol⁻¹, mais un courant deux fois plus élevé (20 mA) ce qui correspond à un temps de réaction de 1 h, le rendement diminue (70% vs 61%).

(Tableau 6, entrée 4 et 5) Théoriquement, la réaction nécessite deux électrons, nous avons donc imposé 2,2 électrons ce qui n'a pas conduit à une conversion totale et explique le bas rendement de 28% (Tableau 6, entrée 6). A 15 mA avec un nombre de Faraday de 3,3 F.mol⁻¹, une conversion non totale a été observée ce qui explique le faible rendement de 39% (Tableau 6, entrée 7). De manière générale, une augmentation des rendements a été observée avec un nombre de Faraday de 4,4 F.mol⁻¹, aussi bien avec un courant de 10, 6 et 15 mA (73, 88, 61%), cependant, l'optimum a été obtenu à 6 mA, avec une bonne sélectivité avec un rendement de 88%. (Tableau 6, entrées 8, 9, 10) Nous avons mis en évidence que l'augmentation du courant qui joue sur la vitesse des électrons a entraîné une plus importante dégradation, expliqué par une perte de sélectivité. Nous avons également démontré qu'au-delà de 4,4 F.mol⁻¹, une chute du rendement est observée, c'est le cas à 5,2 et 7 F.mol⁻¹ où les rendements diminués à 80 et 66% (Tableau 6, entrées 11 et 12). Finalement, la réaction ne fonctionne pas sans courant (Tableau 6, entrée 13) ce qui prouve le caractère électrochimique de notre réaction.

Tableau 6: Etude de l'influence du courant et du temps.



Entrée	Electrolyte (M)	Courant (mA)	Temps (h)	Densité de courant (mA.cm ⁻²)	F (F.mol ⁻¹)	Rendement (%)
1	nBu ₄ NPF ₆ (0,1)	10	2	3,1	2,9	68
2	nBu ₄ NPF ₆ (0,1)	15	1,5	4,7	3,3	63
3	nBu ₄ NPF ₆ (0,1)	8	4	2,5	4,6	68
4	nBu ₄ NClO ₄ (0,1)	10	2	3,1	2,9	70
5	nBu ₄ ClO ₄ (0,1)	20	1	6,3	2,9	61
6	nBu ₄ NClO ₄ (0,1)	10	1,5	3,1	2,2	28
7	nBu ₄ ClO ₄ (0,1)	15	1,5	4,7	3,3	39
8	nBu ₄ NClO ₄ (0,1)	10	3	3,1	4,4	73
9	nBu₄NClO₄ (0,1)	6	5	1,9	4,4	88

Entrée	Electrolyte (M)	Courant (mA)	Temps (h)	Densité de courant (mA.cm ⁻²)	F (F.mol ⁻¹)	Rendement (%)
10	<i>n</i> Bu ₄ ClO ₄ (0,1)	15	2	4,7	4,4	61
11	<i>n</i> Bu ₄ NCIO ₄ (0,1)	6	6	1,9	5,2	80
12	<i>n</i> Bu ₄ NCIO ₄ (0,1)	6	8	1,9	7,0	66
13	<i>n</i> Bu ₄ ClO ₄ (0,1)	0	2	0	0	0

Afin de réduire le temps de réaction et permettre une montée en échelle, nous avons optimisé le protocole en réacteur fluïdique en utilisant le réacteur électrochimique IKA ElectraSyn28 disponible dans le commerce. Les réactifs ont été introduits à l'aide d'un pousse-seringue Chemyx Fusion 200-X avec des seringues en plastique avec Luer Lock de HENKE-JECT. Un générateur de type Keysight E36104A a été utilisé pour travailler en mode galvanostatique (Figure 67).

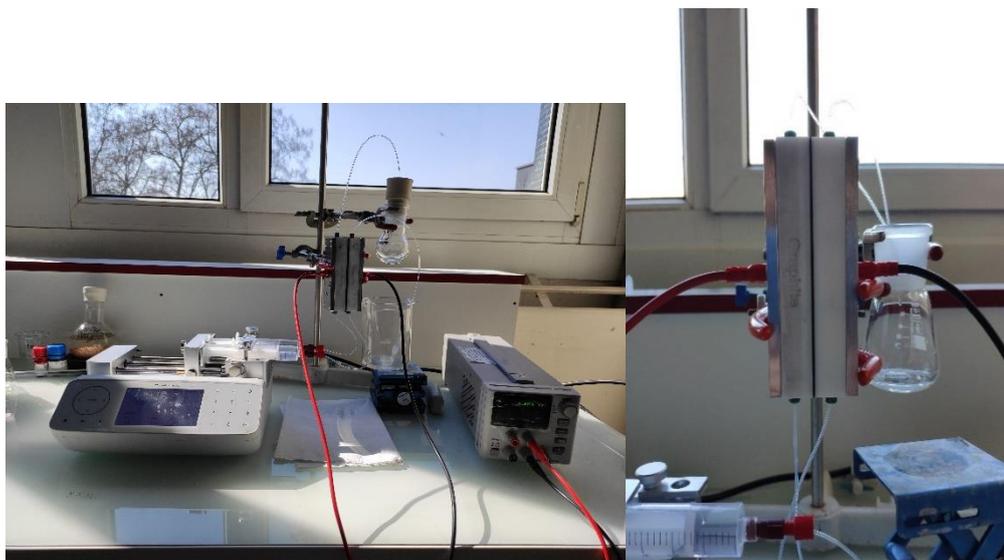


Figure 67: Photographie du montage fluïdique.

En flux, le temps de réaction a pu être considérablement réduit en raison d'un espacement inter électrodes plus faible et d'un transfert de masse amélioré. Pour cette optimisation, nous avons conservé certains paramètres optimaux en réacteur conventionnel notamment le couple d'électrode, le solvant et l'électrolyte. Pour commencer, nous avons étudié le temps de séjour en divisant par 30 le temps de réaction en réacteur discontinu, ce qui nous conduit à un temps de séjour de 10 min mais cela a entraîné une diminution du rendement par rapport

aux conditions trouvées en réacteur conventionnel. Nous avons donc augmenté le temps de résidence à 15 min, cela a permis d'obtenir le meilleur résultat de l'étude avec un rendement de 91%. Ensuite, nous avons étudié l'influence de la concentration de l'électrolyte mais la diminution de la concentration provoque un ralentissement de la cinétique et par conséquent une baisse du rendement, étant limité par le pousse-seringue au niveau des petits débits, il n'est pas possible d'augmenter le temps de résidence dans ce cas. Une augmentation du courant à 10 mA entraîne une chute non négligeable du rendement à 42%. Pour commencer il est important de mentionner de nouveau qu'en réacteur conventionnel l'optimum a été obtenu avec un nombre de Faraday de 4,4 F.mol⁻¹ avec un courant de 6 mA. Comme nous l'avons vu dans le chapitre 1, le fait de passer en réacteur fluide permet une meilleure distribution du potentiel et du courant, c'est ainsi que nous avons débuté l'optimisation avec un nombre de Faraday de 2,4 F.mol⁻¹ pour un courant identique (6 mA) ce qui implique un temps de résidence de 10 min, le rendement obtenu était de 72% (Tableau 7, entrée 1), la conversion n'étant pas totale, l'idée était d'augmenter progressivement le nombre d'électrons induit dans la réaction ce qui a conduit à un temps de résidence de 15 min et au résultat optimal avec un rendement de 91%. (Tableau 7, entrée 2) Cependant, la diminution de la concentration en électrolyte a entraîné une diminution du rendement, en effet, ce paramètre a ralenti la cinétique de la réaction avec une conversion qui n'est pas totale et un rendement de 79% (Tableau 7, entrée 3). Etant limité par le débit minimum du pousse-seringue, il n'est pas possible de prolonger suffisamment le temps de résidence dans ces conditions réactionnelles, pour obtenir un rendement optimal. C'est pourquoi cette stratégie a été abandonnée. De plus l'augmentation du courant et du nombre de faraday à 6 F.mol⁻¹ a entraîné sans surprise une chute du rendement à 42% (Tableau 7, entrée 4). Un rendement de seulement 12% a été obtenu en réacteur divisé. (Tableau 7, entrée 5) Le réacteur divisé était constitué d'une membrane de Nafion 324 et de deux espaceurs de 0,5 mm entre les électrodes ce qui prouve l'importance de la cathode dans notre réaction.

Tableau 7: Optimisation de la réaction de sulfonation électrochimique des imidazohétérocycles en flux continu.a : cellule divisée par une membrane en Nafion 324.

Entrée	Electrodes	Electrolyte (M)	Solvant	Courant (mA)	Temps	Densité de courant (mA.cm ⁻²)	F (F.mol ⁻¹)	Rdt (%)
1	C(+)/Pt(-)	<i>n</i> Bu ₄ NClO ₄ (0,1)	CH ₃ CN/H ₂ O (5 :2)	6	10 min	0,5	2,4	72
2	C(+)/Pt(-)	<i>n</i>Bu₄NClO₄ (0,1)	CH₃CN/H₂O (5 :2)	6	15 min	0,5	3,6	91
3	C(+)/Pt(-)	<i>n</i> Bu ₄ NClO ₄ (0,03)	CH ₃ CN/H ₂ O (5 :2)	6	15 min	0,5	3,6	79
4	C(+)/Pt(-)	<i>n</i> Bu ₄ NClO ₄ (0,1)	CH ₃ CN/H ₂ O (5 :2)	10	15 min	0,8	6.0	42
5 ^a	C(+)/Pt(-)	<i>n</i> Bu ₄ NClO ₄ (0,1)	CH ₃ CN/H ₂ O (5 :2)	6	15 min	0,5	3,6	12

IV.3. Etude de l'étendue de la réaction

Les conditions optimales trouvées, nous avons montré la généralité de ce protocole pour la sulfonation d'imidazo[1,2-a]pyridines substituées en C2 avec le *p*-toluènesulfonate de sodium à la fois en réacteur discontinu qu'en réacteur continu. Les composés substitués en position C6 par un alkyle ou un halogène de type fluor ou brome sont bien tolérés et permettent l'obtention des produits désirés **53da** et **53ea** avec des rendements allant de 50% à 70%. Cependant, la substitution en position C6 par un groupement électroattracteur tel que le cyano provoque une baisse de l'efficacité de la réaction, le produit **53ba** étant obtenu avec un rendement de 36% à cause d'une dégradation importante du composé de départ. L'imidazopyridine substitué avec un chlore en position C6 ne permet pas l'obtention du produit désiré **53ua** dû à son insolubilité dans le mélange acétonitrile/eau. La substitution en position C7 par des groupements électrodonneurs ou par un atome de fluor a permis d'obtenir les substrats **53fa** et **53ga** avec de très bons rendements isolés de 70%. La position d'un groupement méthyle sur le cycle pyridinique a aussi été étudiée. L'introduction d'un méthyle en position C6, C7 et C8 est bien tolérée et les produits **53ca**, **53ha** et **53ia** respectivement ont été obtenus avec 58% et 78 % respectivement. Cependant un groupement méthyle en position C9 ne permet pas d'obtenir le produit désiré **53ja** ce qui peut être dû à un encombrement stérique trop important. L'influence des substituants en position para sur le groupement phényle a également été étudiée. Divers groupes fonctionnels, tels que des

groupements électrodonneurs (Me, OMe) et des groupements électroattracteurs (CF₃ et F) ont permis la formation des produits désirés **53ca-53ga** avec des rendements de modérés à élevés (35-76%). La substitution par un groupement cyano (**53la**) ou par un halogène comme le chlore (**53oa**) sont bien tolérés et pourraient permettre une fonctionnalisation ultérieure des composés. Le groupement naphthyle (**53ra**) ainsi que la substitution en ortho par un méthyle (**3ka**) n'ont pas affecté l'efficacité de la réaction. La modification du groupement en position C2 par un méthyle a permis l'obtention du produit sulfoné désiré **53ra** mais avec un faible rendement de 65%. Toutefois, l'utilisation de l'imidazo[1,2-a]pyridine comme substrat n'a donné aucun produit souhaité, cela s'explique par son potentiel d'oxydation relativement élevé (Figure 68).

De manière générale, la transposition de la réaction en réacteur fluide a entraîné une diminution évidente du temps de réaction mais a permis d'obtenir des rendements légèrement plus élevés. Cependant, certains substrats tels que **15ba**, **15ea**, **15ja**, **15qa** et **15ra** n'ont pas pu être testés en réacteur fluide, étant donné que les produits sulfonés correspondant précipitaient et auraient colmaté le système.

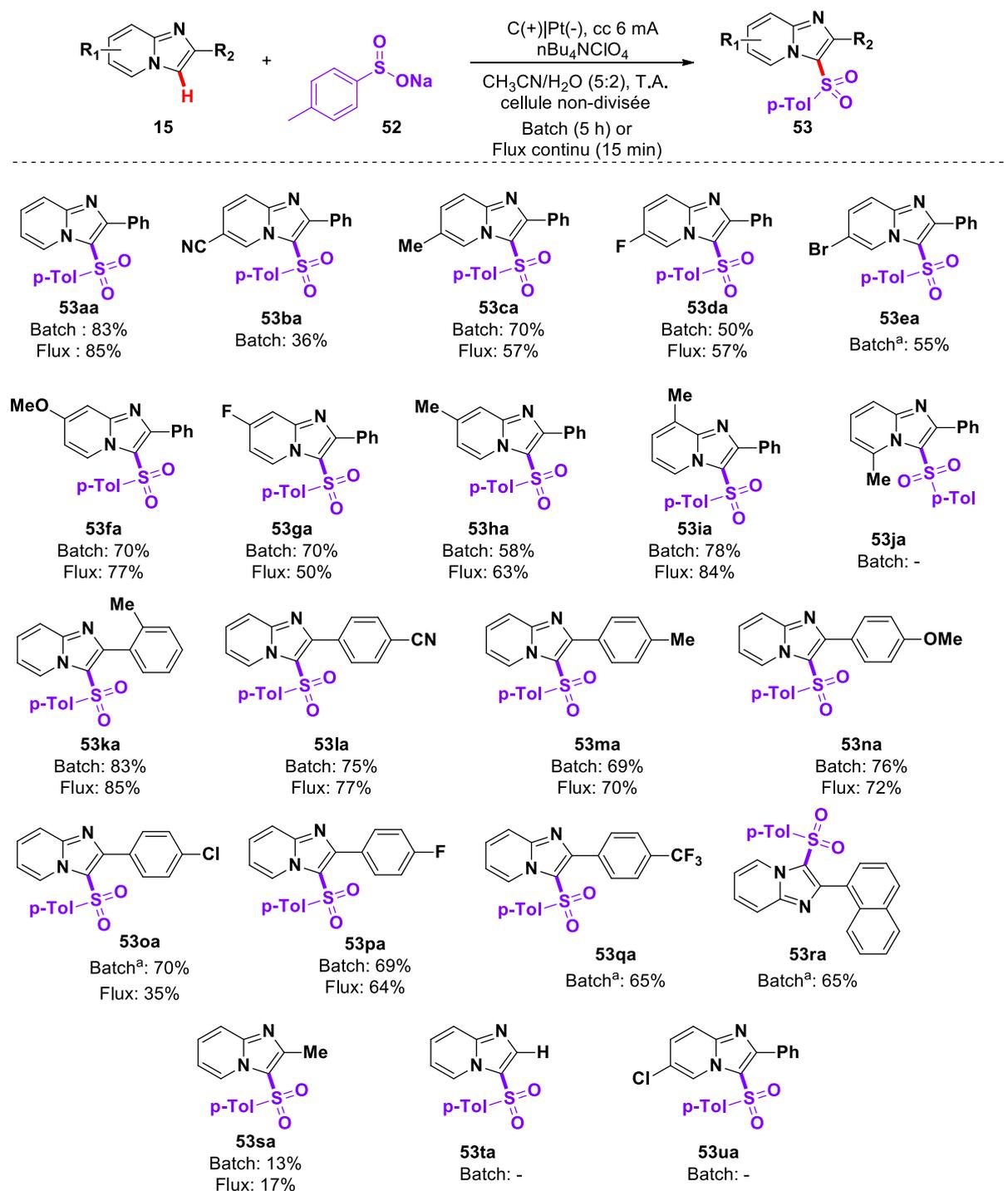


Figure 68: Etude de l'étendue de la réaction avec les imidazo[1,2-a]pyridines.

Condition réactionnelle en réacteur discontinu : **1a** (0,257 mmol, 1 equiv), **2a** (0,514 mmol, 2 equiv), nBu_4NClO_4 [0,1 M], CH_3CN/H_2O (10 mL), cellule non-divisée IKA, anode en carbone graphite (8 x 2 x 40 mm) et cathode en Platine (8 x 40 mm), courant constant = 6 mA, sous air à température ambiante pendant 5 h. Condition réactionnelle en flux continu : **1a** (0,207 mmol, 1 equiv), **2a** (0,358 mmol, 1,7 equiv), nBu_4NClO_4 [0,1M] et CH_3CN/H_2O (8 mL), Cellule fluide non divisée IKA ElectraSyn (0,6 mL) avec l'anode en graphite (20 x 60 mm) et la cathode en platine (20 x 60 mm), joint en EPDM de 0,5 mm d'épaisseur, courant constant = 6 mA, température ambiante pendant 15 min (40 $\mu L \cdot min^{-1}$). ^a6 h de temps de réaction.

Afin de prouver le caractère robuste de la réaction, nous avons testé sa compatibilité avec différents sulfonates de sodium (Figure 69). La réaction tolère de nombreux sulfonates

aromatiques qu'ils soient électrodonneurs (OMe, *t*Bu) ou électroattracteurs (F, Cl, CF₃ et CN) en position para (**53ab-53ah**), les produits désirés ont été obtenus avec des rendements allant de 60-92%. Lors de l'introduction du 2-naphtylsulfinate (**53ak**) une baisse de l'efficacité de la réaction a été observée et peut être expliquée par un encombrement stérique important. De plus, la réactivité des alkylsulfinate a été étudiée, les produits **53aj** et **53ak** ont été obtenus avec d'excellents rendements de 90% et 85% respectivement. Concernant le composé bromé **53al**, nous avons observé uniquement des traces de produits, pour le composé **53am** une forte dégradation a été observée et pourrait être expliquée par l'instabilité du groupement nitro dans nos conditions réactionnelles (Figure 69)

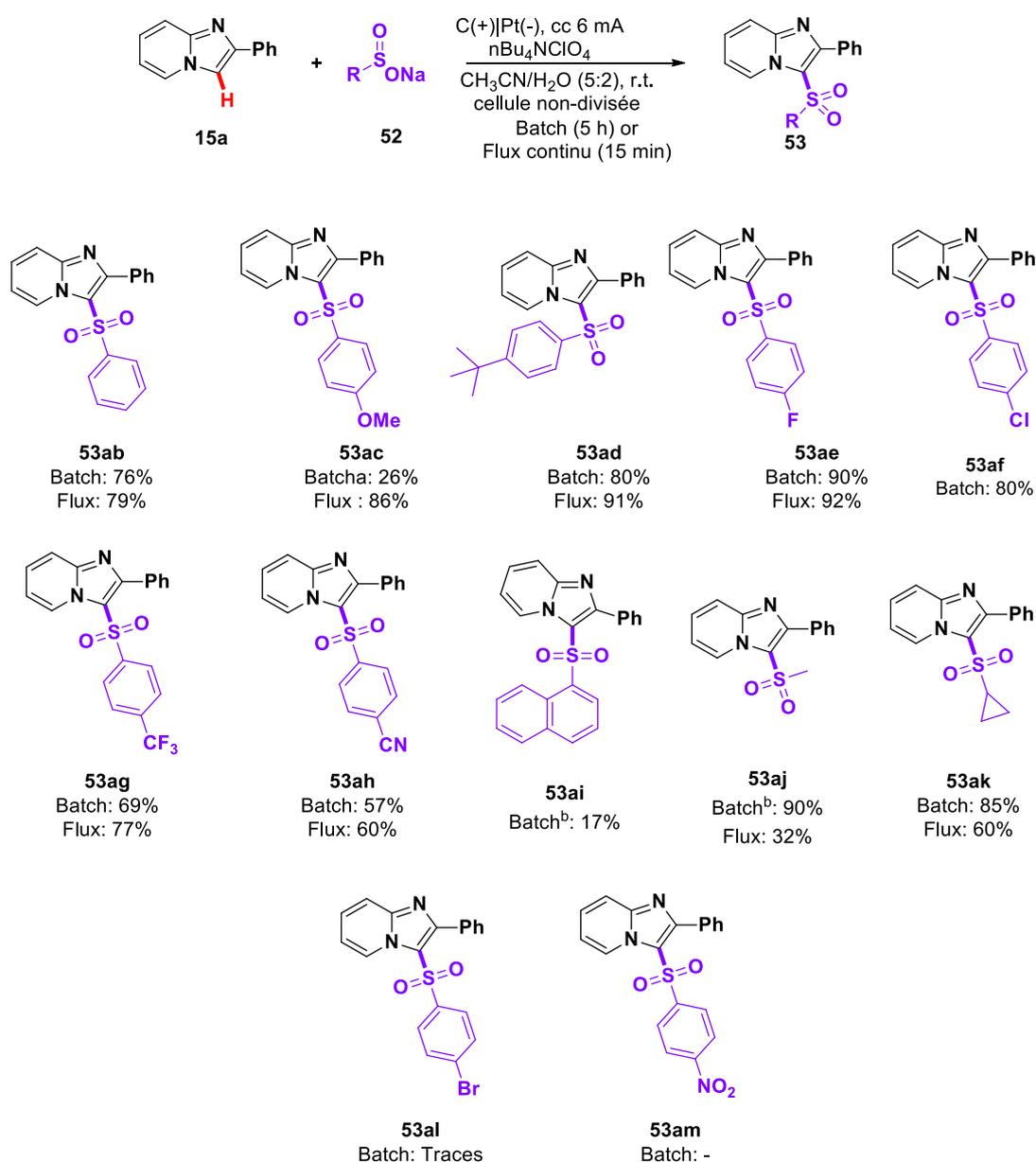


Figure 69: Etude de l'influence de la nature du sel de sulfonate.

Condition réactionnelle en réacteur conventionnel: **1a** (0,257 mmol, 1 equiv), **2a** (0,514 mmol, 2 equiv), $n\text{Bu}_4\text{NClO}_4$ [0,1 M], $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (10 mL), cellule non-divisée IKA, anode en carbone graphite (8 x 2 x 40 mm) et cathode en Platine (8 x 40 mm), courant constant = 6 mA, sous air à température ambiante pendant 5 h. Condition réactionnelle en flux continu : **1a** (0,207 mmol, 1 equiv), **2a** (0,358 mmol, 1,7 equiv), $n\text{Bu}_4\text{NClO}_4$ [0,1M] et $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (8 mL), Cellule fluide non divisée IKA ElectraSyn (0,6 mL) avec l'anode en graphite (20 x 60 mm) et la cathode en platine (20 x 60 mm), joint en EPDM de 0,5 mm d'épaisseur, courant constant = 6 mA, température ambiante pendant 15 min ($40 \mu\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$). ^b6 h de temps de réaction.

Afin d'élargir le champ d'application de notre méthode, nous avons cherché à démontrer son potentiel pour la sulfonation d'autres imidazohétérocycles. Tels que des imidazo[1,2-*b*]benzothiazoles, des imidazo[1,2-*a*]-pyrimidine, -quinoline, -isoquinoline.

La sulfonylation de 4-phénylimidazo [2,1-*b*]thiazoles et I de 2-phénylbenzo[*d*]imidazo[2,1-*b*]thiazoles substitués a confirmé le caractère robuste de cette réaction puisque les produits **70a-70d** ont été obtenus avec des rendements de 55 à 65%. Pour des raisons d'insolubilité des produits, la transposition en réacteur fluide n'a pas été possible. Il est important de noter que la 2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyrimidine et la 2-phénylimidazo[1,2-*b*]pyridazine ont conduit à la formation des produits souhaités **70e** et **70f** mais la réaction n'est pas complète car la cinétique est plus lente. Les rendements obtenus en cellule fluide sont légèrement plus faibles (35-50%) car contrairement à l'utilisation de la cellule classique le temps de résidence n'a pas pu être augmenté (limite liée au débit minimum applicable sur la pompe). La 2-phénylimidazo[1,2-*a*]isoquinoline et la 2-phénylimidazo(1,2-*a*)quinoline ont permis l'obtention des produits **70g** et **70h** avec des rendements de 20% et 70% respectivement. De plus, la réaction a montré une excellente régiosélectivité. Ces résultats sont à notre connaissance les premiers qui mettent en jeu des benzo[*d*]imidazo[1,2-*b*]thiazoles, des imidazo[1,2-*a*]pyrimidines et des imidazo[1,2-*a*]pyridazines dans une réaction de sulfonylation électrochimique (Figure 70).

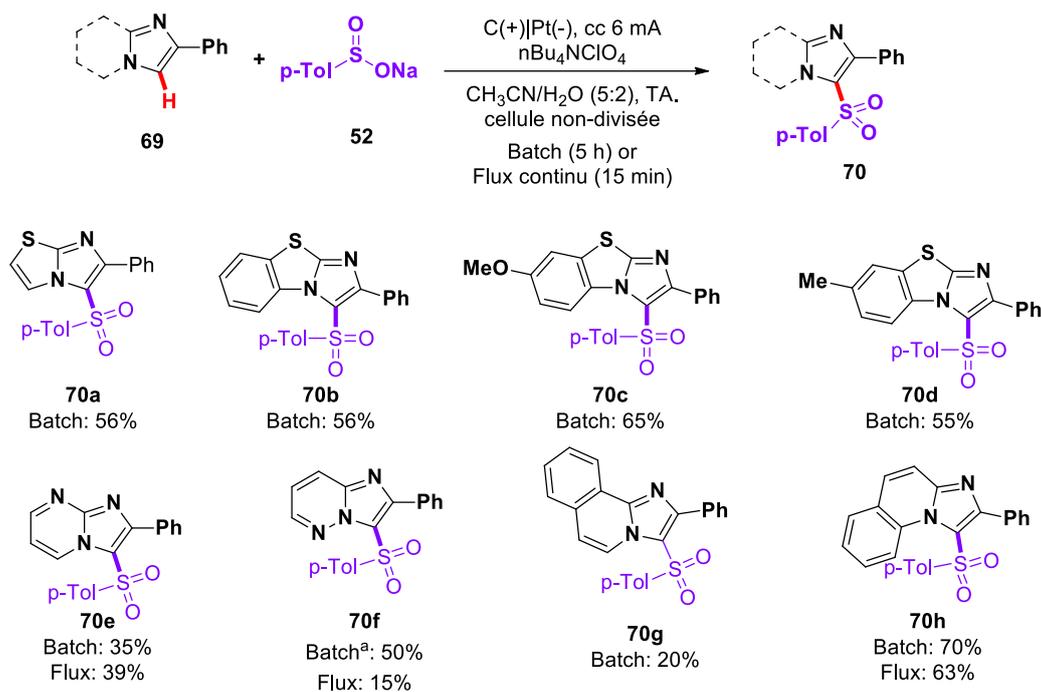


Figure 70: Etude de la nature de l'hétérocycle.

Condition réactionnelle en réacteur conventionnel: **1a** (0,257 mmol, 1 equiv), **2a** (0,514 mmol, 2 equiv), $n\text{Bu}_4\text{NClO}_4$ [0,1 M], $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (10 mL), cellule non-divisée IKA, anode en carbone graphite (8 x 2 x 40 mm) et cathode en Platine (8 x 40 mm), courant constant = 6 mA, sous air à température ambiante pendant 5 h. Condition réactionnelle en flux continu: **1a** (0,207 mmol, 1 equiv), **2a** (0,358 mmol, 1,7 equiv), $n\text{Bu}_4\text{NClO}_4$ [0,1M] et $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (8 mL), Cellule fluide non divisée IKA ElectraSyn (0,6 mL) avec l'anode en graphite (20 x 60 mm) et la cathode en platine (20 x 60 mm), joint en EPDM de 0,5 mm d'épaisseur, courant constant = 6 mA, température ambiante pendant 15 min (40 $\mu\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$). ^a10 h de temps de réaction.

IV.4. Mécanisme

Afin d'étudier le mécanisme réactionnel de la réaction nous avons débuté l'étude par des analyses de voltampérométrie cyclique (CV). La première expérience a été réalisée avec le *p*-toluènesulfinate (**52**) dans un mélange de $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (v/v, 5:2) en présence de $n\text{Bu}_4\text{NClO}_4$ comme électrolyte support. Le voltamogramme montre une vague d'oxydation anodique irréversible à un potentiel plus faible que celui de la 2-phénylimidazo[1,2-*a*]pyridine **15a** seule (0,74 et 1,12 V vs Ag/AgCl, respectivement). L'analyse du mélange réactionnel **15a** en présence de **52a** (1mM chacun) n'a montré qu'une seule vague d'oxydation irréversible correspondant à l'oxydation du *p*-toluènesulfinate (**52a**) alors que le composé **15a** n'est pas oxydé.

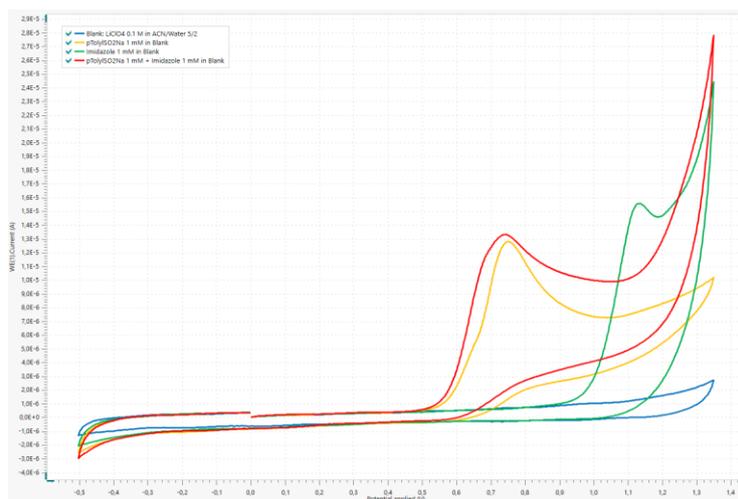


Figure 71: Etude de Voltampérométrie cyclique.

Conditions du voltammogramme cyclique de la molécule cycle 1a (1 Mm) dans CH₃CN/H₂O (8 :2) (20 mL contenant 0,1 M de LiClO₄) à température ambiante. L'électrode de travail est en carbone vitreux, la contre-électrode en platine et l'électrode de référence est en Ag/AgCl. La vitesse de balayage est de 20 mV.s⁻¹ avec une gamme de potentiel allant de -0,2 à 2,0 V. La courbe bleue correspond au blanc, la courbe jaune au sel de sulfonate, la courbe verte à l'imidazopyridine et la courbe rouge au sel de sulfinate en présence de la molécule cible (imidazopyridine).

Selon les résultats reportés dans la littérature ainsi que les nôtres, nous pouvons proposer le mécanisme suivant (Figure 72) :^{159,160,161}

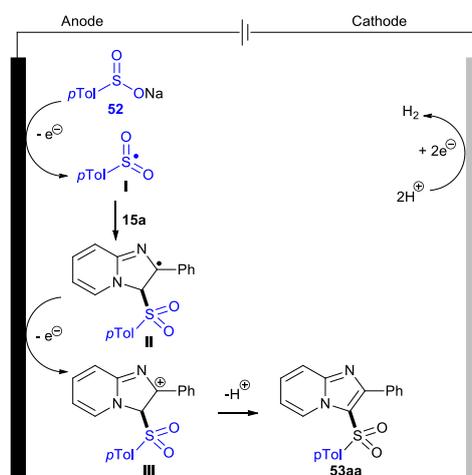


Figure 72: Mécanisme proposé.

Tout d'abord, le sulfinate subit une oxydation anodique pour former l'intermédiaire radicalaire I. Le radical sulfonyl I s'additionne ensuite sur la double liaison de la 2-phénylimidazo[1,2-a]pyridine 15a permettant la formation de l'intermédiaire radicalaire II, qui est oxydé par la suite à l'anode pour être transformé en une espèce cationique III. Et enfin,

¹⁵⁹ Han, L.; Huang, M.; Li, Y.; Zhang, J.; Zhu, Y.; Kim, J. K.; Wu, Y. *Org. Chem. Front.* **2021**, 8 (12), 3110-3117

¹⁶⁰ Zhu, J.; Chen, Z.; He, M.; Wang, D.; Li, L.; Qi, J.; Shi, R.; Lei, A. *Org. Chem. Front.* **2021**, 8 (14), 3815-3819

¹⁶¹ Kim, W.; Kim, H. Y.; Oh, K. *J. Org. Chem.* **2021**, 86 (22), 15973-15991

la déprotonation de l'intermédiaire **III** a permis d'obtenir le produit désiré **53aa** (Figure 72). A la cathode, les protons sont réduits en hydrogène gazeux dont la présence a été détectée à la sortie de la cellule fluidique en utilisant un détecteur de gaz Dräger X-am 5000.

IV.5. Etude cinétique

Nous avons également étudié la cinétique de la réaction dans la cellule fluidique IKA®, afin de déterminer l'étape cinétiquement limitante et envisager une montée en échelle. Pour cela, nous avons fait varier le temps de résidence de 0 à 17 min ce qui correspond à des débits allant de 35 $\mu\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ à 600 $\mu\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$. Une cinétique apparente d'ordre zéro a été obtenue (Figure 73). Cela signifie que l'étape cinétiquement déterminante du processus électrochimique correspond à l'oxydation du sulfinate à la surface de l'électrode.

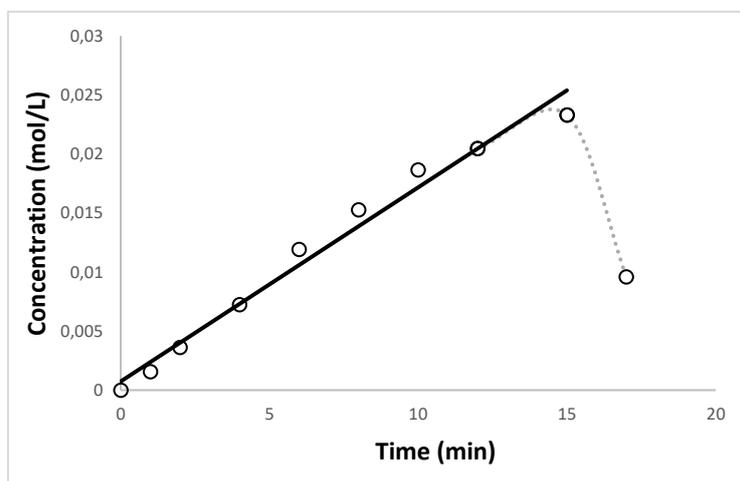


Figure 73: Etude cinétique de la réaction de sulfonation avec l'imidazo[1,2-a]pyridine.

En Figure 74, nous avons par la suite étudié l'influence de la distance entre les électrodes en cellule fluidique sur la cinétique de la réaction. En cellule fluidique, les deux électrodes sont combinées et séparées par un joint creux en PTFE ou en EPDM. Dans cette étude, nous avons donc fait varier l'épaisseur de ce joint ce qui a un impact direct sur le volume du réacteur pour un temps de résidence identique (15 min). Plus la distance entre les électrodes est grande, plus le volume du réacteur est grand. Nous avons espacé les électrodes de 0,5 à 3 mm par superposition de joint de 0,5 à 1 mm d'épaisseur, ce qui correspond à des volumes de réacteur allant de 0,6 à 3,6 mL en conditions optimales (15 min de temps de séjour). Nous avons donc montré que plus la distance inter-électrode est grande, plus le rendement de la réaction

diminue. Une plus grande distance inter-électrode a entraîné l'augmentation de la résistance du milieu et a ralenti considérablement la cinétique de la réaction.

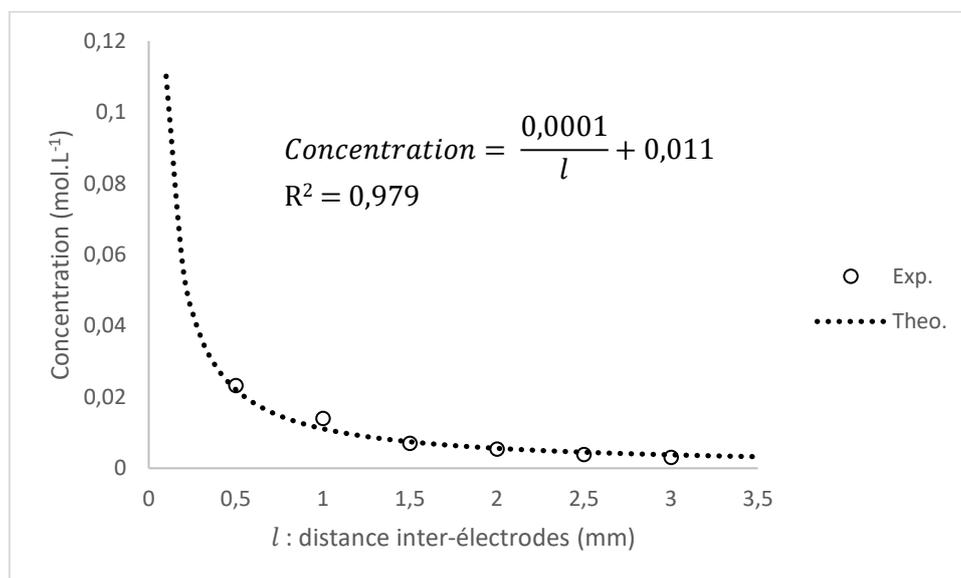


Figure 74: Etude de l'influence de la distance inter-électrode sur le rendement.

IV.6. Etude de l'influence de la géométrie de la cellule

Au cours de l'étude de la cinétique, nous nous sommes interrogés sur le lien entre le rendement et le rapport surface/volume. Nous avons mis en évidence que le rendement est proportionnel à 1/distance inter-électrode ce qui correspond au rapport surface sur volume. Ainsi pour maintenir un niveau de conversion élevé pour un temps de séjour fixe, une augmentation du volume de la cellule doit être accompagné de l'augmentation de la surface des électrodes ou de la parallélisation des réacteurs. De plus, si le chemin diffusionnel est augmenté, le temps de séjour doit l'être également (Figure 75).

Pour améliorer la productivité de la cellule fluide IKA® (joint en PTFE de 0,5 mm, volume de réacteur de 0,6 mL, 15 min de temps de séjour, 12 mg.h⁻¹), le volume du réacteur et le temps de résidence sont augmentés à 2,4 mL et 45 min. Mais le produit a été obtenu avec seulement 45% de rendement dû à une sur-dégradation qui a entraîné une baisse de productivité. Afin de faciliter une montée en échelle, une modification de la géométrie de la cellule fluide est nécessaire.

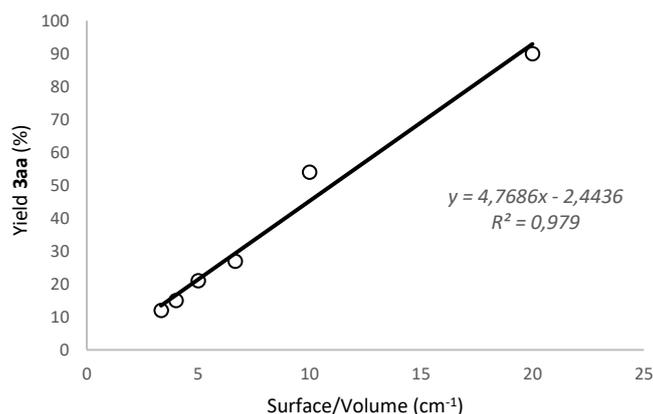


Figure 75: Etude de l'influence du rapport surface/volume sur le rendement.

V- Conclusion

En conclusion, quatre études de sulfonation électrochimiques en réacteur conventionnel ont été développées autour de l'imidazo[1,2-a]pyridines la même année, ces méthodes complémentaires permettent de prouver la robustesse de la réaction avec les différentes conditions établies.

L'intérêt de ce projet de thèse était de réaliser une fonctionnalisation électrochimique directe en C3 des imidazo[1,2-a]pyridines par un groupement sulfinatate pour la formation de liaisons C-S en réacteur discontinu mais également en réacteur fluide afin de compléter les travaux publiés. Le protocole a pu être étendu de l'imidazo[1,2-a]-pyridine, -pyrimidines, -quinoléine, -isoquinoléine aux benzo[d]imidazo[1,2-a]-thiazoles ce qui représente 37 exemples avec des rendements de modérés à excellents, ce qui démontre la généralité de notre méthode. La chimie en flux continue a prouvé son efficacité en réduisant le temps de réaction jusqu'à 20 fois (5 h vs 15 min) tout en améliorant les rendements. De plus, la combinaison du procédé en flux au procédé électrochimique a permis de réduire la consommation énergétique de près de 30% (3,12 kW.g⁻¹ en flux contre 4,2 kW.g⁻¹ en réacteur conventionnel).

$$P_{totale} = V * i * t$$

P_{totale} : puissance totale (kW), i : courant (A), t : temps (s)

$$E_{conso} = \frac{P_{totale}}{m_{produit}}$$

E_{conso} : énergie massique consommée ($Kw.g^{-1}$), P_{totale} : puissance totale (kW), $m_{produit}$: masse de produit formé (g).

Tableau 8: Calcul de l'énergie massique consommée.

Expériences	n_f (mmol)	t (s)	Tension (V)	Courant (A)	Puissance totale (kW)	$m_{produit}$ (g)	E_{conso} ($Kw.g^{-1}$)
Réacteur conventionnel	0,213	18000	2,68	0,006	0,289	0,0692	4,18
Flux	0,176	27272	1,32	0,006	0,216	0,0692	3,12

Les études sur l'influence de la géométrie de la cellule ont permis de mettre en avant que pour augmenter la productivité, il est nécessaire de jouer sur le rapport Surface/Volume en le maintenant le plus haut possible afin de conserver une bonne réactivité et sélectivité. Pour cela, il faut soit augmenter la taille des électrodes ou paralléliser plusieurs réacteurs.

Ces travaux ont été publiés en 2021 dans le journal Organic & Biomolecular Chemistry.¹⁶²

Cependant, d'autres fonctionnalisations électrochimiques des imidazo[1,2-a]pyridines sont envisagées. En effet, nous avons débuté une étude d'amidation électrochimique des imidazo[1,2-a]pyridines (Figure 76). Les résultats préliminaires obtenus sont encourageants.

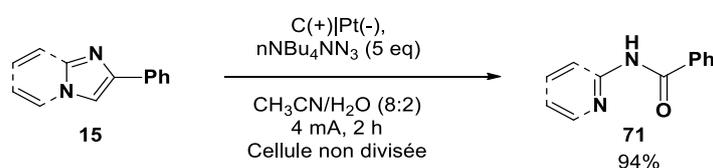


Figure 76: Azidation électrochimique en cours de développement au laboratoire.

¹⁶² Leclercq, E.; Boddart, M.; Beaucamp, M.; Penhoat, M.; Chausset-Boissarie, L. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19* (43), 9379-9385

Chapitre 3 : Trifluorométhylation électrochimique d'hétérocycles azotés

I-Intérêt du groupement trifluorométhyle

La présence d'une liaison C-F confère aux molécules fluorées une bonne stabilité chimique et thermique, expliquant le fort potentiel de ces dérivés. Les composés fluorés représentent environ 25% des produits pharmaceutiques, approximativement 30% des molécules agrochimiques dont 25% des herbicides ayant une autorisation de mise sur le marché.¹⁶³ Le groupement trifluorométhyle est très présent dans de nombreuses molécules organiques bioactives utilisées en chimie pharmaceutique¹⁶⁴ ou agrochimique¹⁶⁵. On peut notamment citer (i) l'enzalutamide pour le traitement du cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, (ii) le tériflunomide pour le traitement de la sclérose en plaques, (iii) le lomitapide pour le traitement de l'hypercholestérolémie familiale homozygote, (iv) le ponatinib pour le traitement de la leucémie myéloïde chronique et de la leucémie lymphoblastique aiguë à chromosome Philadelphie et finalement, (v) la régorafénib (Stivarga®) contre le cancer colorectal pour les patients précédemment traités (Figure 77).¹⁶⁶ L'introduction du groupement trifluorométhyle (CF₃) sur un composé peut modifier considérablement ses propriétés physico-chimiques et électroniques. En effet, le groupement CF₃ permet en comparaison avec un atome d'hydrogène d'améliorer la lipophilie, la stabilité métabolique et la biodisponibilité des molécules bioactives parentales.¹⁶⁷ Par conséquent, la trifluorométhylation directe de produits biologiquement actifs s'est imposée comme une stratégie particulièrement attrayante pour moduler leurs propriétés.

¹⁶³ Koch, A.; Aro, R.; Wang, T.; Yeung, L. W. Y. *TrAC, Trends Anal. Chem.* **2020**, *123*, 115423

¹⁶⁴ Mullard, A. *Nature reviews. Drug discovery* **2021**, *20* (2), 85-90

¹⁶⁵ Studer, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51* (36), 8950-8958

¹⁶⁶ Mullard, A. *Nature reviews. Drug discovery* **2013**, *12* (2), 87-90

¹⁶⁷ Shah, P.; Westwell, A. D. J. *Enzyme Inhib. Med. Chem.* **2007**, *22* (5), 527-540

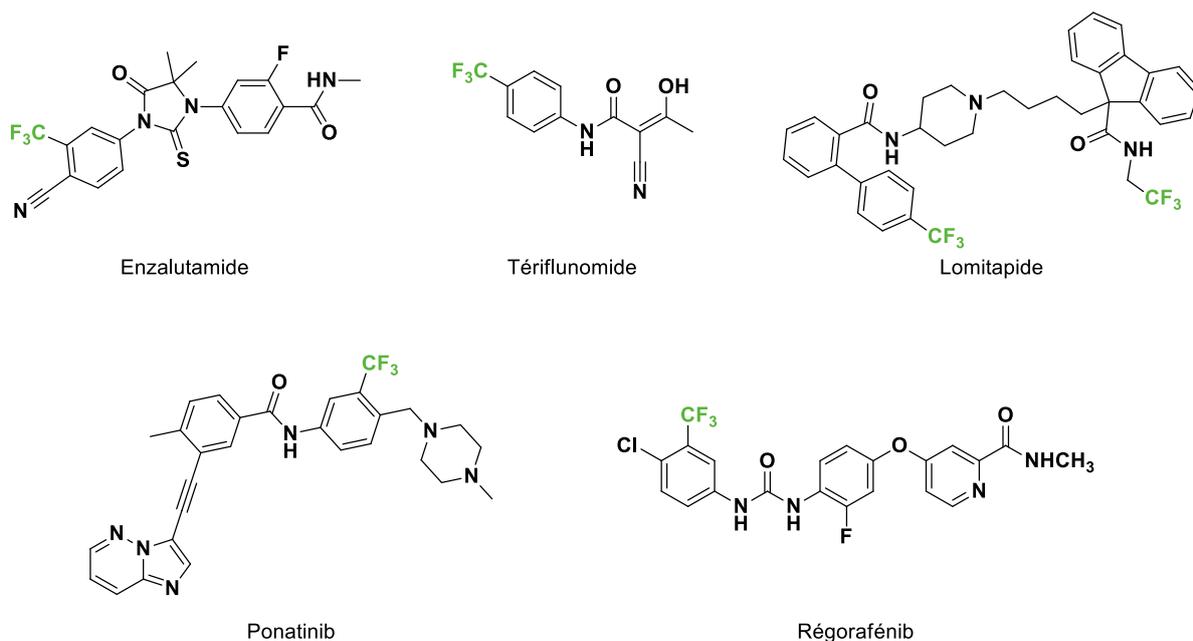


Figure 77: Molécules pharmaceutiques possédant un groupement trifluorométhyle.

II-Méthode d'introduction du groupement trifluorométhyle

De nombreuses méthodes synthétiques ont été développées pour l'introduction du groupement trifluorométhyle (CF₃) dans diverses molécules organiques. L'introduction de ce groupement n'est pas aisée du fait de l'instabilité des intermédiaires réactionnels générés. Les protocoles développés présentent de nombreuses limites notamment au niveau des substrats qui peuvent être utilisés et/ou entraîner des réactions secondaires telles que l'élimination du fluorure.¹⁶⁸

Il existe différentes méthodes d'introduction de ce groupement que l'on peut classer selon trois catégories :

- Les réactions de trifluorométhylation nucléophile
- Les réactions de trifluorométhylation électrophile
- Les réactions de trifluorométhylation radicalaire

¹⁶⁸ Furuya, T.; Kamlet, A. S.; Ritter, T. *Nature* **2011**, 473 (7348), 470-477

Lors de nos recherches sur la trifluorométhylation, le groupement CF₃ a été introduit par le biais d'une réaction radicalaire. En effet, l'électrosynthèse permet la génération de radicaux en contournant les processus redox ou thermiques classiques.¹⁶⁹

II.1. Réaction de trifluorométhylation nucléophile

Une réaction de trifluorométhylation est dite nucléophile lorsque la source de CF₃ fait intervenir un anion CF₃⁻. Dans ce type de réaction, le CF₃ anionique généré ne possédant pas d'orbitales vacantes pour délocaliser la charge négative, a une stabilité limitée, même si la présence de trois fluors induit une stabilisation de la charge par effet inductif. En effet, il se décompose rapidement, formant un anion F⁻ et un carbène CF₂ (Figure 78). Dans ce cas, des additifs tels que des dérivés de métaux de transition (Cu^{170,171,172} Fe¹⁷³ ...) sont ajoutés afin de stabiliser le groupe trifluorométhyle par délocalisation partielle de la charge négative sur les orbitales vacantes de basse énergie du métal. Il existe différents précurseurs de l'anion CF₃⁻, tel que le fluoroforme (CF₃H) qui est un sous-produit de la production industrielle de téflon¹⁷⁴ et le réactif de Ruppert-Prakash (Me₃SiCF₃).¹⁷⁵

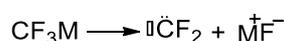


Figure 78: Décomposition du groupement trifluorométhyle.

II.2. Réaction de trifluorométhylation électrophile

Comme son nom l'indique, la réaction implique l'addition d'un équivalent de CF₃⁺. Toutefois, il est difficile de générer le CF₃⁺ à cause du manque d'électrons disponibles qui permettrait

¹⁶⁹ Forbes, M. D. *Carbon-Centered Free Radicals and Radical Cations: Structure, Reactivity, and Dynamics* **2009**, 1-7

¹⁷⁰ Fuchikami, T.; Ojima, I. *J. Fluorine Chem.* **1983**, 22 (6), 541-556

¹⁷¹ Moreno-Mañas, M.; Pleixats, R.; Villarroya, S. *Synlett* **1999**, 1999 (12), 1996-1998

¹⁷² Li, Y.; Li, C.; Yue, W.; Jiang, W.; Kopecek, R.; Qu, J.; Wang, Z. *Org. Lett.* **2010**, 12 (10), 2374-2377

¹⁷³ Kino, T.; Nagase, Y.; Ohtsuka, Y.; Yamamoto, K.; Uruguchi, D.; Tokuhisa, K.; Yamakawa, T. *J. Fluorine Chem.* **2010**, 131 (1), 98-105

¹⁷⁴ Han, W.; Li, Y.; Tang, H.; Liu, H. *J. Fluorine Chem.* **2012**, 140, 7-16

¹⁷⁵ Prakash, G. K. S.; Krishnamurti, R.; Olah, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111 (1), 393-395

l'hyperconjugaison et ainsi la stabilité du CF_3^+ . C'est pourquoi certaines réactions sont dites électrophiles alors qu'elles ne font pas intervenir directement un CF_3^+ . C'est le cas du réactif de Togni et du réactif d'Umemoto (Figure 79).¹⁷⁶

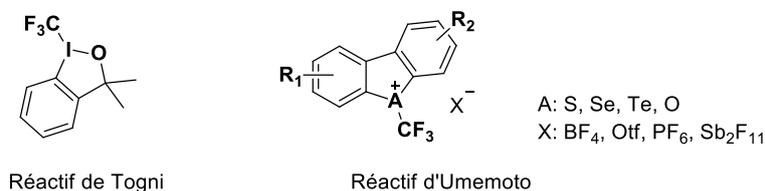


Figure 79: Réactifs de trifluorométhylation électrophile.

Par exemple, Togni a développé une trifluorométhylation électrophile de phosphorothioates. Dans cette réaction la trifluorométhylation se fait par le biais d'une élimination réductrice suite à la protonation du substrat et de la coordination avec le noyau iodonium (Figure 80).³¹⁶

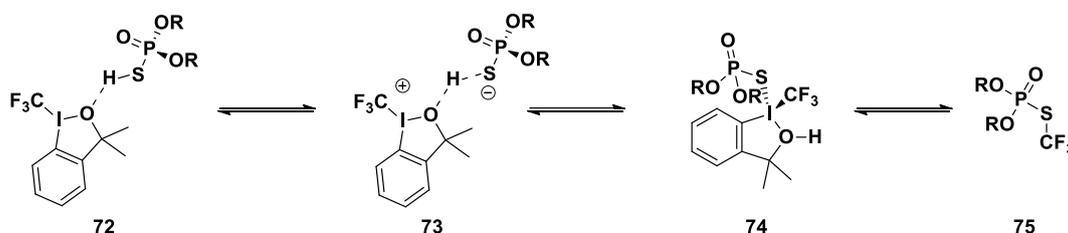


Figure 80: Trifluorométhylation électrophile.

Cette méthode a longtemps été délaissée due à une efficacité des réactions faibles, des réactifs permettant la génération du CF_3^+ coûteux, difficiles à synthétiser ou instables (par exemple, le perfluoroalkyl)phenyliodonium).¹⁷⁷

II.3 Réaction de trifluorométhylation radicalaire

La trifluorométhylation radicalaire fait intervenir un radical $\text{CF}_3\cdot$. En 1996, Dolbier a réalisé une étude sur la structure, la réactivité et les propriétés des radicaux fluoroalkyles.¹⁷⁸ En raison de sa forte électronégativité, l'atome de fluor exerce un effet σ -inductif sur le radical carboné.

¹⁷⁶ J.-A. Ma, V. P., D. Cahard *. *Processings of the 10th International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry* **2006**

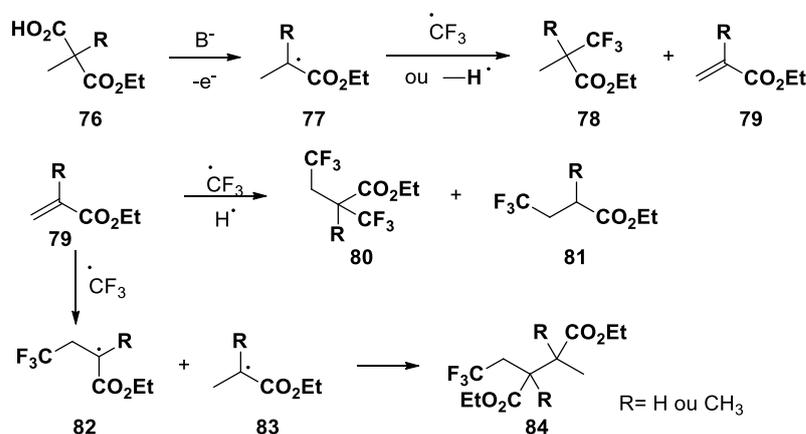
¹⁷⁷ Teruo, U.; Yoshihiko, G. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, 59 (2), 439-445

¹⁷⁸ Dolbier, W. R. *Chem. Rev.* **1996**, 96 (5), 1557-1584

³¹⁶ Santschi, N.; Togni, A. *J. Org. Chem.* **2011**, 76 (10), 4189-4193

L'atome de fluor se comporte également comme un groupement faiblement π -donneur car les doublets non liants de l'atome de fluor se recouvrent avec l'orbitale SOMO (Singly occupied molecular orbital) de l'atome de carbone. L'énergie de stabilisation du radical $\text{CF}_3\cdot$ est de 2,4 kcal.mol⁻¹, il est donc moins stable que le radical CH_3 (14,6 kcal.mol⁻¹) correspondant.¹⁷⁹ Le radical $\text{CF}_3\cdot$ est un radical électrophile avec une SOMO basse en énergie, ce qui signifie que les réactions d'additions devraient être plus rapides avec des alcènes riches en électrons. Le radical $\text{CF}_3\cdot$ peut être généré *via* différentes méthodologies avec des sources variées. Les recherches dans ce domaine ont débuté dans les années 70, avec le développement de réactions de couplages croisés développées par les groupes de Champagne et Meijere entre des radicaux trifluorométhylés et des radicaux alkyles (Figure 81).^{180,181}

Méthode de Champagne:



Méthode de Meijere:

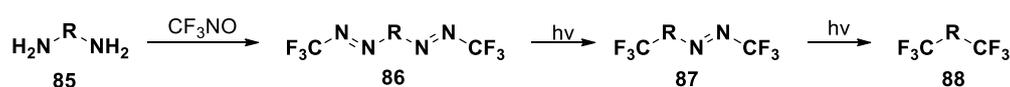


Figure 81: Réaction de couplage entre des radicaux trifluorométhylés et des radicaux alkyles.

Cependant ces méthodes présentent de faibles rendements. Ce n'est qu'à partir des années 2010 que des méthodes efficaces et générales de trifluorométhylation radicalaire ont été décrites. On peut notamment citer, une réaction de trifluorométhylation de type Sandmeyer

¹⁷⁹Walton, J. C. *Encyclopedia of radicals in chemistry, Biology and Materials*, online **2012**,

¹⁸⁰ Renaud, R. N.; Champagne, P. J. *Can. J. Chem.* **1975**, 53 (4), 529-534

¹⁸¹ Göllitz, P.; de Meijere, A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1977**, 16 (12), 854-855

catalysée par du cuivre développée indépendamment par les groupes de Fu¹⁸² (Figure 82) et Gooben¹⁸³ (Figure 83).

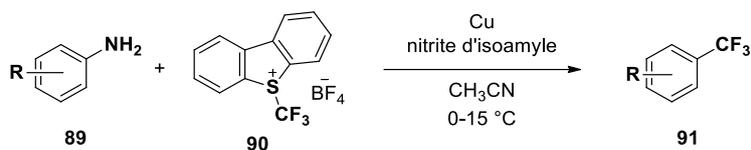


Figure 82: Trifluorométhylation radicalaire développée par le groupe de Fu.

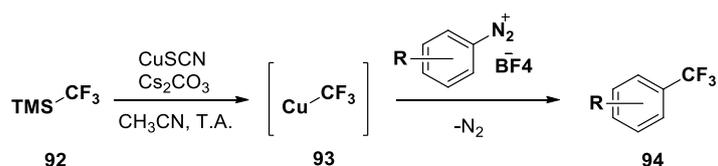


Figure 83: Trifluorométhylation radicalaire développée par les groupes de Gooben.

Suite à des méthodes utilisant des réactifs toxiques tel que le trifluorure d'antimoine (SbCF₃) réactifs métalliques toxiques.¹⁸⁴, énergivores et peu soucieux de l'environnement des méthodes de génération du radical trifluorométhyle par activation photo ou électrochimiques ont donc été développées.¹⁸⁵

II.3.1. Trifluorométhylation radicalaire photocatalysée

Le radical CF₃• peut être généré par un transfert monoélectronique (SET) *via* une catalyse photoredox. En utilisant cette méthodologie le radical CF₃• peut être facilement photogénéré à partir de précurseurs conventionnels tels que le trifluoroiodométhane (CF₃I)^{186,187}, le chlorure de trifluorométhanesulfonyle (CF₃SO₂Cl)^{176,177,188} et le réactif de Langlois (CF₃SO₂Na)¹⁸⁹.

¹⁸² Dai, J.-J.; Fang, C.; Xiao, B.; Yi, J.; Xu, J.; Liu, Z.-J.; Lu, X.; Liu, L.; Fu, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (23), 8436-8439

¹⁸³ Danoun, G.; Bayarmagnai, B.; Grünberg, M. F.; Gooßen, L. *J. Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52* (31), 7972-7975

¹⁸⁴ Siegemund, G.; Schwertfeger, W.; Feiring, A.; Smart, B.; Behr, F.; Vogel, H.; McKusick, B.; Kirsch, P. *Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry* **2016**, *11*, 361

¹⁸⁵ Studer, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51* (36), 8950-8958

¹⁸⁶ Ye, Y.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (22), 9034-9037

¹⁸⁷ Kim, E.; Choi, S.; Kim, H.; Cho, E. *J. Chem. Eur. J.* **2013**, *19* (20), 6209-6212

¹⁸⁸ Nagib, D. A.; MacMillan, D. W. *Nature* **2011**, *480* (7376), 224-228

¹⁸⁹ Wilger, D. J.; Gesmundo, N. J.; Nicewicz, D. A. *Chem. Sci.* **2013**, *4* (8), 3160-3165

MacMillan *et al.* ont notamment mis au point deux méthodes de trifluorométhylation de composés carbonylés à partir du trifluoroiodométhane comme source radicalaire de $\text{CF}_3\cdot$ par catalyse photoredox (Figure 84).

La première méthode impliquant une catalyse photoredox à base d'iridium ($[\text{Ir}(\text{ppy})_2(\text{dtb-bpy})^+]$) et une organocatalyse utilisant un catalyseur imidazolidinone a permis de réaliser une α -trifluorométhylation d'aldéhydes énantiosélective avec de très bons rendements allant de 61 à 86% et de très bons excès énantiomériques compris entre 90 et 99% (Figure 84).¹⁹⁰

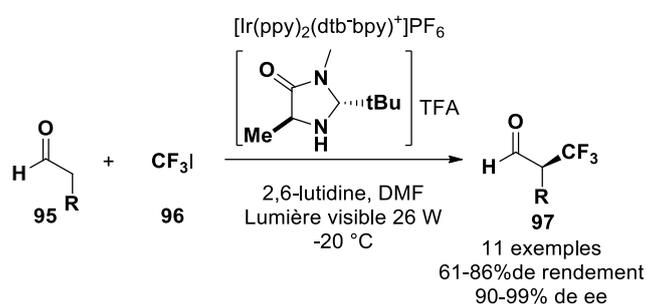


Figure 84: α -trifluorométhylation d'aldéhydes via une catalyse duale

La seconde méthode développée en 2011, utilisait des acétals silylcéténiques comme substrats et consiste en une réaction photocatalysée par le $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ pour former le radical $\text{CF}_3\cdot$ qui va s'additionner sur l'alcène silylé pour former un intermédiaire radicalaire. Ce dernier subira un transfert d'électron et donnera un intermédiaire cationique. Le produit désiré sera obtenu par élimination d'un silanol (Figure 85).¹⁹¹

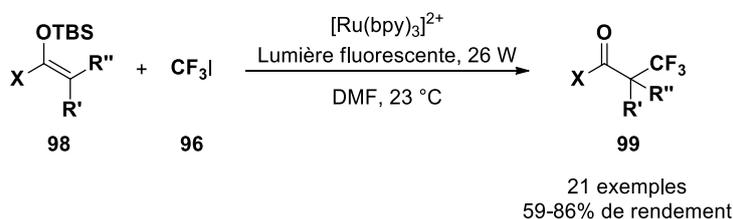


Figure 85: α -trifluorométhylation radicalaire photoinduite.

¹⁹⁰ Nagib, D. A.; Scott, M. E.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (31), 10875-10877

¹⁹¹ Pham, P. V.; Nagib, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50* (27), 6119-6122

La même année Mac Millan et son équipe ont également développé une trifluorométhylation directe d'arènes et d'hétéroarènes par catalyse photoredox (Figure 86). Le chlorure de trifluorométhanesulfonyle ($\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$) a été utilisé comme source radicalaire de $\text{CF}_3\cdot$ en présence d'un photocatalyseur de ruthénium ($\text{Ru}(\text{phen})_3\text{Cl}_2$). Une grande variété de produits ont été obtenus avec d'excellents rendements (70-94%)¹⁹².

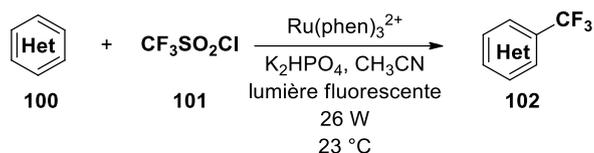


Figure 86: Trifluorométhylation directe d'arènes et d'hétéroarènes en présence de chlorure de trifluorométhanesulfonyle photocatalysée.

En 2013, l'équipe de Nicewicz a mis au point une méthode douce et efficace d'hydrotrifluorométhylation d'alcènes par catalyse photoredox en utilisant le réactif de Langlois comme source radicalaire et le mésityl d'acridinium comme organophotocatalyseur dans le chloroforme et l'alcool trifluoroéthylique (TFE) (Figure 87). Initialement le radical CF_3 est généré à partir du photocatalyseur excité. Le radical CF_3 s'additionne sur l'alcène pour former un intermédiaire radicalaire. Cet intermédiaire va subir un transfert d'atome d'hydrogène avec l'alcool trifluoroéthylique (TFE) pour former le produit désiré ainsi que le radical dérivé du TFE. Ce radical va subir un transfert d'hydrogène avec le thiol pour régénérer le TFE.¹⁹³

¹⁹² Nagib, D. A.; MacMillan, D. W. *Nature* **2011**, 480 (7376), 224-228

¹⁹³ Wilger, D. J.; Gesmundo, N. J.; Nicewicz, D. A. *Chem. Sci.* **2013**, 4 (8), 3160-3165

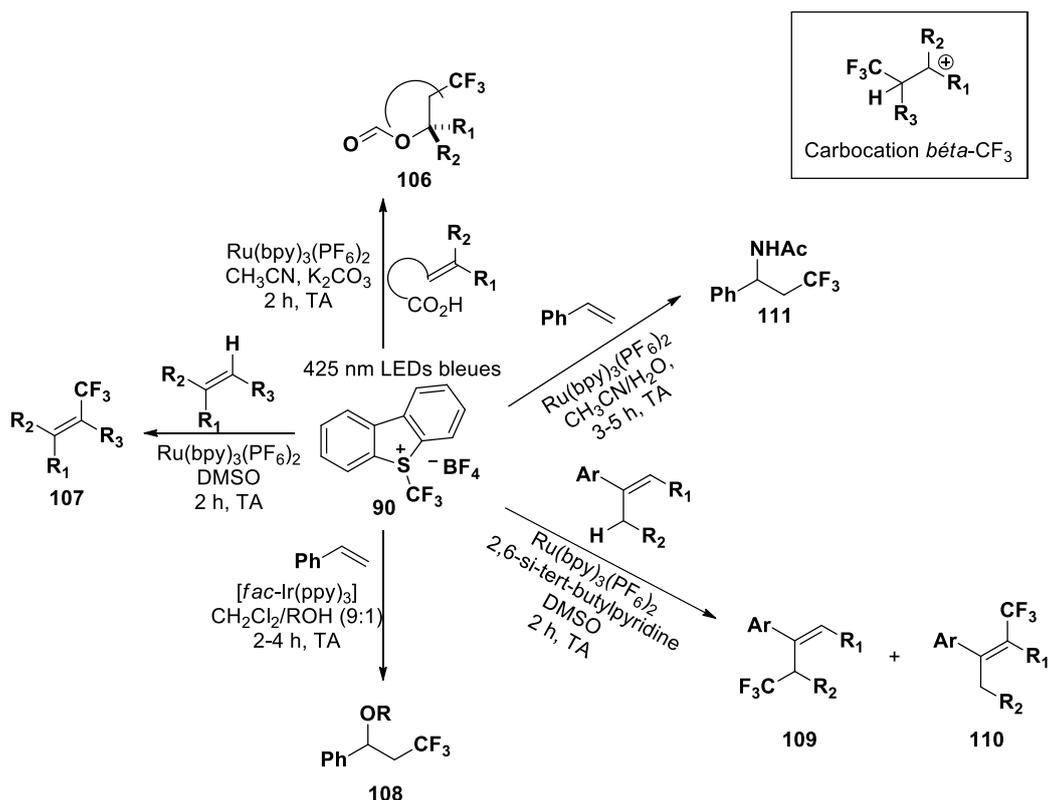


Figure 88: Trifluorométhylation, hydroxytrifluorométhylation et aminotrifluorométhylation d'alcènes en présence du réactif d'Umemoto photocatalysée.

II.3.2 Trifluorométhylation radicalaire par électrosynthèse

Le principal inconvénient de la formation de radicaux par catalyse photorédox est le coût et la criticité des métaux constituant les photocatalyseurs (Ru, Ir) de ce fait, des méthodes de génération plus douces et moins onéreuses ont été développées. Dans ce contexte, l'utilisation d'une activation électrochimique semble être appropriée pour remplacer un catalyseur photorédox par un flux direct d'électrons bien moins coûteux. De plus, les réactions électrochimiques se déroulent généralement dans des conditions douces, à température ambiante.

Le radical CF₃• peut être généré électrochimiquement soit par oxydation anodique soit par réduction cathodique. La réaction qui va être utilisée dépendra de la nature de la source de CF₃ utilisée. Si le précurseur du radical CF₃• est capable de céder un électron, le précurseur sera oxydé, cet électron sera transféré à l'anode qui est chargée positivement. Si la source de CF₃ est capable d'accepter un électron à la cathode (électrode chargée négativement) alors il sera réduit. Cependant, l'oxydation anodique reste la méthode de génération la plus

commune, dû au fait qu'il est plus facile d'utiliser une réaction de réduction inerte (réduction des protons en hydrogène gazeux) afin d'équilibrer la cellule électrochimique qu'une réaction d'oxydation inerte.

II.3.2.1 Trifluorométhylation par oxydation anodique

a) Trifluorométhylation utilisant le triflate de zinc $Zn(SO_2CF_3)_2$

En 2014, Baran et son équipe ont développé une méthode de trifluorométhylation anodique d'hétérocycles avec du $Zn(SO_2CF_3)_2$ comme source de radical $CF_3\cdot$ (Figure 89 b)). Ils ont comparé les résultats obtenus par rapport à une réaction initiée par des peroxydes et plus particulièrement par l'ajout d'hydroperoxyde de tert-butyle (TBHP) (Figure 89 a)) et ils ont démontré que l'utilisation de l'électrochimie permettait d'augmenter les rendements pour la plupart des exemples.

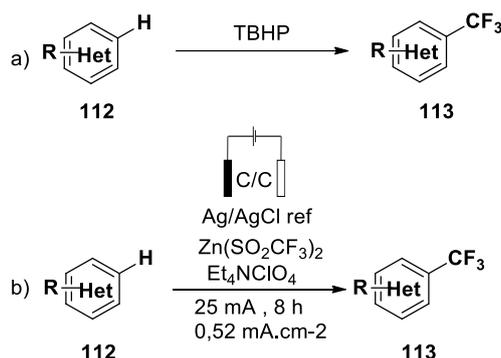


Figure 89: Trifluorométhylation d'arènes et d'hétéroarènes a) en présence de TBHP et b) en présence de $Zn(SO_2CF_3)_2$.

L'oxydation du trifluorométhanesulfinate de zinc permet la formation du radical $CF_3\cdot$ qui va réagir sur l'hétérocycle pour former le produit désiré avec un rendement de 53% en électrosynthèse contre un rendement de 25% avec la méthode classique (Figure 90).

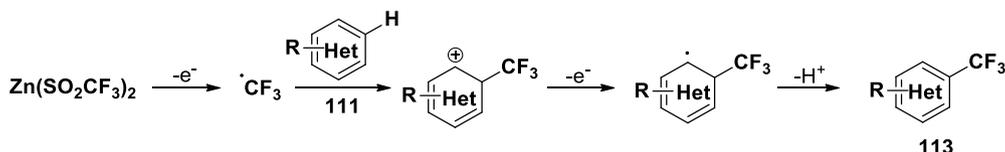


Figure 90: Mécanisme de la trifluorométhylation électrochimique.

Cette différence de rendement peut être expliquée par une différence de vitesse de génération des radicaux $CF_3\cdot$ puisqu'une addition plus lente du TBHP a permis d'obtenir des rendements similaires aux conditions électrochimiques. En effet, en électrosynthèse il est

possible de contrôler soit le potentiel soit le courant ce qui permet de contrôler la cinétique de formation des radicaux. En condition classique seule la vitesse d'ajout du peroxyde est contrôlable, il est ainsi impossible de contrôler la vitesse de formation des radicaux $\text{CF}_3\cdot$ ce qui a entraîné une production trop rapide du radical $\text{CF}_3\cdot$ et une baisse du rendement due à la formation de sous-produits.²⁰¹

b) Trifluorométhylation utilisant le réactif de Langlois

Le triflinate de sodium ou réactif de Langlois ($\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$)²⁰² est un précurseur très utilisé ces dernières années en raison de son faible coût, de sa simplicité d'utilisation et de sa grande disponibilité.

Cantillo *et al.* ont développé en 2018 une réaction d'oxytrifluorométhylation d'alcènes en utilisant le réactif de Langlois comme source de radical $\text{CF}_3\cdot$ en présence d'eau (Figure 91).

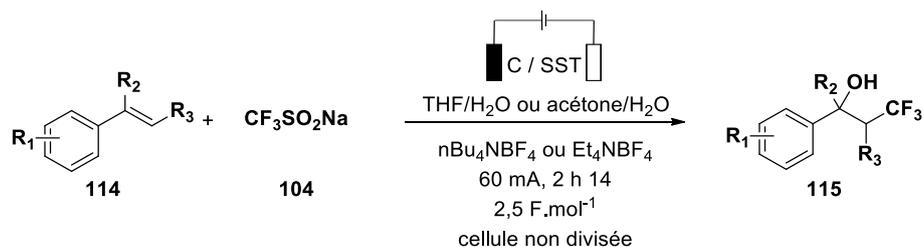


Figure 91 : Oxytrifluorométhylation d'alcènes en présence du réactif de Langlois via une oxydation anodique.

Tout d'abord le réactif de Langlois est oxydé à la surface de l'anode, le radical $\text{CF}_3\cdot$ formé après extrusion du SO_2 peut s'ajouter sur l'alcène pour former un intermédiaire radicalaire, qui subit une seconde oxydation anodique pour former un carbocation $\beta\text{-CF}_3$. Le produit d'oxytrifluorométhylation est obtenu par addition nucléophile d'un ion hydroxyde obtenu *via* la réduction cathodique de l'eau (Figure 92). Une grande variété de composés a été synthétisée avec de bons à excellents rendements (27-96%).²⁰³

²⁰¹ O'Brien, A. G.; Maruyama, A.; Inokuma, Y.; Fujita, M.; Baran, P. S.; Blackmond, D. G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2014**, 53 (44), 11868-11871

²⁰² Langlois, B. R.; Laurent, E.; Roidot, N. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32 (51), 7525-7528

²⁰³ Jud, W.; Kappe, C. O.; Cantillo, D. *Chemistry* **2018**, 24 (65), 17234-17238

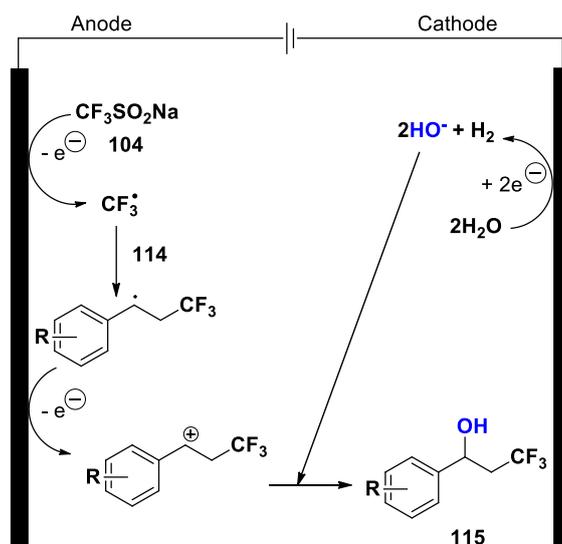


Figure 92: Mécanisme réactionnel d'oxytrifluorométhylation.

La même année, Lei et son équipe ont également réalisé une réaction d'oxytrifluorométhylation électrochimique de styrènes en utilisant le réactif de Langlois. Différents alcools ont été testés comme nucléophile et les produits souhaités ont été synthétisés avec de bons rendements (49-89%). Un nucléophile aminé a aussi été testé cependant des rendements plus faibles (39-43%) ont été observés (Figure 93).²⁰⁴

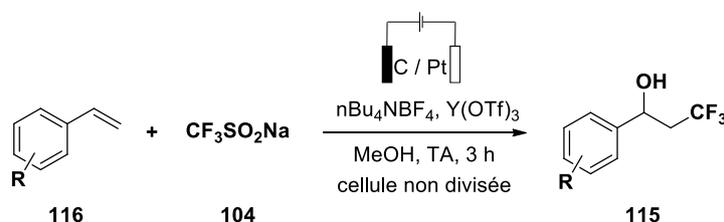


Figure 93: Oxytrifluorométhylation de styrènes en présence du réactif de Langlois via une oxydation anodique

En 2020, le groupe de Claraz et Masson a mis au point une méthode de trifluorométhylation électrochimique couplée à une cycloaddition [3+2] d'allylamine à l'aide du réactif de Langlois. Cette méthode permet la formation d'imidazolines et oxazolidines trifluorées avec de bons rendements (Figure 94).²⁰⁵

²⁰⁴ Zhang, L.; Zhang, G.; Wang, P.; Li, Y.; Lei, A. *Org. Lett.* **2018**, *20* (23), 7396-7399

²⁰⁵ Claraz, A.; Djian, A.; Masson, G. *Org. Chem. Front.* **2021**, *8* (2), 288-296

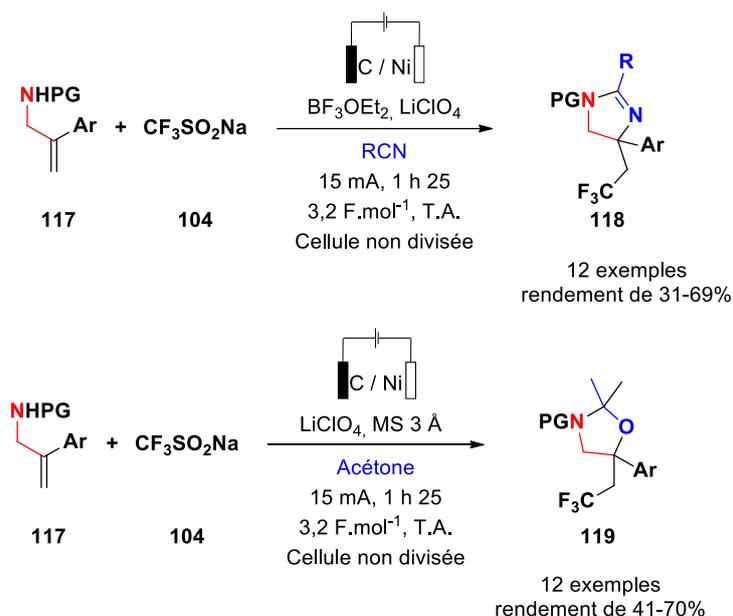


Figure 94: Trifluorométhylation électrochimique d'allyl amines.

Dernièrement, le groupe de Poisson et Castanheiro a développé une méthode de difluorométhylation électrochimique de dérivés d'énamides et d'hydroxydifluorométhylation d'alcènes à l'aide du difluoromethanesulfinate ($\text{CF}_2\text{HSO}_2\text{Na}$) comme précurseur du radical CF_2H . Cette méthode a donné accès à 20 exemples de difluorométhylation d'énamides et 23 exemples d'hydroxydifluorométhylation des alcènes avec des rendements de bons à excellents (29-89% et 43-87%) (Figure 95).²⁰⁶

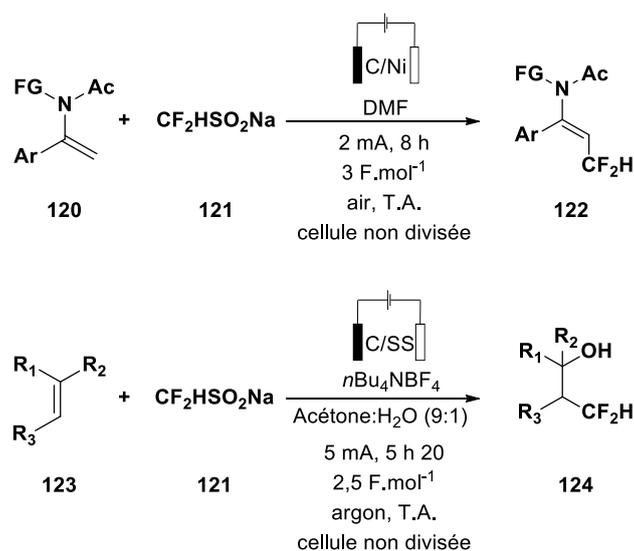


Figure 95: Difluorométhylation électrochimique de dérivés d'énamides et d'hydroxydifluorométhylation d'alcènes.

²⁰⁶ Luan, S.; Castanheiro, T.; Poisson, T. *Org. Lett.* **2023**, 25 (10), 1678-1682

Lin et Sauer ont mis au point une réaction électrochimique de chlorotrifluorométhylation d'alcènes. Les produits ont été produits à partir du réactif de Langlois et du chlorure de magnésium (MgCl_2) comme donneur de radicaux $\text{CF}_3\cdot$ et $\text{Cl}\cdot$ (Figure 96). Le mécanisme est identique aux précédentes méthodes concernant la formation du radical $\text{CF}_3\cdot$. Le chlorure de magnésium forme un complexe $([\text{Mn}^{\text{III}}]-\text{Cl})$ avec l'acétate de manganèse qui est oxydé à l'anode pour donner le complexe $\text{Mn}(\text{III})-\text{Cl}$ qui va s'additionner sur l'alcène radicalaire et produire le composé chloré et trifluoré avec des rendements de bons à excellents (46-85%).²⁰⁷

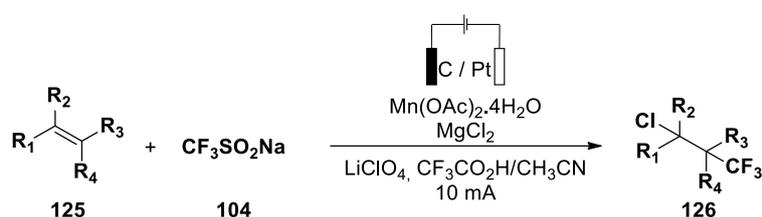


Figure 96: Chlorotrifluorométhylation d'alcènes en présence du réactif de Langlois via une oxydation anodique.

II.3.2. Trifluorométhylation par réduction cathodique

Le premier exemple d'une trifluorométhylation d'arènes et d'hétéroarènes *via* une réduction cathodique a été développé par Kappe et Cantillo, en 2019 (Figure 97). Le chlorure de trifluorométhane sulfonyle qui est un liquide peu couteux et facile à manipuler a été utilisé comme source de radical $\text{CF}_3\cdot$.

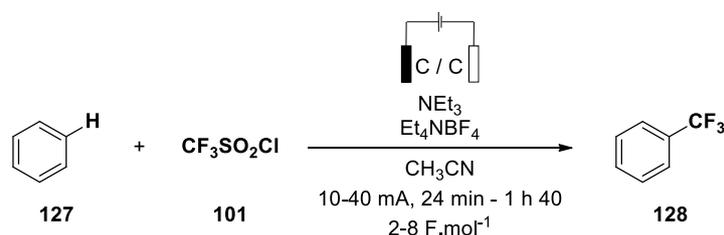


Figure 97: Trifluorométhylation d'arènes en présence du réactif de Langlois via une réduction cathodique.

L'addition de triéthylamine permet de former *in situ* un complexe de triflylammonium qui est très instable et qui peut se décomposer en produits non électroactifs (le N,N-diethyl-1,1,1-

²⁰⁷ Sauer, G. S.; Lin, S. *ACS Catal.* **2018**, 8 (6), 5175-5187

II.3.3. Trifluorométhylation par électrosynthèse couplée

Le groupe de Zheng a décrit la formation du radical $\text{CF}_3\cdot$ *via* une oxydation anodique et une réduction cathodique. Initialement le bromure de tetrabutyl ammonium (nBu_4NBr) qui joue le rôle d'électrolyte, est oxydé à l'anode pour former du dibrome qui va réagir sur le réactif de Langlois pour former une liaison O-Br, ce composé va ensuite être réduit à la cathode pour former après départ du SO_2 le radical $\text{CF}_3\cdot$. L'addition du radical $\text{CF}_3\cdot$ sur l'alcène suivi d'une cyclisation intramoléculaire permet la formation d'un second intermédiaire radicalaire qui après oxydation et élimination d'un proton permet d'obtenir l'oxindole souhaité avec des rendements de bons à excellents (59-90%) (Figure 100 et Figure 101).²⁰⁹

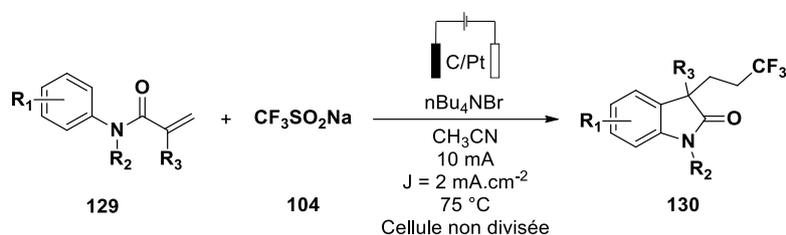


Figure 100: Trifluorométhylation par oxydation et réductions couplées.

²⁰⁹ Jiang, Y.-Y.; Dou, G.-Y.; Xu, K.; Zeng, C.-C. *Org. Chem. Front.* **2018**, 5 (17), 2573-2577

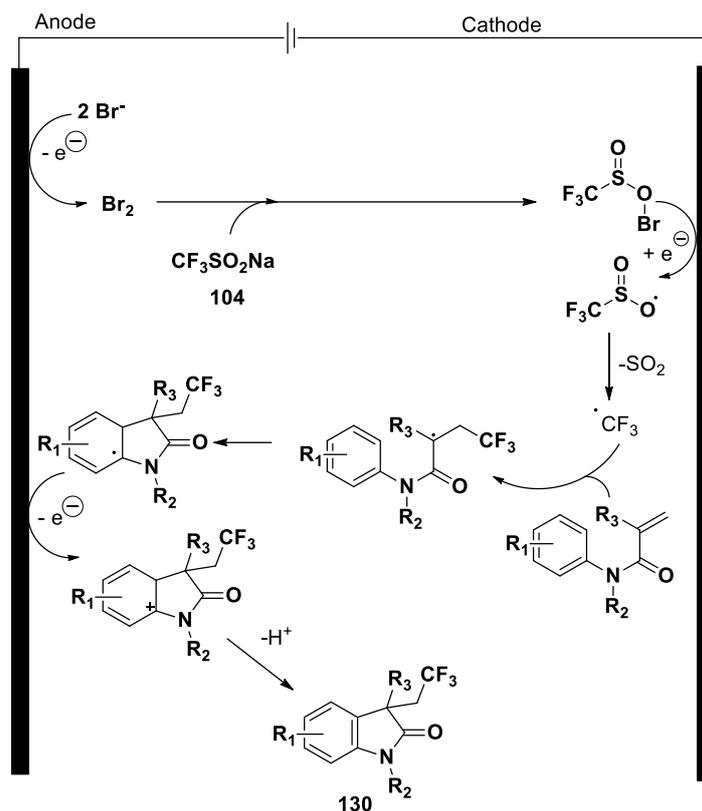


Figure 101: Mécanisme réactionnel de la trifluorométhylation couplée.

III- Les Pyridones

III.1. Intérêt des pyridones

Les pyridones sont des hétérocycles azotés constitués d'un cycle aromatique à six chaînons et d'une fonction carbonyle. Il existe deux types de pyridones, les 2-pyridones et les 4-pyridones qui diffèrent en fonction de l'emplacement de l'atome d'azote par rapport au groupement carbonyle.

Les pyridones sont des hétérocycles avec des propriétés intéressantes en chimie médicinale car elles sont de bons accepteurs et donneurs de liaisons hydrogène. Elles sont très utilisées dans la synthèse d'hétérocycles comme les quinolines, les β -lactames, les quinolizidines, les pyridines, les pipéridines et les indolizidines.²¹⁰ La présence du noyau pyridone impacte également les propriétés physico-chimiques des molécules/biomolécules, notamment en

²¹⁰ Mehiaoui, N.; Kibou, Z.; Gallavardin, T.; Leleu, S.; Franck, X.; Mendes, R. F.; Paz, F. A. A.; Silva, A. M. S.; Choukchou-Braham, N. *Res. Chem. Intermed.* **2021**, *47* (4), 1331-1348

modulant leurs lipophilies, leurs solubilités et leurs stabilités métaboliques. Le cycle pyridone contrairement aux hétérocycles azotés tel que la pyridine, est neutre et moins lipophile.²¹¹

Les 2-pyridinones sont aussi appelées 2-hydroxypyridines en raison de leur deuxième forme tautomère (Figure 102).²¹² Influencée par la nature électronique des substituants sur l'hétérocycle la forme céto (ou pyridone) prédomine en phase solide et en solution.²¹³ Cependant, l'équilibre est plus ou moins déplacé en fonction du pH et des conditions de solvatation. Pour la suite du manuscrit, nous utiliserons la 2-pyridinone.

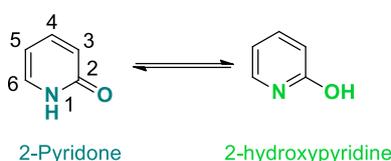


Figure 102: Forme tautomères de la 2-pyridinone.

Les 2-pyridones sont des motifs structuraux privilégiés, on les retrouve dans divers produits naturels bioactifs^{214,215,216,217} et des produits pharmaceutiques²¹⁸, comme par exemple (i) la lyconadine A qui a des propriétés anticancéreuses,²¹⁹ (ii) l'huperzine A qui est un inhibiteur de l'acétylcholinestérase (AChE),²²⁰ (iii) un inhibiteur de la NNRT du VIH,²²¹ (iv) la pirfénidone qui est utilisée dans le traitement de fibrose pulmonaire idiopathique²²² et (v) la milrinone utilisée contre l'insuffisance cardiaque (Figure 103).²²³

²¹¹ Brown, D. G.; Smith, G. F.; Wobst, H. J. *J. Med. Chem.* **2020**, *63* (12), 6251-6275

²¹² Beak, P.; Fry, F. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95* (5), 1700-1702

²¹³ Forlani, L.; Cristoni, G.; Boga, C.; Todesco, P. E.; Del Vecchio, E.; Selva, S.; Monari, M. *Arkivoc* **2002**, *11*, 198-215

²¹⁴ Cutler, H. G.; Jacyno, J. M. *Agric. Biol. Chem.* **1991**, *55* (10), 2629-2631

²¹⁵ Alfatafta, A. A.; Gloer, J. B.; Scott, J. A.; Malloch, D. *J. Nat. Prod.* **1994**, *57* (12), 1696-1702

²¹⁶ Jessen, H. J.; Gademann, K. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27* (8), 1168-1185

²¹⁷ Pouny, I.; Batut, M.; Vendier, L.; David, B.; Yi, S.; Sautel, F.; Arimondo, P. B.; Massiot, G. *Phytochemistry* **2014**, *107*, 97-101

²¹⁸ Zhang, Y.; Pike, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2021**, *38*, 127849

²¹⁹ Kobayashi, J.; Hirasawa, Y.; Yoshida, N.; Morita, H. *J. Org. Chem.* **2001**, *66* (17), 5901-5904

²²⁰ Xu, Z.-Q.; Liang, X.-M.; Juan, W.; Zhang, Y.-F.; Zhu, C.-X.; Jiang, X.-J. *Cell Biochem. Biophys.* **2012**, *62* (1), 55-58

²²¹ Lv, N.; Tian, Y.-Q.; Zhang, F.-G.; Ma, J.-A. *Synlett* **2019**, *30* (05), 605-609

²²² Widemann, B. C.; Babovic-Vuksanovic, D.; Dombi, E.; Wolters, P. L.; Goldman, S.; Martin, S.; Goodwin, A.; Goodspeed, W.; Kieran, M. W.; Cohen, B.; et al. *Pediatr. Blood Cancer* **2014**, *61* (9), 1598-1602

²²³ Hasegawa, G. R. *Clin. Pharm.* **1986**, *5* (3), 201-205

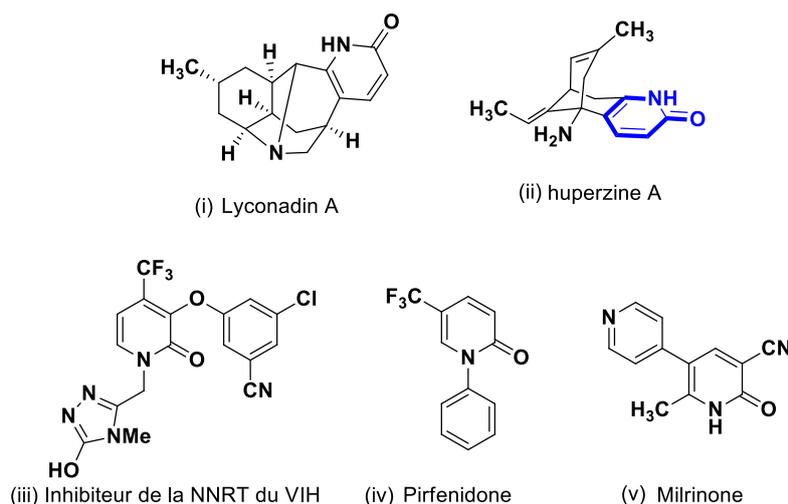


Figure 103: Pyridinone ayant des propriétés pharmaceutiques.

III.2. Méthode de trifluorométhylation de pyridones

La trifluorométhylation de ces composés étant très intéressante différentes méthodologies permettant une trifluorométhylation directe et régiosélective ont été développées. Cependant, les pyridinones étant des hétérocycles déficients en électrons, les produits trifluorométhylés sont souvent obtenus avec de faibles rendements.

III.2.1. Trifluorométhylation de pyridones en milieu oxydant

En 1988 le groupe de Ohno, a développé une méthode de trifluorométhylation de composés aromatiques en milieu fortement oxydant en présence de difluorure de xénon (XeF_2) et d'acide trifluoroacétique dans du dichlorométhane (Figure 104).²²⁴ Dans ces conditions, la pyridone trifluorométhylée a été obtenue avec un rendement de 40%. Le difluorure de xénon utilisé en quantité stœchiométrique permet l'activation de l'acide trifluoroacétique pour former le radical $\text{CF}_3\cdot$.²²⁵

²²⁴ Tanabe, Y.; Matsuo, N.; Ohno, N. *J. Org. Chem.* **1988**, 53 (19), 4582-4585

²²⁵ Gregorcic, A.; Zupan, M. *J. Org. Chem.* **1979**, 44 (23), 4120-4122

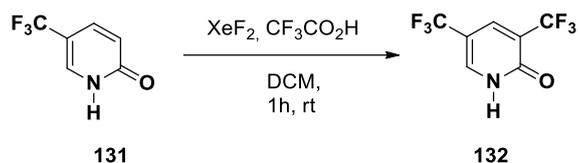


Figure 104: Trifluorométhylation de 2-pyridones en présence de difluorure de xénon.

Une seconde méthode de trifluorométhylation de pyridones utilisant de l'acétate de manganèse(II) comme oxydant fort, du triflate de sodium (NaSO₂CF₃) comme source de groupement trifluorométhyle dans l'acide acétique a été mis au point par le groupe de Jiang (Figure 105).

Initialement le triflate de sodium est oxydé par le manganèse pour former le radical CF₃. Ce dernier va réagir par addition radicalaire sur la pyridinone pour former un intermédiaire radicalaire. Une seconde oxydation de cet intermédiaire a lieu pour former une espèce cationique qui par élimination permettra l'obtention des produits trifluorométhylés désirés avec des rendements modérés à très bons (54 à 84% sur 12 exemples décrits).²²⁶

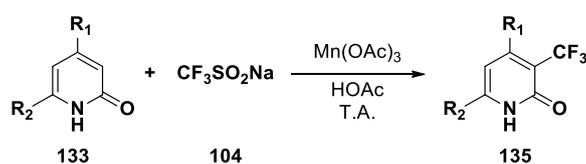


Figure 105: Trifluorométhylation des 2-pyridinones développée par l'équipe de Zou.

III.2.2. Trifluorométhylation de pyridones cupro-catalysée

Une méthode de trifluorométhylation catalysée par de l'acétate de cuivre en présence de trifluorométhylméthylsilane (TMSCF₃) comme source de CF₃, d'un excès de fluorure de potassium et de (Bis(trifluoroacetoxy)iodo)benzène (PIFA) a été développée par Prakash et son équipe (Figure 106).²²⁷

²²⁶ Zhang, P.-Z.; Li, C.-K.; Zhang, G.-Y.; Zhang, L.; Jiang, Y.-J.; Zou, J.-P. *Tetrahedron* **2016**, 72 (23), 3250-3255

²²⁷ Krishnamurti, V.; Munoz, S. B.; Ispizua-Rodriguez, X.; Vickerman, J.; Mathew, T.; Surya Prakash, G. K. *Chem. Commun.* **2018**, 54 (75), 10574-10577

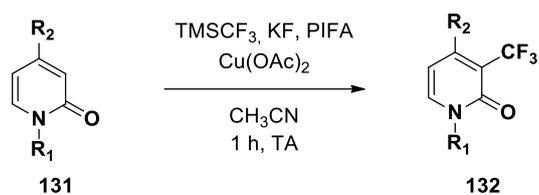


Figure 106: Trifluorométhylation de pyridones cupro-catalysée.

L'anion CF_3^- est libéré suite à la formation du TMSF puis l'échange de ligand avec le PIFA formant l'intermédiaire [I] qui pourra donner le radical CF_3^\cdot et le radical iodosyle suite à un clivage homolytique de la liaison I(III)-CF_3 . Le radical CF_3^\cdot peut également être obtenu à partir du cuivre (I) suite à un transfert mono électronique qui permet de régénérer le cuivre (II) et fermer le cycle catalytique. Puis le radical CF_3^\cdot ainsi formé pourra s'additionner sur la pyridone pour former un intermédiaire radicalaire qui est ensuite oxydé par le cuivre (II) pour donner un carbocation. Finalement la déprotonation de ce carbocation permet d'obtenir les pyridones trifluorées avec des rendements modérés à bons (44-79%) (Figure 107). Il est important de noter que la réaction fonctionne également sans cuivre cependant des rendements inférieurs sont obtenus.

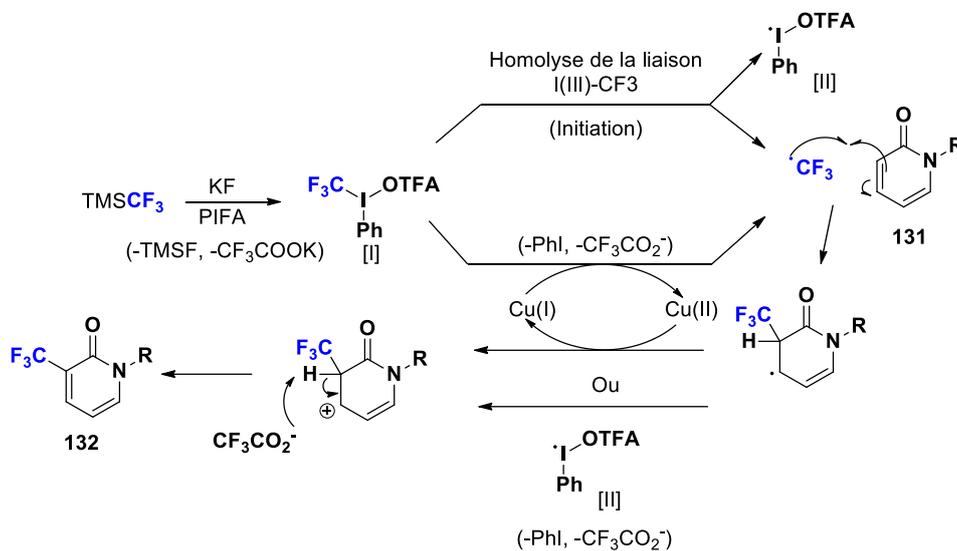


Figure 107: Mécanisme réactionnel de la trifluorométhylation cupro-catalysée en présence de PIFA.

III.2.3. Trifluorométhylation de pyridones photocatalysée

Bien que les méthodes précédemment décrites permettent la formation de pyridones trifluométhylés avec de bons rendements, elles utilisent des composés chimiques coûteux (sources de CF₃, métaux de transition) et toxiques qui génèrent des déchets non recyclables et dangereux pour l'environnement. Plus récemment des méthodes utilisant une catalyse photoredox sous lumière visible ont été développées.

En 2015, le groupe de Stephenson a mis au point une trifluorométhylation d'hétérocycles par activation photochimique (Figure 108). La réaction fait intervenir la pyridine *N*-oxyde qui active l'anhydride trifluoroacétique (TFAA) en formant un intermédiaire réactionnel possédant un potentiel de réduction de $E_{1/2}^{\text{red}} = -1,21$ V par rapport à l'électrode de calomel saturée dans l'acétonitrile. Cet intermédiaire va être réduit *via* un transfert monoélectronique par le photocatalyseur (Ru(bpy)₃Cl₂) préalablement excité. Suite à cela, une pyridine et un radical trifluorocarboxylate vont être libérés. Un réarrangement radicalaire va permettre de former le radical CF₃• qui s'additionne sur la pyridinone pour former un deuxième intermédiaire radicalaire et qui après oxydation et élimination de proton permet l'obtention de la pyridone trifluométhylée.²²⁸

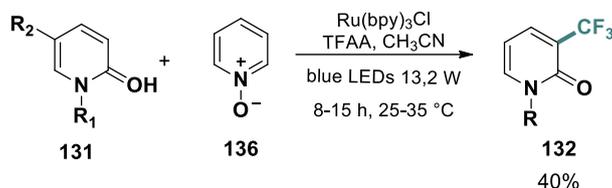


Figure 108: Trifluorométhylation de la 2-pyridone développée par le groupe de Stephenson.

En 2020, l'équipe de Jin a également développé une trifluorométhylation d'arènes via une catalyse photo rédox en utilisant l'acide trifluoroacétique comme source de CF₃ (Figure 109). L'ajout du bis(4-chlorophényl) sulfoxide permet de générer un intermédiaire cationique qui

²²⁸ Beatty, J. W.; Douglas, J. J.; Cole, K. P.; Stephenson, C. R. J. *Nat. Commun.* **2015**, 6 (1), 7919

peut être oxydé *via* un transfert monoélectronique par le photocatalyseur (Ru(bpy)₃Cl₂) préalablement excité.²²⁹

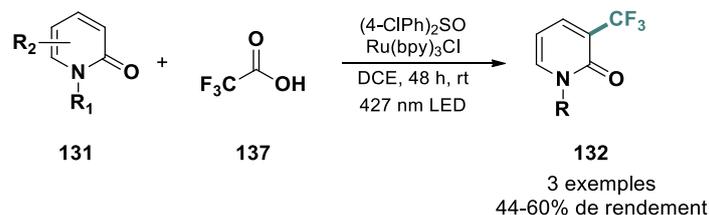


Figure 109: Trifluorométhylation de la 2-pyridone et ses dérivés.

En 2022, l'équipe de Xiao a développé une trifluorométhylation d'arènes photocatalysée dans le visible en utilisant le 4-(diméthylamino)-1-((trifluorométhyl)sulfonyl)pyridin-1-ium (TFSP) comme source de CF₃ (Figure 110). Le TFSP est réduit par le photocatalyseur à l'état excité, l'homolyse de ce radical génère le radical trifluorométhanesulfonyle qui par extrusion du SO₂ libère le radical CF₃.²³⁰

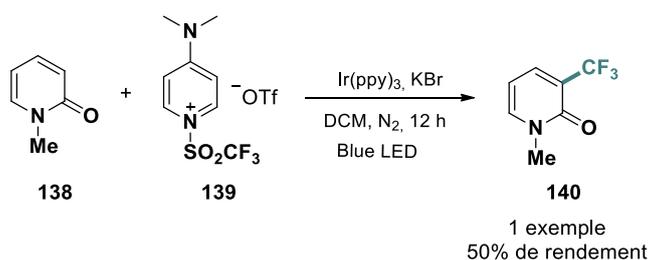


Figure 110: Trifluorométhylation de la 1-méthylpyridin-2(1H)-one.

Toutefois, l'utilisation de métaux nobles peu abondants et très coûteux posent problème. C'est ainsi que notre défi était de développer une méthode de trifluorométhylation directe des 2-pyridinones efficace et respectueuse de l'environnement à faible coût. C'est pourquoi nous avons choisi la méthode d'activation électrochimique permettant ainsi d'éliminer l'utilisation d'oxydants toxiques et polluants. L'inconvénient majeur de l'électrosynthèse organique est la nécessité de travailler en milieu ionique à haute conductivité afin d'assurer le transfert de charge dans la solution. Pour cela un électrolyte support est ajouté au sein du

²²⁹ Yin, D.; Su, D.; Jin, J. *Cell Rep. Phys. Sci.* **2020**, *1* (8), 100141

²³⁰ Xiao, F.; Lin, J.-H.; Hao, F.; Zheng, X.; Guo, Y.; Xiao, J.-C. *Org. Chem. Front.* **2022**, *9* (7), 1982-1985

milieu mais cela engendre un coût supplémentaire et augmente la production de déchets. L'électrosynthèse sans électrolyte est donc importante et reste encore peu exploitée.

IV. Résultats et discussion

IV.1. Synthèse des pyridinones

Diverses méthodes de synthèses des 2-pyridinones ont été développées dans la littérature. La 2(1H)-pyridone commercialement disponible a été substituée avec différents bromures de benzyle en présence de carbonate de potassium dans l'acétone à reflux pendant 48 h.²³¹ La méthode est compatible avec des groupements donneurs tels que des groupes méthyle et méthoxy permettant d'obtenir les produits **131b** et **131c** avec des rendements modérés de 46% et 35% respectivement. Les groupements électroattracteurs (NO₂, CO₂Me, CN, F, CF₃) sont également bien tolérés fournissant les produits de **131d** à **131j** avec des rendements allant de 25-67%. La difonctionnalisation en méta par des groupements méthyle et trifluorométhyle a permis l'obtention des produits **131k** et **131l** avec des rendements de 87% et 42%. La variation du substituant porté par l'atome d'azote a permis d'obtenir les produits de **131m** à **131p**, **131ae** et **131af** constitués d'un groupement phényle, éthylephényle, d'une chaîne allyle et d'une chaîne alkyle avec des rendements compris entre 23 et 72%. La substitution par un méthyle en position C4, C5 et C6 est également possible sur le motif pyridone (**131q** à **131t**, avec des rendements de 33-81%) il est également possible de substituer ces pyridones avec le 1-(bromométhyl)-4-méthylbenzène pour obtenir les produits **131z** à **131ab** (12 à 33%). Toutefois, la position C4 étant la position la plus favorisée, des halogènes tel que le brome et le fluor (**131u** et **131v**) ont été introduits avec de bons rendements (63% et 41% respectivement). L'introduction à cette position par un groupe méthoxy a permis d'obtenir le produit désiré **131w** avec un rendement de 93%. La quinoline-2(1H)-one a permis d'obtenir le produit **6x** avec un bon rendement (76%). La substitution d'un méthyl en position C3 a donné accès au produit **131y** (88%).

de produits benzylés (**131a-131l**) (Figure 111).

²³¹ Caillot, G.; Dufour, J.; Belhomme, M.-C.; Poisson, T.; Grimaud, L.; Pannecoucke, X.; Gillaizeau, I. *Chem. Commun.* **2014**, 50 (44), 5887-5890

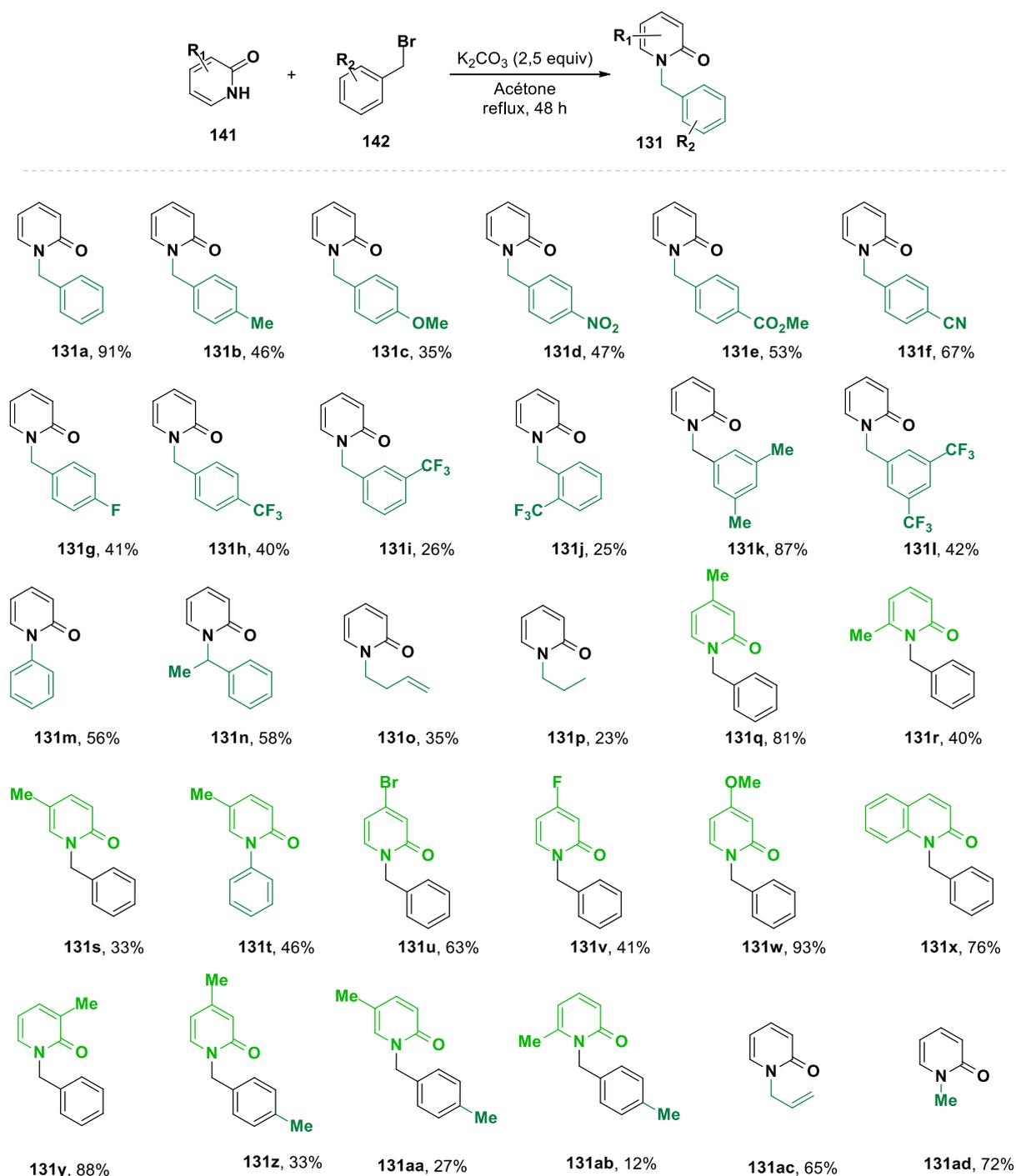


Figure 111: 2-pyridinones synthétisées.

Il était important pour nous, de vérifier la compatibilité de notre méthode avec des 2-pyridinones non protégées, la plupart d'entre elles sont commerciales et donc ne présentent pas de rendements de synthèse (Figure 112).

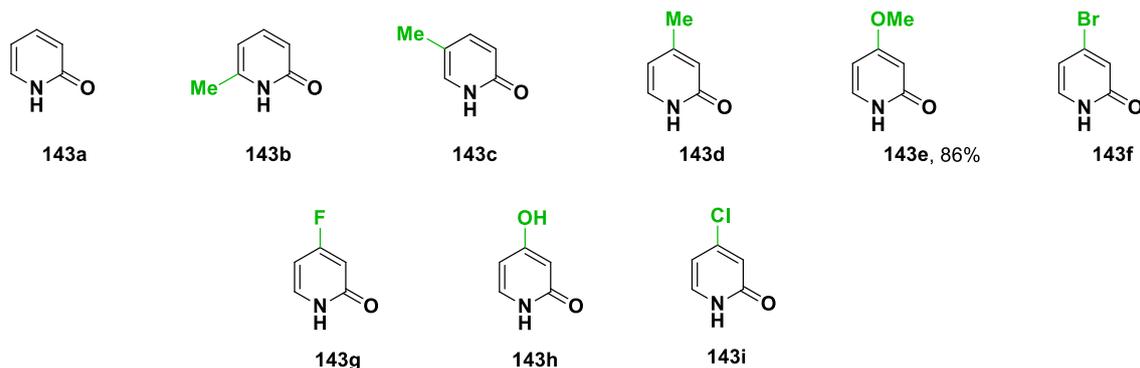


Figure 112: 2-pyridinones non protégées commerciales ou synthétisées.

Pour la synthèse de la 4-méthoxy-2-pyridone, nous avons suivi la méthode décrite par Ritter.²³² Cette pyridinone non protégée a été synthétisée à partir de la 4-méthoxy-2-pyridone-N-oxyle en présence d'anhydride acétique à reflux pendant 6,5 h avec un rendement de 86 % (Figure 113).

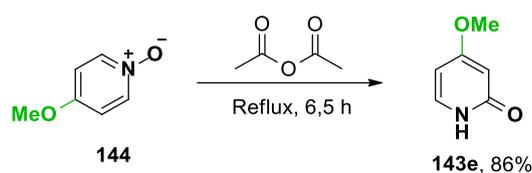


Figure 113: Synthèse de la 4-méthoxy-2-pyridone.

IV.2. Optimisation de la trifluorométhylation électrochimique en cellule conventionnelle

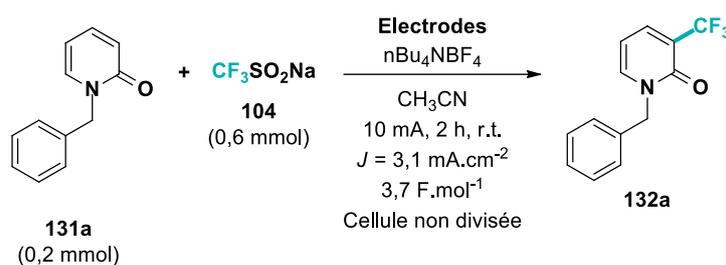
Nous avons débuté notre étude en optimisant la réaction de trifluorométhylation avec la N-benzyl-2-pyridinone (**131a**) comme substrat modèle et le réactif de Langlois (**104**) dans l'acétonitrile séché sur tamis moléculaire de 3 Å. L'acétonitrile seul n'étant pas assez conducteur du tétrafluoroborate de tétrabutylammonium a été utilisé comme électrolyte support. Une cellule électrochimique IKA non divisée de 10 ml a été utilisée. Lors de cette étude, les rendements ont été déterminés par RMN du proton à l'aide du 1,3,5-triméthoxybenzène comme standard interne.

Le premier paramètre que nous avons choisi d'étudier est le couple d'électrodes (Tableau 9). Pour cela, lorsque la réaction initiale a été effectuée avec des électrodes IKA de carbone graphite (8 x 2 x 4 mm) en mode galvanostatique à 10 mA, la 1-benzyl-3-(trifluorométhyl)pyridin-2(1H)-one **132a** a été obtenue avec un rendement de 24% (entrée 1).

²³² FELIX VOSS, S. N., SEBASTIAN WACHTEN, ANDRE WELBERS, STEFANIE RITTER. *Patent Application Publication*,

La réaction avec des électrodes en carbone vitreux (8 x 2 x 4 mm) a entraîné une baisse importante du rendement (15%) (Entrée 2). Cependant, l'utilisation d'une électrode de platine (8 x 2 x 4 mm) en anode avec une cathode en graphite a permis d'améliorer légèrement le rendement avec une hausse de 6% (30%) (Entrée 3). Cependant le platine étant un matériau très coûteux, une électrode de graphite semble être une meilleure alternative au vu de son coût beaucoup moins important et de sa facilité d'entretien.

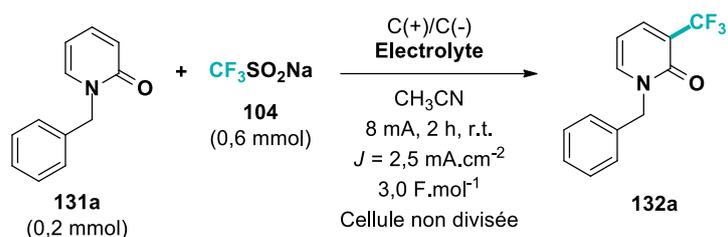
Tableau 9: Influence du couple d'électrode



Entrée	Electrodes	Rendement(%)
1	Gr(+)/Gr(-)	24
2	CGI(+)/CGI(-)	15
3	Pt(+)/C(-)	30

L'électrolyte support joue un rôle crucial pour la réaction, en effet il permet d'assurer la bonne conductivité du milieu, comme indiqué dans le chapitre introductif, il forme une couche externe de Helmholtz à la surface de l'électrode c'est pourquoi il est important d'étudier sa nature (Tableau 10). Dans cette étude les électrolytes fluorés ($n\text{Bu}_4\text{NBF}_4$ et $n\text{Bu}_4\text{NPF}_6$) expérimentés ont permis d'obtenir des rendements de 30%. (entrées 1-2). Cependant, le perchlorate de lithium et le perchlorate de tétrabutylammonium permettent d'obtenir des rendements légèrement supérieurs de 34 et 33% respectivement (entrées 3-4). La différence entre ces résultats n'étant pas significatives, notre choix s'est arrêté sur le perchlorate de lithium car il est plus simple de l'éliminer lors de l'étape de purification.

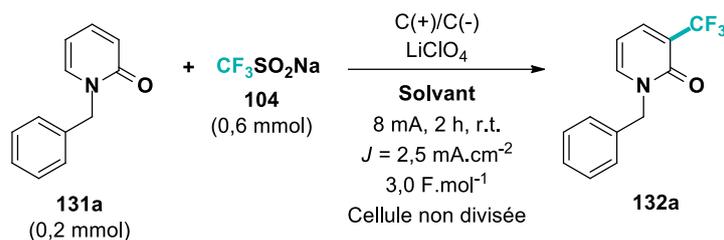
Tableau 10: Influence de la nature de l'électrolyte.



Entrée	Electrolyte	Rendement (%)
1	$n\text{Bu}_4\text{NBF}_4$	31
2	$n\text{Bu}_4\text{NPF}_6$	30
3	LiClO_4	34
4	$n\text{Bu}_4\text{NClO}_4$	33

Le réactif de Langlois n'étant pas soluble dans l'acétonitrile, l'enjeu était de trouver un co-solvant permettant de solubiliser le sulfinate afin de transposer la réaction en flux continu tout en maintenant le transfert de charge (Tableau 11). L'ajout d'eau, qui est un solvant polaire, a permis de maintenir une bonne conductivité et de solubiliser les sels présents. L'étude du ratio acétonitrile/eau a permis de démontrer qu'un ratio de 9:1 ou 8:2 acétonitrile/eau permettait d'obtenir des rendements plus élevés (40 et 43% respectivement, entrées 2-3). Cependant lorsque le ratio acétonitrile/eau est de 7:3, un rendement plus faible est obtenu (entrée 4)

Tableau 11: Influence du solvant.

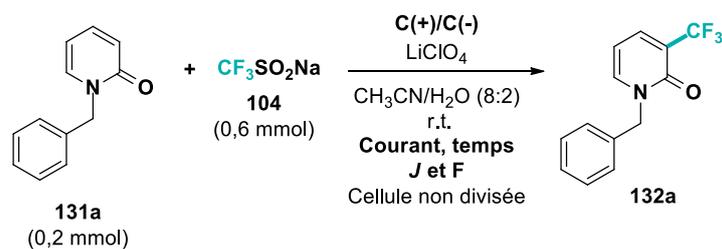


Entrée	Solvant	Rendement (%)
1	CH ₃ CN	34
2	CH ₃ CN/H ₂ O (9/1)	40
3	CH ₃ CN/H ₂ O (8/2)	43
4	CH ₃ CN/H ₂ O (7/3)	34

Nous avons ensuite étudié l'influence du temps et du courant (Tableau 12). Ainsi, une augmentation du temps de réaction avec une charge de 4.5 F.mol^{-1} a permis l'obtention du produit trifluorométhylé avec un rendement de 52%. (Entrée 2).

Au vu des rendements corrects mais ne dépassant pas les 52%, un très faible courant en combinaison avec une augmentation du temps de réaction afin d'améliorer la sélectivité de la réaction et permettre une conversion totale ont été testés. Ainsi, un rendement de 38% a été obtenu avec un courant de 2 mA avec un temps de réaction de 6 h cependant la charge appliquée était plus faible dans ces conditions (Entrée 3). La conversion n'étant pas totale nous avons augmenté le temps de réaction à 10 h induisant une augmentation de la charge et un rendement satisfaisant de 46% a été obtenu (Entrée 4). Nous avons cependant abandonné cette stratégie car seules les réactions rapides peuvent être réalisées en réacteur fluide.

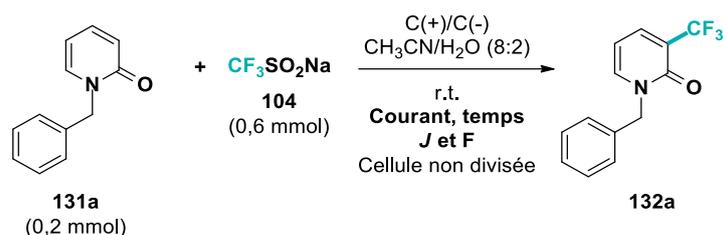
Tableau 12: Influence du courant et du temps sur la réaction.



Entrée	Courant (mA)	Temps (h)	Densité de courant (mA.cm ⁻²)	F (F.mol ⁻¹)	Rendement (%)
1	8	2	2,5	3,0	43
2	8	3	2,5	4,5	52
3	2	6	0,6	2,2	38
4	2	10	0,6	3,7	46

L'objectif étant de développer un procédé le plus vert possible nous avons étudié la réaction en l'absence d'électrolyte support (Tableau 13). En l'absence de perchlorate de lithium avec un temps de réaction identique aux conditions standard (3 h), le produit trifluorométhylé est obtenu avec un rendement inférieur de 41% et une conversion incomplète (entrée 2). Dans ces conditions la réaction étant plus lente nous avons augmenté le temps de réaction afin d'obtenir une conversion totale. Au bout de 5 h, le produit désiré est obtenu avec un rendement 45% avec 21% de produit de départ (Entrée 3). Lorsque le temps de réaction est augmenté à 6 h, le produit a été obtenu avec un rendement satisfaisant de 55%. Dans ces conditions la charge est assez élevée, ce qui peut s'expliquer par une faible conductivité du milieu réactionnel entraine de mauvais rendements faradiques avec un excès d'électrons. (Entrée 4)

Tableau 13: Influence du courant et du temps en absence d'électrolyte support.



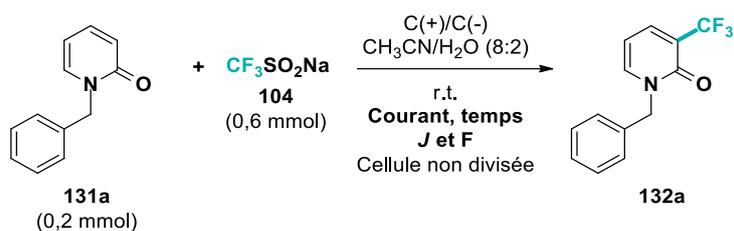
Entrée	Electrolyte (M)	Courant (mA)	Durée (h)	Densité de courant (mA.cm ⁻²)	F (F.mol ⁻¹)	Rendement (%)
1	LiClO ₄	8	3	2,5	4,5	52
2	-	8	3	2,5	4,5	41
3	-	8	5	2,5	7,5	45
4	-	8	6	2,5	9,0	55

Une diminution du rendement a été observée lorsque nous avons multiplié la concentration par deux du substrat de départ, le produit a été obtenu avec un rendement de 37%. (Tableau 14, Entrée 2). En réacteur divisé, la réaction fonctionne également, nous avons obtenu un rendement de 48% (Tableau 14, entrée 3), mais nous avons rencontré des problèmes d'étanchéité du montage et avons abandonné cette stratégie.

Afin d'améliorer la sélectivité de la réaction nous avons effectué la réaction en régime potentiostatique en nous plaçant à 1,3 V, cette valeur de potentiel a été déterminée *via* une étude de voltampérométrie cyclique que nous développerons plus en détails dans la partie mécanisme. Cette étude montre qu'à 1,3 V vs Ag⁺/AgCl seul le réactif de Langlois peut être oxydé. Le produit a été obtenu avec un rendement de 34% au bout de 3 h de réaction (Tableau 14, entrée 4). Une augmentation du temps de réaction à 6 h (Tableau 14, entrée 5). Cette étude indique que la *N*-benzyl-2-pyridinone est oxydée préférentiellement dans les conditions optimisées. Toutefois, nous n'avons pas poursuivi sur cette lancée suite à des problèmes de reproductibilité, sûrement dûs à une dégradation de l'électrode de référence et l'impossibilité d'adapter une électrode de référence sur nos montages en flux continu pour comparaison.

Finalement, un test blanc sans électricité montre que la réaction n'est pas spontanée et prouve ainsi la nécessité de l'électricité dans notre procédé. (Tableau 14, entrée 6).

Tableau 14: Etude de divers paramètres de la réaction telle que la concentration du substrat de départ, en régime potentiostatique, et sans courant.



Entrée	Electrodes	Electrolyte (M)	Solvant	Courant/ Potentiel	Temps (h)	F (F.mol ⁻¹)	Rdt (%)
1	C+/C-		CH ₃ CN/H ₂ O (8/2)	8 mA	6	9,0	55
2 ^a	C+/C-		CH ₃ CN/H ₂ O (8/2)	8 mA	6	9,0	37
3 ^b	C+/C-	LiClO ₄	CH ₃ CN/H ₂ O (8/2)	10	2	3,73	48
4	C+/C-		CH ₃ CN/H ₂ O (8/2)	1.3 V	3		34
5	C+/C-		CH ₃ CN/H ₂ O (8/2)	1.3V	6		36
6	C+/C-		CH ₃ CN/H ₂ O (8/2)		6	0	N .R.

^a : Concentration de substrat multipliée par deux, ^b : réacteur divisé.

IV.3. Etude de l'étendue de la réaction

Suite à l'optimisation de la réaction, nous avons dans un premier temps étudié la robustesse de notre réaction sur différentes 2-pyridinones **1** substituées par un groupement benzylique diversement fonctionnalisé en réacteur conventionnelle (Figure 114). La réaction tolère des substituants en para sur le cycle benzylique, les produits désirés (**132a-132i**) ont été obtenus avec des rendements corrects à bons (31-63%). Cependant, les produits substitués avec un groupement électrodonneur tels que le méthyle (**132b**) ou le méthoxy- (**132c**) sont obtenus avec des rendements plus faibles (45% et 31% respectivement) comparé aux produits substitués avec des groupements électroattracteurs. Cependant, la présence d'un groupement électroattracteur tel que le nitro n'a donné qu'une quantité infime du produit **132d**. Ces rendements plus faibles peuvent être attribués à un courant anodique plus élevé combiné à un potentiel d'oxydation plus faible des pyridinones correspondantes. La cinétique

d'oxydation étant plus rapide, la réaction perd en sélectivité, une seconde réaction parasite de trifluorométhylation sur le cycle benzylique est alors détectée.

Lorsque le groupement benzylique est substitué par deux groupements méthyles en position *mé*ta, seul le produit **132k** bis-trifluorométhylé a été isolé avec un rendement de 38%. Toutefois, lorsque les groupements méthyles sont remplacés par des groupements trifluorométhyles nous n'avons pas observé la formation de bis-trifluorométhylation et nous avons obtenu le produit désiré sélectivement **132i** avec un rendement de 56%. La substitution du cycle benzylique par un groupement trifluorométhyle en position *ortho*, *mé*ta et *para* a permis d'obtenir les produits désirés avec des rendements de 57%, 60% et 63% respectivement.

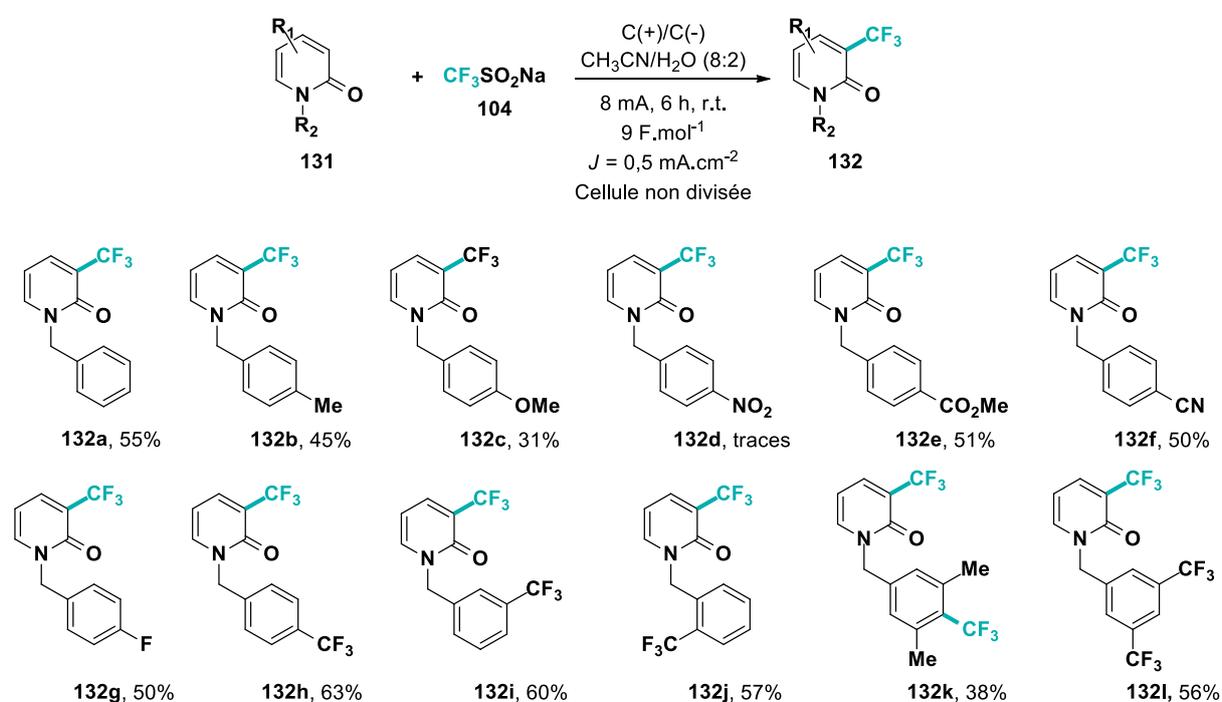


Figure 114: Etude de l'étendue de la réaction de trifluorométhylation de 2-pyridinone substituées par un groupement benzyle diversement fonctionnalité.

Nous avons ensuite étudié l'influence de divers substituants portés par l'atome d'azote afin de tester la compatibilité de notre méthode (Figure 115). La substitution du benzyle par un groupement phényle permet d'obtenir le produit **132m** désiré avec un rendement de 59%. Le phényléthyl est également bien toléré, le produit désiré **132n** étant obtenu avec un rendement de 67%. Cependant, en présence d'un substituant allyle ou alkyle possédant une double liaison, seul des traces des produits **132o** et **132ae** sont obtenues dû à une sur-trifluorométhylation de la double liaison conduisant à de nombreux sous-produits

trifluorométhylés indéterminés. Concernant le *N*-propyl-2-pyridinone le produit de trifluorométhylation **132p** a été obtenu avec un rendement de 40%. Lorsqu'un substituant avec une chaîne carbonée plus courte tel que le méthyle est introduit, le rendement chute considérablement. Le produit **132af** est obtenu avec seulement 15% de rendement, de plus des problèmes de reproductibilité ont été rencontrés probablement liés à la volatilité du produit. Par la suite nous avons étudié l'influence du substituant sur le cycle pyridinone, en substituant le cycle par un groupement méthyle en position C3, C4, C5 et C6. La position C4 est la position la mieux supportée par la réaction avec un rendement de 54% contre 20% et 30% pour les positions 5 et 6. Sans surprise, la substitution par un méthyle de la position C3 ne permet pas la fonctionnalisation et aucun produit de trifluorométhylation n'a été obtenu. La fonctionnalisation de la position C4 par un atome de brome a entraîné une baisse considérable du rendement (19%) en raison d'une débromation directe du noyau pyridinone à l'électrode, le produit **132a** étant isolé en tant que sous-produit avec un rendement de 40%. Malheureusement, la *N*-benzyl-pyridinone-4-fluorés n'était pas un bon partenaire de réaction car seules des traces de la pyridone correspondante ont été observées. Le groupement méthoxy est bien toléré par la réaction avec un rendement de 48% pour la pyridinone associée. Toutefois, la 1-benzyl-quinolone **132x** n'a pas permis la formation du composé désiré. Afin d'éviter la trifluorométhylation sur le cycle benzylique, la stratégie suivie était de bloquer la position en para par un méthyle sur le cycle benzylique, les résultats obtenus n'étaient pas aussi bons que ceux attendus notamment pour le composé **132z**, le rendement a diminué à 45% contre 54% avec le produit non substitué sur le cycle benzylique.

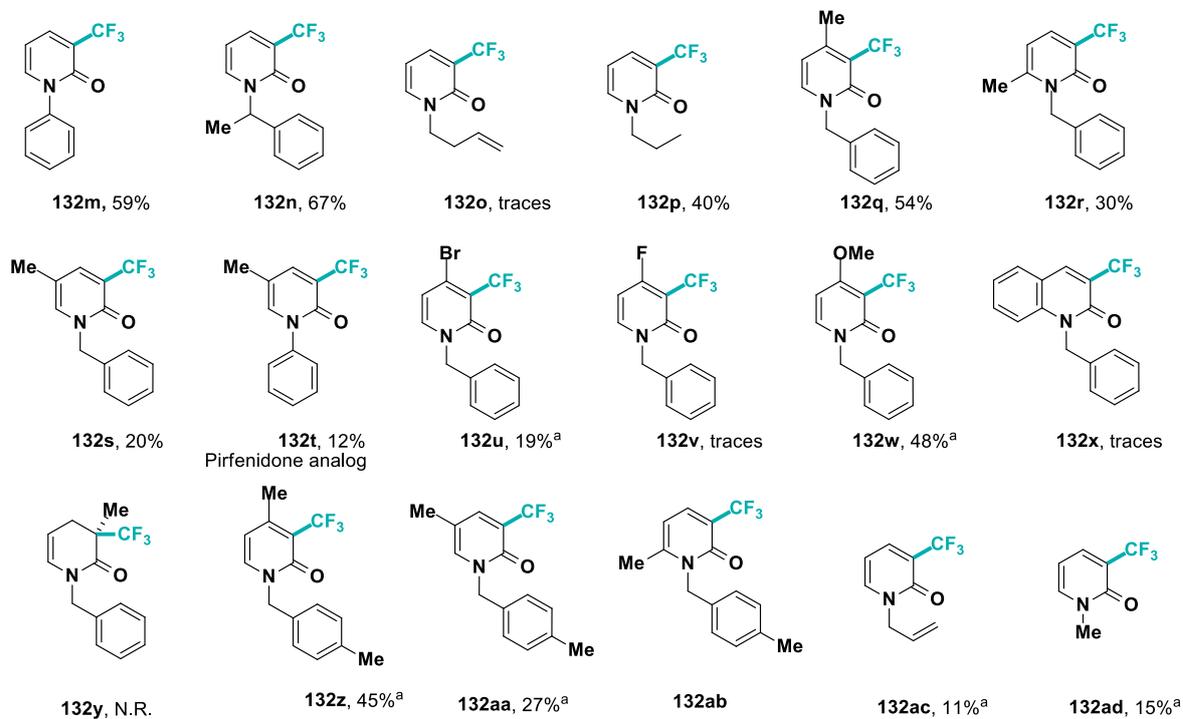
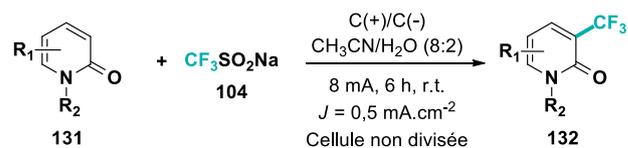


Figure 115: Etude de l'étendue de la réaction de trifluorométhylation des 2-pyridinone.

En faisant l'hypothèse que la réaction suit une loi cinétique d'ordre 0, une corrélation de Hammett montre que la nature du substituant sur le cycle benzyle n'a aucun effet sur la trifluorométhylation électrochimique des pyridinone (Tableau 15 et Figure 116).

Tableau 15: Etude de l'influence des substituants avec la constante σ radicalaire des substituants.

Substituant X	σ radicalaire	Rendement de 3 (%)	log (rdtX/rdtH)
H	0	55	0
<i>p</i> -CF ₃	0.08	63	0.059
<i>p</i> -CO ₂ Me	0.39	51	-0.033
<i>p</i> -F	-0.08	50	-0.041
<i>p</i> -CN	0.46	50	-0.041
<i>m</i> -CF ₃	-0.14	47	-0.068
<i>m</i> -CF ₃ 1	-0.07	61	0.045
<i>p</i> -NO ₂	0.57	1	-1.74

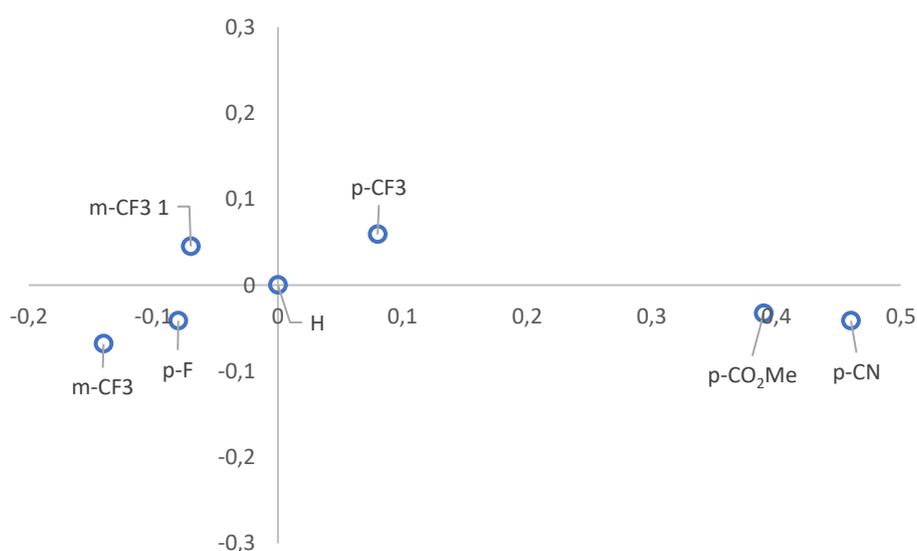


Figure 116: Diagramme de Hammett. $\log (rdtX/rdtH) = f(\sigma)$ des substituants.

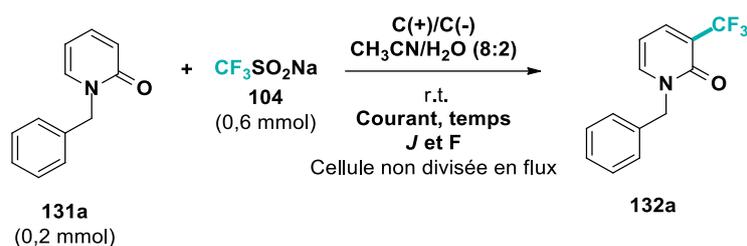
IV.4. Optimisation de la trifluorométhylation électrochimique en réacteur fluïdique

Une fois l'étude de l'étendue de la réaction en cellule électrochimique conventionnelle effectuée, nous avons étudié la réaction en réacteur fluïdique. Une rapide optimisation de la réaction en système fluïdique a été réalisée (Tableau 16). Pour cela, nous avons utilisé le

système électrochimique ElectraSyn Flow commercialisé par IKA (cellule non divisée). Les réactifs d'optimisation utilisés en réacteur conventionnel ainsi que leur concentration sont identiques dans cette étude. Nous avons conservé le même couple d'électrodes et de solvants. Pour rappel, la réaction s'est déroulée sur 0,2 mmol de substrat (**131a**) avec 3 équivalents de réactif de Langlois dans l'acétonitrile/eau (v/v, 8 :2) avec une électrode de graphite (20 x 60 mm) en anode et en cathode.

Les paramètres que nous avons étudiés ici sont l'intensité du courant, le temps de séjour et le volume du réacteur en faisant varier l'espacement entre les électrodes de 0,25 à 0,5 mm. La première expérience effectuée a été réalisée avec un réacteur de 0,3 mL (distance inter-électrode de 0,25 mm), un courant de 15 mA et un temps de séjour de 5 min, le produit désiré a été obtenu avec un rendement de 35%. Toutefois, au-delà d'un temps de séjour de 15 min à 15 mA une dégradation des composés est observée avec une chute du rendement à 16% (entrée 3), avec un temps de résidence de 10 min et un volume de réacteur de 0,3 mL (0,25 mm), le meilleur résultat a été obtenu avec un rendement de 51% (Tableau 16, entrée 2). Cependant, la distance inter-électrode étant très mince, nous avons rencontré des problèmes de bouchage du système suite à la formation d'un précipité à la surface de la cathode qui correspond à un sel non identifié. Nous avons donc poursuivi les investigations avec le joint de 0,5 mm, ce qui correspond à un volume de réacteur de 0,6 mL. Nous avons donc diminué le courant à 8 mA avec un temps de séjour de 10 min, ce qui a permis d'obtenir le produit désiré mais un avec un rendement de 35% (Tableau 16, entrée 6). A partir de ce résultat, nous avons diminué progressivement le temps de séjour pour arriver aux conditions optimales qui correspondent à un temps de séjour de 20 min pour un rendement de 51%. (Tableau 16, entrée 9) Il est important de noter qu'un temps de réaction plus long entraîne la décomposition du produit **132a** par suroxydation dans les conditions électrochimiques (Tableau 16, entrée 10).

Tableau 16: Optimisation de la réaction en réacteur fluide.



Entrée	Temps de résidence (min)	Courant (mA)	Joint (mm)	Densité de courant (mA.cm ⁻²)	F (F.mol ⁻¹)	Rendement (%)
1	5	15	0,25	1,25	7,8	35
2	10	15	0,25	1,25	15,5	51
3	15	15	0,25	1,25	23,3	16
4	2.5	20	0.25	1,67	5,2	22
5	5	20	0.25	1,67	10,4	32
6	10	8	0.5	0,67	4,1	35
7	15	8	0.5	0,67	6,2	34
8	17	8	0.5	0,67	7,1	40
9	20	8	0.5	0,67	8,3	51
10	22	8	0.5	0,67	9,2	40

Une fois les conditions optimales trouvées, nous avons prouvé l'intérêt de l'utilisation de l'électrochimie en flux en mettant en évidence l'impact du passage en réacteur fluide sur la sélectivité de la réaction (Figure 117).

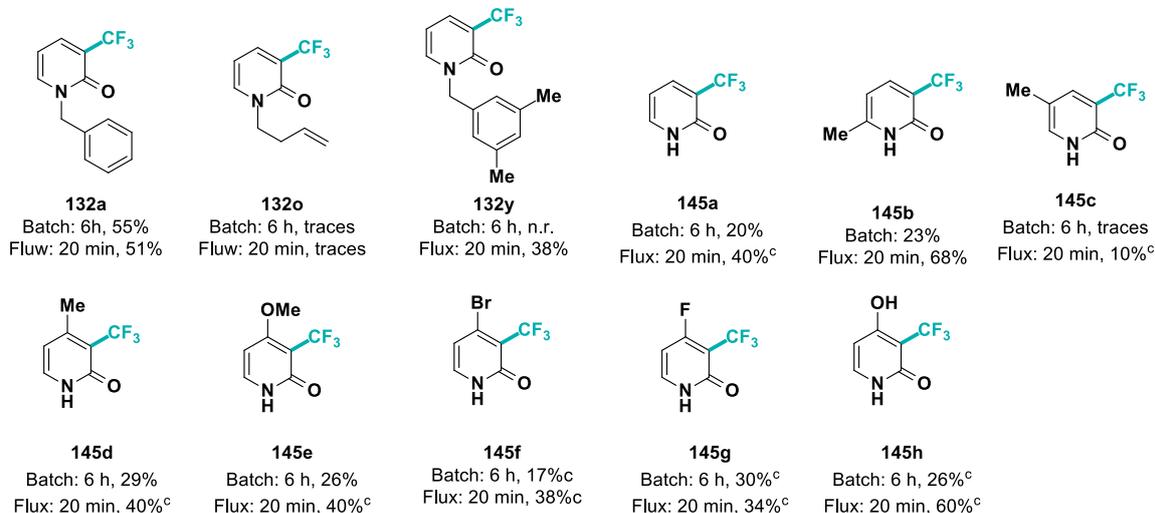
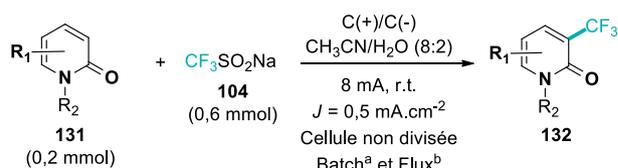


Figure 117: Etude de l'étendue de la réaction de trifluorométhylation de 2-pyridinones.

^aConditions réactionnelles en batch : **1a** (0,2 mmol, 1 equiv), **2** (0,6 mmol, 3 equiv), CH₃CN/H₂O (8 : 2) (10 mL), cellule non-divisée IKA, électrodes en graphite (8 x 2 x 40 mm), courant constant = 8 mA ($J = 0,5 \text{ mA.cm}^{-2}$), sous argon à température ambiante pendant 6 h (8,9 F, Q = 172.8 C). ^bConditions réactionnelles en réacteur fluïdique : **1a** (0.12mmol, 1 equiv), **2** (0.36 mmol, 3 equiv), et CH₃CN/H₂O (6 mL), Cellule IKA ElectraSyn, cellule fluïdique non divisée (0.6 mL) avec des électrodes en graphite (20 x 60 mm), joint en PTFE 0,50 mm, courant constant = 8 mA ($J = 0,67 \text{ mA.cm}^{-2}$), température ambiante pendant 20 min (30 $\mu\text{L.min}^{-1}$). ^cRendements déterminés par spectroscopie RMN à l'aide du 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne.

Comme vu dans la phase d'optimisation le produit **132a** a été obtenu avec un rendement de 51% avec un temps de réaction significativement plus court puisqu'il a été divisé par 18 (20 min vs 6 h en réacteur conventionnel) en condition galvanostatique à 8 mA ce qui correspond à une densité de courant de 0,66 mA.cm⁻² à température ambiante, ce qui démontre l'importance d'un petit espacement inter-électrode et d'un rapport surface/volume élevé du réacteur. Cependant, la conversion n'étant pas totale, le produit de départ n'ayant pas réagi a pu être récupéré par colonne chromatographique sur gel de silice (21%) ce qui n'est pas le cas en réacteur conventionnel.

La présence d'une double liaison étant sensible dans nos conditions réactionnelles en réacteur discontinu, nous avons voulu tester cette réaction en flux afin d'augmenter la sélectivité malheureusement, cela n'a pas conduit à la formation du produit désiré. Toutefois, le composé **132y** substitué par deux groupements méthyle en *mé*ta, avait subi une bis-

trifluorométhylation en réacteur conventionnel, alors qu'en flux, nous avons obtenu sélectivement le produit monotrifluoré avec un rendement de 38%.

De façon générale, concernant les pyridones non protégées la cinétique de la réaction est plus rapide que pour les pyridones protégées ce qui explique les faibles rendements obtenus en réacteur conventionnel dûs à une importante dégradation du milieu réactionnel. Le passage en réacteur fluidique a donc permis de mieux contrôler ses cinétiques, d'améliorer nettement la sélectivité de la réaction et ainsi d'obtenir des rendements presque toujours doublés. La pyridone encombrée stériquement par un groupement méthyl en position C6 a été bien tolérée avec un rendement de 68%. Lorsque la 5-méthylpyridinone a été utilisée comme partenaire de couplage, de grandes quantités de sous-produits dues à une trifluorométhylation non sélective ont été obtenues rendant impossible l'obtention du produit **145c** pur. Un groupement donneur d'électrons tel qu'un groupe méthoxy a également été bien toléré en position C4, le produit correspondant **145e** ayant été obtenu avec un rendement de 40%. L'exemple le plus parlant en termes de sélectivité concerne le composé bromé. Il avait subi en majeure partie une débromation en réacteur discontinu alors qu'en réacteur fluidique le produit désiré **145f** a été obtenu avec un rendement de 38%. Ce qui démontre encore une fois la possibilité d'améliorer la sélectivité en réacteur continu et permet d'éviter la dégradation des produits sensibles. La transposition de la réaction en réacteur fluidique a également permis de réduire l'énergie consommée à 6.5 kW.g⁻¹ contre 13,3 kW.g⁻¹ en réacteur conventionnel (Tableau 17).

$$P_{totale} = V * i * t$$

P_{totale} : puissance totale (kW), i : courant (A), t : temps (s)

$$E_{conso} = \frac{P_{totale}}{m_{produit}}$$

E_{conso} : énergie massique consommée (Kw.g⁻¹), P_{totale} : puissance totale (kW), $m_{produit}$: masse de produit formé (g).

Tableau 17: Calcul de l'énergie massique consommée.

Expériences	n_f (mmol)	t (s)	Tension (V)	Courant (A)	Puissance totale (kW)	m_{produit} (g)	E_{conso} (Kw.g ⁻¹)
Réacteur conventionnel	0,2	21600	3,89	0,008	0,674	0,0506	13,27
Flux	0,2	20000	2.07	0,008	0,331	0,0505	6,54

Cependant une cellule en flux avec une surface plus importante permettrait d'améliorer la productivité du procédé qui pour le moment est de 0,120 g/jour avec un rendement de 51%.

IV.5. Etude cinétique

Une étude cinétique a été réalisée en réacteur fluide pour déterminer l'étape limitante ainsi que l'ordre cinétique de la réaction. Le paramètre clé de cette étude est le temps de séjour, pour cela nous l'avons fait varier de 0 à 22 min ce qui correspond à des débits compris entre 120 et 14 $\mu\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$. Le graphique obtenu en Figure 118 permet de mettre en évidence une loi cinétique d'ordre zéro (en accord avec notre hypothèse initiale), ce qui signifie que l'étape limitante de la réaction est la conversion de l'intermédiaire radicalaire cationique II à la surface de l'électrode.

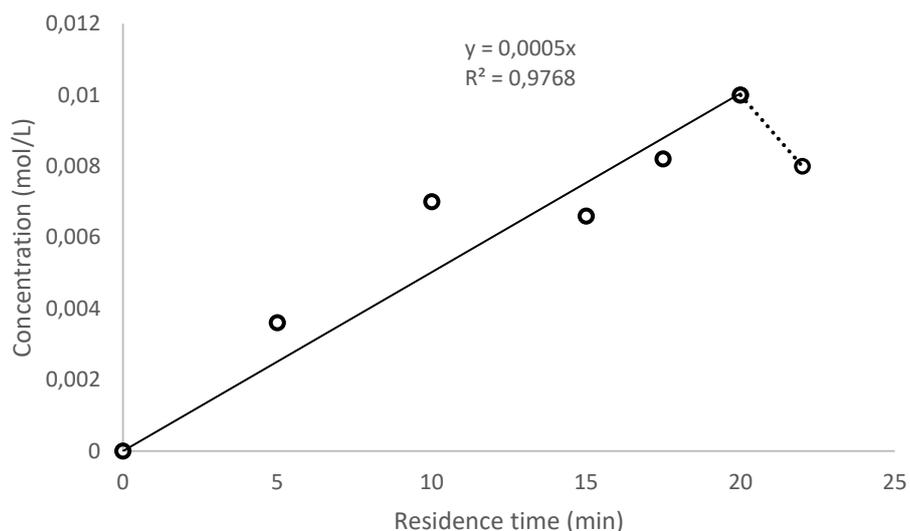


Figure 118: Etude cinétique de la réaction de trifluorométhylation de la *N*-benzyl-2-pyridinone **1a** en flux continu.

IV.6. Mécanisme

Afin de mieux comprendre le mécanisme réactionnel des études de voltampérométrie cycliques ont été effectuées. L'analyse de voltampérométrie cyclique (CV) du réactif de Langlois ($\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$) dans l'acétonitrile/eau (v/v, 8:2) en présence de perchlorate de lithium comme électrolyte (courbe rouge) a montré deux oxydations anodiques irréversibles à des potentiels de 1,3 V et 1,45 V. La *N*-benzyl-2-pyridinone **131a** dans les mêmes conditions réactionnelles que pour le réactif de Langlois, présente quant à elle une seule vague d'oxydation irréversible à un potentiel légèrement plus élevé de 1,54 V. Lorsque ces deux composés sont présents dans la cellule électrochimique, on peut y voir une première vague d'oxydation irréversible correspondant à l'oxydation de la source de CF_3 puis une seconde vague d'oxydation irréversible qui correspond à l'oxydation de la *N*-benzyl-2-pyridinone **131a** avec des potentiels respectivement de 1,3 V et 1,54 V (vs. Ag/AgCl).

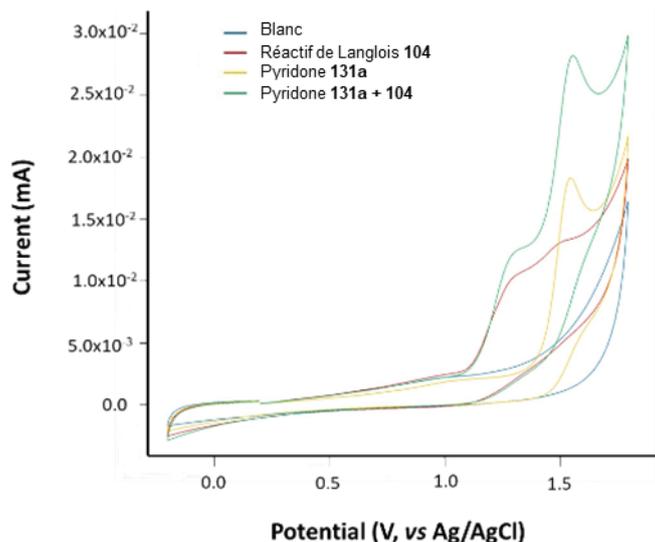


Figure 119: Etude de voltampérométrie cyclique.

Conditions de voltampérométrie cyclique de la molécule **131a** (1 mM) dans CH₃CN/H₂O (8 :2) (20 mL contenant 0,1 M de LiClO₄) à température ambiante. L'électrode de travail est en carbone vitreux, la contre-électrode en platine et l'électrode de référence est Ag/AgCl. La vitesse de balayage est de 20 mV.s⁻¹ avec une gamme de potentiel allant de -0,2 à 2,0 V. La courbe bleue correspond au blanc, la rouge au réactif de Langlois **104**, la courbe jaune à la pyridinone **131a** et la courbe verte au réactif de Langlois **104** en présence de **131a**.

Dans le but de vérifier le caractère radicalaire de notre réaction, nous avons réalisé trois réactions électrochimiques de contrôle par l'ajout d'un piège de radicaux tel que le TEMPO (2,2,6,6-tétraméthylpipéridine-1-oxyl), le BHT (2,6-di-tert-butyl-4-méthylphénol) et le 1,1-diphényléthylène. Les deux premiers pièges ajoutés à hauteur de 3 équivalents au milieu réactionnel ont complètement supprimé la trifluorométhylation de la 2-pyridinone. Cependant l'ajout de 1,1-diphényléthylène (2 equiv.) au milieu réactionnel et électrolysé dans les conditions standards a conduit majoritairement au produit de trifluorométhylation de la 1,1-diphényléthylène détecté par GC-MS, de plus, des traces de trifluorométhylation de la 2-pyridinone ont été observées. Ces expériences permettent donc de confirmer le caractère radicalaire de la réaction et la formation de radical CF₃· (Figure 120).

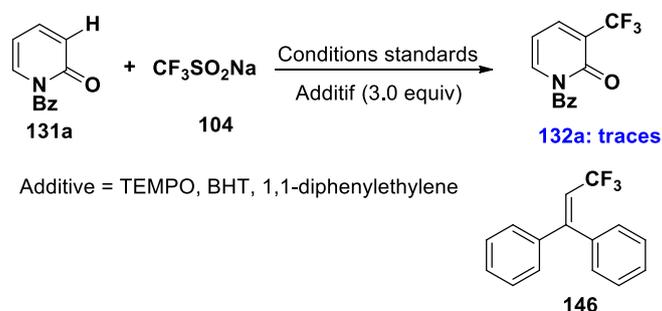


Figure 120 : Piégeage des radicaux.

Condition réactionnelle en cellule conventionnelle : **131a** (0,2 mmol, 1 equiv), **104** (0,6 mmol, 3 equiv), CH₃CN/H₂O (8 :2) (10 mL), cellule non-divisée IKA, électrodes en carbone graphite (8 x 2 x 40 mm), courant constant = 8 mA ($J = 0,5 \text{ mA}\cdot\text{cm}^{-2}$), sous argon à température ambiante pendant 6 h (8,9 F, Q= 172.8 C).

Ces études permettent donc de proposer le mécanisme réactionnel présent en Figure 121. Deux voies peuvent être envisagées. La première correspondant à la voie A en bleue et consisterait en premier lieu à l'oxydation anodique du réactif de Langlois pour former le radical CF₃• I, par la suite ce radical réagirait sur la 2-pyridinone **131a** pour former un deuxième intermédiaire radicalaire II, cet intermédiaire subirait une seconde oxydation anodique pour former une espèce cationique III qui part élimination permettrait la formation du produit désiré. La seconde voie que l'on peut proposer (vert) serait l'oxydation anodique de la 2-pyridinone en parallèle de l'oxydation anodique de la source de CF₃ ce qui conduirait à la formation de deux radicaux, qui s'additionneraient pour former l'intermédiaire cationique III, puis par élimination du proton formerait le produit désiré **132a**. La réduction cathodique des protons en hydrogène gazeux a été confirmée par la détection à la sortie de la cellule fluide à l'aide d'un détecteur de gaz Dräger® X-am 5000.

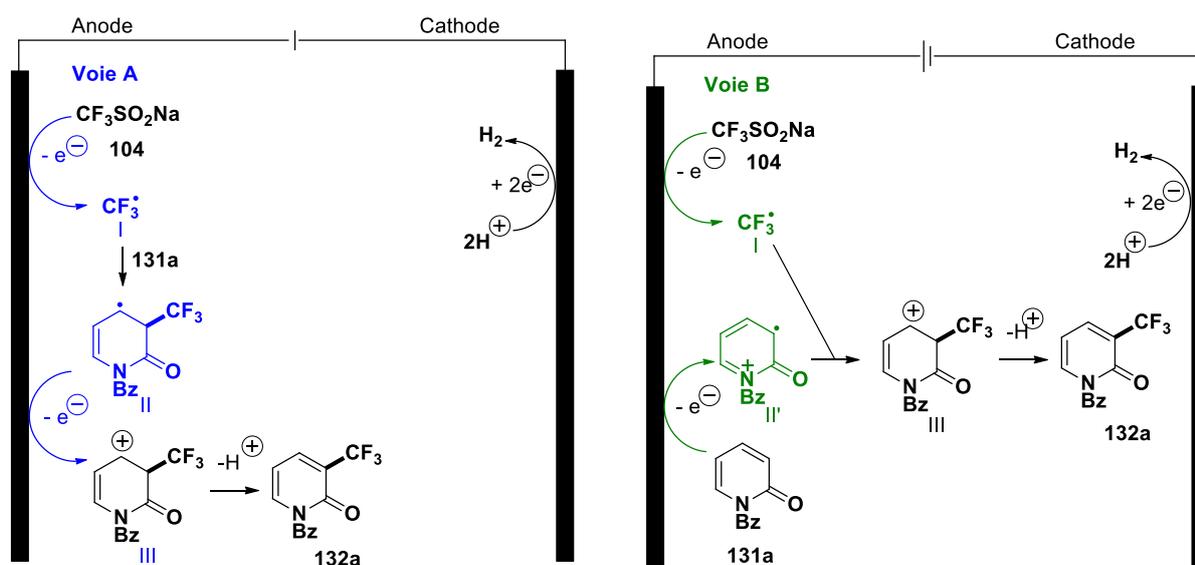


Figure 121: Mécanisme réactionnel proposé avec deux voies possibles.

Afin connaître la voie mécanistique la plus favorable, des calculs de DFT ont été réalisés par le Dr. Aurélien Moncomble. La voie de réaction a été examinée par DFT avec la fonction hybride globale PBE025 et l'ensemble de base 6-311+G(d,p)26 en utilisant la *N*-benzyl-2-pyridinone (**131a**) et le réactif de Langlois (**104**) comme substrats. Les barrières d'énergie libre dans l'étape d'addition déterminant la vitesse de formation de la liaison C-CF₃ et les profils énergétiques de la réaction sont présentés dans la Figure 123. Pour mieux comprendre la

régiosélectivité de l'addition, des analyses de densité ont été effectuées en utilisant plusieurs schémas de condensation pour les charges et la localisation de la densité de spin. Deux molécules ont été étudiées : **II'** et le radical cationique du produit **132a** ($132a^+$) qui pourrait conduire à un produit de bis-trifluorométhylation (Figure 122).

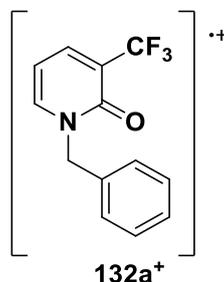


Figure 122: Intermédiaire radicalaire cationique $132a^+$.

La première conclusion est que les charges de Mulliken ne sont pas acceptables : elles évoluent d'une manière qui n'est pas chimiquement significative, alors que les charges d'APT27 et de QT-AIM28 évoluent de manière plus acceptable. Par conséquent, si l'on considère les densités de spin de la modélisation QT-AIM, le spin est localisé exclusivement sur l'anneau pyridinone pour les deux molécules. Par conséquent, la localisation n'est pas le seul paramètre influençant l'addition du radical $CF_3\cdot$, puisqu'il réagit avec le cycle pyridinone dans **II'** et dans certains cas avec le cycle benzylique comme dans le produit **131k**. Concernant la voie préférentielle du mécanisme, on peut voir que l'énergie libre de la voie A est plus faible pour obtenir le produit **II** que la voie B pour obtenir **II'** ($-18,2 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ vs $141,8 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$). De plus, pour passer de **II'** à **III** l'énergie libre doit diminuer de $60,4 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ contre $116,5 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ pour obtenir le produit **III** à partir de **II**. En conclusion, la voie A sera donc favorisée car elle demande moins d'énergie que la voie B.

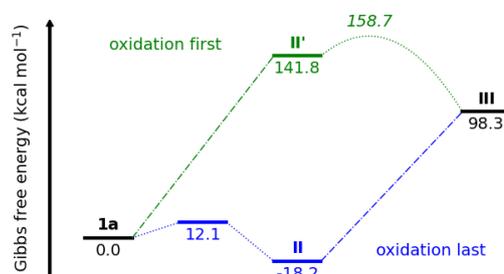


Figure 123: Calculs DFT.

Energies libres relatives de Gibbs pour les deux premières étapes possibles du mécanisme menant à l'intermédiaire **III** à partir de **131a** (et ensuite à **132a** par libération de protons).

Les valeurs vertes (bleues) se rapportent à la voie 2 (1) où l'étape d'oxydation précède (suit) la réaction avec le CF₃- (obtenu à partir de 104). Les lignes en pointillées représentent les étapes électrochimiques. Pour l'estimation de l'énergie libre de Gibbs pour l'état de transition II' et III (en italique), voir les détails de calcul dans la partie expérimentale.

IV.7. Conclusion

En conclusion, comme nous l'avons vu précédemment, plusieurs méthodes de trifluorométhylation de ces composés ont été décrites dans la littérature. Cependant, ces procédés nécessitent soit des conditions fortement oxydantes, soit des catalyseurs à base de métaux de transition soit une source de CF₃ coûteuse. Dans un contexte de chimie verte nous avons développé le premier exemple de trifluorométhylation électrochimique directe en position C3 de pyridinones. Cette méthodologie permet l'obtention d'une large gamme de pyridinones trifluorométhylées protégées et non protégées avec des rendements de moyens à bons sans électrolyte support. De plus, lorsque nous avons transposé la réaction en réacteur fluide, nous avons réduit le temps de réaction par 18 (20 min de temps de résidence contre 6 h en réacteur conventionnel) ainsi que l'énergie consommée de 50% à productivité équivalente (13,3 kW.g⁻¹ en réacteur conventionnel vs 6,5 kW.g⁻¹ en flux) et amélioré la sélectivité. Il est important de mentionner que la méthode développée présente les meilleurs indicateurs qualitatifs de durabilité et les métriques vertes quantitatives parmi les procédés énoncés précédemment. En effet si l'on regarde le Tableau 18, nous pouvons voir que notre méthode possède le plus petit facteur d'impact environnemental de (2,8) qui se calcule en fonction de la masse de déchets produits sur la masse de produit formé. Il est important de noter que notre procédé possède également une valeur d'écoscale qui bat les records avec un indicateur à 64,5, celui-ci se base sur une échelle de 0 à 100, 100 étant le meilleur résultat possible étant donné que ce calcul se base sur des pénalités attribuées à la réaction en fonction des composés utilisés. De plus, notre procédé présente le plus petit coût de production qui s'élève à 0,5 k€ pour 1 Kg de produit formé contre 53 k€ pour le procédé le plus coûteux (pour la trifluorométhylation par l'utilisation du difluorure de xénon).

Ces travaux ont été publiés dans le journal *Green Chemistry* en 2022.²³³

²³³ Leclercq, E.; Moncomble, A.; Debavelaere, C.; Beaucamp, M.; Penhoat, M.; Chausset-Boissarie, L. *Green Chemistry* **2022**, 24 (19), 7388-7394

Tableau 18: Indicateur qualitatifs de durabilité et mesures vertes pour les procédés de trifluorométhylation de 2-pyridones.

Entry	Indicator	CF ₃ CO ₂ H/XeF ₂ ²	CF ₃ SO ₂ Na/Mn(OAc) ₃ ³	TMSCF ₃ /KF/PIFA/Cu(OAc) ₂ ¹	Togni reagent/FeCl ₂ ⁴	TFFA/Pyridine N-Oxyde /Ru(bpy) ₃ Cl ₂ ⁵
1	Type of Reaction	Stoichiometric Reagent ^a	Stoichiometric Reagent ^b	Stoichiometric Reagent ^c	Metal Catalysis ^d	Light (photoredox catalysis) ^e
2	T °[C]	35 °C	25 °C	r.t.	35 °C	35 °C
5	Ranking Solvent ^f (CHEM21)	CH ₂ Cl ₂	CH ₃ CO ₂ H	CH ₃ CN	CH ₂ Cl ₂	CH ₃ CN
6	Health and safety Concerns ^g	CF ₃ CO ₂ H: H314, H332 XeF ₂ : H272, H301, H344, H330	CF ₃ SO ₂ Na: H315, H319 Mn(OAc) ₃ : -	TMSCF ₃ : H225, H261 KF: H301, H311, H331, H318 PIFA: H315, H319, H335 Cu(OAc) ₂ : H302, H314, H410	Togni reagent: H315, H319, H335, H373 FeCl ₂ : H302, H318	TFFA: H314, H332, H412 Pyridine N-oxyde: - Ru(bpy) ₃ Cl ₂ : -
7	Environmental implications	H412	No	H402	No	H412
8	Flow process	NO	NO	NO	NO	Yes
9	Yield (%)	40	55	50	32	54
10	Atom Economy (%)	51.8	48.0	31.0	53.3	49.8
11	PMI reaction ^g	36.3	124.4	134.7	97.9	32.7
12	PMI (Sans Solvant) ^g	3.8	8.5	9.9	9.5	6.4
13	EcoScale ^h	32	63.5	51	43	51
14	E factor ^g	44.8	7.2	7.2	3.6	3.2
15	Reagents Cost (€ per mol of Product) ⁱ	53 K€	6.7 K€	15 K€	69 K€	2.0 K€

Entry		CF ₃ CO ₂ H/(4-CIPh) ₂ SO /Ru(bpy) ₃ Cl ₂	CF ₃ SO ₂ Na/ AQN-2-CO ₂ H/ CF ₃ CO ₂ H	CF ₃ I/ Bithiophene derivative/TMEDA	CF ₃ SO ₂ Na
1	Type of Reaction	Light (photoredox catalysis) ^a	Light (photoredox catalysis) ^b	Light (photoredox catalysis) ^c	Electricity ^d
2	T °[C]	35 °C	r.t.	r.t.	r.t.
5	Ranking Solvent (CHEM21)	DCE CF ₃ CO ₂ H: H314, H332	CH ₃ CN CF ₃ SO ₂ Na: H315, H319	DMF CF ₃ I: H280, H341, H420 Bithiophene derivative: home made TMEDA: H225, H301, H331, H314	CH ₃ CN/H ₂ O
6	Health and safety Concerns	(4-CIPh) ₂ SO: - Ru(bpy) ₃ Cl ₂ : -	AQN-2-CO ₂ H: - CF ₃ CO ₂ H: H314, H332		CF ₃ SO ₂ Na: H315, H319
7	Environmental implications	No	No	H420	No
8	Flow process	NO	NO	Yes	Yes
9	Yield (%)	54	55	32	55
10	Atom Economy (%)	48.4	66.8	49.8	74.2
11	PMI	163.6	223.3	108.7	302.8
12	PMI ^f (sans solvent)	6.3	7.7	11.4	4.7
13	EcoScale	51	53.5	22	64.5
14	E factor	4.3	5.0	10.6	2.8
15	Reagents Cost (€ per Kg of Product) ^h	4.1 K€	1.2 K€	-	0.5 K€

V- Généralités sur les énamides

V.1. Intérêt des énamides

Les énamides sont constitués d'une fonction amide dont l'atome d'azote est relié à une double liaison. La propriété π -donneur de l'atome d'azote permet d'enrichir la double liaison C-C. Les énamides sont considérés comme des espèces réactives du fait de la délocalisation des électrons du doublets non liant porté par l'azote, qui conduit à une position α (C2) plutôt électrophile et une position β (C3) plutôt nucléophile.²³⁴

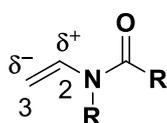


Figure 124: Structure de l'énamide.

Ces composés peuvent être classés selon deux catégories en fonction de leur nature secondaire ou tertiaire qui impacte directement leur réactivité. Les énamides secondaires sont différenciés des énamides tertiaires par l'atome d'hydrogène porté par l'azote.(Figure 125)

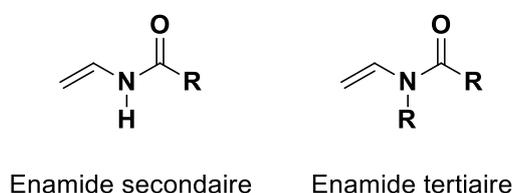


Figure 125: Enamides secondaires et tertiaires.

Les énamides secondaires sont très réactifs face aux réactifs insaturés très pauvres en électrons. Elles sont engagées dans des réactions catalysées par des acides de Lewis ou des acides de Bronsted et leurs réactivités dépendent de la réactivité aza-ène, contrairement aux énamides tertiaires dont la réactivité ne dépend pas de ce type de réaction mais plutôt de sa forme de résonance dans laquelle elle se trouve. Des analyses structurales ont montré un système de conjugaison croisée. La conjugaison des électrons à paire unique de l'azote avec la double liaison C-C et avec la double liaison C-O favoriserait les formes de résonances A et B présent en Figure 126. La polarité du milieu influencerait alors la forme de résonance

²³⁴ Wang, M.-X. *Chem. Commun.* **2015**, 51 (28), 6039-6049

prépondérante et influencerait donc la réactivité de la molécule en jouant principalement sur sa nucléophilie.²³⁵

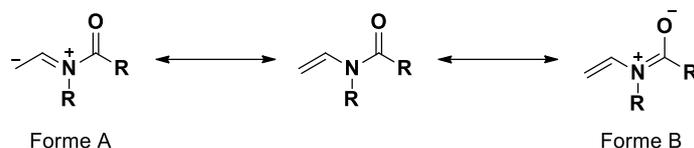


Figure 126: Forme de résonance.

Dans ce manuscrit, nous nous sommes intéressés à la trifluorométhylation des énamides tertiaires.

Les énamides ont une bonne stabilité structurelle, on les retrouve dans de nombreux produits naturels,²³⁶ biologiquement actifs et pharmaceutiques comme par exemple le Ziziphine N (activité antispasmodique) et le (S)-camptothecin (antinéoplasique utilisé contre le cancer colorectal, du sein, du poumon et des ovaires) (Figure 127).²³⁷

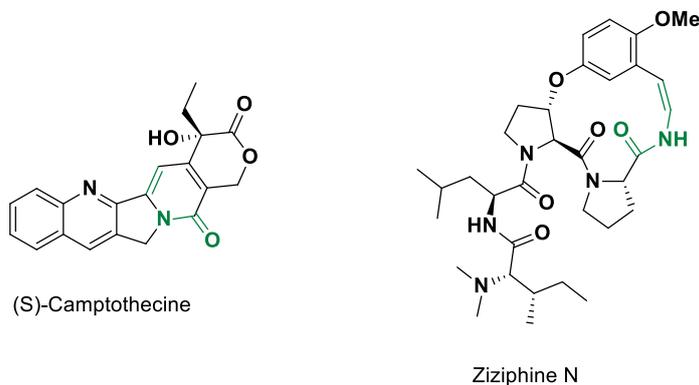


Figure 127: Molécules pharmaceutiques constituées d'énamides.

Ce sont des synthons polyvalents pour la synthèse de molécules aminées complexes.^{238,239}

Dans ce contexte, la 1,2-difonctionnalisation d'énamides a été largement reconnue comme une méthodologie efficace et économique pour la construction d'amines α,β -substituées.

²³⁵ Wang, M.-X. *Chem. Commun.* **2015**, 51 (28), 6039-6049

²³⁶ Wang, X.; Porco, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125 (20), 6040-6041

²³⁷ Courant, T.; Dagousset, G.; Masson, G. *Synthesis* **2015**, 47

²³⁸ Matsubara, R.; Kobayashi, S. *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41 (2), 292-301

²³⁹ Beltran, F.; Miesch, L. *Synthesis* **2020**, 52

V.2. Oxytrifluorométhylation et trifluorométhylation d'énamides

Plusieurs stratégies de 1,2 difonctionnalisation ont été développées en s'appuyant sur deux approches principales : Une addition radicalaire^{240,241,242,243} et un processus tandem catalysé par les métaux de transition^{244,245,246,247,248,249,250}.

Bien que ces méthodes soient utiles peu de méthodes d'oxytrifluorométhylation ont été décrites. En 2012, L'équipe de Loh a développé une trifluorométhylation et une oxytrifluorométhylation cupro-catalysée de *N*-vinylacétamides en utilisant le réactif de Togni comme source de CF₃. Une grande variété de produits trifluorométhylés et oxytrifluorométhylés ont été obtenus avec des rendements de bons à excellents (Figure 128). L'étape initiale de la réaction est l'oxydation du réactif de Togni avec le cuivre (I) pour former un intermédiaire iodonium, puis cet intermédiaire réagit avec l'énamide pour produire l'iodocyclopropane qui est en équilibre avec l'iodo imine correspondante. L'imine intermédiaire α -trifluorométhylée est générée par une élimination réductrice de l'iodocyclopropane. Ensuite deux voies réactionnelles sont possibles en fonction du solvant utilisé, en présence de méthanol l'intermédiaire trifluorométhylé subit une méthoxytrifluorométhylation. Dans l'autre cas, l'intermédiaire trifluorométhylé subit une tautomérisation imine/amine catalysée par le cuivre comme acide de Lewis pour former un complexe avec l'azote relié au catalyseur Cu(I) qui a son tour induit une élimination ou un transfert d'électron pour former le produit trifluorométhylé désiré et régénérer le catalyseur (Figure 129).²⁵¹

²⁴⁰ Courant, T.; Masson, G. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18* (2), 423-427

²⁴¹ Poittevin, C.; Liautard, V.; Beniazza, R.; Robert, F.; Landais, Y. *Org. Lett.* **2013**, *15* (11), 2814-2817

²⁴² Fu, Q.; Bo, Z.-Y.; Ye, J.-H.; Ju, T.; Huang, H.; Liao, L.-L.; Yu, D.-G. *Nat. Commun.* **2019**, *10* (1), 3592

²⁴³ Kramer, P.; Halaczkiwicz, M.; Sun, Y.; Kelm, H.; Manolikakes, G. *J. Org. Chem.* **2020**, *85* (5), 3617-3637

²⁴⁴ Nakanishi, M.; Minard, C.; Retailleau, P.; Cariou, K.; Dodd, R. H. *Org. Lett.* **2011**, *13* (21), 5792-5795

²⁴⁵ Gigant, N.; Dequierez, G.; Retailleau, P.; Gillaizeau, I.; Dauban, P. *Chem. - Eur. J.* **2012**, *18* (1), 90-94

²⁴⁶ Xie, Y.; Hu, J.; Xie, P.; Qian, B.; Huang, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (49), 18327-18330

²⁴⁷ Le Du, E.; Duhail, T.; Wodrich, M. D.; Scopelliti, R.; Fadaei-Tirani, F.; Anselmi, E.; Magnier, E.; Waser, J. *Chem. Eur. J.* **2021**, *27* (42), 10979-10986

²⁴⁸ Xu, C.; Yang, Z.-F.; An, L.; Zhang, X. *ACS Catal.* **2019**, *9* (9), 8224-8229

²⁴⁹ Xu, C.; Cheng, R.; Luo, Y.-C.; Wang, M.-K.; Zhang, X. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59* (42), 18741-18747

²⁵⁰ Trammel, G. L.; Kannangara, P. B.; Vasko, D.; Datsenko, O.; Mykhailiuk, P.; Brown, M. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61* (46)

²⁵¹ Feng, C.; Loh, T.-P. *Chem. Sci.* **2012**, *3* (12), 3458-3462

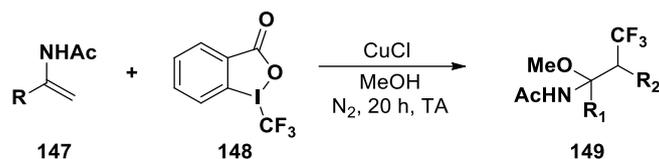


Figure 128: Méthoxytrifluorométhylation de *N*-vinylacétamides.

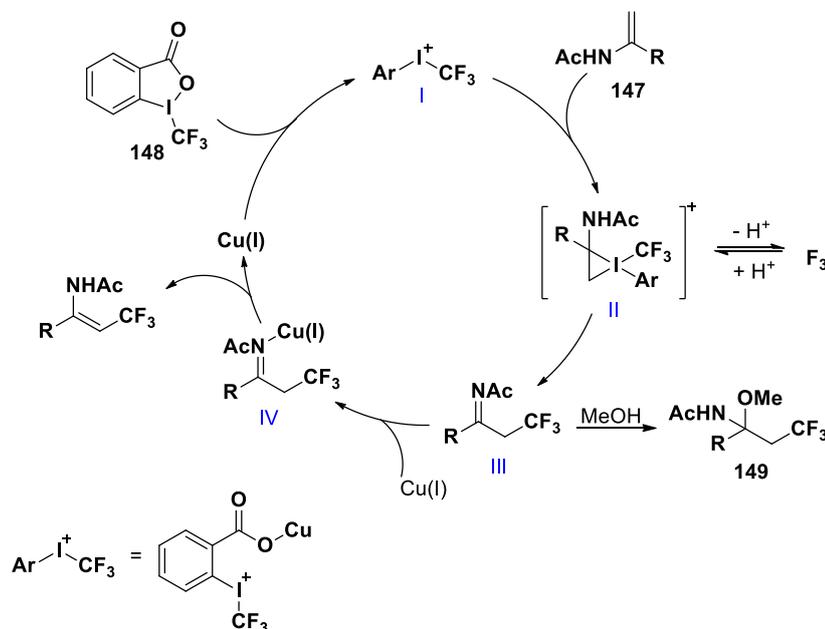


Figure 129: Mécanisme de la trifluorométhylation et la méthoxytrifluorométhylation de *N*-vinylacétamides.

Par la suite, le groupe de Gillaizeau a décrit une version catalysée par du fer (Figure 130). Le radical $\text{CF}_3\cdot$ est généré à partir du réactif de Togni *via* un transfert monoélectronique du fer (II). Le radical $\text{CF}_3\cdot$ s'additionne sur l'énamide pour former un second intermédiaire radicalaire qui *via* un second transfert monoélectronique forme un carbocation. Ce carbocation va subir soit une élimination pour former le produit trifluorométhylé soit une attaque nucléophile ou une oxytrifluorométhylation en présence d'un nucléophile (Figure 131).²⁵²

²⁵² Rey-Rodriguez, R.; Retailleau, P.; Bonnet, P.; Gillaizeau, I. *Chem. - Eur. J.* **2015**, *21* (9), 3572-3575

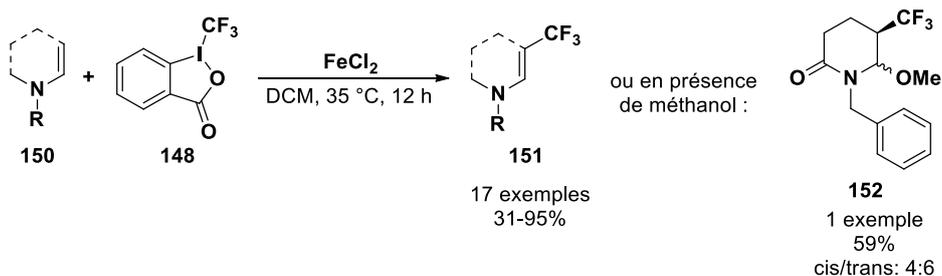


Figure 130: Trifluorométhylation d'énamides ferro-catalysée développée par le groupe de Gillaizeau.

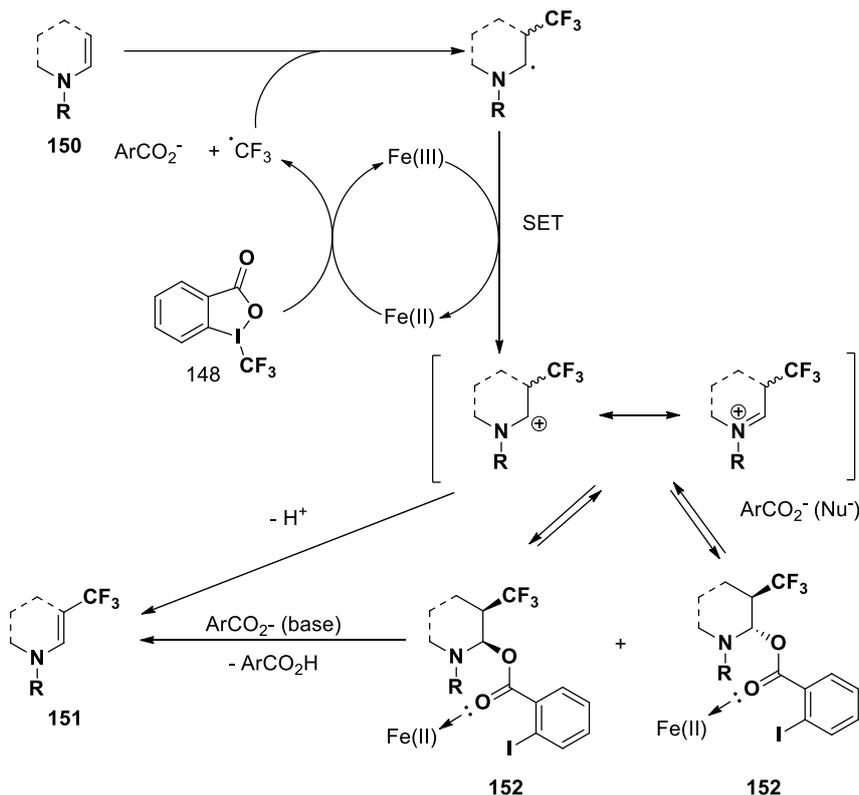


Figure 131: Mécanisme de la trifluorométhylation d'énamides ferro-catalysée.

Les groupes de Magnier et Masson ont conjointement décrit une oxytrifluorométhylation photocatalytique d'énecarbamates catalysée par le ruthénium (Figure 132). Premièrement, l'état excité du photocatalyseur $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+*}$ va induire un transfert monoélectronique pour former le radical $\text{CF}_3\cdot$. Ce dernier va s'additionner sur le ènecarbamate formant un deuxième radical qui est oxydé par le $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{3+}$ via un deuxième processus de transfert monoélectronique permettant l'obtention d'un cation *N*-acyliminium qui est piégé par un nucléophile de type alcool, azoture (NaN_3) ou cyanure (KCN) (Figure 133).²⁵³

²⁵³ Carboni, A.; Dagousset, G.; Magnier, E.; Masson, G. *Org. Lett.* **2014**, *16* (4), 1240-1243

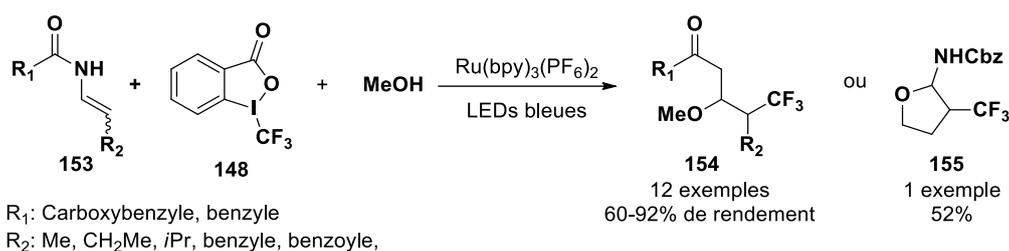


Figure 132: Oxytrifluorométhylation d'énecarbamates photocatalysées développée par le groupe de Masson.

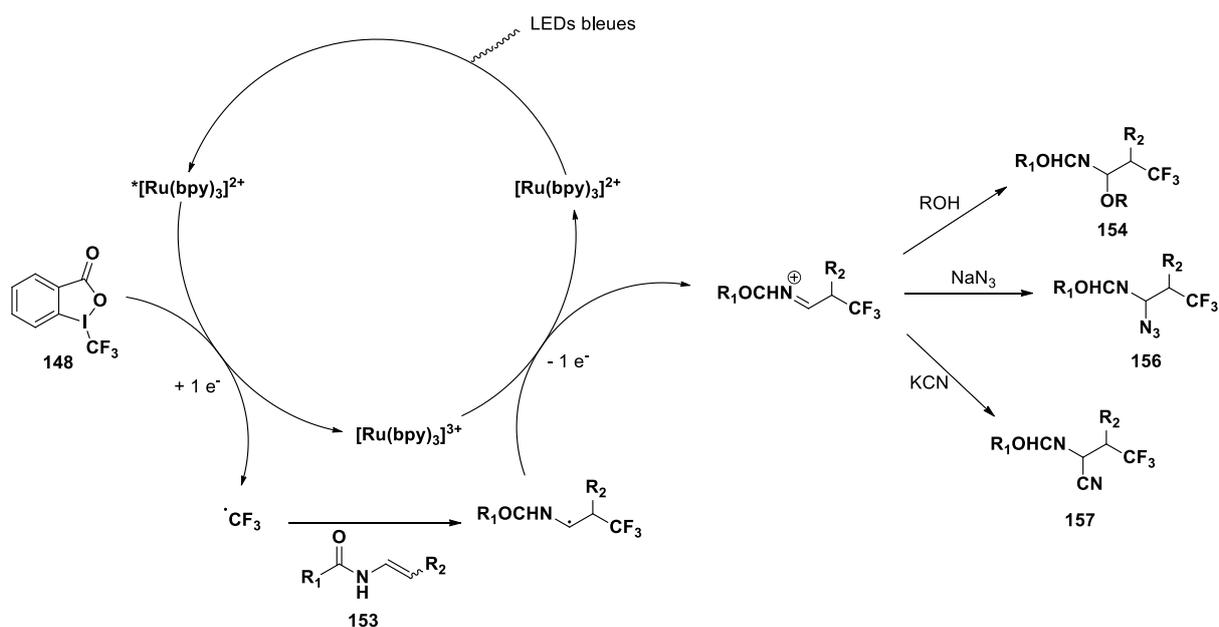


Figure 133: Mécanisme de l'oxy-, amino-, carbotrifluorométhylation d'énecarbamates.

Malgré ces contributions importantes, ces stratégies présentent encore de nombreux défis tels qu'une portée limitée des substrats, des systèmes catalytiques métalliques ou des sources de CF_3 onéreuses. Par conséquent, le développement d'une méthodologie alternative efficace, économique et durable pour accéder à la trifluorométhylation d'énamides est intéressant.

Comme nous l'avons vu dans la première partie de ce chapitre, l'électrosynthèse s'est présentée comme une alternative attractive pour la 1,2-difonctionnalisation des alcènes, notamment grâce à l'utilisation du réactif de Langlois (CF_3SO_2Na) comme précurseur de radical $CF_3\cdot$. Cependant, à notre connaissance, l'oxytrifluorométhylation électrochimique directe et régiosélective d'énamides est restée un domaine inexploré. Sur la base de notre intérêt

continu pour le développement d'outils respectueux de l'environnement^{254,255} nous présentons dans cette partie une méthode pour l'oxytrifluorométhylation et la trifluorométhylation d'énamides N-protégés.

V.3. Résultats et discussion

V.3.1. Synthèse des énamides

La méthode la plus courante pour synthétiser les énamides à partir du glutarimide est une synthèse en deux étapes. La première étape de benzylation du glutarimide a été effectuée suivant les conditions développées par le groupe de Sasaki.²⁵⁶ à l'aide de dérivés de bromure de benzyles. Une large variété de pipéridine-2,6-diones a été obtenue (**157aa-157qa**) avec des rendements allant de 26 à 96% (Figure 134).

²⁵⁴ Gelat, F.; Roger, M.; Penverne, C.; Mazzad, A.; Rolando, C.; Chausset-Boissarie, L. *RSC adv.* **2018**, *8* (15), 8385-8392

²⁵⁵ El Achi, N.; Bakkour, Y.; Adhami, W.; Molina, J.; Penhoat, M.; Azaroual, N.; Chausset-Boissarie, L.; Rolando, C. *Front. Chem.* **2020**, *8*, 740

²⁵⁶ Fuwa H, Kaneko A, Sugimoto Y, Tomita T, Iwatsubo T, Sasaki M. *Heterocycles* **2006**, *70*, 101-106

La 1-(1-phenylethyl)piperidine-2,6-dione **157ma** et la 1-benzyl-4-methylpiperidine-2,6-dione **157na** ont été synthétisées à l'aide de la méthode décrite par le groupe de Carreira²⁵⁸ et ont été obtenues avec de rendements de 83 et 72% respectivement (Figure 136).

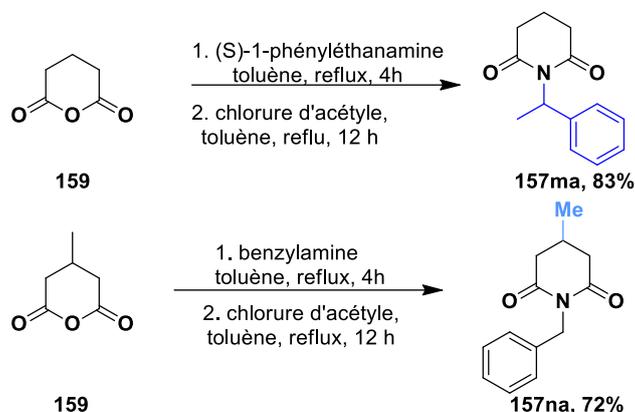


Figure 136: Synthèse de pipéridones.

La deuxième étape a été effectuée suivant les conditions décrites par le groupe de Correia.²⁵⁹ Elle consiste en une réduction sélective d'une des fonctions cétone en alcool par ajout de triéthylborohydruure de lithium à -70°C. Cette étape est suivie d'une étape de déshydratation de l'alcool formé en présence d'anhydride de trifluoroacétique (TFAA) et d'une base azotée encombrée comme la N,N-Diisopropyléthylamine (DIPEA) et enfin la 4-Diméthylaminopyridine (DMAP) comme catalyseur. Une large variété de produits a été obtenus avec des rendements allant de 7 à 49%. Des groupements électrodonneurs (méthoxy **160ba** et méthyle **160ca**) ont été introduits en *para* sur le cycle benzyle, mais aussi des halogènes (brome **160da** et fluor **160ea**), le groupement trifluorométhyle en position *para*, *mé*ta et *orto* (**160fa**, **160ga** et **160ha**), la disubstitution par des trifluorométhyles en *mé*ta **160ia**. La variation de la nature du substituant porté par l'azote a conduit à divers produits (**160ja-160ma** et **160oa-160qa**). Finalement, un méthyle en position C4 du cycle pipéridone a permis l'obtention du produit **160na**.

²⁵⁸ Wolleb, H.; Ogawa, S.; Schneider, M.; Shemet, A.; Muri, J.; Kopf, M.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2018**, *20* (10), 3014-3016

²⁵⁹ Oliveira, D. F.; Miranda, P. C. M. L.; Correia, C. R. D. *J. Org. Chem.* **1999**, *64* (18), 6646-6652

Dans cette étape, le DMAP permet d'activer le TFAA en formant le 4-(diméthylamino)-1-(2,2,2-trifluoroacétyl)pyridinium, puis l'alcool va être acylé puis éliminé et finalement déprotoné pour donner le produit désiré.

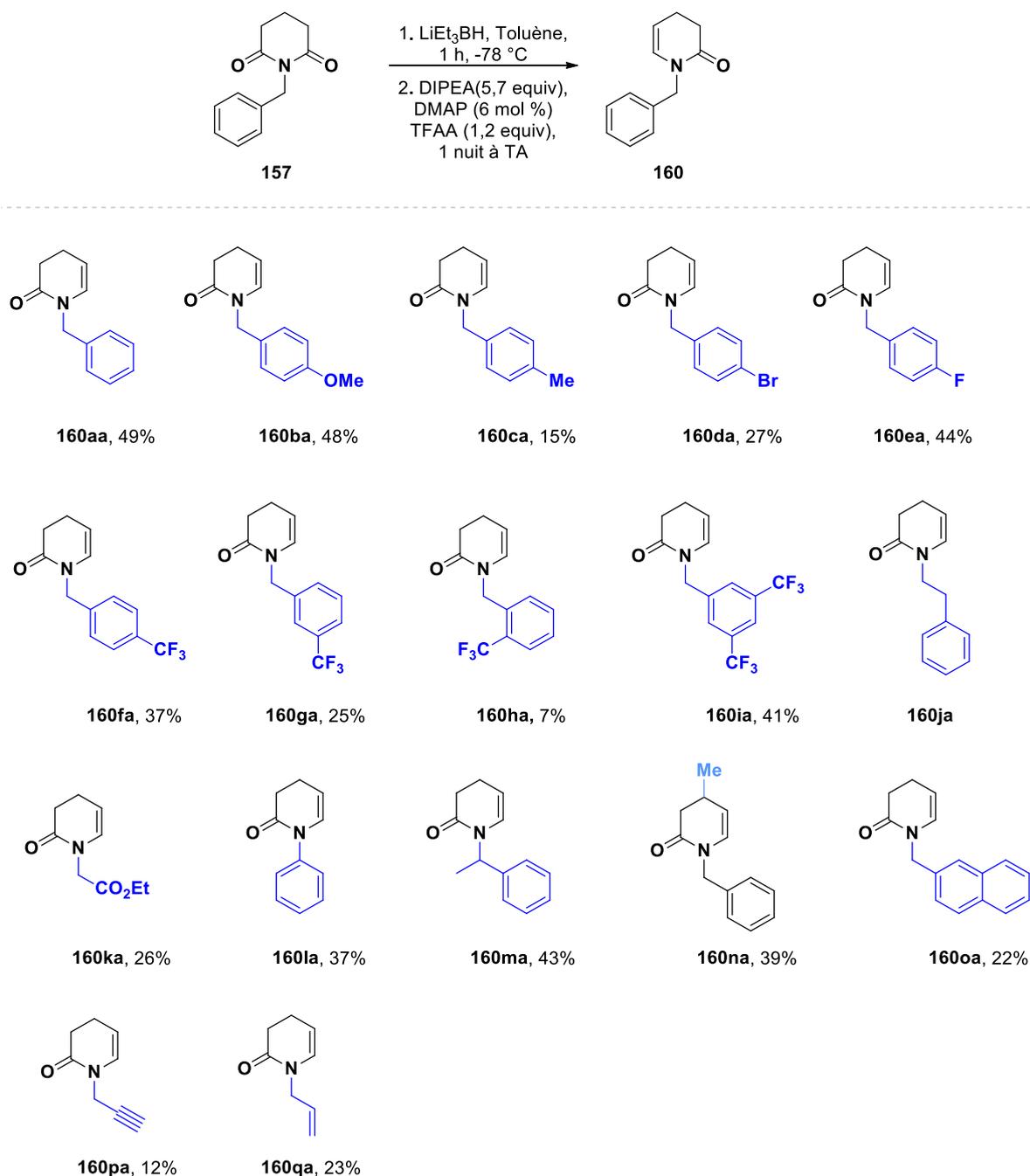


Figure 137: Synthèse des énamides cycliques.

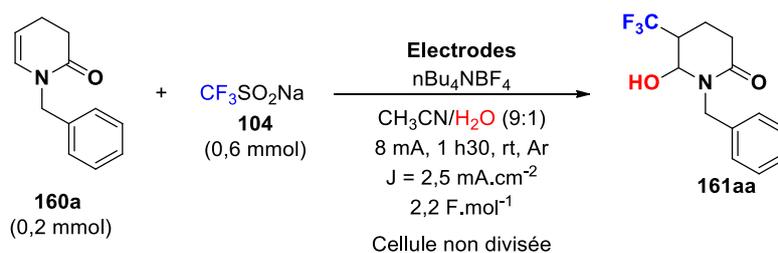
V.3.2. Optimisation de l'oxytrifluorométhylation en réacteur conventionnel

Concernant l'optimisation de la réaction, nous avons débuté notre étude avec comme substrat modèle la *N*-benzyl-3,4-dihydro-2(1H)-pyridinone (**160a**), le trifluorométhanesulfinate de sodium comme source de CF₃ et du tétrabutylammonium

tétrafluoroborate ($n\text{Bu}_4\text{NBF}_4$) comme électrolyte support dans un mélange acétonitrile/ H_2O (v/v, 9:1). Une cellule électrochimique IKA non divisée de 10 ml a été utilisée. Lors de cette étude, les rendements ont été déterminés par RMN du proton à l'aide du 1,3,5-triméthoxybenzène comme standard interne.

Le premier paramètre que nous avons choisi d'étudier est le couple d'électrodes (Tableau 19). Pour cela, lorsque la réaction a été effectuée avec des électrodes de carbone vitreux (8 x 2 x 40 mm), en mode galvanostatique à 8 mA pendant 90 min ($2,2 \text{ F}\cdot\text{mol}^{-1}$) à température ambiante, le produit souhaité **3aa** a été obtenu avec un rendement de 70% (entrée 1). L'électrolyse de la réaction avec une électrode de platine en cathode et une anode en carbone graphite a conduit à une chute du rendement (42%). (entrée 3) Avec des électrodes de carbone graphite, le rendement est légèrement inférieur qu'avec les électrodes de carbones vitreux (65% vs 70%), mais la conversion n'étant pas totale, le produit de départ a pu être récupéré à hauteur de 20%. (Tableau 19, entrée 2). Le carbone vitreux ayant une durée de vie plus limitée comparé au graphite dû à un greffage de nos molécules sur la surface de l'électrode, nous avons choisi de poursuivre l'étude avec des électrodes de graphite. En cas de greffage à la surface des électrodes de graphite un ponçage de l'électrode peut être effectué mais dans notre cas, le polissage a réduit considérablement l'efficacité de nos électrodes.

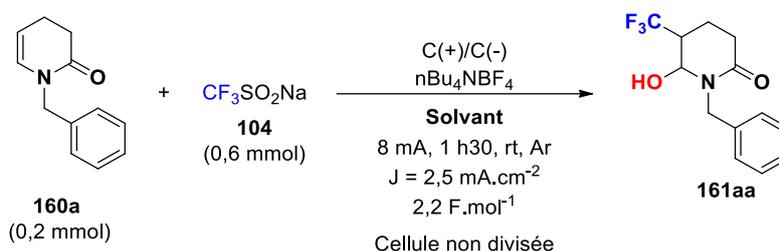
Tableau 19: Influence du couple d'électrodes.



Entrée	Electrodes	Rendement (%)
1	Gl(+)/Gl(-)	70
2	Gr(+)/Gr(-)	65
3	Gr(+)/Pt(-)	42

Nous avons ensuite étudié les effets des différents ratios de mélanges de solvants (acétonitrile/eau), l'eau étant nécessaire pour réaliser l'oxytrifluorométhylation. En présence uniquement d'acétonitrile, observe la réaction de trifluorométhylation ce qui sera développé dans la suite de ce manuscrit. Comme indiqué dans le Tableau 20, de moins bons rendements de 53 et 60% respectivement ont été obtenus avec les ratios acétonitrile/eau 95:5 et 8:2 (Entrée 2 et 3).

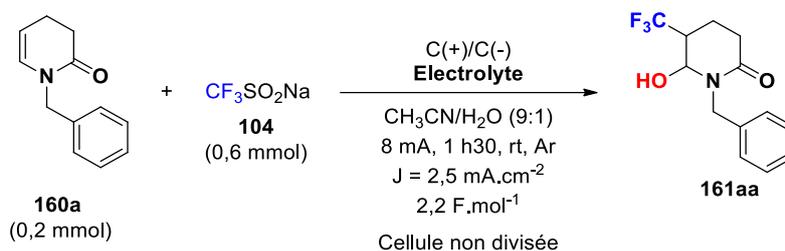
Tableau 20: Etude de l'influence du ratio acétonitrile/eau sur la réaction.



Entrée	Solvant	Rendement (%)
1	CH₃CN/H₂O (9 :1)	65
2	CH ₃ CN/H ₂ O (95 :5)	53
3	CH ₃ CN/H ₂ O (8 :2)	60

Suite à cela, nous avons étudié l'influence de la nature de notre électrolyte (Tableau 21). Lorsque le contre-ion trifluoroborate (BF_4^-) a été remplacé par un perchlorate (ClO_4^-) une baisse non négligeable du rendement a été observée (50%, entrée 2), alors que de meilleurs rendements ont été obtenus avec le tétrafluoroborate de tétraéthylammonium et le *p*-toluènesulfonate de tétraéthylammonium (respectivement 73% et 72%). (entrées 3-4) Cependant une consommation des électrodes a été observée lorsque le $n\text{Et}_4\text{NBF}_4$ a été utilisé comme électrolyte support, de ce fait, nous avons donc poursuivi l'étude en utilisant le $n\text{Et}_4\text{NOTs}$.

Tableau 21: Influence de l'électrolyte.

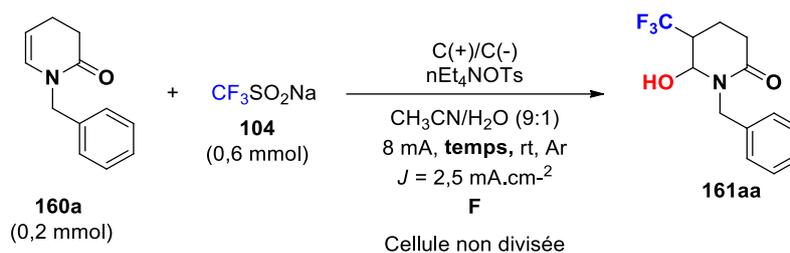


Entrée	Electrolyte	Rendement (%)
1	<i>n</i> Bu ₄ NBF ₄	65
2	<i>n</i> Bu ₄ NClO ₄	50
3	<i>n</i> Et ₄ NBF ₄	73
4	<i>n</i> Et ₄ NOTs	72

Finalement, nous avons étudié la durée de la réaction et plus particulièrement le nombre de Faraday utilisé (Tableau 22). Théoriquement, la réaction nécessite deux électrons, c'est pourquoi nous avons initialement utilisé un léger excès d'électron avec une charge de 2,2 F.mol⁻¹. Un rendement de 72% a été obtenu dans ces conditions cependant dans ce cas la conversion n'étant pas totale, nous avons augmenté progressivement la charge (entrée 1). Jusqu'à 3,5 F.mol⁻¹ aucune influence significative sur le rendement n'a pu être observée (entrées 2-4). Toutefois, en appliquant une charge de 4 F.mol⁻¹, nous avons obtenu le produit souhaité avec un rendement de 80% (entrée 5).

La réaction a également été testée sans électrolyte support, le produit désiré a été obtenu avec un plus faible rendement (70%) et une dégradation plus importante (entrée 6). Enfin, une expérience de contrôle a démontré que la réaction ne se produisait pas en l'absence de courant électrique, ce qui confirme la nature électrochimique du processus (entrée 7).

Tableau 22 Influence du nombre de Faraday utilisé lors de la réaction.



Entrée	Temps	F (F.mol ⁻¹)	Rendement (%)
1	1 h 30	2,2	72
2	1 h 40	2,5	69
3	2 h	3	72
4	2 h 20	3,5	75
5	2 h 40	4	80
6	2 h 40	4	70
7	2 h 40	-	N.R.

V.3.3. Etude de l'étendue de la réaction

Une fois les conditions optimales en mains, l'étude de l'étendue de la réaction d'oxytrifluorométhylation électrochimique a été effectuée en cellule conventionnelle (Figure 138). Pour cela nous avons dans un premier temps étudié la substitution du cycle benzylique par des groupements électrodonneurs, électroattracteurs et des halogènes. Nous avons ainsi mis en évidence que la réaction est compatible avec de nombreux substituants en position para du cycle benzylique. Pour chaque composé, deux diastéréoisomères ont été déterminés par analyse RMN du ¹H, en comparaison avec la littérature nous avons pu déterminer les structures cis et trans.²⁶⁰

Tout d'abord, les composés possédant des groupements électroattracteurs bromure **161da** et fluorure **161ea** ou trifluorométhyle **161fa** ont été obtenus avec des rendements supérieurs (66, 90 et 87% respectivement) par rapport aux produits fonctionnalisés par des groupements

²⁶⁰ Rey-Rodriguez, R.; Retailleau, P.; Bonnet, P.; Gillaizeau, I. *Chem. - Eur. J.* **2015**, *21* (9), 3572-3575

électrodonneurs de type méthoxy **161ba** ou méthyle **161ca** (53% et 69% respectivement). L'encombrement stérique a peu d'influence sur l'efficacité de la réaction. Puisque les substrats **161ga** et **161ha** substitués en position *ortho* et *méta* par des groupement trifluorométhyle ont été formés avec des rendements de 80 et 79%.

De plus, la di-trifluoro-*N*-benzyl-dihydropyridinone a permis d'obtenir le produit désiré **161ia** avec un rendement quasiment quantitatif.

Dans un second temps nous avons étudié l'influence du substituant porté par l'atome d'azote. Lorsque la *N*-phényléthyl-dihydropyridine a été utilisé le produit désiré **161ja** a été obtenu avec un bon rendement de 65%. Il est important de noter qu'une fonction ester est bien tolérée, le produit **161ka** ayant été formé avec un bon rendement de 77%. L'introduction d'un groupement ester est très intéressante puisqu'une post fonctionnalisation peut être envisagée. Le remplacement du groupement benzyle par un groupement phényle a cependant entraîné une baisse du rendement qui peut s'expliquer par une sur-triflorométhylation observée sur le cycle phénylique. La substitution en position C4 du cycle dihydropyridinone (**3na**) a également conduit à une baisse de rendement (50%) qui peut être expliqué probablement par une gêne stérique. Cependant, notre méthode présente quelques limitations, en effet dans le cas d'énamides endocycliques avec des substituants naphtyles, alcènes ou alcynes terminaux seules des traces de produits souhaités (**161oa**, **161pa** et **161qa**) ont été détectées parmi de nombreux sous-produits fluorés indéterminés.

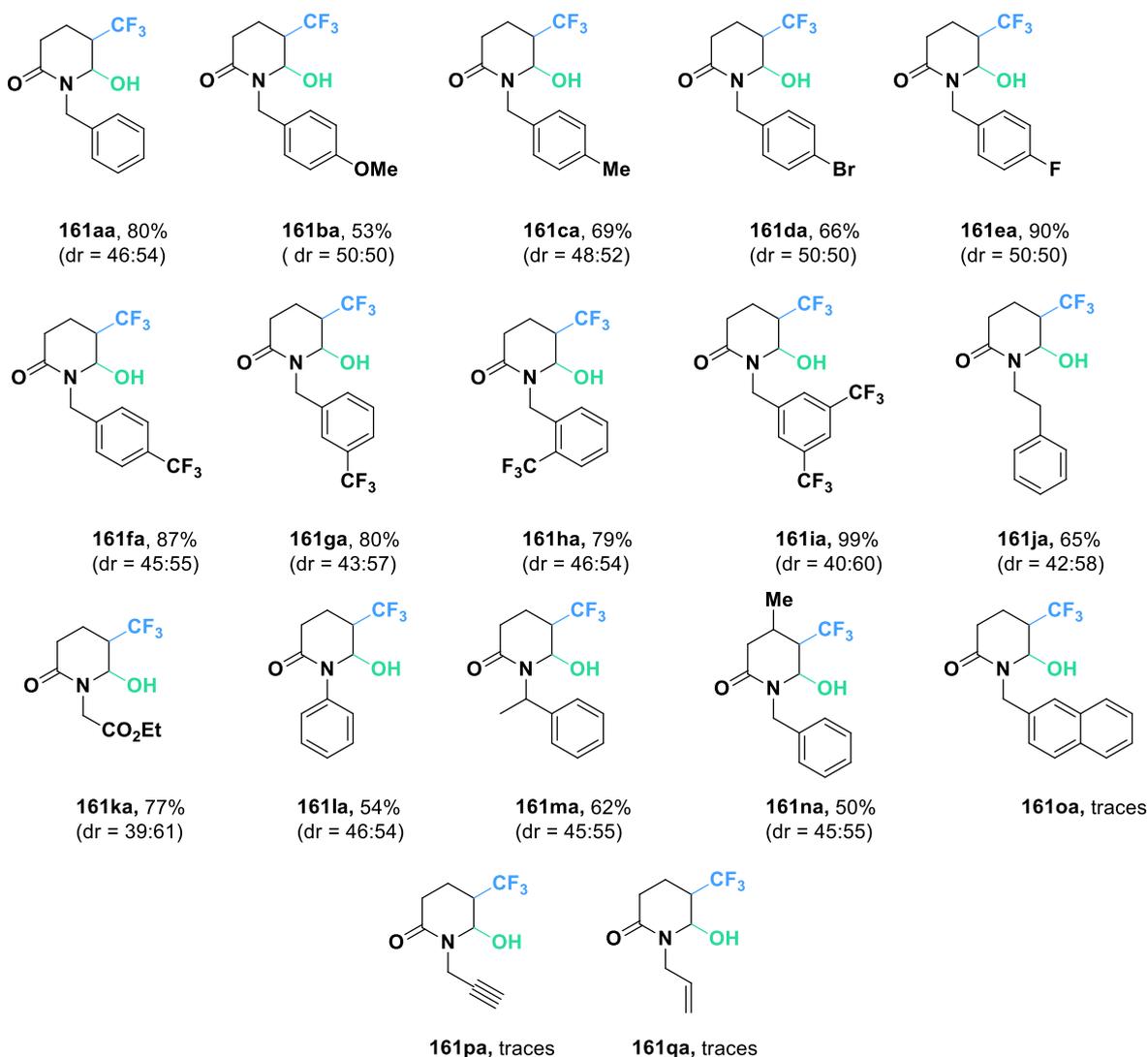
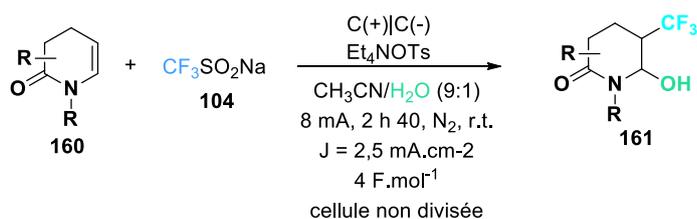


Figure 138: Etude de l'étendu de la réaction d'oxytrifluorométhylation des énammides cycliques.

Différents nucléophiles ont également été évalués. Des rendements corrects à bons ont été obtenus avec lorsque le méthanol, l'éthanol et l'isopropanol (63-37%) ont été utilisés. Nous pouvons remarquer que plus le nucléophile est puissant, plus le rendement est faible. Avec le 2-méthoxyéthanol, le produit désiré **161ae** a été obtenu à hauteur de 37% mais le produit n'a pu être isolé suite à la présence de nombreux sous-produits fluorés indéterminés et une

mauvaise stabilité du produit. D'autres alcools tels que le 2-chloroéthanol et le cyclohexanol n'ont pas conduit aux produits désirés (**161af** et **161ag**) dû à une dégradation probable du 2-chloroéthanol et un encombrement stérique trop important (Figure 139).

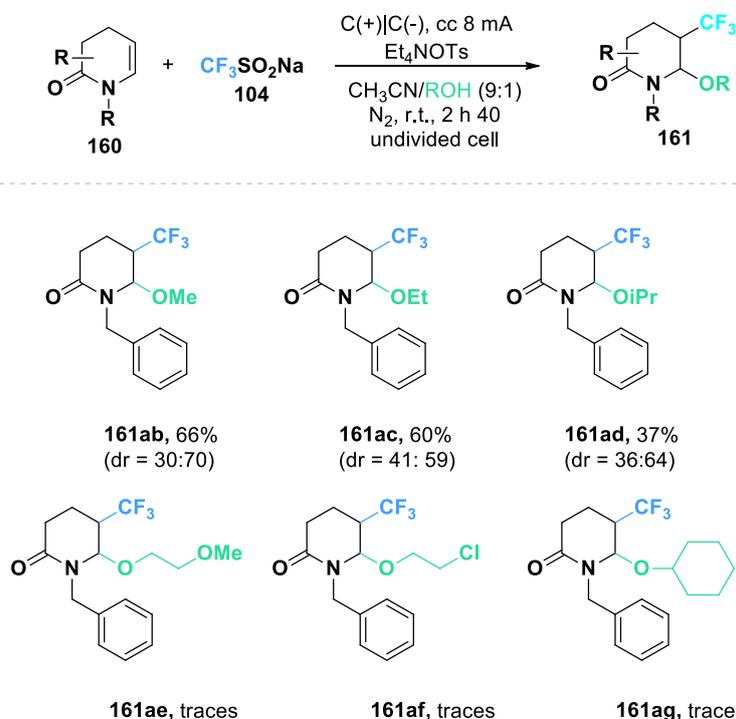


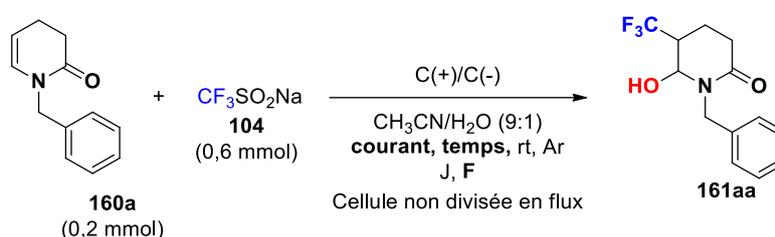
Figure 139: Influence de la nature du nucléophile.

V.3.4. Optimisation de l'oxytrifluorométhylation en flux continu

Comme pour les deux projets précédents, une fois l'optimisation en réacteur conventionnel effectuée, une rapide optimisation en réacteur fluide a été réalisée en variant l'intensité du courant et le temps (Tableau 23). Les expériences ont été réalisées dans la microcellule électrochimique en flux IKA de la gamme ElectraSyn Flow. Nos réactifs étant très sensibles à la dégradation et à la formation de réactions secondaires, l'augmentation du courant n'est pas envisageable dans notre cas. Il est important de noter qu'il a été possible d'éliminer l'utilisation d'électrolyte support, du fait, de la courte distance inter-électrode qui limite la chute ohmique, rendant le procédé plus éco-compatible. Nous avons donc transposé la réaction en réacteur fluide en appliquant tout d'abord la même charge, ce qui correspond à un temps de séjour de 9,7 min à 8 mA et un rendement correct de 70% a été obtenu (entrée 1), toutefois ce rendement reste inférieur à celui obtenu en cellule conventionnelle. Nous avons donc poursuivi l'étude en augmentant progressivement la charge de 5 à $8,3 \text{ F}\cdot\text{mol}^{-1}$

cependant sans amélioration du rendement (entrées 2-3). De plus, étant limité par l'appareillage nous n'avons pas pu descendre en dessous de 27 $\mu\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$. La stratégie a donc été de diminuer l'intensité du courant pour augmenter la sélectivité et donc pour obtenir un rendement supérieur ou égal à celui obtenu en batch. Il s'est avéré qu'avec un temps de séjour de 18 min à 4 mA le produit a été obtenu avec un excellent rendement de 97% avec un nombre de Faraday inférieur à celui en réacteur conventionnel (entrée 4). Au-delà de ce temps de séjour un rendement plus faible de 76 % est obtenu (entrée 5)

Tableau 23: Optimisation de la réaction d'oxytrifluorométhylation en réacteur fluide



Entrée	Temps de résidence (min)	Courant (mA)	Densité de courant ($\text{mA}\cdot\text{cm}^{-2}$)	F ($\text{F}\cdot\text{mol}^{-1}$)	Rendement (%)
1	9,7	8	0,7	4,0	70
2	12	8	0,7	5,0	76
3	20	8	0,7	8,3	74
4	18	4	0,3	3,8	97
5	22	4	0,3	4,6	76

V.3.5. Champs d'application de la réaction en réacteur fluide

Lors de cette étude, l'utilisation de l'électrochimie en flux a permis d'obtenir les produits désirés avec des rendements supérieurs à ceux obtenus en réacteur discontinu en seulement 18 min de temps de séjour pour les composés **161aa** et **161ma**. Pour les autres produits **161ba**, **161ca**, **161ea** et **161ja** les rendements sont du même ordre de grandeur (Figure 140). L'utilisation de la chimie en flux a permis de diviser le temps de réaction par 8 (18 min vs 2 h 40). La productivité de la réaction optimisée est de $0.0009 \text{ mol}\cdot\text{j}^{-1}$ avec un rendement de 97% (Avec un rendement théorique de 100%, la productivité serait de $0.001 \text{ mol}\cdot\text{j}^{-1}$).

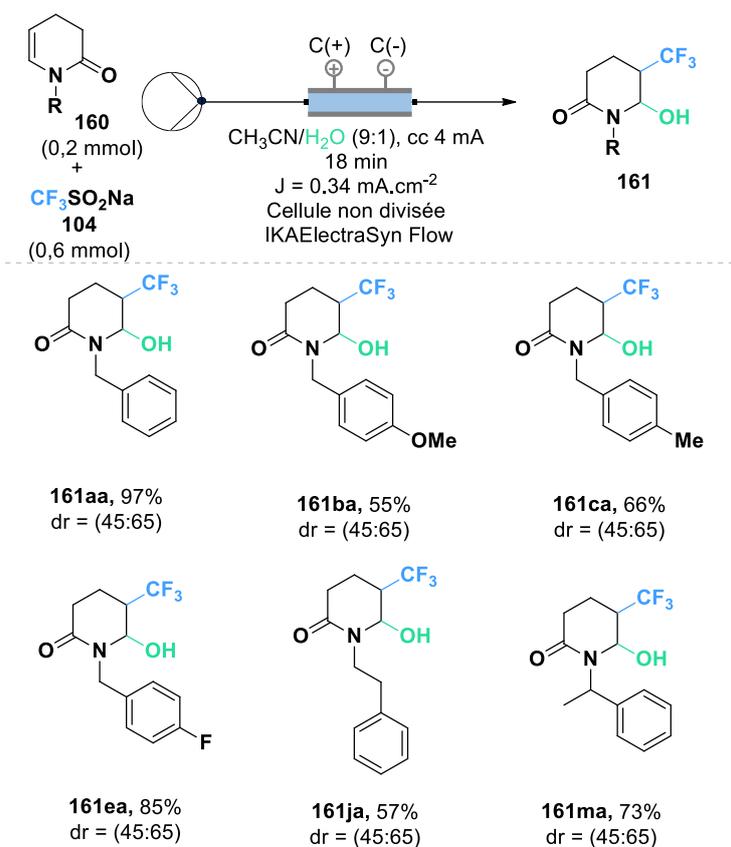


Figure 140: Etude de la portée de la réaction d'oxytrifluorométhylation électrochimique des énammides en réacteur fluide.

Il est intéressant de noter que nous avons pu effectuer une comparaison entre la cellule fluide IKA[®] et celle de Vapourtec[®]. Ces deux réacteurs ont un volume interne de 600 µL et une surface d'électrode de 12 cm². Le réacteur Vapourtec[®] est constitué d'un chemin diffusionnel dessiné par une membrane en PTFE, c'est la principale différence entre ces deux réacteurs (Figure 141). Cependant, pour les mêmes conditions réactionnelles nous n'avons pas obtenu les mêmes résultats. Le produit désiré **161aa** a été obtenu avec un rendement de 58% et une conversion incomplète avec le réacteur Vapourtec[®] tandis qu'avec le réacteur IKA[®] le produit a été obtenu à 97%. Avec le réacteur Vapourtec[®] nous avons observé une cinétique plus lente ce qui pourrait être expliqué par la différence de géométrie des cellules.

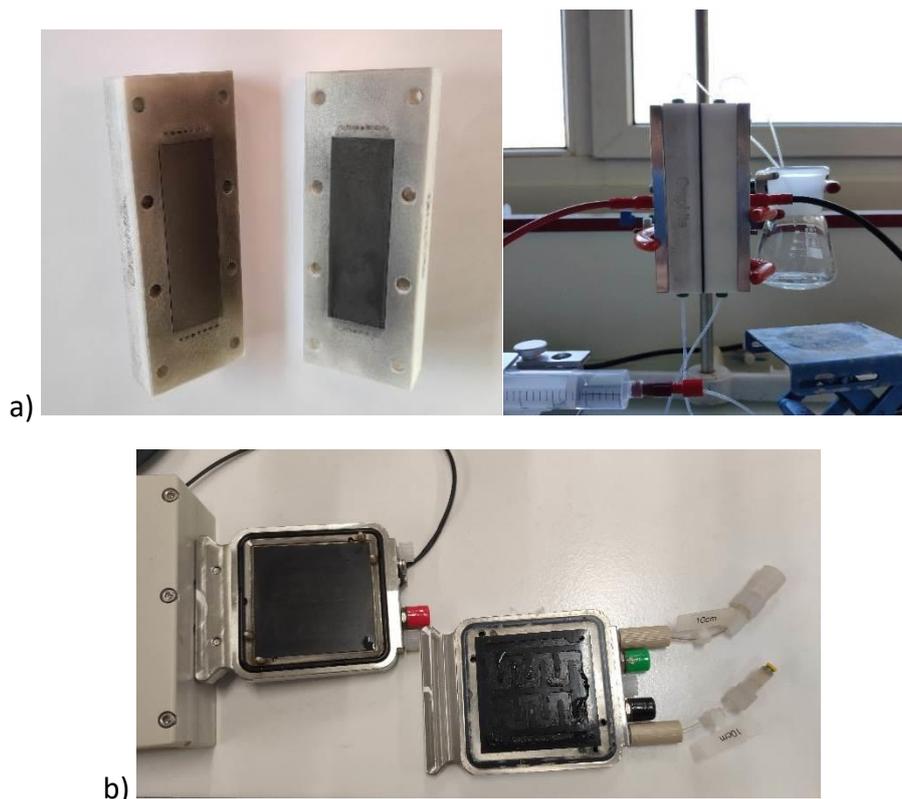


Figure 141: a) Cellule électrochimique IKA® ElectraSyn Flow, volume de réacteur de 600 μL et surface des électrodes de 12 cm^2 , b) Cellule électrochimique en flux Vapourtec®, volume de réacteur de 600 μL et surface des électrodes de 12 cm^2 .

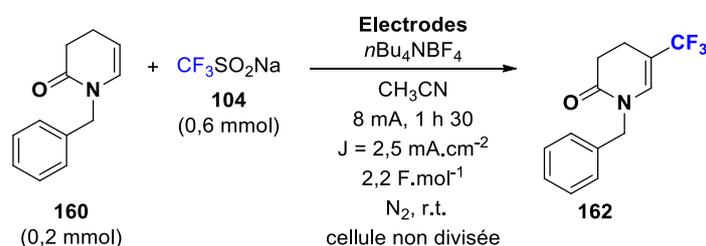
V.3.6. Optimisation trifluorométhylation en réacteur discontinu et fluide

Au cours de notre étude, il nous paraissait essentiel d'étudier le comportement de la réaction sans nucléophile. Nous avons alors démontré qu'il était possible de réaliser uniquement la réaction de trifluorométhylation d'énamides. Afin d'obtenir le meilleur résultat possible, les conditions réactionnelles ont été optimisées en suivant le même protocole que précédemment.

Nous avons débuté notre étude avec comme substrat modèle la *N*-benzyl-3,4-dihydro-2(1H)-pyridinone (**160a**), le triflate de sodium comme source de CF_3 et du tétrabutylammonium tétrafluoroborate ($n\text{Bu}_4\text{NBF}_4$) comme électrolyte support dans l'acétonitrile séché sur tamis moléculaire à 3 Å et provenant d'une fontaine de solvant. Une cellule électrochimique IKA non divisée de 10 ml a été utilisée. Lors de cette étude, les rendements ont été déterminés par RMN du proton à l'aide du 1,3,5-triméthoxybenzène comme standard interne.

Plusieurs couples d'électrodes ont été évalués (Tableau 24). Lorsque la réaction a été effectuée avec des électrodes de graphite, en mode galvanostatique à 8 mA pendant 90 min ($2,2 \text{ F}\cdot\text{mol}^{-1}$) à température ambiante et sous argon, le produit souhaité **162aa** a été obtenu avec un rendement de 48% (entrée 1). L'utilisation d'une cathode en platine ou en nickel a diminué légèrement le rendement (entrées 2-3). L'utilisation d'électrodes de carbone vitreux n'a pas permis d'améliorer le rendement cependant le produit formé étant beaucoup plus pur la purification a été facilitée (entrée 4). L'utilisation d'une cathode en platine ou en graphite n'a pas permis une augmentation d'un rendement (entrées 5-6)

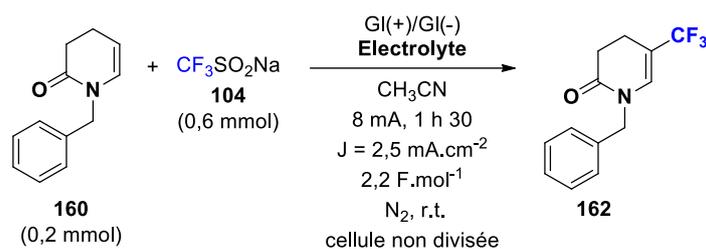
Tableau 24: Influence du couple d'électrode sur la réaction de trifluorométhylation



Entrée	Électrodes	Rendement (%)
1	Gr(+)/Gr(-)	48
2	Gr(+)/Ni(-)	37
3	Gr(+)/Pt(-)	40
4	GI(+)/GI(-)	43
5	GI(+)/Pt(-)	40
6	GI(+)/Gr(-)	29

La nature de l'électrolyte impacte de manière significative l'efficacité de la réaction (Tableau 25). En effet l'utilisation du perchlorate de lithium ou du perchlorate de tétrabutylammonium a conduit à une diminution du rendement de 34% et 32% respectivement (entrées 2-3) Une chute considérable du rendement a été observée quand le $n\text{Bu}_4\text{NBF}_4$ a été remplacé par du $n\text{Bu}_4\text{NPF}_6$ (19%, entrée 4)

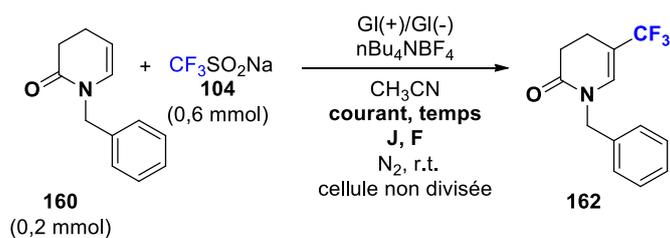
Tableau 25: Influence de l'électrolyte sur la trifluorométhylation des énammides.



Entrée	Electrolytes	Rendement (%)
1	$n\text{Bu}_4\text{NBF}_4$	48
2	LiClO_4	34
3	$n\text{Bu}_4\text{NClO}_4$	32
4	$n\text{Bu}_4\text{NPF}_6$	19
5	Et_4NOTs	

Une hausse du courant a conduit à une dégradation plus importante du milieu réactionnel, une légère perte de sélectivité avec la formation de sous-produits trifluorés indéterminés et par conséquent, une baisse du rendement de 16% (32%) (Tableau 26, Entrée 2). La diminution du courant à 6 et 4 mA n'a pas permis d'améliorations significatives (Entrées 3-4).

Tableau 26. Influence de l'intensité du courant et du temps de réaction.



Entrée	Courant (mA)	Temps	Densité de courant ($\text{mA}\cdot\text{cm}^{-2}$)	F ($\text{F}\cdot\text{mol}^{-1}$)	Rendement (%)
1	8	1 h 30	2,5	2,2	48
2	10	1 h 12	3,1	2,2	32
3	6	2 h	1,9	2,2	50
4	4	3 h	1,3	2,2	46

Lors du changement de substrat, nous avons remarqué que l'usage des électrodes en carbone vitreux n'était pas tout à fait judicieux. En effet, même si la molécule cible a été obtenue de façon plus sélective, lorsque d'autres substrats ont été testés (**160ba** et **160ea**) (Figure 142) seule de la dégradation a été observée, c'est pourquoi nous avons décidé d'utiliser les électrodes de carbone graphite qui semblent être plus robuste avec une durée de vie plus longue.

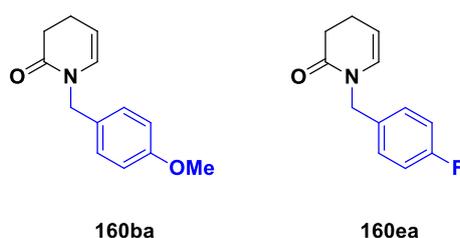
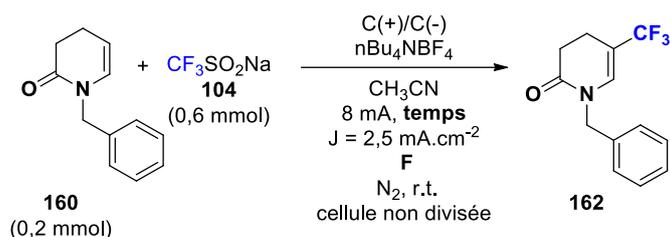


Figure 142: Substrats essayés en trifluorométhylation.

De ce fait, nous avons ré-optimisé uniquement la charge. Nous avons ainsi pu confirmer que la réaction nécessite deux électrons puisque lorsque nous avons imposé un nombre de faraday légèrement inférieur à 2, le rendement a presque été divisé par deux (26%) (Tableau 27, entrée 2). Cependant un large excès d'électrons ($3 \text{ F}\cdot\text{mol}^{-1}$) a conduit à la dégradation du milieu réactionnel et une baisse du rendement (31%). (Tableau 27, entrée 3) Nous supposons qu'une suroxydation des produits est sûrement responsable de cette dégradation.

Tableau 27: Influence du nombre de Faraday sur la réaction.



Entrée	Courant (mA)	Temps	F (F.mol ⁻¹)	Rendement (%)
1	8	1 h 30	2,2	48
2	8	1 h 15	1,9	26
3	8	2 h	3,0	31
4	-	1 h 30		N.R.

V.3.7. Etude de l'étendu de la réaction

Une fois les conditions optimales trouvées, le champ d'application de la trifluorométhylation d'énamides a été explorée. Cette réaction est totalement régiosélective, seuls les produits trifluorométhylés en position C5 ont été obtenus quel que soit le substituant porté par l'amine (Figure 143). Cependant, certains sous-produits dû à la trifluorométhylation du groupement benzyle, ont été détectés par RMN. Le remplacement du benzyle par un groupement éthyl benzyle ainsi qu'une substitution en C4 par un méthyl a permis l'obtention des produits désirés **162ja** et **162na** avec des rendements corrects de 48%. Une fonction ester a également été tolérée le produit **162ka** étant formé avec un rendement de 45%. En présence d'un groupement phényle ou d'un groupement éthylphényl, un rendement légèrement inférieur est obtenu (32 et 34 % respectivement), dû à une trifluorométhylation du cycle. Une énamide non cyclique a aussi été bien tolérée par la réaction, le produit **163g** ayant été formé avec un rendement de 48%. Cependant, un cycle à 7 chaînons n'a pas permis d'obtenir le produit désiré.

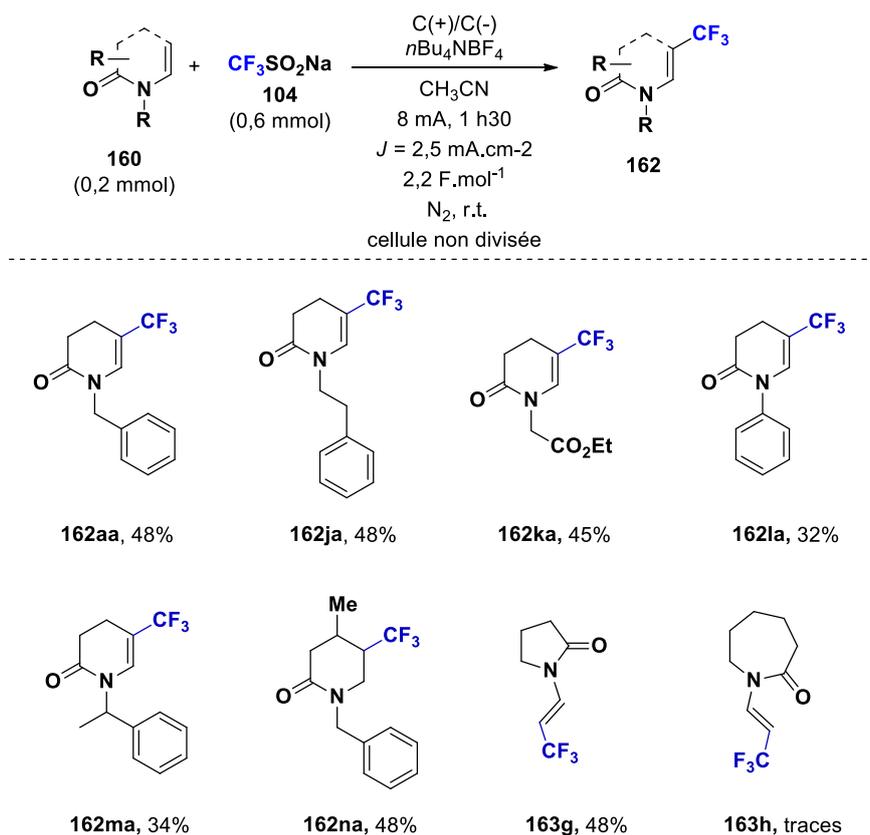


Figure 143: Etendue de la réaction de trifluorométhylation électrochimique d'énamides cycliques.

V.3.8. Mécanismes

Afin de déterminer le mécanisme réactionnel, une analyse de voltampérométrie cyclique du CF₃SO₂Na et du 1-benzyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one **160aa** en présence de *n*Et₄NO₃ dans un mélange acétonitrile/eau (v/v, 9:1) a été effectuée (Figure 144). Concernant le réactif de Langlois (courbe orange) on remarque une vague d'oxydation irréversible à 1,3 V vs Ag/AgCl. La *N*-benzyl-dihydropyridinone **3aa** (courbe verte) présente la même allure de courbe que le réactif de Langlois, ce qui signifie qu'elle s'oxyde dans nos conditions réactionnelles (vague d'oxydation irréversible à 1,3 V vs Ag/AgCl). Cela est confirmé par la courbe en pointillés rouges qui correspond aux deux espèces (CF₃SO₂Na et énamide), on peut y voir une vague d'oxydation irréversible avec une intensité plus importante ce qui confirme l'oxydation des deux espèces simultanément. Ce qui peut expliquer les rendements plus faibles pour la réaction de trifluorométhylation étant donné que l'énamide s'oxyde également, une suroxydation se produit et des phénomènes de greffages à la surface de l'électrode peuvent être responsables de ces rendements bien moins importants.

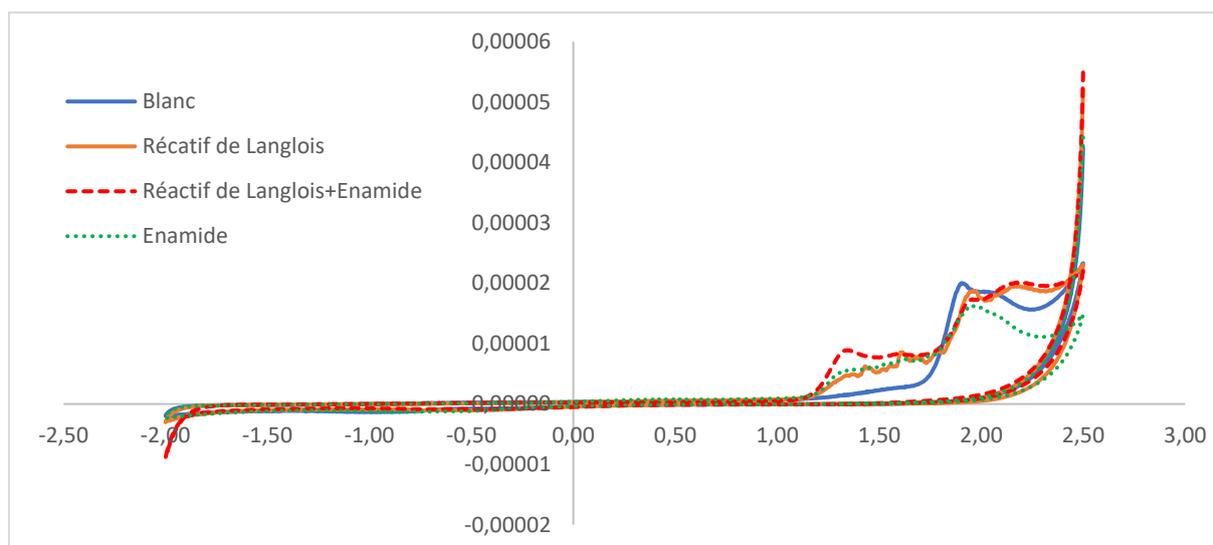


Figure 144: Etude de voltampérométrie cyclique.

Conditions du voltammogramme cyclique de la molécule cycle 160aa (1 mM) dans $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (9 :1) (20 mL contenant 0,1 M de LiClO_4) à température ambiante. L'électrode de travail est en carbone vitreux, la contre-électrode en platine et l'électrode de référence est en Ag/AgCl. La vitesse de balayage est de $20 \text{ mV}\cdot\text{s}^{-1}$ avec une gamme de potentiel allant de -2 à 2,0 V. La courbe bleue correspond au blanc, la courbe orange au réactif de Langlois, la courbe verte e à l'énamide cible et la courbe rouge au réactif de Langlois en présence de la molécule cible.

Le mécanisme réactionnel proposé est représenté en Figure 145. La transformation électrochimique est initiée par l'oxydation anodique du réactif de Langlois, pour former le radical CF_3 par extrusion rapide du SO_2 . Ce radical va réagir sur l'énamide pour former l'intermédiaire radicalaire II. Cet intermédiaire va subir une oxydation anodique donnant lieu à l'intermédiaire cationique III qui pourra être piégé par l'alcool. En l'absence d'alcool, l'élimination du proton conduit à la formation du produit désiré **162a**. En parallèle de ces oxydations, la réduction des ions H^+ en dihydrogène a lieu à la cathode.

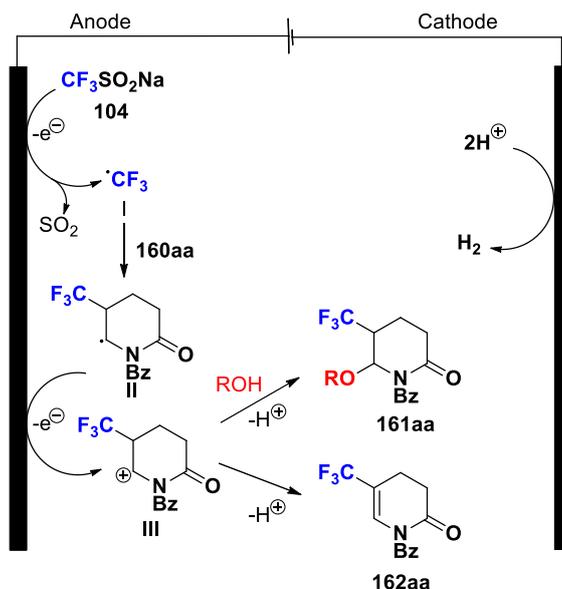


Figure 145: Mécanisme réactionnel de l'oxytrifluorométhylation en rouge et de la trifluorométhylation en bleu.

V.3.9. Conclusion

En conclusion, nous avons développé une méthode électrochimique d'oxytrifluorométhylation en réacteur conventionnel et en flux continu, faisant intervenir 26 exemples avec des rendements allant de 53 à 99%. Nous avons de nouveau démontré l'intérêt d'utiliser la chimie en flux permettant la suppression d'électrolyte support qui permet d'obtenir un procédé plus économique, plus éco-compatible et plus durable. Il est également possible d'accéder uniquement à la trifluorométhylation de ces composés avec des rendements similaires à ceux décrits dans la littérature compris entre 32 et 48%.

Ces travaux sont en cours de rédaction pour une future publication.

Chapitre 4 : Synthèse de nouveaux précurseurs d'arynes

I-Intérêt des arynes

Les arynes ou *o*-benzynes sont des espèces transitoires hautement réactives dû à l'élimination de deux atomes d'hydrogène adjacents d'un cycle aromatique. Du fait de leur courte durée de vie, ils doivent donc être générés en « one-pot » et piégés immédiatement par un arynophile.

I.1. Généralités

En 1902, Stoermer et Kahlert²⁶¹ présentent pour la première fois la formation du 2,3-didehydrobenzofurane, un intermédiaire instable se rapprochant de l'aryne (Figure 146).

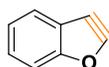


Figure 146: Structure du 2,3-didehydrobenzofurane.

Dans les années 1920, Bachman et Clarke²⁶² ainsi que Wittig^{263,264} ont émis pour la première fois l'hypothèse que des liaisons triples pouvaient se former dans des cycles de carbone de petites tailles.^{265,266} Il a été mentionné que plus la taille du cycle est petite plus la triple liaison est réactive. Le cycloheptyne a une durée de demi-vie de 1 h à -78 °C alors que le cyclohexyne n'a pu être piégé que dans une matrice à -100 °C.²⁶⁷ Quelques années plus tard, Robert est le premier à confirmer l'existence de l'*o*-benzyne lors de la conversion du chlorobenzène marqué au ¹⁴C avec de l'amide de potassium en aniline (Figure 147).²⁶⁸

²⁶¹ Stoermer, R. v.; Kahlert, B. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1902**, 35 (2), 1633-1640

²⁶² Bachmann, W.; Clarke, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1927**, 49 (8), 2089-2098

²⁶³ Wittig, G.; Pieper, G.; Fuhrmann, G. *Ber. Dtsch. Chem. Ges. A B* **1940**, 73 (11), 1193-1197

²⁶⁴ Wittig, G. *Angew. Chem.* **1954**, 66 (1), 10-17

²⁶⁵ Wittig, G. *Naturwissenschaften* **1942**, 30 (46), 696-703

²⁶⁶ Gampe, C. M.; Carreira, E. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51 (16), 3766-3778

²⁶⁷ Wittig, G.; Meske-Schüller, J. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1968**, 711 (1), 65-75

²⁶⁸ Roberts, J. D.; Simmons, H. E., Jr.; Carlsmith, L. A.; Vaughan, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75 (13), 3290-3291

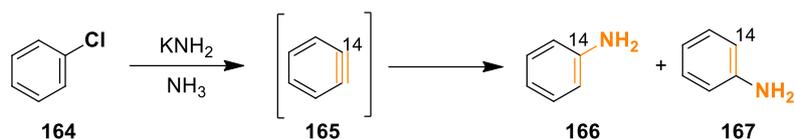


Figure 147: Génération de l'*o*-benzyne par Robert.

L'existence de l'*o*-benzyne a été mise en évidence par spectroscopie infrarouge²⁶⁹, RMN ¹³C dipolaire à l'état solide²⁷⁰, par RMN ¹H et ¹³C²⁷¹ et par spectroscopie UV-visible²⁷². La combinaison des résultats expérimentaux et des calculs théoriques^{273,274,275,276} a permis de déterminer la structure de l'*o*-benzyne qui serait plutôt une triple liaison.

I.2. Structure des arynes

Il existe trois isomères des benzyne : les ortho, méta et para (Figure 148).



Figure 148: Isomères des benzyne.

Contrairement aux méta- et aux para-benzyne qui sont décrits comme des biradicaux l'*o*-benzyne a fait l'objet de différentes études structurales malgré son instabilité, trois différentes structures d'aryne ont été reportées dans la littérature. On le retrouve sous la forme d'un alcyne, d'un biradical ou d'un cumulène (Figure 149).

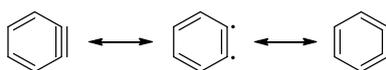


Figure 149: Formes structurales de l'aryne: alcyne, biradicalaire et cumulène.

²⁶⁹ Chapman, O. L.; Chang, C. C.; Kolc, J.; Rosenquist, N. R.; Tomioka, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97* (22), 6586-6588

²⁷⁰ Orendt, A. M.; Facelli, J. C.; Radziszewski, J. G.; Horton, W. J.; Grant, D. M.; Michl, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118* (4), 846-852

²⁷¹ Warmuth, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36* (12), 1347-1350

²⁷² Ma, X.; Maier, J.; Wenzel, M.; Friedrich, A.; Steffen, A.; Marder, T. B.; Mitrić, R.; Brixner, T. *Chem. Sci.* **2020**, *11* (34), 9198-9208

²⁷³ Kukolich, S. G.; Tanjaroon, C.; McCarthy, M. C.; Thaddeus, P. *J. Chem. Phys.* **2003**, *119* (8), 4353-4359

²⁷⁴ Robertson, E. G.; Godfrey, P. D.; McNaughton, D. *J. Mol. Spectrosc.* **2003**, *217* (1), 123-126

²⁷⁵ Kukolich, S. G.; McCarthy, M. C.; Thaddeus, P. *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108* (14), 2645-2651

²⁷⁶ Godfrey, P. D. *Aust. J. Chem.* **2010**, *63* (7), 1061-1065

Des analyses infrarouges réalisées par Chapman en 1975, ont permis de mettre en évidence cet intermédiaire réactionnel à partir du 3-diazobenzofuranone par photolyse à une longueur d'onde supérieur à 274 nm pendant 10 min à l'aide d'une matrice d'argon à 8 K. Cette étude a donc permis de mettre en évidence que la fréquence d'élongation obtenue (2085 cm^{-1}) est proche de la triple liaison du benzyne.²⁷⁷ Cependant, suite à une nouvelle étude en 1992, Radziszewski a attribué la fréquence de vibration définitive de l'*o*-benzyne dans une matrice de néon à 1846 cm^{-1} .²⁷⁸ Cette valeur se situe entre la fréquence de résonance d'une double et d'une triple liaison.

D'autres études pour déterminer la structure de l'aryne ont été réalisées par Lineberger et son équipe en 1986 et 1998. Ils ont étudié l'écart d'énergie entre l'état singulet et triplet de l'*o*-benzyne, ce qui a permis de rejeter la forme biradicalaire de l'*o*-benzyne.^{279, 280}

En 1997, le groupe de Warmuth a de nouveau étudié la structure de l'*o*-benzyne par des calculs théoriques qui semblent confirmer la forme alcyne.²⁸¹ Cependant les résultats expérimentaux obtenus par des analyses de spectroscopie RMN a montré que la forme cumulène semble être la plus favorable. L'*o*-benzyne a pu être piégé dans une cavité moléculaire afin d'être analysé.²⁸²

Plus récemment, l'équipe de Pavliček a étudié la structure de l'aryne par microscopie à force atomique (AFM). L'*o*-benzyne a été généré à partir du 10,11-diiodonaphtol[1,2,3,4-g,h,i]pérylène (noté DNIP) et la forme cumulène a été ainsi observée.²⁸³

Cependant, la génération des arynes conduit souvent à une multitude de sous-produits indéterminés perturbant les analyses, il est donc encore difficile de conclure précisément sur la structure des *o*-benzynes

I.3. Réactivité des arynes

²⁷⁷ Chapman, O. L.; Chang, C. C.; Kolc, J.; Rosenquist, N. R.; Tomioka, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97* (22), 6586-6588

²⁷⁸ Radziszewski, J. G.; Hess, B. A., Jr.; Zahradnik, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114* (1), 52-57

²⁷⁹ Leopold, D. G.; Miller, A. E. S.; Lineberger, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108* (7), 1379-1384

²⁸⁰ Wenthold, P. G.; Squires, R. R.; Lineberger, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120* (21), 5279-5290

²⁸¹ Jiao, H.; Schleyer, P. v. R.; Warmuth, R.; Houk, K. N.; Beno, B. R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36* (24), 2761-2764

²⁸² Warmuth, R. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36* (12), 1347-1350

²⁸³ Pavliček, N.; Schuler, B.; Collazos, S.; Moll, N.; Pérez, D.; Guitián, E.; Meyer, G.; Peña, D.; Gross, L. *Nat. Chem.* **2015**, *7* (8), 623-628

Les aryynes sont des intermédiaires très intéressants en chimie organique par le fait de leur haute réactivité. En effet, ils permettent ainsi la fonctionnalisation rapide de cycles aromatiques en formant de multiples liaisons C-C ou C-hétéroatomes souvent de manière régiosélective. Les aryynes étant des espèces électrophiles insaturées, ils réagissent avec des espèces riches en électrons. Cela s'explique par le fait que l'orbitale LUMO de l'*o*-benzyne est beaucoup plus basse en énergie que celle d'un alcyne classique (1,33 eV et 6,41 eV, respectivement). Toutefois, le niveau d'énergie de l'orbitale HOMO de l'*o*-benzyne est semblable à celui d'un alcyne classique.²⁸⁴

Le piégeage des aryynes peut être divisé selon trois réactions : les réactions péricycliques, les additions nucléophiles et les réactions catalysées par des métaux de transition.

Dans ce manuscrit nous nous intéresserons particulièrement aux réactions péricycliques qui peuvent être elles aussi séparées selon différentes réactions telles que les réactions de cycloadditions [2+2], 1,3-dipolaire et 1,4-dipolaire et finalement les réactions éne.

1.3.1. Les réactions de cycloadditions [2+2]

Lorsqu'une double liaison est mis en contact avec un *o*-benzyne une cycloaddition [2+2] est observée formant ainsi un benzocyclobutène toutefois, ce type de réaction est très exothermique. L'équipe de Suzuki a développé trois méthodologies pour piéger un benzyne avec des éthers d'énols silylés conduisant après hydrolyse au cycloadduit contenant une fonction cétone (Figure 150).^{285,286,287}

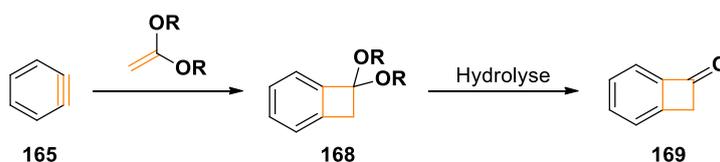


Figure 150: Piégeage de l'aryne par un éther d'énol silylé.

En 2009, le groupe de Hsung a mis au point une méthode de piégeage de l'*o*-benzyne à l'aide d'énamide (Figure 151).²⁸⁸

²⁸⁴ Hoffmann, R.; Imamura, A.; Hehre, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90* (6), 1499-1509

²⁸⁵ Hosoya, T.; Hasegawa, T.; Kuriyama, Y.; Matsumoto, T.; Suzuki, K. *Synlett* **1995**, *1995* (02), 177-179

²⁸⁶ Hosoya, T.; Hasegawa, T.; Kuriyama, Y.; Suzuki, K. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36* (19), 3377-3380

²⁸⁷ Hamura, T.; Ibusuki, Y.; Uekusa, H.; Matsumoto, T.; Suzuki, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (11), 3534-3535

²⁸⁸ Feltenberger, J. B.; Hayashi, R.; Tang, Y.; Babiash, E. S. C.; Hsung, R. P. *Org. Lett.* **2009**, *11* (16), 3666-3669

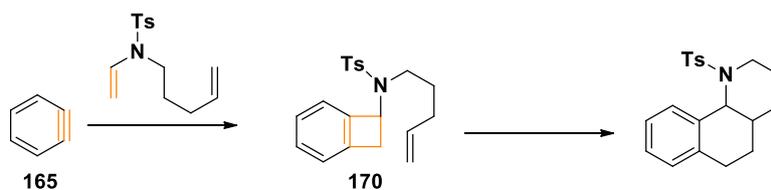


Figure 151: Piégeage de l'*o*-benzyne avec un énamide.

Il est également possible de réaliser des cycloadditions de type [2+2] avec des doubles liaisons possédant un hétéroatome permettant la formation de liaison Carbone-Hétéroatome. Deux méthodes ont été décrites l'une faisant intervenir des thiones²⁸⁹ (Figure 152) et l'autre des aldéhydes (Figure 153).²⁹⁰ Dans ce dernier cas, l'atome d'oxygène du carbonyle effectue une attaque nucléophile sur l'aryne qui donne un zwitterion, puis subit une cyclisation intramoléculaire pour donner un benzocyclobutène. Puis une isomérisation en une *o*-quinone méthide a lieu suivie d'une cycloaddition [4+2] avec un second aryne pour former un xanthène.(Figure 153)

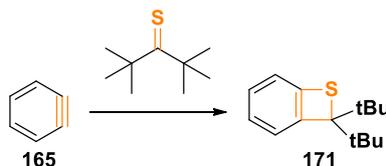


Figure 152: Piégeage de l'*o*-benzyne par un thione.

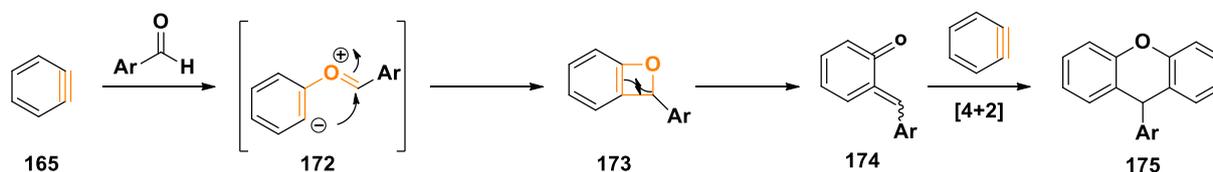


Figure 153: Piégeage de l'aryne à l'aide d'un aldéhyde.

Finalement, les premières réactions mettant en jeu des arynes ont montré la formation de biphénylène comme sous produit (Figure 154).²⁹¹

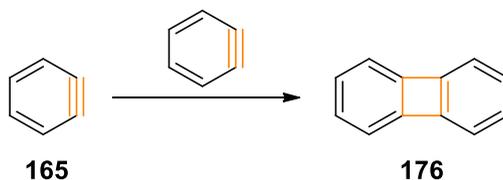


Figure 154: Formation d'un biphénylène.

²⁸⁹ Okuma, K.; Sonoda, S.; Koga, Y.; Shioji, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, (20), 2997-3000

²⁹⁰ Yoshida, H.; Watanabe, M.; Fukushima, H.; Ohshita, J.; Kunai, A. *Org. Lett.* **2004**, 6 (22), 4049-4051

²⁹¹ Sadana, A. K.; Saini, R. K.; Billups, W. E. *Chem. Rev.* **2003**, 103 (4), 1539-1602

1.3.2. Les réactions de cycloadditions 1,3-dipolaire

Les benzyne peuvent être piégés dans des réactions de cycloaddition [3+2] si l'espèce 1,3-dipolaire est suffisamment stable dans les conditions de génération de l'aryne.²⁹² De nombreuses réactions de cycloadditions ont été reportées dans la littérature pour le piégeage des *o*-benzyne permettant la formation d'un cycloadduit constitué de 5 chaînons. À titre d'exemple, les *o*-benzyne peuvent réagir avec différents pièges tels que des triazoles²⁹³, des nitrones,²⁹⁴ des azométhine imines²⁹⁵ et l'aza-allyllithium pour former des hétérocycles. Il est important de noter que dans ce cas une compétition entre la cycloaddition [3+2] et la [2+2] est observée (Figure 155).

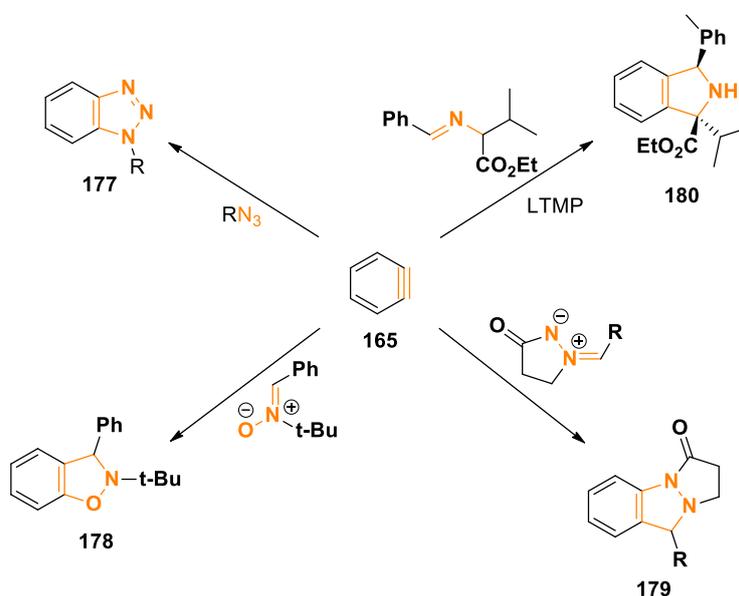


Figure 155: Piégeage de l'*o*-benzyne par cycloaddition [3+2].

1.3.3. Les réactions de cycloadditions [4+2]

Les *o*-benzyne peuvent réagir avec des molécules 1,4-dipolaire par cycloaddition [4+2], permettant la formation d'un cycloadduit à 6 chaînons. Il est possible de les classer selon deux types de réaction : la cycloaddition 1,4-dipolaire et la réaction de Diels-Alder.

²⁹² Bryce, M. R.; Vernon, M. Reactions of Benzyne with Heterocyclic Compounds. In *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Katritzky, A. R., Boulton, A. J. Eds.; Vol. 28; Academic Press, 1981; pp 183-229

²⁹³ Subba Reddy, B. V.; Praneeth, K.; Yadav, J. S. *Carbohydr. Res.* **2011**, 346 (8), 995-998

²⁹⁴ Matsumoto, T.; Sohma, T.; Hatazaki, S.; Suzuki, K. *Synlett* **1993**, 1993 (11), 843-846

²⁹⁵ Shi, F.; Mancuso, R.; Larock, R. C. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50 (28), 4067-4070

1.3.3.1. Les réactions 1,4-dipolaires

Pour les réactions 1,4-dipolaires, deux exemples ont été décrits pour synthétiser des anthraquinones et des anthracyclinones (Figure 156 et Figure 157)^{296, 297}

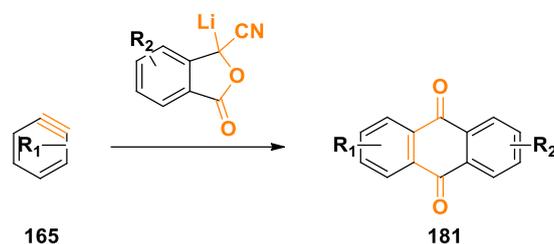


Figure 156: Synthèse des anthraquinones.

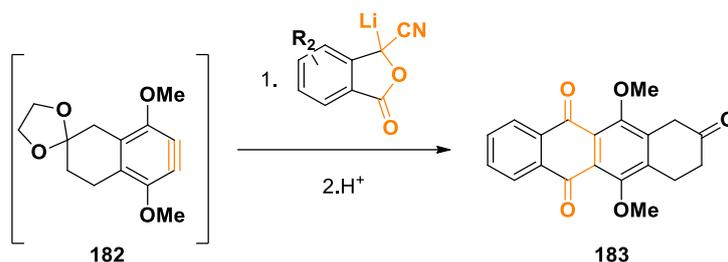


Figure 157: Synthèse des anthracyclinones.

1.3.3.2. Les réactions de Diels-Alder :

La réaction de Diels-Alder permet la formation d'un cycloadduit à 6 chaînons en considérant l'aryne comme un diénophile. Divers diènes peuvent être utilisés dans ce type de réaction tels que des hétérocycles (furane²⁹⁸ et pyrroles²⁹⁹), des aromatiques (tétracyclone et anthracène) (Figure 158).³⁰⁰⁻³⁰²

²⁹⁶ Khanapure, S. P.; Reddy, R. T.; Biehl, E. R. *J. Org. Chem.* **1987**, *52* (26), 5685-5690

²⁹⁷ Khanapure, S. P.; Biehl, E. R. *J. Nat. Prod.* **1989**, *52* (6), 1357-1359

²⁹⁸ Takagi, A.; Ikawa, T.; Kurita, Y.; Saito, K.; Azechi, K.; Egi, M.; Itoh, Y.; Tokiwa, H.; Kita, Y.; Akai, S. *Tetrahedron* **2013**, *69* (21), 4338-4352

²⁹⁹ Davies, J. W.; Durrant, M. L.; Walker, M. P.; Belkacemi, D.; Malpass, J. R. *Tetrahedron* **1992**, *48* (5), 861-884

³⁰⁰ Klanderman, B. H.; Criswell, T. R. *J. Org. Chem.* **1969**, *34* (11), 3426-3430

³⁰¹ Kitamura, T.; Yamane, M.; Inoue, K.; Todaka, M.; Fukatsu, N.; Meng, Z.; Fujiwara, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121* (50), 11674-11679

³⁰² Bhojgude, S. S.; Bhunia, A.; Biju, A. T. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49* (9), 1658-1670

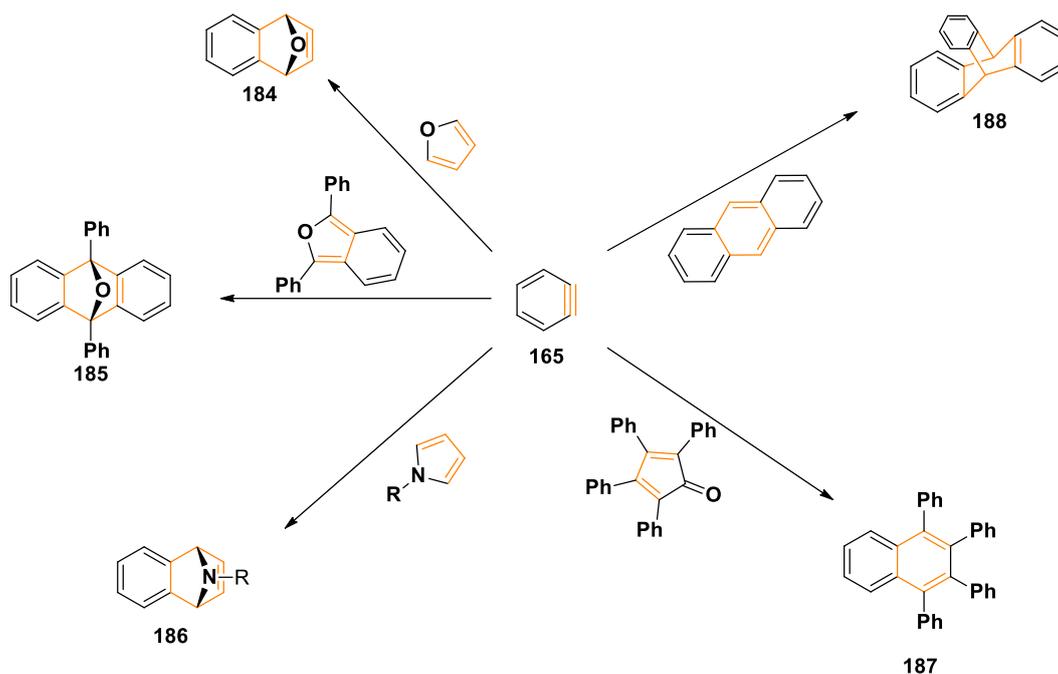


Figure 158: Réaction de Diels-Alder avec l'*o*-benzyne.

Des réactions intramoléculaires peuvent également se produire conduisant à la formation de composés aromatiques polycycliques. Cette méthode a été reportée par le groupe de Danheiser, en 2005 (Figure 159).³⁰³

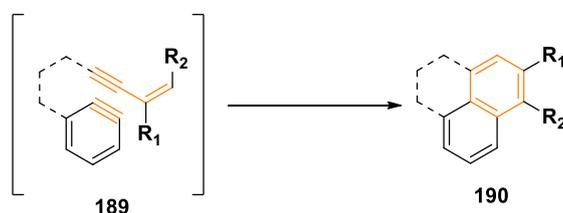


Figure 159: Réaction intramoléculaire permettant la formation de composés aromatiques et polycycliques.

1.3.4. Les réactions ène :

Finalement, les *o*-benzynes peuvent également réaliser des réactions de type « ène » à condition que l'alcène ou l'alcyne partenaire possède un atome d'hydrogène en position allylique ou propargylique.

³⁰³ Hayes, M. E.; Shinokubo, H.; Danheiser, R. L. *Org. Lett.* **2005**, 7 (18), 3917-3920

En 2005, le groupe de Cheng a mis en évidence trois réactions entre les arynes et les alcynes : la réaction de déhydro Diels-Alder (DDA), l'addition C-H ène et acétylénique permettant la synthèse de dérivés du phénanthrène, du phényllallène et du phénylacétyne (Figure 160).³⁰⁴

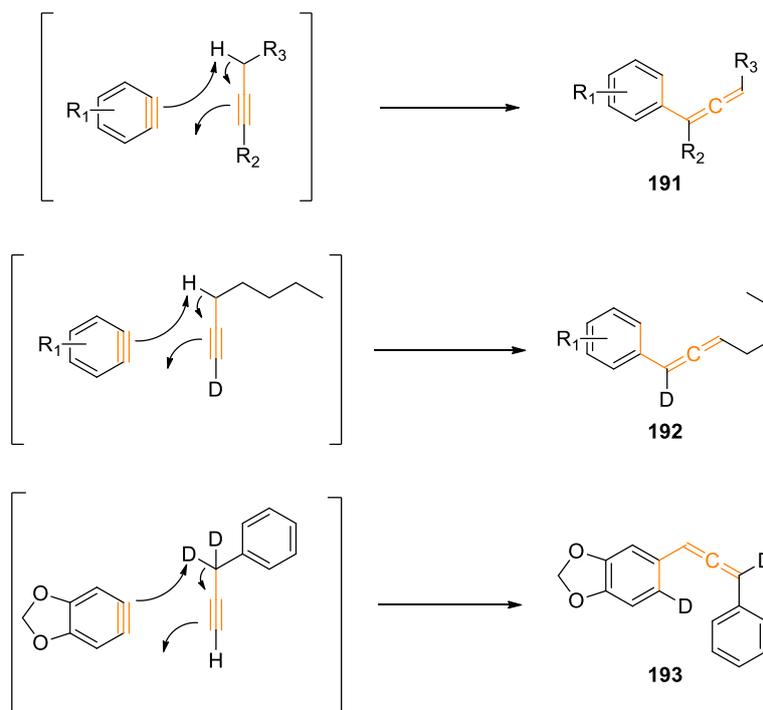


Figure 160: Réactions de type ène développées par le groupe de Cheng.

En 2011, Le groupe de Lautens a développé une réaction ène intramoléculaire faisant intervenir un aryne avec une bonne stéréo- et régiosélectivité (Figure 161).³⁰⁵

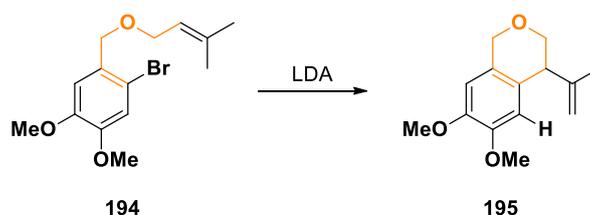


Figure 161: Réaction ène intramoléculaire développée par le groupe de Lautens.

I.4. Génération des arynes

L'*o*-benzyne étant un intermédiaire très important en chimie organique de nombreux précurseurs d'arynes combinés avec différentes méthodes d'activation ont été développés.

³⁰⁴ Jayanth, T. T.; Jeganmohan, M.; Cheng, M.-J.; Chu, S.-Y.; Cheng, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (7), 2232-2233

³⁰⁵ Candito, D. A.; Pantelev, J.; Lautens, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (36), 14200-14203

Aujourd'hui plus de 75 produits naturels ont été préparés à partir d'arynes.³⁰⁶ Les arynes peuvent être obtenus *via* (i) des réactions dominos, (ii) la formation transitoire d'un radical, (iii) d'un cation ou (iv) d'un anion, (v) la formation d'un Zwitterion et (vi) une fragmentation concertée (Figure 162).³⁰⁷

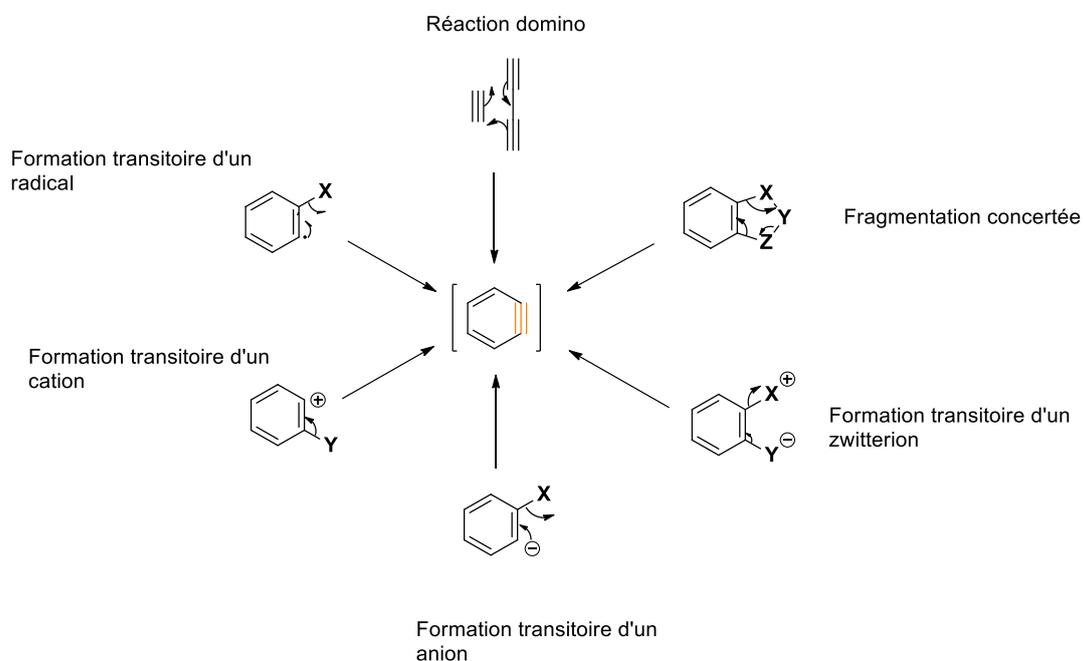


Figure 162: Formation de l'*o*-benzyne.

Initialement, les réactions développées étaient limitées à quelques exemples de précurseurs d'arynes, du fait de la génération de ces espèces dans des conditions dures. Notamment, de la nécessité d'utiliser une base forte comme le *n*-BuLi, des oxydants forts (Acétate de plomb) ou des températures très élevées. Cependant, le développement de méthodes de génération douces d'arynes a rendu ces intermédiaires attrayants et ont suscité de nombreuses études pour la fonctionnalisation de ces espèces dans des conditions douces (Figure 163). Nous nous intéresserons dans ce manuscrit à la génération des arynes par activation photochimique. Du fait, de l'utilisation du photon comme source d'énergie, la photochimie est une méthode d'activation douce.

³⁰⁶ Tadross, P. M.; Stoltz, B. M. *Chem. Rev.* **2012**, *112* (6), 3550-3577

³⁰⁷ Sanz, R.; Suárez, A. *The Chemistry of Arynes*. In *Arene Chemistry*, **2015**; 299-336.

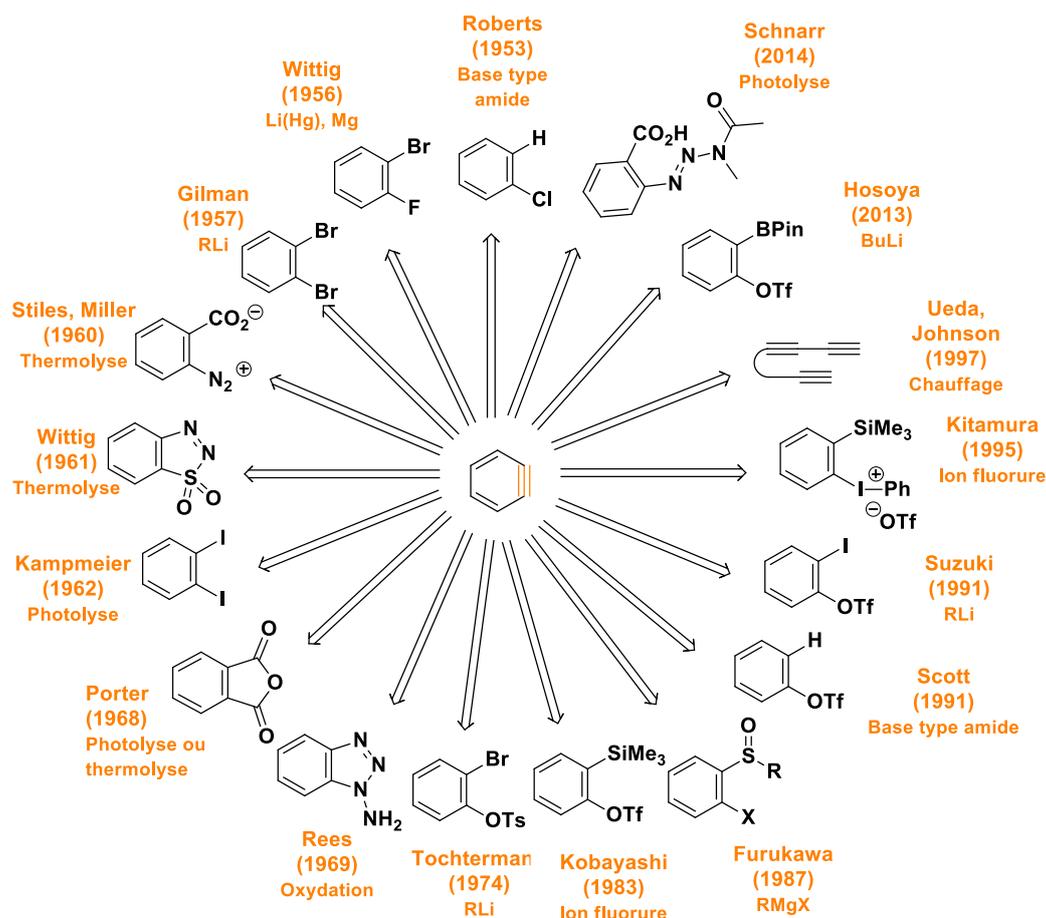


Figure 163: Précurseurs d'arynes.

II-Photogénération des arynes

En 1962, Kampmeier et son équipe ont généré l'*o*-benzyne sous irradiation à 254 nm du 1,2-diiodobenzène par un mécanisme de formation transitoire d'un radical. En effet, la photolyse de ce précurseur conduit à la formation d'un radical par la rupture de la liaison C-I puis donne l'aryne par élimination du second atome d'iode par une réaction radicalaire. L'aryne subit ensuite une réaction de Diels-Alder avec une tétracyclone pour former le 1,2,3,4-tétraphénylnaphtalène (Figure 164).³⁰⁸

³⁰⁸ Kampmeier, J. A.; Hoffmeister, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84* (19), 3787-3788

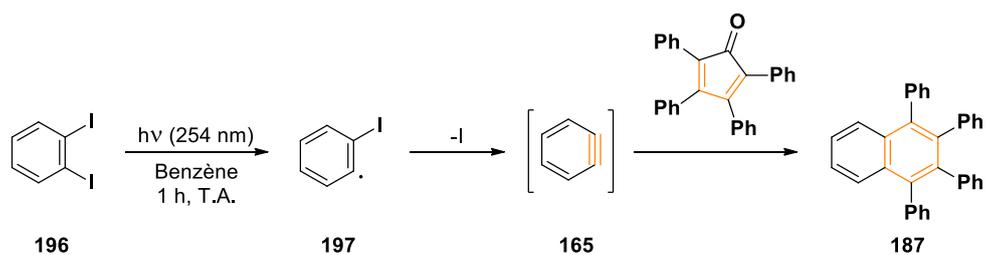


Figure 164: Photogénération de l'aryne développée par Kampmeier et son équipe.

En 1970, l'équipe de DeCamp et de Chapman ont étudié la photogénération de l'*o*-benzyne à partir du peroxyde de phtaloyle à 266 nm. L'aryne formé subira dans le premier cas une réaction ène pour former un phényllallène. Dans le second cas, il subira une réaction de Diels-Alder avec lui-même pour former un triphénylène (Figure 165).^{309,310}

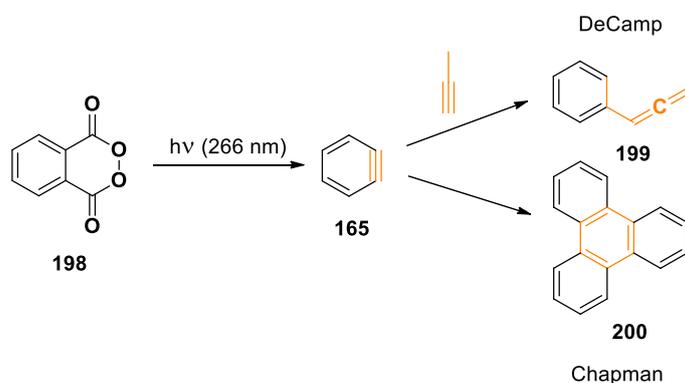


Figure 165: Synthèse de l'aryne par activation photochimique, méthodes développées par les équipes de DeCamp et Chapman.

Le groupe de Shi a également mis au point, en 2015, le piégeage de l'*o*-benzyne à partir de ce photoprécurseur *via* une cycloaddition [3+2] avec des azotures à 254 nm (Figure 166).³¹¹

³⁰⁹ Jones Jr, M.; DeCamp, M. R. *J. Org. Chem.* **1971**, *36* (11), 1536-1539

³¹⁰ Chapman, O.; Mattes, K.; McIntosh, C.; Pacansky, J.; Calder, G.; Orr, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95* (18), 6134-6135

³¹¹ Chang, D.; Zhu, D.; Shi, L. *J. Org. Chem.* **2015**, *80* (11), 5928-5933

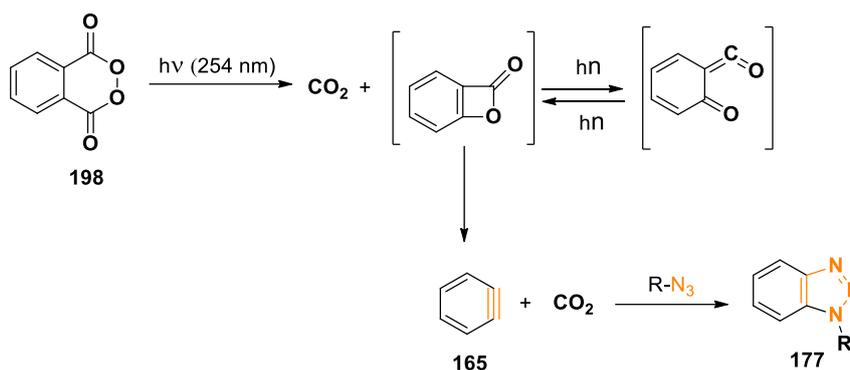


Figure 166: Photogénération de l'aryne et photodégradation du peroxyde de phthaloyle.

Finalement, le groupe de Schnarr a développé une méthode de photogénération de l'*o*-benzyne à partir de dérivés de triazène. Dans cette réaction, le benzènediazonium-2-carboxylate est généré puis se décompose rapidement sous irradiation UV en milieu organique pour former l'*o*-benzyne (Figure 167).³¹²

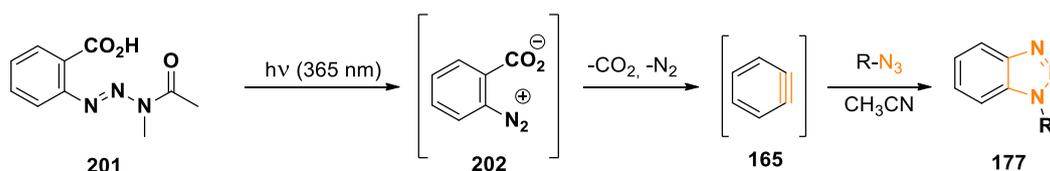


Figure 167: Photogénération de l'*o*-benzyne et piégeage à l'aide de d'azotures, méthode développée par Schnarr.

Le but de ce projet est de développer un nouveau photoprécurseur d'arynes, en se basant sur les travaux de Wiley qui a étudié en 1964, la photolyse du 1-tosyl-1,2,3-triazole conduisant à la formation du cyclohexyne (Figure 168).³¹³

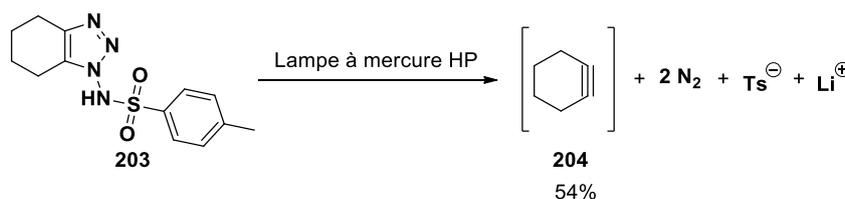


Figure 168: Photolyse du 1-tosyl-1,2,3-triazole.

De la même façon, nous avons étudié la photogénération d'*o*-benzyne à partir d'une diazosulfone de type 1-tosylamino-1,2,3-benzotriazole. Et plus particulièrement par

³¹² Gann, A. W.; Amoroso, J. W.; Einck, V. J.; Rice, W. P.; Chambers, J. J.; Schnarr, N. A. *Org. Lett.* **2014**, 16 (7), 2003-2005

³¹³ Willey, F. G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1964**, 3 (2), 138-138

formation d'un sel de lithium préalable qui conduit par photolyse de la liaison à la formation d'un nitrène puis de la formation de l'aryne par dégagement de diazote.

III-Résultats et discussions

III.1. Synthèse des précurseurs

Le photo-précurseur développé dans ce projet est le 1-(toluène-*p*-sulphonamido)-benzotriazole. Ce composé a été préparé au sein du laboratoire en 5 étapes. Les 4 premières étapes ont été décrites par Campbell et Rees³¹⁴, à partir de la 2-nitroaniline pour donner le 1-aminobenzotriazole. La première étape est une diazotation réalisée avec le nitrite de sodium en milieu acide suivie d'une addition nucléophile de malonate de diéthyle qui permet d'obtenir le produit **206** avec un rendement de 80%. Ensuite, une réduction de la fonction nitro en amine est réalisée en présence de palladium sur charbon et sous pression d'hydrogène dans les conditions décrites par Campbell et Rees. Cependant, n'ayant pas d'autoclave pour travailler sous pression au sein du laboratoire, la réduction a été effectuée avec du Fer dans un mélange éthanol/eau pour former le produit désiré à 95%. Une seconde diazotation est réalisée en présence de nitrite de sodium dans de l'eau et de l'acide chlorhydrique ce qui induit une cyclisation intramoléculaire qui permet d'obtenir le produit **208** avec un rendement de 80%. La dernière étape rapportée par Campbell et Rees est une hydrolyse à l'aide d'acide chlorhydrique, il est important de noter que du méthanol a été ajouté au milieu afin de solubiliser la molécule ce qui a conduit à un rendement de 65%. Suite à cela deux étapes viennent s'ajouter afin d'obtenir la benzosulfonamide désirée. La première étape est une sulfonylation réalisée avec des chlorures de sulfonyles conduisant à la formation de deux composés sulfonylés, l'un constitué de deux fonctions sulfonyles et le deuxième d'une seule fonction sulfonyle. Une hydrolyse à l'éthanolate de sodium est réalisée afin d'obtenir le produit désiré avec une seule fonction sulfonyle (Figure 169).

³¹⁴ Campbell, C. D.; Rees, C. W. *Chem. Commun. (London)* **1965**, (10), 192-193

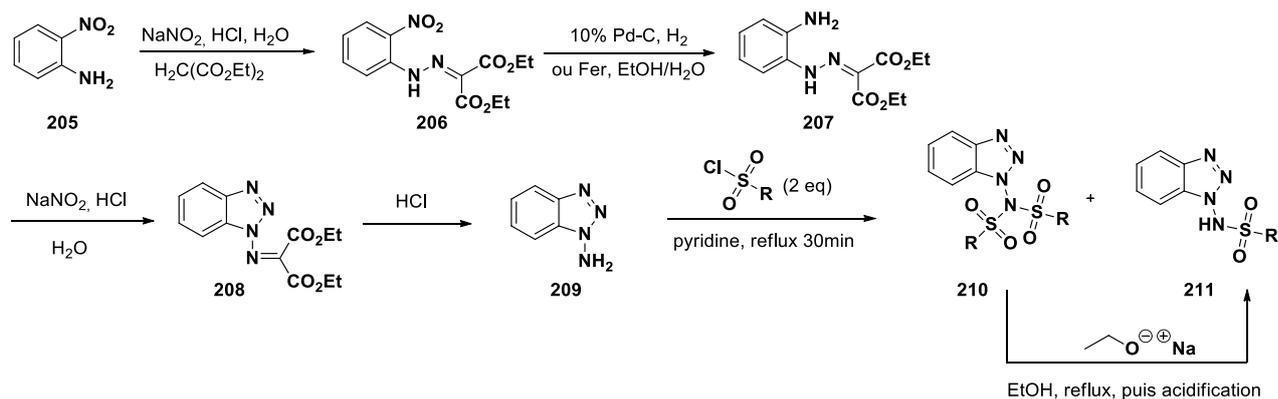


Figure 169: Synthèse de la benzosulfonamide.

III.2. Etude des différents précurseurs

Quatre précurseurs d'arynes ont été synthétisés au sein du laboratoire par la méthode décrite précédemment (Figure 170). Des groupements électro-donneurs (Me et OMe) et un groupement électro-attracteur (CF_3) ont été introduits sur le cycle phénylique. Le rendement global de la réaction pour le précurseur non substitué est de 48%. Afin de moduler les propriétés électroniques des composés, un groupement électrodonneur ou électroattracteur a été introduit sur le cycle phénylique ce qui permettrait de moduler les propriétés électroniques des composés et provoquer probablement une variation de la longueur d'onde de la photogénération de l'*o*-benzyne. Cependant, une diminution du rendement a été observée avec des rendements de 23%, 38% et 15% pour l'introduction d'un méthyle, méthoxy ou trifluorométhyle respectivement.

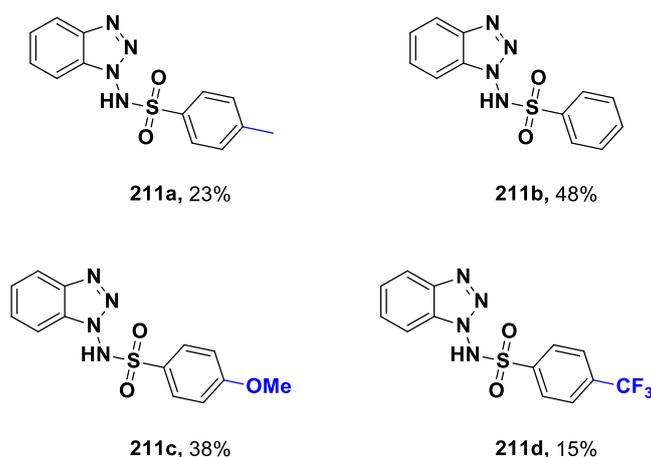


Figure 170: Précurseurs d'arynes synthétisés au laboratoire.

III.3. Photogénération des arynes et piégeage

III.3.1. Premiers essais

Dans cette étude, les rendements sont déterminés par spectrométrie RMN à l'aide de l'utilisation du 1,3,5-triméthoxybenzène comme un étalon interne. La benzosulfonamide est déprotonée par une base forte telle que le *n*-butyl lithium à basse température afin d'éviter sa réaction avec le THF (Figure 171). Deux puissances de la lampe UV ont été évaluées à 365 nm, cependant seule une dégradation du milieu réactionnel a été observée. De ce fait, un essai avec une longueur d'onde à 310 nm a été réalisé, en revanche la puissance de la lampe n'a pu être contrôlée, celle-ci n'étant pas équipée d'un système de contrôle. Cette expérience n'a pas conduit à la formation du produit désiré, une forte dégradation à été observée avec l'apparition de nombreux sous-produits non identifiables. Cette dégradation est signe de la bonne réalisation de la déprotonation. En effet, aucune réactivité, ni dégradation n'a été observée en l'absence de base. Cependant, les intermédiaires formés ne parviennent pas à être piégés par l'arynophiles (Tableau 28).

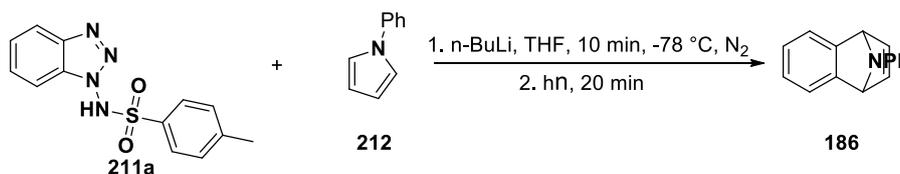


Figure 171: Photogénération de l'aryne et piégeage avec le 1-phénylpyrrole.

Tableau 28: Première optimisation de la photogénération de l'aryne et de son piégeage avec le 1-phénylpyrrole.

Entrée	Hv (nm)	Puissance de la lampe (%)	Rendement (%)
1	365	50	Dégradation
2	365	100	Dégradation
3	310	-	Dégradation

III.3.2. Etude des spectres UV-Visibles :

Des études UV-Visibles ont été menées sur les 4 benzosulfonamides synthétisés. La première conclusion que nous pouvons donner est que tous les produits non déprotonés semble absorber à partir de 300 nm. Ensuite nous pouvons remarquer qu'il n'y a pas de réelle corrélation possible entre les groupements électroattracteurs et les électrodonneurs mis à

part que le groupement trifluorométhyle absorberait davantage que les autres à 300 nm (Figure 172).

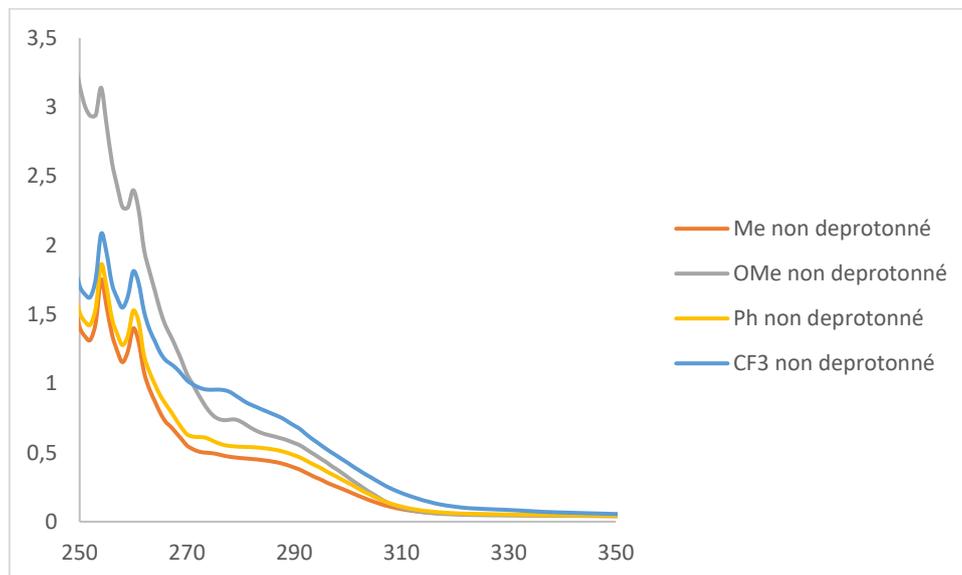


Figure 172: Spectre UV-Visible des benzosulfonamides synthétisés.

Désormais, si l'on regarde les spectres UV-visible des benzosulfonamides déprotonés, nous pouvons remarquer un léger déplacement de la longueur d'onde d'absorption, les espèces déprotonées semblent absorber à 310 nm (Figure 173). Comme précédemment seul le groupement trifluorométhyle semble plus sensible avec une absorbance un peu plus élevée que les autres composés.

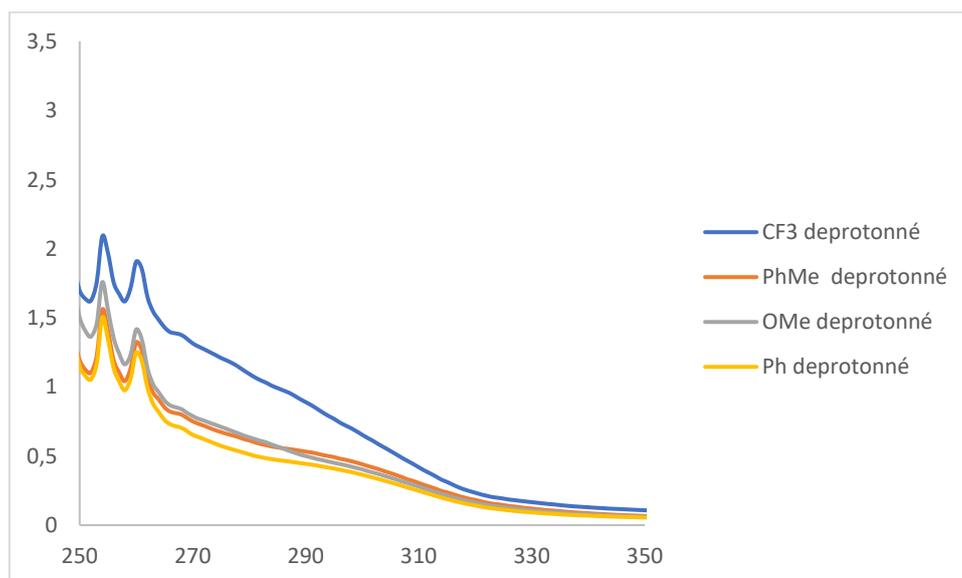


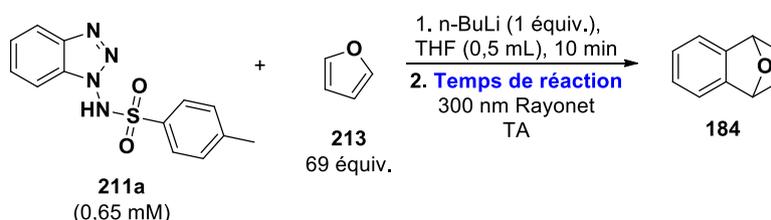
Figure 173: Spectre UV-Visible des benzosulfonamides déprotonnées par le sec-BuLi.

III.3.3. Optimisation en réacteur discontinu

Suite à ces études de spectroscopies UV-visible, la stratégie empruntée a été de travailler à 300 nm avec le Rayonet, étant donné du résultat non concluant à 310 nm. Cependant, lors des études précédentes, les intermédiaires formés n'ont pas été piégés par l'arynophile, c'est pour cela que le furane a été utilisé comme nouveau piège d'arynes.

Les rendements présentés dans cette étude ont été réalisés par GC-FID à l'aide d'une courbe de calibration préalablement effectuée avec le cyclo-adduit désiré. Tout d'abord, le temps nécessaire pour le piégeage de l'aryne a été étudié. En dessous de 2 h, aucune réactivité n'est observée (Tableau 29, entrée 1 et 2) mais à 2 h seulement 0,1% de cycloadduit est obtenu (entrée 3). C'est finalement au bout de 20 h que le produit désiré a été obtenu à 7,4%.

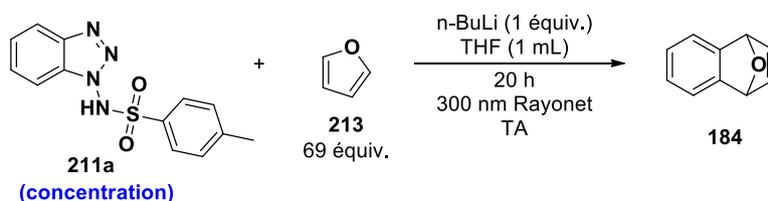
Tableau 29: Etude de l'influence du temps de réaction.



Entrée	Temps de réaction	Rendement GC-FID (%)
1	30 min	n.d.
2	1 h	n.d.
3	2 h	0,1
4	20 h	7,4

Le Tableau 30, montre que la concentration est un paramètre majeur dans notre réaction. En effet, la réaction semble favorisée en milieu dilué, au bout de 20 h, 24,3% de produit désiré est obtenu contre 7,4% avec une concentration initiale de 0,65 mM.

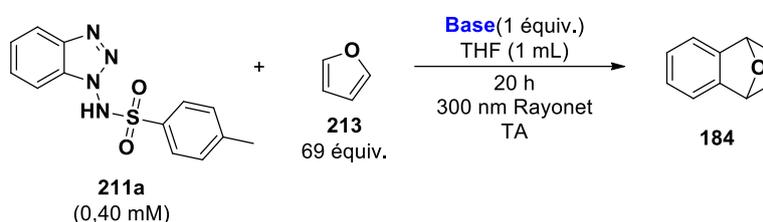
Tableau 30: Etude de l'influence de la concentration en benzosulfonamide.



Entrée	Concentration (mmol.L ⁻¹)	Rendement GC-FID (%)
1	0,65	7.4
2	0,40	24,3

Le changement de base est majeur dans notre cas puisque l'objectif de ce travail est d'être réalisé en réacteur fluide. Comme indiqué dans le chapitre 1, la solubilité totale des composés est indispensable pour pouvoir travailler en réacteur fluide afin d'éviter l'obstruction du montage. Le *n*-butyl lithium étant une base générant des sels de lithium insolubles dans les solvants organiques, il est nécessaire de trouver une alternative. Toutefois, le carbonate de césium (Cs₂CO₃) n'a pas permis d'obtenir de meilleur résultat à cette concentration (0,40 mM), le cyclo adduit a été obtenu avec un rendement de 20,6% (Tableau 31, entrée 2).

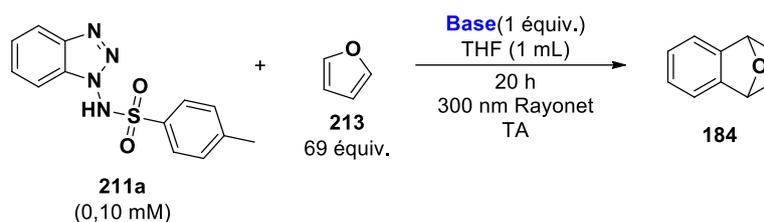
Tableau 31: Etude de l'influence de la nature de la base.



Entrée	Base	Rendement GC-FID (%)
1	<i>n</i> -BuLi	24,3
2	Cs ₂ CO ₃	20,6

Cependant, lorsque nous avons travaillé en conditions encore plus diluées (0,10 mM), la nature de la base utilisée et plus particulièrement le contre-ion a montré une forte influence sur la réaction. En effet, en comparaison avec le carbonate de césium qui a donné le cycloadduit à 36,2% en condition diluée, les carbonate de sodium et de lithium n'ont pas permis le piégeage de l'aryne (Tableau 32, entrée 1, 2 et 3). Une corrélation avec la taille du contre-ion peut être envisagée, en effet le lithium et le sodium possède un rayon atomique beaucoup plus petit que celui du césium (respectivement, 152, 186 et 265 ppm). En revanche le DBU qui serait un bon compromis pour le passage en flux, donne un résultat un peu moins satisfaisant avec un rendement de 20,4% (Tableau 32, entrée 4).

Tableau 32: Etude de la nature de la base à 0,10 mM de benzosulfonamide.

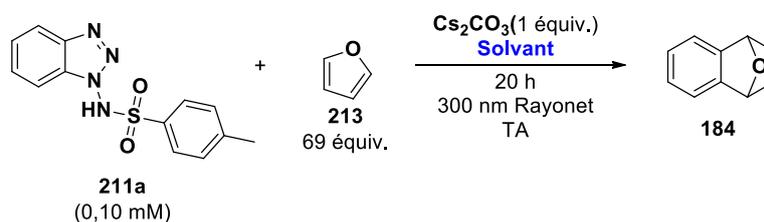


Entr\u00e9e	Base	Rendement GC-FID (%)
1	Cs ₂ CO ₃	36,2
2	Na ₂ CO ₃	n.d.
3	Li ₂ CO ₃	n.d.
4	DBU	20,4%

Finalement, il est essentiel d'utiliser un solvant inerte dans les conditions photochimiques utilis\u00e9es afin d'\u00e9viter la formation de sous-produits (Tableau 33). L'ac\u00e9tonitrile est un solvant qui permet de solubiliser une large gamme de compos\u00e9s organiques et n'absorbe pas au-dessus de 200 nm. Il aurait pu appara\u00eetre comme une bonne alternative au THF, mais il n'a pas permis d'obtenir le r\u00e9sultat escompt\u00e9. En effet le rendement lors de l'utilisation d'ac\u00e9tonitrile atteint 12,7% bien loin des 36,2% du produit 184.

Ainsi, il apparaissait comme une bonne alternative au THF, cependant il n'a pas permis d'obtenir de meilleur r\u00e9sultat puisque le produit d\u00e9sir\u00e9 a \u00e9t\u00e9 obtenu avec un rendement de 12,7%.

Tableau 33: Etude de l'influence du solvant.



Entr\u00e9e	Solvant	Volume (mL)	Rendement GC-FID (%)
1	THF	1	36,2
2	ACN	1	12,7

III.3.4. Etude de différents précurseurs

Une fois les conditions optimales en mains en réacteur conventionnel, nous avons étudié différents précurseurs d'arynes constitués de groupements électrodonneurs (Me et OMe), et un groupement électroattracteur (CF₃) en position *para* du motif benzosulfonamide (Figure 174). Mais les rendements obtenus restent bas avec une chute du rendement lorsque le phényle n'est pas substitué ou lorsqu'il possède un groupe trifluorométhyle en *para* (14 et 12,9% respectivement). La réaction semble plus favorable avec des électrodonneurs qui doivent favoriser la rupture de la liaison chimique.

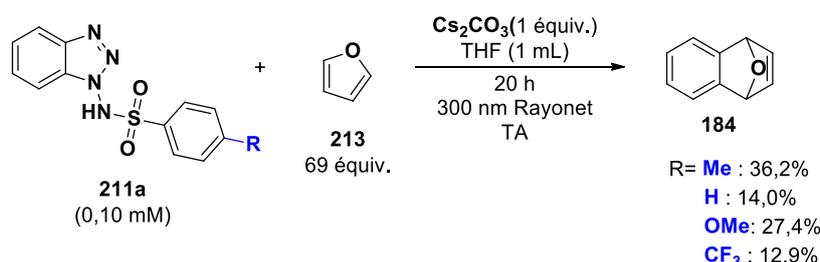


Figure 174: Etude de différents photoprécurseurs.

La transposition en réacteur fluïdique n'a pas pu être étudiée pour le moment mais celle-ci reste encore un sujet de recherche important au sein du laboratoire.

III.4. Mécanisme proposé

La base permet la déprotonation de l'amine primaire du benzosulfonamide, puis l'émission de photon par la lumière à 300 nm entraîne la rupture de la liaison N-S et permet la formation d'un nitrène, qui par réarrangement et dégagement de deux molécules de diazote donne l'aryne. L'aryne est ensuite piégé par une réaction de cycloaddition [4+2] (Figure 175).

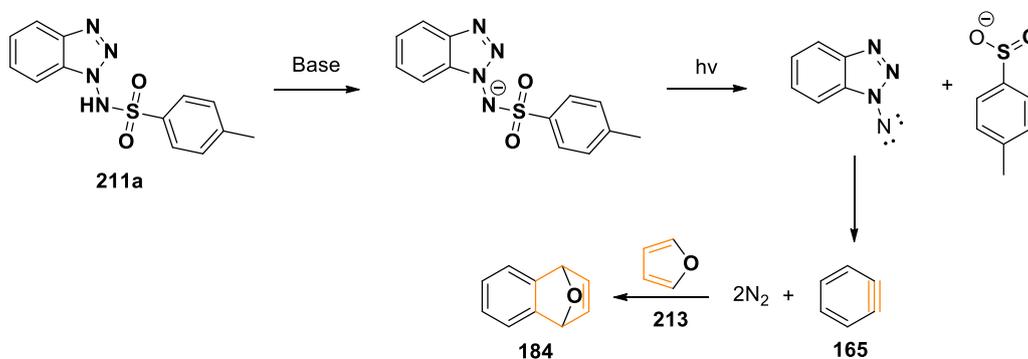


Figure 175: Mécanisme proposé pour la photogénération de l'aryne et son piégeage avec le furane.

III.4. Conclusion

Cette méthode a permis le développement d'un nouveaux photo-précurseur d'arynes. Cependant, les études sont encore en cours d'investigations au sein du laboratoire. Les résultats préliminaires obtenus lors de cette étude sont modestes en réacteurs conventionnels et les temps réactionnels sont longs. Mais l'utilisation d'un réacteur fluide présentant un chemin optique miniaturisé permettrait d'accélérer la cinétique réactionnelle et peut être d'améliorer la sélectivité de la réaction en évitant la formation de sous-produits. La recherche de conditions opératoires complètement soluble reste une perspective de développement pour cette réaction et sa future transposition en réacteur fluide.

Conclusion et perspectives

En conclusion, la sobriété énergétique étant un enjeu universel à l'heure actuelle, le développement de nouvelles méthodologies à faible consommation énergétique et à faible production de déchets est au cœur des problématiques. Durant ces travaux de recherche nous avons pu montrer que des méthodes alternatives pour la formation de liaisons C-S et C-C peuvent être mises au point. En effet, l'utilisation de l'électrochimie ou de la photochimie semblent être des méthodes d'activation pouvant réduire considérablement la génération de déchets chimiques mais aussi la consommation énergétique en les combinant à la chimie en flux continu.

Le premier chapitre a permis d'introduire les principes fondamentaux des technologies utilisées lors de ces recherches à savoir la chimie en flux continu, l'électrochimie et la photochimie mettant en évidence que la combinaison de ces deux dernières avec la chimie en flux a de nombreux avantages.

En effet, les études développées dans les deux chapitres suivants, portant sur l'électrochimie, ont montrées qu'il était possible de réaliser des fonctionnalisations d'hétérocycles par le biais de réactions d'oxydo-réductions sans utilisation d'oxydant ou de réducteurs chimiques, du fait de l'utilisation des électrodes et de l'électron.

En électrochimie, le passage en réacteur fluidique a permis de réduire considérablement la distance entre les électrodes (1 cm vs 0,5 mm) et d'augmenter le rapport Surface/Volume, de ce fait, la distribution du potentiel et du courant sont bien meilleures. Ce qui implique un meilleur rendement faradique et une chute ohmique limitée. La transposition en réacteur fluidique a également permis d'accélérer les cinétiques des réactions avec des temps de résidence jusqu'à 20 fois moins importants qu'en réacteur conventionnel. Toutefois, l'électrochimie, impose de travailler en milieu suffisamment conducteur pour laisser passer efficacement le courant et requiert l'ajout d'un électrolyte support comme additif. Nous avons montré que l'électrosynthèse en réacteur fluidique miniaturisé permet de limiter la quantité d'électrolyte, voire le supprimer mais entraîne des cinétiques plus lentes. De plus, les équipements d'électrosynthèse sont très coûteux, ce qui peut être un frein à l'utilisation de cette technologie (*Tableau 34*).

Tableau 34: Comparaison entre un réacteur électrochimique conventionnel et un réacteur électrochimique en flux.

Paramètre	Réacteur conventionnel	Réacteur fluide
Distance interélectrode	Grande (≈1 cm)	Petite (quelques microns à quelques mm)
Rapport S/V	Petit	Grand
Temps de conversion	Lent	Rapide
Echange thermique	Lent	Rapide
Inconvénients de l'électrochimie	Obligation de travailler en milieu conducteur, Equipements très coûteux (réacteurs et électrodes),	

Dans le chapitre deux, nous avons développé une sulfonation électrochimique des imidazo[1,2-a]pyridines. Lors de nos recherches trois autres méthodologies de sulfonation électrochimiques des imidazo[1,2-a]pyridines ont également été développées. Ces méthodes complémentaires mettant en jeu différentes conditions réactionnelles permettent de mettre en avant la robustesse de la réaction.

Notre procédé a montré une compatibilité accrue face à différents hétérocycles tels que l'imidazo[1,2-a]-pyridine, -pyrimidines, -quinoléine, -isoquinoléine mais aussi des benzo[d]imidazo[1,2-a]-thiazoles (Figure 176). Notre étude présente la transposition de la réaction en réacteur fluide. Cela a permis de mettre en lumière la possibilité de diminuer le temps de réaction (5 h vs 15 min) mais aussi l'énergie consommée avec, dans notre cas, une diminution de 30% par rapport à un réacteur conventionnel (à productivité équivalente).

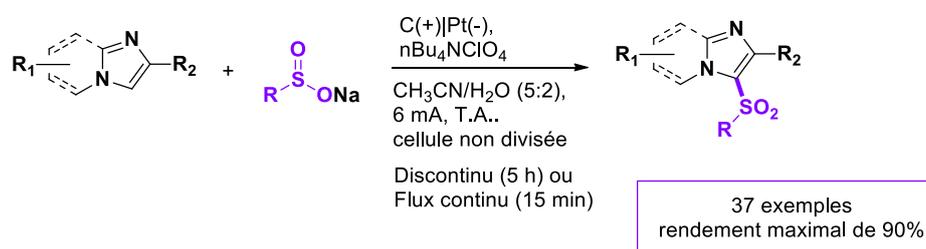


Figure 176: Sulfonation électrochimique des imidazopyridines et ses dérivés.

Une étude d'amidation électrochimique à partir de l'imidazo[1,2-a]-pyridine a été initiée au cours de ce travail et est actuellement en développement au sein du laboratoire, les résultats préliminaires obtenus sont encourageants (Figure 177).

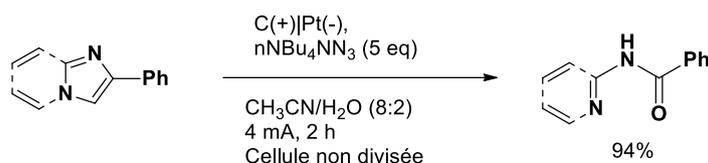


Figure 177: Amidation électrochimique de l'imidazo[1,2-a]pyridine.

Le chapitre trois concernant la trifluorométhylation électrochimique d'hétérocycles azotés a été divisée en deux parties. La première partie concernait la trifluorométhylation des pyridones. Nous avons développé le premier exemple de trifluorométhylation électrochimique directe en position C3 de pyridones sans électrolyte support. Cette étude a permis l'obtention de nombreux exemples de pyridones trifluorés avec des rendements de moyens à bons (Figure 178).

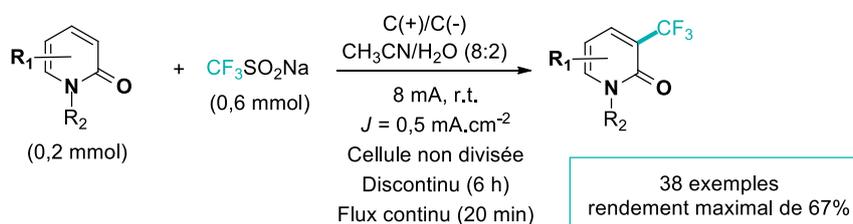


Figure 178: Trifluorométhylation électrochimique de pyridones.

De plus, la transposition en réacteur fluide a permis une nette amélioration de la sélectivité de la réaction, tout en réduisant le temps de réaction par 18 (20 min vs 6 h) et l'énergie consommée de 50%. Suite à la réalisation de calculs permettant d'évaluer la durabilité et l'impact environnemental de notre procédé, nous pouvons conclure que le recours à l'électrochimie nous a permis d'obtenir le plus petit facteur d'impact environnemental (2,8) en comparaison avec les méthodes décrites dans la littérature (44,8-3,2). Cela nous a permis également de réduire considérablement les coûts de production qui s'élève à 0,5 k€ pour 1 Kg de produit formé contre 53 k€ pour le procédé le plus coûteux.

La deuxième partie porte sur l'oxy- et la trifluorométhylation des énammides. Ce procédé a permis de démontrer la compatibilité de la réaction avec différents substituants avec des rendements bons à excellents (Figure 179 et Figure 180). Seule l'oxytrifluorométhylation a pu être transposée en réacteur fluide, du fait de la solubilité partielle du réactif de Langlois dans l'acétonitrile. Toutefois, cette étude a permis de prouver de nouveau que l'utilisation de la chimie en flux permettait la suppression de l'électrolyte support.



Figure 179: oxytrifluorométhylation d'énamides.

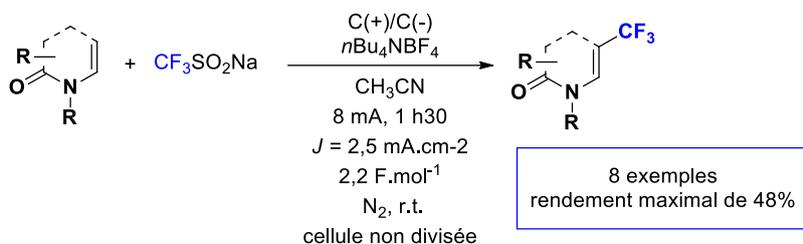


Figure 180: Trifluorométhylation électrochimique d'énamides.

Finalement le dernier chapitre met en scène des études préliminaires sur le développement d'un nouveau photoprécurseur d'aryne et son piégeage par une réaction de Diels-Alder en réacteur conventionnel. Les résultats préliminaires obtenus au cours de cette étude sont modestes (Figure 181).

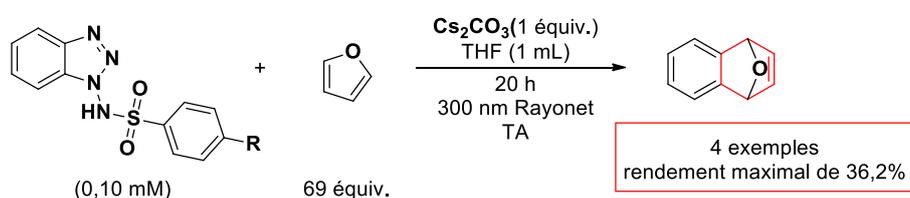


Figure 181: Photogénération de l'aryne à partir des différentes benzosulfonamides synthétisées.

Des recherches sur la solubilité des composés sont encore à l'étude afin de pouvoir réaliser la réaction en flux continu. En effet, le passage en réacteur fluide permettrait de diminuer les temps de réaction et d'accélérer la cinétique de la réaction, en améliorant la sélectivité.

Toutefois, ces méthodes présentent quelques limitations qu'il est possible de contourner. Notamment que ce soit pour l'électrochimie ou la photochimie, les procédés que nous avons développés sont pour le moment réalisables uniquement à l'échelle du laboratoire (de l'ordre du milligramme). Nous avons pu montrer au cours de nos études que l'influence du rapport surface/volume influence directement le rendement de la réaction. Afin d'envisager une montée en échelle dans les meilleures conditions, il faudrait maintenir ce rapport tant que possible afin de conserver les mêmes niveaux de réactivités et de sélectivités. Cependant, pour conserver ce rapport il faudrait avoir recours soit à la parallélisation de plusieurs

réacteurs électrochimiques soit de disposer d'équipements plus volumineux (dans le cas de l'électrochimie, il faudrait pouvoir avoir accès à des surfaces d'électrodes plus grandes en conservant la distance interélectrode). Une montée en échelle demande donc un investissement important pour pouvoir s'équiper de matériel adéquat.

Partie Expérimentale

I. Materials and methods

All reagents were purchased from commercial suppliers (Fisher scientific, Sigma-Aldrich or Fluorochem) and were used without further purification unless otherwise indicated.

Sodium sulfonate salts **52a** and **52I** and the trifluoromethylation source **104** were purchased from commercial suppliers

I.1. Electrode materials.

The electrodes used in this work for were bought from IKA (<https://www.ika.com/en/Products-Lab-Eq/Electrochemistry-Kit-csp-516/ElectraSyn-20-Package-Accessories-cpacc-20008980/>). For experiments using an ElectraSyn vial (10 mL, for 0.1–0.2 mmol scale), the dimensions of the electrodes were approximately W8 × D2 × H40 mm (with the submerged exterior surface of the electrode approximately W8 × D2 × H35 mm), unless otherwise stated. For experiments using an ElectraSyn flow cell (<https://www.ikaprocess.com/en/Products/Electro-Organic-Synthesis-Systems-cph-45/>) the dimensions of the electrodes were W20 × H60 mm.

I.2. Power supplies.

Electrolysis in batch was conducted using a DC power supply (OrigaFlex OGFWR-OGF01A) in constant current mode. For the ElectraSyn flow cell a power supply Keysight E36104A was applied.

I.3. Pumps.

Flow-rate was regulated as a function of internal volume and residence time of molecules in the reactor thanks to the formula $Q = V/t_r$, where Q is the flow rate ($\mu\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$), V the internal volume of the reactor and t_r the residence time of molecules in the reactor. The different flow rates of the reactions were regulated using a Chemyx Fusion 200-X syringe pump fitted with 20 mL plastic syringes from HENKE-JECT.

Analytical thin-layer chromatography (TLC) were performed on 0.25 mm E. Merck silica plates (60F-254), using short-wave UV light as the visualizing agent, and KMnO_4 and heat as

developing agents. Column chromatography was performed using E. Merck silica gel (60, particle size 0.043–0.063 mm).

I.4. Analysis

NMR spectra were recorded on a Bruker AVANCEIIIHD 300 spectrometer and are calibrated using residual undeuterated solvent (CDCl_3 at 7.26 ppm ^1H NMR, 77.16 ppm ^{13}C NMR). Chemical shifts of ^1H NMR and ^{13}C NMR were recorded in parts per million (ppm, δ) relative to solvent signal. The following abbreviations are used for the proton spectra multiplicities: s=singlet; d=doublet; t=triplet; q=quartet; m=multiplet. Coupling constant are reported in hertz (Hz).

High-resolution mass spectra (HRMS) were recorded with a Maxis Bruker 4G instrument and were performed in positive mode with an ESI source on a Q-TOF mass spectrometer with an accuracy tolerance of 2 ppm.

II. Experimental procedures and characterization data

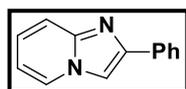
II.1. Synthesis of imidazo[1,2-a]pyridines

General procedure 1 :

To a solution of 2-bromoacetophenone (5.0 mmol, 1 equiv) and 2-aminopyridine (6.25 mmol, 1.25 equiv) in ethanol (60 mL) was added NaHCO₃ (7.5 mmol, 1.5 equiv). The mixture was then stirred at room temperature for 6 hours. After completion of the reaction (as monitored by TLC), the reaction mixture was quenched with H₂O (45 mL) and extracted with ether (3 × 60 mL). The combined organic layers were washed with brine (75 mL), dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. The crude residue was then purified by column chromatography (SiO₂, gradient of cyclohexane/ethyl acetate 9:1 to 7:3 as eluent) to afford the desired product.

2-phenyl-imidazo[1,2- α]pyridine 15aa

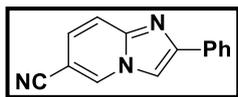
Following the general procedure 1, 2-bromoacetophenone (1.00 g, 5.0 mmol), 2-aminopyridine (0.588 g, 6.25 mmol) and NaHCO₃ (0.630 g, 7.5 mmol). Purification by silica gel column chromatography (9:1 Dichloromethane/EtOAc) afforded 0.505 g (52%) of the title compound 1a.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.13 (dt, J = 6.8, 1.2 Hz, 1H), 7.96 (dt, J = 8.2, 1.7 Hz, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 9.1, 0.8 Hz, 1H), 7.48 – 7.40 (m, 2H), 7.37 – 7.30 (m, 1H), 7.17 (ddd, J = 9.1, 6.7, 1.3 Hz, 1H), 6.78 (td, J = 6.8, 1.1 Hz, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 145.99, 145.84, 133.90, 128.86, 128.12, 126.21, 125.72, 124.77, 117.75, 112.56, 108.24

2-phenylimidazo[1,2-a]pyridine-6-carbonitrile 15ba

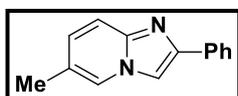
Following the general procedure 1, 2-bromoacetophenone (1.00 g, 5.0 mmol), 2-amino-4-cyanopyridine (0.745 g, 6.25 mmol, 1.25 eq) and NaHCO₃ (0.630 g, 7.5 mmol, 1.5 eq). Purification by silica gel column chromatography (9:1 Dichloromethane/EtOAc) afforded 0.987 g (90%) of the title compound 1b.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.95 (dd, J₁ = 1.6 Hz, J₂ = 7.2 Hz, 1H), 7.41 (tt, J₁ = 1.2 Hz, J₂ = 7.6 Hz, 1H), 7.47-7.51 (m, 2H), 7.96- 8.03 (m, 4H), 8.21 (dd, J₁ = 0.8 Hz, J₂ = 7.0 Hz, 1H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 149.0, 143.4, 132.5, 129.0, 126.3 (2), 126.2 (2), 123.5, 117.7, 112.7, 110.4, 107.1.

6-methyl-2-phenylimidazo[1,2-a]pyridine 15ca

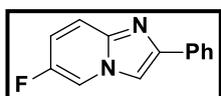
Following the general procedure 1, 2-bromoacetophenone (1.00 g, 5.0 mmol), 2-amino-5-méthylpyridine (0.676 g, 6.25 mmol, 1.25 eq) and NaHCO₃ (0.630 g, 7.5 mmol, 1.5 eq). Purification by silica gel column chromatography (9:1 Dichloromethane/EtOAc) afforded 43% yield of the title compound 1c.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.94 (dt, J = 8.2, 1.7 Hz, 2H), 7.89 – 7.85 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.52 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.46 – 7.37 (m, 2H), 7.35 – 7.27 (m, 1H), 7.00 (dd, J = 9.2, 1.6 Hz, 1H), 2.30 (d, J = 0.9 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 145.67, 144.90, 134.10, 128.80, 127.91, 126.04, 123.43, 122.10, 116.99, 107.96, 18.23.

6-fluoro-2-phenylimidazo[1,2-a]pyridine 15da

Following the general procedure 1, 2-bromoacetophenone (1.00 g, 5.0 mmol), 2-amino-5-fluoropyridine (0.701 g, 6.25 mmol, 1.25 eq) and NaHCO₃ (0.630 g, 7.5 mmol, 1.5 eq). Purification by silica gel column chromatography (9:1 Dichloromethane/EtOAc) afforded 84% yield of the title compound 1d.

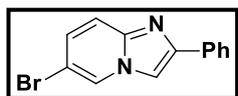


¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.17 (dd, J = 2.0, 0.8 Hz, 1H), 7.94 (dt, J = 8.2, 1.8 Hz, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.58 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.49 – 7.40 (m, 2H), 7.38 – 7.31 (m, 1H), 7.14 (dd, J = 9.6, 2.0 Hz, 1H). **¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)**: δ 155.05, 151.91, 147.33, 143.61, 133.61, 128.34, 127.55 (d, J = 209.2 Hz), 118.12 (d, J = 9.2 Hz), 116.78 (d, J = 25.6 Hz), 112.30 (d, J = 40.4 Hz), 109.61.

6-bromo-2-phenylimidazo[1,2-a]pyridine 15ea

Following the general procedure 1, 2-bromoacetophenone (1.00 g, 5.0 mmol), 2-amino-5-bromopyridine (1.0813 g, 6.25 mmol, 1.25 eq) and NaHCO₃ (0.630 g, 7.5 mmol, 1.5 eq).

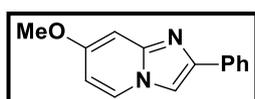
Purification by silica gel column chromatography (9:1 Dichloromethane/EtOAc) afforded 26% yield of the title compound 1e.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.23 (dd, J₁ = 1.6 Hz, J₂ = 9.6 Hz, 1H), 7.32-7.37 (m, 1H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.53 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.92-7.94 (m, 2H), 8.25 (dd, J₁ = 0.8 Hz, J₂ = 1.6 Hz, 1H) **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 146.86, 144.27, 133.38, 128.95 (2), 128.47, 128.25, 126.26 (2), 125.71, 118.32, 108.41, 107.14.

7-methoxy-2-phenylimidazo[1,2-a]pyridine 15fa

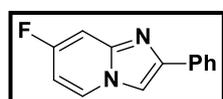
Following the general procedure 1, 2-bromoacetophenone (1.00 g, 5.0 mmol), 2-amino-4-methoxypyridine (0.780 g, 6.25 mmol, 1.25 eq) and NaHCO₃ (0.630 g, 7.5 mmol, 1.5 eq). Purification by silica gel column chromatography (9:1 Dichloromethane/EtOAc) afforded 0.680 g (68%) of the title compound 1e.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.96 – 7.88 (m, 3H), 7.69 (s, 1H), 7.46 – 7.39 (m, 2H), 7.30 (ddd, J = 8.7, 2.6, 1.3 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 7.4, 2.5 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 158.07, 147.27, 145.62, 134.03, 128.80 (2), 127.84, 126.05 (2), 125.93, 107.65, 106.96, 94.92, 55.62.

7-fluoro-2-phenylimidazo[1,2-a]pyridine 15ga

Following the general procedure 1, 2-bromoacetophenone (1.00 g, 5.0 mmol), 2-amino-4-pyridine (0.745 g, 6.25 mmol, 1.25 eq) and NaHCO₃ (0.630 g, 7.5 mmol, 1.5 eq). Purification by silica gel column chromatography (9:1 Dichloromethane/EtOAc) afforded 0.754 g (70%) of the title compound 1g

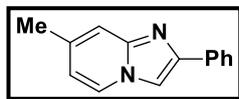


¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.09 – 8.00 (m, 1H), 7.92 (dt, J = 8.2, 1.8 Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.50 – 7.39 (m, 2H), 7.37 – 7.30 (m, 1H), 7.26 (dd, J = 9.5, 2.5 Hz, 1H), 6.66 (td, J = 7.3, 2.5 Hz, 1H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 161.78 (s), 158.45 (s), 147.01 (s), 133.43 (s), 128.77 (s) (2), 128.16 (s), 126.75 (d, J = 10.8 Hz), 126.02 (s) (2), 107.66 (s), 104.90 (d, J = 29.5 Hz), 101.20 (d, J = 23.4 Hz).

7-methyl-2-phenylimidazo[1,2-a]pyridine 15ha

Following the general procedure 1, 2-bromoacetophenone (1.00 g, 5.0 mmol), 2-amino-4-

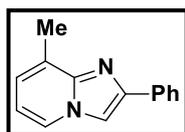
methylpyridine (0.676 g, 6.25 mmol, 1.25 eq) and NaHCO₃ (0.630 g, 7.5 mmol, 1.5 eq). Purification by silica gel column chromatography (9:1 Dichloromethane/EtOAc) afforded 66% yield of the title compound 1h.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.99 – 7.85 (m, 3H), 7.78 (s, 1H), 7.53 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.47 – 7.38 (m, 2H), 7.35 – 7.27 (m, 1H), 7.01 (dd, J = 9.2, 1.6 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H) ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 146.32, 145.73, 135.67, 134.11, 128.81 (2), 127.92, 126.12 (2), 124.89, 116.11, 115.17, 107.63, 21.53.

8-methyl-2-phenylimidazo[1,2-a]pyridine 15ia

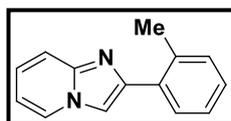
Following the general procedure 1, 2-bromoacetophenone (1.00 g, 5.0 mmol), 2-amino-3-methylpyridine (0.676 g, 6.25 mmol, 1.25 eq) and NaHCO₃ (0.630 g, 7.5 mmol, 1.5 eq). Purification by silica gel column chromatography (9:1 Dichloromethane/EtOAc) afforded 66% yield of the title compound 1i



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.02 – 7.95 (m, 3H), 7.84 (s, 1H), 7.47 – 7.40 (m, 2H), 7.36 – 7.28 (m, 1H), 6.98 – 6.94 (m, 1H), 6.69 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.68 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 146.25, 145.25, 141.64, 134.05, 128.80 (2), 127.95, 127.69, 126.33 (2), 123.57, 112.58, 108.73, 17.29.

2-(o-tolyl)imidazo[1,2-a]pyridine 15ka

Following the general procedure 1, 2-bromo-2'-methylacetophenone (1.065 g, 5.0 mmol), 2-aminopyridine (0.588 g, 6.25 mmol, 1.25 eq) and NaHCO₃ (0.630 g, 7.5 mmol, 1.5 eq). Purification by silica gel column chromatography (9:1 Dichloromethane/EtOAc) afforded 90% yield of the title compound 1ik

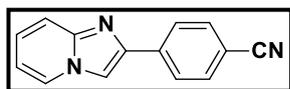


¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.13 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.31-7.24 (m, 3H), 7.17 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.77 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 2.55 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 145.3, 144.7, 135.7, 133.3, 130.8, 129.7, 127.7, 126.0, 125.5, 124.5, 117.5, 112.2, 110.7, 21.5.

4-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)benzotrile 15la

Following the general procedure 1, 2-bromo-4'-cyanoacetophenone (1.120 g, 5.0 mmol), 2-aminopyridine (0.588 g, 6.25 mmol, 1.25 eq) and NaHCO₃ (0.630 g, 7.5 mmol, 1.5 eq).

Purification by silica gel column chromatography (9:1 Dichloromethane/EtOAc) afforded 90% yield of the title compound **1l**.

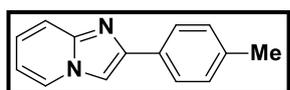


¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 6.83 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.23 (ddd, J₁ = 1.2 Hz, J₂ = 7.4 Hz, J₃ = 8.6 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.14 (d, J = 6.8 Hz, 1H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 109.6, 111.0, 113.1, 117.8, 119.1, 125.6, 125.8, 126.3, 132.6, 138.2, 143.6, 145.9.

2-(p-tolyl)imidazo[1,2-a]pyridine **15ma**

Following the general procedure 1, 2-bromo-4'-methylacetophenone (0.852 g, 4.0 mmol), 2-aminopyridine (0.470 g, 5 mmol) and NaHCO₃ (0.504 g, 6 mmol). Purification by silica gel column chromatography (9:1 Dichloromethane/EtOAc) afforded 62% yield of the title compound **1m**.

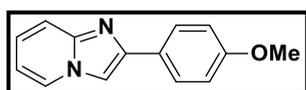
Spectral data are in agreement with the literature.²⁹⁷



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.40 (s, 3H), 6.75 (dt, J₁ = 1.2 Hz, J₂ = 6.8 Hz, 1H), 7.15 (ddd, J₁ = 1.2 Hz, J₂ = 7.2 Hz, J₃ = 8.6 Hz, 1H), 7.25-7.29 (m, 2H), 7.63 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.08 (d, J = 6.8 Hz, 1H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 21.3, 107.8, 112.3, 117.4, 124.6, 125.5, 125.9, 129.4, 130.9, 137.8, 145.6, 145.8.

2-(4-methoxyphenyl)imidazo[1,2-a]pyridine **15na**

Following the general procedure 1, 2-bromoacetophenone (1.145 g, 5.0 mmol), 2-aminopyridine (0.588 g, 6.25 mmol, 1.25 eq) and NaHCO₃ (0.630 g, 7.5 mmol, 1.5 eq). Purification by silica gel column chromatography (9:1 Dichloromethane/EtOAc) afforded 95% yield of the title compound **1n**.

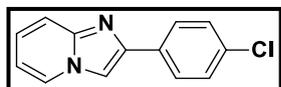


¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 3.84 (s, 3H), 6.34 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.14 (dd, J₁ = 7.6 Hz, J₂ = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.07 (d, J = 6.8 Hz, 1H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 55.3, 107.2, 112.2, 114.1, 117.2, 124.4, 125.4, 126.4, 127.3, 145.5, 145.6, 159.5.

2-(4-chlorophenyl)imidazo[1,2-a]pyridine **15oa**

Following the general procedure 1, 1-(4-chloro)-2-bromoacetophenone (3.5 g, 15.0 mmol), 2-

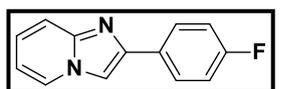
aminopyridine (2.03 g, 18.75 mmol, 1.25 eq) and NaHCO₃ (1.89 g, 22.5 mmol, 1.5 eq). Purification by silica gel column chromatography (9:1 Dichloromethane/EtOAc) afforded 62% yield of the title compound **1o**



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.11 (dt, J = 6.8, 1.1 Hz, 1H), 7.96 – 7.77 (m, 2H), 7.62 (dd, J = 9.1, 0.7 Hz, 1H), 7.49 – 7.35 (m, 2H), 7.18 (ddd, J = 9.1, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 6.78 (td, J = 6.8, 1.1 Hz, 1H), 6.63 (ddd, J = 7.2, 5.1, 0.8 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 8.3 Hz, 1H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 145.29, 144.87, 139.21, 131.52, 129.05 (2), 127.42 (2), 125.75, 125.06, 117.74, 112.76, 108.32.

2-(4-fluorophenyl)imidazo[1,2-a]pyridine **15pa**

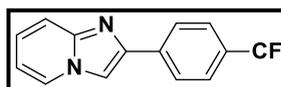
Following the general procedure 1, 1-(4-fluoro)-2-bromoacetophenone (1.09 g, 5.02 mmol), 2-aminopyridine (0.591 g, 6.28 mmol, 1.25 eq) and NaHCO₃ (0.633 g, 7.53 mmol, 1.5 eq). Purification by silica gel column chromatography (9:1 Dichloromethane/EtOAc) afforded 83% of the title compound **1p**.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.12 (dt, J = 6.8, 1.1 Hz, 1H), 7.98 – 7.88 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 9.1, 0.7 Hz, 1H), 7.23 – 7.08 (m, 3H), 6.79 (td, J = 6.8, 1.1 Hz, 1H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 164.54 (s), 161.27 (s), 145.39 (d, J = 58.0 Hz), 130.03 (s) (2), 127.89 (d, J = 8.1 Hz) (2), 125.73 (s), 125.04 (s), 117.62 (s), 115.82 (d, J = 21.6 Hz), 112.73 (s), 107.92 (s).

2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)imidazo[1,2-a]pyridine **15qa**

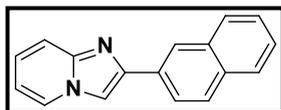
Following the general procedure 1, 2-bromo-4'-trifluoromethylacetophenone (1.341 g, 5.02 mmol), 2-aminopyridine (0.591 g, 6.28 mmol, 1.25 eq) and NaHCO₃ (0.633 g, 7.53 mmol, 1.5 eq). Purification by silica gel column chromatography (9:1 Dichloromethane/EtOAc) afforded 88% yield of the title compound **1q**.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.09 (d, J=6.7 Hz, 1H), 8.04 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.67-7.61 (m, 3H), 7.20-7.16 (m, 1H), 6.78 (t, J=6.5 Hz, 1H). **¹⁹F NMR** (282 MHz, CDCl₃) δ -62.5. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 145.8, 144.2, 137.3, 129.7 (q, J=32 Hz), 126.1, 125.7 (d, J=2.3 Hz), 125.6, 125.2, 124.3 (q, J=271 Hz), 117.7, 112.8, 109.0.

2-(naphthalen-2-yl)imidazo[1,2-a]pyridine 15ra

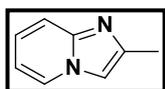
Following the general procedure 1, 2-bromo-1-(naphthalen-2-yl)ethanone (1.245 g, 5.0 mmol), 2-aminopyridine (0.588 g, 6.25 mmol, 1.25 eq) and NaHCO₃ (0.630 g, 7.5 mmol, 1.5 eq). Purification by silica gel column chromatography (9:1 Dichloromethane/EtOAc) afforded 99% yield of the title compound **1q**.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 6.79 (dt, J₁ = 1.2 Hz, J₂ = 6.8 Hz, 1H), 7.19 (ddd, J₁ = 1.2 Hz, J₂ = 7.4 Hz, J₃ = 8.6 Hz, 1H), 7.49-7.56 (m, 3H), 7.70 (dd, J₁ = 0.8 Hz, J₂ = 9.2 Hz, 1H), 7.80-7.82 (m, 2H), 7.86-7.91 (m, 2H), 8.13 (dt, J₁ = 1.2 Hz, J₂ = 6.8 Hz, 1H), 8.58-8.61 (m, 1H) ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 111.2, 112.4, 117.6, 124.6, 125.4, 125.5, 125.8, 125.9, 126.4, 127.7, 128.3, 128.5, 131.4, 131.7, 133.9, 145.2, 145.3.

2-methylimidazo[1,2-a]pyridine 15da

Following the general procedure 1, 1-bromopropan-2-one (0.685 g, 5.0 mmol), 2-aminopyridine (0.588 g, 6.25 mmol, 1.25 eq) and NaHCO₃ (0.630 g, 7.5 mmol, 1.5 eq). Purification by silica gel column chromatography (9:1 Dichloromethane/EtOAc) afforded 50% yield of the title compound **1s**.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.02-8.00 (m, 1 H), 7.49 (dd, J₁ = 8.8 Hz, J₂ = 0.4 Hz, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 7.11-7.06 (m, 1 H), 6.69 (td, J₁ = 6.8 Hz, J₂ = 0.8 Hz, 1 H), 2.44 (d, J = 0.8 Hz, 3H) ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 145.1, 143.4, 125.1, 123.9, 116.8, 111.7, 109.4, 14.4.

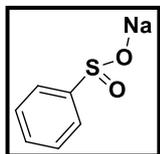
II.2. Synthesis of sodium sulfonates

General procedure 2:

A solution of sulfonyl chloride (10.0 mmol, 1 equiv), sodium sulfite (25 mmol, 2.5 equiv) and sodium bicarbonate (25 mmol, 2.5 equiv) in water (15 mL) was stirred at 80 °C for 12 hours. After completion of the reaction (as monitored by TLC), the reaction mixture was cooled down to room temperature and evaporated under vacuum. Ethanol was added (25 mL) to the crude residue and the mixture product was filtered. The filtrate was evaporated to give the pure product.

sodium benzenesulfinate 52a

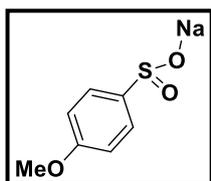
Following the general procedure 2, phenylsulfonyl chloride (1.28 mL, 10.0 mmol), sodium sulfite (3.15 g, 25 mmol) and sodium bicarbonate (2.1 g, 25 mmol). The product is obtained with 99% yield (g).



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO): δ 7.50 – 7.43 (m, 2H), 7.35 – 7.27 (m, 2H), 7.26 – 7.19 (m, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, DMSO): δ 148.36, 128.35, 127.60 (2), 125.47 (2)

sodium 4-methoxybenzenesulfinate 52cb

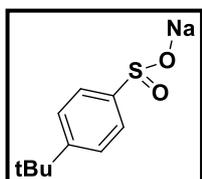
Following the general procedure 2, phenylsulfonyl chloride (1.28 mL, 10.0 mmol), sodium sulfite (3.15 g, 25 mmol) and sodium bicarbonate (2.1 g, 25 mmol). The product is obtained with 88% yield (g).



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO): δ 3.76 (s, 3H), 6.98 (d, 3 J = 8.7, 2H), 7.47 (d, 3 J = 8.7, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, DMSO): δ 159.15, 141.10, 127.02 (2), 112.69 (2), 55.11.

sodium 4-(tert-butyl)benzenesulfinate 52c

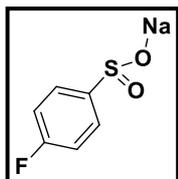
Following the general procedure 2, phenylsulfonyl chloride (1.28 mL, 10.0 mmol), sodium sulfite (3.15 g, 25 mmol) and sodium bicarbonate (2.1 g, 25 mmol). The product is obtained with 93% yield (g).



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO): δ 7.35 (td, J = 8.5, 6.3 Hz, 4H), 1.27 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, DMSO): δ 150.79, 145.67, 125.27 (2), 124.26 (2), 31.09.

sodium 4-fluorobenzenesulfinate 52d

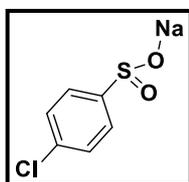
Following the general procedure 2, phenylsulfonyl chloride (1.28 mL, 10.0 mmol), sodium sulfite (3.15 g, 25 mmol) and sodium bicarbonate (2.1 g, 25 mmol). The product is obtained with 98% yield (g).



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO): δ 7.52 – 7.44 (m, 2H), 7.15 – 7.06 (m, 2H). **$^{13}\text{C NMR}$** (75 MHz, DMSO): δ 161.91 (d, $J = 244.2$ Hz), 144.89 (s), 127.84 (d, $J = 8.4$ Hz) (2), 114.33 (d, $J = 21.6$ Hz) (2).

sodium 4-chlorobenzenesulfinate 52e

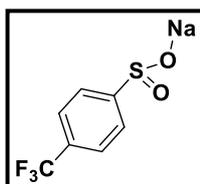
Following the general procedure 2, phenylsulfonyl chloride (1.28 mL, 10.0 mmol), sodium sulfite (3.15 g, 25 mmol) and sodium bicarbonate (2.1 g, 25 mmol). The product is obtained with 41% yield.



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO): δ 7.49 – 7.43 (m, 2H), 7.37 – 7.31 (m, 2H). **$^{13}\text{C NMR}$** (75 MHz, DMSO): δ 147.31, 132.89, 127.66 (2), 127.46 (2).

sodium 4-(trifluoromethyl)benzenesulfinate 52f

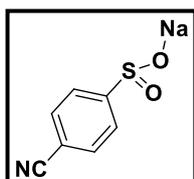
Following the general procedure 2, phenylsulfonyl chloride (1.28 mL, 10.0 mmol), sodium sulfite (3.15 g, 25 mmol) and sodium bicarbonate (2.1 g, 25 mmol). The product is obtained with 96% yield (g).



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, D_2O): δ 7.85 (q, $J = 8.5$ Hz, 4H). **$^{13}\text{C NMR}$** (75 MHz, D_2O): δ 174.84, 155.07, 123.89, 123.84 (2), 121.87 (2).

sodium 4-cyanobenzenesulfinate 52g

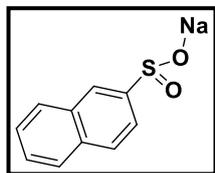
Following the general procedure 2, phenylsulfonyl chloride (1.28 mL, 10.0 mmol), sodium sulfite (3.15 g, 25 mmol) and sodium bicarbonate (2.1 g, 25 mmol). The product is obtained with 70% yield (g).



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, D_2O): δ 7.95 – 7.91 (m, 2H), 7.83 – 7.78 (m, 2H). **$^{13}\text{C NMR}$** (75 MHz, CD_3OD): δ (ppm) 162.3 (q), 133.5 (2), 126.3 (2), 119.5 (q), 113.9 (q).

sodium naphthalene-2-sulfinate 52h

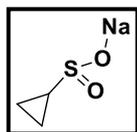
Following the general procedure 2, phenylsulfonyl chloride (1.28 mL, 10.0 mmol), sodium sulfite (3.15 g, 25 mmol) and sodium bicarbonate (2.1 g, 25 mmol). The product is obtained with 97% yield (g).



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO): δ 7.92 – 7.82 (m, 4H), 7.66 (dd, J = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 7.50 – 7.45 (m, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, DMSO): δ 145.62, 132.70, 132.14, 128.43, 127.44, 127.27, 126.40, 126.28, 124.02, 123.99.

sodium cyclopropanesulfinate 52j

Following the general procedure 2, phenylsulfonyl chloride (1.28 mL, 10.0 mmol), sodium sulfite (3.15 g, 25 mmol) and sodium bicarbonate (2.1 g, 25 mmol). The product is obtained with 99% yield (g).



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) : δ 1.54 (tt, J = 8.1, 5.0 Hz, 1H), 0.50 – 0.42 (m, 2H), 0.31 – 0.22 (m, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, DMSO): δ 35.71, -0.40 (2).

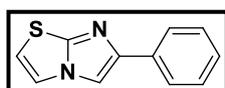
II.3. Synthesis of benzo[d]imidazo[1,2-b]thiazoles

General procedure 3 :

A solution of 2-amino-benzothiazole (6.66 mmol, 1 equiv) and bromoacetophenone (6.66 mmol, 1 eq) in ethanol (17 mL) was then stirred at room temperature for 1 hours and heated to reflux for 24 hours. After completion of the reaction (as monitored by TLC), the reaction mixture was filtered and the obtained solid was washed with cold acetone. The crude residue was then purified by column chromatography (SiO_2 , gradient of cyclohexane/ethyl acetate 9:1 to 7:3 as eluent) to afford the desired product.

6-phenylimidazo[2,1-b]thiazole 69a

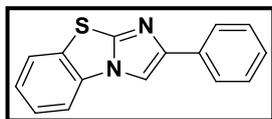
Following the general procedure 3, 2-aminothiazole (1 g, 9.99 mmol) and 2-bromoacetophenone (1.99 g, 9.99 mmol). The product is obtained with 75% yield.



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO): δ 8.39 (s, 1H), 8.09 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.86 – 7.80 (m, 2H), 7.47 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 7.35 (t, J = 7.4 Hz, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 129.06 (2), 128.54, 127.72, 126.34, 125.16 (2), 121.06, 118.61, 114.92, 110.45.

2-phenylbenzo[d]imidazo[2,1-b]thiazole 69b

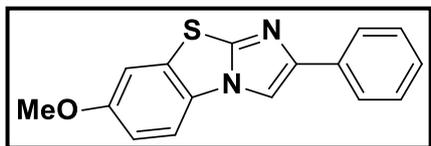
Following the general procedure 3, 2-amino-benzothiazole (1 g, 6.66 mmol) and 2-bromoacetophenone (1.33 g, 6.66 mmol). The product is obtained with 74% yield.



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.79 (s, 1H), 7.75 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.33-7.23 (m, 3H), 7.20-7.16 (m, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 147.9, 147.4, 133.6, 131.9, 130.0, 128.6 (2), 127.4, 126.0, 125.0 (2), 124.7, 124.2, 112.5, 106.8.

7-methoxy-2-phenylbenzo[d]imidazo[2,1-b]thiazole 69c

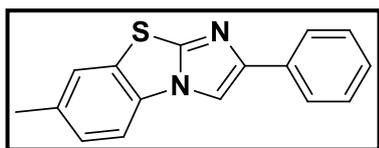
Following the general procedure 3, 2-amino-6-methoxy-benzothiazole (1 g, 5.55 mmol) and 2-bromoacetophenone (1.14 g, 5.55 mmol). The product is obtained with 20% yield.



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.75-7.73 (m, 3H), 7.34-7.29 (m, 3H), 7.20-7.16 (m, 1H), 7.05 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.73 (3H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 157.1, 147.3, 146.9, 133.7, 131.3, 128.6, 127.2, 126.2, 124.9, 113.2, 113.0, 108.5, 106.7, 55.8.

7-methyl-2-phenylbenzo[d]imidazo[2,1-b]thiazole 69d

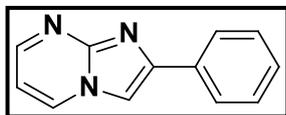
Following the general procedure 3, 2-amino-6-methyl-thiazole (1 g, 6.09 mmol) and 2-bromoacetophenone (1.21 g, 6.09 mmol). The product is obtained with 80% yield.



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.84 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.41 – 7.35 (m, 4H), 7.30 – 7.24 (m, 1H), 7.14 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 2.38 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 147.93, 147.37, 135.00, 133.99, 130.23, 130.08, 128.75, 127.43, 127.15, 125.16, 124.38, 112.22, 106.86, 21.39.

2-phenylimidazo[1,2-a]pyrimidine 69e

Following the general procedure 3, pyrimidin-2-amine (1 g, 10.5 mmol) and 2-bromoacetophenone (2.3 g, 11.55 mmol, 1.1 eq). The product is obtained with 13% yield.

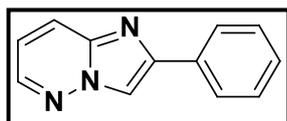


$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.51 (dd, $J=3.9, 1.9$, 1H), 8.42 (dd, $J=6.7, 1.9$, 1H), 8.03 (d, $J=7.4$, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.44 (t, $J=7.6$, 2H), 7.36 (t,

$J=7.4$, 1H), 6.83 (dd, $J=6.6$, 4.1, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): = 158.5, 149.9, 148.96, 147.7, 133.1, 129.0, 128.8, 126.5, 111.9, 108.9, 106.3.

2-phenylimidazo[1,2-b]pyridazine 69f

Following the general procedure 3, pyridazin-3-amine (1 g, 10.5 mmol) and 2-bromoacetophenone (2.3 g, 11.55 mmol, 1.1 eq). The product is obtained with 53% yield.

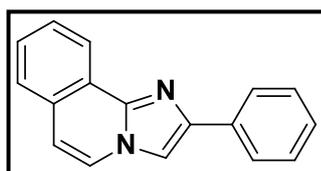


^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.35 - 8.28 (m, 2H), 8.05 - 7.94 (m, 3H), 7.49 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.42 - 7.35 (m, 1H), 7.06 (dd, $J = 9.2$, 4.4 Hz, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 145.5, 142.6, 139.1, 132.9, 128.5 (s, 2C), 128.1, 125.7 (s, 2C), 124.7, 116.5, 112.3; LCMS (ESI, M+1): 195.90.

2-phenylimidazo[2,1-a]isoquinoline 69g

Following the general procedure 3, isoquinolin-1-amine (1 g, 8.76 mmol) and 2-bromoacetophenone (1.92 g, 9.636 mmol, 1.1 eq). The product is obtained with 69% yield.

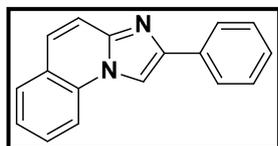


^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.74 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.01 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 7.86 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.70 - 7.60 (m, 2H), 7.59 - 7.52 (m, 1H), 7.45 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.32 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 143.97, 143.28, 133.95, 129.51, 128.76, 128.20, 128.15, 127.65, 126.97, 125.89, 123.80, 123.55, 122.97, 113.17, 109.88.

2-phenylimidazo[1,2-a]quinoline 69h

Following the general procedure 3, quinolin-2-amine (1 g, 8.76 mmol) and 2-bromoacetophenone (1.92 g, 9.64 mmol). The product is obtained with 90% yield.

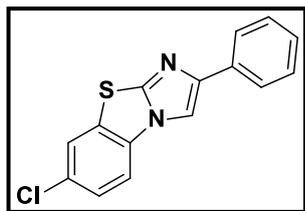


^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.39 (dd, J 1.05, 1H), 7.91 (dd, J 1.05, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.11 (d, J 7.33, 2H), 8.03 (d, J 7.22, 2H), 8.10 (d, 2H), 7.49 (dd, 2H), 7.39 (d, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 150.8, 138.7, 133.6, 130.6, 130.3, 130.2, 129.3, 129.2, 128.7, 128.5, 127.6, 127.3, 127.2, 123.3, 114.6, 114.2, 107.1.

2-phenylimidazo[1,2-a]quinoline 69i

Following the general procedure 3, 2-amino-6-chloro-benzotriazole (1 g, 5.42 mmol) and 2-bromoacetophenone (1.1 g, 5.42 mmol). The product is obtained with 24% yield.



¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ 8.82 (s, 1H), 8.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.89 – 7.80 (m, 2H), 7.66 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.31 (t, J = 7.3 Hz, 1H). **¹³C NMR (75 MHz, DMSO):** δ 145.69, 133.08, 132.42, 131.04, 130.73, 129.60, 129.19, 128.83, 127.56, 126.91, 126.63, 124.71, 114.66, 114.29, 109.50.

II.4. Synthesis of tosylimidazo[1,2-*a*]pyridine

II.4.1. General Procedure 4. Electrochemical sulfonylation under batch condition

Unless otherwise specified, the reaction was carried out on 0.257 mmol scale. To a 10 mL undivided ElectroSyn vial equipped with a stirrer bar was added imidazoheterocycles (0.257 mmol, 1 eq), sulfinate salts (0.514 mmol, 2 eq), NBu_4ClO_4 (342 mg, 0.15 M) and then a mixture of $\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O}$ (5:2, 10.0 mL). The ElectroSyn vial cap equipped with anode (graphite) and cathode (platinum) was inserted into the mixture. The reaction mixture was electrolyzed at a constant current of 6 mA under air at room temperature for 5 hours. After electrolysis, the cap was removed, and the electrodes were taken out and rinsed with EtOAc into the reaction mixture. The solution was then concentrated under vacuum, water was added to the residue and the resulting mixture was extracted with EtOAc. The combined organics were washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure [Note: Yield may be determined by analysis of ¹H-NMR spectra of crude reaction product using an internal standard (1,3,5-trimethoxybenzene) at this point]. The crude material was purified by silica gel column chromatography to furnish the desired product.

II.4.2. General Procedure 5. Electrochemical sulfonylation under flow condition

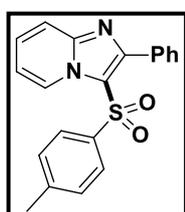
Unless otherwise specified, the reaction was carried out on 0.207 mmol scale. A solution of 2 imidazoheterocycles (0.207 mmol, 1 eq), sulfinate salts (0.358 mmol, 1.7 eq), NBu_4ClO_4 (274 mg, 0.1 M) in a mixture of $\text{MeCN}:\text{H}_2\text{O}$ (5:2, 8.0 mL) was pumped through the ElectraSyn flow cell ($H = 500 \mu\text{m}$, $L = 60 \text{ cm}$, $I = 20 \text{ cm}$, $V = 0.6 \text{ mL}$) and was electrolyzed for 15 min ($Q = 0.04 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) at a constant current of 6 mA at room temperature. The solution was then concentrated under vacuum, water was added to the residue and the resulting mixture was extracted with EtOAc. The solution was then concentrated under vacuum. Water was added,

and the resulting mixture was extracted with EtOAc. The combined organics were washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel column chromatography to furnish the desired product.

2-phenyl-3-tosylimidazo[1,2-*a*]pyridine 53aa

Following General Procedure 4 on 0.257 mmol scale. Yield determined by analysis of ¹H-NMR spectra of crude reaction product: 91% yield. Purification by silica gel column chromatography (9:1 Dichloromethane/EtOAc) afforded 74.3 mg (83%) of the title compound **3aa**.

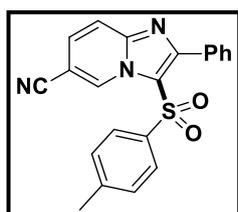
Following General Procedure 5 on 0.207 mmol scale. Purification by silica gel column chromatography (9:1 Dichloromethane/EtOAc) afforded 61.3 mg (85%) of the title compound **3aa**.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9.10 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.77 - 7.68 (m, 3H), 7.52 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.48 - 7.40 (m, 4H), 7.13 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.04 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 152.9, 146.7, 144.5, 139.2, 132.8, 130.6 (2), 129.8 (2), 129.4, 128.5, 127.9 (2), 126.9, 126.5 (2), 118.1, 117.9, 114.7, 21.6. HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calc. for C₂₀H₁₇N₂O₂S, 349.1005. found 349.1004.

2-phenyl-3-tosylimidazo[1,2-*a*]pyridine-6-carbonitrile 53ba

Following General Procedure 4 on 0.257 mmol scale. Yield determined by analysis of ¹H-NMR spectra of crude reaction product: 36% yield. Purification by silica gel column chromatography (100% cyclohexane to 2:1 cyclohexanes/EtOAc) afforded 28.8 mg (30%) of the title compound **3ba**.



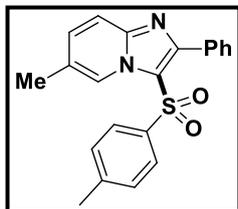
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9.62 (dd, *J* = 1.6, 1.0 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J* = 9.3, 0.9 Hz, 1H), 7.75 - 7.69 (m, 2H), 7.54 (dd, *J* = 9.3, 1.6 Hz, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 5H), 7.18 - 7.13 (m, 2H), 2.34 (s, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 154.75, 146.13, 145.76, 138.75, 133.36, 132.07 (2), 131.01, 130.52, 130.45 (2), 128.72, 128.57 (2), 127.12 (2), 120.21, 119.54, 116.42, 101.52, 22.11. HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calc. for C₂₁H₁₆N₃O₂S, 374.0957 found 374.0963.

6-methyl-2-phenyl-3-tosylimidazo[1,2-*a*]pyridine 53ca

Following General Procedure 4 on 0.257 mmol scale. Yield determined by analysis of ¹H-NMR spectra of crude reaction product: 79% yield. Purification by silica gel column chromatography

(9:1 Dichloromethane/EtOAc) afforded 65.5 mg (70%) of the title compound **3ca**.

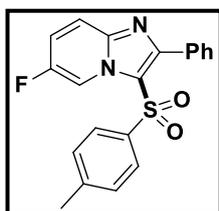
Following General Procedure 5 on 0.207 mmol scale. Purification by silica gel column chromatography (9:1 Dichloromethane/EtOAc) afforded 51.1 mg (68%) of the title compound **3ca**.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.78 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.61 - 7.59 (m, 1H), 7.49 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (dd, *J* = 5.0, 1.8 Hz, 3H), 7.20 - 7.16 (m, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.21 (s, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 152.7, 145.7, 144.3, 139.3, 132.9, 132.9, 131.5, 130.6 (2), 129.7 (2), 129.2, 127.8 (2), 126.4 (2), 124.7, 124.6, 117.4, 117.2, 21.6, 18.7. **HRMS** (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calc. for C₂₁H₁₉N₂O₂S, 363.1161 found 363.1160.

6-fluoro-2-phenyl-3-tosylimidazo[1,2-*a*]pyridine **53da**

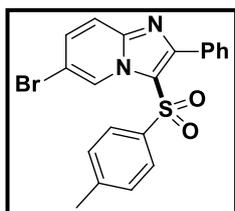
Following General Procedure 4 on 0.257 mmol scale. Yield determined by analysis of ¹H-NMR spectra of crude reaction product: 59% yield. Purification by silica gel column chromatography (9:1 Dichloromethane/EtOAc) afforded 47.0 mg (50%) of the title compound **3da**. Following



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9.13 (dd, *J* = 4.5, 2.1 Hz, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 3H), 7.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.46 (dd, *J* = 5.0, 2.3 Hz, 3H), 7.37 (ddd, *J* = 9.9, 7.6, 2.4 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 154.09 (d, *J* = 240.0 Hz), 153.5, 144.8, 144.2, 138.9, 132.5, 130.6 (2), 129.9 (2), 129.6, 128.0 (2), 126.6 (2), 120.4 (d, *J* = 25.2 Hz), 119.4, 118.5 (d, *J* = 8.8 Hz), 114.5 (d, *J* = 43.7 Hz), 21.7. **HRMS** (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calc. for C₂₀H₁₆FN₂O₂S, 367.0911 found 367.0911.

6-bromo-2-phenyl-3-tosylimidazo[1,2-*a*]pyridine **53ea**

Following General Procedure 4 on 0.257 mmol scale with 6 h of reaction time. Purification by silica gel column chromatography (100% cyclohexane to 2:1 cyclohexanes/EtOAc) afforded 60.2 mg (55%) of the title compound **3ea**.



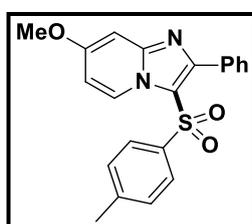
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9.31 (dd, *J* = 1.8, 0.8 Hz, 1H), 7.70 (dd, *J* = 7.5, 2.1 Hz, 2H), 7.60 (dd, *J* = 9.4, 0.7 Hz, 1H), 7.54 - 7.43 (m, 6H), 7.15 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 152.9, 145.0, 144.9, 138.8, 132.2 (2), 130.6 (2), 129.9 (2), 129.7, 128.0 (2), 127.1, 126.6 (2), 118.8, 118.6, 109.7, 21.7. **HRMS** (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calc. for C₂₀H₁₆BrN₂O₂S, 427.0110 found

427.0111.

7-methoxy-2-phenyl-3-tosylimidazo[1,2-*a*]pyridine 53fa

Following General Procedure 4 on 0.257 mmol scale. Yield determined by analysis of $^1\text{H-NMR}$ spectra of crude reaction product: 77% yield. Purification by silica gel column chromatography (9:1 Dichloromethane/EtOAc) afforded 68.0 mg (70%) of the title compound **3fa**.

Following General Procedure 5 on 0.207 mmol scale. Purification by silica gel column chromatography (9:1 Dichloromethane/EtOAc) afforded 60.2 mg (77%) of the title compound **3fa**.

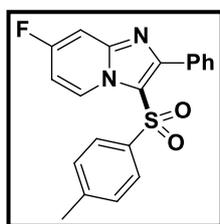


$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.89 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 6.5, 3.0$ Hz, 2H), 7.53 - 7.42 (m, 5H), 7.12 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.95 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.71 (dd, $J = 7.7, 2.6$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 2.31 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 160.5, 153.3, 148.8, 144.2, 139.5, 132.8, 130.6 (2), 129.7 (2), 129.4, 127.8 (2), 127.3, 126.3 (2), 116.6, 109.1, 95.6, 55.9, 21.6. **HRMS** (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. for $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$, 379.1110 found 379.1118.

7-fluoro-2-phenyl-3-tosylimidazo[1,2-*a*]pyridine 53ga

Following General Procedure 4 on 0.257 mmol scale. Yield determined by analysis of $^1\text{H-NMR}$ spectra of crude reaction product: 80% yield. Purification by silica gel column chromatography (9:1 Dichloromethane/EtOAc) afforded 65.9 mg (70%) of the title compound **3ga**.

Following General Procedure 5 on 0.207 mmol scale. Purification by silica gel column chromatography (9:1 Dichloromethane/EtOAc) afforded 38.1 mg (50%) of the title compound **3ga**.

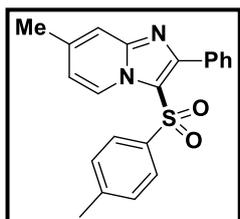


$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 9.12 (dd, $J = 7.7, 5.5$ Hz, 1H), 7.79 - 7.69 (m, 2H), 7.53 - 7.41 (m, 5H), 7.31 (dd, $J = 8.4, 2.4$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.94 - 6.84 (m, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 162.2 (d, $J = 257.5$ Hz), 153.9, 147.5 (d, $J = 13.7$ Hz), 144.6, 138.9, 132.4, 130.5 (2), 129.8 (2), 129.6, 128.71 (d, $J = 10.7$ Hz), 127.9 (2), 126.4 (2), 118.0, 106.7 (d, $J = 28.3$ Hz), 102.0 (d, $J = 23.5$ Hz), 21.6. **HRMS** (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. for $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{FN}_2\text{O}_2\text{S}$, 367.0911 found 367.0911.

7-methyl-2-phenyl-3-tosylimidazo[1,2-*a*]pyridine 53ha

Following General Procedure 4 on 0.257 mmol scale. Yield determined by analysis of $^1\text{H-NMR}$ spectra of crude reaction product: 81% yield. Purification by silica gel column chromatography (9:1 Dichloromethane/EtOAc) afforded 54.0 mg (58%) of the title compound **3ha**.

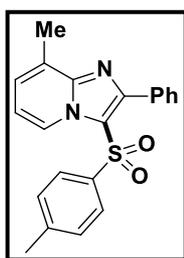
Following General Procedure 5 on 0.207 mmol scale. Purification by silica gel column chromatography (9:1 Dichloromethane/EtOAc) afforded 47.1 mg (63%) of the title compound **3ha**.



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.96 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.76 - 7.70 (m, 2H), 7.50 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.47 - 7.41 (m, 4H), 7.12 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.87 (dd, $J = 7.2, 1.7$ Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.31 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 153.1, 147.2, 144.3, 140.1, 139.4, 132.9, 130.6 (2), 129.8 (2), 129.4, 127.9 (2), 126.4 (2), 126.0, 117.2, 116.6, 21.6, 21.5. **HRMS** (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. for $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, 363.1161 found 363.1160.

8-methyl-2-phenyl-3-tosylimidazo[1,2-*a*]pyridine 53ia

Following General Procedure 4 on 0.257 mmol scale. Yield determined by analysis of $^1\text{H-NMR}$ spectra of crude reaction product: 85 % yield. Purification by silica gel column chromatography (9:1 Dichloromethane/EtOAc) afforded 72.6 mg (78%) of the title compound **3ia**. Following General Procedure 5 on 0.207 mmol scale. Purification by silica gel column chromatography (9:1 Dichloromethane/EtOAc) afforded 63.1 mg (84%) of the title compound **3ia**.



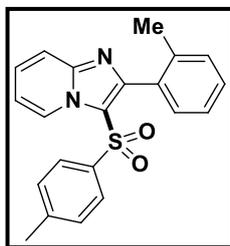
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.96 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 2H), 7.52 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.49 - 7.42 (m, 3H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 7.13 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.95 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.32 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 152.4, 147.0, 144.4, 139.3, 133.1, 130.7 (2), 129.7 (2), 129.3, 128.2, 127.9 (2), 127.4, 126.5 (2), 124.6, 118.2, 114.7, 21.6, 17.2. **HRMS** (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. for $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, 363.1161 found 363.1161

2-(*o*-tolyl)-3-tosylimidazo[1,2-*a*]pyridine 53ka

Following General Procedure 4 on 0.257 mmol scale. Yield determined by analysis of $^1\text{H-NMR}$ spectra of crude reaction product: 91 % yield. Purification by silica gel column chromatography (9:1 Dichloromethane/EtOAc) afforded 77.2 mg (83%) of the title compound **3ka**.

Following General Procedure 5 on 0.207 mmol scale. Purification by silica gel column chromatography (9:1 Dichloromethane/EtOAc) afforded 63.8 mg (85%) of the title compound

3ka.



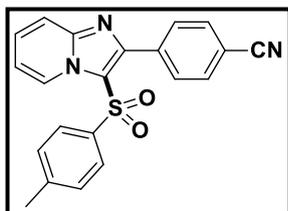
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 9.14 (dt, $J = 7.0, 1.1$ Hz, 1H), 7.69 (dt, $J = 9.0, 1.1$ Hz, 1H), 7.54 - 7.47 (m, 2H), 7.46 - 7.41 (m, 1H), 7.40 - 7.31 (m, 1H), 7.27 - 7.22 (m, 3H), 7.15 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.07 (td, $J = 7.0, 1.3$ Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.03 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 152.3, 146.5, 144.6,

139.10, 137.7, 132.5, 130.7, 129.9, 129.7 (2), 129.3, 128.3, 126.8, 126.8 (2), 125.0, 119.0, 118.1, 114.6, 21.7, 20.1. **HRMS** (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. for $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, 363.1161 found 363.1162.

4-(3-tosylimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)benzonitrile 53la

Following General Procedure 4 on 0.257 mmol scale. Yield determined by analysis of $^1\text{H-NMR}$ spectra of crude reaction product: 83% yield. Purification by silica gel column chromatography (9:1 Dichloromethane/EtOAc) afforded XX mg (75%) of the title compound **3ka**. Following General Procedure 5 on 0.207 mmol scale. Purification by silica gel column chromatography (9:1 Dichloromethane/EtOAc) afforded 59.4 mg (77%) of the title compound **3ka**.

Spectral data are in agreement with the literature.²⁹⁸



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 9.06 (dt, $J = 7.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.94 - 7.86 (m, 2H), 7.80 - 7.68 (m, 3H), 7.56 - 7.45 (m, 3H), 7.18 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.10 (td, $J = 7.0, 1.2$ Hz, 1H), 2.34 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 150.3, 146.7, 144.9, 138.6, 137.2, 131.5 (2), 131.3 (2), 129.9 (2), 128.9,

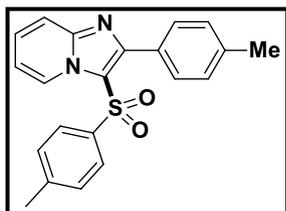
126.7, 126.3 (2), 118.6, 118.4, 118.2, 115.0, 112.9, 21.5. **HRMS** (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. for $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$, 374.0957 found 374.0963.

2-(p-tolyl)-3-tosylimidazo[1,2-a]pyridine 53ma

Following General Procedure 4 on 0.257 mmol scale. Yield determined by analysis of $^1\text{H-NMR}$ spectra of crude reaction product: 79% yield. Purification by silica gel column chromatography (9:1 Dichloromethane/EtOAc) afforded XX mg (69%) of the title compound **3ma**.

Following General Procedure 5 on 0.207 mmol scale. Purification by silica gel column chromatography (9:1 Dichloromethane/EtOAc) afforded 52.6 mg (70%) of the title compound

3ma.



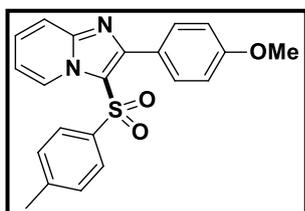
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9.08 (dt, *J* = 7.0, 1.1 Hz, 1H), 7.76 - 7.62 (m, 3H), 7.59 - 7.51 (m, 2H), 7.43 (ddd, *J* = 9.0, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.02 (td, *J* = 7.0, 1.3 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.32 (s, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 153.1, 146.7, 144.4, 139.4, 139.3, 130.6 (2), 129.8 (2), 128.6 (2), 128.5, 126.9, 126.5 (2), 118.0, 117.6, 114.6, 21.6, 21.6. **HRMS** (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calc. for C₂₁H₁₉N₂O₂S, 363.1161 found 363.1162.

2-(4-methoxyphenyl)-3-tosylimidazo[1,2-*a*]pyridine 53na

Following General Procedure 4 on 0.257 mmol scale. Yield determined by analysis of ¹H-NMR spectra of crude reaction product: 86% yield. Purification by silica gel column chromatography (9:1 Dichloromethane/EtOAc) afforded 73.9 mg (76%) of the title compound **3na**.

Following General Procedure 5 on 0.207 mmol scale. Purification by silica gel column chromatography (9:1 Dichloromethane/EtOAc) afforded 56.4 mg (72%) of the title compound

3na.



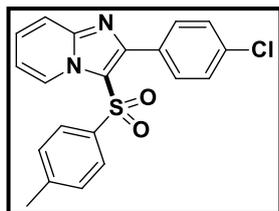
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9.01 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 2H), 7.61 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.39 - 7.31 (m, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.93 (ddd, *J* = 12.5, 6.9, 1.6 Hz, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.24 (s, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 160.3, 152.5, 146.3, 144.0, 138.9, 131.7 (2), 129.4 (4), 128.1, 126.5, 126.0 (2), 124.7, 117.5, 116.9, 114.1, 113.0 (2), 55.0, 21.2. **HRMS** (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calc. for C₂₁H₁₉N₂O₃S, 379.1110 found 379.1118.

2-(4-chlorophenyl)-3-tosylimidazo[1,2-*a*]pyridine 53oa

Following General Procedure 4 on 0.257 mmol scale with 6 h of reaction time. Yield determined by analysis of ¹H-NMR spectra of crude reaction product: 78 % yield. Purification by silica gel column chromatography (9:1 Dichloromethane/EtOAc) afforded 68.7 mg (70%) of the title compound **3oa**.

Following General Procedure 5 on 0.207 mmol scale. Purification by silica gel column chromatography (9:1 Dichloromethane/EtOAc) afforded 27.6 mg (35%) of the title compound

3oa.

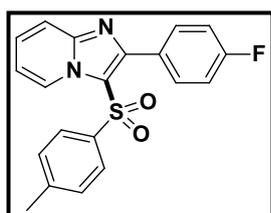


¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9.08 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.76 - 7.67 (m, 3H), 7.53 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.46 (dd, *J* = 13.4, 4.7 Hz, 3H), 7.16 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.06 (td, *J* = 7.0, 1.0 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 151.6, 146.7, 144.7, 139.0, 135.7, 132.1 (2), 131.3, 129.9 (2), 128.8, 128.2 (2), 126.9, 126.5 (2), 118.1, 118.0, 114.8, 21.7. **HRMS** (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calc. for C₂₀H₁₆ClN₂O₂S, 383.0615 found 383.0615.

2-(4-fluorophenyl)-3-tosylimidazo[1,2-*a*]pyridine 3pa

Following General Procedure 4 on 0.257 mmol scale. Yield determined by analysis of ¹H-NMR spectra of crude reaction product: 79% yield. Purification by silica gel column chromatography (9:1 Dichloromethane/EtOAc) afforded 65.0 mg (69%) of the title compound **3pa**.

Following General Procedure 5 on 0.207 mmol scale. Purification by silica gel column chromatography (9:1 Dichloromethane/EtOAc) afforded 48.4 mg (64%) of the title compound **3pa**.

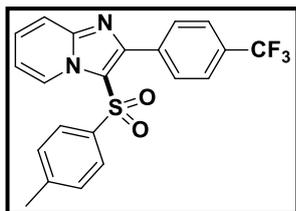


¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9.02 (dt, *J* = 7.1, 1.1 Hz, 1H), 7.74 - 7.59 (m, 3H), 7.49 - 7.33 (m, 3H), 7.08 (ddd, *J* = 8.8, 4.8, 2.5 Hz, 4H), 6.98 (td, *J* = 7.0, 1.2 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 163.8 (d, *J* = 249.1 Hz), 151.9, 146.7, 144.7, 139.1, 132.7, 132.6, 129.9 (2), 128.9 (d, *J* = 3.2 Hz), 128.7, 127.0, 126.5 (2), 118.1, 117.9, 115.2, 114.9, 114.8, 21.7. **HRMS** (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calc. for C₂₀H₁₆FN₂O₂S, 367.0911 found 367.0911.

3-tosyl-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine 3qa

Following General Procedure 4 on 0.257 mmol scale with 6 h of reaction time. Yield determined by analysis of ¹H-NMR spectra of crude reaction product: 42% yield. Purification by silica gel column chromatography (9:1 Dichloromethane/EtOAc) afforded 37.4 mg (35%) of the title compound **3qa**.

Following General Procedure 5 on 0.207 mmol scale. Purification by silica gel column chromatography (98:2 Dichloromethane/EtOAc) afforded 18.9 mg (22%) of the title compound **3qa**.

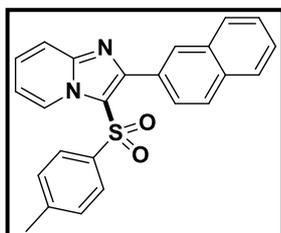


¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9.08 (dt, *J* = 7.1, 1.0 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.79 - 7.68 (m, 3H), 7.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.51 - 7.44 (m, 1H), 7.16 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.08 (td, *J* = 7.0, 1.2 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 151.0, 146.8, 144.9, 138.8, 136.4, 131.5, 131.1 (2), 130.0 (2), 128.9, 126.9, 126.5 (2), 124.9, 124.8, 124.2 (d, *J* = 270.6 Hz), 118.5, 118.3, 115.1, 21.6. **HRMS** (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calc. for C₂₁H₁₆F₃N₂O₂S, 417.0879 found 417.0879.

2-(naphthalen-2-yl)-3-tosylimidazo[1,2-*a*]pyridine 53ra

Following General Procedure 4 on 0.257 mmol scale. Yield determined by analysis of ¹H-NMR spectra of crude reaction product: 70% yield. Purification by silica gel column chromatography (9:1 Dichloromethane/EtOAc) afforded 66.5 mg (65%) of the title compound **3ra**.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9.14 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.98 - 7.85 (m, 4H), 7.73 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 6.4, 1.9 Hz, 4H), 7.49 - 7.40 (m, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.03 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 152.7, 146.8, 144.5, 139.1, 133.7,

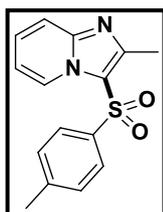
132.8, 130.6, 130.2, 129.7 (2), 128.8, 128.6, 127.9, 127.8, 127.4, 126.9, 126.9, 126.5 (2), 126.3, 118.1, 118.0, 114.7, 21.5. **HRMS** (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calc. for C₂₄H₁₉N₂O₂S, 399.1161 found 399.1158.

2-methyl-3-tosylimidazo[1,2-*a*]pyridine 53sa

Following General Procedure 4 on 0.257 mmol scale. Yield determined by analysis of ¹H-NMR spectra of crude reaction product: 20% yield. Purification by silica gel column chromatography (9:1 Dichloromethane/EtOAc) afforded 9.6 mg (13%) of the title compound **3sa**.

Following General Procedure 5 on 0.207 mmol scale. Purification by silica gel column chromatography (9:1 Dichloromethane/EtOAc) afforded 10.0 mg (17%) of the title compound

3sa.



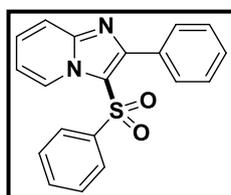
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.82 (dt, *J* = 7.0, 1.1 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.59 (dt, *J* = 9.0, 1.0 Hz, 1H), 7.37 (ddd, *J* = 9.0, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.97 (td, *J* = 6.9, 1.2 Hz, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.38 (s, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 151.2, 146.7, 144.7, 139.3, 130.1 (2), 129.6, 128.2, 126.3 (2), 126.0,

117.4, 114.2, 21.7, 15.4. **HRMS** (ESI): m/z $[M+H]^+$ calc. for $C_{15}H_{15}N_2O_2S$, 287.0848. found 287.0846.

2-phenyl-3-(phenylsulfonyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine 53ab

Following General Procedure 4 on 0.257 mmol scale. Yield determined by analysis of 1H -NMR spectra of crude reaction product: 86 % yield. Purification by silica gel column chromatography (9:1 Dichloromethane/EtOAc) afforded 65.3 mg (76%) of the title compound **3ab**.

Following General Procedure 5 on 0.257 mmol scale. Purification by silica gel column chromatography (9:1 Dichloromethane/EtOAc) afforded 54.8 mg (79%) of the title compound **3ab**.

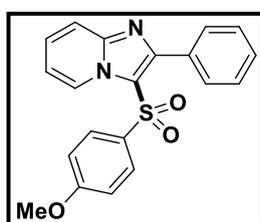


1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9.13 (dt, $J = 7.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.72 (ddd, $J = 6.2, 3.4, 1.5$ Hz, 3H), 7.62 (dd, $J = 5.3, 3.3$ Hz, 2H), 7.51 - 7.40 (m, 5H), 7.38 - 7.30 (m, 2H), 7.06 (td, $J = 7.0, 1.2$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 153.3, 146.8, 142.1, 133.5, 132.7, 130.6 (2), 129.5, 129.2 (2), 128.7, 127.9 (2), 127.0, 126.4 (2), 118.2, 117.6, 114.8. **HRMS** (ESI): m/z $[M+H]^+$ calc. for $C_{19}H_{15}FN_2O_2S$, 335.0848 found 335.0848.

3-((4-methoxyphenyl)sulfonyl)-2-phenylimidazo[1,2-*a*]pyridine 53ac

Following General Procedure 4 on 0.257 mmol scale on 1 h of reaction time. Yield determined by analysis of 1H -NMR spectra of crude reaction product: 26 % yield.

Following General Procedure 5 on 0.207 mmol scale. Purification by silica gel column chromatography (9:1 Dichloromethane/EtOAc) afforded 64.9 mg (86%) of the title compound **3ac**.

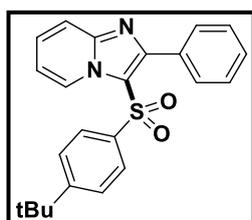


1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9.11 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.72 (ddd, $J = 9.1, 6.7, 4.6$ Hz, 3H), 7.61 - 7.53 (m, 2H), 7.43 (ddd, $J = 6.9, 5.7, 1.6$ Hz, 4H), 7.04 (td, $J = 7.0, 1.2$ Hz, 1H), 6.82 - 6.75 (m, 2H), 3.77 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 163.6, 152.6, 146.6, 133.7, 132.9, 130.7 (2), 129.4, 128.8 (2), 128.4, 127.9 (2), 126.9, 118.4, 118.1, 114.6, 114.3 (2), 55.7. **HRMS** (ESI): m/z $[M+H]^+$ calc. for $C_{20}H_{17}N_2O_3S$, 365.0954 found 365.0953.

3-((4-(tert-butyl)phenyl)sulfonyl)-2-phenylimidazo[1,2-*a*]pyridine 53ad

Following General Procedure 4 on 0.257 mmol scale. Yield determined by analysis of $^1\text{H-NMR}$ spectra of crude reaction product: 81% yield. Purification by silica gel column chromatography (9:1 Dichloromethane/EtOAc) afforded 80.2 mg (80%) of the title compound **3ad**.

Following General Procedure 5 on 0.207 mmol scale. Purification by silica gel column chromatography (100% cyclohexane to 2:1 cyclohexanes/EtOAc) afforded 73.4 mg (91%) of the title compound **3ad**.

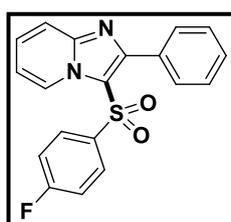


$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 9.13 (dt, $J = 7.0, 1.0$ Hz, 1H), 7.75 - 7.69 (m, 3H), 7.56 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.48 - 7.42 (m, 4H), 7.35 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.06 (td, $J = 7.0, 1.2$ Hz, 1H), 1.24 (s, 9H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 157.5, 152.8, 146.6, 139.0, 132.7, 130.6 (2), 129.4, 128.6, 127.9 (2), 127.0, 126.4 (2), 126.2 (2), 118.2, 118.0, 114.7, 35.3, 31.1. **HRMS** (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. for $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, 391.1474 found 391.1475.

3-((4-fluorophenyl)sulfonyl)-2-phenylimidazo[1,2-a]pyridine **53ae**

Following General Procedure 4 on 0.257 mmol scale. Yield determined by analysis of $^1\text{H-NMR}$ spectra of crude reaction product: 98% yield. Purification by silica gel column chromatography (9:1 Dichloromethane/EtOAc) afforded 81.4 mg (90%) of the title compound **3ae**.

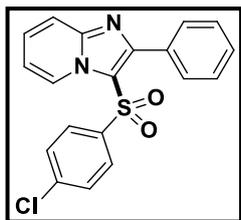
Following General Procedure 5 on 0.207 mmol scale. Purification by silica gel column chromatography (9:1 Dichloromethane/EtOAc) afforded 67.0 mg (92%) of the title compound **3ae**.



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 9.13 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.78 - 7.68 (m, 3H), 7.60 (dd, $J = 8.8, 5.0$ Hz, 2H), 7.46 (dd, $J = 8.6, 6.9$ Hz, 4H), 7.08 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.98 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 165.4 (d, $J = 256.3$ Hz), 153.1, 146.7, 138.0 (d, $J = 2.9$ Hz), 132.5, 130.5 (2), 129.5, 129.3, 129.2, 128.7, 127.9 (2), 126.8, 118.1, 117.4, 116.4, 116.1, 114.8. **HRMS** (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. for $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{FN}_2\text{O}_2\text{S}$, 353.0754 found 353.0757.

3-((4-chlorophenyl)sulfonyl)-2-phenylimidazo[1,2-a]pyridine **53af**

Following General Procedure 4 on 0.257 mmol scale. Yield determined by analysis of $^1\text{H-NMR}$ spectra of crude reaction product: 87% yield. Purification by silica gel column chromatography (9:1 Dichloromethane/EtOAc) afforded 75.6 mg (80%) of the title compound **3af**.



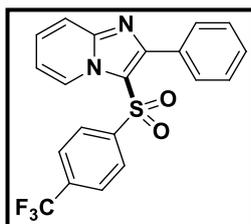
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9.05 (dt, *J* = 7.1, 1.0 Hz, 1H), 7.70 - 7.59 (m, 3H), 7.46 - 7.35 (m, 6H), 7.21 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.00 (td, *J* = 7.0, 1.2 Hz, 1H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 153.4, 146.9, 140.5, 140.1, 132.5, 130.6 (2), 129.7, 129.4 (2), 128.9, 128.0 (2), 127.9 (2), 126.9, 118.2, 117.3, 115.0.

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calc. for C₁₉H₁₄ClN₂O₂S, 369.0459 found 369.0458.

2-phenyl-3-((4-(trifluoromethyl)phenyl)sulfonyl)imidazo[1,2-*a*]pyridine 3ag

Following General Procedure 4 on 0.257 mmol scale. Yield determined by analysis of ¹H-NMR spectra of crude reaction product: 72 % yield. Purification by silica gel column chromatography (9:1 Dichloromethane/EtOAc) afforded 71.3 mg (69%) of the title compound **3ag**. Following General Procedure 5 on 0.207 mmol scale. Purification by silica gel column chromatography (9:1 Dichloromethane/EtOAc) afforded 64.0 mg (77%) of the title compound **3ag**.

Spectral data are in agreement with the literature.²⁹⁷



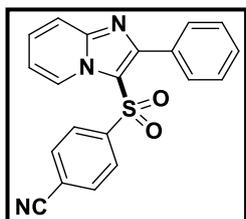
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9.16 (dt, *J* = 7.0, 1.1 Hz, 1H), 7.78 - 7.65 (m, 5H), 7.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.53 - 7.42 (m, 4H), 7.10 (td, *J* = 7.0, 1.3 Hz, 1H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 154.0, 147.2, 145.5, 135.0 (td, *J* = 33.2, 10.2 Hz), 132.4, 130.6 (2), 129.8, 129.2, 128.1 (2), 127.0 (3), 126.31 (2C, dd, *J* = 7.2, 3.5 Hz), 123.1 (d, *J* = 273.1 Hz), 118.4, 116.7, 115.2. **HRMS** (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calc. for C₂₀H₁₄F₃N₂O₂S, 403.0722 found 403.0725.

4-((2-phenylimidazo[1,2-*a*]pyridin-3-yl)sulfonyl)benzotrile 3ah

Following General Procedure 4 on 0.257 mmol scale. Yield determined by analysis of ¹H-NMR spectra of crude reaction product: 69 % yield. Purification by silica gel column chromatography (9:1 Dichloromethane/EtOAc) afforded 52.6 mg (57%) of the title compound **3ah**.

Following General Procedure 5 on 0.207 mmol scale. Purification by silica gel column chromatography (9:1 Dichloromethane/EtOAc) afforded 44.6 mg (60%) of the title compound

3ah.



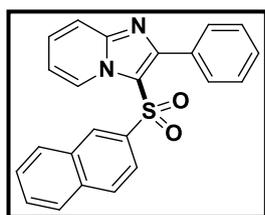
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9.17 (dt, *J* = 7.1, 1.1 Hz, 1H), 7.76 (dt, *J* = 9.0, 1.0 Hz, 1H), 7.70 - 7.66 (m, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.59 - 7.46 (m, 5H), 7.12 (td, *J* = 7.0, 1.3 Hz, 1H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) 153.3, 146.3, 145.0, 131.9 (2), 131.2, 129.6 (2), 129.0, 128.4, 127.2 (2), 126.0 (3),

117.5, 116.2, 116.1, 115.4, 114.3. **HRMS** (ESI): m/z $[M+H]^+$ calc. for $C_{20}H_{14}N_3O_2S$, 360.0801 found 360.0800.

3-(naphthalen-2-ylsulfonyl)-2-phenylimidazo[1,2-*a*]pyridine 3ai

Following General Procedure 4 on 0.257 mmol scale. Yield determined by analysis of 1H -NMR spectra of crude reaction product: 20 % yield. Purification by silica gel column chromatography (100 % cyclohexane to 2:1 cyclohexanes/EtOAc) afforded 16.8 mg (17%) of the title compound

3ai.



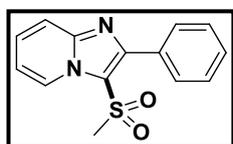
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9.21 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.85 – 7.68 (m, 6H), 7.58 (tt, $J = 12.8, 3.5$ Hz, 2H), 7.51 – 7.41 (m, 5H), 7.07 (td, $J = 7.0, 1.2$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 153.36, 146.85, 138.77, 135.17, 132.73, 131.98, 130.73 (2), 129.67, 129.58, 129.52, 129.27, 128.72, 128.04, 127.97, 127.94 (2), 127.74, 127.05, 121.55, 118.19, 117.69, 114.82. **HRMS** (ESI): m/z $[M+H]^+$ calc. for $C_{23}H_{17}N_2O_2S$, 385.1005 found 385.1007.

3-(methylsulfonyl)-2-phenylimidazo[1,2-*a*]pyridine 3aj

Following General Procedure 4 on 0.257 mmol scale. Yield determined by analysis of 1H -NMR spectra of crude reaction product: 99% yield. Purification by silica gel column chromatography (9:1 Dichloromethane/EtOAc) afforded 62.9 mg (90%) of the title compound **3aj**.

Following General Procedure 5 on 0.207 mmol scale. Purification by silica gel column chromatography (9:1 Dichloromethane/EtOAc) afforded 18.0 mg (32%) of the title compound

3aj.

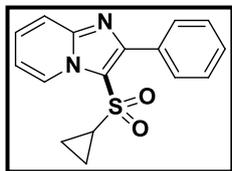


1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 9.11 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.87 (dd, $J = 6.5, 3.2$ Hz, 2H), 7.77 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.53 - 7.45 (m, 4H), 7.07 (td, $J = 7.0, 1.2$ Hz, 1H), 3.02 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 151.9, 146.5, 132.5, 130.4 (2), 129.8, 128.7, 128.4 (2), 127.2, 118.2, 117.2, 114.8, 45.1. **HRMS** (ESI): m/z $[M+H]^+$ calc. for $C_{14}H_{13}N_2O_2S$, 273.0692 found 273.0690.

3-(cyclopropylsulfonyl)-2-phenylimidazo[1,2-*a*]pyridine 3ak

Following General Procedure 4 on 0.257 mmol scale. Yield determined by analysis of 1H -NMR

spectra of crude reaction product: 93 % yield. Purification by silica gel column chromatography (9:1 Dichloromethane/EtOAc) afforded 65.1 mg (85%) of the title compound **3ak**. Following General Procedure 5 on 0.207 mmol scale. Purification by silica gel column chromatography (9:1 Dichloromethane/EtOAc) afforded 37.0 mg (60%) of the title compound **3ak**.

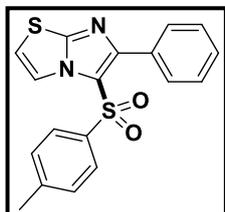


¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9.10 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.88 - 7.80 (m, 2H), 7.76 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.46 (dt, *J* = 5.8, 2.8 Hz, 4H), 7.04 (td, *J* = 7.0, 1.2 Hz, 1H), 2.49 (tt, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 1.18 - 1.11 (m, 2H), 0.84 (dd, *J* = 7.9, 2.0 Hz, 2H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 152.3, 146.6, 132.9, 130.5 (2), 129.5, 128.5, 128.1 (2), 127.2, 118.1, 117.8, 114.6, 34.5, 5.5. **HRMS** (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calc. for C₁₆H₁₅N₂O₂S, 299.0848 found 299.0846.

6-phenyl-5-tosylimidazo[2,1-*b*]thiazole **70a**

Following General Procedure 4 on 0.257 mmol scale. Yield determined by analysis of ¹H-NMR spectra of crude reaction product: 59% yield. Purification by silica gel column chromatography (100% cyclohexane to 2:1 cyclohexanes/EtOAc) afforded 51.0 mg (56%) of the title compound

5a.

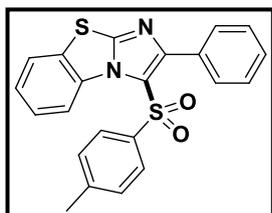


¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.20 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.81 - 7.75 (m, 2H), 7.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.45 - 7.40 (m, 3H), 7.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.01 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 152.9, 152.6, 144.5, 139.2, 132.4, 130.0 (2), 129.8 (2), 129.4, 128.1 (2), 126.5 (2), 121.0, 120.7, 114.4, 21.6. **HRMS** (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calc. for C₁₈H₁₅N₂O₂S₂, 349. found 349.

2-phenyl-3-tosylbenzo[*d*]imidazo[2,1-*b*]thiazole **70b**

Following General Procedure 4 on 0.257 mmol scale. Yield determined by analysis of ¹H-NMR spectra of crude reaction product: 59% yield. Purification by silica gel column chromatography (100% cyclohexane to 2:1 cyclohexanes/EtOAc) afforded 58.2 mg (56%) of the title compound

5b.



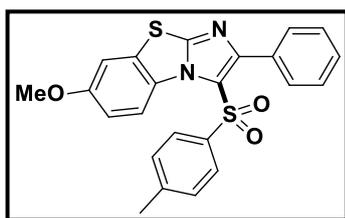
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.81 (dd, *J* = 8.4, 0.5 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.67 - 7.63 (m, 2H), 7.59 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.49 (dd, *J* = 8.5, 1.3 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 5.5, 1.1 Hz, 4H), 7.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 155.6, 152.7, 144.5, 139.1,

133.3, 132.7, 130.6 (2), 130.3, 129.9 (2), 129.3, 127.8 (2), 127.1, 126.9 (2), 125.9, 124.1, 122.9, 117.4, 21.6. **HRMS** (ESI): m/z $[M+H]^+$ calc. for $C_{22}H_{17}N_2O_2S_2$, 405.0725 found 405.0734.

7-methoxy-2-phenyl-3-tosylbenzo[d]imidazo[2,1-b]thiazole 70c

Following General Procedure 4 on 0.257 mmol scale. Yield determined by analysis of 1H -NMR spectra of crude reaction product: 68% yield. Purification by silica gel column chromatography (100% cyclohexane to 2:1 cyclohexanes/EtOAc) afforded 72.5 mg (65%) of the title compound

5c.



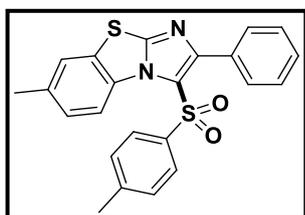
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.69 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 2H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.40 (dd, J = 5.1, 2.0 Hz, 3H), 7.17 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.03 (dd, J = 9.3, 2.6 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.31 (s, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 157.7,

155.0, 152.0, 144.4, 139.2, 132.9, 131.4, 130.6 (2), 129.8 (2), 129.2, 127.7 (2), 127.4, 126.8 (2), 122.5, 118.1, 114.1, 108.1, 55.9, 21.6. **HRMS** (ESI): m/z $[M+H]^+$ calc. for $C_{23}H_{19}N_2O_3S_2$, 435.0831 found 435.0831.

7-methyl-2-phenyl-3-tosylbenzo[d]imidazo[2,1-b]thiazole 70d

Following General Procedure 4 on 0.257 mmol scale. Yield determined by analysis of 1H -NMR spectra of crude reaction product: 60% yield. Purification by silica gel column chromatography (100% cyclohexane to 2:1 cyclohexanes/EtOAc) afforded 59.1 mg (55%) of the title compound

5d.



1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.66 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.68 - 7.63 (m, 2H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 3H), 7.29 (dd, J = 8.7, 1.6 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).

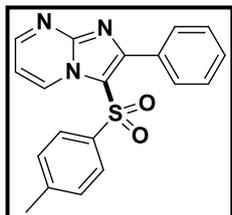
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 155.4, 152.5, 144.4, 139.2, 136.2, 132.9,

131.3, 130.6 (2), 130.1, 129.9 (2), 129.3, 128.1, 127.7 (2), 126.8 (2), 124.1, 122.6, 117.0, 21.6, 21.3. **HRMS** (ESI): m/z $[M+H]^+$ calc. for $C_{23}H_{19}N_2O_2S_2$, 419.0882 found 419.0881.

2-phenyl-3-tosylimidazo[1,2-a]pyrimidine 70e

Following General Procedure 4 on 0.257 mmol scale. Yield determined by analysis of 1H -NMR

spectra of crude reaction product: 38% yield. Purification by silica gel column chromatography (98:2 Dichloromethane/EtOAc) afforded 31.4 mg (35%) of the title compound **5e**. Following General Procedure B on 0.207 mmol scale. Purification by silica gel column chromatography (98:2 Dichloromethane/EtOAc) afforded 28.3 mg (39%) of the title compound **5e**.

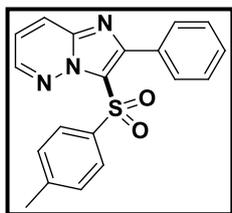


¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9.48 (dd, *J* = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 8.75 (dd, *J* = 4.2, 2.0 Hz, 1H), 7.83 - 7.78 (m, 2H), 7.45 (dd, *J* = 6.8, 1.5 Hz, 5H), 7.15 - 7.09 (m, 3H), 2.32 (s, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 154.2, 153.3, 149.0, 145.0, 138.8, 135.1, 132.0, 130.8 (2), 129.9, 129.9 (2), 128.0 (2), 126.6 (2), 116.9, 110.7, 21.7. **HRMS** (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calc. for C₁₉H₁₆N₃O₂S, 350.0957 found 350.0953.

2-phenyl-3-tosylimidazo[1,2-*b*]pyridazine **70f**

Following General Procedure 4 on 0.257 mmol scale with 10 h of reaction time. Yield determined by analysis of ¹H-NMR spectra of crude reaction product: 55 % yield. Purification by silica gel column chromatography (98:2 Dichloromethane/EtOAc) afforded 44.9 mg (50%) of the title compound **5f**.

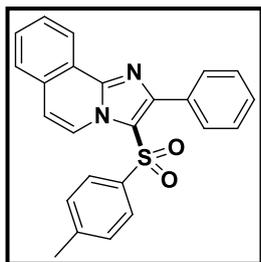
Following General Procedure 5 on 0.207 mmol scale. Purification by silica gel column chromatography (98:2 Dichloromethane/EtOAc) afforded 10.8 mg (15%) of the title compound **5f**.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.57 (dd, *J* = 4.5, 1.6 Hz, 1H), 8.07 (dd, *J* = 9.0, 1.6 Hz, 3H), 7.89 (ddd, *J* = 6.0, 5.2, 3.4 Hz, 2H), 7.59 - 7.54 (m, 3H), 7.35 - 7.30 (m, 3H), 2.44 (s, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 150.9, 144.8, 143.9, 140.3, 138.0, 132.7, 130.7 (2), 129.6 (3), 128.5 (2), 128.0 (2), 125.9, 122.6, 120.3, 21.8. **HRMS** (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calc. for C₁₉H₁₆N₃O₂S, 350.0957 found 350.0952.

2-phenyl-3-tosylimidazo[2,1-*a*]isoquinoline **70g**

Following General Procedure 4 on 0.257 mmol scale. Yield determined by analysis of ¹H-NMR spectra of crude reaction product: 26% yield. Purification by silica gel column chromatography (100% cyclohexane to 2:1 cyclohexanes/EtOAc) afforded 20.5 mg (20%) of the title compound **5g**.

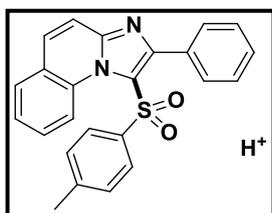


$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.90 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 8.78 - 8.69 (m, 2H), 7.81 - 7.74 (m, 6H), 7.71 - 7.64 (m, 4H), 7.55 (d, $J = 8.3$ Hz, 4H), 7.51 - 7.44 (m, 6H), 7.27 (d, $J = 8.5$ Hz, 3H), 7.14 (d, $J = 8.2$ Hz, 4H), 2.31 (s, 6H). **$^{13}\text{C NMR}$** (75 MHz, CDCl_3): δ 151.3, 144.9, 144.5, 139.3, 132.9, 130.8 (2), 130.5, 130.1, 129.8 (2), 129.3, 128.8, 127.9 (2), 127.0, 126.6 (2), 124.6, 123.1, 122.9, 119.9, 115.0, 21.6. **HRMS** (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. for $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, 399.1161 found 399.1162

2-phenyl-1-tosylimidazo[1,2-*a*]quinoline 70h

Following General Procedure 4 on 0.257 mmol scale. Yield determined by analysis of $^1\text{H-NMR}$ spectra of crude reaction product: 76% yield. Purification by silica gel column chromatography (98:2 Dichloromethane/EtOAc) afforded 71.6 mg (70%) of the title compound **5h**.

Following General Procedure 5 on 0.207 mmol scale. Purification by silica gel column chromatography (98:2 Dichloromethane/EtOAc) afforded 51.8 mg (63%) of the title compound **5h**.



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.94 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J = 7.9$, 1.4 Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.68 (ddd, $J = 8.2$, 6.9, 1.3 Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 7.59 - 7.54 (m, 2H), 7.51 (dd, $J = 11.1$, 4.0 Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.36 - 7.27 (m, 3H), 6.96 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.25 (s, 3H). **$^{13}\text{C NMR}$** (75 MHz, CDCl_3): δ 155.0, 146.8, 144.2, 138.6, 134.2, 133.7, 131.4, 130.6 (2), 129.2 (2), 129.1 (2), 128.9, 127.8 (2), 127.7 (2), 125.9, 124.8, 122.4, 121.4, 116.6, 21.6. **HRMS** (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. for $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$, 399.1161 found 399.1160

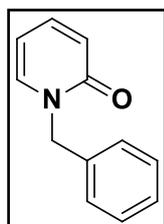
II.5. Synthèse des 2-pyridinones

General procedure 6 :

A substituted 2-hydroxy pyridines (10,5 mmol) is introduced in acetone in round bottom flask. Then, the anhydrous potassium carbonate (4.49 g, 26.25 mmol, 2.5 equiv.) and corresponding alkyl halides (13.1 mmol, 1.25 equiv.) is added at the mixture and heated at reflux during 12 hours. At the end of the reaction, the mixture is cooled at room temperature and filtered on frit glass. The filtrate is concentrated in vacuum and the residue was portioned between ethyl acetate and water. The combined organics were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel column chromatography to furnish the desired product.

1-benzylpyridin-2(1H)-one 131a

Following the general procedure 6, 2-pyridone (1 g, 10.5 mmol), anhydrous potassium carbonate (4.49 g, 26.25 mmol, 2.5 equiv.) and benzyl bromide (1.59 mL, 13.1 mmol, 1.25 equiv.). Purification by silica gel column chromatography (7:3 Cyclohexane/EtOAc) afforded

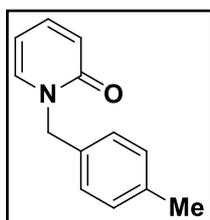


91% yield.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.37 – 7.24 (m, 7H), 6.62 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.14 (ddd, J = 6.7, 1.2 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H). **¹³C NMR**(75 MHz, CDCl₃) δ 162.7, 139.3, 137.2, 136.4, 128.9, 128.1, 128.0, 121.3, 106.1, 51.8.

1-(4-methylbenzyl)pyridin-2(1H)-one 131b

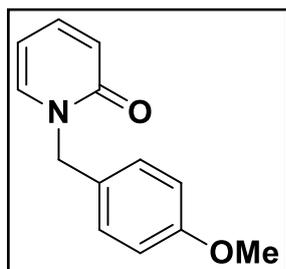
Following the general procedure 6, 2-pyridone (1 g, 10.5 mmol), anhydrous potassium carbonate (4.49 g, 26.25 mmol, 2.5 equiv.) and 1-(bromomethyl)-4-methylbenzene (2.42 g, 13.1 mmol, 1.25 equiv.). Purification by silica gel column chromatography (7:3 Cyclohexane/EtOAc) afforded 46% yield.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.28 (m, 1H), 7.26 (dd, J = 6.7, 1.6 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.62 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.14 (ddd, J = 6.7, 6.7, 0.9 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 2.33 (s, 3H) **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) 162.6, 139.3, 137.7, 137.1, 133.2, 129.4, 128.1, 121.0, 106.2, 51.5, 21.0.

1-(4-methoxybenzyl)pyridin-2(1H)-one 131c

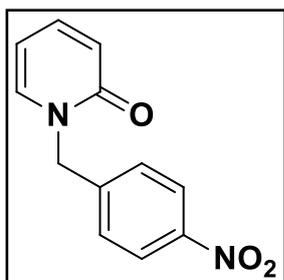
Following the general procedure 6, 2-pyridone (1 g, 10.5 mmol), anhydrous potassium carbonate (4.49 g, 26.25 mmol, 2.5 equiv.) and 1-(bromomethyl)-4-methylbenzene (2.42 g, 13.1 mmol, 1.25 equiv.). Purification by silica gel column chromatography (7:3 Cyclohexane/EtOAc) afforded 35% yield.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) 7.22 (m, 4H), 6.87 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.59 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.12 (dd, J = 6.6 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) 159.4, 139.2, 137.0, 129.8, 128.4, 121.2, 114.2, 106.1, 55.3, 51.4.

1-(4-nitrobenzyl)pyridin-2(1H)-one **131d**

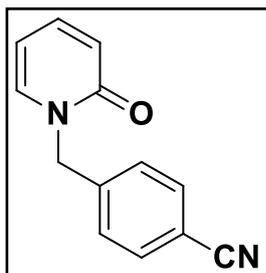
Following the general procedure 6, 2-pyridone (1 g, 10.5 mmol), anhydrous potassium carbonate (4.49 g, 26.25 mmol, 2.5 equiv.) and 1-(bromomethyl)-4-nitrobenzene (2.83 g, 13.1 mmol, 1.25 equiv.). Purification by silica gel column chromatography (7:3 Cyclohexane/EtOAc) afforded 47% yield.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.15 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.38–7.35 (m, 1H), 7.31 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.22 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 162.4, 147.7, 143.6, 140.1, 137.3, 128.6, 124.0, 121.5, 107.0, 51.9.

4-((2-oxopyridin-1(2H)-yl)methyl)benzonitrile **131f**

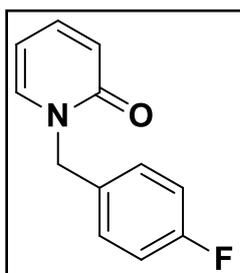
Following the general procedure 6, 2-pyridone (1 g, 10.5 mmol), anhydrous potassium carbonate (4.49 g, 26.25 mmol, 2.5 equiv.) and 4-(bromomethyl)benzonitrile (2.57 g, 13.1 mmol, 1.25 equiv.). Purification by silica gel column chromatography (7:3 Cyclohexane/EtOAc) afforded 1.48 g (67%) of the title compound **131f**.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.56 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.28–7.36 (m, 3H), 7.24 (dd, J = 0.9, 6.7 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.16 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 162.4, 141.7, 139.9, 137.2, 132.6, 128.3, 121.4, 118.5, 111.7, 106.7, 51.9

1-(4-fluorobenzyl)pyridin-2(1H)-one 131g

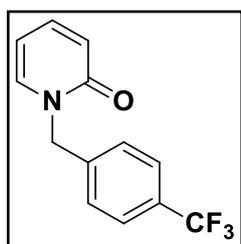
Following the general procedure 6, 2-pyridone (1 g, 10.5 mmol), anhydrous potassium carbonate (4.49 g, 26.25 mmol, 2.5 equiv.) and 1-(bromomethyl)-4-fluorobenzene (2.48 g, 13.1 mmol, 1.25 equiv.). Purification by silica gel column chromatography (7:3 Cyclohexane/EtOAc) afforded 0,87 g (41%) of the title compound 131g.



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.35 – 7.23 (m, 4H), 7.06 – 6.98 (m, 2H), 6.61 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.15 (td, $J = 6.7, 1.3$ Hz, 1H), 5.10 (s, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 162.9, 162.6 (d, $J = 246.7$ Hz), 139.6, 137.2, 132.4 (d, $J = 3.4$ Hz), 130.1 (d, $J = 8.4$ Hz), 121.6, 115.9 (d, $J = 21.6$ Hz), 106.5, 51.5.

1-(4-(trifluoromethyl)benzyl)pyridin-2(1H)-one 131h

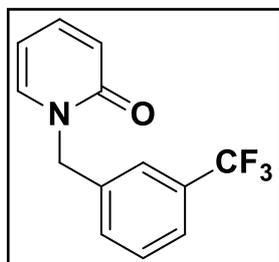
Following the general procedure 6, 2-pyridone (1 g, 10.5 mmol), anhydrous potassium carbonate (4.49 g, 26.25 mmol, 2.5 equiv.) and 1-(bromomethyl)-4-trifluoromethylbenzene (3.13 g, 13.1 mmol, 1.25 equiv.). Purification by silica gel column chromatography (7:3 Cyclohexane/EtOAc) afforded 1,06 g (40%) of the title compound 131h.



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.56 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.29–7.35 (m, 1H), 7.22–7.26 (m, 1H), 6.60 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.16 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 5.17 (s, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 162.5, 140.4 (q, $J = 1.3$ Hz), 139.8, 137.3, 130.0 (q, $J = 32.4$ Hz), 128.1, 125.7 (q, $J = 3.8$ Hz), 123.9 (q, $J = 274$ Hz), 121.3, 106.6, 51.7

1-(3-(trifluoromethyl)benzyl)pyridin-2(1H)-one 131i

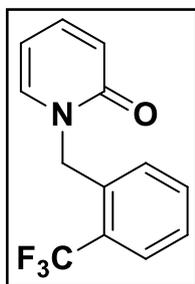
Following the general procedure 6, 2-pyridone (1 g, 10.5 mmol), anhydrous potassium carbonate (4.49 g, 26.25 mmol, 2.5 equiv.) and 1-(bromomethyl)-3-trifluoromethylbenzene (3.13 g, 13.1 mmol, 1.25 equiv.). Purification by silica gel column chromatography (7:3 Cyclohexane/EtOAc) afforded 0,69 g (26%) of the title compound **131i**.



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.61 – 7.43 (m, 4H), 7.38 – 7.31 (m, 1H), 7.30 – 7.27 (m, 1H), 6.63 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.19 (td, $J = 6.7, 1.4$ Hz, 1H), 5.19 (s, 2H). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -62.66.

1-(2-(trifluoromethyl)benzyl)pyridin-2(1H)-one **131j**

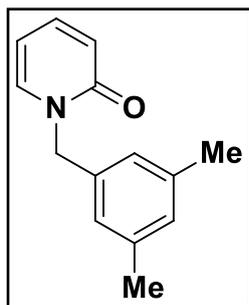
Following the general procedure 6, 2-pyridone (1 g, 10.5 mmol), anhydrous potassium carbonate (4.49 g, 26.25 mmol, 2.5 equiv.) and 1-(bromomethyl)-2-trifluoromethylbenzene (3.13 g, 13.1 mmol, 1.25 equiv.). Purification by silica gel column chromatography (7:3 Cyclohexane/EtOAc) afforded 0,66 mg (25%) of the title compound **131j**.



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.70 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.49 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.42 – 7.33 (m, 2H), 7.18 (ddd, $J = 15.4, 6.3, 4.5$ Hz, 2H), 6.67 (dd, $J = 9.2, 0.6$ Hz, 1H), 6.19 (dd, $J = 6.7, 1.4$ Hz, 1H), 5.38 (s, 2H). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -59.61.

1-(3,5-dimethylbenzyl)pyridin-2(1H)-one **131k**

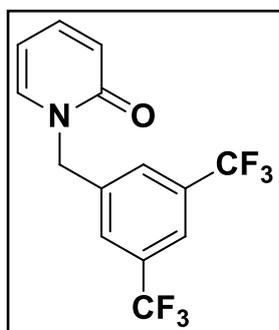
Following the general procedure 6, 2-pyridone (1 g, 10.5 mmol), anhydrous potassium carbonate (4.49 g, 26.25 mmol, 2.5 equiv.) and 1-(bromomethyl)-3,5-dimethylbenzene (2.61 g, 13.1 mmol, 1.25 equiv.). Purification by silica gel column chromatography (7:3 Cyclohexane/EtOAc) afforded 1,94 g (87%) of the title compound **131k**.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.72 – 7.50 (m, 2H), 7.28 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.03 – 6.91 (m, 1H), 6.48 (td, J = 6.7, 1.4 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 2.77 – 2.53 (m, 6H).

1-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)pyridin-2(1H)-one **131l**

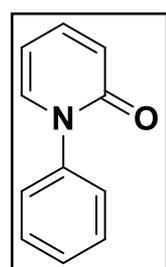
Following the general procedure 6, 2-pyridone (1 g, 10.5 mmol), anhydrous potassium carbonate (4.49 g, 26.25 mmol, 2.5 equiv.) and 1-(bromomethyl)-3,5-bis(trifluoromethyl)benzene (4.02 g, 13.1 mmol, 1.25 equiv.). Purification by silica gel column chromatography (7:3 Cyclohexane/EtOAc) afforded 1,42 g (42%) of the title compound **131l**.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (s, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.45 – 7.34 (m, 1H), 7.31 (dd, J = 6.7, 1.7 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.24 (td, J = 6.7, 1.3 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H).

1-phenylpyridin-2(1H)-one **131m**

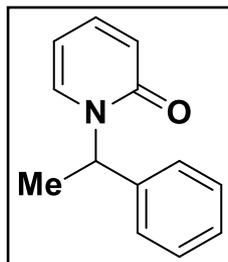
Following the general procedure 6, 2-pyridone (1 g, 10.5 mmol), anhydrous potassium carbonate (4.49 g, 26.25 mmol, 2.5 equiv.) and bromobenzene (2.06 g, 13.1 mmol, 1.25 equiv.). Purification by silica gel column chromatography (7:3 Cyclohexane/EtOAc) afforded 1,01 g (56%) of the title compound **131m**.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.09 (ddd, J = 7.6, 2.0, 0.8 Hz, 1H), 8.02 – 7.96 (m, 2H), 7.38 – 7.27 (m, 3H), 6.41 (dt, J = 9.3, 1.2 Hz, 1H), 6.24 (ddd, J = 7.6, 6.4, 1.2 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 160.3, 146.4, 141.3, 133.4, 131.8, 130.1, 129.6, 123.6, 106.4, 22.0.

1-(1-phenylethyl)pyridin-2(1H)-one **131n**

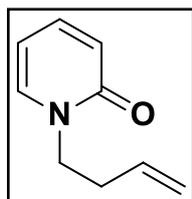
Following the general procedure 6, 2-pyridone (1 g, 10.5 mmol), anhydrous potassium carbonate (4.49 g, 26.25 mmol, 2.5 equiv.) and (1-bromoethyl)benzene (2.42 g, 13.1 mmol, 1.25 equiv.). Purification by silica gel column chromatography (7:3 Cyclohexane/EtOAc) afforded 1,01 g (57%) of the title compound **131n**.



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.38–7.31 (m, 6H), 7.14 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.46 (q, $J = 7.0$ Hz, 1H), 6.19 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 1.73 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 162.4, 139.8, 139.3, 134.4, 128.9, 128.1, 127.5, 120.4, 107.3, 53.1, 19.0

1-(but-3-en-1-yl)pyridin-2(1H)-one **131o**

Following the general procedure 6, 2-pyridone (1 g, 10.5 mmol), anhydrous potassium carbonate (4.49 g, 26.25 mmol, 2.5 equiv.) and 4-bromobut-1-ene (1.77 g, 13.1 mmol, 1.25 equiv.). Purification by silica gel column chromatography (7:3 Cyclohexane/EtOAc) afforded 0,55 g (35%) of the title compound **131o**.

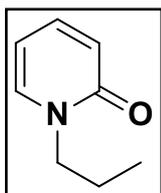


$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.31 (ddd, $J = 8.9, 6.6, 2.0$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 6.8, 2.1$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.13 (td, $J = 6.8, 1.3$ Hz, 1H), 5.85–5.72 (m, 1H), 5.11–5.03 (m, 2H), 3.99 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.52 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 162.3, 139.2, 137.5, 133.8, 120.9, 117.8, 105.6, 49.5,

33.3

1-propylpyridin-2(1H)-one **131p**

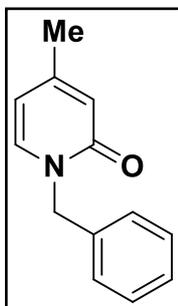
Following the general procedure 6, 2-pyridone (1 g, 10.5 mmol), anhydrous potassium carbonate (4.49 g, 26.25 mmol, 2.5 equiv.) and 1-bromopropane (1.61 g, 13.1 mmol, 1.25 equiv.). Purification by silica gel column chromatography (7:3 Cyclohexane/EtOAc) afforded 0,33 g (23%) of the title compound **131p**.



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.1-7.2 (m, 2H), 6.3-6.36 (m, 1H), 5.95-6.0 (m, 1H), 3.68 - 3.73 (t, 2H, $J=7.2$ Hz), 1.54-1.62 (m, 2H), 0.74-0.77 (t, 3H, $J=7.2$ Hz). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 162.6, 139.4, 137.8, 120.9, 105.9, 51.4, 22.5, 11.1

1-benzyl-4-methylpyridin-2(1H)-one **131q**

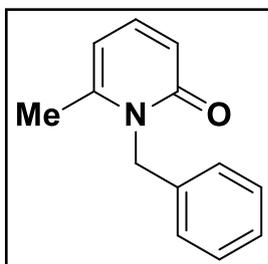
Following the general procedure 6, 4-methylpyridin-2(1H)-one (1.15 g, 10.5 mmol), anhydrous potassium carbonate (4.49 g, 26.25 mmol, 2.5 equiv.) and benzyl bromide (1.59 mL, 13.1 mmol, 1.25 equiv.). Purification by silica gel column chromatography (7:3 Cyclohexane/EtOAc) afforded 1.48 g (81%) of the title compound **131q**.



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ 7.64 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.35—7.30 (m, 2H), 7.26 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H), 6.24 (t, $J = 1.5$ Hz, 1H), 6.09 (dd, $J = 7.0, 1.9$ Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 2.11 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, DMSO) δ : 161.3, 151.1, 137.9, 137.6, 128.5, 127.5, 127.4, 118.1, 107.9, 50.6, 20.6.

1-benzyl-6-methylpyridin-2(1H)-one **131r**

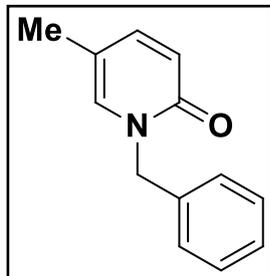
Following the general procedure 6, 4-methylpyridin-2(1H)-one (1.15 g, 10.5 mmol), anhydrous potassium carbonate (4.49 g, 26.25 mmol, 2.5 equiv.) and benzyl bromide (1.59 mL, 13.1 mmol, 1.25 equiv.). Purification by silica gel column chromatography (7:3 Cyclohexane/EtOAc) afforded 0.73 g (40%) of the title compound **131r**.



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ : 7.3—7.2 (m, 4H), 7.2—7.1 (m, 2H), 6.6 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 6.1 (dd, $J = 6.7, 1.2$ Hz, 1H), 5.4 (s, 2H), 2.3 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 164.0, 146.7, 139.3, 136.3, 128.8, 127.4, 126.5, 117.7, 107.3, 47.3, 20.6.

1-benzyl-5-methylpyridin-2(1H)-one **131s**

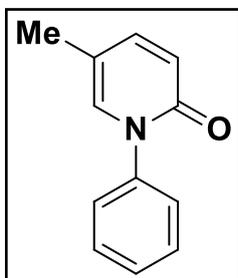
Following the general procedure 6, 4-methylpyridin-2(1H)-one (1.15 g, 10.5 mmol), anhydrous potassium carbonate (4.49 g, 26.25 mmol, 2.5 equiv.) and benzyl bromide (1.59 mL, 13.1 mmol, 1.25 equiv.). Purification by silica gel column chromatography (7:3 Cyclohexane/EtOAc) afforded 0.700 g (33%) of the title compound **131s**.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ: 7.26-7.37 (m, 5 H), 7.17 (dd, J=9.3, 2.4 Hz, 1 H), 7.01–7.04 (m, 1 H), 6.57 (d, J=9.3 Hz, 1 H), 5.12 (s, 2 H), 2.02 (m, 3 H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 161.96, 142.08, 136.68, 134.58, 128.83, 128.02, 127.88, 120.82, 115.22, 51.68, 17.11

5-methyl-1-phenylpyridin-2(1H)-one **131t**

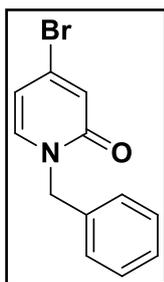
Following the general procedure 6, 4-methylpyridin-2(1H)-one (1.15 g, 10.5 mmol), anhydrous potassium carbonate (4.49 g, 26.25 mmol, 2.5 equiv.) and bromobenzene (2.06 g, 13.1 mmol, 1.25 equiv.). Purification by silica gel column chromatography (7:3 Cyclohexane/EtOAc) afforded 0,78 g (46%) of the title compound **131t**.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.50–7.44 (m, 2H), 7.43–7.35 (m, 3H), 7.26 (dd, J = 2.8 Hz, J = 9.3 Hz, 1H), 7.12–7.10 (m, 1H), 6.60 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 161.6, 142.5, 141.0, 135.2, 129.2, 128.2, 126.5, 121.4, 114.7, 16.9

1-benzyl-4-bromopyridin-2(1H)-one **131u**

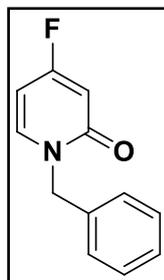
Following the general procedure 6, 4-bromopyridin-2(1H)-one (1.83 g, 10.5 mmol), anhydrous potassium carbonate (4.49 g, 26.25 mmol, 2.5 equiv.) and benzyl bromide (1.59 mL, 13.1 mmol, 1.25 equiv.). Purification by silica gel column chromatography (100% DCM) afforded 63% yield of the title compound **131u**.



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.46 - 7.27 (m, 7H), 6.54 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 5.10 (s, 2H) $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 161.1, 142.5, 137.0, 135.6, 129.0, 128.2, 122.4, 98.1, 52.1

1-benzyl-4-fluoropyridin-2(1H)-one **131v**

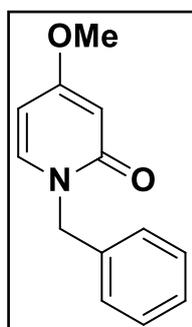
Following the general procedure 6, 4-fluoropyridin-2(1H)-one (1.19 g, 10.5 mmol), anhydrous potassium carbonate (4.49 g, 26.25 mmol, 2.5 equiv.) and benzyl bromide (1.59 mL, 13.1 mmol, 1.25 equiv.). Purification by silica gel column chromatography (7:3 Cyclohexane/EtOAc) afforded 0,74 g (41%) of the title compound **131v**.



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.43 - 7.07 (6H), 7.14 (t, $J = 3.7$ Hz, 1H), 6.60 (dd, $J = 10.0, 5.4$ Hz, 1H), 5.10 (s, 2H) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 160.9, 147.5 (d, $J = 232.5$ Hz, 135.9, 131.3 (d, $J = 23.9$ Hz), 129.2, 128.5, 122.4 (d, $J = 37.6$ Hz, CH, C-6), 122.0 (d, $J = 6.9$ Hz, CH, C-3), 52.2

1-benzyl-4-methoxypyridin-2(1H)-one **131w**

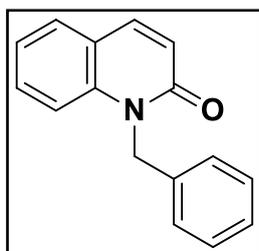
Following the general procedure 6, 4-methoxypyridin-2(1H)-one (1.31 g, 10.5 mmol), anhydrous potassium carbonate (4.49 g, 26.25 mmol, 2.5 equiv.) and benzyl bromide (1.59 mL, 13.1 mmol, 1.25 equiv.). Purification by silica gel column chromatography (7:3 Cyclohexane/EtOAc) afforded 1,60 g (93%) of the title compound **131w**.



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.35-7.25 (m, 5H); 7.11 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H); 5.97 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H); 5.89 (dd, $J = 2.8$ and 7.5 Hz, 1H); 5.09 (s, 2H); 3.76 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ δ 167.94, 137.00, 136.74, 128.86, 127.98, 127.88, 101.16, 97.38, 55.46, 51.00.

1-benzylquinolin-2(1H)-one **131x**

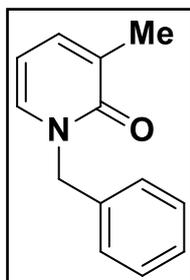
Following the general procedure 6, quinolin-2(1H)-one (1.52 g, 10.5 mmol), anhydrous potassium carbonate (4.49 g, 26.25 mmol, 2.5 equiv.) and benzyl bromide (1.59 mL, 13.1 mmol, 1.25 equiv.). Purification by silica gel column chromatography (7:3 cyclohexane/EtOAc) afforded 76% of the title compound **131y**.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.72 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.48-7.38 (m, 1H), 7.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 7.2, 4.4 Hz, 3H), 6.94 – 6.70 (m, 3H), 5.49 (s, 2H), 3.75 (s, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 162.6, 158.9, 139.6, 139.6, 130.7, 128.9, 128.5, 128.1, 122.3, 121.8, 121.1, 115.2, 114.3, 55.4, 45.5.

1-benzyl-3-methylpyridin-2(1H)-one **131y**

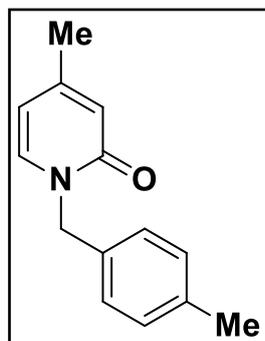
Following the general procedure 6, 3-methylpyridin-2(1H)-one (1.15 g, 10.5 mmol), anhydrous potassium carbonate (4.49 g, 26.25 mmol, 2.5 equiv.) and benzyl bromide (1.59 mL, 13.1 mmol, 1.25 equiv.). Purification by silica gel column chromatography (7:3 cyclohexane/EtOAc) afforded 1.61 g (88%) of the title compound **131y**.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.31–7.24 (m, 4H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.56 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.04 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 2.26 (s, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 164.0, 146.7, 139.2, 136.4, 128.8, 127.3, 126.5, 117.8, 107.0, 47.2, 20.6.

4-methyl-1-(4-methylbenzyl)pyridin-2(1H)-one **131z**

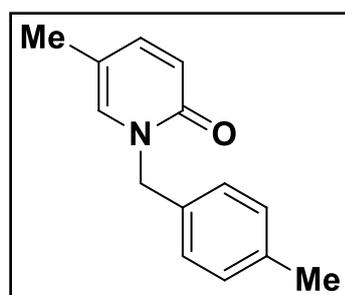
Following the general procedure 6, 3- methylpyridin-2(1H)-one (1 g, 9.2 mmol), anhydrous potassium carbonate (3.06 g, 23 mmol, 2.5 equiv.) and 1-(bromomethyl)-4-methylbenzene (2.13 g, 11.5 mmol, 1.25 equiv.). Purification by silica gel column chromatography (7:3 cyclohexane/EtOAc) afforded 33% yield of the title compound **131z**.



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.18 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.13 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.96 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.15 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 162.6, 150.8, 137.6, 136.0, 133.5, 129.4, 128.1, 119.4, 108.7, 51.0, 21.1, 21.0.

5-methyl-1-(4-methylbenzyl)pyridin-2(1H)-one **131aa**

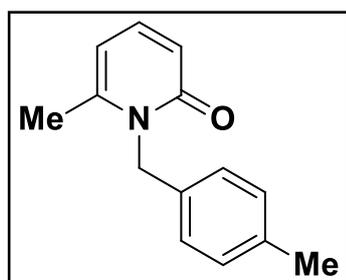
Following the general procedure 6, 4-methylpyridin-2(1H)-one (1 g, 9.2 mmol), anhydrous potassium carbonate (3.06 g, 23 mmol, 2.5 equiv.) and 1-(bromomethyl)-4-methylbenzene (2.13 g, 11.5 mmol, 1.25 equiv.). Purification by silica gel column chromatography (7:3 cyclohexane/EtOAc) afforded 0,27 g (27%) of the title compound **131aa**.



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.25–7.41 (m, 5 H), 7.15 (d, $J=7.09$ Hz, 1 H), 6.40–6.47 (m, 1 H), 6.00 (dd, $J=6.97, 1.83$ Hz, 1 H), 5.13 (s, 2 H), 2.18 (d, $J=0.98$ Hz, 3 H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 162.8, 151.2, 136.8, 136.2, 129.0, 128.0, 119.7, 108.9, 21.3.

6-methyl-1-(4-methylbenzyl)pyridin-2(1H)-one **131ab**

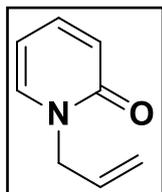
Following the general procedure 6, 5-methylpyridin-2(1H)-one (1 g, 9.2 mmol), anhydrous potassium carbonate (3.06 g, 23 mmol, 2.5 equiv.) and 1-(bromomethyl)-4-methylbenzene (2.13 g, 11.5 mmol, 1.25 equiv.). Purification by silica gel column chromatography (7:3 cyclohexane/EtOAc) afforded 0,24 g (12%) of the title compound **131ab**.



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 7.28–7.20 (dd, $J = 9.0$ Hz, 6.6 Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.54 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.01 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).
 $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 163.9, 146.6, 139.0, 136.8, 133.3, 129.3, 126.4, 117.7, 106.8, 46.8, 20.9, 20.5.

1-allylpyridin-2(1H)-one **131ac**

Following the general procedure 6, 2-pyridone (1 g, 10.5 mmol), anhydrous potassium carbonate (4.49 g, 26.25 mmol, 2.5 equiv.) and 1-bromopropane (1.58 g, 13.1 mmol, 1.25 equiv.). Purification by silica gel column chromatography (7:3 cyclohexane/EtOAc) afforded 65% yield of the title compound **131ac**.

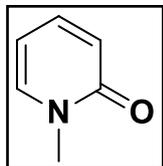


$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): = 7.34 (ddd, $J = 9.2$, 6.8, 2.3 Hz, 1 H), 7.29 (dd, $J = 6.8$, 2.0 Hz, 1 H), 6.57 (d, $J = 9.2$ Hz, 1 H), 6.19 (td, $J = 6.8$, 1.2 Hz, 1 H), 5.25 (dd, $J = 10.3$ Hz, 1 H), 5.90 - 6.01 (m, 1 H), 5.18 (dm, $J = 17.1$ Hz, 1 H), 4.58 (dt, $J = 5.7$, 1.3 Hz, 2 H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 162.4, 139.4, 137.1, 132.5, 121.1, 118.4, 106.1, 51.0,

1-methylpyridin-2(1H)-one **131ad**

2-hydroxy pyridines (1 g, 10,5 mmol) is introduced in dimethoxyethane (DME) in round bottom flask. Then, the anhydrous potassium carbonate (4.49 g, 26.25 mmol, 2.5 equiv.) and iodomethane (0.9 mL, 14.7 mmol, 1.4 equiv.) is added at the mixture and heated at reflux during 48 hours. At the end of the reaction, the mixture is cooled at room temperature and water is added. Then the mixture is extracted three time with ethyl acetate (20 mL). The

combined organics were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel column chromatography (7:3 cyclohexane/EtOAc) to furnish the desired product with 72% yield.



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.14–7.25 (m, 2 H), 6.41 (dd, $J = 9.78, 1.22$ Hz, 1 H), 6.03 (td, $J = 6.66, 1.34$ Hz, 1 H), 3.40 (s, 3 H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 162.9, 139.5, 138.3, 120.3, 105.8, 37.4,

II.6. Synthèses électrochimique des 2-pyridinones trifluorées

II.6.1. General Procedure 7. Electrochemical sulfonylation under batch condition

Unless otherwise specified, the reaction was carried out on 0.2 mmol scale. To a 10 mL undivided IKA ElectraSyn 2.0 vials, equipped with a stirrer bar and IKA Graphite electrodes, was added pyridone **1** (0.2 mmol, 1 eq), Langlois reagent **2** (0.6 mmol, 3 eq) and then a mixture of MeCN:H₂O (8:2, 10.0 mL). Note that before use, the electrodes were polished with sandpaper then wiped with a paper. The electrolysis was conducted at constant current conditions at room temperature with 8 mA ($J = 0.5 \text{ mA}\cdot\text{cm}^{-2}$) as current during 6 h (8.9 F, $Q = 172.8 \text{ C}$). After electrolysis, the cap was removed, and the electrodes were taken out and rinsed with EtOAc into the reaction mixture. The electrodes were washed successively with acetone, water, acetone and methanol then dried with paper. The mixture was washed with a saturated solution of NH_4Cl . The combined organics were washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure [Note: Yield may be determined by analysis of $^1\text{H-NMR}$ spectra of crude reaction product using an internal standard (1,3,5-trimethoxybenzene) at this point]. The crude material was purified by silica gel column chromatography to furnish the desired product.

II.6.2. General Procedure 8. Electrochemical trifluoromethylation under flow condition

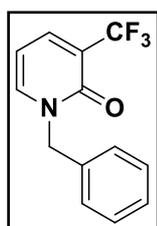
Unless otherwise specified, the reaction was carried out on 0.12 mmol scale. Note that before use, the electrodes were polished with sandpaper then wiped with a paper. A solution of pyridinones (0.12 mmol, 1 eq), Langlois reagent (0.36 mmol, 3 eq) in a mixture of MeCN:H₂O (8:2, 6.0 mL) was pumped through the ElectraSyn flow cell ($H = 500 \mu\text{m}$, $L = 60 \text{ cm}$, $l = 20 \text{ cm}$, $V = 0.6 \text{ mL}$) equipped with graphite electrodes and prefilled with the reaction mixture and

electrolyzed for 20 min ($Q = 0.03 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) at a constant current of 8 mA at room temperature. The reaction mixture was collected in a round-bottom flask as the reactor output after 3 dead volumes of the reactor. The collected reaction mixture was then diluted in EtOAc, washed with NH_4Cl saturated, dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated under reduced pressure [Note: Yield may be determined by analysis of ^1H -NMR spectra of crude reaction product using an internal standard (1,3,5-trimethoxybenzene) at this point]. The crude material was purified by silica gel column chromatography to furnish the desired product. After collecting the product for specified time, the reactor was washed with CH_3CN (15 mL) and disassembled. First, the gasket was cleaned with acetone on both the sides, then the electrodes were washed successively with acetone, water, acetone and methanol then dried with paper.

N-benzyl-3-trifluoromethyl-2-pyridinone 132a

Following General Procedure 7 on 0.2 mmol scale. Purification by silica gel column chromatography (7:3 Cyclohexane/EtOAc) afforded 27.3 mg (55%) of the title compound **132a**.

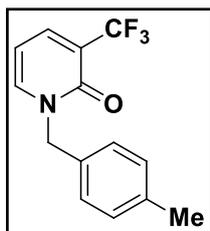
Following General Procedure 8 on 0.12 mmol scale. Purification by silica gel column chromatography (7:3 Cyclohexane/EtOAc) afforded 15.53 mg (44%) of the title compound **132a**.



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.76 – 7.69 (m, 1H), 7.48 (dd, $J = 6.8, 1.7 \text{ Hz}$, 1H), 7.41 – 7.29 (m, 5H), 6.21 (t, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 1H), 5.17 (s, 2H). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -65.97. $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 158.62, 141.17, 138.86 (q, $J = 5.0 \text{ Hz}$), 135.46, 129.24, 128.72, 128.64, 122.8 (q, $J = 271.7 \text{ Hz}$), 121.0 (q, $J = 30.9 \text{ Hz}$), 104.33, 52.30. **HRMS** (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{NO}$, 254.0787. found 254.0791.

N-(4-methylbenzyl)-3-(trifluoromethyl)pyridin-2(1H)-one 132b

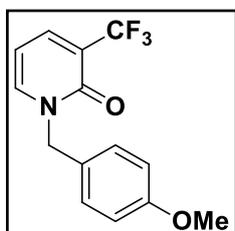
Following General Procedure 7 on 0.2 mmol scale. Purification by silica gel column chromatography (9:1 Dichloromethane/EtOAc) afforded 24.0 mg (45%) of the title compound **132b**.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.75 (dd, J = 7.1, 1.0 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 6.8, 1.7 Hz, 1H), 7.32 – 7.18 (m, 4H), 6.23 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 2.38 (s, 3H). **¹⁹F NMR** (282 MHz, CDCl₃) δ -65.95. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 158.63, 141.10, 138.76 (q, J = 5.0 Hz), 138.55, 132.41, 129.90, 128.81, 122.9 (q, J = 270.2 Hz), 120.45 (q, J = 30.6 Hz), 104.24, 52.04, 21.26. **HRMS** (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calc. for C₁₄H₁₃F₃NO, 268.0943 found 268.0943.

N-(4-methoxybenzyl)-3-(trifluoromethyl)pyridin-2(1H)-one **132c**

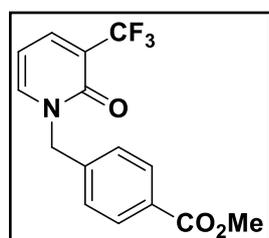
Following General Procedure 7 on 0.2 mmol scale. Purification by silica gel column chromatography (7:3 Cyclohexane/EtOAc) afforded 17.8 mg (31%) of the title compound **132c**.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.75 – 7.67 (m, 1H), 7.47 (dd, J = 6.8, 1.7 Hz, 1H), 7.31 – 7.24 (m, 2H), 6.88 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.19 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.79 (s, 3H). **¹⁹F NMR** (282 MHz, CDCl₃) δ -65.94. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 159.91, 158.65, 140.99, 138.74 (q, J = 5.0 Hz), 134.23, 130.36, 127.42, 122.87 (q, J = 271 Hz), 120.06 (q, J = 30.5 Hz), 114.60, 112.83, 104.23, 55.44, 51.86. **HRMS** (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calc. for C₁₄H₁₃F₃NO₂, 284.0892 found 284.0896.

methyl 4-((2-oxo-3-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)methyl)benzoate **132e**

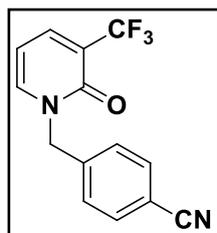
Following General Procedure 7 on 0.2 mmol scale. Purification by silica gel column chromatography (9:1 Dichloromethane/EtOAc) afforded 32.0 mg (51%) of the title compound **132e**.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.99 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.73 (dd, J = 7.0, 1.0 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 6.8, 1.7 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.24 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.88 (s, 3H). **¹⁹F NMR** (282 MHz, CDCl₃) δ -66.04. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 167.07, 158.93, 141.57, 140.84, 139.53 (q, J = 5.1 Hz), 130.91, 128.83, 128.52, 124.9 (q, J = 270.0 Hz), 122.6 (q, J = 31.9 Hz), 121.34, 105.01, 52.81, 52.59. **HRMS** (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calc. for C₁₅H₁₃F₃NO₃, 312.0842 found 312.0838.

4-((2-oxo-3-(trifluoromethyl)pyridin-1(2H)-yl)methyl)benzonitrile **132f**

Following General Procedure 7 on 0.2 mmol scale. Purification by silica gel column chromatography (9:1 Dichloromethane/EtOAc) afforded 27.55 mg (50%) of the title compound **132f**.

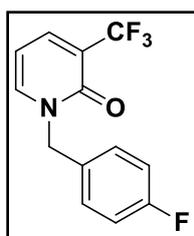


$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.76 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.66 – 7.59 (m, 2H), 7.56 (dd, $J = 6.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.28 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.19 (s, 2H). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -65.95. $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 158.36, 141.38, 140.73, 139.40 (q, $J = 5.0$ Hz), 132.82 (2), 128.86 (2), 122.60 (q, $J = 270.0$ Hz), 122.60 (q, $J = 30.8$ Hz), 118.39, 112.35, 104.84,

52.35. **HRMS** (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. for $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$, 279.0739 found 279.0743.

1-(4-fluorobenzyl)-3-(trifluoromethyl)pyridin-2(1H)-one **132g**

Following General Procedure 7 on 0.2 mmol scale. Purification by silica gel column chromatography (9:1 Dichloromethane/EtOAc) afforded 27.14 mg (50%) of the title compound **132g**.

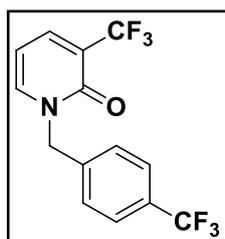


$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.72 (dd, $J = 7.1, 1.0$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 6.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.38 – 7.28 (m, 2H), 7.08 – 6.98 (m, 2H), 6.23 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.12 (s, 2H). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -65.95, -113.17. $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 164.88, 161.60, 158.96, 141.55, 139.43 (q, $J = 5.0$ Hz), 131.7 (d, $J = 3.2$ Hz), 130.9 (d, $J = 8.3$ Hz), 130.88, 123.2 (q, $J = 270.0$ Hz), 121.4 (q, $J = 30.6$

Hz), 116.5 (d, $J = 21.5$ Hz), 104.93, 52.23. **HRMS** (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. for $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{F}_4\text{NO}$, 272.0693 found 272.0696.

3-(trifluoromethyl)-1-(4-(trifluoromethyl)benzyl)pyridin-2(1H)-one **132h**

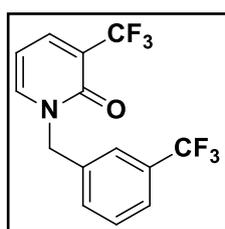
Following General Procedure 7 on 0.2 mmol scale. Purification by silica gel column chromatography (9:1 Dichloromethane/EtOAc) afforded 40.2 mg (63%) of the title compound **132h**.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.76 (ddd, J = 7.1, 1.9, 0.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.53 (dd, J = 6.8, 1.7 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.28 (dd, J = 10.3, 3.6 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H). **¹⁹F NMR** (282 MHz, CDCl₃) δ -62.78, -66.01. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 158.49, 141.25, 139.46, 139.24 (q, J = 5.0 Hz), 130.8 (q, J = 32. Hz), 128.70, 126.14 (q, J = 5 Hz), 123.6 (q, J = 270 Hz), 122.70 (q, J = 270.1 Hz), 122.18, 121.3 (q, J = 30.8 Hz), 105.0, 104.72, 52.17. **HRMS** (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calc. for C₁₄H₁₀F₆NO, 322.0661 found 322.0661.

3-(trifluoromethyl)-1-(3-(trifluoromethyl)benzyl)pyridin-2(1H)-one 132i

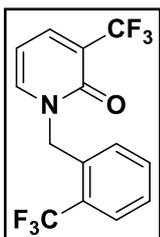
Following General Procedure 7 on 0.2 mmol scale. Purification by silica gel column chromatography (9:1 Dichloromethane/EtOAc) afforded 38.1 mg (60%) of the title compound **132i**.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.75 (dd, J = 7.1, 1.0 Hz, 1H), 7.61 – 7.40 (m, 5H), 6.26 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H). **¹⁹F NMR** (282 MHz, CDCl₃) δ -62.71, -66.00. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 158.49, 141.28, 139.25 (q, J = 5.0 Hz), 136.55, 131.92, 131.5 (q, J = 32.2 Hz), 129.78, 125.41 (q, J = 5 Hz), 125.01 (q, J = 5 Hz), 123.9 (q, J = 270.2 Hz), 122.7 (q, J = 270.2 Hz), 121.1 (q, J = 30.9 Hz), 104.73, 52.15. **HRMS** (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calc. for C₁₄H₁₀F₆NO, 322.0661 found 322.0663.

3-(trifluoromethyl)-1-(2-(trifluoromethyl)benzyl)pyridin-2(1H)-one 132j

Following General Procedure 7 on 0.2 mmol scale. Purification by silica gel column chromatography (9:1 Dichloromethane/EtOAc) afforded 36.7 mg (57%) of the title compound **132j**.

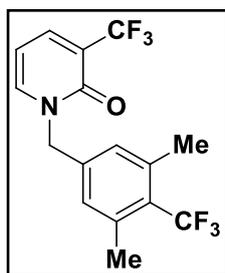


¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.77 (ddd, J = 19.2, 10.1, 4.3 Hz, 2H), 7.54 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.47 – 7.35 (m, 2H), 7.24 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.25 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H). **¹⁹F NMR** (282 MHz, CDCl₃) δ -59.35, -66.03. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 158.76, 141.44, 139.20 (q, J = 5.0 Hz), 134.0, 133.8 (q, J = 35.7 Hz), 132.91, 129.61, 128.47, 126.46 (q, J = 5.6 Hz), 124.6 (q, J = 27 Hz), 122.9 (q, J = 270.2 Hz),

121.3 (q, J = 28.3 Hz), 104.66, 48.36. **HRMS** (ESI): m/z [M+H]⁺ calc. for C₁₄H₁₀F₆NO, 322.0661 found 322.0664.

1-(3,5-dimethyl-4-(trifluoromethyl)benzyl)-3-(trifluoromethyl)pyridin-2(1H)-one 132k

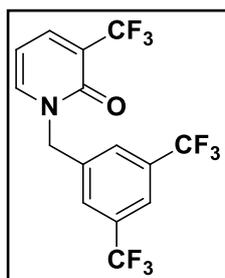
Following General Procedure 7 on 0.2 mmol scale. Purification by silica gel column chromatography (7:3 Cyclohexane/EtOAc) afforded 26.5 mg (38%) of the title compound **132k**.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.76 (dd, J = 7.1, 1.1 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 6.7, 1.8 Hz, 1H), 7.02 (s, 2H), 6.25 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 2.46 (q, J = 3.3 Hz, 6H). **¹⁹F NMR** (282 MHz, CDCl₃) δ -54.31, -66.01. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 158.50, 141.15, 139.08 (q, J = 5.0 Hz), 138.68 (d, J = 1.9 Hz), 138.13, 130.01 (2), 128.1 (q, J = 28.6 Hz), 125.9 (q, J = 274.6 Hz), 122.7 (q, J = 270.2 Hz), 120.9 (q, J = 30.9 Hz), 117.35, 104.53, 51.66, 21.63 (q, J = 4.1 Hz, 2). **HRMS** (ESI): m/z [M+H]⁺ calc. for C₁₆H₁₄F₆NO, 350.0974 found 350.0972.

1-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)-3-(trifluoromethyl)pyridin-2(1H)-one 132l

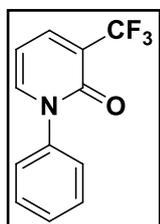
Following General Procedure 7 on 0.2 mmol scale. Purification by silica gel column chromatography (7:3 Cyclohexane/EtOAc) afforded 43.23 mg (56%) of the title compound **132l**.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.84 – 7.73 (m, 4H), 7.62 (dd, J = 6.8, 1.6 Hz, 1H), 6.33 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H). **¹⁹F NMR** (282 MHz, CDCl₃) δ -62.98, -66.09. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 158.42, 141.16, 139.60 (q, J = 5.0 Hz), 138.07, 132.55 (q, J = 33.6 Hz, 2), 128.52, 123.0 (q, J = 271.5 Hz), 122.7 (q, J = 270.2 Hz), 122.63 (q, J = 5.0 Hz), 121.5 (q, J = 31.5), 121.29, 105.12 (2), 52.20. **HRMS** (ESI): m/z [M+H]⁺ calc. for C₁₅H₉F₉NO, 390.0535 found 390.0538.

1-phenyl-3-trifluoromethyl-2-pyridinone 132m

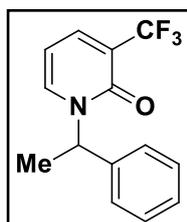
Following General Procedure 7 on 0.2 mmol scale. Purification by silica gel column chromatography (7:3 Cyclohexane/EtOAc) afforded 28.3 mg (59%) of the title compound **132m**.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.87 – 7.77 (m, 1H), 7.60 – 7.43 (m, 4H), 7.42 – 7.34 (m, 2H), 6.32 (t, J = 7.0 Hz, 1H). **¹⁹F NMR** (282 MHz, CDCl₃) δ -66.01. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 158.29, 141.99, 139.90, 139.45 (q, J = 5.0 Hz), 129.56 (2), 129.2, 127.28, 126.62 (2), 121.4 (q, J = 31.05 Hz), 120.9 (q, J = 270.2 Hz), 104.13. **HRMS** (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calc. for C₁₂H₉F₃NO, 240.0630 found 240.0633.

1-(1-phenylethyl)-3-(trifluoromethyl)pyridin-2(1H)-one **132n**

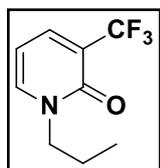
Following General Procedure 7 on 0.2 mmol scale. Purification by silica gel column chromatography (7:3 Cyclohexane/EtOAc) afforded 35.9 mg (67%) of the title compound **132n**.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.68 (ddd, J = 7.0, 1.9, 0.8 Hz, 1H), 7.44 – 7.27 (m, 6H), 6.47 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 6.17 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 1.74 (d, J = 7.1 Hz, 3H). **¹⁹F NMR** (282 MHz, CDCl₃) δ -65.92. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 158.41, 139.41, 138.60, 138.28 (q, J = 5.1 Hz), 129.17 (2), 128.55, 127.69 (2), 122.9 (q, J = 270.0 Hz), 120.4 (q, J = 30.1 Hz), 104.43, 53.21, 19.13. **HRMS** (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calc. for C₁₄H₁₃F₃NO, 268.0944 found 268.0947.

1-butyl-3-(trifluoromethyl)pyridin-2(1H)-one **132p**

Following General Procedure 7 on 0.2 mmol scale. Purification by silica gel column chromatography (7:3 Cyclohexane/EtOAc) afforded 16.6 mg (40%) of the title compound **132p**.

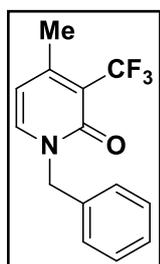


¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.78 – 7.65 (m, 1H), 7.48 (dd, J = 6.7, 1.7 Hz, 1H), 6.21 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 3.96 – 3.89 (t, 2H), 1.78 (dd, J = 14.8, 7.4 Hz, 2H), 0.94 (t, J = 7.4 Hz, 3H). **¹⁹F NMR** (282 MHz, CDCl₃) δ -65.95. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 158.48, 141.72, 138.74 (q, J = 5.0 Hz), 122.9 (q, J = 270.0 Hz), 120.6 (q, J = 30.6

Hz), 103.91, 51.83, 22.45, 11.09. **HRMS** (ESI): m/z $[M+H]^+$ calc. for $C_9H_{11}F_3NO$, 206.0787 found 206.0791.

N-benzyl-4-methyl-3-trifluoromethyl-2-pyridinone 132q

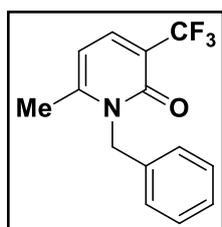
Following General Procedure 7 on 0.2 mmol scale. Purification by silica gel column chromatography (7:3 Cyclohexane/EtOAc) afforded 28.9 mg (54%) of the title compound **132q**.



1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.39 – 7.22 (m, 6H), 6.00 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 2.36 (d, $J = 3.3$ Hz, 3H). **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$) δ -58.12. **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 159.11, 152.56, 138.71, 135.67, 129.12 (2), 128.57, 128.44 (2), 124.3 (q, $J = 272.7$ Hz), 118.04 (q, $J = 28.5$ Hz), 109.86, 52.13, 21.15 (q, $J = 3.8$ Hz). **HRMS** (ESI): m/z $[M+H]^+$ calc. for $C_{14}H_{13}F_3NO$, 268.0943 found 268.0947.

1-benzyl-6-methyl-3-trifluoromethyl-2-pyridinone 132r

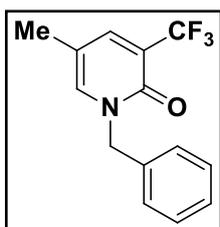
Following General Procedure 7 on 0.2 mmol scale. Purification by silica gel column chromatography (7:3 Cyclohexane/EtOAc) afforded 15.7 mg (30%) of the title compound **132r**.



1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.66 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.38 – 7.27 (m, 3H), 7.20 – 7.14 (m, 2H), 6.09 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 2.35 (s, 3H). **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$) δ -65.82. **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 159.79, 151.78, 138.32 (q, $J = 4.9$ Hz), 135.65, 129.09 (2), 127.86, 126.86 (2), 123.2 (q, $J = 269.4$ Hz), 117.7 (q, $J = 30.7$ Hz), 105.23, 47.57, 21.21. **HRMS** (ESI): m/z $[M+H]^+$ calc. for $C_{14}H_{13}F_3NO$, 268.0943 found 268.0945.

1-benzyl-5-methyl-3-trifluoromethyl-2-pyridinone 132s

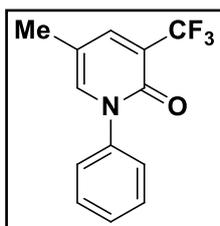
Following General Procedure 7 on 0.2 mmol scale. Purification by silica gel column chromatography (7:3 Cyclohexane/EtOAc) afforded 10.7 mg (20%) of the title compound **132s**.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.59 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.43 – 7.29 (m, 5H), 7.25 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 2.08 (s, 3H). **¹⁹F NMR** (282 MHz, CDCl₃) δ -65.87. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 157.95, 141.22 (q, J = 4.9 Hz), 138.70, 135.86, 129.19 (2), 128.62 (2), 128.52, 122.5 (q, J = 270.0 Hz), 120.1 (q, J = 30.4 Hz), 113.49, 52.11, 17.21. **HRMS** (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calc. for C₁₄H₁₃F₃NO, 268.0943 found 268.0947.

5-methyl-1-phenyl-3-(trifluoromethyl)pyridin-2(1H)-one **132t** (Pirfenidone analog)

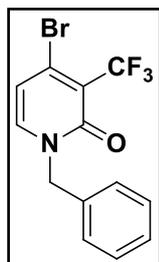
Following General Procedure 7 on 0.2 mmol scale. Yield determined by analysis of ¹H-NMR spectra of crude reaction product: 83% yield. Purification by silica gel column chromatography (7:3 Cyclohexane/EtOAc) afforded 6.05 mg (12%) of the title compound **132t**.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.70 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.52 - 7.41 (m, 3H), 7.36 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 3H), 2.17 (s, 3H). **¹⁹F NMR** (282 MHz, CDCl₃) δ -65.87. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 157.68, 141.90 (q, J = 4.9 Hz), 140.07, 139.50, 129.48 (2), 129.02, 126.65 (2), 122.8 (q, J = 270.2 Hz), 121.1 (q, J = 30.5 Hz), 113.29, 17.08. **HRMS** (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calc. for C₁₃H₁₁F₃NO, 254.0787 found 254.0789.

4-bromo-3-(trifluoromethyl)-2-pyridinone **132u**

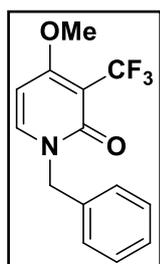
Following General Procedure 7 on 0.2 mmol scale. Yield determined by analysis of ¹H-NMR spectra of crude reaction product: 19% yield. Purification by silica gel column chromatography (7:3 Cyclohexane/EtOAc) afforded 9.6 mg (14%) of the title compound **132u**.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 7.40 – 7.29 (m, 5H), 7.21 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.43 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H). **¹⁹F NMR** (282 MHz, CDCl₃) δ -59.60. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 158.06, 141.13, 138.75, 137.11, 136.11, 134.88, 129.36 (2), 128.87, 128.80 (2), 112.02, 52.52. **HRMS** (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calc. for C₁₃H₁₀BrF₃NO, 331.9892 found 331.9895.

1-benzyl-4-methoxy-3-(trifluoromethyl)pyridin-2(1H)-one **132w**

Following General Procedure 7 on 0.2 mmol scale. Yield determined by analysis of $^1\text{H-NMR}$ spectra of crude reaction product: 48% yield. Purification by silica gel column chromatography (7:3 Cyclohexane/EtOAc) followed by recrystallization (cyclohexane/dichloromethane) afforded 9.6 mg (17%) of the title compound **132w**.

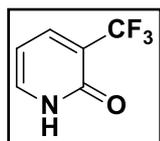


$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.41 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 5.1, 2.7$ Hz, 5H), 6.04 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.90 (s, 3H). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -57.56. $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 167.54, 159.74, 141.15, 135.84, 129.19, 128.61, 128.48, 125.9 (q, $J = 32.8$ Hz), 121.9 (q, $J = 272.0$ Hz), 94.00, 56.77, 51.78. **HRMS** (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NO}$, 284.0893 found 284.0895.

3-(trifluoromethyl)pyridin-2(1H)-one **145a**

Following General Procedure 7 on 0.2 mmol scale. Purification by silica gel column chromatography (7:3 Cyclohexane/EtOAc) afforded 6.26 mg (19%) of the title compound **145a**.

Following General Procedure 8 on 0.12 mmol scale. Yield determined by analysis of $^1\text{H-NMR}$ spectra of crude reaction product: 40% yield.

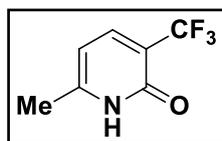


$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.87 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 6.39 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -65.74. $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 161.54, 140.85 (q, $J = 4.9$ Hz), 139.28, 122.8 (q, $J = 269.7$ Hz), 120.5 (q, $J = 31.1$ Hz), 105.72. **HRMS** (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. for $\text{C}_6\text{H}_5\text{F}_3\text{NO}$, 164.0318 found 164.0319.

6-methyl-3-(trifluoromethyl)pyridin-2(1H)-one **145b**

Following General Procedure 7 on 0.2 mmol scale. Purification by silica gel column chromatography (9:1 Dichloromethane/EtOAc) afforded 8.2 mg (23%) of the title compound **145b**.

Following General Procedure 8 on 0.12 mmol scale. The title Compound **145b** was obtained in a pure form without further purification (14.5 mg, 68%).

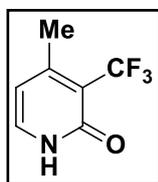


¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 13.34 (s, 1H), 7.73 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.14 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 2.42 (s, 3H). **¹⁹F NMR** (282 MHz, CDCl₃) δ -65.14. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 162.01, 151.33, 140.82 (q, J = 4.6 Hz), 123.1 (q, J = 269.2 Hz), 116.8 (q, J = 30.8 Hz), 105.03, 19.37. **HRMS** (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calc. for C₇H₇F₃NO, 178.0474 found 178.0473.

4-methyl-3-(trifluoromethyl)pyridin-2(1H)-one **145d**

Following General Procedure 7 on 0.2 mmol scale. Purification by silica gel column chromatography (9:1 Dichloromethane/EtOAc) afforded 10.5 mg (29%) of the title compound **145d**.

Following General Procedure 8 on 0.12 mmol scale. Yield determined by analysis of ¹H-NMR spectra of crude reaction product: 40% yield.

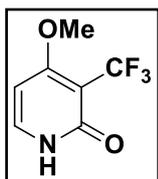


¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.43 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 2.43 (q, J = 3.2 Hz, 3H). **¹⁹F NMR** (282 MHz, CDCl₃) δ -57.83. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 162.04, 154.89, 136.74, 124.2 (q, J = 272.7 Hz), 117.9 (q, J = 36.0 Hz), 111.10, 21.47 (q, J = 3.8 Hz). **HRMS** (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calc. for C₇H₇F₃NO, 178.0474 found 178.0474.

4-methoxy-3-(trifluoromethyl)pyridin-2(1H)-one **145e**

Following General Procedure 7 on 0.2 mmol scale. Purification by silica gel column chromatography (9:1 Dichloromethane/EtOAc) afforded 10.1 mg (26%) of the title compound **145e**.

Following General Procedure 8 on 0.12 mmol scale. Yield determined by analysis of ¹H-NMR spectra of crude reaction product: 40% yield.

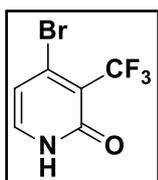


¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 13.11 (s, 1H), 7.59 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H). **¹⁹F NMR** (282 MHz, CDCl₃) δ -57.29. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 169.28, 163.09, 139.66, 123.7 (q, J = 271.4 Hz), 103.1 (q, J = 33.8 Hz), 94.71, 57.00. **HRMS** (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calc. for C₇H₇F₃NO₂, 194.0423 found 194.0421.

4-bromo-3-(trifluoromethyl)pyridin-2(1H)-one 145f

Following General Procedure 7 on 0.2 mmol scale. Yield determined by analysis of ¹H-NMR spectra of crude reaction product: 17% yield. **145f**.

Following General Procedure 8 on 0.2 mmol scale. Yield determined by analysis of ¹H-NMR spectra of crude reaction product: 38% yield. **145f**.

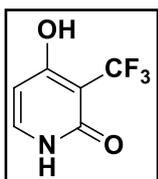


¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 12.90 (s, 1H), 7.37 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 6.9 Hz, 1H). **¹⁹F NMR** (282 MHz, CDCl₃) δ -59.23. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 161.04, 138.62, 136.93, 122.4 (q, J = 273.2 Hz), 120.3 (q, J = 29.7 Hz), 113.65. **HRMS** (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calc. for C₆H₄BrF₃NO, 241.9423 found 241.9420.

4-hydroxy-3-(trifluoromethyl)pyridin-2(1H)-one 145h

Following General Procedure 7 on 0.2 mmol scale. Yield determined by analysis of ¹H-NMR spectra of crude reaction product: 26% yield. Purification by recrystallization in dichloromethane.

Following General Procedure 8 on 0.12 mmol scale. Yield determined by analysis of ¹H-NMR spectra of crude reaction product: 60% yield.

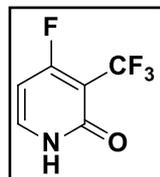


¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 11.65 (s, 1H), 11.38 (s, 1H), 7.40 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.94 (d, J = 7.3 Hz, 1H). **¹⁹F NMR** (282 MHz, DMSO) δ -55.62. **¹³C NMR** (75 MHz, DMSO) δ 167.53, 160.41, 138.81, 126.10, 122.49, 98.33. **HRMS** (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calc. for C₆H₅F₃NO₂, 180.0267 found 180.0266

4-fluoro-3-(trifluoromethyl)pyridin-2(1H)-one **145g**

Following General Procedure 7 on 0.2 mmol scale. Yield determined by analysis of $^1\text{H-NMR}$ spectra of crude reaction product: 30% yield.

Following General Procedure 8 on 0.12 mmol scale. Yield determined by analysis of $^1\text{H-NMR}$ spectra of crude reaction product: 34% yield.



spectra of crude reaction product: 34% yield.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 12.84 (s, 1H), 7.62 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 6.24 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -59.24, -59.34. $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ

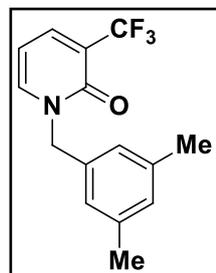
171.96, 168.24, 162.97 (d, $J = 10.0$ Hz), 139.95, 120.2 (q, $J = 271.8$ Hz), 99.24 (d, $J = 27.3$ Hz).

HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. 182.0221 for $\text{C}_6\text{H}_4\text{F}_4\text{NO}$ found 182.0223.

1-(3,5-dimethylbenzyl)-3-(trifluoromethyl)pyridin-2(1H)-one **132y**

Following General Procedure 8 on 0.12 mmol scale. Purification by silica gel column chromatography (7:3 cyclohexane/EtOAc) afforded 12.7 mg (38%) of the title compound **132y**.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.72 (ddd, $J = 7.1, 2.0, 0.9$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J = 6.8, 1.6$ Hz, 1H),



6.95 (d, $J = 10.9$ Hz, 3H), 6.19 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 2.30 (d, $J = 0.5$ Hz, 6H). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -65.96. $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ

141.15, 138.97, 138.75 (q, $J = 5.1$ Hz), 135.30, 130.32, 128.31, 126.60 (2), 121.10, 121.0 (q, $J = 270.0$ Hz), 120.7 (q, $J = 30.7$ Hz), 104.20, 52.06, 21.37 (2).

HRMS (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. for $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{NO}$, 282.1100 found 282.1106.

II.7. Synthèses des piperidones

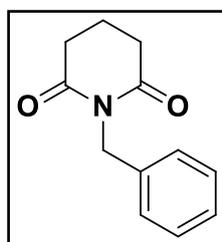
General procedure 9 :

Glutarimide (1 g, 8.84 mmol) is introduced in acetone (20 mL) in round bottom flask. Then, the anhydrous potassium carbonate (2.44 g, 17.68 mmol, 2 equiv.), corresponding alkyl halides (9.72 mmol, 1.1 equiv.) and tetrabutylammonium iodide (1.77 mmol, 0.2 eq) are added at the mixture and stirred at room temperature during 12 hours. At the end of the reaction, the mixture is cooled at room temperature and filtered on frit glass. The filtrate is concentrated

in vacuum and the residue was portioned between ethyl acetate and water. The combined organics were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude material was purified by silica gel column chromatography to furnish the desired product.

1-benzylpiperidine-2,6-dione **157aa**

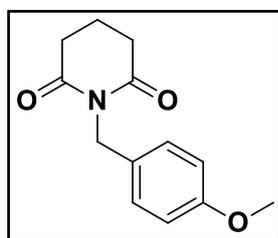
Following the general procedure 9, glutarimide (2 g, 17.68 mmol), anhydrous potassium carbonate (4.88 g, 35.36 mmol, 2 equiv.), benzyl bromide (2.31 mL, 19.45 mmol, 1.1 equiv.) and tetrabutylammonium iodide (1.30 g, 3.53 mmol, 0.2 eq). Purification by silica gel column chromatography (9:1 cyclohexane/EtOAc) afforded 2.9 g (81%) of the title compound **157aa**.



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.35-7.32 (m, 2H), 7.28-7.19 (m, 3H), 4.93 (s, 2H), 2.65 (t, $J = 6.5$ Hz, 4H), 1.91 (p, $J = 6.7$ Hz, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): 172.4, 137.3, 128.8, 128.4, 127.4, 42.7, 32.9, 17.1.

1-(4-methoxybenzyl)piperidine-2,6-dione **157ba**

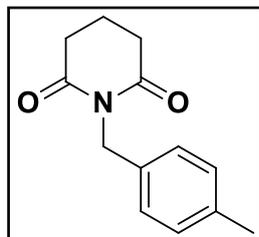
Following the general procedure 9, glutarimide (2 g, 17.68 mmol), anhydrous potassium carbonate (4.88 g, 35.36 mmol, 2 equiv.), 4-methoxybenzyl bromide (3.91 g, 19.45 mmol, 1.1 equiv.) and tetrabutylammonium iodide (1.30 g, 3.53 mmol, 0.2 eq). Purification by silica gel column chromatography (9:1 cyclohexane/EtOAc) afforded 3.6 g 87% yield of the title compound **157ba**.



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.94 (q, $j = 6.6$ Hz, 2H), 2.67 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.91 (s, 2H), 6.83 (m, 2H), 7.35 (m, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 17.1, 32.9, 42.1, 55.2, 113.7, 129.6, 130.5, 158.9, 172.4

1-(4-methylbenzyl)piperidine-2,6-dione **157ca**

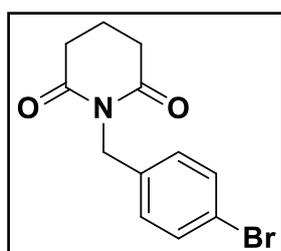
Following the general procedure 9, glutarimide (2 g, 17.68 mmol), anhydrous potassium carbonate (4.88 g, 35.36 mmol, 2 equiv.), 4-methylbenzyl bromide (3.60 g, 19.45 mmol, 1.1 equiv.) and tetrabutylammonium iodide (1.30 g, 3.53 mmol, 0.2 eq). Purification by silica gel column chromatography (9:1 cyclohexane/EtOAc) afforded 3.60g (93%) of the title compound **157ca**.



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.95 (q, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.68 (t, $J = 6.5$ Hz, 4H), 4.93 (s, 2H), 7.11 (m, 2H), 7.29 (m, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 17.1, 21.1, 32.9, 42.3, 128.8, 129.0, 134.4, 137.1, 172.3.

1-(4-bromobenzyl)piperidine-2,6-dione **157da**

Following the general procedure 9, glutarimide (1 g, 8.84 mmol), anhydrous potassium carbonate (2.44 g, 17.68 mmol, 2 equiv.), 1-(bromo)-4-(bromomethyl)benzene (2.43 g, 9.72 mmol, 1.1 equiv.) and tetrabutylammonium iodide (1.30 g, 1.76 mmol, 0.2 eq). Purification by silica gel column chromatography (9:1 cyclohexane/EtOAc) afforded 2.3 g (92%) of the title compound **157da**.

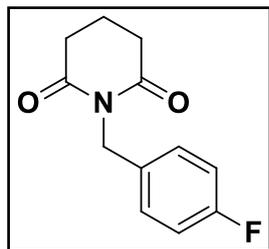


$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.85 (m, 2H), 2.58 (t, $J = 6.5$ Hz, 4H), 4.80 (s, 2H), 7.17 (m, 2H), 7.32 (m, 2H).

1-(4-fluorobenzyl)piperidine-2,6-dione **157ea**

Following the general procedure 9, glutarimide (1 g, 8.84 mmol), anhydrous potassium carbonate (2.44 g, 17.68 mmol, 2 equiv.), 1-(bromo)-4-fluorobenzyl bromide (1.21 mL, 9.72 mmol, 1.1 equiv.) and tetrabutylammonium iodide (0.65 g, 1.76 mmol, 0.2 eq). Purification by

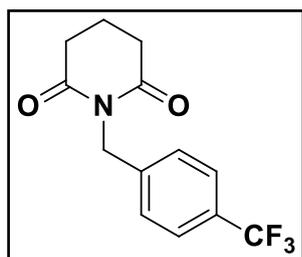
silica gel column chromatography (9:1 cyclohexane/EtOAc) afforded 1.56 g (80%) yield of the title compound **157ea**.



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.96 (q, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.69 (t, $J = 6.5$ Hz, 4H), 4.93 (s, 2H), 6.99 (m, 2H), 7.39 (m, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 17.0, 32.8, 41.9, 115.1, 115.3, 130.8, 130.9, 133.1, 163.4, 172.4.

1-(4-(trifluoromethyl)benzyl)piperidine-2,6-dione **157fa**

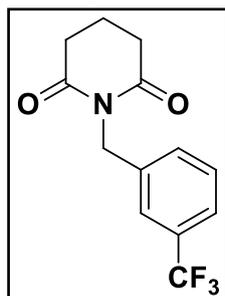
Following the general procedure 9, glutarimide (1 g, 8.84 mmol), anhydrous potassium carbonate (2.44 g, 17.68 mmol, 2 equiv.), 1-(bromo)-4-trifluoromethylbenzene (2.32 g, 9.72 mmol, 1.1 equiv.) and tetrabutylammonium iodide (0.65 g, 1.76 mmol, 0.2 eq). Purification by silica gel column chromatography (9:1 cyclohexane/EtOAc) afforded 2.16 g (96%) of the title compound **157fa**.



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.95 (qu, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.68 (t, $J = 6.5$ Hz, 4H), 4.98 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J = 8$ Hz, 2H).

1-(3-(trifluoromethyl)benzyl)piperidine-2,6-dione **157ga**

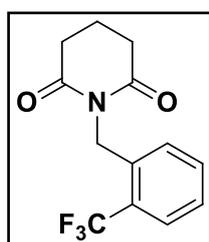
Following the general procedure 9, glutarimide (1 g, 8.84 mmol), anhydrous potassium carbonate (2.44 g, 17.68 mmol, 2 equiv.), 1-(bromo)-3-(trifluoromethyl)benzene (1.50 mL, 9.72 mmol, 1.1 equiv.) and tetrabutylammonium iodide (0.65 g, 1.77 mmol, 0.2 eq). Purification by silica gel column chromatography (9:1 cyclohexane/EtOAc) afforded 1.97 g (82%) yield of the title compound **157ga**.



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.90 – 1.99 (m, 2H), 2.68 (t, $J = 6.6$ Hz, 4H), 4.97 (s, 1H), 7.36-7.42 (m, 1H), 7.48-7.56 (m, 2H), 7.61 (bs, 1H).

1-(2-(trifluoromethyl)benzyl)piperidine-2,6-dione **157ha**

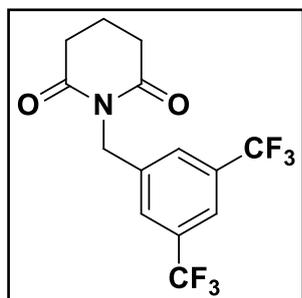
Following the general procedure 9, glutarimide (1 g, 8.84 mmol), anhydrous potassium carbonate (2.44 g, 17.68 mmol, 2 equiv.), 1-(bromo)-2-(trifluoromethyl)benzene (1.50 mL, 9.72 mmol, 1.1 equiv.) and tetrabutylammonium iodide (0.65 g, 1.77 mmol, 0.2 eq). Purification by silica gel column chromatography (9:1 cyclohexane/EtOAc) afforded 1.80 g (75%) yield of the title compound **157ga**.



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.75 – 1.90 (m, 4H), 2.48 – 2.60 (m, 2H), 3.71 – 3.86 (m, 2H), 7.07 – 7.20 (m, 2H), 7.26–7.36 (m, 2H)

1-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)piperidine-2,6-dione **157ia**

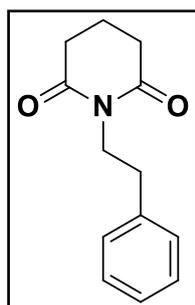
Following the general procedure 9, glutarimide (1 g, 8.84 mmol), anhydrous potassium carbonate (2.44 g, 17.68 mmol, 2 equiv.), 1-(bromomethyl)-3,5-bis(trifluoromethyl)benzene (1.8 mL, 9.73 mmol, 1.1 equiv.) and tetrabutylammonium iodide (0.65 g, 1.77 mmol, 0.2 eq). Purification by silica gel column chromatography (9:1 cyclohexane/EtOAc) afforded 2.84 g (95%) of the title compound **157ia**.



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.80 (d, $J = 20.7$ Hz, 3H), 5.03 (s, 2H), 2.71 (t, $J = 6.6$ Hz, 4H), 1.02 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -62.76.

1-phenethylpiperidine-2,6-dione **157ja**

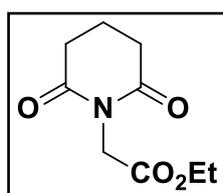
Following the general procedure 9, glutarimide (1 g, 8.84 mmol), anhydrous potassium carbonate (2.44 g, 17.68 mmol, 2 equiv.), 2-(bromoethyl)benzene (1.80 g, 9.73 mmol, 1.1 equiv.) and tetrabutylammonium iodide (0.65 g, 1.77 mmol, 0.2 eq). Purification by silica gel column chromatography (9:1 cyclohexane/EtOAc) afforded 1.57 g (82%) of the title compound **157ja**.



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.92 (q, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.64 (t, $J = 6.4$ Hz, 4H), 3.83 (m, 2H), 4.02 (m, 2H), 7.23-7.33 (m, 5H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 17.1, 32.8, 34.0, 40.7, 126.4, 128.4, 129.0, 138.5, 172.3.

ethyl 2-(2,6-dioxopiperidin-1-yl)acetate **157ka**

Following the general procedure 9, glutarimide (1 g, 8.84 mmol), anhydrous potassium carbonate (2.44 g, 17.68 mmol, 2 equiv.), ethyl-2-bromoacetate (1.62 g, 9.73 mmol, 1.1 equiv.) and tetrabutylammonium iodide (0.65 g, 1.77 mmol, 0.2 eq). Purification by silica gel column chromatography (9:1 cyclohexane/EtOAc) afforded 1.80 g (74%) of the title compound **157ka**.

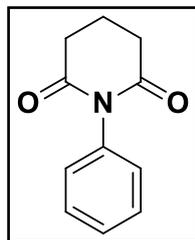


$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): 4.52 (s, 2H), 4.19 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.72 (t, $J = 6.5$ Hz, 4H), 2.09 – 1.92 (m, 2H), 1.27 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

1-phenylpiperidine-2,6-dione **157la**

5-Oxo-5-(phenylamino)pentanoic acid (1 g, 4.82 mmol) is dissolved in acetic anhydride (16 mL, [0.3M]). Then, sodium acetate (0.56 g, 7.24 mmol, 1.5 equiv.) is added. The mixture is stirred and heated at 120 °C overnight. After, water (20 mL) is added for reaction quenching. The product is extracted with DCM (2 x 20 mL). The organic layers is combined and washed

with sodium bicarbonate (20 mL), brine (20 mL) and dried with MgSO₄. The solvent is removed by evaporation under vacuum. The crude is purified by silica gel column chromatography (9:1

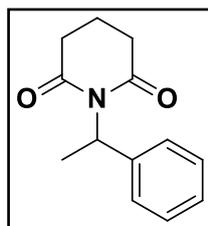


cyclohexane/EtOAc) to afford 0.69 g (76%) of the title compound

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.11-2.02 (m, 2H), 2.81-2.78 (m, 4H), 7.08-7.06 (m, 2H), 7.46-7.38 (m, 3H), ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 17.2, 33.0, 128.3, 128.5, 129.2, 135.0, 172.5.

1-(1-phenylethyl)piperidine-2,6-dione 157ma

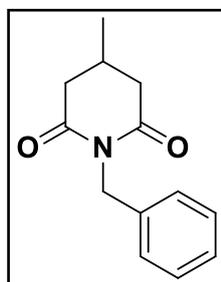
A solution of α-methylbenzylamine (5.6 mL, 44 mmol, 1 equiv.) in toluene (20 mL) is added to a solution of glutaric anhydride (5 g, 44 mmol, 1 equiv.) in toluene (100 mL). The mixture is stirred and heated at 120 °C for 4 h. Then, acetyl chloride (12.5 mL, 175 mmol, 4 equiv) was added. The mixture is stirred and heated at reflux overnight. After cooling at ambient temperature, the volatiles compounds are removed under vacuum. The residue is washed with 10% HCl and 5% NaOH, dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The crude product is purified by column chromatography (diethyl ether/pentane 20:80 to 50:50) to afford 7.88 g (83%) of the title product.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.39–7.17 (m, 5H), 6.05 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 2.67–2.58 (m, 4H), 1.93 (td, J = 6.6, 6.1 Hz, 2H), 1.76 (dd, J = 7.2, 0.5 Hz, 3H).

1-benzyl-4-methylpiperidine-2,6-dione **157na**

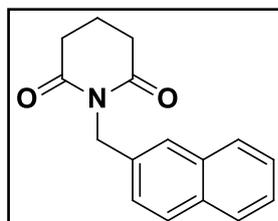
A solution of benzylamine (4.26 mL, 39.02 mmol, 1 equiv.) in toluene (20 mL) is added to a solution of glutaric anhydride (5 g, 39.02 mmol, 1 equiv.) in toluene (100 mL). The mixture is stirred and heated at 120 °C for 4 h. Then, acetyl chloride (11.13 mL, 156 mmol, 4 equiv) was added. The mixture is stirred and heated at reflux overnight. After cooling at ambient temperature, the volatiles compounds are removed under vacuum. The residue is washed with 10% HCl and 5% NaOH, dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The crude product is purified by column chromatography (diethyl ether/pentane 20:80 to 50:50) to afford 6.10 g (72%) of the title product **157na**.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): 1.08 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 2.17–2.29 (m, 1H), 2.31–2.37 (m, 2H), 2.80 (dd, J = 16.7, 3.8 Hz, 2H), 4.97 (s, 2H), 7.24–7.32 (m, 3H), 7.37–7.39 (m, 2H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 20.3, 24.5, 40.7, 42.7, 127.4, 128.4, 128.8, 137.3, 172.1

1-(naphthalen-2-ylmethyl)piperidine-2,6-dione **157oa**

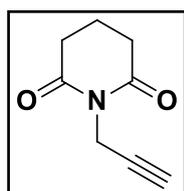
Following the general procedure 9, glutarimide (2 g, 17.7 mmol, 1 equiv.), anhydrous potassium carbonate (4.89 g, 35.4 mmol, 2 equiv.), 1-(bromomethyl)naphthalene (4.30 g, 19.45 mmol, 1.1 equiv.) and tetrabutylammonium iodide (1.30 g, 3.5 mmol, 0.2 eq). Purification by silica gel column chromatography (9:1 cyclohexane/EtOAc) afforded 0.700 g (26%) of the title compound **157oa**.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.02-1.96 (m, 2H), 2.74 (t, J = 6.5 Hz, 4H), 5.50 (s, 2H), 7.27 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.60-7.50 (m, 2H), 7.78 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 17.1, 33.0, 40.3, 123.3, 125.2, 125.7, 126.2, 127.9, 128.7, 131.2, 132.1, 133.7, 172.5.

1-(prop-2-yn-1-yl)piperidine-2,6-dione **157pa**

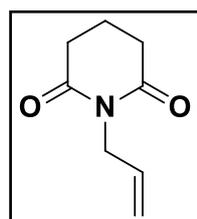
Following the general procedure 9, glutarimide (2 g, 17.7 mmol, 1 equiv.), anhydrous potassium carbonate (4.89 g, 35.4 mmol, 2 equiv.), 3-bromoprop-1-yne (1.5 mL, 19.45 mmol, 1.1 equiv.) and tetrabutylammonium iodide (1.30 g, 3.5 mmol, 0.2 eq). Purification by silica gel column chromatography (9:1 cyclohexane/EtOAc) afforded 0.700 g (26%) of the title compound **157pa**.



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 4.54 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H), 2.70 (t, $J = 6.6$ Hz, 4H), 2.13 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H), 1.97 (qt, $J = 6.6$ Hz, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 171.5, 78.5, 70.2, 32.6, 28.6, 16.9.

1-allylpiperidine-2,6-dione **157qa**

Following the general procedure 9, glutarimide (2 g, 17.7 mmol, 1 equiv.), anhydrous potassium carbonate (4.89 g, 35.4 mmol, 2 equiv.), 3-bromoprop-1-ene (1.46 mL, 19.45 mmol, 1.1 equiv.) and tetrabutylammonium iodide (1.30 g, 3.5 mmol, 0.2 equiv.). Purification by silica gel column chromatography (9:1 cyclohexane/EtOAc) afforded 1.41 g (52%) yield of the title compound **157qa**.



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.89-2.05 (m, 2H), 2.68 (t, 4H, $J = 6.5$ Hz), 4.38 (dt, 2H, $J_1 = 5.7$ Hz, $J_2 = 1.3$ Hz), 5.10-5.19 (m, 2H), 5.42-5.87 (m, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 17.3, 32.9, 41.6, 117.3, 132.3, 172.3.

II.8. Synthèse électrochimiques des 3,4-dihydro-2-pyridone

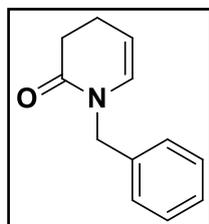
General procedure 10 :

A substituted benzyl-piperidine-2,6-dione (2 g, 9.8 mmol) was dissolved in toluene (15 mL) in a dry and previously inerted bicol. The solution was cooled at -78°C and a solution of Superhydride (1M in THF, 10.8 mL, 10.8 mmol, 1.1 eq) was added dropwise. The mixture was allowed to stir at -78°C during 1 h. Then, DIPEA (55.86 mmol, 5.7 eq), DMAP (0.29 mmol, 0.03

eq) and trifluoroacetic anhydride (11.76 mmol, 1.2 eq) are added dropwise successively. The mixture was stirred, allowing to warm from -78°C to room temperature for 16 hours. At the end, the reaction was diluted with water (50 mL) and ethyl acetate (50 mL), the layers were separated and the aqueous further extracted with ethyl acetate (3 x 50 mL). The combined organic layers were washed with brine solution and dried over MgSO₄, evaporated in vacuo and the residue purified by column chromatography to give the desired product.

1-benzyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one **160aa**

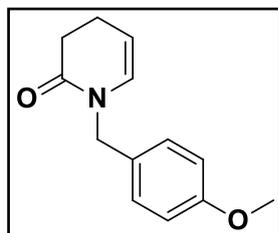
Following the general procedure 10, 1-benzylpiperidine-2,6-dione (2 g, 9.8 mmol), Superhydride (1M in THF, 10.8 mL, 10.8 mmol, 1.1 equiv.), DIPEA (9.6 mL, 55.86 mmol, 5.7 eq), DMAP 35.4 g, 0.29 mmol, 0.03 eq) and trifluoroacetic anhydride (1.8 mL, 11.76 mmol, 1.2 eq). Purification by silica gel column chromatography (7:3 cyclohexane/EtOAc) afforded 0.900 g (49%) of the title compound **160aa**.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.23–7.41 (m, 5H), 6.01 (dt, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 5.13 (dt, J = 7.6, 4.6 Hz), 4.68 (s, 2H), 2.58 (t, J = 8.0 Hz), 2.25–2.43 (m, 2H).
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 169.3, 137.2, 129.4, 128.6, 127.5, 127.4, 106.4, 48.8, 31.3, 20.3.

1-(4-methoxybenzyl)piperidine-2,6-dione **160ba**

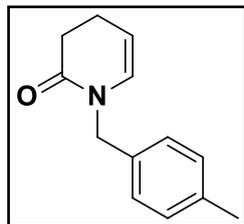
Following the general procedure 10, 1-(4-methoxybenzyl)piperidine-2,6-dione (0.500 g, 2.14 mmol), Superhydride (1M in THF, 2.4 mL, 2.35 mmol, 1.1 equiv.), DIPEA (2.1 mL, 12.2 mmol, 5.7 eq), DMAP (7.33 mg, 0.06 mmol, 0.03 eq) and trifluoroacetic anhydride (0.4 mL, 2.57 mmol, 1.2 eq). Purification by silica gel column chromatography (7:3 cyclohexane/EtOAc) afforded 0.225 g (52%) of the title compound **160ba**.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.30 (m, 2H), 2.57 (t, 2H, J = 7.5 Hz), 3.79 (s, 3H), 4.61 (s, 2H), 5.08–5.15 (m, 1H), 6.01 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 6.85 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.18 (d, 2H, J = 8.7 Hz); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 169.5, 159.1, 129.5, 129.5, 129.2, 114.2, 106.6, 55.4, 48.4, 31.6, 20.5.

1-(4-methylbenzyl)-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one **160ca**

Following the general procedure 10, 1-(4-methylbenzyl)piperidine-2,6-dione (0.502 g, 2.31 mmol), Superhydride (1M in THF, 2.3 mL, 2.31 mmol, 1.1 equiv.), DIPEA (2.3 mL, 13.17 mmol, 5.7 eq), DMAP (8.6 mg, 0.07 mmol, 0.03 eq) and trifluoroacetic anhydride (0.3 mL, 2.77 mmol,



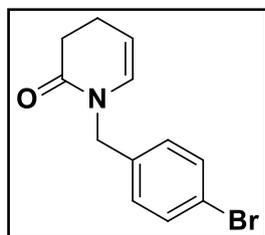
1.2 eq). Purification by silica gel column chromatography (7:3 cyclohexane/EtOAc) afforded 69.8 mg (15%) of the title compound **160ca**

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 1.95 (q, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.68 (t, $J = 6.5$ Hz, 4H), 4.93 (s, 2H), 7.11 (m, 2H), 7.29 (m, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz,

CDCl_3): δ 17.1, 21.1, 32.9, 42.3, 128.8, 129.0, 134.4, 137.1, 172.3.

1-(4-bromobenzyl)-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one **160da**

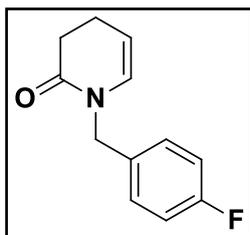
Following the general procedure 10, 1-(4-bromobenzyl)piperidine-2,6-dione (0.500 g, 1.77 mmol), Superhydride (1M in THF, 2.0 mL, 1.95 mmol, 1.1 equiv.), DIPEA (1.8 mL, 10.09 mmol, 5.7 eq), DMAP (6.1 mg, 0.05 mmol, 0.03 eq) and trifluoroacetic anhydride (0.3 mL, 2.12 mmol, 1.2 eq). Purification by silica gel column chromatography (7:3 cyclohexane/EtOAc) afforded 0.127 g (27%) of the title compound **160da**



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.44 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 5.99 (dt, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H), 5.21 – 5.10 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 2.58 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.38 – 2.27 (m, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 169.53, 136.46, 131.91 (2), 129.51 (2), 129.41, 121.56, 106.98, 48.55, 31.46, 20.51.

1-(4-fluorobenzyl)-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one **160ea**

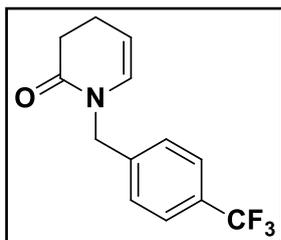
Following the general procedure 10, 1-(4-fluorobenzyl)piperidine-2,6-dione (0.500 g, 2.26 mmol), Superhydride (1M in THF, 2.5 mL, 2.49 mmol, 1.1 equiv.), DIPEA (2.2 mL, 12.88 mmol, 5.7 eq), DMAP (8.6 mg, 0.07 mmol, 0.03 eq) and trifluoroacetic anhydride (0.4 mL, 2.71 mmol, 1.2 eq). Purification by silica gel column chromatography (7:3 cyclohexane/EtOAc) afforded 0.205 g (44%) of the title compound **160ea**



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.21 (dd, J = 8.7, 5.4 Hz, 2H), 6.99 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 5.99 (dt, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 5.21 – 5.04 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 2.57 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.38 – 2.24 (m, 2H). **¹⁹F NMR** (282 MHz, CDCl₃) δ -115.08. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 169.49, 163.92, 160.66, 133.16 (d, J = 3.2 Hz), 129.44 (d, J = 8.3 Hz, 2), 115.62 (d, J = 21.5 Hz, 2), 106.84, 48.37, 31.45, 20.46.

1-(4-(trifluoromethyl)benzyl)-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one **160fa**

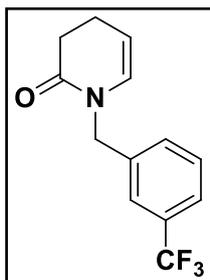
Following the general procedure 10, 1-(4-(trifluoromethyl)benzyl)piperidine-2,6-dione (0.501 g, 2.00 mmol), Superhydride (1M in THF, 2.2 mL, 2.20 mmol, 1.1 equiv.), DIPEA (2.0 mL, 11.40 mmol, 5.7 eq), DMAP (7.3 mg, 0.06 mmol, 0.03 eq) and trifluoroacetic anhydride (0.3 mL, 2.40 mmol, 1.2 eq). Purification by silica gel column chromatography (7:3 cyclohexane/EtOAc) afforded 0.188 g (37%) of the title compound **160fa**.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.00 (dt, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 5.24 – 5.07 (m, 1H), 4.72 (s, 2H), 2.60 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.43 – 2.29 (m, 2H). **¹⁹F NMR** (282 MHz, CDCl₃) δ -62.51.

1-(3-(trifluoromethyl)benzyl)-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one **160ga**

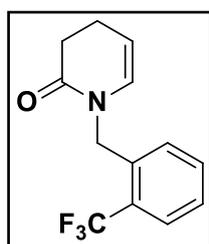
Following the general procedure 10, 1-(3-(trifluoromethyl)benzyl)piperidine-2,6-dione (0.501 g, 2.00 mmol), Superhydride (1M in THF, 2.2 mL, 2.20 mmol, 1.1 equiv.), DIPEA (2.0 mL, 11.40 mmol, 5.7 eq), DMAP (7.3 mg, 0.06 mmol, 0.03 eq) and trifluoroacetic anhydride (0.3 mL, 2.40 mmol, 1.2 eq). Purification by silica gel column chromatography (7:3 cyclohexane/EtOAc) afforded 0.127 g (25%) of the title compound **160ga**



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.57 – 7.38 (m, 4H), 6.01 (dt, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 5.26 – 5.11 (m, 1H), 4.73 (s, 2H), 2.60 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.40 – 2.30 (m, 2H). **¹⁹F NMR** (282 MHz, CDCl₃) δ -62.63. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 169.66, 138.45, 131.04 (d, J = 1.2 Hz), 129.41, 129.34, 124.53 (q, J = 3.7 Hz), 124.35 (q, J = 3.8 Hz), 107.25, 48.77, 31.42, 27.05, 20.50.

1-(2-(trifluoromethyl)benzyl)-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one **160ha**

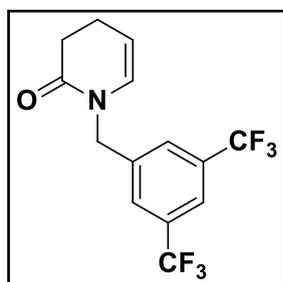
Following the general procedure 10, 1-(2-(trifluoromethyl)benzyl)piperidine-2,6-dione (0.501 g, 2.00 mmol), Superhydride (1M in THF, 2.2 mL, 2.20 mmol, 1.1 equiv.), DIPEA (2.0 mL, 11.40 mmol, 5.7 eq), DMAP (7.3 mg, 0.06 mmol, 0.03 eq) and trifluoroacetic anhydride (0.3 mL, 2.40 mmol, 1.2 eq). Purification by silica gel column chromatography (7:3 cyclohexane/EtOAc) afforded 35.6 mg (7%) of the title compound **160ha**



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.64 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.29 – 7.21 (m, 1H), 5.94 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.25 – 5.13 (m, 1H), 4.91 (s, 2H), 2.64 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.39 (tdd, $J = 8.4, 4.8, 0.7$ Hz, 2H). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -59.91. $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 169.88, 135.86 (d, $J = 1.4$ Hz), 132.36 (d, $J = 1.0$ Hz), 129.61, 128.06 (q, $J = 30.3$ Hz), 127.99, 127.33, 126.09 (q, $J = 5.8$ Hz), 124.4 (q, $J = 272.3$ Hz), 107.20, 45.22 (q, $J = 3.2$ Hz), 31.40, 20.50.

1-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one **160ia**

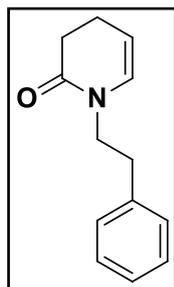
Following the general procedure 10, 1-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)piperidine-2,6-dione (1 g, 3.09 mmol), Superhydride (1M in THF, 3.4 mL, 3.40 mmol, 1.1 equiv.), DIPEA (3.1 mL, 17.61 mmol, 5.7 eq), DMAP (11 mg, 0.09 mmol, 0.03 eq) and trifluoroacetic anhydride (0.5 mL, 3.71 mmol, 1.2 eq). Purification by silica gel column chromatography (7:3 cyclohexane/EtOAc) afforded 0.410 g (41%) of the title compound **160ia**.



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.79 (s, 1H), 7.68 (s, 2H), 6.03 (dt, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H), 5.30 – 5.19 (m, 1H), 4.77 (s, 2H), 2.61 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 2.46 – 2.28 (m, 2H). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -62.89. $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): 169.82, 140.10, 132.18 (q, $J = 33.3$ Hz, 2), 129.20, 127.72 (dd, $J = 3.6, 0.9$ Hz), 123.30 (q, $J = 271.2$ Hz), 121.77 (dt, $J = 7.7, 3.8$ Hz, 2), 121.49, 107.93, 48.69, 31.28, 20.45.

1-phenethyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one **160ja**

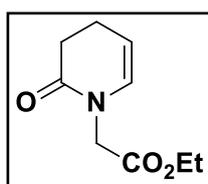
Following the general procedure 10, 1-phenethylpiperidine-2,6-dione (1 g, 4.60 mmol), Superhydride (1M in THF, 5.1 mL, 5.06 mmol, 1.1 equiv.), DIPEA (4.6 mL, 26.22 mmol, 5.7 eq), DMAP (16.9 mg, 0.14 mmol, 0.03 eq) and trifluoroacetic anhydride (0.7 mL, 5.52 mmol, 1.2 eq). Purification by silica gel column chromatography (7:3 cyclohexane/EtOAc) afforded 0.444 g (48%) of the title compound **160ja**.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.30-7.26 (m, 2H), 7.20 (t, J = 6.7 Hz, 3H), 5.86 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.06-5.02 (m, 1H), 3.67 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.47 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 2.25 (dd, J = 12.4, 8.0 Hz, 2H); **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 169.1, 138.5, 130.1, 128.9, 128.5, 126.4, 106.6, 47.9, 34.7, 31.5, 20.3

ethyl 2-(2-oxo-3,4-dihydropyridin-1(2H)-yl)acetate **160ka**

Following the general procedure 10, 1-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)piperidine-2,6-dione (0.501 g, 3.09 mmol), Superhydride (1M in THF, 2.8 mL, 2.76 mmol, 1.1 equiv.), DIPEA (2.5 mL, 14.31 mmol, 5.7 eq), DMAP (9.2 mg, 0.08 mmol, 0.03 eq) and trifluoroacetic anhydride (0.4 mL, 3.01 mmol, 1.2 eq). Purification by silica gel column chromatography (7:3 cyclohexane/EtOAc) afforded 0.121 g (26%) of the title compound **160ka**.

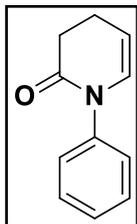


¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.00 – 5.96 (m, 1H), 5.22 – 5.17 (m, 1H), 4.24 – 4.18 (m, 4H), 2.58 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.41 – 2.32 (m, 2H), 1.28 (t, J = 7.1 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 169.7, 168.7, 129.8, 106.4, 61.3, 47.3, 30.9, 20.3, 14.1.

1-phenyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one **160la**

Following the general procedure 10, 1-phenylpiperidine-2,6-dione (0.500 g, 2.64 mmol), Superhydride (1M in THF, 2.9 mL, 2.90 mmol, 1.1 equiv.), DIPEA (2.6 mL, 15.63 mmol, 5.7 eq), DMAP (9.2 mg, 0.08 mmol, 0.03 eq) and trifluoroacetic anhydride (0.4 mL, 3.17 mmol, 1.2 eq).

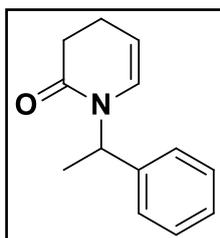
Purification by silica gel column chromatography (7:3 Cyclohexane/EtOAc) afforded 0,169 g (37%) of the title compound **160la**.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.43 (m, 2H), 7.25-7.30 (m, 3H), 6.25-6.29 (m, 1H), 5.25-5.30 (m, 1H), 2.68-2.73 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.41-2.48 (m, 2H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 171.8, 143.0, 133.7, 131.8, 129.7, 128.8, 109.4, 34.9, 23.1.

1-(1-phenylethyl)-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one **160ma**

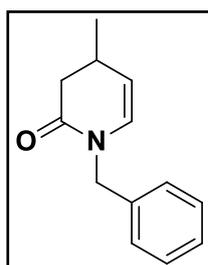
Following the general procedure 10, 1-(1-phenylethyl)piperidine-2,6-dione (0.500 g, 2.30 mmol), Superhydride (1M in THF, 2.53 mL, 2.53 mmol, 1.1 equiv.), DIPEA (2.2 mL, 13.11 mmol, 5.7 equiv.), DMAP (7.9 mg, 0.07 mmol, 0.03 eq) and trifluoroacetic anhydride (0.3 mL, 2.76 mmol, 1.2 eq). Purification by silica gel column chromatography (7:3 Cyclohexane/EtOAc) afforded 0,199 g (43%) of the title compound **160ma**.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.24-7.45 (m, 5H), 6.06 (q, J = 7 Hz, 1H), 5.92 (dt, J = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 5.16 (m, 1H), 2.62 (t, J = 8 Hz, 2H), 2.24-2.44 (m, 2H), 1.56 (d, J = 7 Hz, 3H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 169.24, 140.79, 128.66 (2), 127.50, 127.22 (2), 125.68, 106.95, 49.50, 31.84, 20.17, 17.54.

1-benzyl-4-methyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one **160na**

Following the general procedure 10, 1-benzyl-4-methylpiperidine-2,6-dione (0.500 g, 2.30 mmol), Superhydride (1M in THF, 2.53 mL, 2.53 mmol, 1.1 equiv.), DIPEA (2.2 mL, 13.11 mmol, 5.7 equiv.), DMAP (7.9 mg, 0.07 mmol, 0.03 eq) and trifluoroacetic anhydride (0.3 mL, 2.76 mmol, 1.2 eq). Purification by silica gel column chromatography (7:3 Cyclohexane/EtOAc)



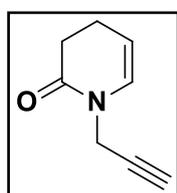
afforded 0,181 g (39%) of the title compound **160na**.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.36 – 7.03 (m, 5H), 5.92 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 5.07 – 4.94 (m, 1H), 4.64 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 2.67 – 2.50 (m, 2H), 2.39 –

2.19 (m, 1H), 1.03 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 169.30, 137.31, 128.68 (2), 128.16, 127.64 (2), 127.49, 113.11, 48.77, 39.59, 27.10, 20.10.

1-(prop-2-yn-1-yl)-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one **160pa**

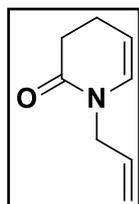
Following the general procedure 10, 1-(prop-2-yn-1-yl)piperidine-2,6-dione (1 g, 6.67 mmol), Superhydride (1M in THF, 7.3 mL, 7.34 mmol, 1.1 equiv.), DIPEA (6.7 mL, 38.02 mmol, 5.7 eq), DMAP (24.4 mg, 0.20 mmol, 0.03 eq) and trifluoroacetic anhydride (1.1 mL, 8.00 mmol, 1.2 eq). Purification by silica gel column chromatography (7:3 cyclohexane/EtOAc) afforded 0.108 g (12%) of the title compound **160pa**.



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.23 (dd, $J = 1.6, 11.0$ Hz, 1H), 5.30 – 5.17 (m, 1H), 4.32 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 2.54 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 4.36 – 4.29 (m, 2H), 2.38 – 2.31 (m, 2H), 2.25 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 168.8, 128.2, 106.9, 78.3, 72.1, 34.3, 31.2, 20.3.

1-allyl-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one **160qa**

Following the general procedure 10, 1-allylpiperidine-2,6-dione (1.02 g, 6.67 mmol), Superhydride (1M in THF, 7.3 mL, 7.34 mmol, 1.1 equiv.), DIPEA (6.7 mL, 38.02 mmol, 5.7 eq), DMAP (24.4 mg, 0.20 mmol, 0.03 eq) and trifluoroacetic anhydride (1.1 mL, 8.00 mmol, 1.2 eq). Purification by silica gel column chromatography (7:3 cyclohexane/EtOAc) afforded 0.210 g (23%) of the title compound **160qa**.



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 6.00 (dt, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H), 5.71-5.87 (m, 1H), 5.11-5.20 (m, 3H), 4.11(dt, $J = 5.6, 1.5$ Hz, 2H), 2.59 (m, 2H), 2.28-2.37 (m, 2H).; ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 169.3, 133.2, 129.6, 117.2, 106.4, 48.0, 31.6, 20.6.

II.9.1. General Procedure 11. Electrochemical oxytrifluoromethylation under batch condition

Unless otherwise specified, the reaction was carried out on 0.2 mmol scale. To a 10 mL undivided IKA ElectraSyn 2.0 vials, equipped with a stirrer bar and IKA Graphite electrodes, was added enamide **1** (0.2 mmol, 1 eq), Langlois reagent **2** (0.6 mmol, 3 eq) and then a mixture of MeCN:H₂O (9:1, 10.0 mL). Note that before use, the electrodes were polished with sandpaper then wiped with a paper. The electrolysis was conducted at constant current conditions at room temperature with 8 mA ($J = 0.5 \text{ mA}\cdot\text{cm}^{-2}$) as current during 2 h 40 (2.6 F, $Q = 76.8 \text{ C}$). After electrolysis, the cap was removed, and the electrodes were taken out and rinsed with EtOAc into the reaction mixture. The electrodes were washed successively with acetone, water, acetone and methanol then dried with paper. The mixture was washed with a saturated solution of NH₄Cl. The combined organics were washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure [Note: Yield may be determined by analysis of ¹H-NMR spectra of crude reaction product using an internal standard (1,3,5-trimethoxybenzene) at this point]. The crude material was purified by silica gel column chromatography to furnish the desired product.

II.10.2. General Procedure 12. Electrochemical oxytrifluoromethylation under flow condition

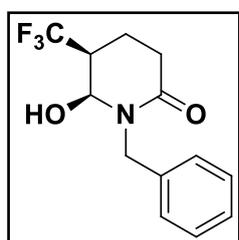
Unless otherwise specified, the reaction was carried out on 0.2 mmol scale. Note that before use, the electrodes were polished with sandpaper then wiped with a paper. A solution of pyridinones (0.2 mmol, 1 eq), Langlois reagent (0.6 mmol, 3 eq) in a mixture of MeCN:H₂O (9:1, 10.0 mL) was pumped through the ElectraSyn flow cell ($H = 500 \mu\text{m}$, $L = 60 \text{ cm}$, $l = 20 \text{ cm}$, $V = 0.6 \text{ mL}$) equipped with graphite electrodes and prefilled with the reaction mixture and electrolyzed for 20 min ($Q = 0.03 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$) at a constant current of 8 mA at room temperature. The reaction mixture was collected in a round-bottom flask as the reactor output after 3 dead volumes of the reactor. The collected reaction mixture was then diluted in EtOAc, washed with NH₄Cl saturated, dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure [Note: Yield may be determined by analysis of ¹H-NMR spectra of crude reaction product using an internal standard (1,3,5-trimethoxybenzene) at this point]. The crude material was purified by silica gel column chromatography to furnish the desired product. After collecting the product for specified time, the reactor was washed with CH₃CN (15 mL) and disassembled.

First, the gasket was cleaned with acetone on both the sides, then the electrodes were washed successively with acetone, water, acetone and methanol then dried with paper.

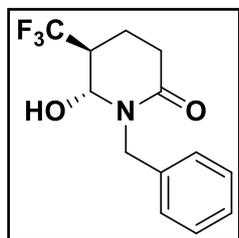
1-benzyl-6-hydroxy-5-(trifluoromethyl)piperidin-2-one 161aa

Following General Procedure 11 on 0.2 mmol scale. Purification by silica gel column chromatography (7:3 Cyclohexane/EtOAc) Yield determined by analysis of $^1\text{H-NMR}$ spectra of crude reaction product: 80% yield.

Following General Procedure 12 on 0.2 mmol scale. Purification by silica gel column chromatography (7:3 Cyclohexane/EtOAc) Yield determined by analysis of $^1\text{H-NMR}$ spectra of crude reaction product: 97%.



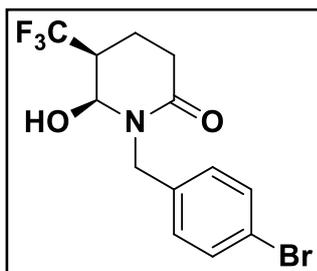
$^1\text{H NMR}$ (diastereoisomer cis) (300 MHz, CDCl_3) δ 7.37 – 7.26 (m, 5H), 5.09 (d, $J = 3.4$ Hz, 1H), 4.85 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 2.72 – 2.60 (m, 1H), 2.60 – 2.42 (m, 2H), 2.25 (dt, $J = 12.9, 6.0$ Hz, 1H), 1.96 – 1.79 (m, 1H). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -69.90. $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 170.86, 136.77, 128.89 (2), 128.32 (2), 128.11 (q, $J = 269.0$ Hz), 127.85, 124.36, 77.73 (q, $J = 3.03$ Hz), 47.31, 45.21 (q, $J = 26.2$ Hz), 29.36, 17.13, 17.10. **HRMS** (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{NO}_2$, 274.1055. found 274.1059.



$^1\text{H NMR}$ (diastereoisomer trans) (300 MHz, CDCl_3) δ 7.39 – 7.25 (m, 5H), 5.19 – 5.09 (m, 1H), 5.02 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 14.9$ Hz, 1H), 2.71 (dd, $J = 17.9, 6.3$ Hz, 1H), 2.59 – 2.43 (m, 2H), 2.41 – 2.24 (m, 1H), 2.01 – 1.89 (m, 1H). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -69.03. $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 169.85, 137.02, 128.93 (2), 128.21 (2), 127.85, 125.76 (q, $J = 277.15$ Hz), 76.45 (q, $J = 3.5$ Hz), 47.74, 44.09 (q, $J = 26.9$ Hz), 30.70, 15.23, 15.20. **HRMS** (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. for $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{NO}_2$, 274.1055. found 274.1059.

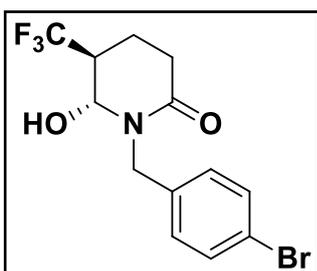
1-(4-bromobenzyl)-6-hydroxy-5-(trifluoromethyl)piperidin-2-one 161da

Following General Procedure 11 on 0.2 mmol scale. Purification by silica gel column chromatography (7:3 Cyclohexane/EtOAc). Yield determined by analysis of $^1\text{H-NMR}$ spectra of crude reaction product: 66% yield.



¹H NMR (diastereoisomer cis) (300 MHz, CDCl₃): δ 7.42 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.08 (s, 1H), 5.01 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 4.20 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.74 – 2.57 (m, 1H), 2.53 – 2.25 (m, 3H), 1.97 (s, 1H), 1.28 (dd, J = 12.6, 6.0 Hz, 1H). **¹⁹F NMR** (282 MHz, CDCl₃) δ -68.91. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 169.81, 136.09, 132.03 (2),

129.98 (2), 125.54 (q, J=276,8 Hz), 121.83, 76.62 (q, J=3,3Hz), 47.42, 44.15 (q, J = 26.9 Hz), 30.75, 15.23. **HRMS** (ESI): *m/z* [M+NO₃]⁻ calc. for C₁₃H₁₃BrF₃NO₂, 412.9960 found 412.9956.



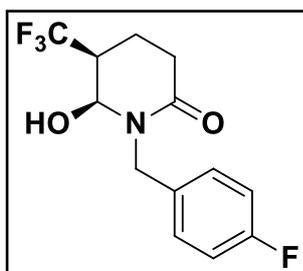
¹H NMR (diastereoisomer cis) (300 MHz, CDCl₃): δ 7.41 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.02 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.93 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 2.63 (ddd, J = 16.0, 12.5, 8.0 Hz, 1H), 2.55 – 2.35 (m, 2H), 2.25 (dt, J = 19.3, 6.3 Hz, 1H), 1.86 (td, J = 14.0, 7.4 Hz, 1H), 1.27 (t, J = 6.7 Hz, 1H). **¹⁹F NMR** (282 MHz, CDCl₃) δ -69.52. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 170.71, 136.04, 131.86 (2), 130.04 (2), 128.07 (q, J=278,2 Hz), 121.64, 77.78 (dd, J = 5.9, 2.9 Hz), 46.70, 45.32 (q, J = 26.0 Hz), 29.35, 17.06. **HRMS**

(ESI): *m/z* [M+NO₃]⁻ calc. for C₁₃H₁₃BrF₃NO₂, 412.9960 found 412.9956.

1-(4-fluorobenzyl)-6-hydroxy-5-(trifluoromethyl)piperidin-2-one 161ea

Following General Procedure 11 on 0.2 mmol scale. Purification by silica gel column chromatography (7:3 Cyclohexane/EtOAc). Yield determined by analysis of ¹H-NMR spectra of crude reaction product: 90% yield.

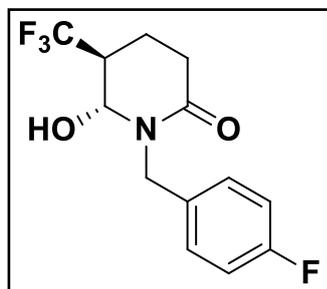
Following General Procedure 12 on 0.2 mmol scale. Purification by silica gel column chromatography (7:3 Cyclohexane/EtOAc) Yield determined by analysis of ¹H-NMR spectra of crude reaction product: 87%



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.24 – 7.18 (m, 1H), 7.01 – 6.92 (m, 1H), 5.09 (dd, J = 3.4, 2.0 Hz, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.18 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 2.63 (dd, J = 16.9, 5.0 Hz, 1H), 2.52 – 2.26 (m, 2H), 1.98 – 1.92 (m, 1H). **¹⁹F NMR** (282 MHz, CDCl₃) δ -68.96, -114.46. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 169.95, 164.05, 160.79, 132.79 (d, J = 3.3 Hz), 129.99

(d, J = 8.1 Hz) (2), 125.57 (q, J=277,3 Hz), 115.76 (d, J = 21.5 Hz) (2), 76.37 (q, J = 3.4 Hz),

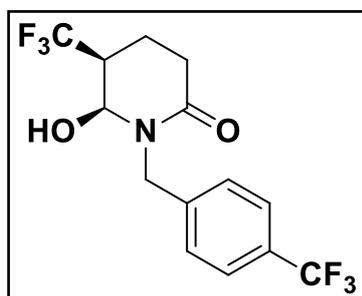
47.06,44.12 (q, J = 26.9 Hz), 30.72, 15.18, 15.15. **HRMS** (ESI): m/z $[M-H]^+$ calc. for $C_{13}H_{13}F_4N_2O$, 290.0785 found 290.0794.



1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.25 – 7.20 (m, 2H), 6.99 – 6.92 (m, 2H), 5.03 – 4.99 (m, 2H), 4.27 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 2.65 (dddd, J = 9.1, 7.5, 5.3, 3.7 Hz, 1H), 2.49 (dd, J = 14.3, 7.1 Hz, 2H), 2.25 (td, J = 13.6, 6.1 Hz, 1H), 1.90 – 1.76 (m, 1H). **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$) δ -69.54, -114.95. **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$) δ 170.69, 163.93, 160.68, 132.78 (d, J = 3.2 Hz), 130.07 (d, J = 8.0 Hz) (2), 126.26 (q, J=278,25 Hz), 115.52 (d, J = 21.4 Hz) (2), 100.47, 77.37 (dd, J = 6.1, 3.1 Hz), 46.33, 45.25 (q, J = 26.0 Hz), 29.32, 17.03, 17.00. **HRMS** (ESI): m/z $[M-H]^+$ calc. for $C_{13}H_{13}F_4N_2O$, 290.0785 found 290.0794.

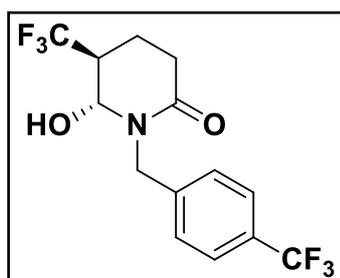
6-hydroxy-5-(trifluoromethyl)-1-(4-(trifluoromethyl)benzyl)piperidin-2-one 161fa

Following General Procedure 11 on 0.2 mmol scale. Purification by silica gel column chromatography (7:3 Cyclohexane/EtOAc) Yield determined by analysis of 1H -NMR spectra of crude reaction product: 87% yield.



1H NMR (diastereoisomer cis) (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.54 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.33 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.10 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 5.06 (s, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.30 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 2.64 (dd, J = 17.6, 5.3 Hz, 1H), 2.55 – 2.24 (m, 3H), 2.01 – 1.89 (m, 1H). **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$) δ -62.61, -68.94. **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 170.14, 141.01, 130.16 (q, J = 32.7 Hz), 128.32 (2), 125.84 (q, J =

3.5 Hz), 125.47 (q, J = 277.3 Hz), 124.10 (q, J = 270.3 Hz), 76.99 (q, J = 3.4 Hz), 47.80, 44.15 (q, J = 27.1 Hz), 30.70, 15.15. **HRMS** (ESI): m/z $[M+H]^+$ calc. for $C_{14}H_{14}F_3NO$, 342.0929 found 342.0934.



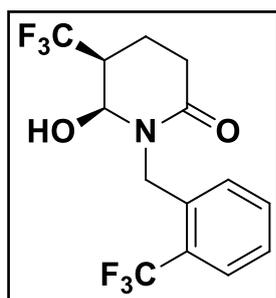
1H NMR (diastereoisomer trans) (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.03 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 2.65 (tdd, J = 15.6, 10.4, 5.5 Hz, 1H), 2.53 – 2.33 (m, 2H), 2.25 (dt, J = 13.2, 6.1 Hz, 1H), 1.95 – 1.80 (m, 1H), 1.34 – 1.22 (m, 1H). **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$) δ -

62.58, -69.51. **^{13}C NMR** (75 MHz, $CDCl_3$): δ 171.02, 140.92, 130.01 (q, J = 32.3 Hz), 128.31 (2), 126.12 (q, J= 278.2 Hz), 125.71 (q, J = 3.7 Hz, 2), 124.13 (q, J= 270.4 Hz), 78.16 (q, J = 3.0 Hz),

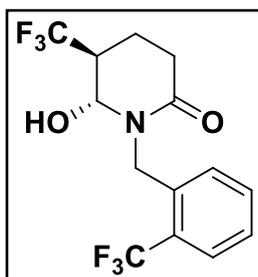
47.15, 45.33 (q, $J = 26.2$ Hz), 29.27, 16.98. **HRMS** (ESI): m/z $[M]^+$ calc. for $C_{14}H_{14}F_3NO$, 342.0929 found 342.0934.

6-hydroxy-5-(trifluoromethyl)-1-(2-(trifluoromethyl)benzyl)piperidin-2-one **161ha**

Following General Procedure 11 on 0.2 mmol scale. Purification by silica gel column chromatography (7:3 Cyclohexane/EtOAc) Yield determined by analysis of 1H -NMR spectra of crude reaction product: 79% yield.



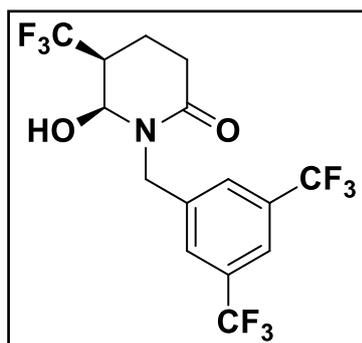
1H NMR (diastereoisomer cis) (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.64 (dd, $J = 7.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.40 – 7.16 (m, 2H), 5.18 (t, $J = 17.0$ Hz, 2H), 4.67 – 4.49 (m, 1H), 4.17 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 2.78 – 2.39 (m, 2H), 2.42 – 2.19 (m, 1H), 2.05 – 1.86 (m, 1H). **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$) δ -59.62, -69.07. **HRMS** (ESI): m/z $[M+H]^+$ calc. for $C_{14}H_{14}F_3NO$, 342.0929 found 342.0934.



1H NMR (diastereoisomer trans) (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7.64 (dd, $J = 7.7, 3.5$ Hz, 1H), 7.48 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.40 – 7.16 (m, 2H), 5.06 – 4.95 (m, 2H), 4.67 – 4.49 (m, 1H), 3.98 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 2.78 – 2.39 (m, 2H), 2.42 – 2.19 (m, 1H), 2.05 – 1.86 (m, 1H). **^{19}F NMR** (282 MHz, $CDCl_3$) δ -59.83, -69.62. **^{13}C NMR** (diastereoisomer mixture) (75 MHz, $CDCl_3$): δ 171.21, 170.25, 135.32 (d, $J = 7.2$ Hz), 132.41 (d, $J = 6.9$ Hz), 128.86, 128.60, 128.31 (q, $J = 30.2$ Hz), 128.21 (q, $J = 30.2$ Hz), 127.67, 127.54, 127.32, 126.30 (dd, $J = 11.4, 5.7$ Hz), 126.07 (dd, $J = 11.6, 5.8$ Hz), 125.95, 124.28, 123.62, 122.65, 122.57, 78.00 (q, $J = 3.1$ Hz), 77.18 – 76.97 (q, $J = 3.1$ Hz), 45.31 (q, $J = 26.4$ Hz), 43.85 (dd, $J = 53.6, 15.1$ Hz), 30.71, 29.23, 17.04, 17.01, 15.20. **HRMS** (ESI): m/z $[M]^+$ calc. for $C_{14}H_{14}F_3NO$, 342.0929 found 342.0934.

(5*S*,6*S*)-1-(3,5-bis(trifluoromethyl)benzyl)-6-hydroxy-5-(trifluoromethyl)piperidin-2-one **161ia**

Following General Procedure 11 on 0.2 mmol scale. Purification by silica gel column chromatography (7:3 Cyclohexane/EtOAc) Yield determined by analysis of 1H -NMR spectra of crude reaction product: 99% yield.

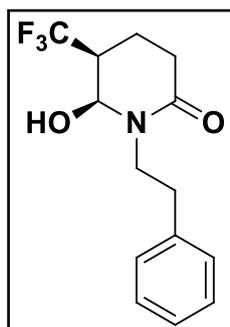


¹H NMR (mixture of cis and trans) (300 MHz, CDCl₃): 7.79 (s, 2H), 7.73 (d, J = 4.5 Hz, 4H), 5.15 (s, 1H), 5.04 (dd, J = 15.5, 7.7 Hz, 3H), 4.51 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 2.76 – 2.44 (m, 6H), 2.33 (ddd, J = 19.3, 12.6, 6.1 Hz, 2H), 2.06 – 1.87 (m, 2H). **¹⁹F NMR** (282 MHz, CDCl₃) δ -62.87, -62.97, -68.92, -69.53. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ 170.72, 169.90, 139.84, 139.73, 132.14 (q, J = 33.2 Hz), 129.54 (q, J = 33.1 Hz), 128.50 – 128.19 (m), 125.08, 121.93 (dd, J = 7.6, 3.8 Hz), 121.83 – 121.66 (m) (2), 121.48 (d, J = 1.6 Hz), 78.59 (dd, J = 5.8, 2.8 Hz), 77.32 (d, J = 6.8 Hz), 48.32, 47.24, 45.49 (q, J = 26.2 Hz), 44.26 (dd, J = 54.1, 27.3 Hz), 30.78, 29.22, 16.96, 15.17.

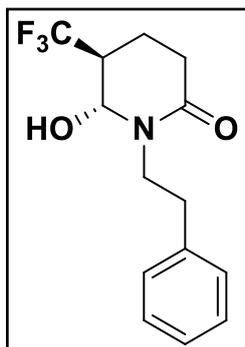
6-hydroxy-1-phenethyl-5-(trifluoromethyl)piperidin-2-one 161ja

Following General Procedure 11 on 0.2 mmol scale. Purification by silica gel column chromatography (7:3 Cyclohexane/EtOAc). Yield determined by analysis of ¹H-NMR spectra of crude reaction product: 65% yield.

Following General Procedure 12 on 0.2 mmol scale. Purification by silica gel column chromatography (7:3 Cyclohexane/EtOAc) Yield determined by analysis of ¹H-NMR spectra of crude reaction product: 51%



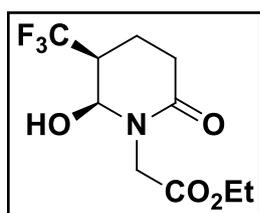
¹H NMR (diastereoisomer cis) (300 MHz, CDCl₃): δ 7.40 – 7.12 (m, 5H), 5.09 – 4.87 (m, 2H), 4.07 – 3.93 (m, 1H), 3.57 (ddd, J = 13.7, 8.5, 6.6 Hz, 1H), 2.93 (dd, J = 8.8, 5.4 Hz, 2H), 2.74 – 2.18 (m, 4H), 1.94 – 1.78 (m, 1H). **¹⁹F NMR** (282 MHz, CDCl₃) δ. -69.80. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ. 169.93, 138.93 (d, J = 2.1 Hz) (2), 128.86 (2), 124.53 (q, J=229 Hz), 78.20 (q, J= 11,1 Hz), 48.25, 43.78 (q, J = 27.0 Hz), 34.27, 30.59, 27.01, 17.05, 14.22.



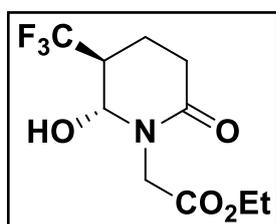
¹H NMR (diastereoisomer trans) (300 MHz, CDCl₃): δ 7.40 – 7.12 (m, 5H), 4.81 (m, 2H), 3.92 – 3.79 (m, 1H), 3.41 (dt, *J* = 13.6, 7.9 Hz, 1H), 2.97 – 2.89 (m, 2H), 2.74 – 2.18 (m, 4H), 1.94 – 1.78 (m, 1H). **¹⁹F NMR** (282 MHz, CDCl₃) δ. -69.24. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ. 170.91, 128.73 (d, *J* = 1.2 Hz)(2), 127.34 (q, *J*=228,5 Hz), , 126.73 (d, *J* = 9.6 Hz) (2), 79.11 (d, *J* = 2.8 Hz), 47.09, 45.31 (q, *J* = 26.0 Hz), 34.04, 29.30, 21.12, 17.08, 14.93. **HRMS** (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calc. for C₁₄H₁₆F₃NO₂, 288,11 found 288,1200.

ethyl-2-hydroxy-6-oxo-3-(trifluoromethyl)piperidin-1-yl)acetate 161ka

Following General Procedure 11 on 0.2 mmol scale. Purification by silica gel column chromatography (7:3 cyclohexane/EtOAc). Yield determined by analysis of ¹H-NMR spectra of crude reaction product: 77% yield.



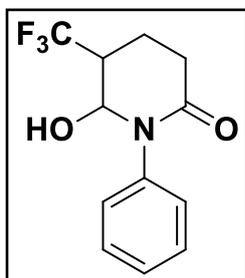
¹H NMR (diastereoisomer cis) (300 MHz, CDCl₃): δ 7.40 – 7.12 (m, 5H), 4.81 (m, 2H), 3.92 – 3.79 (m, 1H), 3.41 (dt, *J* = 13.6, 7.9 Hz, 1H), 2.97 – 2.89 (m, 2H), 2.74 – 2.18 (m, 4H), 1.94 – 1.78 (m, 1H). **¹⁹F NMR** (282 MHz, CDCl₃) δ. -70,36. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ. 170.91, 128.73 (d, *J* = 1.2 Hz)(2), 127,34 (q, *J*=228,5 Hz), , 126.73 (d, *J* = 9.6 Hz) (2), 79.11 (d, *J* = 2.8 Hz), 47.09, 45.31 (q, *J* = 26.0 Hz), 34.04, 29.30, 21.12, 17.08, 14.93. **HRMS** (ESI): *m/z* [M-H₂O] calc. for C₁₄H₁₀F₆NO, 252.0848found 252.0852.



¹H NMR (diastereoisomer trans) (300 MHz, CDCl₃): δ 7.40 – 7.12 (m, 5H), 4.81 (m, 2H), 3.92 – 3.79 (m, 1H), 3.41 (dt, *J* = 13.6, 7.9 Hz, 1H), 2.97 – 2.89 (m, 2H), 2.74 – 2.18 (m, 4H), 1.94 – 1.78 (m, 1H). **¹⁹F NMR** (282 MHz, CDCl₃) δ. -69.12. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃): δ. 170.91, 128.73 (d, *J* = 1.2 Hz)(2), 127,34 (q, *J*=228,5 Hz), , 126.73 (d, *J* = 9.6 Hz) (2), 79.11 (d, *J* = 2.8 Hz), 47.09, 45.31 (q, *J* = 26.0 Hz), 34.04, 29.30, 21.12, 17.08, 14.93. **HRMS** (ESI): *m/z* [M-H₂O] calc. for C₁₄H₁₀F₆NO, 252.0848found 252.0852.

6-hydroxy-1-phenyl-5-(trifluoromethyl)piperidin-2-one 161la

Following General Procedure 11 on 0.2 mmol scale. Purification by silica gel column chromatography (7:3 cyclohexane/EtOAc). Yield determined by analysis of $^1\text{H-NMR}$ spectra of crude reaction product: 54% yield.

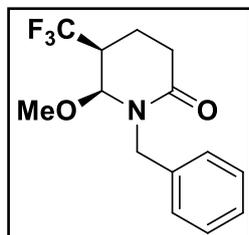


$^1\text{H NMR}$ (diastereoisomer mixture) (300 MHz, CDCl_3): δ 7.43 – 7.30 (m, 6H), 7.21 – 7.12 (m, 4H), 5.32 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.19 (s, 1H), 3.82 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 2.72 (dddd, J = 12.4, 9.5, 6.0, 4.0 Hz, 3H), 2.48 – 2.25 (m, 3H), 1.99 (dt, J = 14.0, 5.2 Hz, 2H). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -69.04, -69.72. $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 170.79, 169.79, 140.70, 140.44,

129.59 (d, J = 1.0 Hz, 2), 128.21 (q, J = 278.1 Hz), 128.16, 128.05, 127.81 (d, J = 0.8 Hz, 2), 127.39 (q, J = 277.4 Hz), 81.01 (q, J = 3.2 Hz), 80.03 (q, J = 3.4 Hz), 44.61 (q, J = 26.0 Hz), 44.25 (q, J = 27.2 Hz), 30.93, 29.34, 17.10, 17.07, 15.31, 15.28.

1-benzyl-6-methoxy-5-(trifluoromethyl)piperidin-2-one 161ab

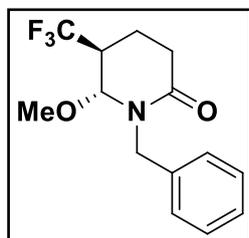
Following General Procedure 11 on 0.2 mmol scale. Purification by silica gel column chromatography (7:3 Cyclohexane/EtOAc) Yield determined by analysis of $^1\text{H-NMR}$ spectra of crude reaction product: 66% yield.



$^1\text{H NMR}$ (diastereoisomer cis) (300 MHz, CDCl_3) δ 7.24 (dd, J = 9.3, 4.1 Hz, 5H), 5.19 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 4.62 (dd, J = 26.0, 1.6 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.57 – 2.49 (m, 2H), 2.35 – 2.14 (m, 2H), 1.91 (m, 1H). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -69.64. ^{13}C

NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 170.68, 128.67, 136.55, 128.58, 127.74, 126 (q, J = 277.2 Hz), 85.34 (q, J = 3.0 Hz), 55.68, 48.38, 41.80 (q, J = 26.3 Hz), 29.11,

17.30, 15.66. **HRMS** (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{NO}_2$, 288.10212. found 288.1218.



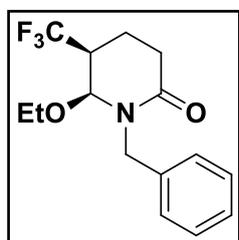
$^1\text{H NMR}$ (diastereoisomer trans) (300 MHz, CDCl_3) δ 7.30 (dd, J = 11.7, 6.0 Hz, 5H), 5.34 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.12 (dd, J = 18.4, 15.1 Hz, 2H), 3.42 (s, 3H), 2.71 (ddt, J = 12.8, 8.9, 4.6 Hz, 2H), 2.49 – 2.39 (m, 1H), 1.91 (m, 1H). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -69.15. NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 169.61,

136.86, 128.94, 127.99, 127.83, 125.5 (q, J = 277.2 Hz), 85.72 (q, J = 3.3

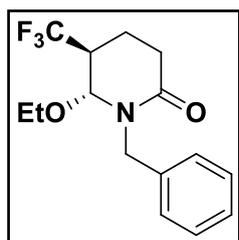
Hz), 58.94, 49.35, 43.99 (q, J = 27.5 Hz), 30.32, 17.28, 15.63. **HRMS** (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{NO}_2$, 288.10212. found 288.1218.

1-benzyl-6-ethoxy-5-(trifluoromethyl)piperidin-2-one 161ac

Following General Procedure 11 on 0.2 mmol scale. Purification by silica gel column chromatography (7:3 Cyclohexane/EtOAc) Yield determined by analysis of $^1\text{H-NMR}$ spectra of crude reaction product: 60% yield.



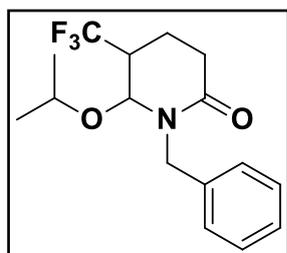
$^1\text{H NMR}$ (diastereoisomer cis) (300 MHz, CDCl_3) δ 7.35 – 7.19 (m, 5H), 5.19 (t, $J = 11.5$ Hz, 1H), 4.71 – 4.63 (m, 1H), 4.15 (t, $J = 10.1$ Hz, 1H), 3.49 – 3.32 (m, 2H), 2.54 (dd, $J = 14.3, 7.6$ Hz, 2H), 2.41 – 2.19 (m, 3H), 1.98 – 1.83 (m, 1H), 1.15 (td, $J = 7.0, 2.2$ Hz, 3H). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -69.47. $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 170.61, 136.60, 128.86, 128.59, 128.43, 127.97 (q, $J = 278.1$ Hz), 127.84, 127.44 (q, $J = 281.3$ Hz), 83.88 (q, $J = 3.0$ Hz), 64.10, 48.23, , 42.28 (q, $J = 26.2$ Hz), 28.99, 17.17 (dd, $J = 4.3, 2.1$ Hz), 15.10. **HRMS** (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{NO}_2$, 302.1369. found 302.1326.



$^1\text{H NMR}$ (diastereoisomer trans) (300 MHz, CDCl_3) δ 7.35 – 7.19 (m, 5H), 5.34 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 4.76 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.08 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 3.74 – 3.52 (m, 2H), 2.76 – 2.63 (m, 2H), 2.41 – 2.19 (m, 2H), 1.98 – 1.83 (m, 1H), 1.15 (td, $J = 7.0, 2.2$ Hz, 3H). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -69.08. $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 169.60, 136.89, 129.50, 128.68, 128.43, 127.71, 127.65, 127.62, 84.10 (q, $J = 3.3$ Hz), 67.29, 49.04, 44.03 (q, $J = 27.3$ Hz), 30.39, 15.65 (q, $J = 2.2$ Hz), 15.35. **HRMS** (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ calc. for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{NO}_2$, 302.1369. found 302.1326.

1-benzyl-6-isopropoxy-5-(trifluoromethyl)piperidin-2-one 161ad

Following General Procedure 11 on 0.2 mmol scale. Purification by silica gel column chromatography (7:3 Cyclohexane/EtOAc) Yield determined by analysis of $^1\text{H-NMR}$ spectra of crude reaction product: 37% yield.



$^1\text{H NMR}$ (mixture of cis and trans) (300 MHz, CDCl_3) δ 7.32 – 7.12 (m, 10H), 5.36 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 5.22 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.00 (dd, $J = 15.2, 13.1$ Hz, 2H), 3.70 (dt, $J = 12.2, 6.1$ Hz, 1H), 3.50 (dt, $J = 12.2, 6.1$ Hz, 1H), 2.60 – 2.45 (m, 5H), 2.34 – 2.18 (m, 3H), 1.89 (dt, $J = 14.8, 5.9$ Hz, 2H), 1.18 – 1.01 (m, 12H). $^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -68.87, -69.02. $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 170.59, 170.36, 169.44,

137.32, 137.02, 136.71, 129.52, 128.94, 128.70, 128.60, 128.25, 127.75, 127.68, 127.58, 127.50, 126.16 (q, J = 278.5 Hz), 123.70 (q, J = 277.3 Hz), 106.55, 81.59 (q, J = 3.0 Hz), 81.24 (q, J = 3.4 Hz), 49.24, 48.89, 47.82, 44.45 (q, J = 27.2 Hz), 42.68 (q, J = 25.9 Hz), 31.45, 29.98, 28.60, 22.47 (dd, J = 82.9, 40.9 Hz), 20.45, 16.71, 15.40. **HRMS** (ESI): m/z [M+H]⁺ calc. for C₁₅H₂₀F₃NO₂, 315.1369. found 315.1440

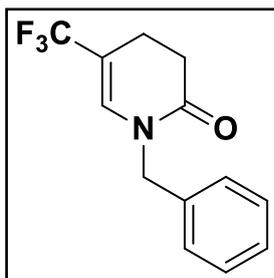
II.10. Synthèse électrochimiques des énamides trifluorés

General procedure 13 under batch condition :

Unless otherwise specified, the reaction was carried out on 0.2 mmol scale. To a 10 mL undivided IKA ElectraSyn 2.0 vials, equipped with a stirrer bar and IKA Graphite electrodes, was added enamide **1** (0.2 mmol, 1 eq), Langlois reagent **2** (0.6 mmol, 3 eq), tetrabutylammonium tetrafluoroborate (1 mmol, 5 eq) and then a mixture of MeCN:H₂O (9:1, 10.0 mL). Note that before use, the electrodes were polished with sandpaper then wiped with a paper. The electrolysis was conducted at constant current conditions at room temperature with 8 mA ($J = 2.5 \text{ mA}\cdot\text{cm}^{-2}$) as current during 1 h 30 (2.2 F.mol⁻¹). After electrolysis, the cap was removed, and the electrodes were taken out and rinsed with EtOAc into the reaction mixture. The electrodes were washed successively with acetone, water, acetone and methanol then dried with paper. The mixture was washed with a saturated solution of NH₄Cl. The combined organics were washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure [Note: Yield may be determined by analysis of ¹H-NMR spectra of crude reaction product using an internal standard (1,3,5-trimethoxybenzene) at this point]. The crude material was purified by silica gel column chromatography to furnish the desired product.

1-benzyl-5-(trifluoromethyl)-3,4-dihydropyridin-2(1H)-one 162aa

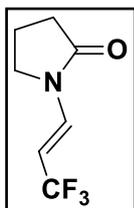
Following General Procedure 13 on 0.2 mmol scale. Purification by silica gel column chromatography (7:3 Cyclohexane/EtOAc) Yield determined by analysis of ¹H-NMR spectra of crude reaction product: 48% yield.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.33 – 7.22 (m, 3H), 7.19 – 7.12 (m, 2H), 6.58 (dt, J = 1.8, 1.2 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 2.69 – 2.54 (m, 2H), 2.50 – 2.36 (m, 2H). **¹⁹F NMR** (282 MHz, CDCl₃) δ -66.51. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 168.72, 136.32, 131.97 (q, J = 6.7 Hz), 129.07 (2), 128.13, 127.96, 127.84 (2), 124.09 (q, J = 269.3 Hz), 107.79 (q, J = 31.6 Hz), 49.71, 30.46. **HRMS** (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calc. for C₁₃H₁₂F₃NO, 256.0889. found 256.0969.

(E)-1-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-1-yl)pyrrolidin-2-one 163g

Following General Procedure 13 on 0.2 mmol scale. Time of reaction is 2h. Purification by silica gel column chromatography (7:3 Cyclohexane/EtOAc) Yield determined by analysis of ¹H-NMR spectra of crude reaction product: 48% yield.



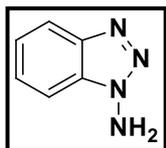
Spectral data are in agreement with the literature.¹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (dd, J = 14.4, 1.9 Hz, 1H), 5.00 (dq, J = 14.4, 6.3 Hz, 1H), 3.53 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.54 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 2.18 (tt, J = 10.3, 7.5 Hz, 2H). **¹⁹F NMR** (282 MHz, CDCl₃) δ -60.36. **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) δ 174.25, 131.23 (q, J = 7.3 Hz), 124.4 (q, J = 265.7 Hz), 98.54 (q, J = 35.0 Hz), 44.89, 30.96, 17.52. **HRMS** (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calc. for C₇H₉F₃NO, 180.0625. found 180.0629.

II.11. Synthèse des benzènesulfonamides

General procedure 14

Diethyl 2-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)imino)malonate (1.3 g, 4.5 mmol, 1 eq) is dissolved in concentrated hydrochloric acid (37%, 7.4 mL) and stirred under reflux overnight. The mixture is cooled to room temperature and water (9 mL) is added. The solution is extracted with diethyl ether (15 mL) and the organic layer set aside. The acidic aqueous phase is neutralized with solid sodium carbonate and extracted again with diethyl ether (2 x 20 mL). The ether phase is dried over sodium sulfate, filtered and concentrated in vacuo. The resulting solid is recrystallized in toluene to give pure 1-aminobenzotriazole as a white solid in 66% yield **209**.



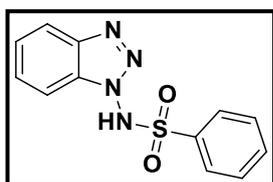
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 8.01 (dt, $J = 8.4, 0.9$ Hz, 1H), 7.65 (dt, $J = 8.3, 1.0$ Hz, 1H), 7.51 (ddd, $J = 8.3, 6.9, 1.0$ Hz, 1H), 7.40 – 7.33 (m, 1H), 5.66 (brs, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) : δ (ppm) 144.79, 132.68, 128.02, 124.30, 120.06, 109.96.

II.12. Synthesis of *N*-(1H-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-yl)benzenesulfonamide

General procedure 15 :

1-aminobenzotriazole (0,5 g, 3,73 mmol, 1 éq) and the corresponding sulfonyl chloride (7,46 mmol, 2 éq.) are dissolved in dry pyridine (12,5 mL) and the mixture heated at reflux during 30 min. The mixture is poured into water (12,5 mL) and the precipitate is filtered and recrystallized in ethanol to give bis-benzènesulfonamide. The filtrat is acidified and filtered to obtain mono-benzènesulfonamide. The bis-benzenesulfonamide is hydrolyzed with a sodium ethanolate solution (1 eq) at reflux under nitrogen pressure and dry ethnaol (30 mL). After 15 min, ethanol is evaporated and the residue is dissolved in a minimum of water. The mixture is acidified with hydrochloric acid until mono-benzenesulfonamide precipitates. The two portions of mono-benzenesulfonamide are combined to obtain the yield of mono-benzenesulfonamide.

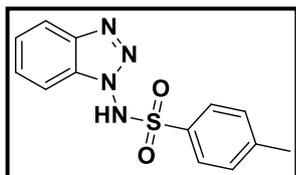
Following the general procedure 15, the *N*-(1H-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-yl)benzenesulfonamide as a white solid is obtain with 48% yield by the use of benzenesulfonyl chloride as reagent **211b**.



RMN ^1H (300 MHz, DMSO) : δ (ppm) 12.91 (s, 1H), 8.08 – 8.02 (m, 1H), 7.81 – 7.71 (m, 3H), 7.66 – 7.57 (m, 3H), 7.53 (dt, $J = 8.4, 1.1$ Hz, 1H), 7.46 (ddd, $J = 8.1, 6.7, 1.3$ Hz, 1H). **RMN ^{13}C** (75 MHz, DMSO) : δ (ppm) 143.30, 137.29, 134.23, 132.07, 129.55, 128.93, 127.88, 124.92, 119.64, 110.07.

***N*-(1H-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-yl)-4-méthylbenzènesulfonamide 211a**

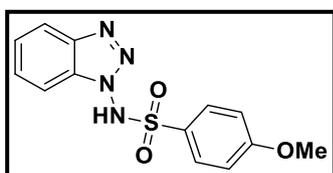
Following the general procedure 15, the *N*-(1H-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-yl)-4-méthylbenzènesulfonamide as a white solid is obtain with 23% yield by the use of toluene-*p*-sulfonyl chloride (1,42 g, 7,46 mmol, 2 eq.) as reagent.



RMN ¹H (300 MHz, DMSO) : δ (ppm) 12.80 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.64 – 7.53 (m, 4H), 7.48 – 7.40 (m, 3H), 2.43 (s, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, DMSO) : δ (ppm) 144.89, 143.30, 134.26, 132.08, 129.98, 128.91, 127.94, 124.91, 119.62, 110.13, 21.12.

N-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)-4-méthoxybenzènesulfonamide 211c

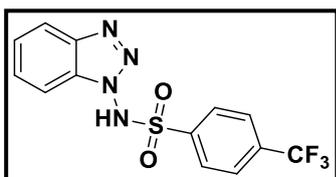
Following the general procedure 15, the *N*-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)-4-methoxybenzenesulfonamide as a white solid is obtained with 38% yield by the use of 4-methoxybenzenesulphonyl (1,54 g, 7,46 mmol, 2 eq.) as reagent.



RMN ¹H (300 MHz, DMSO) : δ (ppm) 12.68 (s, 1H), 8.09 – 8.02 (m, 1H), 7.67 – 7.62 (m, 2H), 7.62 – 7.57 (m, 1H), 7.55 (dt, $J = 8.3, 1.2$ Hz, 1H), 7.45 (ddd, $J = 8.1, 6.6, 1.3$ Hz, 1H), 7.17 – 7.10 (m, 2H), 3.87 (s, 3H). **RMN ¹³C** (75 MHz, DMSO) : δ (ppm) 163.61, 143.30, 132.06, 130.28, 128.87, 128.34, 124.89, 119.61, 114.74, 110.16, 55.84.

N-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)-4-(trifluorométhyl)benzènesulfonamide 211d

Following the general procedure 15, the *N*-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)-4-(trifluoromethyl)benzenesulfonamide as a white solid is obtained with 15% yield by the use of 4-(trifluoromethyl)benzenesulphonyl (1,82 g, 7,46 mmol, 2 eq.) as reagent.



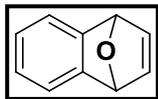
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7.94 (dd, $J = 41.6, 8.3$ Hz, 3H), 7.71 (dd, $J = 26.2, 8.2$ Hz, 3H), 7.51 (dt, $J = 14.7, 7.1$ Hz, 2H). **RMN ¹³C** (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 106.53, 102.60, 98.52 (d, $J = 33.4$ Hz), 94.95, 92.16, 91.66, 89.07 (d, $J = 3.5$ Hz), 87.84, 82.69, 72.51. **RMN ¹⁹F** (282 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) -63.30.

II.13 Photogénération et piégeage de l'aryne

1,4-dihydro-1,4-époxy-naphtalène **184**

In a quartz tube, the photoprecursor is introduced into THF (1 mL). The reaction medium is cooled to -78°C. Next, césium carbonate (1 eq) is added. The solution is stirred for 1 h at -78°C. After the solution has returned to room temperature, furan (69 eq) is added to the reaction

medium and the solution is irradiated at 3000 nm with Rayonet during 20 h. The yield was determine by GC-FID.



¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 7.18 - 7.15 (m, 2 H), 6.94 (t, J = 1.0 Hz, 2 H), 6.90 (dd, J = 5.1, 3.0 Hz, 2 H), 5.63 (s, 2 H). **¹³C NMR** (75 MHz, CDCl₃) : δ (ppm) 149.19, 143.20, 125.18, 120.44, 82.50. **HRMS** (ESI) : m/z [M+H]⁺ calculated for C₁₀H₉O, 145.0575, masse found : 145.0570.